



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, ALIMENTOS E NUTRIÇÃO

MILENA FARIAS CAVALCANTI VAZ DE MELO

**SÍNTESE DE 1,3,4-OXADIAZOL-2-TIOL A PARTIR DE  
DERIVADOS AROMÁTICOS DE ÁCIDOS  
CARBOXÍLICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE  
BIOLÓGICA**

Campo Grande- MS

2025



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



MILENA FARIAS CAVALCANTI VAZ DE MELO

## SÍNTESE DE 1,3,4-OXADIAZOL-2-TIOL A PARTIR DE DERIVADOS AROMÁTICOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA

Trabalho de conclusão de curso, apresentado ao Programa de Graduação em Ciências Farmacêuticas – Nível de Bacharel – da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

**Orientador:** Prof. Dr. Jamal Rafique.

**Coorientador:** Mestre Climei Rodrigues Cabreira.

Campo Grande- MS

2025

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por me sustentar em todos os momentos desta jornada, dando-me força, sabedoria e coragem para seguir até aqui.

À minha família, meu alicerce, com carinho especial aos meus pais Marcos Rondon Vaz De Melo e Sandra Regina Cavalcanti Vaz De Melo, cuja dedicação, apoio incondicional e amor foram fundamentais para minha formação pessoal e acadêmica. Sou eternamente grata por cada gesto de incentivo e por acreditarem em mim mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao Dr. Jamal Rafique, pela oportunidade única de fazer parte do laboratório, pela confiança, orientação e por compartilhar seus conhecimentos de forma generosa ao longo deste processo.

Ao Climei, meu agradecimento especial por estar ao meu lado em cada etapa, sempre disposto a ajudar, orientar e incentivar com paciência e dedicação. Sua colaboração foi essencial para a concretização deste trabalho.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para esta conquista, o meu mais sincero obrigado.

## Sumário

**RESUMO** 5

<b>ÍNDICE DE IMAGENS</b> .....	<b>7</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>3</b>
2.1. HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR.....	3
2.2. ESTERIFICAÇÃO DE FISCHER.....	3
2.3. PREPARO DAS HIDRAZIDAS .....	1
2.4. O 1,3,4-OXADIAZOL-2-TIOL .....	2
2.5 ATIVIDADE ANTICÂNCER .....	1
<b>3. HIPÓTESE</b> .....	<b>1</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>2</b>
4.1. OBJETIVO GERAL.....	2
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	2
<b>5. METODOLOGIA</b> .....	<b>2</b>
5.1. SÍNTESE DE ÉSTERES.....	3
5.2 SÍNTESE DE HIDRAZIDAS.....	4
5.3 SÍNTESE DE 1,3,4-OXADIAZÓIS-2-TIOL.....	1
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>1</b>
6.2 SÍNTESE DAS HIDRAZIDAS .....	3
<b>6.3 SÍNTESE DE 1,3,4-OXADIAZÓIS-TIOL</b> .....	<b>4</b>
<b>6.4 ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL</b> .....	<b>9</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>17</b>

## RESUMO

A Química Verde tem se destacado por propor rotas sintéticas mais sustentáveis e seguras, especialmente no desenvolvimento de moléculas com potencial farmacológico. Dentro deste contexto, os heterociclos 1,3,4-oxadiazol-2-tiol vem despertando interesse por suas propriedades antimicrobianas, antioxidantes e anticancerígenas. Este trabalho teve como objetivo a síntese de derivados de 1,3,4-oxadiazol-2-tiol a partir de ácidos carboxílicos aromáticos, por meio de uma rota linear em múltiplas etapas. Inicialmente, os ácidos foram convertidos em ésteres via esterificação de Fischer, seguidos pela formação de acil-hidrazidas utilizando hidrato de hidrazina. Por fim, os 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol foram obtidos através de ciclização com dissulfeto de carbono em meio básico. Os compostos sintetizados foram caracterizados por cromatografia de camada delgada (CCD) e por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os rendimentos variaram de moderados a excelentes, confirmando a eficiência da metodologia proposta. Os resultados sugerem que os compostos obtidos possuem potencial para futuras aplicações farmacológicas e biológicas.

**Palavras-chave:** 1,3,4-Oxadiazol-2-tiol. Química Verde. Hibridização Molecular. Síntese Orgânica. Compostos Heterocíclicos.

## ABSTRACT

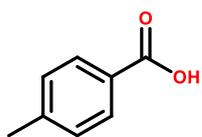
Green Chemistry has gained prominence for proposing safer and more sustainable synthetic routes, especially in the development of molecules with pharmacological potential. In this context, the heterocycles 1,3,4-oxadiazole-2-thiol have attracted attention due to their antimicrobial, antioxidant, and anticancer properties. This study aimed to synthesize 1,3,4-oxadiazole-2-thiol derivatives from aromatic carboxylic acids through a linear multistep synthetic route. Initially, the carboxylic acids were converted into esters via Fischer esterification, followed by the formation of acylhydrazides using hydrazine hydrate. Finally, the target heterocycles were obtained by cyclization with carbon disulfide under basic conditions. The synthesized compounds were characterized by thin-layer chromatography (TLC) and nuclear magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR). The reaction yields ranged from moderate to excellent, confirming the efficiency of the proposed methodology. The results suggest that the obtained compounds have potential for future pharmacological and biological applications.

**Keywords:** 1,3,4-Oxadiazole-2-thiol. Green Chemistry. Molecular Hybridization. Organic Synthesis. Heterocyclic Compounds.

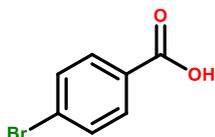
## ÍNDICE DE IMAGENS

<p>CALVALCANTE, Phelipe Matheus Moraes et al. Proposta de preparação e caracterização de ésteres: um experimento de análise orgânica na graduação. <b>Educ. quím.</b>, Cuidado de México, v. 26, n. 4, p. 319-329, 2015. Disponível em &lt;<a href="http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0187-893X2015000400319&amp;lng=es&amp;nrm=iso">http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0187-893X2015000400319&amp;lng=es&amp;nrm=iso</a>&gt;. acessado em 10 jul. 2024. <a href="https://doi.org/10.1016/j.eq.2015.07.003">https://doi.org/10.1016/j.eq.2015.07.003</a>.</p>	<p>Esterificação de Fischer catalisada por ácido (esquema 1) e Reações de hidrólise de éster, catalisada por ácido ou por base (esquema 2).</p>
<p>National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary para CID 104850, Rimonabant. Recuperado em 12 de julho de 2024 de <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rimonabant">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rimonabant</a> .</p>	<p>Rimonabant</p>
<p>National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5430, Thiabendazole. Retrieved July 12, 2024 from <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thiabendazole">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thiabendazole</a>.</p>	<p>Tiabendazol</p>
<p>National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary para CID 5353636, Furazolidona. Recuperado em 12 de julho de 2024 de <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Furazolidona">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Furazolidona</a> .</p>	<p>Furazolidona</p>
<p>National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary para CID 12821434, 1,3,4-Oxadiazole-2-thiol. Recuperado em 12 de julho de 2024 de <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1_3_4-Oxadiazole-2-thiol">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1_3_4-Oxadiazole-2-thiol</a> .</p>	<p>1,3,4-Oxadiazol-2-thiol</p>

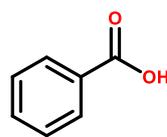
**ANEXO 1- ESTRUTURAS QUÍMICAS DE MATERIAIS DE PARTIDA E COMPOSTOS SINTETIZADOS:**



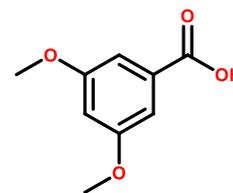
1. Ácido 4-metilbenzoico



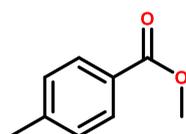
2. Ácido 4-bromobenzoico



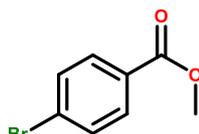
3. Ácido benzoico



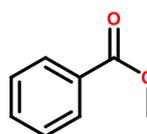
4. Ácido 3,5-dimetoxibenzoico



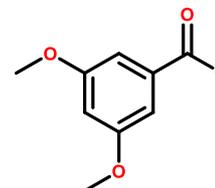
5. 4-metilbenzoato de metila



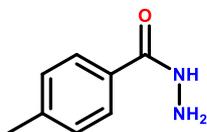
6. 4-bromobenzoato de metila



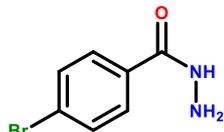
7. Benzoato de metila



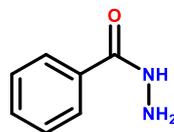
8. 3,5-dimetoxibenzoato de metila



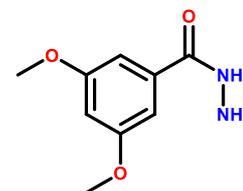
9. 4-metilbenzohidrazida



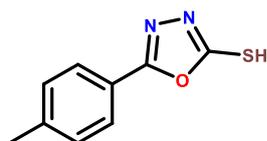
10. 4-bromobenzohidrazida



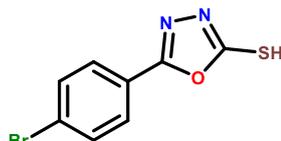
11. Benzohidrazida



12. 3,5-dimetoxibenzenzohidrazida



13. 5-(4-tolil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol



14. 5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol



15. 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol



16. 5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol

## 1. INTRODUÇÃO

As revoluções industriais transformaram profundamente as estruturas sociais e ambientais, principalmente, reduzindo barreiras físicas entre os povos e permitindo a disseminação de conhecimentos e, infelizmente, também de patógenos. Esse contexto evidenciou a necessidade de medidas sustentáveis, tanto em âmbito político quanto científico.

