

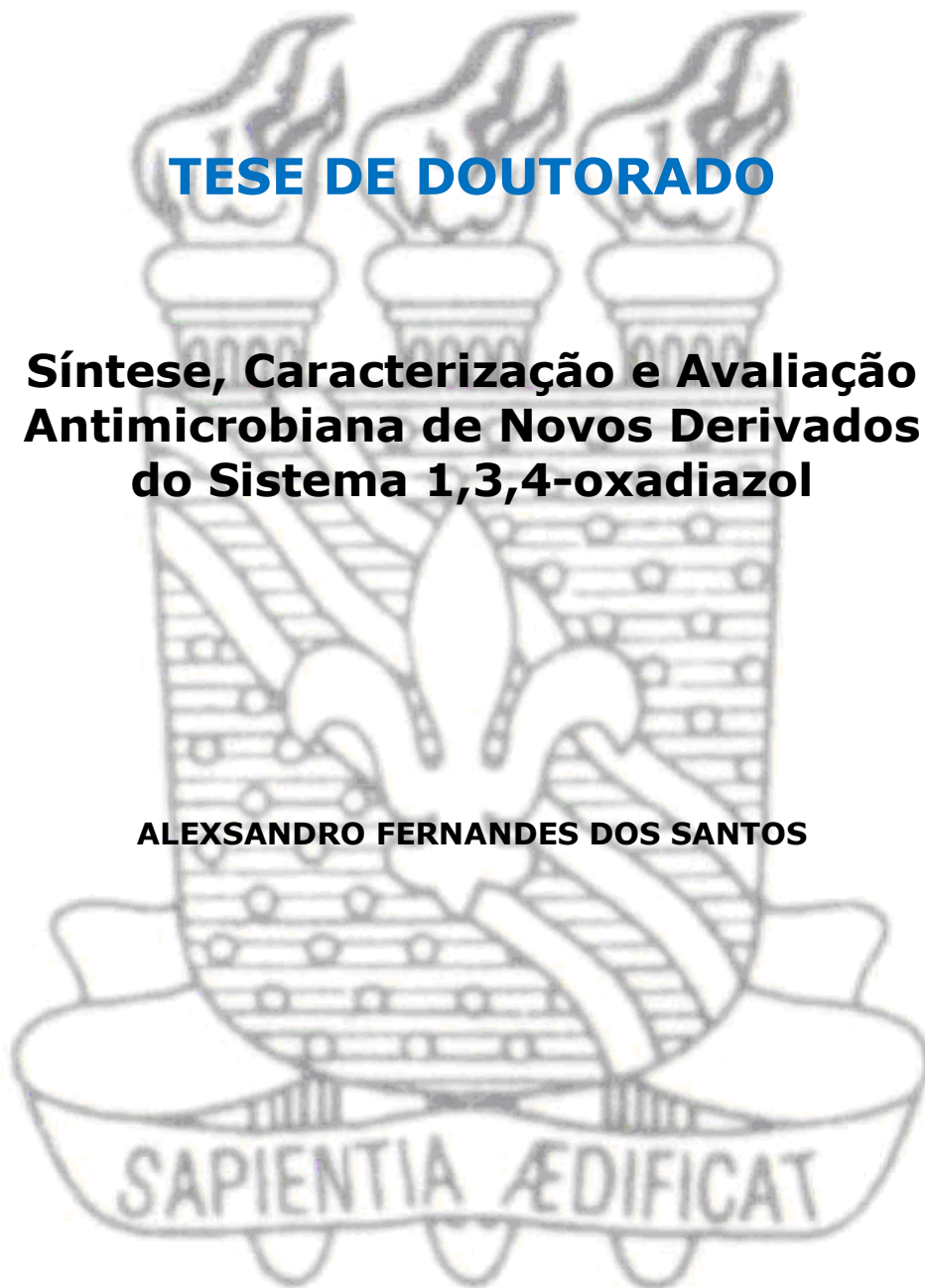


**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

TESE DE DOUTORADO

Síntese, Caracterização e Avaliação Antimicrobiana de Novos Derivados do Sistema 1,3,4-oxadiazol

ALEXSANDRO FERNANDES DOS SANTOS



***João Pessoa – PB – Brasil
Julho/2015***



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

TESE DE DOUTORADO

Síntese, Caracterização e Avaliação Antimicrobiana de Novos Derivados do Sistema 1,3,4-oxadiazol

ALEXSANDRO FERNANDES DOS SANTOS*

Tese de Doutorado
apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química
da Universidade Federal da
Paraíba como requisito para
obtenção de título de Doutor
em Química com área de
concentração em Química
Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filqueiras de Athayde Filho

*** Bolsista Capes**

**João Pessoa – PB – Brasil
Julho/2015**

S237s Santos, Alexsandro Fernandes dos.
Síntese, caracterização e avaliação antimicrobiana de
novos derivados do sistema 1,3,4-oxadiazol / Alexsandro
Fernandes dos Santos.- João Pessoa, 2015.
190f. : il.
Orientador: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho
Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN
1. Química orgânica. 2. 1,3,4-oxadiazol. 3. Atividade
bactericida. 4. Atividade fungicida. 5. Estudo cristalográfico.
6. Espectroscopia de massa.

UFPB/BC

CDU: 547(043)

Síntese, caracterização e avaliação antimicrobiana de novos derivados do sistema 1,3,4-oxadiazol.

Tese de Doutorado apresentada pelo aluno Alessandro Fernandes dos Santos e aprovada pela banca examinadora em 29 de julho de 2015.


Prof. Dr. Petronio Filgueiras de Athayde Filho
Orientador/Presidente


Profa. Dra. Edeltrudes de Oliveira Lima
Examinadora


Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luís
Examinador


Prof. Dr. José Rodrigues de Carvalho Filho
Examinador


Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Júnior
Examinador

À DEUS POR ME DAR SEMPRE A CHANCE DE RECOMEÇAR !

A MINHA MÃE ANA CRISTINA,

A MINHA AVÓ, MARIA FERNANDES,

A MEU IRMÃO EDUARDO COMPANHEIRO,

A TODA MINHA FAMÍLIA PELO APOIO AFETIVO.

A SUÊNIA MINHA ESPOSA, UMA MULHER MARAVILHOSA
QUE SEMPRE ESTAVA AO MEU LADO E ME AGRACIOU COM UMA

LINDA E MARAVILHOSA FILHA,

MARIA CECÍLIA,

DEDICO.

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço a Deus por estar comigo em todos os momentos da minha vida.

Ao Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho por fazer parte do meu crescimento acadêmico desde a iniciação científica passando pelo mestrado e agora no doutorado, parceria que levarei por onde meus caminhos trilharem, por bons momentos juntos de descontração e sempre me passando seus princípios vividos como exemplo.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Cristiano pela ajuda na elaboração deste projeto.

A Prof^a Dr. Edeltrudes de O. Lima junto com seu aluno Felipe Q. S. Guerras que tiveram parte importante na construção deste trabalho realizando os ensaios biológicos no Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas no CCS, desta instituição.

Ao Prof. Dr. Bruno Freitas Lira por seus conselhos profissionais, bem como pelas boas conversas e divertidas resoluções espectrais, sendo revisor da parte espectral deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Regis (*in memorian*) que indiretamente fez parte do meu sucesso no início da vida acadêmica e ao Prof. Dr. Mario Vasconcellos, por valiosos diálogos sobre a vida de um pesquisador.

Ao Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luis (Professor da UFCG) e amigo, que desde a orientação na iniciação científica nunca hesitou em me ajudar.

Aos colegas do LASOM: Cláudio Junior (professor da UFPB), Saulo Luiz Capim (professor do IFBA), Fábio pedrosa (Pós-doutorado da UFPB), Vagner, Ramom.

Aos amigos do LPBS: Cleodoaldo, Severino, Enéias, Yuri, Juliana, Silvanio (VACA), Rogério, Julys, Helivaldo, Heltinho, Cláudia, Gabi, (NOVINHA), que de alguma forma participaram da minha formação como profissional. A Isabele Peixoto pela sua atenção e tradução do abstract.

Ao técnico Vicente pela realização das análises espectroscópicas.

Ao secretário da Pós-Graduação em Química, Marcos Pequeno e aos secretários da Graduação em Química, Lídia e Caminha.

A CAPES pela bolsa concedida.

SUMÁRIO

A. RESUMO	iv
B. ABSTRACT	v
C. LISTA DE ESQUEMAS	vi
D. LISTA DE FIGURAS	ix
E. LISTA DE TABELAS	xiii
F. LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xv
1. Introdução.....	2
1.1 Introdução.....	2
2. Fundamentação Teórica	5
2.1 Características Gerais dos 1,3,4-oxadiazóis.....	5
2.1.1 Química do 1,3,4-oxadiazol	5
2.1.2 Estrutura cristalina	6
2.1.3 Espectroscopia	7
2.1.4 Espectrometria	8
2.2 Síntese dos 1,3,4-oxadiazóis.....	9
2.2.1 Ciclização de acilhidrazinas e diacilhidrazinas.....	9
2.2.1.1 Reações de ciclodesidratação com haletos.....	9
2.2.1.2 Agentes desidratantes alternativos.....	15
2.2.1.3 Reações com Micro-ondas.....	17
2.2.2 Ciclização de aci(aril)hidrazonas, semicarbazonas e tiosemicarbazidas.....	19
2.2.2.1 Ciclização oxidativa de acil(aril)hidrazona.....	19
2.2.2.2 Ciclização oxidativa de semicarbazonas.....	23
2.2.2.3 Ciclização oxidativa de tiosemicarbazida.....	24
2.2.3 Transformação de anéis	26
2.2.3.1 Decomposição térmica de tetrazóis	26
2.2.3.2 Conceito mecanístico.....	26
2.2.3.3 Tipos de acetilação	28

2.2.3.3.1 Acetilação via cloretos de ácidos	28
2.2.3.3.2 Acetilação via anidridos	30
2.3 Reações envolvendo 1,3,4-oxadiazóis.....	32
2.3.1 Clivagem do heterocíclico 1,3,4-oxadiazol.....	32
2.3.2 Reações com agentes oxidativos e redutivos.....	34
2.3.3 Reações envolvendo nucleófilos e eletrófilos.....	36
2.4 Atividades biológicas de 1,3,4-oxadiazóis.....	37
2.4.1 Atividade Antimicrobiana	37
2.4.2 Atividade Antitumoral	39
2.4.3 Atividade Anticonvulsivante (Sistema Nervoso Central).....	40
2.4.4 Atividade Anti-inframatória.....	42
2.4.5 Outras aplicações farmacológicas	43
3. OBJETIVOS	46
3.1 Oobjetivos gerais	46
3.2 Objetivos específicos	46
4. PLANEJAMENTO SINTÉTICO.....	48
4.1 Planejamento Estrutural dos Oxadiazóis	48
5. RESULTADOS e DISCUSSÕES.....	53
5.1 Resultados e discussões.....	53
5.1 Síntese e caracterização	53
5.1.1 Síntese e caracterização dos intermediários tetrazólicos.....	53
5.1.2 Síntese dos compostos finais.....	56
5.1.2.1 Síntese dos derivados 2-(2-aryl)-5-metil-1,3,4-oxadiazol.....	56
5.1.2.2 Síntese dos derivados 2-(2-aryl)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol.....	59
5.1.2.3 Síntese dos derivados 2-(4-aryl)-5-metil-1,3,4-oxadiazol e 2-(4-aryl)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol.....	61
5.2 - Determinações estruturais dos compostos inéditos.....	63
5.2.1 Interpretação estrutural do composto 1a	63

5.2.1.1 Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensional de 2-(acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol 1a	63
5.2.1.2 Interpretação do espectral de infravermelho de 1a	68
5.2.1.3 Discussão da difração de Raios-X do composto 1a	69
5.2.2 Interpretação estrutural do composto 1e	71
5.2.2.1 Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 1e	71
5.2.3 Interpretação estrutural do composto 2a	73
5.2.3.1 Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 2a	73
5.2.3.2 Interpretação do espectral de infravermelho de 2a	75
5.2.4 Interpretação estrutural do composto 2c	76
5.2.4.1 Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 2c	76
5.2.4.2 Interpretação do espectral de infravermelho de 2c	78
5.2.5 Interpretação estrutural do composto 2e	79
5.2.5.1 Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 2e	79
5.3 Determinações estruturais dos compostos não inéditos.....	81
5.4 Interpretação dos espectros de massas dos oxadiazóis sintetizados.....	83
5.5 Ensaio biológicos.....	88
5.5.1 Ensaio de atividade antibacteriana.....	88
5.5.2 Ensaio de atividade antifúngica.....	90
6. Conclusões e Perspectivas.....	93
7. Experimental.....	96
7.1 Materiais.....	96
7.2 Instrumentação.....	96
7.3 Sínteses.....	96
7.4 Ensaio biológicos.....	107
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	111
9. ESPECTROS E FRAGMENTAÇÕES DE MASSAS.....	124
ANEXOS.....	164

RESUMO

Duas séries do heterocíclico 1,3,4-oxadiazol foram sintetizadas, a 2-aril-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1a**, **h**) e a 2-aril-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (**2a**, **e**), obtendo cinco moléculas inéditas (**1a**, **1e**, **2a**, **2c** e **2e**). Todas as moléculas obtidas foram caracterizados pelas técnicas espectroscópicas de 1D de RMN ^1H e ^{13}C , IV e realizado o estudo inédito de espectroscopia de Massas. Para a caracterização do composto 2-(2-acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol se fez necessário a utilização das técnicas bidimensionais de RMN COSY, HMQC e HMBC, bem como seu arranjo estrutural foi analisado pela técnica cristalográfica de Raios-X. Os oxadiazóis obtidos foram avaliadas frente a oito cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* e oito cepas, incluindo, *Aspegilles fumigatus* ATCC 16913, *Aspegilles flavus*, *Candida albicans*, *Candida albicans* e *Candida tropicalis*. Os ensaios para avaliações da atividade biológica dos produtos foram realizados pela técnica de microdiluição em meio líquido, onde foi determinada a concentração Inibitória Mínima (CIM). Os resultados mostraram que os compostos (**1b**), (**1c**), (**1e**), (**1g**), (**2a**) e (**2c**), produziram inibição sobre o crescimento de espécies de bactérias e de fungos, onde a CIM ficou estabelecida entre 512 a 1224 mg/ml. Enquanto que os compostos **1d**, **1e**, **1f**, **1h**, **2a** e **2b** se apresentaram inativos. Já os compostos **1d**, **1e**, **1f**, **1h**, **2a** e **2b** relataram um amplo espectro.

Palavras-chave: 1,3,4-oxadiazol, Atividade Bactericida, Atividade Fungicida, Estudo cristalográfico, Espectroscopia de Massa.

ABSTRACT

Two series based on the structure of 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazole were synthesized, 2-aryl-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (**1a,h**) and 2-aryl-5-trifluoromethyl-1,3,4-oxadiazole (**2a,e**), and their biological activity were investigated. These compounds had their chemical structures characterized with spectrometric methods such as IR, ^1H and ^{13}C NMR. To characterize the compound 2-(2-acetoxyphenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole, it was necessary the use of two-dimensional NMR techniques (COSY, HMQC and HMBC) and his structural arrangement was analyzed by the crystallographic X-ray technique. Mass spectrometric investigation, unprecedented for this class of compound, was also performed. All compounds were tested against eight strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and also against strains of *Aspegilles fumigatus*, *Aspegilles flavus*, *Candida albicans*, *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. The results showed that compounds **1b**, **1c**, **1e**, **1g**, **2a** and **2c**, produced inhibition on the growth of species of bacteria and fungi, where the MIC was set between 512 to 1224 mg mL⁻¹. While the compounds **1d**, **1e**, **1f**, **1h**, **2a** and **2b** were inactive, the compounds **1d**, **1e**, **1f**, **1h**, **2a** and **2b** reported a broad spectrum.

Key-words: 1,3,4-oxadiazole, bactericide activity, fungicide activity, crystallographic study, mass spectroscopy

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 2.1:	Obtenção de 1,3,4-oxadiazol via Ciclo/Desidratação de N,N"-diacilhidrazinas.....	5
Esquema 2.2:	Eliminação não usual por EI do ácido isocianico (HNCO).....	8
Esquema 2.3:	Obtenção do 1,3,4-oxadiazol pelo intermediário α,α' -dicloroazina (II).....	10
Esquema 2.4:	Proposta mecanística aceita na obtenção do 1,3,4-oxadiazol via diacilhidrazina.....	10
Esquema 2.5:	Obtenção do 1,3,4-oxadiazol pelo uso do POCl ₃	10
Esquema 2.6:	Utilização do POCl ₃ na elaboração de 1,3,4-oxadiazóis por Shi e colaboradores.....	11
Esquema 2.7:	Obtenção do 1,3,4-oxadiazol usando P ₂ O ₂	11
Esquema 2.8:	utilização do P ₂ O ₂ em síntese one-pot.....	12
Esquema 2.9:	O uso do SOCl ₂ como agente ciclizante na obtenção de 1,3,4-oxadiazóis.....	12
Esquema 2.10:	Ciclização de 1,2-diacilhidrazina utilizando SOCl ₂	13
Esquema 2.11:	Ciclização de diacilhidrazinas em Tf ₂ O/piridina.....	15
Esquema 2.12:	Aplicação do XtalFluor-E na obtenção de oxadiazóis..	16
Esquema 2.13:	Uso do ATCC na obtenção de 1,3,4-oxadiazol.....	16
Esquema 1.14:	Utilização do NaHSO ₃ como catalisador.....	17
Esquema 1.15:	O uso da mistura POCl ₃ /Al ₂ O ₃ na preparação de 1,3,4-oxadiazóis.....	18
Esquema 1.16:	Agente ciclodesidratante ecologicamente correto.....	18
Esquema 1.17:	O uso do diclorofosfato suportado com sílica na obtenção de 1,3,4-oxadiazóis.....	18
Esquema 2.18:	o uso do PhI(OAc) ₂ na obtenção de 1,3,4-oxadiazol..	20
Esquema 2.19:	Utilização do CAN como agente oxidante.....	20
Esquema 2.20:	Obtenção de 1,3,4-oxadiazol in situ utilizando o CAN.....	21
Esquema 2.21:	Proposta da ciclização oxidativa de n-acilhidrazonas por Cu ²⁺ em CH ₃ CN.....	21
Esquema 2.22:	Ciclização oxidativa de n-acilhidrazonas por Ac ₂ O.....	22
Esquema 2.23:	Utilização da mistura Br ₂ /CH ₃ COOH na obtenção do 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazol.....	23
Esquema 2.24:	O uso do iodo na dessulfurização de tiosemicarbazidas.....	24
Esquema 2.25:	Eficiência da ciclodessulfurização pela associação oxidativa hidantoína/KI.....	25

Esquema 2.26:	Proposta mecanística da ciclização eletroquímica de tiosemicarbazidas por (SHARMA <i>et al</i> , 2010).....	25
Esquema 2.27:	Dessulfurização através de suporte sólido.....	26
Esquema 2.28:	Mecanismo I proposto por (JURSIC e ZDRAVKOVSKI, 1994).....	27
Esquema 2.29:	Mecanismo II proposto por (JURSIC e ZDRAVKOVSKI, 1994) em consonância com (SAUER <i>et al</i> , 1960).....	27
Esquema 2.30:	Rota sintética do 1,3,4-oxadiazol via tetrazol e diarilhidrazina.....	28
Esquema 2.31:	Rota de obtenção do 1,3,4-oxadiazol, intermediário chave na obtenção dos compostos ácido V-shaped....	29
Esquema 2.32:	Mecanismo de acetilação de anidridos cíclicos proposto por (FÜRMEIER e METZGER, 2003), baseado no mecanismo de (SAUER <i>et al</i> , 1960).....	31
Esquema 2.33:	Acetilação de tetrazóis por anidridos.....	32
Esquema 2.34:	Hidrólise ácida do 2,5-diaril-1,3,4-oxadiazol.....	32
Esquema 2.35:	Hidrólise básica do 2,5-diaril-1,3,4-oxadiazol.....	33
Esquema 2.36:	Hidrólise básica com variação da temperatura.....	33
Esquema 2.37:	Fotólise de derivados do do oxadiazol.....	33
Esquema 2.38:	Mecanismo proposto por (Oe <i>et al</i> , 1977).....	34
Esquema 2.39:	Oxidação com H ₂ O ₂ em derivados do 1,3,4-oxadiazol	34
Esquema 2.40:	Reação de oxidação com m-CPBA e KMnO ₄ em derivados do 1,3,4-oxadiazol.....	35
Esquema 2.41:	Reação de redução em derivados do 1,3,4-oxadiazol.	35
Esquema 2.42:	Reação nucleofílica em derivados do 1,3,4-oxadiazol.	36
Esquema 2.43:	Nitração de derivados do 1,3,4-oxadiazol.....	36
Esquema 4.1:	Fármacos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol reconhecidos pela OMS.....	48
Esquema 4.2:	Esquema geral para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis.	50
Esquema 4.3:	Análise retrosintética da reação de huisgen.....	51
Esquema 5.1:	O-acetilação do tetrazol Ta	53
Esquema 5.2:	Proposta mecanística da acetilação de fenóis.....	54
Esquema 5.3:	Rota sintética dos derivados 2-(2-aril)-5-metil-1,3,4-oxadiazol.....	57
Esquema 5.4:	Proposta mecanística da reação de huisgen.....	58
Esquema 5.5:	Tentativa de acetilação usando o anidrido trifluoracético.....	59
Esquema 5.6:	Rota sintética dos derivados 2-(2-aril)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol.....	60
Esquema 5.7:	Rota sintética dos derivados 2-(4-aril)-5-metil-1,3,4-oxadiazol e 2-(4-aril)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol.	62

Esquema 5.8:	Modelo para os principais fragmentos obtidos nos espectros de massas dos compostos 1,3,4-oxadiazóis.....	84
Esquema 5.9:	Importantes rearranjos para a elucidação dos oxadiazóis.....	85
Esquema 5.10:	Proposta mecanística para o rearranjo (a).....	86
Esquema 5.11:	Proposta mecanística para o rearranjo (b).....	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1:	Estruturas dos oxadiazóis.....	5
Figura 2.2:	Estrutura do PDBTBOT.....	13
Figura 2.3:	Estrutura do P(BPPO)-PI.....	13
Figura 2.4:	Estrutura química do N-metilimidazol (NMI).....	15
Figura 2.5:	Estrutura química do XtalFluor-E (a) e ATCC (b).....	15
Figura 2.6:	Estruturas fenantrolínicas com o núcleo 1,3,4-oxadiazol.....	29
Figura 2.7:	Modelo geral para estudo sistemático das espécies de <i>Candida</i> (Fonte: KAPLANCIKLI, 2011).....	38
Figura 2.8:	Análogos da labradorin com alto potencial antitumoral.....	39
Figura 2.9:	Estrutura geral dos 1,3,4-oxadiazóis testados por ZHANG et al (2011).....	40
Figura 2.10:	(a) Fenitoína ^(R) , (b) substância obtida por BHAT et al (2010).....	41
Figura 2.11:	Compostos 1,3,4-oxadiazóis contendo grupos piperazínicos obtidos por HARISH et al., 2013.....	41
Figura 2.12:	(a) fenbufeno e (b) análogo do fenbufeno.....	42
Figura 2.13:	Composto oxadiazólico com efeito superior a do fenbufeno.....	43
Figura 5.1:	Espectro de IV do intermediário Tb em KBr.....	55
Figura 5.2:	Espectro de RMN ¹ H do intermediário tetrazólico Tb ..	56
Figura 5.3:	Estrutura química do 2-(acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol 1a com a numeração dos seus átomos....	64
Figura 5.4:	Correlações (COSY- ³ J _{H-H}) de 1a	66
Figura 5.5:	Correlações (HMQC- ¹ J _{C-H}) de 1a	67
Figura 5.6:	Correlações (HMBC - ² J e ³ J _{CH}) do composto 1a	68
Figura 5.7:	Visão em perspectiva da estrutura molecular do 2-(2-acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol 1a	70
Figura 9.1:	Cromatograma e Espectro de massa do composto 1a	124
Figura 9.2:	Espectro de IV em (KBr, cm ⁻¹) do composto 1a	124
Figura 9.3:	Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz) do composto 1a em CDCl ₃	125
Figura 9.4:	Espectro de RMN de ¹³ C (200 MHz) do composto 1a em CDCl ₃	125
Figura 9.5:	Espectro de COSY do composto 1a	126
Figura 9.6:	Espectro de HMQC do composto 1a	126
Figura 9.7:	Espectro de HMBC do composto 1a	127
Figura 9.8:	Cromatograma e Espectro de massa do composto 1b	128

Figura 9.9:	Espectro de IV em (KBr, cm^{-1}) do composto 1b	128
Figura 9.10:	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 1b em CDCl_3	129
Figura 9.11:	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do composto 1b em CDCl_3	129
Figura 9.12:	Cromatograma e Espectro de massa do composto 1c	130
Figura 9.13:	Espectro de IV em (KBr, cm^{-1}) do composto 1c	130
Figura 9.14:	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 1c em CDCl_3	131
Figura 9.15:	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do composto 1c em CDCl_3	131
Figura 9.16:	Cromatograma e Espectro de massa do composto 1d	132
Figura 9.17:	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 1d em CDCl_3	132
Figura 9.18:	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do composto 1d em CDCl_3	133
Figura 9.19:	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do composto 1e em CDCl_3	134
Figura 9.20:	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 1e em CDCl_3	134
Figura 9.21:	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do composto 1e em CDCl_3	135
Figura 9.22:	Cromatograma e Espectro de massa do composto 1f	136
Figura 9.23:	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 1f em CDCl_3	136
Figura 9.24:	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do composto 1f em CDCl_3	137
Figura 9.25:	Cromatograma e Espectro de massa do composto 1g	138
Figura 9.26:	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 1g em CDCl_3	138
Figura 9.27:	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do composto 1g em CDCl_3	139
Figura 9.28:	Cromatograma e Espectro de massa do composto 2a	140
Figura 9.29:	Espectro de IV em (KBr, cm^{-1}) do composto 2a	140
Figura 9.30:	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 2a em CDCl_3	141

Figura 9.31:	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do composto 2a em CDCl_3	141
Figura 9.32:	Cromatograma e Espectro de massa do composto 2b	142
Figura 9.33:	Espectro de IV em (KBr , cm^{-1}) do composto 2b	142
Figura 9.34:	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 2b em CDCl_3	143
Figura 9.35:	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do composto 2b em CDCl_3	143
Figura 9.36:	Cromatograma e Espectro de massa do composto 2c	144
Figura 9.37:	Espectro de IV em (KBr , cm^{-1}) do composto 2c	144
Figura 9.38:	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 2c em CDCl_3	145
Figura 9.39:	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do composto 2c em CDCl_3	145
Figura 9.40:	Cromatograma e Espectro de massa do composto 2d	146
Figura 9.41:	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 2d em CDCl_3	146
Figura 9.42:	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do composto 2d em CDCl_3	147
Figura 9.43:	Cromatograma e Espectro de massa do composto 2e	148
Figura 9.44:	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 2e em CDCl_3	148
Figura 9.45:	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do composto 2e em CDCl_3	149
Figura 9.46:	Fragmentação do composto 2-(2-acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol 1a	151
Figura 9.47:	Fragmentação do composto 2-(2-hidroxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol 1b	152
Figura 9.48:	Fragmentação do composto 2-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol 1c	153
Figura 9.49:	Fragmentação do composto 2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol 1d	154
Figura 9.50:	Fragmentação do composto 2-(4-decilóxfenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol 1e	155
Figura 9.51:	Fragmentação do composto 2-(4-nitrofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol 1f	156
Figura 9.52:	Fragmentação do composto 2-(4-metilfenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol 1g	157

Figura 9.53:	Fragmentação do composto 2-(2-acetoxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol 2a	158
Figura 9.54:	Fragmentação do composto 2-(2-hidroxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol 2b	159
Figura 9.55:	Fragmentação do composto 2-(2-metoxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol 2c	160
Figura 9.56:	Fragmentação do composto 2-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol 2d	161
Figura 9.57:	Fragmentação do composto 2-(4-decilóxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol 2e	162

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1:	Dados cristalográficos do composto I e II.....	6
Tabela 2.2:	Eficiência da PPh ₃ na ciclização de diacilhidrazinas.....	14
Tabela 2.3:	Obtenção de oxadiazóis por reação do estado sólido...	19
Tabela 2.4:	Comparação entre método convencional e micro-onda na utilização do Ac ₂ O.....	22
Tabela 2.5:	O uso do micro-ondas na acetilação de tetrazóis via anidrido acético (Fonte: LUKYANOV <i>et al.</i> , 2006).....	31
Tabela 2.6:	Tabela da avaliação antimicrobiana sistemática de diferentes heterocíclicos (Fonte: SADEK e FAHELELBOM, 2011).....	38
Tabela 2.7:	Diversas outras aplicações do 1,3,4-oxadiazol.....	39
Tabela 4.1:	Quadro geral de todas as moléculas finais.....	49
Tabela 5.2:	Rendimento dos derivados 2-(2-aryl)-5-metil-1,3,4-oxadiazol.....	58
Tabela 5.3:	Rendimento dos derivados 2-(2-aryl)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol.....	61
Tabela 5.4:	Rendimento dos derivados 2-(4-alkyl)-5-metil-1,3,4-oxadiazol e 2-(4-alkyl)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol.....	62
Tabela 5.5:	Dados dos espectros de RMN (¹ H 500 MHz e ¹³ C 125 MHz) em (CDCl ₃) de 1a . Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	64
Tabela 5.6:	Dados cristalográficos do composto 1a	70
Tabela 5.7:	Dados dos espectros de RMN (¹ H 200 MHz e ¹³ C 50 MHz) em DMSO- <i>d</i> ₆ para 1e . Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	71
Tabela 5.8:	Dados dos espectros de RMN (¹ H 500 MHz e ¹³ C 125 MHz) em (CDCl ₃) de 1a e dos espectros de RMN (¹ H 200 MHz e ¹³ C 50 MHz) em DMSO- <i>d</i> ₆) de 2a . Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	73
Tabela 5.9:	Dados dos espectros de RMN (¹ H 500 MHz e ¹³ C 125 MHz) em (CDCl ₃) de 1a e dos espectros de RMN (¹ H 200 MHz e ¹³ C 50 MHz) em DMSO- <i>d</i> ₆) de 2c . Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	77
Tabela 5.10:	Dados dos espectros de RMN (¹ H 200 MHz e ¹³ C 50 MHz) em CDCl ₃ para 2e . Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	80
Tabela 5.11:	Deslocamentos químicos dos compostos finais orto-substituídos.....	82

Tabela 5.12:	Deslocamentos químicos dos compostos finais orto-substituídos.....	83
Tabela 5.13:	Resultado da atividade bacteriana dos 1,3,4-oxadiazóis estudados.....	89
Tabela 5.14:	Resultado da atividade fúngica dos 1,3,4-oxadiazóis estudados.....	91
Tabela 9.1:	Dados dos principais fragmentos iônicos obtidos a partir dos espectros de massas dos oxadiazóis estudados.....	150

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS - Organização Mundial de Saúde.

HIV – Human Immunodeficiency Virus.

UV-VIS – Espectroscopia de ultravioleta e visível.

EI - Espectrometria por ionização de elétrons.

ESI-MS - Espectrometria por ionização de elétron-spray.

m-CPBA – Ácido Meta-Cloroperbenzóico.

OLEDs – Diodos emissores de luz orgânicos.

SRAM - Static Random Access Memory.

DCM – Diclorometano.

KI - Iodeto de Potássio.

CIM – Concentração Inibitória Mínima.

AM1 - Austin Model 1. (Modelo Austin 1)

PM3 - Parametric Method 3. (Método Paramétrico 3)

HF/STO-3G - Métodos ab initio.

HF/3-21G - Métodos ab initio.

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

1. Introdução

O uso dos antimicrobianos de uma maneira irresponsável e indiscriminada faz surgir efeitos colaterais que esta causando preocupação em potencializar os antimicrobianos comercializados e ou criar novos fármacos com efeitos diretos na problemática das infecções inibindo cada vez mais as reações adversas. Manifestações clínicas no trato gastrointestinal de etiologia bacteriana, como diarreias e doenças inflamatórias agudas, permanecem um problema para milhões de seres humanos no mundo inteiro. Nos países em desenvolvimento, verificaram-se essas doenças com as principais causas da morte infantil e contribuem para a severidade de deficiências relacionadas à desnutrição (PATHELA *et al.*, 2005)

Com o uso indiscriminado dos antibióticos, as bactérias e fungos vão ficando mais resistente aos tratamentos usuais, assim, tornando os antibióticos menos eficazes e em alguns casos, causando apenas efeitos colaterais, desse modo surge à necessidade de desenvolver fármacos mais potentes com menos toxicidade. O sistema heterocíclico 1,3,4-oxadiazol se apresentam como promissores nas pesquisa de novas antimicrobianos.

O anel 1,3,4-oxadiazol tem sido reportado como uma função farmacofórica, estando listado na Organização Mundial de Saúde (OMS) como: tiodazosin e nesapidil (agentes anti-hipertensivos); furamizole (antibiótico) e também como inibidores da HIV integrase e da angiogênese (Boström *et al.*, 2012; Gutov, 2013).

Neste estudo foi discutido a estrutura cristalina do 2-(2-acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol, por seu arranjo estrutural ter sido gerado através uma síntese não convencional e possuir características estruturais semelhante a da aspirina(AAS), bem como sua caracterização completa fazendo o combinação das técnicas de RMN 1D ^1H , ^{13}C e RMN 2D COSY, HMQC e HMBC, que por comparação, foi possível a caracterização estrutural pelas técnicas de RMN 1D ^1H e ^{13}C de todos os outros compostos finais apresentados nesta tese e corroborando com estas

análises foi estudada espectrometria de massas de todos estes compostos. Também foi investigada o perfil antimicrobiano destes derivados do heterocíclico 1,3,4-oxadiazol.

Capítulo 2

FUNDAMENTAÇÃO

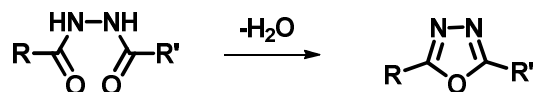
TEÓRICA

2.1.1 Química do 1,3,4-oxadiazol

Figura 2.1: Estruturas dos oxadiazóis



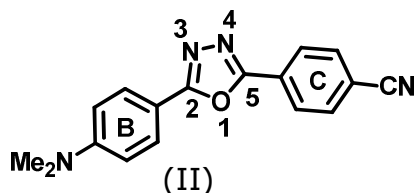
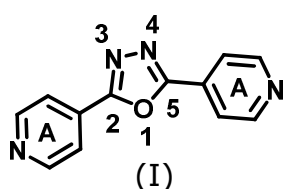
Esquema 2.1: Obtenção de 1,3,4-oxadiazol via Ciclo/Desidratação de N,N"-diacilhidrazinas



2.1.2 Estrutura cristalina

Estudo cristalográfico realizado em 2000, através das estruturas 2,5-di(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol(I) e 2-(4-cianofenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-1,3,4-oxadiazol(II), mostrou que o anel 1,3,4-oxadiazol, possui uma geometria bem próxima da planaridade (Stockhause *et al.*, 2000). (Tabela 2.1).

Tabela 2.1: Dados cristalográficos do composto I e II.



COMPOSTO I				COMPOSTO II			
Comprimento de ligação(nm)		Ângulos de ligação(°)		Comprimento de ligação(nm)		Ângulos de ligação(°)	
O1-C2	0,1365	O1-C2-N3	112,50	O1-C2	0,1368	O1-C2-N3	111,36
C2-N3	0,1292	C2-N3-N4	106,20	C2-N3	0,1292	C2-N3-N4	106,97
N3-N4	0,1409	N3-N4-C5	106,20	N3-N4	0,1407	N3-N4-C5	106,13
N4-C5	0,1292	N4-C5-O1	112,50	N4-C5	0,1294	N4-C5-O1	112,36
C5-O1	0,1365	C2-O1-C5	102,50	C5-O1	0,1374	C2-O1-C5	102,82

O composto (I) mostrou quase totalidade da planaridade, fato este devido a um pequeno impedimento estérico entre os anéis fenilas e o anel oxadiazol, que gerou uma pequena torção na ordem de +3,3° e -3,4° graus entre os anéis aromáticos (A) e o anel oxadiazol, inclinados em sentidos opostos. Para o composto (II) foi observado este mesmo efeito de torção, mas agora na ordem de +6,5° graus entre o C-2 e o anel aromático (B) e +4,2° graus entre o C-5 e o anel aromático (C), sendo que nesta molécula os anéis aromáticos estão inclinados no mesmo sentido.

2.1.3 Espectroscopia

Estudos espectroscópicos usuais para a elucidação estrutural dos 1,3,4-oxadiazóis são IV, RMN ^1H e RMN de ^{13}C , tendo outras técnicas que juntas corroboram a estrutura química dos 1,3,4-oxadiazóis, são elas RMN de ^{15}N e RMN de ^{17}O .

Nos espectros de IV, as moléculas de 1,3,4-oxadiazóis são caracterizadas pelas bandas de estiramento CN e CO por volta de $1640\text{--}1560\text{ cm}^{-1}$ e 970 cm^{-1} respectivamente (HEGELUND *et al.*, 2007).

A espectroscopia de RMN ^1H não é relevante na caracterização do anel heterocíclico, mas esta é uma ferramenta útil para caracterizar os hidrogênios dos substituintes.

A RMN ^{13}C é de extrema importância pelo fato de se observar a presença dos carbonos C-2 e C-5 no anel oxadiazólico, os quais são caracterizados por deslocamentos químicos em torno de 164 ppm e 154 ppm respectivamente (WYDRA *et al.*, 2003).

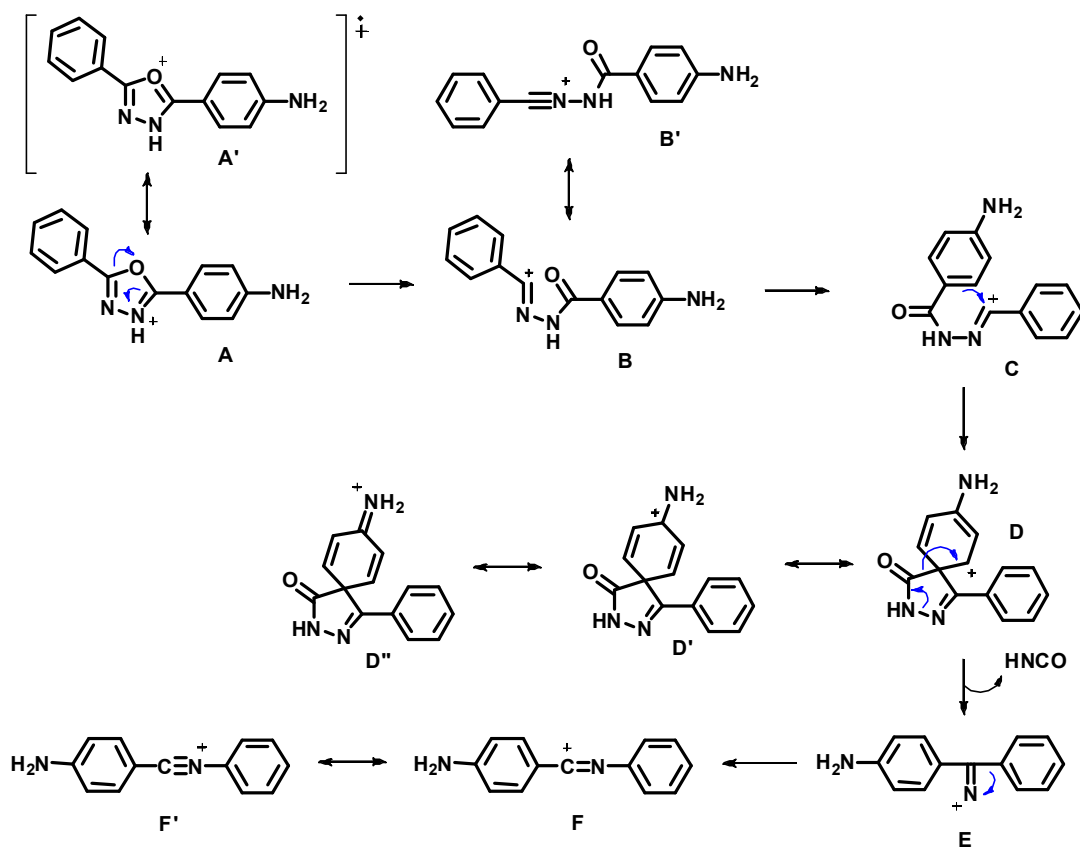
As técnicas de RMN ^{17}O e RMN ^{15}N corroboram com a técnica de RMN ^{13}C para caracterização intrínseca do anel oxadiazólico. O deslocamento químico referente ao átomo de oxigênio é observado em torno de 234-264 ppm (GIERCZYK *et al.*, 2011) e os dois nitrogênios se apresentam em torno de 18,07 ppm para N-3 e 75 ppm para N-4 (WYDRA *et al.*, 2003).

Já na espectroscopia eletrônica de UV o sistema do 1,3,4-oxadiazol é semelhante à do benzeno, apenas hipsocromicamente deslocado. Tanto sua absorção como emissão depende da conjugação dos seus substituintes, ou seja, sua atividade óptica esta diretamente relacionada ao tipo de substituintes que ligam ao anel (BOLTON e KIM, 2007; CASU *et al.*, 2002).

2.1.4 Espectrometria

A espectrometria por ionização de elétrons (EI) dentre as técnicas espectrométricas, é a mais utilizada para estruturas orgânicas simples. Dessa forma, o íon molecular da classe dos 1,3,4-oxadiazóis aparece com alta intensidade, observando as fragmentações relativas às perdas de HCN, RCN ou o cátion RCO^+ (KATRINSCK, 2008; COTTER, 1964). FRANSKI *et al.* (2002) mostrou uma fragmentação não usual para derivados 2,5-diaril substituídos que é o aparecimento do ácido isocianico (HNCO) (Esquema 2.2).

Esquema 2.2: Eliminação por EI não usual do ácido isocianico (HNCO).



Já a técnica de espectrometria de massas por ionização de elétron-spray (ESI-MS), se apresenta como uma ferramenta poderosa na detecção dos íons presentes em complexos. A importância desta técnica foi

demonstrada em estudos relacionados a derivados de 2,5-dissubstituídos-1,3,4-oxadiazol por FRANSKI e GIERCZYK, 2005a e 2005b e 2006.

2.2 Síntese dos 1,3,4-oxadiazóis

2.2.1 Ciclização de acilhidrazinas e diacilhidrazinas

A estratégia sintética mais abrangente e utilizada para obtenção deste heterocíclico é a ciclodesidratação de diacilhidrazinas, ou seja, a reação de diferentes 1,2-diacilhidrazinas frente a diversos agentes desidratantes, tais são: o Cloreto de fosforila (POCl_3), o pentóxido de fósforo (P_2O_5), tricloreto de fosforo (PCl_3), o cloreto de tionila (SOCl_2), o ácido polifosfórico (PPA), a trifenilfosfina (PPh_3), o anidrido trifílico (Tf_2O).

2.2.1.1 Reações de ciclodesidratação com haletos

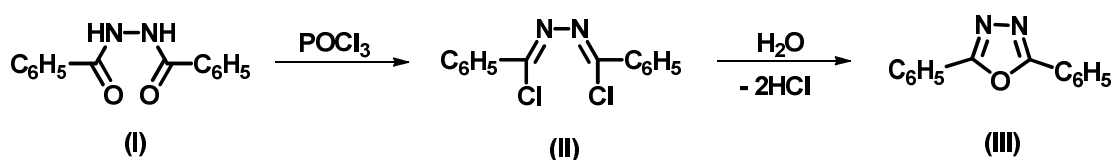
Robert Stolle em 1899, obteve o heterocíclico 1,3,4-oxadiazol por meio da desidratação de diferentes diacilhidrazinas em condições vigorosas, desde então, esta metodologia tornou-se a mais utilizada, nesta síntese, dentre os métodos existentes até os dias atuais. Vários agentes de desidratação foram desenvolvidos na busca de melhores condições reacionais.

Dentre as escolhas destes agentes na aplicação da ciclização de 1,2-diacilhidrazina para obtenção do núcleo 1,3,4-oxadiazol, o cloreto de fosforila (POCl_3) foi o que mais se destacou.

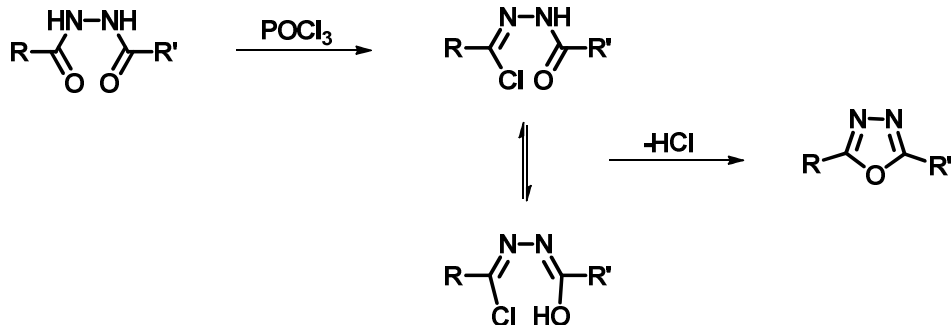
Com a introdução do cloreto de fosforila (POCl_3) nesta síntese gerou uma discordância em relação ao seu mecanismo até o ano de 1969, pois imaginava-se que a obtenção do produto desta síntese, o 1,3,4-oxadiazol, ocorreria através do intermediário α,α' -dicloroazina (Esquema 2.3), sendo que neste mesmo ano Levin e Skorobogatova (1969), descartaram esta ideia, pois prepararam este intermediário dissolvendo-o em POCl_3 e trataram-no com água, não formando o produto esperado, obtivendo, o

ácido correspondente. Conseguiram provar que 2,5-diacil-1,3,4-oxadiazóis a partir de 1,2-diacilhidrazinas não necessitaria de tratamento aquoso e não formaria dicloro derivados como intermediários. Foi proposto um novo mecanismo onde houve a presença do intermediário não isolável α -cloroalquilidenoacilhidrazina (Esquema 2.4). O trabalho de Padmavathi (2008), concordou com a proposta mecanística acerca desta afirmação.

Esquema 2.3: Obtenção do 1,3,4-oxadiazol pelo intermediário α,α' -dicloroazina (II).



Esquema 2.4: Proposta mecanística aceita na obtenção do 1,3,4-oxadiazol via diacilhidrazina.



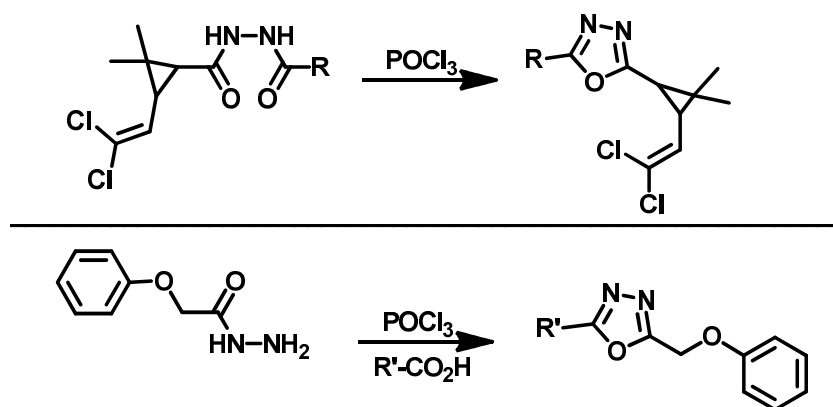
Pelo mesmo método Paraschivescu (2008), preparou diferentes 2,5-dissubstituídos-1,3,4-oxadiazóis com bons rendimentos de (65-90%). (Esquema 2.5)

Esquema 2.5: Obtenção do 1,3,4-oxadiazol pelo uso do POCl_3 .



Da mesma forma Shi em 2011 utilizou o POCl_3 para sintetizar uma série de oxadiazóis, do 2,5-bis(2,4-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol (DCPO) que mostrou-se como bom inseticida inibidor das moscas do tipo *Drosophila* e *Musca domestica*, porém com pouca solubilidade e para corrigir este problema, fez o uso de duas rotas sintéticas (Esquema 2.6).

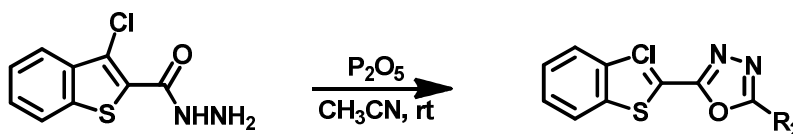
Esquema 2.6: Utilização do POCl_3 na elaboração de 1,3,4-oxadiazóis por Shi e colaboradores.



Perante os resultados expressivos da aplicação do POCl_3 associada com suas inúmeras citações acerca deste método, a aplicação dos demais agentes desidratantes se torna menos utilizada. Contudo, encontram na literatura valorosos trabalhos visando aplicar outros agentes desidratantes nesta síntese.

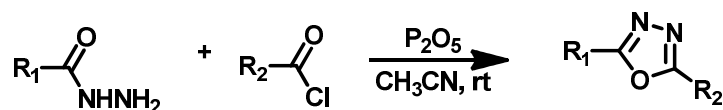
Vários heterocíclicos foram preparados com P_2O_5 por Sharba e Al-Bayati (2005), utilizando acilhidrazinas derivada do benzo[b]tiofeno como material de partida (Esquema 2.7).

Esquema 2.7: Obtenção do 1,3,4-oxadiazol usando P_2O_5 .



Em 2008, o P_2O_5 foi utilizado na ciclicação de acilhidrazinas por Rostamizadeh e Ghamkhar, pelo motivo desta substância possuir alto poder de desidratação. Foi elaborada uma síntese em condições de temperatura ambiente utilizando a acetonitrila como solvente, porém foram obtidos baixos rendimentos. Dessa forma, foi planejada uma síntese “one-pot” a qual se conseguiu obter rendimentos expressivos em torno de 87-97% com tempos reacionais reduzidos na ordem de 10 á 15 minutos (Esquema 2.8).

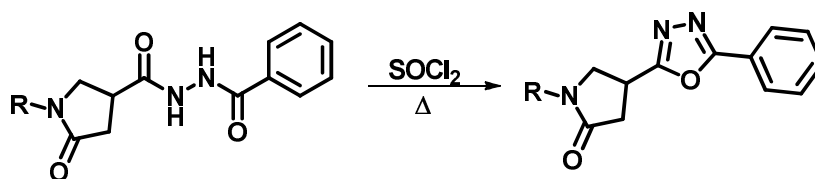
Esquema 2.8: Utilização do P_2O_5 em uma única etapa.



O uso do PCl_3 na ciclicação do 1,2-diacilhidrazina foi estudado por Patel e Patel (2009), quando introduziu o núcleo quinazolin-4(3H)-ona devido suas inúmeras propriedades biológicas, em derivados do 1,3,4-oxadiazol, com o objetivo de estudar o comportamento destes derivados acerca da atividade antimicrobiana (Georgey *et al*, 2008).

Mickevičius e colaboradores (2009) estudaram novos compostos com o 1,3,4-oxadiazol a partir de quatro diferentes acilhidrazinas, onde investigou três diferentes rotas sintéticas. Dentre estas, a que se destacou pela sua eficiência foi a metodologia via ciclodesidratação de 1,2-diacilhidrazina com $SOCl_2$ como agente de desidratação (Esquema 2.9).

Esquema 2.9: O uso do $SOCl_2$ como agente ciclizante na obtenção de 1,3,4-oxadiazóis.

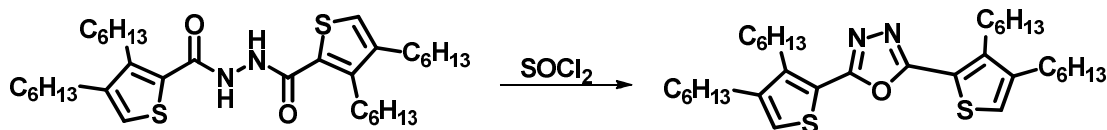


a R = Ph; b R = 4-MeOC₆H₄; c R = 4-EtOC₆H₄; d R = 4-PhOC₆H₄; e R = 4-ClC₆H₄

12

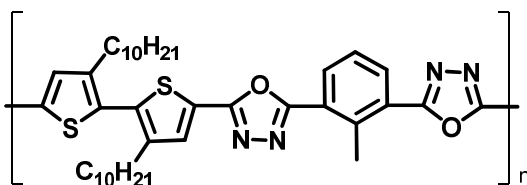
Do mesmo modo, Higashihara e Wu (2012), fizeram o uso do SOCl_2 na ciclização de 1,2-diacilhidrazinas, na qual foi estudado, a síntese de vários polímeros conjugados com o heterocíclico tiofeno para demonstrar suas aplicações fotovoltaicas (Esquema 2.10).

Esquema 2.10: Ciclização de 1,2-diacilhidrazina utilizando SOCl_2



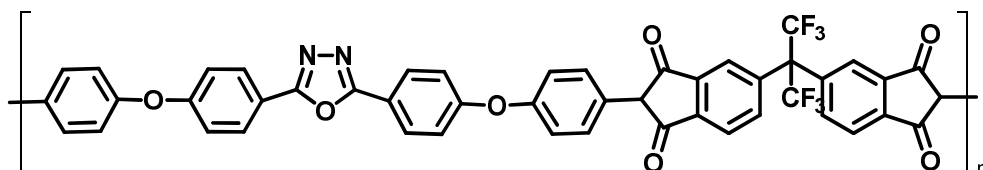
O estudo do ácido poli-fosfórico (PPA) como agente desidratante em 1,2-diarilhidrazina foi demonstrado por Yu e colaboradores (1999) no planejamento de sínteses para obtenção de materiais poliméricos eletroluminescentes de alta eficiência na forma de um copolímero (macromoléculas formadas pela união de várias unidades de monômeros, moléculas pequenas) denominando-o de PDBTBOT (Figura 2.2), que na sua constituição estava presente uma porção de oligotiofeno e outra de 1,3,4-oxadiazol.

Figura 2.2: Estrutura do PDBTBOT



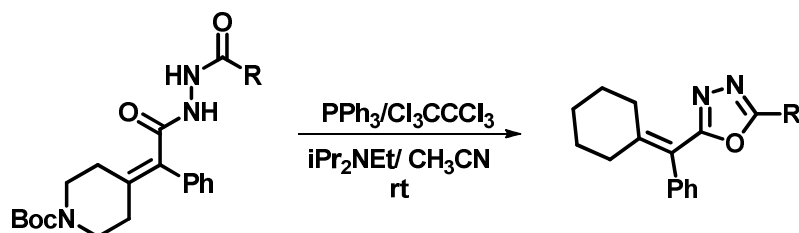
Liu e coladoradores (1999), também prepararam um copolímero, o P(BPPO)-PI com uma unidade do 1,3,4-oxadiazol e outra de ftalimida, para aplicação em dispositivos de memória eletrônica do tipo de SRAM. (Figura 2.3)

Figura 2.3: Estrutura do P(BPPO)-PI



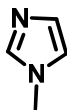
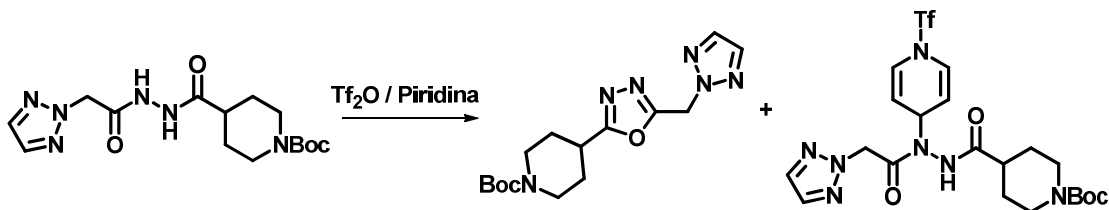
A eficiência do uso da trifenilfosfina (PPh_3) foi demonstrado, por James e colaboradores (2006). Com o hexacloroetano (Cl_3CCCl_3) sob N,N -diisopropiletanoamina ($i\text{-Pr}_2\text{NEt}$) em acetonitrila (CH_3CN) como método para ciclização de diacilhidrazinas na obtenção de diversos alquil-1,3,4-oxadiazol (Tabela 2.2).

Tabela 2.2: Eficiência da PPh_3 na ciclização de diacilhidrazinas.



Compostos	R	Rendimento(%)
1a	c-Pr	95
1b	CH_2Br	53
1c	OMe	85
1d	CH_2OTBS	74
1e	CO_2ET	54
1f	H	70
1g	c-Bu	98
1h	Me	75
1i	NFmoc	75
1j	NTrt	68

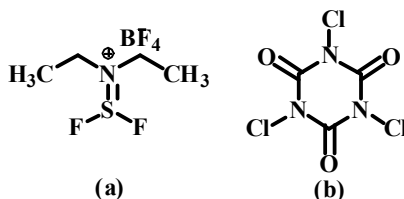
O anidrido trifílico (Tf_2O) necessita de um aditivo com a função de uma base, para evitar reações colaterais. Dessa forma Liras e colaboradores (2000) utilizaram como base, a piridina e encontrou algumas desvantagens. A alta eletrofilicidade natural deste anidrido gerou um ataque nucleófilo nas posições 2 e 4 da piridina, ou seja, ocorreu um reação colateral que consequentemente diminuiu a eficiência do anidrido na ciclização (Esquema 2.11). Todavia este problema foi corrigido fazendo uso de uma outa base à N -metilimidazol (NMI) de igual nucleofilicidade da piridina mais agora com seu núcleo rico em elétrons, o que evitaria seu ataque pelo anidrido e assim não formaria co-produtos (Figura 2.4).

