



**SHAYANI KIMBERLY BENEDITO**

**ESTUDO DE POSSÍVEIS MECANISMOS DA REAÇÃO  
MULTICOMPONENTE DE FORMAÇÃO DE  $N^2$ -ALQUIL- $N^3$ -  
[2-(1,3,4-OXADIAZOL-2-IL) ARIL] BENZOFURAN-2,3-  
DIAMINAS E ANÁLISE DE RMN TEÓRICO**

**LAVRAS - MG**

**2021**

**SHAYANI KIMBERLY BENEDITO**

**ESTUDO DE POSSÍVEIS MECANISMOS DA REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE  
FORMAÇÃO DE  $N^2$ -ALQUIL- $N^3$ -[2-(1,3,4-OXADIAZOL-2-IL) ARIL]  
BENZOFURAN-2,3-DIAMINAS E ANÁLISE DE RMN TEÓRICO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Química, para obtenção do título de Licenciado.

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi

Orientador

**LAVRAS – MG**

**2021**

**SHAYANI KIMBERLY BENEDITO**

**ESTUDO DE POSSÍVEIS MECANISMOS DA REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE  
FORMAÇÃO DE  $N^2$ -ALQUIL- $N^3$ -[2-(1,3,4-OXADIAZOL-2-IL) ARIL]  
BENZOFURAN-2,3-DIAMINAS E ANÁLISE DE RMN TEÓRICO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Química, para obtenção do título de Licenciado.

Aprovado em 19 de novembro de 2021

Dra. Barbára Sayuri Bellete UFLA

Dr. Guilherme Max Dias Ferreira UFLA

Dr. Sérgio Scherrer Thomasi

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi

Orientador

**LAVRAS – MG**

**2021**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus Pai, Filho e Espírito Santo que conduziu toda minha trajetória até aqui.

Aos meus pais, Mario Lucio e Dulce, por todo suporte, carinho, e amor sacrificial que me dedicaram.

Às minhas irmãs Shirlei e Sheila, ao meu irmão Charles, ao meu cunhado Alexandre e a minha cunhada Rayane que estiveram sempre presentes mesmo à distância.

À Ellen e Daniel, que sempre me incentivaram nessa caminhada.

Aos meus amigos de graduação em Química, Danilo, Gabriela, Juliana, Marcela, Pedro e Stephano que me ensinaram, acolheram e tornaram cada etapa que compartilhamos mais leve e marcante.

À Luíza, Mariana e Sarah por serem amigas sempre presentes e amáveis.

Ao meu orientador e professor Sérgio Scherrer Thomasi por toda atenção, paciência e ensinamentos.

À Universidade Federal de Lavras e ao Departamento de Química pela oportunidade de fazer parte deste curso e desta instituição.

## RESUMO

As Reações Multicomponentes – RMCs consistem em reações químicas onde três ou mais reagentes dão origem a um produto cuja maioria ou totalidade dos átomos de partida estão incorporados a ele. Através das RMCs é possível sintetizar 1,3,4-oxadiazóis e benzofuranos, compostos heterocíclicos que podem apresentar atividades biológicas antitumorais, antivirais, antifúngicas, anti-inflamatórias, bactericidas e outras. Compostos híbridos entre essas duas classes podem se tornar importantes fármacos devido a combinação de propriedades biológicas. Uma classe de compostos híbridos contendo o anel 1,3,4-oxadiazol e o sistema benzofurano em suas estruturas, e que chamam atenção devido ao seu potencial farmacológico, são os derivados de  $N^2$ -Alquil- $N^3$ -[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il) aril] benzofuran-2,3-diaminas. Nesse sentido, este trabalho propôs e comparou dois diferentes mecanismos detalhados de como uma reação multicomponente desses compostos poderia proceder, sendo que um desses mecanismos é inédito na literatura, sugerindo estudos teóricos futuros sobre a energia de ativação das reações envolvidas, para elucidar qual seria a proposta mais provável de ocorrer. Também foram realizadas simulações, através do programa computacional *NMR Simulator*, de espectros de Ressonância Magnética Nuclear de 4 possíveis compostos dessa classe, obtidos a partir da variação de substituintes nos reagentes de partida. Os espectros apresentaram diferenças mais evidentes na região de olefínicos e aromáticos, devido à diferença de substituintes que estavam conectados aos anéis benzênicos dos compostos estudados.

**Palavras-chave:** Reações Multicomponentes, 1,3,4-oxadiazol, benzofuranos, RMN.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>8</b>
<b>3.1</b>	<b>Reações Multicomponentes (RMCs).....</b>	<b>8</b>
<b>3.2</b>	<b>Anel 1, 3, 4 – oxadiazol: definição e aplicações .....</b>	<b>12</b>
<b>3.3</b>	<b>Métodos de Síntese de 1, 3, 4 – Oxadiazol .....</b>	<b>14</b>
<b>3.4</b>	<b>Benzofuranos: definição e aplicações.....</b>	<b>19</b>
<b>3.5</b>	<b>Métodos de Síntese de Benzofuranos .....</b>	<b>21</b>
<b>3.6</b>	<b>Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H .....</b>	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>24</b>
<b>4.1</b>	<b>Propostas de mecanismo .....</b>	<b>24</b>
<b>4.2</b>	<b>Simulação dos Espectros de RMN .....</b>	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>28</b>
<b>5.1</b>	<b>Possíveis Mecanismos para a Reação Multicomponente .....</b>	<b>28</b>
<b>5.1.1</b>	<b>Primeira Proposta de Mecanismo .....</b>	<b>28</b>
<b>5.1.2</b>	<b>Segunda Proposta de Mecanismo .....</b>	<b>32</b>
<b>5.2</b>	<b>Espectros de RMN Simulados .....</b>	<b>34</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>40</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A síntese orgânica é de suma importância para diversos ramos da sociedade. Através dessa ferramenta é possível sintetizar uma enorme variedade de compostos, alguns com elevada complexidade. Na indústria farmacêutica diferentes moléculas orgânicas são obtidas, tanto para produção de fármacos já conhecidos, quanto para tentativa de desenvolvimento de novas drogas. Em laboratórios de pesquisa, essa área permite o desenvolvimento de novas metodologias de síntese, obtenção de novas moléculas e avaliação de seus potenciais biológicos. Devido a sua relevância, diferentes estratégias de síntese orgânica foram desenvolvidas ao longo do tempo (MCMURRY, 2016; SANGI, 2016).

Uma dessas estratégias são as Reações Multicomponentes (RMCs), que consistem em uma classe de reações químicas onde a partir de três ou mais reagentes é possível sintetizar um composto com todos ou a maioria dos átomos de partida incorporados ao produto. Sob a ótica da Química Verde, essas reações são muito vantajosas, pois se adequam a alguns de seus princípios, oferecendo ótima economia de átomos, redução de etapas de síntese, diminuição da produção de resíduos devido à redução de etapas de purificação e facilidade de automação (ROGERIO *et al.*, 2016).

Além de serem vantajosas para a Química Verde, as RMCs têm se mostrado muito atrativas aos pesquisadores, principalmente devido ao fato de por meio delas ser possível obter uma vasta gama de moléculas com propriedades bioativas. Este fato é observado desde a década de 1970, quando a Nifedipina, um fármaco utilizado como vasodilatador e em tratamentos de hipertensão arterial, foi obtido por meio da RMC de Hantzsch (GRAENBIN *et al.*, 2019). Entre essas moléculas com potenciais atividades biológicas se encontram os heterociclos, que são anéis contendo um ou mais heteroátomos em sua estrutura, como nitrogênio, oxigênio ou enxofre (MCMURRY, 2016).

Uma classe de heterociclos que apresenta atividades biológicas é a dos 1,3,4-oxadiazóis que consistem em um dos quatro isômeros possíveis de oxadiazóis, caracterizados como um anel de cinco membros, no qual há um átomo de oxigênio na posição 1 e dois átomos de nitrogênio nas posições 3 e 4, estes são ligados por ligações duplas. Diversas pesquisas revelaram que essa classe de compostos pode apresentar propriedades antitumorais, antifúngicas, bactericidas, anti-inflamatórias, antidiabéticas e antituberculosas. Fármacos como Furamizol<sup>®</sup>, Tiodazosin<sup>®</sup>, Nesapidil<sup>®</sup>, Raltegravir<sup>®</sup> e Zibotentan<sup>®</sup> são exemplos da utilização de compostos bioativos com a fração 1,3,4-oxadiazol presentes em suas estruturas (PARUCH *et al.*, 2019).

Os benzofuranos também são heterociclos cuja estrutura é uma fusão de um anel benzênico com um anel furano. Eles são encontrados em uma vasta série de produtos naturais e sintéticos com substâncias bioativas, sendo úteis em diversas áreas, como na química medicinal e na agricultura. Algumas atividades biológicas apresentadas pelos benzofuranos são atividades anti-hiperglicêmica, antiviral, analgésica, antiparasita, antimicrobiana, antitumoral, anti-Alzheimer, antifúngicas, inseticidas e herbicidas (XU *et al.*, 2019; SHAMSUZZAMAN, H. K, 2015).

Devido as atividades biológicas apresentadas tanto pelos compostos pertencentes a classe dos 1, 3, 4 – oxadiazóis, quanto aos pertencentes a classe dos benzofuranos, compostos híbridos derivados dessas duas classes têm sido sintetizados, visando desenvolver moléculas que combinam diferentes atividades biológicas dessas classes em um mesmo composto. Derivados de  $N^2$ -alquil- $N^3$ -[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il) aril] benzofuran-2,3-diaminas são um exemplo desses híbridos que chama atenção pelo seu potencial farmacológico e que podem ser sintetizados a partir de Reações Multicomponentes (ADIB *et al.*, 2012).

Diante do exposto, um dos objetivos futuros do laboratório de química orgânica da Universidade Federal de Lavras (UFLA) é sintetizar, através da síntese multicomponente, vários derivados de compostos híbridos dos compostos  $N^2$ -alquil- $N^3$ -[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il) aril] benzofuran-2,3-diaminas e submeter essas substâncias a testes que avaliem seus potenciais biológicos. Desta maneira, é importante elucidar mecanismos de como a síntese de derivados deste composto pode proceder e também avaliar os efeitos que diferentes substituintes podem ter nas moléculas.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

O objetivo do presente trabalho é propor e comparar possíveis mecanismos para síntese multicomponente dos compostos  $N^2$ -Alquil- $N^3$ -[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il) aril] benzofuran-2,3-diaminas e simular espectros para compostos que podem ser obtidos por meio desta síntese.

### 2.2 Objetivos específicos

- Propor e comparar dois diferentes mecanismos detalhados para a síntese multicomponente dos compostos  $N^2$ -Alquil- $N^3$ -[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il) aril] benzofuran-2,3-diaminas.



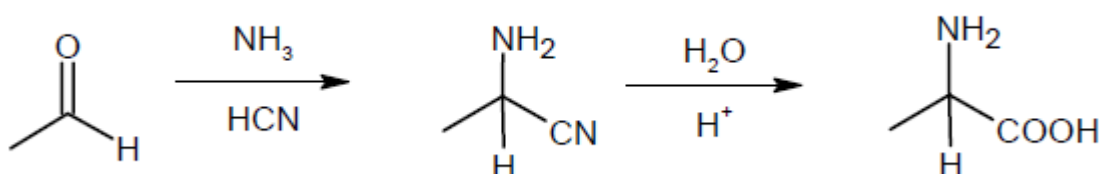
- Simular, através de programas computacionais, os espectros de RMN de hidrogênio de 4 possíveis compostos dessa classe, avaliando as diferenças nas constantes de acoplamento e deslocamento que diferentes grupos conectados aos anéis aromáticos provocam no espectro.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Reações Multicomponentes (RMCs)

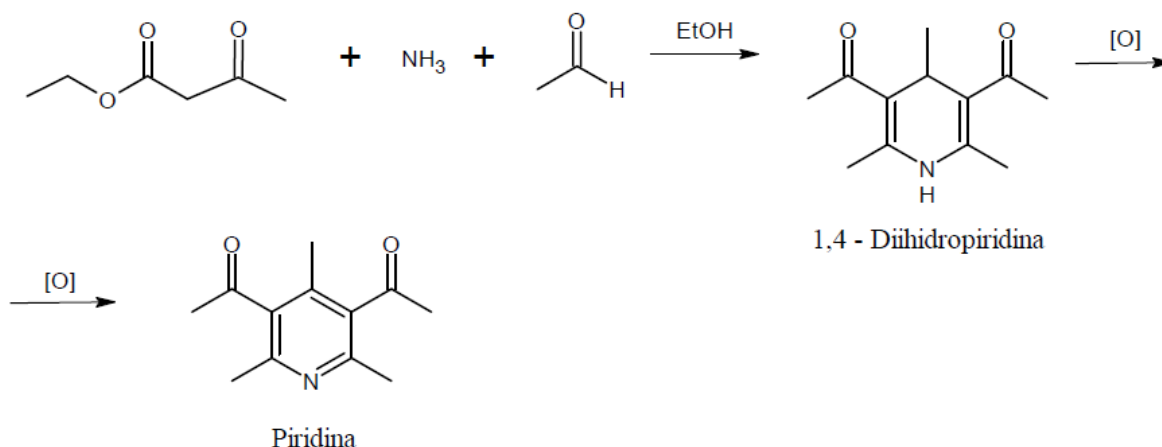
Em 1850, o químico alemão Adolph Strecker reagiu em um único recipiente uma mistura entre acetaldeído ( $\text{CH}_3\text{CHO}$ ), amônia ( $\text{NH}_3$ ) e ácido cianídrico ( $\text{HCN}$ ), gerando uma aminonitrila que, por sua vez, era hidrolisada e dava origem ao aminoácido alanina (**Figura 1**). Esta era uma reação muito simples de ser executada para se obter aminonitrilas e aminoácidos (ROGERIO *et al.*, 2016).

**Figura 1** — Metodologia simplificada da reação de Strecker



**Fonte:** Do autor.

Algumas décadas depois, outro químico alemão, Arthur Rudolf Hantzsch sintetizou uma 1,4-diidropiridina simetricamente substituída, que ao oxidar espontaneamente com o oxigênio molecular atmosférico foi convertida em piridina (**Figura 2**). Semelhantemente a reação de Strecker, Hantzsch realizou sua reação em um único recipiente, uma condensação entre dois equivalentes estequiométricos de acetoacetato de etila e um equivalente estequiométrico de acetaldeído e de amônia (ROGERIO *et al.*, 2016).

**Figura 2** — Mecanismo Geral de Hantzsch

Fonte: ROGÉRIO *et al.*; 2016

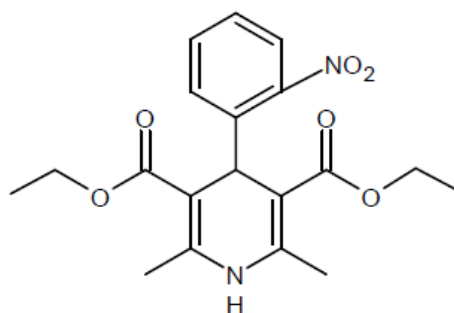
À medida em que o tempo passou, diversos químicos continuaram a realizar reações do mesmo tipo, partindo de uma mistura inicial de reagentes em um único recipiente e obtendo os produtos desejados. Os principais exemplos dessas reações são a reação de síntese de diidropirimidinonas de Bignelli (1891), a reação de síntese de amina alquiladas de Mannich (1917), a reação de síntese de  $\alpha$ -aciloxicarboxiamida de Passerini (1921) e a reação de síntese de derivados de  $\alpha$ -aminoacilamidas de Ugi (1959) (ROGERIO *et al.*, 2016; DOMLING, WANG, WANG, 2012). Juntamente com as reações de Strecker e Hantzsch, essas reações fundamentam o que ficou denominado como Reações Multicomponentes – RMCs.

