



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE 1,3,4-
OXADIAZÓIS**

ANDREZA CRISTIANE CUSTODIO

**Recife
Janeiro/2018**



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE 1,3,4-
OXADIAZÓIS**

ANDREZA CRISTIANE CUSTODIO

Recife
Janeiro/2018

ANDREZA CRISTIANE CUSTODIO*

**SÍNTESE E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE 1,3,4-
OXADIAZÓIS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho

***Bolsista CAPES**

**Recife
Janeiro/2018**

ANDREZA CRISTIANE CUSTODIO

**SÍNTESE E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE 1,3,4-
OXADIAZÓIS**

BANCA DE DISSERTAÇÃO

_____/_____/_____

Profº. Dr. João Rufino de Freitas Filho (DQ-UFRPE)

Orientador/Presidente

Profº. Dr. Clécio Souza Ramos (DQ-UFRPE)

1º Examinador/Interno

Dr. Jucleiton José Rufino de Freitas (DCR-UAST/UFRPE)

2º Examinador/Externo

Profº. Dr. Wagner Eduardo da Silva (DQ-UFRPE)

Suplente

*Dedico este trabalho a Deus, a
minha família e a Deivson Aguiar
por todo incentivo e apoio.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pelas conquistas até o momento, mas peço a Ele para me dar sabedoria para conquistar muito mais.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) pela oportunidade de realização deste trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho pela confiança, ensinamentos e orientação para realização deste trabalho.

Em especial ao meu marido, pela companhia, compreensão e paciência.

Aos amigos de laboratório e de disciplinas aqui da UFRPE, Aldicéia, Giselle, Marcilio, Mauricélia, Leonardo, Raphaela, Rodrigo e outros que me fogem a memória. Muito obrigada por todo apoio e companheirismo constante, lembrarei para sempre de vocês.

Aos professores que fazem parte da pós-graduação por todo conhecimento passado que contribuíram para a minha formação tanto acadêmica como profissional.

Ao Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira da UFRPE por ceder o micro-ondas focado em seu laboratório (LSCB) para que este trabalho fosse desenvolvido.

Gostaria de agradecer as Centrais Analíticas da UFRPE (CENAPESQ) e UFPE, que me ajudou fornecendo os FTIR's e RMN ^{13}C e ^1H dos meus compostos e a CAPES, pela bolsa concedida.

RESUMO

Os heterociclos constituem em um importante bloco de construção bastante utilizado em Síntese Orgânica. A sua síntese tem aumentado por apresentar potenciais atividades terapêuticas. Os 1,3,4-oxadiazóis são heterociclos de cinco membros que apresentam inúmeras atividades biológicas. A metodologia, normalmente, utilizada para a síntese deste composto é utilizando o monohidrato de hidrazina ou de dicloridrato de hidrazina. A reação para obtenção do 1,3,4-oxadiazol ocorre entre as hidrazidas e ácidos na presença de um agente desidratante. Neste sentido, o presente trabalho teve como objetivo a síntese de derivados de 1,3,4-oxadiazóis, utilizando a 2-hidroxibenzo-hidrazida como composto intermediário. Para obtenção das hidrazidas foram usados dois métodos: a) método A, que tradicionalmente refere-se à reação de hidrazólise; e b) método B, que consiste na reação do dicloridrato de hidrazina - um reagente mais acessível - e uma base fraca em meio alcoólico e o éster. Neste trabalho foram sintetizadas três hidrazidas - duas já citadas na literatura - com rendimentos maiores e uma inédita. Para a síntese dos produtos finais, a 2-hidroxibenzo-hidrazida foi submetida à reação com dois ácidos: o 3-sulfanilpropanoico e o ácido glicólico, ambos na presença de POCl_3 e 1,4-dioxano como solvente. As hidrazidas obtidas pelo método A, foram obtidas com rendimentos variando entre 27,4 – 83% em refluxo, já para o método B foram realizadas apenas as reações com o lactato de metila e o salicilato de metila, com rendimentos variando de 81,6 – 95%, respectivamente. Já a síntese do 2-[5-(2-sulfaniletíl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenol, o rendimento foi de 36%. O 2- [5- (hidroximetil) -1,3,4-oxadiazol-2-il]fenol foi obtido em reação por refluxo e por irradiação de micro-ondas, com rendimentos variando de 14,8 – 26,12% respectivamente. Todos os compostos foram purificados por recristalização ou cromatografia em coluna e caracterizados por técnicas de infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13.

Palavras-chave: Hidrazidas, 1,3,4-oxadiazóis, Micro-ondas

ABSTRACT

The heterocycles constitute an important building block widely used in Organic Synthesis. Its synthesis has increased because it presents potential therapeutic activities. 1,3,4-oxadiazoles are five-membered heterocycles that exhibit innumerable biological activities. The methodology, normally used for the synthesis of this compound is using hydrazine monohydrate or hydrazine dihydrochloride. The reaction to obtain 1,3,4-oxadiazole occurs between the hydrazides and acids in the presence of a dehydrating agent. In this sense, the present work aims at the synthesis of 1,3,4-oxadiazol derivatives using 2-hydroxybenzohydrazide as intermediate compound. Two methods were used to obtain the hydrazides: a) method A, which traditionally refers to the hydrazolysis reaction; and b) Method B, which consists of the reaction of hydrazine dihydrochloride - a more accessible reagent - and a weak base in an alcoholic medium and the ester. In this work three hydrazides were synthesized - two already mentioned in the literature - with greater yields and an unprecedented one. For the synthesis of the final products, 2-hydroxybenzohydrazide was reacted with two acids: 3-sulfanylpropanoic acid and glycolic acid, both in the presence of POCl_3 and 1,4-dioxane as solvent. The hydrazides obtained by method A were obtained in yields ranging from 27.4-83% at reflux, whereas for the B method only the reactions with methyl lactate and methyl salicylate were performed, with yields varying from 81.6 - 95%, respectively. The synthesis of 2- [5- (2-sulfanylethyl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl] phenol yielded 36%. 2- [5- (hydroxymethyl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl] phenol was obtained in reflux and microwave irradiation in yields ranging from 14.8-26.12% respectively. All compounds were purified by recrystallization or column chromatography and characterized by infrared and nuclear magnetic resonance of hydrogen and carbon-13.

Keywords: Hydrazides, 1,3,4-oxadiazoles, Microwave.

Sumário

RESUMO	VI
ABSTRACT	VII
Lista de Tabelas	X
Lista de figuras	XI
Lista de Esquemas.....	XV
1 INTRODUÇÃO GERAL	17
1.1. As hidrazidas	17
1.2. Os oxadiazóis	18
1.3. 1,3,4-oxadiazóis	19
2 OBJETIVOS	21
2.1. Geral	21
2.2. Específicos	21
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	22
3.1. Hidrazinas	22
3.2. Hidrazidas	22
3.3. Hidrazidas como intermediários	26
3.4. Oxadiazóis	27
3.4.1. <i>Características Estruturais de Oxadiazóis</i>	27
3.4.2. <i>Métodos de Síntese de 2,5-dissubstituído-1,3,4-Oxadiazóis</i>	28
3.4.3. <i>Métodos de Síntese de 5-substituído-2-amino-1,3,4-Oxadiazol</i>	28
3.4.4. <i>Métodos de Síntese de 2,5-diaril(alquil)-1,3,4-Oxadiazol</i>	30
4 METODOLOGIA	37
4.1. Materiais	37
4.2. Equipamentos	37
4.3. Procedimentos gerais	38

4.3.1. <i>Etapa I: Reação de esterificação</i>	38
4.3.2. <i>Etapa II: Síntese das hidrazidas</i>	39
4.3.2.1. Método A: <i>Uso de monoidrato de hidrazina</i>	39
4.3.2.2. Método B: <i>Uso de dicloridrato de hidrazina (N₂H₄.2HCl)</i>	41
4.4. Síntese dos oxadiazóis	42
4.4.1. <i>Síntese do 2-[5-(2-sulfaniletíl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenol</i>	42
4.4.2. <i>2-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] fenol</i>	44
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
5.1. Caracterização estrutural dos ésteres	45
5.1.1. <i>Espectroscopia de absorção no infravermelho (FTIR)</i>	45
5.2. Caracterização estrutural da hidrazida	48
5.2.1. <i>Espectroscopia no infravermelho (FTIR)</i>	48
5.2.2. <i>Espectroscopia de RMN ¹H e ¹³C</i>	50
5.3. Caracterização estrutural dos 1,3,4-oxadiazol	54
5.3.1. <i>Espectroscopia de absorção no infravermelho (FTIR) do 2-[5-(2-sulfaniletíl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenol</i>	54
5.3.2. <i>Espectroscopia de RMN ¹H e ¹³C</i>	55
6 CONCLUSÃO	57
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
8 ANEXOS	65

Lista de Tabelas

Tabela 1. Obtenção de hidrazidas por diferentes metodologias.....	24
Tabela 2. Rendimentos e tempos reacionais para síntese dos ésteres	45
Tabela 3. Rendimento das hidrazidas através dos dois métodos.	48
Tabela 4. Bandas de absorção do espectro no infravermelho do 2-hidroxibenzohidrazida (KBr).	49

Lista de figuras

Figura 1: Estrutura de hidrazida com atividade biológica.	17
Figura 2: Compostos biologicamente ativos, contendo o núcleo oxadiazólico. 18	
Figura 3. Isômeros dos oxadiazóis.	18
Figura 4. Fórmulas estruturais de Raltegravir(a), Nesapidil(b), Furamisolet(c), Tiodazosin(d) e Zibotentan(e).	19
Figura 5. Hidrazinas comercializadas.	22
Figura 6. Fórmulas estruturais de diacilhidrazidas (1), acilhidrazonas (2) e ditioatos (3).	28
Figura 7. Espectro na região do Infravermelho do salicilato de metila em pastilha de KBr.	46
Figura 8. Espectro na região do Infravermelho da 2-hidroxibenzohidrazida (KBr).	49
Figura 9. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) da 2- hidroxibenzohidrazida.	50
Figura 10. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, DMSO-d ₆) da 2- hidroxibenzohidrazida.	51
Figura 11. Espectro na região do Infravermelho do 1,3,4-oxadiazol (KBr).	54
Figura 12. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 1,3,4-oxadiazol.	55
Figura 13. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do 1,3,4-oxadiazol.	56
Figura 14. Espectro de FTIR da (2S) -2-hidroxiopropano-hidrazida, (KBr).	65
Figura 15. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) da (2S) -2- hidroxiopropano-hidrazida.	65
Figura 16. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, DMSO-d ₆) da (2S) -2- hidroxiopropano-hidrazida.	66
Figura 17. Espectro de FTIR da (2S) -2-hidroxiopropano-hidrazida, (KBr).	66
Figura 18. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) da 6-metil-4,5-di- hidropiridazin-3 (2H) -ona.	67
Figura 19. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) da 6-metil-4,5-di- hidropiridazin-3 (2H) -ona.	67
Figura 20. Espectro de FTIR da 2-hidroxibenzo-hidrazida, (KBr).	68
Figura 21. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da benzohidrazida.	68

Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da benzohidrazida.	69
Figura 23. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2- [5- (hidroximetil) - 1,3,4-oxadiazol-2-il] fenol.	69
Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2- [5- (hidroximetil) - 1,3,4-oxadiazol-2-il] fenol.	70

Lista de símbolos e abreviaturas

AcOEt	Acetato de etila
AcOH	Ácido acético
Ac ₂ O	Anidrido acético
CNBr	Brometo de cianogênio
CAN	Cério (IV) de nitrato de amônio
CS ₂	Dissulfeto de carbono
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
EtOH	Etanol
NaOEt	Etóxido de sódio
MeOH	Metanol
FRAP	Antioxidante redutor férrico
POCl ₃	Oxicloreto de fósforo
PCl ₃	Tricloreto de fósforo
KOH	Hidróxido de potássio
SMUI	Irradiações Simultâneas de micro-ondas e ultrassom
<i>J</i>	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico
<i>R_f</i>	Fator de Retenção
FTIR	Espectrômetro de Infravermelho com transformada de Fourier
Hz	Hertz
Hex	Hexano
h	Hora
t.a	Temperatura ambiente
M.O	Micro-ondas
)))	Ultrassom
P.f	Ponto de fusão
MHz	Megahertz
min	Minuto
ppm	Partes por milhão

RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
d	Dupleto
q	Quarteto
sl	Simpleto largo
dd	Duplo dupleto

Lista de Esquemas

Esquema 1. Metodologia clássica para a síntese de hidrazidas, partindo de éster.	17
Esquema 2. Reação de hidrazinólise.	23
Esquema 3. Obtenção de hidrazida por SMUI.	23
Esquema 4. Síntese de hidrazidas pela técnica de Moagem (marceração).	24
Esquema 5. Síntese de hidrazida em temperatura ambiente.	25
Esquema 6. Hidrazonólise a partir de ésteres graxos.	25
Esquema 7. Obtenção de hidrazidas por micro-ondas.	26
Esquema 8. Aplicação de ácidos tiocarbamoiltioglicólicos na síntese de tiossemicarbazidas.	26
Esquema 9. Aplicação de ácidos tiocarbamoiltioglicólicos na síntese de tiossemicarbazidas.	26
Esquema 10. <i>N</i> -[4-(hidrazinocarbonil)fenil]acetamida como intermediário para obtenção de hidrazonas.	27
Esquema 11. Síntese de 1,3,4-oxadiazol derivado de isoniazida.	28
Esquema 12. Síntese de 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-amino utilizando o brometo de cianogênio.	29
Esquema 13. Compostos 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-amino obtidos a partir de acilhidrazidas e brometo de cianogênio.	29
Esquema 14. Síntese de derivados de 1,3,4-oxadiazol por ciclização oxidativa.	29
Esquema 15. Obtenção de 1,3,4-oxadiazóis utilizando o iodo como agente desidratante.	30
Esquema 16. Síntese 1,3,4-oxadiazóis, utilizando POCl ₃	30
Esquema 17. Síntese de derivados de 1,3,4-oxadiazóis, utilizado NaHSO ₃	31
Esquema 18. Síntese de derivados de 1,3,4-oxadiazóis.	31
Esquema 19. Síntese de 1,3,4-oxadiazol usando hidrazonas.	32
Esquema 20. Síntese de 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazol.	32
Esquema 21. Síntese de derivados de 1,3,4-oxadiazol com potencial antioxidante e antibacteriano.	33
Esquema 22. Síntese de compostos 5-substituído-1,3,4-oxadiazol-2-tiol.	33

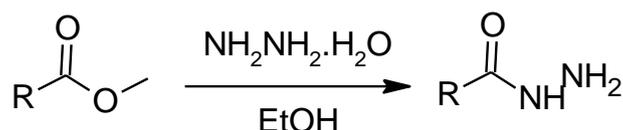
Esquema 23. Síntese de 5-substituído-1,3,4-oxadiazol-2-tiol.	34
Esquema 24. Síntese do tiol-1,3,4-oxadiazol.	34
Esquema 25. Síntese dos compostos fenacil-1,3,4-oxadiazol-tiol S-substituídos.	35
Esquema 26. Derivados de 1,3,4-oxadiazóis contendo o benzotriazol.	36
Esquema 27. Síntese do derivado do 1,3,4-oxadiazol.	36
Esquema 28. Reação de esterificação do ácido oleico, salicílico e benzoico. .	38
Esquema 29. Síntese das hidrazidas.	39
Esquema 30. Síntese das hidrazidas utilizando o dicloridrato de hidrazina.	41
Esquema 31. Síntese do oxadiazol a partir da 2-hidroxibenzo-hidrazida.	43
Esquema 32. Síntese do oxadiazol a partir da 2-hidroxibenzo-hidrazida.	44
Esquema 33. Síntese da 4-oxopentano-hidrazida.	47
Esquema 34. Proposta sintética da 6-metil-4,5-di-hidropiridazin-3 (2 <i>H</i>) –ona.	47
Esquema 35. Tentativa de síntese do 1,2-bis-[5-(2-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] etano-1,2-diol.	51
Esquema 36. Tentativa de síntese do 2,2'-[(1-hidroxietano-1,2-diil)-di-1,3,4-oxadiazol-5,2-di-il] difenol.	52
Esquema 37. Tentativa de síntese do 2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il) fenol.	52
Esquema 38. Tentativa de síntese do 4-[5-(2-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] butan-2-ona.	52
Esquema 39. Tentativa de síntese do 2-{5-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-penta-1,3-dien-1-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il} fenol.	53
Esquema 40. Tentativa de síntese do 14-[5-(2-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metoxifenol.	53
Esquema 41. Tentativa de síntese do 2-{5-[5-(hidroximetil) furano-2-il] -1,3,4-oxadiazol-2-il} fenol.	54

1 INTRODUÇÃO GERAL

1.1. As hidrazidas

As hidrazidas são substâncias bastante reativas; podendo ser usadas como um ligante bidentado (MAJUMDAR *et al.*, 2014). Por outro lado, as hidrazidas constantemente são obtidas a partir da reação entre o monoidrato de hidrazina ($N_2H_4 \cdot H_2O$) e os derivados de ácidos carboxílicos, tais como cloretos ácidos, ésteres e anidridos (OLIVEIRA, DE OLIVEIRA, TOLENTINO, 2015) dissolvidos em álcool, esta reação é denominada hidrazinólise (Esquema 1).

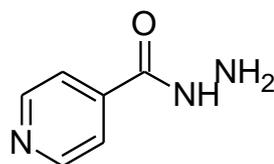
Esquema 1. Metodologia clássica para a síntese de hidrazidas, partindo de éster.



R = alquila, arila, H.

As hidrazidas são um importante bloco de construção na síntese de compostos orgânicos biologicamente ativos, dentre suas atividades podemos destacar a atividade antibacteriana, antifúngica, antiviral, antitumoral, diurética, analgésica, entre outras (NARANG, NARASIMHAN; SHARMA, 2012). A hidrazida isoniazida, por exemplo, apresenta atividade antimicrobiana, sendo o fármaco mais procurado para o tratamento da tuberculose (ROLLAS; KUÇUKGUZEL, 2007), desde 1952, quando sua ação contra *Mycobacterium tuberculosis* foi descoberto pela primeira vez (MAJUMDAR *et al.*, 2014). (Figura 1).

Figura 1: Estrutura de hidrazida com atividade biológica.

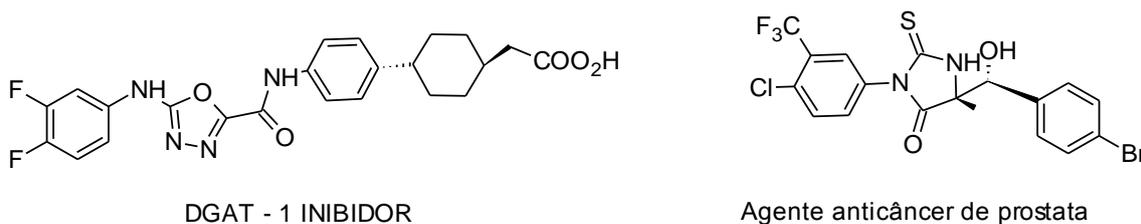


Isoniazida

1.2. Os oxadiazóis

São heterociclos de grande importância usada em síntese orgânica. Na indústria farmacêutica tem crescido o número de drogas contendo o anel oxadiazólico, devido a seus potenciais bioativos (AHMED *et al.*, 2016) (Figura 2).

Figura 2: Compostos biologicamente ativos, contendo o núcleo oxadiazólico.



Por outro lado, os oxadiazóis são compostos heterociclos de cinco membros que possuem em sua estrutura um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio e duas ligações duplas, apresentando baixo caráter aromático.

Os oxadiazóis apresentam diferentes isômeros constitucionais (Figura 3) 1,2,4-oxadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol e 1,2,5-oxadiazol, o que os diferenciam é a posição dos nitrogênios. (CUNHA; DE AGUIAR, 2015).

Figura 3. Isômeros dos oxadiazóis.



Dentre os compostos diferentes de anéis oxadiazólicos, vamos dar uma maior ênfase nos 1,3,4-oxadiazóis. Pois a síntese desta classe vem aumentando nos últimos anos devido as suas atividades biológicas, como anti-inflamatória (JAYASHSNKAR *et al.*, 2009), antimicrobiana (GUPTA; KASHAW, JATAV, 2008), analgésica (LOUPY, PERREUX, 2001), anticâncer (MANSOUR, EID, KHALIL, 2003) dentre outras. Já foram documentados na literatura vários princípios ativos desses heterociclos, onde já são comercializados derivados de oxadiazóis como fármacos.