Figura 2.4: Estrutura química do N-metilimidazol (NMI).**Esquema 2.11:** Ciclização de diacilhidrazinas em Tf_2O /piridina.

2.2.1.2 Agentes desidratantes alternativos

Todos os agentes desidratantes citados no item 2.2.1 contêm alguma desvantagem, como: alto valor de mercado, são hidrosscópicas, alguns altamente tóxicos, termicamente instáveis e a ocorrência de desperdício para obter melhores rendimentos reacionais pela utilização em excesso de alguns desses compostos.

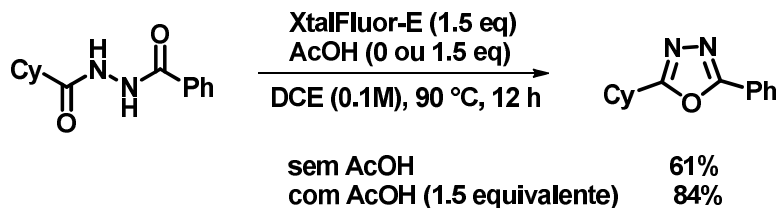
Para a correção destas desvantagens são utilizados: o $[\text{Et}_2\text{NSF}_2]\text{BF}_4$ conhecido como XtalFluor-E, o cloreto de zircônio IV (ZrCl_4) e o ácido tricloroisocianúrico (ATCC) (Figura 2.5).

Figura 2.5: Estrutura química do XtalFluor-E (a) e ATCC (b).

O composto XtalFluor-E é usado como agente cristalino de desoxofluoração. Em 2012 esta substância foi utilizada por POULIOT e colaboradores na função de agente de desidratação para obtenção de oxadiazóis sob dicloroetano (DCE) como solvente e ácido acético (AcOH)

na função de aditivo para assim obter melhores rendimentos e boa seletividade em favor do oxadiazol desejado (Esquema 2.12).

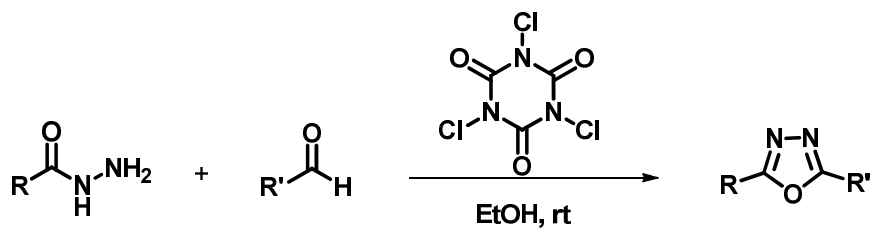
Esquema 2.12: Aplicação do XtalFluor-E na obtenção de oxadiazóis.



Sharma e colaboradores (2004). mostraram que o uso do cloreto de zircônio (ZrCl_4) em quantidades catalíticas era um eficiente agente desidratante na obtenção de 1,3,4-oxadiazóis. Sendo utilizado numa proporção de 10 mol% do ZrCl_4 em relação à diacilhidrazina à temperatura ambiente por um período de 3 horas, tais condições demonstraram eficiente por obter bons rendimentos na faixa de 71-88%.

Em 2008, o ácido tricloroisocianúrico (ATCC) foi utilizado por PORE e colaboradores como proposta na obtenção de 1,3,4-oxadiazóis pelo método sintético conhecido por "one-pot". Seus experimentos demonstraram que a utilização do ATCC mostrou rendimentos na faixa de 79-85% (Esquema 2.13).

Esquema 2.13: Uso do ATCC na obtenção de 1,3,4-oxadiazol.

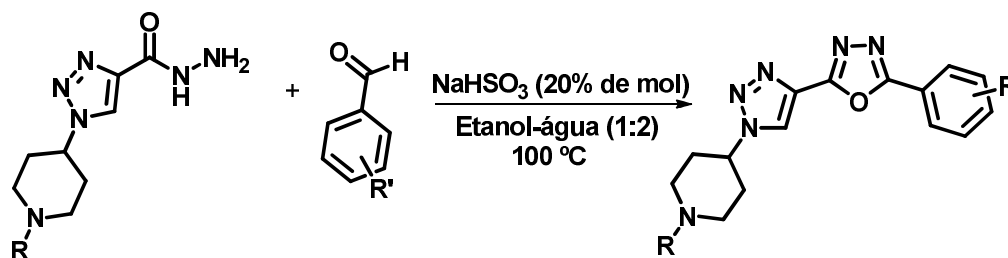


2.2.1.3 Reações com Micro-ondas

O uso do micro-ondas emergiu como uma técnica poderosa para promover uma variedade de reações químicas, as condições livres de solventes são atraentes na oferta de redução da poluição e oferece baixo custo, juntamente com a simplicidade no processamento e manuseio (Katritzky e Singh, 2003).

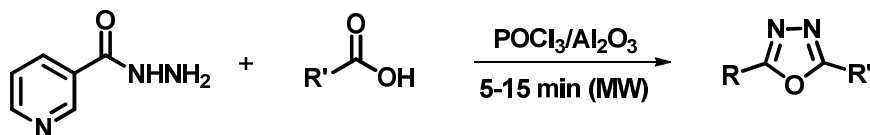
Sangshetti e colaboradores (2011), aplicaram o aquecimento por micro-ondas na síntese de 1,3,4-oxadiazóis para comparar seu desempenho com o método convencional. Neste experimento foi encontrada a melhor condição reacional demonstrada no, foi obtido um tempo reacional expressivo na ordem de 10 à 15 min para o micro-ondas com rendimento na ordem de 90 à 95% (Esquema 2,14). Já no método convencional foi necessário de 9-10,5 h de reação obtendo rendimentos de 87 à 91%.

Esquema 2.14: Utilização do NaHSO_3 como catalisador.



Khan e colaboradores (2004) mostraram o uso POCl_3 associado com Al_2O_3 na preparação de 1,3,4-oxadiazóis utilizando a técnica do micro-ondas e convencional (Esquema 2.15). Na comparação destes dois métodos sintéticos observou-se as vantagens da técnica do micro-ondas com a obtenção de bons rendimentos em tempos bem reduzidos.

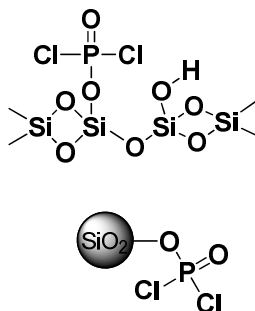
Esquema 2.15: O uso da mistura $\text{POCl}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$ na preparação de 1,3,4-oxadiazóis.



R' : C_6H_5 ; $\text{o-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{o-Br}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{m-BrNO}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{p-Br}_2\text{C}_6\text{H}_5$; 3-Piridinil; CH_2Cl ; CHCl_2 ; CCl_3 ; $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$; 3,4,5-trimetoxi-benzoil; $1\text{-C}_{10}\text{H}_7$; $2\text{-C}_{10}\text{H}_7$.

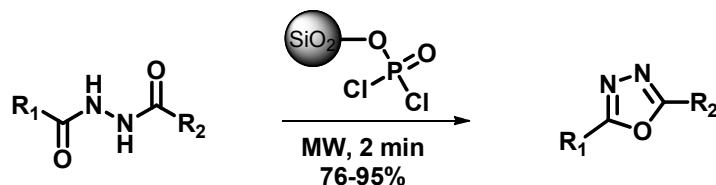
Li e colaboradores (2008), projetaram um agente ciclodesidratante ecologicamente correto, o diclorofosfato, suportado em sílica (Esquema 2.16)

Esquema 2.16: Agente ciclodesidratante ecologicamente correto.



Os resultados encontrados foram satisfatórios ao usar o diclorofosfato suportado com sílica em aquecimento com micro-ondas (Esquema 2.17).

Esquema 2.17: O uso do diclorofosfato suportado em sílica na obtenção de 1,3,4-oxadiazóis.



R_1, R_2 = aril, alquil, heterocíclico

2.2.2 Ciclização de aci(aril)hidrazonas, semicarbazonas e tiosemicarbazidas

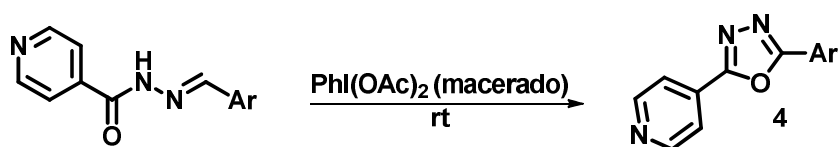
A segunda rota sintética mais utilizada na obtenção de 1,3,4-oxadiazóis é pela ciclização de acilhidrazonas, semicarbazonas e tiossemicarbazidas via agentes de ciclização oxidativos.

2.2.2.1 Ciclização oxidativa de acil(aril)hidrazona

Na ciclização de acil(aril)hidrazona, os agentes oxidantes mais usados são: Iodo benzeno diacetato ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$), nitrato de cério amônio (CAN), cobre (Cu^{2+}), anidrido acético (AC_2O), nitrobenzeno (PhNO_2) e Bromo (Br_2).

Rao e Sekhar (2004), estudaram as reações orgânicas no estado sólido, ou seja, reações em que os reagentes são sólidos e sua mistura é apenas por trituração ou maceração, na obtenção de diversos 1,3,4-oxadiazóis utilizando o ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) como agente oxidante. Conseguiu-se 1,3,4-oxadiazóis com tempos reacionais de 5 minutos em bons rendimentos de 80-90% (Tabela 2.3).

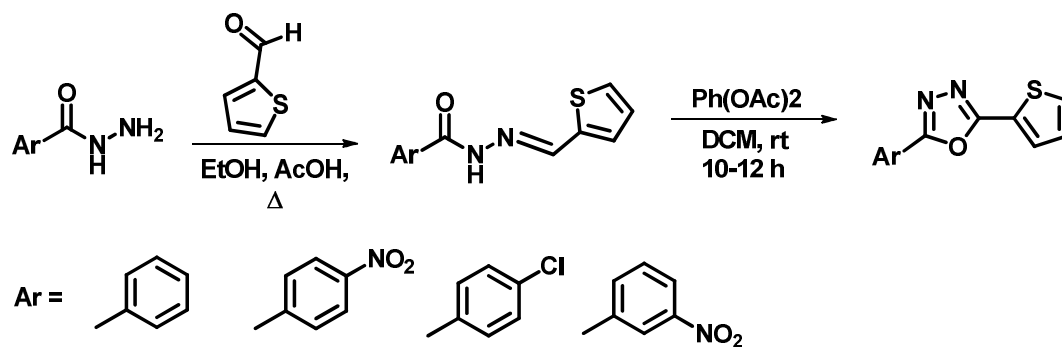
Tabela 2.3: Obtenção de oxadiazóis por reação do estado sólido.



Compostos	Ar	Rendimento(%)
4a	C_6H_5	87
4b	$\text{o-Cl-C}_6\text{H}_4$	88
4c	$\text{m-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	81
4d	$\text{p-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	80
4e	$\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	81
4f	$\text{p-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	82
4g	$\text{p-OH-C}_6\text{H}_4$	84
4h	$\text{-CH=CH-C}_6\text{H}_5$	86
4i	$\text{p-OH-m-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_3$	93
4j	$\text{p-Cl-C}_6\text{H}_4$	92
4k	$\text{m-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	90
4l	$\text{m-Cl-C}_6\text{H}_4$	86

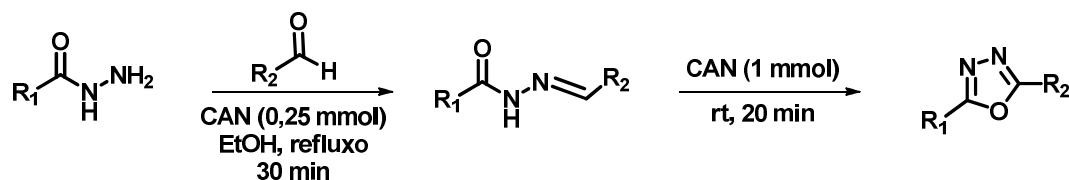
Pelo mesmo método Arora e colaboradores (2013), usaram o $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ apenas sob DCM a temperatura ambiente e obtiveram rendimentos satisfatórios (Esquema 2.18).

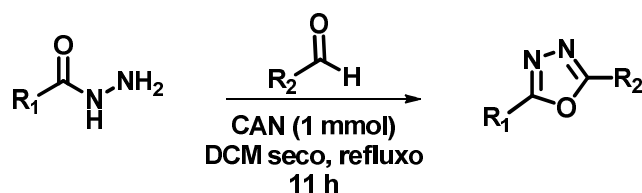
Esquema 2.18: o uso do $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ na obtenção de 1,3,4-oxadiazol.



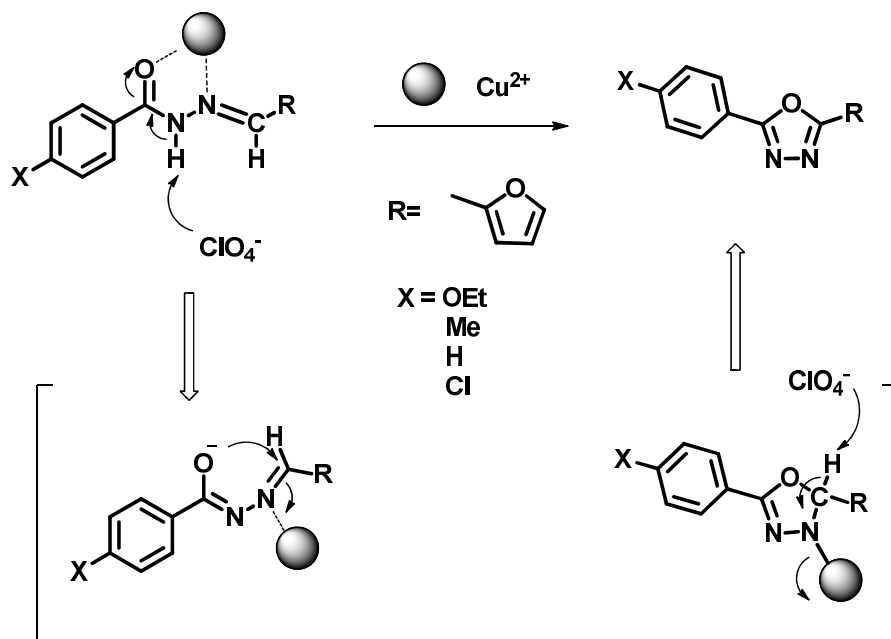
A utilização do nitrato de amônio cério (CAN), um catalisador de baixo custo, foi estudado por Dabiri e colaboradores (2006), como agente oxidante na obtenção de 1,3,4-oxadiazóis, quando analisou separadamente a utilização do CAN na preparação de acilhidrazonas e posterior oxidação à oxadiazóis (Esquema 2.19). Aperfeiçoou a utilização desta substância, promovendo a síntese one-pot a qual partiria de acilhidrazinas com diversos aldeídos gerando as acilhidrazonas *in situ* em seguida foi oxidada aos 1,3,4-oxadiazóis (Esquema 2.20). Este método gerou rendimentos na ordem de 63-84% e se tornou satisfatório e promissor, pois grupos funcionais considerados sensíveis como o metoxi, nitro, hidroxil e piridil não sofreram alterações perante este agente oxidante durante a reação.

Esquema 2.19: Utilização do CAN como agente oxidante



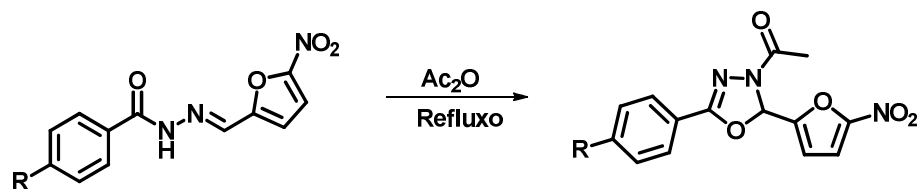
Esquema 2.20: Obtenção de 1,3,4-oxadiazol *in situ* utilizando o CAN.

Metais também são bem empregados na síntese de heterocíclicos (GULEVICH *et al.*, 2012), destacando o Cu^{2+} em rotas de obtenção de 1,3,4-oxadiazóis. Li e colaboradores (2008) estudaram a ação de diversos metais (Cu^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} e Ni^{2+}), sobre o comportamento fluorescente de acilhidrazonas. Dentre estes, o Cu^{2+} foi o metal, que em acetonitrila, mostrou um alto potencial oxidante. Este metal fez-se presente no experimento na forma de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ para obtenção de 1,3,4-oxadiazóis via ciclização oxidativa de acilhidrazonas, confirmando seu potencial oxidante gerando oxadiazóis em bons rendimentos. Dessa forma foi proposta um esquema onde o Cu^{2+} atuou para que esta ciclização fosse eficiente (Esquema 2.21).

Esquema 2.21: Proposta da ciclização oxidativa de n-acilhidrazonas por Cu^{2+} em CH_3CN .

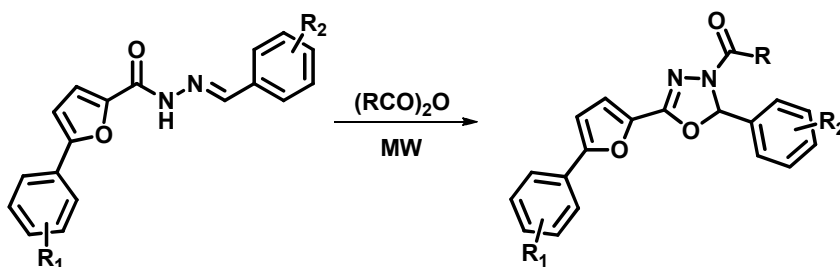
O uso do anidrido acético (Ac_2O) como agente oxidante na obtenção de 1,3,4-oxadiazóis foi estudado por Oliveira e colaboradores (2012) (Esquema 2.22).

Esquema 2.22: Ciclização oxidativa de n-acilhidrazonas por Ac_2O .



O mesmo método foi utilizado por Cui e colaboradores (2012), no mesmo ano para otimizar a aplicação do (Ac_2O) como agente oxidante, comparando a ciclização oxidativa no método de micro-ondas com o método convencional e assim mostrando diferenças entre estas metodologias (Tabela 2.4), que pela técnica de micro-ondas foi obtido vários derivados 1,3,4-oxadiazóis com bons rendimentos.

Tabela 2.4: Comparação entre método convencional e micro-ondas na utilização do Ac_2O .



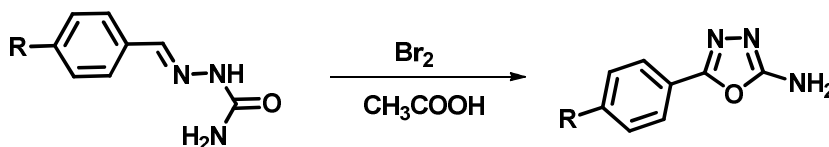
Compostos	R1	R2	R	Convensional		Micro-ondas	
				tempo(min)	rendimento(%)	tempo(min)	rendimento(%)
6a	H	4-Cl	Me	210	73,6	10	84,6
6b	4-Br	2-Cl	Me	180	74,3	10	86,8
6c	4-Cl	2-F	Me	210	69,4	10	79,5
6d	2-Cl	4-F	Me	210	65,5	10	76,9
7n	4-Br	2-Cl	Et	240	76,3	10	84,3
7b	2-Cl	4-F	Et	210	64,2	10	82,8

Outros reagentes pouco utilizados como o bromo (Br_2) (CAO e WANG, 2003), o nitrobenzeno (PhNO_2) (KOVALENKO *et al.*, 1999) também foram citados na literatura como agentes oxidantes na obtenção de 1,3,4-oxadiazóis via ciclização de acilhidrazonas.

2.2.2.2 Ciclização oxidativa de semicarbazonas

A ciclização oxidativa de semicarbazona é uma metodologia utilizada para a obtenção de oxadiazóis do tipo 2-amino-5-aryl/alquil-1,3,4-oxadiazóis. Recentemente Rajak e colaboradores (2013), demonstraram o tratamento de diversas semicarbazonas sob a mistura bromo/ácido acético como um bom agente oxidativo, que desse modo obteve-se o oxadiazol desejado (Esquema 2.23).

Esquema 2.23: Utilização da mistura $\text{Br}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ na obtenção do 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazol.



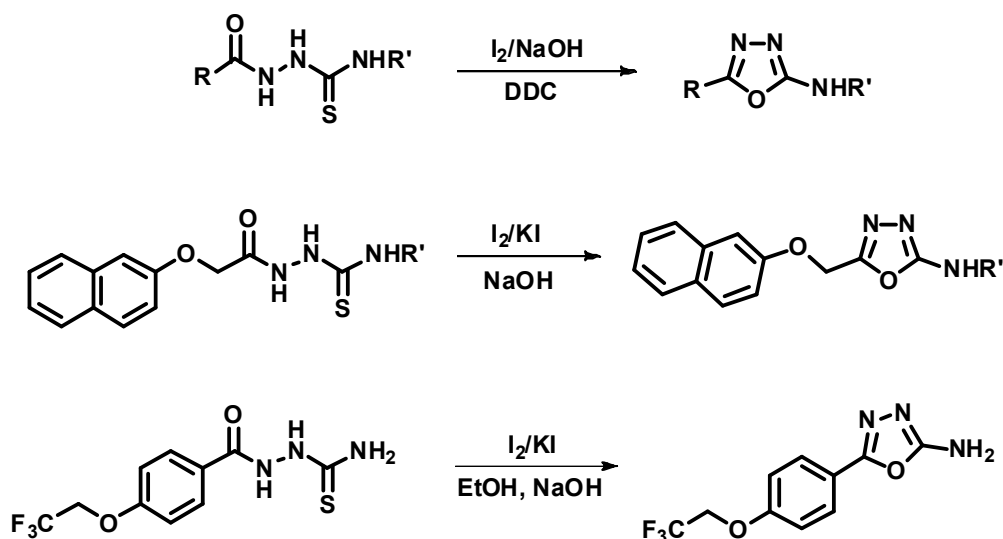
A eletrociclização, ou seja, ciclização através de corrente elétrica foi utilizada por Lotfi e colaboradores (2011), demonstrando ser uma metodologia inovadora na transformação de semicarbazonas em 2-amino-5-aryl/alquil-1,3,4-oxadiazóis, propondo um mecanismo satisfatório por meio do eletrodo de Perclorato de lítio (LiClO_4). A platina e outros metais também foram estudados demonstrando ser um promissor eletrodo (KUMAR, 2011; SHARMA *et al.*, 2011).

2.2.2.3 Ciclização oxidativa de tiosemicarbazida

Este é o método mais usual na obtenção de oxadiazóis do tipo 2-amino-5-aryl/alquil-1,3,4-oxadiazol, através da ciclodessulfurização de tiosemicarbazidas por meio de agentes dessulfurizantes.

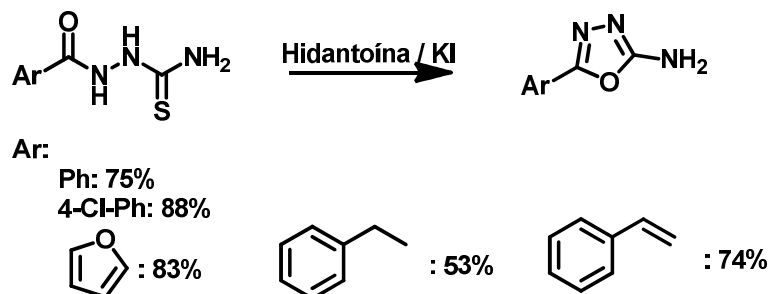
O trabalho de revisão feito por Metwally e colaboradores (2011), descreveu sobre as diversas rotas sintéticas na obtenção de tiosemicarbazidas e várias reações que a envolvem. Dentre estas, a obtenção de oxadiazóis foi destaque pelo uso do Iodo em soluções alcalinas (Esquema 2.24).

Esquema 2.24: O uso do iodo na dessulfurização de tiosemicarbazidas.



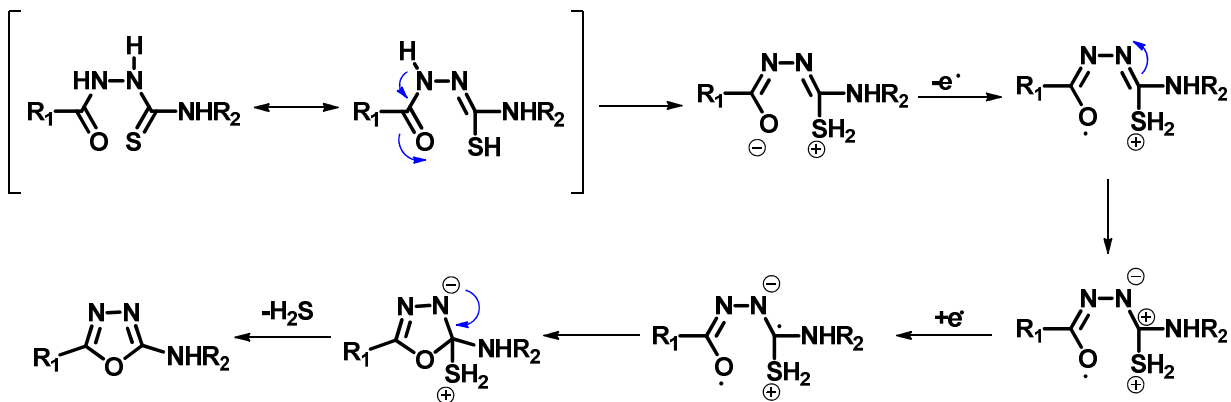
Rivera e colaboradores (2006), realizaram um estudo sistemático entre vários agentes oxidativos e catalisadores, no qual demonstrou que o poder oxidativo do 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína associado com o Iodeto de Potássio (KI), utilizado como aditivo, foi a associação que mais se destacou na eficiência da ciclodessulfurização de tiosemicarbazidas (Esquema 2.25).

Esquema 2.25: Eficiência da ciclodessulfurização pela associação oxidativa hidantoína/KI.



O uso da eficiência dos eletrodos de platina na ciclização eletroquímica, eletrociclização, para semicarbazonas foi demonstrado por Sharma e colaboradores (2010), onde no mesmo trabalho também estudou o uso da platina na ciclodessulfurização de tiosemicarbazidas, propondo uma proposta mecanística para a ciclização de tiosemicarbazidas (Esquema 2.26).

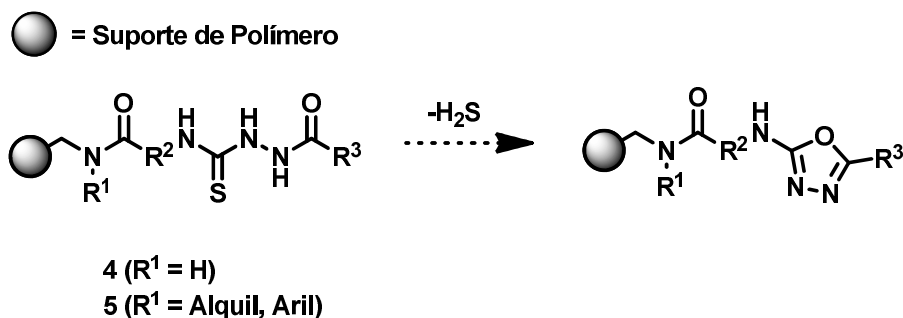
Esquema 2.26: Proposta mecanística da ciclização eletroquímica de tiosemicarbazidas por (SHARMA *et al*, 2010).



A química de suporte sólido foi estudada por Kilburn e colaboradores (2001), quando descreveu uma resina ligada a diferentes tiosemicarbazidas na qual realizou sua ciclização com vários agentes de dessulfurização sob diferentes temperaturas. Estes resultados mostraram que esta ciclização se tornou eficiente com o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-

etilcarboimida (ECD-HCL), onde sua posterior e suave clivagem ácida levou a obtenção de diferentes 1,3,4-oxadiazóis com alto grau de pureza (Esquema 2.27).

Esquema 2.27: Dessulfurização através de suporte sólido.



2.2.3 TRANSFORMAÇÃO DE ANÉIS

2.2.3.1 Decomposição térmica de tetrazóis

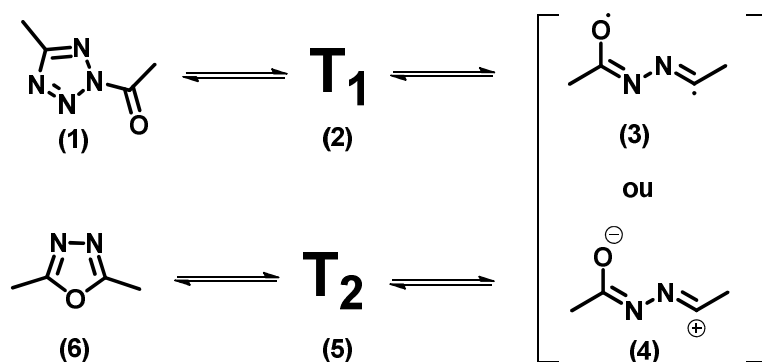
A decomposição térmica de tetrazóis é bem conhecida pelo rearranjo de Huisgen de tetrazóis. Esta transformação de tetrazóis em 1,3,4-oxadiazóis foi inicialmente relatada por Huisgen no ano de 1958, quando realizou o experimento contendo o 5-feniltetrazol com diferentes cloretos de ácido aromáticos em piridina que gerou o 1,3,4-oxadiazol. Desta forma esta reação ficou conhecida por rearranjo de Huisgen de tetrazóis e desde então foi uma boa alternativa na obtenção deste sistema heterocíclico (LI, 2011).

2.2.3.2 Conceito mecanístico

Jursic e Zdravkovski (1994), estudaram o mecanismo que envolvia esta metodologia, por meios de cálculos teóricos semiempíricos e ab initio para então propor dois mecanismos.

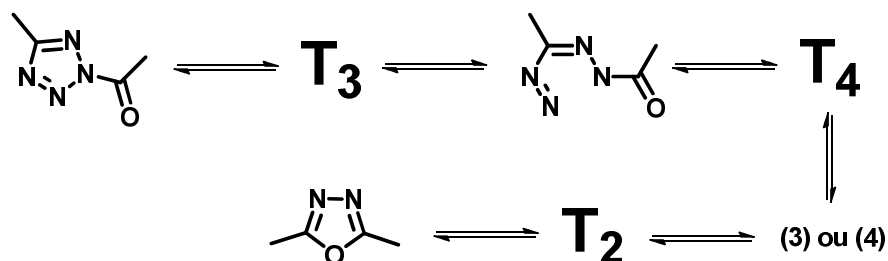
- I.** O primeiro mecanismo suportado pelos métodos PM3 e MNDO demonstrava duas etapas: primeiro a liberação da molécula de N₂ ocorria quase que simultaneamente pelo rompimento da ligação no carbono C5 e no nitrogênio N2-N3 do n-acetiltetrazol, o segundo resultando no intermediário de cadeia aberta o qual formou uma ligação com o oxigênio do acetil, gerando o heterocíclico (Esquema 2.28).

Esquema 2.28: Mecanismo I proposto por (JURSIC e ZDRAVKOVSKI, 1994).



- II.** O segundo mecanismo concordando com Sauer e colaboradores (1960), é suportado pelos métodos AM1 e MINDO/3 que demonstrava três etapas: primeiramente o rompimento da ligação no carbono C5, em seguida quebra da ligação N2-N3 do n-acetiltetrazol ocorrendo assim a eliminação do N₂, semelhante a primeira proposta mecanística. Neste momento, o intermediário gerado de cadeia aberta formou uma ligação com o oxigênio do acetil, gerando o heterocíclico (Esquema 2.29).

Esquema 2.29: Mecanismo II proposto por (JURSIC e ZDRAVKOVSKI, 1994) em consonância com (SAUER *et al*, 1960).



Os métodos ab initio HF/STO-3G e HF/3-21G comprovaram a simultaneidade nas quebras das ligações C5 e N2-N3, derrubando a proposta inicial de Huisgen. Em relação à formação do intermediário, todos os métodos utilizados apresentaram os semelhantes estados de transição.

Seldes e colaboradores (2001), realizaram a decomposição térmica (termólise) em fase gasosa do 5-substituído-tetrazol para assim conseguir insolar a 2-N-aciltetrazola corroborando com os estudos de JURSIK e ZDRAVKOVSKI (1994), demonstrando que este é o intermediário chave nesta termólise.

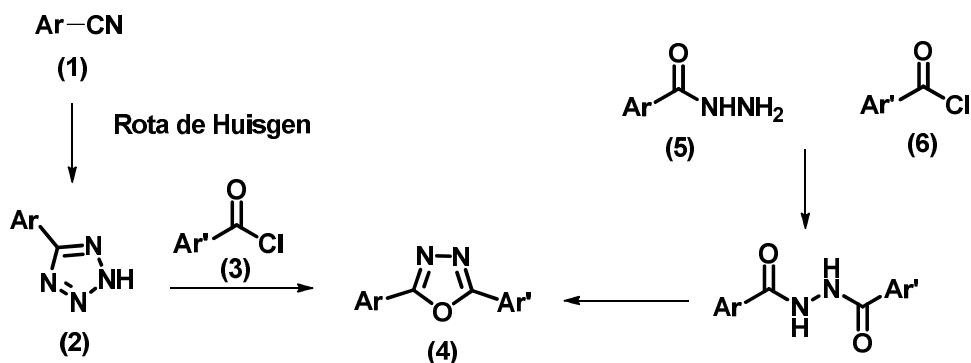
O processo de acetilação de tetrazóis para obtenção do heterocíclico 1,3,4-oxadiazol possui dois caminhos, um via cloretos de ácidos e o outro via anidridos (alifáticos ou cíclicos).

2.2.3.3 TIPOS DE ACETILAÇÃO

2.2.3.3.1 Acetilação via cloretos de ácidos

Este tipo de acetilação é a mais difundida neste contexto. Verheyde e Dehaen (2001), demonstraram a importância desta reação ao preparar dendrímeros via ciclização de 1,2-diacilhidrazinas, porem obteve intermediários muito polares e de difícil purificação com baixos rendimentos. Para corrigir estes problemas foi feito uso da decomposição térmica de tetrazóis (Esquema 2.30).

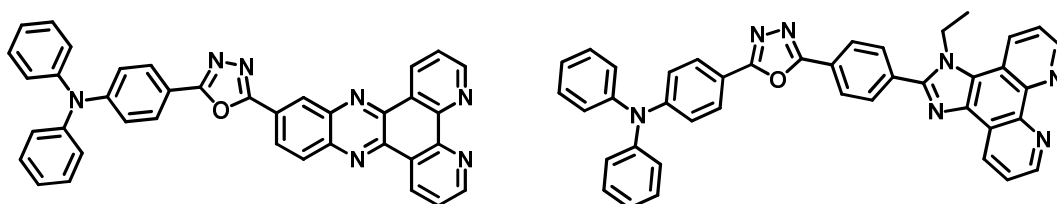
Esquema 2.30: Rota sintética do 1,3,4-oxadiazol via tetrazol e diarilhidrazina.



Utilizando a decomposição térmica de tetrazóis via cloretos de ácido, Cristiano e colaboradores (2004), projetaram 1,3,4-oxadiazóis com bons rendimentos para se obter propriedades líquido cristalinos, moléculas estas para a aplicação de OLEDs.

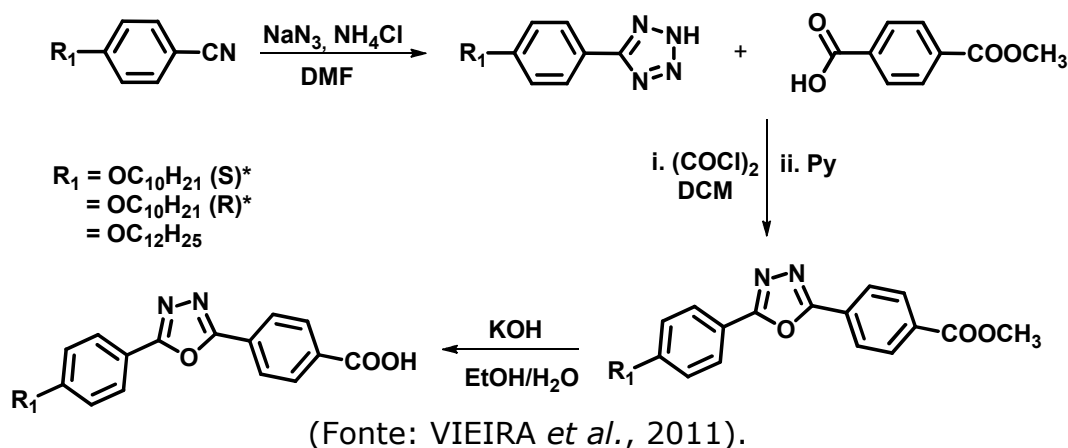
Do mesmo modo, Bing e colaboradores (2004), fizeram o uso desta técnica para obter derivados fenantrolínicos, com uma unidade de trifenilamina e outra unidade transportadora de elétrons, o núcleo 1,3,4-oxadiazol (Figura 2.6), obtendo bons rendimentos.

Figura 2.6: Estruturas fenantrolínicas com o núcleo 1,3,4-oxadiazol.



Com relação à obtenção de complexos supramoleculares, Vieira e colaboradores (2011), utilizaram a acetilação de cloretos de ácidos em tetrazóis para preparação de 1,3,4-oxadiazol como intermediário chave na obtenção de novos ácidos do tipo “v-shaped” (Esquema 2.31).

Esquema 2.31: Rota de obtenção do 1,3,4-oxadiazol, intermediário chave na obtenção dos compostos ácido V-shaped



2.2.3.3.2 Acetilação via anidridos

O uso de anidridos de ácidos carboxílicos (alifáticos ou cíclicos) é uma alternativa interessante, pois muitas vezes evita o uso de solventes ou solventes menos agressivos como o método via cloreto de ácidos, ou seja, os anidridos podem ser utilizados nas funções de reagente e solvente, quando líquidos; quando sólidos necessitam de ser dissolvidos.

Fürmeier e Metzger (2003). usaram este método quando demonstraram experimentos que utilizavam diferentes 5-alkil-tetrazóis tratados com anidrido acético sob refluxo. No mesmo estudo, fizeram uso de dois anidridos cíclicos o anidrido succínico e glutárico, agora na presença do solvente (xileno), pois estes anidridos são sólidos. Inesperadamente, ocorreram duas acetilações, ou seja, a primeira formou um derivado oxadiazol carboxilado (IV) e a segunda a carboxila do mesmo acetilou outra molécula do tetrazol formando o bis(oxadiazol), (Esquema 2.32).

Vereshchagin e colaboradores (2006). fizeram uso do anidrido trifluoracético utilizando diclorometano como solvente, sob refluxo a temperatura ambiente obtendo bons rendimentos.

O uso do micro-ondas foi testado por Lukyanov e colaboradores (2006), no qual realizou experimentos com vários tetrazóis e fazendo o uso de diferentes anidridos como agente acetilante sob acetonitrila como solvente, obtendo assim bons rendimentos (Tabela 2.5).

Esquema 2.32: Mecanismo de acetilação de anidridos cíclicos proposto por (FÜRMEIER e METZGER, 2003), baseado no mecanismo de (SAUER *et al.*, 1960).

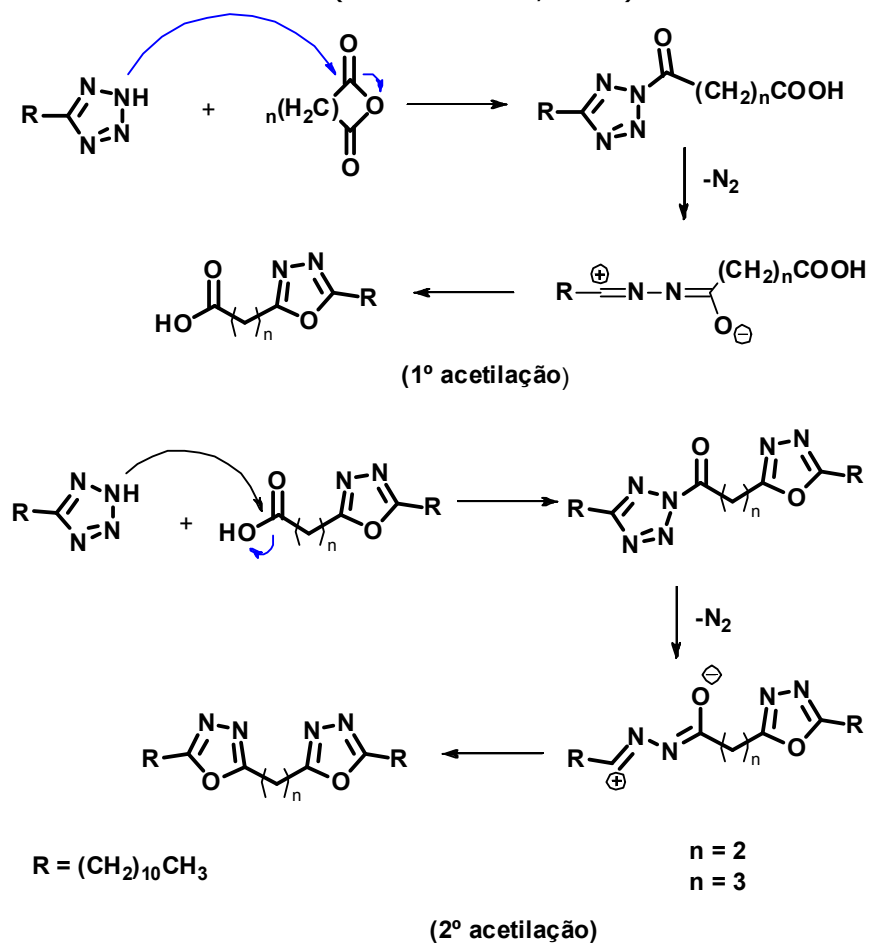
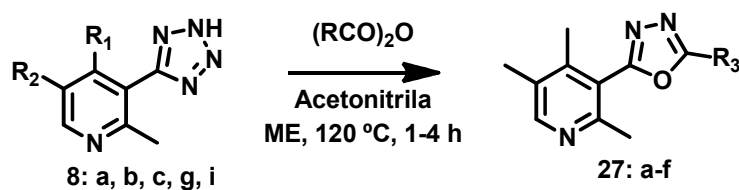


Tabela 2.5: O uso do micro-ondas na acetilação de tetrazóis via anidrido acético.

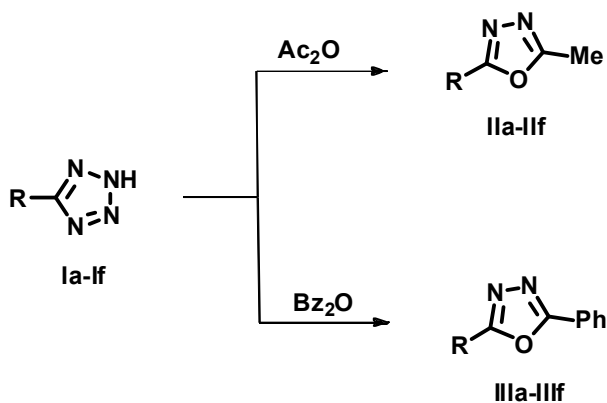


8	27	R1	R2	R3	Rendimento(%)
a	a	Ph	H	Me	95
a	b	Ph	H	CF ₃	100
b	c	-o-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -		<i>t</i> -Bu	96
c	d	-o-C ₆ H ₄ -OCH ₂ -		MeO(CH ₂) ₂	89
g	e	-(CH ₂) ₂ -		<i>i</i> -Pr	99
i	f	-(CH ₂) ₅ -		4-ClC ₆ H ₄	68

(Fonte: LUKYANOV *et al.*, 2006).

Em 2008, Efinova e colaboradores também fizeram o uso do micro-ondas, tendo utilizado além do anidrido acético o anidrido benzóico nas mesmas condições que Lukyanov e colaboradores (2006), demonstrando que este modo de aquecimento obtém bons rendimentos (Esquema 2.33).

Esquema 2.33: Acetilação de tetrazóis por anidridos.



R = 4-MeOC₆H₄ (a), Ph (b), 4-BrC₆H₄ (c), 4-NO₂C₆H₄ (d),
2-piridil (e), 3-piridil (f)

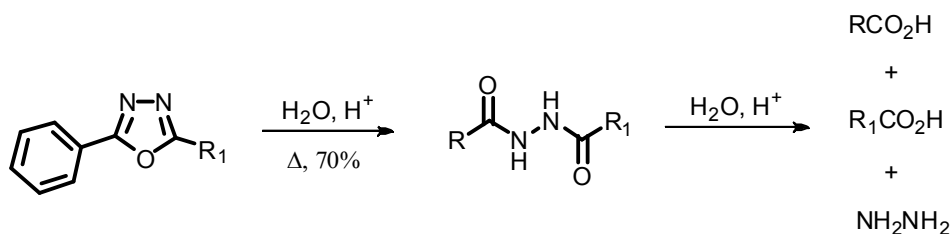
2.3 REAÇÕES ENVOLVENDO 1,3,4-OXADIAZÓIS

2.3.1 Clivagem do heterocíclico

Os núcleos 1,3,4-oxadiazóis podem ser abertos através do ataque de reagentes nucleófilos e também por hidrólise ácida, básica e termólise.

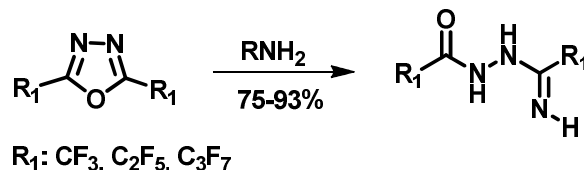
Sob condições energéticas de hidrólise ácida ou básica, as estruturas 2,5-diaril-1,3,4-oxadiazóis são clivadas formando diacilhidrazinas que sucessivamente sofrem hidrólise ácida formando produtos como ácidos carboxílicos e hidrazina (BUILLA *et al.*, 2011)(Esquema 2.34).

Esquema 2.34: Hidrólise ácida do 2,5-diaril-1,3,4-oxadiazol



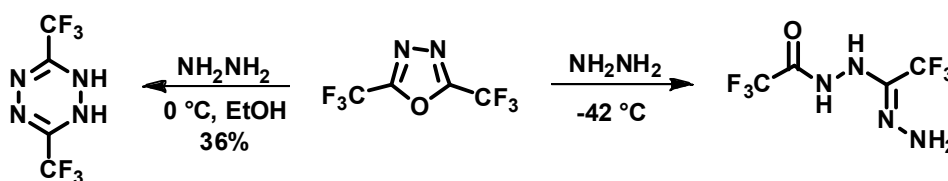
Brown e Chen (1962), bem como Brown e colaboradores (1966) mostraram o comportamento dos compostos 2,5-bis(perfluoralqui)-oxadiazóis tratados com amônia sofriam clivagem para formação de diacilhidrazinas (Esquema 2.35).

Esquema 2.35: Hidrólise básica do 2,5-diaril-1,3,4-oxadiazol



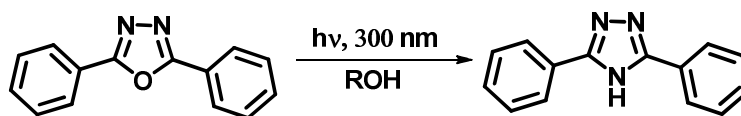
Também foi mostrado por Brown e colaboradores (1966) que à baixa temperatura, o anel 1,3,4-oxadiazol pode sofrer hidrólise, formando diferentes produtos. Observa-se que a cinética da reação é dependente da temperatura, por exemplo, a reação da hidrazina com 2,5-bis(trifluormetil)-oxadiazol em metanol na temperatura de -42°C é obtido um derivado da hidrazina, enquanto que uma reação semelhante mudando apenas o solvente (etanol) e a temperatura (0°C) resulta em um derivado da dihidrotetrazina (REITZ e FINKES, 1989) (Esquema 2.36).

Esquema 2.36: Hidrólise básica com variação da temperatura



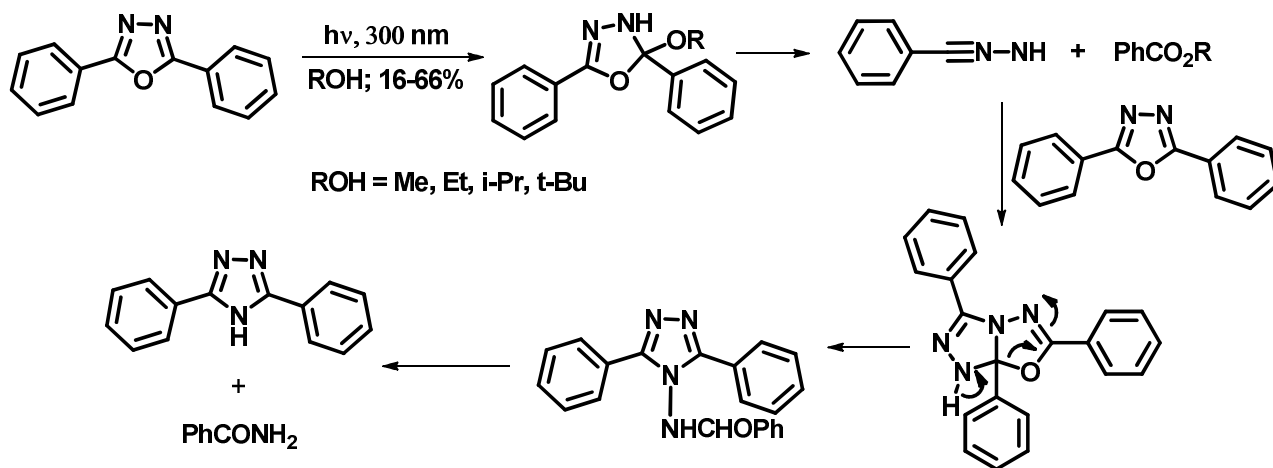
Estudos realizados por Oe e colaboradores (1977) mostraram que o anel oxadiazólico insaturado nos carbonos C2 e C5, pode ser convertido para o heterocíclico do sistema 1,2,4-triazólico. A reação ocorre facilmente em condições fotoquímicas em etanol, (Esquema 1.37).

Esquema 2.37: Fotólise de derivados do oxadiazol



No mecanismo da reação proposto por Oe em 1977 o etanol efetuava um ataque nucleófilo em C2 ou C5, seguida de uma clivagem do anel com a formação de ésteres derivados do ácido benzóico e benzonitrila imina, que “in situ” ataca outra molécula de 1,3,4-oxadiazol formando um aduto-biciclo, que sofre rearranjo gerando derivados de 1,2,3-triazol, (Esquema 2.38).

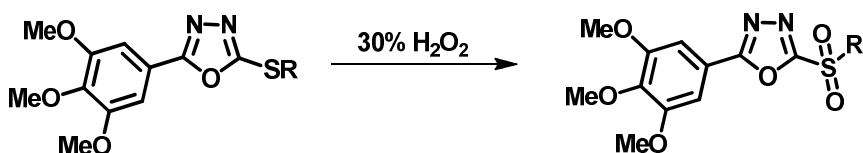
Esquema 2.38: Mecanismo proposto por (Oe *et al.*, 1977).



2.3.2 Reações com agentes oxidativos e redutivos

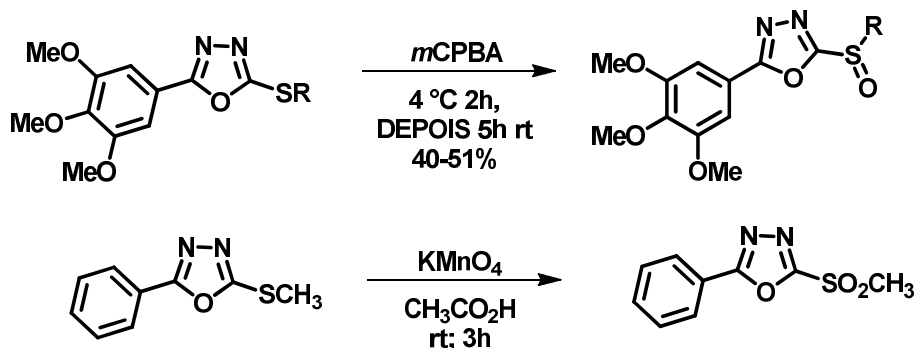
Foi observado por Chen e colaboradores (2007), que derivados sulfonil do 1,3,4-oxadiazol, a partir de sulfetos de 1,3,4-oxadiazol quando tratado com água oxigenada (H_2O_2) para uma oxidação do grupo sulfeto, não promoviam reação colateral sobre o anel oxadiazólico, (Esquema 2.39).

Esquema 2.39: Oxidação com H_2O_2 em derivados do 1,3,4-oxadiazol.



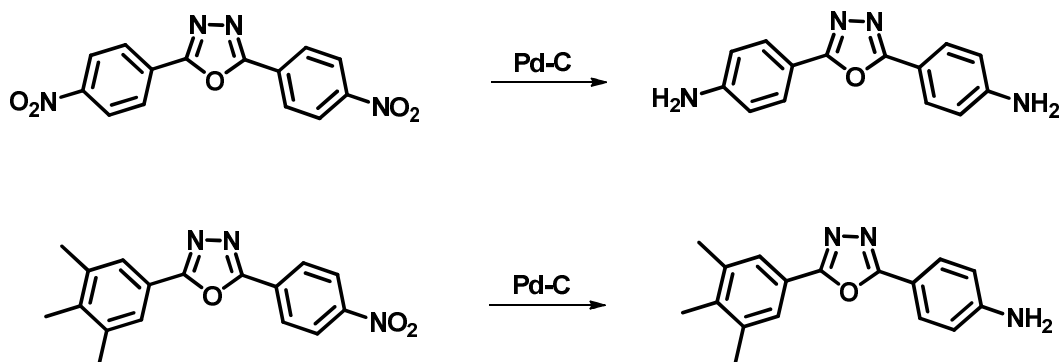
Os agentes oxidantes *m*-CPBA e o KMnO_4 também são utilizados por serem regioseletivos, ou seja, a reação ocorre apenas na cadeia lateral, ocorrendo a formação de derivados sulfonados (LIU *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2001) (Esquema 2.40).

Esquema 2.40: Reação de oxidação com *m*-CPBA e KMnO_4 em derivados do 1,3,4-oxadiazol.



O agente redutor como Pd-C, foi utilizado em reações de redução que envolvia a transformação do grupo nitro ($-\text{NO}_2$) no grupo amino ($-\text{NH}_2$) (YELAMAGGAD *et al.*, 2009; Faghihi e Moghanian, 2010), (Esquema 2.41). Estas transformações ocorreram em bons rendimentos e sem alteração no sistema 1,3,4-oxadiazólico.

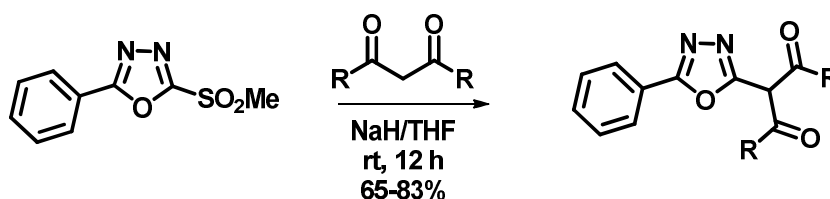
Esquema 2.41: Reação de redução em derivados do 1,3,4-oxadiazol.



2.3.3 Reações envolvendo nucleófilos e eletrófilos

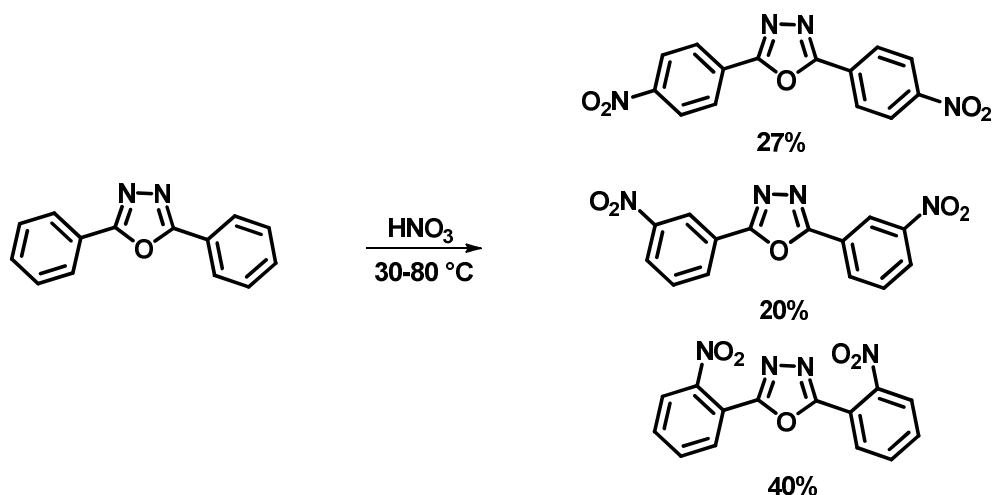
O ataque de nucleófilos ao C-2 no anel oxadiazólico é possível perante bons grupos de saída seguindo uma reação de adição-eliminação. Wang e colaboradores (2001), demonstraram o ataque nucleofílico em derivados do 1,3,4-oxadiazol contendo grupos sulfonados, sem a geração de co-produtos (Esquema 2.42).

Esquema 2.42: Reação nucleofílica em derivados do 1,3,4-oxadiazol.



Reações eletrofílicas são comuns em derivados oxadiazólicos com substituintes fenílicos. Builla e colaboradores (2011) estudaram a reação de nitração sobre diversos 2,5-difenil-1,3,4-oxadiazóis na presença do HNO_3 em aquecimento brando, ou seja, substituição eletrofílica aromática, observando que o heterocíclico oxadiazólico não sofria alteração (Esquema 2.43).