Reações Multicomponentes – RMCs constituem uma classe de reações químicas onde três ou mais reagentes reagem em um único recipiente e dão origem a um produto com a maioria dos átomos dos reagentes incorporados a ele (DOMLING, WANG, WANG, 2012). Elas possuem muitas vantagens em relação as reações de sínteses lineares: permitem uma economia de átomos, visto que, todos ou quase todos os átomos de partida se encontram na molécula final. O produto é sintetizado em uma única etapa, não necessitando de variadas e dispendiosas etapas. Com isso geram menos resíduos e diminui-se a necessidade de se utilizar diversos processos de purificação. As reações costumam ter altos rendimentos, apresentando uma excelente eficiência de síntese. Também possuem facilidade de automação. Essas características fazem das RMCs atrativas para a Química Verde (ROGERIO *et al.*, 2016; DOMLING, WANG, WANG, 2012).

No entanto, o que tornam as RMCs realmente mais atrativas para os pesquisadores é a possibilidade de se obter através delas diversas moléculas com propriedades bioativas. Tal fato começou a ser observado em 1970, quando um fármaco bloqueador de canais de cálcio foi

obtido por reação de Hantzsch, a Nifedipina (**Figura 3**) (GRAEBIN *et al.*, 2019). Essas propriedades bioativas são relacionadas ao fato da grande maioria das moléculas obtidas por RMCs permitirem a introdução de grupos funcionais em reações subsequentes, o que as tornam excelentes precursoras para uma diversidade enorme de sínteses de moléculas com efeitos medicinais. Sendo necessárias poucas etapas, entre uma a três normalmente, para se obterem bibliotecas completas de compostos avançados com possíveis atividades biológicas a partir de um mesmo tipo de RMC, variando apenas os substituintes das moléculas dos reagentes (DOMLING, WANG, WANG, 2012).

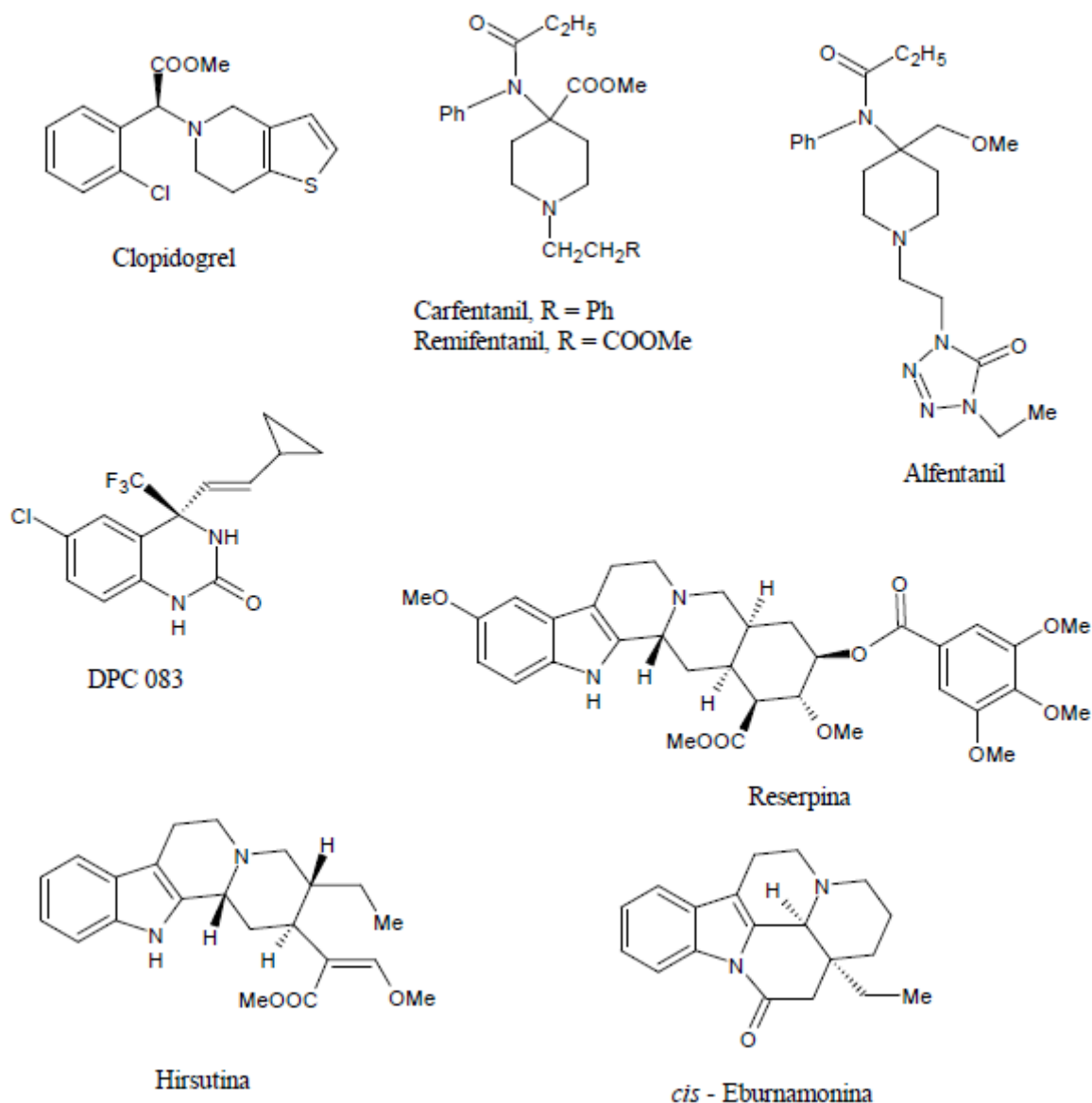
**Figura 3** — Molécula da droga Nifedipina



**Fonte:** GRAENBIN *et al.*, 2019

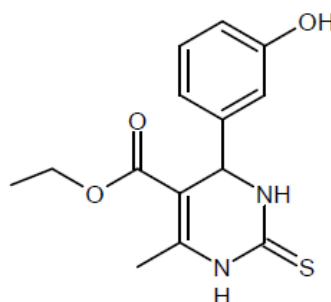
Essas vantagens das RMCs podem ser vistas, por exemplo, observando-se a evolução da Reação de Strecker ao longo dos anos. Devido à versatilidade do uso das  $\alpha$ -aminonitrilas no desenvolvimento de diversos produtos, a RMC de Strecker é utilizada na síntese de fármacos de suma importância como o Clopidogrel, que atua como antiplaquetário no tratamento e prevenção da trombose arterial; os opioides analgésicos carfentanil, remifentanil e alfentanil; os anti-hipertensivos reserpina, hirsutina e eburnamonina; e o agente anti HIV DPC 083 (**Figura 4**) (KOUZNETSOV, GALVIS, 2018).

**Figura 4** — Fármacos derivados de  $\alpha$ -aminonitrilas



Fonte: KOUZNETSOV, GALVIS; 2018

Outros exemplos importantes podem ser citados. As diidropirimidinonas de Bignelli, dos anos 2000 em diante diversos estudos comprovaram que essa classe de moléculas possui diferentes atividades biológicas, podendo atuar como antiproliferativo, antifúngico, antibacteriano, anti-inflamatório, antioxidante e como inibidores anticolinesterase. O monastrol (**Figura 5**), que atua como antimetabólico, é uma das diidropirimidinonas mais conhecidas. As azinomicinas que atuam como agentes anticâncer e a Hidrastatina que atua como herbicidas podem ser sintetizadas a partir da Reação de Passerini (GRAEBIN *et al.*, 2019).

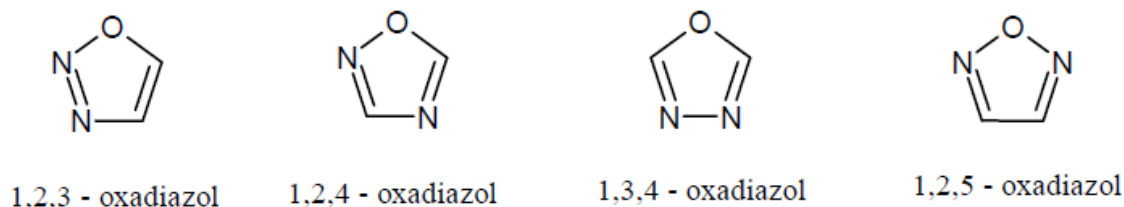
**Figura 5** — Fármaco antimiótico Monastrol

**Fonte:** GRAENBIN *et al.*, 2019

Desta maneira, é notório a importância das RMCs. No entanto, estas reações possuem desafios e um dos maiores é o fato de muitas delas darem origem a produtos constituídos por misturas racêmicas, o que é um empecilho para a química medicinal, visto que em geral apenas um dos enantiômeros possuem as propriedades biológicas desejadas (GRAEBIN *et al.*, 2019).

### 3.2 Anel 1, 3, 4 – oxadiazol: definição e aplicações

Compostos heterocíclicos são muito importantes na indústria farmacêutica, pois apresentam diferentes atividades farmacológicas, tais como antitumorais, antifúngicas, anti-inflamatórias, antidiabéticas e antituberculose (NAYAK *et al.*, 2021). Dentre esses compostos orgânicos, há uma classe conhecida como oxadiazóis, que são anéis de cinco membros contendo um átomo de oxigênio na posição 1 e dois átomos de nitrogênio com ligações duplas na estrutura. São conhecidos quatro isômeros de oxadiazóis: 1,2,3-oxadiazol; 1,2,4-oxadiazol; 1,3,4-oxadiazol e 1,2,5-oxadiazol (**Figura 6**) (VAIDYA *et al.*, p. 572, 2020).

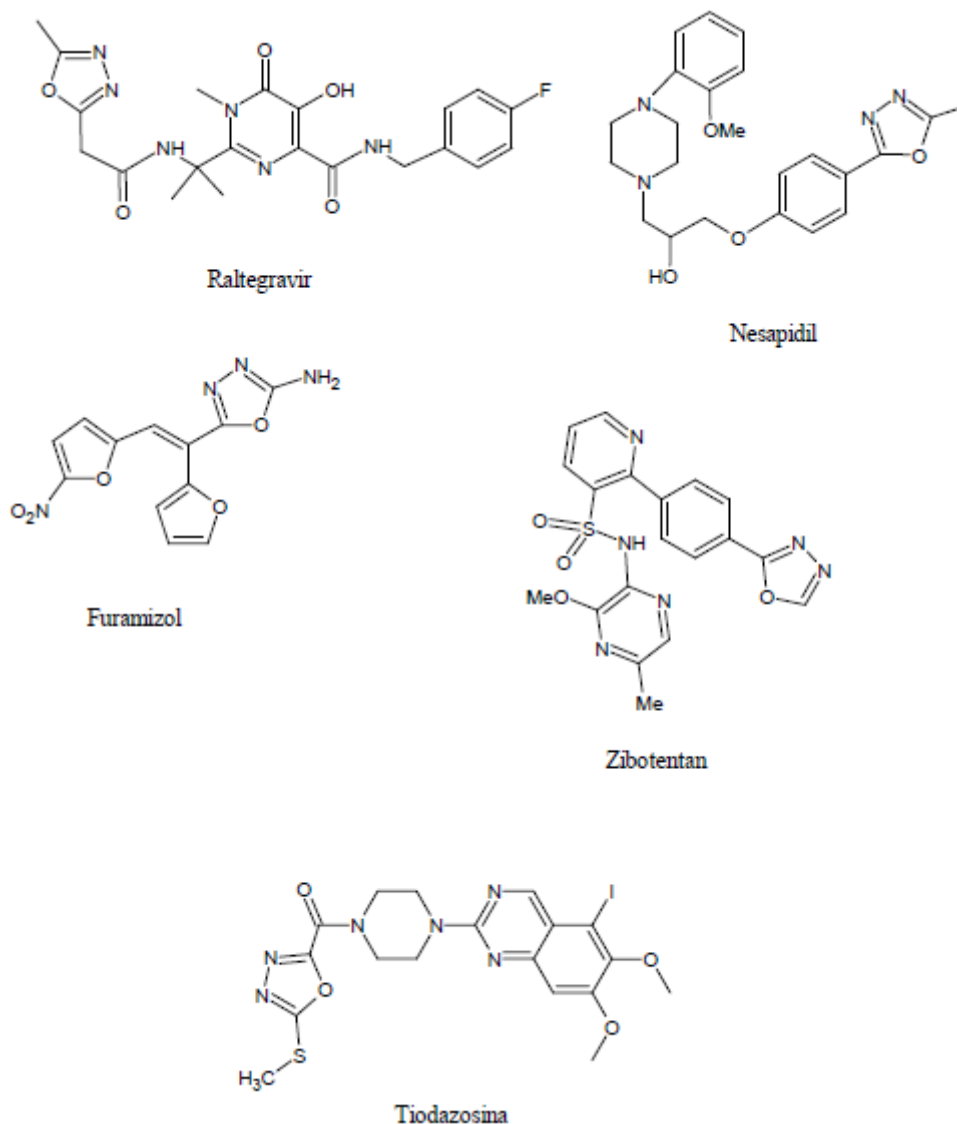
**Figura 6** — Isômeros de oxadiazóis

**Fonte:** Do autor

O isômero 1,3,4-oxadiazol possui o átomo de oxigênio localizado na primeira posição do anel e os átomos de nitrogênio na 3 e 4 posições, respectivamente. A importância de seus derivados com diferentes substituintes, tais como –mono, -di, -tri, aromáticos e heterocíclicos,

está relacionada principalmente à suas atividades biológicas e medicinais, que têm sido amplamente exploradas pela indústria farmacêutica, principalmente em relação as propriedades antitumorais (VAIDYA *et al.*, 2020). Alguns fármacos contendo essa classe de moléculas já são bastante difundidos no mercado, tais como Furamizol<sup>®</sup>, Tiodazosina<sup>®</sup>, Nesapidil<sup>®</sup>, Raltegravir<sup>®</sup> e Zibotentan<sup>®</sup> (**Figura 7**) (PARUCH *et al.*, 2019).

**Figura 7** — Fármacos que contém o anel 1,3,4-oxadiazol



**Fonte:** PARUCH *et al.*, 2019

As propriedades farmacológicas apresentadas pelos derivados de 1,3,4-oxadiazóis estão relacionadas a diferentes fatores. O volume estérico da molécula é apontado como fator importante. Rahman (2013) concluiu que o aumento do volume estérico e da polarizabilidade dos substituintes em sinergia com a diminuição da ramificação contribuem para o aumento da atividade antiproliferativa de tumores. Outro fator químico que contribui para atividade

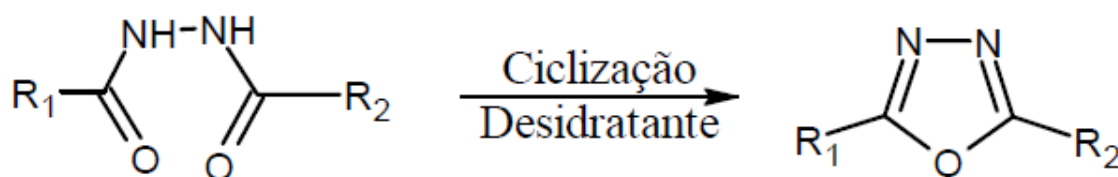
farmacológica dessa classe de substâncias é a presença da fração azol -N=C-O no núcleo da molécula que aumenta a lipofilicidade do medicamento, em relação aos outros isômeros de oxadiazol, e ele é transportado mais facilmente para o alvo através de difusão transmembrana (NAYAK *et al.*, 2021). Em caso de atividade antimicrobiana, o grupo toxicofórico azol reage com o núcleo das células microbianas, inativando-as (PARUCH *et al.*, 2019).

