



Universidade Federal de Santa Catarina

Centro de Ciências Físicas e Matemáticas

Programa de Pós-Graduação em Química

**Síntese de Novos Potenciais Antagonistas
dos Receptores da Angiotensina II Contendo
Unidades Heterocíclicas**

Emerson Meyer

Florianópolis
Santa Catarina – Brasil
2003

Universidade Federal de Santa Catarina

Centro de Ciências Físicas e Matemáticas

Programa de Pós-Graduação em Química

**Síntese de Novos Potenciais Antagonistas dos Receptores
da Angiotensina II Contendo Unidades Heterocíclicas**

Emerson Meyer

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Química da
Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a
obtenção do título de Doutor em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Prof. Dr. Hugo Gallardo

Orientador

Prof. Dr. Antonio C. Joussef

Co-orientador

Florianópolis

Santa Catarina – Brasil

2003

O cientista não estuda a natureza pelo que esta nos pode dar. A estuda pelo prazer que lhe proporciona; e este prazer se deve à beleza que nela existe. Se a natureza não fosse bela não valeria a pena o seu estudo; e se não valesse a pena conhecê-la, a vida não mereceria ser vivida.

H. Poincaré

Confiemos em nós mesmos, vejamos tudo com nossos próprios olhos; que sejam estes os nossos oráculos, nossos tripodes e nossos deuses.

Voltaire

A emoção mais bela e profunda que podemos experimentar é a sensação do misterioso. É a semente de toda a ciência verdadeira. Aquele que é alheio a esta emoção, aquele que não consegue maravilhar-se ou ficar aterrorizado ante o mistério do cosmos está, por certo, já morto. Saber que existe o impenetrável à nossa inteligência, que se manifesta com a maior sabedoria e a mais radiante beleza... Saber que nossos limitados conhecimentos só podem conhecê-lo em suas formas mais primitivas... Saber isto, senti-lo, é tocar o centro da verdadeira religiosidade. Eu creio que a experiência religiosa cósmica é o motor mais forte e nobre da investigação científica.

A. Einstein

Para meus pais, que me ensinaram o valor do trabalho, do respeito e da dignidade e que tudo fizeram para que eu realizasse os meus sonhos.

Para Natália, com todo o meu amor, por compartilhar comigo bons e maus momentos.

AGRADECIMENTOS

- Para os professores Antonio C. Joussef e Hugo Gallardo, pelo apoio, amizade e pela liberdade que me forneceram para a realização deste trabalho.
- Para os amigos Luciano (Gaúcho), Marcelo (Bigode) e Luciana (Luca), pelos belos momentos que compartilhamos.
- Para o meu grande amigo Dirceu Detroz, que me mostrou, quando eu ainda era uma criança, o fascinante mundo da ciência.
- Para os professores do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, em especial ao professor Eduardo Humeres.
- À Central de Análises, em especial aos professores Miguel Caro e Adailton Bortoluzzi.
- Ao professor Ricardo Nunes, pelo auxílio nos cálculos computacionais.

- Para aquele que devotou a sua vida a disseminar a ciência e o ceticismo - o grande Carl Sagan (*in memoriam*).
- Para Graça e Jadir, da Secretaria de Pós-Graduação.
- À Universidade Federal de Santa Catarina e ao CNPq.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
1 O Sistema Renina-Angiotensina	2
1.1 Histórico	2
1.2 Visão Preliminar	3
1.3 Componentes do Sistema Renina-Angiotensina	5
1.4 Funções do Sistema Renina-Angiotensina	12
1.5 Anti-hipertensivos e o Sistema Renina-Angiotensina	14
1.5.1 Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina	14
1.5.1.1 Histórico	14
1.5.1.2 Efeitos Farmacológicos	15
1.5.2 Antagonistas Não-peptídicos dos Receptores da AII	17
1.5.2.1 Histórico	17
1.5.2.2 Efeitos Farmacológicos	18
2 Antagonistas Não-Peptídicos AT₁-Seletivos	20
2.1 Relações de Estrutura-Atividade	20
2.2 Desenvolvimento do Losartan e do SK&F 108566	21
2.3 A Nova Geração de Antagonistas	25
2.3.1 Antagonistas Contendo o Imidazol como Porção “Norte”	25
2.3.2 Sistemas do Tipo Benzimidazol como Porção “Norte”	27
2.3.3 Anéis de Cinco Membros Adicionais na Porção “Norte”	28
2.3.4 Anéis de Seis Membros na Porção “Norte”	29
2.3.5 Variantes Acíclicas na Porção “Norte”	30

2.3.6	Antagonistas com Conectores Heteroatômicos	31
2.3.7	Antagonistas Contendo Espaçadores Heterocíclicos	31
2.3.8	Antagonistas AT ₂ -Seletivos	32
2.3.9	Antagonistas Balanceados	33
2.3.10	Agonistas Não-peptídicos dos Receptores da AII	35
2.4	Utilização Clínica	36
2.4.1	Diferenças entre os Antagonistas	37
2.4.2	Quem Deve Ser Tratado com Antagonistas?	38
2.4.3	Desenvolvimento Futuro	39
2.5	Perspectivas	40
3	O Losartan e o Tetrazol	42
3.1	Estabilidade Química e Toxicidade dos Tetrazóis	42
3.2	Metabolismo de Tetrazóis	43
3.3	Disponibilidade Sintética de Bifeniltetrazóis	44
4	Objetivos	48
	RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5	Espaçadores Heteroaromáticos Tricíclicos	50
5.1	Espaçadores Oxadiazólicos: 2,5-Diaril-1,3,4-Oxadiazóis	51
5.2	Espaçadores Oxadiazólicos: 3,5-Diaril-1,2,4-Oxadiazóis	57
5.3	Espaçadores Oxadiazólicos: Halogenação Benzílica	65
5.4	Incorporação do Sistema Benzimidazol na Porção “Norte”	66
5.5	Incorporação do Sistema Quinolina na Porção “Norte”	70
5.6	Incorporação do Sistema 1,3,4-Tiadiazol na Porção “Norte”	76
5.6.1	Interações Não-Ligantes no Sistema Acilamino-1,3,4-tiadiazol	82

5.6.2 O Conceito de Interações Não-Ligantes	83
5.6.2.1 A Região das Interações Não-Ligantes S...O.....	85
5.6.2.2 Aspectos Teóricos	85
5.7 Incorporação do Sistema Benzotiazol na Porção “Norte”	87
5.8 Incorporação de uma Variante Acíclica na Porção “Norte”	99
5.9 Incorporação do Sistema Quinoxalinona na Porção “Norte”.....	106
5.10 Incorporação de Novos Isósteros Ácidos	119
5.10.1 O Isótero Ácido Tetrazol	119
5.10.2 O Isótero Ácido Triflamida: Desenvolvimento Parcial	126
6 Espaçadores Heterocíclicos do Tipo Benzo	129
6.1 O Sistema Benzimidazol	129
6.2 O Sistema Benzoxazol	139
6.3 O Sistema Benzotiazol	143
7 4,5-Dihidropiridazinonas como Porção “Norte”.....	151
7.1 Aspectos Sintéticos	152
7.2 Construção de Nitro Derivados	153
7.3 Espaçadores do Tipo Fenóxifenilacético	154
7.4 Incorporação do Espaçador Fenílico	161
8 Testes Farmacológicos	167
9 Conclusões	168
10 Seção Experimental	169
11 Referências Bibliográficas	268

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do sistema renina-angiotensina	4
Figura 2. Representação esquemática dos mecanismos principais de regulação da liberação de renina	7
Figura 3. Sumário dos efeitos da angiotensina II no organismo e dos mecanismos que os mediam	13
Figura 4. Exemplos de Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina ..	15
Figura 5. Esquema de atuação dos inibidores da ECA	16
Figura 6. Relação estrutural hipotética entre o S-8308 (Takeda) e a AII	18
Figura 7. Representação hipotética das interações entre o losartan e o receptor da AII	21
Figura 8. A descoberta do losartan e do SK&F 108566	22
Figura 9. Estruturas do losartan e de seu metabólito EXP3174	24
Figura 10. Antagonistas possuidores de imidazóis como porção “norte”	26
Figura 11. Antagonistas benzimidazólicos	28
Figura 12. Antagonistas com anéis de cinco membros adicionais na porção “norte”	29
Figura 13. Antagonistas com anéis de seis membros na porção “norte”	30
Figura 14. Antagonista com uma variante acíclica na porção “norte”	30
Figura 15. Antagonistas com conectores heteroatômicos	31
Figura 16. Antagonistas contendo espaçadores heterocíclicos	32
Figura 17. Exemplos de antagonistas AT ₂ -seletivos	33
Figura 18. Exemplos de antagonistas balanceados	34

Figura 19. Antagonistas balanceados com espaçadores não-bifenílicos	35
Figura 20. Agonistas não-peptídicos dos receptores da angiotensina II	36
Figura 21. Metabólito glicuroninado do losartan	44
Figura 22. Representação esquemática geral dos espaçadores tricíclicos	50
Figura 23. Espectros de IV (a), RMN de ^1H (b), RMN de ^{13}C (c) (CDCl_3) e de massas (d) do 2-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (9) ..	54
Figura 24. Visão em perspectiva da estrutura molecular do 2-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (9)	55
Figura 25. Empacotamento na célula unitária do 2-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (9)	56
Figura 26. Espectros de IV (a), RMN de ^1H (b), RMN de ^{13}C (c) (CDCl_3) e de massas (d) do 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (14).	60
Figura 27. Visão em perspectiva da estrutura molecular do 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (14)	61
Figura 28. Empacotamento na célula unitária do 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (14)	62
Figura 29. Interação via ligações de hidrogênio do 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (14)	63
Figura 30. Espectros de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) do 2-[5-[4-(2-propil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (19) (CDCl_3).....	68
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H do ácido 2-[5-[4-(2-propil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzóico (21) ($\text{DMSO-}d_6$)	69

Figura 32. Espectros de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) do 4-[4-[5-(2-carbome- tóxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzilóxi]-2-etilquinolina-6- carboxilato de etila (39) (CDCl_3)	74
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H do ácido 4-[4-[5-(2-carbóxi- fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzilóxi]-2-etilquinolina-6-carboxílico (50) ($\text{DMSO-}d_6$)	76
Figura 34. Espectros de RMN de ^1H do 2-[5-[4-(2-acetilimino-5-etil-1,3,4- tiadiazol-3-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (58) (a) e 2-[5-[4-[acetil-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]metil]fenil]-1,3,4- oxadiazol-2-il]benzoato de metila (59) (b) (CDCl_3)	78
Figura 35. Espectros de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) do ácido 2-[5-[4-(2-acetil- imino-5-etil-1,3,4-tiadiazol-3-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol -2-il]benzóico (60) ($\text{DMSO-}d_6$)	79
Figura 36. Espectros de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) do ácido 2-[5-[4-[(5-etil- 1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)metil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzóico (61) ($\text{DMSO-}d_6$)	80
Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do 2-[5-[4-[5-etil-2-(trifluoroacetilimino)- 1,3,4-tiadiazol-3-ilmetil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (63) (CDCl_3)	82
Figura 38. Antagonistas dos receptores da angiotensina II contendo os sistemas (acilimino)tiadiazolina e oxadiazolina na porção “norte”	83
Figura 39. Representação esquemática dos modos possíveis de interações não-ligantes em função do tamanho do quasi-anel formado	84
Figura 40. Ligações oxigênio-enxofre em compostos organossulfurados.....	85
Figura 41. Estruturas-limite para interações não-ligantes $\text{S}\cdots\text{O}$ do tipo 1,5	86

Figura 42. Interpretação da interação não-ligante enxofre-oxigênio baseada na teoria dos orbitais de fronteira	86
Figura 43. Visão em perspectiva da estrutura molecular do 6-etóxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (70)	88
Figura 44. Desenho gerado por computador do 6-etóxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (70) a partir das coordenadas cristalográficas	89
Figura 45. Representação do “heterociclo mimético” originado da interação não-ligante no 6-etóxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (70)	90
Figura 46. Visão em perspectiva da estrutura molecular do 6-etóxi-2-(trifluoro tioacetilimino)benzotiazolina (71)	92
Figura 47. Desenho gerado por computador do 6-etóxi-2-(trifluorotioacetilimino)benzotiazolina (71) a partir das coordenadas cristalográficas	93
Figura 48. Espectros de RMN de ^1H (a) e NOE (b) do 6-etóxi-3-metil-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (72) ($\text{Acetona-}d_6$)	97
Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do 2-[5-[4-[6-etóxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazol-3-ilmetil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (73) ($\text{DMSO-}d_6$)	98
Figura 50. Espectros de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) do (S)-2-[[4-[5-(2-carbometóxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]amino-3-metilbutanoato de metila (81) ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$)	102
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H do (S)-2-[[4-[5-(2-carbometóxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]pentanoilamino-3-metilbutanoato de metila (82) a 25 °C ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$)	103

Figura 52. Espectros de RMN de ^1H do (S)-2-[[4-[5-(2-carbometóxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]pentanoilamino-3-metilbutanoato de metila (82) a 65 °C (a) ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) e 100 °C (b) ($\text{DMSO-}d_6$)	104
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H do ácido (S)-2-[[4-[5-(2-carboxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]pentanoilamino-3-metilbutanóico (83) a 100 °C ($\text{DMSO-}d_6$)	106
Figura 54. Espectro de RMN de ^1H da 8-carbometóxi-3-metil-1 <i>H</i> -quinoxalin-2-ona (94) ($\text{DMSO-}d_6$)	109
Figura 55. Representação esquemática dos cromatogramas das reações de alquilação da 3-metil-1 <i>H</i> -quinoxali-2-ona (88) com brometo de benzila sob condições de transferência de fase	112
Figura 56. Espectros de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) do 2-[5-[4-(3-butil-2-oxo-1 <i>H</i> -quinoxalin-1-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (98) (CDCl_3)	116
Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do ácido 2-[5-[4-(3-butil-2-oxo-1 <i>H</i> -quinoxalin-1-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzóico (107) ($\text{DMSO-}d_6$)	119
Figura 58. Espectros de RMN de ^1H (a) e de IV (b) do 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzotrila (113) (CDCl_3)	122
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do 4-[4-[5-(2-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzilóxi]-2-metilquinolinacarboxilato de etila (118) (CDCl_3)	124
Figura 60. Espectros de RMN de ^1H (a) ($\text{DMSO-}d_6$) e de IV (b) do ácido 2-metil-4-[4-[5-[2-(2 <i>H</i> (1 <i>H</i>)-tetrazol-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzilóxi]quinolina-6-carboxílico (119)	125
Figura 61. Representação esquemática dos espaçadores do tipo benzo	129

Figura 62. Espectros de RMN de ^1H (a) ($\text{DMSO-}d_6$) e IV (b) do ácido 2-(5(6)-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzóico (127)	132
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H do 2-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il) benzoato de metila (132) (CDCl_3)	135
Figura 64. Espectro de RMN de ^1H do 2-(1- <i>terc</i> -butóxicarbonil-5-metil-1 <i>H</i> - benzimidazol-2-il)benzoato de etila (134a) e de seu isômero 6-metil (134b) (CDCl_3)	137
Figura 65. Espectros de RMN de ^1H (a) ($\text{DMSO-}d_6$) e IV (b) do ácido 2-[5-(2-propilbenzimidazol-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]benzóico (136) ..	139
Figura 66. Espectros de RMN de ^1H (a) (CDCl_3) e IV (b) do 2-(5-metilbenzoxazol-2-il)benzonitrila (148)	142
Figura 67. Espectros de RMN de ^1H (a) (CDCl_3) e de IV (b) do 2-(2-aminofenil)-6-metil benzotiazol (156)	146
Figura 68. Espectros de RMN de ^1H (a) (CDCl_3) e de massas (b) do 2-(2-iodofenil)-6-metil benzotiazol (159)	147
Figura 69. Espectro de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) do subproduto 160 (CDCl_3)	148
Figura 70. Estrutura proposta para o subproduto 160	148
Figura 71. Espectro de massas do subproduto 160	149
Figura 72. Representação esquemática geral do sistema 4,5-dihidropiridazino- na na composição da porção “norte” de antagonistas dos receptores da AII	151
Figura 73. Espectro de RMN de ^1H do 2’-(4-formilfenóxi)fenilacetato de metila (174) (CDCl_3)	156

Figura 74. Espectro de RMN de ^1H do 2'-[4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il metil)fenóxi]fenilacetato de metila (176) (CDCl_3)	158
Figura 75. Espectros de RMN de ^1H (a) (CDCl_3) e IV (b) da 2'-[4-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenóxi]fenilacetato de metila (180)	159
Figura 76. Espectros de RMN de ^1H (a) ($\text{DMSO-}d_6$) e IV (b) do ácido 2'-[4-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenóxi]fenilacético (182)	161
Figura 77. Visão em perspectiva da estrutura molecular do 4-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]benzoato de metila (189)	163
Figura 78. Espectros de RMN de ^1H (a) ($\text{DMSO-}d_6$) e IV (b) do ácido 4-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]benzóico (191)..	166

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Propriedades Farmacocinéticas de Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II	37
Tabela 2. Distâncias [Å] e ângulos [°] selecionados para o 2-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (9)	57
Tabela 3. Distâncias [Å] e ângulos [°] selecionados para o 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (14)	65
Tabela 4. Rendimento das quinolin-4-onas 32-37	71
Tabela 5. Derivados de quinolin-4-onas com espaçadores tricíclicos	73
Tabela 6. Derivados ácidos do sistema quinolina	75
Tabela 7. Distâncias [Å], ângulos [°] e ângulos de torção [°] selecionados para o 6-etóxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (70)	90
Tabela 8. Distâncias [Å], ângulos [°] e ângulos de torção [°] selecionados para o 6-etóxi-2-(trifluorotioacetilimino)benzotiazolina (71)	94
Tabela 9. Cálculos ab initio dos tautômeros <i>endo/exo</i> -olefínicos	95
Tabela 10. Condições reacionais para a alquilação da 3-metil-1 <i>H</i> -quinoxalin-2-ona	112
Tabela 11. Rendimento para as reações de alquilação sob condições de transferência de fase com os haletos oxadiazólicos tricíclicos	115
Tabela 12. Derivados do ácido de Meldrum e piridazinonas com substituintes Nitro	154
Tabela 13. Distâncias [Å] e ângulos [°] selecionados para o 4-[6-(4-bromo fenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2 <i>H</i> -piridazin-4-ilmetil]benzoato de metila (189)	164

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AI	Angiotensina I
AII	Angiotensina II
ECA	Enzima de Conversão da Angiotensina
IC₅₀	Concentração requerida para atingir 50% do efeito inibitório máximo
ED₅₀	Dose necessária de um fármaco para atingir 50% do efeito farmacológico desejado
K_i	Expressa o grau de afinidade de um determinado bioligante por seu biorreceptor
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
TBAF	Fluoreto de tetrabutilamônio
TBAB	Brometo de tetrabutilamônio
TEBAB	Brometo de benziltriethylamônio
TBPB	Brometo de tetrabutylfosfônio
TBAHS	Hidrogenossulfato de tetrabutilamônio
TBBAC	Cloreto de tributylbenzilamônio
TEAF	Formato de triethylamônio
DCM	Diclorometano
s	singleto
d	dubleto
dd	duplo dubleto
q	quarteto
t	tripleto

qn	quinteto
sex	sexteto
m	multipleteo
l	indicação de um sinal alargado
δ	deslocamento químico
CCD	cromatografia em camada delgada

Resumo

A partir da estrutura do antagonista não-peptídico dos receptores da angiotensina II (AII) DuP 753 (losartan), uma série de análogos foi preparada. Nestes compostos o espaçador bifenílico do losartan foi substituído por sistemas heterocíclicos, especialmente 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis. Os intermediários-chave 2-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**9**) e 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (**14**) foram sintetizados através de metodologias clássicas. A estrutura cristalina de ambos os compostos foi determinada via difração de raios-X.

Diferentes sistemas heterocíclicos foram acoplados a **9** e **14** para a composição da chamada porção “norte”, de tal forma a produzir os potenciais antagonistas dos receptores da AII pretendidos.

Um novo protocolo, baseado na catálise por transferência de fase, foi desenvolvido para a alquilação *N*-seletiva de quinoxalinas.

Interações intramoleculares não-covalentes foram observadas nas estruturas cristalinas do 6-etóxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (**70**) (contato próximo S...O) e do 6-etóxi-2-(trifluorotioacetilimino)benzotiazolina (**71**) (contato próximo S...S).

Em adição, alguns heterociclos do tipo benzo, como benzimidazóis, benzoxazóis e benzotiazóis foram preparados como substitutos do espaçador bifenílico do losartan. Com base na estrutura do potente antagonista dos receptores da AII, SL 910102, uma série de novos análogos contendo o heterociclo 4,5-dihidropiridazinona foi preparada. Nestes compostos, o espaçador é conectado através do C4 à porção “norte”.

Abstract

Starting from the structure of the nonpeptidic angiotensin II (AII) receptor antagonist DuP 753 (losartan), a new series of analogues was prepared. In these compounds the biphenyl spacer of losartan was replaced by heterocyclic systems, especially 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazoles. The key intermediates methyl 2-[5-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (**9**) and methyl 2-[3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoate (**14**) were synthesized according to classical methodologies. The crystal structures of both compounds have been determined by X-ray diffraction. Several different heterocyclic systems were coupled with **9** and **14**, as the “northern” moieties, in such a way as to afford the postulated potential AII receptor antagonists. A new protocol, based on liquid-liquid phase transfer catalysis was developed for the *N*-selective alkylation of quinoxalinones.

Intramolecular nonbonded interactions have been observed in the crystalline structures of 6-ethoxytrifluoroacetylaminobenzothiazoline (**70**) (S \cdots O close contact) and 6-ethoxytrifluorothioacetylaminobenzothiazoline (**71**) (S \cdots S close contact).

Additionally, some fused-heterocycles, such as benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles were prepared as bioisosteric replacements for the biphenyl spacer of losartan.

Based on the structure of the potent AII receptor antagonist SL 910102, a series of novel 4,5-dihydropyridazinone heterocycle containing analogues were synthesized. In these compounds the spacer is linked through the C4 to the “northern” moiety.

INTRODUÇÃO

1 O Sistema Renina-Angiotensina¹⁻⁴

1.1 Histórico

Em 1898, Tiegersted e Bergman descobriram que extratos salinos extraídos dos rins continham uma substância pressora, que chamaram *renina*. Tal descoberta possuía uma clara relação com a hipertensão arterial e sua ligação com problemas renais foi postulada por um trabalho de Richard Bright, aproximadamente sessenta anos depois. No entanto, pouco interesse foi despertado, até que em 1934 Goldblatt e seus colegas provaram ser possível produzir hipertensão permanente em cães pela constrição de artérias renais. Em 1940, Braun-Menéndez na Argentina e Page e Helmer nos Estados Unidos, reportaram ser a renina uma enzima que atua sobre um substrato protéico do plasma, catalisando a formação de um material pressor, um peptídeo, o qual foi designado como *hipertensina* pelo grupo argentino, e *angiotonina* pelos americanos. Estes termos persistiram por vinte anos, passando então a comunidade científica a adotar os nomes de *angiotensina* para a substância pressora e de *angiotensinogênio* para o substrato presente no plasma.

Na década de 50, duas formas de angiotensina foram identificadas, a primeira sendo um decapeptídeo (Angiotensina I) e a segunda um octapeptídeo (Angiotensina II), esta última sendo formada através da clivagem da angiotensina I promovida por uma enzima chamada de **Enzima Conversora da Angiotensina (ECA)**. O octapeptídeo foi identificado como sendo a forma mais ativa, e sua síntese em 1957 por Schwyzer e Bumpus tornou o material disponível para intensos estudos.

Em 1958, Gross sugeriu que o sistema Renina-Angiotensina (RAS) estava envolvido na regulação da secreção de aldosterona. Logo, mostrou-se que os rins são

importantes para tal regulação e que a angiotensina sintética estimula a produção de aldosterona em seres humanos. Além do mais, velocidades elevadas de secreção de renina foram observadas sob condições experimentais de depleção de Na^+ . Desta forma, o sistema renina-angiotensina foi reconhecido como parte do mecanismo de síntese e secreção da aldosterona, e visto desempenhar um importante papel na regulação homeostática da pressão sanguínea e na composição de eletrólitos nos fluídos.

No início da década de 70, descobriram-se polipeptídeos (não oralmente ativos), que inibiam a formação da angiotensina II ou bloqueavam os receptores desta, e os estudos experimentais com estes inibidores revelaram o papel desempenhado pelo sistema renina-angiotensina na fisiopatologia da hipertensão, na insuficiência cardíaca e renal e em doenças vasculares, inspirando o desenvolvimento de uma ampla gama de novas drogas que interferem no sistema renina-angiotensina.

1.2 Visão Preliminar

O sistema renina-angiotensina é um importante participante na regulação tanto de curta quanto de longa duração da pressão sanguínea. Fatores que diminuem a pressão arterial, como o decréscimo no volume sanguíneo efetivo (causado, por exemplo, por dietas pobres em sódio, perda de sangue, insuficiência cardíaca e cirrose hepática) ou redução na resistência periférica total (causada, por exemplo, por vasodilatadores), ativam a liberação de renina pelos rins. A renina é uma enzima que atua sobre o angiotensinogênio para catalisar a formação do decapeptídeo angiotensina I. Este, por sua vez, é então clivado pela enzima de conversão da angiotensina (ECA), para produzir o octapeptídeo angiotensina II. A representação dos caminhos bioquímicos do sistema renina-angiotensina é apresentada na figura 1.

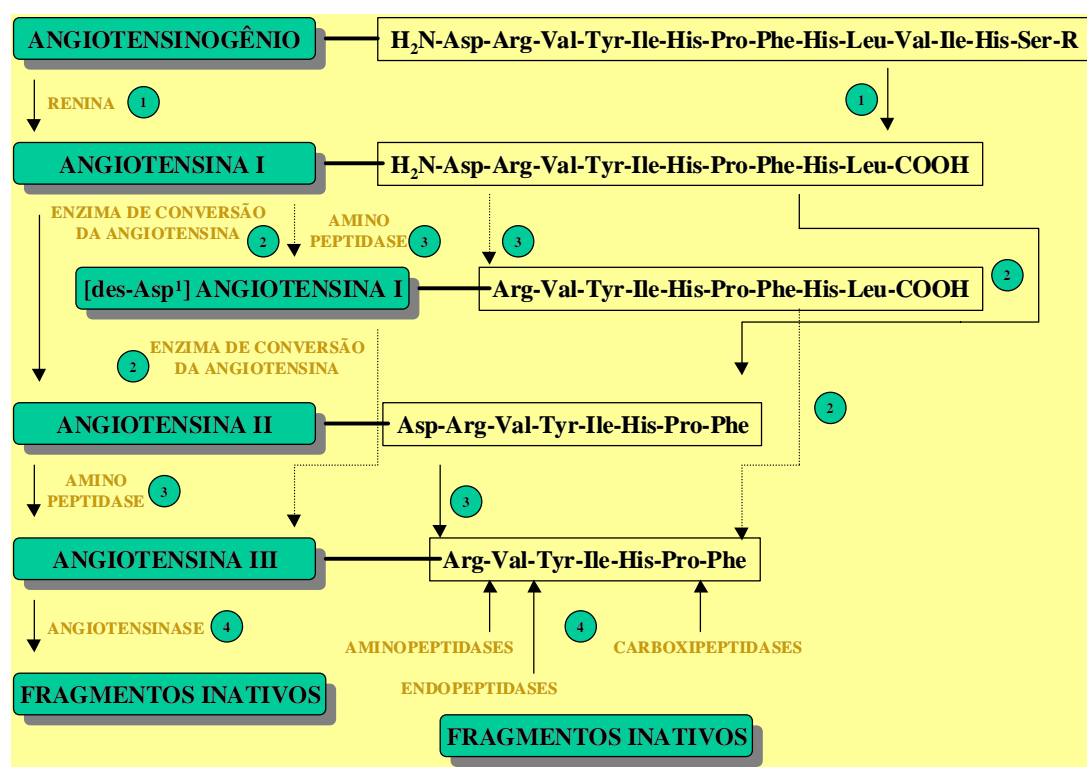


Figura 1. Representação esquemática do sistema renina-angiotensina.

A angiotensina II age via diversos mecanismos, ainda que coordenados, para elevar a pressão arterial acima do seu valor normal. Esse peptídeo atua em vários caminhos no sentido de incrementar a resistência periférica total, contribuindo assim para o controle de curto prazo da pressão sanguínea. Talvez, mais importante, seja a habilidade que possui a angiotensina II de inibir a excreção de sódio e água pelos rins. As alterações induzidas pela angiotensina II nas funções renais desempenham um importante papel na regulação de longo prazo da pressão sanguínea em face a oscilações no consumo de sódio na dieta. Assim como seus efeitos na resistência periférica, a ação renal da angiotensina II envolve, igualmente, múltiplos mecanismos interativos.

1.3 Componentes do Sistema Renina-Angiotensina

Renina: O fator determinante da velocidade de produção da angiotensina II é a quantidade de renina liberada pelos rins. A renina é sintetizada, estocada e secretada na circulação arterial renal por células justaglomerulares granulares. É uma protease aspártica que age sobre um número restrito de substratos, sendo o principal deles a α_2 -globulina angiotensinogênio. A renina cliva a ligação entre os resíduos 10 e 11 da parte *N*-terminal dessa proteína para gerar a angiotensina I. A forma ativa da renina é uma glicoproteína que contém 340 aminoácidos, sendo inicialmente sintetizada como uma preproenzima com 406 aminoácidos, que por sua vez é processada para pró-renina, uma forma inativa da proteína. A pró-renina é, então, finalmente ativada por uma enzima - até o momento não caracterizada - que lhe remove 43 aminoácidos da parte *N*-terminal.

Tanto a renina quanto a pró-renina são estocadas nas células justaglomerulares e, quando liberadas, circulam no sangue. A concentração da pró-renina na circulação é, aproximadamente, dez vezes maior que a da enzima ativa, sendo que esta última possui uma meia vida de aproximadamente quinze minutos na circulação. Cabe ressaltar que o papel fisiológico desempenhado pela pró-renina é pouco claro.

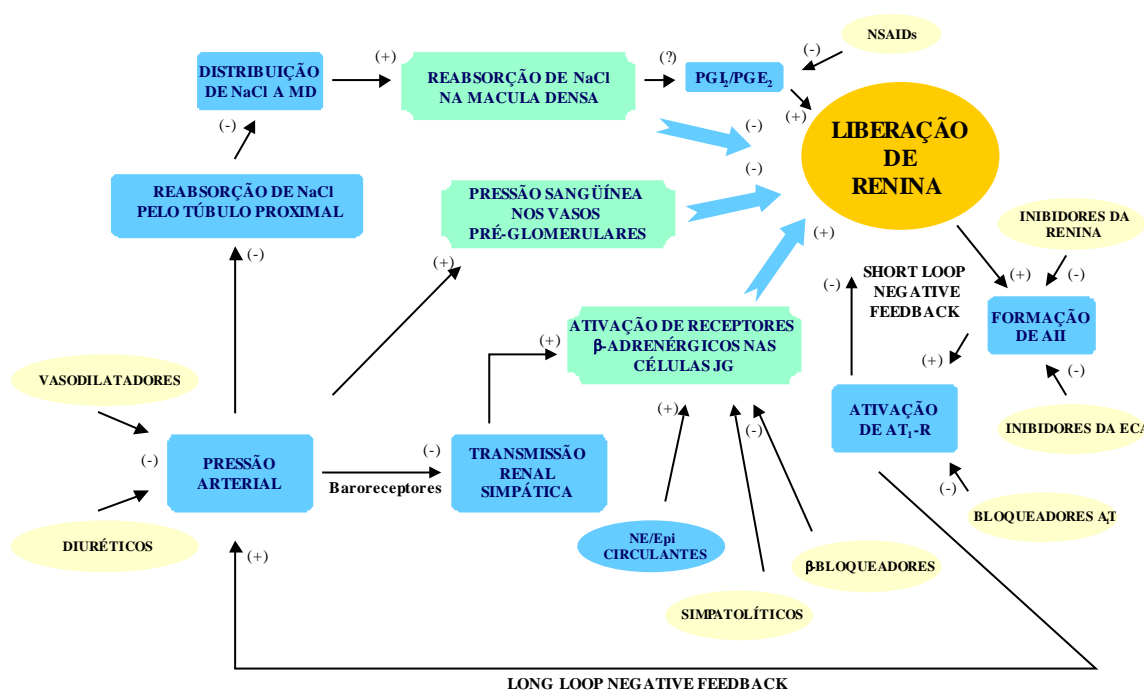
Controle da Secreção de Renina (Figura 2): A secreção da renina pelas células justaglomerulares é controlada, predominantemente, por três vias; duas que atuam nos rins, e uma que atua através do sistema nervoso central (SNC).

O primeiro mecanismo intrarenal que controla a liberação de renina é *via mácula densa*. A mácula densa situa-se adjacente às células justaglomerulares, sendo composta por células epiteliais especializadas. Uma mudança na reabsorção de NaCl pela mácula densa resulta na transmissão de sinais químicos às células justaglomerulares próximas, que alteram a liberação de renina. Um aumento do fluxo de NaCl através da mácula

densa inibe a liberação de renina, enquanto a diminuição no fluxo de NaCl estimula a liberação de renina. Os sinais químicos que atuam no caminho da mácula densa podem envolver tanto a adenosina quanto prostaglandinas, com o primeiro sendo liberado quando o transporte de NaCl é incrementado, e o último, quando o transporte de NaCl é diminuído. Neste sentido, a adenosina, atuando através de um receptor A_1 , inibe a liberação de renina, enquanto as prostaglandinas estimulam a liberação da mesma. O segundo mecanismo intrarenal de controle de liberação de renina, é *via baroreceptor intrarenal*. Aumento e diminuição da pressão sanguínea nos vasos preglomerulares, inibem e estimulam a liberação de renina, respectivamente. O terceiro mecanismo, *β -adrenérgico*, é mediado pela liberação de norepinefrina pelos nervos simpáticos. A ativação dos receptores β_1 -adrenérgicos nas células justaglomerulares aumenta os níveis de secreção de renina.

As três vias responsáveis pela regulação da liberação de renina, encontram-se integradas em uma espécie de rede fisiológica. O incremento na secreção de renina leva a um aumento na produção de angiotensina II, sendo que a angiotensina II estimula os receptores do subtipo 1 (AT_1) nas células justaglomerulares que, por sua vez, inibem a liberação de renina. Este sistema de retroalimentação é designado de “*short-loop negative feedback mechanism*”. A angiotensina II causa, também, um aumento na pressão arterial através da estimulação dos receptores AT_1 . O aumento na pressão sanguínea inibe a liberação de renina de três formas: (1) ativando os baroreceptores; (2) incrementando a pressão nos vasos preglomerulares; e (3) reduzindo a reabsorção de NaCl nos túbulos proximais. A inibição da liberação de renina induzida pelo aumento da pressão arterial (promovido pela angiotensina II) é designado como “*long-loop negative feedback mechanism*”. Os mecanismos fisiológicos que regulam a liberação de

renina podem ser influenciados por uma série de agentes farmacológicos. Drogas anti-inflamatórias não-esteroidais inibem a formação de prostaglandinas, o que resulta em um decréscimo na liberação de renina. Inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores AT_1 e inibidores da renina interrompem os mecanismos de retroalimentação, levando a um aumento na liberação de renina. Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos diminuem a secreção de renina por bloquearem o caminho β -adrenérgico.



Intervenções Farmacológicas

Vias Principais de Regulação da Liberação de Renina

MD: Mácula Densa; PGI₂: Prostaglandina I₂; PGE₂: Prostaglandina E₂; NSAIDs: Drogas anti-inflamatórias não-esteroidais; AII: Angiotensina II; ECA: Enzima de conversão da angiotensina; AT_1 -R: Receptor da angiotensina do subtipo 1; NE/Epi: Norepinefrina/epinefrina; β -Bloqueadores: Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos; Bloqueadores AT_1 : Antagonistas dos receptores AT_1 ; JGCs: Células justaglomerulares.

Figura 2. Representação esquemática dos mecanismos principais de regulação da liberação de renina.

Angiotensinogênio: É o substrato da renina, abundantemente distribuído no plasma. A porção relevante da proteína é a parte *N*-terminal, da qual a angiotensina I é clivada. O angiotensinogênio humano contém 452 aminoácidos, sendo sintetizado como pré-angiotensinogênio. O angiotensinogênio é sintetizado primariamente no fígado, ainda que o mRNA que codifica a proteína seja encontrado também em certas regiões do sistema nervoso central (SNC) e nos rins. O mesmo é continuamente sintetizado e secretado pelo fígado, sendo sua síntese estimulada por uma série de hormônios, incluindo glicocorticóides, hormônios tireoideanos e pela própria angiotensina II.

Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA): É a enzima responsável pela conversão da angiotensina I em angiotensina II. A ECA humana contém 1278 aminoácidos, possuindo dois domínios homólogos, cada um com um sítio catalítico e uma região para ligação com Zn^{2+} . A enzima é relativamente não-específica, clivando unidades dipeptídicas de substratos com diversas seqüências de aminoácidos. Substratos preferenciais possuem apenas um grupo carboxílico livre no aminoácido C-terminal, não devendo ser a prolina o penúltimo resíduo na cadeia peptídica; desta forma, a enzima não degrada a angiotensina II. A bradicinina é um dos muitos substratos naturais da ECA. A ECA é, na verdade, idêntica à cininase II, a qual inativa a bradicinina e outros potentes peptídeos vasodilatadores. Ainda que uma lenta conversão de angiotensina I em angiotensina II ocorra no plasma, o rápido metabolismo que ocorre *in vivo* é devido à atividade da ECA ligada à membranas presentes na porção luminal de células endoteliais do sistema vascular.

Angiotensinas: Quando ministrada intravenosamente, a angiotensina I é tão rapidamente convertida em angiotensina II (AII), que a resposta farmacológica desses dois peptídeos é indistinguível. No entanto, a angiotensina I possui menos que 1% da

potência da angiotensina II nos músculos lisos, no coração e no córtex adrenal. Como mostra a figura 1, a angiotensina III, também chamada [des-Asp¹] angiotensina II ou angiotensina (2-8), pode ser formada tanto pela ação de aminopeptidases na angiotensina II quanto pela ação da ECA na [des-Asp¹]angiotensina I. A angiotensina III e a angiotensina II causam efeitos qualitativamente similares. A angiotensina III é quase tão potente quanto a angiotensina II na estimulação da secreção de aldosterona; possui porém, respectivamente, 25% e 10% da potência da angiotensina II na elevação da pressão arterial e na estimulação da medula adrenal.

A angiotensina I e em menor extensão a angiotensina II, podem também ser metabolizadas para a angiotensina (1-7) pelas enzimas metaloendopeptidase 24.15, endopeptidase 24.11 e proliendopeptidase 24.26. Inibidores da ECA incrementam os níveis de angiotensina (1-7) nos tecidos e no plasma, já que a quantidade de angiotensina I aumenta, não sendo convertida em angiotensina II. O perfil farmacológico da angiotensina (1-7) é distinto daquele apresentado pela angiotensina II. Diferente da angiotensina II, a angiotensina (1-7) não causa vasoconstrição, liberação de aldosterona ou facilitação de neurotransmissão noradrenérgica. Entretanto, assim como a angiotensina II, a angiotensina (1-7) promove a liberação de vasopressina e estimula a biossíntese de prostaglandinas. Adicionalmente, a angiotensina (1-7) exerce um efeito natriurético nos rins, além de reduzir a resistência vascular renal. No entanto, o real significado fisiológico tanto da angiotensina (1-7) quanto da angiotensina (2-8) permanece ainda pouco claro.

Sistemas Renina-Angiotensina Locais: O sistema renina-angiotensina é visto, tradicionalmente, como um sistema endócrino clássico. A renina em circulação, de origem renal, atua sobre o angiotensinogênio (de origem hepática) para produzir a

angiotensina I no plasma; por sua vez, a angiotensina I é convertida, tanto pela ECA circulante no plasma, quanto pela ECA do endotélio pulmonar, para angiotensina II; a angiotensina II é então levada para seus órgãos-alvo pela corrente sanguínea, onde produz a devida resposta fisiológica. Esta interpretação é, entretanto, uma grande simplificação, tendo em vista não considerar os chamados sistemas renina-angiotensina locais. Assim considerados, os sistemas renina-angiotensina dividem-se em *intrínsecos* e *extrínsecos*.

Sistemas renina-angiotensina extrínsecos: Desde que a ECA encontra-se presente na porção luminal das células endoteliais do sistema circulatório, e que a renina circulante pode ser seqüestrada pelas paredes arteriais (bem como por outros tecidos), a conversão de angiotensinogênio para angiotensina I e a conversão de angiotensina I (tanto circulante quanto produzido localmente) para angiotensina II podem ocorrer primariamente dentro ou na superfície das paredes dos vasos sanguíneos, e não na circulação em si.

Sistemas renina-angiotensina intrínsecos: O papel fisiológico desempenhado pelos sistemas renina-angiotensina extrínsecos é bem aceito. Mais controverso, entretanto, é a significância fisiológica dos sistemas renina-angiotensina intrínsecos, que são aqueles nos quais todos os componentes do sistema derivam-se de uma expressão local dos genes de renina, angiotensinogênio e ECA. Muitos tecidos, incluindo o cérebro, a pituitária, vasos sanguíneos, o coração, os rins, e a glândula adrenal efetuam essa expressão local. Dessa forma, acredita-se que esses sistemas locais sejam independentes daquele baseado no sistema rins/fígado. Porém, tendo em vista a relativamente lenta expressão de enzimas-chave, e a inexistência de células individuais que expressem todos os componentes do sistema, o real significado fisiológico dos sistemas intrínsecos

é ainda bastante discutível. Cabe ressaltar que os sistemas locais não contribuem significativamente com os níveis de renina e angiotensinas circulantes, mas produz quantidades substanciais de prorenina.

Receptores de Angiotensina: Os efeitos das angiotensinas são exercidos através de receptores específicos, situados na superfície celular. Dois subtipos de receptores para as angiotensinas foram farmacologicamente caracterizados, sendo atualmente designados como AT₁ e AT₂. O receptor do subtipo AT₁ é um membro da família dos receptores acoplados à proteína G, apresentando sete domínios transmembrana, sendo constituído por 359 resíduos de aminoácidos. Da mesma forma, o receptor do subtipo AT₂ possui sete domínios transmembrana, não sendo porém acoplado a proteínas G. Possui em sua cadeia 363 resíduos de aminoácidos.

A seqüência primária desses dois receptores parece ser bastante homogênea quando da comparação entre diferentes espécies, guardando por outro lado pouca semelhança entre si, apresentando apenas ≈34% de identidade na seqüência de aminoácidos. Os receptores AT₁ já foram localizados nos rins, no coração, nas células dos músculos lisos vasculares, no cérebro, na glândula adrenal, plaquetas, adipócitos e na placenta. Os receptores AT₂ são abundantes no feto, porém seu número decresce no período pós-natal. Em tecidos adultos, os receptores AT₂ são encontrados em pequeno número, principalmente no útero, na glândula adrenal, no sistema nervoso central, no coração e nos rins. Todos os efeitos clínicos da angiotensina II são mediados pelos receptores AT₁, sendo o papel fisiológico destes receptores bem documentado, tanto experimental quanto clinicamente. Com respeito ao papel fisiológico dos receptores AT₂, pouco se sabe. Em anos recentes, diversas novas funções têm sido atribuídas aos receptores AT₂, incluindo a inibição do crescimento celular, a promoção

de diferenciação celular, e a apoptose. Desta forma, os receptores AT₂ podem desempenhar um importante papel no sentido de contrabalançar alguns dos efeitos da angiotensina II mediados pelos receptores AT₁. No entanto, esse assunto é ainda matéria de controvérsia. Dados mais recentes sugerem que receptores AT₂ poderiam mediar a produção de bradicinina, óxido nítrico e talvez de prostaglandinas nos rins. Certamente, estudos adicionais são necessários para a confirmação desses múltiplos papéis executados pelos receptores AT₂ nos seres humanos.

1.4 Funções do Sistema Renina-Angiotensina

Há muito se sabe que o sistema renina-angiotensina desempenha um papel fundamental no controle da pressão arterial. Mesmo pequenas alterações na concentração de angiotensina II no plasma causam um agudo incremento na pressão sanguínea - em uma base comparativa molar, como substância pressora, a angiotensina II é aproximadamente quarenta vezes mais potente que a norepinefrina. Quando uma única dose moderada de angiotensina II é injetada intravenosamente, a pressão sanguínea sistêmica começa a aumentar em questão de segundos, rapidamente alcançando um valor máximo, retornando ao seu valor normal em alguns minutos. Esta resposta pressora rápida é devida a um aumento na resistência periférica total, o que ajuda na manutenção da pressão arterial em face a alterações hipotensivas agudas. Ainda que a angiotensina II cause diretamente um incremento na capacidade de contração do músculo cardíaco (através da abertura de canais de Ca²⁺) e, indiretamente, cause um aumento na velocidade do mesmo, o rápido acréscimo na pressão arterial ativa um reflexo baroreceptor que diminui a transmissão simpática e incrementa a transmissão vagal. Dessa forma, a angiotensina II pode aumentar, diminuir, ou até

mesmo não afetar a contração cardíaca, dependendo do estado fisiológico. Mais importante ainda que a resposta pressora rápida, é a habilidade que a angiotensina II possui de causar a chamada resposta pressora lenta, que auxilia na manutenção da pressão arterial durante longos períodos de tempo. Esta resposta pressora lenta da angiotensina II é mediada por um decréscimo na função excretora renal. Em adição às modificações na pressão arterial, a angiotensina II atua alterando significativamente a morfologia do sistema cardiovascular, por causar hipertrofia das células cardíacas. As implicações patofisiológicas deste efeito do sistema renina-angiotensina encontram-se sob intensa investigação. Os efeitos da angiotensina II na resistência periférica total, na função renal e na estrutura cardiovascular estão sumarizados na figura 3.

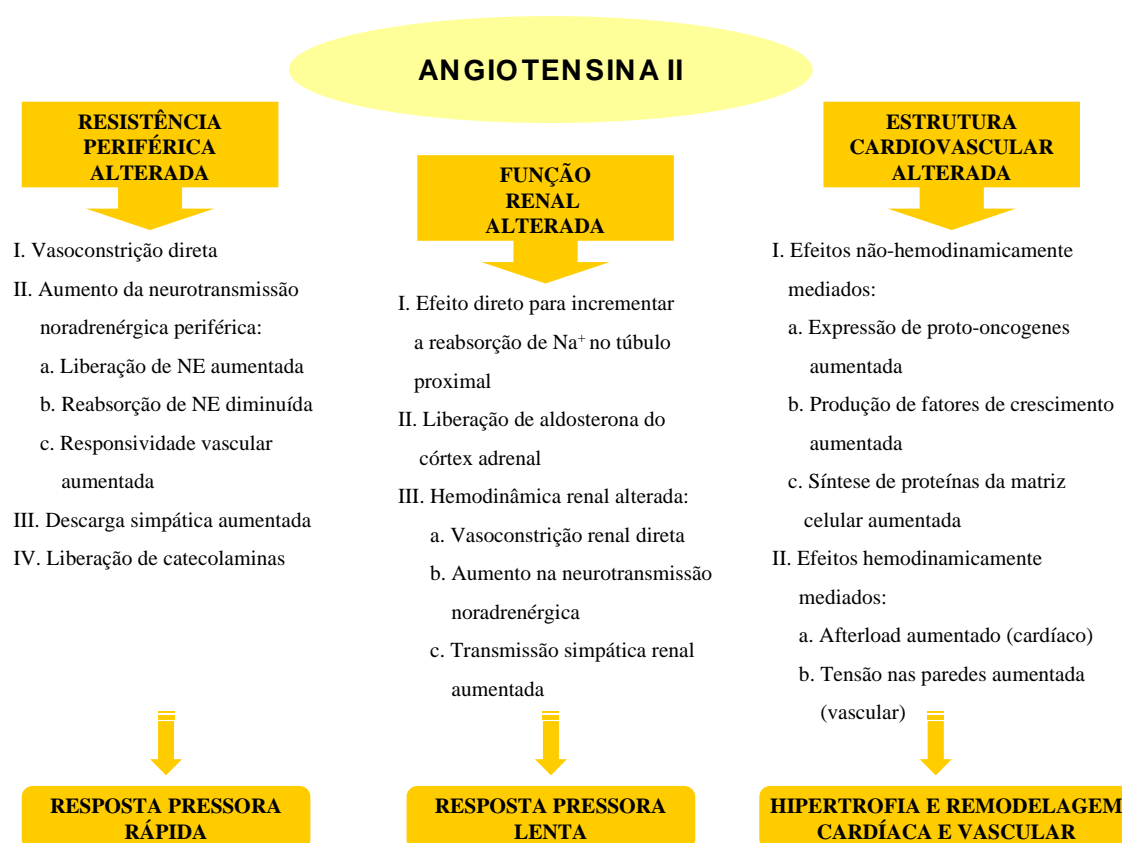


Figura 3. Sumário dos efeitos da angiotensina II no organismo e dos mecanismos que os mediam.

1.5 Anti-hipertensivos e o Sistema Renina-Angiotensina

O desenvolvimento de bloqueadores do sistema renina-angiotensina auxiliou na descoberta da contribuição que esse sistema apresenta no controle da pressão sanguínea e na patogênese de doenças como a hipertensão, insuficiência cardíaca e problemas renais.

O primeiro bloqueador específico do sistema renina-angiotensina utilizado para o tratamento da hipertensão foi a saralasin, um antagonista peptídico não-seletivo dos receptores da angiotensina II. Entretanto, devido à sua natureza peptídica, a saralasin necessitava ser administrada intravenosamente, o que limitava seu uso a algumas horas. Além disso, em doses elevadas, a saralasin apresentava um comportamento agonista, com efeitos similares à da própria angiotensina II.

O grande salto, entretanto, no entendimento do sistema renina-angiotensina, veio com o desenvolvimento dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA).

1.5.1 Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

1.5.1.1 Histórico

Em 1960, Ferreira e colaboradores descobriram que o veneno de um determinado tipo de serpente continha fatores que intensificavam a resposta à bradicinina. Esses fatores potencializadores da bradicinina constituíam uma família de peptídeos que inibiam a cininase II, enzima esta que inativa a bradicinina. Erdös e colaboradores demonstraram que a cininase II e a ECA são na verdade uma mesma enzima, que catalisa tanto a síntese da angiotensina II – uma potente substância pressora – quanto a destruição da bradicinina – um potente vasodilatador.

Seguindo esta descoberta, o nonapeptídeo designado *teprotídeo* foi sintetizado e testado em humanos, observando-se uma sensível diminuição da pressão arterial em muitos pacientes hipertensos. Além disso, o teprotídeo exerceu efeitos benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca. Essas observações encorajaram a pesquisa por inibidores da ECA oralmente ativos.

O inibidor oralmente ativo da ECA *captopril* foi desenvolvido através de uma análise racional que envolveu o estudo da ação inibitória do teprotídeo e o modo de atuação da ECA em seus substratos. Ondetti, Cushman e colaboradores argumentaram que a inibição da ECA pode ser produzida por succinilaminoácidos que correspondam em comprimento ao dipeptídeo clivado pela enzima. Esta hipótese provou ser verdadeira, resultando na síntese de uma série de derivados de carboxialcanoíla e mercaptoalcanoíla que se apresentam como potentes inibidores da enzima de conversão da angiotensina (Figura 4).

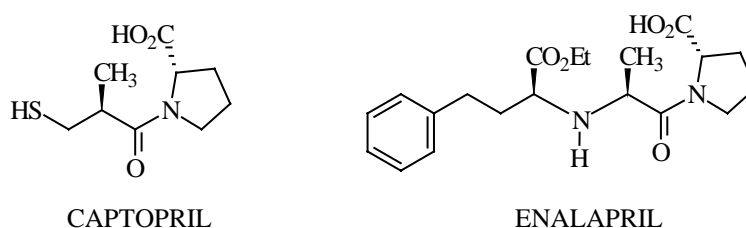


Figura 4. Exemplos de inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina.

1.5.1.2 Efeitos Farmacológicos

O efeito principal desses agentes no sistema renina-angiotensina é a inibição da conversão da relativamente inativa angiotensina I para a angiotensina II (bem como a conversão da [des-Asp¹]angiotensina I em angiotensina III). Desta forma, os inibidores

da ECA atenuam ou abolem a resposta à angiotensina I, mas não à angiotensina II (Figura 5).

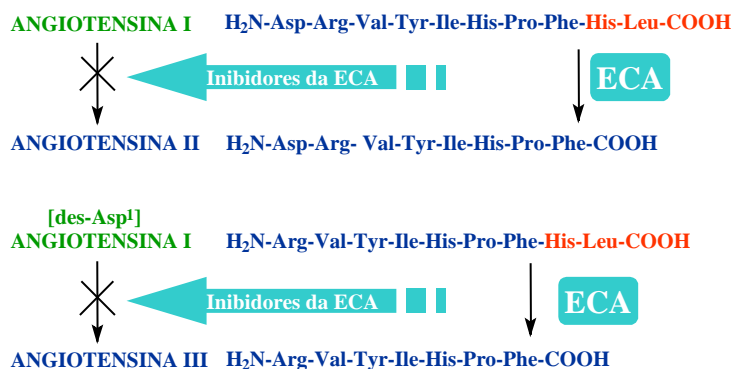


Figura 5. Esquema de atuação dos inibidores da ECA.

Nestes termos, os inibidores da ECA comportam-se como drogas altamente seletivas, não interagindo com qualquer outro componente do sistema renina-angiotensina. Assim sendo, seus efeitos clínicos e farmacológicos surgem exatamente da supressão da síntese da angiotensina II. Entretanto, a ECA é uma enzima com muitos substratos, sendo que sua inibição pode induzir diversos efeitos colaterais não correlacionados com a diminuição dos níveis da angiotensina II. Desde que os inibidores da ECA aumentam os níveis de bradicinina, e esta estimula a biossíntese de prostaglandinas, bradicinina e/ou prostaglandinas, podem contribuir para uma série de efeitos farmacológicos dos inibidores da ECA. Além disso, os inibidores da ECA interferem nos mecanismos de “feedback” negativo de liberação da renina, determinando um aumento na liberação desta e incrementando a velocidade de formação da angiotensina I. Desde que o metabolismo da angiotensina I para angiotensina II encontra-se bloqueado pelo inibidor, a angiotensina I é metabolizada através de caminhos alternativos, resultando em um aumento na formação de peptídeos como a angiotensina (1-7). Se esses peptídeos biologicamente ativos formados

contribuem para algum efeito farmacológico dos inibidores da ECA, isso permanece ainda desconhecido. Alguns dos efeitos adversos observados em pacientes tratados com inibidores da ECA são: Hipotensão, tosse, insuficiência renal aguda, rash cutâneo, proteinúria e edema angioneurótico.

1.5.2 Antagonistas Não-peptídicos dos Receptores da AII

1.5.2.1 Histórico

As tentativas de desenvolvimento de antagonistas dos receptores da angiotensina II terapeuticamente úteis datam do início da década de 70, em trabalhos que se concentraram em análogos peptídicos da angiotensina. Saralasin, 1-sarcosina e 8-ileuicina angiotensina II mostraram-se potentes como antagonistas, porém sem valor terapêutico, devido à reduzida disponibilidade oral, além de expressarem inaceitável atividade agonista. Ainda que esses esforços iniciais tenham sido infrutíferos, no início da década de 80 patentes japonesas de propriedade do grupo Takeda foram registradas, indicando que uma série de derivados de 5-metilcarboximidazóis atenuavam respostas pressoras à angiotensina II em ratos. Dois desses compostos, descritos como S-8307 e S-8308, foram vistos serem altamente específicos, ainda que fracos, antagonistas não-peptídicos dos receptores da angiotensina II, desprovidos de qualquer agonismo. Em um instrutivo exemplo de desenho de drogas, surgiu a hipótese que, a partir destes compostos modelo, suas estruturas deveriam ser aperfeiçoadas de modo a mimetizar mais fielmente o farmacóforo* da angiotensina II (Figura 6).

* Conjunto de características eletrônicas e estéricas que caracterizam um ou mais grupos funcionais ou subunidades estruturais necessárias ao melhor reconhecimento molecular pelo receptor e, portanto, para o efeito farmacológico desejado.

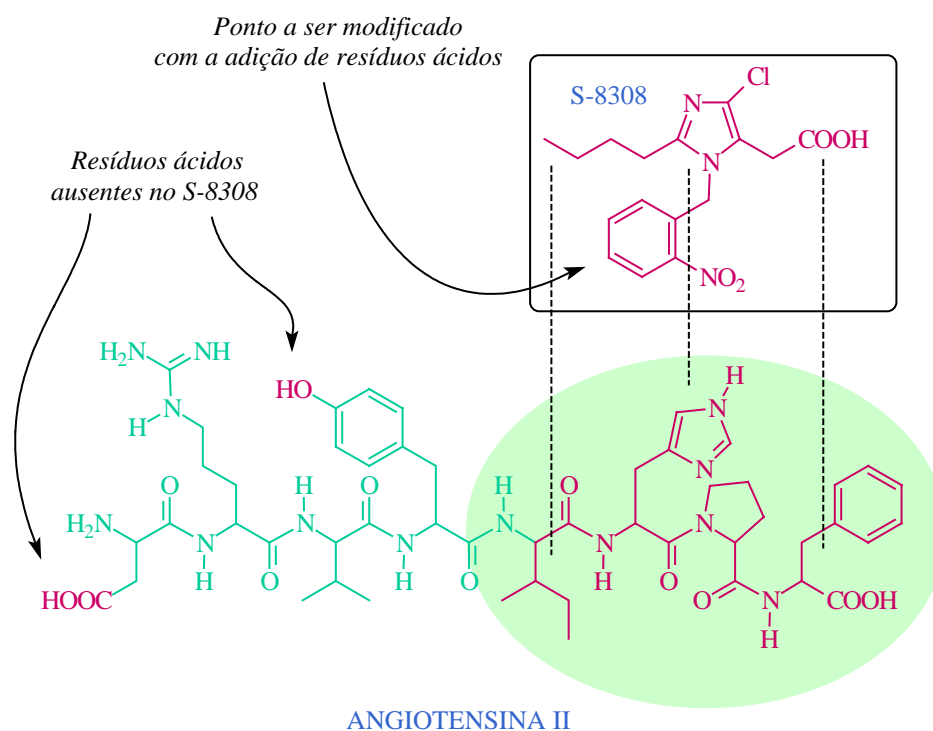
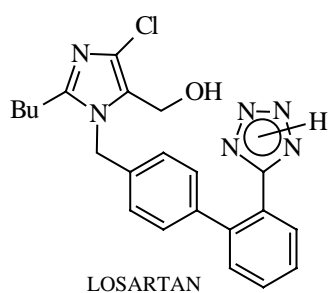


Figura 6. Relação estrutural hipotética entre o S-8308 (Takeda) e a angiotensina II.

1.5.2.2 Efeitos Farmacológicos

Os antagonistas não-peptídicos dos receptores da angiotensina II podem ser divididos em três grupos farmacológicos: aqueles que bloqueiam seletivamente os receptores AT₁; os que antagonizam seletivamente os receptores AT₂, e aqueles que exibem um antagonismo para ambos os subtipos de receptores. Devido ao desconhecimento do papel desempenhado pelo receptor AT₂, a maioria dos compostos



submetidos a testes clínicos, como o losartan, constitui-se em antagonistas seletivos dos receptores AT₁. *In vitro*, os antagonistas dos receptores AT₁ inibem os efeitos de contração da angiotensina II em todas as preparações envolvendo músculos lisos vasculares e, *in vivo*, previnem

e revertem todos os efeitos conhecidos da angiotensina II, incluindo: 1. Resposta

pressora rápida; 2. Resposta pressora lenta; 3. Efeitos estimulantes no sistema nervoso periférico; 4. Todos os efeitos no sistema nervoso central (liberação de vasopressina, transmissão simpática, sede); 5. Liberação de catecolaminas; 6. Secreção de aldosterona; 7. Todos os efeitos diretos e indiretos da angiotensina II no rins; 8. Todas as ações promotoras de crescimento. Os bloqueadores dos receptores AT₁ reduzem a pressão arterial em animais com hipertensão renovascular e genética bem como em animais transgênicos com superexpressão do gene de produção da renina. Os antagonistas dos receptores da angiotensina II mostram-se extremamente seletivos, não deslocando ligantes dos receptores adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, opióides, serotoninérgicos, ou de neurotensina, além disso, não antagonizam as ações da vasopressina, das catecolaminas, da acetilcolina, da serotonina, da bradicinina ou da histamina.

Ao contrário dos inibidores da ECA, o losartan não causa tosse e não tem sido associado a qualquer caso de edema angioneurótico. No entanto, como no caso dos inibidores da ECA, os antagonistas dos receptores AT₁ podem causar hipotensão em pacientes com níveis elevados de renina no plasma.

2 Antagonistas Não-Peptídicos AT₁-Seletivos

Devido à clara ligação entre o receptor AT₁ e o controle da pressão sanguínea, numerosos antagonistas AT₁-seletivos têm surgido nos últimos anos. Com exceção do SK&F 108566 e de alguns ácidos imidazolacrílicos, a maioria desses antagonistas não peptídicos são baseados em modificações efetuadas em um ou mais fragmentos do losartan.¹

2.1 Relações de Estrutura-Atividade

Dos estudos preliminares com antagonistas peptídicos dos receptores da AII, duas conclusões básicas emergiram.⁵ A primeira a ser estabelecida foi relativa ao tamanho da cadeia peptídica, i.e., a redução do número de resíduos de aminoácidos no peptídeo resulta em uma profunda perda na atividade farmacológica. Em segundo lugar, descobriu-se que os grupos laterais da histidina (imidazol) e tirosina (fenol), além do grupo carboxílico terminal da AII, são essenciais para uma elevada afinidade com o receptor (vide figura 6). A primeira observação impede, em princípio, qualquer estratégia de construção de antagonistas não-peptídicos baseada em simples di- ou tripeptídeos, sendo a segunda um indicativo da funcionalidade que a estrutura de qualquer promissor antagonista a ser sintetizado deva possuir.

Moléculas agonistas e antagonistas devem sua afinidade pelos receptores, em grande parte, a interações coulômbicas com a proteína receptora. Assim sendo, dada a importância do grupo carboxílico da angiotensina II no estabelecimento da ligação com seu receptor, formulou-se a hipótese de que esse grupo está diretamente envolvido em uma

interação coulômbica, e que qualquer potente antagonista dos receptores da AII deve conter tal grupo ácido. A importância demonstrada pelo grupo imidazol no resíduo histidínico da AII sugeriu que um anel semelhante, conectado a um grupo carboxílico através de um espaçador adequado, poderia ser a base para o estabelecimento de novos antagonistas não-peptídicos dos receptores da AII. De acordo com Carini e colaboradores,⁶⁻⁹ a presença do grupo lateral alquílico na posição 2 do anel imidazólico faz-se necessária no sentido de conferir à estrutura dos antagonistas um caráter lipofílico, importante na interação com um sítio específico do receptor, mimetizando assim o resíduo da isoleucina (vide figura 6) existente na angiotensina II (Figura 7).

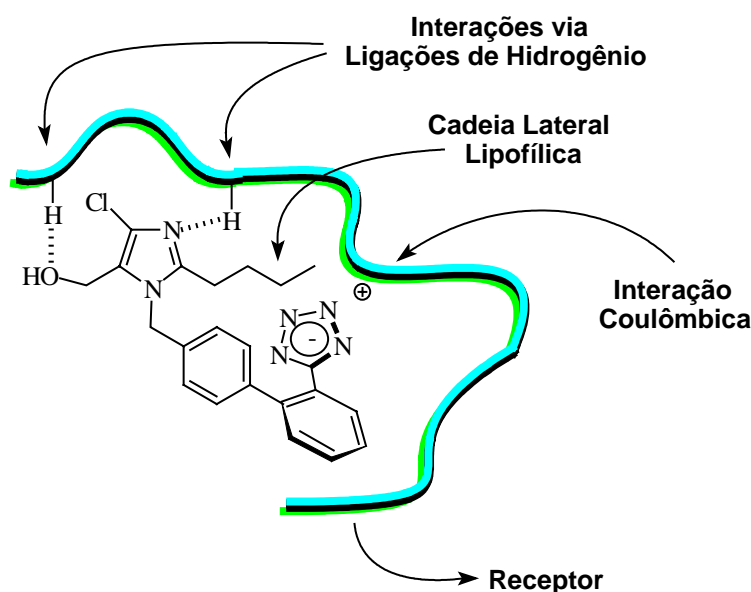


Figura 7. Representação hipotética das interações entre o losartan e o receptor da AII.

2.2 Desenvolvimento do Losartan e do SK&F 108566

Como mencionado na seção 1.5.2.1, a origem de potentes antagonistas não-peptídicos dos receptores da AII com elevada AT₁-seletividade, dos quais o losartan é o

protótipo, pode ser encontrada nos derivados de benzimidazóis desenvolvidos pelo grupo Takeda, que são seletivos, porém fracos, antagonistas. O losartan⁸ e o SK&F 108566¹⁰ foram derivados dos citados benzimidazóis através da utilização de dois diferentes modelos moleculares de conformações ativas da AII (Figura 8).

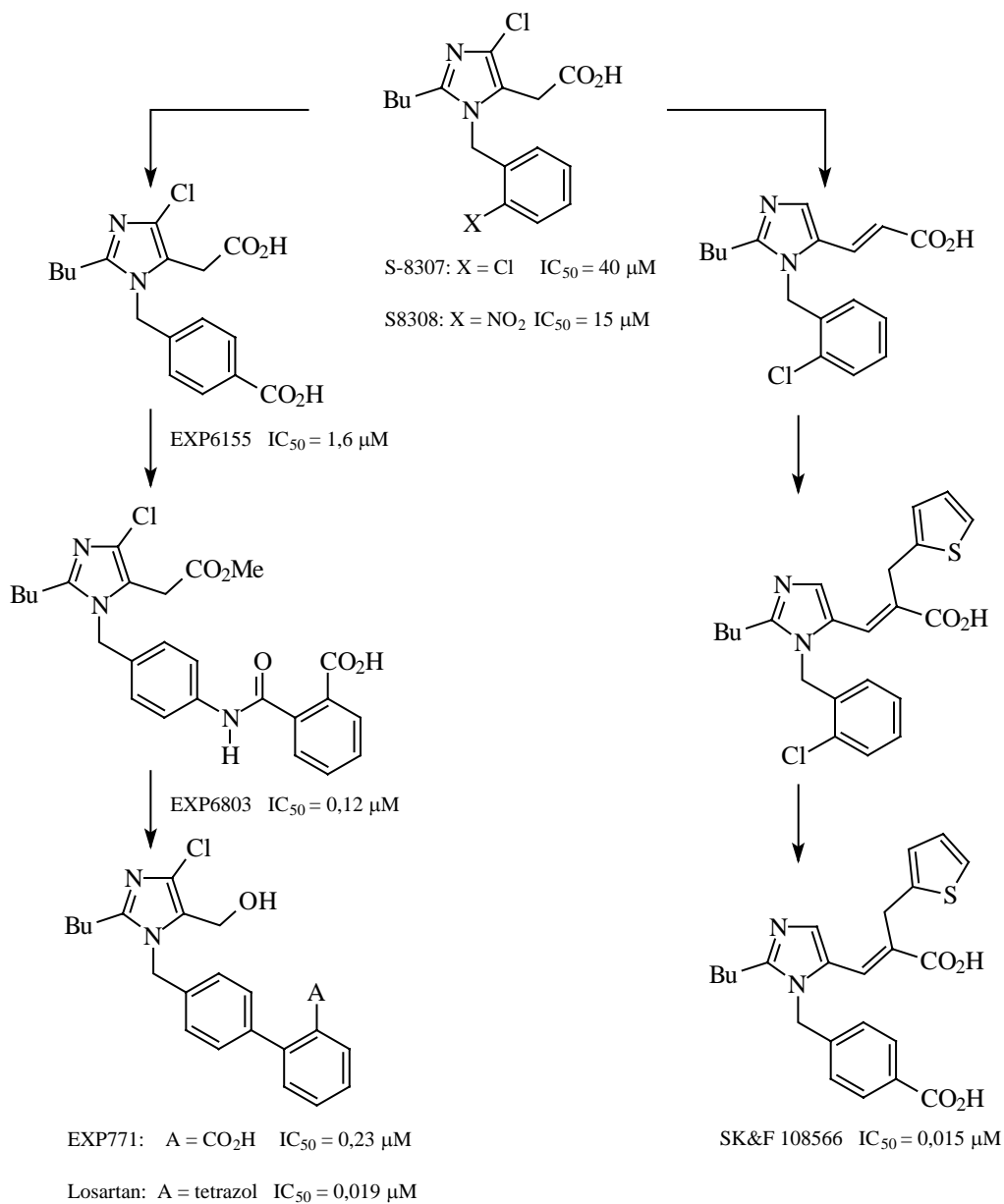


Figura 8. A descoberta do losartan e do SK&F 108566.

A estratégia de modelagem do grupo do Pont originou o EXP6155, que apresentou um incremento na ordem de dez vezes na afinidade de ligação com o receptor.¹¹ Ainda que o composto não mostrasse um efeito anti-hipertensivo quando administrado oralmente (100 mg/Kg) em ratos com hipertensão renal (RHR), o mesmo diminuiu a pressão sangüínea quando administrado intravenosamente ($ED_{30} = 10$ mg/Kg). A partir desse ponto, uma série de compostos cada vez mais potentes – ácidos ftalâmicos e correlatos – foram sintetizados, como o EXP 6803, o qual produziu outro incremento na ordem de dez vezes na afinidade pelo receptor AT_1 .¹¹ Outra série de substâncias foi preparada, onde o grupo amida foi substituído por um grupo de ligação contendo de zero a três átomos.⁷ Desta série, o único composto que apresentou atividade oral foi o EXP7711. Este derivado bifenílico, ainda que oralmente ativo ($ED_{30} = 11$ mg/Kg), mostrou-se um pouco menos potente que o EXP6803. No sentido de implementar a atividade oral desses derivados bifenílicos, uma série de grupos ácidos foram sistematicamente avaliados como bioisósteros do grupo carboxílico. Deste esforço surgiu o losartan como candidato clínico. No losartan, o grupo carboxílico foi substituído pelo tetrazol, o que resultou em um significativo incremento tanto na potência quanto na atividade anti-hipertensiva oral.

O losartan é um antagonista seletivo dos receptores AT_1 , não possuindo qualquer afinidade pelo receptor do subtipo AT_2 . É um antagonista competitivo da angiotensina II, não apresentando o agonismo parcial característico dos antagonistas peptídicos como a saralasin. Em RHR, o losartan mostra um efeito anti-hipertensivo com doses de até 0,1 mg/Kg, quando administrado intravenosamente, e de 0,3 mg/Kg com administração oral, sem afetar a frequência cardíaca e com eficácia anti-hipertensiva comparável àquela apresentada pelos inibidores da ECA. Quando da administração oral de 3 mg/Kg em RHR,

a ação anti-hipertensiva se estende por mais de 24 horas[‡]. Os primeiros estudos realizados com o losartan mostraram que a administração intravenosa do mesmo em RHR produzia uma resposta anti-hipertensiva bifásica, sugerindo o envolvimento de um metabólito ativo. Este produto foi identificado como sendo resultante da oxidação do álcool primário substituído no anel imidazólico, sendo designado pelos seus descobridores como EXP3174 (Figura 9).¹² Administrado intravenosamente, o EXP3174 é cerca de vinte vezes mais potente que o losartan, possuindo porém uma disponibilidade oral sensivelmente menor (12% comparado a 33% apresentado pelo losartan). Em modelos animais, tem-se demonstrado que o losartan deve muito de sua atividade *in vivo* e tempo de ação à este metabólito.

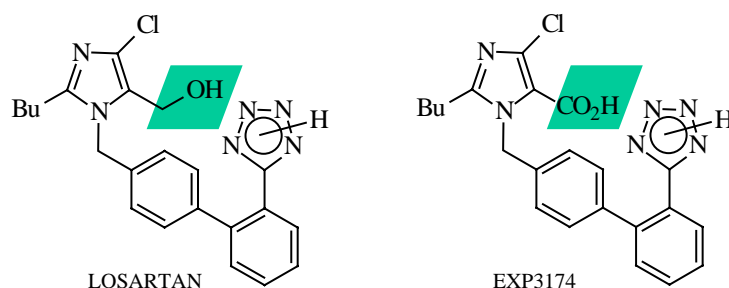


Figura 9. Estruturas do losartan e de seu metabólito EXP3174.