Esquema 2.43: Nitração de derivados do 1,3,4-oxadiazol.



2.4 ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE 1,3,4-OXADIAZÓIS

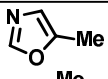
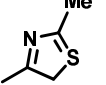
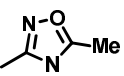
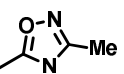
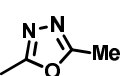
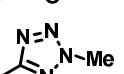
2.4.1 Atividade Antimicrobiana

Ao longo das últimas décadas, o rápido aparecimento de resistência aos medicamentos no tratamento de doenças infecciosas enfatiza a necessidade mundial de novos agentes antimicrobianos para um cenário muito mais promissor, ou seja, medicamentos mais seguros e eficazes capazes de superar estes problemas (RAJAK *et al.*, 2009).

Sadek e Faelelbom (2011), realizaram o estudo sistemático acerca da atividade antimicrobiana contra micro-organismos do tipo Gram positivo (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), Gram negativo (*Escherichia coli*) e a espécie fúngica (*Aspergillus niger*) em vários sistemas heterocíclicos, tais como: 1,3-oxazol; 1,3-tiazol; tetrazol e três isômeros do oxadiazol. Todos estes compostos com um substituinte em comum o 4-hidroxifenil, pois foi verificada sua presença em vários heterocíclicos que apresentavam atividade antimicrobiana. Os autores observaram que os três isômeros oxadiazóis foram os mais promissores e dentre estes o que continha o anel 1,3,4-oxadiazol, foi o que inibiu significativamente o crescimento dos micro-organismos testados, demonstrando que este núcleo em específico é promissor para estar presente em pesquisas na farmacologia antimicrobiana (Tabela 2.6).

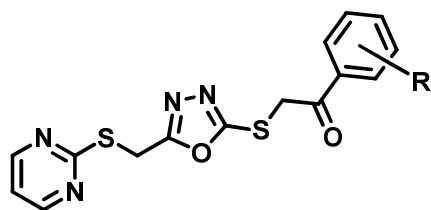
Xu e colaboradores (2011), com o propósito de avaliar a sensibilidade dos fungos do ecossistema chinês, analisaram duas espécies a *F. oxysporum* e *C. mandshurica*, frente a dez derivados do sistema 1,3,4-oxadiazol tendo o grupo funcional sulfonil, analisando a eficiência dos compostos testados através do percentual de inibição do crescimento do fungo. Os resultados encontrados comparados com o padrão utilizado, o himexazol, de amplo espectro fungicida, mostram que a atividade de todos os compostos testados foram superiores ao do padrão, com inibição de $64,0 \pm 2,6$ à $98,8 \pm 8,0\%$ no crescimento do fungos testados.

Tabela 2.6: Tabela da avaliação antimicrobiana sistemática de diferentes heterocíclicos.

Componente	R	MIC µg/mL		
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. niger</i>
15		200	200	200
16		150	200	150
17		25	50	25
18		50	25	25
19		25	25	25
20		200	200	200
Ofloxacino		10	12,5	
Cetoconazol				12,5

(Fonte: SADEK e FAHELELBOM, 2011).

Kaplancikli (2011), utilizou vários fungos da espécie *Candida* para ter um maior conjunto de informações acerca da atividade antifúngica dos 1,3,4-oxadiazóis propostos (Figura 2.7). As espécies fúngicas de *Candida* testadas foram: *C. albican*, *C. albican* (ATCC 90028), (*C. albicans* (NRRL Y-12983), *C. glabrata*, *C. glabrata*, *C. krusei* (NRRL Y-7179), *C. parapsilosis* (NRRL Y- 12696), *C. tropicalis* (NRRL Y-12968), o cetoconazol foi a referência.

Figura 2.7: Modelo geral para estudo sistemático das espécies de *Candida*.

Componente	R	Rendimento(%)
4a	H	75
4b	p-Cl	85
4c	p-NO ₂	95
4d	m-NO ₂	92
4e	m-Cl	84
4f	2,4-Cl	88

(Fonte: KAPLANCIKLI, 2011).

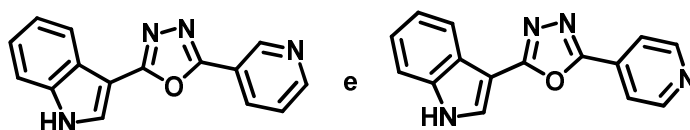
Alguns autores descreveram trabalhos de revisão abrangendo uma vasta quantidade de relatos acerca da atividade antimicrobiana (antibacteriana e antifúngica) de derivados 1,3,4-oxadiazóis (BHATIA e GUPTA, 2011; MUKESH e VANDANA, 2011).

2.4.2 Atividade Antitumoral

Pettit e colaboradores (2002), realizaram estudos sobre a atividade anticancerígena das labradorin 1 e 2. Em 2009, Kumar e colaboradores modelaram estas estruturas substituindo o heterocíclico central 1,4-oxazol pelo 1,3,4-oxadiazol para observar a influência deste núcleo na atividade anticancerígena.

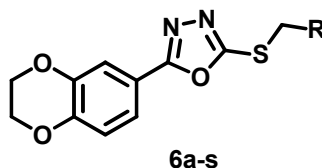
Os análogos de labradorin mostraram resultados animadores quando testados nas linhagens de células tumorais de próstata humana (PC3, DU145 e LNCaP), mama (MCF7 e MD-MDA231) e pâncreas (PaCa2). As estruturas dos compostos mais ativos foram aqueles com os substituintes 4-piridil e 3-piridil (KUMAR *et al.*, 2009) (Figura 2.8).

Figura 2.8: Análogos da labradorin com alto potencial antitumoral.



Zhang e colaboradores (2011), planejaram moléculas para realizar testes de atividade antitumoral. Sendo assim, fixaram dois núcleos: o 1,4-benzodioxano e o 1,3,4-oxadiazol, sendo estes escolhidos devido a sua gama de atividades biológicas e seus destaques em estudos anticancerígenos. Foram sintetizados 19 derivados dentre estes, quatro exibiram uma excelente atividade sobre as linhagens das células cancerígenas: HEPG2, HELA, SW1116 e BGC823 em relação ao padrão 5-fluorouracil usado mundialmente no tratameto de câncer (Figura 2.9).

Figura 2.9: Estrutura geral dos 1,3,4-oxadiazóis testados por Zhang e colaboradores (2011).



R: **(6k)** 2-Me-C₆H₄; **(6l)** 2-Br-C₆H₄; **(6m)** 3-Br-C₆H₄;
(6n) 4-Br-C₆H₄ e **(6s)** 2-I-C₆H₄.

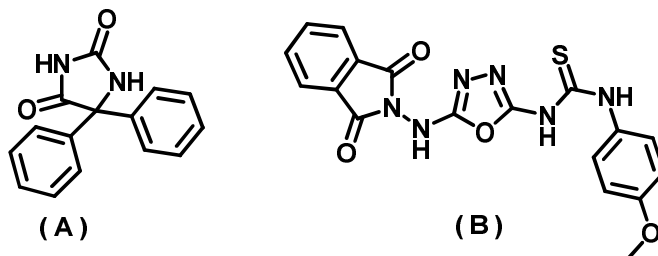
Diversos outros estudos sobre atividade antitumoral acerca do núcleo 1,3,4-oxadiazol são encontrados na literatura, aqui estão listados alguns: (RASHID *et al.*, 2012; ZHANG *et al.*, 2013; ZHENG *et al.*, 2010; MONTE *et al.*, 2013).

2.4.3 Atividade Anticonvulsivante (Sistema Nervoso Central)

Os anticonvulsivantes são agentes que deprimem seletivamente o SNC. Estes agentes são utilizados na prevenção e controle de crises epiléticas. O termo epilepsia é caracterizado pela anormal e excessiva descarga eletroencefalográfica e uma perturbação ou perda de consciência.

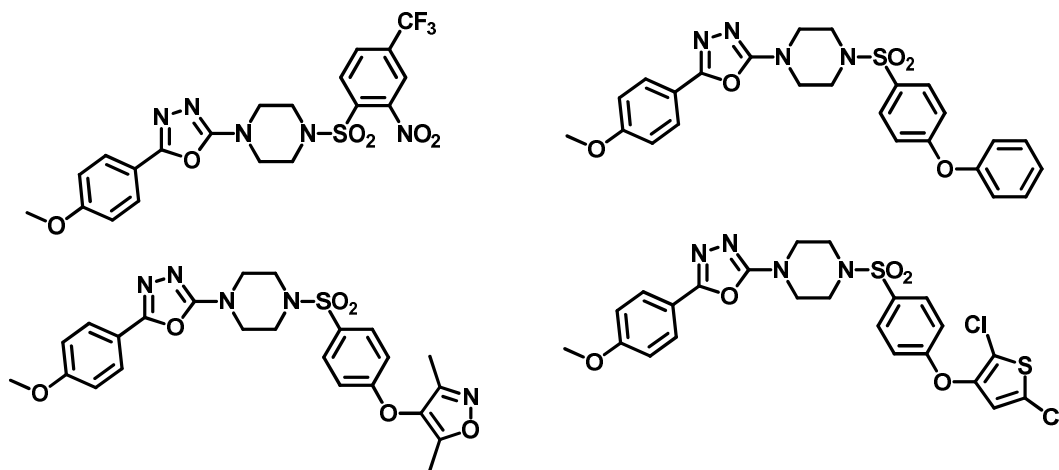
Pandeya e colaboradores (2002), estabeleceram alguns parâmetros para o desenvolvimento de candidatos a fármacos anticonvulsivantes, tais são: porção lipofílica, unidade hidrofílica e um doador de elétrons. Bhat e colaboradores (2010), seguindo estes critérios e orientações, sintetizaram vários 1,3,4-oxadiazóis derivados da ftalimida. Neste estudo foi utilizada a técnica de "maximal electroshock seizure" (MES), ou seja, teste de convulsão de eletrochoque máximo, usado para medir a eficiência de agentes anticonvulsivantes. Os derivados (**B**) obtidos por BHAT e colaboradores apresentou atividade semelhante ao formato padrão Fenitoína (**a**) (Figura 2.10).

Figura 2.10: (a) Fenitoína^(R), (b) substância obtida por BHAT et al, 2010.



Harish e colaboradores (2013), também planejaram compostos anticonvulsivantes contendo uma porção piperazínica e o grupo sulfonil. Os resultados dos compostos abaixo apresentaram semelhante atividade ao padrão (Figura 2.11).

Figura 2.11: Compostos 1,3,4-oxadiazóis contendo grupos piperazínicos obtidos por HARISH et al., 2013.



A literatura é vasta quanto ao planejamento racional de fármacos com atividade anticonvulsivante, em relação ao heterocíclico 1,3,4-oxadiazol: (RAJAK et al., 2013; SINGH et al., 2010; SHINGALAPUR et al., 2010; ZARGHI et al., 2013; ALMASIRAD et al., 2013).

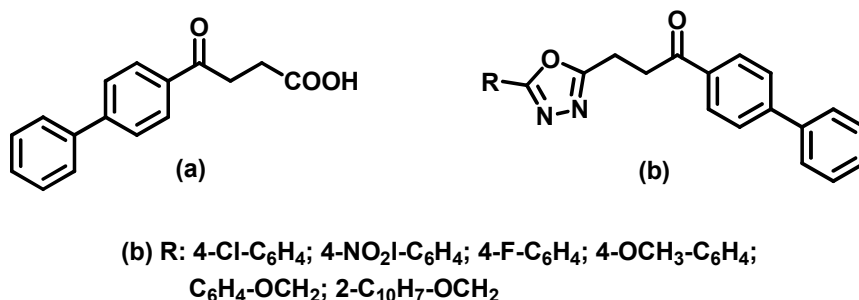
2.4.4 Atividade Anti-inflamatória

O uso de substâncias químicas capazes de tratar a dor e a inflamação é uma das necessidades mais antigas da humanidade.

O ácido acetilsalicílico conhecido como Aspirina^(R) apresentou efeitos anti-inflamatórios e foi introduzido na Medicina em 1899 por Dresser. Porém, devido a sua toxicidade, principalmente intolerância gastrointestinal, se procurou sintetizar outras substâncias com menores efeitos adversos. Novos fármacos acídicos ou não, passaram a ser sintetizados, buscando obter mais eficácia e menos efeitos indesejáveis, principalmente gastrointestinais. Dentre eles, estão: naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, fenbufeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, diclofenaco, aceclofenaco, sulindaco, nimesulida, fentiazaco, e muitos outros (MONTEIRO *et al.*, 2008).

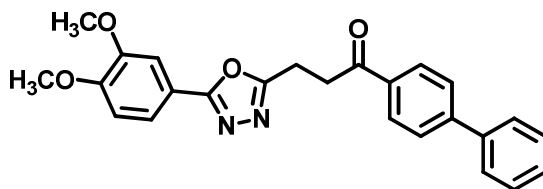
Estudos realizados por Husain e colaboradores (2009), mostrou que substituir o ácido carboxílico do grupo do fenbufeno por um heterociclo, o 1,3,4-oxadiazol minimizou os efeitos adversos. (Figura 2.12)

Figura 2.12: (a) fenbufeno e (b) análogo do fenbufeno.



O análogo do fenbufeno com o substituinte 3,4-dimetóxfenil demonstrou possuir atividade antiinflamatória similar ao diclofenaco e superior ao fenbufeno, atingindo menos efeitos ulcerogênicos (HUSAIN *et al.*, 2009) (Figura 2.13).

Figura 2.13: Composto oxadiazólico com efeito superior a do fenbufeno.



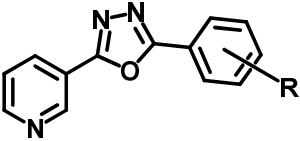
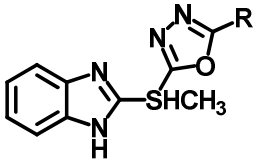
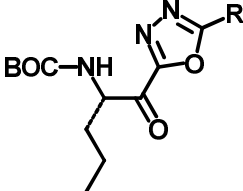
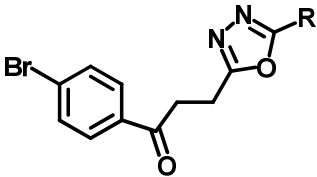
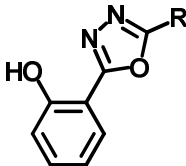
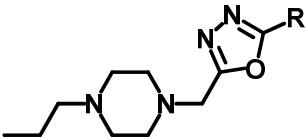
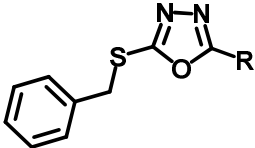
Este assunto foi bem destacado na última década por diversos autores, alguns destes estão listados a seguir: (RAPOLU *et al.*, 2013; KUMAR *et al.*, 2012; BHANDARI *et al.*, 2010; OMAR *et al.*, 1996).

2.4.5 Outras aplicações farmacológicas

Além das atividades farmacológicas apresentadas anteriormente, os compostos heterocíclicos da classe dos 1,3,4-oxadiazóis, associado a grupos farmacofóricos apresentam diversas atividades farmacológicas que se encontram listadas na tabela 2.7 abaixo.

Diante do exposto neste capítulo, pôde-se observar a versatilidade que o núcleo 1,3,4-oxadiazol possui, tanto em metodologias sintéticas para sua obtenção quanto em aplicabilidades farmacológicas. Contudo a reação de Huisgen via anidridos, se mostra a menos agressiva ao meio ambiente bem como o favorecimento do design de novos 1,3,4-oxadiazóis para a aplicação na farmacologia antimicrobiana.

Tabela 2.7: Diversas outras aplicações do 1,3,4-oxadiazol.

COMPOSTO	ATIVIDADE	REFERÊNCIA
	Inibição Da Tirosinase	KHAN <i>et al.</i> , 2005
	Antidiabético	KE <i>et al.</i> , 2008
	Antiosteoporse	GHANI <i>et al.</i> , 2010
	Analésica	ASIF <i>et al.</i> , 2009
	Anti-tubercular	SHASHIKANT <i>et al.</i> , 2009
	Anti-helmínticos	SRINIVAS <i>et al.</i> , 2010
	Inibição do Glicôgênio Sintase Cinase- 3b	SAITOH <i>et al.</i> , 2009

Capítulo 3

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho teve por objetivo obter derivados do heterocíclico 1,3,4-oxadiazol através da síntese de Huisgen via anidridos, bem como a compreensão da estrutura química e avaliação do perfil antimicrobiano destes produtos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Este trabalho teve especificamente os objetivos:

- Sintetizar derivados 2-aryl-5-alkyl-1,3,4-oxadiazóis a partir da decomposição térmica de tetrazóis, utilizando os anidridos acético e trifluoracético.
- Determinar as estruturas dos compostos sintetizados pelas técnicas espectroscópicas usuais como o IV, Massa, RMN ^1H e ^{13}C uni (1D), bem como análise bidimensional (COSY, HQMC e HMBC) para o derivado 2-(2-acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol.
- Determinar a geometria espacial do composto 2-(2-acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol através do estudo de Raios-X.
- Avaliar as propriedades antimicrobianas dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos, através da concentração inibitória mínima (CIM).

Capítulo 4

PLANE JAMENO

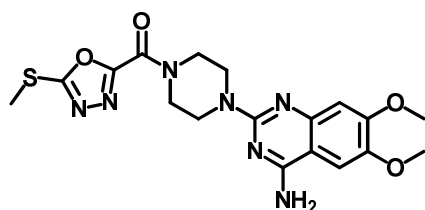
SGNTEJCO

4 Planejamento Sintético

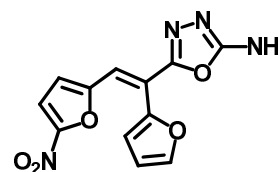
4.1 Planejamento Estrutural dos Oxadiazóis

Como citado anteriormente, o heterocíclico 1,3,4-oxadiazol já é bem reconhecido pela OMS por se difundir amplamente na Química Medicinal, pela ocorrência do seu favorável perfil metabólico e a facilidade de realizar ligações de hidrogênio, (Esquema 4.1).

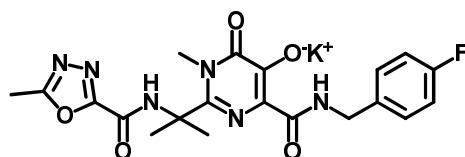
Esquema 4.1: Fármacos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol reconhecidos pela OMS.



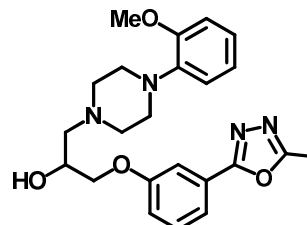
TIODAZOSIN
AGENTE ANTIHIPERTENSIVO



NESAPIDIL
AGENTE ANTIHIPERTENSIVO



RALTEGRAVIR
AGENTE ANTIRETROVIAL



FURAMIZOLE
ANTIBIÓTICO

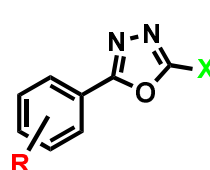
Durante o último século as pesquisas sobre este heterocíclico, consolidaram três metodologias sintéticas cada uma com suas particularidades e avanços:

- MÉTODO 1: Ciclização de diacilhidrazinas;
- MÉTODO 2: Ciclização de acilhidrazonas, semicarbazonas e tiosemicarbazidas;
- MÉTODO 3: Transformação de anéis.

A metodologia geral escolhida no planejamento da maioria das moléculas-alvo deste trabalho de tese foi a transformação de anéis por meio da reação de Huisgen. Tal escolha foi orientada pela sua simples execução bem como a simplicidade na obtenção dos reagentes e suas manipulações.

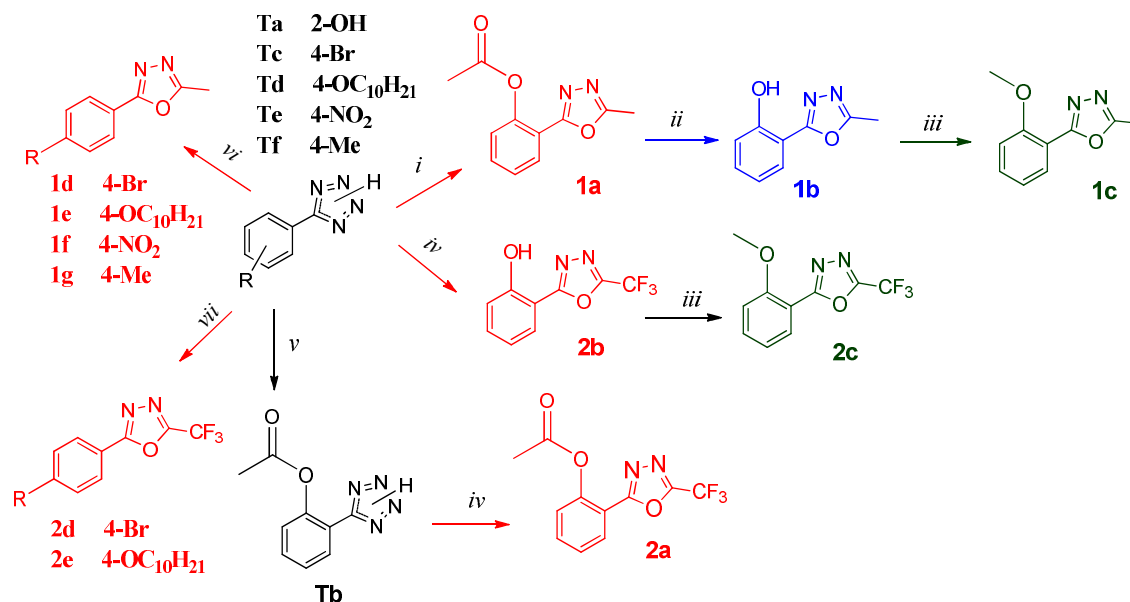
As moléculas finais apresentadas neste trabalho, foram planejadas para possuírem a estrutura geral 2-aryl-5-alkyl-1,3,4-oxadiazol, na qual a posição 5-alkyl esta representada pela presença de dois grupos com polaridades bem diferentes, o CH₃ e CF₃, bem como na posição do 2-alkyl que contém oito variedades de substituintes na fenila tanto nas posições orto e para-substituídos (Tabela 4.1). Estes diferentes grupos foram introduzidos com o propósito de se obter uma variedade de moléculas com polaridades que variam entre os extremos, para assim avaliar seu perfil antimicrobiano.

Tabela 4.1: Quadro geral de todas as moléculas finais



Compostos	X	R
1a / 2a	CH ₃ / CF ₃	2-O-Acetil
1b / 2b	CH ₃ / CF ₃	2-OH
1c / 2c	CH ₃ / CF ₃	2-Metoxi
1d / 2d	CH ₃ / CF ₃	4-Br
1e / 2e	CH ₃ / CF ₃	4-OC ₁₀ H ₂₁
1f	CH ₃	4-NO ₂
1g	CH ₃	4-Me

Quatro rotas sintéticas foram utilizadas para obtenção de todas as moléculas-alvo: acetilação de fenóis (**Tb**), transformação de anéis (reação de Huisgen) via acetilação com anidridos (**1a, d, e, f, g e 2a, b, d, e**), alquilação de hidroxilas (**1c e 2c**) e clivagem de grupos acetil (**1b**), (Esquema 4.1).

Esquema 4.2: Esquema geral para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis.

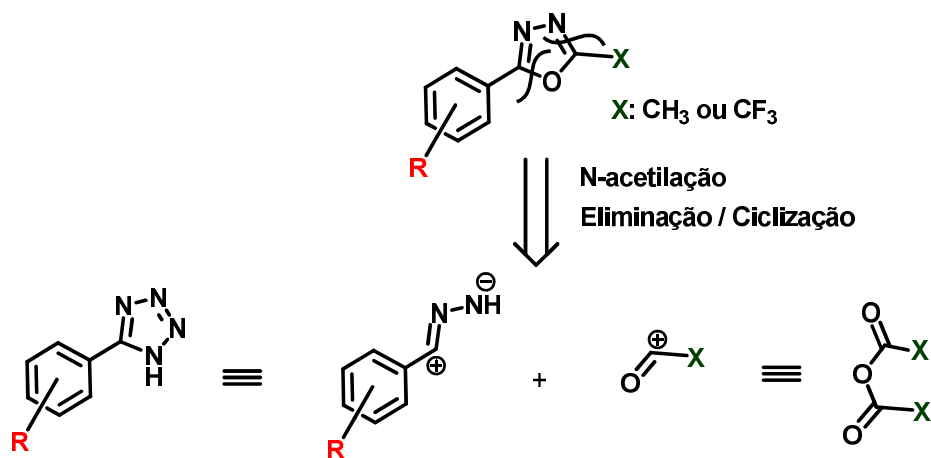
Condições: *i*: **Ta**, AC₂O, refluxo; *ii*: KOH, ETOH, refluxo; *iii*: K₂CO₃, ICH₃, CH₃CN, refluxo; *iv*: **Ta**, (CF₃CO)₂O, refluxo; *v*: 1º **Ta**, NaOH (3M), AC₂O, HCl (conc.); **Tb**, (CF₃CO)₂O, refluxo; *vi*: **Tc-f**, AC₂O, refluxo; *vii*: **Tc,d**, (CF₃CO)₂O, refluxo.

Dessa forma foram propostas cinco moléculas inéditas: o 2-(2-acetóxfenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1a**), 2-(4-decilóxfenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1e**), 2-(2-acetoxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (**2a**), 2-(2-metoxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (**2c**) e o 2-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (**2d**).

As moléculas o-substituídas e p-substituídas com substituintes de diferentes polaridades surgem com o interesse de analisar um maior comportamento destas moléculas perante os testes biológicos (bactericidas e fungicidas). As moléculas p-substituídas **1g** e **2e** excepcionalmente foram construídas para uma avaliação líquido-cristalina devido à sua elevada anisotropia, porém não foi observado esta característica nestes compostos. Pelo destaque da utilização da reação de Huisgen (HUISGEN *et al*, 1960) neste trabalho é apresentada uma análise

retrossintética no (Esquema 4.2), para mostrar a simplicidade da metodologia utilizada.

Esquema 4.3: Análise retrossintética da reação de huisgen.



Capítulo 5

RESULTADOS

E

DISCUSSÃO

5 Resultados e Discussões

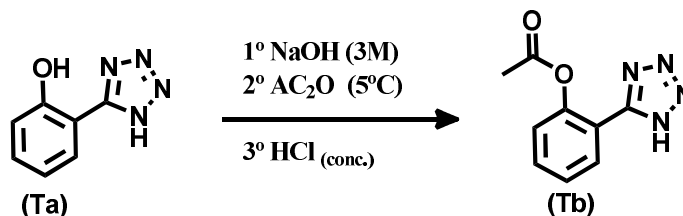
5.1 Síntese e Caracterização

5.1.1 Síntese e caracterização dos intermediários tetrazólicos

A utilização do reagente comercial 5-(2-hidroxifenil)tetrazol **Ta** se tornou o intermediário chave que desencadeou a origem dos compostos o-substituídos apresentados neste trabalho. Inicialmente, mantendo a estrutura da base de **Ta**, foi-se capaz de gerar seis compostos finais (**1a**, **1b**, **1c**, **2a**, **2b** e **2c**) e outro intermediário tetrazólico **Tb**.

A construção do intermediário tetrazólico **Tb** teve seu início com a necessidade da obtenção da molécula **2a**. Sua preparação teve como base o trabalho de Gallardo e colaboradores (2001).

Esquema 5.1: O-acetilação do tetrazol **Ta**.

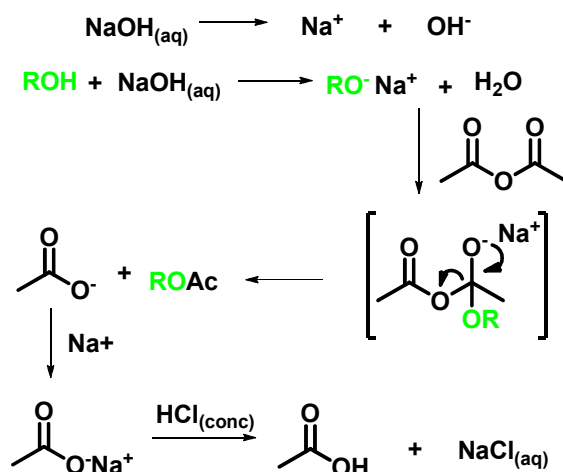


Conforme descrito no Esquema 5.1, a acetilação procedeu-se por três etapas. Inicialmente solubilizou o 5-(2-hidroxifenil)tetrazol **Ta** com uma base forte para saída do hidrogênio do grupo fenoxila, sob agitação, para posterior ataque nucleófilo do agente acetilante. A base utilizada foi o hidróxido de sódio na forma de uma solução aquosa com concentração de 3M. Em seguida, adicionou gelo e gotejou-se anidrido acético por um período de 20 minutos com a função de acetilar a hidroxila.

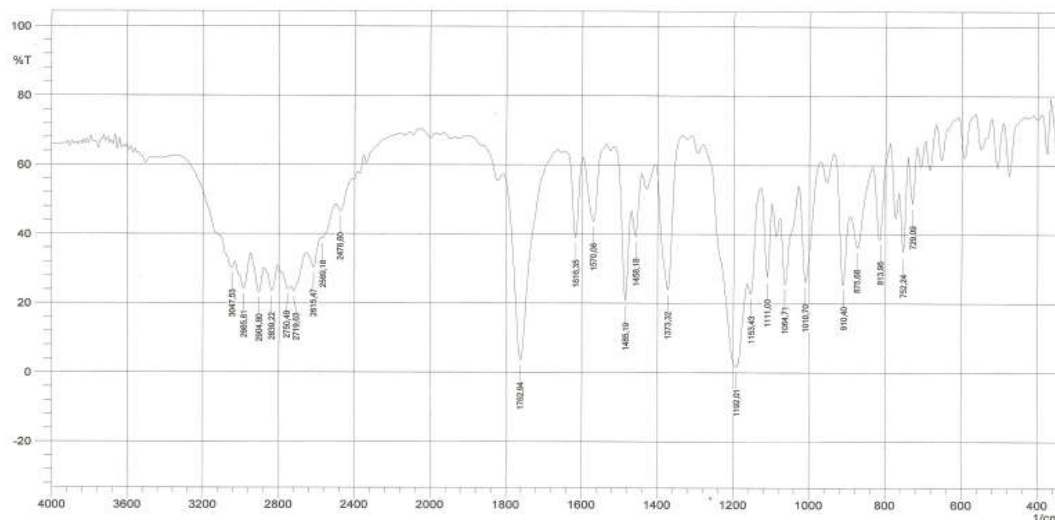
A necessidade do gelo é para diminuir a velocidade da reação de acetilação que é violenta. Terminado este período, adicionou-se o ácido clorídrico concentrado até pH=1 para neutralizar a base em excesso, pois

derivados o-acetil são estáveis em condições ácidas e consequentemente, evita uma posterior clivagem devido a traços da base utilizada. Todavia, os tetrazóis são insolúveis em meio aquoso, dessa forma a obtenção do produto se fez por meio da filtração de seu precipitado sobre água gelada obtendo o 5-(2-acetoxifenil)tetrazol **T2**, na cor bege com 90,0% de rendimento. O Esquema 5.2 sugere a proposta mecanística para uma reação típica de acetilação de fenóis.

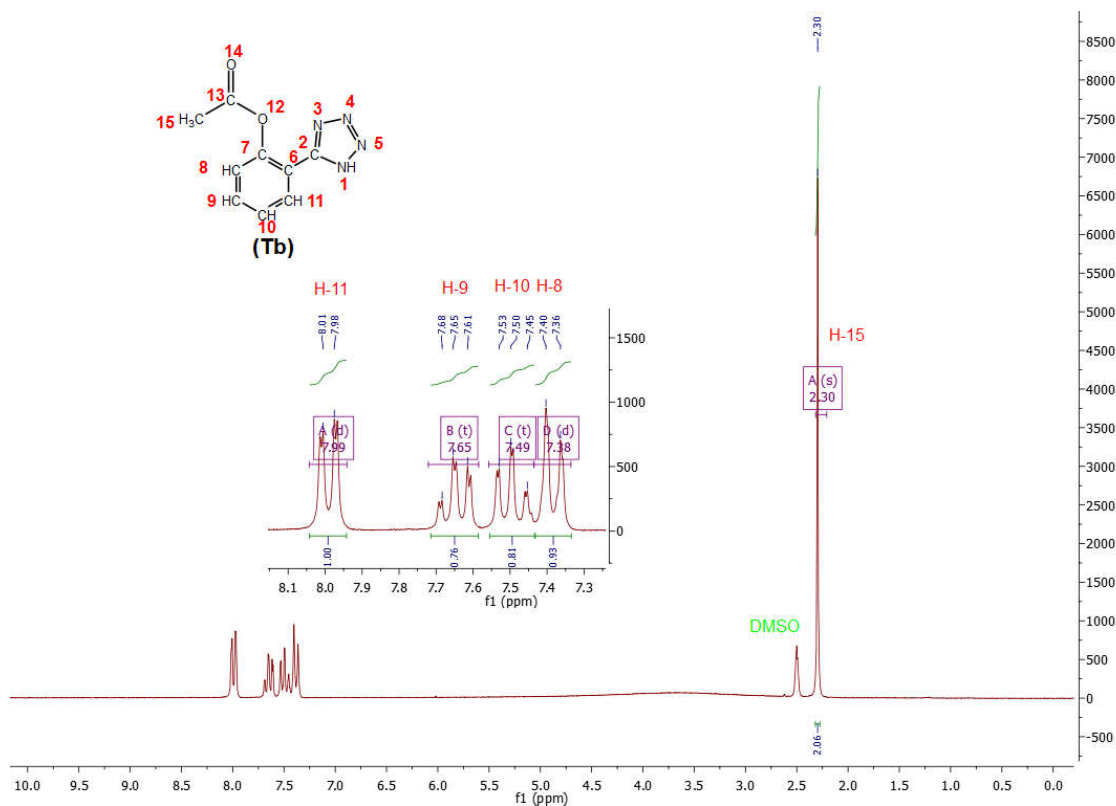
Esquema 5.2: Proposta mecanística para acetilação de hidroxilas.



Para sua purificação foi necessário uma recristalização em tolueno/água. A identificação deste intermediário se fez inicialmente através do ponto de fusão em seguida realizou-se um IV e RMN ^1H . No espectro de IV foi observada a presença de uma forte banda em $1762,94\text{ cm}^{-1}$ característica de uma carbonila de éster, sinais entre $2400\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ atribuídos ao heterocíclico tetrazol e a ausência de uma larga banda referente à hidroxila em aproximadamente $3000\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$, fornecendo indícios da formação do produto desejado (Figura 5.1).

Figura 5.1: Espectro de IV do intermediário **Tb** em KBr.

No espectro de RMN ^1H , foi observada a presença de cinco sinais, estando quatro com maior desproteção (dois singletos e dois tripletos) referentes aos hidrogênios aromáticos e um sinal mais protegido (singlete) referente à metila do grupo acetil. O espectro de RMN ^1H contendo estes sinais é apresentado na Figura 5.2. Os hidrogênios na região aromática são quimicamente diferentes, pois aparecem na forma de quatro diferentes deslocamentos químicos, sendo estes observados em 7,99 ppm (H-11) e 7,38 ppm (H-8) na forma de dubleto e em 7,65 ppm (H-9) e 7,49 ppm (H-10) na forma de triplete. A presença do grupo acetil se faz pela observação do deslocamento químico em 2,30 ppm (H-15) na forma de um singlete. Já o sinal referente ao (N-H) do anel tetrazólico é suprimido pela ressonância a que está inserido.

Figura 5.2: Espectro de RMN ^1H do intermediário tetrazólico **Tb**.

5.1.2 Síntese dos compostos finais

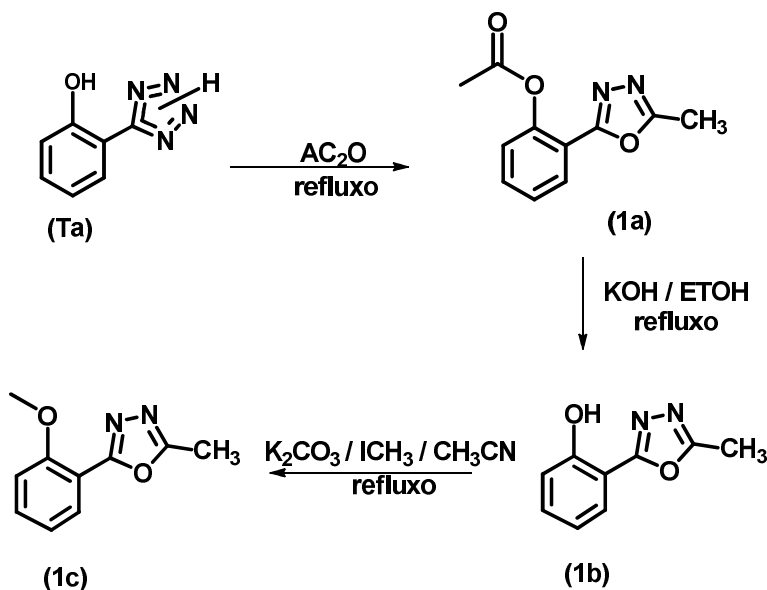
5.1.2.1 Síntese dos derivados 2-(2-aril)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

Os produtos finais deste modelo são: **1a**, **1b** e **1c**. Estes foram obtidos numa sequência sintética, na qual a obtenção do composto **1a** foi gerado por um inesperado e surpreendente resultado. Ocorreu quando ao tratar o intermediário 2-hidroxifenil-tetrazol **Ta** com anidrido acético, esperava-se obter o composto 5-metil-2-(hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol **1b**, entretanto não foi isso que ocorreu, formou-se o composto 2-(2-acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol **1a** (Santos *et al*, 2014). Entendemos que no meio reacional a molécula do tetrazol **Ta** sofreu dois ataques pelos grupos acetila, um direcionado ao nitrogênio do anel do tetrazol, ou seja,

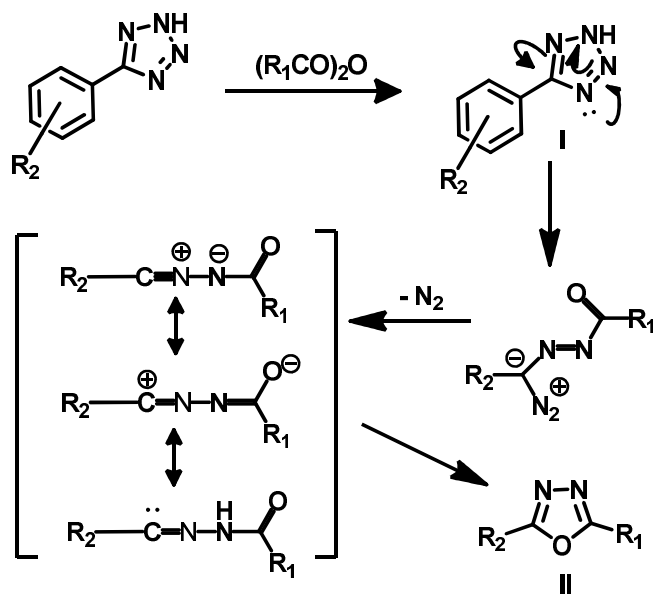
ataque natural na formação de oxadiazóis, via decomposição térmica de tetrazóis, e o outro no hidrogênio da hidroxila, algo que normalmente não ocorreria, por dois motivos: a hidroxila está na posição orto em relação ao anel oxadiazólico direcionando o ataque do grupo acetil a uma posição que está sobre um impedimento estérico, bem como o meio reacional se diferenciar de uma reação de acetilação, (Gallardo *et al*, 2001).

Dessa forma deu-se a sequência na projeção de outras duas moléculas: o composto **1b** preparado a partir da clivagem do **1a** com KOH e o composto **1c** que surge decorrente da alquilação do **1b** com iodeto de metila (Gallardo *et al*, 2001; Lee *et al*, 2001). Toda a sequência sintética destes derivados esta demonstrada no esquema 5.3.

Esquema 5.3: Rota sintética dos derivados
2-(2-aryl)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

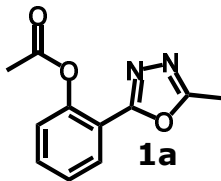
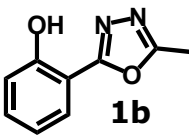
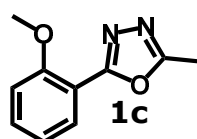


O esquema 5.4 mostra o mecanismo proposto por Huisgen e colaboradores (1960), que seria o caminho clássico para a reação de Huisgen, esperado na obtenção do produto **1a**. Esta proposta demonstra o intermediário tetrazol acilado (**I**) que sofre um rearranjo, seguido da eliminação de uma molécula de nitrogênio, para assim fornecer o 1,3,4-oxadiazol **II**.

Esquema 5.4: Proposta mecanística da reação de huisgen.

Abaixo se encontra a tabela 5.2 contendo as estruturas dos compostos **1a**, **1b** e **1c** com seus respectivos rendimentos.

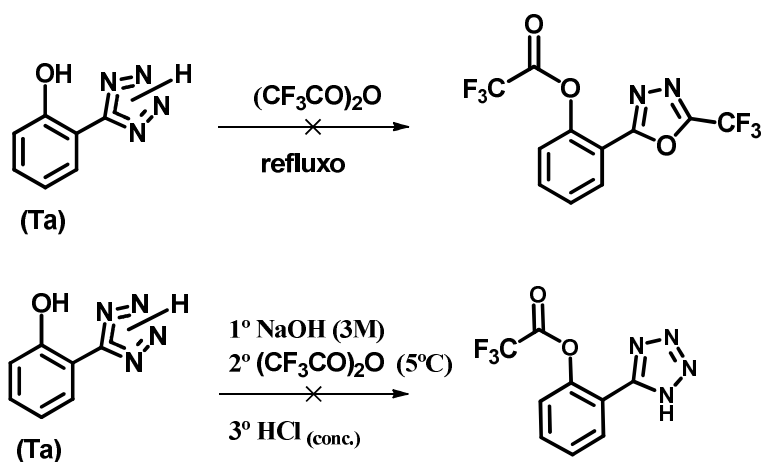
Tabela 5.2: Rendimento dos derivados 2-(2-aryl)-5-metil-1,3,4-oxadiazol.

COMPOSTOS	 1a	 1b	 1c
RENDIMENTO (%)	70	80	75

5.1.2.2 Síntese dos derivados 2-(2-aryl)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol

Os produtos finais deste modelo (**2a**, **2b** e **2c**) não foi sequencial como os derivados do 2-(2-aryl)-5-metil-1,3,4-oxadiazol, discutida no item anterior. O planejamento dos compostos finais 2-(2-aryl)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol iniciou com duas tentativas sem êxito, mostrada no esquema 5.5.

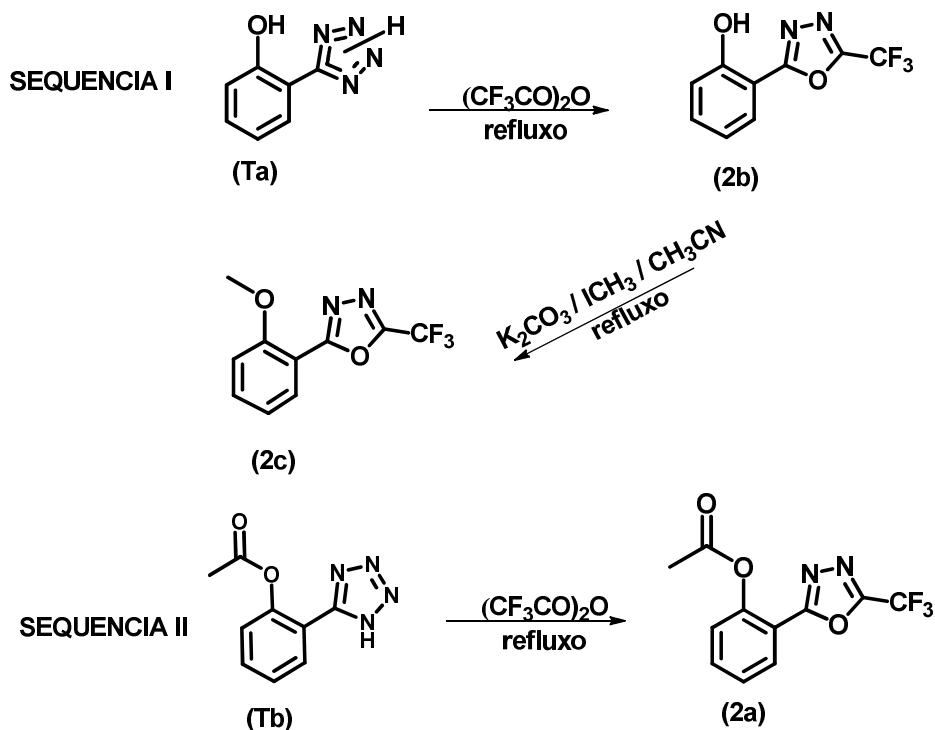
Esquema 5.5: Tentativa de acetilação usando o anidrido trifluoracético.



Inicialmente tratou-se o intermediário **Ta** com o anidrido trifluoracético, mais não foi observada a formação do produto. Depois se tentou realizar a acetilação do mesmo tetrazol com este mesmo anidrido em meio básico e novamente não se teve sucesso. Na tentativa de explicar as duas reações sem êxito do Esquema 3.7, atribuímos a não formação do produto desejado aos impedimentos estéricos existentes, ou seja, a acetilação na posição que se encontra a hidroxila (posição orto) é dificultada pelo o impedimento estérico causado por dois grupos volumosos, o heterocíclico tetrazol e o grupo acetilante ($-\text{COOCF}_3$).

Após estas reações citadas acima não terem êxito, foi planejado outra rota sintética para obtenção dos produtos desejados, como apresentado no esquema 5.6 abaixo.

Esquema 5.6: Rota sintética dos derivados 2-(2-aryl)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol.

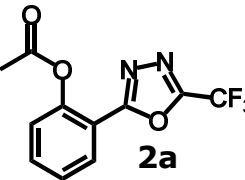
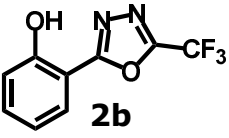
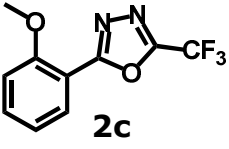


Seguindo a sequência I, ao tratar o intermediário **Ta** com o anidrido trifluoroacético obteve-se o produto **2b**. Na sequência o mesmo foi utilizado em uma reação de o-alkilação com iodeto de metila para obtenção do produto **2c** (Lee *et al*, 2001).

Já a sequência II do esquema acima se iniciou pelo intermediário tetrazólico **Tb** (discutido no item 5.1.1, pag: 53), que após tentativas de acetilação com o anidrido trifluoroacético ter sido fracassada, realizamos acetilação com outro agente acetilante, agora com o anidrido acético obtendo êxito. Em seguida o mesmo foi tratado com o anidrido trifluoroacético e através da reação de Huisgen (ver Esquema 5.6) obtendo o produto **2a**.

Abaixo se encontra a tabela 5.3 contendo as estruturas dos compostos 2-(2-aryl)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol com seus respectivos rendimentos.

Tabela 5.3: Rendimento dos derivados
2-(2-aryl)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol.

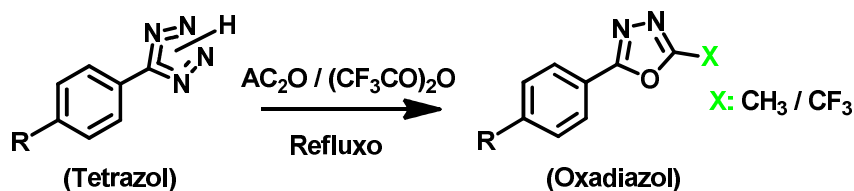
COMPOSTOS	 2a	 2b	 2c
RENDIMENTO (%)	75	85	83

5.1.2.3 Síntese dos derivados 2-(4-substituído)-5-metil-1,3,4-oxadiazol e 2-(4-substituído)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol

Os compostos contidos nesta secção são: **1d**, **1e**, **1f**, **1g** do tipo 2-(4-substituído)-5-metil-1,3,4-oxadiazol e **2d**, **2e** do tipo 2-(4-substituído)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol.

A preparação das moléculas **1d**, **1e**, **1f**, **1g**, **2d** e **2e** foram baseadas no método de transformação de anéis para obtenção de 1,3,4-oxadiazóis, ou seja, realizado através da decomposição térmica de tetrazóis, reação conhecida como rearranjo de Huisgen. Para as presentes moléculas citadas neste tópico, o método utilizado foi por meio de anidridos (Fürmeier e Metzger, 2003; Vereshchagin *et al.*, 2007). Este método foi usado com dois agentes ciclizantes o anidrido acético no tratamento dos tetrazóis **Tc**, **Td**, **Te**, **Tf** para obtenção dos compostos **1d**, **1e**, **1f**, **1g** e o anidrido trifluoracético para os tetrazóis **Td** e **Tf** na obtenção dos compostos **2d** e **2e**, (Esquema 5.8).

Esquema 5.7: Rota sintética dos derivados 2-(4-aryl)-5-metil-1,3,4-oxadiazol e 2-(4-aryl)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol.



Tetrazol	Oxadiazol
Tc = 4-Br	1d / 2d
Td = 4-OC ₁₀ H ₂₁	1e / 2e
Te = 4-NO ₂	1f
Tf = 4-Metil	1g

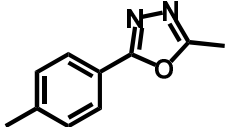
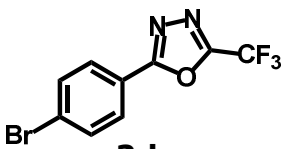
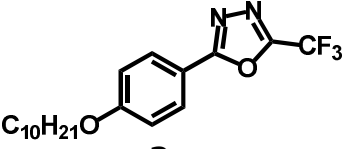
Na tabela 5.4 estão as estruturas dos compostos dos produtos finais desta secção e seus respectivos rendimentos.

Tabela 5.4: Rendimento dos derivados
2-(4-alquil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol e
2-(4-alquil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol

COMPOSTOS	RENDIMENTO (%)
1d	70
1e	70
1f	84

Continua.

Tabela 5.4: Rendimento dos derivados
2-(4-alkil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol e
2-(4-alkil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol
(continuação)

COMPOSTOS	RENDIMENTO (%)
 1g	75
 2d	78
 2e	82

5.2 Determinações estruturais dos compostos inéditos

5.2.1 Interpretação estrutural do composto 1a

5.2.1.1 Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensional de 1a

As atribuições dos hidrogênios e carbonos realizadas para o composto **1a** basearam-se nos dados obtidos em 5 experimentos de RMN, tais como: RMN ^1H , RMN ^{13}C -APT, COSY, HETCOR e HMBC.

A tabela 5.5 resume as atribuições realizadas para cada átomo de hidrogênio e carbono, estando os espectros apresentados no capítulo 9.0, na seção de espectros.

As atribuições dos hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo (Figura 5.3).

Figura 5.3: Estrutura química do 2-(acetóxfenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1a**) com a numeração dos seus átomos.

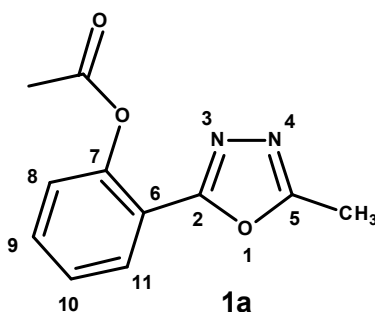


Tabela 5.5: - Dados dos espectros de RMN (^1H 500 MHz e ^{13}C 125 MHz) em (CDCl_3) de (**1a**). Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono $\delta(\text{ppm})$	APT $\delta(^{13}\text{C})^a$	HMQC $\delta(^1\text{H}, ^1\text{J}_{\text{CH}})^{b, e}$	COSY $\delta(^3\text{J}_{\text{HH}})^{c, e}$	HMBC	
				$\delta(^2\text{J}_{\text{CH}})^d$	$\delta(^3\text{J}_{\text{CH}})^d$
2	162,12	-	-	8,00 (dd, 1H) (7,5Hz e 1,5Hz)	-
5	163,35	-	-	2,59 (s, 3H)	-
6	117,65	-	-	8,00 (dd, H-11)	7,37 (td, H-10) e 7,22 (td, H-8)
7	129,21	-	-	7,22 (td, H-8)	8,00 (dd, H-11) e 7,54 (td, H-9)
8	124,22	7,22 (dd, 1H) (8,0Hz e 1,0Hz)	8,00 (td, H-11) e 7,54 (td, H-9)	8,00 (dd, H-11) e 7,54 (td, H-9)	7,22 (td, H-8)
9	132,67	7,54 (td, 1H) (8,0Hz e 1,0Hz)	7,37 (td, H-8) e 7,22 (td, H-8)	7,37 (td, H-10) e 7,22 (td, H-8)	7,22 (td, H-8)
10	126,60	7,37 (td, 1H) (8,0Hz e 1,0Hz)	7,54 (td, H-9)	7,54 (td, H-9)	7,37 (td, H-10)
11	148,68	8,00 (dd, 1H) (7,5Hz e 1,5Hz)	7,37 (td, H-10)	7,37 (td, H-10)	7,54 (td, H-9)
Carbonila	169,88	-	-	2,41 (s, H-15)	-
Acetil	21,49	2,41 (s, 3H)	-	-	-
Anel-CH₃	11,16	2,59 (s, 3H)	-	-	-

^aValores deduzidos pelos espectros de RMN ^{13}C -APT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{C-H}}$) HMQC ou HETCOR; ^cValores obtidos das correlações homonucleares bidimensionais através de uma ligação ($^3\text{J}_{\text{H-H}}$) COSY e ; ^dValores obtidos das correlações bidimensionais através de ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) HMBC. ^eMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (s); duplete (d); duplo duplete (dd); triplo duplete (td) e multiplete (m).

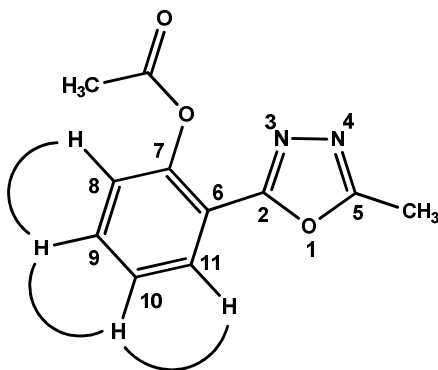
O espectro de RMN ^1H a 500 MHz de **1a** (Figura 9.3, pág 127) revelou a presença de seis sinais de hidrogênios com integral, da esquerda para a direita, de 1:1:1:1:3:3, isto é, um total de 10 hidrogênios. Análise do espectro de **1a**, permitiu identificar sem margem de erro esses hidrogênios da seguinte forma: dois intensos singletos na região de alifáticos, com integral para seis hidrogênios atribuído ao grupo acetil em δ 2,41 ppm, a metila do anel oxadiazólico em δ 2,59 ppm e quatro sinais na região de aromáticos com integral para quatro hidrogênios, sendo dois duplos dubletos em δ 8,00 ppm de (H-11) e em δ 7,22 ppm de (H-8) e finalmente dois triplos dubletos em δ 7,37 ppm de (H-10) e em δ 7,54 ppm de (H-9).

Na análise do espectro de RMN ^{13}C (APT) a 125 MHz de **1a** (Figura 9.4, pág 127) observou-se a presença de onze sinais, dos quais seis sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados sendo que dois foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos, um em δ 11,16 ppm referente a metila do anel oxadiazólico e outro em δ 21,40 ppm ao carbono do grupo acetil e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos em δ 124,22; 126,60; 129,21 e 132,67 ppm dos carbonos (C-10), (C-8), (C-11) e (C-9), respectivamente. Os cinco sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos quaternários não hidrogenados do tipo sp^2 sendo dois de carbonos aromáticos de anel benzênico em δ 117,65 e 148,68 ppm de (C-6) e (C-7), respectivamente, e dois de anel oxadiazol em δ 162,12 e 163,35 ppm dos carbonos (C-2) e (C-5) respectivamente. Finalmente, o sinal em δ 169,88 ppm é atribuído a carbonila do grupo acetil.

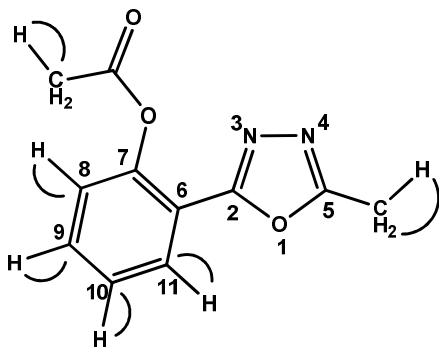
A análise do espectro bidimensional *CORrelation Spectroscopy* (COSY- $^3\text{J}_{\text{H-H}}$) (Figura 9.5, pág 128) permitiram correlacionar os núcleos de ^1H com ^1H distante 3 ligações dos hidrogênios aromáticos (H-8, H-9, H-10 e H-11). Iniciamos os nossos estudos a partir do hidrogênio (H-11). Ele aparece como um duplo dubleto em δ 8,00 ppm que acopla-se apenas com o hidrogênio (H-10) em δ 7,37 ppm, confirmando que (H-11) é um hidrogênio terminal. O hidrogênio (H-10) em δ 7,37 ppm foi confirmado a

partir de (H-11) que se acoplou com o hidrogênio (H-9) em δ 7,54 ppm, o qual se acopla com o hidrogênio (H-8) em δ 7,22 ppm mostrando ser o único acoplamento que o hidrogênio (H-8) faz, demonstrando que este hidrogênio também é terminal (ver tabela 5.5). A utilização do (COSY- $^3J_{H-H}$) foi sem duvida uma técnica de grande importância na atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos (H-8, H-9, H-10 e H-11,) (ver figura 5.4).