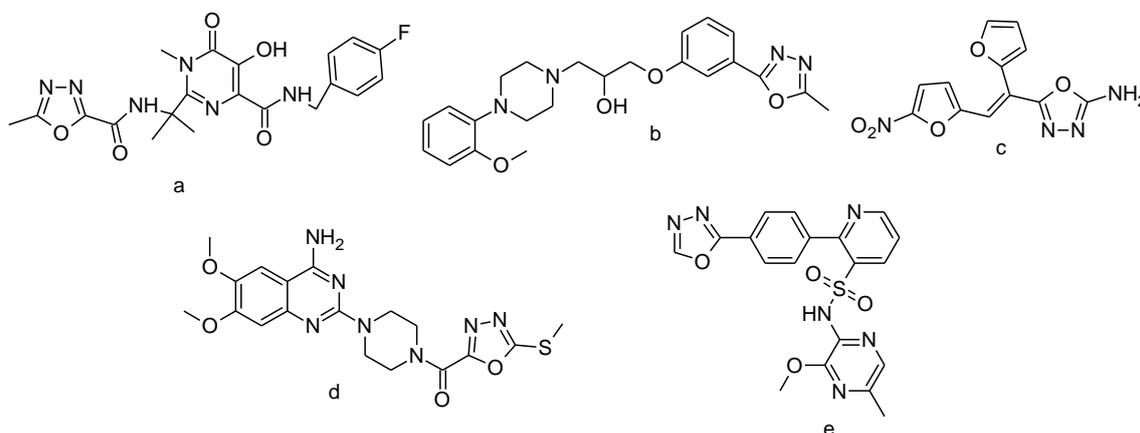
1.3. 1,3,4-oxadiazóis

Entre os compostos heterociclos, a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis têm aumentado por causa do desenvolvimento de novas drogas. Compostos contendo o núcleo oxadiazólico, dependendo de seu substituinte podem apresentar significantes atividades biológicas, tais como, anti-inflamatória, antiviral, anticâncer, anticonvulsiva e etc (ATHAYDE-FILHO *et al.*, 2012). Eles têm adquirido bastante notoriedade na química medicinal por atuar como bioisómeros para ácidos carboxílicos, ésteres e carboxamidas (BOSTROM *et al.*, 2012).

A síntese dos 1,3,4-oxadiazóis se mostrou promissora devido as atividades anticancerígenas bastante significativas. Há relatos na literatura que este heterociclo pode melhorar as atividades de fármacos já em uso (WANG *et al.*, 2017).

Os 1,3,4-oxadiazóis ainda tem uma grande relevância na síntese de novas moléculas, devido a sua capacidade de sofrer diversas reações químicas. Dos fármacos mais conhecidos que contêm o anel oxadiazólico, temos o Raltegravir (a), um antiretroviral produzido pela Merck & Co, usado no tratamento de HIV/AIDS (ATHAYDE-FILHO, 2012), Nesapidil (b), um fármaco antiarrítmico (SCHLECKER e THIEME, 1988), Furamizole (c), possui uma forte atividade antibacteriana (OGATA *et al.*, 1971), Tiodazosin (d), um fármaco antihipertensivo, (VARDAN *et al.*, 1983) e Zibotentam (e), um agente anticâncer (ATHAYDE-FILHO, 2012) (Figura 4).

Figura 4. Fórmulas estruturais de Raltegravir(a), Nesapidil(b), Furamisole(c), Tiodazosin(d) e Zibotentan(e).



Atualmente, podemos encontrar várias metodologias para a obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis, no entanto as mais usadas envolvem a ciclodesidratação de 1,2-diacilidrazinas utilizando um agente desidratante (acoplamento), como cloreto de tionila, ácido sulfúrico, oxicloreto de fósforo, trifenilfosfina entre outros. No entanto há duas novas metodologias, uma onde é utilizado hidrazidas e a outra que é utilizado hidrazonas.

No presente trabalho, foi realizada a reação de hidrazinólise, para posteriormente obter-se os derivados de 1,3,4-oxadiazóis.

2 OBJETIVOS

2.1. Geral

Sintetizar e caracterizar os derivados de 1,3,4-oxadiazóis.

2.2. Específicos

- 1) Sintetizar as hidrazidas a partir da reação de diferentes ésteres com dicloridrato de hidrazina;
- 2) Sintetizar as hidrazidas a partir da reação de diferentes ésteres com monodrato de hidrazina;
- 3) Sintetizar os 1,3,4-oxadiazóis a partir de diferentes ácidos na presença de POCl₃;
- 4) Determinar as estruturas dos compostos sintetizados pelos métodos espectroscópicos usuais (FTIR, RMN ¹H e RMN ¹³C);

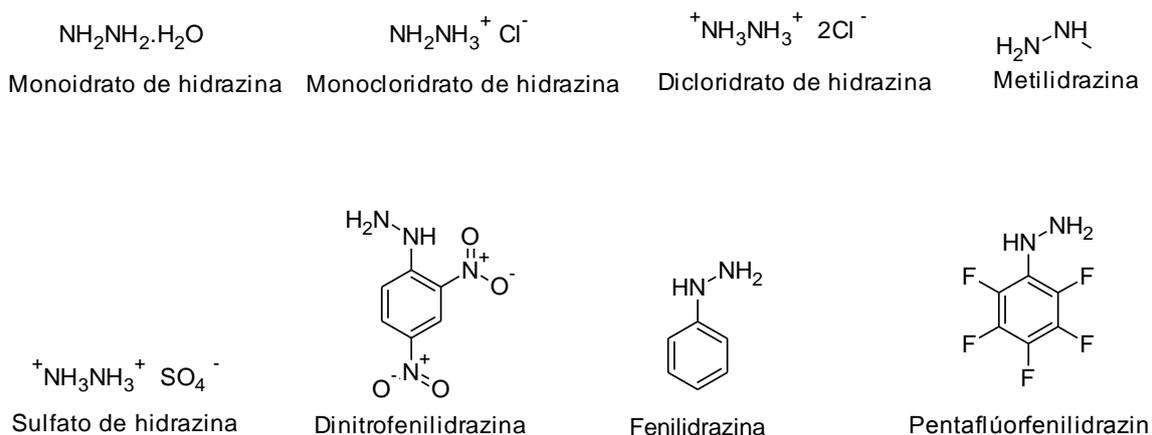
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. Hidrazinas

Descoberta em 1887 por Theodor Curtius, a hidrazina é um composto inorgânico, encontrado na forma líquida incolor, oleosa, fumegante quando exposto ao ar, e que possui odor semelhante ao da amônia (OLIVEIRA, DE OLIVEIRA, TOLENTINO, 2015).

Há na literatura, várias hidrazinas comerciais (Figura 5), sendo a hidrazina hidratada a mais utilizada para a síntese das hidrazidas, no entanto é, essa é tóxica quando a inalação for prolongada, com características carcinogênicas e mutagênicas.

Figura 5. Hidrazinas comercializadas.



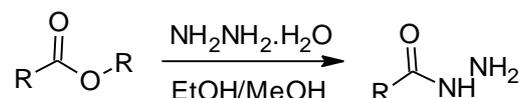
3.2. Hidrazidas

Citada na literatura por volta de 1895, às hidrazidas são caracterizadas por sua ligação nitrogênio-nitrogênio vizinhas a carbonila (KATRITZKY *et al.*, 2007). Também conhecidas como *N*-acilhidrazina, sua síntese vem aumentando por causa de sua atividade biológica (RIZK *et al.*, 2011), e por ser um precursor para os heterociclos (JYOTI, YADAV, PATHAK, 2011).

Para a síntese das hidrazidas são utilizados ésteres, por ser um grupo menos reativo, impossibilitando a formação de uma hidrazida dissubstituída como subproduto no meio reacional.

Como mencionado anteriormente a metodologia clássica para a síntese das hidrazidas, é baseada na reação de hidrazinólise (Esquema 2), partindo de éster em excesso de hidrazina monohidratada na presença de etanol ou metanol, como solvente.

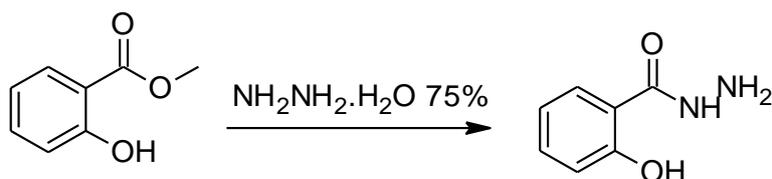
Esquema 2. Reação de hidrazinólise.



Em 1999, Kobayashi e colaboradores sintetizaram pela primeira vez hidrazidas através de reações enzimáticas. A amidase de *Rhodococcus rhodochrous J1*, foi utilizada para a catálise a partir da hidrazina como substrato.

Peng e Song (2001) construíram um aparelho onde a hidrazinólise de ésteres foi obtida através de irradiações simultâneas de micro-ondas e ultrassom (SMUI) (Esquema 3). No primeiro momento, utilizou-se o salicilato de metila para o teste.

Esquema 3. Obtenção de hidrazida por SMUI.



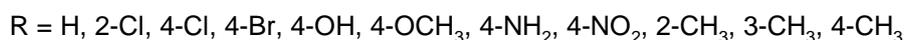
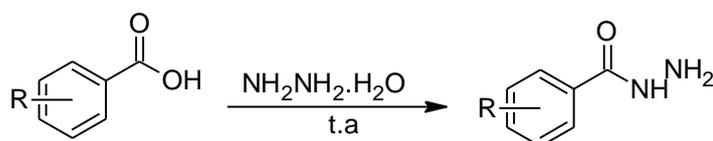
Neste processo de hidrazinólise, os autores, testaram a síntese por diferentes métodos (Tabela 1). Constatou-se que o aparelho construído foi bastante eficaz, com tempo reacional menor e rendimento superior.

Tabela 1. Obtenção de hidrazidas por diferentes metodologias

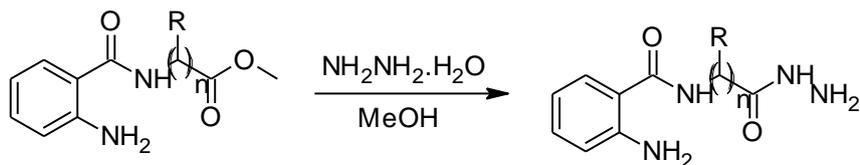
Entrada	Método	Tempo	Rendimento (%)
1	Convencional refluxo	9 h	73
2	Ultrassom (50 W) + refluxo	15 h	79
3	Micro-ondas (200 W)	18 min	80
4	SMUI (M.O 200 W +))) 50 W)	40 s	84

Posteriormente, os autores utilizaram outros ésteres metílicos, com tempo reacional variando entre 20-65 segundos e rendimentos de 79-94 %.

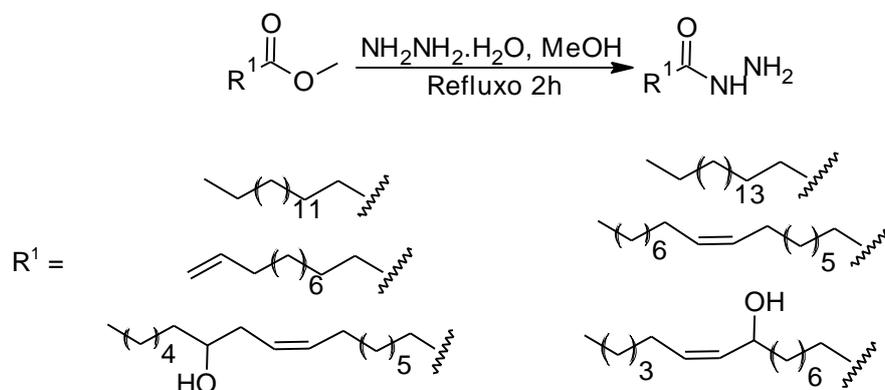
Kumar *et al.*, (2012) relataram a síntese de hidrazidas pela técnica de moagem sem solvente (Esquema 4). Os ácidos carboxílicos foram triturados com o hidrato de hidrazida por 3-5 minutos e deixados para a digestão por 10 minutos. O sólido obtido foi recristalizado em etanol. Com rendimentos de 80-92%.

Esquema 4. Síntese de hidrazidas pela técnica de Moagem (marceração).

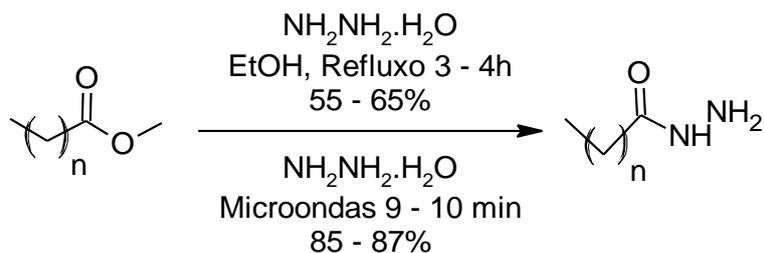
Khattab *et al.*, (2017) obtiveram as hidrazidas como intermediários, a partir de ésteres e monohidrato de hidrazina, em metanol a temperatura ambiente por 24 h (Esquema 5). Posteriormente, as hidrazidas foram submetidas à reação com diferentes aldeídos, em etanol na presença de ácido acético glacial.

Esquema 5. Síntese de hidrazida em temperatura ambiente.**1a**, R = H, n = 1**1b**, R = CH₃, n = 1**1c**, R = CH₂-Ph, n = 1**1d**, R = H, n = 2**1e**, R = H, n = 3**1f**, R = H, n = 5**2a**, R = H, n = 1**2b**, R = CH₃, n = 1**2c**, R = CH₂-Ph, n = 1**2d**, R = H, n = 2**2e**, R = H, n = 3**2f**, R = H, n = 5

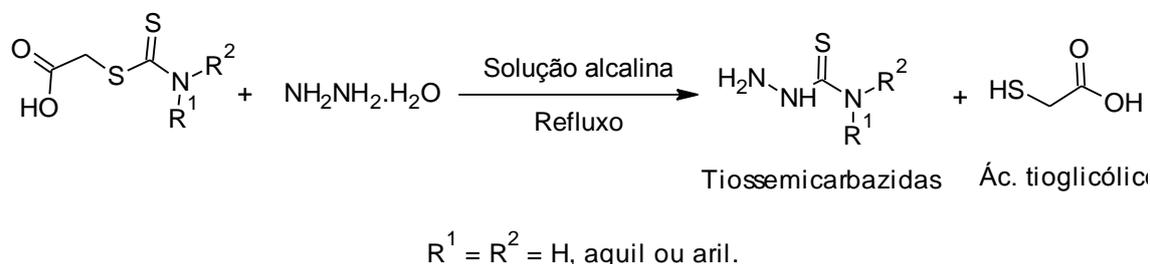
Rauf *et al.*, (2007) sintetizaram hidrazidas a partir de ésteres graxos saturados e insaturados e monohidrato de hidrazina (1:2) (Esquema 6) com tempo reacional de 2 h e temperatura de 130°C. O produto foi filtrado, lavado com água e recristalizado em etanol com rendimento entre 85-95 %.

Esquema 6. Hidrazonólise a partir de ésteres graxos.

Em 2007, Awasthi e colaboradores sintetizaram as hidrazidas de ácidos graxos (láurico (n=12), mirístico (n=14) e palmítico (n=16)), pela metodologia convencional e por irradiação de micro-ondas (Esquema 7). O método de micro-ondas mostrou-se ser mais eficaz na obtenção das respectivas hidrazidas, não só pelo tempo reacional menor, mas pelo seu rendimento ser superior.

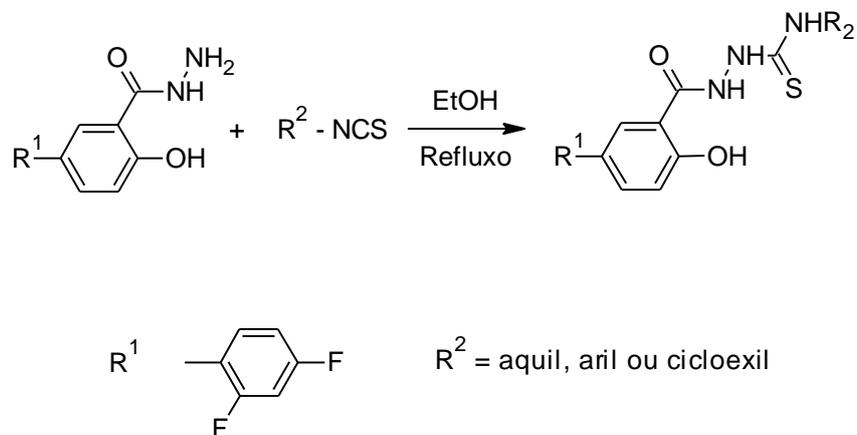
Esquema 7. Obtenção de hidrazidas por micro-ondas.

Bharti *et al.*, (2002) sintetizaram tiossemicarbazidas (hidrazida), utilizando uma solução alcalina (Esquema 8).

Esquema 8. Aplicação de ácidos tiocarbamoiltioglicólicos na síntese de tiossemicarbazidas.

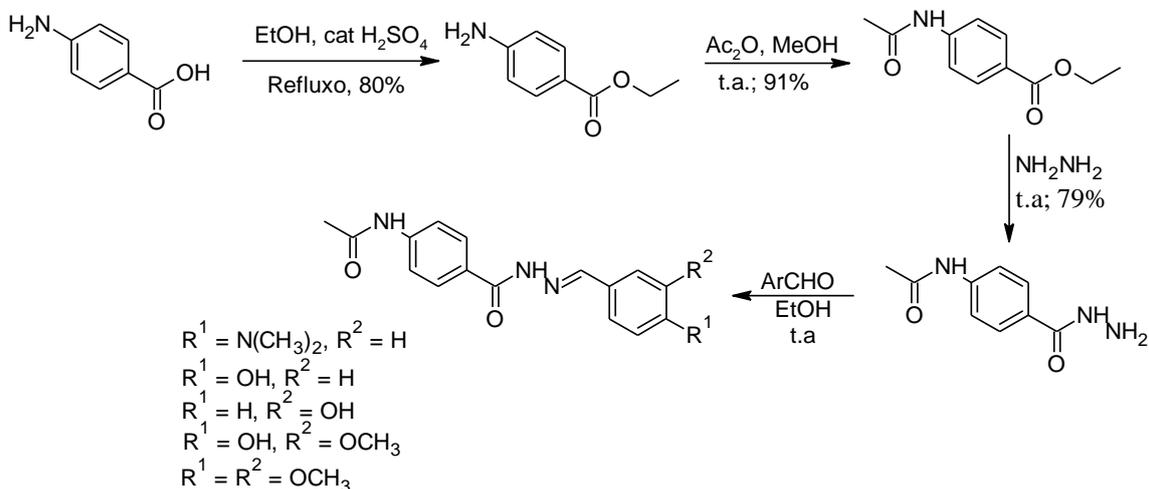
3.3. Hidrazidas como intermediários

Em 2006, Kuçukguzel e colaboradores, publicaram a síntese de isotiocianetos com hidrazida, em solução etanólica em refluxo para a obtenção de aciltiossemicarbazidas (Esquema 9).

Esquema 9. Aplicação de ácidos tiocarbamoiltioglicólicos na síntese de tiossemicarbazidas.

Em 2012, Cachiba e colaboradores realizaram a síntese do *N*-[4-(hidrazinocarbonil)fenil]acetamida, como intermediário para obtenção dos derivados *N*-acilidrazônicos (Esquema 10).

Esquema 10. *N*-[4-(hidrazinocarbonil)fenil]acetamida como intermediário para obtenção de hidrazonas.



As hidrazidas estão entre os precursores mais atraentes na síntese de heterociclos. Os heterociclos tem sido o objetivo de pesquisa devido a sua imensa importância biológica e industrial, já que a maioria das drogas de origem natural ou sintética contém heterociclos (MAJUMDAR *et al.*, 2014).

3.4. Oxadiazóis

3.4.1. Características Estruturais de Oxadiazóis

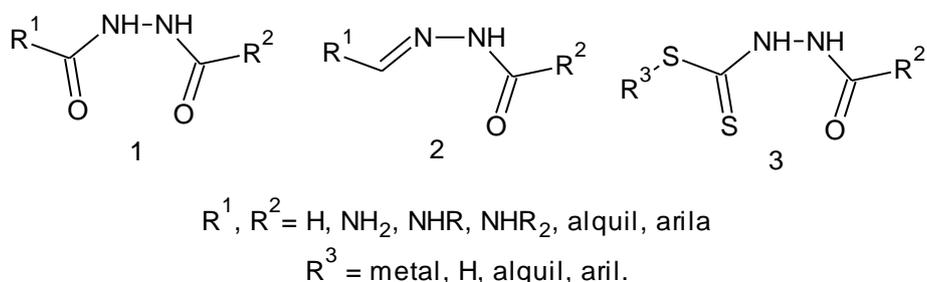
Como mencionado anteriormente, os compostos heterociclos tem atraído atenção de diversos pesquisadores devido a sua utilização como intermediários na síntese de compostos farmacêuticos, têxtil, química de novos materiais etc. (KABOUDIN; MALEKZADEH, 2011), principalmente os anéis de cinco membros que apresentam em sua estrutura dois átomos de nitrogênios e um átomo de oxigênio, esses compostos são conhecidos como oxadiazóis (BOSTROM *et al.*, 2012).

