



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Rosane Dias Cezar

Síntese de oxadiazol, oxadiazol-tiol, híbridos oxadiazol-triazol e hidrazidas-naftoquinonas a partir de hidrazidas aromáticas com potencial atividade biológica

Orientador: Dr. Dênis Pires de Lima

Coorientador: Dr. Jamal Rafique

Campo Grande, MS



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Rosane Dias Cezar

Síntese de oxadiazol, oxadiazol-tiol, híbridos oxadiazol-triazol e hidrazidas-naftoquinonas a partir de hidrazidas aromáticas com potencial atividade biológica

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – Nível de Doutorado – da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Orientador: Dr. Dênis Pires de Lima
Coorientador: Dr. Jamal Rafique

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me fortalecido com esperança, força e fé que seria possível concretizar este trabalho.

Aos meus queridos pais, meus irmãos e sobrinhos pelo apoio incondicional.

As minhas filhas Heloísa e Cecília que começaram na caminhada da pesquisa comigo tão pequenas. O questionamento da Cecília era: por que você não muda série? Se referindo aos últimos anos sempre visitar o mesmo laboratório e não mudar de sala, como ela todos os anos. Enfim, chegou a hora de mudar de sala, de história. Espero ter passado para vocês a crença na mudança através da educação, ela acontece, sempre para melhor.

Ao Prof. Dr. Dênis, pela orientação, pela amizade, pelo acolhimento, pelo “cafezin” da manhã no Lp4, que com seu jeitinho mineiro se atualizava e orientava nas estratégias de síntese, com incentivo para finalização deste trabalho.

Ao Prof. Jamal, pela coorientação, pela amizade, dedicação e presença em todas as fases problemáticas da pesquisa, buscando sempre resolução e efetividade de resultados, com seus planejamentos, compartilhou generosamente seu conhecimento na bancada.

Ao IC Igor, um grande amigo, dedicado ao laboratório se manteve firme ao meu lado qualquer dia, qualquer hora, sempre disposto a me auxiliar no que era preciso no LP4. Aos IC's Ryan e Andre que participaram algumas atividades de bancada, me dando suporte na execução das sínteses.

Aos amigos Cassio, Gi, Richard, sempre dispostos a realizar as análises de RMN dos meus compostos sintetizados e com muita gentileza me proporcionaram maior tempo de bancada e menos tempo de operação do equipamento.

Aos amigos de longa data do LP4 Paola, Rosangela e Adriano que sempre me motivaram, me apoiaram e estiveram presentes nos momentos mais difíceis da minha vida profissional e pessoal.

Aos amigos Martinho e William que fizeram meus dias serem mais leves.

A todos amigos do LP4, Climei, David, Danrley, Livia, Estela, Gabi, Manu, Jéssica, Joni, Maria Eduarda, Michel, Nilson, Rafa e Vanessa.

Aos professores da banca, Dr. Adriano, Dr. Adilson, Dra. Camila, Dr. Eduardo, Dr. Luis e Dra. Thalita por aceitarem o convite em contribuir com este trabalho.

À Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, técnicos e professores.

À CAPES– (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa de estudos concedida.

Muito obrigada!

SUMÁRIO

Capítulo 1.....	24
1 INTRODUÇÃO	26
1.1 REVISÃO DE LITERATURA	27
1.1.1 Síntese do anel 1,3,4-oxadiazol	27
1.1.2 Atividades farmacológicas de compostos oxadiazólicos	29
1.1.3 Atividade antidiabética.....	30
1.1.4 Atividade anti-inflamatória	32
1.1.5 Atividade anticâncer	32
1.1.6 Atividade antimalárica.....	33
1.1.7 Atividade antioxidante.....	34
1.1.8 Atividade antimicrobiana.....	34
1.1.9 Atividade anticonvulsivante	35
1.2.1 Síntese do anel 1,2,3-triazol	36
1.2.2 Atividades biológicas de compostos triazólicos	39
1.2.3 Atividade antifúngica e antibacteriana	40
1.2.4 Atividade anticâncer	42
1.2.5 Hibridização Molecular dos heterociclos 1,2,3-triazol e 1,3,4- oxadiazol ...	43
2 OBJETIVOS	47
2.1 Objetivo geral	47
2.1.1 Objetivos específicos.....	47
3 MATERIAL E MÉTODOS	48
3.1 Síntese de híbridos de 1,3,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol	48
3.1.1 Síntese de ésteres (2a-2d)	48
3.1.2 metilbenzoato de metila (2a)	49
3.1.3 Benzoato de metila (2b)	49
3.1.4 3,5-Dimetoxibenzoato de metila (2c).....	49
3.1.5 4-Bromobenzohidrazida (2d)	50
3.1.6 Síntese das hidrazidas (3a-3d).....	50
3.1.7 Metilbenzohidrazida (3a)	50
3.1.8 Benzohidrazida (3b)	51
3.1.9 3,5-Dimetoxibenzohidrazida (3c).....	51

3.1.10	4-bromobenzohidrazida (3d)	52
3.1.11	Síntese de 1,3,4-oxadiazóis (4a-4d).....	52
3.1.12	2-(o-Toluil)-1,3,4-oxadiazol (4a).....	52
3.1.13	2-Fenil-1,3,4-oxadiazol (4b).....	53
3.1.14	3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (4c).....	53
3.1.15	2-(4-Bromofenil)-1,3,4-oxadiazol (4d).....	53
3.1.16	Síntese de acoplamento de alcino e cobre (4aa).....	54
3.2	Síntese de acoplamento de alcino e 1,3,4-oxadiazol (5aB e 5aC).....	54
3.2.1	2-(Oct-1-in-1-il)-5(o-toluil)-1,3,4-oxadiazol (5aC)	55
3.2.2	2-(Feniletinil)-5(<i>p</i> -toluil)-1,3,4-oxadiazol (5aB)	56
3.3	Síntese dos isômeros híbridos 1,3,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol (6aB e 6aB')	56
3.3.1	2-(1-benzil-4-hexil- ¹ H -1,2,3-triazol-5-il)-5-(o-tolil)-1,3,4-oxadiazol (6aB')	57
3.3.2	3-(1-benzil-5-hexil- ¹ H -1,2,3-triazol-4-il)-5-(o-tolil)-1,3,4-oxadiazol (6aB)	57
3.4	Síntese de 1,3,4-oxadiazol-tiol	58
3.4.1	5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7b)	58
3.4.2	5-(3,5-dimetoxifenil)- 1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7c)	59
3.4.3	5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7d)	59
3.4.4	4-(5-mercaptop-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrila (7e).....	59
3.4.5	5-(4-fluorofenil) -1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7f)	60
3.4.6	5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7g)	60
3.4.7	5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7h).....	60
3.4.8	5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7i)	61
3.4.9	5-(<i>p</i> -tolil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7j).....	61
3.5	Síntese de acoplamento de alcino com 1,3,4-oxadiazol-tiol.....	62
3.5.1	2-fenil-5-(prop-2-in-1-iltio)-1,3,4-oxadiazol (8b)	62
3.5.2	2-(3,5-dimetoxifenil)-5-(prop-2-in-1-iltio)-1,3,4-oxadiazol (8c)	62
3.5.3	2-(4-bromofenil)-5-(prop-2-in-1-iltio)-1,3,4-oxadiazol (8d).....	63
3.5.4	4-(5-(prop-2-yn-1-ylthio)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzonitrila (8e)	63
3.5.5	2-(4-fluorofenil)-5-(prop-2-in-1-iltio)-1,3,4-oxadiazol (8f).....	64
3.5.6	2-(prop-2-in-1-iltio)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol (8g).....	64
3.5.7	2-(prop-2-in-1-iltio)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (8h).....	65
3.5.8	2-(naftalen-1-ilmetil)-5-(prop-2-in-1-iltio)-1,3,4-oxadiazol (8i)	65
3.5.9	2-(prop-2-in-1-iltio)-5-(<i>p</i> -tolil)-1,3,4-oxadiazol (8j)	66

3.6	Síntese de azidas (A e B)	66
3.7	Síntese dos híbridos 1,3,4 oxadiazol-tiol e 1,2,3 triazol	67
3.7.1	2-(((1-benzil-1H -1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (9bA)	67
3.7.2	2-(((1-benzil-1H -1,2,3-triazol-5-il)tio)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (9cA)	68
3.7.3	2-(((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol (9dA)	69
3.7.4	4-(5-(((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrila (9eA).....	69
3.7.5	2-(((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol (9fA)	70
3.7.6	2-(((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-5-(tiofen-2-il) -1,3,4-oxadiazol (9gA)	70
3.7.7	2-(((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-5-(naftalen-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (9iA).....	71
3.7.8	2-(((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol (9jA)	72
3.7.9	2-fenil-5-(((1-fenil-1H -1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol (9bB)	72
3.7.10	2-(3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol (9cB).....	Erro! Indicador não definido.
3.7.11	2-(4-bromofenil)-5-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol (9dB)	73
3.7.12	4-(5-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol 2il)benzonitrila (9eB) e 4-(5-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrila (9eB').....	73
3.7.13	2-(4-fluorofenil)-5-(((1-fenil-1H -1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol (9fB) e 2-(4-fluorofenil)-5-(((1-fenil-1H -1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol (9fB')	74
3.7.14	2-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol (9gB) e 2-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol (9gB')	75
3.7.15	2-(((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (9hA)	Erro! Indicador não definido.
3.7.16	2-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (9hB)	75
3.7.17	2-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol (9jB)	76

4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	77
4.3	Síntese dos híbridos 1,3,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol.....	79
4.3.1	Elucidação estrutural	83
4.4	Síntese dos híbridos 1,3,4-oxadiazol-tiol e 1,2,3-triazol.....	105
4.4.1	Elucidação estrutural	113
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	120
	REFERÊNCIAS	121
	Anexo 1.....	125
	Capítulo 2	200
6	Design, synthesis and identification of novel molecular hybrids based on naphthoquinone aromatic hydrazides as potential trypanocide and leishmanicidal agents	201
6.1	SUPPLEMENTARY MATERIAL.....	226
	Anexo 2.....	239

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Isômeros constitucionais de oxadiazóis	28
Figura 2 - Vias sintéticas para a obtenção de 1,3,4-oxadiazóis. Erro! Indicador não definido.	
Figura 3 - Obtenção sustentável de 1,3,4-oxadiazol	29
Figura 4 - Estruturas química de fármacos comercializados contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol	30
Figura 5 - Derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade antidiabética.....	31
Figura 6 - Derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade anti-inflamatória	32
Figura 7 - Derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade antitumoral	33
Figura 8 - Derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade antimalárica	34
Figura 9 - Derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade antimalárica	35
Figura 10 - Derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade antimalárica	36
Figura 11 - Isômeros constitucionais do anel triazol.....	36
Figura 12 - Obtenção de regioisômeros a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar	38
Figura 13 - Mecanismo de ação proposto por Worrell e colaboradores	39
Figura 14 - Atividades biológicas associadas ao núcleo triazol.....	40
Figura 15 - Mecanismo de ação do triazol sobre a membrana de fungos.....	41
Figura 16 - Estrutura química de fármacos comercializados contendo o núcleo triazólico	41
Figura 17 - Composto sintetizado com núcleo 1,2,3-triazol com atividade anticâncer	43
Figura 18 - Estrutura química do composto contendo núcleo triazol.....	43
Figura 19 - Síntese de 1,2,3-triazol e 1,3,4-oxadiazóis glicoconjugados.....	45
Figura 20 - Rota sintética geral para a síntese de compostos contendo os anéis 1,3,4-oxadiazol/1,2,3-triazol e 1,3,4-oxadiazol-tiol/1,2,3-triazol.....	78
Figura 21 - Rota sintética geral para a síntese de compostos contendo os anéis 1,3,4-oxadiazol/1,2,3-triazol	79
Figura 22 - Compostos sintetizados contendo o anel 1,3,4-oxadiazol (4a-4d).....	80
Figura 23 - Alquinilação direta do composto (5aB) pelo método Kitahara <i>et al.</i> , 2010	82
Figura 24 - Proposta de mecanismo para a reação de alquinilação.....	82
Figura 25 - Reação para obtenção dos compostos (6aB) e (6aB')	83
Figura 26 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 2a Erro! Indicador não definido.	
Figura 27 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 2a	85
Figura 28 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 3a Erro! Indicador não definido.	
Figura 29 -Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 3a	87
Figura 30 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆) do composto 4a	92
Figura 31 - Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO <i>d</i> ₆) do composto 4a	93
Figura 32 - Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 5aC	96

Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5aC	97
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5aB	97
Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 5aB	98
Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 6aB e 6aB'	99
Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 6aB e 6aB' ...	100
Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7b	Erro!
Indicador não definido.	
Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7b	114
Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8b	Erro!
Indicador não definido.	
Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 8b	116
Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9bA	Erro!
Indicador não definido.	
Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9bA	Erro!
Indicador não definido.	
Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9bB	119
Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9bB	119
Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 2b	126
Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2b	127
Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 2d	128
Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2d	129
Figura 50 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3b	130
Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3b	131
Figura 52 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3c	132
Figura 53 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3c	133
Figura 54 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3d	134
Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3d	135
Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 4b	136
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 4b	137
Figura 58 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 4c	138
Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 4c	139
Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do composto 4d	140
Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 4d	141
Figura 62 - . Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7c	142
Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7c	143
Figura 64 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7c	144
Figura 65 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7d	145
Figura 66 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7d	146
Figura 67 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7c	147
Figura 68 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7e	148
Figura 69 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7e	149
Figura 70 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7e	150
Figura 71 - . Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7g	151
Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7g	152
Figura 73 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto 7h	153

Figura 74 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO <i>d</i> 6) do composto 7h .	154
Figura 75 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO <i>d</i> 6) do composto 7i .	155
Figura 76 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO <i>d</i> 6) do composto 7i .	156
Figura 77 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO <i>d</i> 6) do composto 7j .	157
Figura 78 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO <i>d</i> 6) do composto 7j .	158
Figura 79 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8c .	159
Figura 80 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 8c .	160
Figura 81 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8d .	161
Figura 82 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 8d .	162
Figura 83 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8e .	163
Figura 84 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 8e .	164
Figura 85 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8f .	165
Figura 86 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 8f .	166
Figura 87 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7g .	167
Figura 88 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7g .	168
Figura 89 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8g .	169
Figura 90 - . Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8g .	170
Figura 91- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8i .	171
Figura 92 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 8i .	172
Figura 93 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8j .	173
Figura 94 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 8j .	174
Figura 95 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9dA .	175
Figura 96 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9dA .	176
Figura 97 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9dB .	177
Figura 98 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9dB .	178
.Figura 99 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9eA .	179
Figura 100 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9eA .	180
Figura 101 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9eB e 9eB' .	181
Figura 102 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9eB e 9eB' .	182
Figura 103 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9fA .	183
Figura 104 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9fA .	184
Figura 105 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9fB e 9fB' .	185
Figura 106 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9fB e 9fB' .	186
Figura 107- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9gA .	187
Figura 108 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9gA .	188
Figura 109 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9gB e 9gB' .	189
Figura 110 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9gB e 9gB' .	190
Figura 111 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9iA .	191
Figura 112 - . Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9hB .	192
Figura 113 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9iA .	193
Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9hB .	194
Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9hB .	195
Figura 116 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9jB .	196
Figura 117 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9jB .	197
Figura 118 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9hA .	198

Figura 119 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9hA	199
Figura 120 - Aceite do artigo Design, synthesis and identification of novel molecular hybrids based on naphthoquinone aromatic hydrazides as potential trypanocide and leishmanicidal agents na Revista Anais da academia de Ciências	240

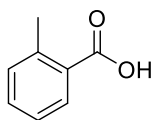
ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Atividade biológica de compostos híbridos de anéis oxadiazol e triazol ..	45
Tabela 2 - Otimização de solvente para a síntese do composto 2-(oct-1-in-1-il)-5(p-toluil)-1,3,4-oxadiazol (5aC)	81
Tabela 3 - Deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm, multiplicidade, integração e <i>J</i> para compostos sintetizados (2a-2d) em CDCl ₃	88
Tabela 4 - Deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm, multiplicidade, integração e <i>J</i> para compostos sintetizados (3a-3d) em CDCl ₃	90
Tabela 5 - Deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm, multiplicidade, integração e <i>J</i> para compostos sintetizados (4a-4d) em CDCl ₃	94
Tabela 6 - Deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm, multiplicidade, integração e <i>J</i> para compostos sintetizados (5aC e 5aB) em CDCl ₃	101
Tabela 7 - Deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm, multiplicidade, integração e <i>J</i> para compostos sintetizados (6aB' e 6aB) em CDCl ₃	104
Tabela 8 - Rota sintética, estrutura química e rendimentos dos produtos obtidos 7b-7j e 8b-8j	106
Tabela 9 - Tempo reacional de síntese dos híbridos 1,3,4-oxadiazol-tiol/1,2,3-triazol.	109
Tabela 10 - Rota sintética, estrutura química e rendimentos dos híbridos 1,3,4-oxadiazol-tiol/1,2,3-triazol.....	111

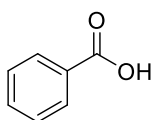
ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Δ	Deslocamento químico
CCD	Cromatografia em camada delgada
$\text{CDCl}_3 d$	Clorofórmio deuterado
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DMF	Dimetilformamida
DMSO d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
DMAc	Dimetil Acetamida
Hz	Hertz
I	Sinal alargado
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
S	simpleto
AAC	Cicloadição azidas e alcinos catalisada por cobre
THF	Tetrahidrofurano
M	Multiplete
NMP	N-Metil-2-pirrolidona
Q	quarteto
TEOF	Ortoformiato de trietila
t	triplete

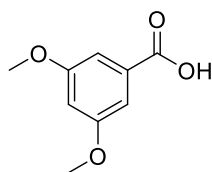
Estruturas químicas de materiais de partida e compostos sintetizados



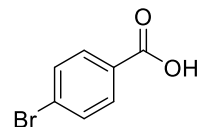
ácido 2-metilbenzoico
(1a)



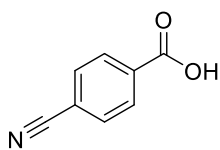
ácido benzoico
(1b)



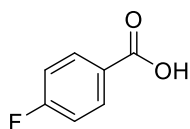
ácido 3,5-dimetoxibenzoico
(1c)



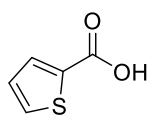
ácido 4-bromobenzoico
(1d)



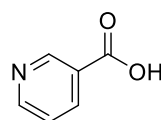
ácido 4-
cianobenzoico
(1e)



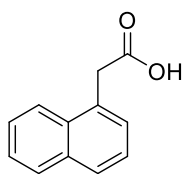
ácido 4-fluorobenzoico
(1f)



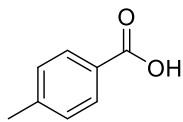
ácido tiofeno-2-carboxílico
(1g)



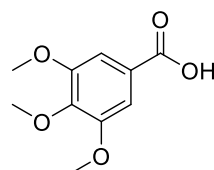
ácido nicotínico
(1h)



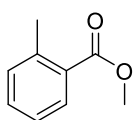
ácido 2-(naftalen-1-il)acético
(1i)



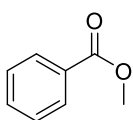
ácido 4-metilbenzoico
(1j)



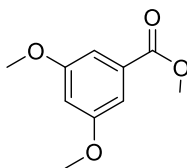
ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico
(2)



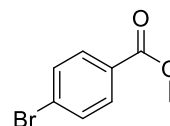
2-metilbenzoato de metila
(2a)



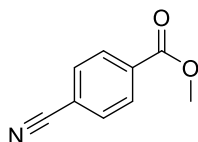
benzoato de metila
(2b)



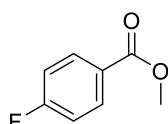
3,5-dimetoxibenzoato de metila
(2c)



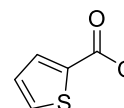
4-bromobenzoato de metila
(2d)



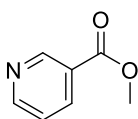
4-cianobenzoato de metila
(2e)



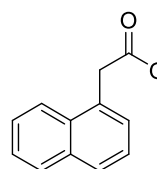
4-fluorobenzoato de metila
(2f)



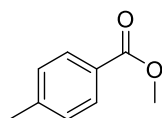
tiofeno-2-carboxilato de metila
(2g)



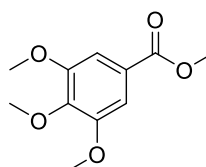
nicotinato de metila
(2h)



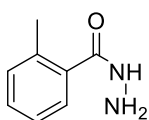
2-(naftalen-1-il)acetato de metila
(2i)



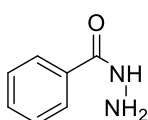
4-metilbenzoato de metila
(2j)



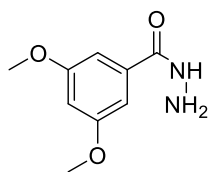
3,4,5-trimetoxibenzoato de metila
(6)



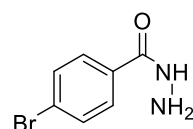
2-metilbenzohidrazida
(3a)



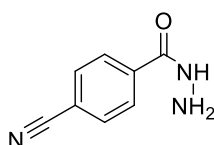
benzohidrazida
(3b)



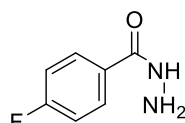
3,5-dimetoxibenzohidrazida
(3c)



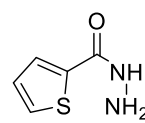
4-bromobenzohidrazida
(3d)



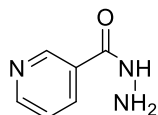
4-cianobenzohidrazida
(3e)



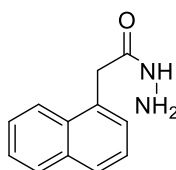
4-fluorobenzohidrazida
(3f)



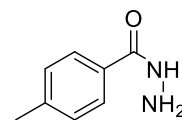
tiofeno-2-carbohidrazida
(3g)



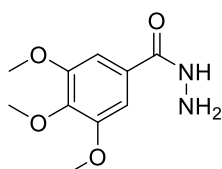
nicotinohidrazida
(3h)



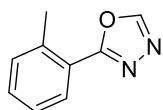
2-(naftalen-1-il)acetohidrazida
(3i)



4-metilbenzohidrazida
(3j)

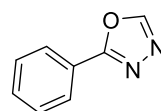


3,4,5-trimetoxibenzohidrazida
(10)



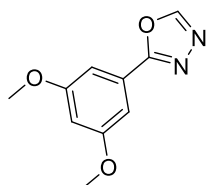
2-(o-tolil)-1,3,4-oxadiazol

(4b)



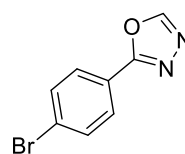
2-fenil-1,3,4-oxadiazol

(4b)



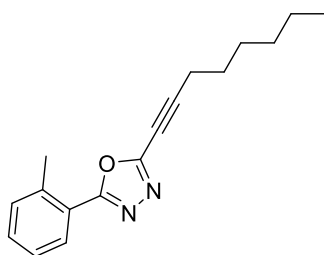
2-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol

(4c)



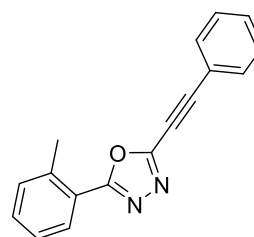
2-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol

(4d)



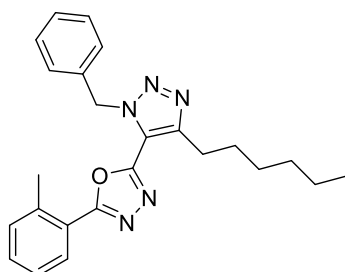
2-(oct-1-in-1-il)-5-(o-tolil)-1,3,4-oxadiazol

(5a)



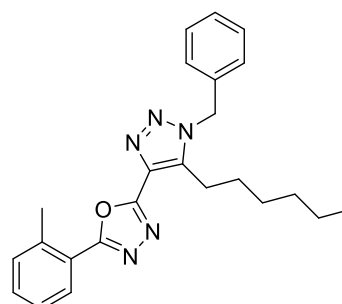
2-(feniletinil)-5-(o-tolil)-1,3,4-oxadiazol

(5b)



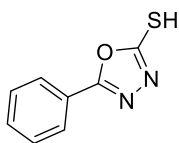
2-(1-benzil-4-hexil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(o-tolil)-1,3,4-oxadiazol

(6a)



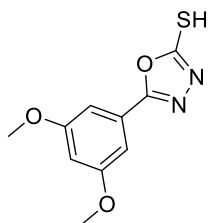
2-(1-benzil-5-hexil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(o-tolil)-1,3,4-oxadiazol

(6b)



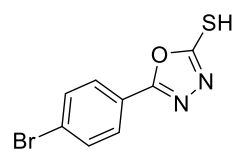
5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol

(7b)



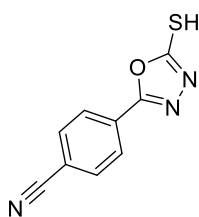
5-(3,5-dimetoxifenil)-
1,3,4-oxadiazol-2-tiol

(7c)



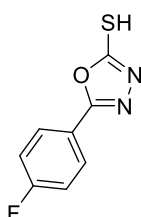
5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-
tiol

(7d)



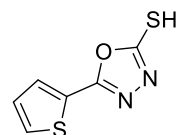
4-(5-mercapto-1,3,4-
oxadiazol-2-il)benzonitrila

(7e)



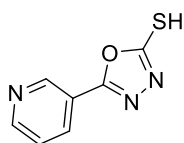
5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol

(7f)



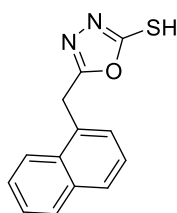
5-(tiofen-2-il)-1,3,4-
oxadiazol-2-tiol

(7g)



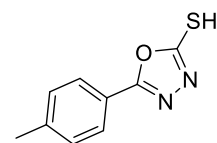
5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-
tiol

(7h)



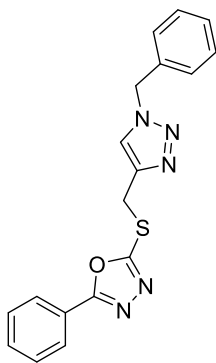
5-(naftalen-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol

(7i)

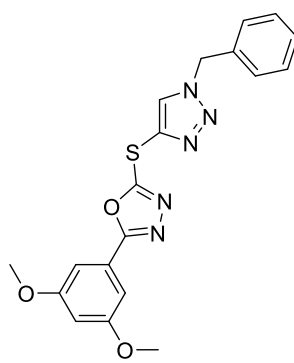


5-(*p*-tolil)-1,3,4-oxadiazol-
2-tiol

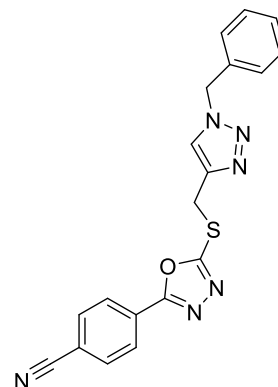
(7j)



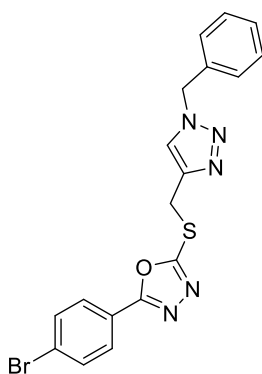
2-(((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole
(9bA)



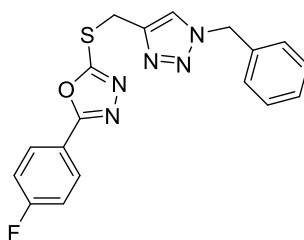
2-(((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)thio)-5-(3,5-dimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole
(9cA)



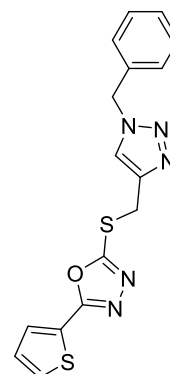
4-(5-(((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzonitrile
(9eA)



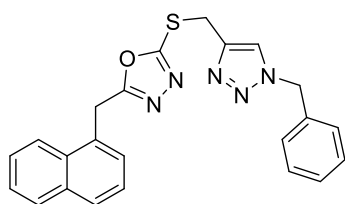
2-(((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-5-(4-bromophenyl)-1,3,4-oxadiazole
(9dA)



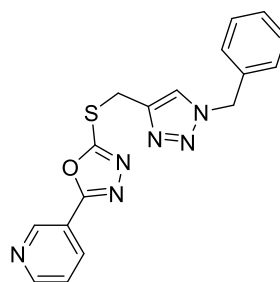
2-(((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazole
(9fA)



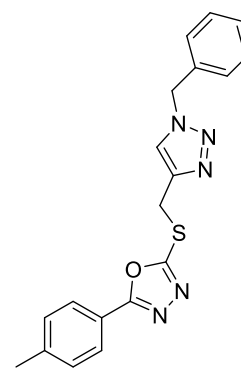
2-(((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-5-(thiophen-2-yl)-1,3,4-oxadiazole
(9gA)



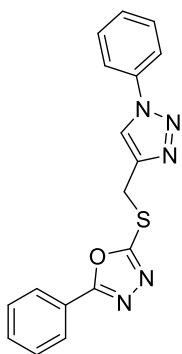
2-(((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole
(9iA)



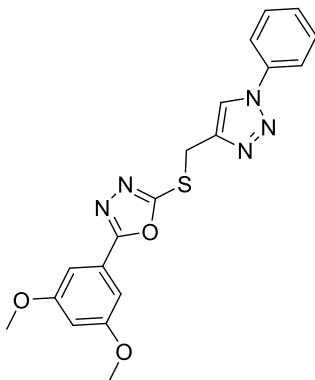
2-(((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazole
(9hA)



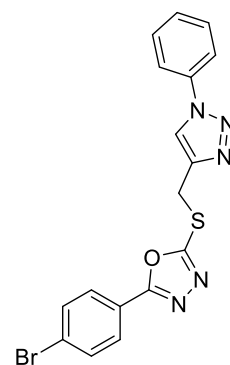
2-(((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-5-(*p*-tolyl)-1,3,4-oxadiazole
(9jA)



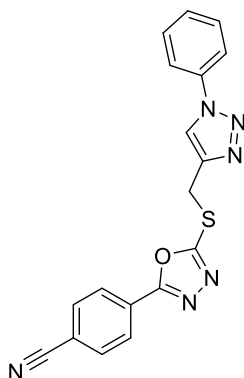
2-phenyl-5-(((1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-1,3,4-oxadiazole
(9bB)



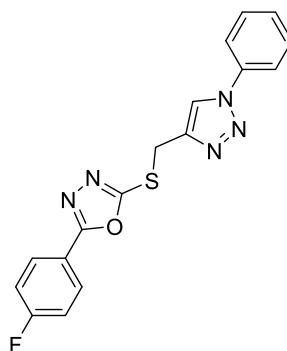
2-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-(((1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-1,3,4-oxadiazole
(9cB)



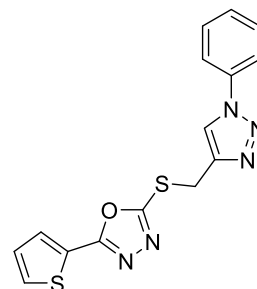
2-(4-bromophenyl)-5-(((1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-1,3,4-oxadiazole
(9dB)



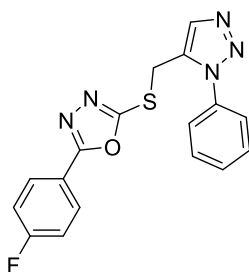
4-(5-(((1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzonitrile
(9eB)



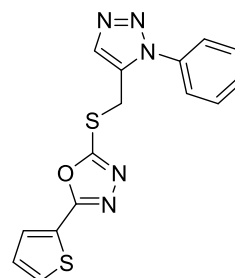
2-(4-fluorophenyl)-5-(((1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-1,3,4-oxadiazole
(9fB)



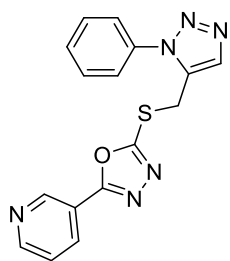
2-(((1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-5-(thiophen-2-yl)-1,3,4-oxadiazole
(9gB)



2-(4-fluorophenyl)-5-(((1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)thio)-1,3,4-oxadiazole
(9fB')

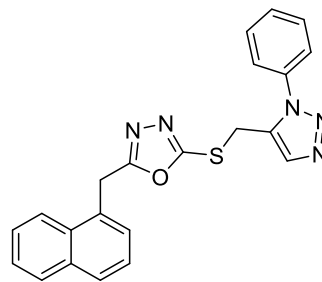


2-(((1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)thio)-5-(thiophen-2-yl)-1,3,4-oxadiazole
(9gB')



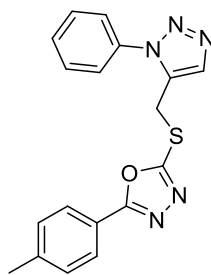
2-(((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol

(9hB)



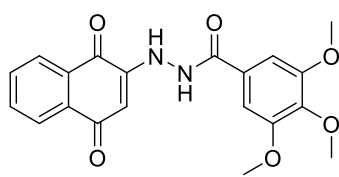
2-(naftalen-1-ilmetil)-5-(((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol

(9iB)



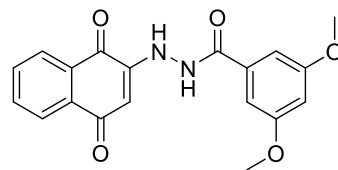
2-(((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil)tio)-5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol

(9jB)



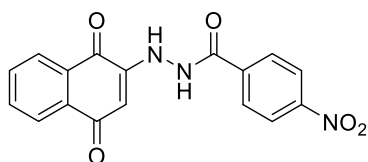
N'-(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-3,4,5-trimetoxibenzohidrazida

(13)



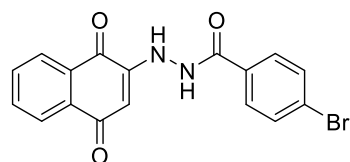
N'-(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-3,5-dimetoxibenzohidrazida

(14)



N'-(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-4-nitrobenzohidrazida

(15)



4-bromo-N'-(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)benzohidrazida

(16)

RESUMO

Os compostos heterocíclicos constituem uma enorme classe de moléculas orgânicas com diversas aplicações medicinais e industriais. Dentre estes, pode-se citar os 1,3,4-oxadiazóis, e 1,2,3-triazóis com diversas atividades biológicas associadas à sua estrutura. O presente trabalho objetivou o desenvolvimento de novos compostos que contenham os anéis citados partindo dos compostos chaves hidrazidas aromáticas, utilizando a estratégia de hibridização molecular, em uma rota de síntese linear com múltiplas etapas. O procedimento experimental consistiu primeiramente em esterificar os ácidos carboxílicos obtidos comercialmente para fornecer os produtos **2a-2j** (65-70%). Na segunda etapa, os ésteres foram transformados nas acil-hidrazidas **3a-3j** (50-56%); posteriormente, estes compostos foram ciclizados para gerar os 1,3,4-oxadiazóis **4a-4d** (51-56%) e oxadiazóis-tiois **7b-7j**). Em seguida, utilizou-se duas metodologias para o acoplamento com alcinos em rotas paralelas (**5aC, 5aB e 7b-7j**) com rendimentos variados. Na última etapa, aplicou-se o protocolo de *click* para o composto **5aC**, resultando na mistura dos isômeros triazol-oxadiazólicos **5aC, 6aB, 9eB, 9gB e 9hB** com rendimento de 3-92%. A rota avaliada apresentou-se promissora para o desenvolvimento desses híbridos moleculares. Em busca de potenciais agentes para tratar a doença de Chagas e a leishmaniose, utilizando a mesma estratégia de hibridização molecular, sintetizamos quatro novos híbridos moleculares resultantes da fusão de moléculas hidrazidas aromáticas com naftoquinona. Os compostos foram submetidos *in vitro* a atividade tripanocida e leishmanicida. *N'*-(1,4-Dioxo-1,4-dihidronaftalen-2)-3,5dimethoxybenzohidrazida (**13**) apresentou melhor desempenho frente ao *Trypanosoma cruzi* (IC₅₀ 1,83 µM) e *Leishmania amazonensis* (IC₅₀ 9,65 µM). O composto 4-Bromo-*N'*-(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)benzohidrazida (**16**) exibiu atividade leishmanicida (IC₅₀ 12,16 µM). Em relação à atividade tripanocida, o composto **13** foi pouco citotóxico para células LLC-MK2 (SI 26 = 95,28). Além disso, através de estudos de modelagem molecular, as cisteína proteases cruzaina, rhodaina e CPB2.8 foram identificadas como o potencial alvo biológico por trás dos efeitos antiparasitários. Análise das interações intermoleculares auxilia na compreensão das diferenças na potência dos compostos testados.

Palavras-chaves: Hidrazidas aromáticas, naftoquinonas, 1,3,4-oxadiazol; 1,3,4-oxadiazol-tiol, 1,2,3-triazol.

Abstract

Specific heterocyclic compounds are a broad class of organic molecules with diverse medicinal and industrial applications. Among them, we can mention 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,3-triazoles with different biological activities associated with their structure. The present work aimed to develop new compounds that contain the aforementioned rings using the molecular hybridization strategy, in a multistep linear synthesis route. The experimental procedure consisted first of esterifying commercially obtained carboxylic acids to provide products **2a-2j** (65-70%). In the second step, esters were transformed into acylhydrazides **3a-3j** (50-56%); subsequently, these compounds were cyclized to generate 1,3,4-oxadiazoles **4a-4d** (**51-56%**) and oxadiazol-thiols (**7b-7j**). Next, two methodologies were used for alkyne closure in parallel routes (**5aC**, **5aB**, and **7b-7j**) with varying yields. In the last step, the click protocol was applied to compound **5aC**, resulting in the mixture of triazolo-oxadiazole isomers **5aC**, **6aB**, **9eB**, **9gB**, and **9hB** with a yield of 3-92%. The evaluated route appeared promising for the development of these molecular hybrids. All compounds were characterized using ^1H NMR and ^{13}C NMR analyses and will still be analyzed using complementary techniques such as a High-Resolution Mass Spectrometer. Finally, all prepared compounds will be subjected to biological evaluation tests available through our partnerships.

In search of potential agents to treat Chagas disease and leishmaniasis, herein, following the molecular hybridization approach, we report the design, synthesis, and identification of four novel naphthoquinone hydrazide-based molecular hybrids resulting from the fusion of aromatic hydrazides and lawsone. The compounds were subjected to in vitro trypanocide and leishmanicidal activities. N'-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-3,5-dimethoxybenzohydrazide (**13**) showed the best performance against *Trypanosoma cruzi* (IC₅₀ 1.83 μM) and *Leishmania amazonensis* (IC₅₀ 9.65 μM). 4-Bromo-N'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)benzohydrazide (**16**) exhibited leishmanicidal activity (IC₅₀ 12.16 μM). Regarding trypanocide activity, compound **13** was low cytotoxic to LLC-MK2 cells (SI = 95.28). Furthermore, through molecular modeling studies, the cysteine proteases cruzain, rhodesain, and CPB2.8 were identified as the potential biological target behind the antiparasitic effects. Analysis of intermolecular interactions supports understanding differences in the potency of tested compounds.

Keywords: Hydrazide, naphthoquinone hydrazide hybrids, 1,3,4-oxadiazole; 1,3,4-oxadiazol-thiol, 1,2,3-triazole.

Capítulo 1

SÍNTESE DE OXADIAZOL, OXADIAZOL-TIOL, HÍBRIDOS OXADIAZOL E TRIAZOL A PARTIR DE HIDRAZIDAS AROMÁTICAS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA

1 INTRODUÇÃO

Os compostos orgânicos heterocíclicos formam um amplo e importante grupo na Química Orgânica caracterizados por exibir pelo menos um heteroátomo em sua estrutura, estão presentes em diversas aplicações científicas, em ramos da tecnologia, agricultura e na medicina, mostrando um expansivo escopo de aplicações farmacológicas para o tratamento de diversas doenças a partir da síntese de novos fármacos (DESAI *et al.*, 2023; PATEL *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2020).

O grande interesse da indústria farmacêutica nestes compostos é resultado das diversas atividades biológicas que lhes são atribuídas, de modo que aproximadamente 62% dos fármacos empregados na terapêutica possuem heterociclos, também pela diversidade estrutural que podem apresentar e de sua origem, podendo ser de fonte natural ou sintética (SANTOS, GONSALVES, ARAUJO, 2018).

Dois dos representantes dessa classe são 1,3,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol que exibem um anel de cinco membros com heteroátomos na sua estrutura. O primeiro é constituído de dois átomos de carbono, dois átomos de nitrogênio e um de oxigênio, enquanto o segundo, com dois átomos de carbono e três átomos de nitrogênio, respectivamente. Ambas as estruturas heterocíclicas ocupam posição central na química medicinal moderna por apresentarem vários derivados com aplicações bem conhecidas na medicina com propriedades farmacológicas eficazes, como anti-HIV, antifúngico, antibacteriano, antituberculose, anti-inflamatórias, anticonvulsivantes e anticancerígenas (DE KHAMBETE; DEGANI, 2019; BADAVATH *et al.*, 2020; SUMRAA, 2020).

A química medicinal visa a descoberta de novas moléculas bioativas, a interpretação dos mecanismos de ação em nível molecular e a construção de relações existentes entre estruturas químicas dos fármacos e suas respectivas atividades

farmacológicas. Neste sentido hibridização molecular (HM) contribui na busca de novas moléculas bioativas com estratégia da junção de fragmentos bioativos em uma estrutura molecular química única para o desenho de novos protótipos (ARAUJO *et al.*, 2015).

Os compostos sintetizados utilizando a estratégia da junção dos núcleos híbridos oxadiazol e triazol podem resultar em moléculas com grande potencial atividade biológica, através dos múltiplos mecanismos dos grupos farmacofóricos (NAYAK *et al.*, 2021), através da hibridização pode-se aumentar a eficiência na resposta farmacológica, superar resistência a determinados microrganismos, reduzir efeitos colaterais e melhorar a seletividade, quando comparados com os precursores (SANTOS, TEIXEIRA, CARNEIRO, 2021).

Portanto, o presente trabalho visa sintetizar novos compostos híbridos, contendo o anel 1,3,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol, submetê-los a avaliações biológicas, comparar ao desempenho frente a diversos alvos e verificar se há ocorrência de maior afinidade e eficácia do que os compostos de origem.

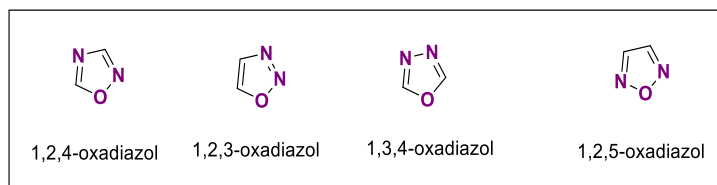
1.1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1.1 Síntese do anel 1,3,4-oxadiazol

Os oxadiazóis são heterociclos de cinco membros, com dois átomos de nitrogênio, um de oxigênio e dois átomos de carbono, apresentando diferentes isômeros constitucionais: 1,2,4-oxadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol e 1,2,5-oxadiazol representados na figura 1 (GLOMB; SWIATEK, 2021; AMETA; KANT; PENONI, 2022; BIENACKI *et al.*, 2020). São encontrados em grandes quantidades em biomoléculas como vitaminas, enzimas e em compostos bioativos para o tratamento de diversas enfermidades (AJANI; IYAYE, 2020) que justifica o grande interesse científico pelas diversas reações que podem sofrer como fotoquímica, substituição térmica, eletrolítica e nucleofílica que podem ser submetidas (NAYAK; POOJARY, 2019).

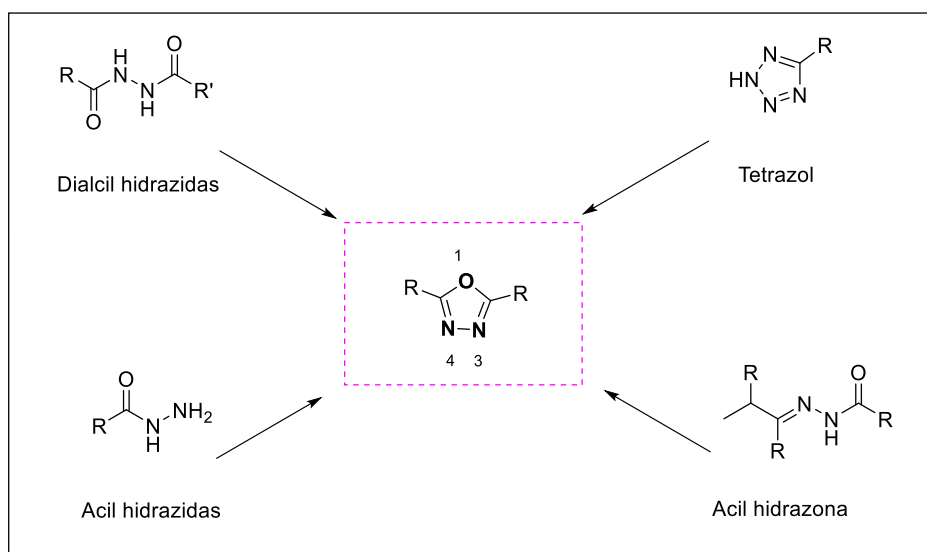
A ciclização de hidrazida na presença de dissulfeto de carbono (CS_2) leva a formação de um tiol na posição 2 do anel 1,3,4- Oxadiazol.

Figura 1- Isômeros constitucionais de oxadiazóis



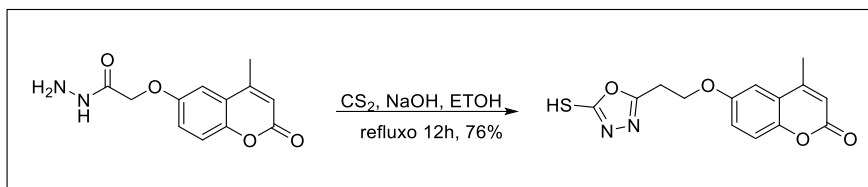
A preparação do anel 1,3,4-oxadiazol pode acontecer via ciclodesidratação de diacil-hidrazidas, oxidação de acil hidrazonas, reação entre acil hidrazida e ortoésteres, rearranjo de diaril-tetrazinas e reações entre tetrazóis e cloreto de acila (Figura 2) (SANTOS, GONSALVES, ARAUJO, 2018).

Figura 2 - Vias sintéticas para a obtenção de 1,3,4-oxadiazóis.



Uma abordagem rápida, eficiente para síntese de 1,3,4-oxadiazol sem solvente a partir de hidrazidas e ácidos graxos e outra catalisada por sílica e ácido sulfúrico são mostradas na (Figura 3) (AMETA; KANT; PENONI, 2022).

Figura 3 - Obtenção sustentável de 1,3,4-oxadiazol



1.1.2 Atividades farmacológicas de compostos oxadiazólicos

Dentre os isômeros (Figura 1) o anel 1,3,4-oxadiazol tem apresentado grande relevância sintética no desenvolvimento de novos fármacos, pois apresenta propriedade farmacocinética única, justificada pela presença da fração azol ($-\text{N}=\text{C}-\text{O}$) no núcleo do oxadiazol, responsável por aumentar a lipofilicidade do fármaco, o que facilita a difusão por membrana para que o fármaco encontre sítios intracelulares. (ATHAYDE-FILHO *et al.*, 2012, NAYAK *et al.*, 2021).

As características lipofílicas diminuídas dos fármacos causam impacto significativo sobre a biodisponibilidade oral, além ser susceptíveis de serem metabolizados rapidamente, mostrando assim baixa solubilidade e baixa absorção. Estudos demonstram que essa característica lipofílica pode ser aumentada introduzindo átomos apolares na molécula do heterocíclico melhorando sua solubilidade e facilitando a sua retenção no sítio ativo (ATHAYDE-FILHO *et al.*, 2012, NAYAK *et al.*, 2021).

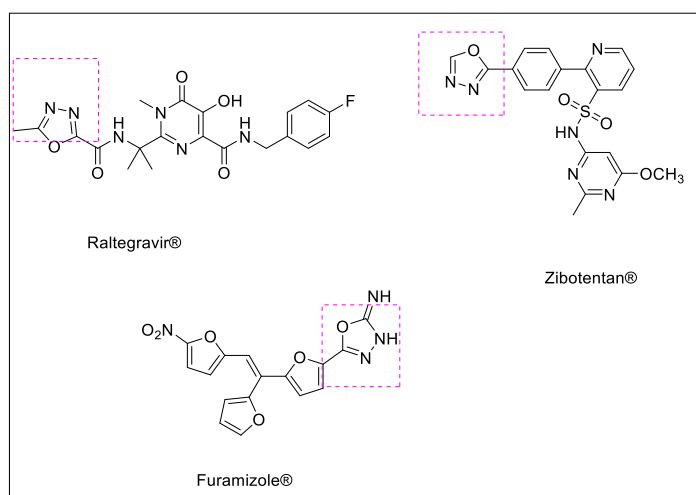
O anel heterocíclico é a parte significativa do grupo farmacofórico, parte da estrutura química considerada capaz de se ligar ao alvo, por isso tem despertado interesse na química medicinal por atuar como bioisótero em moléculas contendo carbonila, ácidos, ésteres e amidas. O anel também é um ligante, assegurando a orientação adequada da estrutura para reconhecimento molecular pelo receptor, contribuindo diretamente na interação da molécula com o sítio ativo biológico e, portanto, para o efeito farmacológico esperado (GLOMB; YATEK, 2021). Além disso, a literatura reporta que o heterociclo posicionado na extremidade das moléculas atua como um modulador das propriedades biológicas (CUNHA, DE AGUIAR, 2015).

As características químicas e farmacocinéticas proporcionadas pelo anel 1,3,4-

oxadiazol resultaram em diversos compostos novos sintetizados possuindo ampla atividade biológica, como antimicrobiana, antidepressiva, antifúngica, analgésica, anti-inflamatória, antiviral, anticancerígena, antihipertensiva, anticonvulsivante, antihipertensivo e antidiabética (ROSA; MORCELLI; LOBO, 2015; GLOMB; YATEK, 2021; SANTOS; GONSALVES; ARAUJO, 2018; SHAHZAD *et al.*, 2015).

A complexidade estrutural e o uso biológico diversificado de oxadiazóis funcionalizados e seus derivados tornaram-nos alvos notáveis ao longo dos anos. Tais compostos têm demonstrado potência como medicamento terapêutico útil, possuindo inúmeras atividades biológicas como por exemplo nos fármacos comercializados: Raltegravir® (antirretroviral) Zibotentan® (anticancerígeno) e Furamizole® (antibacteriano), contendo o anel 1,3,4-oxadiazol, são mostrados na figura 4 (GLOMB; YATEK, 2021).

Figura 4 - Estruturas químicas de fármacos comercializados contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol



1.1.3 Atividade antidiabética

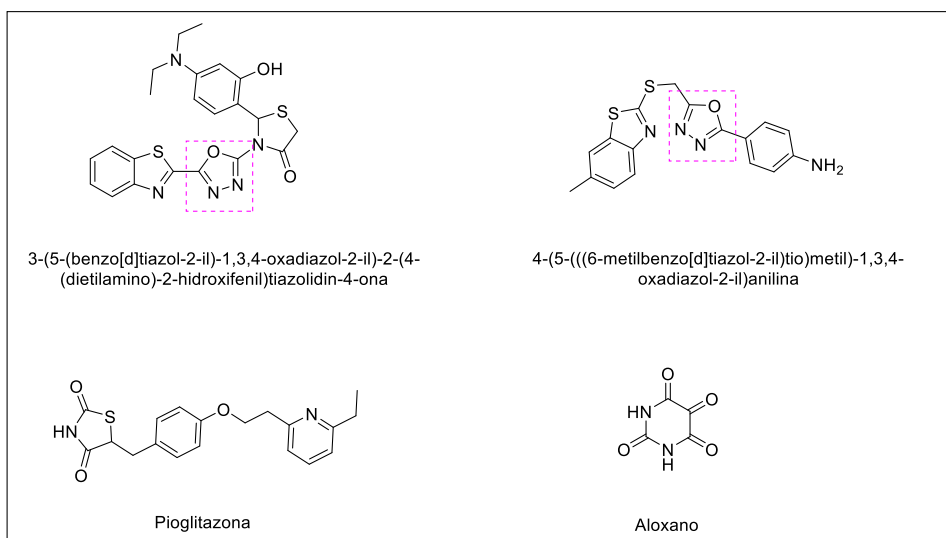
Diabetes é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por níveis elevados de açúcar no sangue, causado pela diminuição da produção ou resistência

à insulina, é considerado um problema de saúde pública que desafiam milhões de vidas (AJANI; IYAYE, 2020).

Neste contexto, os 1,3,4-oxadiazóis recentemente vem ganhando atenção como um possível agente anti-hiperglicêmico com os novos híbridos de benzotiazol-1,3,4-oxadiazol-4-tiazolidinona sintetizados e testados como antihiperglicêmico *in vivo* em modelos diabéticos induzidos por estreptozotocina, como resultado todos os compostos reduziram os níveis de açúcar no sangue com o composto 3-(5-benzo(d)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-(dietilamino)-2-hidroxifenil)tiazolidon-4-ona (Figura 5) sendo o melhor no geral, reduzindo o concentração de glicose para 157,15 mg/dL, sendo melhor do que o medicamento de referência, a pioglitazona que reduziu o nível de glicose para 178,32 mg/dL (AJANI; IYAYE,2020).

O composto 4-(5-(((6-metilbeno(d)tiazol-2-il)tio)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (Figura 5) mostrou maior atividade da série sintetizada reduzindo o açúcar no sangue no diabetes induzido por aloxano em ratos por 66,84% (AJANI; IYAYE, 2020).

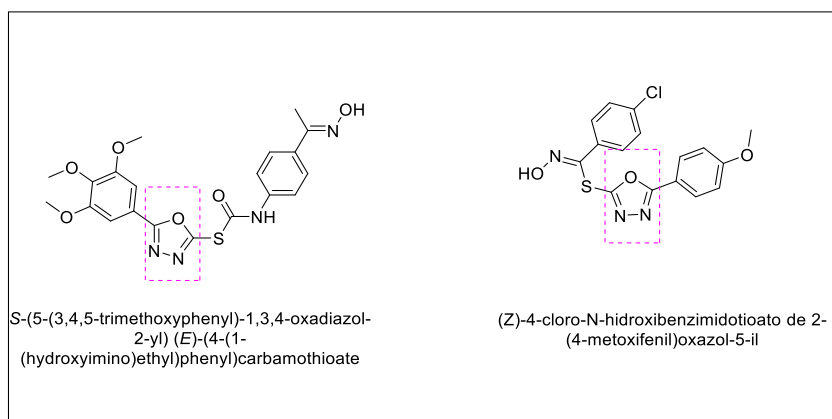
Figura 5 - Derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade antidiabética



1.1.4 Atividade anti-inflamatória

No desenvolvimento do processo inflamatório, os leucotrienos desempenham um papel importante como mediadores e são obtidos a partir da biotransformação do ácido araquidônico catalisada pela lipoxigenase. Esta enzima tem um papel chave na peroxidação lipídica da membrana formando hidroperóxidos na bicamada de lipídeos. Assim, potenciais inibidores desta enzima são eventuais candidatos a fármacos com propriedades anti-inflamatórias. Assim sendo, pesquisas relatam novos compostos com atividade anti-inflamatória baseados na inibição da lipoxigenase derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade anti-inflamatória (Figura 6) (AJANI; IYAYE,2020).

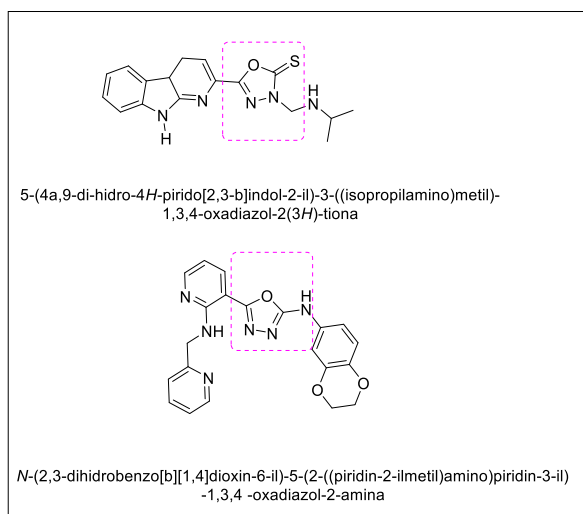
Figura 6 - Derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade anti-inflamatória



1.1.5 Atividade anticâncer

O câncer é um grupo de doenças que possuem mais de uma centena de manifestações diferentes, todas caracterizadas por um crescimento descontrolado de células anormais. Desta forma, uma boa estratégia para o combate à doença é a investigação de moléculas com potencial para induzir a uma autodestruição celular (apoptose), desta maneira moléculas sintetizadas (Figura 7) com núcleo oxadiazólico mostraram ser capazes de induzir apoptose (CUNHA; DE AGUIAR, 2015; ATHAYDE-FILHO *et al.*, 2012).

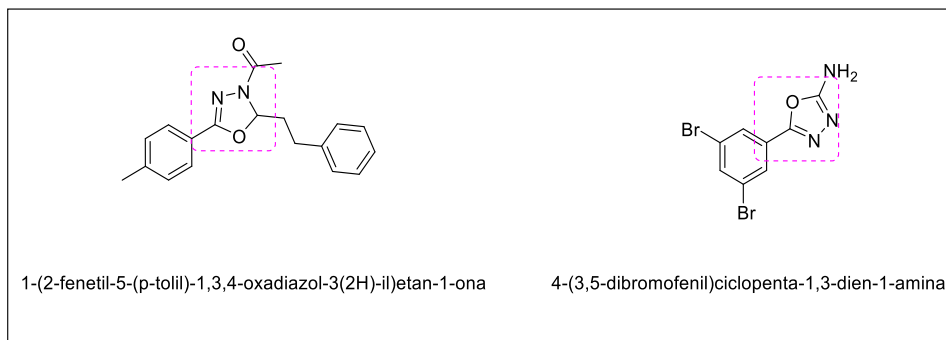
Figura 7 - Derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade antitumoral



1.1.6 Atividade antimalárica

A malária é um desafio prevalente de saúde pública, afeta cerca de 95 países, abrangendo regiões em África, região do Mediterrâneo Oriental e Sudeste Ásia. Isso levou à perda de muitas vidas e ainda afeta milhões de pessoas. Portanto, a necessidade para o surgimento de novos antimaláricos para enfrentar este desafio, juntamente com o problema da resistência aos medicamentos ao protozoário é eminente. Pesquisadores sintetizaram análogos de 1,3,4-oxadiazol com atividade antimalárica (Figura 8) contra *P. falciparum* *in silico* mostrando que as moléculas inibem a enzima diidrofolato redutase do protozoário (CUNHA; DE AGUIAR, 2015).

Figura 8 - Derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade antimalária



1.1.7 Atividade antioxidante

A oxidação do DNA mediada pela ação de radicais livres está relacionada a muitas doenças. Em contrapartida, o efeito inibitório na oxidação do DNA e a habilidade de aprisionar radicais são os principais meios de se avaliar a capacidade de um antioxidante (CUNHA; DE AGUIAR, 2015).

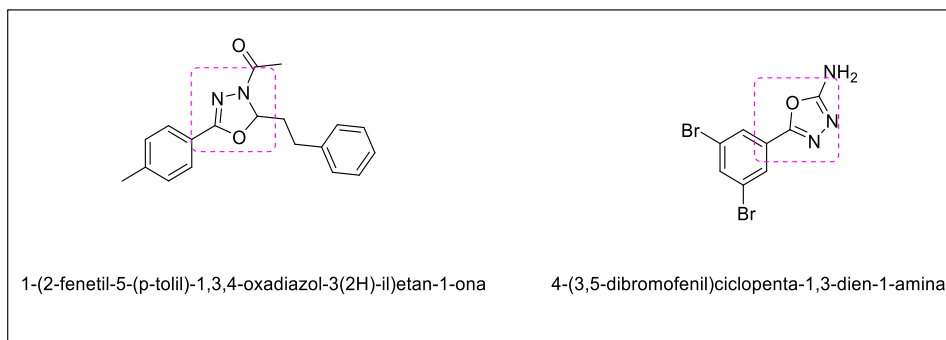
Desta forma novos derivados de oxadiazóis cumarínicos com atividade antioxidante são relatados com a capacidade de capturar espécies reativas formadas no interior do organismo. Os resultados mostraram que a introdução de grupos apolares maiores no núcleo oxadiazólico levaram a um aumento no percentual da habilidade redutora dos compostos, por exemplo uma metila no carbono C(5) do anel de oxadiazol foi associada uma habilidade redutora de 18,4%, enquanto ao derivado contendo uma fenila no mesmo carbono, foi associado um valor de 56,4% (CUNHA; DE AGUIAR, 2015).

1.1.8 Atividade antimicrobiana

A atividade antimicrobiana de oxadiazóis (Figura 9) tem tido bastante destaque na literatura. De maneira geral, os antibióticos são compostos capazes de interagir com micro-organismos que causam infecções. Estas moléculas agem, geralmente, interferindo no metabolismo e reprodução destes seres (biostático) ou através da

inibição de determinada proteína essencial para a manutenção da vida do microrganismo. (CUNHA; DE AGUIAR, 2015; ATHAYDE-FILHO *et al.*, 2012).

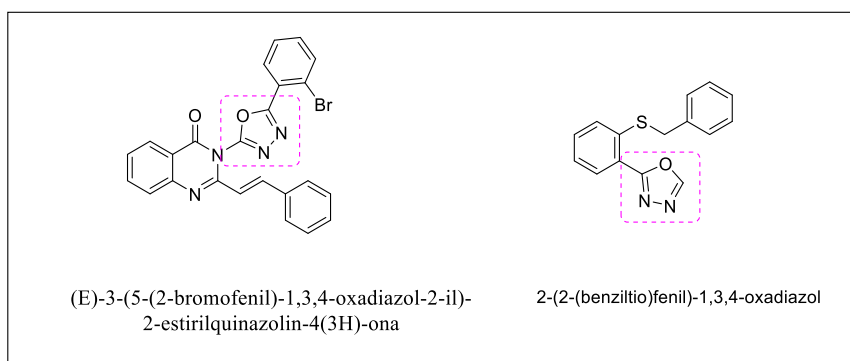
Figura 9 - Derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade antimicrobiana



1.1.9 Atividade anticonvulsivante

A epilepsia está entre as doenças neurológicas mais frequentes doença que afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Descobriu-se que 1,3,4-oxadiazóis são potentes agentes anticonvulsivantes. Pesquisadores sintetizaram os compostos 1,3,4-oxadiazol e avaliaram quanto à sua atividade anticonvulsivante na qual obtiveram respostas promissoras com os compostos mostrando proteção de 67,53% sem neurotoxicidade (Figura 10) (AJANI; IYAYE, 2020, ATHAYDE-FILHO *et al.*, 2012).

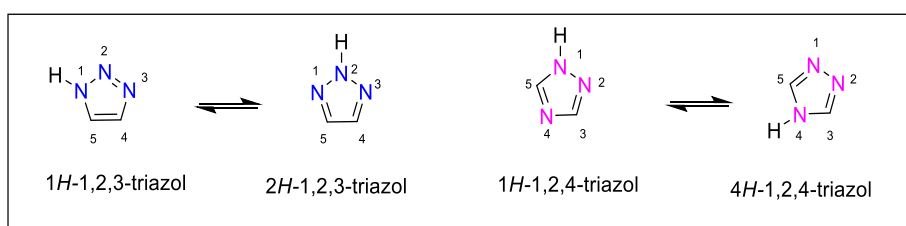
Figura 10 - Derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade anticonvulsivante



1.2.1 Síntese do anel 1,2,3-triazol

Os triazóis são compostos heterocíclicos com três átomos de nitrogênio e dois átomos de carbono, o seu preparo foi relatado pela primeira vez em 1888 pelo químico alemão Hans Von Pechmann. Anos depois, o pesquisador Arthur Michael descobriu a reação que levou à formação de um produto contendo os triazóis, encontrados na forma de dois regioisômeros: 1H-1,2,3-triazol, presente principalmente na fase gasosa e 1H-1,2,4-triazol presente em todas as fases. Ambos os regioisômeros apresentam dois tautômeros (Figura 11) (AMETA; KANT; PENONI, 2022).

Figura 11 - Isômeros constitucionais do anel triazol



A reação realizada pioneiramente por Rolf Huisgen em 1963, caracterizada como cicloadição 1,3-dipolar é um método descrito de ciclização térmica que une dois reagentes insaturados conduzida para resultar em uma variedade de heterociclos de cinco membros. A metodologia tornou-se mais tarde conhecida como uma reação do

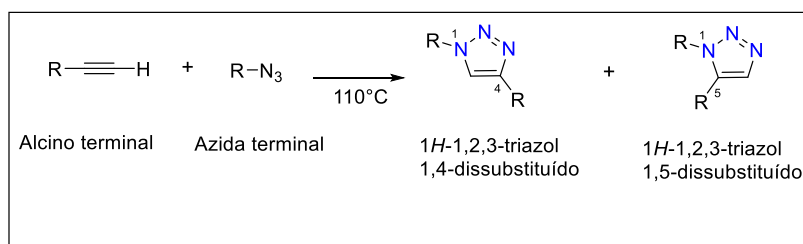
tipo “click” por Barry Sharpless a associou a condições de reação simples, com amplo escopo, altos rendimentos, insensibilidade a água, a oxigênio e a não formação de subprodutos, com isolamento simples dos produtos (Figura13) (SANTOS *et al.*, 2021).

Os pesquisadores Woodward e Hoffmann, por sua vez classificaram a cicloadição 1,3-dipolar como um exemplo de reações pericíclicas, termicamente permitida devido a interações simétrica e geometricamente favoráveis, o que lhe renderam o prêmio Nobel de Química em 2013 (ANDONI, 2014). No entanto, as taxas de reação e a regiosseletividade permaneceram inexplicadas até uma nova teoria aplicar o modelo de orbital molecular de fronteira (MO) à reação (SHULZE; SHUBERT, 2014).

De acordo com a teoria a reação entre o 1,3-dipolo e o 1,3-dipolarófilo ocorre essencialmente por meio da interação dos mais ocupados orbital molecular (HOMO), de um reagente e o orbital molecular desocupado mais baixo (LUMO) do outro reagente, com a taxa de reação dependendo do intervalo de energia correspondente. Portanto, um grupo doador de elétrons que aumenta o HOMO, bem como um grupo retirador de elétrons que reduz o LUMO, aumentará a taxa de reação (SCHULZE; SHUBERT, 2014).

Em 2001, os pesquisadores Barry Sharpless e Morten Meldal (Figura 12) relataram uma condição de reação de cicloadição 1,3-dipolar que ocorre entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre (CuAAC – sigla inglesa de Cicloadição Azida-Alcino Catalizada por Cobre), promovendo a produção exclusiva do regioisômero 1,4-disubstituído, numa velocidade e rendimento maior quando comparado ao método anterior (SANTOS *et al.*, 2021; SHULZE; SHUBERT, 2014). Esses resultados culminaram juntamente com Carolyn Bertozzi no recebimento do prêmio Nobel de Química em 2022 (LASTRE, 2022).

Figura 12 - Obtenção de regioisômeros a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar

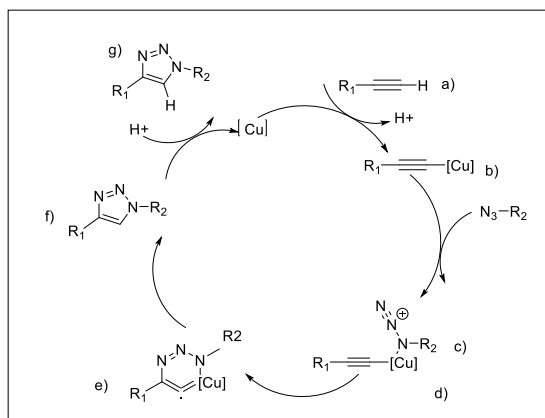


A primeira proposta mecanística para a reação CuAAC foi sugerida por Sharpless e colaboradores em 2002, onde na etapa inicial ocorre a adição oxidativa para formar o acetileto de cobre através da reação do alcino terminal com o sal de Cu(I). Em seguida, o intermediário é formado *in situ*, reage com a azida e o nitrogênio nucleofílico da azida coordena-se ao metal, beneficiando o ataque nucleofílico do carbono α do acetileto de Cu(I) ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida e consequentemente, através da eliminação redutiva ocorre a formação de 1,2,3-triazol 1,4 dissubstituído (SCHULZE; SHUBERT, 2014).

Entretanto, estudos posteriores mostraram que o mecanismo inicialmente proposto para a reação de CuAAC explicaria somente as etapas envolvendo a formação e rompimento de ligações. A proposta mecanística atualmente aceita foi desenvolvida por Fokin e colaboradores fundamentada em experimentos mecanísticos (WORREL; MALIK; FOKIN, 2013).

O ciclo catalítico atualmente aceito é iniciado com a coordenação π entre a espécie de cobre (I) e o alcino (a). Em seguida há a formação da ligação σ entre o acetileto de Cu(I) e outra espécie de cobre (I) para formar o complexo catalítico ativo (b), prosseguindo com a coordenação do nitrogênio nucleofílico da azida orgânica ao complexo ativo de cobre (c), favorecendo o ataque nucleofílico do carbono β do acetileto ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida orgânica (d) formando a primeira ligação C-N. A coordenação acontece por intermédio de acoplamento oxidativo (e). O triazolídeo de cobre (f) é formado a partir da contração do anel e expulsão do Cu (I) através da eliminação redutiva, processo altamente exotérmico. Por último, o triazol (g) é obtido por protonólise (Figura 13) (WORREL; MALIK; FOKIN, 2013).

Figura 13 - Mecanismo de ação proposto por Worrell e colaboradores



Esta reação foi aplicada com sucesso na preparação de diversos agentes farmacêuticos na química medicinal, promovendo a descoberta de vários medicamentos. Portanto, é especialmente adequada para descoberta de novas moléculas por ser considerado um dos farmacofóricos preferidos na síntese de compostos com amplas atividades biológicas (SANTOS *et al.*, 2020).

1.2.2 Atividades biológicas de compostos triazólicos

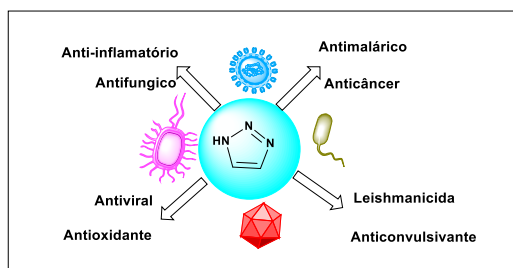
Desde a descoberta do triazol seus derivados são fascinantes com variedade de atividades biológicas, o seu potencial para o desenvolvimento de novos fármacos, pode ser justificado pela incorporação das propriedades físico-químicas relevantes para obtenção de compostos potentes, com abordagem única, podendo ser introduzidos em uma molécula e estabilidade serem mantidas na maioria das condições orgânicas e biológicas (PINGILI; SVUM; RAGHAVENDRA, 2022).

O núcleo do triazol (farmacofórico) apresenta características estruturais excepcionais como presença de sistema heterocíclico conjugado, presença de três nitrogênios em sua estrutura como aceitador de ligação de hidrogênio, diversidade de coordenação e sistemas aromáticos, levando a amplas interações secundárias não covalentes. Eles também apresentam estabilidade à degradação química e

metabólica (MALIK *et al.*, 2019; SUMRRA *et al.*, 2020).

Existem vários medicamentos antifúngicos disponíveis comercialmente que contêm núcleo 1,2,4-triazol em suas estruturas químicas (SANTOS *et al.*, 2020). Algumas das atividades estão destacadas na figura 14 (AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011; PINGILI; SVUM; RAGHAVENDRA, 2022).

Figura 14 - Atividades biológicas associadas ao núcleo triazol



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

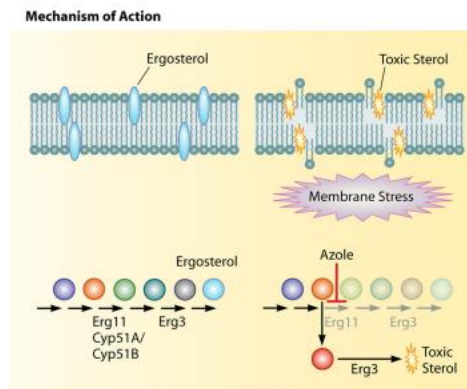
1.2.3 Atividade antifúngica e antibacteriana

A incidência de infecções fúngicas potencialmente fatais vem aumentando drasticamente devido ao uso de imunossupressores, uso prolongado de antibióticos de amplo espectro, uso de cateteres por longo tempo, além de apresentarem e ineficácia a cepas resistentes. Tal fato exige pesquisas contínuas sobre novas classes de antimicrobianos contendo 1,2,3-triazol (AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011) já que desempenham um papel ativo no desenvolvimento de excelentes inibidores da enzima esterol α -desmetilase, alvo para descoberta de medicamentos antifúngicos e antibacterianos (SUMRRA *et al.*, 2020).

O ergosterol (Figura 15) é o componente das membranas celulares dos fungos, responsável por manter a estabilidade estrutural, a fluidez da membrana, a viabilidade celular e atuar como barreira de permeabilidade. Os agentes antifúngicos derivados do triazol têm como alvo o biossintético do ergosterol bloqueando efetivamente a enzima esterol desmetilase dependente do citocromo P450 que é necessária para a conversão de lanosterol em ergosterol. Como resultado a redução do ergosterol, destrói a integridade e as funções sistemáticas da membrana, inibindo assim o

crescimento de células (SUMRRA *et al.*, 2020).

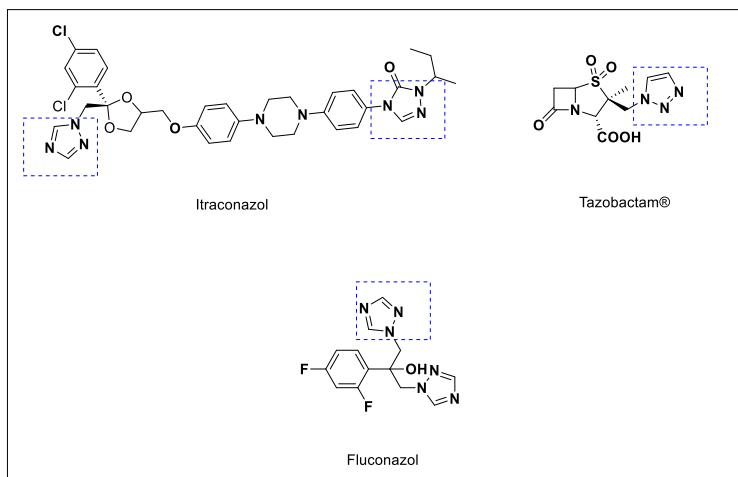
Figura 15 - Mecanismo de ação do triazol sobre a membrana de fungos



Fonte: SHAPIRO, R. S.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E.; 2011

Os derivados 1H-1,2,3-triazóis estão presentes em fármacos comercializados mundialmente, como por exemplo o Tazobactam®, a Cefatrizina® (antibacterianos), e os princípios ativos (antifúngicos): fluconazol e itraconazol, utilizado contra diferentes espécies de fungos (Figura 16) (SANTOS *et al.*, 2020).

Figura 16 - Estrutura química de fármacos comercializados contendo o núcleo triazólico



1.2.4 Atividade antioxidante de triazóis

A descoberta de novos compostos com características antioxidantes, com papel de proteção contra os radicais livres, permite aos organismos manterem um equilíbrio entre a produção e a velocidade da sua neutralização, evitando o estresse oxidativo. Já que a superprodução de espécies reativas de oxigênio (ROS) pode causar danos ao DNA e levar a outras doenças como processo de envelhecimento na patogênese de diversas doenças (câncer, artrite reumatoide, doenças neurodegenerativas, pulmonares e aterosclerose) (PUICA *et al.*, 2022).

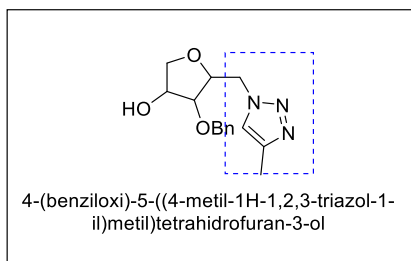
Os triazóis e seus derivados apresentam atividade antioxidante em estruturas muito diferentes. Alguns deles são triazóis monossustituídos os outros são triazóis di- ou trissustituídos ou estão ligados a outros heterociclos, incluindo imidazol, piridina, fenotiazina, indol, pirazina, pirazol, benzimidazol, benzotriazol, quinolina, furano, tiofeno e oxadiazol (PUICA *et al.*, 2022).

1.2.5 Atividade anticâncer

O câncer é um problema de saúde pública tanto em países em desenvolvimento como em desenvolvimento, sendo assim há necessidade emergente em novos compostos ativos com atividade anticancerígena. Há vários agentes anticâncer, incluindo o taxol, vimblastina, vincristina entre outros em desenvolvimentos clínicos. No entanto novas pesquisas em moléculas auxiliarão no combate da alta taxa de mortalidade causada por essa doença do composto (Figura 17) mostrou ser capaz de inibir (AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011; ZHAO, *et al.*, 2023).

Pesquisas apontam que o composto sintetizado tem atividade como agente anticâncer, por inibir metionina aminopetidase humana tipo II pela ligação dos átomos de nitrogênio do núcleo triazol ligarem ao sítio alvo da enzima. (AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011).

Figura 17 - Composto sintetizado com núcleo 1,2,3-triazol com atividade anticâncer

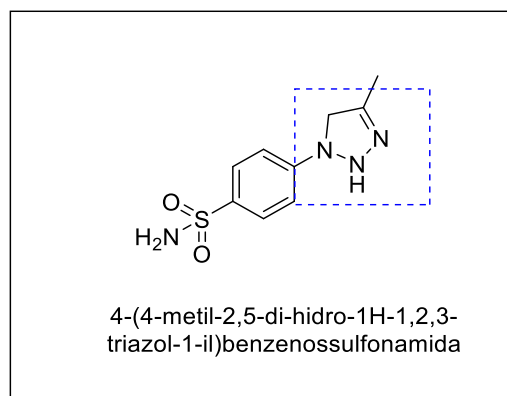


1.2.4 Atividade Antiviral

A protease do HIV-1 (HIV-1Pr) foi reconhecido como alvo para a inibição da replicação viral, juntamente com a taxa alarmante da taxa atual de resistência aos medicamentos atualmente utilizados (AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011).

Uma série de 1,2,3-triazóis com potencial inibidores da protease reversa do HIV-1 e da transcriptase reversa do HIV-1 foram sintetizadas (Figura 18) com maior perfil de lipofilicidade e maior peso molecular que os compostos antivirais avaliados. (AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011; SIGALAPALLI, *et al.*, 2021).

Figura 18 - Estrutura química do composto contendo núcleo triazol



1.2.5 Hibridização Molecular dos heterociclos 1,2,3-triazol e 1,3,4- oxadiazol

Os híbridos são resultantes de uma estratégia clássica de grande interesse para a

indústria farmacêutica, chamada hibridização molecular (HM), que consiste na conjugação das características estruturais de dois compostos bioativos, formando uma nova substância, podendo aumentar a eficiência, superar resistência a determinados microrganismos, reduzir efeitos colaterais e melhorar a seletividade, quando comparados com os precursores (SANTOS; TEIXEIRA; CARNEIRO, 2021).

Os híbridos 1,2,3-triazol e 1,3,4-oxadiazol são compostos essenciais à química medicinal e seus derivados demonstram ampla atividade (PINGILI; SVUM; RAGHAVENDRA, 2022), essa combinação de dois heterociclos pode impactar no sinergismo da resposta farmacológica (DESAI *et al.*, 2021).

HM é realizada no sentido de se alcançar um dos seguintes objetivos:

a) sinergismo de ação farmacológica; b) terapia de dupla ação farmacológica; ou c) modulação de efeitos secundários indesejáveis. O híbrido de ação sinérgica é obtido quando se unem covalentemente fármacos inteiros, ou apenas os grupos farmacofóricos, e que exibem a mesma atividade farmacológica, mas que atuam em alvos bioquímicos distintos. O objetivo final do híbrido será incrementar uma única atividade farmacológica por vias distintas. No híbrido de dupla ação são unidos covalentemente fármacos, ou grupos farmacofóricos, com atividades biológicas diferentes, mas que possuem alguma relação com o quadro patológico do enfermo.

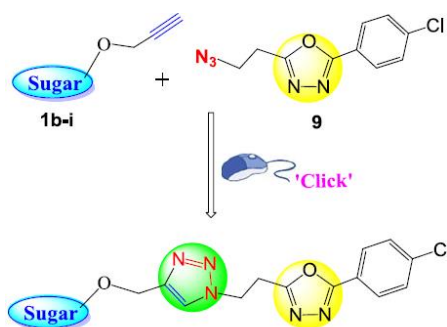
Neste caso, espera-se que o híbrido, também conhecido como agente simbiótico, exerça duas ações farmacológicas distintas no sentido de combater causas e sintomas decorrentes da doença (ARAUJO *et al.* 2015).