Como já mencionado, o candidato clínico SK&F 108566 do grupo SmithKline Beecham é um dos únicos antagonistas dos receptores da angiotensina II desenvolvidos independentemente do losartan, tendo como base apenas os modelos Takeda. Um incremento de quinze vezes na afinidade de ligação com o receptor foi obtido com o

[‡] Administrado oral ou intravenosamente, o losartan reduz a pressão arterial de ratos espontaneamente hipertensos, mas é inativo em ratos Wistar-Kyoto normotensos.

aumento na extensão da cadeia na posição 5 do anel imidazólico, através da incorporação de um grupo ácido (uma unidade *trans*-acrílica), e pela adição de um grupo α -benzil, que melhor mimetizaria a cadeia lateral do resíduo **Phe**⁸ da angiotensina II. Subseqüentemente, a incorporação de um grupo 2-tienilmetil (em lugar do grupo α -benzil) e de um grupo carboxílico (para melhor mimetizar a unidade fenólica da **Tyr**⁴) levou ao SK&F 108566 (eprosartan), um potente e seletivo antagonista dos receptores da angiotensina II.¹⁰

2.3 A Nova Geração de Antagonistas

Desde a descoberta do losartan, o primeiro antagonista não-peptídico oralmente ativo a chegar ao mercado (1995), inúmeros análogos sintéticos foram preparados, com modificações envolvendo, principalmente, a comumente chamada porção “*norte*” do losartan, i.e., o sistema heterocíclico imidazólico (responsável pelas interações *via* ligações de hidrogênio com a superfície do receptor). Em menor proporção, variações no grupo ácido e na natureza do espaçador (do tipo bifenílico, no losartan) também são encontradas.

2.3.1 Antagonistas Contendo o Imidazol como Porção “*Norte*”

Estudos de Relação Estrutura-Atividade em torno do anel imidazólico substituído do losartan, realizados pelo grupo de Carini na du Pont, indicam que na posição 2 do referido anel, uma cadeia linear alquílica ou alcenólica com três ou quatro átomos de carbono é ideal.¹³ Uma série de substituintes nas posições 4 e 5 são aceitáveis, sendo as propriedades eletrônicas e estéricas dos mesmos não críticas. A alta potência do EXP3174 demonstra que um grupo ácido na posição 5 é particularmente vantajoso. Outros

substituintes aptos à formação de ligações de hidrogênio nesta posição, como grupos hidroximetil, carboxaldeído e carboxamida, fornecem também elevada potência. Substituintes na posição 4 incrementam freqüentemente a potência, apresentando também efeitos favoráveis nas propriedades *in vivo*. Dentro de uma série de derivados 4-halogenoimidazóis, a afinidade de ligação com o receptor apresenta um pequeno acréscimo na medida em que se aumenta o tamanho do halogênio ($I > Br > Cl$).⁷ A introdução de substituintes do tipo perfluoralquil, com a intenção de se avaliar a possibilidade que o receptor da AII teria de acomodar um grupo volumoso e lipofílico, resultou em uma série de 4-(perfluoralquil)imidazóis, o mais potente deles possuindo um substituinte 4-pentafluoretil. Outros imidazóis substituídos na posição 4 explorados incluem o 4-(alquiltio)imidazol (HR720 – $IC_{50} = 0,48$ nM), o qual incorpora uma sulfoniluréia em lugar do tetrazol no espaçador bifenílico (Figura 10).^{14,15}

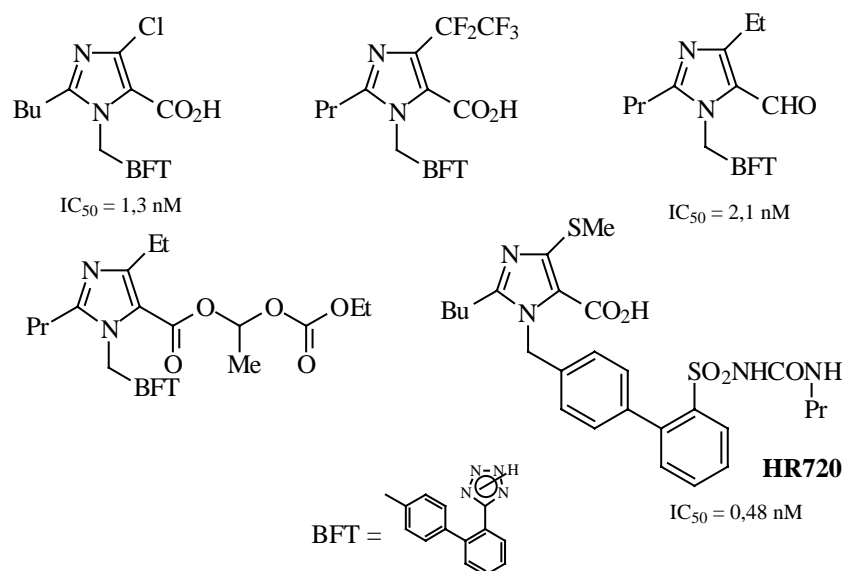


Figura 10. Antagonistas possuidores de imidazóis como porção “norte”.

2.3.2 Sistemas do Tipo Benzimidazol como Porção “Norte”

Da possibilidade de incorporação de uma série de substituintes nas posições 4 e 5 do imidazol, na série derivada do losartan, resultou a proposta de que tais substituintes poderiam ser unidos, produzindo anéis fundidos.¹⁶⁻¹⁹ 1-(Arilmetil)benzimidazóis foram investigados por diversos grupos, sendo que diversos antagonistas potentes têm sido reportados, incluindo dois compostos atualmente sofrendo investigação clínica: TCV-116 e o BIBR 277 (Figura 11).

O TCV-116 (candesartan cilexetil; Takeda), é uma pró-droga – um éster carbonato – o qual é rapidamente convertido *in vivo* no CV-11974, este, um potente inibidor *in vitro* ($IC_{50} = 28$ nM). O BIBR 277 (telmisartan; Boehringer Ingelheim/Thomae) encontra-se em fase II de avaliação clínica. Este incorpora um grupo carboxílico no sistema bifenílico, o qual, ao contrário de outros antagonistas, mostrou-se mais potente que seu análogo tetrazólico. A incorporação de um átomo de nitrogênio em lugar do C7 do anel benzimidazólico, com o intuito de se implementar a capacidade de estabelecimento de ligações de hidrogênio com o receptor, também tem sido extensivamente explorado. Daí o surgimento do extremamente potente L-158,809, produzido pelo grupo farmacêutico Merck.

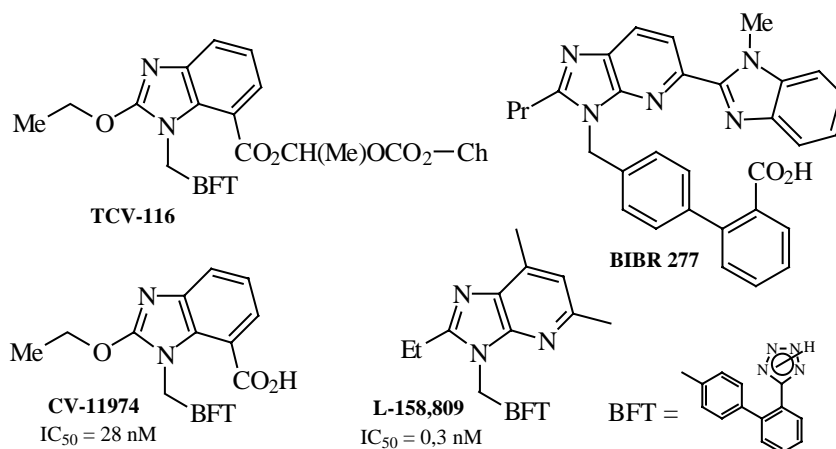


Figura 11. Antagonistas benzimidazólicos.

2.3.3 Anéis de Cinco Membros Adicionais na Porção "Norte"

Novos antagonistas têm sido reportados, nos quais vários sistemas heterocíclicos de cinco membros aparecem como substitutos do anel imidazólico do losartan (Figura 12). Cita-se, por exemplo, o YM358 ($IC_{50} = 1,7 \text{ nM}$), um pirazolotriazol, onde o sistema bifenílico é ligado via o átomo de nitrogênio do anel pirazólico, porém, ao contrário do que acontece nos sistemas semelhantes ao losartan, não se encontra adjacente à cadeia alquílica.

No antagonista SR 47436 (Irbesartan, Bristol Myers, $IC_{50} = 1,3 \text{ nM}$), há a incorporação de um anel imidazolinona, onde o grupo carbonílico atua como acceptor de ligações de hidrogênio. O mesmo encontra-se em fase III de avaliação clínica.²⁰

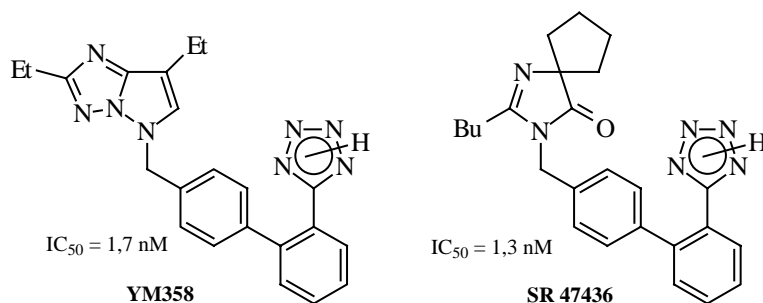


Figura 12. Antagonistas com anéis de cinco membros adicionais na porção “norte”.

2.3.4 Anéis de Seis Membros na Porção “Norte”

Heterociclos de seis membros na porção “norte” podem fornecer, igualmente, antagonistas potentes. O sistema quinazolinona, por exemplo, possui o mesmo arranjo do tipo 1,3 dos átomos de nitrogênio encontrado na porção imidazólica do losartan, podendo também acomodar uma cadeia lateral lipofílica na posição 2. Um exemplo é o antagonista L-159,093 ($IC_{50} = 0,1 \text{ nM}$), produzido pelo grupo farmacêutico Merck.²¹ Dois antagonistas baseados em sistemas heterocíclicos pirimidinonas, onde o grupo bifenílico encontra-se acoplado através do átomo de carbono, entraram recentemente em avaliação clínica: o LR B081 e o SL 910102. Outra variação é apresentada pelo RWJ 46458, que apresenta um anel piperidinona com uma cadeia lateral insaturada (um éster acrílico) (Figura 13).^{22,23}

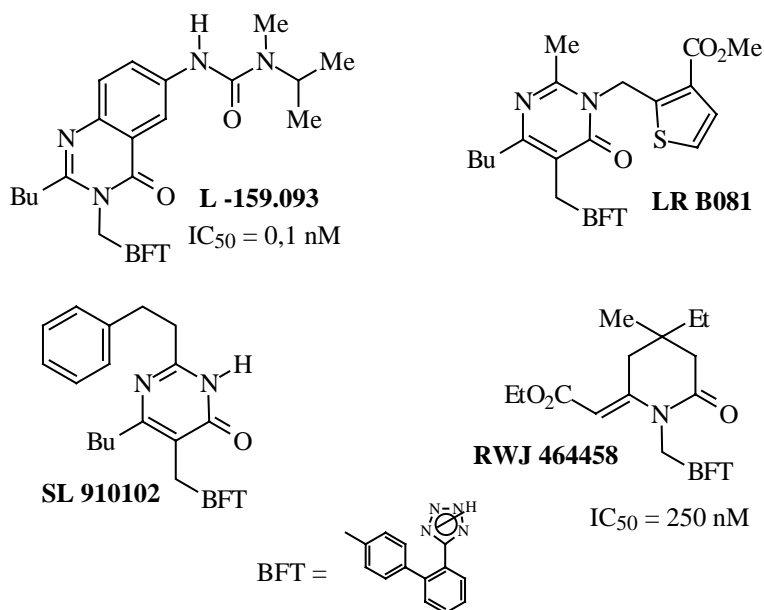


Figura 13. Antagonistas com anéis de seis membros na porção “norte”.

2.3.5 Variantes Acíclicas na Porção “Norte”

O grupo farmacêutico Ciba desenvolveu uma série de novos antagonistas nos quais o anel imidazólico do losartan é substituído por um aminoácido acilado. O Valsartan (CGP 48933) encontra-se em fase II de avaliação clínica, apresentando-se como um potente antagonista seletivo dos receptores AT₁ da AII *in vitro* (IC₅₀ = 2,7 nM) (Figura 14).²⁴

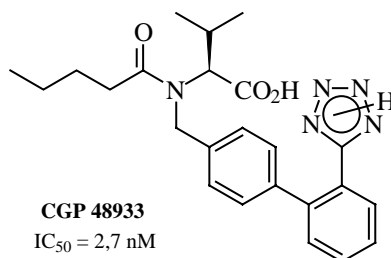


Figura 14. Antagonista com uma variante acíclica na porção “norte”.

2.3.6 Antagonistas com Conectores Heteroatômicos

Diversos antagonistas foram desenvolvidos, nos quais o espaçador bifênílico é ligado à porção “norte” através de grupos oxi- e aminometilênicos. Estes antagonistas apresentam alta afinidade pelos receptores da angiotensina II, a despeito do fato de que esses novos “elementos conectores” possam resultar em diferentes orientações conformacionais do espaçador com relação ao plano da porção “norte”. Exemplos destes antagonistas são o ZD-8731 e o ZD-6888, preparados pelo grupo Zeneca, que fazem uso de um conector do tipo oximetileno,^{25,26,27} o A-81988 da Abbott,^{28,29} e o derivado de pirazolopiridina do grupo japonês Shionogi,³⁰ ambos possuindo conectores aminometilênicos (Figura 15).

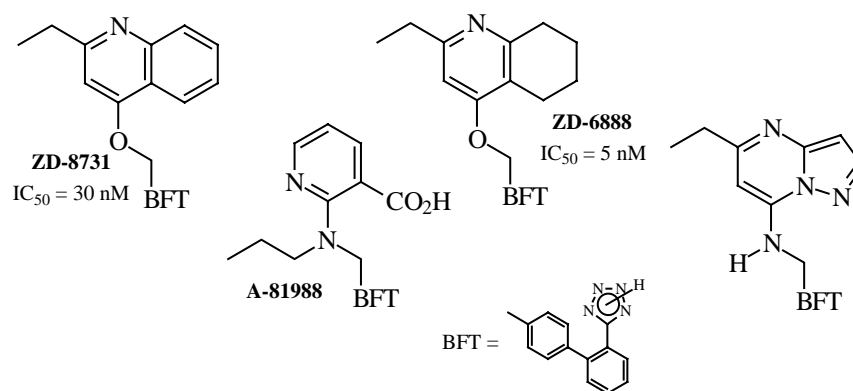


Figura 15. Antagonistas com conectores heteroatômicos.

2.3.7 Antagonistas Contendo Espaçadores Heterocíclicos

O número de antagonistas em desenvolvimento que não contêm o espaçador bifênílico é ainda bastante limitado. Nas pesquisas iniciais que resultaram na descoberta do losartan, uma série de espaçadores foram testados, onde os anéis fenílicos eram conectados

através de um átomo (–O–, –S–, –CO–), dois átomos (–NHCO–, –CONH–, –OCH₂–), e três átomos (–NHCONH–). No entanto, o espaçador bifenílico foi o único a apresentar a atividade oral. Alguns exemplos, porém, são conhecidos de antagonistas contendo espaçadores heterocíclicos, como indóis, benzotiofenos, benzofuranos e fenilpirróis. O GR117289 (zolarsartan), possui um espaçador bromobenzofurano.^{5,31-34} Outro antagonista potente é o BMS180560, onde um sistema indólico compõe o espaçador (Figura 16).³⁵

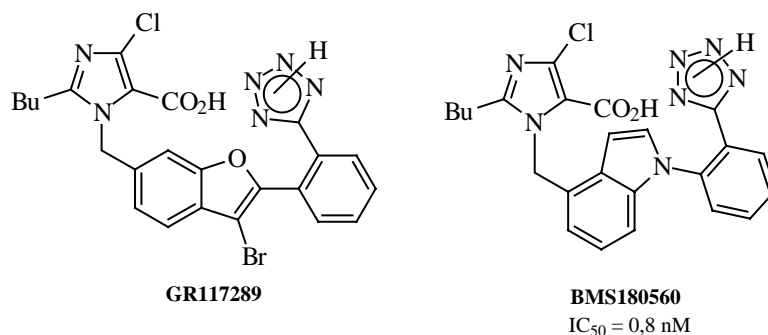


Figura 16. Antagonistas contendo espaçadores heterocíclicos.

2.3.8 Antagonistas AT₂-Seletivos

Os primeiros antagonistas não-peptídicos seletivos dos receptores do subtipo AT₂ compõem-se de uma série de tetrahydroimidazopiridinas, que incluem o PD-123.177 (IC₅₀ = 66 nM), o PD-121.981 (IC₅₀ = 70 nM) e o PD-123.319 (IC₅₀ = 34 nM).³⁶ Estes antagonistas têm se mostrado importantes no sentido de determinar os subtipos de receptores da angiotensina II nos tecidos de várias espécies, incluindo o homem.³⁷ Uma série de diacilpiperazinas foi reportada, das quais a L-159.686 (IC₅₀ = 1,5 nM) mostrou-se a mais potente e seletiva frente ao receptor AT₂ (Figura 17).³⁸

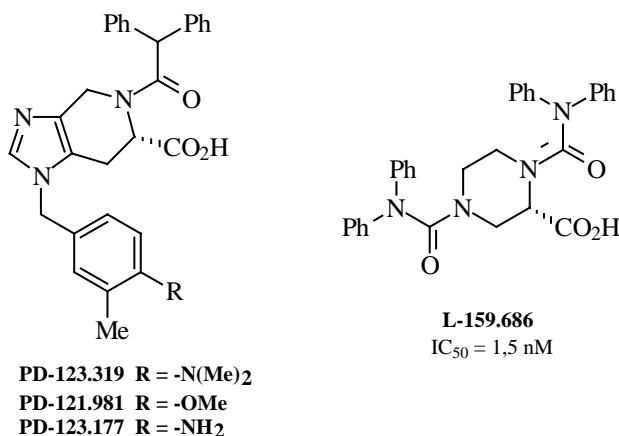


Figura 17. Exemplos de antagonistas AT₂-seletivos.

2.3.9 Antagonistas Balanceados

Tendo em vista o possível papel desempenhado pelo receptor AT₂ na mediação de importantes respostas funcionais *in vivo* à angiotensina II, antagonistas com a capacidade de bloquear tanto os receptores AT₁ quanto os receptores AT₂ (os chamados antagonistas balanceados) têm sido desenvolvidos. Existe a possibilidade de que tais antagonistas possam ser mais efetivos no tratamento da hipertensão, especialmente se os receptores AT₂ estiverem envolvidos na prevenção da hipertrofia vascular e da fibrose cardíaca promovidas pela angiotensina II. A existência de antagonistas não-peptídicos com seletividade ou para o receptor do subtipo AT₁ ou para o receptor do subtipo AT₂, fornece modelos para a criação de estruturas híbridas com a desejada atividade dual. Esta foi a estratégia seguida na síntese do antagonista L-162.132 (AT₁ IC₅₀ = 15 nM; AT₂ IC₅₀ = 180 nM), o qual incorpora elementos do composto AT₂-seletivo L-159.686 e do losartan. Outro modo utilizado de preparação destes antagonistas busca modificações em antagonistas AT₁-seletivos, de modo a aumentar a afinidade destes pelo receptor AT₂. Disso resultou a descoberta dos compostos

BIBS-39 e BIBS-222, benzimidazóis reportados como possuindo modesta afinidade tanto pelos receptores AT₁ quanto pelos receptores AT₂.³⁹

O primeiro antagonista balanceado realmente potente (AT₁ IC₅₀ = 1,7 nM; AT₂ IC₅₀ = 0,7 nM) foi a quinazolinona L-159.689, preparada pelo grupo farmacêutico Merck (Figura 18).⁴⁰

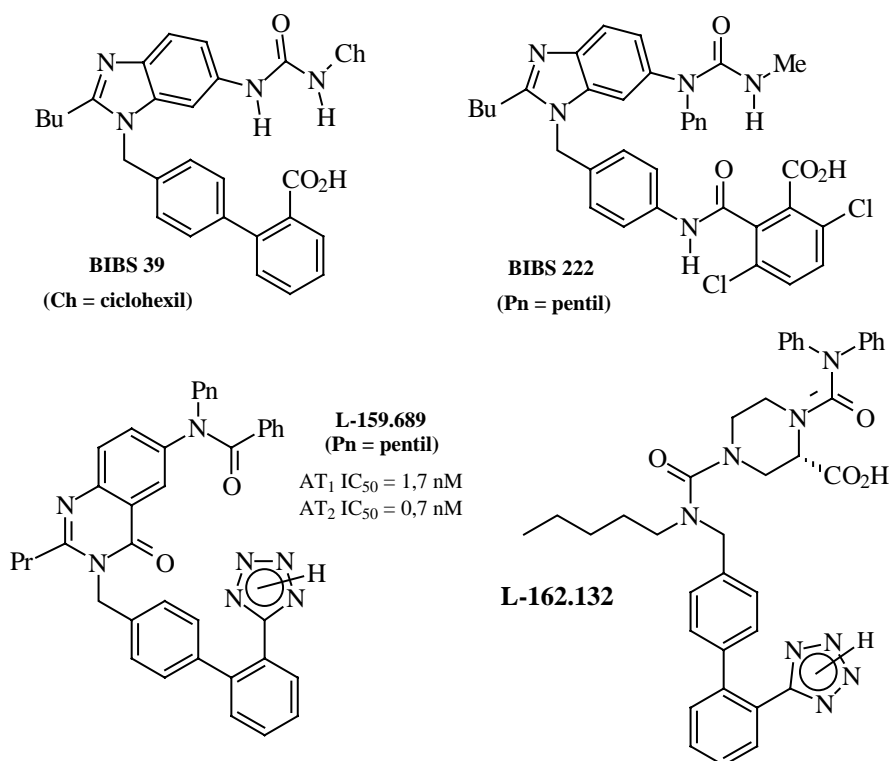


Figura 18. Exemplos de antagonistas balanceados.

Um incremento na afinidade pelo receptor AT₂ em antagonistas AT₁-seletivos pode ser obtido quando o espaçador bifeniltetrazol é substituído por unidades do tipo fenoxifenilacético (A AT₁ IC₅₀ = 19 nM; AT₂ IC₅₀ = 240 nM),^{41,42} (fenilamino)fenilacético

(**B** AT₁ IC₅₀ = 5,3 nM; AT₂ IC₅₀ = 490 nM),⁴³ ou indol (**C** AT₁ IC₅₀ = 5 nM; AT₂ IC₅₀ = 130 nM) (Figura 19).⁴⁴

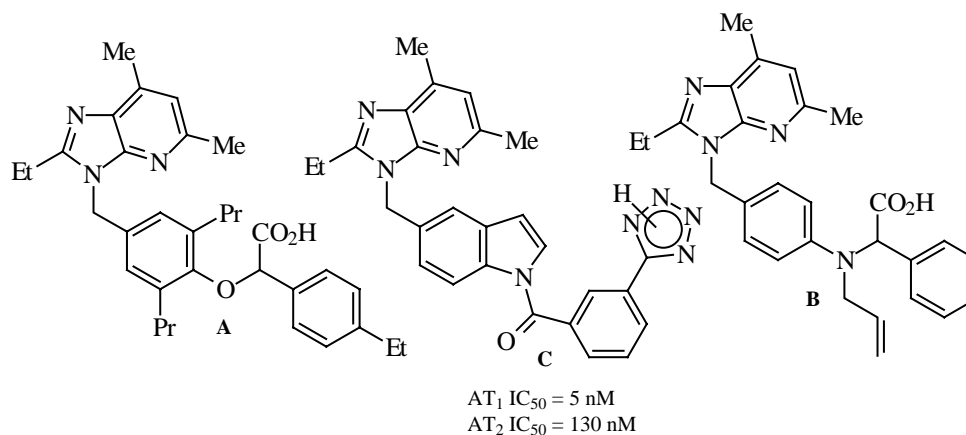


Figura 19. Antagonistas balanceados com espaçadores não-bifenílicos.

2.3.10 Agonistas Não-peptídicos dos Receptores da AII

Em 1995, a descrição do primeiro agonista não-peptídico dos receptores da angiotensina II foi publicada, o L-162.313 (AT₁ IC₅₀ = 1,1 nM; AT₂ IC₅₀ = 2,0 nM).⁴⁵ Este agonista aumenta a pressão sanguínea na mesma extensão que o faz a angiotensina II, mas com um efeito mais duradouro. A estrutura do L-162.313 é similar àquela do AT₁-antagonista L-162.389, o que sugere que alterações sutis nas interações com o receptor podem determinar as propriedades agonistas/antagonistas de um substrato não-peptídico (Figura 20).

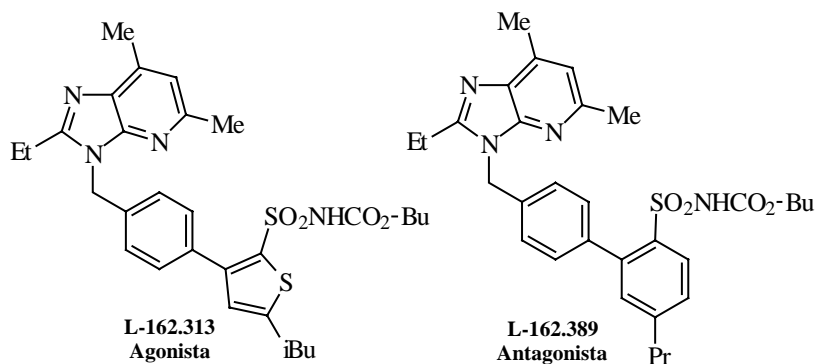


Figura 20. Agonistas não-peptídicos dos receptores da angiotensina II.

2.4 Utilização Clínica⁴⁶

Até o momento, dos inúmeros antagonistas não-peptídicos dos receptores de angiotensina II já sintetizados, seis foram liberados para utilização no tratamento da hipertensão nos Estados Unidos e em diversos países europeus.

Como mostrado na tabela 1, todos esses antagonistas apresentam um perfil farmacológico bastante semelhante. Em primeiro lugar, todos possuem uma alta afinidade pelo receptor do subtipo AT₁, com quase nenhuma afinidade pelo receptor do subtipo AT₂. Além disso, estudos têm demonstrado que todos são antagonistas competitivos, com uma velocidade de dissociação do receptor bastante pequena.

Tabela 1. Propriedades Farmacocinéticas de Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II.

Droga (Metabólito ativo)	Afinidade AT ₁ (nM)	Biodisponibilidade (%)	Efeito Alimentação	Metabólito Ativo	Meia-vida (h)	Dosagem (mg/d)
Losartan	IC ₅₀ , 20	33	não	sim	2 (6-9)	50-100
Valsartan	IC ₅₀ , 2,7	25	sim	não	9	80-320
Irbesartan	IC ₅₀ , 1.3	70	não	não	11-15	150-300
Candesartan						
(TCV116)	não	sim	3,5-4	4-16 (32)
(CV11974)	K _i 0,6	42			3-11	
Telmisartan	K _i 3,7	43	não	não	24	40-80
Eprosartan	IC ₅₀ , 1,4	15	não	não	5-7	400-800

K_i: indica a constante de inibição

2.4.1 Diferenças entre os Antagonistas

Em princípio, todos os antagonistas dos receptores da angiotensina II atuam através do mesmo mecanismo, apresentando, porém, diferentes perfis farmacocinéticos, fato este que pode acarretar diferenças significativas no que diz respeito a suas eficácias. A eficiência relativa dos antagonistas dos receptores da angiotensina II foi recentemente avaliada, mostrando resultados bastante similares entre todos os fármacos testados. Em pacientes com hipertensão moderada, porém, antagonistas como o irbesartan, candesartan e telmisartan, que possuem tempos de ação mais prolongados, mostraram-se mais eficazes que o losartan. A diferença na eficácia dos antagonistas parece estar relacionada,

principalmente, com a dose inicial selecionada e com a duração de ação da respectiva droga.

2.4.2 Quem Deve Ser Tratado com Antagonistas?

Antagonistas dos receptores da angiotensina II fornecem um meio mais específico de bloqueio do sistema renina-angiotensina, além de apresentarem uma maior tolerância quando comparados com os inibidores da ECA. Além disso, as evidências até agora disponíveis mostram uma eficiência pelo menos equivalente àquela dos inibidores da ECA no controle da pressão arterial. O lugar definitivo, entretanto, que os antagonistas dos receptores da angiotensina II irão ocupar, depende ainda de uma série de avaliações clínicas que estão sendo realizadas.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, não há nenhuma evidência até o presente de que os antagonistas dos receptores da angiotensina II sejam superiores aos inibidores da ECA. Entretanto, em casos onde os pacientes apresentam os efeitos colaterais típicos promovidos pelos inibidores da ECA, como tosse, os antagonistas podem ser perfeitamente utilizados. Alguns dos testes clínicos em andamento, como o Val-HeFT (*Valsartan-Heart Failure Trial*) e o CHARM (*Candesartan in Heart Failure Assessment in Reduction of Mortality*), fornecerão um conhecimento mais profundo com relação ao potencial dos antagonistas em casos que envolvem insuficiência cardíaca. Dois estudos adicionais serão realizados, o OTIMAAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction With the Angiotensin II Antagonist Losartan*) e o VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction*), em

pacientes após o infarto do miocárdio. Em ambos os estudos, os referidos antagonistas serão comparados com o captopril.

Da mesma forma, não existem evidências de que os antagonistas sejam superiores aos inibidores da ECA no tratamento de pacientes diabéticos. Assim, os inibidores da ECA ainda devem ser considerados como sendo a melhor escolha nesses casos, com os antagonistas podendo ser utilizados em pacientes com intolerância aos inibidores.

Diversos estudos estão sendo realizados no sentido de avaliar os antagonistas em pacientes com problemas renais. O RENAAL (*Reduction of End Points in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan*) compara o losartan com drogas comumente utilizadas em pacientes com diabetes do tipo II, como diuréticos, vasodilatadores e/ou β -bloqueadores. O ABCD-2V (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetics*) avalia o impacto do valsartan no tratamento de pacientes normotensos e hipertensos com diabetes melitus não-insulina-dependentes.

2.4.3 Desenvolvimento Futuro

No tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca e com problemas renais, altas doses de inibidores da ECA são freqüentemente necessárias para bloquear o sistema renina-angiotensina completamente. Nessas situações, a combinação de inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II poderia ser de grande valor. Entretanto, exceto por razões econômicas, parece ser questionável o bloqueio do sistema renina-angiotensina com a citada combinação de fármacos, tendo em vista que o mesmo resultado poderia ser obtido com uma dose levemente superior de um antagonista. Diversos estudos

foram realizados em pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca e problemas renais para se avaliar a combinação inibidor/antagonista. No entanto, resultados conflitantes foram obtidos, com alguns estudos sugerindo efeitos benéficos de tal combinação e outros não. Somente os estudos mais recentes, ainda em andamento, poderão dar uma resposta definitiva a essa questão.

2.5 Perspectivas

Os antagonistas não-peptídicos da angiotensina II revitalizaram profundamente a exploração dos papéis fisiológico e patofisiológico desempenhados pela angiotensina II. Uma quantidade enorme de novas informações emergiu, relativas à estrutura dos receptores em várias espécies, a localização destes, bem como suas variações estruturais. O que parece claro, é que virtualmente todos os bem conhecidos efeitos da angiotensina II, como vasoconstrição, liberação da aldosterona, da norepinefrina e da renina, são bloqueados pelo losartan, sendo portanto AT_1 -mediados. O losartan foi o primeiro antagonista dos receptores da angiotensina II a ser aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) norte-americano, constituindo-se no primeiro agente anti-hipertensivo a mostrar um novo mecanismo de ação introduzido no mercado em mais de uma década. A modelagem da angiotensina II serviu como guia inicial do programa sintético que resultou na descoberta do losartan, tendo-se como modelo os antagonistas preparados pelo grupo Takeda.

No entanto, a mais importante questão ainda aberta, diz respeito ao papel desempenhado pelo receptor AT_2 . Desde que as funções deste receptor ainda não estão totalmente esclarecidas, novos programas sintéticos têm sido limitados. Porém, grandes

progressos na preparação de moléculas possuidoras de afinidade por ambos os receptores (AT_1 e AT_2 – os chamados antagonistas balanceados) têm sido alcançados, o que se constitui numa grande oportunidade para o esclarecimento do real significado terapêutico do receptor AT_2 .

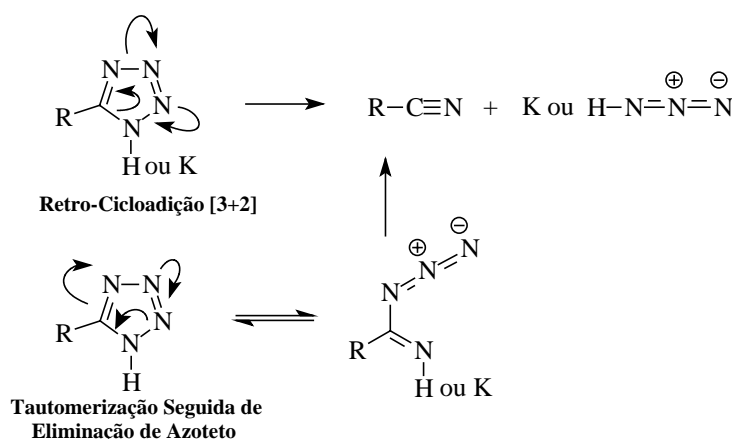
O impacto do losartan (e de outros antagonistas AT_1 -seletivos) deve-se principalmente à sua eficácia, tanto sozinho quanto em combinação com outros agentes anti-hipertensivos, em pacientes com todos os níveis de hipertensão, além de sua superior tolerabilidade quando comparado com os inibidores da ECA.

O melhor entendimento do sistema renina-angiotensina, em todos os níveis, possibilita um futuro promissor no sentido de construção de novas e cada vez mais eficientes e seletivas drogas de controle da hipertensão e de todos os seus efeitos deletérios no organismo.

3 O Losartan e o Tetrazol⁹

3.1 Estabilidade Química e Toxicidade dos Tetrazóis

Quando da descoberta do losartan não existia no mercado, nem mesmo em desenvolvimento, qualquer droga que apresentasse em sua estrutura um resíduo de tetrazol. Assim, não se dispunha de dados sobre a toxicidade de tal sistema, especialmente em humanos. Havia a preocupação de que o tetrazol poderia sofrer decomposição, e que os subprodutos formados pudessem ser tóxicos. A literatura disponível sobre o sistema indicava que, por exemplo, o 5-feniltetrazol, tetrazóis de baixo peso molecular e alguns derivados salinos eram explosivos acima de seus pontos de fusão. Os produtos de decomposição observados incluíam HN_3 , NH_3 , N_2 , nitrenos reativos, além de óxidos de nitrogênio. Por outro lado, tetrazóis 5-substituídos são estáveis frente a bases, formando os respectivos sais, e moderadamente estáveis frente a ácidos, bem como frente a agentes oxidantes e redutores. Dois possíveis mecanismos para a decomposição de tetrazóis são: **1.** Retro-cicloadição [3+2] e **2.** Tautomerização para a respectiva iminoil azida seguida por eliminação de HN_3 ou seu sal (Esquema 1).



Esquema 1

Outra característica importante é a fotossensibilidade dos tetrazóis. Ânions tetrazolato, por exemplo, liberam dois moles de nitrogênio e um de carbênio, podendo sofrer reações de adição e inserção. No entanto, nenhum dos possíveis produtos citados de decomposição foram observados durante a estocagem do losartan, nem a partir de seus produtos resultantes de processos metabólicos. Dessa forma, o tetrazol emergiu para a química medicinal como um valioso grupo funcional estável e não tóxico.

3.2 Metabolismo de Tetrazóis

Em adição ao conhecimento praticamente inexistente da toxicidade dos tetrazóis, pouco se sabia sobre o metabolismo sofrido por este sistema no corpo humano. Durante o desenvolvimento do losartan, descobriu-se que o resíduo tetrazólico de antagonistas dos receptores da AII tornava-se glicuroninado (Figura 21), o que tinha como consequência uma diminuição na duração de ação da droga.

Como indicavam os estudos de relação estrutura-atividade, a remoção do grupo ácido do espaçador bifenílico no losartan reduz a sua afinidade pelo receptor da angiotensina II em duas a três ordens de grandeza. No metabólito glicuroninado, como se pode observar, a acidez do grupo tetrazólico é perdida (mesmo que o metabólito apresente um resíduo ácido, o mesmo encontra-se, aparentemente, num local inadequado, o que implica uma diminuta afinidade pela superfície do receptor). Apesar disso, uma simples dose diária do losartan é suficiente para fornecer uma ação anti-hipertensiva adequada.

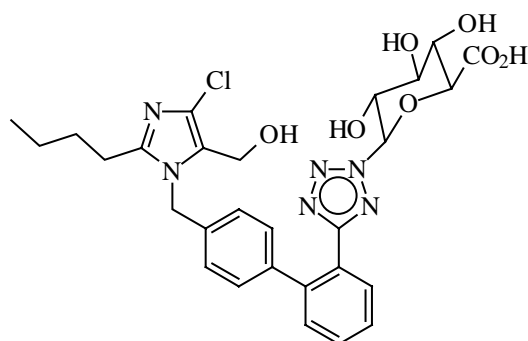
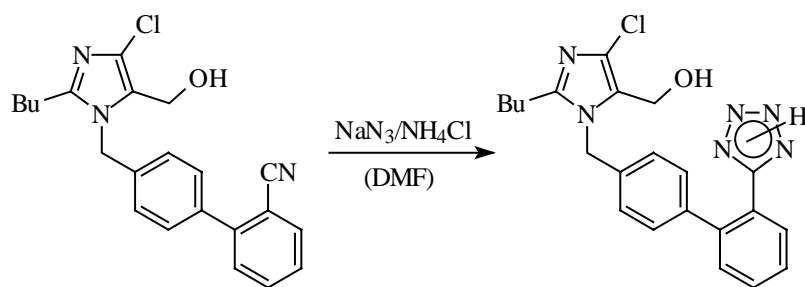


Figura 21. Metabólito glicuroninado do losartan.

3.3 Disponibilidade Sintética de Bifeniltetrazóis

Um dos maiores problemas enfrentados pelos descobridores do losartan dizia respeito a sua produção em escala industrial. Uma etapa sintética em particular encerrava as maiores complicações, tanto práticas quanto financeiras: a preparação do resíduo tetrazólico.

Inicialmente, a metodologia aplicada era a de transformar a nitrila precursora no losartan, através da clássica reação com $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ em DMF (Esquema 2).⁴⁷



Esquema 2

A natureza muito particular da referida nitrila, estericamente impedida, tornava a reação extremamente problemática, exigindo o uso de um grande excesso de $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$, além de 4-5 dias a 100-110 °C. Sob tais condições, o produto sofria

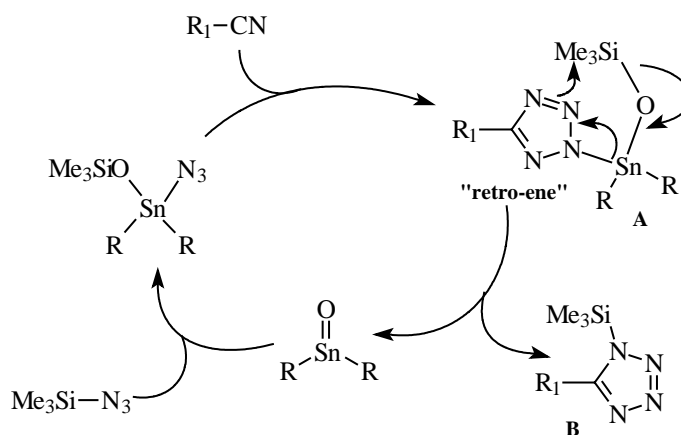
significativa decomposição fornecendo, em adição, sofríveis e variáveis rendimentos (0 – 40%) do produto, após uma enfadonha purificação cromatográfica. Além disso, havia uma grande preocupação sobre a segurança do processo, tendo em vista a formação, *in situ*, de NH_4N_3 (que tende a sublimar), uma espécie explosiva, profundamente sensível a choques.

Todos esses problemas originaram uma interessante pesquisa por novas metodologias, mais seguras e eficazes, para a preparação de tetrazóis. Diversos substratos foram considerados, como nitrilas, imidatos, amidinas, tioimidatos e amidrazonas.

A reação de conversão nitrila \rightarrow tetrazol com azoteto de trimetilsilano parecia, em princípio, uma boa alternativa, já que este reagente apresenta uma relativa estabilidade (decomposição acima de 250 °C) não sendo sensível a choques. Porém, o reagente mostrou-se inaceitavelmente pouco reativo, ainda que uma conversão parcial foi obtida com o auxílio de quantidades catalíticas de BF_3 em CCl_4 .

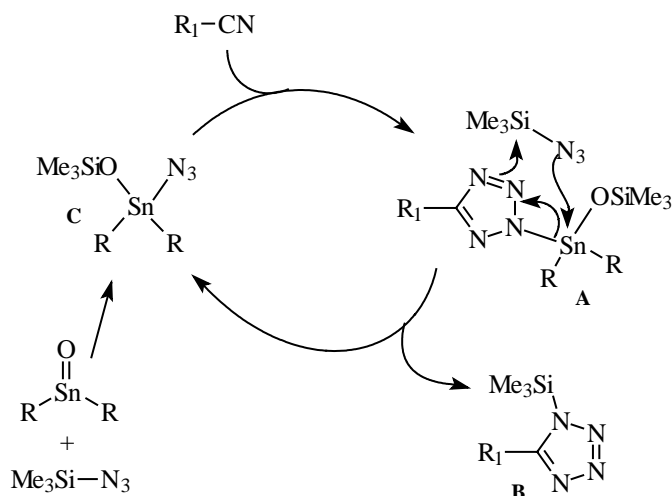
Wittenberger e Donner, do grupo farmacêutico Abbott, porém, insistiram na utilização do azoteto de trimetilsilano, demonstrando que este torna-se bastante eficiente quando da utilização, em adição, de quantidades catalíticas de óxidos de dialquilestano.⁴⁸ Tanto nitrilas estericamente impedidas, como a *o*-tolilbenzonitrila, quanto nitrilas alifáticas, são convertidas com altos rendimentos nos respectivos tetrazóis. Dois mecanismos foram propostos pelos autores para a reação. Estes acreditam que um intermediário *N*-[dialquil(trimetilsilóxi)estanol]tetrazol (**A**) é formado, o qual, por sua vez, daria origem a um *N*-(trimetilsilil)tetrazol (**B**) e a uma espécie estanolada, este último possibilitando a continuidade do ciclo catalítico (Esquema 3). Esse mecanismo apresenta a intrigante possibilidade de um processo retro-ene onde

todos os seis centros participantes seriam heteroátomos. A força motriz do processo é, presumivelmente, a expulsão do óxido de dialquilestanho, resultando na espécie **B**.



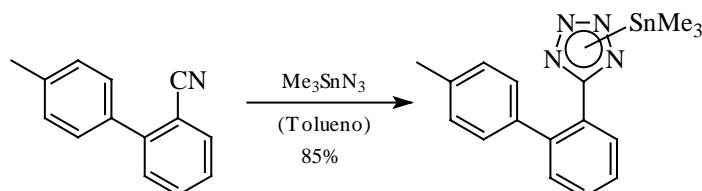
Esquema 3

O outro mecanismo proposto sugere como espécie estanilada responsável pelo ciclo catalítico a dialquil(*O*-trimetilsilil)azidoestanhidrina (**C**). A reação intermolecular do intermediário *N*-[dialquil(trimetilsilóxi)estanhil]tetrazol (**A**) com azoteto de trimetilsilano produziria o *N*-(trimetilsilil)tetrazol (**B**) e regeneraria a dialquil(*O*-trimetilsilil)azidoestanhidrina (**C**) (Esquema 4).



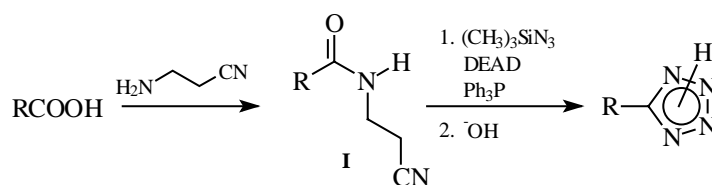
Esquema 4

Outras metodologias tiveram sua origem no grupo de Duncia, na própria du Pont.⁴⁹ Talvez a mais interessante delas e com certeza a mais utilizada atualmente, seja aquela que utiliza azotetos de tributil ou trimetilestanho para promover a formação de tetrazóis a partir de nitrilas. De acordo com a descrição dos autores, após um refluxo de 24 horas da *o*-tolilbenzocnitrila na presença de um equivalente de Me_3SnN_3 , em tolueno, obteve-se o respectivo tetrazol estanilado com 85% de rendimento (a liberação deste é efetuada através de um tratamento ácido) (Esquema 5).



Esquema 5

Adicionalmente, os mesmos pesquisadores descobriram que *N*-cianoetilamidas (**I**), quando tratadas com $\text{Ph}_3\text{P}/\text{DEAD}$ (dietilazodicarboxilato) e azoteto de trimetilsilano, seguido de base, produzem os respectivos tetrazóis com bons rendimentos totais, mesmo em sistemas estericamente impedidos. (Esquema 6).⁴⁹

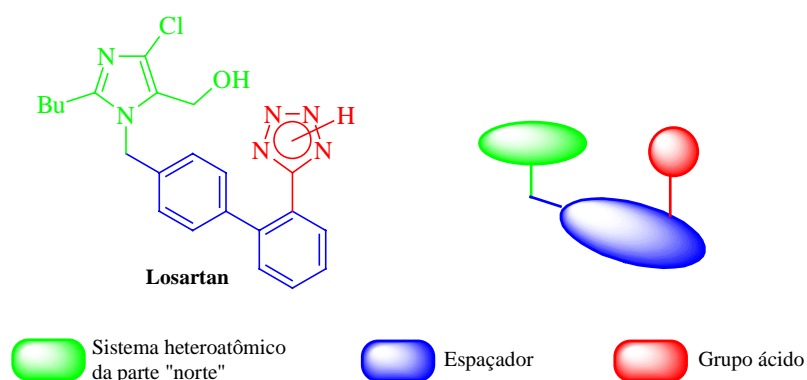


Esquema 6

4 Objetivos

Não é por acaso que a grande maioria dos fármacos conhecidos derivam de sistemas heterocíclicos, principalmente de cinco e seis membros. A versatilidade sintética implícita nesses sistemas propicia a construção das mais diversas estruturas, com as mais variadas propriedades.

Este trabalho tem como objetivo principal a utilização de heterociclos de cinco e seis membros na construção de novos modelos de antagonistas não-peptídicos da angiotensina II, em especial na composição de espaçadores e da chamada porção “norte”. Para isso, faz-se necessário tanto o desenvolvimento quanto a adaptação de metodologias que permitam a incorporação de substituintes necessários e adequados, de acordo com os padrões já muito bem estabelecidos para essa classe de agentes anti-hipertensivos, conforme ilustrado abaixo:



RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 Espaçadores Heteroaromáticos Tricíclicos

Como já apontado na seção 2.3.7, o número de exemplos de antagonistas dos receptores da angiotensina II contendo espaçadores não-bifenílicos é muito restrito. No entanto, como mostrado na mesma seção, alguns antagonistas potentes foram produzidos a partir de espaçadores heterocíclicos. Por certo, a presença de heteroátomos no espaçador confere à estrutura propriedades muito particulares, que só a experiência pode explicitar se benéficas ou não à pretendida ação anti-hipertensiva.

O que passamos agora a chamar de espaçadores tricíclicos, constitui-se em um arranjo estrutural absolutamente inédito em candidatos a antagonistas dos receptores da angiotensina II. De modo geral, os preceitos básicos de construção dessa classe de fármacos foram mantidos (vide seção 2.1), como a incorporação de um grupamento ácido e de unidades heteroatômicas na chamada porção “norte” da molécula.

Os sistemas heteroaromáticos utilizados para a construção dos modelos foram o 1,2,4- e o 1,3,4-oxadiazol. Uma representação esquemática geral dos modelos contendo espaçadores tricíclicos construídos é mostrada na figura 22 (padrões estruturais comparados ao losartan).

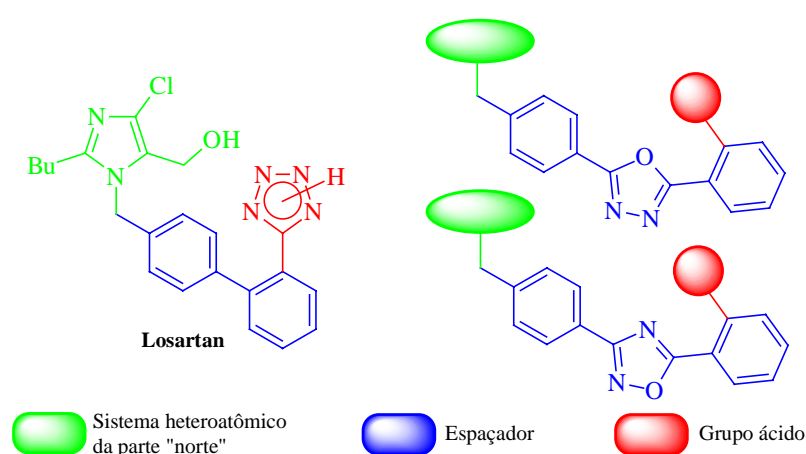
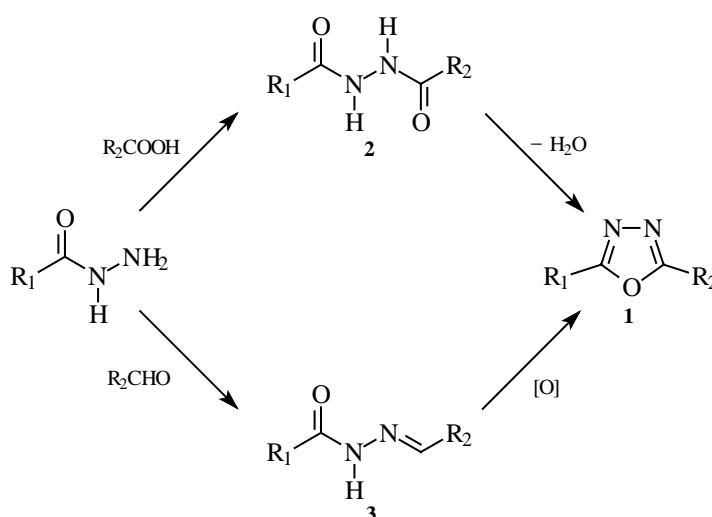


Figura 22. Representação esquemática geral dos espaçadores tricíclicos.

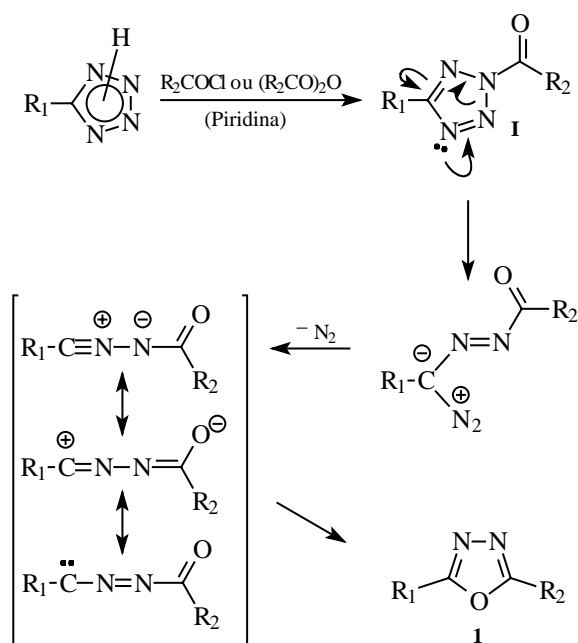
5.1 Espaçadores Oxadiazólicos: 2,5-Diaril-1,3,4-Oxadiazóis

Já há muito, derivados de 1,3,4-oxadiazóis têm despertado o interesse da química medicinal devido à ampla gama de interessantes propriedades farmacológicas por esses apresentada, como anti-inflamatórias, bactericidas e anti-convulsivantes. 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos (**1**) são convencionalmente sintetizados através de duas metodologias básicas: 1. A ciclização de diacilhidrazidas (**2**) e 2. Oxidação de acilhidrazonas (**3**) (Esquema 7).⁵⁰

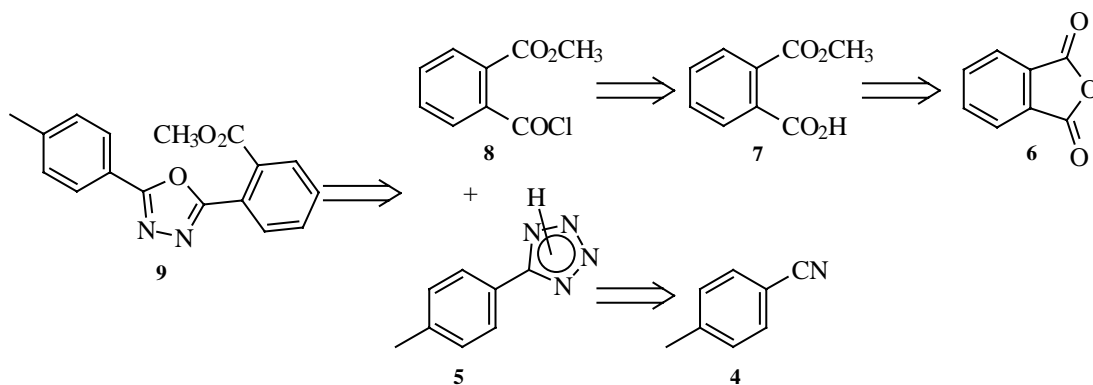


Esquema 7

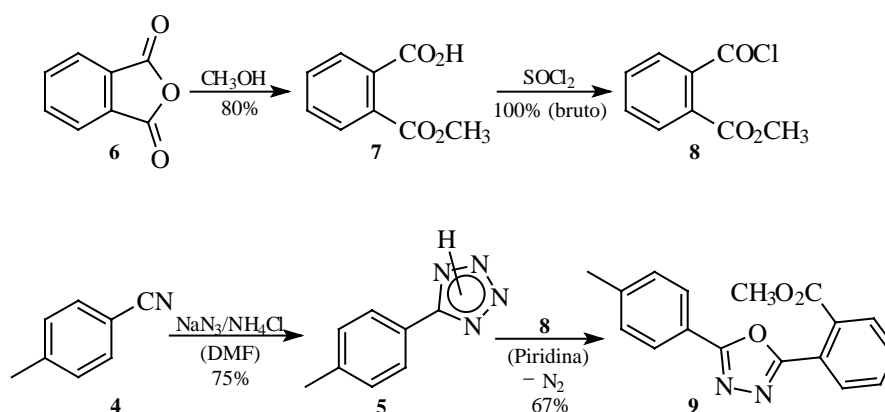
Uma metodologia adicional, originada na década de 60, porém pouco utilizada, permite a construção de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos através do tratamento de tetrazóis com agentes acilantes, como haletos de acila e anidridos.⁵¹ Nessa reação, conhecida como reação de Huisgen, o tetrazol acilado intermediário (**I**) sofre um rearranjo, seguido da eliminação de nitrogênio, para fornecer o respectivo 1,3,4-oxadiazol (**1**) (Esquema 8).

*Esquema 8*

A metodologia sintética escolhida para a construção da molécula-alvo, o 2-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**9**), foi a reação de Huisgen, com base tanto na acessibilidade aos reagentes quanto na facilidade de execução da mesma. Uma análise retrossintética simples conduz a 4-tolunitrila (**4**) e ao anidrido ftálico (**6**) como materiais de partida para a construção do espaçador **9** (Esquema 9).

*Esquema 9*

A preparação do 5-(4-metilfenil)tetrazol (**5**) foi efetuada facilmente utilizando-se o protocolo de Finnegan e colaboradores,⁴⁷ através do tratamento da 4-tolunitrila com uma mistura de $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ em DMF, a $100\text{ }^\circ\text{C}$ por 18 h, que forneceu o produto (**5**) com 75% de rendimento. Por outro lado, o cloreto de 2-carbometoxibenzoíla (**8**) foi preparado de acordo com a descrição de Eliel e Burgstahler⁵² a partir do anidrido ftálico (**6**). Este foi tratado com MeOH seco sob refluxo para fornecer o monoéster/monoácido **7**, em 80% de rendimento, que por sua vez quando tratado com SOCl_2 sob refluxo por exatamente 1 h (um aquecimento mais prolongado resulta na formação de quantidades apreciáveis de anidrido ftálico), leva ao cloreto de ácido desejado **8**. A reação do tetrazol **5** com o cloreto de ácido **8**, sob as condições de Huisgen (Piridina/aquecimento), resultou na formação do respectivo 1,3,4-oxadiazol (**9**) em 67% de rendimento (Esquema 10).



Esquema 10

A caracterização espectrométrica de **9** é apresentada nas figuras 23a-d. No espectro de infravermelho (Figura 23a), as bandas em 1736 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) e 1242 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-(C=O)-O}}$) são ilustrativas. No que diz respeito à espectrometria de RMN de ^1H (Figura 23b), observam-se as metilas em δ 2,43 ppm (Ar-CH_3) e 3,83 ppm (O-CH_3). No espectro de

RMN de ^{13}C (Figura 23c), os sinais do anel oxadiazólico são observados em δ 163,62 e 165,18 ppm, enquanto que o carbono carbonílico do grupamento éster é visto em δ 167,38 ppm. O espectro de massas de **9** (Figura 23d) apresenta o pico do íon molecular relativamente intenso ($m/z = 294$; intensidade relativa = 53%) . O pico base por sua vez mostra uma relação m/z de 223.

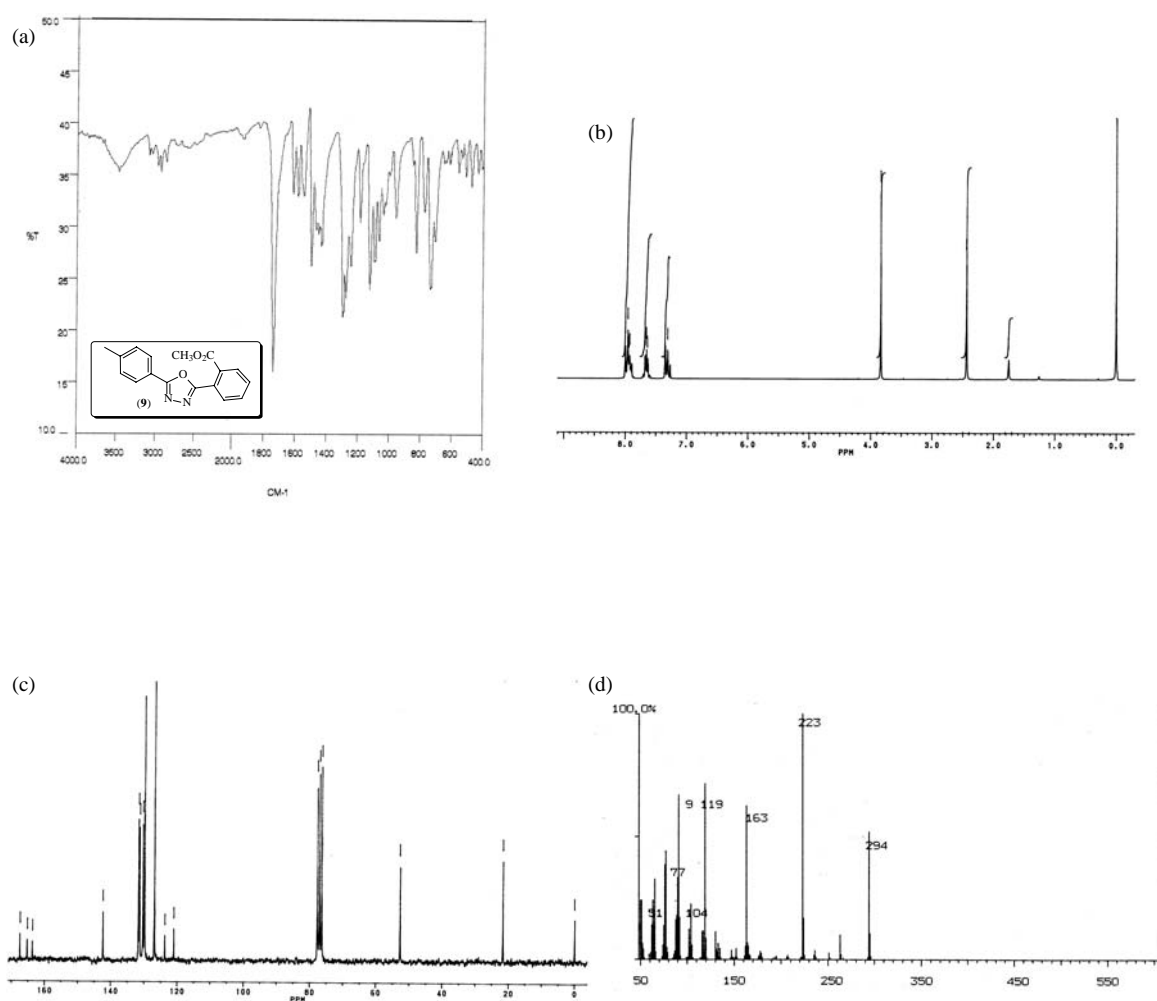


Figura 23. Espectros de **IV** (a), RMN de ^1H (b), RMN de ^{13}C (c) (CDCl_3) e de massas (d) do 2-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**9**).

A cristalização cuidadosa de **9** nos forneceu monocristais adequados para a análise do mesmo através da difração de raios-X. Os respectivos dados cristalográficos são apresentados a seguir:

Dados cristalográficos: $C_{17}H_{14}N_2O_3$, $M = 294,30$, triclinico, $a = 8,025(2)$, $b = 8,219(2)$, $c = 12,228(2)$ Å, $U = 727,9(3)$ Å³, $T = 293(2)$ K, grupo espacial $P-1$, $Z = 2$, $\mu = 0,094$ mm⁻¹, 2732 reflexões medidas, 2597 únicas ($R_{int} = 0,0146$) as quais foram utilizadas em todos os cálculos. O $wR(F^2)$ final foi 0,1054 (todos os dados).

O desenho ORTEP de **9** é mostrado na figura 24 (a numeração dos átomos é arbitrária).

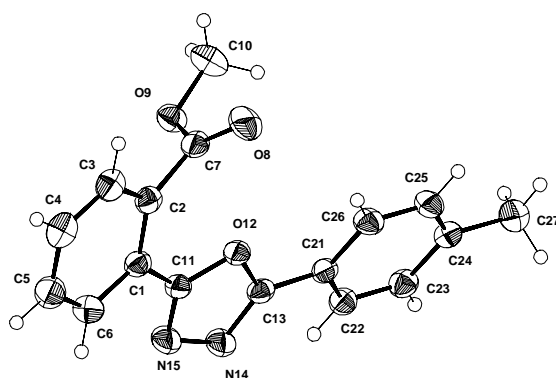


Figura 24. Visão em perspectiva da estrutura molecular do 2-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**9**).

Esse estudo cristalográfico nos forneceu dados interessantes a respeito do espaçador tricíclico **9**. Em primeiro lugar, todos os três anéis encontram-se em um arranjo essencialmente coplanar. O plano do anel 1,3,4-oxadiazólico mostra um desvio em relação aos planos dos anéis fenílicos das unidades 4-metilfenil e 2-carbometoxifenil de 11,8(1)° e 13,3(1)°, respectivamente. No empacotamento tridimensional de **9**, as moléculas não formam “stacks”, como é comumente observado em derivados

oxadiazólicos similares,⁵³ formando no entanto camadas paralelas à direção 010 (Figura 25). Adicionalmente, observa-se que o anel oxadiazólico encontra-se bastante próximo aos anéis fenílicos das moléculas vizinhas, de tal forma que interações π - π intermoleculares ocorrem entre ambos. O anel 1,3,4-oxadiazólico é “empacotado” pelo fragmento 2-carbometoxifenil de um vizinho e pelo fragmento 4-metilfenil de outro.

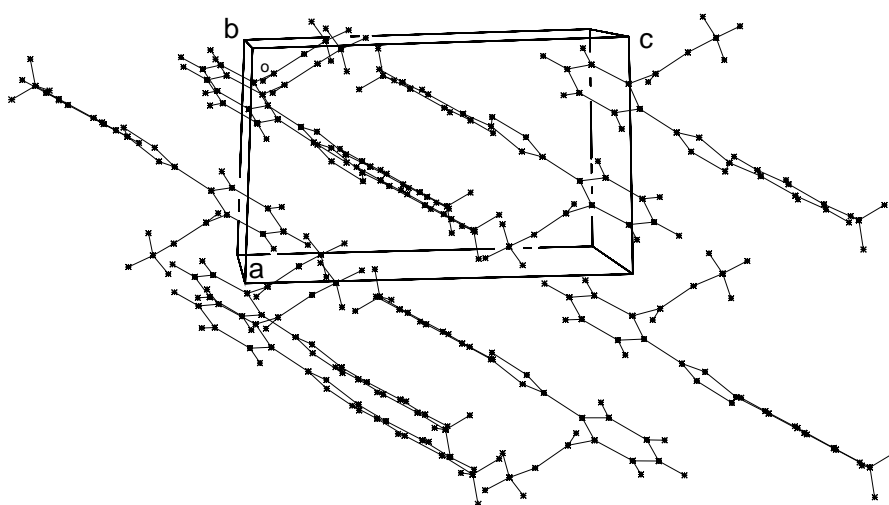


Figura 25. Empacotamento na célula unitária do 2-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**9**).

Uma seleção de distâncias bem como de ângulos de ligação para o 2-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**9**) é apresentada na tabela 2.

Tabela 2. Distâncias [Å] e ângulos [°] selecionados para o 2-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**9**)

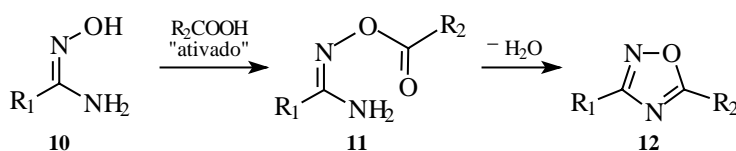
Ligação	Distância	Ligação	Ângulo
C2-C7	1.493(2)	C3-C2-C1	118.80(16)
C7-O8	1.1987(19)	C3-C2-C7	117.12(15)
C7-O9	1.330(2)	C1-C2-C7	123.98(15)
O9-C10	1.438(2)	O8-C7-O9	124.19(17)
C11-N15	1.292(2)	O8-C7-C2	124.91(17)
C11-O12	1.3593(18)	O9-C7-C2	110.79(13)
O12-C13	1.3658(19)	C7-O9-C10	116.82(14)
C13-N14	1.292(2)	N15-C11-O12	112.11(14)
C13-C21	1.451(2)	N15-C11-C1	127.16(15)
N14-N15	1.402(2)	O12-C11-C1	120.66(13)
		C11-O12-C13	103.20(12)
		N14-C13-O12	111.69(15)
		N14-C13-C21	128.84(15)
		O12-C13-C21	119.47(13)
		C13-N14-N15	106.65(13)
		C11-N15-N14	106.35(13)

5.2 Espaçadores Oxadiazólicos: 3,5-Diaril-1,2,4-Oxadiazóis

Derivados de 1,2,4-oxadiazóis são utilizados amplamente como bioisómeros para ésteres e amidas em diversos modelos biológicos. Esses sistemas têm sido incorporados, por exemplo, em agonistas dos receptores muscarínicos, em agonistas dos receptores benzodiazepínicos e em transportadores de dopamina.^{54,55} A elevada

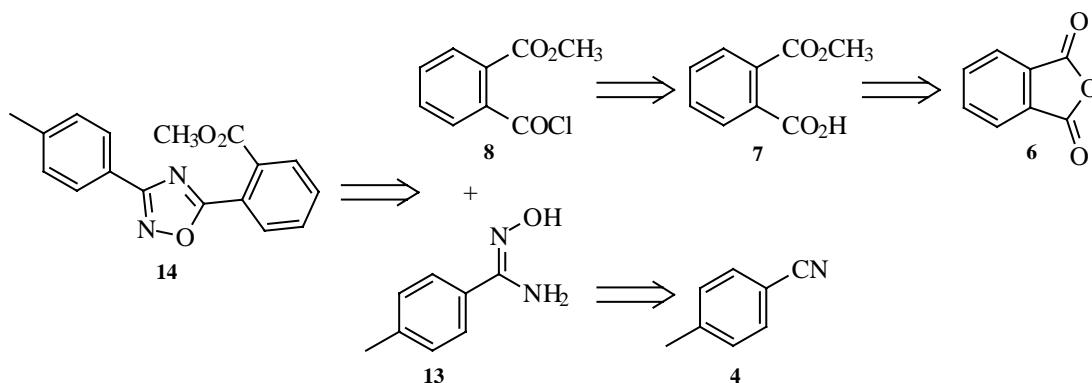
estabilidade hidrolítica e metabólica dos 1,2,4-oxadiazóis incrementa sobremaneira a sua performance farmacocinética, fazendo com que esse heterociclo constitua-se em um alvo de grande importância para a indústria farmacêutica.

Normalmente, a síntese de 1,2,4-oxadiazóis (**12**) envolve a *O*-acilação de uma amidoxima (**10**) com derivados ativados de ácidos carboxílicos, como cloretos de acila, anidridos, ésteres ou ortoésteres, seguida de ciclodesidratação, esta promovida por agentes como TBAF (fluoreto de tetrabutilamônio), piridina ou por simples aquecimento, na presença ou não de solventes (Esquema 11).⁵⁶⁻⁵⁸



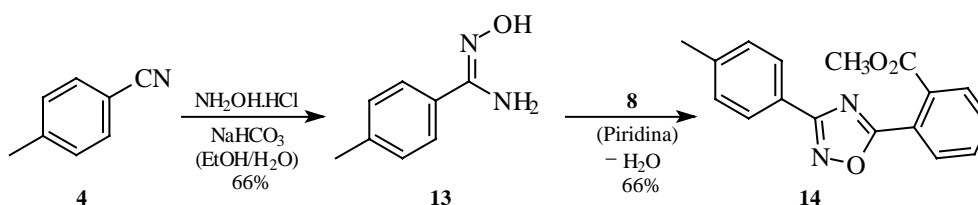
Esquema 11

Dessa forma, a análise retrossintética de nossa molécula alvo (**14**) conduz novamente ao cloreto de ácido **8** e a 4-tolunitrila (**4**) como materiais de partida (Esquema 12).



Esquema 12

A 4-metilfenilamidoxima (**13**) foi preparada através do tratamento da 4-tolunitrila (**4**) com hidroxilamina em EtOH/H₂O sob refluxo em 66% de rendimento. Por sua vez, a reação entre o cloreto 2-carbometoxibenzoíla (**8**) (preparado de acordo com o esquema 10) e **13** em piridina forneceu o 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (**14**) em 66% de rendimento. Cabe frisar que neste protocolo os passos de acilação da amidoxima e de ciclodesidratação ocorrem sequencialmente no mesmo vaso reacional, isto é, sem a necessidade de isolamento da respectiva *O*-acilamidoxima (Esquema 13).



Esquema 13

Os espectros de infravermelho (Figura 26a), RMN de ¹H (Figura 26b), RMN de ¹³C (Figura 26c) e de massas (Figura 26d) do espaçador **14** são apresentados a seguir.

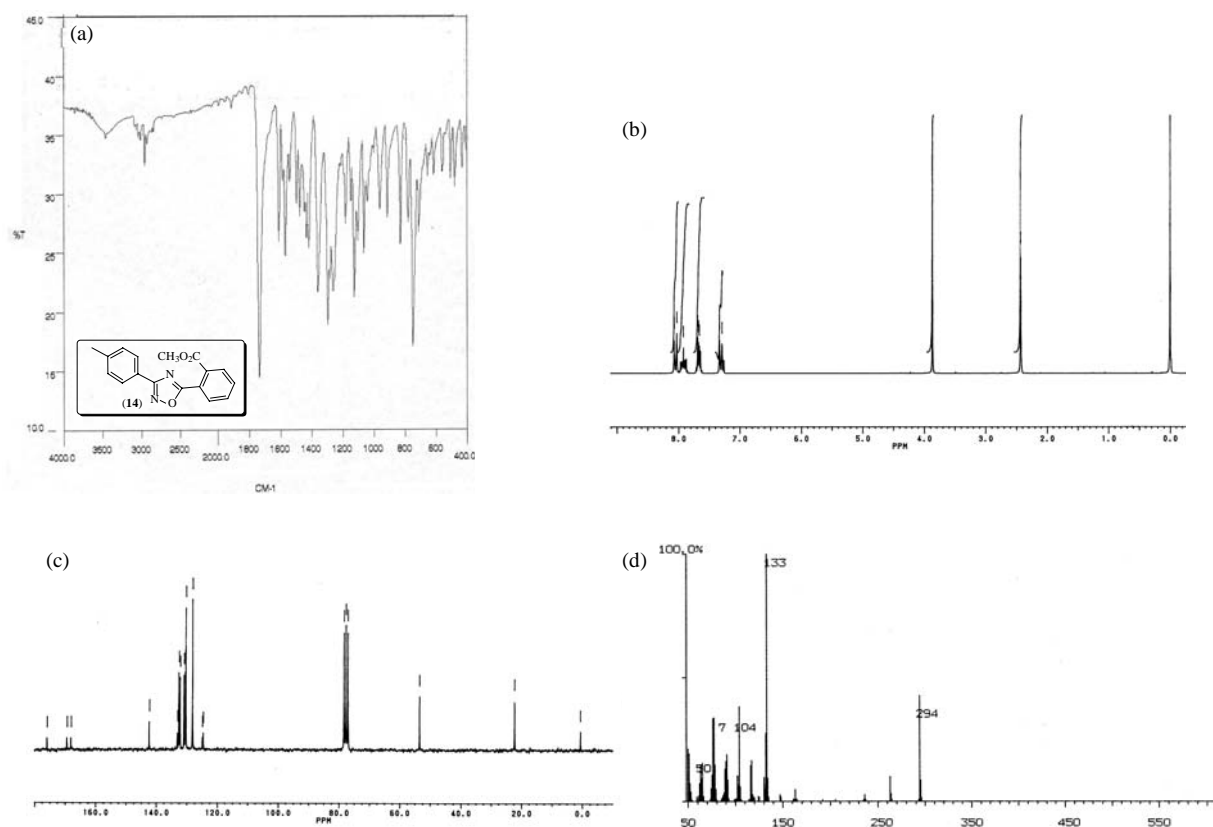
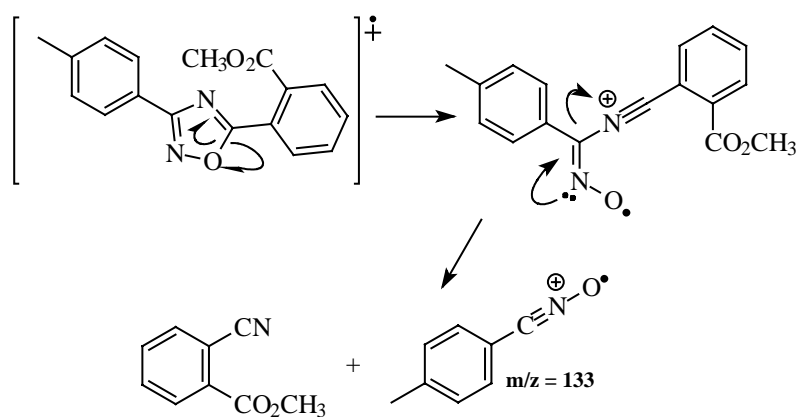


Figura 26. Espectros de IV (a), RMN de ^1H (b), RMN de ^{13}C (c) (CDCl_3) e de massas (d) do 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (**14**).

