



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**1,2,4-OXADIAZÓIS: SÍNTESE, DESENVOLVIMENTO DE NOVAS
METODOLOGIAS SINTÉTICAS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
ANTIINFLAMATÓRIA**

NATÉRCIA MARIA MIRANDA BEZERRA

ORIENTADOR: PROF. DR. RAJENDRA MOHAN SRIVASTAVA

Recife, Setembro de 2007

NATÉRCIA MARIA MIRANDA BEZERRA

**1,2,4-OXADIAZÓIS: SÍNTESE, DESENVOLVIMENTO DE NOVAS
METODOLOGIAS SINTÉTICAS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
ANTIINFLAMATÓRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco como requisito final à obtenção do título de Mestre em Química.
Área de concentração: Síntese Orgânica.

ORIENTADOR: PROF. DR. RAJENDRA MOHAN SRIVASTAVA

Recife, Setembro de 2007

Bezerra, Natércia Maria Miranda

1,2,4-oxadiazóis: síntese, desenvolvimento de novas metodologias sintéticas e avaliação da atividade antiinflamatória / Natércia Maria Miranda Bezerra. - Recife : O Autor, 2007.

xvii, 101 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química fundamental, 2007.

Inclui bibliografia e anexos.

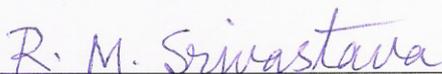
1. Química orgânica. 2. Síntese orgânica. 3. Compostos heterocíclicos. 4. Ácidos graxos. I. Título.

547

CDD (22.ed.) QF2008-12

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Química.

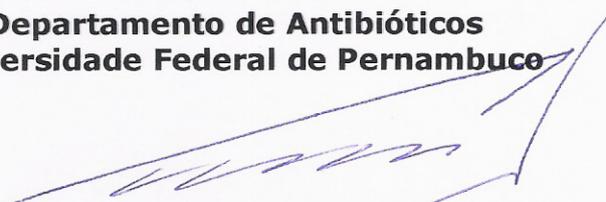
Aprovada:



Prof. Rajendra Mohan Srivastava
(Orientador)
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco



Prof. Sebastião José de Melo
Departamento de Antibióticos
Universidade Federal de Pernambuco



Prof. Paulo Henrique Menezes da Silva
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

"1,2,4-Oxadiazóis: Síntese, Desenvolvimento de Novas Metodologias Sintéticas e Avaliação da Atividade Antiinflamatória"

por

Natércia Maria Miranda Bezerra

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
26 de Outubro de 2007

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

REITOR:

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR:

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA:

Prof. Alfredo Mayall Simas

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO:

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA
NATUREZA:**

Prof. Manoel Lemos

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL:

Prof. Marcelo Navarro

COORDENADORA DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA:

Prof^a. Rosa Maria Souto Maior

*A toda minha família pelo incentivo e amor.
Eu amo vocês!*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente ao Professor Mohan, pela orientação prestada, ensinamentos, incentivo e paciência.

A todos os Professores do DQF, especialmente, Lothar, Paulo, Fernando, Oscar, pelos conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

À professora Teresinha do Departamento de Antibióticos, pela realização da atividade antiinflamatória.

À Ana Elizabete, pela realização dos cálculos dos orbitais moleculares.

A todos os meus amigos do Laboratório de Síntese Orgânica: Adriana, Cecília, Janaína, Joselice, Jucleiton, Juliano, Karla, Ladjane, Lorena, Mário, Natalia, Ronaldo, Suseanne e Ricardo.

A todos os amigos do DQF, especialmente: Ana Rosa, Andreza, Everaldo, Michele's, Patrícia, Sheila, Prazeres.

Aos funcionários da Central Analítica, Eliete, Ricardo, Conceição, Lúcio e Priscila.

A todos os funcionários do departamento, Maurílio, Patrícia, Marta e Elizabete.

À minha família, especialmente: Carlos Elias, Maria Inêz, Antonio, Natalia, Clarinha, Dai e Marta, pelo amor, confiança e apoio.

A Deus, Acima de tudo.

Ao CNPq, pela bolsa concedida.

SUMÁRIO

LISTA DE ANEXOS	ix
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE ESQUEMAS	xii
LISTA DE TABELAS	xiv
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvi
CAPÍTULO 1	
INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
1.1 - BREVE DEFINIÇÃO E NOMENCLATURA DE 1,2,4-OXADIAZÓIS	1
1.2 - ROTAS DE SÍNTESE PARA 1,2,4-OXADIAZÓIS	2
1.2.1 - Obtenção de 1,2,4-oxadiazóis a partir de <i>O</i> -acilamidoximas	2
1.2.2 - Obtenção de 1,2,4-oxadiazóis a cicloadição 1,3-dipolar as nitrilas	3
1.2.3 - Obtenção de 1,2,4-oxadiazóis a partir de 1,2,4-oxadiazolinas	3
1.2.4 - Obtenção de 1,2,4-oxadiazóis em uma única etapa (<i>one pot</i>)	4
1.2.5 - Obtenção de 1,2,4-oxadiazóis usando suporte sólido	7
1.3 - APLICAÇÕES DE 1,2,4-OXADIAZÓIS	8
1.3.1 – Atividade Biológica	8
1.3.2 – Propriedades Agrícolas	11
1.3.3 - Propriedades Fotoluminescentes	12
1.3.4 - Propriedades como Cristais Líquidos	13
1.4 - OBJETIVOS	15
1.4.1 - Gerais	15
1.4.2 – Específicos	15
CAPITULO 2	
SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS CONTENDO CADEIAS LONGAS DERIVADAS DE ÁCIDOS GRAXOS EM C-5	16
2.1 – INTRODUÇÃO	16
2.2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
2.2.1 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis derivados dos ácidos mirístico e esteárico	18

2.2.2 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido oléico	21
2.2.3 - Estudo conformacional dos 3-aril-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazóis (43a-g)	24
2.3 – CONCLUSÃO	29

CAPITULO 3

FORMAÇÃO INESPERADA DE 3,5-DIARIL-1,2,4-OXADIAZÓIS PELA REAÇÃO DE ARILAMIDOXIMAS COM O ÁCIDO PROPIÓLICO

3.1 – INTRODUÇÃO	30
3.2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
3.2.1 - Síntese de 3,5-diaril 1,2,4-oxadiazóis a partir do cloreto de propinoíla	33
3.3 - CONCLUSÃO	42

CAPITULO 4

FORMAÇÃO INESPERADA DE 3-ARIL 5-METIL 1,2,4-OXADIAZÓIS A PARTIR DE ARILAMIDOXIMAS E DA 2,3-BUTADIONA

4.1 – INTRODUÇÃO	43
4.2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
4.2.1 - Síntese de 3-aril 5-metil 1,2,4-oxadiazóis	46
4.3 -CONCLUSÃO	52

CAPITULO 5

DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS UTILIZANDO CLORETO DE MESILA OU CLOROFORMIATO DE ETILA

5.1 – INTRODUÇÃO	53
5.2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
5.2.2 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos usando o cloreto de mesila	54
5.2.2 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos usando o cloroformiato de etila	58
5.3 -CONCLUSÃO	62

CAPITULO 6

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA

6.1 – INTRODUÇÃO	63
6.2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	63

6.3 – CONCLUSÃO	66
CAPITULO 7	
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	67
7.1 – CONCLUSÕES	67
7.2 – PERSPECTIVAS	68
CAPITULO 8	
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	69
8.1 - MATERIAIS EMPREGADOS	69
8.2 - INSTRUMENTOS UTILIZADOS	69
8.3 – PROCEDIMENTOS REALIZADOS	70
8.3.1 – Síntese dos compostos 40a-j	70
8.3.2 – Síntese dos compostos 43a-g	76
8.3.3 – Síntese dos compostos 47a-f	81
8.3.4 – Síntese dos compostos 64a-g	83
8.3.5 – Síntese dos compostos 47a,c e 71a-g usando cloreto de mesila	85
8.3.6 – Síntese dos compostos 40d,e,h,i; 47a,c; 71b,c,e,h com cloroformiato de etila	89
8.3.7 – Avaliação da atividade antiinflamatória segundo o modelo da peritonite aguda	93

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 – Conformação de mais baixa energia para o composto 3-*m*-toluil-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43c**)

Anexo 2 – Conformação de mais baixa energia para o composto 3-*p*-toluil-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43d**)

Anexo 3 – Conformação de mais baixa energia para o composto 3-*p*-clorofenil-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43e**)

Anexo 4 – Conformação de mais baixa energia para o composto 3-*p*-bromofenil-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43g**)

Anexo 5 – Conformação de mais baixa energia para o composto 3-*p*-metoxifenil-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43h**)

Anexo 6 – Espectro de RMN ^1H para o composto **40a**

Anexo 7 – Espectro de RMN ^{13}C para o composto **40a**

Anexo 8 – Espectro de IV para o composto **40a**

Anexo 9 – Espectro de RMN ^1H para o composto **40h**

Anexo 10 – Espectro de RMN ^{13}C para o composto **40h**

Anexo 11 – Espectro de IV para o composto **40h**

Anexo 12 – Espectro de RMN ^1H para o composto **43a**

Anexo 13 – Espectro de RMN ^{13}C para o composto **43a**

Anexo 14 – Espectro de IV para o composto **43a**

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DCC:	dicicloexilcarbodiimida
EDC:	1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
DIC:	cloreto de 2-[3-(dimetilamino)]isopropila
CDI:	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
TBTU:	2-(1- <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametilurônio tetrafluoroborato
HOBt:	2-hidróxi-benzotriazol
DIPEA:	<i>N,N'</i> -diisopropiletilamina
TBAF:	fluoreto de tetrabutilamônio
M.O.:	microondas
HBTU:	benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurônio-hexaflúor-fosfato
PS-BEMP:	poliestireno-2- <i>tert</i> -butilimina-2-dietilamino-1,3-dimetil-peridro-1,3,2-diazafosforina
PS-Ph₃:	poliestireno-trifenil
DIEA:	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
AAS:	ácido acetil-salicílico
HIV:	vírus da imunodeficiência humana
DAGLα:	lipase α do diacilglicerol
RMN:	ressonância magnética nuclear
IV:	infravermelho
AM1:	Austin Model 1 ^a versão (método semi-empírico)
μ:	momento dipolo
BINAL-H:	reagentes de hidreto de alumínio e lítio binaftílicos modificados
COX:	ciclooxigenase
PEA:	<i>N</i> -(2-hidróxi- <i>etil</i>)-palmitamida
PPARα:	receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Isômeros de Oxadiazóis	1
Figura 2 – 1,2,4-Oxadiazóis com atividade farmacológica	9
Figura 3 – 1,2,4-Oxadiazóis com atividade anti-edematogênica	10
Figura 4 - 1,2,4-Oxadiazóis com atividade antiinflamatória	10
Figura 5 – 1,2,4-Oxadiazóis com a função amina	11
Figura 6 – Estrutura de uma oxazolidinadiona praguicida	12
Figura 7 – Estrutura de 1,2,4-oxadiazóis com ação inseticida	12
Figura 8 – 1,2,4-Oxadiazóis com atividade fotoluminescente	13
Figura 9 – 1,2,4-oxadiazóis com propriedades líquido-cristalinas	14
Figura 10 – 1,2,4-oxadiazóis-3,5-disubstituído	20
Figura 11 – Conformações de mais baixa energia para o composto 3-fenil-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (43a) e para o ácido oléico (extraído da referência 37)	26
Figura 12: Conformação de mais baixa energia para o composto 3-(<i>o</i> -toluol)-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (43b)	27
Figura 13 – Espectro de infravermelho do composto 47c	35
Figura 14 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 47c em CDCl ₃	36
Figura 15 – Espectro de RMN ¹ H do composto 47c em CDCl ₃	37
Figura 16 – Espectro de RMN ¹ H para o composto 64e em CDCl ₃	48
Figura 17 – Espectro de RMN ¹³ C para o composto 64e em CDCl ₃	49
Figura 18 – Espectro de IV para o composto 64e	50
Figura 19 – Gráfico em barras para a inibição da migração celular pelas drogas 40b-d	65

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Metodologia geral para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis	2
Esquema 2 – Esquema geral para a formação de oxadiazóis a partir de cicloadição 1,3-dipolar	3
Esquema 3 – 1,2,4-oxadiazóis a partir de 1,2,4-oxadiazolinas	4
Esquema 4 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis ácidos em forno de microondas	4
Esquema 5 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de cloretos de ácido	5
Esquema 6 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de ésteres em uma etapa	5
Esquema 7 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis cetonas	6
Esquema 8 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis usando hidroxilamina em suporte de óxido de magnésio	7
Esquema 9 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis em suporte polimérico	8
Esquema 10 – Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis de cadeia longa 40a-j	18
Esquema 11 – Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis de cadeia longa insaturada 43a-g	22
Esquema 12 – Formação de oxadiazóis contendo uma tripla ligação em C-5	30
Esquema 13 – Formação de bis-oxadiazóis segundo acoplamento <i>head-to-head</i>	31
Esquema 14 – Formação de glico-heterociclos através de cicloadição 1,3-dipolar entre 46 e 49	32
Esquema 15 – Reação de alquinilação entre 3-aryl 5-etinil 1,2,4-oxadiazóis e haletos de arila 51	32
Esquema 16 – Reação de Stille entre o oxadiazol 46 e organoestanas	32
Esquema 17 – Reação de Mannich entre o composto hipotético 46 e amins primárias e secundárias	33
Esquema 18 – Síntese de 3,5-diaril 1,2,4-oxadiazóis a partir do cloreto de propinoíla	34
Esquema 19 – Principais fragmentos observados no espectro de massas para o composto 47a	38
Esquema 20 – Mecanismo proposto para a formação dos 3,5-diaril 1,2,4-oxadiazóis a partir de amidoximas e do cloreto do ácido propiólico	41

Esquema 21 – Regeneração do cloreto de propanoíla e das moléculas de hidroxilamina e trietilamina	42
Esquema 22 – Prováveis produtos da reação entre a 2,3-butadiona e arilamidoximas	43
Esquema 23 – Reação de arilamidoximas com o glioxal (60), formando oxadiazinas (61)	44
Esquema 24 – Redução enantiosseletiva dos oxadiazóis-cetona (58) para fornecer aminas secundárias (62)	44
Esquema 25 – Redução do grupamento cetona de 1,2,4-oxadiazóis (58) para formar álcoois secundários (63)	45
Esquema 26 – Formação dos 3-aril 5-metil 1,2,4-oxadiazóis (64a-g) a partir de amidoximas e da butadiona	46
Esquema 27 – Mecanismo proposto para a formação dos 3-aril 5-metil 1,2,4-oxadiazóis a partir de amidoximas e da 2,3-butadiona	51
Esquema 28 – Esterificação do ácido 3-fenilpropanóico na presença do cloreto de mesila e bases orgânicas	53
Esquema 29 – Reação de amidificação de 67 utilizando cloroformiato de isobutila e <i>N</i> -metil-morfolina	54
Esquema 30 – Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos com o cloreto de mesila e ácidos carboxílicos seguida de reação com arilamidoximas	55
Esquema 31 – Mecanismo proposto para a formação dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos pelo método usando cloreto de mesila	57
Esquema 32 – Formação dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos sob a ação do cloroformiato de etila	59
Esquema 33 – Mecanismo geral para a formação dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos sob ação do cloroformiato de etila	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimentos dos 3-aril-5-decapropil-1,2,4-oxadiazóis e 3-aril-5-decaeptil-1,2,4-oxadiazóis (40a-j)	19
Tabela 2: Rendimentos dos 3-aril-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazóis (43a-g)	22
Tabela 3 - Ângulo de torção das ligações C(1')-C(2')-C(3)-N(4) dos compostos 43a-g	25
Tabela 4: Dados dos cálculos AM1 e HF/6-31G para o composto 43a-g	27
Tabela 5: Principais íons observados na espectrometria de massas para os compostos 47c-e	39
Tabela 6: Dados espectrais para o composto 64e	47
Tabela 7: Rendimentos obtidos para os compostos 47a,c e 71a-h para o método do cloreto de mesila	56
Tabela 8: Rendimentos para os compostos 40d,e,h,i , 47a,c e 71b,c,e,h	59
Tabela 9: Atividade antiinflamatória dos 1,2,4-oxadiazóis 40b-d	64

RESUMO

Esta dissertação descreve a obtenção de vários 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos inéditos. Primeiramente, a síntese de dez compostos, os 3 aril-5-decapropil- e 3 aril-5-decaheptil-1,2,4-oxadiazóis **40a-g**, **40h-j**, partindo de arilamidoximas (**12a-g**) e dos ácidos tetradecanóico (**38a**) e heptadecanóico (**38b**) são relatadas. Em seguida, sete novos 3-aril-5-(*cis*-heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazóis (**43a-g**) derivados de arilamidoximas (**12a-f,h**) e do ácido oléico (ou seu respectivo cloreto) foram preparados segundo duas metodologias: convencional e irradiação de microondas. Para estes compostos (**43a-g**) também foram realizados cálculos de orbitais moleculares usando os métodos semi-empírico e *ab initio* (HF/6-31G), que deram importantes informações a respeito da geometria e da conformação destas moléculas. Em um terceiro momento, a reação das arilamidoximas **12a,c-f,h** com o cloreto de propinoíla (**44**) forneceu, surpreendentemente, bis-aril-1,2,4-oxadiazóis **47a-f**. Um mecanismo para a formação destes compostos foi sugerido pela primeira vez. Em seguida, a formação inesperada 3-aril-5-metil-1,2,4-oxadiazóis (**64a-g**) a partir de arilamidoximas (**12a-f,h**) e da 2,3-butadiona (**57**) também foi relatada. Novas metodologias objetivando a síntese de 1,2,4-oxadiazóis usando o cloreto de mesila ou o cloroformiato de etila com ácidos (**38d-j**) e arilamidoximas (**12a,d,h**), em uma única etapa, foram descritas. Todos os procedimentos aqui estudados forneceram rendimentos bons ou excelentes para os 1,2,4-oxadiazóis. Finalmente, a propriedade antiinflamatória dos compostos **40b-d** foi avaliada segundo o modelo da peritonite aguda. Todos os oxadiazóis testados causaram redução na inflamação induzida pela carragenina em camundongos, com percentuais que variaram de 40 a 52%.

Palavras-chave: 1,2,4-oxadiazóis, ácidos graxos, cloretos de ácidos, 2,3-butadiona, atividade antiinflamatória

ABSTRACT

This work describes the obtainment of many novel 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles. First, the synthesis of ten previously unknown 3-aryl-5-tridecyl- and 3-aryl-5-heptadecyl-1,2,4-oxadiazoles **40a-g**, **40h-j**, starting from arylamidoximes **12a-g** and tetradecanoic as well as heptadecanoic acids **38a** and **38b** is reported. Second, seven new 3-aryl-5-(*cis-heptadec-13-ene*)-1,2,4-oxadiazoles **43a-g** derived from arylamidoximes (**12a-f,h**) and oleic acid (or oleoyl chloride) have been prepared employing conventional and microwave irradiation methodologies. Molecular orbital calculations of heterocycles **43a-g** using semi-empirical and *ab initio* (HF/6-31G) methods gave interesting information regarding the geometry and molecular conformation of these molecules. Third, the reaction of arylamidoximes (**12a,c-f,h**) and propioloil chloride (**44**) unexpectedly furnished bis-aryl-1,2,4-oxadiazoles (**47a-g**). The mechanism of formation of these compounds is suggested for the first time. Fourth, an unusual production of 3-aryl-5-methyl-1,2,4-oxadiazoles (**64a-g** from arylamidoximes (**12a-f,h**) and 2,3-butanedione (**57**) has also been unravelled in the present work. Next, new methodologies for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles using either mesyl chloride or ethyl chloroformate with acids (**38d-j**) and arylamidoximes (**12a,d,h**), in an *one pot* procedure, were described herein. All the above-mentioned syntheses gave good to excellent yields of oxadiazoles. Finally, antiinflammatory property of compounds **40b-d** has been evaluated using the acute peritonitis procedure. All these oxadiazoles caused 40-52% inflammation reduction in mice.

Key words: 1,2,4-oxadiazoles, fatty acids, acyl chlorides, 2,3-butanedione, antiinflammatory activity

CAPÍTULO 1

CAPITULO 1 – INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 - BREVE DEFINIÇÃO E NOMENCLATURA DE 1,2,4-OXADIAZÓIS

Oxadiazóis são compostos heterocíclicos contendo três heteroátomos no anel de cinco membros: um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio, tendo duas ligações duplas. Além do 1,2,4-oxadiazol, outros três isômeros são relatados para esta classe de compostos (Figura 1).

Para nomear os oxadiazóis, numera-se o anel heterocíclico pela designação dos heteroátomos, recebendo oxigênio o menor número, seguido pelos nitrogênios. Depois, acrescenta-se a palavra oxadiazol para definir o anel heterocíclico.

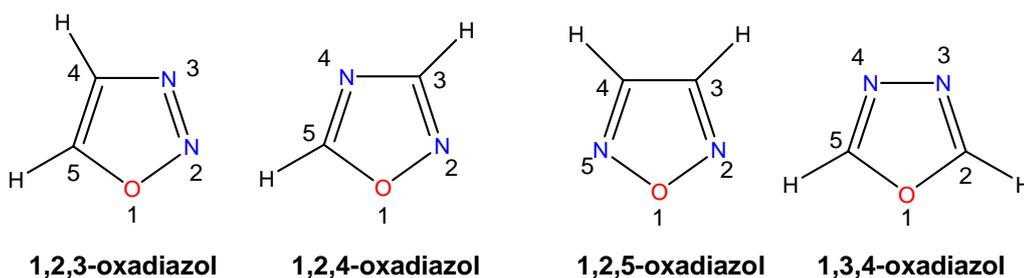


Figura 1 – Isômeros de Oxadiazóis

Estes heterociclos são bastante descritos na literatura. Desde os primeiros trabalhos tratando da síntese e das propriedades biológicas dos oxadiazóis, oito trabalhos de revisão já foram publicados.¹ Os mais descritos na literatura são os 1,2,4- e os 1,3,4-oxadiazóis. Neste trabalho, será dada ênfase aos 1,2,4-oxadiazóis.

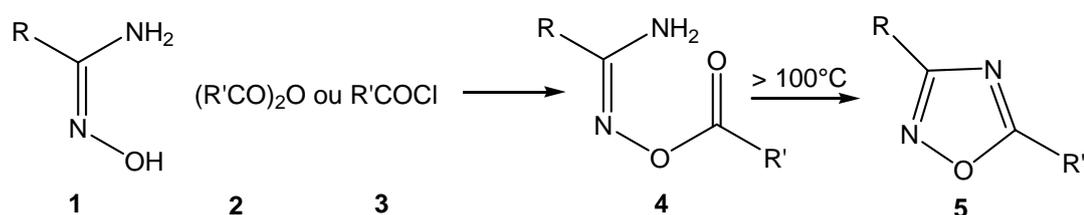
¹ a) Boyer, J. H. In *Heterocyclic Compound*; Elderfield, R. C., Ed; John Wiley & Sons; New York; **1962**, 7, 462-540. b) Behr, L. C. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Weissberger, A., Ed.; John Wiley & Sons, New York, **1962**, 17, 245-262. c) Eloy, F. *Fortschr. Chem. Forch.*, **1965**, 4, 807-876. d) Clapp, L.B. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A.R., Ed., Academic Press, New York, **1976**, 20, 65-116. e) Clapp, L.B., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A.R.; Rees, C. W., Eds., Pergamon Press, Oxford, **1984**, 6, 365-391. f) Jochims, J. C. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A.R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds., Elsevier Science, Oxford, **1996**, 4, 179-228. g) Hemming, K. J. *J. Chem Res.* **2001**, 216, 209-216. h) Kayukova, L. A. *Pharm. Chem. J.* **2005**, 39, 539-547.

1.2 - ROTAS DE SÍNTESE PARA 1,2,4-OXADIAZÓIS

1.2.1 - Obtenção de 1,2,4-oxadiazóis a partir de *O*-acilamidoximas

Existem três métodos gerais para a obtenção de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos. O primeiro envolve a acilação da amidoxima (**1**), formando a *O*-acilamidoxima (**4**), seguido de ciclodesidratação (fechamento do anel) para fornecer o heterociclo desejado **5** (Esquema 1).^{1b-e}

e



R, R' = alquila ou arila

Esquema 1 – Metodologia geral para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis

A etapa-chave do processo é a formação do intermediário *O*-acilamidoxima, em que podem ser utilizados ácidos carboxílicos e seus derivados: anidridos simétricos e assimétricos, cloretos de ácidos, ésteres, orto-ésteres, entre outros.^{1b-e}

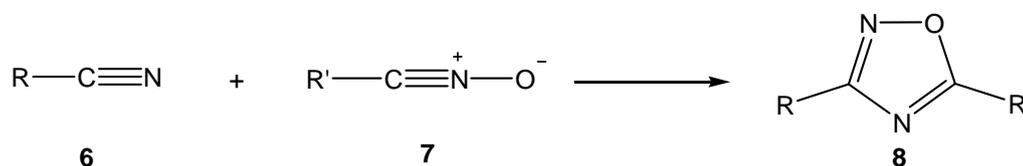
O uso de carbodiimidas como a dicicloexilcarbodiimida (DCC), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) ou o cloreto de 2-[3-(dimetilamino)]isopropila (DIC), para ativação dos ácidos carboxílicos tem sido relatado, porém os intermediários formados são facilmente convertidos nas uréias correspondentes. Por conta disto, a pesquisa de novos agentes de acoplamento tem desenvolvido novos ativadores da carbonila, como por exemplo: o *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) e o sal de urânio 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametilurânio tetrafluoroborato (TBTU). Estes agentes ativadores

da carbonila podem ser utilizados sozinhos ou conjuntamente com o 2-hidróxi-benzotriazol (HOBt) e a *N,N'*-diisopropiletilamina (DIPEA) com bons rendimentos.²

A ciclização pode ser efetuada pelo tratamento das *O*-acilamidoximas com bases como hidreto de sódio (NaH) ou acetato de sódio (NaOEt), a temperatura ambiente, com o uso de altas temperaturas ou com piridina em refluxo.³ O uso de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) também tem sido relatado para promover a ciclodesidratação das *O*-acilamidoximas, sendo este método mais suave, já que a reação se processa em temperatura ambiente.⁴

1.2.2 - Obtenção de 1,2,4-oxadiazóis a cicloadição 1,3-dipolar as nitrilas

O segundo método consiste na cicloadição 1,3-dipolar de *N*-óxidos de nitrila (**7**) a nitrilas (**6**), produzindo 1,2,4-oxadiazóis (**8**).^{1c-f} Este procedimento não abrange a formação de um intermediário e a obtenção do 1,2,4-oxadiazol a partir dos reagentes é um processo concertado (Esquema 2).



R, R' = alquila, arila

Esquema 2 – Esquema geral para a formação de oxadiazóis a partir de cicloadição 1,3-dipolar

1.2.3 - Obtenção de 1,2,4-oxadiazóis a partir de 1,2,4-oxadiazolinas

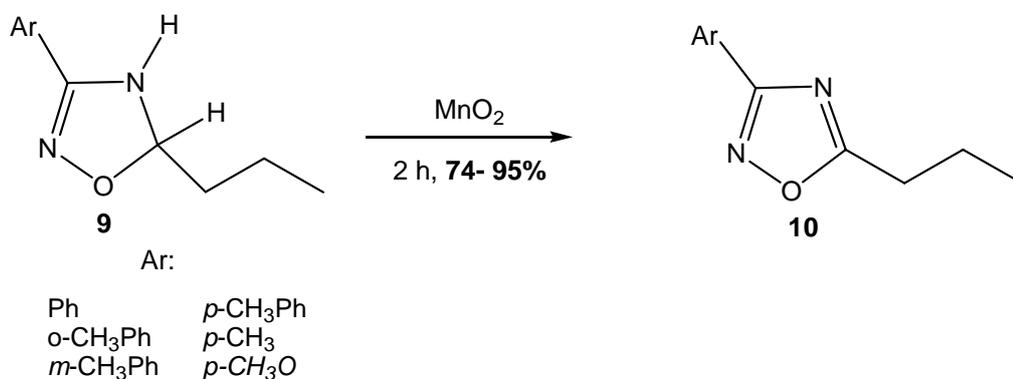
O terceiro protocolo para a formação destes heterociclos inclui a oxidação da ligação N4-C5 de 4,5-diidro-1,2,4-oxadiazóis (**9**) para formar 1,2,4-oxadiazóis (**10**) (Esquema 3). Os

² Poulain, F. R.; Tartar, L. A.; Déprez, B. P. *Tetrahedron* **2001**, *42*, 1495-1498.

³ Korbonits, D.; Horvath, K. *Heterocycles* **1994**, *37*, 2051-2068.

⁴ a) Gangloff, R. A.; Litvak, J.; Shelton, E. J.; Sperandio, D.; Wang, V. R.; Rice, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1441-1443. b) Rice, K. D.; Nuss, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 753-755.

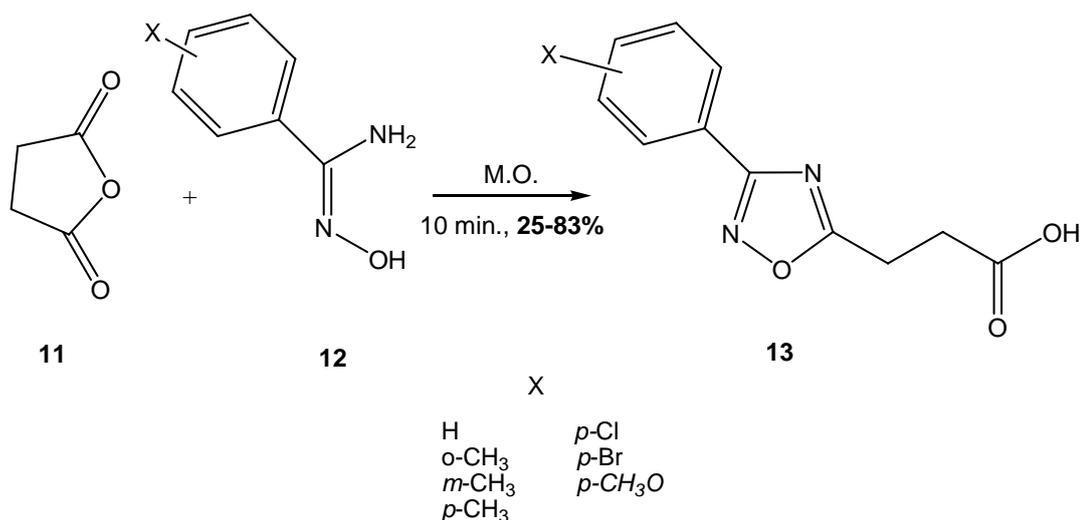
agentes mais utilizados para esta finalidade são o permanganato de potássio⁵ e o dióxido de manganês.⁶



Esquema 3 – 1,2,4-oxadiazóis a partir de 1,2,4-oxadiazolinas

1.2.4 - Obtenção de 1,2,4-oxadiazóis em uma única etapa (*one pot*)

A síntese *one-pot* de 1,2,4-oxadiazóis tem sido bastante explorada. Em 1993, Srivastava e colaboradores descreveram a síntese do ácido 3-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propiônico (**13**) a partir de amidoximas (**12**) e do anidrido succínico (**11**) em forno de microondas, com bons rendimentos e em uma única etapa (Esquema 4).⁷



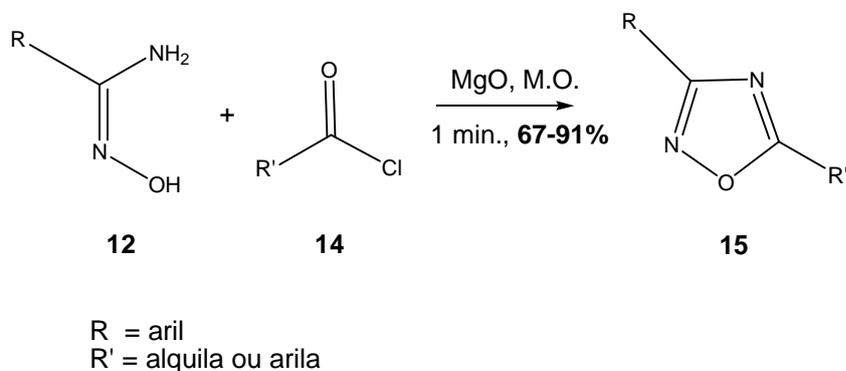
Esquema 4 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis ácidos em forno de microondas

⁵ Cottier, L.; Faure, R.; Descotes, G.; Srivastava, R. M. *Heterocycles* **1990**, *31*, 233-240.

⁶ a) Srivastava, R. M.; Morais, L. P. F.; Catanho, M. T.J.A.; Souza, G. M. L.; Seabra, G. M.; Simas, A. M.; Rodrigues, M. A. L. *Heterocycl. Commun.*, **2000**, *6*, 41-48. b) Srivastava, R. M.; de Almeida Lima, A.; Viana, O. S.; Silva, M.J.C.; Catanho, M.T.J.A.; Morais, J.O.F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1821-1827.

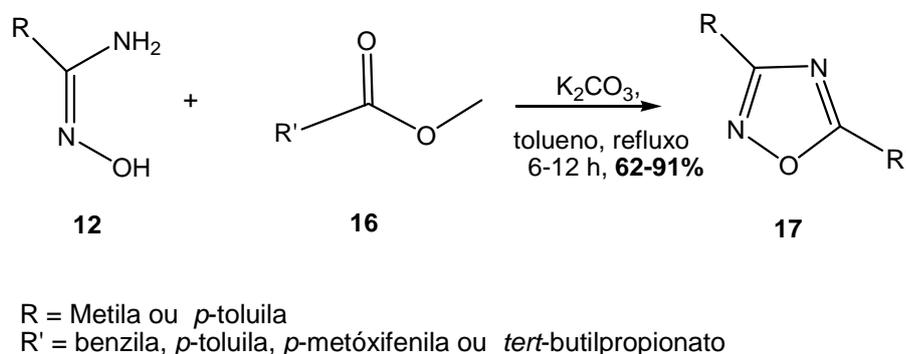
⁷ a) Srivastava, R. M.; da Silva, A. J. C. N.; de Oliveira, M. L. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1993**, *4*, 84-87.

Em 2003, Kaboudin e Navaee⁸ sintetizaram 1,2,4-oxadiazóis (**15**) em 1 minuto usando forno de microondas, partindo de amidoximas (**12**), cloreto de acila (**14**) e óxido de magnésio (MgO), obtendo bons rendimentos (Esquema 5).



Esquema 5 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de cloretos de ácido

A síntese de 1,2,4-oxadiazóis pode ser realizada sem o auxílio do forno de microondas, porém em maiores períodos de tempo. Uma destas sínteses utiliza ésteres como dimetil malonato, dimetil 2-fenilmalonato, dietil malonato ou dietil 2-fenilmalonato na presença de amidoximas e carbonato de potássio, para obter bis-1,2,4-oxadiazóis.⁹ Já para obter 1,2,4-oxadiazóis (**17**), utiliza-se ésteres (**16**) e amidoximas (**12**), sob as mesmas condições experimentais. Esta reação é realizada sob refluxo, fornecendo os produtos em rendimentos que variam de 62 a 91% (Esquema 6).⁹

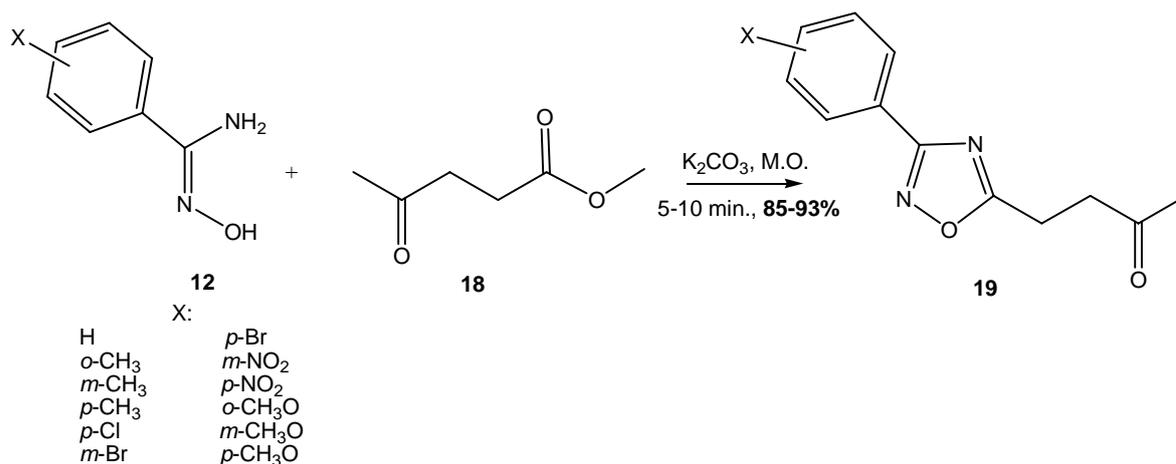


Esquema 6 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de ésteres em uma etapa

⁸ Kaboudin, B.; Navaee, K. *Heterocycles* **2003**, 60, 2287-2292.