Dos fármacos sintetizados, 62% apresentam um anel heterociclo em sua estrutura, destes 95% possuem o átomo de nitrogênio e 18% o átomo de oxigênio (ROSA; MORCELLI; LOBO, 2015).

3.4.2. Métodos de Síntese de 2,5-dissubstituído-1,3,4-Oxadiazóis

A ciclização é a rota sintética clássica para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos. Para obter esse núcleo oxadiazólico é necessário substratos que possuam fragmentos como O-C-N-N-C-O, C-C-N-N-C-O e S-C-N-N-C-O.

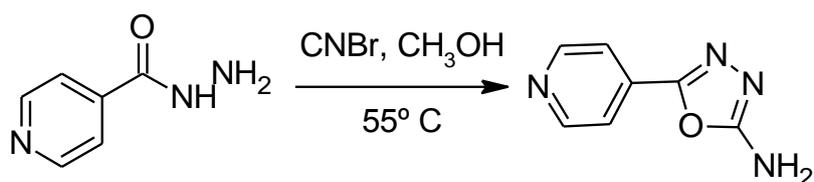
Figura 6. Fórmulas estruturais de diacilhidrazidas (1), acilhidrazonas (2) e ditioatos (3).



3.4.3. Métodos de Síntese de 5-substituído-2-amino-1,3,4-Oxadiazol

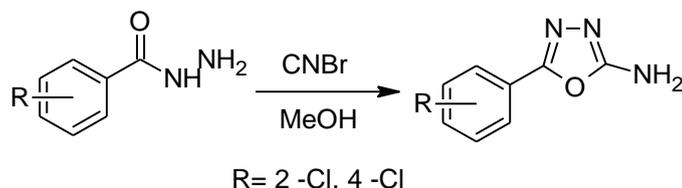
Para a síntese destes compostos, normalmente utiliza-se as acilhidrazidas como intermediários em reação com o brometo de cianogênio. O uso de desidratação de acilsemicarbazida em condições rigorosas tem crescido bastante. Patel *et al.*, (2012) sintetizaram o 2-Amino-5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol, a partir de isoniazida (Esquema 11), obtendo um rendimento de 77%.

Esquema 11. Síntese de 1,3,4-oxadiazol derivado de isoniazida.



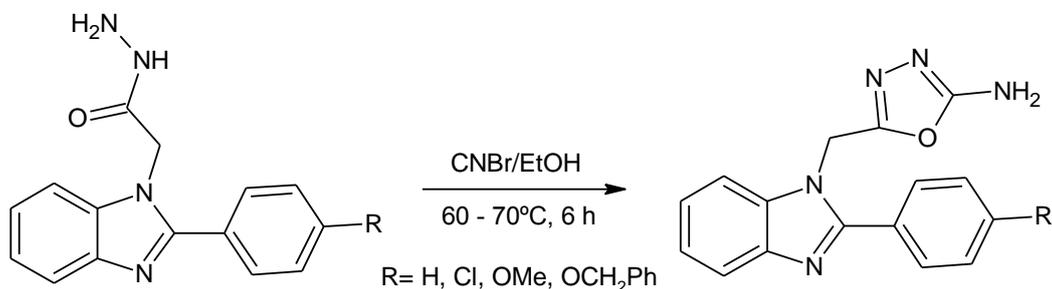
Em 2010, Patel e Patel sintetizaram os derivados 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxadiazol com rendimentos variando entre 62 e 70% (Esquema 12). Estes compostos foram usados como intermediários na síntese de novos derivados de quinazolinonas.

Esquema 12. Síntese de 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-amino utilizando o brometo de cianogênio.



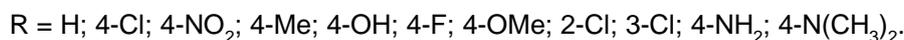
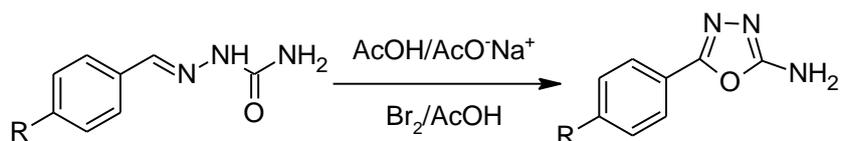
Kerimov *et al.*, (2012) sintetizaram uma série de 2-amino-1,3,4-oxadiazóis a partir da reação entre 2-(2-(4-aryl)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)acetohidrazida e brometo de cianogênio (Esquema 13), obtendo rendimentos entre 33-60 %.

Esquema 13. Compostos 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-amino obtidos a partir de acilhidrazidas e brometo de cianogênio.



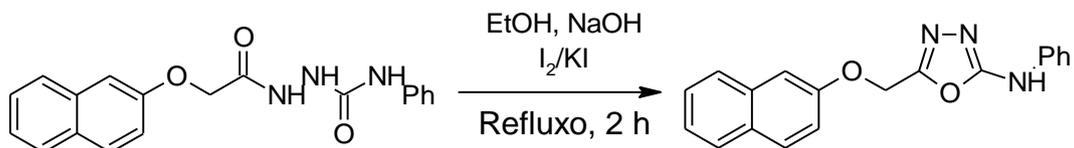
Outra forma de obtenção de 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxadiazóis é a ciclização oxidativa de semicarbazonas com bromo em ácido acético (RAJAK *et al.*, 2011; GUPTA *et al.*, 2008) (Esquema 14).

Esquema 14. Síntese de derivados de 1,3,4-oxadiazol por ciclização oxidativa.



El-Sayed *et al.*, (2012) sintetizaram a 5-((naftalen-2-il-oxi)metil)-*N*-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-amino, através da reação de ciclização de aciltiosemicarbazida usando iodo como agente oxidante (Esquema 15), com rendimentos de 62 %.

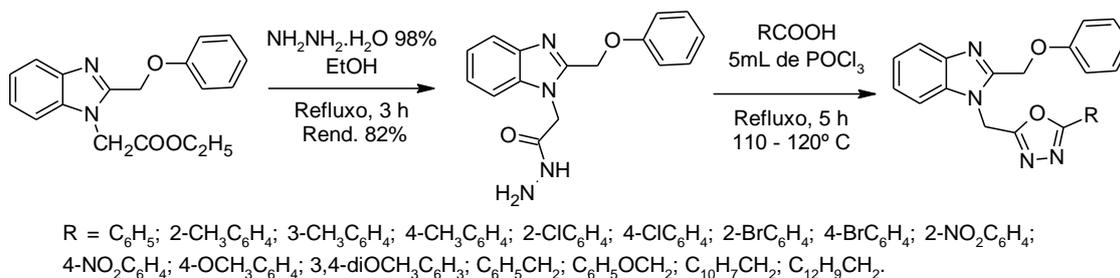
Esquema 15. Obtenção de 1,3,4-oxadiazóis utilizando o iodo como agente desidratante.



3.4.4. Métodos de Síntese de 2,5-diaril(alquil)-1,3,4-Oxadiazol

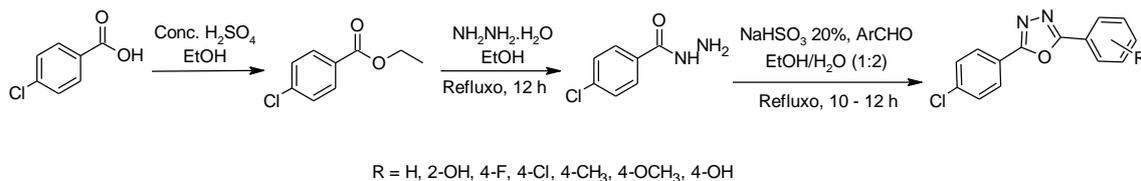
Um dos métodos mais populares envolve a ciclodesidratação de 1,2-diacilhidrazida utilizando-se oxicloreto de fósforo como agente de desidratação. Recentemente, Salahuddin *et al.*, (2017), sintetizaram derivados de 1,3,4-oxadiazóis a partir do [2-(fenoximetil)-1H-benzimidazol-1-il] acetato de etila (Esquema 16), com a finalidade de testar suas atividades biológicas.

Esquema 16. Síntese 1,3,4-oxadiazóis, utilizando POCl₃.



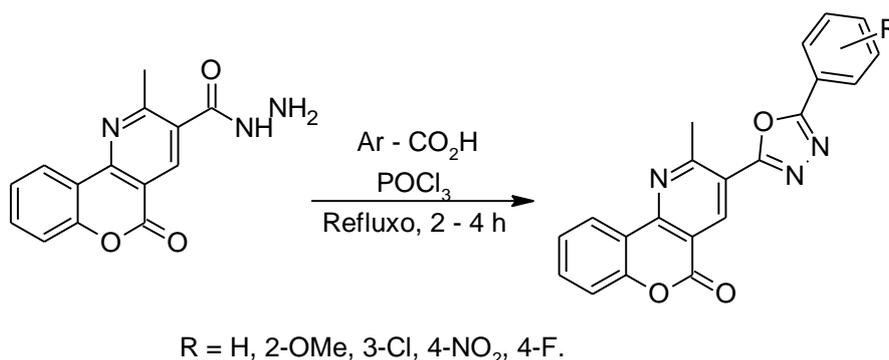
Os autores, observaram que os compostos com grupos retirador (NO₂) e grupos de ativação fraca (Br e Cl), apresentaram maior atividade contra *E. coli* e *S. aureus*, para atividades antimicrobiana. Para atividade antifúngica, os compostos que possuem Cl, NO₂, Br e grupo metilo no sistema oxadiazol são os mais potentes contra *A. flavus* e *C. albicans*.

Além disso, outros agentes desidratantes podem ser utilizados. Ahsan *et al.*, (2013) utilizaram o bissulfito de sódio para a síntese dos análogos de 2-(4-clorofenil)-5-aryl-1,3,4-oxadiazol (Esquema 17).

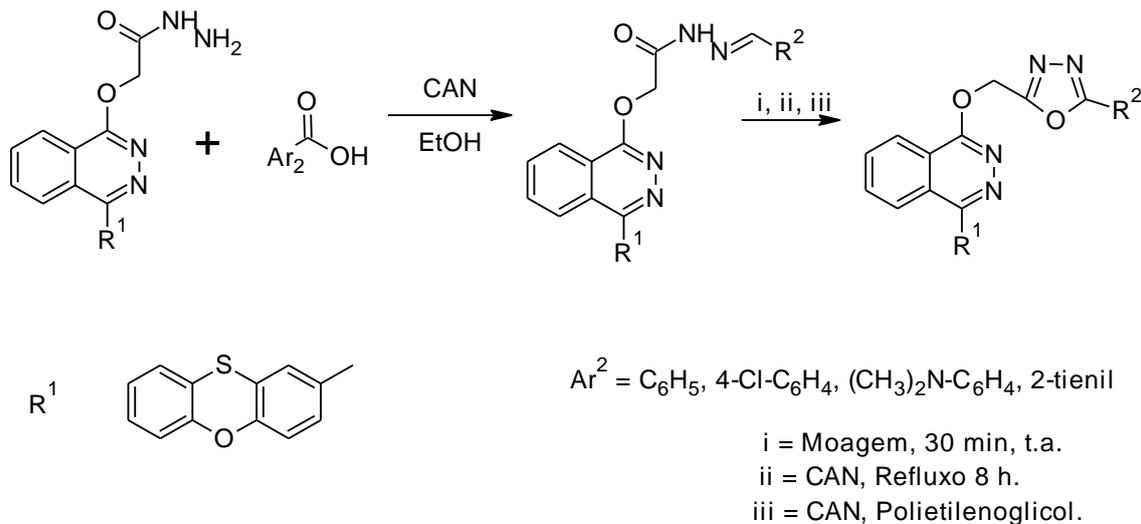
Esquema 17. Síntese de derivados de 1,3,4-oxadiazóis, utilizado NaHSO₃.

Dos análogos sintetizados, dois compostos apresentaram atividade anticancerígena, o 2-(4-clorofenil)-5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol e o 2-(4-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol, onde o último apresentou uma maior atividade.

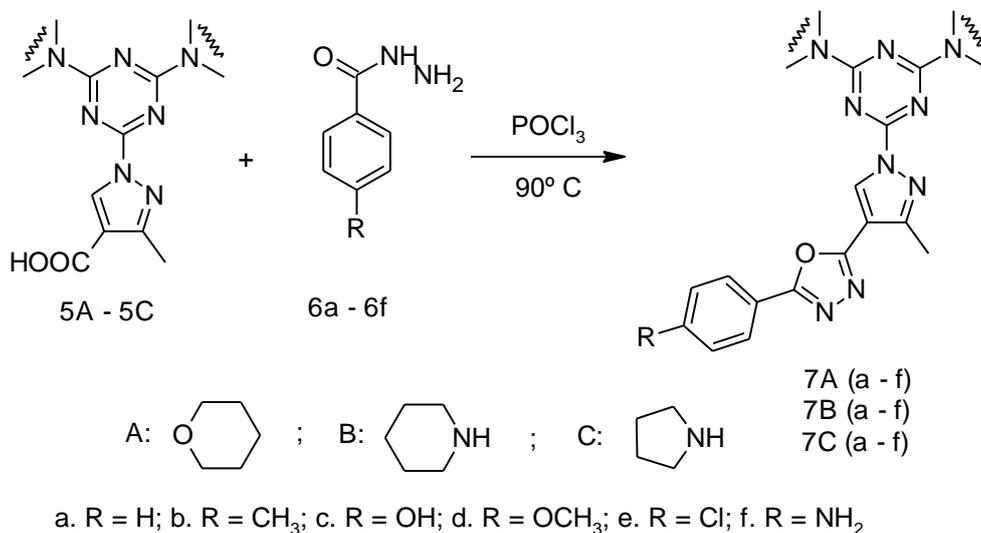
Jadhav *et al.*, (2016), sintetizaram os derivados dos 1,3,4-oxadiazóis, submetendo uma hidrazida a uma reação com vários ácidos carboxílicos na presença de oxiclreto de fósforo (POCl₃) (Esquema 18), em refluxo. Obtiveram rendimentos entre 69-80%.

Esquema 18. Síntese de derivados de 1,3,4-oxadiazóis.

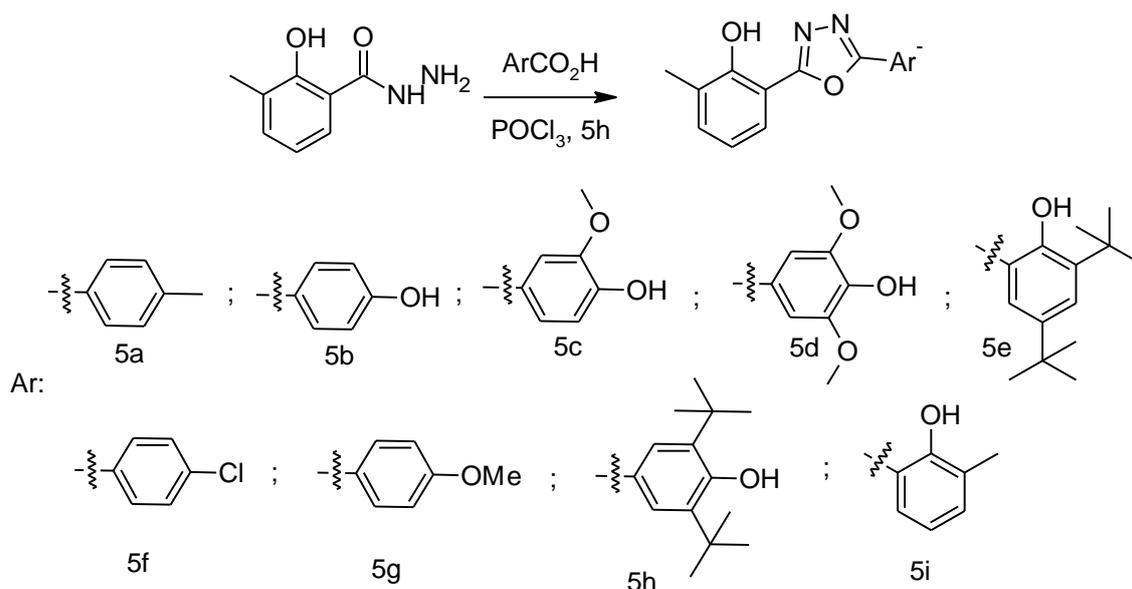
Behalo (2016) sintetizou uma série de 2,5-dissubstituídos-1,3,4-oxadiazol, por três métodos diferentes, todos *one-pot*, utilizando como catalisador cério (IV) de nitrato de amônio (CAN) (Esquema 19), em todos os métodos o autor estudou o efeito da quantidade de catalisador. Os resultados revelaram que 0,01 mol de catalisador proporciona o maior rendimento de oxadiazol (83-95%) enquanto o de 0,0025, 0,005 mol dele diminuem os rendimentos (58-74%).

Esquema 19. Síntese de 1,3,4-oxadiazol usando hidrazonas.

Road *et al.*, (2017), sintetizaram uma série de compostos com rendimentos entre 38 – 68% (Esquema 20), onde os quais mostraram excelente atividade inibidora de CDC25B e PTP1B.

Esquema 20. Síntese de 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazol.

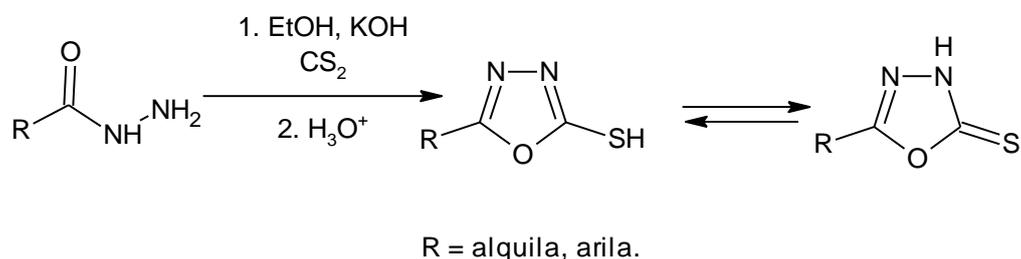
Em 2017 Saoud *et al.*, sintetizaram derivados de 1,3,4-oxadiazóis com rendimentos entre 61 – 84% (Esquema 21). As propriedades antioxidantes destes compostos foram rastreadas por ensaios de 2,2-difenil-1-picrilidrazida (DPPH) e de poder antioxidante redutor férrico (FRAP). O composto 5h exibiu propriedades antioxidantes significativas, em comparação com o ácido ascórbico e o composto 5d exibiu atividade antibacterianas significativa em comparação com Amoxicilina e Kanamicina como padrões antibióticos.

Esquema 21. Síntese de derivados de 1,3,4-oxadiazol com potencial antioxidante e antibacteriano.

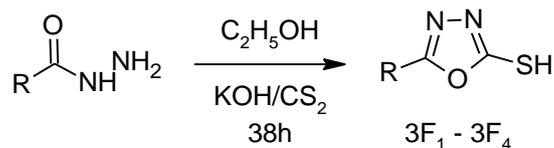
3.4.5. Métodos de Síntese de 5-substituído-1,3,4-Oxadiazol-2-tiol.

A obtenção desses compostos normalmente é feita através da reação entre acilhidrazidas e dissulfeto de carbono em solução alcoólica básica, seguida de acidificação da mistura reacional.

Por outro lado, é conhecida a existência de tautomerismo tiol-tiona nos compostos, onde uma das formas tautoméricas predomina (KOPARIR; ÇETIN; CANSIZ, 2005; CHAVES *et. al.*, 2017) (Esquema 22).

Esquema 22. Síntese de compostos 5-substituído-1,3,4-oxadiazol-2-tiol.

Em 2017 Sudha *et al.*, obtiveram quatro derivados de oxadiazol, com rendimentos moderados (Esquema 23). Os compostos apresentaram inibição contra *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*, *B. Subtilis*.

Esquema 23. Síntese de 5-substituído-1,3,4-oxadiazol-2-tiol.