A aceleração do processo industrial faz com que a cada dia desapareçam 10 espécies de seres vivos e 50 espécies de vegetais. O equilíbrio físico-químico da Terra, construído sutilmente durante milhões e milhões de anos, pode romper-se devido à irresponsabilidade humana. A mesma lógica que explora as classes oprime as nações periféricas e submete a Terra à pilhagem.(Leonardo Boff, 2001)<sup>2</sup>.

A citação acima, refere-se ao livro o “Princípio de Compaixão e Cuidado” de Leonardo Boff<sup>2</sup>, nos deixa perplexos com a tamanha influência do ser humano frente às necessidades ambientais. Políticas que visam à preservação do meio ambiente já estão em concesso, como ocorreu em 1992, na cidade do Rio de Janeiro, a ECO-92, onde estavam presentes cerca de 179 chefes de Estados, que entraram em acordo e assinaram a Agenda 21 Global, documento que contém 40 capítulos, que abrange a necessidade de promover e proteger, em escala mundial, um novo padrão de desenvolvimento sustentável.

Logo a necessidade de buscar novos processos limpos são de grande pauta no cenário econômico atual. Principalmente, em síntese orgânica na área de química, que em grande maioria, são causadoras de poluição, pois utilizam substâncias tóxicas e/ou inflamáveis, gerando o lixo tóxico, mais conhecido como resíduos. Assim, no Brasil, estratégias como a Química Verde foram introduzidas, pois visam a implementação e desenvolvimento de compostos químicos e processos para diminuir ou acabar o uso ou geração de substâncias prejudiciais ao meio ambiente e à saúde da humana.

Vários aspectos sobre a filosofia da Química Verde estão baseados atualmente nos seguintes princípios<sup>1</sup>:

- métodos sintéticos devem ser projetados para maximizar a incorporação de toda a massa dos reagentes no produto. Essa ideia introduzida por Trost é conhecida como “Economia Atômica”;
- sempre que forem viáveis, as metodologias sintéticas devem usar e gerar substâncias o menos tóxicas possíveis à vida humana e ao ambiente;
- os produtos químicos devem ser projetados de forma a ter maior eficiência no cumprimento de seus objetivos, com menor toxicidade;
- o uso de outras substâncias durante o processo (ex. solventes, agentes de separação, etc.) deve, sempre que possível, ser desnecessário ou inofensivo quando usado;

Os compostos orgânicos heterocíclicos, possui uma grande variedade de grupos farmacofóricos, a maioria das moléculas são usados no ramo de tecnologia, agricultura e medicina. Tornando-se promissor para estudo de novos mecanismos sintéticos. Estima-se que a grande maioria dos fármacos terapêuticos contêm heterociclos, como os anéis 1,3,4-oxadiazol, responsável por propriedades como ação anti-HIV, antifúngica, antibacteriana, antituberculose, anti-inflamatória, anticonvulsivante e anticancerígena. Por conseguinte, utiliza-se a hibridização molecular, aderido à Química Verde, numa forma de melhorar a funcionalidade de fármacos, diminuindo o tempo de resposta e os efeitos colaterais. Essa técnica baseia-se em mesclar grupos ou/e estruturas moleculares farmacológicas para síntese de novas moléculas.

Utilizando a estratégias de formação de 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol, sendo a junção de núcleos, e com conseqüente a hibridização molecular, são potenciais biomoléculas presentes em vitaminas, enzimas e em composto bioativos, servindo para tratamento de diversas enfermidades.

Portanto, o presente trabalho visa a síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol, que são moléculas híbridas, comparando-as com outros compostos presentes na literatura, analisando se há maior afinidade ou eficácia do que os compostos já de origem.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1. Hibridização Molecular

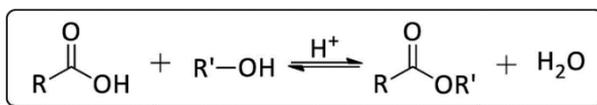
A hibridização molecular, foi citada por Linus Pauling, em 1931, em seu trabalho seminal "The Nature of the Chemical Bond"<sup>5</sup>, propondo que orbitais atômicos podem se sobrepor para formação de orbitais híbridos. A definição de hibridização molecular, é um estudo frequentemente usado para mesclar grupos e/ou estruturas moleculares comumente bioativas, para formação de moléculas híbridas. Estudos no ramo da síntese orgânica, envolvem constantemente a hibridização molecular, devido a necessidade de melhorar a farmacocinética e a farmacodinâmica de medicamentos.

Dessa maneira, é de grande importância o conceito de hibridização molecular para a preparação de compostos, como exemplo a fração de 1,3,4-oxadiazol-2-tiol que possui grande potencial de ação na área medicinal.

### 2.2. Esterificação de Fischer

A reação descoberta por Herman Emil Fischer no final do século XIX é um clássico exemplo de uma reação de condensação, na qual duas moléculas combinam-se para a formação de um novo composto. A esterificação de Fischer baseia-se em um ácido carboxílico reagindo com álcool na presença de um catalisador ácido, para formação de um éster.

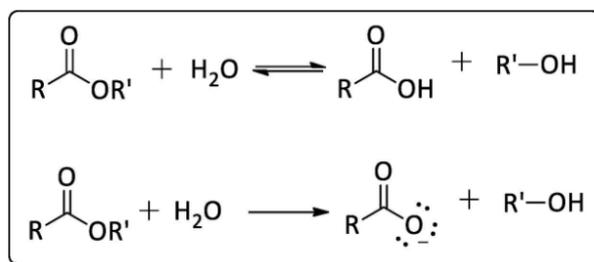
**Esquema 1.** Esterificação de Fischer catalisada por ácido.



Essas reações geralmente acontecem sobre aquecimento para favorecer a formação do produto. Seu equilíbrio ocorre tanto no sentido para formação do éster, quanto para a hidrólise do éster.

Seu mecanismo baseia-se na protonação da carbonila do ácido carboxílico, seguida por um ataque nucleofílico do álcool. Ocorre a formação de intermediários, que sofreram desidratação e desprotonação para gerar o éster.

**Esquema 2.** Reações de hidrólise de éster, catalisada por ácido ou por base.



Os compostos formados possuem em suas características organolépticas cor amarelada; odor cítrico, um pouco adocicado; geralmente são solúveis em solventes orgânicos. A maioria dos ésteres são compostos polares, porém, em comparação com ácidos carboxílicos ou álcoois, sua polaridade diminui, devido à presença do grupo éster e à ausência de ligações de hidrogênio intramoleculares fortes.

O mecanismo exposto acima, será de grande auxílio para a procedimento experimental para síntese de ésteres. Para ampliação do conhecimento, testes de mudança de catalisadores, serão empregadas durante o processo.

### 2.3. Preparo das hidrazidas

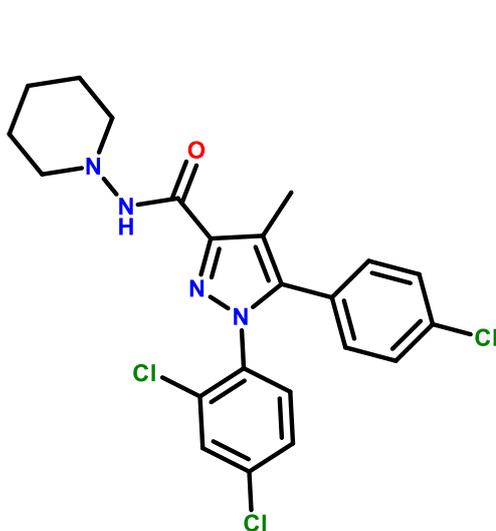
Hidrazidas são compostos orgânicos, derivados de múltiplas reações advindas de ácidos carboxílicos e hidrazinas, suas características são:

- São sólidos cristalinos em temperatura ambiente;
- Solubilidade em solvente polares, varia dependendo do grupo R;
- Possuem odor e cor variado, pois depende do grupo R;
- Tem caráter básico, devido a presença de grupos amina e imina;
- Podendo sofrer reações de condensação e ciclização;
- Ponto de fusão variam dependendo do grupo R;
- São estáveis em temperatura ambiente;

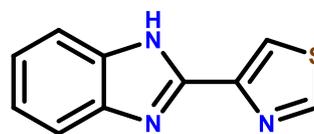
Uma das principais características das hidrazidas, é sua utilização na síntese de diversos medicamentos. A complexidade estrutural e o uso biológico diversificado, tem demonstrado a viabilidade na síntese, podem ser citado o medicamento Rimonabant (**17**); Tiabendazol (**18**); furazolidona (**19**), ambos são

derivados de 1,3,4-oxadiazóis, formados a partir de hidrazidas, conforme ilustrado na figura 1.

