

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

Síntese de *N*-heterociclos: 5-carboxialdeído-oxazóis e tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas

Loana Imbriago Monzon

Pelotas, 2024

Loana Imbriago Monzon

Síntese de *N*-heterociclos: 5-carboxialdeído-oxazóis e tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Profa. Dra. Daniela Hartwig de Oliveira

Co-Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Pelotas, 2024

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas Catalogação
da Publicação

M816s Monzon, Loana Imbriago

Síntese de *N*-heterociclos: 5-carboxialdeído-oxazóis e tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas [recurso eletrônico] / Loana Imbriago Monzon ; Daniela Hartwig de Oliveira, orientadora. — Pelotas, 2024.

111 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2024.

1. Heterociclos. 2. Oxazois. 3. Tetrazolo[1,5-]quinolinas. 4. Organocalcogênios. I. Oliveira, Daniela Hartwig de, orient. II. Título.

Elaborada por Gabriela Machado Lopes CRB: 10/1842

Loana Imbriago Monzon

Síntese de *N*-heterociclos: 5-carboxialdeído-oxazóis e tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas

Dissertação aprovada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 07 de junho de 2024

Banca examinadora:

Daniela Hartwig de Oliveira

.....
Profa. Dra. Daniela Hartwig de Oliveira (Orientadora)
Doutora em Ciências (Química Orgânica) pela Universidade Federal de Pelotas.

Angelita Manke Barcellos

.....
Profa. Dra. Angelita Manke Barcellos
Doutora em Ciências (Química Orgânica) pela Universidade Federal de Pelotas.

Liane Krolow Soares

.....
Profa. Dra. Liane Krolow Soares
Doutora em Ciências (Química Orgânica) pela Universidade Federal de Pelotas.

Agradecimentos

Agradeço inicialmente a minha família, meu marido que desde o início foi meu grande motivador, companheiro e a minha rede de apoio, sem ele nada disto seria possível. Obrigada por tudo amor, te amo!

Ao meu filho, que me dá forças todos os dias para seguir evoluindo, tanto no profissional quanto no pessoal, tudo por ele e para ele. A minha mãe, meu pai e meus irmãos, pelo apoio emocional, em especial minha vó, que nos deixou neste período do mestrado, sempre foi sinal de resiliência e de força, uma mulher guerreira que deixou uma saudade eterna, dedico todo meu trabalho a ela.

A minha orientadora, Profa. Dra. Daniela Hartwig, que me acolheu de forma magnífica após descobrir a gravidez, me auxiliou e teve paciência em todo este período, acreditou em mim e me apoiou para que este trabalho fosse possível.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Eder Lenardão, que esteve comigo desde o início da minha graduação, além de professor foi meu psicólogo, sempre presente em todas as dificuldades que enfrentei tanto na graduação quanto na pós graduação, e sempre esteve ali acreditando e apoiando.

À Universidade Federal de Pelotas pela disponibilidade de toda infraestrutura, bem como às agências de fomento CAPES, CNPq, Finep e FAPERGS pelo apoio financeiro para bolsas de pesquisa e compra de insumos e equipamentos.

À secretária do PPGQ, Djanira, por sempre tirar nossas dúvidas prontamente e auxiliar no que fosse necessário.

Resumo

Título: Síntese de *N*-heterociclos: 5-carboxialdeído-oxazóis e tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas.

Autora: Loana Imbriago Monzon

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Hartwig de Oliveira

Co-orientador: Eder João Lenardão

Os compostos heterociclos são uma classe de compostos orgânicos que possuem diversas aplicações biológicas e tecnológicas. No presente trabalho, foi desenvolvido um método para a síntese de 5-carboxialdeído-oxazóis a partir da ciclização intramolecular de *N*-propargilamidas na presença de dióxido de selênio. Esta ciclização foi promovida usando acetonitrila como solvente à 80 °C. Assim, através do método desenvolvido, foi possível sintetizar nove exemplos de 5-carboxialdeído-oxazóis com rendimentos bons a excelentes (38-91%) e com o tempo reacional de 4 h. Adicionalmente, foi desenvolvido um método para a síntese de 4-(arilcalcogenil)tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas a partir de uma condensação de Knoevenagel entre o 2-azidobenzaldeído e arilcalcogenil-acetonitrilas substituídas, seguida de uma cicloadição intramolecular [3+2]. As reações foram desenvolvidas na presença de carbonato de potássio como base, usando uma mistura de dimetilsulfóxido e água como solvente a uma temperatura de 80 °C. Nesse estudo, foram obtidos seletivamente oito exemplos de 4-(arilselanyl)tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas com rendimentos de 45-98% e quatro exemplos de 4-(ariltio)tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas com rendimentos de 55-62%, após 4 h de reação.

Palavras-chave: Heterociclos nitrogenados; oxazóis; tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas; organocalcogênios.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de Mestrado
Pelotas, junho de 2024.

Abstract

Title: Synthesis of *N*-heterocycles: 5-carboxylate-oxazoles and tetrazolo[1,5-*a*]quinolines

Author: Loana Imbriago Monzon

Academic Advisor: Prof. Dra. Daniela Hartwig de Oliveira

Academic Co-adviser: Eder João Lenardão

Heterocycle compounds are a class of organic compounds that have several biological and technological applications. In the present work, a method was developed for the synthesis of 5-carboxyaldehyde-oxazoles from the intramolecular cyclization of *N*-propargilamides in the presence of selenium dioxide. This cyclization was promoted using acetonitrile as a solvent at 80 °C. Thus, through the developed method, it was possible to synthesize nine examples of 5-carboxyaldehyde-oxazoles with good to excellent yields (38-91%) and with a reaction time of 4 h. In addition, a method was developed for the synthesis of 4-(arylchalcogenyl)tetrazolo[1,5-*a*]quinolines from a Knoevenagel condensation between the substituted 2-azidobenzaldehyde and arylchalcogenyl-acetonitriles, followed by an intramolecular cycloaddition [3+2]. The reactions were developed in the presence of potassium carbonate as a base, using a mixture of dimethyl sulfoxide and water as a solvent at a temperature of 80 °C. In this study, eight examples of 4-(arylselanyl)tetrazolo[1,5-*a*]quinolines with yields of 45-98% and four examples of 4-(arilthio)tetrazolo[1,5-*a*]quinolines with yields of 55-62% were selectively obtained after 4 h of reaction.

Key-words: Nitrogen heterocycles; oxazoles; tetrazolo[1,5-*a*]quinolines; organochalcogen.

Lista de Figuras

Figura 1.	Estrutura química dos aminoácidos prolina, triptofano e histidina.....	13
Figura 2.	Estrutura química de fármacos contendo núcleos heterocíclicos.....	14
Figura 3.	Compostos heterocíclicos nitrogenados aromáticos de cinco membros.....	15
Figura 4.	Estruturas de fármacos contendo derivados do oxazol.....	15
Figura 5.	Estrutura química de fármacos contendo o núcleo tetrazol.....	16
Figura 6.	Ciclização eletrofílica.....	23
Figura 7.	Compostos derivados de amidas propargílicas com propriedades biológicas.....	26
Figura 8.	Formas tautoméricas do 1 <i>H</i> e 2 <i>H</i> -tetrazol.....	29
Figura 9.	Núcleo base de uma Quinolina.....	31
Figura 10.	Tautomerismo da 2-oxo ou 4-oxoquinolina.....	32
Figura 11.	Compostos biologicamente ativos contendo o anel de quinolina.....	32
Figura 12.	Compostos organocalcogênios com propriedades biológicas.....	37
Figura 13.	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 2-feniloxazol-5-carbaldeído 2a	45
Figura 14.	RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃): 2-feniloxazol-5-carbaldeído 2a	46
Figura 15.	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 4-(fenilselanil)tetrazol[1,5- α]quinolina 5a	54
Figura 16.	RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃): 4-(fenilselanil)tetrazol[1,5- α]quinolina 5a	55

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Tabela de otimização das condições de reação para a síntese de 2a	41
Tabela 2.	Escopo da reação para síntese dos 5-carboxialdeído-oxazóis substituídos 2a-i	43
Tabela 3.	Tabela de otimização das condições de reação para a síntese de 5a	48
Tabela 4.	Escopo reacional para a síntese dos 4-(arilselanyl)tetrazolo[1,5-a]quinolinas.....	52
Tabela 5.	Escopo reacional para a síntese dos 4-(ariltio)tetrazol[1,5-a]quinolinas.....	53

Lista de Abreviaturas e Siglas

δ	Deslocamento químico (em ppm)
[Bmim]BF ₄	Tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazolio
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG-EM	Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de Massas
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EMAR	Espectrômetro de Massas de Alta Resolução
<i>J</i>	Constante de acoplamento (em Hz)
LED	Diodo Emissor de Luz
MeCN	Acetonitrila
m/z	Razão massa/carga
P.F.	Ponto de Fusão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNA	Ácido ribonucleico
t.a	Temperatura ambiente
TAK-456	1-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-3-[4-(1H-1-tetrazolyl)phenyl]-2-imidazolidinone
TEMPO	N-oxil-2,2,6,6-tetrametil-piperidina
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
US	Ultrassom

Sumário

Resumo	VI
Abstract.....	VII
Índice de Figuras.....	VIII
Índice de Tabelas.....	IX
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	X
1. Introdução e Objetivos	12
2. Revisão da Literatura	18
2.1 Síntese de oxazóis.....	19
2.2 Síntese de tetrazoloquinolinas.....	29
3. Resultados e Discussões	39
3.1 Síntese dos 2-feniloxazol-5-carbaldeídos.....	40
3.2 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos 2-feniloxazol- 5-carbaldeídos.....	44
3.3 Síntese dos 4-(fenilcalcogenil)tetrazolo[1,5-a]quinolinas.....	47
3.4 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos 4-(fenilcalcogenil)tetrazolo[1,5-a]quinolinas.....	53
4. Conclusão	56
5. Parte Experimental	59
5.1 Materiais e Métodos.....	60
5.2 Procedimentos Experimentais.....	62
6. Dados Espectrais	65
7. Referências Bibliográficas	73
8. Espectros Selecionados	84

1. Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivo

Compostos heterocíclicos são compostos de cadeia cíclica que apresentam pelo menos um heteroátomo no anel.^{1a} São chamados de heteroátomo todos aqueles átomos diferentes do carbono, sendo o oxigênio, nitrogênio e enxofre os mais comuns, embora outros elementos participem. Os compostos heterocíclicos desempenham um papel vital no metabolismo de todas as células vivas, sendo grande número deles compostos heterocíclicos de cinco e seis membros com um a três heteroátomos em seu núcleo. Um exemplo são as bases de pirimidina (citosina, timina e uracila) e purina (adenina e guanina) que são unidades construtoras do DNA e do RNA, e esses compostos cíclicos podem ser sistemas heterocíclicos isolados ou fundidos.^{1b,c,d}

Estas moléculas têm aplicações em diversos campos da ciência e natureza, tais como nos processos de fotossíntese e na biossíntese de moléculas complexas como os aminoácidos, em que três dos vinte aminoácidos de ocorrência natural mais comuns contêm heterociclos: a prolina contém um anel pirrolidínico, o triptofano contém um anel indólico e a histidina contém um anel imidazólico (Figura 1). Podem ser citados também as proteínas, polissacarídeos, fosfolipídios e esteroides.^{2a,b} Além disso, na indústria estas moléculas estão presentes em pesticidas, fármacos de uso veterinário, corantes, agentes fluorescentes, retardadores de chamas, materiais fotográficos, flavorizantes, aromatizantes, cosméticos, condutores orgânicos e principalmente em fármacos.^{2c}

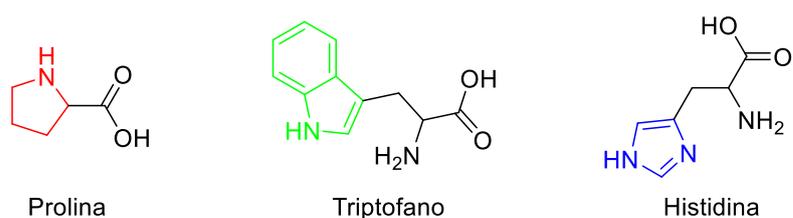


Figura 1. Estrutura química dos aminoácidos prolina, triptofano e histidina.

Grande parte dos produtos farmacêuticos que imitam os produtos naturais com atividade biológica são compostos heterocíclicos. O desenvolvimento de novos fármacos contra diversos tipos de doenças vem crescendo, e os compostos heterocíclicos se apresentam como moléculas promissoras nesse sentido.^{3a} Alguns fármacos amplamente utilizados na clínica e que possuem uma unidade heterocíclica em sua composição com atividades farmacológicas diversificadas são: o losartan

(anti-hipertensivo), a ribavirina (antiviral), o posaconazol (antifúngico), a dipirona (anti-inflamatório e analgésico), o metronidazol (antiprotozoário) e a benzilpenicilina (antimicrobiana) (Figura 2).^{3b,c}

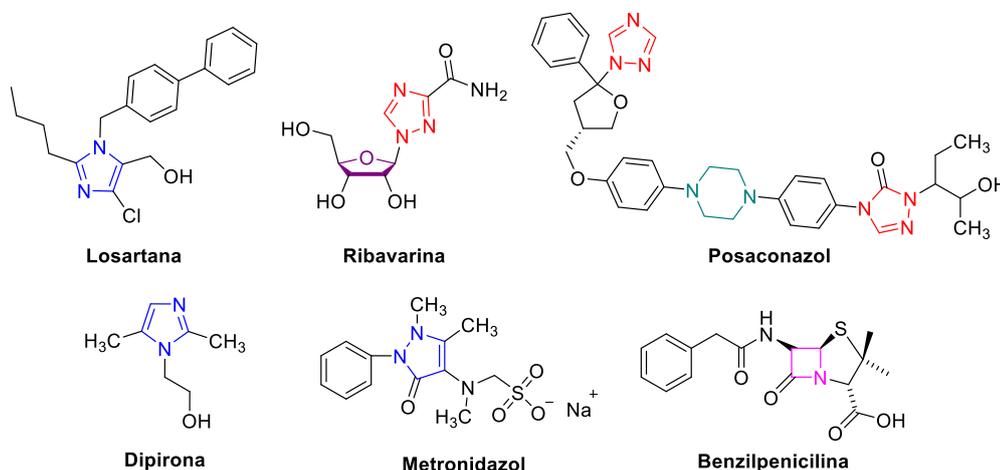


Figura 2. Estrutura química de fármacos contendo unidades de heterocíclicos.

Os efeitos farmacológicos apresentados pelos compostos heterocíclicos, com respeito a sua potência e especificidade podem, em muitos casos, ser explicados por sua capacidade de participar da ligação de hidrogênio com a proteína alvo, onde o heterocíclico pode desempenhar o papel de aceitador de átomos de H como em compostos heterocromáticos ou doador de H como em *N*-heterocíclis saturados. A ligação de hidrogênio é relevante não apenas para propriedades farmacológicas, mas também para propriedades físico-químicas e de transporte de moléculas fármacos.⁴

Dentre os diversos compostos heterocíclicos que podem ser estudados, aqueles formados por cinco membros e contendo átomos de nitrogênio em sua estrutura, têm sido objeto de estudos de diversos pesquisadores nos últimos anos.^{5a} Estes núcleos apresentam um amplo espectro de aplicação dentro da área da química e são genericamente chamados de azóis. Na Figura 3 destacam-se os compostos mais simples desta classe, sendo estes o pirrol, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol e o tetrazol.^{5b}

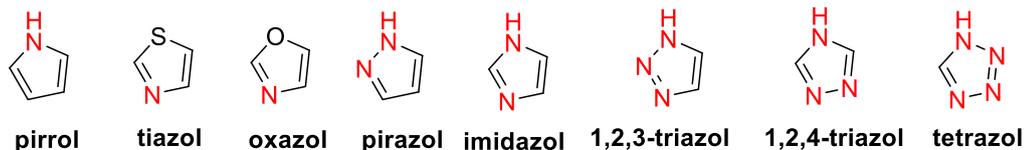


Figura 3. Compostos heterocíclicos nitrogenados aromáticos de cinco membros.

Dentre os compostos pertencentes a classe dos azóis, o núcleo oxazol e tetrazol tem recebido destaque. O núcleo oxazol compreende um heterociclo aromático de cinco membros que possui um átomo de oxigênio e um átomo de nitrogênio nas posições 1 e 3 do anel respectivamente, os quais desempenham importante papel na prospecção de novos fármacos na indústria farmacêutica, por comporem o núcleo de importantes moléculas bioativas.^{6a,b,c}

De acordo com a literatura, o primeiro oxazol foi sintetizado em 1840, onde Zinin descobriu o primeiro derivado oxazólico durante a síntese de derivados trifenil. Os compostos contendo um núcleo oxazol podem se ligar prontamente a uma variedade de enzimas e receptores em sistemas biológicos e, por isso, apresentam diversas atividades biológicas como a ação antibacteriana, antifúngica, antiviral, antituberculosa, anticancerígena e anti-inflamatória, por exemplo.^{7a} Um grande número de medicamentos à base de oxazol tem sido utilizado como fármacos comerciais, tais como a Linezolida (antibacteriana), Oxacilina (antibiótica), Sulfisoxazol (antibacteriana), Furazolidona (antiparasitária) e Toloxatona (antidepressiva) (Figura 4).^{7b}

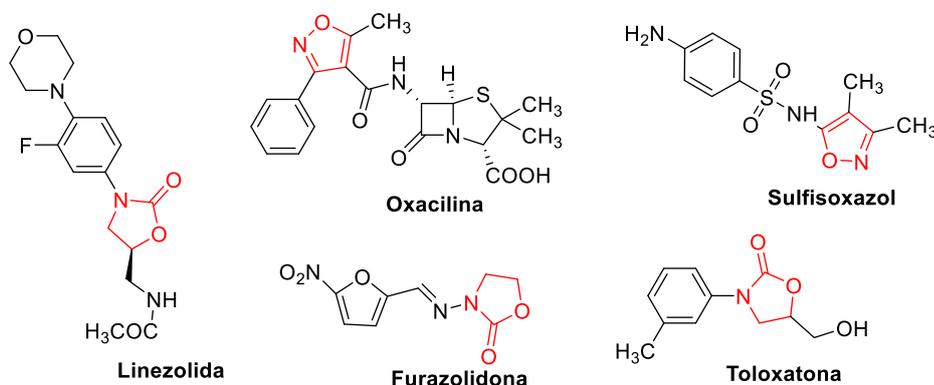


Figura 4. Estruturas químicas de fármacos contendo derivados do oxazol.

Outro composto heterocíclico de grande relevância no meio acadêmico é o núcleo tetrazol. Este núcleo e seus derivados também têm aplicações importantes em

grandes áreas, tais como na medicina, agricultura, tecnologia de imagem, na fabricação de explosivos e propelentes, aplicações em organocatálise, entre outros.^{8a,b} O tetrazol apresenta tautomerismo e seu teor de nitrogênio é de 80% do peso total da molécula. Evidentemente, a alta aromaticidade do anel tetrazol governa em grande parte a estabilidade térmica e química de algumas de suas formas em comparação com outros azóis estáveis.^{8c}

Os tetrazóis apresentam diversas propriedades biológicas, tais como a ação antibacteriana, antimalárica, antifúngica, antituberculosa e anticâncer.^{9a} Além disso, muitos medicamentos à base de tetrazol são comercializados, tais como o cilostazol, o qual previne acidentes vasculares cerebrais, o TAK-456, que é conhecido por seu grande potencial antifúngico, o pentilenotetrazol, Losartan e Irbesartan, que são usados no tratamento de hipertensão arterial, além do fármaco cefamandol que é um antibiótico de amplo espectro (Figura 5).^{9b}

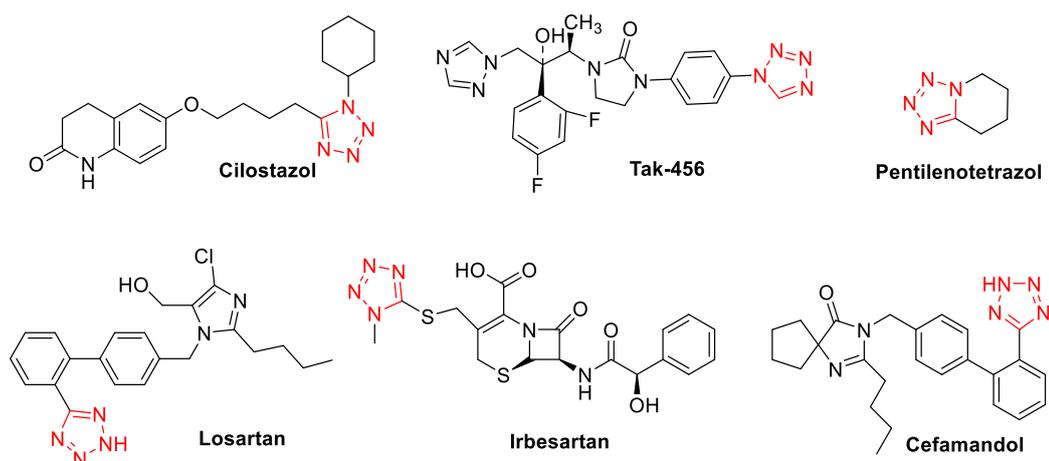
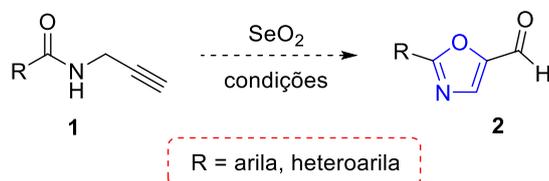


Figura 5. Estrutura química de fármacos contendo o núcleo tetrazol.

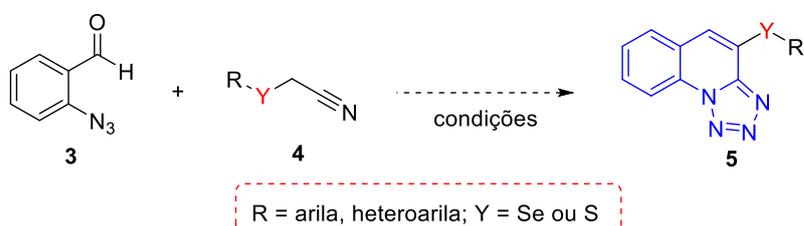
Nesse contexto, tendo em vista a importância dos compostos heterociclos e o interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese de novas moléculas, atrelado a importância do desenvolvimento de metodologias mais limpas e eficientes em síntese orgânica, esta dissertação tem como objetivo principal desenvolver uma nova metodologia para sintetizar os respectivos 2-carboxialdeído-oxazóis e as calcogenotetrazolo[1,5-*a*]quinolinas utilizando-se de condições reacionais brandas (Esquema 1). Assim, o primeiro trabalho tem por objetivo promover a ciclização de *N*-propargilamidas **1** utilizando o dióxido de selênio para a obtenção dos 2-carboxialdeído-oxazóis **2** (Esquema 1). Adicionalmente, o segundo trabalho objetiva

realizar uma reação de ciclização entre o 2-azidobenzaldeído **3** e calcogenoacetonitrilas **4** para preparar as calcogenotetrazolo[1,5-a]quinolinas **5** (Esquema 1).

Objetivo 1



Objetivo 2

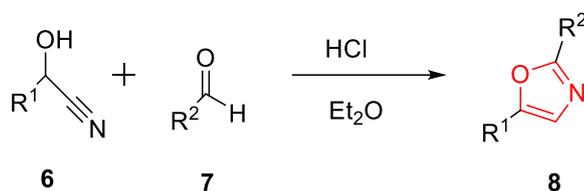


Esquema 1

2. Revisão da Literatura

2.1 Síntese de Oxazóis

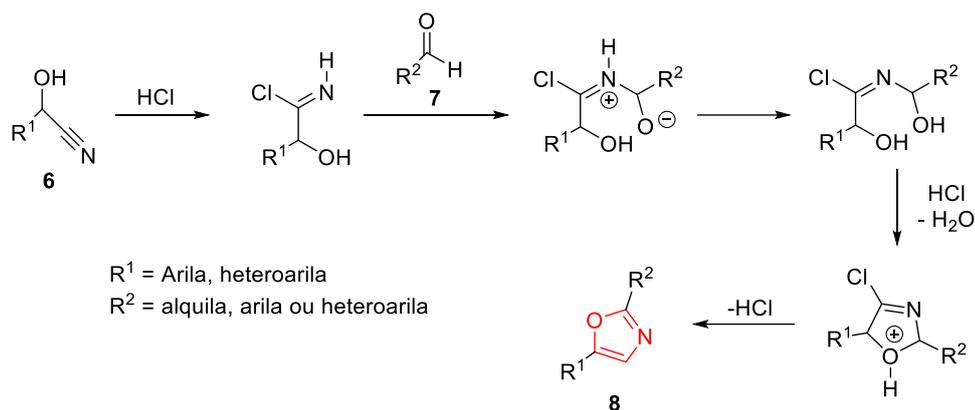
De acordo com a literatura, a síntese do núcleo oxazólico foi descrita pela primeira vez no ano de 1876 por Landeburg e colaboradores, onde o composto 2-metil-benzoxazol foi sintetizado.^{10a} Já em 1896, Emil Fisher descreveu a primeira metodologia sintética para a obtenção do oxazol 2,5-dissubstituído (Esquema 2), onde a obtenção dos respectivos produtos se dá a partir de uma reação de desidratação entre a cianidrina **6** e o aldeído **7**, em meio ácido, o qual ocorre devido ao rearranjo dos grupos.^{10b}



$\text{R}^1 = \text{Arila, heteroarila}; \text{R}^2 = \text{alquila, arila, heteroarila}$

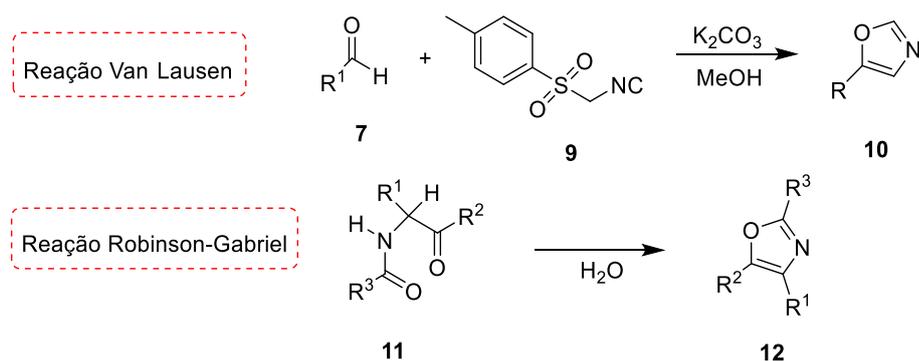
Esquema 2. Síntese de oxazóis 2,5-dissubstituídos proposta por Fischer.

O mecanismo proposto para obtenção dos oxazóis de acordo com a metodologia de Emil Fisher (Esquema 3) se dá a partir da adição do cloreto de hidrogênio ao grupo ciano da cianidrina, resultando no intermediário iminocloreto. Na próxima etapa, o par de elétrons do nitrogênio ataca o carbono carbonílico, promovendo a ciclização com consequente eliminação de água e subsequente desprotonação para dar a cloro-oxazolina. Posteriormente, a eliminação do cloreto de hidrogênio leva ao oxazol 2,5-dissubstituído.¹¹



Esquema 3. Mecanismo de obtenção de oxazóis 2,5-dissubstituídos proposta por Fischer.

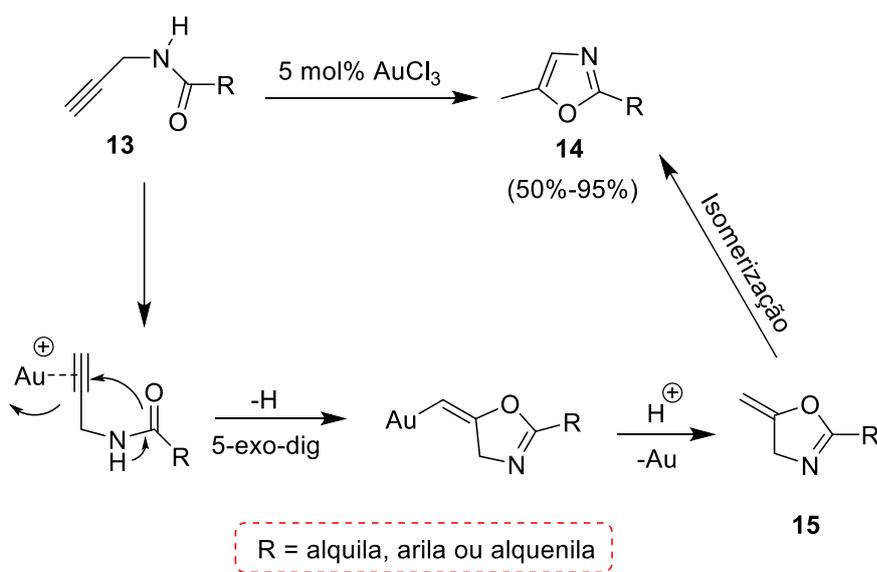
Além da metodologia sintética clássica proposta por Fisher (1896) para a obtenção do núcleo oxazólico, outras duas metodologias se destacam, sendo estas a reação de Van Leusen e a reação de Robinson-Gabriel (Esquema 4).^{12a} A reação de Van Lausen possibilita a síntese de oxazóis 5-substituídos, os quais são obtidos a partir da reação entre aldeídos **7** com o isocianeto de tosilmetila **9** em meio básico. Já a reação de Robinson-Gabriel se baseia em uma reação de desidratação intramolecular da 2-acilamino-cetona **11** para formação do oxazol 2,4,5-trissubstituído **12**.^{12b}



Esquema 4. Reação de Van Leusen e a reação de Robinson-Gabriel para a obtenção de oxazóis substituídos.

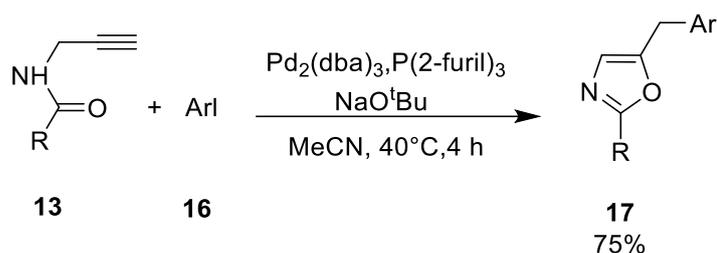
O uso de propargilamidas comerciais, as quais podem ser cicloisomerizadas a partir do uso de metais de transição, também tem sido proposta para a síntese de oxazóis.^{13\} Nesse contexto, Hashmi e colaboradores (2004) propuseram a cicloisomerização de amidas propargílicas **13** catalisada por Au (III), onde a partir do

intermediário 5-metileno-oxazina obtido tem-se um processo de isomerização, o qual leva à formação dos oxazóis funcionalizados **14** (Esquema 5).^{13b} De acordo com essa metodologia, pode-se observar a obtenção de uma ampla variedade de oxazóis substituídos, os quais contêm grupos aromáticos ou alifáticos, na posição C-2 do anel heterocíclico. Os produtos puderam ser obtidos com bons a excelentes rendimentos.^{13c}



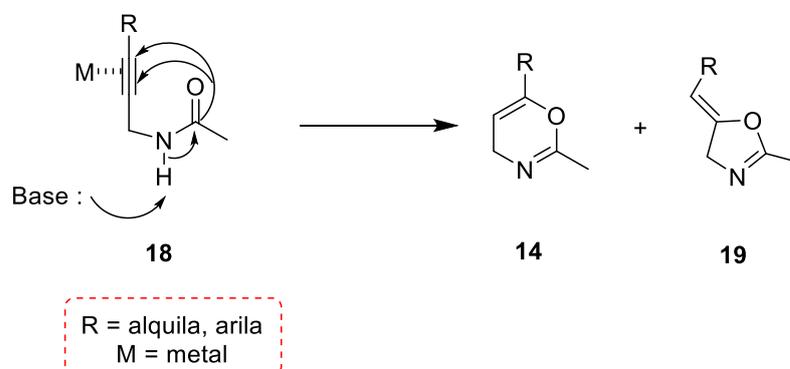
Esquema 5. Isomerização de amidas propargílicas catalisada por Au (III) para a obtenção de oxazóis C-2 substituídos.

Arcadi e colaboradores (2001) também propuseram a síntese de oxazóis 2,5-dissubstituídos **15** a partir de reações de cicloisomerização de *N*-propargilamidas **17** com iodetos de arila **16** na presença de Pd₂(dba)₃, tri(2-furil)fosfina e NaO^tBu (Esquema 6). De acordo com os autores, a reação ocorre através de uma etapa de acoplamento catalisada por paládio seguida pela ciclização *in situ* do produto de acoplamento resultante, levando aos respectivos produtos com rendimentos mais baixos do que quando comparado com metais de transição.¹⁴



Esquema 6. Síntese de oxazóis 2,5-dissubstituídos a partir de reações de cicloisomerização de *N*-propargilamidas.

Reações de ciclização envolvendo amidas propargílicas visam alcançar altos níveis de complexidade estrutural e funcional. Essas transformações já foram realizadas com êxito empregando-se sais de metais de transição, como Pd, Au, Ag, Cu, Zn, Fe, W, Mo, e Ce. De acordo com a literatura, as reações de ciclização de amidas propargílicas promovidas por sais de metais de transição seguem um processo mecanístico semelhante, podendo ocorrer através de um modo de ciclização 6-endo-dig ou 5-exo-dig conforme o Esquema 7 representado abaixo.^{15a,b}



Esquema 7. Ciclização de amidas propargílicas promovidas por sais de metais de transição.

Deve-se mencionar que um conjunto conciso de diretrizes, conhecido como “regras de Baldwin”, provou ser uma ferramenta útil para avaliar a viabilidade de reações de fechamento de anel. Baldwin descreveu os processos de ciclização em termos de três fatores:

- (1) o tamanho do anel sendo formado (um prefixo numérico);
- (2) a geometria do átomo de carbono submetido à reação de formação do anel (sp = diagonal, sp^2 = trigonal e sp^3 = tetraédrico);

(3) o padrão da ligação rompida (exo, a ligação rompida está fora do anel formado, e endo, a ligação rompida está dentro do novo anel).

As ciclizações eletrofílicas e catalisadas por metais de transição de amidas propargílicas geralmente prosseguem através de um modo 5-exo-dig para construir derivados de oxazol, enquanto, em alguns casos, ocorre uma ciclização 6-endo-dig para dar os oxaza-heterociclos de seis membros. Alguns fatores, incluindo a estrutura das propargilamidas, as interações entre ligantes e catalisadores, bem como a natureza da fonte eletrofílica, podem explicar esses dois modos diferentes de ciclização (Figura 6).¹⁶

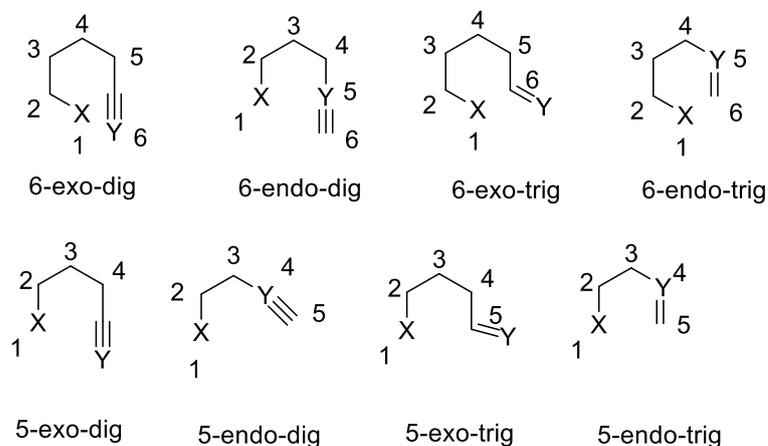
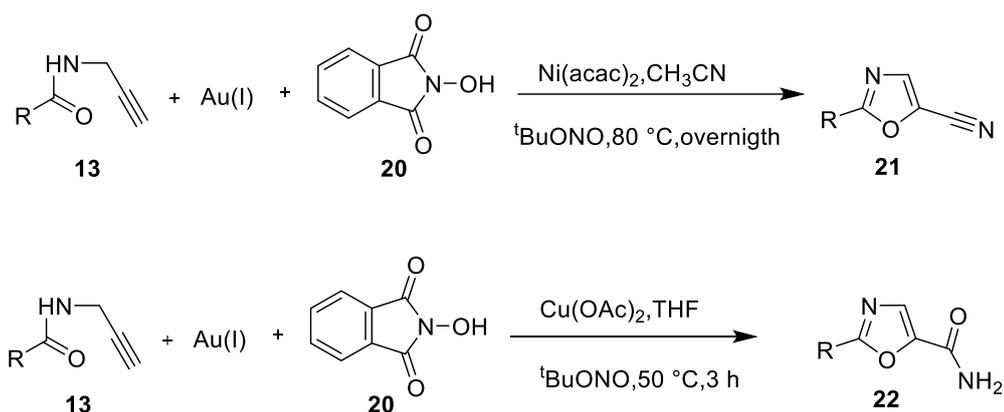


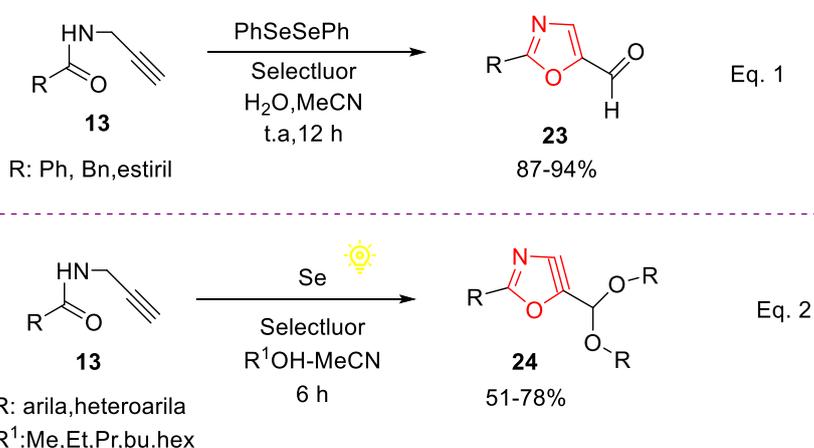
Figura 6. Ciclizações eletrofílicas.