Além da importância bioativa dos 1,3,4 - oxadiazóis, essa classe de compostos também apresenta outras diversas potenciais aplicações. Por ser rico em nitrogênio, possuir uma estabilidade desejável, essa classe tem sido alvo de pesquisa de desenvolvimento de materiais, como exemplo os explosivos. Eles oferecem como vantagens em comparação a outros materiais como trinitrotolueno (TNT), uma alta liberação de energia sem liberação de gás nitrogênio tóxico durante a detonação (DU *et al.*, 2021). Diversas pesquisas também apontaram potencial fotossensibilizador, líquidos iônicos, cristais líquidos, fotomecânicos e fotoluminescentes, que são importantes na química de desenvolvimento de novos materiais (ADIB *et al.*, 2012).

### 3.3 Métodos de Síntese de 1, 3, 4 – Oxadiazol

Há muitos métodos de síntese de 1,3,4-oxadiazóis na literatura, sendo que os mais convencionais envolvem múltiplas etapas, como ciclização de diacilhidrazidas, reações envolvendo ácidos carboxílicos e hidrazinas ácidas, reações envolvendo N-acilhidrazonas, semicarbazidas e tetrazóis (ROUHANI, RAMAZANI, JOO, 2015; DU *et al.*, 2021).

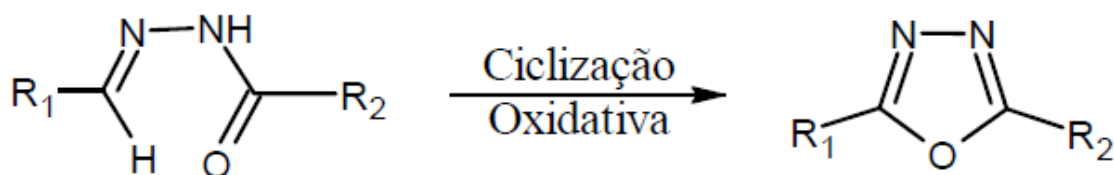
Um dos métodos clássicos de síntese do esqueleto de 1,3,4-oxadiazol consiste na ciclização desidratante de 1,2 – diacilhidrazinas (**Figura 8**) utilizando diferentes reagentes desidratantes em altas quantidades, como cloreto de tionila, oxicloreto de fósforo, reagentes de Burgess ou ácido sulfúrico e altas temperaturas (DU *et al.*, 2021; STABILE, *et al.*, 2010; SOULDOZI, RAMAZANI, 2007). O uso desses tipos de reagentes é uma desvantagem para emprego dessa reação, visto que a maioria deles são hidrocópicos, muito tóxicos, termicamente instáveis e/ou altamente corrosivos, o que agrega periculosidade aos procedimentos (WANG *et al.*, 2015; POULIOT *et al.*, 2012).

**Figura 8** — Ciclização desidratante de 1,2 - diacilhidrazinas

Fonte: (DU *et al.*, 2021)

Devido a esse fato alguns pesquisadores tentaram utilizar outros agentes desidratantes para obtenção de 1,3,4-oxadiazóis, como óxido de trifenilfosfato, anidrido triflúrico, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, diclorofosfato suportado por sílica, que são reagentes que oferecem menor riscos durante a manipulação, tornando os experimentos mais simples. Além disso também contribuem com maiores rendimentos e menores tempos de reação (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Outro método clássico de síntese dos 1,3,4-oxadiazóis consiste na ciclização oxidativa de *N*-acilhidrazonas (**Figura 9**) utilizando variados agentes oxidantes em sinergia com catalisadores metálicos (DU *et al.*, 2021). Esse tipo de reação apresenta a vantagem de sua auto economia, mas geralmente emprega catalisadores metálicos e agentes oxidantes perigosos (WANG *et al.*, 2015).

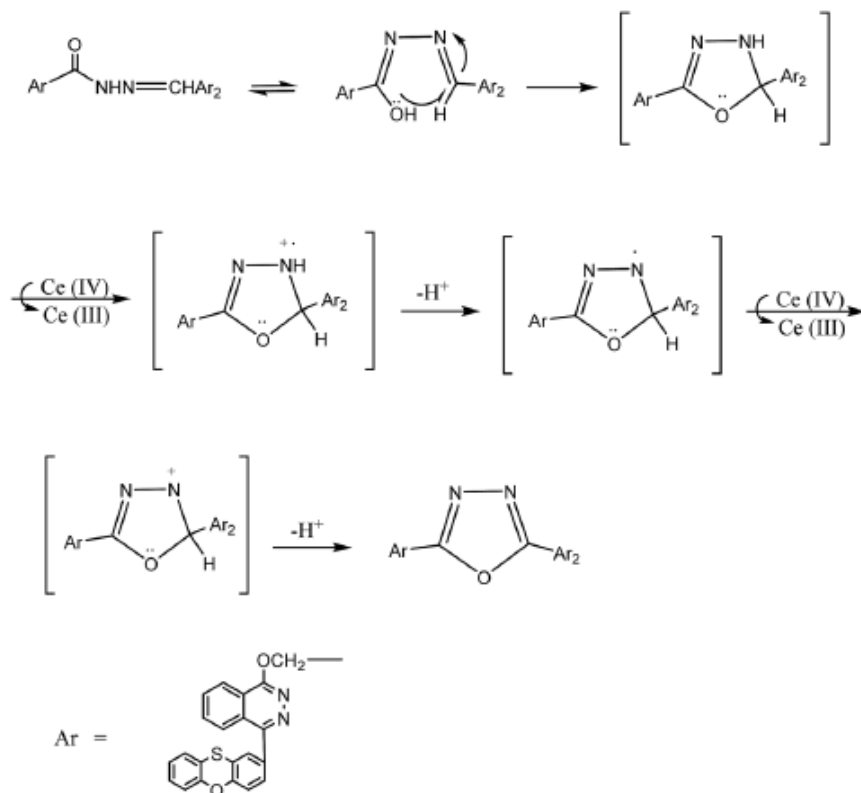
**Figura 9** — Esquema geral da ciclização oxidativa de *N*-acilhidrazonas

Fonte: WANG *et al.*, 2015

Behalo (2016) propôs um mecanismo para esse tipo de reação utilizando nitrato de amônio e cério (IV) como catalisador (**Figura 10**), deixando claro que este poderia atuar tanto como oxidante, como base de Lewis.



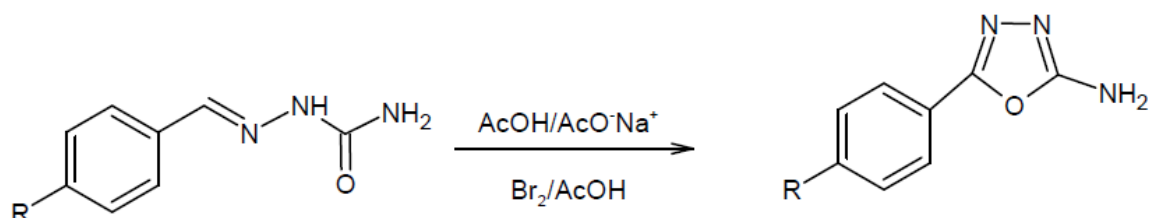
**Figura 10** — Proposta de mecanismo de ciclização oxidativa de *N*-acilhidrazonas utilizando nitrato de amônio e cério (IV) como catalisador



**Fonte:** BEHALO, 2016

A ciclização oxidativa para obtenção de oxadiazóis substituídos pode ser utilizada na síntese de 5-substituído-1,3,4-oxadiazol-2-aminas a partir de semicarbazonas (**Figura 11**). Na presença de bromo molecular em ácido acético, elas facilmente se ciclizam dando origem ao anel 1,2,3-oxadiazol disubstituído (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

**Figura 11** — Esquema geral da ciclização oxidativa de semicarbazonas

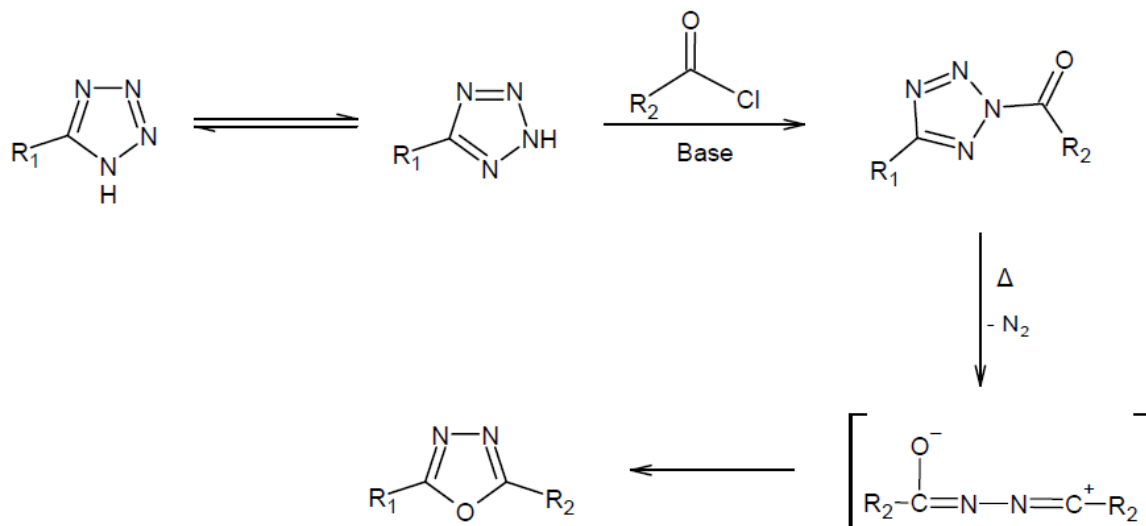


**Fonte:** OLIVEIRA *et al.*, 2012

Embora menos utilizada, a reação de Huisgen, que consiste numa reação entre um tetrazol e um cloreto de acila, é também considerada uma síntese clássica para formação de 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos (DU *et al.*, 2021). Comparada com os outros métodos, essa

reação é considerada fácil. Seu mecanismo consiste em basicamente quatro etapas (**Figura 12**). Primeiro um tetrazol acilado é formado a partir de uma reação de N-acilação entre o cloreto de acila e o tetrazol. Em seguida há uma eliminação de  $N_2$ , formando um 1,5 dipolo de nitrila imina que, por sua vez, passa por uma ciclização formando o anel de 1,3,4-oxadiazol-2,5-dissubstituído (WANG *et al.*, 2015).

**Figura 12** — Mecanismo simplificado da reação de Huisgen



**Fonte:** WANG *et al.*, 2015

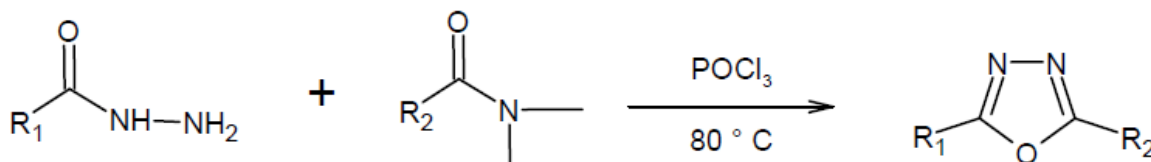
Apesar de ser uma metodologia simples, a Reação de Huisgen apresenta desvantagens relacionadas ao uso de reagentes de acilação, base e aditivos relativamente corrosivos (WANG *et al.*, 2015). Além disso os derivados de tetrazol são muito instáveis, liberando muita energia com facilidade se expostos a estresses térmicos (REICHART, KAPPE, 2011).

Outra forma retratada de obter os 1,3,4-oxadiazóis é a partir do acoplamento ciclodesidratante cruzado. Desta maneira, primeiro o acoplamento direto entre 5-aryl-2 H-tetrazol e aldeídos gera tetrazóis acilados que, por sua vez, passam por um rearranjo térmico que dá origem a 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos. Essa metodologia de síntese apresenta economia de átomos e redução da produção de subprodutos (WANG *et al.*, 2015).

Com o avanço das pesquisas sobre 1,3,4-oxadiazóis muitos grupos de pesquisadores desenvolveram métodos de síntese do tipo reações multicomponentes ou *one-pot* de derivados desses compostos, visando a alcançar menores tempos de reação, maior economia de átomos e operações mais simplificadas (OLIVEIRA *et al.*, 2012). Nesse sentido, Li *et al.* (2014) desenvolveram um método de síntese multicomponente de 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazóis, baseado na reação entre N, N-dimetilamidas e hidrazidas ácidas na presença de oxicloreto de

fósforo como reagente de acoplamento e catalisador de ciclo-desidratação na ausência de qualquer solvente (**Figura 13**). Os resultados obtidos foram satisfatórios, visto que bons a ótimos rendimentos foram alcançados, entre 54-92 %.

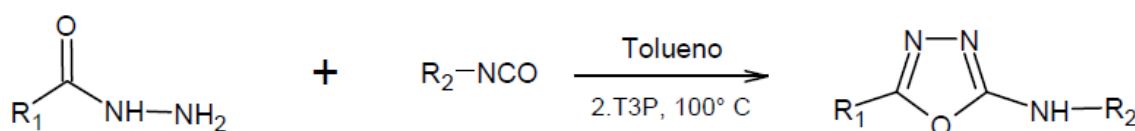
**Figura 13** — Reação multicomponente entre hidrazina, N, N-dimetilamidas e oxicloreto de fósforo



Fonte: LI *et al.*, 2014

Ilangoan *et al.* (2015) desenvolveram uma síntese multicomponente de 2-amina-1,3,4-oxadiazóis baseado na ciclodesidratação de acilsemicarbazidas (**Figura 14**) utilizando como reagentes acilhidrazidas, isocianatos e anidrido propano fosfórico (T3P) como agente de acoplamento que, em relação a outros agentes de acoplamento, oferece as vantagens de possuir baixa toxicidade, ampla tolerância ao grupo funcional, baixa epimerização e grande solubilidade de subprodutos em água. O procedimento demonstrou ser eficiente, rendimentos entre 78% a 90% foram obtidos e as condições de reação foram ótimas, visto que se mostraram simples, leves, não tóxicos, ambientalmente benignos e aplicável em diferentes escalas.

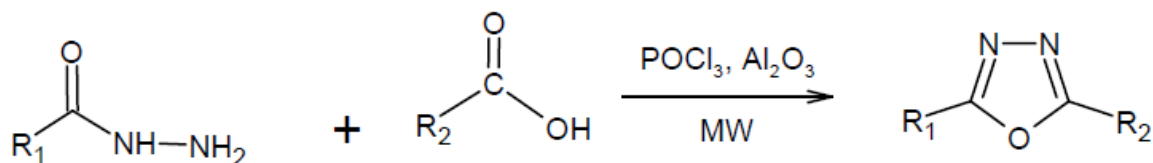
**Figura 14** — Síntese multicomponente de 2-amina-1,3,4-oxadiazóis



Fonte: ILANGOAN *et al.*, 2015

Farshori *et al.* (2017) sintetizaram diversos 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazóis a partir de uma reação multicomponente intensificada por microondas (**Figura 15**), na qual variados ácidos graxos hidrazidas e variados ácidos carboxílicos foram utilizados como reagentes suportado por alumina neutra (óxido de alumínio), usando oxicloreto de fósforo como o agente de ciclização. Após algumas otimizações, foi possível obter o produto com menores tempos de reação, maiores rendimentos e com menos resíduos, em comparação com outros métodos de síntese convencionais para esse tipo de composto.