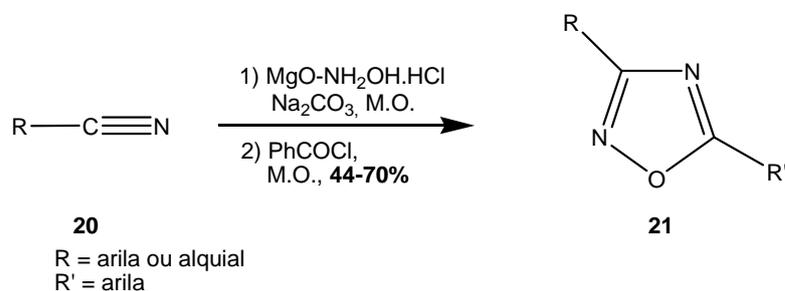
⁹ Amarasinghe, K. K. D.; Maier, M. B.; Srivastava, A.; Gray, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3629-3631.

Analogamente, Freitas e colaboradores¹⁰ relataram a síntese de 1,2,4-oxadiazóis contendo como cadeia lateral a função cetona (**19**) utilizando o éster derivado do ácido levulínico (**18**) com arilamidoximas (**12**), na presença de carbonato de potássio e sob irradiação de microondas. Isto resultou na redução do tempo reacional, em comparação com a reação convencional. (Esquema 7).



Esquema 7 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis contendo a função cetona

Uma outra metodologia *one-pot* para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis (**21**), em curto tempo de reação, condições suaves e bons rendimentos, faz uso de nitrilas (**20**), carbonato de sódio e cloridrato de hidroxilamina, em suporte de óxido magnésio, seguido da reação com cloretos de acila, sem o uso de solventes (Esquema 8).¹¹



Esquema 8 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis usando hidroxilamina em suporte de óxido de magnésio

¹⁰ de Freitas, J. J. R.; de Freitas, J. C. R.; da Silva, L. P. ; de Freitas Filho, J. R.; Kimura, G. Y.V.; Srivastava, R. M., *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6195-6198.

¹¹ Kaboudin, B.; Saadati, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2829-2832.

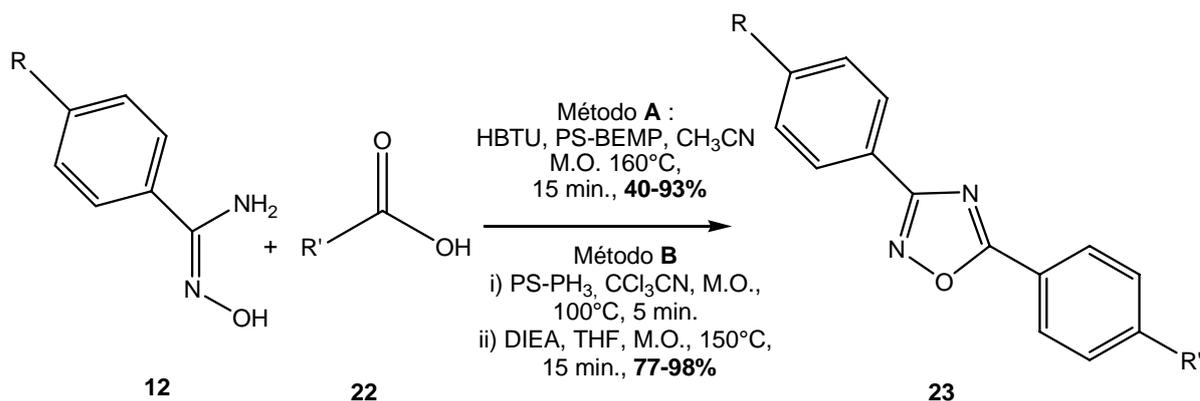
Embora alguns fenômenos no tocante ao uso das microondas ainda não tenham sido totalmente elucidados, uma das principais vantagens da utilização da energia de microondas frente ao aquecimento convencional de uma reação química seria a melhor taxa de aquecimento dos reagentes. Porém, o recipiente para reação deve ser transparente para as microondas, para que a energia possa ser absorvida somente pelos reagentes e/ou solventes.¹² Outra vantagem da aplicação do forno de microondas em síntese orgânica está ligada com a preservação do meio ambiente, pois, além de mais rápidas e mais econômicas, as reações se processam com níveis mais baixos de produção de rejeitos.¹⁰

1.2.5 - Obtenção de 1,2,4-oxadiazóis usando suporte sólido

Nos últimos anos, o uso de catalisadores e reagentes em suporte sólido tem recebido atenção considerável. A síntese rápida e eficiente de 1,2,4-oxadiazóis (**23**) em suporte polimérico e sob irradiação de microondas foi descrita por Wang e colaboradores.¹³ Nesta síntese, foram utilizados ácidos carboxílicos (**22**) e amidoximas (**12**), sob duas condições reacionais distintas. No método A, foi utilizado o benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio-hexaflúor-fosfato (HBTU), poliestireno-2-*tert*-butilimina-2-dietilamino-1,3-dimetil-peridro-1,3,2-diazafosforina (PS-BEMP), em acetonitrila, a 160°C, sob microondas. O método B foi realizado em duas etapas: na primeira etapa utilizou-se poliestireno-trifenil (PS-Ph₃), tricloroacetonitrila, a uma temperatura de 100°C, também em microondas, para transformar o ácido em cloreto. Em seguida, houve a adição de uma base, a *N,N*-diisopropilamina (DIEA), em THF, a 150°C, sob microondas, obtendo-se os 1,2,4-oxadiazóis (Esquema 9).

¹² Sanseverino, A. M. *Quim. Nova*, **2002**, 25, 660-667.

¹³ Wang, Y.; Miller, R. L.; Sauer, D. R.; Djuric, S. W. *Organic Lett.* **2005**, 7, 925-928.



R, R' = alquila ou arila

Esquema 9 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis em suporte polimérico

1.3 - APLICAÇÕES DE 1,2,4-OXADIAZÓIS

1.3.1 – Atividade Biológica

Indubitavelmente, as propriedades biológicas conferidas aos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos tornaram o referido heterociclo em uma potencial fonte de novos fármacos.

Dentre os 1,2,4-oxadiazóis conhecidos, pelo menos três oxadiazóis já foram utilizados como fármacos: a oxolamina¹⁴ (**24**) e a libexina¹⁵ (**25**), que apresentam ação antitussígena, e o irrigor¹⁴ (**26**), que tem ações vasodilatadora das artérias coronárias e anestésica local (Figura 2).

¹⁴ Eloy, F.; Lenaers, R. *Helv Chim Acta* **1966**, *49*, 1430-1432.

¹⁵ Harsanyi, K.; Kiss, P.; Korbonits, D.; Malyata, I. R. *Arzneim.-Forsch.* **1966**, *16*, 615-617.

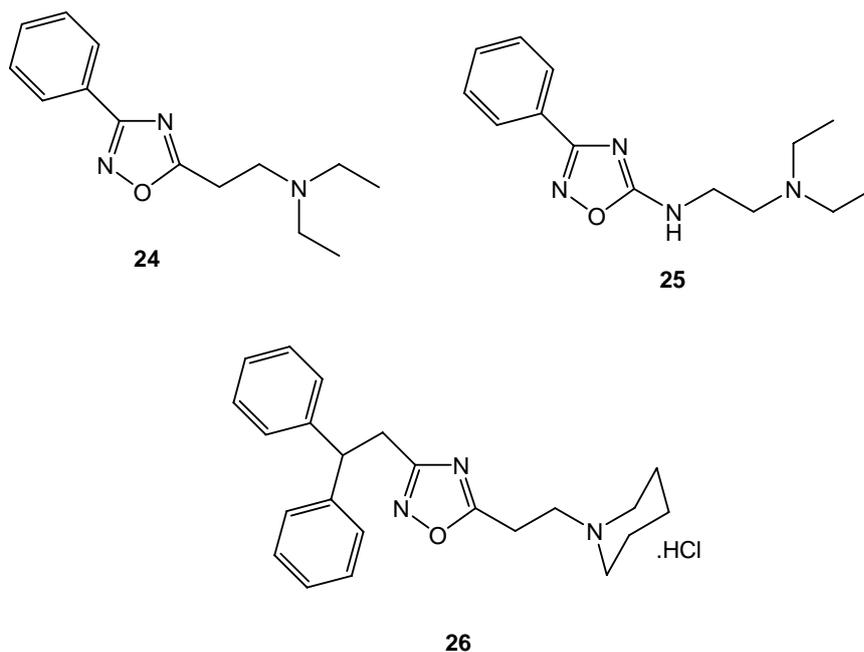


Figura 2 – 1,2,4-Oxadiazóis com atividade farmacológica

Tendo sido relatado como bioisómero de ésteres e amidas,¹⁶ o anel do 1,2,4-oxadiazol tem apresentados atividades analgésica e antiinflamatória,¹⁷ antiviral,¹⁸ antibacteriana,¹⁹ fungicida,²⁰ anti-helmíntica,²¹ entre outras.

Em 1998, Antunes e colaboradores relataram a síntese de sete derivados de 1,2,4-oxadiazóis ligados a ftalimida por uma função alquila, os quais apresentaram atividades analgésicas superiores às da aspirina.²² Outros trabalhos relatam que oxadiazóis contendo grupos isopropila²³ e propila^{6b} em C-5 possuem atividade antiinflamatória (modelo do edema

¹⁶ Andersen, K. E.; Lundt, B. F.; Jørgensen, A. S.; Braestrup, C. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 417-425.

¹⁷ a) Unangst, P. C.; Shrum, G. P.; Connor, D. T.; Dyer, R. D.; Schrier, D. J. *J. Med. Biol.* **1992**, *35*, 3691-3698;

b) Afiatpour, P.; Srivastava, R. M.; De Oliveira, M. L.; Barreiro, E. J. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1994**, *27*, 1403-1406.

¹⁸ Diana, D.; Bailey, T. R., *Eur. Pat. Appl. Ep* **1991**, 413, 289 (Cl. Co7d413/12), 20 Feb.

¹⁹ Wheeler, W. J.; Deeter, J. B.; Finley, D. R.; Kinnick, M. D.; Korhler, R.; Osborne, H. E.; Ott, J. T.; Swartzendruber, J. K.; Wiska, D. G. *J. Antibiotics* **1986**, *39*, 111-120.

²⁰ Rai, M.; Kaur, B. *J. Ind. Chem Soc.* **1982**, *59*, 1197-1998.

²¹ a) Haugwitz, R. D.; Martinez, A. J.; Venslavsky, J.; Angel, R. G.; Maurer, B. V.; Jacobs, G. A.; Narayanan, V. L.; Cruthers, L. R.; Szanto, J. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1234-1241. b) Ainsworth, C.; Buting, W. E.; Davenport, J.; Callender, M. E.; McCowen, M. C. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 208-211.

²² Antunes, R. V.; Batista, H.; Srivastava, R. M.; Thomas, G.; Araújo, C. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3071-3076

²³ Srivastava, R. M.; Morais, L. P. F.; Catanho, M. T. J. A.; Souza, G. M. L.; Seabra, G. M.; Simas, A. M.; Rodrigues, M. A. L. *Heterocycl. Commun.* **2000**, *6*, 41-48

de pata induzido pela carragenina). Estes últimos (**27a-e**) foram ativos na dose de 250mg/kg de peso do animal, por via intraperitoneal e são mostrados na figura abaixo (Figura 3).

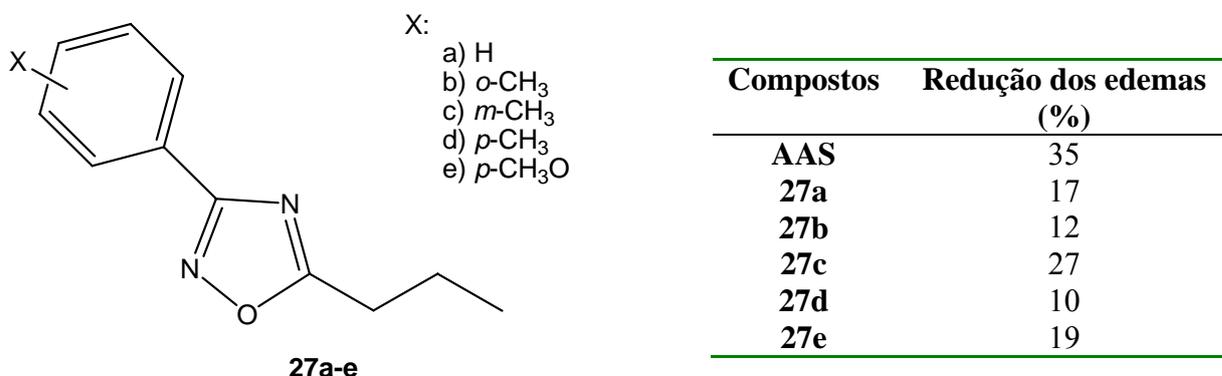


Figura 3 – 1,2,4-Oxadiazóis com atividade anti-edematogênica

Uma pesquisa na literatura revelou que vários 1,3,4-oxadiazóis contendo cadeias longas de hidrocarboneto foram sintetizados. Estes heterociclos derivados dos ácidos graxos são potenciais fontes de novos fármacos, já que derivados de ácidos graxos são dotados de potencial biológico.²⁴

Uma série de 1,2,4-oxadiazóis contendo uma cadeia longa derivada do ácido palmítico (**28a-f**) já foi sintetizada e demonstrou possuir excelente atividade antiinflamatória, comparável àquela observada pelo AAS (Figura 4).²⁵

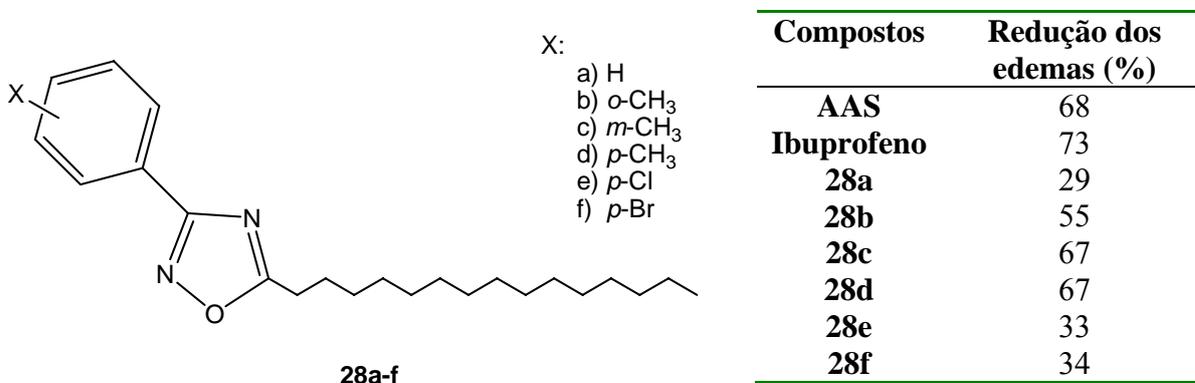


Figura 4 - 1,2,4-Oxadiazóis com atividade antiinflamatória

²⁴ Fürmeier, S.; Metzger, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 5, 885-893

²⁵ Bezerra, N. M. M.; Srivastava, R. M.; Oliveira, S. P.; da Silva, J. R., *Farmaco* **2005**, 60, 955-960.

Exemplos mais recentes de 1,2,4-oxadiazóis com atividade biológica são mostrados na figura a seguir. O 3-(1*H*-indol-3-il)-5-(quinuclidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol (**29**) é um potente antagonista serotoninérgico (5-HT₃) e o 5-(1-azabicyclo[2.2.1]-heptan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-amina (**30**) é um eficiente agonista dos receptores muscarínicos e dopaminérgicos, apresentando ações anestésica, miorelaxante e dilatador das artérias coronárias. Ainda, este último composto (**30**) também apresentou atividades antiinflamatória e antitumoral (Figura 5).²⁶

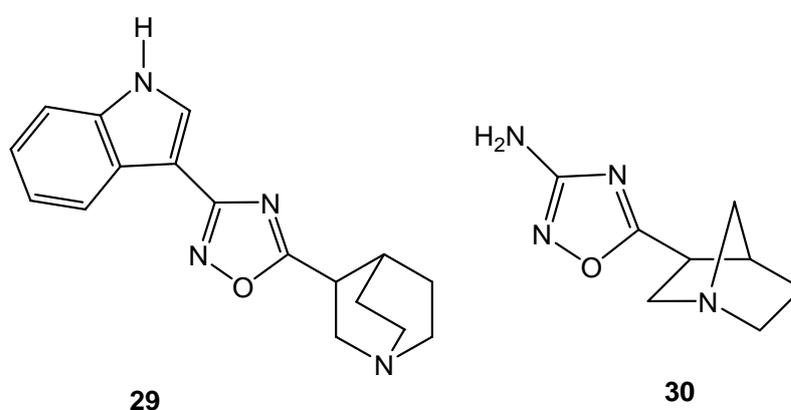


Figura 5 – 1,2,4-Oxadiazóis contendo uma função amina e com ações no sistema nervoso central

1.3.2 – Propriedades Agrícolas

Uma oxazolidinadiona (**31**) já foi descrita como agente controlador de pragas em plantações de algodão (Figura 6). Outros derivados oxadiazólicos também possuem boa atividade fungicida e acaricida, podendo ser igualmente utilizados para fins agrícolas.^{1d}

²⁶ Adib, M.; Jahromi, A. H.; Tavoosi, N.; Mahdavi, M.; Bijanzadeh, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2965-2967.

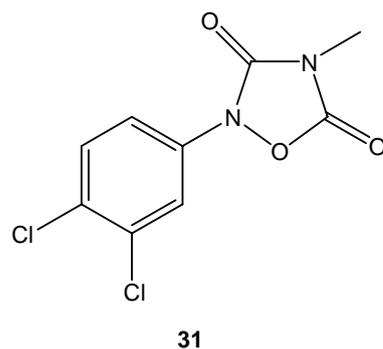


Figura 6 – Estrutura de uma oxazolidinadiona praguicida

Em 2000, Yoshihisa e colaboradores divulgaram um estudo sobre a ação inseticida de heterociclos com anéis de cinco e seis membros, e dentre eles, encontravam-se alguns 1,2,4-oxadiazóis (**32 a 35**) (Figura 7).²⁷

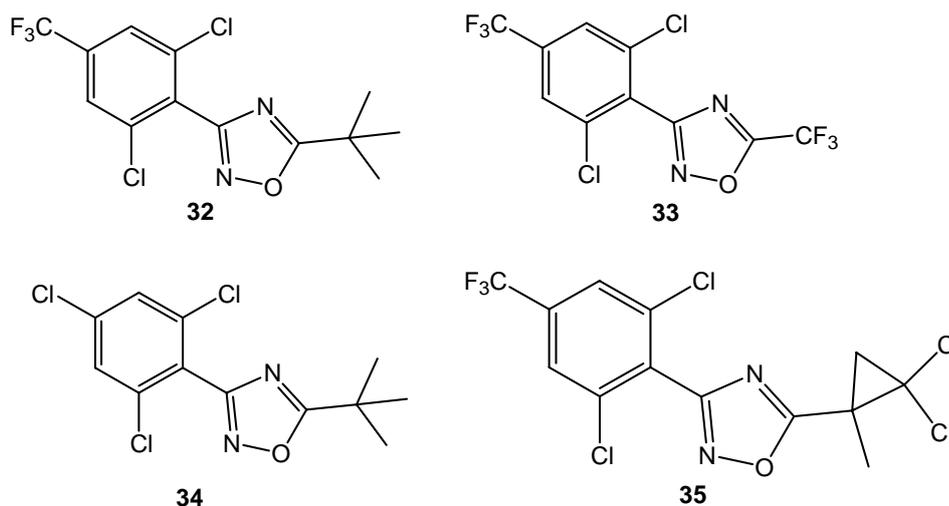


Figura 7 – Estrutura de 1,2,4-oxadiazóis com ação inseticida

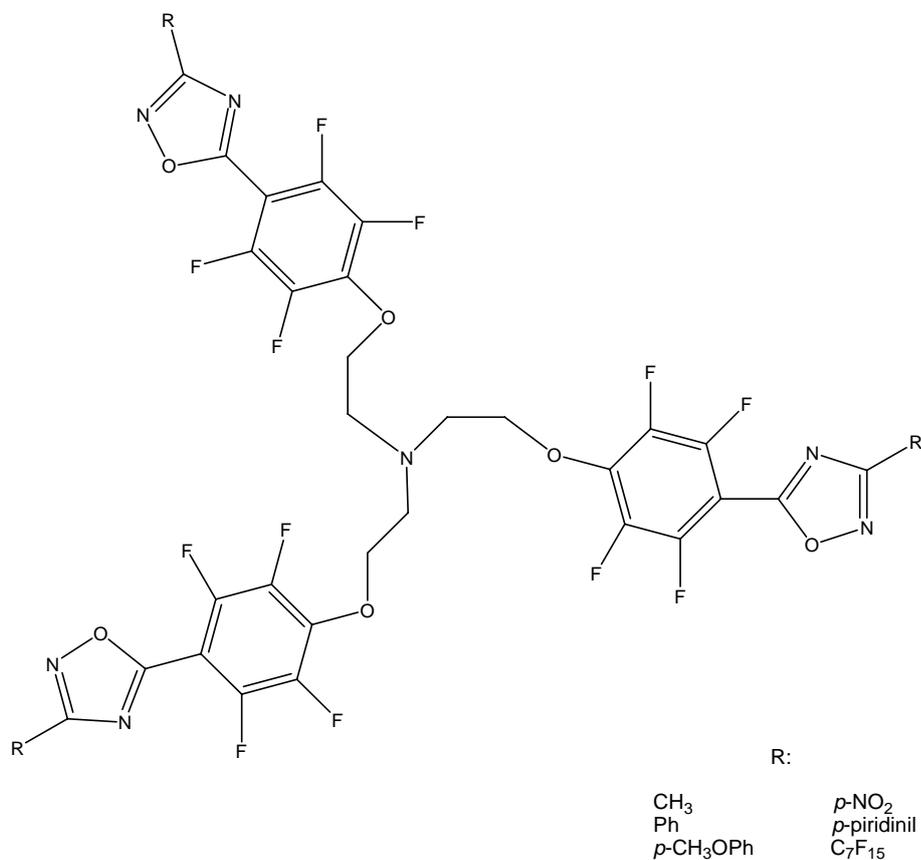
1.3.3 - Propriedades Fotoluminescentes

Recentemente, Buscemi e colaboradores,²⁸ reportaram a síntese de moléculas contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazólico (**36**) que apresentaram propriedades fotoluminescentes,

²⁷ Yoshihisa, O.; Kazuo, Y.; Masafumi, N.; Miki, A.; Takashi, M.; Fumio M. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2000**, *66*, 92–104.

²⁸ Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionelo, A. P.; Vivona, N. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 1601-1605.

mostrando emissão na região do ultravioleta-azul e, dependendo da substituição, tendo uso como emissor de luz e servindo de material para opto eletrônica (Figura 8).



36

Figura 8– 1,2,4-Oxadiazóis com atividade fotoluminescente

1.3.4 - Propriedades como Cristais Líquidos

Parra e colaboradores²⁹ relataram a síntese e as propriedades líquido-cristalinas de uma série de 1,2,4-oxadiazóis mesogênicos contendo cadeia flexível (**37**) (Figura 9).

²⁹ Parra, M.; Hidalgo, P.; Carrasco, E.; Barbera, J.; Silvino, L. *Liq. Cryst.*, **2006**, 33, 875–882.

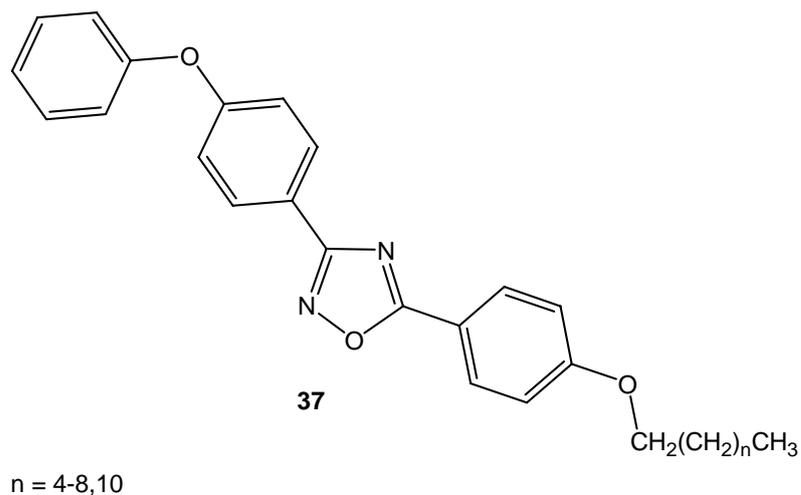


Figura 9 – 1,2,4-oxadiazóis com propriedades líquido-cristalinas

Diante do vasto campo de aplicação atribuído ao núcleo 1,2,4-oxadiazólico, este trabalho visou sintetizar e avaliar farmacologicamente compostos derivados desta classe de heterociclos.

1.4 - OBJETIVOS

1.4.1 - Gerais

- Síntese de 1,2,4-oxadiazóis inéditos contendo uma cadeia longa em C-5.
- Desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos.
- Avaliação da atividade antiinflamatória dos 1,2,4-oxadiazóis contendo uma cadeia longa em C-5.

1.4.2 – Específicos

- Síntese de uma nova série de 1,2,4-oxadiazóis a partir dos ácidos mirístico, esteárico e oléico.
- Reação de arilamidoximas com ácido propiólico.
- Reação de arilamidoximas com 2,3-butadiona.
- Desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos a partir de amidoximas e de ácidos carboxílicos, usando o cloreto de mesila ou o cloroformiato de etila como ativadores da carbonila.
- Avaliação da atividade antiinflamatória dos 1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido mirístico segundo o modelo da peritonite aguda induzida por carragenina em camundongos.

CAPÍTULO 2

CAPITULO 2 – SINTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS CONTENDO CADEIAS LONGAS DERIVADAS DE ÁCIDOS GRAXOS EM C-5

2.1 – INTRODUÇÃO

Os ácidos graxos, unidades fundamentais da maioria dos lipídeos, são ácidos orgânicos alifáticos, possuindo de 6 a 24 átomos de carbono. Eles podem ser de cadeia curta (6 a 8 átomos de carbono), de cadeia média (8 a 12 átomos) ou de cadeia longa (mais de 12 carbonos), podendo ser esta cadeia saturada, monoinsaturada, ou poliinsaturada. Os ácidos graxos no organismo funcionam principalmente como depósito de energia e fazendo parte na composição na composição das paredes celulares, sendo também precursores de algumas substâncias, como as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos, substâncias que servem como mediadores nos processos inflamatórios.³⁰

O ácido tetradecanóico (ácido mirístico) por si só possui atividade antimicrobiana.³¹ Derivados ésteres e amidas deste mesmo ácido já foram sintetizados e demonstraram possuir atividade antimicrobiana, conforme Narasimhan e colaboradores.³² Ainda, o ácido mirístico já demonstrou possuir atividade contra o vírus do HIV.³³

³⁰ a) Oliveira, M. A. L.; Lago, C. L.; Tavares, M. F. M.; Silva, J. A. F. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 821-824. b) Suárez-Mahecha, H.; Francisco, A.; Beirão, L. H.; Block, J. N.; Saccol, A.; Pardo-Carrasco, S. *B. Inst. Pesca* **2002**, *28*, 101-110.

³¹ a) Narasimhan, B.; Dhake, A. *J. Med. Food* **2006**, *9*, 395-399 b) Carballeira, N. M. *Prog. Lipid Res.* **2002**, *41*, 437-456. c) Ouattara, B.; Simard, R. E.; Holley, R. A.; Piette, G. J. P.; Begin, A. *Int. J. Food Microbiol.* **1997**, *37*, 155-162

³² Narasimhan, B.; Mouryab, V.; Dhakec, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3023-3029.

³³ Parang, K.; Wiebe, L. I.; Knaus, E. E. *Antiviral Chem. Chemother.* **1998**, *9*, 123-333.

O ácido oléico e seus ésteres ou amidas possuem diversas propriedades biológicas, dentre elas, a redução dos riscos de desenvolvimento de patologias cardiovasculares e de tumores.^{34a-d} Etanolamidas de ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poli-insaturados influenciam no funcionamento dos canais de cálcio, bloqueando o fluxo de cálcio nas células.³⁵ Tais dados sugerem que o tecido cardíaco pode ser protegido da isquemia por derivados de etanolamidas de ácidos graxos saturados. A oleoilamida também é um potente protetor dos músculos do coração.³⁶

Em 2004, Foresti e Ferreira estudaram a adsorção do ácido oléico no túnel da lipase de *Candida rugosa* e observaram que a adsorção na área do sítio ativo da enzima é um processo endotérmico de 29 kcal/mol.³⁷ No mesmo ano, foi divulgado que o éster propílico do ácido octadec-9-enóico-1-flúor-metil-fosforilóximetil é um importante inibidor da lipase α do diacilglicerol (DAGL α).³⁸

Em 2005, foi publicada a síntese de seis 1,2,4-oxadiazóis contendo um grupo arila no C-3 e um grupo decapentila no C-5 por Bezerra e colaboradores.²⁵ Estes compostos apresentaram atividade antiinflamatória e antitumoral. Diante destes resultados, foi decidido variar o número de átomos de carbonos apenas na posição C-5 para avaliar a atividade antiinflamatória, e assim observar o efeito do aumento da cadeia na atividade biológica.

³⁴ a) Dominiczak, A. F., Y. McLaren, J. R. Kusel, D. L. Ball, T. L. Goodfriend, D. F. Bohr, J. L. Reid... *J. Hypertens.* **1993**, *6*, 1003–1008. b) Ruiz-Gutierrez, V., F. J. Muriana, A. Guerrero, A. M. Cert, J. Villar... *J. Hypertens.* **1996**, *14*, 1483–1490. c) Martín-Moreno, J. M., W. C. Willett, L. Gorgojo, J. R. Banegas, F. Rodriguez-Artalejo, J. C. Fernández-Rodríguez, P. Maisonneuve, and P. Boyle.. *Int. J. Cancer.* **1994**, *58*: 774–780. d) Tzonou, A., L. Lipworth, A. Kalandidi, A. Trichopoulou, I. Gamatsi, C-C. Hsieh, V. Notara, D. Trichopoulos.. *Br. J. Cancer.* **1996**, *73*, 1284–1290.

³⁵ Epps, D. E.; Palmer, J. W.; Schmid, H. H. O.; Pfeiffer, D. R *J. Biol. Chem.*, **1982**, *57*, 1383-1391.

³⁶ Epps, D. E.; Grupp, I. L.; Grupp, G.; Schwartz, A. *IRCS-Bioch.*, **1983**, *11*, 899-900

³⁷ Foresti, M. L.; Ferreira, M. L. *Biomacromolecules*, **2004**, *5*, 2366-2375

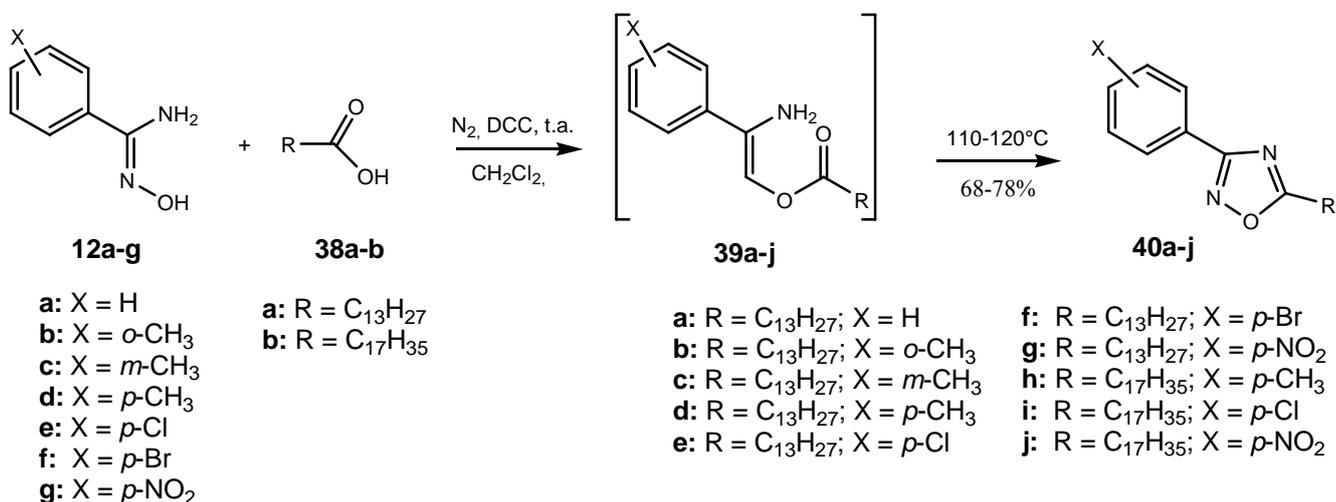
³⁸ Bisogno, T.; Cascio M. G.; Saha, B.; Mahadevan, A.; Urbani, P. Minassi, A.; Appendino, G.; Saturnino, C.; Martin, B. Razdan, R.; Marzo, V. *Biochim. Biophys. Acta*, **2006**, *1761*, 205-212.

Neste trabalho, foi realizada a síntese de 1,2,4-oxadiazóis contendo cadeias longas derivadas dos ácidos mirístico, esteárico e oléico.

2.2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.2.1 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis derivados dos ácidos mirístico e esteárico

Conforme descrito anteriormente, o ácido mirístico e seus derivados apresentam atividades antimicrobiana e antiviral.³¹⁻³³ Devido a estas propriedades, resolvemos sintetizar 1,2,4-oxadiazóis derivados dos ácido mirístico e esteárico. As substâncias **40a-j** foram sintetizadas a partir das respectivas arilamidoximas (**12a-g**) e dos ácidos mirístico (**38a**) ou esteárico (**38b**), na presença de DCC, como agente ativador da carbonila. Estas amidoximas *O*-aciladas (**39a-j**) foram então submetidas à reação de ciclodesidratação a 110-120°C para fornecer os 1,2,4-oxadiazóis **40a-j** (Esquema 10).



Esquema 10 – Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis de cadeia longa **40a-j**

Os rendimentos dos 1,2,4-oxadiazóis estão relacionados na tabela 1. Pode ser observado que, apesar do aumento de quatro carbonos na cadeia lateral existente nos

compostos sintetizados a partir do ácido esteárico (**40h-j**) frente aos análogos derivados do ácido mirístico, não há diferenças significativas nos rendimentos destas (**40d,e,g**).

Tabela 1: Rendimentos dos 3-aryl-5-decapropil-1,2,4-oxadiazóis e 3-aryl-5-decaeptil-1,2,4-oxadiazóis (**40a-j**)

Composto	Rendimento (%)
40a	75
40b	70
40c	71
40d	78
40e	74
40f	73
40g	69
40h	71
40i	68
40j	68

As estruturas destes novos compostos foram comprovadas através dos espectros de infravermelho e de RMN ^{13}C e de ^1H .

Nos espectros de infravermelho, foram observadas bandas características dos grupos funcionais presentes nos compostos sintetizados. Na região entre $3071\text{-}3090\text{ cm}^{-1}$, foram observados estiramentos das ligações C—H do anel aromático. Já na região compreendida entre $2926\text{-}2913\text{ cm}^{-1}$, foram observados os estiramentos simétricos de C—H alifático. Em $2851\text{-}2854\text{ cm}^{-1}$, foram observados os estiramentos assimétricos de C—H alifático. Os estiramentos atribuídos à ligação C=N, característica do anel oxadiazol (Figura 10), foram

encontrados na região compreendida entre 1594-1568 cm^{-1} . Ainda, para os compostos **40g,j** foi observada uma banda intensa na região 1528 cm^{-1} , atribuída à deformação axial assimétrica do grupamento NO_2 .

Os espectros de RMN ^{13}C dos compostos **40a-j** estavam de acordo com as estruturas propostas. Na região próxima a δ 14,0 ppm, foi observado um sinal atribuído à metila alifática. Já para os compostos **40b-d,h** que possuem uma metila aromática, foi observado um sinal adicional em δ 21,5 ppm. Na região compreendida entre δ 26,0-32,0 ppm, foram observados os sinais atribuídos aos metilenos da cadeia lateral presente em C-5 dos 1,2,4-oxadiazóis. Os sinais característicos de carbonos aromáticos apareceram entre δ 120,0-145,0 ppm. Finalmente, em δ 160,0 e 180,0 ppm, aproximadamente, foram observados os sinais correspondentes a C-3 e C-5 do anel oxadiazol.