Bandas características em 1734 ($\nu_{\text{C=O}}$) e 1260 ($\nu_{\text{C-(C=O)-O}}$) cm^{-1} são observadas no espectro de infravermelho (Figura 26a). No espectro de RMN de ^1H (Figura 26b) os deslocamentos químicos das metilas em δ 2,43 ppm (Ar-CH_3) e 3,86 (O-CH_3) são bastante similares àqueles apresentados pelo isômero 1,3,4-oxadiazólico **9** (Figura 23b). Os carbonos do anel 1,2,4-oxadiazólico são observados em δ 169,36 e 175,90 ppm (Figura 26c). O espectro de massas (Figura 26d) mostra o pico do íon molecular ($m/z = 294$) com uma intensidade relativa de 43%. O pico base ($m/z = 133$), por sua vez, pode ser atribuído a um padrão de fragmentação bastante comum em sistemas 1,2,4-oxadiazólicos, que conduz a óxidos de nitrila bastante estáveis (Esquema 14).



Esquema 14

A análise cristalográfica do espaçador **14** é apresentada abaixo:

Dados cristalográficos: C₁₇H₁₄N₂O₃, $M = 294,30$, monoclinico, $a = 13,357(3)$, $b = 8,4206(17)$, $c = 26,275(5)$ Å, $U = 2877,9(10)$ Å³, $T = 293(2)$ K, grupo espacial $C2/c$, $Z = 8$, $\mu = 0,095$ mm⁻¹, 2610 reflexões medidas, 2547 únicas ($R_{int} = 0,0147$) as quais foram utilizadas em todos os cálculos. O $wR(F^2)$ final foi 0,1336 (todos os dados).

O desenho ORTEP de **14** é mostrado na figura 27 (a numeração dos átomos é arbitrária).

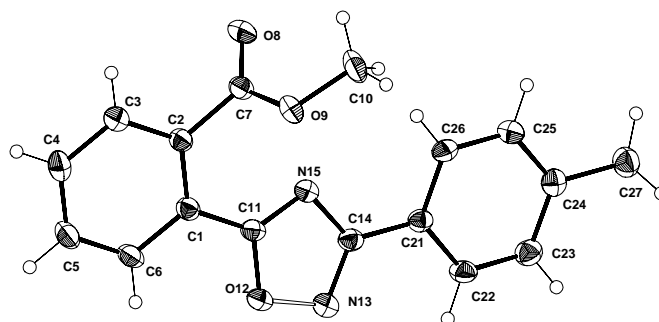


Figura 27. Visão em perspectiva da estrutura molecular do 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (**14**).

De modo similar ao que foi observado no caso de **9**, os três anéis do 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (**14**) apresentam um arranjo essencialmente coplanar. Os ângulos formados entre os planos dos anéis C11-N15/C1-C6 e C11-N15/C21-C16 são de $11.13(8)^\circ$ e $2.28(8)^\circ$, respectivamente.

Por outro lado, no caso de **14**, as interações π - π ocorrem apenas entre o anel 1,2,4-oxadiazólico e dois fragmentos 4-metilfenil de moléculas vizinhas, relacionadas entre si por um centro de inversão. Como no caso de **9**, o 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (**14**) forma camadas ao invés de “stacks” (Figura 28).

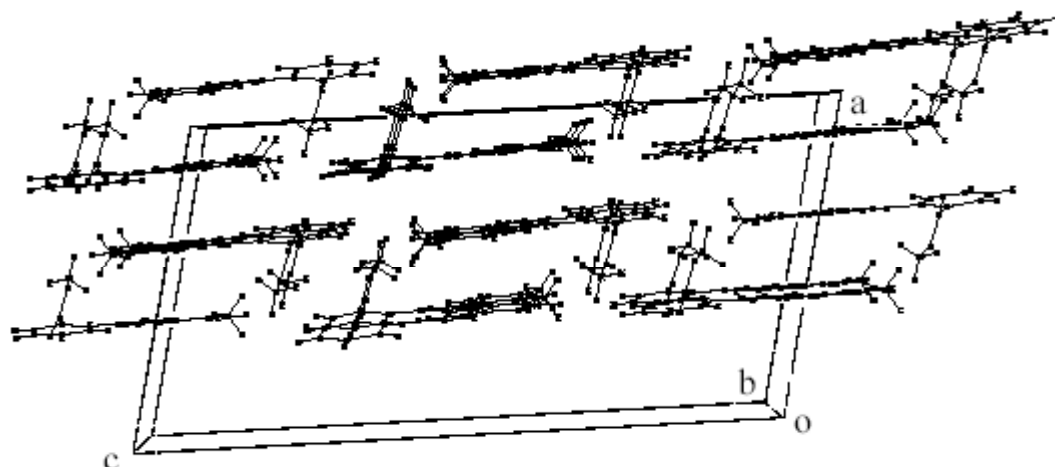


Figura 28. Empacotamento na célula unitária do 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (**14**).

Um aspecto interessante da estrutura cristalina de **14** diz respeito à ocorrência de duas interações fracas C-H...O. Aparentemente, estas interações são responsáveis pela maior coplanaridade entre os sistema de três anéis do que observada no caso de **9**, onde as citadas interações não estão presentes. As interações C-H...O ocorrem em **14** entre moléculas vizinhas na mesma camada, as quais se relacionam por translação ao longo do eixo b (x, y-1, z) (Figura 29).

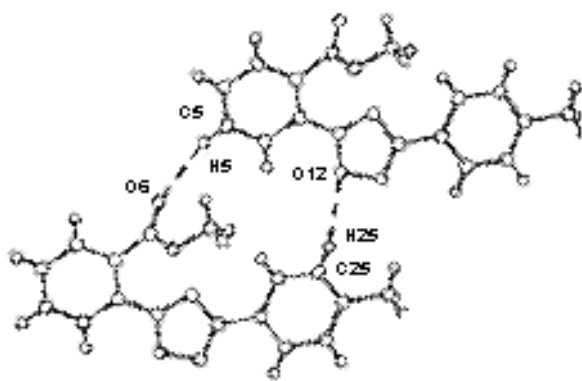
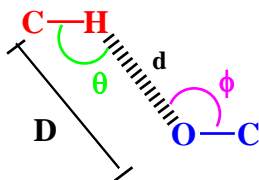


Figura 29. Interação via ligações de hidrogênio do 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (**14**).

Ligações de hidrogênio do tipo C-H...O são há muito conhecidas, porém apenas recentemente têm recebido uma atenção mais profunda. O reconhecimento de que tais interações não são apenas uma consequência do empacotamento cristalino, mas sim, que as mesmas contribuem por vezes decisivamente nesse empacotamento, contribuiu para um extenso estudo dessa classe de interações fracas na química supramolecular e na química medicinal, em especial no que tange aos aspectos responsáveis pelo reconhecimento substrato-receptor no desenho de novas drogas.⁵⁹ Convencionalmente,

interações do tipo C-H...O são estimadas, quanto a sua intensidade através de uma avaliação de ângulos e distâncias de ligações como ilustrado no esquema 15.



Esquema 15

No caso de **14**, as interações C25H...O12 [$\mathbf{D}(\text{C}\cdots\text{O}) = 3.408(3) \text{ \AA}$; $\mathbf{d}(\text{H}\cdots\text{O}) = 2.46 \text{ \AA}$; $\theta(\text{CHO}) = 166(2)^\circ$] e C5H...O8 [$\mathbf{D}(\text{C}\cdots\text{O}) = 3.366(3) \text{ \AA}$; $\mathbf{d}(\text{H}\cdots\text{O}) = 2.47 \text{ \AA}$; $\theta(\text{CHO}) = 156(2)^\circ$] (vide figura 29), como os valores de \mathbf{D} , \mathbf{d} e θ indicam, são consideradas fortes, pelo menos quando comparadas com valores encontrados nos compostos orgânicos até o momento estudados.⁵⁹ Até que ponto essas interações C-H...O podem influenciar na possível atividade biológica dos compostos a serem preparados com o espaçador **14**, ainda não sabemos, mas sem sombra de dúvidas é um fator que merece uma atenção cuidadosa.

Distâncias e ângulos de ligações selecionados para o 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (**14**) são apresentados na tabela 3.

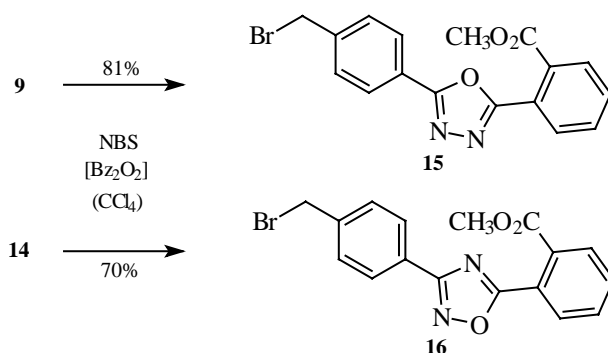
Tabela 3. Distâncias [Å] e ângulos [°] selecionados para o 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (**14**)

Ligação	Distância	Ligação	Ângulo
C2-C7	1.500(3)	C3-C2-C1	119.7(2)
C7-O8	1.203(3)	C3-C2-C7	118.1(2)
C7-O9	1.343(3)	C1-C2-C7	122.2(2)
O9-C10	1.446(3)	O8-C7-O9	124.6(2)
C11-N15	1.298(3)	O8-C7-C2	124.1(2)
C11-O12	1.347(3)	O9-C7-C2	111.13(18)
N13-C14	1.310(3)	C7-O9-C10	115.85(18)
N13-O12	1.415(2)	N15-C11-O12	113.3(2)
C14-N15	1.385(3)	N15-C11-C1	128.9(2)
C14-C21	1.464(3)	O12-C11-C1	117.80(19)
		C14-N13-O12	103.51(17)
		C11-O12-N13	106.25(16)
		N13-C14-N15	114.1(2)
		N13-C14-C21	122.8(2)
		N15-C14-C21	123.08(19)
		C11-N15-C14	102.83(18)

5.3 Espaçadores Oxadiazólicos: Halogenação Benzílica

A etapa seguinte na construção dos modelos contendo espaçadores tricíclicos consistia na conversão de **9** e **14** em seus respectivos derivados halogenados na posição benzílica, tendo em vista a futura incorporação do fragmento “norte” através de reações de alquilação. O reagente mais utilizado para se efetuar essa reação é a

N-bromosuccinimida (NBS). O tratamento de substratos contendo hidrogênios benzílicos com NBS na presença de quantidades catalíticas de um iniciador de radicais, como peróxido de benzoíla (Bz_2O_2) ou azaisobutironitrila (AIBN), normalmente em solventes apolares como CCl_4 , sob refluxo, permite a incorporação regioseletiva naquela posição de um átomo de bromo, normalmente com bons rendimentos (de modo geral, haletos benzílicos assim preparados são utilizados nas reações subseqüentes em sua forma bruta, pelo fato dos mesmos apresentarem, por vezes, uma certa instabilidade química). Dessa forma, os brometos benzílicos **15** e **16** foram obtidos, conforme mostra o esquema 16.



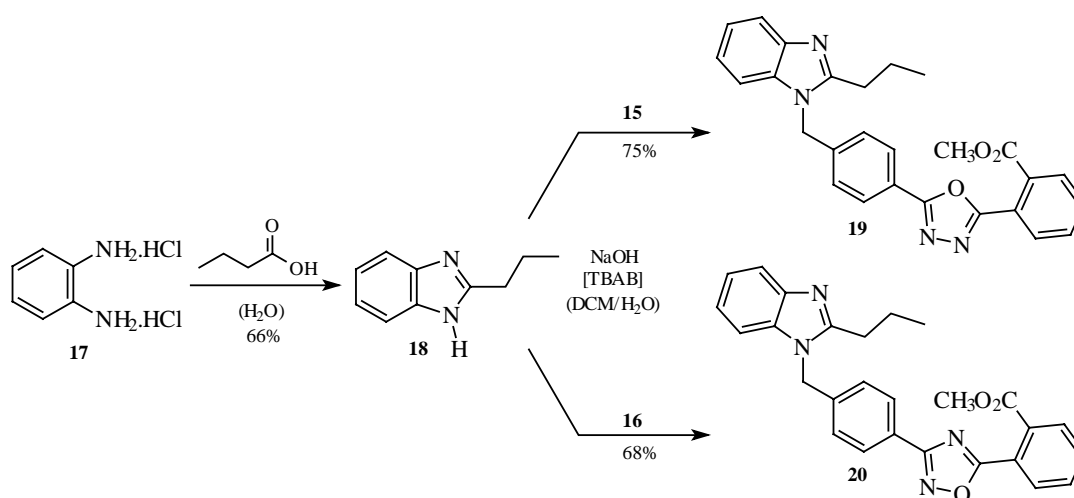
Esquema 16

5.4 Incorporação do Sistema Benzimidazol na Porção "Norte"

Conforme visto na seção 2.3.2, derivados de benzimidazóis são amplamente utilizados na preparação de diversos potentes antagonistas da angiotensina II. Normalmente, o espaçador é incorporado ao núcleo benzimidazólico através de uma reação de alquilação, efetuada usualmente em solventes polares apróticos, como DMF, e na presença de bases como K_2CO_3 ou NaH. Quando da utilização de bases fortes como o NaH, fica implícita a necessidade do uso de solventes secos, sob atmosfera inerte. Outro problema, habitualmente encontrado nessas reações, deve-se à facilidade que o

anel benzimidazólico possui de sofrer dialquilação, formando em consequência os respectivos sais. Uma metodologia alternativa descrita por Mathias e Burkett, faz uso de um protocolo de transferência de fase, empregando éteres coroa como catalisadores.⁶⁰ Entretanto, um desempenho muito pobre foi observado, com baixos rendimentos (0-26%) e tempos de reação inaceitavelmente longos (até 28 dias).

Ainda assim, tendo em vista a facilidade de execução de reações via catálise por transferência de fase, e levando em consideração que essa metodologia apresenta por vezes uma sensibilidade extremamente elevada no que tange à aspectos como solvente e a natureza do catalisador,⁶¹ testamos a reação de alquilação do 2-propil-1*H*-benzimidazol (**18**) (preparado através da condensação do dihidrocloreto da 1,2-fenilendiamina (**17**) com o ácido butanóico) com os brometos benzílicos **15** e **16** em um sistema bifásico (DCM/H₂O) na presença de brometo de tetrabutilamônio (20 mol%) como catalisador de transferência de fase e de NaOH como base. Para nossa surpresa, os resultados obtidos foram extremamente satisfatórios. Após 24 horas à temperatura ambiente, obtivemos os produtos desejados de alquilação (**19** e **20**) com rendimentos bastante razoáveis (75% para **19** e 68% para **20**) (Esquema 17).



Esquema 17

No espectro de RMN de ^1H de **19** (Figura 30a), observamos claramente o grupo propil, com um tripleto centrado em δ 1,02 ppm ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), um multipletto entre 1,83 e 1,94 ppm ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), e um tripleto centrado em δ 2,83 ppm ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). O singlete em δ 3,82 ppm dos hidrogênios do grupo carbometoxi ($\text{O}-\text{CH}_3$) e o singlete em δ 5,52 ppm dos hidrogênios benzílicos ($\text{N}-\text{CH}_2$) são característicos e representativos do sistema. No espectro de RMN de ^{13}C de **19** (Figura 30b), por sua vez, cabe observar o sinal do carbono benzílico em δ 47,27 ppm, deslocamento este que evidencia a ligação do referido carbono ao átomo de nitrogênio do sistema benzimidazólico.

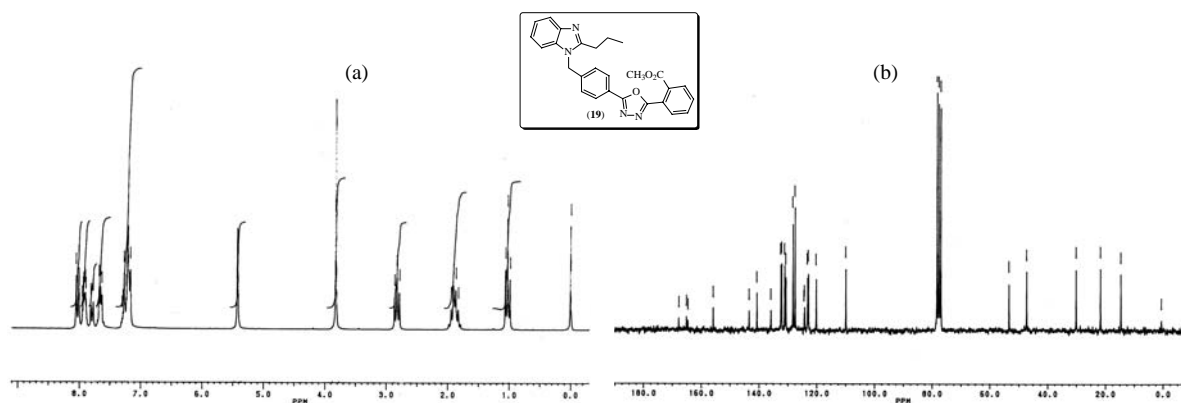
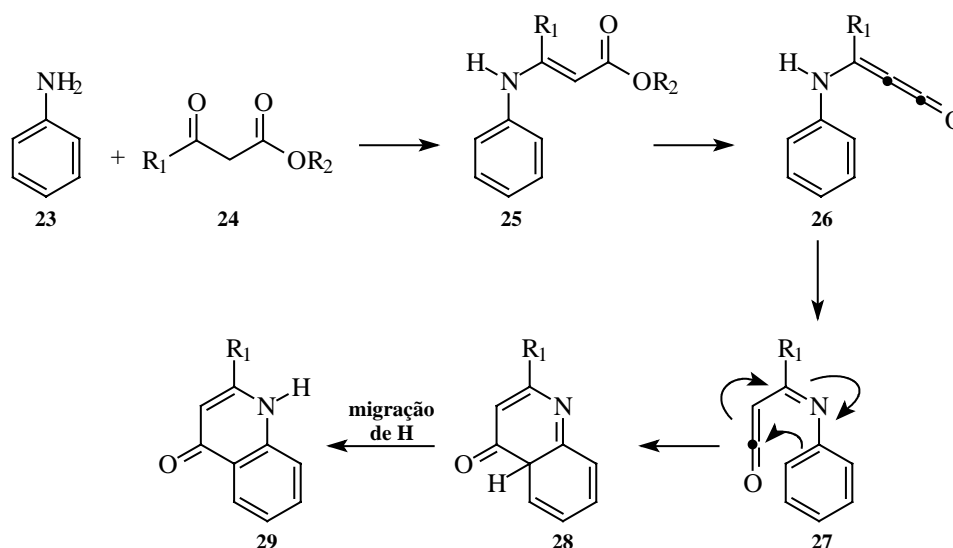


Figura 30. Espectros de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) do 2-[5-[4-(2-propil-1H-benzimidazol-1-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**19**) (CDCl_3).

A hidrólise dos ésteres **19** e **20** com NaOH em MeOH/ H_2O produziu, por sua vez, as moléculas-alvo **21** e **22** com excelentes rendimentos (Esquema 18). É digno de nota que essas reações foram um tanto lentas (≈ 14 h, acompanhamento por CCD), fato este não totalmente inesperado tendo em vista o severo impedimento estérico dos referidos ésteres.

5.5 Incorporação do Sistema Quinolina na Porção “Norte”

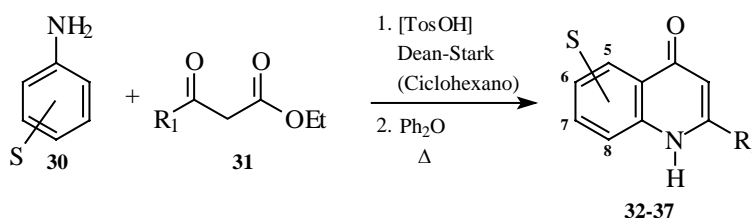
O sistema quinolina compõe o grupo de antagonistas onde o espaçador é conectado à porção “norte” através de heteroátomos (vide seção 2.3.6). A síntese desses sistemas é efetuada, normalmente, através do chamado método de Conrad-Limpach,⁶² onde uma anilina (**23**) é inicialmente condensada com um β -cetoéster (**24**), originando uma enamina (**25**), que por termólise rearranja inicialmente para um metilenoaceteno (**26**), depois a um iminoceteno (**27**), sofrendo em seguida eletrociclicização, e finalmente rearomatização através de uma migração de hidrogênio para formar a correspondente quinolin-4-ona (**29**).



Esquema 19

Essa metodologia foi empregada para a síntese de uma série de quinolin-4-onas com diferentes padrões de substituição (Esquema 20). As enaminas foram preparadas na presença de quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenossulfônico, em um sistema acoplado a um Dean-Stark para a remoção de água, e empregadas em sua forma bruta

na termólise. Esta, por sua vez, foi efetuada em difeniléter a uma temperatura média de 240 °C. Os resultados encontram-se sumarizados na tabela 4.



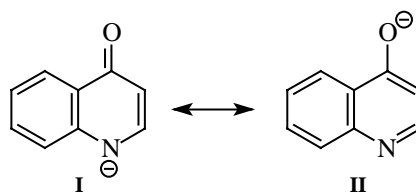
Esquema 20

Tabela 4. Rendimento das quinolin-4-onas **32-37**

Quinolin-4-ona	S	R ₁	Rendimento (%) ^a
32	6-CO ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	69
33	6-CO ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	59
34	7,8-(-CH ₃) ₂	-CH ₃	63
35	7,8-(-CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃	50
36	6-OCH ₂ CH ₃	-CH ₃	58
37	6-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	57

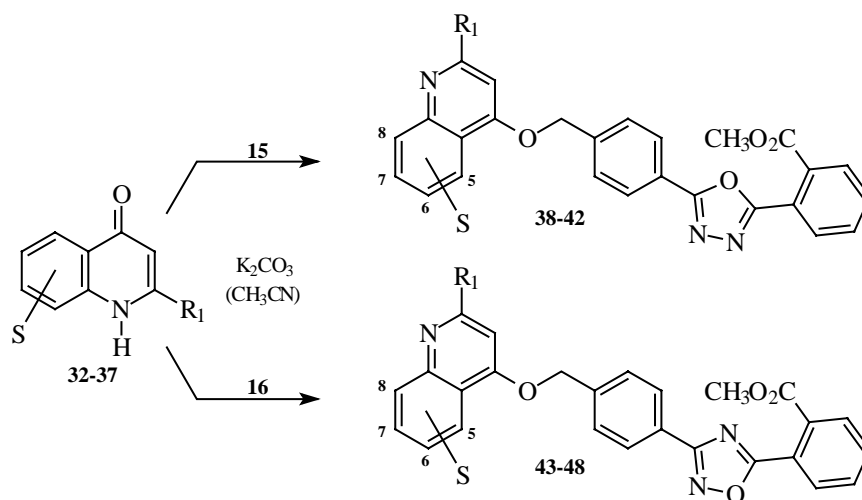
^a Rendimento total para as duas etapas.

As quinolin-4-onas **32-37** foram empregadas na construção de novos modelos de antagonistas dos receptores da angiotensina II com os haletos tricíclicos **15** e **16**. Antes, no entanto, cabe ressaltar uma característica particular dessas quinolin-4-onas. Em virtude de sua natureza ambidentada (Esquema 21), os respectivos ânions (**I** e **II**) gerados dessas espécies podem, em princípio, fornecer misturas de produtos de *O*- e *N*-alquilação.



Esquema 21

Assim sendo, uma escolha cuidadosa de solventes e bases se faz necessária para que uma alquilação regioseletiva seja possível (em nosso caso, *O*-alquilação). Na literatura, essa regioseletividade é alcançada com o uso de bases como NaH ou K₂CO₃ em DMF.²⁵ Experimentamos para essa reação a utilização de um protocolo de transferência de fase, em um sistema DCM/H₂O na presença de TBAB (20-30 mol%) como catalisador e de NaOH como base. Ainda que os produtos obtidos se mostrassem como originados exclusivamente de *O*-alquilação, os rendimentos foram relativamente baixos (≈50%), mesmo após longos períodos de reação (>48 h). Ao testarmos o uso de CH₃CN como substituto ao DMF, na presença de K₂CO₃, ainda que com a necessidade do emprego de aquecimento (refluxo, ≈5h), obtivemos os produtos desejados regioseletivamente e com bons rendimentos (58-74%) (Esquema 22). Os resultados encontram-se sumarizados na tabela 5.

**Esquema 22****Tabela 5.** Derivados de quinolin-4-onas com espaçadores tricíclicos

Quinolin-4-ona	Haleto	Produto	S	R ₁	Rendimento (%)
32	15	38	6-CO ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	70
33	15	39	6-CO ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	71
34	15	40	7,8-(-CH ₃) ₂	-CH ₃	69
35	15	41	7,8-(-CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃	58
36	15	-	6-OCH ₂ CH ₃	-CH ₃	^a
37	15	42	6-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	74
32	16	43	6-CO ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	64
33	16	44	6-CO ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	68
34	16	45	7,8-(-CH ₃) ₂	-CH ₃	61
35	16	46	7,8-(-CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃	65
36	16	47	6-OCH ₂ CH ₃	-CH ₃	62
37	16	48	6-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	69

^a Não preparado

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **39** (Figuras 32a e 32b) são representativos desses derivados quinolínicos. No espectro de RMN de ^1H (Figura 32a), os hidrogênios das metilas do grupo carboetoxi e do substituinte etil da porção “norte” aparecem como dois tripletos, parcialmente sobrepostos, centrados em δ 1,38 e 1,44 ppm. Os hidrogênios do carbono metilênico da porção “norte” (do substituinte etil) são vistos como um quarteto centrado em δ 2,96 ppm, enquanto que aqueles do grupo carboetoxi apresentam-se como um quarteto centrado em δ 4,44 ppm. Os hidrogênios do grupo carbometoxi se mostram, por sua vez, como um singlete em δ 3,86 ppm. Já o singlete em δ 5,42 ppm corresponde aos hidrogênios do carbono benzílico. Com relação aos sistemas aromáticos, destacam-se o singlete em δ 6,75 ppm relativo ao hidrogênio da posição 3 e o dubleto centrado em δ 8,97 ppm relativo ao hidrogênio da posição 5 do anel quinolínico. A *O*-alquilação é confirmada no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 32b), onde o sinal do carbono benzílico é observado à cerca de δ 70 ppm.

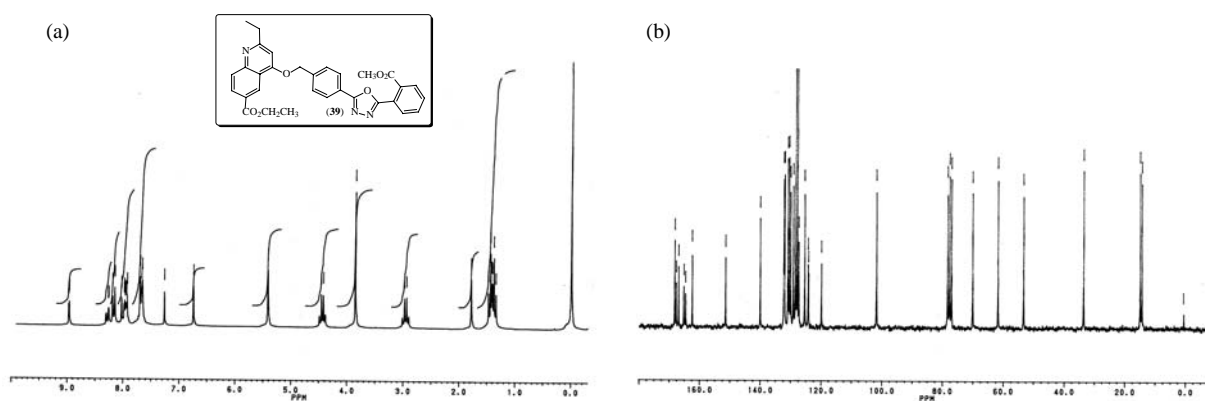
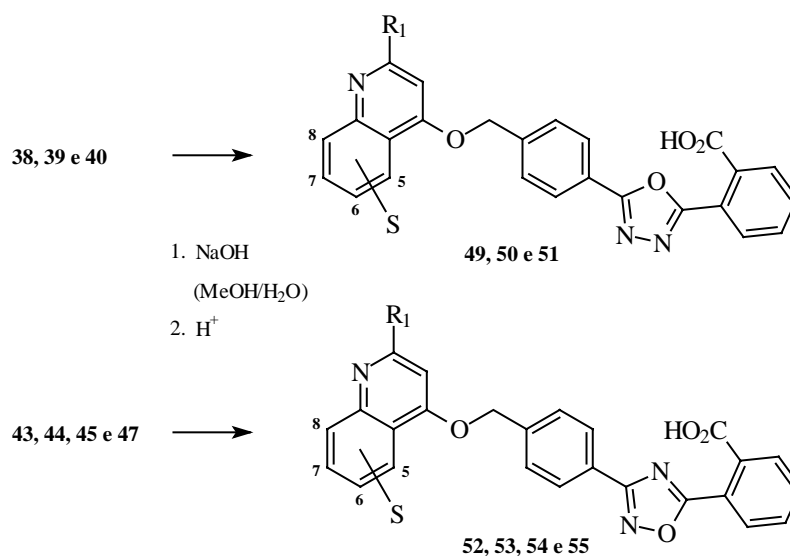


Figura 32. Espectros de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) do 4-[4-[5-(2-carbometoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzilóxi]-2-etilquinolina-6- carboxilato de etila (**39**) (CDCl_3).

Alguns dos derivados quinolínicos preparados foram submetidos à reação de hidrólise para a liberação da funcionalidade acídica (Esquema 23). Um protocolo convencional para esse fim foi empregado, com a utilização de NaOH em uma solução de MeOH/H₂O. Os resultados encontram-se sumarizados na tabela 6.



Esquema 23

Tabela 6. Derivados ácidos do sistema quinolina

Éster	Ácido	S	R ₁	Rendimento (%)
38	49	6-CO ₂ H	-CH ₃	63
39	50	6-CO ₂ H	-CH ₂ CH ₃	66
40	51	7,8-(-CH ₃) ₂	-CH ₃	65
43	52	6-CO ₂ H	-CH ₃	77
44	53	6-CO ₂ H	-CH ₂ CH ₃	73
45	54	7,8-(-CH ₃) ₂	-CH ₃	76
47	55	6-OCH ₂ CH ₃	-CH ₃	94

O espectro de RMN de ^1H do ácido **50** (Figura 33) é ilustrativo desses sistemas.

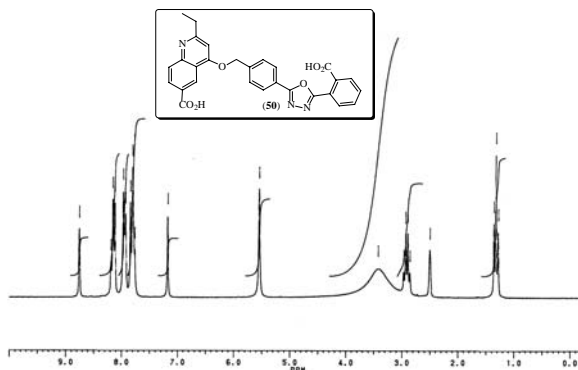
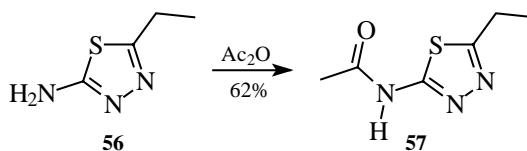


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H do ácido 4-[4-[5-(2-carbóxi-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzilóxi]-2-etilquinolina-6-carboxílico (**50**) ($\text{DMSO-}d_6$).

5.6 Incorporação do Sistema 1,3,4-Tiadiazol na Porção “Norte”

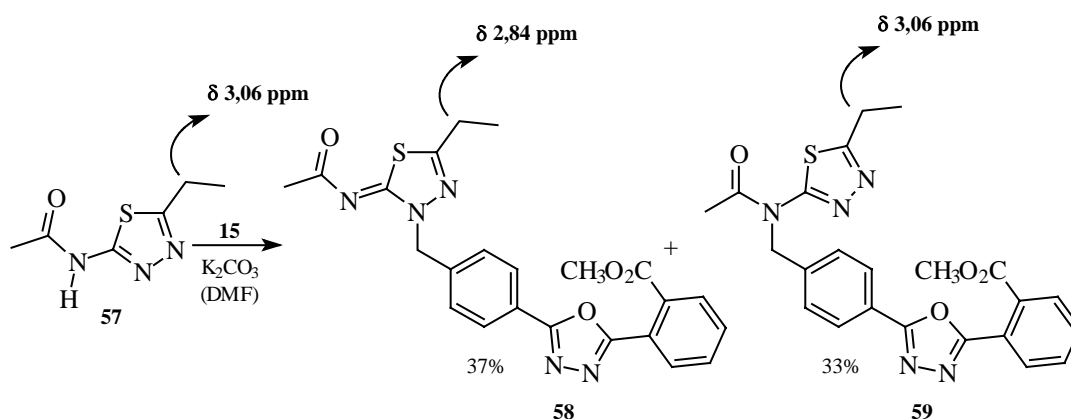
Uma série de trabalhos de Nagao e colaboradores informa o uso de 2-acilamino-5-etil-1,3,4-tiadiazóis na composição da porção “norte” de diversos potentes antagonistas dos receptores da angiotensina II.⁶³⁻⁶⁵ Com isso em mente, postulamos a utilização desse sistema na preparação de modelos contendo espaçadores tricíclicos.

Dessa forma, o precursor 2-acetilamino-5-etil-1,3,4-tiadiazol (**57**) foi preparado pelo tratamento do 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol (**56**) com anidrido acético (Esquema 24).



Esquema 24

É bem conhecido o fato de que a alquilação de 2-acilamino-1,3,4-tiadiazóis fornece uma mistura de produtos *N*-endo e *N*-exo alquilados, em função da natureza ambidentada do ânion originado desses sistemas.⁶⁶ Esse comportamento foi observado quando da alquilação de **57** com o brometo benzílico **15** (Esquema 25). Os respectivos produtos de *N*-endo (**58**) e *N*-exo (**59**) alquilação foram isolados em uma proporção praticamente idêntica. A atribuição da posição de alquilação de **57** foi feita de acordo com Nagao.⁶⁶ Em função da similaridade estrutural de **57** com o produto de alquilação *N*-exo (**59**) (o átomo de hidrogênio em **57** se encontra também ligado ao nitrogênio exo), o deslocamento químico dos hidrogênios do carbono metilênico (quarteto) da posição 5 do anel, em ambos, é esperado ser bastante semelhante (esta hipótese foi confirmada por Nagao através de análises de raios-X).



Esquema 25

Conforme indicado no esquema 25, no espectro de RMN de 1H , o quarteto dos hidrogênios do carbono metilênico tanto em **57** quanto em **59** é observado em δ 3,06 ppm, enquanto que no caso de **58** o mesmo sinal apresenta um deslocamento químico de δ 2,84 ppm. Os respectivos espectros de RMN de 1H de **58** e **59** são mostrados nas figuras 34a e 34b.

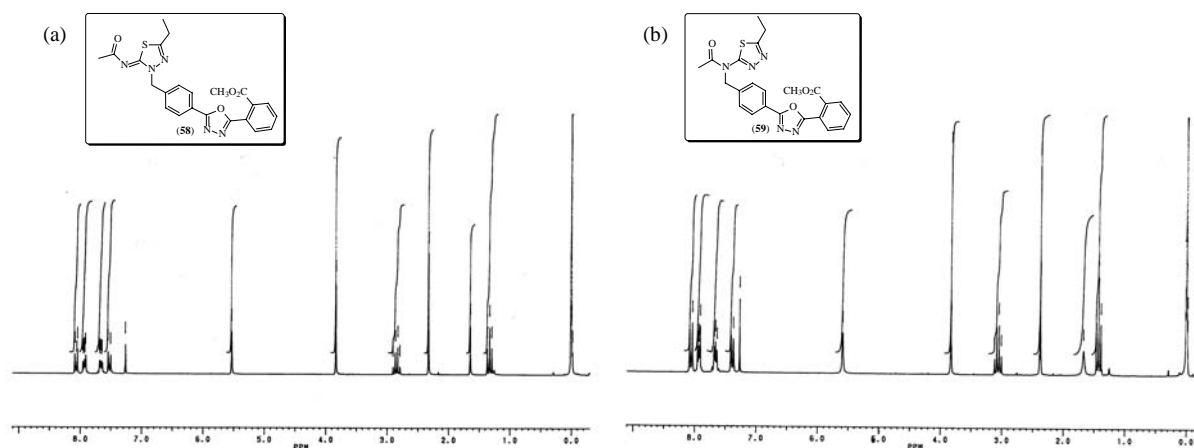
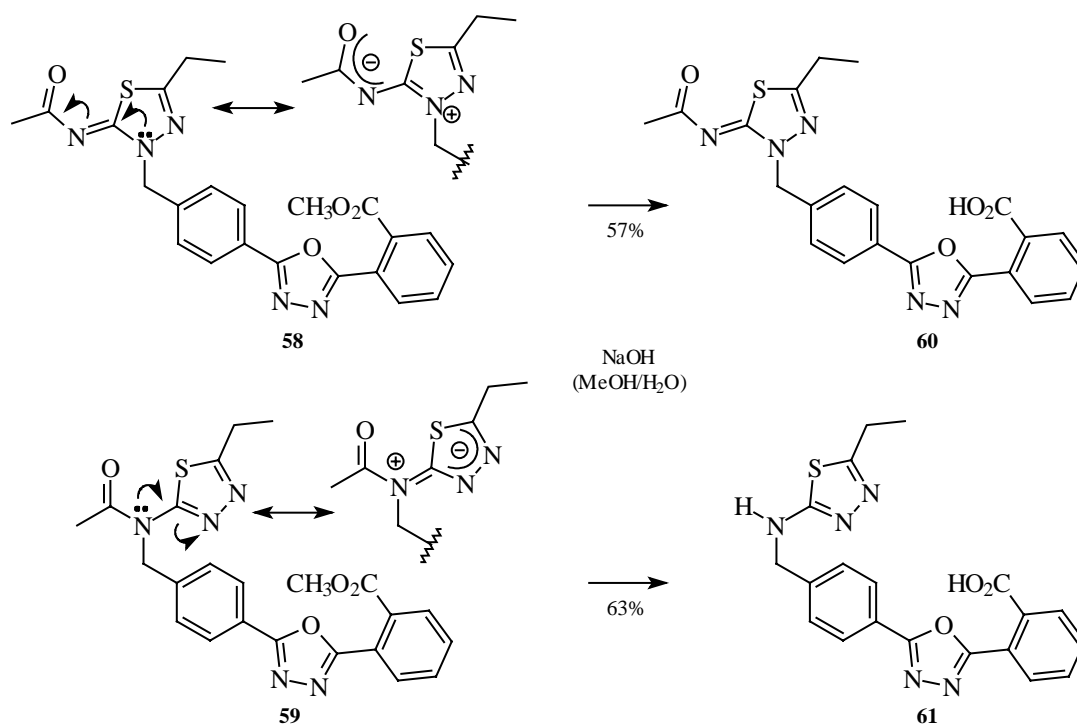


Figura 34. Espectros de RMN de ^1H do 2-[5-[4-(2-acetilimino-5-etil-1,3,4-tiadiazol-3-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**58**) (a) e 2-[5-[4-[[acetil-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]metil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**59**) (b) (CDCl_3).

A subsequente hidrólise do éster **58** forneceu o respectivo ácido **60**. Em contraste, a hidrólise de **59**, sob as mesmas condições aplicadas para **58**, ou seja NaOH em MeOH/H₂O à temperatura ambiente (18 h), resultou além da saponificação, na clivagem do grupo acetil. Esse comportamento poderia, em princípio, ser racionalizado através das formas canônicas da porção “norte” de **58** e **59**. No caso de **58**, a forma de ressonância que implicaria numa rearomatização do sistema 1,3,4-tiadiazolina causaria a diminuição da eletrofilicidade do grupo acetil, tornando assim um possível ataque do íon hidróxido bastante difícil. Por outro lado, no caso de **59**, levando-se em consideração a natureza “elétron-retiradora” do sistema 1,3,4-tiadiazol, observa-se que a dispersão do par de elétrons do átomo de nitrogênio da posição 2 sobre o anel implica um aumento da eletrofilicidade do grupo acetil, favorecendo, por sua vez, o ataque nucleofílico do íon hidróxido (Esquema 26).



Esquema 26

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C de **60** (Figuras 35a e 35b) e de **61** (Figuras 36a e 36b) são apresentados a seguir.

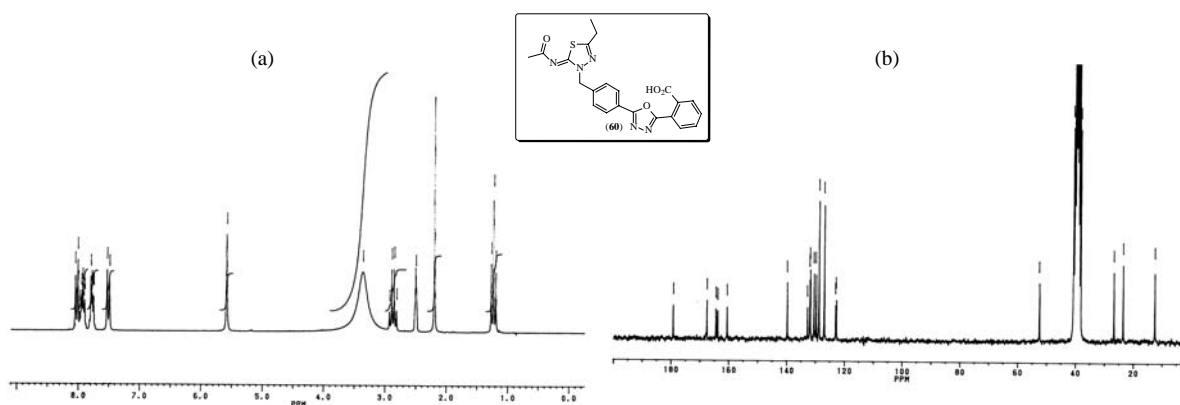


Figura 35. Espectros de RMN de ¹H (a) e de ¹³C (b) do ácido 2-[5-[4-(2-acetilimino-5-etil-1,3,4-tiadiazol-3-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzóico (**60**) (DMSO-*d*₆).

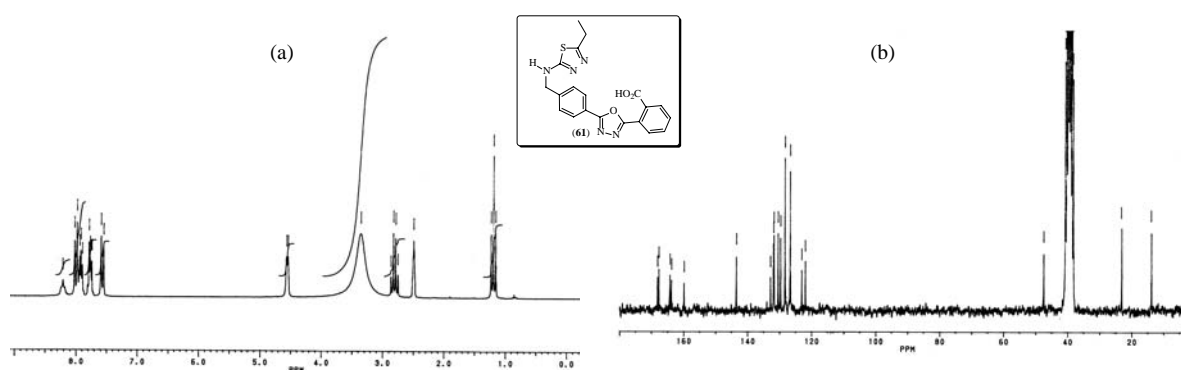


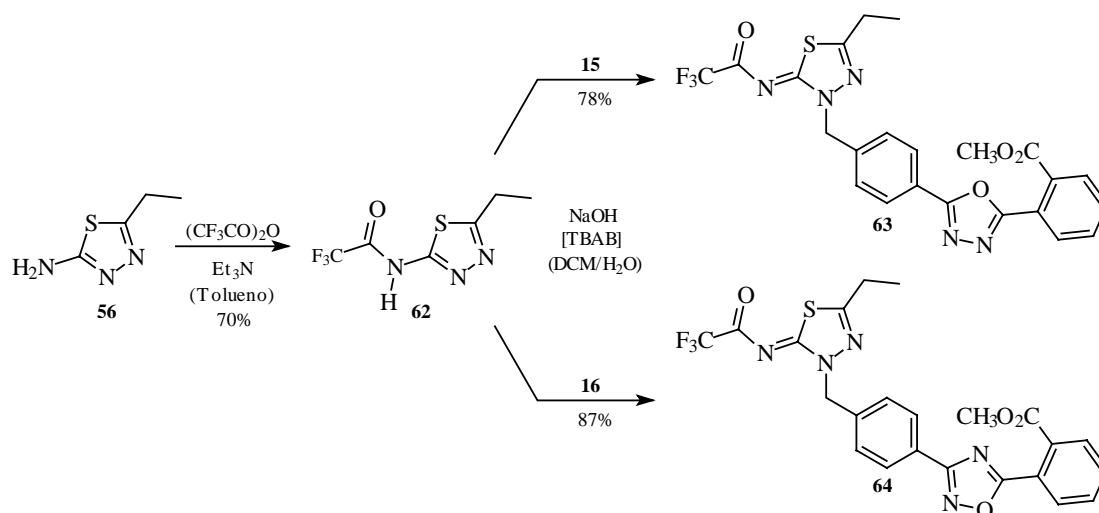
Figura 36. Espectros de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) do ácido 2-[5-[4-[(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)metil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzóico (**61**) ($\text{DMSO-}d_6$).

No espectro de RMN de ^1H de **60** (Figura 35a), podemos observar o grupo etil da porção “norte” como um tripleto centrado em δ 1,23 ppm ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) e como um quarteto centrado em δ 2,87 ppm ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). O singlete dos hidrogênios do grupo acetil aparece em δ 2,20 ppm. Os hidrogênios benzílicos, por sua vez, são observados como um singlete em δ 5,58 ppm. No espectro de RMN de ^{13}C de **60** (Figura 35b), o sinal do carbono benzílico é visto em δ 52,47 ppm.

Quanto ao composto **61**, o espectro de RMN de ^1H (Figura 36a) mostra, além da indicada ausência do grupo acetil, os hidrogênios benzílicos como um dubleto centrado em δ 4,55 ppm. O hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio aparece como um tripleto alargado centrado em δ 8,21 ppm. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 36b), o carbono benzílico é observado em δ 47,49 ppm.

Uma observação interessante feita por Nagao e colaboradores, de que o derivado trifluoroacetilado do 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol (**56**), sofre alquilação regioselectivamente na posição endo, comportamento este atribuído algo reticentemente pelos autores “ao efeito elétron-retirador do grupo trifluoroacetil”.⁶⁶

De fato, a alquilação do 5-etil-2-(trifluoroacetilamino)-1,3,4-tiadiazol (**62**) (preparado através do tratamento de **56** com anidrido trifluoroacético na presença de Et₃N em tolueno) tanto com o haleto **15** quanto com o haleto **16**, forneceu exclusivamente o produto *N*-endo alquilado (**63** e **64**, respectivamente) (Esquema 27). Cabe ressaltar que, inicialmente, empregamos o sistema K₂CO₃/DMF, o mesmo utilizado por Nagao, para a alquilação de **62**. Entretanto, em nossas mãos, o rendimento obtido do produto **63** foi apenas razoável (56%, após 18h à temperatura ambiente). Dessa forma, postulamos o uso de um protocolo de transferência de fase para essa reação (DCM/H₂O; TBAB 20 mol%; NaOH), o qual, para nossa satisfação mostrou-se sensivelmente mais eficiente. Os produtos **63** e **64** foram assim obtidos em 78% e 87% de rendimento, respectivamente, após 12 h à temperatura ambiente (observe-se que a mesma regioseletividade foi obtida).



Esquema 27

O espectro de RMN de ¹H de **63** é apresentado na Figura 37. A atribuição da posição de alquilação de **62** foi feita novamente em função da posição do quarteto

referente aos hidrogênios metilênicos do substituinte lateral etil no heterociclo “norte” (vide esquema 25). Esse sinal é observado em **63** centrado em δ 2,94 ppm, e em **64** centrado em δ 2,93 ppm (Nos sistemas preparados por Nagao e colaboradores, que tiveram a estrutura analisada por difração de raios-X, esse sinal é observado em δ 2,95 ppm).

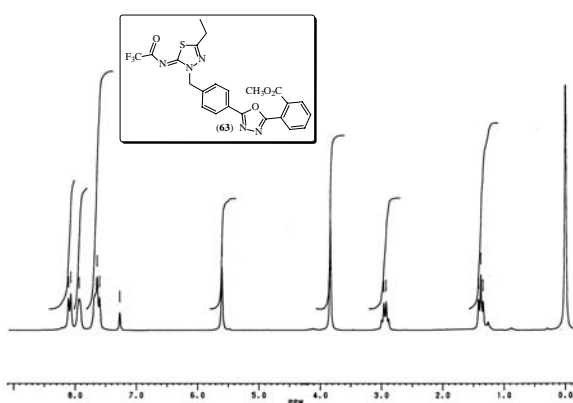


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do 2-[5-[4-[5-etil-2-(trifluoroacetilimino)-1,3,4-tiadiazol-3-ilmetil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**63**) (CDCl_3).

5.6.1 Interações Não-Ligantes no Sistema Acilamino-1,3,4-Tiadiazol

Sem sombra de dúvidas, uma das mais importantes contribuições dos trabalhos de Nagao e colaboradores envolvendo derivados de acilamino-1,3,4-tiadiazóis diz respeito ao reconhecimento do papel desempenhado pelas chamadas interações não-ligantes $\text{S}\cdots\text{O}$ na afinidade desses fármacos com os receptores da angiotensina II.⁶⁵ Nos compostos em questão, através de análises cristalográficas, a distância não-ligante entre os átomos de oxigênio e enxofre da porção “norte” da estrutura foi vista ser menor que a soma dos correspondentes raios de van der Waals (3,32 Å) (Figura 38).

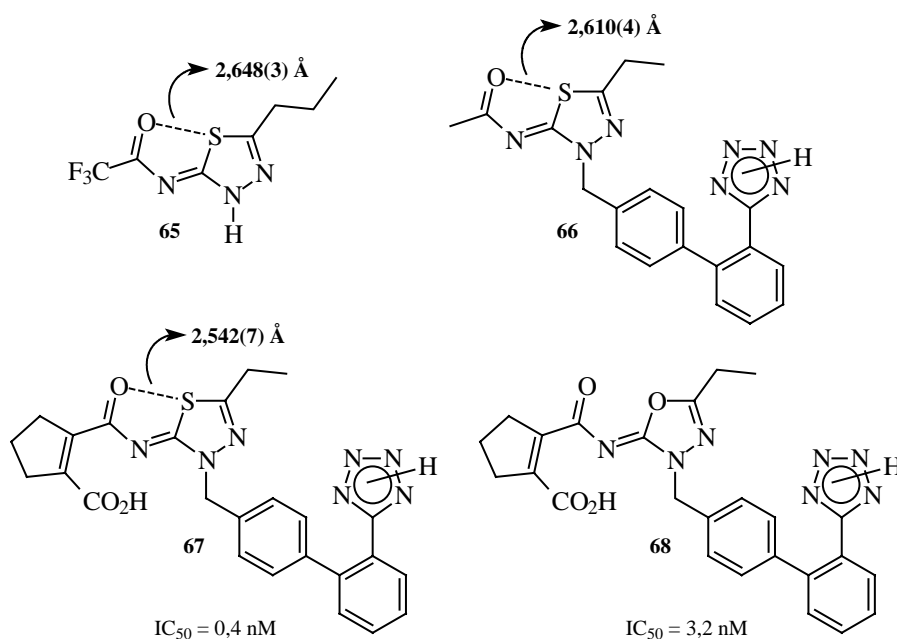


Figura 38. Antagonistas dos receptores da angiotensina II contendo os sistemas (acilimino)tiadiazolina e oxadiazolina na porção “norte”.

É interessante notar, em particular, os compostos **67** e **68**. Em **67**, onde a interação não-ligante $S \cdots O$ está presente, a afinidade pelo receptor da angiotensina II é sensivelmente superior àquela apresentada pelo análogo **68** (o análogo 1,3,4-oxadiazólico de **67**), onde a citada interação não existe (na verdade, uma pequena interação não-ligante $O \cdots O$ foi também observada). Esse resultado conduz à conclusão de que essas interações não-ligantes, de alguma forma, contribuem para uma maior afinidade para com o receptor, introduzindo assim um novo e interessante aspecto na química medicinal dos antagonistas dos receptores da angiotensina II.

5.6.2 O Conceito de Interações Não-Ligantes

A possibilidade de estabelecimento de interações atrativas não-ligantes envolvendo calcogênios de um lado e átomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre de

outro já é há muito conhecida. Essas interações desempenham um importante papel na determinação tanto de propriedades espectroscópicas quanto de reatividade química das espécies envolvidas.

Diversos exemplos de compostos organosulfurados são conhecidos, cujas conformações, geometrias e atividade biológica são influenciadas por interações intramoleculares enxofre-enxofre, enxofre-nitrogênio ou enxofre-oxigênio.⁶⁷⁻⁶⁹ Nessas moléculas, as distâncias não-ligantes $S\cdots O$, $S\cdots N$ e $S\cdots S$ são significativamente mais curtas que a soma dos correspondentes raios de van der Waals (3,32, 3,35 e 3,60 Å, respectivamente).

Essas interações são, em princípio, classificadas como sendo do tipo 1,4; 1,5 ou 1,6, dependendo do tamanho do *quasi*-anel formado, como ilustrado na figura 39.

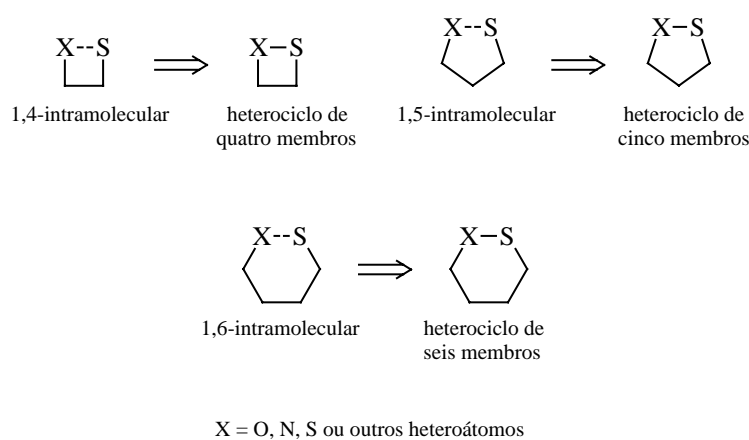


Figura 39. Representação esquemática dos modos possíveis de interações não-ligantes em função do tamanho do *quasi*-anel formado.

Em se tratando de espécies com interesse biológico, as interações do tipo 1,5 $S\cdots O$ são as mais frequentemente encontradas, como nos antagonistas dos receptores da angiotensina II **66** e **67** (Figura 38).

5.6.2.1 A Região das Interações Não-Ligantes S...O

Um amplo espectro de possíveis tipos de ligação enxofre-oxigênio é conhecido, conforme ilustrado na figura 40. De modo geral, em termos de comprimento, as faixas encontradas para ligações duplas S=O (1,40-1,49 Å) e simples S-O (1,56-1,65 Å) são bastante estreitas. Por sua vez, as chamadas ligações S--O hipervalentes podem apresentar valores numa faixa sensivelmente maior (1,65-1,96 Å). No outro extremo, encontra-se a menor distância possível entre átomos não ligados de enxofre e oxigênio, que é a própria soma dos respectivos raios de van der Waals (3,32 Å). Assim sendo, toda a região compreendida entre essas faixas ($\approx 2,03$ -3,32 Å), está envolvida nas chamadas interações não-ligantes enxofre-oxigênio.

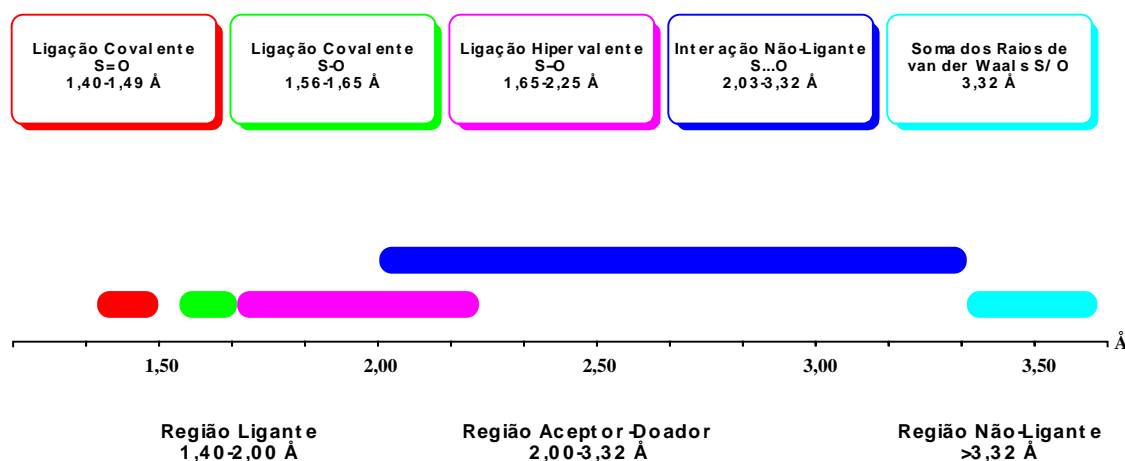


Figura 40. Ligações oxigênio-enxofre em compostos orgnosulfurados.

5.6.2.2 Aspectos Teóricos

Naturalmente, a observação prática da existência de interações não-ligantes fez necessário o surgimento de interpretações teóricas do fenômeno em questão. A interpretação qualitativa fornecida pela teoria das ligações de valência para interações não-ligantes do tipo S...O, por exemplo, baseia-se em estruturas-limite do tipo I, II e III

(Figura 41). A estrutura iônica II representa uma “interação eletrostática” entre os átomos de enxofre e oxigênio, enquanto que a estrutura neutra III implica uma “interação covalente” ou “ressonância ligação/não-ligação” entre o átomo de enxofre acceptor e o átomo de oxigênio doador.

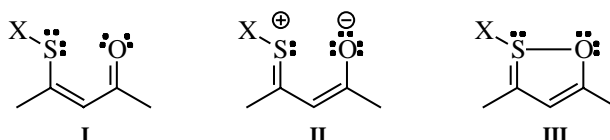


Figura 41. Estruturas-limite para interações não-ligantes S···O do tipo 1,5.

Fatos experimentais relacionados a interações enxofre-oxigênio podem também ser explicados qualitativamente através da teoria dos orbitais de fronteira (Figura 42). A interação S···O pode ser racionalizada a partir de uma sobreposição HOMO-oxigênio (n_o)/LUMO-enxofre (X-S σ^*). A interação HOMO/LUMO é particularmente efetiva quando o grupo Y=O pertence a um sistema conjugado (a energia n_o HOMO é algo maior) e quando X é um átomo altamente eletronegativo ou polarizável (a energia X-S σ^* LUMO é algo menor).

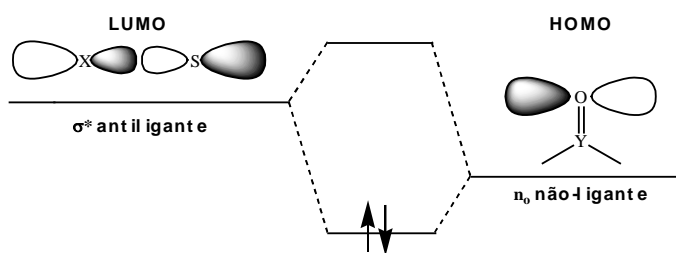
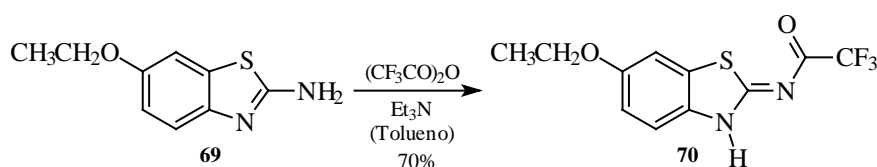


Figura 42. Interpretação da interação não-ligante enxofre-oxigênio baseada na teoria dos orbitais de fronteira.

5.7 Incorporação do Sistema Benzotiazol na Porção “Norte”

Inicialmente, a utilização do sistema benzotiazol com porção “norte” dos modelos contendo espaçadores tricíclicos foi postulada exclusivamente devido a uma certa similaridade estrutural com o sistema 1,3,4-tiadiazol (Seção 5.6). Dessa forma, efetuamos a preparação do derivado trifluoroacetilado (**70**) a partir do comercialmente disponível 2-amino-6-etil-benzotiazol (**69**) (Esquema 28).



Esquema 28

Ao executarmos a purificação de **70**, através de uma simples recristalização em EtOH/H₂O, obtivemos monocristais que se mostraram adequados para uma análise por difração de raios-X. Para a nossa surpresa, percebemos que em **70** a distância entre os átomos de oxigênio e enxofre era de apenas 2,691(2) Å, isto é, sensivelmente menor que a soma dos correspondentes raios de van der Waals (3,32 Å). Estávamos diante de um novo caso de interação não-ligante S...O do tipo 1,5. Os dados cristalográficos de **70** são apresentados à seguir.

Dados cristalográficos: C₁₁H₉F₃N₂O₂S, *M* = 290,26, monoclinico, *a* = 13,582(3), *b* = 10,584(2), *c* = 8,5850(17) Å, *U* = 1199,9(4) Å³, *T* = 293(2) K, grupo espacial *P*2₁/*c*, *Z* = 4, μ = 0,308 mm⁻¹, 2280 reflexões medidas, 2125 únicas (*R*_{int} = 0,0175) as quais foram utilizadas em todos os cálculos. O *wR*(*F*²) final foi 0,1027 (todos os dados).

O desenho ORTEP de **70** é mostrado na figura 43 (a numeração dos átomos é arbitrária).

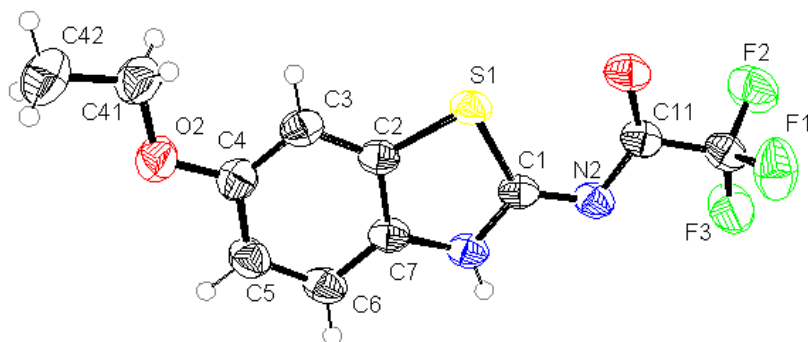
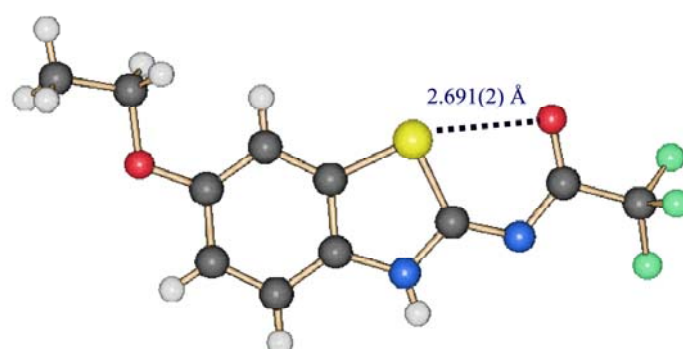


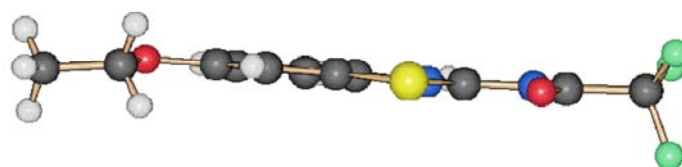
Figura 43. Visão em perspectiva da estrutura molecular do 6-etoxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (**70**).

Em comparação com o modelo de Nagao e colaboradores,⁶⁵ o acilimino tiadiazolina **65** (Figura 38), o qual apresenta uma significativa interação não-ligante S...O (2,648(3) Å), além de um arranjo essencialmente planar entre o anel tiadiazol e o fragmento acetil, o composto **70** mostra basicamente as mesmas características.

Como indicado no desenho gerado por computador da estrutura cristalina de **70** (Figura 44), a distância não-ligante entre o átomo de enxofre do anel benzotiazolínico e o oxigênio carbonílico do fragmento acetil é de 2,691(2) Å, demonstrando uma significativa interação S...O.



visão superior



visão lateral

Figura 44. Desenho gerado por computador do 6-etoxi-2-(trifluoroacetilimino) benzotiazolina (**70**) a partir das coordenadas cristalográficas. A linha pontilhada enfatiza a interação não-ligante S...O.

O resultado dessa interação não-ligante é a planaridade do fragmento O1-C11-N2-C1-S1 observado em **70** (ver ângulos de torção, Tabela 7). É importante notar a grande similaridade entre os comprimentos de ligação C11-N2 e N2-C1, bem como dos ângulos formados pelas ligações O1-C11-N2 e N2-C1-S1, indicando a existência de um *quasi*-anel (O1-C11-N2-C1-S1), caracterizando o que Nagao chamou de um “heterociclo mimético” (Figura 45).

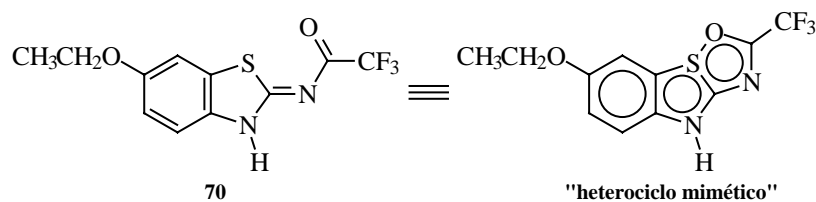


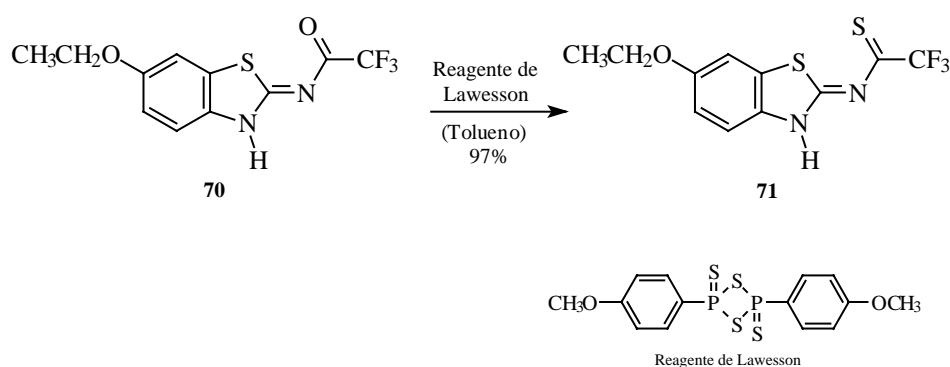
Figura 45. Representação do “heterociclo mimético” originado da interação não-ligante no 6-etoxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (**70**).

Uma seleção de comprimentos, ângulos de ligação e ângulos de torção para o 6-etoxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (**70**) é apresentada na tabela 7.

Tabela 7. Distâncias [Å], ângulos [°] e ângulos de torção [°] selecionados para o 6-etoxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (**70**)

Ligação	Distância	Ligação	Ângulo
S1-O1	2,691(2)	S1-C1-N2	128,50(16)
S1-C1	1,743(2)	C1-N2-C11	116,85(19)
C1-N2	1,329(3)	N2-C11-O1	129,4(2)
N2-C11	1,327(3)	C1-S1-C2	90,69(10)
C11-O1	1,238(3)		
Ângulo de Torção			
	O1-C11-N2-C1	2,5(3)	
	S1-C1-N2-C11	1,8(3)	

Com o intuito de avaliar as potencialidades do sistema acilbenzotiazol, postulamos a preparação da respectiva tioamida do derivado **70**, especulando a possível existência de uma interação não-ligante do tipo 1,5 S...S no produto formado. Assim sendo, o 6-etoxi-2-(trifluorotioacetilimino)benzotiazolina (**71**) foi preparado através do tratamento de **70** com o reagente de Lawesson⁷⁰, conforme mostrado no esquema 29.



Esquema 29

A cristalização cuidadosa de **71** permitiu a obtenção de cristais adequados para uma análise através da difração de raios-X. Os dados cristalográficos de **71** são apresentados à seguir:

Dados cristalográficos: C₁₁H₉F₃N₂OS₂•C₃H₈O, $M = 366,42$, triclinico, $a = 8,038(1)$, $b = 8,392(1)$, $c = 14,721(1)$ Å, $U = 876,5(2)$ Å³, $T = 293(2)$ K, grupo espacial $P-1$, $Z = 2$, $\mu = 0,341$ mm⁻¹, 3318 reflexões medidas, 3077 únicas ($R_{int} = 0,0135$) as quais foram utilizadas em todos os cálculos. O $wR(F^2)$ final foi 0,1474 (todos os dados).

O desenho ORTEP de **71** é mostrado na figura 46 (a numeração dos átomos é arbitrária).

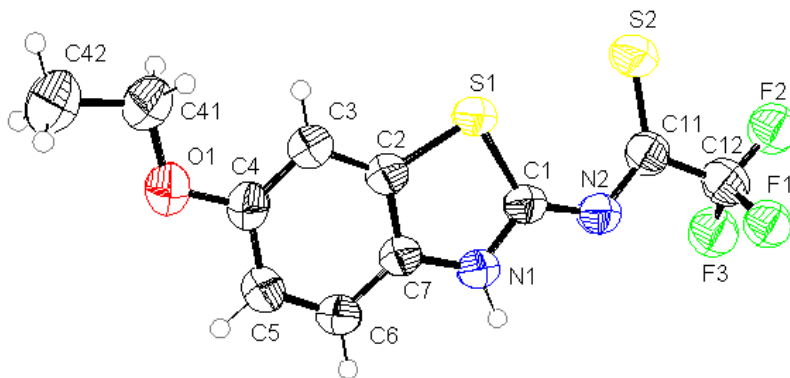
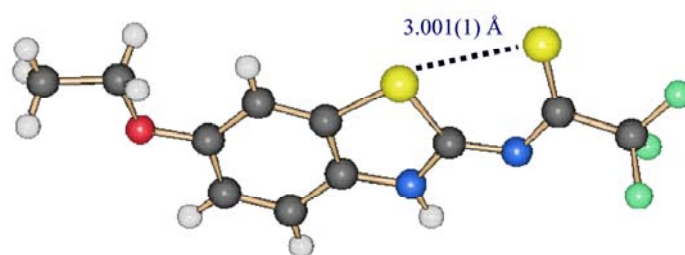


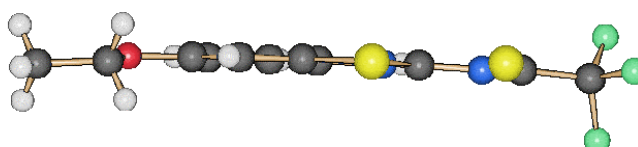
Figura 46. Visão em perspectiva da estrutura molecular do 6-etoxi-2-(trifluoro tioacetilimino)benzotiazolina (**71**).