Figura 5.4: Correlações (COSY- $^3J_{H-H}$) de **1a**.



A análise do espectro bidimensional *HETeronuclear CORrelation* (HMQC ou HETCOR- $^1J_{C-H}$) (Figura 9.6, pág 128) permitiram correlacionar os núcleos de ^{13}C com os ^1H a eles diretamente ligados (acoplados) em δ 2,59 (H-16) com o carbono do grupo acetil em δ 11,16; o δ 2,41 do grupo acetil com δ 21,49 (C-15); o δ 7,22 (H-8) com 124,22 (C-8); δ 7,54 (H-9) com 132,67 (C-9); δ 7,37 (H-10) com 126,60 (C-10) e δ 8,00 (H-11) com 129,21 (C-11) ppm (ver tabela 5.5). A utilização do (HETCOR- $^1J_{C-H}$) foi uma técnica de grande importância na atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos ligados diretamente aos hidrogênios aromáticos (H-8, H-9, H-10 e H-11) e alifáticos (H-15 e H-16) (ver figura 5.5).

Figura 5.5: Correlações (HMQC- $^1J_{C-H}$) de (**1a**).

De acordo com o espectro bidimensional *Heteronuclear Multiple Bond Coherence* (HMBC - ^2J e $^3J_{CH}$) (Figura 9.7, pág 159) foi possível atribuir inequivocadamente os acoplamentos entre ^{13}C e ^1H distante 2 e 3 ligações. Duas importantes correlações entre ^1H e ^{13}C distante 2 ligações foram atribuídas a dois grupos metilas uma observada em δ 2,41 ppm dos hidrogênios do grupo acetil com a carbonila em δ 169,88 ppm; o outro em δ 2,59 ppm dos hidrogênios da metila do anel oxadiazólico com o carbono (C-5) em δ 163,35 ppm, respectivamente, confirmando assim as atribuições dos hidrogênios referentes as metilas da molécula.

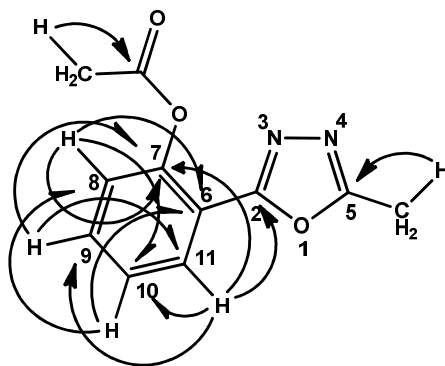
Outras correlações foram atribuídas aos carbonos e hidrogênios aromáticos que tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações à longa distância (HMBC - ^2J e $^3J_{CH}$), os quais podem observar: (ver figura 5.6).

- Para o hidrogênio (H-11) em δ 8,00 ppm, observa-se cinco importantes correlações, com os δ 117,65 (C-6) e 126,60 (C-10) ppm à ^2J ligações, com os δ 132,67 (C-9), 148,68 (C-7) e 162,12 (C-2) ppm à ^3J três ligações;
- Para o hidrogênio (H-10) em δ 7,37 ppm fez quatro correlações, com os δ 124,22 (C-8) e 117,65 (C-6) ppm à ^2J ligações, com os δ 132,67 (C-9) e 129,21 (C-11) ppm à ^3J ligações;

- Para o hidrogênio (H-9) em δ 7,54 ppm fez quatro correlações, com os δ 124,22 (C-8) e 126,60 (C-10) ppm à ^2J ligações, com os δ 129,21 (C-11) e 148,68 (C-7) ppm à ^3J ligações;
- Para o hidrogênio (H-8) em δ 7,22 ppm fez quatro correlações, com os δ 128,21 (C-11) e 132,67 (C-9) ppm à ^2J ligações, com os δ 117,65 (C-6) e 126,60 (C-10) ppm à ^3J ligações;
- Para os hidrogênios das metilas apenas realizaram uma correlação cada à ^2J ligações, ou seja, no δ 2,41 ppm referente ao grupo acetil com a carbonila no δ 169,88 ppm e o metil do anel oxadiazólico no δ 2,59 ppm com o (C-5) no δ 163,35 ppm.

Os resultados indicaram que o uso em conjunto das técnicas unidimensionais (1D) RMN ^1H e ^{13}C -APT e bidimensionais (2D) COSY, HETCOR e HMBC, confirmaram com relativa precisão o esqueleto básico dos hidrogênios e carbonos do composto **1a** (ver tabela 5.5).

Figura 5.6: Correlações (HMBC – ^2J e $^3J_{\text{CH}}$) do composto **1a**.



5.2.1.2 Interpretação do espectro de infravermelho do **1a**

Inicialmente foi confirmada o desaparecimento das bandas alargadas características do anel tetrazólico na região de 2400 a 2800 cm^{-1} , fato associado à formação do anel 1,3,4-oxadiazol, que já era esperado no espectro de IV do composto **1a** que tem o tetrazol **Ta**, como seu precursor. Foi observado a presença de uma forte banda em 1762,94 cm^{-1}

característica de uma carbonila de ester e a ausência da larga banda da hidroxila em aproximadamente $3000\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ presente no seu precursor **Ta**.

A presença do anel oxadiazólico neste composto verificou-se, através de três bandas características, duas bandas em torno de 1616 cm^{-1} e 1594 cm^{-1} relacionadas à ligação (C=N) e uma em 1194 cm^{-1} atribuída à ligação (C-O-C).

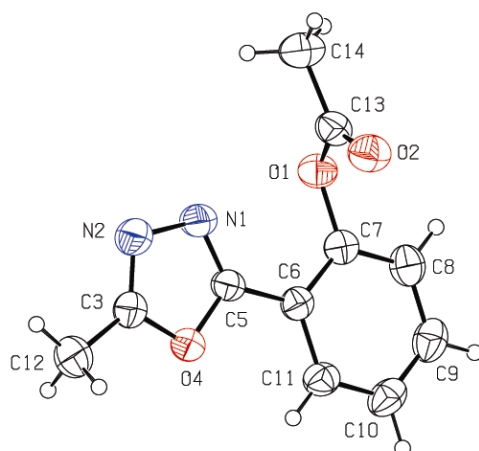
Em relação à presença do anel aromático neste composto, é possível identificar através da deformação axial dos hidrogênios aromáticos em torno de $3100\text{-}2824,0\text{ cm}^{-1}$ em conjunto com as deformações axiais das ligações (C=C) através de três bandas em torno de 1600, 1550 e 1450 cm^{-1} .

5.2.1.3 Discussão da difração de raios-X do composto **1a**

Para compreensão da posição do grupo acetil em relação ao heterocíclico, ou seja, seu arranjo espacial, foi necessário à realização da técnica da difração de raios-X, Figura 5.7.

Ao Analisar os dados cristalográficos, tabela 5.6, do composto **1a** (Figura 3.19) de fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ foi possível observar que sua cristalização pertence ao grupo espacial monoclinico P 21/n. É notório que o benzeno e o anel oxadiazólico são aproximadamente coplanares, com um ângulo diedro entre o anel de $4,14\text{ (2)}^\circ$, enquanto que o plano definido pelo éster de O1, O2, C13, C14 é rodado para fora do plano do benzeno que dá um ângulo diedro de $82,69\text{ (9)}^\circ$, o que corresponde a um ângulo de torção C6-C7-O1-C13 de $83,26\text{ (22)}^\circ$. No cristal as moléculas formam camadas abaixo de um eixo com interações $\pi\text{-}\pi$ fracas nas camadas internas entre o benzeno e o anel oxadiazol (Santos *et al*, 2014).

Figura 5.7: Visão em perspectiva da estrutura molecular do 2-(2-acetóxfenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1a**).



Os dados cristalográficos e refinamento da molécula **1a** estão apresentados na Tabela 5.6.

Tabela 5.6: Dados cristalográficos do composto **1a**.

Fórmula molecular	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃
Peso molar (g mol ⁻¹)	218.21
Temperatura K	293(2)
Comprimento de onda (Å)	0.71069
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo especial	P 21/n
Parâmetros de unidade de célula	a = 6.6335(6) Å α = 90°. b = 16.925(3) Å β = 92.113(6)°. c = 9.5078(6) Å γ = 90°.
Volume (Å ³)	1066.7(2)
Z	4
Densidade calculada (Mg/m ³)	1.359
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0.101
Tamanho do cristal (mm ³)	0.50 x 0.36 x 0.16
θ-intervalo para coleta de dados (°)	2.41 to 25.05°.
F(000)	456
Índice de variação	-7 ≤ h ≤ 7 -20 ≤ k ≤ 0 -11 ≤ l ≤ 0
Reflexões coletadas	1998
Reflexões independentes	1885 [R(int) = 0.0178]
Perfeição para θ = 25.05° (%)	99.7 %
Parâmetros refinados	146
Goodness-of-fit on F ²	1.114
R1 for I > 2σ(I)	0.044
wR ² para todos os dados	0.136
Extinction coefficient	0.020(4)
Maior dif. pico/orifício (eÅ ⁻³)	0.239 and -0.200 e.Å ⁻³

5.2.2 Interpretação estrutural do composto 1e

5.2.2.1 Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 1e

Na tabela 5.7 estão as atribuições pertinentes para cada carbono e hidrogênio referente ao composto **1e**, estando seus respectivos espectros apresentados no capítulo 9, na seção de espectros.

As atribuições referentes aos carbonos e hidrogênios seguem as numerações na estrutura abaixo:

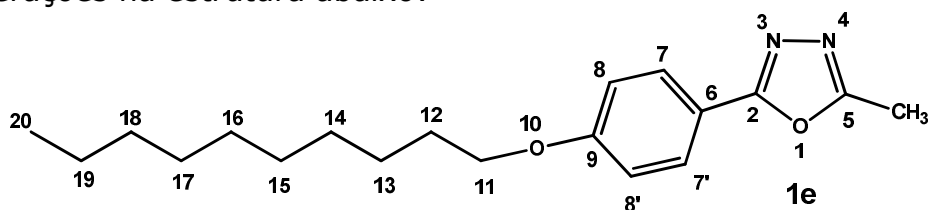


Tabela 5.7: Dados dos espectros de RMN (^1H 200 MHz e ^{13}C 50 MHz) em $\text{DMSO}-d_6$ para (**1e**). Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	(1e)	
	$\delta(^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta(^1\text{H})^{\text{b, c}}$
2	158,83	-
5	166,13	-
6	116,73	-
7,7'	123,75	8,45 (d, 2H) (6,7 Hz)
8,8'	131,57	9,31 (d, 2H) (6,7 Hz)
9	126,97	-
Anel-CH₃	18,35	1,96 (s, 3H)
11	58,84	4,67 (t, 2H) (7,3 Hz)
12	29,11	1,23 (s, 16H)
13	28,50	1,23 (s, 16H)
14	26,71	1,23 (s, 16H)
15	26,62	1,23 (s, 16H)
16	26,49	1,23 (s, 16H)
17	26,23	1,23 (s, 16H)
18	23,19	1,23 (s, 16H)
19	19,94	1,23 (s, 16H)
20	11,81	0,85 (t, 3H) (6,3 Hz)

^aValores deduzidos pelo espectro de RMN ^{13}C -APT; ^bValores obtidos do espectro de RMN ^1H . ^cMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); duplete (d); multiplete (m).

Na análise comparativa dos dados espectrais de RMN de ^{13}C em conjunto com as técnicas bidimensionais na resolução do composto **1a** (seção 5.2.1, pág 63), permitiu a confirmação sem dúvidas do anel oxadiazólico presente no composto **1e** (Tabela 5.7), através de dois sinais, um no δ 158,83 e outro no δ 166,13 ppm os quais se referem aos carbonos (C-2) e (C-5), respectivamente, bem como a metila do anel oxadiazólico no δ 18,35.

Ao analisarmos os espectros de RMN de ^{13}C e ^1H do composto **1e** (Figura 9.20 e 9.19, pág 136 e 136) pode-se fazer as seguintes atribuições aos sinais referentes ao anel aromático: o δ 116,73 ppm ao (C-6), o δ 126,97 ppm ao (C-9), o δ 123,75 ppm aos (C-7,7') e o δ 131,57 ppm aos (C-8,8'). Também Pode-se observar que o (C-8,8') é o carbono mais desprotegido pertencente ao anel aromático e o (C-9) está sofrendo moderadamente uma atração indutiva pelo substituinte decilóxi. Bem como os sinais de hidrogênios do anel aromático observado no espectro de RMN de ^1H do composto **1e** nos δ 9,31 ppm e 8,45 ppm na forma de dubletos são referentes aos (H-8,8') e (C-7,7'), respectivamente.

Da mesma maneira foram atribuídos os sinais no espectro de RMN de ^{13}C referentes ao substituinte decilóxi, da seguinte forma: o δ 29,11 ppm ao (C-12), o δ 28,50 ppm ao (C-13), o δ 26,71 ppm ao (C-14), o δ 26,62 ppm ao (C-15), o δ 26,49 ppm ao (C-16), o δ 26,23 ppm ao (C-17), o δ 23,19 ppm ao (C-18), o δ 19,94 ppm ao (C-19) e o δ 11,21 ppm ao (C-20). Já no δ 58,81 ppm foi atribuído ao (C-11) por estar ligado diretamente ao átomo de oxigênio da ligação éter, sofre uma atração indutiva tornando o carbono mais desprotegido do substituinte decilóxi. Os hidrogênios destes carbonos no espectro de RMN de ^1H se apresentam numa razão de 2:16:3 possuindo 21 hidrogênios, que pode ser atribuídos da seguinte maneira: um tripleto com integral para dois hidrogênios no δ 4,67 ppm referente ao (H-11), um singleto com integral para dezesseis hidrogênios no δ 1,23 ppm referente aos (H-12 à H-19) e outro tripleto muito protegido com integral para três hidrogênios no δ 0,85 ppm

atribuído ao (H-20). Contudo, foi possível com segurança a confirmação da estrutura proposta ao composto **1e**.

5.2.3 Interpretação estrutural do composto 2a

5.2.3.1 Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 2a

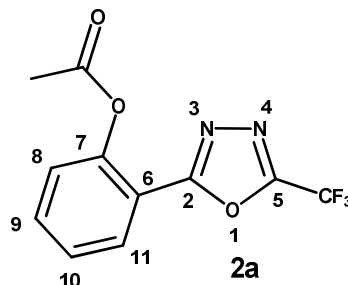
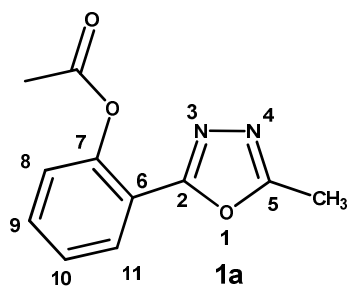
Na tabela 5.8 estão as atribuições pertinentes para cada carbono e hidrogênio referentes ao composto **2a**, estando seus respectivos espectros apresentados no capítulo 9, na seção de espectros.

Tabela 5.8: Dados dos espectros de RMN (^1H 500 MHz e ^{13}C 125 MHz) em (CDCl_3) de (**1a**) e dos espectros de RMN (^1H 200 MHz e ^{13}C 50 MHz) em $\text{DMSO}-d_6$ de (**2a**). Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	(1a)		(2a)	
	$\delta(^{13}\text{C})^a$	$\delta(^1\text{H})^{b, c}$	$\delta(^{13}\text{C})^a$	$\delta(^1\text{H})^{b, c}$
2	162,12	-	161,11	-
5	163,35	-	151,74 (q, 43,5 Hz)	-
6	117,65	-	113,50	-
7	148,68	-	146,46	-
8	124,22	7,37 (td, 1H) (8,0Hz e 1,0Hz)	122,50	7,56 (td, 1H) (7,8 Hz e 1,6 Hz)
9	132,67	7,54 (td, 1H) (8,0Hz e 1,0Hz)	132,33	7,79 (td, 1H) (7,8 Hz e 1,6 Hz)
10	126,60	7,20 (dd, 1H) (8,0Hz e 1,0Hz)	124,91	7,45 (dd, 1H) (8,0 Hz e 1,6 Hz)
11	129,21	8,00 (dd, 1H) (7,5Hz e 1,5Hz)	127,74	8,12 (dd, 1H) (7,8 Hz e 1,6 Hz)
Anel-CH₃	11,16	2,59 (s, 3H)	-	-
Anel-CF₃	-	-	114,06 (q, 269,0 Hz)	-
Carbonila	169,88	-	166,89	-
Acetil	21,49	2,41 (s, 3H)	18,54	2,34 (s, 3H)

^aValores deduzidos pelo espectro de RMN ^{13}C -APT; ^bValores obtidos do espectro de RMN ^1H . ^cMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); triplo dubleto (td).

As atribuições referentes aos carbonos e hidrogênios seguem às numerações nas estruturas abaixo:



Pela comparação dos dados espectrais de RMN ^1H de **1a**, foi possível no espectro de RMN de ^1H de **2a** (Figura 9.30, pág 143) identificar inequivocamente sete sinais, dos quais dois estão com maior blindagem, referentes ao solvente deuterado usado o dimetilsulfóxido, em δ 2,50 ppm e no δ 3,34 ppm a água residual contida neste solvente. Os outros cinco sinais estão numa razão, da esquerda para a direita, de 1:1:1:1:3, no total de 7 hidrogênios. Destes sete hidrogênios presentes em **2a** apenas um sinal esta em campo baixo com integral para três hidrogênios o qual se refere à metila do grupo acetóxi no δ 2,34 ppm. Já com menor blindagem na faixa de δ 7,45-8,12 ppm encontra-se os hidrogênios referentes ao anel aromático, são: um duplo dubleto em δ 8,12 ppm com integral para um hidrogênio referente ao (H-11), este hidrogênio se apresenta como o mais desblindado dentre os aromáticos, tal fenômeno é decorrente da forte atração eletrônica que o anel oxadiazólico exerce sobre este hidrogênio. Dois duplo tripletos em δ 7,79 e 7,56 ppm com integrais para dois hidrogênios de (H-9) e (H-8) respectivamente e um dubleto com integral para um hidrogênio em δ 7.45 ppm atribuído ao hidrogênio (H-10).

Na análise comparativa dos dados espectrais de RMN de ^{13}C do composto **2a** com o do composto **1a** (Tabela 5.8) (Figura 9.31, pág 143), permitiu a confirmação do anel oxadiazólico através de dois sinais, um em δ 161,11 ppm referente ao (C-2) e o outro em conjunto com a referência de (Vereshchagin *et al.*, 2007) confirmou o carbono (C-5) o qual está sofrendo multiplicidade de sinais com δ 151,74 ppm na forma de um quarteto, esta multiplicidade de sinais é comum em moléculas que

tenham o grupo $-CF_3$. Com a caracterização destes dois sinais foi possível sem dúvidas confirmar o anel 1,3,4-oxadiazólico. Já o carbono do grupo $-CF_3$, tanto exerce como sofre multiplicidade, que nestas moléculas se apresenta em torno do δ 114,06 ppm na forma de um quinteto.

Através desta comparação também foi possível confirmar o anel aromático orto-substituído, sendo quatro sinais para baixo correspondentes aos carbonos monohidrogenados do tipo sp^2 com δ 122,50 ppm para (C-8); 132,33 ppm para (C-9); 124,91 ppm para (C-10) e 127,74 ppm para (C-11), bem como dois sinais para cima tipo carbono sp em δ 113,50 ppm para (C-6) e 146,46 ppm para (C-7), confirmando o anel aromático. Ainda foi possível identificar dois sinais um para cima do tipo sp atribuído ao carbono da carbonila em δ 166,89 e um para baixo outro do tipo sp^3 referente a metila do grupo acetil no δ 18,54. Dessa forma foi possível identificar a estrutura proposta ao composto **2a**.

5.2.3.2 Interpretação do espectro de infravermelho do 2a

Inicialmente foi confirmada o desaparecimento das bandas alargadas características do anel tetrazólico na região de 2400 a 2800 cm^{-1} , fato associado à formação do anel 1,3,4-oxadiazol, que já era esperado no espectro de IV do composto **2a** que tem o tetrazol **Tb**, como seu precursor. Bem como é visto a presença do anel oxadiazólico neste composto, através de três bandas características, duas bandas em torno de 1616 cm^{-1} e 1594 cm^{-1} relacionadas à ligação (C=N) e uma em 1194 cm^{-1} atribuída à ligação (C-O-C).

Em relação à presença do anel aromático neste composto, é possível identificar através da deformação axial dos hidrogênios aromáticos em torno de 3100-2824,0 cm^{-1} em conjunto com as deformações axiais das ligações (C=C) através de três bandas em torno de 1600, 1550 e 1450 cm^{-1} .

A informação que evidencia a orto-substituição deste composto no espectro de IV foi identificada pela banda em torno de 752,24 cm^{-1} .

Foi observado a presença de uma forte banda em $1782,23\text{ cm}^{-1}$ característica de uma carbonila de éster e a ausência da banda larga da hidroxila em aproximadamente $3000\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ presente no seu precursor **Tb**. Bem como duas absorções associados ao grupo CF_3 , o estiramento simétrico em $1215,15\text{ cm}^{-1}$ e o assimétrico em $1149,57\text{ cm}^{-1}$ atribuído à ligação (C-F).

5.2.4 Interpretação estrutural do composto 2c

5.2.4.1 Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 2c

Na tabela 5.9 estão as atribuições pertinentes para cada carbono e hidrogênio referentes ao composto **2c**, estando seus respectivos espectros apresentados no capítulo 9, na seção de espectros.

As atribuições referentes aos carbonos e hidrogênios seguem às numerações nas estruturas abaixo:

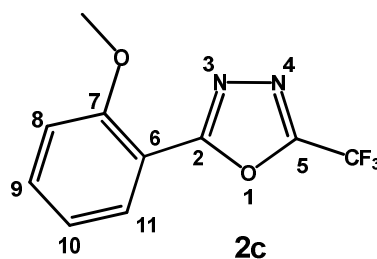
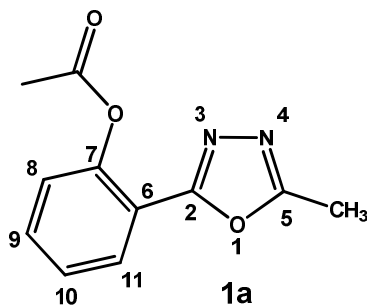


Tabela 5.9: Dados dos espectros de RMN (^1H 500 MHz e ^{13}C 125 MHz) em (CDCl_3) de (**1a**) e dos espectros de RMN (^1H 200 MHz e ^{13}C 50 MHz) em $\text{DMSO}-d_6$) de (**2c**). Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	(1a)		(2c)	
	$\delta(^{13}\text{C})^a$	$\delta(^1\text{H})^{b, c}$	$\delta(^{13}\text{C})^a$	$\delta(^1\text{H})^{b, c}$
2	162,12	-	165,42	-
5	163,35	-	154,65 (q, 44 Hz)	-
6	117,65	-	111,13	-
7	148,68	-	158,28	-
8	124,22	7,37 (td, 1H) (8,0Hz e 1,0Hz)	112,04	7,12 (d, 1H)
9	132,67	7,54 (td, 1H) (8,0Hz e 1,0Hz)	134,47	7,58 (td, 1H)
10	126,60	7,20 (dd, 1H) (8,0Hz e 1,0Hz)	120,86	7,08 (d, 1H)
11	129,21	8,00 (dd, 1H) (7,5Hz e 1,5Hz)	130,87	7,97 (dd, 1H) (8,1 e 1,7 Hz)
Anel-CH₃	11,16	2,59 (s, 3H)		
Anel-CF₃	-	-	116,47 (q, 269,5 Hz)	
Metoxi	-	-	56,04	3,98 (s, 3H)
Carbonila	169,88	-		
Acetil	21,49	2,41 (s, 3H)		

^aValores deduzidos pelo espectro de RMN ^{13}C -APT; ^bValores obtidos do espectro de RMN ^1H . ^cMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); triplo dubleto (td).

Pela comparação dos dados espectrais de RMN ^1H de **1a**, foi possível no espectro de RMN de ^1H de **2c** (Figura 9.37, pág 147) identificar inequivocamente seis sinais, sendo o δ 7,26 ppm referente ao solvente deuterado usado, o clorofórmio. Os outros cinco sinais estão numa razão, da esquerda para a direita, de 1:1:1:1:3, no total de 7 hidrogênios. Destes sete hidrogênios presentes em **2c** um único sinal se apresenta mais o protegido com integral para três hidrogênios na forma de singleto referente à metoxila no δ 3,98. Os outros hidrogênios possuem os sinais mais desblindados com integrais para um hidrogênio cada, na faixa de δ 7,08-7,97 ppm referentes ao anel aromático, são: um duplo dubleto com integral para um hidrogênio, no δ 7,97 ppm referente à (H-11), este hidrogênio se apresenta como o mais desblindado dentre os aromáticos, tal fenômeno é decorrente da forte atração indutiva que o anel

oxadiazólico exerce sobre (H-11); um triplo dubleto referente ao (H-9) no δ 7,58 ppm com integral para um hidrogênio e dois dubletos com integral para um hidrogênio no δ 7,12 ppm para (H-8) e no δ 7,08 ppm para (H-10).

Na análise comparativa dos dados espectrais de RMN de ^{13}C do composto **2c** com o do composto **1a** (Tabela 5.9) (Figura 7.39, pág 147), permitiu a confirmação do anel oxadiazólico através de dois sinais, um em δ 165,42 ppm referente ao (C-2) e o outro em conjunto com a referência (Vereshchagin *et al.*, 2007) confirmou o carbono (C-5) o qual está sofrendo multiplicidade de sinais com δ 154,65 ppm na forma de um quarteto, esta multiplicidade de sinais é comum em moléculas que contenham o grupo $-\text{CF}_3$. Com a caracterização destes dois sinais foi possível sem dúvidas confirmar o anel 1,3,4-oxadiazólico. Já o carbono do grupo $-\text{CF}_3$, tanto exerce como sofre multiplicidade, que nestas moléculas se apresenta em torno do δ 116,47 ppm na forma de um quarteto.

Através desta comparação também foi possível confirmar o anel aromático orto-substituído, sendo quatro sinais para baixo correspondentes aos carbonos monohidrogenados do tipo sp^2 com δ 112,04 ppm para (C-8); 134,47 ppm para (C-9); 120,86 ppm para (C-10) e 130,87 ppm para (C-11), bem como dois sinais para cima tipo carbono sp no δ 111,13 ppm para (C-6) e no δ 158,28 ppm para (C-7), confirmando o anel aromático. Ainda pode-se observar um sinal para baixo do tipo sp^3 referente a metoxila no δ 56,04. Com isso, foi possível com segurança a confirmação da estrutura proposta ao composto **2c**.

5.2.4.2 Interpretação do espectro de infravermelho do 2c

Inicialmente foi confirmada a presença do anel oxadiazólico neste composto, através de três bandas características, duas bandas em torno de 1616 cm^{-1} e 1594 cm^{-1} relacionadas à ligação (C=N) e uma em 1194 cm^{-1} atribuída à ligação (C-O-C).

Em relação à presença do anel aromático neste composto, é possível identificar através da deformação axial dos hidrogênios aromáticos em torno de 3100-2824,0 cm^{-1} em conjunto com as deformações axiais das ligações (C=C) através de três bandas em torno de 1600, 1550 e 1450 cm^{-1} .

A informação que evidencia a orto-substituição deste composto no espectro de IV foi identificada pela banda em torno de 752,24 cm^{-1} . Bem como, a presença de duas absorções características de estiramento da ligação (C-O-C) assimétrica em 1207,44 cm^{-1} e simétrica em 1159,43 cm^{-1} .

5.2.5 Interpretação estrutural do composto 2e

5.2.5.1 Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 2e

Na tabela 5.10 estão as atribuições pertinentes para cada carbono e hidrogênio referentes ao composto **2e**, estando seus respectivos espectros apresentados no capítulo 9, na seção de espectros.

As atribuições referentes aos carbonos e hidrogênios seguem às numerações nas estruturas abaixo:

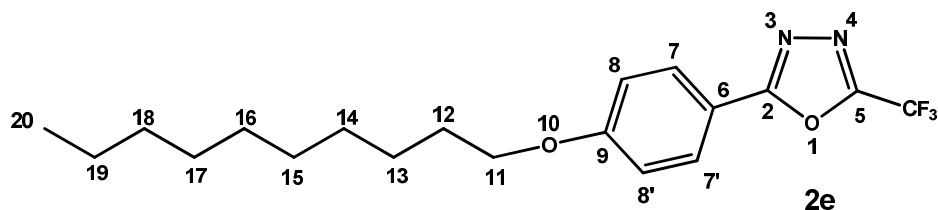


Tabela 5.10: Dados dos espectros de RMN (^1H 200 MHz e ^{13}C 50 MHz) em CDCl_3 para (**2e**). Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	(2e)	
	$\delta(^{13}\text{C})^a$	$\delta(^1\text{H})^{b, c}$
2	166,73	-
5	155,27 (q, 43,5 Hz)	-
6	163,17	-
7, 7'	115,36	7,02 (d, 2H) (8,9 Hz)
8, 8'	129,55	8,03 (d, 2H) (8,9 Hz)
9	114,26	-
Anel-CF_3	121,13 (q, 270 Hz)	-
11	68,57	4,04 (t, 2H) (6,5 Hz)
12	32,04	1,82 (m, 2H)
13	Não observado	1,27 (s, 14H)
14	29,70	1,27 (s, 14H)
15	29,49	1,27 (s, 14H)
16	29,47	1,27 (s, 14H)
17	29,20	1,27 (s, 14H)
18	26,11	1,27 (s, 14H)
19	22,83	1,27 (s, 14H)
20	14,28	0,88 (t, 3H) (6,3 Hz)

^aValores deduzidos pelo espectro de RMN ^{13}C -APT; ^bValores obtidos do espectro de RMN ^1H . ^cMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (s); dupletto (d); duplo dupletto (dd); triplo dupletto (td), multipletto (m).

Na análise comparativa dos dados espectrais de RMN de ^{13}C em conjunto com as técnicas bidimensionais na resolução do composto (**1a**) (seção 5.2.1, pág 63), permitiu a confirmação sem dúvidas do anel oxadiazólico presente no composto (**2e**) (Tabela 5.10), através de dois sinais, um em δ 166,73 ppm referente ao (C-2) e o outro no δ 155,27 ppm confirmou o carbono (C-5) o qual está sofrendo multiplicidade de sinais, esta multiplicidade de sinais é comum em moléculas que contenham o grupo $-\text{CF}_3$. Com a caracterização destes dois sinais foi possível sem dúvidas confirmar o anel 1,3,4-oxadiazólico. Já o carbono do grupo $-\text{CF}_3$,

tanto exerce como sofre multiplicidade, que nestas moléculas se apresenta em torno do δ 121,13 ppm.

Com análise dos espectros de RMN de ^{13}C e ^1H do composto (**2e**) pose-se fazer as seguintes atribuições aos sinais referentes ao anel aromático: o δ 114,26 ppm ao (C-9), o δ 115,31 ppm aos (C-7,7') e o δ 129,55 ppm aos (C-8,8') e no δ 163,17 ppm ao (C-6). Também observa-se que o (C-6) é o carbono mais desprotegido pertencente ao anel aromático, isto pode ser associado ao efeito indutivo que o grupo $-\text{CF}_3$ está exercendo no anel oxadiazólico, que consequentemente aumenta o efeito retirador de elétrons do heterocíclico sobre o (C-6) tornado este carbono o mais desblindado do anel aromático. Bem como os sinais de hidrogênios do anel aromático observado no espectro de RMN de ^1H do composto (**2e**) nos δ 7,02 ppm e 8,03 ppm na forma de dubletos são referentes aos (H-7,7') e (C-8,8'), respectivamente.

Os hidrogênios destes carbonos no espectro de RMN de ^1H se apresentam numa razão de 2:2:14:3 possuindo 21 hidrogênios, que pode-se atribuir da seguinte maneira: um tripleto com integral para dois hidrogênios no δ 4,04 ppm referente ao (H-11), um multipeto com integral para dois hidrogênios no δ 1,82 ppm referente ao (H-12), um singleto com integral para quatorze hidrogênios no δ 1,27 ppm referente aos (H-13 à H-19) e outro tripleto muito protegido com integral para três hidrogênios no δ 0,88 ppm atribuído ao (H-20). Contudo, foi possível com segurança a confirmação da estrutura proposta ao composto (**2e**).

5.3 Determinações estruturais dos compostos não inéditos

As atribuições dos deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos inéditos 1,3,4-oxadiazóis sintetizados, bem como dos compostos já citados na literatura, foram confirmados através de comparação com a estrutura do 2-(acetóxfenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol **1a**, elucidada neste trabalho pelo uso de técnicas de espectroscopia uni-(1D) de RMN ^1H e ^{13}C -APT e estas

atribuições foram confirmadas pelo uso em conjunto de técnicas bidimensionais (2D) tais como COSY, HETCOR e HMBC.

Segue abaixo, os deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos finais orto (Tabela 5.11) e para-substituídos (Tabela 5.12).

Tabela 5.11: Deslocamentos químicos dos compostos finais orto-substituídos.

Carbono δ (ppm)	(1b)		(1c)		(2b)	
	$\delta(^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta(^1\text{H})^{\text{b, c}}$	$\delta(^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta(^1\text{H})^{\text{b, c}}$	$\delta(^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta(^1\text{H})^{\text{b, c}}$
2	162,38	-	157,77	-	163,27	-
5	164,49	-	163,37	-	151,45 (q, 43,5 Hz)	-
6	108,09	-	112,96	-	116,91	-
7	157,38	-	104,99	-	154,57	-
8	117,45	7,11 (dd, 1H) (7,8 Hz e 1,5 Hz)	111,86	7,07 (m, 2H)	115,08	7,12 (d, 1H) (8,3 Hz)
9	135,45	7,43 (dt, 1H) (7,8 Hz e 1,5 Hz)	132,95	7,51 (m, 1H)	132,32	7,53 (t, 1H) (7,8 Hz)
10	119,80	6,99 (dt, 1H) (7,8 Hz e 1,5 Hz)	120,68	7,07 (m, 2H)	117,46	7,03 (t, 1H) (7,6 Hz)
11	126,37	7,72 (dd, 1H) (7,8 Hz e 1,5 Hz)	130,32	7,90 (dd, 1H) (7,9 Hz e 1,7 Hz)	127,88	7,89 (dd, 1H) (7,9 Hz e 1,5 Hz)
Anel-CH₃	10,98	2,65 (s, 3H)	11,06	3,97 (s, 3H)	-	-
Anel-CF₃	-	-	-	-	114,22 (q, 269,5 Hz)	-
Hidroxi	-	10,11 (s, 1H)	-	-	-	10,65 (s, 1H)
Metoxi	-	-	55,94	2,62 (s, 3H)	-	-

Tabela 5.12: Deslocamentos químicos dos compostos finais para-substituídos.

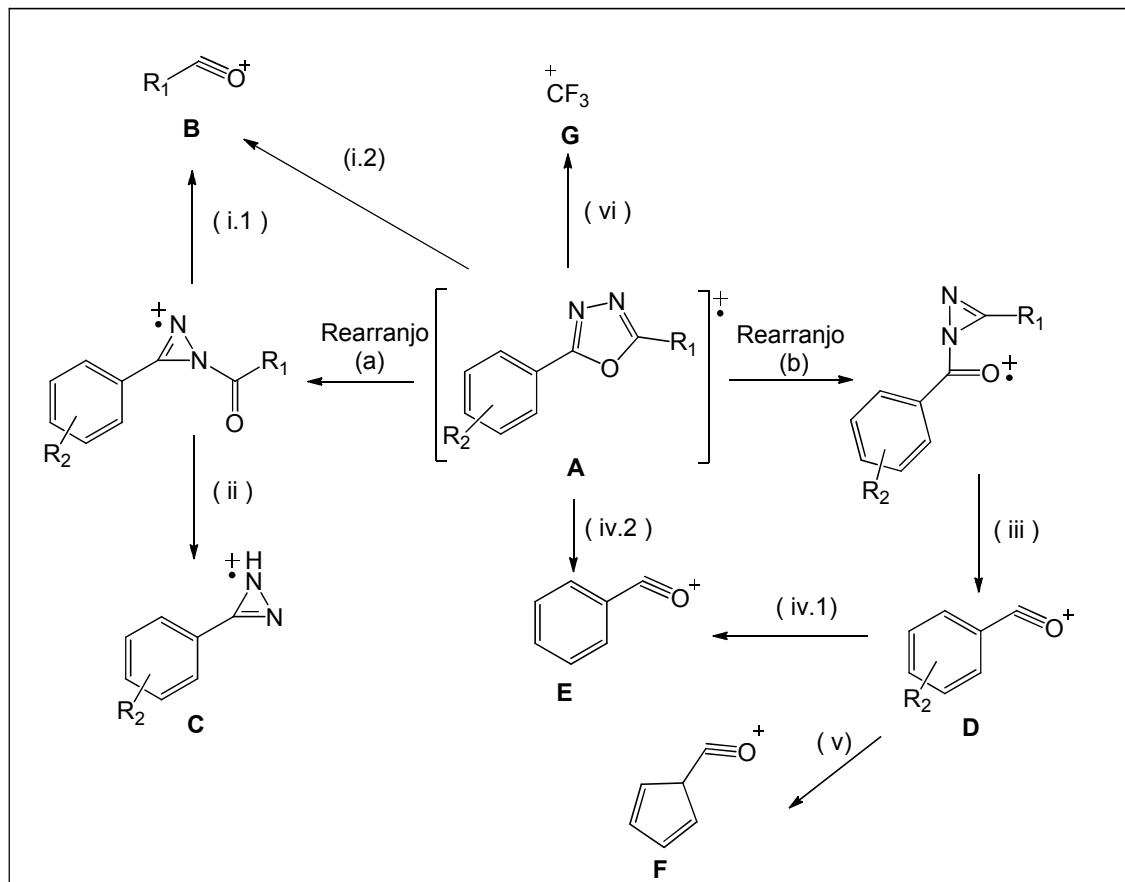
Carbono δ (ppm)	(1d)		(1f)		(1g)		(2d)	
	$\delta(^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta(^1\text{H})^{\text{b, c}}$	$\delta(^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta(^1\text{H})^{\text{b, c}}$	$\delta(^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta(^1\text{H})^{\text{b, c}}$	$\delta(^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta(^1\text{H})^{\text{b, c}}$
2	160,48	-	167,92	-	160,00	-	165,43	-
5	160,82	-	169,51	-	161,65	-	154,06 (q, 43 Hz)	-
6	119,47	-	134,12	-	117,77	-	164,46	-
7, 7'	124,78	7,64 (d, 2H) (8,6 Hz)	129,09	8,21 (d, 2H) (7,0 Hz)	123,32	7,30 (d, 2H) (8,0 Hz)	129,29(7) 129,57(7')	7,86 (d, 2H) (8,7 Hz)
8, 8'	129,00	7,90 (d, 2H) (8,6 Hz)	132,35	8,35 (d, 2H) (7,0 Hz)	126,34	7,91 (d, 2H) (8,0 Hz)	131,81(8) 132,75(8')	8,02 (d, 2H) (8,7 Hz)
9	122,85	-	154,15	-	138,71	-	113,95	-
Anel-CH₃	7,85	2,62 (s, 3H)	15,94	2,66 (s, 3H)	18,18	2,61 (s, 3H)	-	-
Anel-CF₃	-	-	-	-	-	-	124,18 (q, 283,5 Hz)	-
Metil	-	-	-	-	7,82	2,42 (s, 3H)	-	-

5.4 Interpretação dos espectros de massas dos oxadiazóis sintetizados

A utilização da técnica de espectrometria de massas para compostos 1,3,4-oxadiazóis é escassa na literatura. Diante desta escassez, viu-se à importância de contribuir para a elucidação destes heterocíclicos. Desse modo, teve-se o cuidado para demonstrar os principais fragmentos desta classe de oxadiazóis.

Para maior clareza e elucidação da interpretação dos espectros, foi elaborado um esquema geral com os principais fragmentos gerados pelos compostos 1,3,4-oxadiazóis estudados (ver Esquema 5.8).

Esquema 5.8: Modelo para os principais fragmentos obtidos nos espectros de massas dos compostos 1,3,4-oxadiazóis.

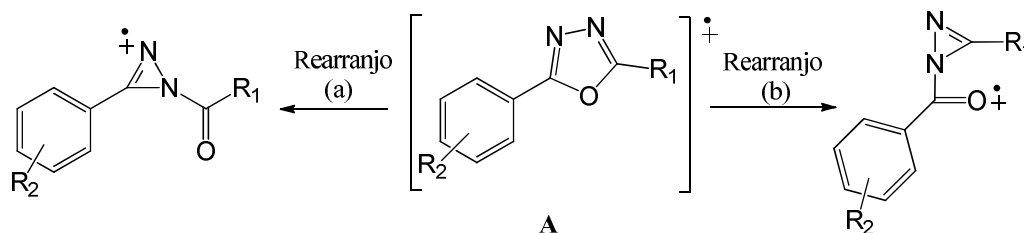


Desse modo observa-se que dos doze oxadiazóis sintetizados apenas três (**1b**, **1g** e **2d**) apresentam o íon molecular, fragmento **A**, como pico base (ver figuras 9.47, 9.52 e 9.56); dois compostos (**1a** e **1e**) apresentaram o pico base a partir da clivagem do íon molecular que para o composto (**1a**) a perda da molécula de acetileno (ver figuras 9.46 e 9.50). Para os espectros de massas dos compostos (**1d** e **1f**) mostraram como o pico base o fragmento **B** pelo caminho (i) oriundo do rearranjo (a) (ver figuras 9.49 e 9.51), no composto (**2a**) o fragmento **B** se forma diretamente do fragmento **A** pelo caminho (i.2) (ver figura 9.53). Já no espectro de massas do composto (**2e**) o pico base com a mesma m/z : 43 do fragmento **B** se apresenta na forma do íon propeno (ver figura 9.57).

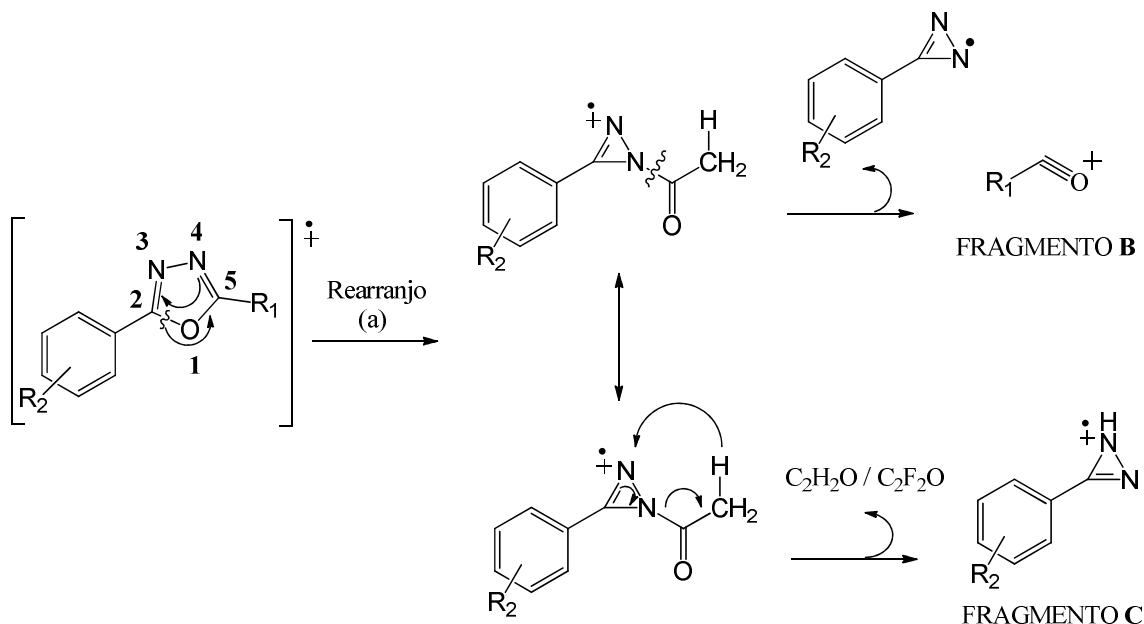
Inesperadamente para os dois compostos (**1c** e **2c**) o pico base é representado pelo fragmento de m/z : 91 (ver figuras 9.48 e 9.55), do mesmo modo o composto (**2b**) apresenta o pico base um fragmento não comum de m/z : 92 (ver figura 9.54).

Analisando os fragmentos dos espectros de massas dos oxadiazóis estudados do sistema 1,3,4-oxadiazol pelo método de impacto de elétrons, foi observado que seus espectros possuem algumas semelhanças e diferenças intrínsecas inerentes a cada substância. Dois rearranjos iniciais se apresentam como essenciais no entendimento das fragmentações dos compostos da classe dos 1,3,4-oxadiazóis (ver esquema 5.9).

Esquema 5.9: Importantes rearranjos para a elucidação dos oxadiazóis.



Nakano e colaboradores (1979) descrevem o rearranjo (a) através da formação do intermediário diazirina e sua isomerização, caso semelhante visto em derivados do isoxazol. Tal rearranjo iniciaria envolvendo a clivagem da ligação C-O (1,2) seguido de uma ciclização intramolecular para formar a diazirina, que a partir deste se obteve dois fragmentos o **B** e **C**, (ver o esquema 5.10, abaixo).

Esquema 5.10: Proposta mecanística para o rearranjo (a)

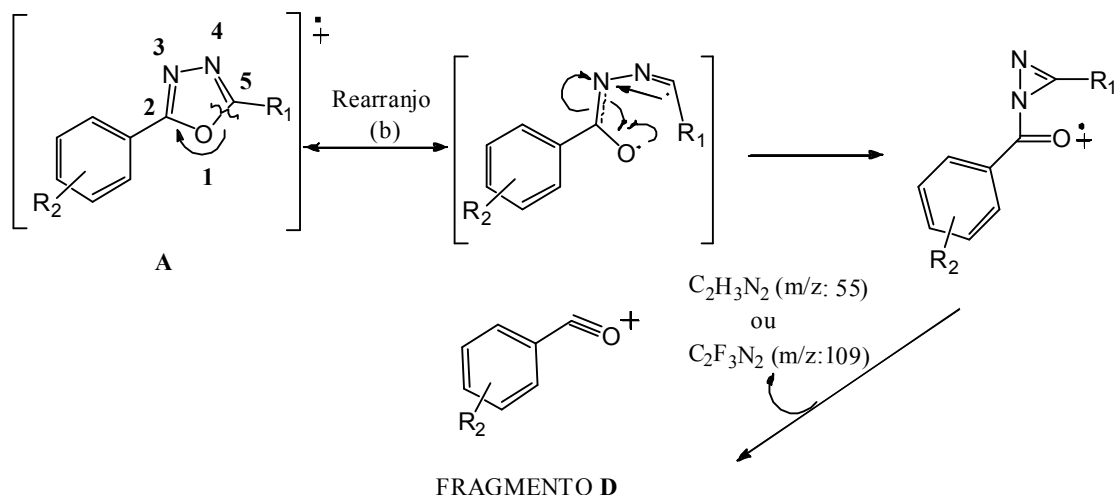
A partir do rearranjo (a) pode-se observar a presença de dois fragmentos (**B** e **C**) (ver esquema 5.8).

O caminho (i.1) a partir do rearranjo (a) forneceu o íon etanal, o fragmento **B** com a perda da diarizina em forma de radical, que de acordo com os espectros de massas estudados, este se apresenta como característico em altas intensidades para esta classe de compostos, coerrente com os espectrogramas de massas dos compostos (**1a**, **1b**, **1c**, **1e**, **1f** e **1g**) (ver figuras 9.46, 9.47, 9.48, 9.50, 9.51, 9.52). Já no espectrograma do composto (**2a**) este íon foi gerado diretamente a partir do fragmento **A** pelo caminho (i.2) (ver figura 9.53). Contudo para o composto (**2e**) o íon de m/z : 43 se apresenta na forma do íon propano após a quebra do fragmento de m/z : 86 (ver figura 9.57). Nas moléculas (**2b**, **2c** e **2d**) este fragmento não é observado ver figuras 9.54, 9.55, 9.56). O caminho (ii) tornou favorável à eliminação de uma molécula neutra, o etanal, obtendo a diarizina que está representada pelo fragmento **C** na forma de íon, este fragmento só não é observado nas moléculas (**2a**, **2b** e **2c**)

O rearranjo (b) também foi proposto por Nakano e colaboradores (1979), no qual este é definido pela clivagem da ligação O-C (1,5) seguido pela ciclização para a diazirina, formando o fragmento iônico **D**, observado em todos os espectrogramas dos compostos estudados (ver esquema 5.11).

Este rearranjo é tão importante quando o rearranjo (a) para esta classe de heterocíclicos. Fato este é observado nos espectrogramas de todos os compostos estudados.

Esquema 5.11: Proposta mecanística para o rearranjo (b)



A única fragmentação do rearranjo (b) foi decorrente à eliminação do radical de m/z : 55 ou 109, que se refere ao fragmento **D**, (ver esquema 5.8). Deste, obteve-se dois outros fragmentos: o **E** que é obtido através de dois caminhos, no caminho (iv.1) ocorre a perda de um substituinte na forma de uma molécula neutra, observado nos espectrogramas de massas dos compostos (**1c**, **2c**) (ver figuras 9.48 e 9.55) ou pelo caminho (iv.2) através da eliminação de um radical ou molécula neutra do fragmento **A**, visto nos espectrogramas de massas dos compostos (**1d**, **1g**) (ver figuras 9.49 e 9.52). Já o fragmento **F** observado pelo caminho (v) é gerado pela perda de uma molécula de

monóxido de carbono nos espectrogramas de massas dos compostos (**1a**, **1b** e **2b**) (ver figuras 9.46, 9.47 e 9.54). O fragmento **G**, não decorre dos rearranjos (a) e (b), mais diretamente do fragmento **A**, pois através do caminho (vi) ocorre a eliminação de uma parte da molécula em forma de radical gerando o íon de m/z : 69, nos espectrogramas de massas dos compostos (**2a**, **2b**, **2c**, **2d** e **2e**) (ver figuras 9.53, 9.54, 9.55, 9.56 e 9.57).

Os dados das principais fragmentações de todos os oxadiazóis estudados, como suas respectivas abundâncias relativas, estão representados na Tabela 9.1, bem como as principais fragmentações de cada composto oxadiazólico estudado, estão entre as figuras de 9.46 à 9.57.

5.5 Ensaios biológicos

5.5.1 Ensaios de atividade antibacteriana

Foram verificados atividade antibacteriana dos oxadiazóis sintetizados sobre as oito cepas bacterianas testadas: *Staphylococcus aureus* (ATCC 13150 e ATCC 25923) e *Escherichia coli* (ATCC 11105, ATCC 25922, LM 5, LM 6, LM 9 e LM 12). Os valores de concentração inibitória mínima (CIM) dos produtos testados foram expressos em microgramas por mililitro e comparados com o padrão Cloranfenicol[®], utilizado no controle dos ensaios de atividade antibacteriana, os resultados estão exibidos na tabela 5.13.

Os compostos **1b**, **1e**, **1g** e **2a** apresentaram inibição contra todas as cepas utilizadas, demonstrando um amplo espectro antibacteriano sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas, exceto os compostos **1a**, **1c**, **1d**, **1f**, **2b**, **2c**, **2d** e **2e** que foram inativos frente as espécies bacterianas usadas. A molécula **2a** apresentou o melhor resultado antibacteriano estudado, sua atividade é considerada moderada com CIM de 512 µg/mL para todas as cepas bacterianas gram-positivas e gram-negativas testadas, este fato pode ser associado à introdução de um grupo

fortemente elétron-retirador, o CF_3 , na posição C5 do núcleo oxadiazol, pois na estrutura similar, o composto **1a** com a metila na posição C5, não mostrou inibição nestas cepas bacterianas. Para a molécula **1b** sua atividade antibacteriana também foi considerada moderada com CIM de 512 $\mu\text{g/mL}$, para seis das cepas utilizadas: *Staphylococcus aureus* (ATCC 13150 e ATCC 25923); *Escherichia coli* (ATCC 11105, ATCC 25922, LM 5 e LM 6), já nas cepas *E. coli* LM 9e *E. coli* LM 12 sua CIM foi de 1024 $\mu\text{g/mL}$ que é considerada uma baixa inibição do crescimento bacteriano. Contudo o composto **1b** demonstrou atividade antibacteriana moderada na maioria das cepas estudadas, já o composto **2b** que possui estrutura química similar foi inativo em todas as cepas utilizadas, ou seja, à presença do grupo CF_3 no heterocíclico com o grupo O-acetil substituído no fenil, tornou o composto **2b** inativo.

Tabela 5.13: Resultado da avaliação bacteriana dos 1,3,4-oxadiazóis estudados

Produtos	CIM ($\mu\text{g/mL}$)							
	<i>S. aureus</i> ATCC-13150	<i>S. aureus</i> ATCC-25923	<i>E. coli</i> ATCC-11105	<i>E. coli</i> ATCC-25922	<i>E. coli</i> LM-5	<i>E. coli</i> LM-6	<i>E. coli</i> LM-9	<i>E. coli</i> LM-12
1a	R	R	R	R	R	R	R	R
1b	512	512	512	512	512	512	1024	1024
1c	R	R	R	R	R	R	R	R
1d	R	R	R	R	R	R	R	R
1e	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
1f	R	R	R	R	R	R	R	R
1g	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
2a	512	512	512	512	512	512	512	512
2b	R	R	R	R	R	R	R	R
2c	R	R	R	R	R	R	R	R
2d	R	R	R	R	R	R	R	R
2e	R	R	R	R	R	R	R	R
Clor ranfenicol®	-	-	-	-	-	-	-	-
Cepa bacteriana	+	+	+	+	+	+	+	+
Esterelidade	-	-	-	-	-	-	-	-

-: Não houve crescimento do microrganismo

+: Sem crescimento do crescimento

R: Resistente

Já as moléculas **1e** e **1g** produziram inibição sobre o crescimento das espécies bacterianas em uma CIM de 1024 µg/mL, demonstrando possuir baixa atividade antimicrobiana para as cepas utilizadas.

5.5.2 Ensaios de atividade antifúngica

As substâncias testadas exibiram uma moderada atividade antifúngica sobre as oito cepas fúngicas testadas: *A. fumigatus* ATCC 16913, *A. flavus* LM 247, *C. albicans* ATCC 76645, *C. albicans* (LM-P20, LM 10 e LM 108) e *C. tropicalis* (ATCC – 13803 e LM-10). Os valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos produtos testados, foram comparados com o padrão anfotericina B[®], utilizado no controle dos ensaios de atividade antifúngica. Os resultados estão exibidos na Tabela 5.14.

Os compostos **1a**, **1b**, **1c**, **1g** e **2c** demonstraram um amplo espectro contra as cepas fúngicas estudadas, exceto os compostos **1d**, **1e**, **1f**, **2a**, **2b**, **2d** e **2e** que foram inativos.

Nas duas séries de compostos observou-se que os derivados oxadiazólicos com a metila na posição C5 do heterocíclico, tiveram destaque em relação aos derivados com o grupo CF₃ perante a atividade antifúngica estudada. Dentre estes o composto **1b** obteve a melhor inibição deste estudo antifúngico, com uma CIM de 512 µg/mL, moderada em todas as cepas fúngicas estudadas. O composto **1a** conseguiu inibir moderadamente com CIM de 512 µg/mL sete cepas, a *A. fumigatus* ATCC 16913, *A. flavus* LM 247, *C. albicans* ATCC 76645, *C. albicans* (LM P20, LM 10 e LM 108) e a *C. tropicalis* LM 10, possuindo inibição fraca com a CIM de 1024 µg/mL para a cepa *C. tropicalis* ATCC 13803. Já o composto **1c** foi inativo para as cepas *A. flavus* LM 247, *C. albicans* Lm 108 e *C. albicans* LM 10, contudo moderadamente ativo para as outras cinco cepas estudadas. O composto **1g** foi também inativo para três cepas: a *C. tropicalis* ATCC 13803, *C. albicans* ATCC 76645 e *C. albicans* LM 10 e ativo

para as outras cepas estudadas com a CIM de 512 µg/mL. Pode se associar à fraca e a não inibição dos compostos da série **2a-e** a introdução de um grupo fortemente elétron-retirador CF₃.

Tabela 5.14: Resultado da atividade fúngica dos 1,3,4-oxadiazóis estudados

Produtos	CIM (µg/mL)							
	<i>A. fumigatus</i> ATCC – 16913	<i>A. flavus</i> LM - 247	<i>C. albicans</i> LM-P20	<i>C. albicans</i> ATCC76645	<i>C. albicans</i> LM 10	<i>C. albicans</i> LM 108	<i>C. tropicalis</i> ATCC - 13803	<i>C. tropicalis</i> LM-10
1a	512	512	512	512	512	512	R	512
1b	512	512	512	512	512	512	512	512
1c	512	R	512	512	512	R	512	R
1d	R	R	R	R	R	R	R	R
1e	R	R	R	R	R	R	R	R
1f	R	R	R	R	R	R	R	R
1g	512	512	R	R	R	512	512	512
2a	R	R	R	R	R	R	R	R
2b	R	R	R	R	R	R	R	R
2c	1024	1024	512	512	1024	1024	1024	1024
2d	R	R	R	R	R	R	R	R
2e	R	R	R	R	R	R	R	R
Anf. B	-	-	-	-	-	-	-	-
Cepa fúngica	+	+	+	+	+	+	+	+
Esterelidade	-	-	-	-	-	-	-	-

-: Não houve crescimento do microrganismo

+: Sem crescimento do crescimento

R: Resistente

Capítulo 6

CONCLUSÕES

E

PERSPECTIVAS

6 Conclusões e Perspectivas

Ao término deste trabalho foi possível obter as seguintes conclusões:

Mostrou-se que a obtenção de derivados da classe do heterocíclico 1,3,4-oxadiazol é bastante viável quando seu planejamento é baseado na síntese de Huisgen, utilizando anidridos como agente ciclizante.