**Figura 15** — Síntese de 2,5-dissubstituído-1,3,4-oxadiazóis intensificada por radiação micro-ondas

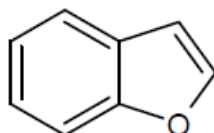


**Fonte:** FARSHORI *et al.*, 2017

### 3.4 Benzofuranos: definição e aplicações

Os benzofuranos são uma classe de compostos químicos de suma importância, principalmente para química medicinal. Sua estrutura consiste na fusão de um anel benzênico com um anel furano (**Figura 16**) e está presente em uma série de produtos naturais e sintéticos biologicamente ativos. Os derivados de benzofurano apresentam diferentes propriedades farmacológicas, tais como: anti-hiperglicêmico, antiviral, analgésico, antiparasita, antimicrobiano, antitumoral, anti-Alzheimer e inibidor da enzima kinase (XU *et al.*, 2019; SHAMSUZZAMAN, H. K, 2015).

**Figura 16** — Molécula de benzofurano



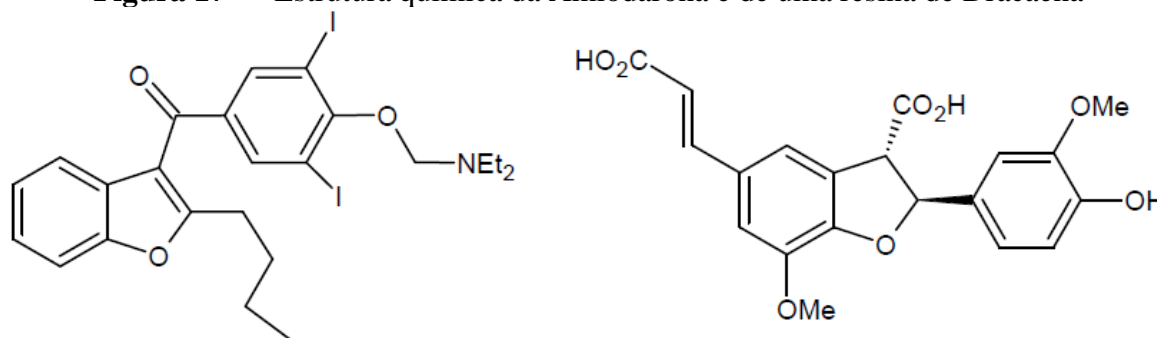
**Fonte:** Do autor.

Além das propriedades farmacológicas, os benzofuranos também são importantes ativos em outras áreas. Na agricultura, por exemplo, eles estão presente em diversos produtos utilizados como antifúngicos, inseticidas e herbicidas. Também são utilizados como sensores fluorescentes, oxidantes e antioxidantes (SHAMSUZZAMAN, H. K, 2015).

Essa classe de heterociclos estão presentes em diversos produtos naturais, podendo apresentar propriedades farmacológicas, fisiológicas e tóxicas. Algumas espécies de plantas das quais os benzofuranos podem ser obtidos são *Machilus glaucescens*, *Ophryosporus charua*, *Ophryosporus lorentzii*, *Ami Visnaga (L.) Lam. E.*, *Krameria ramosissima* e *Zanthoxylum ailanthoido*. Além disso, eles também podem ser isolados de metabólitos bacterianos ou fúngicos (XU *et al.*, 2019; SHAMSUZZAMAN, H. K, 2015, TAVOLINEJAD, 2019).

A Amiodarona foi desenvolvida na década de 60 e é um dos fármacos mais utilizados como agente anti-arrítmico em tratamentos de arritmias ventriculares e supraventriculares, derivado da planta *Ammi visnaga* (L.) Lam. E, contém o heterociclo de benzofurano em sua estrutura. A resina de *Dracaena* possui em sua estrutura a lignana benzofurano, um ativo importante para a medicina tradicional que apresenta atividades contra diferentes tipos de tumores, podendo ser utilizado tanto na prevenção de cânceros quanto como agente quimioterapêutico (DAWOOD, 2013; TAVOLINEJAD, 2019).

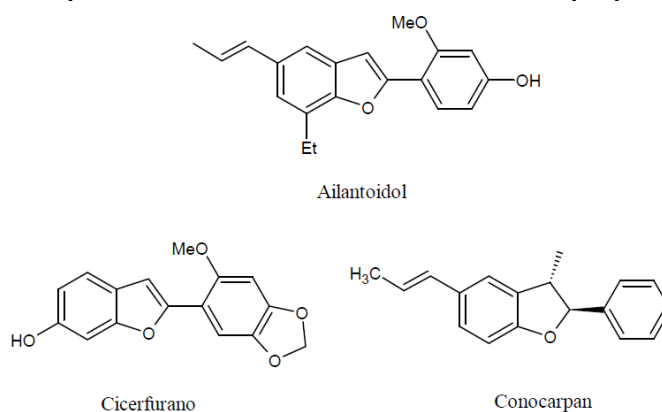
**Figura 17** — Estrutura química da Amiodarona e de uma resina de *Dracaena*



**Fonte:** DAWOOD, 2013; TAVOLINEJAD, 2019

O ailantoidol é uma neolignana que possui um esqueleto 2-arylbenzofurano em sua estrutura e possui diversas propriedades bioativas como anticâncer, antiviral, imunossupressora, antioxidante, antifúngica e inseticida (SHAMSUZZAMAN, H. K, 2015). O cicerfurano que foi obtido pela primeira vez a partir de raízes de espécies selvagens de grão de bico – *Cicer bijugum* - é utilizado como agente antifúngico. Outro composto contendo benzofurano na estrutura e que exibe atividades antifúngicas é o conocarpan, que também atua como antitripanossomo e inseticida (DAWOOD, 2013).

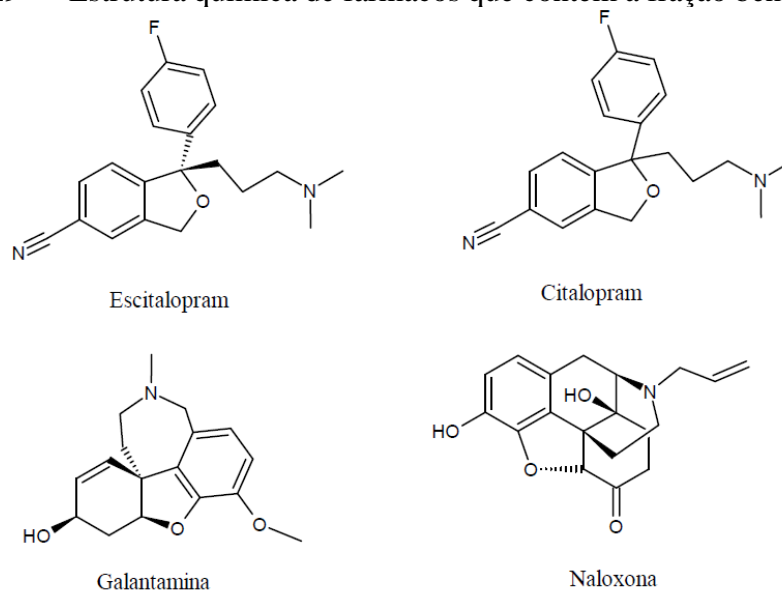
**Figura 18** — Compostos derivados de benzofuranos com propriedades bioativas



**Fonte:** SHAMSUZZAMAN, H. K, 2015; DAWOOD, 2013

Alguns derivados de benzofuranos também podem ser ativos presentes em fármacos utilizados no tratamento de doenças neurológicas, sendo aquelas que envolvem o sistema nervoso central ou as que envolvem o sistema nervoso periférico. Desta forma, pode-se destacar o uso dessa classe de compostos no combate a doenças como depressão, enxaqueca, trauma espinhal, Alzheimer, Parkinson, dependência química, doenças relacionadas a memória e disfunções do sistema nervoso autônomo. Alguns exemplos destes fármacos são a Naloxona, Galantamina, Citalopram e Escitalopram (**Figura 19**) (RADADIYA, SHAH, 2015).

**Figura 19** — Estrutura química de fármacos que contém a fração benzofurano



**Fonte:** RADADIYA, SHAH, 2015

Há ainda diversos outros fármacos que contém o anel benzofurano em sua composição, alguns são bastante conhecidos. A morfina, por exemplo, é uma molécula complexa, um opioide muito utilizado na medicina tradicional como analgésico para situações de dor aguda, atuando diretamente no sistema nervoso. A rifampicina é uma macromolécula que atua como antibiótico, bactericida, antifúngico e também utilizado como agente antituberculose (RADADIYA, SHAH, 2015).

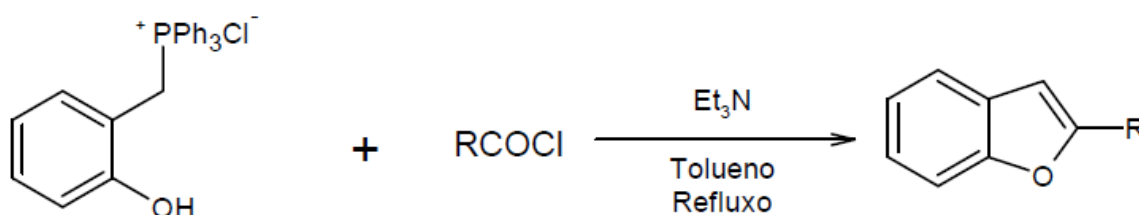
### 3.5 Métodos de Síntese de Benzofuranos

Os heterocíclicos de benzofuranos podem ser obtidos de diversas maneiras. Os métodos de síntese mais comuns envolvem ciclizações intramoleculares de precursores devidamente funcionalizados. Alguns exemplos são: ciclização por desidratação catalisada por ácidos carboxílicos, reação intramolecular de Friedel-Crafts, geração de anel catalisada por paládio ou

platina por meio de reação intramolecular de Wittig, reações catalisadas por ouro (HERAVI *et al.*, 2017).

Um método eficiente e simples de síntese de benzofuranos consiste numa reação intramolecular de Wittig entre um haleto de *orto*-hidroxibenzil trifenilfosforano com um cloreto ácido ou um anidrido ácido na presença de trietilamina (**Figura 20**). Utilizando os cloretos ácidos adequadamente funcionalizados e adaptações necessárias, é possível obter diferentes benzofuranos com propriedades biologicamente ativas como o homoegonol, alantoidal e egonol (HICKS *et al.*, 2018).

**Figura 20** — Esquema geral da síntese de benzofuranos por reação intramolecular de Wittig



**Fonte:** HICKS *et al.*, 2018

O rearranjo sigmatrópico de Claisen é uma importante ferramenta para síntese de moléculas com propriedades biológicas contendo a fração benzofurano em suas estruturas (CHIUMMIENTO *et al.*, 2020). Tsai *et al.* (2004) utilizaram o rearranjo de Claisen para fornecer *orto*-alilfenóis que passaram por outras reações até chegar no fechamento do anel dando origem a vários benzofuranos. Outro exemplo da utilização desse método é visto no trabalho de Chang, Lin e Chan (2013) onde foram sintetizados 5,5'-bis-benzofuranos e 5-arilbenzofuranos em uma reação mediada por PdCl<sub>2</sub>/CuCl<sub>2</sub> cujos reagentes de partida foram 5,5' bis-alilfenóis substituídos ou 5-aril-alilfenóis.

Jurberg *et al.* (2013) sintetizaram, de forma eficiente, vários benzofuranos funcionalizados a partir de malonatos de ariloxipropargilas. Em um primeiro momento a catálise por ouro seguida de uma isomerização catalisada por ácidos de Brønsted levou a formação de cromenos que, por sua vez passaram por rearranjo fotoquímico para dar origem aos benzofuranos. O tempo e os rendimentos da síntese variaram de acordo com a natureza dos substituintes aromáticos utilizados, sendo que os rendimentos variaram dentre 68-96% na etapa de formação dos benzofuranos.

Métodos de obtenção dos heterocíclicos benzofuranos a partir de reações multicomponentes também têm sido desenvolvidos, devido às vantagens que elas apresentam,

principalmente em relação a Química Ambiental. Gosh, Stridfeldt e Olofsson (2014) desenvolveram a primeira síntese de benzofuranos equivalentes de hidroxilamina livre de metais e sem uso de reagentes em excesso, uma alternativa para sínteses que envolvem a catálise por metais de transição, como Paládio e Cobre. Além disso, os produtos da reação puderam ser utilizados para síntese de vários benzofuranos biologicamente ativos, como Coumetans, que possuem atividade estrogênica.

Moléculas híbridas, contendo a fração benzofurano e a fração 1,3,4-oxadiazol têm sido sintetizadas, principalmente devido ao potencial farmacológico que elas podem apresentar. Um estudo mostrou que compostos híbridos de benzofuranos e anel 1,3,4-oxadiazol apresentam atividades anti-inflamatórias, semelhantes ao diclofenaco de sódio (DAWOOD, 2013). Abedinifar *et al.* (2020) sintetizaram uma nova série de híbridos de benzofuranos-1,3,4-oxadiazol-1,2,3-triazolacetamida que apresentaram potencial inibitório da  $\alpha$ -glucosidase, fator que pode ajudar no controle da liberação de glicose no sangue, algo desejável para tratamentos de diabetes tipo II.

### 3.6 Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$

Núcleos atômicos com número de massa ímpar ou número atômico ímpar ou ambos, possuem *spin*. Uma propriedade fundamental que leva a ideia de que os núcleos se comportam como se estivessem girando. Ela é quantificada por meio do *spin nuclear I*, que é próprio para cada núcleo. No caso do  $^1\text{H}$ ,  $I = \frac{1}{2}$  e dois estados de *spin* são permitidos  $+\frac{1}{2}$  e  $-\frac{1}{2}$ . Os estados de *spin* de um núcleo possuem estados de energia degenerados na ausência de um campo magnético aplicado (PAVIA *et al.*, 2015).

Quando se aplica um campo magnético aos núcleos de  $^1\text{H}$ , eles podem assumir duas orientações: o estado  $+\frac{1}{2}$  ( $\alpha$ ), paralelo ao campo magnético aplicado e por este motivo possui menor energia; e o estado  $-\frac{1}{2}$  ( $\beta$ ), antiparalelo ao campo magnético aplicado e como consequência possui maior energia. À medida que os núcleos recebem a influência de um campo magnético aplicado, eles precessam, e desta forma são capazes de absorver energia suficiente para que ocorra uma mudança de estado de *spin*. Este fenômeno é a Ressonância Magnética Nuclear (PAVIA, 2015).

Em um espectro de RMN a energia emitida quando um *spin* excitado volta ao estado menos energético, em um processo de relaxação, é quantificada, gerando picos. Para uma mesma molécula diferentes picos podem ser observados, pois nem todos os  $^1\text{H}$  de uma molécula exibem ressonância em uma mesma frequência, já que podem ser quimicamente não equivalentes. Desta maneira, os picos ocorrem em diferentes deslocamentos químicos, que é



representado por  $\delta$  e refere-se a uma medida em ppm. O deslocamento químico é afetado por um fenômeno chamado de blindagem, onde os elétrons que rodeiam o hidrogênio em questão afetam suas densidades eletrônicas de valência e pode-se dizer que são mais ou menos blindados que um outro hidrogênio. Isto ocorre, pois em uma molécula os átomos de hidrogênio podem estar em ambientes químicos levemente diferentes uns dos outros (PAVIA, 2015).