Como suspeitado, uma considerável interação não-ligante do tipo 1,5 S...S foi observada em **71**, conforme indica a distância entre os átomos de enxofre, de 3,001(1) Å, ou seja, sensivelmente menor que a soma dos respectivos raios de van der Waals (3,60 Å).

Em função dessa interação, o anel benzotiazolínico e o fragmento tioacetil adotam, como observado no caso de **70**, um arranjo essencialmente coplanar (ver ângulos de torção, Tabela 8), com um desvio médio do plano de apenas 0,019° (Figura 47). Adicionalmente, os ângulos formados pelas ligações N2-C1-S1 e N2-C11-S2 são exatamente os mesmos, enquanto que os comprimentos das ligações C1-N2 e N2-C11 são muito similares, o que indica a formação de um *quasi*-anel em **71**, em consequência da interação S...S.



visão superior



visão lateral

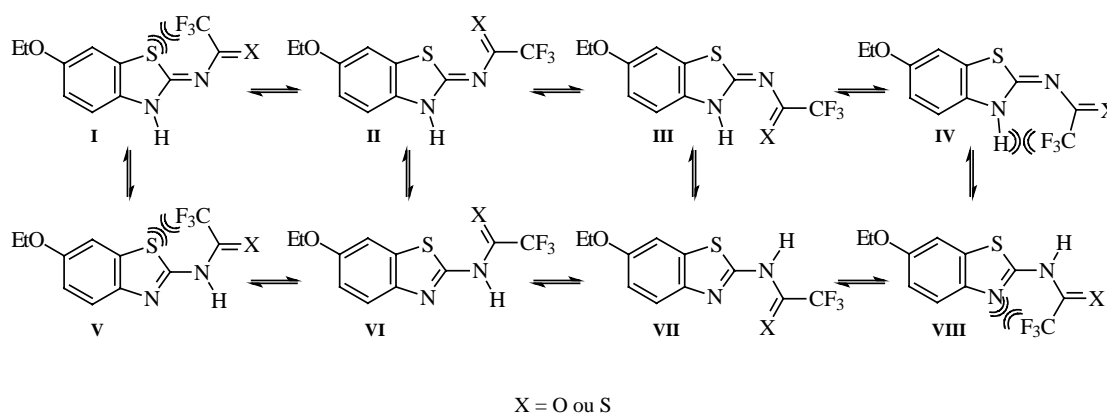
Figura 47. Desenho gerado por computador do 6-etoxi-2-(trifluorotioacetilimino) benzotiazolina (**71**) a partir das coordenadas cristalográficas. A linha pontilhada enfatiza a interação não-ligante S...S.

Uma seleção de comprimentos, ângulos de ligação e ângulos de torção para o 6-etoxi-2-(trifluorotioacetilimino)benzotiazolina (**71**) é apresentada na tabela 8.

Tabela 8. Distâncias [Å], ângulos [°] e ângulos de torção [°] selecionados para o 6-etoxi-2-(trifluoro tioacetilimino)benzotiazolina (**71**)

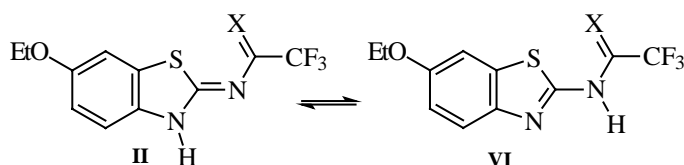
Ligação	Distância	Ligação	Ângulo
S1-S2	3.001(1)	S1-C1-N2	130.4(3)
S1-C1	1.746(4)	C1-N2-C11	122.1(3)
C1-N2	1.336(4)	N2-C11-S2	130.4(3)
N2-C11	1.318(4)	C1-S1-C2	90.37(16)
C11-S2	1.659(4)		
Ângulo de Torção			
S2-C11-N2-C1	1,6(6)		
S1-C1-N2-C11	2,7(6)		

Um aspecto digno de nota, que torna a descoberta de interações não-ligantes do tipo 1,5 em **70** e **71** de fato importante é a completa liberdade que esses possuem, *a priori*, para gerar uma ampla gama de isômeros geométricos, rotacionais e tautoméricos (Esquema 30).



Esquema 30

Em princípio, em termos de estabilidade relativa, pode-se supor que as estruturas **I**, **IV**, **V** e **VIII** sejam as menos estáveis devido a fatores estéricos (cálculos efetuados por Nagao com o sistema tioaciltiadiazol indicam a validade dessa hipótese⁷¹). Em adição, ainda que os referidos cálculos apresentados por Nagao com o sistema análogo aciltiadiazol indiquem serem os isômeros **III** e **VII**, em termos de estabilidade relativa importantes, uma maior relevância no sentido de avaliação de fatores estrutura-estabilidade recai exatamente sobre os isômeros **II** e **VI**, pois é exatamente neles onde o estabelecimento de interações não-ligantes se faz possível. Dessa forma, efetuamos uma análise computacional, usando métodos ab initio de otimização de geometrias (nos níveis HF/3-21G, 6-31G e 6-311G**), dos compostos **70** e **71**, com o intuito de avaliar suas preferências estruturais, mais especificamente em termos das energias relativas de seus possíveis tautômeros representados pelas estruturas **II** e **VI** (Esquema 31). Os resultados desses cálculos estão sumarizados na tabela 9.



Esquema 31

Tabela 9. Cálculos ab initio dos tautômeros *endo/exo*-olefínicos

X	Tautômero	Energia relativa (Kcal/mol)		
		HF/3-21G	HF/6-31G	HF/6-311G**
O	II	0.00	0.00	0.00
O	VI	0.88	2.45	2.48
S	II	4.83	3.61	3.42
S	VI	0.00	0.00	0.00

A principal diferença observada entre os tautômeros **II** e **VI**, no que diz respeito a fatores de estrutura-estabilidade, é a possível estabilização fornecida pela ressonância no caso de **VI**.

Em contraste com os tiadiazóis de Nagao,^{65,71} nossos estudos computacionais indicaram que o tautômero **II** é mais estável que **VI** quando X=O (composto **70**). Esse resultado está em total conformidade com a análise cristalográfica de **70**, enfatizando a marcante contribuição da interação não-ligante S...O do tipo 1,5 na formação de um *quasi*-anel no sistema.

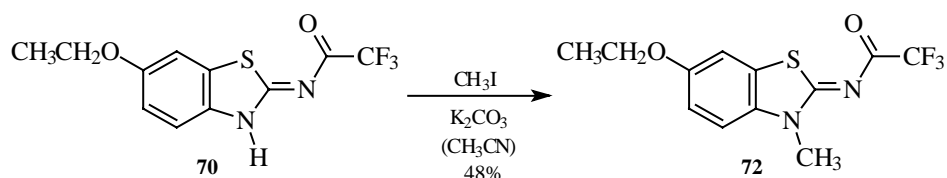
Por outro lado, os cálculos *ab initio* definiram o tautômero **VI** como mais estável quando X=S (composto **71**), refletindo nesse caso a importância da estabilização *endo*-olefínica (ressonância). Ainda que esse resultado esteja por um lado em oposição com os dados cristalográficos, o mesmo se mostra de acordo com os cálculos reportados por Nagao⁷¹ com relação ao equilíbrio tioformilaminotiadiazol-tioformiliminotiadiazolina.[‡]

De qualquer forma, a descoberta do potencial para o estabelecimento de interações não-ligantes do tipo 1,5 no sistema acilbenzotiazol abre um excitante campo de estudos visando a busca por novas moléculas bioativas.

Um aspecto importante na síntese dos modelos de antagonistas dos receptores da angiotensina II incorporando o sistema benzotiazol na porção “norte”, diz respeito à regiosseletividade na alquilação do 6-etoxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (**70**). Em princípio, podíamos apenas supor um comportamento similar àquele apresentado pelo análogo 5-etil-2-(trifluoroacetilamino)-1,3,4-tiadiazol (**62**), ou seja, a de sofrer exclusivamente uma alquilação endocíclica.

[‡] Para uma profunda reavaliação do tratamento teórico dado aos compostos **70** e **71**, vide anexo.

A regioquímica da alquilação pôde, no entanto, ser verificada através da observação do efeito nuclear de Overhauser no produto-modelo **72**, preparado a partir de **70** pelo seu tratamento com CH_3I na presença de K_2CO_3 em acetonitrila (Esquema 32). Cabe salientar que apenas um produto foi formado no meio reacional (CCD).



Esquema 32

Os espectros de RMN de ^1H e de NOE de **72** são apresentados na figura 48. A posição do grupo $-\text{CH}_3$ no sistema é estabelecido pela observação dos picos cruzados no espectro de NOE que conectam espacialmente os hidrogênios do grupo metila (o singlete em δ 3,95 ppm) com o hidrogênio da posição 4 (o duplete centrado em δ 7,66 ppm).

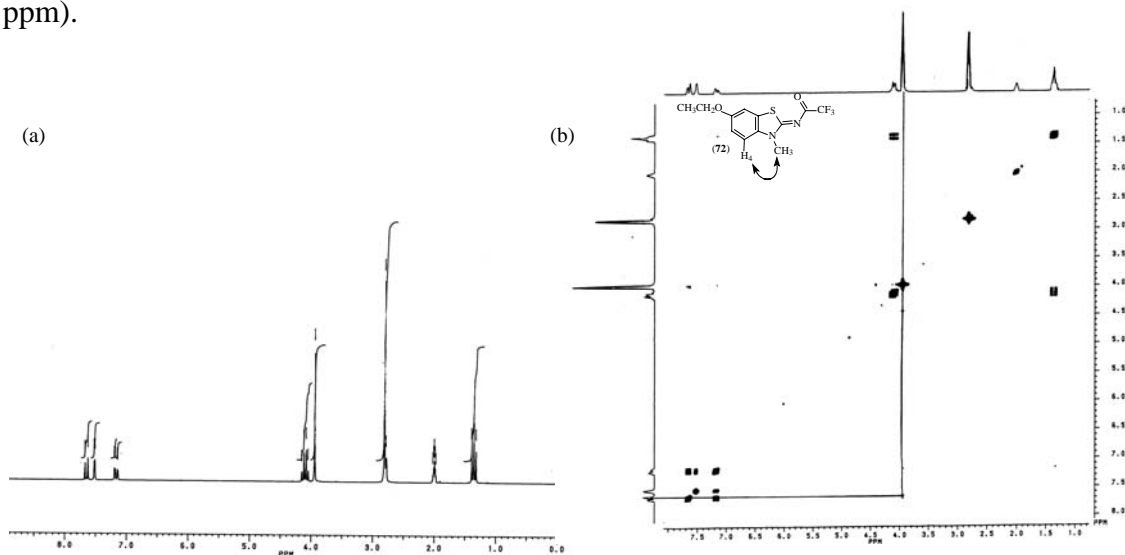
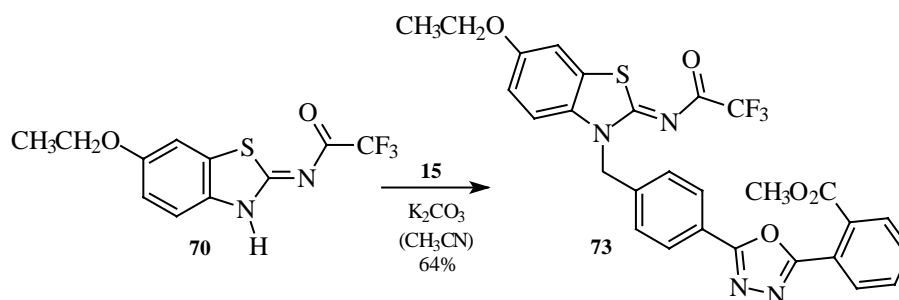


Figura 48. Espectros de RMN de ^1H (a) e NOE (b) do 6-etoxi-3-metil-2-(trifluoroacetyl imino)benzotiazolina (**72**) (Acetona- d_6).

Com a regioquímica da alquilação de **70** esclarecida, dois modelos de antagonistas foram preparados. A reação de **70** com o haleto tricíclico **15** forneceu o produto **73** com 64% de rendimento (Esquema 33).



Esquema 33

No espectro de RMN de 1H do produto **73** (Figura 49) pode-se observar o substituinte etóxi do sistema benzotiazolina como um tripleto centrado em δ 1,35 ppm (CH_3-CH_2-) e um quarteto centrado em δ 4,12 ppm (CH_3-CH_2-). O singlete dos hidrogênios da metila do éster é visto em δ 3,75 ppm, enquanto que os hidrogênios benzílicos aparecem como um singlete em δ 5,86 ppm.

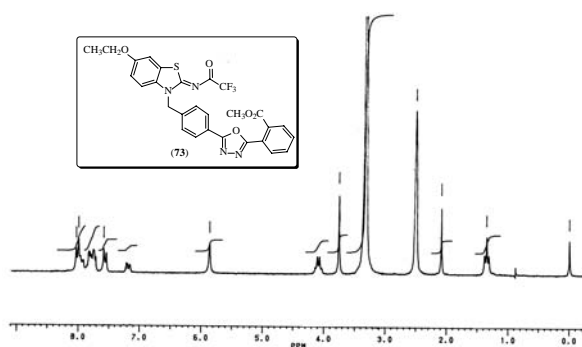
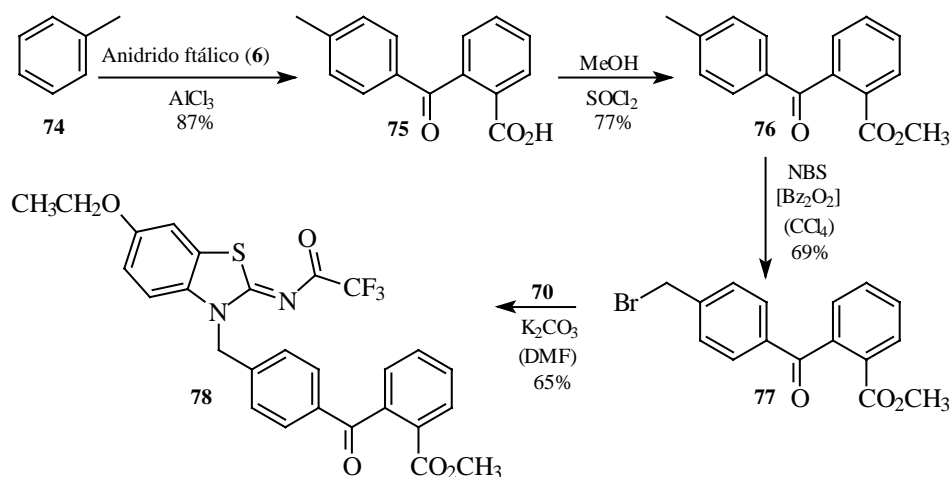


Figura 49. Espectro de RMN de 1H do 2-[5-[4-[6-etoxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazol-3-ilmetil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**73**) ($DMSO-d_6$).

Um modelo adicional foi preparado a partir de **70**, fazendo-se uso de um espaçador já conhecido na literatura.⁷² Este foi sintetizado, primeiro, através da reação de acilação de Friedel-Crafts do tolueno (**74**) com anidrido ftálico (**6**), para fornecer o ácido 2-(4-metilbenzoi)benzóico (**75**), que foi por sua vez esterificado e subsequentelemente halogenado na posição benzílica com NBS, para fornecer o produto final **77**. A alquilação do 6-etoxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (**70**) com o brometo benzílico **77**, forneceu o modelo **78** com 65% de rendimento (Esquema 34).



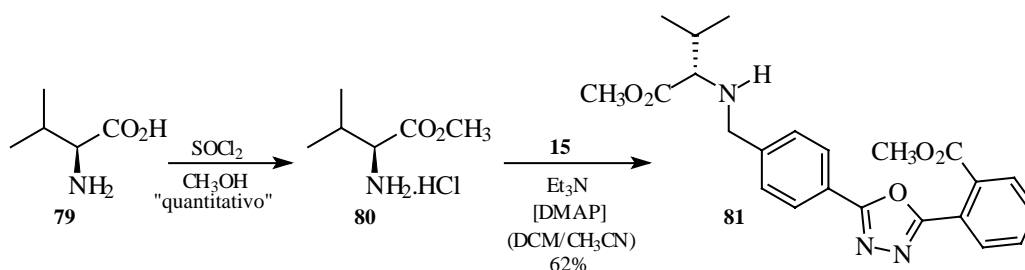
Esquema 34

5.8 Incorporação de uma Variante Acíclica na Porção “Norte”

A substituição do sistema imidazol por aminoácidos acilados em análogos do losartan originou, como visto na seção 2.3.5, uma classe importante de potentes antagonistas dos receptores da angiotensina II. De toda uma série, o análogo originado do uso da valina na porção “norte”, o valsartan, foi o que se mostrou mais eficiente, tendo o mesmo já há algum tempo alcançado o mercado (Seção 2.4).

Dessa forma, com o intuito de avaliarmos a potencialidade desse arranjo “norte” acíclico em conjunto com os espaçadores tricíclicos, preparamos um modelo a partir da (*S*)-valina (**79**) e do espaçador 1,3,4-oxadiazólico.

A primeira etapa na síntese consistia na alquilação do metil éster da (*S*)-valina (**80**). Nossa primeira tentativa, baseada pelo que sabemos na única descrição experimental existente na literatura - o trabalho de Kiyama e colaboradores⁷³ - de construção de análogos do valsartan contendo espaçadores bioisostéricos do bifeniltetrazol, fracassou completamente. A reação de alquilação do haleto 1,3,4-oxadiazólico **15** com o (*S*)-valinato de metila (**80**), este usado em excesso, em uma mistura de DCM/CH₃CN, na presença de uma quantidade catalítica de DMAP (4-(*N,N*-dimetilamino)piridina) mostrou-se inaceitavelmente lenta. A monitoração da reação por CCD, mostrou que mesmo após 72 h (Kiyama indica o final da reação em 16 h), a conversão para o produto era extremamente pequena. Observamos, porém, que nas mesmas condições, mas com o acréscimo de alguns cristais de KI ao meio reacional, promovendo a formação *in situ* do iodeto benzílico derivado de **15**, a reação se processava bem mais satisfatoriamente. Assim sendo, isolamos o produto desejado **81**, após 36 h de reação à temperatura ambiente, em 62% de rendimento (Esquema 35).



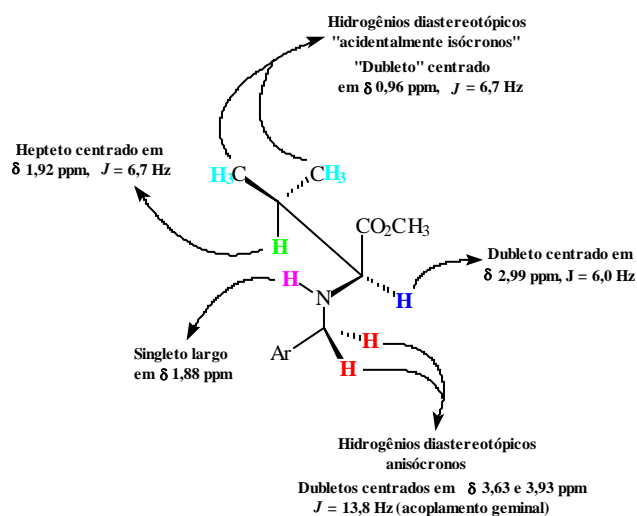
Esquema 35

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C de **81** são mostrados nas figuras 50a e 50b. No esquema 36, encontra-se sumarizada a interpretação dada aos padrões de acoplamento observados dos hidrogênios da porção “norte”.

A existência do centro estereogênico faz a análise do espectro de RMN de ^1H de **81** um tanto complexa. Em primeiro lugar, vemos que os hidrogênios dos grupos metila aparecem no espectro como um dubleto aparente (constante de acoplamento de 6,7 Hz), centrado em δ 0,96 ppm. Esse padrão, podemos afirmar, é absolutamente acidental, tendo em vista a natureza diastereotópica dos mesmos. A esse comportamento convencionou-se chamar de “isocronia acidental”, significando que os núcleos em princípio anisócronos, só não o são assim observados por não estarem bem resolvidos.⁷⁴

O hidrogênio metínico β -carbonílico (em verde no esquema 36) acopla com essas metilas ($J = 6,7$ Hz), apresentando-se como um hepteto (também acidental, já que um multiplete complexo poderia ser esperado) centrado em δ 1,92 ppm.

Por outro lado, os hidrogênios benzílicos, também diastereotópicos, são vistos como dubletos, centrados em δ 3,63 e 3,93 ppm, com uma constante de acoplamento geminal de 13,8 Hz. O hidrogênio α -carbonílico (em azul no esquema 36), apresenta-se como um dubleto centrado em δ 2,99 ppm, acoplado aparentemente ($J = 6,0$ Hz) apenas com o hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio, que se mostra como um singleto largo em δ 1,88 ppm.



Esquema 36

No espectro de RMN de ^{13}C de **81** (Figura 50b), a anisocronia das metilas do grupo isopropil pode ser confirmada, tendo em vista que dois sinais são claramente visíveis, em δ 19,22 e 20,03 ppm.

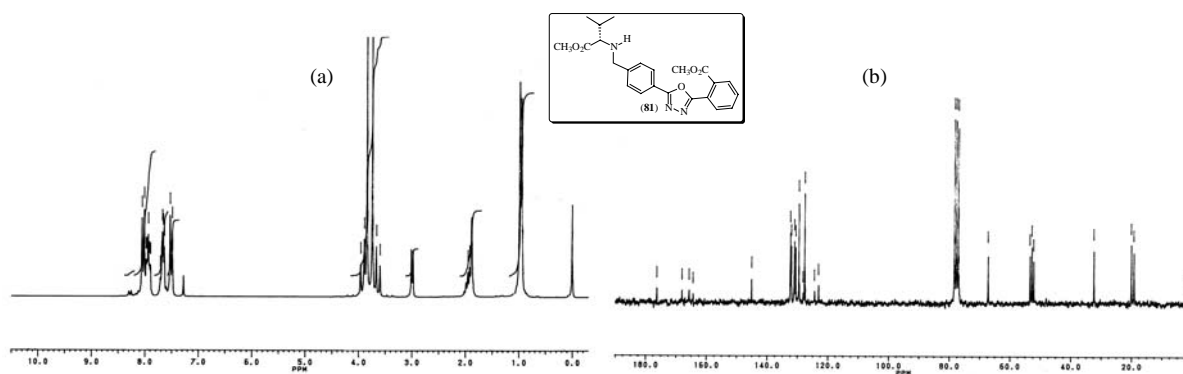
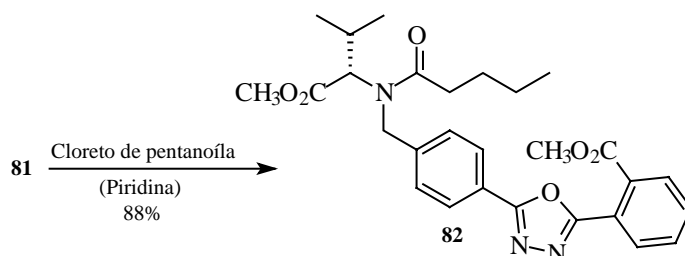


Figura 50. Espectros de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) do (*S*)-2-[[4-[5-(2-carbometoxi fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]amino-3-metilbutanoato de metila (**81**) ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).

O tratamento de **81**, por sua vez, com cloreto de pentanoíla em piridina, forneceu a respectiva amida (**82**), em 88% de rendimento (Esquema 37).



Esquema 37

O espectro de RMN de ^1H de **82**, tomado à temperatura ambiente em $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$ é mostrado na figura 69.

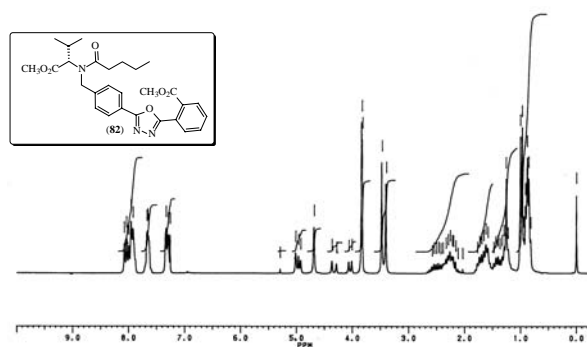


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H do (*S*)-2-[[4-[5-(2-carbometoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]pentanoilamino-3-metilbutanoato de metila (**82**) a 25 °C ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).

O que se observa é um padrão bastante complexo para um sistema relativamente simples. É digno de observação, por exemplo, o desdobramento dos sinais dos hidrogênios dos ésteres, onde em lugar de dois, encontram-se quatro singletos. Além disso, entre δ 4,01 e 5,02 ppm, uma série de sinais com padrões não convencionais, integrando três hidrogênios, é encontrada.

Duas hipóteses podem ser formuladas, entretanto, para explicar a complexidade desse espectro. A primeira baseia-se numa possível barreira rotacional da amida (esta barreira energética aumenta quando o nitrogênio possui substituintes alquílicos), e a segunda, com base na análise de modelos moleculares, sugere a existência de certos confôrmeros, cuja interconversão poderia requerer uma quantidade razoável de energia.

Dessa forma, postulamos a tomada dos espectros de RMN de ^1H de **82** em temperaturas mais elevadas, o que causaria, caso as hipóteses estivessem corretas, uma simplificação dos mesmos. Isso acabou se confirmando, como pode ser observado nos espectros da figura 52.

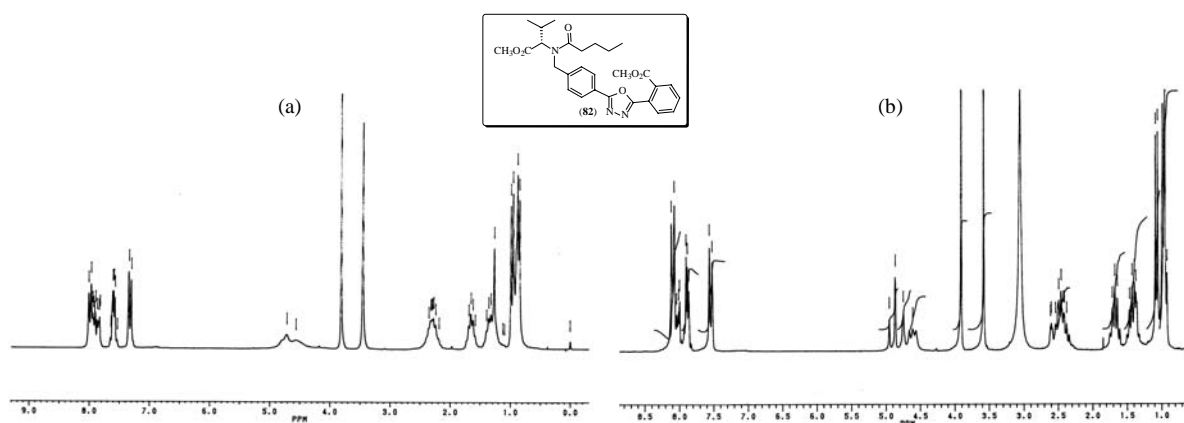
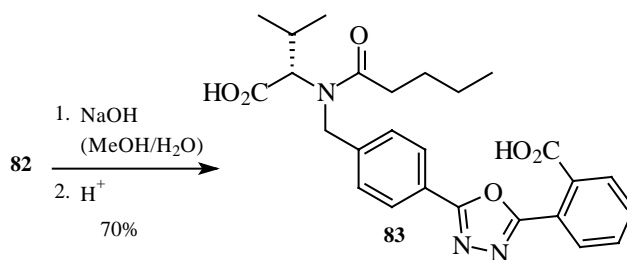


Figura 52. Espectros de RMN de ^1H do (*S*)-2-[[4-[5-(2-carbometoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]pentanoilamino-3-metilbutanoato de metila (**82**) a 65 °C (a) ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) e 100 °C (b) ($\text{DMSO}-d_6$).

A uma temperatura de 65 °C (Figura 52a), podemos notar uma significativa simplificação dos multipletos em campo alto, que se acentua ainda mais a 100 °C (esse espectro foi tomado em DMSO-*d*₆, Figura 52b). Ainda assim, os sinais entre δ 4,61 e 4,95 ppm, integrando três hidrogênios, mostram um padrão de difícil atribuição. Imaginamos que esses sinais se devam aos hidrogênios diastereotópicos benzílicos, e ao hidrogênio do carbono metínico α -carbonílico.

Por outro lado, distingue-se o multipletto entre δ 0,92 e 1,09 ppm, integrando os seis hidrogênios das metilas do fragmento isopropílico e os três hidrogênios da metila terminal do grupo pentanoíla; dois multipletos, (δ 1,37-1,47 e 1,64-1,71 ppm), integrando dois hidrogênios cada um, dos dois carbonos metilênicos internos do grupo pentanoíla e finalmente um multipletto entre δ 2,37 e 2,54 ppm originado possivelmente pelos hidrogênios do carbono α -carbonílico do grupo pentanoíla em adição ao hidrogênio do carbono metínico β -carbonílico (do fragmento do aminoácido). Assim, restava apenas a hidrólise dos ésteres de **82** para a obtenção do modelo final. As tentativas iniciais, utilizando LiOH ou NaOH à temperatura ambiente forneceram apenas uma hidrólise parcial. Aparentemente, o éster da porção “norte” estava resistindo à saponificação. Apenas sob aquecimento prolongado (50 °C, 18 h), a reação com NaOH forneceu o diácido desejado (**83**), com 70% de rendimento (Esquema 38)



Esquema 38

O espectro de RMN de ^1H do diácido **83** (a 100 °C) é mostrado na figura 53.

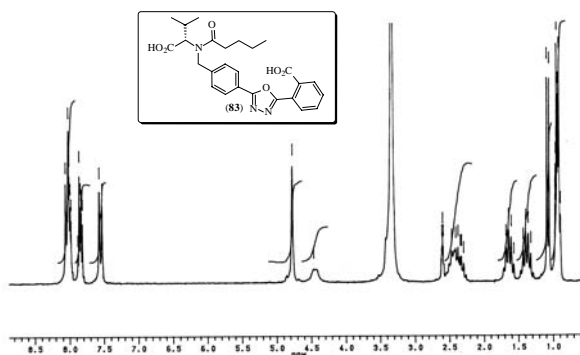
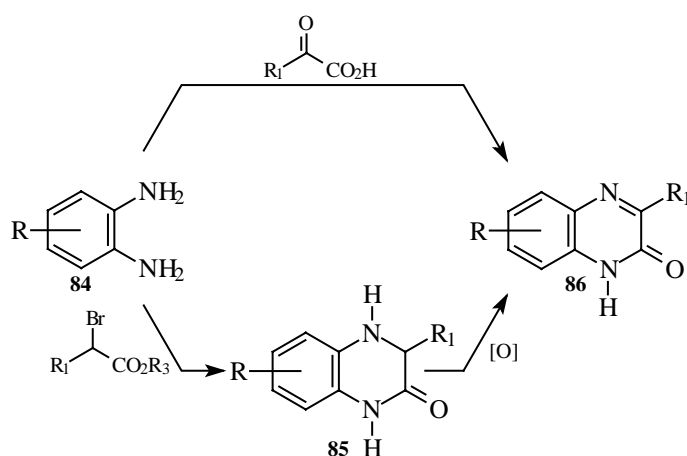


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H do ácido (*S*)-2-[[4-[5-(2-carboxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]fenil]metil]pentanoilamino-3-metilbutanóico (**83**) a 100 °C ($\text{DMSO-}d_6$).

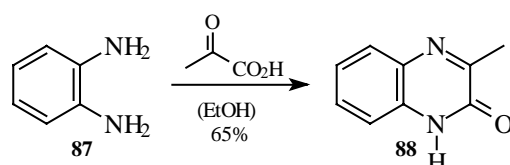
5.9 Incorporação do Sistema Quinoxalinona na Porção “Norte”

Quinoxalin-2-onas e seus derivados (**86**) têm recebido uma grande atenção nos últimos anos, o que se deve principalmente a seu importante perfil farmacológico.⁷⁵⁻⁷⁷ De modo geral, esse heterociclo é preparado tanto pela condensação de α -cetoácidos, quanto de α -haloésteres (seguido de oxidação do intermediário 3,4-dihidro **85**) com 1,2-fenilenodiaminas (**84**) (Esquema 39).



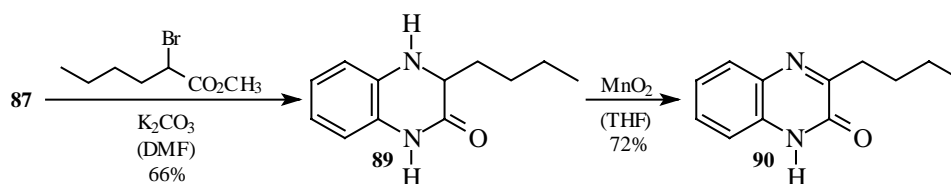
Esquema 39

Através dessas metodologias, três diferentes quinoxalin-2-onas foram preparadas. A 3-metil-1*H*-quinoxalin-2-ona (**88**) foi preparada diretamente pela condensação da 1,2-fenilenodiamina (**87**) com ácido pirúvico, conforme mostrado no esquema 40.



Esquema 40

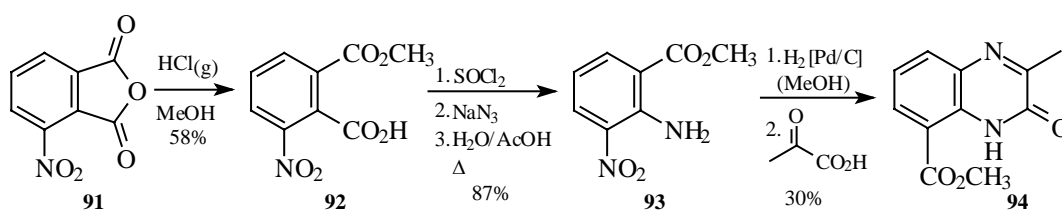
O análogo 3-butil-1*H*-quinoxalin-2-ona (**90**) foi sintetizado em duas etapas, seguindo a descrição de Kim e colaboradores.⁷⁸ A reação entre a 1,2-fenilenodiamina (**87**) e o 2-bromohexanoato de metila em DMF, na presença de K_2CO_3 forneceu o 3-butil-3,4-dihidro-1*H*-quinoxalin-2-ona (**89**) em 66% de rendimento. Por sua vez, a oxidação de **89** com MnO_2 em THF levou ao produto (**90**) com 72% de rendimento (Esquema 41).



Esquema 41

Um derivado adicional de **88** contendo um grupamento éster na posição 8 também foi construído, conforme mostrado no esquema 42. Inicialmente, o anidrido 3-nitroftálico (**91**) foi tratado com MeOH e $HCl_{(g)}$, fornecendo regiosseletivamente o monoéster-monoácido **92**, com 58% de rendimento. O tratamento de **92** com $SOCl_2$ e

NaN₃, seguido de aquecimento do azoteto de acila resultante em H₂O/AcOH forneceu através de um rearranjo de Curtius o 2-amino-3-nitrobenzoato de metila (**93**), em 87% de rendimento. A redução de **93** com H₂ na presença de Pd/C seguida pela condensação com ácido pirúvico resultou na 8-carbometoxi-3-metil-1*H*-quinoxalin-2-ona (**94**) com 30% de rendimento.



Esquema 42

Cabe ressaltar que da reação de ciclização para a formação de **94**, apenas um produto foi isolado, ainda que em pequeno rendimento. A regiosseletividade dessa reação pode ser antecipada, em virtude da maior nucleofilicidade do grupo amino da posição 3 (originado da redução do grupo nitro de **93**), tanto por fatores estéricos, quanto por fatores eletrônicos, tendo em vista que o seu par de elétrons não-ligantes não se encontra conjugado com o grupo carbometoxi, ao contrário do que acontece com o grupo amino da posição 2. Assim sendo, é o nitrogênio da posição 3 que efetua inicialmente o ataque nucleofílico sobre o grupo α -cetônico do ácido pirúvico. Reações similares indicam a validade dessa hipótese.⁷⁸

O espectro de RMN de ^1H de **94** é apresentado na figura 54.

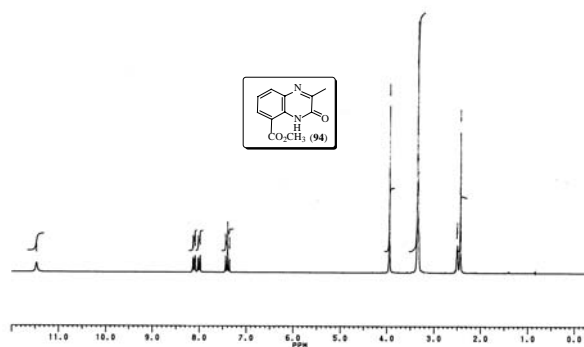
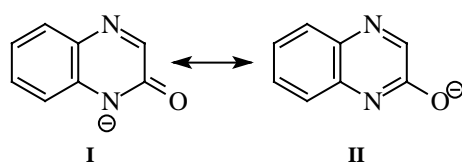


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H da 8-carbometoxi-3-metil-1H-quinoxalin-2-ona (**94**) ($\text{DMSO-}d_6$).

No espectro de RMN de ^1H de **94** (Figura 54), distinguem-se claramente os hidrogênios da metila da posição 3, como um singlete em δ 2,43 ppm, os hidrogênios da metila do grupo carbometoxi, como um singlete em δ 3,94 ppm, o sistema AMX dos hidrogênios aromáticos como um triplete centrado em δ 7,40 ppm, um dubleto centrado em δ 8,01 ppm e outro dubleto centrado em δ 8,11 ppm. O singlete largo observado em δ 11,47 ppm corresponde ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (esta é a forma tautomérica predominante em solução⁷⁹).

Para a construção dos modelos contendo o sistema quinoxalinona na porção “norte”, tencionávamos efetuar a alquilação desses heterociclos regioselectivamente no átomo de nitrogênio, com os haletos tricíclicos oxadiazólicos. Porém, exatamente como acontece com as quinolin-4-onas (Seção 5.5, esquema 21), o ânion gerado das quinoxalin-2-onas é ambidentado (**I** e **II**, Esquema 43), o que possibilita, em princípio, a formação de dois produtos de alquilação regioisoméricos.⁷⁹



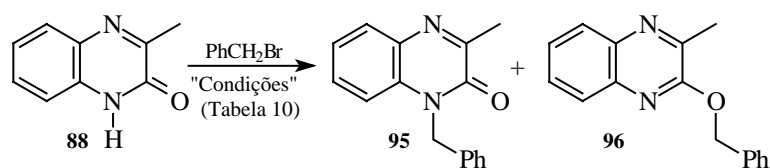
Esquema 43

Exemplos existentes na literatura demonstram, de modo geral, a ausência de regioseletividade dessas alquilações, por vezes completa e conjugada a baixos rendimentos.⁸⁰

Os melhores resultados provém, de modo geral, do uso de bases como NaH ou K_2CO_3 em DMF, onde razões na ordem de 80:20 em favor do produto de *N*-alquilação são obtidos, com rendimentos totais da ordem de 70-80%.^{81,82} Naturalmente, o uso de NaH como base pressupõe a necessidade imperiosa de um meio absolutamente anidro e uma atmosfera inerte.

Dessa forma, buscamos o uso de alternativas metodológicas para a alquilação das quinoxalin-2-onas que pudessem nos fornecer razões maiores de N/O-alquilação e talvez melhores rendimentos.

Nosso primeiro experimento foi efetuado com base em resultados publicados por Kikelj e Rutar, que descrevem a *N*-alquilação regioseletiva de benzoxazinas sob condições de transferência de fase sólido-líquido.⁸³ Como reação-modelo, efetuamos a alquilação da 3-metil-1*H*-quinoxali-2-ona (**88**) com brometo de benzila (Esquema 44). Dessa forma, na presença de K_2CO_3 e de uma quantidade catalítica de TEBAB (brometo de benziltriethylamônio, 20 mol%) em CH_3CN à quente, obtivemos após seis horas de reação 79% dos derivados alquilados **95** e **96**, em uma razão de 73:27, em favor do produto desejado de *N*-alquilação (**95**) (Tabela 10, entrada 1).

**Esquema 44**

Essa razão é, de fato, algo menor que aquela normalmente obtida utilizando-se NaH ou K₂CO₃ em DMF, ainda que o rendimento total seja similar. Em um experimento subsequente, efetuamos a mesma reação em um sistema de transferência de fase líquido-líquido (DCM/H₂O), com TBAB (brometo de tetrabutilamônio) como catalisador (20 mol%) e NaOH como base. Após 12 h de reação, à temperatura ambiente, isolamos 81% dos derivados alquilados **95** e **96**. Ainda que esse rendimento tenha sido apenas um pouco melhor que o anteriormente obtido, a razão N/O encontrada foi sensivelmente superior (83:17) (Tabela 10, entrada 2).

Tabela 10. Condições reacionais para a alquilação da 3-metil-1H-quinoxalin-2-ona

Entrada	Condições reacionais	95^b	96^b
1	K ₂ CO ₃ /TEBAB (20 mol%), CH ₃ CN, 60 °C, 6 h (79%)	73	27
2	NaOH/TBAB (20 mol%), DCM/H ₂ O, 25 °C, 12 h (81%)	83	17
3 ^a	K ₂ CO ₃ , DMF, 25 °C, 12 h (79%)	83	17

^a Referência 82. ^b Descreve a razão relativa dos produtos isolados.

Com base nesse resultado encorajador, testamos a performance de outros “quats”, como TBPB (brometo de tetrabutílfosfônio), TBAHS (hidrogenossulfato de tetrabutílamônio), TBBAC (cloreto de tributílbencilamônio) e TEAB, especulando que diferentes N/O poderiam ser obtidas. Todas as reações, inclusive aquela com TBAB,

foram acompanhadas e analisadas através de cromatografia gasosa. Uma reação-controle, na ausência do “quat” também foi realizada, e como esperado nenhum produto foi detectado.

Surpreendentemente, todos os “quats” testados forneceram resultados similares, ou seja, razões N/O em torno de 83:17. Na figura 55 é mostrada uma representação esquemática geral dos sinais resultantes nos cromatogramas obtidos com os diversos “quats”.

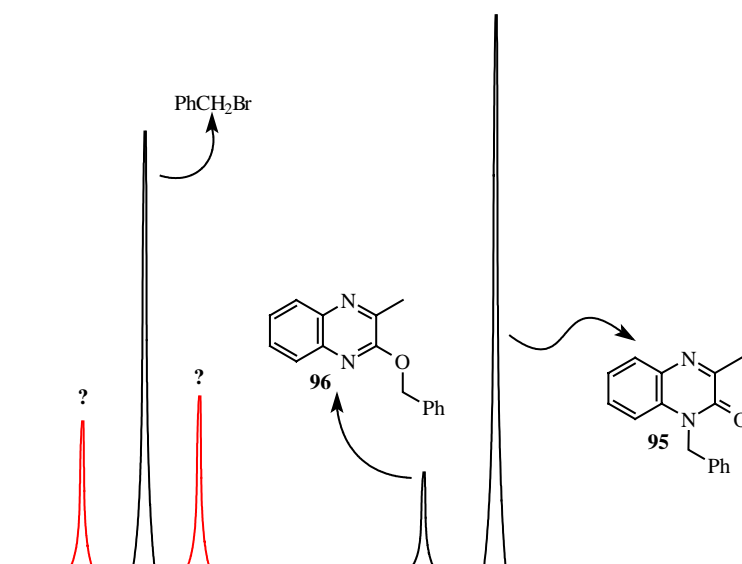
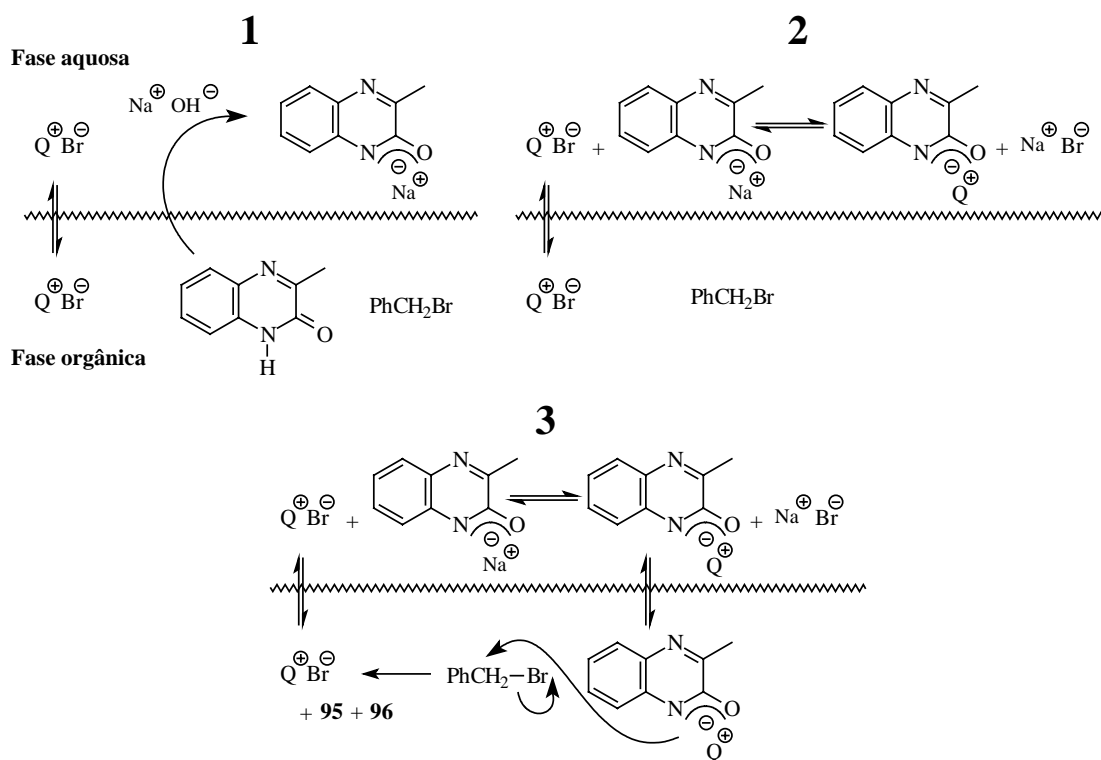


Figura 55. Representação esquemática dos cromatogramas das reações de alquilação da 3-metil-1H-quinoxali-2-ona (**88**) com brometo de benzila sob condições de transferência de fase.

Os sinais dos produtos **95**, **96** e do agente alquilante foram identificados a partir da comparação com padrões injetados separadamente. Um fato digno de nota, é que a quinoxalin-2-ona **88** não foi detectada na fase orgânica, enquanto que observou-se o surgimento de dois novos sinais, não identificados, (em vermelho na figura 55), cujas proporções relativas se mostraram variáveis de acordo com o “quat” utilizado. Em

princípio, essas observações nos permitem alguma especulação no que tange ao mecanismo operante nessa reação.

Considerando-se a solubilidade de **88** em soluções aquosas alcalinas, podemos sugerir que um mecanismo do tipo “extração” está ocorrendo, ou seja, a quinoxalin-2-ona é desprotonada na fase aquosa, para então ser levada ao seio da fase orgânica pelo “quat”, onde a alquilação se processa. Uma representação do processo pode ser vista no esquema 45.



Esquema 45

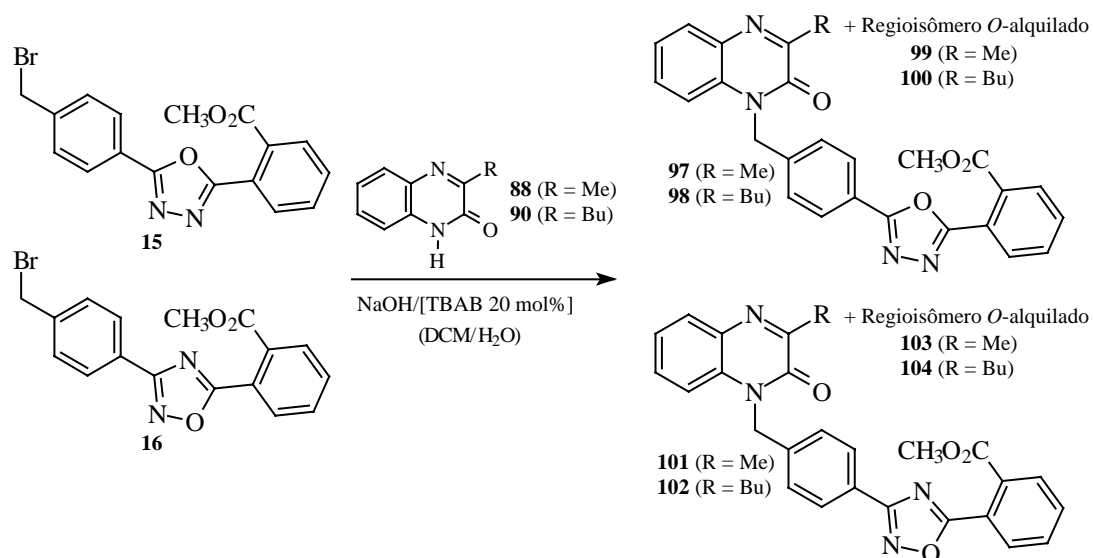
De acordo com o esquema proposto, poder-se-ia supor que os sinais não identificados encontrados nos cromatogramas sejam exatamente os ânions bidentados da quinoxalin-2-ona **88** (Etapa 3) com os contra-íons (os “quats”) determinando suas

proporções em função de uma maior ou menor afinidade para com os átomos de oxigênio ou nitrogênio.

Cabe frisar, entretanto, que qualquer tentativa de explicação para o favorecimento da *N*- sobre a *O*-alquilação nesse sistema seria incompleta e temerosa. Como se sabe,⁸⁴⁻⁸⁶ são muitas as variáveis envolvidas na determinação da regioseletividade em reações de alquilação de nucleófilos ambidentados, como controle termodinâmico ou cinético, efeito do contra-íon, do solvente e a dureza ou moleza dos átomos envolvidos (um experimento de controle foi realizado para garantir, que a distribuição dos produtos **95** e **96** não era influenciada por equilibração, incluindo o rearranjo de Chapman, sob as condições reacionais).

De qualquer forma, o protocolo se mostrou bastante adequado, em virtude de sua eficiência e facilidade de execução, por isso o mesmo foi escolhido para a preparação dos modelos de antagonistas que incorporam o sistema quinoxalinona na porção “norte”.

Assim sendo, as quinoxalin-2-onas **88** e **90** foram alquiladas com os haletos benzílicos oxadiazólicos **15** e **16** sob condições de transferência de fase, com TBAB (20 mol%) como catalisador e NaOH como base, para fornecer os respectivos produtos de *N*- e *O*-alquilação, como mostrado no esquema 46. Os resultados dessas reações estão sumarizados na tabela 11.

**Esquema 46****Tabela 11.** Rendimento para as reações de alquilação sob condições de transferência de fase com os haletos oxadiazólicos tricíclicos

Haleto	Quinoxalin-2-ona	Produto <i>N</i> -alquilado / (%) ^a	Produto <i>O</i> -alquilado / (%) ^a
15	88	97 / 76	99 / 16
15	90	98 / 68	100 / Não isolado
16	88	101 / 69	103 / 12
16	90	102 / 66	104 / Não isolado

^a Rendimento dos produtos isolados

De modo geral, os rendimentos e regioseletividades obtidos se mostraram equivalentes àqueles observados com a reação-modelo. Os regioisômeros formados foram facilmente separados através de cromatografia “flash”, com a exceção dos produtos de *O*-alquilação da quinoxalin-2-ona **90**, que apresentaram valores de R_f muito próximos daqueles dos haletos benzílicos, dificultando sobremaneira a separação.

A determinação dos regioisômeros é feita facilmente a partir da análise do sinal do carbono benzílico nos espectros de RMN de ^{13}C . Quando da *N*-alquilação, este sinal é observado em aproximadamente δ 45 ppm, enquanto que nos produtos provenientes de *O*-alquilação, o mesmo sinal é visto em δ 70 ppm. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do produto **98** são ilustrativos dos modelos construídos, sendo apresentados nas figuras 56a e 56b, respectivamente.

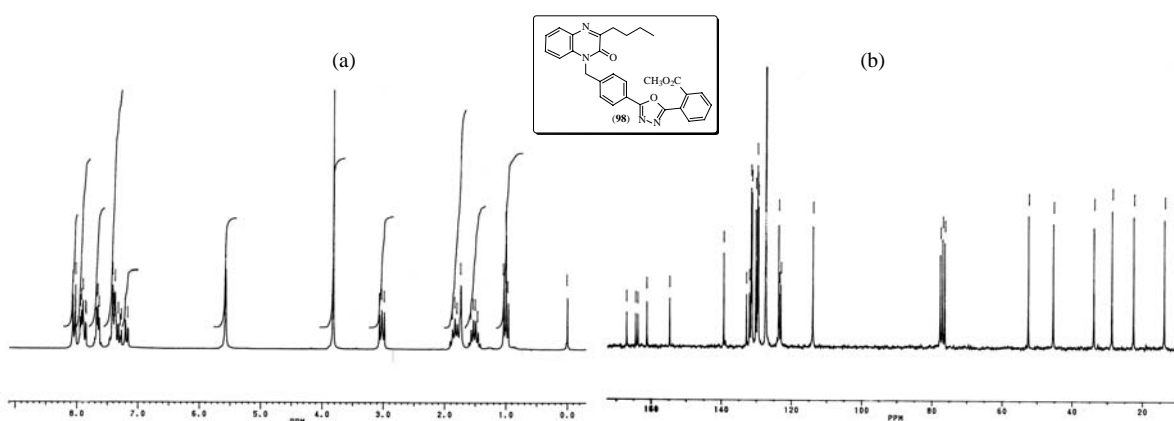


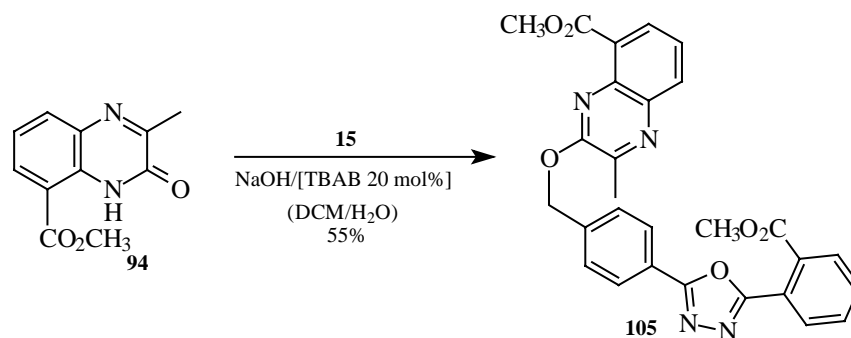
Figura 56. Espectros de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) do 2-[5-[4-(3-butil-2-oxo-1H-quinoxalin-1-yl)metil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**98**) (CDCl_3).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 56a), pode-se observar os sinais do substituinte butil da porção “norte”, como um tripleto centrado em δ 1,00 ppm ($J = 7,2$ Hz) da metila terminal; dois multipletos compreendidos, respectivamente, entre δ 1,45 e 1,56 ppm e δ 1,74 e 1,87 ppm, correspondentes aos hidrogênios dos carbonos metilênicos 3 e 2; e finalmente um tripleto centrado em δ 3,02 ppm ($J = 7,3$ Hz) correspondente aos hidrogênios do carbono metilênico 1. Os hidrogênios do grupo carbometoxi aparecem como um singlete em δ 3,81 ppm, enquanto que os hidrogênios

benzílicos são vistos como um singlete em δ 5,57 ppm. Os hidrogênios aromáticos apresentam-se como um conjunto de multipletos entre δ 7,16 e 8,06 ppm.

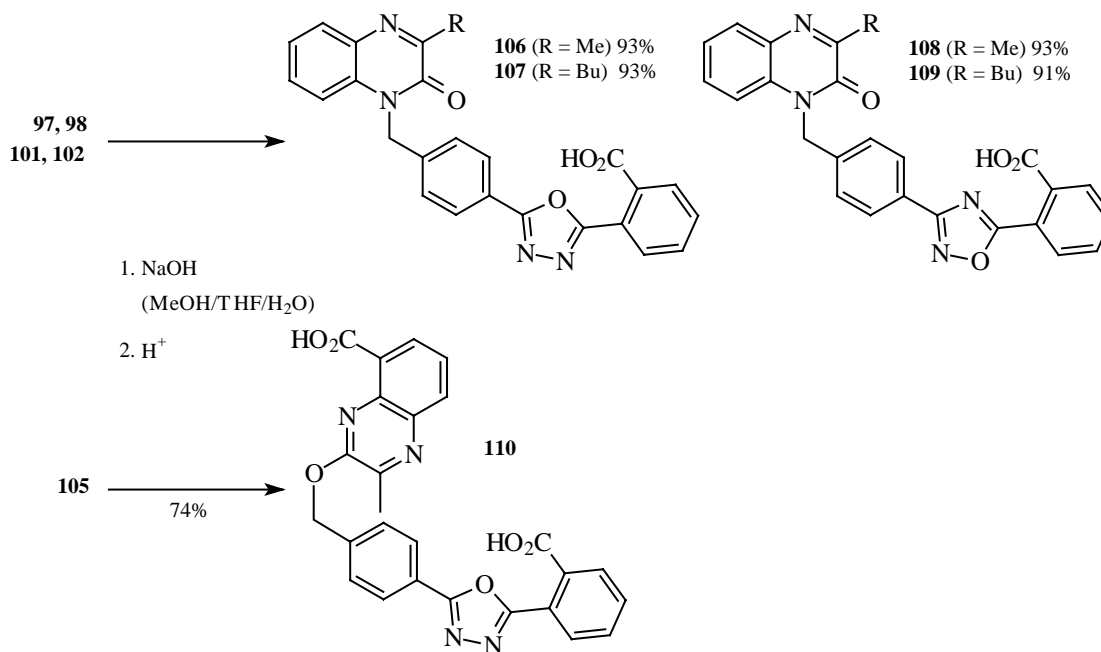
Quanto ao espectro de RMN de ^{13}C de **98** (Figura 56b), o sinal do carbono benzílico pode ser visto em δ 45,50 ppm.

A alquilação da 8-carbometoxi-3-metil-1*H*-quinoxalin-2-ona (**94**) com o haleto oxadiazólico **15** forneceu um resultado inesperado (Esquema 47). Já durante o acompanhamento da reação via CCD, observamos a formação de alguns subprodutos que, prevíamos, dificultariam o isolamento do produto desejado de *N*-alquilação. Surpreendentemente, isolamos cromatograficamente como produto predominante aquele resultante da *O*-alquilação (**105**) em 55% de rendimento (confirmado através da análise de seu espectro de RMN de ^{13}C , que mostra o sinal do carbono benzílico em δ 68,17 ppm), enquanto que o suposto produto de *N*-alquilação não pôde ser obtido puro. Podemos supor que esse resultado se deva ao efeito estérico do grupo carbometoxi, que dificultaria sobremaneira a aproximação do ânion gerado sobre o átomo de nitrogênio ao haleto benzílico, para executar a reação de substituição nucleofílica. Talvez, até mesmo o par iônico estabelecido entre o “quat” e o ânion da quinoxalinona (vide esquema 45, etapa 3) presente, também por razões estéricas, uma preferência para com o átomo de oxigênio.



Esquema 47

A hidrólise dos produtos *N*-alquilados **97**, **98**, **101** e **102** e do produto de *O*-alquilação **105** forneceu os modelos desejados com ótimos rendimentos, conforme mostra o esquema 48.



Esquema 48

Como exemplo ilustrativo, o espectro de RMN de ¹H do ácido **107** é mostrado na figura 57.

Quando comparado com o espectro do éster precursor **98**, o desaparecimento do singlete correspondente aos hidrogênios do grupo carbometoxi no espectro de RMN de ¹H (δ 3,81 ppm, Figura 56a) é um indicativo da saponificação.

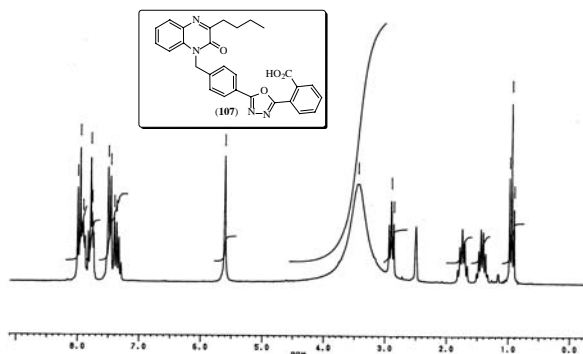


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do ácido 2-[5-[4-(3-butyl-2-oxo-1H-quinoxalin-1-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzóico (**107**) ($\text{DMSO-}d_6$).

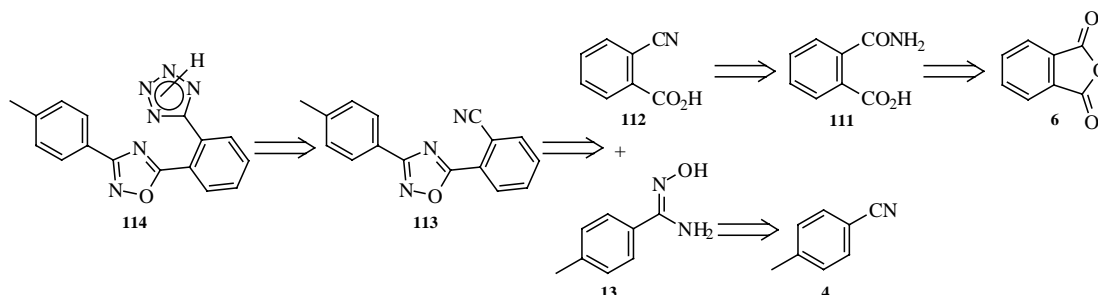
5.10 Incorporação de Novos Isósteros Ácidos aos Espaçadores Tricíclicos

Em comparação com as modificações efetuadas na porção “norte” nos diversos antagonistas dos receptores da angiotensina II conhecidos, as alterações na natureza dos isósteros ácidos é muito menor. O grupo carbóxi e o tetrazol são de longe os fragmentos ácidos mais utilizados nessa de classe fármacos, ainda que triflamidas e sulfonamidas sejam encontrados em antagonistas importantes.^{5,34} Dessa forma, buscamos o desenvolvimento ou a adaptação de algumas metodologias que nos permitissem a preparação de novos modelos baseados em espaçadores tricíclicos contendo outros isósteros ácidos, em particular o tetrazol e o grupo triflamida.

5.10.1 O Isósteros Ácido Tetrazol

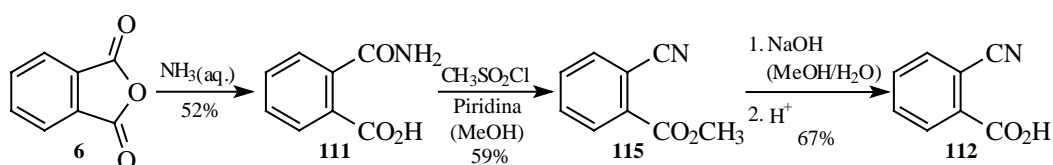
Escolhemos, arbitrariamente, como espaçador tricíclico para a incorporação do isósteros ácido tetrazólico o sistema 1,2,4-oxadiazol. A análise retrossintética da

molécula alvo (**114**) nos conduz novamente, como mostrado no esquema 49, a 4-tolunitrila (**4**) e ao anidrido ftálico (**6**).



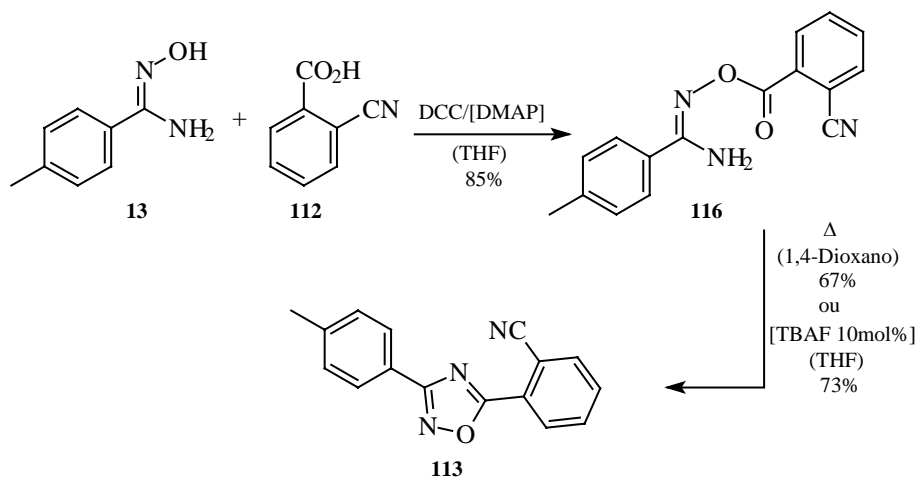
Esquema 49

A etapa-chave do processo é exatamente a conversão $-\text{CN} \rightarrow$ tetrazol (**113** \rightarrow **114**), a qual, devido à natureza estericamente impedida do grupo em **113**, pode ser antecipada como relativamente difícil. Inicialmente, executamos a preparação do intermediário sintético **112**, o ácido 2-cianobenzóico, através de uma adaptação do método descrito por Carpino⁸⁷. O tratamento do anidrido ftálico (**6**) com $\text{NH}_3(\text{aq.})$ forneceu o ácido ftálico **111** com 52% de rendimento. Este, pelo tratamento com $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ na presença de MeOH e piridina, resultou diretamente no 2-cianobenzoato de metila (**115**), que hidrolisado cuidadosamente (tendo em vista a facilidade com que o produto (**112**) sofre ciclização) resultou no ácido 2-cianobenzóico (**112**), com 39,5% de rendimento para as duas etapas (Esquema 50).



Esquema 50

Em virtude da já citada instabilidade do ácido 2-cianobenzóico (**112**), optamos por evitar a metodologia que vínhamos empregando para a construção do anel 1,2,4-oxadiazol, ou seja, com a conversão inicial ao respectivo cloreto de ácido (através do tratamento com SOCl_2 à quente) e subsequente condensação com a 4-metilfenilamidoxima (**13**) em piridina, também com aquecimento. Um protocolo envolvendo duas etapas foi escolhido onde, primeiramente, efetuamos a acilação da amidoxima **13** com o ácido 2-cianobenzóico, mediada por DCC (diciclohexil carbodiimida) na presença de uma quantidade catalítica de DMAP, em THF à temperatura ambiente. O respectivo produto, (*O*-2-cianobenzóil)-4-metilfenil amidoxima (**116**), foi assim obtido em 85% de rendimento. Para a etapa de formação do anel (ciclização, seguida de desidratação) duas diferentes metodologias foram testadas. Na primeira (ciclização térmica), a *O*-acilamidoxima **116** foi refluxada em 1,4-dioxano por 24 h (CCD), para fornecer a molécula-alvo, 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] benzonitrila (**113**), em 67% de rendimento. Na outra, a *O*-acilamidoxima **116** foi tratada com uma quantidade catalítica de TBAF (fluoreto de tetrabutílamônio), em THF à temperatura ambiente, de acordo com o método descrito por Gangloff e colaboradores⁸⁸ (acredita-se que o íon fluoreto atue como uma base forte, catalisando tanto a etapa de ciclocondensação quanto de desidratação). Com este protocolo, o produto **113** foi obtido com 73% de rendimento (Esquema 51).



O espectro de RMN de ^1H de **113** (Figura 58a), compõe-se tão somente de um singlete correspondente aos hidrogênios da metila em δ 2,44 ppm e de uma série de multipletos dos hidrogênios dos sistemas aromáticos entre δ 7,30 e 8,36 ppm. Quanto ao espectro de IV de **113** (Figura 58b), cabe observar a banda de estiramento $\text{C}\equiv\text{N}$ em 2226 cm^{-1} .

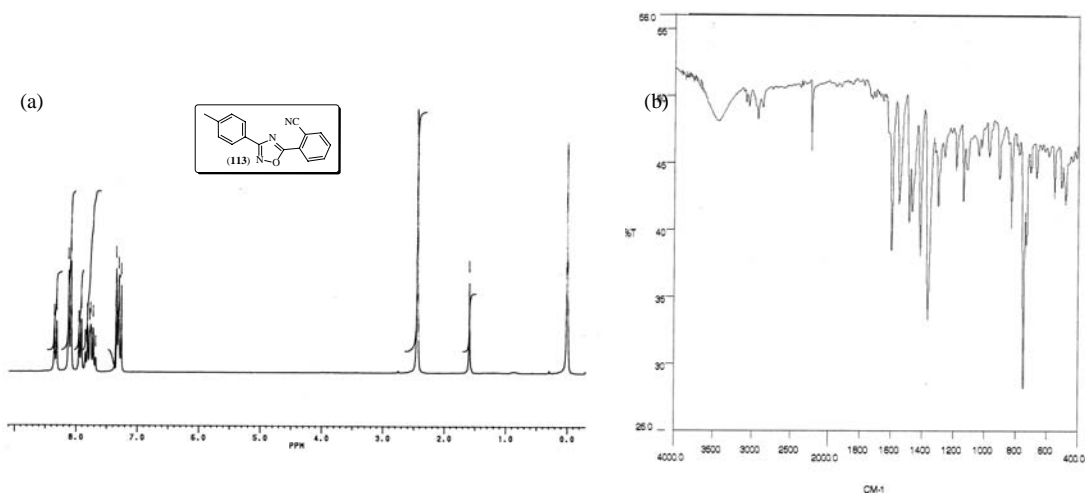
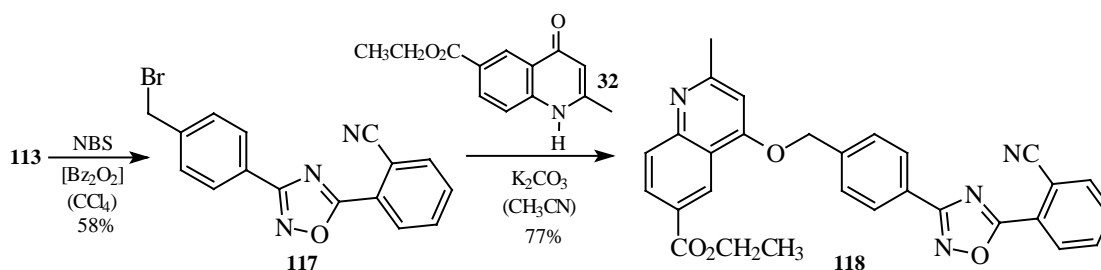


Figura 58. Espectros de RMN de ^1H (a) e de IV (b) do 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzotrila (**113**) (CDCl_3).

Ao invés de efetuarmos imediatamente a construção do sistema tetrazólico à partir de **113**, preferimos incorporar em primeiro lugar a porção “norte”. Para compô-la, escolhemos o 2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-6-carboxilato de etila (**32**). Inicialmente, portanto, executamos a halogenação benzílica de **113** com NBS, para obter a 2-[3-(4-bromometilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrila (**117**). A alquilação da quinolina **32** com o haleto **117** em CH₃CN na presença de K₂CO₃, forneceu o derivado desejado *O*-alquilado **118** em 77% de rendimento (Esquema 52).



Esquema 52

No espectro de RMN de ¹H de **118** (Figura 59), os sinais característicos do sistema podem ser observados, como os hidrogênios do grupo carboetoxi da porção “norte”, como um tripleto centrado em δ 1,44 ppm e um quarteto centrado em δ 4,45 ppm; os hidrogênios da metila como um singlete em δ 2,71 ppm; o singlete em δ 5,42 ppm dos hidrogênios benzílicos; dois singletos em δ 6,74 e 8,98 ppm, correspondentes aos hidrogênios das posições 3 e 5, respectivamente, da porção “norte”; e finalmente uma série de multipletos integrando dez hidrogênios dos sistemas aromáticos.

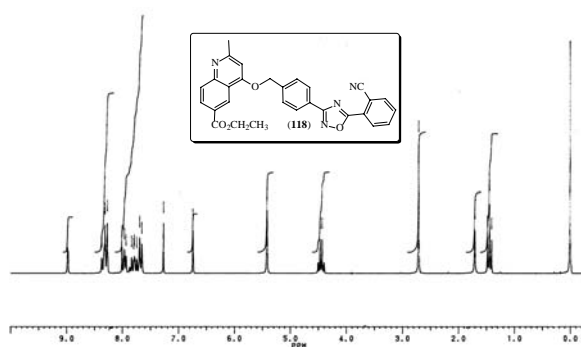
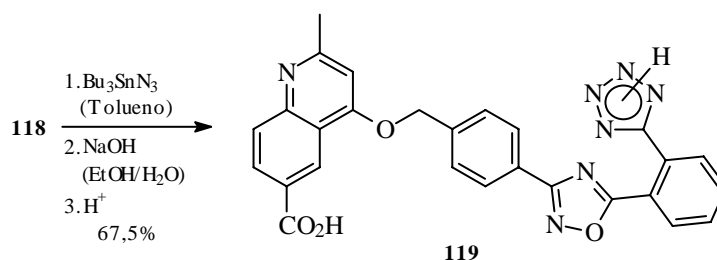


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do 4-[4-[5-(2-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzilóxi]-2-metilquinolinacarboxilato de etila (**118**) (CDCl_3).