Seguindo esta metodologia como a principal rota sintética deste trabalho utilizando dois anidridos (acético e trifluoracético) e outras sínteses complementares (o-alkilação e clivagem de grupos acetil), conseguiu-se obter 13 compostos do tipo 2-(2-aril/4-aril)-5-metil/trifluormetil-1,3,4-oxadiazol, sendo destes 5 inéditos, são os compostos **1a**, **1e**, **2a**, **2c** e **2e**.

Foi demonstrado através da união das técnicas de RMN 1D ^1H e ^{13}C , IV e RMN 2D COSY, HMQC e HMBC a elucidação da estrutura do composto 2-(2-acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol **1a**, bem como por meio do estudo cristalográfico observou-se que sua cristalização pertence ao grupo espacial monoclinico P 21/n. Também foi possível concluir que os dois anéis desta molécula são aproximadamente coplanares, distanciando entre estes um ângulo diedro de apenas 4,14 (2)°, contudo o plano definido pelo éster é rodado para fora do plano que estão os aneis da molécula.

Com a elucidação estrutural do composto 2-(2-acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol **1a**, foi possível realizar as interpretações estruturais dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , IV dos outros compostos finais. A realização da técnica de espectroscopia de massas e suas devidas interpretações corroborou a confirmação dos compostos 1,3,4-oxadiazóis obtidos neste trabalho.

A atividade biológica se concentrou no potencial antimicrobiano dos produtos obtidos, onde foram utilizadas 16 cepas (8 bacterianas e 8 fúngicas). Tendo observado que das cepas bacterianas testadas os compostos **1b**, **1e**, **1g** e **2a** obtiveram a melhor inibição dentre as cepas

utilizadas, já para as cepas fúngicas os compostos **1a**, **1b**, **1c**, **1g** e **2c** se destacaram. Os compostos **1b** e **1g** foram os que obtiveram o melhor perfil antimicrobiano, ou seja, melhor inibição em maior variedade de cepas presentes neste estudo, assim demonstrando um grande potencial para estudos avançados.

Estudos posteriores sobre a avaliação analgésica do 2-(2-acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol **1a** e seus similares **1b**, **1c**, **2a**, **2b** e **2c**, se apresentam como promissores, pela semelhança no arranjo estrutural destas moléculas com o Ácido Acetilsalicílico(AAS).

A necessidade da avaliação térmica e o estudo da estabilidade química surgem como relevantes na compreensão do perfil físico-químico destes compostos.

Capítulo 7

SEÇÃO

EXPERIMENTAL

7 Experimental

7.1 Material

Os reagentes utilizados nas sínteses foram Iodeto de Metila (ALDRICH), Carbonato de Potássio (ALDRICH), Hidróxido de Sódio e de Potássio (MERCK). Foram usados Anidrido Acético (MERCK) e Anidrido Trifluoracético (ALDRICH) tanto como solventes e reagentes realizando uma purificação prévia. Já a Acetonitrila (ALDRICH) o Álcool Etílico e o Ácido Clorídrico ambos da MERCK foram utilizados sem purificação.

7.2 Instrumentação

O ponto de fusão das amostras foram medidas no aparelho Quimis: Q-340823.

Os espectros de RMN de ^1H (200 MHz), ^{13}C (50 MHz) unidimensional e COSY, HMQC, HMBC bidimensionais foram obtidos em espectrômetros da marca Varian, modelo Mercury, utilizando o tetrametilsilano (TMS) como referência interna e o clorofórmio (CDCl_3) e dimetilsulfóxido (DMSO) deuterado da **SIGMA-ALDRICH**[®] na solubilização das amostras.

Nas medidas de espectrometria de MASSA usou-se o GCMS-QP2010 Ultra da shimadzu.

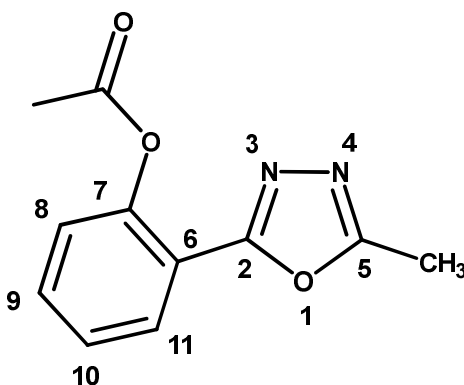
Os espectros na região de Infravermelho (IV) foram obtidos no espectrômetro FTIR modelo IRPrestige-21, do fabricante Shimadzu, utilizando-se pastilhas de KBr.

7.3 Sínteses

a) Procedimento geral para preparação dos compostos **1a** e **2a**

Usou-se 2,0 g (12,3 mmol de **T1** / 10,0 mmol de **T2**) do tetrazol correspondente com 5 equivalentes de anidrido acético e trifluoracético

(pois os mesmos assumirão a função de reagente e solvente) sob refluxo, acompanhando por Cromatografia de Camada Delgada (CCD). Ao final da reação verte-se em água/gelo formando um precipitado, pois os oxadiazóis são insolúveis em água, e em seguida filtra-o sob vácuo.



2-(2-acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1a**)

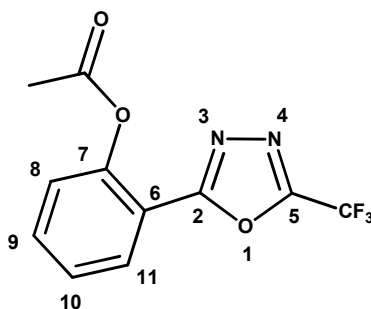
Caracterização:

Características gerais: Sólido branco com rendimento de 70% e ponto de fusão de 108 C°.

Espectro de $^1\text{H-NMR}$ a 500 MHz em CDCl_3 (δ): 2,41 (s, 3H, Acetil); 2,59 (s, 3H, Anel- CH_3); 7,20 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H10); 7,37 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H8); 7,54 (dt, 1H, $J = 7,8$ e 1,6 Hz, H9); 8,00 (dd, 1H, $J = 7,8$ e 1,6 Hz, H11).

Espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ a 50 MHz em CDCl_3 (δ): 11,08 (Anel- CH_3); 21,49 (Acetil); 117,65 (C6); 124,22 (C8); 126,60 (C10); 129,21 (C11); 132,67 (C9); 148,68 (C7); 162,12 (C2); 163,35 (C5); 169,88 (Carbonila).

Espectro de massa m/z (%): 134 (8,8%), 121 (35%), 105 (19%), 91 (10%), 77 (7,6%), 51 (8,8%), 43 (65%).

2-(2-acetoxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (**2a**)**Caracterização:**

Características gerais: Sólido branco com rendimento de 75,0 % e ponto de fusão de 75 C°.

Espectro de $^1\text{H-NMR}$ a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ (δ): 2,34 (s, 3H, Acetil); 7,45 (dd, 1H, $J = 8.0$ e 1.6 Hz, H10); 7,56 (td, 1H, $J = 7,8$ e 1,6 Hz, H8); 7,79 (td, 1H, $J = 7,8$ e 1,6 Hz, H9); 8,12 (dd, 1H, $J = 7,8$ e 1,6 Hz, H11).

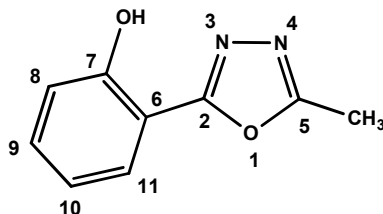
Espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ (δ): 18,54 (Acetil); 113,50 (C-6); 114,06 (q, CF_3 , $J = 269,0$ Hz); 122,50 (C8); 124,91 (C10); 127,74 (C11); 132,33 (C9); 146,46 (C7); 151,74 (q, C5, $J = 43,5$ Hz); 161,11 (C2); 166,89 (Carbonila).

Espectros de massa m/z (%): 121 (5,1%), 76 (5,1%), 69 (7,6%), 50 (13%), 43 (100%).

b) Procedimento geral para preparação do composto **1b**

Usou-se 1,9 g (8,7 mmol) de **1a** com 3 equivalentes de KOH em 15,0 mL de etanol em um balão de 50,0 ml sob refluxo. Acompanhado por CCD, a reação ao final foi acidificada com uma solução de 10% de HCl até obter um pH $\sim$ 5-6, para neutralizar o KOH e formar o **1b** que é insolúvel

em água. Em seguida o sólido formado foi filtrado sob vácuo lavando-o com água gelada.



2-(2-hidroxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1b**)

Caracterização:

Características gerais: Sólido branco com rendimento de 80,0 % e ponto de fusão de 77 C°.

Espectro de $^1\text{H-NMR}$ a 200 MHz em CDCl_3 (δ): 2,65 (s, 3H, Anel- CH_3); 6,99 (dt, 1H, $J = 7,8$ e 1,5 Hz, H10); 7,11 (d, 1H, $J = 7,8$ e 1,5 Hz, H8); 7,43 (dt, 1H, $J = 7,8$ e 1,5 Hz, H9); 7,72 (dd, 1H, $J = 7,8$ e 1,5 Hz, H11); 10,11 (s, 1H, Hidroxi).

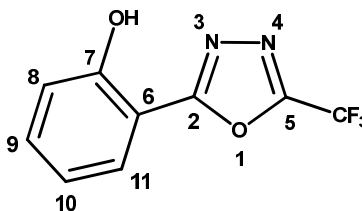
Espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ a 50 MHz em CDCl_3 (δ): 10,98 (Anel- CH_3); 108,09 (C6); 117,45 (C8); 119,80 (C10); 126,37 (C11); 135,45 (C9); 157,38 (C7); 162,38 (C2); 164,49 (C5). MS, m/z : 176.

Espectros de massa m/z (%): 176 (100%), 134 (8,8%), 119 (7,6%), 121 (91%), 105 (51%), 91 (54%), 77 (29%), 51 (57%), 50 (30%), 43 (83%).

c) Procedimento geral para preparação do composto **2b**

Usou-se 3,0 g (18,5 mmol) de **1t** com 5 equivalentes do anidrido trifluoracético (pois o mesmo é utilizado tanto como reagente e solvente)

sob refluxo. Ao final da reação verteu-se em água/gelo formando um precipitado, pois o mesmo é insolúvel em água, e em seguida filtrou-o sob vácuo.



2-(2-hidroxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (**2b**)

Caracterização:

Características gerais: Sólido branco com rendimento de 85,0 % e ponto de fusão de 62 C°.

Espectro de $^1\text{H-NMR}$ a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ (δ): 7,03 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H10); 7,11 (d, 1H, $J = 8,3$ e 1,5 Hz, H8); 7,53 (t, 1H, H9); 7,89 (dd, 1H, $J = 7,9$ e 1,5 Hz, H11); 10,65 (s, 1H, Hidroxi).

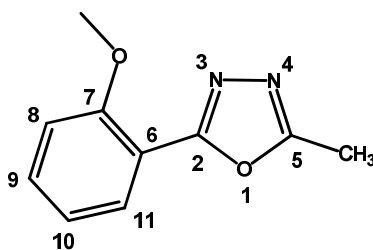
Espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ a 50 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ (δ): 114,22 (q, CF_3 , $J = 269,5$ Hz); 115,08 (C8); 116,91 (C6); 117,46 (C10); 127,88 (C11); 132,32 (C9), 151,45 (q, C5, $J = 43,5$ Hz); 154,57 (C7); 163,27 (C2). MS, m/z : 230.

Espectros de massa m/z (%): 230 (96%), 161 (28%), 121 (91%), 119 (61%), 105 (20%), 77 (23%), 69 (78%), 50 (51%), 51 (85%).

d) Procedimento geral para preparação dos compostos **1c** e **2c**

Usou-se 1,0 g (5,7 mmol de **1b** / 4,3 mmol de **2b**) do oxadiazol correspondente com 5 equivalentes de CH_3I (Iodeto de Metila) e 5 equivalentes de K_2CO_3 em 20,0 ml de CH_3CN (como solvente) em um

balão de 50,0 ml sob refluxo. Ao final, a reação é filtrada para retirada do K_2CO_3 , o filtrado foi rota evaporado retirando-se o solvente, obtendo assim um sólido amarelado para o composto **1c** e um líquido amarelado para o composto **2c**.



2-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1c**)

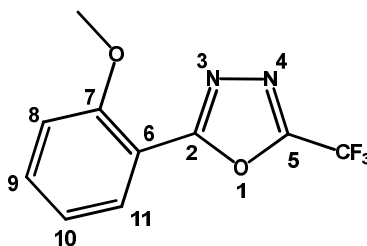
Caracterização:

Características gerais: Sólido branco com rendimento de 75,0 % e ponto de fusão de 112 C°.

Espectro de $^1\text{H-NMR}$ a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ (δ): 2,62 (s, 3H, Metoxi); 3,97 (s, 3H, Anel- CH_3); 7,07 (m, 2H, H8-H10); 7,51 (m, 1H, H9); 7,90 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.7$ Hz, H11).

Espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ a 50 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ (δ): 11.06 (Anel- CH_3), 55,94 (Metoxi); 104,99 (C7); 111,84 (C8); 112,06 (C6); 120,68 (C10); 130,32 (C11); 132,95 (C9); 157,77 (C2); 163,37 (C5). MS, m/z: 190.

Espectros de massa m/z (%): 190 (36%), 135 (60%), 148 (30%), 105 (62%), 91 (100%), 77 (72%), 51 (33%), 43 (97%).



2-(2-metoxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (**2c**)

Caracterização:

Características gerais: Líquido amarelado transparente com rendimento de 83,0 %.

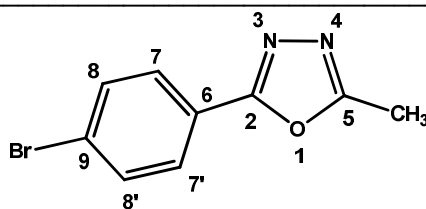
Espectro de ^{13}C -NMR a 50 MHz em CDCl_3 (δ): 3,98 (s, 3H, Metoxi); 7,08 (d, 1H, H10); 7,20 (d, 1H, H8); 7,58 (td, 1H, H9); 7,97 (dd, 1H, J = 8,01 e 1,7 Hz, H11).

Espectro de ^{13}C -NMR a 50 MHz em CDCl_3 (δ): 56,04 (Metoxi); 111,52 (C6); 112,04 (C8); 116,46 (q, CF_3 , J = 269,5 Hz); 120,86 (C10); 130,87 (C11); 134,47 (C9); 154,05 (q, C5, J = 44 Hz); 158,28 (C7); 165,42 (C2). MS, m/z : 244.

Espectros de massa m/z (%): 244 (39%), 175 (42%), 147 (5,1%), 134 (25%), 133 (38%), 105 (22%), 91 (100%), 77 (62%), 69 (49%), 51 (32%), 50 (51%).

e) Procedimento geral para preparação dos compostos **1d-h e **2d,e****

Em um balão de 100 mL contendo o tetrazol correspondente (**Tc-g**) adicionou-se 5 equivalentes de anidrido acético ou anidrido trifluoracético (tendo o mesmo assumido a função de reagente e solvente), mantendo esta mistura sob refluxo até seu término, que foi identificado por cromatografia de camada delgada (CCD). Ao final da reação verteu-se em água/gelo formando um precipitado, pois os oxadiazóis são insolúveis em água, e em seguida filtrou-o sob vácuo para assim obter o produto desejado.

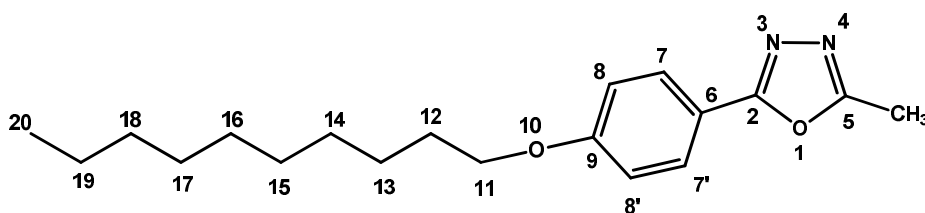
2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1d**)**Caracterização:**

Características gerais: Sólido branco com rendimento de 70,0 % e ponto de fusão de 119 C°.

Espectro de $^1\text{H-NMR}$ a 200 MHz em CDCl_3 (δ): 2,62 (s, 3H, Anel- CH_3); 7,64 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H7-H7'); 7,90 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H8-H8').

Espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ a 50 MHz em CDCl_3 (δ): 7,85 (Anel- CH_3); 119,47 (C6); 122,85 (C9); 124,78 (C7-C7'); 129,00 (C8-C8'); 160,48 (C2); 160,82 (C5).

Espectros de massas m/z (%): 138 e 240 (62 e 60%), 196 e 198 (1,3 e 1,3 %), 185 e 187 (33 e 30 %), 182 e 184 (15 e 15 %), 103 (49%), 51 (7,8%), 50 (28%), 43 (100%).

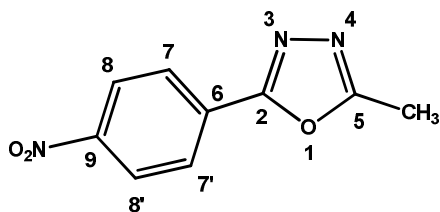
2-(4-decilóxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1e**)**Caracterização:**

Características gerais: Sólido branco com rendimento de 70,0 % e ponto de fusão de 52,5 C°.

Espectro de ^1H -NMR a 200 MHz em CDCl_3 (δ): 0,85 (t, 3H, $J = 6,3$ Hz, H20); 1,23 (s, 16H, H12-H19); 1,96 (s, 3H, Anel- CH_3); 4,67 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H11); 8,45 (d, 2H, $J = 6,7$ Hz, H7-H7'); 9,31 (d, 2H, $J = 6,7$ Hz, H8-H8').

Espectro de ^{13}C -NMR a 50 MHz em CDCl_3 (δ): 11,81 (C20); 19,81 (C19); 23,19-26,23-26,49-26,62-26,71-28,50-29,11 (C19-12); 58,84 (C11); 116,73 (C6); 123,75 (C7-C7'); 126,97 (C9); 131,57 (C8-C8'); 158,83 (C2); 166,13 (C5).

Espectros de massas m/z (%): 161 (1,3%), 134 (3,8%), 121 (30%), 120 (17%), 69 (3,8%), 43 (37%).



2-(4-nitrofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1f**)

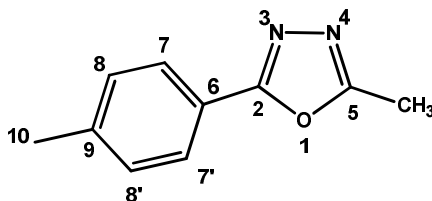
Caracterização:

Características gerais: Sólido alaranjado com rendimento de 84,0 % e ponto de fusão de 168 C°.

Espectro de ^1H -NMR a 200 MHz em CDCl_3 (δ): 2,66 (s, 3H, Anel- CH_3); 8,21 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, H7-H7'); 8,35 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, H8-H8');

Espectro de ^{13}C -NMR a 50 MHz em CDCl_3 (δ): 15,94 (Anel- CH_3); 129,09 (C7-C7'); 132,35 (C8-C8'); 134,12 (C6); 154,15 (C9); 167,92 (C2); 169,51 (C5).

Espectros de massa m/z (%): 205 (40%), 163 (5,1%), 150 (13%), 104 (19%), 75 (11%), 50 (30%), 43 (100%).



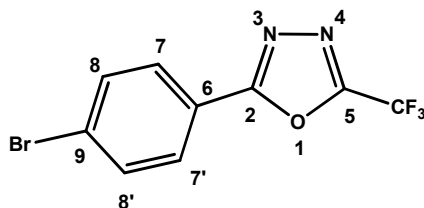
2-(4-metilfenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (1g)

Caracterização:

Características gerais: Sólido branco com rendimento de 75,0 % e ponto de fusão de 134 C°.

Espectro de $^1\text{H-NMR}$ a 200 MHz em CDCl_3 (δ): 2,42 (s, 3H, H10); 2,61 (s, 3H, Anel- CH_3); 7,30 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H7-H7'); 7,91 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H8-H8'). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,82$ (C10); 18,18 (Anel- CH_3); 117,77 (C6); 123,32 (C7-C7'); 126,34 (C8-C8'); 138,71 (C9); 160,00 (C2); 161,66 (C5).

Espectros de massas (figura xx, pag xx) m/z (%): 174 (100%), 132 (8%), 119 (92%), 117 (78%), 104 (34%), 91 (67%), 43 (51%).



2-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (2d)

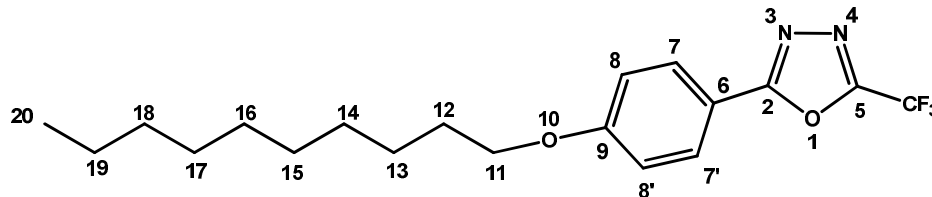
Caracterização:

Características gerais: Sólido branco com rendimento de 78,0 % e ponto de fusão de 254 C°.

Espectro de $^1\text{H-NMR}$ a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ (δ): 7,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H7-H7'); 8,02 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H8-H8').

Espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ a 50 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ (δ): 113,95 (C9); 124,17 (q, Anel- CF_3 , $J = 283,5$ Hz); 129,29 (C7); 129,57 (C7'); 131,81 (C8); 132,75 (C8'); 154,06 (q, C5, $J = 43$ Hz); 164,45 (C6); 165,43 (C2).

Espectros de massas (figura xx, pág xx) m/z (%): 292 e 294 (100 e 98%), 223 e 225 (41 e 39 %), 195 e 197 (24 e 23 %), 183 e 185 (89 e 51%), 181 e 183 (35 e 89 %), 102 (47%), 90 (24%), 76 (5,1%), 69 (20%), 51 (23%), 50 (42%).



2-(4-deciloxyfenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (**2e**)

Caracterização:

Características gerais: Sólido branco com rendimento de 82,0 % e ponto de fusão de 40,5 C°.

Espectro de $^1\text{H-NMR}$ a 200 MHz em CDCl_3 (δ): 0,88 (t, $J = 6,3$ Hz, H20); 1,27 (s, 14H, H13-H19); 1,82 (m, 2H, H12); 4,04 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz, H11); 7,02 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, H7-H7'); 8,03 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, H8-H8').

Espectro de $^1\text{H-NMR}$ a 200 MHz em CDCl_3 (δ): 14,28 (C20), 22,83-26,11-29,20-29,47-29,49-29,70-32,04 (C19-C12); 68,57 (C11); 121,13 (q, Anel- CF_3 , $J = 270$ Hz); 114,26 (C9); 115,36 (C7-C7'); 129,55 (C8-C8'); 155,27 (q, C5, $J = 43,5$ Hz); 163,17 (C6); 166,73(C2).

Espectros de massas (figura xx, pág xx) m/z (%): 161 (5,1%), 43 (100%), 121 (21%), 69 (21%).

7.4 Ensaios biológicos

a) Micro-organismos

Nos ensaios para avaliação da atividade biológica dos produtos, foram incluídas cepas de bactérias: *Staphylococcus aureus* ATCC- 25923, *S. aureus* M-117, *S. aureus* LM-197 e *Pseudomonasaeruginosa* ATCC-25853, *P. aeruginosa* A- 03 e *P. aeruginosa*LM-260; e das espécies fúngicas: *Aspergillus fumigatus* ATCC-16913, *A. flavus* LM-47 *Candida albicans* ATCC-76645, *C. albicans* LM-P20 *C. albicans* LM-10, *C. albicans* LM-108, *Candida tropicalis* ATCC-13803, *C. tropicalis* LM-10

As cepas foram adquiridas no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, Laboratório de Micologia e de Microbiologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba. As mesmas foram mantidas em meios de cultura apropriados, Agar Sabouraud Dextrose-ASD para leveduras; e Agar Nutriente- AN para bactérias (DIFCO LABORATORIES/France/USA) e conservadas a 4°C e a 35 °C.

A suspensão dos microrganismos foi preparada conforme o tubo 0.5 da Escala McFarland, ajustada através de leitura espectrofotométrica (Leitz-Photometer 340-800), para 90% T (530 nm), correspondendo, aproximadamente, a 10^6 UFC/mL , (Cleland e Squires, 1991; Hadacek e Greger, 2000).

b) Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e os meios de cultura

A determinação da CIM dos produtos testados foi realizada pela técnica de microdiluição, utilizando placas de microdiluição contendo 96 cavidades com fundo em forma de "U" e em duplicata. Em cada orifício da placa, foi adicionado 100 µL do meio líquido RPMI (leveduras) ou CN (bactérias) duplamente concentrado. Posteriormente, 100 µL dos produtos solubilizados, também duplamente concentrado, foram dispensados nas cavidades da primeira linha da placa. E por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações de 1024 µg/mL até 32 µg/mL, de modo que na primeira linha da placa se encontrará a maior concentração e na última, a menor concentração. Por fim, foram adicionados 10 µL do inóculo dos microrganismos nas cavidades, onde cada coluna da placa referiu-se, especificamente, a uma cepa.

Foi feito controle de crescimento do microrganismo no meio de cultura; e com cloranfenicol[®] (100 µg/mL) para bactérias e antifúngico anfotericina B[®] (100 µg/mL) para leveduras, as placas foram seladas e incubadas a 35°C por 24–72 horas. A CIM foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano verificado nas cavidades, quando comparado com o crescimento controle. No ensaio biológico com as bactérias, após 24 h de incubação, foi adicionado 20 µL de solução do corante resazurina a 0,01 % (INLAB), reconhecido como um indicador colorimétrico de óxido-redução, (Mann e Markham, 1998). Após a mudança de coloração do corante (azul para vermelho), considerou-se como indicador de crescimento microbiano; e se a cor permanece azul, significa a ausência de crescimento microbiano. E foi considerada como CIM, a menor concentração do produto capaz de inibir o crescimento da cepa ensaiada, verificado por uma não mudança da coloração do corante indicador.

Os ensaios foram realizados em duplicata e o resultado expresso pela média geométrica dos valores de CIM obtidas nos dois ensaios, (Cleland e Squires, 1991; Eloff, 1970; Souza *et al.*, 2007).

A atividade antimicrobiana dos produtos foi interpretada e considerada ativa ou não, conforme os seguintes parâmetros: CIM até 500 µg/mL= forte atividade antimicrobiana, CIM entre 600 e 1600µg/mL= possuem atividade moderada e CIM acima de 1600µg/mL= considerado com fraca atividade, (Sartoratto *et al.*, 2004).

Os ensaios de atividade antifúngica foram realizados em meio líquido RPMI 1640 (ACUMEDIA/India); e Caldo Nutriente-CN para bactérias (DIFCO LABORATORIES/France/USA). Os meios foram preparados e usados conforme as instruções do fabricante.

Capítulo 8

REFERÊNCIAS

8. Referências

- Almasirad, A.; Tabatabai, S. A.; Faizi, M.; Kebriaeezadeh, A.; Mehrabi, N.; Dalvandi, A.; Shafiee, A., Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5- [2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 14(24), 6057-6059, 2004.
- Arora, S.; Aneja, D. K.; Kumar, M.; Sharma, C.; Prakash, O., Thermal studies of some biological active oxadiazoles, **J. Therm. Anal. Calorim.**, 111, 17-25, 2013.
- Bhat, M. A.; Al-Omar, M. A.; Siddiqui, N.; Synthesis, anticonvulsant and neurotoxicity of some novel 1,3,4-oxadiazole derivatives of phthalimide, **Der Pharma Chemica**, 2(2),1-10, 2010.
- Bhatia, S.; Gupta, M., 1, 3, 4-Oxadiazole as antimicrobial agents: An overview, **J. Chem. Pharm. Res.**, 3(3), 137-147, 2011.
- Bhandari, S. V.; Parikh, J. K.; Bothara, K. G.; Chitre, T. S.; Lokwani, D. K.; Devale, T. L.; Modhave, N. S.; Pawar, V. S.; Panda, S., Design, synthesis, and evaluation of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenicity, and nitric oxide releasing studies of novel indomethacin analogs as non-ulcerogenic derivatives, **J. Enzym Inhib Med Chem**, 25(4), 520-530, 2010.
- Bing, Y. J.; Leung, L. M.; Menglian, G., Synthesis of efficient blue and red light emitting phenanthroline derivatives containing both hole and electron transporting properties, **Tetrahedron Lett.**, 45, 6361-6363, 2004.
- Bolton, O.; Kim, J., Design principles to tune the optical properties of 1,3,4-oxadiazole-containing molecules, **J. Mater. Chem.**, 17, 1981-1988, 2007.
- Bostrom, J.; Hogner, Anders.; Linàs, Antonio.; Wellner, Eric.; Plowright, A.T. Oxadiazoles in Medicinal Chemistry, **J. Med. Chem.** 2012, 55, 1817-1830
- Brown, H. C.; Chen, M. T., Nucleophilic Attack on the 2,5-Bis(perfluoroalkyl)-1,3,4-oxadiazoles, Synthesis of 3,5-Bis(perfluoroalkyl)-1,2,4-triazoles and 4-Methyl-1,2,4,4H-triazole, **J. Org. Chem.**, 27(9), 3240-3243, 1962.
- Brown, H. C.; Gisler, H. J.; Chen, M. T., Nucleophilic Attack on the 2,5-Bis(perfluoroalkyl)-1,3,4-oxadiazoles, Synthesis of Perfluoroalkyl-

Substituted 1,2,4,5-Tetrazines, 1,2-Dihydro-1,2,4,5-tetrazines, and 4-Amino-1,2,4,5-tetrazine, **J. Org. Chem.**, 31(3), 781-783, 1966.

Cao, L.; Wang, W., Synthesis of 3-(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)chromones, **Chem. Heterocycl Comp.**, 39(8), 1072-1075, 2003.

Casu, M. B.; Imperia, P.; Schulz B.; Schrader, S., Electronic structure of aromatic 1,3,4-oxadiazole studied by ultraviolet photoelectron spectroscopy, **Synthetic Metals**, 127, 185-188, 2002.

Cleland, R.; Squires, E. Evaluation of new antimicrobials "in vitro" and in experimental animal infections. In: Lorian, V. M. D. **Antibiotics in Laboratory Medicine**, 739-788, 1991.

Efimova, Y.A.; Artamonova, T.V.; Koldobskii, G.I. Tetrazoles: LIII. Microwave-Activated Acylation of 5-Substituted Tetrazoles. **Russ J. Org. Chem.**, 44, 1345-1347, 2008.

Eloff, J.N. A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria. **Planta Medica**, 64, 711-713, 1978.

Franski, R.; Gierczyk, B., Self-assembly process of copper cation and 2,5-bis(3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazole under electrospray ionization conditions, **Rapid Commun Mass Sp.**, 19(4), 585-587, 2005(b).

Franski, R.; Gierczyk, B., Cluster ion formation between 2,5-diphenyl-1,3,4-oxa(thia)diazole and alkali earth metal cations studied by electrospray ionization mass spectrometry, **Rapid Commun Mass Sp.**, 20(2), 317-320, 2006.

Franski, R.; Schroeder, G.; Rybachenko, V.; Szwajka, O. P., Loss of isocyanic acid from the internal oxadiazole ring of protonated molecules of some 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazoles, **Rapid Commun Mass Sp.**, 16, 390-395, 2002.

Faghihi, K.; Moghanian, H., Synthesis and Characterization of New Optically Active Poly(amide-imide)s Based on N,N'-(Pyromellitoyl)-bis-L-Amino Acids and 1,3,4-Oxadiazole Moieties, **Designed Monomers and Polymers**, 13(3), 207-220, 2010.

Fürmeier, S.; Metzger, J. O., Synthesis of New Heterocyclic Fatty Compounds, **Eur. J. Org. Chem.**, 885-893, 2003.

- Gallardo, H.; Magnago, R.; Bortoluzzi, A. J., Synthesis, characterization and mesomorphic properties of Ag(I) and Pd(II) complexes containing the pyridyl and tetrazoyl rings: crystal structure of $[C_{30}H_{46}N_{10}Ag ClO_4]$, **Liquid Crystals**, 28(9), 1343-1352, 2001.
- Georgey, H.; Abdel-Gawad, N.; Abbas, S., Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some Quinazolin-4-(3H)-one Derivatives, **Molecules**, 13, 2557-2569, 2008.
- Gierczyk, B.; Zalas, M.; Kazmierczak, M.; Grajewski, J.; Pankiewicz, R.; Wyrzykiewicz, B., 17O NMR studies of substituted 1,3,4-oxadiazoles, **Mag Reson Chem.**, 49(10), 648-54, 2011.
- Gulevich, A. V.; Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V., Transition Metal-Mediated Synthesis of Monocyclic Aromatic Heterocycles, **Chem. Rev.**, 113(5), 3084-3213, 2013.
- Hadacek, F. Greger, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparatibility of results and assay choice. **Phytochem. Analyses**, 11, 137-147, 2000.
- Harish, K. P.; Mohana, K. N.; Mallesha, L.; Prasanna Kumar, B. N., Synthesis of novel 1-[5-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-piperazine derivatives and evaluation of their in vivo anticonvulsant activity., **Eur. J. Med. Chem.**, 65, 276-83, 2013.
- Hegelund, F.; Larsen, R. W.; Aitken, R.A.; Aitken, K.M.; Palmer, M.H., High-resolution infrared and theoretical study of four fundamental bands of gaseous 1,3,4-oxadiazole between 800 and 1600 cm^{-1} , **J. Mol. Spect.**, 246, 198-212, 2007.
- Husain, A.; Ajmal, M., Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives and their biological properties, **Acta Pharm.**, 59, 223-233, 2009.
- Husain, A.; Ahmad, A.; Alam, M. M.; Ajmal, M.; Ahuja, P., Fenbufen based 3-[5-(substituted aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-(biphenyl-4-yl)propan-1-ones as safer antiinflammatory and analgesic agents, **Eur J. Med. Chem.**, 44(9), 3798-804, 2009.
- James, C. A.; Poirier, B.; Grise, C.; Martel, A.; Ruediger, E. H., General synthesis of tetrasubstituted alkenyl-1,3,4-oxadiazoles, **Tetrahedron Letters**, 47, 511-514, 2006.
- Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z., Semiempirical and ab initio transition state calculations for the transformation of N-acetyltetrazoles into

corresponding 1,3,4-oxadiazoles, **J. Mol. Struc.(Theochem)**, 309, 241-247, 1994.

Kaplancikli, Z. A., Synthesis of some oxadiazole derivatives as new anticandidal agents, **Molecules**, 16(9), 7662-7671, 2011.

Katritzky, A. R.; Singh, S. K., Microwave-assisted heterocyclic synthesis, **ARKIVOC**, xiii, 68-86, 2003.

Ke, S.; Li, Z.; Qian, X.; 1,3,4-Oxadiazole-3(2H)-carboxamide derivatives as potential novel class of monoamine oxidase (MAO) inhibitors: Synthesis, evaluation, and role of urea moiety, **Bioorg. Med. Chem.**, 16, 7565-7572, 2008.

Khan, M. T. H.; Choudhary, M. I.; Khan, K. M.; Ranib, M.; Atta-ur-Rahman, Structure-activity relationships of tyrosinase inhibitory combinatorial library of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole analogues, **Bioorg. Med. Chem.**, 13, 3385, 2005.

Khan, K. M.; Ullah, Z.; Rani, M.; Perveen, S.; Haidera, S. M.; Choudhary, M. I.; Rahman, A. U.; Voelter, W., Microwave-assisted synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles, **Lett. Org. Chem.**, 1, 50-52, 2004.

Kilburn, J. P.; Lau, J.; Jones, R. C. F., 1,3,4-Oxadiazole formation; a novel solid support strategy, **Tetrahedron Lett.**, 42, 2583-2586, 2001.

Kovalenko, S. N.; Sytnik, K. M.; Nikitchenko, V. M.; Rusanova, S. V.; Chernykh, V. P.; Porokhnyak, A. O., Recyclization of 2-imino-2H-1-benzopyrans by the action of nucleophilic reagents 4. Use of 2-(N-arylhydrazono)coumarin-3-carboxamides for the synthesis of 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)coumarins, **Chem. Heterocycl. Comp.**, 35(2), 167-170, 1999.

Kosower, E. M., The effect of solvent on spectra I. A new empirical measure of solvent polarity: Z-values, *J. Am. Chem. Soc.*, 80(13), 3253-3260, 1958.

Kumar, S., Synthesis and biological activity of 5-substituted-2-amino-1,3,4-oxadiazole derivatives, **Turk. J. Chem.**, 35, 99-108, 2011.

Kumar, R.; Khokara, S. L., Chemistry and common synthetic route of 1,3,4-oxadiazole: an important heterocyclic moiety in medicinal chemistry, **Inter. J. inst. Pharm. L. Sci.**, 2(5), 2012.

- Kumar, D.; Sundaree, S.; Johnson, E. O.; Shah, K., An efficient synthesis and biological study of novel indolyl-1,3,4-oxadiazoles as potent anticancer agents, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 19(15), 4492-4494, 2009.
- Kumar, B; Raj, V.; Kumar, K.; Singh, V., Anti-inflammatory activity of 1, 3, 4-oxadiazole derivativs compound, **Int. J. Curr. Pharm. Res.**, 4(2), 9-14, 2012.
- Levin, Y. A.; Skorobogatova, M. S., The closure mechanism of the 1, 3, 4-oxadiazole ring by means of phosphorus oxychloride, **Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii**, 5(1), 186, 1969.
- Lee, C.H.; Cho, H.I.; Lee, K.J. Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles having phenol or thiophenol group. **Bull. Korean Chem. Soc.**, 22, 1153-1155, 2001.
- LI, J. J. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II. In: Other Five-Membered Rings, 1. ed. Canada, 2011. cap. 5, p. 309-316.
- Li, A. F.; He, H.; Ruan, Y. B.; Wen, Z. C.; Zhao, J. S.; Jiang, Q. J.; Jiang, Y. B., Oxidative cyclization of N-acylhydrazones. Development of highly selective turn-on fluorescent chemodosimeters for Cu²⁺, **Org. Biomol. Chem.**, 7, 193-200, 2009.
- Li, Z.; Zhu, A.; Mao, X.; Sun, X.; Gong, X., Silica-Supported Dichlorophosphate: a Recoverable Cyclodehydrant for the Eco-Friendly Synthesis of 2,5-Disubstituted 1,3,4-Oxadiazoles under Solvent-Free and Microwave Irradiation Conditions, **J. Braz. Chem. Soc.**, 19(8), 1622-1626, 2008.
- Limonene and citral based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: a natural product coupled approach to semicarbazones for antiepileptic activity, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 23(3), 864-8, 2013.
- Liras, S.; Allen, M. P.; Segelstein, B. E., A Mild Method for the Preparation of 1,3,4-Oxadiazoles: Triflic Anhydride Promoted Cyclization of Diacylhydrazines, **Synthetic Communications**, 30(3), 437-443, 2000.
- Liu, Y. L.; Wang, K. L.; Huang, G. S.; Zhu, C. X.; Tok, E. S.; Neoh, K. G.; Kang, E. T., Volatile Electrical Switching and Static Random Access Memory Effect in a Functional Polyimide Containing Oxadiazole Moieties, **Chem. Mater.**, 21, 3391-3399, 2009.
- Liu, F.; Luo, X. Q.; Song, B. A.; Bhadury, P. S.; Yang, S.; Jin, L. H.; Xue, W.; Hu, D. Y., Synthesis and antifungal activity of novel sulfoxide derivatives containing trimethoxyphenyl substituted 1,3,4-thiadiazole and

1,3,4-oxadiazole moiety, **Bioorg. Med. Chem.**, 1699(7), 3632-3640, 2008.

Lo Monte, F.; Kramer, T.; Gu, J.; Brodrecht, M.; Pilakowski, J.; Fuertes, A.; Dominguez, J. M.; Plotkin, B.; Eldar-Finkelman, H.; Schmidt, B., Structure-based optimization of oxadiazole-based GSK-3 inhibitors, **Eur. J. Med. Chem.**, 61, 26-40, 2013.

Lotfi, B.; Mustafa, B.; Leila, B.; Salima, M., Electrocyclization of Semicarbazone; A Novel Route of Green Synthesis of 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles, **Int. J. Electrochem. Sci.**, 6, 1991-2000, 2011.

Lukyanov, S. M.; Bliznets, I. V.; Shorshnev, S. V.; Aleksandrov, G. G.; Stepanov, A. E.; Vasil'ev, A. A., Microwave-assisted synthesis and transformations of sterically hindered 3-(5-tetrazolyl)pyridines, **Tetrahedron**, 62, 1849-1863, 2006.

Mann, C.M.; Markham, J.L. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. **J. Appl. Microbiol.**, 84, 538-544, 1998.

Metwally, M. A.; Bondock, S.; Azap, H. E., Kandeel, E. E. M., Thiosemicarbazides: synthesis and reactions, **J. Sulf. Chem.**, 32(5), 489-519, 2011.

Mickevičius, V.; Vaickelionienė, R.; Sapijanskaitė, B., Synthesis of substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives, **Chem. Heterocycl. Comp.**, 45(2), 215-218, 2009.

Morihisa Saitoh, Jun Kunitomo, Design, synthesis and structure-activity relationships of 1,3,4-oxadiazole derivatives as novel inhibitors of glycogen synthase kinase-3 β , **Bioorg. Med. Chem.**, 17, 2017-2029, 2009.

Monteiro, E. C. A.; Trindade, J. M. F.; Duarte, A. L. B. P.; Chahade, W.H., Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), **Temas de reumatologia clínica**, 9(2), 53-63, 2008.

Mukesh, B.; Vandana, S.; Antimicrobial activities of 1,3,4-oxadiazole: A review, **Inter. J. Research Ayurveda Pharm.**, 2(6), 1738-1742, 2011.

Nowak-Wydra, B.; Gierczyk, B.; Schroeder, G., Characterization of 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles by N-15 and C-13 NMR spectroscopy, **Mag. Reson. Chem.**, 41(9), 689-692, 2003.

Omarl, F. A.; Mahfouz, N. M.; Rahman M. A., Design, synthesis and antiinflammatory activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives, **Eur. J. Med. Chem.**, 31, 819-825, 1996.

Oliveira, C. S.; Lira, B. F.; Silva, V. S. F.; Junior, J. P. S.; Filho, J. M. B.; Filho, P. F. A., Synthesis, Molecular Properties Prediction, and Anti-staphylococcal Activity of N-Acylhydrazones and New 1,3,4-Oxadiazole Derivatives, **Molecules**, 17, 5095-5107, 2012.

Pandeya, S. N.; Senthil, A. R.; Stables, J. P., Synthesis of isatin semicarbazones as novel anticonvulsants - role of hydrogen bonding. **J. Pharm. Pharmaceut. Sci.**, 5(3), 266-271, 2002.

Patel, N. B.; Patel, J. C., Synthesis and Antimicrobial activity of 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)quinazolin-4(3H)-ones, **Sci Pharm.**, 78, 171-193, 2010.

Pattan, R. S.; Rabara, P. A.; Pattan, S. J., Synthesis and evaluation of some novel substituted 1,3,4-oxadiazole and pyrazole derivatives for Anti-tubercular activity, **Indian J. Chem.**, 48B, 1453-1456, 2009.

Padmavathi, V.; Reddy, G. S.; Mohan, A. V. N.; Mahesh, K., Synthesis of symmetrical and unsymmetrical 1,3,4-oxadiazoles and their interconversion to 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles, **Arkivoc**, xvii, 48-60, 2008.

Paraschivescu, C. C.; Dumitraşcu, F.; Drăghici, C.; Ruță, L. L.; Matache, M.; Baci, I.; Dobrotă, C., New non-symmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles bearing a benzo[b]thiophene moiety, **Arkivoc**, xiii, 198-206, 2008.

Pettit, G. R.; Knight, J. C.; Herald, D. L.; Davenport, R.; Pettit, R. K.; Tucker, B. E.; Schmidt, J. M., Isolation of labradorins 1 and 2 from *Pseudomonas syringae* pv. *coronafaciens*, **Journal of natural products**, 65(12), 1793-1797, 2002.

Pouliot, M. F.; Angers, L.; Hamel, J. D.; Paquin, J. F., Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from 1,2-diacylhydrazines using [Et₂NSF₂]⁺BF₄⁻ as a practical cyclodehydration agent, **Org. Bio. Mol. Chem.**, 10, 988-993, 2012.

Pore, D. M.; Mahadik, S. M.; Desai, U. V., Trichloroisocyanuric Acid-Mediated One-Pot Synthesis of Unsymmetrical 2,5-Disubstituted 1,3,4-Oxadiazoles at Ambient Temperature, **Synthetic Communications**, 38, 3121-3128, 2008.

Rajak, H.; Singh Thakur, B.; Singh, A.; Raghuvanshi, K.; Sah, A. K.; Veerasamy, R.; Sharma, P. C.; Singh Pawar, R.; Kharya, M. D., Novel

- Rashid, M.; Husain, A.; Mishra, R., Synthesis of benzimidazoles bearing oxadiazole nucleus as anticancer agents, **Eur. J. Med. Chem.**, 54, 855-66, 2012.
- Rajak, H.; Kharya, M. D.; Mishra, P., Biologically active 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles, **Int. J. Pharm. Sci. Nanotech.**, 2(1), 390-406, 2009.
- Rajak, H.; Thakur B. S.; Singh, A., Raghuvarshi, K.; Sah, A. K.; Veerasamy, R.; Sharma, P.C.; Pawar, R. S.; Kharya, M. D., Novel limonene and citral based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: A natural product coupled approach to semicarbazones for antiepileptic activity, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 23, 864-868, 2013.
- Rao, V. S.; Sekhar, K. V. G. C., Iodobenzene Diacetate Mediated Solid-State Synthesis of Heterocycl-1,3,4-oxadiazoles, **Synthetic communications**, 34(12), 2153-2157, 2004.
- Rapolu, S.; Alla, M.; Bommena, V.R.; Murthy, R.; Jain, N.; Bommareddy, V. R.; Bommineni, M. R., Synthesis and biological screening of 5-(alkyl (1H-indol-3-yl))-2-(substituted)-1,3,4-oxadiazoles as antiproliferative and anti-inflammatory agents, **Eur. J. Med. Chem.**, 66, 91-100, 2013.
- Reichart, B.; Kappe, C. O., High-temperature continuous flow synthesis of 1,3,4-oxadiazoles via N-acylation of 5-substituted tetrazoles, **Tetrahedron Lett.**, 53, 952-955, 2012.
- Rivera, N. R.; Balsells, J.; Hansen, K. B., Synthesis of 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles using 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin as oxidant, **Tetrahedron Lett.**, 47, 4889-4891, 2006.
- Rostamizadeh, S.; Ghamkhar, S., A mild and facile method for one pot synthesis of 2,5-di-substituted 1,3,4-oxadiazoles at room temperature, **Chinese Chem. Lett.**, 19, 639-642, 2008.
- Sadek, B.; Faelelbom, K. M., Synthesis, characterization, and antimicrobial evaluation of oxadiazole congeners, **Molecules**, 16(6), 4339-4347, 2011.
- Sampedro, D.; Soldevilla, A.; Campos, P. J.; Ruiz, R.; Rodriguez, M. A., Regio- and Stereochemistry of 2+2 Photocycloadditions of Imines to Alkenes: A Computational and Experimental Study, **J. Org. Chem.**, 73(21), 8331-8336, 2008.
- Santos, A.F.; Cristiano, R.; Athayde-Filho, P.F.; Bortoluzzi, A.J. 2-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl acetate. **Acta Cryst.**, E70, o559, 2014.

- Shang, Z. Oxidative Cyclization of Aromatic Aldehyde N-Acylhydrazones bybis(Trifluoroacetoxy)iodobenzene, **Synthetic Communications**, 36, 2927–2937, 2006.
- Sangshetti, J. N.; Chabukswar, A. R.; Shinde, D. B., Microwave assisted one pot synthesis of some novel 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles as antifungal agents, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 21, 444–448, 2011.
- Sartoratto, A.; Machado, A.L.M.; Delarmelina, C.; Figueira, G.M.; Duarte, M.C.T.; Rehder, V.L.G. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Braz. J. Microbiol.**, 35, 275-280, 2004.
- Sauer, j.; Huisgen, r.; Srum, h. J., Zur acylierung von s-aryl-tetrazolen; ein duplikationsverfahren zur darstellung von polyarylen, **Tetrahedron**, 11(4), 241–251, 1960.
- Seldes, A. M.; D’Accorso, N.; Souto, M. F.; Alho, M. M.; Arabehty, C. G., Gas-phase conversion of tetrazoles to oxadiazoles: isolation and characterization of theN-acylated intermediate, **J. Mass Spectrom.**, 36, 1069–1073, 2001.
- Sharba, A. H. K.; Al-Bayati, R. H.; Aouad, M.; Rezki, N., Synthesis of Oxadiazoles, Thiadiazoles and Triazoles Derived from Benzo[b]thiophene, **Molecules**, 10, 1161-1168, 2005.
- Sharma, S.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Dudhe, R., A Review: Oxadiazole Their Chemistry and Pharmacological Potentials, **Der Pharma Chemica**, 2(4), 253-263, 2010.
- Sharma, G. V. M.; Begum, A.; Rakesh ; Krishna, P. R., Zirconium(IV) Chloride Mediated Cyclodehydration of 1,2-Diacylhydrazines: A Convenient Synthesis of 2,5-Diaryl 1,3,4-Oxadiazoles, **Synthetic Communications**, 34(13), 2387–2391, 2004.
- Sharma, L. K.; Kumar, S.; Singh, S.; Singh, R. K. P., Electrochemical Synthesis of 5-Substituted-2-Amino (Substituted Amino)-1,3,4-Oxadiazoles at the Platinum Electrode, **Russ. J. Electrochem.**, 46(1), 34–40, 2010.
- Sharma, L. K.; Singh, S.; Singh, R. K. P., Green synthesis of 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles at the platinum anode in acetic acid, **Indian Journal of Chemistry**, 50B, 110-114, 2011.

- Shi, W.; Qian, X.; Zhang, R.; Song, G.; Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationships of New 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles, **J. Agric. Food Chem.**, 49, 124–130, 2001.
- Shingalapur, R. V.; Hosamani, K. M.; Keri, R. S.; Hugar, M. H., Derivatives of benzimidazole pharmacophore: synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies, **Eur. J. Med. Chem.**, 45(5), 1753-1759, 2010.
- Silverstein, R. M. Ultraviolet Spectrometry. In: Silverstein, R. M. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 2005. p. 289-315.
- Singh, P.; Jangra, P. K., Oxadiazoles: A novel class of anti-convulsant agentes, **Der Chemica Sinica**, 1(3), 118-123, 2010.
- Singh, S.; Sharma, I. k.;Saraswat, A.; Siddiqui, I. R.; Kehri, H. K.; Singh, R. K. P.; Electrosynthesis and screening of novel 1,3,4-oxadiazoles as potent and selective antifungal agents, **RSC Adv.**, 3, 4237–4245, 2013.
- Srinivas, K.; Kumar, K. P. Synthesis, antimicrobial and anthelmintic activity of 1-[(5-sustituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl) methyl]-4-propylpiperazines, **Inter. J. of Biopharma.**, 1, 14-19, 2010.
- Souza, E.L.; Stamford, T.L.M.; LIMA, E.O.; TRAJANO, V.N. Effectiveness of *Origanumvulgare* L. essential oil to inhibit the growth of food spoiling yeasts. **Food Control**, 18, 409-413, 2007.
- Stockhause, S.; Wickleder, M. S.; Meyer, G.; Orgzall, I.; Schulz, B., Crystal structures of two substituted 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazoles, **J. Mol. Struc.**, 561(1), 175–183, 2001.
- Stolle, R., Ueber die Ueberführung der secundären Säurehydrazide in Derivate des Furodiazols, Pyrrodiazols und Thiodiazols, **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, 32, 797-798, 1899.
- Toda, F., Solid State Organic Chemistry: Efficient Reactions, Remarkable Yields, and Stereoselectivity, **Acc. Chem. Res.**, 28(12), 480-486, 1995.
- Usman Ghani, Nisar Ullah. New potent inhibitors of tyrosinase: Novel clues to binding of 1,3,4-thiadiazole-2(3H)-thiones, 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thiones,4-amino-1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, and substituted hydrazides to the dicopper active site. **Bioorg. Med. Chem.**, 18, 4042–4048, 2010.
- Verheyde, B.; Dehaen, W., Synthesis of Dendrimers Containing 1,3,4-Oxadiazoles, **J. Org. Chem.**, 66, 4062-4064, 2001.

- Vereshchagin, L. I.; Verkhovina, O. N.; Pokatilov, F. A.; Strunevich, S. K.; Proidakov, A. G.; Kizhnyaev, V. N., Reaction of 5-Substituted Tetrazoles with Trifluoroacetic Anhydride, **Russian J. Org. Chem.**, 43(11), 1710–1714, 2007.
- Vieira, A. A.; Gallardo, H.; Barberá, J.; Romero, P.; Serrano, J. L.; Sierra, T., Luminescent columnar liquid crystals generated by self-assembly of 1,3,4-oxadiazole derivatives, **J. Mater. Chem.**, 21, 5916–5922, 2011.
- Wang, J. F.; Jabbour, G. E.; Mash, E. A.; Anderson, J.; Zhang, Y.; Lee, P. A.; Armstrong, N. R.; Peyghambarian, N.; Kippelen, B., Oxadiazole metal complex for organic light-emitting diodes, **Advanced Materials**, 11(15), 1266–1269, 1999.
- Wang, J. F.; Wang, R. Y.; Yang, J.; Zheng, Z. P.; Carducci, M. D.; Cayou, T.; Peyghambarian, N.; Jabbour, G. E., First Oxadiazole-Functionalized Terbium(III) β -Diketonate for Organic Electroluminescence, **J. A. Chem. Soc.**, 123(25), 6179–6180, 2001.
- Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L., Total synthesis of anhydrolicorinone utilizing sequential intramolecular Diels-Alder reactions of a 1,3,4-oxadiazole, **J. Org. Chem.**, 67(21), 7361–7364, 2002.
- Xu, W.; He, J.; He, M.; Han, F.; Chen, X.; Pan, Z.; Wang, J.; Tong, M., Synthesis and antifungal activity of novel sulfone derivatives containing 1,3,4-oxadiazole moieties, **Molecules**, 16(11), 9129–9141, 2011.
- Yelamaggad, C. V.; Achalkumar, A. S.; Rao, D. S. S., Prasad, S. K., Luminescent, Liquid Crystalline Tris(N-salicylideneaniline)s: Synthesis and Characterization, **J. Org. Chem.**, 74, 3168–3171, 2009.
- Yu, W. L.; Meng, H.; Pei, J.; Huang, W.; Li, Y.; Heeger, A. J., Synthesis and Characterization of a New p-nDiblock Light-Emitting Copolymer, **Macromolecules**, 31, 4838–4844, 1998.
- Zarghi, A.; Tabatabai, S. A.; Faizi, M.; Ahadian, A.; Navabi, P.; Zanganeh, V.; Shafiee, A., Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-(2-benzyloxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 15(7), 1863–1865, 2005.
- Zhang, X. M.; Qiu, M.; Sun, J.; Zhang, Y. B.; Yang, Y. S.; Wang, X. L.; Tang, J. F.; Zhu, H. L., Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing 1,4-benzodioxan moiety as potential anticancer agents, **Bioorg. Med. Chem.**, 19(21), 6518–6524, 2011.

Zhang, S.; Luo, Y.; He, L. Q.; Liu, Z. J.; Jiang, A. Q.; Yang, Y. H.; Zhu, H. L., Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing benzotriazole moiety as FAK inhibitors with anticancer activity, **Bioorg. Med. Chem.**, 21(13), 3723-3729, 2013.

Zheng, Q. Z.; Zhang, X. M.; Xu, Y.; Cheng, K.; Jiao, Q. C.; Zhu, H. L., Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of 2-chloropyridine derivatives possessing 1,3,4-oxadiazole moiety as potential antitumor agents, **Bioorg. Med. Chem.**, 18(22), 7836-7841, 2010.

Capítulo 9

ESPECTROS

e

FRAGMENTAÇÕES

de

MASSAS

9. Espectros e fragmentações de massas

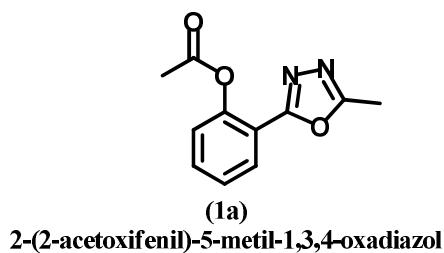


Figura 9.1: Cromatograma e Espectro de massa do composto **1a**.