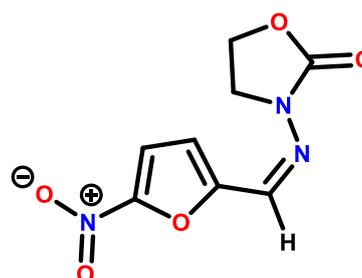
**Figura 1.** Medicamentos que são derivados de hidrazidas.



17. Rimonabant (anti-obesidade)



18. Tiabendazol (antifúngico)

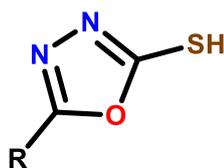


19. Furazolidona (antibacteriano)

#### 2.4. O 1,3,4-Oxadiazol-2-tiol

Os compostos 1,3,4-oxadiazol-2-tiol são heterocíclicos contendo nitrogênios e oxigênio no anel, além de um átomo de enxofre ligado a um dos carbonos. Derivados de 1,3,4-oxadiazol-2-tiol também podem estar substituído por grupos alquila, arila ou heteroarila, geralmente introduzidos por meio de métodos clássicos a partir de materiais de partida apropriados. Esses compostos têm se destacado principalmente na química medicinal, devido às suas potenciais atividades anticancerígena, antimicrobiana e anti-inflamatória. Sua estrutura molecular,  $C_2H_2N_2OS$ , consiste em um anel oxadiazol com um grupo tiol (-SH) na posição 2, conforme observado na figura 2.

**Figura 2.** Estrutura 1,3,4-oxadiazol-2-tiol.



**20.** 1,3,4-oxadiazol-2-tiol

Devido ao grande potencial de atividade biológica, pesquisas tendem a mencionar a sintetização diversos escopos de 1,3,4 oxadiazol-2-tiol, para testes de melhoramento de atividade biológica. Pois apresentam a hipótese de aumentar a lipossolubilidade dos fármacos, justificada pela presença da fração azol (-N=C-O) no núcleo do oxadiazol, o que facilita a difusão por membrana plasmática, facilitando o processo do fármaco a encontrar sítios intramoleculares.

## **2.5 Atividade anticâncer**

O câncer engloba um conjunto de doenças que se manifestam de diversas formas — são mais de cem variações conhecidas — e todas têm em comum o crescimento desordenado de células anormais. Por isso, uma abordagem eficaz para combater a doença é buscar substâncias com capacidade de provocar a autodestruição dessas células (processo conhecido como apoptose). Nesse contexto, compostos químicos contendo o núcleo oxadiazólico demonstraram potencial para induzir apoptose, conforme relatado por Cunha e De Aguiar (2015) e Athayde-Filho et al. (2012).

## **3. HIPÓTESE**

A classe de compostos de 1,3,4-oxadiazóis c/tiol, tem atraído significativa importância no campo de pesquisa da química. Principalmente, por causa do uso disseminado de medicamentos e em tratamentos, que melhoram a

farmacodinâmica e farmacocinética dos compostos. Reações envolvendo ácidos carboxílicos, ésteres, hidrazidas e 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol com diferentes ramificações serão tema desse artigo. Mas como realizar a síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol com diferentes ramificações para desenvolvimento de pesquisa, a partir de moléculas simples disponíveis no almoxarifado do laboratório?

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo geral**

Sintetizar novos híbridos de 1,3,4-oxadiazol-2-tiol a partir de derivados aromáticos de ácidos carboxílicos, utilizando metodologias alinhadas aos princípios da Química Verde.

### **4.2. Objetivos específicos**

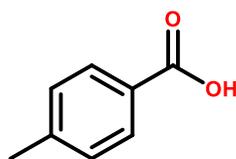
Seguir as metodologias interpretadas e discutidas, a partir de artigos relacionados com o tema.

- Sintetizar compostos 1,3,4-oxadiazol-2-tiol a partir de ácidos carboxílicos.
- Monitoramento da reação. Validação da reação de síntese orgânica.

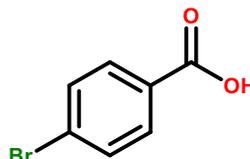
## **5. METODOLOGIA**

As reações serão sintetizadas no laboratório de síntese orgânica. Os matérias de partida serão:

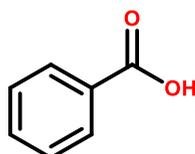
**Figura 3.** Derivados de ácidos carboxílicos usados como matérias de partida



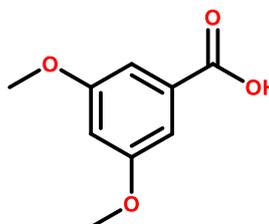
1. Ácido 4-metilbenzoico



2. Ácido 4-bromobenzoico



3. Ácido benzoico

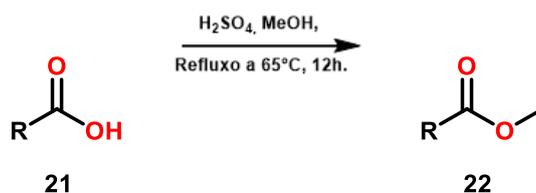


4. Ácido 3,5-dimetoxibenzoico

Para iniciação do projeto será feito uma esterificação de Fischer, a descrição encontra-se no segundo volume de Paula Bruice, processo no qual um ácido carboxílico com excesso de álcool, na presença de um catalisador ácido, é transformado em éster. Os materiais de partida e os solventes utilizados serão adquiridos comercialmente, com grau de pureza PA. Mas adiante será utilizado o éster formado para formação de Hidrazidas. A terceira etapa será a utilização do produto (hidrazidas) para formação de 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol.

### 5.1. Síntese de ésteres

**Esquema 3.** Formação de ésteres.



**R = Alquila, Arila, Heteroarila**

Em um balão de 125 mL, serão adicionados o equivalente de 30 mmol de material de partida (derivados de ácido carboxílico) e 60 mL de metanol e

aproximadamente 2 mL de ácido sulfúrico ou HCl. Em seguida, a reação será aquecida e mantida sobre agitação e refluxo por aproximadamente 12 horas, necessária que ocorra a monitoração de cromatografia de camada delgada de sílica (CCD). Após o período estipulado, o excesso de solvente será retirado sobre pressão reduzida em um rotaevaporador e neutralizado com bicarbonato e carbonato de sódio, numa proporção de 3:1. Após a neutralização, será feita com solvente a separação da fase orgânica e aquosa. A fase orgânica será tratada com acetato de etila (2x 60mL), lavada com água destilada (2x 60 mL) e, para retirada do excesso de água, será secada com sulfato de magnésio. O solvente será removido por destilação a pressão reduzida, que resultará em um óleo.

A confirmação da formação do produto esperado, dar-se-á pelo deslocamento de um ponto (*spot*) deslocado na placa de CCD, que possui o funcionamento na qual há separação dos componentes de uma mistura por diferença de polaridade. A fase estacionária é a sílica e a móvel será o produto formado. O produto, somente será arrastado para parte superior da placa de CCD, caso o eluente utilizado esteja de acordo com a polaridade do componente. Assim, o preparo dos eluentes será feito com diferentes proporções de Acetato de Etila e Hexano. Possivelmente a eluição será de 3:7 (Acetato : Hexano), pois o produto poderá ser mais polar, precisando de porções maiores de solventes polares (Acetato) para que ocorra o deslocamento.