Como já foi salientado na seção 3.3, nitrilas estericamente impedidas, como no caso de **118**, são convertidas com dificuldade aos respectivos tetrazóis. Somente com certos reagentes específicos, como azotetos de trialquilestanho ou de trimetilsilano, a citada reação pode ser realizada com sucesso. Assim sendo, para a conversão $-\text{CN} \rightarrow$ tetrazol no caso de **118**, fizemos uso do azoteto de tributilestanho em tolueno seco, sob refluxo prolongado (72 h). Como já foi visto (Seção 3.3), ao final da reação obtém-se o derivado estanilado do respectivo tetrazol, o que no caso específico do tributilestanho, implica grandes dificuldades relativas ao tratamento da reação. Isso se deve ao fato de que os derivados formados a partir do tributilestanho (especialmente óxidos) quando do tratamento aquoso do meio, apresentam uma solubilidade parcial tanto em água quanto em solventes orgânicos. Assim sendo, preferimos efetuar a hidrólise direta do produto formado, para a obtenção dos respectivos sais, do grupo carboxilato da porção “norte” e do tetrazol formado. Assim sendo, após uma série de lavagens da fase aquosa contendo o produto em sua forma dianiônica com heptano (conforme sugerido por Duncia e colaboradores⁴⁹), o produto desejado, o ácido 2-metil-4-[4-[5-[2-(2H(1H)-tetrazol-5-

il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzilóxi]quinolina-6-carboxílico (**119**), pôde ser obtido puro em 67,5% de rendimento (Esquema 53).



Esquema 53

No espectro de RMN de ^1H de **119** (Figura 60a), o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios do grupo éster da porção “norte” (vide Figura 59) confirmam a saponificação. No espectro de IV de **119** (Figura 60b), por sua vez, podemos observar uma banda larga em 3385 cm^{-1} , proveniente dos estiramentos O-H e N-H, além da banda de estiramento C=O em 1651 cm^{-1} .

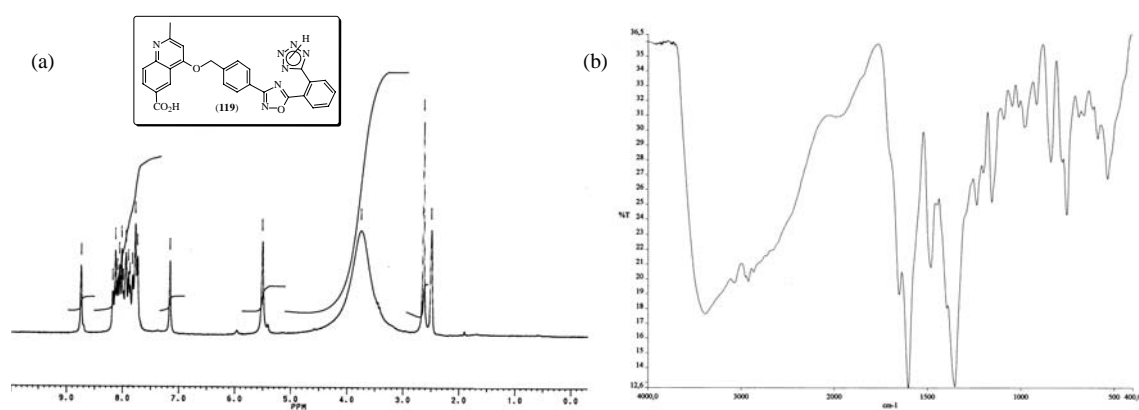
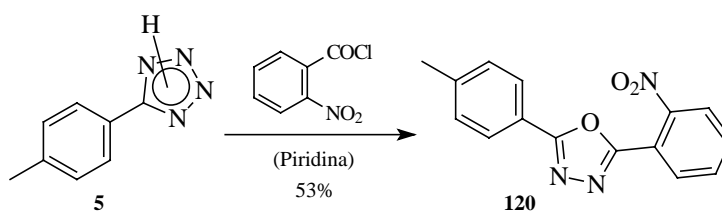


Figura 60. Espectros de RMN de ^1H (a) ($\text{DMSO}-d_6$) e de IV (b) do ácido 2-metil-4-[4-[5-[2-(2H(1H)-tetrazol-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzilóxi]quinolina-6-carboxílico (**119**).

5.10.2 O Isótero Ácido Triflamida: Desenvolvimento Parcial

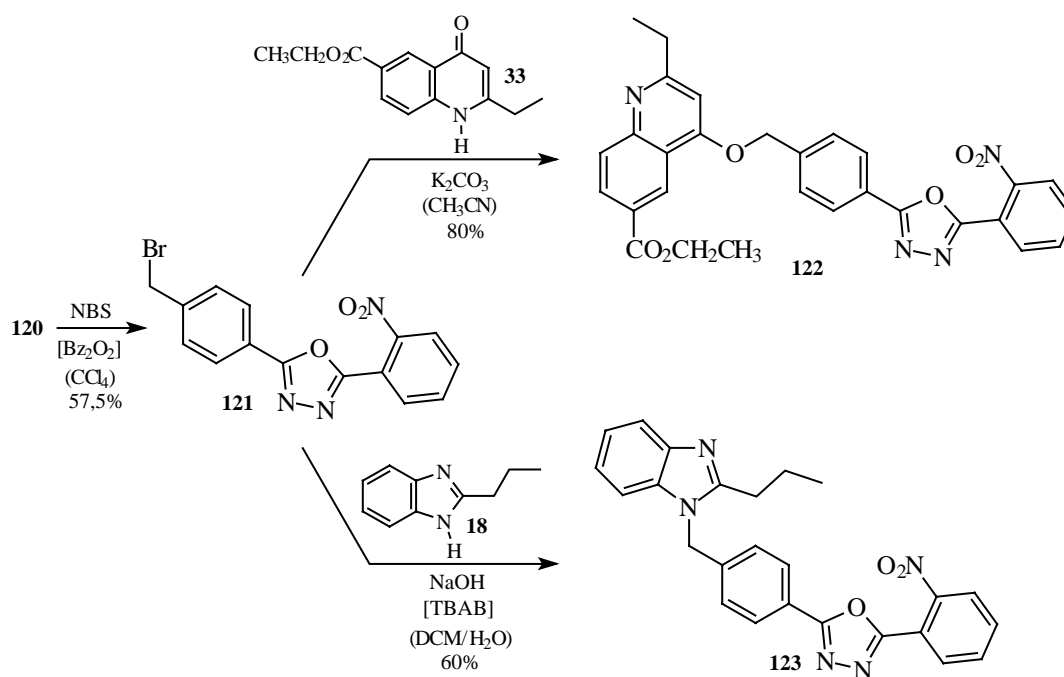
Dois compostos modelo parciais foram sintetizados a partir de um espaçador tricíclico oxadiazólico contendo um substituinte nitro que, em tese, permite após a sua redução, a obtenção de isósteros ácidos como o grupo triflamida (através do tratamento da amina resultante da redução com anidrido trifílico).

O citado espaçador, o 2-(2-nitrofenil)-5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol (**120**), foi construído através da reação de Huisgen entre o 5-(4-metilfenil)tetrazol (**5**), e o comercialmente disponível cloreto de 2-nitrobenzoíla, em 53% de rendimento (Esquema 54).



Esquema 54

A halogenação de **120** com NBS forneceu o respectivo brometo benzílico **121**. A alquilação da 2-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-6-carboxilato de etila (**33**) com **121**, em CH₃CN na presença de K₂CO₃ forneceu exclusivamente, como esperado, o produto de *O*-alquilação **122**, com 80% de rendimento. Adicionalmente, a reação do 2-propilbenzimidazol (**18**) com o haleto **121**, sob condições de transferência de fase, forneceu o respectivo produto alquilado **123** em 60% de rendimento (Esquema 55).

*Esquema 55*

Na verdade, a redução do grupo nitro tanto em **122** quanto em **123** foi tentada, ainda que sem sucesso. No caso de **122**, a redução com H_2 na presença tanto de Pd/C (com a adição de 0,5 equivalente de 1,10-fenantrolina, de acordo com Hirota e colaboradores^{89,90}), quanto de PtO_2 (catalisador de Adams), resultou invariavelmente na clivagem da ligação benzílica (além da formação de outros subprodutos não identificados). Quando do uso de SnCl_2 ,⁹¹ apesar de não observarmos qualquer desbenzilação, obtivemos uma mistura de produtos de difícil tratamento. Basicamente, as mesmas dificuldades foram experimentadas com o composto **123**.

Ainda que apenas indicações esparsas existam na literatura,⁹² há indícios de uma grande susceptibilidade do anel 1,3,4-oxadiazol em sofrer reações frente à agentes redutores. Aparentemente, esta é a razão para os problemas enfrentados com as tentativas de redução do grupo nitro em **122** e **123**.

Em virtude da grande quantidade de diferentes agentes redutores existentes capazes de efetuar a transformação $-\text{NO}_2 \rightarrow -\text{NH}_2$, alguma experimentação é ainda necessária no sentido de se encontrar um reagente que atue quimiosseletivamente, sem afetar o sistema heterocíclico.

6 Espaçadores Heterocíclicos do Tipo Benzo

Esta seção descreve, essencialmente, o desenvolvimento sintético parcial de espaçadores heterocíclicos do tipo benzo, particularmente os sistemas benzimidazol, benzoxazol e benzotiazol. Em princípio, com base em uma análise comparativa visual com o potente antagonista GR117289 (vide Seção 2.3.7), pode-se prever que os citados sistemas benzo sejam promissores na síntese de novos modelos de antagonistas dos receptores da angiotensina II (Figura 61).

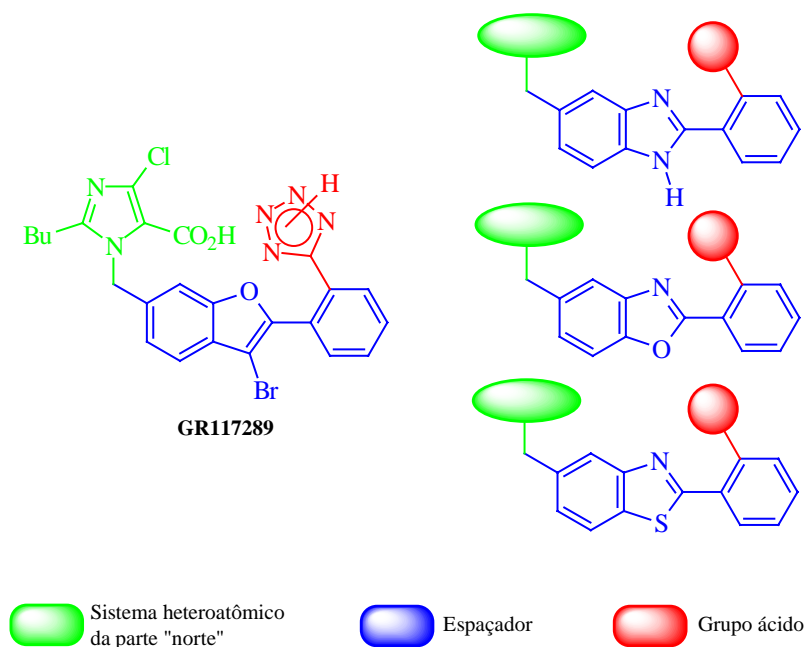


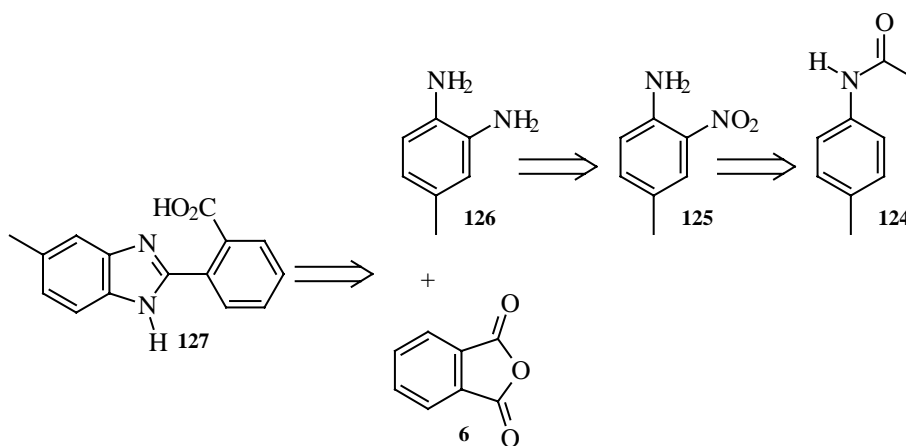
Figura 61. Representação esquemática dos espaçadores do tipo benzo.

6.1 O Sistema Benzimidazol

De modo geral, as metodologias utilizadas para a síntese de 2-arylbenzimidazóis pouco evoluíram. Métodos clássicos, como a ciclocondensação de 1,2-diaminas aromáticas com ácidos carboxílicos e derivados (ésteres e anidridos, principalmente), sob condições fortemente ácidas e/ou sob forte aquecimento, além da

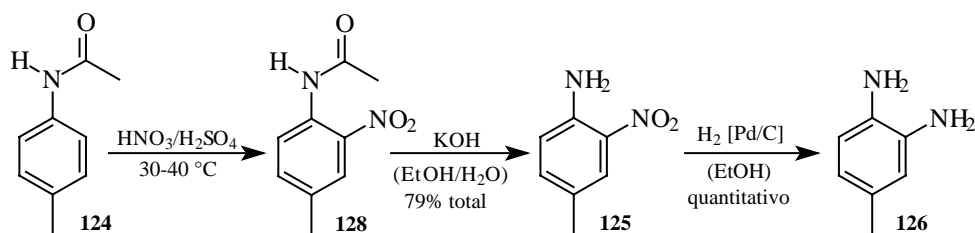
ciclodeshidrogenação oxidativa de produtos de condensação de diaminas com aldeídos aromáticos, são ainda hoje amplamente aplicados.⁹³⁻⁹⁵

Com isso em mente, a análise retrossintética do intermediário-chave, o ácido 2-(5(6)-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzóico (**127**), nos conduz diretamente ao anidrido ftálico (**6**) e a 4-metil-1,2-fenilenodiamina (**126**), esta por sua vez sendo originada através da nitração, desacetilação e redução da comercialmente disponível *N*-acetil-4-metil-anilina (**124**) (Esquema 56).

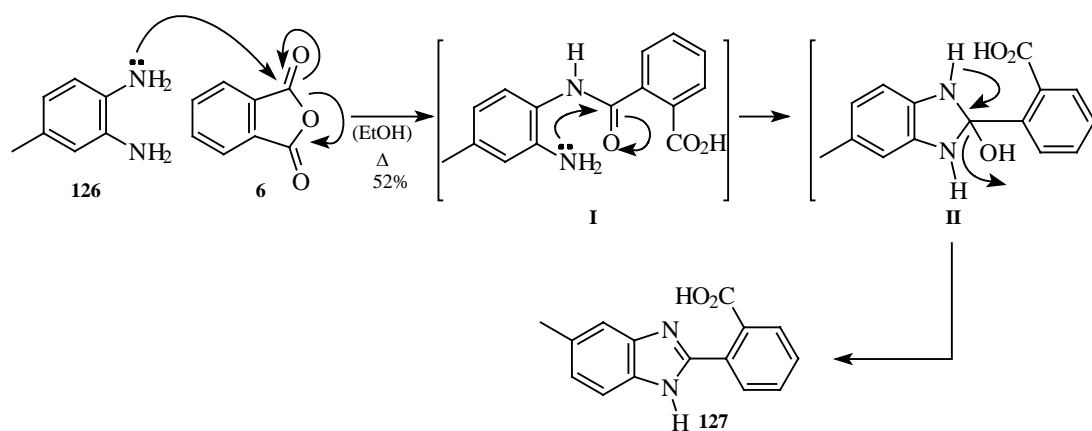


Esquema 56

Assim, a preparação da diamina **126** foi efetuada, inicialmente, através da nitração regioseletiva da *N*-acetil-4-metil-anilina (**124**), produzindo a *N*-acetil-4-metil-2-nitroanilina (**128**), que sem purificação foi desacetilada pelo tratamento com KOH em etanol, resultando na 4-metil-2-nitroanilina (**125**), com 79% de rendimento total. A redução de **125** com H₂ na presença de uma quantidade catalítica de Pd/C (10%), forneceu, por sua vez, a 4-metil-1,2-fenilenodiamina (**126**) quantitativamente (Esquema 57).

*Esquema 57*

O tratamento da diamina **126** com anidrido ftálico em EtOH sob refluxo por 24 h, forneceu o respectivo benzimidazol **127** com um rendimento de 52%. A reação se processa, inicialmente, com o ataque nucleofílico da amina sobre o anidrido, originando a monoamida-monoácido **I**, a qual cicliza, formando por sua vez o intermediário **II**, que desidrata levando ao produto (**127**), conforme mostrado no esquema 58.

*Esquema 58*

No espectro de RMN de ^1H de **127** (Figura 62a), observam-se os hidrogênios do grupo metila em δ 2,43 ppm, e os hidrogênios dos carbonos aromáticos entre δ 7,02 e 7,86 ppm. No espectro de IV (Figura 62b) há a indicação de que **127** encontra-se na forma zwitteriônica. Observa-se uma banda larga entre 3100 e 2100 cm^{-1} , originária, provavelmente, do estiramento axial N-H, enquanto que as bandas dos estiramentos

axiais assimétrico e simétrico do grupo carboxilato são vistos em 1602 e 1384 cm^{-1} , respectivamente.

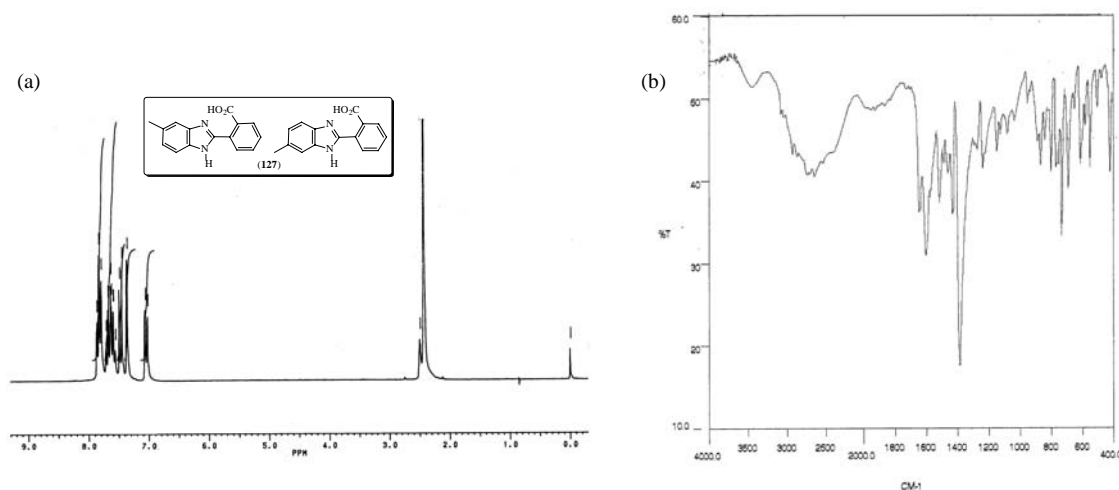
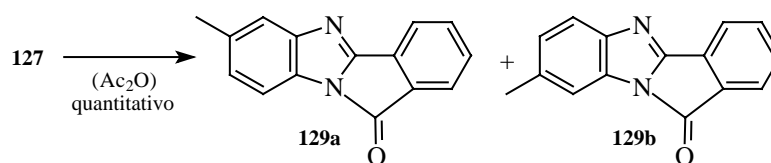


Figura 62. Espectros de RMN de ^1H (a) ($\text{DMSO-}d_6$) e IV (b) do ácido 2-(5(6)-metil-1H-benzimi dazol-2-il)benzóico (**127**).

Antes de se proceder a halogenação benzílica de **127**, havia a necessidade de se proteger os dois grupos funcionais livres do sistema: o grupo carboxílico e o nitrogênio imidazólico. Optamos por uma “auto-proteção”, ou seja, a acilação intramolecular do nitrogênio imidazólico com o grupo carboxílico. Devido ao tautomerismo presente em **127**, prevíamos a formação de dois produtos os quais, porém, possuiriam propriedades químicas e físicas essencialmente iguais, que em consequência não prejudicariam os passos subsequentes da síntese. O processo foi realizado pelo simples aquecimento de **127** em anidrido acético por 2,5 h, que forneceu quantitativamente, como antecipado, uma mistura equimolar de dois produtos (**129a** e **129b**), conforme mostrado no esquema 59.

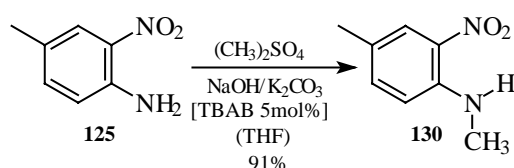


Esquema 59

Nesse momento, começamos a experimentar um acúmulo de comportamentos indesejáveis por parte dos isômeros **129a** e **129b**. Em primeiro lugar, os mesmos apresentam uma grande insolubilidade na maioria dos solventes orgânicos usuais, sendo que mesmo em DMF a frio, a solubilidade é relativamente baixa. Aliado a isso, água e solventes nucleofílicos são capazes de atacar com grande facilidade a carbonila do grupo “acilimidazol”. Assim sendo, já durante a halogenação benzílica de **129a** e **b**, a separação dos produtos da succinimida formada mostrou-se muito difícil. Além do mais, os haletos derivados de **129** apresentam solubilidades relativas ainda menores. Assim sendo, esse protocolo seguindo a “auto-proteção” teve de ser abandonado. Como consequência, surgiu o problema: como e quando proteger os dois grupos funcionais em questão?

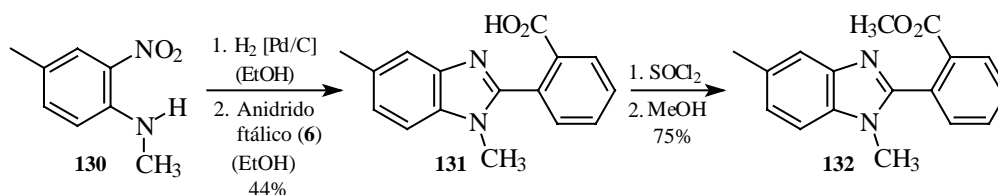
Inicialmente, imaginamos a incorporação de um grupo alquil no nitrogênio imidazólico, ainda que esse seria algo como um “grupo protetor permanente”, e assim sendo, a questão do tautomerismo se tornaria um problema, já que dois produtos também permanentes seriam formados (naturalmente se a alquilação fosse realizada no composto **127**, com o grupo carboxílico devidamente protegido). O único modo de se evitar a formação de tautômeros, supúnhamos, seria o uso de uma 1,2-fenilenodiamina regioseletivamente alquilada, que só poderia ser obtida através da alquilação de sua nitroanilina precursora. Em nosso caso, o desafio era a alquilação da 4-metil-2-

nitroanilina (**125**). Duas situações extremas possíveis e indesejadas poderiam ser especuladas para essa reação: 1. A alquilação exaustiva de **125**, fornecendo o respectivo sal de anilínio e 2. A dificuldade da alquilação em função da baixa nucleofilicidade do átomo de nitrogênio pelo fato deste encontrar-se conjugado com o grupo nitro. A metodologia que escolhemos para a reação foi baseada em um trabalho publicado por Ramanuja e colaboradores,⁹⁶ que descreve a monoalquilação de aminoantraquinonas através de um processo de transferência de fase (sólido-líquido). Dessa forma, o tratamento da 4-metil-2-nitroanilina (**125**) com $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ em THF na presença de TBAB como catalisador de transferência de fase (5 mol% em relação à anilina) e de NaOH e K_2CO_3 como bases, forneceu exclusivamente o produto monoalquilado **130** com 91% de rendimento (Esquema 60).



Esquema 60

A redução do grupo nitro em **130** seguida pelo tratamento com anidrido ftálico (**6**) forneceu o ácido 2-(1,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)benzóico (**131**) com 44% de rendimento. A esterificação de **131**, através do tratamento deste com SOCl_2 seguido de MeOH, levou ao produto desejado **132** com 75% de rendimento (Esquema 61).



Esquema 61

No espectro de RMN de ^1H de **132** (Figura 63), o sinal dos hidrogênios da metila ligada ao anel benzimidazólico é observado, como um singlete, em δ 2,55 ppm. Dois outros singletos, cada um integrando três hidrogênios são observados em δ 3,55 e 3,67 ppm. Esses sinais correspondem, sem dúvida, às metilas N- CH_3 e O- CH_3 , ainda que uma atribuição particular não possa ser feita com certeza. Os sinais dos hidrogênios dos carbonos aromáticos encontram-se compreendidos entre δ 7,16 e 8,14 ppm.

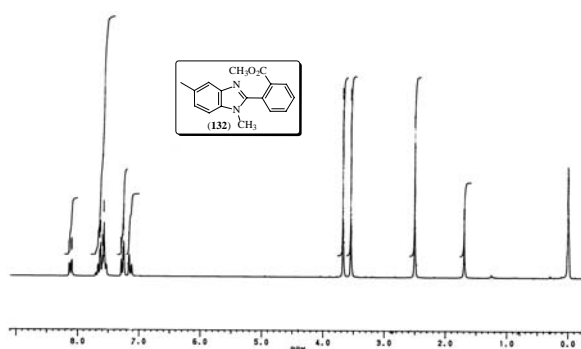
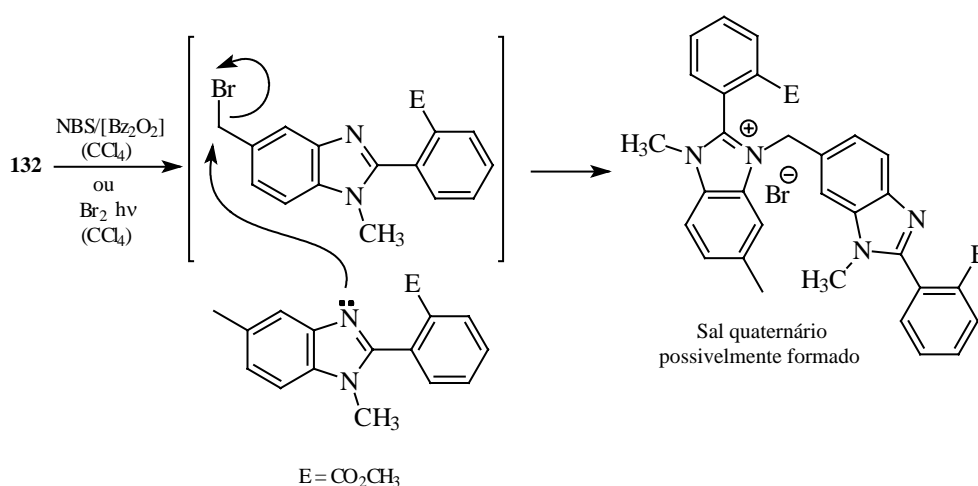


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H do 2-(1,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)benzoato de metila (**132**) (CDCl_3).

Obtivemos assim o espaçador benzimidazólico devidamente protegido **132** com relativa facilidade. Nenhum problema concernente à solubilidade foi encontrado, de modo que, aparentemente, as etapas subsequentes para a incorporação da porção “norte” deveriam ser tranqüilas. Entretanto, já de imediato, a etapa de halogenação benzílica de **132** fracassou completamente. Em todas as variantes aplicadas, o que observamos através da CCD foi a formação de um produto extremamente polar de modo praticamente exclusivo. Acreditamos que a bromação benzílica em princípio se processou, mas em razão da elevada nucleofilicidade da unidade metilbenzimidazol,

esta foi alquilada, levando à formação do respectivo sal, processo este na verdade, não totalmente estranho em se tratando desses sistemas heterocíclicos (Esquema 62).⁹³

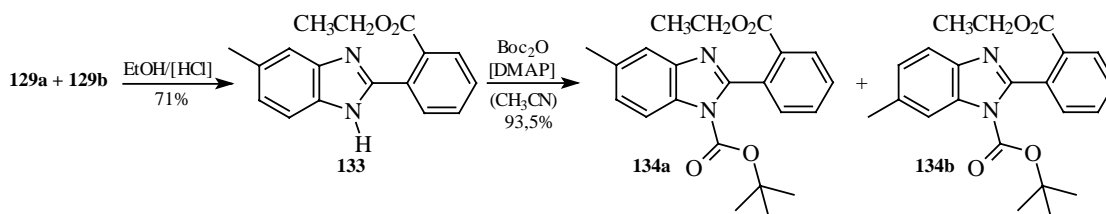


Esquema 62

Com esse resultado frustrante, a rota sintética teve de ser abandonada. Além do mais, em se julgando a necessidade de efetuarmos uma halogenação benzílica para a incorporação da porção “norte” no espaçador, deveríamos evitar a presença de grupos doadores no nitrogênio imidazólico, os quais incrementariam sobremaneira o caráter nucleofílico do anel. Por outro lado, a literatura mostra não existirem muitas opções de grupos protetores “retiradores de elétrons” para imidazóis. A opção mais promissora para esse caso recaiu sobre o grupo protetor -Boc (*terc*-butóxicarbonil).

A nova rota sintética planejada iniciou com a abertura do sistema acilbenzimidazol cíclico **129a e b**, com EtOH na presença de uma quantidade catalítica de HCl concentrado. Dessa forma, o 2-(5(6)-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoato de etila (**133**) foi obtido em 71% de rendimento. A proteção do nitrogênio benzimidazólico foi realizada através do tratamento de **133** com Boc₂O na presença de uma quantidade catalítica de DMAP, em CH₃CN.⁹⁷ Em apenas 10 min., a CCD indicou o término da

reação. Como esperado, dois produtos isoméricos foram obtidos (**134a** e **b**), em 93,5% de rendimento (Esquema 63).



Esquema 63

No espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros **134a** e **b**, mostrado na figura 64, podemos distinguir os sinais do grupo carboetoxi, como dois tripletos referentes aos hidrogênios do carbono metílico, centrados em δ 0,89 e 0,91 ppm, e um quarteto largo (acidentalmente não dobrado) centrado em δ 4,06 ppm, dos hidrogênios do carbono metilênico. Dois singletos integrando cada um nove hidrogênios, do grupo *tert*-butóxi, são encontrados em δ 1,24 e 1,26 ppm. Os hidrogênios da metila do anel aromático são observados, por sua vez, como dois singletos em δ 2,49 e 2,53 ppm. Entre δ 7,13 e 8,15 ppm, os hidrogênios dos carbonos aromáticos aparecem como uma série de multipletos.

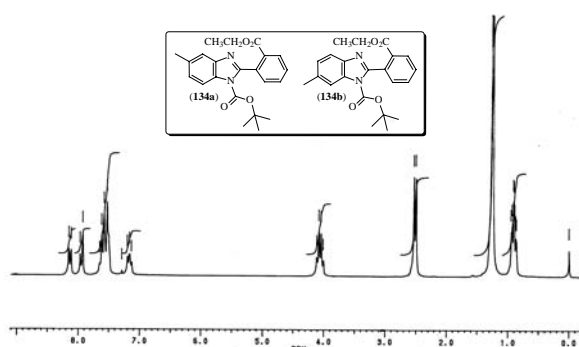
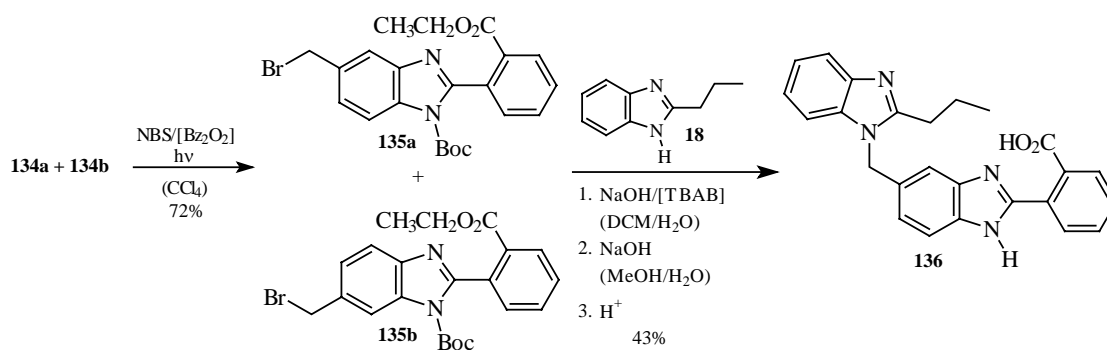


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H do 2-(1-*tert*-butóxicarbonil-5-metil-1H-benzimidazol-2-il)benzoato de etila (**134a**) e de seu isômero 6-metil (**134b**) (CDCl_3).

A mistura de isômeros **134a** e **b** foi então halogenada com NBS para fornecer os respectivos brometos **135a** e **b**. Cabe aqui ressaltar que, ainda que em pequena extensão aparente (CCD), houve a formação de produtos altamente polares durante o processo. Estes foram facilmente eliminados através de uma simples filtração em uma cama de SiO₂. O sistema escolhido para compor a porção “norte” do modelo foi o 2-propilbenzimidazol (**18**). De modo usual, este foi alquilado com os haletos **135a** e **b** com a utilização de um protocolo de transferência de fase. De modo a facilitar o isolamento dos produtos, optamos por efetuar a hidrólise dos ésteres dos isômeros resultantes da alquilação. Para nossa surpresa, o que obtivemos foi, além da pretendida saponificação, a completa remoção do grupo protetor Boc. Devemos lembrar que este grupo é usualmente removido, ao menos de aminas normais, através do tratamento com um meio fortemente ácido (p.e. CF₃COOH em DCM⁹⁷). Em nosso caso, porém, a simples acidificação para a protonação do grupo carboxilato proveniente da hidrólise foi suficiente para realizar a clivagem. Ao final, obtivemos o ácido 2-[5-(2-propilbenzimidazol-1-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]benzóico (**136**) com 43% de rendimento total (Esquema 64).



Esquema 64

Podemos observar no espectro de RMN de ^1H de **136** (Figura 65a) os hidrogênios do grupo propil da porção “norte”, como um tripleto centrado em δ 0,94 ppm (metila terminal), um multiplete integrando dois hidrogênios entre δ 1,72 e 1,82 ppm (metileno central) e um tripleto centrado em δ 2,86 ppm (metileno ligado ao anel). O singleto correspondente aos hidrogênios do carbono benzílico é observado em δ 5,59 ppm. Os onze hidrogênios dos carbonos aromáticos são encontrados como uma série de multipletos entre δ 7,01 e 7,82 ppm. No caso do espectro de IV de **136** (Figura 65b), o mesmo encontrando-se em sua forma zwitteriônica, observamos a banda larga do estiramento axial N-H (estendida pela banda de combinação) entre 3400 e 2100 cm^{-1} e a banda de estiramento axial simétrico do grupo carboxilato em 1372 cm^{-1} .

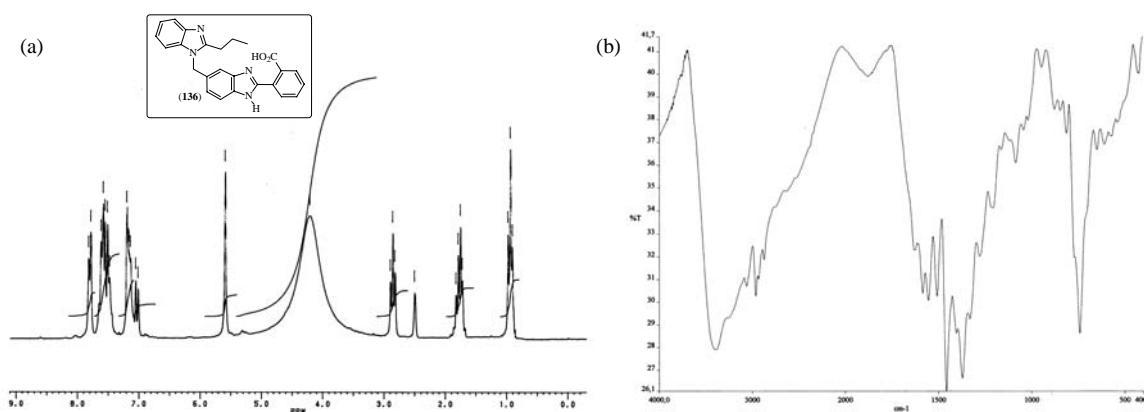


Figura 65. Espectros de RMN de ^1H (a) ($\text{DMSO-}d_6$) e IV (b) do ácido 2-[5-(2-propil benzimidazol-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]benzóico (**136**).

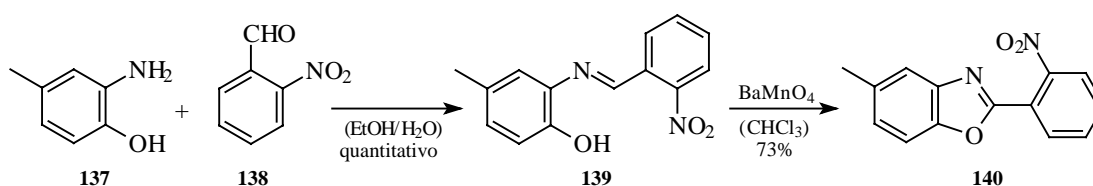
6.2 O Sistema Benzoxazol

De modo geral, os mesmos protocolos utilizados para a síntese de benzimidazóis (vide Seção 6.1) são empregados na preparação de benzoxazóis, sendo o mais comum a

ciclização oxidativa de iminas, estas geradas a partir da condensação de um 2-aminofenol com um aldeído aromático.^{94,98}

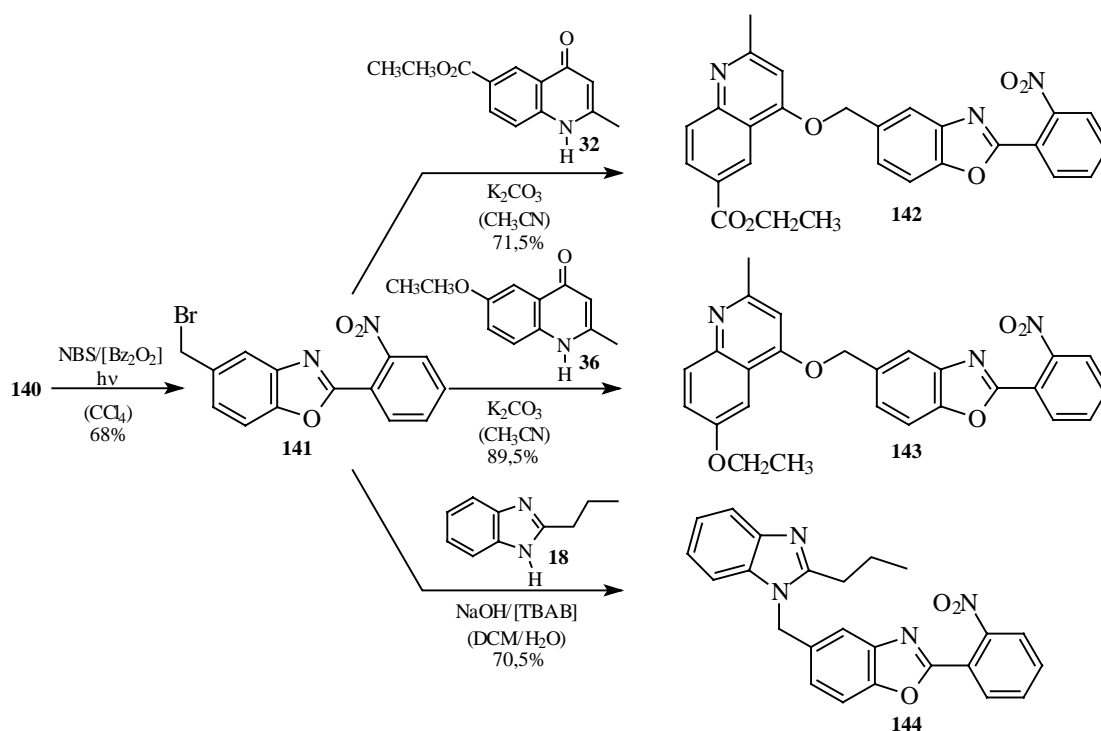
Nestes termos, o que realizamos foi a adaptação de metodologias conhecidas para a construção de alguns intermediários sintéticos que possam ser convertidos em modelos de antagonistas dos receptores da angiotensina II, contendo o sistema benzoxazol como espaçador heterocíclico.

Inicialmente, preparamos o 4-metil-2-[(2-nitrobenzilideno)amino]fenol (**139**), a partir da condensação do 4-metil-2-aminofenol (**137**) com o 2-nitrobenzaldeído (**138**), em EtOH/H₂O. A ciclização oxidativa de **139** para a formação do benzoxazol **140** foi efetuada através do tratamento com BaMnO₄, de acordo com o protocolo geral descrito por Venkataramani e Srivastava⁹⁸ (Esquema 65).

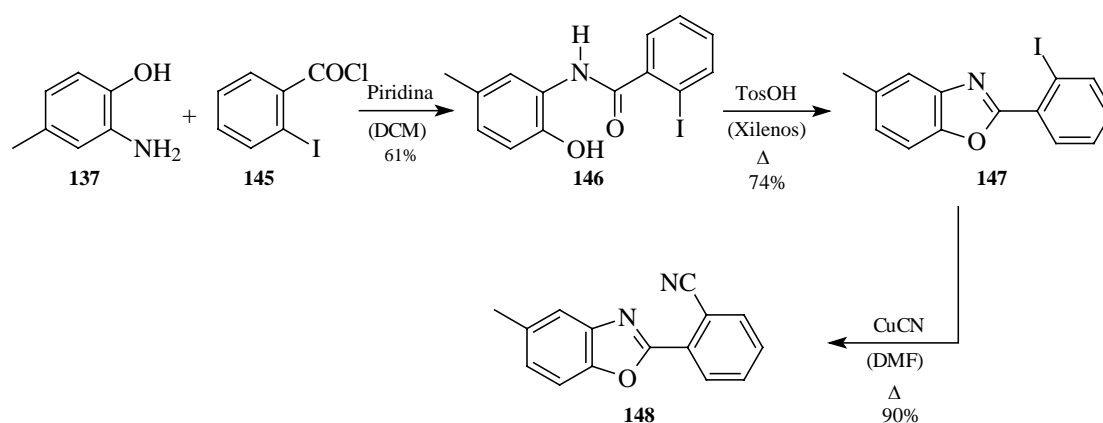


Esquema 65

O brometo benzílico **141**, gerado através do tratamento do benzoxazol **140** com NBS, foi o ponto de partida para a construção de alguns intermediários sintéticos (Esquema 66), que permitem, a partir da redução do grupo nitro presente, a formação, por exemplo, do isómero ácido triflamida (e neste caso, do modelo final já pronto).

**Esquema 66**

Intermediários sintéticos benzoxazólicos análogos aos compostos **142** e **144**, contendo o grupo ciano em lugar do grupo nitro, com a possibilidade de incorporação do isómero ácido tetrazólico, também foram preparados. Primeiramente, a *N*-(2-hidróxi-5-metilfenil)-2-iodobenzamida (**146**) foi sintetizada através do tratamento do 4-metil-2-aminofenol (**137**) com o cloreto de 2-iodobenzofila (**145**) em DCM na presença de piridina, em 61% de rendimento. Sob forte aquecimento (refluxo em xilenos) e na presença de excesso de ácido *p*-toluenossulfônico,⁹⁹ a amida **146** foi ciclodesidratada para fornecer o respectivo benzoxazol **147** com 74% de rendimento. Por sua vez, o tratamento do iodeto **147** com CuCN (a reação de Rosenmund-von Braun) em DMF resultou na 2-(5-metilbenzoxazol-2-il)benzonitrila (**148**) com 90% de rendimento (Esquema 67).



Os espectros de RMN de ^1H e de IV do espaçador **148** são mostrados na figuras 66a e 66b, respectivamente. No que diz respeito ao espectro de RMN de ^1H , observam-se os hidrogênios da metila como um singlete em δ 2,50 ppm, e os hidrogênios dos carbonos aromáticos como uma série de multipletos entre δ 7,21 e 8,39 ppm. Já com relação ao espectro de IV de **148**, a banda mais importante à ser observada é aquela resultante do estiramento axial $\text{C}\equiv\text{N}$, em 2224 cm^{-1} .

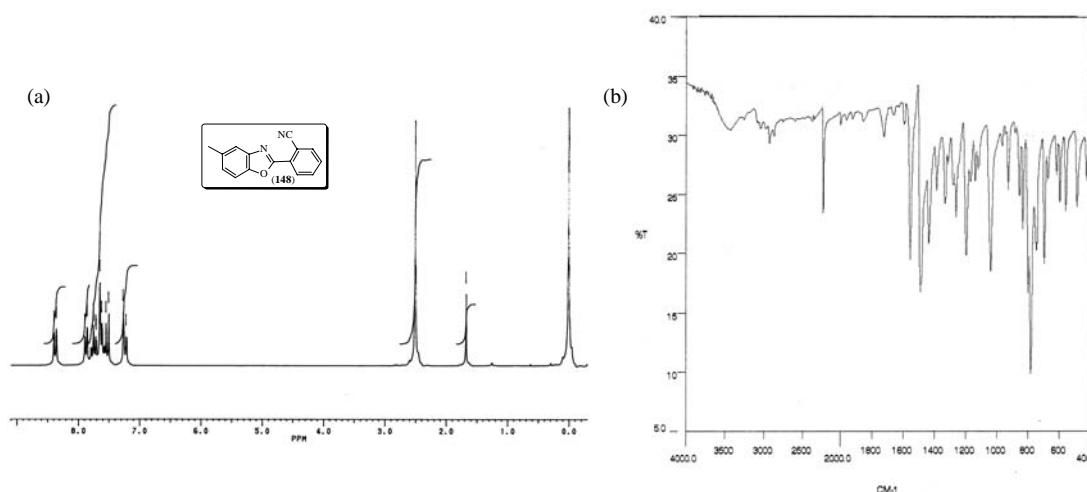
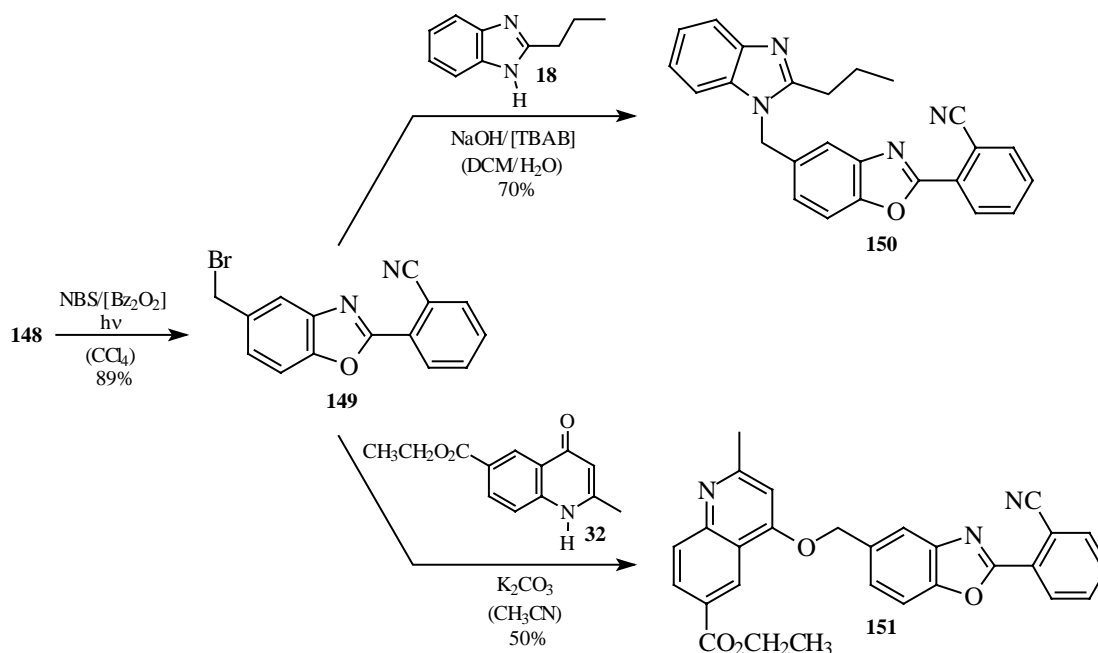


Figura 66. Espectros de RMN de ^1H (a) (CDCl_3) e IV (b) do 2-(5-metilbenzoxazol-2-il) benzonitrila (**148**).

A halogenação benzílica de **148** com NBS produziu o brometo **149**, ao qual foram incorporados o 2-propilbenzimidazol (**18**) e o 2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-6-carboxilato de etila (**32**), para comporem a porção “norte” nos intermediários sintéticos **150** e **151**, respectivamente, conforme mostrado no esquema 68.

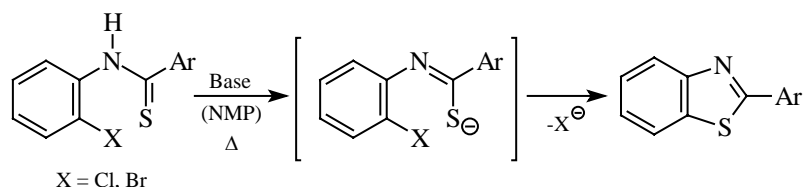


Esquema 68

6.3 O Sistema Benzotiazol

2-Arilbenzotiazóis são sintetizados normalmente através de duas rotas principais, sendo a mais comum aquela que envolve a condensação de um 2-aminotiofenol com aldeídos, ácidos carboxílicos ou nitrilas aromáticas. Este método, porém, sofre pela dificuldade encontrada na preparação de 2-aminofenóis substituídos, em razão da facilidade com que esses compostos sofrem oxidação. Outro método baseia-se na ciclização promovida por K₃Fe(CN)₆ (Reação de Jacobson), de tiobenzanilidas.^{100,101}

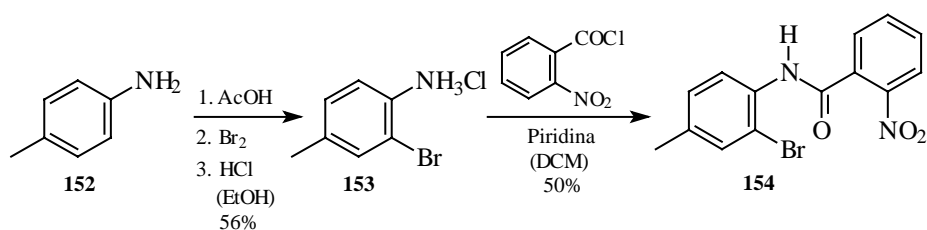
Uma metodologia que vem se tornando cada vez mais comum, baseada no trabalho de Spitulnik,^{102,103} envolve o deslocamento nucleofílico de haletos de arila em 2-halotiobenzanilidas em solventes como NMP (*N*-metilpirrolidinona) (Esquema 69).



Esquema 69

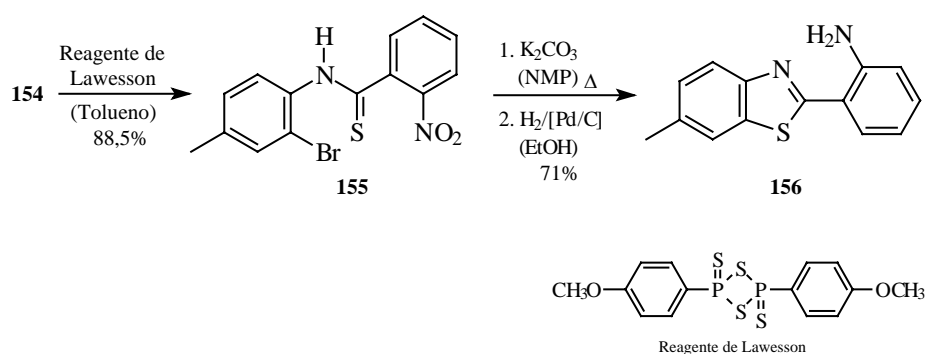
Em se considerando a relativa facilidade na execução desse protocolo, postulamos sua utilização na preparação de espaçadores benzotiazólicos para uma possível aplicação na síntese de antagonistas dos receptores da angiotensina II. Ainda que apenas parciais, alguns resultados interessantes foram obtidos.

Primeiramente, havia a necessidade de se preparar uma anilina adequadamente substituída. Assim, através da bromação regioseletiva da *p*-toluidina (**152**), utilizando uma descrição da literatura,¹⁰⁴ obtivemos a 2-bromo-4-metil-anilina (hidrocloro) (**153**). Por sua vez, o tratamento de **153** com cloreto de 2-nitrobenzoíla na presença de piridina em DCM, forneceu a *N*-(2-bromo-4-metilfenil)-2-nitrobenzamida (**154**) com 50% de rendimento (Esquema 70).



Esquema 70

O tratamento da amida **154** com o reagente de Lawesson em tolueno, resultou na correspondente tioamida **155**, com 88,5% de rendimento. A ciclização para a formação do anel benzotiazólico foi efetuada em NMP, na presença de K_2CO_3 como base. Como obtivemos o suposto produto como um óleo, optamos por reduzir diretamente o grupo nitro, com H_2 na presença de uma quantidade catalítica de Pd/C (10%), de modo a facilitar a purificação do material. Esse processo nos forneceu o 2-(2-aminofenil)-6-metilbenzotiazol (**156**), como um sólido, com 71% de rendimento total (Esquema 71).



Esquema 71

No espectro de RMN de 1H de **156** (Figura 67a), observam-se os hidrogênios da metila como um singlete em δ 2,49 ppm, e os hidrogênios do grupo amino como um singlete largo em δ 6,37 ppm. Os hidrogênios dos carbonos aromáticos (7 hidrogênios) encontram-se compreendidos entre δ 6,74 e 7,86 ppm. Já no espectro de IV de **156** (Figura 67b), podemos distinguir as bandas de estiramento axial N-H assimétrico e simétrico em 3458 e 3286 cm^{-1} , respectivamente, além da banda de estiramento C=N em 1614 cm^{-1} .

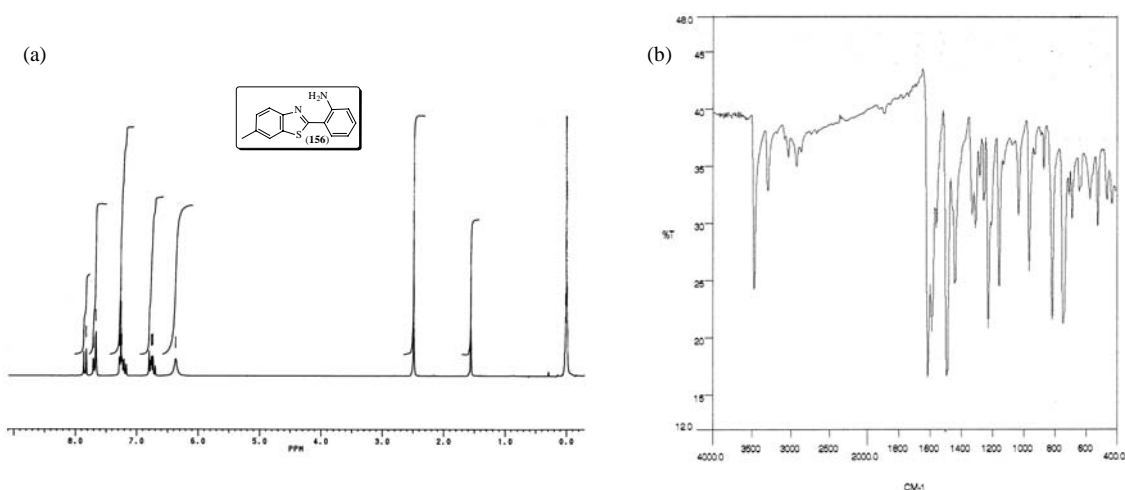
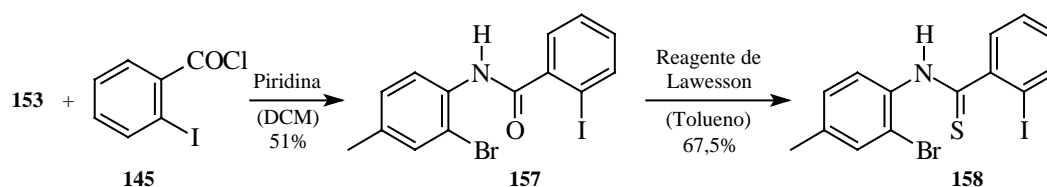


Figura 67. Espectros de RMN de ^1H (a) (CDCl_3) e de IV (b) do 2-(2-aminofenil)-6-metil benzotiazol (**156**).

A mesma seqüência básica de reações foi utilizada para a construção do benzotiazol análogo contendo um substituinte iodo, em lugar do grupo amino de **156**.

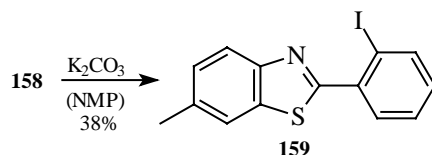
Assim, o tratamento da anilina **153** com o cloreto de 2-iodobenzoíla (**145**) em DCM na presença de piridina forneceu a amida correspondente **157** em 51% de rendimento, que por sua vez foi tratada com o reagente de Lawesson, para conduzir à *N*-(2-bromo-4-metilfenil)-2-iodotiobenzamida (**158**), com 67,5% de rendimento (Esquema 72).



Esquema 72

Quando do acompanhamento da reação de ciclização de **158**, sob as mesmas condições aplicadas para a tioamida **155** ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{NMP}$), observamos a formação de dois

produtos distintos, algo em princípio inesperado. A separação cromatográfica destes nos forneceu, como o material menos polar, o 2-(2-iodofenil)-6-metilbenzotiazol (**159**) desejado, porém com um rendimento bastante baixo (38%) (Esquema 73).



Esquema 73

Tanto o espectro de RMN de ^1H (hidrogênios da metila em δ 2,52 ppm e hidrogênios dos carbonos aromáticos, num total de sete, entre δ 7,10 e 8,04 ppm) (Figura 68a), quanto de massas (pico do íon molecular sendo o próprio pico base, com relação $m/z = 351$) (Figura 68b), além da análise elementar, confirmam a estrutura atribuída ao benzotiazol **159**.

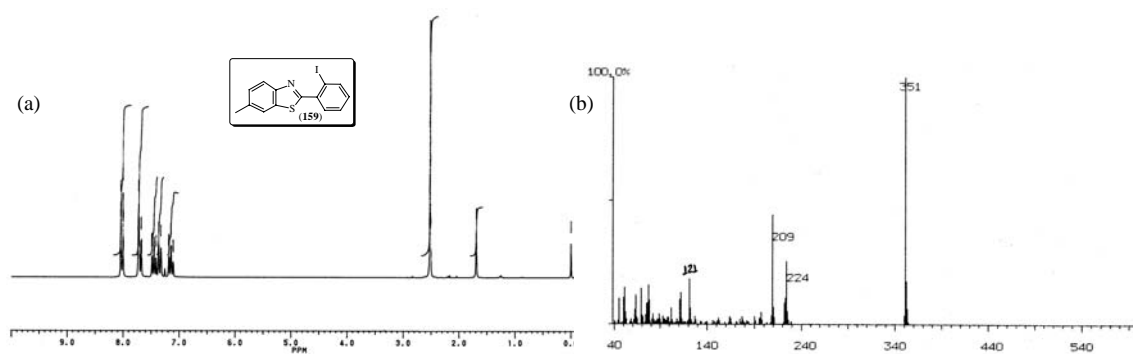


Figura 68. Espectros de RMN de ^1H (a) (CDCl_3) e de massas (b) do 2-(2-iodofenil)-6-metil benzotiazol (**159**).

Com relação ao subproduto obtido da reação (370 mg, a partir de 2,00 g da tioamida **158**), a elucidação estrutural do mesmo é um pouco mais complicada. Em primeiro lugar, o espectro de RMN de ^1H (bem como de ^{13}C) desse produto (Figura 69), indica a presença de duas metilas (singletos em δ 2,38 e 2,54 ppm), além do que, quando da adição de D_2O , nenhuma troca foi observada.

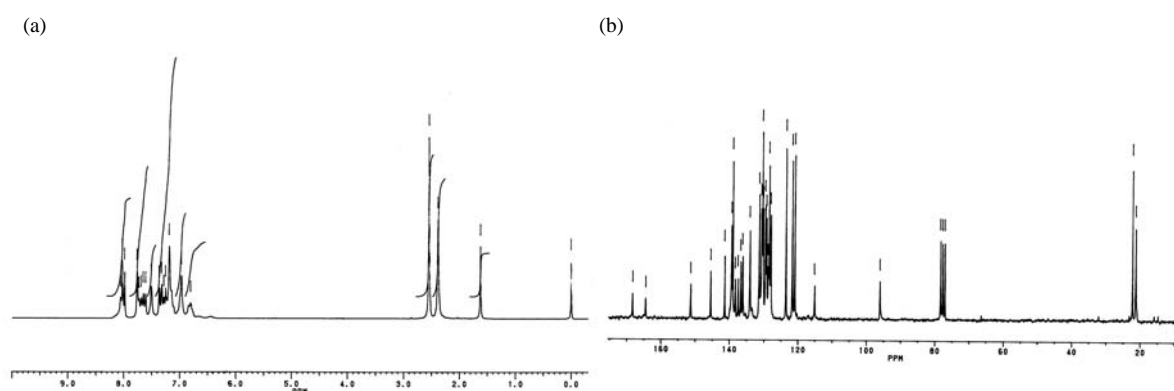


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) do subproduto **160** (CDCl_3).

Esses resultados sugerem, em princípio, a existência de uma estrutura dimérica. Com base nos dados de análise elementar, propusemos a estrutura **160** (Figura 70) para esse subproduto.

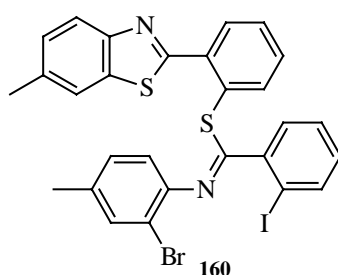


Figura 70. Estrutura proposta para o subproduto **160**.

Ainda que o espectro de massas (Figura 71) não apresente um pico que corresponda a um íon molecular compatível com a estrutura **160**, o pico base observado, com relação $m/z = 398$, poderia ser gerado de acordo com a fragmentação mostrada no esquema 74.

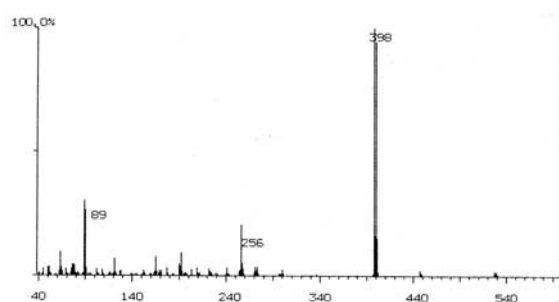
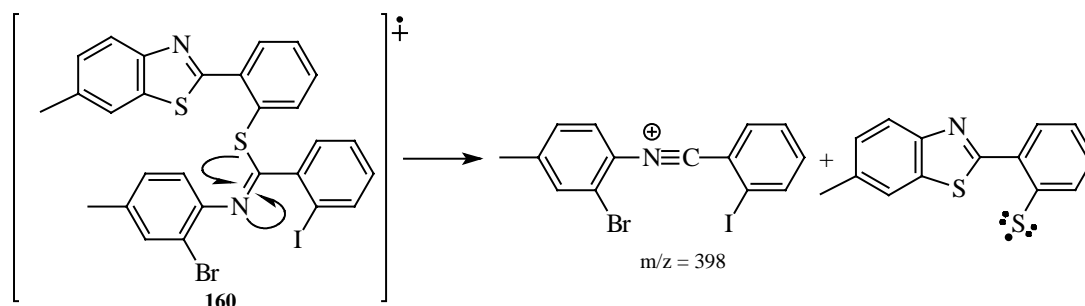


Figura 71. Espectro de massas do subproduto **160**.



Esquema 74

Sem dúvida, muitos problemas surgem na tentativa de explicação para a formação do subproduto **160**, pelo menos com relação à estrutura proposta. Em primeiro lugar, Spitulnik¹⁰² sugere, como já citado, um mecanismo de substituição nucleofílica aromática para a reação. Em princípio, há poucas dúvidas quanto a isso. Seria muito difícil acreditar que uma base como o K_2CO_3 , mesmo que em NMP, fosse capaz de

gerar um “benzino”. Assim sendo, a ordem esperada de reatividade nesse tipo de mecanismo é $F > Cl > Br > I$, já que a etapa lenta no processo é exatamente o ataque nucleofílico, isso porque o flúor é capaz de polarizar muito mais o anel, facilitando assim o ataque pelo nucleófilo. Com isso em mente, como explicar que no dímero proposto **160** tenha ocorrido a substituição de um iodeto? Além do mais, esse processo implica um ataque intermolecular, quando o ataque intramolecular (que resultaria no produto desejado), principalmente para a formação de um anel de cinco membros, deveria ser muito mais rápido. Em adição a isso, a aromatização resultante da formação do anel benzotiazólico é também um ponto em aparente contradição com a formação de **160**.

Apesar de tudo, as evidências são fortes no sentido da formação do dímero **160**, ainda que somente estudos mais detalhados poderão confirmar essa atribuição estrutural.

7 4,5-Dihidropiridazinonas como Porção “Norte”

Na seção 2.3.4 foram mostrados alguns potentes antagonistas dos receptores da angiotensina II contendo anéis de seis membros na porção “norte”, com o espaçador sendo conectado através de um átomo de carbono do sistema heterocíclico. Nesta seção descrevemos a síntese de alguns modelos contendo o sistema 4,5-dihidropiridazinona na porção “norte”, com o espaçador sendo a ele conectado através do átomo de carbono da posição 4. A similaridade estrutural entre os modelos propostos e o antagonista SL 910102 pode ser observada na figura 72.

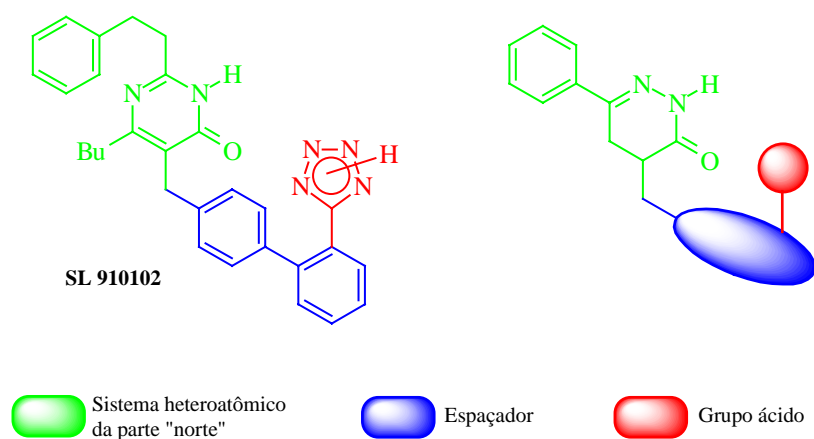
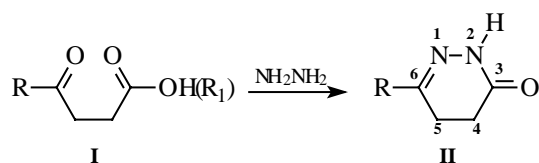


Figura 72. Representação esquemática geral do sistema 4,5-dihidropiridazinona na composição da porção “norte” de antagonistas dos receptores da angiotensina II.

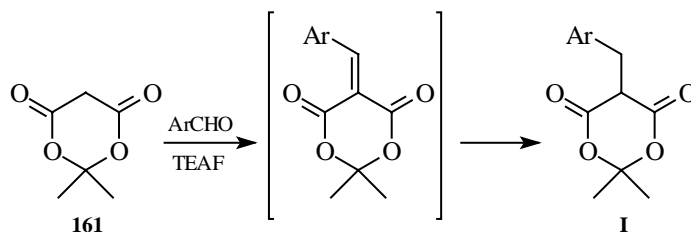
7.1 Aspectos Sintéticos

O método clássico para a síntese de piridazinonas (**II**) envolve a condensação de hidrazina com ácidos ou ésteres γ -oxocarboxílicos (**I**) (Esquema 75).



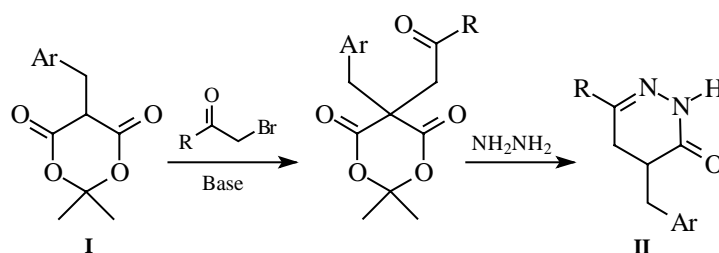
Esquema 75

Num interessante trabalho, Tóth e Köver descreveram o uso de derivados do ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) (**161**) na síntese de 4,5-dihidropiridazinonas substituídas na posição 4.^{105,106} Este protocolo inicia com a condensação redutiva do ácido de Meldrum com aldeídos aromáticos, sob a ação de formato de trietilamônio (TEAF), produzindo os respectivos derivados alquilados (**I**) (Esquema 76). Esta metodologia permite a obtenção do derivado monoalquilado exclusivamente, o que é muito difícil com o uso de métodos convencionais (base + haleto de alquila), onde produtos de dialquilação são comumente formados em quantidades inaceitavelmente elevadas.



Esquema 76

O derivado **I** é por sua vez alquilado com uma α -halocetona, e em seguida tratado com hidrazina, o que causa a ciclização e descarboxilação, levando à respectiva 4,5-dihidropiridazinona-4,6-dissubstituída (**II**), normalmente com bons rendimentos totais (Esquema 77).

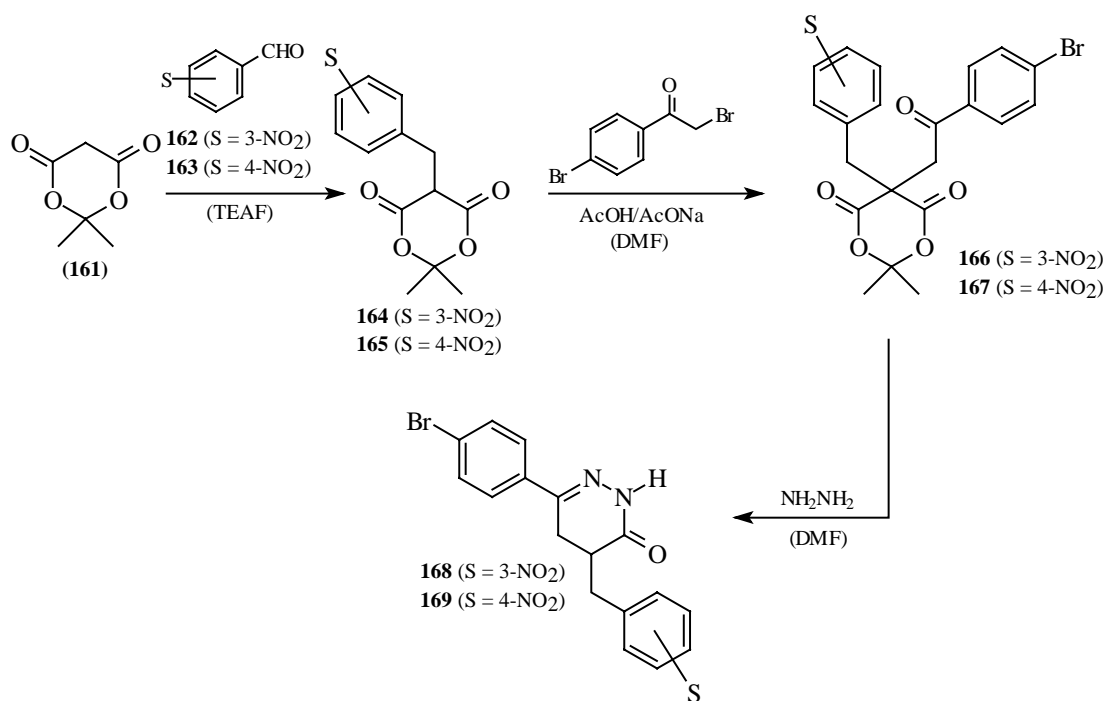


Esquema 77

Como se vê, a estrutura do aldeído aromático é que define, em termos dos modelos a serem construídos, a natureza do espaçador.

7.2 Construção de Nitro Derivados

Inicialmente, construímos alguns intermediários sintéticos baseados no sistema piridazinona com espaçadores contendo substituintes nitro que possibilitam, em princípio, a partir de transformações simples, a preparação de diversos diferentes modelos. Na etapa de condensação, o ácido de Meldrum (**161**) foi tratado com os comercialmente disponíveis 3-nitro (**162**) e 4-nitrobenzaldeído (**162**), em TEAF. A alquilação dos derivados formados com brometo de 4-bromofenacila e subsequente tratamento com hidrazina levou às respectivas 4,5-dihidropiridazinonas com bons rendimentos (Esquema 78; Tabela 12).