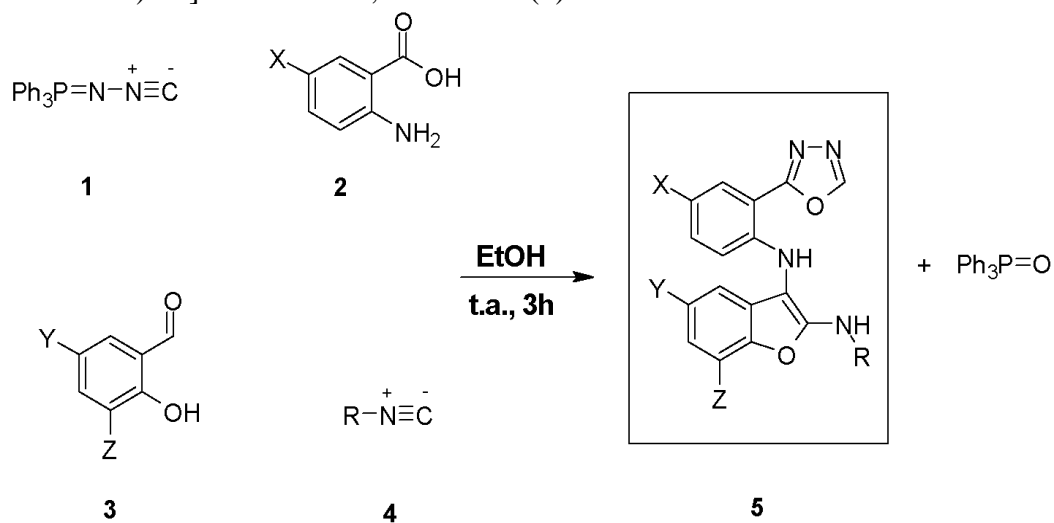
Os deslocamentos químicos em um espectro de RMN oferecem informações importantes sobre que tipo de hidrogênio estão presentes na molécula avaliada. Além disso, outra informação importante apresentada no espectro são as integrais, que consistem em medidas de proporção relativa da quantidade de hidrogênios quimicamente equivalentes presentes na molécula. Outra informação importante que pode ser retirada do espectro são as constantes de acoplamento, que vão indicar como um hidrogênio é afetado pelos estados de *spin* dos hidrogênios vizinhos. Todas essas informações são úteis para caracterização de um composto químico (PAVIA, 2015).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Propostas de mecanismo

Adib *et al.* (2012) propuseram um esquema de síntese geral para uma reação multicomponente de obtenção de compostos da classe  $N^2$ -alquil- $N^3$ -[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)aril]benzofuran-2,3-diaminas através da seguinte metodologia: adição à 3 mL de etanol (à temperatura ambiente) de 1 mmol de isocianoimino-trifenilfosforano (**1**), 1 mmol de derivados de ácido *orto*-aminobenzoico (**2**), 1 mmol de derivados de *orto*-hidróxibenzaldeído (**3**) e 1 mmol de derivados de isonitrila (**4**). Onde o sistema é mantido em agitação constante por 3 horas **Figura 21**.

**Figura 21** — Esquema geral da síntese dos compostos  $N^2$ -alquil- $N^3$ -[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)aryl]benzofuran-2,3-diaminas (**5**).

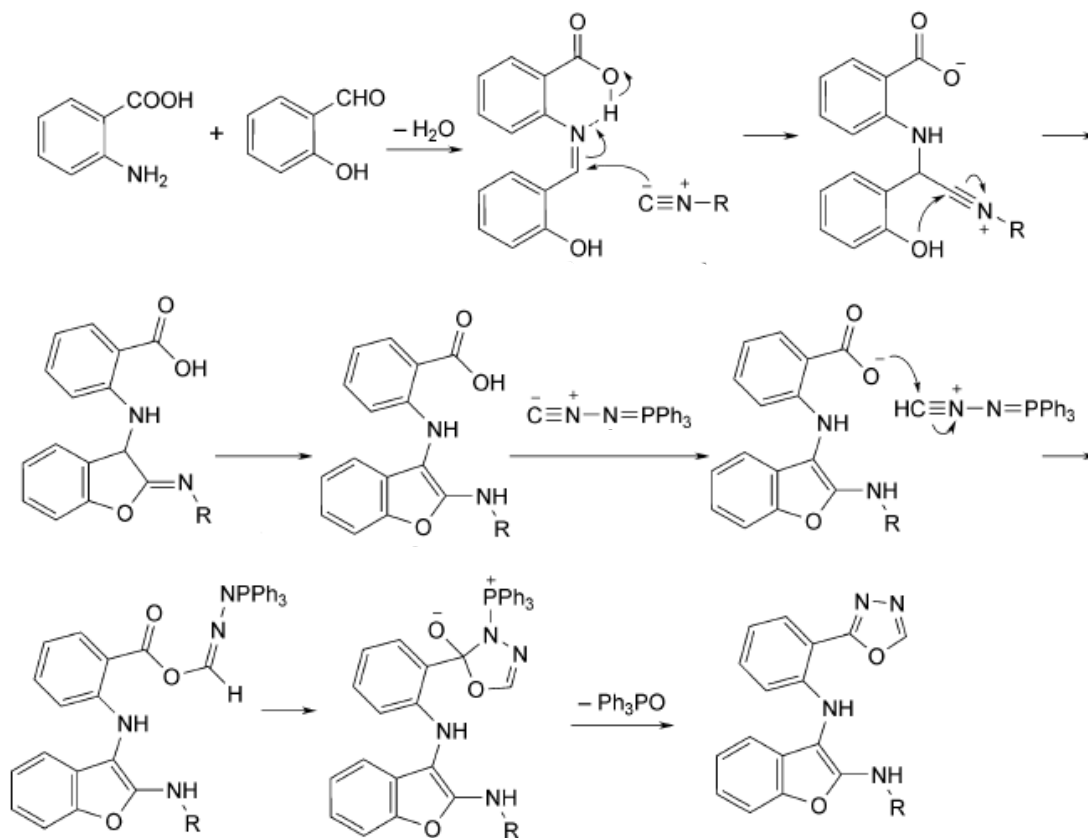


**Legenda:** Síntese multicomponente a partir de isocianoimino-trifenilfosforano (**1**), derivados de ácido *orto*-aminobenzoico (**2**), derivados de *orto*-hidróxibenzaldeído (**3**), derivados de isonitrila (**4**). Reação em etanol, à temperatura ambiente (t.a.), por 3 horas (ADIB *et al.*, 2012).

**Fonte:** ADIB *et al.*, 2012

No mesmo trabalho, Adib *et al.* adicionaram uma proposta geral de mecanismo para como a síntese multicomponente dos derivados do composto em questão poderiam ocorrer (**Figura 22**). A proposta é pouco detalhada.

**Figura 22** — Proposta de mecanismo dos compostos  $N^2$ -alquil- $N^3$ -[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)aryl]benzofuran-2,3-diaminas (**5**).



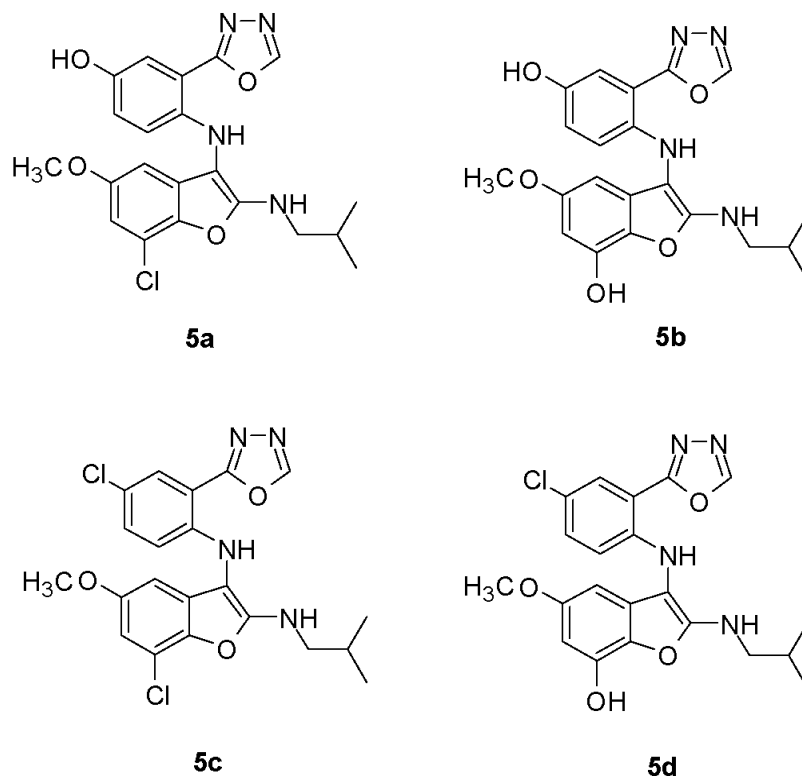
Fonte: ADIB *et al.*, 2012

Baseando-se nessa proposta, foi elaborada a primeira proposta de mecanismo detalhada possível para síntese do composto híbrido  $N^2$ -alquil- $N^3$ -[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)aryl]benzofuran-2,3-diaminas. Em seguida, observando os reagentes de partida uma segunda proposta de mecanismo inédita foi elaborada para a essa reação multicomponente.

#### 4.2 Simulação dos Espectros de RMN

Variando os grupamentos X, Y e Z com os substituintes -OH, -OCH<sub>3</sub> e -Cl, nos reagentes **2** e **3**, e utilizando o composto isocianeto de 2-metilpropila, onde R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>- no reagente **4**, são possíveis de serem obtidos 4 (quatro) derivados: **5a**, **5b**, **5c** e **5d**. Essas estruturas estão apresentadas na **Figura 23** e serão o foco de estudo deste trabalho.

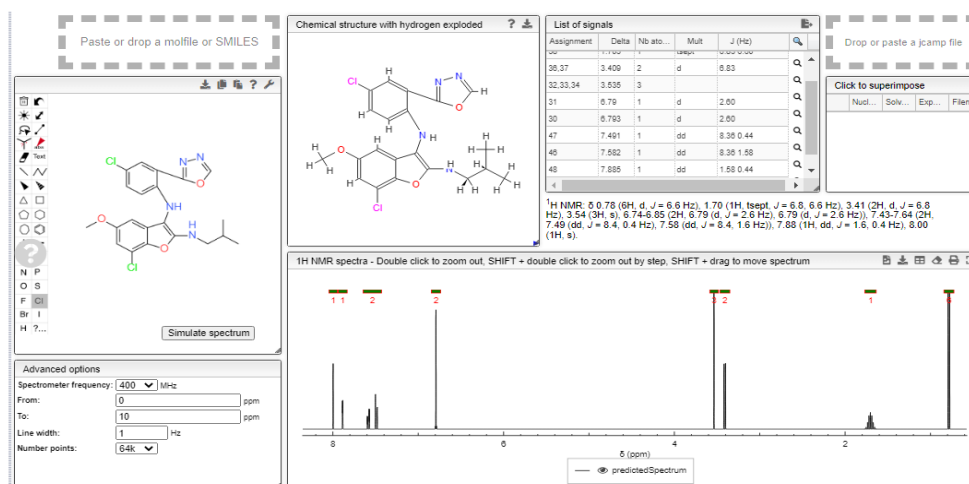
**Figura 23** — Estrutura dos 4 (quatro) derivados de  $N^2$ -alquil- $N^3$ -[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)aryl]benzofuran-2,3-diaminas.



Fonte: Do autor, 2021

Para a simulação dos espectros de RMN de hidrogênio das 4 (quatro) estruturas apresentadas na **Figura 23**, utilizou-se o programa *NMR Simulator* desenvolvido em parceria pelas Universidades de Cali e Bogotá, Colombia e Escola Politécnica Federal de Lausanne, Suíça (CASTILLO *et al.*, 2010). O programa leva em consideração os acoplamentos mais fortes, o que normalmente não é possível de ser visualizado em outros programas com a mesma finalidade. Na **Figura 24** pode-se visualizar a interface do programa. O programa simula espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , em diferentes frequências de operação, fornece o espectro e todos os dados de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento. A frequência utilizada foi na simulação foi 400 Hz e o número de pontos utilizados foi

**Figura 24** — Interface do programa NMR Simulator.



Fonte: (CASTILLO et al., 2011)

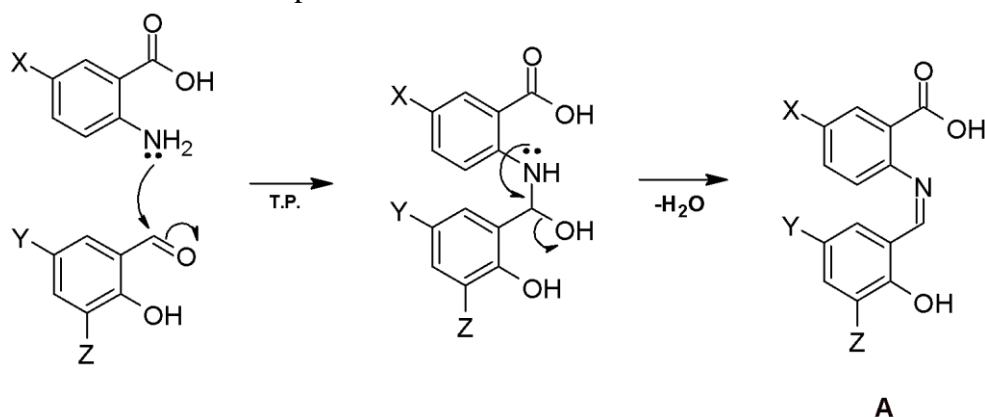
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Possíveis Mecanismos para a Reação Multicomponente

#### 5.1.1 Primeira Proposta de Mecanismo

Levando em consideração que no meio reacional desta síntese existe uma amina primária e um aldeído, é de se supor que a primeira etapa seja a formação de uma imina entre esses dois reagentes (CLAYDEN *et al.*, 2012). Isto deve ser ainda mais favorecido pelo fato de a imina final ser conjugada entre dois anéis aromáticos, o que formaria um produto com alta estabilidade. A reação pode iniciar-se por uma adição nucleofílica do nitrogênio (derivados de ácido *orto*-aminobenzoico) ao carbono da carbonila (derivados de *orto*-hidróxibenzaldeído), que, após uma transferência de próton, formaria um aminoálcool. Após formado, o aminoálcool pode se desidratar, ocorrendo então a perda de água, com conseqüente formação da ligação dupla C=N e o surgimento da imina **A**, o primeiro intermediário da reação. Esse processo é auxiliado pelo par de elétrons não ligantes do nitrogênio. Essa proposta de primeira etapa está apresentada na **Figura 24**.

**Figura 24** — Reação de formação de imina entre o derivado de ácido *orto*-aminobenzoico (amina primária) e derivado de *orto*-hidróxibenzaldeído (aldeído). \*T.P. = transferência de próton.