## **5.2 Síntese de Hidrazidas**

Utilizando um balão de 125 mL, a quantidade de Etanol e Hidrazinas, será proporcional a uma quantidade equivalente de mmol de éster formado. A proporção será mediante ao rendimento da etapa anterior (síntese de ésteres). Exemplo de um caso

**Esquema 4.** Exemplo de proporções de quantidade de cada composto.

Usando o 4-metilbenzoato de metila

MM = 150,17 g/mol

Rendimento de 2,92 g  
(para 30 mmol do ácido carboxílico de origem)

Rendimento em mmol =  $\frac{\text{massa obtida}}{\text{Massa molar do produto}} \times 1000$

Rendimento em mmol =  $\frac{2,92 \text{ g}}{150,17 \text{ g/mol}} \times 1000 = 19,5 \text{ mmol}$

Rendimento % =  $\frac{\text{valor real}}{\text{valor teórico}} \times 100$

Rendimento % =  $\frac{19,5 \text{ mmol}}{30 \text{ mmol}} \times 100 = 65\%$

ETOH		NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	
5 mL -----	3,4 mmol	0,71 mL -----	3,4 mmol
X -----	19,5 mmol	X -----	19,5 mmol
X= 28,7 mL		X= 4,0 mL	

Devido ao risco explosivo a hidrazina deve ser manipulada dentro da capela para exatidão dos compostos volateis e evitar possíveis danos. Supondo o caso anterior, utilizaria-se de etanol 28,7 mL e de hidrazina 4,0 mL, a reação deve ficar em agitação e aquecimento em refluxo por aproximadamente 12-24 horas, necessária que ocorra a monitoração de cromatografia de camada delgada de sílica (CCD). O comportamento do *spot* da hidrazina é ficar mais retida na placa de sílica, ou seja, é mais polar que o éster.

Possuem duas hipóteses para a retirada de impurezas das acil-hidrazidas, que são baseadas em testes de solubilidade das acil-hidrazidas:

- fácil cristalização= montar o equipamento (filtro + erlenmeyer para retenção das impurezas) lavar com etanol gelado, aproximadamente 20 mL, utilizando papel filtro, previamente pesado, para que as impurezas saiam.
- difícil cristalização= montar o equipamento (filtro + erlenmeyer), lavar com hexano gelado, aproximadamente 20 ml, utilizando papel filtro, previamente pesado, para que as impurezas saiam.

Após a verificação da cristalização e a utilização de um dos procesos, será necessário pesar o papel filtro, para observamos o rendimento.

### 5.3 Síntese de 1,3,4-Oxadiazóis-2-tiol.

Em um balão de 125 mL, serão adicionados 2 mmol de hidróxido de potássio, aproximadamente 15 mL de etanol, obedecendo a proporção de 1:3. A reação ocorrerá por 30 minutos em temperatura ambiente sobre agitação. Após, será adicionado CS<sub>2</sub>, em média será 6 mmols (equivalência), com uma seringa de vidro gota a gota. O tempo reacional será entre 24h-44h, para favorecer a reação deve ser colado HCl.

Para obtenção de 1,3,4-oxadiazóis-2-substituídos, pegaremos o composto de hidrazida formado, calcularemos o rendimento da reação. Essa etapa envolve a ciclização da hidrazina obtida na etapa anterior, deve ser colocado carbonato de enxofre sobre refluxo, para obtenção de 1,3,4-oxadiazol-2-substituído. Após a execução dessa rota sintética, avalia-se o rendimento de formação e possíveis alternativas para continuidade da pesquisa.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando a relevância de hibridização molecular na síntese de novos compostos bioativos, este trabalho descreve a preparação de híbridos contendo, em suas estruturas químicas, os heterociclos 1,3,4-oxadiazol-tiol. A síntese desses compostos-alvo seguiu uma rota geral linear e várias etapas, tendo como ponto de partida diferentes ácidos carboxílicos aromáticos.

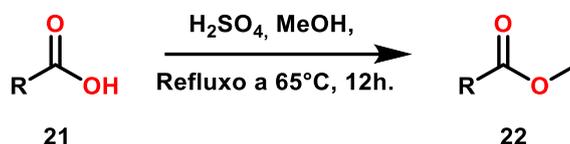
Os compostos 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol, foram sintetizados a partir dos ácidos carboxílicos (**1 a 4**), os quais foram inicialmente convertidos em seus respectivos ésteres por meio de uma reação de esterificação com metanol, na presença de ácido sulfúrico em quantidade catalítica, sob condições de refluxo. Os ésteres obtidos foram então submetidos à reação com hidrato de hidrazina, originando as hidrazidas correspondentes. Essas hidrazidas, por sua vez, foram submetidas a uma etapa de ciclização utilizando hidróxido de potássio, etanol, em temperatura ambiente sobre agitação. Após adicionado CS<sub>2</sub>, resultando na formação dos 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol (**13 a 16**). Nesta etapa reacional, o hidróxido de potássio atuou como agente ativador do processo de ciclização,

facilitando a formação dos tióis nucleofílicos, que foram isolados como sólidos de coloração amarelada, apresentando bons rendimentos.

As reações orgânicas de síntese foram realizadas com aparelhagem usual do laboratório de química.

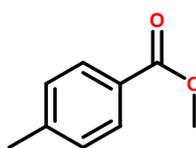
### 6.1 Síntese de ésteres

Esquema 5. Síntese de ésteres.



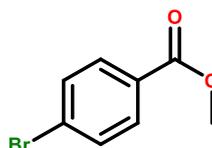
Em um balão de 125 mL foram adicionados 4 mL de ácido sulfúrico adicionadas gota a gota, solubilizado em 60 mL de metanol. Em seguida, a mistura foi aquecida e mantida sob agitação e refluxo por 12 horas, sendo monitorada por cromatografia em camada delgada de sílica (CCD). O excesso de solvente foi retirado sob pressão reduzida em rotaevaporador e neutralizado com bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (2x60L), lavada com água (2x60 mL) e secada com sulfato de magnésio. O solvente foi removido por destilação a pressão reduzida, resultando em um óleo incolor. Os rendimentos foram de 65-70 % na formação de éster.

- **4-metilbenzoato de metila (5)**



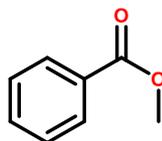
O composto 5 foi obtido como um líquido oleoso, com rendimento de 65%.

- **4-Bromobenzoato de metila (6)**



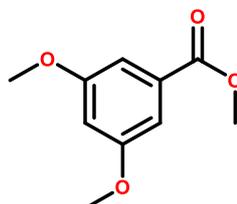
O composto 6 foi obtido como um líquido oleoso, com rendimento de 68%.

- **Benzoato de metila (7)**



O composto 7 foi obtido como um líquido oleoso, com rendimento de 65%.

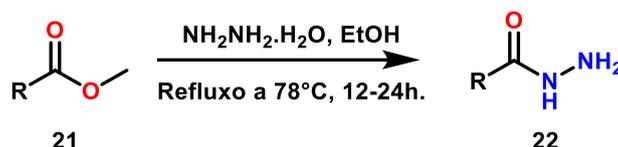
- **3,5-Dimetoxibenzoato de metila (8)**



O composto 8 foi obtido como um líquido oleoso, com rendimento de 70%.

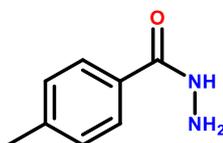
## 6.2 Síntese das hidrazidas

**Esquema 6.** Síntese de hidrazidas.



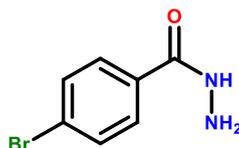
Em um balão de 125 mL, foram adicionados 1,3 mmol do éster (1.a, 2.a, 3.a, 4.a) e 1,6 mmol de hidrato de hidrazina em solução a 60%. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12-24 horas, sendo monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD). Após esse período, realizou-se a purificação por lavagem da mistura com 20 mL de hexano. Em seguida, o material foi deixado secar à temperatura ambiente." Os rendimentos foram de 50-60 % na formação de hidrazidas.

- **4-metilbenzohidrazida (9)**



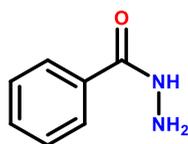
O composto 9 foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 52%.

- **4-bromobenzohidrazida (10)**



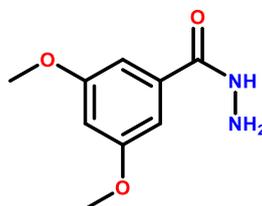
O composto 10 foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 53%.

- **Benzohidrazida (11)**



O composto 11 foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 50%.

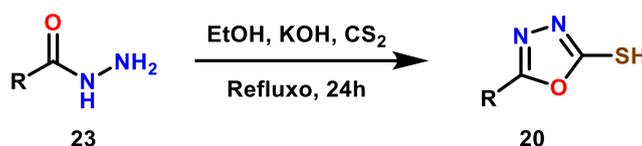
- **3,5-Dimetoxibenzohidrazida (12)**



O composto 12 foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 56%.

### 6.3 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis-tiol

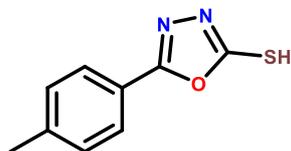
Esquema 7. Formação de 1,3,4-oxadiazóis-tiol.