**Esquema 78****Tabela 12.** Derivados do ácido de Meldrum e piridazinonas com substituintes nitro

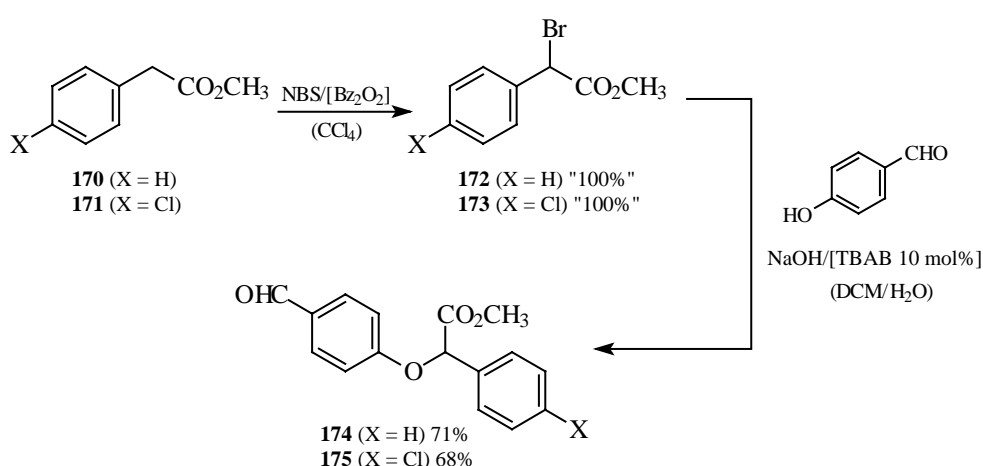
Aldeído	Derivado monoalquilado (%)	Derivado dialquilado (%)	Dihidropiridazinona (%)
162	164 (66)	166 (75)	168 (78)
163	165 (82)	167 (67)	169 (84,5)

7.3 Espaçadores do Tipo Fenóxifenilacético

Espaçadores do tipo fenóxifenilacético são encontrados em alguns antagonistas chamados balanceados, ou seja, antagonistas com afinidade tanto pelos receptores do subtipo AT₁ quanto do subtipo AT₂ (vide Seção 2.3.9). Tendo em vista o grande interesse existente no desenvolvimento de antagonistas com essa atividade dual,

planejamos uma rota sintética onde um espaçador dessa natureza pudesse ser incorporado ao sistema piridazinona.

Como já foi citado, de acordo com o protocolo de Tóth, a porção estrutural relativa ao espaçador nos modelos deriva diretamente do aldeído à ser condensado com o ácido de Meldrum (**161**), já na primeira etapa sintética. Disso resultava a necessidade de preparação de um aldeído já possuidor da porção fenóxifenilacético. Com isso em mente, efetuamos inicialmente a halogenação benzílica, com NBS na presença de uma quantidade catalítica de peróxido de benzoíla, tanto do fenilacetato de metila (**170**), quanto do 4-clorofenilacetato de metila (**171**), obtendo os respectivos brometos (**172** e **173**) quantitativamente (graus de pureza de 86 e 78%, respectivamente, determinados por RMN). Por sua vez, a alquilação do 4-hidróxibenzaldeído com os haletos **172** e **173**, sob condições de transferência de fase (de acordo com McKillop e colaboradores¹⁰⁷), levou aos produtos desejados (os aldeídos incorporando a porção fenóxifenilacético) **174** e **175**, respectivamente, conforme mostrado no esquema 79.



Esquema 79

O espectro de RMN de ^1H do aldeído **174**, apresentado na figura 73, é ilustrativo para esses derivados.

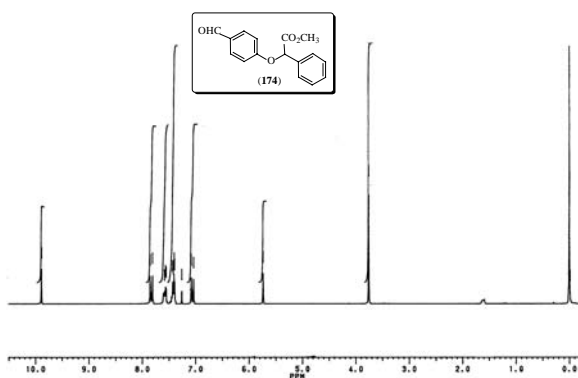
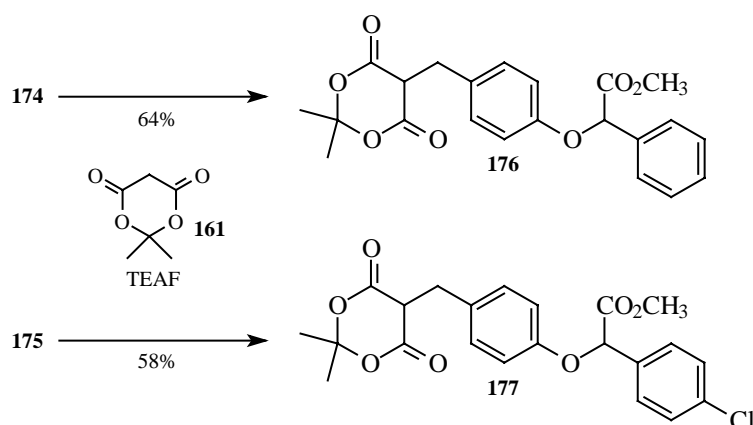


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H do 2'-(4-formilfenóxi)fenilacetato de metila (**174**) (CDCl_3).

No espectro de RMN de ^1H podemos observar os hidrogênios da metoxila como um singlete em δ 3,75 ppm; o hidrogênio α -carbonílico como um singlete em δ 5,73 ppm; dois dubletos centrados em δ 7,05 e 7,83 ppm, integrando dois hidrogênios cada um, referentes ao anel aromático dissustituído; um multipletto entre δ 7,39 e 7,59 ppm, integrando os cinco hidrogênios do anel aromático monossustituído e finalmente um singlete em δ 9,88 ppm referente ao hidrogênio do aldeído.

A condensação redutiva do ácido de Meldrum (**161**) com os aldeídos **174** e **175** promovida por TEAF forneceu os respectivos derivados monoalquilados **176** e **177** com rendimentos razoáveis (Esquema 80).

*Esquema 80*

Tomando como exemplo o espectro de RMN de ¹H de **176** (Figura 74), pode-se observar os hidrogênios das metilas geminadas como dois singletos em δ 1,43 e 1,71 ppm; os dois hidrogênios do carbono metilênico benzílico como um dubleto ($J = 4,8$ Hz) centrado em δ 3,41 ppm; o hidrogênio do carbono metínico da porção do ácido de Meldrum, como um tripleto parcialmente encoberto ($J = 4,8$ Hz) centrado em δ 3,71 ppm; os hidrogênios do grupo metóxi como um singlete em δ 3,73 ppm; um singlete correspondente ao hidrogênio do carbono metínico α ao grupo carbometoxi em δ 5,60 ppm e finalmente os hidrogênios dos sistemas aromáticos entre δ 6,83 e 7,57 ppm.

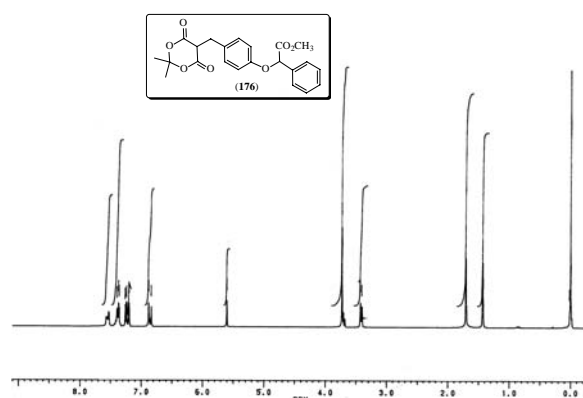
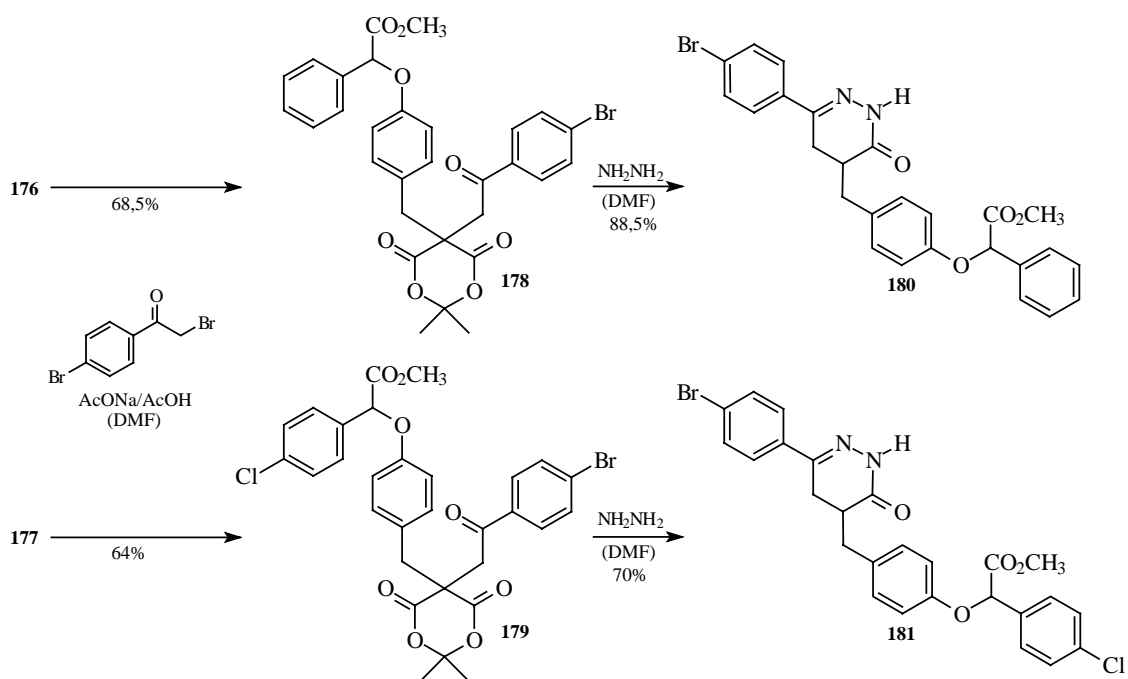


Figura 74. Espectro de RMN de ^1H do 2'-[4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il metil)fenóxi]fenilacetato de metila (**176**) (CDCl_3).

O tratamento de **176** e **177** com o brometo de 4-bromofenacila em DMF na presença de AcONa e AcOH forneceu os respectivos produtos dialquilados **178** e **179** que por sua vez foram convertidas às dihidropiridazinonas **180** e **181** com bons rendimentos totais, conforme mostrado no esquema 81.



Esquema 81

No espectro de RMN de ^1H da dihidropiridazinona **180** (Figura 75a), tomada como exemplo, podem ser distinguidos dois multipletos (referentes aos três hidrogênios dos carbonos alifáticos do heterociclo e aos dois hidrogênios do carbono benzílico vizinho ao mesmo), um entre δ 2,49 e 2,84 ppm, integrando quatro hidrogênios e o outro entre δ 3,13 e 3,30 integrando um hidrogênio; o singlete referente aos hidrogênios do grupo carbometoxi em δ 3,75 ppm; o singlete referente ao hidrogênio α ao éster em δ 5,61 ppm ; os hidrogênios dos carbonos aromáticos entre δ 6,85 e 7,56 ppm, e o hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio como um singlete largo em δ 8,73 ppm.

Já no espectro de IV de **180** (Figura 75b), podem ser observadas a banda de estiramento axial N-H em 3228 cm^{-1} e as bandas de estiramento axial C=O do éster em 1762 cm^{-1} e da dihidropiridazinona em 1664 cm^{-1} .

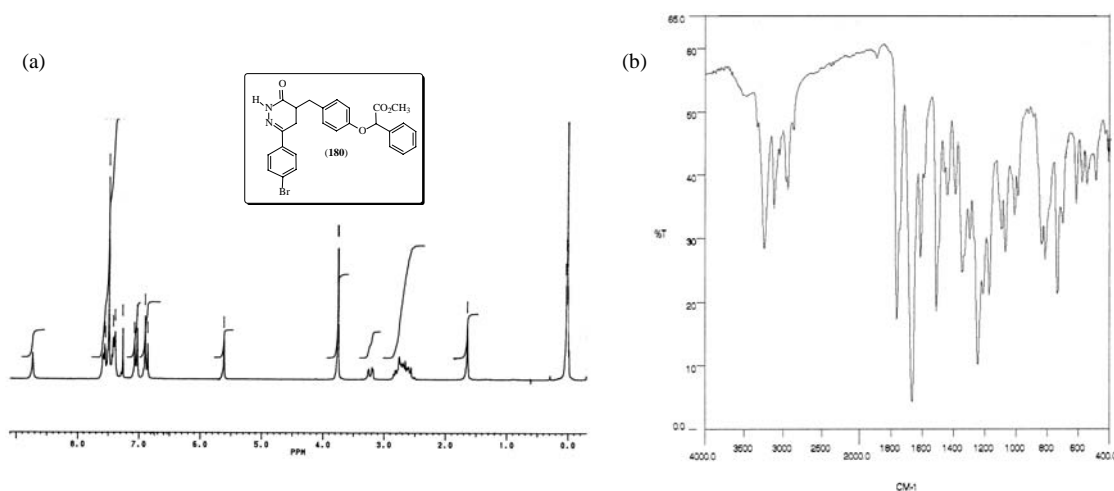
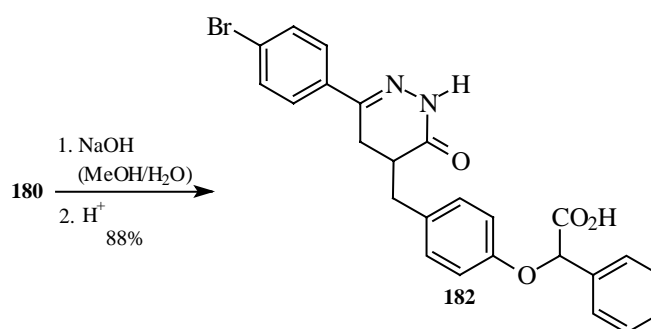


Figura 75. Espectros de RMN de ^1H (a) (CDCl_3) e IV (b) da 2'-[4-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenóxi]fenilacetato de metila (**180**).

Até onde sabemos, nenhum estudo existe na literatura relacionado à estabilidade química de dihidropiridazinonas. Assim sendo, ao escolhermos arbitrariamente o composto **180** para a obtenção do modelo ácido final, através da saponificação do éster presente, temíamos que o sistema heterocíclico pudesse não sobreviver ao meio básico à ser utilizado.

Entretanto, para nossa satisfação, não observamos qualquer alteração na natureza do heterociclo, e assim obtivemos o respectivo ácido **182** com 88% de rendimento, após 1 h de aquecimento do éster **180** em MeOH/H₂O na presença de NaOH (o aquecimento foi necessário em razão da completa insolubilidade do éster no meio reacional à frio) (Esquema 82).



Esquema 82

No espectro de RMN de ¹H de **182** (Figura 76a), o desaparecimento do sinal dos hidrogênios do éster (vide Figura 75a) comprova a hidrólise completa do mesmo. Além disso, o multiplete entre δ 2,51 e 3,04 ppm, integrando cinco hidrogênios e o singlete em δ 11,06 ppm, comprovam a manutenção do sistema heterocíclico. No espectro de IV de **182** (Figura 76b), por sua vez, observa-se a banda de estiramento axial N-H em 3247 cm⁻¹ sobreposta à banda larga de estiramento axial O-H do ácido (≈3300-2200 cm⁻¹).

Distinguem-se também as bandas de estiramento axial C=O do ácido, em 1726 cm^{-1} e da dihidropiridazinona em 1670 cm^{-1} .

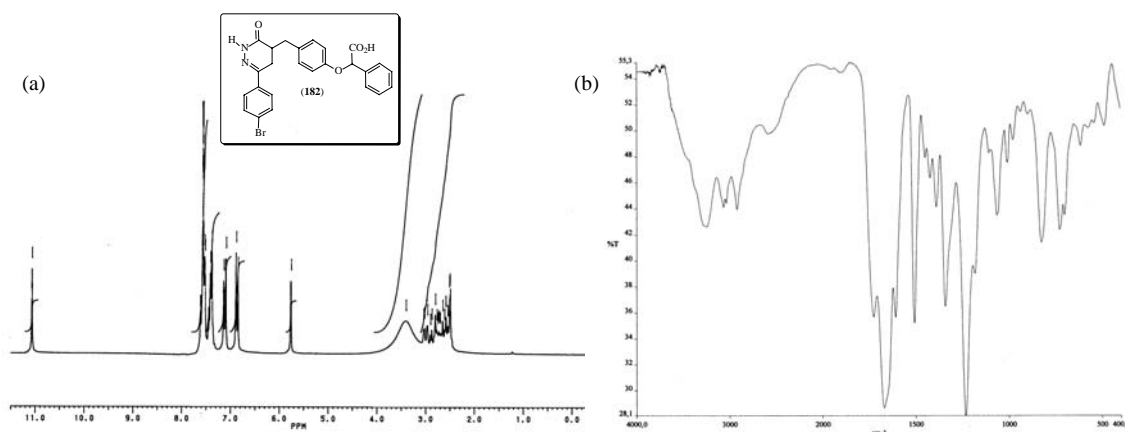


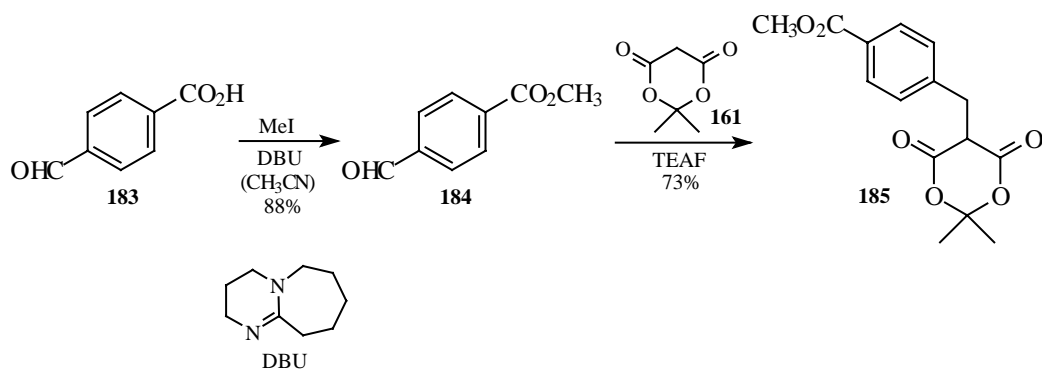
Figura 76. Espectros de RMN de ^1H (a) ($\text{DMSO-}d_6$) e IV (b) do ácido 2'-[4-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenóxi]fenilacético (**182**).

7.4 Incorporação do Espaçador Fenílico

Vimos na seção 2.2 que o SK&F 108566 (eprosartan) é um dos únicos antagonistas dos receptores da angiotensina II desenvolvidos diretamente a partir dos benzimidazóis do grupo Takeda, incorporando um simples espaçador fenílico entre a porção “norte” e o grupo ácido. Com isso, imaginamos a construção de um modelo contendo o heterociclo dihidropiridazinona que incorporasse, como o eprosartan, um espaçador fenílico.

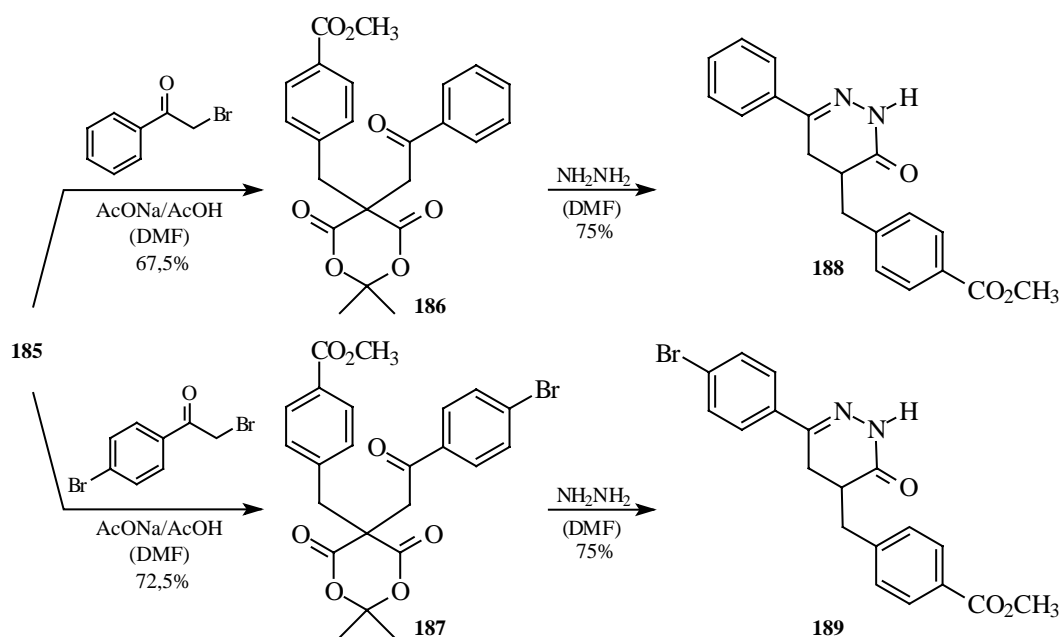
Assim sendo, nossa rota sintética iniciou com a “esterificação” do comercialmente disponível ácido 4-formilbenzóico (**183**) através de seu tratamento com MeI na presença de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) em CH_3CN , que forneceu o 4-formilbenzoato de metila (**184**) em 88% de rendimento. Por sua vez, a

condensação reductiva do ácido de Meldrum (**161**) com o aldeído **184** resultou no derivado monoalquilado **185** com 73% de rendimento (Esquema 83).



Esquema 83

Ao seu turno, **185** foi alquilado com os brometos de fenacila e de 4-bromofenacila, gerando os respectivos derivados dialquilados **186** e **187**. O tratamento destes com NH₂NH₂ em DMF forneceu as dihidropiridazinonas **188** e **189** com bons rendimentos, como mostrado no esquema 84.



Esquema 84

A cristalização cuidadosa da dihidropiridazinona **189** nos forneceu monocristais adequados para a análise do mesmo através da difração de raios-X. Os respectivos dados cristalográficos são apresentados a seguir:

Dados cristalográficos: $C_{19}H_{17}BrN_2O_3$, $M = 401,26$, triclinico, $a = 5,9960(10)$, $b = 8,9620(10)$, $c = 17,546(3)$ Å, $U = 886,9(2)$ Å³, $T = 293(2)$ K, grupo espacial $P-1$, $Z = 2$, $\mu = 2,337$ mm⁻¹, 3368 reflexões medidas, 3151 únicas ($R_{int} = 0,0242$) as quais foram utilizadas em todos os cálculos. O $wR(F^2)$ final foi 0,1065 (todos os dados).

O desenho ORTEP de **189** é mostrado na figura 77 (a numeração dos átomos é arbitrária).

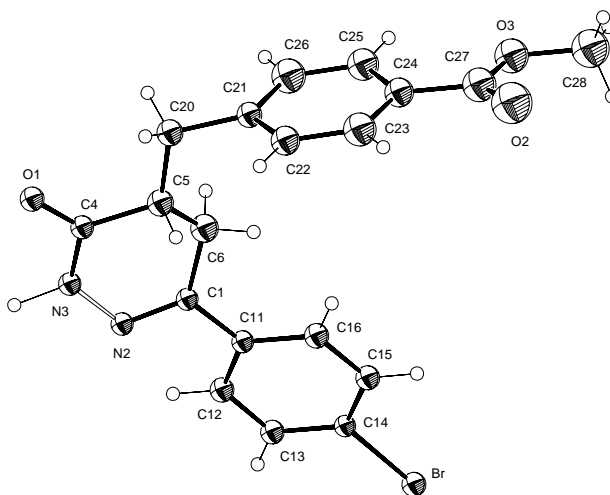


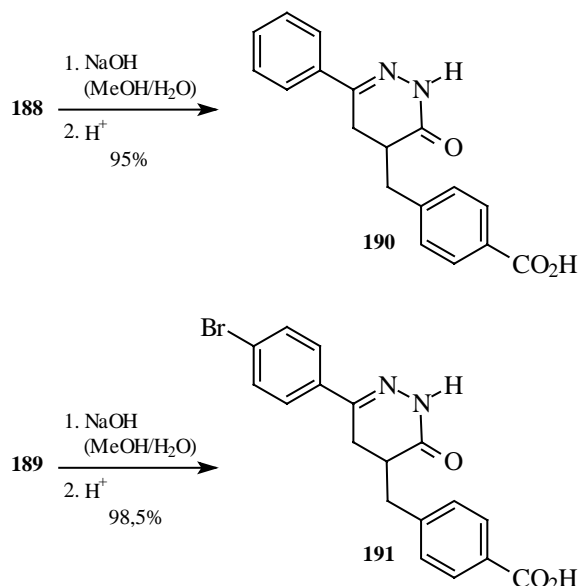
Figura 77. Visão em perspectiva da estrutura molecular do 4-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]benzoato de metila (**189**).

Uma seleção de distâncias bem como de ângulos de ligação para o 4-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]benzoato de metila (**189**) é apresentada na tabela 13.

Tabela 13. Distâncias [Å] e ângulos [°] selecionados para o 4-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]benzoato de metila (**189**)

Ligação	Distância	Ligação	Ângulo
O(1)-C(4)	1,230(4)	N(2)-C(1)-C(6)	120,9(4)
C(1)-N(2)	1,274(5)	N(2)-C(1)-C(11)	117,2(3)
C(1)-C(6)	1,471(6)	C(6)-C(1)-C(11)	121,7(4)
C(1)-C(11)	1,482(5)	C(1)-N(2)-N(3)	117,3(3)
N(2)-N(3)	1,394(4)	C(4)-N(3)-N(2)	126,4(3)
N(3)-C(4)	1,343(5)	O(1)-C(4)-N(3)	120,9(4)
C(4)-C(5)	1,505(6)	O(1)-C(4)-C(5)	123,4(4)
C(5)-C(6)	1,370(6)	N(3)-C(4)-C(5)	115,7(3)
C(5)-C(20)	1,485(6)	C(6)-C(5)-C(20)	125,8(4)
C(11)-C(12)	1,391(5)	C(6)-C(5)-C(4)	114,1(4)
		C(20)-C(5)-C(4)	113,7(3)
		C(5)-C(6)-C(1)	119,0(4)
		C(12)-C(11)-C(16)	118,1(3)
		C(12)-C(11)-C(1)	120,6(3)
		C(16)-C(11)-C(1)	121,3(3)
		C(5)-C(20)-C(21)	112,0(3)

Finalmente, a hidrólise dos ésteres **188** e **189** forneceu os respectivos ácidos **190** e **191** com excelentes rendimentos (Esquema 85).



Esquema 85

Tomado como exemplo, o espectro de RMN de ¹H de **191** (Figura 78a) mostra um multiplete entre δ 2,50 e 3,20 ppm referente aos três hidrogênios dos carbonos alifáticos do heterociclo e aos dois hidrogênios do carbono benzílico; os hidrogênios dos carbonos aromáticos entre δ 7,33 e 7,88 ppm e o hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio como um singlete em δ 11,10 ppm. Já o espectro de IV de **191** (Figura 78b) mostra uma banda de estiramento axial O-H do ácido entre 3500-2100 cm⁻¹ sobreposta à banda de estiramento axial N-H em 3213 cm⁻¹. Observam-se também as bandas de estiramento axial C=O do ácido, em 1693 cm⁻¹ e da dihidropiridazinona em 1655 cm⁻¹.

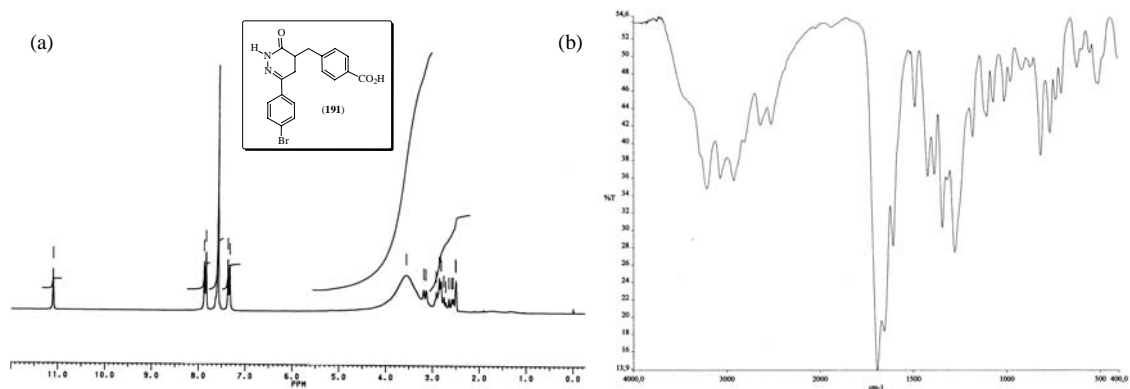


Figura 78. Espectros de RMN de ^1H (a) ($\text{DMSO-}d_6$) e IV (b) do ácido 4-[6-(4-bromo fenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]benzóico (**191**).

8 Testes Farmacológicos

Uma avaliação farmacológica prévia foi executada com alguns dos compostos modelo preparados. Estes testes foram efetuados de modo a se medir a atenuação da resposta pressora à administração intravenosa de angiotensina II em ratos normotensos (Wistar). O derivado benzimidazólico **21** e os derivados quinolínicos **49**, **50** e **55** resultaram em uma atenuação dose-dependente da resposta pressora à angiotensina II na ordem de 23 a 50% (3–10 mg/Kg). O maior problema enfrentado, que impediu a avaliação de um número maior de modelos, foi a carência de veículos adequados que permitissem a solubilização dos compostos para a administração intravenosa.

De modo geral, os testes mais confiáveis para a avaliação da potência de um antagonista dos receptores da AII são realizados com ratos espontaneamente hipertensos. Cabe lembrar que o próprio losartan é inativo em ensaios de atenuação da resposta pressora em ratos normotensos. Ainda assim, os resultados obtidos com os modelos testados são, no mínimo, encorajadores.

9 Conclusões

Uma série de novos modelos de potenciais antagonistas não-peptídicos dos receptores da angiotensina II foi preparada. Tivemos pleno sucesso no desenvolvimento e adaptação de metodologias que permitem a construção de diversos sistemas heterocíclicos de cinco e seis membros, em particular de 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis.

Os testes farmacológicos prévios realizados indicam que esses sistemas são bastante promissores no que tange à síntese de novos fármacos anti-hipertensivos. Sem sombra de dúvidas, há muito ainda para ser feito. Uma avaliação farmacológica mais precisa, em ratos espontaneamente hipertensos, é imperiosa para a determinação definitiva das possibilidades de utilização de sistemas heterocíclicos na construção de antagonistas dos receptores da AII.

A descoberta de interações não-ligantes do tipo 1,5 S...O e S...S nos derivados trifluoracetilados do 2-aminobenzotiazol é outro aspecto digno de nota. A avaliação da contribuição destas interações não-ligantes na atividade biológica de diversas drogas constitui-se num amplo campo de estudos nos dias atuais, o que demonstra a relevância de nosso trabalho.

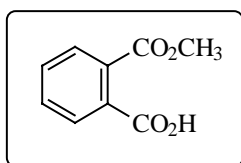
Em suma, fomos capazes de construir modelos com os mais diversos padrões de constituição e substituição, que permitirão uma avaliação de fatores positivos e negativos ligados à incorporação de heteroátomos em novos modelos de antagonistas dos receptores da angiotensina II.

10 Seção Experimental

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho com estágio de aquecimento Kofler (Microquímica APF-301), não sendo corrigidos. Cada amostra analítica foi confirmada ser homogênea através da cromatografia em camada delgada (CCD), efetuada em placas de sílica gel (Kieselgel 60 F 254-Merck), com a observação sendo feita sob luz-ultravioleta ou com vapor de iodo. Cromatografia “flash” foi executada utilizando-se sílica gel 60 Merck (230-400 mesh). Os espectros de infravermelho foram obtidos com um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 16 PC-FTIR. Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H foram obtidos em um instrumento Bruker AW-200 (200 MHz), tendo-se tetrametilsilano como padrão interno e sendo relatados em ppm. Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C foram tomados em um espectrômetro Bruker (50,3 MHz). Os resultados de análise elementar encontram-se dentro da faixa de $\pm 0,4\%$ em relação aos valores teóricos, tendo sido determinados em um instrumento Perkin-Elmer 2400. Muitos dos compostos foram inevitavelmente analisados como solvatos, devido à tendência dos mesmos de reter solventes sob condições de secagem não-destrutiva. Onde a solvatação é indicada, a presença do solvente na amostra analítica foi verificada no respectivo espectro de ressonância magnética nuclear.

Tetrahidrofurano (THF) foi seco sobre sódio metálico e destilado. *N,N*-Dimetilformamida (DMF) foi seca sobre peneira molecular 4Å. Diclorometano (DCM), acetonitrila, tolueno e xilenos foram secos sobre hidreto de cálcio e destilados. Etanol e metanol foram secos sobre óxido de cálcio e destilados antes do uso. Piridina, trietilamina e diisopropiletilamina foram secas sobre hidróxido de potássio e destiladas.

- **Ácido 2-carbometóxibenzóico (7)**

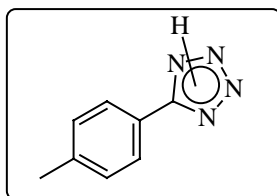


Uma mistura de anidrido ftálico (**6**) (18,5 g; 125 mmol) e metanol seco (15 mL) foi refluxada por duas horas. O excesso de metanol foi evaporado sob vácuo (temperatura abaixo de 40 °C) e ao resíduo adicionou-se 20 mL de benzeno. Após nova evaporação sob vácuo, o sólido foi dissolvido em 70 mL de benzeno e à solução adicionou-se éter de petróleo (p. e. 30-60 °C) até o início da cristalização (\approx 70 mL), sendo então mantido no refrigerador por uma noite. O sólido foi filtrado, lavado com éter de petróleo e seco ao ar, fornecendo o produto como um sólido cristalino branco (18,0 g, 80%).

pf: 82-83 °C (Lit.⁵² 82-82,5 °C).

IV (KBr): 3400-2000, 1736, 1690, 1288 cm^{-1} .

- **5-(4-Metilfenil)-2H(1H)-tetrazol (5)**

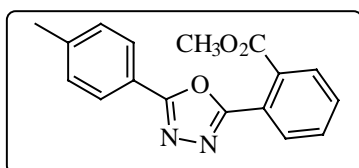


A uma solução de 4-tolunitrila (**4**) (10,0 g; 84 mmol) em DMF (100 mL), adicionou-se azoteto de sódio (5,98 g; 92 mmol) e cloreto de amônio (4,92 g; 92 mmol), e a mistura foi aquecida a 100 °C por um período de 18 horas. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente, vertida em água/gelo, e acidificada até pH 2-3 com HCl 6 N (**CAUIDADO: Evolução de HN₃**). O precipitado foi filtrado, lavado diversas com água e recristalizado para fornecer **5**, como cristais incolores (10,20 g; 75%).

pf: 242-243 °C (EtOH/H₂O) (Lit.⁵¹ 242-243 °C).

IV (KBr): 3146-2000, 1884, 1504, 990 cm^{-1} .

• **2-[5-(4-Metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (9)**



Uma mistura do ácido 2-carbometóxi-benzóico (7) (5,00 g; 27,8 mmol) em cloreto de tionila (10 mL) foi refluxada por exatamente 1 h. A solução foi resfriada à temperatura ambiente, o excesso de cloreto de tionila foi evaporado sob vácuo, e o resíduo resultante foi adicionado gota à gota a uma solução resfriada em banho de gelo de **5** (4,45 g; 27,8 mmol) em piridina seca (30 mL). O banho de gelo foi removido e a solução foi aquecida a 100 °C até o término da evolução de N₂ (aproximadamente 1 h). Após ser resfriada, a mistura reacional foi vertida em água (150 mL) e extraída com AcOEt (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com H₂O (3 x 20 mL), solução aquosa de HCl 5% (3 x 20 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada, e concentrada sob vácuo para fornecer **9** (5,47 g; 67%) como um sólido branco.

pf: 75-76 °C (MeOH/H₂O).

IV (KBr): 1736, 1242, 704 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,43 (s; 3H); 3,83 (s; 3H); 7,30-7,99 (m; 8H).

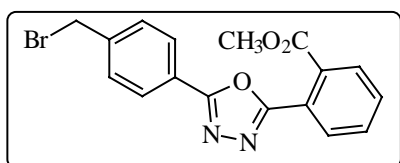
¹³C RMN (CDCl₃): δ = 21,61; 52,67; 120,99; 123,71; 126,84; 129,80; 129,90; 130,30; 131,31; 131,63; 142,38; 163,62; 165,18 e 167,38.

EM *m/z* (intensidade relativa): 294 (M⁺; 53); 223 (100); 163 (63); 119 (73); 91 (67).

Calculado para C₁₇H₁₄N₂O₃ C; 69,37 / H; 4,79 / N; 9,51.

Encontrado C; 69,11 / H; 4,68 / N; 9,43.

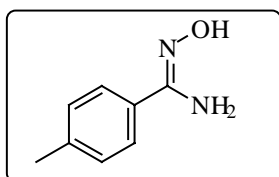
• **2-[5-(4-Bromometilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (15)**



A uma solução de **9** (3,00 g; 10,20 mmol) em CCl₄ (60 mL) adicionou-se *N*-bromo succinimida (1,82 g; 10,20 mmol) e peróxido de benzoíla (0,10 g; 0,41 mmol). A mistura foi refluxada por 4 h. Após ser resfriada, a succinimida foi filtrada e lavada com CCl₄. O solvente foi evaporado sob vácuo, e o óleo resultante foi triturado com éter etílico para fornecer 3,08 g (81%, 89% de pureza) de **15** bruto, como um sólido branco, adequado para uso sem qualquer purificação extra.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 3,83 (s; 3H); 4.53 (s; 2H); 7,53-8,08 (m; 8H).

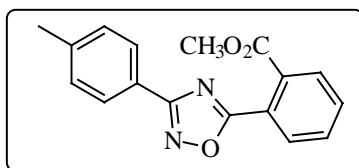
• **4-Metilfenilamidoxima (13)**



A uma mistura de NH₂OH.HCl (6,40 g; 92,1 mmol) e NaHCO₃ (7,74 g; 92,1 mmol) em EtOH (100 mL) e H₂O (20 mL), adicionou-se 4-tolunitrile (**4**) (9,81 g; 83,7 mmol). A solução resultante foi aquecida à refluxo por 3 h. Após ser resfriada à temperatura ambiente, os solventes foram removidos sob vácuo. Os sólidos resultantes foram suspensos em hexano, agitados vigorosamente e filtrados. Recristalização em H₂O forneceu **13** (8,29 g; 66%) como placas incolores.

pf: 148-149 °C (Lit.¹⁰⁸ 147 °C).

• **2-[3-(4-Metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (14)**



Através do mesmo procedimento descrito para a preparação de **9**, o cloreto de 2-carbometóxi-benzoíla bruto (preparado à partir de 5,00 g; 27,8 mmol do ácido

2-carbometóxi-benzóico) foi adicionado gota à gota à solução resfriada em banho de gelo da 4-metilfenilamidoxima (**13**) (4,17 g; 27,8 mmol) em piridina seca (30 mL). Completada a adição, a mistura resultante foi aquecida a 100 °C por 4 h. A mistura foi então resfriada, vertida em H₂O (150 mL) e extraída com AcOEt (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com H₂O (3 x 20 mL), solução aquosa de HCl 5% (3 x 20 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ e o solvente removido. O produto bruto foi cromatografado em sílica gel (hexano/AcOEt 9:1), fornecendo um óleo que solidifica através da trituração com Et₂O/hexano (5,40 g; 66%).

pf: 70-71 °C (Et₂O/hexano).

IV (KBr): 1734, 1260, 748 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,42 (s; 3H); 3,86 (s; 3H); 7,28-8,06 (m; 8H).

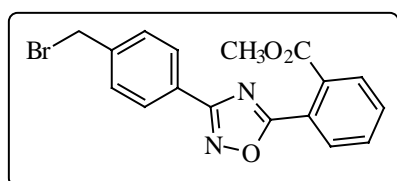
¹³C RMN (CDCl₃): δ = 22,26; 53,48; 124,63; 124,88; 128,13; 130,26; 130,45; 130,85; 132,17; 132,57; 133,07; 142,28; 168,05; 169,36 e 175,90.

EM *m/z* (intensidade relativa): 294 (M⁺; 43); 133 (100); 104 (38); 77 (34).

Calculado para C₁₇H₁₄N₂O₃ C; 69,37 / H; 4,79 / N; 9,51.

Encontrado C; 69,21 / H; 4,76 / N; 9,44.

• **2-[3-(4-Bromometilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (16)**

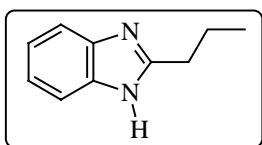


Uma solução de **14** (4,00 g; 13,6 mmol), *N*-bromosuccinimida (2,42 g; 13,6 mmol) e peróxido de benzoíla (0,10 g; 0,41 mmol) em CCl₄ (60 mL) foi refluxada por 4 h. Após ser resfriada à temperatura ambiente, a suspensão resultante foi

filtrada e o solvente evaporado sob vácuo. O óleo obtido foi triturado com Et₂O/hexano, fornecendo um pó branco (3,55 g; 70%; 86% de pureza). O produto bruto assim obtido foi utilizado nas reações subsequentes sem qualquer purificação.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 3,87 (s; 3H); 4,54 (s; 2H); 7,52-8,17 (m; 8H).

• **2-Propil-1H-benzimidazol (18)**



Uma mistura de 1,2-fenilenodiamina (dihidrocloreto) (**17**) (5,00 g; 27,61 mmol) e ácido butanóico (7,6 mL; 82,83 mmol) em H₂O (40 mL) foi mantida sob agitação e aquecimento (120 °C) por 4

h. A mistura foi resfriada e basificada com NH_{3(aq)}. O precipitado sólido foi filtrado, lavado abundantemente com água e seco ao ar. O mesmo foi, então, redissolvido em AcOEt e tratado com carvão ativado à quente. A mistura foi filtrada com auxílio de celite sendo, então, adicionado à solução hexano, até o início do aparecimento de cristais. Após uma noite no refrigerador, os cristais incolores foram filtrados e secos sob vácuo, fornecendo 2,92 g (66%) do produto puro.

pf: 158-158,5 °C.

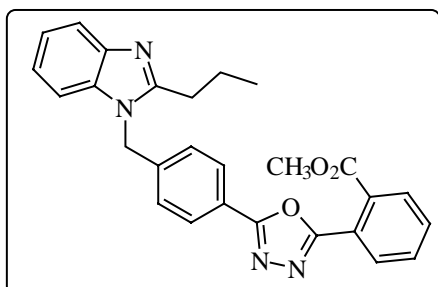
IV (KBr): 3160-2000, 1420, 748 cm⁻¹.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): 0,93 (t; *J* = 7,3 Hz; 3H); 1,72-1,83 (m; 2H); 2,77 (t; *J* = 7,4 Hz; 2H); 7,07-7,45 (m; 4H); 12,14 (sl; 1H).

Calculado para C₁₀H₁₂N₂ C; 74,94 / H; 7,55 / N; 17,48.

Encontrado C; 75,09 / H; 7,59 / N; 17,32.

• **2-[5-[4-(2-Propil-1*H*-benzimidazol-1-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (19)**



A uma mistura de **15** (350 mg; 0,94 mmol), 2-propil-1*H*-benzimidazol (**18**) (142 mg; 0,89 mmol) e TBAB (brometo de tetrabutilamônio) (57 mg; 0,18 mmol) em DCM (10 mL), adicionou-se uma solução de NaOH (37 mg; 0,94 mmol) em H₂O (1

mL). A mistura bifásica foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. A fase orgânica foi separada, lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 10 mL) e seca (MgSO₄). Após a remoção do solvente, o produto bruto foi cromatografado em sílica gel (1% MeOH/DCM). O sólido obtido foi recristalizado em acetona/H₂O fornecendo **19** (301 mg; 75%) como um pó branco.

pf: 179-180 °C.

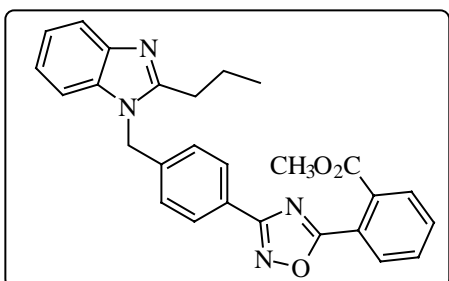
¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,02 (t; *J* = 7,3 Hz; 3H); 1,83-1,94 (m; 2H); 2,83 (t; *J* = 7,5 Hz; 2H); 3,82 (s; 3H); 5,42 (s; 2H); 7,17-8,05 (m; 12H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 14,67; 21,72; 30,17; 47,27; 53,40; 109,93; 120,13; 122,89; 123,15; 124,15; 124,29; 127,50; 128,22; 130,68; 131,11; 132,17; 132,42; 135,84; 140,69; 143,41; 155,84; 164,69; 165,14 e 167,78.

Calculado para C₂₇H₂₄N₄O₃•0.2H₂O C; 71,10 / H; 5,39 / N; 12,28.

Encontrado C; 71,23 / H; 5,64 / N; 12,30.

- **2-[3-[4-(2-Propil-1*H*-benzimidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (20)**



Obtido à partir de **16** através do mesmo procedimento descrito para a preparação de **19**.

Rendimento: 68%.

pf: 121-123 °C (AcOEt/hexano).

¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,02 (t; *J* = 7,3 Hz; 3H);

1,81-1,94 (m; 2H); 2,83 (t; *J* = 7,4 Hz; 2H); 3,85 (s; 3H); 5,41 (s; 2H); 7,15-8,12 (m; 12H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 14,64; 21,67; 30,12; 47,29; 53,44; 110,00; 120,00; 122,76;

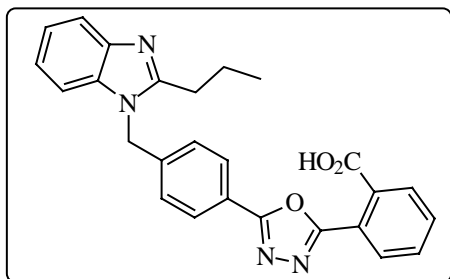
123,03; 124,60; 127,09; 127,25; 128,75; 130,42; 130,80; 132,20; 132,66; 132,88;

135,88; 139,99; 143,34; 155,87; 167,81; 168,74 e 176,17.

Calculado para C₂₇H₂₄N₄O₃•0.1C₆H₁₄ C; 71,89 / H; 5,55 / N; 12,15.

Encontrado C; 72,08 / H; 5,76 / N; 12,46.

- **Ácido 2-[5-[4-(2-propil-1*H*-benzimidazol-1-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzóico (21)**



À solução do metil éster **19** (150 mg; 0,33 mmol) em MeOH (10 mL) adicionou-se uma solução de NaOH (40 mg; 0,99 mmol) em H₂O (1 mL), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 14 h. Os solventes foram removidos

sob vácuo, o resíduo foi redissolvido em H₂O e acidificado com HCl 0,5 N até pH 4. O precipitado obtido foi filtrado, lavado com H₂O e seco sob vácuo (100 °C), para fornecer o ácido **21** como um pó branco (132 mg; 91%).

pf: >200 °C (gradual).

IV (KBr): 2964, 1702, 1446, 744 cm⁻¹.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 0,94 (t; *J* = 7,3 Hz; 3H); 1,67-1,82 (m; 2H); 2,83 (t; *J* = 7,4 Hz; 2H); 5,62 (s; 2H); 7,15-8,01 (m; 12H).

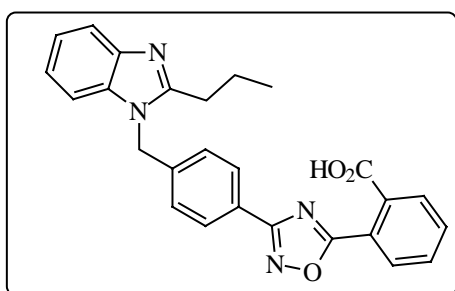
¹³H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 13,81; 20,38; 28,48; 45,80; 110,17; 118,52; 121,61; 121,94; 122,43; 123,08; 127,09; 127,52; 129,77; 130,53; 131,88; 131,99; 132,66; 135,21; 141,43; 142,21; 155,12; 163,80; 164,02 e 167,62.

EM *m/z* (intensidade relativa): 438 (M⁺; 44); 410 (51); 277 (93); 118 (75); 90 (100).

Calculado para C₂₆H₂₂N₄O₃•0.125H₂O•0.5HCl C; 68,04 / H; 4,99 / N; 12,20.

Encontrado C; 67,99 / H; 4,96 / N; 12,19.

- **Ácido 2-[3-[4-(2-propil-1*H*-benzimidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzóico (22)**



Obtido à partir de **20** utilizando-se o mesmo procedimento aplicado na preparação de **21**.

Rendimento: 96%.

pf: 143-145 °C.

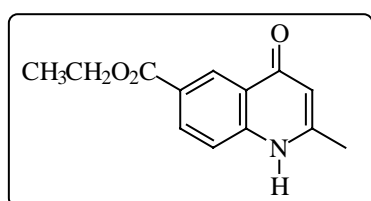
¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 0,94 (t; *J* = 7,3 Hz; 3H); 1,67-1,85 (m; 2H); 2,82 (t; *J* = 7,4 Hz; 2H); 5,61 (s; 2H); 7,14-8,06 (m; 12H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): $\delta = 13,81; 20,38; 28,53; 45,82; 110,14; 118,56; 121,50; 121,86; 123,80; 125,30; 127,40; 127,61; 129,88; 130,48; 131,94; 132,50; 132,99; 135,32; 140,98; 142,37; 155,13; 167,32; 167,55$ e $176,16$.

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,125\text{H}_2\text{O} \cdot 0,375\text{HCl}$ C; 68,72 / H; 5,02 / N; 12,33.

Encontrado C; 68,81 / H; 4,90 / N; 12,38.

• **2-Metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-6-carboxilato de etila (32)**



Em um sistema conectado a um Dean-Stark, uma mistura de 6-carboetóxianilina (3,00 g; 18,2 mmol), acetoacetato de etila (2,34 g; 18,2 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (31 mg; 0,18 mmol) em ciclohexano

(50 mL) foi refluxada por 7 h. Após ser resfriada à temperatura ambiente, o solvente foi removido sob vácuo, fornecendo a respectiva enamina, a qual foi utilizada na etapa seguinte sem qualquer purificação. Em um balão de três bocas, acoplado a um sistema de destilação, um funil de adição e uma linha de argônio, adicionou-se difenil éter. O sistema foi lentamente aquecido até 230-240 °C, sendo então adicionada gota à gota a enamina, com o etanol formado sendo removido por destilação. A mistura foi mantida a 240 °C por mais 10 min e então resfriada à temperatura ambiente. O sólido que se separou foi filtrado, lavado com hexano e então suspenso em uma mistura de Et_2O /hexano (1:5 – 30 mL). O sólido foi filtrado para fornecer o produto **32** (2,89 g; 69%) puro como um pó branco.

pf: >250 °C.

IV (KBr): 2960, 1714, 1282 cm^{-1} .

^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 1,34$ (t; $J = 7,1$ Hz; 3H); 2,35 (s; 3H); 4,33 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 5,98 (s; 1H); 7,56 (d; $J = 8,7$ Hz; 1H); 8,10 (dd; $J = 1,9$ e 8,7 Hz; 1H); 8,64 (d; $J = 1,9$ Hz; 1H); 11,85 (sl; 1H).

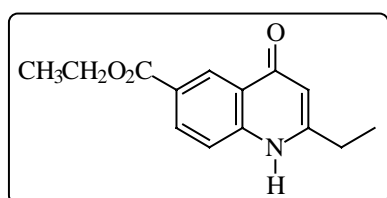
^{13}C RMN (DMSO- d_6): $\delta = 14,21$; 19,47; 60,76; 109,46; 118,33; 123,71; 123,88; 127,18; 131,31; 142,95; 150,62; 165,31 e 176,60.

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ C; 67,52 / H; 5,67 / N; 6,06.

Encontrado C; 67,42 / H; 5,53 / N; 5,98.

As quinolonas **33-37** foram preparadas à partir de acetoacetato de etila ou propionilacetato de etila e as respectivas anilinas utilizando-se o mesmo protocolo.

• **2-Etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-6-carboxilato de etila (33)**



Rendimento: 59%.

pf: 247-249 °C.

^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 1,27$ (t; $J = 7,5$ Hz; 3H); 1,36 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H); 2,64 (q; $J = 7,5$ Hz; 2H); 4,34

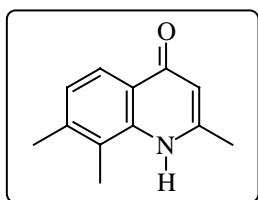
(q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 6,02 (s; 1H); 7,60 (d; $J = 8,7$ Hz; 1H); 8,12 (d; $J = 8,7$ Hz; 1H); 8,66 (s; 1H); 11,77 (sl; 1H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): $\delta = 12,74$; 14,18; 26,41; 60,74; 91,87; 107,85; 118,42; 123,83; 127,17; 131,31; 143,02; 155,72; 165,31 e 176,88.

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ C; 68,56 / H; 6,16 / N; 5,71.

Encontrado C; 68,33 / H; 6,02 / N; 5,76.

• **2,7,8-Trimetil-1H-quinolin-4-ona (34)**



Rendimento: 63%.

pf: >250 °C.

IV (KBr): 2956, 1558, 1520 cm^{-1} .

^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 2,36$ (s; 3H); 2,39 (s; 3H); 2,40 (s;

3H); 5,87 (s; 1H); 7,10 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 7,81 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 10,25 (sl; 1H).

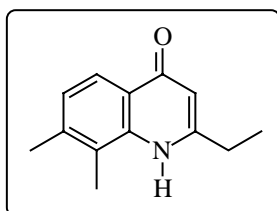
^{13}C RMN (DMSO- d_6): $\delta = 13,10$; 19,85; 20,45; 108,24; 122,00; 123,21; 123,40;

125,05; 138,83; 139,50; 149,89 e 176,99.

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$ C; 76,98 / H; 7,00 / N; 7,48.

Encontrado C; 76,71 / H; 7,01 / N; 7,67.

• **2-Etil-7,8-dimetil-1H-quinolin-4-ona (35)**



Rendimento: 50%.

pf: 229-230 °C.

IV (KBr): 3072, 2962, 1554, 1520 cm^{-1} .

^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 1,23$ (t; $J = 7,6$ Hz; 3H); 2,36 (s;

3H); 2,41 (s; 3H); 2,72 (q; $J = 7,6$ Hz; 2H); 5,91 (s; 1H); 7,11 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 7,81

(d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 10,15 (sl; 1H).

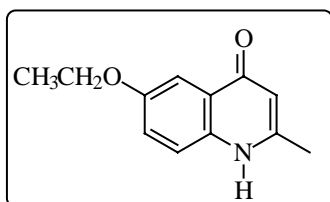
^{13}C RMN (DMSO- d_6): $\delta = 13,11$; 13,49; 20,45; 26,27; 106,50; 121,98; 123,30; 123,52;

125,09; 138,81; 139,58; 155,35 e 177,27.

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$ C; 77,58 / H; 7,51 / N; 6,96.

Encontrado C; 77,18 / H; 7,85 / N; 7,18.

• **6-Etóxi-2-metil-1H-quinolin-4-ona (36)**



Rendimento: 58%.

pf: >250 °C (Lit.¹⁰⁹ 263 °C).

IV (KBr): 3098, 2976, 1552, 1506 cm⁻¹.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 1,35 (t; *J* = 6,9 Hz; 3H); 2,32 (s;

3H); 4,06 (q; *J* = 6,9 Hz; 2H); 5,86 (s; 1H); 7,12-7,53 (m; 3H); 11,53 (sl; 1H)

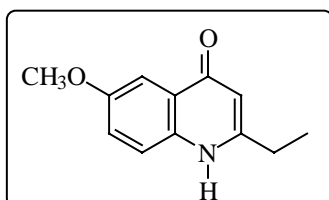
¹³C RMN (DMSO-*d*₆): δ = 14,57; 19,28; 63,23; 104,90; 107,30; 119,35; 121,93;

125,42; 134,55; 148,47; 154,39 e 176,07.

Calculado para C₁₂H₁₃NO₂C; 70,92 / H; 6,45 / N; 6,89.

EncontradoC; 71,02 / H; 6,50 / N; 6,88.

• **2-Etil-6-metóxi-1H-quinolin-4-ona (37)**



Rendimento: 57%.

pf: 210-212 °C (Lit.²⁵ 210-212 °C).

IV (KBr): 3072, 2972, 1598, 1504 cm⁻¹.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 1,24 (t; *J* = 7,5 Hz; 3H); 2,61

(q; *J* = 7,5 Hz; 2H); 3,81 (s; 3H); 5,92 (s; 1H); 7,15-7,52 (m; 3H); 11,51 (sl; 1H).

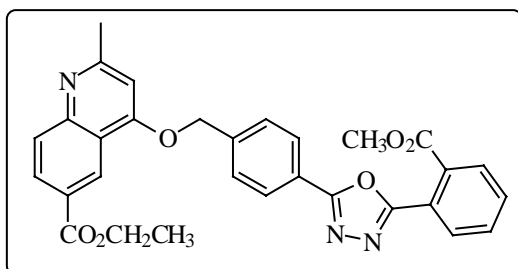
¹³C RMN (DMSO-*d*₆): δ = 13,07; 26,38; 55,27; 104,19; 105,81; 119,58; 121,79;

125,56; 134,73; 153,87; 155,22 e 176,41.

Calculado para C₁₂H₁₃NO₂ C; 70,92 / H; 6,45 / N; 6,89.

Encontrado..... C; 71,20 / H; 6,27 / N; 7,06.

- **4-[4-[5-(2-Carbometóxilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzilóxi-2-metilquinolina-6-carboxilato de etila (38)**



Uma suspensão de **15** (330 mg; 0,88 mmol), 2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-6-carboxilato de etila (**32**) (200 mg; 0,86 mmol) e K_2CO_3 em pó (297 mg; 2,15 mmol) em CH_3CN seca (10 mL) foi aquecida à refluxo

sob uma atmosfera de nitrogênio por 4 h. Após ser resfriada à temperatura ambiente, a mistura reacional foi vertida em água, o precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e recristalizado em acetona/água para fornecer **38** (317 mg; 70%) como um pó branco.

pf: 99-101 °C.

1H RMN ($CDCl_3$): δ = 1,44 (t; J = 7,1 Hz; 3H); 2,71 (s; 3H); 3,86 (s; 3H); 4,44 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 5,41 (s; 2H); 6,73 (s; 1H), 7,66-8,19 (m; 9H); 8,29 (dd; J = 1,7 e 8,9 Hz; 1H); 8,97 (d; J = 1,7 Hz; 1H).

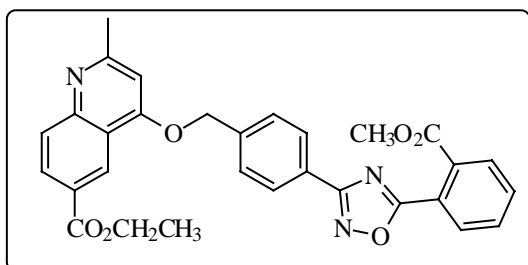
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = 14,97; 26,69; 53,37; 61,83; 70,20; 102,98; 119,72; 124,20; 124,37; 125,51; 127,47; 127,94; 128,42; 128,92; 130,22; 130,62; 131,03; 132,14; 132,38; 140,03; 151,39; 162,32; 163,26; 164,64; 165,24; 166,94 e 167,77.

Calculado para $C_{30}H_{25}N_3O_6 \cdot 1,67H_2O$ C; 65,09 / H; 5,16 / N; 7,59.

Encontrado..... C; 65,03 / H; 4,92 / N; 7,66.

Os compostos seguintes foram preparados através de um procedimento similar àquele aplicado para **38**, com a utilização das quinolinas apropriadas:

- **4-[4-[5-(2-Carbometóxilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzilóxi]-2-metilquinolina-6-carboxilato de etila (43)**



Rendimento: 64%.

pf: 145-148 °C (acetona/água).

¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,44 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H); 2,71 (s; 3H); 3,88 (s; 3H); 4,44 (q; *J* =

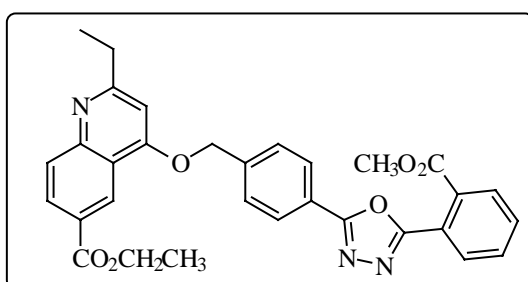
7,1 Hz; 2H); 5,40 (s; 2H); 6,73 (s; 1H); 7,63-8,31 (m; 10H); 8,98 (d; *J* = 1,6 Hz; 1H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 15,08; 26,87; 53,55; 61,90; 70,54; 103,08; 119,91; 124,77; 125,68; 127,60; 128,33; 128,71; 129,07; 130,35; 130,54; 130,91; 132,28; 132,72; 133,02; 139,41; 151,59; 162,57; 163,34; 167,09; 167,95; 168,97 e 176,28.

Calculado para C₃₀H₂₅N₃O₆•1.75H₂O..... C; 64,91 / H; 5,17 / N; 7,57.

Encontrado..... C; 64,74 / H; 5,16 / N; 7,77.

- **4-[4-[5-(2-Carbometóxilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzilóxi]-2-etilquinolina-6-carboxilato de etila (39)**



Rendimento: 71%.

pf: 122-124 °C (acetona/água).

¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,38 (t; *J* = 7,6 Hz; 3H); 1,44 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H); 2,96 (q; *J* =

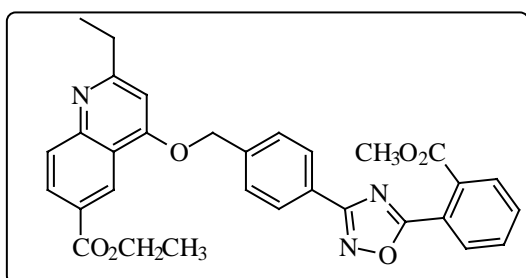
7,6 Hz; 2H); 3,86 (s; 3H); 4,44 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 5,42 (s; 2H); 6,75 (s; 1H); 7,66-8,27 (m; 10H); 8,97 (d; *J* = 1,7 Hz; 1H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 14,38; 14,96; 33,56; 53,33; 61,78; 70,17; 101,80; 119,92; 124,20; 124,36; 125,51; 127,41; 127,90; 128,45; 129,16; 130,08; 130,59; 130,99; 132,09; 132,33; 140,07; 151,50; 162,44; 164,61; 165,22; 166,94; 167,74 e 168,26.

Calculado para $C_{31}H_{27}N_3O_6 \cdot 0.2H_2O$ C; 68,80 / H; 5,10 / N; 7,76.

Encontrado..... C; 68,85 / H; 5,29 / N; 7,84.

- **4-[4-[5-(2-Carbometóxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzilóxi]-2-etilquinolina-6-carboxilato de etila (44)**



Rendimento: 68%.

pf: 131-132 °C (acetona/água).

1H RMN ($CDCl_3$): $\delta = 1,38$ (t; $J = 7,6$ Hz; 3H); 1,44 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H); 2,95 (q; $J =$

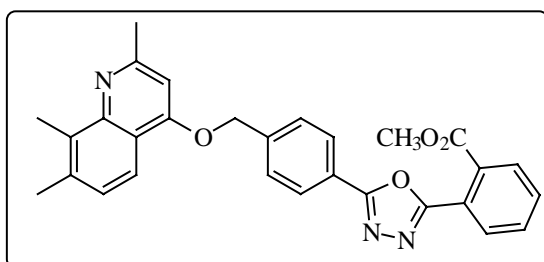
7,6 Hz; 2H); 4,44 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 5,41 (s; 2H); 6,75 (s; 1H); 7,64-8,30 (m; 10H); 8,98 (d; $J = 1,7$ Hz; 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): $\delta = 14,42$; 15,00; 31,51; 33,61; 53,45; 61,79; 70,42; 101,85; 120,03; 124,66; 125,60; 127,46; 128,30; 128,57; 129,19; 130,13; 130,44; 130,81; 132,20; 132,65; 132,93; 139,42; 151,56; 162,60; 167,01; 167,86; 168,30; 168,89 e 176,17.

Calculado para $C_{31}H_{27}N_3O_6 \cdot 0.2H_2O$ C; 68,80 / H; 5,10 / N; 7,76.

Encontrado C; 68,93 / H; 5,00 / N; 7,91.

- **2-[5-[4-(2,7,8-Trimetilquinolin-4-ilóximetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (40)**



Rendimento: 69%.

pf: 137-138 °C (DCM/hexano).

IV (KBr): 2946, 1728, 1242 cm^{-1} .

1H RMN ($CDCl_3$): $\delta = 2,49$ (s; 3H); 2,70

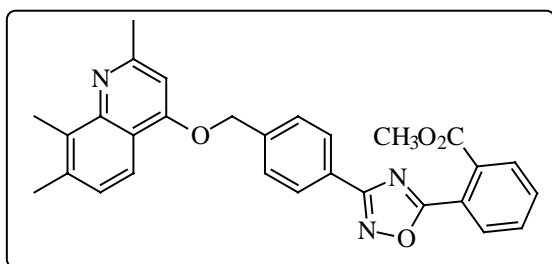
(s; 3H); 2,74 (s; 3H); 3,86 (s; 3H); 5,34 (s; 2H); 6,63 (s; 1H); 7,31-8,17 (m; 10H).

^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 14,18; 21,47; 27,03; 53,45; 69,87; 101,14; 118,52; 118,99; 124,31; 127,98; 128,27; 128,43; 130,73; 131,15; 132,18; 132,44; 134,20; 138,31; 140,92; 148,67; 159,24; 161,79; 164,72; 165,44$ e $167,94$.

Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,67\text{CH}_2\text{Cl}_2$ C; 71,95 / H; 5,22 / N; 8,66.

EncontradoC; 71,90 / H; 5,56 / N; 8,76.

- **2-[3-[4-(2,7,8-Trimetilquinolin-4-ilóximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (45)**



Rendimento: 61%.

pf: 139-140 °C (acetona/água).

^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 2,48$ (s; 3H); 2,70 (s; 3H); 2,74 (s; 3H); 3,88 (s; 3H); 5,34 (s;

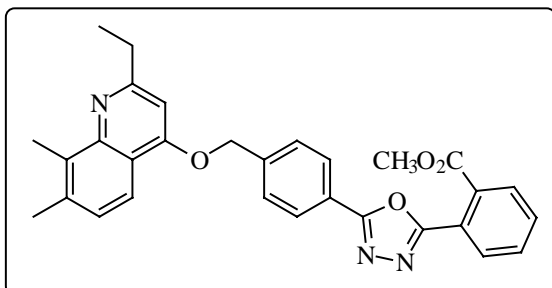
2H); 6,64 (s; 1H); 7,31-8,25 (m; 10H).

^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 14,18; 21,47; 27,05; 53,55; 70,07; 101,15; 118,56; 119,06; 124,78; 127,32; 128,27; 128,57; 130,53; 130,91; 132,27; 132,72; 133,04; 134,12; 138,26; 140,19; 148,63; 159,26; 161,89; 168,00; 169,04$ e $176,21$.

Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ C; 72,64 / H; 5,25 / N; 8,76.

Encontrado C; 72,41 / H; 5,34 / N; 8,96.

- **2-[5-[4-(2-Etil-7,8-dimetilquinolin-4-ilóximetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (41)**



Rendimento: 58%.

pf: 135-136 °C (acetona/água).

¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,39 (t; J = 7,4 Hz; 3H); 2,48 (s; 3H); 2,75 (s; 3H); 2,95 (q; J = 7,4 Hz; 2H); 3,85 (s; 3H); 5,34 (s; 2H);

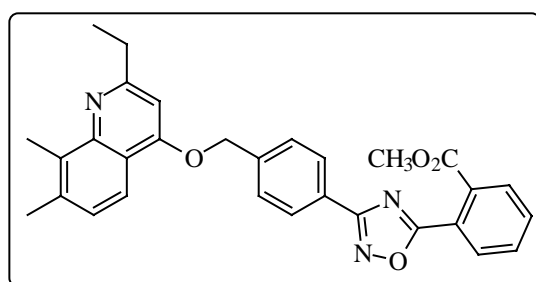
6,63 (s; 1H); 7,30-8,16 (m; 10H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 14,06; 14,19; 21,33; 33,45; 53,36; 69,67; 100,00; 118,61; 118,89; 124,07; 124,21; 127,79; 128,10; 128,31; 130,59; 130,99; 132,09; 132,21; 132,34; 134,32; 138,05; 140,91; 148,45; 161,68; 163,88; 164,58; 165,34 e 167,85.

Calculado para C₃₀H₂₇N₃O₄ C; 73,01 / H; 5,51 / N; 8,51.

Encontrado C; 72,89 / H; 5,76 / N; 8,44.

- **2-[3-[4-(2-Etil-7,8-dimetilquinolin-4-ilóximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (46)**



Rendimento: 65%.

pf: 109-111 °C (acetona/água).

¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,40 (t; J = 7,5 Hz; 3H); 2,48 (s; 3H); 2,76 (s; 3H); 2,95 (q; J =

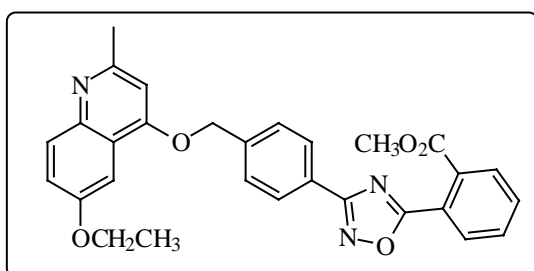
7,5 Hz; 2H); 3,88 (s; 3H); 5,34 (s; 2H); 6,65 (s; 1H); 7,28-8,24 (m; 10H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 14,07; 14,22; 21,35; 33,48; 53,46; 69,91; 100,01; 118,68; 118,97; 124,65; 127,17; 128,10; 128,20; 128,43; 130,41; 130,81; 132,17; 132,62; 132,94; 134,30; 138,02; 140,21; 148,46; 161,83; 163,92; 167,90; 168,97 e 176,12.

Calculado para C₃₀H₂₇N₃O₄ C; 73,01 / H; 5,51 / N; 8,51.

Encontrado C; 73,10 / H; 5,33 / N; 8,76.

- **2-[3-[4-(6-Etóxi-2-metilquinolin-4-ilóximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (47)**



Rendimento: 62%.

pf: 165-168 °C (Cromatografia em SiO₂,
eluyendo-se com hexano/ AcOEt-1:1 → 2:3
→ 3:7 → 1:9).

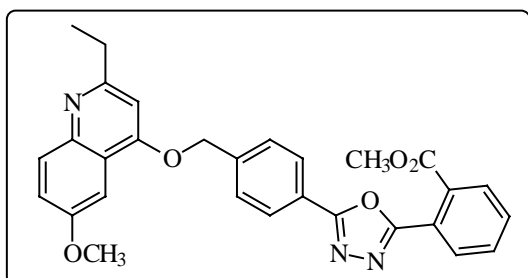
¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,48 (t; *J* = 6,9 Hz; 3H); 2,66 (s; 3H); 3,88 (s; 3H); 4,15 (q; *J* = 6,9 Hz); 5,34 (s; 2H); 6,66 (s; 1H); 7,28 (dd; *J* = 2,9 e 9,1 Hz; 1H); 7,47 (d; *J* = 2,9 Hz; 1H); 7,62-8,25 (m; 9H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 14,76; 25,64; 52,86; 63,79; 69,57; 100,76; 101,86; 120,38; 122,15; 124,10; 126,77; 127,70; 127,95; 129,64; 129,86; 130,23; 131,60; 132,04; 132,32; 139,31; 144,69; 156,25; 157,20; 160,21 e 167,00.

Calculado para C₂₉H₂₅N₃O₅ C; 70,29 / H; 5,09 / N; 8,48.

Encontrado C; 70,26 / H; 4,73 / N; 8,37.

- **2-[3-[4-(2-Etil-6-metóxiquinolin-4-ilóximetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (42)**



Rendimento: 74%.

pf: Vítreo (Cromatografia em SiO₂ eluindo-se com hexano/AcOEt - 7:3 → 1:1 → 2:3 → 1:4).

¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,35 (t; *J* = 7,4 Hz;

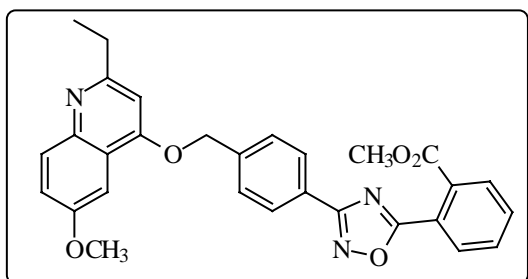
3H); 2,91 (q; *J* = 7,4 Hz; 2H); 3,86 (s; 3H); 3,93 (s; 3H); 5,37 (s; 2H); 6,69 (s; 1H); 7,34 (dd; *J* = 2,8 e 9,1 Hz; 1H); 7,48 (d; *J* = 2,8 Hz; 1H); 7,64-8,18 (m; 9H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 14,59; 32,89; 53,15; 55,94; 69,72; 100,38; 101,15; 120,89; 122,28; 123,95; 127,65; 128,27; 130,15; 130,39; 130,77; 131,93; 132,17; 140,47; 145,03; 157,27; 160,63; 162,88; 164,40; 165,10 e 167,59.

Calculado para C₂₉H₂₅N₃O₅ C; 70,29 / H; 5,09 / N; 8,48.

Encontrado C; 70,15 / H; 5,06 / N; 8,52.