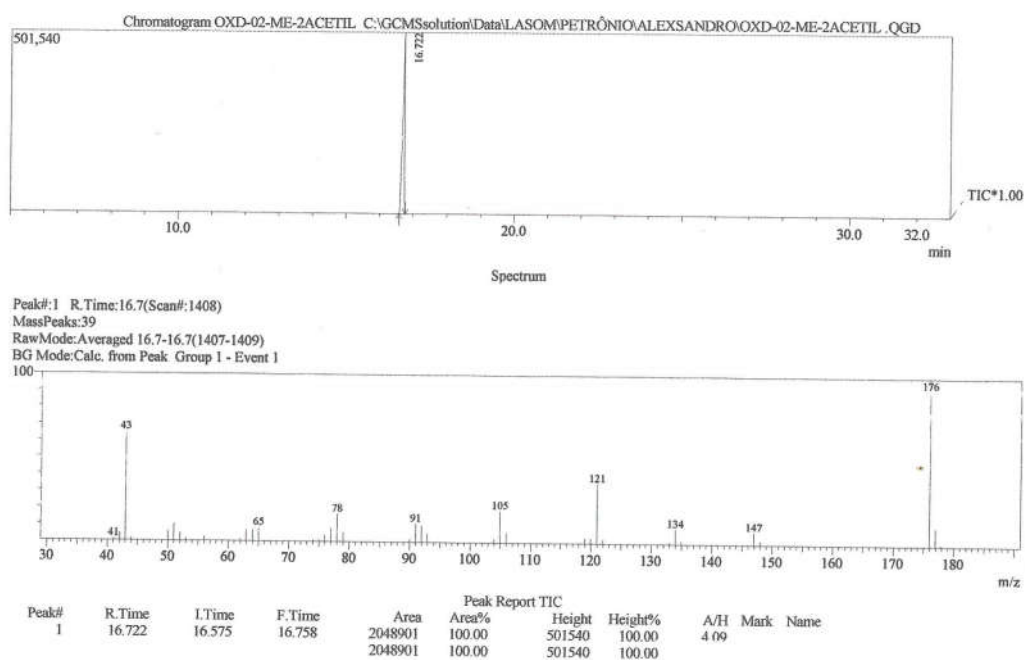


Figura 9.2: Espectro de IV em (KBr , cm^{-1}) do composto **1a**.

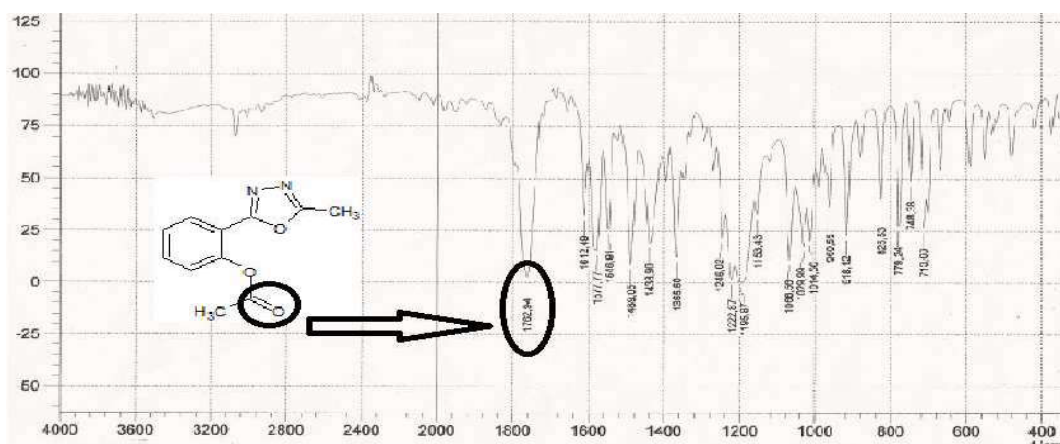


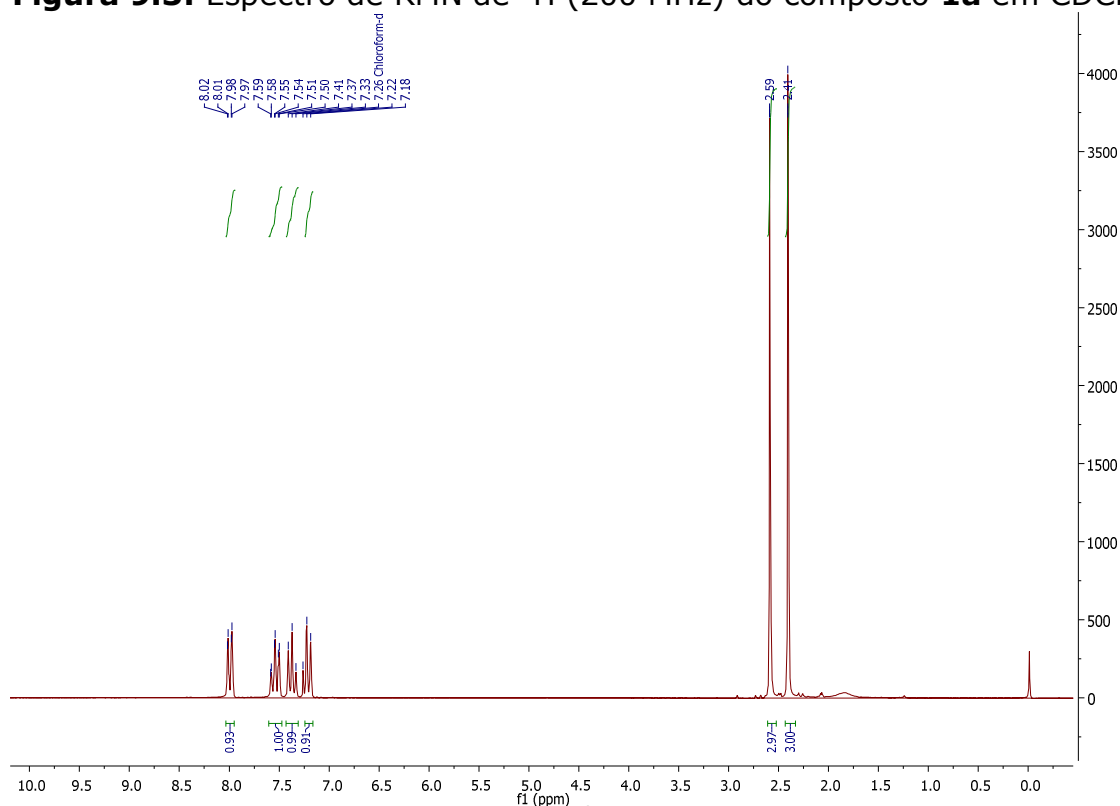
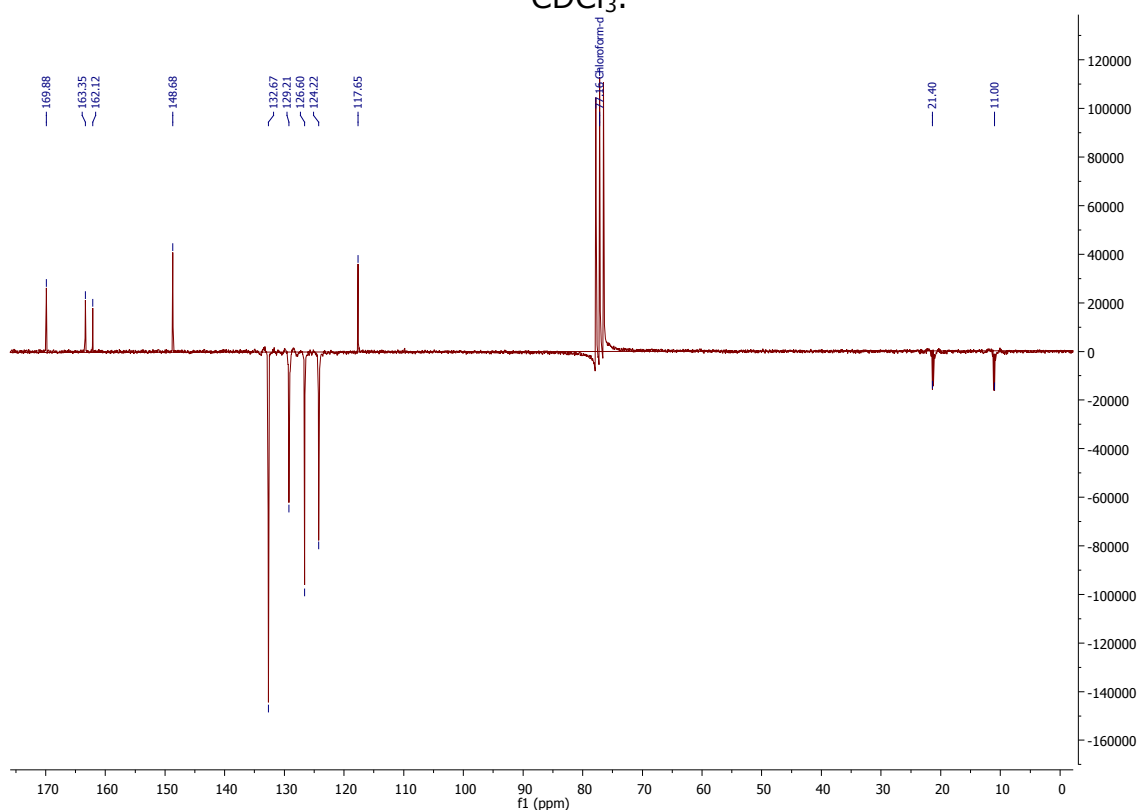
Figura 9.3: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **1a** em CDCl_3 .**Figura 9.4:** Espectro de RMN de ^{13}C (200 MHz) do composto **1a** em CDCl_3 .

Figura 9.5: Espectro de COSY do composto **1a**.

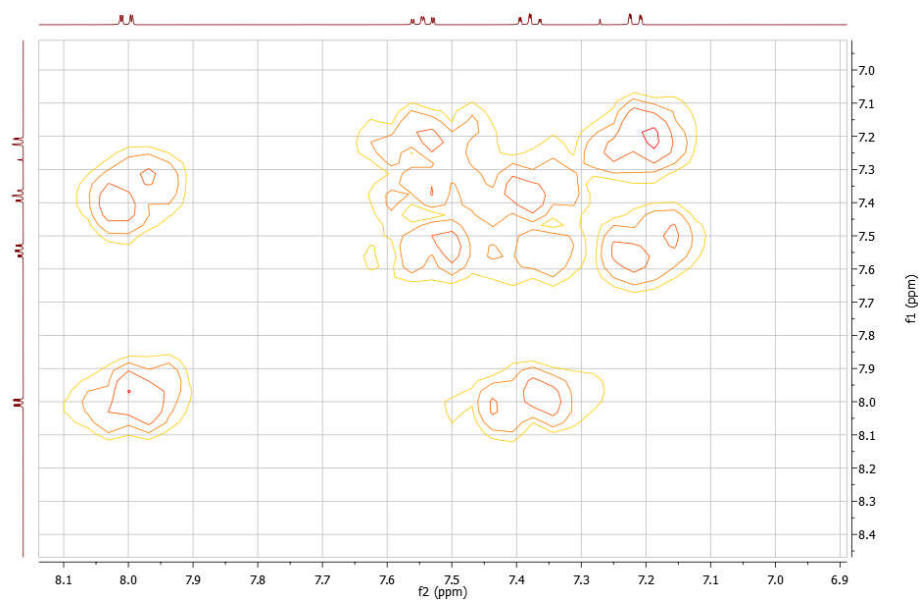


Figura 9.6: Espectro de HMQC do composto **1a**.

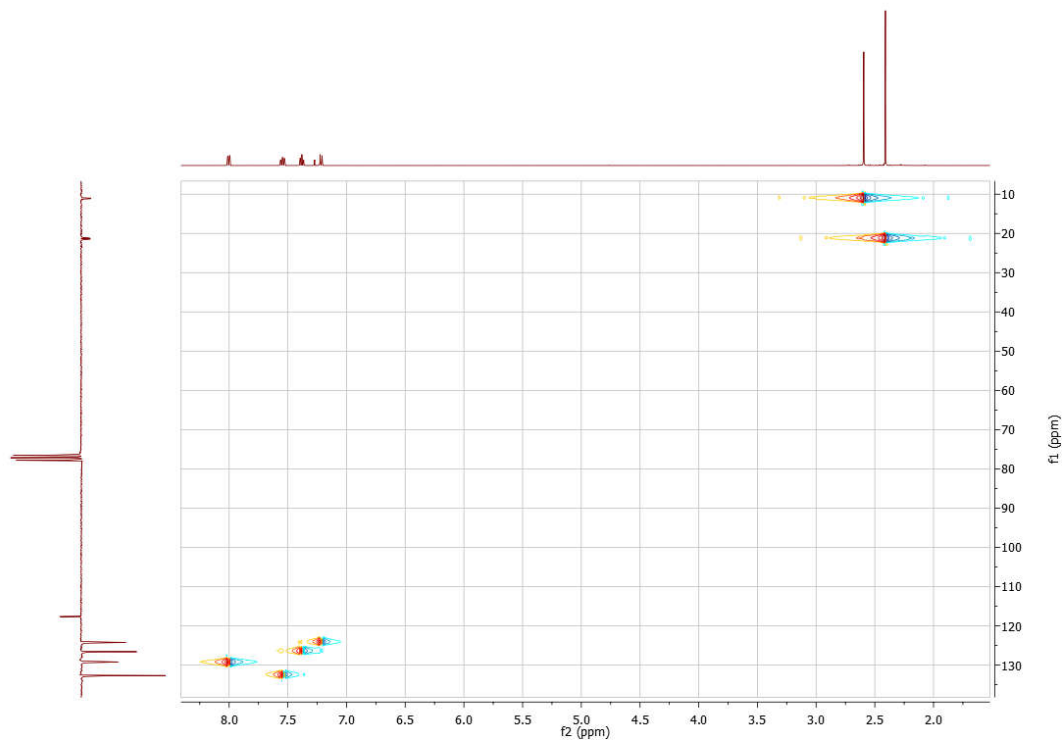
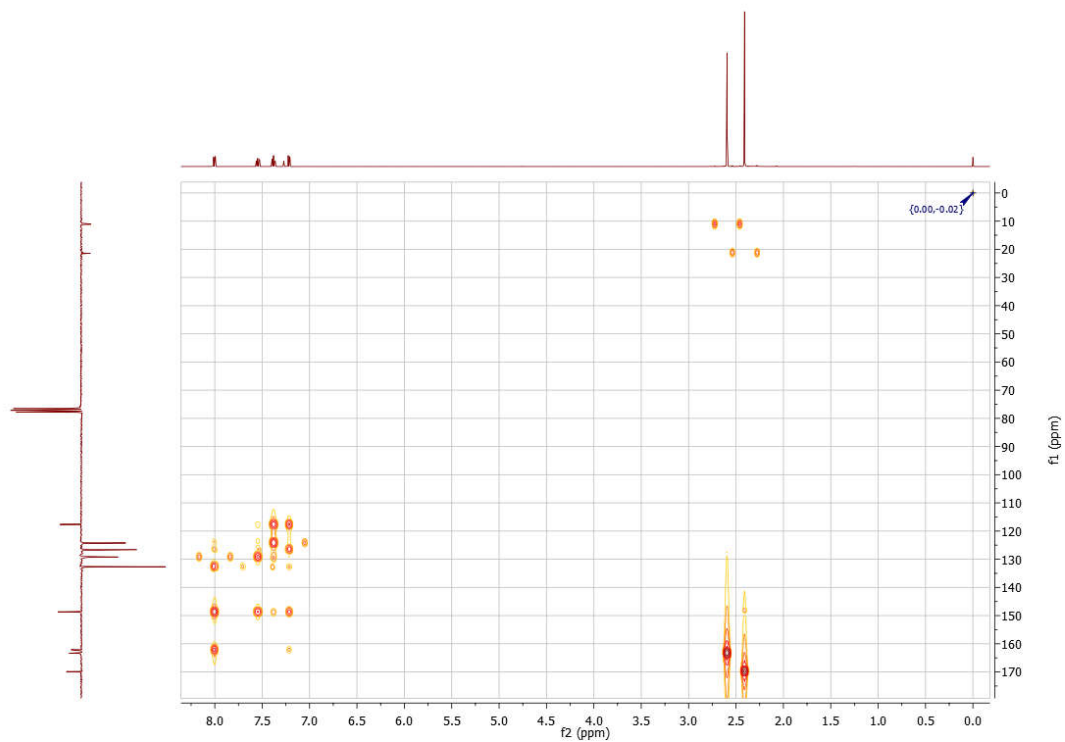
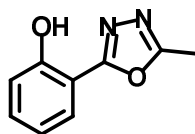


Figura 9.7: Espectro de HMBC do composto **1a**.





(1b)
2-(2-hidroxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

Figura 9.8: Cromatograma e Espectro de massa do composto **1b**.

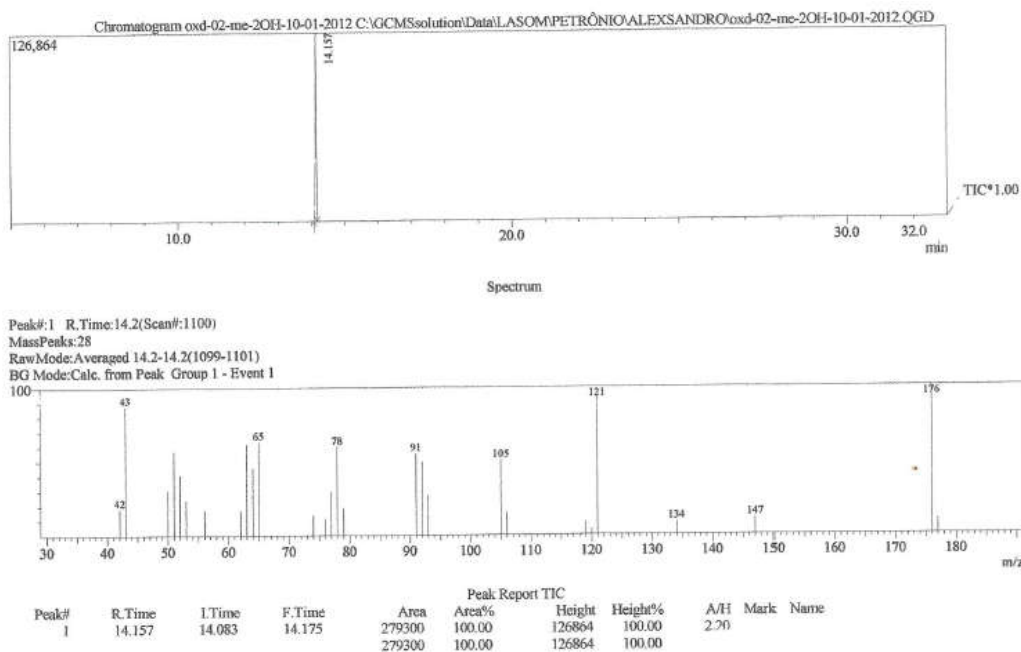
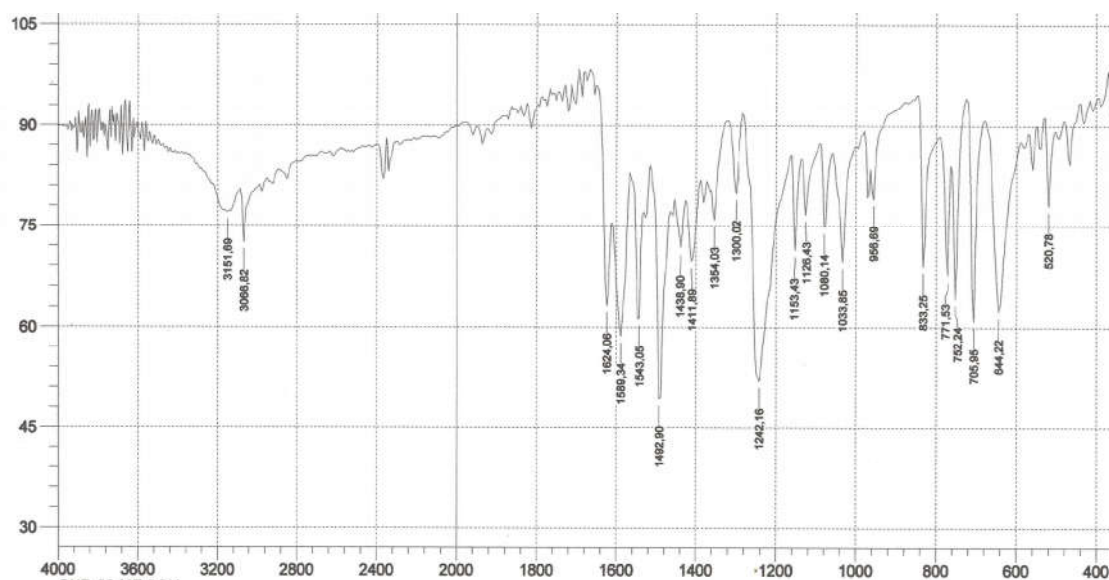
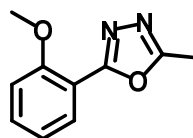


Figura 9.9: Espectro de IV em (KBr, cm^{-1}) do composto **1b**.





(1c)
2-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

Figura 9.12: Cromatograma e Espectro de massa do composto **1c**.

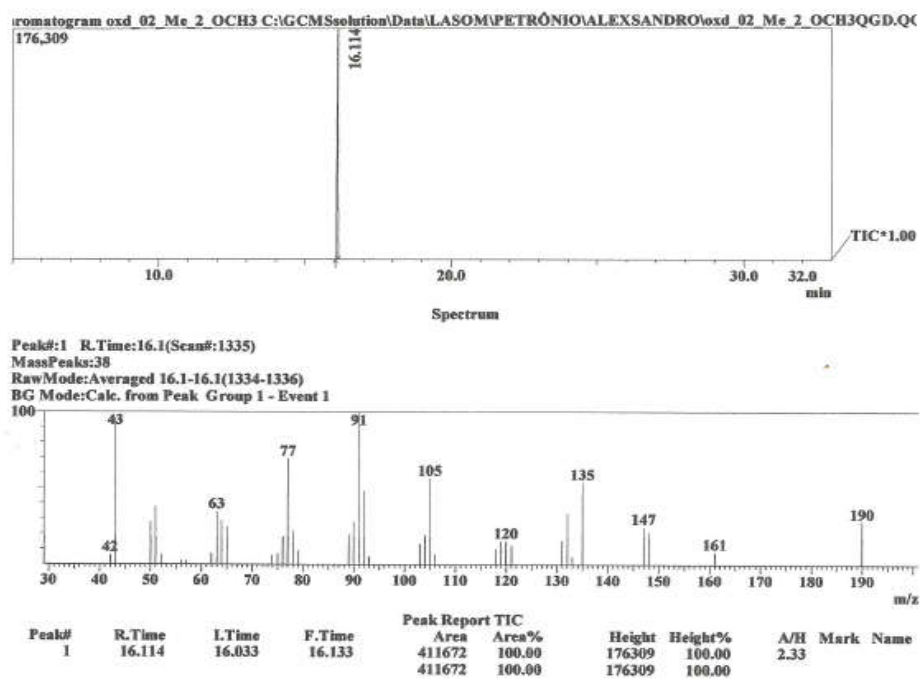


Figura 9.13: Espectro de IV em (KBr, cm^{-1}) do composto **1c**.

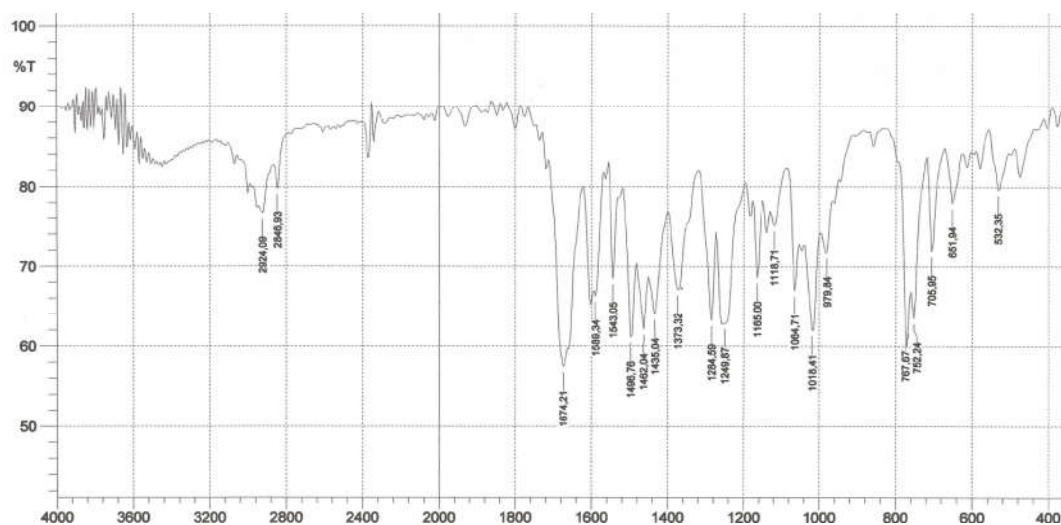


Figura 9.14: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **1c** em CDCl_3 .

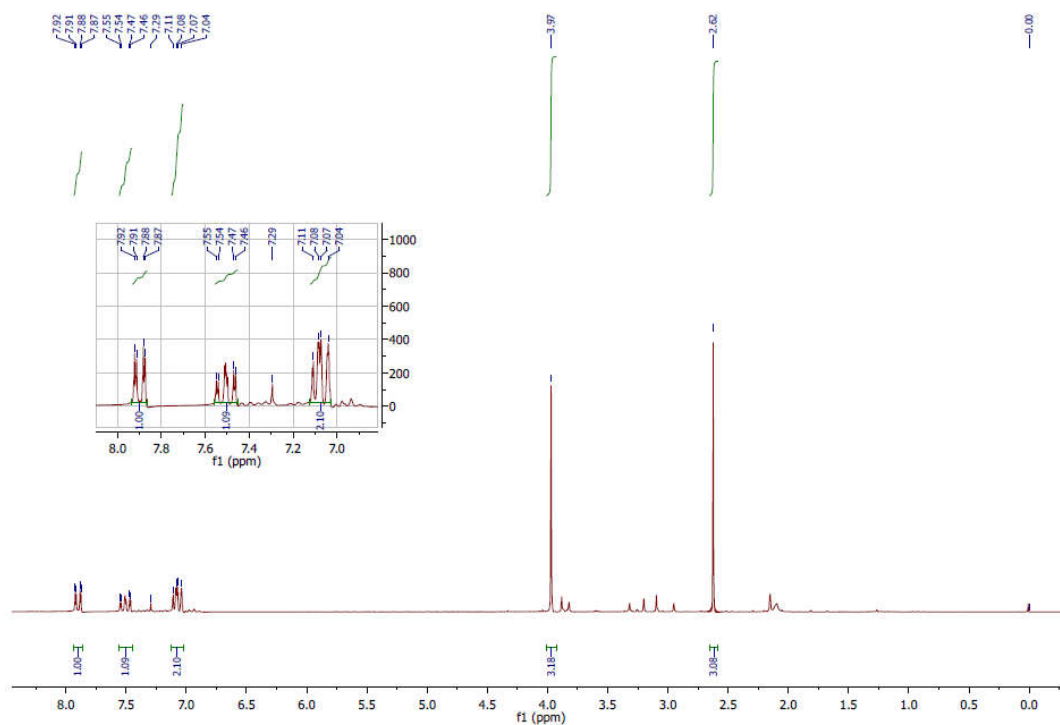
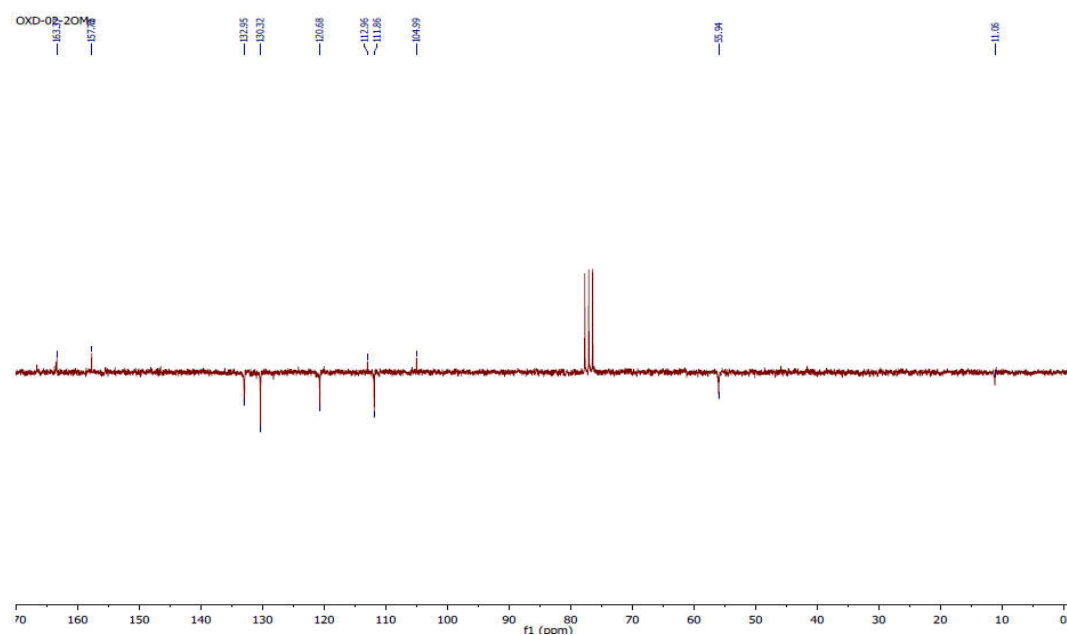
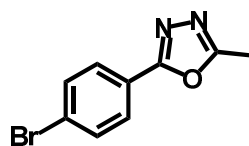


Figura 9.15: Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz) do composto **1c** em CDCl_3 .





(1d)
2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

Figura 9.16: Cromatograma e Espectro de massa do composto **1d**.

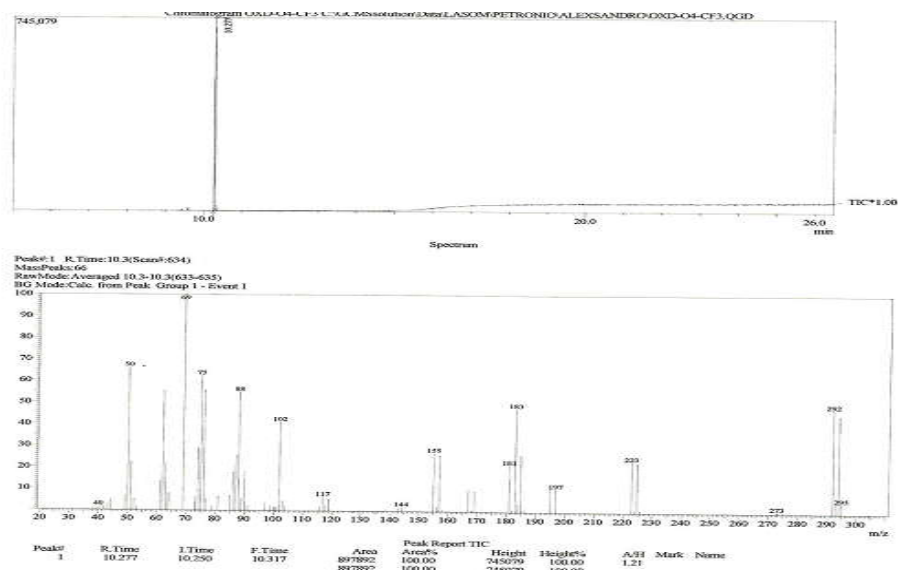


Figura 9.17: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **1d** em CDCl_3 .

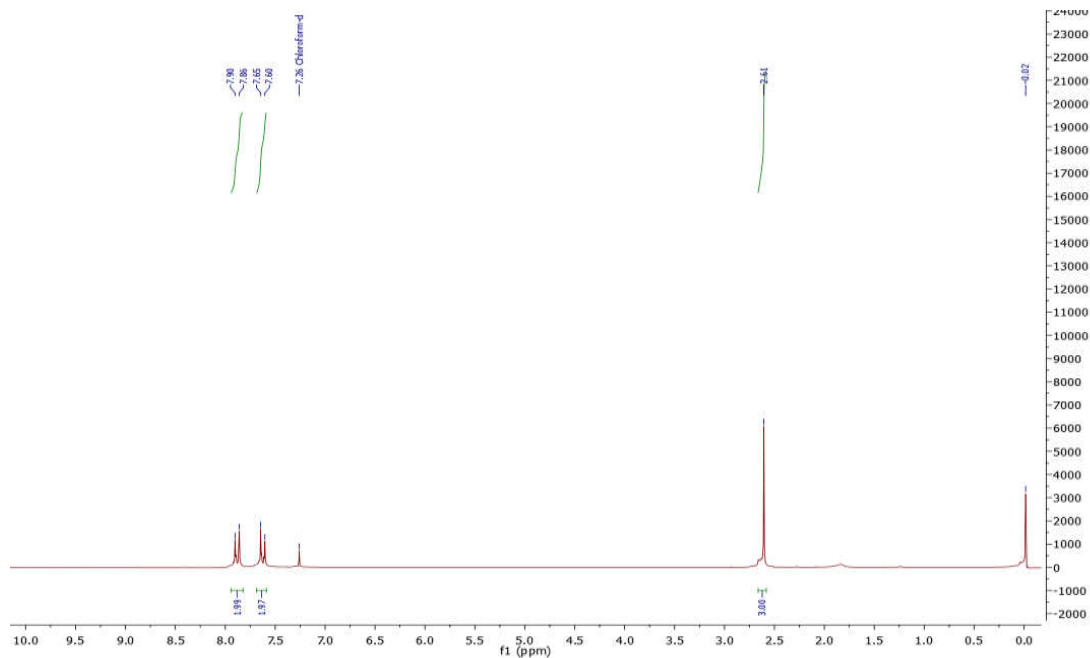
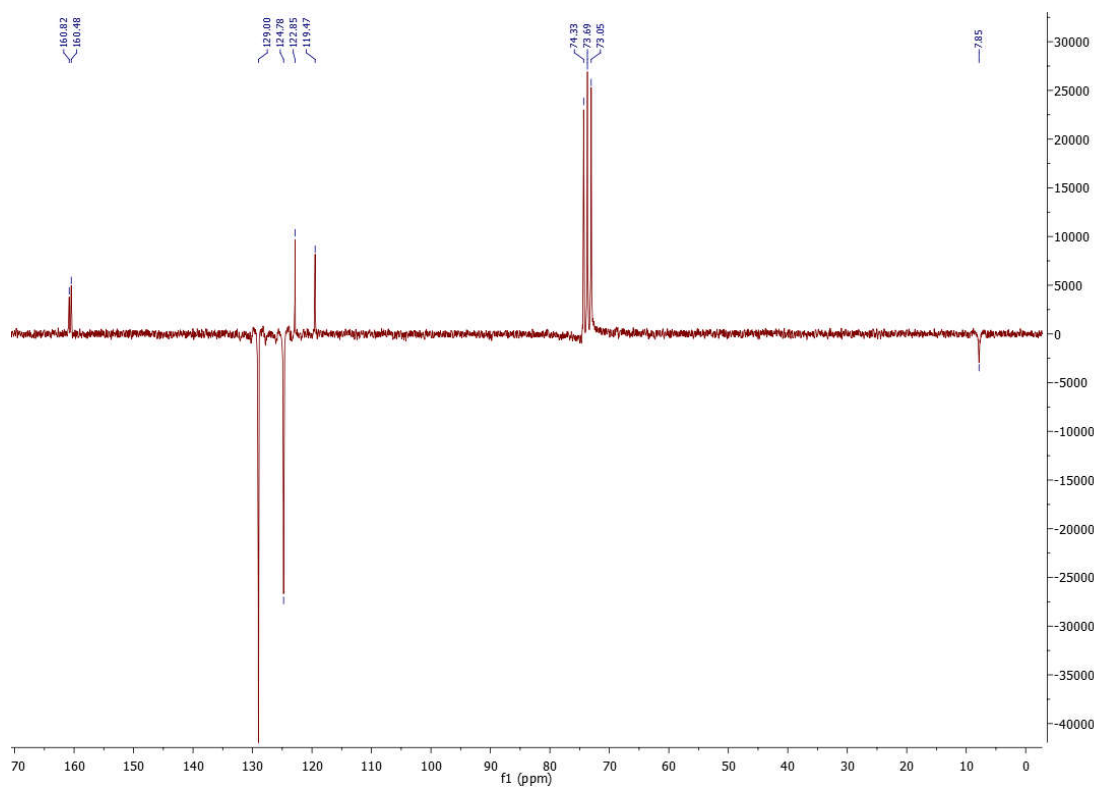


Figura 9.18: Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz) do composto **1d** em CDCl_3 .



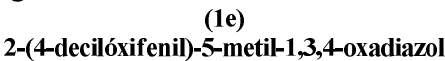


Figura 9.19: Cromatograma e Espectro de massa do composto **1e**.

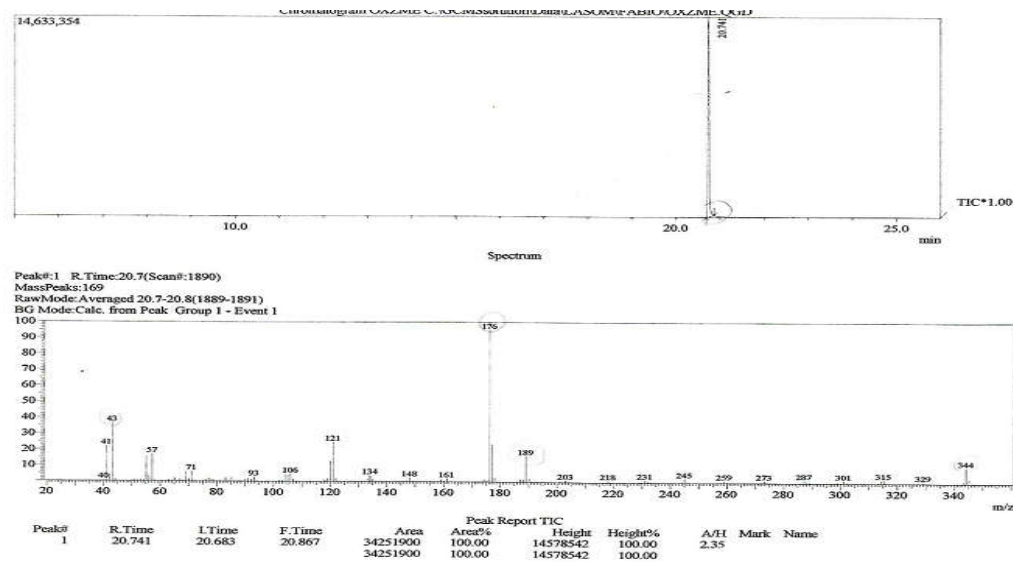


Figura 9.20: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **1e** em CDCl_3 .

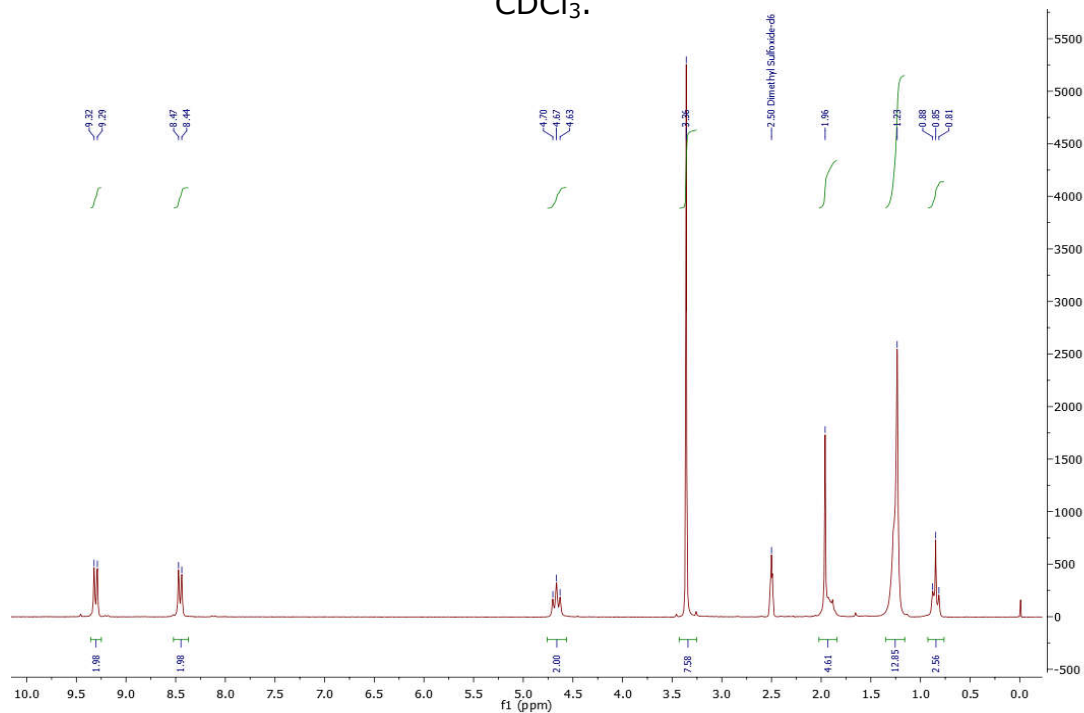
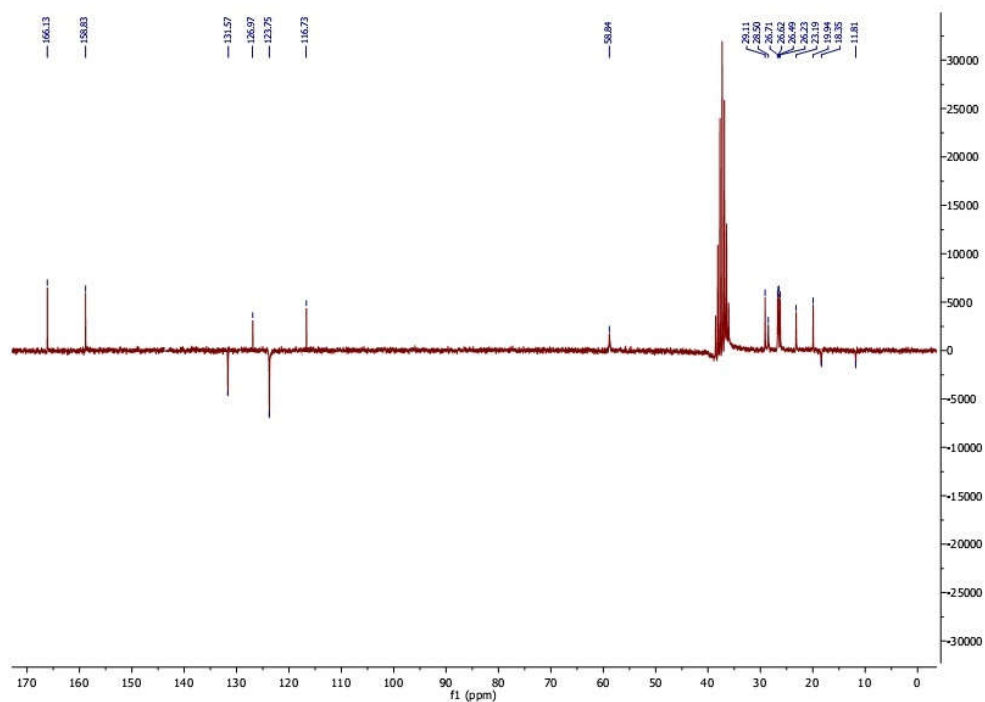
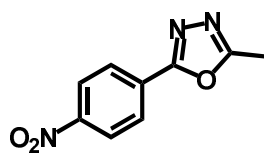


Figura 9.21: Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz) do composto **1e** em CDCl_3 .





(1f)
2-(4-nitrofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

Figura 9.22: Cromatograma e Espectro de massa do composto **1f**.

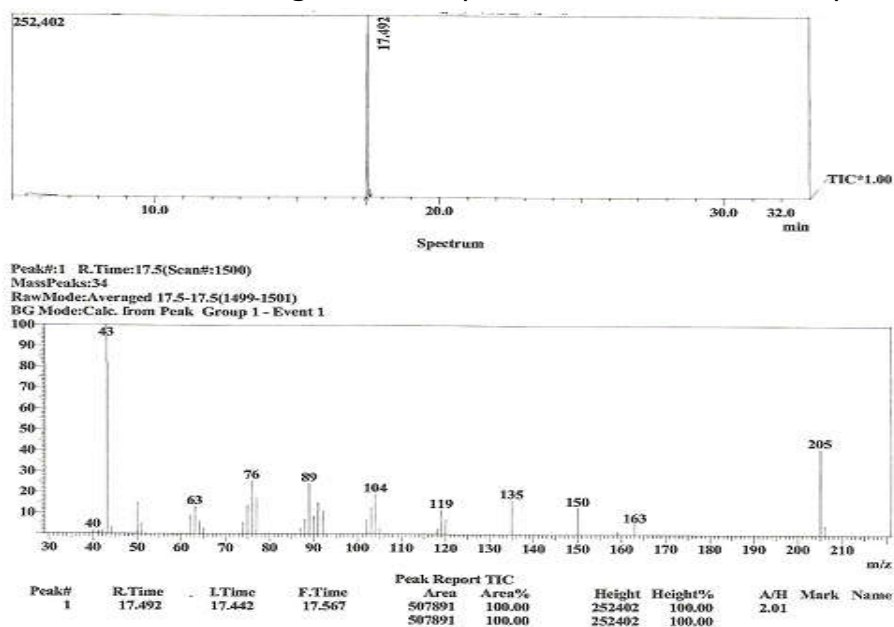


Figura 9.23: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **1g** em CDCl_3 .

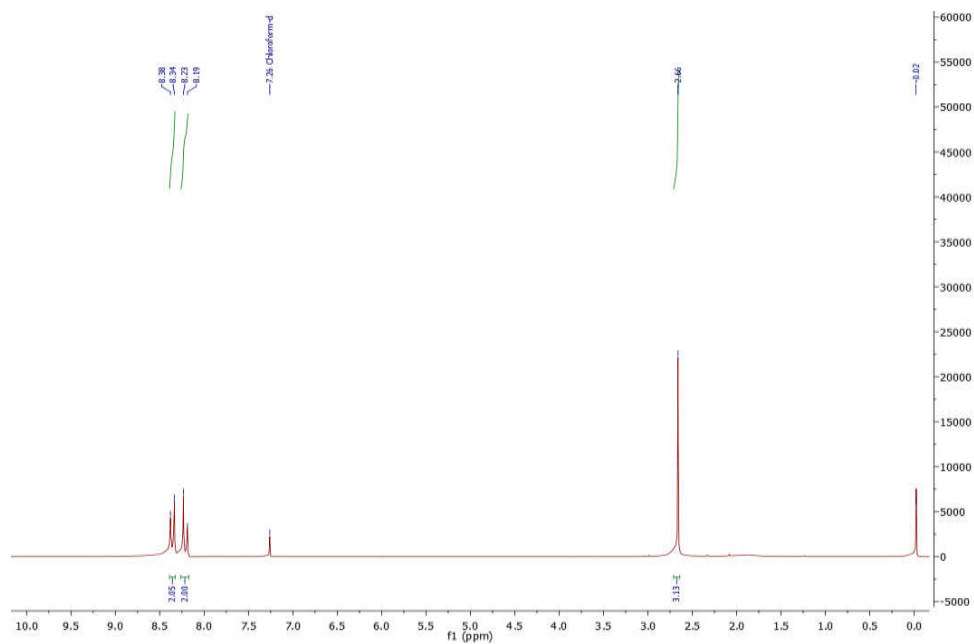
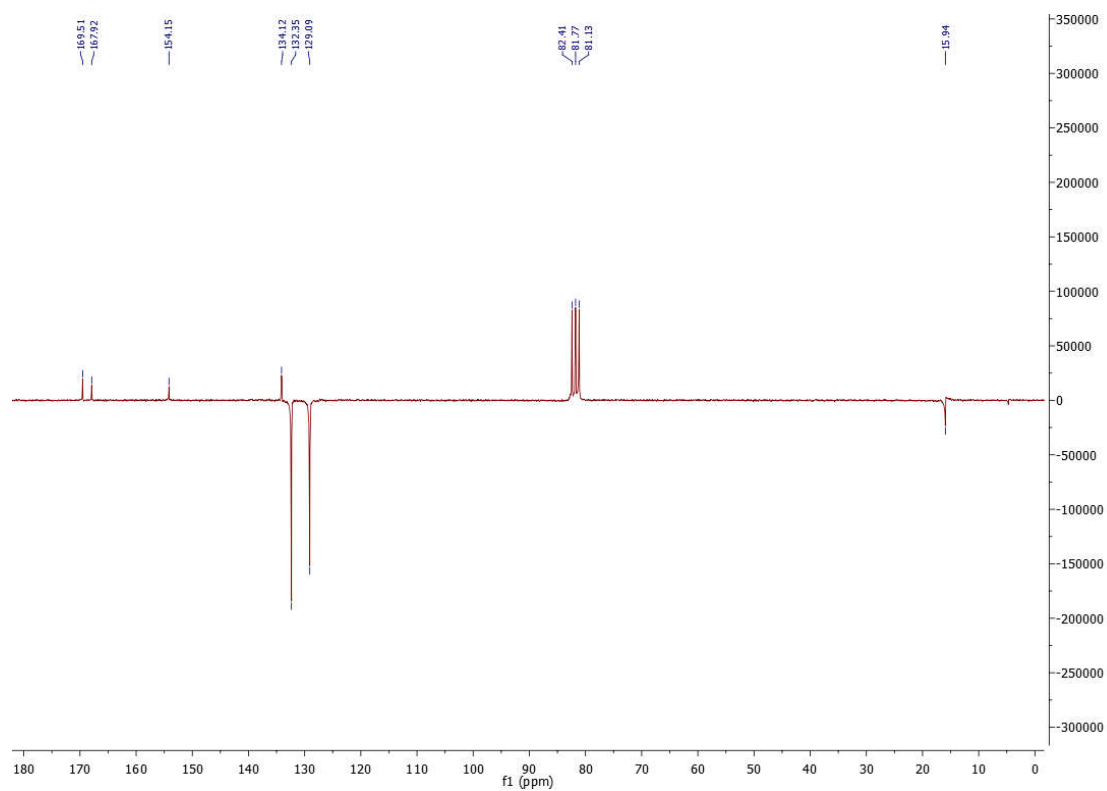
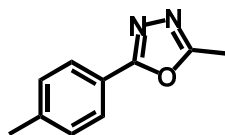


Figura 9.24: Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz) do composto **1f** em CDCl_3 .





(1g)
2-(4-metilfenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

Figura 9.25: Cromatograma e Espectro de massa do composto **1g**.

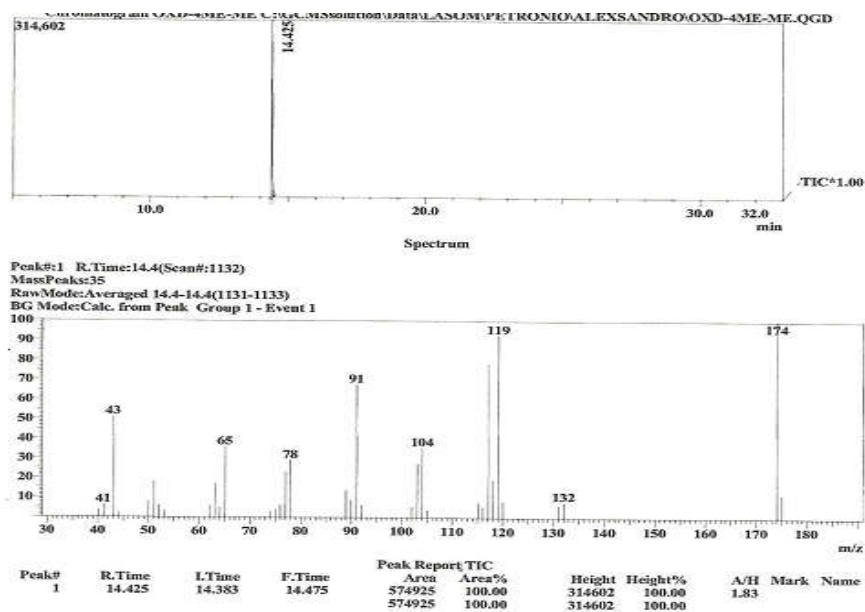


Figura 9.26: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **1g** em CDCl_3 .

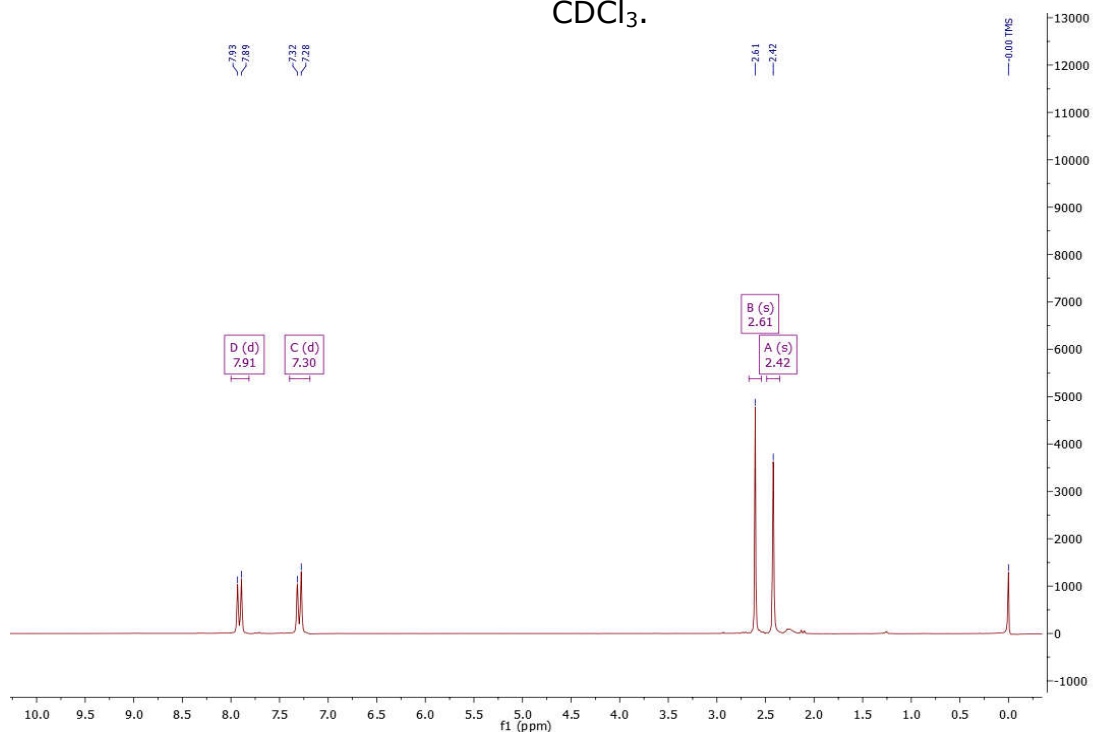
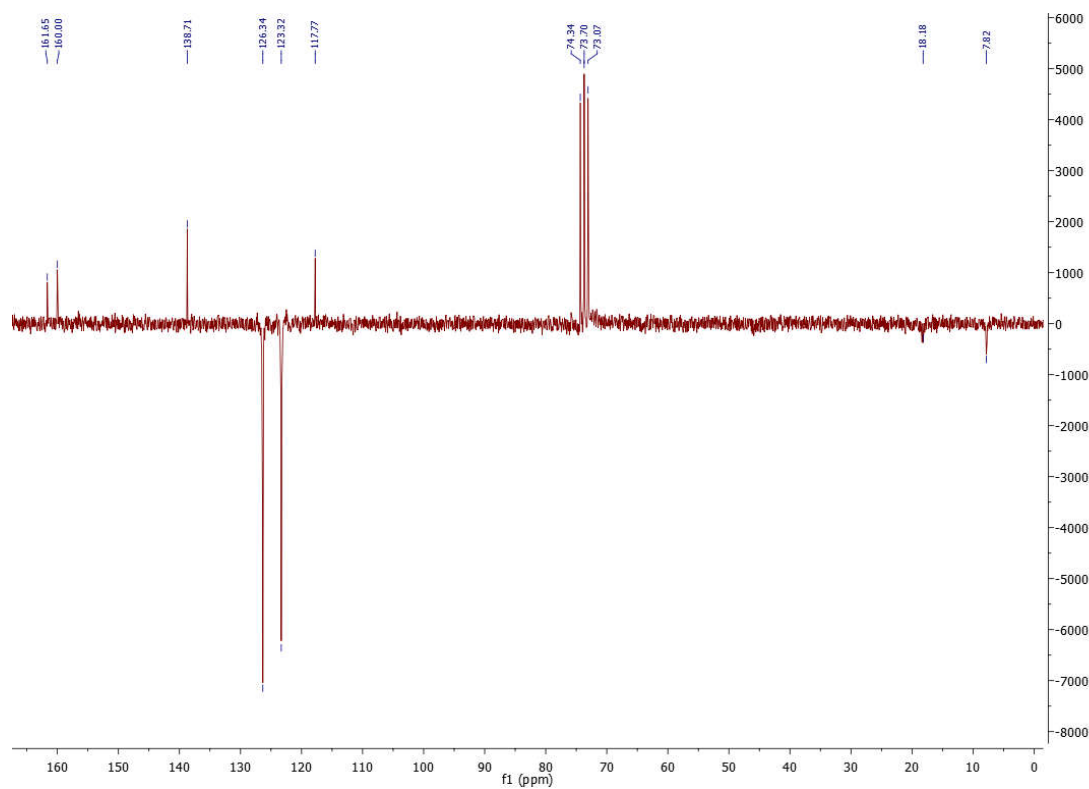
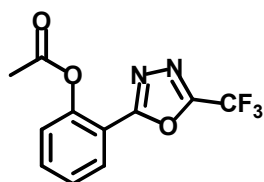


Figura 9.27: Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz) do composto **1g** em CDCl_3 .