Por fim, o híbrido modulador será obtido quando se une um fármaco, ou grupo farmacofórico, que irá desempenhar a ação terapêutica e produzir uma ação secundária indesejável, a um segundo fármaco, ou grupo farmacofórico, que irá minimizar ou anular os efeitos secundários indesejados provocados pelo primeiro (ARAUJO *et al.* 2015)

A reação “click, uma cicloadição de alcino catalisada por Cu(I) proporcionou uma abordagem altamente eficiente, confiável com excelentes rendimentos na hibridização dos núcleos 1,2,3-triazol e 1,3,4-oxadiazol, e várias atividades biológicas importantes foram relatadas e algumas estão mencionadas na Tabela 1. A reação também foi utilizada como estratégia na glicoconjugação de açúcares, possibilitando aumentar a

hidrofilicidade e disponibilidade de compostos enquanto reduz a toxicidade e efeitos colaterais, considerando como objetivo do envolvimento de carboidratos frequentemente incorporados em simples moléculas (Figura 20) (KUSHWAHA; TWARI, 2016).

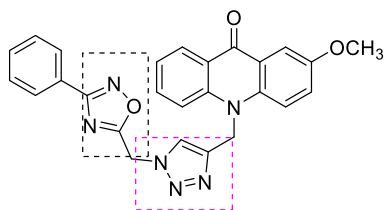
Figura 19 - Síntese de 1,2,3-triazol e 1,3,4-oxadiazóis glicoconjugados



Fonte: KUSHWARA, TIWARI, 2016

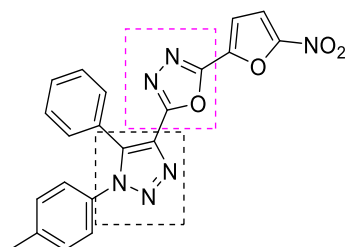
Tabela 1 - Atividade biológica de compostos híbridos de anéis oxadiazol e triazol

Estrutura química	Atividade biológica	Referência
	Anticancerígeno	PINGILI; SVUM; RAGHAVENDRA, 2022
	Antimicrobiano	ALMALKI <i>et al.</i> , 2021



Inibidor de receptores de
orexina

BROTSCHI *et al.*, 2019



Anticancerígeno

BASAPPA, 2023

Fonte: Autoria própria (2023).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sintetizar novos híbridos de oxadiazóis, oxadiazóis-tióis contendo triazóis e novos híbridos contendo naftoquinona e hidrazidas.

2.1.1 Objetivos específicos

- Sintetizar compostos 1,3,4-oxadiazol a partir de hidrazidas aromáticas;
- Sintetizar compostos 1,3,4-oxadiazol-tiol a partir de hidrazidas aromáticas;
- Realizar o acoplamento entre 1,3,4-oxadiazol e alcino terminal;
- Realizar o acoplamento entre 1,3,4-oxadiazol-tiol e alcino terminal;
- Sintetizar novos híbridos contendo os anéis 1,2,3-triazol/1,3,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol/1,3,4-oxadiazol-tiol;
- Sintetizar novos híbridos naftoquinona-hidrazidas a partir de hidrazidas aromáticas;
- Caracterizar os compostos sintetizados através das técnicas espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C .

3 MATERIAL E MÉTODOS

As reações de síntese foram realizadas com aparelhagem usual de laboratório de síntese orgânica.

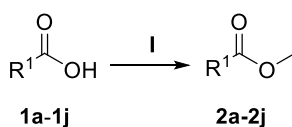
Os materiais de partida (**1a-1j**) e os solventes utilizados foram adquiridos comercialmente, sendo estes com grau de pureza PA.

A purificação das substâncias foram realizadas por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel (70- 230 mesh) em proporções de 1:50 (g amostra: g de sílica), e por recristalização em etanol à quente. Os solventes utilizados como eluentes foram misturas de hexano: acetato de etila em gradiente de polaridade.

Os espectros de RMN de ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) foram registrados com um espectrômetro Bruker Avance DPXT-300 com CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$ como solventes e como referência interna foram utilizados os sinais relativos ao hidrogênio residual do solvente e/ou do tetrametilsilano (TMS). A multiplicidade é abreviada da seguinte maneira: s (simpleto), d (duplete), dd (duplo duplete), t (triplete), m (multiplete) e l (sinal alargado).

3.1 Síntese de híbridos de 1,3,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol

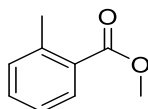
3.1.1 Síntese de ésteres (2a-2d)



Em um balão de 50 mL foram adicionados 2,0 g (1,1 mmol) de ácido (**2a-2i**), solubilizado em 30 mL de metanol e 3 gotas de ácido sulfúrico adicionadas gota a gota. Em seguida, a mistura foi aquecida e mantida sob agitação e refluxo por 6 horas, sendo monitorada por cromatografia em camada delgada de sílica (CCD). O excesso de solvente foi retirado sob pressão reduzida em rotaevaporador e neutralizado com bicarbonato de sódio (0,13 g). A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3x20

mL), lavada com água (3x25 mL) e secada com sulfato de magnésio. O solvente foi removido por destilação a pressão reduzida, resultando em um óleo incolor.

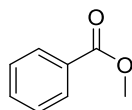
3.1.2 metilbenzoato de metila (2a)



2a

O composto **2a** foi obtido como um óleo, com rendimento de 67%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,37 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,2 (C-9) 51,9 (C-5), 126,6 (C-6), 130,0 (C-4, C-1), 128,2(C-3), 138,0 (C-7), 167,2 (C-8).

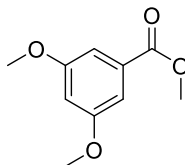
3.1.3 Benzoato de metila (2b)



2b

O composto **2b** foi obtido como óleo, com rendimento de 65%. RMN de ^1H RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,37 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,30 (H-1, H-3, d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,83 (H-4, H-6, d, $J = 8,1$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,1 (C-10), 51,9 (C-11), 126,6 (C-5), 130,0 (C-6, C-4), 128,2 (C-1, C-3), 138,0 (C-2), 167,2 (C-7).

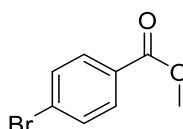
3.1.4 3,5-Dimetoxibenzoato de metila (2c)



2c

O composto **2c** foi obtido como um líquido oleoso, com rendimento de 70%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,91 (H-10, s, 3H), 7,43 (H-3, H1, t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,04 (H-4, H-6, d, $J = 7,2$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 52,1 (C-10), 128,4 (C-1, C-3), 129,6 (C-4, C-6), 130,2 (C-5), 133,0 (C-2), 167,2 (C-7).

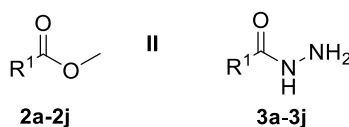
3.1.5 4-Bromobenzohidrazida (2d)



2d

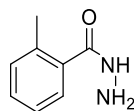
O composto **2d** foi obtido como um líquido oleoso, com rendimento de 68%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,81 (H-14, s, 6H), 3,89 (H-12, H13, s, 3H), 6,63 (H-2, t, $J = 2,3$ Hz e 2,3 Hz, 1H), 7,17 (H-6, H4, d, $J = 2,3$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 52,2 (C-14), 55,5 (C-12, C-13), 105,8 (C-2), 107,1 (C-4, C-6), 132,0 (C-5), 160,7 (C-3, C-1), 166,9 (C-7).

3.1.6 Síntese das hidrazidas (3a-3d)



- 4 Em um balão de 25 mL foram adicionados (1,3 mmol) de éster (**2a-2d**) e hidrato de hidrazina em solução 60% (1,6 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação por 24h, sendo monitorada por CCD. Após este período, foi realizado a purificação, lavando a mistura em 20 mL de hexano. Em seguida foi colocada para secar a temperatura ambiente.

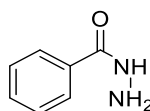
4.1.1 Metilbenzohidrazida (3a)



3a

O composto **3a** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 52%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,15 (H-11, s, 2H), 7,30 (H-1, H-3, m, Hz, 2H), 7,60 – 7,47 (H-6, H-4, m, 2H), 7,85 (H-10, s, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,40 (C-9), 123,93 (C-4, C-6), 127,78 (C-3, C1), 128,47 (C-5), 138,68 (C-2), 169,01 (C-7).

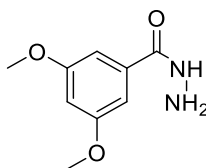
4.1.2 Benzohidrazida (3b)



3b

O composto **3b** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 50%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,05 (H-10, s, 2H), 7,75 (H-4, H-6, t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,51 (H-2, t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,42 (H-3, H-1, d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,81 (H-8, s, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 127,01 (C-1, C-3), 128,82 (C-6, C-4), 132,00 (C-2), 132,79 (C-5), 168,85 (C-7).

4.1.3 3,5-Dimetoxibenzohidrazida (3c)

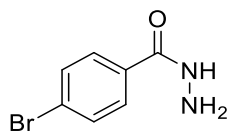


3c

O composto **3c** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 56%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,76 (H-11, H-12, s, 6H), 4,49 (H-14, s, 2H), 6,61 (H-2, s, 1H), 6,98 (H-6, H-4, d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 9,76 (H-13, s, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,73 (C-11, C-12), 103,38 (C-2), 105,21 (C-6, C-4), 160,68 (C-1, C-3), 165,82

(C-7).

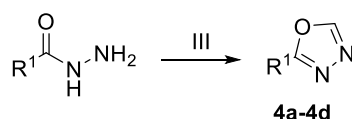
4.1.4 4-bromobenzohidrazida (3d)



3d

O composto **3d** foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 53%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 3,65 (H-11, s, 2H), 6,90 (H-3, H-1, d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (H-6, H-4, d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 9,00 (H-10, s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ : 124,76 (C-2), 129,07 (C-6, C-4), 131,34 (C-3, C-1), 132,42 (C-5), 164,91 (C-7).

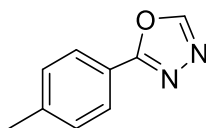
4.1.5 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis (4a-4d)



4a-4d

O composto acil hidrazida (**3a-3d**) e ortoformato de trietila foram adicionados em um balão de 25 mL, mantidos sob refluxo e agitação, na temperatura de 120°C por 15 horas. Após o término da reação, foi realizada a extração com 3 porções de acetato de etila e secos em sulfato de magnésio anidro. O sólido bruto foi purificado em cromatografia em coluna, com a fase móvel acetato de etila:hexano (95:5).

4.1.6 2-(*o*-Toluil)-1,3,4-oxadiazol (4a)

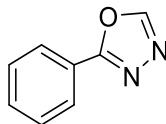


4a

O composto **4a** foi obtido como cristais branco, com rendimento de 51%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,37 (H-7, s, 3H), 7,47 – 7,21 (H-3, H-1, m, 2H), 8,01 – 7,64

(H-4, H-6, m, 2H), 8,39 (H-11, s, 1H) NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 21,30 (C-7), 124,22 (C-5), 129,01 (C-4, C-6), 124,22 (C-3, C-1), 139,03 (C-2), 152,54 (C-11), 165,12 (C-8).

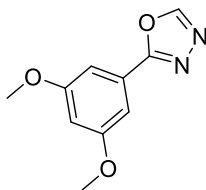
4.1.7 2-Fenil-1,3,4-oxadiazol (4b)



4b

O composto **4b** foi obtido como cristais branco, com rendimento de 53%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,55 – 7,40 (H-1, H-2, H-3, m, 3H), 8,03 (H-4, H-6, dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 2H) 8,40 (H-10, s, 1H). NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 123,95 (C-5), 127,54 (C-6, C-4), 129,58 (C-3, C-1), 132,46 (C-2), 153,16 (C-10), 165,21 (C-7).

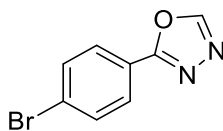
4.1.8 3,5-dimetoxifenil)1,3,4-oxadiazol (4c)



4c

O composto **4c** foi obtido como cristais branco, com rendimento de 56%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,84 (H-9, H-10 s, 6H), 6,61 (H-2, s, 1H), 7,20 (H-4, H-6, d, J = 2,0 Hz, 2 H), 8,45 (H-14, s, 1H). NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 55,88 (C-9, C-10), 104,79 (C-2), 105,11 (C-6, C-4), 125,16 (C-5), 152,89 (C-14), 164,98 (C-11).

4.1.9 2-(4-Bromofenil)-1,3,4-oxadiazol (4d)



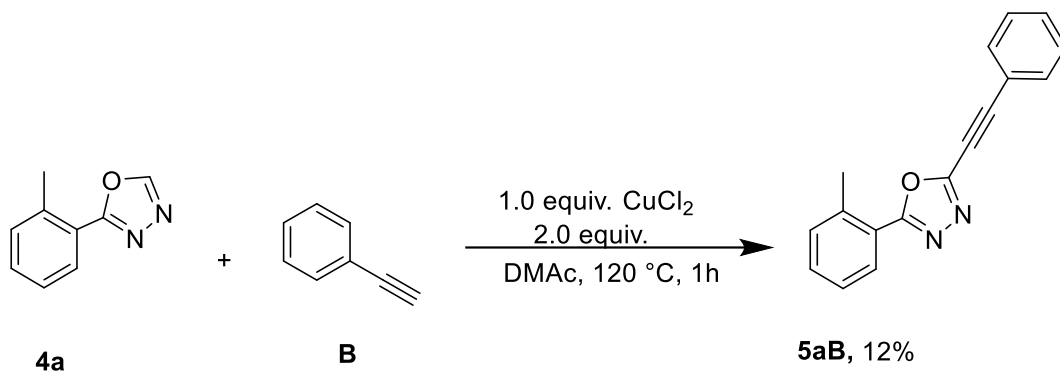
4d

O composto **4d** foi obtido como cristais branco, com rendimento de 52%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,68 (H-6, H-4, s, 2H), 7,96 (H-3, H-1, s, 2H), 8,49 (H-11, s, 1H). NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 122,52 (C-2), 126,94 (C-5), 128,65 (C-4, C-6), 132,65 (C-1, C-3), 152,87 (C-11), 164,24 (C-8).

4.1.10 Síntese de acoplamento de alcino e cobre (4aa)

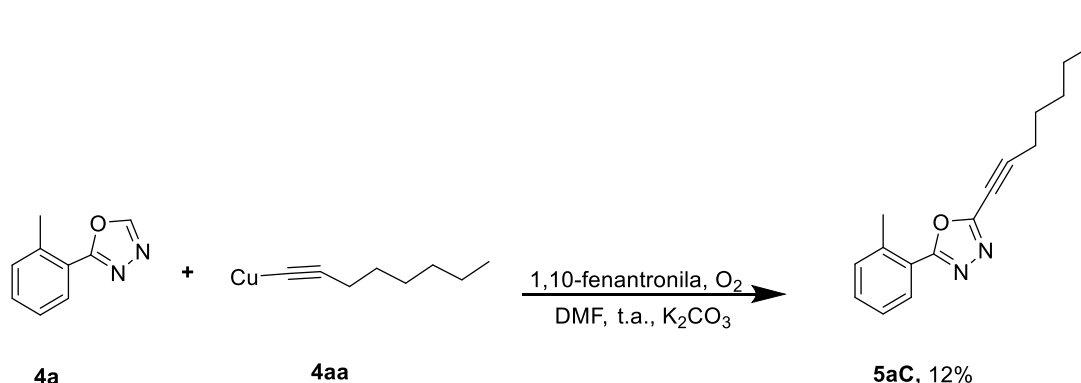
Para uma solução de iodeto de cobre (3,8 g, 20,0 mmol) em uma mistura de hidróxido de amônio aquoso (solução de NH_3 a 28%, 50 mL) e etanol (30 mL) foi adicionado o alcino (10,0 mmol). A reação de coloração azul foi agitada durante 12 horas em atmosfera de argônio. O precipitado amarelo (**4aa**) foi filtrado à vácuo e lavado sucessivamente com hidróxido de amônio (solução aquosa de NH_3 a 10%, 3x50 mL), água (3x50 mL), etanol (3x50 mL), e éter etílico (3x50 mL).

3.2 Síntese de acoplamento de alcino e 1,3,4-oxadiazol (5aB e 5aC)



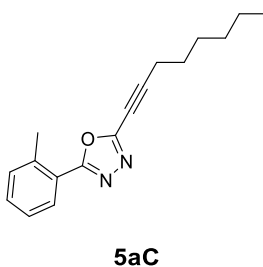
Método 1. Em um balão de 5 mL, foram adicionados DMF (3 mL), 1,10-fenantrolina (5,0 mmol), K_2CO_3 (1,0 mmol), oxadiazol (5,0 mmol, **4a**) e o reagente alquinilcobre (1,0 mmol, **4aa**), mantidos sob agitação, temperatura ambiente, sob atmosfera de oxigênio por 48 horas. A mistura foi submetida a extração com acetato de etila, e a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio e concentrada em rota-evaporador.

A mistura foi purificada em cromatografia em coluna gel de sílica, com eluentes hexano / acetato de etila (100: 0 a 96: 4, v / v) com rendimento de 12% (**5aB**).



Método 2. Uma solução de fenilacetileno (1,0 mmol) em DMAc (2,0 mL) foi adicionada após 1 hora, em uma mistura de CuCl₂ (1,0 mmol), K₂CO₃ (2,0 mmol), oxadiazol (1,25 mmol), DMAc (1,0 mL), previamente adicionados em um balão de duas bocas (20 mL) sob refluxo e atmosfera de O₂. Ao longo de 1 hora de reação, foi adicionado oxadiazol (2,5 mmol) em DMAc (1,0 mL). Após 8 horas de reação, a mistura foi extraída com acetato de etila e água, a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio. A mistura foi concentrada à vácuo, em seguida foi purificada em cromatografia em coluna gel-sílica com eluentes hexano / acetato de etila (100: 0 a 96: 4, v / v) com rendimento de 12% (**5aC**).

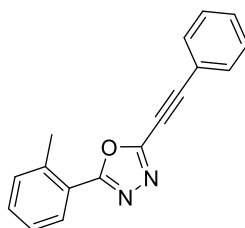
3.2.1 2-(Oct-1-in-1-il)-5(o-toluil)-1,3,4-oxadiazol (**5aB**)



O composto **5aC** foi obtido como óleo amarelado, com rendimento de 12%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,91 (H-14, t, J = 6,2 Hz, 3H), 1,20 – 1,58 (H-12, H-13, m, 4H), 1,20 – 1,58 (H-11, m, 2H), 1,67 (H-10, quinteto, 2H), 2,42 (H-20, s, 3H), 2,51 (H-9, t, J = 7,1 Hz, 2H), 8,02 – 7,74 (H-15, H-19, m, 2H), 7,50 – 7,29 (H-16, H-18, m, 2H). NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 14,60 (C-14), 20,02 (C-9), 21,88 (C-20), 23,05 (C-10),

29,13 (C-11), 31,80 (C-12), 65,83 (C-7), 77,78 (C-8), 124,00 (C-1), 124,77 (C-15), 128,16 (C-19), 129,57 (C-16), 133,38 (C-18), 139,53 (C-17), 151,05 (C-5), 165,17 (C-2).

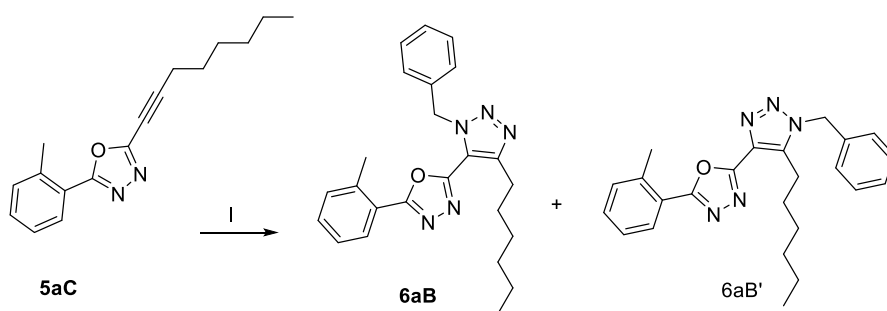
3.2.2 2-(Feniletinil)-5(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (5aC)



5aB

O composto **5aB** foi obtido como óleo amarelado, com rendimento de 12%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,34 (H-15, s, 3H), 7,26 – 7,38 (H-11, H-13, m, H), 7,56 (H-16, H-20, d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,78 – 7,83 (H-10, H-14, m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,2 (C-15), 73,0 (C-7), 97,0 (C-8), 119,7 (C-9), 123,1 (C-9), 124,2 (C-1, C-13), 127,5 (C-19, C-17), 128,6 (C-10, C-14), 130,5 (C-18), 132,9 (C-16, C-20), 138,9 (C-12), 154,0 (C-5), 164,9 (C-2).

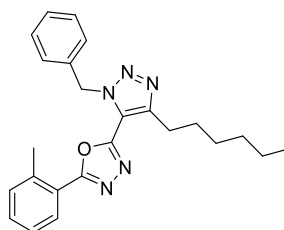
3.3 Síntese dos isômeros híbridos 1,3,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol (6aB e 6aB')



Ao composto **5aB** (10,1 mg, 0,0230 mmol, 1,0 eq.) em THF/ H_2O (3:1) foram

adicionados $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1,2 mg, 0,0046 mmol), ascorbato de sódio (4,2 mg, 0,0206 mmol) e benzilazida (3 μL , 0,0459 mmol), sob atmosfera de argônio. Após a agitação a 60°C durante 4 horas, a mistura foi vertida em água e em seguida extraída com acetato de etila (3x). A fase orgânica foi lavada em salmoura e secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. Foi realizado a purificação em coluna de sílica gel, com eluente (acetato de etila:hexano=1:2). Foram isolados os compostos **6aB** e **6aB'** como óleos incolores, com rendimentos de 11%.

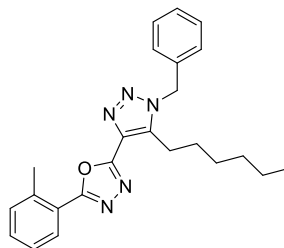
3.3.1 2-(1-benzil-4-hexil-¹H -1,2,3-triazol-5-il)-5-(o-tolil)-1,3,4-oxadiazol (**6aB'**)



6aB'

O composto **6aB'** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 11%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,77 (H-32, t, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,12-1,24 (H-27, H-28, H-29, H-30, H-31, m, 10H), 1,73 (H-26, qt, 2H), 2,36 (H-13, s, 3H), 3,00 (H-25, t, $J = 7,0$ e 7,0 Hz, 2H), 7,14-7,32 (H-1, H-3, m, 2 H), 7,15-7,32 (H-22, m, 1H), 7,15-7,32 (H-21, H-23, m, 2H), 7,15-7,32 (H-20, H-24, m, 2H), 5,94 (H-18, s, 2H), 7,73-7,93 (H-4, H-6, m, 2H).

3.3.2 3-(1-benzil-5-hexil-¹H -1,2,3-triazol-4-il)-5-(o-tolil)-1,3,4-oxadiazol (**6aB**)

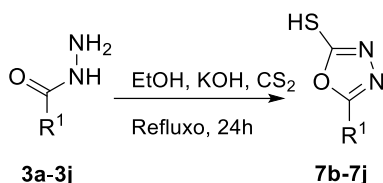


6aB

O composto **6aB** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 11%. RMN ^1H

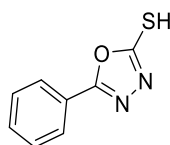
(300 MHz, CDCl₃) δ: 0,77 (H-32, t, J = 6,3 Hz, 3H), 1,12-1,24 (H-27, H-28, H-29, H-30, H-31, m, 10H), 1,12-1,24 (H-26, qt, 2H), 2,36 (H-13, s, 3H), 2,98 (H-25, t, J = 7,5, 2H), 7,14-7,32 (H-1, H-3, m, 2 H), 7,15-7,32 (H-22, m, 1H), 7,15-7,32 (H-21, H-23, m, 2H), 7,15-7,32 (H-20, H-24, m, 2H), 5,54 (H-18, s, 2H), 7,73-7,93 (H-4, H-6, m, 2H).

3.4 Síntese de 1,3,4-oxadiazol-tiol



O composto acil hidrazida (**3b-3j**, 2,0 mmol) foi dissolvido em 15 mL de etanol e hidróxido de potássio (2 mmol) agitado por 30 minutos em temperatura ambiente, após ser adicionado gota a gota de dissulfeto de carbono (6 mmol) permaneceu em refluxo por 6-44h. A reação foi monitorada por placa CCD, após o tempo reacional, foi resfriada, despejada gota a gota de HCl à 40% até pH 2 da mistura, produzindo um sólido que foi coletado por filtração, lavado com água gelada e recristalizado em etanol.

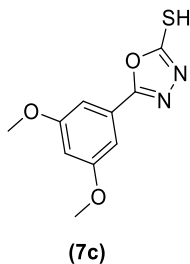
3.4.1 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (**7b**)



(**7b**)

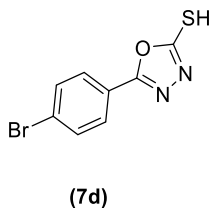
O composto **7b** foi obtido como sólido amarelo, com rendimento de 52%. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO *d*₆) δ: 7.87 (H- 4, H-6, d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.60 (H-3, H-1, H-2, m, J = 6.3 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO *d*₆) δ: RMN ¹³C: 177,8 (C-10), 160,9 (C-7), 132,6 (C-2), 129,8 (C-3, C-1), 126,4 (C-4, C-6), 122,9 (C-5).

3.4.2 5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7c)



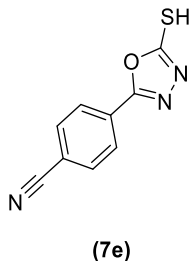
O composto **7c** foi obtido como sólido amarelo, com rendimento de 78%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO d_6) δ : 6.93 (H-1, H-5, d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 6.76 – 6.67 (H- 3, m, 1H), 3.79 (H-9, H-10, H-15, d, $J = 10.4$ Hz, 7H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) δ : 177,6 (C-14), 161,2 (C-2, C-4), 160,5 (C-11), 124,3 (C-6), 104,6 (C-5, C-1), 104,0 (C-3), 55,9 (C-9, C-10).

3.4.3 5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7d)



O composto **7d** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 94%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO d_6) δ : 7.87 (H-1, H-3, d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.61 – 7.55 (H-4, H-5, m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) δ : 177,9 (C-10), 160,9 (C-7), 132,6 (C-3, C-1), 129,8 (C-4, C-6), 126,4 (C-5), 122,9 (C-2).

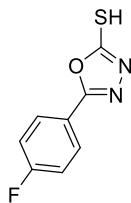
3.4.4 4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrila (7e)



O composto **7e** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 55%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,09 (H-1, H-3, d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (H-4, H-6, d, $J =$

8.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ : 177,1 (C-10), 161,7 (C-7), 150,01 (C-3, C-1), 147,1 (H-5), 128,0 (C-4, C-6), 112,6 (C-13), 111,3 (C-2).

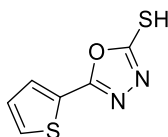
3.4.5 5-(4-fluorofenil) -1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7f)



(7f)

O composto **7f** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 50%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,03 (H-1, H-5, d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7,92 (H-2, H-4, d, $J = 8.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 178,4 (C-10), 159,2 (C-7), 152,7 (C-6), 147,0 (C-3), 134,0 (C-1, C-5), 124,7 (s), 120,0 (C-2, C-4).

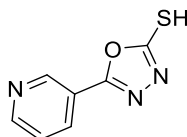
3.4.6 5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7g)



(7g)

O composto **7g** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 66%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO d_6) δ : 7,94 (H-2, d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7,78 (H-4, d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7,27 (H-2, t, $J = 4.3$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) δ : 177,1 (C-9), 157,5 (C-6), 132,2 (C-1), 131,0 (C-2), 129,2 (C-4), 123,9 (C-3).

3.4.7 5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7h)

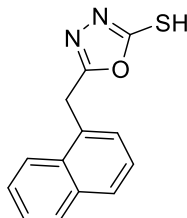


(7h)

O composto **7h** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 51%. RMN ^1H (300

MHz, DMSO *d*6) δ : 8,99 (H-5, s, 1H), 8,74 (H-1, d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8,20 (H-3, d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7,57 (H-2, dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO *d*6) δ : 177,4 (C-10), 158,6 (C-7), 152,4 (C-1), 146,5 (C-5), 133,7 (C-3), 124,2 (C-4), 119,1 (C-2).

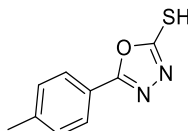
3.4.8 5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7i)



(7i)

O composto 7i foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 57%. O composto 7h foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 51%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO *d*6) δ : 8,99 (H-5, s, 1H), 8,74 (H-1, d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8,20 (H-3, d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7,57 (H-2, dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO *d*6) δ : 177,4 (C-10), 158,6 (C-7), 152,4 (C-1), 146,5 (C-5), 133,7 (C-3), 124,2 (C-4), 119,1 (C-2).

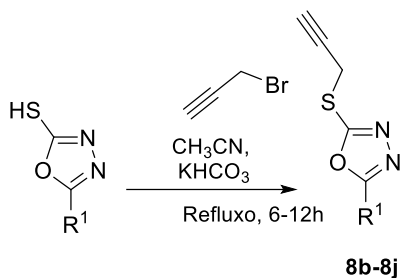
3.4.9 5-(*p*-tolil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (7j)



(7j)

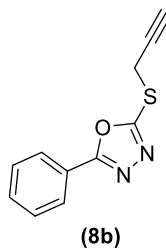
O composto 7i foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 55%. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO *d*6) δ : 7,80 (H-2, H-6, d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7,29 (H-1, H-3, d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2,41 (H-13, s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0 (C-10), 161,8 (C-7), 143,3 (C-2), 129,9 (C-1, C-3), 126,4 (C-4, C-6), 119,5 (C-5), 21,7 (C-13).

3.5 Síntese de acoplamento de alcino com 1,3,4-oxadiazol-tiol



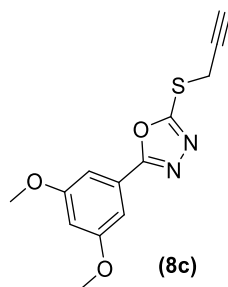
Em um balão de 50 mL foram adicionados bicarbonato de potássio (10 mmol), acetonitrila (18 mL) e oxadiazol-tiol (**7b-7j**, 5mmol). Sob agitação, gradualmente foram adicionados gota a gota de brometo de propargila (5 mmol). A reação foi mantida à temperatura de 80°C, sob refluxo e acompanhada por CCD utilizando como eluente uma mistura hexano:acetato de etila na proporção 15:1. Após 48 h, a solução foi filtrada, adicionada 20 mL de acetato de etila e 20 mL de água destilada ao filtrado. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se o mesmo eluente das análises de CCD. Os compostos (**8b-8j**) foram obtidos como um sólido branco com rendimento de 3-99%.

3.5.1 2-fenil-5-(prop-2-in-1-iltio)-1,3,4-oxadiazol (**8b**)



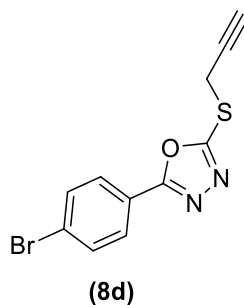
O composto **8b** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 99%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,00 (H-6, H-4, dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 2H), 7,50 (H-3, H-1, H-2, d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 4,05 (H-13, d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2,35 (H-15, s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166,9 (C-10), 163,3 (C-7), 132,5 (C-2), 129,8 (C-3, C-1), 127,5 (C-4, C-6), 124,2 (C-5), 78,0 (C-15), 73,7 (C-14), 21,8 (C-5).

2-(3,5-dimetoxifenil)-5-(prop-2-in-1-iltio)-1,3,4-oxadiazol (**8c**)



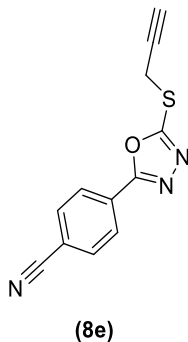
O composto **8c** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de %. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,2 (dd, $J = 7.4, 2.1$ Hz, 10H), 6.71 – 6.58 (m, 6H), 4.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 5H), 3.88 (s, 7H), 3.80 (s, 26H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160,6 (C-14), 157,5 (C-4, C-2), 132,2 (C-11), 131,9 (C-6), 126,7 (C-6), 105,4 (C-5, C-1), 75,0 (C-19), 55,5 (C-10), 52,5 (C-9), 52,2 (C-17).

3.5.2 2-(4-bromofenil)-5-(prop-2-in-1-iltio)-1,3,4-oxadiazol (8d)



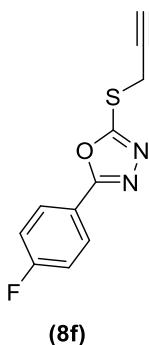
O composto **8d** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 94%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (H-1, H-3, d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7,48 (H-4, H-6, d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4,04 (H-14, d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2,32 (H-16, t, $J = 2.4$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 166,2 (C-10), 162,5 (C-7), 131,8 (C1-C3), 129,0 (C4, C-6), 126,7 (C-5), 123,4 (C-2), 73,0 (C-15), 29,6 (C-16), 21,1 (C-14).

3.5.3 4-(5-(prop-2-yn-1-ylthio)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzonitrila (8e)



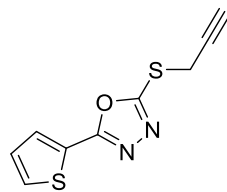
O composto **8e** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 55%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,14 (H-1, H-3, d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7,73 (H-4, H-6, d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4,92 (H-13, s, 2H), 2,53 (H-15, s, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164,1 (C-10), 133,1 (C-7), 132,2 (C-1, C-3), 130,2 (C-4, C-5), 129,7 (C-16), 117,8 (C-2), 116,8 (C-14), 77,0 (C-14), 75,6 (C-15), 53,1 (C-13).

3.5.4 2-(4-fluorofenil)-5-(prop-2-in-1-iltio)-1,3,4-oxadiazol (8f)



O composto **8f** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 50%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (H-1, H-5, dd, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 2H), 7.16 (H-4, H-2, d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.04 (H-14, d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 2.32 (H-16, s, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.4 (C-3), 165.3 (C-3), 163.0 (C-11), 162.6 (C-8), 129.0 (H-1, H-5, d, $J = 8.9$ Hz), 119.7 (C-2, C-4, d, $J = 3.3$ Hz), 116.5 (C-6), 116.2 (C-6), 77.3 (C-15), 73.0 (C-16), 21.1 (C-14).

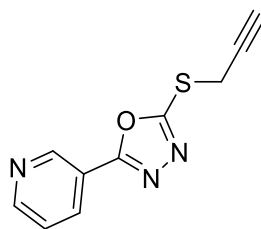
3.5.5 2-(prop-2-in-1-iltio)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol (8g)



(8g)

O composto **8g** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 66%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,75 – 7,64 (H-2, m, 1H), 7,53 (H-4, dd, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H), 7,14 (H-3, dd, $J = 5.0, 3.8$ Hz, 1H), 4,01 (H-12, s, 2H), 2,31 (H-14, t, $J = 2.6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 161,9 (C-9), 130,2 (C-6), 129,8 (C-1), 128,1 (C-2), 77,2 (C-3, C-4), 73,1 (C-13), 21,2 (C-14).

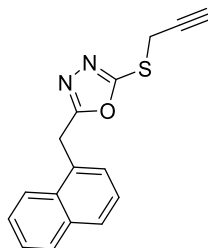
3.5.6 2-(prop-2-in-1-iltio)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (8h)



(8h)

O composto **8h** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 71%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,21 (H-5, d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8,75 (H-1, dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8,31 – 8,25 (H-3, m, 1H), 7,44 (H-2, dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 4,06 (H-13, d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2,33 (H-15, t, $J = 2.6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 164,0 (C-10, d, $J = 2.4$ Hz), 163,4 (C-7), 152,4 (C-1), 147,6 (C-4), 133,8 (C-2), 123,7 (C-5, C-3), 119,9 (C-14), 73,1 (C-15), 21,1 (C-13).

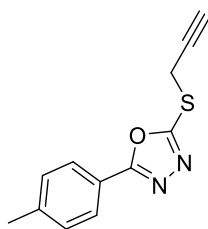
3.5.7 2-(naftalen-1-ilmetil)-5-(prop-2-in-1-iltio)-1,3,4-oxadiazol (8i)



(8i)

O composto **8i** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 56%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 9.6, 5.0$ Hz, 2H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,89 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2,20 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,8 (C-15), 163,0 (C-12), 133,8 (C-10), 131,6 (C-4), 129,5 (C-5), 128,7 (C-3), 127,7 (C-1), 126,8 (C-5), 126,1 (C-7), 125,5 (C-8), 123,4 (C-9), 77,2 (C-19), 72,9 (C-20), 29,6 (C-11), 20,9 (C-18).

3.5.8 2-(prop-2-in-1-iltio)-5-(*p*-tolil)-1,3,4-oxadiazol (8j)



(8j)

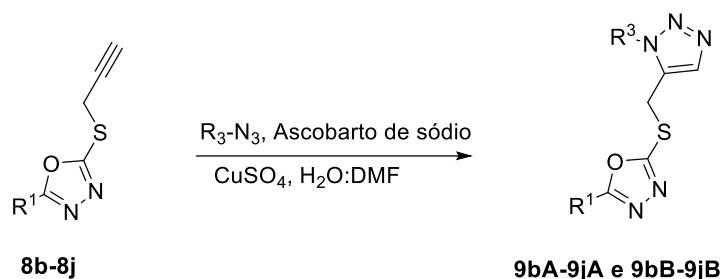
O composto **8j** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 98%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,89 (H-4, H-6, d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7,28 (H-3, H-1, d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4,05 (H-13, d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2,42 (H-16, s, 3H), 2,35 (H-15, t, $J = 2.6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,4 (C-10), 162,2 (C-7), 142,4 (C-2), 129,5 (C-3, C-1), 126,7 (C-4, C-6), 120,6 (C-5), 77,3 (C-14), 73,0 (C-15), 21,6 (C-13), 21,13 (C-16).

3.6 Síntese de azidas (A e B)

Foi adicionado a anilina (20 mmol), ácido clorídrico (20 mL de solução aquosa 6M) em um balão de 250 mL. A mistura foi resfriada em banho de gelo a 0°C, posteriormente adicionado à solução de nitrito de sódio (30 mmol) em água destilada (50 mL) gota a

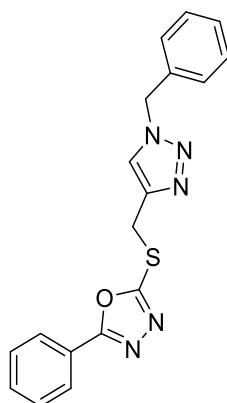
gota à mistura. Esta mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, foi adicionado uma solução de azida de sódio (80 mmol) em água destilada (10 mL) gota a gota na reação. Após a agitação a temperatura ambiente por 2 horas foi adicionado NaHCO_3 (30mmol) e vertida em água (10 mL). Após a extração com acetato de etila (3x) e salmoura, fase orgânica foi separada, secada com MgSO_4 anidro e concentrada à vácuo. Foram obtidos os compostos **A** e **B** como líquidos marrons com rendimentos de 62% e 67%, respectivamente.

3.7 Síntese dos híbridos 1,3,4 oxadiazol-tiol e 1,2,3 triazol



O composto (1,1 mmol, **8b-8j**) foi adicionado em um balão de 50 mL com uma solução de 10 mL de DMF:H₂O (4:1) e após 15 minutos de agitação a temperatura ambiente, foi acrescido em uma só porção o ascorbato de sódio (0,13 mmol) e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,13 mmol), foi acompanhada por CCD durante de 24 até 60h de reação, dependendo de cada substrato. A mistura foi filtrada, vertida em salmoura, extraída com acetato de etila (3x) e concentrada no rotaevaporador.

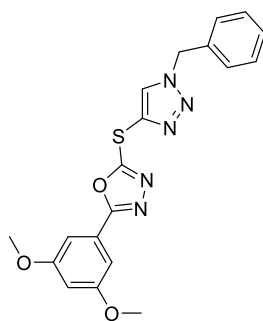
3.7.1 2-(((1-benzil-1H -1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (9bA)



9bA

O composto **9bA** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 90%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,95 (H-4, H-6, d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7,69 (H-2, s, 1H), 7,48 (H-3, H-1, H-2, q, $J = 6.1$ Hz, 3H), 7,38 – 7,28 (H-21, H-22, H-24, m, 3H), 7,23 (H-25, H-21, d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5,46 (H-13, s, 2H), 4,56 (H-19, s, 2H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 166,0 (C-10), 163,8 (C-7), 143,3 (C-20), 134,4 (C-2), 131,7 (C-15), 129,0 (C-14), 129, 0 (C-3, C-1) 128,7 (C-22, C-24), 127,9 (C-21, C-25), 126,6 (C-23), 123,4 (C-4, C-6), 123,2 (C-5), 54,2 (C-19), 26,9 (C-13).

3.7.2 2-((1-benzil-1H -1,2,3-triazol-4-il)tio)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (9cA)

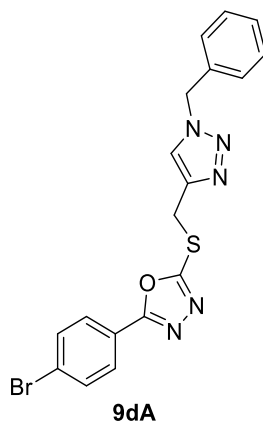


9cA

O composto **9cA** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 78%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,26 (H-17, dd, $J = 20.0, 7.3$ Hz), 7,05 (H-25, s, 1H), 6,55 (H-24, H-28, s, 2H), 6,24 (H-26, t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5,64 – 5,23 (H-25, H-27, m, 2H), 5,15 (H-22, d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3,80 (3H-10, 3H-9, d, $J = 2.7$ Hz). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 161,6 (C-4, C-2), 156,7 (C-11, C-14), 129,9 (C-17), 124,7 (C-23), 124,6(C-18),

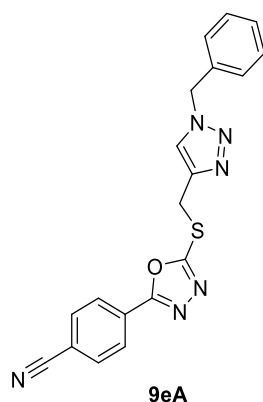
124,45 (C-25), 124,3 (C-24), 123,6 (C-26), 120,4 (C-6), 100,0 (C-26), 76,2, 76,0 (C-1, C-5), 51,2 (C-3).

3.7.3 2-(((1-benzil-1H -1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol (9dA)



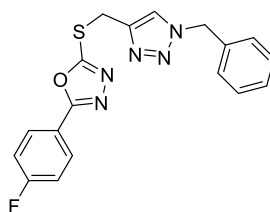
O composto **9dA** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 92%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,95 (H-1, H-3, d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7,69 (H-18, s, 1H), 7,48 (H-4, H-6, H-24, d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 7,24 (H-25, H-23, H-26, H-22, s, 4H), 5,46 (H-20, s, 2H), 4,56 (H-13, s, 2H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 166,0 (C-10), 163,8 (C-7), 143,3 (C-21), 134,4 (C-1, C-3), 131,7 (16), 129,0 (C-4, C-6), 128,7 (C-14), 128,9 (C-23, C-25), 126,6 (C-22, C-26), 123,4 (C-24, C-5), 123, 2 (C-2), 54,2 (C-20), 27,0 (C-13).

3.7.4 4-(5-(((1-benzil-1H -1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrila



O composto **9eA** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 92%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,98 (H-1, H-3, d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7,58 (H-4, H-6, d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7,50 (H-17, s, 1H), 7,24 (H-26, H-24, H-23, s, 3H), 7,18 (H-25, H-17, s, 2H), 5,41 (H-21, s, 2H), 5,34 (H-13, s, 2H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164,7 (C-10), 142,5 (C-7), 134,3 (C-22), 133,5 (C-1, C-3), 132,2 (C-14), 130,2 (C-5), 129,1 (C-24, H-26), 128,9 (C-27, C-23), 128,2 (C-25), 124,0 (C-6, C-4), 117,7 (C-15), 116,5 (C-2), 58,6 (C-21), 54,2 (C-13).

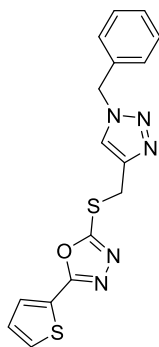
3.7.5 2-(((1-benzil-1H -1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol (9fA)



9fA

O composto **9fA** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 92%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,89 (H-5, H-1, d, $J = 5.4$ Hz), 7,69 (H-16, s), 7,30 – 7,02 (H-23, H-25, H-26, H-22, H-4, H-2, H-24, m), 5,40 (H-20, s), 4,49 (C-13, s). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,4 (C-3), 163,0 (C-10), 134,4 (C-7), 129,7 (C-21), 129,0 (C-16), 128,9 (C-15), 128,7 (C-5, C-1), 128,0 (C-22, C-25), 119,8 (C-22, C-26), 119,8 (C-24), 116,5 (C-6), 116,2 (C-2, C-4), 54,3 (C-20), 27,0 (C-13).

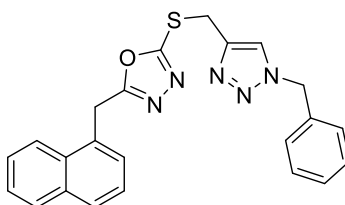
3.7.6 2-(((1-benzil-1H -1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-5-(tiofen-2-il) -1,3,4-oxadiazol (9gA)



9gA

O composto **9gA** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 92%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,73 – 7,60 (H-2, H-4, m), 7,52 (H-3, d, $J = 5.0$ Hz), 7,32 (H-23, H-21, H-14, d, $J = 5.1$ Hz), 7,24 – 7,20 (H-20, H-24, m), 7,13 (H-22, t, $J = 4.3$ Hz), 5,46 (H-18, s), 4,54 (H-12, s). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 163,2 (C-19), 162,2 (C-14), 143,2 (C-9), 134,3 (C-6), 130,1 (C-1), 129,7 (C-23, C-21), 129,1 (C-24, C-20), 128,7 (C-2), 128,0 (C-4), 124,6 (C-19), 54,4 (C-18), 27,0 (C-12).

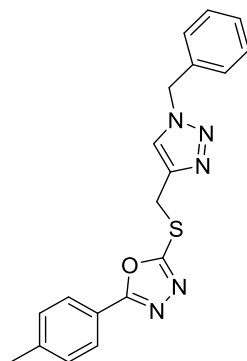
3.7.7 2-(((1-benzil-1H -1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-5-(naftalen-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (9iA)



9iA

O composto **9iA** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 1%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (H-6, d, $J = 7.9$ Hz), 7,88 – 7,75 (H-3, H-7, m), 7,54 – 7,45 (H-1, H-2, H-8, H-9, m), 7,40 (H-27, H-29, d, $J = 5.2$ Hz), 7,29 (H-30, H-26, H-28, d, $J = 1.1$ Hz), 7,16 (H-20, s), 5,36 (H-24, s), 4,54 (H-11, s), 4,40 (H-18, s). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 166,6 (C-15), 164,1 (C-12), 143,2 (C-25), 134,4, 133,8 (C-10), 133,5 (C-4), 129,6 (C-5), 129,0 (C-20), 128,8 (C-19), 128,7 (C-27, C-29), 127,9 (C-7), 127,7 (C-26, C-30), 126,8 (C-2), 126,1 (C-2), 125,5 (C-6), 123,4, (C-1), 123,2 (C-8), 54,1 (C-24), 29,5 (C-11), 26,7 (C-18).

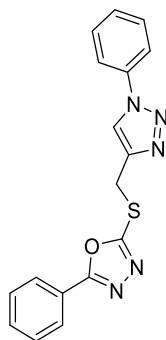
3.7.8 2-(((1-benzil-1H -1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-5-(*p*-tolil)-1,3,4-oxadiazol (9jA)



9jA

O composto **9jA** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 70%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (H-4, H-6, d, $J = 7.6$ Hz), 7,67 (H-16, s), 7,31 – 7,16 (H-3, H-1, H-25, H-23, H-26, H-22, H-24, m), 5,43 (H-20, s), 4,52 (H-13,s), 2,36 (H-15,s). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 166,2 (C-10), 163,4 (C-7), 142,3 (C-2), 134,4 (C-16), 133,7 (C-14), 129,7 (C-3, C-1), 129,1 (C-23, C-25), 128,7 (C-26, C-22), 128,0 (C-24), 126,6 (C-4, C-6), 120,6 (C-5), 54,2 (C-20), 26,9 (C-13), 21,6 (C-15).

3.7.9 2-fenil-5-(((1-fenil-1H -1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol (9bB)

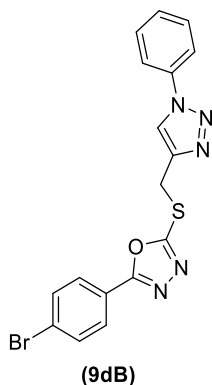


(9bB)

O composto **9bB** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 70%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,22 (H-15, s), 7,97 (H-24, H-20, dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz), 7,69 (H-6, H-4, d, $J = 7.9$ Hz), 7,58 – 7,37 (H- 22, H, 23, H-21, H-2, H-5, H-3, m), 4,67 (H-13, s). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 166,1 (C-10), 163,8 (C-7), 143,6 (C-15), 136,8 (C-19), 131,8 (C-21, C-23), 129,7 (C-1, C-3), 128,9 (C-22), 126,6 (C-14), 123,3 (C-4, C-6),

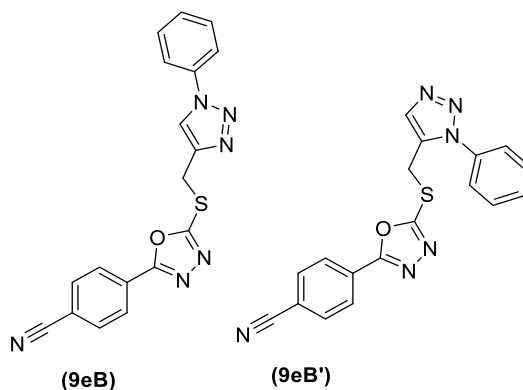
121,6 (C-5), 120,5 (C-24, C-20), 26,8 (C-15).

3.7.10 -(4-bromofenil)-5-(((1-fenil-1H -1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol (9dB)



O composto **9dB** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 50%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,97 (H-16, s), 7,72 (H-1, H-3, d, $J = 6.7$ Hz), 7,44 (H-21, H-25, d, $J = 8.0$ Hz), 7,23 (H-24, H-22, H-4, H-6, d, $J = 7.6$ Hz), 6,98 (H-23, s), 4,42 (H-13). RMN de ^{13}C δ : 166,1 (C-10), 163,8 (C-7), 143,6 (C-16), 136,7 (C-20), 131,8 (C-1, C-3), 129,7 (C-4, C-6), 128,9 (C-22, C-24), 126,6 (C-23, C-14), 123,3 (C-5), 121,6 (C-2), 120,5 (C-25, C-21), 26,8 (C-13).

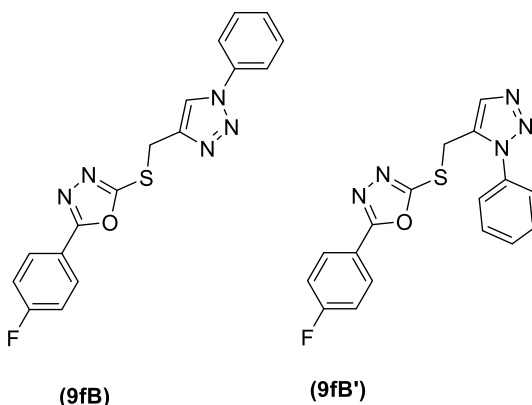
3.7.11 4-(5-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol-4-il)benzonitrila (9eB) e 4-(5-(((1-fenil- ^1H -1,2,3-triazol-2-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrila (9eB')



O composto **9eB** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 45%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,13 (d, $J = 7.0$ Hz, 12H), 7,99 (s, 3H), 7,71 (d, $J = 7.9$ Hz, 14H),

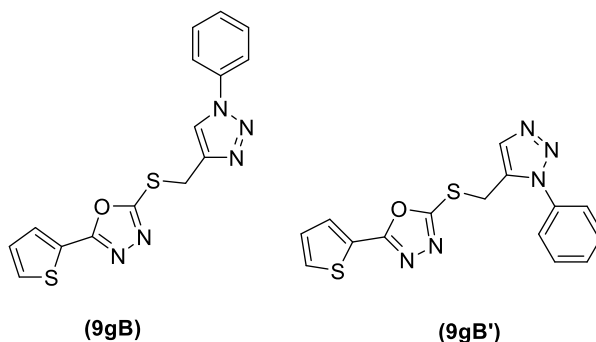
7,47 (dd, $J = 16.0, 7.4$ Hz, 10H), 7,25 – 7,14 (m, 3H), 6,84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5,56 (s, 9H), 2,93 (s, 6H), 2,86 (s, 6H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164,95 (C-10, C-36), 162,71 (C-33, C-7), 142,90 (C-40), 136,7 (C-47), 133,4 (C-17), 132,2 (C-21), 130,9 (C-3, C-29, C-1, C-27, C-31, C-5, C-51, C-49, C-25, C-23), 129,9 (C-24, C-14), 129,0 (C-50), 122,4 (C-6, C-4, C-30, C-32), 120,6 (C-26, C-22), 117,8 (C-43), 116,7 (C-52), 115,3 (C-41, C-15), 58,5 (C-2, C-28), 36,5 (C-58, C-23), 31,5 (C-39, C-13).

3.7.12 2-(4-fluorofenil)-5-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol (9fB) e 2-(4-fluorofenil)-5-(((1-fenil- ^1H -1,2,3-triazol-2-il)metil)tio)-1,3,4-oxadiazol (9fB').



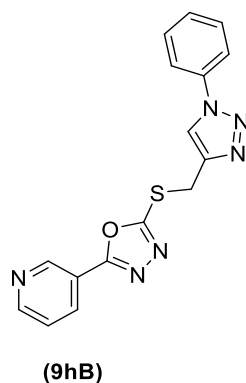
Os compostos **9fB** e **9fB'** foram obtidos como óleo incolor, com rendimento de 42%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,21 (H-41, H-16, s, 2H), 7,97 (H-30, H-5, H-1, H-26, dd, $J = 8.5, 5.3$ Hz, 4H), 7,68 (H-21, H-25, H-46, H-50, d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7,44 (H-24, H-22, H-47, H-49, H-27, H-4 dt, $J = 23.4, 7.2$ Hz, 6H), 7,16 (H-2, H-29, H-23, H-48, t, $J = 8.5$ Hz, 4H), 4,66 (H-38, H-13, s, 4H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,4 (C-28), 166,3 (C-3), 165,3 (C-35), 164,0 (C-10), 163,4 (C-32), 163,1 (C-39), 143,6 (C-45), 142,4 (C-16), 136,8 (C-20), 136,8 (C-5, C-1), 129,7 (C-25, C-20), 129,7 (C-47), 129,0 (C-49), 128,9 (C-22), 128,8 (C-24), 126,0 (C-23, C-14), 121,6 (C-48), 120,5 (C-25, C-21), 119,7 (C-41), 119,7 (C-31, C-6), 119,7 (C-50, C-46), 116,6 (C-27, C-29), 116,3 (C-2, C-4), 26,8 (C-38), 21,6 (C-16).

3.7.13 2-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol (9gB) e 2-(((1-fenil-¹H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol (9gB')



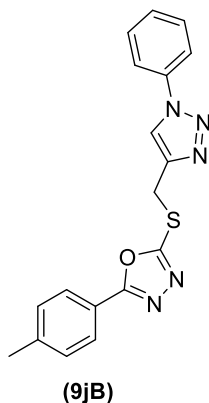
O composto **9gB** e **9gB'** foram obtidos como óleo incolor, com rendimento de 38%. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,04 (H-14, H-37, t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 7,86 – 7,74 (H-23, H-19, m, 2H), 7,62 (H-42, H-46, d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7,59 – 7,31 (H-2, H-25, H-14, H-22, H-20, H-45, H-43, H-3, H-26, m, 9H), 7,19 (H-21, d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6,85 (H-44, t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4,58 (H-12, s, 2H), 4,52 (H-35, s, 2H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 166,8 (C-9, C-32), 164,2 (C-29, C-6), 136,7 (C-36), 133,8 (C-41), 131,5 (C-14), 129,7 (C-4, C-27), 129,5 (C-18), 129,4 (C-25, C-2), 129,2 (C-4, C-27), 128,8 (C-43, C-45), 127,7 (C-20, C-22), 126,8 (C-21, C-13), 126,0 (C-44), 125,5 (C-26, C-3), 123,3 (C-19, C-23), 120,5 (C-37), 115,6 (C-46, C-42), 29,5 (C-35), 26,6 (C-12).

3.7.14 2-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (9hB)



O composto **9hB** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 38%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,20 (H-5, s), 8,74 (H-1, s), 8,32 – 8,07 (H-2, H-3, H-24, m), 7,67 (H-20, H-24, d, $J = 7.9$ Hz), 7,43 (H-22, H-23, H-21, H-15, dt, $J = 23.4, 7.2$ Hz), 4,67 (H-13, s). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164,6 (C-10), 163,9 (C-1), 152,3 (C-5), 147,5 (C-15), 143,4 (C-3), 136,7 (C-19), 133,8 (C-23, C-21), 129,7 (C-4), 128,9 (C-22), 123,8 (C-14), 121,6 (C-24, C-20), 120,4 (C-2), 26,9 (C-13).

3.7.15 2-(((1-fenil-1H -1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-5-(*p*-tolil)-1,3,4-oxadiazol (**9jB**)



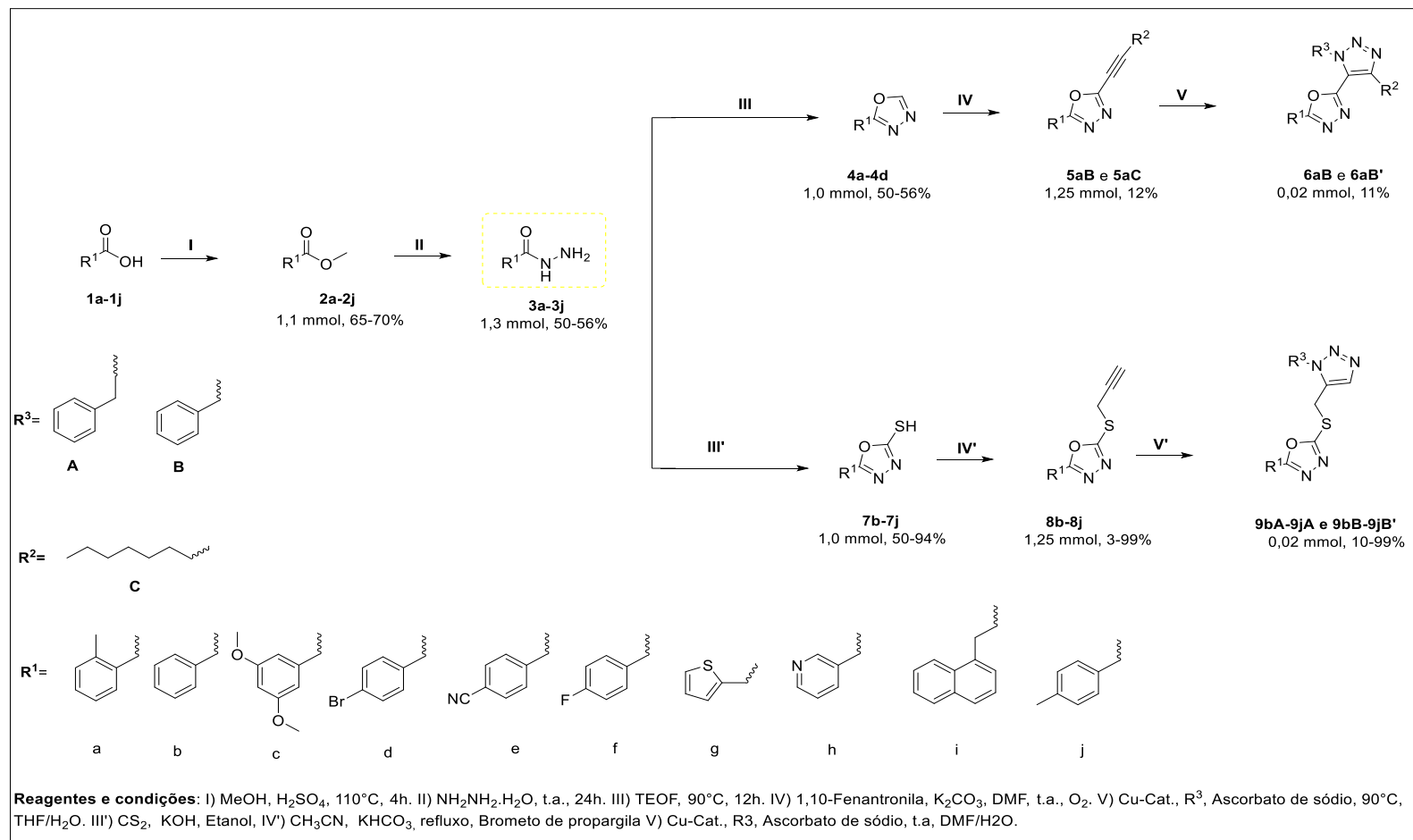
O composto **9jB** foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 68%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,24 (H-16, s), 7,84 (H-25, H-21, d, $J = 7.9$ Hz), 7,69 (H-4, H-6, d, $J = 7.7$ Hz), 7,60 – 7,32 (H-24, H-22, H-23, m), 7,30 – 7,21 (H-3, H-1, m), 4,66 (H-13, s), 2,38 (H-15, s). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 166,3 (C-10), 163,4 (C-7), 143,8 (C-20), 142,3 (C-2), 136,8 (C-16), 129,73 (C-24, C-22), 129,7 (C-1, C-3), 128,8 (C-23, C-14), 126,6 (C-4, C-6), 121,6 (C-5), 120,5 (C-21, C-25), 26,8 (C-15), 21,6 (C-13).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando a importância da estratégia de hibridização molecular na síntese de novos compostos bioativos, no presente trabalho foram preparados híbridos (**6aB**, **6aB'**, **9bA-9jA**, **9bB**, **9dB**, **9hB** e **9jB**), contendo os heterociclos 1,3,4-oxadiazólicos e 1,2,3 triazólicos na sua estrutura química. Para a obtenção desses compostos alvos, conforme a rota sintética geral linear e de múltiplas etapas (Figura 20), partiu-se de uma série de ácidos aromáticos, submetendo-os a subseqüentes etapas, na qual resultaram em duas rotas diferentes, estrategicamente selecionadas, baseados nas possibilidades químicas reacionais do composto chave hidrazidas, que possibilitou a síntese de 1,3,4-oxadiazol e 1,3,4-oxadiazol-tiol. Paralelamente foram conduzidas para o acoplamento com acetileno e após a cicloadição de alcinos catalisada por cobre (CuAAA) resultar na formação de híbridos 1,3,4 oxadiazol/triazol (**6aB'** e **6aB'**) e 1,3,4-oxadiazol-tiol/triazol (**9bA-9jA**, **9bB**, **9dB**, **9hB** e **9jB**) com amplo potencial atividades biológicas.

Nas próximas páginas detalharemos o percurso seguido na etapa sintética, purificação e análises de elucidação estrutural através das técnicas de RMN de ^1H e de ^{13}C realizadas para ambas as rotas que culminaram nos híbridos planejados.

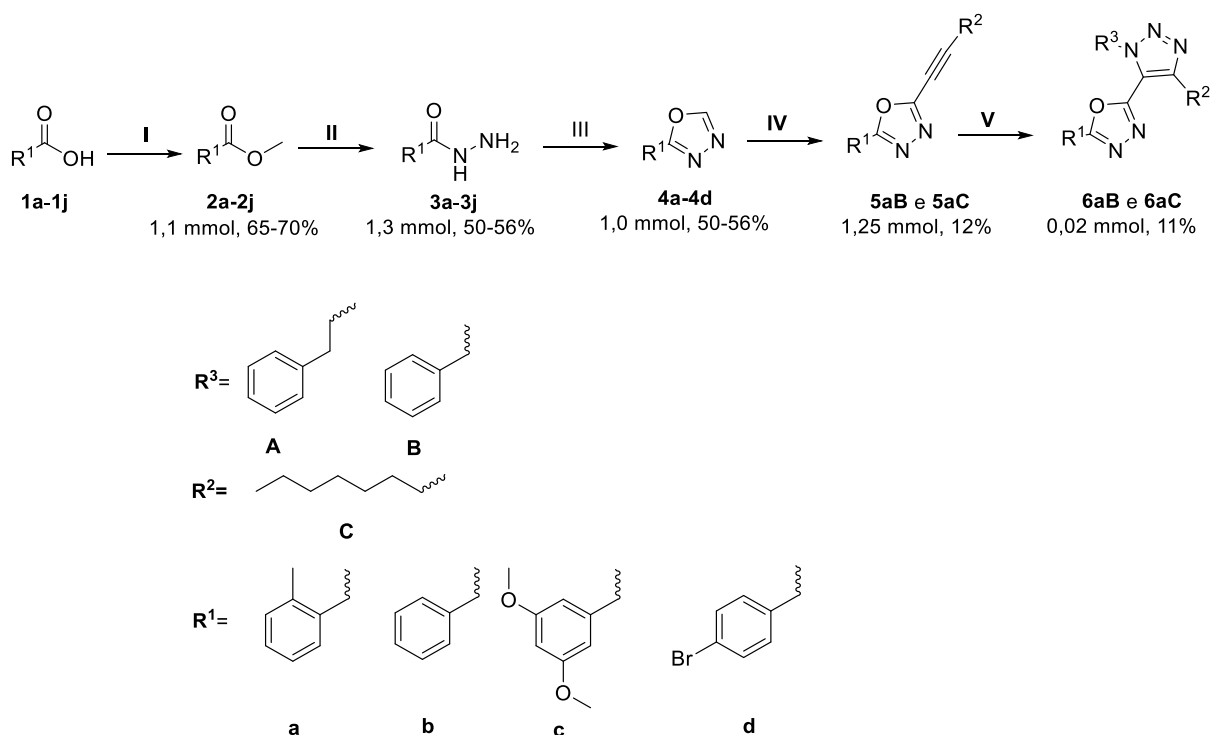
Figura 20 - Rota sintética geral para a síntese de compostos contendo os anéis 1,3,4-oxadiazol/1,2,3-triazol e 1,3,4-oxadiazol-tiol/1,2,3-triazol.



4.3 Síntese dos híbridos 1,3,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol

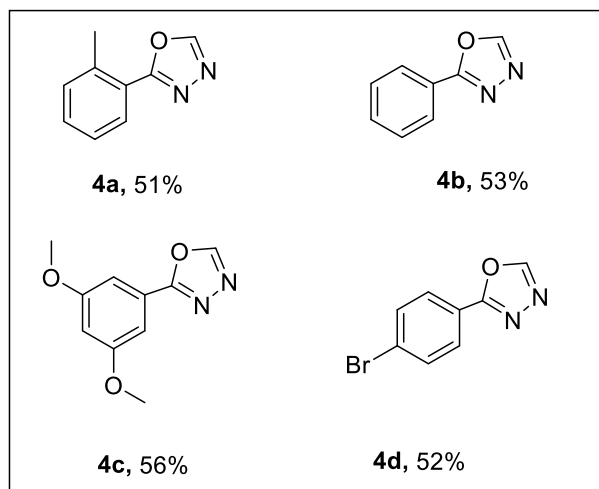
Os oxadiazóis foram preparados a partir de ácidos carboxílicos (**1a-1d**), que primeiramente, foram esterificados usando metanol e ácido sulfúrico em quantidade catalítica, sob refluxo. Os ésteres formados foram submetidos a reação com hidrato de hidrazina, para formar hidrazidas que posteriormente foram submetidas à ciclização, na presença de ortoformiato de trietila (TEOF), resultando nos correspondentes 1,3,4-oxadiazóis (**4a-4d**) (Figura 21) (RAFIQUE *et al.*, 2014).

Figura 21 - Rota sintética geral para a síntese de compostos contendo os anéis 1,3,4-oxadiazol/1,2,3-triazol



Reagentes e condições: I) MeOH, H₂SO₄, 110°C, 4h. II) NH₂NH₂·H₂O, t.a., 24h. III) TEOF, 90°C, 12h. IV) 1,10-Fenantrona, K₂CO₃, DMF, t.a., O₂. V) Cu-Cat., R³, Ascorbato de sódio, 90°C, THF/H₂O.

Figura 22 - Compostos sintetizados contendo o anel 1,3,4-oxadiazol (**4a-4d**)

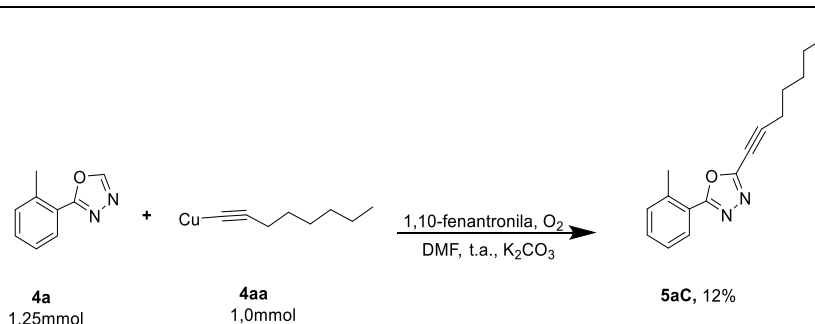


Na primeira tentativa de alquinição oxidativa direta da ligação C-H do anel oxadiazol dos compostos 1,3,4-oxadiazóis (**4a-4d**), foi utilizando o método que traz como vantagem a alquinição em temperatura ambiente, desencadeada pelo oxigênio molecular. Para isto, preparou-se os reagentes alquilcobre (**4aa**), resultante da reação entre o alcino, iodeto de cobre e hidróxido de amônio. No início a mistura apresentou coloração azul que se tornou após 12 horas um precipitado amarelo que foi filtrado, lavado e secado (THEUNISSEN; EVANO, 2014).

Para a posterior reação de acoplamento entre o alcino e o anel oxadiazol (**4a**), o reagente alquilcobre (**4aa**), juntamente com o carbonato de potássio, a 1,10-fenantrolina foram mantidos sob agitação por 48 horas. Após a purificação em cromatografia em coluna contendo sílica-gel, houve a separação do composto **5aB** com rendimento de 12%.

Em busca de melhores rendimentos, iniciou-se um estudo de otimização (Tabela 3). Primeiramente manteve-se a base, variando-se o solvente, porém, não houve formação de produto em nenhuma das tentativas.

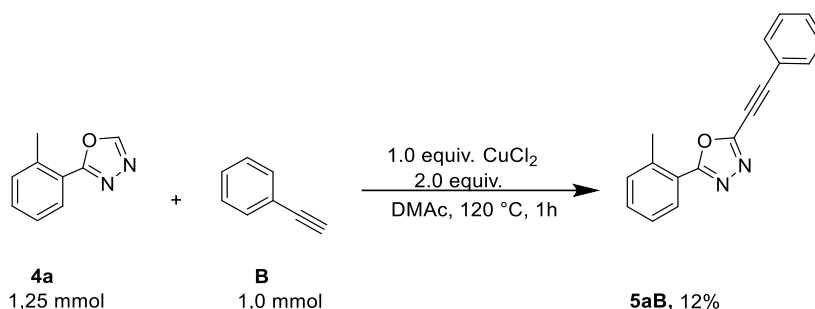
Tabela 2 - Otimização de solvente para a síntese do composto 2-(oct-1-in-1-il)-5(p-toluil)-1,3,4-oxadiazol (**5aB**)



Entrada	Base	Solvente	Rendimento (%)
1	K ₂ CO ₃	DMF	12
2	K ₂ CO ₃	DMSO	Não reagiu
3	K ₂ CO ₃	THF	Não reagiu
4	K ₂ CO ₃	NMP	Não reagiu

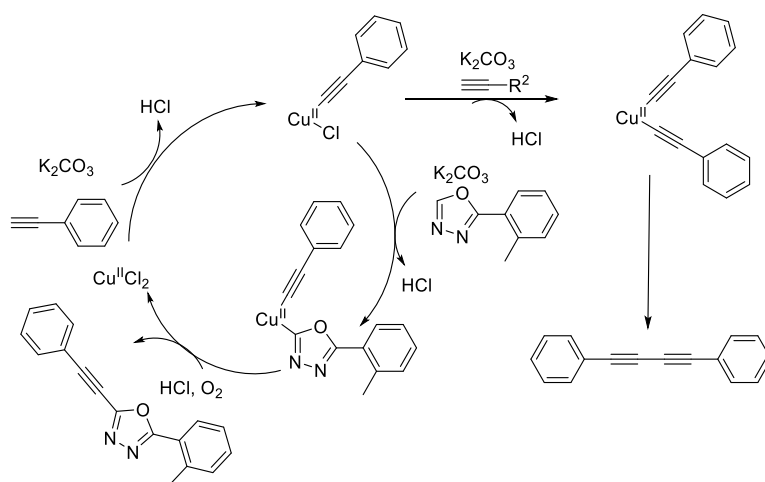
Diante dos resultados não satisfatórios de otimização, nova metodologia foi testada para a alquinição (KITAHAHA *et al.*, 2010), desta vez sem a necessidade prévia de preparo do reagente alquilcobre, onde o alcino foi adicionado lentamente em solução previamente aquecida, contendo cloreto de cobre, o oxadiazol (**4a**), solvente DMAc e carbonato de potássio, mantendo sob refluxo por 8 horas em atmosfera de oxigênio. Esse método forneceu o produto **5aC** após purificação em coluna cromatográfica contendo sílica, com o mesmo rendimento de 12% da metodologia anterior (Figura 23).

Figura 23 - Alquinilação direta do composto (**5aC**) pelo método Kitahara *et al.*, 2010



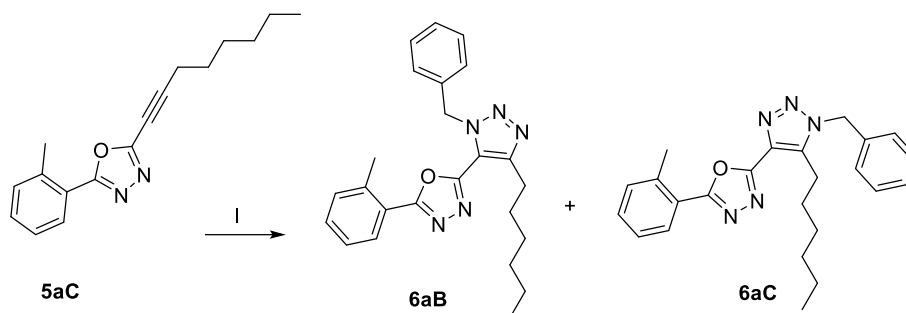
O acoplamento cruzado direto entre 1,3,4-oxadiazóis e alcinos terminais, mediado por cobre ocorre com auxílio de base subsequente à alquinilação redutiva, considerada crucial para a etapa. A presença do oxigênio na reação pode coordenar ao cobre e aumentar a produtividade. Na Figura 24 é apresentada o mecanismo para a reação de alquinilação proposta por KITAHARA e colaboradores (2010).

Figura 24 - Proposta de mecanismo para a reação de alquinilação



A execução da última etapa proposta para a síntese dos híbridos, resultando na junção entre o anel 1,3,4-oxadiazol e o anel 1,2,3-triazol, consistiu na reação de cicloadição 1,3 dipolar entre um alcino terminal (**5aC**) a benzilazida (**B**). Após a reação, foi obtida uma mistura de regioisômeros, (**6aB**) e (**6aB'**) dissustituídos (Figura 25) (ALMALKI, 2021).

Figura 25 - Reação para obtenção dos compostos (**6aB**) e (**6aB'**)

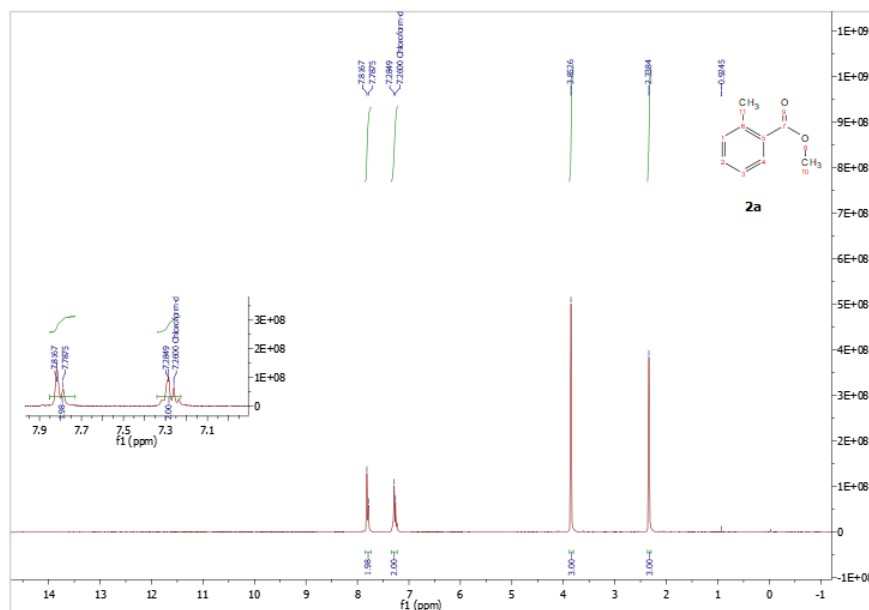


Condições e reagentes: I) Cu-Cat., Ascorbato de sódio, Benzilazida, THF/H₂O, 60 °C.

4.3.1 Elucidação estrutural

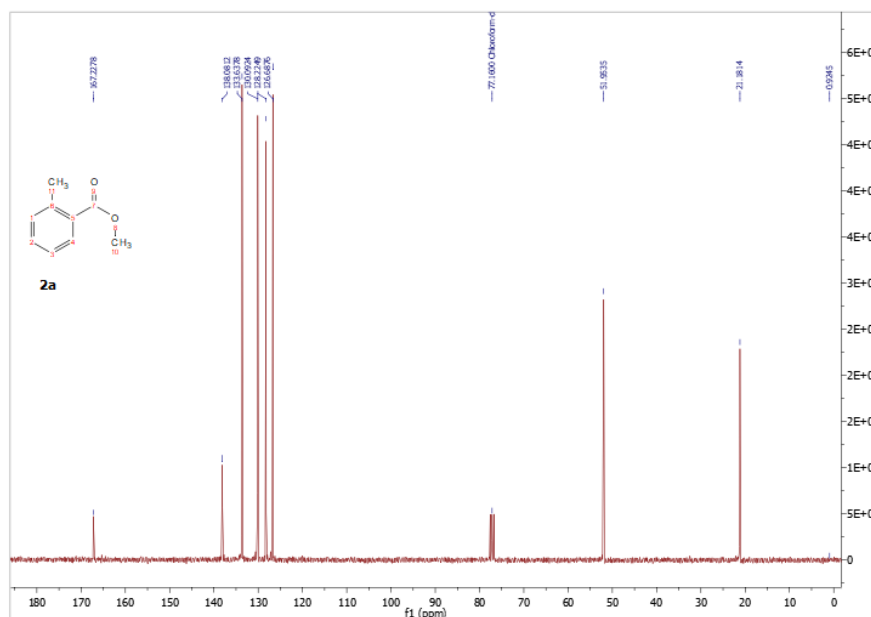
Os compostos obtidos foram caracterizados por meio das análises dos espectros de RMN de ¹H obtidos a 300 MHz e RMN de ¹³C obtidos a 75 MHz. Ao analisar os espectros de RMN de ¹H os sinais que indicam a obtenção do composto **2a** (Figura 26) foram: um simpleto em 3,85 ppm referente ao hidrogênio metílico atribuídos a H11 (s, 3H) e outro simpleto em 2,33 ppm, referente aos hidrogênios H10 (s, 3H). Os sinais na região de anel aromático são dois dupletos referentes aos hidrogênios H4 e H6 (δ 7,80 d, *J* = 8,1 Hz, 2H), mais desprotegidos; dois dupletos referentes aos hidrogênios H1 e H3 (δ 7,27 d, *J* = 8,1 Hz, 2H), mais protegidos, respectivamente.

Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **2a**



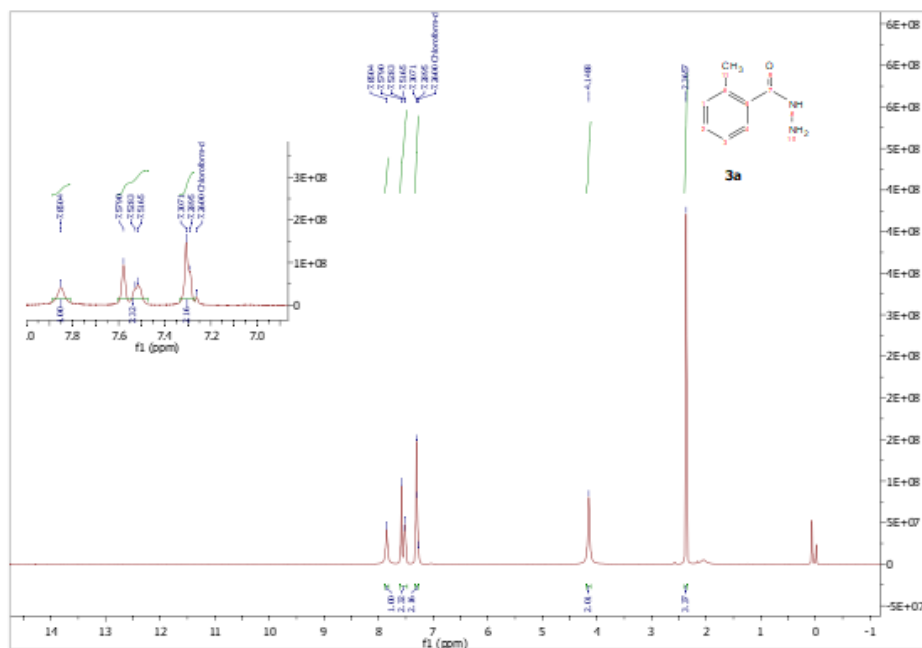
O espectro de RMN de ^{13}C do composto **2a** (Figura 27) reforçaram as informações observadas no espectro de RMN de ^1H , onde o sinal em 21,2 ppm e 51,9 ppm foram atribuídos aos carbonos metílicos das posições C10 e C11, respectivamente. O sinal em 167,2 ppm foi atribuído ao carbono C7 da carbonila. Para os sinais da região de aromáticos em 138,1 e 133,6 ppm foram atribuídos aos carbonos não hidrogenados das posições C2 e C5. Os sinais em 128,2 ppm e 130,1 ppm foram atribuídos aos carbonos C1 e C3 mais protegidos devido ao efeito gama; e C6 e C4 mais desprotegido, respectivamente.

Figura 27 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **2a**



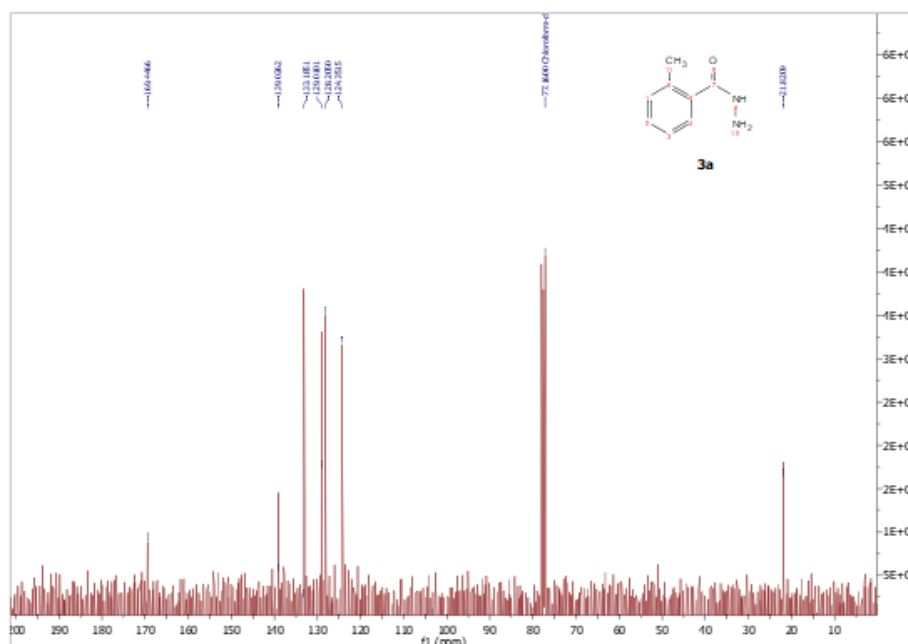
O espectro de RMN de ^1H do composto **3a** (Figura 28), mostra simpletos em 7,85 ppm e 4,15 ppm que foram atribuídos ao hidrogênio H10 (s, 1H) e aos hidrogênios H11 (s, 2H) respectivamente, ambos ligados ao nitrogênio, que confirmam a formação do composto acil hidrazida. O simpleto em 2,37 ppm foi atribuído ao hidrogênio H9 (s, 3H, ligado ao grupo metila. Os multipletos em 7,58-7,51 ppm foram atribuídos aos hidrogênios H6 e H4 (m, 2H) e 7,30 ppm atribuídos aos hidrogênios H1 e H3 (m, 2H), são referentes a região aromática.

Figura 28 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **3a**



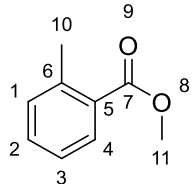
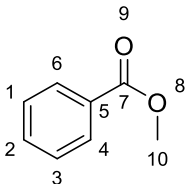
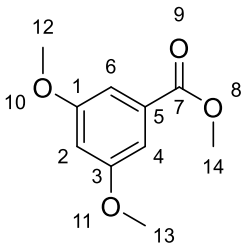
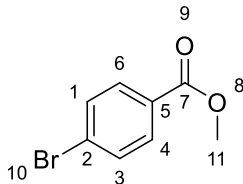
A confirmação da substituição do grupo metoxila (O-CH_3) pelo grupo hidrazida (NH-NH_2) no composto **3a** pode ser evidenciada através do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 29) onde ocorre a ausência do sinal em 51,9 ppm referente ao carbono da metoxila C11 (O-CH_3) observado no espectro de RMN de ^{13}C do composto **2a** (Figura 27). Os sinais de deslocamento químico para os outros carbonos do composto **3a** apresentaram o mesmo padrão de deslocamento e multiplicidade.

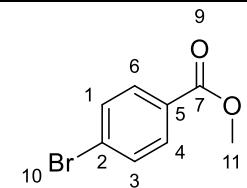
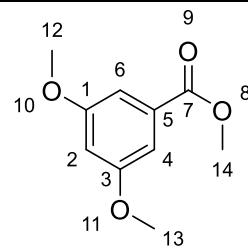
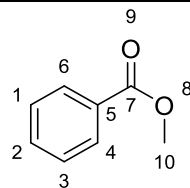
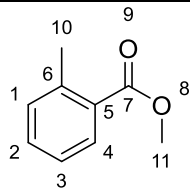
Figura 29 -Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **3a**



Os compostos sintetizados **2b-2d** (ésteres) e **3b-3d** (acil hidrazidas), diferenciam-se na substituição no anel aromático, ou seja, todos os compostos apresentaram características semelhantes nas técnicas de elucidação estrutural. Sendo assim, todas as informações referentes a esses sinais, como multiplicidade e deslocamento químico analisados nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C podem ser verificados nas Tabelas 3 e Tabela 4.

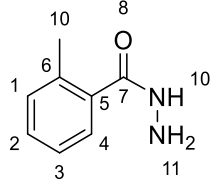
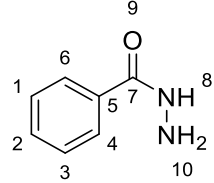
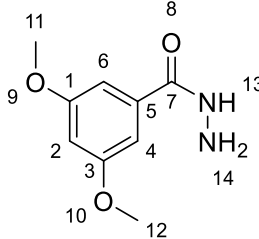
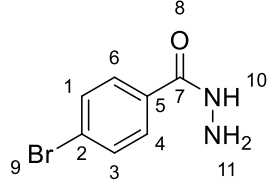
Tabela 3 - Deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm, multiplicidade, integração e J para compostos sintetizados (**2a-2d**) em CDCl_3

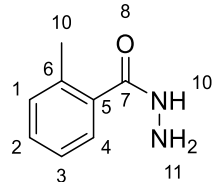
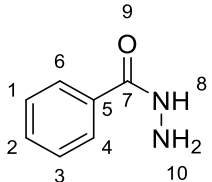
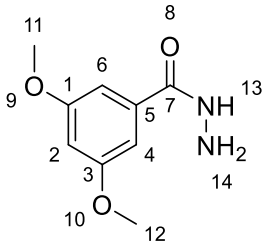
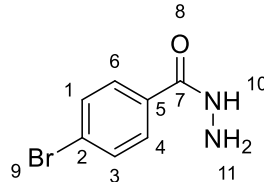
Compostos					Continua			
Posição								
	2a		2b		2c		2d	
	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C
1	7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H)	128,2	7,43 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H)	128,4	-	160,7	7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H)	131,8
2	-	138,1	7,53 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H)	133,0	6,63 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H)	105,8	-	128,1
3	7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H)	128,2	7,43 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H)	128,4	-	160,7	7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H)	131,8
4	7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H)	130,1	8,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H)	129,6	7,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H)	107,1	7,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H)	131,2
5	-	126,7	-	130,2	-	132,0	-	129,1



	2a		2b		2c		2d	
	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
	7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H)	129,6	8,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H)	107,16	7,17 (d, J = 2,3 Hz, 2H)	107,2	7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H)	131, 7
7	-	167,2	-	167,2	-	166,9	-	166,4
8	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2,37 (s, 3H)	21,2	3,91 (s, 3H)	52,2	-	-	-	-
11	3,88 (s, 3H)	51,9	-	-	-	-	3,90 (s, 3H)	52,4
12	-	-	-	-	3,89 (s, 3H)	55,5	-	-
13	-	-	-	-	3,89 (s, 3H)	55,5	-	-
14	-	-	-	-	3,81 (s, 6H)	52,2	-	-

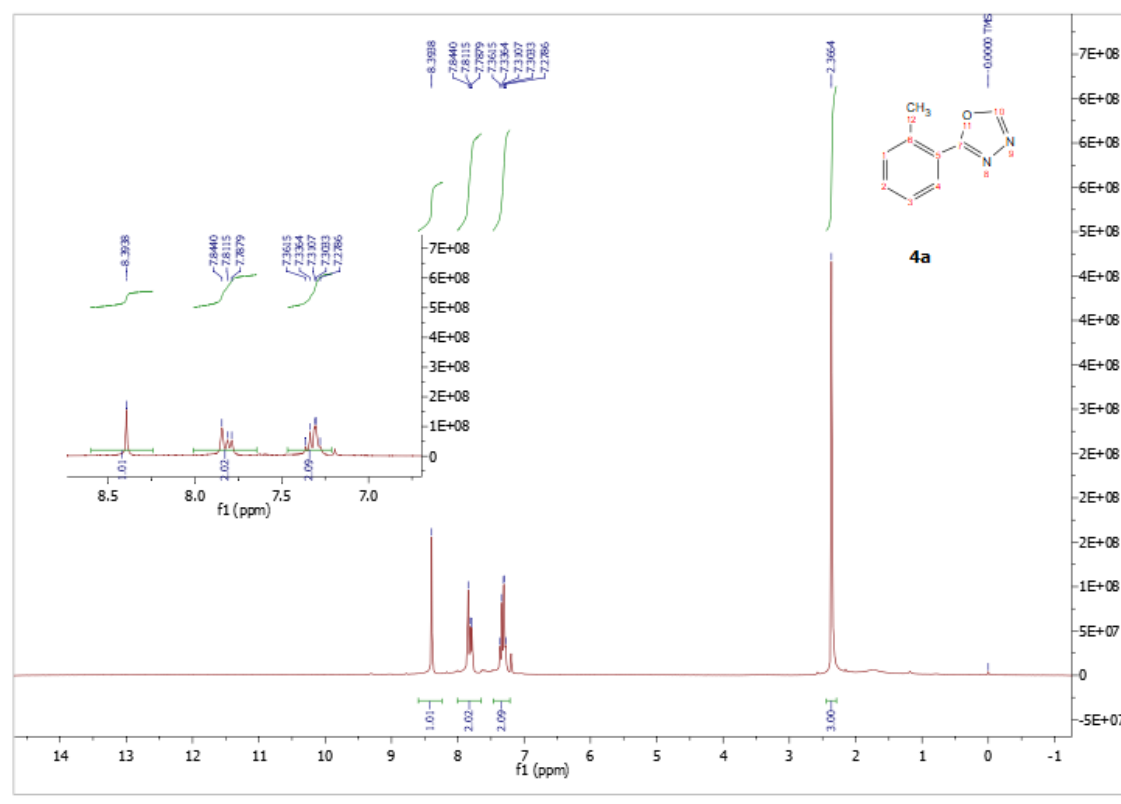
Tabela 4 - Deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm, multiplicidade, integração e J para compostos sintetizados (**3a-3d**) em CDCl₃

Compostos					Continua			
Posição								
	3a	3b	3c	3d				
	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
1	7,30 (m, Hz, 2H)	127,8	7,42 (d, J = 7,1 Hz, 2H)	127,0	-	1607	6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H)	131,3
2	-	138,7	7,51 (t, J = 7,3 Hz ¹ H),	132,0	6,61 (s, 1H)	103,4	-	124,7
3	7,30 (m, Hz, 2H)	127,8	7,42 (d, J = 7,1 Hz, 2H)	127,0	-	160,7	6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H)	131,3
4	7,60 – 7,47 (m, 2H)	123,9	7,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H)	128,8	6,98 (d, J = 2,0 Hz, 2H)	105,2	6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H)	129,0
5	-	128,4	-	132,8	-	-	-	132,4
6	7,60 – 7,47 (m, 2H)	123,9	-	128,8	6,98 (d, J = 2,0 Hz, 2H)	105,2	6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H)	129,0

Compostos								
Posição								
	3a	3b	3c	3d				
7	-	169,0	-	168,8	-	165,8	-	164,9
8	-	-	7,81 (s, 1H)	-	-	-	-	-
9	2,37 (s, 3H)	21,4	-	-	-	-	-	-
10	7,85 (s, 1H)	-	4,05 (s, 2H).	-	-	-	9,00 (s, 1H)	-
11	4,15 (s, 2H)	-	-	-	3,76 (s, 6H)	55,7	3,65 (s, 2H).	-
12	-	-	-	-	3,76 (s, 6H)	55,7	-	-
13	-	-	-	-	9,76 (s, 1H)	-	-	-
14	-	-	-	-	4,49 (s, 2H)	-	-	-

Os espectros de RMN de ^1H dos heterociclos sintetizados na quarta etapa são semelhantes entre si (Tabela 5). Notamos que há um sinal em comum, simpleto próximo a 8,50 ppm em todos os produtos formados de **4a** a **4d**, referente ao hidrogênio ligado ao carbono ($\text{HC}=\text{N}-$) do anel oxadiazol. Para o composto **4a** (Figura 30), o simpleto em 8,39 ppm foi atribuído ao hidrogênio H11. O deslocamento em 2,37 ppm (s) foi atribuído aos hidrogênios ligados a metila (CH_3) e os multipletos em 8,01–7,64 ppm e 7,47–7,21 ppm foram atribuídos aos hidrogênios H4, H6 (2H) e H3, H1 (2H) respectivamente; indicando a obtenção do composto **4a**.

Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6) do composto **4a**



Os dados do espectro de RMN de ^{13}C que corroboraram para formação do produto **4a** (Figura 31) são os deslocamentos em 152,5 ppm e 164,9 ppm referentes aos carbonos C11 e C8, ambos do anel oxadiazol. Os demais sinais referentes ao anel aromático e ao substituinte se mantiveram sem alterações significativas.

Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **4a**.

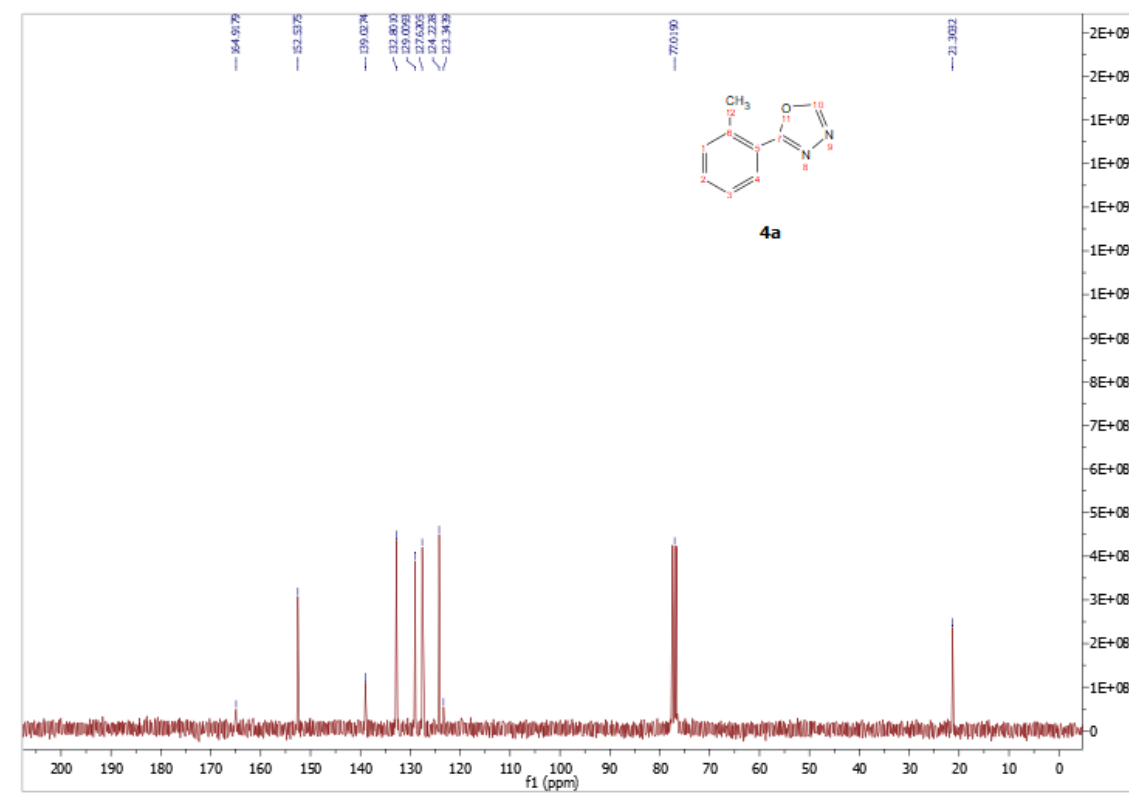
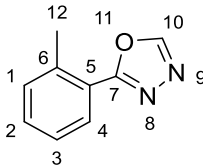
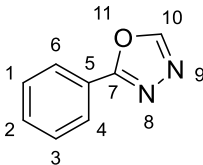
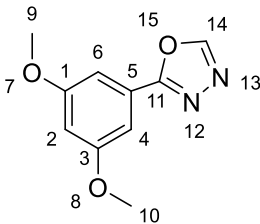
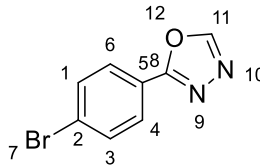
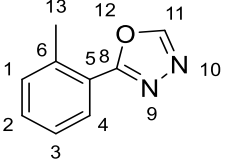
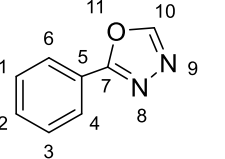
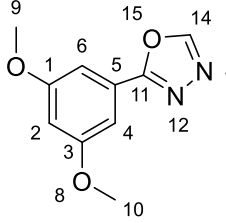
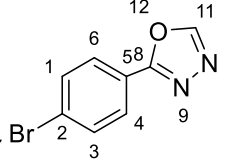


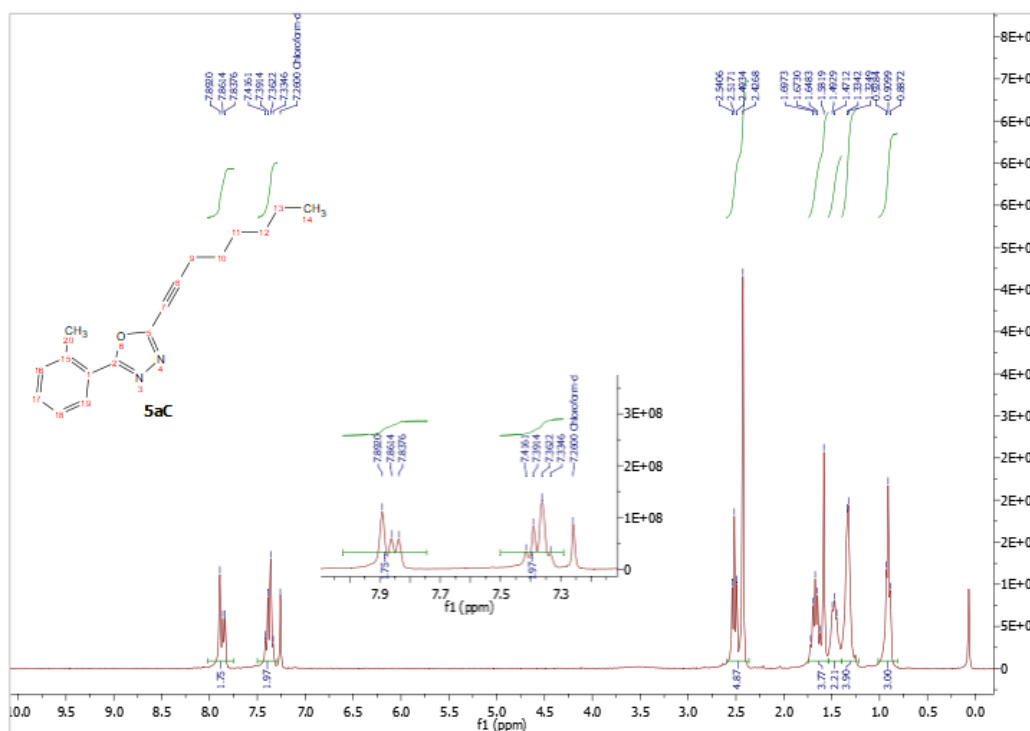
Tabela 5 - Deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm, multiplicidade, integração e J para compostos sintetizados (**4a-4d**) em CDCl_3

Posição	Compostos				Continua			
								
	4a		4b		4c		4d	
	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C
1	7,47 – 7,21 (m, 2H)	124,2	7,55 – 7,40 (m, 3H).	129,6	-	161,2	7,96 (s, 2H)	132,6
2	-	139,0	7,55 – 7,40 (m, 3H).	132,4	6,61 (s, 1H)	104,6	-	122,5
3	7,47 – 7,21 (m, 2H)	124,2	7,55 – 7,40 (m, 3H).	129,5	-	161,2	7,96 (s, 2H)	132,6
4	8,01 – 7,64 (m, 2H)	129,0	8,03 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 2H)	127,5	7,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H)	104,9	7,68 (s, 2H)	128,6
5	-	124,2		123,9	-	125,0	-	126,9
6	8,01 – 7,64 (m, 2H)	129,0	8,03 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 2H)	127,5	7,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H)	104,9	7,68 (s, 2H)	128,6
7			-	165,2	-		-	-
8	-	165,1	-	-	-		-	164,2

Compostos								
Posição								
	4a		4b		4c		4d	
	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
9	-	-	-	-	3,84 (s, 6H)	55,7	-	-
10	-	-	8,40 (s, 1H)	153,1	3,84 (s, 6H)	55,7	-	-
11	8,39 (s, 1H)	152,5	-	-	-	164,8	8,49 (s, 1H)	152,8
12	-	-	-	-	-	-	-	-
13	2,37 (s, 3H)	21,3	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	8,45 (s, 1H)	152,8	-	-

Na etapa de acoplamento do anel oxadiazol ao alcino, os dados de RMN de ^1H obtidos para o composto inédito, **5aC** (Figura 32) referentes a porção da cadeia alquílica foram: um tripleto em 0,91 ppm referentes aos hidrogênios metílicos (CH_3) da posição H14 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$ e $6,2 \text{ Hz}$, 3H) e os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos ($-\text{CH}_2-$): um multipletto em 1,20-1,58 ppm atribuído aos hidrogênios H11, H12 e H13 (1,20–1,58, m, 2H), um quinteto em 1,67 ppm atribuído ao hidrogênio H10 (2H) e um tripleto em 2,51 ppm atribuídos ao hidrogênio H9 (2H). Os deslocamentos e multiplicidades na região aromática permaneceram com o mesmo padrão observado nos espectros anteriores.

Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5aC**



Os dados do espectro de RMN de ^{13}C para o composto **5aC** (Figura 33) que corroboraram para evidenciar a reação de acoplamento, foram: 151,0 ppm referente ao carbono C5 do anel oxadiazol; em 65,8 ppm e 77,7 ppm referentes aos carbonos alcinos C7 e C8; e aos sinais em 20,0 ppm, 23,0 ppm, 29,1 ppm, 31,8 ppm, 21,9 ppm e 14,6 ppm referentes aos carbonos C9, C10, C11, C12, C13 e C14, respectivamente.

Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5aC**.

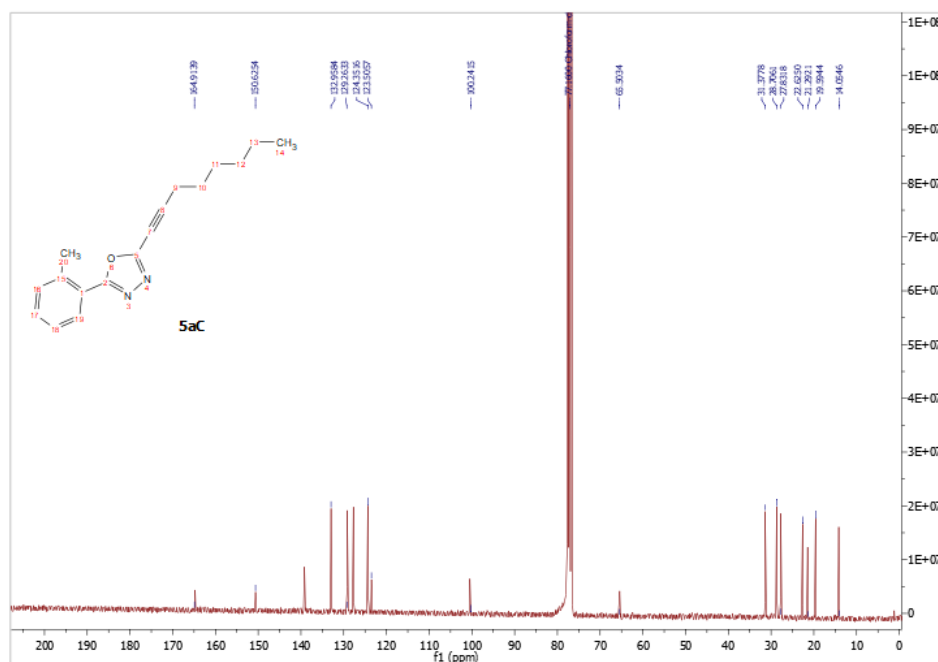


Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5aB**.

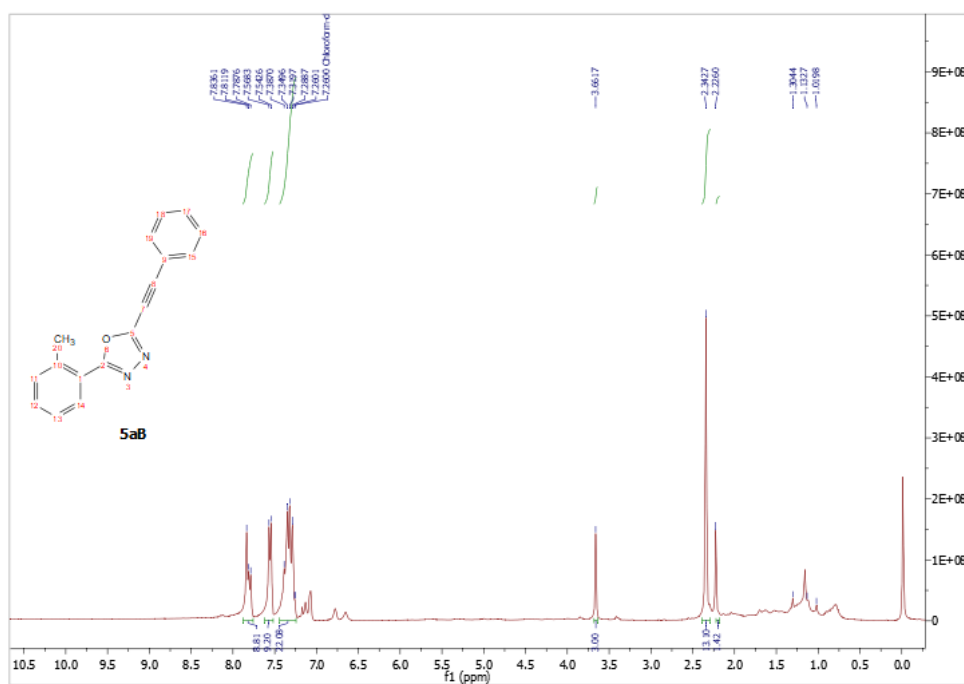
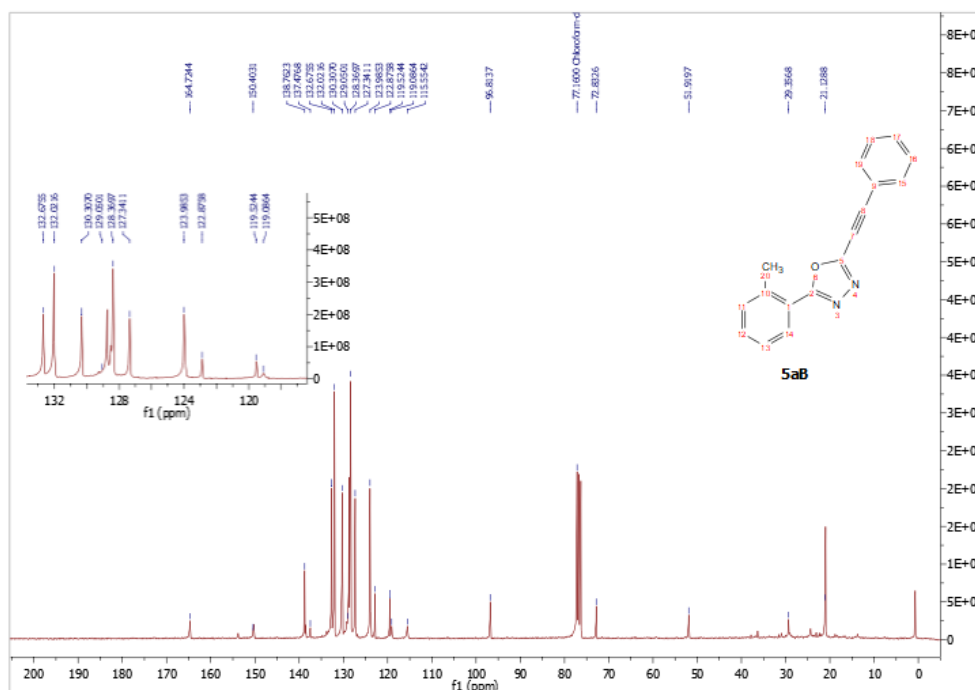


Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **5aB**



Analisando os resultados obtidos por Kitahara e colaboradores (2010) (Tabela 6) para os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do composto **5aB** com o que sintetizamos na penúltima etapa (**Fig. 34** e **Fig. 35**), podemos observar sinais próximos e característicos que sugerem a formação do composto, porém, há necessidade de nova purificação do produto para ser submetido a nova análise de forma a prosseguir na rota sintética proposta.

Na última etapa da síntese de híbridos moleculares houve a formação do anel triazol. Obtivemos os compostos **6aB** e **6aB'** inéditos, como uma mistura de isômeros. Os sinais de RMN de ^1H atribuídos podem estar invertidos. Os dados espectrais podem ser visualizados na Tabela 7. Não foi possível atribuir os sinais do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 37), mas, verifica-se a duplicidade de sinais, sugerindo a formação dos dois compostos.

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H (Figura 36) para os compostos **6aB** e **6aB'**, os sinais dos hidrogênios da região aromática ligados ao anel oxadiazol foram: um multipeto em 7,14-7,32 ppm e outro em 7,73-7,93 ppm referentes aos hidrogênios

H1, H3 (2H) e H4, H6 (2H) respectivamente; um simpleto em 2,36 ppm referente aos hidrogênios da metila (CH_3) H13 (3H). Os sinais dos hidrogênios do grupo benzila ligado ao anel triazólico foram atribuídos ao multipeto em 7,15-7,32 ppm referentes aos hidrogênios H20 (1H), H21 (1H), H22 (1H), H23 (1H) e H24 (1H). Os tripletos em 2,94 ppm para o composto **6aB'** e em 2,98 ppm para o composto **6aB** referentes aos hidrogênios da posição H25 (t, $J = 7,0$ Hz e $7,0$ Hz, 2H); e o quarteto em 1,73 ppm foi atribuído aos hidrogênios H26 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H).

Os sinais mais evidentes da obtenção dos dois compostos são os simpletos em 5,54 ppm e 5,94 ppm referentes aos 2 hidrogênios metilênicos ($-\text{CH}_2-$) da posição H18. Outros sinais relevantes são: um tripleto em 2,94 ppm referente aos dois hidrogênios da posição H25 (2H); um quarteto em 1,73 ppm atribuído aos hidrogênios da posição H26 (2H). Um multipeto em 1,12-1,24 ppm referente aos hidrogênios da posição H27 (2H), H28 (2H), H29 (2H), H30 (2H) e H31 (2H) e um tripleto em 0,77 ppm referentes aos hidrogênios da metila (CH_3) da posição H32 ($J = 6,3$ Hz e $6,3$ Hz).

Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6aB** e **6aB'**

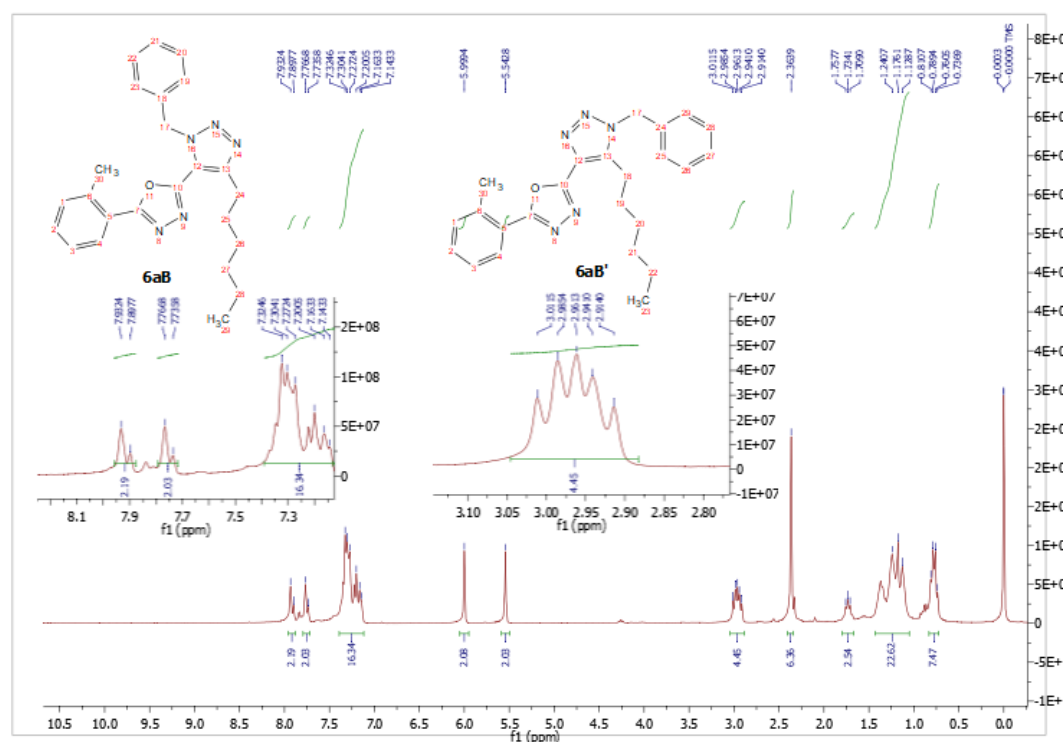


Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6aB** e **6aB'**

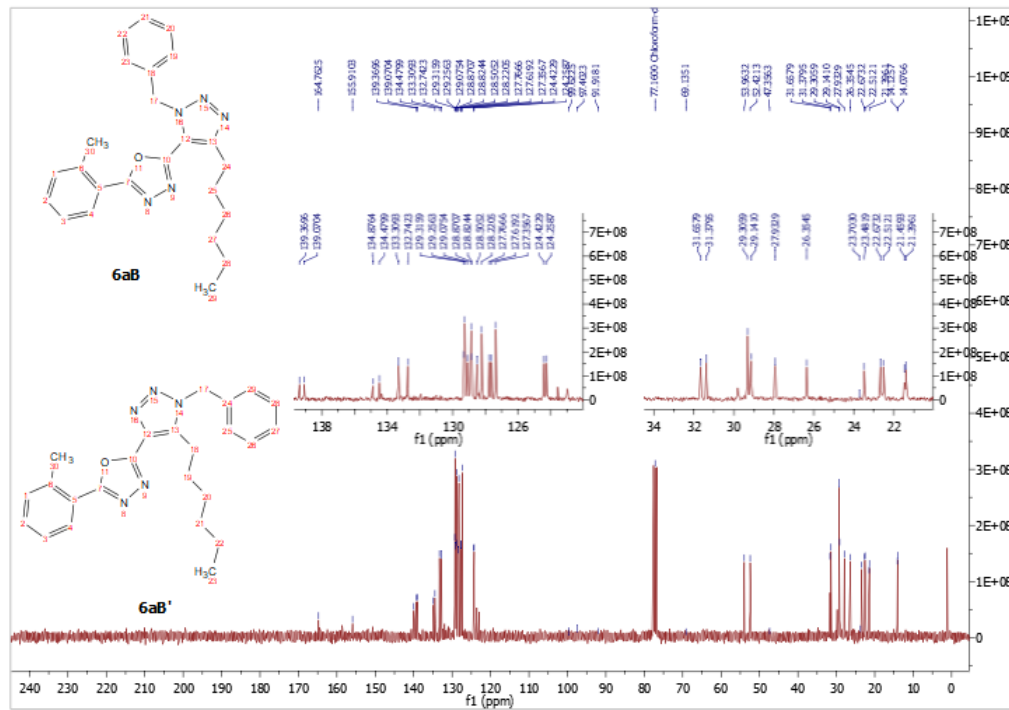
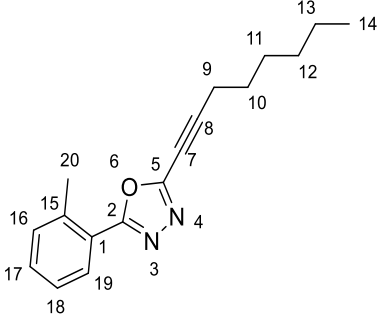
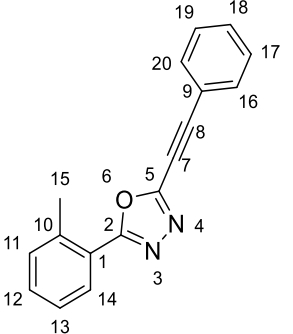
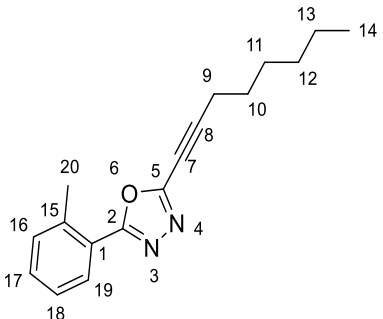
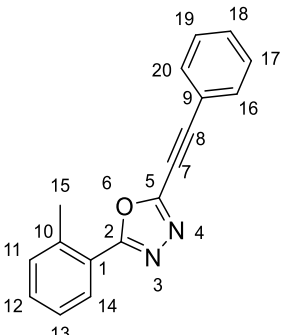
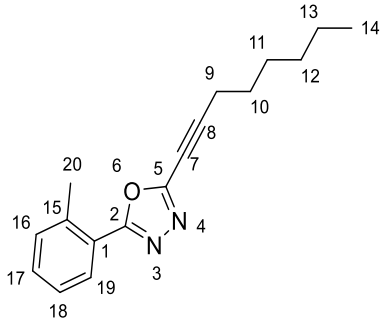
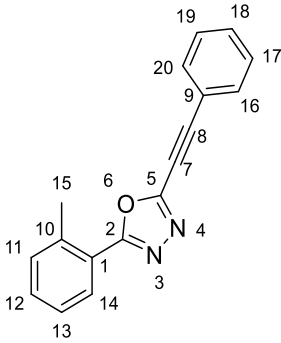


Tabela 6 - Deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm, multiplicidade, integração e J para compostos sintetizados (**5aC** e **5aB**) em CDCl_3

Compostos				Continua		
Posição						
	5aB			5aC		
	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	*RMN ^1H	RMN ^{13}C	*RMN ^{13}C
1	-	124,0		-	123,1	126,0
2	-	165,1		-	164,9	164,0
3	-	-		-	-	-
4	-	-		-	-	-
5	-	151,0		-	154,0	141,8
6	-	-		-	-	-
7	-	65,8		-	73,0	72,2
8	-	77,7		-	97,0	95,9
9	2,51 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H)	20,0		-	119,7	118,8

	Compostos			Continua		
Posição						
	5aB			5aC		
	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	*RMN ¹ H	RMN ¹³ C	*RMN ¹³ C
10	1,67 (quinteto, 2H)	23,0	7,78 – 7,83 (m, 1H)	7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H)	128,6	119,5
11	1,20 – 1,58 (m, 2H)	29,1	7,26 – 7,38 (m, 1H)	7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H)	124,2	129,5
12	1,20 – 1,58 (m, 4H)	31,8	-	-	138,9	141,8
13	1,20 – 1,58 (m, 4H)	21,8	7,26 – 7,38 (m, 1H)	7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H)	124,2	129,5
14	0,91 (t, J = 6,2 Hz, 3H)	14,6	7,78 – 7,83 (m, 1H)	7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H)	128,6	119,5
15	8,02 – 7,74 (m, 2H)	124,7	2,34 (s, 3H)	2,36 (s, 3H)	21,2	20,7
16	7,50 – 7,29 (m, 2H)	129,5	7,56 (d, J = 7,7 Hz, 2H)	7,55-7,58 (m, 1H),	132,9	131,3
17	-	139,5	7,26 – 7,38 (m, 1H)	7,32-7,36 (m, 1H)	127,5	127,6

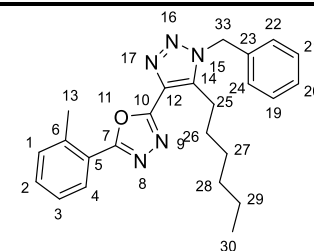
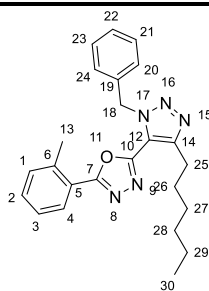
Compostos						
Posição						
	5aB			5aC		
18	7,50 – 7,29 (m, 2H)	133,3	7,26 – 7,38 (m, 1H)	7,37-7,41 (m, 1H)	130,5	128,8
19	8,02 – 7,74 (m, 2H)	128,1	7,26 – 7,38 (m,1H)	7, 2-7,36 (m, 1H)	127,5	127,6
20	2,42 (s, 3H)	21,8	7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H)	7,55-7,58 (m, 1H)	132,9	131,3

*Referência: KAWANO *et al.*, 2009.

Tabela 7 - Deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm, multiplicidade, integração e J para compostos sintetizados (**6aB'** e **6aB**) em CDCl_3

Compostos

Continua



Posição	6aB'	6aB
	RMN ^1H	RMN ^1H
1,3	7,14-7,32 (m, 2 H)	7,14-7,32 (m, 2 H)
4,6	7,73-7,93 (m, 2H)	7,73-7,93 (m, 2H)
13	2,36 (s, 3H)	2,36 (s, 3H)
18	5,94 (s, 2H)	5,54 (s, 2H)
20,24	7,15-7,32 (m, 2H)	7,15-7,32 (m, 2H)
21,23	7,15-7,32 (m, 2H)	7,15-7,32 (m, 2H)
22	7,15-7,32 (m, 1H)	7,15-7,32 (m, 1H)
25	3,00 (t, $J = 7,0$ 2H)	2,98 (t, $J = 7,5$, 2H)
26	1,73 (qt, 2H)	1,12-1,24 (m, 2H)
27,28, 29	1,12-1,24 (m, 10H)	1,12-1,24 (m, 10H)
30	0,77 (t, $J = 6,3$ Hz e 6,3 Hz, 3H)	0,77 (t, $J = 6,3$ Hz e 6,3 Hz, 3H)

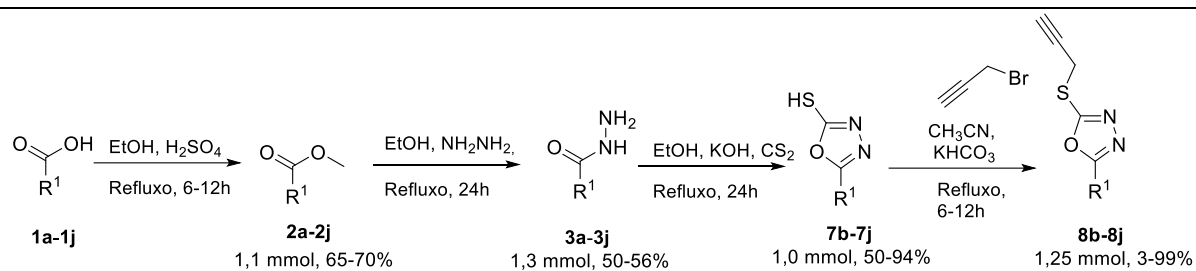
4.4 Síntese dos híbridos 1,3,4-oxadiazol-tiol e 1,2,3-triazol

Prosseguindo a síntese de novos híbridos 1,3,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol, descrevemos um protocolo partindo de 1,3,4-oxadiazol-tiol. Inicialmente os seus derivados foram formados através de reações quantitativas de ácidos aromáticos (**1b-1j**) com diferentes substituições, que em meio ácido (H_2SO_4) e etanol formaram ésteres (**2a-2j**) através da esterificação de Fischer. Os compostos apresentam propriedades moleculares predispostas à reações de substituição nucleofílica, que na presença de hidrato de hidrazina (solução a 60% em água), etanol, refluxo por 24h formaram as hidrazidas correspondentes (**3b-3j**).

Em seguida, estes compostos foram submetidos a reação com dissulfeto de carbono, etanol em condições básicas. Nessa reação, o hidróxido de potássio desempenhou um papel de ativador para ciclização e promoveu a síntese dos nucleófilos tióis, obtidos na forma de sólidos amarelados com bons rendimentos (**7b-7j**). Posteriormente, as substituições no átomo de S (**8b-8j**) foram alcançadas em condições básicas com brometo de propargila adicionado lentamente à temperatura de 50°C. Após purificação em coluna cromatográfica utilizando o eluente hexano:acetato (10:1), os compostos foram obtidos como sólidos de coloração esbranquiçada com excelentes rendimentos.

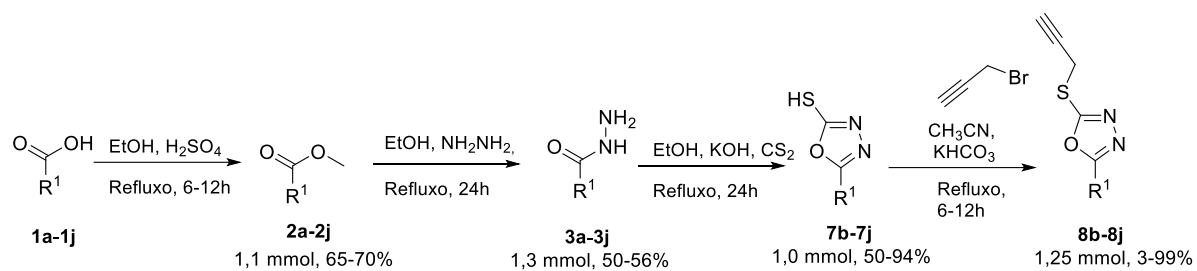
A determinação das estruturas químicas dos compostos sintetizados 1,2,3-oxadiazol-tiol (**7b-7j**) e os compostos sintetizados contendo o acoplamento com alcino (**8b-8j**) pode ser verificada na Tabela 08, juntamente com os respectivos rendimentos

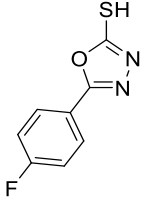
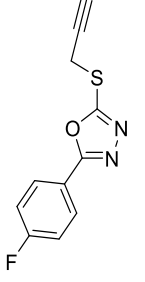
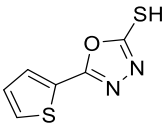
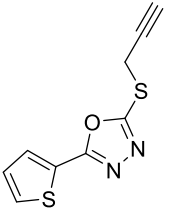
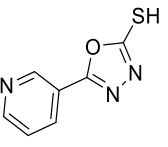
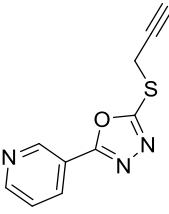
Tabela 8 - Rota sintética, estrutura química e rendimentos dos produtos obtidos **7b-7j** e **8b-8j**.

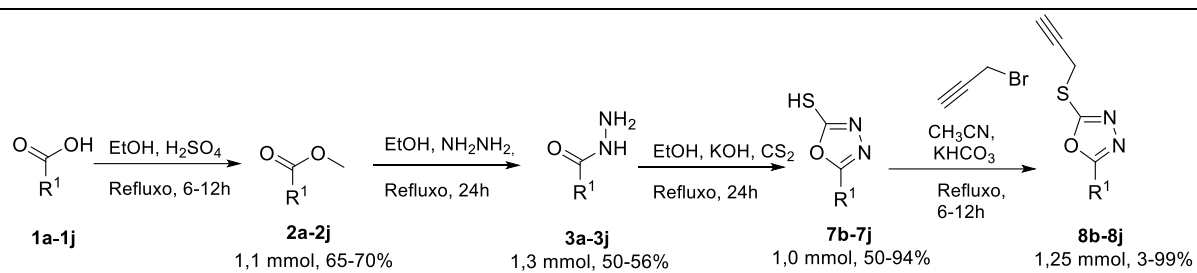


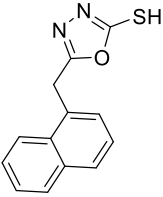
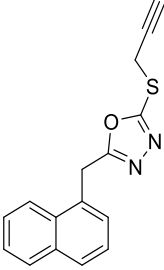
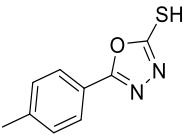
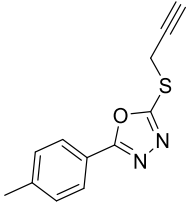
Continua

Entrada	Composto	Entrada	Composto
1	7b, 52%	8	8b, 99%
2	7c, 78%	9	8c, 3%
3	7d, 94%	10	7d, 94%
4	7e, 55%	11	8e, 60%



Entrada	Composto	Entrada	Composto
5	 7f, 50%	16	 8f, 55%
6	 7g, 66%	17	 8g, 72%
7	 7h, 51%	18	 8h, 71%



Entrada	Composto	Entrada	Composto
9	 7i, 56%	19	 8i, 73%
10	 7j, 90%	20	 8j, 98%

Os compostos híbridos obtidos de acordo com o banco de dados ScinFinder são inéditos. Tanto o rendimento, quanto o tempo de reação apresentaram-se semelhantes de acordo com o substituinte da azida. Podemos notar que a série de híbridos com substituintes benzilazida (**A**) reagiram em menor tempo que híbridos com o substituinte fenilazida (**B**) (Tabela 9).

Tabela 9 - Tempo reacional de síntese dos híbridos 1,3,4-oxadiazol-tiol/1,2,3-triazol.

Entrada	Composto	R ₁	R ₃	Tempo (h) Continua
1	9bA	-		24
2	9cA	4-Br		24
4	9dA	3,5-OCH ₃		60
6	9eA	4-CN		24
7	9fA	4-F		24
8	9gA	C ₄ H ₄ S		24
9	9hA	C ₁₁ H ₁₀	A	24
10	9iA	C ₅ H ₄ N		24
11	9jA	4-CH ₃		24
12	9bB	-		48
13	9cB	4-Br		60
14	9dB	3,5-OCH ₃		60
15	9eB	4-CN		60
16	9fB	4-F		60
17	9gB	C ₄ H ₄ S		60
18	9hB	C ₁₁ H ₁₀	B	60
19	9iB	C ₅ H ₄ N		60
20	9jB	4-CH ₃		24

A cicloadição azida-alcino catalisada por Cu (CuAAC), resultou na formação de 1,2,3-triazóis de forma mais eficiente e com uma regioseletividade muito alta para o regioisômero 1,4 para os compostos com substituição benzílica do que fenílica,

conforme a pode ser verificado na Tabela 10.

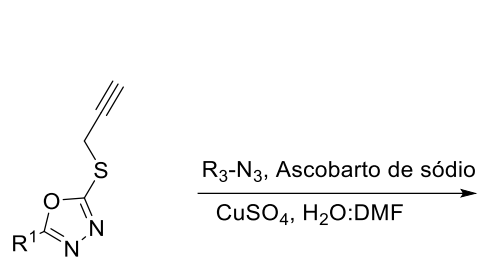
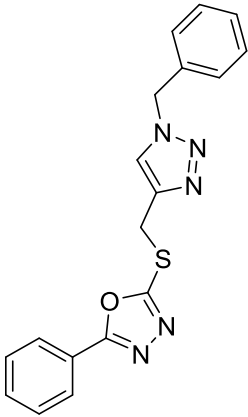
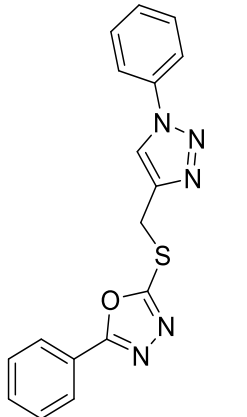
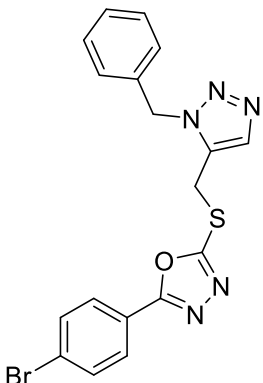
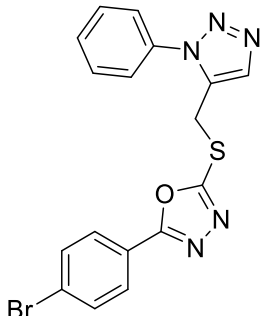
Estes resultados mostram a eficiência da reação “click” na construção de moléculas orgânicas de interesse farmacêutico, especificamente na série **9bA-9jA**. No entanto, para os compostos **9eB**, **9fB** e **9gB** com substituição fenílica não apresentaram regioseletividade fornecendo uma mistura de regioisômeros, e ainda, os compostos **9eB** e **9iB** não foram formados. Os compostos com substituintes benzílica, foram obtidos com regioseletividade, com bons rendimentos e em menor tempo.

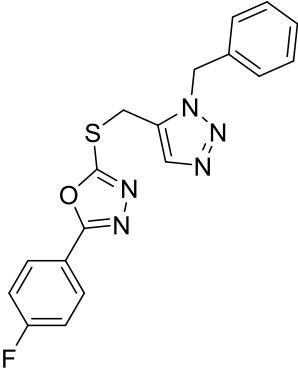
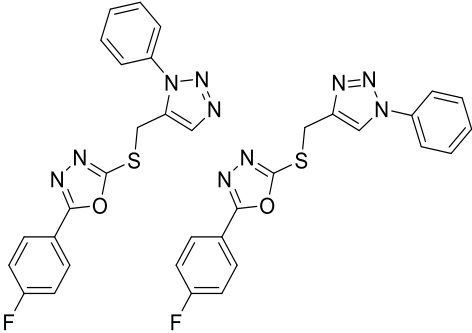
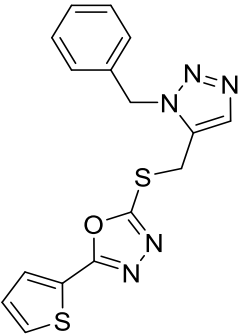
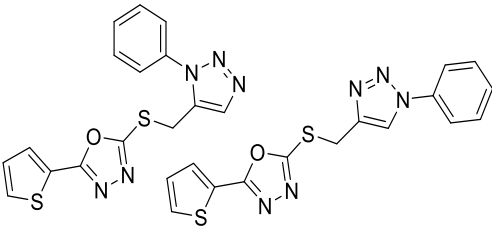
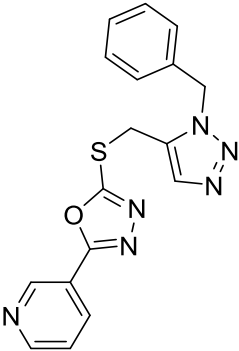
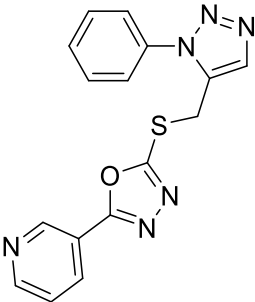
A seletividade observada para o 1,4-regioisômero pode ser explicada pela preferência pela coordenação Cu (I) no carbono acetilênico, direcionando o ataque nucleofílico do carbono terminal. Este sistema catalítico, cuja a principal vantagem é atribuída ao baixo custo e tolerância ao meio aquoso, envolvendo o sulfato de cobre penta-hidratado e um agente redutor o ascorbato de sódio, favorece a reação em temperatura ambiente, eliminando a necessidade de altas temperaturas (KAUR; SAXENA, RISHI, 2021).

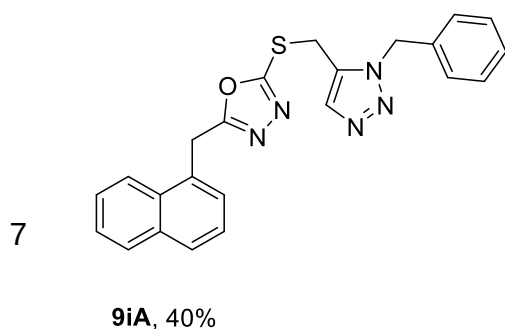
O ascorbato de sódio tem sido usado como o agente mais comum como redutor em combinação com diferentes sais de cobre (II). Sua função é reduzir regularmente o estado de cobre (II) para o estado de cobre(I) e auxilia na manutenção de níveis consideravelmente elevados das espécies catalíticas no meio de reação. No sistema CuSO₄/ascorbato de sódio como fonte de Cu(I) em meio aquoso, o CuAAC é altamente eficiente na maioria dos casos. Deve-se considerar, entretanto, que Cu (I) e acetilenos tendem a não liberar o triazol livre, permitindo que o Cu(I) interrompa o ciclo catalítico (KAUR; SAXENA; RISHI, 2021).

Em geral, apenas alguns substituintes na azida e no alcino permitem a formação exclusiva de um regioisômero 1,2,3-triazol. Portanto a regioseletividade observada está frequentemente associada a variações desses substituintes. (SHULZE; SHUBERT, 2014).

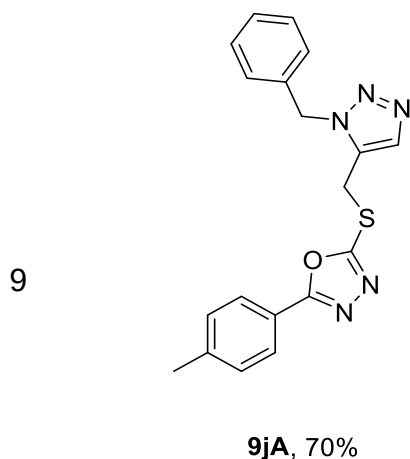
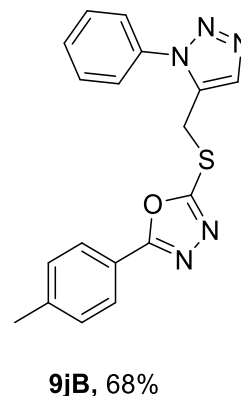
Tabela 10 - Rota sintética, estrutura química e rendimentos dos híbridos 1,3,4-oxadiazol-tiol/1,2,3-triazol.

 8b-8j 1,25 mmol, 3-99% 9bA-9jA e 9bB-9jB 0,02 mmol, 10-92%			
Entrada	Composto	Entrada	Composto
1	 9bA, 90%	10	 9bB, 70%
2	 9dA, 92%	12	 9dB, 50%

Entrada	Composto	Entrada	Composto
4	 9fA, 92%	14	 9fB e 9fB'
5	 9gA, 89%	15	 9gB e 9gB', 56%
6	 9hA, 62%	16	 9hB, 10%



17



4.4.1 Elucidação estrutural

Analisando os dados do espectrais de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C do composto 1,3,4-oxadiazol-tiol (**7b**), os deslocamentos e multiplicidades na região aromática foram atribuídos a: um duplete em 7,87 ppm referente aos hidrogênios H4 e H6 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H) e um multiplete em 7,60 ppm atribuído aos hidrogênios H3, H-1, H-2 (m, $J = 6.3$ Hz, 3H), como pode ser visto na Figura 38. No espectro de RMN de ^{13}C os sinais em 177,9 ppm e 160,9 ppm foram os mais desprotegidos e atribuídos ao carbonos do anel oxadiazol C-10 e C-7. Os sinais 132,6 ppm, 129,8 ppm, 126,4 ppm e 122,9 ppm aos carbonos C-5, C6, C-4, C1, C-3 e C-2 do anel aromático, respectivamente (Figura 39).

Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6) do composto **7b**

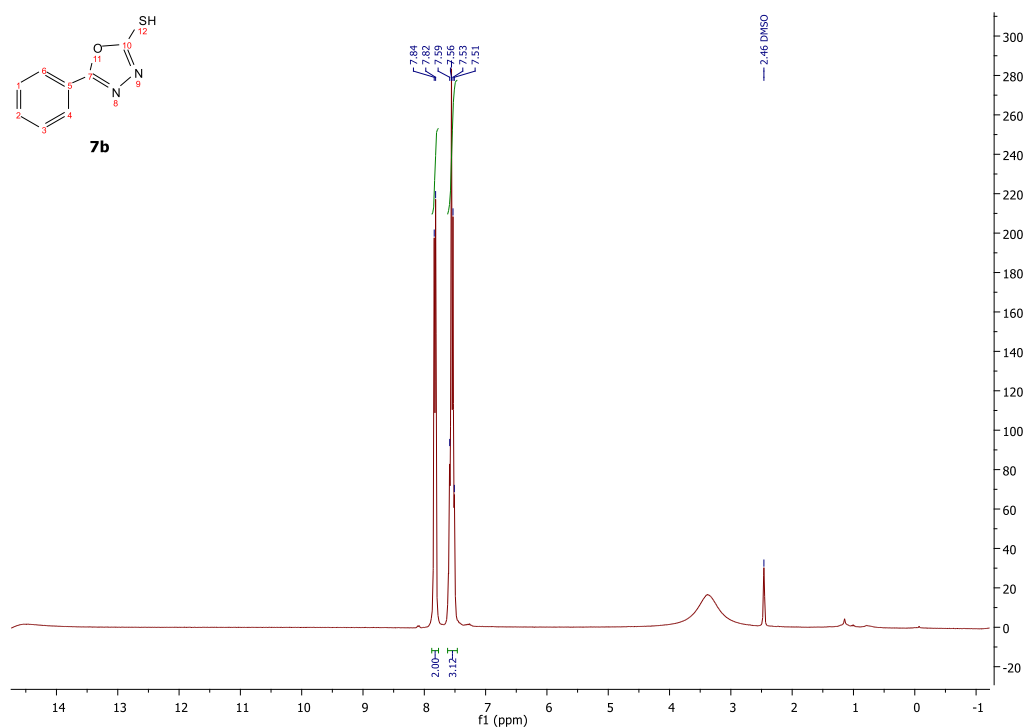
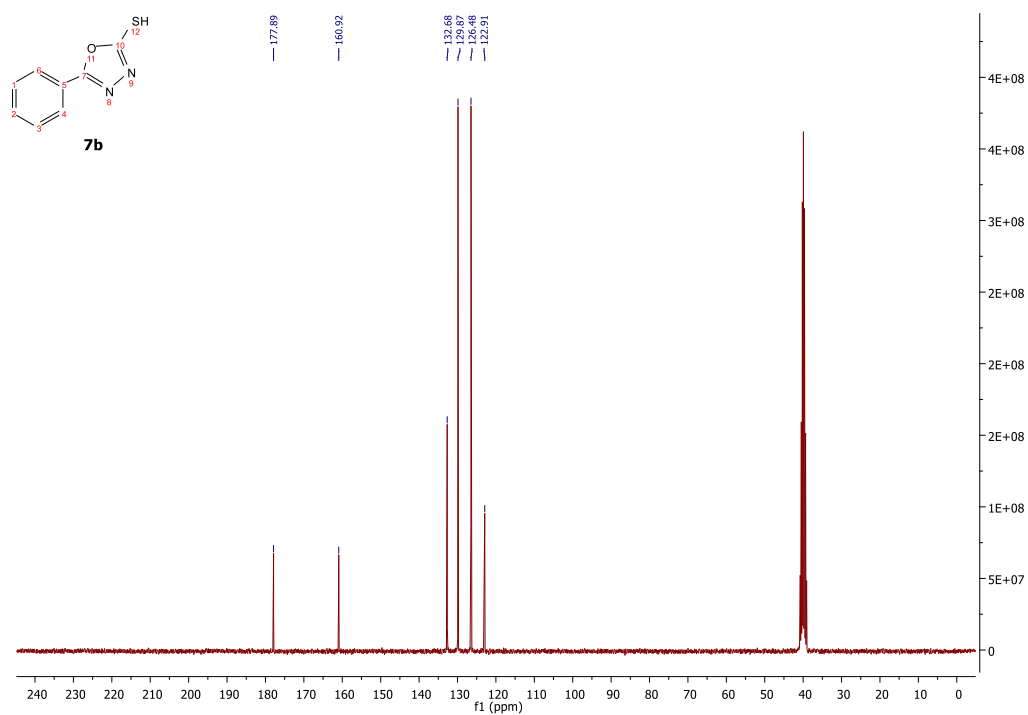
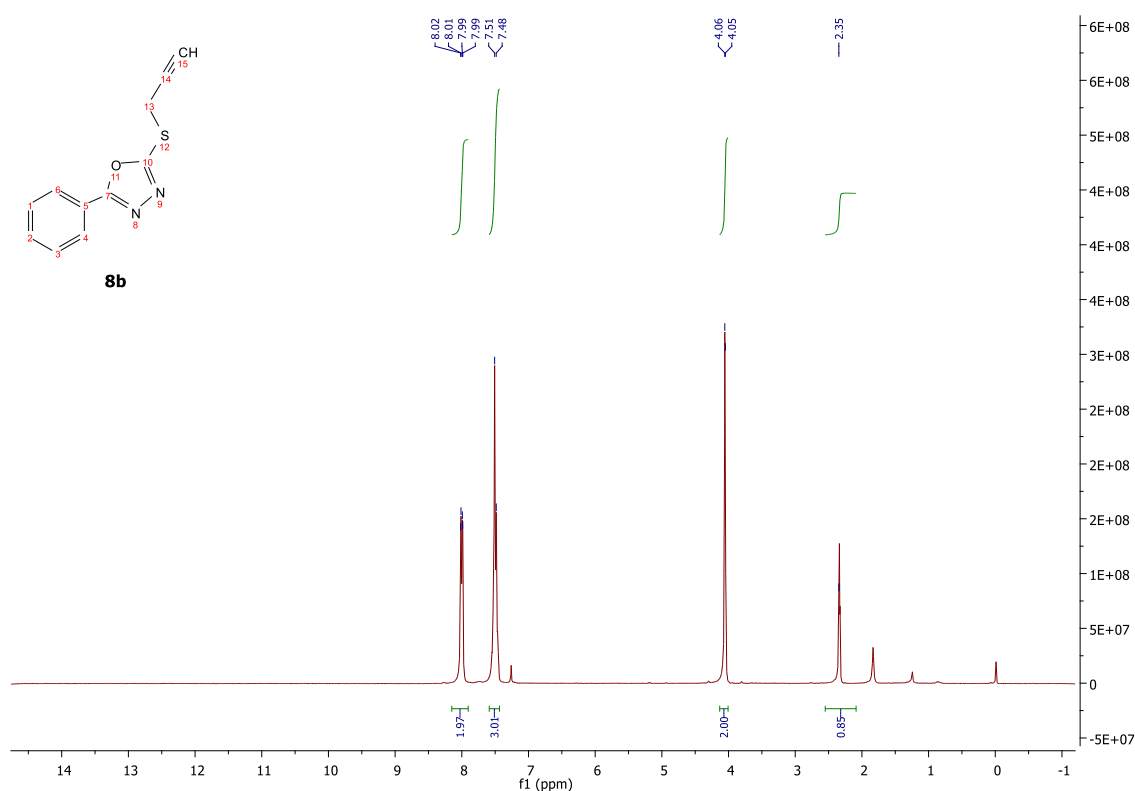


Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **7b**



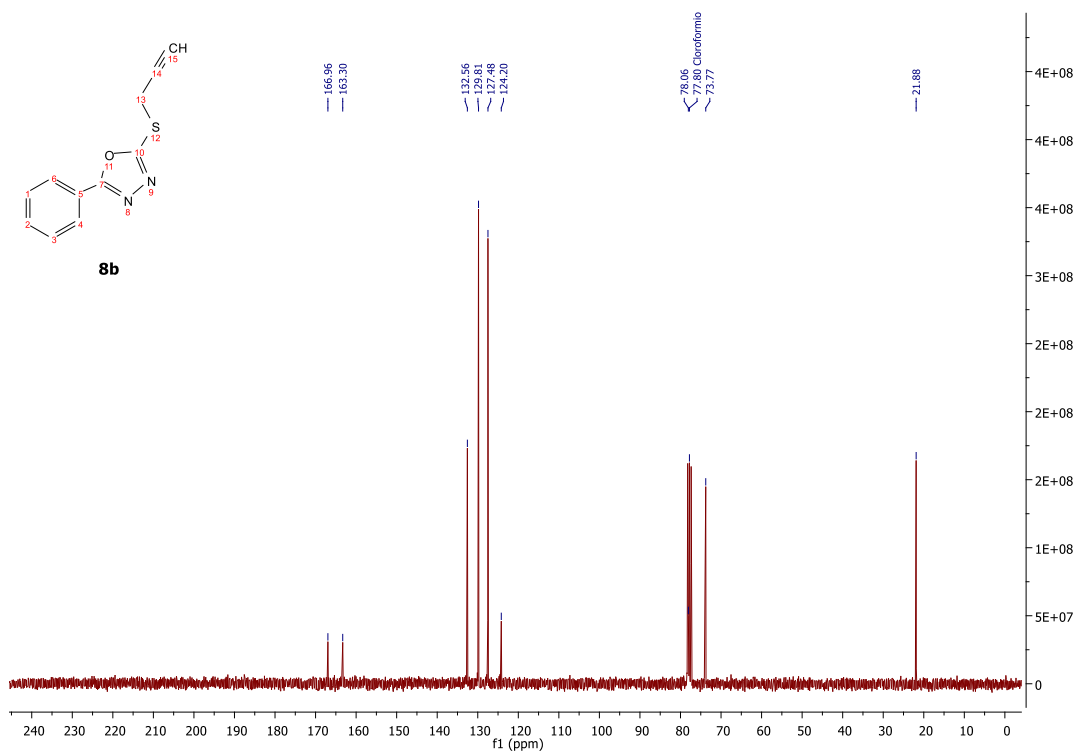
No composto **8b**, foi resultante do acoplamento do anel oxadiazol ao alcino. Os sinais de RMN de ^1H (Figura 40) dos hidrogênios metilênicos (CH_2) foram atribuídos ao sinal em 4,05 ppm do H-13 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H) e o simpleto em 2,35 ppm se refere ao H-15 (s, 1H), ligado ao carbono terminal do acetileno. Os sinais em 8,00 ppm (dd, $J = 7,7$ e 1,6 Hz, 2H) e 7,50 ppm (d, $J = 7,3$ Hz e 7,3 Hz, 3H) foram atribuídos aos hidrogênios do anel aromático.

Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8b**



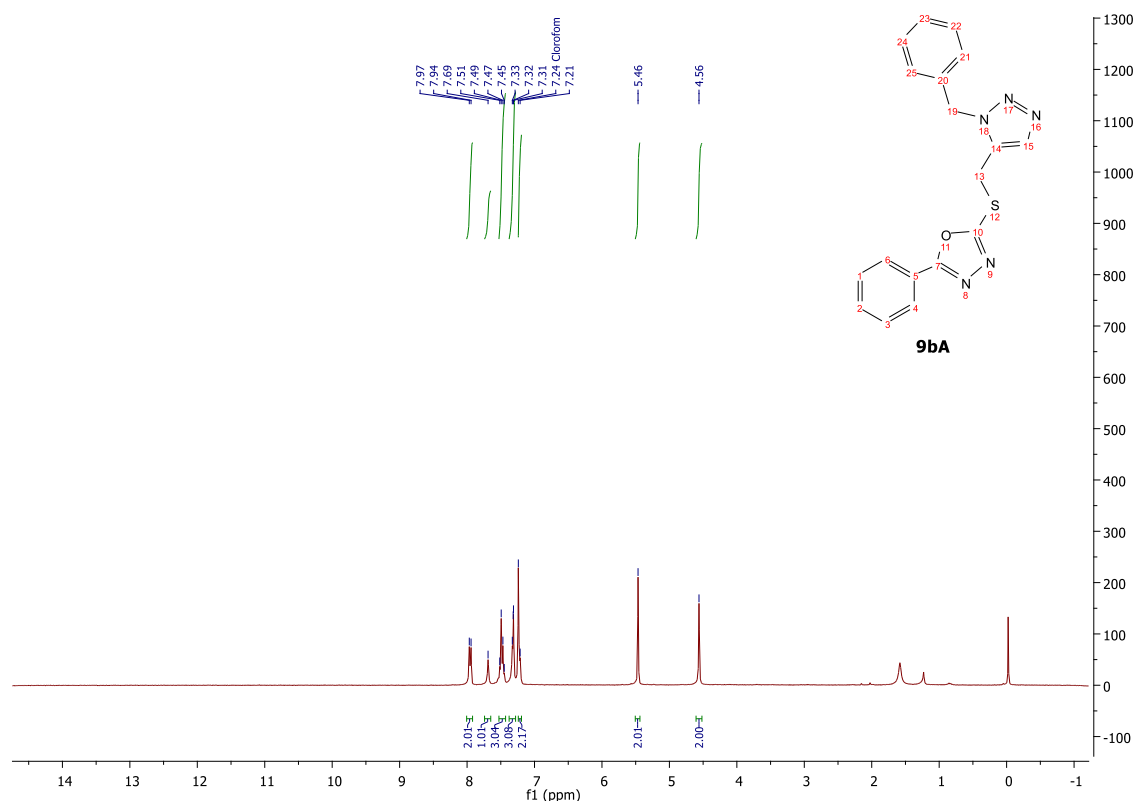
Os sinais no RMN de ^{13}C que sugerem o acoplamento ao acetileno para o composto **8b** são: em 78,0 ppm atribuídos ao C-15 e 73,7 ppm atribuído ao C-14, e o deslocamento em 21,8 ppm é condizente com o carbono metilênico (CH_2). Os sinais do carbono do anel oxadiazol foram atribuídos e estão localizados em 166,9 ppm referentes a C-10 e em 163,3 ppm referente a C-7, enquanto os deslocamentos em 132,5 ppm (C-5), 129,8 ppm (C-4, C-6), 127,4 ppm (C-3, C-1) e 124,2 ppm (C-2), apresentaram o mesmo padrão de sinal de deslocamento dos carbonos do anel aromático do composto **7b** (Figura 41).

Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8b**



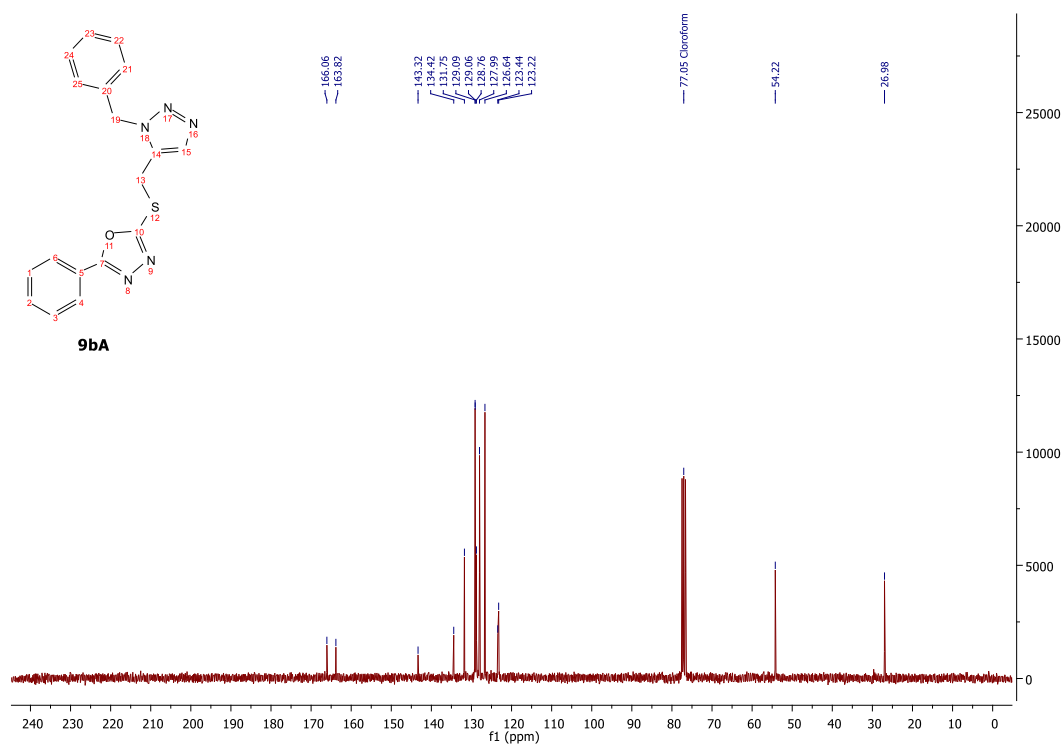
Os dados obtidos do espectro de RMN de ^1H (Figura 42) para o composto **9bA** permitiram identificar sinais cujos valores de deslocamentos químicos e multiplicidade estão de acordo com a estratégia sintética dos híbridos. O simpleto em 7,69 ppm foi atribuído ao hidrogênio do anel triazol H-15, o duplete em 7,95 ppm foi atribuído aos hidrogênios H-4 e H-6, o quarteto em 7,48 ppm foi atribuído aos hidrogênios H-21, H-25, H-2, o multiplete 7,38-7,28 ppm referentes aos H-22, H-23 e H-25, o duplete em 7,23 ppm atribuído aos H-1 e H-3 do anel aromático. Aos hidrogênios do grupo metílico (CH_2) os deslocamentos em 5,46 ppm e 4,56 ppm são referentes aos hidrogênios H-19 e H13, respectivamente.

Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9bA**



Os dados do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 43), corroboram para a identificação da formação do composto **9bA**, onde os sinais relacionados a formação do híbrido são os deslocamentos em: 166,6 ppm atribuído ao sinal do C-10, em 163,8 ppm atribuído ao C-7; em 143,3 ppm atribuído C-20; em 134,4 ppm atribuído ao C-5; em 131,7 ppm atribuído ao C-15; em 129,0 ppm atribuído ao C-14 do anel triazol; em 129,0 ppm atribuídos aos átomos de carbono C-4, C-6; em 128,7 atribuídos ao C-21, C-25; em 127,9 ppm ao C-22, C-24; em 126,6 ppm atribuído ao C-23; em 123,4 ppm atribuído ao C-3, C-1; em 123,2 ppm atribuído ao C-2 do anel aromático; e por fim, os sinais 54,2 (C-19), 26,9 (C-13), foram atribuídos aos carbonos C-19 e C13, respectivamente.

Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9bA**



Comparando-se os dados entre os compostos **9bA** e **9bB**, observa-se grandes similaridades nos deslocamentos e multiplicidades nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . A diferença é que o composto **9bB**, apresenta dois grupos metilênicos (CH_2) em sua estrutura, enquanto o composto **9bA**, apresenta um grupo metilênico com deslocamento especificamente em 4,6 ppm para os hidrogênios e 26,8 ppm para os carbonos. Os demais espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C dos híbridos sintetizados da série **9cA-9jA** e **9bB**, **9dB**, **9hB** e **9jB** podem ser visualizados nos Anexos (Figura 46-119) nas páginas 119 à 192.

Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9bB**

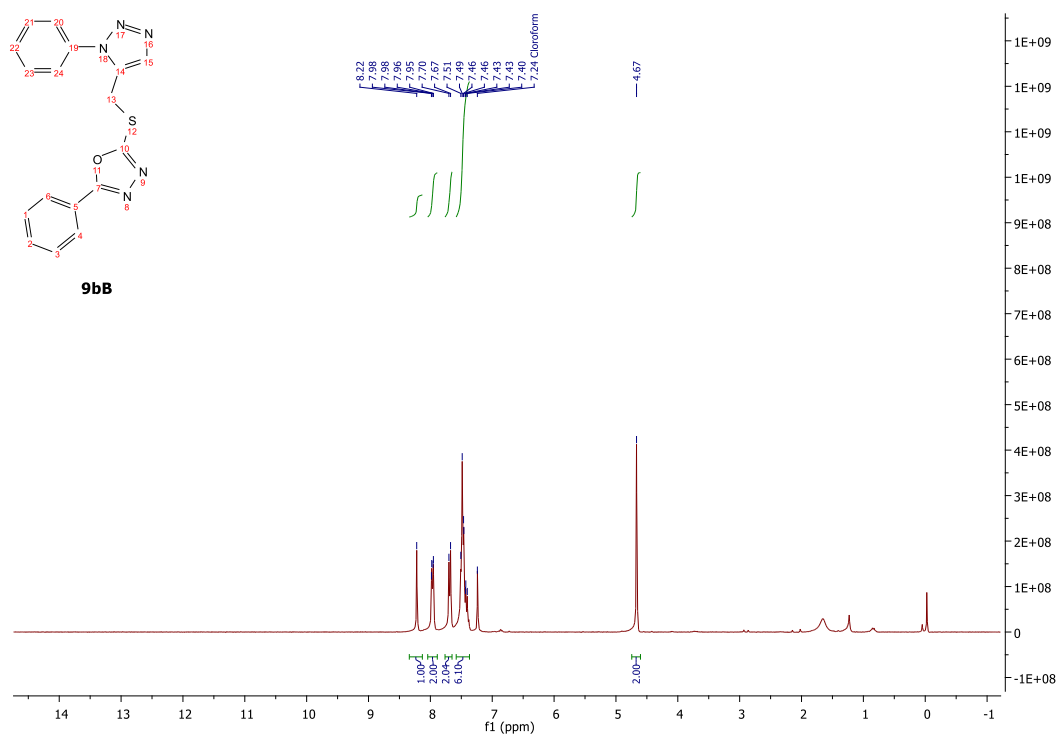
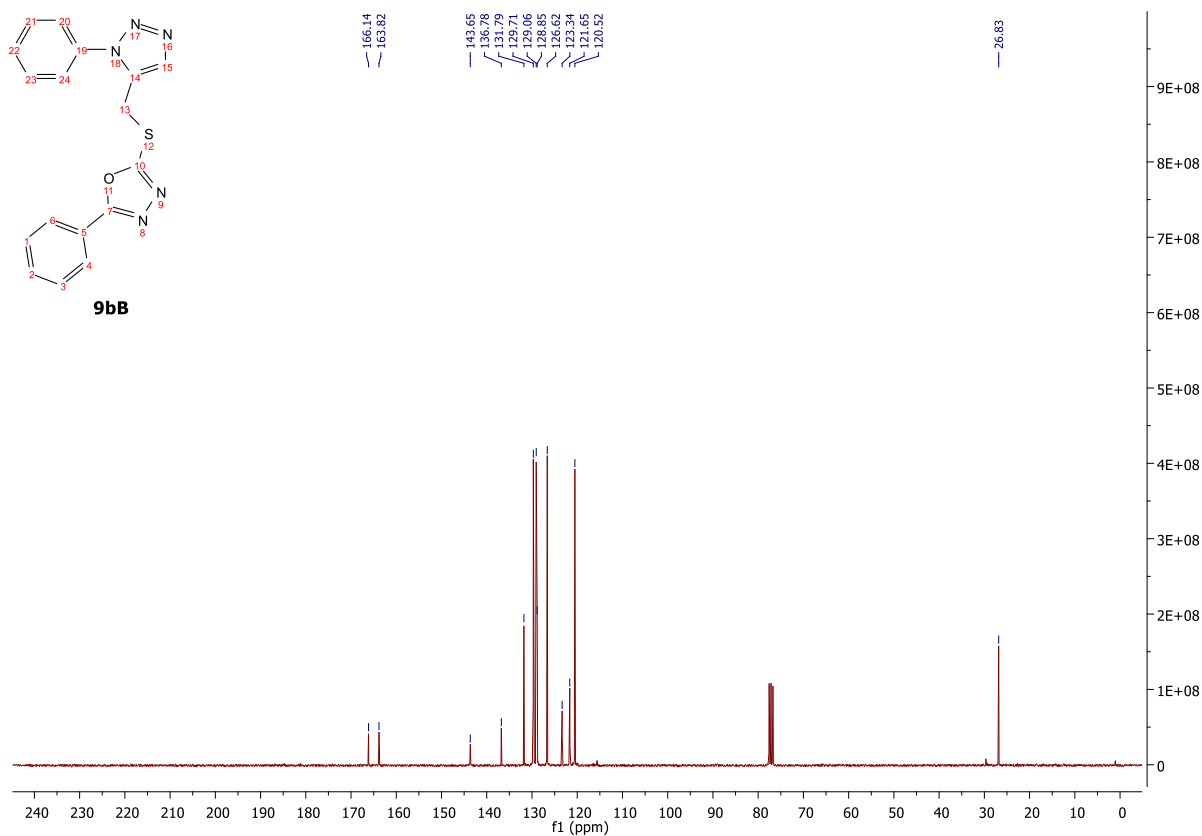


Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9bB**



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na estratégia de hibridização molecular e analisando os dados espectrais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , a síntese dos compostos híbridos moleculares inéditos em mistura de isômeros e 15 (quinze) híbridos regioseletivos (**6aB'**, **6aB**, **9bA-9jA** e **9bB**, **9dB**, **9hB**, e **9jB** com rendimentos variados entre 3-92% foi bem sucedida via reação “click” para a ciclização, resultando no acoplamento molecular dos núcleos oxadiazólico e triazólico. Contudo, é necessário a confirmação inequívoca das estruturas formadas através de análises de elucidação por espectrometria de massas de alta resolução. Sendo assim, a rota demonstrou ser promissora para síntese novos compostos híbridos moleculares de oxadiazóis-tióis podendo ser submetidos futuramente a um amplo escopo de avaliações de atividade biológica.

Sintetizamos ainda novos híbridos moleculares com os núcleos de hidrazidas aromáticas de naftoquinona. O composto **13** apresentou atividade antileishmania e maior atividade tripanocida que o padrão benzonidazol, sendo também não citotóxico para células LLC-MK2. Estes resultados demonstram o potencial da presente abordagem para a descoberta de novos protótipos de medicamentos antiparasitários relacionados a essas estruturas moleculares.

REFERÊNCIAS

- AGALAVE, S. G.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-triazoles as Pharmacophores. **Chemistry Asian**, p.2696-2718. 2011.
- AJANI, O. O.; IYAYE, R. T. Recent advances on oxadiazole motifs: Synthesis, reactions and biological activities. **Mediterranean Journal of Chemistry**, v. 10, p.418-452. 2020.
- ALMALKI, A. S. A.; NAZREEN, S.; MALEBARI, A. M.; ALI, N. A.; ELHENAWY, A. A.; ALGHAMDI, A. A. A; AHMAD, A.; ALFAITI, S. Y. M.; ALSHARIF, M. A.; ALAM, A. M. Synthesis and Biological Evaluation of 1,2,3-Triazole Tethered Thymol-1,3,4-Oxadiazole Derivatives as Anticancer and Antimicrobial Agents. **Pharmaceuticals**, p.1-18. 2021.
- AMETA, K. L. KANT, R. PENONI, A. N- **Heterocycles Synthesis and Biological Evaluation**. p.221, 2022.
- ARAUJO, C. R. M. A.; FILHO, C. A. L.; SANTOS, V. L. A. S.; MAIA, G. L. A.; GONSALVES, A. A. Desenvolvimento de fármacos por hibridização molecular uma aula prática de química medicinal usando comprimidos de paracetamol e sulfadiazina e a ferramenta virtual Scifinder. **Química Nova**, v.38, p. 868-873. 2015.
- 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.
- BADAVATH, N. V.; KUMAR, AKHIL, A.; SAMANTA, K. P.; MAJI, A.; BLUM, G.; SEN, A. J. A. Determination of potential inhibitors based on isatin derivatives against SAR-CoV-2 main protease (M_{pro}): a molecular docking, molecular dynamics, and structure-activity relationship studies. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v.40, n7, p.3110-3128. 2020.
- BASAPPA, B.; JUNG, Y.; RAVISH, A.; ZHANGXI, S.; MAHENDRA, A. PANDEY, V.; LOBIE, P. E.; SETHI, G.; AHN, K. S.; Methil-thiol-bridged oxadiazole and triazole heterocycle as inhibitors of NF-κB in Chrorronic Myelogenous Leukemia cells. **Biomedicines**, v.11, p. 1-24. 2023.
- BIENACKI, K.; DASKO, M.; CIUPAK, O.; KUBINSKI, K.; RACHON, J.; DEMKOWICZ, S.; Novel 1,2,4-oxadiazole Derivatives in Drug Discovery. **Pharmaceuticals**, v.13, p.1-45. 2020.
- BROTSCHI, C.; ROCH, C.; GATFIELD, J.; TREIBER, A.; WILLIAMS, J. T.; SIFFERLEN, T.; HEIDMANN, B.; JENCK, F.; BOLLI, M. H.; BOSS, C. Oxadiazole Derivatives as Dual Orexin Receptor Antagonists: Synthesis, Structure–Activity Relationships, and Sleep-Promoting Properties in Rats. **ChemMedChem**, v.14,

p.1257-1270. 2019.

Copper-Mediated Direct Cross-Coupling of 1,3,4-Oxadiazoles and Oxazoles with Terminal Alkynes. **Chemistry a European Journal**, v.16, p.1772-1775. 2010.

CUNHA, F. S.; DE AGUIAR, A. P.; **Síntese e bioatividade de 1,2,4-oxadiazóis. Revista virtual de Química**, v. 7(6), p.1-22. 2015.

DE, S. S.; KHAMBE, M. P.; DEGANI, M. S. Oxadiazole scaffolds in anti-tuberculosis drug discovery. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 29, p.1999-2007. 2019.

DESAI, N. C.; WADEKAR, K. W.; MEHTA, H. K.; PANDIT, U. P.; KHEDKAR, V. M.; Design, syntheses, antibacterial activity and *in silico* studies of novel quinolone fused with triazine, thiadiazole and oxadiazole heterocycles. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 43, n.1, p.154-166. 2023.

GARRITZ, A. Historia de la química cuántica. **Educación química**, v. 25, p. 170-175. 2014.

GLOMB, T.; SWIATEK, P.; Antimicrobial activity of 1,3,4-oxadiazole derivatives. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, p.1-23, 2021.

HAMMOUDA, M. B.; AHMAD, I.; HAMD, A.; AMAL, D.; PATEL, H. BOUALI, N.; HAMAOUA, W. S.; HOSNI, K.; GHANNAY, S. ALMINDER, F. NOUMI, E.; MEDDI, S.; AOUADI, K.; KADRI, A.; Design, synthesis, biological evaluation and *in silico* studies of novel 1,2,3-triazole linked benzoxazine-2,4-dione conjugates as potent antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory agents. **Arabian Journal of Chemistry**, v.15, p.1-16. 2022.

KAUR, J.; SAXENA, M.; RISHI, N.; An of recent advances in biomedical applications of click chemistry. **Bioconjugate Chemistry**, v. 32, p.1455-1471. 2021.

KITAHARA, M.; HIRANO, K.; TSURUGI, H.; SATOH, TETSUYA, S.; MIURA, M. KUSHWAHA, D.; TIWARI, V. K.; Click inspired synthesis of 1,2,3-triazole-linked 1,3,4-oxadiazole glycoconjugates. **Journal Heterocyclic Chemistry**, v. 54, p.2454-2462. 2017.

KAWANO, T.; MATSUYAMA, N.; HIRANO, T. S.; MIURA, M.; Room Temperature Direct Alkynylation of 1,3,4-Oxadiazoles with Alkynyl Bromides under Copper catalysis. **JOC Note**. V.75, p. 1764-1766. 2010

LASTRE, L. Prêmio Nobel de Química. **La educación en la química en Argentina en el mundo**, v.28(2), p. 179-180. 2022.

MALIK, S. M.; AHMED, S. A.; ATHAGAFI, I. L.; ANSARI, A. A.; KAMAL, A. Application of triazoles as bioisosteres and linkers in the development of microtubule targeting agents. **Royal Society of Chemistry**, v.11, p. 327-348. 2020.

MOHAMMADI-KHANAPOSHTANIA, M.; AHANGARBM; SAEEDI, R. S.; SAFAVI M.; KHANAVI M.; FOROUMADI, A.; SHAFIEE, A.; AKBARZADEH. Design, synthesis, biological evaluation, and Docking Study of Acetylcholinesterase Inhibitors: New Acridone-1,2,4-oxadiazole-1,2,3-triazole hybrids. **Chemical Biology&Drug Design**, v. 86, p.1425-1432. 2015.

NAYAK, S. GAONKAR, S. L., MUSAD, E. A., DAWAR, AL A. M. 1,3,4- Oxadiazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Recent developments, mechanism of action ant structure-activity relationships. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 25, p. 1-24. 2021.

PATEL, K. D.; PRAJAPATI, S. M., PANCHAL, S. N.; PATEL, H. D. Review of synthesis of 1,3,4-oxadiazole derivatives. **Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry**, v. 44, p. 1859-1875. 2014.

PINGILI, D.; SVUM, P.; RAGHAVENDRA, N. M.; Discovery of novel 1,2,4-oxadiazolyl triazole hybris as B-raf inhibitors for the treatment of melanona. **Chemistre Europe**, v.7, p. 1-7. 2022.

RAFIQUE, J.; SABA, S.; ROSÁRIO, A. R.; ZENI, G.; BRAGA, A. L. K₂CO₃ mediated, direst C-H bond selenation and thiolation of 1,3,4-oxadiazoles in the absence of metal catalyst: An eco-friendly approach, **Journal Name**, v.1, p. 1-5. 2014.

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**, v.16, p. 130-157. 2015.

SANTOS, C. S.; OLIVEIRA, R. J.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS, J. C. R. 1,2,3-Triazoles:general and key synthetic strategies. **Arkivoc**, v.1, p. 219-271.2020.

SANTOS, L. T. D.; TEIXEIRA, M. L.; CARNEIRO, J.; Síntese de um novo candidato a medicamento por meio de hibridização molecular e aplicação como estratégia de aprendizado. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, v.7, n.3, p. 2223-2233. 2021.

SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. A.; ARAÚJO, C. R. M.; Abordagem didática para o desenvolvimento de moléculas bioativas: regra dos cinco de Lipinski e preparação de heterociclo 1,3,4-oxadiazol em forno de micro-ondas. **Química Nova**, v.41, n. 1, p.1-6. 2018.

SCHULZE, B.; SHUBERT, U. S. Beyond click chemistry – supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. *Royal society of chemistry*, v.43, p.2522-2571. 2014.

SHAHZAD, S. A.; YAR, M., BAJLA, M.; SHAHZADI, L.; KHAN, Z. A., NAQVI, S. A. R. N., MUTAHIR, S. MAHMOOD, N.; KHAN, K. M. Synthesis thymidine phosphorylase inhibition and molecular modeling studies of 1,3,4-oxadiazole-2-thione derivates. **Bioorganic Chemistry**, v.60, p.37-41. 2015.

SHAPIRO, R. S.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Regulatory Circuit Governing Fungal

Development, Drug Resistance, and Disease. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.75, n.2, p.213-267. 2011.

SIGALAPALLI, D. K.; KIRAMMAI, G., DEVI, P.; TOKALA, R.; SANA, A.; TRIPURA, C.; JADHAV, G. S.; KADAGARTHUR, M.; SHANKARAIAH, N.; NAGESH, N.; BABU, A. N.; TANGELLAMUDI, N.D.; Synthesis and biological evaluation of novel imidazol[1,2-]pyridine-oxadiazole hybrids as anti-proliferative agents: Study of microtubule polymerization inhibition and DNA binding. **Biorganic&Medicinal Chemistry**, v. 43, p.1-13. 2021.

SUMRRA, S.H.; HABIBA, U.; ZAFAR, W.; IMRAN, M.; ZAHID, H. C.; A review on the efficacy and medicinal applications of metal-based triazole derivatives. **Journal of Coordination Chemistry**, v.73. 2938-2877. 2020.

THEUNISSEN, C.; EVANO, G., Room-Temperature Direct Alkynylation of Arenes with Copper Acetylides. **Organic Letters**, v.16, p.4488-449. 2014.

WORREL, B. T.; MALIK, A.; FOKIN, V.V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed-zide-alkyne cycloadditions. **Science**, v.340, p.456-460. 2013.

ZHAO, Y.; CHAI, Z.; ZENG, Q.; ZHANG, X. W. Overview of 1,5-Selective Click Reaction of Azides with Alkynes of Their Synthetic Equivalents. **Molecules**, v.28. p. 1-29. 2023.

Anexo 1

Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **2b**

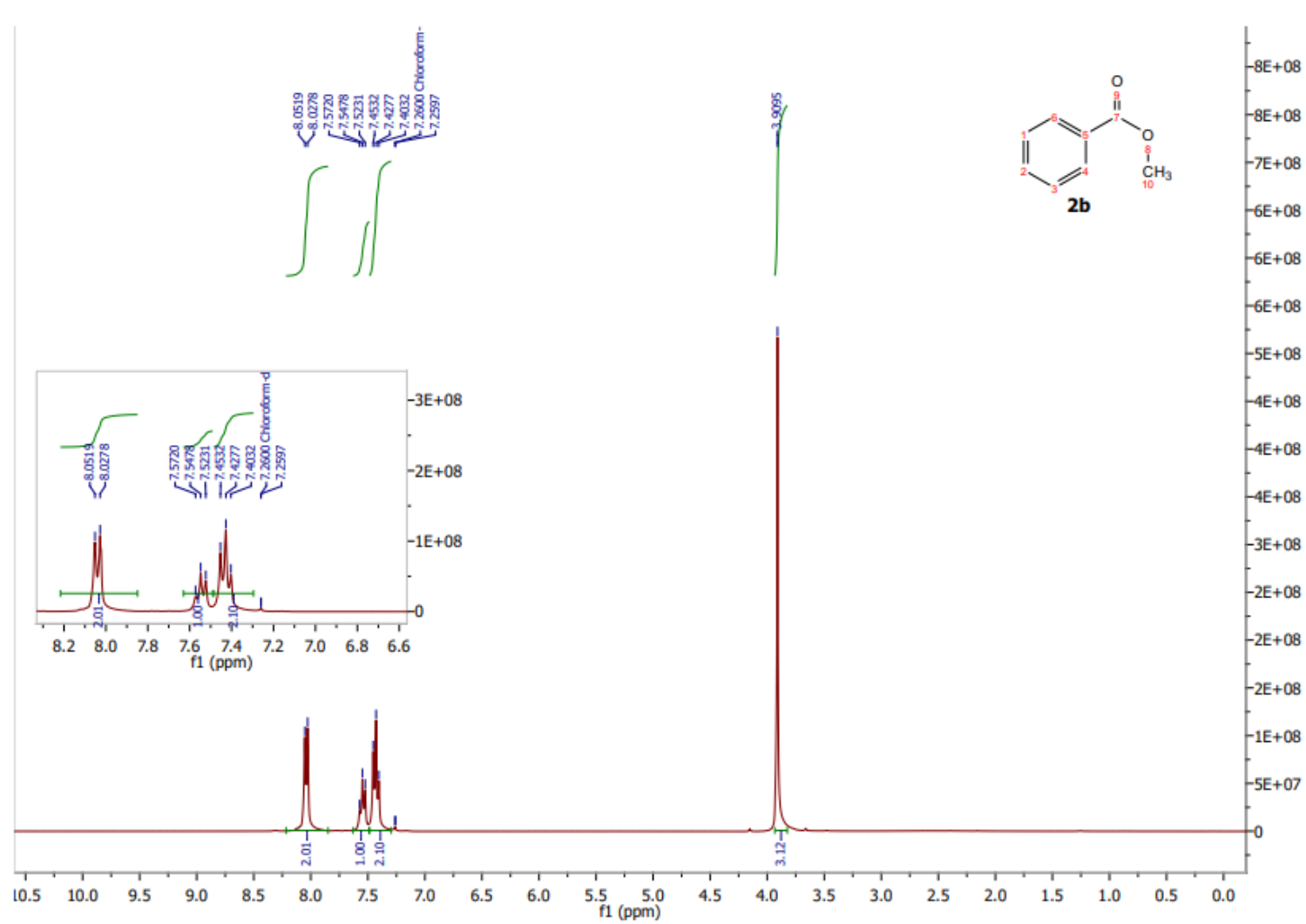


Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **2b**.

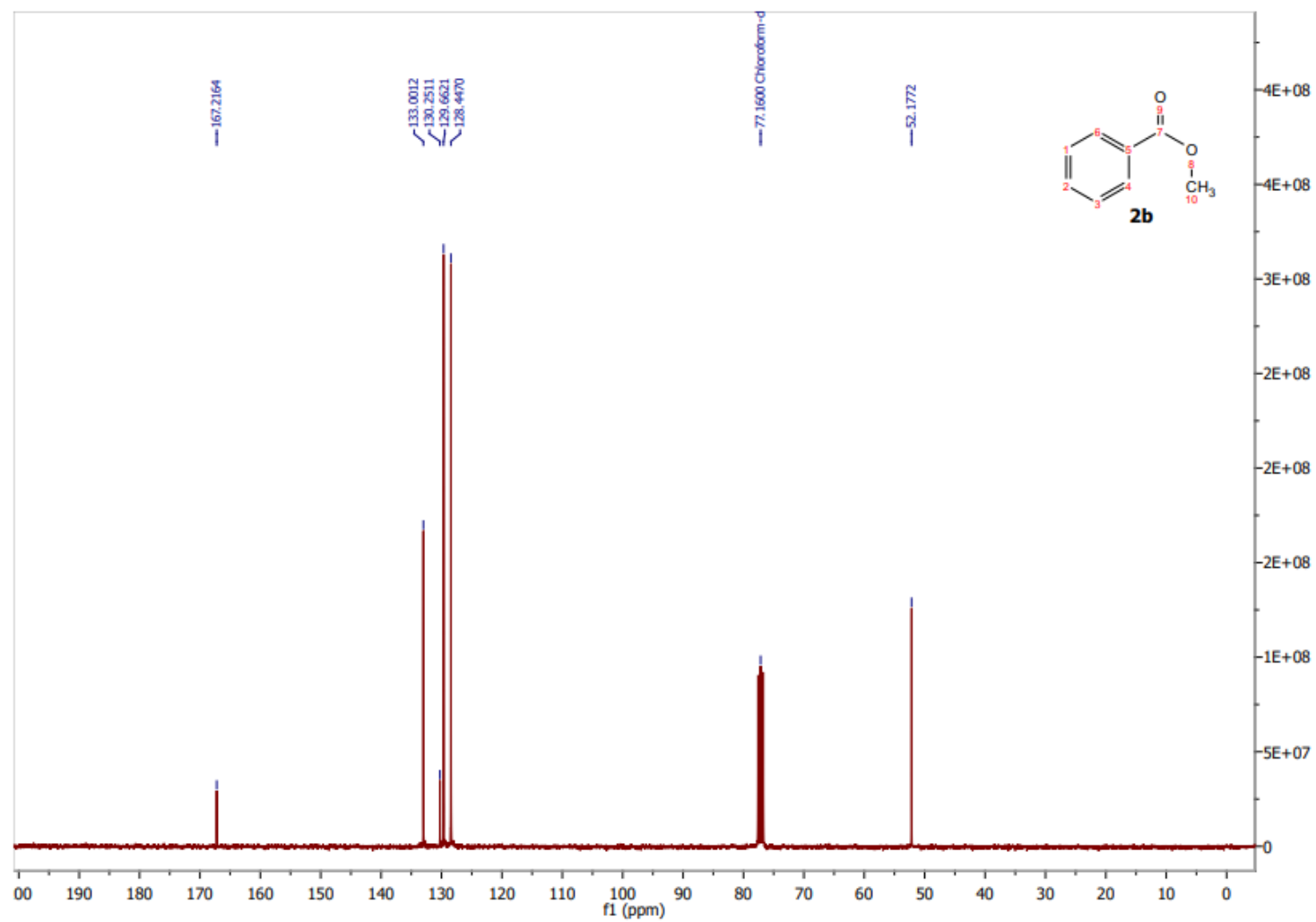


Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **2d**

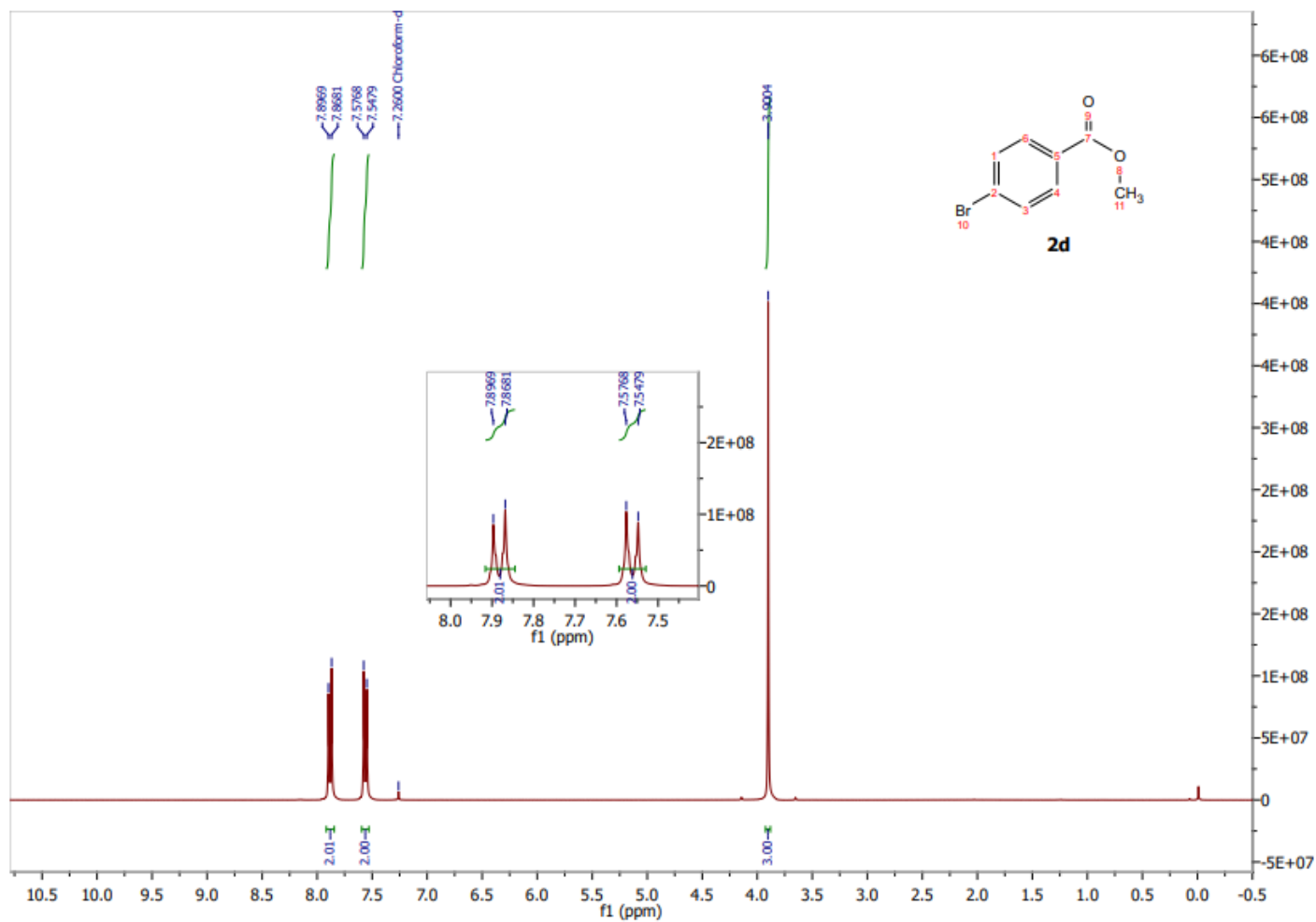


Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **2d**

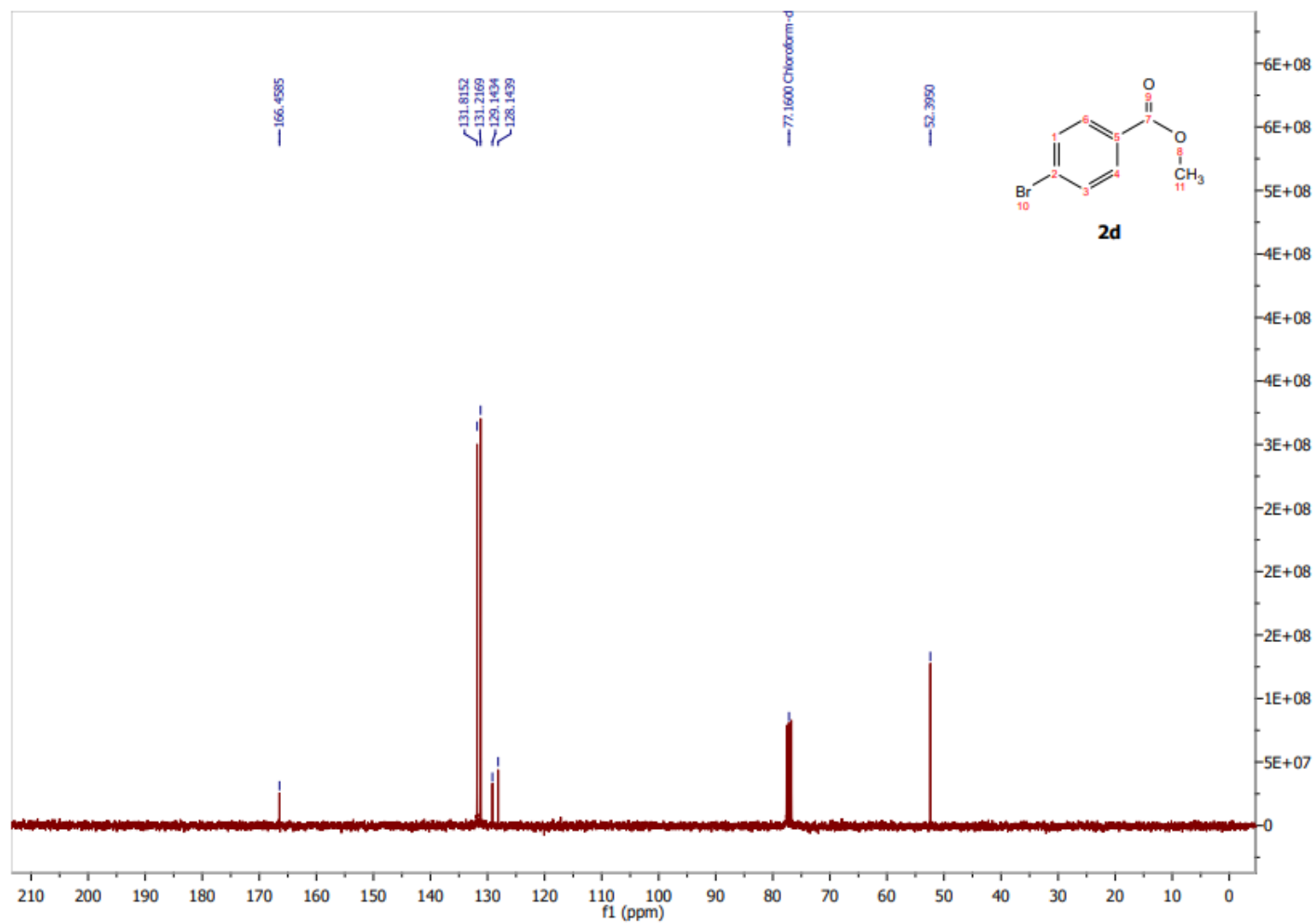


Figura 50 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **3b**

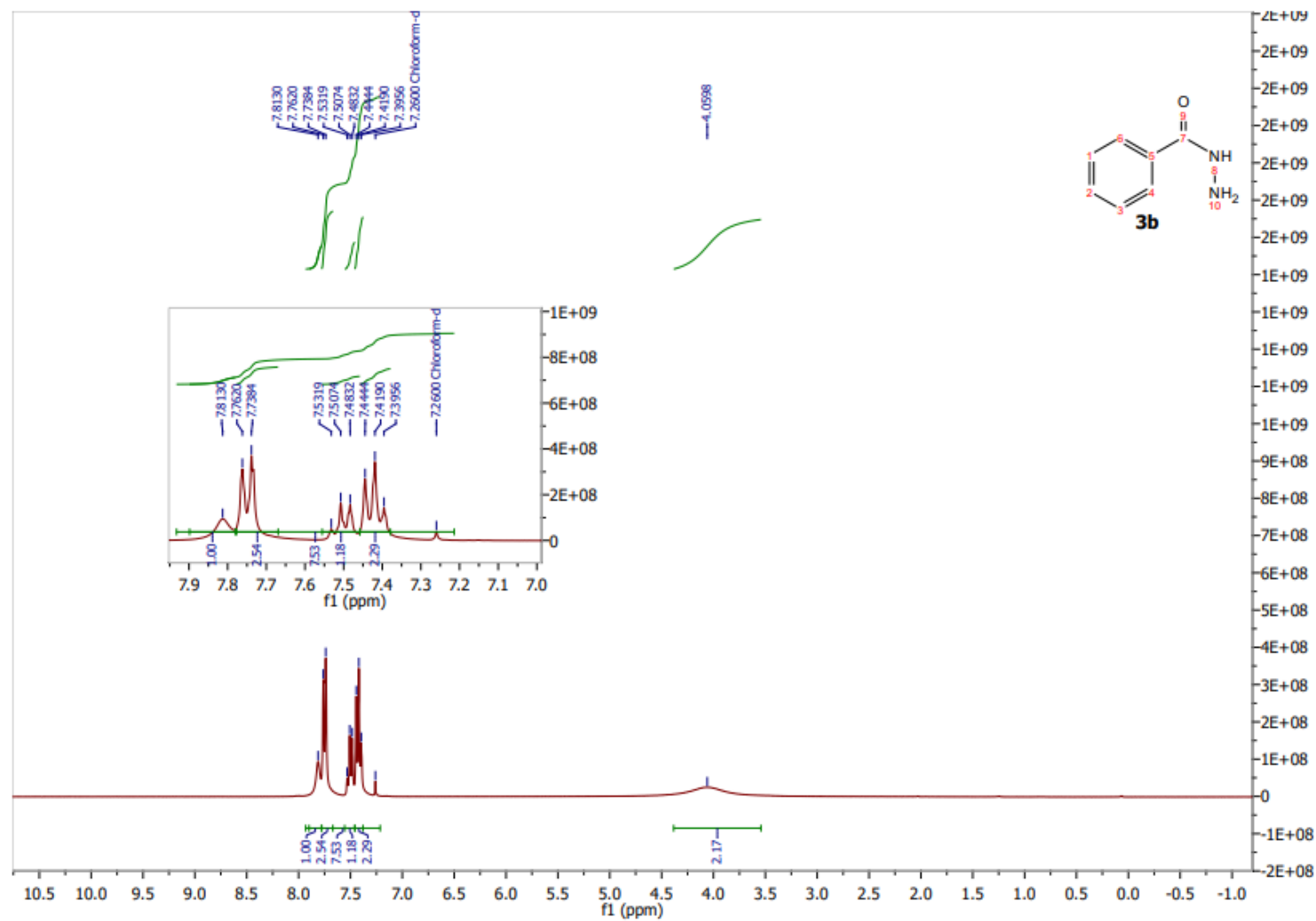


Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **3b**

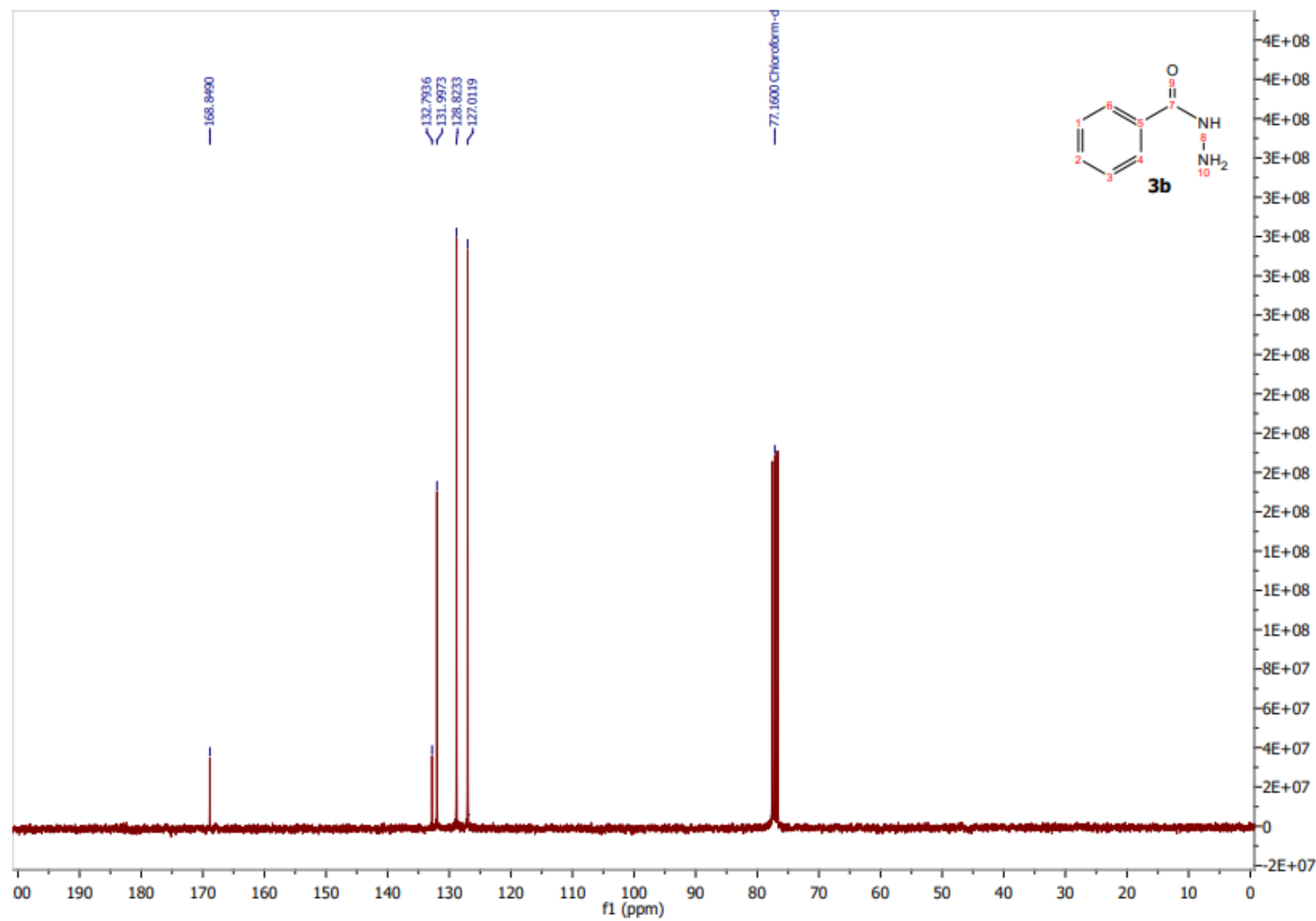


Figura 52 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **3c**

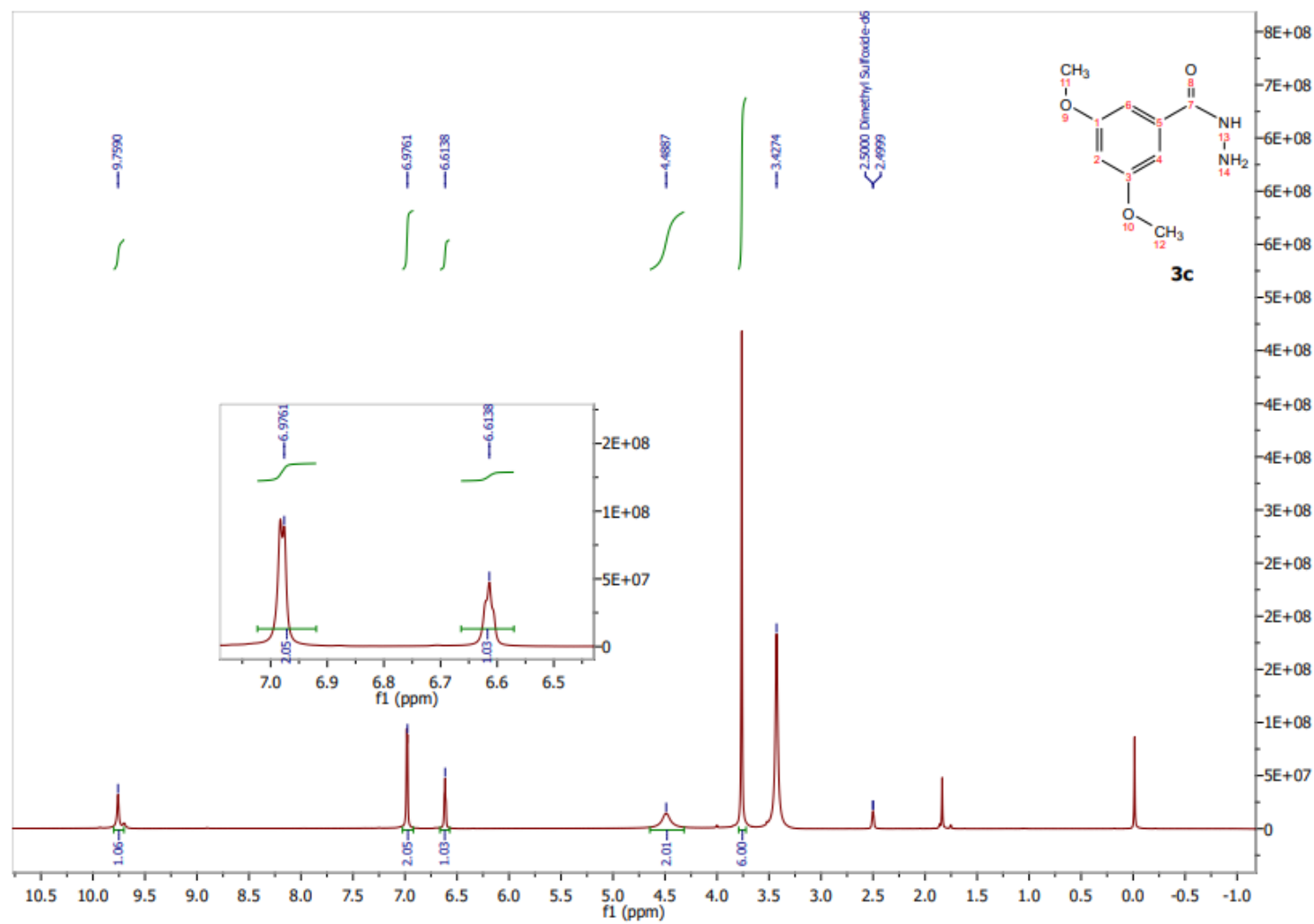


Figura 53 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **3c**

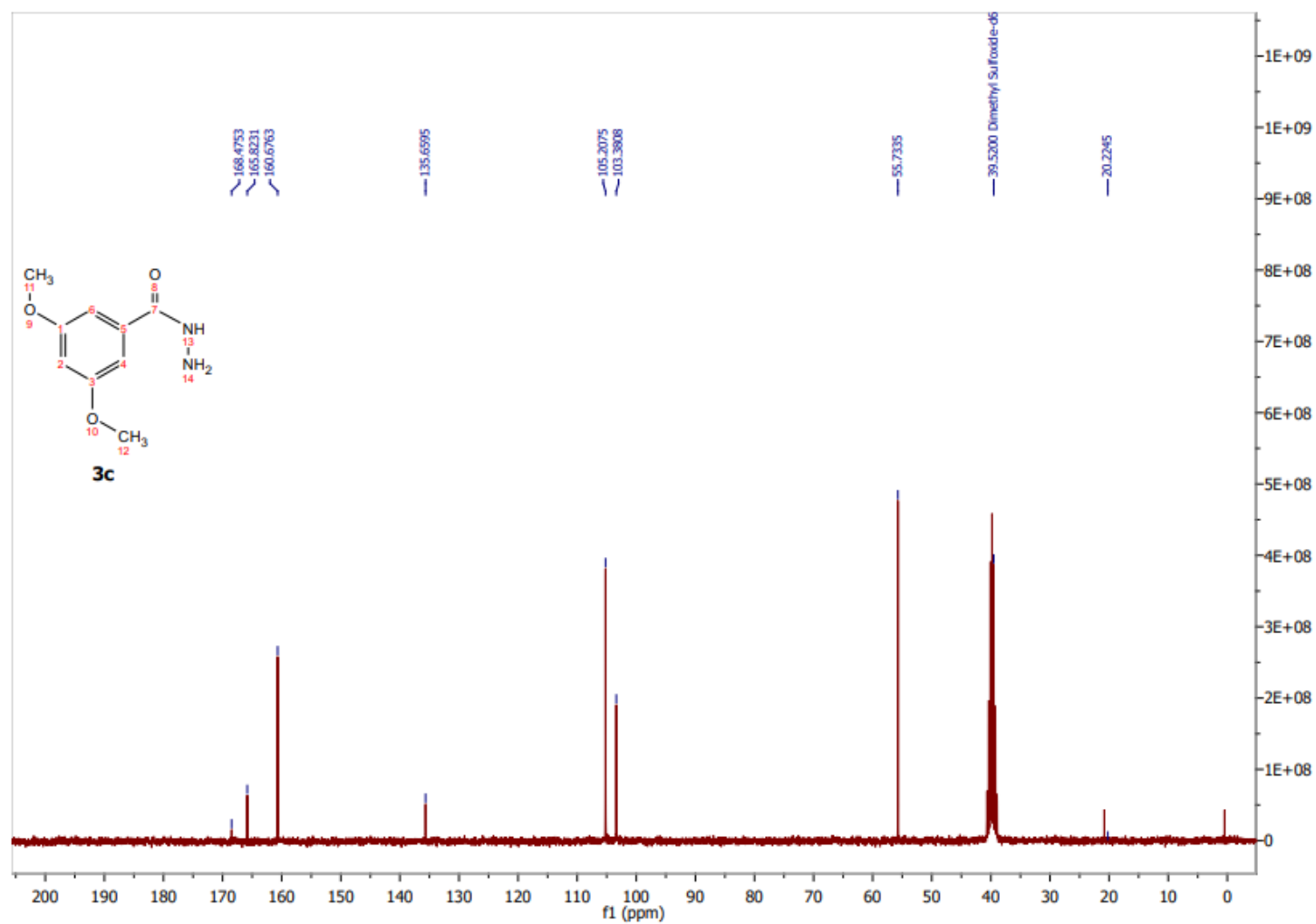


Figura 54 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **3d**

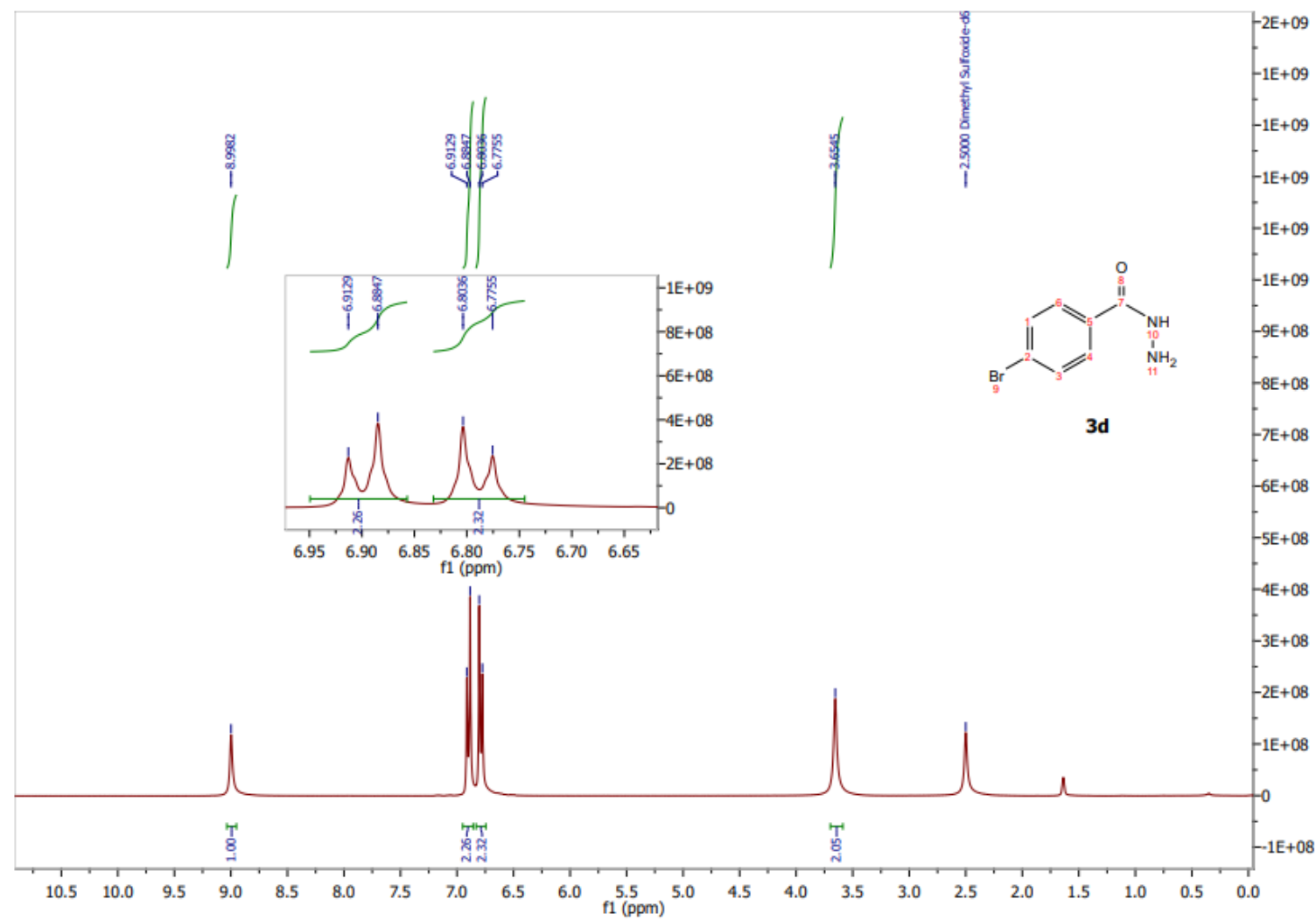


Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **3d**

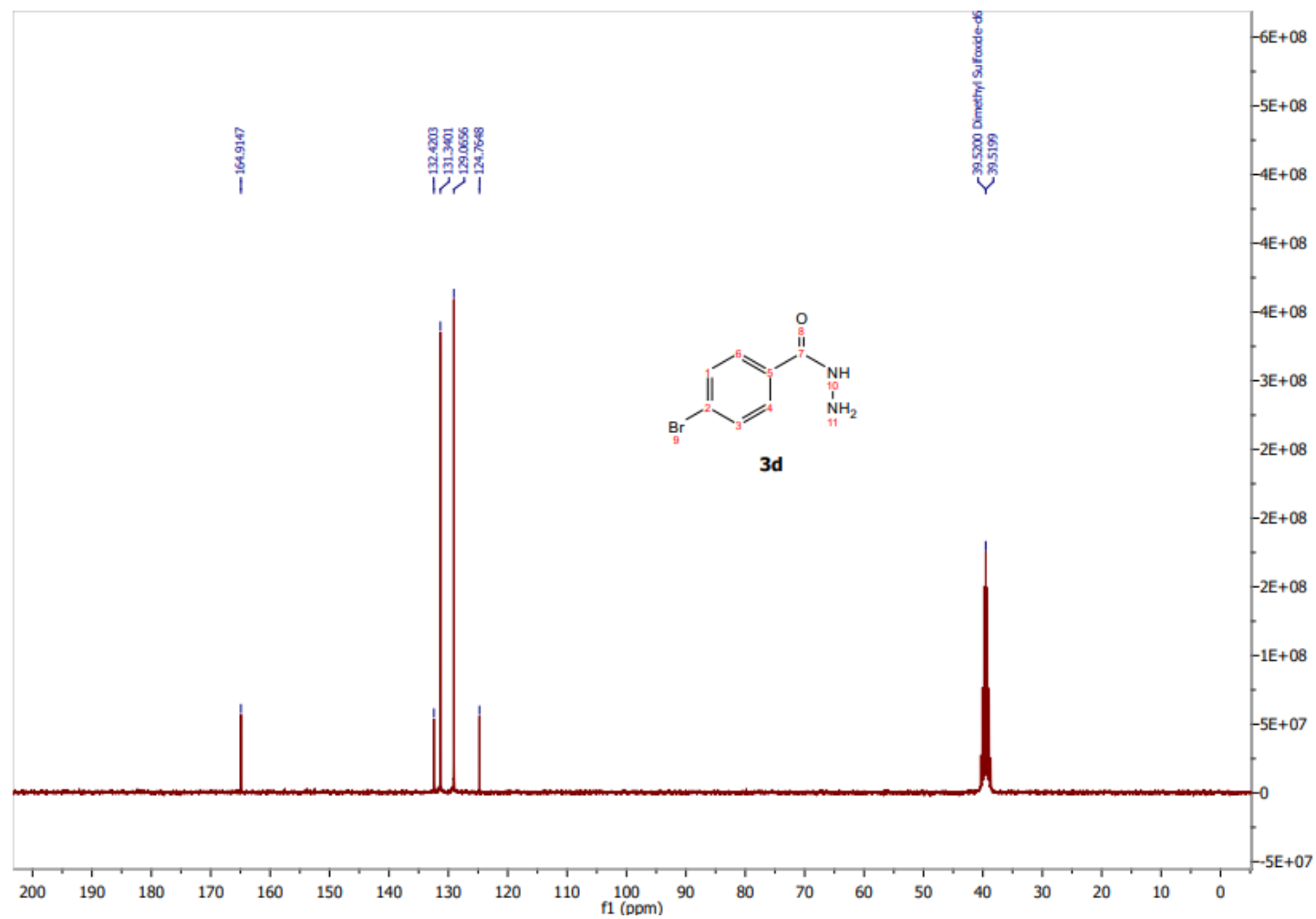


Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **4b**

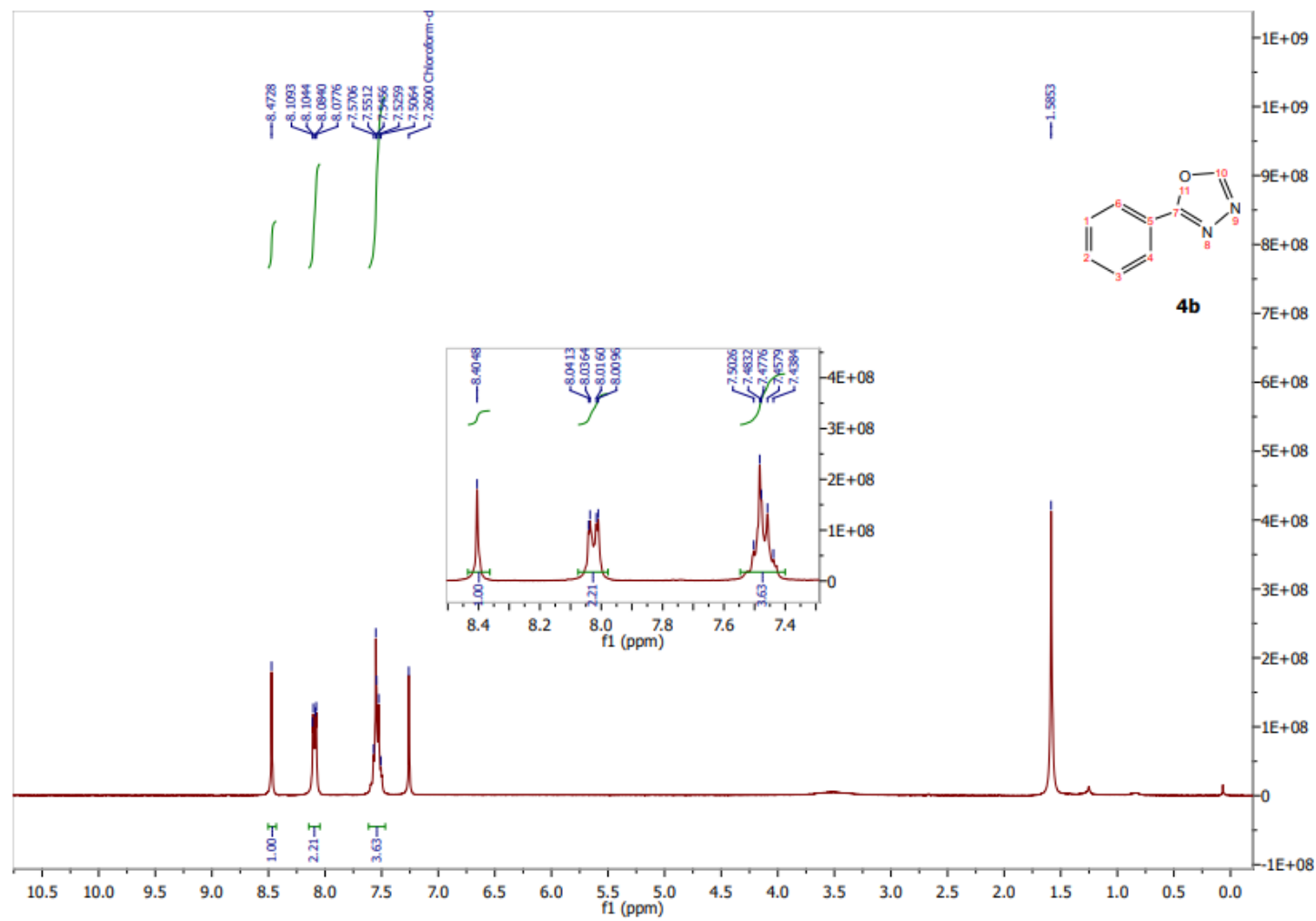


Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **4b**

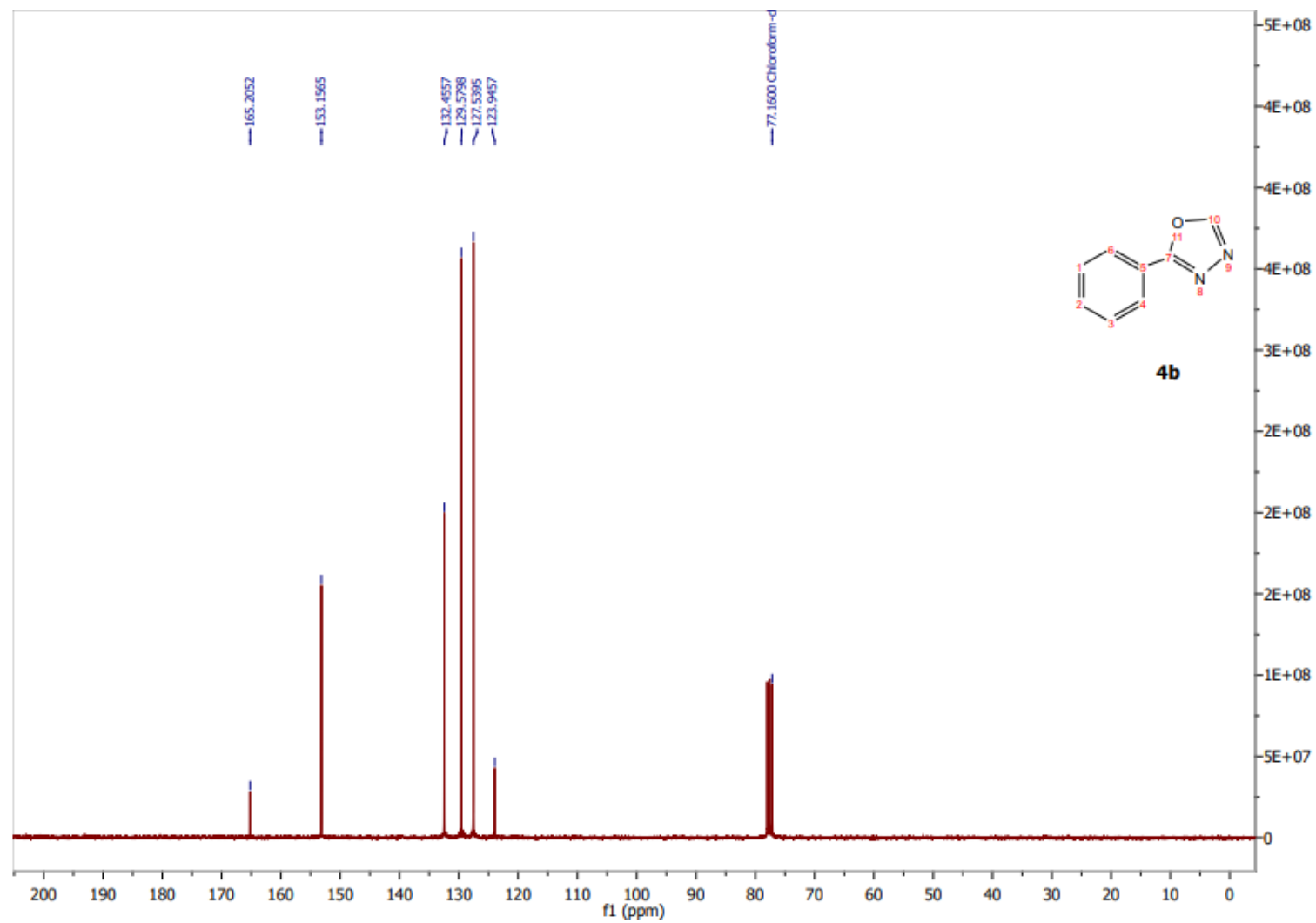


Figura 58 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6) do composto **4c**

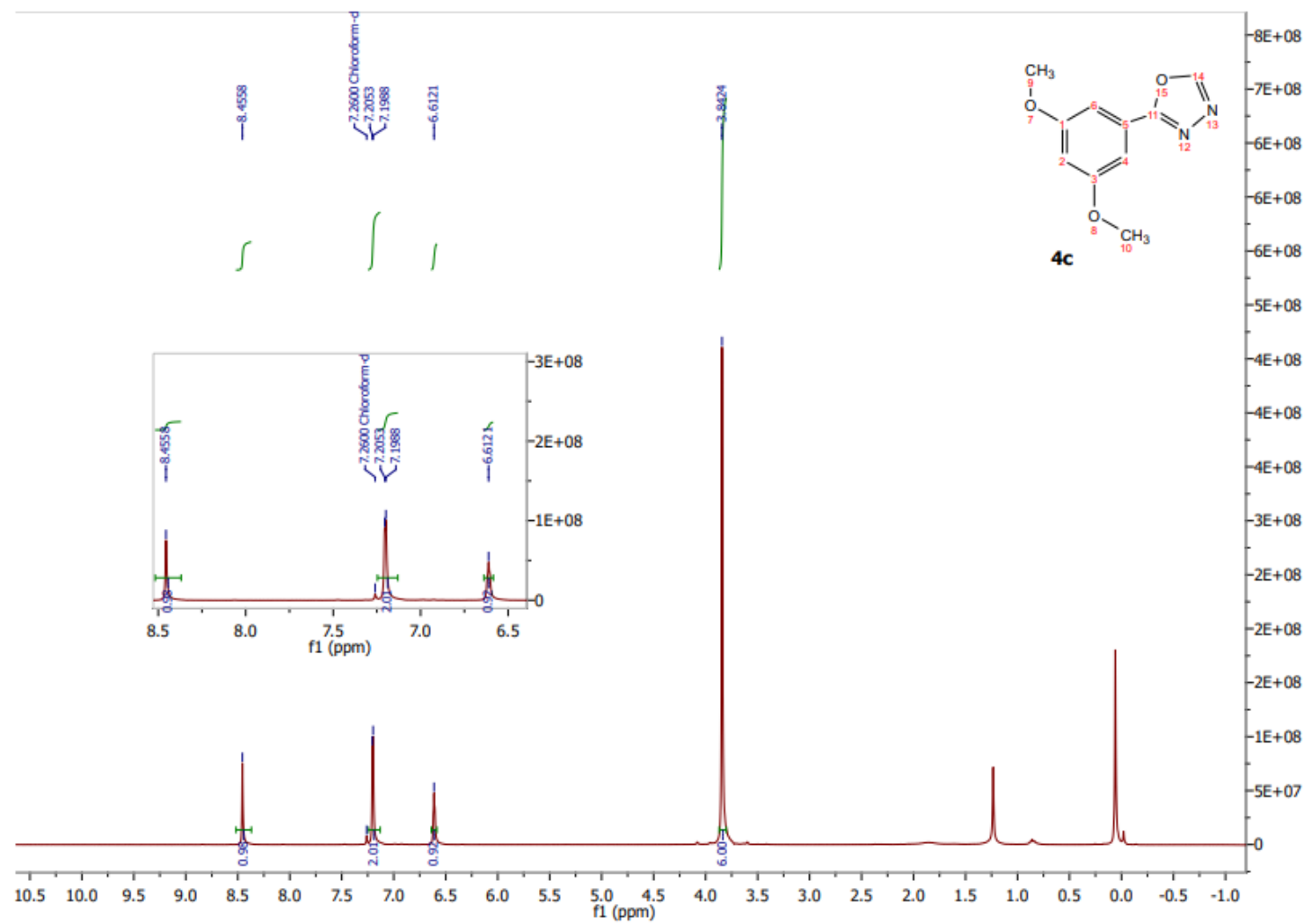


Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **4c**

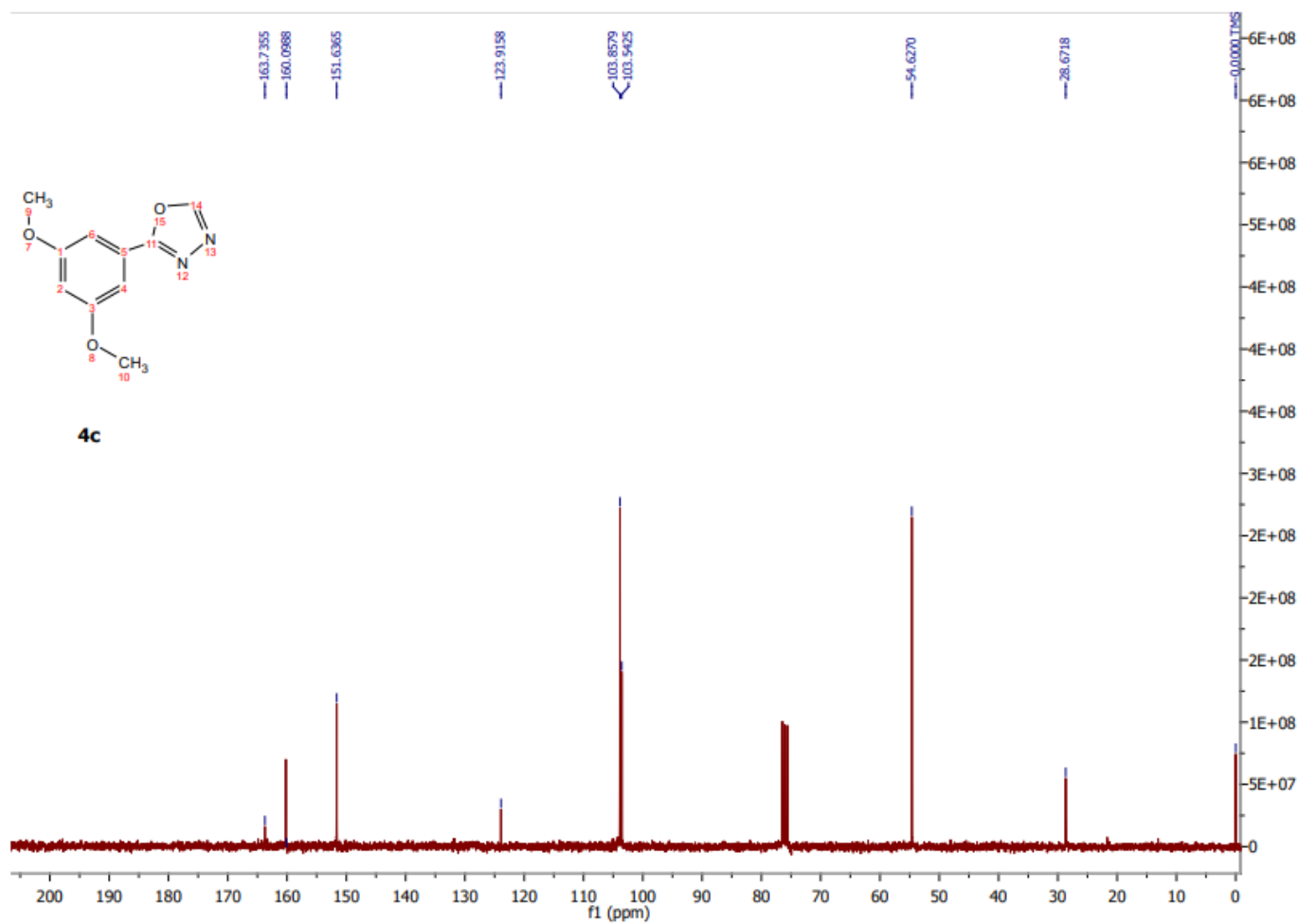


Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO } d_6$) do composto **4d**

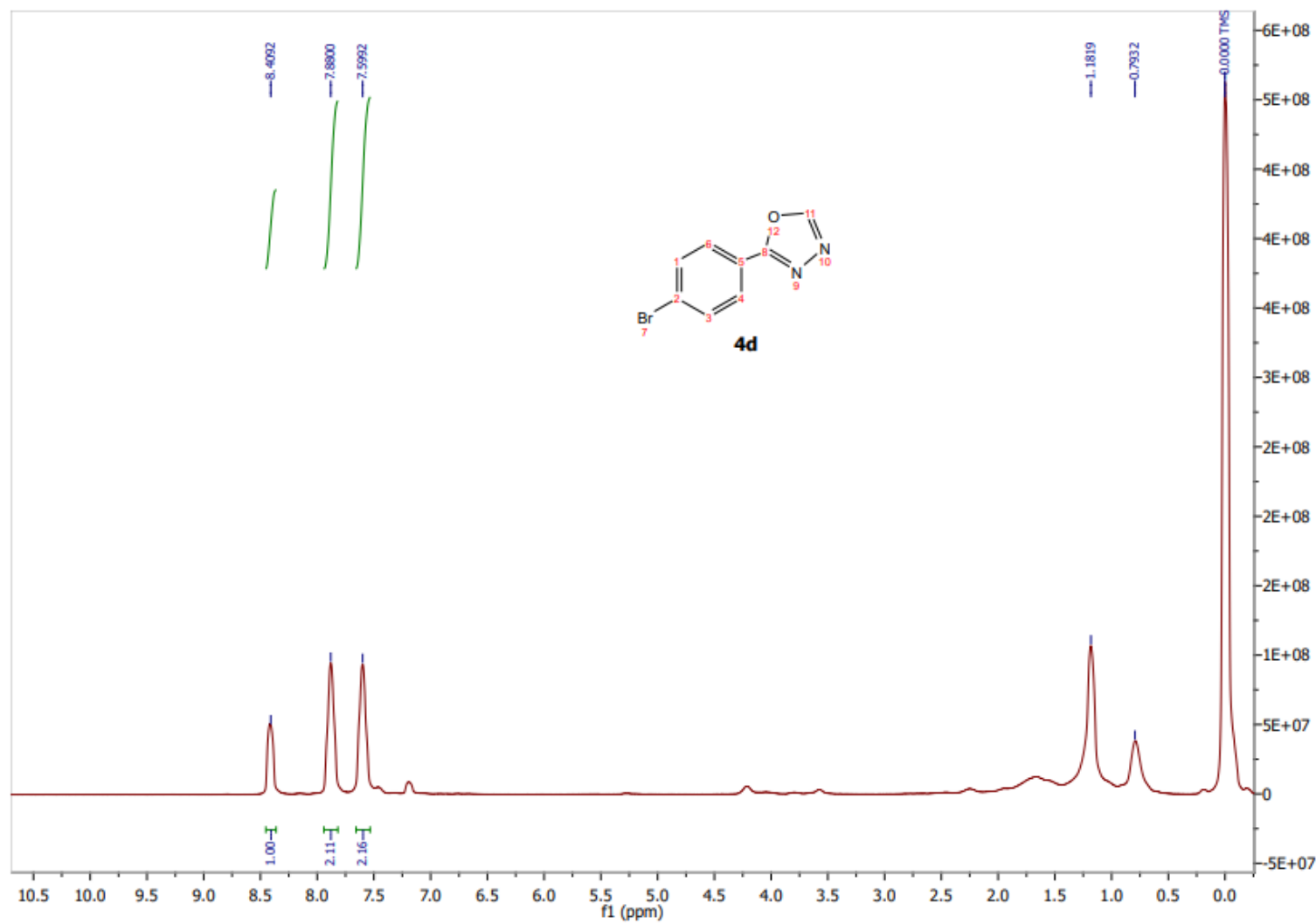


Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **4d**

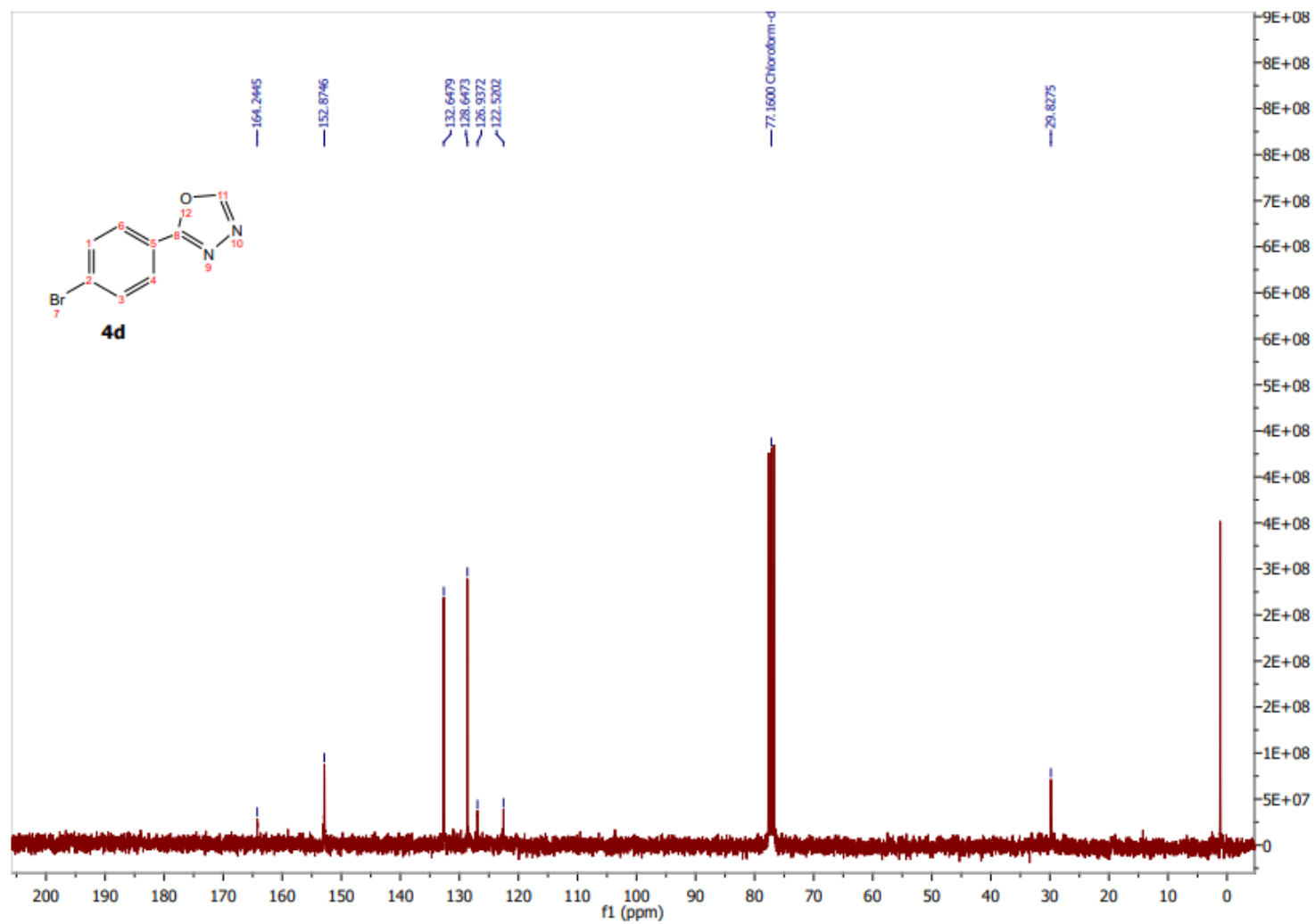


Figura 62 - . Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **7c**

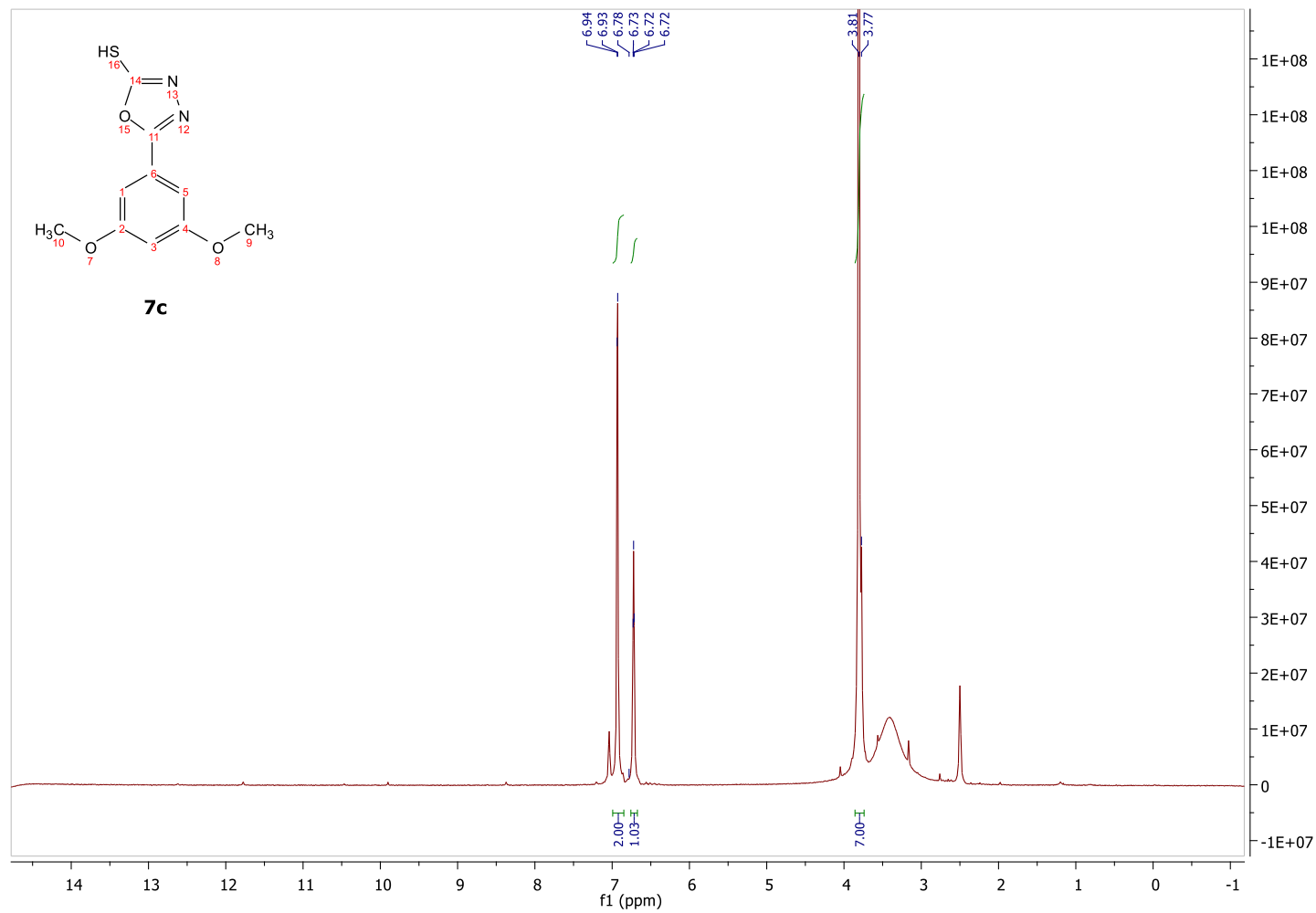


Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6) do composto **7c**

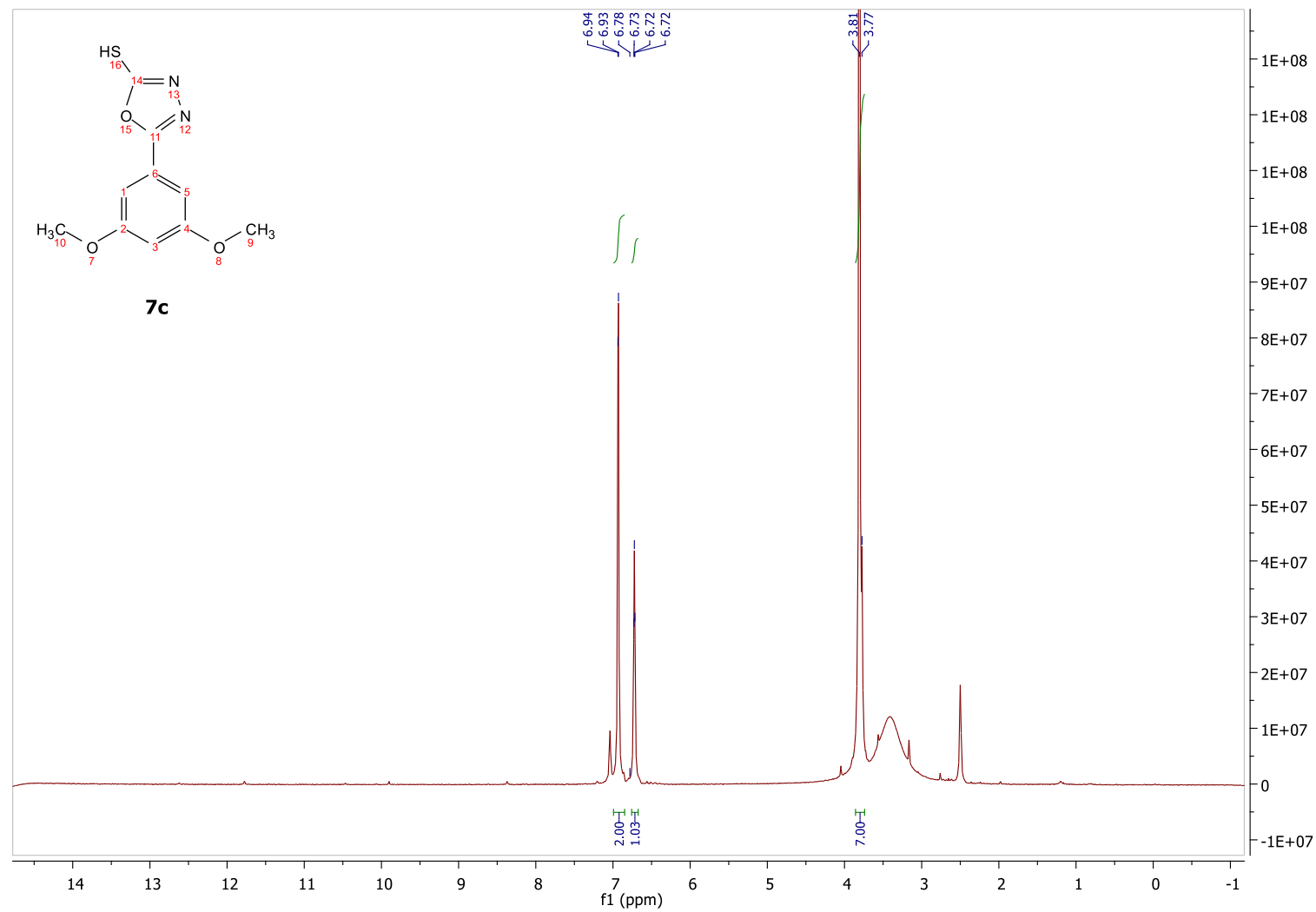


Figura 64 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **7c**

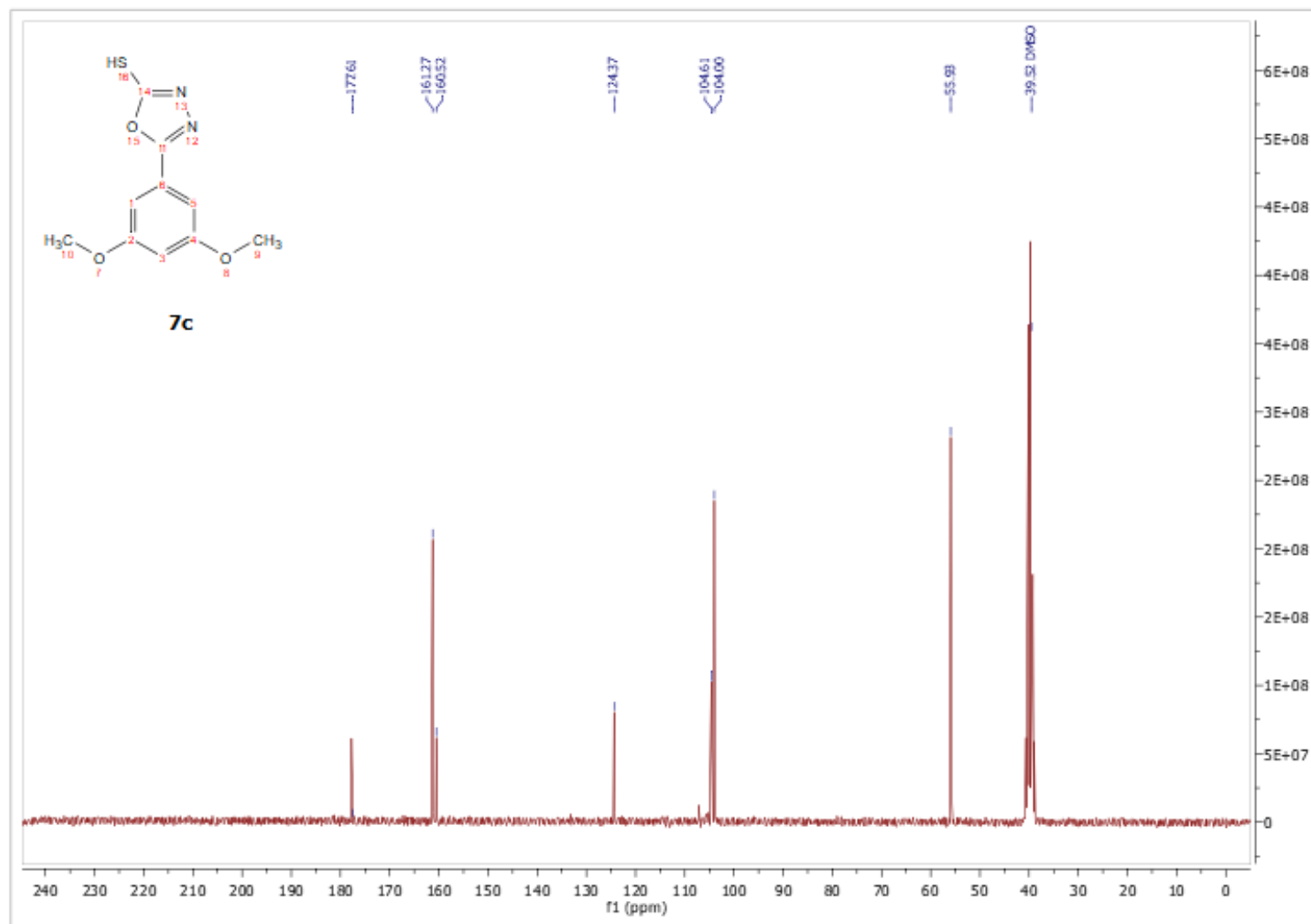


Figura 65 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6) do composto **7d**