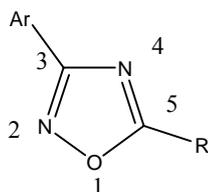


Figura 10 – 1,2,4-oxadiazóis-3,5-disubstituído

No tocante aos espectros de RMN ^1H , foi observado que o sinal mais blindado dos espectros foi o sinal da metila terminal da cadeia lateral em C-5 dos 1,2,4-oxadiazóis, seguido do singlete largo referente à cadeia alifática derivada dos ácidos graxos (correspondente a 20 H, se derivados do ácido mirístico; correspondente a 28 H, se derivados do ácido esteárico). Estes hidrogênios metilênicos aparecem no mesmo sinal por serem quimicamente semelhantes, diferentemente dos dois metilenos próximos ao anel oxadiazólico. Devido à proximidade com o heterociclo, os sinais dos hidrogênios na posição alfa ao anel são mais desblindados que os hidrogênios em posição beta ao oxadiazol. Os hidrogênios metilênicos em alfa, por acoplarem somente com os hidrogênios metilênicos da posição beta, têm multiplicidade tripleto. Já os hidrogênios presentes no carbono beta, acoplam com os

hidrogênios em alfa ao anel e com o CH₂ em gama, apresentando multiplicidade quinteto. Na região compreendida entre δ 7,25-8,40 ppm, foram observados os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, com pequenas modificações na multiplicidade, de acordo com a substituição. Para os compostos **40b-d,h** foi observado um singlete referente à metila substituída no anel aromático.

Os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C para os compostos **40a-j** são mostrados na parte experimental.

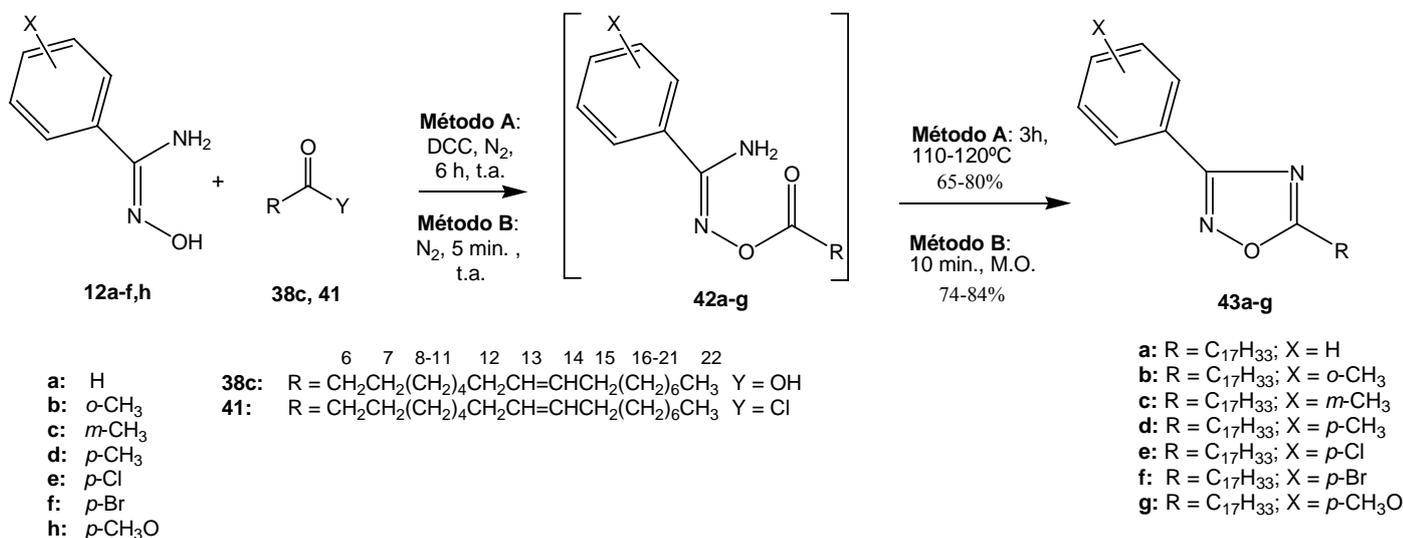
2.2.2 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido oléico

Foi decidido acoplar o ácido oléico na molécula do 1,2,4-oxadiazol a fim de estudar as propriedades farmacológicas destes compostos posteriormente. Já foi discutida a importância dos 1,2,4-oxadiazóis no capítulo introdutório e estes podem ser ligados a uma cadeia de 17 carbonos contendo uma dupla ligação no C-13, para formar análogos mais potentes biologicamente. Tais produtos podem ser candidatos à realização de vários testes farmacológicos, incluindo a atividade hipolipidêmica.

As substâncias **43a-g** foram sintetizadas através de duas metodologias. No método **A**, as arilamidoximas (**12a-f,h**) reagiram com o ácido oléico (**38c**), na presença de DCC como agente ativador da carbonila, para formar os intermediários *O*-acilados (**42a-g**). Os intermediários podem ser isolados, como já foi relatado em outros trabalhos que tratam da preparação de outros 1,2,4-oxadiazóis.³⁹ Neste trabalho, como o objetivo visava a obtenção do heterociclo, este intermediário não foi isolado. As *O*-acilamidoximas foram submetidas à reação de ciclodesidratação a 110-120°C para fornecer os 1,2,4-oxadiazóis (**43a-g**). No método **B**, as substâncias **43a-g** foram sintetizadas a partir das respectivas arilamidoximas (**12a-f,h**) e do cloreto do ácido oléico (**41**), em reação livre de solvente, formando as

³⁹ Braga, V.M.L.; Melo, S.J.; Srivastava, R.M.; Falcão, E.P.S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 603-607.

amidoximas *O*-aciladas (**42a-g**), que foram diretamente irradiadas em forno de microondas para fornecer os 1,2,4-oxadiazóis (**43a-g**), de acordo com o esquema 11.



Esquema 11 – Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis de cadeia longa insaturada **43a-g**

Os rendimentos para cada um dos métodos de síntese das substâncias **43a-g** estão relacionados na tabela 2.

Tabela 2: Rendimentos dos 3-aryl-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazóis (**43a-g**)

Composto	Rendimento (%)	
	Método A	Método B
43a	70	82
43b	80	80
43c	68	77
43d	70	84
43e	69	79
43f	65	75
43g	65	74

Pode-se observar que os rendimentos dos produtos sintetizados pelo método **B** são um pouco maiores que os dos sintetizados pelo método **A**. Isto se deve ao fato de o procedimento **B** ter sido realizado em uma única etapa (*one-pot*), em que foi utilizado o cloreto do ácido oléico, que é mais reativo que o respectivo ácido. Ainda, foi utilizado o forno de microondas doméstico para a etapa de ciclização térmica, que decorreu em menor tempo reacional (10 minutos) em relação ao aquecimento convencional (3 horas), reduzindo assim o tempo total de síntese dos compostos **43a-g** de 9 horas para apenas 15 minutos.

As substâncias **43a-g** tiveram suas estruturas confirmadas pela espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

Para as substâncias **43a-g**, os espectros de IV apresentaram bandas de absorção na região de 3060–3070 cm^{-1} , correspondentes à deformação axial de C—H aromático. As bandas correspondentes à ligação C=N do oxadiazol foram encontradas na região compreendida entre 1590–1600 cm^{-1} . Nesta série, além dos sinais correspondentes ao oxadiazol e ao grupamento aromático, devem ser destacados os estiramentos simétricos e assimétricos referentes à ligação C=C encontrados na região entre 3060-3030 cm^{-1} e 1695-1540 cm^{-1} , respectivamente.

Os espectros de RMN ^{13}C dos compostos **43a-g** estavam de acordo com as estruturas propostas. Na região próxima a δ 14,0 ppm, foi observado um sinal atribuído à metila alifática. Já para os compostos *orto*, *meta* e *para*-toluil (**43b-d**), foi observado um sinal adicional atribuído à metila substituída no anel aromático, em aproximadamente δ 21,5 ppm. Na região compreendida entre δ 25,5-32,0 ppm, foram observados os sinais atribuídos aos metilenos da cadeia lateral presente em C-5 dos 1,2,4-oxadiazóis. Os sinais característicos de carbonos aromáticos e dos carbonos da ligação dupla apareceram entre δ 120,0-145,0 ppm. Os sinais correspondentes a C-3 e C-5 do anel oxadiazólico foram observados em δ 160,0 e 180,0 ppm, respectivamente.

Analogamente ao que foi observado para os compostos **40a-j**, o sinal mais blindado do espectro de RMN ^1H foi a metila terminal da cadeia lateral dos 1,2,4-oxadiazóis, seguido do singlete largo referente à cadeia alifática derivada do ácido oléico (correspondente a 20 H). Depois, são observados os sinais referentes aos metilenos do carbono beta ao anel oxadiazólico, de multiplicidade quinteto. Como estes compostos possuem uma dupla ligação na cadeia lateral, os metilenos vizinhos à dupla ligação pertencem a um ambiente químico diferente dos outros metilenos alifáticos, porém não foi possível calcular a constante de acoplamento devido à complexidade deste sinal. Em seguida, são observados os sinais dos hidrogênios do metileno vizinho ao oxadiazol, de multiplicidade tripleto. Sendo característicos desta série de compostos, os sinais referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos sp^2 (dupla ligação) que são observados na região compreendida entre δ 5,20-5,40 ppm. A análise destes sinais permitiu confirmar que os compostos sintetizados têm configuração *Z*, já que as constantes de acoplamento encontradas foram de, aproximadamente, 5,5-6,5 Hz para o acoplamento dos hidrogênios da dupla ligação com os metilenos vizinhos, e de 9,0 Hz para o acoplamento dos hidrogênios em posição *cis*.

Os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN ^1H e de ^{13}C para os compostos **43a-g** são mostrados na parte experimental.

2.2.3 - Estudo conformacional dos 3-aril-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazóis (43a-g)

Considerando a importância desta classe de compostos, foi decidido realizar cálculos dos orbitais moleculares usando tanto o método semi-empírico (AM1)⁴⁰ quanto o *ab initio* (Hartree-Fock/6-31G).⁴¹ Inicialmente, as moléculas foram examinadas usando os cálculos

⁴⁰ Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Heally, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.

⁴¹ Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Gill, P.M.W.; Johnson, B.G.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Keith, T.; Peterson, G.A.; Montgomery, J.A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M.A.; Zakrzewski, V.G.; Ortiz, J.V.; Foresman, J.B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B.B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C.Y.; Ayala, P.Y.; Chen, W.; Wong, M.W.; Andres, J.L.; Replogle, E.S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D.J.; Binkley, J.S.;

semi-empíricos com o método AM1. A razão para realizar este procedimento foi economia de tempo, pois as moléculas têm cadeia longa, o que levaria enorme tempo computacional para realização dos cálculos. O resultado do método semi-empírico mostrou que o anel aromático fica quase no mesmo plano que o anel heterocíclico em todos os casos, com exceção do composto contendo o anel *o*-toluila. Para fazer uma comparação, foram utilizados ambos os cálculos. Os dados dos ângulos de torção C(1')-C(2')-C(3)-N(4) dos sete compostos são compilados na tabela 3.

Tabela 3 - Ângulo de torção das ligações C(1')-C(2')-C(3)-N(4) dos compostos **43a-g**

Composto	Ângulo de torção (°)	
	C(1')-C(2')-C(3)-N(4)	
	Método AM1	Método HF/6-31G
43a	2,54	0,13
43b	42,23	28,31
43c	3,79	0,20
43d	1,15	0,10
43e	2,24	0,11
43f	2,25	0,09
43g	2,34	0,11

Inicialmente, foi analisado o cálculo do 3-fenil-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43a**). Conforme relatado em outro trabalho⁴², o anel fenílico e o heterociclo estão quase no mesmo plano, o que foi mostrado em ambos os cálculos, já que o ângulo diédrico C(2')-C(1')-C(3)-N(4) obtido pelo método (HF/6-31G) é de 0,13°. Este resultado é similar ao encontrado

Defrees, D.J.; Baker, J.; Stewart, J.; Head-Gordon, P.M.; Gonzalez, C.; Pople, J.A. GAUSSIAN 94, Revision E.3, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1995**.

⁴² Srivastava, R. M.; Faustino, W. M.; Brinn, I. M. *J. Mol. Strut. (Theochem)*, **2003**, *640*, 49-56.

anteriormente.⁴² As distâncias das ligações do anel heterocíclico e os ângulos de ligação são aproximadamente os mesmos encontrados por Srivastava e colaboradores.⁴² A arrumação da cadeia longa na posição C-5 do anel oxadiazólico se dá na forma de zigzague do C-6 até C-12 e do C-15 até C-22, e entre C-13 e C-14, há a ligação dupla, onde os hidrogênios H-13 e H-14 estão do mesmo lado, ou seja, são *cis*. A conformação da cadeia do ácido oléico (em destaque na figura abaixo) é similar à cadeia lateral dos compostos **43a,c-f**, conforme os dados da literatura.³⁷

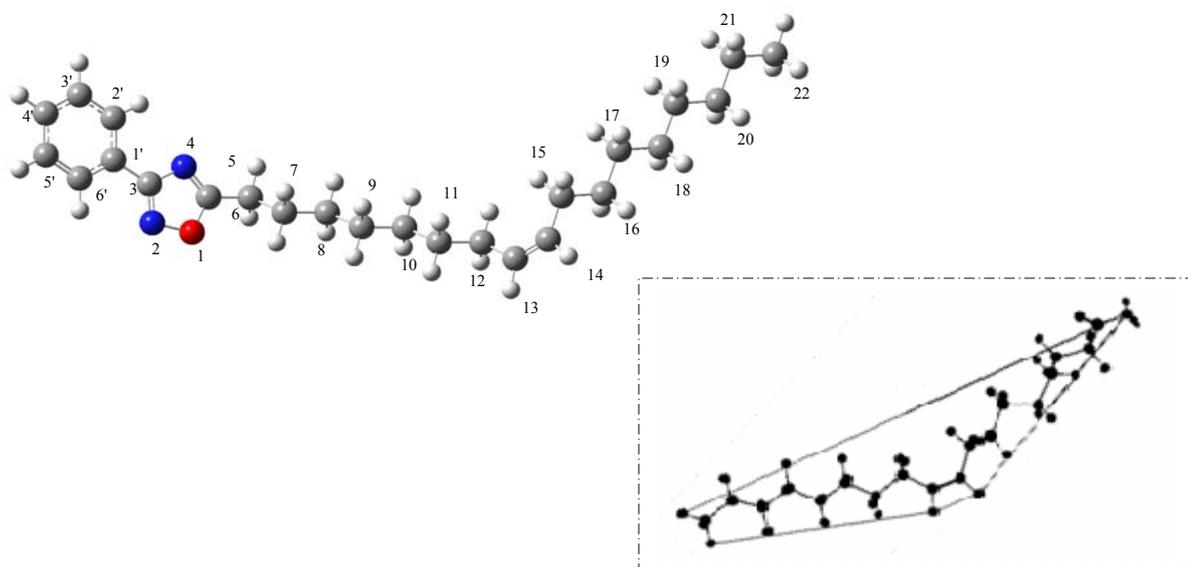


Figura 11 – Conformações de mais baixa energia para o composto 3-fenil-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43a**) e para o ácido oléico (extraído da referência 37)

Em seguida, foi analisado o composto **43b** usando o mesmo procedimento, neste caso o anel aromático e o heterociclo não estão coplanares. O ângulo de torção C-(6')-C(1')-C(3)-N(2') é de 43,23° (AM1) e de 28,31° (*ab initio*), nos. Esta distorção foi causada pelo grupo metil que está na posição *orto*. A arrumação da cadeia para os compostos **43b,g** foi diferente, como é mostrado nas figuras 10 e 11. Isto pode ter acontecido devido a uma similaridade da energia total mínima desta conformação, em comparação com a outra conformação.

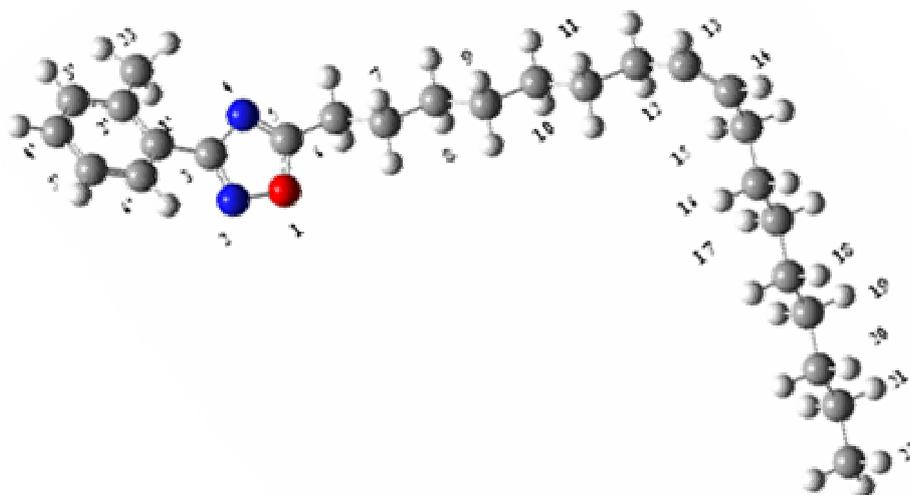


Figura 12: Conformação de mais baixa energia para o composto 3-(*o*-toluid)-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43b**)

Os dados dos computacionais para os compostos **43a-g** usando os cálculos AM1 e *ab initio* estão relacionados na tabela 4.

Tabela 4: Dados dos cálculos AM1 e HF/6-31G para o composto **43a-g**

Composto	Método	μ (D)	Ângulo de Ligação do Oxadiazol				
			O ₁ -N ₂ -C ₃	N ₂ -C ₃ -N ₄	C ₃ -N ₄ -C ₅	N ₄ -C ₅ -O ₁	C ₅ -O ₁ -N ₂
43a	HF/6-31G	2,35	103,13	113,48	104,59	111,52	107,27
	AM1	1,67	107,40	110,28	104,16	109,46	108,69
43b	HF/6-31G	2,31	103,29	113,18	104,70	111,53	107,28
	AM1	1,90	107,37	110,43	104,08	109,49	108,62
43c	HF/6-31G	2,66	103,14	113,45	104,60	111,53	107,26
	AM1	1,83	107,43	110,25	104,17	109,47	108,68
43d	HF/6-31G	2,34	103,10	113,47	104,60	111,57	107,24
	AM1	1,57	107,41	110,24	104,18	109,47	108,69

43e	HF/6-31G	3,89	103,11	113,58	104,54	111,41	107,34
	AM1	2,72	107,44	110,26	104,18	109,43	108,69
43f	HF/6-31G	3,55	103,11	113,58	104,54	111,42	107,33
	AM1	2,55	107,38	110,32	104,16	109,41	108,72
43g	HF/6-31G	3,79	103,06	113,48	104,59	111,62	107,24
	AM1	2,72	107,38	110,30	104,11	109,50	108,69

Os resultados foram discutidos observando-se, principalmente, os dados obtidos pelos cálculos do método *ab initio*, já que este método fornece melhores resultados. Porém, os valores foram semelhantes em ambos os métodos empregados para realizar os cálculos. O momento dipolo dos 1,2,4-oxadiazóis (**43a-g**) foi calculado e este valor variou de 2,31 a 3,89 D, sendo o maior valor ($\mu = 3,89$ D) para o composto **43e**, que possui o substituinte cloro na posição *para* (veja tabela 4). Este valor é mais alto devido à eletronegatividade do átomo do cloro.

Outra informação importante foi observada em relação aos ângulos de ligação entre os átomos do anel oxadiazólico. Não houve variações importantes entre estes ângulos dentro da série de compostos estudada, provando que a natureza do substituinte não altera estes valores. As estruturas e conformações obtidas pelo cálculos dos heterociclos **43c-g** estão em anexo.

2.3 – CONCLUSÃO

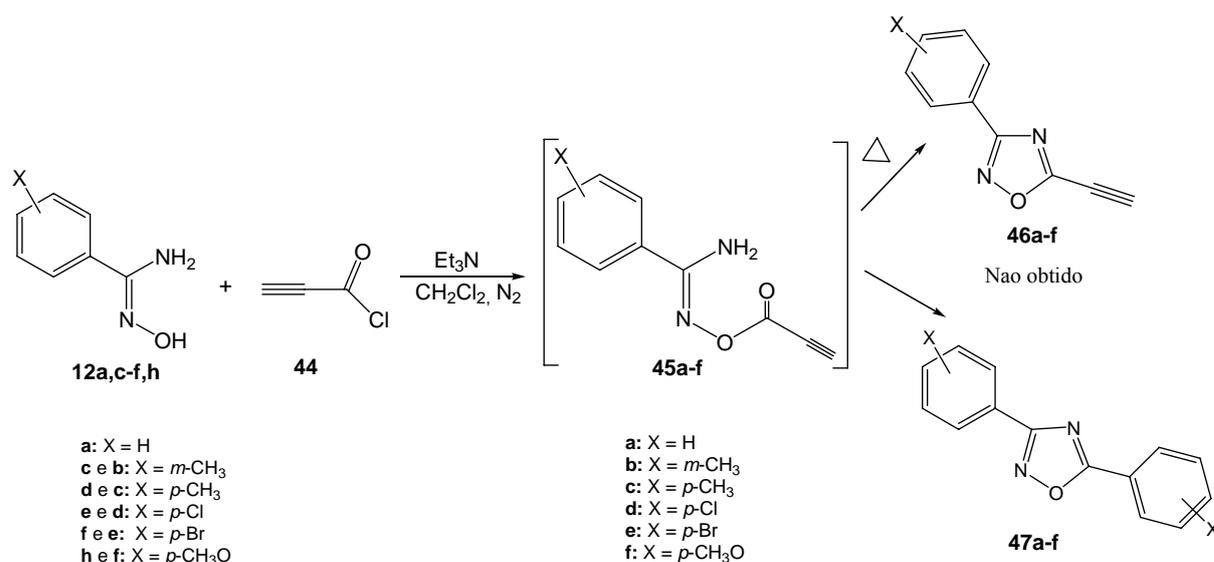
Foram sintetizados 17 oxadiazóis inéditos derivados de ácidos graxos e, dentre estes, sete possuem uma insaturação (**43a-g**) e são de configuração Z, o que foi constatado através de RMN ^1H . Estes últimos foram sintetizados através de duas metodologias: a tradicional, utilizando DCC como ativador da carbonila e aquecimento convencional, e uma metodologia alternativa em que foi utilizado cloreto de oleoila e aquecimento em microondas, em um procedimento do tipo *one-pot*. A metodologia alternativa forneceu melhores rendimentos, sem prejuízos na conformação final dos produtos. Ainda, foram feitos cálculos para a otimização da geometria dos compostos **43a-g** através dos métodos AM1 e *ab initio*.

CAPÍTULO 3

CAPITULO 3 – FORMAÇÃO INESPERADA DE 3,5-DIARIL-1,2,4-OXADIAZÓIS PELA REAÇÃO DE ARILAMIDOXIMAS COM O ÁCIDO PROPIÓLICO

3.1 – INTRODUÇÃO

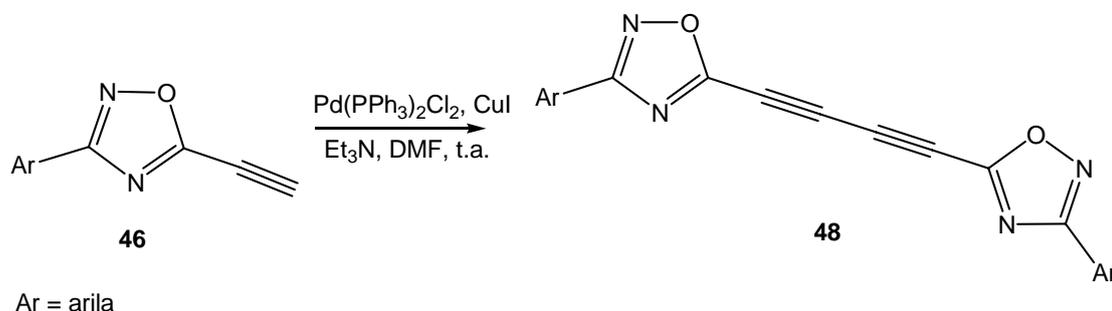
Com a intenção de sintetizar 3-aryl-5-etinil-1,2,4-oxadiazóis (**46a-f**) ainda inéditos na literatura, partiu-se de arilamidoximas (**12a,c-f,h**) e do ácido propiólico (**44**) (esquema 12). Além de potenciais fontes de novos fármacos, os compostos sintetizados com a funcionalidade alcino podem servir de ponto de partida para diversas outras reações, fornecendo novos derivados oxadiazólicos. Exemplos de reações contendo esta funcionalidade serão ilustrados a seguir.



Esquema 12 – Formação de oxadiazóis contendo uma tripla ligação em C-5

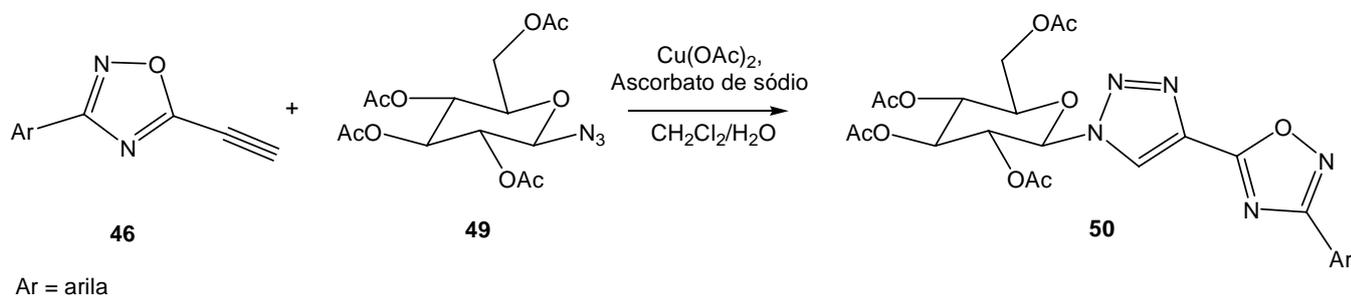
Por exemplo, 3-aryl-5-etinil-1,2,4-oxadiazóis (**46**) podem reagir entre si, formando bis-oxadiazóis (**48**) com uma molécula de buta-1,3-diino como espaçador como no esquema 13. Estes compostos são acoplados entre si na presença de catalisadores de paládio e iodeto de

cobre. Este acoplamento é denominado *head-to-head* (cabeça-a-cabeça) e pode ser realizado seguindo o método de Roy e colaboradores.⁴³



Esquema 13 – Formação de bis-oxadiazóis segundo acoplamento *head-to-head*

Oxadiazóis contendo um grupamento alcino podem ser acoplados a azidas, segundo a cicloadição 1,3-dipolar mediada por Cu (I). Relatado por Huisgen e colaboradores,⁴⁴ este tipo de acoplamento foi aperfeiçoado principalmente pelo grupo de pesquisa de Barry Sharpless.⁴⁵ Quando realizada em altas temperaturas, esta reação leva à formação de dois regioisômeros, nas posições 1,4 e 1,5 do anel triazólico formado.⁴⁴ Entretanto, quando mediada por Cu (I), esta reação leva à formação exclusiva do regioisômero 1,4. Este tipo de oxadiazol (**46**) pode ser acoplado a azidoaçúcares (**49**), por exemplo, para formar glicoconjugados de 1,2,4-oxadiazol ligados por um anel triazol (**50**),⁴⁶ segundo o esquema 14.



Esquema 14 – Formação de glico-heterociclos através de cicloadição 1,3-dipolar entre **46** e

49

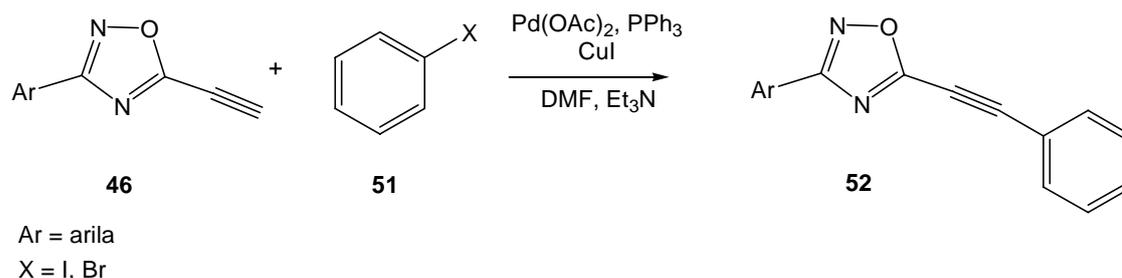
⁴³ Roy, R.; Das, S. K.; Hernández-Mateo, F.; Santoyo-González, F.; Gan, Z. *Synthesis*, **2001**, 1049- 1052.

⁴⁴ Huisgen, R.; Szemies, G; Mobius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494-2499

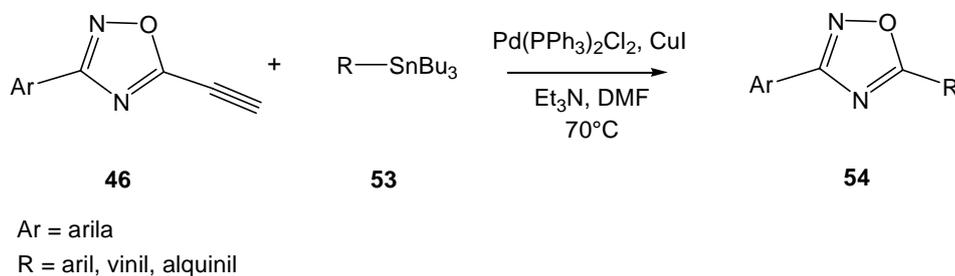
⁴⁵ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

⁴⁶ dos Anjos, J.V.; Sinou, D.; de Melo, S. J; Srivastava, R.M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *16*, 2440-2449.

Estes oxadiazóis (**46**) poderiam ainda ser acoplados a iodetos ou brometos de arila (**51**) através da reação de alquinição (Sonogashira)⁴⁷ (esquema 15) ou através da reação de Stille⁴⁸ em que alcinos terminais podem ser acoplados a organoestanas (**53**) (Esquema 16). Estas reações ocorrem na presença de Cu (I) e de catalisadores de Pd (0).



Esquema 15 – Reação de alquinição entre 3-aril 5-etinil 1,2,4-oxadiazóis (**46**) e haletos de arila (**51**)



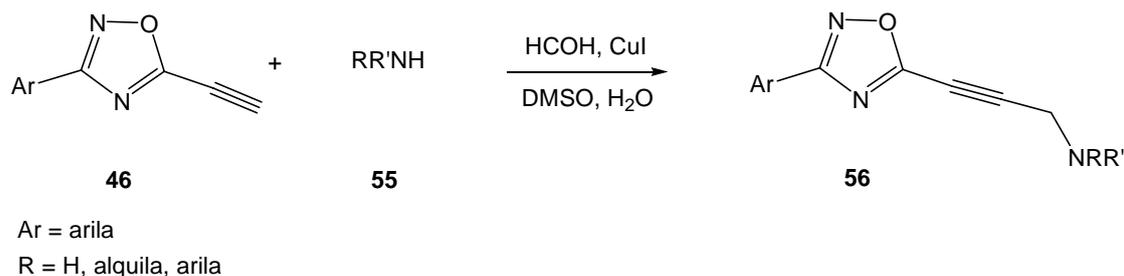
Esquema 16 – Reação de Stille entre o oxadiazol **46** e organoestanas

Um último exemplo da reatividade desta funcionalidade consiste na reação de Mannich, em que acetilenos terminais reagem com aminas primárias e secundárias (**55**), na presença de formaldeído e quantidade catalítica de iodeto de cobre para formar propargilaminas (**56**) (esquema 17).⁴⁹

⁴⁷ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

⁴⁸ Milstein, D.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638.

⁴⁹ Bieber, L.; da Silva, M. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8281-8283.

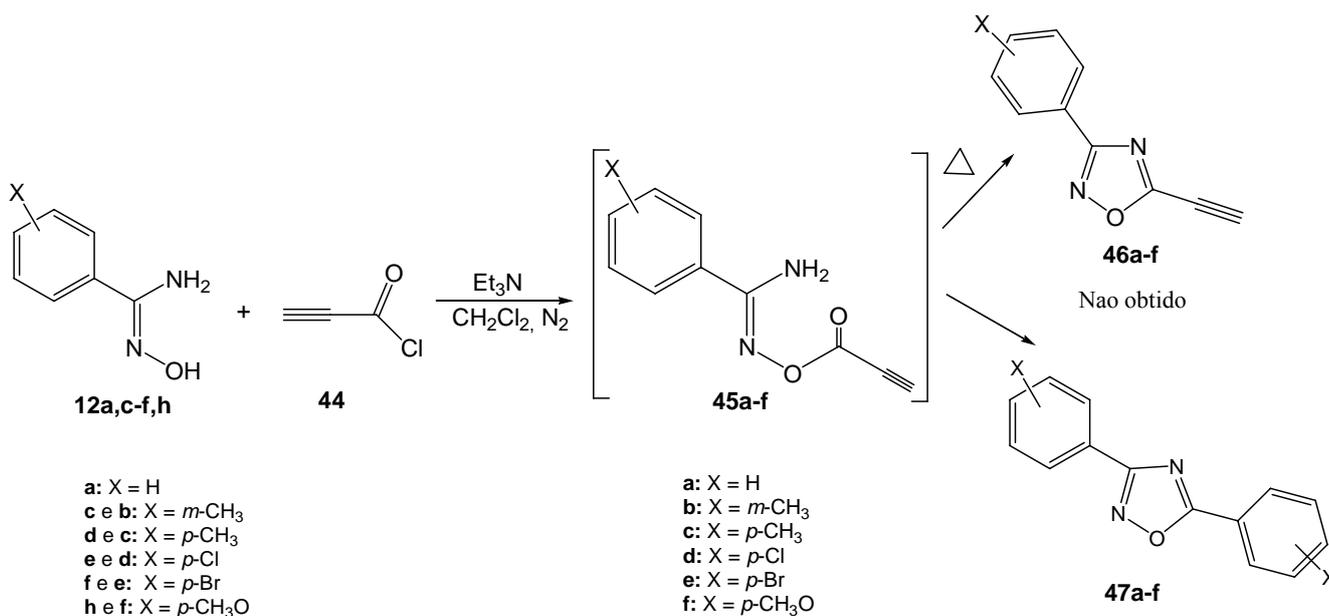


Esquema 17 – Reação de Mannich entre o composto hipotético **46** e aminas primárias e secundárias

3.2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.2.1 - Síntese de 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazóis a partir do cloreto de propinoíla

Diante de todas estas possibilidades, constata-se que estes novos produtos poderiam abrir uma nova área para estudos práticos e teóricos. Com esta finalidade, a reação entre arilamidoximas (**12a,c-f,h**) e o cloreto do ácido propiólico (**44**), na presença de trietilamina e em atmosfera inerte foi realizada. Surpreendentemente, os produtos esperados não foram obtidos, mas sim 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazóis (**47a-f**), conforme mostrado no esquema 18.



Esquema 18 – Síntese de 3,5-diaril 1,2,4-oxadiazóis a partir do cloreto de propinoíla

Conforme explicado anteriormente, a intenção era a obtenção de 3-aryl 5-etinil 1,2,4-oxadiazóis. Porém, uma análise detalhada dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , infravermelho e massas, mostrou que, ao contrário do que se imaginava, foram obtidos 3,5-diaril 1,2,4-oxadiazóis.

Outra ferramenta útil foi a verificação do ponto de fusão dos compostos sintetizados, que estão de acordo com os valores encontrados na literatura⁵⁰.

A ausência de bandas características de $\text{C}\equiv\text{C}$ no espectro do infravermelho (2100-2300 cm^{-1}) (Figura 12), bem como a ausência dos sinais característicos deste grupamento no espectro de RMN ^{13}C , confirmaram a ausência do grupamento alcino nestes compostos.

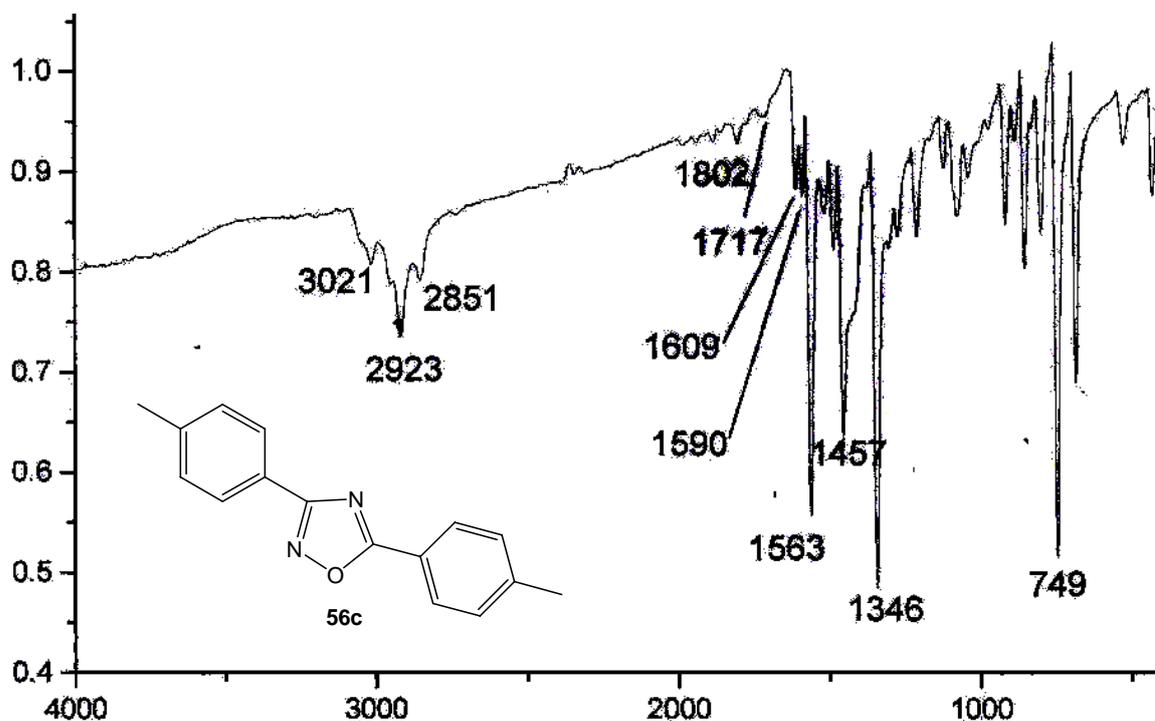


Figura 13 – Espectro de infravermelho do composto 47c

No espectro de RMN ^{13}C , não foram observados os sinais característicos de alcinos na região de δ 70,0 a 80,0 ppm. Nestes espectros apenas foram observados sinais de carbonos na região dos aromáticos e sinais correspondentes ao anel oxadiazólico em δ 160,0 e 180,0 ppm,

⁵⁰ Leite, L. F. C.; Srivastava, R. M.; Cavalcanti, A. P. *Bull. Soc. Chim. Belges* **1989**, 98, 203-210.

aproximadamente, sendo estes os primeiros fortes indícios de substituição 3,5-diaril (Figura 13).