Shaoyu e colaboradores (2017) propuseram a síntese *one-pot* de oxazóis substituídos a partir do uso de novos sistemas catalíticos constituídos por complexos catiônicos de ouro, *N*-hidroxiftalimida (NHPI) **20** e ácidos de Lewis à base de metais de transição. (Esquema 8).^{17a} A partir desta metodologia foi possível sintetizar os oxazóis substituídos **21** e **22** com bons rendimentos reacionais e tolerante a presença de diversos grupos funcionais.^{17b}



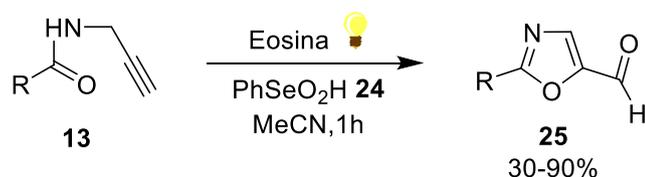
Esquema 8. Síntese *one-pot* de oxazóis substituídos catalisados por ouro.

No mesmo ano, Zhao e colaboradores analisaram a versatilidade sintética dos compostos organoselênio para a obtenção de oxazóis. Nesse contexto, os oxazol-5-carbaldéidos puderam ser obtidos com excelentes rendimentos através de uma ciclização oxidativa de *N*-propargilamidas **13** catalisada por selênio, utilizando-se do disseleneto de difenila **20** como catalisador na presença de quantidades equivalentes de Selectfluor[®] **21** como agente oxidante (Esquema 9, Eq. 1).^{18a} Já em 2020, Liu e colaboradores desenvolveram um procedimento semelhante para a obtenção dos respectivos oxazóis, onde foi utilizado quantidade catalítica de selênio elementar e Selectfluor[®] **21**, combinado a oxidação aeróbica, e sob luz visível. Nesse estudo, o ar foi utilizado como um oxidante suplementar para atingir a conversão total da *N*-propargilamida **13** nos respectivos oxazóis, resultando num trabalho que contempla os princípios da Química Verde e Sustentável (Esquema 9, Eq. 2).^{18b}



Esquema 9. Ciclização oxidativa de *N*-propargilamidas catalisada por espécies de selênio.

Recentemente em 2022, Abenante e colaboradores utilizaram o ácido benzenoselenínico **24** sob irradiação de luz visível (LEDs brancos) para promover a ciclização oxidativa de *N*-propargilamidas **13** aos respectivos oxazol-5-carbaldeídos 2-substituídos **25** com um tempo reacional de 1 hora à temperatura ambiente (Esquema 10). As reações foram desenvolvidas sem a necessidade do uso de catalisadores metálicos, oxidantes fortes ou aquecimento, o que torna este protocolo uma alternativa importante para acessar essa classe de compostos. Cabe destacar ainda que, de acordo com os autores, os únicos coprodutos obtidos nessas reações são água e disseleneto de difenila **20**, os quais podem ser recuperados e convertidos novamente em ácido benzenoselenínico para uma nova reação.¹⁹



Esquema 10. Ciclização oxidativa de *N*-propargilamidas catalisada por ácido benzenoselenínico.

Considerando a importância do núcleo oxazólico descrito na literatura, e baseado na experiência do nosso grupo de pesquisa, foi proposta uma alternativa sintética para acessar os respectivos oxazóis substituídos a partir de condições reacionais simples e eficientes, minimizando a geração de resíduos. Para isso, continuamos nossos estudos com base na aplicação das *N*-propargilamidas para a obtenção dos respectivos oxazóis.

As propargilamidas tem sido amplamente estudada como substratos eficazes e versáteis para a síntese de oxazinas, oxazóis e oxazolidinas, os quais estão presentes na estrutura de diferentes compostos naturais e sintéticos com propriedades biológicas e farmacêuticas importantes, tais como a dolutegravir que são utilizadas no tratamento do HIV, o oxaprozin um anti-inflamatório e a posizolida um antibacteriano (Figura 7).^{20a,b}

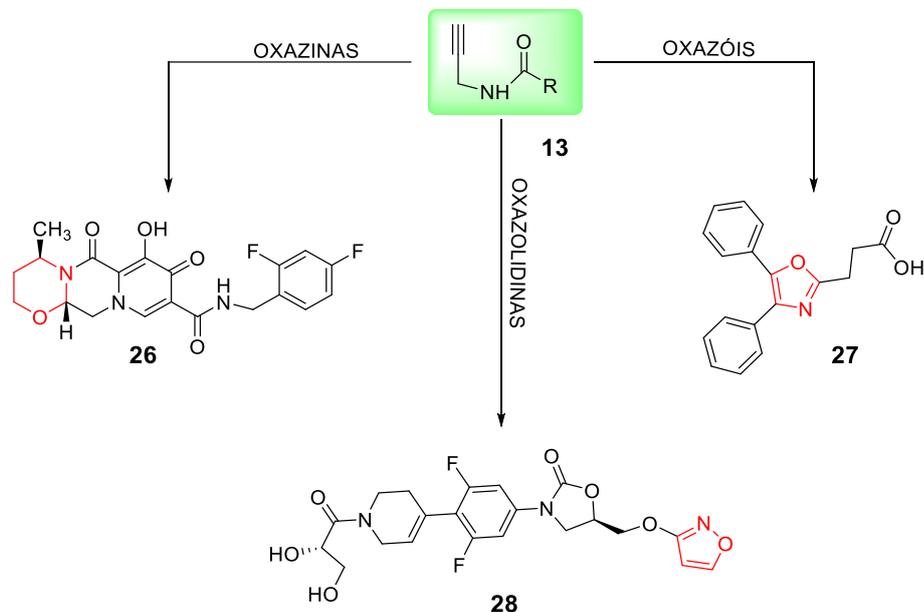
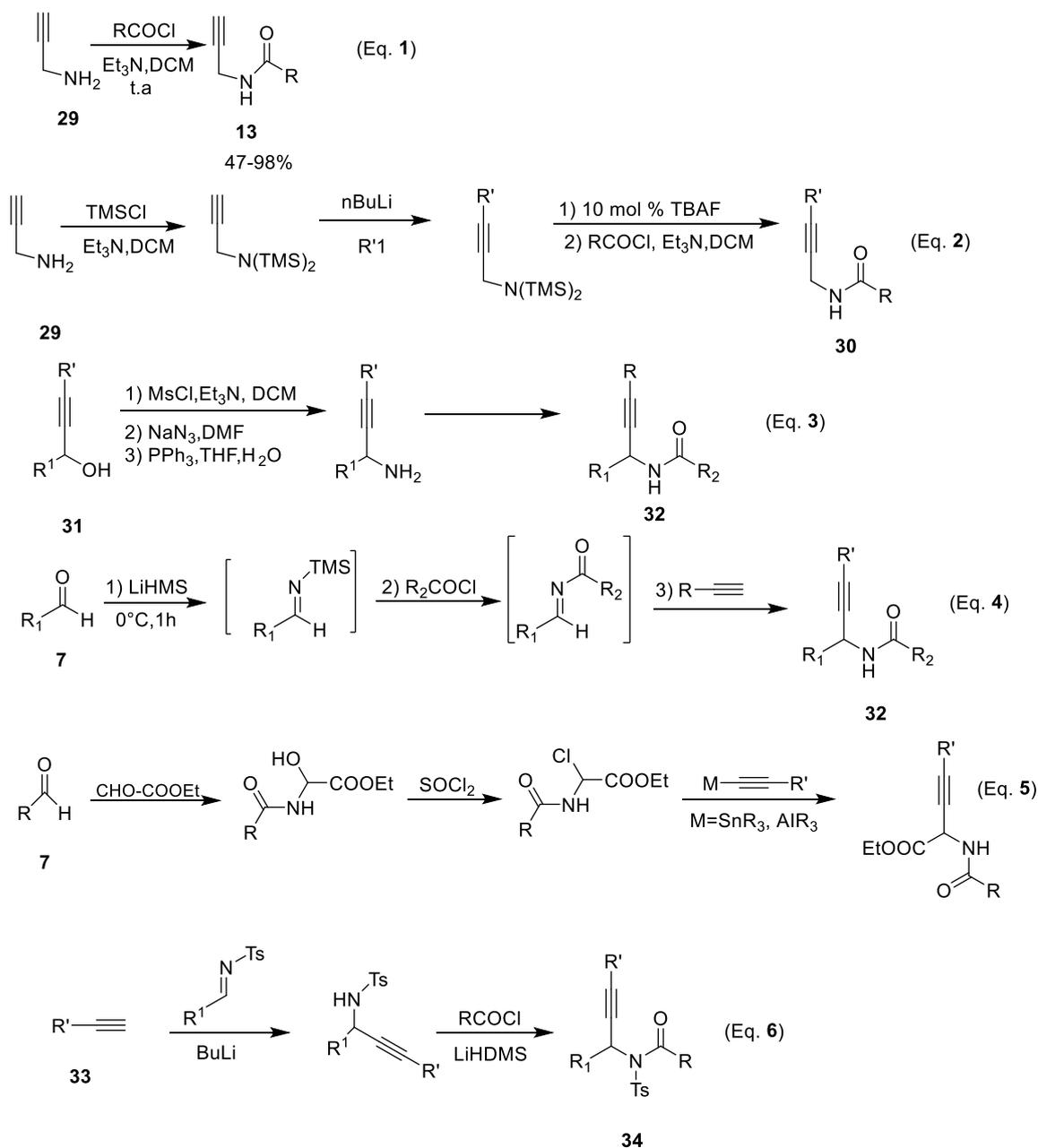


Figura 7. Compostos derivados de amidas propargílicas com propriedades biológicas.

De acordo com a literatura existem diversas rotas sintéticas para o preparo das propargilamidas terminais, e dentre essas, uma das técnicas que se destaca é aquela proposta por Petr Wipf (2004) onde são utilizadas propargilaminas comerciais **29** e cloretos de acila na presença de trietilamina (Et_3N) (Esquema 11, Eq. 1).^{21a,b} Além disso, as propargilaminas protegidas com clorotrimetilsilano (TMSCl) vêm sendo usadas como precursores perfeitos para a síntese de substratos internos, os quais também podem ser sintetizados a partir dos álcoois propargílicos correspondentes por uma substituição nucleofílica do núcleo azida, seguida de uma etapa de redução e de acilação, onde os autores conseguiram rendimentos entre 68% e 90% (Esquema 11, Eq. 2 e 3).^{21c}



Esquema 11. Rotas sintéticas para a síntese de propargilamidas terminais.

Arndtsen e colaboradores (2005) descreveram uma metodologia multicomponente catalisada por Zn(II) ou Cu(I), obtendo-se 92% e 91% de rendimento respectivamente (Esquema 11, Eq. 4). Notavelmente, Williams e colaboradores desenvolveram uma alternativa para amidas propargílicas envolvendo o acoplamento de agentes alquinilmetálicos com α -cloroglicinatos (Esquema 11, Eq. 5). Além disso, as *N*-sulfonil propargilamidas podem ser obtidas por um método análogo (Esquema 11, Eq. 6).^{21d}

Como pode ser evidenciado, há diversas metodologias que descrevem a síntese de propargilamidas terminais, entretanto, devido ao amplo potencial sintético e farmacológico desta importante classe de compostos, se faz necessária a continuidade dos estudos com intuito de se aprimorar as metodologias existentes.

2.2 Síntese de Tetrazoloquinolinas

Tetrazoloquinolinas são híbridos moleculares que contêm ambos os sistemas tetrazol e quinolina em uma mesma molécula, e estes sistemas tem recebido muita atenção tanto em razão de suas atividades biológicas quanto em função do seu potencial sintético.^{22a,b} Entretanto, apesar dos avanços significativos na síntese de novos azaheterociclos, a necessidade de novos estudos sobre diferentes combinações de substratos para a síntese de novas tetrazoloquinolinas e estruturas mais complexas ainda permanecem em aberto.^{22c,d}

Os tetrazóis consistem em um anel de cinco membros contendo quatro átomos de nitrogênio e um único átomo de carbono.^{23a} Este núcleo não é comum na natureza, entretanto, são compostos altamente estáveis considerando o número de átomos de nitrogênio.^{23b} Derivados de tetrazóis podem ser usados na confecção de explosivos e combustíveis, na indústria de agroquímicos, bem como estão presentes em diversos medicamentos tais como antibióticos, antialérgicos, analgésicos e agentes anti-hipertensivos.^{23c}

Os tetrazóis que possuem uma ligação N-H livre frequentemente são chamados de tetrazóis ácidos e estes compostos podem ser encontrados em duas formas tautoméricas: *1H*- e *2H*-tetrazóis (Figura 8).^{24a} A predominância de um dos tautômeros depende de o composto estar ou não em solução, o tipo de solvente e a presença de substituinte(s) no anel. Estudos realizados sobre estes isômeros demonstraram que em solução, as duas formas coexistem, sendo que a proporção do isômero *1H* aumenta com o aumento da polaridade do sistema, e em fase gasosa, o isômero *2H* é mais estável.^{24b} O aumento do isômero *1H* em solventes polares pode ser explicado por possuírem um maior grau de deslocalização de elétrons que seu tautômero *2H*.^{24c}

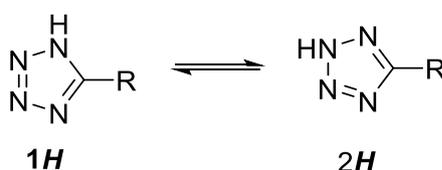
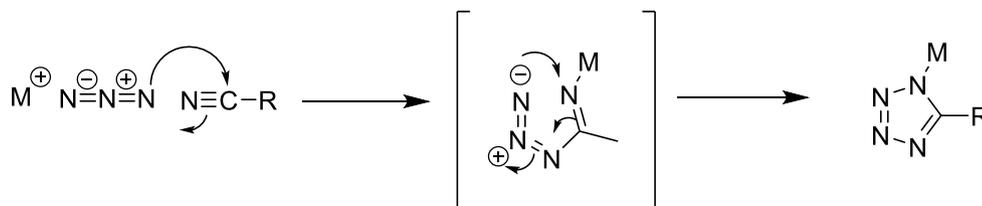


Figura 8. Formas tautoméricas do *1H* e *2H*-tetrazol.

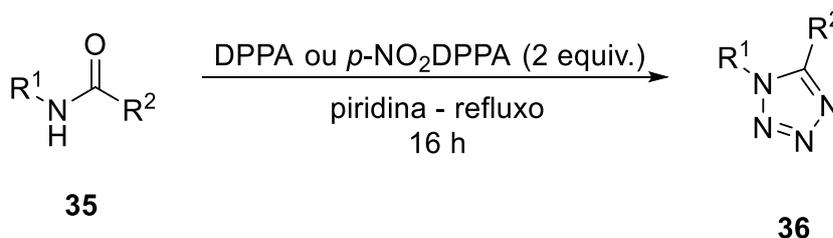
Considerando a importância dos tetrazóis em diferentes áreas, e de acordo com os diversos relatos da literatura, a síntese desta classe de compostos tornou-se cada

vez mais atrativa. Um dos primeiros relatos é reportado por Dimroth (1910), onde o núcleo foi obtido através da combinação direta do cianeto de hidrogênio e do ácido hidrazóico.^{25a} Entretanto, diversas intercorrências foram observadas, fazendo com o que o método mais clássico e direto para formar tetrazóis seja através da cicloadição formal [2 + 3] de azidas e nitrilas.^{25b} Evidências na literatura indicam que o mecanismo da reação é diferente para diferentes espécies de azida. Nesse contexto, considerando a reação entre um sal de azida e uma nitrila orgânica, proposto inicialmente por Finnegan em 1958, a reação ocorre em dois passos, onde o primeiramente ocorre o ataque nucleofílico da azida à nitrila e formação do intermediário iminoazida, seguido da etapa de rearranjo das cargas com a consequente ciclização e formação do anel tetrazol (Esquema 12).^{25c}



Esquema 12. Mecanismo para obtenção de tetrazóis proposto por Finnegan.

Matsugi e colaboradores (2022) descreveram a síntese de tetrazóis a partir de amidas usando fosforazidato de difenila (DPPA) ou bis(*p*-nitrofenil)fosforazidato (*p*-NO₂DPPA) na presença de bases aromáticas (Esquema 13). Melhores resultados foram observados quando usada a piridina ou derivados de piridina como base no meio reacional. A metodologia proposta descreve uma reação de cicloadição onde diversas amidas puderam ser convertidas nos respectivos tetrazóis em uma única etapa reacional sem o uso de reagentes tóxicos e/ou explosivos. A vantagem deste método ocorre em razão do uso de reagentes mais seguros.²⁶



Esquema 13. Síntese de tetrazóis derivados de amidas.

Já as quinolinas (Figura 9) são compostos heterocíclicos aromáticos que contém dois anéis benzênicos fundidos e um átomo de nitrogênio em substituição a um átomo de carbono. Estas moléculas são classificadas como uma base terciária fraca e que podem formar sais quando em contato com ácidos, exibindo reações semelhantes às da piridina e do benzeno.^{27a} As quinolinas foram descobertas inicialmente como um líquido higroscópico incolor por Friedlieb Rouge, através da destilação do alcatrão da hulha, em 1883. Atualmente, o alcatrão da hulha continua a ser a principal fonte de quinolina comercial.^{27b}

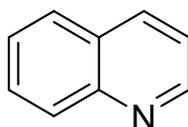


Figura 9. Núcleo base de uma Quinolina.

A semelhança química entre os núcleos piridina e quinolina foi evidenciada inicialmente por Dewar (1871), o qual caracterizou seu núcleo como um heterocíclo rígido contendo um anel benzênico *orto*-fundido com um anel de piridina. A 2-oxo **38** e/ou 4-oxoquinolina **40** exibe tautomerismo, o qual é representado na Figura 10.^{28b}

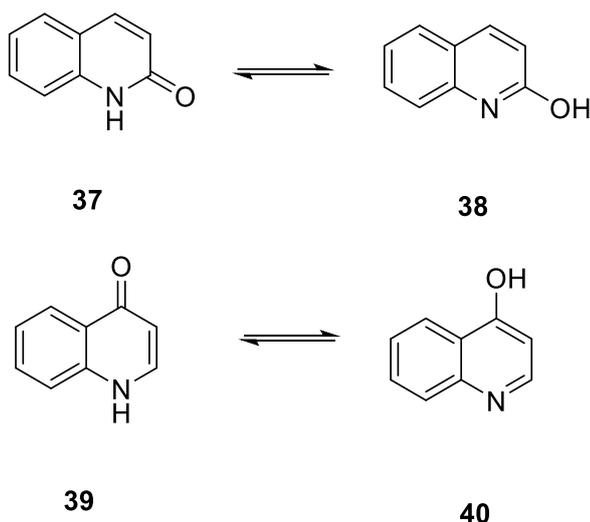


Figura 10. Tautomerismo da 2-oxo ou 4-oxoquinolina.

O núcleo quinolina é encontrado em diversos compostos naturais como alcaloides da cinchona e substâncias farmacologicamente ativas exibindo uma ampla

gama de atividades biológicas.^{29a} De acordo com a literatura, é possível evidenciar que a quinolina apresenta atividade antimalárica, antibacteriana, antifúngica, anti-helmíntica, anti-inflamatória e analgésica, por exemplo. Alguns compostos biologicamente ativos, contendo o anel da quinolina, são a quinina, pamaquina, tafenoquina e a cloroquina (Figura 11).^{29b}

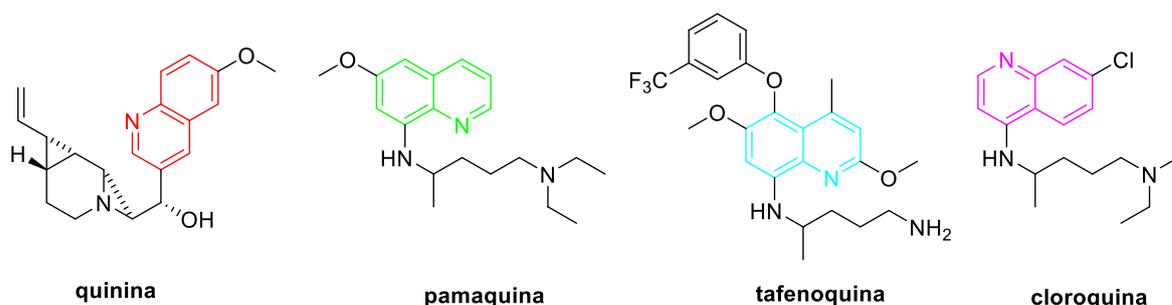
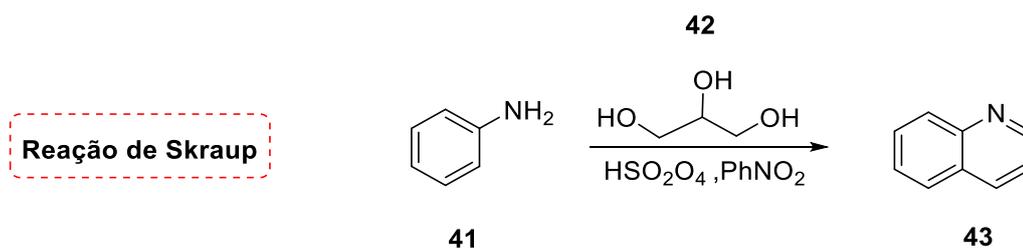


Figura 11. Compostos biologicamente ativos contendo o anel de quinolina.

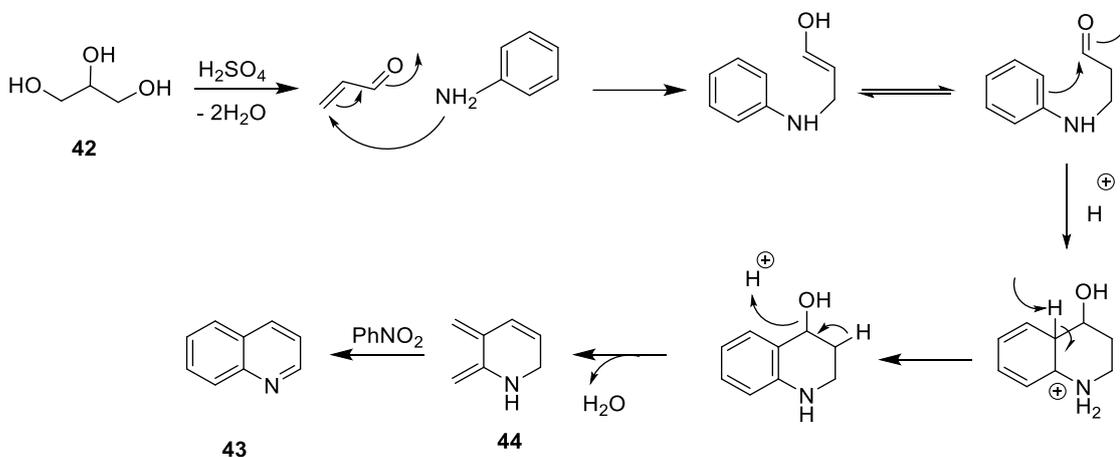
Na literatura há diversas reações para a formação de quinolinas a partir de anilinas, tais como a reação de Skraup, Doebner, Doebner- Von Miller, Povarov e Conrad-Limpach.^{30a} Um dos procedimentos mais antigos e duradouros é a reação de Skraup, onde em 1880 o químico tcheco Zdenko Hans Skraup aqueceu anilina **41** e glicerol **42**, com um oxidante, em ácido sulfúrico concentrado levando a obtenção das respectivas quinolinas não substituídas, um método que ainda é comumente utilizado (Esquema 14).^{30b}



Esquema 14. Reação de Skraup

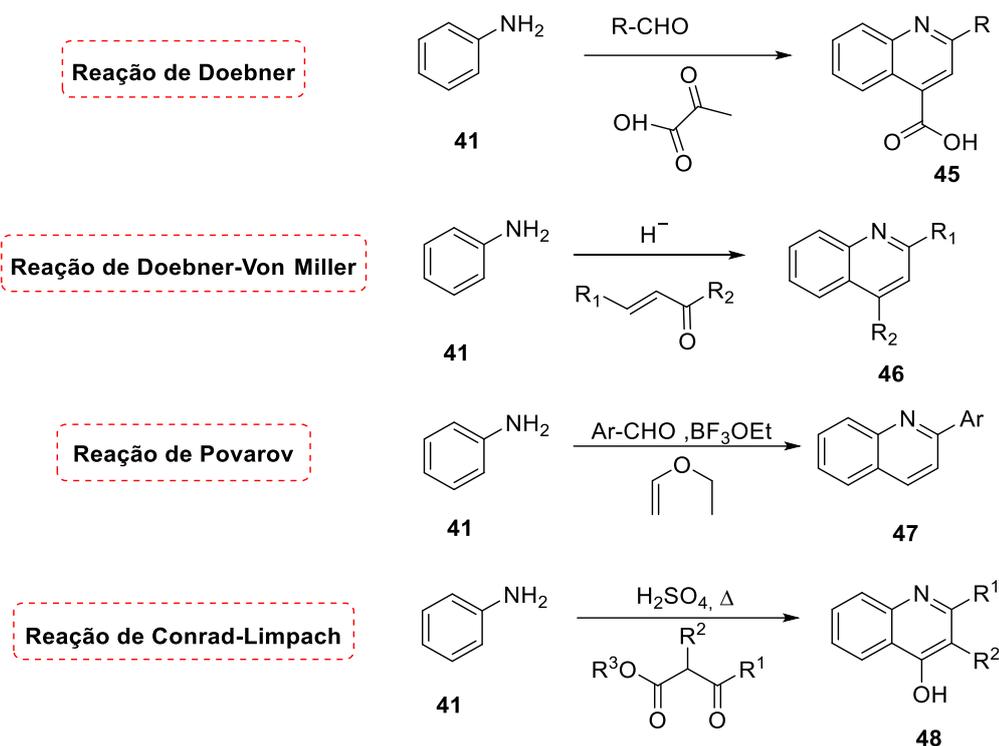
O mecanismo da reação clássica de Skraup tem início a partir do glicerol **42** que é desidratado para formar acroleína. Na sequência, ocorre a adição nucleofílica conjugada da amina a acroleína, promovendo um processo de tautomerização seguido de uma etapa de adição eletrofílica intramolecular, levando ao fechamento do anel. Após, ocorre a aromatização do anel com consequente etapa de eliminação,

proporcionando a diidroquinolina **44** que se oxida ao reagir com o nitrobenzeno fornecendo a quinolina (Esquema 15).³¹



Esquema 15. Mecanismo para obtenção de quinolinas proposto por Skraup.

O método Doebner, introduzido por Oscar Doebner em 1887, combina anilina com um aldeído e ácido pirúvico para fornecer os ácidos quinolina-4-carboxílicos 2-substituídos.^{32a} Uma variação do procedimento de Skraup, a reação de Doebner-Von Miller foi introduzida em 1881 e usa aldeídos ou cetonas α,β -insaturados para obter quinolinas 2 e 4 substituídas sob condições ácidas.^{32b} Já a reação de Povarov, proposta em 1963, descreve a reação entre aril aldeídos com alcenos, levando a ativação dos alcenos formando as respectivas 2-arylquinolinas.^{32c} A reação de Conrad-Limpach, relatada em 1887, também é conduzida em refluxo em ácido, mas usa β -cetoésteres como parceiro de anulação para fornecer os quinolin-4-óis substituídos nas posições 2 e 3 (Esquema 16).^{32d}

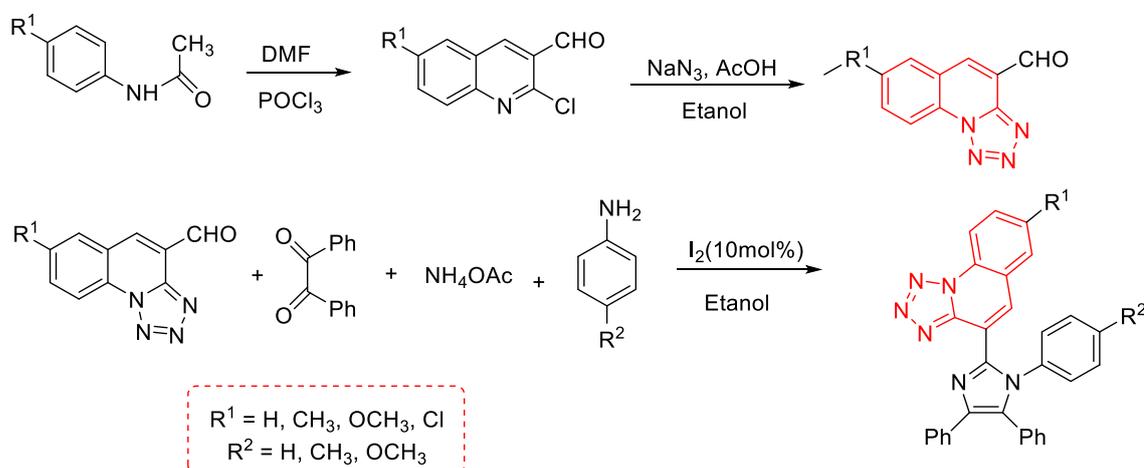


Esquema 16. Metodologias para a obtenção do núcleo quinolina.

Considerando a importância científica independente dos núcleos tetrazol e quinolina, os quais apresentam propriedades interessantes para diferentes segmentos industriais, principalmente na área de farmacologia, surge a possibilidade de combinar ambos os núcleos com o intuito de se obter novas moléculas com propriedades biológicas mais pronunciadas. Nesse contexto, de acordo com a literatura foi relatado que a fusão do núcleo tetrazol com a quinolina, teve a capacidade de aumentar a potência e melhorar a atividade biológica das moléculas estudadas.³³

Mungra e colaboradores (2012) sintetizaram o tetrazolo[1,5]quinolina-4-carbaldeído catalisada por iodo molecular afim de obter uma nova classe de compostos com ação antimicrobiana. No Esquema 17, pode-se evidenciar um mecanismo plausível para a síntese dos respectivos produtos. Inicialmente, a *N*-arilacetamida sofre uma reação de ciclização oxidativa na presença de POCl_3 usando DMF como solvente. Na sequência, em um processo *one-pot* o tetrazolo[1,5-*a*]quinolina-4-carbaldeído foi preparado a partir da reação entre o 2-cloro-3-formilquinolina, azida de sódio e ácido acético em etanol sob refluxo por um período de aproximadamente 3 h. Por fim, em uma etapa seguinte, o iodo molecular é capaz de se ligar ao oxigênio carbonílico, aumentando a reatividade do composto carbonílico

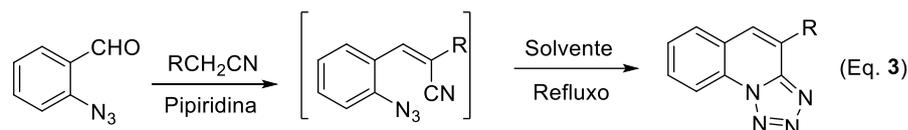
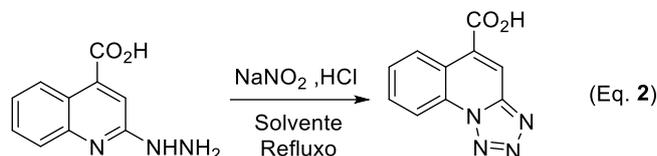
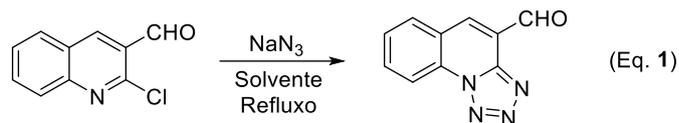
original, facilitando a formação do intermediário diimina, que sob catálise ácida suave com iodo condensa mais facilmente com o carbono carbonílico da 1,2-dicetona, promovendo a subsequente eliminação de água e gerando os respectivos imidazóis.³⁴



Esquema 17. Síntese de tetrazolo[1,5-a]quinolina-4-carbaldeído catalisada por iodo molecular.

A partir desta metodologia, diversos sistemas heterocíclicos biologicamente mais potentes foram sintetizados através da combinação de porções terapêuticamente ativas de quinolina, tetrazol e imidazol juntas em uma única estrutura.

Outras metodologias são propostas na literatura para a obtenção de uma variedade de tetrazolo-[1,5-a]quinolinas, onde destaca-se as reações entre a 2-cloroquinolina com a azida de sódio³⁵ (Esquema 18, Eq. 1), reações de diazotação de derivados de 2-hidrazinilquinolina³⁶. (Esquema 18, Eq. 2) ou reações de ciclocondensação intramolecular de 2-azidoarilidenos³⁷ (Esquema 18, Eq. 3). Ambas metodologias são válidas e permitem a obtenção dos respectivos compostos com bons rendimentos, os quais podem apresentar propriedades biológicas promissoras.³⁸



Esquema 18. Metodologias para obtenção de tetrazolo-[1,5-a]quinolinas.

A nomenclatura desta classe de composto se dá a partir da regra de Hantzsch-Widman, utilizando a seguinte sequência para dar nome ao heterociclo em questão:



PREFIXO: Indica a natureza do heteroátomo (O, S, N, P, etc.).

RAIZ: Indica o tamanho do anel (3,4,5,6 membros etc).

SUFIXO: Indica o grau de insaturação.

Cada heteroátomo é indicado com um final específico, o sistema fundido irá apresentar como nomenclatura o prefixo, seguido pelos átomos/face de fusão dos heterociclos, entre colchetes, seguido pelo nome do componente base. Dessa forma, temos [1,5-a], uma vez que a fusão do núcleo tetrazolo que se dá na face 'a' da quinolina e a fusão entre os dois heterociclos ocorre nas posições 1,5 do núcleo tetrazol. E, por fim, é adicionado o nome quinolina devido a esse ser o componente base, com isso temos tetrazol[1,5-a]quinolina.³⁹

Outra importante classe de compostos que se consolidou na literatura nos últimos anos são os organocalcogênicos, os quais são uma classe de compostos orgânicos caracterizados por apresentar em sua estrutura átomos de oxigênio, enxofre, selênio e telúrio, os quais vem recebendo atenção no meio acadêmico em razão de apresentarem um número elevado de possibilidades para atuarem em

reações seletivas, nas quais estes podem ser usados como intermediários sintéticos.⁴⁰ Somado a isso, tem-se ainda diversas propriedades biológicas e farmacológicas que podem ser atribuídas a estes compostos, dentre as quais podem ser citadas a ação antidepressiva, antinociceptiva, anti-inflamatória, ansiolítica, antiretroviral, antioxidante e que apresentam potencial no tratamento da desordem emocional e neurodegenerativa.⁴¹ A Figura 12 apresenta alguns exemplos de compostos que possuem um átomo de calcogênio em sua estrutura e que apresentam propriedades biológicas interessantes.

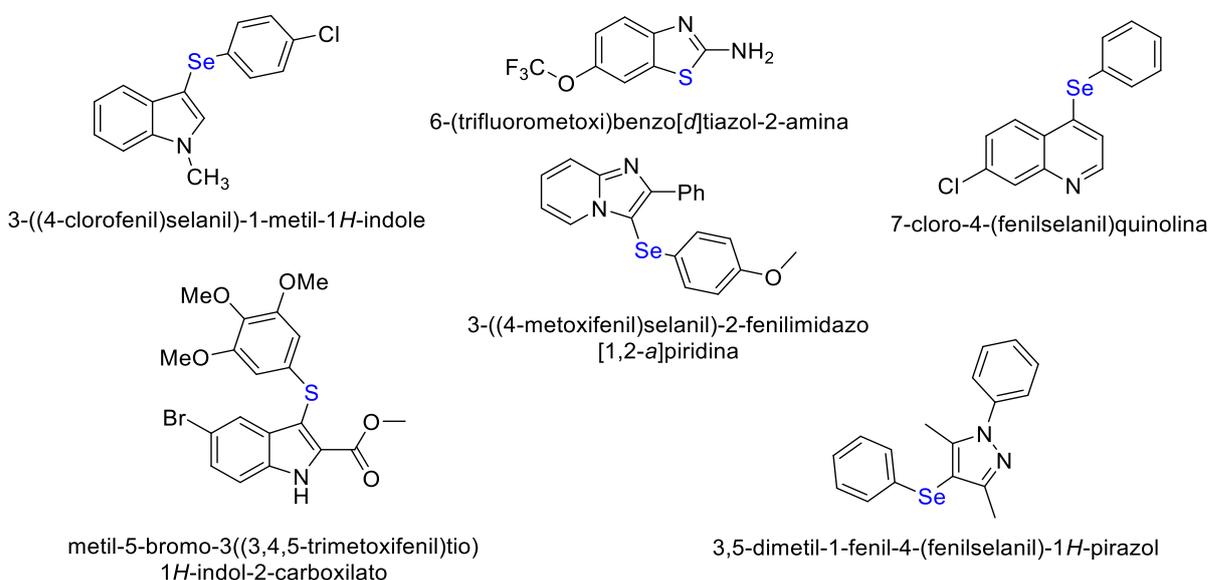


Figura 12. Compostos organocalcogênios com propriedades biológicas.

De modo geral, os organocalcogênios podem ser acoplados em diversos substratos a partir de reações com reagentes nucleofílicos ou eletrofílicos.⁴² Além disso, após serem introduzidos em um substrato, os calcogênios também podem ser removidos a partir de reações de eliminação, rearranjos, ou ainda trocas envolvendo a formação de novas ligações como carbono-carbono⁴³ ou carbono-hidrogênio⁴⁴, por exemplo. Em função disso, pode-se afirmar que novas moléculas com potencial biológico podem ser delineadas de modo eficiente, bem como o uso de substratos orgânicos contendo átomos de calcogênio podem ser utilizados como intermediários reativos importantes.