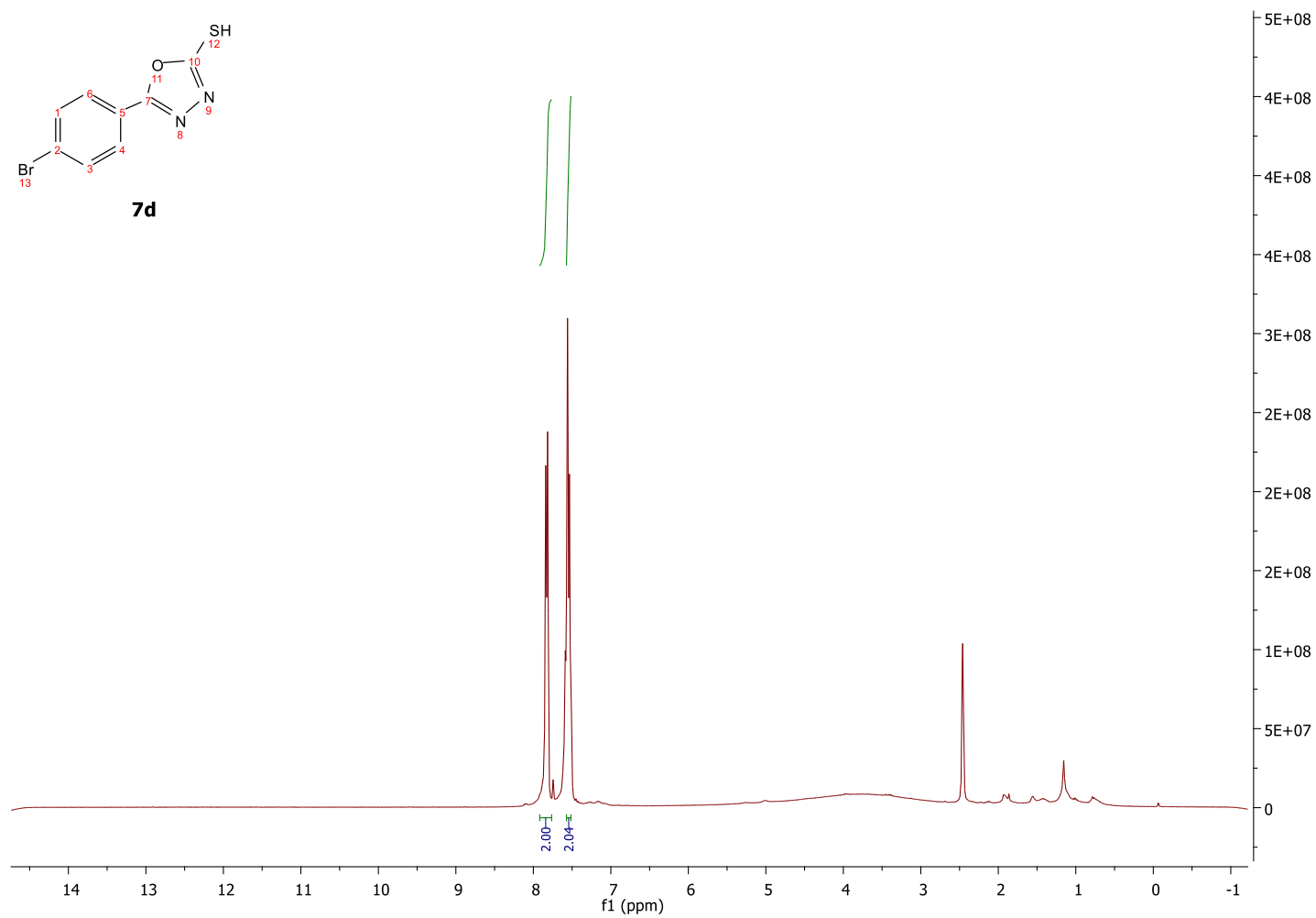


Figura 66 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **7d**

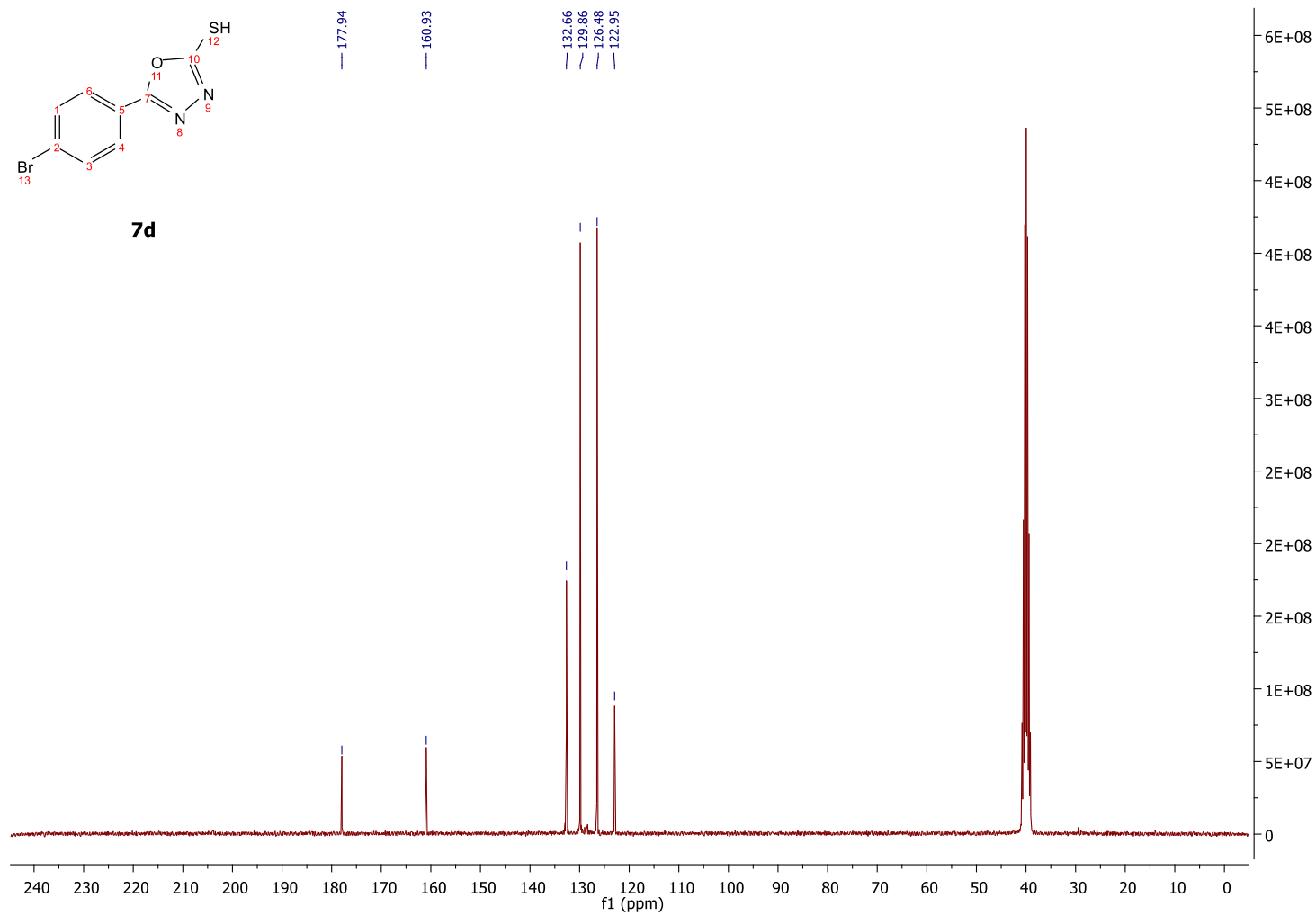


Figura 67 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO d_6) do composto **7c**

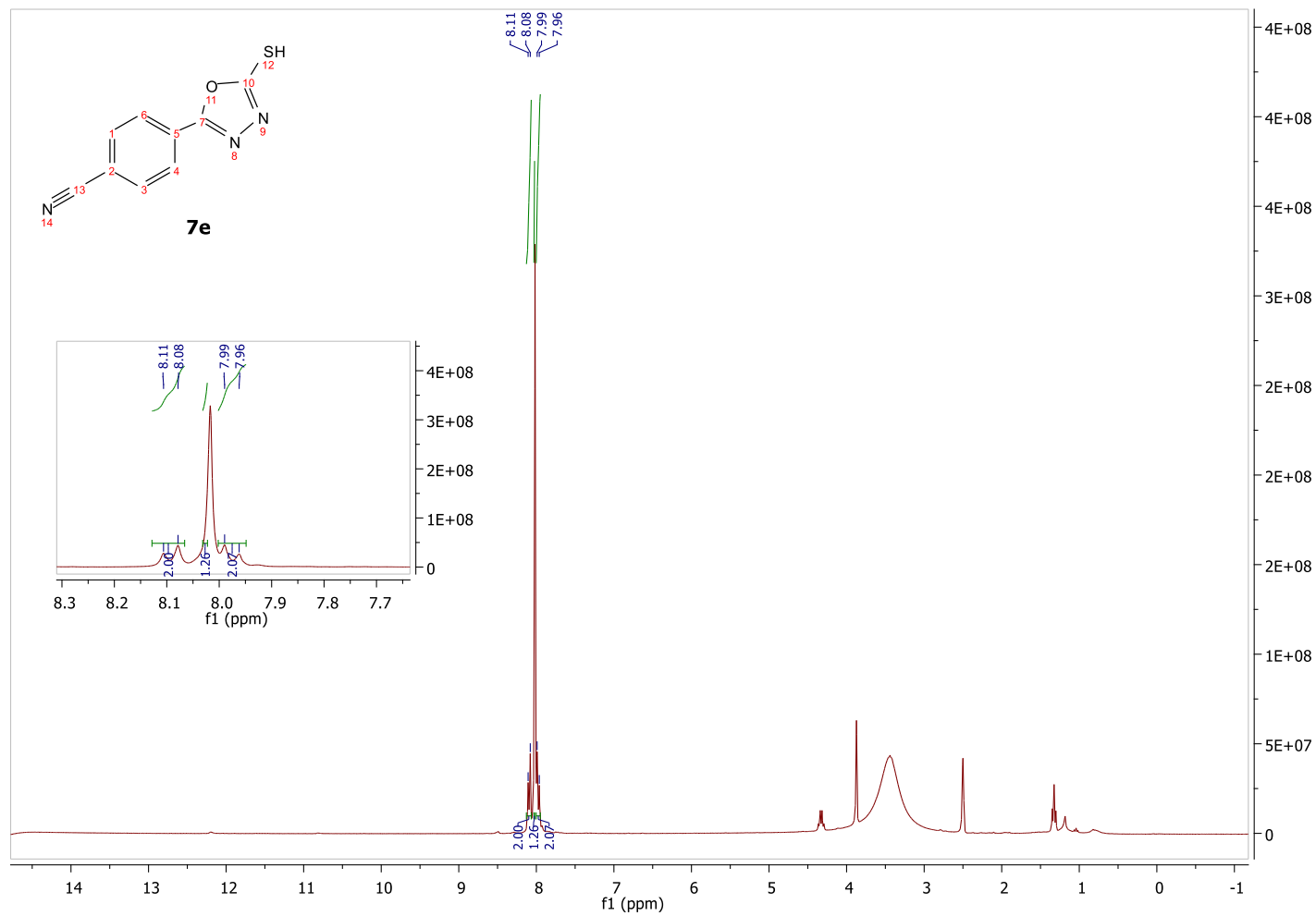


Figura 68 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **7e**

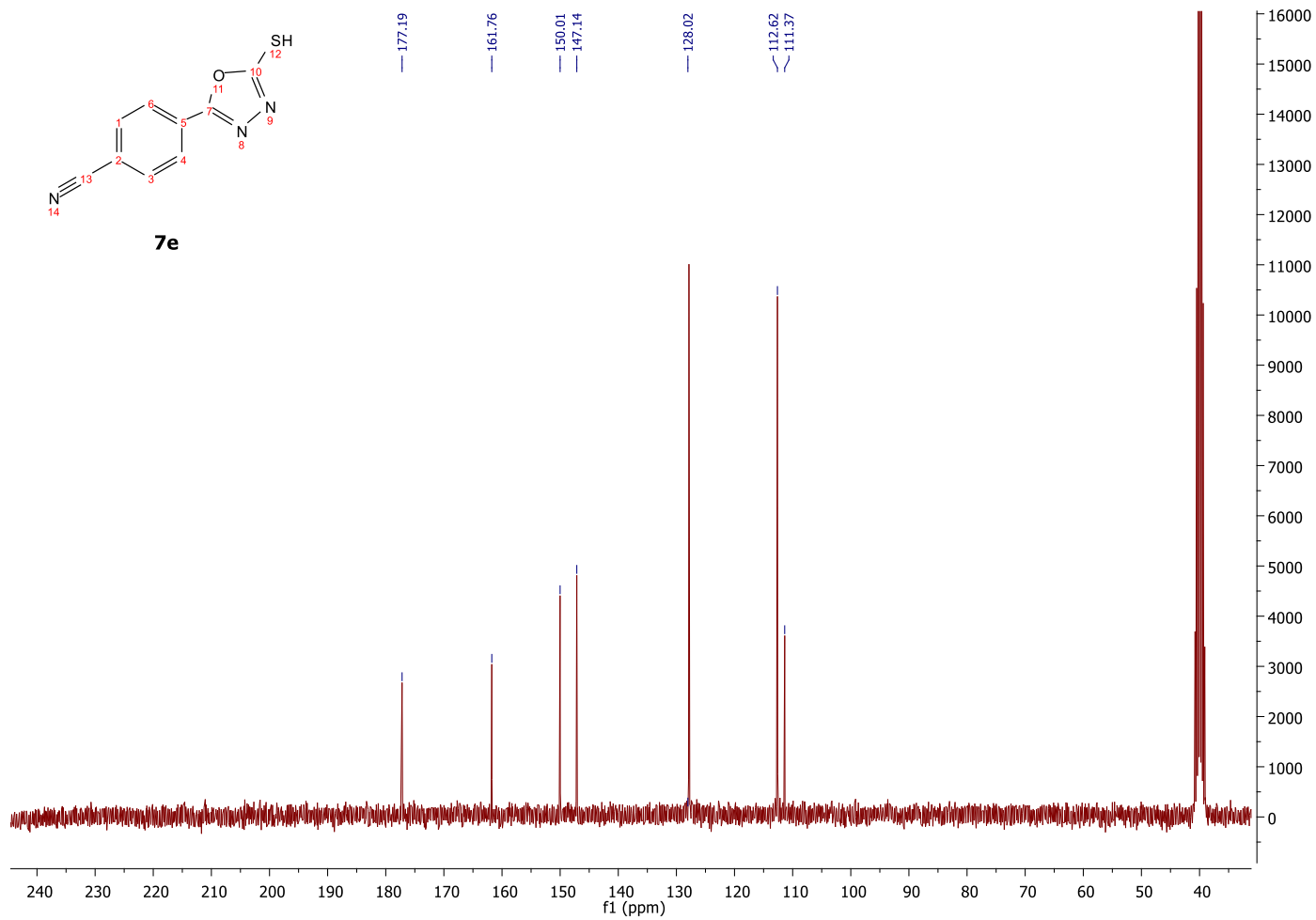


Figura 69 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **7e**.

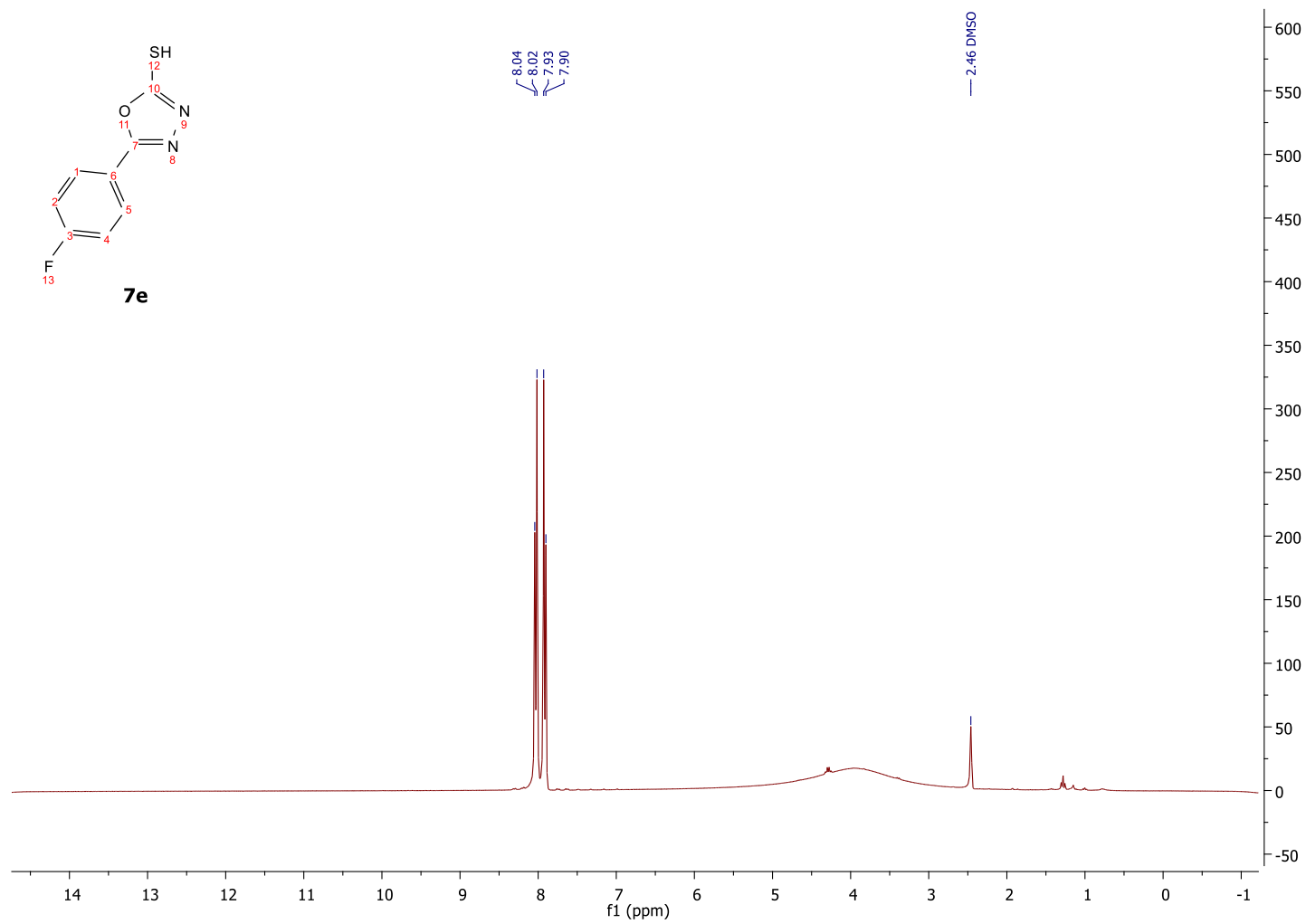


Figura 70 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **7e**

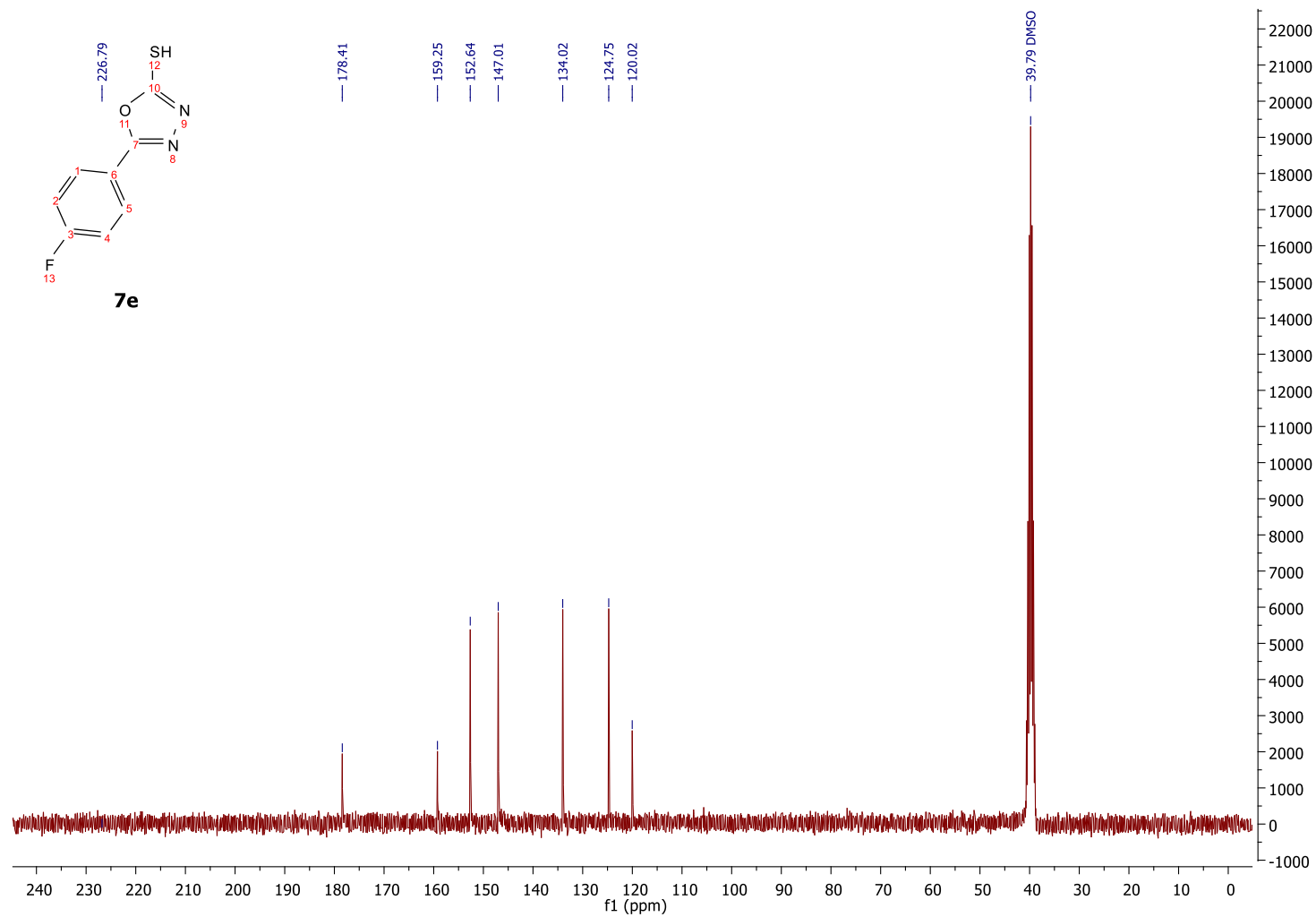


Figura 71 - . Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **7g**.

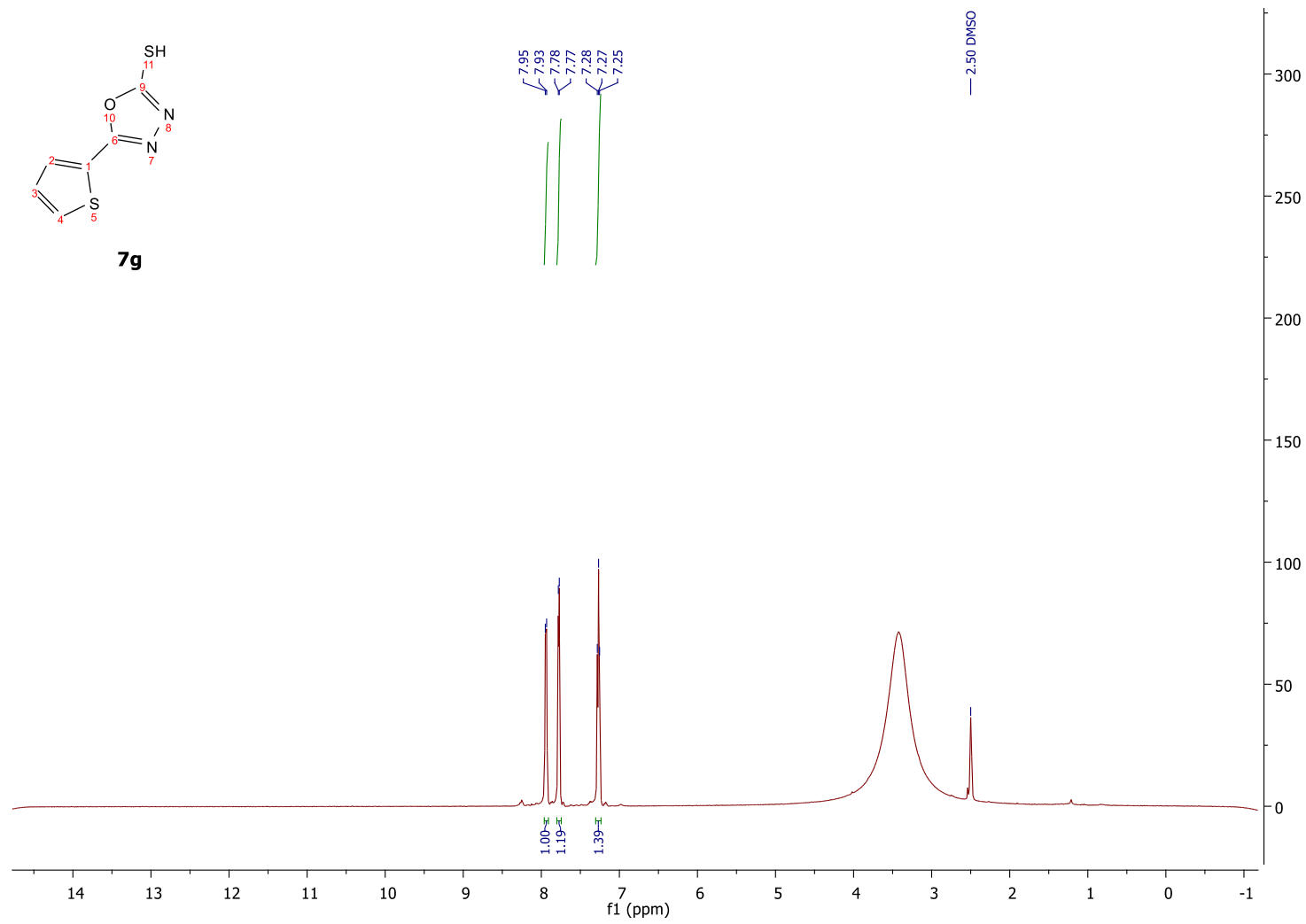


Figura 72 -Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **7g**

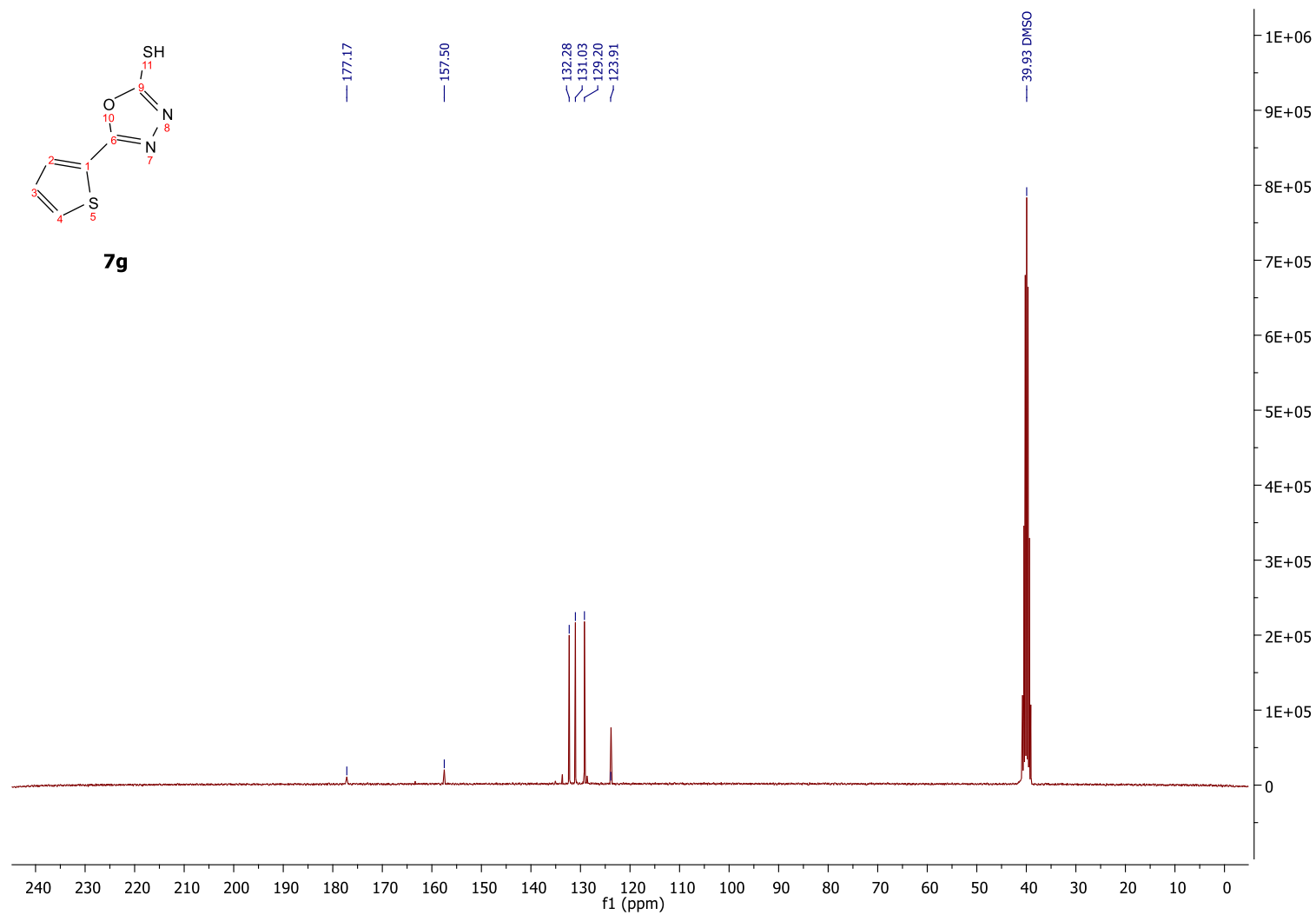


Figura 73 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **7h**

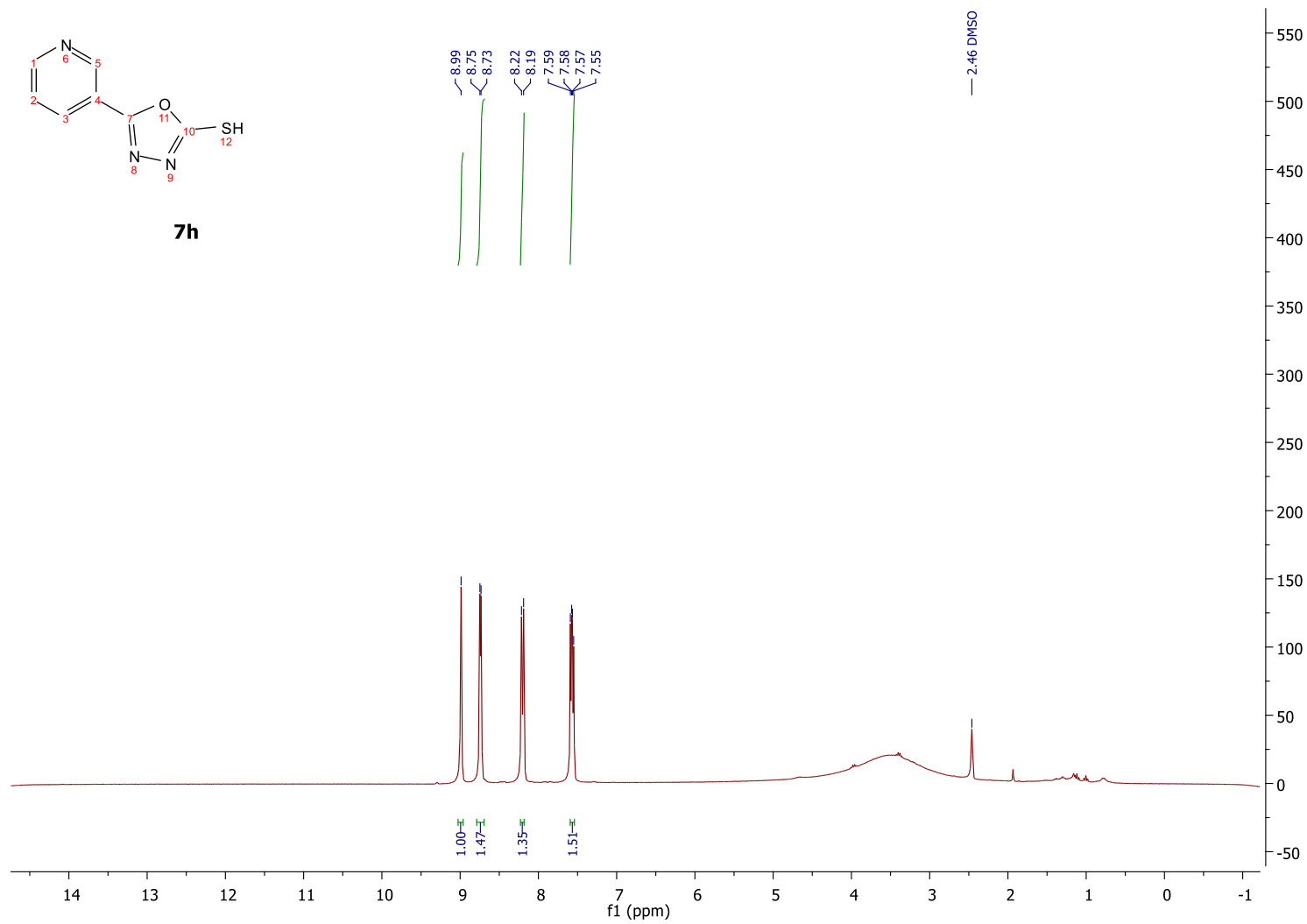


Figura 74 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **7h**.

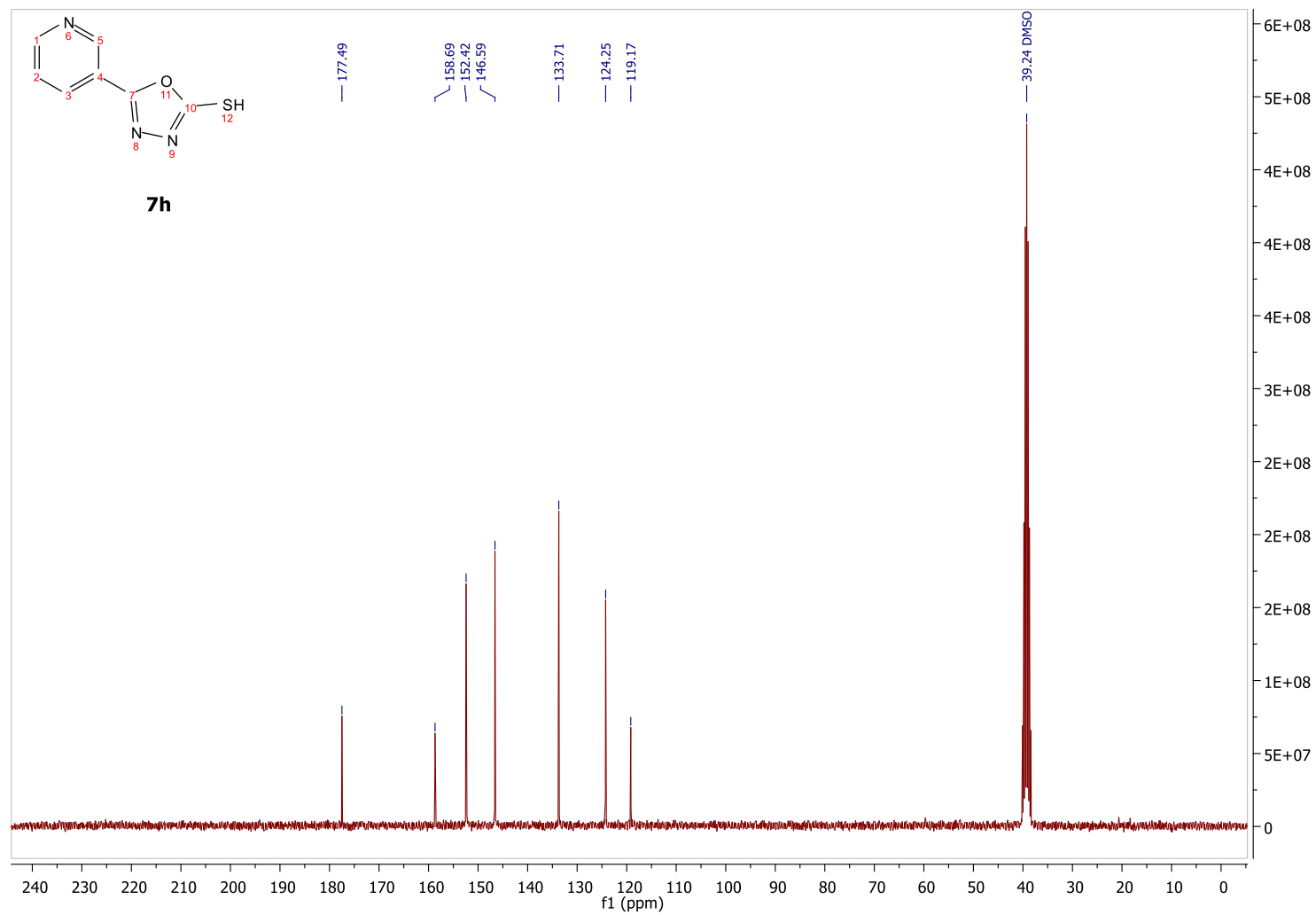


Figura 75 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **7i**

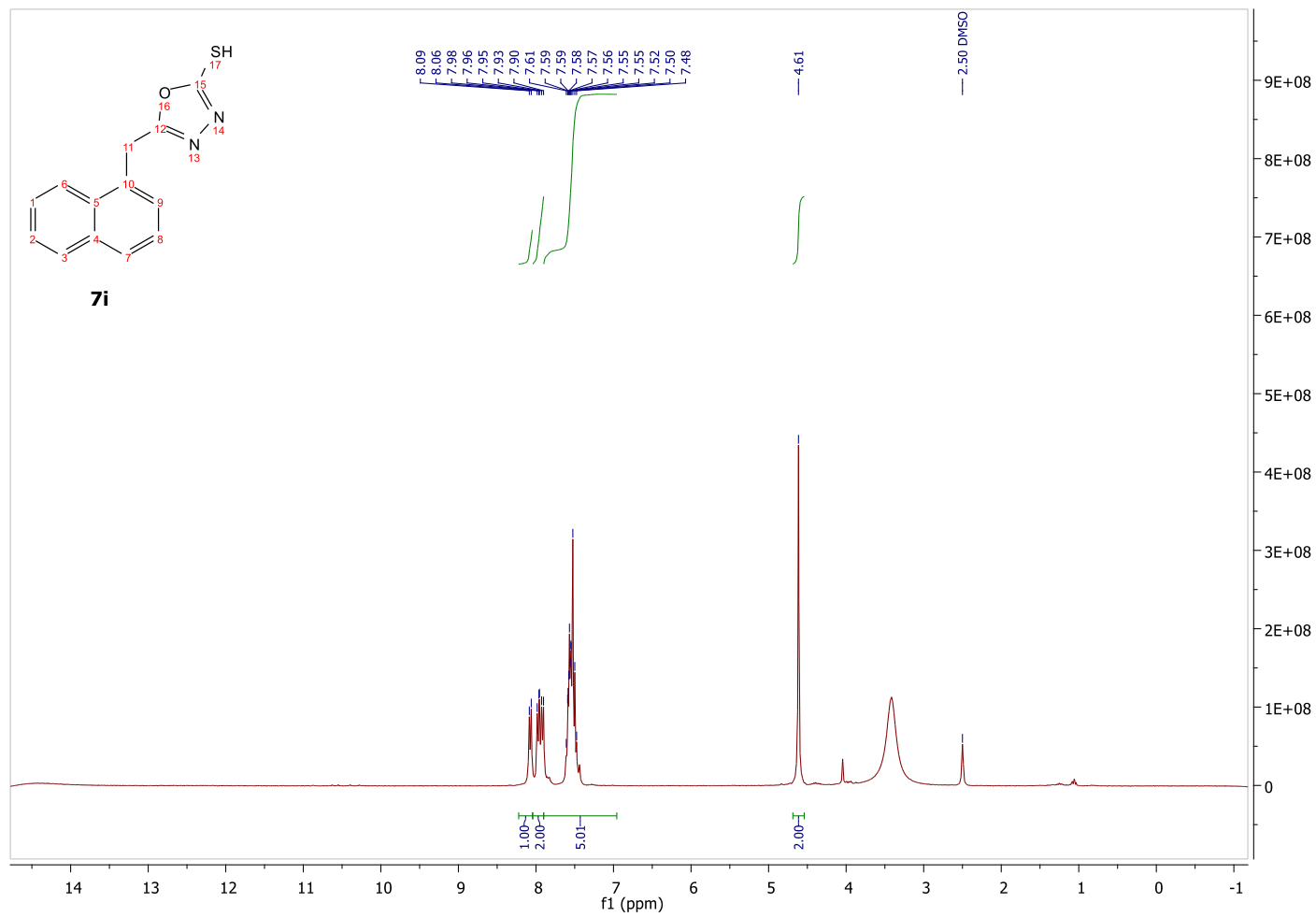


Figura 76 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **7i**.

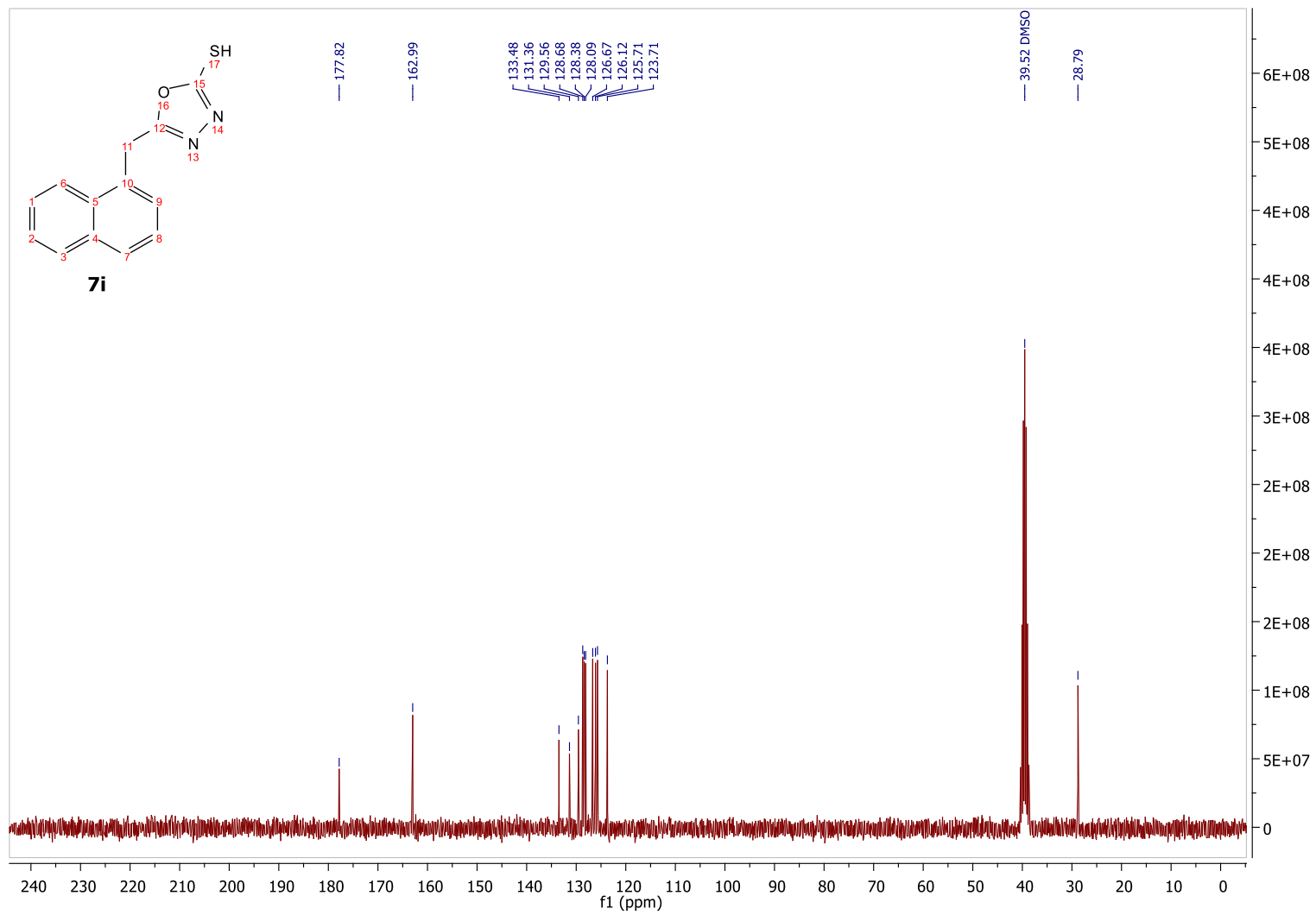


Figura 77 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **7j**

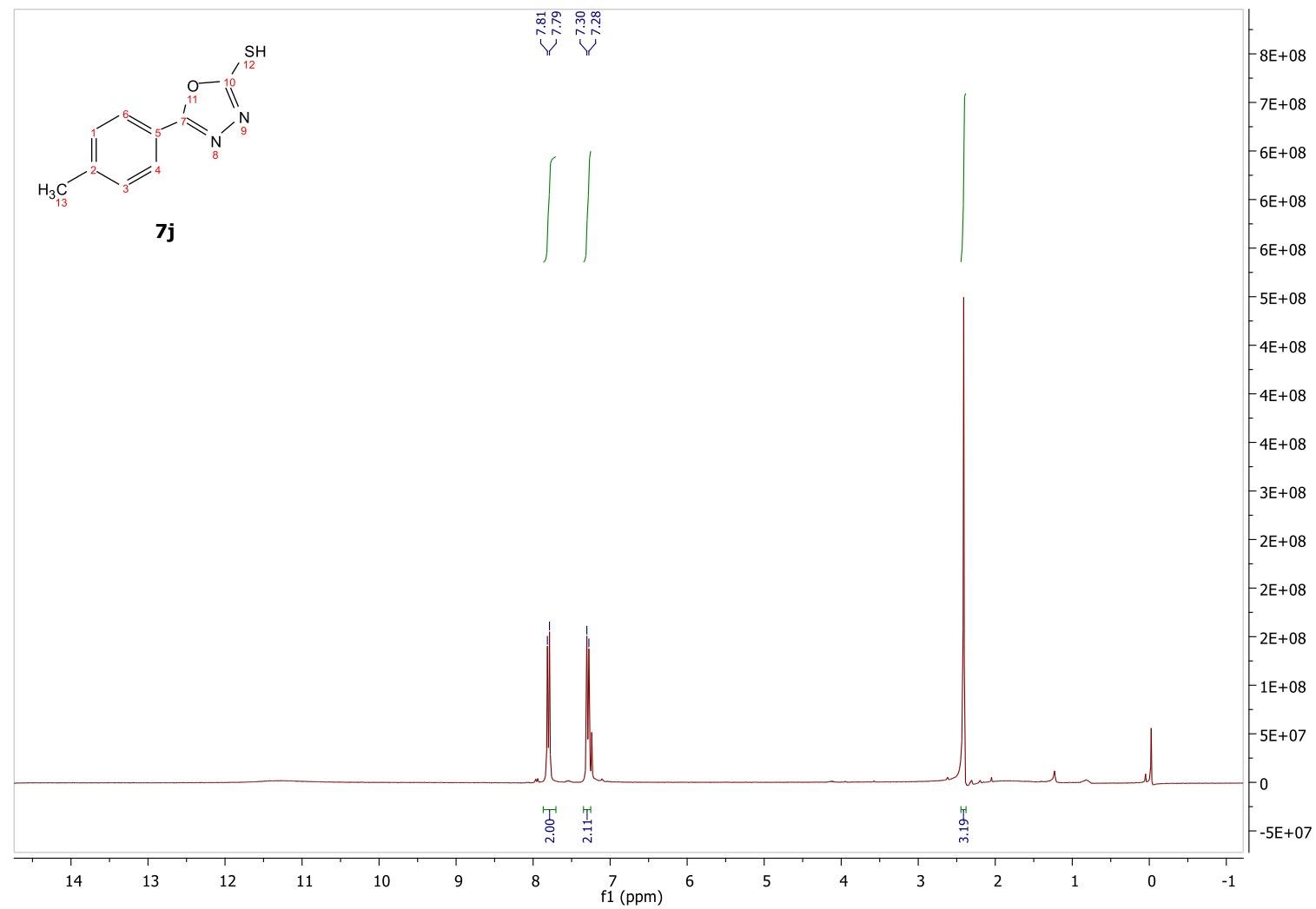


Figura 78 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) do composto **7j**.

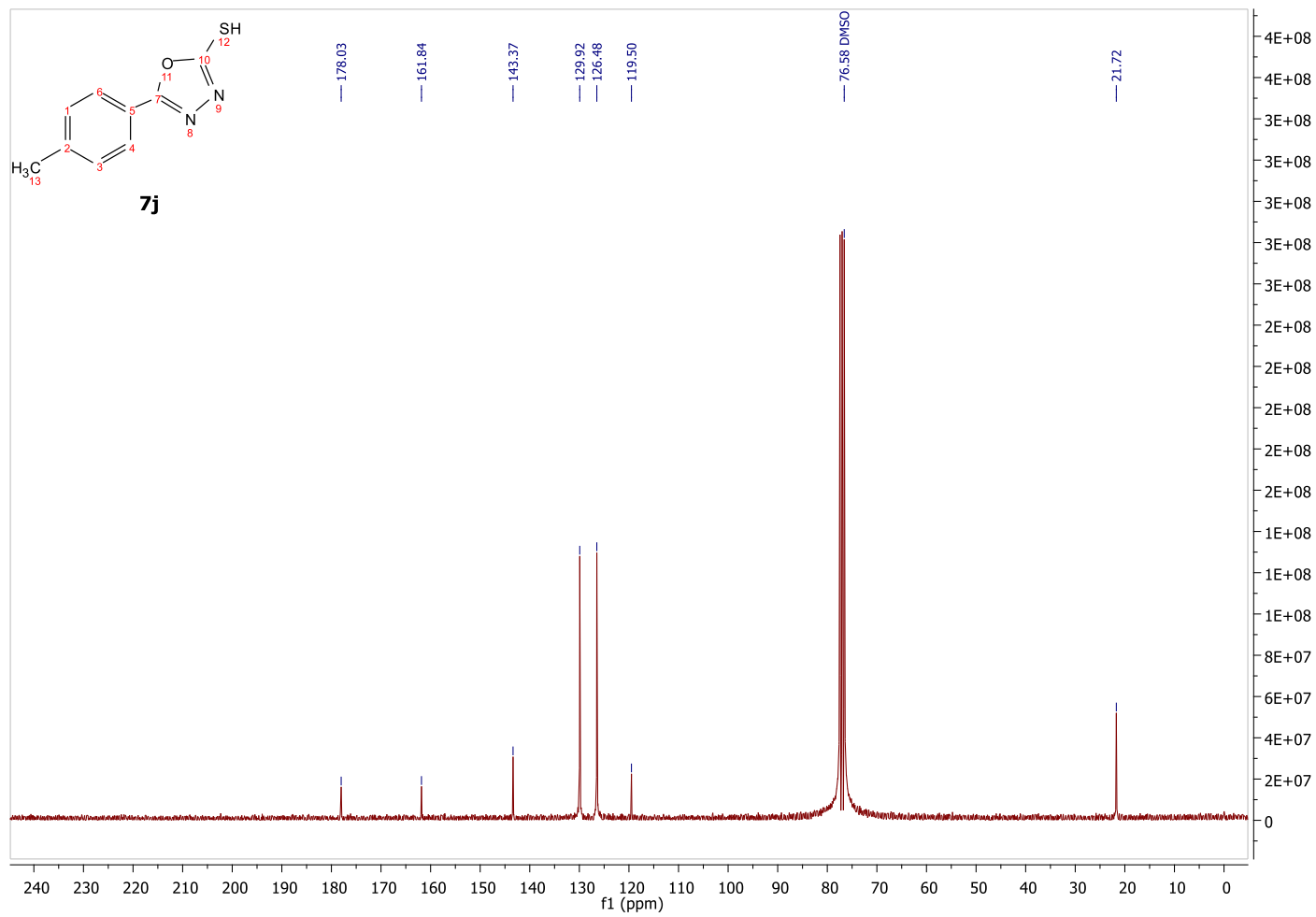


Figura 79 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8c**

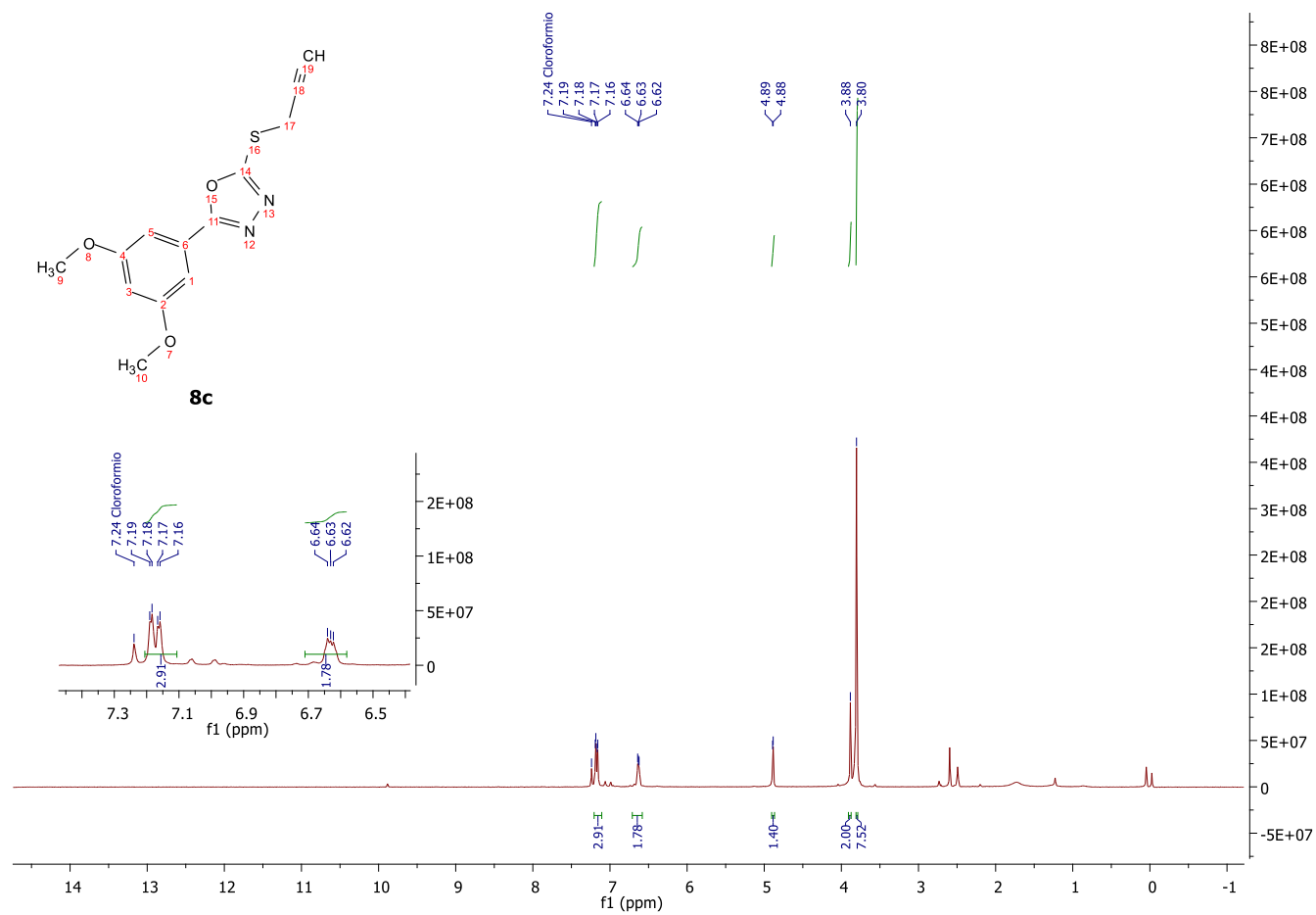


Figura 80 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8c**

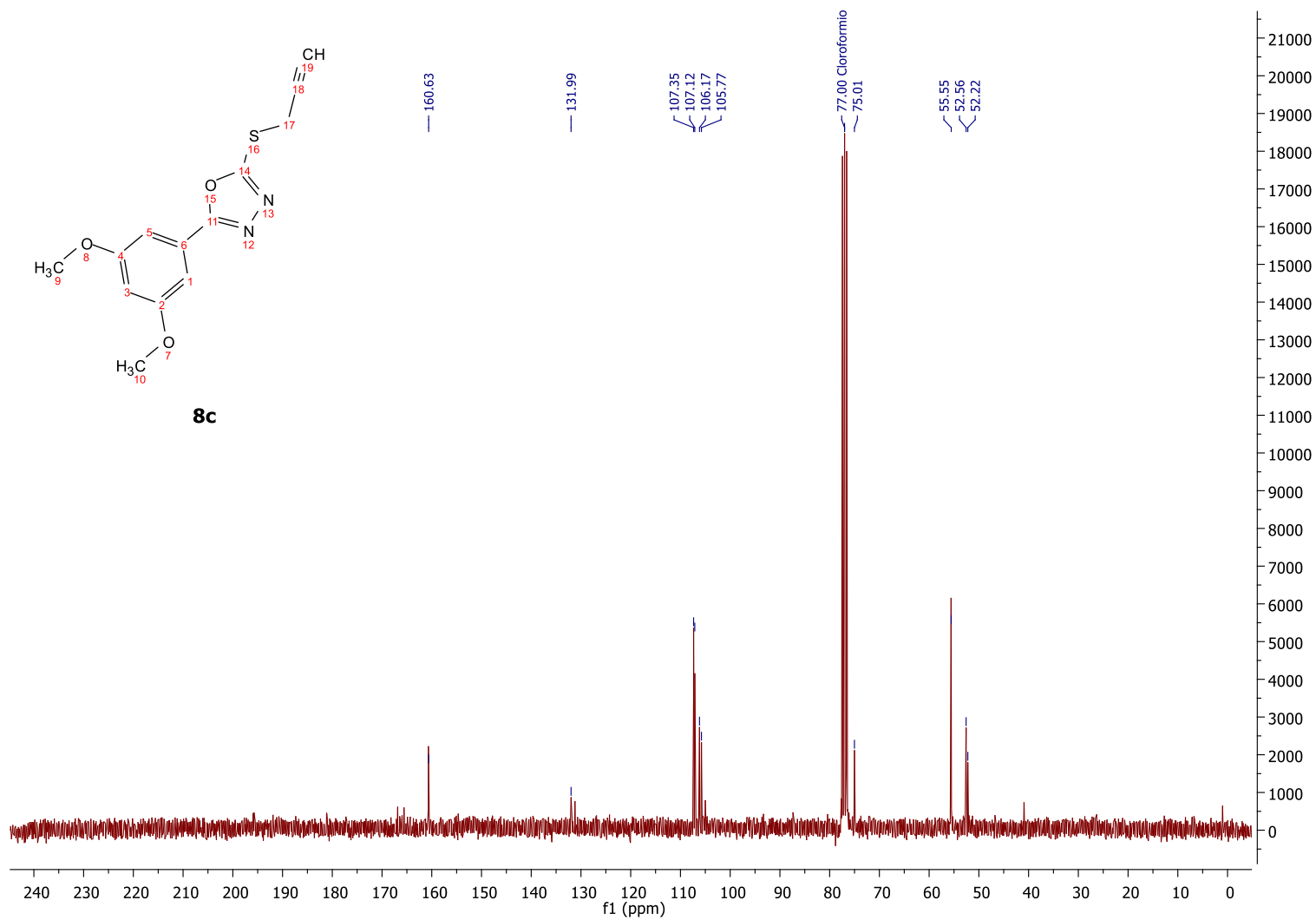


Figura 81 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8d**.

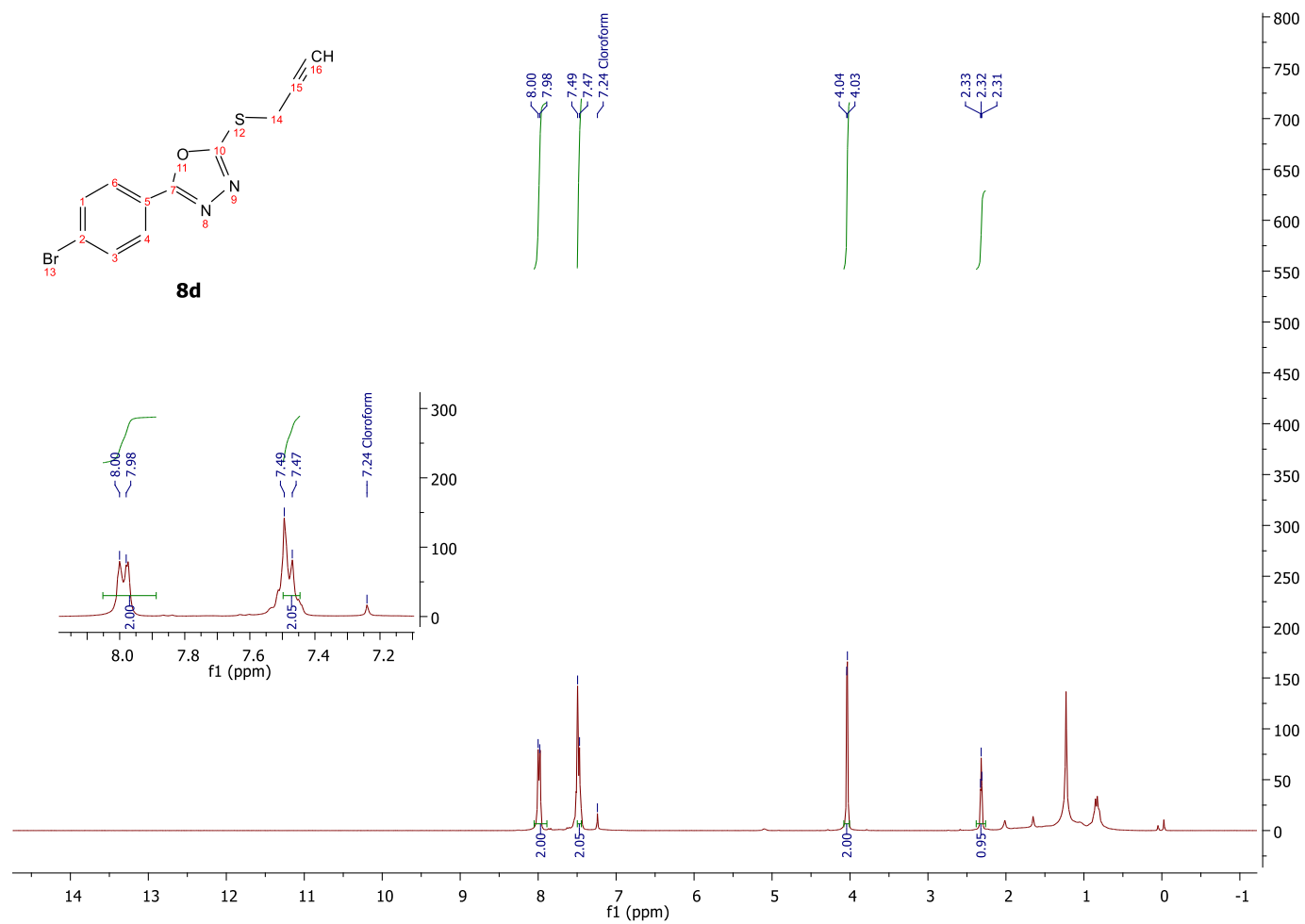


Figura 82 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8d**.

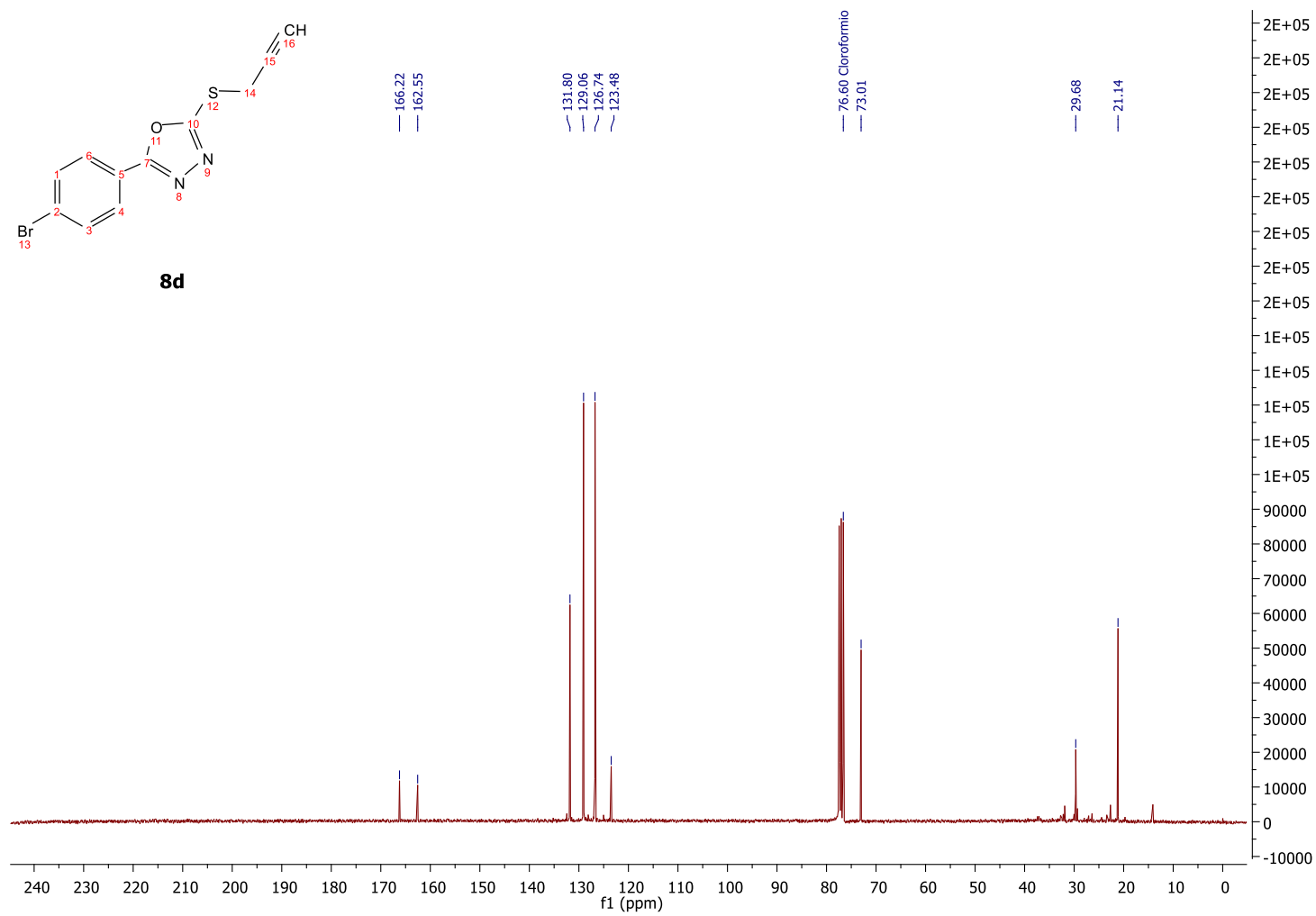


Figura 83 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8e**

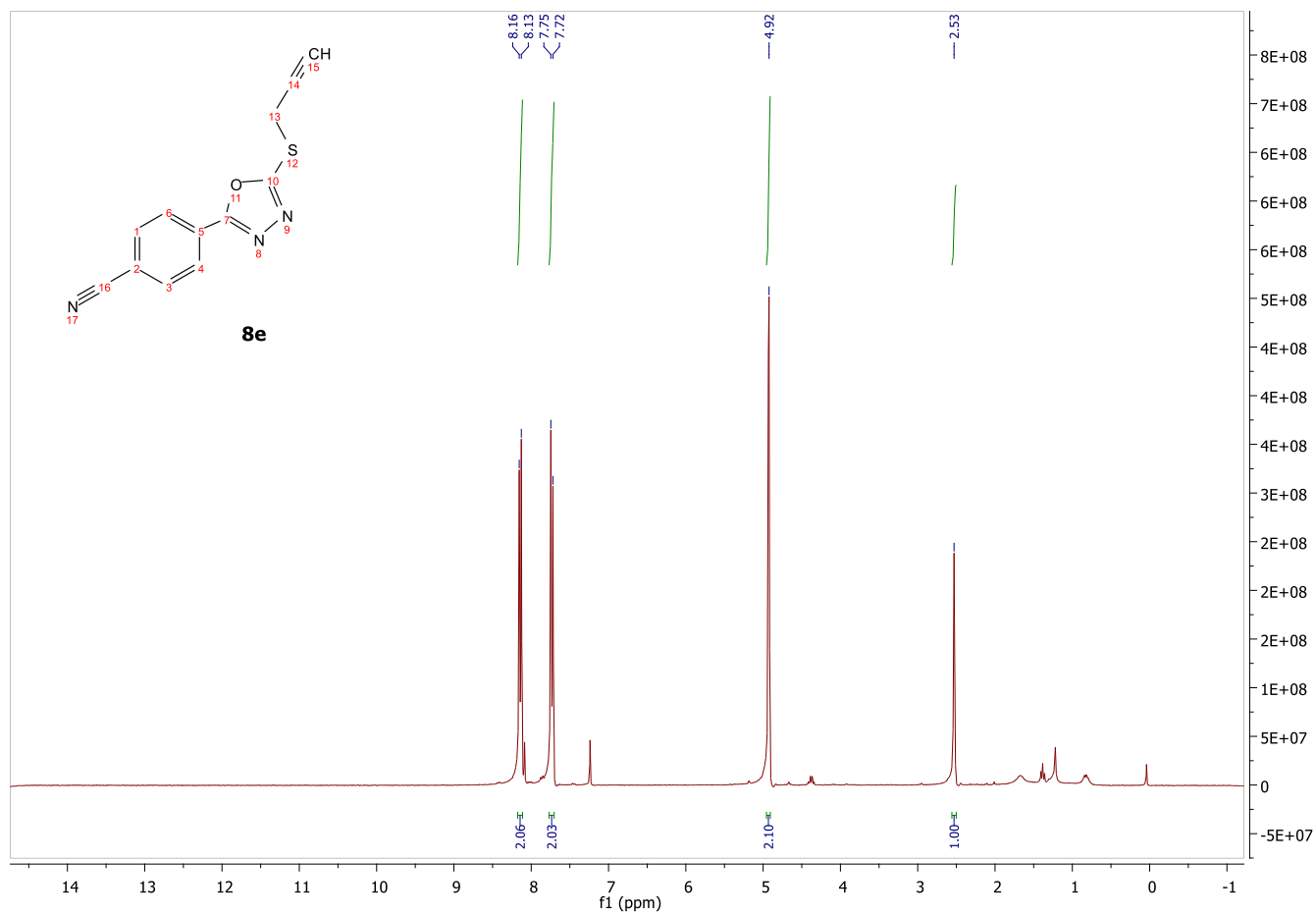


Figura 84 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8e**.