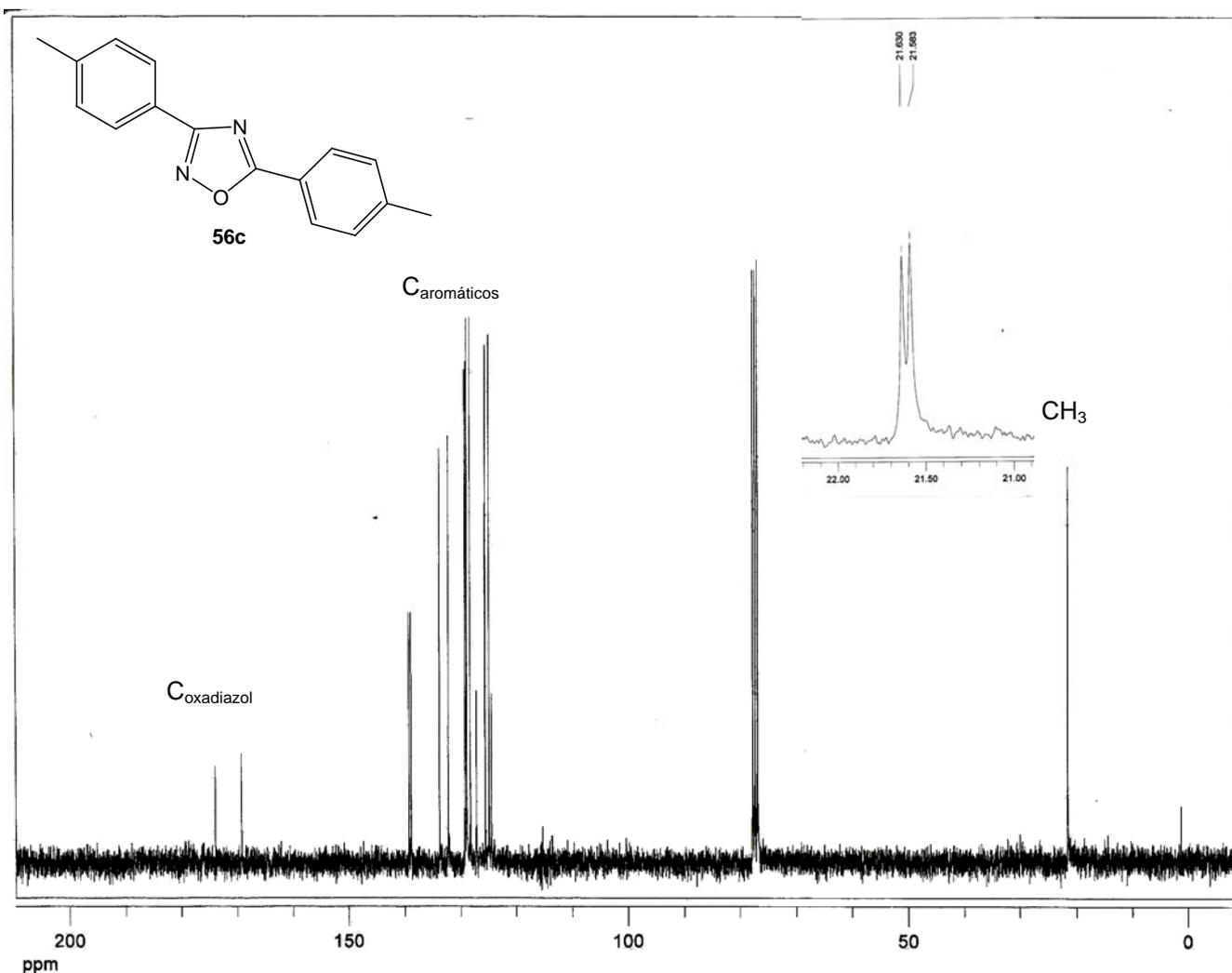


Figura 14 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **47c** em CDCl_3

Nos espectros de RMN ^1H , somente foram observados sinais para os hidrogênios aromáticos. Não foi observado o sinal referente ao hidrogênio acetilênico (Figura 14), o que reforçou a hipótese de formação de bis-aril 1,2,4-oxadiazóis.

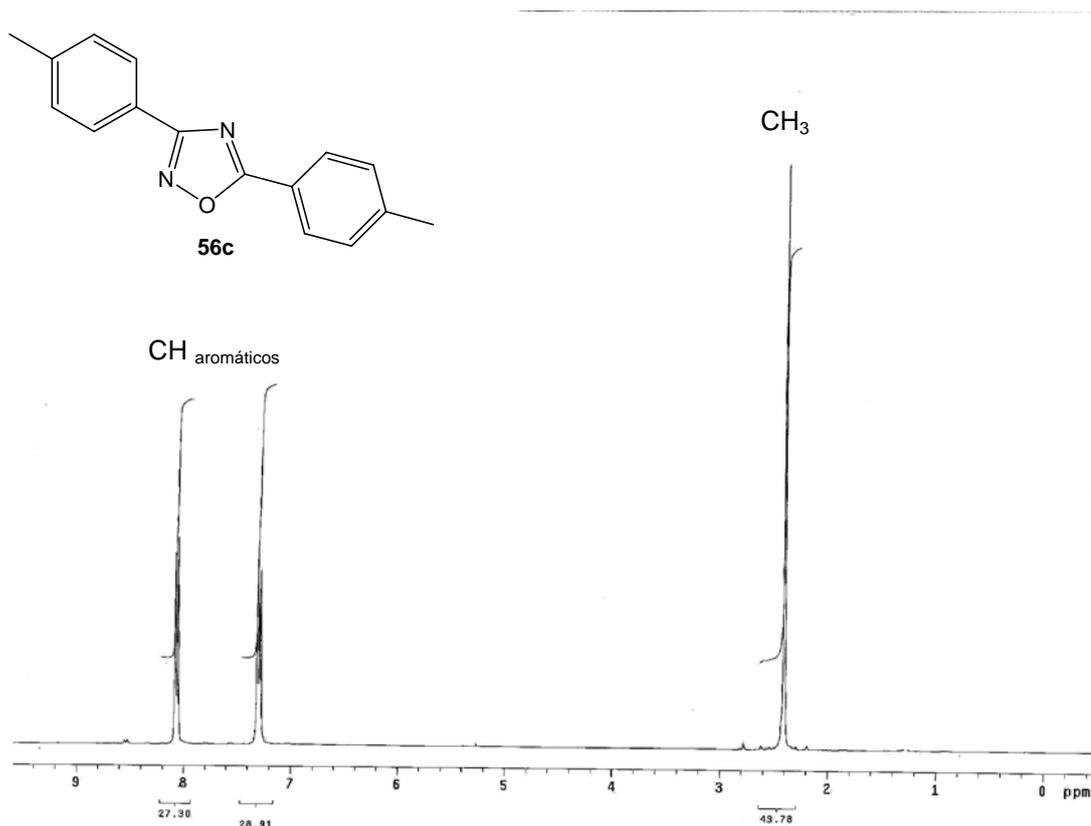
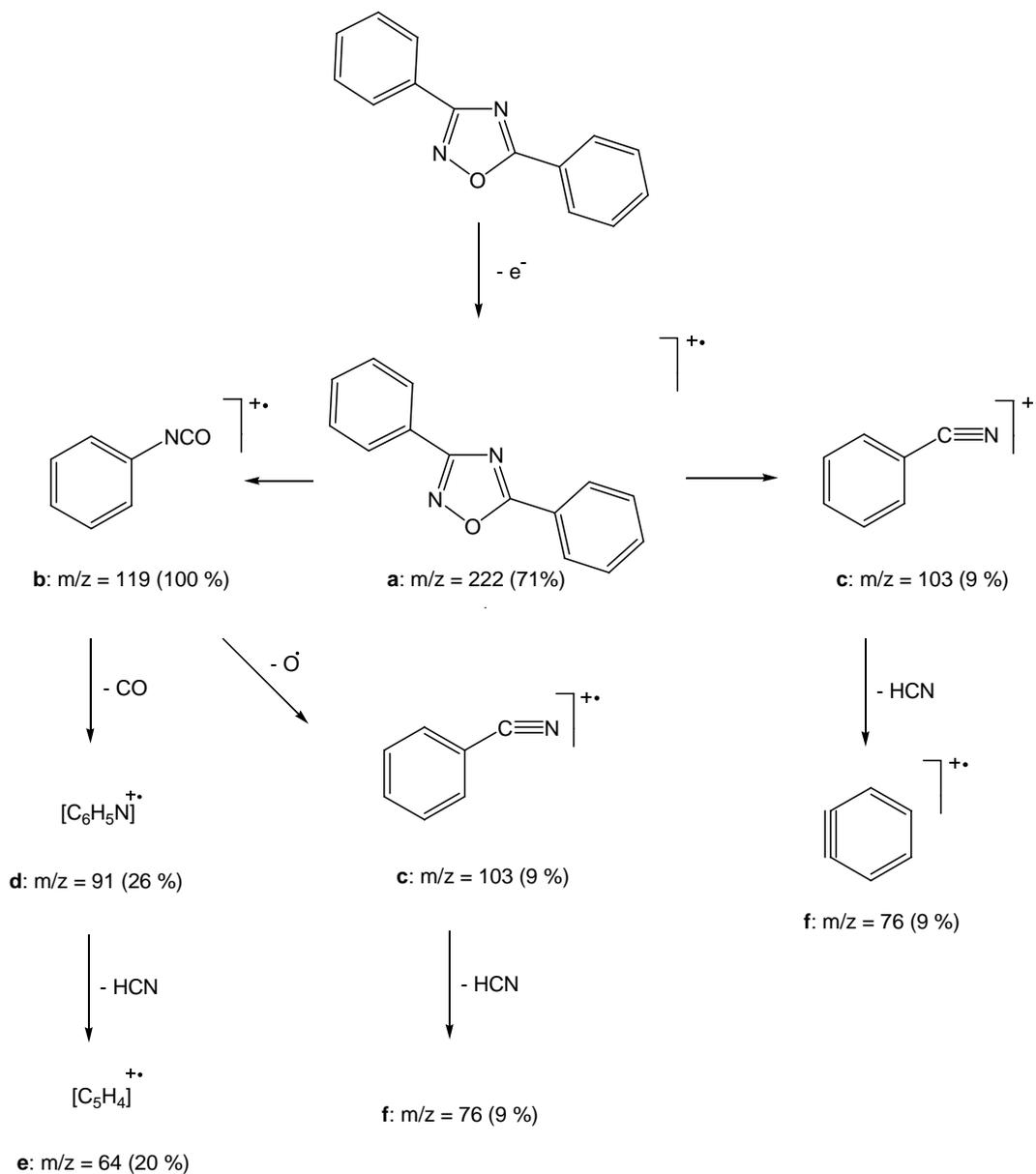


Figura 15– Espectro de RMN ¹H do composto **47c** em CDCl₃

As estruturas dos 3,5-diaril 1,2,4-oxadiazóis foram verificadas através da espectrometria de massas que, além do íon molecular, forneceu dados para que se confirmasse a substituição em C-5 pelo grupamento arila, idêntico ao substituinte em C-3 (Esquema 19).⁵¹ O composto **47a** perde, devido ao impacto eletrônico, um elétron para produzir o íon molecular **a** ($m/z = 222$), de alta intensidade. Este sofre clivagem no anel para fornecer o fragmento **c** ($m/z = 103$) e **b** ($m/z = 119$), sendo este último o pico base. O fragmento **b** pode perder um CO para formar o íon **d** ($m/z = 91$, 26%) que, por sua vez, perde uma molécula de HCN para formar a espécie **e** ($m/z = 64$, 20%). O mesmo fragmento **b** pode perder um radical O \cdot para formar o fragmento **c** ($m/z = 103$, 9%). O fragmento **f** ($m/z = 76$, 9%) é formado a partir da perda de uma molécula de HCN em **c**. Diante deste padrão de fragmentação, idêntico

⁵¹ a) Srivastava, R. M. *Mass Spectrom. Rev.* **2005**, *24*, 328-346.; b) Selva, A.; Zerilli, L. F.; Cavalleri, B.; Gallo, G. G. *Org. Mass Spectrom.* **1972**, *6*, 1347-1351.

ao padrão relatado na literatura para este composto⁴³, pode-se afirmar que estes 1,2,4-oxadiazóis são substituídos em C-3 e C-5 com grupamentos arila idênticos, provenientes da arilamidoxima.



Esquema 19 – Principais fragmentos observados no espectro de massas para o composto **47a**

Foram realizados espectros de massas para os compostos **47a,c-e** para conferir a existência dos bis-aril-1,2,4-oxadiazóis. Como a fragmentação de massa para o composto **47a** já está mostrada no esquema anterior, na tabela 5 são mostrados os principais íons

observados, bem como as abundâncias relativas para os compostos **47c-e**. Estas fragmentações concordaram com as estruturas propostas dos bis-aril 1,2,4-oxadiazóis.

Tabela 5: Principais íons observados na espectrometria de massas para os compostos **47c-e**

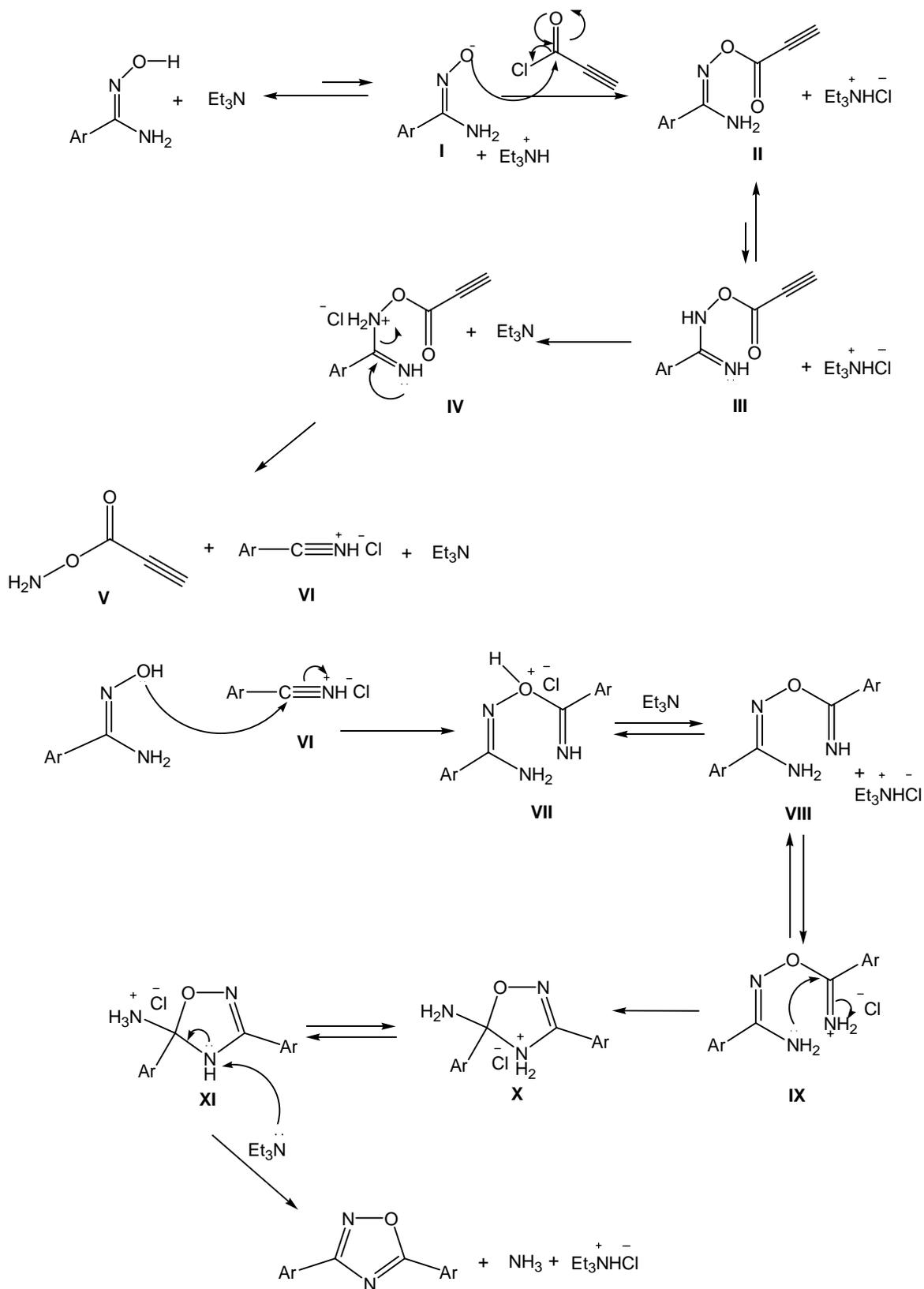
Substância	Íon (m/z)	Abundância Relativa (%)	Substância	Íon (m/z)	Abundância Relativa (%)
47c	250 [M] ⁺	98	47e	382 [M+2] ⁺	52
	133	100		381 [M+1] ⁺	16
	119	24		380 [M] ⁺	99
	110	29		379	10
	91	44		378	51
	77	34		199	99
	65	29		197	100
47d	293 [M+1] ⁺	6	185	1	
	292 [M+2] ⁺	37	183	22	
	291	8	169	14	
	155	32	167	10	
	153	100	157	20	
	139	16	155	20	
	111	18	102	25	
	90	27	90	80	
	75	28	88	47	
	63	12	76	40	
			75	50	
			63	25	

Como puderam ser observadas na tabela 5, as quebras para os demais compostos da mesma série têm padrão de fragmentação análogo ao composto **47a**. Para todos os compostos foi observado o pico relativo ao íon molecular. Para o composto **47e**, foram observadas quebras idênticas, porém com massas diferentes. Isto ocorre devido à abundância dos isótopos do átomo de bromo que está substituído no anel aromático.

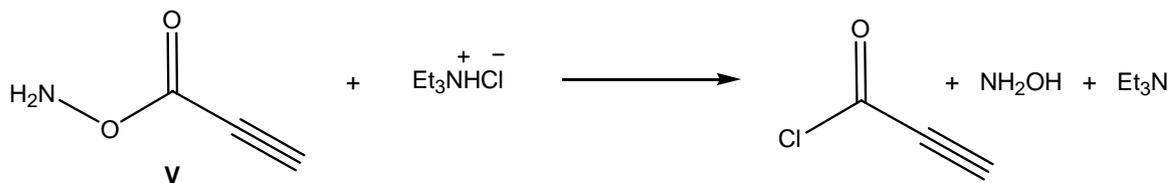
Diante dos dados experimentais obtidos, um mecanismo de reação foi proposto para a formação destes oxadiazóis a partir de arilamidoximas e do ácido propiólico (esquemas 20 e 21).

A trietilamina pode tirar um próton da amidoxima formando o ânion **I**, que ataca a carbonila do cloreto do ácido propiólico, formando a amidoxima *O*-acilada (**II**) e o cloreto de trietilamínio. Esta espécie encontra-se em equilíbrio com outra, a espécie **III**. Embora o equilíbrio esteja deslocado para a espécie **II**, a pequena fração formada da espécie **III** sofre ataque do cloreto de trietilamínio e forma a espécie **IV**. Esta última sofre clivagem para formar as espécies **V** e **VI**. Esta última é atacada pela amidoxima presente no meio reacional, formando **VII**. Esta espécie está em equilíbrio com as espécies **VIII** e **IX**. Há então um ataque eletrofílico intramolecular, produzindo o intermediário cíclico **X**, que se rearranja pra **XI**, mais estável. Esta última espécie é atacada pela base e produz a molécula do bis-aril 1,2,4-oxadiazol, uma molécula de amônia e outra de cloreto de trietilamínio (esquema 20). Vale ressaltar que a formação destes produtos somente é possível devido ao poder retirador de elétrons do grupo acetileno presente em posição alfa à carbonila.

Também foi proposto que a outra espécie formada na clivagem da espécie **IV**, a espécie **V**, serve como “regenerador” das moléculas do cloreto de ácido e da base orgânica, além de fornecer uma molécula de hidroxilamina, que é rapidamente convertida em amônia e água (Esquema 21).



Esquema 20 – Mecanismo proposto para a formação dos 3,5-diaril 1,2,4-oxadiazóis a partir de amidoximas e do cloreto do ácido propiônico



Esquema 21 – Regeneração do cloreto de propanoíla e das moléculas de hidroxilamina e trietilamina

3.3 - CONCLUSÃO

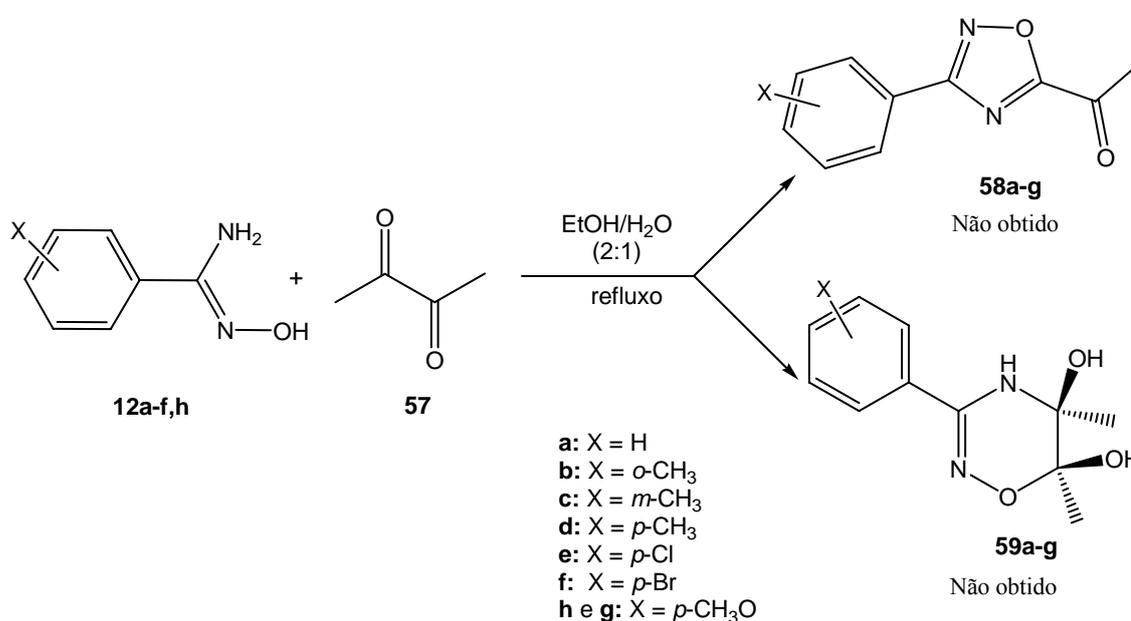
Surpreendentemente, para a metodologia empregando o cloreto de propinoíla, os produtos formados não foram os esperados, e sim 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazóis, em que o grupamento arila se repete em C-5. As estruturas dos produtos foram verificadas através dos métodos usuais de espectroscopia e de espectrometria de massas. Este método forma os oxadiazóis em condições brandas, em contraste com os outros métodos relatados na literatura.⁵⁰ Um mecanismo razoável para a formação destes produtos inesperados foi proposto. Acredita-se que estes compostos formam-se devido ao efeito retirador de elétrons do grupamento acetileno em posição alfa à carbonila.

CAPÍTULO 4

**CAPITULO 4 – FORMAÇÃO INESPERADA DE 3-ARIL 5-METIL 1,2,4-
OXADIAZÓIS A PARTIR DE ARILAMIDOXIMAS E DA 2,3-BUTADIONA**

4.1 – INTRODUÇÃO

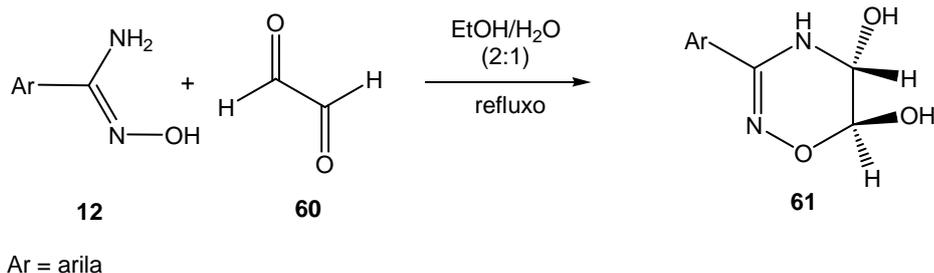
Partindo-se de arilamidoximas (**12a-f,h**) e da 2,3-butadiona (**57**) como reagentes, dois produtos poderiam ser formados: os 3-aril-5-acetil-1,2,4-oxadiazóis (**58a-g**) ou 3-aril-5,6-diidróxi-5,6-dimetil-1,2,4-oxadiazinas (**59a-g**) (Esquema 22).



Esquema 22 – Prováveis produtos da reação entre a 2,3-butadiona e arilamidoximas

3-Aril-5,6-diidróxi-5,6-diidro-1,2,4-oxadiazinas (**61**) foram obtidos por Srivastava e colaboradores⁵² quando do uso de arilamidoximas (**12**) e do glioxal (**60**) (Esquema 23). No presente trabalho, os produtos formados teriam duas metilas nos carbonos C-5 e C-6 (**59a-g**), já que as arilamidoximas (**12a-f,h**) foram tratadas com a 2,3-butadiona (**57**).

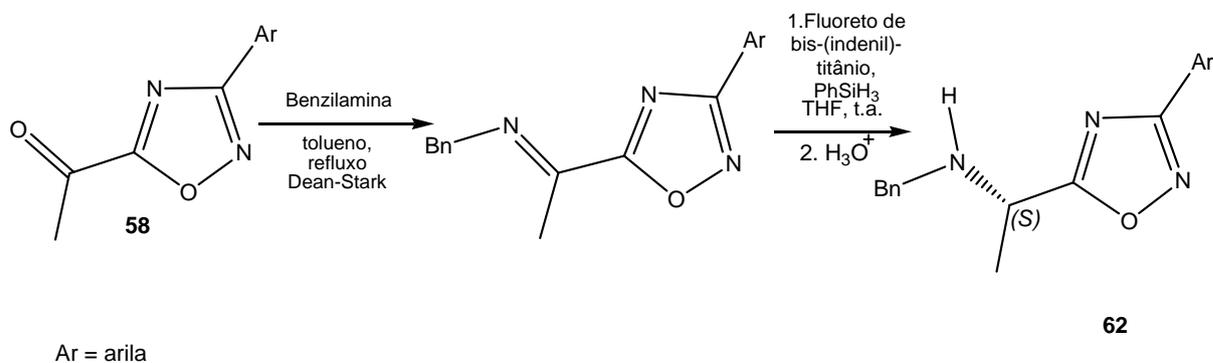
⁵² Srivastava, R. M.; de Moraes, L. P. F.; Souto, S. C. M.; Carpenter, G. B.; Carvalho, L. T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3173-3176.



Esquema 23 – Reação de arilamidoximas com o glicoxal (**60**), formando oxadiazinas (**61**)

Oxadiazóis contendo um grupamento cetona na cadeia lateral presente em C-5 poderiam servir de substratos para diversas funcionalidades. Por exemplo, este grupamento pode gerar aminas⁵³ ou álcoois secundários.⁵⁴

No exemplo hipotético abaixo, os 3-aryl-5-acetil-1,2,4-oxadiazóis (**58**) poderiam reagir com a benzilamina para formar iminas que, após o tratamento com o fluoreto de bis-(indenil)-titânio e fenil-silano, forneceria aminas secundárias enantiomericamente enriquecidas.⁵²



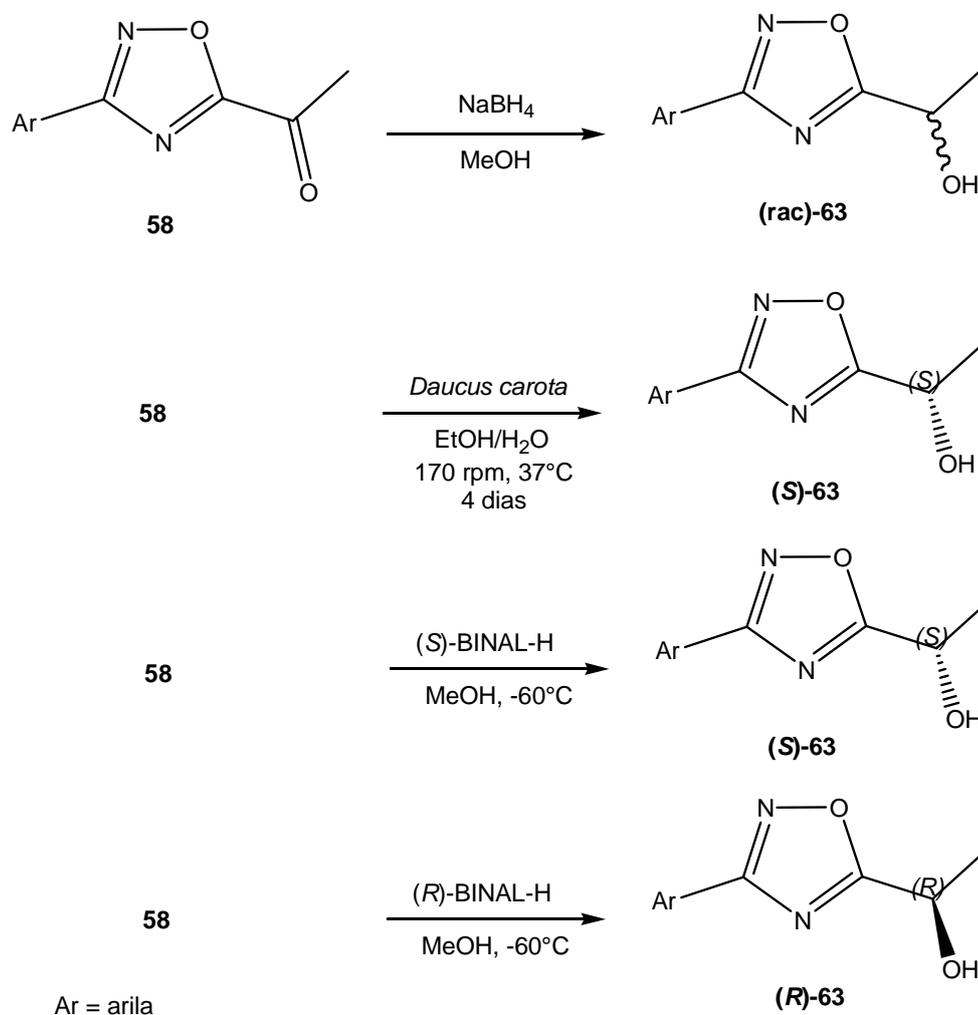
Esquema 24 – Redução enantiosseletiva dos oxadiazóis-cetona (**58**) para fornecer aminas secundárias (**62**).

Já foi verificado que o grupamento cetona em oxadiazóis (**58**) pode sofrer redução seja através do uso de boroidreto de sódio⁵³, seja de sistemas enzimáticos.⁵⁵ Como este grupo

⁵³ Imma, H.; Mori, M.; Nakai, T. *Synlett* **1996**, 1229-1230.

⁵⁴ Srivastava, R. M., de Freitas Filho, J. R.; Silva, M. J.; Porto, S. C. M.; Carpenter, G. B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10761-10769.

estaria presente na posição alfa ao anel aromático do 1,2,4-oxadiazol, este grupamento poderia ainda ser reduzido enantiosseletivamente pelo catalisador BINAL-H⁵⁶ podendo gerar produtos farmacologicamente ativos (**63**) (Esquema 25).



Esquema 25 – Redução do grupamento cetona de 1,2,4-oxadiazóis (**58**) visando formar álcoois secundários (**63**)

1,2,4-Oxadiazóis-cetonas já foram sintetizados por Freitas e colaboradores¹⁰ conforme já mencionado no capítulo introdutório (vide esquema 7). Contudo, estes oxadiazóis contêm

⁵⁵ dos Anjos, J. V.; Neves Filho, R. A. W. ; Melo, Sebastião José de; Srivastava, R. M. Anais do III Workshop de Biotálise e II Encuentro Regional de Biocatálisis y Biotransformaciones, III Workshop de Biotálise e II Encuentro Regional de Biocatálisis y Biotransformaciones. São Paulo, **2006**. 47.

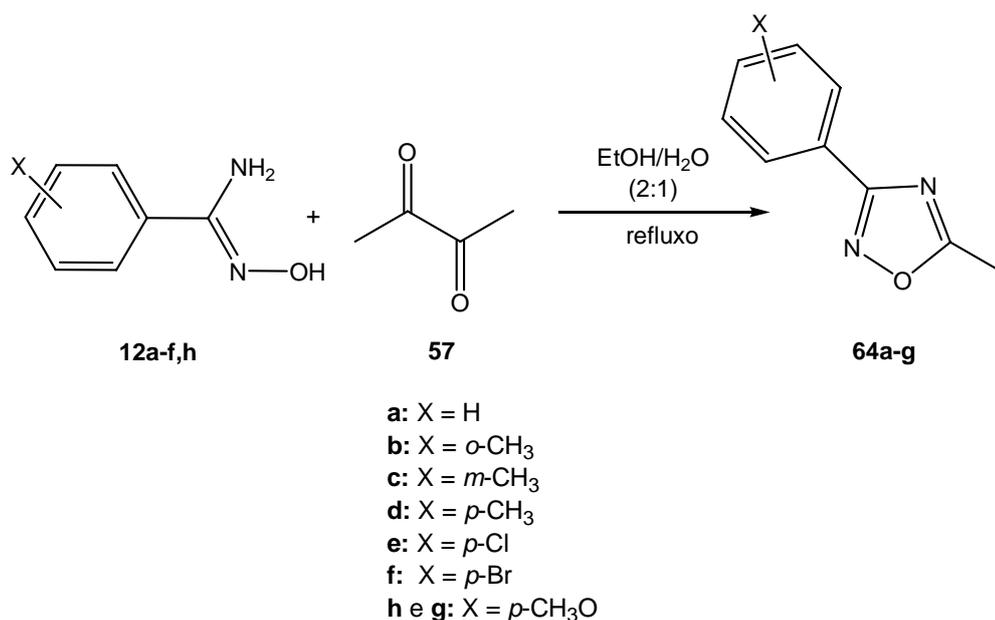
⁵⁶ Noyori, R. In *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**, cap. 2.

este grupo cetona em posição gama ao anel oxadiazol, não tendo sido relatados na literatura 1,2,4-oxadiazóis com uma cetona em alfa ao anel do heterociclo.

4.2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.2.1 - Síntese e identificação dos 3-aryl 5-metil-1,2,4-oxadiazóis

Surpreendentemente, os produtos formados não foram os esperados. Os produtos formados foram 3-aryl-5-metil 1,2,4-oxadiazóis (**64a-g**). A síntese desta série de 1,2,4-oxadiazóis (**64a-g**) se dá, usando como reagentes, arilamidoximas (**12a-f,h**) e a 2,3-butadiona (**57**), em meio de etanol/água (2:1) sob refluxo (Esquema 26).



Esquema 26 – Formação dos 3-aryl 5-metil 1,2,4-oxadiazóis (**64a-g**) a partir de amidoximas e da butadiona

A confirmação da não-formação dos produtos do tipo oxadiazol-cetona (**58a-g**) ou oxadiazina (**59a-g**) se deu através dos métodos usuais de espectroscopia (RMN ¹H e ¹³C, infravermelho) e de espectrometria de massas. Ainda, através destas ferramentas, foi

verificada a formação dos 3-aryl-5-metil-1,2,4-oxadiazóis (**64a-g**). Como exemplo, os dados espectrais para o composto **64e** são mostrados na tabela 6.