O composto acil hidrazida foi dissolvido em 10 mL de etanol e hidróxido de potássio (2 mmol) agitado por 30 minutos em temperatura ambiente, após ser adicionado gota a gota de dissulfeto de carbono (6 mmol) permaneceu em refluxo por 6-44h. A reação foi monitorada por placa CCD, após o tempo

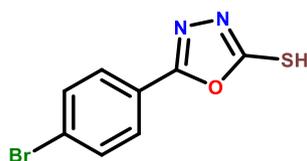
reacional, foi resfriada, despejada gota a gota de HCl à 40% até pH 2 da mistura, produzindo um sólido que foi coletado por filtração, lavado com água gelada e recristalizado em etanol.

- **5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (13)**



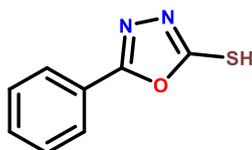
O composto 13 foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 55%. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}_{\text{d6}}$ )  $\delta$ : 7,80 (H-2, H-6, d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7,29 (H-1, H-3, d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2,41 (H-13, s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}_{\text{d6}}$ )  $\delta$  178,0 (C-10), 161,8 (C-7), 143,3 (C-2), 129,9 (C-1, C-3), 126,4 (C-4, C-6), 119,5 (C-5), 21,7 (C-13).

- **5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (14)**



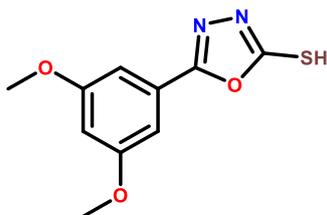
O composto 14 foi obtido como óleo incolor, com rendimento de 94%. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}_{\text{d6}}$ )  $\delta$ : 7.87 (H-1, H-3, d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.61 – 7.55 (H-4, H-5, m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}_{\text{d6}}$ )  $\delta$ : 177,9 (C-10), 160,9 (C-7), 132,6 (C-3, C-1), 129,8 (C-4, C-6), 126,4 (C-5), 122,9 (C-2).

- **5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (15)**



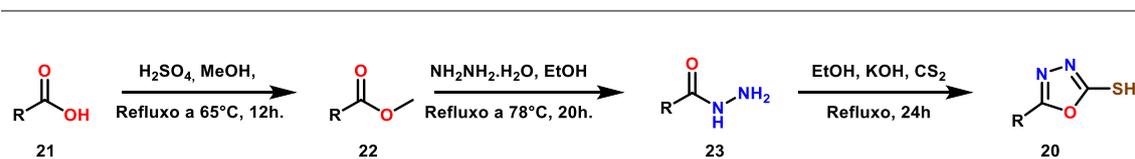
O composto 15 foi obtido como sólido amarelo, com rendimento de 52%. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}_{\text{d6}}$ )  $\delta$ : 7.87 (H-4, H-6, d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.60 (H-3, H-1, H-2, m,  $J = 6.3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}_{\text{d6}}$ )  $\delta$ : RMN  $^{13}\text{C}$ : 177,8 (C-10), 160,9 (C-7), 132,6 (C-2), 129,8 (C-3, C-1), 126,4 (C-4, C-6), 122,9 (C-5).

- 5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (16)

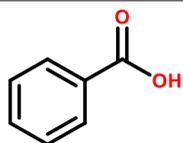


O composto 16 foi obtido como sólido amarelo, com rendimento de 78%. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ: 6.93 (H-1, H-5, d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.76 – 6.67 (H- 3, m, 1H), 3.79 (H-9, H-10, H-15, d, J = 10.4 Hz, 7H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ: 177,6 (C-14), 161,2 (C-2, C-4), 160,5 (C-11), 124,3 (C-6), 104,6 (C-5, C-1), 104,0 (C-3), 55,9 (C-9, C-10).

**Esquema 8.** Rota sintética geral.



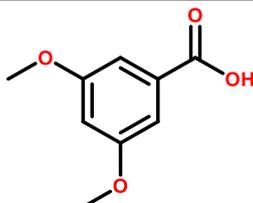
Nomenclatura	Composto	Rendimento
1	<p>1. Ácido 4-metilbenzoico</p>	-----
2	<p>2. Ácido 4-bromobenzoico</p>	-----



3

3. Ácido benzoico

-----

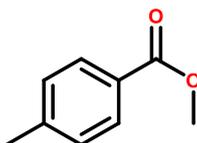


4

4. Ácido 3,5-dimetoxibenzoico

-----

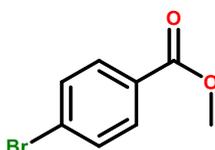
5



65 %

5. 4-metilbenzoato de metila

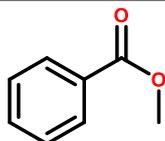
6



68 %

6. 4-bromobenzoato de metila

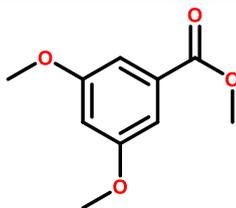
7



65 %

7. Benzoato de metila

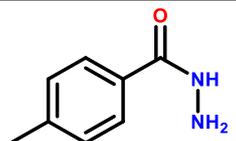
8



70 %

8. 3,5-dimetoxibenzoato de metila

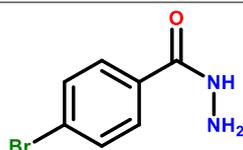
9



52 %

9. 4-metilbenzohidrazida

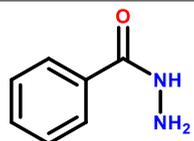
10



53 %

10. 4-bromobenzohidrazida

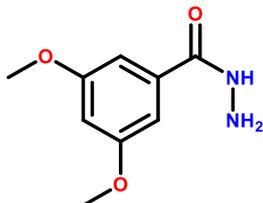
11



50 %

11. Benzohidrazida

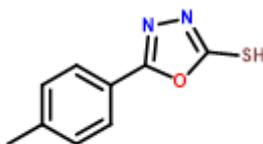
12



56 %

12. 3,5-dimetoxibenzohidrazida

13

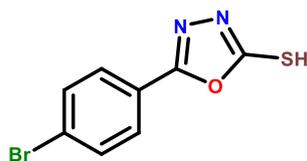


55 %

13. 5-(4-tolil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol

---

14

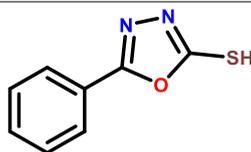


94 %

14. 5-(4-bromofenil)-  
1,3,4-oxadiazol-2-tiol

---

15

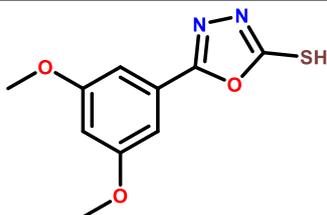


52 %

15. 5-fenil-1,3,4-  
oxadiazol-2-tiol

---

16



78 %

16. 5-(3,5-dimetoxifenil)-  
1,3,4-oxadiazol-2-tiol

---

#### 6.4 Elucidação estrutural

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

Tabela 1.Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de ésteres. Dados espectrais de referência disponíveis na literatura.

Posição						
	RMN <sup>1</sup> H	RMN <sup>13</sup> C	RMN <sup>1</sup> H	RMN <sup>13</sup> C	RMN <sup>1</sup> H	RMN <sup>13</sup> C
1	7,43 (t, J = 7,3Hz, 2H)	128,4	-	160,7	7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H)	131,8
2	7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H)	133,0	6,63 (t, J = 2,3 Hz, 1H)	105,8	-	128,1
3	7,43 (t, J = 7,3 Hz, 2H)	128,4	-	160,7	7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H)	131,8
4	8,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H)	129,6	7,17 (d, J = 2,3 Hz, 2H)	107,1	7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H)	131,2
5	-	130,2	-	132,0	-	129,1
	8,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H)	107,16	7,17 (d, J = 2,3 Hz, 2H)	107,2	7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H)	131,7
7	-	167,2	-	166,9	-	166,4
8	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-
10	3,91 (s, 3H)	52,2	-	-	-	-
11	-	-	-	-	3,90 (s, 3H)	52,4
12	-	-	3,89 (s, 3H)	55,5	-	-
13	-	-	3,89 (s, 3H)	55,5	-	-
14	-	-	3,81 (s, 6H)	52,2	-	-

Tabela 2 - Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de Hidrazidas. Dados espectrais de referência disponíveis na literatura.