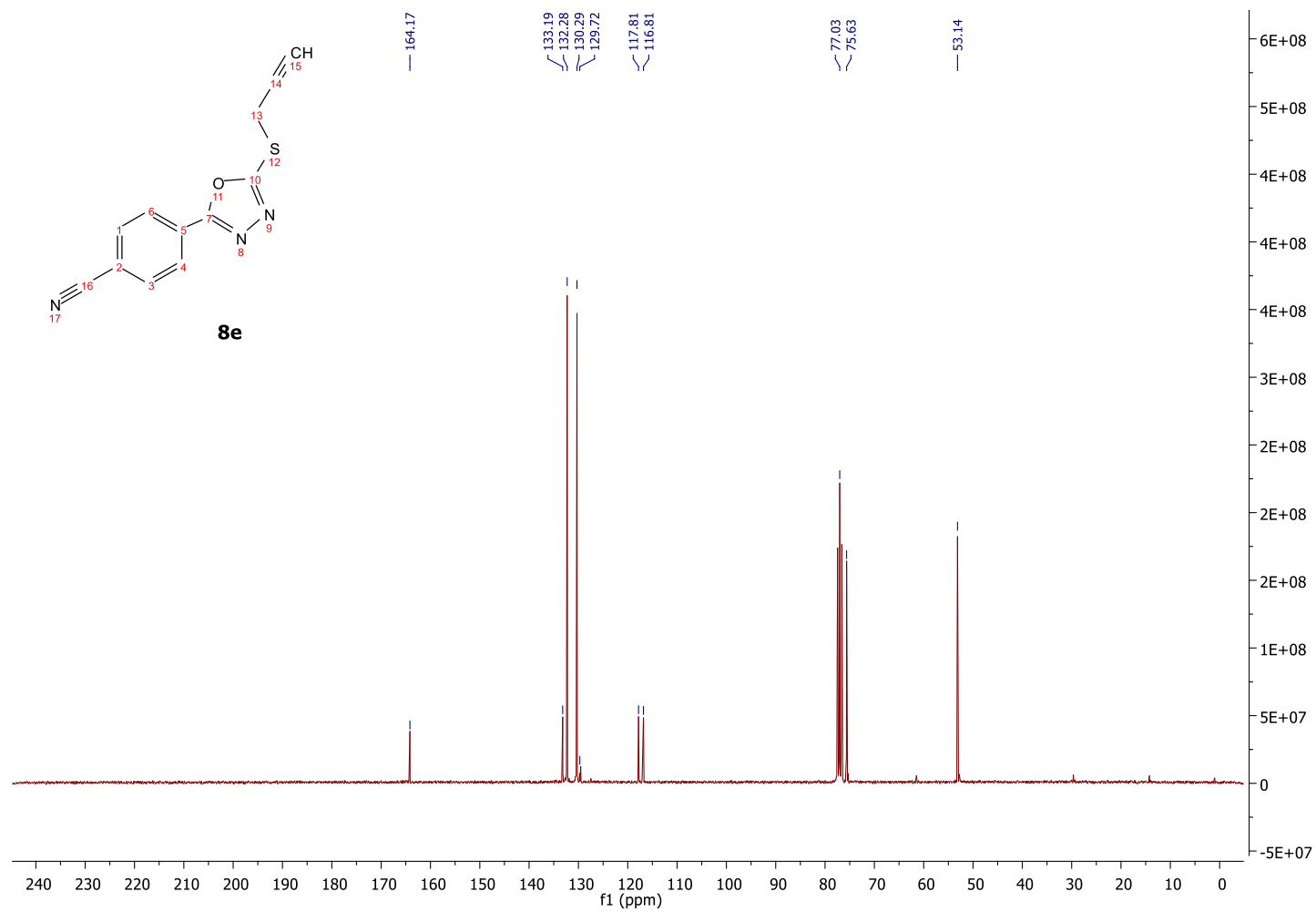


Figura 85 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8f**

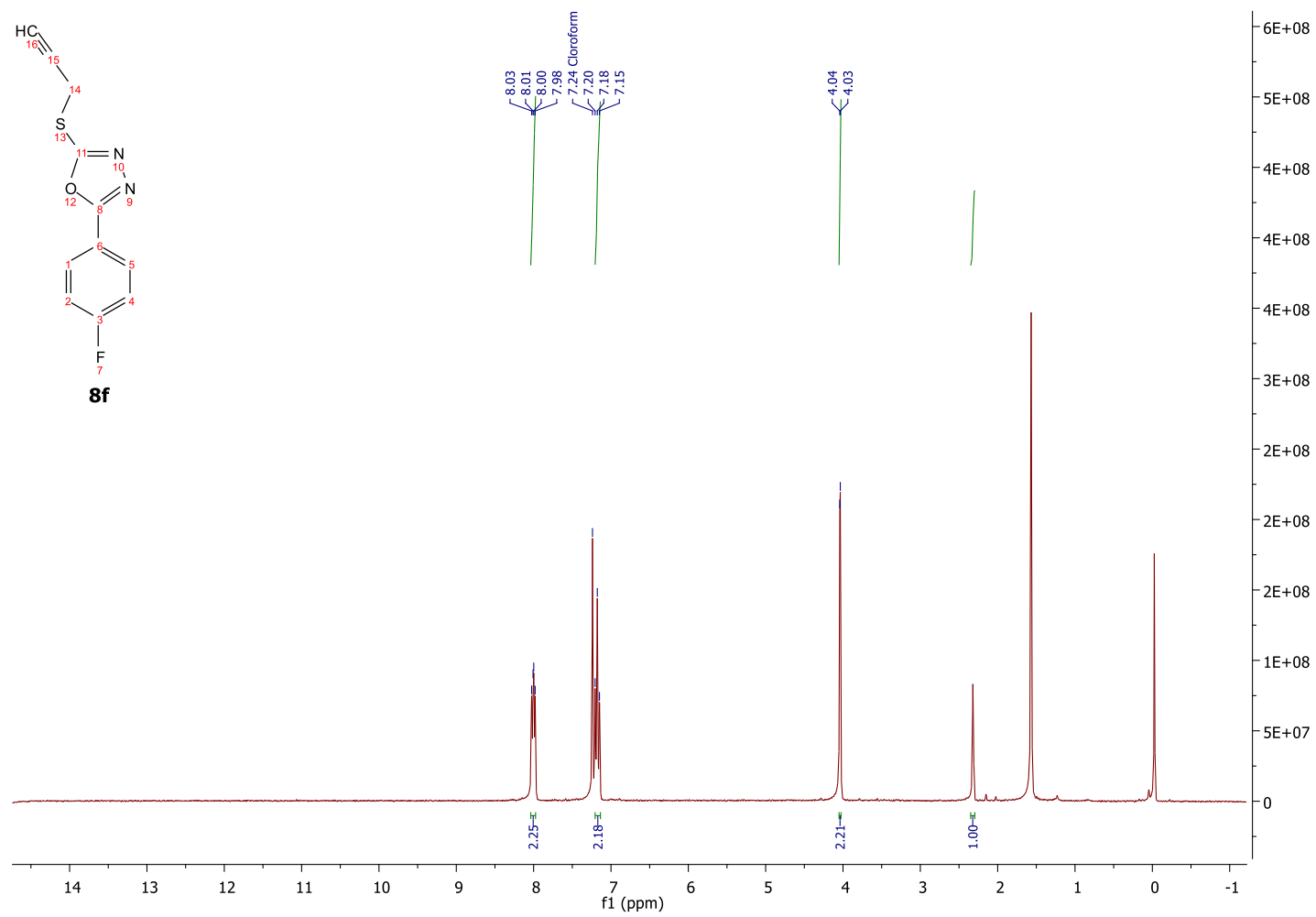


Figura 86 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8f**.

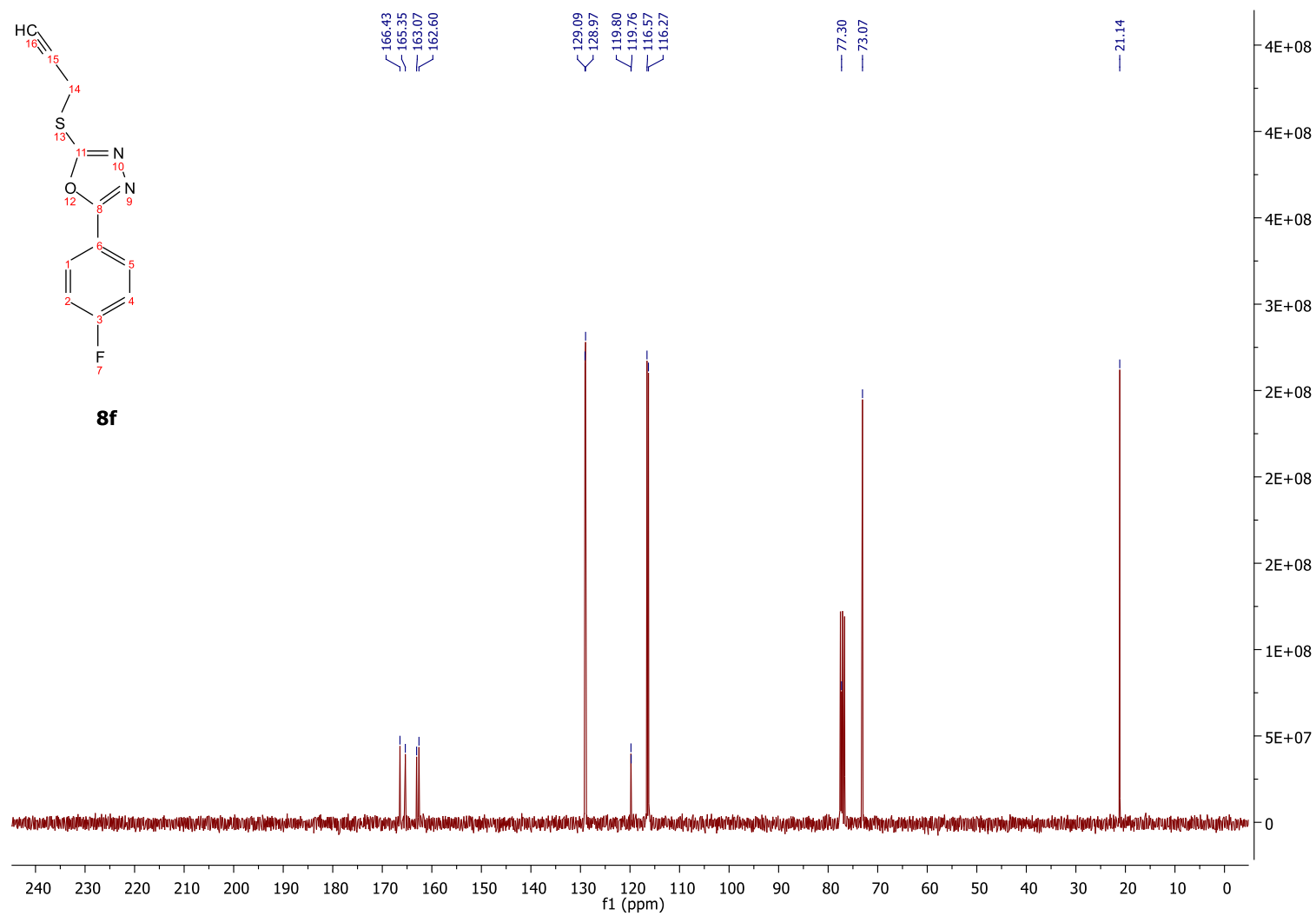


Figura 87 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7g**

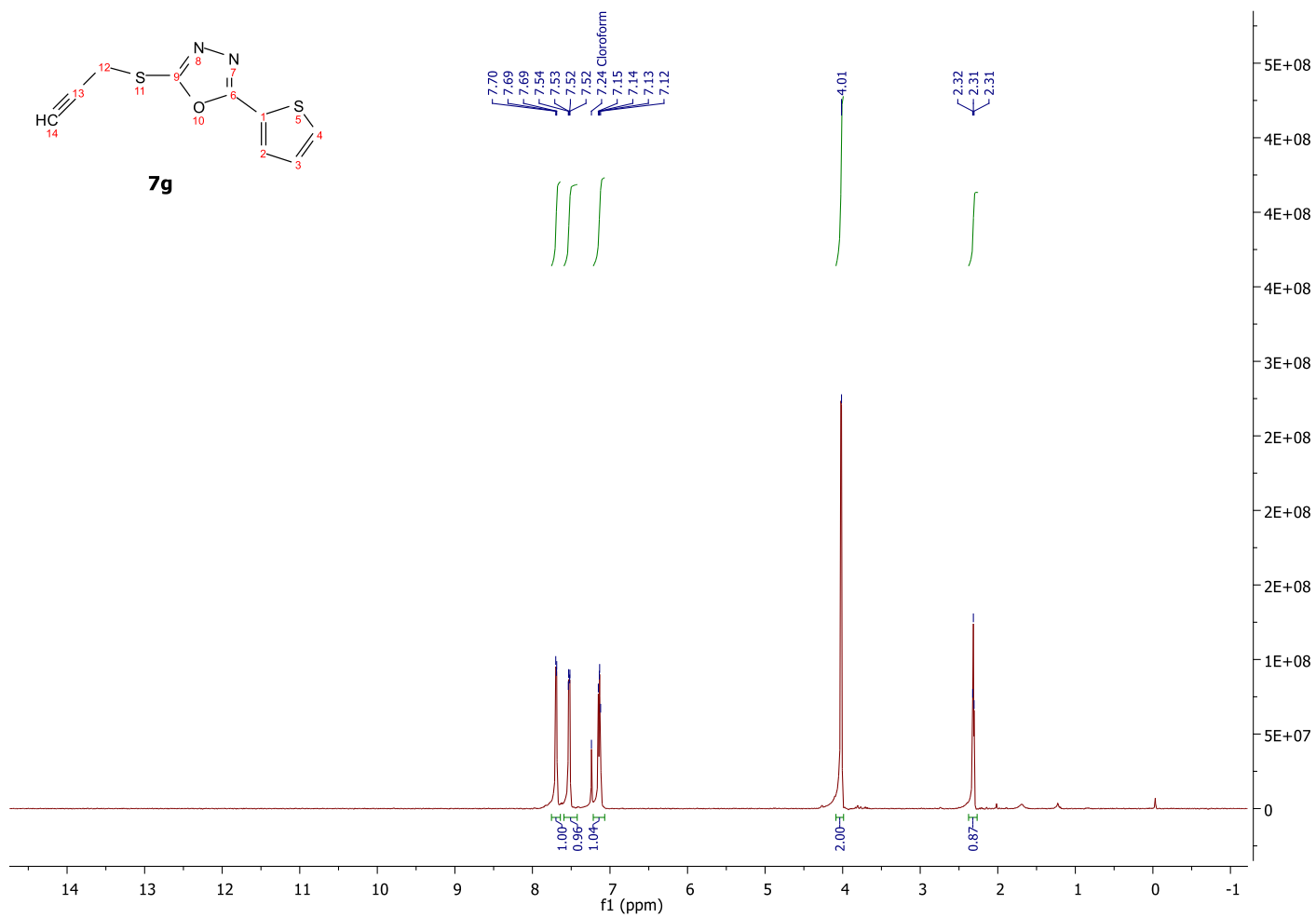


Figura 88 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7g**.

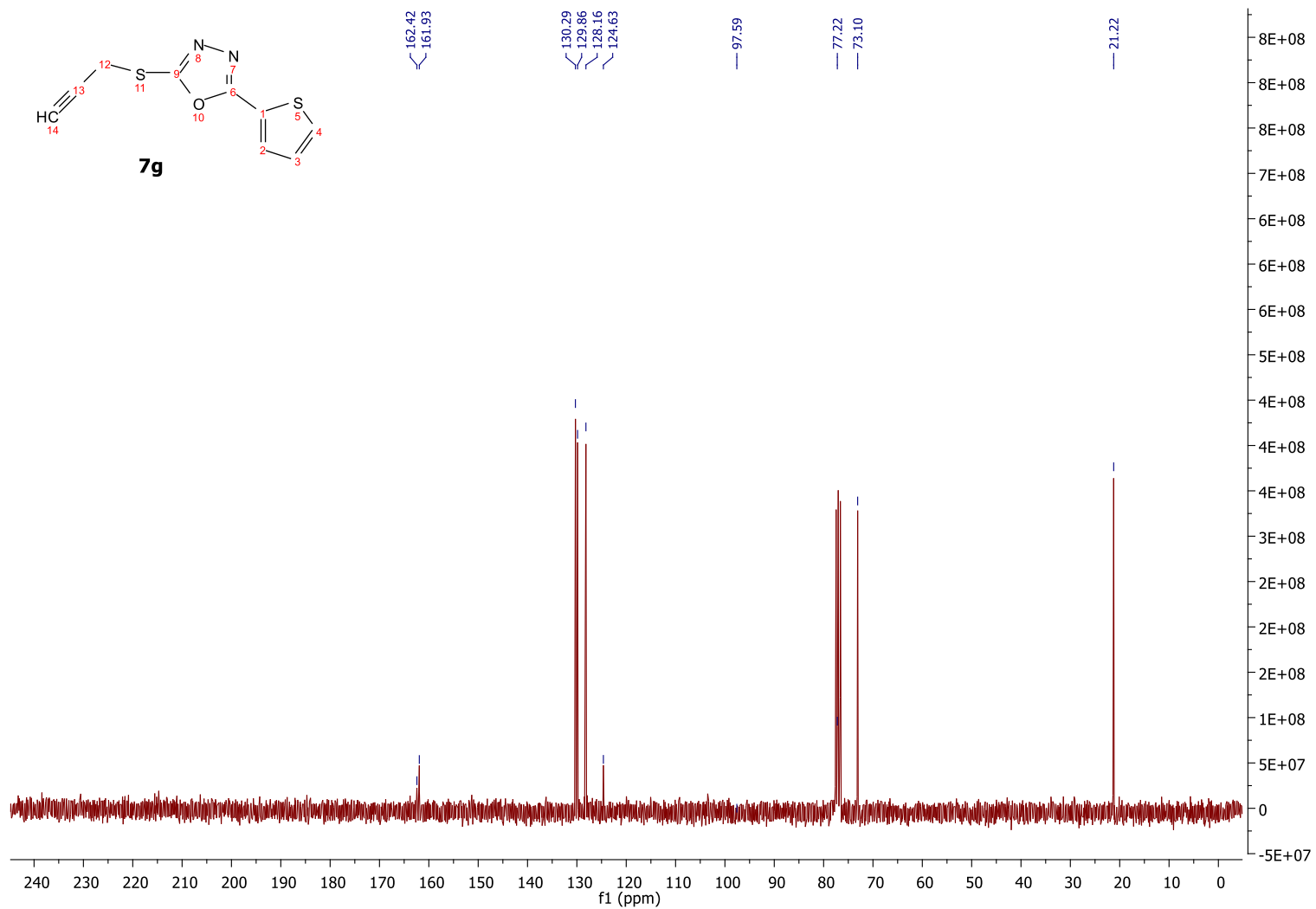


Figura 89 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8g**

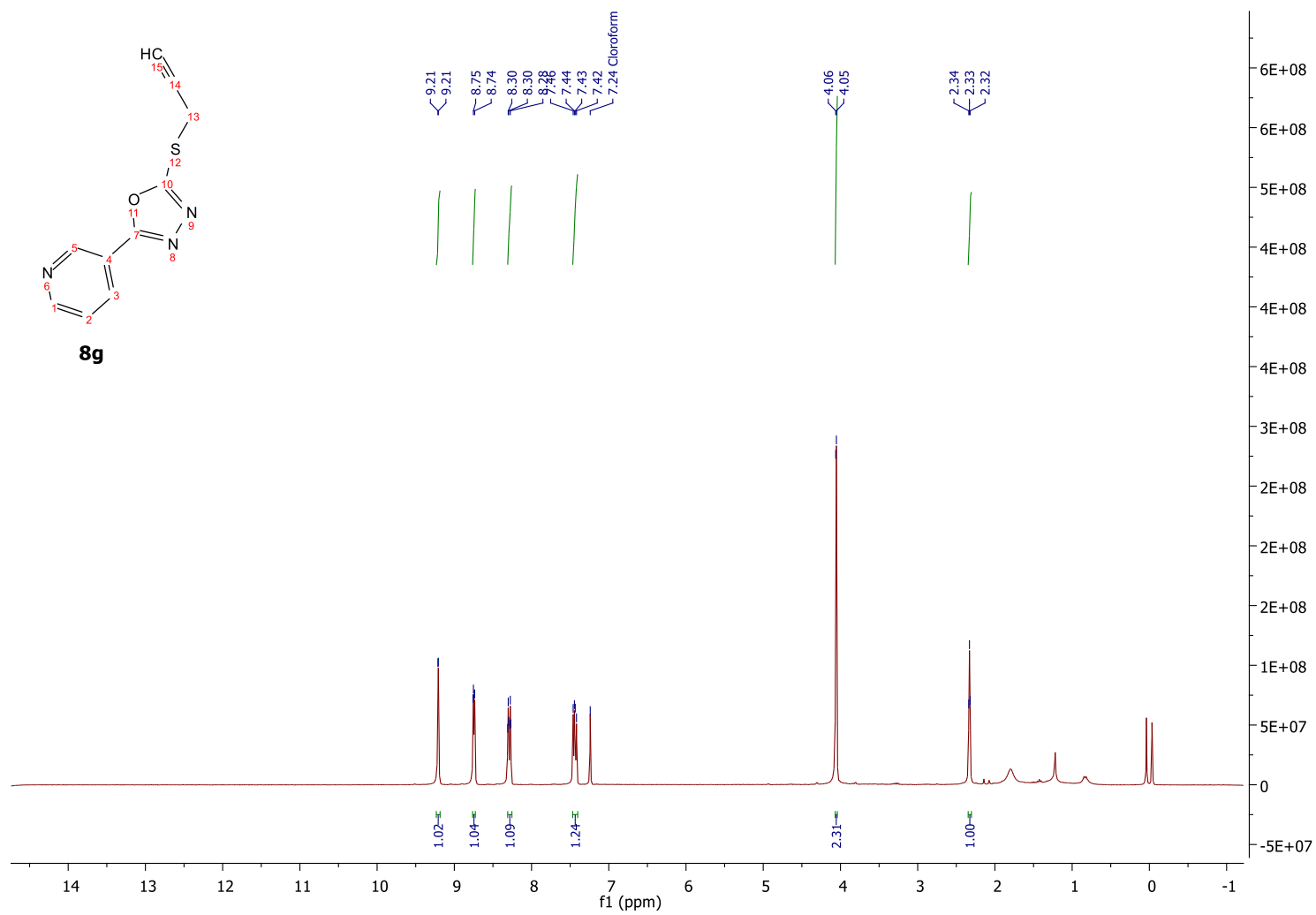


Figura 90 - . Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8g**

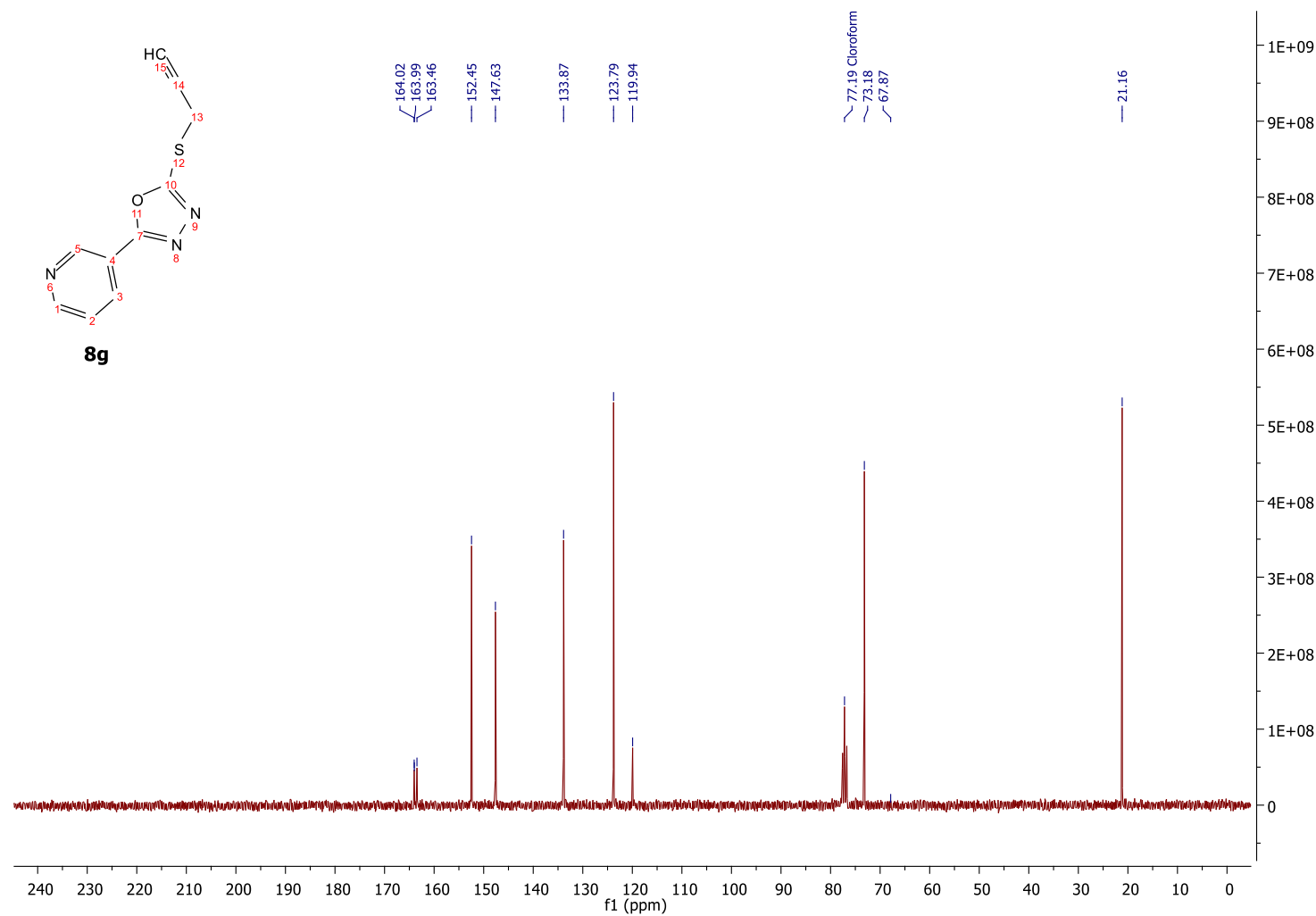


Figura 91- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8i**

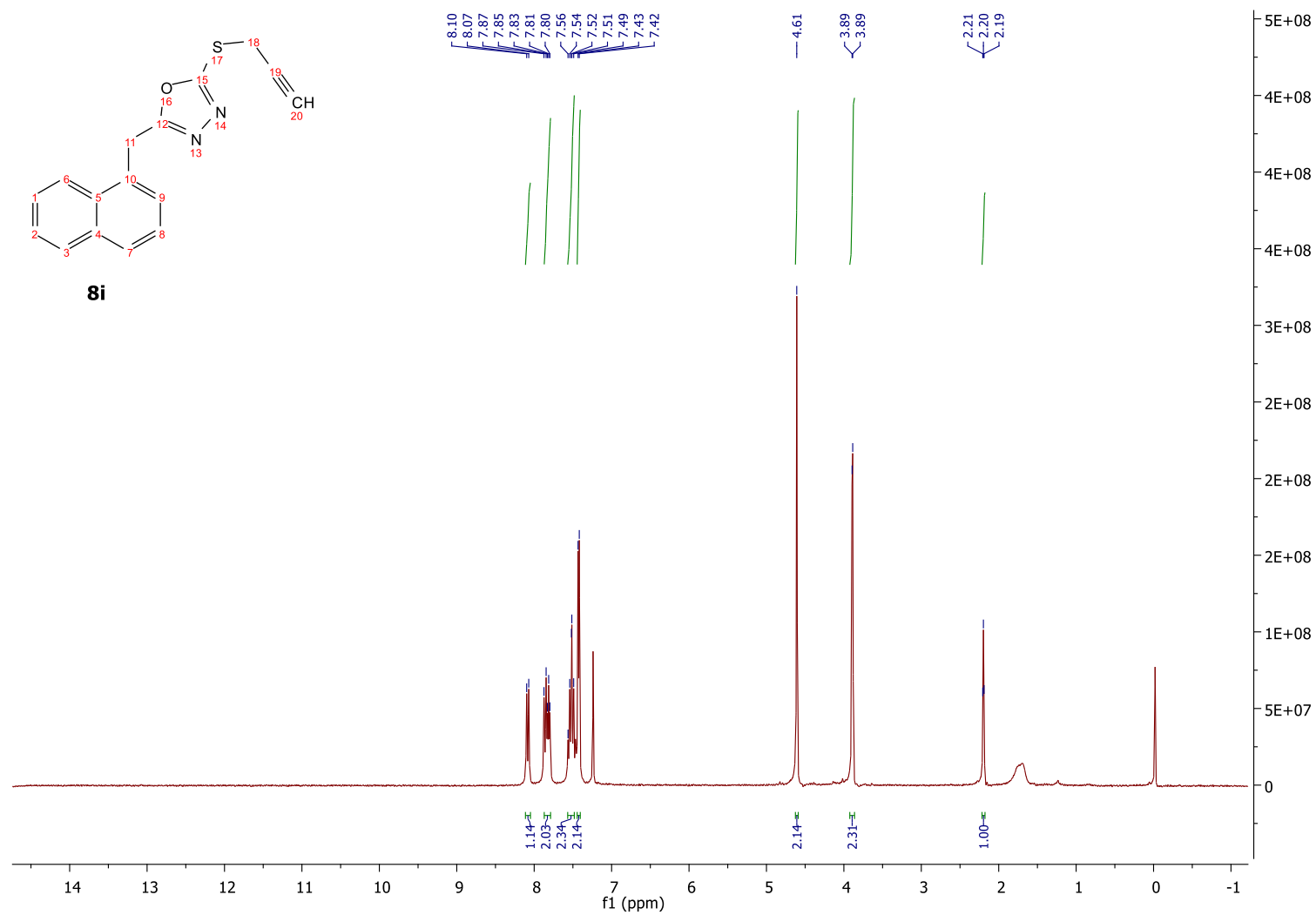


Figura 92 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8i**.

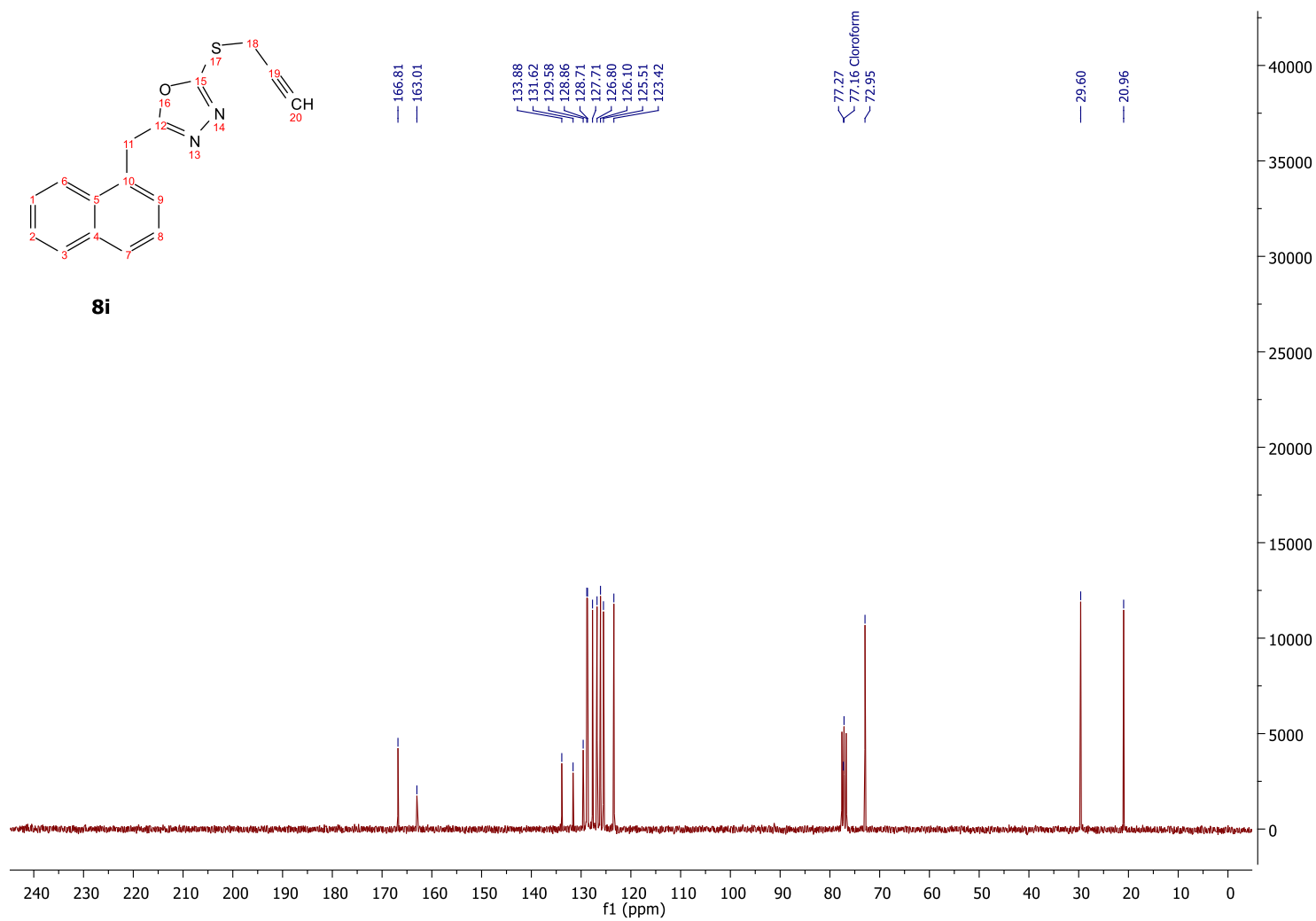


Figura 93 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8j**

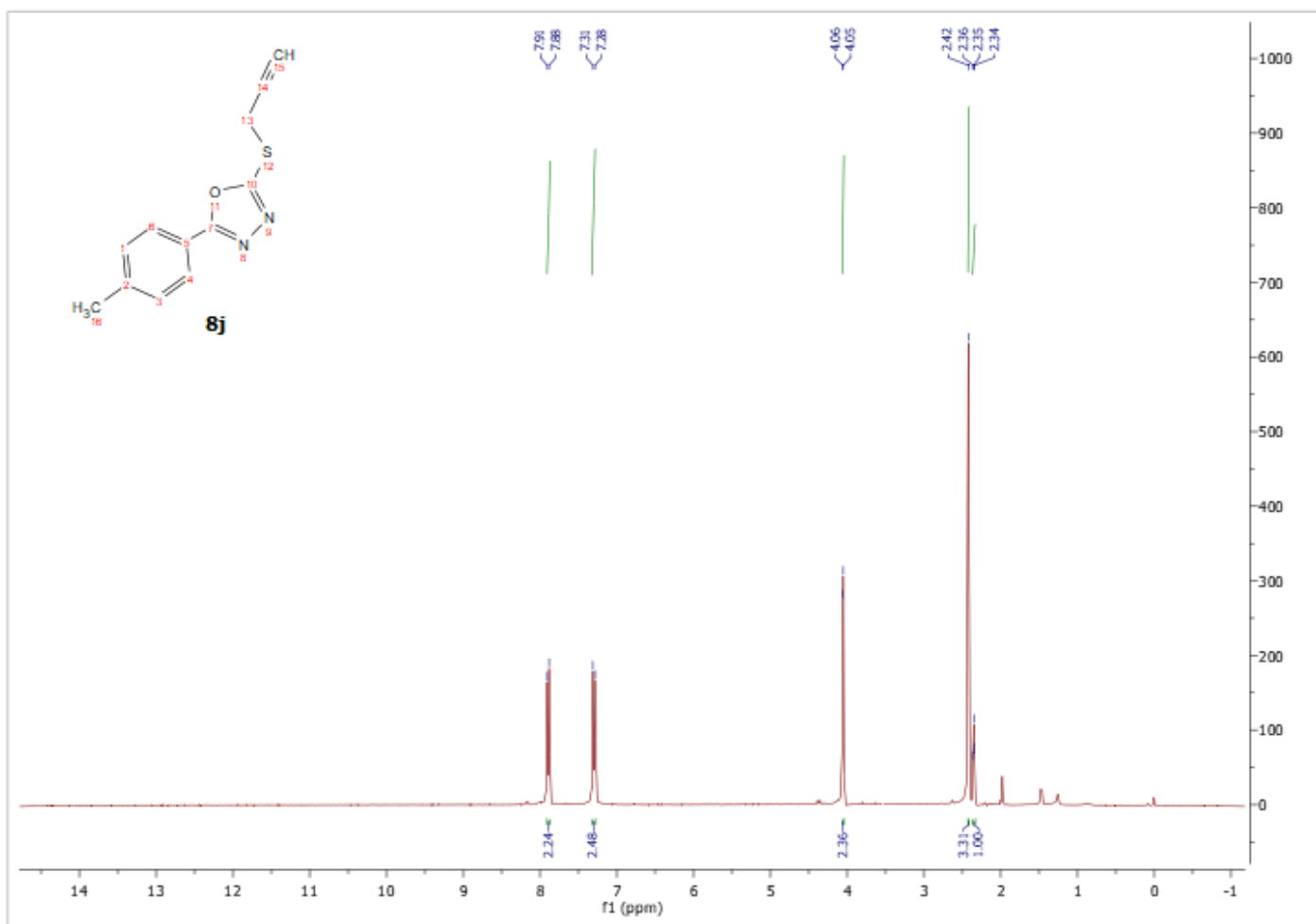


Figura 94 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8j**

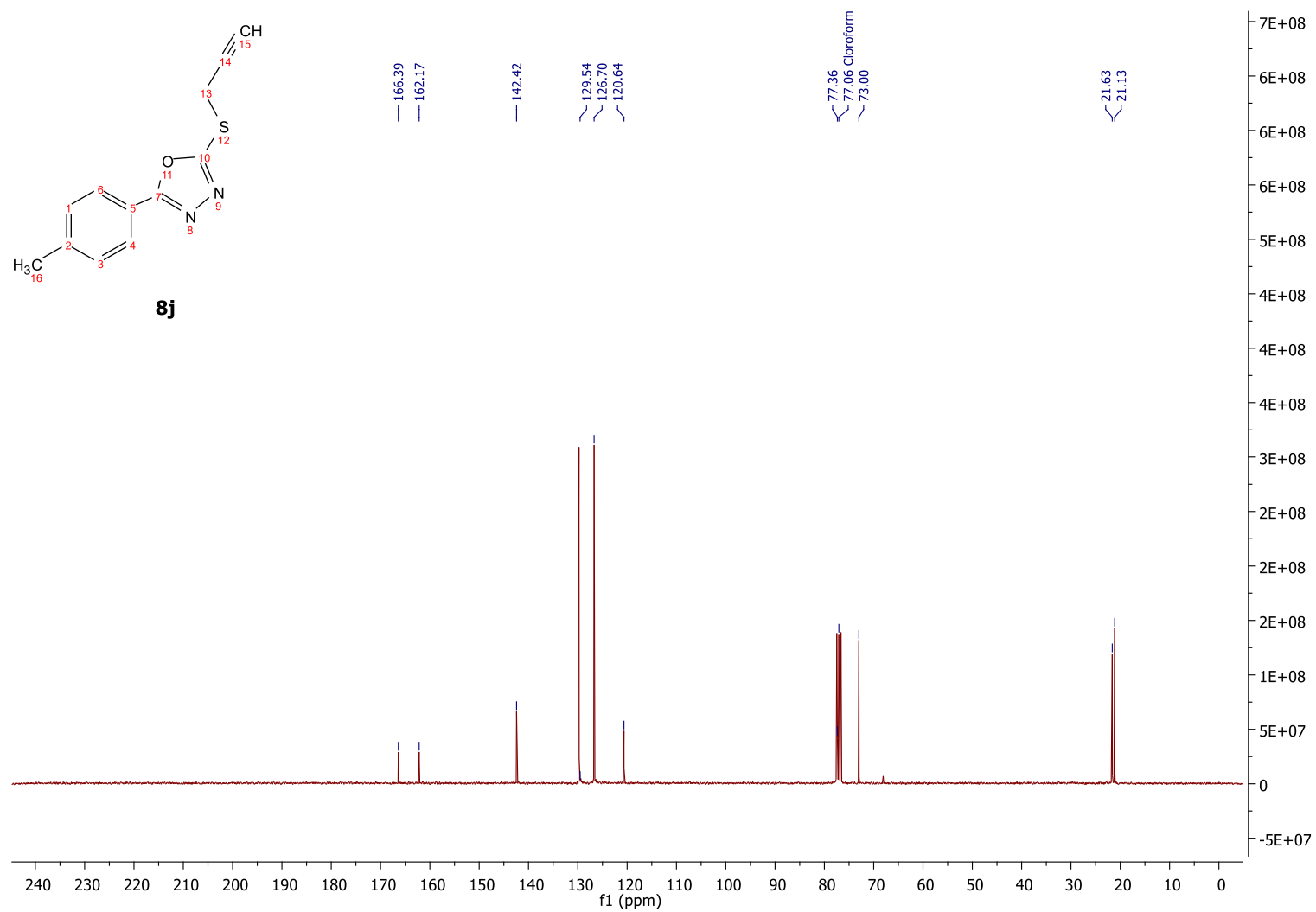


Figura 95 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9dA**

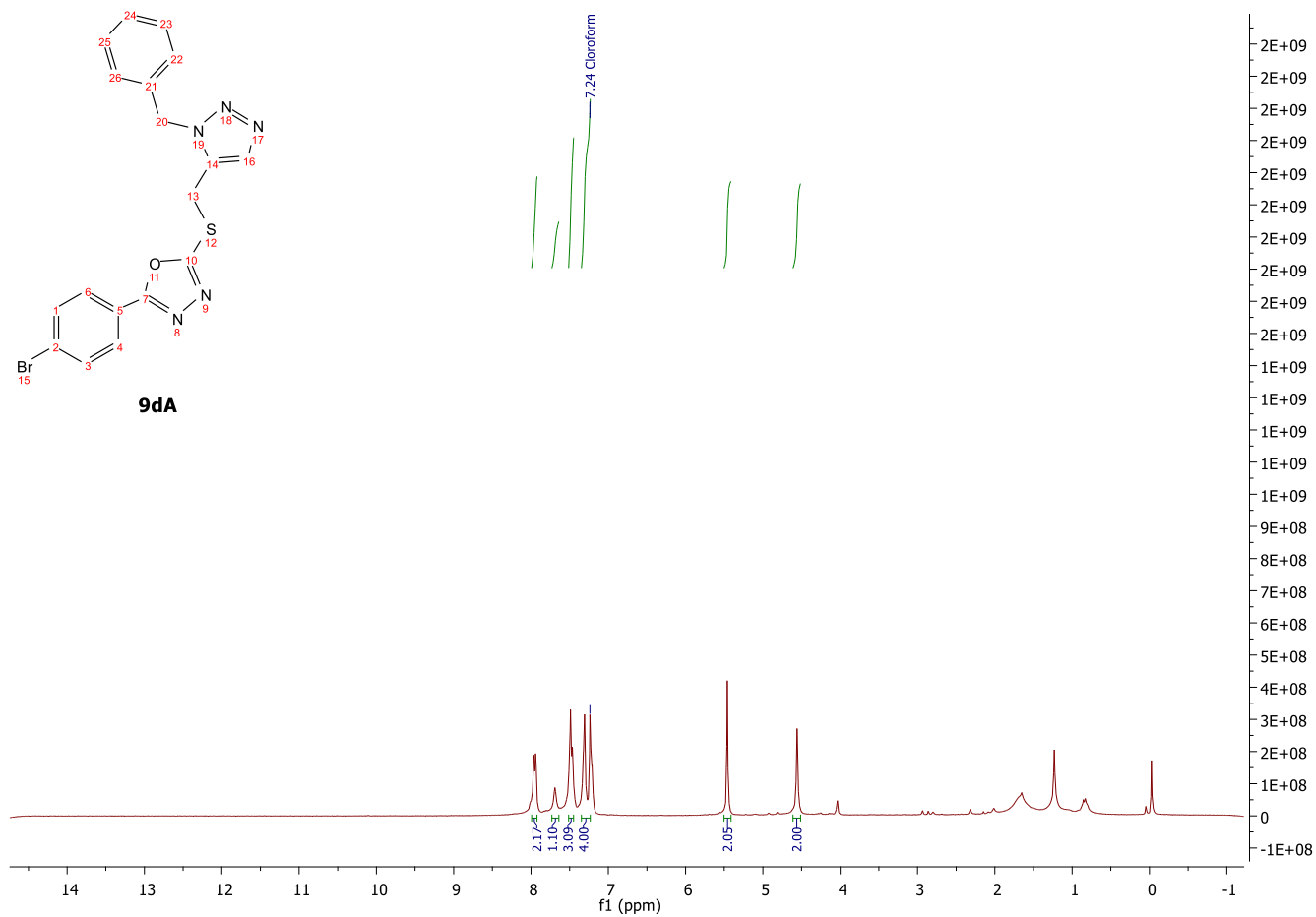


Figura 96 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9dA**.

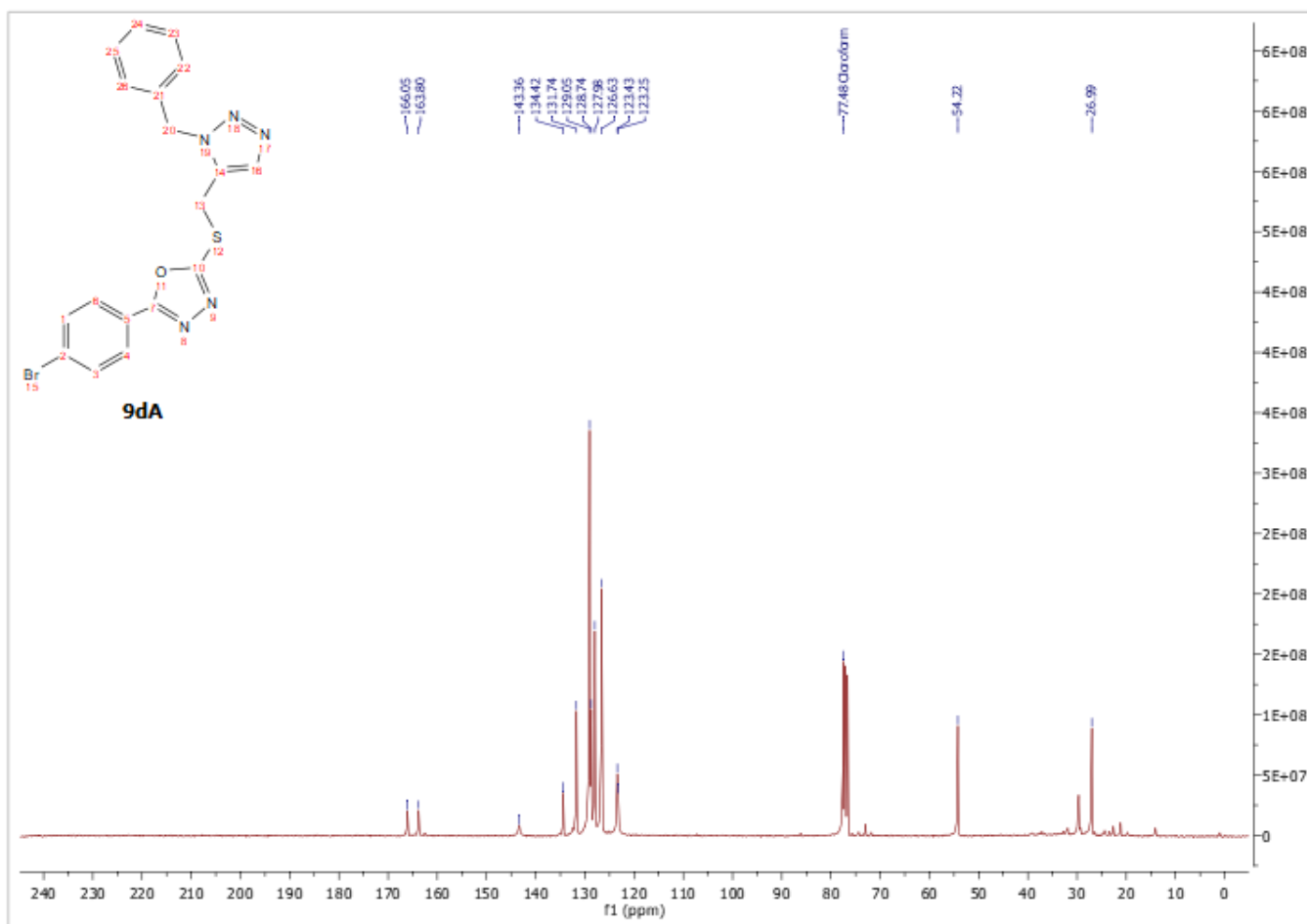


Figura 97 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9dB**

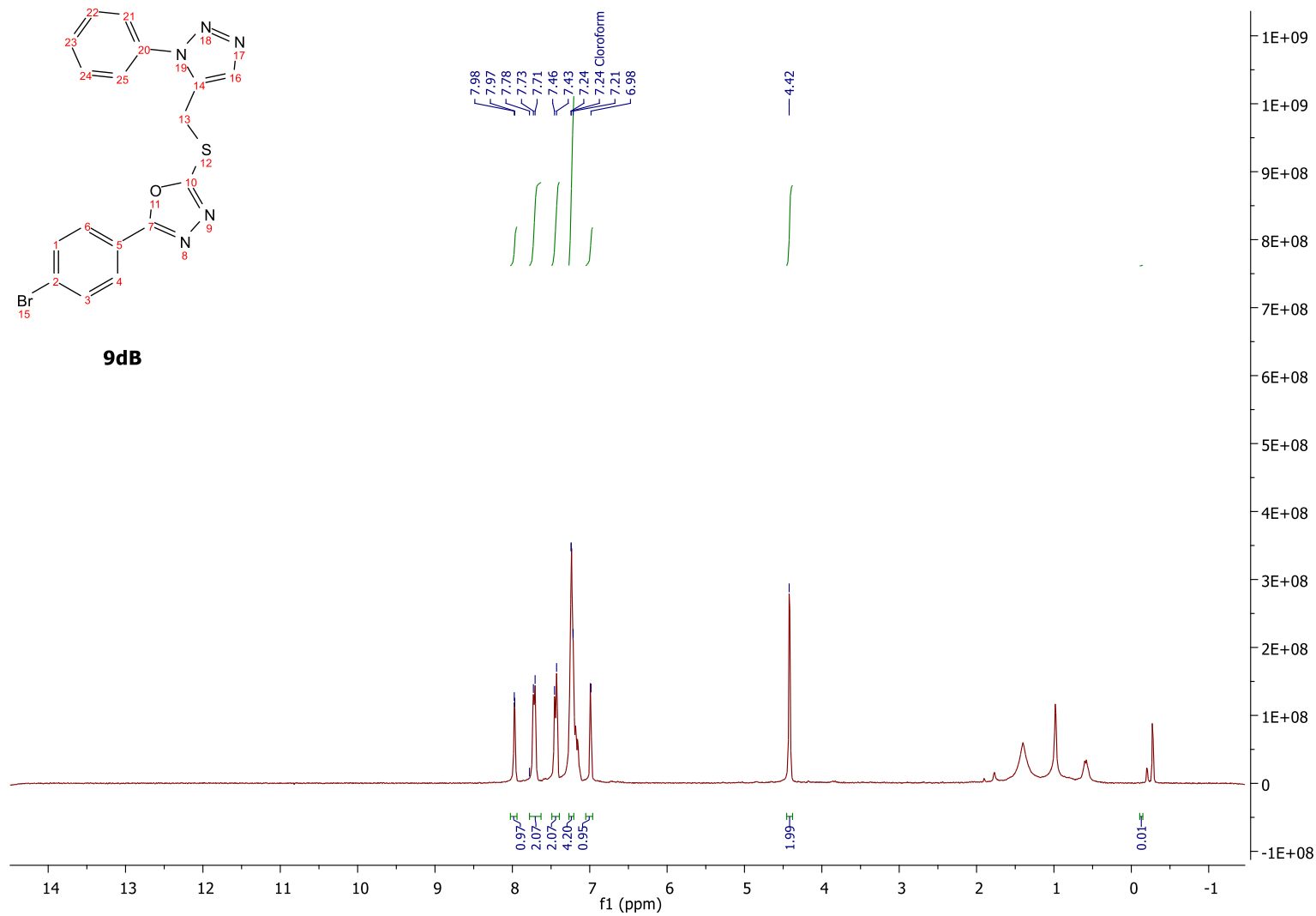
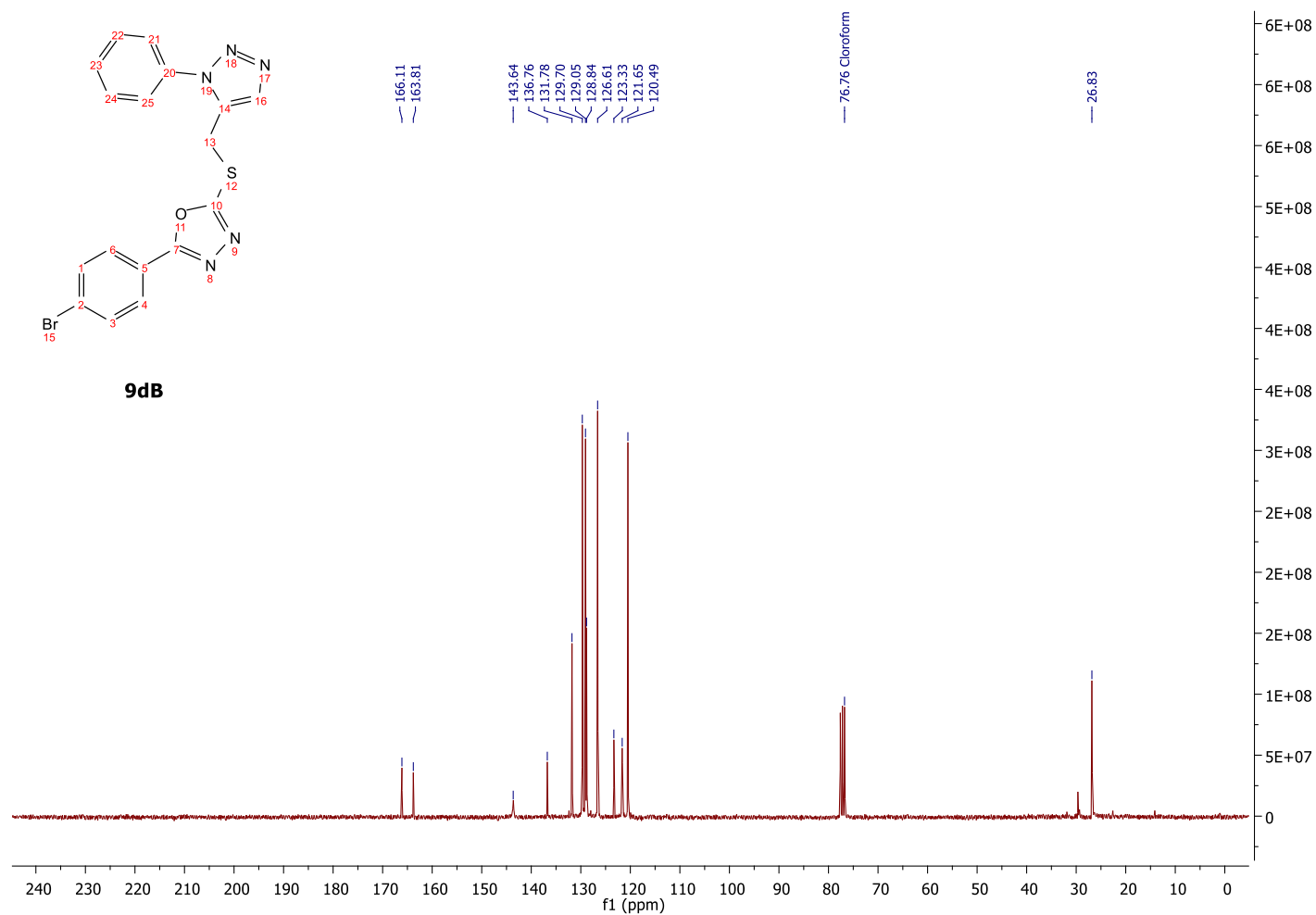


Figura 98 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9dB**.



.Figura 99 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9eA**

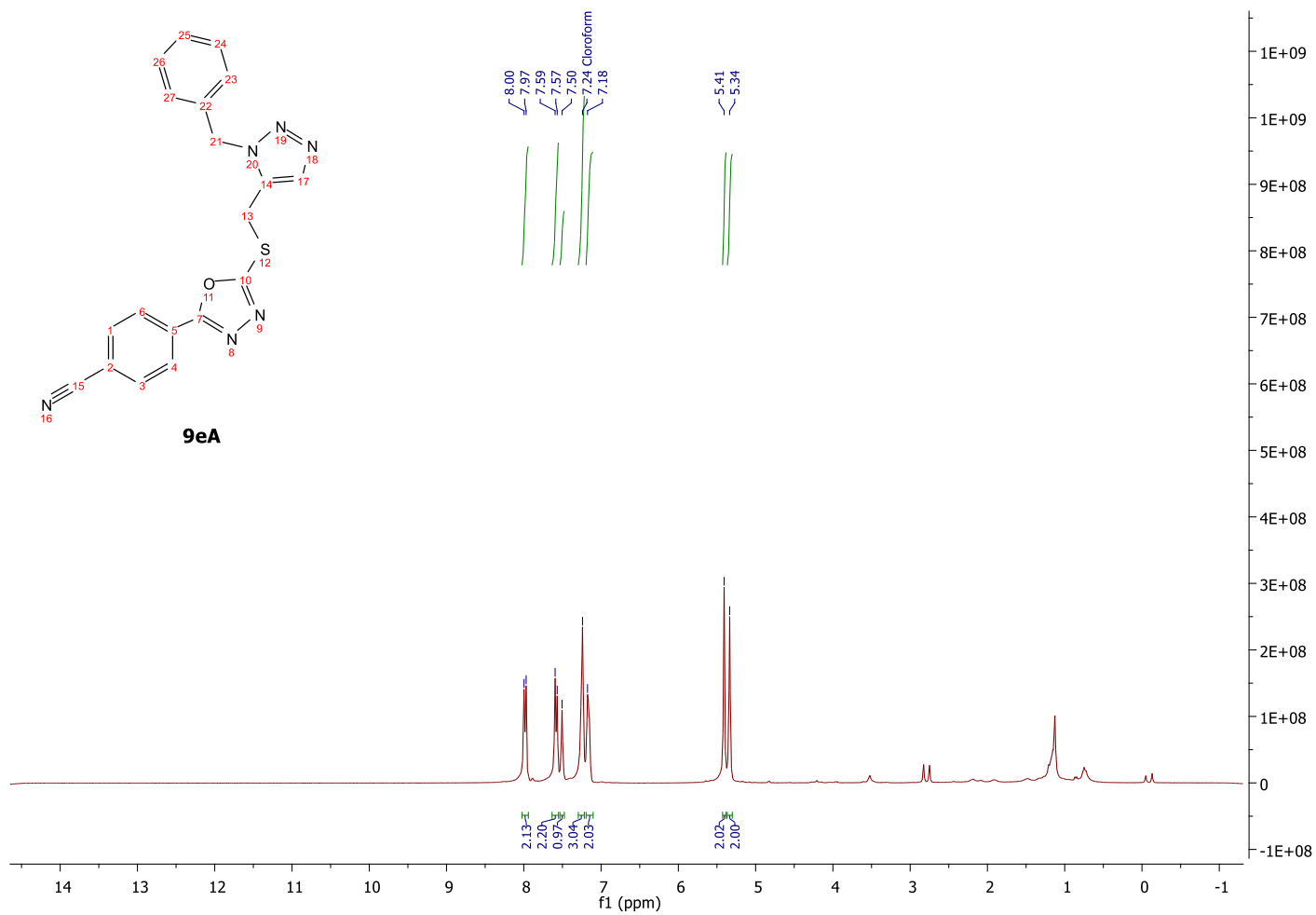


Figura 100 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9eA**.

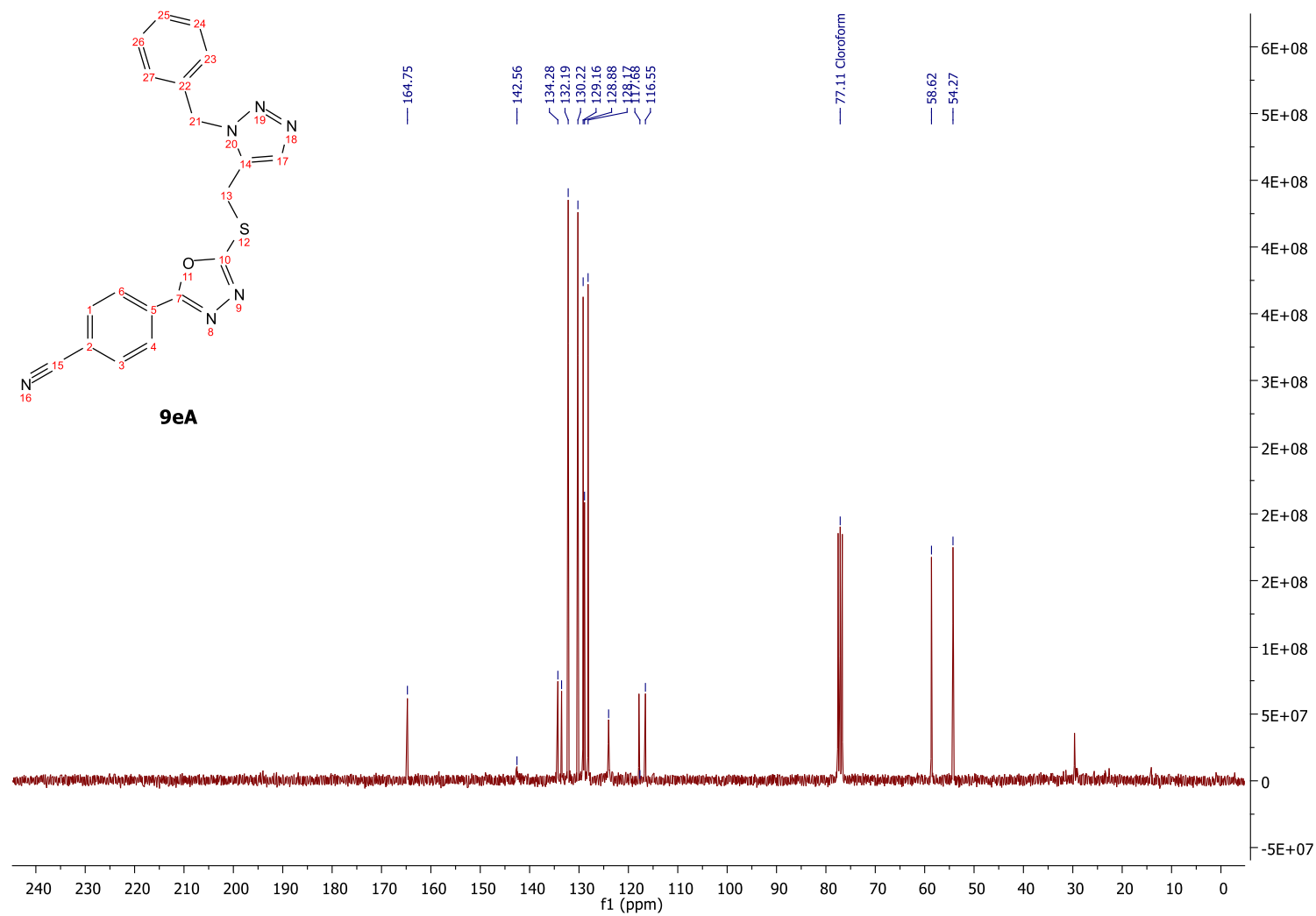


Figura 101 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9eB** e **9eB'**

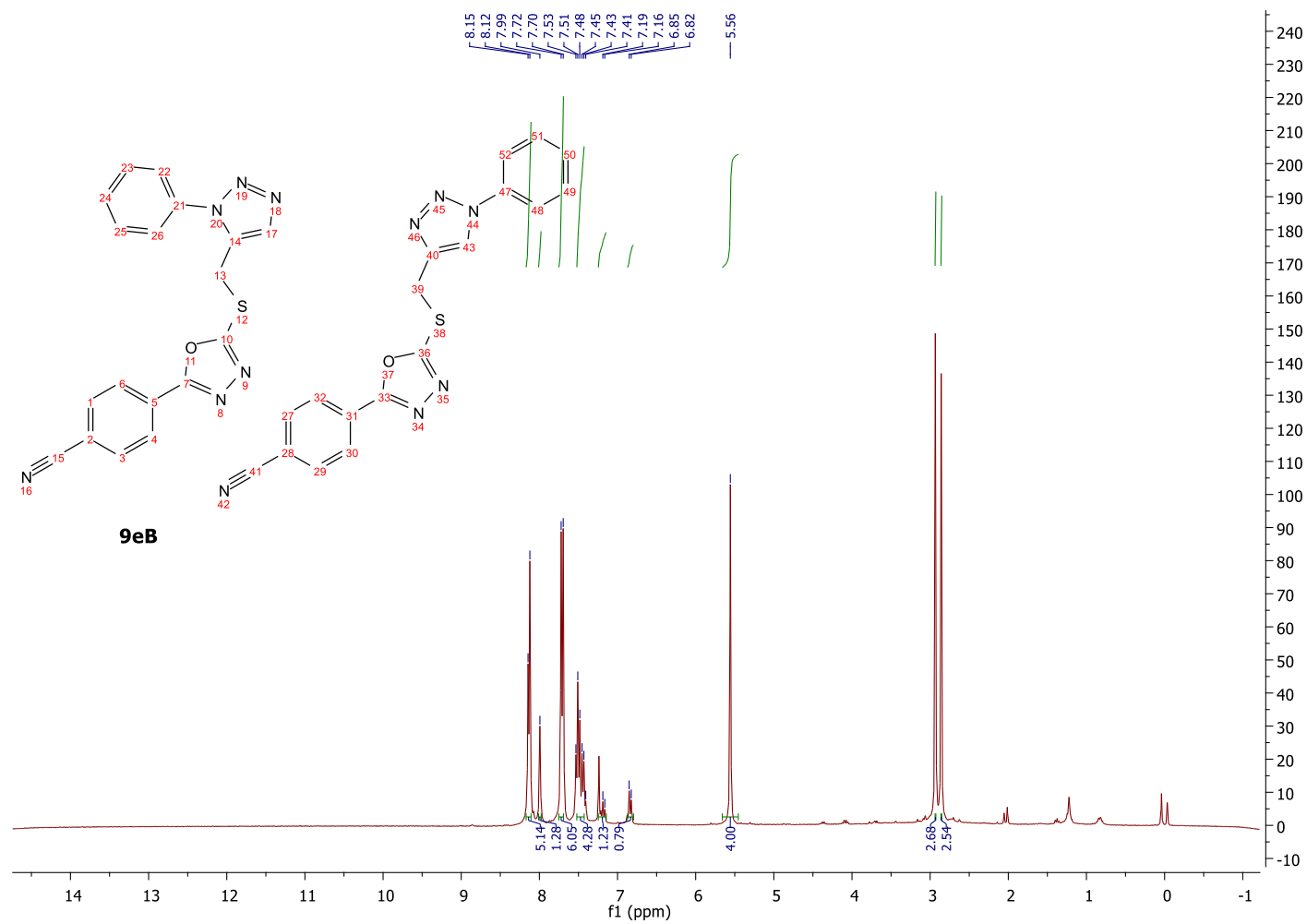


Figura 102 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9eB** e **9eB'**

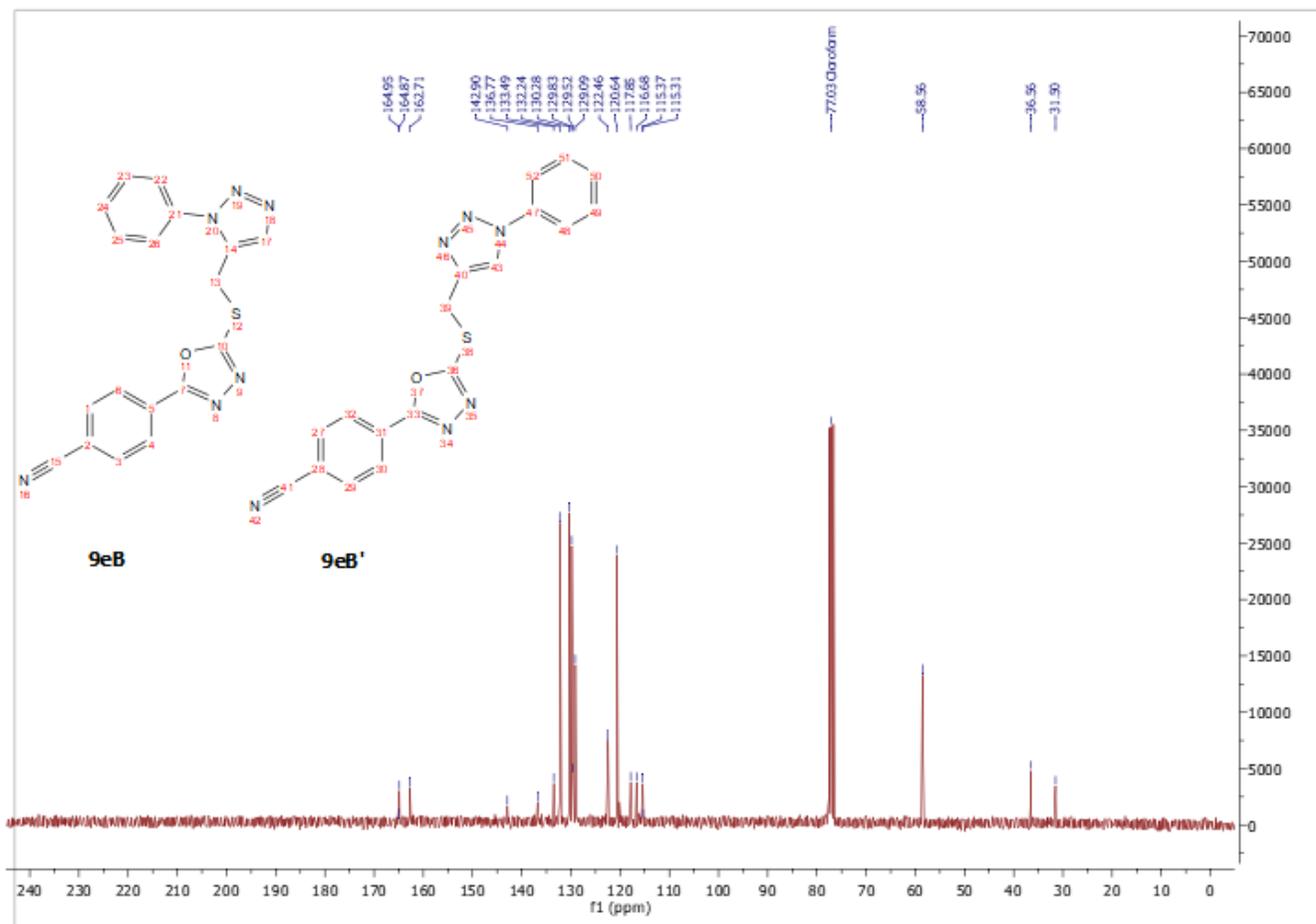


Figura 103 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9fA**

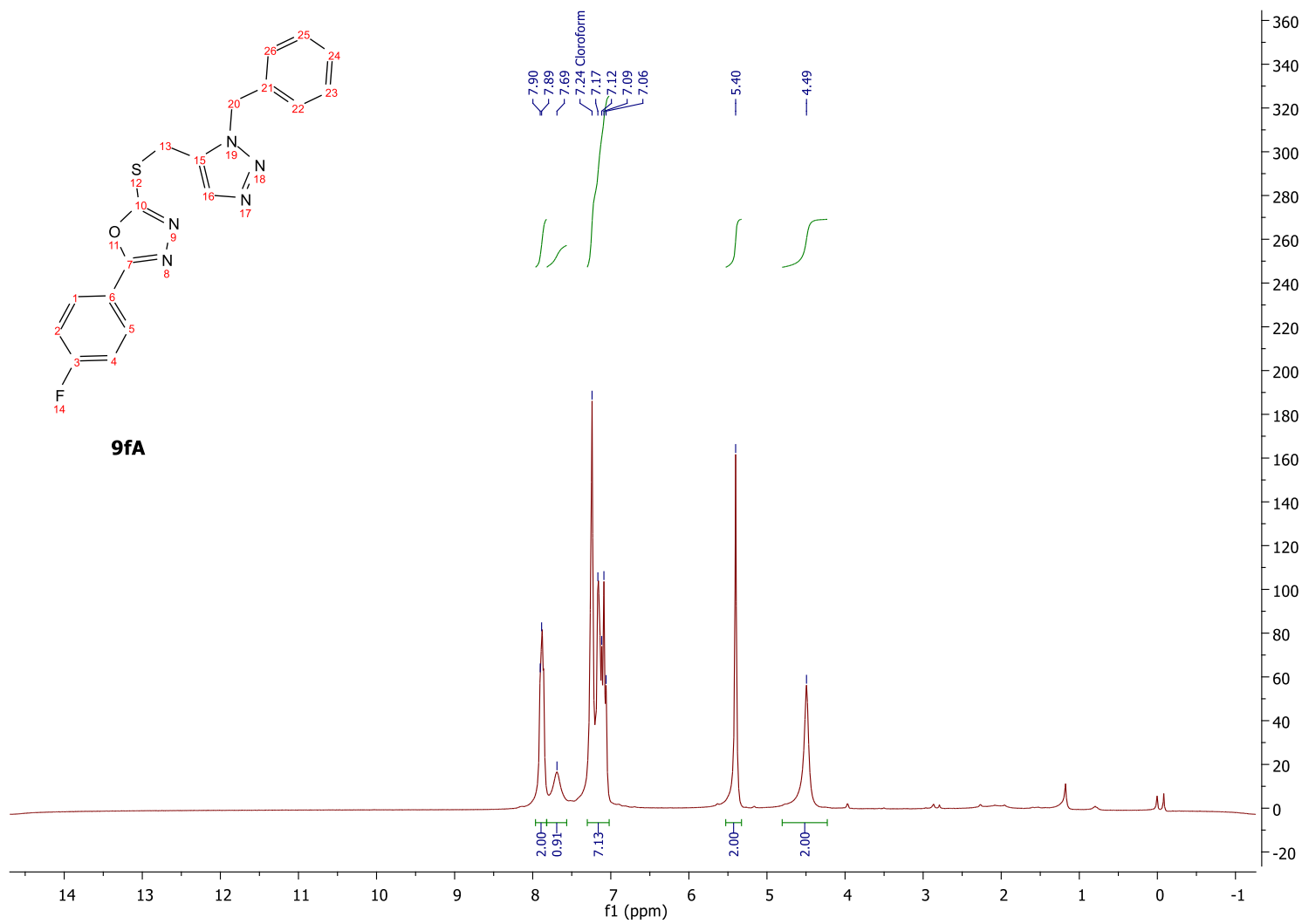


Figura 104 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9fA**.

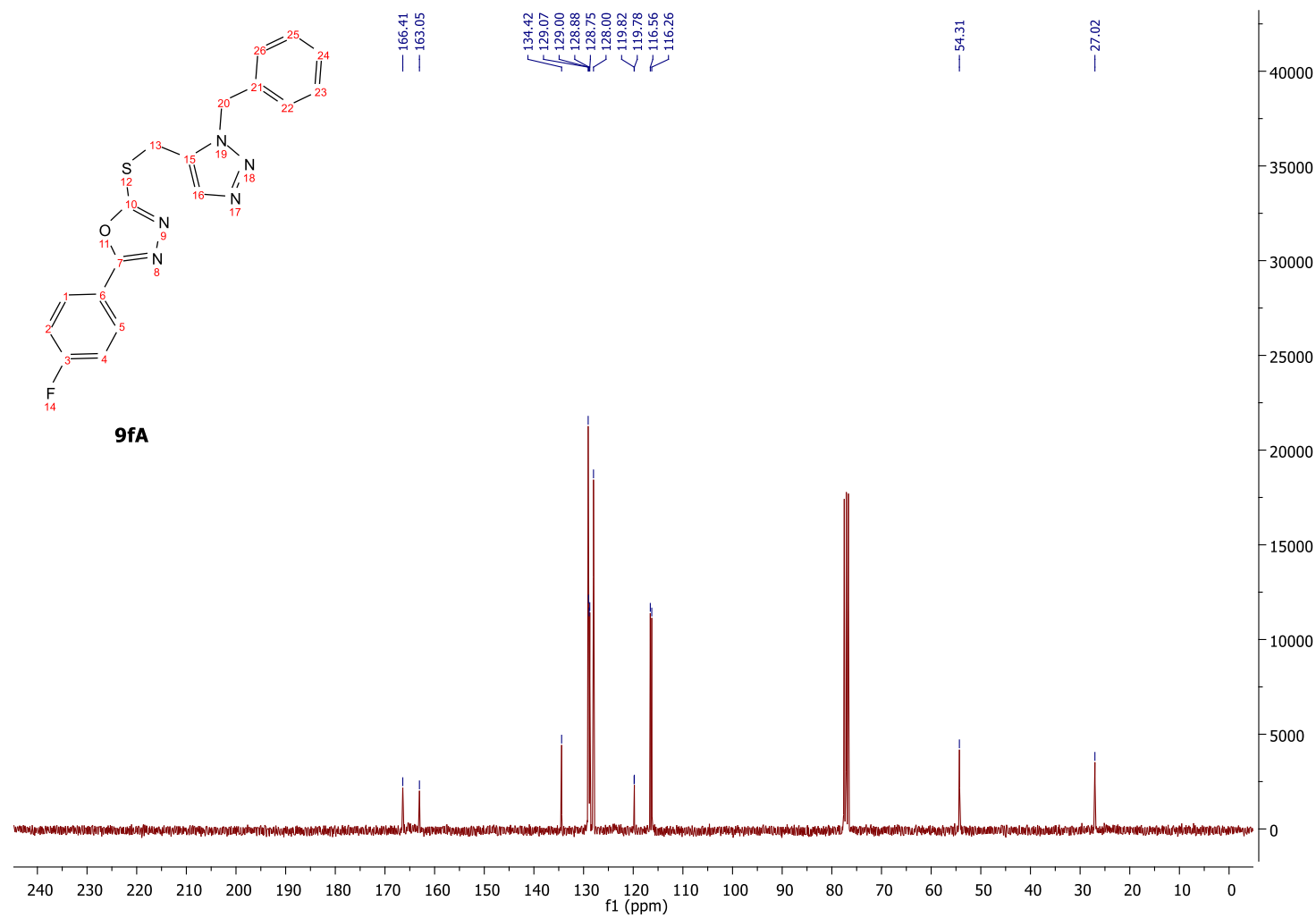


Figura 105 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9fB** e **9fB'**

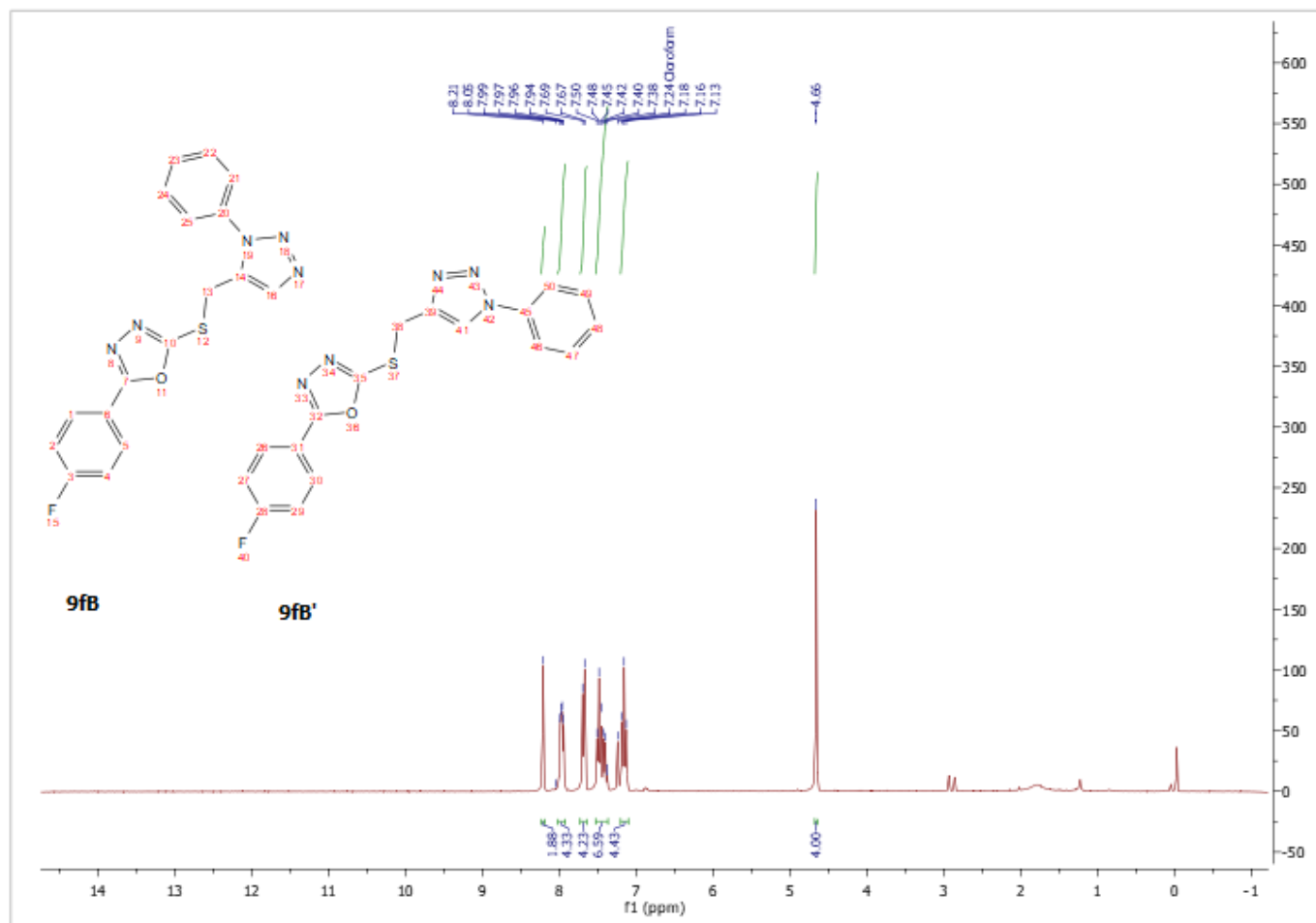


Figura 106 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9fB** e **9fB'**.