Nesse contexto, o preparo de compostos heterocíclicos funcionalizados com um grupo organocalcogênio tem sido objeto de estudo de diversos grupos de pesquisa ao

redor do mundo. Os diferentes métodos possíveis usados na preparação destes compostos associados à combinação de diferentes grupos funcionais e a presença de um ou mais heteroátomos dentro do ciclo favorecem a possibilidade de obtenção de moléculas que apresentem potencial farmacológico ampliado e/ou possam ser aplicadas na preparação de novos materiais.⁴⁵

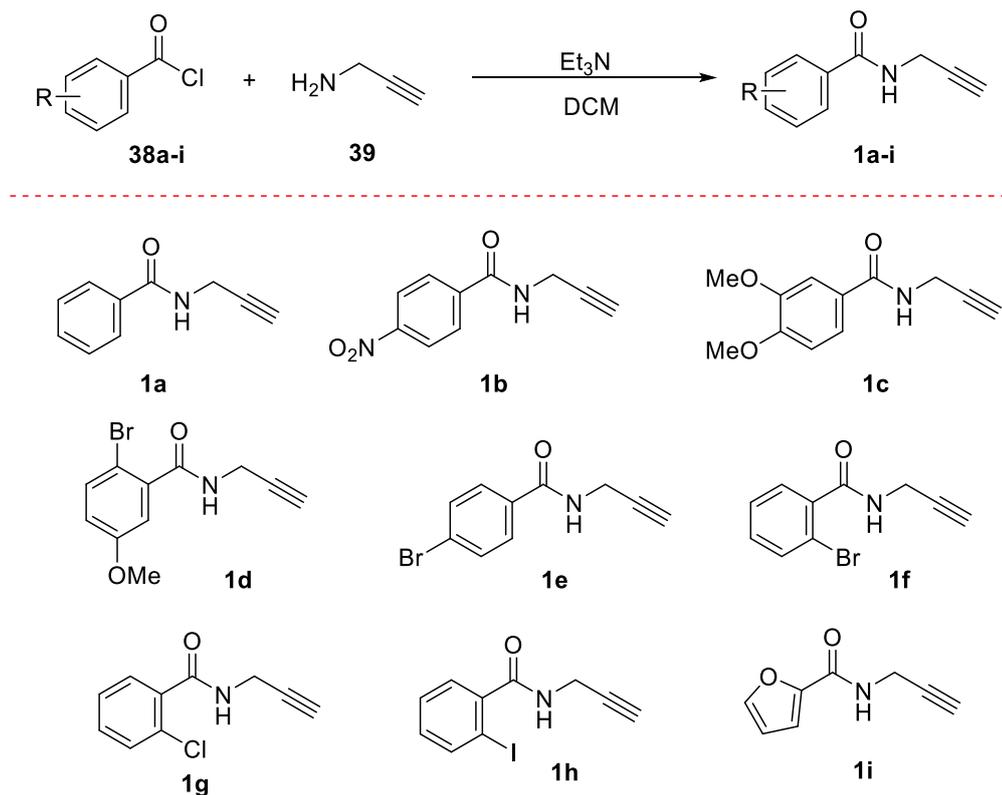
Neste contexto, em face do que foi exposto, podemos observar que existem poucos relatos na literatura que descrevem a síntese de tetrazol[1,5-a]quinolinas, principalmente contendo um grupo organocalcogênio em sua estrutura, o que torna relevante o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese desta importante classe de moléculas.

3. Resultados e Discussão

3.1 Síntese dos 5-carboxialdeído-oxazóis

Este capítulo irá relatar o desenvolvimento de uma metodologia alternativa para a síntese dos 5-carboxialdeído-oxazóis iniciando pela descrição da otimização reacional, passando para seu escopo de produtos, e finalizando com discussões relacionadas a identificação das moléculas sintetizadas.

Para a realização da síntese dos 5-carboxialdeído-oxazóis, a preparação do material de partida **1a-i** foi necessária. Com base no protocolo de Schießl e colaboradores (2018) partiu-se de derivados do cloreto de benzoíla, submetendo-se esses a uma reação de substituição nucleofílica com uma amina propargílica (0,55 mmol) empregando trietilamina (0,65 mmol) como catalisador e diclorometano (3 mL) como solvente. A partir desta metodologia, as respectivas *N*-propargilamidas **1a-i** foram obtidas com rendimentos satisfatórios e em curtos tempos reacionais (Esquema 19).

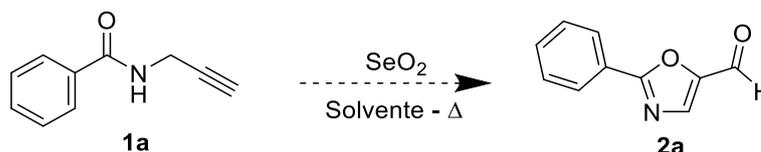


Esquema 19. Síntese de *N*-propargilamidas substituídas.

Baseado em um protocolo experimental previamente reportado pelo nosso grupo de pesquisa, Abenante e colaboradores (2022), avaliamos a reatividade de *N*-propargilamidas na presença de dióxido de selênio para a obtenção dos respectivos

2-feniloxazol-5-carbaldeídos a partir de reações de ciclização. Desta forma, diferentes parâmetros de reação foram analisados, tais como a quantidade de dióxido de selênio, natureza do solvente, tempo e temperatura, como mostra a Tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Tabela de otimização das condições de reação para a síntese de **2a**.^a



#	1 (mmol)	SeO_2 (mmol)	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Solvente (mL)	Rendimento (%) ^b
1	0,2	0,3	2	80	MeCN	58
2	0,2	0,3	4	80	MeCN	91
3	0,2	0,3	4	80	DMSO	NR
4	0,2	0,3	4	80	AcOET	NR
5	0,2	0,3	4	80	DMF	NR
6	0,2	0,3	4	80	EtOH	NR
7	0,2	0,3	4	Refluxo	Acetona	43
8	0,2	0,3	4	Refluxo	Diclorometano	80
9	0,2	0,3	4	80	[Bmim]BF ₄	27
10	0,2	0,4	4	80	MeCN	90
11	0,2	0,3	4	50	MeCN	40
12 ^c	0,2	0,3	24	t.a	MeCN	NR

^a A reação foi realizada utilizando 0,2 mmol da *N*-propargilamida **1a** mantendo-se a agitação magnética constante. ^b Rendimento isolado após cromatografia em coluna clássica. ^c A reação foi monitorada por TLC por um período de 24h.

Inicialmente, considerando o protocolo experimental proposto por Abenante e colaboradores (2022), adicionou-se à um tubo de ensaio a *N*-propargilamida **1a** (0,2 mmol), o SeO_2 (0,3 mmol) como agente oxidante e 2 mL de MeCN como solvente. A mistura reacional permaneceu em atmosfera aberta a temperatura de 80 °C por um período de duas horas. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) e após 2h verificou-se o total consumo dos materiais de partida. Na sequência, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila, purificada por coluna

cromatográfica, levando a obtenção do 2-feniloxazol-5-carbaldeído **2a** desejado com 58% de rendimento (Tabela 1, linha 1).

Em um segundo ensaio testou-se a sensibilidade da reação quanto ao tempo. Neste experimento observou-se um acréscimo no rendimento, de 58% para 91% do **2a** (Tabela 1, linha 2), quando a reação permaneceu por 4 h reacionais.

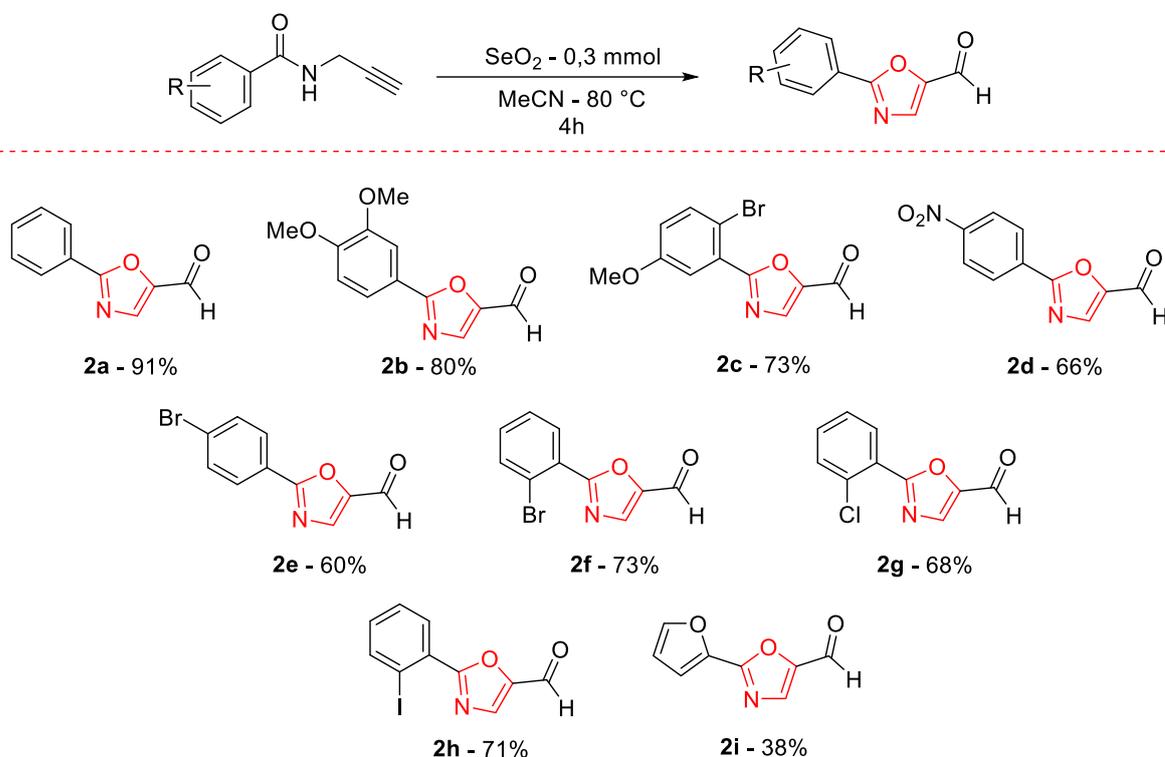
Na sequência, considerando o tempo reacional de 4 h como ideal, buscou-se explorar a espécie de solvente e sua influência no meio reacional (Tabela 1, linhas 3-9). Diante dos solventes utilizados a MeCN mostrou-se mais eficiente para a reação. Quando avaliado o uso solventes polares apróticos tais como DMF, DMSO e acetato de etila (Tabela 1, linhas 3-5) o produto não foi evidenciado. O etanol, um solvente polar prótico, também se mostrou inadequado para a síntese (Tabela 1, linha 6), não levando ao respectivo produto **2a**. Além disso, a acetona, o diclorometano e o líquido iônico ([Bmim]BF₄) também foram testados, entretanto, não foi observado um aumento no rendimento quando comparado ao uso da MeCN, formando apenas 43%, 80% e 27% de **2a**, respectivamente (Tabela 1, linhas 7-9).

Por fim, as linhas 11 e 12 da Tabela 1 tiveram como objetivo observar a influência da temperatura no meio reacional. Nestes experimentos, quando a reação foi realizada a 50 °C o produto **2a** foi obtido com um rendimento de 40%, já quando a reação foi procedida a temperatura ambiente, o produto **2a** não foi evidenciado mesmo após 24h de reação.

Com base nos resultados obtidos na Tabela 1, pode-se evidenciar que a melhor condição reacional se dá a partir da reação entre 0,2 mmol da *N*-propargilamida com 0,3 mmol do SeO₂, usando a MeCN como solvente a uma temperatura de 80 °C por um período de 4h, levando ao respectivo produto **2a** com um rendimento de 91%.

Uma vez determinada a condição ideal de reação para a obtenção do 2-feniloxazol-5-carbaldeído **2a**, o protocolo de ciclização oxidativa foi testado frente à utilização de diferentes *N*-propargilamidas substituídas com grupos doadores e retiradores de elétrons **1a-i**, com o objetivo de legitimar a variabilidade da metodologia desenvolvida. Os resultados destes ensaios estão indicados na Tabela 2.

Tabela 2. Escopo da reação para síntese dos 5-carboxialdeído-oxazóis substituídos **2a-i**.^a



^a Em um tubo de ensaio adicionou-se *N*-propargilamida (0,2 mmol), dióxido de selenio (0,3 mmol) e a acetonitrila como solvente (2 mL). A mistura reacional foi colocada em aquecimento convencional a 80 C° sob agitação magnética por 4h.

Com a finalidade de investigar a sensibilidade do método, empregou-se *N*-propargilamidas contendo diferentes grupos substituintes ligados diretamente ao anel aromático, tais como grupos doadores (3,4-dimetóxfenil, 2-metil-5-metóxfenil) e retiradores (*p*-nitrofenil, *p*-bromofenil, *o*-bromo, *o*-cloro, *o*-iodo) de densidade eletrônica, além de um grupo heteroaromático. Em geral, a reação de ciclização aparentou ser flexível a diferentes substratos, possibilitando a obtenção de diversos 2-feniloxazol-5-carbaldeídos com rendimentos de moderados a bons (Tabela 2, **2a - i**).

Primeiramente, *N*-propargilamidas contendo grupos fortemente doadores de elétrons foram utilizadas, levando aos produtos **2b** e **2c** com rendimentos de 80% e 73%, respectivamente.

Posteriormente, a amida contendo um grupo fortemente retirador de elétrons (*p*-NO₂) foi usado, e o produto **2d** foi obtido com um rendimento de apenas 66%. Quando estudamos o efeito da presença de um grupo *para*- e *orto*-bromo na amida,

os produtos **2e** e **2f** foram obtidos com 60% e 73% de rendimento, respectivamente. Rendimentos moderados foram obtidos quando os substratos *orto*-cloro e *-orto*-iodo estavam diretamente ligados ao anel aromático da *N*-propargilamida, obtendo-se os respectivos produtos **2g** e **2h** com 68% e 71% de rendimento. Adicionalmente, a *N*-(propargil)furan-2-carboxiamida foi testada, e o produto **2i** foi obtido com um rendimento de 38% após 4h de reação, esta redução provavelmente ocorre por conta da reatividade no furano.

Todas as reações foram acompanhadas por placa CDD para verificar o consumo dos materiais de partida e a formação dos respectivos produtos, os quais após serem isolados foram identificados e caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN) de H e C. A metodologia proposta mostrou-se eficiente para substratos contendo grupamentos doadores e retiradores de elétrons.

3.2 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos 5-carboxialdeído-oxazóis

Após serem isolados, os 5-carboxialdeído-oxazóis, demonstrados na Tabela 2 tiveram suas estruturas identificadas e caracterizadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono. A título de exemplo discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **2a**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **2a** (Figura 12), pode-se observar na região entre 7,52 e 9,83 ppm, sinais referentes aos hidrogênios da estrutura, os quais apresentam valores relativos às integrais somadas de 7H. Observa-se em um deslocamento químico de 9,83 ppm, um singleto referente ao hidrogênio do grupo carbonila do aldeído. Na sequência, em um deslocamento químico de 8,19 ppm, observa-se um duplete com constante de acoplamento de 7,1 Hz referente a os dois hidrogênios do anel aromático mais desblindados. Após, observa-se um singleto com deslocamento químico de 7,96 ppm referente ao hidrogênio oriundo do núcleo oxazol. Na região compreendida entre 7,57-7,52 ppm, observa-se um multiplete referente aos demais hidrogênios do anel aromático presente na molécula.

Já no espectro de RMN de ^{13}C do composto **2a** (Figura 13), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 7 sinais, conforme o esperado. Em um deslocamento químico de 176,3 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono carbonílico. Nos deslocamentos químicos de 165,5,

149,6 e 139,1 ppm encontram-se os carbonos do núcleo oxazólico. Já nos deslocamentos químicos de 132,3, 129,1 e 127,7 ppm podem ser observados os sinais referentes aos carbonos presentes no anel aromático da molécula.

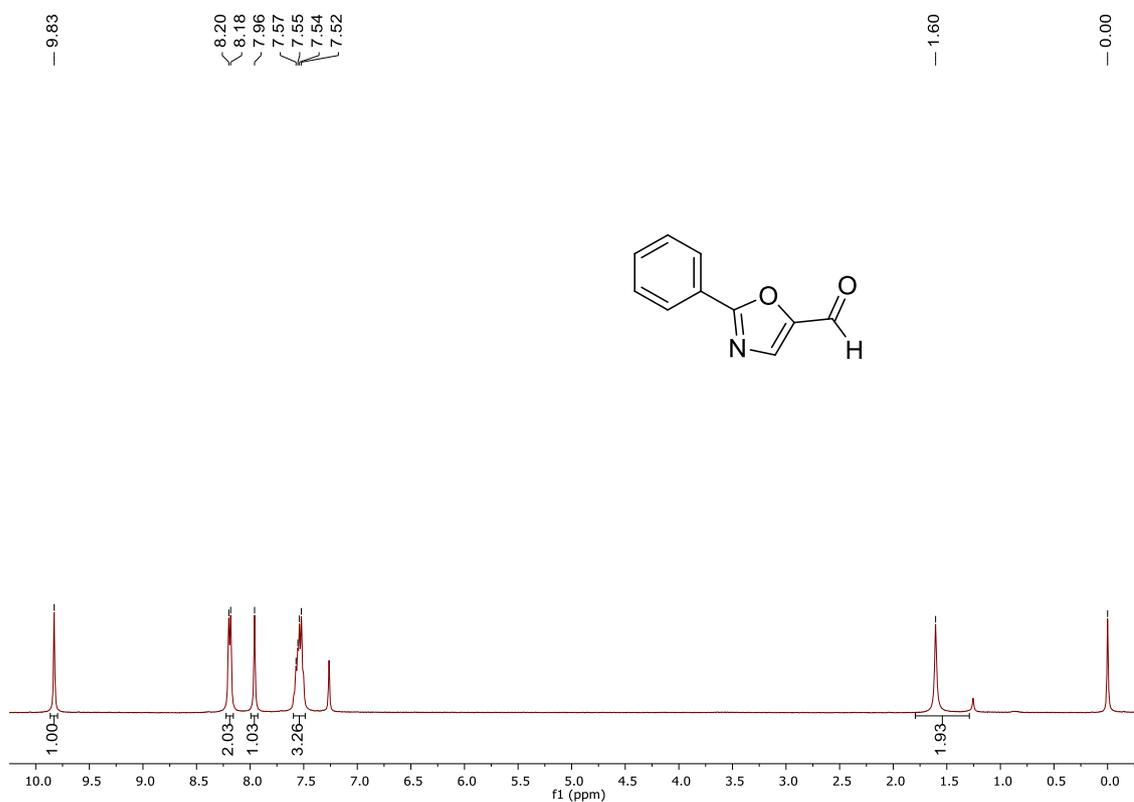


Figura 13. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2-feniloxazol-5-carbaldeído **2a**.

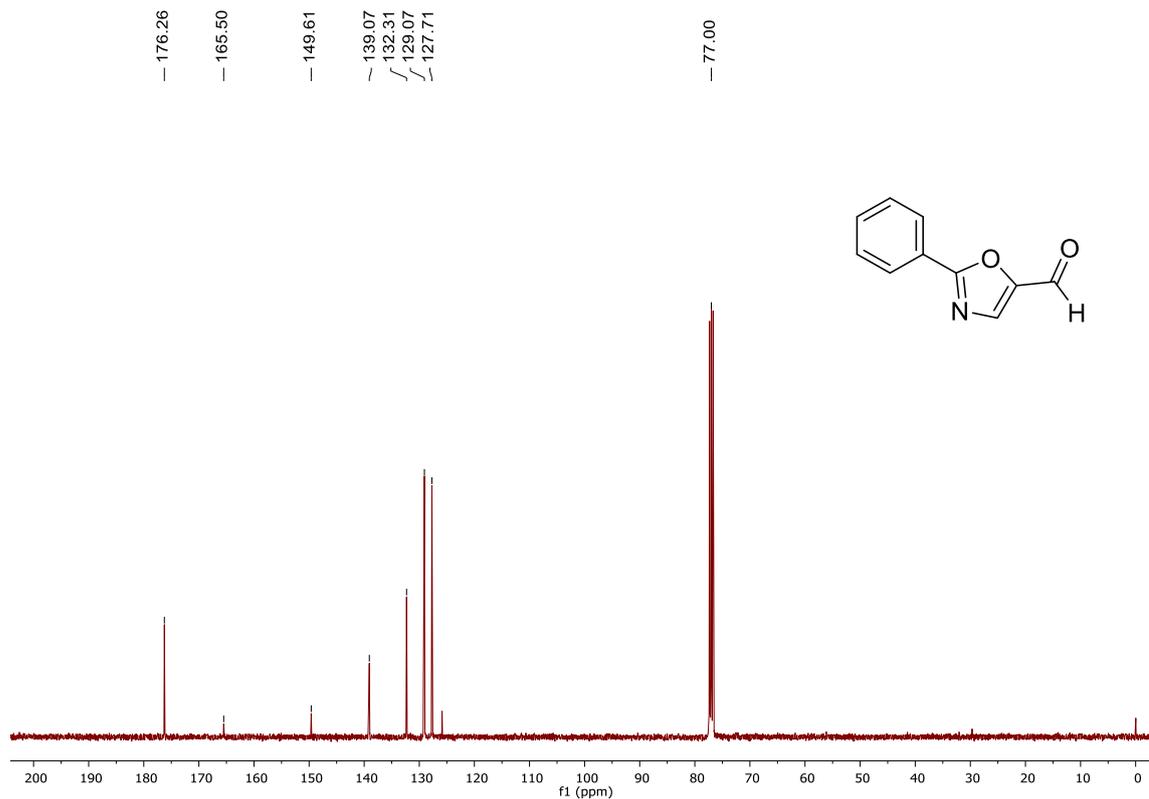


Figura 14. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 2-feniloxazol-5-carbaldeído **2a**.

3.3 Síntese dos 4-(fenilcalcogenil)tetrazolo[1,5-a]quinolinas

Esta segunda parte irá relatar o desenvolvimento de uma metodologia alternativa para a síntese dos 4-(fenilcalcogenil)tetrazolo[1,5-a]quinolinas iniciando pela descrição da otimização reacional, passando para seu escopo de produtos, e finalizando com discussões relacionadas a identificação das moléculas sintetizadas e o mecanismo proposto para a obtenção dos respectivos compostos.

Inicialmente, foram realizados alguns estudos para determinar a melhor condição reacional para a obtenção dos 4-(fenilcalcogenil)tetrazolo[1,5-a]quinolinas, e para isso, reagiu-se o 2-azidobenzaldeído **3a** (0,25 mmol) com a 2-(fenilselanil)acetonitrila **4a** (0,25 mmol), utilizando 1 mL de DMSO como solvente e carbonato de potássio (K_2CO_3 – 20 mol%) como base. A reação ocorreu a uma temperatura de 80 °C, sob atmosfera aberta, obtendo-se o respectivo produto **5a** após 4 h de reação com rendimento de 21% (Tabela 3, linha 1).

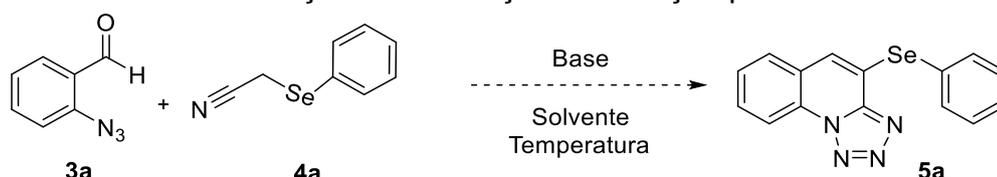
Na sequência, foi verificada a influência do solvente no processo reacional (Tabela 3, linhas 2 - 8). Assim, quando a água foi utilizada como solvente, apenas traços do produto **5a** foi detectado por CG/MS (Tabela 3, linha 2). Acredita-se que a baixa solubilidade dos reagentes em água tenha direcionado a esse resultado. Entretanto, um ótimo resultado foi obtido quando uma mistura de DMSO:H₂O (7:3) foi usada como solvente, levando ao respectivo produto **5a** com um rendimento de 98% (Tabela 3, linha 3). Esse resultado pode ser atribuído ao fato de que uma pequena quantidade de água se faz necessária para dissolver o carbonato de potássio.

Posteriormente, nós investigamos o uso de diferentes solventes, onde a água foi misturada com glicerol, DMF, tolueno e acetonitrila. Infelizmente, um decréscimo no rendimento foi observado em todas as situações (Tabela 3, linhas 4 - 7). Em ambos os casos, os materiais de partida não foram totalmente consumidos. Quando a reação foi estudada sem o uso de solvente, apenas 10% do respectivo produto **5a** foi obtido (Tabela 3, linha 8). Nesse contexto, a mistura de DMSO:H₂O, em uma proporção de 7:3, foi escolhida como melhor solvente para essa reação.

Na etapa seguinte, após fixar o solvente ideal, também foi avaliada a influência do uso de diferentes bases para esta reação. Nesse sentido, foi avaliada a reatividade do 2-azidobenzaldeído **3a** com a 2-(fenilselanil)acetonitrila **4a** usando carbonato de céσιο (Ce_2CO_3), hidróxido de potássio (KOH), trietilamina (Et₃N) e 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como base nesta reação (Tabela 3, linhas 9 -

12). Entretanto, com exceção do carbonato de céσιο, o qual o uso levou a obtenção do produto **5a** com um rendimento de 92%, todos os demais resultados não foram satisfatórios, levando a obtenção do **5a** com rendimentos de 21%, 30% e 72%, respectivamente.

Tabela 3. Tabela de otimização das condições de reação para a síntese de **5a**.^a



#	Base	Solvente (mL)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	K ₂ CO ₃	DMSO	80	4	21
2	K ₂ CO ₃	H ₂ O	80	4	3
3	K ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	80	4	98
4	K ₂ CO ₃	Glicerol:H ₂ O	80	4	46
5	K ₂ CO ₃	DMF:H ₂ O	80	4	20
6	K ₂ CO ₃	Tolueno:H ₂ O	80	4	2
7	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN:H ₂ O	80	4	15
8	K ₂ CO ₃	-	80	4	10
9	Cs ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	80	4	92
10	KOH	DMSO:H ₂ O	80	4	21
11	Et ₃ N	DMSO:H ₂ O	80	4	30
12	DBU	DMSO:H ₂ O	80	4	72
13 ^c	K ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	80	4	10
14	-	DMSO:H ₂ O	80	4	NR
15	K ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	60	4	30
16	K ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	100	4	62
17	K ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	80	2	55
18	K ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	80	3	68
19	K ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	rt	4	50

^a A reação foi realizada utilizando 0,25 mmol do 2-azidobenzaldeído **3a**, 0,25 mmol da 2-(fenilselanyl)acetoneitrila **4a** e 20 mol% da base, em 1 mL de solvente, mantendo-se a agitação magnética constante e sob atmosfera aberta. ^b Rendimento isolado do **5a** após cromatografia em placa preparativa. ^c A reação foi desenvolvida usando 10 mol% de K₂CO₃.

A reação também foi estudada com relação ao uso de uma menor quantidade da base no meio reacional, 10 mol%, entretanto, apenas 10% do produto **5a** foi obtido (Tabela 3, linha 13). Já quando se avaliou a reatividade da reação sem a presença de base, o produto **5a** não foi identificado (Tabela 3, linha 14). Esses resultados evidenciam o importante papel da base no meio reacional. Com base nessas informações, e considerando o carbonato de potássio como um reagente verde, nós selecionamos esta base para continuar com nossos estudos para determinar a melhor condição reacional para a obtenção dos respectivos 4-(fenilcalcogenil)tetrazol[1,5-a]quinolinas.

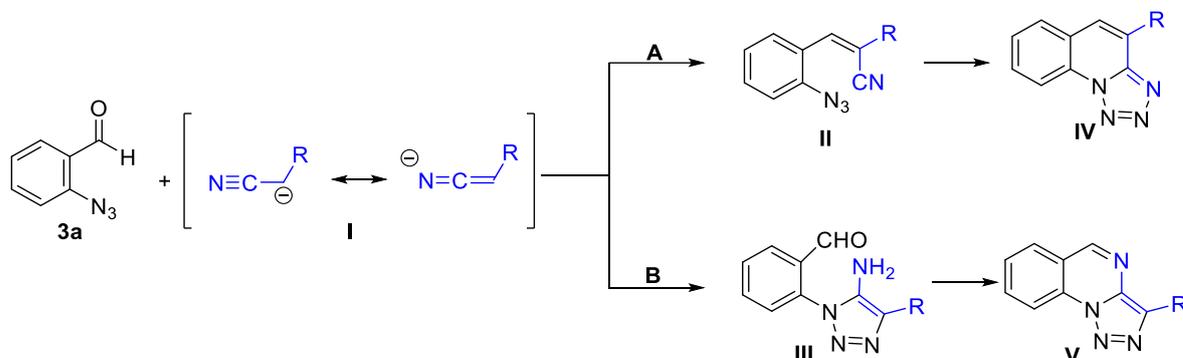
Na sequência, foi verificada a influência da temperatura no sistema reacional (Tabela 3, linhas 15 - 16). Nesse caso, foi observado que a utilização de temperaturas mais baixas (60 °C) ou mais elevadas (100 °C) não favorecem a reação, levando a obtenção do produto **5a** com rendimentos de 30% e 62%, respectivamente.

Ao avaliar a possibilidade do uso de tempos reacionais menores (Tabela 3, linhas 17 - 18) foi evidenciado também um decréscimo no rendimento, levando a obtenção de **5a** com 55% de rendimento quando a reação foi mantida por 2 h e de 68% quando mantida por 3 h reacionais. Dessa forma, o tempo de 4 h foi estabelecido como tempo reacional ideal.

Por fim, foi realizada uma reação a temperatura ambiente (Tabela 3, linha 19) para verificar a possibilidade de formação dos respectivos 1,2,3-triazolo[1,5-a]quinazolina (Esquema 16) a partir da metodologia proposta. Após 4 h de reação, pode-se observar o consumo de apenas 50% do 2-azidobenzaldeído **3a**, e uma mistura de triazoloquinazolina **40** e tetrazoloquinolina **5a** foram obtidos em uma proporção de 2:8 (**40:5a**). Essas informações foram obtidas a partir de análises de RMN de ¹H e por CG/MS.

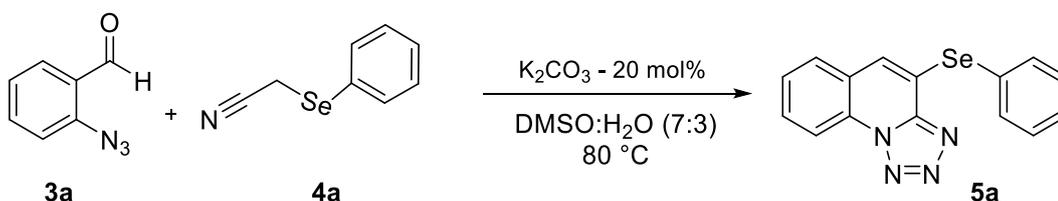
A ciclocondensação de 2-azidobenzaldeídos com derivados de acetonitrilas sob catálise básica tem sido usada para gerar os respectivos tetrazolo[1,5-a]quinolinas e seus derivados. Entretanto, quando usado o 2-azidobenzaldeído **3a**, o ânion metileno ativado da acetonitrila **I** pode reagir tanto na porção aldeído quanto na porção da azida, resultando em duas reações distintas (Esquema 20). A subsequente ciclização dos respectivos intermediários **II** e **III** formados *in situ* levam a dois compostos heterocícos, os tetrazolo[1,5-a]quinolinas e os 1,2,3-triazolo[1,5-a]quinazolina, respectivamente. O mecanismo de ciclização depende das condições

reacionais e estão sujeitos ao efeito do solvente. Geralmente, na presença de solventes próticos e sob aquecimento, os tetrazolo[1,5-a]quinolinas são obtidos, enquanto que utilizando-se de solventes apróticos e baixas temperaturas os 1,2,3-triazolo[1,5-a]quinazolina são favorecidos.



Esquema 20. Reações de ciclização partindo do 2-azidobenzaldeído **3a**. Parte A: condensação de Knoevenagel para formar **II** seguida de ciclização para formar o tetrazol **IV**. Parte B: formação do triazol **III** seguida por ciclização para formar a quinazolina **V**.

Nesse sentido, em face do que foi exposto, a melhor condição reacional encontrada é a que envolve a reação do 2-azidobenzaldeído **3a** (0,25 mmol) com a 2-(fenilselanil)acetonitrila **4a** (0,25 mmol) usando K_2CO_3 (20 mol%) como base e uma mistura de DMSO:H₂O (1 mL) como solvente. A reação ocorre a uma temperatura de 80 °C sob atmosfera aberta (Esquema 21).



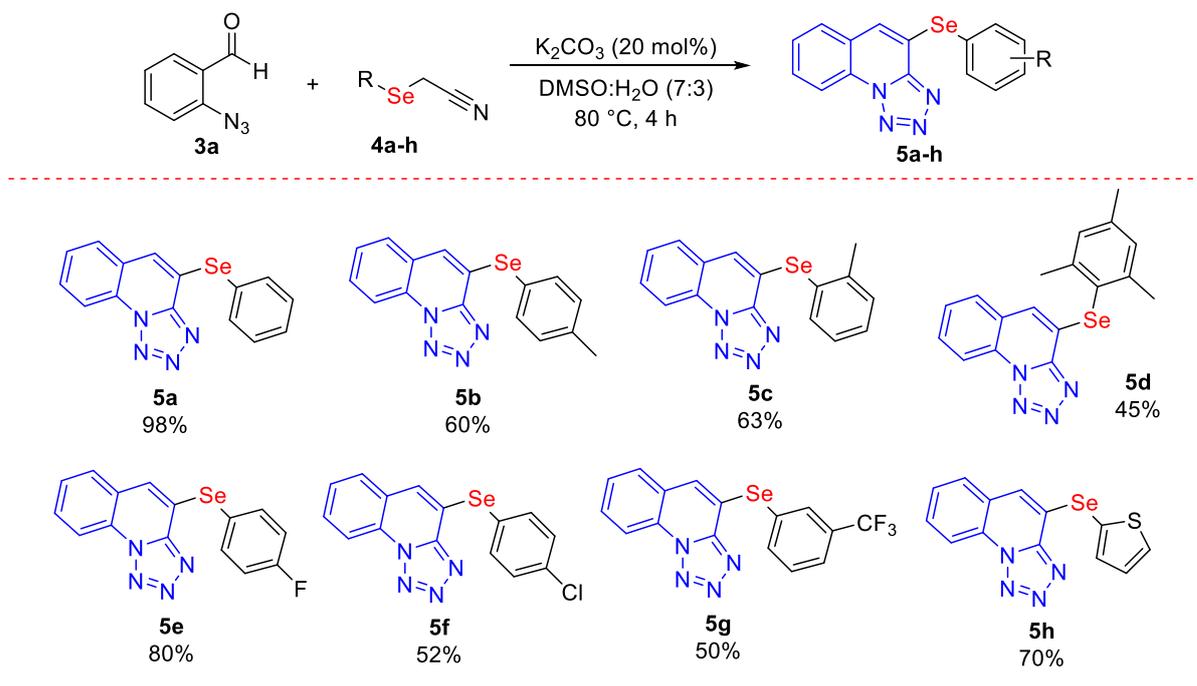
Esquema 21

Após a determinação da melhor condição reacional para a síntese desta classe de moléculas que contém núcleos fundidos interessantes em sua estrutura, bem como um grupo organocalcogênio, foi avaliado a abrangência desta nova metodologia desenvolvida, utilizando o 2-azidobenzaldeído **3a** e diferentes 2-

(arilcalcogenil)acetonitrilas **4a-l** contendo átomos de selênio e de enxofre. Os resultados obtidos encontram-se descritos nas Tabela 4 e 5.

A presença de substituintes no anel aromático das arilselanil-acetonitrilas contribuem para um decréscimo no rendimento quando comparado a calcogenil-acetonitrila **4a** não substituída, entretanto, um efeito eletrônico não pode ser descrito precisamente. Nesse contexto, substituintes doadores de elétrons, tais como 2-(*p*-tolilselanil)acetonitrila **4b**, 2-(*o*-tolilselanil)acetonitrila **4c** e 2-(mesitilselanil)acetonitrila **4d** reagem com 2-azidobenzaldeído **3a** para gerar os respectivos tetrazol[1,5- α]quinolinas **5b**, **5c** e **5d** com 60%, 63% e 45% de rendimento. De modo similar, quando usado grupos retiradores de elétrons presentes no anel aromático da nitrila, tais como 2-((4-clorofenil)selanil)acetonitrila **4f**, e 2-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)acetonitrila **4g** levam a os respectivos produtos **5f** e **5g** com 52% e 50% de rendimento, respectivamente. Um ótimo resultado foi obtido quando utilizado o 2-((4-fluorofenil)selanil)acetonitrila **4e** como material de partida, levando ao respectivo 4-((4-fluorofenil)selanil)tetrazol[1,5- α]quinolina **5e** com 80% de rendimento a partir das condições reacionais otimizadas. Satisfatoriamente, o protocolo experimental também pode ser estendido para derivados heteroaromáticos como o **4h**, levando a obtenção do 4-(tiofen-2-ilselenil)tetrazolo[1,5- α]quinolina **5h** com 70% de rendimento.