Posição						
	RMN <sup>1</sup> H	RMN <sup>13</sup> C	RMN <sup>1</sup> H	RMN <sup>13</sup> C	RMN <sup>1</sup> H	RMN <sup>13</sup> C
1	7,42 (d, J = 7,1 Hz, 2H)	127,0	-	1607	6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H)	131,3
2	7,51 (t, J = 7,3 Hz <sup>1</sup> H),	132,0	6,61 (s, 1H)	103,4	-	124,7
3	7,42 (d, J = 7,1 Hz, 2H)	127,0	-	160,7	6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H)	131,3
4	7,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H)	128,8	6,98 (d, J = 2,0 Hz, 2H)	105,2	6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H)	129,0
5	-	132,8	-	-	-	132,4
6	-	128,8	6,98 (d, J = 2,0 Hz, 2H)	105,2	6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H)	129,0

<b>7</b>	-	168,8	-	165,8	-	164,9
<b>8</b>	7,81 (s, 1H)	-	-	-	-	-
<b>9</b>		-	-	-	-	-
<b>10</b>	4,05 (s, 2H).	-	-	-	9,00 (s, 1H)	-
<b>11</b>	-	-	3,76 (s, 6H)	55,7	3,65 (s, 2H).	-
<b>12</b>		-	3,76 (s, 6H)	55,7	-	-
<b>13</b>	-	-	9,76 (s, 1H)	-	-	-
<b>14</b>	-	-	4,49 (s, 2H)	-	-	-

A partir da análise dos dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 1,3,4-oxadiazol-tiol, foi possível atribuir os deslocamentos químicos e padrões de multiplicidade observados na região aromática. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , identificou-se um duplete em 7,87 ppm, correspondente aos prótons H-4 e H-6 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), e um multiplete em 7,60 ppm, atribuído aos prótons H-3, H-1 e H-2 (m,  $J = 6,3$  Hz, 3H), conforme ilustrado na Figura 38. Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , os sinais mais desprotegidos apareceram em 177,9 ppm e 160,9 ppm, sendo atribuídos aos carbonos do anel oxadiazol, C-10 e C-7. Os demais sinais, localizados em 132,6 ppm, 129,8 ppm, 126,4 ppm e 122,9 ppm, foram associados aos carbonos C-5, C-6, C-4, C-1, C-3 e C-2 do anel aromático, respectivamente.

Figura 4- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO d6) do composto 14.

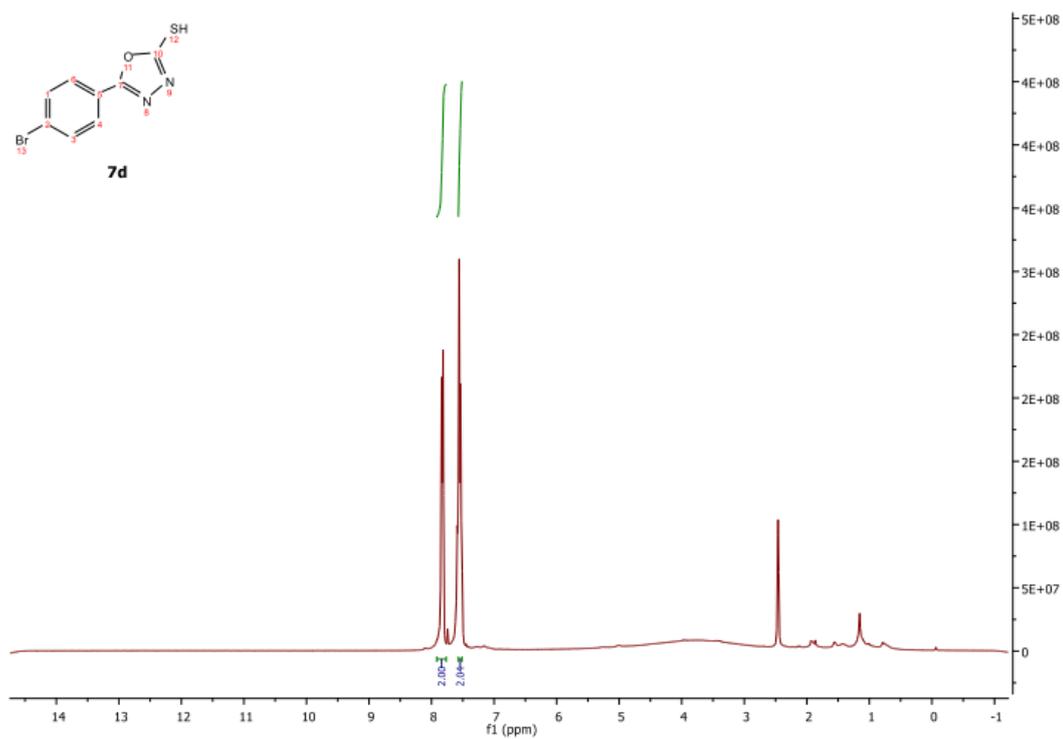


Figura 5- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO d6) do composto 14.

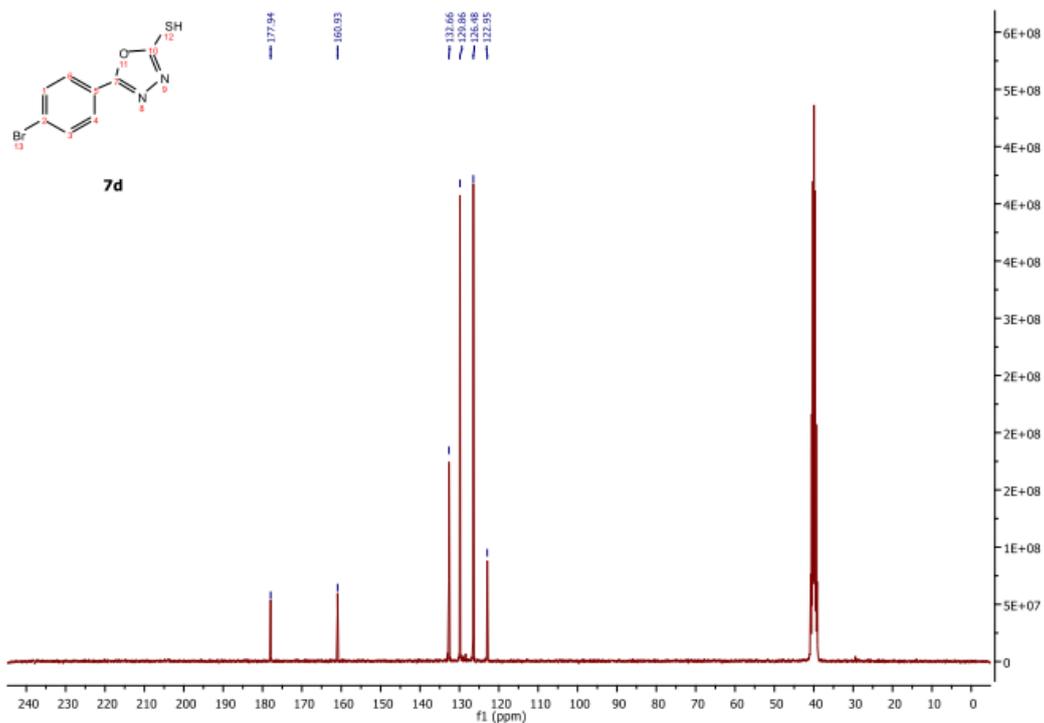


Figura 6- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO  $d_6$ ) do composto 15.

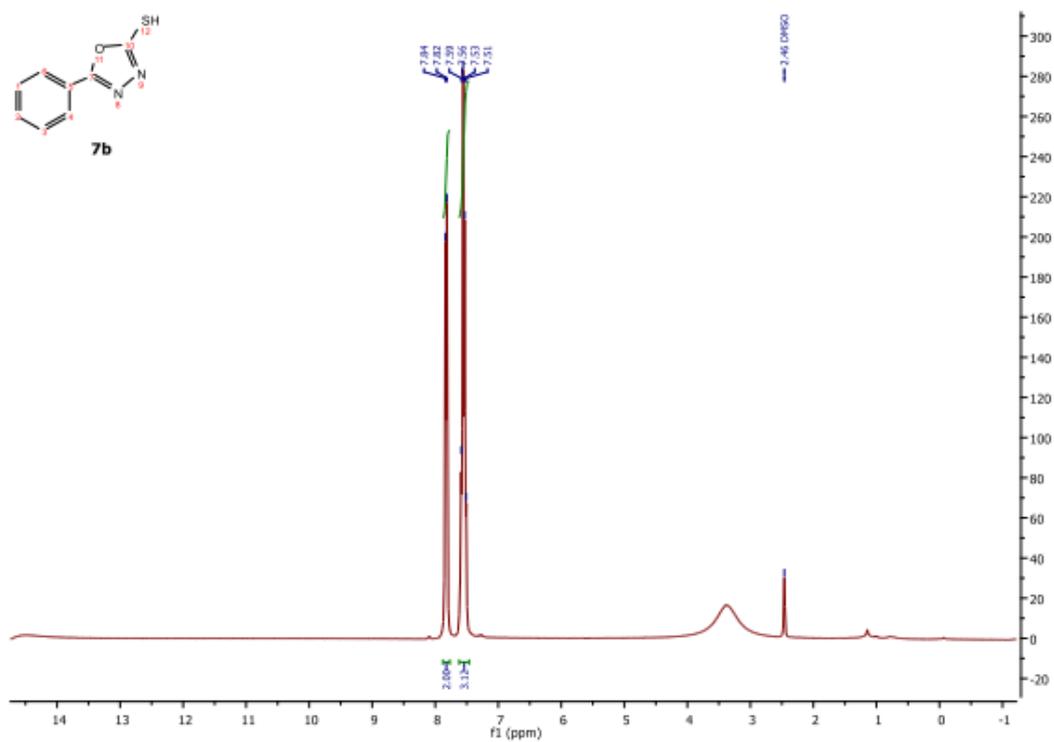


Figura 7- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO  $d_6$ ) do composto 15.