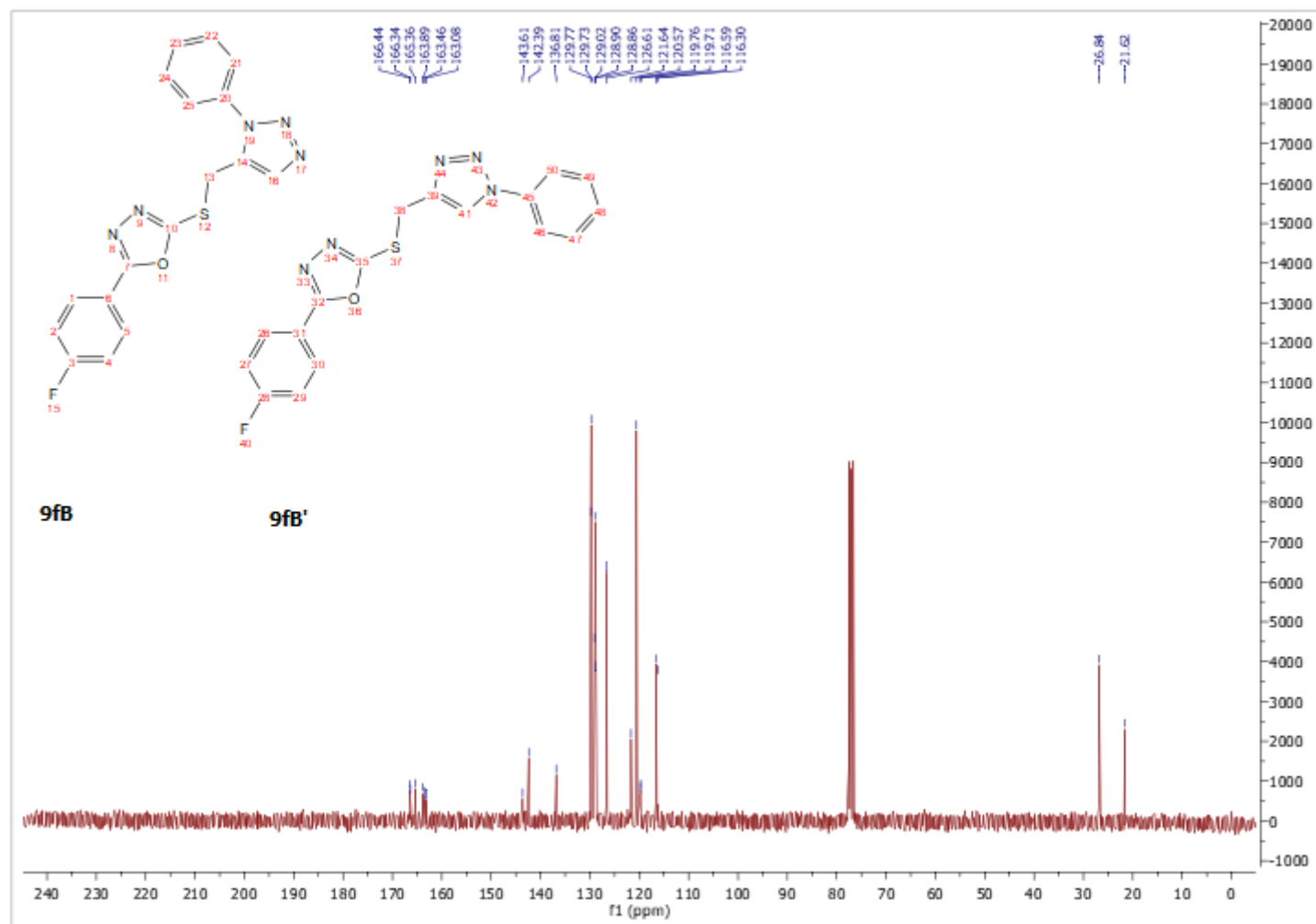


Figura 107- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9gA**

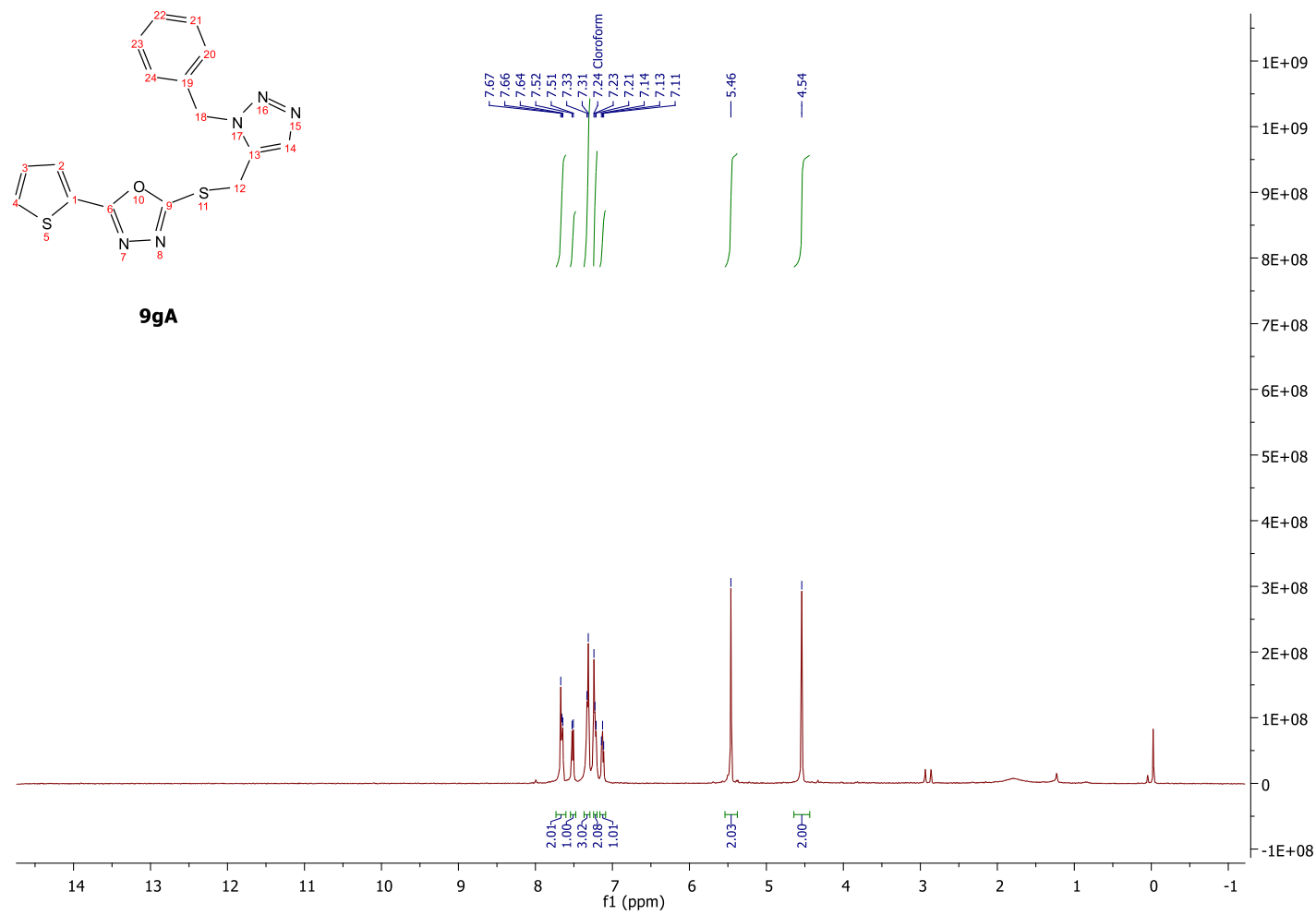


Figura 108 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9gA**.

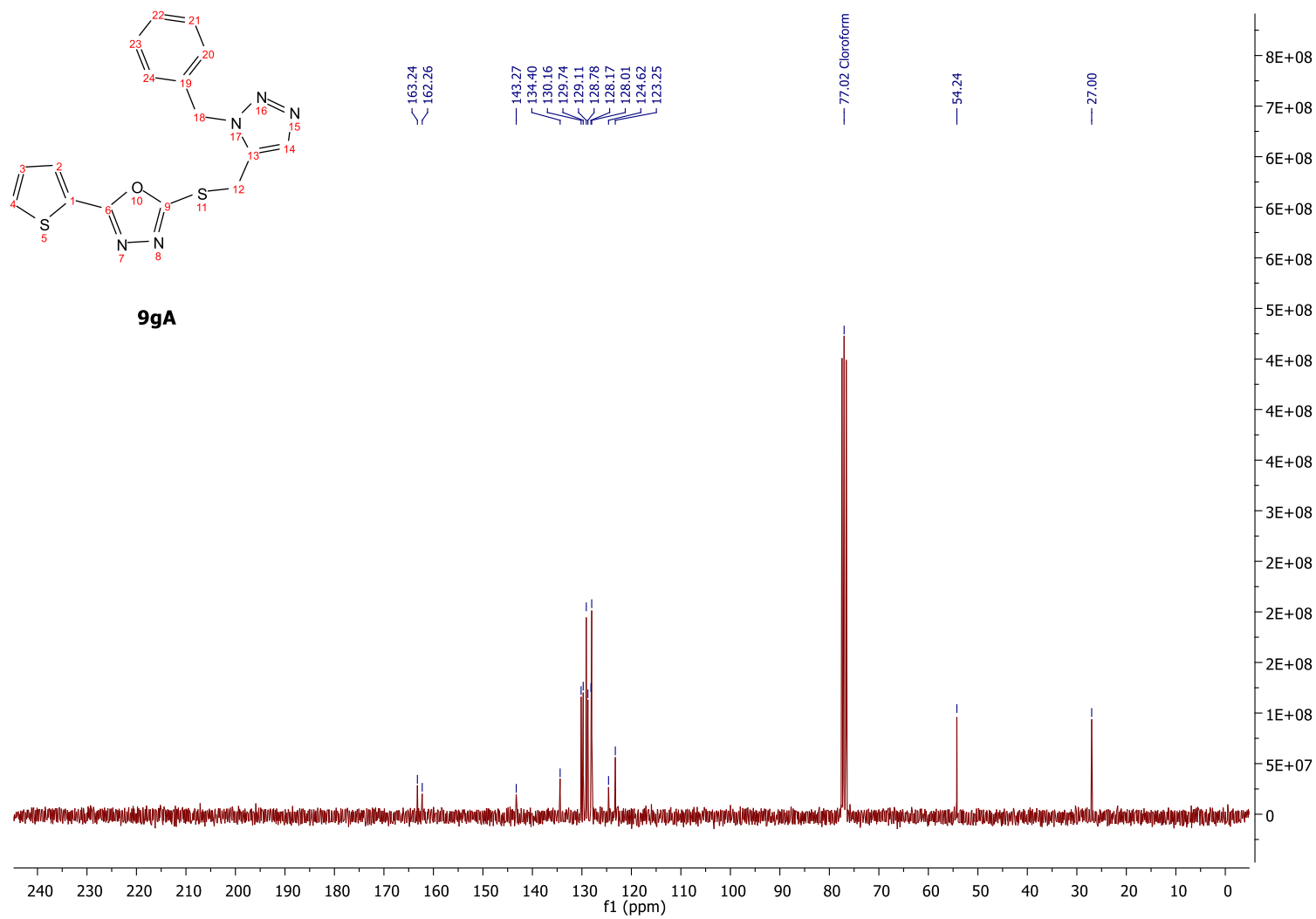


Figura 109 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9gB** e **9gB'**

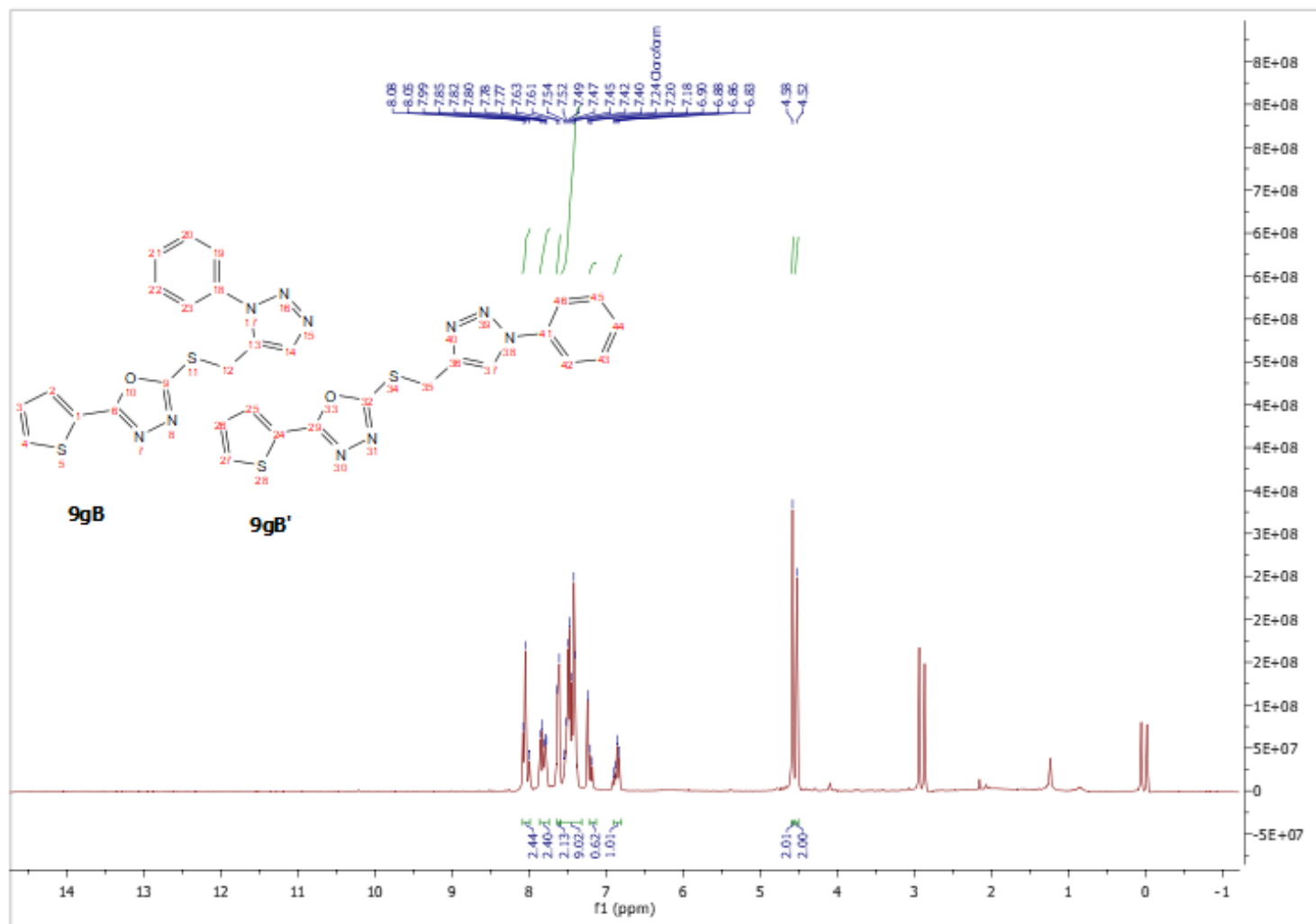


Figura 110 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9gB** e **9gB'**.

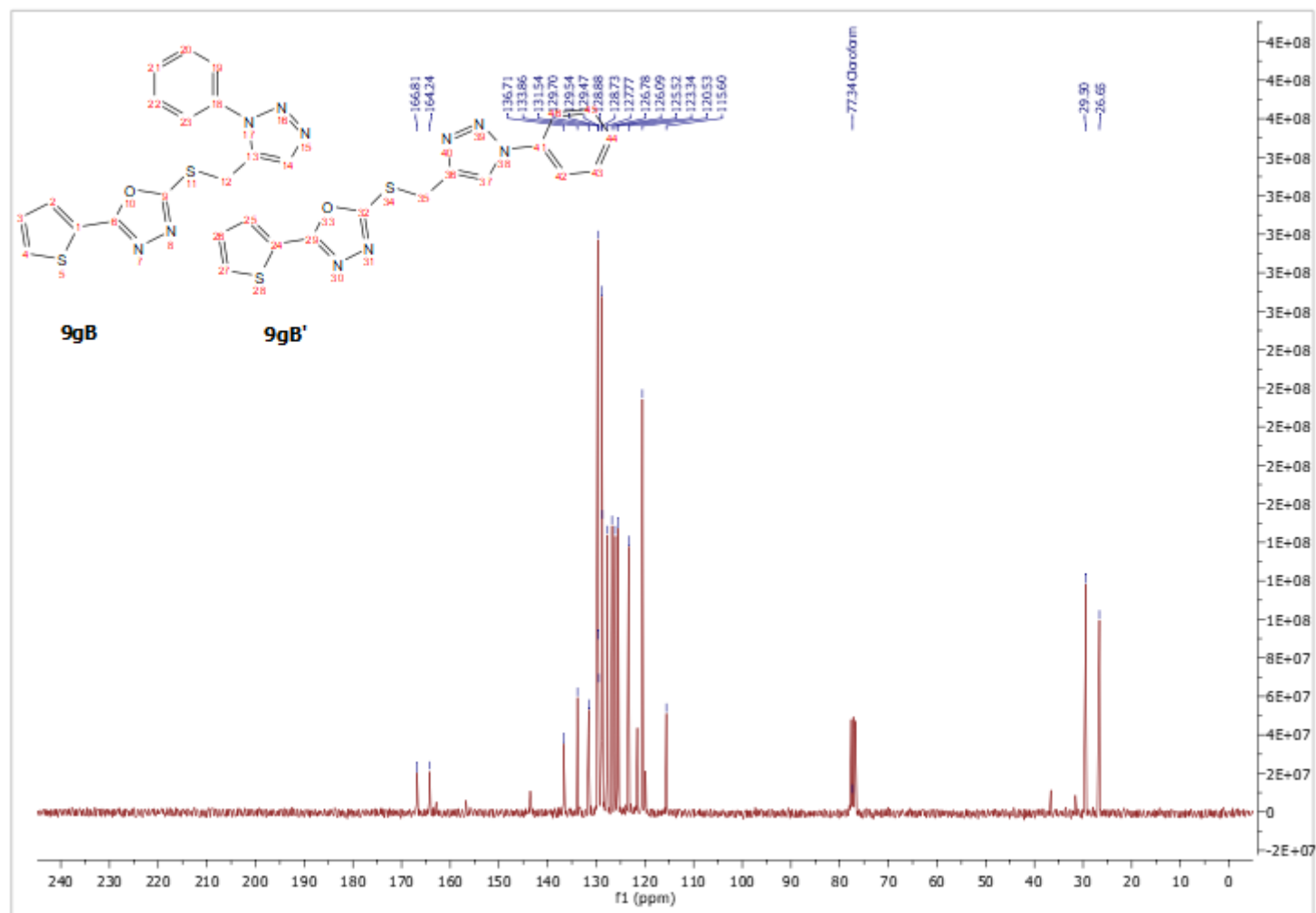


Figura 111 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9iA**

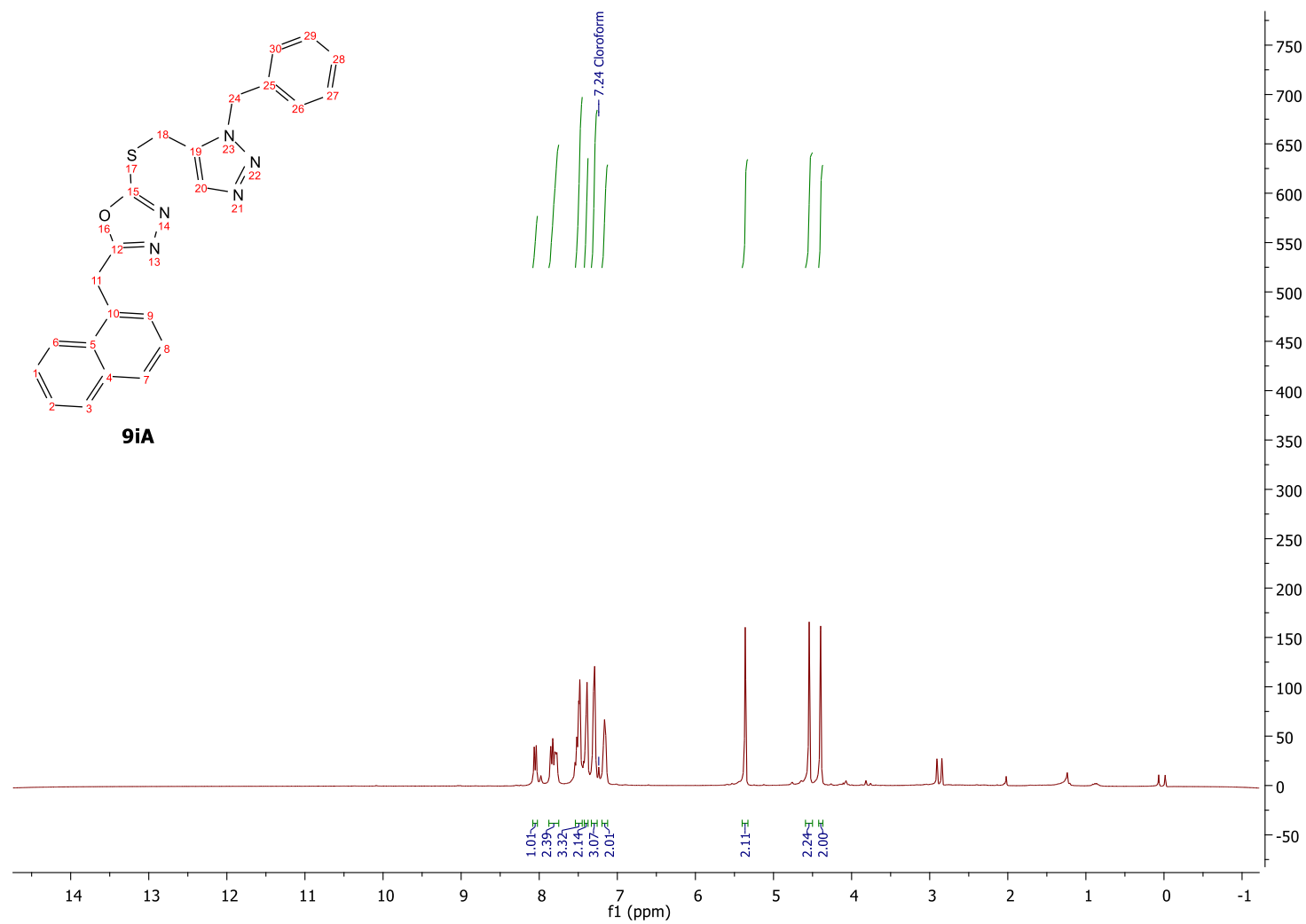


Figura 112 - . Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9hB**.

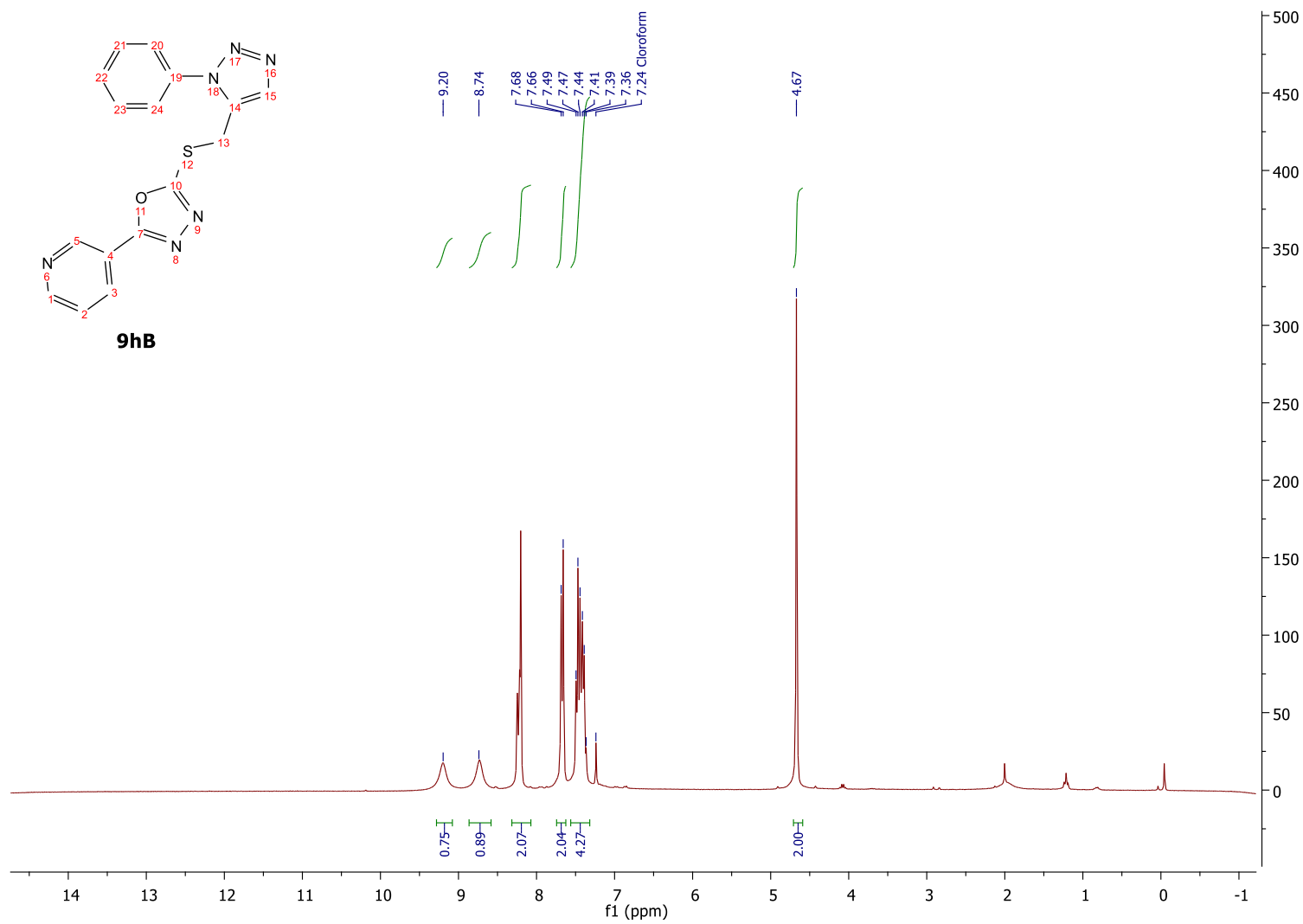


Figura 113 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9iA**

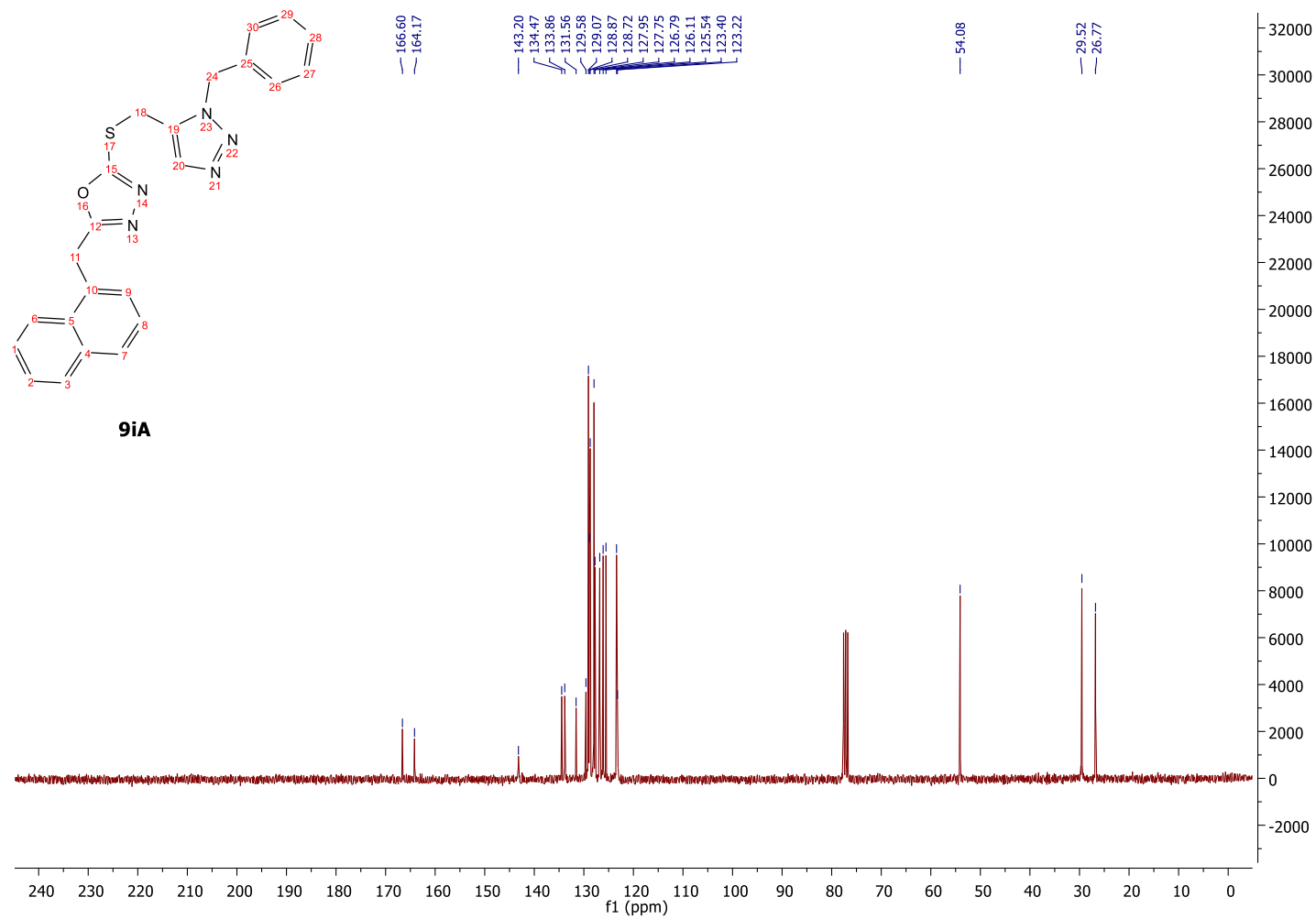


Figura 114 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9hB**

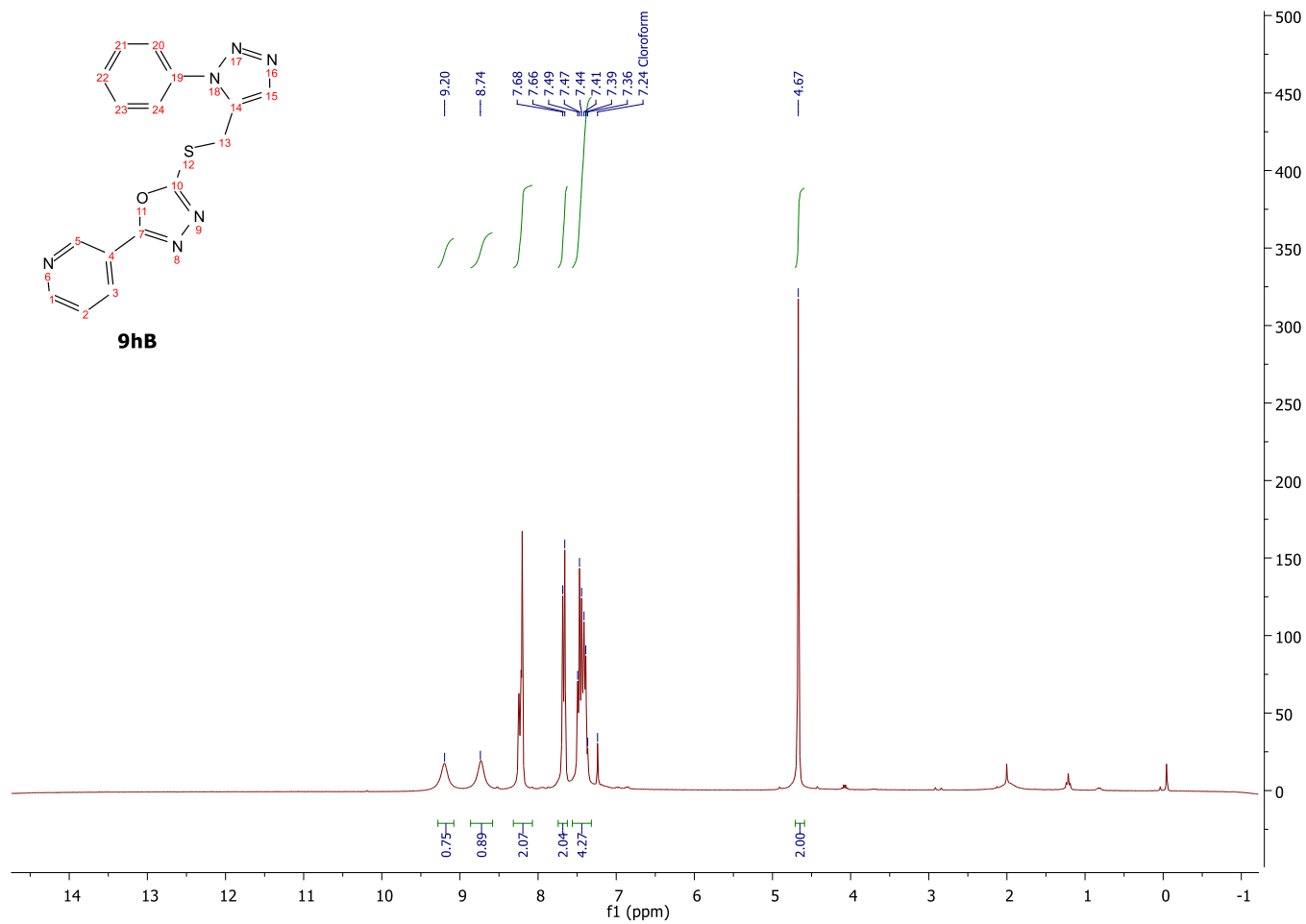


Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9hB**.

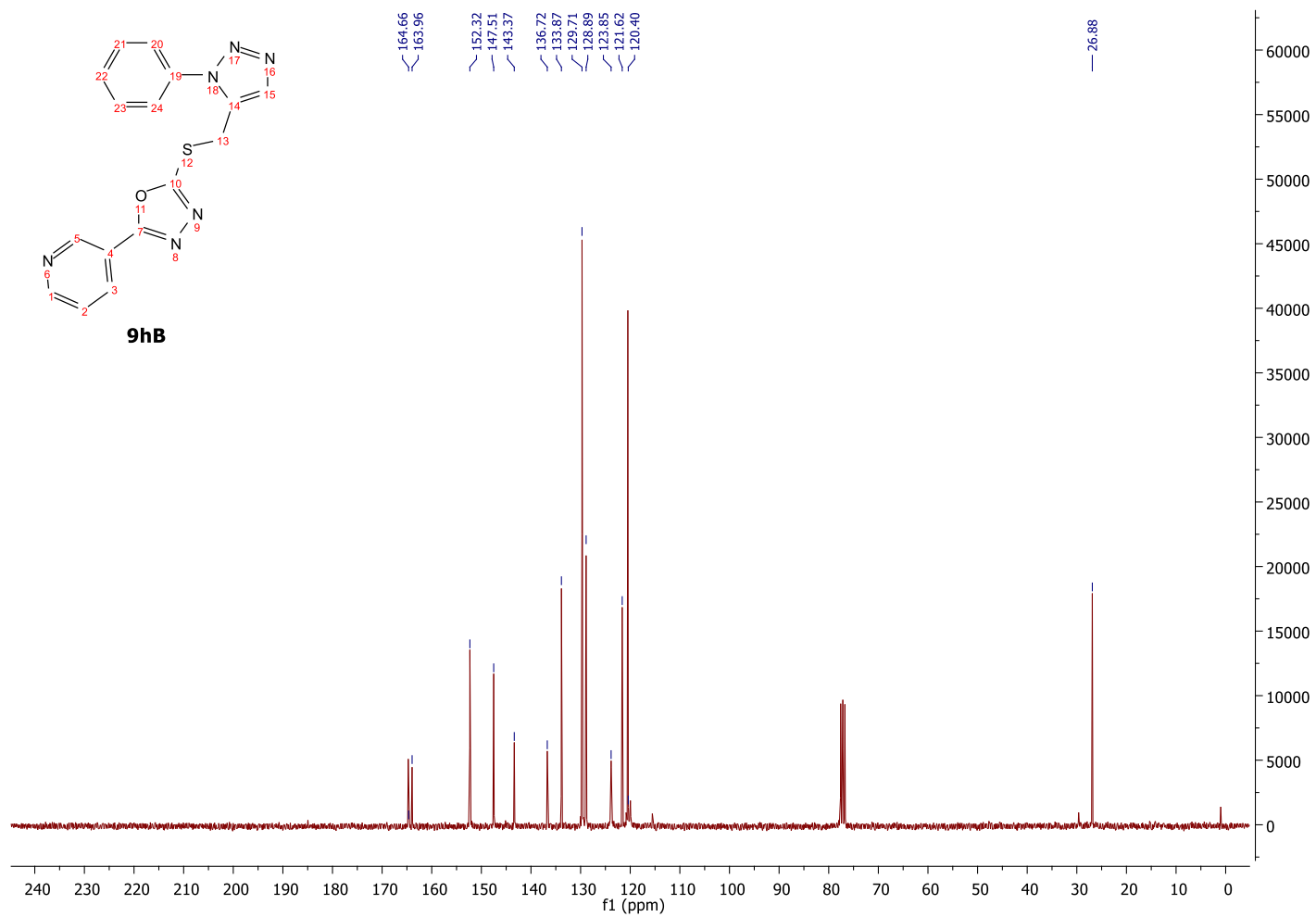


Figura 116 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9jB**

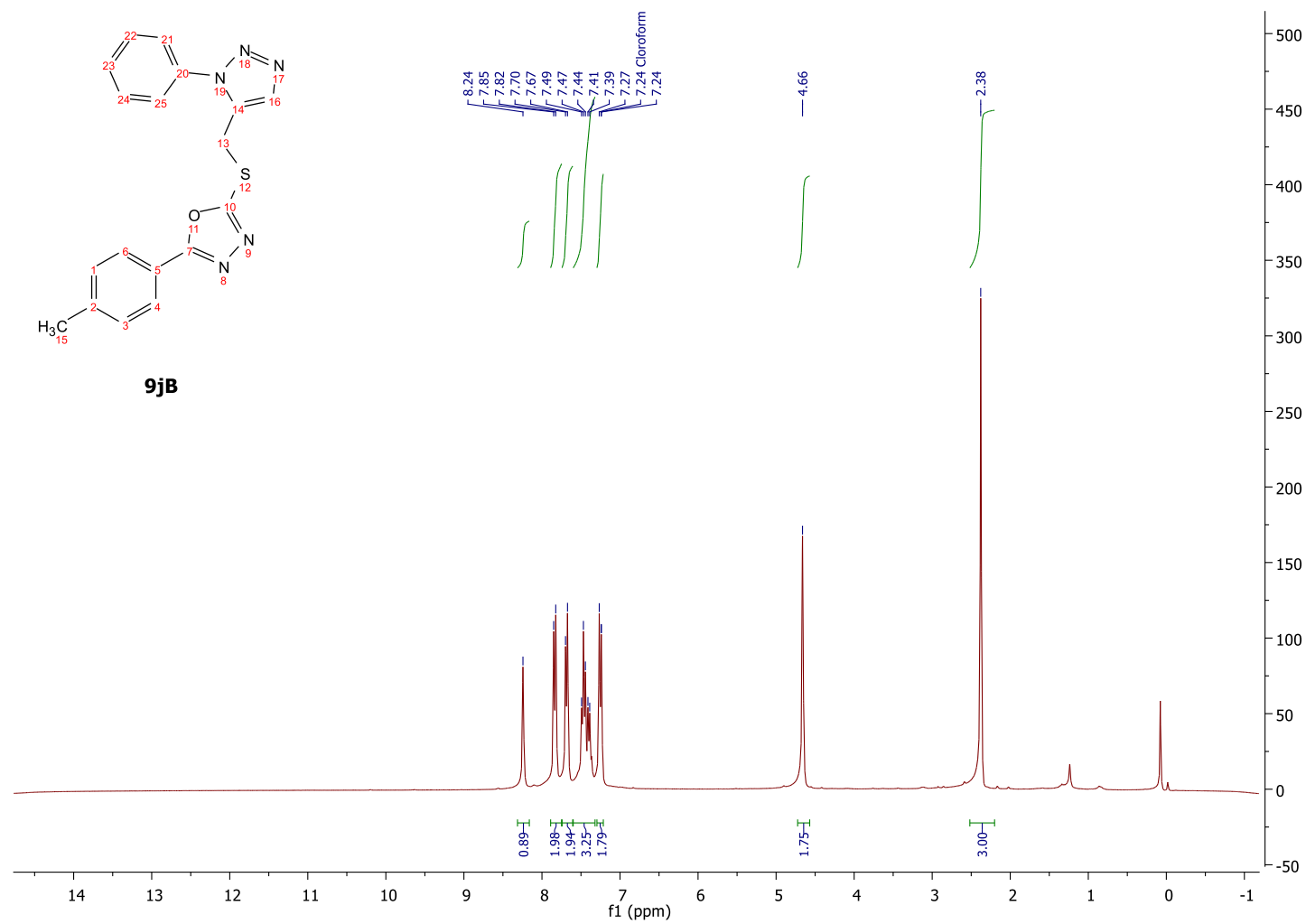


Figura 117 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9jB**.

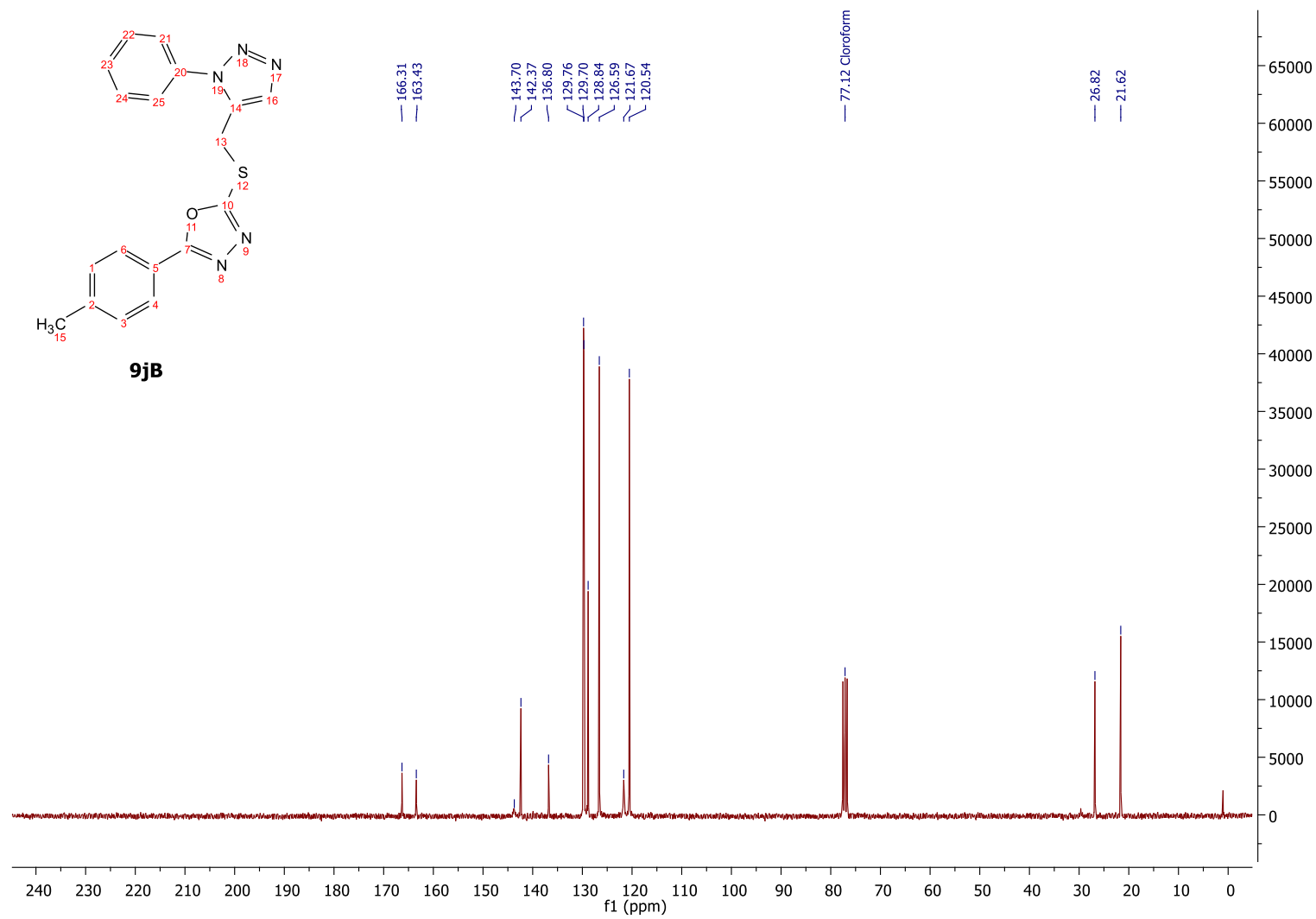


Figura 118 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9hA**

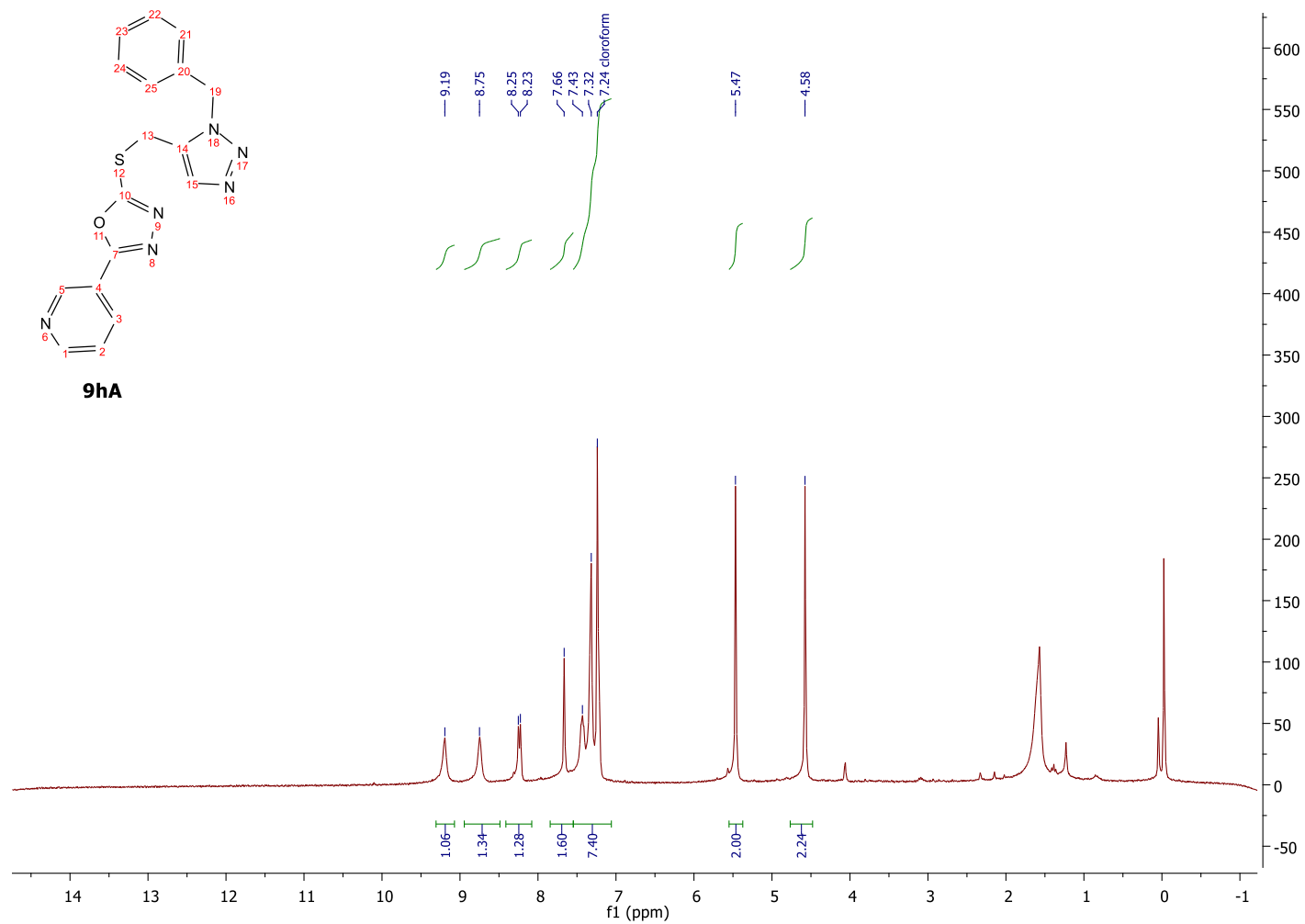
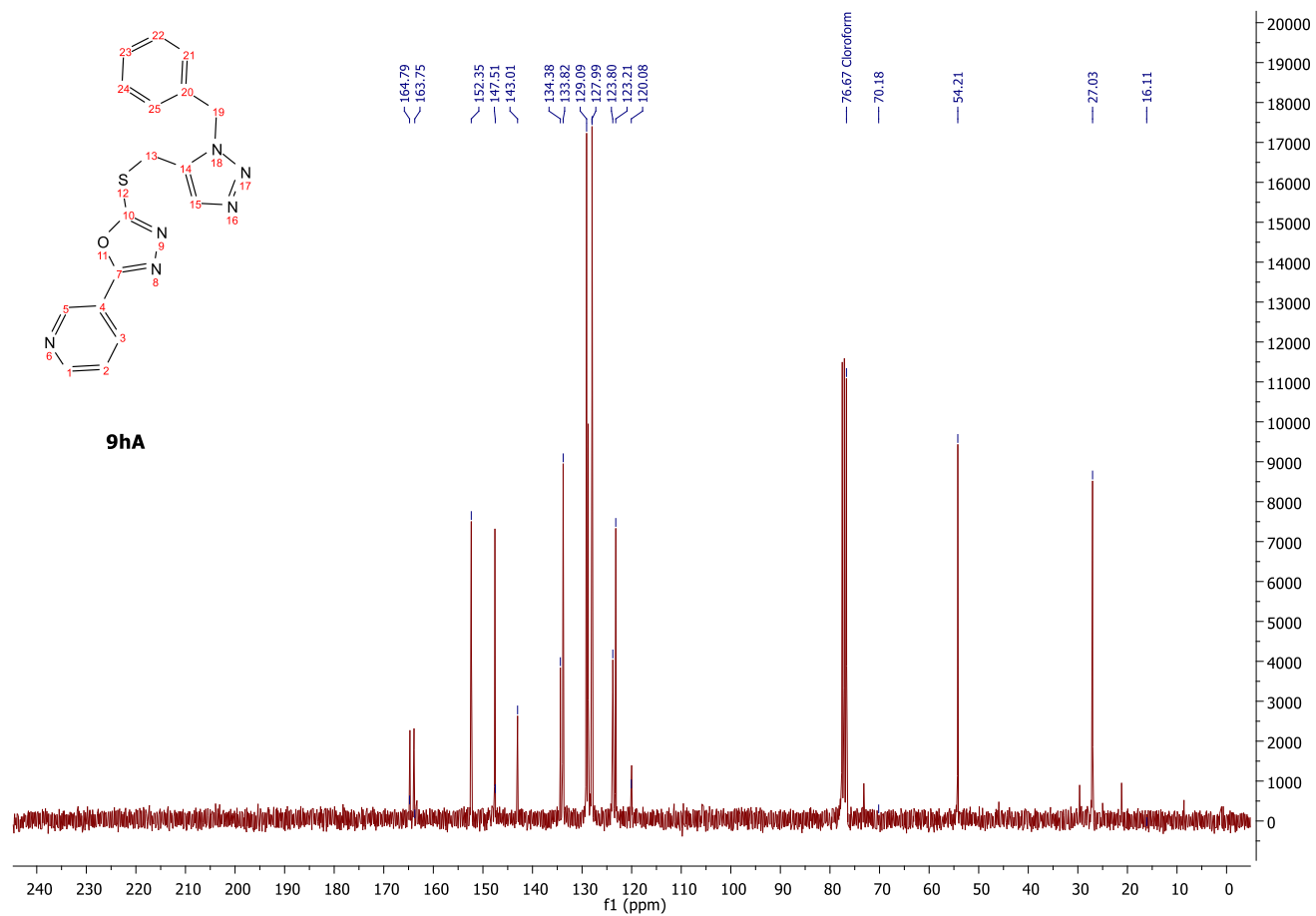


Figura 119 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9hA**.



Capítulo 2

6 Design, synthesis and identification of novel molecular hybrids based on naphthoquinone aromatic hydrazides as potential trypanocide and leishmanicidal agents

Rosane Dias Cezar^a, Adriano Olímpio da Silva^b, Rosângela da Silva Lopes^a, Celso Vataru Nakamura^c, Jean Henrique da Silva Rodrigues^c, Estela Mariana Guimarães Lourenço^a, Sumbal Saba^d, Adilson Beatriz^a, Jamal Rafique^{a,d,*}, Dênis Pires de Lima^{a*}.

^a Instituto de Química, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 79074-460, MS-Brazil. <https://sintmol.ufms.br/>

^b Universidade Federal do Oeste do Pará, Campus Juriti, Juruti 68170-000, PA-Brazil.

^c Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 87001-970, PR-Brazil

^d Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás - UFG, Goiânia, 74690-900, GO-Brazil.

*Corresponding author.

E-mail address: jamal.chm@gmail.com, jamal.rafique@ufms.br (J.R.)
denis.lima@ufms.br (D.P.L.)

ABSTRACT

In pursuit of potential agents to treat Chagas disease and leishmaniasis, herein, following the molecular hybridization approach, we report the design, synthesis, and identification of four novel naphthoquinone hydrazide-based molecular hybrids resulting from the fusion of aromatic hydrazides and lawsone. The compounds were subjected to *in vitro* trypanocide and leishmanicidal activities. *N*'-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-3,5-dimethoxybenzohydrazide (**13**) showed the best performance against *Trypanosoma cruzi* (IC₅₀ 1.83 μM) and *Leishmania amazonensis* (IC₅₀ 9.65 μM). 4-Bromo-*N*'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)benzohydrazide (**16**) exhibited leishmanicidal activity (IC₅₀ 12.16 μM). Regarding trypanocide activity, compound **13** was low cytotoxic to LLC-MK2 cells (SI = 95.28). Furthermore, through molecular modeling studies, the cysteine proteases cruzain, rhodesain and CPB2.8 were identified as the potential biological target behind the antiparasitic effects. Analysis of intermolecular interactions supports in understanding of differences in the potency of tested compounds.

Keywords: Neglected diseases; Trypanocide activity; Leishmanicidal activity;

Lawsone; Naphthoquinone hydrazide hybrids.

1. INTRODUCTION

Neglected diseases (NTD) are a distinct group of transmissible diseases that occur in tropical and subtropical regions of the world. They are especially common in low-income populations that affect more than a billion people and cost emerging economies billions of dollars every year (Warusavithana et al. 2022; WHO. 2020).

Leishmaniasis and Chagas disease, caused by the kinetoplastid parasites *Leishmania* spp and *Trypanosoma cruzi*, respectively, are public health problems in countries where these diseases are prevalent. They are considered to be within the most relevant group of neglected tropical diseases (Nicolás-Hernández et al. 2023; Silva-Jardim et al. 2014).

Chagas disease occurs in 21 countries in Latin America and is estimated that 8 million people are infected worldwide (Vásconez-González et al. 2023). *T. cruzi* enters the human bloodstream mainly through wounded skin or mucous membranes with infected faeces from triatomine insects. This infection in humans is characterized by three distinct clinical phases as following: 1) acute, which causes fever and edema at infection point (chagoma), 2) generally asymptomatic intermediate phase and, 3) chronic phase. Almost 30% of infected patients develop the chronic phase, which may lead to clinical manifestations such as cardiac, gastrointestinal, and cardiodigestive forms of Chagas disease (Abrás et al. 2022). More than 50% of patients who enter the chronic form die within 7 months to 2 years of the initial symptoms (Abrás et al. 2022; Nasim and Qureshi 2023; Salas et al. 2008; Silva-Jardim et al. 2014, WHO 2017).

Leishmaniasis, caused by protozoan parasites of the genus *Leishmania*, is a vector-borne infection that can occur in tropical and subtropical regions of the world. Depending on the region, the disease is spread by different species of insects of the genus *Phlebotomus* or *Lutzomyia* (Venkatesan et al. 2023). Clinical expressions depend on the *Leishmania* species. Visceral forms of leishmaniasis are responsible for most deaths and the most common manifestation are skin lesions (de Castro et al. 2013; Olivier et al. 2005; Singh et al. 2023).

Sadly, currently there are no vaccines available to prevent these infections. The main option to treat these diseases is chemotherapy using pentavalent antimonials, amphotericin B, miltefosine, paromomycin, and pentamidine. However, these

medications are associated with various adverse effects (Herwaldt 1999; Silva-Jardim et al. 2014; Verdan et al. 2023). Therefore, there is a high demand for new efficient and safer drug scaffolds to treat Chagas disease and leishmaniasis (Jorge et al. 2023; Rycker et al. 2023).

Among the potential medicinal chemistry tools that can circumvent this issue, there is the molecular hybridization strategy for drug discovery. This approach is based on the design of new chemical entities by the fusion of bioactive molecular fragments derived from known bioactive molecules (Burker et al. 2023; Pedroso et al. 2023; Lourenço et al. 2023; Wang et al. 2023). Usually, it is essential to verify the synergistic characteristics of the two fragments in order to plan the new target molecular entity (Dong et al. 2023; Fershtat et al. 2017; Fraga et al. 2009; Lazar 2004; Wang et al. 2023; Viegas-Junior et al. 2007).

Hence, examining molecular frameworks to design novel antiparasitic agents preferably endowed with multitarget features, the 1,4-naphthoquinone skeletons emerged as promising starting material candidates for developing new bioactive hybrid agents (Navarro-Tovar et al. 2023). The reason for this is that the literature describes, for example, lawsone, α -lapachone, β -lapachone (Figure 1) and their congeners as having diverse biological properties, including trypanocide and leishmanicidal activities (Cardosos et al. 2017; Dantas et al. 2017; da Silva et al. 2013; Guimarães et al. 2016; Rani et al. 2022; Naujorks et al. 2015;).

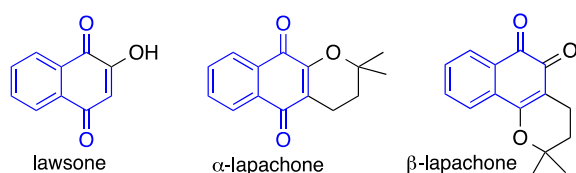


Figure 1. Molecular structure of lawsone and analogous.

Consequently, hydrazide-bearing molecules and similar scaffolds such as *N'*-(1, 4-naphtho-quinone-2-yl) isonicotinohydrazide (I), benzohydrazones (II), and quinoline-piperazine propionic acid hydrazones (III) are also reported as important compounds endowed with trypanocide, antibacterial, antiamoebic, antimalarial, anticancer, antiviral, anti-inflammatory, antiatherosclerotic and antifungal activities (Bouhadir et al. 2017; Caffrey et al. 2002; Hu et al. 2023; Kavitha et al. 2015; SIGALAPALLI ; Reddy et al. 2013)

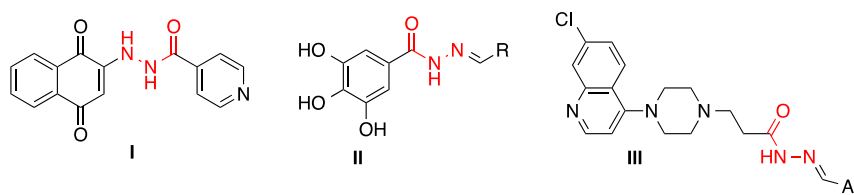


Figure 2. Hydrazone linker in bioactive molecules.

Considering molecular hybridization strategy, we have come across only two reports in the literature in which lawsone (**Figure 1**) was subjected to a reaction with aromatic hydrazide to form C-2 substituted bioactive naphthoquinones (Dudley et al. 1969; Hu et al. 2023; Kavitha et al. 2015). As part of our research interest in synthesis and biological evaluation of heterocyclic compounds (dos Santos et al. 2021, 2022; Braga et al. 2021; Paterle et al. 2018; Rafique et al. 2020; Saba et al. 2020; Veloso et al. 2021; Vitor et al. 2021), we decided to prepare naphthoquinone aromatic hydrazide-based molecular hybrids., using a simple, inexpensive, and reliable protocol. These new frameworks of *N'*-(1,4-naphtho-quinone-2yl) hydrazide (**Figure**) were tested as potential trypanocide and leishmanicidal drug prototypes.

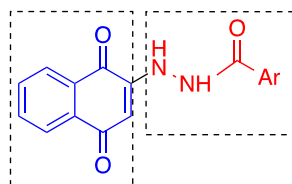
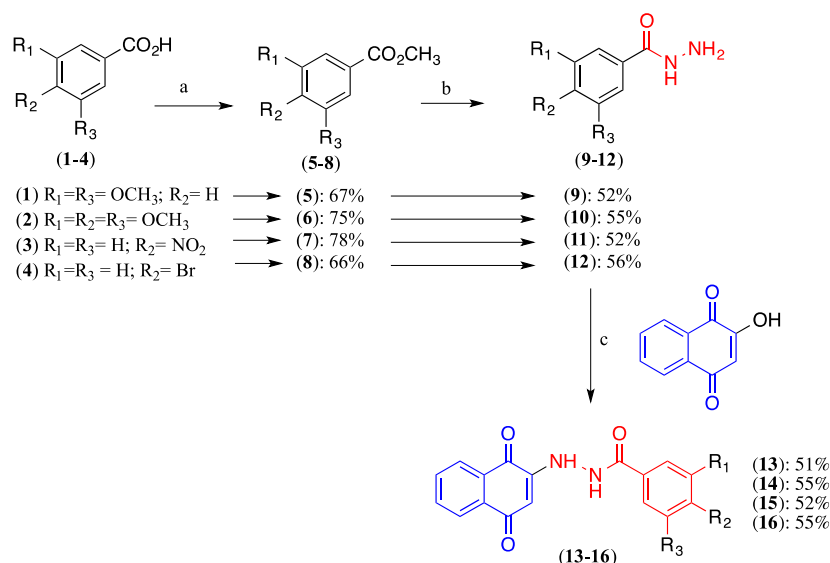


Figure 3. Targeted naphthoquinone aromatic hydrazide-based molecular hybrids.

2. RESULTS AND DISCUSSION

Scheme 1 shows the synthetic route designed to achieve the fused molecules of naphthoquinone hydrazides. Initially, we selected substituted benzoic acid starting materials (**1-4**) that were subjected to simple esterification reactions with methanol under acid catalysis. The respective esters formed (**5-8**) were necessary to generate the aromatic hydrazides (**9-12**) of the aimed parent by treatment with hydrazine hydrate (Rodrigues et al. 2016). The key coupling step was then followed by the reaction of lawsone (**Figure 1**) with hydrazides (da Silva et al. 2013) to give the four corresponding target hybrids (**13-16**).



Scheme 1. Synthetic route to prepare hybrids 13-16. Reagents and conditions: (a) MeOH, H₂SO₄, 110 °C, 4 h; (b) NH₂NH₂·H₂O, r.t., 24 h; (c) AcOH 80%, r.t., 24 h.

All compounds were characterized using high-resolution mass spectrometry (HRMS), Fourier transform infrared (FTIR) and, ¹³C and ¹H nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopies. The compound **13**, for example, analyzed as C₁₉H₁₇N₂O₅ [M+H]⁺, showed a molecular ion peak at *m/z* 353.1059 in its high-resolution mass spectrum. The relevant features of its ¹H NMR spectrum comprised the presence of two singlets at δ 9.49 and 10.71 corresponding to hydrogens bonded to the azide group. Furthermore, two doublets were recorded at δ 7.94 and δ 8.02, two multiplets at δ 7.77 and δ 7.85, as well as a singlet at δ 5.67 due to the aromatic and olefinic protons of the naphthoquinone ring. A doublet at δ 7.08 and a singlet at δ 6.72 were attributed to the aromatic ring of the hydrazide moiety. Hydrogens of methoxy groups showed signals at δ 3.80. The appearance of absorptions at δ 182.6, δ 181.4 and δ 168.3 corresponding to three carbonyls along with the presence of methylene carbons at δ 102.1 and δ 148.9 as confirmed by ¹³C (DEPT) spectra additionally corroborated the assigned structure.

The synthesized naphthoquinone hydrazide hybrids were evaluated for their *in vitro* activities against epimastigote forms *T. cruzi* and promastigote *L. amazonensis* and the results are registered in Table 1.

Table 1. LogP, logS, trypanocidal and leishmanicidal activities of compounds tested against epimastigote *T. cruzi* and promastigote *L. amazonensis* forms.

Compound	logP ^a	logS ^b	°IC ₅₀ (μM) ± SD	
			<i>T. cruzi</i>	<i>L. amazonensis</i>

13	2.02	-4.11	1.83 ± 0.36	9.65 ± 0.36
14	2.14	-4.13	114.10 ± 9.12	>100
15	1.50	-4.03	117.63 ± 10.96	>100
16	2.69	-4.88	86.89 ± 7.00	12.16 ± 0.92
Benznidazole ^d	0.49	-2.06	8.80 ± 0.4	-
Amphotericin B ^d	-0.39	-5.37	-	0.065

Values represent the mean ± S.D. of **duplicate determination**. ^a **LogP**, **octanol/water partition coefficient measured by SwissADME** (Daiana et al. 2017); ^b **LogS expressed as log (g/100 g water) measured by SwissADME** (Daiana et al. 2017); ^c **IC₅₀ is the concentration of the compound that is required for 50% inhibition *in vitro***. ^d **Positive controls.**

Although scaffolds **14-16** were inactive against the epimastigote *T. cruzi*, this result is not considered insignificant when comparing these activities with the parent lawsone (IC₅₀ 410 µM) (Muñoz et al. 2006). On the other hand, compound **13** (IC₅₀ 1.83 µM) revealed a higher trypanocide activity than the reference drug benznidazole (IC₅₀ 8.80 µM). An analysis of the structure-activity relationship (SAR) of the synthesized hybrids disclosed the dependence of trypanocide activity on the nature and pattern of substitution at the aromatic ring of the azide segment. Interestingly, comparing the 3,5-dimethoxy substitute compound (**13**) with the 3,4,5-trimethoxy substitute compound (**14**) (Table 1), the latter significantly decreased its activity, suggesting a possible requirement to locate the molecules during interaction with biological receptors. Studies have stated that electronic and structural properties are important factors in the interaction between trypanocide quinone derivatives and biological receptors (Molfetta et al. 2005).

The results of *in vitro* antiproliferative assays in promastigote *L. amazonensis* showed that compounds **14** and **15** (IC₅₀ >100) were inactive (Table 1). However, compounds **13** (IC₅₀ 9.65 µM) and **16** (IC₅₀ 12.16 µM) displayed moderate leishmanicidal activity. According to Muñoz and coworkers (31), the enhancement of the trypanocide and leishmanicidal activities of derivatives related to hydrazides, such as various disubstituted aromatic hydrazones, depends on the groups attached to each side of the molecules. Furthermore, the authors mentioned that molecules designed to be used as antiparasitic can be simultaneously active against *Trypanosoma* and *Leishmania*, since the parasites share proteins with very similar active site (Muñoz et

al. 2006).

Biopharmaceutical aspects are also crucial to be measured in drug candidates. In particular, logP values are vastly discussed in medicinal chemistry since the postulation of the rule of five. This parameter analysis the solubility profile of a compound in an immiscible biphasic system of lipids and water (Bhal 2007; Brown 2012). Considering the physiological environment, this aspect is of great importance, as it can provide information on whether a compound will penetrate the cell membrane or be easily solubilized in an aqueous medium such as blood. In the study of rule of five, Lipinski et al. investigated the biopharmaceutical aspects of a set of standard drugs. Between them, a result of $\text{clogP} \leq 5$ was postulated as being necessary for an ideal prototype (Lipinski et al. 1997). Meanwhile, logS are directly related with the solubility in water of a molecule and values close to -4 were defined as standard for a drug candidate (Sander 2001). All tested compounds had logS values close to -4 and $\text{logP} \leq 5$, following the postulated characteristics (Table 1). It is also important to highlight that Benznidazole presented a logS value considerably greater than -4 , which represents a violation of what is postulated for biopharmaceutical aspects of a drug. Therefore, compound **13** is not only more active than Benznidazole for the epimastigote form of *T. cruzi*, but it is also more viable considering its potential for greater bioavailability.

Cytotoxicity of all hybrids (**13-16**) was determined using the MTT LLC-MK2 cell assay (Rodrigues et al. 2014) to determine whether the observed activities are due to their trypanocide and leishmanicidal efficacy or cytotoxicity (Table 2).

Table 2. Cytotoxicity of naphthoquinone hydrazide hybrids on LLC-MK2 cells and their selectivity index (SI).

Compound	LLC-MK2	SI	SI
	CC ₅₀ (μM) ± SD	<i>T. cruzi</i> (epimastigote)	<i>L. amazonensis</i> (promastigote)
13	174.37 ± 18.52	95.28	18.06
14	269.08 ± 44.05	2.35	> 2.69
15	152.29 ± 18.95	1.29	> 1.52
16	237.36 ± 29.62	2.73	19.52

CC₅₀ = concentration of the compound that causes death in 50% of viable cells in the culture medium after 96 h of exposition. IC₅₀ = minimum inhibition concentration to

inhibit 50% of the protozoa in its culture medium. $SI = CC_{50} \text{ LLC-MK2} / IC_{50}$ of epimastigote or promastigote forms.

As is evident, compound **13** was not cytotoxic for LLC-MK2 cells ($SI = 95.28$) with respect to trypanocide activity and, although this index was lower for leishmanicidal activity ($SI = 18.06$), it is still attractive if we take into account the possibility of generating new derivatives with some skeletal modification. For compound **16**, it was nearly twice as cytotoxic against *Leishmania* versus LLC-MK2 cells ($SI = 19.52$) (Table 2) and appears to have potential for the development of new bioactive halogen analogues.

For drug development, target identification is crucial to follow-up studies, aiding medicinal chemistry efforts (Schenone et al. 2013). In the context of neglected diseases such as Leishmaniasis and Chagas disease, the target-based strategy has been the dominant tool over the last decades due to the advances in molecular biology and urgency to discover new effective drugs (Lourenço et al. 2023; Gilbert 2013). Therefore, to deeply analyze the influence of different substituents of tested compounds on the antiparasitic action, it is necessary to identify their potential pharmacological targets. Although the results of antiparasitic activity for this set of compounds are unprecedented, previous studies in the literature may shed light on the investigation of potential biological targets behind their pharmacological effects.

A previous study investigated the ability to inhibit the cysteine proteases cruzain and rhodesain by a set of compounds based on 1,4-naphthoquinone core (Silva et al. 2021). Interestingly, CR-70 was active against these proteases and had a very similar structure to those tested in our study. (Figure 3). Considering that structurally similar molecules commonly have similar biological activities (Martin et al. 2002), we performed docking and molecular dynamics simulations using cruzain and rhodesain as proteins. In addition, to select the ligands used in molecular modeling studies, we used the Activity cliff theory as a tool. Activity cliffs (ACs) are of particular interest in structure-activity relationship (SAR) analysis and compounds optimization. ACs are defined as pairs or groups of molecules marked by their high structural similarity but large difference in potency (Stumpfe et al. 2019). Between the tested compounds, **13** and **15** can be considered as an AC for both antileishmanial and anti-*T. cruzi* activities. Therefore, these compounds were selected to better understanding a potential SAR for this set of antiparasitic molecules.

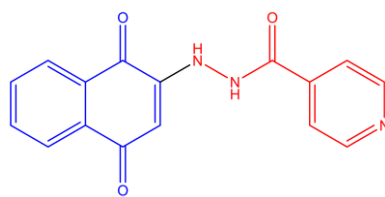


Figure 3. Chemical structure of compound CR-70

The differences in the potency of compounds **13** and **15** were confirmed by the distinct binding mode positions at cruzain active site. Compound **15** only occupied one hydrophobic pocket of the protein binding site (Figure 4A). As a result, this compound mainly made hydrophobic interactions with the amino acid residues (Figure 4B). However, the replacement of a nitro by a methoxy group, as well as the addition of a second methoxy group in R1 resulted in a greater interaction with the amino acid residues of the active site. Between them, the hydrogen bond, considered as a strong interaction, with Asp161 stood out (Figure 4C). Furthermore, **13** occupied the entire active site of cruzain (Figure 4D), explaining its high antiparasitic activity demonstrated by *in vitro* assays.

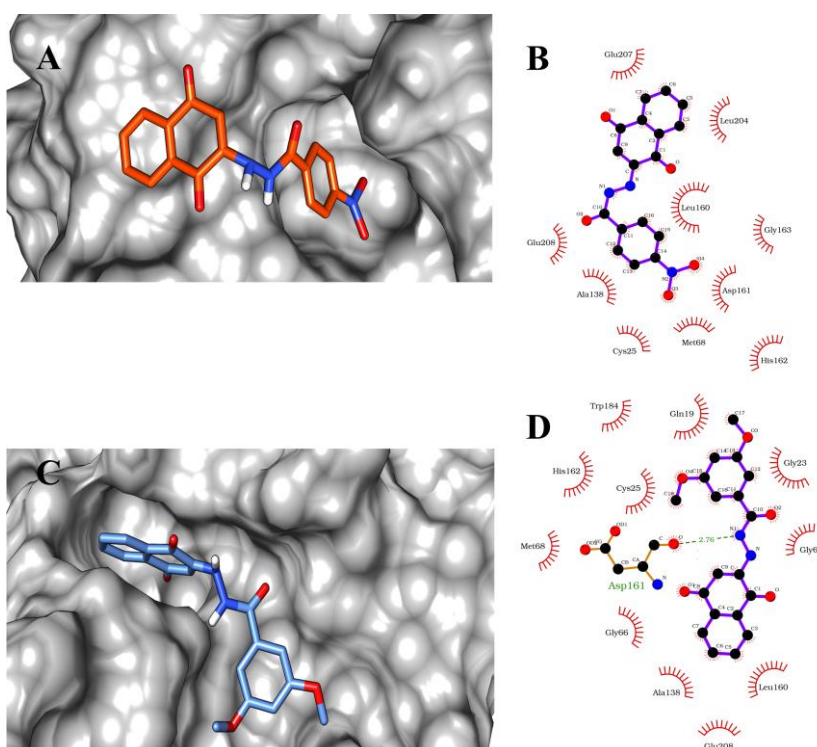


Figure 4. Binding mode positions of compounds **15** (A) and **13** (C), and 2D representations of these compounds (B and D) at the binding site of cruzain (PBD ID: 1AIM)

The same molecular scenario was identified considering the interactions of the tested compounds with rhodesain. Although the binding modes of **15** and **13** were similar (Figures 5A and 5C), the types of intermolecular interactions with the protein's amino acid residues were notably different. Likewise, hydrophobic interactions were the only ones made between compound **15** and the rhodesain binding site. (Figures 5B). In contrast, compound **13** demonstrated hydrophobic interactions as well as a hydrogen bond with Gln19 (Figure 5D). Combined, these results reinforce the better *in vitro* results of compound **13** and explain the potency differences between this AC.

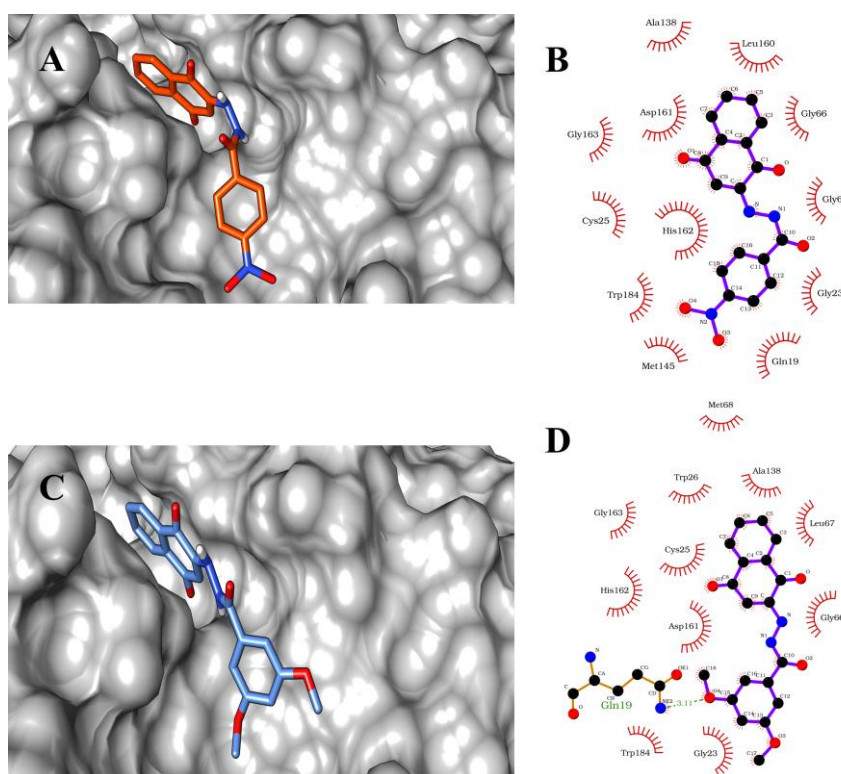
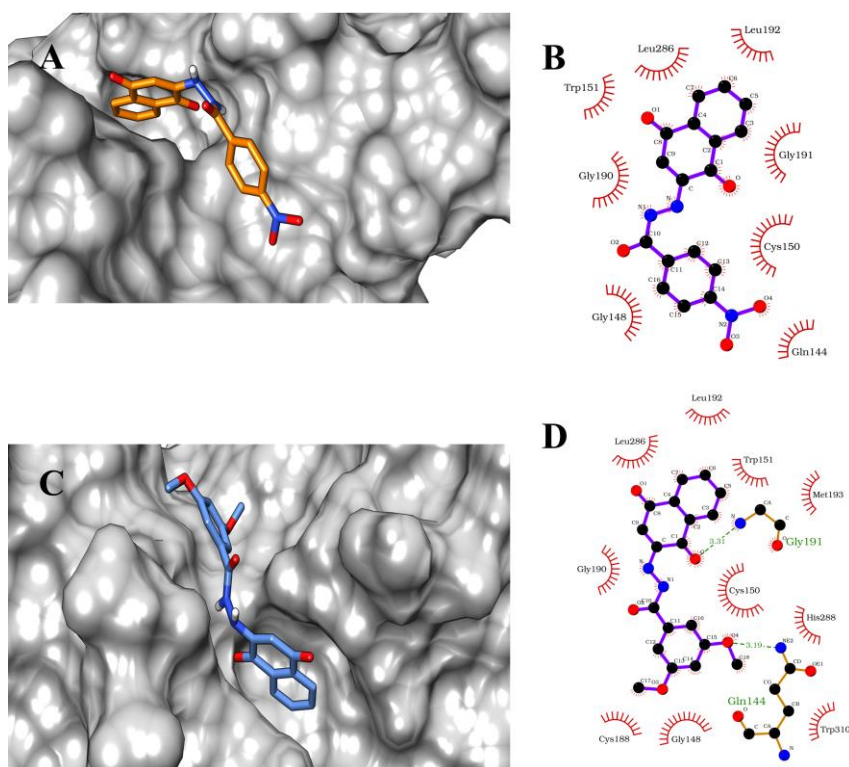


Figure 5. Binding mode positions of compounds **15** (A) and **13** (C), and 2D representations of these compounds (B and D) at the binding site of rhodesain (PDB ID: 6EXQ)

Cruzain and rhodesain are cysteine proteases widely expressed in *T. cruzi*. However, the compounds have also been tested and proven to be active against promastigotes forms of *L. amazonensis*. This fact may be related to the expression of other cysteine proteases by *Leishmania* parasite such as CPB which are structurally very similar to cruzain and rhodesain. It is important to highlight that both mentioned proteins are L-type cathepsins, resulting in similar inhibition capacity by the prototypes

(Lourenço et al. 2023; Rebello et al. 2010). CPB is a virulence factor and plays an important role for parasite survival in mammalian host cells. Although it is more expressed in amastigotes, some previous works have demonstrated the presence of CPB on the surface of the promastigote form. Therefore, this cysteine protease could be a potential target for molecular hybrids based on naphthoquinone aromatic hydrazide.

Analyzing the output results of compounds **13** and **15**, a difference in type of molecular interactions with amino acids residues was again observed. Both compounds had occupied all the pockets of the active site of CPB2.8 (Figures 6A and 6C). However, compound **13** showed two hydrogen bonds with Gly191 and Gln144 as well as hydrophobic interactions (Figure 6D). Meanwhile, compound **15** made only hydrophobic interactions with the amino acid residues (Figure 6B).



the proteins cruzain and rhodesaine (-1.25 and -0.94 kcal·mol⁻¹, respectively). The results are 3.2 and 2.93-fold higher than those demonstrated for compound **15** (Table 3). The most promising results for *T. cruzi* cysteine proteases also reinforce the *in vitro* results since compound **13** was more active against epimastigote forms. Furthermore, binding free energy values from simulations using CPB2.8 as the protein also demonstrate a more stable interaction with **13** by 2.27-fold (Table 3). Combined, the molecular modelling approaches pointed out that cysteine proteases may be the potential targets for naphthoquinone aromatic hydrazide-based molecular hybrids and demonstrated the importance of a polar substituent on R1.

Table 3. Calculated energy values for the interaction of **13** and **15** with cruzain, rhodesain and CPB2.8

Enzyme	Binding-free energy ^a
13	
Cruzain	-1.25
Rhodesaine	-0.94
CPB2.8	-0.68
15	
Cruzain	-0.39
Rhodesaine	-0.32
CPB2.8	-0.30

^aAll energy values are expressed in kcal·mol⁻¹.