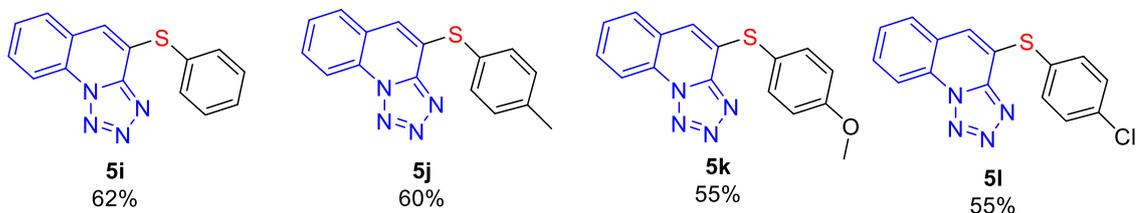
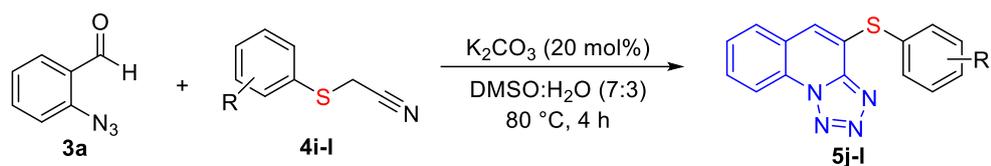
Tabela 4. Escopo reacional para a síntese dos 4-(arilselanyl)tetrazol[1,5-*a*]quinolinas.^a



^a Em um balão reacional adicionou-se 2-azidobenzaldeído **3a** (0,25 mmol), 2-(arilselanyl)acetona nitrila **4a-h** (0,25 mmol), carbonato de potássio (20 mol%) e uma mistura de DMSO:H₂O como solvente (1 mL). A mistura reacional foi colocada em aquecimento convencional a 80 C° sob agitação magnética por 4h.

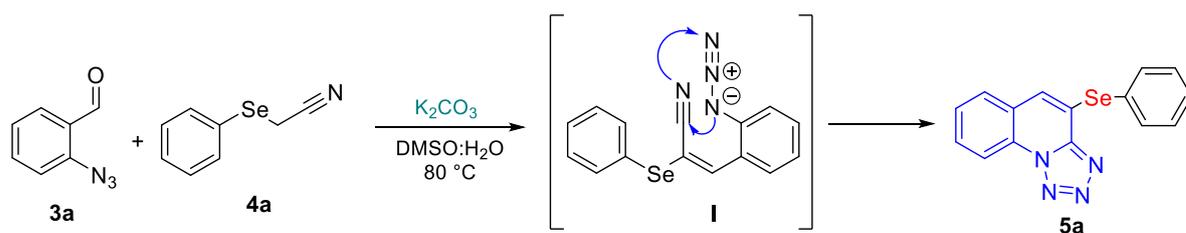
Posteriormente, nós avaliamos a reatividade de quatro ariltioacetona nitrilas **4i-j** com o 2-azidobenzaldeído **3a** sob as condições já previamente otimizadas (Tabela 5). Nesse sentido, ao contrário dos resultados observados para os análogos de selênio, a presença de substituintes na posição *para* do anel aromático das tioacetona nitrilas não afetaram a reatividade de modo pronunciado. Nesse contexto, quando usada a 2-(feniltio)-acetona nitrila **4i**, não substituída, o produto **5i** foi obtido com 62% de rendimento, enquanto que os derivados substituídos foram obtidos com rendimentos de 60%, 55% e 55%, respectivamente.

Tabela 5. Escopo reacional para a síntese dos 4-(ariltio)tetrazol[1,5-*a*]quinolinas.^a



^a Em um balão reacional adicionou-se 2-azidobenzaldeído **3a** (0,25 mmol), 2-(ariltio)acetoneitrila **4i-l** (0,25 mmol), carbonato de potássio (20 mol%) e uma mistura de DMSO:H₂O como solvente (1 mL). A mistura reacional foi colocada em aquecimento convencional a 80 °C sob agitação magnética por 4h.

Com base na literatura e em nossos resultados, nós acreditamos que a reação provavelmente siga o caminho A, representado no Esquema 20, e um mecanismo plausível para a formação dos 4-(arilalcogenil)tetrazolo[1,5-a]quinolinas **5a-l** está representado no Esquema 22. Dessa forma, inicialmente na presença do K_2CO_3 , a condensação de Knoevenagel entre o 2-azidobenzaldeído **3a** e a 2-(fenilselenil)acetoneitrila **4a** acontece, levando ao intermediário **I**. Posteriormente, uma cicloadição intramolecular [3 + 2] entre o grupo azida e o grupo nitrila presente no intermediário **I** fornece a respectiva 4-(arilalcogenil)tetrazolo[1,5-a]quinolina **5a**.



Esquema 22. Mecanismo plausível para a obtenção dos 4-(arilalcogenil)tetrazolo[1,5-a]quinolinas **5a-l**.

3.4 Apresentação e discussão dos dados espectrais das 4-(arilalcogenil)tetrazolo[1,5-a]quinolinas

Após serem isolados, os 4-(arilalcogenil)tetrazolo[1,5-a]quinolinas substituídos, apresentados nas Tabelas 4 e 5 tiveram suas estruturas identificadas e

caracterizadas por análises de massas de alta resolução e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono e de selênio, quando aplicável. A título de exemplo discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **5a**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (Figura 14), pode-se observar na região de 8,57 ppm um duplete com constante de acoplamento de aproximadamente 8,0 Hz referente ao hidrogênio-6 (H-6) do núcleo quinolina. Este sinal é característico para esse grupo de compostos e pode ser evidenciado em todas as análises de ^1H das outras moléculas sintetizadas. Posteriormente, em 7,77 ppm observa-se um duplo duplete com constante de acoplamento de 14,9 e 7,5 Hz referente a 3H da molécula. Observa-se em um deslocamento químico de 7,67 ppm, um duplete referente a 1H da molécula com constante de acoplamento de 7,8 Hz. Na sequência, em um deslocamento químico de 7,59 ppm, observa-se um tripleto com constante de acoplamento de 7,5 Hz referente a 1H da molécula. Após, observa-se um duplo tripleto com deslocamento químico de 7,79 ppm referente a 3H com contante de acoplamento de 14,1 e 7,0 Hz. E por fim, na região de 7,37 ppm, observa-se um singlete referente a 1H da molécula **5a**.

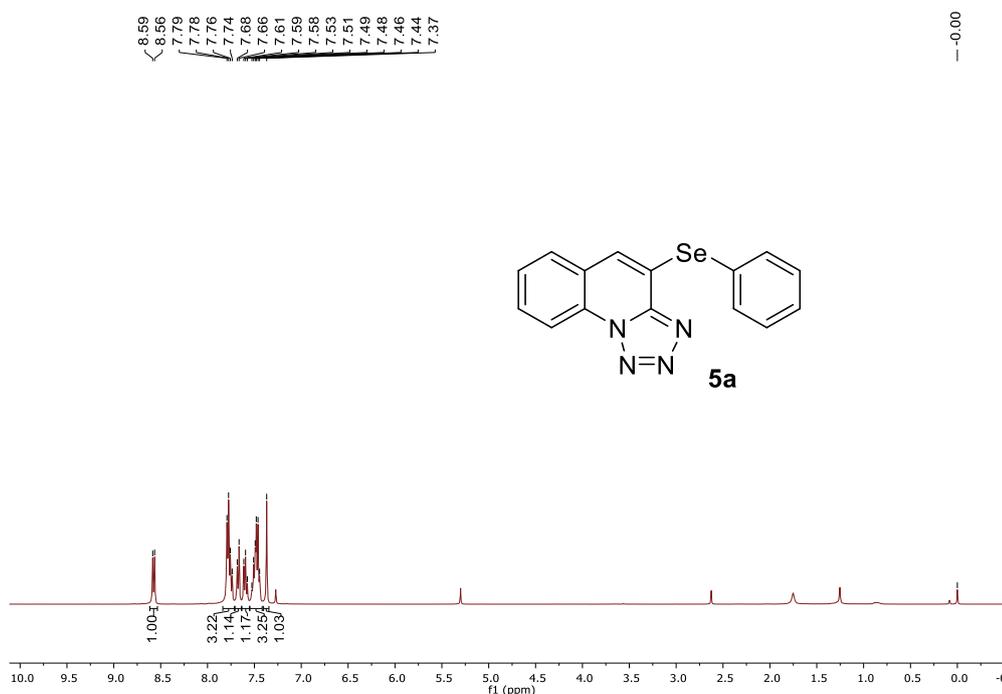


Figura 15. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 4-(fenilselanil)tetrazol[1,5- α]quinolina **5a**.

Já no espectro de RMN de ^{13}C do composto **5a** (Figura 16), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 13 sinais, conforme o esperado. Um sinal característico para estes compostos é a presença de um sinal na região compreendida entre 146,5 a 147,0 ppm relativo ao carbono sp^2 do núcleo tetrazol. Nesse sentido, em um deslocamento químico de 147,1 ppm encontra-se o sinal referente ao C- sp^2 do núcleo tetrazol. Nos deslocamentos químicos de 136,5 ppm e 130,1 ppm encontram-se dois sinais referentes a 2C cada, oriundos provavelmente do anel aromático do selênio. Já em 130,9 ppm encontra-se o carbono do anel aromático ligado diretamente ao átomo de selênio e em 130,0 ppm encontra-se o outro átomo de carbono do anel aromático derivado da porção orgânica de selênio. Os demais sinais evidenciados em 129,8; 129,2; 127,9; 127,7; 125,2; 124,6; 119,7 e 116,6 ppm pertencem a porção quinolina da molécula.

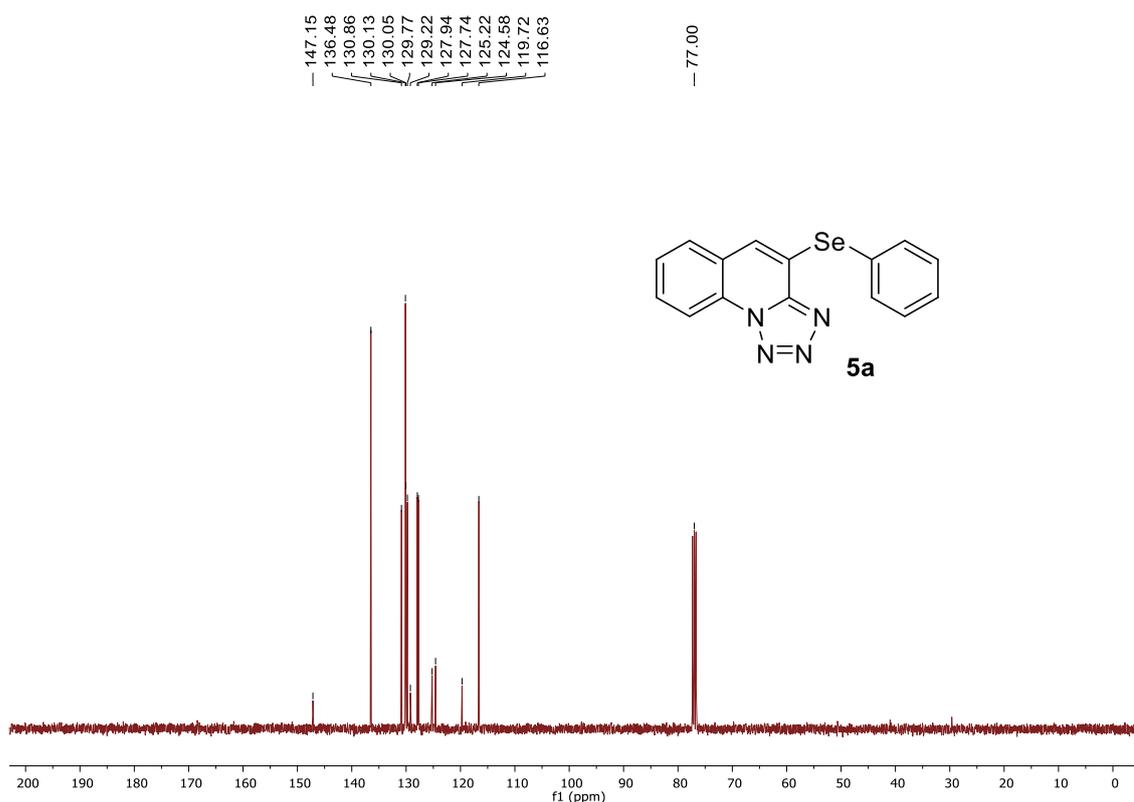


Figura 16. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 4-(fenilselanil)tetrazol[1,5-*a*]quinolina **5a**.

4. CONCLUSÃO

4. Conclusão

Considerando os objetivos propostos para a síntese dos 2-carboxialdeído-oxazóis e dos 4-(arilcalcogenil)tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas pode-se fazer algumas considerações relevantes.

Em um primeiro período do mestrado foi desenvolvida uma nova metodologia para a obtenção dos 2-carboxialdeído-oxazóis. É importante ressaltar que a mesma se mostrou eficiente e permitiu a obtenção de nove compostos a partir da reação de ciclização de *N*-propargilamidas sob catálise de dióxido de selênio. As reações são realizadas sob condições brandas e com curtos tempos reacionais, levando aos respectivos compostos **2a – i** com rendimentos considerados de bons a excelentes, entre 38% e 91%, tornando-se um método simples e acessível para a reprodução. É importante destacar que este trabalho ainda está em desenvolvimento, sendo necessária a realização de testes complementares para compreender o possível mecanismo da reação, melhorando o entendimento do papel do dióxido de selênio na reação.

Já em um segundo momento, foi avaliada a reatividade entre o 2-azidobenzaldeído e diferentes selanil- ou tioacetoneitrilas para a obtenção dos respectivos 4-(arilcalcogenil)tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas. A partir deste estudo, foi possível desenvolver uma nova metodologia para a obtenção desta classe de compostos utilizando-se de condições reacionais brandas, tais como o uso de curtos tempos reacionais e temperaturas mais baixas. Além disso, o uso de reagentes mais seguros também foi contemplado utilizando-se o carbonato de potássio como uma base e uma mistura de DMSO e água como solvente. A partir desta metodologia foi possível obter 12 compostos **5a - I** com rendimentos considerados de bons a excelentes 45% - 98%.

Nesse sentido, em face do que foi exposto, pode-se concluir que os 2-carboxialdeído-oxazóis e as 4-(arilcalcogenil)tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas foram obtidos a partir de metodologias simples e eficientes. Os resultados aqui apresentados resultaram na publicação de um artigo científico até o presente momento, estando esse relacionado à síntese das 4-(arilcalcogenil)tetrazolo[1,5-*a*]quinolinas. O artigo encontra-se publicado na revista *Molecules* (doi.org/10.3390/molecules28135036). Na sequência, após a finalização dos estudos quanto ao mecanismo da reação e

avaliação do potencial biológico dos 2-carboxialdeído-oxazóis pretende-se submeter o trabalho a um periódico da área.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Nesta alínea será realizada a descrição dos equipamentos e metodologias utilizadas para a caracterização dos compostos sintetizados neste trabalho, citados na discussão dos resultados, além dos métodos empregados para a purificação dos materiais de partida e produtos obtidos.

5.1 Materiais e Métodos

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e de ^{77}Se foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 400 MHz para RMN de ^1H e na frequência de 100 Hz para RMN de ^{13}C presente no Laboratório de Ressonância Magnética do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS) utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, td = triplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, quint.= quinteto e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2 Espectrometria de Massas de baixa e alta resolução

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos a partir de um aparelho Shimadzu GCMS-QP2010, o qual está localizado na Central analítica da Universidade Federal de Pelotas – UFPel. Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

As análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) foram realizadas em um instrumento Q Exactive UHMR Hybrid Quadrupole-Orbitrap Mass Spectrometer Thermo Fisher em modo positivo. As amostras foram solubilizadas em MeCN de grau HPLC e injetadas na fonte por meio de uma seringa a uma taxa de fluxo de $5,0 \mu\text{L min}^{-1}$. Os seguintes parâmetros do instrumento foram aplicados: as

voltagens de capilar e cone foram ajustadas para +3500 V e -500 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 180 °C.

5.1.3 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão das amostras sólidas foram medidos utilizando o Aparelho de Ponto de Fusão Digital, modelo PDF III da marca Marte, com precisão de $\pm 0,1$ °C.

5.1.4 Cromatografia em Camada Delgada

As placas utilizadas na técnica de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas comercialmente; Sílica G/UV254 (0,20 mm). Como eluente, foram utilizadas soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Como método de revelação foram usados a cuba de iodo, luz ultravioleta e solução alcoólica ácida contendo vanilina.

5.1.5 Purificação

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – Merck) e como eluente foram utilizados hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com a polaridade dos produtos obtidos.

Para purificar as 2-(arilcalcogenil)tetrazolo[1,5-a]quinolinas o método de purificação selecionado foi o uso de placas preparativas. Para o preparo das placas, utilizou-se 20 g de sílica (Sílica Gel para TLC) diluída em 70 mL de água destilada. A mistura foi agitada fortemente e após foi aplicada em uma placa de vidro 20 x 20 cm. Na sequência, a mesma foi seca em estufa com circulação de ar para evaporação da água. Posteriormente, as amostras foram solubilizadas em diclorometano e aplicadas na base da placa. Os eluentes utilizados foram hexano e acetato de etila em diferentes proporções. Ao final do processo, as camadas de sílica contendo o produto foram removidas, extraídas com acetato de etila e filtradas com papel filtro. O excesso de solvente foi removido em evaporador rotativo sob vácuo.

5.2 Procedimentos experimentais

5.2.1 Síntese das *N*-propargilamidas

Em um balão com capacidade de 100 mL foram adicionados 0,5 mmol do cloreto de benzoíla, 3,0 mL de DCM, com auxílio de uma seringa, 0,55 mmol da propargilamina e 0,65 mmol da trietilamina. A mistura reacional foi colocada sob agitação até formar uma mistura homogênea. Posteriormente, a mistura resultante foi resfriada em banho de gelo até atingir 0 °C e o progresso da reação foi monitorado por TLC. Após o consumo dos materiais de partida, a reação foi interrompida com a adição de 10 mL de uma solução saturada de NH₄Cl e 10 mL de uma solução de NaCl. O produto foi extraído com acetato de etila (3 x 10 mL), seco com MgSO₄ e concentrado sob vácuo. As *N*-propargilamidas **1a-i** foram purificadas por cromatografia em coluna de gel utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (50:50) como eluente.

5.2.2 Síntese 2-feniloxazol-5-carbaldeídos substituídos

Em um tubo de ensaio adicionou-se a *N*-propargilamida (0,2 mmol) **1a-i**, o dióxido de selênio (0,3 mmol) e 2 mL de acetonitrila como solvente. Posteriormente, a mistura reacional foi aquecida até 80 °C utilizando chapa de aquecimento e banho de óleo e permaneceu sob agitação magnética por 4h. Na sequência, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 25 mL), com o auxílio de um funil de extração. Após ter a fase orgânica separada, a mesma foi seca com MgSO₄ e concentrada em evaporador rotativo para remover o solvente. Os respectivos 2-feniloxazol-5-carbaldeídos substituídos **2a-i** foram purificados por cromatografia em coluna de gel, utilizando como fase estacionária a sílica gel e como fase móvel uma mistura de AcOEt/hexano (25%) como eluente.

5.2.3 Síntese de 2-Azidobenzaldeído

Em um balão de fundo redondo de duas bocas com capacidade para 100 mL foram adicionados 15 mmol (2,26 g) de 2-nitrobenzaldeído **41** e 25 mL de dimetilformamida (DMF). A solução foi colocada sob agitação magnética e aquecida até 60°C usando um banho de óleo. Após 5 min sob agitação na temperatura de 60

°C, adicionou-se 30 mmol (1,95 g) de azida de sódio **42** (NaN₃) sob atmosfera de aberta. A mistura resultante permaneceu sob agitação constante, na mesma temperatura, por um período de 48 h. Após este tempo, a solução resultante foi recebida em água (150 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 50 mL). A fração orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida (evaporador rotativo). O óleo bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e uma mistura de hexano-acetato de etila (98:2) como eluente.

5.2.4 Síntese de 2-(arilcalcogenil)acetonitrilas

Em um balão de fundo redondo com capacidade de 25 mL equipado com agitação magnética, foram adicionados 1,2 mmol de dicalcogeneto de diarila **43** (RSeSeR ou RSSR), 5 mL de tetrahydrofurano (THF) e 2 mL de etanol. A mistura resultante foi agitada durante alguns minutos a 0 °C sob atmosfera de N₂. Em seguida, foram adicionados lentamente 3 mmol (0,11 g) de hidreto de boro e sódio. Após a adição, observa-se uma alteração na coloração da solução, a qual muda de amarelo para branco-incolor. Na sequência, após a alteração visual de coloração, adiciona-se 2,5 mmol da respectiva cloronitrila **44**. A mistura reacional permanece sob agitação à temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂ durante um período de 8 h. Após este tempo, a mistura reacional é recebida em água (150 mL) e o produto extraído com acetato de etila (3 x 25 mL). A fração orgânica é separada, lavada com uma solução salina de NaCl (50 mL), seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo (evaporador rotativo). O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e uma mistura de hexano-acetato de etila como eluente.

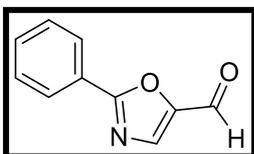
5.2.5 Síntese de 4-(arilcalcogenil)tetrazolo[1,5-a]quinolinas

Em um balão reacional de duas bocas adicionou-se o 2-azidobenzaldeído **3a** (0,25 mmol), a 2-(arilcalcogenil)acetonitrila **4a-I** (0,25 mmol), o K₂CO₃ (20 mol%) e 1 mL de uma mistura de DMSO:H₂O (7:3) como solvente. A mistura reacional foi então imersa em banho de óleo pré-aquecido a 80°C e agitada nesta temperatura até total consumo dos materiais de partida. As reações foram

monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os respectivos 4-(arilcalcogenil)tetrazolo[1,5- α]quinolinas **5a-I** foram purificados por placa cromatográfica preparativa utilizando uma mistura de acetato de etila e hexano como eluente em diferentes proporções.

6. DADOS ESPECTRAIS

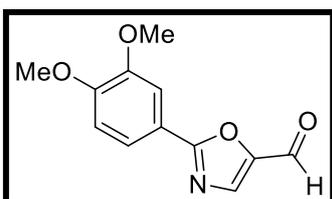
6.1 Dados espectrais dos 5-carboxialdeído-oxazóis



2-feniloxazol-5-carbaldeído (2a)

Rendimento 91%; sólido branco; PF 57 – 62 °C (Lit. 71 – 73 °C).³⁴

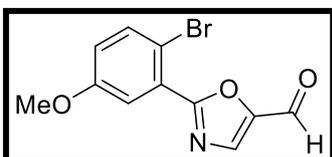
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,83 (s, 1H), 8,20 – 8,18 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 177,0, 165,0, 147,6, 138,3, 132,3, 129,1, 127,7, 125,9.



2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-5-carbaldeído (2b)

Rendimento 80%; sólido branco; PF 158 – 163 °C.

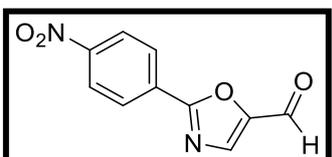
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,78 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,05 – 3,89 (m, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 175,9, 165,6, 152,6, 149,3, 149,2, 139,6, 121,6, 118,4, 111,1, 109,9, 56,1, 56,0. EMAR calculado para C₁₂H₁₁NO₄: [M + H]⁺ 234,0760. Encontrado: 234,0755. FTIR (KBr) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3431, 3126, 3090, 2928, 2848, 1682, 1593, 1557, 1485, 1333, 1144, 1073, 1019.



2-(2-bromo-5-metoxifenil)oxazol-5-carbaldeído (2c)

Rendimento 73%; sólido laranja; PF 93 – 98 °C.

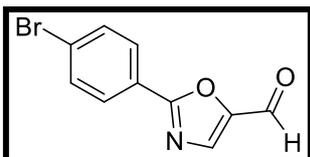
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,88 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,8 e 3,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 176,6, 163,5, 158,8, 149,6, 137,2, 135,7, 127,2, 119,5, 116,3, 112,1, 55,7. EMAR calculado para C₁₁H₈BrNO₃: [M + H]⁺ 281,9760. Encontrado: 281,9755. FTIR (KBr) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3443, 2923, 2851, 1748, 1668, 1551, 1336, 1148, 1094, 1031.



2-(4-nitrofenil)oxazol-5-carbaldeído (2d)

Rendimento 66%; sólido laranja; PF 118 – 122 °C (Lit. 119 – 121 °C).³⁵

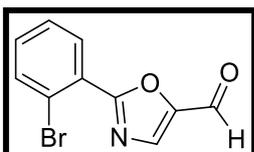
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,89 (s, 1H), 8,41 – 8,35 (m, 4H), 8,03 (s, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 177,5, 162,9, 150,2, 149,8, 138,6, 131,2, 128,5, 124,3.



2-(4-bromofenil)oxazol-5-carbaldeído (2e)

Rendimento 60%; sólido branco; PF 148 – 151 °C (Lit. 140 – 142 °C).³⁴

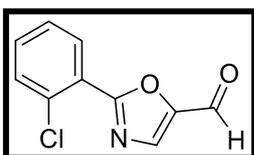
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,83 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 176,2, 164,5, 149,7, 139,0, 132,4, 129,0, 127,2, 124,7.



2-(2-bromofenil)oxazol-5-carbaldeído (2f)

Rendimento 73%; sólido branco; PF 62 – 66 °C.

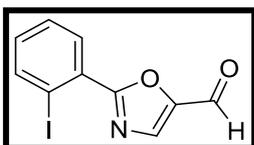
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,88 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 7,8, e 1,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,0 e 1,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 176,5, 163,6, 149,6, 137,7, 134,9, 132,6, 132,0, 127,6, 126,8, 121,7. EMAR calculado para C₁₀H₆BrNO₂: [M + H]⁺ 251,9654. Encontrado: 251,9651. FTIR (KBr) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3445, 3320, 2925, 2871, 1760, 1678, 1580, 1517, 1464, 1329, 1150.



2-(2-clorofenil)oxazol-5-carbaldeído (2g)

Rendimento 68%; sólido amarelo; PF 58 – 61 °C (Lit. 75 – 77 °C).³⁴

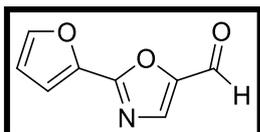
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,88 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,7 e 1,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,60 – 7,37 (m, 4H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 177,0, 163,2, 152,2, 138,7, 133,5, 132,6, 131,6, 131,6, 127,0, 124,1.



2-(2-iodofenil)oxazol-5-carbaldeído (2h)

Rendimento 71%; sólido branco; PF 72 – 75 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,88 (s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,0 e 1,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,8 e 1,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 176,5, 164,3, 149,6, 141,9, 137,6, 132,5, 131,6, 130,3, 128,2, 94,0. EMAR calculado para C₁₀H₆IINO₂: [M + H]⁺ 299.9516. Encontrado, 299.9511. FTIR (KBr) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3455, 2915, 2853, 1677, 1571, 1515, 1462, 1337, 1223, 1146, 1008

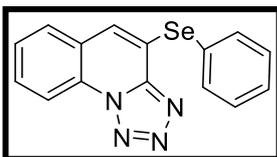


2-(2-furan)oxazol-5-carbaldeído (2i)

Rendimento 38%; sólido laranja escuro; PF 137 - ,140 °C (Lit. 138-140 °C)³⁵

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,81 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,63 (m, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 176,0, 157,5, 148,9, 146,5, 141,5, 138,8, 115,6, 112,6.

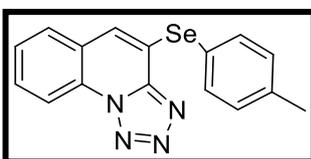
6.2 Dados espectrais dos 4-(arilcalcogenil)tetrazolo[1,5-a]quinolinas



4-(fenilselanyl)tetrazolo[1,5-a]quinolina (5a)

Rendimento 98%; sólido castanho; PF 171 - 174°C.

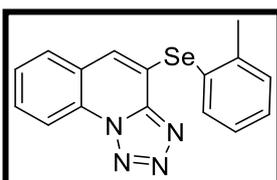
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 14,9 e 7,5 Hz, 3H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 14,1 e 7,0 Hz, 3H), 7,37 (s, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 147,1, 136,5, 130,9, 130,1, 130,0, 129,8, 129,2, 127,9, 127,7, 125,2, 124,6, 119,7, 116,6. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3): 397,49. EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 327.0143. Encontrado: 327.0134.



4-(*p*-tolilselanyl)tetrazolo[1,5-a]quinolina (5b)

Rendimento 60%; sólido castanho; PF 123 - 125°C.

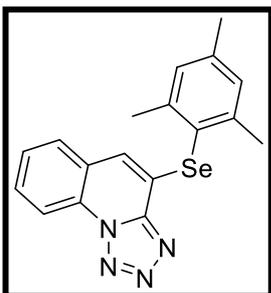
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 147,0, 140,2, 136,7, 131,0, 130,2, 129,8, 129,1, 127,9, 127,6, 124,6, 121,3, 120,4, 116,6, 21,3. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3): 353,31. EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 341.0300. Encontrado: 341.0290.



4-(*o*-tolilselanyl)tetrazolo[1,5-a]quinolina (5c)

Rendimento 63%; sólido branco; PF 167 - 169 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,51 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 147,1, 142,9, 137,9, 130,9, 130,5, 129,8, 129,5, 129,0, 127,9, 127,6, 127,5, 125,7, 124,6, 119,3, 116,0, 5,22, 22,7. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3): 354,05. EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 341.0300. Encontrado: 341.0287.

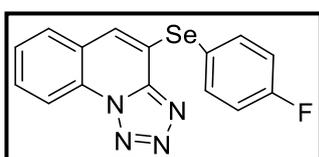


4-(mesitilselanil)tetrazol[1,5-a]quinolina (5d)

Rendimento 45%; sólido branco; PF 184 - 186 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,31 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 147,1, 144,1, 140,6, 129,5, 129,4, 128,9, 127,8,

127,4, 127,1, 124,9, 122,9, 119,8, 116,6, 23,9, 21,1. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3): 280,22. EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 369,0613. Encontrado: 369.0608.



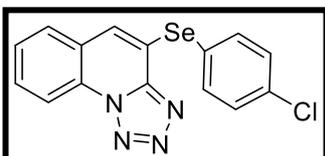
4-((4-fluorofenil)selanil)tetrazol[1,5-a]quinolina (5e)

Rendimento 80%; sólido amarelo; PF 184 - 186 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79-

7,72 (m, 3H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,36 (s, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 163,8 (d, J = 251,8 Hz), 146,3, 137,4 (d, J = 8,6 Hz), 130,1, 129,0, 128,1, 127,8, 127,7, 125,4, 124,3, 124,0 (d, J = 3,4 Hz), 117,4

(d, J = 22,1 Hz), 116,7. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3): 388,82. EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}_4\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 345,0049. Encontrado: 345.0052.



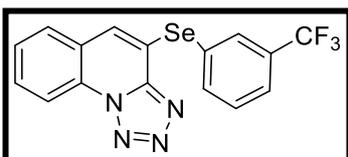
4-((4-clorofenil)selanil)tetrazolo[1,5-a]quinolina (5f)

Rendimento 52%; sólido branco; PF 146 - 149 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79

(t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 147,1, 137,6, 136,2, 131,6, 130,4,

130,3, 129,4, 128,1, 127,9, 124,4, 123,6, 118,8, 116,7. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3): 391,28. EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 360,9754. Encontrado: 360.9735.

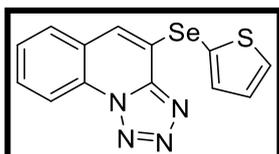


4-((3-(Trifluorometil)fenil)selanil)tetrazolo[1,5-a]quinolina (5g)

Rendimento 50%; sólido amarelo; PF 145 - 149 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 7,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,66 (td, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ =

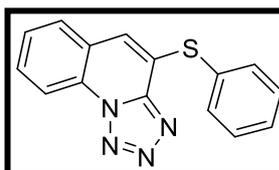
147,3, 139,2, 133,1, 132,3 (q, $J = 3,7$ Hz), 130,6 (d, $J = 37,1$ Hz), 129,7, 128,2, 128,1, 127,0, 126,3 (q, $J = 3,7$ Hz), 124,4, 123,2 (d, $J = 239,2$ Hz), 117,6, 116,8. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3): 400,57. EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 395.0017. Encontrado: 395.0026.



4-(Tiofen-2-ilselanil)tetrazolo[1,5-a]quinolina (5h)

Rendimento 70%; sólido branco; PF 160 - 163°C.

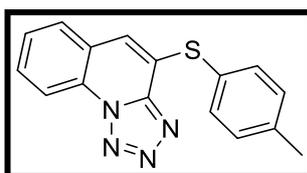
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,54$ (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,75 (td, $J = 8,4$ e 1,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,59 (td, $J = 8,2$ e 1,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 3,5$ e 1,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 146,5$, 139,4, 134,1, 130,1, 130,0, 129,1, 129,0, 127,9, 127,8, 124,5, 120,4, 117,9, 116,5. EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_4\text{SSe}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 332.9708. Encontrado: 332.9701.



4-(feniltio)tetrazol[1,5-a]quinolina (5i)

Rendimento 62%; sólido castanho. PF 175 - 178 °C.

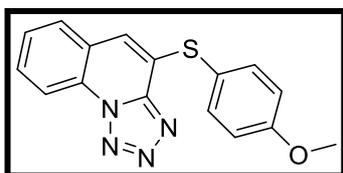
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,57$ (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 3H), 7,24 (s, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 146,4$, 134,9, 130,1, 129,9, 129,8, 128,9, 128,8, 128,0, 127,8, 125,4, 124,3, 116,6. EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 279.0698. Encontrado: 279.0692.



4-(*p*-toliltio)tetrazol[1,5-a]quinolina (5j)

Rendimento 60%; sólido castanho; PF 122 - 126°C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,67$ (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,87- 7,83 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 146,3$, 139,2, 133,4, 130,8, 130,7, 130,1, 128,8, 128,6, 128,3, 125,8, 124,1, 122,8, 116,1, 20,8. EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{S}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 293.0855. Encontrado: 293.0851.

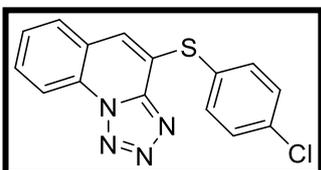


4-((4-metóxfenil)tio)tetrazol[1,5-a]quinolina (5k)

Rendimento 55%; sólido branco; PF 157 - 159 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,55$ (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 4H), 7,10 - 7,01 (m, 3H), 3,90 (s, 3H). ^{13}C RMN (100

MHz, CDCl₃) δ = 161,3, 146,1, 137,4, 129,6, 128,6, 128,0, 127,6, 127,1, 125,9, 124,4, 118,3, 116,5, 115,7, 55,5. EMAR calculado para C₁₆H₁₃N₄OS: [M + H]⁺ 309.0805. Encontrado: 309.0802.



4-((4-clorofenil)tio)tetrazol[1,5-a]quinolina (5I)

Rendimento 55%; sólido branco; PF 174 - 177 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 15,2 e 7,6 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 146,5, 136,2, 135,8, 130,4, 130,3, 129,2, 129,0, 128,2, 128,0, 127,8, 124,4, 124,2, 116,7. EMAR calculado para C₁₅H₁₀ClN₄S: [M + H]⁺ 313,0309. Encontrado: 313.0300.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) BUNTROCK, Robert E. **Review of Heterocyclic Chemistry**. Journal of chemical education, New York, v. 5, no. 11, p. 1349-1350, Sept. 2012. (b) DUA, Rajiv; SHRIVASTAVA, Suman; SRIVASTAVA, S. S. A. S. **Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review**. Advances in Biological Research 5, India, v. 1, no. 1, p. 120-144, Aug. 2011. (c) STASOLLA, C., Katahira, R., Thorpe, T. A., & Ashihara, H.. **Purine and pyrimidine nucleotide metabolism in higher plants**. Journal of Plant Physiology, Canada, v. 160, no. 11, p. 1271-1295, June.2003. (d) TRAUT, Thomas W. **Physiological concentrations of purines and pyrimidines**. Molecular and Cellular Biochemistry, USA, v. 140, n. 1, p. 1-22, Nov.1994.

2. (a) Dubrovskiy, A. V., Kesharwani, T., Markina, N. A., Pletnev, A. A., Raminelli, C., Yao, T. **Comprehensive Organic Transformations, 4 Volume Set: A Guide to Functional Group Preparations**. John Wiley & Sons, 2018. (b) Katritzky, A. R.; Rees, C.W.; Scriven, E. F. V. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry II**, Pergamon Press, Oxford, 1996. (c) BRUICE, Paula Yurkanis. **Química Orgânica**, v. 2. São Paulo: Pearson, 2006. (d) STEFANI, Helio A. Ciências Farmacêuticas. **Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds**. 1st ed.Guanabara Koogan, 2009. p. 1-286.

3. (a) Martins MA, Frizzo CP, Moreira DN, Zanatta N, Bonacorso HG. **Ionic liquids in heterocyclic synthesis**. Chem Rev. v. 108, no. 6, p. 2015-2050, 2008. (b) Saini, M. S., Kumar, A., Dwivedi, J., & Singh, R.. **A review: biological meanings of heterocyclic compounds**. Int. J. Pharm. Science Res, v. 4, no. 3, p. 66-77, 2013.

4. Barreiro, EJ; Fraga, C. A. F. **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Medicamentos**, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.

5. (a) Zhang, HZ.; Gan, LL.; Wang, H.; Zhou, C.H. **New Progress in Azole Compounds as Antimicrobial Agents**. Mini Reviews Med. Chem., v. 17, no. 2, p. 122-166, 2017. (b) Peng XM, Cai GX, Zhou CH. **Recent developments in azole compounds as antibacterial and antifungal agents**. Curr Top Med Chem. V. 13, no. 16, p. 1963-2010, 2013.

6. (a) Mhlongo, JT, E.; de la Torre, BG; Albericio, F. **Naturally Occurring**

Oxazole-Containing Peptides. Marine drugs, 2020. (b) Craik, D. J., Fairlie, D. P., Liras, S., & Price, D. **The future of peptide-based medicines. Chemical biology and drug design**, vol. 1, p. 136-147, 2013. (c) TURCHI, Ignatius J. **Oxazole chemistry. A review of recent advances.** Research and Development of Industrial and Engineering Chemicals, v. 1, p. 32-76, 1981.