- **2-[3-[4-(2-Etil-6-metóxiquinolin-4-ilóxometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (48)**



Rendimento: 69%.

pf: Vítreo (Cromatografia em SiO₂, eluindo-se com hexano/AcOEt-7:3 → 1:1 → 2:3 → 1:4).

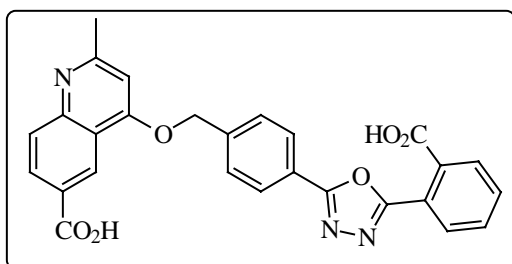
¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,36 (t; *J* = 7,4 Hz; 3H); 2,91 (q; *J* = 7,4 Hz; 2H); 3,88 (s; 3H); 3,92 (s; 3H); 5,36 (s; 2H); 6,70 (s; 1H); 7,34 (dd; *J* = 2,8 e 9,1 Hz; 1H); 7,48 (d; *J* = 2,8 Hz; 1H); 7,63-8,25 (m; 9H).

^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 14,64; 33,02; 53,27; 55,98; 69,96; 100,43; 101,18; 121,00; 122,24; 124,44; 127,14; 128,16; 128,31; 130,26; 130,62; 132,03; 132,49; 132,70; 139,81; 145,18; 157,31; 160,77; 162,93; 167,68; 168,64$ e $176,00$.

Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ C; 70,29 / H; 5,09 / N; 8,48.

Encontrado C; 70,41 / H; 5,29 / N; 8,46.

- **Ácido 4-[4-5-(2-carbóxfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzilóxi]-2-metilquinolina-6-carboxílico (49)**



Uma solução de NaOH (115 mg; 2,87 mmol) em água (3 mL) foi adicionada a uma solução de **38** (250 mg; 0,48 mmol) em MeOH (10 mL). A mistura foi agitada à

temperatura ambiente por 18 h. Os solventes foram removidos sob vácuo, e o resíduo obtido foi redissolvido em água (10 mL). A solução foi acidificada com HCl 0,5 N até pH 4, o sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo (100 °C), para fornecer **49** (145 mg, 63%), como um sólido branco.

pf: 194-196 °C.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2,65$ (s; 3H); 5,54 (s; 2H); 7,17 (s; 1H); 7,77-8,20 (m; 10H); 8,76 (d; $J = 1,5$ Hz; 1H).

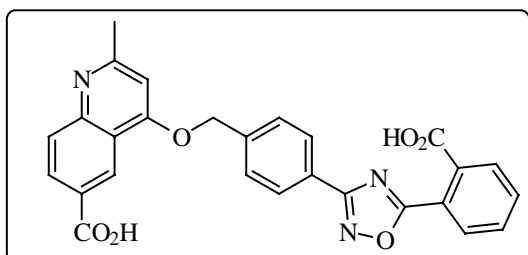
^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 25,60; 69,51; 103,17; 118,61; 123,04; 123,17; 124,16; 127,01; 128,33; 128,81; 129,32; 129,77; 130,52; 131,87; 132,02; 132,78; 140,10; 150,13; 161,13; 162,75; 163,91; 164,13; 167,06$ e $167,76$.

Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O} \cdot 0,75\text{HCl}$ C; 62,09 / H; 4,10 / N; 8,04.

Encontrado C; 62,24 / H; 4,39 / N; 8,12.

Os ácidos **50-55** foram preparados utilizando-se procedimentos análogos.

- **Ácido 4-[4-[5-(2-carbóxfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzilóxi]-2-metilquinolina-6-carboxílico (52)**



Rendimento: 77%.

pf: >177 °C (gradual).

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 2,73 (s; 3H); 5,60 (s; 2H); 7,33 (s; 1H); 7,80-8,29 (m;

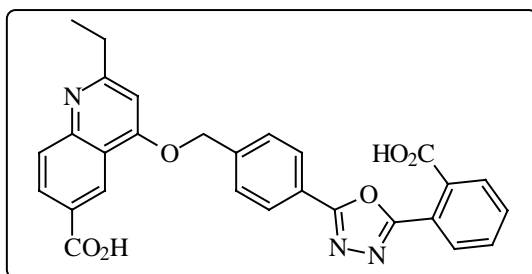
10H); 8,77 (d; *J* = 1,0 Hz; 1H).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆): δ = 24,32; 70,29; 103,64; 118,57; 123,71; 124,29; 126,20; 127,57; 127,80; 128,78; 129,89; 130,48; 131,98; 132,57; 132,96; 139,14; 147,46; 162,29; 162,73; 166,73; 167,44; 167,66 e 176,15.

Calculado para C₂₇H₁₉N₃O₆•1,25H₂O•0,75HCl C; 61,03 / H; 4,22 / N; 7,91.

Encontrado C; 60,88 / H; 4,41 / N; 8,07.

- **Ácido 4-[4-[5-(2-carbóxfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzilóxi]-2-etilquinolina-6-carboxílico (50)**



Rendimento: 66%.

pf: >242 °C (gradual).

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 1,32 (t; *J* = 7,5 Hz; 3H); 2,91 (q; *J* = 7,5 Hz; 2H); 5,54 (s;

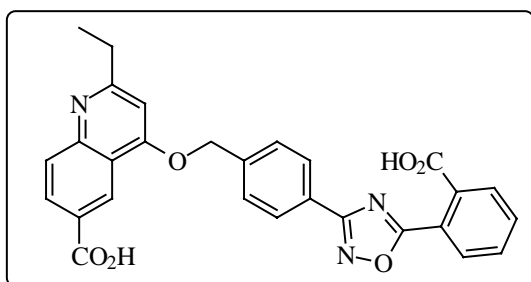
2H); 7,18 (s; 1H); 7,76-8,18 (m; 10H); 8,75 (s; 1H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): $\delta = 13,42; 32,08; 69,50; 102,25; 118,82; 123,03; 123,15; 124,15; 126,99; 128,55; 128,85; 129,24; 129,76; 130,51; 131,86; 132,01; 132,72; 140,14; 150,16; 161,23; 163,88; 164,11; 167,04; 167,48$ e $167,72$.

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ C; 67,87 / H; 4,27 / N; 8,48.

Encontrado C; 67,69 / H; 4,10 / N; 8,55.

- **Ácido 4-[4-[5-(carbóxi-fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzilóxi]-2-etilquinolina-6-carboxílico (53)**



Rendimento: 73%.

pf: >212 °C (gradual).

^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 1,32$ (t; $J = 7,5$ Hz; 3H); $2,91$ (q; $J = 7,5$ Hz; 2H); $5,55$ (s;

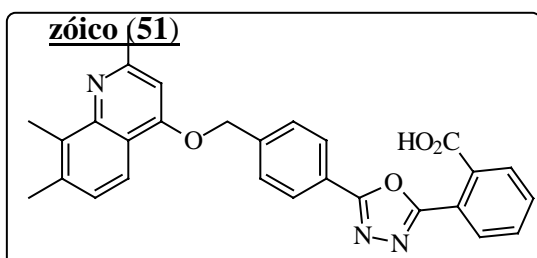
2H); $7,19$ (s; 1H); $7,78-8,20$ (m; 10H); $8,76$ (d; $J = 1,6$ Hz; 1H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): $\delta = 13,41; 32,07; 69,57; 102,26; 118,83; 123,70; 124,15; 126,01; 126,97; 127,49; 128,56; 128,70; 129,19; 129,83; 130,46; 131,89; 132,52; 133,07; 139,65; 150,17; 161,23; 167,02; 167,38; 167,46; 167,61$ e $176,13$.

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,125\text{H}_2\text{O} \cdot 0,125\text{HCl}$ C; 67,87 / H; 4,27 / N; 8,48.

Encontrado C; 66,74 / H; 4,11 / N; 8,42.

- **Ácido 2-[5-[4-(2,7,8-trimetilquinolin-4-ilóximetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzóico (51)**



Rendimento: 65%.

pf: 212-214 °C.

IV (KBr): 2926, 1716, 1600 cm^{-1} .

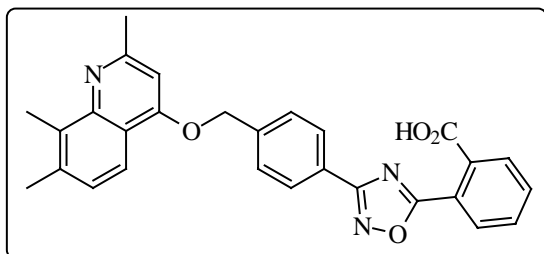
^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 2,43 (s; 3H); 2,62 (s; 3H); 2,63 (s; 3H); 5,47 (s; 2H); 6,99 (s; 1H); 7,30-8,12 (m; 10H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): δ = 13,26; 20,32; 25,90; 68,87; 101,24; 117,29; 118,12; 122,85; 123,03; 126,86; 127,41; 128,31; 129,73; 130,49; 131,76; 131,96; 132,86; 137,08; 140,61; 147,18; 158,36; 160,53; 163,88; 164,09 e 167,66.

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ C; 72,24 / H; 4,98 / N; 9,03.

Encontrado C; 72,18 / H; 4,94 / N; 9,07.

- **Ácido 2-[3-[4-(2,7,8-trimetilquinolin-4-ilóximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzóico (54)**



Rendimento: 76%.

pf: 148-152 °C (EtOH).

^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 2,44 (s; 3H); 2,63 (s; 6H); 5,47 (s; 2H); 7,01 (s; 1H);

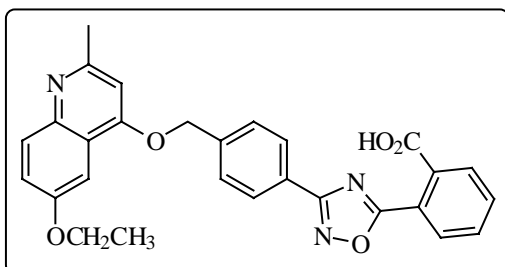
7,31-8,18 (m; 10H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): δ = 13,26; 20,30; 25,82; 68,99; 101,18; 117,33; 118,16; 123,77; 125,75; 127,38; 128,11; 129,87; 130,46; 131,90; 132,48; 132,75; 132,96; 137,12; 140,06; 147,07; 158,35; 160,65; 167,40; 167,67 e 176,11.

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,625\text{H}_2\text{O} \cdot 0,125\text{EtOH}$ C; 70,32 / H; 5,22 / N; 8,71.

Encontrado C; 70,32 / H; 5,41 / N; 8,75.

- **Ácido 2-[3-[4-(6-etóxi-2-metilquinolin-4-ilóximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzóico (55)**



Rendimento: 94%.

pf: 212,5-213,5 °C.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): $\delta = 1,38$ (t; $J = 6,9$ Hz; 3H); 2,56 (s; 3H); 4,13 (q; $J = 6,9$ Hz; 2H); 5,49 (s; 2H); 7,01 (s; 1H); 7,35 (dd; $J =$

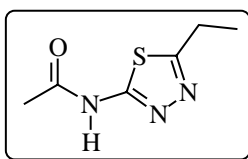
2,6 e 9,1 Hz; 1H); 7,41 (d; $J = 2,6$ Hz; 1H); 7,76-8,17 (m; 9H).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆): $\delta = 14,61$; 24,98; 63,45; 69,10; 100,46; 102,61; 119,92; 121,76; 123,75; 125,77; 127,47; 128,22; 129,42; 129,87; 130,46; 131,93; 132,53; 133,06; 140,08; 143,84; 155,71; 156,99; 159,57; 167,40; 167,66 e 176,15.

Calculado para C₂₈H₂₃N₃O₅•0.5H₂O•0.5HClC; 66,11 / H; 4,85 / N; 8,26.

EncontradoC; 66,28 / H; 4,89 / N; 8,26.

- **2-Acetilamino-5-etil-1,3,4-tiadiazol (57)**



Uma mistura de 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol (**56**) (500 mg; 3,87 mmol) e anidrido acético (5 mL) foi aquecida à refluxo por 45 min (somente quando a temperatura alcançou 140 °C o material

de partida entrou em solução). A solução foi resfriada e vertida em água/gelo. O sólido que se separou foi filtrado, lavado abundantemente com água e recristalizado em EtOH/H₂O para fornecer o produto (411 mg; 62%) como um sólido cristalino incolor.

pf: >240 °C.

IV (KBr): 3162, 2980, 2916, 2788, 1696, 1566 cm⁻¹.

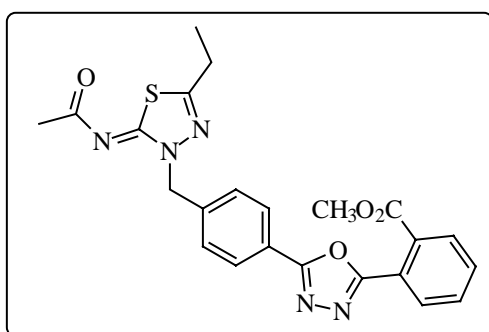
^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 1,30$ (t; $J = 7,5$ Hz; 3H); 2,18 (s; 3H); 2,98 (q; $J = 7,5$ Hz; 2H); 12,37 (sl; 1H).

Calculado para $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ C; 42,09 / H; 5,30 / N; 24,54.

Encontrado C; 42,23 / H; 5,12 / N; 24,34.

- 2-[5-[4-(2-Acetilimino-5-etil-1,3,4-tiadiazol-3-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (58) e 2-[5-[4-[[Acetil-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]metil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (59)

Uma mistura de **15** (250 mg; 0,67 mmol), 2-acetilamino-5-etil-1,3,4-tiadiazol (**57**) (110 mg; 0,64 mmol) e K_2CO_3 em pó (265 mg; 1,92 mmol) em DMF (5 mL), foi agitada por 48 h à temperatura ambiente. Água (20 mL) foi então adicionada e a mistura foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com água (3 x 10 mL), solução aquosa saturada de NaCl (3 x 10 mL) e então secos sobre MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer a mistura dos isômeros **58** e **59**. Estes foram separados através de cromatografia em SiO_2 , eluindo-se com hexano/AcOEt (4:1 → 3:2).



(58) - Rendimento: 110 mg (37%).

pf: 125-127 °C (acetona/água).

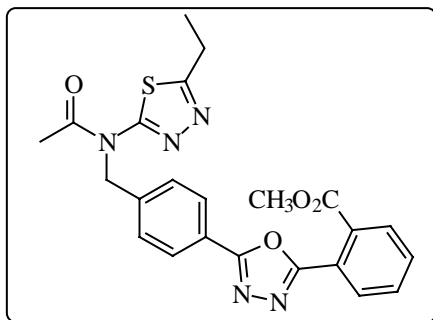
^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 1,33$ (t; $J = 7,7$ Hz; 3H); 2,32 (s; 3H); 2,84 (q; $J = 7,7$ Hz; 2H); 3,83 (s; 3H); 5,53 (s; 2H); 7,50-8,07 (m; 8H).

^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 13,40$; 24,89; 27,51; 53,37; 53,68; 124,17; 127,84; 129,82; 130,62; 131,03; 132,10; 132,36; 139,85; 161,31; 164,59; 165,26; 165,69; 167,79 e 181,24.

EM m/z (intensidade relativa): 463 (M^+ ; 25); 408 (31); 306 (50); 163 (100).

Calculado para $C_{23}H_{21}N_5O_4S \cdot 0.33H_2O$... C; 58,84 / H; 4,65 / N; 14,91.

Encontrado C; 58,85 / H; 4,42 / N; 14,56.



(59) - Rendimento: 98 mg (33%).

pf: 131-133 °C.

1H RMN ($CDCl_3$): δ = 1,43 (t; J = 7,7 Hz; 3H);
2,38 (s; 3H); 3,07 (q; J = 7,7 Hz; 2H); 3,83 (s; 3H);
5,59 (s; 2H); 7,37-8,08 (m; 8H).

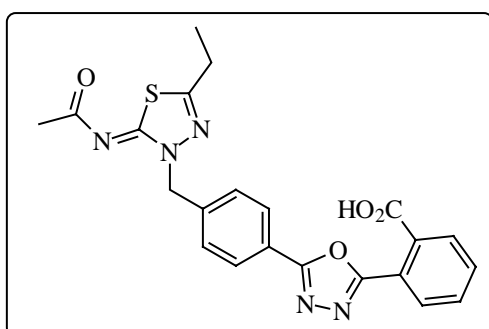
^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = 14,52; 23,19; 24,07; 51,96; 53,41; 124,00; 124,28; 127,80;
128,16; 130,67; 131,11; 132,14; 132,40; 140,51; 160,67; 164,65; 165,21; 167,82;
169,60 e 170,40.

EM m/z (intensidade relativa): 463 (M^+ ; 17); 420 (100); 163 (62).

Calculado para $C_{23}H_{21}N_5O_4S$ C; 59,60 / H; 4,57 / N; 15,11.

Encontrado C; 59,61 / H; 4,48 / N; 14,87.

- **Ácido 2-[5-[4-(2-acetilimino-5-etil-1,3,4-tiadiazol-3-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzóico (60)**



Uma solução de **58** (80 mg; 0,17 mmol), NaOH (21 mg; 0,52 mmol) em MeOH (5 mL) e H_2O (1 mL) foi agitada à temperatura

ambiente por 18 h. Os solventes foram removidos sob vácuo, e o resíduo foi redissolvido em H₂O (5 mL). O pH da solução foi ajustado até 4 com HCl 0,5 N, e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo (100 °C), fornecendo **60** (44 mg, 57%) como um sólido branco.

pf: 168-169 °C.

IV (KBr): 2934, 1728, 1488 cm⁻¹.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 1,23 (t; *J* = 7,5 Hz; 3H); 2,20 (s; 3H); 2,87 (q; *J* = 7,5 Hz; 2H); 5,58 (s; 2H); 7,49-8,04 (m; 8H).

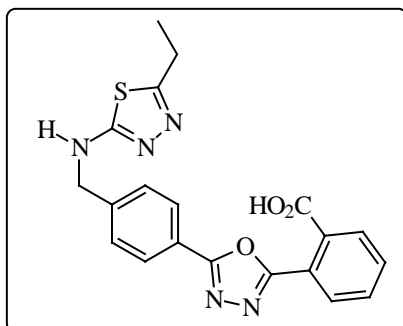
¹³C RMN (DMSO-*d*₆): δ = 12,51; 23,51; 26,71; 52,47; 122,77; 123,03; 126,98; 128,81; 129,76; 130,50; 131,82; 131,99; 132,81; 139,80; 160,55; 163,87; 164,00; 164,53; 167,62 e 179,24.

EM *m/z* (intensidade relativa): 449 (M⁺; 14); 288 (100); 132 (37); 90 (52).

Calculado para C₂₂H₁₉N₅O₄S C; 58,79 / H; 4,26 / N; 15,58.

Encontrado C; 58,91 / H; 4,12 / N; 15,28.

- **Ácido 2-[5-[4-[(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)metil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzóico (61)**



O procedimento utilizado foi o mesmo aplicado na preparação do ácido **60**.

Rendimento: 63%.

pf: >139 °C (gradual).

IV (KBr): 3300, 1708, 1496, 1218 cm⁻¹.

^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1,20$ (t; $J = 7,4$ Hz; 3H); 2,81 (q; $J = 7,4$ Hz; 2H); 4,55 (d; $J = 4,8$ Hz; 2H); 7,55-8,02 (m; 8H); 8,21 (tl; $J = 4,8$ Hz; 1H).

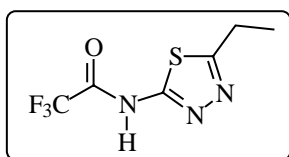
^{13}C RMN ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 13,78$; 23,11; 47,49; 121,94; 123,04; 126,65; 128,33; 129,70; 130,46; 131,76; 131,93; 132,81; 143,45; 159,85; 163,73; 164,20; 167,65 e 168,07.

EM m/z (intensidade relativa): 407 (M^+ ; 9); 246 (100); 104 (21); 90 (23).

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}\cdot 0,1\text{H}_2\text{O}\cdot 0,2\text{HCl}$ C; 57,67 / H; 4,21 / N; 16,81.

EncontradoC; 57,65 / H; 4,14 / N; 16,62.

• **5-Etil-2-(trifluoroacetilamino)-1,3,4-tiadiazol (62)**



A uma suspensão de 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol (**56**) (3,00 g; 23,2 mmol) em tolueno seco (50 mL) e trietilamina (3,40 mL; 24,4 mmol), resfriada a 0 °C com um banho de gelo/sal,

adicionou-se anidrido trifluoroacético (3,53 mL; 25,0 mmol). O banho foi retirado, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi, então, vertida em água e extraída com AcOEt (2 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com água (3 x 20 mL) e secos sobre MgSO_4 . Evaporação do solvente forneceu **62** (3,66 g, 70%) como um sólido cristalino incolor.

pf: 156-157 °C (EtOH/ H_2O) (Lit.⁶⁵ 124-126 °C).

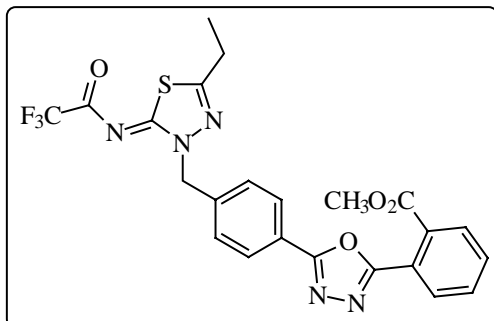
IV (KBr): 3142, 2852, 1648, 1204 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 1,43$ (t; $J = 7,5$ Hz; 3H); 3,06 (q; $J = 7,5$ Hz; 2H).

Calculado para $\text{C}_6\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ C; 32,00 / H; 2,69 / N; 18,66.

EncontradoC; 31,79 / H; 2,85 / N; 18,36.

- **2-[5-[4-[5-Etil-2-(trifluoroacetilimino)-1,3,4-tiadiazol-3-ilmetil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (63)**



Método A (K₂CO₃/DMF): Uma mistura de 5-etil-2-(trifluoroacetamido)-1,3,4-tiadiazol (**62**) (200 mg; 0,89 mmol), **15** (347 mg; 0,93 mmol), K₂CO₃ em pó (369 mg; 2,67 mmol) em DMF seco (10 mL) foi mantida sob

agitação por 18 h à temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura reacional foi vertida em água (30 mL) e extraída com AcOEt (3 x 15 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O (3 x 10 mL) e com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 10 mL) e secos sobre MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo recristalizado em AcOEt/hexano, para fornecer o produto (257 mg; 56%) como um sólido incolor.

Método B (Catálise por transferência de fase): A uma mistura de 5-etil-2-(trifluoroacetamido)-1,3,4-tiadiazol (**62**) (200 mg; 0,89 mmol), **15** (347 mg; 0,93 mmol) e TBAB (86 mg; 0,27 mmol) em DCM (20 mL) adicionou-se uma solução de NaOH (37 mg; 0,93 mmol) em H₂O (2 mL). A mistura bifásica foi mantida sob forte agitação por uma noite à temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa extraída com DCM (2 x 10 mL). Os estratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL) e secos sobre MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo cromatografado em SiO₂ eluindo-se com hexano/AcOEt (4:1 → 7:3), para fornecer 359 mg (78%) do produto puro.

pf: 125-126 °C.

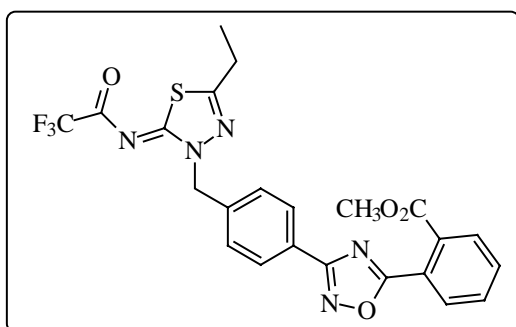
$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 1,38$ (t; $J = 7,4$ Hz; 3H); 2,94 (q; $J = 7,4$ Hz; 2H); 3,83 (s; 3H); 5,60 (s; 2H); 7,59-8,11 (m; 8H).

EM m/z (intensidade relativa): 517 (M^+ ; 36); 306 (76); 163 (100); 77 (37).

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ C; 53,38 / H; 3,51 / N; 13,53.

EncontradoC; 53,58 / H; 3,56 / N; 13,22.

- **2-[3-[4-[5-Etil-2-(trifluoroacetilimino)-1,3,4-tiadiazol-3-ilmetil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (64)**



O mesmo protocolo de transferência de fase utilizado na preparação de **63** foi aplicado.

Rendimento: 87%.

pf: 139-140 °C (Cromatografia em SiO_2 , eluindo-se com hexano/ AcOEt-9:1 \rightarrow 4:1).

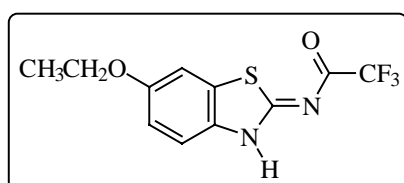
$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 1,37$ (t; $J = 7,6$ Hz; 3H); 2,93 (q; $J = 7,6$ Hz; 2H); 3,86 (s; 3H); 5,60 (s; 2H); 7,59 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,65-7,93 (m; 4H); 8,15 (d; $J = 8,2$ Hz).

EM m/z (intensidade relativa): 517 (M^+ ; 7); 306 (58); 292 (60); 163 (100); 132 (88).

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ C; 53,38 / H; 3,51 / N; 13,53.

EncontradoC; 53,78 / H; 3,46 / N; 13,25.

- **6-Etóxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (70)**



Anidrido trifluoroacético (2,40 mL; 17,0 mmol) foi adicionado gota à gota a uma suspensão resfriada em banho de gelo/sal a 0 °C de 2-amino-6-

etóxi-benzotiazol (**69**) (3,00 g; 15,4 mmol) e trietilamina (2,20 mL; 16,2 mmol) em

tolueno seco (50 mL). O banho foi retirado, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 h. A mistura reacional foi, então, vertida em água e extraída com acetato de etila (2 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com água (3 x 20 mL), secos sobre MgSO_4 e evaporados para fornecer o produto (3,14 g; 70%) como um sólido laranja pálido.

pf: 203-204 °C.

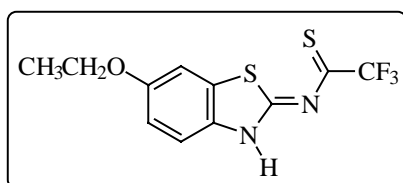
IV (KBr): 3148, 3092, 1616 cm^{-1} .

^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 1,33$ (t; $J = 7,0$ Hz; 3H); 4,06 (q; $J = 7,0$ Hz; 2H); 7,11 (dd; $J = 2,4$ e 8,8 Hz; 1H); 7,47 (d; $J = 8,8$ Hz; 1H); 7,60 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H).

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ C; 45,52 / H; 3,12 / N; 9,65.

Encontrado C; 45,46 / H; 2,90 / N; 9,78.

• **6-Etóxi-2-(trifluorotioacetilimino)benzotiazolina (71)**



Uma mistura de **70** (400 mg; 1,38 mmol) e reagente de Lawesson (330 mg; 0,83 mmol) em tolueno seco (20 mL) foi aquecida a 110 °C por 3 h. A mistura foi

resfriada, então, à temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O

resíduo sólido resultante foi cromatografado, eluindo-se com hexano/AcOEt (4:1), para fornecer o produto (410 mg; 97%), como placas amarelas.

pf: 209-211 °C (2-propanol).

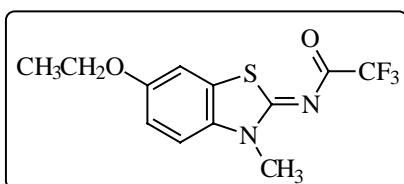
IV (KBr): 3146, 3076, 1492 cm^{-1} .

^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 1,36 (t; J = 7,0 Hz; 3H); 4,08 (q; J = 7,0 Hz; 2H); 7,22 (dd; J = 2,4 e 9,0 Hz; 1H); 7,55 (d; J = 9,0 Hz; 1H); 7,69 (d; J = 2,4 Hz; 1H).

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$ C; 43,13 / H; 2,96 / N; 9,14.

Encontrado C; 43,21 / H; 2,90 / N; 8,98.

• **6-Etóxi-3-metil-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (72)**



A uma suspensão de 6-etóxi-2-(trifluoroacetilimino) benzotiazolina (**70**) (200 mg; 0,69 mmol), K_2CO_3 em pó (191 mg; 1,38 mmol) em CH_3CN seca (10 mL),

adicionou-se CH_3I (0,051 mL; 0,83 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e, então, vertida em água. O sólido que se separou foi filtrado, lavado com água, e recristalizado (AcOEt/hexano), resultando em 100 mg (48%) de pequenos cristais incolores.

pf: 198-199 °C.

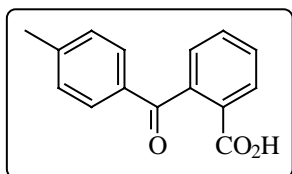
IV (KBr): 1644, 1522, 1170, 910 cm^{-1} .

^1H RMN (Acetona- d_6): δ = 1,36 (t; J = 7,0 Hz; 3H); 3,95 (s; 3H); 4,10 (q; J = 7,0 Hz; 2H); 7,18 (dd; J = 2,5 e 9,0 Hz; 1H); 7,52 (d; J = 2,5 Hz; 1H); 7,66 (d; J = 9,0 Hz; 1H).

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ C; 47,37 / H; 3,64 / N; 9,21.

Encontrado C; 47,69 / H; 3,44 / N; 9,29.

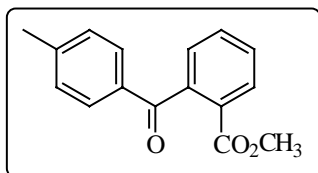
• **Ácido 2-(4-metilbenzoil)benzóico (75)**



A uma suspensão de anidrido ftálico (**6**) (2,50 g; 16,88 mmol) em tolueno seco (10,00 g; 108,52 mmol), sob agitação mecânica, adicionou-se AlCl_3 (5,00 g; 37,50 mmol) em pequenas porções. A mistura foi aquecida inicialmente em um banho-maria, e depois à refluxo, até o fim da evolução de HCl . À mistura reacional resfriada adicionou-se gelo picado e então HCl concentrado até a obtenção de uma solução límpida (≈ 6 mL). O excesso de tolueno foi removido sob vácuo e o resíduo sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco ao ar. Recristalização em tolueno forneceu 3,36 g (83%) do produto puro como um sólido incolor.

pf: 137-139 °C (Lit.⁷² 138-139 °C).

• **2-(4-Metilbenzoil)benzoato de metila (76)**

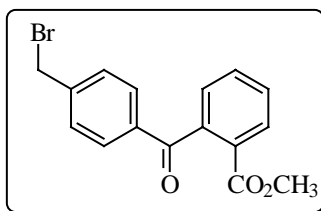


A uma solução resfriada em banho de gelo de ácido 2-(4-metilbenzoil)benzóico (**75**) (2,00 g; 8,32 mmol) em MeOH seco (30 mL), sob agitação, adicionou-se gota a gota SOCl_2 (0,67 mL; 9,15 mmol). Após o término da adição, o banho refrigerante foi removido, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e sob refluxo por 1 h. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo oleoso resultante redissolvido em CCl_4 . Adicionou-se éter de petróleo até o ponto de turvação, mantendo-se a mistura no refrigerador por 3 dias. O sólido cristalino formado foi filtrado e seco ao ar, fornecendo 1,63 g (77%) do éster **76** puro.

pf: 61-62 °C (Lit.⁷² 61-63 °C).

IV (KBr): 2946, 1722, 1670, 1282 cm^{-1} .

• **2-(4-Bromometilbenzoil)benzoato de metila (77)**

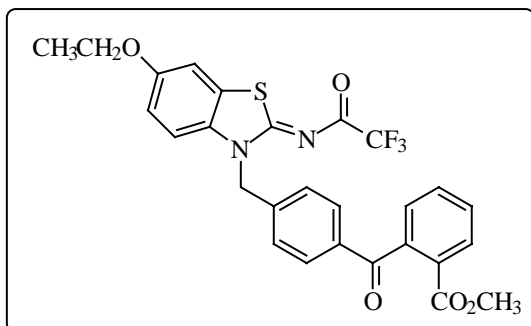


Uma mistura de 2-(4-metilbenzoil)benzoato de metila (**76**) (500 mg; 1,97 mmol), *N*-bromosuccinimida (350 mg; 1,97 mmol) e peróxido de benzoíla (48 mg; 0,20 mmol) em CCl₄ (30 mL) foi refluxada por 4 h. A mistura foi resfriada, a

succinimida filtrada e o solvente removido sob vácuo, para fornecer o produto bruto (452 mg; 69%; 83% de pureza), adequado para uso sem qualquer purificação subsequente.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 3,64 (s; 3H); 4,49 (s; 2H); 7,41-8,04 (m; 8H).

• **2-[4-[6-Etóxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazol-3-ilmetil]benzoil]benzoato de metila (78)**



Uma mistura de 6-etóxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (**70**) (165 mg; 0,57 mmol), **77** (200 mg; 0,60 mmol) e K₂CO₃ em pó (197 mg; 1,42 mmol) em DMF seco (10 mL) foi mantida sob agitação à

temperatura ambiente por 36 h, sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi vertida em água/gelo, e o sólido que se separou foi filtrado e lavado com água. Recristalização em MeOH forneceu 200 mg (65%) do produto como um sólido incolor amorfo.

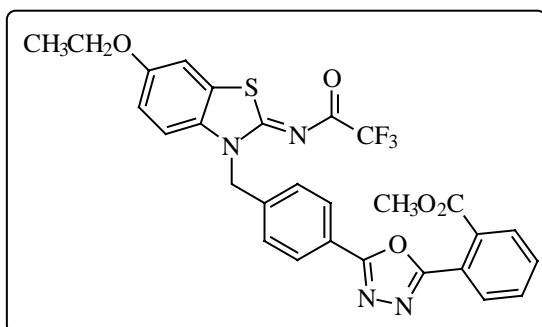
pf: 178,5-179 °C.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,44 (t; *J* = 6,9 Hz; 3H); 3,62 (s; 3H); 4,07 (q; *J* = 6,9 Hz; 2H); 5,71 (s; 2H); 7,05-8,05 (m; 11H).

Calculado para C₂₇H₂₁F₃N₂O₅S C; 59,77 / H; 3,90 / N; 5,16.

Encontrado C; 60,07 / H; 4,08 / N; 5,04.

- **2-[5-[4-[6-Etóxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazol-3-ilmetil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (73)**



Uma mistura de 6-etóxi-2-(trifluoroacetilimino)benzotiazolina (**70**) (222 mg; 0,76 mmol), **15** (298 mg; 0,80 mmol) e K_2CO_3 em pó (262 mg; 1,90 mmol) em CH_3CN seca foi refluxada por 12 h, sob uma

atmosfera de nitrogênio. A mistura foi resfriada e vertida sobre água/gelo. O sólido que se separou foi filtrado, lavado com água e recristalizado em acetona, para fornecer o produto (285 mg; 64%) como um sólido branco amorfo.

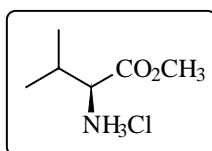
pf: >200 °C.

1H RMN ($DMSO-d_6$): δ = 1,35 (t; J = 7,0 Hz; 3H); 3,76 (s; 3H); 4,12 (q; J = 7,0 Hz; 2H); 5,86 (s; 2H); 7,19-8,04 (m; 11H).

Calculado para $C_{28}H_{21}F_3N_4O_5S$ C; 57,73 / H; 3,63 / N; 9,62.

Encontrado C; 57,83 / H; 3,25 / N; 9,88.

- **(S)-Valinato de metila (hidrocloro) (80)**



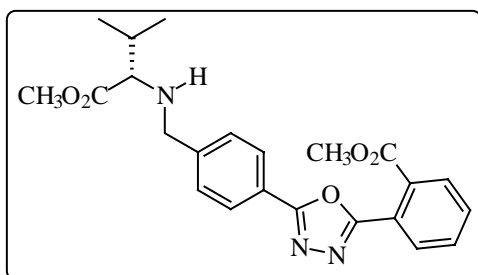
A uma suspensão resfriada em banho de gelo de (*S*)-valina (**79**) (2,00 g; 17,07 mmol) em MeOH seco (15 mL), sob agitação, adicionou-se gota a gota $SOCl_2$ (1,37 mL; 18,78 mmol). Após o

término da adição, o banho refrigerante foi removido e a mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 h, e então sob refluxo por 1 h. A mistura

reacional foi resfriada e o solvente removido sob vácuo. Ao resíduo sólido resultante adicionou-se CHCl_3 (20 mL), sendo o mesmo, em seguida, removido sob vácuo. O processo foi repetido por mais três vezes, sendo o resíduo, então, seco sob vácuo, para fornecer o produto quantitativamente como um sólido branco amorfo.

pf: 167-168 °C (Lit.¹¹⁰ 165-170 °C)

- **(S)-2-[[4-[5-(2-Carbometóxilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]amino-3-metilbutanoato de metila (81)**



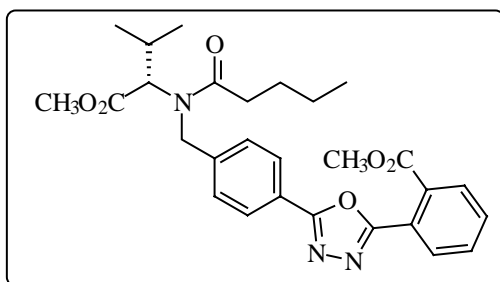
Sob uma atmosfera de argônio, suspendeu-se o hidrocloreto do valinato de metila (**80**) (593 mg; 3,54 mmol) em CH_3CN seca (10 mL) e adicionou-se, então, Et_3N (0,49 mL; 3,54

mmol). A suspensão foi mantida sob agitação por 30 min. Adicionou-se, em seguida, seqüencialmente: DCM (10 mL), 2-[5-(4-bromometilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (**15**) (455 mg; 1,22 mmol), 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP) (50 mg; 0,41 mmol) e alguns cristais de KI. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 36 h. Os solventes foram removidos sob vácuo, e o resíduo redissolvido em DCM (20 mL) e H_2O (10 mL). A fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL), e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 10 mL) e secos sobre MgSO_4 . O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo resultante foi cromatografado (hexano/ AcOEt -4:1) para fornecer o produto como um óleo viscoso denso incolor (320 mg; 62%).

^1H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$): $\delta = 0,96$ (d; $J = 6,7$ Hz; 6H); 1,88 (s; 1H); 1,92 (hepteto ; $J = 6,7$ Hz; 1H); 2,99 (d; $J = 6,0$ Hz; 1H); 3,63 (d; $J = 13,8$ Hz; 1H); 3,74 (s; 3H); 3,84 (s; 3H); 3,93 (d; $J = 13,8$ Hz; 1H); 7,48-8,04 (m; 8H).

^{13}C RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$): $\delta = 19,22$; 20,03; 32,38; 52,19; 52,79; 53,41; 67,24; 123,08; 124,38; 127,57; 128,13; 129,51; 130,63; 131,03; 132,06; 132,35; 145,12; 164,44; 165,72; 168,03 e 176,31.

- **(S)-2-[[4-[5-(2-Carbometóxilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]pentanoilamino-3-metilbutanoato de metila (82)**



À solução resfriada em banho de gelo de **81** (300 mg; 0,71 mmol) em piridina seca (5 mL) adicionou-se gota a gota cloreto de pentanoíla (0,19 mL; 1,63 mmol), sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi mantida sob agitação

à temperatura ambiente por 10 h. Verteu-se a mistura, então, em gelo/ H_2O e extraiu-se com AcOEt (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (3 x 10 mL), solução aquosa saturada de NaHCO_3 (3 x 10 mL), solução aquosa de HCl 5% (3 x 5 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (3 x 10 mL) e então secos sobre MgSO_4 . O solvente foi removido sob vácuo e o óleo resultante foi cromatografado em sílica gel eluindo-se com hexano/ AcOEt (4:1 \rightarrow 7:3), para fornecer o produto (316 mg; 88%) como um óleo viscoso incolor.

Obs.: A presença de rotâmeros na molécula faz a interpretação do espectro de RMN bastante complicada quando o mesmo é tomado à temperatura ambiente. Assim, o

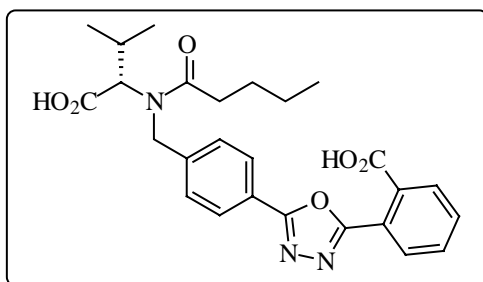
espectro de ^1H RMN descrito abaixo, para melhor compreensão e análise foi tomado a 100 °C.

^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 0,92\text{-}0,98$ (m; 6H); 1,07 (d; $J = 6,5$ Hz; 3H); 1,37-1,47 (m; 2H); 1,64-1,71 (m; 2H); 2,37-2,54 (m; 3H); 3,58 (s; 3H); 3,91 (s; 3H); 4,52-4,95 (m; 3H); 7,52-8,11 (m; 8H).

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$ C; 66,26 / H; 6,55 / N; 8,28.

Encontrado C; 66,11 / H; 6,32 / N; 8,26.

- **Ácido (S)-2-[[4-[5-(2-Carboxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]metil]pentanoilamino-3-metilbutanóico (83)**



A mistura do diéster **82** (200 mg; 0,39 mmol), NaOH (47 mg; 1,17 mmol) em MeOH (10 mL) e H_2O (2 mL) foi aquecida a 50 °C por 18 h. Os solventes foram, então, removidos sob vácuo, e

o resíduo resultante redissolvido em H_2O (10 mL). O pH da solução foi ajustado até 3-4 com HCl 0,5 N, e o sólido cristalino que se separou foi filtrado, lavado com H_2O , e seco sob vácuo (100 °C), para fornecer o diácido **83** (132 mg, 70%) como um sólido cristalino incolor.

pf: 99-102 °C.

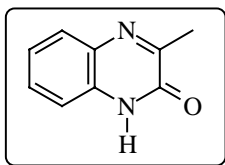
Obs.: O espectro de ^1H RMN apresentado foi, igualmente, tomado a 100 °C.

^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 0,89\text{-}1,08$ (m; 9H); 1,38 (sext; $J = 7,2$ Hz; 2H); 1,64 (m; 2H); 2,29-2,53 (m; 3H); 4,47 (sl; 1H); 4,77 (s; 2H); 7,53-8,06 (m; 8H).

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C; 62,76 / H; 6,28 / N; 8,44.

Encontrado C; 62,63 / H; 5,97 / N; 8,33.

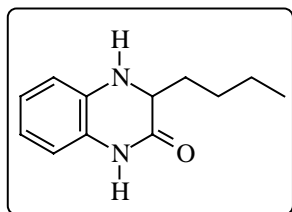
• **3-Metil-1H-quinoxali-2-ona (88)**



Uma solução de 1,2-fenilenodiamina (**87**) (2,00 g; 18,5 mmol) e ácido pirúvico (1,28 mL; 18,5 mmol) em EtOH (60 mL) foi refluxada por 2 h. A mistura foi resfriada, inicialmente à temperatura ambiente, o que causou o aparecimento de algum sólido em suspensão, e então a 0 °C. O sólido foi filtrado, lavado com EtOH frio e recristalizado em EtOH, para fornecer o produto (1,92 g; 65%) como um sólido cristalino amarelo pálido.

pf: 241-243 °C (dec.) (Lit.⁸² 241-243 °C (dec.)).

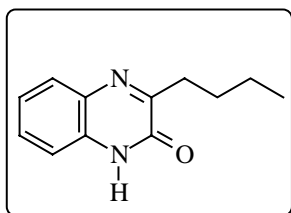
• **3-Butil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (89)**



Uma mistura de 1,2-fenilenodiamina (**87**) (2,00 g; 18,5 mmol), 2-bromohexanoato de metila (3,87 g; 18,5 mmol) e K₂CO₃ (5,11 g; 37 mmol) em DMF seco (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 18 h, e então a 120 °C por 3h. A mistura reacional foi vertida em água (50 mL), e extraída com AcOEt (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (3 x 20 mL) e com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 10 mL), e secos sobre MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi cromatografado em sílica gel (hexano/AcOEt-4:1) para fornecer um óleo (2,49 g; 66%), que solidifica quando mantido em repouso.

pf: 89-90 °C (Lit.⁷⁸ 90-91 °C).

• **3-Butil-1H-quinoxalin-2-ona (90)**



A uma solução fortemente agitada de **89** (1,50 g; 7,34 mmol) em THF (15 mL), resfriada em banho de gelo/sal, adicionou-se MnO_2 (2,55 g; 29,4 mmol) em pequenas porções. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. DMF (10 mL)

foi, então, adicionado e a mistura foi filtrada em uma cama de celite. Os solventes foram removidos sob vácuo, e o óleo resultante foi triturado com Et_2O /hexano para fornecer **90** (1,07 g; 72%) como um sólido cristalino incolor.

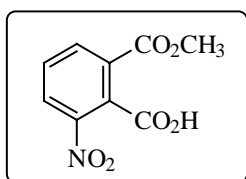
pf: 154-155,5 °C (Lit.⁷⁸ 153-154 °C).

^1H RMN (CDCl_3): δ = 1,00 (t; J = 7,3 Hz; 3H); 1,45-1,56 (m; 2H); 1,75-1,86 (m; 2H); 2,99 (t; J = 7,4 Hz; 2H); 7,31-7,85 (m; 4H); 11,98 (s; 1H).

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ C; 71,26 / H; 6,98 / N; 13,85.

Encontrado C; 71,01 / H; 7,15 / N; 13,77.

• **2-Carbóxi-3-nitrobenzoato de metila (92)**



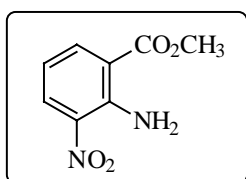
Em uma solução de ácido 3-nitroftálico (**91**) (11,0 g; 52,10 mmol) em MeOH seco (40 mL), resfriada a 0 °C (banho de gelo/sal), borbulhou-se $\text{HCl}_{(g)}$ seco por 30 min., a uma razão aproximada de

1 bolha/s.. A solução foi, então, deixada alcançar a temperatura ambiente, e após refluxada por 2,5 h. A solução ainda quente foi vertida em 200 mL de H_2O /gelo, resultando na separação de um óleo amarelado. As paredes do recipiente foram atritadas, o que levou à formação de um sólido levemente amarelo. Este foi filtrado, lavado com água gelada e seco ao ar. Recristalização em hexano/AcOEt forneceu 6,8 g (58%) do monoéster puro.

pf: 156 °C (Lit.¹¹¹ 162-164 °C).

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 3,87 (s; 3H); 7,83 (t; *J* = 8,0 Hz; 1H); 8,23 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 8,37 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H).

• **2-Amino-3-nitrobenzoato de metila (93)**



Uma solução de 2-carbóxi-3-nitrobenzoato de metila (**92**) (2,00 g; 8,88 mmol) em SOCl₂ (5 mL) foi refluxada por exatamente 1 h. O excesso de SOCl₂ foi removido sob vácuo e o óleo amarelo resultante foi redissolvido em acetona (10 mL). Esta solução foi adicionada gota a gota a uma solução resfriada a 0 °C (banho de gelo/sal) de NaN₃ (845 mg; 13,00 mmol) em H₂O (10 mL), sob agitação. Terminada a adição (há a formação de um sólido em suspensão), a agitação foi mantida por mais 1h, à mesma temperatura. A mistura foi diluída, então, com H₂O gelada (50 mL), o que resultou, de início na formação de um óleo amarelado denso, que em poucos instantes solidificou. O sólido foi filtrado, **(Cuidado: azotetos de acila são compostos reconhecidamente sensíveis ao choque e ao calor, podendo explodir facilmente!)** lavado com água gelada, e seco brevemente no próprio funil de Büchner ao ar. O mesmo foi, então, adicionado a uma mistura de AcOH (8 mL) e H₂O (3 mL) (em um sistema apto à detecção de gases), e aquecido lentamente (o sólido entra paulatinamente em solução). A 45 °C observou-se o início da liberação de gases. O aquecimento prosseguiu até 60 °C, e foi mantido nesta temperatura por aproximadamente 1,5 h, quando a liberação dos gases diminuiu sensivelmente. A solução foi resfriada, e H₂O (50 mL) foi adicionada, o que resultou na formação de um sólido amarelo. Este foi extraído com AcOEt (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O (2 x 20 mL), solução saturada de

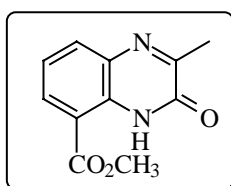
NaHCO₃ (3 x 20 mL), solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL) e então secas sobre MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo e o semi-sólido obtido foi suspenso em hexano, sendo então filtrado e seco ao ar, fornecendo o produto (1,51 g; 87%) como um sólido amarelo pálido.

pf: 96 °C.

IV (KBr): 3452, 3316, 1702, 1254 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 3,92 (s; 3H); 6,65 (t; *J* = 8,0 Hz; 1H); 8,24 (dd; *J* = 1,6 e 8,0 Hz; 1H); 8,38 (dd; *J* = 1,6 e 8,0 Hz; 1H).

• **8-Carbometóxi-3-metil-1*H*-quinoxalin-2-ona (94)**



Uma suspensão do 2-amino-3-nitrobenzoato de metila (**93**) (1,00 g; 5,1 mmol), 10% Pd/C (30 mg) em MeOH (20 mL) foi posta sob uma atmosfera de H₂ (balão). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h, quando a CCD (SiO₂-hexano/AcOEt-4:1) mostrou o consumo completo do material de partida. O catalisador foi filtrado e o solvente foi removido sob vácuo. O óleo viscoso escuro resultante foi redissolvido em MeOH (15 mL) e à solução adicionou-se ácido pirúvico (0,35 mL; 5,1 mmol). A mistura foi refluxada por 3 h. A mesma foi resfriada, e mantida no congelador por uma noite. O sólido que precipitou foi filtrado, lavado com MeOH gelado e seco ao ar, resultando em 330 mg (30%) de um sólido escuro homogêneo por CCD.

pf: 187-190 °C.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 2,43 (s; 3H); 3,94 (s; 3H); 7,40 (t; *J* = 7,9 Hz; 1H); 8,01 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 8,11 (dd; *J* = 1,1 e 7,9 Hz; 1H); 11,47 (sl; 1H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): $\delta = 20,47; 52,81; 113,23; 122,71; 131,37; 132,08; 132,59; 133,67; 153,77; 159,91$ e $166,75$.

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ C; 60,55 / H; 4,75 / N; 12,84.

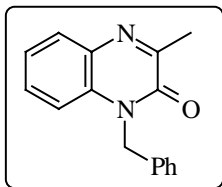
Encontrado C; 60,32 / H; 4,75 / N; 12,65.

- **1-Benzil-3-metil-1H-quinoxalin-2-ona (95)** e **2-Benzilóxi-3-metilquinoxalina (96)**

Método A (Sistema bifásico sólido-líquido): Uma mistura de 3-metil-1H-quinoxali-2-ona (**88**) (300 mg; 1,87 mmol), brometo de benzila (0,24 mL; 2,06 mmol), TEBAB (102 mg; 0,37 mmol) e K_2CO_3 (517 mg; 3,74 mmol) em CH_3CN (20 mL) foi mantida sob agitação e aquecimento (60-65 °C) por 6 h (CCD). A mistura foi resfriada, os sólidos filtrados e o solvente removido sob vácuo. O resíduo resultante foi redissolvido em DCM (20 mL), lavado com solução saturada de NaCl (3 x 10 mL) e seco sobre MgSO_4 . O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo cromatografado em SiO_2 (hexano/AcOEt-4:1 \rightarrow 7:3), para fornecer os respectivos produtos de *N*- (**95**) (fração mais polar; 270 mg; 57,5 %) e *O*-alquilação (**96**) (fração menos polar; 100 mg; 21,5%).

Método B (Sistema bifásico líquido-líquido): A uma mistura de 3-metil-1H-quinoxali-2-ona (**88**) (300 mg; 1,87 mmol), brometo de benzila (0,24 mL; 2,06 mmol) e TBAB (120 mg; 0,37 mmol) em DCM (15 mL) adicionou-se uma solução de NaOH (82 mg; 2,06 mmol) em H_2O (1 mL). A mistura bifásica foi agitada fortemente à temperatura ambiente por 12 h. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com um solução aquosa saturada de NaCl (3 x 10 mL) e secos sobre MgSO_4 . O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo cromatografado em SiO_2 (hexano/AcOEt-4:1 \rightarrow 7:3), para fornecer os

respectivos produtos de *N*- (**95**) (fração mais polar; 316 mg; 67,4 %) e *O*-alquilação (**96**) (fração menos polar; 64 mg; 13,6%).

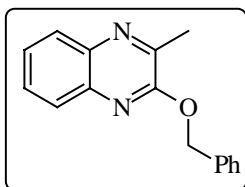


(95) - pf: 95,5-97,5 °C (Lit.⁸² 90-91 °C).

¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,66 (s; 3H); 5,50 (s; 2H); 7,22-7,42 (m; 8H); 7,81 (d; *J* = 7,7 Hz; 1H).

Calculado para C₁₆H₁₄N₂OC; 76,78 / N; 5,64 / N; 11,19.

Encontrado C; 76,92 / H; 5,50 / H; 11,02.



(96) - pf: 70,5-71,5 °C.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,67 (s; 3H); 5,56 (s; 2H); 7,37-7,61 (m; 7H); 7,88 (m; 1H); 7,94 (d; *J* = 6,5 Hz; 1H).

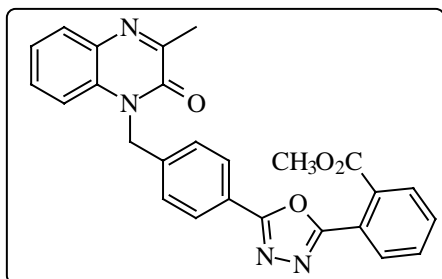
Calculado para C₁₆H₁₄N₂OC; 76,78 / N; 5,64 / N; 11,19.

Encontrado C; 76,66 / H; 5,68 / H; 10,98.

- 2-[5-[4-(3-Metil-2-oxo-1*H*-quinoxalin-1-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (97) e 2-[5-[4-(3-Metilquinoxalin-2-ilóximetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (99)

A uma suspensão de 3-metil-1*H*-quinoxali-2-ona (**88**) (200 mg; 1,25 mmol), **15** (511 mg; 1,37 mmol) e TBAB (81 mg; 0,25 mmol) em DCM (20 mL), adicionou-se uma solução de NaOH (55 mg; 1,37 mmol) em H₂O (3 mL). A mistura bifásica foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 10 mL) e secos sobre MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo cromatografado em sílica gel (hexano/AcOEt-7:3 →

1:1) para fornecer os regioisômeros de *N*- (**97**) (fração mais polar) e *O*- (**99**) (fração menos polar) alquilação.



(97) - Rendimento: 430 mg (76%).

pf: 191-192 °C.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,68 (s; 3H); 3,82 (s; 3H); 5,57 (s; 2H); 7,21-8,06 (m; 12H).

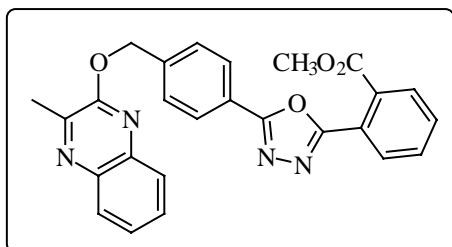
¹³C RMN (CDCl₃): δ = 22,17; 46,16; 53,25;

114,69; 123,75; 124,11; 124,41; 127,98; 128,17; 130,25; 130,49; 130,91; 131,99;

132,25; 132,86; 133,43; 139,92; 155,68; 158,91; 164,45; 165,06 e 167,64.

Calculado para C₂₆H₂₀N₄O₄ C; 69,02 / H; 4,46 / N; 12,38.

Encontrado C; 68,81 / H; 4,47 / N; 12,49.



(99) - Rendimento: 90 mg (16%).

pf: 149-151 °C.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,72 (s; 3H); 3,84 (s; 3H); 5,65 (s; 2H); 7,58-8,15 (m; 12H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 21,08; 53,38; 67,89; 124,03; 124,30; 127,33; 127,43; 127,75;

128,73; 129,02; 129,66; 130,63; 131,04; 132,10; 132,35; 139,40; 140,28; 141,36;

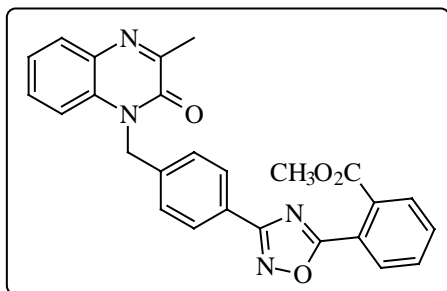
148,54; 156,32; 164,59; 165,43 e 167,89.

Calculado para C₂₆H₂₀N₄O₄ C; 69,02 / H; 4,46 / N; 12,38.

Encontrado C; 68,91 / H; 4,45 / N; 12,13.

- **2-[3-[4-(3-Metil-2-oxo-1*H*-quinoxalin-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (101)** e **2-[3-[4-(3-Metilquinoxalin-2-ilóximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (103)**

O mesmo protocolo descrito acima foi aplicado.



(101) - Rendimento: 69%.

pf: 160-163 °C.

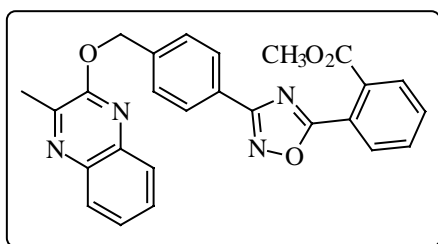
¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,68 (s; 3H); 3,84 (s; 3H); 5,57 (s; 2H); 7,19-8,13 (m; 12H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 22,20; 46,23; 53,32;

114,78; 124,33; 124,48; 126,77; 127,92; 128,60; 130,18; 130,29; 130,69; 132,05; 132,52; 132,83; 132,93; 133,44; 139,22; 155,72; 158,94; 167,71; 168,67 e 175,98.

Calculado para C₂₆H₂₀N₄O₄ C; 69,02 / H; 4,46 / N; 12,38.

Encontrado C; 69,30 / H; 4,54 / N; 12,64.



(103) - Rendimento: 12%.

pf: 150-153 °C.

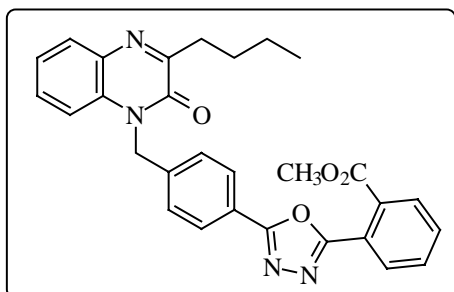
¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,72 (s; 3H); 3,87 (s; 3H); 5,64 (s; 2H); 7,55-8,22 (m; 12H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 21,09; 53,47; 68,11; 124,68; 127,09; 127,24; 127,46; 128,34; 128,72; 128,86; 129,60; 130,43; 130,82; 132,17; 132,62; 133,01; 139,37; 140,33; 140,64; 148,63; 156,42; 167,92; 169,03 e 176,09.

Calculado para C₂₆H₂₀N₄O₄ C; 69,02 / H; 4,46 / N; 12,38.

Encontrado C; 68,72 / H; 4,46 / N; 12,44.

- **2-[5-[4-(3-Butil-2-oxo-1H-quinoxalin-1-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzoato de metila (98)**



A uma mistura de 3-butil-1H-quinoxalin-2-ona (**90**) (200 mg; 0,99 mmol), **15** (406 mg; 1,09 mmol) e TBAB (64 mg; 0,20 mmol) em DCM (20 mL), adicionou-se uma solução de NaOH (44 mg; 1,09 mmol) em H₂O (3 mL). A mistura bifásica

foi agitada fortemente à temperatura ambiente por 12 h. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa extraída com DCM (2 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 10 mL) e secos sobre MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo cromatografado (hexano/AcOEt-4:1 → 7:3), para fornecer o produto (330 mg, 67,5%), como um sólido branco.

Obs.: O respectivo produto de *O*-alquilação não foi isolado por possuir um R_f quase idêntico ao daquele apresentado pelo haleto **15**, (CCD - hexano/ AcOEt-7:3).

pf: 125-126 °C.

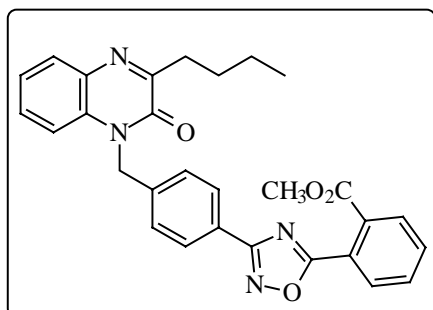
¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,00 (t; *J* = 7,2 Hz; 3H); 1,45-1,56 (m; 2H); 1,74-1,87 (m; 2H); 3,02 (t; *J* = 7,3 Hz; 2H); 3,81 (s; 3H); 5,57 (s; 2H); 7,16-8,06 (m; 12H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 13,85; 22,60; 28,78; 33,91; 45,50; 52,59; 113,95; 123,05; 123,46; 123,69; 127,35; 127,50; 129,52; 129,75; 129,85; 130,27; 131,35; 131,61; 132,03; 132,87; 139,37; 154,77; 161,26; 163,81; 164,44 e 167,01.

Calculado para C₂₉H₂₆N₄O₄C; 70,43 / H; 5,30 / N; 11,33.

EncontradoC; 70,33 / H; 5,23 / N; 11,63.

- **2-[3-[4-(3-Butil-2-oxo-1H-quinoxalin-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoato de metila (102)**



A mesma metodologia aplicada na preparação de **98** foi utilizada. Somente o produto de *N*-alquilação foi isolado.

Rendimento: 65,5%.

pf: 139-141 °C.

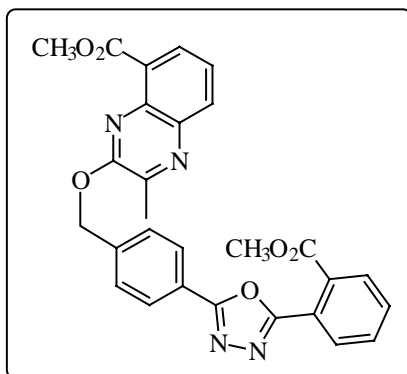
¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,00 (t; *J* = 7,2 Hz; 3H); 1,42-1,57 (m; 2H); 1,76-1,91 (m; 2H); 3,03 (t; *J* = 7,4 Hz; 2H); 3,85 (s; 3H); 5,57 (s; 2H); 7,18-8,13 (m; 12H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 14,64; 23,41; 29,59; 34,74; 46,37; 53,46; 114,82; 124,38; 124,56; 124,66; 126,90; 128,02; 128,75; 130,22; 130,46; 130,82; 132,18; 132,64; 132,91; 132,97; 133,68; 139,41; 155,60; 162,11; 167,89; 168,84 e 176,11.

Calculado para C₂₉H₂₆N₄O₄ C; 70,43 / H; 5,30 / N; 11,33.

Encontrado C; 70,56 / H; 5,29 / N; 11,64.

- **3-[4-[5-(2-Carbometóxilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzilóxi]-2-metilquinoxalina-5-carboxilato de metila (105)**



Neste caso, somente o produto de *O*-alquilação foi passível de separação cromatográfica.

Rendimento: 55%.

pf: 131,5-134,5 °C.

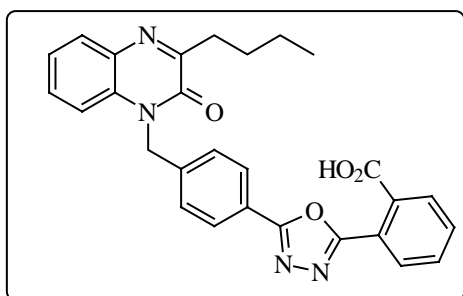
¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,70 (s; 3H); 3,84 (s; 3H); 4,03 (s; 3H); 5,67 (s; 2H); 7,52-8,14 (m; 11H).

^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 20,99; 52,97; 53,35; 68,17; 124,11; 124,27; 126,29; 127,67; 129,12; 129,60; 130,61; 131,02; 131,21; 132,06; 132,25; 132,33; 132,50; 138,34; 139,33; 141,10; 149,16; 156,39; 164,55; 165,39$ e $167,82$.

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$ C; 65,88 / H; 4,34 / N; 10,97.

Encontrado C; 65,77 / H; 4,33 / N; 10,78.

- **Ácido 2-[5-[4-(3-butil-2-oxo-1H-quinoxalin-1-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzóico (107)**



A uma solução do éster **98** (200 mg; 0,40 mmol) em MeOH (10 mL) e THF (5 mL) adicionou-se uma solução de NaOH (48 mg; 1,20 mmol) em H_2O (2 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h, quando a CCD (SiO_2 -

hexano/AcOEt-7:3) mostrou o consumo total do material de partida. Os solventes foram evaporados sob vácuo e o resíduo sólido resultante foi suspenso em H_2O (10 mL). O pH foi ajustado até 3-4 com HCl 0,5 N, mantendo-se a mistura sob forte agitação por aproximadamente 1 h, para garantir a protonação completa do grupo carboxilato. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo ($100\text{ }^\circ\text{C}$), para fornecer 181 mg (93%) do produto como um sólido branco.

pf: $220\text{-}223\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 0,94$ (t; $J = 7,2$ Hz; 3H); $1,42$ (sex; $J = 7,2$ Hz; 2H); $1,79$ (qn; $J = 7,2$ Hz; 2H); $2,89$ (t; $J = 7,2$ Hz; 2H); $5,60$ (s; 2H); $7,36\text{-}7,99$ (m; 12H).

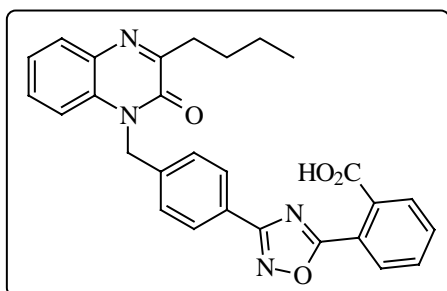
^{13}C RMN (DMSO- d_6): $\delta = 13,91; 22,10; 28,15; 33,17; 44,81; 114,85; 122,33; 123,04; 123,61; 127,01; 127,86; 129,18; 129,73; 130,47; 131,80; 131,98; 132,31; 132,76; 140,28; 154,32; 160,65; 163,80; 164,04$ e $167,65$.

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ C; 69,99 / H; 5,03 / N; 11,66.

Encontrado C; 70,01 / H; 4,97 / N; 11,80.

Os seguintes ácidos foram sintetizados através da mesma metodologia aplicada na preparação de **107**.

- Ácido 2-[3-[4-(3-Butil-2-oxo-1H-quinoxalin-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzóico (109)



Rendimento: 91%.

pf: >156 °C (gradual).

^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 0,95$ (t; $J = 7,2$ Hz; 3H); $1,43$ (sex; $J = 7,2$ Hz; 2H); $1,76$ (qn; $J = 7,2$ Hz; 2H); $2,91$ (t; $J = 7,2$ Hz; 2H); $5,60$ (s; 2H);

$7,30-8,04$ (m; 12H).

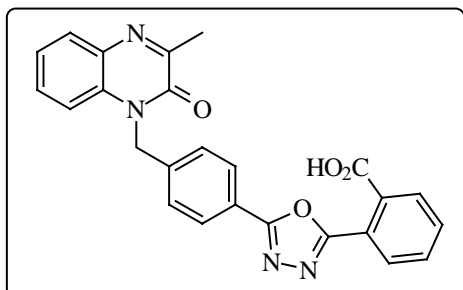
^{13}C RMN (DMSO- d_6): $\delta = 13,90; 22,10; 28,17; 33,17; 44,85; 114,90; 123,58; 123,77; 125,64; 127,47; 127,64; 129,15; 129,50; 129,72; 131,69; 132,02; 132,31; 138,33; 139,43; 154,33; 160,63; 167,23; 168,33$ e $177,54$.

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ C; 69,99 / H; 5,03 / N; 11,66.

EncontradoC; 69,79 / H; 4,95 / N; 11,86.

• **Ácido 2-[5-[4-(3-metil-2-oxo-1*H*-quinoxalin-1-ilmetil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]**

benzóico (106)



Rendimento: 93%.

pf: 204-207 °C (dec.).

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 2,52 (s; 3H); 5,57 (s; 2H); 7,28-7,96 (m; 12H).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆): δ = 21,38; 44,81; 114,89;

122,55; 122,74; 123,59; 126,95; 127,77; 128,96; 129,38; 129,69; 130,02; 130,21;

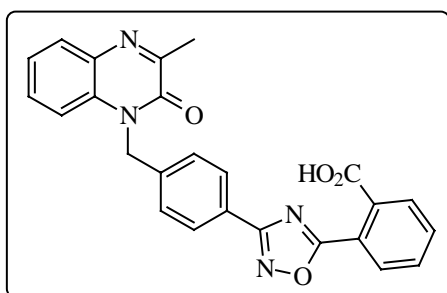
131,52; 132,19; 132,31; 136,63; 139,96; 154,64; 158,05; 163,84; 164,68 e 168,41.

Calculado para C₂₅H₁₈N₄O₄•1.5H₂OC; 64,51 / H; 4,55 / N; 12,04.

EncontradoC; 64,34 / H; 4,35 / N; 11,94.

• **Ácido 2-[3-[4-(3-Butil-2-oxo-2*H*-quinoxalin-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]**

benzóico (108)



Rendimento: 93%.

pf: >181 °C (gradual).

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 2,52 (s; 3H); 5,59 (s; 2H); 7,29-8,04 (m; 12H).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆): δ = 21,39; 44,88; 114,88;

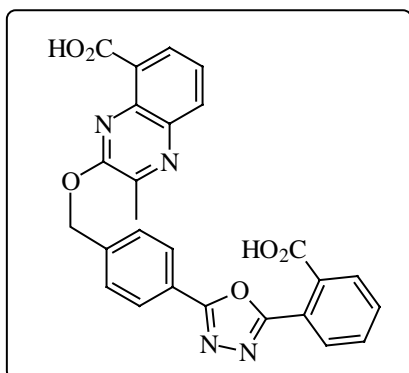
123,58; 123,82; 125,27; 127,55; 127,76; 129,00; 129,67; 129,89; 130,46; 131,89;

132,24; 132,35; 132,46; 133,06; 139,72; 154,65; 158,06; 167,42; 167,61 e 176,15.

Calculado para C₂₅H₁₈N₄O₄C; 68,49 / H; 4,14 / N; 12,78.

EncontradoC; 68,50 / H; 4,14 / N; 13,01.

- **Ácido 3-[4-[5-(2-carbóxi-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzilóxi]-2-metilquinoxali na -5-carboxílico (110)**



Rendimento: 74%.

pf: 204-207 °C.

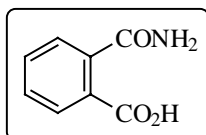
¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 2,65 (s; 3H); 5,65 (s; 2H);

7,65-8,14 (m; 11H).

Calculado para C₂₆H₁₈N₄O₆ C; 64,73 / H; 3,76 / N; 11,61.

Encontrado C; 64,59 / H; 3,65 / N; 11,55.

- **Ácido ftalâmico (111)**

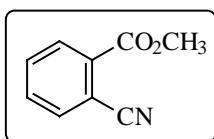


Uma mistura de anidrido ftálico (**6**) (7,41 g; 50,00 mmol) e NH_{3(aq.)} (11 mL) foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 12 h.

Nas primeiras horas observou-se um leve aumento na temperatura da mistura, ocorrendo o paulatino aparecimento de um segundo sólido em suspensão. A mistura reacional foi, então, filtrada e o sólido seco ao ar. O mesmo foi em seguida redissolvido em H₂O (30 mL), à temperatura ambiente e com o auxílio de forte agitação, sendo o material que permaneceu insolúvel filtrado. A solução foi acidificada até pH 3 com HCl concentrado e mantida em repouso por uma noite. Os cristais brancos que se separaram foram filtrados, lavados abundantemente com água fria e secos sob vácuo (CaCl₂), para fornecer o produto (4,30 g; 52%) como um sólido cristalino branco.

pf: 140-143 °C – ressolidifica e funde novamente a 231 °C (Lit.⁸⁷ 140-143 °C).

IV (KBr): 3378, 3192, 1692, 1650 cm⁻¹.

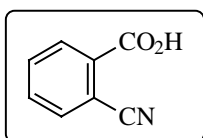
2-Cianobenzoato de metila (115)

A uma mistura resfriada em banho de gelo de ácido ftalâmico (**111**) (4,00 g; 24,22 mmol), piridina seca (14,7 mL; 181,65 mmol) e MeOH seco (3,5 mL), sob agitação, adicionou-se gota a gota $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (5,6 mL; 72,66 mmol), de modo a manter a temperatura do meio reacional entre 8 e 15 °C. Encerrada a adição, o banho refrigerante foi removido e a mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 4 h. MeOH (5,0 mL) foi adicionado, e a agitação foi continuada por mais 4 h. A mistura foi, então, diluída com H_2O (\approx 50 mL), resfriada em um banho de gelo/sal, e o sólido que se separou foi filtrado e seco ao ar para fornecer 2,30 g (59%) do produto puro.

pf: 49-50 °C (Lit.⁸⁷ 49,5-51,5 °C).