3. CONCLUSIONS

Based on the molecular hybridization strategy, we have designed, synthesized, and identified novel molecular hybrids based on naphthoquinone aromatic hydrazides (**13-16**). Among them, compound **13** showed antileishmanial activity and a higher trypanocidal activity than standard benznidazole, also being non-cytotoxic to LLC-MK2 cells. This representative scaffold suggested a dependence of electronic and structural molecular features during the interaction with the biological receptors *Trypanosoma* and *Leishmania*. Although compound **16** demonstrated lower leishmanicidal activity than standard, it could serve as a molecular basis for the planning of additional bioactive halogen derivatives. Through molecular modelling studies, cysteine

proteases were pointed as a potential target behind the antiparasitic action and the importance of a polar substituent on R1 was confirmed, Consequently, we assume that our findings substantiate the potential of the present approach and will inspire complementary studies on the discovery of novel antiparasitic drug prototypes related to these molecular frameworks.

3. EXPERIMENTAL SECTION

3.1 Chemistry

All reagents were analytical grade and were used without further purification. Chromatographic purification was performed on silica gel (Merck, 100-200 mesh) and analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel 60-F₂₅₄. The ¹H NMR (300 MHz) and ¹³C NMR (75 MHz) spectra were measured with a Bruker Avance DPXT-300 spectrometer with CDCl₃ and DMSO-d₆ as solvents and recorded in ppm relative to the internal tetramethylsilane standard (TMS). The ¹H NMR spectra are reported as follows: ppm (multiplicity, coupling constant J/Hz, number of protons). Multiplicity is abbreviated as follows: s (singlet), d (doublet), dd (doublet of doublets), t (triplet), m (multiplet), br (broad signal). The coupling constants (*J*) are quoted in Hertz and recorded to the nearest 0.1 Hz. High resolution mass spectrometry (HRMS) was performed on a UFLC Shimadzu LC-20AD apparatus, with and IES-Q-QTOF-microTOF III detector (Bruker Daltonics) in chemical ionisation positive ion mode (*m/z* 120-1200). Samples were prepared with 0.1 g/mL (methanol/ water 7:3) and injected 1 μ L, using elution gradient water (phase A) and acetonitrile (phase B), both with 1% acetic acid, 50% isocratic method and a running time of 3 min. The infrared spectra were recorded on a Bomen FT-IR-MB100FT-IR spectrometer and reported as wavenumbers (cm⁻¹).

3.1.1 General procedure for synthesis of esters (**5-8**)

Substituted carboxylic acids (**1-4**) (1.1 mmol) previously solubilized in dry methanol (30 mL) were added to a 50 ml round bottom flask, followed by dropwise addition of H₂SO₄ (1.3 mL). The reaction mixture was then stirred and heated under reflux for 4 h. After this period, the TLC analysis indicated the complete consumption of the starting material. The excess of solvent was removed by rotoevaporation, and the mixture was neutralized with sodium bicarbonate. The organic layer was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL), washed with water (3 x 25 mL) and, dried in MgSO₄. The drying agent was removed by filtration and the solvent was removed by rotoevaporation to give the product as a colorless oil.

3.1.2 General procedure for synthesis of hydrazides (**9-12**)

Substituted esters (**5-8**), resulting from acids (**1-4**), respectively, (1.3

mmol) along with hydrazine, were added to a 25 ml round bottom flask. The mixture was stirred at room temperature overnight. After this period, the reaction mixture was poured into a beaker containing chipped ice. The precipitated mixture was then subjected to simple filtration, washed with distilled cold water (30 mL) and left to dry at room temperature.

3.1.3 General procedure for the synthesis of derivatives of hydrazides of lawsone (**13-16**)

Acylhydrazides (**9-12**), resulting from esters (5-8), respectively, (1.1 mmol) and 1,4-hydroxy-naphthoquinone (1.1 mmol) were added to a 25 ml round bottom flask containing acetic acid 80% (20 mL). The reaction mixture was kept under stirring overnight and monitored by TLC analysis. After this period, the product was filtered, washed with hexane (50 mL) and, recrystallised in ethanol.

*N'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-3,5-dimethoxybenzohydrazide (**13**)*

This compound was obtained from hydrazide **9**. Yield 51%. Orange solid. m.p. = 187-195 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.80 (s, 6H), 5.67 (s, ^1H), 6.72 (s, ^1H), 7.08 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.77 (m, ^1H), 7.85 (m, ^1H), 7.94 (d, J = 7.0 Hz, ^1H), 8.02 (d, J = 7.0 Hz, ^1H), 9.49 (br, ^1H), 10.71 (s, ^1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 55.9 (2CH₃), 102.2 (CH), 104.5 (CH), 105.8 (CH), 125.9 (CH), 126.3 (CH), 130.9 (C), 132.9 (C), 133.2 (C), 134.4 (CH), 135.5 (CH), 148.9 (C), 160.9 (C), 165.3 (C), 181.4 (C=O), 182.8 (C=O). FT-IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3289-3412 (NH), 1666-1681 (C=O), 1457-1553 (C=C). C₁₉H₁₇N₂O₅ [M+H]⁺ 353.1131. Found 353.1123.

*N'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide (**14**)*

This compound was obtained from hydrazide **10**. Orange solid. Yield 55%. mp = 154.2-163.1 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.17 (s, ^1H), 7.26 (s, ^1H), 7.82 (m, ^1H), 7.82 (m, ^1H), 7.95 (dd, J = 7.3 Hz; J = 1.5 Hz, ^1H), 8.0 (dd, J = 7.3 Hz; J = 1.5 Hz, ^1H), 10.45 (s, ^1H), 11.69 (br, ^1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 56.5 (2CH₃), 60.5 (CH₃), 105.4 (CH), 111.4 (CH), 125.8 (CH), 126.3 (CH), 128.0 (C), 131.0 (C), 132.3 (CH), 133.6 (CH), 134.8 (CH), 140.9 (C), 153.1 (C), 160.0 (C), 165.8 (C), 181.7 (C=O), 185.1 (C=O). FT-IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3445-3512 (NH), 1644-1677 (C=O), 1459-1588 (C=C). C₂₀H₁₈N₂O₆K [M+K]⁺ 421.0790. Found 421.1602.

N'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-4-nitrobenzohydrazide (15)

This compound was obtained from hydrazide **11**. Orange solid. Yield 52%. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.78 (s, ^1H), 7.80 (m, ^1H), 7.83 (m, ^1H), 7.94 (d, $J = 6.9$ Hz, ^1H), 8.02 (d, $J = 6.9$ Hz, ^1H), 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, ^1H), 8.36 (1d, $J = 8.7$ Hz, H), 9.57 (s, ^1H), 11.07 (s, ^1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 102.4 (CH), 124.2 (CH), 125.9 (CH), 126.3 (CH), 129.6 (C), 130.9 (CH), 132.9 (CH), 133.2 (C), 135.4 (CH), 138.2 (C), 148.7 (C), 150.0 (C), 164.4 (C), 181.3 (C=O), 182.7 (C=O). FT-IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3451-3516 (NH), 1644-1782 (C=O), 1459-1592 (C=C). $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.0771. Found 338.0762.

4-bromo-N'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl) benzohydrazide (16)

This compound was obtained from hydrazide **12**. Brown solid. Yield 55%. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.71 (s, ^1H), 7.77 (m, ^1H), 7.77 (m, ^1H), 7.87 (m, ^1H), 7.95 (d, $^3J = 6$ Hz, ^1H), 8.02 (d, $^3J = 6$ Hz, ^1H), 9.50 (s, ^1H), 10.82 (s, ^1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 102.2 (CH), 125.9 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 130.0 (C), 130.9 (CH), 132.0 (C), 132.1 (CH), 133.1 (CH), 133.2 (C), 135.4 (C), 148.8 (C), 165.0 (C), 181.4 (C=O), 182.7 (C=O). FT-IR (KBr, cm^{-1}): ν_{max} 3451-3516 (NH), 1644-1782 (C=O), 1459-1592 (C=C). $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.0025. Found 371.0031.

3.2 Biological assays

3.2.1 Parasites and cell cultures

Antiparasitic activity experiments were carried out with the Y strain of *Trypanosoma cruzi* (epimastigotes) and promastigotes of *Leishmania amazonensis* (WHOM/BR/75/JOSEFA strain). The forms of epimastigotes were grown in liver infusion tryptose (LIT) medium supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS; Gibco Invitrogen, Grand Island, NY, USA), kept at 28 ° C and maintained by weekly transfers. The promastigote forms of *L. amazonensis* were maintained in culture at 25 ° C with weekly transfers to fresh Warren's medium supplemented with 10% FBS. To evaluate the cytotoxicity of the compounds, LLCMK2 cells (*Macaca mulatta* epithelial kidney cells) were maintained in Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM; Gibco Invitrogen), pH 7.4, supplemented with 2 mM L-glutamine, 10% FBS, and 50 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ gentamicin

at 37 ° C in a humidified atmosphere of 5% CO₂.

3.2.2 Antiproliferative Activity against Epimastigote Forms (*Trypanosoma cruzi*)

Epimastigotes (1×10^6 parasites.mL⁻¹) in the exponential growth phase (96 h) were harvested and incubated in the presence of LIT supplemented with 10% FBS added or not to increase concentrations of drug candidates. Subsequently, the incubated organisms at 28 ° C in 96-well flat bottom plates were counted on a Neubauer hemocytometer under light microscopy. IC₅₀ (concentration that inhibited 50% parasite growth) was determined by regression analysis of the data.

3.2.3 Antiproliferative activity against promastigote forms (*Leishmania amazonensis*)

Promastigotes (1×10^6 cells.mL⁻¹) in the exponential growth phase (48 h cultures) were inoculated in a 96-well plate in the absence or presence of different concentrations of drug candidates. The activity against promastigote forms was evaluated after 72 h using the XTT method, which consists of incubation of cultures in the presence of a combination of the 2,3-Bis- (2-Methoxy-4-Nitro-5-Sulfophenyl) -2*H*-Tetrazolium-5-Carboxanilide compound (XTT, Sigma) and the electron coupling reagent phenazine methosulfate (PMS, Sigma). After parasite treatment, 100 L of the parasites, 100 µL of the mixture of XTT (0.5 mg.mL⁻¹) and PMS (0.06 mg.mL⁻¹) was added to each well, the plate was incubated for 4 h protected from light at 28 ° C and the absorbance measured at 450 nm in a microplate reader (Bio Tek – Power Wave XS). By comparing the absorbance of the control untreated parasites with those of the treated ones, the inhibitory activity was determined. IC₅₀ (concentration that inhibited 50% parasite growth) was determined by regression analysis of the data.

3.1.4 Cytotoxicity Assay

To evaluate the cytotoxicity of the compounds, the MTT assay was applied as previously described (Muñoz et al. 2006). This colorimetric assay is based on the ability of viable mitochondria to convert MTT, a water-soluble salt of tetrazolium salt (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide), into an insoluble, purple-colored formazan precipitate. LLCMK2 cells were collected from confluent cultures, seeded in 96-well plates, and incubated at 37 °

C in a humid atmosphere of 5% CO₂. After 24 h, the medium was replaced with new DMEM that contained concentrations of compounds ranging from 3.7 to 73.6 μ M. After 96 h of incubation, cells were washed in PBS and 50 μ L of MTT (2 mg.mL⁻¹) was added to each well. The formazan crystals were solubilized in DMSO and absorbance was read at 570 nm on a microplate reader (Bio Tek – Power Wave XS). The concentration that decreased 50% of the absorbance value observed in the control represented the CC₅₀ (cytotoxic concentration for 50% of the cells).

3.3 Molecular modelling studies

Compounds **13** and **15** were drawn using the program MarvinSketch 16.9.5 (ChemAxon Ltd., Budapest, Hungary). The structure optimization was carried out through PM7 semiempirical method incorporated in the software MOPAC2016 and the definition of charges was made considering a pH of 7.4.

To investigate the potential mechanism of action of these compounds, molecular docking simulations were carried out using cruzain, rhodesain and CPB2.8 as proteins. The 3D structures of cruzain, rhodesain were obtained from the Protein Data Bank (PDB ID: 1AIM and 6EXQ, respectively) (Gillmor et al. 1997; Giroud et al. 2018). Meanwhile, the three-dimensional structure of rCPB2.8 was obtained based on the homology modelling methodology using the Swiss-Model program (Daiana et al. 2017). The homology modelling assay followed the procedures described in literature (Lourenço et al. 2023) using papain-like cysteine protease obtained from the Protein Data Bank (PDB ID: 1F2A) as a layout (Brinen et al. 2000) and the primary structure of rCPB2.8 as the target sequence. The molecular docking simulations was carried out using AutoDockVINA software (Trott et al. 2010). The grid box used for research was large enough to encompass the target binding site and the crystallographic ligand was deleted before each simulation. Also, the systems of protein and tested compound were subjected to a dock preparation using AutoDockVINA software in which the charges were added through AMBER ff14SB method for standard residues and AM1-BCC method for other residues.

For each protein, the output result of docking simulations with the lowest score value was selected for an optimization of binding mode. The geometry

optimizations were made with GROMACS 2018 package and CHARMM force field (Vanommeslaeghe et al. 2010; Zoete et al. 2011). SwissParam Server was used to obtain ligand topology and solvent properties were mimetic based on TIP3P water model (Zoete et al. 2011). A cubic box was built, and its dimensions determined to ensure a space of 1.2 nm between the protein and the walls of the box. The system charges were neutralized with the addition of ions in the physiological condition (0.15 μ M) and the energy optimization steps were carried out using the steepest descent followed by the conjugate gradient algorithm. The convergent criterion was a maximum of 50 N force on the atoms. Geometry optimization of the solvated system was performed using the steepest descent algorithm, followed by equilibration simulations with nVT and nPT. To perform them, temperature was maintained at 300°K coupling the system to a V-rescale thermostat (0.1 ps) and, using Parinello-Rahman coupling algorithm, the pressure was kept constant at 1 bar. Unrestrained simulations were performed for 1000 ps and the stabilization of all systems were monitored by RMSD and RMSF graphs (Supplementary material). After stabilization, the binding free energy was calculated through GROMACS 2018 package considering the short range Columbic and Lennard-Jones interaction energies between compounds and the surroundings. Intermolecular interactions were investigated using the 2D representation provided by LigPlot program (Wallace et al. 1995) and the occupation at the binding site was analyzed using 3D representations using UCSF Chimera.

FUNDING

This study was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brazil (CAPES) - Finance Code 001, Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia – Brazil (FUNDECT – MS) grant n° 266/2022 (SIAFEM 32184 – DPL), FUNDECT-MS (204/2022 – AB).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brazil (CNPq), Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia – Brazil (FUNDECT – MS), PROPP-UFMS and UFG. S.S.,

and J.R. would like to acknowledge CNPq (315399/2020-1, 422645/2021-4, 309975/2022-0, and 403210/2021-6).

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that the research was conducted in the absence of commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

- REFERENCES** SABRAS A, BALLART C, FERNÁNDEZ-ARÉVALO A, PINAZO M-J, GASCÓN J, MUÑOZ C, GÁLLEGO M. 2022. Worldwide Control and Management of Chagas Disease in a New Era of Globalization: A Close Look at Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection. *Clin Microbiol Rev* 35: e00152-21.
- BHAL SK. 2007. Advanced Chemistry Development (ACD/LABS). *Log P—Making Sense of the Value*; Advanced Chemistry Development: Toronto, ON, Canada.
- BOUHADIR K, ATALLAH H, MEZHER R, FATFAT M, GALI-MUHTASIB G, ELARIDI J. 2017. Synthesis and biological assessment of novel acylhydrazone derivatives of 2-methyl-1,4-naphthoquinone. *Org Comm* 10:259-272.
- BRAGA FC, OJEDA M, PERDOMO RT, DE ALBUQUERQUE S, RAFIQUE J, DE LIMA DP, BEATRIZ A. 2021. Synthesis of cardanol-based 1,2,3-triazoles as potential green agents against neoplastic cells. *Sustain Chem Pharm* 20:100408.
- BRINEN LS, HANSELL E, CHENG J, ROUSH WR, MCKERROW JH, FLETTERICK RJ. 2000. A Target within the Target: Probing Cruzain's P1' Site to Define Structural Determinants for the Chagas' Disease Protease. *Structure* 8:831–840.
- BROWN N. 2012. Bioisosterism in Medicinal Chemistry, p 1-14, Bioisosteres in Medicinal Chemistry, vol 54. Wiley-VCH, United Kingdom.
- BURKNER GT, DIAS DA, SOUZA KFS, ARAUJO AJP, BASILIO DCLS, JACOBSEN FT, MORAES ACR, SILVA-FILHO SE, CAVALCANTE MFO, MORAES CAO, SBA S, MACEDO MLR, PAREDES-GAMERO EJ, RAFIQUE J, PARISOTTO EB. 2023. Selenylated Imidazo[1,2-a]pyridine Induces Cell Senescence and Oxidative Stress in Chronic Myeloid Leukemia Cells. *Molecules* 28:893.
- CAFFREY CR, SCHANZ M, NKEMGU-NJINKENG J, BRUSH M, HANSELL E, COHEN FE, FLAHERTY TM, MCKERROW JH, STEVERDING D. 2002. Screening of acyl hydrazide proteinase inhibitors for antiparasitic activity against *Trypanosoma brucei*. *Int J Antimicrob Agents* 19:227-231.
- CARDOSO MFC, FOREZI LSM, CAVALCANTE VGS, JULIANI CSR, RESENDE JALC, ROCHA DRD, SILVA FCD, FERREIRA VF. 2017. Synthesis of new xanthenes based on Lawsone and Coumarin via a tandem three-component reaction. *J Braz Chem Soc* 28:1926-1936.
- DA SILVA AO, LOPES RS, DE LIMA RV, TOZATTI CSS, MARQUES MR, DE ALBUQUERQUE S, BEATRIZ A, DE LIMA DP. 2013. Synthesis and biological activity against *Trypanosoma cruzi* of substituted 1,4-naphthoquinones. *Eur J Med Chem* 60:51-56.
- DAINA A, MICHELIN O, ZOETE V. 2017. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate

- Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Sci Rep* 7:42717.
- DANTAS E, DE SOUZA F, NOGUEIRA W, SILVA C, DE AZEVEDO P, SOARES ARAGO C, ALMEIDA P, CARDOSO M, DA SILVA F, DE AZEVEDO E, GUIMARES BARBOSA E, LIMA E, FERREIRA V, LIMA. 2017. Characterization and trypanocidal activity of a novel pyranaphthoquinone. *Molecules* 22:1631.
- DE CASTRO SL, EMERY FS, DA SILVA JUNIOR EN. 2013. Synthesis of quinoidal molecules: Strategies towards bioactive compounds with an emphasis on lapachones. *Eur J Med Chem*. 69:678-700.
- DONG J, DU Y, ZHOU L. 2023. Research progress of CRISPR/Cas systems in nucleic acid detection of infectious diseases. *iLABMED* DOI: 10.1002/ila2.6
- DOS SANTOS DC, RAFIQUE J, SABA S, ALMEIDA GM, SIMINSKI T, PAUDA C, FILHO DW, ZAMONER A, BRAGA A, PEDROSA RC, OURIQUE F. 2021. Apoptosis oxidative damage-mediated and antiproliferative effect of selenylated imidazo[1,2-a]pyridines on hepatocellular carcinoma HepG2 cells and in vivo. *J. Biochem Mol Toxicol* 35:E22663.
- DOS SANTOS DC, RAFIQUE J, SABA S, GRINEVICIUS VMAS, FILHO DW, ZAMONER A, BRAGA AL, PEDROSA RC, OURUIQUE F. 2022. IP-Se-06, a Selenylated Imidazo[1,2-a]pyridine, Modulates Intracellular Redox State and Causes Akt/mTOR/HIF-1 α and MAPK Signaling Inhibition, Promoting Antiproliferative Effect and Apoptosis in Glioblastoma Cells. *Oxid Med Cell Longev* 2022: Article ID 3710449
- DUDLEY KH, MILLER HW, SCHNEIDER PW, MCKEE RL. 1969. Potential naphthoquinone antimalarials. 2-Acylhydrazino-1,4-naphthoquinones and related compounds. *J Org Chem* 34:2750-2755.
- FRAGA CAM. 2009. Drug hybridisation strategies: before or after lead identification? *Expert Opin Drug Discov* 4:605-609.
- FERSHTAT LL, MAKHOVA NN. 2017. Molecular Hybridisation Tools in the Development of Furoxan-Based NO-Donor Prodrugs. *ChemMedChem* 12:622-638.
- GILBERT IH. 2013. Drug Discovery for Neglected Diseases: Molecular Target-Based and Phenotypic Approaches. *J Med Chem* 56:7719–7726.
- GILLMOR SA, CRAIK CS, FLETTERICK RJ. 1997. Structural determinants of specificity in the cysteine protease cruzain. *Protein Sci* 6:1603-1611.
- GIROUD M, DIETZEL U, ANSELM L, BANNER D, KUGLSTATTER A, BENZ J, BLANC JB, GAUFRETEAU D, LIU H, LIN X, STICH A, KUHN B, SCHULER F, KAISER M, BRUN R, SCHIRMEISTER T, KISKER C, DIEDERICH F, HAAP W. 2018. Repurposing a Library of Human Cathepsin L Ligands: Identification of Macrocyclic Lactams as Potent Rhodesain and Trypanosoma brucei Inhibitors. *J Med Chem* 61:3350-3369.
- GUIMARÃES TT, PINTO MDCFR, LANZA JS, MELO MN, DO MONTE-NETO RL, DE MELO IMM, DIOGO EBT, FERREIRA VF, CAMARA CA, VALENÇA WO, DE OLIVEIRA RN, FRÉZARD F, DA SILVA JÚNIOR EN. 2013. Potent naphthoquinones against antimony-sensitive and -resistant Leishmania parasites: Synthesis of novel α - and nor- α -lapachone-based 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition. *Eur J Med Chem* 63:523-530.

- HERWALDT BB. 1999. Leishmaniasis. *Lancet* 354:1191-1199.
- HU B, YAN W, JIANG P, JIANG L, YUAN X, LIN J, JIAO Y, JIN Y. 2023. Switchable synthesis of natural-product-like lawsones and indenopyrazoles through regioselective ring-expansion of indantrione. *Commun Chem* 6:17.
- JORGE J, SANTOS KFDP, TIMOTEO F, VASCONCELOS RRP, CACERES OIA, GRANJA IJA, SOUZA DM, FRIZON TEA, BOTTESELLE GDV, BRAGA AL, SABA S, RASHID H, RAFIQUE J. 2023 Recent Advances on the Antimicrobial Activities of Schiff Bases and their Metal Complexes: An Updated Overview. *Curr Med Chem* DOI: 10.2174/0929867330666230224092830.
- KAVITHA RANI PR, FERNANDEZ A, GEORGE A, REMADEVI VK, SUDARSANAKUMAR MR, LAILA SP, ARIF M. 2015. Synthesis, spectral characterization, molecular structure and pharmacological studies of N'-(1, 4-naphtho-quinone-2yl) isonicotinohydrazide. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 135:1156-1161.
- KUMAR P, KADYAN K, DUHAN M, SINDHU J, SINGH V, SAHARAN BS. 2017. Design, synthesis, conformational and molecular docking study of some novel acyl hydrazone based molecular hybrids as antimalarial and antimicrobial agents. *Chem Cent J* 11:115.
- LANGDON SR, ERTL P, BROWN N. 2010. Bioisosteric Replacement and Scaffold Hopping in Lead Generation and Optimization. *Mol Inform* 29:366-385.
- LAZAR C, KLUCZYK A, KIYOTA T, KONISHI Y. 2004. Drug Evolution Concept in Drug Design: 1. Hybridisation Method. *J Med Chem* 47:6973-6982.
- LIPINSKI CA, LOMBARDO F, DOMINY BW, FEENEY PJ. 1997. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv Drug Deliv Rev* 23:3–25.
- LOURENÇO EMG, IORIO JF, SILVA F, FIALHO FLB, MONTEIRO MM, BEATRIZ A, PERDOMO RT, BARBOSA EG, OSES JP, ARRUDA CCP, JUDICE WAS, RAFIQUE J, LIMA DP. 2023. Flavonoid Derivatives as New Potent Inhibitors of Cysteine Proteases: An Important Step toward the Design of New Compounds for the Treatment of Leishmaniasis. *Microorganisms* 11:225.
- MARTIN YC, KOFRON JL, TRAPHAGEN LM. 2002. Do Structurally Similar Molecules Have Similar Biological Activity? *J Med Chem* 45:4350–4358.
- MOLFETTA FA, BRUNI AT, HONÓRIO KM, DA SILVA ABF. 2005. A structure–activity relationship study of quinone compounds with trypanocidal activity. *Eur J Med Chem* 40:329-338.
- MUÑOZ DL, P. CARDONA D, CARDONA A, CARRILLO LM, QUIÑONES W, ECHEVERRI F, VÉLEZ ID, ROBLEDO SM. 2006. Effect of hydrazones on intracellular amastigotes of *Leishmania panamensis* and a parasite cysteine protease. *Vitae* 13:05-12.
- NASIM F, QURESHI IA. 2023. Aminoacyl tRNA Synthetases: Implications of Structural Biology in Drug Development against Trypanosomatid Parasites. *ACS Omega* 8:14884-148899.
- NAUJORKS AADS, DA SILVA AO, LOPES RDS, DE ALBUQUERQUE S, BEATRIZ A, MARQUES MR, DE LIMA DP. 2015. Novel naphthoquinone derivatives and evaluation of their trypanocidal and leishmanicidal activities. *Org Biomol Chem* 13:428-437.

- NAVARRO-TOVAR G, VEGA-RODRIGUEZ S, LEYVA E, LOREDO-CARRILLO S, DE LOERA D, LOPEZ-LOPEZ LI. 2023. The Relevance and Insights on 1,4-Naphthoquinones as Antimicrobial and Antitumoral Molecules: A Systematic Review. *Pharmaceuticals* 16:496.
- NICOLÁS-HERNÁNDEZ DSA, HERNÁNDEZ-ÁLVAREZ E, BETHENCOURT-ESTRELLA CJ, LÓPEZ-ARENCIBIA A, SIFAOU I, BAZZOCCHI IL, LORENZO-MORALES J, JIMÉNEZ IA, PIÑERO JE. 2023. Multi-target withaferin-A analogues as promising anti-kinetoplastid agents through the programmed cell death. *Biomed Pharmacother* 164:114879.
- OLIVIER M, GREGORY DJ, FORGET G. 2005. Subversion Mechanisms by which Leishmania Parasites Can Escape the Host Immune Response: A Signaling Point of View *Clin Microbiol Rev* 18:293-305.
- PETERLE MM, SCHEIDE MR, SILVA LT, SABA S, RAFIQUE J, BRAGA AL. 2018. Copper-Catalyzed Three-Component Reaction of Oxadiazoles, Elemental Se/S and Aryl Iodides: Synthesis of Chalcogenyl (Se/S)-Oxadiazoles. *ChemsitrySelect* 3:1319-13196.
- PEDROSO GJ, COSTA DMS, KOKUSZI LTF, SILVA EBV, CAVALCANTE MFO, JUNCA E, MORAES CAO, PICH CT, LIMA VR, SABA S, RAFIQUE J, FRIZON TEA. 2023. Selenylated indoles: synthesis, effects on lipid membrane properties and DNA cleavage. *New J Chem* 47:2719-2726.
- RAFIQUE J, FARIAS G, SABA S, ZAPP E, BELLETTINI IC, SALLA CAM, BECHTOLD IH, SCHEIDE MR, NETO JSS, DA SOUZA JR. DM, BRAGA HC, RIBEIRO LFB, GASTALDON F, PICH CT, FRIZON TEA. 2020. Selenylated-oxadiazoles as promising DNA intercalators: Synthesis, electronic structure, DNA interaction and cleavage. *Dyes Pigm* 180:108519.
- RANI R, SETHI K, KUMAR S, VARMA RS, KUMAR R. 2022. Natural naphthoquinones and their derivatives as potential drug molecules against trypanosome parasites. *Chem Biol Drug Des* 100:186-817.
- REBELLO KM, BRITTO C, PEREIRA BAS, DE PITA-PEREIRA D, MORAES MO, FERREIRA ABR, CYSNE-FINKELSTEIN L, OTTO TD, CÔRTES LMC, DA-SILVA GG, ALVES CR. 2010. Leishmania (Viannia) braziliensis: Influence of successive in vitro cultivation on the expression of promastigote proteinases. *Exp Parasitol* 126:570-576.
- REDDY MRD, PRASAD ARG, SPOORTHY YN, RAVINDRANATH LRKR. 2013. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Certain Novel Aryl Hydrazone Pyrazoline-5-Ones Containing Thiazole Moiety. *Adv Pharm Bull* 3:153-159.
- RYCKER MD, WYLLIE S, HORN D, READ KD, GILBER IH. 2023. Anti-trypanosomatid drug discovery: progress and challenges. *Nat Rev Microbiol* 21:35-50.
- SABA S, DOS SANTOS CR, ZAVARISE BR, NAUJORKS AAS, FRANCO MS, SCHNEIDER AR, SCHEIDE MR, AFFEDLT RF, RAFIQUE J, BRAGA AL. 2020. Photoinduced, Direct C(sp²)-H Bond Azo Coupling of Imidazoheteroarenes and

- Imidazoanilines with Aryl Diazonium Salts Catalyzed by Eosin Y. *Chem Euro J* 26:4461-4466.
- SALAS C, TAPIA RA, CIUDAD K, ARMSTRONG V, ORELLANA M, KEMMERLING U, FERREIRA J, MAYA JD, MORELLO A. 2008. Trypanosoma cruzi: Activities of lapachol and α - and β -lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms. *Bioorg Med Chem* 16:668-674.
- SANDER T. 2001. OSIRIS Property Explorer; Organic Chemistry Portal: Basel, Switzerland.
- SILVA-JARDIM I, THIEMANN OH, ANIBAL FF. 2014. Leishmaniasis and Chagas disease chemotherapy: a critical review. *J Braz Chem Soc.* 25:1810-1823.
- SCHENONE M, DANČÍK V, WAGNER BK, CLEMONS PA. 2013. Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. *Nat Chem Biol* 9: 232–240.
- SILVA LR, GUIMARAES AS, NASCIMENTO J, NASCIMENTO IJS, SILVA EB, MCKERROW JH, CARDOSO SH, SILVA-JÚNIOR EJ. 2021. Computer-aided design of 1,4-naphthoquinone-based inhibitors targeting cruzain and rhodesain cysteine proteases. *Bioorg Med Chem* 41:116213.
- SINGH R. KASHIF M, SRIVASTAVA P, MANNA PP. 2023. Recent Advances in Chemotherapeutics for Leishmaniasis: Importance of the Cellular Biochemistry of the Parasite and Its Molecular Interaction with the Host. *Pathogens* 12:706.
- STUMPFE D, HU H, BAJORATH J. 2019. Evolving Concept of Activity Cliffs. *ACS Omega* 4:14360–14368.
- TROTT O, OLSON, AJ. 2010. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Comput Chem* 31:455–461.
- VELOSO IC, DELANOGRARE E, MACHADO AE, BRAGA SP, ROSA GK, DE BEM AF, RAFIQUE J, SABA S, DA TRINDADE RN, GALETTO FZ, MOREIRA ELG. 2021. A selanylimidazopyridine (3-SePh-IP) reverses the prodepressant- and anxiogenic-like effects of a high-fat/high-fructose diet in mice. *J Pharm Pharmacol* 73:673-681.
- VENKATESAN G, AB RAHMAN WSW, SHAHIDAN WNS, IBERAHIM S, BESARI@HASHIM ABM. 2023. Plasma-derived exosomal miRNA as potential biomarker for diagnosis and prognosis of vector-borne diseases: A review. *Front Microbiol* 14: 1097173
- RODRIGUES DA, FERREIRA-SILVA GÀ, FERREIRA ACS, FERNANDES RA, KWEE JK, SANT'ANNA CMR, IONTA M, FRAGA CAM. 2016. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Novel N-Acylhydrazone Derivatives as Potent Histone Deacetylase 6/8 Dual Inhibitors. *J Med Chem* 59:655-670.
- RODRIGUES JHDS, UEDA-NAKAMURA T, CORRÊA AG, SANGI DP, NAKAMURA CV. 2014. A Quinoxaline Derivative as a Potent Chemotherapeutic Agent, Alone or in Combination with Benznidazole, against Trypanosoma cruzi. *PLoS ONE* 9:e85706.
- VANOMMESLAEGHE K, HATCHER E, ACHARYA C, KUNDU S, ZHONG S, SHIM J, DARIAN E, GUVENCH O, LOPES P, VOROBYOV I, MACKERELL JR. AD. 2010. CHARMM General Force Field: A Force Field for Drug-like Molecules Compatible with the CHARMM All-atom Additive Biological Force Fields. *J*

- Comput Chem 31:671–690.
- VÁSCONEZ-GONZÁLEZ J, IZQUIERDO-CONDOY JS, FERNANDEZ-NARANJO R, GAMEZ-RIVERA E, TELLO-DE-LA-TORRE A, GUERRERO-CASTILLO GS, RUIZ-SOSA C, ORTIZ-PRADO E. 2023. Severe Chagas disease in Ecuador: a countrywide geodemographic epidemiological analysis from 2011 to 202. *Front Public Health* 11:1172955.
- VERDAN M, TAVEIRA I, LIMA F, ABREU F, NICO D. 2023. Drugs and nanoformulations for the management of Leishmania infection: a patent and literature review (2015-2022). *Expert Opin Ther Pat* 33:137-150.
- VIEGAS-JUNIOR C, DANUELLO A, BOLZANI VS, BARREIRO EJ, FRAGA CAM. 2007. Molecular hybridisation: A useful tool in the design of new drug prototypes. *Curr Med Chem* 14:1829-1852.
- VITOR N, MEZA A, GOMES RS, RAFIQUE J, DE LIMA DP, BEATRIZ A. 2021. Straightforward synthesis of cytosporone analogs AMS35AA and AMS35BB. *An Acad Bras Ciênc* 93: e20201347.
- WALLACE AC, LASKOWSKI RA, THORNTON JM. 1995. LIGPLOT: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions. *Protein Eng* 8:127-134.
- WANG Z, XIONG Y, PENG Y, ZHANG X, LI S, PENG Y, PENG X, ZHUO L, JIANG W. 2023. Natural product evodiamine-inspired medicinal chemistry: Anticancer activity, structural optimization and structure-activity relationship. *Eur J Med Chem* 247:115031.
- WARUSAVITHANA S, ATTA H, OSMAN M, HUTIN Y. 2022. Review of the neglected tropical diseases programme implementation during 2012– 2019 in the WHO-Eastern Mediterranean Region. *PLOS Negl Trop Dis* 16:e0010665
- WHO. 2017. Chagas disease (American trypanosomiasis). <http://www.who.int/chagas/en/>. Accessed 31st March 2023.
- WHO. 2020. Neglected tropical diseases. Draft road map for neglected tropical diseases 2021–2030.
- ZOETE V, CUENDET MA, GROSDIDIER A, MICHIELIN O. 2011. SwissParam: A Fast Force Field Generation Tool for Small Organic Molecules. *J Comput Chem* 32:2359–2368.

6.1 SUPPLEMENTARY MATERIAL

Structural elucidation of *N'*-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-3,5-dimethoxybenzohydrazide (13)

Structural elucidation of *N'*-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide (14)

Structural elucidation of *N'*-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-4-nitrobenzohydrazide (15)

Structural elucidation of 4-Bromo-*N'*-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)benzohydrazide (16)

Graphical representation of RMSD and RMSF of all systems submitted to molecular dynamics simulations

Electronic Supplementary Information

Design, synthesis and identification of novel molecular hybrids based on naphthoquinone aromatic hydrazides as potential trypanocide and leishmanicidal agents

Rosane Dias Cezar^a, Adriano Olímpio da Silva^b, Rosângela da Silva Lopes^a, Celso Vataru Nakamura^c, Jean Henrique da Silva Rodrigues^c, Estela Mariana Guimarães Lourenço^a, Sumbal Saba,^d Adilson Beatriz^a, Jamal Rafique^{a,d*}, Dênis Pires de Lima^{a*}.

^a Instituto de Química, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 79074-460, MS-Brazil. <https://sintmol.ufms.br/>

^b Universidade Federal do Oeste do Pará, Campus Juriti, Juruti 68170-000, PA-Brazil.

^c Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 87001-970, PR-Brazil

^d Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás - UFG, Goiânia, 74690-900, GO-Brazil.

*Corresponding author.

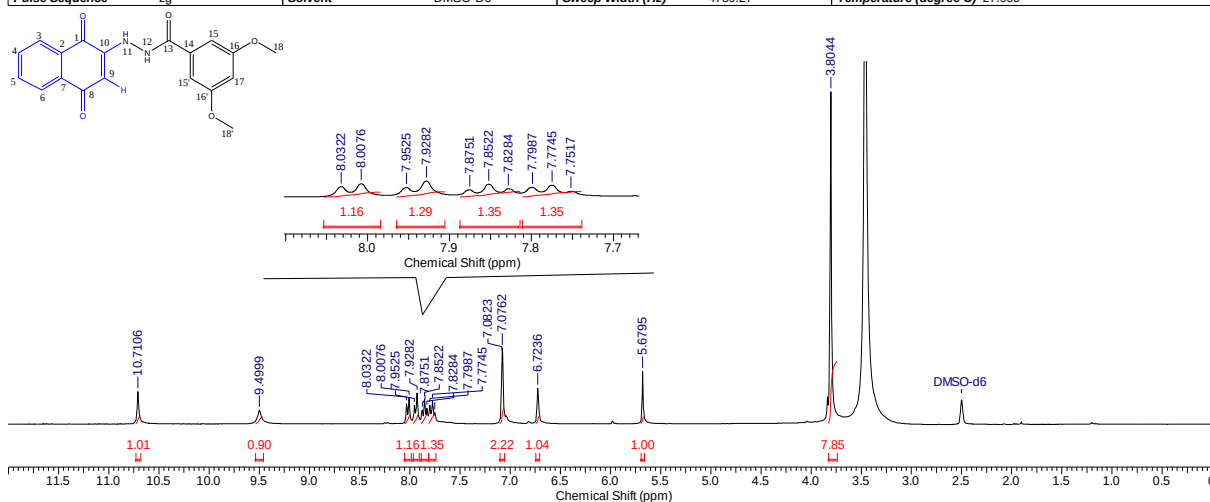
E-mail address: jamal.chm@gmail.com, jamal.rafique@ufms.br (J.R.)
denis.lima@ufms.br (D.P.L.)

SUMMARY

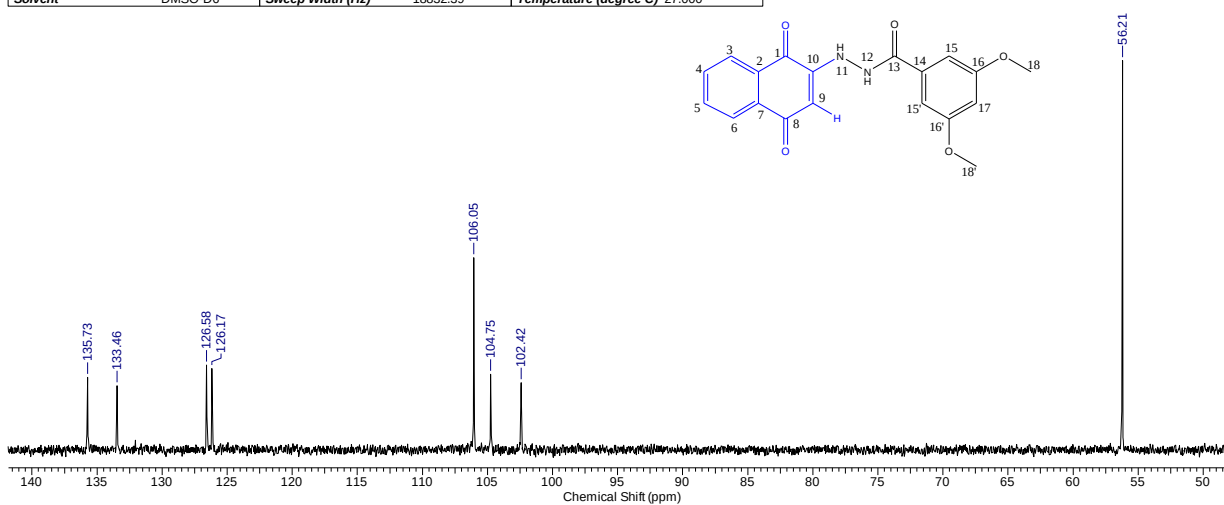
1	Structural elucidation of N'-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-3,5-dimethoxybenzohydrazide (13)	229
2	Structural elucidation of N'-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide (14)	231
3	Structural elucidation of N'-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-4-nitrobenzohydrazide (15).....	233
4	Structural elucidation of 4-Bromo-N'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)benzohydrazide (16).....	236
5	RMSD and RMSF graphs of compounds 13 and 15 on CPB2.8	11

1 Structural elucidation of N'-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-3,5-dimethoxybenzohydrazide (13)

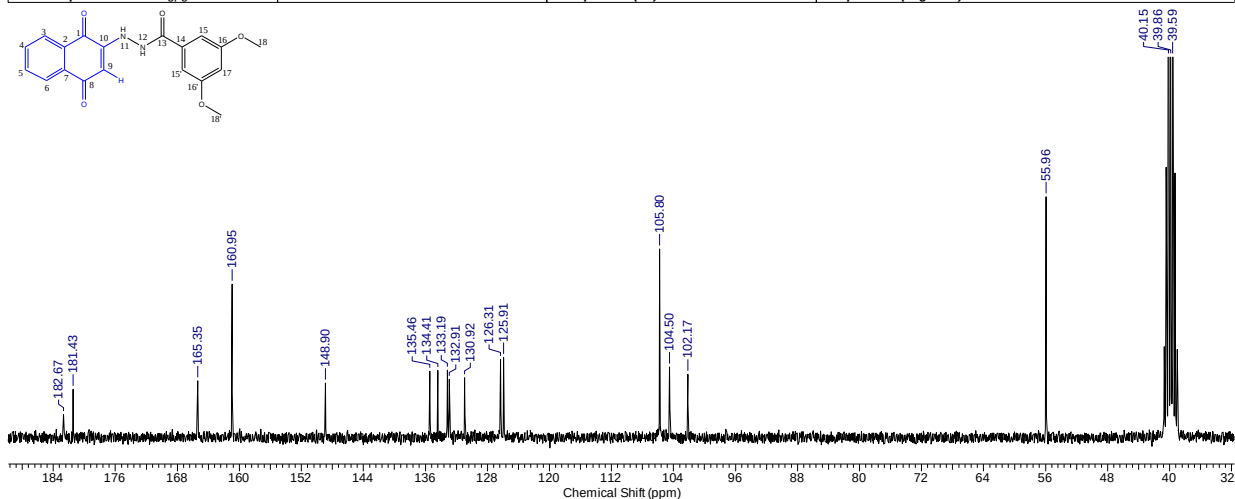
Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	1H-DMSO - RDC-022- DPL - Rosane	Date	10 Nov 2016 09:11:44
File Name	C:\Users\Brasil\Desktop\Qualificação Rosane\Espectros\Espectros Não processados\RDC-022 - correto_001001r	Frequency (MHz)	300.13		
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg	Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	4789.27
				Points Count	65536
				Temperature (degree C)	27.000



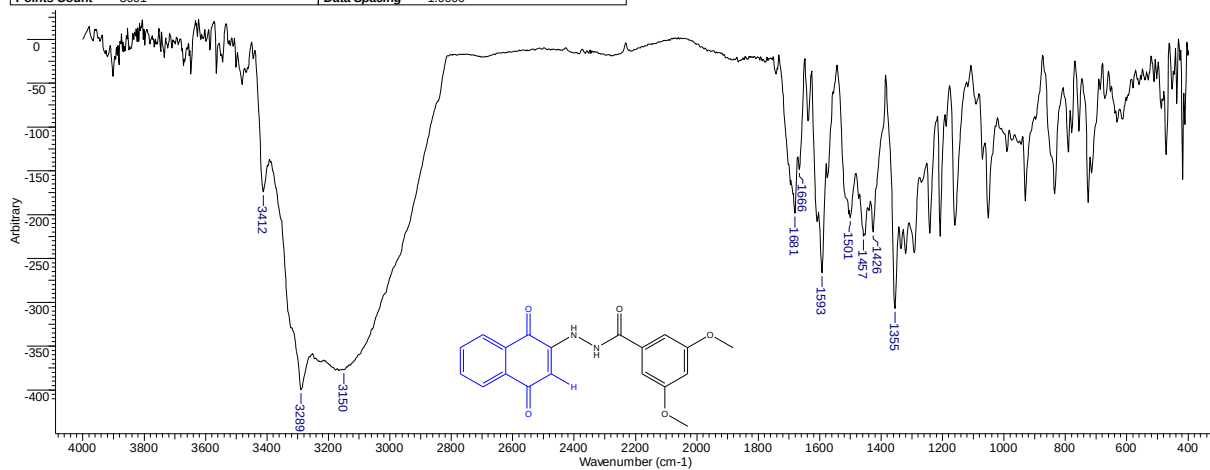
Acquisition Time (sec)	1.7400	Comment	DEPT 135-DMSO - RDC-022- DPL - Rosane	Date	16 Nov 2016 13:54:36
File Name	C:\Users\Brasil\Desktop\RDC-022_002001r	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C
Number of Transients	320	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000
				Pulse Sequence	dept135

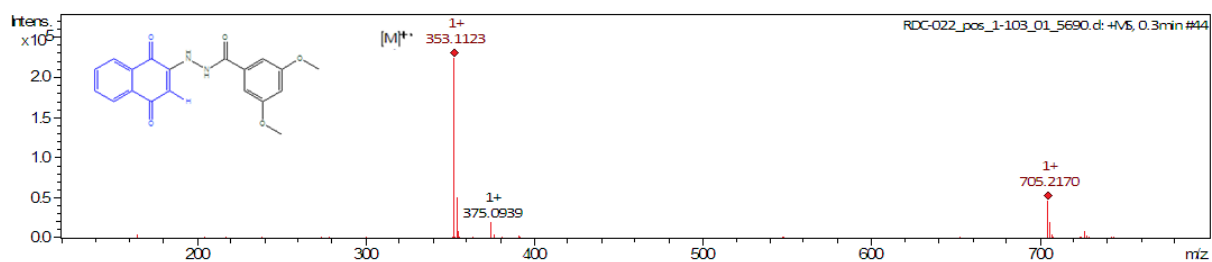


Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	13C-DMSO - RDC-022- DPL - Rosane			Date	10 Nov 2016 09:38:52
File Name	C:\Users\Brasil\Desktop\Qualificação Rosane\Espectros\RDC-022 - correto_333001r					Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	13C	Number of Transients	1412	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000



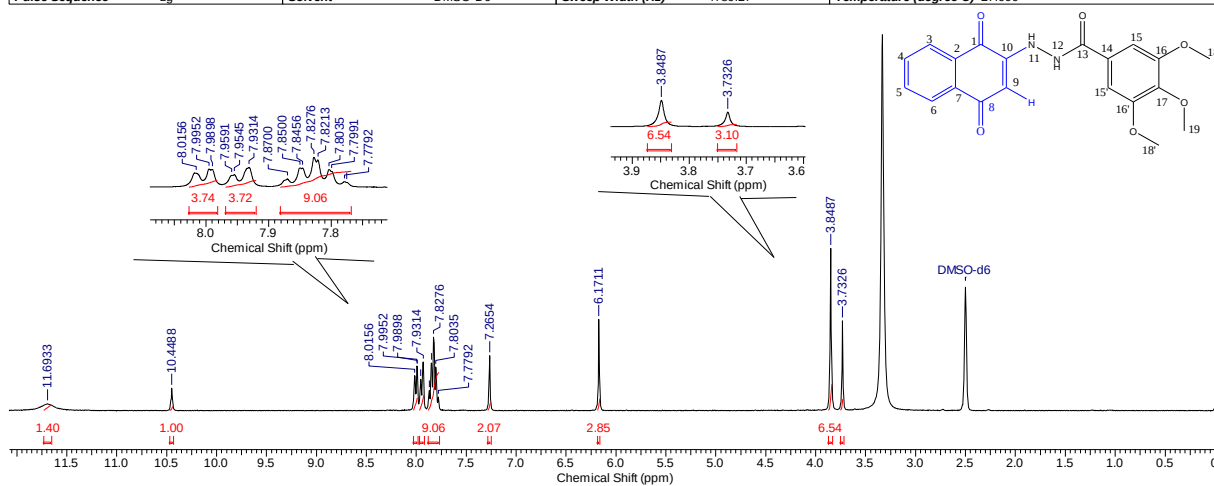
Title	cial do Brasil (GMT-3:00)	Comment	Amostra 032 por Iscm data quarta-feira, maio 17 2017		
Origin	cial do Brasil (GMT-3:00)	File Name	C:\USERS\ROSANGELA\DESKTOP\ROSANE\DISSERTAçO\INFRATELHO\RDC_022_1.SP		
Date Stamp	wed may 17 14:03:23 2017 Hora oficial do Brasil (GMT-3:00)	Date	wed may 17 14:03:49 2017 Hora oficial do Brasil (GMT-3:00)		
Technique	Infrared	Instrument	Frontier FT-IR	Spectral Region	IR
X Axis	Wavenumber (cm-1)	Y Axis	Arbitrary	Spectrum Range	400.0000 - 4000.0000
Points Count	3601	Data Spacing	1.0000		



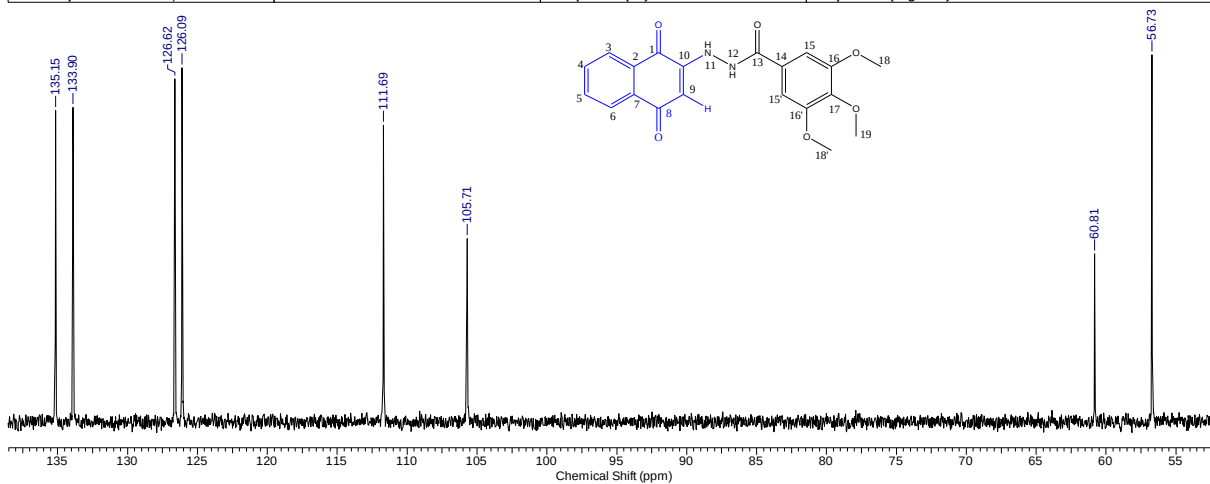


2 Structural elucidation of N'-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide (14)

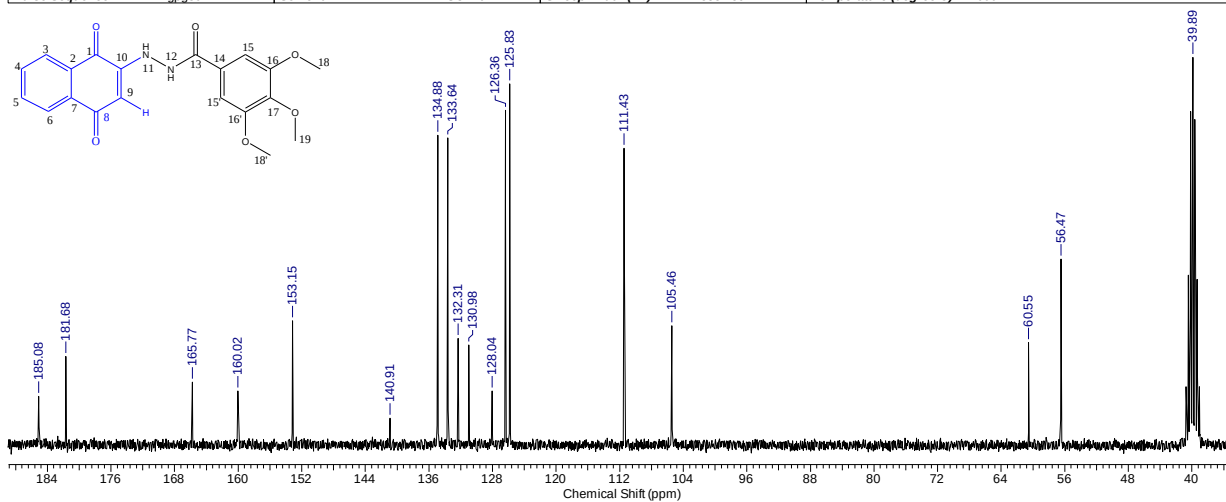
Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	1H - DMSO - RDC 030E - DPL - ROSANE		Date	17 May 2016 10:35:18	
File Name	C:\Users\Brasil\Desktop\Qualificação Rosane\Espectros\Espectros Não processados\RDC 030E_001001r				Frequency (MHz)	300.13	
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000



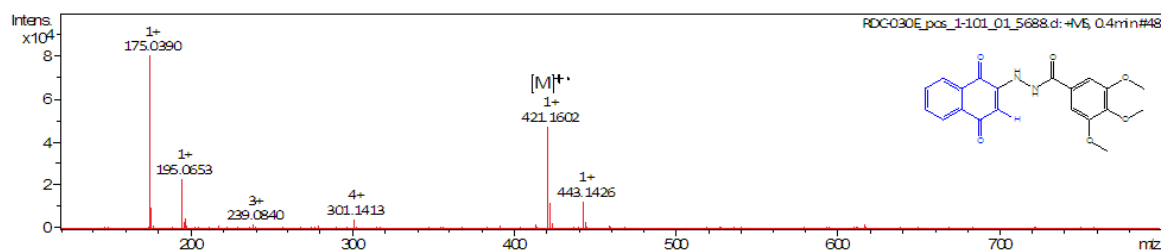
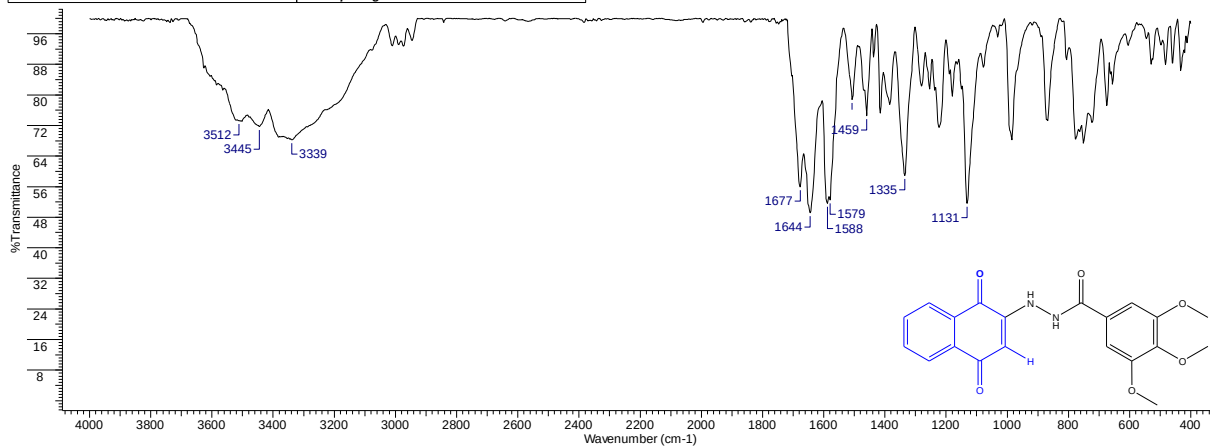
Acquisition Time (sec)	1.7400	Comment	DEPT 135 - DMSO - RDC 030 - DPL - ROSANE	Date	16 Nov 2016 15:18:00
File Name	C:\Users\Brasil\Desktop\Qualificação Rosane\Espectros\RDC 030_002001r			Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	13C	Number of Transients	200	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	18832.39
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	13C - DMSO - RDC 030 - DPL - ROSANE	Date	16 Nov 2016 15:03:32
File Name	C:\Users\Brasil\Desktop\Qualificação Rosane\Espectros\RDC 030_003001r			Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	13C	Number of Transients	972	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	18832.39
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



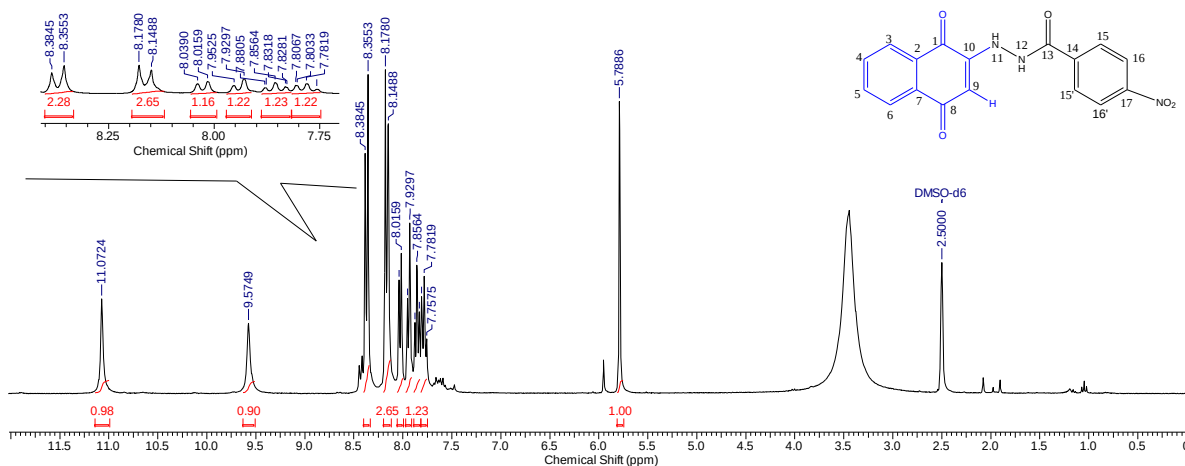
Title	cial do Brasil (GMT-3:00)	Comment	Amostra 020 por Iscm data quarta-feira, maio 10 2017	Origin	cial do Brasil (GMT-3:00)
File Name	C:\USERS\USUARIO\DESKTOP\VRDC_30E_1.SP	Date Stamp	wed may 10 16:58:02 2017 Hora oficial do Brasil (GMT-3:00)	Technique	Infrared
Date	wed may 10 16:58:50 2017 Hora oficial do Brasil (GMT-3:00)	Instrument	Frontier FT-IR	Spectrum Range	400.0000 - 4000.0000
Spectral Region	IR	X Axis	Wavenumber (cm-1)	Y Axis	%Transmittance
Points Count	3601	Data Spacing	1.0000		



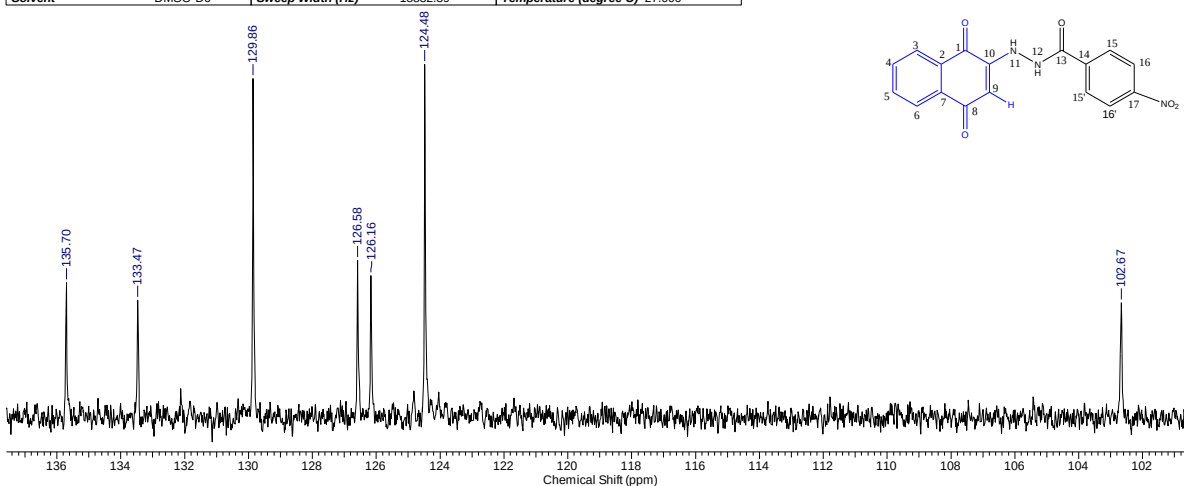
3 Structural elucidation of N'-(1,4-Dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-4-nitrobenzohydrazide (15)

8 Dec 2016

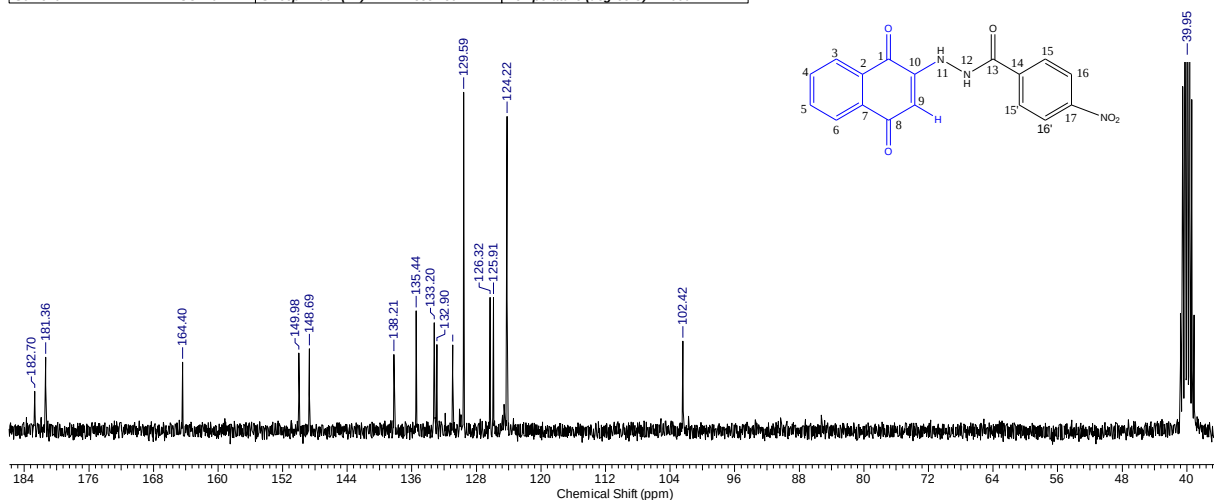
Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	1H -DMSO - RDC N1-2- DPL - Rosane	Date	16 Nov 2016 14:00:18
File Name	C:\Users\Brasili\Desktop\RDC N1-2_001001r	Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H
Original Points Count	32768	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Temperature (degree C)	27.000	Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	4789.27



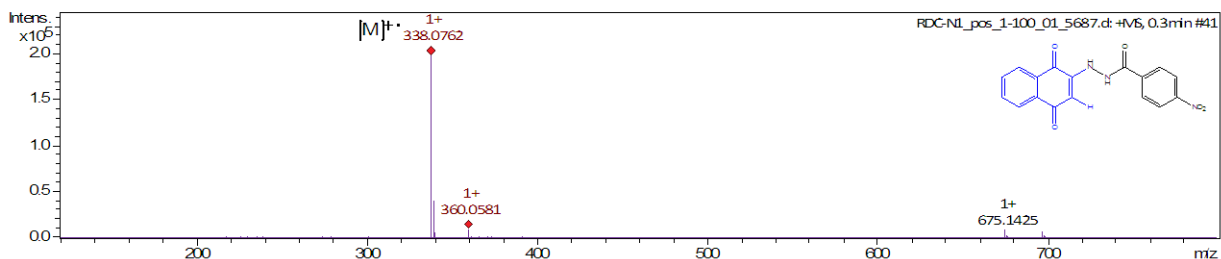
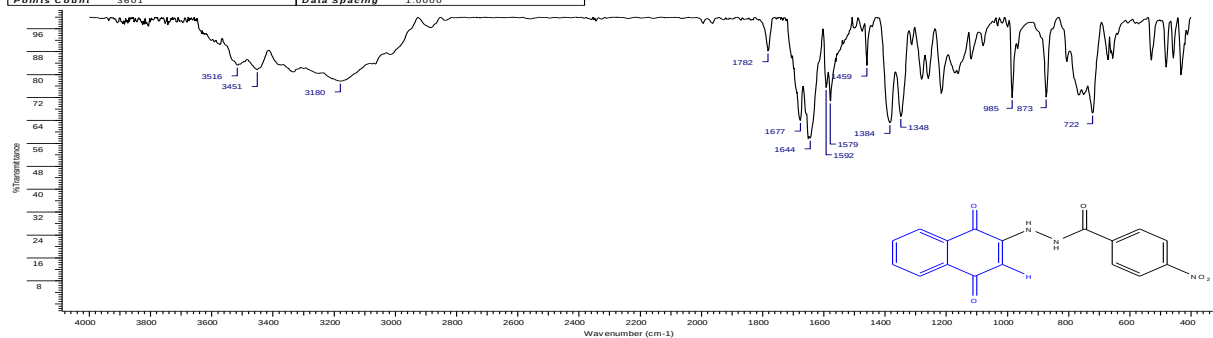
Acquisition Time (sec)	1.7400	Comment	DEPT 135 -DMSO - RDC N1-2- DPL - Rosane	Date	10 Nov 2016 10:31:52
File Name	C:\Users\Brasili\Desktop\RDC N1-2_002001r	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C
Number of Transients	160	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000



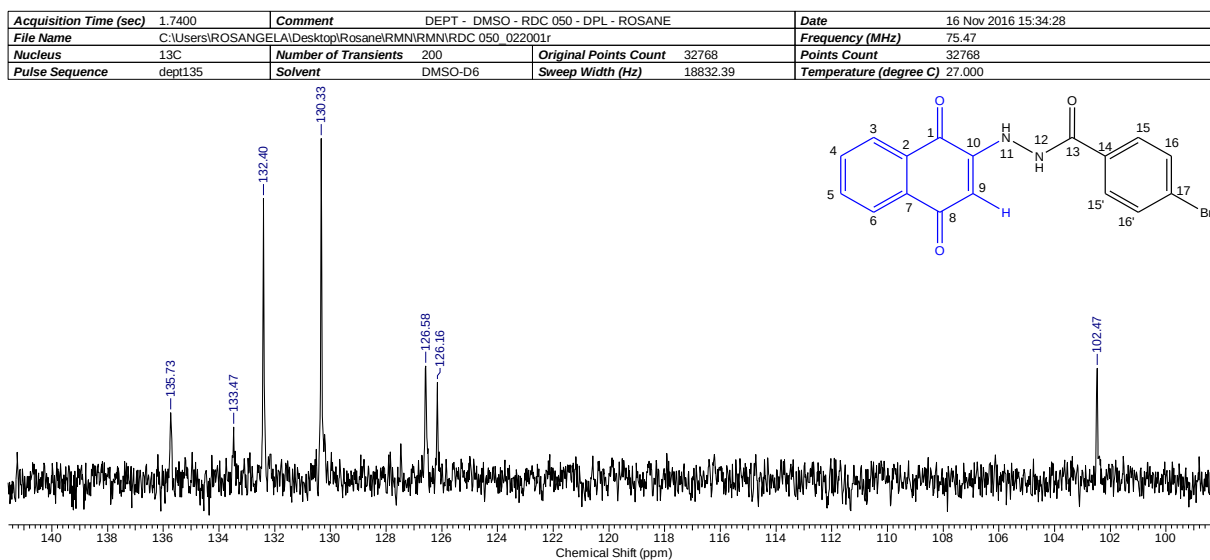
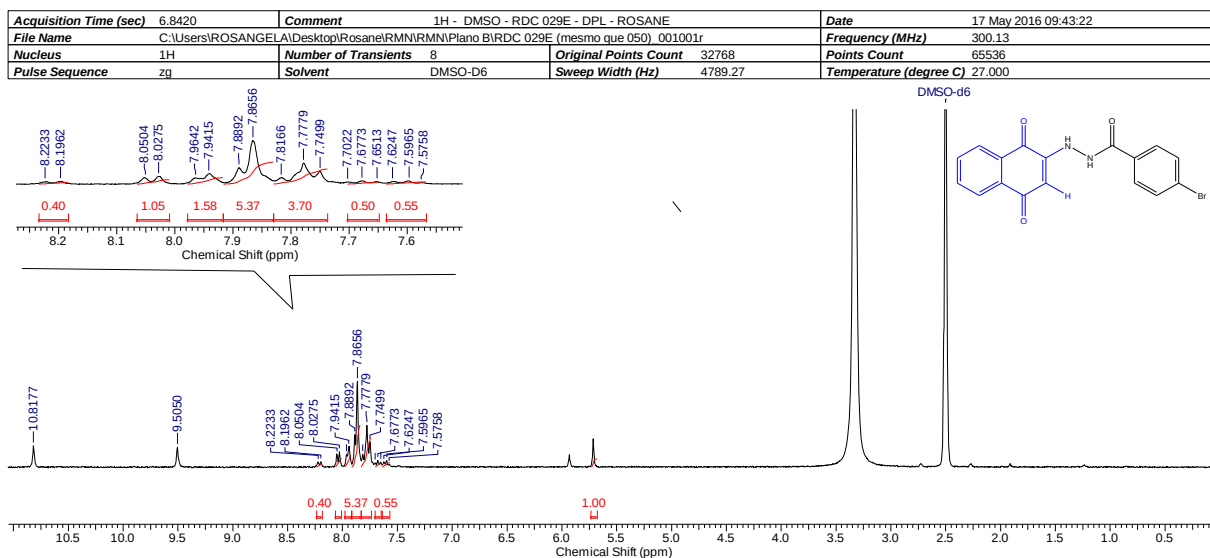
Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	13C-DMSO - RDC N1-2- DPL - Rosane	Date	10 Nov 2016 10:16:14
File Name	C:\Users\Brasil\Desktop\RDC N1-2_003001r	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C
Number of Transients	1219	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	18832.39	Pulse Sequence	zgpg30
		Temperature (degree C)	27.000		



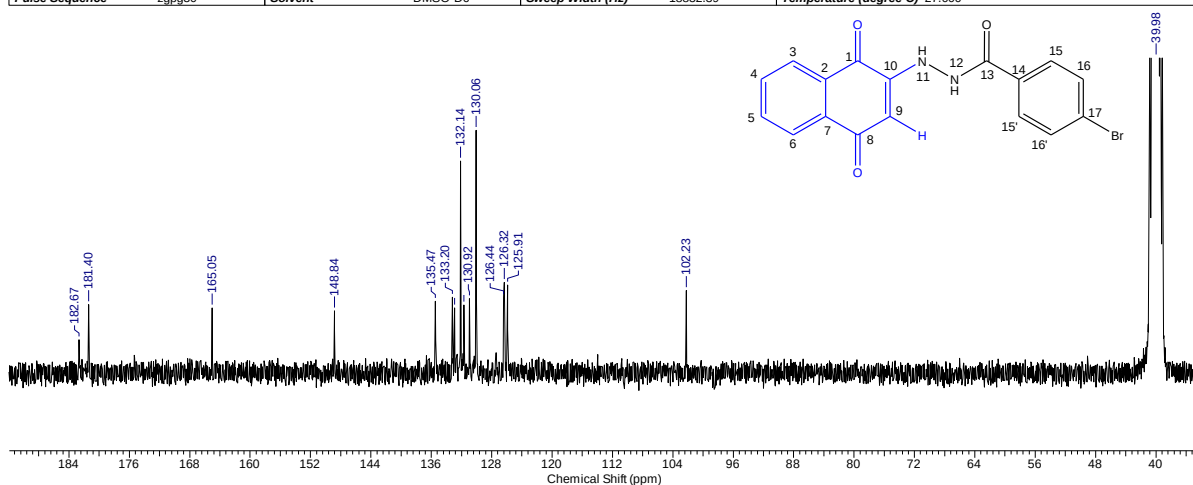
Title	cial do Brasil (GMT-3:00)	Comment	Amostra 021 por iscm data quarta-feira, maio 10 2017	Origin	cial do Brasil (GMT-3:00)
File Name	CAUSERSUUARIO\DESKTOP\PROC_N1_1.SP	Date Stamp	wed may 10 17:06:21 2017 Hora oficial do Brasil (GMT-3:00)	Technique	Infrared
Date	wed may 10 17:06:40 2017 Hora oficial do Brasil (GMT-3:00)	X Axis	Wavenumber (cm-1)	Y Axis	% Transmittance
Spectral Region	IR	Data Spacing	1.0000	Spectrum Range	400.0000 - 4000.0000
Points Count	3601				



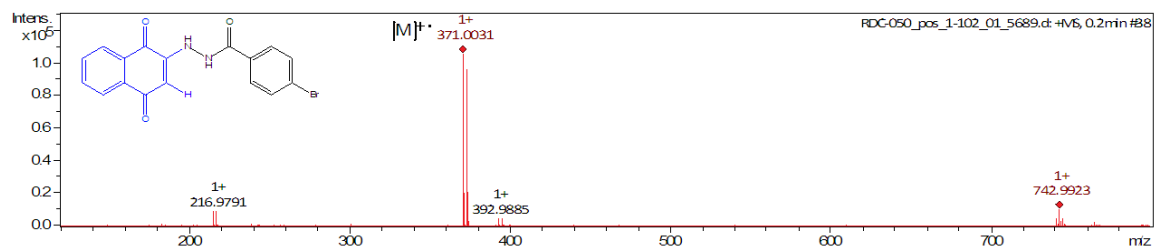
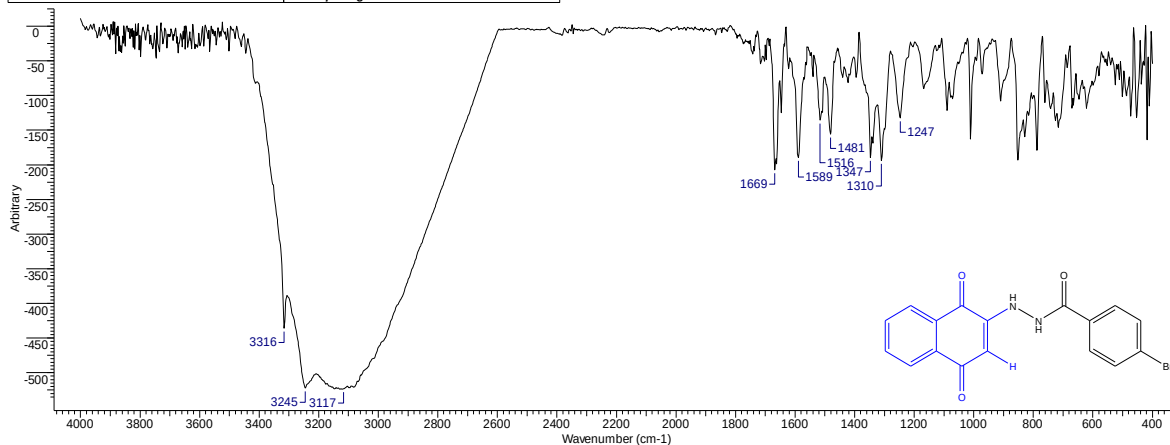
4 Structural elucidation of 4-Bromo-N'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)benzohydrazide (16)



Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	13C -DMSO- RDC 050- DPL - ROSANE	Date	16 Nov 2016 14:51:22
File Name	C:\Users\ROSANGELA\Desktop\Rosane\RMN\RMN\RDC 050_003001r			Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	13C	Number of Transients	1168	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	18832.39
				Temperature (degree C)	27.000



Title	cial do Brasil (GMT-3:00)	Comment	Amostra 001 por lscm data quarta-feira, maio 17 2017	Origin	cial do Brasil (GMT-3:00)
File Name	C:\USERS\USUARIO\DESKTOP\IRDC_050_1.SP			Date Stamp	wed may 17 14:14:17 2017 Hora oficial do Brasil (GMT-3:00)
Date	wed may 17 14:17:08 2017 Hora oficial do Brasil (GMT-3:00)			Technique	Infrared
Spectral Region	IR	X Axis	Wavenumber (cm-1)	Y Axis	Arbitrary
Points Count	3601	Data Spacing	1.0000	Instrument	Frontier FT-IR
				Spectrum Range	400.0000 - 4000.0000



5 RMSD and RMSF graphs of compounds **13** and **15** on CPB2.8

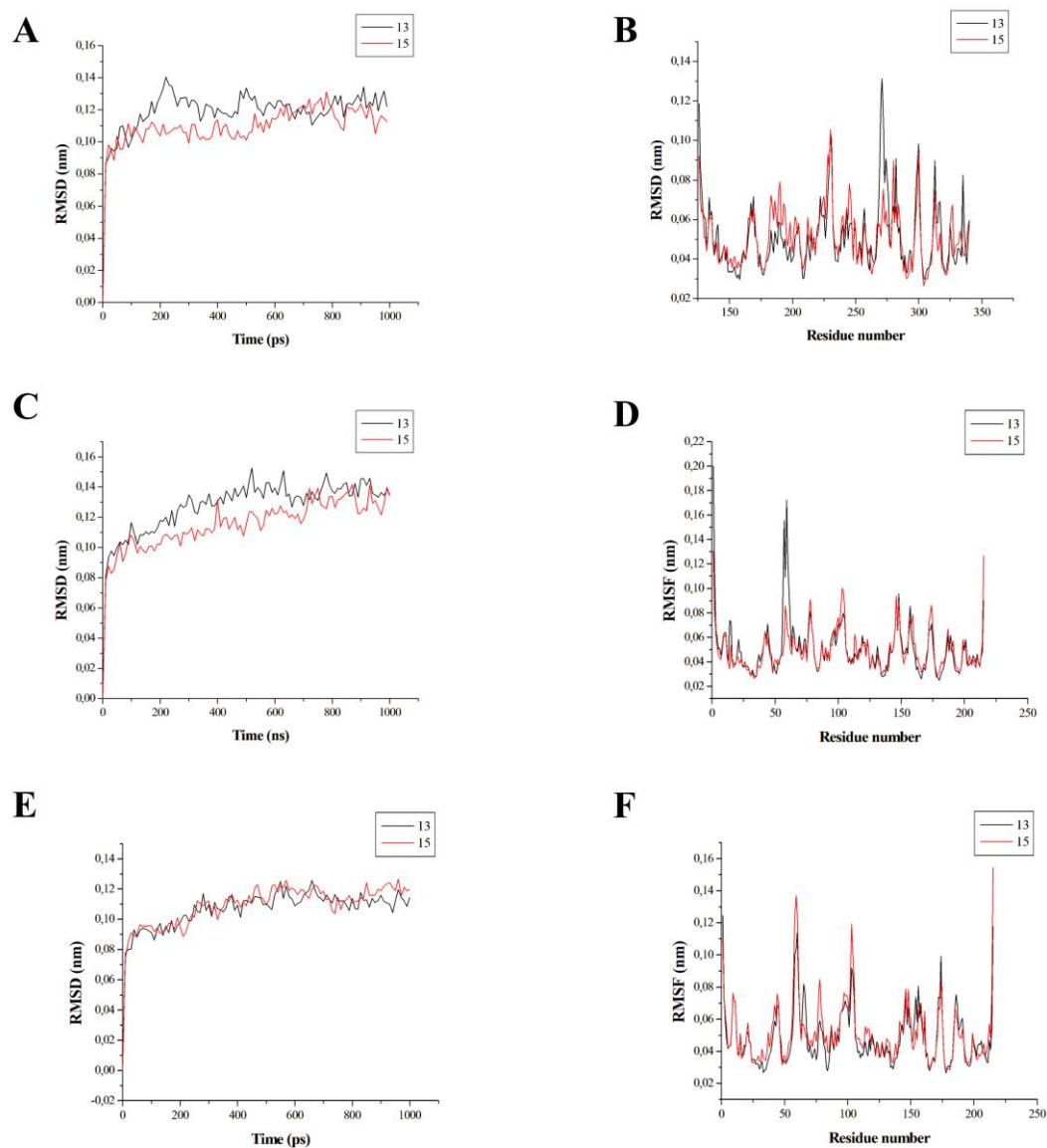


Figure 2: RMSD and RMSF graphs of compounds 13 and 15 on CPB2.8 (A and B, respectively), rhodesain (C and D, respectively), and cruzain (E and F, respectively).

Anexo 2

Figura 120 - Aceite do artigo Design, synthesis and identification of novel molecular hybrids based on naphthoquinone aromatic hydrazides as potential trypanocide and leishmanicidal agents na Revista Anais da academia de Ciências