Tabela 6: Dados espectrais para o composto **64e**

RMN ¹ H (ppm)		RMN ¹³ C (ppm)			IV (cm ⁻¹)
CH ₃	Aromáticos	CH ₃	Aromáticos	Oxadiazol	
δ 2,38	δ 7,24	δ 12,2	δ 127,5	δ 167,5	1562 (C=N)
	δ 7,56		δ 128,7	δ 176,6	2854(C—H _{alif})
			δ 135,1		2925 (C—H _{alif})
			δ 137,7		3026(C—H _{arom})

Observando os espectros de RMN ¹H destes compostos, não se pode tirar muitas conclusões, já que há um sinal de metila tanto nos compostos esperados, como nos produtos obtidos. Entretanto, não foram observados sinais para os hidrogênios das hidroxilas e do grupo NH da oxadiazina, no espectro de IV, descartando, em parte, a formação deste produto (Figura 15).

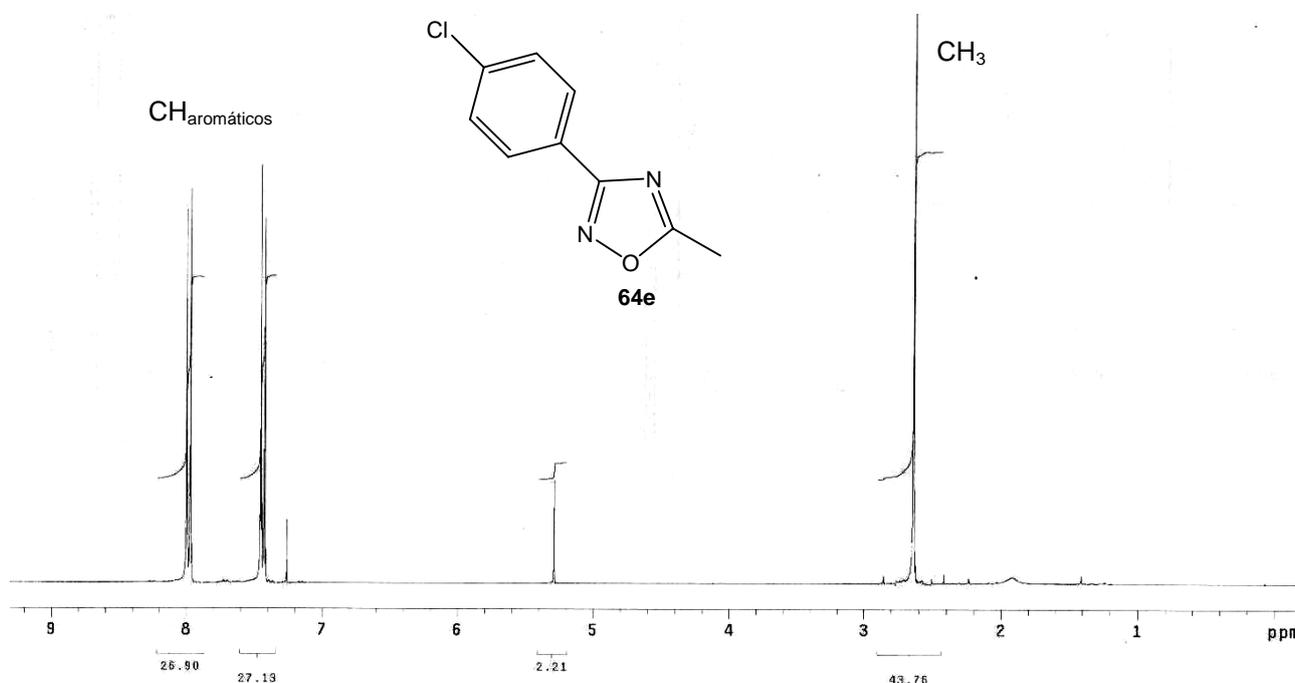


Figura 16 – Espectro de RMN ¹H para o composto **64e** em CDCl₃

Já no RMN de ^{13}C , não foi observado o sinal referente à carbonila cetônica, que apareceria após os sinais referentes ao heterociclo. Os sinais dos carbonos do anel oxadiazólico apareceram em δ 160,0 e 180,0 ppm, como já esperado. A ausência de sinais para as duas metilas e para os carbonos quaternários da oxadiazina (em torno de δ 70,0; 90,0 e 150 ppm para C-5 e C-6 e C-3, respectivamente) descartou a possibilidade de formação deste produto (Figura 16).

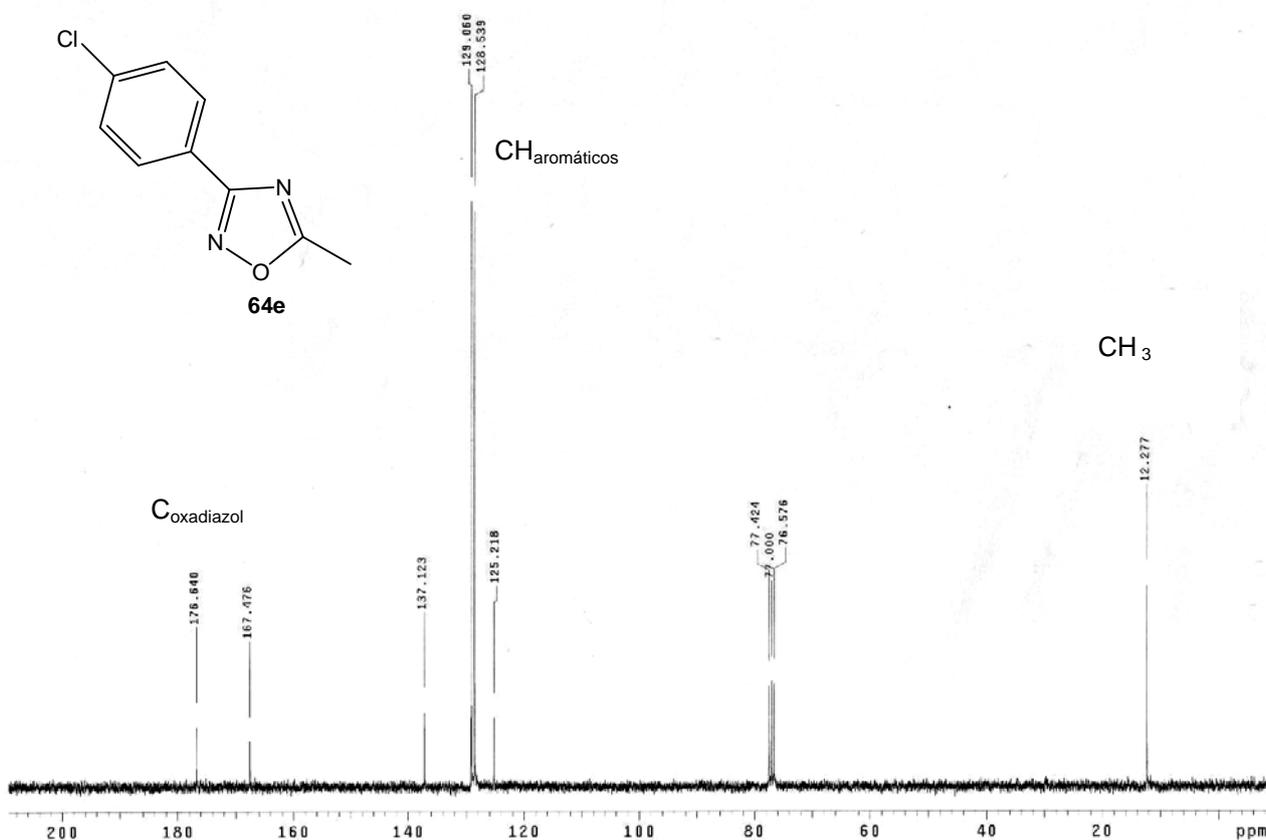


Figura 17– Espectro de RMN ^{13}C para o composto **64e** em CDCl_3

Estes dados, aliados aos espectros no IV, que mostram somente os estiramentos para o anel do oxadiazol, de CH aromático e de CH alifático, não mostrando a banda característica da carbonila de cetonas, descartam, de vez, a formação de oxadiazóis contendo um grupo cetona (Figura 17). Outras características físico-químicas como ponto de fusão e fator de

retenção, confirmaram a formação de 3-aryl-5-metil-1,2,4-oxadiazóis como produtos exclusivos da reação entre arilamidoximas e a 2,3-butadiona. Estes dados foram comparados com os dados da literatura para estes compostos.^{50,57}

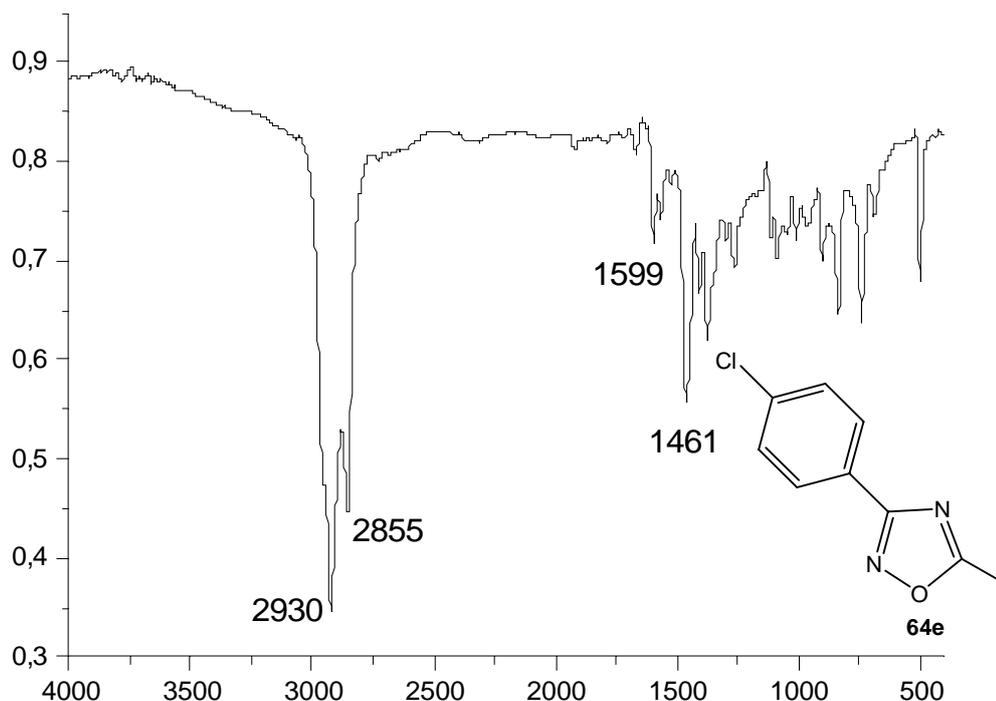


Figura 18 – Espectro de IV para o composto **64e**

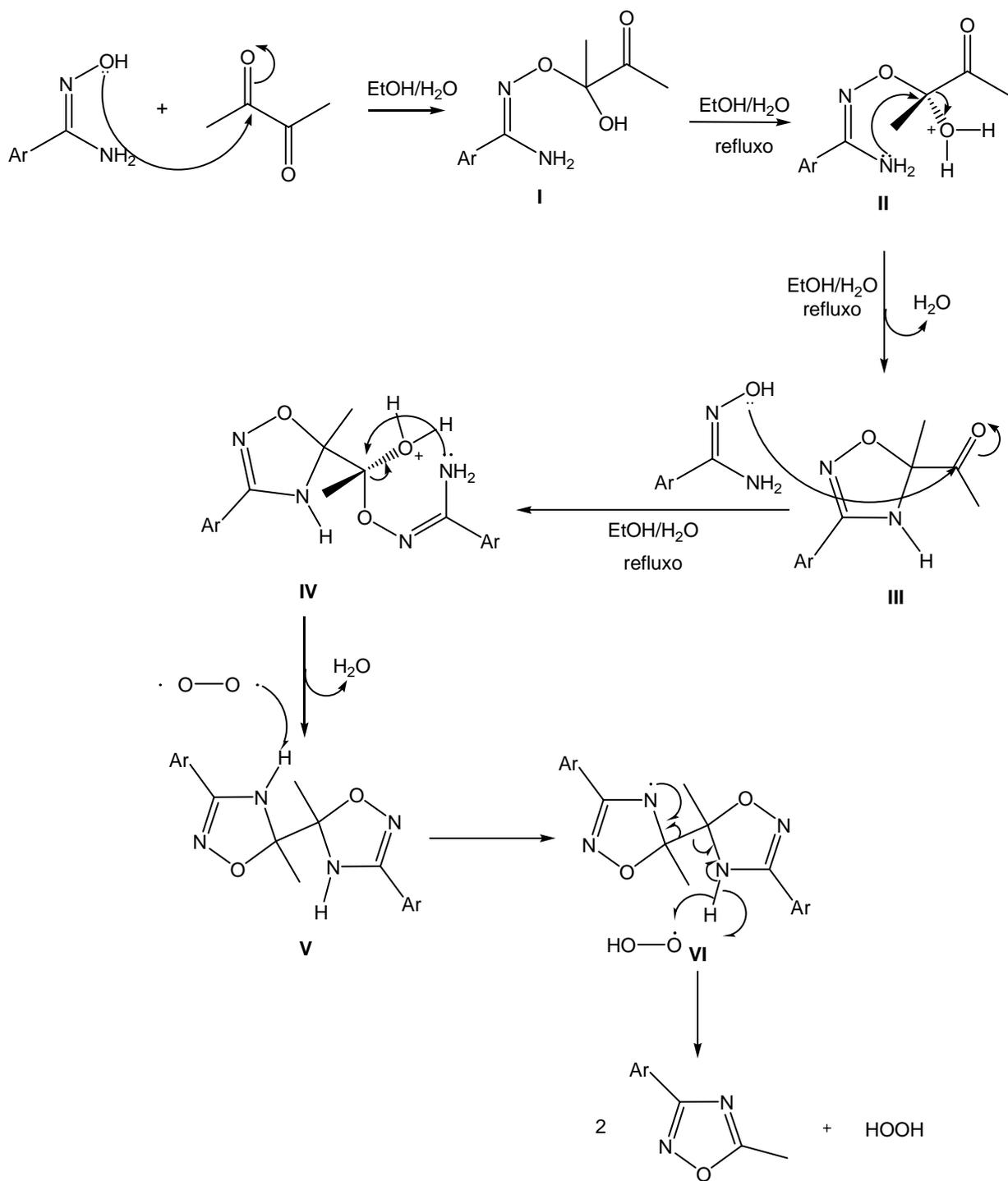
Estes compostos já são relatados na literatura.^{50,57} Porém, este método para a obtenção dos 3-aryl-5-metil-1,2,4-oxadiazóis é inédito.

Como estes produtos não eram esperados, estas condições reacionais constituem nova metodologia para a síntese desta série de compostos. Um mecanismo para a formação destes oxadiazóis é proposto no esquema 27.

No mecanismo proposto, há o ataque nucleofílico do oxigênio da amidoxima em uma das carbonilas da 2,3-butadiona, formando o intermediário **I**, que é protonado (**II**) e, por conseguinte, sofre ataque nucleofílico intramolecular, ciclizando (**III**) e perdendo uma

⁵⁷ Young, T. E.; Beidler, W. T. *J. Org. Chem* **1985**, *50*, 1182-1186.

molécula de água. Esta última espécie sofre novo ataque nucleofílico de outra molécula de amidoxima, passando pelo intermediário **IV** e formando a bis-oxadiazolina (**V**). Foi proposto que esta última perde um elétron, formando o radical livre **VI**, na presença do oxigênio atmosférico. Há então uma migração dos elétrons para a formação da ligação dupla N4-C5, já que este radical livre alílico é reativo, culminando na formação de duas moléculas de 1,2,4-oxadiazol e uma de peróxido de hidrogênio.



Esquema 27 – Mecanismo proposto para a formação dos 3-aryl-5-metil 1,2,4-oxadiazóis a partir de amidoximas e da 2,3-butadiona

4.3 -CONCLUSÃO

Neste capítulo foi abordada a descoberta da síntese de 3-aryl-5-metil-1,2,4-oxadiazóis utilizando a 2,3-butadiona. Estes produtos não eram esperados, já que a intenção era a síntese de 3-aryl-5-acetil-1,2,4-oxadiazóis ou 3-aryl-5,6-diidróxi-5,6-dimetil-1,2,4-oxadiazinas. Acredita-se que o mecanismo envolvido na formação destes oxadiazóis envolva um processo radicalar durante o fechamento do anel do heterociclo. Maiores estudos devem ser feitos no sentido de confirmar o mecanismo proposto para a formação dos novos produtos. O procedimento se deu em uma única etapa, na presença de solventes.

CAPÍTULO 5

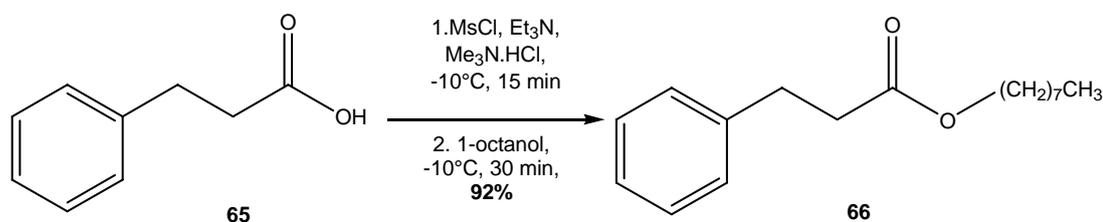
CAPITULO 5 – DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS UTILIZANDO CLORETO DE MESILA OU CLOROFORMIATO DE ETILA

5.1 – INTRODUÇÃO

Conforme já mencionado no capítulo introdutório, existem várias metodologias para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis. De uma maneira geral, estes heterociclos são sintetizados a partir de amidoximas e ácidos ou seus derivados, podendo também ser sintetizados a partir de reações de cicloadição 1,3-dipolar ou oxidação de oxadiazolinas.

Quando são utilizados ácidos na etapa de *O*-acilação das arilamidoximas, estes devem ser transformados em intermediários mais reativos. Isto se dá através do uso de ativadores de carbonila. Usualmente, são utilizadas carbodiimidas, entretanto estas se convertem facilmente em uréias, conforme já explicado no capítulo 1. Outros reagentes para esta ativação podem ser utilizados como o cloreto de mesila ou o cloroformiatos de acila, por exemplo.

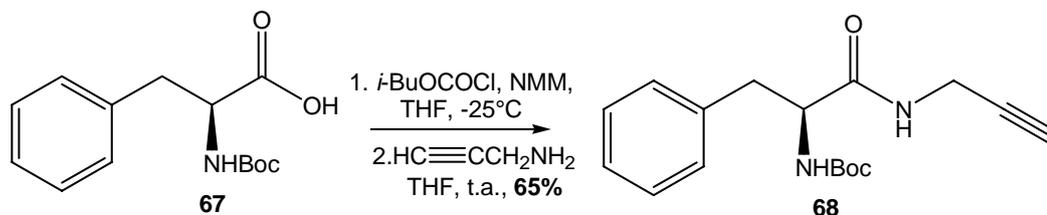
Wakasugi e colaboradores⁵⁸ descreveram a síntese de ésteres através do uso de cloreto de mesila como agente ativador da carbonila. No exemplo abaixo, o ácido 3-fenilpropanóico (**65**) foi esterificado com o 1-octanol na presença de cloreto de mesila e bases orgânicas para fornecer o respectivo éster (**66**), em 92% de rendimento (Esquema 28).



Esquema 28 – Esterificação do ácido 3-fenilpropanóico na presença do cloreto de mesila e bases orgânicas

⁵⁸ Wakasugi, K.; Nakamura, A.; Iida, A.; Nishii, Y.; Nakatani, N.; Fukushima, S.; Tanabe, Y. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5337-5345.

O cloroformiato de isobutila é um reagente utilizado com bastante sucesso em reações de amidificação de aminoácidos, por exemplo. A *N*-Boc-fenilalanina (**67**) fornece a amida **68** com rendimento de 65%, na presença do cloroformiato de isobutila e *N*-metilmorfolina como base, sem prejuízos na estereoquímica do produto final (Esquema 29).⁵⁹



Esquema 29 – Reação de amidificação de **67** utilizando cloroformiato de isobutila e *N*-metilmorfolina

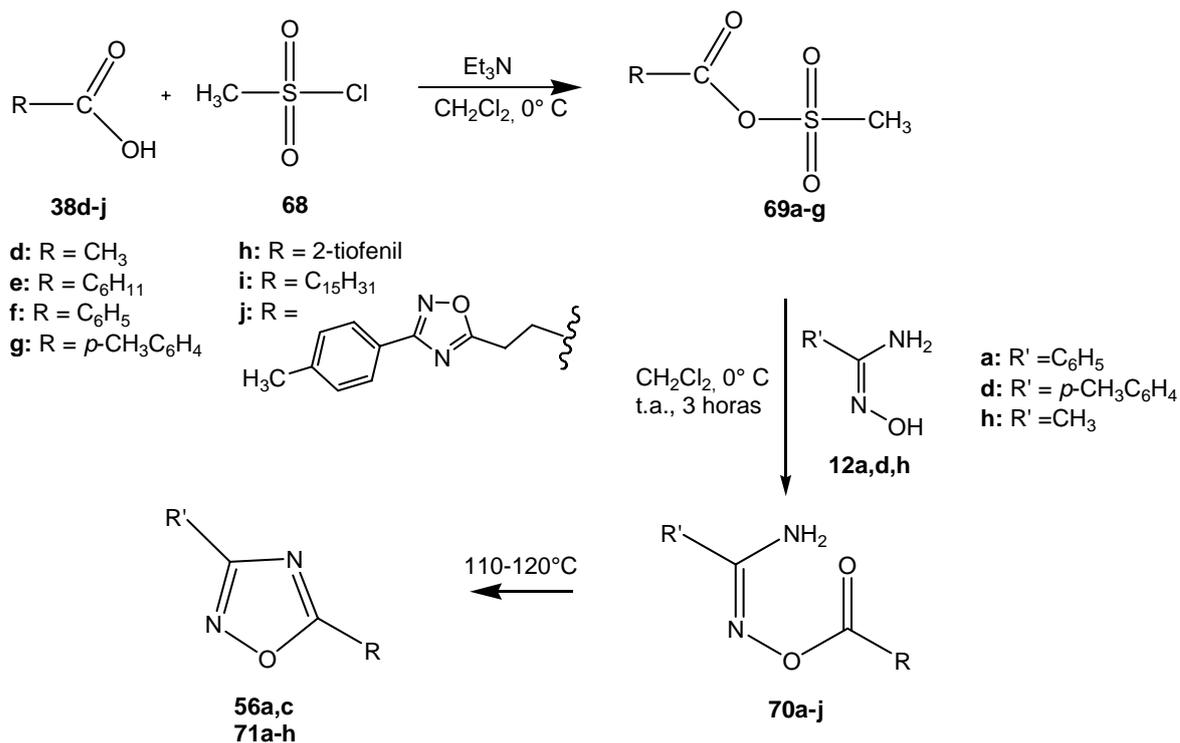
Diante destas constatações, resolveu-se investigar a utilização do cloreto de mesila ou do cloroformiato de etila para formar derivados ácidos mais reativos durante a etapa de *O*-acilação das arilamidoximas, na síntese de 1,2,4-oxadiazóis.

5.2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.2.1 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos usando o cloreto de mesila

Os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos foram sintetizados a partir de amidoximas (**12a,d,h**) e diversos ésteres de mesila (**69a-g**). Os ésteres de mesila (**69a-g**) foram sintetizados a partir dos ácidos carboxílicos (**38d-j**) correspondentes sob ação do cloreto de mesila (**68**), na presença de trietilamina como baase. Os ésteres de mesila não foram isolados e foram diretamente acoplados às amidoximas (**12a,d,h**) para formar as amidoximas *O*-aciladas **70a-j**, que foram submetidas à reação de ciclização térmica para formar os 1,2,4-oxadiazóis **56a,c** e **71a-h** (Esquema 30).

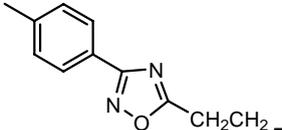
⁵⁹ Löser, R.; Schilling, K.; Dimmig, E.; Gütschow, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7688-7707.



Esquema 30 – Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos com o cloreto de mesila e ácidos carboxílicos seguida da reação com arilalidoximas

Os rendimentos para os compostos sintetizados estão sumarizados na tabela 7. Como os compostos **47a,c** já haviam sido sintetizados em outra parte deste trabalho (Capítulo 3), os rendimentos deste outro método de obtenção também estão presentes na tabela 7 para fins comparativos.

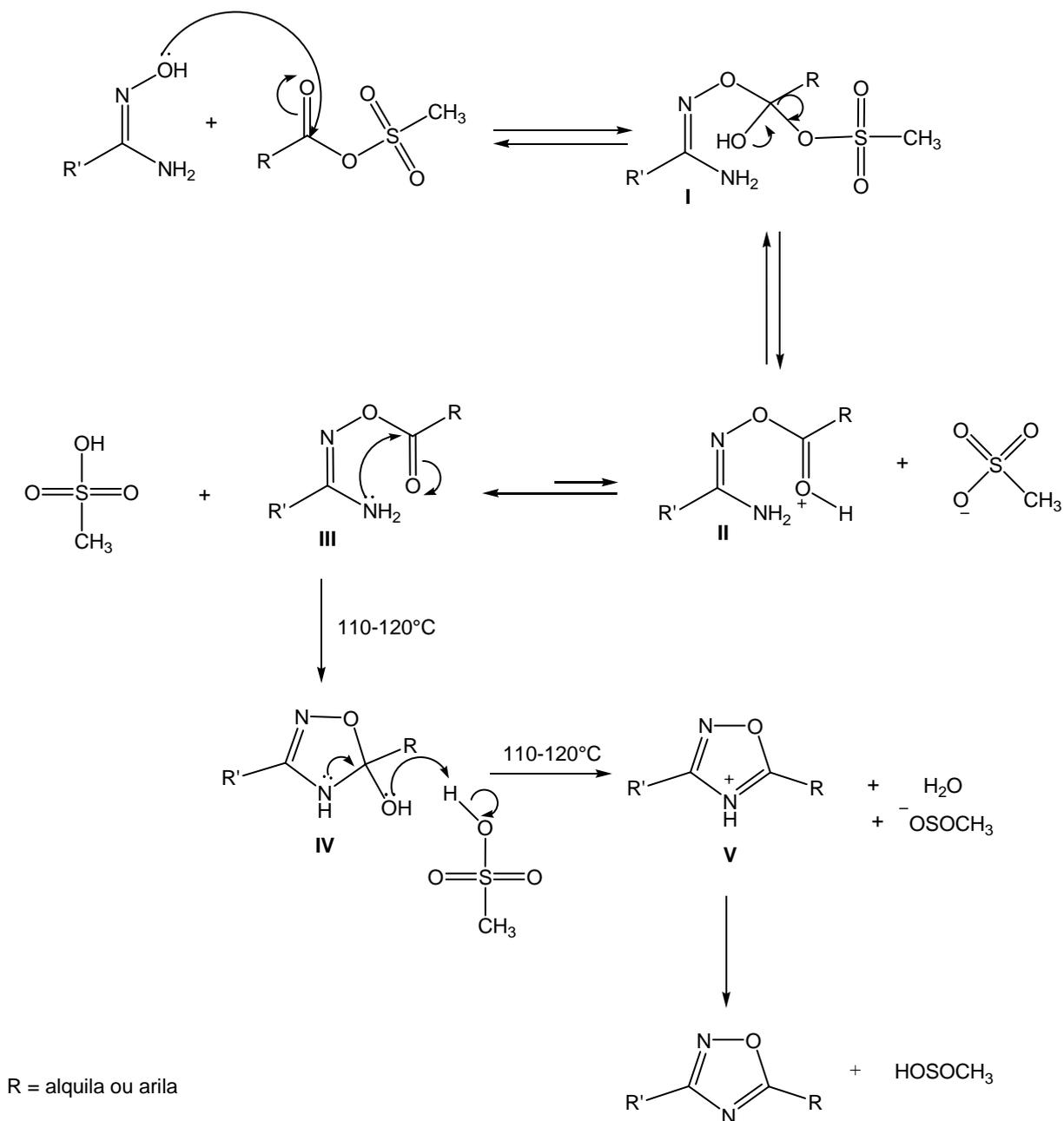
Tabela 7: Rendimentos obtidos para os compostos **47a,c** e **71a-h** para o método com cloreto de mesila

Composto	R	R'	Rendimento (%)
47a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	82 (61) ^a
47c	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	79 (62) ^a
71a	CH ₃	CH ₃	76
71b	C ₁₅ H ₃₁	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	75
71c	C ₆ H ₁₁	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	83
71d	C ₆ H ₅	CH ₃	78
71e	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	85
71f	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	79
71g	2-tiofenil	C ₆ H ₅	81
71h		<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	80

^a Rendimento para o método do cloreto de propinoíla

Este método forneceu vários oxadiazóis em bons rendimentos (acima de 75%), podendo ser utilizado para vários grupos funcionais (alquil, aril, oxadiazol-5-il-etil, tiofenil), conforme ilustrado no esquema 30. Para os compostos **47a** e **c**, tal metodologia forneceu rendimentos bem melhores que o método do cloreto de propanoíla.

Um mecanismo para a formação dos oxadiazóis **47a,c** e **71a-h** é proposto no esquema 31.



Esquema 31 – Mecanismo proposto para a formação dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos

Primeiramente, há o ataque do oxigênio da amidoxima no carbono da carbonila do éster de mesila para formar o intermediário **I**, que perde uma molécula de ácido metanossulfônico, passando por **II** e formando o intermediário **III**, a *O*-acilamidoxima. O ácido metanossulfônico é bom nucleófilo, pois a saída deste grupo se dá a temperatura ambiente. Em altas temperaturas, o par de elétrons livres do nitrogênio realiza ataque

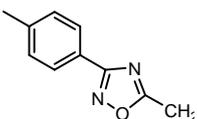
nucleofílico na carbonila, formando o intermediário cíclico **IV**. Há então a saída de uma molécula de água, facilitada pela presença do ácido metanossulfônico presente no meio reacional, formando a ligação dupla N-4 C-5 (**V**). O ácido se regenera na última etapa e há a formação do anel do 1,2,4-oxadiazol.

5.2.2 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos usando o cloroformiato de etila

Os oxadiazóis das séries **40**, **47** e **71** também podem ser sintetizados sob a ação do cloroformiato de etila, procedimento este inédito na literatura. Os ácidos **38a,b,d-g,i,j** foram submetidos à reação com o cloroformiato de etila, na presença de carbonato de potássio como base, formando os intermediários **72a-h**, que não foram isolados. À esta mistura reacional foi adicionada a respectiva arilamidoxima (**12a,d,e**), que culminou com a formação das *O*-acilamidoximas **39d,e,h,i** e **70b,c,e,h**, que foram ciclizadas a 110-120°C para produzir os oxadiazóis **40d,e,h,i**, **56a,c** e **71b,c,e,h** em rendimentos que variaram de 75 a 93% (Esquema 32).

A tabela 8 sumariza os rendimentos para os compostos sintetizados.

Tabela 8: Rendimentos para os compostos **40d,e,h,i**, **47a,c** e **71b,c,e,h**

Produto	R	R'	Rendimento (%) ^a	Rendimento (%) ^b	Rendimento (%) ^c
40d	decapropil	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	78	-	86
40e	decapropil	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	74	-	80
40h	decaeptil	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	71	-	83
40i	decaeptil	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	68	-	79
47a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	61	82	86
47c	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	62	79	75
71b	decapentil	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	-	75	90
71c	cicloexil	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	-	83	91
71e	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	-	85	93
71h		<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	-	80	84

^a Rendimentos obtidos pelo convencional (capítulo 2) ou para a condensação de amidoximas e cloreto de propinoila (capítulo 3)

^b Rendimentos obtidos pelo método do cloreto de mesila

^c Rendimentos obtidos pelo método do cloroformiato de etila

Conforme pode ser observado, os rendimentos utilizando o cloroformiato de etila foram maiores do que em todos os outros métodos relatados anteriormente. Este método tolerou várias funcionalidades e tudo indica que este pode ser o método de escolha para a síntese de compostos futuros.

Provavelmente isto ocorre pelo fato dos intermediários formados possuírem um grupamento carbonato (**72a-h**), que é um excelente grupo de saída que torna estes intermediários mais reativos.

Um mecanismo de reação foi proposto para a formação dos compostos **40d,e,h,i**, **47a,c** e **71b,c,e,h** sob a ação do cloroformiato de etila (Esquema 33). Com a presença do carbonato de potássio como base, o ácido transformou-se em ânion carboxilato (**I**) que, por sua vez, atacou a carbonila do cloroformiato de etila, formando a espécie **II**. Esta última sofre perda de um grupo cloreto pela deslocalização dos elétrons do átomo de oxigênio para a restauração da dupla ligação, transformando-se na espécie **III**. O oxigênio da amidoxima realiza então ataque nucleofílico na carbonila do éster, pois o grupo carbonato é melhor grupo de saída. Na restauração da dupla ligação C=O (**IV**), há saída do éster etílico do ácido carbônico e formação da amidoxima *O*-acilada **V** que, por sua vez, sofre ataque nucleofílico intramolecular para a formação do intermediário **VI**. Em altas temperaturas, há a saída de uma molécula de água e formação da dupla ligação entre N-4 e C-5 e portanto do anel do 1,2,4-oxadiazol.

5.3 -CONCLUSÃO

Neste capítulo foram descritas novas metodologias para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis. A reação de um ácido carboxílico com o cloreto de mesila formou intermediários mais reativos, o que facilitou a reação das arilamidoximas e a obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis em maiores rendimentos. Analogamente, na metodologia em que foi utilizado o cloroformiato de etila, o intermediário formado também é bastante reativo, com rendimentos maiores do que com o cloreto de mesila. Para todas as metodologias apresentadas, foram propostos mecanismos reacionais.

CAPÍTULO 6

CAPITULO 6 – AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA

6.1 – INTRODUÇÃO

A maioria dos fármacos antiinflamatórios não-esteroidais age por inibição da ciclooxigenase (COX), enzima associada ao metabolismo do ácido araquidônico. As propriedades analgésicas e antiinflamatórias destas drogas decorrem da inibição da biossíntese das prostaglandinas. Porém, a COX existe como duas isoformas: a fisiológica (COX-1) e a inflamatória (COX-2), esta última induzida localmente nos eventos inflamatórios. A inibição da COX-1 leva aos efeitos indesejados desta família de substâncias e é desejável que haja uma inibição preferencial sobre a COX-2.⁶⁰ Porém, recentemente, um fármaco COX-2 específico, o rofecoxib (Vioxx®) foi retirado do mercado devido a problemas cardíacos ocasionados pelo uso prolongado deste medicamento. Outros fármacos desta família apresentam o mesmo efeito maléfico e isto encoraja pesquisadores na busca de novos agentes antiinflamatórios, pertencentes a outra classe de medicamentos.

Este capítulo aborda a avaliação da atividade antiinflamatória dos compostos **40b-d** frente ao modelo da peritonite aguda induzida por carragenina.

6.2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos **40b-d** tiveram suas propriedades antiinflamatórias avaliadas através da metodologia da peritonite aguda induzida pela carragenina (agente flogístico) em camundongos. Neste modelo, a atividade antiinflamatória é verificada através da migração

⁶⁰ Goodman, L. S.; Gilman, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 9a Ed., Mc Graw-Hill, Rio de Janeiro, 1996.

celular para o local da inflamação. O percentual de inibição é medido através da contagem das células presentes no componente de exsudato inflamatório.⁶¹

As drogas foram administradas via intraperitoneal na dose de 100 mg/kg de peso do animal (seis animais por grupo). A contagem total de células do exsudato, bem como o percentual de inibição da peritonite induzida dos animais tratados com as drogas **40b-d** estão relacionadas na tabela 9.

Tabela 9: Atividade antiinflamatória dos 1,2,4-oxadiazóis **40b-d**

Composto	Dose (mg/kg de peso do animal)	Total de leucócitos (x 10⁶/mL)	Percentual de inibição (%)
Controle negativo	-	10,83 ± 0,61	-
40b	100	5,16 ± 0,36	52,35
40c	100	6,70 ± 0,69	38,13
40d	100	5,34 ± 0,58	50,68

^a Valores expressos em média ± erro padrão da média. Os resultados foram significativos para p<0,05.

⁶¹ Gupta, M.; Mazumdar, U.; Sivakumar, T.; Vamsi, M. L. M.; Karki, S. S.; Sambathkumar, R.; Manikandan, L. *Biol. Pharm.Bull.* **2003**, *26*, 1342-1344.