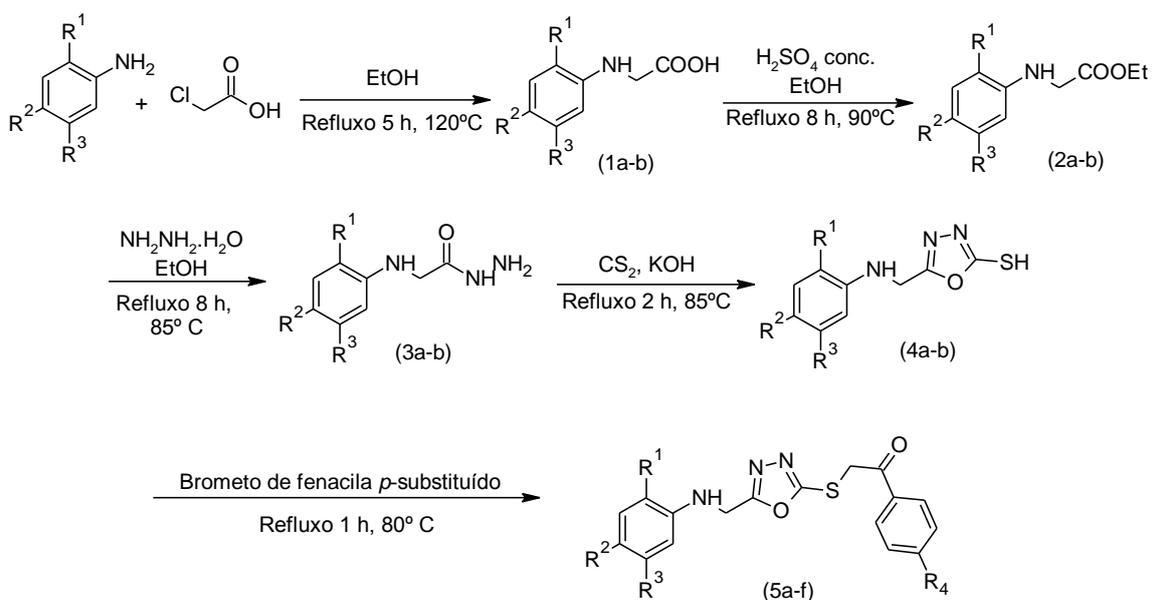
R = 3F_1 = ácido oleico; 3F_2 = ácido palmítico; 3F_3 = ácido esteárico; 3F_4 = ácido láurico

Em 2014, Silva e Silveira, sintetizaram as hidrazidas derivadas dos ácidos salicílico e benzóico, com rendimento de 68% e 59%, respectivamente. Em seguida as hidrazidas reagiram com o dissulfeto de carbono e hidróxido de potássio para obtenção dos oxadiazóis, com rendimento de 35% e 30% (Esquema 24).

Esquema 24. Síntese do tiol-1,3,4-oxadiazol.

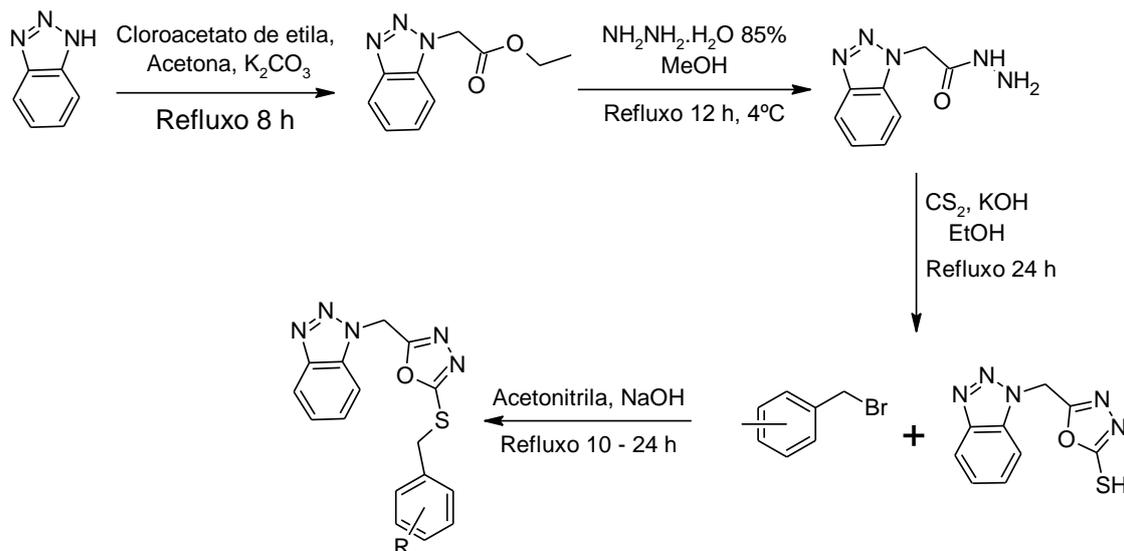
R = H ou OH

Kerur *et al.*, (2014), sintetizaram uma série de compostos de fenacil-1,3,4-oxadiazol-tiol *S*-substituídos 5 (**a-f**) (Esquema 25), cujo objetivo era avaliar as atividades antimicrobiana *in vitro*. A síntese destas moléculas foi realizada em cinco etapas.

Esquema 25. Síntese dos compostos fenacil-1,3,4-oxadiazol-tiol S-substituídos.**5a:** R¹, R², R³=Cl, R⁴=H**5d:** R¹, R², R³=F, R⁴=Cl**5b:** R¹, R², R³=F, R⁴=H**5e:** R¹, R², R³=Cl, R⁴=F**5c:** R¹, R², R³=Cl, R⁴=Cl**5f:** R¹, R², R³=F, R⁴=F

Os compostos **5a** e **5d** apresentaram atividade contra *E. Coli* e *S. Aureus*; **5b**, **5e** e **5f** apresentaram atividades moderadas. Os compostos **5a** e **5e** apresentaram atividade antifúngica contra *A. Nigere* e *C. Albicans*. Os **5b**, **5c** e **5f** mostraram atividades moderada, onde **5d** teve poucas atividades.

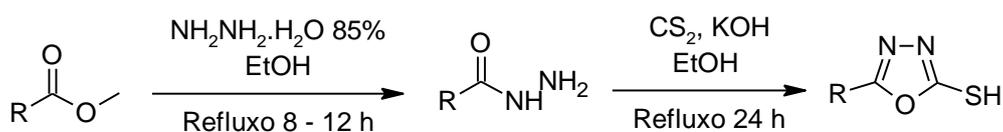
Zhang e colaboradores, publicaram em 2013 uma série de novos derivados de 1,3,4-oxadiazóis contendo o benzotriazol como um dos substituintes (Esquema 26). O objetivo da síntese era avaliar o potencial de novos agentes anticancerígenos.

Esquema 26. Derivados de 1,3,4-oxadiazóis contendo o benzotriazol.

R = 2-F; 2-Cl; 2-Br; 2-CH₃; 2-OCH₃; 2-NO₂; 3-F; 3-Cl; 3-Br; 3-CH₃; 3-OCH₃; 3-NO₂; 4-F; 4-Br; 4-CH₃; 4-OCH₃; 4-NO₂; 2,3,4-Cl; 2,3,4-F.

Os autores obtiveram os produtos finais com rendimentos variando entre 71 – 85%, os quais apresentaram bioatividades contra o câncer de mama melhor que o fármaco já utilizado – Cisplatina.

Em 2013, Du e colaboradores, sintetizaram uma série de derivados de tioéter 1,3,4-oxadiazóis (Esquema 27), onde avaliou-se as atividades citotóxicas.

Esquema 27. Síntese do derivado do 1,3,4-oxadiazol.

R = Alquila, arila

4 METODOLOGIA

4.1. Materiais

Foram utilizadas os seguintes reagentes e solventes: hexano (hex), acetato de etila (AcOEt), etanol, metanol, monoidrato de hidrazina, dicloridrato de hidrazina, levulinato de etila, ácido salicílico, (S)-(-)-lactato de metila, ácido benzóico, ácido sórbico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido levulínico, ácido tartárico, ácido *L* – (-) – málico, ácido 3-sulfanilpropanoico, ácido *trans*-ferúlico, oxiclreto de fósforo, bicarbonato de sódio (NaHCO₃), sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), bissulfito de sódio (NaHSO₃), 5 - hidroximetil-2-furaldeído, vanilina, 1,4-dioxano. Os solventes e reagentes foram da marca Vetec, Cinética, Sigma-Aldrich, Merck.

As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel (F₂₅₄ – Merck) de 4,0 cm de comprimento por 2 cm de largura. As placas de CCD foram reveladas, usando lâmpada ultravioleta com $\lambda = 254$ nm, em iodo e em solução de ninidrina. Os ésteres foram purificados via cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária sílica gel 60 (Merck, 230-400 mesh - Merck), as hidrazidas e o 1,3,4-oxadiazol foram purificados por recristalização em metanol ou etanol.

4.2. Equipamentos

A medida do ponto de fusão foi realizada no equipamento BIO SAM-PFM II. O aparelho de ultrassom utilizado foi o Ultrasonic Cleaner Thornton modelo T740 (40KHz, 63w). As reações irradiadas por micro-ondas foram realizadas no equipamento da marca CEM Discover (2445 MHz, 0-300W).

As estruturas químicas foram desenhadas e nomeadas empregando o programa Advanced Chemistry Development (ACD). ACD/Labs Release: 12.00, Versão do Produto: 12.01.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um equipamento Varian modelo 640 FTIR, as análises foram realizadas em KBr. Para obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13

(RMN de ^1H e ^{13}C) foi utilizado o aparelho Varian Mercury 300 ou 400 MHz, com tetrametilsilano (TMS); como referencia interna para hidrogênio e frequência de 75 ou 100MHz para carbono-13. Os espectros foram feitos em CDCl_3 ou DMSO-d_6 . Os valores de deslocamento químico (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

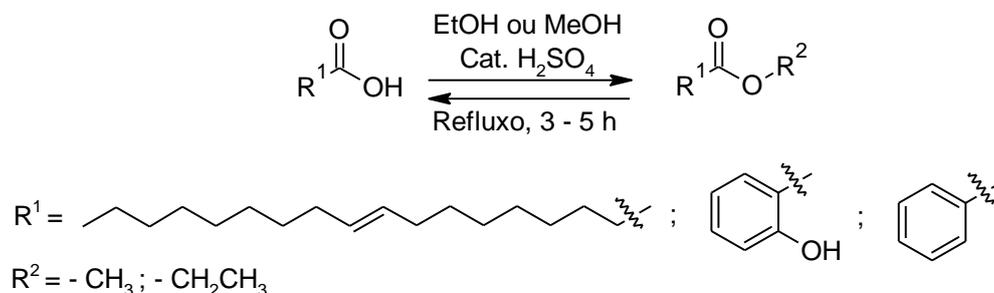
4.3. Procedimentos gerais

Para obter-se os derivados dos 1,3,4-oxadiazóis foram realizadas três etapas de reações.

4.3.1. Etapa I: Reação de esterificação

Nesta reação foram utilizados os ácidos benzoico, o ácido salicílico e o ácido oleico, com o etanol (EtOH) ou metanol (MeOH) em meio ácido, usando o ácido sulfúrico (H_2SO_4) como catalisador. O esquema 28 sumariza a síntese dos ésteres.

Esquema 28. Reação de esterificação do ácido oleico, salicílico e benzoico.



Em um balão de 250 mL adicionou-se uma média de 31,6 mmol de diferentes ácidos, separadamente, e solubilizou-se em 150 mL de etanol ou metanol, em seguida colocou-se o balão contendo a solução em banho de gelo para acrescentar lentamente 3 mL H_2SO_4 . O balão foi acoplado em um sistema de refluxo em banho de óleo, ao término da reação o balão foi acoplado a um sistema de vácuo para retirar o excesso de etanol. A reação foi neutralizada com NaHCO_3 , extraída com acetato e posteriormente filtrada, sendo a fase orgânica seca sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido em um rota evaporador. A

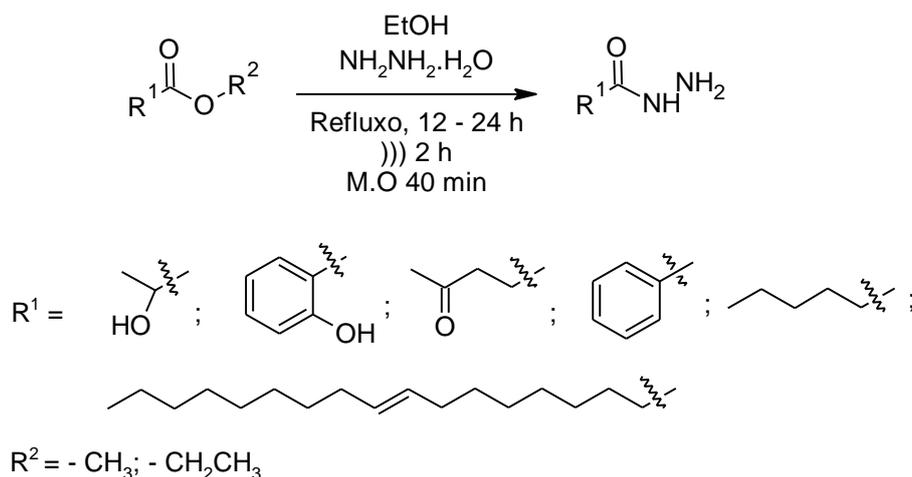
purificação foi por coluna cromatográfica em sílica gel como fase estacionária, a fase móvel Hex/AcOEt. Os produtos foram obtidos em forma de óleos com rendimentos de 60 - 82%.

4.3.2. Etapa II: Síntese das hidrazidas

4.3.2.1. Método A: Uso de monidrato de hidrazina

A síntese dos derivados de hidrazidas utilizando ésteres (salicilato de metila, oleato de etila e benzoato de etila (sintetizados); S - lactato de metila, levulinato de etila, hexanoato de etila), foi realizada segundo esquema 29.

Esquema 29. Síntese das hidrazidas.



Em um balão, adiciona-se uma média de 0,32 mmol do éster. Solubiliza-se em monidrato de hidrazina (3,5 mL) e em seguida coloca-se 20 mL de etanol. A mistura foi acoplada a um sistema de refluxo em banho de óleo. A reação foi em agitação e aquecimento. Tempo reacional 12 - 24 horas. A mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente, foi acoplada a um sistema de vácuo até ser retirado todo o etanol e excesso de hidrazina. A purificação foi por recristalização em metanol.

A (2-S)-2-hidroxiopropanohidrazida obtida apresentou um aspecto oleoso, com rendimento de 27,5%.

A 2-hidroxibenzohidrazida, foi um sólido de coloração laranja, cujo PF. 139 – 141°C, com rendimento de 73,4%.

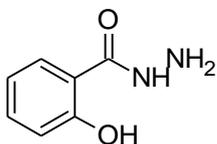
A benzohidrazida foi obtida como um cristal amorfo, com rendimento de 83% em refluxo, 98,9% em micro-ondas focado.

A 4-oxopentanoimidazida não foi obtida. Foi obtido um o composto 6-metil-4,5-di-hidropiridazin-3 (2H) –ona, com rendimento de 54% em refluxo e 84% em ultrassom.

A hidrazida derivada do oleato de etila não foi obtida.

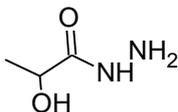
Dados espectrais de FTIR, RMN de ^1H e ^{13}C dos seguintes compostos estão descritos a seguir;

2-hidroxibenzohidrazida

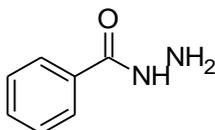


Rendimento: 73,4%; 0,0409 g; sólido de cor laranja; $R_f = 0,39$ (Hex/AcOEt (4:6)); PF 139-141°C. FTIR: 3318.63 cm^{-1} (NH); 3059.14 cm^{-1} (NH); 2760.97 cm^{-1} (CH); 1645.57 cm^{-1} (C=O); 1359.27 cm^{-1} (NH); 1137.12 cm^{-1} (Aromático 1,2 dissustituído).

(2 S)-2-hidroxiopropanohidrazida



Rendimento: 27,5%; 0,502 g; óleo, $R_f = 0,48$ (Hex/AcOEt (3:7)). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,80 (sl, 1H), 4,08 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 6,0$ Hz, $J = 9$ Hz, 2H), 1,20 (m, 5H), 1,12 (d, $J = 6,46$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 173,23, 66,6, 21,07. FTIR: 3389,30 cm^{-1} (NH); 3314,03 cm^{-1} (NH); 2936,37 cm^{-1} (CH, sp^3); 1645,30 cm^{-1} (C=O); 1529,89 cm^{-1} (C-N).

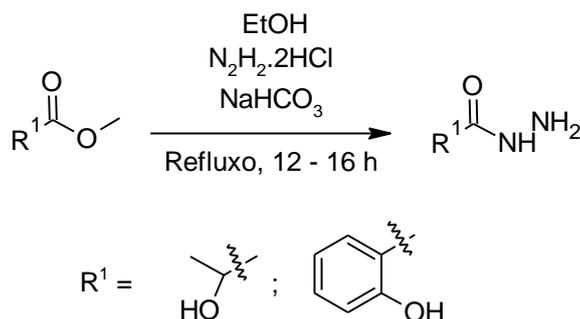
Benzohidrazida

Rendimento: 83%; 0,0375 g; semi-sólido, $R_f = 0,36$ (Hex/AcOEt (4:6)). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (m, 2H), 7,65 (sl, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 168,71, 132,63, 131,88, 128,70, 126,83. IV: 3467,16 cm^{-1} (NH), 2945,58 cm^{-1} (NH), 1636,51 cm^{-1} (C=O), 1343,61 cm^{-1} (NH).

4.3.2.2. Método B: Uso de dicloridrato de hidrazina ($\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$).

A síntese dos derivados de hidrazidas utilizando os ésteres lactato de metila e salicilato de metila foi realizada segundo esquema 30.

Esquema 30. Síntese das hidrazidas utilizando o dicloridrato de hidrazina.



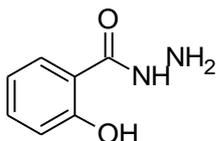
Em um balão de 125 mL adicionou-se 38 mmol do bicarbonato de sódio (NaHCO_3), 19,05 mmol do $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ e solubilizou com 45 mL de etanol. Em seguida a mistura foi submetida à agitação, até que todo o dióxido de carbono (CO_2) fosse liberado. Posteriormente acrescentou-se uma média de 8 mmol do éster e mais 5 mL de EtOH (totalizando 50 mL). A mistura foi levada para um banho de óleo. A reação foi sob agitação e aquecimento em um tempo reacional variando de 12 – 16 horas. Em seguida a mistura reacional foi submetida a um sistema a vácuo para a remoção do excesso de solvente, posteriormente a mistura foi neutralizada com solução de ácido clorídrico (HCl), extraída com acetato de etila e tratada com Na_2SO_4 , filtrado e acoplado novamente no rotaevaporador, para a remoção do solvente. A purificação foi por recristalização em MeOH.

A (2S)-2-hidroxiopropanohidrazida obtido apresentou um aspecto oleoso, com rendimento de 81,6%.

A 2-hidroxibenzohidrazida, apresentou aspecto sólido de coloração laranja, apresentou PF. 139 – 141°C, com rendimento de 95,48%.

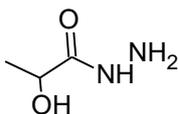
Dados espectrais de FTIR, RMN de ^1H e ^{13}C dos seguintes compostos:

2-hidroxibenzohidrazida



Rendimento: 95,4%; 1,0981 g; Sólido laranja; $R_f = 0,39$ (Hex/AcOET (4:6)); PF 139-141°C. RMN, ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,46 (sl, 1H), 10,03 (sl, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,22$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 8,36$ Hz, $J = 6,9$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,64 (sl, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 167,88, 159,54, 133,37, 127,10, 118,64, 117,26, 114,39. IV: 3318.90 cm^{-1} (NH); 3136.35 cm^{-1} (NH); 2715.84 cm^{-1} (CH); 1645.03 cm^{-1} (C=O); 1361.03 cm^{-1} (NH); 1133.06 cm^{-1} (Aromático 1,2 dissubstituído).

(2 S)-2-hidroxiopropanohidrazida

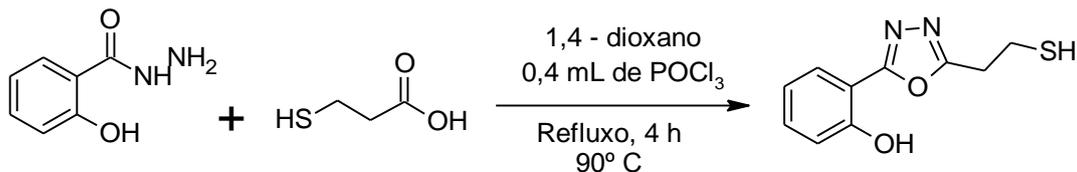


Rendimento: 81,6 %; 0,0495 g; óleo. IV: 3435,74 cm^{-1} (NH); 1643,24 cm^{-1} (C=O); 1560,10 cm^{-1} (C-N).