(2a)

2-(2-acetoxifenil)-5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol

Figura 9.28: Cromatograma e Espectro de massa do composto **2a**.

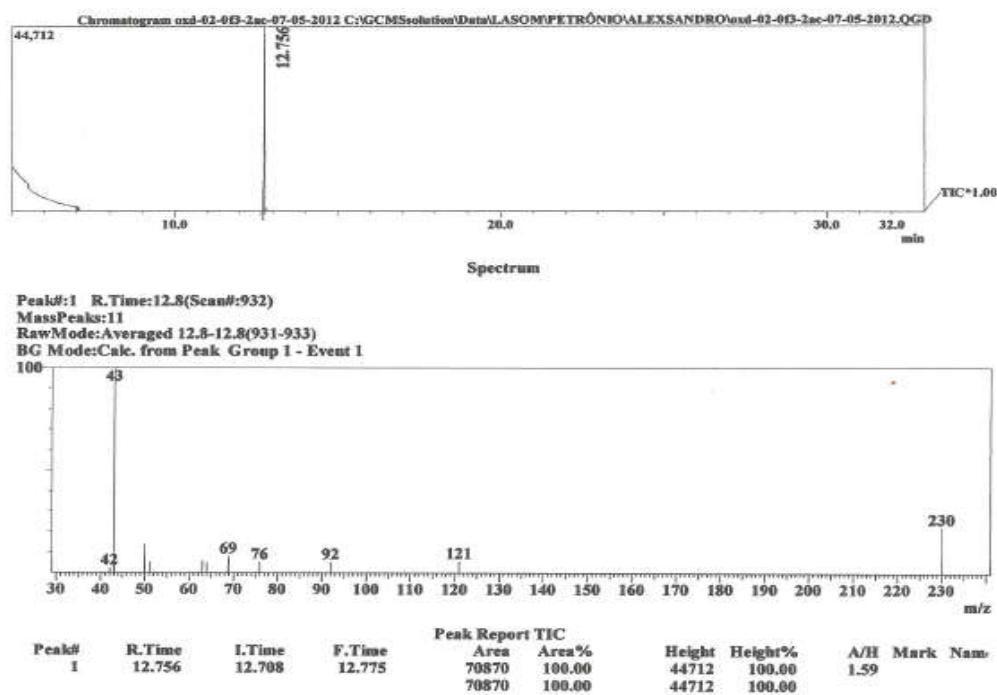


Figura 9.29: Espectro de IV em (KBr, cm^{-1}) do composto **2a**.

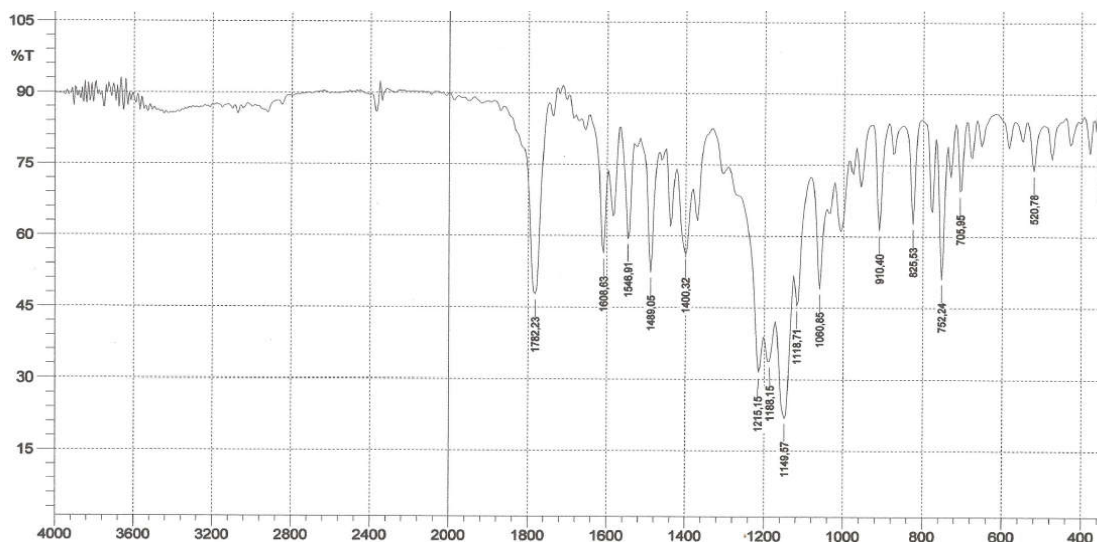


Figura 9.30: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **2a** em CDCl_3 .

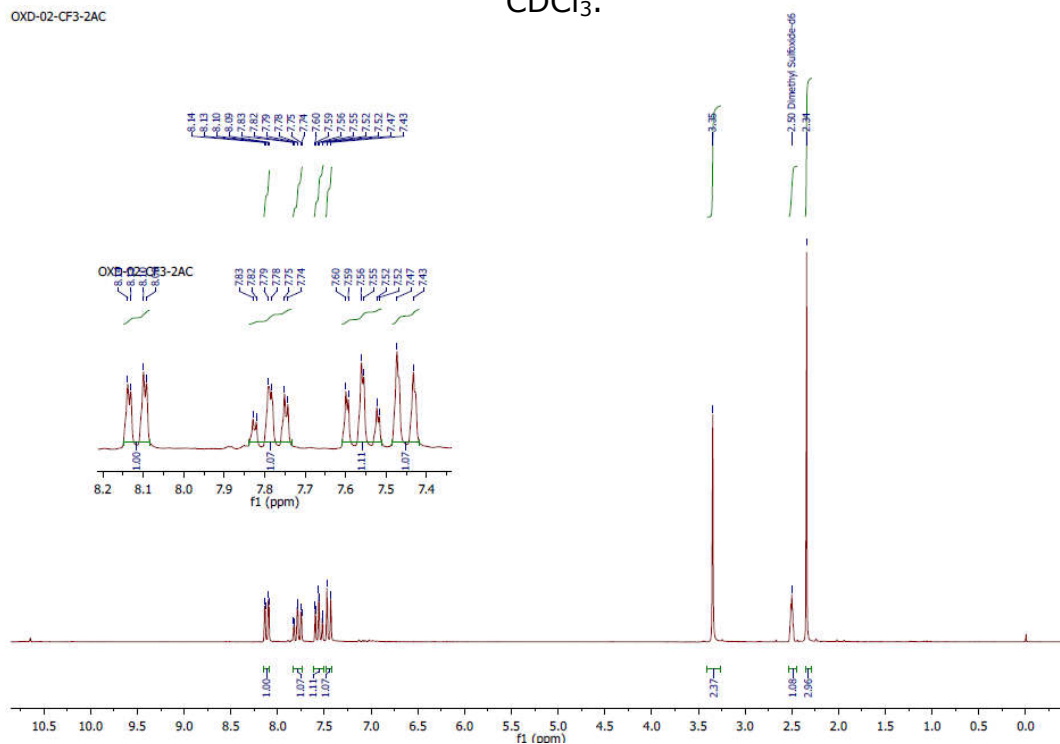
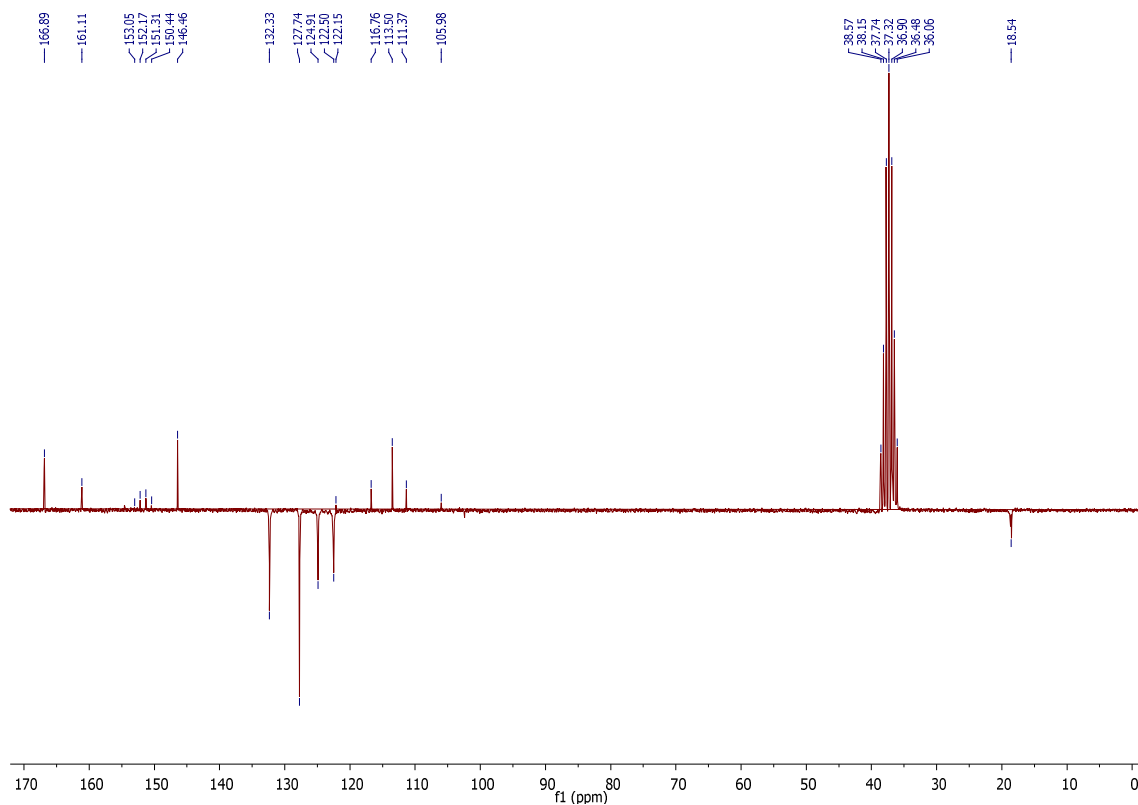
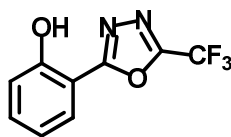


Figura 9.31: Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz) do composto **2a** em CDCl_3 .





(2b)

2-(2-hidroxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol

Figura 9.32: Cromatograma e Espectro de massa do composto **2b**.

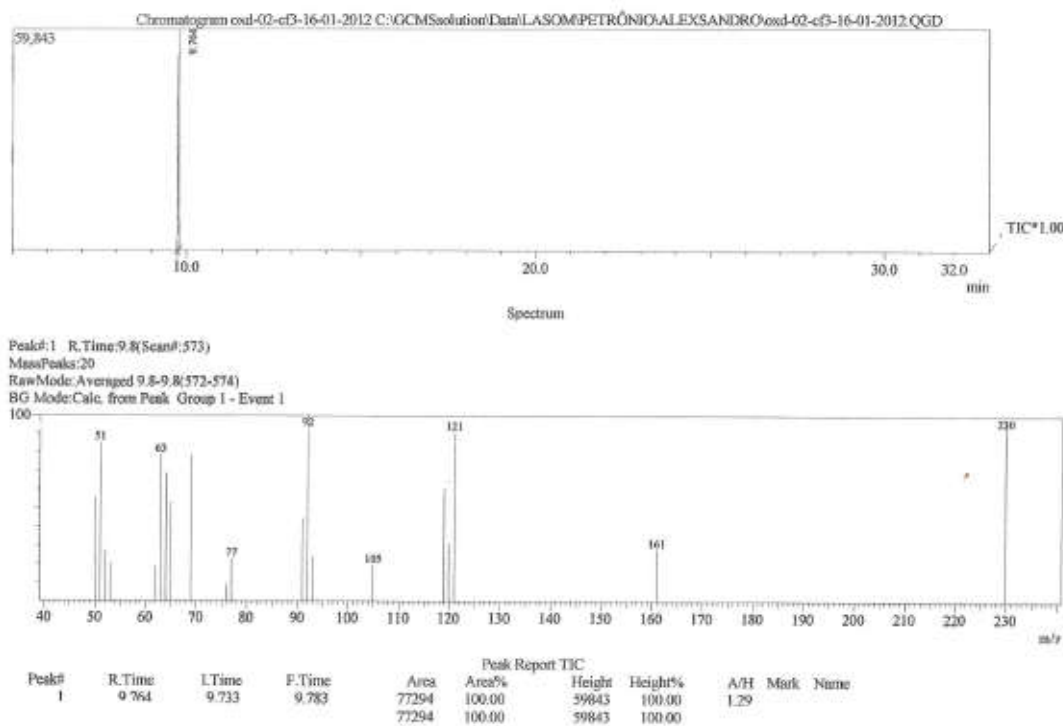


Figura 9.33: Espectro de IV em (KBr, cm^{-1}) do composto **2b**.

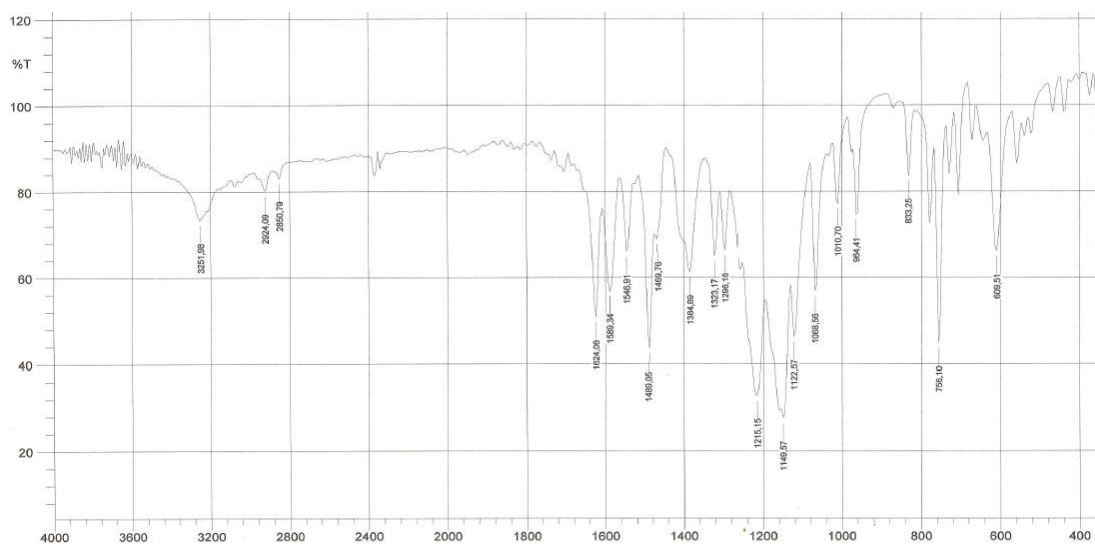


Figura 9.34: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **2b** em CDCl_3 .

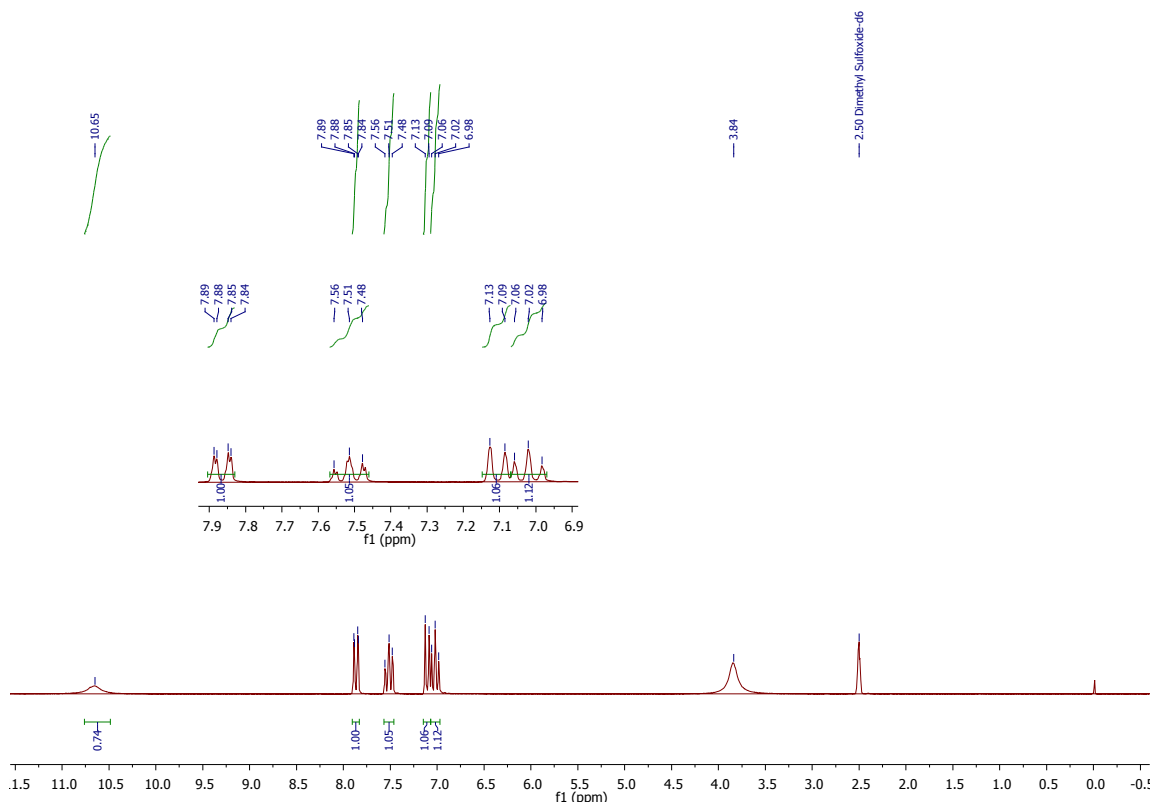
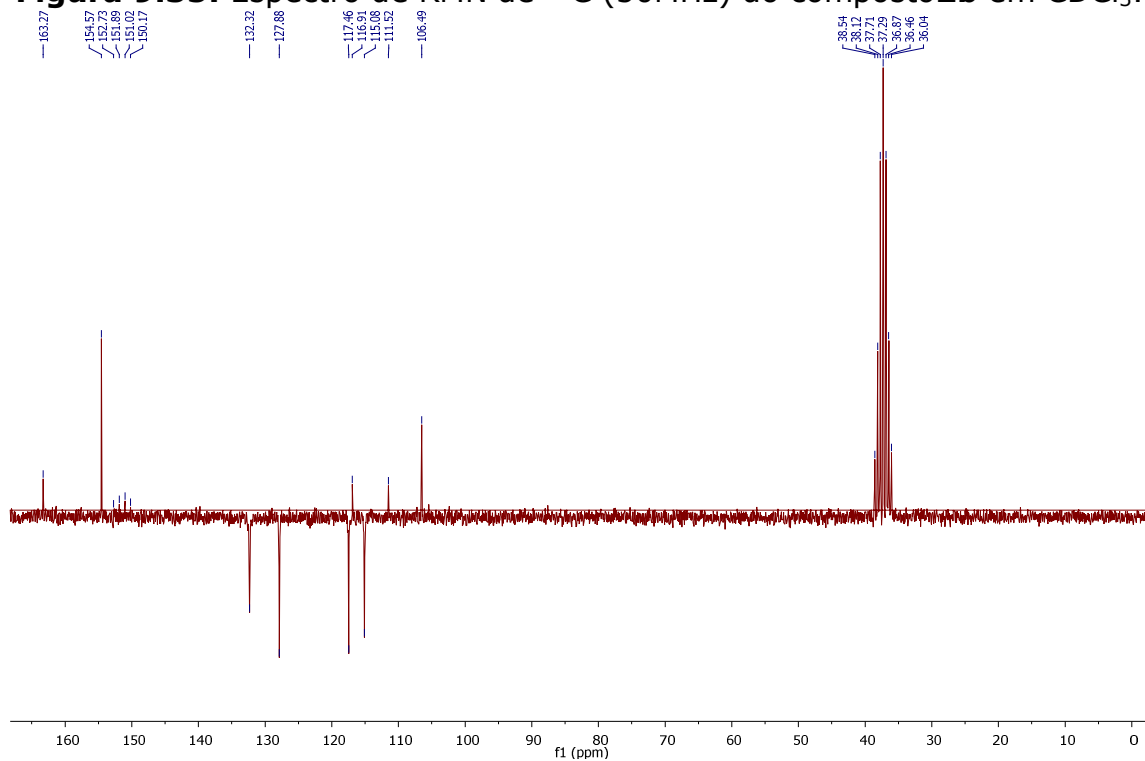
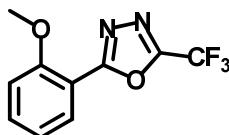


Figura 9.35: Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz) do composto **2b** em CDCl_3 .





(2c)

2-(2-metoxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol

Figura 9.36: Cromatograma e Espectro de massa do composto **2c**.

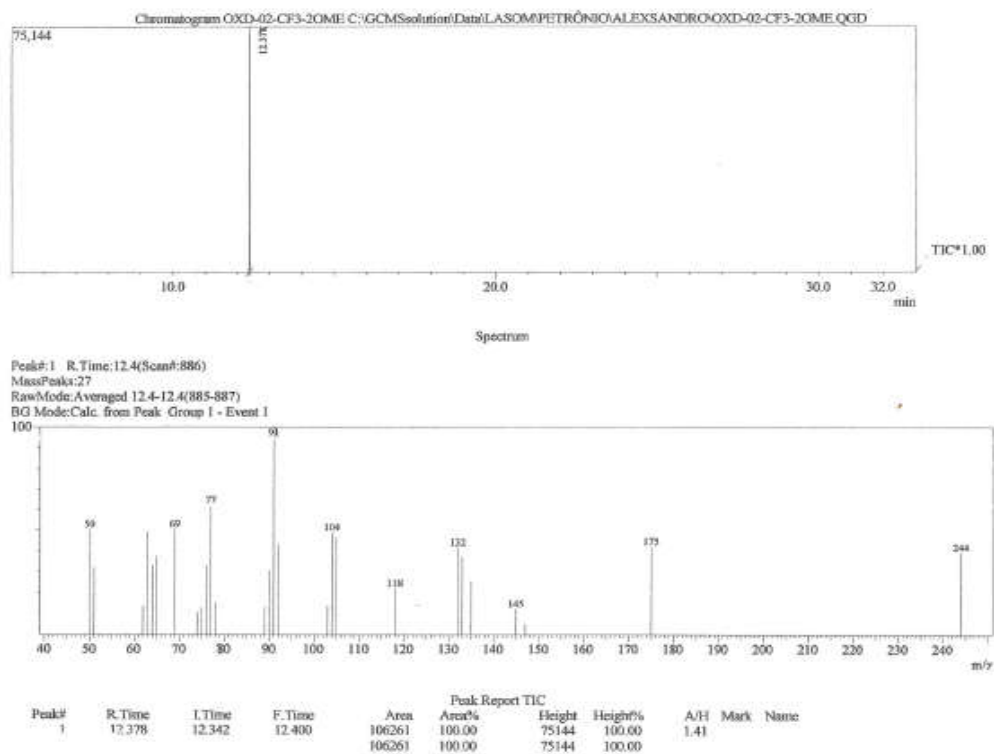


Figura 9.38: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **2c** em CDCl_3 .

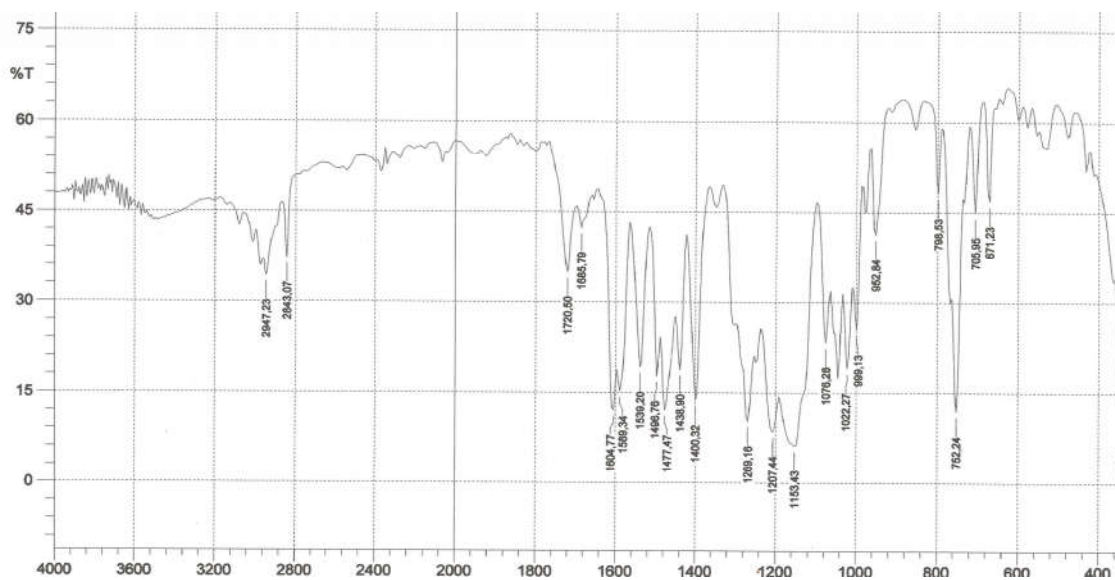
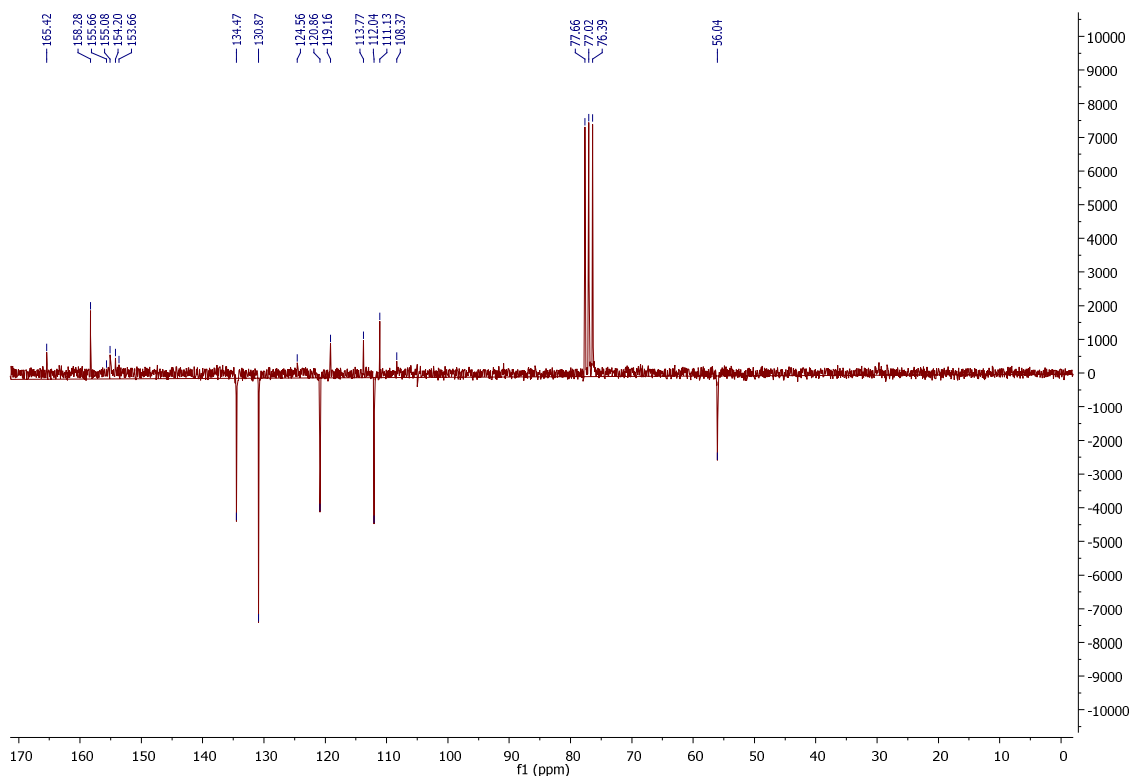
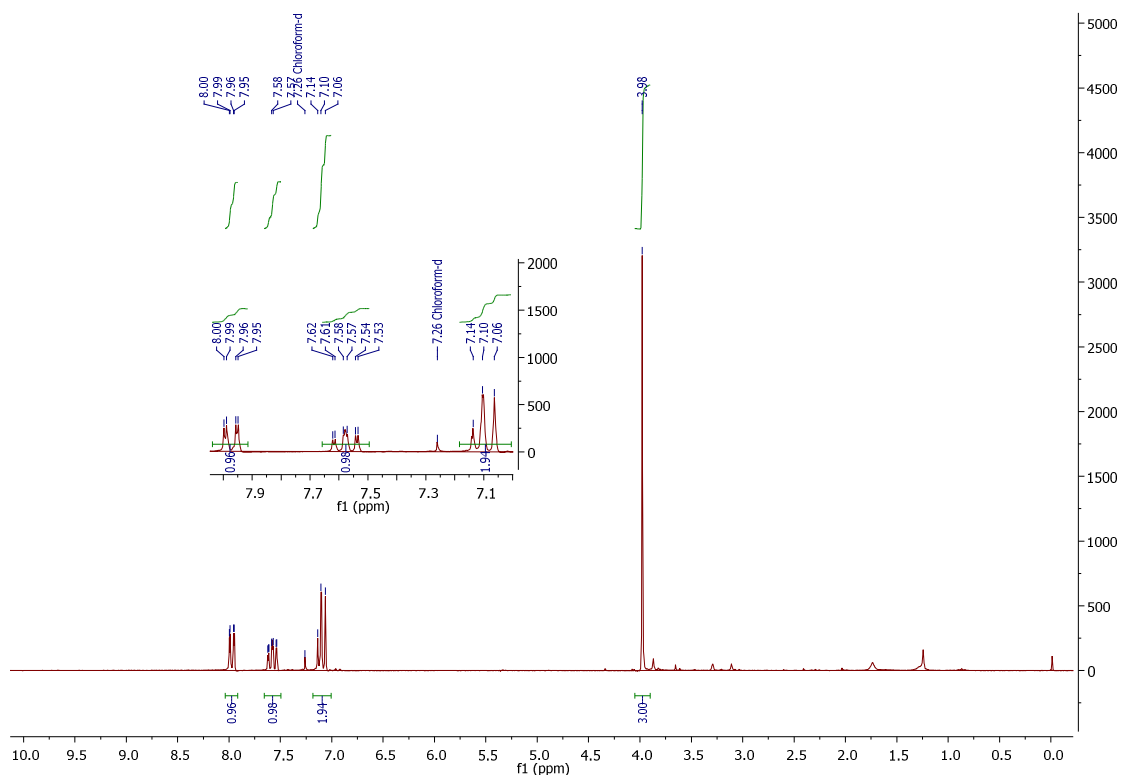
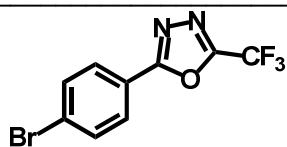


Figura 9.37: Espectro de IV em (KBr, cm^{-1}) do composto **2c**.**Figura 9.39:** Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz) do composto **2c** em CDCl_3 .



(2d)

2-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol

Figura 9.40: Cromatograma e Espectro de massa do composto **2d**.

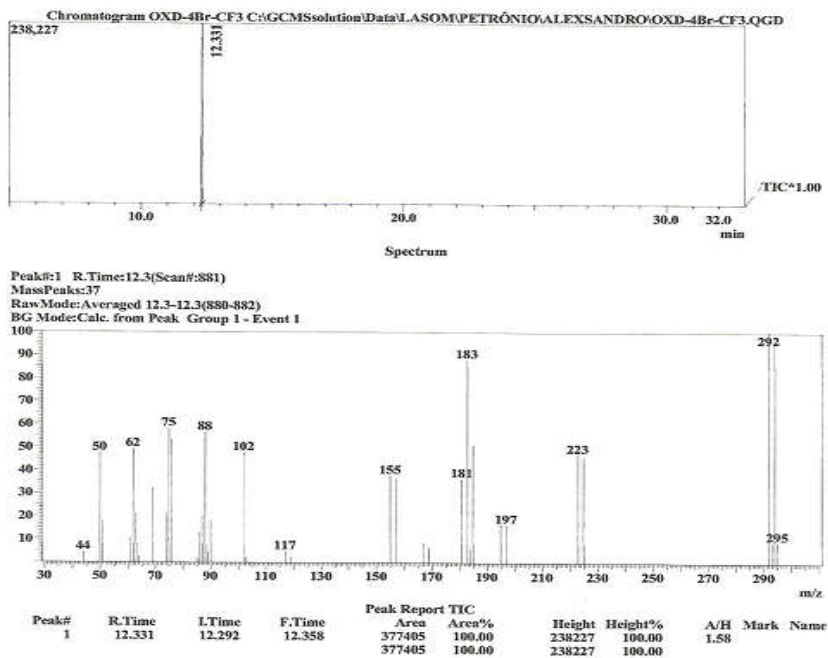


Figura 9.41: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **2d** em

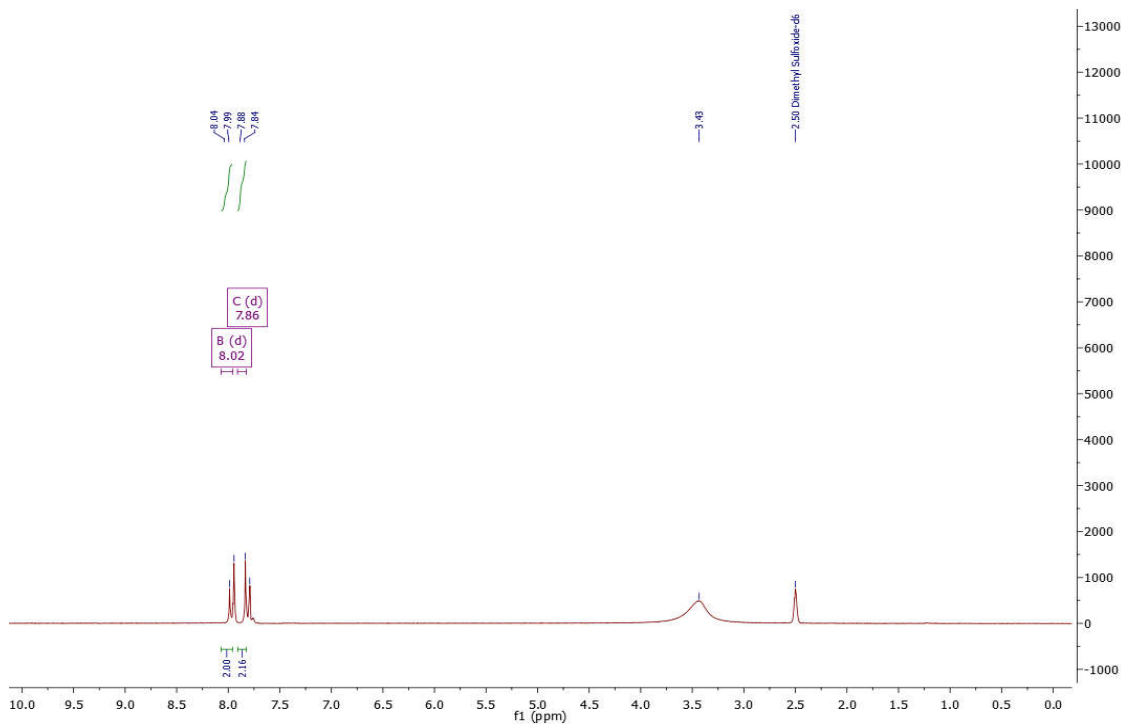
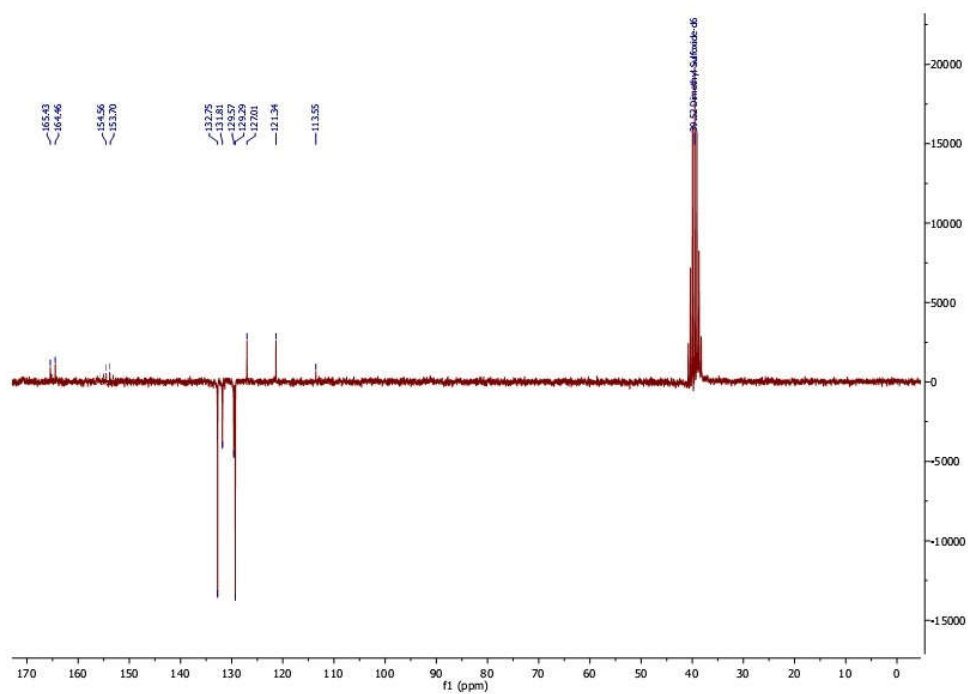


Figura 9.42: Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz) do composto **2d** em CDCl_3 .



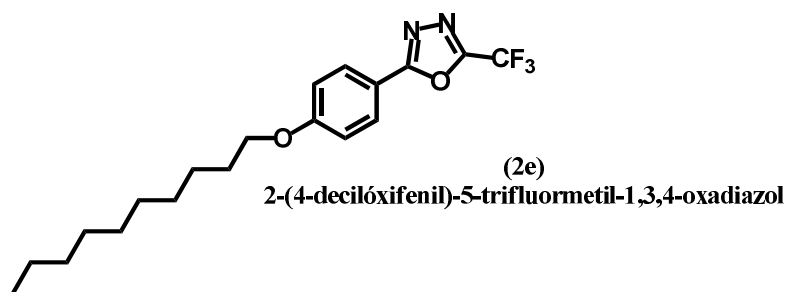


Figura 9.43: Cromatograma e Espectro de massa do composto **2d**.

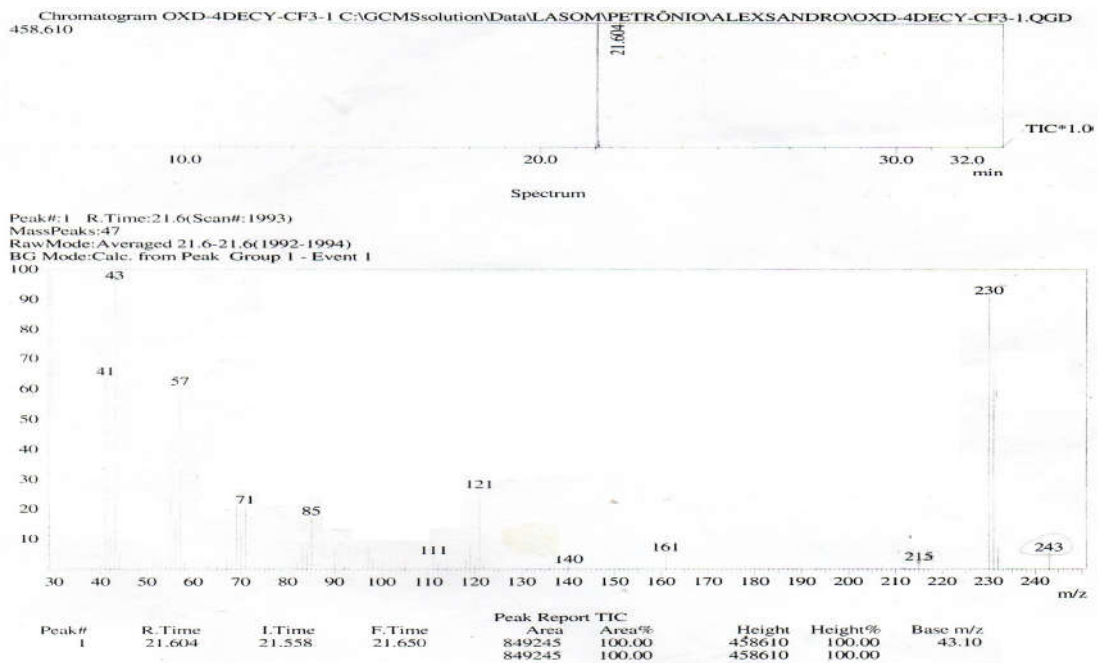


Figura 9.44: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **2e** em CDCl_3 .

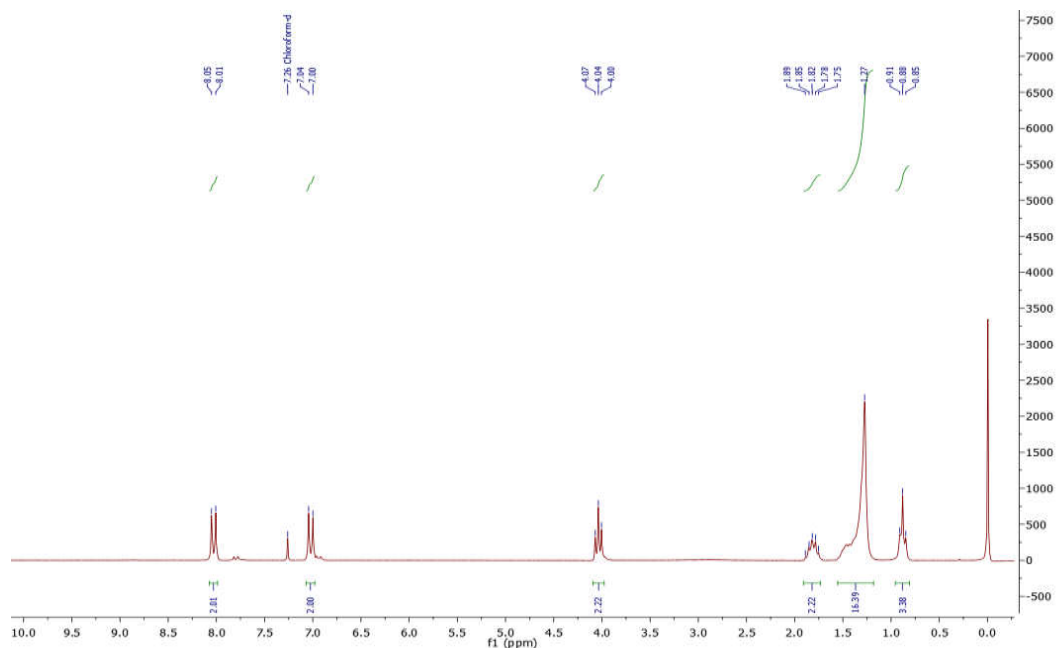


Figura 9.45: Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz) do composto **2e** em CDCl_3 .

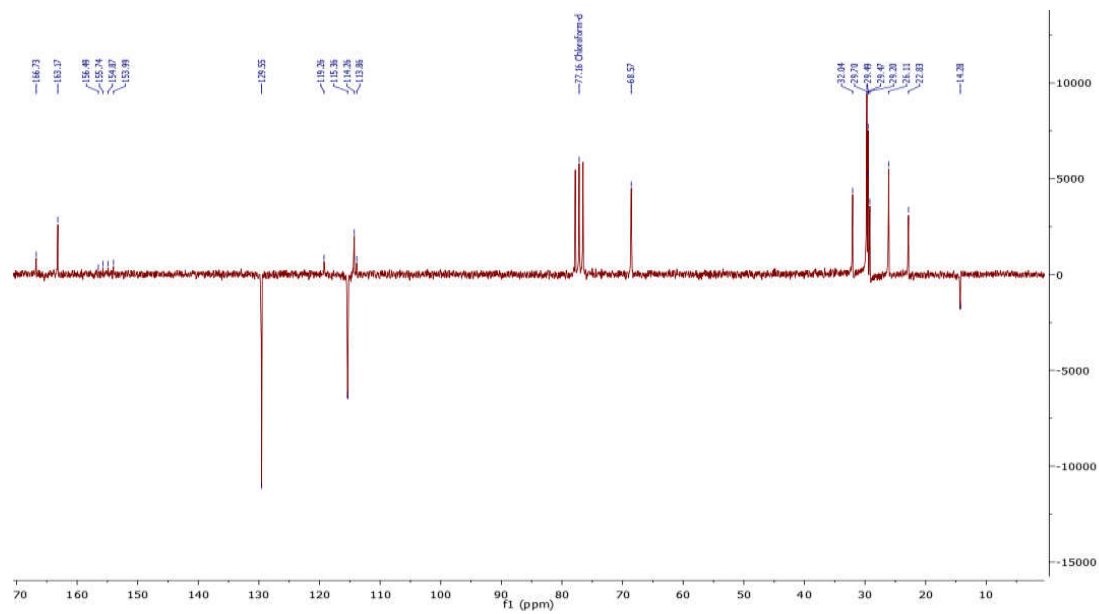


Tabela 9.1: Dados* dos principais fragmentos iônicos obtidos a partir dos espectros de massas dos oxadiazóis estudados.

OXADIAZÓIS							
(m/z)	A	B	C	D	E	F	G
1a	218(-)	43(65%)	134(8,8%)	121(35%)	-	93(24%)	-
1b	176(100%)	43(83%)	134(8,8%)	121(91%)	-	93(51%)	-
1c	190(28%)	43(96%)	148(22%)	135(53%)	105(56%)	-	-
1d	138 e 240 (62 e 60%)	43(100%)	196 e 198 (1,3 e 1,1 %)	183 e 185 (33 e 31 %)	103(49%)	-	-
1e	316(-)	43(37%)	134(3,8%)	121(30%)	-	-	-
1f	205(40%)	43(100%)	163(5,1%)	150(13%)	-	-	-
1g	174(100%)	43(51%)	132(8%)	119(92%)	104(34%)	-	-
2a	272(-)	43(100%)	-	121(91%)	-	-	69(18%)
2b	230(96%)	-	-	121(91%)	-	105(20%)	69(78%)
2c	244(31%)	-	-	135(25%)	105(22%)	-	69(49%)
2d	292 e 294 (100 e 98%)	-	195 e 197 (24 e 22 %)	183 e 185 (53 e 51%)	-	-	69(32%)
2e	370(-)	43(100%)	-	121(21%)	-	-	69(21%)

(*) São as massas moleculares observadas, os dados que estão entre parenteses é a abundância relativa.

(-) Representa os dados não observados.

Figura 9.46: Fragmentação do composto 2-(2-acetoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1a**).

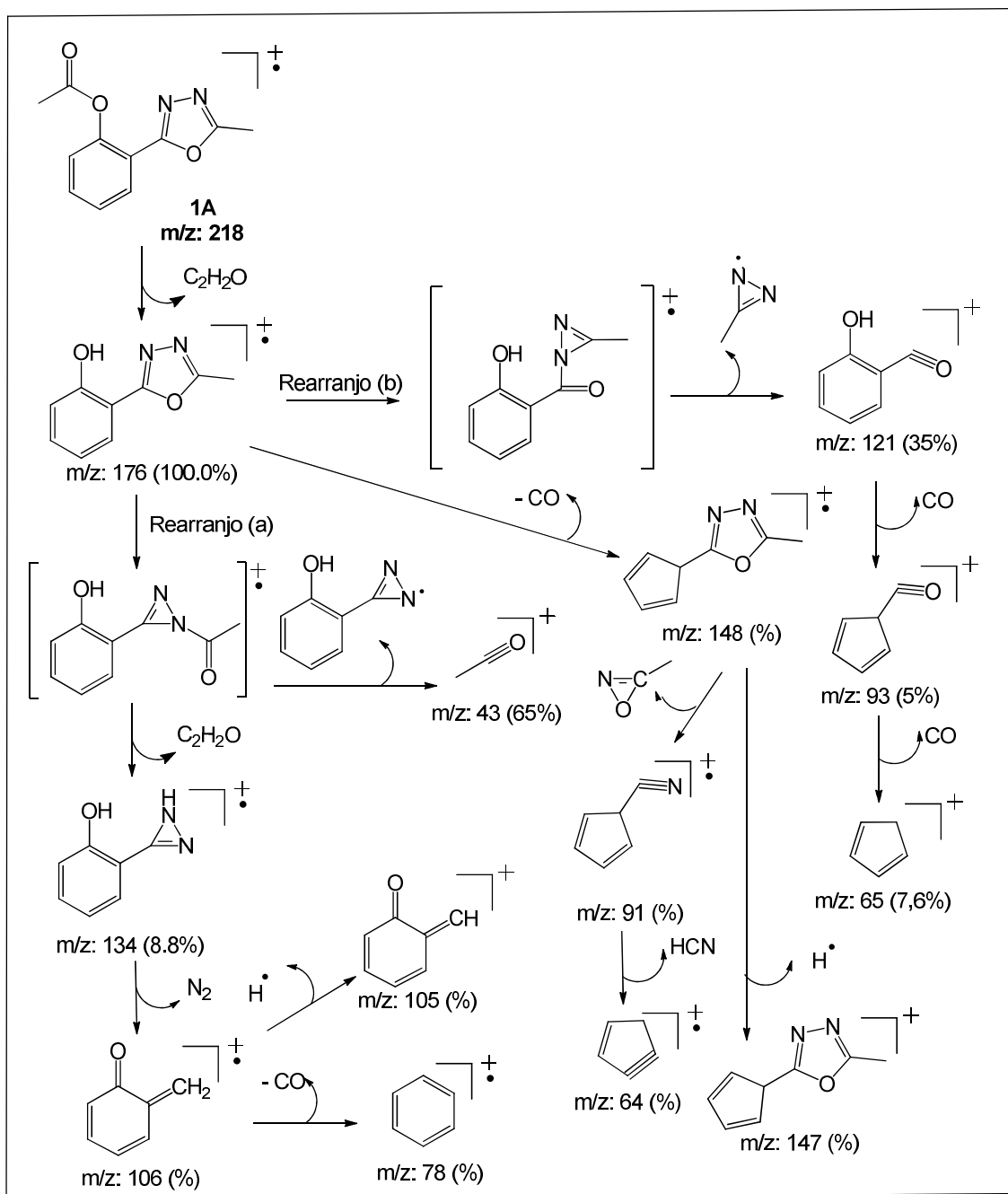


Figura 9.47: Fragmentação do composto 2-(2-hidroxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1b**).

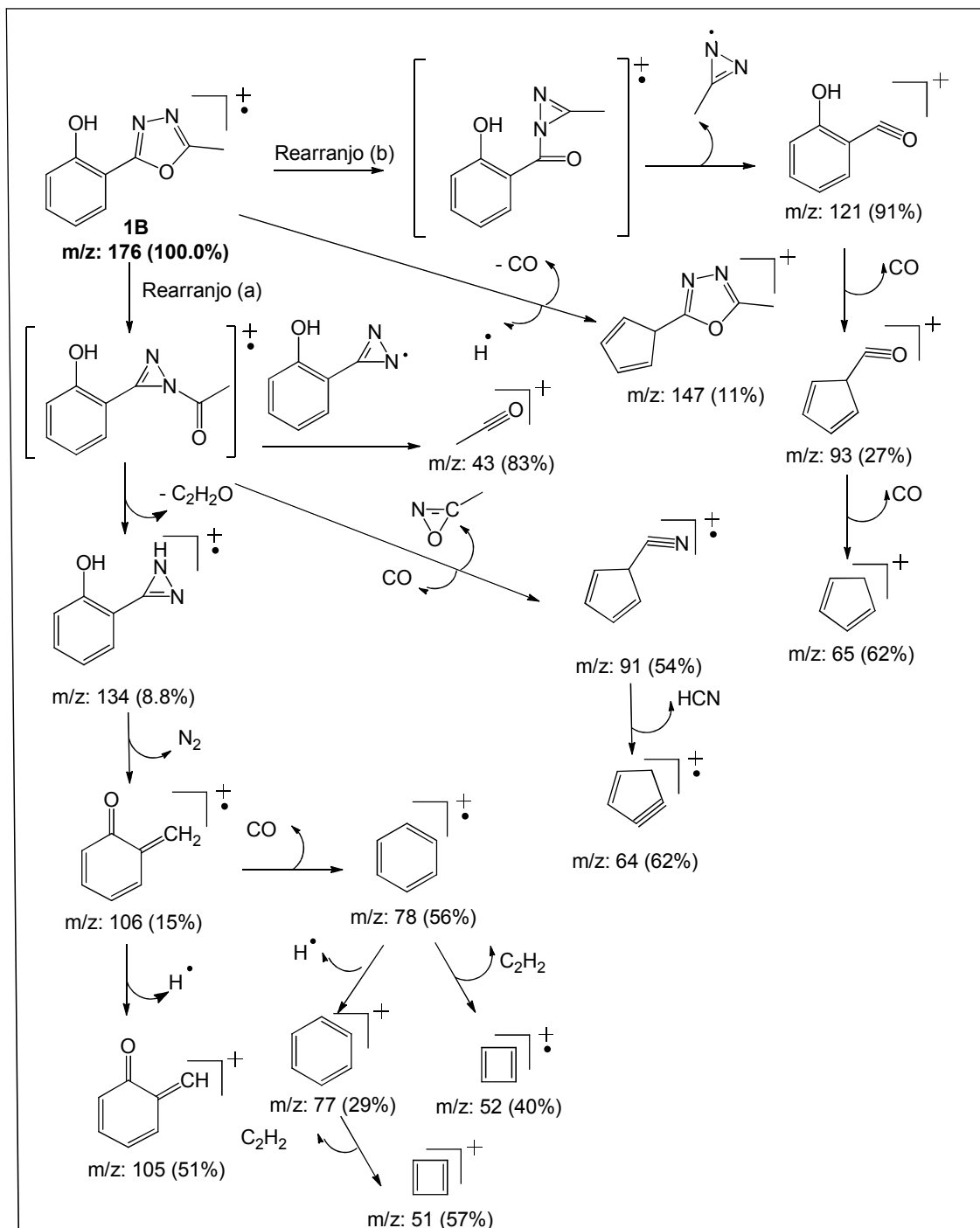


Figura 9.48: Fragmentação do composto 2-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1c**).

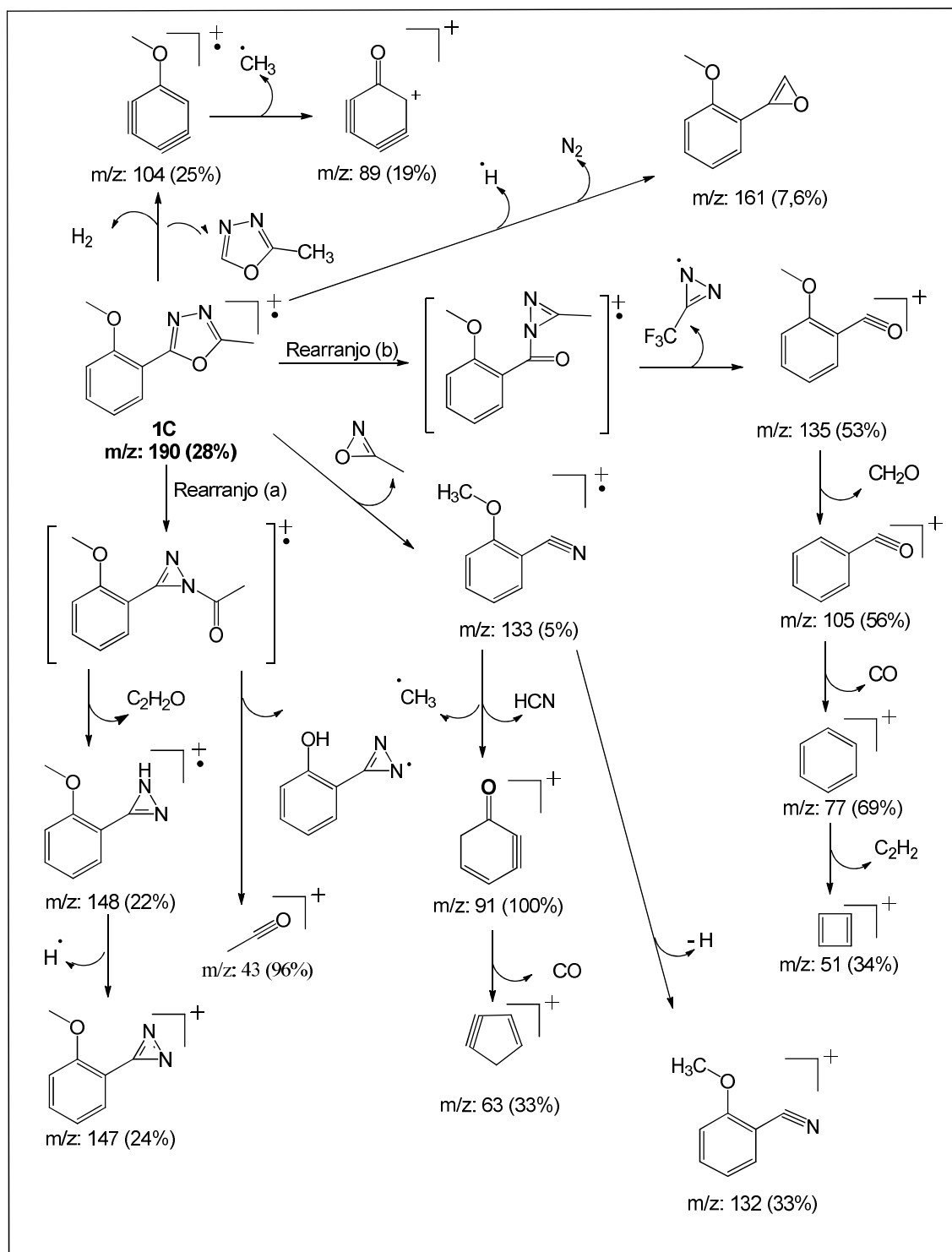


Figura 9.49: Fragmentação do composto 2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1d**).