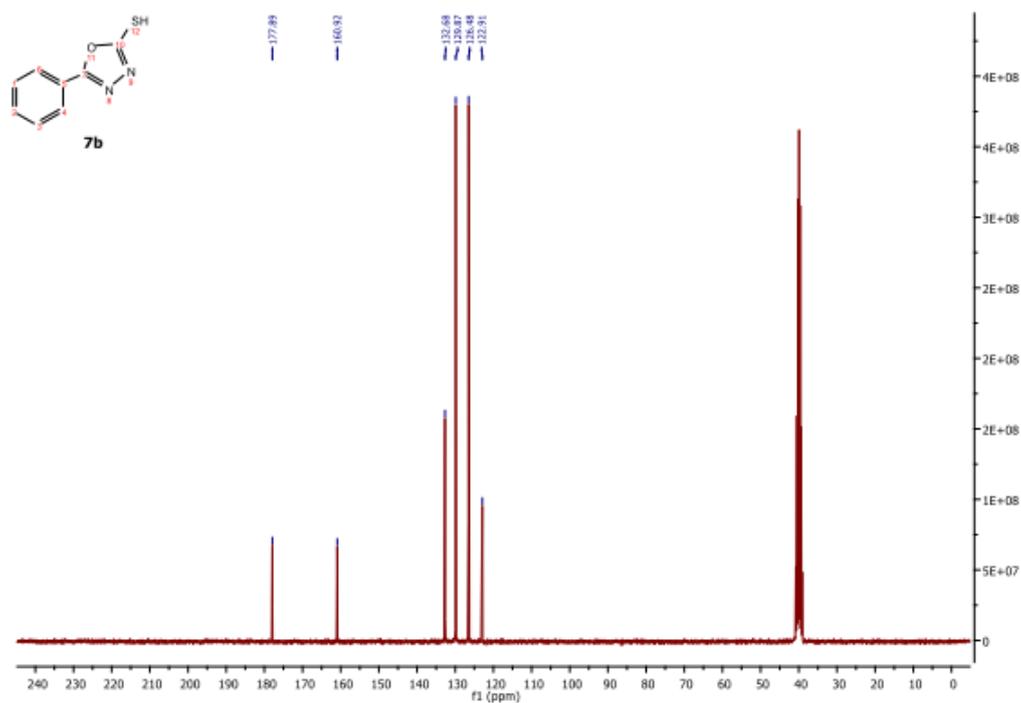


Figura 8- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO  $d_6$ ) do composto 16.

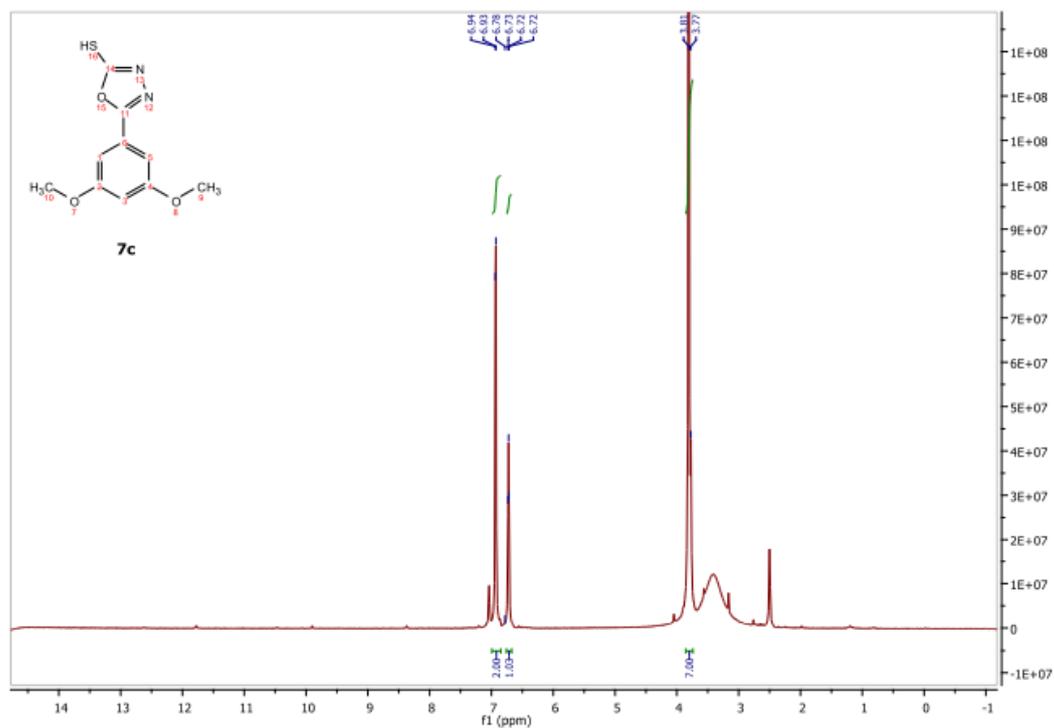


Figura 9 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO  $d_6$ ) do composto 16.

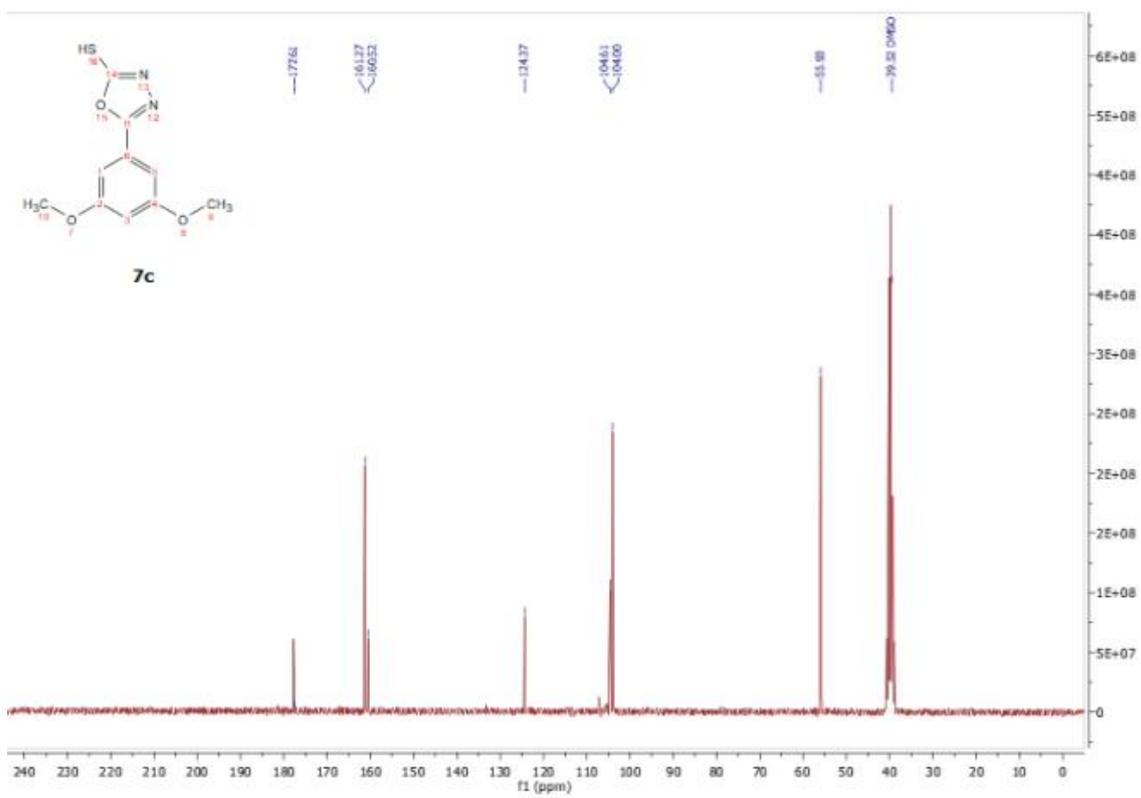


Figura 10- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO d6) do composto 13.