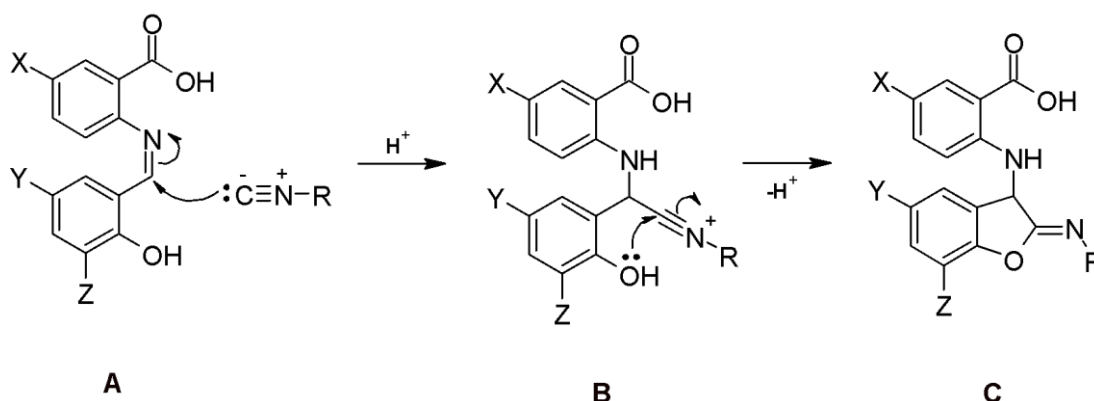


Fonte: Do autor, 2021

Se essa proposta é verdadeira, grupamentos doadores de densidade eletrônica em -X nos derivados de ácido *orto*-aminobenzoico devem aumentar a velocidade da reação. Isso porque quando X é doador de densidade eletrônica (X = -OH, -OR, -NR<sub>2</sub>, -alquil, -aril, -Cl, -Br, -I...), estando ele em posição *para* em relação ao grupo amina, o fluxo de carga negativa se movimenta na direção desse grupamento, o que aumenta o nível de energia do par de elétrons livres do nitrogênio, tornando-o um melhor nucleófilo. Já para os derivados de *orto*-hidróxibenzaldeído, quando -Y e -Z são retiradores de densidade eletrônica, a velocidade da reação deveria aumentar, uma vez que a formação de imina envolve um ataque no carbono eletrofílico da carbonila de aldeído.

Uma vez formada a imina (intermediário **A**), espera-se que o carbono conectado ao nitrogênio por uma ligação dupla, sustente uma carga parcial positiva considerável. Isso porque o carbono é a parte positiva de um dipolo elétrico na ligação C=N, e também pelo fato da ressonância com o anel aromático, ligado diretamente ao N, contribuir para aumentar essa carga. Dessa forma, a isonitrila (e seus derivados) poderia facilmente promover um ataque nucleofílico, através do par de elétrons livres no átomo de carbono, rompendo a ligação pi ( $\pi$ ), cujo par de elétrons se movimenta na direção do nitrogênio, capturando um próton para formar o intermediário **B**. Por fim, um ataque nucleofílico interno, promovido pela hidroxila fenólica, fecha o sistema cíclico contendo o átomo de oxigênio. Esse esquema pode ser visualizado na **Figura 25**.

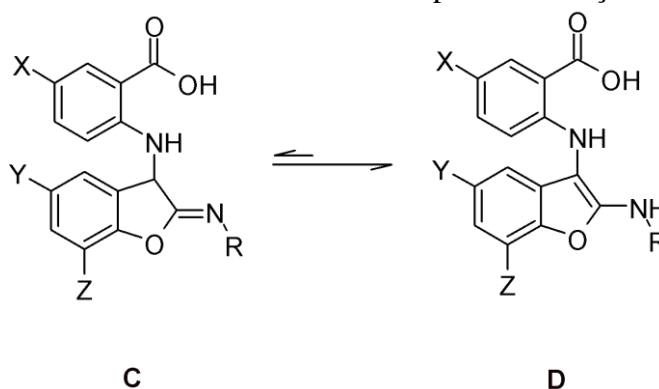
**Figura 25** — Reação de formação do intermediário **C**, a partir do ataque nucleofílico da isonitrila, seguida ciclização interna do intermediário **B**.



Fonte: Do autor, 2021

É razoável supor que quando o intermediário **C** é formado no meio reacional, um equilíbrio do tipo imina-enamina ocorra favorecendo a formação da enamina (intermediário **D**). Uma vez formada a enamina, o sistema cíclico contendo o átomo de oxigênio se torna aromático para dar origem ao sistema benzofurano. Além disso, o sistema benzofurano pode agora formar um sistema conjugado único com o anel aromático que veio do derivado de ácido *orto*-aminobenzoico. Essa proposta está apresentada na **Figura 26**.

**Figura 26** — Equilíbrio imina-enamina deslocado para a formação do intermediário **D**.

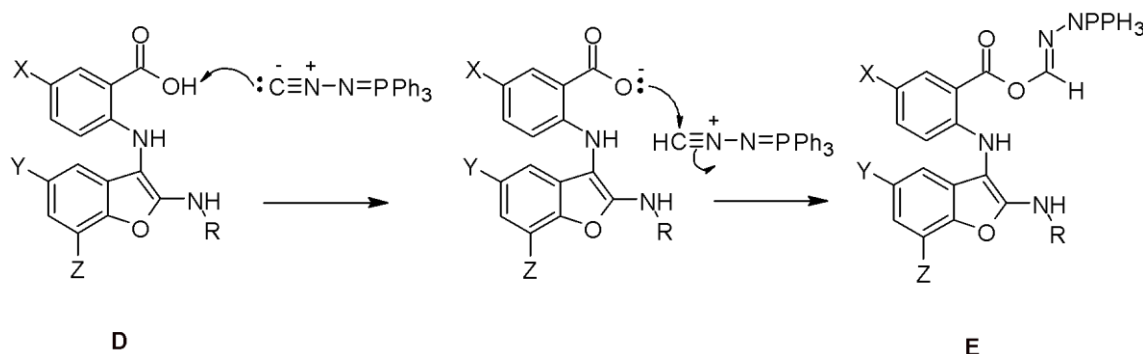


Fonte: Do autor, 2021

Na sequência, uma próxima etapa envolveria a participação do isocianoimino-trifenilfosforano. Sendo esse reagente uma base relativamente forte, ele deve capturar o hidrogênio do grupamento ácido carboxílico do intermediário **D**. Não necessariamente essa reação ácido-base ocorre neste momento. Pode ser, por exemplo, que ela seja a primeira reação que ocorre quando os 4 componentes da síntese são misturados. O ânion carboxilato poderia então atuar como nucleofílo e atacar o carbono *sp* eletrofílico do reagente isocianoimino-

trifenilfosforano em sua forma protonada. Isso levaria à formação do intermediário **E**, de acordo com a **Figura 27**.

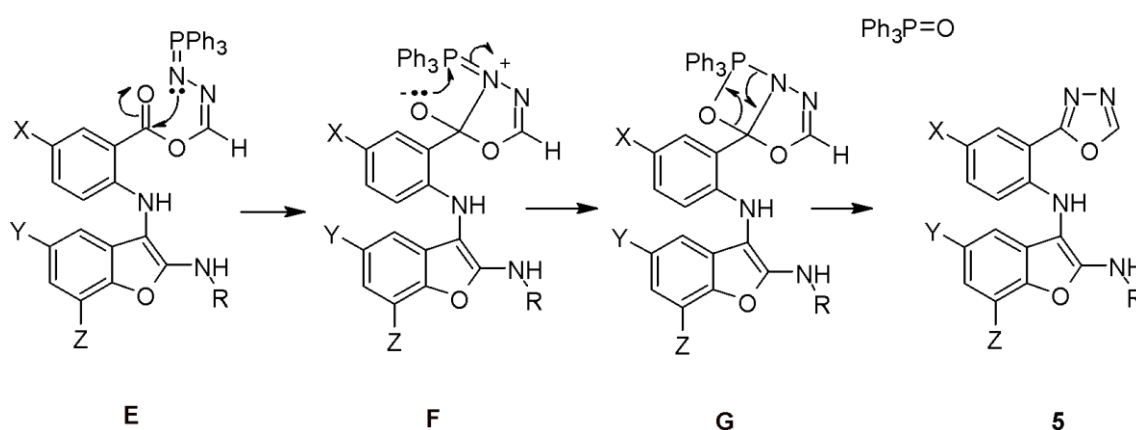
**Figura 27** — Reação entre o intermediário **D** e o reagente isocianoimino-trifenilfosforano para formar o intermediário **E**.



Fonte: Do autor, 2021

Na última etapa, o nitrogênio ligado diretamente ao átomo de fósforo no intermediário **E**, poderia promover um ataque nucleofílico interno à carbonila de éster formando uma espécie intermediária (**F**) com carga negativa no átomo de oxigênio. Esse átomo de oxigênio se conectaria ao átomo de fósforo para formar um sistema cíclico de quatro membros, o intermediário **G**, que se decompõe em óxido de trifenilfosfina e o produto final (**5**), a *N*<sup>2</sup>-Alquil-*N*<sup>3</sup>-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)aril]benzofuran-2,3-diamina. A **Figura 28** mostra em detalhes essa proposta.

**Figura 28** — Proposta de mecanismo para a última etapa de formação da *N*<sup>2</sup>-Alquil-*N*<sup>3</sup>-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)aril]benzofuran-2,3-diamina (**5**).



Fonte: Do autor, 2021

Essa seria uma variação da reação de Wittig, que ocorre entre íldeos de fósforo e compostos carbonílicos (CLAYDEN *et al.*, 2012). Na reação de Wittig clássica, um átomo de carbono do íldeo funciona como um nucleófilo, atacando o carbono da carbonila, o que resulta

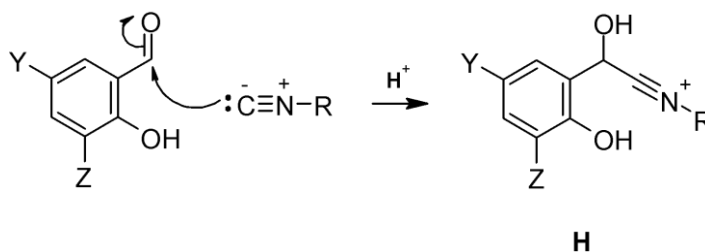


na formação de um intermediário quimicamente neutro, com cargas opostas em átomos diferentes, que seria o equivalente do intermediário **F**. Em seguida o par de elétrons do oxigênio se liga ao fósforo formando um intermediário cíclico chamado oxafosfetano, que seria o equivalente do intermediário **G**. O oxafosfetano, em alguns casos, pode ser detectado na mistura reacional à  $-80^{\circ}\text{C}$ , mas decompõe-se quando a temperatura é elevada a  $0^{\circ}\text{C}$ , resultando na formação do alqueno e do óxido de trifenilfosfina. A força motriz, para a decomposição do oxafosfetano é a formação da ligação dupla  $\text{P}=\text{O}$ , que é muito forte ( $\Delta\text{H} = 540\text{ KJ/mol}$ ). O equivalente ao intermediário **F** pode não ser um intermediário da reação, sendo o oxafosfetano obtido diretamente a partir do ilídeo e do composto carbonílico (SOLOMONS *et al.*, 2018).

### 5.1.2 Segunda Proposta de Mecanismo

Uma segunda proposta de mecanismo que pode ser feita para como essa reação acontece, envolveria primeiramente o ataque nucleofílico da isonitrila ao carbono carbonílico do derivado de *orto*-hidróxibenzaldeído para formar o intermediário **H**, conforme está representado na **Figura 29**.

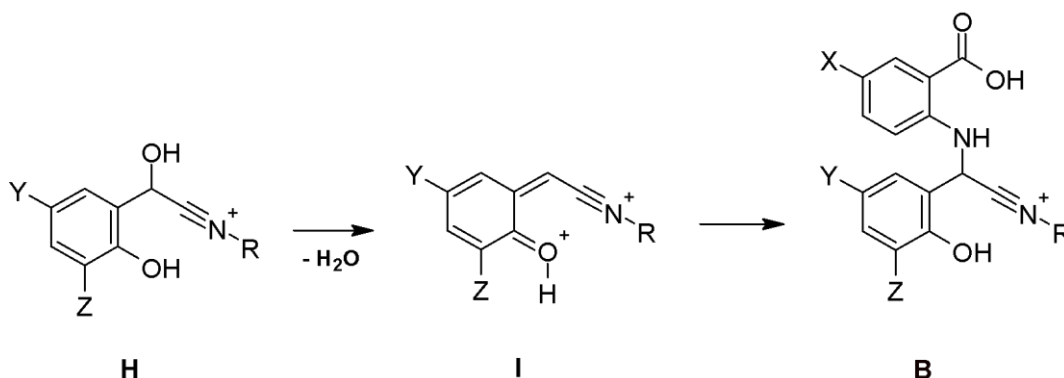
**Figura 29** — Primeiro ataque nucleofílico da segunda proposta de mecanismo de reação para formar o intermediário **H**.



Fonte: Do autor, 2021

O intermediário **H** poderia perder a hidroxila ligado ao carbono  $sp^3$  vizinho ao anel aromático, na forma de água, pois o carbocátion formado nessa posição pode se estabilizar por ressonância. Esse processo seria especialmente favorável devido à presença do átomo de oxigênio em posição *orto* em relação ao carbocátion. Isso levaria ao intermediário **I**, que ao reagir com um derivado de ácido *orto*-aminobenzoico, produziria o intermediário **B**, já apresentado anteriormente. Daqui para frente, a reação seguiria o caminho já descrito no **item 5.1.1**. Esse esquema está apresentado na **Figura 30**.

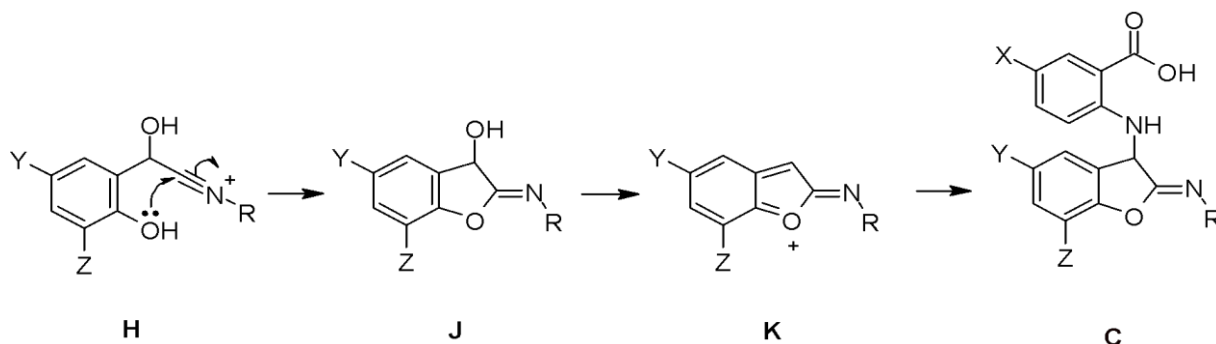
**Figura 30** — Formação do intermediário **B**, a partir do intermediário **H**.



Fonte: Do autor, 2021

E ainda, pode ser que o sistema furano se forme logo no começo da reação, já que se trata de um sistema aromático muito estável. Nesse caso, o intermediário **H** sofreria uma ciclização interna para produzir o intermediário **J**, que perde o grupo hidroxila na forma de uma molécula de água, formando o intermediário **K**. Esse intermediário **K** reage com o derivado de ácido *orto*-aminobenzoico para dar origem ao intermediário **C**, já apresentado anteriormente. Daqui para frente, a reação seguiria o caminho já descrito no **item 5.1.1**. Esse esquema está apresentado na **Figura 31**.