4.4. Síntese dos oxadiazóis

4.4.1. Síntese do 2-[5-(2-sulfaniletí)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenol.

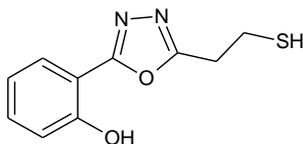
Para obtenção deste composto foram utilizados a 2-hidroxibenzohidrazida com o ácido 3-sulfanilpropanoico em 1,4-dioxano como solvente e POCl_3 como agente desidratante (Esquema 31).

Esquema 31. Síntese do oxadiazol a partir da 2-hidroxi-benzo-hidrazida.

Em um balão de 100 mL adicionou-se 4 mL de 1,4-dioxano, 0,38 mmol do ácido mercaptopropiônico e o POCl₃ (0,2 mL), colocou-se sob agitação por alguns minutos, em seguida foi acrescentado 0,32 mmol da hidrazida, mais 4 gotas de POCl₃ e 4 mL de 1,4-dioxano (totalizando 8 mL). O balão foi vedado e acoplado ao sistema de refluxo por 4h, a reação foi acompanhada por CCD. Ao término da reação a mistura reacional foi vertida em gelo triturado, neutralizada com NaHCO₃ e deixada em repouso de um dia para o outro. Como não se observou cristalização a mistura foi submetida a extração com acetato de etila 20 mL (3x), seco com Na₂SO₄ e filtrada. Posteriormente colocou-se a mistura reacional num balão e retirou-se todo o solvente com o auxílio da bomba de vácuo. O 2-[5-(2-sulfaniletíl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenol foi recristalizado em metanol. O produto foi um sólido amorfo, com rendimento de 36%.

Dados espectrais de FTIR, RMN de ¹H e ¹³C do composto.

2-[5-(2-sulfaniletíl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenol



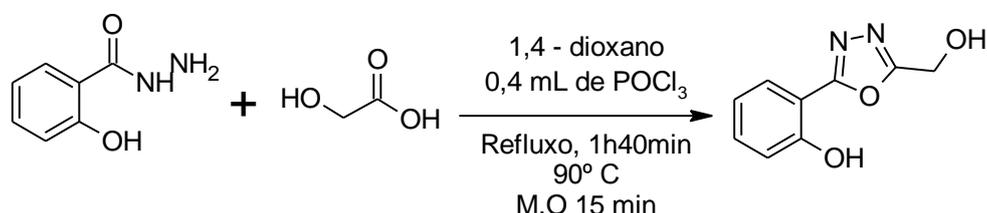
Rendimento 36%; semi-sólido, 0,0263 g; R_f = 0,48. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10,06 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,92 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 8,66 Hz, J = 7,1 Hz, J = 1,76 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,63 (sl, 1H). RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 164,68, 163,47, 157,52, 133,71, 126,47, 119,90, 117,60, 107,94, 34,24, 25,50.

4.4.2. 2-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] fenol

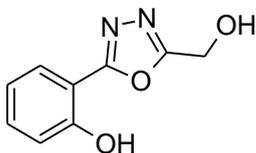
A metodologia para obtenção deste composto foi idêntica a do 2-[5-(2-sulfaniletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenol. O composto foi obtido com o tempo reacional de 01h40min e rendimento de 14,8% (Esquema 32).

O composto também foi obtido por irradiação de micro-ondas, desta forma foi adicionado a um tubo próprio para micro-ondas 0,65 mmol de hidrazida, 1 mmol de ácido glicólico 0,4 mL de POCl₃ e 1,4-dioxano para solubilizar. A reação ocorreu em 15 min com rendimento de 26,12%.

Esquema 32. Síntese do oxadiazol a partir da 2-hidroxibenzo-hidrazida.



2-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] fenol

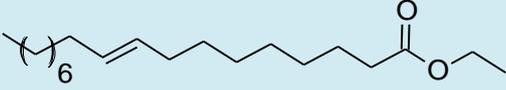
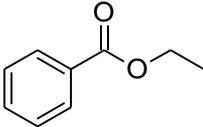
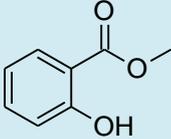


Rendimento 14,8 - 26,12%; semi-sólido, 0,0187 g - 0,033 g; R_f = 0,84 (Hex/AcOET (4:6)); PF 120-124°C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,95 (s, 1H), 7,8 (dd, J = 7,6 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,81 (s, 2H). RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 165,61, 160,88, 134,22, 126,79, 120,05, 117,73, 107,53, 32,70.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram sintetizados três ésteres pela metodologia de Fischer. Os ácidos foram dissolvidos em álcool (EtOH ou MeOH) utilizando H_2SO_4 como catalisador, a mistura reacional foi acoplada a um sistema de refluxo entre 3 -5 h (Tabela 2). Os compostos foram purificados em coluna cromatográfica, com rendimento entre 60-82%.

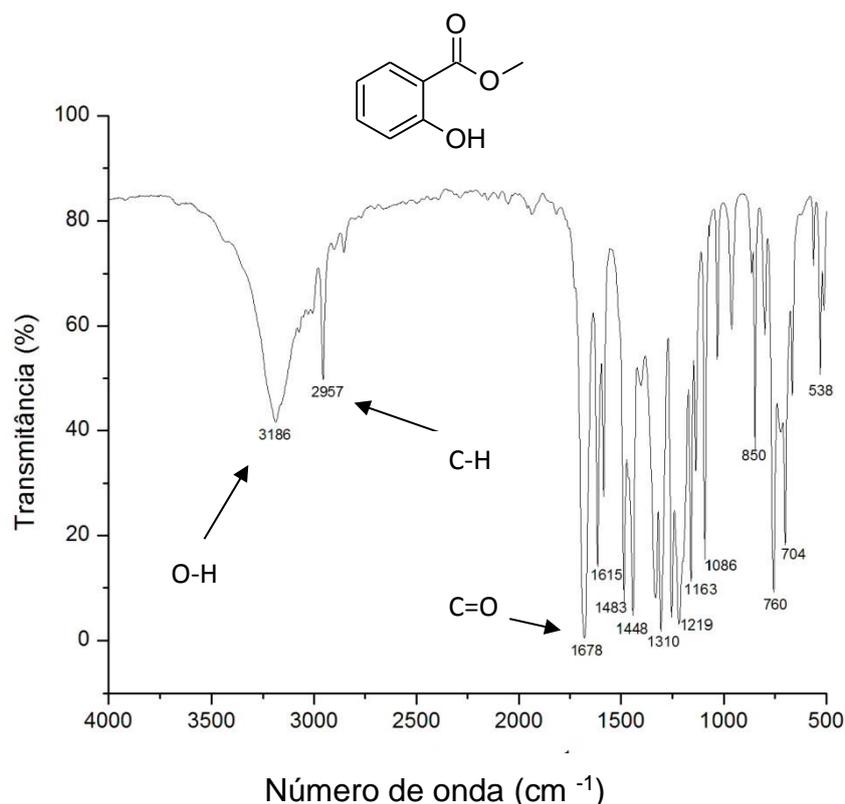
Tabela 2. Rendimentos e tempos reacionais para síntese dos ésteres

Ésteres	Rendimentos (%)	Tempo (h)
	82	5
	60	4
	60	3

5.1. Caracterização estrutural dos ésteres

5.1.1. Espectroscopia de absorção no infravermelho (FTIR)

Para a confirmação das estruturas dos ésteres sintetizados, foi selecionado, o espectro de infravermelho do salicilato de metila, Figura 7. Com relação ao espectro, percebe-se o estiramento da ligação O-H em 3186 cm^{-1} pertencente ao grupo hidroxila (OH) do anel aromático. A banda de absorção característica do grupo carbonila aparece em 1678 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O e em 2957 cm^{-1} observa-se o estiramento simétrico e assimétrico da ligação C-H de carbono com hibridização sp^3 referente ao grupo metila $-CH_3$.

Figura 7. Espectro na região do Infravermelho do salicilato de metila em pastilha de KBr.

Através da metodologia descrita na literatura, foram sintetizadas três derivados de hidrazidas, utilizado o monidrato de hidrazina em refluxo com o tempo reacional entre 12 – 24h. Já como o dicloridrato de hidrazina, foram obtidas até o presente momento apenas duas hidrazidas.

Apesar do monidrato de hidrazina ser mais apropriado para a reação de hidrazinólise, por ser líquido e solúvel em álcool, há uma grande dificuldade na compra desse reagente. Devido a este fato, foi proposta uma rota sintética alternativa a metodologia clássica, utilizando o dicloridrato de hidrazina, apesar do mesmo se tratar de um sal, o que significa que apresenta baixa reatividade.

Na literatura existe apenas um relato do uso do dicloridrato de hidrazina, no entanto, é utilizado o metóxido de sódio em proporções 1:3:9 (éster:hidrazina:base) em 24h com rendimentos de 69 – 80% (SANTOS *et al.*, 2010). Devido a síntese do metóxido requerer cuidados e por se tratar de uma base forte, levando em conta que a funcionalidade da mesma era apenas liberar a hidrazina livre (NH₂NH₂) para o meio reacional, estudou-se a possibilidade de usar uma base fraca como o bicarbonato de sódio.

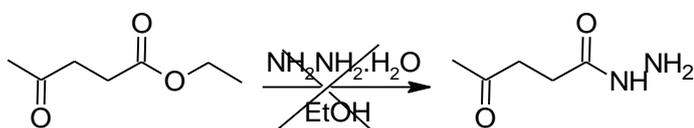
Dos seis ésteres submetidos a reação de hidrazinólise, apenas dois não foi possível a obtenção das hidrazidas e um não foi obtido o produto desejado.

O hexanoato de etila foi submetido a uma reação de refluxo de 18 - 23h, onde foi utilizado o $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e o $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ (nesta reação foram utilizadas tanto o metóxido de sódio quanto o bicarbonato de sódio). Não houve a conversão do éster em hidrazida.

Na reação com o oleato de etila, foi utilizado o $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ com metóxido de sódio. Não houve formação de produto.

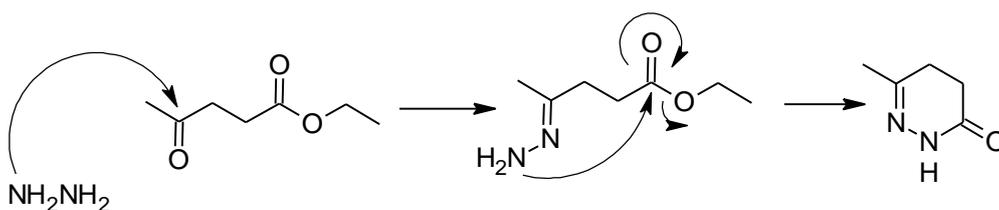
A reação de hidrazinólise a partir do éster, levulinato de etila (Esquema 33), não ocorreu.

Esquema 33. Síntese da 4-oxopentanohidrazida.



Foi obtido 6-metil-4,5-di-hidropiridazin-3 (2H) –ona, como produto. Este fato pode ser explicado devido ao fato da hidrazina ter atacado a carbonila cetônica ao invés da carbonila do éster, conforme o mecanismo proposto (Esquema 34).

Esquema 34. Proposta sintética da 6-metil-4,5-di-hidropiridazin-3 (2H) –ona.

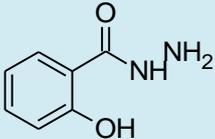
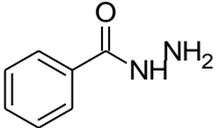
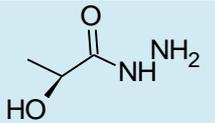


Para a obtenção do possível produto, é necessária a proteção da cetona. A 6-metil-4,5-di-hidropiridazin-3 (2H)–ona, foi obtida também por ultrassom em 2h, com o rendimento de 84% superior ao método por refluxo em 15h, com 54% de rendimento. O produto foi obtido por cristalização em etanol.

Dos seis ésteres submetidos a reação de hidrazinólise, apenas três obtiveram as hidrazidas como produtos, duas já possuem relatos e a outra é até o presente momento inédita.

A estequiometria para as reações de hidrazinólise ainda estão em estudo, mas já foram obtidas hidrazidas com a estequiometria de 1:3:6 (éster:hidrazina:base), com rendimentos melhores que o da literatura, conforme mostrado na tabela 3.

Tabela 3. Rendimento das hidrazidas através dos dois métodos.

Hidrazida	Método A NH ₂ NH ₂ .H ₂ O (%)	Método B NH ₂ NH ₂ .2HCl (%)	Literatura NH ₂ NH ₂ .H ₂ O (%)	Fonte
	73,4	95,5	73	Silva e Silveira (2014)
	83	*Ns	59	Silva e Silveira (2014)
	27,4	81,6	**Sr	-----

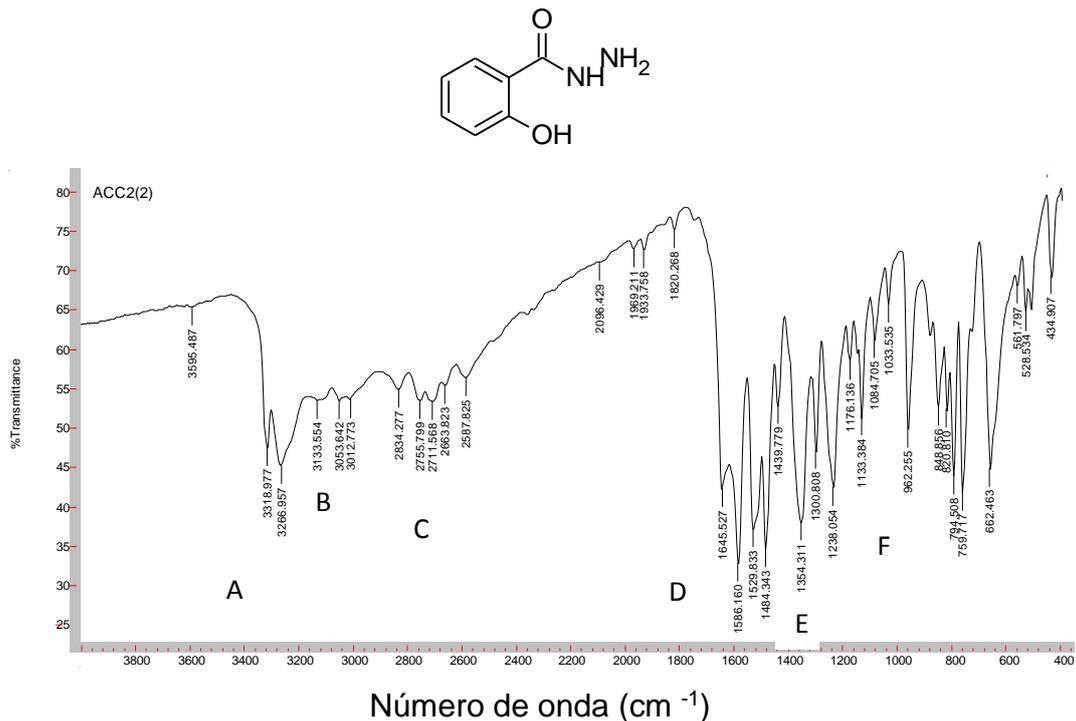
*Ns = Não sintetizada, **Sr = Sem relatos na literatura.

5.2. Caracterização estrutural da hidrazida

5.2.1. Espectroscopia no infravermelho (FTIR).

Para a confirmação das hidrazidas sintetizadas foi selecionado o espectro de FTIR do 2-hidroxibenzohidrazida, (Figura 8). De acordo com espectro, pode ser observada a ausência da banda referente a C=O do éster e a presença do grupo hidrazida.

Figura 8. Espectro na região do Infravermelho da 2-hidroxibenzohidrazida (KBr).



A tabela 4 resume as bandas de absorções 2-hidroxibenzohidrazida.

Tabela 4. Bandas de absorção do espectro no infravermelho do 2-hidroxibenzohidrazida (KBr).

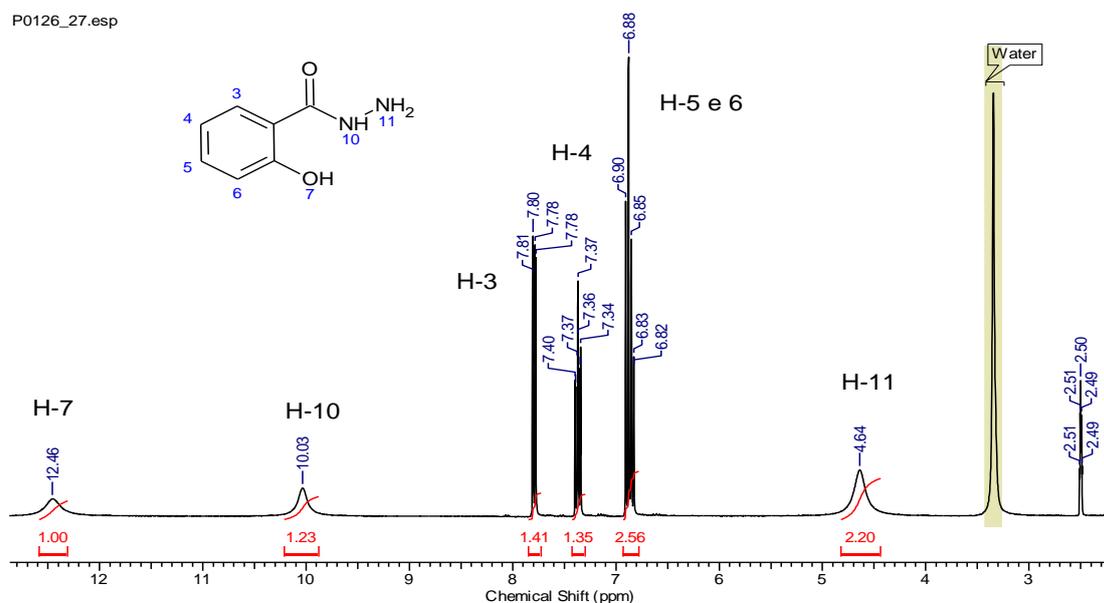
Marcador	V (cm ⁻¹)	Grupo característico	Tipo de deformação
A	3318.97	N-H	Axial
B	3133.55	N-H	Axial
C	2711.56	C-H (AROMÁTICO)	Axial
D	1645.52	C=O hidrazida	Axial
E	1354.31	N-H	Angular
F	1133.38	Aromático 1,2 dissustituído	Angular

De acordo com espectro da Figura 8 e Tabela 4, observa-se os estiramentos axiais N-H em 3318.90 cm⁻¹ e o estiramento C=O em 1645 cm⁻¹ referente à carbonila da função amida presente na hidrazida, evidenciando assim que a reação ocorreu. Além disso, os estiramentos de NH e NH₂ presente na hidrazida podem ser observados em deformações angulares presentes em 1361 cm⁻¹.

5.2.2. Espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C

No espectro de RMN de ^1H , Figura 9 do composto, observar-se um simpleto largo em δ 12,46 ppm referente ao sinal de H-7, a OH do aromático. Um simpleto largo em δ 10,03 ppm referente ao sinal de H-10, o NH do grupo amida. Na região do aromático encontramos um duplo duplete em δ 7,80 ppm de $J = 8,22$ Hz e $J = 1,7$ Hz referente ao sinal de H-3, o CH. Um duplete de duplete em δ 7,37 ppm de $J = 8,36$ Hz, $J = 9$ Hz e $J = 1,8$ Hz referente ao sinal de H-4, o CH da hibridização sp^2 . Um multiplete em δ 6,68 ppm referente ao sinal de H-5 e H-6. Um simpleto largo em δ 4,64 ppm referentes ao sinal H-11, do NH_2 .

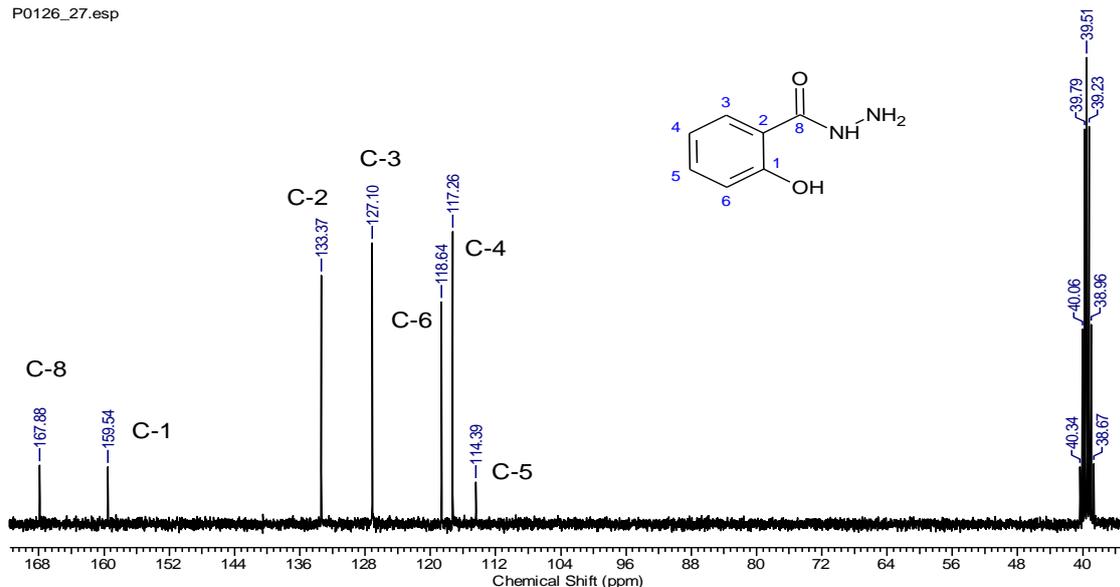
Figura 9. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) da 2-hidroxibenzohidrazida.