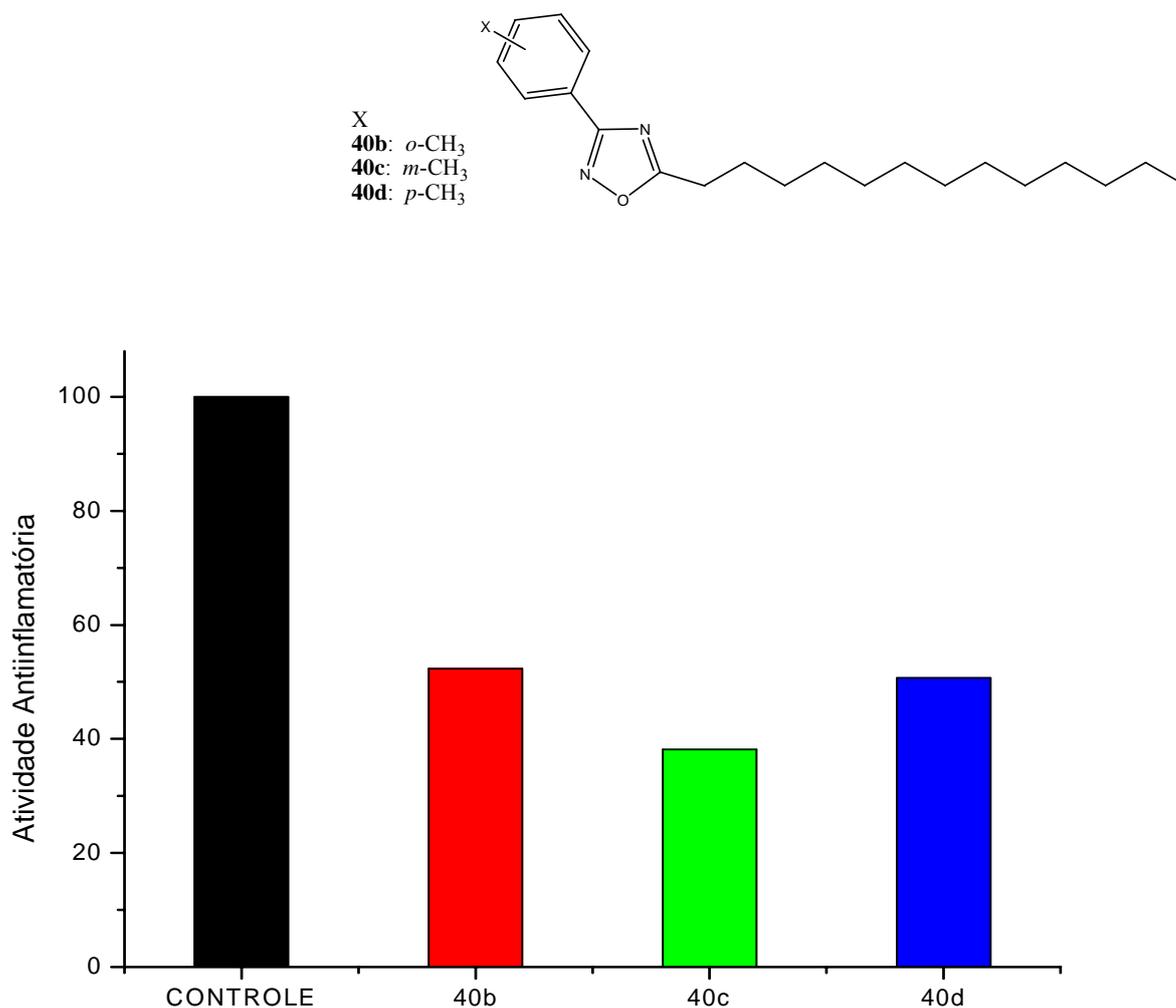


Figura 19 – Gráfico em barras para a inibição da migração celular pelas drogas **40b-d**

Os resultados obtidos mostraram satisfatória atividade antiinflamatória na faixa de 38 a 52%. Os compostos que apresentaram melhor atividade foram: 3-*o*-toluil-5-decapropil 1,2,4-oxadiazol (**40b**) e 3-*p*-toluil-5-decapropil 1,2,4-oxadiazol (**40d**) (Figura 17).

Em 2005, Bezerra e colaboradores,²⁵ descreveram a síntese e a atividade antiinflamatória de 1,2,4-oxadiazóis análogos a estes, sendo que o C-5 é substituído com o grupo decapentila. Neste trabalho, analogamente, o composto com maior atividade

antiinflamatória foi o composto substituído com o grupamento *para*-toluila em C-3, mostrando que a presença deste substituinte é importante para a atividade.

Sabe-se que a *N*-(2-hidróxiethyl)-palmitamida (PEA), uma amida derivada do ácido palmítico, tem ação antiinflamatória bastante intensa, mas seu mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado. Verme e colaboradores⁶² identificaram o receptor (PPAR α) que se liga a amidas de ácidos graxos como a PEA e que causa redução na inflamação. Acredita-se que os oxadiazóis contendo uma cadeia longa em C-5 comportem-se da mesma maneira, já que o núcleo oxadiazólico é bioisómero de amidas. Este mecanismo envolvendo estes tipos de receptores pode caracterizar uma nova classe de antiinflamatórios não-esteroidais,⁶³ podendo os oxadiazóis contendo cadeias longas estarem incluídos nesta nova classe.

Isto é muito importante e motivador já que o uso prolongado de substâncias ditas COX-2 específicas como os coxibes têm relatados efeitos cardiovasculares trombóticos indesejados e estão relacionados com o risco do infarto do miocárdio.⁶⁴ Logo, drogas antiinflamatórias pertencentes a uma nova classe, não associadas a efeitos colaterais, constituem um novo campo de estudo no ramo do desenvolvimento de fármacos.

6.3 – CONCLUSÃO

Foi verificado que os compostos **40b-d** apresentaram atividade antiinflamatória satisfatória, sendo os compostos **40b,d** os de melhor atividade. Acredita-se que estes oxadiazóis ajam com um mecanismo semelhante à PEA.

⁶² Verme, J. L.; Fu, J.; Astarita, G.; La Rana, G.; Russo, R.; Calignano, A.; Piomelli, D. *Mol. Pharmacol.* **2005**, *67*, 15-19.

⁶³ Lambert, D. M.; Vandevoorde, S.; Jonsson, K. O.; Fowler, C. J. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 663-674.

⁶⁴ Chen, Q. H.; Praveen Rao, P.N.; Kanus, E.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *14*, 7898-7909.

CAPÍTULO 7

CAPITULO 7 – CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

7.1 – CONCLUSÕES

Foram sintetizados 17 oxadiazóis inéditos derivados de ácidos graxos. Sete foram sintetizados a partir do ácido mirístico e três a partir do ácido esteárico, sendo estes de cadeia saturada. Posteriormente, foram sintetizados oxadiazóis contendo cadeia insaturada em C-5, sendo estes derivados do ácido oléico. Estes últimos foram sintetizados a partir de duas metodologias: a metodologia convencional, usando DCC e ciclização em banho de óleo e a metodologia aqui adaptada, em que foi utilizado o cloreto de ácido correspondente e aquecimento em microondas. Esta última metodologia forneceu melhores rendimentos. Ainda, foram feitos cálculos para a otimização da geometria dos compostos **43a-g** através dos métodos AM1 e *ab initio*.

Na tentativa de sintetizar 5-etinil-1,2,4-oxadiazóis, utilizando arilamidoximas e o cloreto do ácido propiólico, foram obtidos exclusivamente 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazóis, em que o grupamento aril se repete na posição C-5 do anel do heterociclo. Ainda, na tentativa de sintetizar oxadiazóis-cetona ou oxadiazinas a partir da 2,3-butadiona, foram obtidas exclusivamente 3-aril-5-metil-1,2,4-oxadiazóis.

A síntese de 1,2,4-oxadiazóis na presença de cloreto de mesila formou intermediários mais reativos e em maiores rendimentos. Em outro experimento foi utilizado o cloroformiato de etila para formar intermediários mais reativos, com rendimentos ainda melhores. Para todas as metodologias apresentadas foram propostos mecanismos reacionais.

Os compostos **40b-d** tiveram suas atividades antiinflamatórias avaliadas e os compostos **40b,d** apresentaram os melhores índices (50 e 52% de redução da migração de células para o local da inflamação).

7.2 – *PERSPECTIVAS*

Como perspectivas para trabalhos futuros, seria interessante sintetizar novos 1,2,4-oxadiazóis contendo outras cadeias longas derivadas de ácidos graxos, como por exemplo, cadeias contendo várias insaturações. Para os compostos derivados do ácido oléico, podem ser realizadas modificações estruturais na dupla ligação, de modo a testar esta funcionalidade frente a vários reativos e assim introduzir centros assimétricos de maneira enantiosseletiva.

Ainda, podem ser testadas outras condições reacionais para estabelecer as novas metodologias apresentadas. Por exemplo, no caso dos 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazóis a partir do cloreto de propinoíla, realizar a mesma síntese utilizando outro ácido forte, como o trifluoracético e assim verificar se ainda há formação dos mesmos produtos.

Os 1,2,4-oxadiazóis inéditos podem ser testados em vários protocolos farmacológicos. Podem ser avaliadas as atividades: antimicrobiana, citotóxica, hipolipidêmica, analgésica, entre outras.

CAPÍTULO 8

CAPÍTULO 8 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

8.1 - MATERIAIS EMPREGADOS

Os reagentes e solventes empregados foram das fontes Merck, Vetec, Aldrich ou Cinética e foram usados na sua forma comercial. O cicloexano e o acetato de etila foram destilados antes do uso. O diclorometano anidro empregado nas reações foi obtido através de refluxo em cloreto de cálcio, seguido de destilação.

Para a cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel para cromatografia em coluna (70-230 mesh-Merck) e para a cromatografia em camada delgada foram utilizadas cromatofolhas de sílica gel (60 PF₂₅₄) da marca Macherey/Nagel (Düren, Alemanha), espessura de camada 0,2 mm. Para a revelação dos compostos foi utilizada luz ultravioleta e vapores de iodo.

8.2 - INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Os pontos de fusão dos compostos obtidos foram realizados utilizando o equipamento Thomas Hoover “Capillary Melting Point Apparatus” ou o Digital Electrothermal série IA 9100 e não são corrigidos. As análises elementares foram realizadas na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental/UFPE. Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier foram obtidos com o equipamento Bruker IFS 55 e os de RMN através do equipamento Varian Unity Plus (300 MHz para prótons e 75 MHz para carbono), modelo IFS 66, usando solventes deuterados apropriados e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Para as análises de espectrometria de massas de impacto de elétrons (70 eV)

foi utilizado o aparelho Finningan Mat CG-MS, tendo como fase estacionária a coluna DB-5 MS.

Para a preparação dos 1,2,4-oxadiazóis **43a-f,g**, foi utilizado um forno de microondas doméstico da Sanyo EM-3500B, 220V/1350W/2450MHz.

8.3 - PROCEDIMENTOS REALIZADOS

8.3.1 – Síntese dos compostos **40a-j**

Os compostos obtidos nesta série foram baseados no procedimento descrito por Bezerra e colaboradores.²⁵

A um balão contendo ácido graxo (8,08 mmol, **38a-b**) e a DCC (8,08 mmol), sob atmosfera inerte, e dissolvidos em diclorometano seco (20 mL), foram adicionados 7,35 mmol da respectiva arilamidoxima (**12a-g**). A reação permaneceu sob agitação durante 6 horas, quando a mistura foi filtrada para a remoção da DCU (dícicloexiluréia) formada e o filtrado teve o solvente evaporado. Esta mistura foi submetida à reação de ciclização térmica em banho de óleo a 110-120°C por 6 horas ou até a depleção dos compostos de partida, verificado por CCD. Este resíduo bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel usando ciclohexano/acetato de etila (9,9:0,1) como eluente. Quando sólido, o produto foi recristalizado em etanol para fornecer o respectivo 3-aril-5-alkil-1,2,4-oxadiazol (**40a-j**).

3-Fenil-5-decapropil-1,2,4-oxadiazol (**40a**): rendimento: 75%; óleo; R_f 0,61 (CHCl₃/ C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3071; (ν C—H aromático); 2920 (ν_{as} CH₂); 2839 (ν_s CH₂); 1595 (ν C=N) cm⁻¹.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_3) 1,25-1,42 (20H, sl, H-8, H-8' a H-17, H-17'); 1,86 (2H, q, $J = 7,8$ Hz, H-7, H-7'); 2,94 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, H-6, H-6'); 7,43-7,53 (3H, m, Ar-H); 8,04-8,11 (2H, m, Ar-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 14,1 (C-18); 22,7; 26,6; 26,7; 29,0; 29,1; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6; 31,9 (C-6 a C-17); 126,9 (C-1'); 127,4 (C-2' e C-6'); 128,8 (C-3' e C-5'); 131,0 (C-4'); 168,2 (C-3); 180,1 (C-5).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$: C, 76,78%; H, 9,82%; N, 8,53%; encontrada: C, 76,61%; H, 9,93%; N, 8,52%.

3-(*o*-toluil)-5-(decapropil)-1,2,4-oxadiazol (**40b**): rendimento: 79%; óleo; R_f 0,60 ($\text{CHCl}_3/\text{C}_6\text{H}_{12}$, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3064 (ν C—H aromático), 2920 (ν_{as} CH_2), 2926 (ν_{s} CH_2), 2851 (ν_{s} CH_2), 1594 (ν C=N) cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 1,25-1,44 (20H, sl, H-8, H-8' a H-17, H-17'); 1,87 (2H, q, $J = 7,8$ Hz, H-7, H-7'); 2,62 (3H, s, CH_3 -Ar); 2,94 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, H-6 e H-6'); 7,27-7,40 (3H, m, Ar-H); 7,97 (1H, dd, $J=7,8$ e 1,8 Hz, Ar-H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (C-18); 22,1 (CH_3 -Ar); 22,7; 26,5; 26,6; 29,0; 29,1; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6; 31,9 (C-6 a C-17); 125,9 (C-5'); 126,2 (C-1'); 129,9 (C-3'); 130,4 (C-6'); 131,3 (C-4'); 138,1 (C-2'); 168,8 (C-3); 178,9 (C-5).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$: C, 77,14%; H, 10,01%; N, 8,18%; encontrada: C, 77,53%; H, 9,93%; N, 8,32%.

3-(*m*-toluil)-5-(decapropil)-1,2,4-oxadiazol (**40c**): rendimento: 71%; óleo; R_f 0,60 ($\text{CHCl}_3/\text{C}_6\text{H}_{12}$, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3044 (v C—H aromático), 2920 (ν_{as} CH₂), 2926 (ν_s CH₂), 2851 (ν_s CH₂), 1594 (v C =N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH₃); 1,25-1,41 (20H, sl, H-8, H-8' a H-17, H-17'); 1,88 (2H, q, $J = 7,8$ Hz, C-7, C-7'); 2,41 (3H, s, CH₃-Ar); 2,94 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, C-6 e C-6'); 7,32 (2H, d, $J = 7,5$ Hz, Ar-H); 7,88 (2H, d, $J = 7,5$ Hz, Ar-H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (C-18); 21,2 (CH₃-Ar); 22,6; 26,6; 26,6; 28,9; 29,0; 29,3; 29,3; 29,6; 29,6; 31,9 (C-6 a C-17); 124,4 (C-6'); 126,7 (C-1'); 127,8 (C-2'); 128,6 (C-5'); 131,8 (C-4'); 138,5 (C-3'); 168,2 (C-3); 179,9 (C-5).

Análise elementar calculada para C₂₂H₃₄N₂O: C, 77,14%; H, 10,01%; N, 8,18%; encontrada: C, 77,32%; H, 9,96%; N, 8,25%.

3-(*p*-toluol)-5-(decapropil)-1,2,4-oxadiazol (**40d**): rendimento: 78%; sólido branco; P.F.: 46°C; R_f 0,61 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3049 (v C—H, aromático), 2922 (ν_{as} CH₂), 2926 (ν_s CH₂), 2846 (ν_s CH₂), 1576 (v C =N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH₃); 1,25-1,41 (20H, sl, H-8, H-8' a H-17, H-17'); 1,85 (2H, q, $J = 7,5$ Hz, H-7, H-7'); 2,40 (3H, s, CH₃-Ar); 2,92 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-6 e H-6'); 7,27 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, Ar-H); 7,95 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (C-18); 21,5 (CH₃-Ar); 22,6; 26,6; 29,0; 29,3; 29,5; 29,6; 31,9 (C-6 a C-17); 124,1 (C-1'); 127,3 (C-3' e C-5'); 128,5 (C-2' e C-6'); 141,3 (C-4'); 168,0 (C-3); 179,9 (C-5).

Análise elementar calculada para C₂₂H₃₄N₂O: C, 77,14%; H, 10,01%; N, 8,18%; encontrada: C, 77,43%; H, 9,98%; N, 8,21%.

3-(*p*-clorofenil)-5-(decapropil)-1,2,4-oxadiazol (**40e**): rendimento: 74%; sólido branco; P.F. 51°C; R_f 0,62 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3045 (ν C—H aromático); 2920 (ν_{as} CH₂), 2925 (ν_s CH₂), 2843 (ν_sCH₂), 1572 (ν C =N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH₃); 1,25-1,41(20H, sl, H-8, H-8' a H-17, H-17'); 1,85 (2H, q, $J = 7,5$ Hz, H-7, H-7'); 2,92 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-6 e H-6'); 8,01 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, Ar-H); 7,60 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, Ar-H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (C-18); 22,7; 26,7; 29,0; 29,3; 29,5; 29,6; 31,9 (C-6 a C-17); 124,1 (C-1'); 127,3 (C-3' e C-5'); 128,5 (C-2' e C-6'); 141,3 (C-4'); 168,0 (C-3); 179,9 (C-5).

Análise elementar calculada para C₂₁H₃₁ClN₂O: C, 69,50%; H, 8,61%; N, 7,72%; encontrada: C, 69,21%; H, 8,54%; N, 7,58%.

3-(*p*-bromofenil)-5-(decapropil)-1,2,4-oxadiazol (**40f**): rendimento: 73%; sólido branco; P.F.: 54°C; R_f 0,61 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3049 (ν C—H aromático); 2922 (ν_{as} CH₂), 2927 (ν_s CH₂), 2846 (ν_sCH₂), 1571 (ν C =N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH₃); 1,25-1,41(20H, sl, H-8, H-8' a H-17, H-17'); 1,86 (2H, q, $J = 7,5$ Hz, H-7, H-7'); 2,93 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-6 e H-6'); 7,61 (2H, ddd, $J = 8,7, 2,1$ e $0,3$ Hz, Ar-H); 7,95 (2H, d, $J = 8,7, 2,1$ e $0,3$ Hz, Ar-H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,0 (C-18); 22,9; 26,7; 29,1; 29,3; 29,5; 29,6; 31,9 (C-6 a C-17); 125,6 (C-1'); 125,8 (C-3' e C-5'); 128,9 (C-2' e C-6'); 167,5 (C-3); 180,3 (C-5).

Análise elementar calculada para C₂₁H₃₁BrN₂O: C, 64,78%; H, 8,48%; N, 6,04%; encontrada: C, 64,86%; H, 8,34%; N, 6,33%.

3-(*p*-nitrofenil)-5-(decapropil)-1,2,4-oxadiazol (**40g**): rendimento: 69%; sólido amarelo; P.F 63°C; R_f 0,62 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3064(v C—H aromático), 2913 (v_{as} CH₂), 2852(v_s CH₂), 1573 (v C =N), 1528 (v_{as} Ar-NO₂) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz,CDCl₃): δ 0,85 (3H, t, *J* = 6,9 Hz, CH₃) 1,23-1,41(20H, sl, H-8, H-8' a H-17, H-17'); 1,86 (2H, q, *J* = 7,5 Hz, H-7, H-7'); 2,93 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, H-6, H-6'); 8,24 (2H, dd, *J* = 9,0 e 2,1 Hz, Ar—H); 8,31 (2H, dd, *J* = 9,0 e 2,1 Hz, Ar—H);

RMN ¹³C (75 MHz,CDCl₃): δ 14,1 (C-18); 22,6; 26,5; 26,6; 28,9; 29,0; 29,3; 29,5; 29,6; 31,9 (C-6 a C-17); 123,9 (C-2' e C-6'); 128,3 (C-3' e C-5'); 132,8 (C-1') 149,3 (C-4'); 166,6 (C-3); 180,9 (C-5).

Análise elementar calculada para C₂₁H₃₁N₃O₃: C, 67,53%; H, 8,37%; N, 11,25%; encontrada: C, 67,55%; H, 8,37%; N, 11,22%.

3-(*p*-toluil)-5-(decaeptil)-1,2,4-oxadiazol (**40h**): rendimento: 71%; sólido branco; P.F. 56°C; R_f 0,60 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3049 (v C—H, aromático), 2921 (v_{as} CH₂), 2926 (v_s CH₂), 2846 (v_sCH₂), 1576 (v C =N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz,CDCl₃): δ 0,87 (3H, t, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 1,26-1,41(28H, sl, H-8, H-8' a H-21, H-21'); 1,84 (2H, q, *J* = 7,5 Hz, H-7, H-7'); 2,41 (3H, s, CH₃-Ar); 2,90 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, H-6 e H-6'); 7,29 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ar-H); 7,96 (2H,d, *J* = 8,4Hz, Ar-H).

RMN ¹³C (75 MHz,CDCl₃): δ 14,1(C-18); 21,5 (CH₃-Ar); 22,7; 26,7; 29,0; 29,3; 29,5; 29,6; 31,9 (C-6 a C-21); 124,1 (C-1'); 127,3 (C-3' e C-5'); 128,5 (C-2' e C-3'); 141,3 (C-4'); 168,0 (C-3); 179,9 (C-5).

Análise elementar calculada para C₂₆H₄₂N₂O: C, 78,34%; H, 10,62%; encontrada: C, 78,68%; H, 10,58%.

3-(*p*-clorofenil)-5-(decaeptil)-1,2,4-oxadiazol (**40i**): rendimento: 68%; sólido branco; P.F. 53°C; R_f 0,53 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3048 (ν C—H, aromático), 2925 (ν_{as} CH₂), 2925 (ν_s CH₂), 2847 (ν_sCH₂), 1574 (ν C =N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (3H, t, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 1,26-1,41 (28H, sl, H-8, H-8' a H-21, H-21'); 1,84 (2H, q, *J* = 7,5 Hz, H-7, H-7'); 2,90 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, H-6 e H-6'); 7,33 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ar-H); 7,98 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, Ar-H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (C-18); 22,8; 26,7; 27,0; 29,3; 29,5; 29,6 (C-6 a C-21); 125,1 (C-1'); 128,5 (C-2' e C-6'); 129,3 (C-3' e C-5'); 137,2 (C-4'); 167,3 (C-3); 180,4 (C-5).

Análise elementar calculada para C₂₅H₃₉N₂O: C, 76,78%; H, 9,82%; N, 8,53%; encontrada: C, 76,61%; H, 9,93%; N, 8,52%.

3-(*p*-nitrofenil)-5-(decaeptil)-1,2,4-oxadiazol (**40j**): rendimento: 68%; sólido amarelo; P.F. 65°C; R_f 0,60 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3067 (ν C—H, aromático), 2914 (ν_{as} CH₂), 2852 (ν_s CH₂), 2852 (ν_sCH₂), 1574 (ν C =N), 1528 (ν_{as} Ar-NO₂).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (3H, t, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 1,24-1,43 (28H, sl, H-8, H-8' a H-21, H-21'); 1,88 (2H, q, *J* = 7,5 Hz, H-7, H-7'); 2,96 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, H-6 e H-6'); 8,25 (2H, dd, *J* = 9,0 e 2,1 Hz, Ar-H); 8,31 (2H, dd, *J* = 9,0 e 2,1 Hz, Ar-H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (C-21); 22,6; 26,5; 28,9; 29,0; 29,3; 29,5; 29,6; 31,9 (C-6 a C-21); 124,0 (C-3' e C-5'); 128,3 (C-2' e C-6'); 132,8 (C-1'); 149,3 (C-4'); 166, (C-3); 180,9 (C-5).

Análise elementar calculada para C₂₅H₃₉N₃O₃: C, 69,90%; H, 9,15%; N, 9,78%; encontrada: C, 70,26%; H, 9,19%; N, 9,93%.

8.3.2 – Síntese dos compostos 43a-g

Os compostos obtidos nesta série foram sintetizados através de duas metodologias. O método **A** foi baseado no procedimento descrito por Bezerra e colaboradores²⁵ e o método **B**, no procedimento descrito por Kaboudin e Navaee.⁸

Método A: Em um balão de fundo redondo, o ácido oléico (1,67g, 8,1 mmol, **38c**) foi dissolvido em diclorometano (30 mL). Em seguida, a respectiva arilamidoxima (7,3 mmol, **12a-f,h**) e a DCC (8,1 mmol, 1,67 g) foram adicionadas à solução de ácido oléico. A reação permaneceu sob agitação durante 6 horas. A formação dos intermediários **42a-g** foi visualizada através de cromatografia de camada delgada (CCD). Neste momento, a mistura foi filtrada para a remoção da DCU (dícicloexiluréia) formada e o filtrado teve o solvente evaporado. Esta mistura foi submetida à reação de ciclização térmica em banho de óleo a 110-120°C por 3 horas ou até o consumo total dos compostos de partida, verificado por CCD. Este resíduo bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel usando cicloexano/acetato de etila (9,9:0,1) como eluente para fornecer os 3-aryl-5-alkyl-1,2,4-oxadiazóis (**43a-g**) com rendimentos entre 65-83%.

Método B: Em uma cápsula de porcelana, a respectiva arilamidoxima (7,4 mmol, **12a-f,h**) foi triturada. Foram adicionados 2,43 g do cloreto de oleoila (8,0 mmol, **41**). Os reagentes foram homogeneizados e foi verificada a formação dos intermediários *O*-acilados através de CCD. Esta mistura foi irradiada no forno de microondas doméstico durante 10 minutos, sendo o término da reação visualizado através de CCD. Este resíduo bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel usando cicloexano/acetato de etila (9,9:0,1) como eluente para fornecer os 3-aryl-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazóis (**43a-g**) com bons rendimentos (74-82%).

3-Fenil-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43a**): rendimento: 70% pelo método **A** e 82% pelo método **B**; óleo; R_f 0,52 ($\text{CHCl}_3/\text{C}_6\text{H}_{12}$, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3067 (ν C-H aromático), 2925 (ν_{as} CH_2), 2854 (ν_{s} CH_2), 1593 (ν C=N) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 1,26-1,39 (20H, sl, H-8, H-8' a H-11, H-11' e H-16, H-16' a H-21, H-21'); 1,84 (2H, q, $J = 7,5$ Hz, H-7, H-7'); 1,98-2,02 (4H, m, H-12, H-12', H-15, H-15'); 2,94 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-6, H-6'); 5,34 (2H, 2 dt, $J = 9,0$ e 6,0 Hz, H-13, H-14); 7,49 (3H, m, Ar-H); 8,07 (2H, m, Ar-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 14,1 (C-22), 22,6; 26,6; 27,1; 27,2; 28,9; 29,3; 29,5; 29,6; 29,7; 31,9 (C-6 a C-21); 129,7 (C-14); 126,9 (C-1'); 127,3 (C-2' e C-6'); 128,4 (C-3' e C-5'); 130,1 (C-13); 131,0 (C-4'); 168,1 (C-3), 180,0 (C-5).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}$: C, 78,48%; H, 10,01%; N, 7,32%. Encontrada: C, 78,81%; H, 10,25%; N, 7,13%.

3-(*o*-Toluil)-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43b**): rendimento: 80% pelo método **A** e 80% pelo método **B**; óleo; R_f 0,52 ($\text{CHCl}_3/\text{C}_6\text{H}_{12}$, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3066 (ν C-H aromático), 2926 (ν_{as} CH_2), 2854 (ν_{s} CH_2), 1592 (ν C=N) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 1,26-1,40 (20H, sl, H-8, H-8' a H-11, H-11' e H-16, H-16' a H-21, H-21'); 1,87 (2H, q, $J = 7,5$ Hz, H-7, H-7'); 1,98-2,02 (4H, m, H-12, H-12', H-15, H-15'); 2,62 (s, 3H, Ar- CH_3); 2,95 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-6, H-6'); 5,35 (2H, 2 dt, $J = 9,3$ e 6,6 Hz, H-13, H-14); 7,26-7,40 (3H, m, Ar-H); 7,97 (1H, dd, $J = 9,0$ e 2,1 Hz, Ar-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 14,1 (C-22); 22,1 (Ar- CH_3); 22,6; 24,5; 26,5; 26,6; 27,1; 27,2; 29,0; 29,3; 29,5; 29,7; 31,9 (C-6 a C-21); 125,9 (C-5'); 126,2 (C-1'); 129,6 (C-14); 129,9 (C-3'); 130,0 (C-13); 130,4 (C-6'); 131,3 (C-4'); 138,1 (C-2'); 168,8 (C-3); 178,9 (C-5).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}$: C, 78,73%; H, 10,16%; N, 7,06%; encontrada: C, 78,81%; H, 10,35%; N, 7,11%.

3-(*m*-Toluil)-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43c**): rendimento: 68% pelo método **A** e 77% pelo método **B**; óleo; R_f 0,52 ($\text{CHCl}_3/\text{C}_6\text{H}_{12}$, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3060 (ν C-H aromático), 2925 (ν_{as} CH_2), 2854 (ν_{s} CH_2), 1597 (ν C=N) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 1,25-1,42 (20H, sl, H-8, H-8' a H-11, H-11' e H-16, H-16' a H-21, H-21'); 1,85 (2H, q, $J = 7,5$ Hz, H-7, H-7'); 1,97-2,01 (4H, m, H-12, H-12, H-15, H-15'); 2,41 (3H, s, Ar- CH_3); 2,94 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-6, H-6'); 5,35 (2H, 2dt, $J = 9,0$ e $6,0$ Hz, H-13, H-14); 7,34 (2H, 2 d, $J = 7,5$ Hz, Ar-H); 7,89 (1H, dd, $J = 1,8$ e $0,6$ Hz, Ar-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 14,1 (C-22); 21,3 (Ar- CH_3); 22,7; 26,6; 26,7; 27,1; 27,2; 29,0; 29,3; 29,5; 29,6; 29,7; 31,9 (C-6 a C-21); 124,5 (C-6'); 126,8 (C-1'); 127,9 (C-2'); 128,7 (C-5'); 129,6 (C-14); 130,0 (C-13); 131,8 (C-4'); 138,6 (C-3'); 168,3 (C-3); 179,9 (C-5).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}$: C, 78,73%; H, 10,16%; N, 7,06%; encontrada: C, 78,96%; H, 10,23%; N, 7,31%.

3-(*p*-Toluil)-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43d**): rendimento: 70% pelo método **A** e 84% pelo método **B**; óleo; R_f 0,52 ($\text{CHCl}_3/\text{C}_6\text{H}_{12}$, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3060 (ν C-H aromático), 2926 (ν_{as} CH₂), 2855 (ν_{s} CH₂), 1591 (ν C=N) cm.⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH₃); 1,25-1,39 (20H, sl, H-8, H-8' a H-11, H-11' e H-16, H-16' a H-21, H-21'); 1,81-1,91 (2H, q, $J = 7,8$ Hz, H-7, H-7'); 2,00-2,02 (4H, m, 4H, H-12, H-12, H-15, H-15'); 2,41 (3H, s, Ar-CH₃); 2,93 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, H-6, H-6'); 5,35 (2H, 2dt, $J = 9,3$ e $6,6$ Hz, H-13, H-14); 7,25-7,29 (2H, m, Ar-H); 7,94-7,97 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, Ar-H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 14,1 (C-22); 21,5 (Ar-CH₃); 22,7; 26,6; 27,1; 27,2; 29,0; 29,3; 29,5; 29,6; 29,7; 31,9 (C-6 a C-21); 124,1 (C-1'); 127,3 (C-2' e C-6'); 129,6 (C-14); 129,7 (C-3' e C-5'); 130,0 (C-13); 141,3 (C-4'); 168,2 (C-3); 179,9 (C-5).

Análise elementar calculada para C₂₆H₄₀N₂O: C, 78,73%; H, 10,16%; N, 7,06%; encontrada: C, 78,87%; H, 10,26%; N, 7,19%.

3-(*p*-Cloro-fenil)-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43e**): rendimento: 69% pelo método **A** e 79% pelo método **B**; óleo; R_f 0,52 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3060 (ν C-H aromático), 2927 (ν_{as} CH₂), 2854 (ν_{s} CH₂), 1592 (ν C=N) cm.⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH₃); 1,21-1,41 (20H, sl, H-8, H-8' a H-11, H-11' e H-16, H-16' a H-21, H-21'); 1,85 (2H, q, $J = 7,5$ Hz, H-7, H-7'); 1,99-2,02 (4H, m, H-12, H-12', H-15, H-15'); 2,90 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-6, H-6'); 5,32-5,36 (2H, 2 dt, $J = 9,0$ e $5,7$ Hz, H-13, H-14); 7,45 (2H, ddd, $J = 8,4, 2,1$ e $0,3$ Hz, Ar-H); 8,02 (2H, ddd, $J = 8,4, 2,1$ e $0,6$ Hz, Ar-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 14,1 (C-22); 22,7; 26,6; 27,1; 27,2; 28,9; 29,0; 29,1; 29,3; 29,5; 29,6; 29,7; 31,9 (C-6 a C-21); 125,4 (C-1'); 128,7 (C-2' e C-6'); 129,1 (C-3' e C-5'); 129,6 (C-14); 130,1 (C-13); 137,1 (C-4'); 167,4 (C-3); 180,3 (C-5).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{OCl}$: C, 72,00%; H, 8,94%; N, 6,71%; encontrada: C, 72,29%; H, 9,15%; N, 6,54%.

3-(*p*-Bromo-fenil)-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43f**): rendimento: 65% pelo método **A** e 75% pelo método **B**; óleo; R_f 0,52 ($\text{CHCl}_3/\text{C}_6\text{H}_{12}$, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3060 (ν C-H aromático), 2925 (ν_{as} CH_2), 2854 (ν_{s} CH_2), 1587 (ν C=N) cm^{-1} ;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 1,25-1,39 (20H, sl, H-8, H-8' a H-11, H-11' e H-16, H-16' a H-21, H-21'); 1,86 (2H, q, $J = 7,8$ Hz, H-7, H-7'); 1,97-2,01 (4H, m, H-12, H-12, H-15, H-15'); 2,93 (2H, t, $J = 7,8$ Hz H-6, H-6'); 5,34 (2H, 2dt, $J = 9,0$ e 6,6 Hz, H-13, H-14); 7,61 (2H, dd, $J = 8,7$ e 2,4 Hz, Ar-H); 7,95 (2H, dd, $J = 8,7$ e 2,4 Hz, Ar-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 14,1 (C-22); 22,7; 26,6; 27,1; 27,2; 28,9; 29,3; 29,5; 29,6; 29,7; 31,9 (C-6 a C-21); 125,6 (C-1'); 128,9 (C-2' e C-6'); 129,7 (C-14); 130,1 (C-13); 132,1 (C-3' e C-5'); 167,5 (C-3); 180,3 (C-5).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{OBr}$: C, 65,07%; H, 8,08%; N, 6,07%; encontrada: C, 65,31%; H, 8,13%; N, 6,11%.

3-(*p*-Metóxi-fenil)-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43g**): rendimento: 65% pelo método **A** e 74% pelo método **B**; óleo; R_f 0,52 ($\text{CHCl}_3/\text{C}_6\text{H}_{12}$, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3067 (ν C-H aromático), 2925 (ν_{as} CH₂), 2854 (ν_{s} CH₂), 1593 (ν C=N) cm.⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,85 (3H, t, $J = 6,7$ Hz, CH₃); 1,18-1,41 (20H, sl, H-8, H-8' a H-11, H-11' e H-16, H-16' a H-21, H-21'); 1,85 (2H, $J = 7,5$ Hz, H-7, H-7'), 2,00-2,03 (4H, m, H-12, H-12, H-15, H-15'), 2,93 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-6, H-6'), 5,34 (2H, 2dt, $J = 9,3$ e $6,6$ Hz, H-13, H-14); 6,97 (2H, dd, $J = 9,0$ e $2,5$ Hz, Ar-H); 8,00 (2H, dd, $J = 9,0$ e $2,5$ Hz, Ar-H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 14,1 (C-22); 22,7; 26,6; 26,7; 27,2; 28,9; 29,2; 29,1; 29,4; 29,6; 29,7; 31,9 (C-6 a C-21); 114,2 (C-3' e C-5'); 119,4 (C-1'); 129,6 (C-14); 130,0 (C-13); 161,8 (C-4'); 167,9 (C-3); 179,8 (C-5).

Análise elementar calculada para C₂₆H₄₀N₂O₂: C, 75,68%; H, 9,77%; N, 6,79%; encontrada: C, 75,96%; H, 9,84%; N, 6,93%.

8.3.3 – Síntese dos compostos 47a-f

Em um balão de fundo redondo, foi adicionado o cloreto de propinoíla (0,2g, 2,2 mmol, **44**) em diclorometano seco (10 mL) e sob atmosfera inerte. Em seguida, foram adicionados e 0,32 mL de trietilamina (0,23g, 2,2 mmol) e a respectiva arilamidoxima (2,2 mmol, **12a,c-f,h**). A mistura reagiu por 6 horas e o término da reação foi verificado através de cromatografia em camada delgada (CCD). A purificação foi feita através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente cicloexano/acetato de etila (9,9:0,1-9,5:0,5), obtendo-se os 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazóis (**47a-f**).

3,5-Difenil-1,2,4-oxadiazol (**47a**): rendimento: 61%; sólido branco; P.F. 109-110°C (lit. 110°C)⁵⁰; R_f 0,70 (CHCl₃).