7. (a) KHAN, Humaid Raza. **Synthesis and some new reactions of 2-aminooxazoles.** 1983. Doctoral Thesis. UNSW Sydney. (b) TILVI, Supriya; SINGH, Keisham. **Synthesis of marine natural products derived from oxazole, oxazoline and isoxazoline: a review.** Current Organic Chemistry, v. 20, no. 8, p. 898-929, 2016.

8. (a) Bugalho, SC, Maçôas, EM, Cristiano, MLS, & Fausto, R. **Low temperature matrix-isolation and solid state vibrational spectra of tetrazole.** Physical Chemistry Chemical Physics, vol. 3, no. 17, p. 3541-3547, 2001. (b) OSTROVSKII, V. A.; POPOVA, E. A.; TRIFONOV, R. E. **Developments in tetrazole chemistry (2009–16).** Advances in heterocyclic chemistry, vol. 123, p. 1-62, 2017. (c) SCRIVEN, Eric FV; RAMSDEN, Christopher A. **Advances in heterocyclic chemistry.** Academic Press, 2019.

9. (a) Zhang, J., Wang, S., Ba, Y., & Xu, Z.. **Tetrazole hybrids with potential anticancer activity.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 341-351, 2019. (b) Bugalho, SCS; Maçôas, EMS; Cristiano, MLS; Fausto, R. **Low-temperature matrix insulation and solid-state vibrational spectra of tetrazole.** Physics Chem. Chem. Physics 2001, 3, 3541–3547.

10. (a) BOYD, GV **Product Class 12: Oxazoles.** Science of Synthesis, v. 11, p. 383-479, 2002. (b) FISCHER, E. **Neue bildungsweise der oxazole.** European Journal of Inorganic Chemistry, 1896, 29, 1, 205–214.

11. LI, Jie Jack . **Name reactions in heterocyclic chemistry.** John Wiley & Sons, 2004.

12. (a) ZHENG, Xunan; LIU, Wei; ZHANG, Dawei. **Recent advances in the**

synthesis of oxazole-based molecules via van leusen oxazole synthesis. *Molecules*, vol. 25, no. 7, p. 1594, 2020. (b) MONDINO, Mirta Gladis; DA SILVA GOMES, Roberto. Imidazole, Hydantoin, **Thiazole and Oxazole: A Journey on Synthetic and Biological Relevance.** *N-Heterocycles: Synthesis and Biological Evaluation.* Singapore: Springer Nature Singapore, 2022. p. 51-95.

13. (a) GHOSH, Sujit; BISWAS, Kinkar. **Metal-free multicomponent approach for the synthesis of propargylamine: a review.** *CSR advances*, v. 4, p. 2047-2065, 2021. (b) HASHMI, A. Stephen K.; JAIME, Branco. MC; Schuster, AM; Rominger, FJ **Org. Química**, v. 15, p. 6394, 2012. (c) WIPF, Peter; AOYAMA, Yasunori; BENEDUM, Tyler E. **A practical method for the synthesis of oxazole by cycloisomerization of propargylamides.** *Organic Letters*, v. 6, no. 20, p. 3593-3595, 2004.

14. (a) Arcadi, A., Cacchi, S., Cascia, L., Fabrizi, G., & Marinelli, F. **Preparation of 2,5-disubstituted oxazoles from N-propargylamides.** *Organic Letters*, v. 3, no. 16, p. 2501-2504, 2001.

15. (a) Wipf, P.; Aoyama, Y.; Benedum, T. E. **Org. Lett.** 2004, 6, 3593 (b) Lee, W. C., Shen, H. C., Hu, W. P., Lo, W. S., Murali, C., Vandavasi, J. K., & Wang, J. J. **Iodine-Catalyzed, Stereo- and Regioselective Synthesis of 4-Arylidine-4H-benzo [d][1,3]oxazines and their Applications for the Synthesis of Quinazoline 3-Oxides.** *Advanced Synthesis & Catalysis*, vol. 354, no. 11-12, p. 2218-2228, 2012

16. GILMORE, Kerry; ALABUGIN, Igor V. **Cyclizations of alkynes: revisiting Baldwin's rules for ring closure.** *Chemical Reviews*, v. 111, n. 11, p. 6513-6556, 2011.

17. MAI, Shaoyu. **Merging gold catalysis, organocatalytic oxidation, and Lewis acid catalysis for chemodivergent synthesis of functionalized oxazoles from N-propargylamides.** *Chemical communications*, vol. 53, no. 75, p. 10366-10369, 2017.

18. (a) LIAO, Lihao; ZHANG, Hang; ZHAO, Xiaodan. Funcionalização oxidativa catalisada por selênio- π -ácido de alcinos: acesso fácil a inonas e oxazóis

multisubstituídos. **ACS Catalysis** , v. 8, n. 7, p. 6745-6750, 2018. (b) WANG, Xue Yang. **Preparation of Oxazole Acetals from N-Propargylamides Enabled by Visible-Light-Promoted Selenium- π -Acid Catalysis**. ChemPhotoChem, v. 5, no. 3, p. 240-244, 2021.

19. Abenante, L., Quadros, GT, Perin, G., Santi, C., Penteado, F., & Lenardão **Visible light-mediated photocatalytic synthesis of 2-substituted oxazol-5-carbaldehydes promoted by benzene-leninic acid**. European Journal of Organic Chemistry, v. 31, 2022.

20. (a) Tilvi, S.; Singh, KS **Synthesis of marine natural products derived from oxazole, oxazoline and isoxazoline: a review**. Chem Org. 2016, 20, 898–929 (b) GHOSH, Sujit; BISWAS, Kinkar. **Metal-free multicomponent approach for the synthesis of propargylamine: a review**. CSR advances, v. 4, p. 2047-2065, 2021.

21. (a) Akio Saito, Asami Matsumoto, Yuji Hanzawa, **PIDA-mediated synthesis of oxazoles through oxidative cycloisomerization of propargylamides**, Tetrahedron Letters, Volume 51, 2010. 2247-2250 (b) WIPF, Peter; AOYAMA, Yasunori; BENEDUM, Tyler E. **A practical method for the synthesis of oxazole by cycloisomerization of propargylamides**. Organic Letters, v. 6, no. 20, p. 3593-3595, 2004 (c) Yancheng Hu, Xiaoyi ALDOUS, David J.; ALDOUS, Suzanne C. **General synthesis of beta, gamma-alkynylglycine derivatives**. The Journal of Organic Chemistry, vol. 55, no. 15, p. 4657-4663, 1990. (d) COQUERON, Pierre-Yves; DIDIER, Charles; CIUFOLINI, Marco A. **Iterative Assembly of Oxazole via α -Chloroglycinates: Total Synthesis of (-)-Muscoride A**. Angewandte Chemie International Edition, v. 12, p. 1411-1414, 2003.

22. (a) DUNCIA, John V.; PIERCE, Michael E.; SANTELLA III, Joseph B. **Three synthetic routes to a sterically hindered tetrazole. A new one-step mild conversion of an amide into a tetrazole**. The Journal of Organic Chemistry, vol. 56, no. 7, p. 2395-2400, 1991. (b) Athanassopoulos, C. M., Garnelis, T., Vahliotis, D., & Papaioannou, D. **Efficient synthesis of 5-aminoalkyl-1 H-tetrazoles and of polyamines incorporating tetrazole rings**. Organic Letters, vol. 7, no. 4, p. 561-564,

2005. (c) Hernández, A. S., Cheng, P. T., Musial, C. M., Swartz, S. G., George, R. J., Grover, G., ... & Tino, J. A. (**Discovery, synthesis, and structure–activity studies of tetrazole based growth hormone secretagogues. Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 17, no. 21, p. 5928-5933, 200. (d) Schroeder, GM, Marshall, S., Wan, H., & Purandare, AV. **Improved conditions for conversion of sterically hindered amides to 1,5-disubstituted tetrazoles.** Letters from the Tetrahedron, v. 51, n. 10, p. 1404-1406, 2010.

23. (a) R.N. Burle, Tetrazoles, in: A.R, Katritzky, C.W. Rees, E.F.M, Seriven (Eds.).**Comprehensive Heterocyclic Chemistry II.** Pergamon. Oxford. 1996 pp. 621-678(b) NISHI, Takao; KIMURA, Yukio; NAKAGAWA, Kazuyuki. **Research and development of cilostazol: an antiplatelet agent.** Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, v. 120, n. 12, p. 1247-1260, 2000. (c) S.W. Lee, D.. Park, S.J. Park, Cilostazol, in: R. Waksman, P.A. Gurbel, M.A. Gaglia (Eds.), **Antiplatelet Therapy in Cardiovascular Disease**, Wiley Oo-lme Library, 2014, pp. 117-124.

24. (a) KISELEV, Vitaly G.; CHEBLAKOV, Pavel B.; GRITSAN, Nina P. **Tautomerism and thermal decomposition of tetrazole: high-level ab initio study.** The Journal of Physical Chemistry A, v. 115, n. 9, p. 1743-1753, 2011. (b) ALKORTA, Ibon; BRANCO, Fernando; ELGUERO, José. **The tautomerism of azido-tetrazole in azoles and its relations with aromaticity and NMR properties.** Tetrahedron, v. 66, no. 27-28, p. 5071-5081. (c) Kabo, GJ, Kozyro, AA, Krasulin, AP, Sevruk, VM, & Ivashkevich, LS **Thermodynamic properties and tautomerism of tetrazole.** The Journal of Chemical Thermodynamics, vol. 4, p. 485-493, 1993.

25. (a) DIMROTH, O.; FESTER, G. **Triazole and tetrazole from hydrazoic acid (Engl. Transl.).** Berichte Dtsch. Chem. Gesellschaft, v. 43, p. 2219-2223, 1910. (b) Himo, F., Demko, Z. P., Noodleman, L., & Sharpless, K. **Mechanisms of tetrazole formation by addition of azide to nitriles.** Journal of the American Chemical Society, vol. 41, p. 12210-12216, 2002. (c) FINNEGAN, William G.; HENRY, Ronald A.; LOFQUIST, Roberto. **An improved synthesis of 5-substituted tetrazoles.** Journal of the American Chemical Society, vol. 15, p. 3908-3911, 1958.

26. SHIOIRI, Takayuki; ISHIHARA, Kotaro; MATSUGI, Masato. **Vanguard of diphenyl phosphorazidate (DPPA) as a synthetic reagent – A fifty-year odyssey.** *Frontiers of Organic Chemistry*, v. 12, p. 3360-3391, 2022.
27. (a) Marella, A., Tanwar, OP, Saha, R., Ali, MR, Srivastava, S., Akhter, M. & Alam, MM **Quinoline: A versatile heterocyclic.** *Saudi Pharmaceutical Magazine*, v. 1, pg. 1-12, 2013. (b) NAINWAL, Lalit Mohan et al. **Green Recipes for Quinoline: A Review.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 121-170, 2019.
28. (a) MATADA, Basavarajaiah Suliphuldevara; PATTANASHETTAR, Raviraj; YERNALE, Nagesh Gunavanthrao. **A comprehensive review on the biological interest of quinoline and its derivatives.** *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 32, p. 115973, 2021. (b) Shang, X. F., Morris-Natschke, S. L., Liu, Y. Q., Guo, X., Xu, X. S., Goto, M., ... & Lee, K. H. **Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I.** *Medicinal Research Reviews*, vol. 3, p. 775-828, 2018.
29. (a) RAMANN, Ginelle A.; COWEN, Bryan J. **Recent advances in metal-free quinoline synthesis.** *Molecules*, vol. 21, no. 8, p. 986, 2016. (b) SKRAUP, Zd H. **A synthesis of chinolines.** *Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften*, v. 316-318, 1880.
30. Almarzouq, Douaa & Elnagdi, Noha. (2019). **Glycerol and Q-Tubes: Green Catalyst and Technique for Synthesis of Polyfunctionally Substituted Heteroaromatics and Anilines.** *Molecules*. 24. 1806.
31. (c) DOEBNER, O. **On α -alkylcinchoninic acids.** *Reports of the German Chemical Society*, vol. 20, no. 1, p. 277-281, 1887. (d) DENMARKA, Scott E.; VENKATRAMAN, Srikanth. **On the mechanism of Skraup-Doebner-Von Miller quinoline synthesis.** *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 4, p. 1668-1676, 2006. (e) OVAROV, LS; MIKHAILOV, BM **A new type of diene condensation reaction.** *Bulletin of the USSR Academy of Sciences, Division of Chemical Sciences*, v. 871-

871, 1963. (f) LI, Jie Jack; LI, Jie Jack. Conrad-Limpach reaction. **Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications**, p. 133-134, 2009.

32. Pinheiro, A. C., M. L. F. Bispo, and M. V. N. Souza. **Importance of Quinoline Nucleus and Its Derivatives** .Drug Discovery. 2013

33. Mungra, D. C., Kathrotiya, H. G., Ladani, N. K., Patel, M. P., & Patel, R. G **Molecular iodine-catalyzed synthesis of tetrazolo[1,5-a]-quinoline-based imidazoles as a new class of antimicrobial and antituberculosis agents**. Chinese Chemical Letters, v. 12, p. 1367-1370, 2012.

34. Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., & Bawa, SA **review on the anticancer potential of the bioactive quinoline heterocycle**. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 871-910, 2015.

35. Gupta, S.K.; Mishra, A. **Synthesis and biological evaluation of quinoline derivatives containing thiazolidinone structures as potent anti-inflammatory and analgesic agents**. Ind. J. Heterocicl. Chemical. 2016, 25, 263–268.

36. (a) Lee, CH; Song, YS; Cho, Ol; Yang, J.W.; Lee, K.-J. **Synthesis of 4H-tetrazol[1,5- a][1]benzazepines from Baylis-Hillman adducts of 2-azidobenzaldehyde**. J. Heterocycle. Chemical. 2003, 40, 1103–1106(b) Porter, T. C.; Smalley, R.K.; Teguche, M.; Purwono, B. **Tetrazolo[1,5- a]quinolines and 1,2,3-Triazolo[1,5- a]quinazolines by the action of cyanocarbanions on 2-azidoarylcarbonyl compounds**. Synthesis 1997, 7, 773–777

37. Khidre, RE; Amen, TA; Salem, MA **Tetrazoloquinolines: Synthesis, Reactions and Applications**. Curr. Chemical Organization. 2020, 24, 439–464.

38. (a)Santi, C., Santoro, S., & Battistelli, BCompostos de organoselênio como catalisadores na natureza e em laboratório. **Current Organic Chemistry** , v. 14, n. 20, p. 2442-2462, 2010. (b) WOOLLINS, J. Derek; LAITINEN, Risto (Ed.). **Selenium**

and tellurium chemistry: from small molecules to biomolecules and materials. Springer Science & Business Media, 2011.

39. (a) Derek, W.J.; Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2011. (b) Wirth, T. **Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions**; Wiley-VCH: Weinheim, 2011. (c) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. In **New Frontiers on Organoselenium Compounds Springer**: Cham, Switzerland, 2018.

40. (a) NOGUEIRA, Cristina W.; ZENI, Gilson; ROCHA, Joao BT. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chemical reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255-6286, 2004.. (b) Burk, R. F. **Selenium in Biology and Human Health**. Springer-Verlag: New York, 1994 and cited references. (c) PARCELL, Stephen. Enxofre na nutrição humana e aplicações na medicina. **Alternative Medicine Review**, v. 7, n. 1, p. 22-44, 2002. (d) Pesarico, A. P., Stangherlin, E. C., Rosa, S. G., Mantovani, A. C., Zeni, G., & Nogueira, C. W **Contribution of NMDA, GABAA and GABAB receptors and the l-arginine-NO-cGMP, MEK1/2 and CaMK-II pathways in the antidepressant effect of 7-fluoro-1, 3-diphenylisoquinoline-1-amine in mice**. European Journal of Pharmacology, v. 782, p. 6-13, 2016. (e) Sousa, F. S., Anversa, R. G., Birmann, P. T., de Souza, M. N., Balaguez, R., Alves, D., ... & Savegnago, L **Contribution of dopaminergic and noradrenergic systems in the antinociceptive effect of α -(phenylalanyl) acetophenone**. Pharmacological Reports, vol. 69, p. 871-877, 2017 (f) Pinz, M., Reis, A. S., Duarte, V., da Rocha, M. J., Goldani, B. S., Alves, D., ... & Wilhelm, E. **A4-Phenylselenyl-7-chloroquinoline, a new selenium-containing quinoline derivative, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions**. European Journal of Pharmacology, v. 780, p. 122-128, 2016 (g) Reis, A. S., Pinz, M., Duarte, L. F. B., Roehrs, J. A., Alves, D., Luchese, C., & Wilhelm, E. **A.4-phenylselenyl-7-chloroquinoline, a new multitarget compound with anxiolytic activity: Contribution of the glutamatergic system**. Psychiatric Research Journal, vol. 84, p. 191-199, 2017. (h) Sancineto, L., Mariotti, A., Bagnoli, L., Marini, F., Desantis, J., Iraci, N., ... & Tabarrini, O. **Design and synthesis of diselenobisbenzamides (DISEBAs) as nucleocapsid protein 7 (NCp7) inhibitors with anti-HIV activity**. Journal of medicinal chemistry, v. 58, no. 24, p. 9601-9614, 2015.. (i) Pacuła, AJ, Kaczor, KB, Antosiewicz, J., Janecka, A., Długosz, A., Janecki,

T., ... & Ścianowski, J.. **New chiral ebselen analogues with antioxidant and cytotoxic potential**. *Molecules*, vol. 22, no. 3, p. 492, 2017. (j) Sousa, F. S. S., Seus, N., Alves, D., Salles, H. D., Schneider, P. H., Savegnago, L., & Castro, M.. Evaluation of Se-phenyl-thiazolidine-4-carboselenoate protective activity against oxidative and behavioral stress in the maniac model induced by ouabain in male rats. *Neuroscience Letters*, vol. 651, p. 182-187, 2017. (k) Sampaio, T. B., Da Rocha, J. T., Prigol, M., Saraiva, R. A., Nogara, P. F., Stein, A. L. A., ... & Nogueira, C. **W4-Organoselene-isoquinolines selectively and reversibly inhibit brain monoamine oxidase B activity**. *Journal of Molecular Neuroscience*, v. 135-145, 2016.

41. STEFANI, Helio A. Ciências Farmacêuticas. **Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds**. 1st ed. Guanabara Koogan, 2009. p. 1-286.

42. PEARSON, Ralph G.; SOBEL, Harold R.; SONGSTAD, Jon. **Nucleophilic reactivity constants towards methyl iodide and trans-dichlorodi(pyridine)platinum(II)**. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 2, p. 319-326, 1968.

43. (a) TROST, Barry M.; ORNSTEIN, Paul L. **A chemoselective desulfurization method via homogeneous nickel catalysis**. *Letters from the Tetrahedron*, v. 22, no. 36, p. 3463-3466, 1981.; (b) SILVEIRA, Claudio C. et al. **Stereoselective synthesis of eynes by nickel-catalyzed cross-coupling of divinyllic chalcogenides with alkynes**. *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 68, no. 2, p. 662-665, 2003.

44. (a) MAYNARD, George Daniel. **Stereoselection via anionic intermediates: studies of the Haller-Bauer cleavage and the anionic oxy-cope rearrangement**. The Ohio State University, 1991.(b) SEVRIN, M.; VAN ENDE, D.; KRIEF, A. **Reduction or alkylative reduction of the carbonyl group**. *Letters from the Tetrahedron*, v. 17, no. 30, p. 2643-2646, 1976.

45. (a) Nogrady, T.; Weaver, D. F. *Medicinal Chemistry, A Molecular and Biochemical Approach* Oxford, 2005. (b) Barreiro, EJ; Fraga, C. A. F. *Em Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Medicamentos*, Artmed Editora,

Porto Alegre, RS, 2001, 53. (c) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. **Handbook of Heterocyclic Chemistry Pergamon Press**, Oxford, 2000. (d) Eicher, T.; Hauptmann, S. In **The Chemistry of Heterocycles**, Second Edition; Wiley-VCH, 2003.

8. ESPECTROS SELECCIONADOS

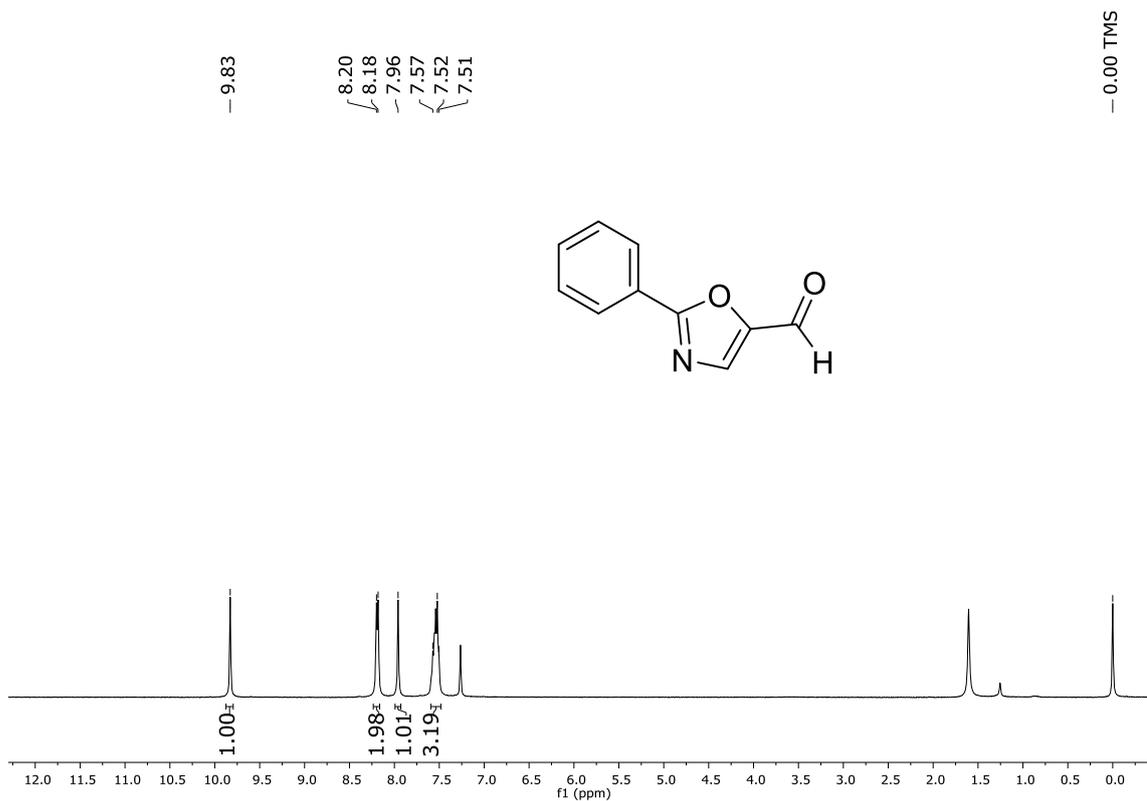


Figura 17. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 2a.

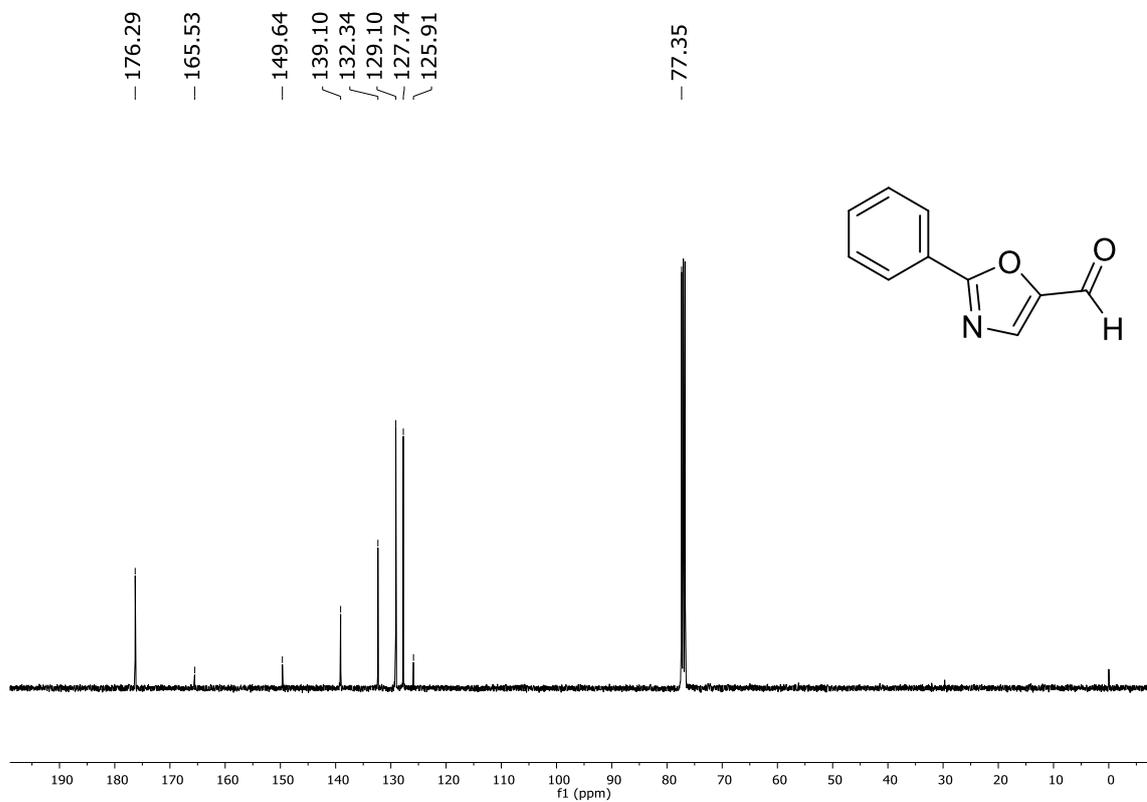


Figura 18. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 2a.

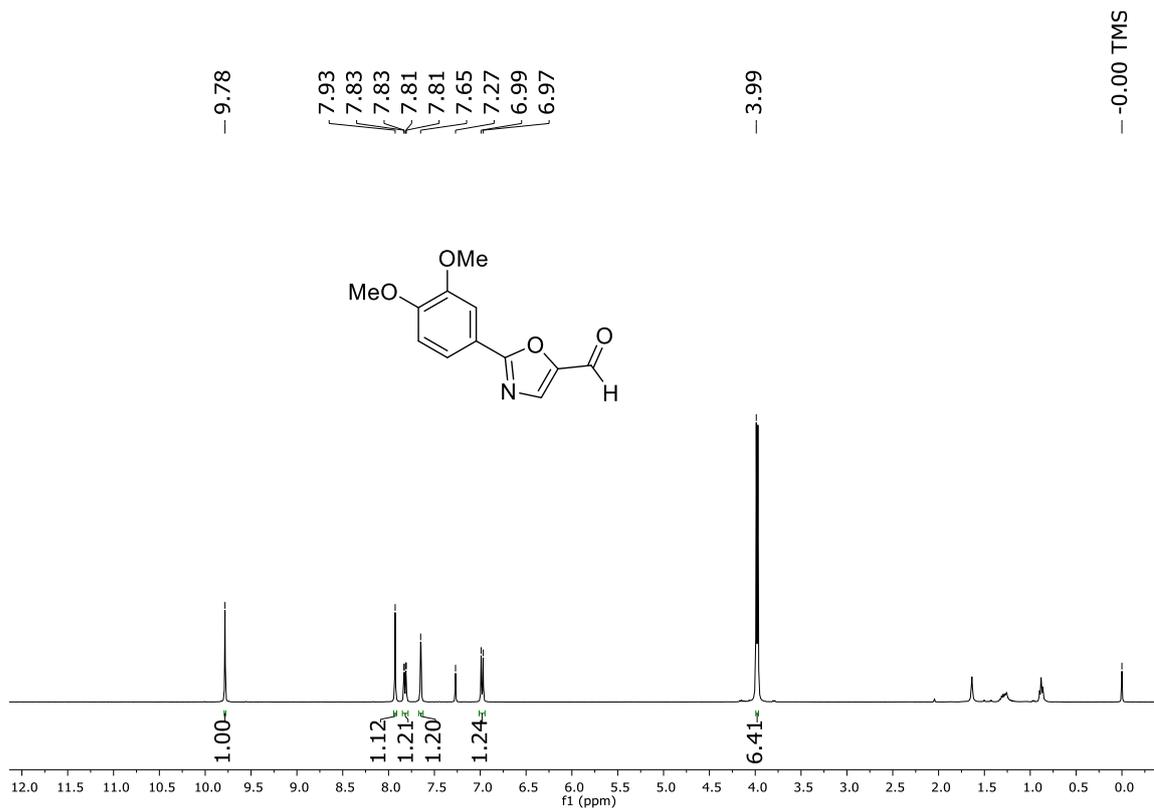


Figura 19. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2b**.

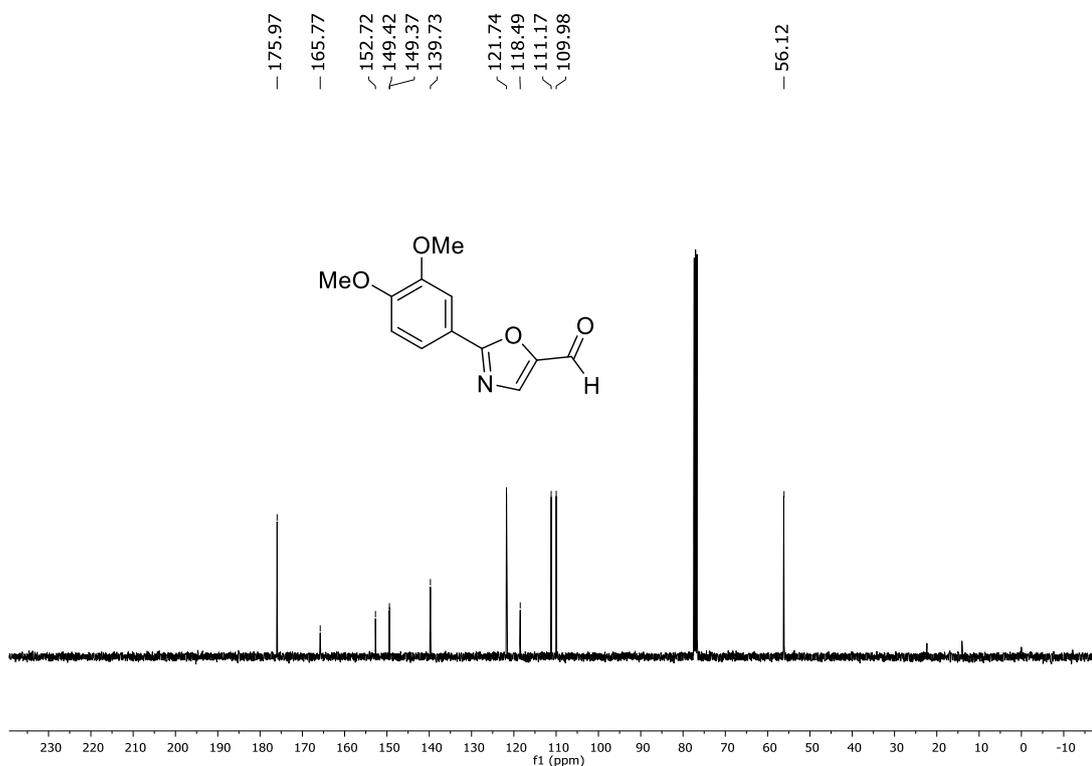


Figura 20. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **2b**.

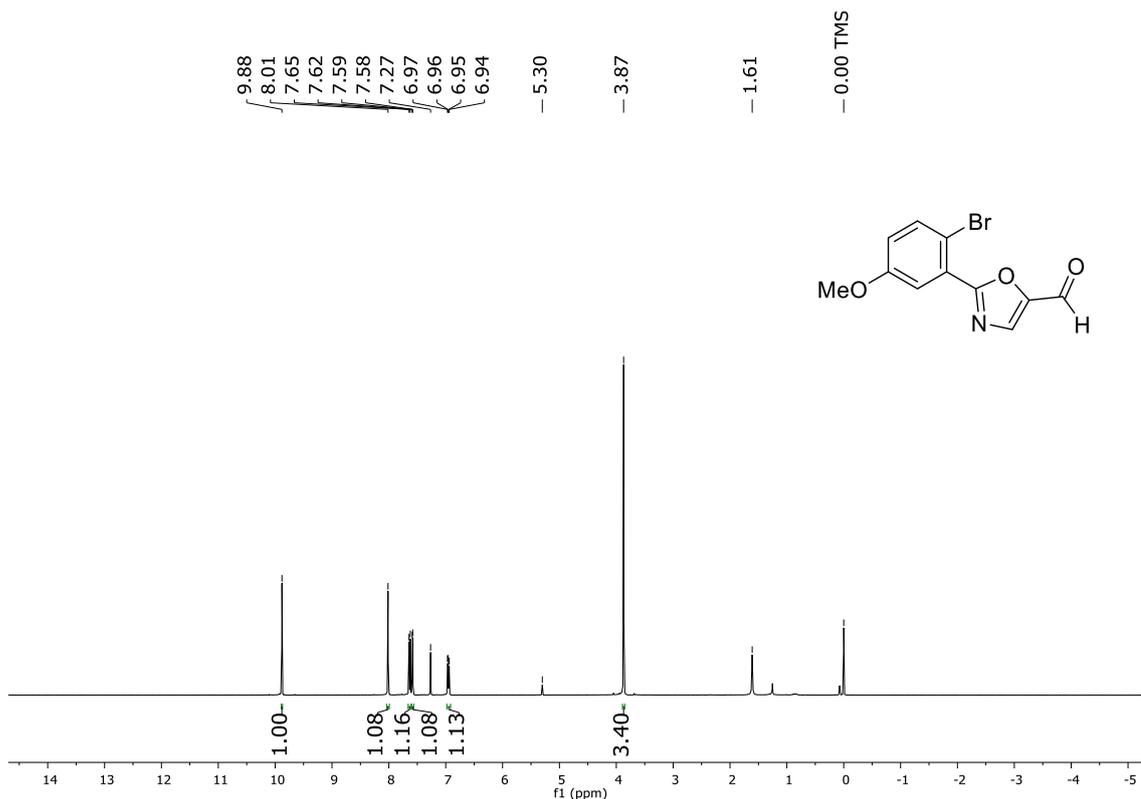


Figura 21. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2c**.

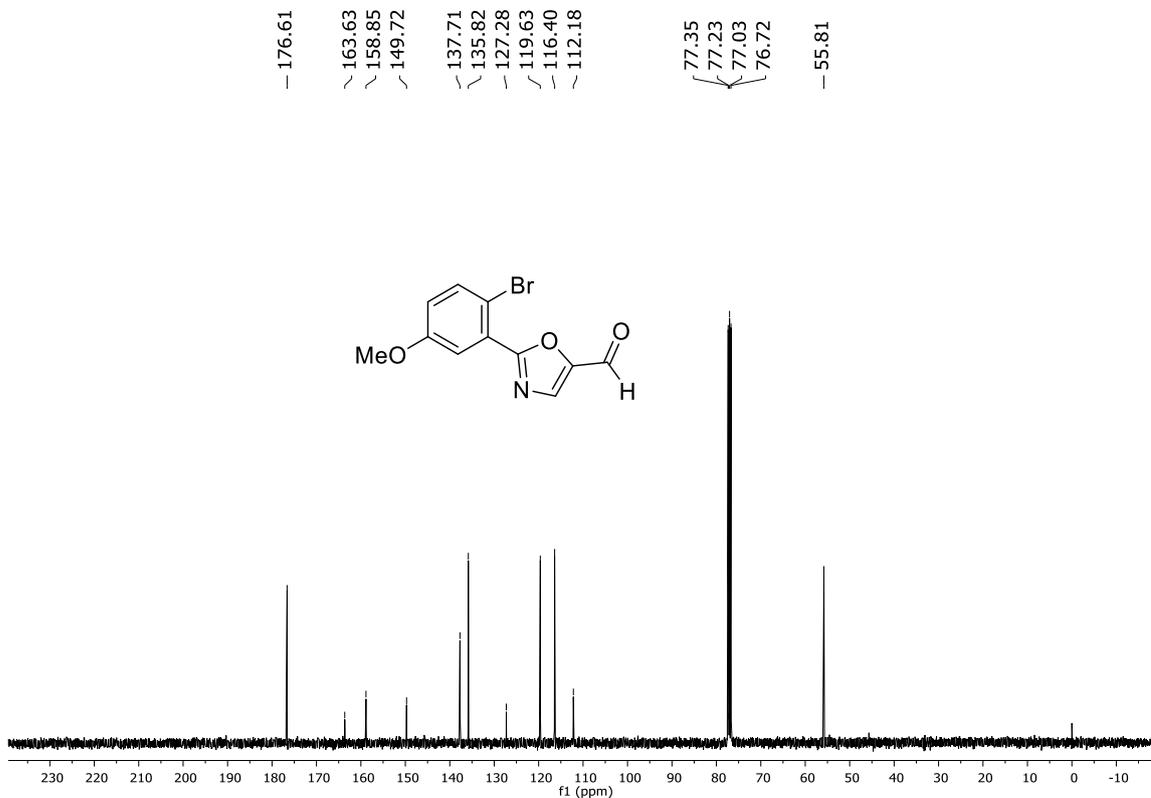


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2c**.