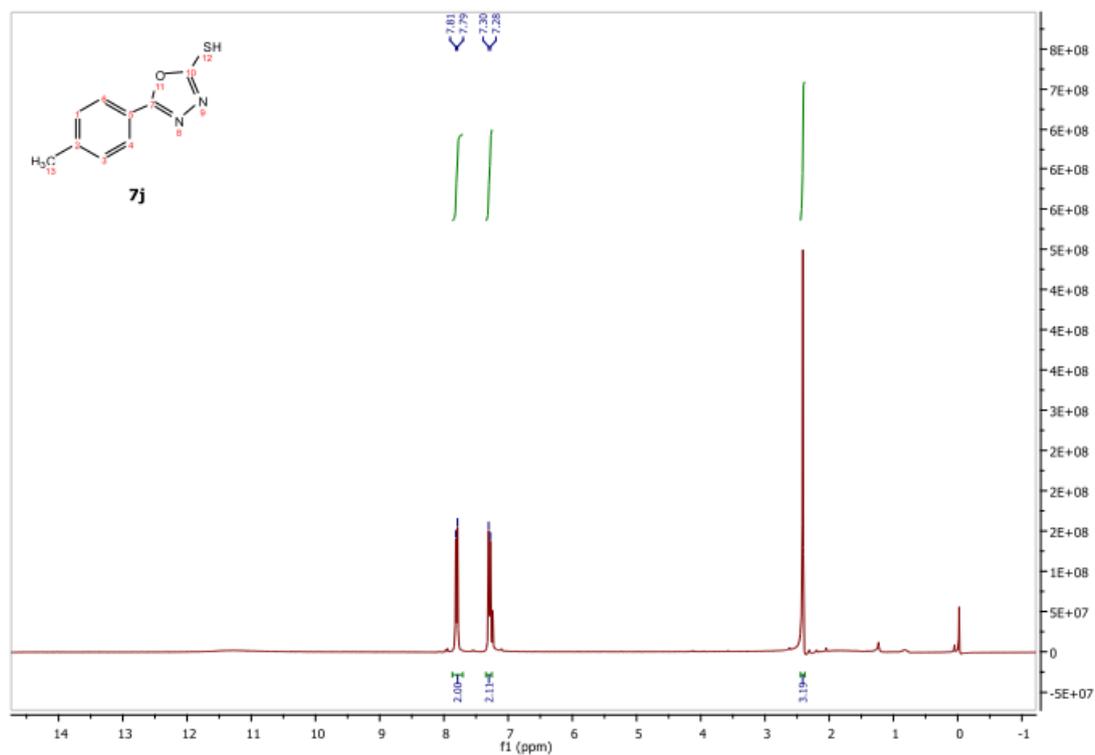
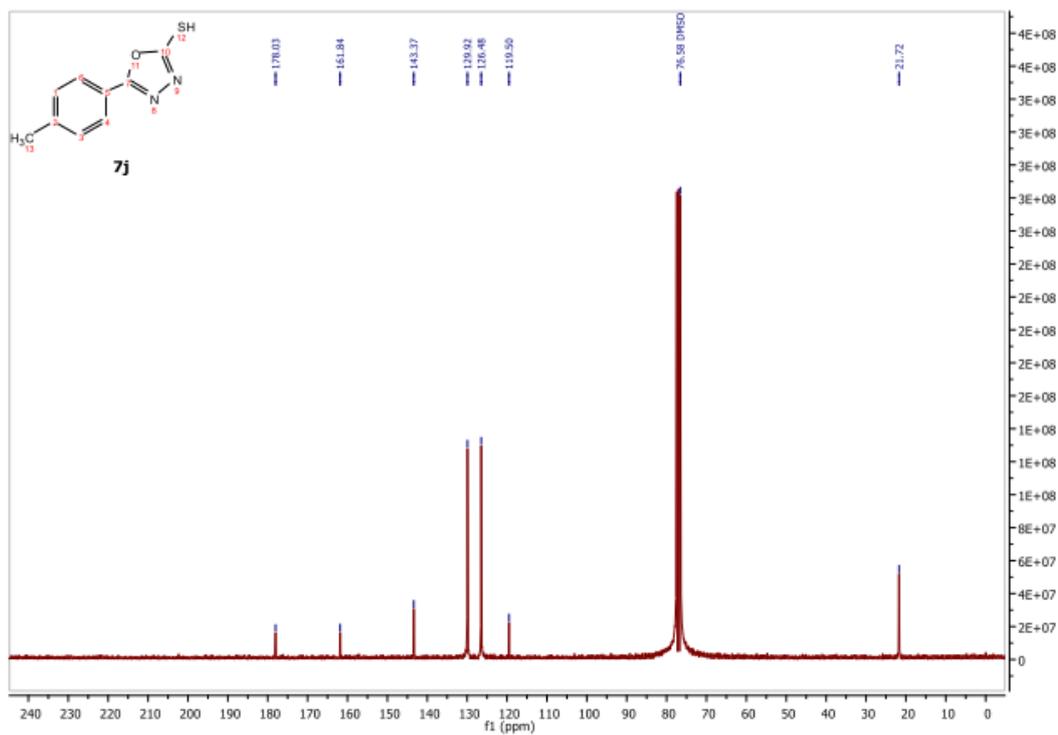
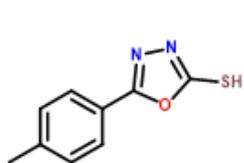


Figura 11- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO d6) do composto 13.

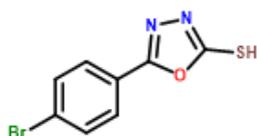


## 7. CONCLUSÃO

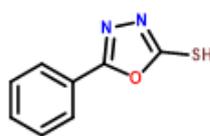
Os resultados obtidos ao longo das sínteses dos compostos planejados demonstraram rendimentos satisfatórios, variando de bons a excelentes, e confirmaram a eficiência das rotas propostas. As análises indicaram que as estruturas dos produtos finais estão de acordo com o esperado, validando a metodologia empregada. Diante da presença de núcleos heterocíclicos reconhecidos por sua relevância farmacológica, os compostos sintetizados apresentam grande potencial para aplicações em testes biológicos futuros, podendo contribuir significativamente na busca por novos agentes bioativos.



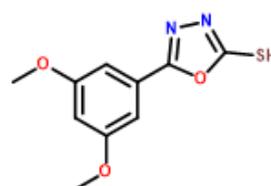
**13.** 5-(4-tolil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol



**14.** 5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol



**15.** 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol



**16.** 5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMETA, K. L. KANT, R. PENONI, A. N- Heterocycles Synthesis and Biological Evaluation. p.221, 2022.
2. Anastas, P. T.; Warner, J. C.; Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press: Great Britain, 2000.
3. ARAUJO, C. R. M. A.; FILHO, C. A. L.; SANTOS, V. L. A. S.; MAIA, G. L. A.; GONSALVES, A. A. Desenvolvimento de fármacos por hibridização molecular uma aula prática de química medicinal usando comprimidos de paracetamol e sulfadiazina e a ferramenta virtual Scifinder. Química Nova, v.38, p. 868-873. 2015.
4. BIENACKI, K.; DASKO, M.; CIUPAK, O.; KUBINSKI, K.; RACHON, J.; DEMKOWICZ, S.; Novel 1,2,4-oxadiazole Derivatives in Drug Discovery. Pharmaceuticals, v.13, p.1- 45. 2020.
5. Boff, L.; Princípio de Compaixão e Cuidado, Ed. Vozes: Petrópolis, 2001.
6. CALVALCANTE, Phelipe Matheus Moraes et al. Proposta de preparação e caracterização de ésteres: um experimento de análise orgânica na graduação. **Educ. quím**, Ciudad de México, v. 26, n. 4, p. 319-329, 2015.
7. CUNHA, F. S.; DE AGUIAR, A. P.; Síntese e bioatividade de 1,2,4-oxadiazóis. Revista virtual de Química, v. 7(6), p.1-22. 2015.
8. E. Fischer , *Ber. alemão. Química. Gente.* **28**, 1145. Aqui S. 1150.
9. *J. Am. Chem. Soc.* 1931, 53, 4, 1367–1400, Data de publicação: 1 de abril de 1931.
10. ROSA, M. F.; MORCELLI, A. C. T.; LOBO, V. S. 1,2,3-OXADIAZOLE: A brief review from the literature about the synthesis and pharmacological applications. Visão Acadêmica, v.16, p. 130-157. 2015.

11. SANTOS, L. T. D.; TEIXEIRA, M. L.; CARNEIRO, J.; Síntese de um novo candidato a medicamento por meio de hibridização molecular e aplicação como estratégia de aprendizado. *Revista Brasileira de Desenvolvimento*, v.7, n.3, p. 2223-2233. 2021.
12. Tiwari D, Narang R, Sudhakar K, Singh V, Lal S, Devgun M. 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Chem Biol Drug Des*. 2022 Dec;100(6):1086-1121