No espectro de RMN ^{13}C , Figura 10. Pode-se observar um δ 167,88 ppm referente ao sinal de C-8, o $\text{C}=\text{O}$ da hidrazida. Na região do aromático temos um δ 159,54 ppm referente ao sinal de C-1, o $\text{C}-\text{OH}$. Um δ 133,37 ppm referente ao sinal de C-2, o CH do aromático ligado ao $\text{C}=\text{O}$. Um δ 127,10 ppm referente ao sinal de C-3, do carbono da hibridização sp^2 do aromático. Em δ 118,64 ppm referente ao C-6. Em δ 117,26 ppm referentes ao sinal C-4. Em δ 114,39 ppm referente ao C-5, o CH da hibridização sp^2 .

Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) da 2-hidroxibenzohidrazida.

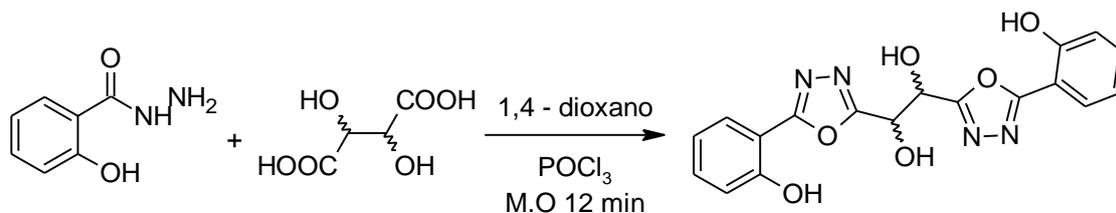
P0126_27.esp



Para a obtenção dos derivados dos 1,3,4-oxadiazóis foram utilizados os seguintes ácidos, benzoico, glicólico, láctico, levulínico, L-(-)-ácido málico, 3-sulfanilpropanóico, sórbico e *trans*-ferúlico; e os aldeídos vanilina e 5-hidroximetil-2-furaldeído, destes apenas dois ácidos (3-sulfanilpropanóico e o glicólico) foi possível a obtenção dos oxadiazóis com rendimentos baixos.

Para a síntese do 2-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] fenol, foi utilizado a metodologia em refluxo e a de micro-ondas focado. Foi realizada em micro-ondas a fim de obter um maior rendimento. Houve um aumento no rendimento, no entanto não foi significativo.

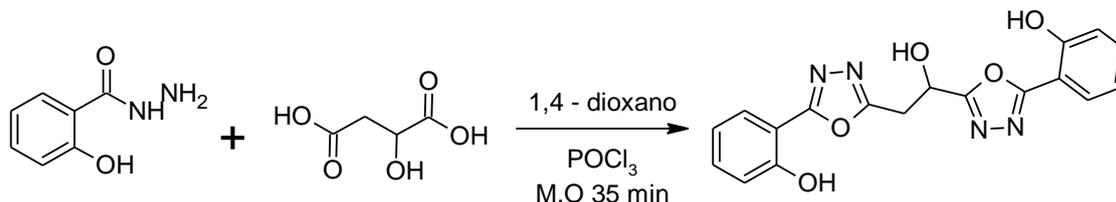
A reação da obtenção do 1,2-bis-[5-(2-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] etano-1,2-diol, foi realizada em micro-ondas focado, o produto reacional foi neutralizado e extraído, obtendo apenas 0,0105 g impuro, a ser cristalizado (Esquema 35).

Esquema 35. Tentativa de síntese do 1,2-bis-[5-(2-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] etano-1,2-diol.

A síntese do 2,2'-[(1-hidroxietano-1,2-di-il)-di-1,3,4-oxadiazol-5,2-di-il] difenol, foi realizada em micro-ondas focado, após neutralização e extração, o

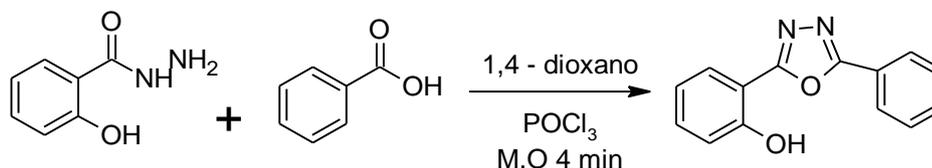
produto foi purificado em coluna, e o que foi obtido foi insuficiente para análise (Esquema 36).

Esquema 36. Tentativa de síntese do 2,2'-[(1-hidroxietano-1,2-diil)-di-1,3,4-oxadiazol-5,2-di-il] difenol.



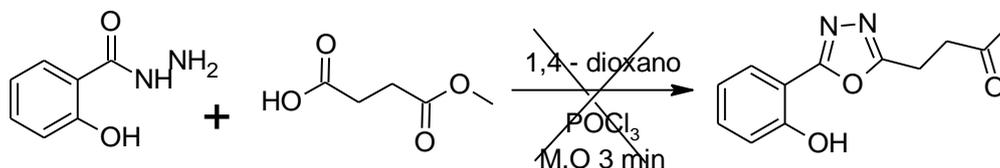
Através da síntese do 2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il) fenol foi obtido 0,0152 g de mistura reacional (Esquema 37).

Esquema 37. Tentativa de síntese do 2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il) fenol.

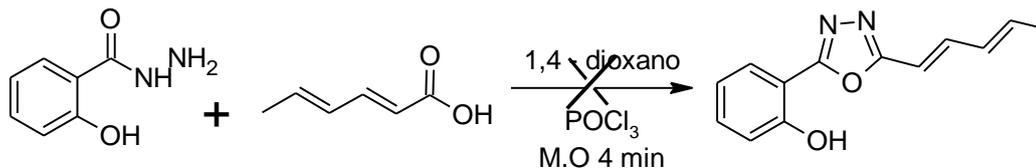


A síntese do 4-[5-(2-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] butan-2-ona (Esquema 38) foi realizada em micro-ondas focado, após três minutos de reação foi feita uma CCD, o suposto produto ficou retido na base, foram utilizados vários sistemas, e até mesmo apenas metanol. A reação foi neutralizada e extraída, por que acreditava-se que como o ambiente reacional estava muito ácido, poderia está impedindo a visualização do produto. Mesmo assim não foi possível a observação na CCD.

Esquema 38. Tentativa de síntese do 4-[5-(2-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] butan-2-ona.



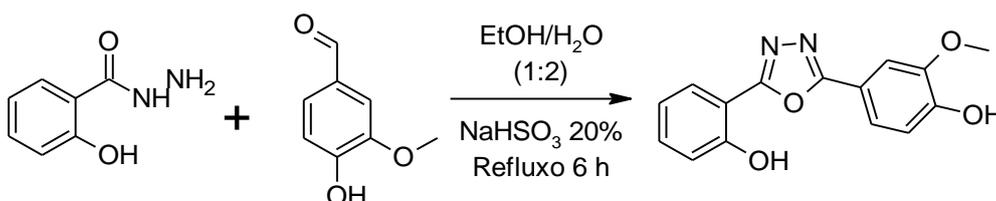
A síntese do 2-{5-[(1*E*,3*E*)-penta-1,3-dien-1-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il} fenol (Esquema 39) não ocorreu, foi formado um outro composto purificado por coluna, com rendimento baixo (espectro no anexo).

Esquema 39. Tentativa de síntese do 2-[5-[(1*E*,3*E*)-penta-1,3-dien-1-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il] fenol.

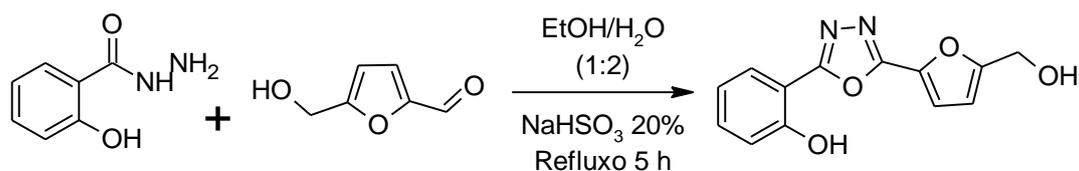
As reações para a obtenção dos oxadiazóis derivados dos ácidos láctico e *trans* – ferúlico foram realizadas e caracterizadas em RMN ^{13}C e ^1H . Onde não formou o produto desejado.

Como mencionado anteriormente, foram utilizados dois aldeídos para a possível síntese dos derivados dos oxadiazóis, foi usado o bissulfito de sódio como agente desidratante e em refluxo.

A reação com a vanilina aconteceu em 6h (Esquema 40), foi acompanhada por CCD onde observou-se duas manchas. As manchas foram separadas por coluna cromatográfica. De uma foi obtido 0,0042 g, possivelmente este seria o produto esperado, no entanto sua massa foi desprezível, do outro foi obtido 0,0746 g; este foi caracterizado onde foi comprovado que não era o produto desejado, mas apenas resquícios de reação. Vale salientar que houve a conversão total dos reagentes.

Esquema 40. Tentativa de síntese do 4-[5-(2-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metoxifenol.

Na reação utilizando o 5-hidroximetil-2-furaldeído (Esquema 41), não foi possível comprovar se houve a formação do produto desejado, pois após a purificação por cromatografia em coluna, a massa obtida foi insuficiente para realização da análise.

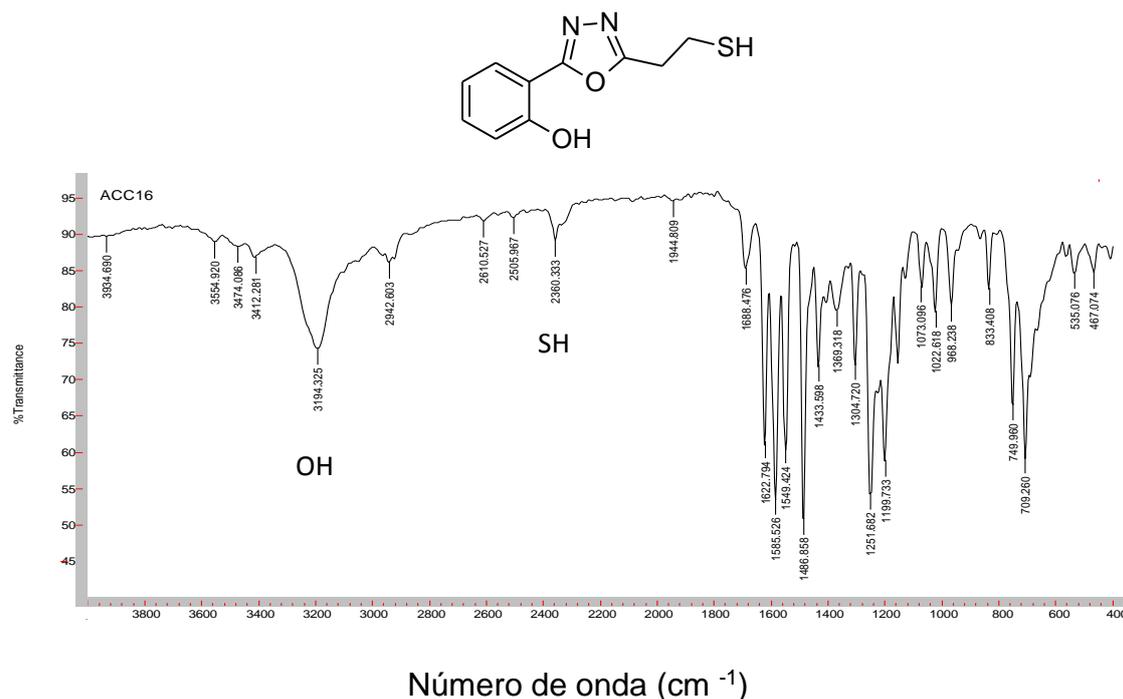
Esquema 41. Tentativa de síntese do 2-[5-[5-(hidroximetil) furano-2-il] -1,3,4-oxadiazol-2-il] fenol.

5.3. Caracterização estrutural dos 1,3,4-oxadiazol

5.3.1. Espectroscopia de absorção no infravermelho (FTIR) do 2-[5-(2-sulfaniletíl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenol

No presente estudo para a síntese do 5-substituído-1,3,4-oxadiazol-2-tiol foi utilizado a reação entre um ácido não aromático contendo o enxofre, POCl₃ como um agente desidratante, 1,4-dioxano como solvente e a hidrazida obtida pelo método utilizando o NH₂NH₂.2HCl. Desta forma foi obtido o 2-[5-(2-sulfaniletíl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenol, em 4 h e temperatura de 90°C.

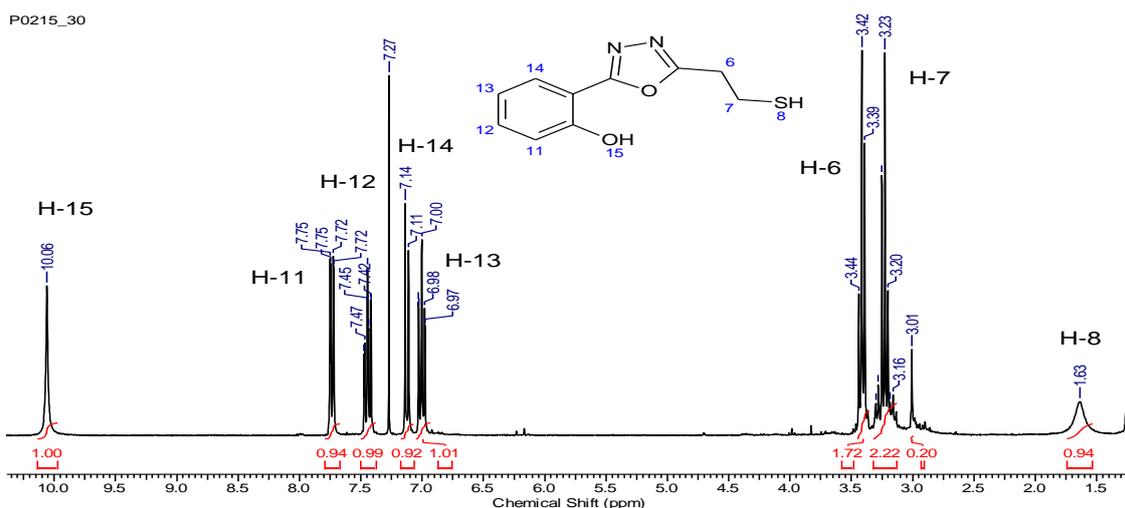
Para a confirmação da estrutura, pode ser observada a ausência dos estiramentos referentes ao N-H, o estiramento C=O e NH₂, no espectro da Figura 11. E pode ser observado as bandas 2610,52 cm⁻¹ e 2005,96 cm⁻¹ referente ao S-H.

Figura 11. Espectro na região do Infravermelho do 1,3,4-oxadiazol (KBr).

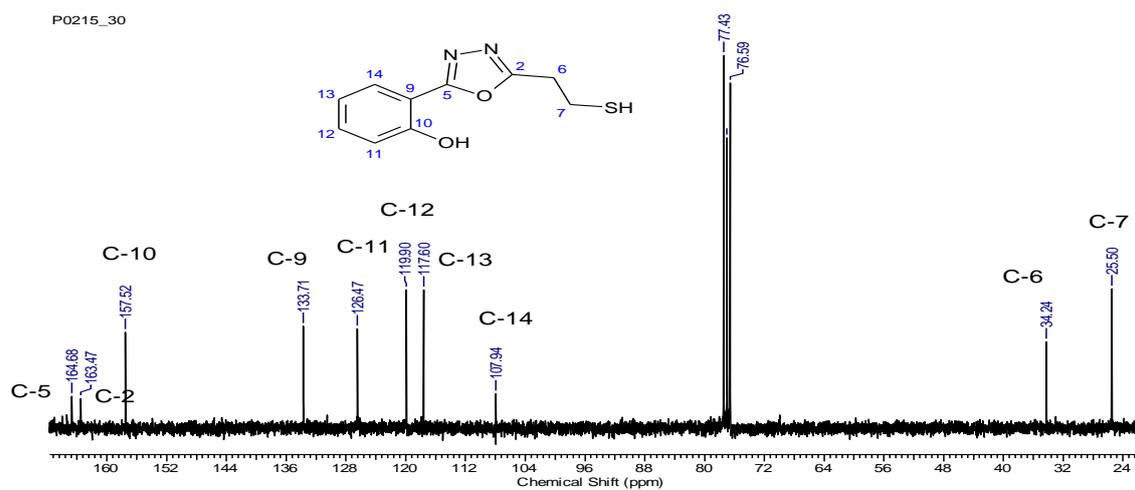
5.3.2. Espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C

No espectro de RMN de ^1H , Figura 12 do composto, observar-se um simpleto em δ 10,06 ppm referente ao sinal de H-15, a OH do aromático. Na região do aromático, observa-se um duplo duplete em δ 7,75 ppm de $J = 7,92$ Hz e $J = 1,4$ Hz referente ao sinal de H-11, o CH. Um duplo duplete de duplete em δ 7,44 ppm de $J = 8,66$ Hz, $J = 7,1$ Hz e $J = 1,76$ Hz referente ao sinal de H-12, o CH. Um duplete em δ 7,14 ppm de $J = 8,22$ Hz referente ao sinal de H-14, o CH da hibridização sp^2 . Um multiplete em δ 7,0 ppm referente ao sinal de H-13. Um multiplete em δ 3,42 ppm referentes ao sinal H-6, do CH_2 . Um multiplete em δ 3,23 ppm referente ao sinal H-7. Um simpleto largo em δ 1,63 ppm referente ao sinal de H-8.

Figura 12. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 1,3,4-oxadiazol.



No espectro de RMN ^{13}C , Figura 13. Pode-se observar um δ 164,68 ppm referente ao sinal de C-5, o $\text{N}=\text{C}-\text{O}$. Um δ 163,47 ppm referente ao sinal C-2, o $\text{N}=\text{C}-\text{O}$. Na região do aromático temos um δ 157,52 ppm referente ao sinal C-10, C-OH. Um δ 133,71 ppm referente ao sinal de C-9. Um δ 126,47 ppm referente ao sinal de C-11, o CH. Um δ 119,90 ppm referente ao sinal de C-12, do carbono da hibridização sp^2 do aromático. Em δ 117,60 ppm referente ao C-13. Em δ 107,94 ppm referente ao sinal C-14. Em δ 34,24 ppm referente ao C-6, o CH_2 da hibridização sp^3 . Em δ 25,50 ppm referente ao C-7, o CH_2 .

Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 1,3,4-oxadiazol.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho descreve a síntese dos ésteres: salicilato de metila, benzoato de etila e oleato de etila pela metodologia proposta por Fischer, os quais são reagentes de partida para a síntese das hidrazidas. Os ésteres foram obtidos com rendimentos variando entre 60 – 82%.

A reação de hidrazólise dos ésteres oleato de etila e hexanoato de etila não ocorreram, no entanto com o levulinato de etila aconteceu à reação, mas não foi obtido o produto desejado. A reação com benzoato de etila, lactato de metila e salicilato de metila; forneceram as suas respectivas hidrazidas pelo **método A** com rendimentos melhores que os encontrados na literatura (no caso das 2-hidroxibenzohidrazida (73%) e benzohidrazida (83%). A (2S) -2-hidroxiopropano-hidrazida foi obtido como produto inédito, até o presente momento não possui relato na literatura, o rendimento obtido foi de 27%.

Pelo **método B** foram sintetizadas duas hidrazidas a (2S) -2-hidroxiopropano-hidrazida e a 2-hidroxibenzo-hidrazida. Os compostos foram obtidos com rendimentos de 81 e 95%, respectivamente.

Neste trabalho também foi sintetizado o 2-[5-(2-sulfaniletíl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenol, utilizando o ácido 3-sulfanilpropanoico e o POCl_3 como agente desidratante. O composto foi obtido em rendimento de 36%.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, M. N.; YASIN, K. A.; HAMEED, S.; AYUB, K.; –HAQ, I.-U.; TAHIR, M. N.; MAHMOOD, T. Synthesis, structural studies and biological activities of three new 2-(pentadecylthio)-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles, **Journal of Molecular Structure** (2016), doi: 10.1016/j.molstruc.2016.09.057. **Macromolecules**, v. 45, p. 1006-1015, 2012.