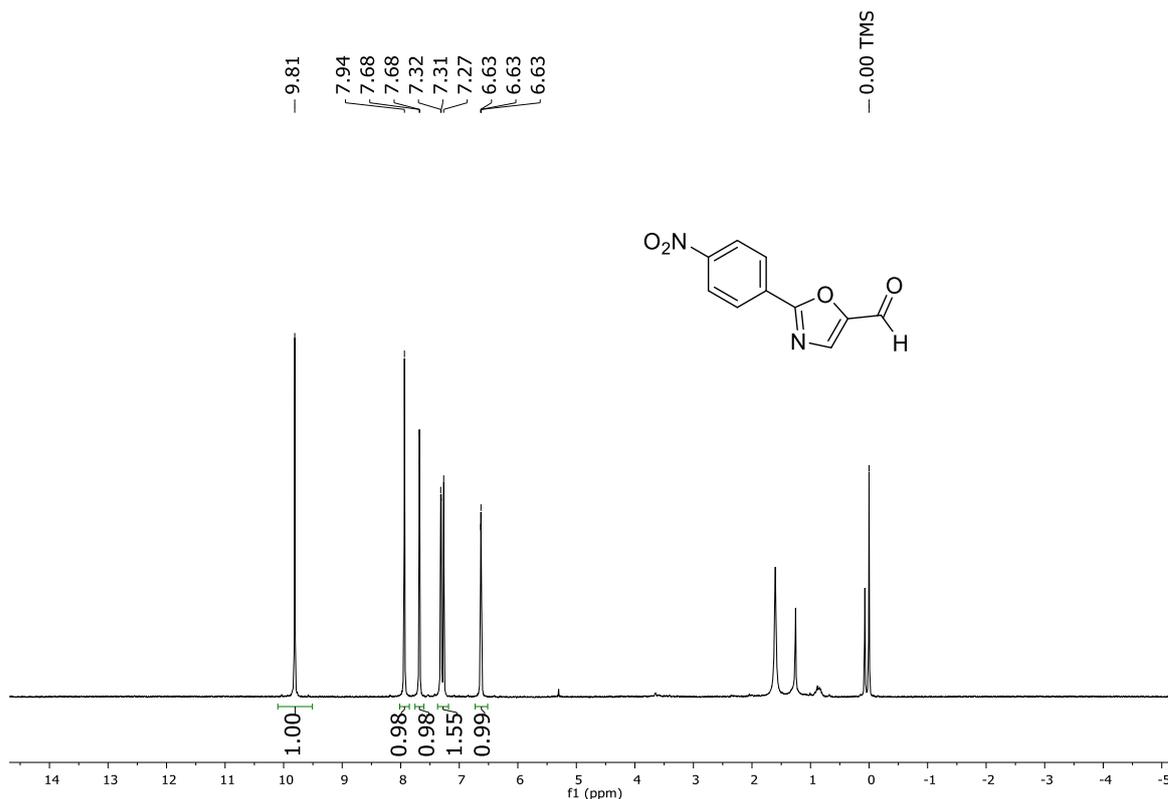


Figura 23. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2d**.

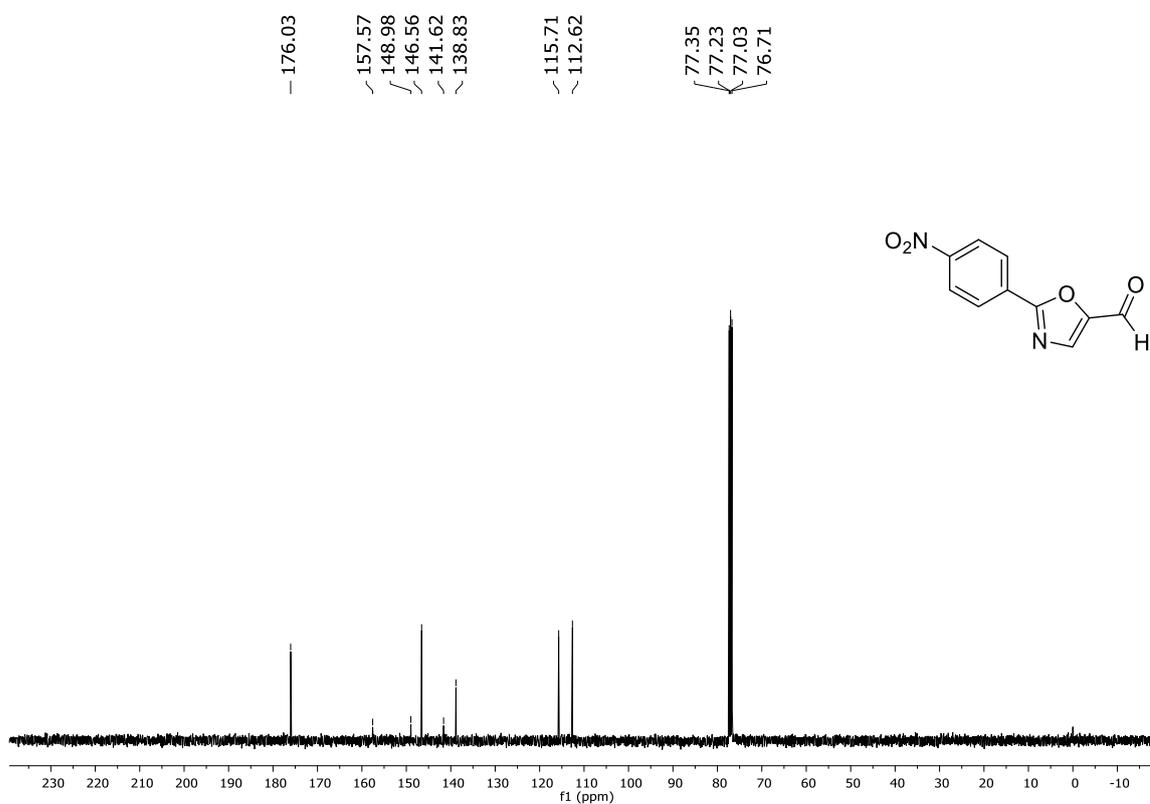


Figura 24. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **2d**.

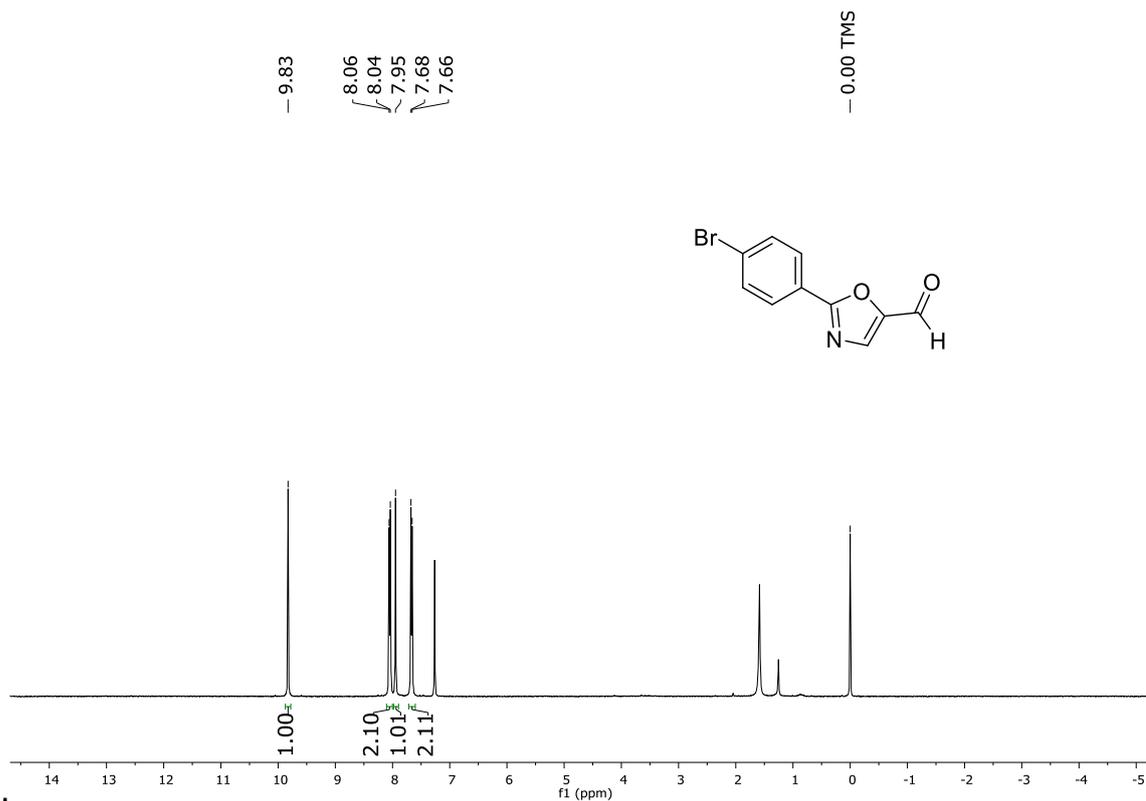


Figura 25. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2e**.

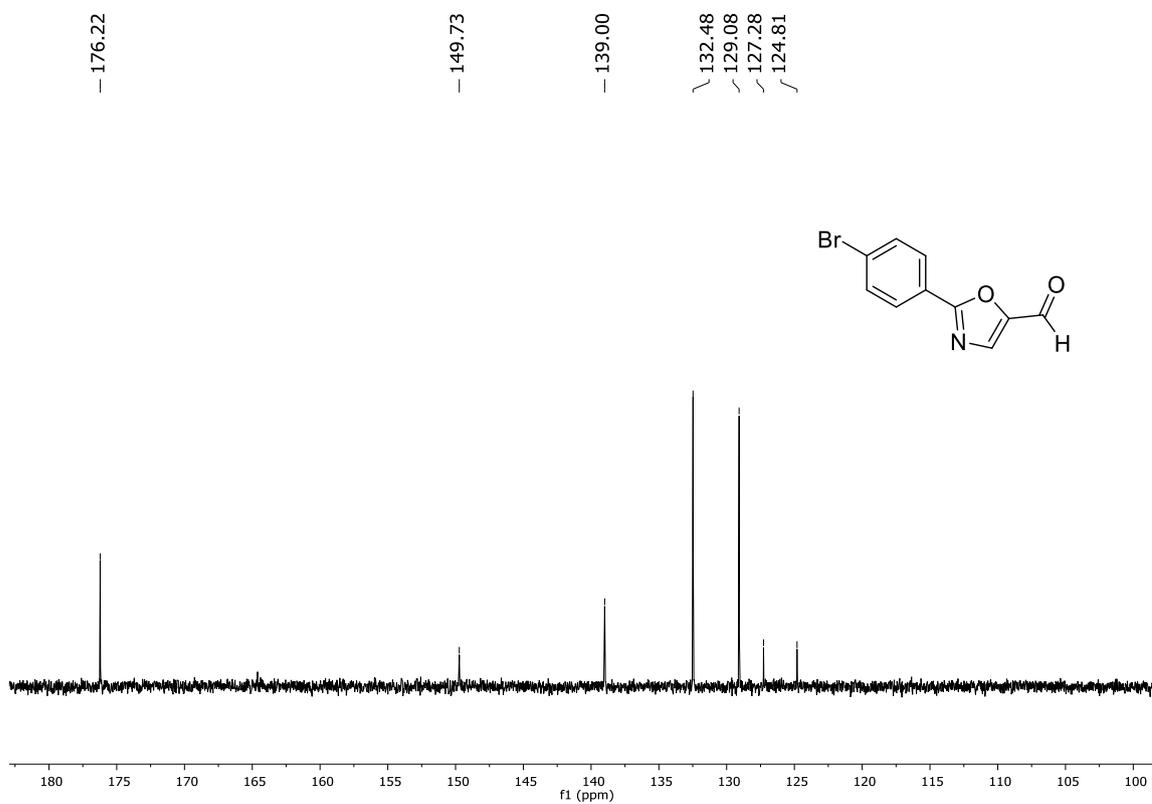


Figura 26. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **2e**

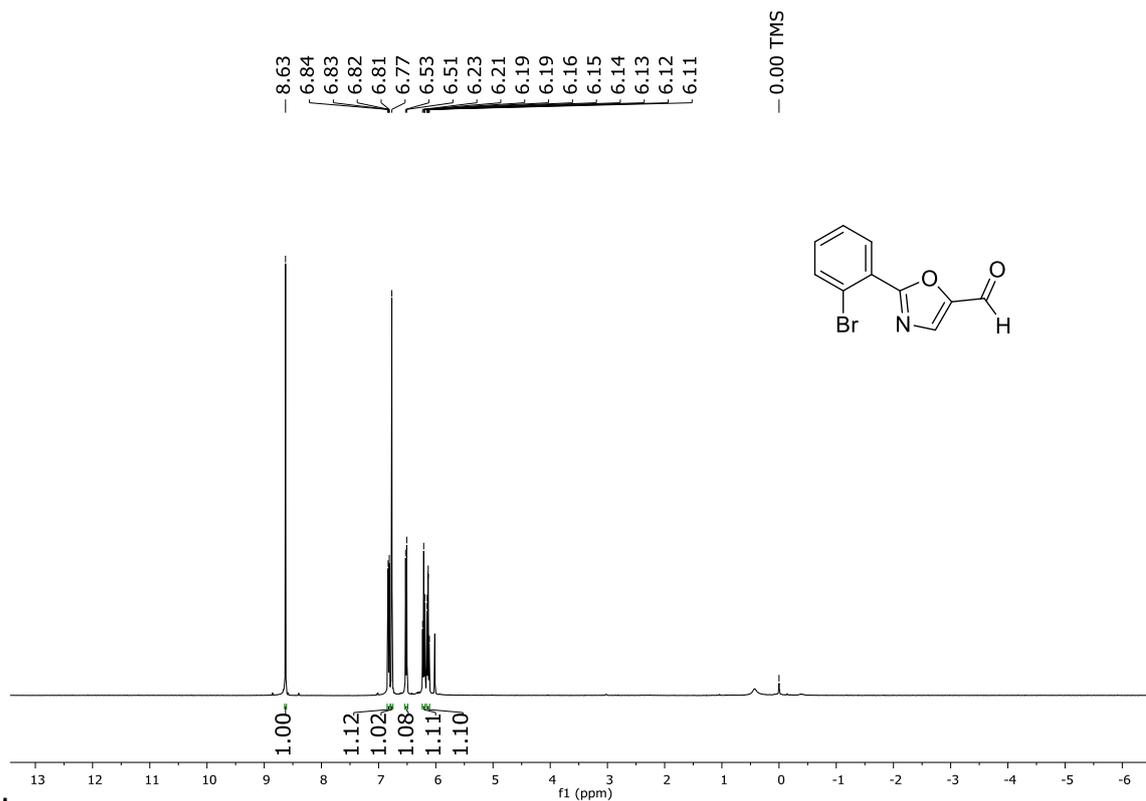


Figura 27. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2f**.

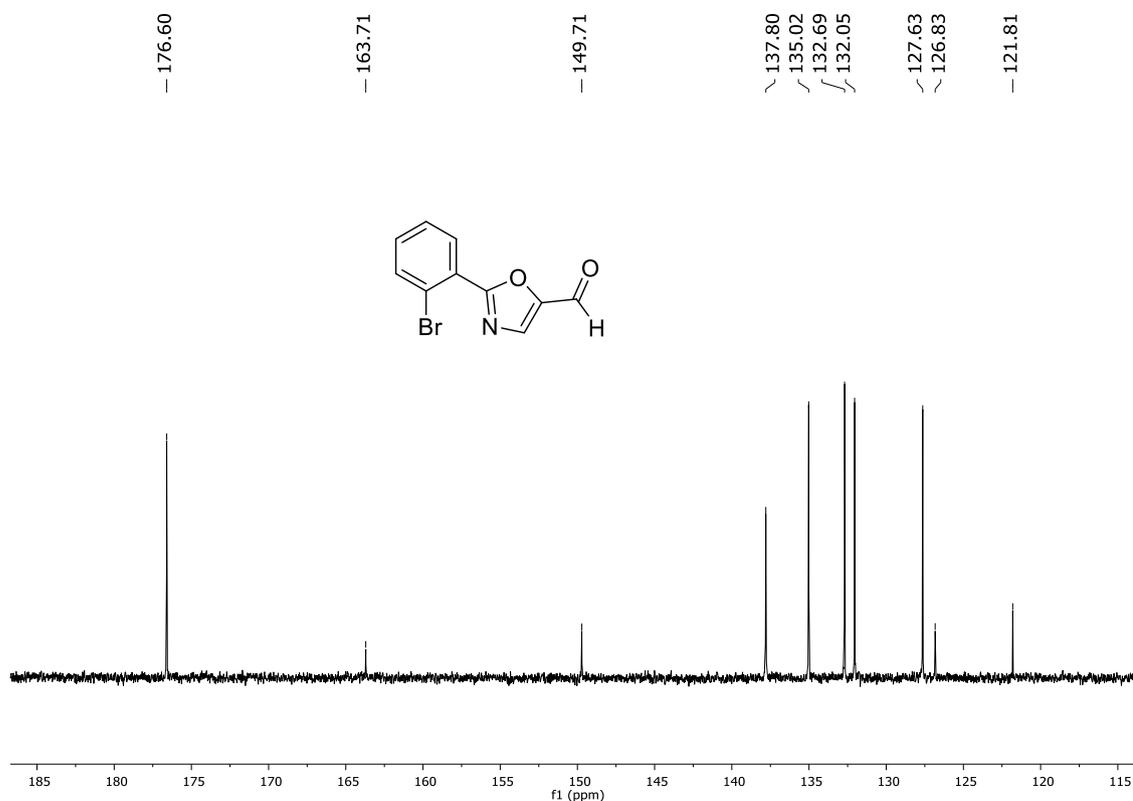


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2f**.

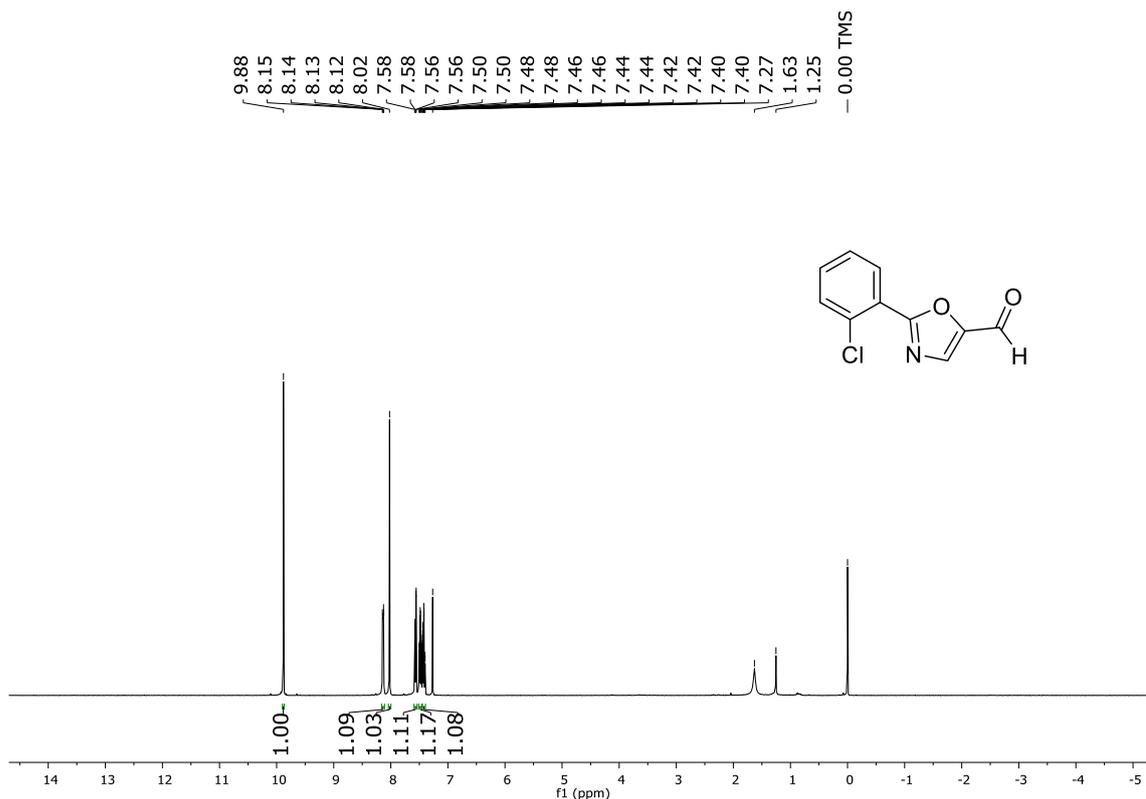


Figura 29. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2g**.

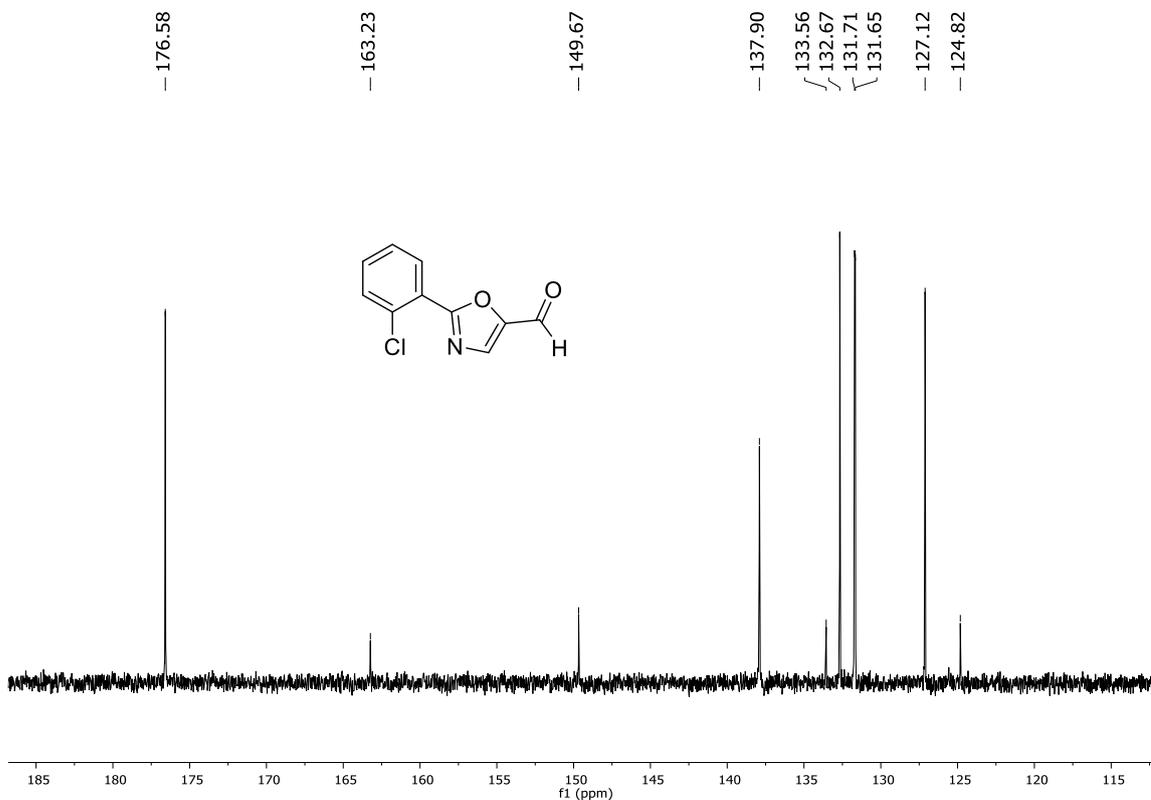


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2g**.

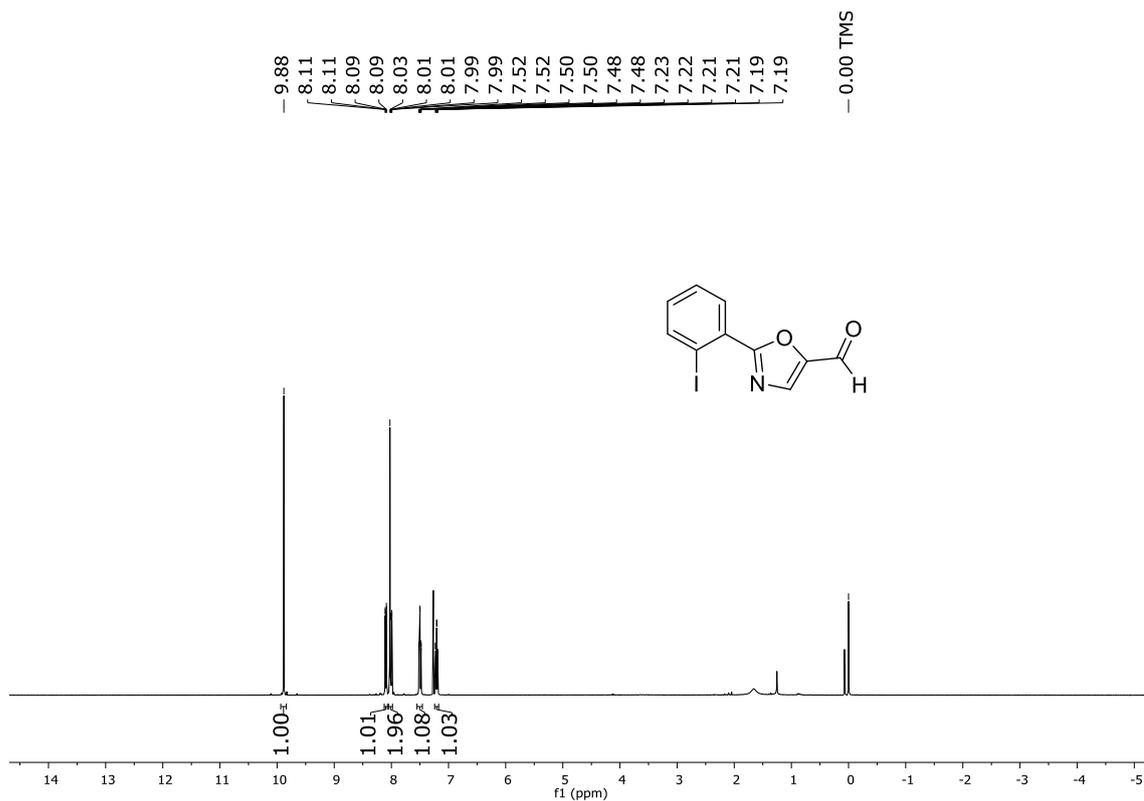


Figura 31. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2h**.

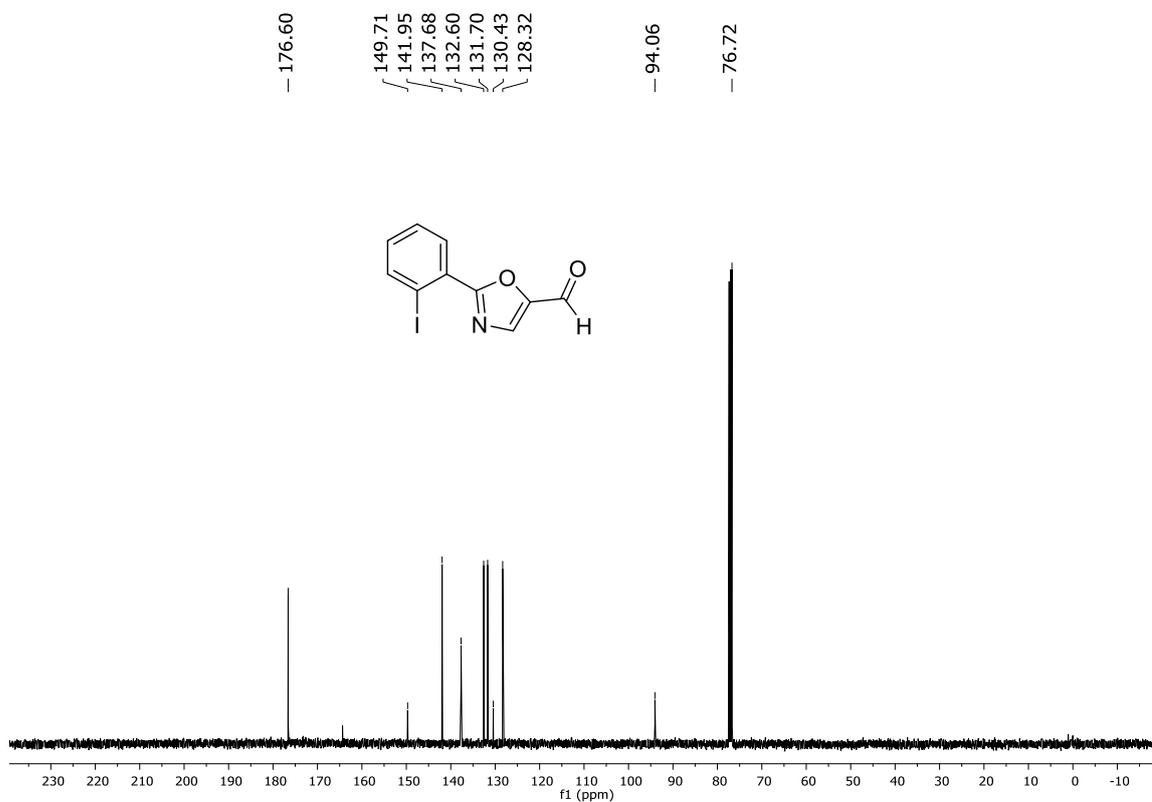


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2h**.

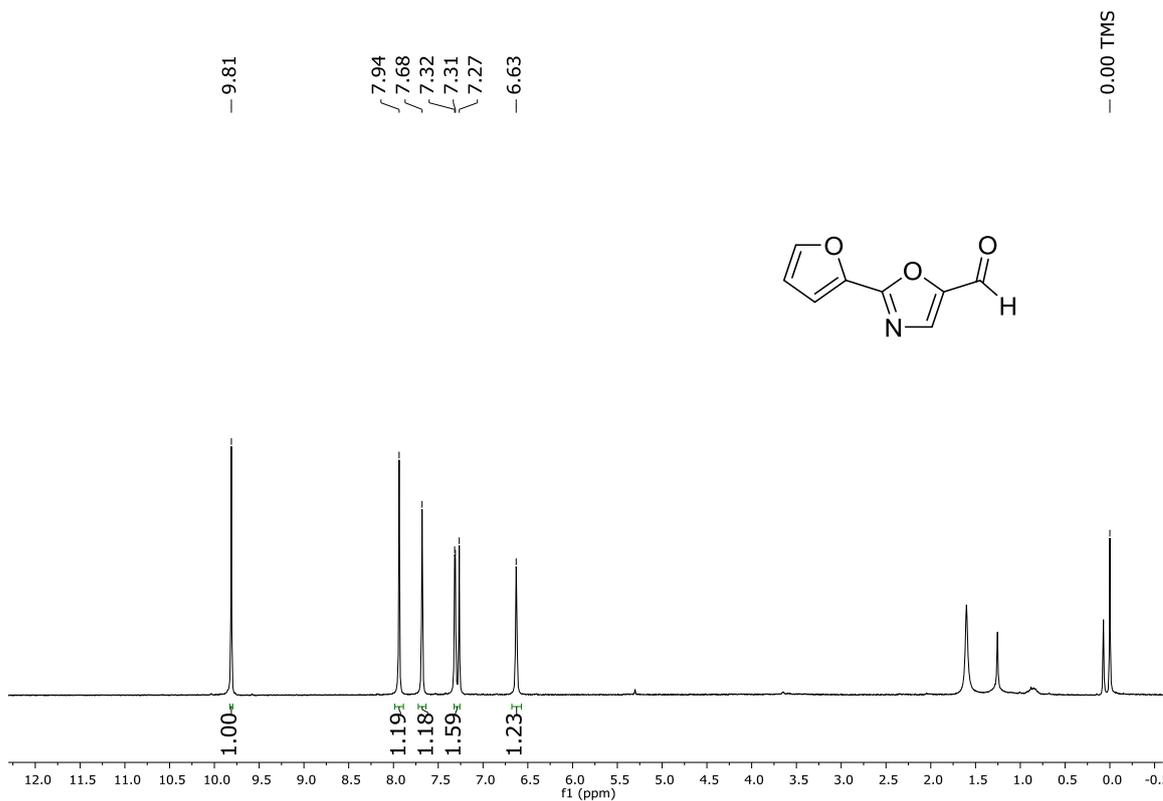


Figura 33. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2i.

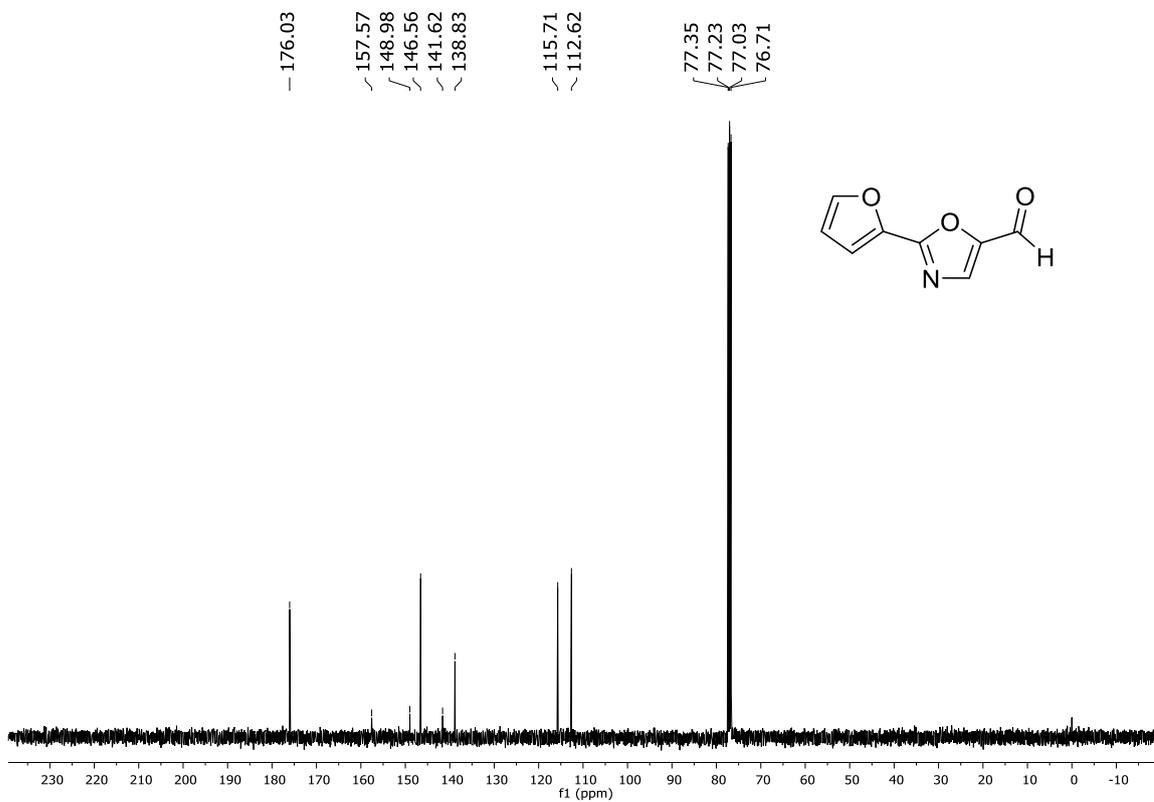


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 2i.

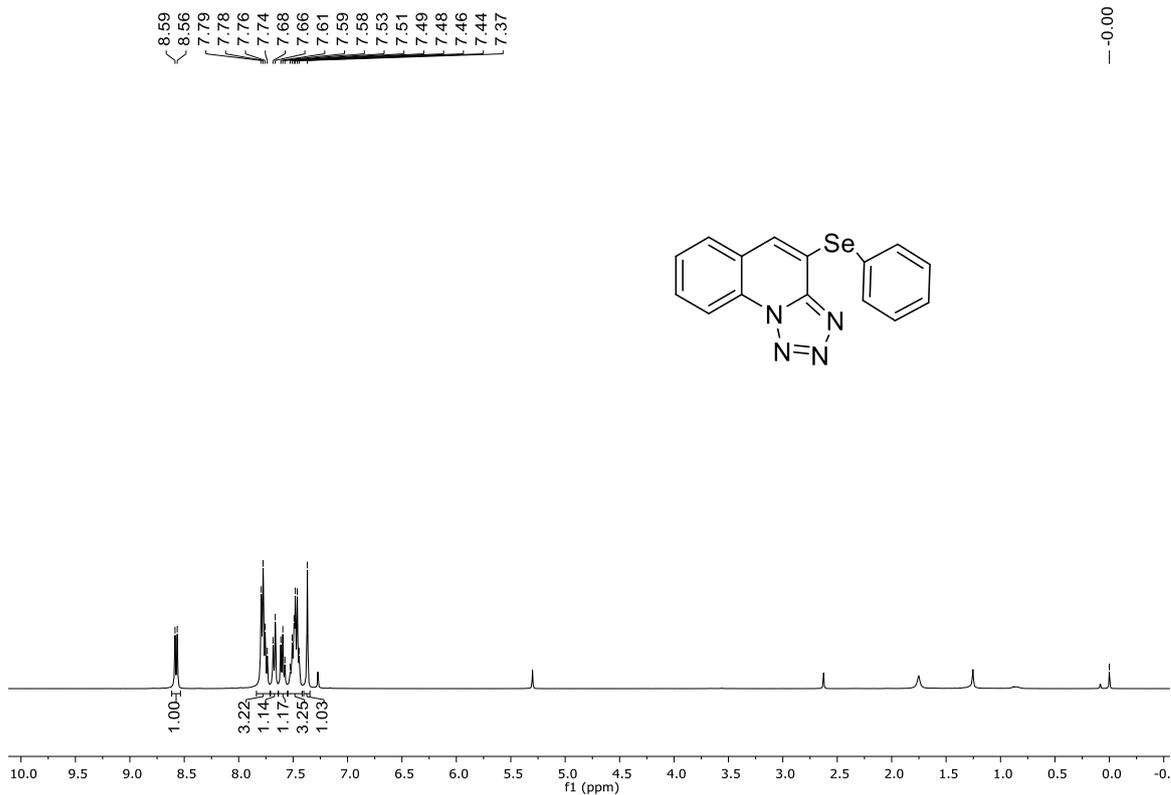


Figura 35. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5a.