**Figura 31** — Conversão do intermediário **H** no intermediário **C**.



Fonte: Do autor, 2021

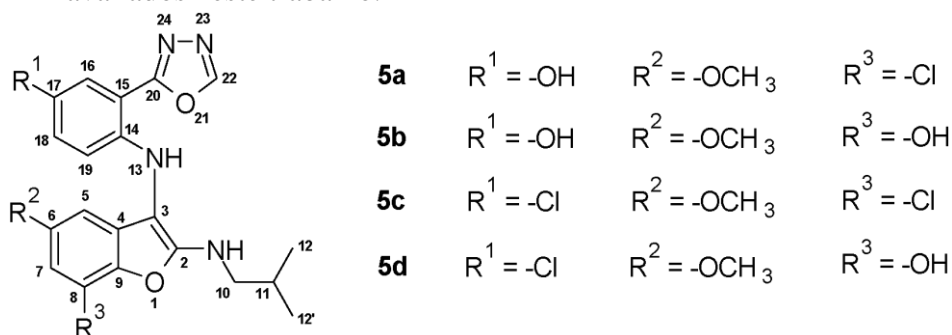
Comparando os mecanismos apresentados nos itens 5.1.1 e 5.1.2, parece mais razoável esperar que o mecanismo proposto no item 5.1.1 seja o mais provável de ocorrer. A formação da imina na primeira etapa deve ter uma energia de ativação muito baixa, pois o anel aromático pode ajudar na estabilização do intermediário formado quando a hidroxila adjacente ao carbono  $sp^3$  vizinho ao anel sai como grupo abandonador. E ainda, a formação da imina conjugada (que se estabiliza por ressonância) na primeira etapa da reação deve favorecer esse mecanismo. O mecanismo proposto no item 5.1.2, envolve formação de carbocátion que, embora seja

estabilizado por ressonância, deverá ser parte da etapa lenta nessa proposta. Como sugestão para estudos futuros, propõe-se estudar, por química computacional, as energias de ativação de todas essas reações a fim de verificar qual deve ser o caminho mais favorável.

## 5.2 Espectros de RMN Simulados

Quatro derivados de compostos  $N^2$ -Alquil- $N^3$ -[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)aryl]benzofuran-2,3-diaminas foram analisados neste estudo: **5a**, **5b**, **5c** e **5d**. Espectros de RMN de hidrogênio (400 MHz) foram simulados com o auxílio da ferramenta computacional *NMR Simulator*. O sistema de numeração adotada nas moléculas, bem como os substituintes de cada uma delas, está apresentado na **Figura 32**.

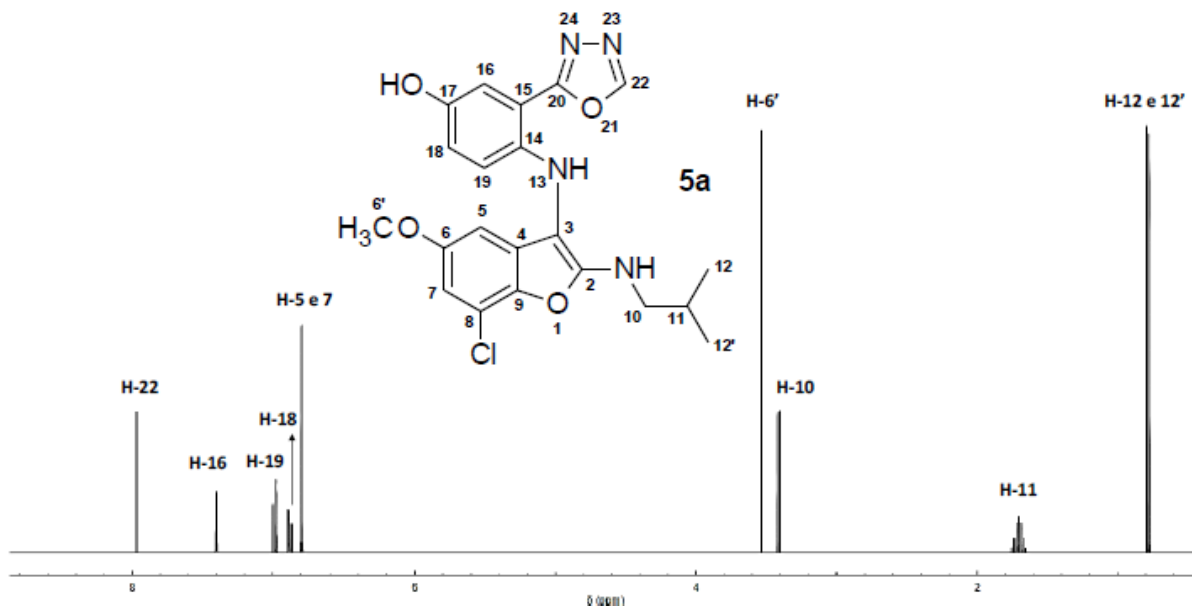
**Figura 32** — Sistema de numeração e substituintes dos quatro compostos (**5a**, **5b**, **5c** e **5d**) avaliados neste trabalho.



Fonte: Do autor, 2021

O espectro de RMN de  $^1H$  para o composto **5a** foi simulado e pode ser visto na **Figura 33**. O resultado mostra um sistema de spins acoplados na região de alifáticos. Um duplete em  $\delta_H$  0,78 ppm (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), integrando para 6 átomos de hidrogênio, um triplo septeto em  $\delta_H$  1,70 ppm (1H, tsept,  $J = 6.8, 6.6$  Hz), integrando para 1 átomo de hidrogênio e um duplete em  $\delta_H$  3,41 ppm (2H, d,  $J = 6.8$  Hz) formam um sistema de spin acoplados. Esses sinais são equivalentes aos hidrogênios H12,12' (d), H11 (tsept) e H10 (d). A multiplicidade do sinal de H11 se explica pelo fato desse hidrogênio se acoplar com os seis hidrogênios H12 e 12' com uma constante de acoplamento de 6.6 Hz, gerando um septeto, e também se acoplar com os dois hidrogênios H10, com outra constante de acoplamento (6,8 Hz) gerando um duplete. E ainda, um singleto em  $\delta_H$  3,54 ppm (3H, s), integrando para 3 átomos de hidrogênios, equivalente ao sinal dos hidrogênios H6' do grupamento metóxi conectado ao anel aromático furano.

**Figura 33** — Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) para o composto **5a**. Simulado com o programa *NMR Simulator*.



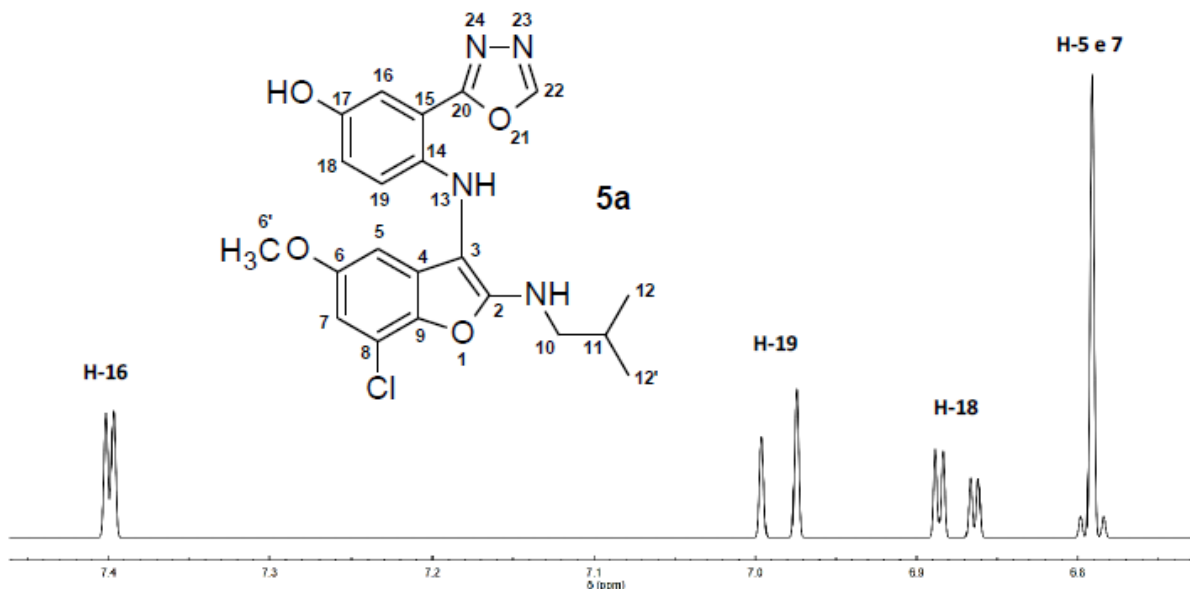
Fonte: Do autor, 2021

Na região de olefínicos e aromáticos, cinco sinais de ressonância foram observados. Um singlete em  $\delta_{\text{H}}$  7,97 ppm (1H, s), integrando para 1 átomo de hidrogênio, é o sinal equivalente a H22 do sistema 1,3,4-oxadiazol. Os resultados também mostram um sistema de spins AMX integrando para 3 hidrogênios na região de olefínicos e aromáticos em  $\delta_{\text{H}}$  7,40 (H16, 1H, dd,  $J = 1.9, 0.4$  Hz),  $\delta_{\text{H}}$  6,88 (H18, 1H, dd,  $J = 8.7, 1.9$  Hz) e em  $\delta_{\text{H}}$  6,98 (H19, 1H, dd,  $J = 8.7, 0.4$  Hz). Esses sinais são equivalentes aos hidrogênios do anel aromático conectado diretamente ao sistema 1,3,4-oxadiazol. Esse padrão de sinais é típico de anéis aromáticos trissubstituídos com padrão de substituição 1,2,4.

O hidrogênio H16 acopla com seu hidrogênio em *meta*, H18, com uma constante de acoplamento de 1,9 Hz gerando um duplete e também acopla com seu hidrogênio em *para*, H19, com uma constante de acoplamento de 0,4 Hz, gerando o segundo duplete, o que explica o duplo duplete (dd). Já o hidrogênio H18 acopla com seu hidrogênio em *meta*, H16, com uma constante de acoplamento de 1,9 Hz gerando um duplete e também acopla com seu hidrogênio em *orto*, H19, com uma constante de acoplamento de 8,7 Hz, gerando o segundo duplete, o que explica mais um duplo duplete (dd) no espectro. Por fim, o hidrogênio H19 acopla com seu hidrogênio em *orto*, H18, com uma constante de acoplamento de 8,7 Hz gerando um duplete e também acopla com seu hidrogênio em *para*, H16, com uma constante de acoplamento de 0,4

Hz, gerando o segundo duplete, o que explica o terceiro duplo duplete (dd). Esses sinais podem ser vistos na **Figura 34**.

**Figura 34** — Ampliação da região de olefínicos e aromático do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) para o composto **5a**. Simulado com o programa *NMR Simulator*



Fonte: Do autor, 2021

Com relação aos hidrogênios aromáticos do sistema furânico, vemos um sistema AB integrando para dois hidrogênios entre  $\delta_{\text{H}}$  6,79. Esses sinais representam dois dupletos com diferença de deslocamento químico muito pequena, o que torna o sinal uma ressonância de segunda ordem. O programa *NMR Simulator* previu que esses sinais devem ser dois dupletos, com constante de acoplamento de 2,6 Hz, mas com  $\Delta\delta$  menor do que 8 Hz.

Por fim, todos os dados de ressonância de hidrogênio obtidos para o composto **5a** estão exibidos na **Tabela 1**:

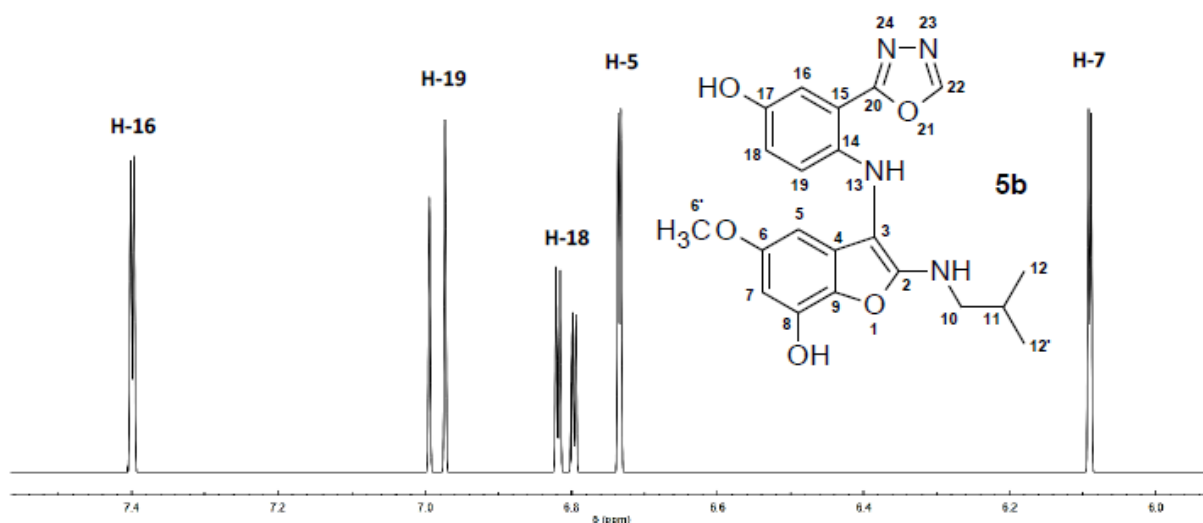
**Tabela 1** — Dados de RMN do composto 5a

Hidrogênio	$\delta_H$ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
12, 12'	0,78	duplete	6,6
11	1,70	triplo septeto	6,8; 6,6
10	3,41	duplete	6,8
6'	3,54	singleto	-
5	6,79	duplete	2,6
7	6,79	duplete	2,6
18	6,88	duplo duplete	8,7; 1,9 Hz
19	6,98	duplo duplete	8,7; 0,4
16	7,4	duplo duplete	1,9; 0,4
22	7,97	singleto	-

Fonte: Do autor.

Para o composto **5b**, os dados obtidos foram muito semelhantes. As únicas diferenças verificadas são nos sinais H5 e H7, uma vez que no composto 5a, o carbono C8 é substituído por um átomo de cloro, enquanto em 5b, C8 é substituído por uma hidroxila fenólica. A **Figura 35** mostra a ampliação da região de olefínicos e aromáticos da substância **5b**.

**Figura 35** — Ampliação da região de olefínicos e aromático do espectro de RMN de  $^1H$  (400 MHz) para o composto **5b**. Simulado com o programa *NMR Simulator*.



Fonte: Do autor, 2021

Para a substância **5b**, os sinais de H5 e H7 estão com grande diferença de deslocamento químico. O duplete em  $\delta_H$  6,09 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz) é o sinal de ressonância de H7, enquanto o duplete em  $\delta_H$  6,73 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz) é equivalente a H5. Quando comparamos os valores

deslocamento químicos dos dois hidrogênios, vemos que H7 é muito mais blindado do que H5. Isso é esperado, uma vez que H7, está em posição *orto* em relação à dois átomos de oxigênio, enquanto H5 está em posição *orto* em relação à apenas um átomo de oxigênio.

Dessa forma, todos os dados de ressonância de hidrogênio obtidos para o composto **5b** estão na **Tabela 2**.