AHSAN, M. J.; RATHOD, V. P. S.; SINGH, M.; SHARMA, R.; JADAV, S. S.; YASMIN, S.; SALAHUDDIN, KUMAR, P. Synthesis, Anticancer and Molecular Docking Studies of 2-(4-chlorophenyl)-5-aryl-1,3,4-Oxadiazole Analogues. **Medicinal chemistry**. v. 3(4), p. 294-297, 2013.

ATHAYDE-FILHO, P. F.; OLIVEIRA, C. S.; LIRA, B. F.; BARBOSA-FILHO, J. M.; LORENZO, J. G. F. Synthetic Approaches and Pharmacological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles: A Review of the Literature from 2000–2012. **Molecules**, n. 17, p. 10192, 2012.

AWASTHI, S.; RISHISHWAR, P.; RAO, A. N.; GANESAN, K.; MALHOTRA, R. C. Synthesis, characterization and spectral studies of various newer long chain aliphatic acid (2-hydroxy benzylidene and 1H-indol-3-ylmethylene) hydrazides as mosquito para-pheromones. **Journal of the Korean Chemical Society**, v. 51(6), p. 506-512, 2007.

BEHALO, M. S. An efficient one-pot catalyzed synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles and evaluation of their antimicrobial activities. **The Royal Society of Chemistry**. v. 6, p. 103132–103136, 2016.

BHARTI, N.; HUSAIN, K.; GARZA, M. T. G.; VEGA, D. E. C.; GARZA, J. C.; CARDENAS, B. D. M.; NAQVI, F. Synthesis and in vitro antiprotozoal activity of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives, **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, p. 3475-3478, 2002.

BOSTROM, J.; HOGNER, A. LLINÀS, A.; WELLNER, E.; PLOWRIGHT, A. T. Oxadiazoles in medicinal chemistry. **Journal Medicinal Chemmistry**. v. 55, p. 1817-1830, 2012.

CACHIBA, T. H.; CARVALHO, B. D.; CARVALHO, D. T. Síntese e avaliação preliminar da atividade antibacteriana e antifúngica de derivados *n*-acilidrazônicos. **Química Nova**, Vol. 35, No. 8, p. 1566-1569, 2012.

CHAVES, J.D.S.; TUNES, L.G.; DE J. FRANCO, C.H.; FRANCISCO, T.M.; CORRÊA, C.C.; MURTA, S.M.F.; MONTE-NETO, R.L.; SILVA, H.; FONTES, A.P.S.; DE ALMEIDA, M.V. Novel gold(I) complexes with 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agents, **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 127, p. 727 -739, 2017.

CUNHA, F. S.; DE AGUIAR, A. P. Síntese e Bioatividade de 1,2,4-Oxadiazóis. **Revista Virtual Química**, v. 7 (6), p. 2509-2530, 2015.

DU, Q.; LI, D.; PI, Y.; LI, J.; SUN, J.; FANG, F.; ZHONG, W.; GONG, H.; ZHU, H. Novel 1,3,4-oxadiazole thioether derivatives targeting thymidylate synthase as dual anticancer/antimicrobial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 21, p. 2286–2297, 2013.

EL-SAYED, W. A.; ALI, O. M.; HENDY, H. A.; ABDEL-RAHMAN, A. A. -H. Synthesis and Antimicrobial Activity of New 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles and Their Sugar Derivatives. **Chinese Journal Chemmistry**. v. 30, p. 77-83, 2012.

GUPTA, V.; KASHAW, S. K.; JATAV, V.; MISHRA, P. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 3-[5-(4-substituted)phenyl-1,3,4-oxadiazole-2yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones. **Medicinal Chemistry Research**. v. 17, p. 205-211, 2008.

JADHAV, G. R.; DESHMUKH, D. G.; MEDHANE, V. J.; GAIKWAD, V. B.; BHOLAY, A. D. 2,5-Disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives of chromeno[4,3-

b]pyridine: synthesis and study of antimicrobial potency. **Heterocyclic Communications**. v. 22(3), p.123–130, 2016.

JAMES, N. D.; GROWCOTT, J. W. Zibotentan. **Drugs Future**. n. 34, p. 624-633, 2009.

JAYASHSNKAR, B.; RAI, K. M. L.; BASKARAN, N.; SATHISH, H. S. Synthesis and pharmacological evaluation of 1,3,4-oxadiazole bearing bis(heterocycle) derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents, **European Journal Medical Chemistry**, n. 44, p. 3898-3902, 2009.

JYOTI, S. A.; YADAV, M.; PATHAK, D. Synthesis and characterization of some substituted pyrazoles as analgesics and anti inflammatory agents. **Der Pharma Chemica**, v. 3(1), p. 215-222, 2011.

KABOUDIN, B.; MALEKZADEH, L. Organic reactions in water: an efficient method for the synthesis of 1, 2, 4-oxadiazoles in water. **Tetrahedron Letters**. v. 52, p. 6424-6426, 2011.

KATRITZKY, A. R.; VAKULENKO, A. V.; AKUE-GEDU, R.; GROMOVA, A. V.; WITEK, R.; ROGERS, J. W. Regiospecific preparation of 1,4,5-trisubstituted pyrazoles from 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-3-(4-aryl)-2-propenals. **ARKIVOC**. V. 1, p. 9-21, 2007.

KERIMOV, I.; AYHAN-KILCIGIL, G.; ÖZDAMAR, E. D.; CAN-EKE, B.; ÇOBAN, T.; ÖZBEY, S.; KAZAK, C. Design and One-Pot and Microwave-Assisted Synthesis of 2-amino/5-aryl-1,3,4-oxadiazoles Bearing a Benzimidazole Moiety as Antioxidants. **Archiv der Pharmazie Chemistry Life Sciences**. v. 345, p. 349-356, 2012.

KERUR, D.; ALAGAWADI, K.; ZHU, H.; MANVI, F. Synthesis, characterization and molecular docking simulation of disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives for antibacterial studies. **World journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. v. 3, n. 10, p. 573-585, 2014.

KHATTAB, S. N., HAIBA, N. S., ASAL, A. M., BEKHIT, A.A., GUEMEI, A.A., AMER, A., EL-FAHAM, A., Study of Antileishmanial Activity of 2-Aminobenzoyl Amino Acid hydrazides and their Quinazoline Derivatives, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** (2017).

KOBAYASHI, M.; GODA, M.; SHIMIZU, S. Hydrazide Synthesis: Novel Substrate Specificity of Amidase. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 256, n. 2, p. 415–418, 1999.

KOPARIR, M.; ÇETIN, A.; CANSIZ, A. 5-Furan-2-yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-Furan-2-yl-4H[1,2,4]triazole-3-thiol and Their Thiol-Thione Tautomerism. **Molecules**. v. 10, p. 475-480, 2005.

KUÇUKGUZEL, G.; KOCATEPE, A.; DE CLERCQ, E.; SAHIN, F.; GULLUCE, M. Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from difunilal hydrazide. **European Journal of Medical Chemistry**, v. 41, p. 353-359, 2006.

LOUPY, A.; PERREUX, L. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations. **Tetrahedron**. n. 57, p. 9199-9223, 2001.

MAJUMDAR,P.; PATI, A.; PATRA, M.; BEHERA, R. K.; BEHERA, A. K. Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings. **Chemical Reviews**. n. 114, p. 2942-2977, 2014.

MANSOUR, A. K.; EID, M. M.; KHALIL, N. S. A. M. Synthesis and Reactions of Some New Heterocyclic Carbohydrazides and Related Compounds as Potential Anticancer Agents. **Molecules**, n. 8, p. 744, 2003.

NARANG, R.; NARASIMHAN, B.; SHARMA, S. A review on biological activities and chemical synthesis of hydrazide derivatives. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 4, p. 569-612, 2012.

OGATA, M.; ATOBE, H.; KUSHIDA, H.; YAMAMOTO, K. In vitro sensitivity of mycoplasmas isolated from various animals and sewage to antibiotics and nitrofurans. **The Journal of Antibiot (Tokyo)**. v. 24, p. 443-51, 1971.

OLIVEIRA, V. G.; DE OLIVEIRA, P. H. R.; TOLENTINO, N. M. C. Métodos de Preparação Industrial de Solventes e Reagentes Químicos. **Revista Virtual de Química ISSN 1984-6835**, v. 7, n. 4, p. 1570-1578, 2015.

PATEL, N. B.; PATEL, J. C. Synthesis and Antimicrobial Activity of 3-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)quinazolin-4(3*H*)-ones, **Scientia Pharmaceutica**. v. 78, p. 171-193, 2010.

PATEL, M. B.; MODI, N. R.; RAVAL, J. P.; MENON, S. K. Calix[4]arene based 1,3,4-oxadiazole and thiadiazole derivatives: Design, synthesis, and biological evaluation. **Organic Biomolecular Chemistry**. v. 10, p. 1785–1794, 2012.

PENG, Y.; SONG, G. Simultaneous microwave and ultrasound irradiation: a rapid synthesis of hydrazides. **Green Chemistry**, v. 3, p. 302–304, 2001.

RAJAK, H.; AGARAWAL, A.; PARMAR, P.; THAKUR, B. S.; VEERASAMY, R.; SHARMA, P. C.; KHARYA, M. D. 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles/Thiadiazole as Surface Recognition Moiety: Design and Synthesis of Novel Hydroxamic Acid Based Histone Deacetylase Inhibitors. **Bioorganic & Medical Chemistry Letters**. v. 21, p. 5735-5738, 2011.

RAUF, A.; SHARMA, S.; GANGAL, S. Microwave assisted efficient one-pot synthesis of 3,5,6-trisubstituted-1,2,4-triazides from fatty acid hydrazides under solvent-free conditions and their antimicrobial activity. **Arkivoc**, v. 16, p. 137-147, 2007.

RIZK, H. F.; EL-BADAWI, M. A.; IBRAHIM, S. A.; EL-BORAI, M. A. Synthesis of some novel heterocyclic dyes derived from pyrazole derivatives. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 4, p. 37-44, 2011.

ROAD, Z. C.; XIOAONA, S.; CHUAN-YIN, L.; JIYING, C.; JING, W.; YIZHENG, L.; HUAYU, W. Síntese e avaliação de atividades de novo 1-(1,3,5-triazina-6-radical)-3-metila-4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazole-2-)pirazole. Faculdade de Química e Engenharia Química, Liaoning Normal University. **Chemical Journal of Chinese Universities**. V. 38, N. 10, p. 1764-1771, 2017.

ROLLAS, S.; KUÇUKGUZEL, G. Biological activities of hydrazone derivatives. **Molecules**, v. 12, n. e, p. 1910-1939, 2007.

ROSA, M. F.; MORCELLI, A. C. T.; LOBO, V. S. 1,2,3-OXADIAZOLE: A brief review from the literature about the synthesis and pharmacological applications. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 16, nº 2, p. 130-157, 2015.

SALAHUDDI.; SHAHARYAR, M.; MAZUMDER, A.; ABDULLAH, M. M. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of 1,3,4-oxadiazole bearing 1H-benzimidazole derivatives. **Arabian Journal of Chemistry**. v. 10, p. 503–508, 2017.

SANTOS, J. M.; MORAIS, L.; OBERHERR, R.; LANDMEIER, S.; BECK, P. H.; CLEMENTIN, R. ; D'OCA, M. G. M. Síntese de hidrazidas graxas monosubstituídas. *In: Sociedade Brasileira de Química (SBQ)*, 2010.

SAOUD, S. B.; ALI, K. F.; SHAKIR, R. M. Relationship Between the structure of Newly Synthesized derivatives of 1,3,4-oxadiazole Containing 2-Methylphenol and their Antioxidant and Antibacterial Activities. **Oriental Journal of Chemistry**. v. 33, n. 4, p. 1781-1798, 2017.

SAVARINO, A. "A Historical Sketch of the Discovery and Development of HIV-1 Integrase Inhibitors". **Expert Opinion on Investigational Drug**. V. 15, n. 12, p. 1507-1522, 2006.

SCHLECKER, R.; THIEME. P. C. The synthesis of antihypertensive 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxypropanolamines. **Tetrahedron**. V. 44, n. 11, p. 3289-3294, 1988.

SUDHA, B. N.; SUBBAIAH, N. Y.; SRIKANTH, A. M.; REDDY, C. V. R.; LATHA, M. S.; LAKSHMI, P. V. Synthesis and Antimicrobial Studies of 5-N-alkyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol Derivatives from Fatty Acids. **Asian Journal of Chemistry**. v. 29, n. 11, p. 2369-2371, 2017.

SILVA, V. F.; SILVEIRA, J. P. síntese e caracterização de tetrazóis e oxadiazóis derivados do ácido salicílico para o controle de agentes infecciosos na medicina e agricultura. *In: Conhecimento Formação Inovação*, Salão UFRGS, 2014.

VARDAN, S.; SMULYAN, H.; MOOKHERJEE, S.; EICH R. Effects of tiodazosin, a new antihypertensive, hemodynamics and clinical variables. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. v. 34, p. 290-296, 1983.

WANG, Z.; SUN, W.; WANG, X.; ZHANG, Y.; QIU, H.; QI, J.; PANG, Y.; LU, G.; WANG, X.; YU, F.; YANG, Y. Design, Synthesis, Biological evaluation and 3D-QSAR Analysis of podophyllotoxin dioxazole combination as tubulin targeting anticancer agents. **Chemical Biology & Drug Design**. p. 1-8, 2017.

ZHANG, S.; LUO, Y.; HE, L.; LIU, Z.; JIANG, A.; YANG, Y.; ZHU, H. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing benzotriazole moiety as FAK inhibitors with anticancer activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 3723–3729, 2013.

8 ANEXOS

Figura 14. Espectro de FTIR da (2S)-2-hidroxiopropano-hidrazida, (KBr).

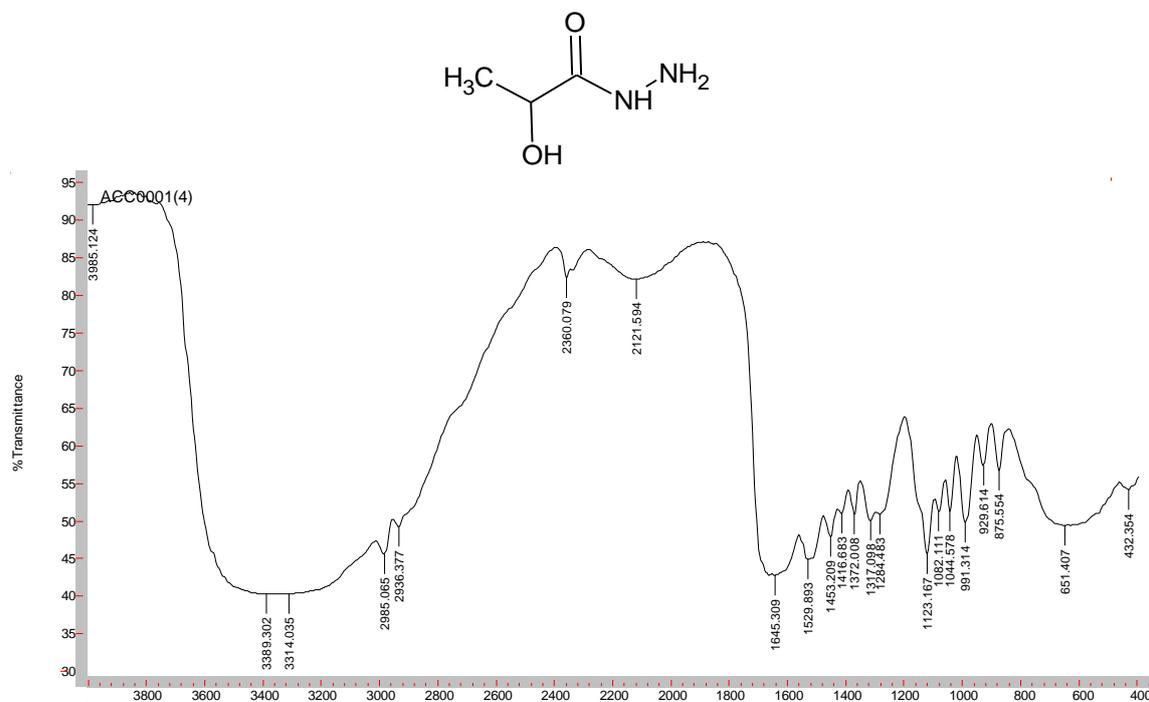
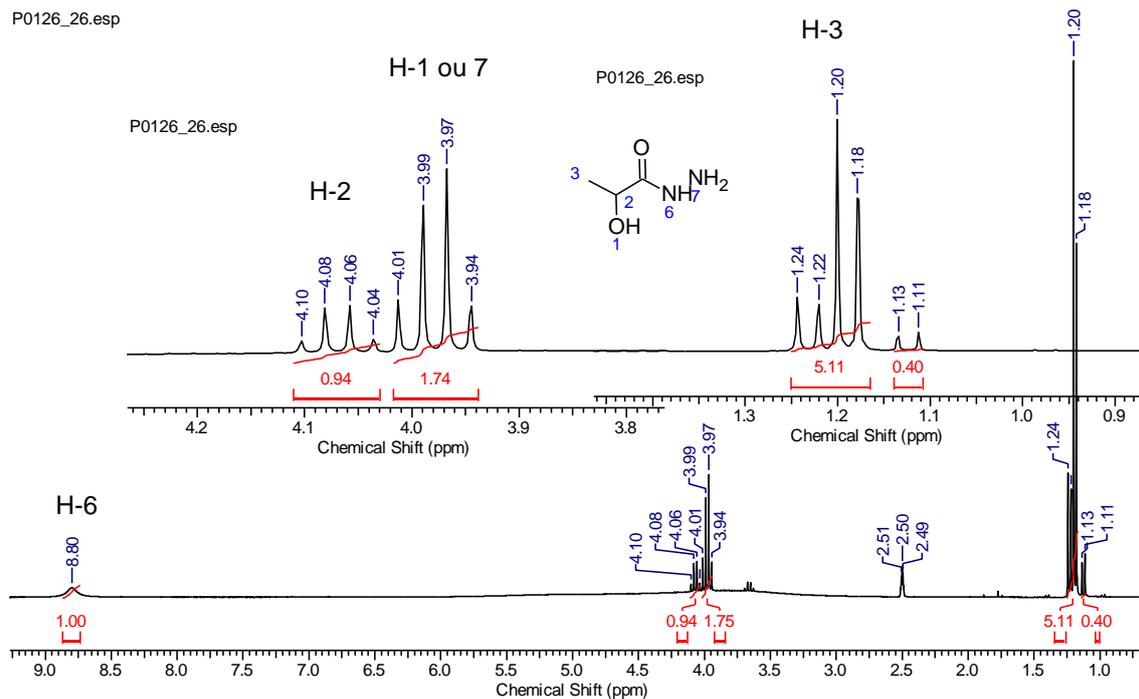
Figura 15. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) da (2S)-2-hidroxiopropano-hidrazida.

Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) da (2S) -2-hidroxiopropano-hidrazida.