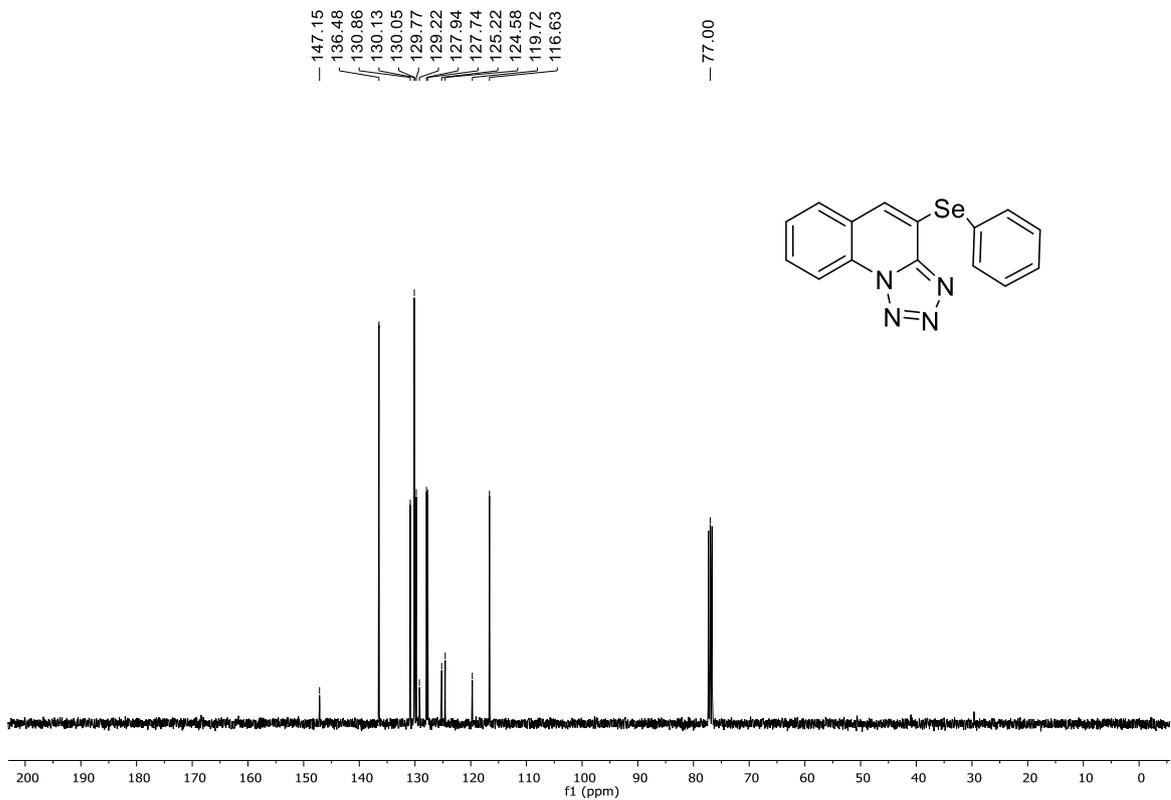


Figura 36. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5a.

— 397,49

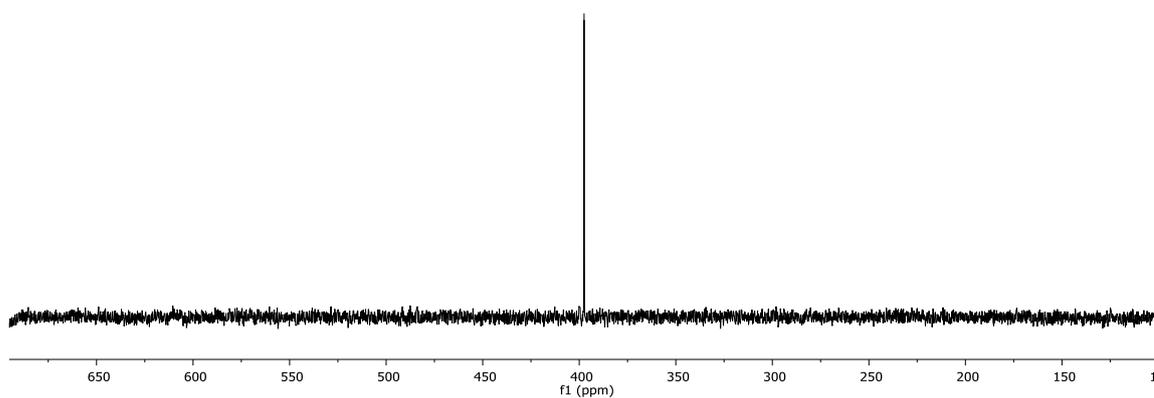
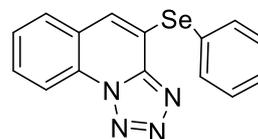


Figura 37. Espectro de RMN ^{77}Se (CDCl_3) do composto **5a**.

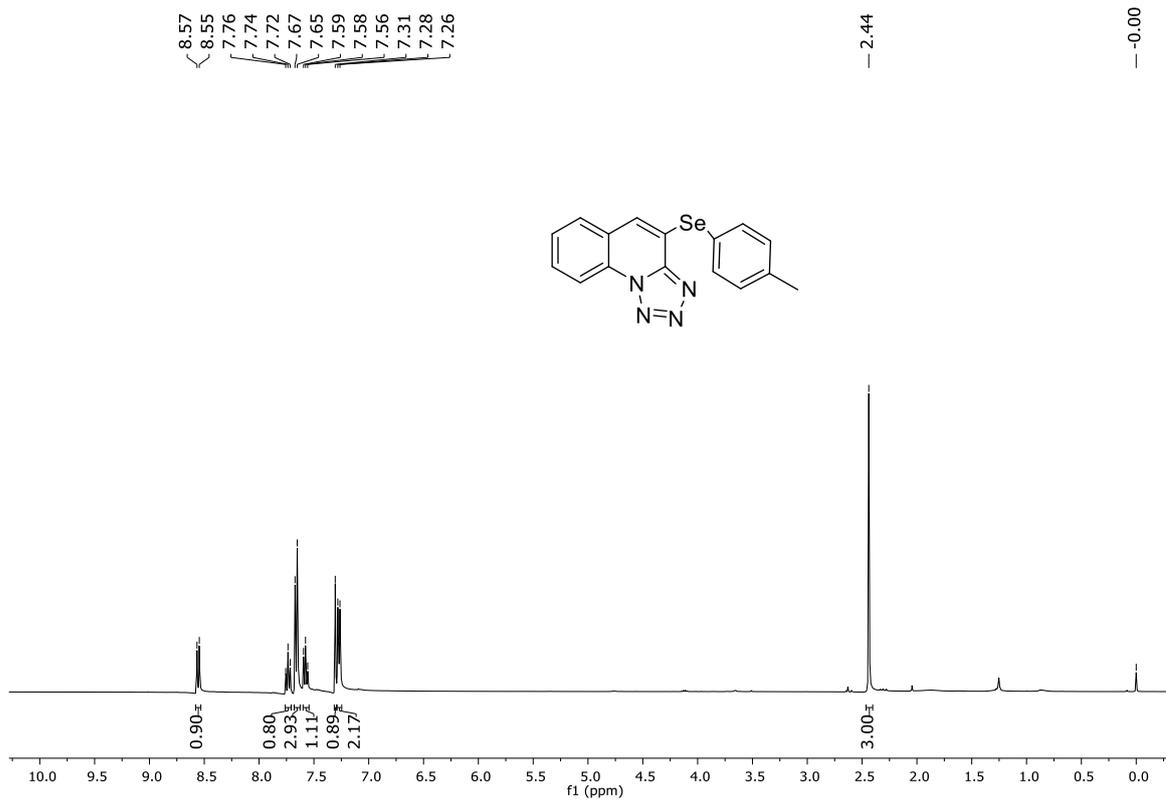


Figura 38. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.

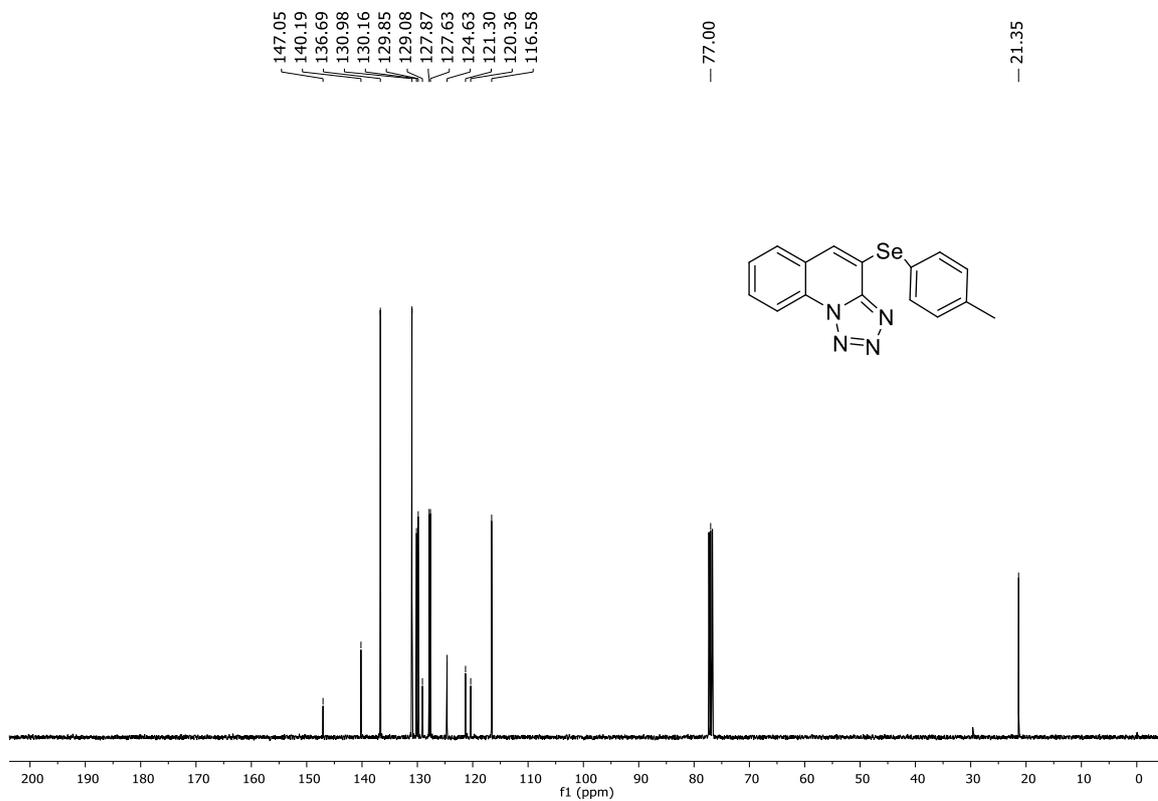


Figura 39. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.

— 353.31

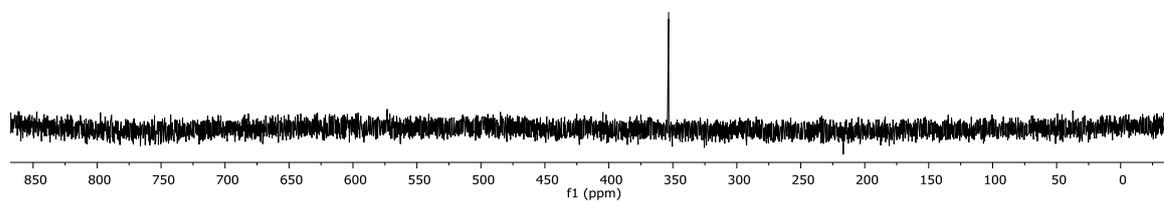
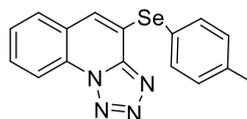


Figura 40. Espectro de RMN ^{77}Se (CDCl_3) do composto **5b**.

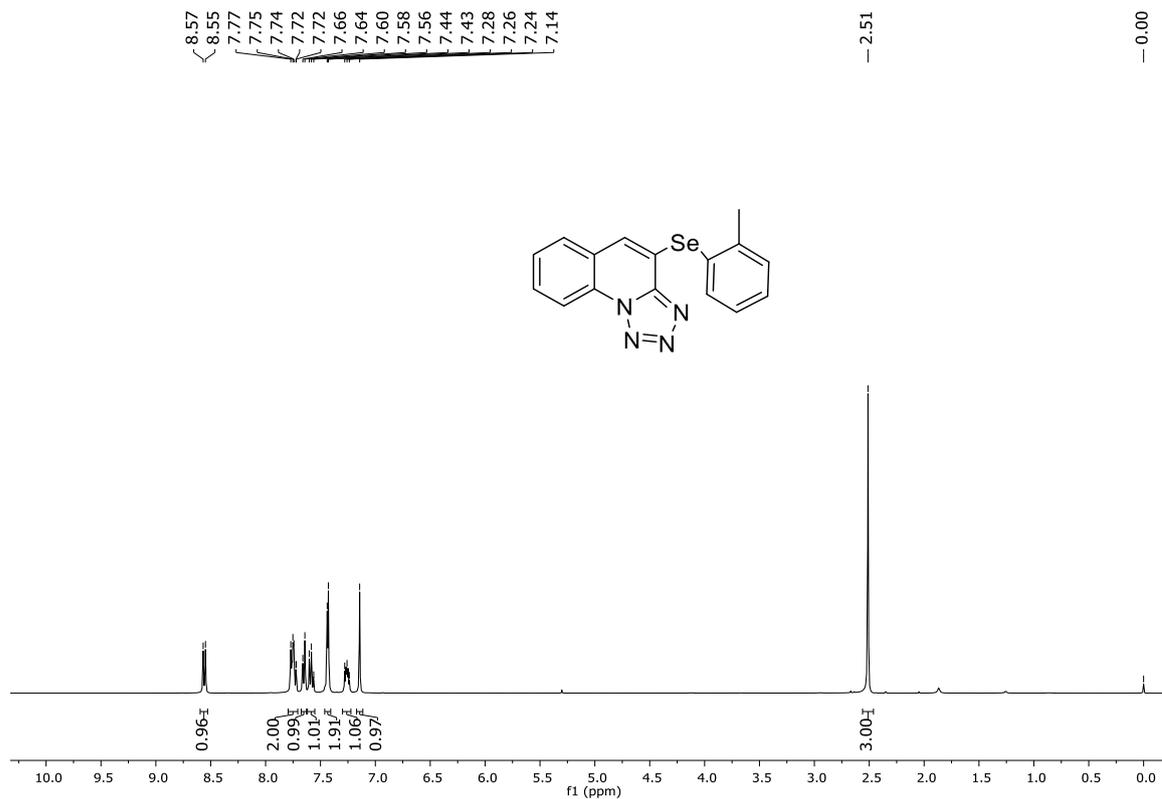


Figura 41. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5c.

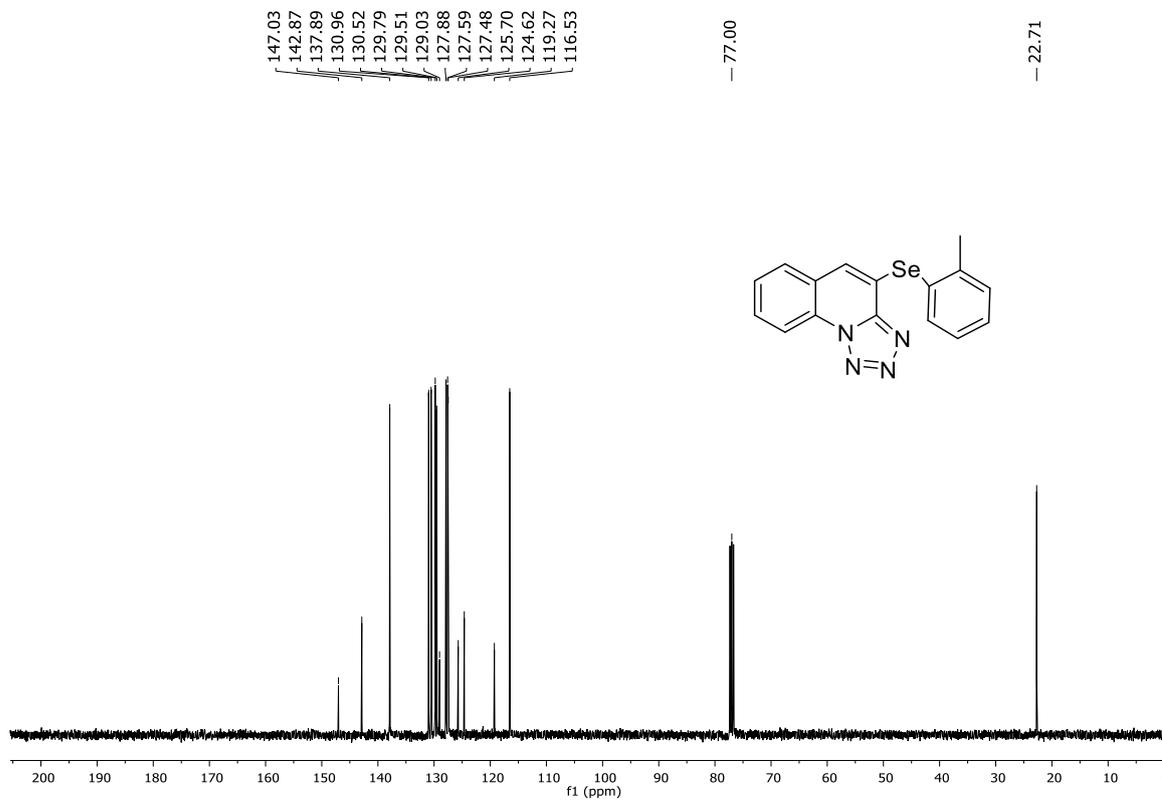


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5c.

— 354.05

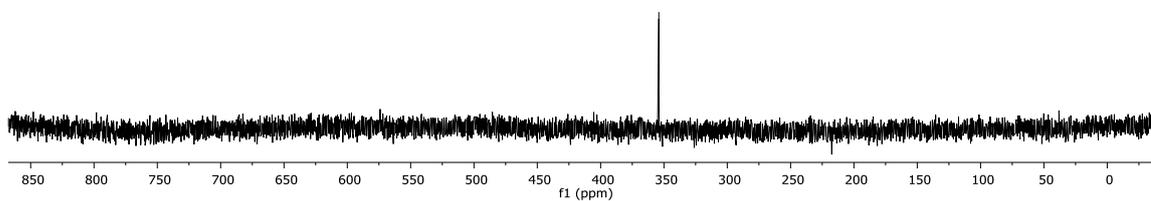
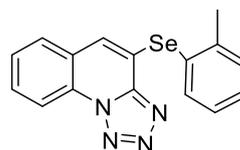


Figura 43. Espectro de RMN ^{77}Se (CDCl_3) do composto **5c**.

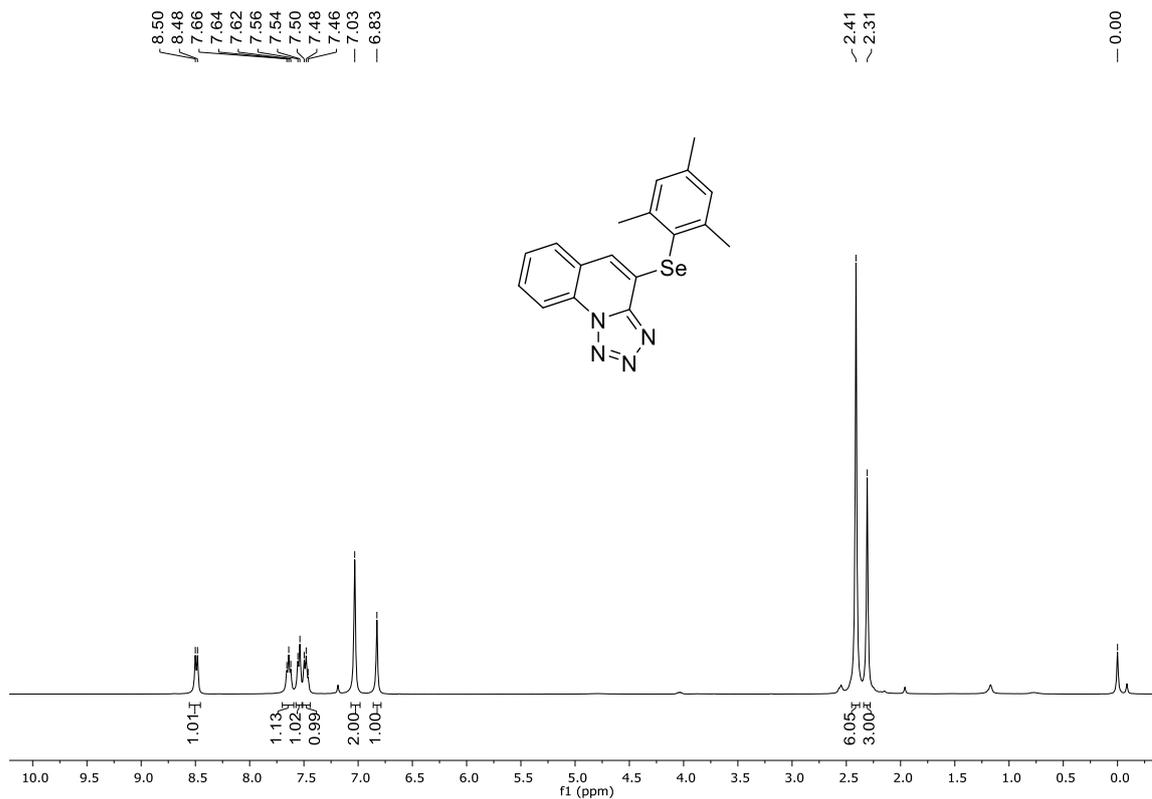


Figura 44. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5d.

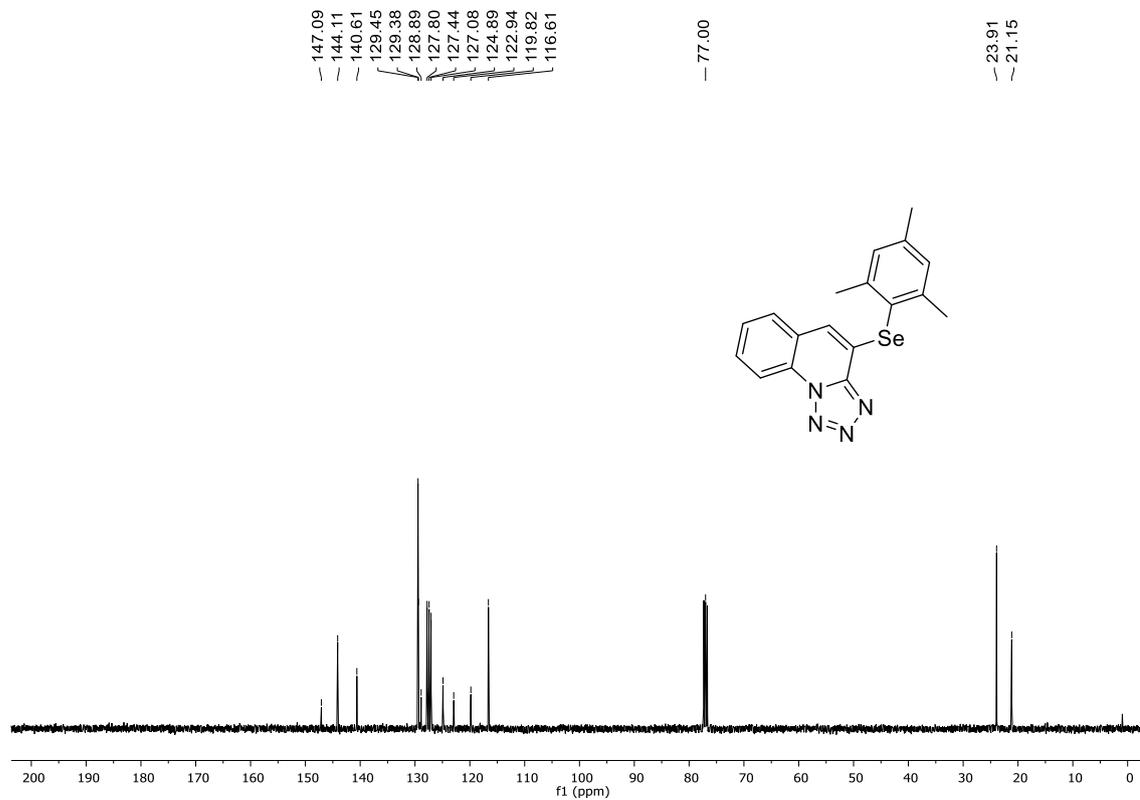


Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5d.

— 280.22

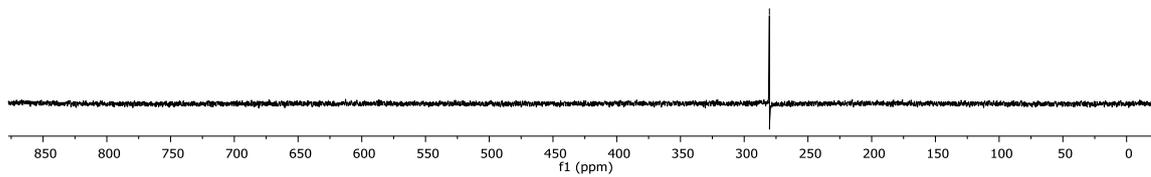
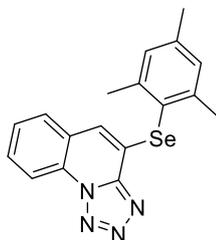


Figura 46. Espectro de RMN ^{77}Se (CDCl_3) do composto **5d**.

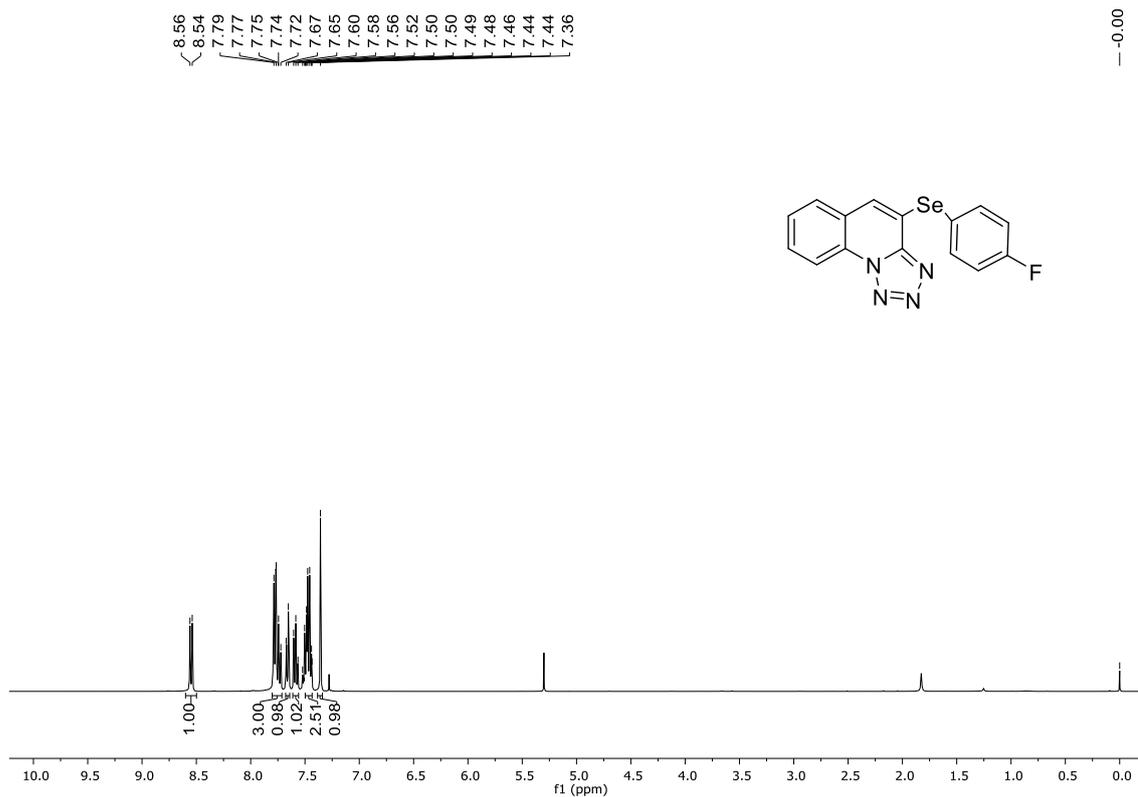


Figura 47. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5e.

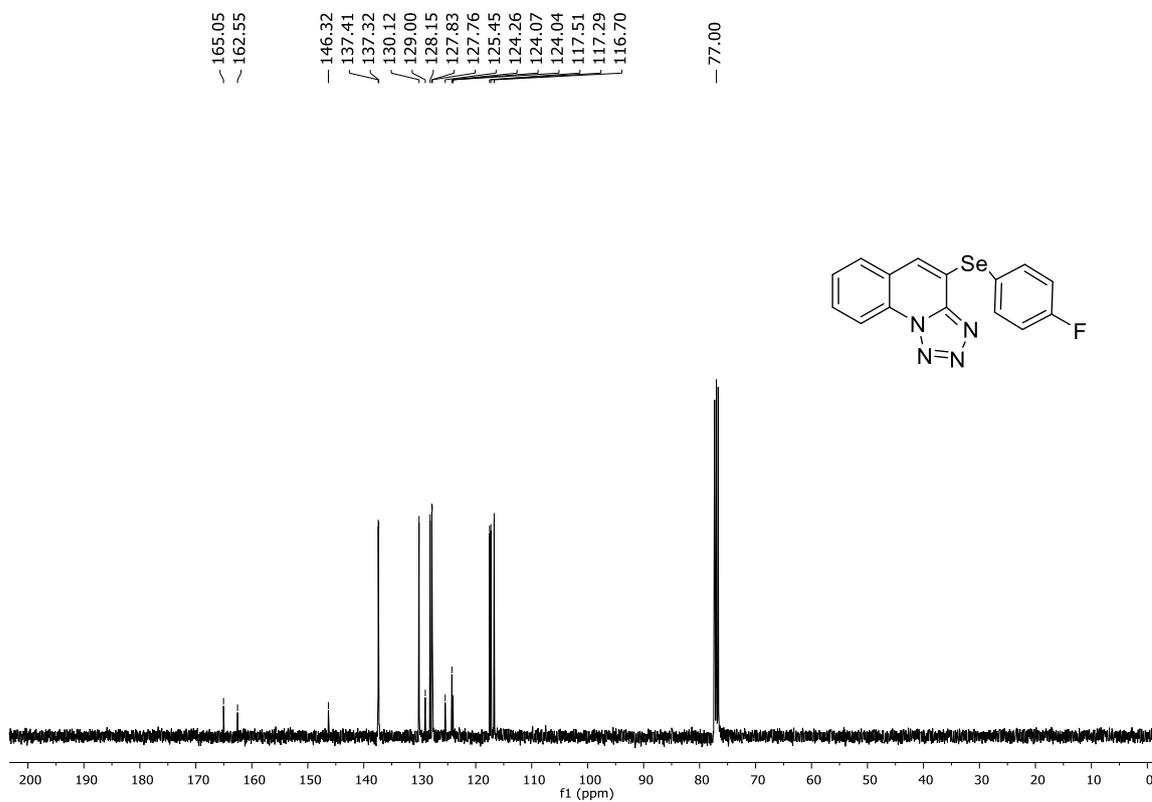


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5e.

— 388.62

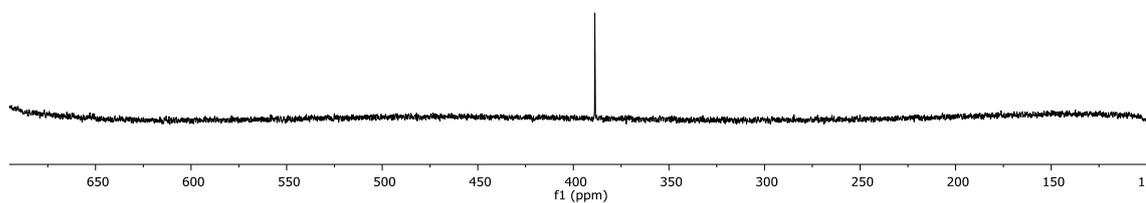
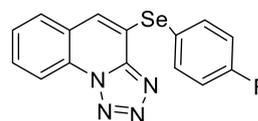


Figura 49. Espectro de RMN ^{77}Se (CDCl_3) do composto **5e**.

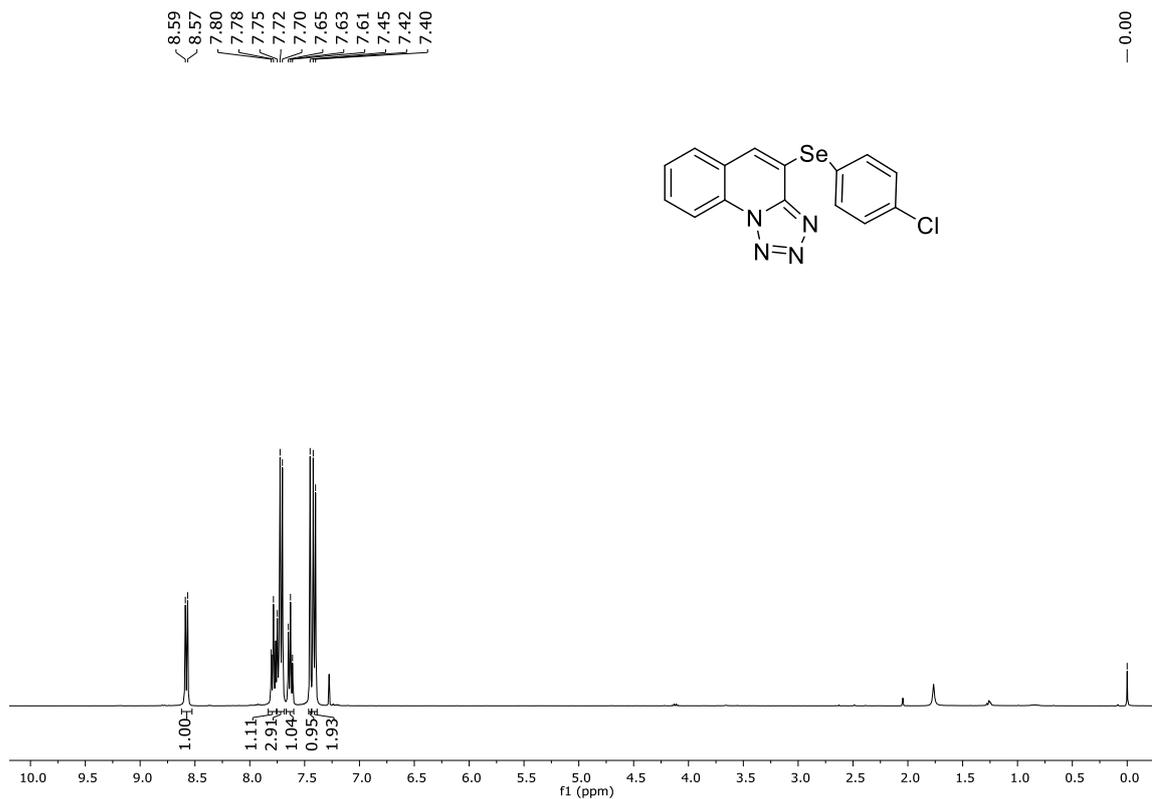


Figura 50. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5f.

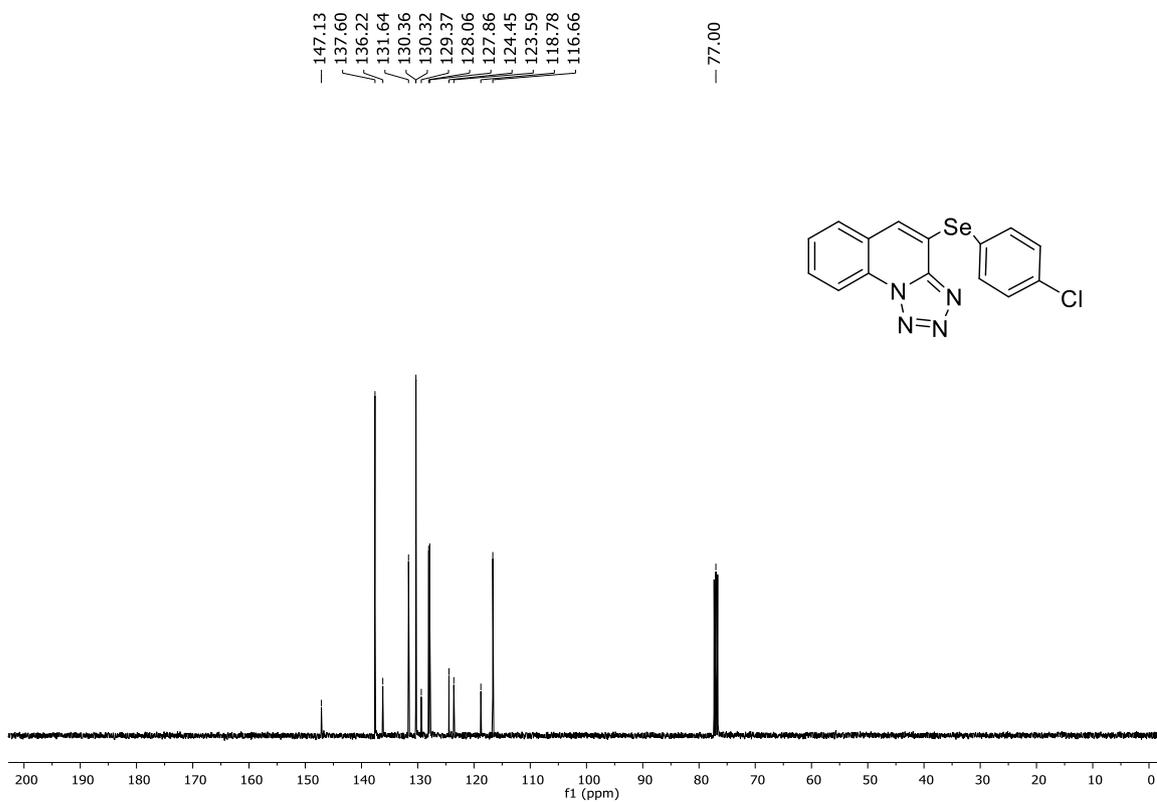


Figura 51. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5f.