I.V. (pastilha de KBr): 3022; (ν C—H aromático); 2920 (ν_{as} CH₂); 2839 (ν_{s} CH₂); 1594 (ν C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,45-7,65 (6H, m, Ar—H); 8,10-8,25 (4H, m, Ar—H).

3,5-Di-(*m*-toluol)-1,2,4-oxadiazol (**47b**): rendimento: 61%; sólido branco; P.F. 91°C (lit. 92°C)⁵⁰; R_f 0,72 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3026 (ν C—H, aromático); 2919 (ν_{as} CH₂); 2845 (ν_{s} CH₂); 1591 (ν C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,36 (3H, s, CH₃); 2,39 (3H, s, CH₃); 7,36-7,45 (4H, m, Ar—H); 7,86-8,04 (4H, m, Ar—H).

3,5-Di-(*p*-toluol)-1,2,4-oxadiazol (**47c**): rendimento: 62%; sólido branco; P.F. 134°C (lit. 134°C)⁵⁰; R_f 0,72 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3021 (ν C—H, aromático); 2923 (ν_{as} CH₂); 2851 (ν_{s} CH₂); 1590 (ν C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (6H, s, CH₃); 7,29 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, Ar—H); 8,01 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, Ar—H).

3,5-Di-(*p*-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol (**47d**): rendimento: 62%; sólido branco; P.F. 125-126°C (lit. 126°C)⁵⁰; R_f 0,73 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3025 (ν C—H, aromático); 2918 (ν_{as} CH₂); 2843 (ν_{s} CH₂); 1588 (ν C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (4H, 2 d, $J = 8,0$ e $8,1$ Hz, Ar—H); 7,53 (4H, 2 d, $J = 8,0$ e $8,1$ Hz, Ar—H).

3,5-Di-(*p*-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol (**47e**): rendimento: 61%; sólido branco; P.F. 184-185°C (lit. 185-186°C)⁵⁰; R_f 0,73 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3023 (v C—H, aromático); 2919 (v_{as} CH₂); 2846 (v_s CH₂); 1590 (v C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (2H, dd. $J = 2,1$ e 8,7 Hz, Ar—H); 7,71 (2H, dd. $J = 2,1$ e 8,7 Hz, Ar—H); 8,03 (2H, dd. $J = 2,1$ e 8,7 Hz, Ar—H); 8,08 (2H, dd. $J = 2,1$ e 8,7 Hz, Ar—H).

3,5-Di-(*p*-metóxifenil)-1,2,4-oxadiazol (**47f**): rendimento: 60%; sólido branco; P.F. 127°C (lit. 128°C)⁵⁰; R_f 0,72 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3020 (v C—H, aromático); 2922 (v_{as} CH₂); 2847 (v_s CH₂); 1591 (v C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,92 (3H, s, CH₃O); 3,93 (3H, s, CH₃O); 7,53 (4H, 2 d, $J = 8,5$ Hz, Ar—H); 8,23 (4H, 2 d, $J = 8,4$ e 8,5 Hz, Ar—H).

8.3.4 – Síntese dos compostos 64a-g

Em um balão de fundo redondo foi adicionada a respectiva arilamidoxima (3,7 mmol, **12a-f,h**) em solução hidroetanólica (30 mL, etanol/água, 2:1). Em seguida, foi adicionado 0,45 mL de 2,3-butadiona (0,32g, 3,7mmol). Esta mistura foi refluxada até que não se observasse material de partida pela CCD. Após a remoção do solvente, o produto foi cristalizado em mistura de metanol/água (9:1) para fornecer o respectivo 3-aril-5-metil-1,2,4-oxadiazol (**64a-g**) puro e de ponto de fusão constante.

3-Fenil-5-metil-1,2,4-oxadiazol (**64a**): rendimento: 63%; sólido incolor; P.F. 38°C (lit. 39°C)⁵⁷; R_f 0,68 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3021 (v C—H aromático); 2923 (v_{as} CH₂); 2839 (v_s CH₂); 1595 (v C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,55 (3H, s, CH₃); 7,34-7,38 (3H, m, Ar—H); 8,25-8,29 (2H, m, Ar—H).

3-(*o*-Toluil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (**64b**): rendimento: 60%; óleo; R_f 0,67 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3023 (v C—H aromático); 2918 (v_{as} CH₂); 2845 (v_s CH₂); 1591 (v C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,61 (3H, s, CH₃Ar); 2,66 (3H, s, CH₃); 7,21-7,45 (3H, m, Ar—H); 7,95 (1H, dd, *J* = 7,5 e 2,7 Hz Ar—H).

3-(*m*-Toluil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (**64c**): rendimento: 63%; óleo; R_f 0,67 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3026 (v C—H aromático); 2919 (v_{as} CH₂); 2846 (v_s CH₂); 1591 (v C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,41 (3H, s, CH₃Ar); 2,64 (3H, s, CH₃); 7,28 (3H, ddd, *J* = 8,7, 1,8 e 0,6 Hz, Ar—H); 7,95 (1H, dd, *J* = 1,8 e 1,8 Hz, Ar—H).

3-(*p*-Toluil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (**64d**): rendimento: 61%; sólido branco; P.F. 74°C (lit. 74°C)⁵⁷; R_f 0,68 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3021 (v C—H aromático); 2923 (v_{as} CH₂); 2853 (v_s CH₂); 1590 (v C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (3H, s, CH₃Ar); 2,64 (3H, s, CH₃); 7,29 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, Ar—H); 8,01 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, Ar—H).

3-(*p*-Clorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (**64e**): rendimento: 63%; sólido branco; P.F. 91-92°C (lit. 92°C)⁵⁰; R_f 0,65 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3024 (ν C—H aromático); 2918 (ν_{as} CH₂); 2843 (ν_s CH₂); 1590 (ν C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,64 (3H, s, CH₃); 7,41 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar—H); 8,01 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar—H).

3-(*p*-Bromofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (**64f**): rendimento: 61%; sólido branco; P.F. 134-136°C (lit. 136-138°C)⁵⁰; R_f 0,64 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3021 (ν C—H aromático); 2919 (ν_{as} CH₂); 2849 (ν_s CH₂); 1591 (ν C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,61 (3H, s, CH₃); 7,62 (2H, d, *J* = 7,9 Hz, Ar—H); 7,89 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar—H).

3-(*p*-Metóxfenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (**64g**): rendimento: 60%; sólido branco; P.F. 63°C (lit. 64-65°C)⁵⁰; R_f 0,65 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3022 (ν C—H aromático); 2923 (ν_{as} CH₂); 284 (ν_s CH₂); 1591 (ν C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,62 (3H, s, CH₃); 3,84 (3H, s, CH₃O); 7,00 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, Ar—H); 8,23 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, Ar—H).

8.3.5 – Síntese dos compostos 47a,c e 71a-g usando cloreto de mesila

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,98g do respectivo ácido carboxílico (0,98g, 8,0 mmol, **38d-j**) em diclorometano seco (30 mL) e 1,1 mL de trietilamina

(8,0 mmol). Esta mistura permaneceu sob agitação por 15 minutos, quando foi adicionado 0,65 mL de cloreto de metanossulfonila (0,84g, 8,0 mmol, **68**) a 0°C e sob atmosfera inerte. Após 30 minutos de agitação, foram adicionados 8,0 mmol da respectiva arilamidoxima (**12a,d,h**). Esta mistura reagiu por intervalos de tempo compreendidos entre 3 e 5 horas. O término da reação pelo consumo dos materiais de partida, visualizado em CCD. Foi então realizada uma extração com acetato de etila (3 x 20 mL) e as fases orgânicas lavadas com soluções saturadas de bicarbonato de sódio e cloreto de sódio. O solvente foi removido sob pressão e o resíduo foi submetido à reação de ciclização térmica em banho de óleo, na faixa de temperatura de 110–120°C por, aproximadamente 4 a 5 horas. Após verificado o término da reação por CCD, o resíduo bruto foi submetido à purificação através de cristalização e/ou com cromatografia em coluna de sílica gel, obtendo-se assim o produto desejado, o respectivo 1,2,4-oxadiazol-3,5-dissubstituído (**47a,c; 71a-h**).

3,5-Difenil-1,2,4-oxadiazol (**47a**): rendimento: 82%; sólido branco; P.F. 108-109°C (lit. 110°C)⁵⁰; R_f 0,70 (CHCl₃).

I.V. (pastilha de KBr): 3022; (v C—H aromático); 2920 (v_{as} CH₂); 2839 (v_s CH₂); 1594 (v C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,45-7,65 (6H, m, Ar—H); 8,10-8,25 (4H, m, Ar—H).

3,5-Di-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol (**47c**): rendimento: 79%; sólido branco; P.F. 133°C (lit. 134°C)⁵⁰; R_f 0,72 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3021 (v C—H, aromático); 2923 (v_{as} CH₂); 2851 (v_s CH₂); 1590 (v C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (6H, s, CH₃); 7,29 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, Ar—H); 8,01 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar—H).

3,5-Dimetil-1,2,4-oxadiazol (**71a**): rendimento: 76%; óleo; R_f 0,72 (CHCl_3)

I.V. (pastilha de KBr): 2859 ($\nu \text{ CH}_3$); 1590 ($\nu \text{ C}=\text{N}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,40 (3H, s, CH_3); 2,44 (3H, s, CH_3).

3-(*p*-Toluil)-5-decapentil-1,2,4-oxadiazol (**71b**): rendimento: 75%; sólido branco; P.F. 57°C (lit. 57°C)²⁵; R_f 0,51 ($\text{CHCl}_3/\text{C}_6\text{H}_{12}$, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3063 ($\nu \text{ C-H}$ aromático), 2954 ($\nu \text{ CH}_3$), 2917 ($\nu_{\text{as}} \text{ CH}_2$), 2848 ($\nu_{\text{s}} \text{ CH}_2$), 1588 ($\nu \text{ C}=\text{N}$) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_3); 1,18-1,48 (24H, m, H-8, H-8' a H-17, H-17'); 1,86 (2H, q, $J = 7,6$ Hz, H-7, H-7'); 2,41 (3H, s, Ar- CH_3); 2,93 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, H-6, H-6'); 7,28 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, Ar-H), 7,96 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, Ar-H).

3-(*p*-Toluil)-5-cicloexil-1,2,4-oxadiazol (**71c**): rendimento: 83%; sólido branco; P.F. 122°C; R_f 0,80 (CHCl_3).

I.V. (pastilha de KBr): 3035 ($\nu \text{ C-H}$ aromático), 2918 ($\nu_{\text{as}} \text{ CH}_2$), 2852 ($\nu_{\text{s}} \text{ CH}_2$), 1589 ($\nu \text{ C}=\text{N}$) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,25-1,70 (5H, m, Heq); 1,72-1,89 (3H, m, Hax); 2,11-2,15 (2H, m, Hax); 2,41 (3H, s, CH_3 -Ar); 3,00 (1H, tt, $J = 11,4$ e 3,7 Hz, H-CNO); 7,28 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H); 7,95 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, C-H).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C, 74,35%; H, 7,49%; N, 11,56%; encontrada: C, 74,61%; H, 7,42%; N, 11,41%.

3-Metil-5-fenil-1,2,4-oxadiazol (**71d**): rendimento: 78%; sólido incolor; P.F. 56°C (lit. 57 °C);⁵⁷ R_f 0,76 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 2920 (v C-H aromático); 2918 (v CH₃); 1588 (C=N).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,43 (3H, s, CH₃); 7,46-7,66 (3H, m, Ar—H); 8,12 (2H, dd, J = 8,4 e 1,8 Hz, Ar—H).

3-(*p*-Toluil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol (**71e**): rendimento: 85%; sólido branco; P.F. 104-106°C (lit. 105-106°C);⁶⁵ R_f 0,52 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3049 (v C-H aromática); 2955 (v_s CH₂); 2915 (v CH₃); 1560 (C=N).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,43 (3H, s, CH₃-Ar); 7,31 (2H, d, J = 7,8 Hz, Ar—H); 7,51 (3H, m, Ar—H); 8,06 (2H, d, J = 8,1 Hz, Ar—H), 8,21 (2H, d, J = 6,6 Hz, Ar—H).

3-Metil-5-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol (**71f**): rendimento: 79%; sólido incolor; P.F. 50°C (lit 51°C);⁵⁷ R_f 0,78 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3035 (v C-H aromático); 2918 (v CH₃); 2852 (v CH₂); 1588 (C=N).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (3H, s, CH₃); 2,41 (3H, s, CH₃-Ar); 7,52 (2H, m, Ar—H); 8,12 (2H, m, Ar—H).

3-Fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol (**71g**): rendimento: 81%; sólido branco; P.F. 97°C; R_f 0,77 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3039 (v C-H aromático); 2960 (v C-H aromático); 2917 (v_{as} CH₂); 2847 (v_s CH₂); 1668 (v C=S); 1524 (v C=N) cm.⁻¹

⁶⁵ Chiou, S. J. *Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 125-128.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (1H, dd, $J = 5,1$ e $4,8$ Hz, H-4); 7,50-7,52 (3H, m, Ar—H); 7,66 (1H, dd, $J = 5,1$ e $1,2$ Hz, H-3); 7,97 (1H, dd, $J = 5,1$ e $1,2$ Hz, H-5); 8,13-8,16 (2H, m, Ar—H).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$: C, 64,44%; H, 4,16%; N, 11,56%; S, 13,23%; encontrada: C, 64,56%; H, 4,25%; N, 11,69%; S, 13,35%.

3-(*p*-Toluil)-5-{2-[3-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-1,2,4-oxadiazol (**71h**): rendimento: 80%; sólido branco; P.F. 170-171°C (lit. 171-172°C)^{7a}; R_f 0,73 (CHCl_3)

I.V. (pastilha de KBr): 3032 (ν C-H aromático); 2926 (ν_{as} CH_2); 2854 (ν_{s} CH_2); 1590 (ν C=N) cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,41 (6H, s, CH_3 -Ar); 3,56 (4H, s, 2 CH_2); 7,28 (4H, 2 d, $J = 8,7$ e $9,0$ Hz, Ar—H); 7,95 (4H, 2 d, $J = 8,1$ Hz, Ar—H)

8.3.6 – Síntese dos compostos **40d,e,h,i**; **47a,c**; **71b,c,e,h** com cloroformiato de etila

A um balão de fundo redondo contendo o ácido carboxílico adequado (8,0 mmol, **38a,b,d-g,i,j**) dissolvido em 30 mL de diclorometano seco, foi adicionado 1,23 g de carbonato de potássio (8,0 mmol) e esta mistura reagiu por minutos. Neste momento, foi adicionado 0,6 mL de cloroformiato de etila (8,0 mmol) e, após 10 minutos de reação, 7,3 mmol da arilamidoxima correspondente (**12a,d,e**). A reação permaneceu sob agitação por de 1-2 horas, em atmosfera inerte e a temperatura ambiente. O término da reação foi verificado por CCD. Os sólidos foram filtrados e o filtrado teve o seu solvente evaporado, obtendo-se assim a *O*-acilamidoxima correspondente. Procedeu-se então à etapa de ciclização térmica em banho de óleo a 110-120°C. Após a verificação do total consumo da *O*-acilamidoxima correspondente,

o resíduo bruto foi purificado através de cristalização e/ou com cromatografia em coluna de sílica gel, obtendo-se assim os produtos desejados.

3-(*p*-toluil)-5-(decapropil)-1,2,4-oxadiazol (**40d**): rendimento: 86%; sólido branco; P.F.: 45°C; R_f 0,61 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3049 (ν C—H, aromático), 2922 (ν_{as} CH₂), 2926(ν_s CH₂), 2846 (ν_sCH₂), 1576 (ν C =N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz,CDCl₃): δ 0,87 (3H, t, *J* = 6,9Hz, CH₃); 1,25-1,41 (20H, sl, H-8, H-8' a H-17, H-17'); 1,85 (2H, q, *J* = 7,5 Hz, H-7, H-7'); 2,40 (3H, s, CH₃-Ar); 2,92 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, H-6 e H-6'); 7,27 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ar-H); 7,95 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, Ar-H).

3-(*p*-clorofenil)-5-(decapropil)-1,2,4-oxadiazol (**40e**): rendimento: 80%; sólido branco; P. F. 51°C; R_f 0,62 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3049 (ν C—H aromático); 2920 (ν_{as} CH₂), 2925 (ν_s CH₂), 2843 (ν_sCH₂), 1572 (ν C =N) cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz,CDCl₃): δ 0,87 (3H, t, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 1,25-1,41(20H, sl, H-8, H-8' a H-17, H-17'); 1,85 (2H, q, *J* = 7,5 Hz, H-7, H-7'); 2,40 (3H, s, CH₃-Ar); 2,92 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, H-6 e H-6'); 8,01 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ar-H); 7,60 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ar-H).

3-(*p*-toluil)-5-(decaeptil)-1,2,4-oxadiazol (**40h**): rendimento: 83%; sólido branco; P.F. 56°C; R_f 0,60 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3049 (ν C—H, aromático), 2921 (ν_{as} CH₂), 2926 (ν_s CH₂), 2846 (ν_sCH₂), 1576 (ν C =N) cm⁻¹.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 1,26-1,41 (28H, sl, H-8, H-8' a H-21, H-21'); 1,84 (2H, q, $J = 7,5$ Hz, H-7, H-7'); 2,41 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 2,90 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-6 e H-6'); 7,29 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, Ar-H); 7,96 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H).

3-(*p*-clorofenil)-5-(decaetil)-1,2,4-oxadiazol (**40i**): rendimento: 79%; sólido branco; P.F. 53°C ; R_f 0,53 ($\text{CHCl}_3/\text{C}_6\text{H}_{12}$, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3048 (ν C—H, aromático), 2925 (ν_{as} CH_2), 2925 (ν_{s} CH_2), 2847 (ν_{s} CH_2), 1574 (ν C=N) cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 1,26-1,41 (28H, sl, H-8, H-8' a H-21, H-21'); 1,84 (2H, q, $J = 7,5$ Hz, H-7, H-7'); 2,90 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-6 e H-6'); 7,33 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, Ar-H); 7,98 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H).

3,5-Difenil-1,2,4-oxadiazol (**47a**): rendimento: 86%; sólido branco; P.F. $108\text{-}109^\circ\text{C}$ (lit. 110°C);⁵⁰ R_f 0,70 (CHCl_3).

I.V. (pastilha de KBr): 3022; (ν C—H aromático); 2920 (ν_{as} CH_2); 2839 (ν_{s} CH_2); 1594 (ν C=N) cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,45-7,65 (6H, m, Ar—H); 8,10-8,25 (4H, m, Ar—H).

3,5-Di-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol (**47c**): rendimento: 75%; sólido branco; P.F. 133°C (lit. 134°C);⁵⁰ R_f 0,72 (CHCl_3)

I.V. (pastilha de KBr): 3021 (ν C—H, aromático); 2923 (ν_{as} CH_2); 2851 (ν_{s} CH_2); 1590 (ν C=N) cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,40 (6H, s, CH_3); 7,29 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, Ar—H); 8,01 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, Ar—H).

3-(*p*-Toluil)-5-decapentil-1,2,4-oxadiazol (**71b**): rendimento: 90%; sólido branco; P.F. 57°C (lit. 57°C);⁵⁰ R_f 0,51 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3063 (v C-H aromático), 2954 (v CH₃), 2917 (v_{as} CH₂), 2848 (v_s CH₂), 1588 (v C=N) cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (3H, t, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH₃); 1,18-1,48 (24H, m, H-8, H-8' a H-17, H-17'); 1,86 (2H, q, *J* = 7,6 Hz, H-7, H-7'); 2,41 (3H, s, Ar-CH₃); 2,93 (2H, t, *J* = 7,6 Hz, H-6, H-6'); 7,28 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ar-H), 7,96 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ar-H).

3-(*p*-Toluil)-5-cicloexil-1,2,4-oxadiazol (**71c**): rendimento: 91%; sólido branco; P.F. 122°C; R_f 0,80 (CHCl₃).

I.V. (pastilha de KBr): 3035 (v C-H aromático), 2918 (v_{as} CH₂), 2852 (v_s CH₂), 1589 (v C=N) cm.⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,25-1,70 (5H, m, Heq); 1,72-1,89 (3H, m, Hax); 2,11-2,15 (2H, m, Hax); 2,41 (3H, s, CH₃-Ar); 3,00 (1H, tt, *J* = 11,4 e 3,7 Hz, H-CNO); 7,28 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, Ar—H); 7,95 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C—H).

3-(*p*-Toluil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol (**71e**): rendimento: 93%; sólido branco; P.F. 104-106°C (lit. 105-106°C);⁵⁰ R_f 0,52 (CHCl₃/C₆H₁₂, 1:1)

I.V. (pastilha de KBr): 3049 (v C-H aromático); 2955 (v_s CH₂); 2915 (v CH₃); 1560 (C=N).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,43 (3H, s, CH₃-Ar); 7,31 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, Ar—H); 7,51 (3H, m, Ar—H); 8,06 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, Ar—H), 8,21 (2H, d, *J* = 6,6 Hz, Ar—H).

3-(*p*-Toluil)-5-{2-[3-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-1,2,4-oxadiazol (**71h**): rendimento: 84%; sólido branco; P.F. 169-170°C (lit. 171-172°C)^{7a}; R_f 0,73 (CHCl₃)

I.V. (pastilha de KBr): 3032 (ν C-H aromático); 2926 (ν_{as} CH₂); 2854 (ν_{s} CH₂); 1590 (ν C=N) cm.⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,41 (6H, s, CH₃-Ar); 3,56 (4H, s, 2 CH₂); 7,28 (4H, 2 d, $J = 8,7$ e $9,0$ Hz, Ar—H); 7,95 (4H, 2 d, $J = 8,1$ Hz, Ar—H)

8.3.7 – Avaliação da atividade antiinflamatória segundo o modelo da peritonite aguda

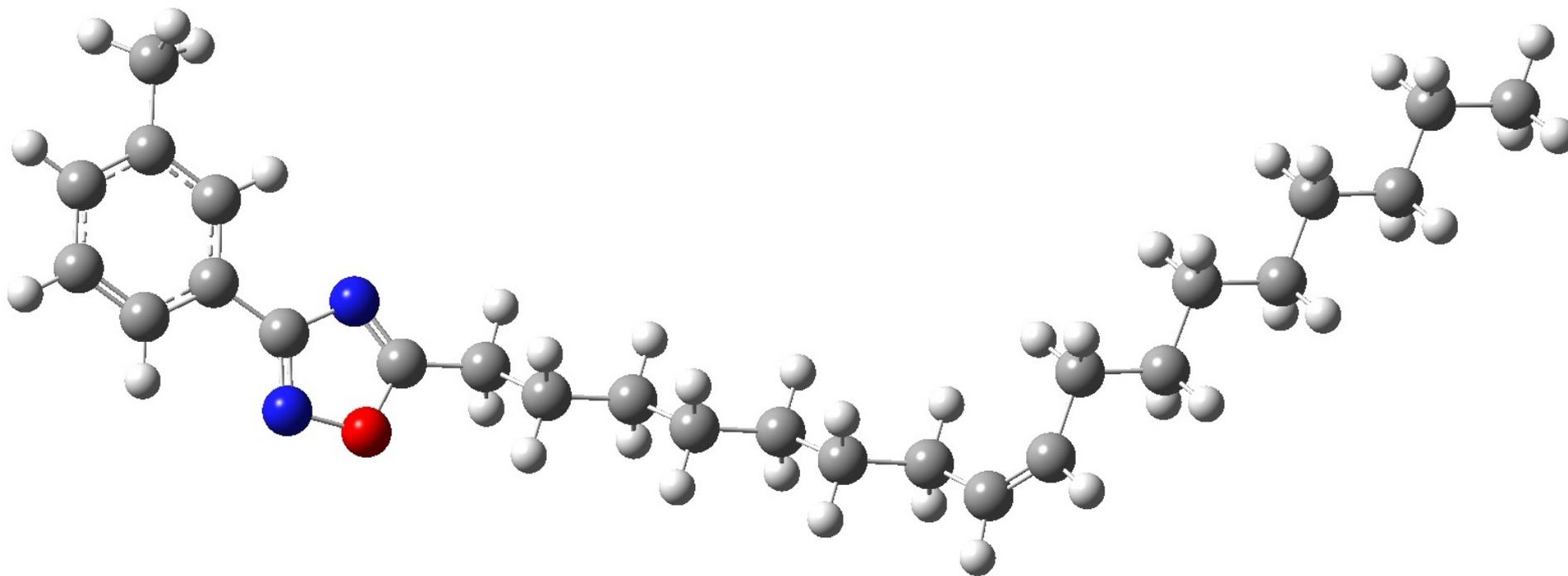
Os testes antiinflamatórios foram realizados segundo o modelo descrito por Matos e colaboradores.⁶⁶

Para os testes foram utilizados grupos de seis camundongos que foram tratados via intraperitoneal com o veículo (solução fisiológica a 0,9% e tween 80, 10 mL/kg) ou com a droga correspondente (**40b-d**) dissolvida no veículo, na dose de 100 mg/kg, sessenta minutos antes de receberem a aplicação da carragenina (agente flogístico).

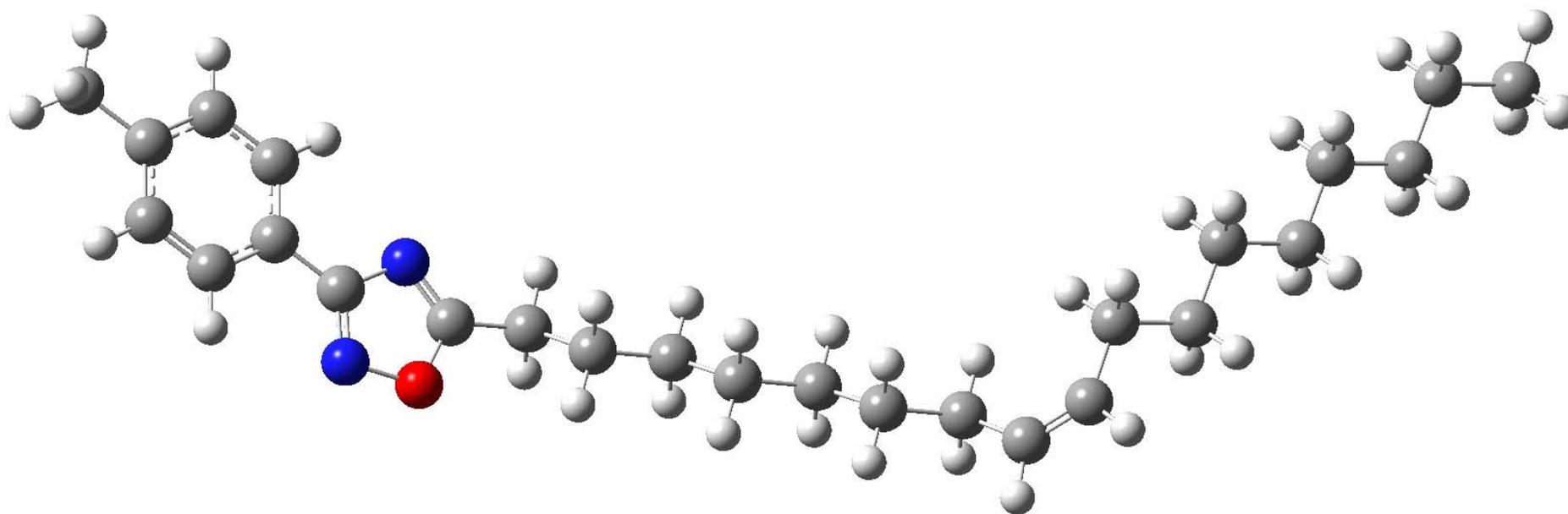
Decorridos sessenta minutos da aplicação das drogas, os animais receberam 0,25 mL de carragenina na cavidade peritoneal. Após quatro horas, os animais foram sacrificados sob anestesia etérea profunda, sendo injetados na cavidade peritoneal 2 mL de tampão fosfato heparinizado (10 UI/mL). A contagem de leucócitos totais migrados foi realizada em câmara de Neubauer com as amostras do tampão fosfato recuperadas.

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média e analisados, empregando-se análise de variância (ANOVA), seguido do teste "t" de Student, ao nível de 95% de confiança.

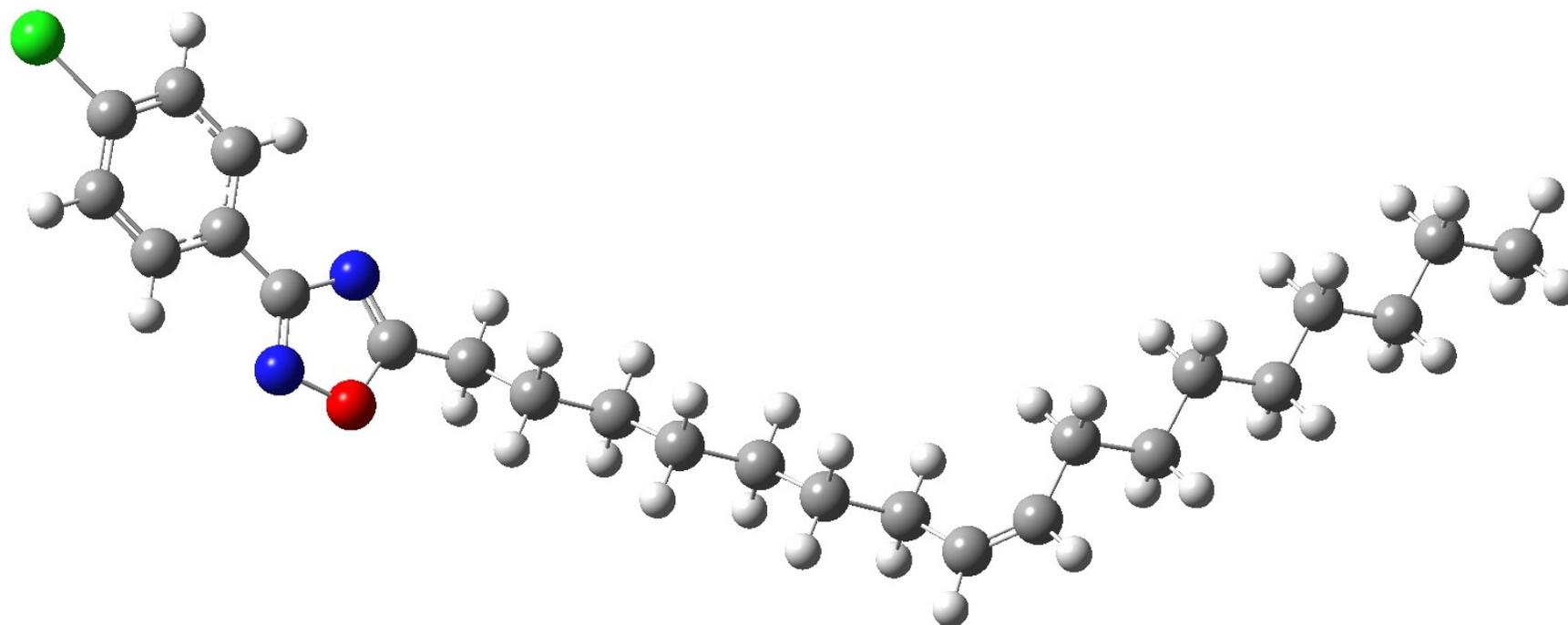
⁶⁶ Matos, L.G.; Santos, L.D.A.R.; Vilela, C.F.; Pontes, I.S.; Tresvenzol, L.M.F.; Paula, J.R.; Costa, E.A *Rev. Bras. Farmacogn.* **2003**, *13*, 15-16.



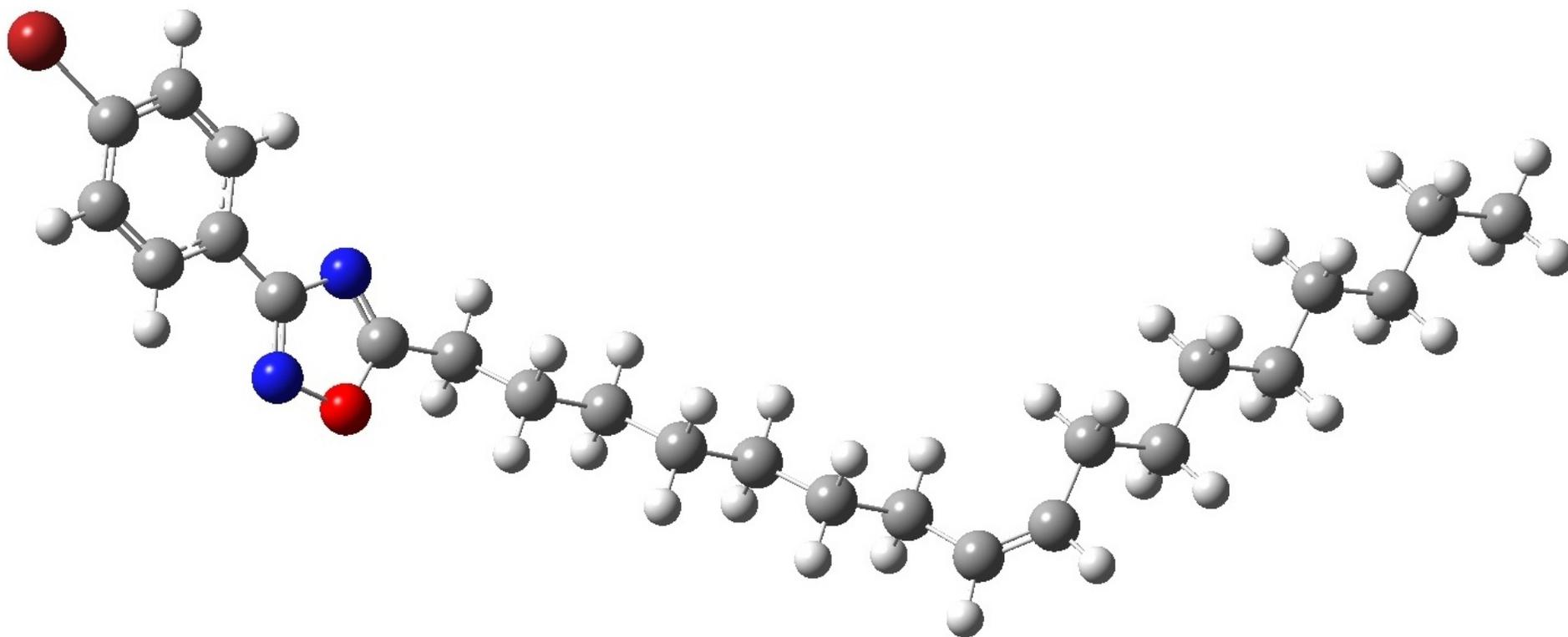
Anexo 1 – Conformação de mais baixa energia para o composto 3-*m*-toluol-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43c**)



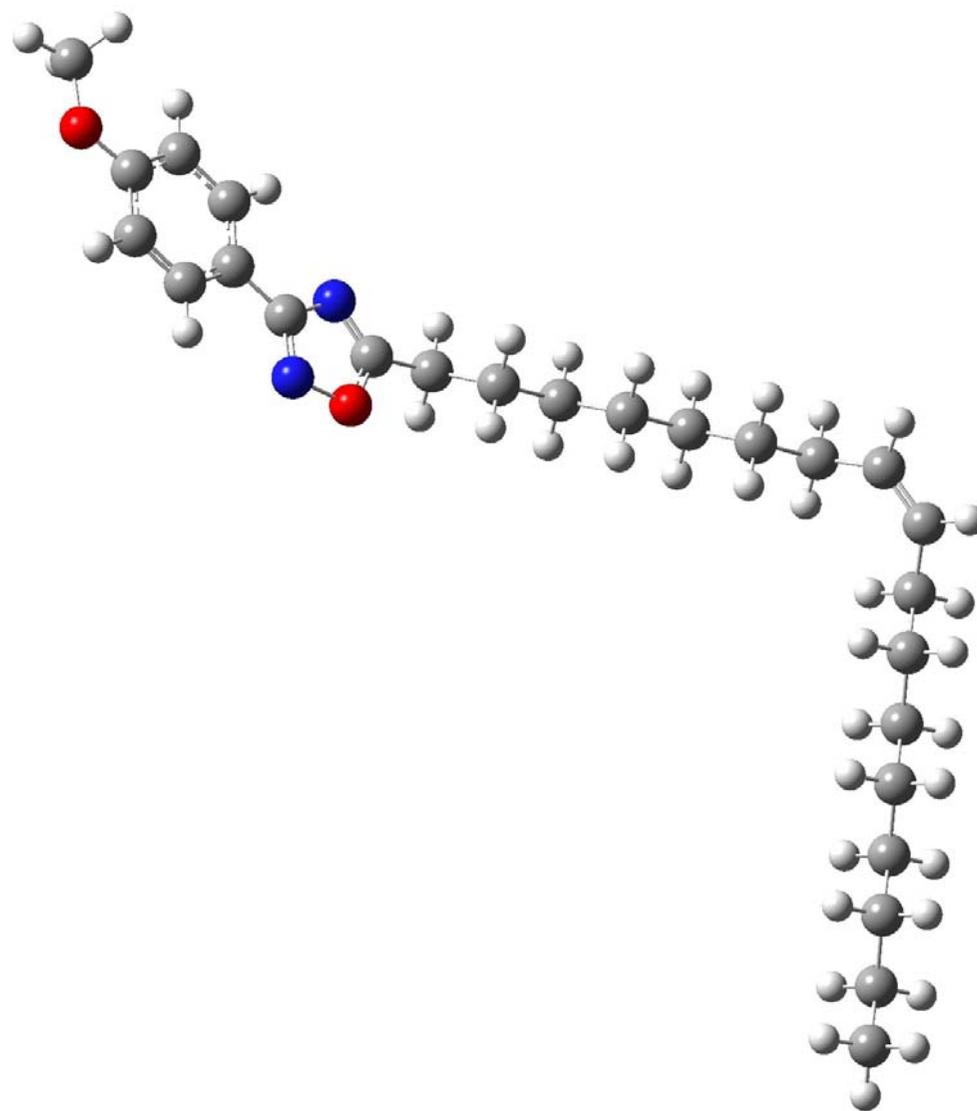
Anexo 2 – Conformação de mais baixa energia para o composto 3-*p*-toluil-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43d**)