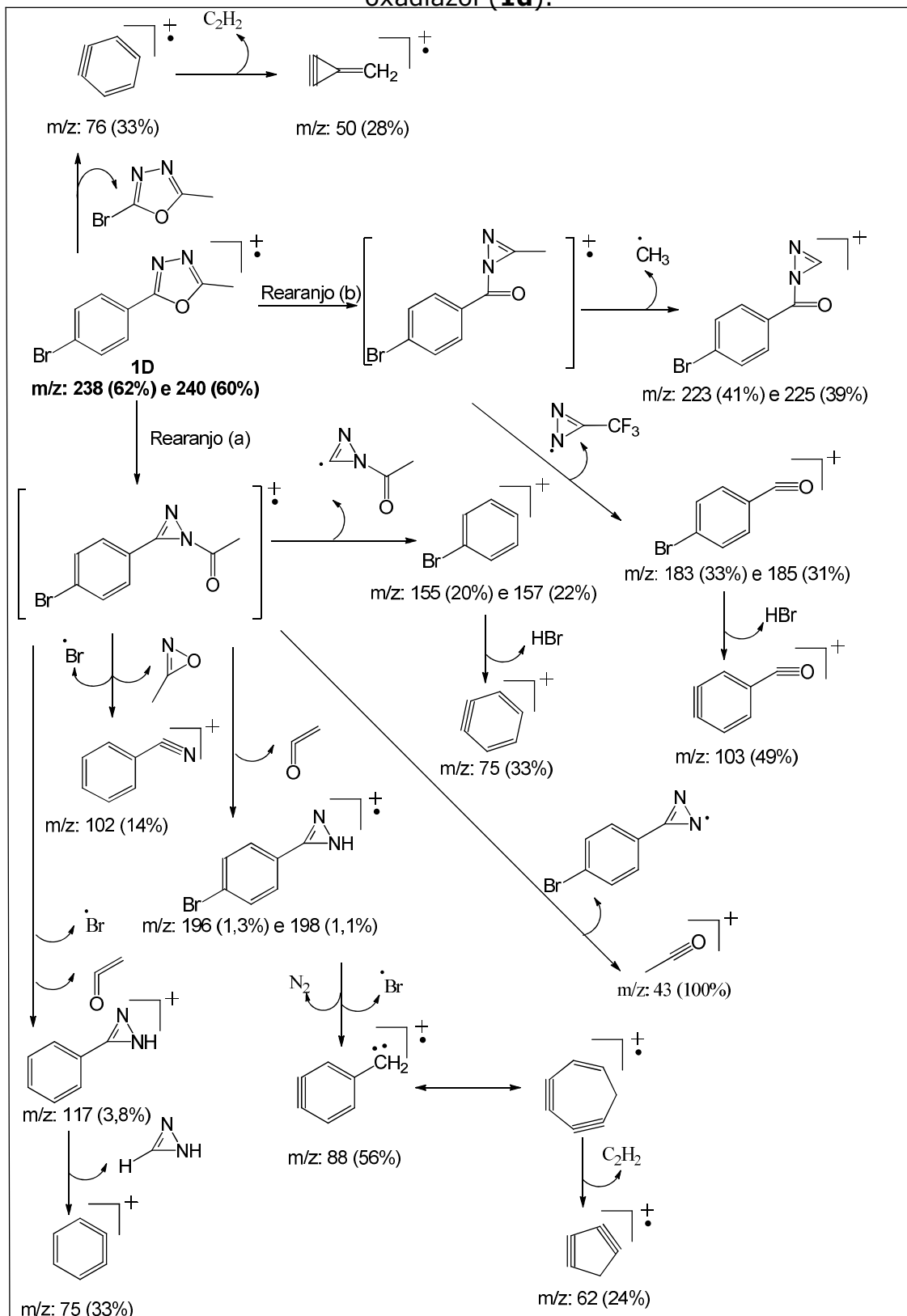


Figura 9.50: Fragmentação do composto 2-(4-decilóxifenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1e**)

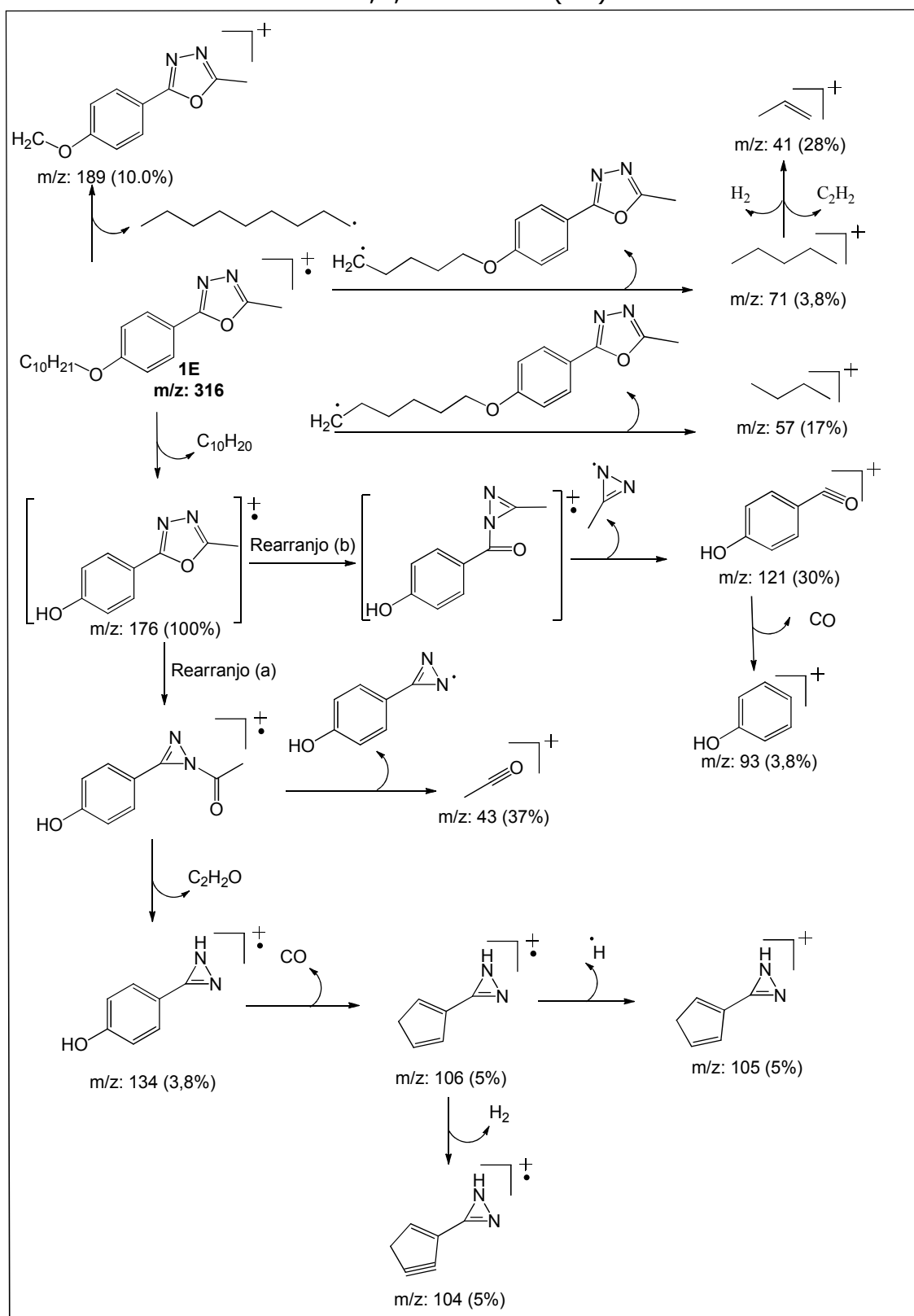


Figura 9.51: Fragmentação do composto 2-(4-nitrofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1f**)

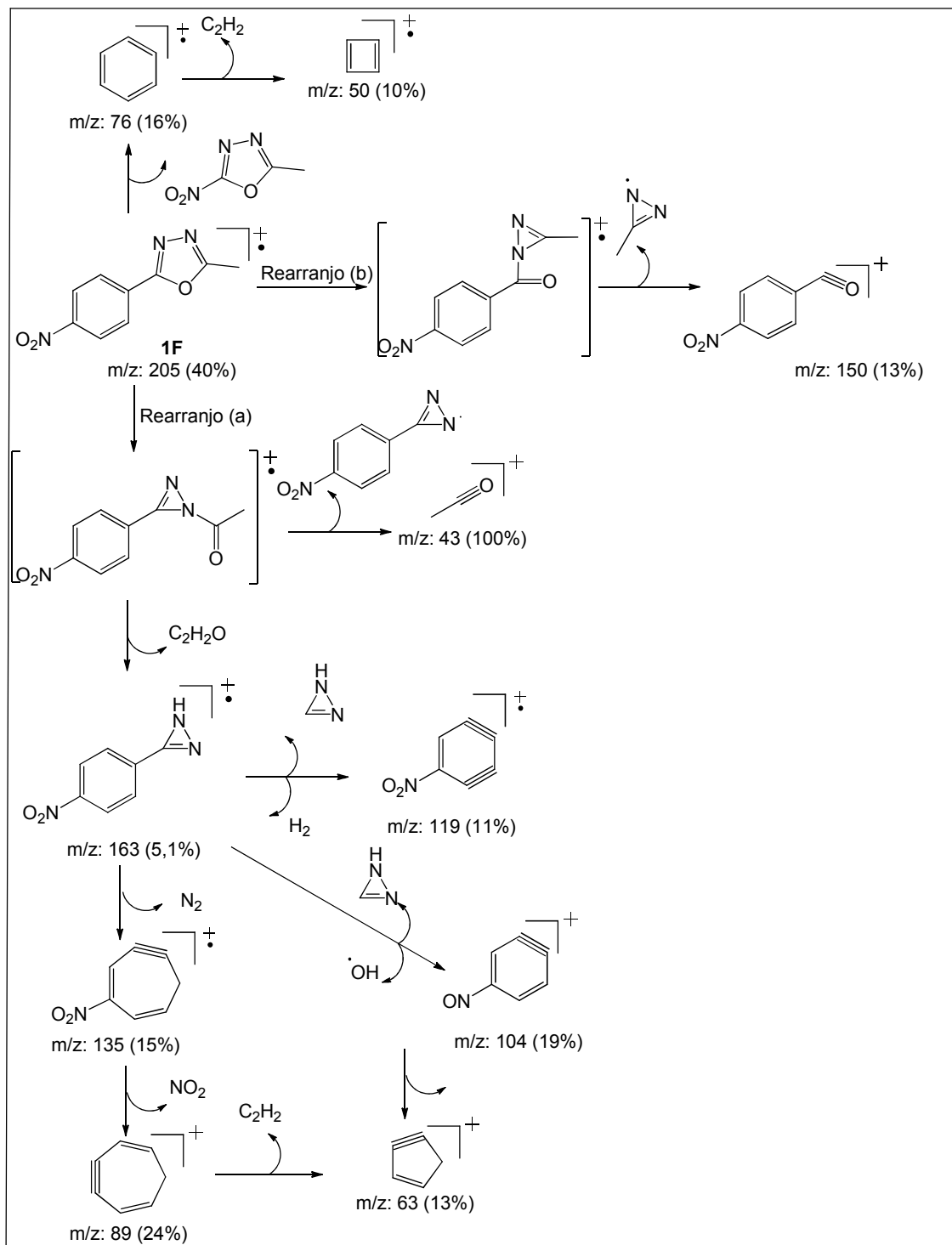


Figura 9.52: Fragmentação do composto 2-(4-metilfenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**1g**).

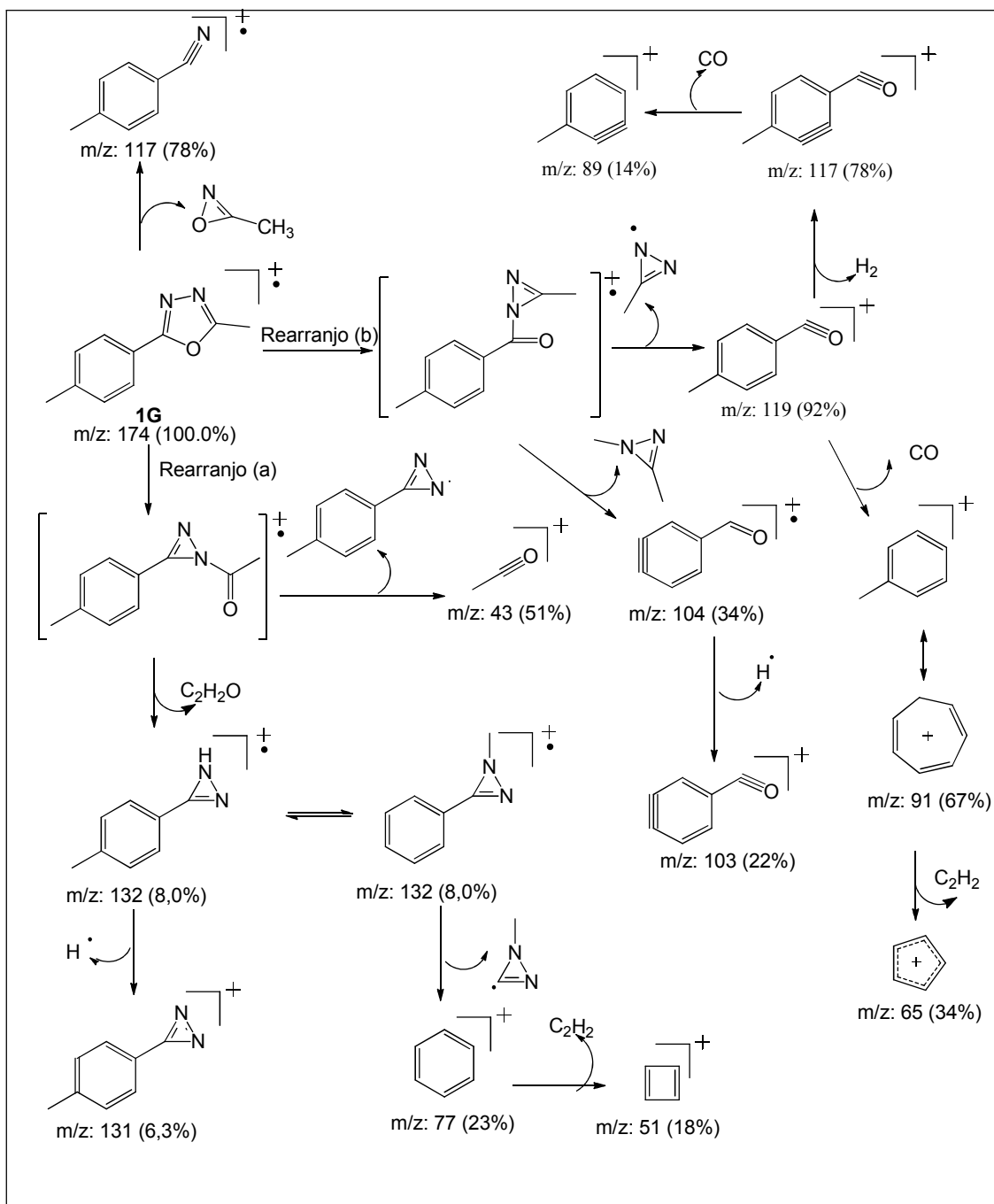


Figura 9.53: Fragmentação do composto 2-(2-acetoxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (**2a**).

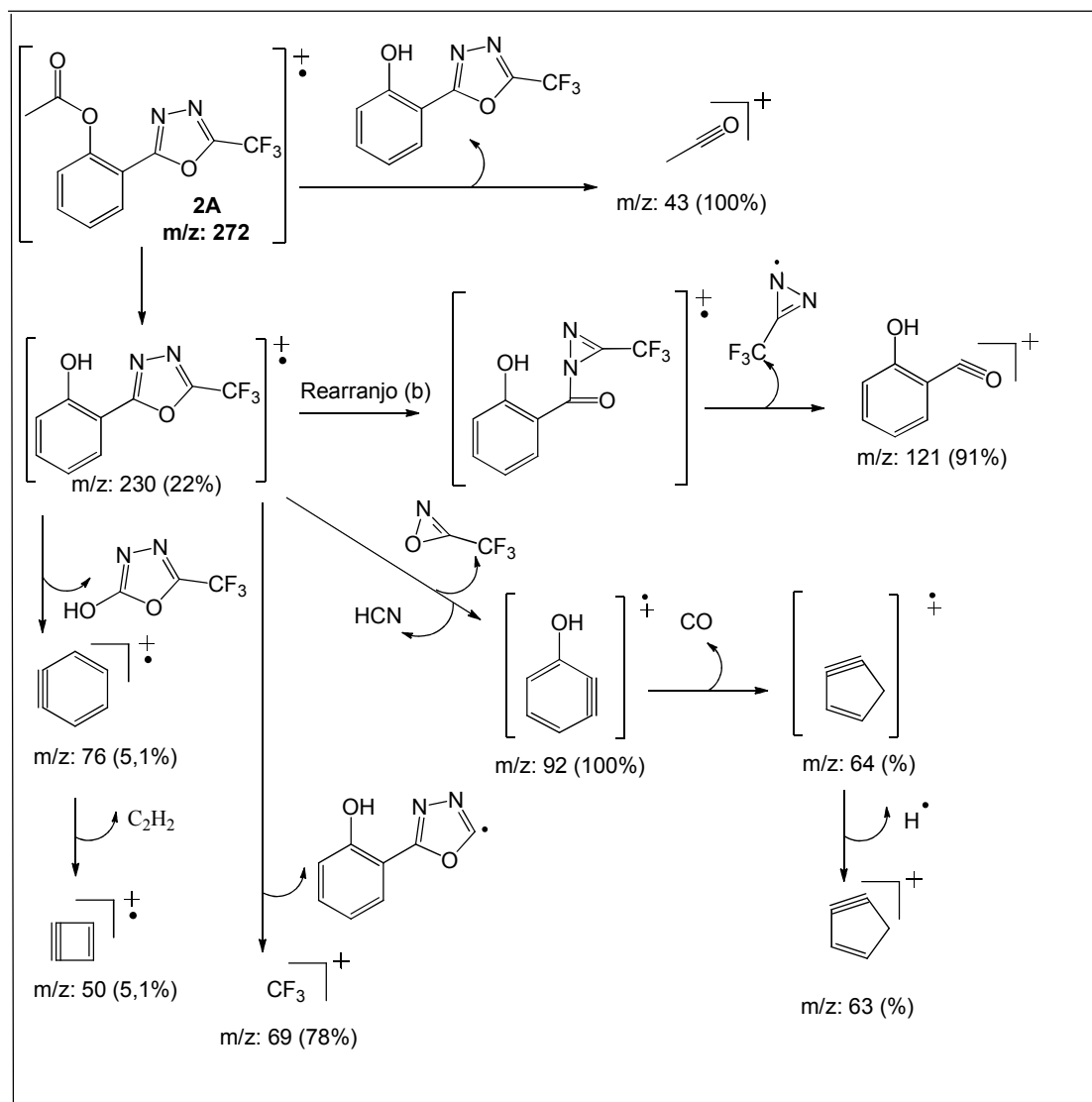


Figura 9.54: Fragmentação do composto 2-(2-hidroxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (**2b**).

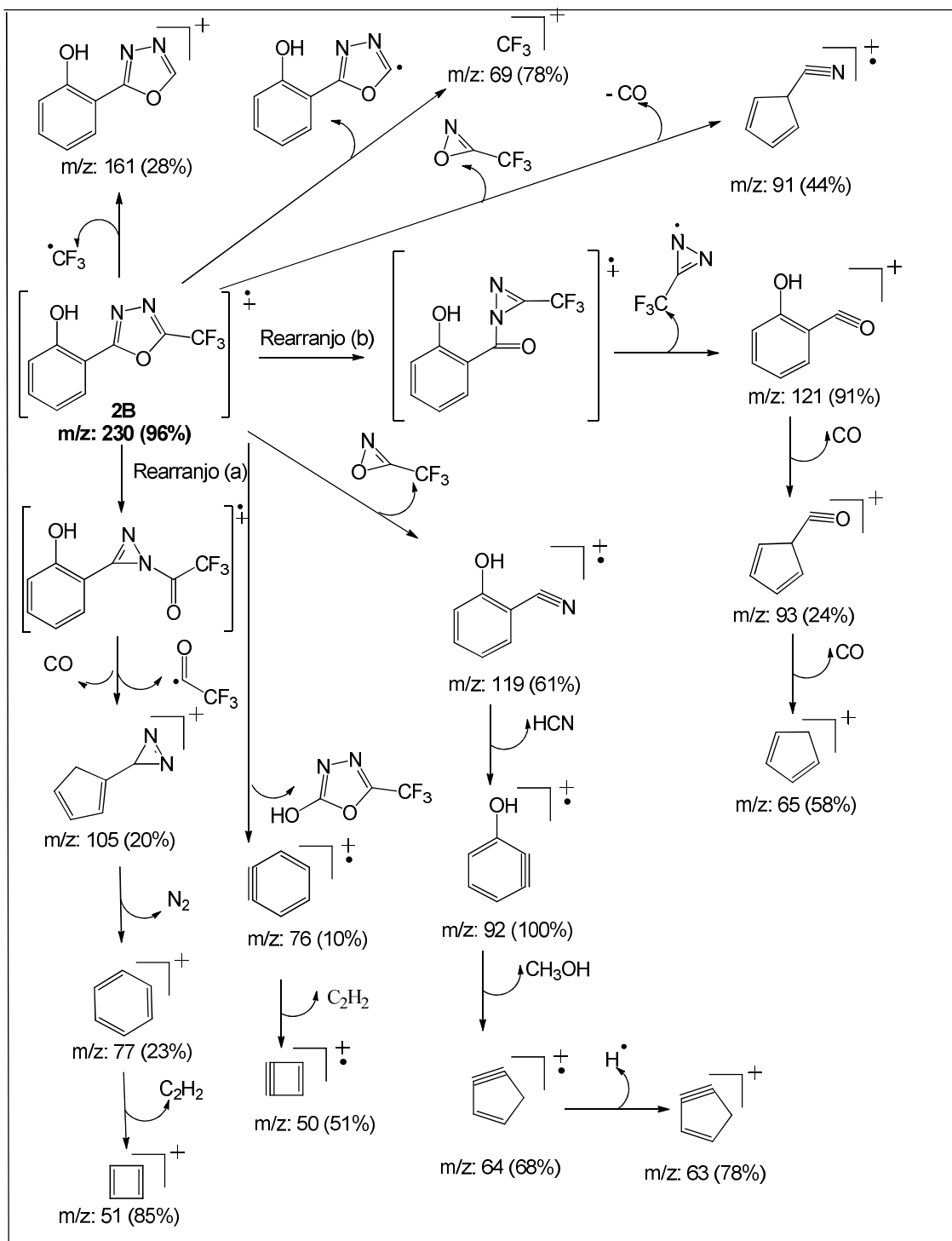


Figura 9.55: Fragmentação do composto 2-(2-metoxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (**2c**).

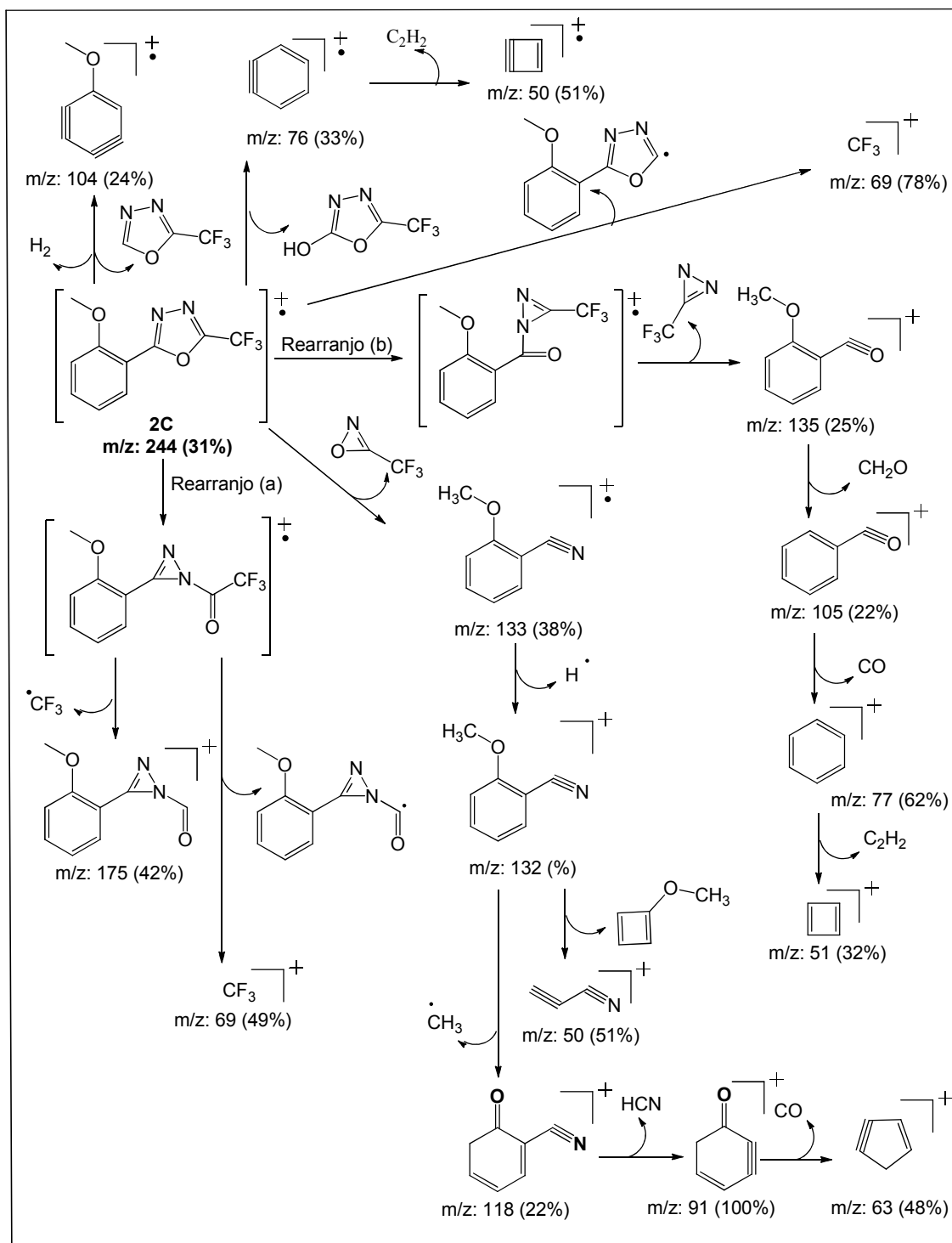


Figura 9.56: Fragmentação do composto 2-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (**2d**).

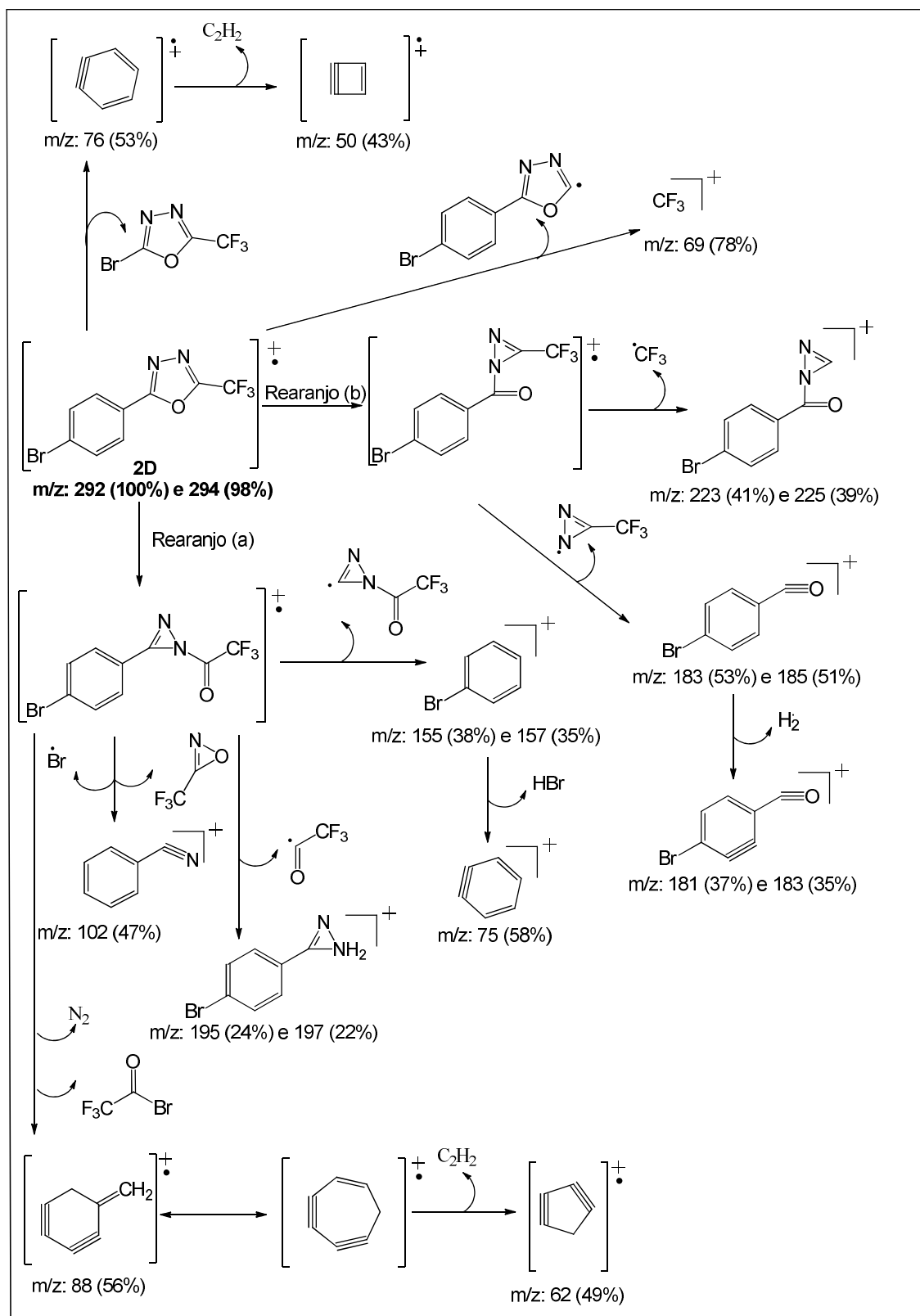
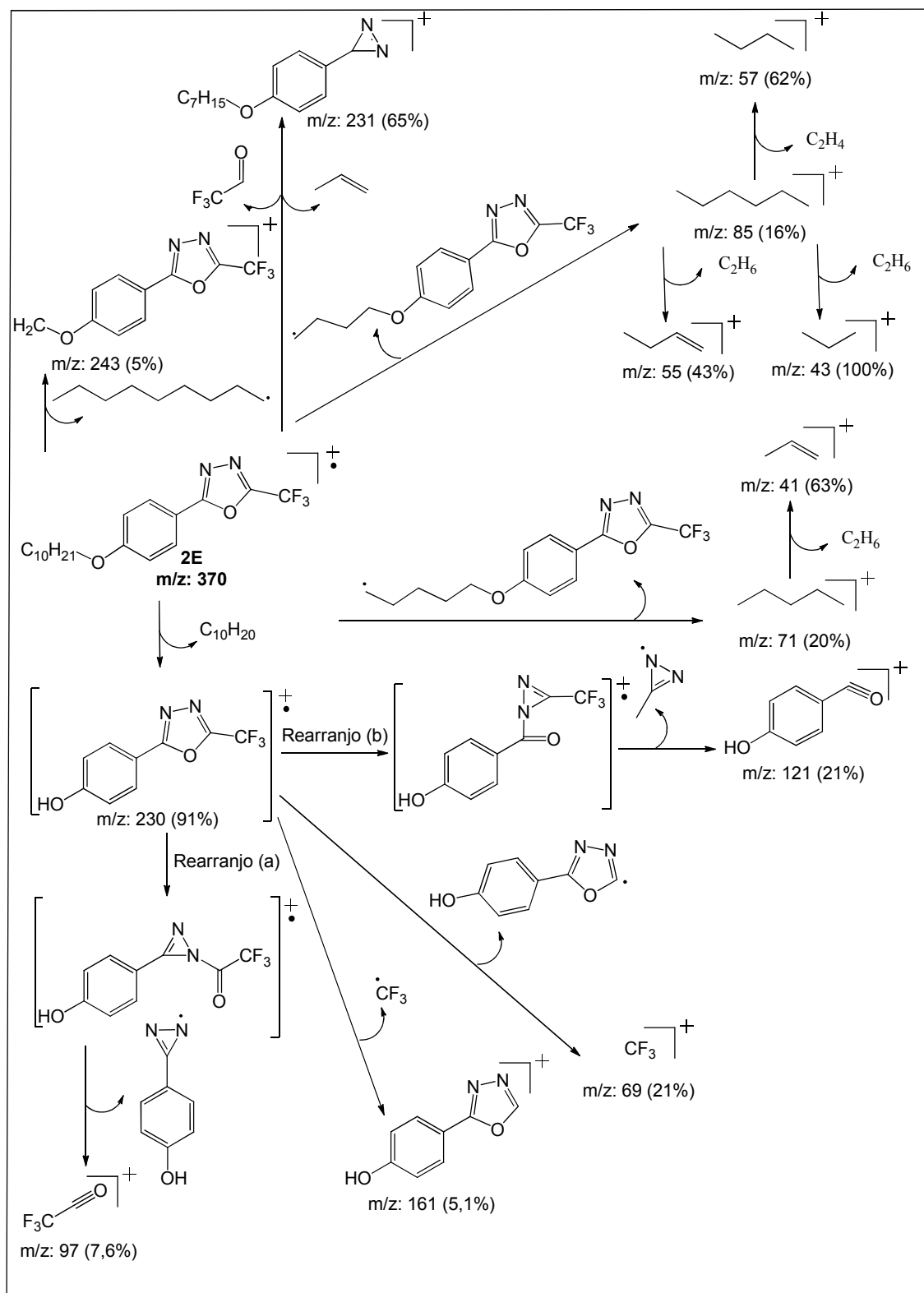


Figura 9.57: Fragmentação do composto 2-(4-decilóxifenil)-5-trifluormetil-1,3,4-oxadiazol (**2e**).



ANEXOS



electronic reprint

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

2-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl acetate

Alexsandro F. dos Santos, Rodrigo Cristiano, Petrônio F. Athayde-Filho and
Adailton J. Bortoluzzi

Acta Cryst. (2014). E70, o559

This open-access article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/uk/legalcode>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are cited.



Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online is the IUCr's highly popular open-access structural journal. It provides a simple and easily accessible publication mechanism for the growing number of inorganic, metal-organic and organic crystal structure determinations. The electronic submission, validation, refereeing and publication facilities of the journal ensure very rapid and high-quality publication, whilst key indicators and validation reports provide measures of structural reliability. The average publication time is less than one month. Articles are published in a short-format style with enhanced supplementary materials. Each publication consists of a complete package – the published article, HTML and PDF supplements, CIF, structure factors, graphics, and any other submitted supplementary files.

Crystallography Journals Online is available from journals.iucr.org

Acta Cryst. (2014). E70, o559

Santos et al. · C₁₁H₁₀N₂O₃

organic compounds

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

2-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl acetate

Alexsandro F. dos Santos,^a Rodrigo Cristiano,^a Petrónio F. Athayde-Filho^a and Adailton J. Bortoluzzi^{b*}^aDepto. de Química - Campus I - Universidade Federal da Paraíba, 58051-900 - João Pessoa, PB, Brazil, and ^bDepto. de Química - Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 - Florianópolis, Santa Catarina, Brazil
Correspondence e-mail: adailton.bortoluzzi@ufsc.br

Received 21 January 2014; accepted 9 April 2014

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 293$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.003$ Å; R factor = 0.044; wR factor = 0.136; data-to-parameter ratio = 12.9.

In the title compound, $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$, which is a potential bioactive compound, the benzene and oxadiazole rings are approximately coplanar, with an inter-ring dihedral angle of 4.14 (2°), while the ester plane is rotated out of the benzene plane [dihedral angle = 82.69 (9°)]. In the crystal, the molecules form layers down the a axis with weak π - π interactions between the oxadiazole and benzene rings [minimum ring centroid separation = 3.7706 (14) Å].

Related literature

For the bioactivity of 1,3,4-oxadiazole derivatives, see: Boström *et al.* (2012); Rajak *et al.* (2009); Polshettiwar & Varma (2008). For the properties of the 1,3,4-oxadiazole heterocycle, see: Bolton & Kim (2007); Liu *et al.* (2007); Kulkarni *et al.* (2004). For material chemistry applications, see: Hughes & Bryce (2005); Wang *et al.* (2011); Cristiano *et al.* (2006); Han (2013). For the synthesis, see: Gallardo *et al.* (2001). For related structures, see: Vencato *et al.* (1996); Gutov (2013).



Experimental

Crystal data

 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$
 $M_r = 218.21$
Monoclinic, $P2_1/n$ $a = 6.6335$ (6) Å
 $b = 16.925$ (3) Å
 $c = 9.5078$ (6) Å $\beta = 92.113$ (6) $^\circ$
 $V = 1066.7$ (2) Å³
 $Z = 4$
Mo $K\alpha$ radiation $\mu = 0.10$ mm⁻¹
 $T = 293$ K
 $0.50 \times 0.36 \times 0.16$ mm

Data collection

Enraf-Nonius CAD-4
diffractometer
1998 measured reflections
1885 independent reflections
1403 reflections with $I > 2\sigma(I)$ $R_{\text{int}} = 0.018$
3 standard reflections every 200 reflections
intensity decay: 1%

Refinement

 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.044$
 $wR(F^2) = 0.136$
 $S = 1.11$
1885 reflections146 parameters
H-atom parameters constrained
 $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.24$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.20$ e Å⁻³

Data collection: *CAD-4 Software* (Enraf-Nonius, 1989); cell refinement: *SET4* in *CAD-4 Software*; data reduction: *HELENA* (Spek, 1996); program(s) used to solve structure: *SIR97* (Altomare *et al.*, 1999); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *PLATON* (Spek, 2009); software used to prepare material for publication: *SHELXL97*.

The authors thank the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), the Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), the Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) and the Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) - Catalise for financial assistance.

Supporting information for this paper is available from the IUCr electronic archives (Reference: ZS2285).

References

- Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Casciarano, G. L., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A. G. G., Polidori, G. & Spagna, R. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 115–119.
- Bolton, O. & Kim, J. (2007). *J. Mater. Chem.* **17**, 1981–1988.
- Boström, J., Hogner, A., Llinàs, A., Wellner, E. & Plowright, A. T. (2012). *J. Med. Chem.* **55**, 1817–1830.
- Cristiano, R., Vieira, A. A., Ely, F. & Gallardo, H. (2006). *Liq. Cryst.* **33**, 381–390.
- Enraf-Nonius (1989). *CAD-4 Software*. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
- Gallardo, H., Magnago, R. & Bortoluzzi, A. J. (2001). *Liq. Cryst.* **28**, 1343–1352.
- Gutov, O. V. (2013). *Cryst. Growth Des.* **13**, 3953–3957.
- Han, J. (2013). *J. Mater. Chem.* **C1**, 7779–7797.
- Hughes, G. & Bryce, B. (2005). *J. Mater. Chem.* **15**, 94–107.
- Kulkarni, A. P., Tonzola, C. J., Babel, A. & Jenekhe, S. A. (2004). *Chem. Mater.* **16**, 4556–4573.
- Liu, Y., Zong, L., Zheng, L., Wu, L. & Cheng, Y. (2007). *Polymer*, **48**, 6799–6807.
- Polshettiwar, V. & Varma, R. S. (2008). *Tetrahedron Lett.* **49**, 879–883.
- Rajak, H., Kharya, M. D. & Mishra, P. (2009). *Int. J. Pharm. Sci. Nanotech.* **1**, 390–406.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Spek, A. L. (1996). *HELENA*. University of Utrecht, The Netherlands.
- Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.
- Vencato, I., Gallardo, H. & Meyer, E. (1996). *Acta Cryst.* **C52**, 2301–2303.
- Wang, X., Guang, S., Xu, H., Su, X. & Lin, N. (2011). *J. Mater. Chem.* **21**, 12941–12948.

supplementary materials

supplementary materials

Acta Cryst. (2014). E70, o559 [doi:10.1107/S1600536814007946]

2-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl acetate

Alexsandro F. dos Santos, Rodrigo Cristiano, Petrônio F. Athayde-Filho and Adailton J. Bortoluzzi

1. Comment

Molecules containing the heterocycle 1,3,4-oxadiazole exhibit a wide range of biological activities, such as anticancer, antidiabetic, anti-inflammatory, analgesic, antibacterial, anticonvulsant, anti-HIV, herbicidal, fungicidal, pesticidal and antihypertensive (Boström *et al.*, 2012; Rajak *et al.*, 2009). This five-membered ring has been studied as a potential pharmacophore in a variety of chemical structures, due to its favorable metabolic profile and its capability of forming H-bonding associations (Polshettiwar & Varma, 2008; Gutov, 2013). Furthermore, aromatic substituted 1,3,4-oxadiazoles have widely been used in electro-optical devices due to their good thermal and chemical stability, blue luminescence with high quantum yield and electron transporting capabilities (Hughes & Bryce, 2005; Han, 2013).

As part of our continuing interest in the synthesis and evaluation of bioactive molecules containing *N*-heterocycles, we now report the synthesis and structure of the title compound $C_{11}H_{10}N_2O_3$. In this structure (Fig. 1), the benzene and oxadiazole rings are approximately coplanar, with an inter-ring dihedral angle of $4.14(2)^\circ$, while the ester plane defined by O1, O2, C13, C14 is rotated out of the benzene plane giving a dihedral angle of $82.69(9)^\circ$ which corresponds to a torsion angle $C6-C7-O1-C13$ of $83.26(22)^\circ$. In the crystal the molecules form layers down the *a* axis with weak inter-layer π - π interactions between the oxadiazole and benzene rings [minimum ring centroid separation = $3.7706(14)$ Å].

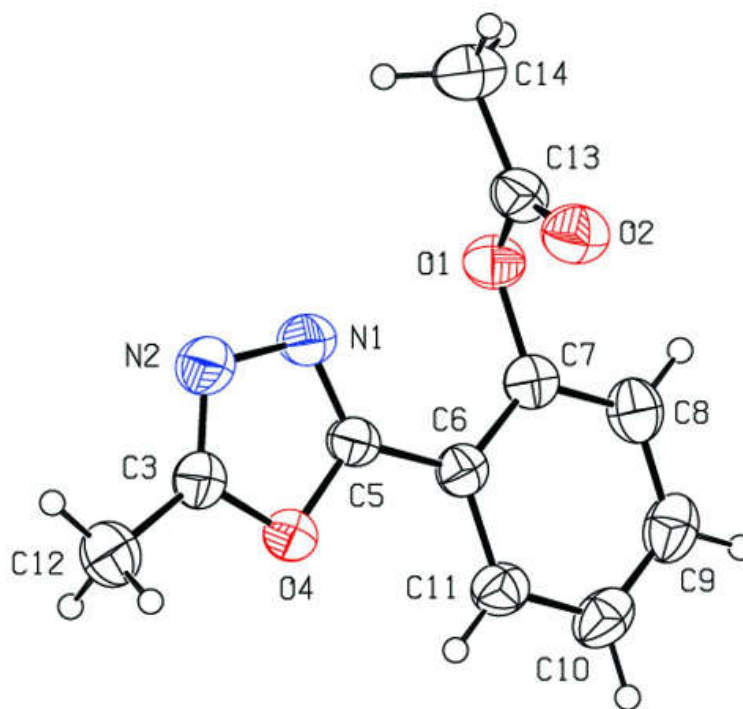
2. Experimental

A mixture of 5-(2-hydroxyphenyl)tetrazole (Gallardo *et al.*, 2001) (2.0 g, 12.3 mmol) and acetic anhydride (6.3 g, 61.5 mmol) was heated under reflux for 2 h. The reaction mixture was poured into water/ice, the precipitate was filtered, washed with cold water and dried under vacuum to give the title compound as a white solid (1.88 g, 70%). Crystals suitable for X-ray diffraction were obtained from slow evaporation of the $CDCl_3$ solution. M.p. = $108^\circ C$. ^1H NMR ($CDCl_3$) = 8.00 (dd, $J = 7.8$ and 1.6 Hz, 1H), 7.60–7.51 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) = 169.88, 163.35, 162.12, 148.68, 132.67, 129.21, 126.60, 124.22, 117.65, 21.20, 11.08.

3. Refinement

All non-H atoms were refined with anisotropic displacement parameters. Hydrogen atoms were placed at their idealized positions with distances of 0.93 Å for $C-H_{Ar}$ and 0.96 Å for CH_3 groups and allowed to ride. Their U_{eq} were fixed at 1.2 and 1.5 times U_{66} of the preceding atom for aromatic and methyl groups, respectively. H atoms of the methyl groups were treated as ideally disordered over two sites.

supplementary materials

**Figure 1**

The molecular structure of the title compound with atom labeling scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

2-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl acetate*Crystal data*C₁₁H₁₀N₂O₃ $M_r = 218.21$ Monoclinic, $P2_1/n$ $a = 6.6335(6) \text{ \AA}$ $b = 16.925(3) \text{ \AA}$ $c = 9.5078(6) \text{ \AA}$ $\beta = 92.113(6)^\circ$ $V = 1066.7(2) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$ $F(000) = 456$ *Data collection*

Enraf-Nonius CAD-4

diffractometer

Radiation source: fine-focus sealed tube

 ω - 2θ scans

1998 measured reflections

 $D_x = 1.359 \text{ Mg m}^{-3}$

Melting point: 381 K

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$

Cell parameters from 25 reflections

 $\theta = 6.5\text{--}15.6^\circ$ $\mu = 0.10 \text{ mm}^{-1}$ $T = 293 \text{ K}$

Block, colorless

 $0.50 \times 0.36 \times 0.16 \text{ mm}$

1885 independent reflections

1403 reflections with $I > 2\sigma(I)$ $R_{int} = 0.018$ $\theta_{max} = 25.1^\circ$, $\theta_{min} = 2.4^\circ$ $h = -7 \rightarrow 7$

supplementary materials

 $k = -20 \rightarrow 0$ $l = -11 \rightarrow 0$

Refinement

Refinement on F^2

Least-squares matrix: full

 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.044$ $wR(F^2) = 0.136$ $S = 1.11$

1885 reflections

146 parameters

0 restraints

Hydrogen site location: inferred from
neighbouring sites

3 standard reflections every 200 reflections

intensity decay: 1%

H-atom parameters constrained

 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.07P)^2 + 0.1662P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ $(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$ $\Delta\rho_{\max} = 0.24 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ $\Delta\rho_{\min} = -0.20 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ Extinction correction: *SHELXL97* (Sheldrick,
2008), $F_c^* = kF_c[1 + 0.001x F_c^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$

Extinction coefficient: 0.020 (4)

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2$)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$	Occ. (<1)
C3	0.7116 (3)	0.20207 (12)	0.5466 (2)	0.0529 (5)	
C5	0.7187 (3)	0.09558 (12)	0.42764 (19)	0.0449 (5)	
C6	0.7352 (3)	0.00994 (11)	0.4065 (2)	0.0438 (5)	
C7	0.7258 (3)	-0.02402 (12)	0.2733 (2)	0.0466 (5)	
C8	0.7460 (3)	-0.10475 (13)	0.2556 (2)	0.0572 (6)	
H8	0.7388	-0.1265	0.1658	0.069*	
C9	0.7766 (3)	-0.15261 (13)	0.3706 (3)	0.0613 (6)	
H9	0.7912	-0.2068	0.3587	0.074*	
C10	0.7858 (3)	-0.12053 (13)	0.5041 (3)	0.0602 (6)	
H10	0.8053	-0.1532	0.5820	0.072*	
C11	0.7660 (3)	-0.03993 (13)	0.5220 (2)	0.0509 (5)	
H11	0.7733	-0.0187	0.6123	0.061*	
C12	0.7142 (4)	0.25279 (14)	0.6729 (3)	0.0694 (7)	
H12A	0.7253	0.2204	0.7557	0.104*	0.5
H12B	0.5916	0.2829	0.6741	0.104*	0.5
H12C	0.8274	0.2881	0.6712	0.104*	0.5
H12D	0.7043	0.3072	0.6449	0.104*	0.5
H12E	0.8379	0.2447	0.7266	0.104*	0.5
H12F	0.6021	0.2395	0.7295	0.104*	0.5
C13	0.8374 (4)	0.06195 (13)	0.0975 (2)	0.0552 (6)	
C14	0.7638 (4)	0.11009 (17)	-0.0244 (3)	0.0776 (8)	
H14A	0.6205	0.1038	-0.0371	0.116*	0.5
H14B	0.8285	0.0929	-0.1077	0.116*	0.5
H14C	0.7949	0.1647	-0.0073	0.116*	0.5
H14D	0.8754	0.1371	-0.0643	0.116*	0.5
H14E	0.6674	0.1481	0.0063	0.116*	0.5
H14F	0.7011	0.0762	-0.0942	0.116*	0.5
N1	0.7036 (3)	0.15221 (10)	0.33808 (19)	0.0611 (5)	
N2	0.6990 (3)	0.22223 (11)	0.4170 (2)	0.0669 (6)	
O1	0.6816 (2)	0.02180 (8)	0.15409 (14)	0.0548 (4)	
O2	1.0070 (2)	0.05640 (10)	0.14221 (17)	0.0666 (5)	
O4	0.7239 (2)	0.12238 (8)	0.56256 (14)	0.0491 (4)	

supplementary materials

Atomic displacement parameters ($\text{\AA}^2$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C3	0.0587 (13)	0.0460 (12)	0.0541 (13)	0.0042 (10)	0.0026 (10)	−0.0013 (10)
C5	0.0451 (11)	0.0506 (11)	0.0391 (10)	0.0001 (8)	0.0021 (8)	0.0012 (9)
C6	0.0368 (10)	0.0470 (11)	0.0476 (11)	−0.0006 (8)	0.0021 (8)	0.0024 (9)
C7	0.0421 (10)	0.0490 (12)	0.0487 (12)	−0.0030 (8)	0.0011 (8)	0.0009 (9)
C8	0.0546 (12)	0.0531 (13)	0.0639 (14)	−0.0025 (10)	0.0026 (10)	−0.0103 (11)
C9	0.0547 (14)	0.0443 (12)	0.0853 (18)	0.0006 (10)	0.0070 (12)	0.0026 (12)
C10	0.0504 (12)	0.0543 (13)	0.0762 (16)	0.0013 (10)	0.0056 (11)	0.0214 (11)
C11	0.0452 (11)	0.0561 (13)	0.0517 (12)	−0.0011 (9)	0.0057 (9)	0.0100 (10)
C12	0.0863 (17)	0.0600 (14)	0.0617 (15)	0.0041 (13)	−0.0012 (12)	−0.0142 (11)
C13	0.0674 (15)	0.0549 (13)	0.0434 (11)	0.0016 (11)	0.0032 (10)	−0.0043 (9)
C14	0.0953 (19)	0.0802 (18)	0.0571 (14)	0.0043 (14)	0.0002 (13)	0.0150 (13)
N1	0.0915 (14)	0.0473 (10)	0.0446 (11)	0.0068 (9)	0.0045 (9)	0.0027 (8)
N2	0.0977 (15)	0.0453 (10)	0.0580 (12)	0.0072 (10)	0.0057 (10)	0.0011 (9)
O1	0.0577 (9)	0.0606 (9)	0.0456 (8)	−0.0032 (7)	−0.0046 (6)	0.0004 (7)
O2	0.0631 (11)	0.0777 (12)	0.0591 (10)	−0.0034 (8)	0.0038 (8)	0.0065 (8)
O4	0.0542 (8)	0.0504 (8)	0.0427 (8)	0.0029 (6)	0.0007 (6)	−0.0010 (6)

Geometric parameters ($\text{\AA}$, $^\circ$)

C3—N2	1.278 (3)	C12—H12A	0.9600
C3—O4	1.359 (2)	C12—H12B	0.9600
C3—C12	1.476 (3)	C12—H12C	0.9600
C5—N1	1.283 (3)	C12—H12D	0.9600
C5—O4	1.360 (2)	C12—H12E	0.9600
C5—C6	1.468 (3)	C12—H12F	0.9600
C6—C7	1.390 (3)	C13—O2	1.191 (3)
C6—C11	1.395 (3)	C13—O1	1.364 (3)
C7—C8	1.384 (3)	C13—C14	1.485 (3)
C7—O1	1.395 (2)	C14—H14A	0.9600
C8—C9	1.370 (3)	C14—H14B	0.9600
C8—H8	0.9300	C14—H14C	0.9600
C9—C10	1.380 (3)	C14—H14D	0.9600
C9—H9	0.9300	C14—H14E	0.9600
C10—C11	1.382 (3)	C14—H14F	0.9600
C10—H10	0.9300	N1—N2	1.404 (3)
C11—H11	0.9300		
N2—C3—O4	111.94 (18)	H12C—C12—H12E	56.3
N2—C3—C12	128.9 (2)	H12D—C12—H12E	109.5
O4—C3—C12	119.19 (19)	C3—C12—H12F	109.5
N1—C5—O4	112.05 (17)	H12A—C12—H12F	56.3
N1—C5—C6	130.60 (18)	H12B—C12—H12F	56.3
O4—C5—C6	117.34 (16)	H12C—C12—H12F	141.1
C7—C6—C11	117.89 (19)	H12D—C12—H12F	109.5
C7—C6—C5	122.15 (17)	H12E—C12—H12F	109.5
C11—C6—C5	119.94 (18)	O2—C13—O1	122.6 (2)
C8—C7—C6	121.16 (19)	O2—C13—C14	126.9 (2)

supplementary materials

C8—C7—O1	117.97 (18)	O1—C13—C14	110.4 (2)
C6—C7—O1	120.73 (17)	C13—C14—H14A	109.5
C9—C8—C7	120.0 (2)	C13—C14—H14B	109.5
C9—C8—H8	120.0	H14A—C14—H14B	109.5
C7—C8—H8	120.0	C13—C14—H14C	109.5
C8—C9—C10	120.1 (2)	H14A—C14—H14C	109.5
C8—C9—H9	119.9	H14B—C14—H14C	109.5
C10—C9—H9	119.9	C13—C14—H14D	109.5
C9—C10—C11	120.1 (2)	H14A—C14—H14D	141.1
C9—C10—H10	120.0	H14B—C14—H14D	56.3
C11—C10—H10	120.0	H14C—C14—H14D	56.3
C10—C11—C6	120.8 (2)	C13—C14—H14E	109.5
C10—C11—H11	119.6	H14A—C14—H14E	56.3
C6—C11—H11	119.6	H14B—C14—H14E	141.1
C3—C12—H12A	109.5	H14C—C14—H14E	56.3
C3—C12—H12B	109.5	H14D—C14—H14E	109.5
H12A—C12—H12B	109.5	C13—C14—H14F	109.5
C3—C12—H12C	109.5	H14A—C14—H14F	56.3
H12A—C12—H12C	109.5	H14B—C14—H14F	56.3
H12B—C12—H12C	109.5	H14C—C14—H14F	141.1
C3—C12—H12D	109.5	H14D—C14—H14F	109.5
H12A—C12—H12D	141.1	H14E—C14—H14F	109.5
H12B—C12—H12D	56.3	C5—N1—N2	106.16 (17)
H12C—C12—H12D	56.3	C3—N2—N1	106.76 (17)
C3—C12—H12E	109.5	C13—O1—C7	117.22 (16)
H12A—C12—H12E	56.3	C3—O4—C5	103.10 (15)
H12B—C12—H12E	141.1		
C7—O1—C13—C14	-177.68 (18)	N1—C5—C6—C11	175.0 (2)
C13—O1—C7—C6	83.3 (2)	O4—C5—C6—C11	-3.4 (3)
C13—O1—C7—C8	-101.1 (2)	N1—C5—C6—C7	-3.5 (3)
C7—O1—C13—O2	3.3 (3)	C11—C6—C7—O1	175.59 (17)
C3—O4—C5—C6	178.30 (17)	C7—C6—C11—C10	-0.2 (3)
C5—O4—C3—N2	0.4 (2)	C11—C6—C7—C8	0.1 (3)
C3—O4—C5—N1	-0.4 (2)	C5—C6—C7—C8	178.61 (19)
C5—O4—C3—C12	-179.60 (19)	C5—C6—C7—O1	-5.9 (3)
C5—N1—N2—C3	0.0 (2)	C5—C6—C11—C10	-178.75 (19)
N2—N1—C5—O4	0.2 (2)	C6—C7—C8—C9	-0.2 (3)
N2—N1—C5—C6	-178.2 (2)	O1—C7—C8—C9	-175.85 (18)
N1—N2—C3—O4	-0.2 (2)	C7—C8—C9—C10	0.5 (3)
N1—N2—C3—C12	179.7 (2)	C8—C9—C10—C11	-0.6 (3)
O4—C5—C6—C7	178.11 (18)	C9—C10—C11—C6	0.5 (3)