P0126_26.esp

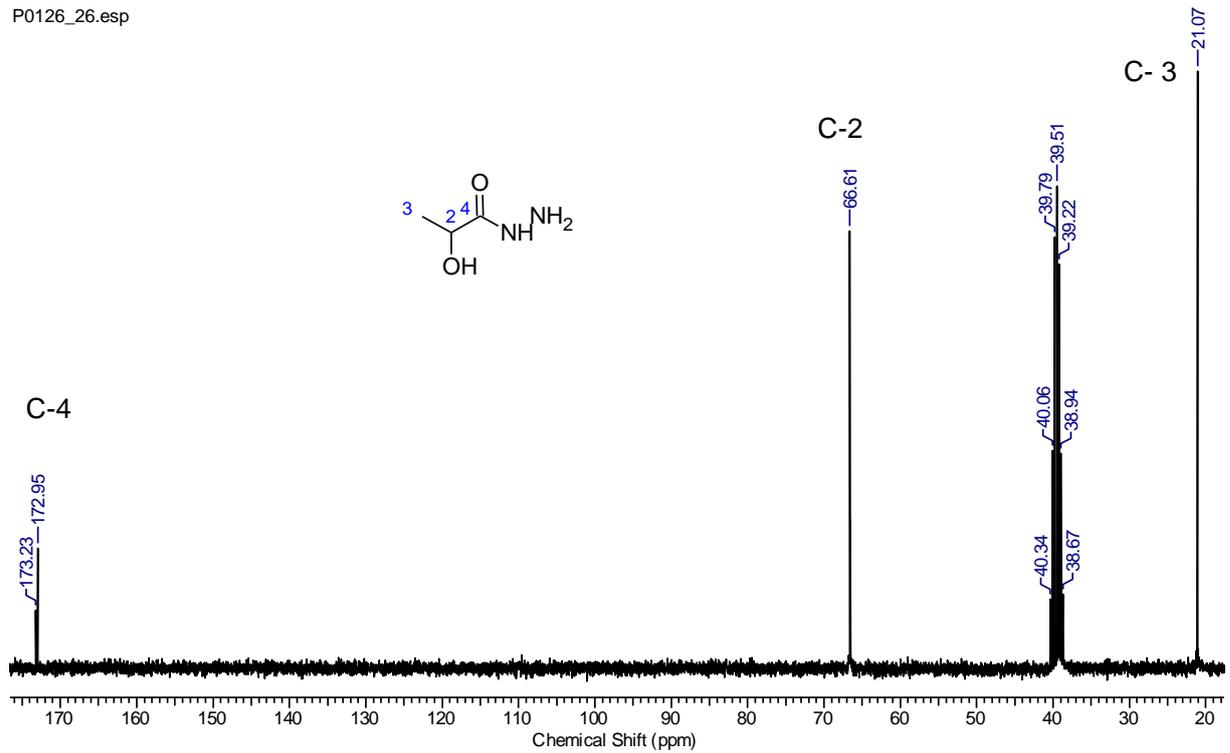
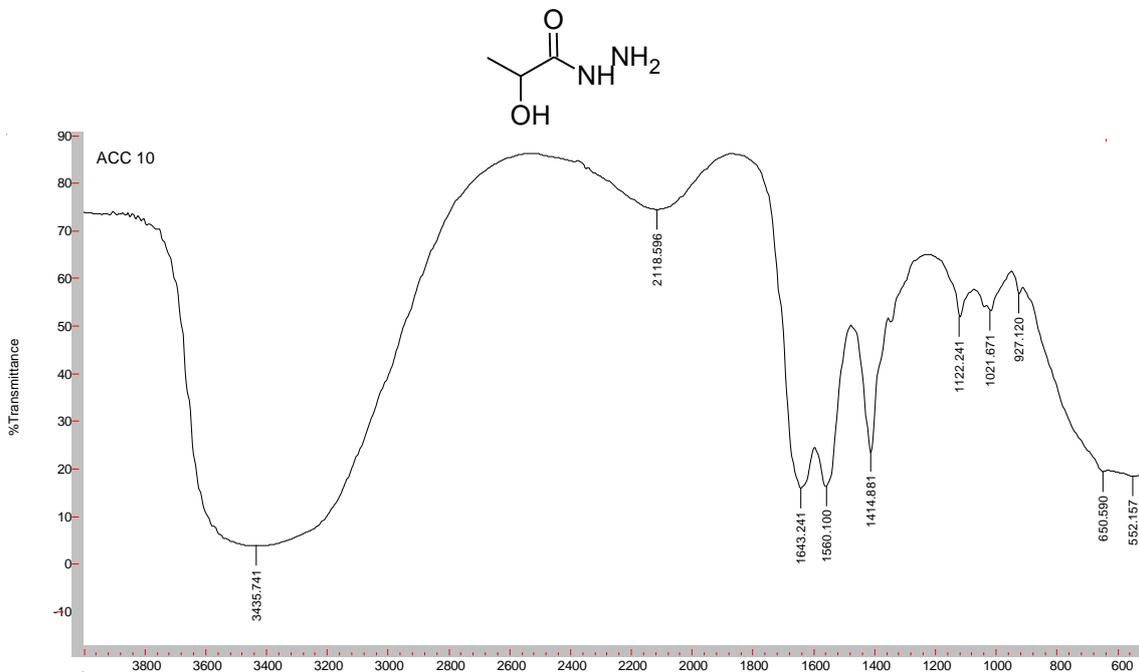
**Figura 17.** Espectro de FTIR da (2S) -2-hidroxiopropano-hidrazida, (KBr).

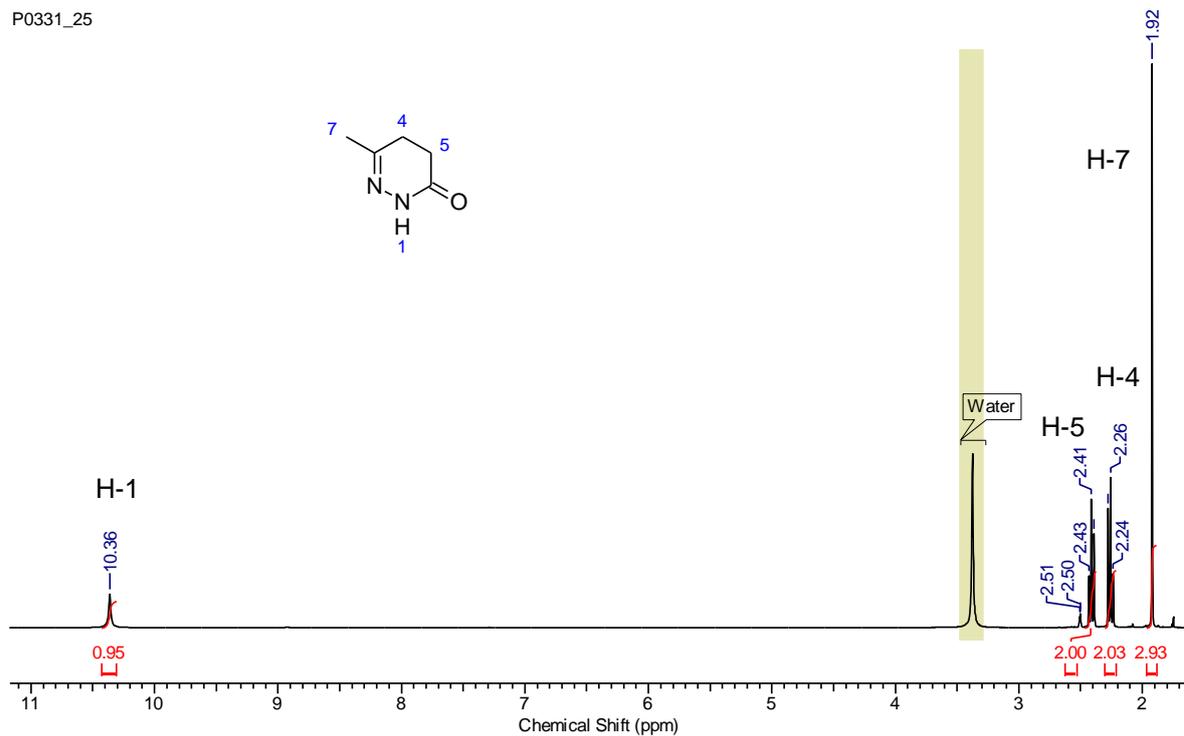
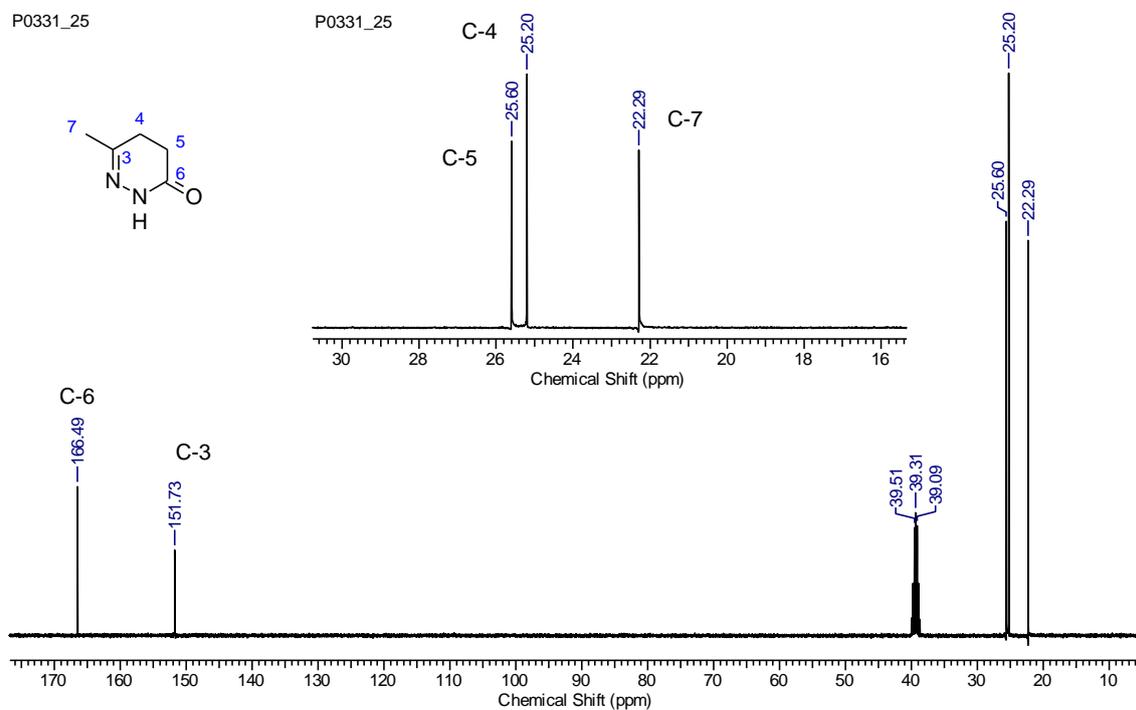
Figura 18. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) da 6-metil-4,5-di-hidropiridazin-3(2H)-ona.**Figura 19.** Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) da 6-metil-4,5-di-hidropiridazin-3(2H)-ona.

Figura 20. Espectro de FTIR da 2-hidroxibenzo-hidrazida, (KBr).

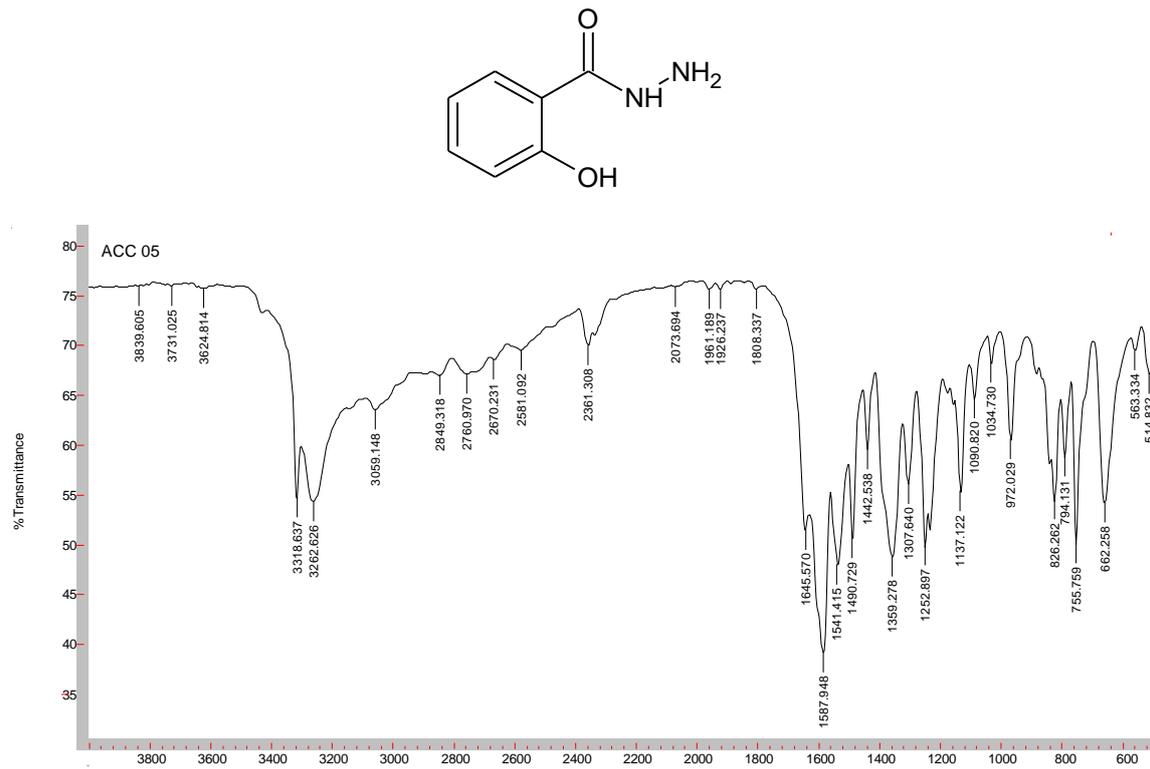
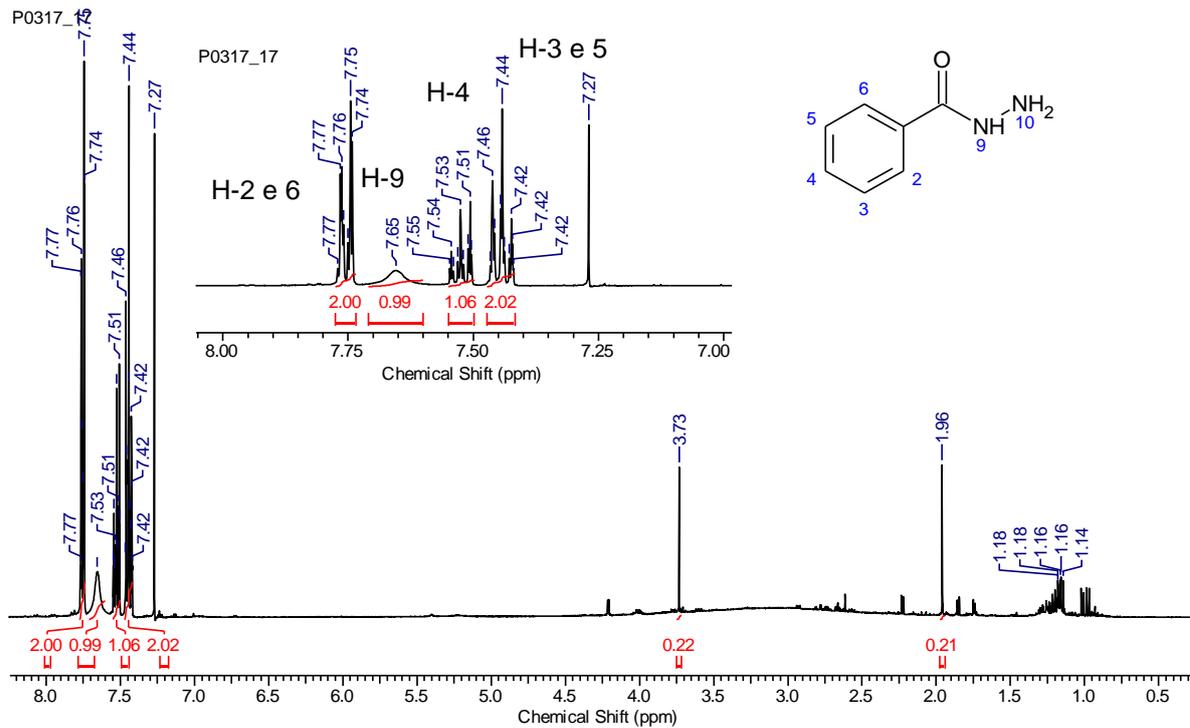
Figura 21. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) da benzohidrazida.

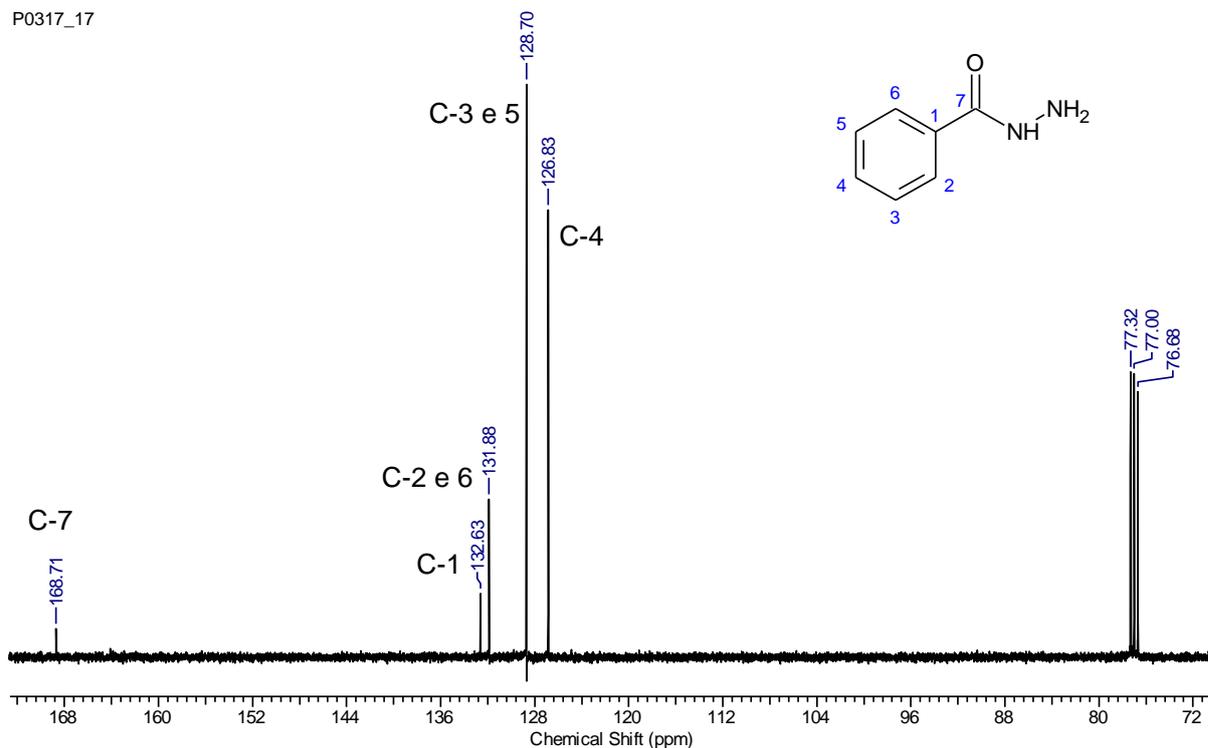
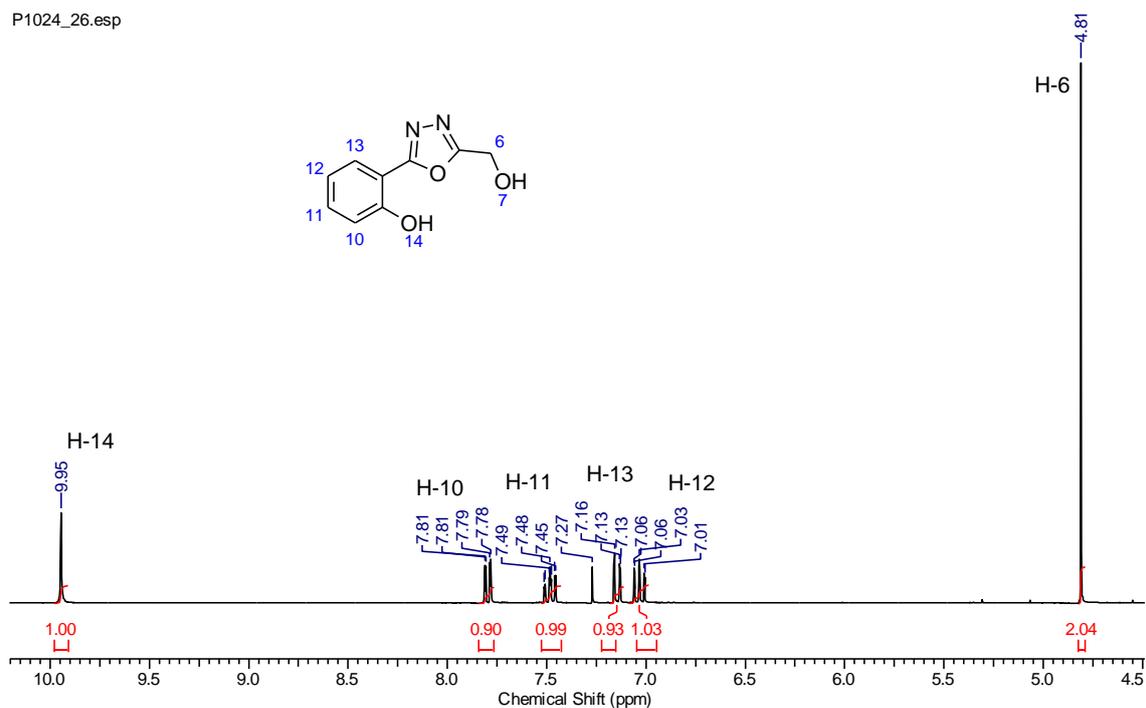
Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da benzohidrazida.**Figura 23.** Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] fenol.

Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2- [5- (hidroximetil) -1,3,4-oxadiazol-2-il] fenol.