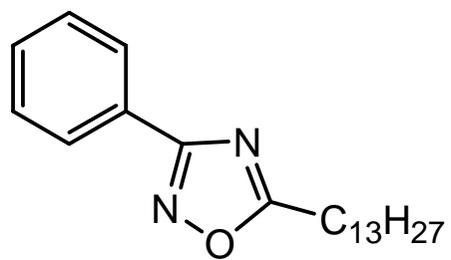
Anexo 3 – Conformação de mais baixa energia para o composto 3-*p*-clorofenil-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43e**)



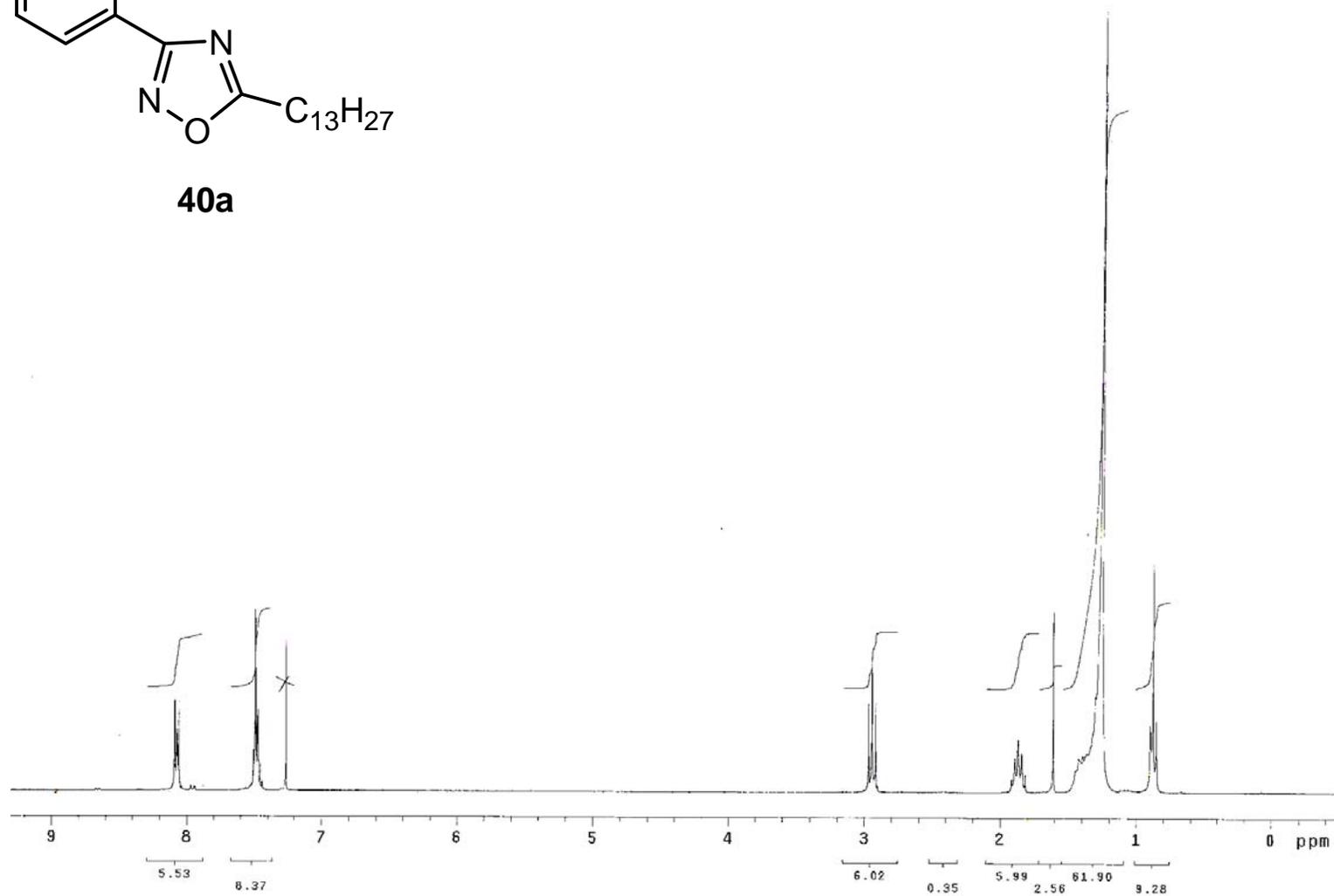
Anexo 4 – Conformação de mais baixa energia para o composto 3-*p*-bromofenil-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43g**)



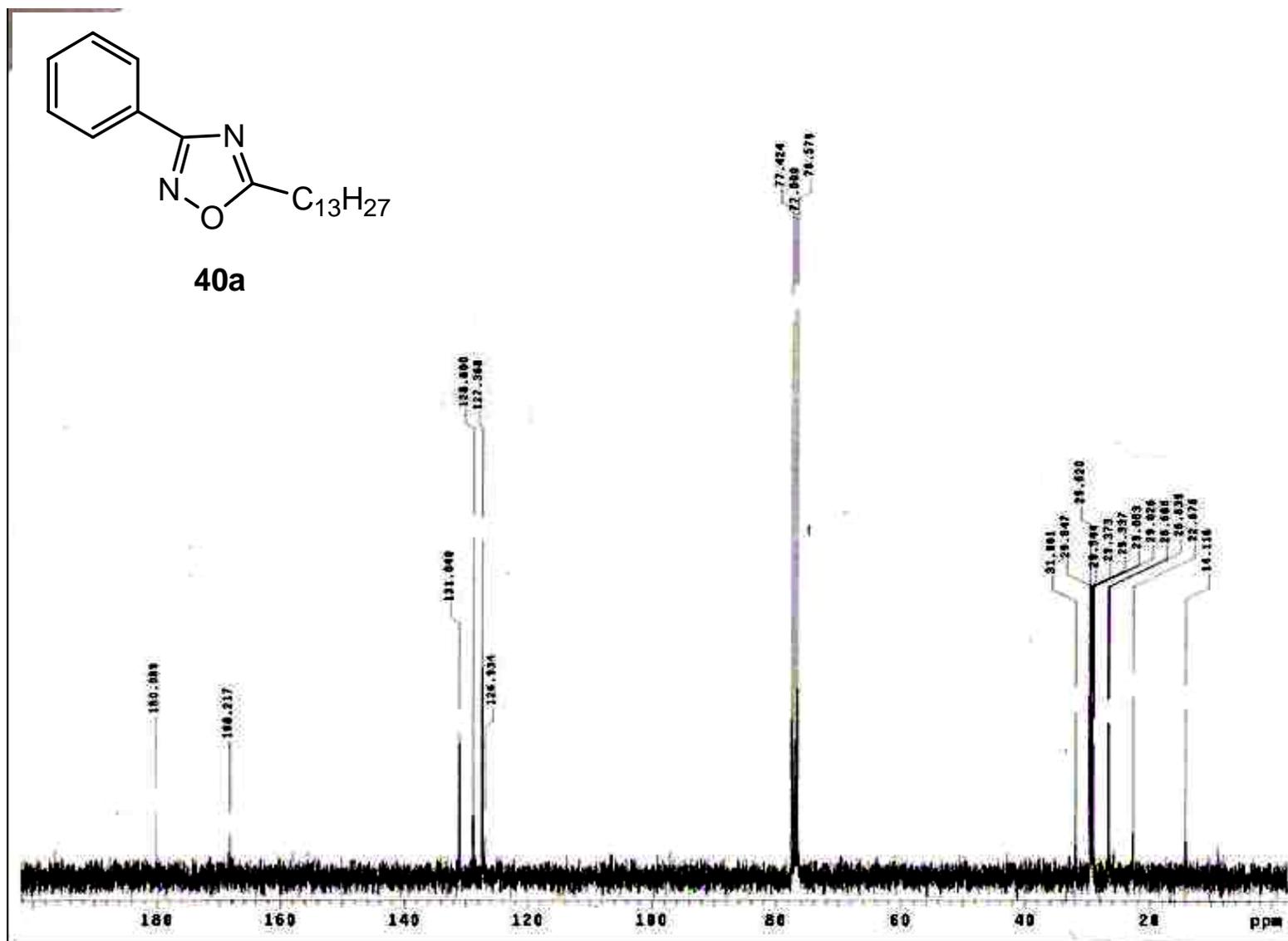
Anexo 5 – Conformação de mais baixa energia para o composto 3-*p*-metoxilfenil-5-(heptadec-13-eno)-1,2,4-oxadiazol (**43h**)



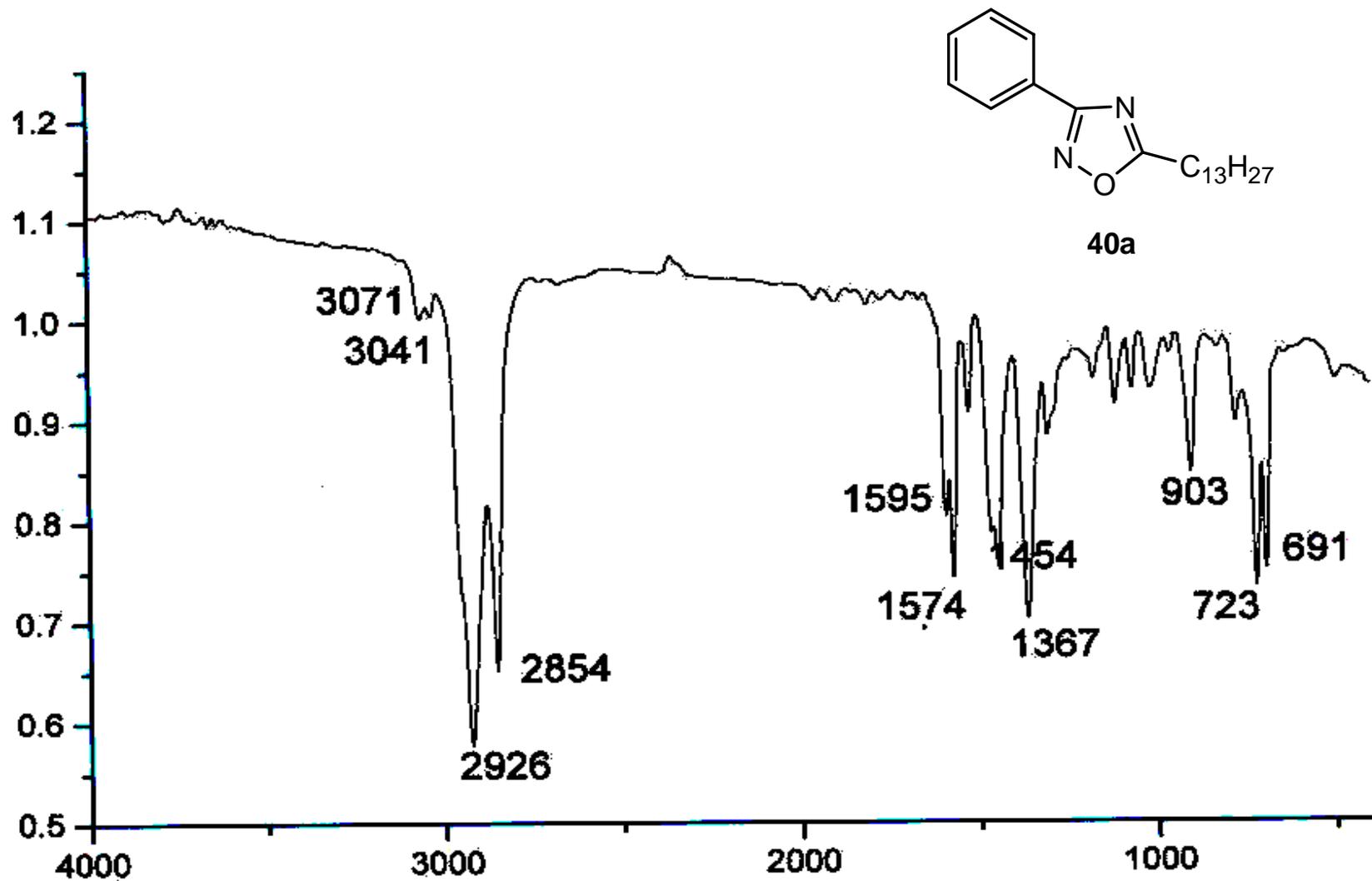
40a



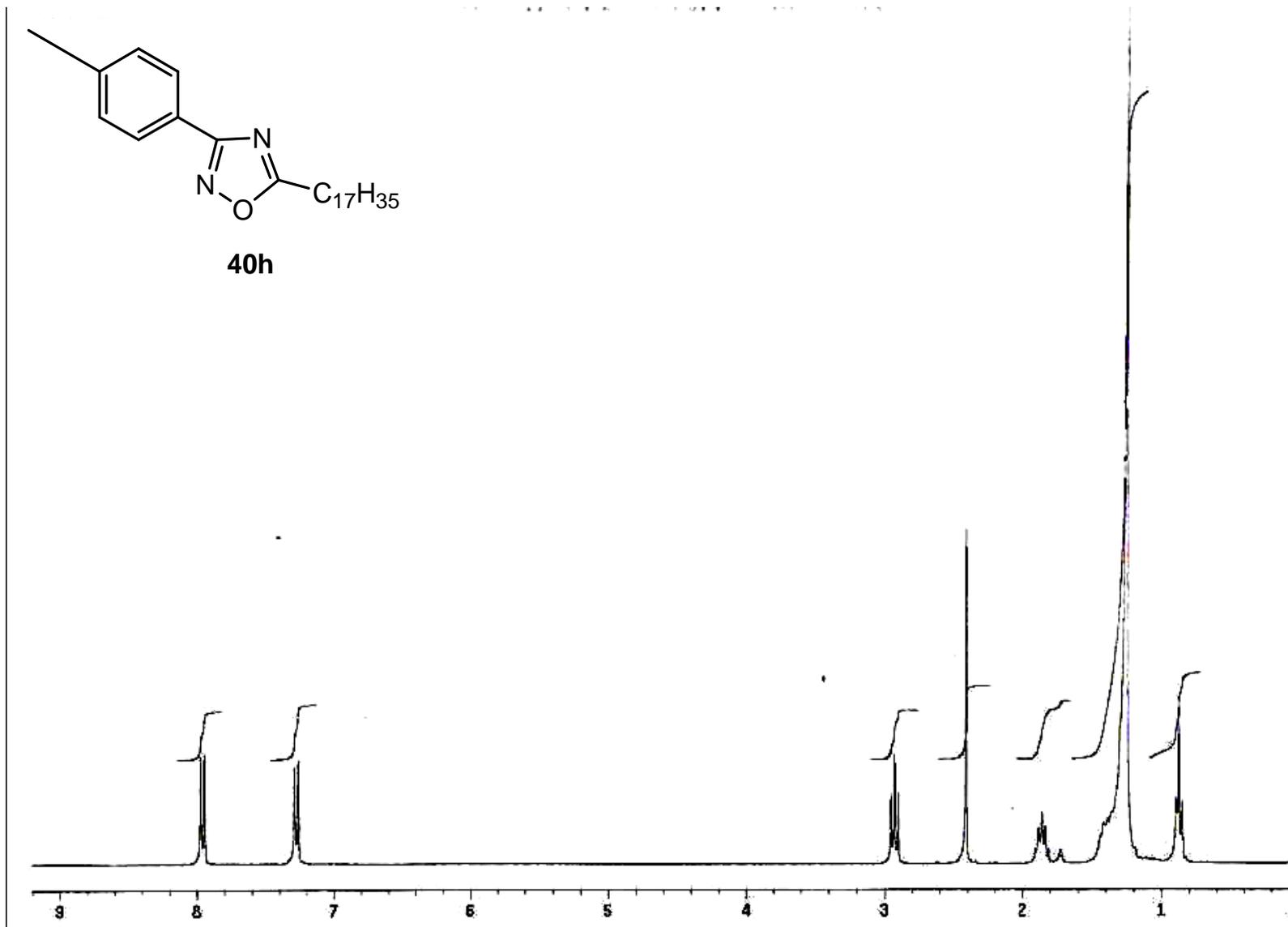
Anexo 6 – Espectro de RMN ¹H para o composto 40a



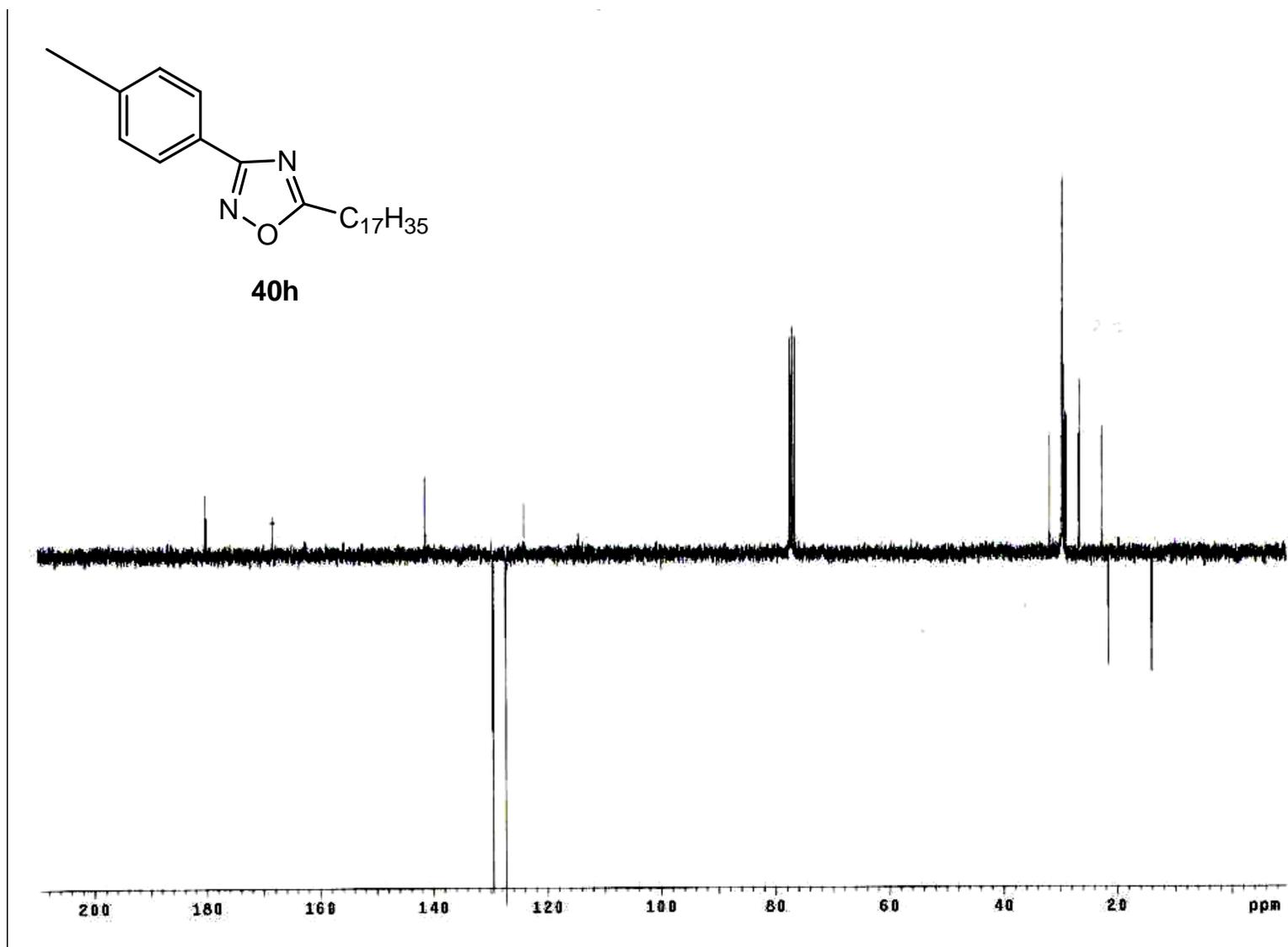
Anexo 7 – Espectro de RMN ^{13}C para o composto **40a**



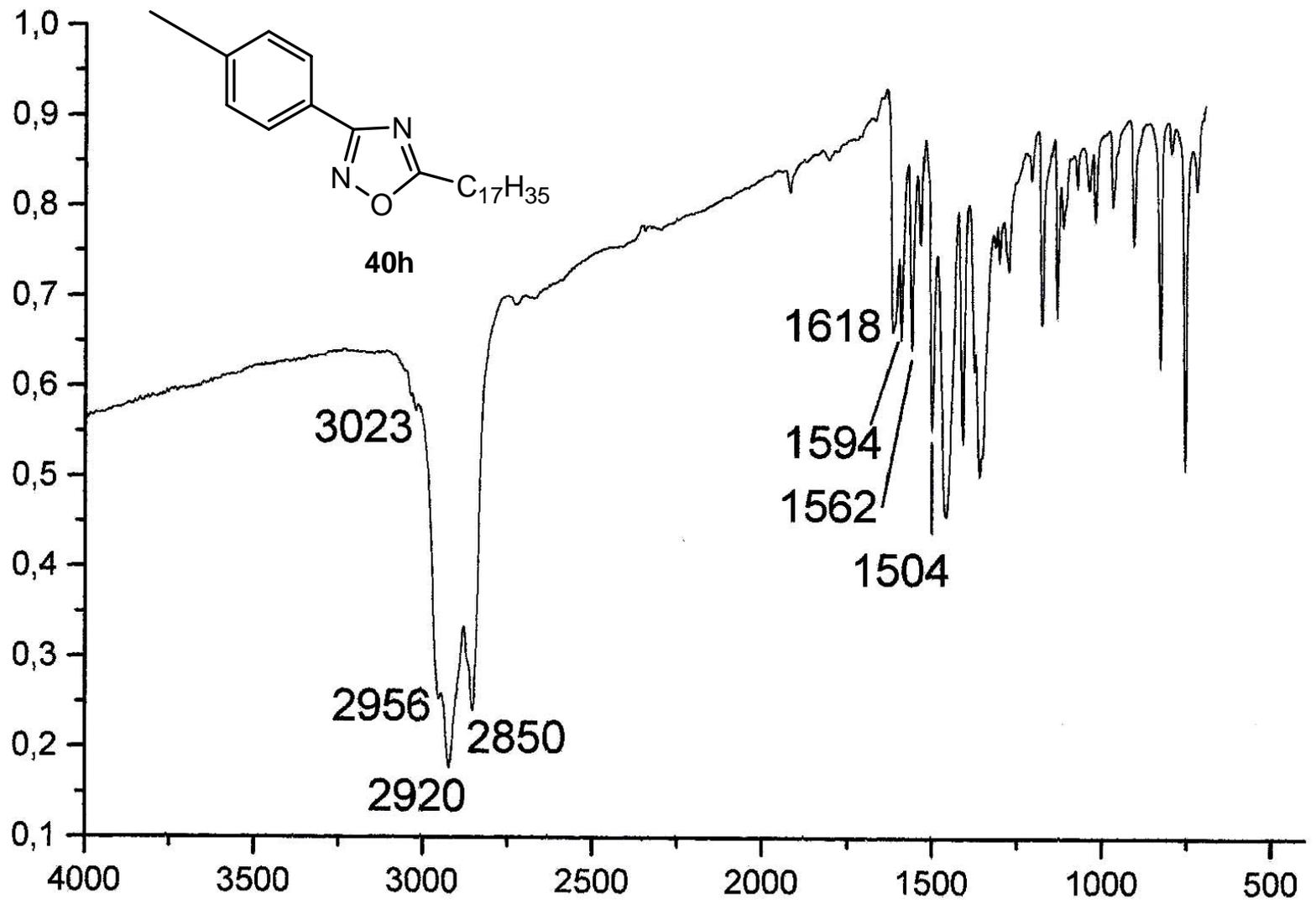
Anexo 8 – Espectro de I.V. para o composto 40a



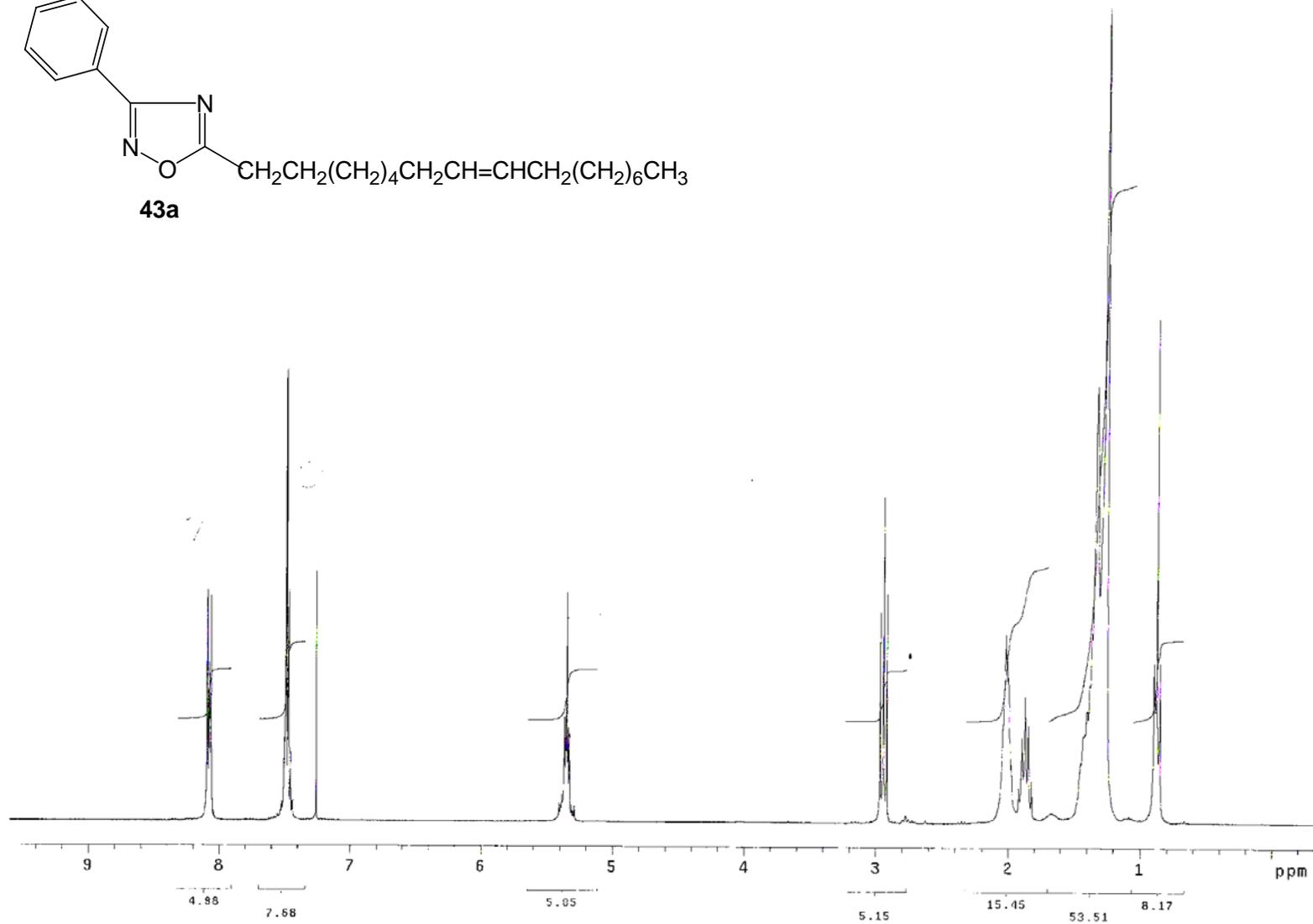
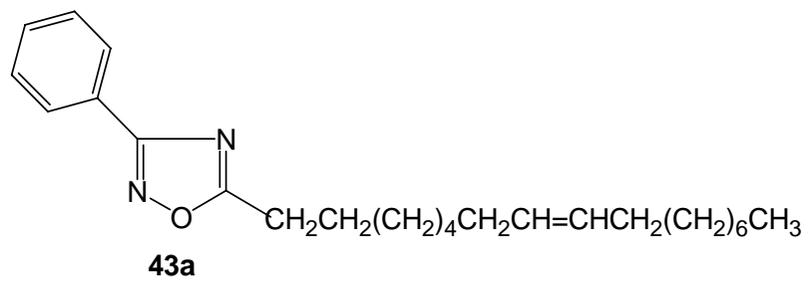
Anexo 9 – Espectro de RMN ^1H para o composto **40h**



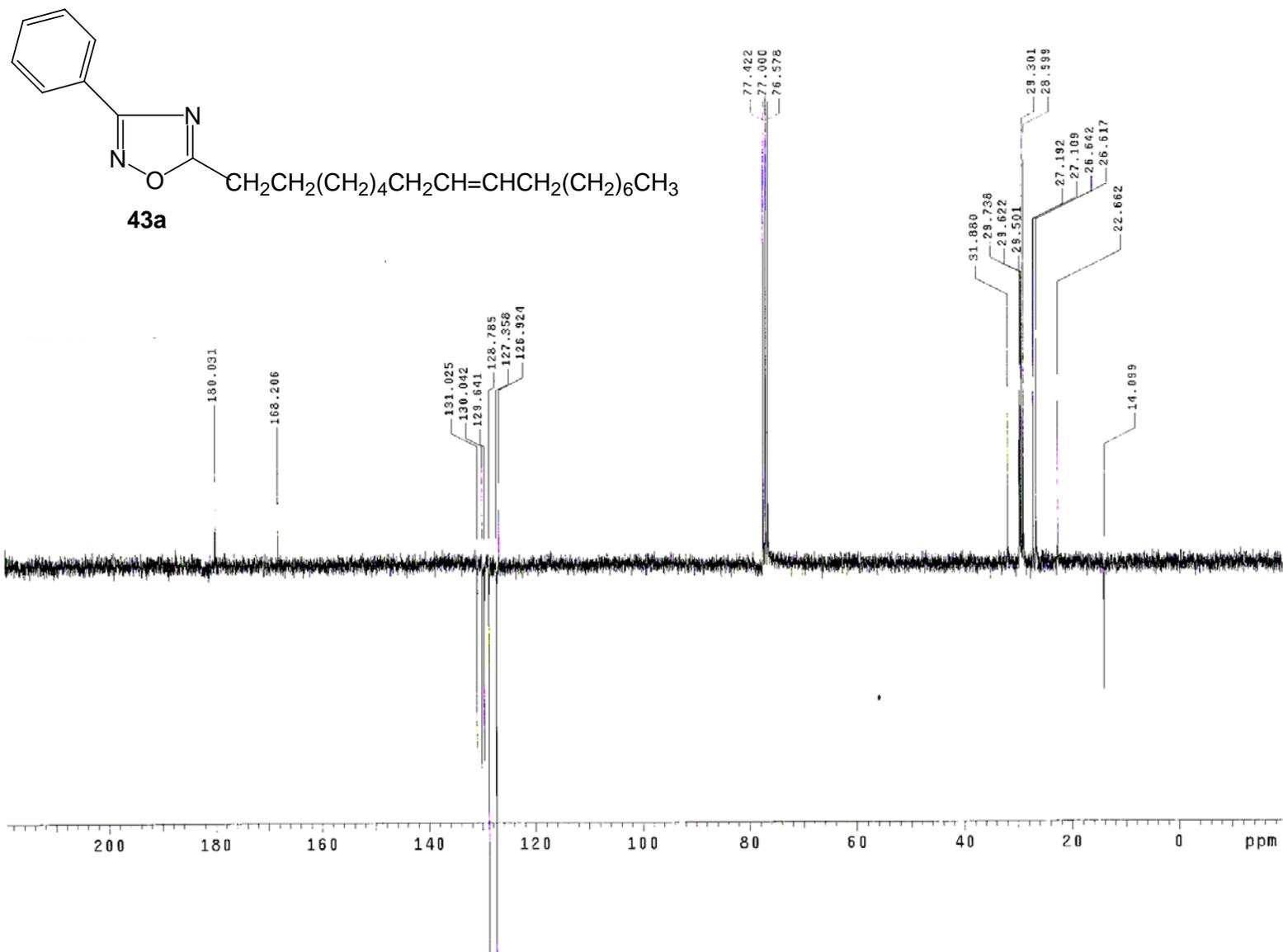
Anexo 10 – Espectro de RMN ^{13}C para o composto **40h**



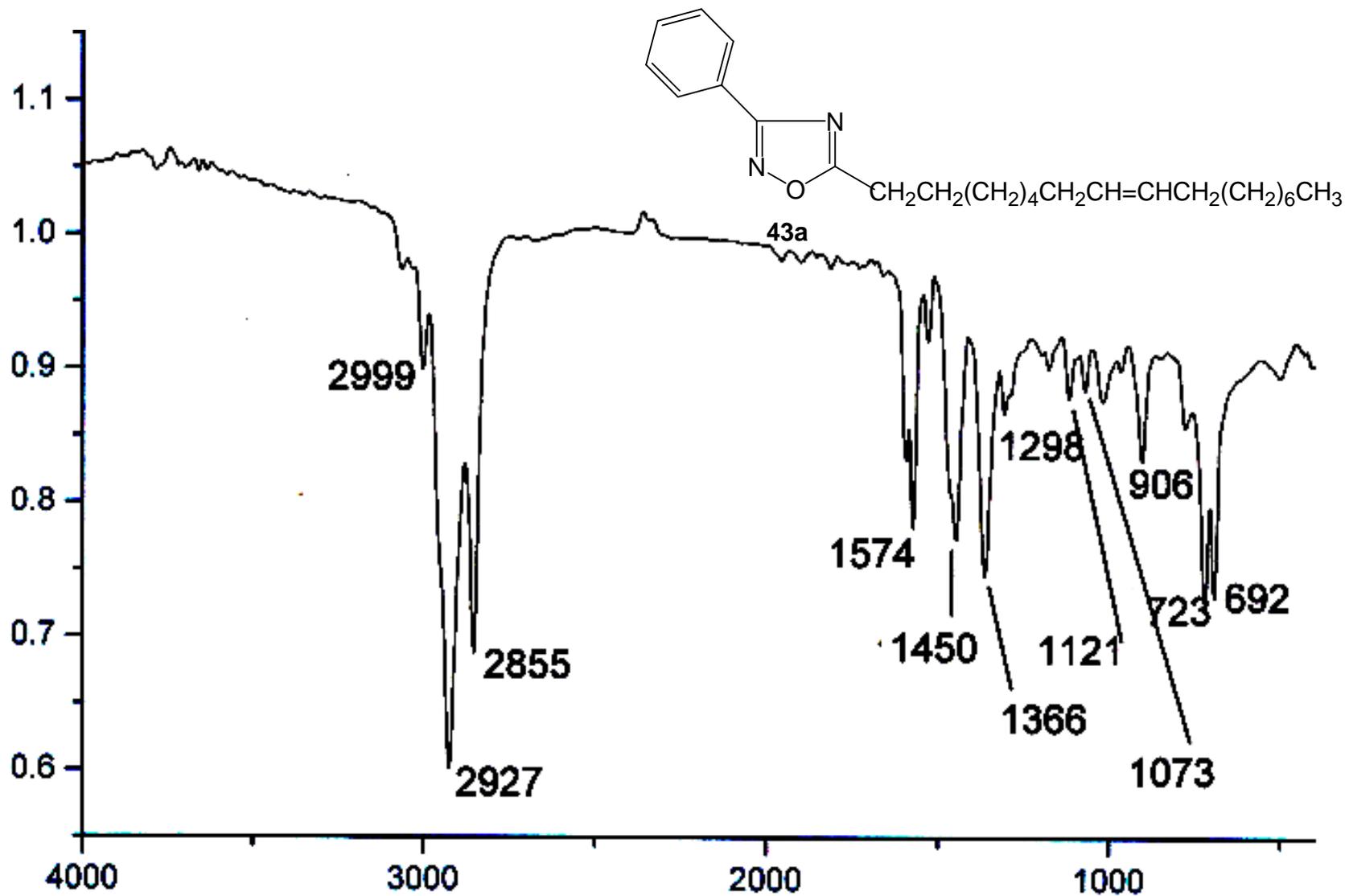
Anexo 11 – Espectro de IV para o composto 40h



Anexo 12 – Espectro de RMN ¹H para o composto **43a**



Anexo 13 – Espectro de RMN ¹³C para o composto **43a**



Anexo 14 – Espectro de IV para o composto 43a