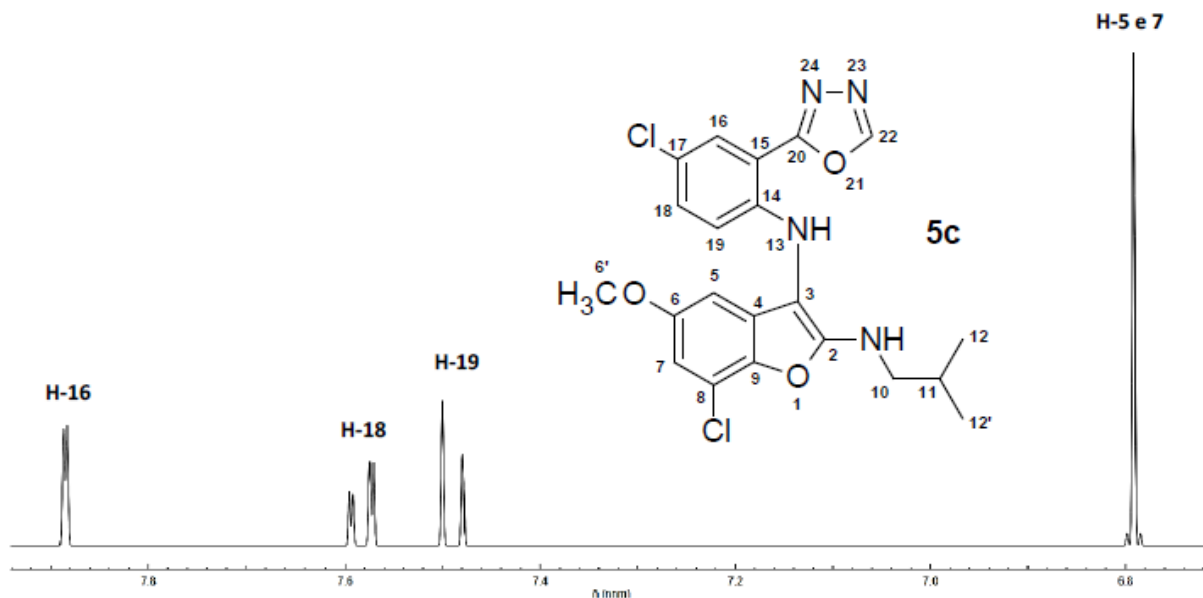
**Tabela 2** — Dados de RMN do composto 5b

Hidrogênio	$\delta_H$ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
12, 12'	0,81	duplete	6,6
11	1,70	triplo septeto	6,8; 6,6
10	3,40	duplete	6,8
6'	3,52	singleto	-
5	6,73	duplete	1,5
7	6,09	duplete	1,5
18	6,81	duplo duplete	8,7; 1,9 Hz
19	6,98	duplo duplete	8,7; 0,4
16	7,4	duplo duplete	1,9; 0,4
22	7,97	singleto	-

Fonte: Do autor.

Para o composto **5c**, a diferença para o composto **5b**, está no anel aromático ligado ao anel 1,3,4-oxadiazol, conforme pode ser visto na **Figura 36**. Nesse anel aromático de **5c**, temos, em C17, um átomo de cloro como substituinte. Já no anel aromático do sistema furano, em C8, também temos um átomo de cloro como substituinte, assim como em **5a**. Portanto, a maior diferença nos sinais de **5c** foram observadas na região de olefínicos e aromáticos. Mais uma vez vemos o padrão de anel aromático com padrão de trissubstituição 1,2,4. Esses sinais são:  $\delta_H$  7,88 (H16, 1H, dd,  $J = 1.6, 0.4$  Hz),  $\delta_H$  7,58 (H18, 1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz) e em  $\delta_H$  7,49 (H19, 1H, dd,  $J = 8.4, 0.4$  Hz). As maiores diferenças entre os sinais de H16, H18 e H19 de **5c** e **5b**, se referem aos deslocamentos químicos dos mesmos. Em **5b**, esses sinais são mais blindados pois o oxigênio da hidroxila fenólica é doador de densidade eletrônica e blindada com mais intensidade esses átomos de hidrogênio do anel aromático.

**Figura 36** — Ampliação da região de olefínicos e aromático do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) para o composto **5c**. Simulado com o programa *NMR Simulator*.



Fonte: Do autor, 2021

Por fim, todos os dados obtidos para o composto **5c** estão expostos na **Tabela 3**.

**Tabela 3** — Dados de RMN do composto **5c**

Hidrogênio	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
12, 12'	0,78	duplete	6,6
11	1,70	triplo septeto	6,8; 6,6
10	3,41	duplete	6,8
6'	3,54	singleto	-
5	6,79	duplete	2,6
7	6,79	duplete	2,6
18	7,58	duplo duplete	8,4; 1,6 Hz
19	7,49	duplo duplete	8,4; 0,4
16	7,88	duplo duplete	1,6; 0,4
22	8,00	singleto	-

Fonte: Do autor.

Já para o composto **5d**, o anel aromático ligado ao ciclo 1,3,4-oxadiazol está substituído com um átomo de cloro em C17, mesma situação de **5c**. Enquanto, no anel aromático furânico, em C8, temos um hidroxila, como em **5b**. Dessa forma, os dados coletados para **5d** estão na **Tabela 4**.



**Tabela 4** — Dados de RMN do composto 5d

Hidrogênio	$\delta_H$ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
12, 12'	0,81	duplete	6,6
11	1,70	triplo septeto	6,8; 6,6
10	3,41	duplete	6,8
6'	3,52	singleto	-
5	6,73	duplete	1,5
7	6,09	duplete	1,5
18	7,58	duplo duplete	8,4; 1,6 Hz
19	7,49	duplo duplete	8,4; 0,4
16	7,88	duplo duplete	1,6; 0,4
22	8,00	singleto	-

Fonte: Do autor.

## 6 CONCLUSÃO

Os dois mecanismos propostos para como pode ocorrer a reação multicomponente de formação do composto  $N^2$ -alquil- $N^3$ -[2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)aril]benzofuran-2,3-diaminas são viáveis. Eles se diferem nas etapas iniciais, visto que o primeiro se inicia com uma reação entre amina primária e um aldeído para formação de imina e o segundo se inicia com ataque nucleofílico da isonitrila à carbonila do aldeído. No momento em que se formam o intermediário **B** ou **C**, as reações para as duas propostas seguem de maneira idêntica, levando ao composto alvo. Alguns pontos observados sugerem que o primeiro mecanismo seria mais provável de ocorrer, como a formação de uma imina conjugada (que se estabiliza por ressonância) na etapa inicial e a ocorrência de uma provável etapa lenta na segunda proposta, devido a formação do carbocátion. Para verificar essa suposição, estudos teóricos sobre as energias de ativação de todas as reações envolvidas podem ser realizados no futuro.

Foram obtidos quatro espectros de RMN por meio do programa *NMR Simulator* para quatro compostos derivados de  $N^2$ -alquil- $N^3$ -[2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)aril]benzofuran-2,3-diaminas. Picos foram observados entre deslocamentos químicos que variaram de 0,78-7,97 ppm, devido à presença de hidrogênios rodeados por diferentes ambientes químicos, o que interfere na intensidade da blindagem desses prótons. Por conseguinte, as constantes de acoplamento variaram entre 0,4-8,7 Hz. A variação dos espectros dos compostos **5a**, **5b**, **5c** e

**5d** foram pequenas, apresentando diferenças mais evidentes na região de olefínicos e aromáticos, pois os substituintes estavam conectados aos anéis benzênicos dos compostos.

## REFERÊNCIAS

ABEDINIFAR, F. *et al.* Synthesis and biological evaluation of a new series of benzofuran-1,3,4-oxadiazole containing 1,2,3-triazole-acetamides as potential  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v.35, n. 4, p. 1-10, 2020.

ABID, M. *et al.* One-Pot Four-Component Synthesis of N<sup>2</sup>-Alkyl-N<sup>3</sup>-[2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)aryl]benzofuran-2,3-diamines. **Helvetica Chimica Acta**, v. 95, n. 5, p. 788-794, 2012.

BEHALO, M. S. An efficient one-pot catalyzed synthesis of 2,5- disubstituted-1,3,4-oxadiazoles and evaluation of their antimicrobial activities. **Royal Society of Chemistry**, v. 6, n. 105, p. 103132-103136, 2016.

CASTILLO, A. M.; PATINY, L.; WIST, J. “Fast and accurate algorithm for the simulation of NMR spectra of large spin systems”. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 209, n. 2, p.123-130, 2011.

CHANG, M. Y.; LIN, S. Y.; CHAN, C. K. Synthesis of 5,50-bis-benzofurans and 5-arylbenzofurans. **Tetrahedron**, v. 69, n. 14, p. 2933-2940, 2013.

CHIUMMIENTO, L. *et al.* Last Decade of Unconventional Methodologies for the Synthesis of Substituted Benzofurans. **Molecules**, v. 25 n. 10, p.2327-2378, 2020.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; STUART WARREN. Organic Chemistry. 2. Ed. USA: **Oxford University Press**, 2012.

DAWOOD, K. M. Benzofuran Derivatives: a patent review. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 23, n. 9, p. 1133 – 1156, 2013.

DÖMLING, A.; WANG, W.; WANG, K. Chemistry and Biology Of Multicomponent Reactions. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 6, p. 3083–3135, 2012.

DU, Y. *et al.* Review on the Synthesis and Performance for 1,3,4- Oxadiazole-Based Energetic Materials. **Propellants, Explosives, Pyrotechnics**, v. 46, n. 6, p. 860-874, 2021.

FARSHORI, N. N. *et al.* 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles under conventional and microwave conditions and evaluation of their in vitro antimicrobial activities. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, n. 2, p. S2853–S2861, 2017.

GHOSH, R.; STRIDFELDT, E.; OLOFSSON, B. Metal-Free One-Pot Synthesis of Benzofurans. **Chemistry: a European Journal**, v.20, n. 29, p. 8888-8892, 2014.

GRAENBIN, C. S. *et al.* Multicomponent Reactions for the Synthesis of Bioactive Compounds: A Review. **Bentham Science**, v. 16, p. 6, n. 855-899, 2019.

HERAVI, M. M. *et al.* Total synthesis of natural products containing benzofuran rings. **Royal Society of Chemistry**, v. 7, n. , p. 24470-24521, 2017.

HICKS, J. C. E. *et al.* Convergent Total Synthesis of the Biologically Active Benzofurans Ailanthoidol, Egonol and Homoeponol from Biomass-Derived Eugenol. **Synthesis**, v. 50, p. 3493-3498, 2018.

- ILANGOVAN, A.; SARAVANAKUMAR, S.; UMESH, S. T3P as an efficient cyclodehydration reagent for the one-pot synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles. **Journal of Chemical Sciences**, v. 127, n. 5, p. 797-801, 2015.
- JURBERG, I. D. *et al.* Synthesis of Functionalized Chromenes and Benzofurans from Aryloxy Propargyl Malonates. **Israel Journal of Chemistry**, v. 53, n. 11-12, p. 915-922, 2013.
- KOLZNETSOV, V. V.; GALVIS, C. E. P. Strecker reaction and  $\alpha$ -amino nitriles: Recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. **Tetrahedron**, v. 74, n. 8, p. 773-810, 2018.
- LI, Q. *et al.* One-pot Synthesis of 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles Based on the Reaction of N,N-Dimethyl Amides with Acid Hydrazides. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 61, n. 6, p. 665-670, 2014.
- McMURRY, J. Química Orgânica: volume 1. 3. Ed. São Paulo, SP: **Cengage Learning**, 2016.
- NAYAK, S. *et al.* 1,3,4-Oxadiazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Recent developments, mechanism of action and structure-activity relationships. **Jornoul of Saudi Chemical Society**, n. 25, 2021.
- OLIVEIRA, C. S. *et al.* Synthetic Approaches and Pharmacological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles: A Review of the Literature from 2000–2012. **Molecules**, v. 17, n. 9, p. 10192-10231, 2012.
- PARUCH, K.; POPIOTEK, L.; WUJEC, M. Antimicrobial and antiprotozoal activity of 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines: a review. **Medicinal Chemistry Research**, v. 29, p. 1-16, 2020.
- PAVIA, D. L. *et al.* Introdução à Espectroscopia. 2. Ed. São Paulo, SP: Cengage Learning, 2015.
- POULIOT, M. F. *et al.* Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from 1,2-diacylhydrazines using [Et<sub>2</sub>NSF<sub>2</sub>]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> as a practical cyclodehydration agent. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, n. 5, p. 988-993, 2012.
- RADADIYA, A.; SHAH, A. Bioactive benzofuran derivatives: An insight on lead developments, radioligands and advances of the last decade. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 356 – 376, 2015.
- RAHMAN, D. E. A. Synthesis, Quantitative Structure–Activity Relationship and Biological Evaluation of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Possessing Diphenylamine Moiety as Potential Anticancer Agents. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 61, n.2, p. 151-159.
- REICHART, B.; KAPPE, C. O. High-temperature continuous flow synthesis of 1,3,4-oxadiazoles via N-acylation of 5-substituted tetrazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 8, p. 952-955, 2011.
- ROGERIO, K. R.; KUMMERLE, A. E.; GRAENBIN, C. S. Reações Multicomponentes: Um Breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista Virtual de Química**: v.8, n. 6, p. 1934-1962, 2016.
- ROUHANI, M.; RAMAZANI, A.; JOO, S.W. Ultrasonics in isocyanide-based multicomponent reactions: a new, efficient and fast method for the synthesis of fully

- substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives under ultrasound irradiation. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 22, p. 391-396, 2015.
- SANGI, D. Estratégia de Síntese na Descoberta de Fármacos: O Emprego da Síntese Orientada pela Diversidade Estrutural. **Química Nova**, v. 39, n. 8, p. 995-1006, 2016.
- SHAMSUZZAMAN, H. K. Bioactive Benzofuran derivatives: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, n., p. 483 – 504, 2015.
- SOLOMONS, T.W. G.; SNYDER, C. R.; FRYHLE, C. B. Química orgânica: volume 2. 12. Ed. Rio de Janeiro, RJ: LTC, 2018.
- SOULDOZI, A.; RAMAZANI, A. The reaction of (N-isocyanimino)triphenylphosphorane with benzoic acid derivatives: a novel synthesis of 2-aryl-1,3,4-oxadiazole derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 9, p. 1549-155, 2007.
- STABILE, P. *et al.* Mild and convenient one-pot synthesis of 1,3,4-oxadiazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 37, p. 4801-4805, 2010.
- TAVOLINEJAD, H. *et al.* A history of Amiodarone. **European heart journal**, v. 33, p.2758-2759, 2019.
- TSAI, T. W. *et al.* A New Synthesis of Benzofurans from Phenols via Claisen Rearrangement and Ring-Closing Metathesis. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 51, n. 6, p. 1307-1318, 2004.
- VAIDYA, A.; PATHAK, D.; SHAH, K. 1,3,4-oxadiazole and its derivatives: A review on recent progress in anticancer activities. **Wiley Online Library: Chemical Biology & Drug Design**, v. 97, p. 572-591, 2021.
- WANG, L. *et al.* One-Pot Synthesis of 2,5-Diaryl 1,3,4-Oxadiazoles via Di-tert-butyl Peroxide Promoted N-Acylation of Aryl Tetrazoles with Aldehydes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 9, p. 4743–4748, 2015.
- XU, H. *et al.* Natural Product-Based Fungicides Discovery: Design, Synthesis and Antifungal Activities of Some Sarisan Analogs Containing 1,3,4- Oxadiazole Moieties. **Chemistry & Biodiversity**, v. 17, n. 2, 2021.
- XU, Z. *et al.* Benzofuran derivatives and their anti-tubercular, anti-bacterial activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 162, p. 266 – 276, 2019.