-391.28

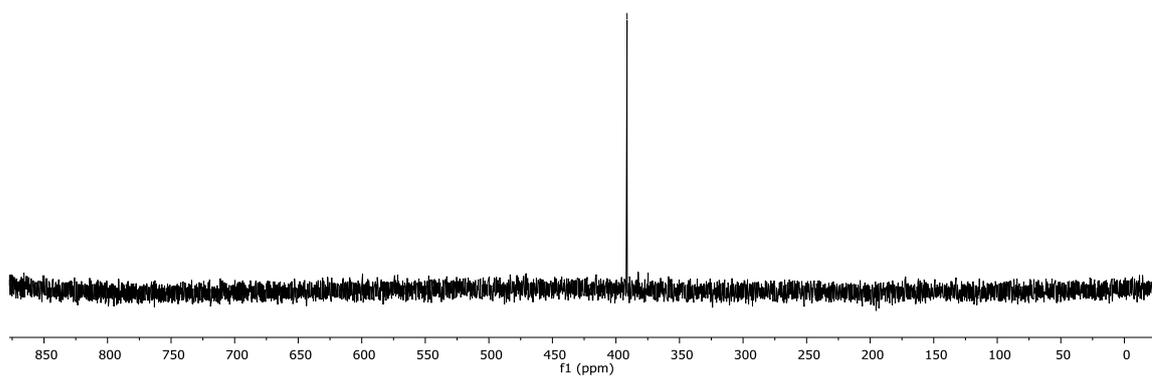
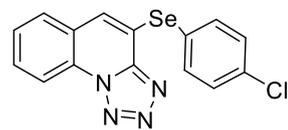


Figura 52. Espectro de RMN ^{77}Se (CDCl_3) do composto **5f**.

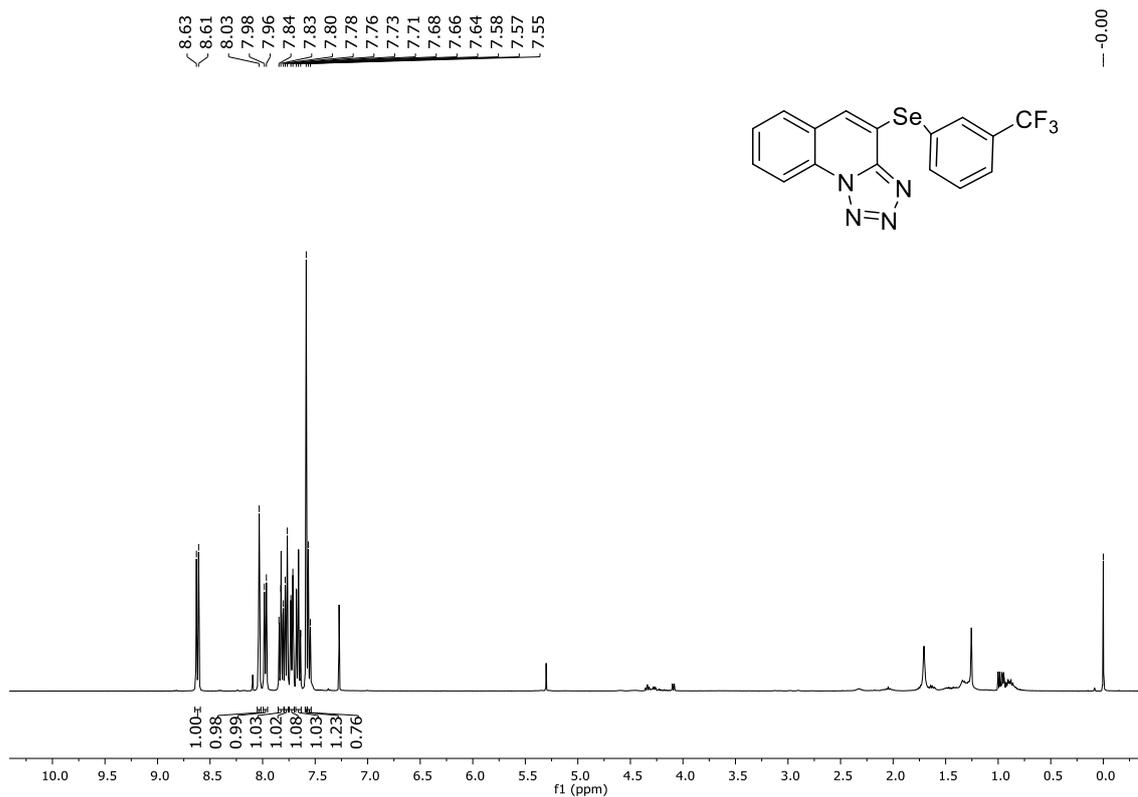


Figura 53. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5g**.

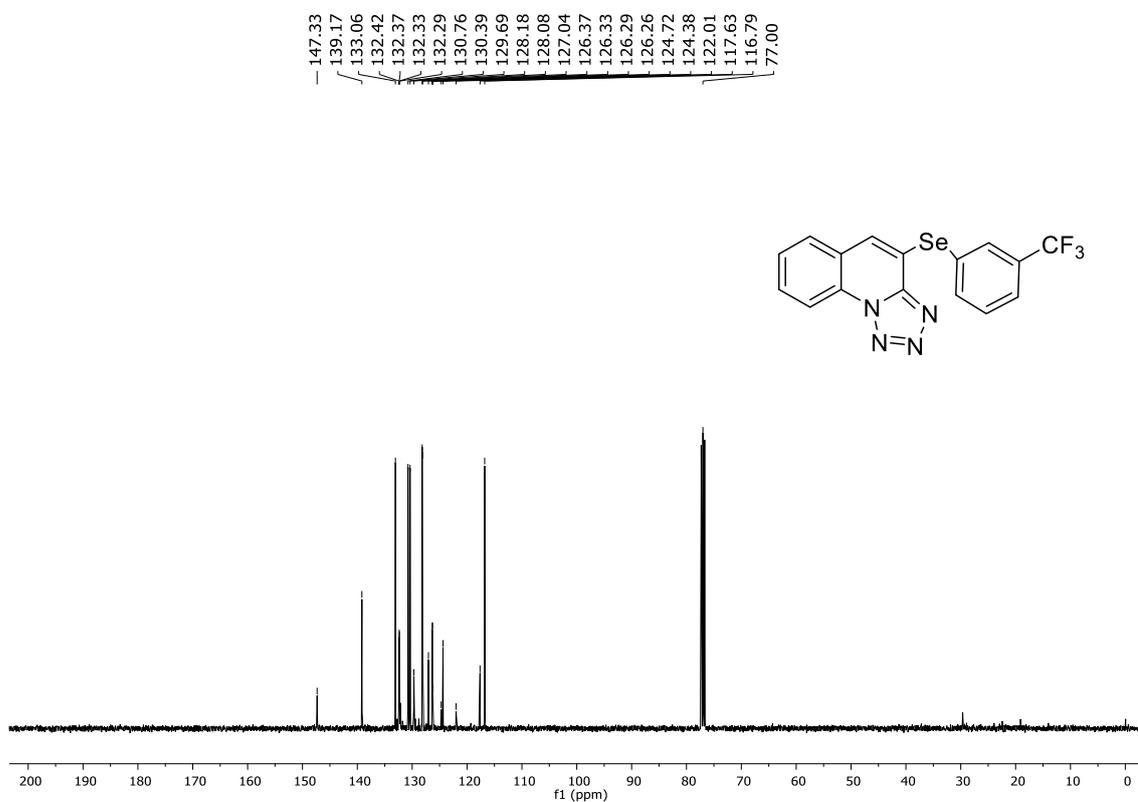


Figura 54. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5g**.

—400.57

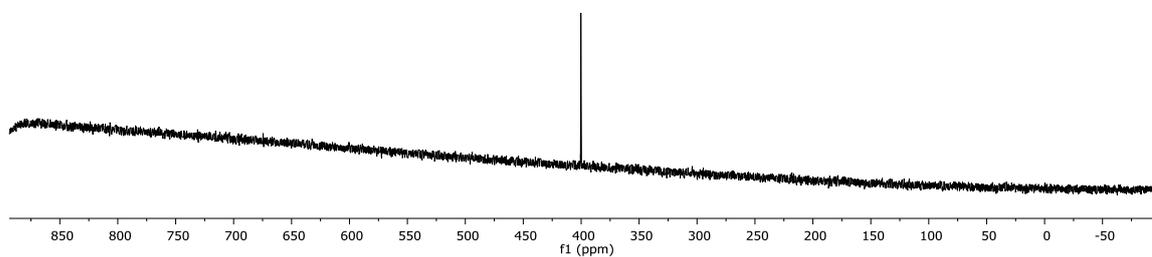


Figura 55. Espectro de RMN ^{77}Se (CDCl_3) do composto **5g**.

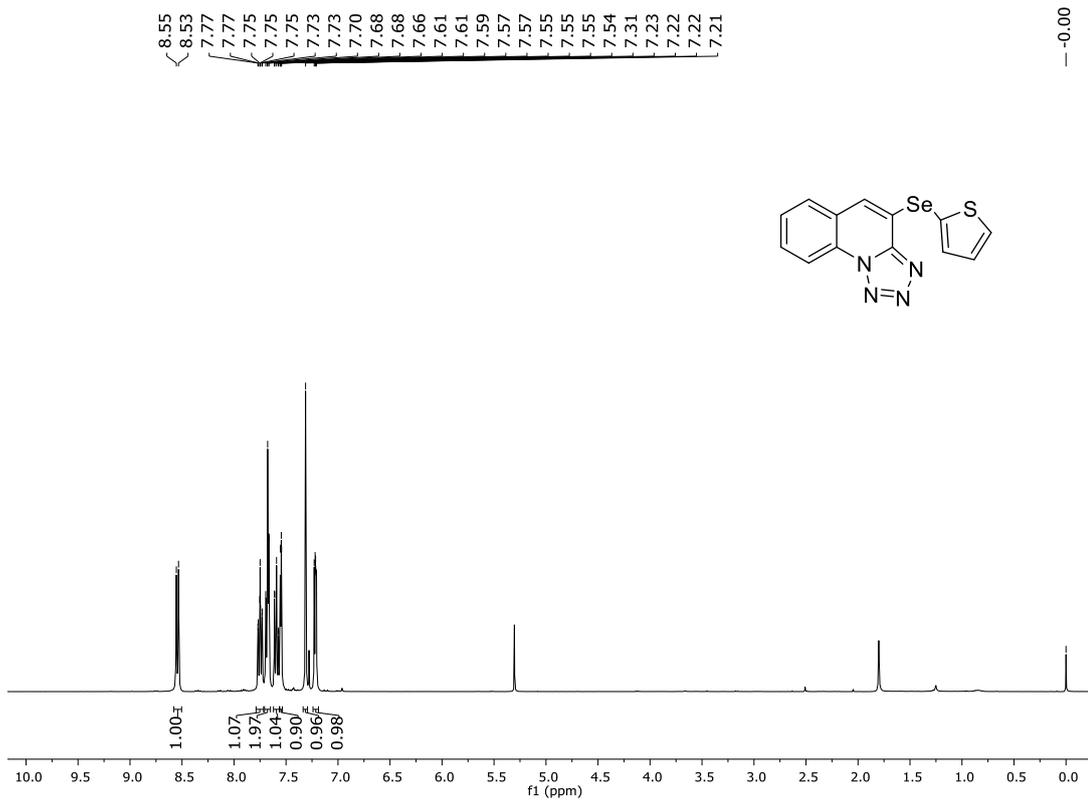


Figura 56. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5h.

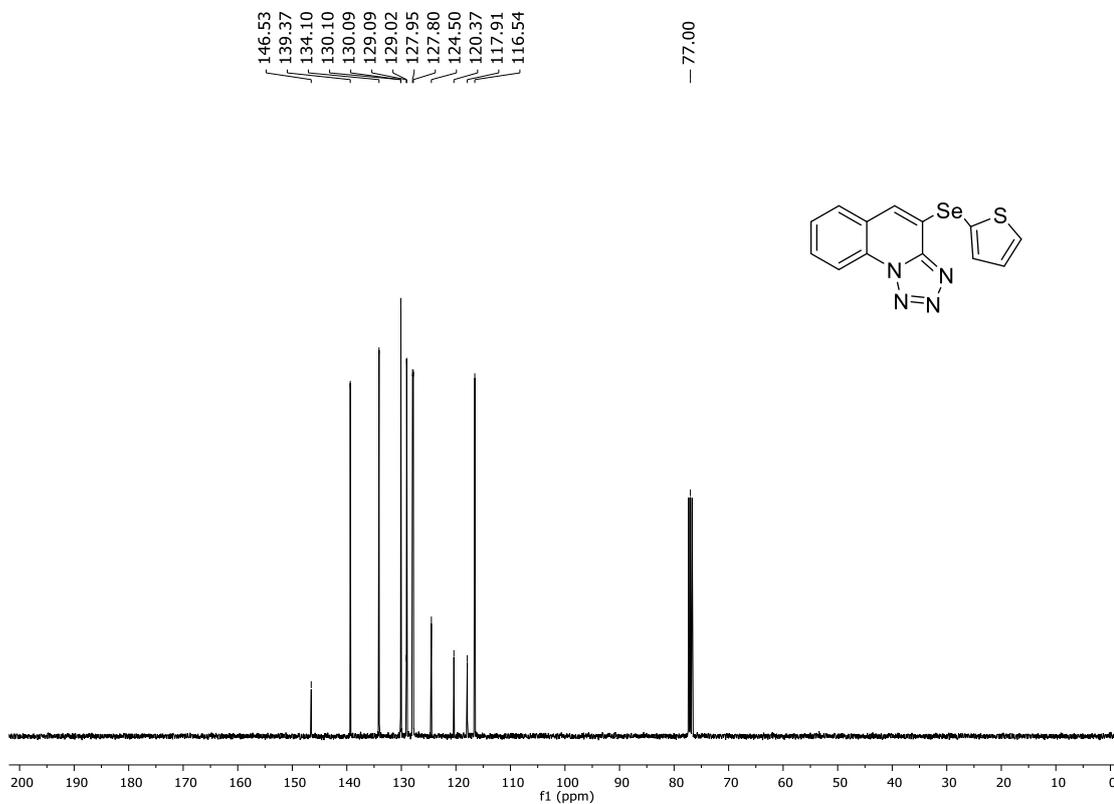


Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5h.

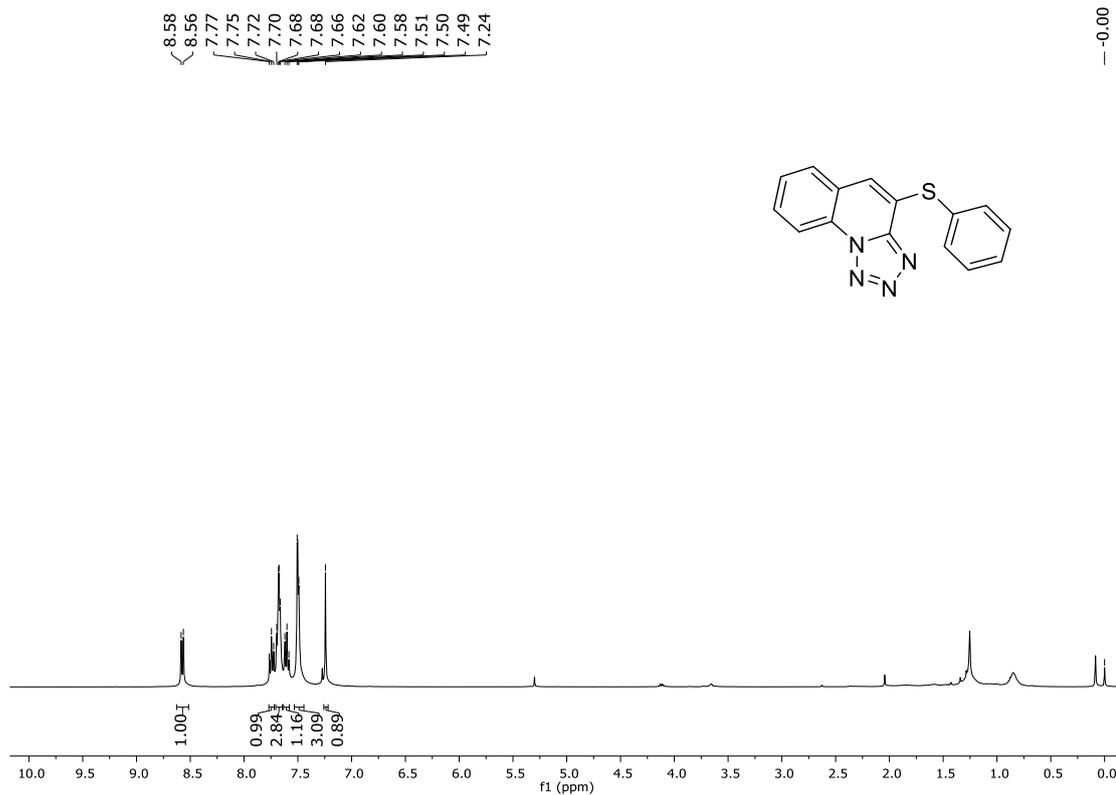


Figura 58. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5i**.

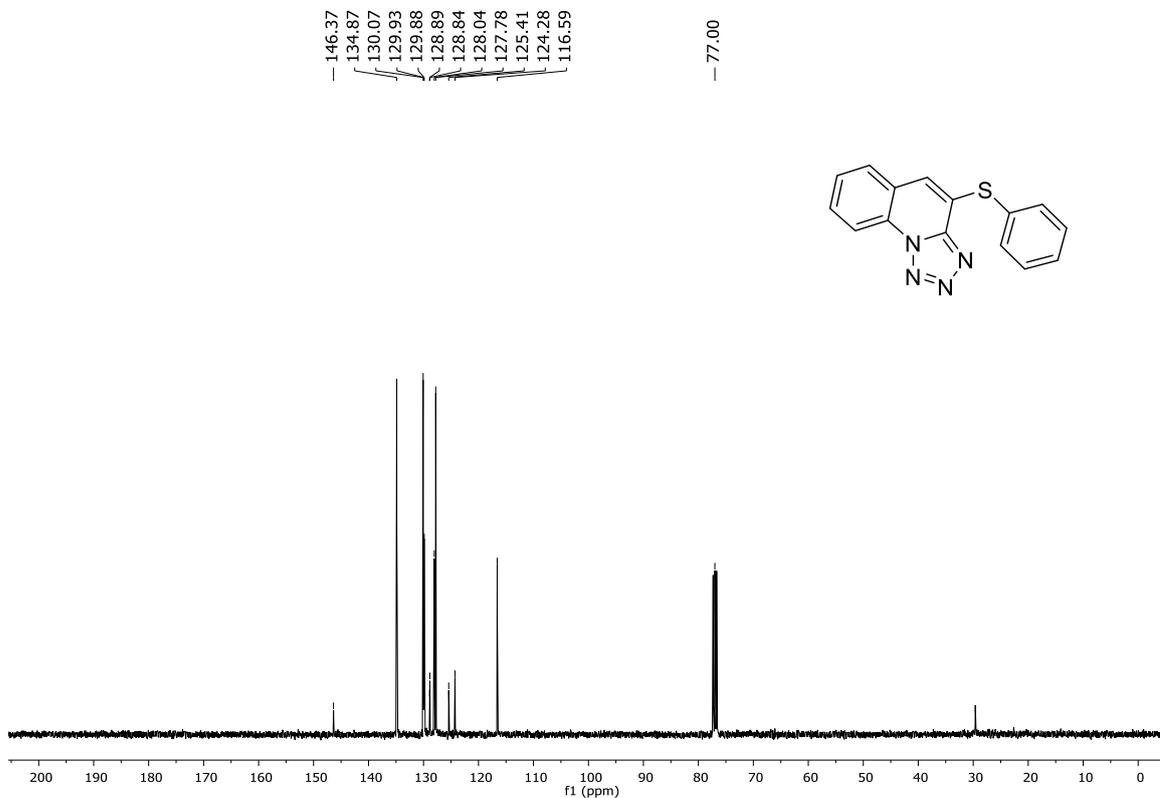


Figura 59. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5i**.

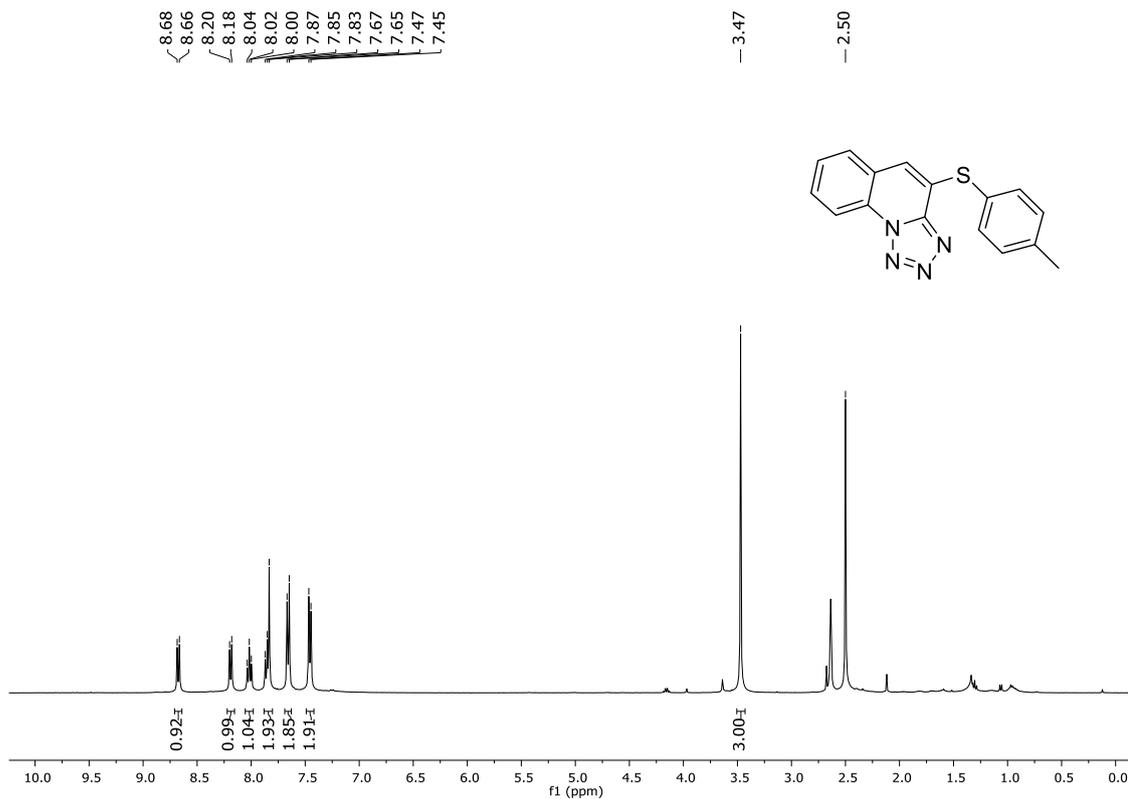


Figura 60. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j.

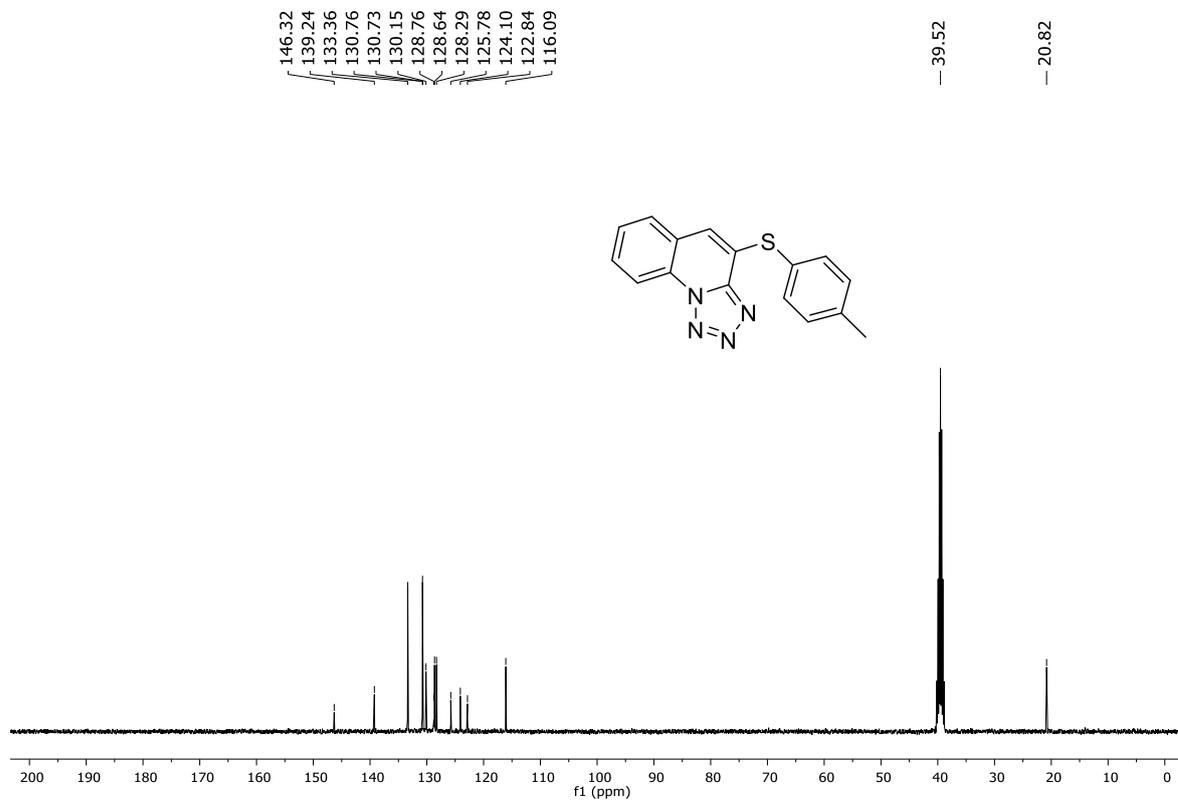


Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5j.

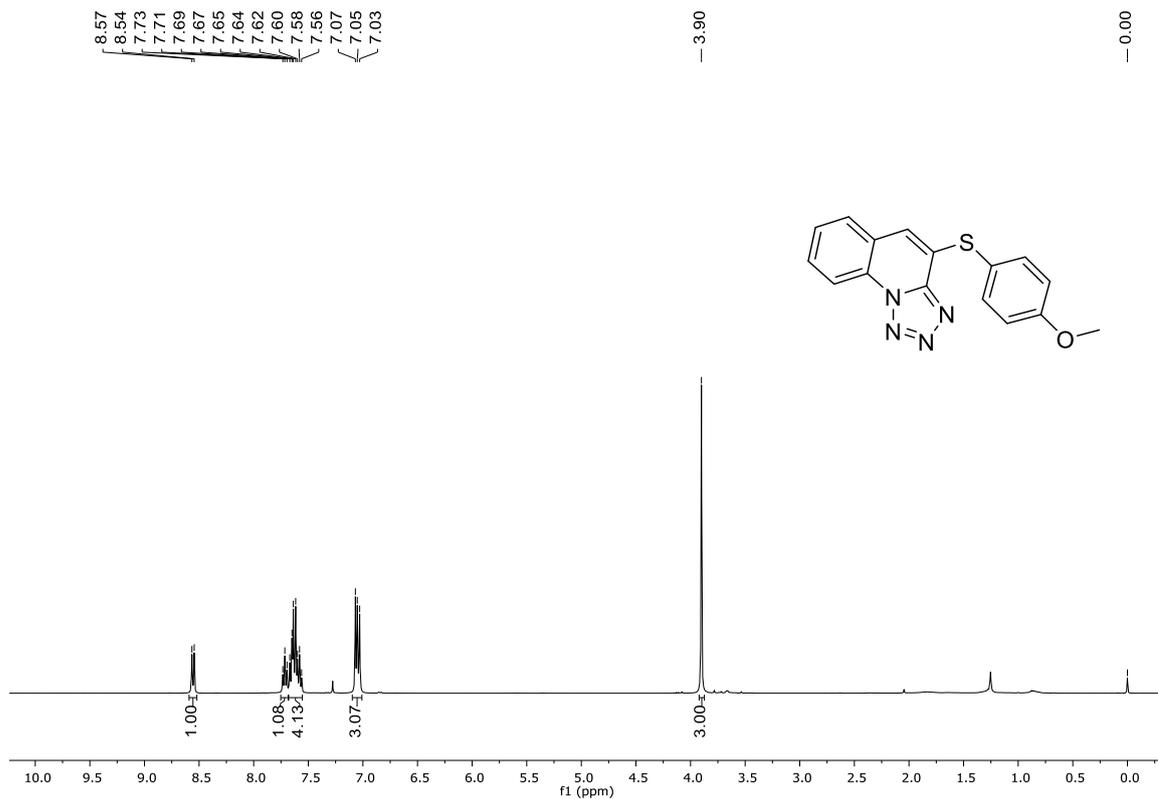


Figura 62. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5k**.

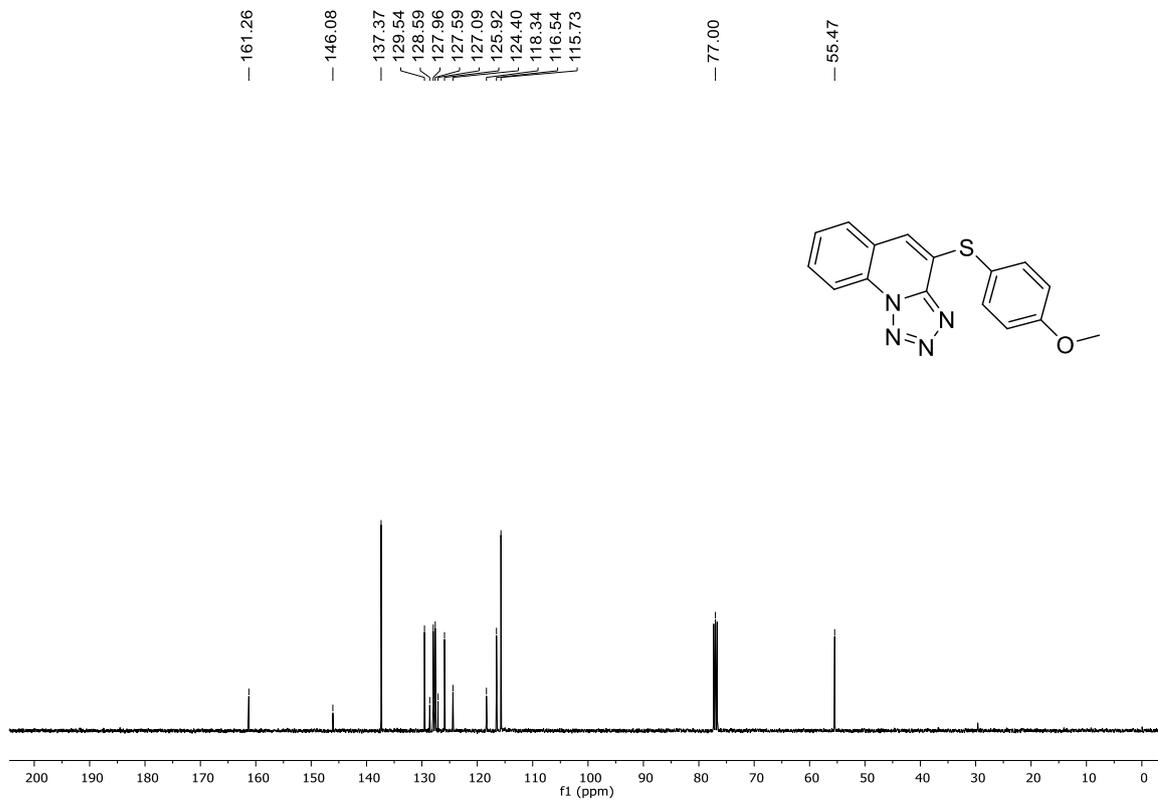


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5k**.

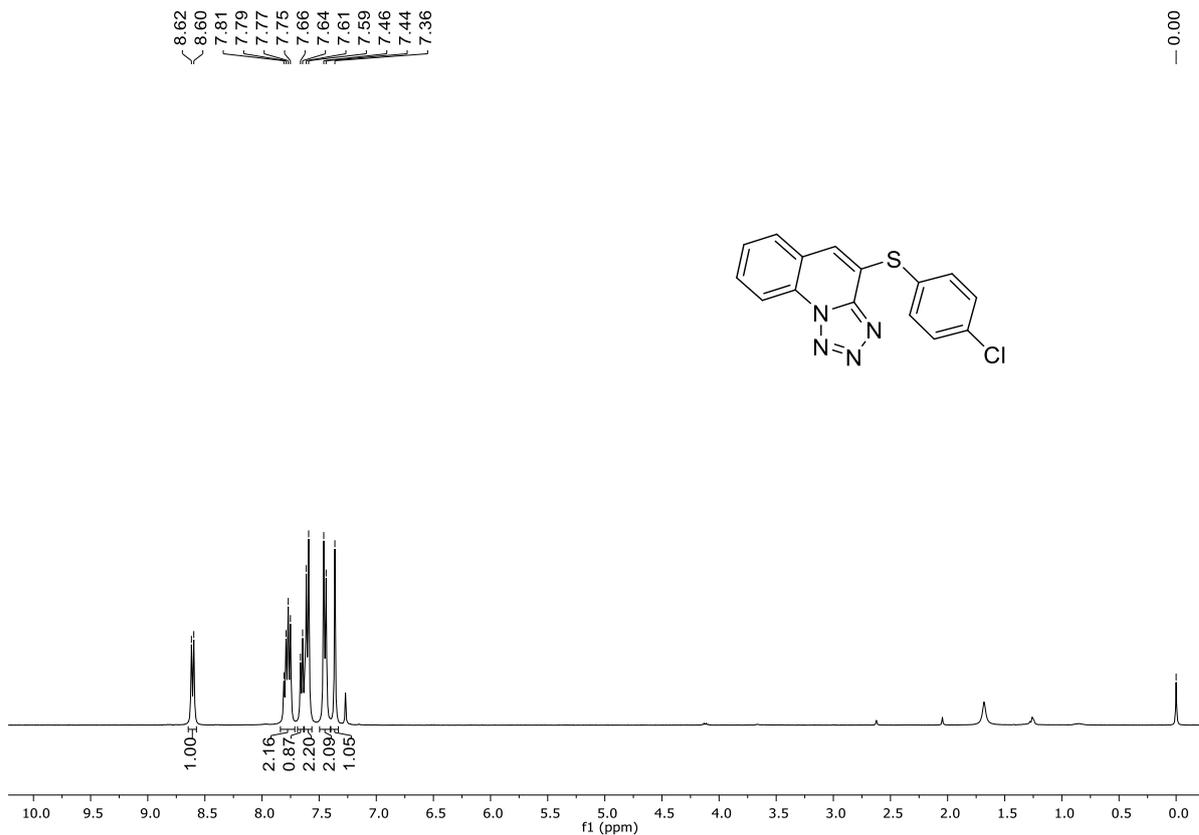


Figura 63. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5I**.

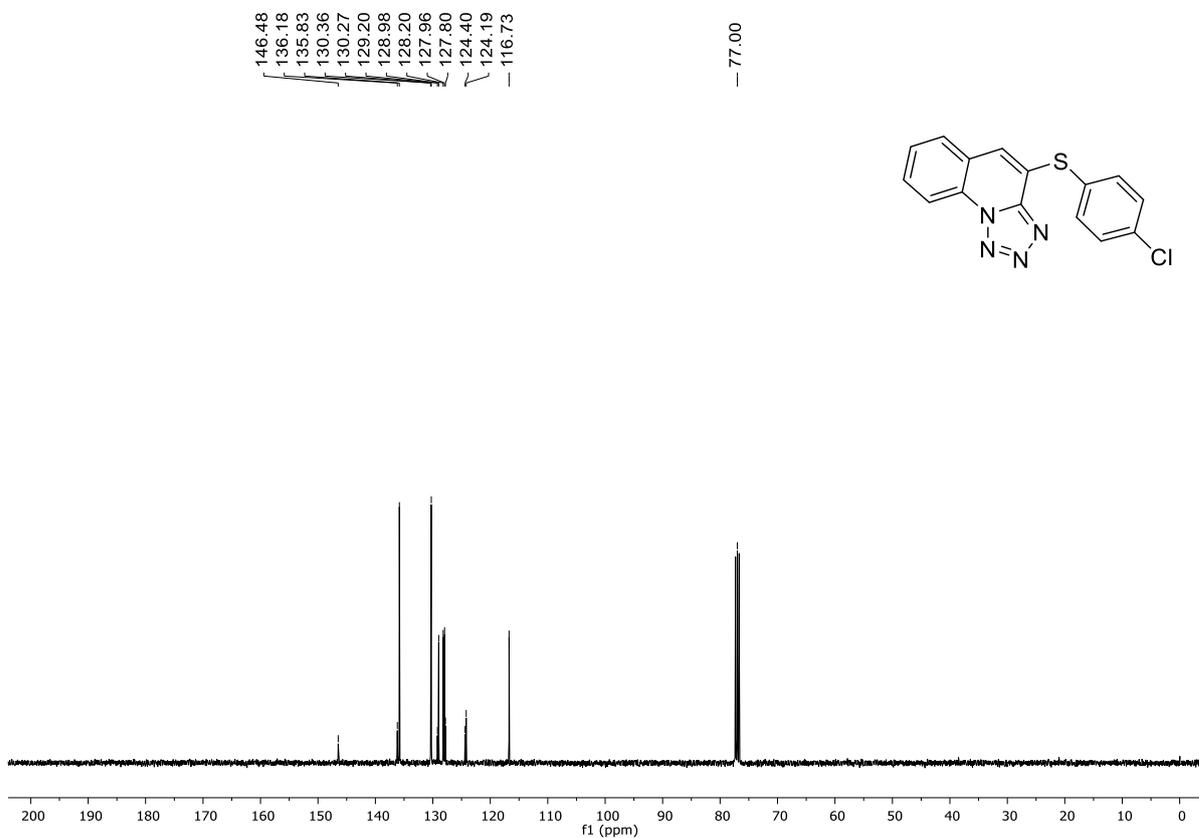


Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5I**.