IV (KBr): 2226, 1724, 1274 cm^{-1} .

- **Ácido 2-cianobenzóico (112)**



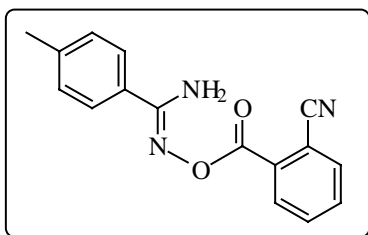
A uma solução resfriada em banho de gelo de 2-cianobenzoato de metila (**115**) (3,0 g; 18,61 mmol) em MeOH (35 mL) adicionou-se, lentamente, uma solução de NaOH (2,23 g; 55,83 mmol) em H_2O (10 mL). O banho de gelo foi retirado, e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 1h, quando a CCD (SiO_2 -hexano/AcOEt-7:3) indicou o consumo total do material de partida. O pH da solução foi ajustado até 3-4 com HCl 0,5 N, e o sólido que se separou foi filtrado, lavado com H_2O , e seco sob vácuo sobre CaCl_2 .

Rendimento: 1,84 g (67%).

pf: 183-185 °C – ressolidifica e funde novamente a 220 °C (Lit.⁸⁷ 178-183 °C).

IV (KBr): 3600-2300, 2228, 1694 cm^{-1} .

• **(*O*-2-Cianobenzoil)-4-metilfenilamidoxima (116)**



Uma mistura de 4-metilfenilamidoxima (**13**) (1,50 g; 10,0 mmol), ácido 2-cianobenzóico (**112**) (1,40 g; 9,52 mmol), DCC (2,06 g; 10,0 mmol) e DMAP (116 mg; 0,95 mmol) em THF seco (60 mL), foi agitada à

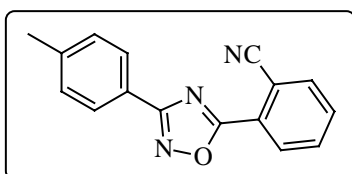
temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio por 12 h. A DCU formada foi filtrada e lavada com THF. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo sólido resultante foi recristalizado duas vezes em acetona/H₂O, para fornecer o produto (2,26 g; 85%) como um sólido branco.

pf: 135-137 °C.

IV (KBr): 3322, 2932, 2854, 2228, 1742, 1614, 1262 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,40 (s; 3H); 5,71 (sl; 2H); 7,23-8,41 (m; 8H).

• **2-[3-(4-Metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrila (113)**



Método A (Ciclização térmica): Uma solução de (*O*-2-cianobenzoil)-4-metilfenilamidoxima (**116**) (150 mg; 0,54 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) foi refluxada, sob

uma atmosfera de nitrogênio, por 24 h, quando a CCD (SiO₂-hexano/AcOEt-4:1) mostrou o consumo completo do material de partida. A solução foi resfriada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo resultante foi recristalizado em acetona/H₂O, para fornecer 94 mg (67%) do produto como um sólido branco.

Método B (Ciclização catalisada por TBAF): A uma solução resfriada em banho de gelo de (*O*-2-cianobenzoil)-4-metilfenilamidoxima (**116**) (2,00 g; 7,16 mmol) em THF (50 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se gota a gota TBAF (0,72 mL de

uma solução 1M em THF; 0,72 mmol). O banho de gelo foi removido, e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 48 h. À solução adicionou-se, então, AcOEt (60 mL) e lavou-se com H₂O (3 x 20 mL) e com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL). Após ser seco (MgSO₄), o solvente foi removido sob vácuo, e o resíduo sólido obtido foi recristalizado em acetona/H₂O, para fornecer 1,37 g (73%) do produto puro.

pf: 165-167 °C.

IV (KBr): 2922, 2226, 1594, 1362, 780 cm⁻¹.

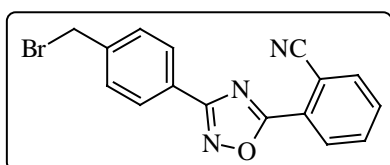
¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,44 (s; 3H); 7,30-8,36 (m; 8H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 22,32; 112,44; 117,47; 124,20; 126,79; 128,33; 130,35; 130,77; 133,12; 133,73; 135,91; 142,63; 169,95 e 173,08.

Calculado para C₁₆H₁₁N₃O C; 73,55 / H; 4,24 / N; 16,08.

Encontrado C; 73,28 / H; 4,13 / N; 16,02.

• **2-[3-(4-Bromometilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzotrila (117)**

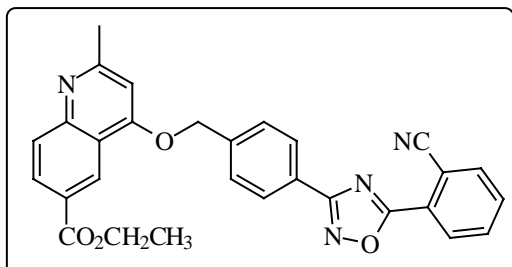


Uma mistura 2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzotrila (**113**) (1,00 g; 3,83 mmol), *N*-bromosuccinimida (681 mg; 3,83 mmol) e peróxido de

benzoíla (92 mg; 0,38 mmol) em CCl₄ (25 mL) foi refluxada por 4 h. O solvente foi, então, removido sob vácuo, e o resíduo sólido redissolvido em DCM (30 mL). Lavou-se o extrato orgânico com solução aquosa de NaOH 0,5 N (3 x 20 mL) e com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL). Depois de ser seco (MgSO₄), o solvente foi removido sob vácuo para fornecer o produto (755 mg, 58%, 89% de pureza) como um sólido branco, adequado para uso sem qualquer purificação adicional.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 4,55 (s; 2H); 7,53-8,36 (m; 8H).

- **4-[4-[5-(2-Cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzilóxi]-2-metilquinolinacarboxilato de etila (118)**



Uma mistura de 2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-6-carboxilato de etila (**32**) (200 mg; 0,86 mmol), **117** (306 mg; 0,90 mmol) e K_2CO_3 em pó (297 mg; 2,15 mmol) em CH_3CN seca (10 mL) foi refluxada sob

uma atmosfera de argônio por 5h. A mistura foi resfriada, diluída com H_2O (20 mL) e o sólido que se separou, filtrado. Após recristalização em EtOH, obteve-se 327 mg (77%) de um sólido branco amorfo.

pf: 210-213 °C.

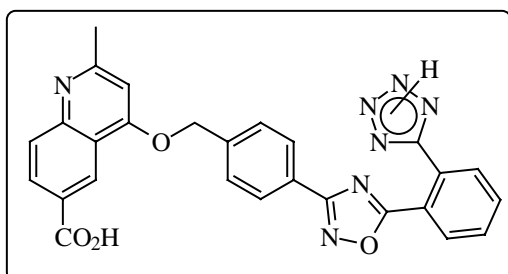
1H RMN ($CDCl_3$): δ = 1,44 (t; J = 7,1 Hz; 3H); 2,71 (s; 3H); 4,45 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 5,42 (s; 2H); 6,74 (s; 1H); 7,65-8,37 (m; 10H); 8,98 (s; 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = 15,06; 26,83; 61,87; 70,47; 103,06; 112,40; 117,42; 119,85; 125,62; 126,50; 127,10; 127,54; 128,34; 128,86; 129,01; 130,31; 130,74; 133,27; 133,75; 135,91; 139,67; 151,53; 162,49; 163,30; 167,04 e 169,48.

Calculado para $C_{29}H_{22}N_4O_4$ C; 71,01 / H; 4,52 / N; 11,42.

Encontrado C; 71,47 / H; 4,48 / N; 11,78.

- **Ácido 2-metil-4-[4-[5-[2-(2H(1H)-tetrazol-5-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzilóxi]quinolina-6-carboxílico (119)**



A uma solução de azoteto de tributilestanho (0,49 mL; 1,78 mmol) em tolueno seco (10 mL), sob uma atmosfera de argônio, adicionou-se **118** (250 mg; 0,51 mmol), e a mistura foi refluxada por 72 h. O solvente foi

removido, então, sob vácuo, e o resíduo resultante foi redissolvido em EtOH (10 mL). À mistura, adicionou-se uma solução de NaOH (300 mg; 7,50 mmol) em H₂O (5 mL) e aqueceu-se a mesma a 50-60 °C por 24 h. Os solventes foram evaporados, e o resíduo resultante foi dissolvido em H₂O (10 mL) e heptano (10 mL), sob forte agitação. As fases foram separadas e a fase aquosa foi acidificada com HCl 0,5 N até pH 3-4. Heptano (20 mL) foi adicionado, e a mistura foi mantida sob forte agitação por uma noite. O sólido foi filtrado, lavado diversas vezes com água e heptano, e então seco sob vácuo (100 °C), para fornecer 174 mg (67,5%) de um sólido marrom claro amorfo.

pf: >250 °C.

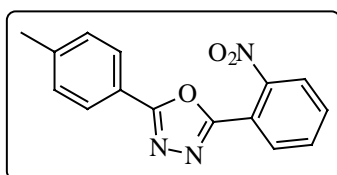
IV (KBr): 3385, 1651, 1603, 1354 cm⁻¹.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 2,63 (s; 3H); 5,51 (s; 2H); 7,16 (s; 1H); 7,74-8,18 (m; 10H); 8,74 (s; 1H).

Calculado para C₂₇H₁₉N₇O₄ C; 64,15 / H; 3,79 / N; 19,40.

Encontrado C; 63,81 / H; 3,97 / N; 19,08.

• **2-(2-Nitrofenil)-5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol (120)**



A uma suspensão resfriada com um banho de gelo e fortemente agitada de 5-(4-metilfenil)-2*H*(1*H*)-tetrazol (**5**) (3,00 g; 18,73 mmol) em piridina seca (12 mL) (em um sistema apto à captação de gases), adicionou-se gota a gota cloreto de 2-nitrobenzoíla (2,47 mL; 18,73 mmol). O banho de gelo foi retirado, e a mistura foi aquecida a 100 °C por 1 h. Quando a temperatura alcançou 65 °C observou-se o início da liberação de nitrogênio, que se intensificou a 80 °C, cessando no tempo indicado. A solução foi resfriada e vertida em água/gelo (70 mL), o que levou à precipitação de um sólido marrom claro. O mesmo foi filtrado, lavado com água e então redissolvido em EtOH quente, sendo tratado com carvão ativado. A mistura foi filtrada em uma cama de celite, a ao solvente adicionou-se H₂O, até o início da cristalização. Do processo, isolou-se o produto (2,79 g; 53%) como um sólido amarelo pálido.

pf: 124-125 °C (Lit.⁵¹ 124-125 °C).

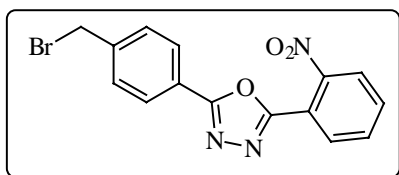
¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,43 (s; 3H); 7,30-8,11 (m; 8H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 22,28; 119,16; 121,11; 125,23; 127,65; 130,47; 132,16; 133,12; 133,71; 143,45; 148,80; 161,57 e 166,46.

Calculado para C₁₅H₁₁N₃O₃ C; 64,05 / H; 3,94 / N; 14,94.

Encontrado C; 63,95 / H; 3,71 / N; 15,04.

• **2-(4-Bromometilfenil)-5-(2-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (121)**

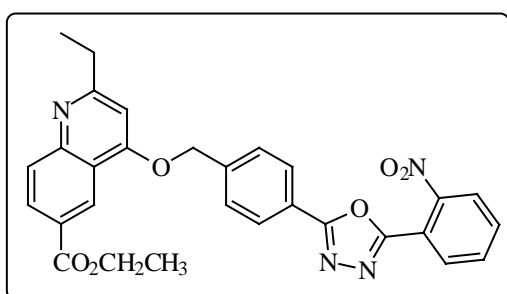


Uma mistura de 2-(2-nitrofenil)-5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol (**120**) (2,00 g; 7,11 mmol), *N*-bromosuccinimida (1,27 g; 7,11 mmol) e peróxido de

benzoíla (172 mg; 0,71 mmol) em CCl_4 (50 mL) foi refluxada por 4 h. A mistura foi resfriada, o solvente removido sob vácuo e o resíduo sólido resultante redissolvido em DCM (50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaOH 0,5 N (3 x 20 mL), com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL) e então seca (MgSO_4). O solvente foi removido sob vácuo para fornecer o produto (1,47 g, 57,5%, 92% de pureza) como um sólido branco suficientemente puro para ser utilizado sem qualquer purificação adicional.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 4,53$ (s; 2H); 7,53-8,07 (m; 8H).

- **2-Etil-4-[4-[5-(2-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzilóxi]quinolina-6-carboxilato de etila (122)**



Uma mistura de 2-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-6-carboxilato de etila (**33**) (300 mg; 1,22 mmol), **121** (461 mg; 1,28 mmol) e K_2CO_3 em pó (422 mg; 3,05 mmol) em CH_3CN seca (12 mL), foi refluxada sob uma

atmosfera de nitrogênio por 5 h. A mistura foi, então, resfriada e diluída com H_2O (50 mL). O sólido que precipitou foi filtrado, lavado com água e recristalizado em EtOH, para fornecer 514 mg (80%) do produto puro como um sólido branco.

pf: 171-174 °C.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 1,38$ (t; $J = 7,6$ Hz; 3H); 1,44 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H); 2,95 (q; $J = 7,6$ Hz; 2H); 4,45 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 5,42 (s; 2H); 6,74 (s; 1H); 7,66-8,31 (m; 10H); 8,96 (d; $J = 1,7$ Hz; 1H).

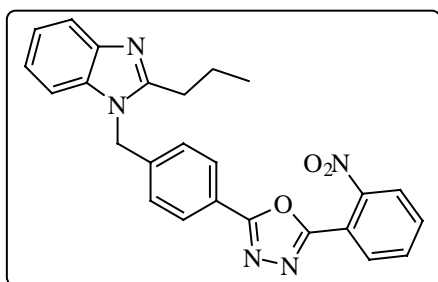
^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 14,37; 14,92; 33,48; 61,78; 70,07; 101,79; 118,89; 119,85; 123,76; 125,20; 125,43; 127,37; 128,05; 128,36; 129,04; 130,06; 132,12; 133,19; 133,69; 140,44; 148,70; 151,37; 161,87; 162,38; 165,83; 166,90$ e $168,27$.

Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$ C; 66,40 / H; 4,61 / N; 10,68.

EncontradoC; 66,05 / H; 4,51 / N; 10,72.

• **1-[4-[5-(2-Nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzil]-2-propil-1H-benzimidazol**

(123)



A uma solução de 2-propil-1H-benzimidazol (**18**) (195 mg; 1,22 mmol), **121** (461 mg; 1,28 mmol) e TBAB (84 mg; 0,26 mmol) em DCM (15 mL) adicionou-se uma solução de NaOH (51 mg; 1,28 mmol) em H_2O (3 mL). A mistura bifásica foi

agitada fortemente à temperatura ambiente por 24 h. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL) e então secos (MgSO_4). O solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado (SiO_2 -DCM \rightarrow DCM/MeOH 9:1). O sólido obtido foi recristalizado em DCM/hexano para fornecer o produto puro (321 mg, 60%) como um sólido branco.

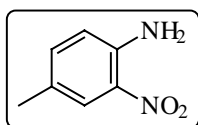
pf: 210-211 °C.

^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 1,03$ (t; $J = 7,3$ Hz; 3H); 1,89 (m; 2H); 2,83 (t; $J = 7,4$ Hz; 2H); 5,43 (s; 2H); 7,18-8,09 (m; 12H).

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,125\text{CH}_2\text{Cl}_2$ C; 67,05 / H; 4,76 / N; 15,56.

EncontradoC; 66,83 / H; 4,74 / N; 15,59.

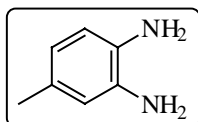
- **4-Metil-2-nitroanilina (125)**



A uma mistura de HNO₃ (d = 1,4; 59,00 mL) e H₂SO₄ concentrado (23,50 mL), sob agitação, adicionou-se *N*-acetil-4-metilanilina (**124**) (15,00 g) em porções, de modo a manter a temperatura do meio reacional entre 30 e 40 °C. Terminada a adição, a solução foi mantida sob agitação por mais 15 minutos, sendo então vertida cuidadosamente em H₂O (300 mL). O sólido amarelo que se separou (*N*-acetil-4-metil-2-nitroanilina) foi filtrado, lavado abundantemente com água e seco sob vácuo (100 °C). O produto de nitração bruto foi, então, solubilizado em EtOH (50 mL) à quente (≈60 °C), e à solução resultante adicionou-se cuidadosamente uma solução de KOH (8,00 g) em H₂O (10 mL). O meio reacional tornou-se imediatamente vermelho escuro. O aquecimento foi mantido por mais 20 minutos, sendo a mistura reacional então resfriada rapidamente a 0 °C. O sólido que se separou foi filtrado, lavado com água e recristalizado em EtOH/H₂O para fornecer o produto (12,89 g; 79%) como um sólido cristalino alaranjado.

pf: 115-116 °C (Lit.¹¹² 115-116 °C).

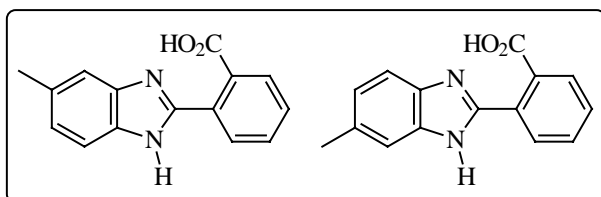
- **4-Metil-1,2-fenilendiamina (126)**



Uma mistura de 4-metil-2-nitroanilina (**125**) (12,50 g; 82,15 mmol) e 10% Pd/C (200 mg) em EtOH (150 mL) foi mantida sob um atmosfera de hidrogênio (40 psi) por 1,5 h (quando a solução se tornou incolor). O catalisador foi filtrado com ajuda de celite e o solvente removido sob vácuo, fornecendo o produto bruto, homogêneo por CCD (SiO₂-hexano/AcOEt-1:1), quantitativamente como um sólido incolor que escurece rapidamente em contato com o ar.

pf: 85-86 °C (Lit.¹¹² 87-89 °C).

• **Ácido 2-(5(6)-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzóico (127)**



A uma solução de 4-metil-1,2-fenilenodiamina (**126**) (10,00 g; 81,86 mmol) em etanol seco (100 mL)

adicionou-se anidrido ftálico (12,12 g; 81,86 mmol). Quase imediatamente houve o aparecimento de um sólido em suspensão. A mistura foi aquecida à refluxo por 24 h (Aproximadamente 30 min. após o início do aquecimento, o sólido entrou todo em solução. Observou-se o surgimento de outro sólido \approx 1 h depois). A mistura foi resfriada, o sólido foi filtrado, lavado com etanol gelado e seco ao ar.

Rendimento: 10,74 g (52%).

pf: >230 °C (torna-se amarelo) (Lit.¹¹³ 258 °C).

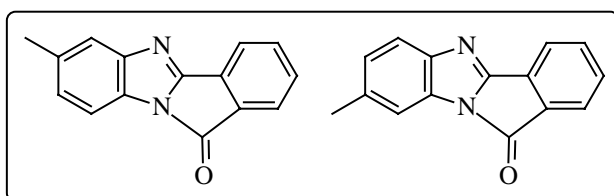
IV (KBr): 3100-2100, 1602, 1384 cm^{-1} .

^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 2,43 (s; 3H); 7,04 (d; J = 8,2 Hz; 1H); 7,36 (s; 1H); 7,47 (d; J = 8,2 Hz; 1H); 7,55-7,86 (m; 4H).

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ C; 71,42 / H; 4,79 / N; 11,10.

Encontrado C; 71,36 / H; 4,79 / N; 10,99.

• **7-Metilbenzo-4,5-imidazo[2,1-*a*]isoindol-11-ona (129a) e 8-Metilbenzo-4,5-imidazo[2,1-*a*]isoindol-11-ona (129b)**



Uma suspensão de ácido 2-(5(6)-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzóico (**127**) (10,00 g; 39,64 mmol) em

anidrido acético (100 mL) foi aquecida a 110 °C por 2,5 h (o material entra todo em solução quando a temperatura alcança 100 °C), quando a CCD (SiO_2 -hexano/AcOEt-

3:2) indicou o consumo total do material de partida. A solução foi resfriada, vertida em gelo/H₂O (300 mL), e o sólido que precipitou foi filtrado, lavado abundantemente com água gelada e seco sob vácuo (100 °C), para fornecer o produto (9,28 g; 100%) como um sólido amarelo, constituído de uma mistura equimolar de dois regioisômeros.

pf: 160-169 °C (Lit.¹¹³ 188 °C para o regioisômero 7-metil).

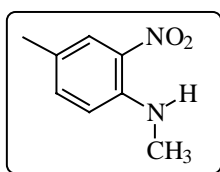
IV (KBr): 1750, 1360, 712 cm⁻¹.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 2,36 (s; 3H); 2,40 (s; 3H); 7,05-7,84 (m; 14H).

Calculado para C₁₅H₁₀N₂O C; 76,91 / H; 4,30 / N; 11,96.

Encontrado C; 76,89 / H; 4,31 / N; 11,89.

• **4,*N*-Dimetil-2-nitroanilina (130)**

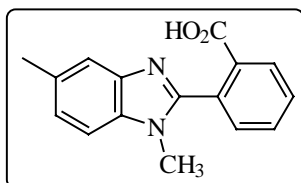


A uma solução de 4-metil-2-nitroanilina (**125**) (5,00 g; 32,86 mmol) em THF (100 mL) adicionou-se NaOH em pó (5,26 g; 131,44 mmol), K₂CO₃ em pó (4,54 g; 32,86 mmol) e TBAB (530 mg; 1,64

mmol). A mistura resultante, inicialmente alaranjada, tornou-se escura, sendo mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 1 h. Procedeu-se, então, a adição de (CH₃)₂SO₄ (3,26 mL; 34,50 mmol) gota a gota à mistura fortemente agitada. Terminada a adição, manteve-se a agitação da mistura bifásica por uma noite. Os materiais inorgânicos foram filtrados, lavados com THF e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo sólido resultante foi recristalizado (EtOH/H₂O) para fornecer 4,97 g (91%) do produto como agulhas vermelhas.

pf: 84-85 °C (Lit.¹¹⁴ 84-85 °C).

• **Ácido 2-(1,5-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzóico (131)**



Uma mistura de 4,*N*-dimetil-2-nitroanilina (**130**) (4,00 g; 24,07 mmol), 10% Pd/C (200 mg) em EtOH (50 mL) foi colocada sob uma atmosfera de H₂ (40 psi) por 2 h (a mistura inicialmente vermelha tornou-se incolor). O catalisador foi filtrado em uma cama de celite e o solvente removido sob vácuo. O óleo resultante inicialmente incolor tornou-se, em contato com o ar, rapidamente escuro. O material foi redissolvido em EtOH (40 mL), e à solução adicionou-se anidrido ftálico (**6**) (3,56 g; 24,07 mmol). A mistura foi, então, refluxada por 24 h. O sólido formado foi filtrado, lavado com EtOH gelado e seco ao ar, para fornecer o produto (2,82 g; 44%) como um sólido incolor.

pf: >240 °C.

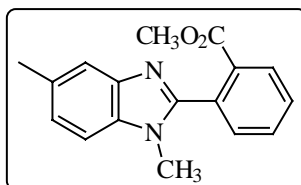
IV (KBr): 3068, 2398, 1684, 1312 cm⁻¹.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 2,43 (s; 3H); 3,52 (s; 3H); 7,08-8,03 (m; 7H).

Calculado para C₁₆H₁₄N₂O₂ C; 72,16 / H; 5,30 / N; 10,52.

Encontrado C; 72,28 / H; 5,24 / N; 10,29.

• **2-(1,5-Dimetil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoato de metila (132)**



Uma mistura de ácido 2-(1,5-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzóico (**131**) (2,5 g; 9,39 mmol) em SOCl₂ (6 mL) foi refluxada por 2 h. O excesso de SOCl₂ foi removido sob vácuo, e ao sólido amarelo resultante adicionou-se MeOH seco (20 mL). A solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por uma noite. O solvente foi removido sob vácuo e o sólido obtido foi redissolvido em AcOEt (30 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (3 x 10 mL), com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL) e

com solução aquosa saturada de NaCl (2 x 10 mL) e então seca sobre MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo e o óleo resultante foi triturado com Et₂O/hexano para fornecer o produto puro (1,97 g; 75%) como um sólido branco.

pf: 127 °C.

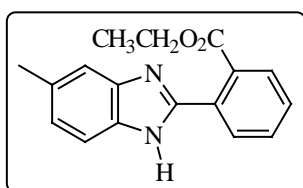
IV (KBr): 2942, 1726, 1264 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,50 (s; 3H); 3,55 (s; 3H); 3,67 (s; 3H); 7,12-8,14 (m; 7H).

Calculado para C₁₇H₁₆N₂O₂ C; 72,84 / H; 5,75 / N; 9,99.

Encontrado C; 73,14 / H; 5,76 / N; 9,81.

• **2-(5(6)-Metil-1H-benzimidazol-2-il)benzoato de etila (133)**



Uma mistura de 7(8)-Metilbenzo-4,5-imidazo[2,1-*a*]isoin-
dol-11-ona (**129**) (5,00 g; 21,34 mmol) e HCl concentrado
(0,5 mL) em EtOH seco (70 mL), foi refluxada por uma

noite. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo sólido resultante foi redissolvido em DCM (50 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (3 x 20 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) e com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL) e então seca sobre MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo feito passar por uma cama de SiO₂, sendo eluído com hexano/AcOEt (3:2), para fornecer o produto (4,25 g; 71%) como um sólido branco.

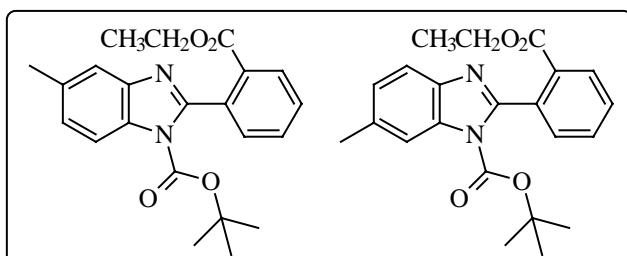
pf: 162 °C (CCl₄/hexano) – ressolidifica e funde novamente a >230 °C.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,26 (t; *J* = 7,2 Hz; 3H); 2,48 (s; 3H); 4,31 (q; *J* = 7,2 Hz; 2H); 7,07-7,58 (m; 5H); 7,89 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H); 8,25 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H).

Calculado para C₁₇H₁₆N₂O₂ C; 72,84 / H; 5,75 / N; 9,99.

Encontrado C; 72,89 / H; 5,61 / N; 10,15.

- **2-(1-*tert*-Butóxicarbonil-5-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoato de etila (134a)**
e **2-(1-*tert*-Butóxicarbonil-6-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoato de etila (134b)**



A uma suspensão de 2-(5(6)-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoato de etila (**133**) (3,00 g; 10,70 mmol) em CH₃CN seca (40 mL) sob uma

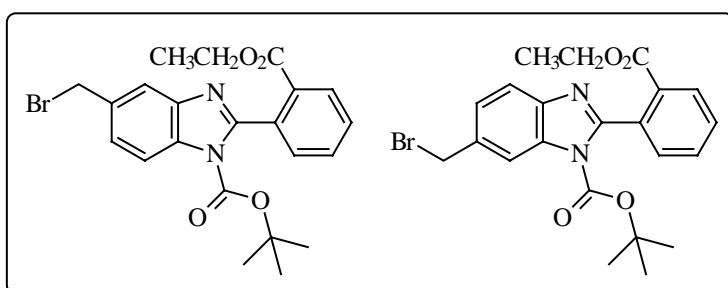
atmosfera de argônio, adicionou-se DMAP (131 mg; 1,07 mmol). A mistura foi resfriada em um banho de gelo/água e então adicionou-se, gota a gota uma solução de Boc₂O (2,80 g; 12,84 mmol) em CH₃CN (10 mL). Terminada a adição, o banho refrigerante foi retirado, e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. (CCD-hexano/AcOEt-4:1 mostrou que em dez minutos o material de partida foi completamente consumido; a entrada em solução deste, quando da adição de Boc₂O é um indicativo do término da reação). A mistura reacional foi, então, vertida em AcOEt (100 mL) e a fase orgânica lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 30 mL). Após ser seco (MgSO₄), o solvente foi removido sob vácuo, resultando em um óleo incolor denso. Este foi redissolvido em DCM (50 mL) e filtrado em uma cama de SiO_s, sendo eluído com DCM. O solvente foi removido sob vácuo, para fornecer o produto (3,81 g; 93,5%) como um óleo viscoso denso, constituído de uma mistura equimolar de dois regioisômeros.

¹H RMN (CDCl₃/CCl₄): δ = 0,89 (t; *J* = 7,0 Hz; 3H); 0,91 (t; *J* = 7,0 Hz; 3H); 1,24 (s; 9H); 1,26 (s; 9H); 2,49 (s; 3H); 2,53 (s; 3H); 4,06 (q; *J* = 7,0 Hz; 4H); 7,13-8,15 (m; 14H).

Calculado para C₂₂H₂₄N₂O₄ C; 69,46 / H; 6,36 / N; 7,36.

Encontrado C; 69,41 / H; 6,22 / N; 7,17.

- **2-(1-*tert*-Butóxicarbonil-5-bromometil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoato de etila (135a)** e **2-(1-*tert*-Butóxicarbonil-6-bromometil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoato de etila (135b)**

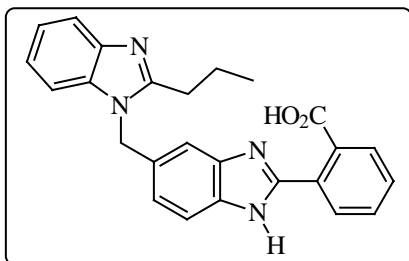


A mistura dos regioisômeros **134a** e **b** (3,50 g; 9,20 mmol), *N*-bromosuccinimida (1,64 g; 9,20 mmol) e peróxido de benzoíla (223

mg; 0,92 mmol) foi aquecida à refluxo. Quando a temperatura alcançou 70 °C, uma lâmpada de tungstênio (100 W), localizada aproximadamente a 25 cm do vaso reacional, foi ligada. O refluxo foi mantido por 4 h. A mistura foi resfriada, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O semi-sólido resultante foi redissolvido em DCM e filtrado em uma cama de SiO₂, sendo eluído com DCM. O solvente foi removido sob vácuo, para fornecer os produtos regioisoméricos (3,04 g; 72%; 81% de pureza) como um semi-sólido.

¹H RMN (CDCl₃/CCl₄): δ = 0,95 (t; *J* = 7,0 Hz; 6H); 1,27 (s; 9H); 1,29 (s; 9H); 4,09 (q; *J* = 7,0 Hz; 4H); 4,65 (s; 2H); 4,67 (s; 2H); 7,41-8,17 (m; 14H).

• **Ácido 2-[5-(2-propilbenzimidazol-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]benzóico**
(136)



A uma mistura de 2-propilbenzimidazol (**18**) (220 mg; 1,37 mmol), dos isômeros **135a** e **b** (692 mg; 1,51 mmol) e TBAB (88 mg; 0,27 mmol) em DCM (30 mL) adicionou-se uma solução de NaOH (60 mg; 1,51 mmol) em H₂O (1 mL). A mistura bifásica foi agitada vigorosamente por 24 h. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL) e secos sobre MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo, e o resíduo resultante foi filtrado em uma cama de SiO₂, eluindo-se com hexano/AcOEt (7:3), para eliminar o excesso dos haletos (maiores R_f's). O material bruto restante (520 mg) foi redissolvido em MeOH (10 mL), sendo então adicionada uma solução de NaOH (100 mg; 2,5 mmol) em H₂O (3 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. Os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo resultante redissolvido em H₂O (10 mL). O pH da solução foi ajustado até 4 com HCl 0,5 N, e o sólido que se separou foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo, para fornecer o produto **136** (242 mg; 43%) como um sólido branco amorfo.

pf: >160 °C (torna-se amarelo).

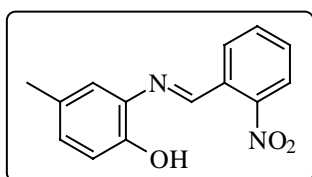
IV (KBr): 3387, 1457, 1372, 742 cm⁻¹.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 0,94 (t; *J* = 7,2 Hz; 3H); 1,72-1,82 (m; 2H); 2,86 (t; *J* = 7,4 Hz; 2H); 5,59 (s; 2H); 7,01-7,82 (m; 11H).

Calculado para C₂₅H₂₂N₄O₂ C; 73,15 / H; 5,40 / N; 13,65.

Encontrado C; 72,92 / H; 5,65 / N; 13,40.

• **4-Metil-2-[(2-nitrobenzilideno)amino]fenol (139)**



A uma solução de 4-metil-2-aminofenol (**137**) (3,00 g; 24,36 mmol) em EtOH (30 mL) e H₂O (20 mL) adicionou-se uma solução de 2-nitrobenzaldeído (**138**) (3,68 g; 24,36 mmol) em EtOH (30 mL) e H₂O (20 mL). Quase imediatamente o produto começou a se separar como um sólido amarelo. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por uma noite. O sólido foi, então, filtrado, lavado com uma solução de EtOH (30 mL) e H₂O (20 mL) e seco sob vácuo, o que resultou em 6,18 g (99%) de um sólido cristalino amarelo puro, que escurece rapidamente em contato com o ar.

pf: 133-134 °C.

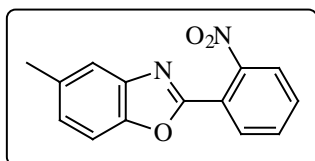
IV (KBr): 3400, 1522, 1502 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,32 (s; 3H); 6,89-7,77 (m; 6H); 8,05 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 8,25 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H); 9,13 (s; 1H).

Calculado para C₁₄H₁₂N₂O₃ C; 65,62 / H; 4,72 / N; 10,93.

Encontrado C; 65,58 / H; 4,69 / N; 10,91.

• **5-Metil-2-(2-nitrofenil)benzoxazol (140)**



A uma solução resfriada em banho de gelo de 4-Metil-2-[(2-nitrobenzilideno)amino]fenol (**139**) (5,00 g; 19,51 mmol) em CHCl₃ (200 mL), adicionou-se BaMnO₄ (50,00 g; 195,11 mmol) em porções, sob agitação. Após o término da adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. A mesma foi, então, filtrada em uma cama de celite, sendo a massa lavada com 200 mL de CHCl₃ quente. O solvente foi removido sob vácuo e o sólido resultante redissolvido em MeOH à quente. Após ser tratado com

carvão ativado, o mesmo foi filtrado em uma cama de celite e à solução adicionou-se H₂O, até o início da precipitação. A mistura foi levada a geladeira e mantida por uma noite. O sólido foi filtrado e seco sob vácuo, para fornecer 3,62 g (73%) do produto como um sólido bege amorfo.

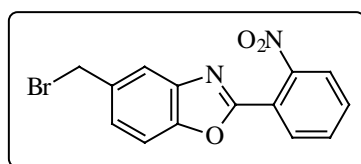
pf: 127-129 °C.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,49 (s; 3H); 7,19-8,16 (m; 7H).

Calculado para C₁₄H₁₀N₂O₃ C; 66,14 / H; 3,96 / N; 11,02.

Encontrado C; 66,04 / H; 3,96 / N; 10,85.

• **5-Bromometil-2-(2-nitrofenil)benzoxazol (141)**



Uma mistura de 5-metil-2-(2-nitrofenil)benzoxazol (**140**)

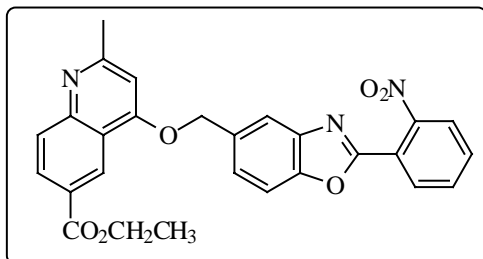
(3,00 g; 11,80 mmol), *N*-bromosuccinimida (2,10 g;

11,80 mmol) e peróxido de benzoíla (286 mg; 1,1,8

mmol) em 1,2-dicloroetano (70 mL) foi aquecida à refluxo. Quando a temperatura alcançou 70 °C, uma lâmpada de tungstênio (100 W), localizada aproximadamente a 25 cm do vaso reacional, foi ligada. O refluxo foi mantido por 3h. A mistura foi resfriada, lavada com NaOH 0,5 N (3 x 20 mL) e com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL). Após ser seco (MgSO₄), o solvente foi removido sob vácuo para fornecer o produto bruto (2,67 g; 68%; 97% de pureza) como um sólido bege, adequado para uso posterior sem qualquer purificação adicional.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 4,64 (s; 2H); 7,42-8,19 (m; 7H).

• **2-Metil-4-[2-(2-nitrofenil)benzoxazol-5-ilmetóxi]quinolina-6-carboxilato de etila (142)**



Uma mistura de 2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-6-carboxilato de etila (**32**) (200 mg; 0,86 mmol), **141** (316 mg; 0,95 mmol) e K_2CO_3 em pó (297 mg; 2,15 mmol) em CH_3CN (10

mL) foi refluxada por 5 h sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi então resfriada, diluída com H_2O (30 mL) e o sólido formado filtrado. Recristalização em acetona resultou em 299 mg (71,5%) do produto puro como um sólido incolor.

pf: 185-188 °C.

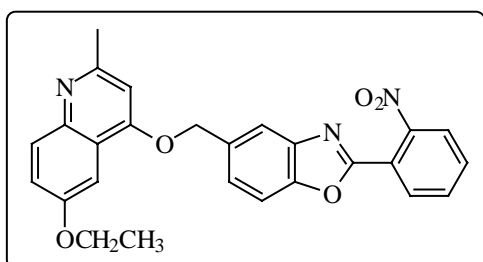
1H RMN ($DMSO-d_6$): $\delta = 1,34$ (t; $J = 7,0$ Hz; 3H); 2,66 (s; 3H); 4,36 (q; $J = 7,0$ Hz; 2H); 5,57 (s; 2H); 7,25 (s; 1H); 7,71-8,25 (m; 9H); 8,73 (s; 1H).

^{13}C RMN ($DMSO-d_6$): $\delta = 14,22$; 25,66; 61,04; 69,97; 103,37; 111,50; 118,73; 119,95; 120,16; 124,11; 124,54; 126,05; 126,71; 128,56; 128,92; 131,30; 133,29; 139,98; 141,11; 148,71; 150,29; 153,12; 153,34; 161,20 e 163,09.

Calculado para $C_{27}H_{21}N_3O_6$ C; 67,07 / H; 4,38 / N; 8,69.

Encontrado C; 66,83 / H; 4,45 / N; 8,75.

• **6-Etóxi-2-metil-4-[2-(2-nitrofenil)benzoxazol-5-ilmetóxi]quinolina (143)**



A mesma metodologia aplicada para a preparação de **142** foi utilizada.

Rendimento: 89,5%.

pf: 98-101 °C (acetona).

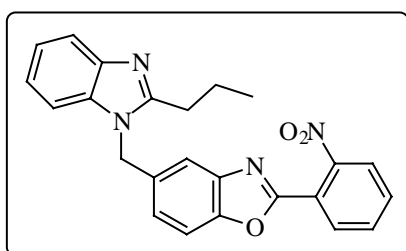
$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 1,46$ (t; $J = 7,0$ Hz; 3H); 2,66 (s; 3H); 4,14 (q; $J = 7,0$ Hz; 2H); 5,39 (s; 2H); 6,72 (s; 1H); 7,27-8,19 (m; 10H).

$^{13}\text{C RMN (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 15,44$; 26,28; 64,53; 70,65; 101,48, 102,57; 111,93; 120,59; 121,10; 122,02; 122,90; 125,00; 126,36; 130,21; 132,14; 132,78; 133,19; 133,84; 142,65; 145,27; 149,85; 151,62; 156,97; 157,85; 160,36 e 161,01.

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ C; 68,56 / H; 4,65 / N; 9,23.

Encontrado C; 68,68 / H; 4,44 / N; 9,33.

• **2-(2-Nitrofenil)-5-(2-propil-1H-benzimidazol-1-ilmetil)benzoxazol (144)**



A uma mistura de 2-propil-1H-benzimidazol (**18**) (200 mg; 1,25 mmol), **141** (458 mg; 1,37 mmol) e TBAB (81 mg; 0,25 mmol) em DCM (20 mL) adicionou-se uma solução de NaOH (55 mg; 1,37

mmol) em H_2O (3 mL). A mistura bifásica foi agitada à temperatura ambiente por 36 h. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram, então, lavados com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL) e secos sobre MgSO_4 . O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi cromatografado em SiO_2 , eluindo-se com hexano/AcOEt (4:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow 3:7), para fornecer o produto (363 mg; 70,5%) como um sólido amarelo pálido.

pf: 113-114 °C.

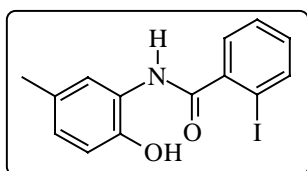
$^1\text{H RMN (DMSO-}d_6\text{)}$: $\delta = 0,95$ (t; $J = 7,4$ Hz; 3H); 1,78 (sex; $J = 7,4$ Hz; 2H); 2,87 (t; $J = 7,4$ Hz; 2H); 5,64 (s; 2H); 7,14-7,91 (m; 11H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): $\delta = 13,81; 20,42; 28,58; 45,86; 110,22; 111,50; 118,15; 118,59; 120,08; 121,53; 121,89; 124,47; 124,91; 131,20; 133,17; 134,70; 135,21; 141,31; 142,44; 148,95; 150,01; 155,89$ e $159,45$.

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ C; 69,89 / H; 4,89 / N; 13,58.

Encontrado C; 69,81 / H; 4,97 / N; 13,69.

• **N-(2-Hidróxi-5-metilfenil)-2-iodobenzamida (146)**



Uma solução de ácido 2-iodobenzóico (4,00 g; 16,13 mmol) foi refluxada por 2 h em SOCl_2 (10 mL). O excesso de SOCl_2 foi removido sob vácuo, e o resíduo redissolvido em CHCl_3

seco (10 mL), sendo o mesmo imediatamente removido sob vácuo. O processo foi repetido até nenhum sinal de SOCl_2 , HCl ou SO_2 ser observado no produto. O cloreto de 2-iodobenzoíla assim obtido foi redissolvido em DCM seco (10 mL), e então adicionado gota a gota à uma mistura resfriada em banho de gelo de 4-metil-2-aminofenol (**137**) (1,99 g; 16,13 mmol) e piridina seca (1,43 mL; 17,74 mL) em DCM (30 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio e com agitação. Após o término da adição, o banho de gelo foi removido, e a mistura mantida sob agitação à temperatura ambiente por uma noite. À mistura adicionou-se então DCM (20 mL) e H_2O (20 mL), o que resultou na formação de um sólido insolúvel em ambas as fases. O mesmo foi filtrado, lavado com água e seco ao ar. O sólido foi redissolvido em EtOH à quente e tratado com carvão ativado. A mistura foi filtrada em uma cama de celite, ocorrendo durante o resfriamento a cristalização do produto. Filtração forneceu 3,48 g (61%) do produto como cristais incolores.

pf: 191,5-192 °C.

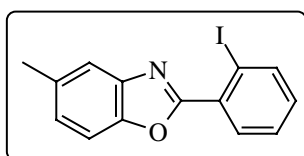
IV (KBr): 3402, 3102, 1650, 1536 cm^{-1} .

^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 2,33$ (s; 3H); 6,87-7,68 (m; 6H); 8,03 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 9,60 (sl; 2H).

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{INO}_2$ C; 47,61 / H; 3,42 / N; 3,97.

Encontrado C; 47,41 / H; 3,46 / N; 3,94.

• **2-(2-Iodofenil)-5-metilbenzoxazol (147)**



Uma mistura de *N*-(2-hidróxi-5-metilfenil)-2-iodobenzamida (**146**) (3,00 g; 8,49 mmol) e TosOH.H₂O (4,04 g; 21,22 mmol) em xilenos (40 mL), foi refluxada por 4 h. A mistura

foi então filtrada, o solvente removido sob vácuo e o resíduo resultante cromatografado em SiO₂ eluindo-se com hexano/AcOEt (9,5:0,5 → 9:1) para fornecer o produto (2,11 g; 74%) como cristais incolores.

pf: 94-95 °C.

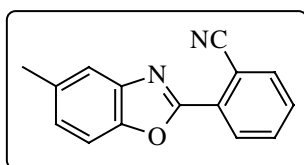
IV (KBr): 1546, 1468, 1008 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl₃): $\delta = 2,50$ (s; 3H); 7,18-8,12 (m; 7H).

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{INO}$ C; 50,17 / H; 3,01 / N; 4,18.

Encontrado C; 50,11 / H; 3,06 / N; 4,11.

• **2-(5-Metilbenzoxazol-2-il)benzonitrila (148)**



A uma solução de 2-(2-Iodofenil)-5-metilbenzoxazol (**147**) (2,00 g; 5,97 mmol) em DMF seco (20 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se CuCN (588 mg; 6,57

mmol). A mistura foi aquecida a 145-150 °C e mantida a esta temperatura por 1,5 h,

quando a CCD (SiO₂-hexano/AcOEt-9:1) mostrou o consumo completo do material de partida. A mistura foi resfriada e diluída com H₂O (50 mL). O sólido que se separou foi filtrado e lavado com H₂O. O mesmo foi, então, suspenso em uma solução de NaCN (3,20 g) em H₂O (100 mL) e aquecido (50-60 °C) por aproximadamente 30 min. O sólido branco em suspensão foi extraído com AcOEt (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O (3 x 20 mL), com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL) e secos (MgSO₄). O solvente foi removido sob vácuo, para dar origem a um sólido branco, que recristalizado em acetona/H₂O forneceu o produto (1,26 g; 90%) como um sólido bege claro.

pf: 147-148 °C.

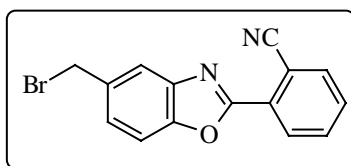
IV (KBr): 2224, 1554, 1486, 798 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,50 (s; 3H); 7,21-7,89 (m; 6H); 8,37 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H).

Calculado para C₁₅H₁₀N₂O C; 76,91 / H; 4,30 / N; 11,96.

Encontrado C; 77,16 / H; 4,16 / N; 12,12.

• **2-(5-Bromometilbenzoxazol-2-il)benzonitrila (149)**



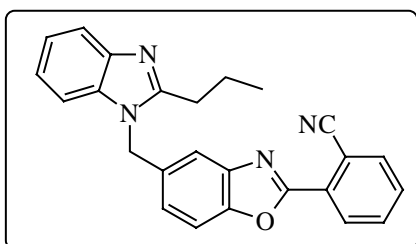
Uma mistura de 2-(5-metilbenzoxazol-2-il)benzonitrila (**148**) (1,20 g; 5,12 mmol), *N*-bromosuccinimida (912 mg; 5,12 mmol) e peróxido de benzoíla (123 mg; 0,51

mmol) em CCl₄ (60 mL) foi aquecida à refluxo. Quando a temperatura alcançou 70 °C, uma lâmpada de tungstênio (100 W), localizada aproximadamente a 25 cm do vaso reacional, foi ligada. O refluxo foi mantido por 4 h. A mistura foi resfriada, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo sólido resultante foi triturado com Et₂O/hexano

para fornecer o produto (1,43 g; 89%; 81% de pureza), suficientemente puro para ser utilizado sem qualquer purificação adicional.

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 4,65$ (s; 2H); 7,46-8,08 (m; 6H); 8,38 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H).

• **2-[5-(2-Propil-1H-benzimidazol-1-ilmetil)benzoxazol-2-il]benzonitrila (150)**



A uma mistura de 2-propil-1H-benzimidazol (**18**) (92 mg; 0,57 mmol), **149** (197 mg; 0,63 mmol) e TBAB (37 mg; 0,11 mmol) em DCM (10 mL) adicionou-se uma solução de NaOH (25 mg; 0,63

mmol) em H₂O (1 mL). A mistura bifásica foi fortemente agitada, à temperatura ambiente, por 36 h. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa extraída com DCM (2 x 5mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 10 mL) e secos (MgSO₄). O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo resultante foi filtrado em uma cama de SiO₂, sendo eluído com DCM. Evaporação do solvente sob vácuo deu origem a um sólido, que foi recristalizado em acetona/H₂O para fornecer o produto (158 mg; 70%) como um sólido incolor amorfo.

pf: 133-134 °C.

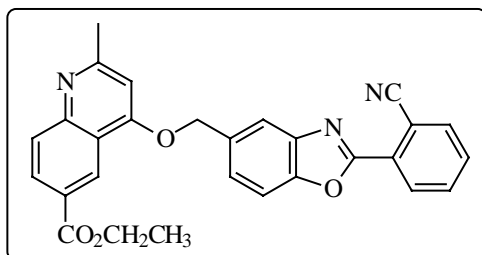
$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 1,02$ (t; $J = 7,4$ Hz; 3H); 1,90 (sex; $J = 7,4$ Hz; 2H); 2,85 (t; $J = 7,4$ Hz; 2H); 5,48 (s; 2H); 7,16-7,86 (m; 10H); 8,34 (d; $J = 7,2$ Hz; 1H).

$^{13}\text{C RMN (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 14,62$; 21,62; 30,10; 47,35; 109,99; 111,44; 112,05; 118,20; 119,13; 119,92; 122,69; 122,98; 124,93; 129,31; 130,33; 132,00; 133,53; 134,09; 135,77; 142,78; 143,26; 150,76; 155,73 e 160,98.

Calculado para C₂₅H₂₀N₄O•1,9H₂O C; 70,37 / H; 5,62 / N; 13,13.

Encontrado C; 70,24 / H; 5,75 / N; 13,02.

• **4-[2-(2-Cianofenil)benzoxazol-5-ilmetóxi]-2-metilquinolina-6-carboxilato de etila (151)**



Uma mistura de 2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-6-carboxilato de etila (**32**) (200 mg; 0,86 mmol), (**149**) (297 mg; 0,95 mmol) e K_2CO_3 em pó (297 mg; 2,15 mmol) em CH_3CN

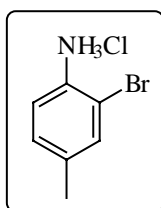
seca (10 mL) foi refluxada por 5 h sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi então resfriada, diluída com H_2O (30 mL) e o sólido que se separou foi filtrado. Recristalização em EtOH forneceu 200 mg (50%) do produto como um sólido branco amorfo.

pf: 220-223 °C.

1H RMN ($CDCl_3$): δ = 1,43 (t; J = 7,0 Hz; 3H); 2,71 (s; 3H); 4,43 (q; J = 7,0 Hz; 2H); 5,46 (s; 2H); 6,77 (s; 1H); 7,61-8,30 (m; 8H); 8,40 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 8,95 (d; J = 1,8 Hz; 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = 15,08; 26,88; 61,88; 70,90; 103,11; 111,73; 112,14; 118,32; 119,95; 120,70; 125,70; 126,44; 127,57; 129,04; 129,66; 130,33; 130,55; 132,07; 133,46; 133,63; 135,91; 142,78; 151,40; 151,58; 161,09; 162,57; 163,31 e 167,09.

• **Hidrocloreto de 2-Bromo-4-metilanilínio (153)**

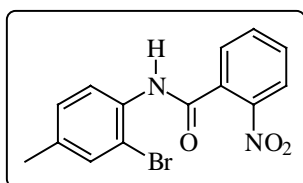


Uma mistura de *p*-toluidina (**152**) (10,7 g; 100 mmol) em 50 mL de ácido acético glacial foi refluxada por 2 h. A mistura foi resfriada até 40-45 °C, sendo então adicionado lentamente Br_2 (5,25 mL; 101 mmol), de tal forma à manter a temperatura do meio reacional entre 50-55 °C. Após o término da adição, a mistura foi mantida sob agitação por mais 30 min., sendo então vertida em

uma mistura de gelo picado (≈ 100 g), água (100 mL) e metabissulfito de sódio (2,0 g). O sólido que se separou (*N*-acetil-2-bromo-4-metilnilina) foi filtrado, lavado com água e seco ao ar. Esse produto bruto (suficientemente puro para ser utilizado sem qualquer purificação) foi solubilizado, à quente, em EtOH (40 mL), sendo então adicionado 25 mL de HCl concentrado. A mistura foi refluxada por 3 h, sendo então resfriada em um banho de gelo/sal. Os cristais que se separaram foram filtrados, lavados com EtOH gelado e secos sob vácuo, para fornecer 12,5 g (56%) do produto puro.

pf: >208 °C (gradual) (Lit.¹¹⁵ >210 °C).

• ***N*-(2-Bromo-4-metilfenil)-2-nitrobenzamida (154)**



A uma suspensão do hidrocloreto de 2-bromo-4-metilnilíneo (**153**) (3,34 g; 15 mmol) em DCM seco (30 mL), adicionou-se piridina seca (2,67 mL; 33 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 15 min. A mesma foi, então, resfriada em um banho de gelo/H₂O, sendo adicionada em seguida, gota a gota, uma solução de cloreto de 2-nitrobenzoíla (1,98 mL; 15 mmol) em DCM (10 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio. Terminada a adição, o banho refrigerante foi removido e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. DCM (10 mL) e H₂O (20 mL) foram adicionados, e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O (3 x 10 mL), com solução aquosa de HCl 0,5 *N* (3 x 10 mL), com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL) e finalmente com uma solução aquosa saturada de NaCl (2 x 10 mL). O solvente foi seco (MgSO₄) e então removido sob vácuo. O resíduo sólido resultante foi dissolvido em EtOH quente e tratado com carvão ativado. Filtração com

ajuda de celite e adição de H₂O à solução resultou na recuperação de 2,51 g (50%) do produto como um sólido cristalino incolor.

pf: 152-154 °C.

IV (KBr): 3252, 1654, 1530 cm⁻¹.

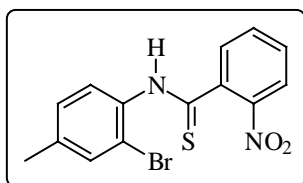
¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 2,32 (s; 3H); 7,27 (d; *J* = 7,0 Hz; 1H); 7,47-7,89 (m; 5H); 8,15 (d; *J* = 7,7 Hz; 1H); 10,29 (s; 1H).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆): δ = 20,14; 119,10; 124,25; 127,74; 128,77; 129,14; 131,01; 132,37; 132,86; 134,05; 137,86; 146,59 e 164,61.

Calculado para C₁₄H₁₁BrN₂O₃C; 50,17 / H; 3,31 / N; 8,36.

EncontradoC; 50,16 / H; 3,38 / N; 8,49.

• ***N*-(2-Bromo-4-metilfenil)-2-nitrotio benzamida (155)**



Uma mistura de *N*-(2-bromo-4-metilfenil)-2-nitrobenzamida (**154**) (2,00 g; 5,97 mmol), reagente de Lawesson (1,45 g; 3,58 mmol) em tolueno seco (50 mL) foi aquecida a 100-105

°C, sob uma atmosfera de nitrogênio, por uma noite. A solução foi então resfriada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo sólido resultante foi redissolvido em DCM e filtrado em uma cama de SiO₂, eluindo-se com DCM. O solvente foi removido sob vácuo, e o óleo amarelo obtido foi dissolvido em DCM, adicionando-se em seguida hexano. Após uma noite no refrigerador, os cristais amarelos foram filtrados para resultar em 1,85 g (88,5%) da respectiva tioamida pura.

pf: 165,5-166 °C.

IV (KBr): 3146, 2974, 1526, 1344 cm⁻¹.

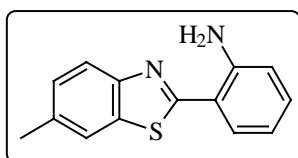
Obs.: O espectro de ^1H RMN foi tomado à temperatura ambiente. A barreira rotacional da tioamida e/ou o tautomerismo tiona-tiol podem ser os responsáveis pela duplicação dos sinais.

^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 2,23$ (s; $\approx 0,75\text{H}$); $2,38$ (s; $\approx 2,25\text{H}$); $6,79$ - $8,28$ (m; 7H); $8,87$ (sl; $\approx 0,75\text{H}$); $9,46$ (sl; $\approx 0,25\text{H}$).

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ C; 47,88 / H; 3,16 / N; 7,98.

Encontrado C; 47,88 / H; 3,11 / N; 8,04.

• **2-(2-Aminofenil)-6-metilbenzotiazol (156)**



Uma mistura de *N*-(2-bromo-4-metilfenil)-2-nitrotiobenzamida (**155**) (1,00 g; 2,85 mmol), K_2CO_3 em pó (985 mg; 7,12 mmol) em NMP (25 mL) foi aquecida a 130 - 135 °C por 2 h,

sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi resfriada, vertida em H_2O (50 mL) e extraída com AcOEt (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL) e secos sobre MgSO_4 . O solvente foi removido sob vácuo, e o óleo resultante foi feito passar por uma cama de SiO_2 , sendo eluído com hexano/ AcOEt (9:1). O solvente foi removido sob vácuo, e o óleo laranja obtido foi redissolvido em EtOH (20 mL). À solução adicionou-se 10% Pd/C (100 mg), e a mistura foi posta sob uma atmosfera de H_2 (balão) por 24 h. O catalisador foi então filtrado em uma cama de celite, o solvente removido, e o sólido obtido foi recristalizado em $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, para fornecer o produto (486 mg; 71%), como um sólido palha.

pf: 132 - 134 °C.

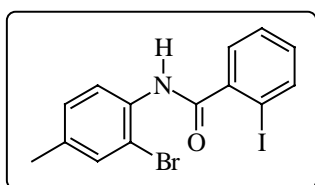
IV (KBr): 3458 , 3286 , 1614 , 1492 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 2,49$ (s; 3H); 6,37 (sl; 2H); 6,74-7,70 (m; 6H); 7,84 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H).

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ C; 69,97 / H; 5,03 / N; 11,66.

Encontrado C; 70,22 / H; 5,10 / N; 11,71.

• ***N*-(2-Bromo-4-metilfenil)-2-iodobenzamida (157)**



Uma mistura de ácido 2-iodobenzóico (4,00 g; 16,13 mmol) e SOCl_2 (10 mL) foi refluxada por 2 h. O excesso de SOCl_2 foi removido sob vácuo, e o resíduo redissolvido em CHCl_3 seco (10 mL), sendo o mesmo imediatamente removido sob vácuo. O processo foi repetido até nenhum sinal de SOCl_2 , HCl ou SO_2 ser observado no produto. O óleo resultante foi dissolvido em DCM seco (10 mL) e adicionado gota a gota a uma mistura resfriada em banho de gelo de hidrocloreto de 2-bromo-4-metilaniônio (**153**) (3,59 g; 16,13 mmol) e piridina seca (2,83 mL; 35 mmol) em DCM seco (40 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio. Terminada a adição, o banho refrigerante foi removido e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. A mistura foi, então, diluída com DCM (20 mL) e H_2O (30 mL), o que resultou na formação de um sólido insolúvel em ambas as fases. O mesmo foi filtrado, lavado com água e recristalizado em uma mistura de acetona/ H_2O , fornecendo o produto (3,43 g; 51%) como um sólido cristalino incolor.

pf: 185 °C.

IV (KBr): 3256, 1654, 1520 cm^{-1} .

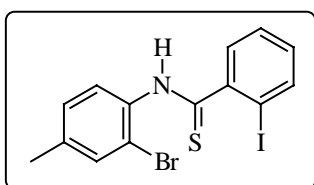
$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 2,34$ (s; 3H); 7,14-7,57 (m; 5H); 7,85 (sl; 1H); 7,94 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 8,37 (d; $J = 8,3$ Hz; 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3): $\delta = 21,31; 93,17; 114,43; 122,71; 128,98; 129,08; 129,79; 132,34; 133,34; 133,53; 136,65; 141,02; 142,50$ e $167,74$.

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrINO}$ C; 40,42 / H; 2,66 / N; 3,37.

EncontradoC; 40,52 / H; 2,54 / N; 3,35.

• ***N*-(2-Bromo-4-metilfenil)-2-iodotiobenzamida (158)**



Uma mistura de *N*-(2-bromo-4-metilfenil)-2-iodobenzamida (**157**) (3,00 g; 7,21 mmol) e reagente de Lawesson (1,75 g; 4,33 mmol) em tolueno seco (50 mL) foi aquecida a 100-105

$^{\circ}\text{C}$, sob uma atmosfera de nitrogênio por uma noite. A mistura foi resfriada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo oleoso amarelo resultante foi redissolvido em DCM e feito passar por uma cama de Al_2O_3 neutra, eluindo-se com DCM. Remoção do solvente sob vácuo forneceu o produto (2,10 g; 67,5%) como um sólido amarelo.

pf: 159 $^{\circ}\text{C}$.

IV (KBr): 3106, 2938, 1518, 1350 cm^{-1} .

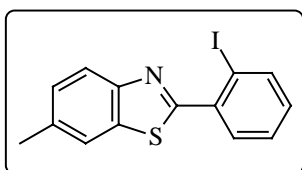
Obs.: O espectro de ^1H RMN foi tomado à temperatura ambiente. A barreira rotacional da tioamida e/ou o tautomerismo tiona-tiol podem ser os responsáveis pela duplicação dos sinais.

^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 2,22$ (s; $\approx 0,5\text{H}$); $2,36$ (s; $\approx 2,5\text{H}$); $6,55-8,41$ (m; 7H); $8,76$ (sl; $\approx 0,86$); $9,48$ (sl; $\approx 0,14\text{H}$).

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrINS}$ C; 38,91 / H; 2,57 / N; 3,24.

Encontrado C; 38,82 / H; 2,64 / N; 3,25.

• **2-(2-Iodofenil)-6-metilbenzotiazol (159)**



Uma mistura de *N*-(2-bromo-4-metilfenil)-2-iodotiobenzamida (**158**) (2,00 g; 4,63 mmol) e K_2CO_3 em pó (1,60 g; 11,57 mmol) em NMP (25 mL) foi aquecida a 135-145 °C por 3 h. A mistura foi resfriada, vertida em H_2O (100 mL) e extraída com AcOEt (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 30 mL) e secos sobre $MgSO_4$. O solvente foi removido sob vácuo para fornecer um resíduo oleoso amarelo. O mesmo foi cromatografado em SiO_2 , eluindo-se com hexano/AcOEt (9,5:0,5), para fornecer o produto (620 mg; 38%) como um sólido cristalino incolor.

pf: 77 °C.

1H RMN ($CDCl_3$): δ = 2,52 (s; 3H); 7,10-8,04 (m; 7H).

EM m/z (intensidade relativa): 351 (M^+ ; 100); 224 (26); 209 (45).

Calculado para $C_{14}H_{10}INS$ C; 47,88 / H; 2,87 / N; 3,99.

Encontrado C; 47,86 / H; 2,94 / N; 3,82.

• **Subproduto (160):** 370 mg.

pf: 131°C (AcOEt/hexano).

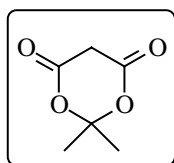
1H RMN ($CDCl_3$): δ = 2,38 (s; 3H); 2,54 (s; 3H); 6,80-8,05 (m; 14H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ = 21,27; 22,23; 96,00; 115,08; 120,96; 121,67; 123,52; 127,98; 128,48; 128,74; 129,24; 129,57; 130,19; 130,44; 130,68; 131,32; 134,03; 136,13; 136,69; 137,44; 138,27; 139,05; 139,38; 141,34; 145,50; 151,31; 164,48 e 168,28.

EM m/z (intensidade relativa): 399 (98); 398 (100); 256 (21); 88 (31).

Calculado para $C_{28}H_{20}BrIN_2S_2$ C; 51,31 / H; 3,08 / N; 4,27.

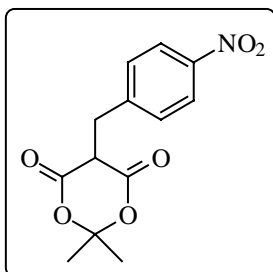
Encontrado C; 51,57 / H; 3,18 / N; 4,16.

2,2-Dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Ácido de Meldrum) (161)

A uma suspensão de ácido malônico (26,00 g; 0,25 mol) em anidrido acético (30 mL; 0,30 mol), sob agitação, adicionou-se ácido sulfúrico (0,75 mL). À solução resultante, resfriada em banho de água/gelo, adicionou-se gota a gota acetona (20 mL; 0,27 mol), numa razão em que a temperatura da mistura reacional não excedesse a 25 °C. Terminada a adição, a mistura foi mantida em um refrigerador por 24 horas. O sólido cristalino que se separou foi filtrado, lavado com água gelada e recristalizado em acetona (40 mL) e H₂O (80 mL), sendo a mistura mantida em um refrigerador durante 24 horas, para fornecer o produto (13,68 g; 38%) como um sólido cristalino incolor.

pf: 94-95 °C (Lit.¹¹⁶ 95-96 °C).

- **2,2-Dimetil-5-(4-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (165)**



A uma solução de 4-nitrobenzaléido (**163**) (1,00 g; 6,62 mmol) em formiato de trietilamônio (10 mL) adicionou-se ácido de Meldrum (**161**) (954 mg; 6,62 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até que a evolução de CO₂ cessasse, ou diminuísse significativamente (3-4 dias). A mistura reacional foi, então, vertida em H₂O/gelo (50 mL) e acidificada até pH 2 com HCl 6*N*. O sólido que precipitou foi filtrado, lavado com água gelada e recristalizado em acetona/H₂O, para fornecer 1,51 g (82%) do produto como um sólido amarelo cristalino.

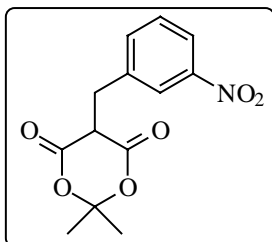
pf: 138-139 °C.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,68 (s; 3H); 1,80 (s; 3H); 3,57 (d; *J* = 5,0 Hz; 2H); 3,85 (t; *J* = 5,0 Hz; 1H); 7,53 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 8,14 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H).

Calculado para $C_{13}H_{13}NO_6$ C; 55,91 / H; 4,69 / N; 5,02.

Encontrado C; 55,73 / H; 4,52 / N; 5,03.

• **2,2-Dimetil-5-(3-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (164)**

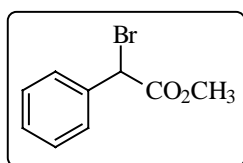


O mesmo procedimento aplicado para a preparação de **165** foi utilizado.

Rendimento: 66%.

pf: 147-148 °C (acetona/H₂O) (Lit.¹⁰⁵ 147-149 °C).

• **2'-Bromofenilacetato de metila (172)**

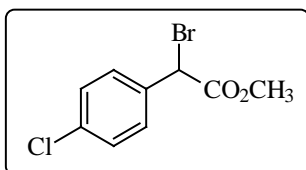


Uma mistura de fenilacetato de metila (**170**) (3,00 g; 19,98 mmol), *N*-bromosuccinimida (3,56 g; 19,98 mmol) e peróxido de benzoíla (484 mg; 2,00 mmol) em CCl₄ (50 mL) foi refluxada por 4 h. A

mistura foi resfriada à temperatura ambiente, a succinimida foi filtrada e o solvente foi removido sob vácuo, para fornecer o produto (4,58 g; quantitativo; 86% de pureza) como um óleo incolor denso, suficientemente puro para ser utilizado sem qualquer purificação adicional.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 3,73 (s; 3H); 5,36 (s; 1H); 7,31-7,54 (m; 5H).

• **2'-bromo-4-clorofenilacetato de metila (173)**

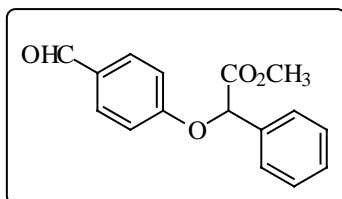


O mesmo procedimento utilizado na preparação de **172** foi empregado, para fornecer o produto como um óleo incolor denso.

Rendimento: quantitativo (78% de pureza).

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 3,77$ (s; 3H); 5,32 (s; 1H); 7,32 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,48 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H).

• **2'-(4-Formilfenóxi)fenilacetato de metila (174)**



A uma mistura de 4-hidróxibenzaldeído (2,00 g; 16,38 mmol), 2'-bromofenilacetato de metila (**172**) (4,13 g; 18,02 mmol) e TBAB (529 mg; 1,64 mmol) em DCM (70 mL) adicionou-se uma solução de NaOH (721 mg; 18,02 mmol) em H₂O (5 mL). A mistura bifásica foi agitada fortemente à temperatura ambiente por 16 h. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com DCM (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 30 mL) e secos sobre MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo, e o resíduo oleoso resultante cromatografado em SiO₂, eluindo-se com hexano/AcOEt (9:1), para fornecer o produto como um óleo, que quando triturado com Et₂O/hexano solidificou como um pó branco (3,14 g; 71%).

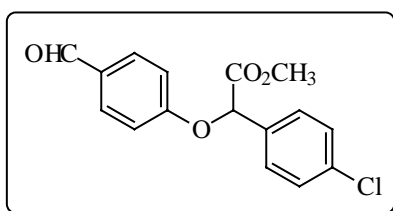
pf: 87 °C.

IV (KBr): 2836, 2750, 1754, 1690, 1252, 1216 cm⁻¹.

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: $\delta = 3,75$ (s; 3H); 5,73 (s; 1H); 7,05 (d; $J = 8,8$ Hz; 2H); 7,39-7,58 (m; 5H); 7,83 (d; $J = 8,8$ Hz; 2H); 9,88 (s; 1H).

Calculado para C₁₆H₁₄O₄ C; 71,10 / H; 5,22.

Encontrado C; 71,15 / H; 5,23.

4-Cloro-2'-(4-formilfenóxi)fenilacetato de metila (175)

O mesmo protocolo utilizado para a preparação de **174** foi aplicado aqui.

Rendimento: 68%.

pf: 101 °C.

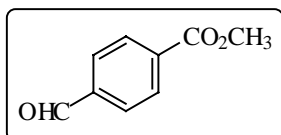
IV (KBr): 2840, 2753, 1754, 1683, 1245, 1198 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 3,76$ (s; 3H); 5,71 (s; 1H); 7,04 (d; $J = 8,8$ Hz; 2H); 7,37-7,87 (m; 6H); 9,89 (s; 1H).

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClO}_4$ C; 63,06 / H; 4,30.

Encontrado C; 62,95 / H; 4,43.

- **4-Formilbenzoato de metila (184)**

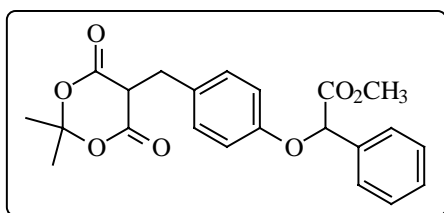


A uma suspensão de ácido 4-formilbenzóico (**183**) (2,00 g; 13,32 mmol) em CH_3CN seca (40 mL) adicionou-se DBU (2,21 mL; 14,65 mmol) e MeI (1,08 mL; 17,32 mmol). A solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1 h, quando a CCD (hexano/AcOEt-9:1) mostrou o consumo completo do material de partida. O solvente foi removido sob vácuo, e o resíduo oleoso resultante foi redissolvido em AcOEt (50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 20 mL), com uma solução aquosa de HCl 0,4 N (3 x 20 mL), com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (3 x 20 mL) e finalmente com uma solução aquosa saturada de NaCl (3 x 10 mL), e então seca sobre MgSO_4 . O solvente foi removido sob vácuo para fornecer o produto (1,92 g; 88%) como um sólido incolor.

pf: 57-59 °C (Lit.¹¹⁷ 59-63 °C).

Para a preparação dos compostos **176**, **177** e **185** o mesmo protocolo utilizado na síntese de **165** foi aplicado.

- **2'-[4-(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilmetil)fenóxi]fenilacetato de metila (176)**



Rendimento: 64%.

pf: 112,5-113 °C (AcOEt/hexano).

IV (KBr): 3002, 1792, 1754, 1212 cm^{-1} .

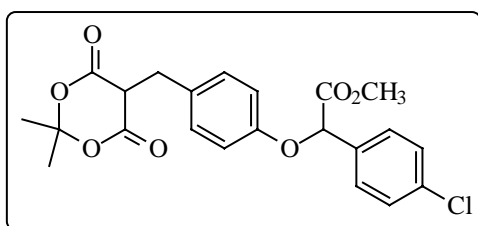
$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{):$ $\delta = 1,43$ (s; 3H); 1,71 (s; 3H);

3,41 (d; $J = 4,8$ Hz; 2H); 3,71 (t; $J = 4,8$ Hz; 1H); 3,72 (s; 3H); 5,60 (s; 1H); 6,85 (d; $J = 8,6$ Hz; 2H); 7,20-7,57 (m; 7H).

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_7$ C; 66,32 / H; 5,57.

Encontrado C; 66,37 / H; 5,45.

- **4-Cloro-2'-[4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilmetil)fenóxi]fenilacetato de metila (177)**



Rendimento: 58%.

pf: 91-92 °C (Et₂O/hexano).

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{):$ $\delta = 1,46$ (s; 3H); 1,72 (s; 3H); 3,42 (d; $J = 4,7$ Hz; 2H); 3,71 (t; $J = 4,7$

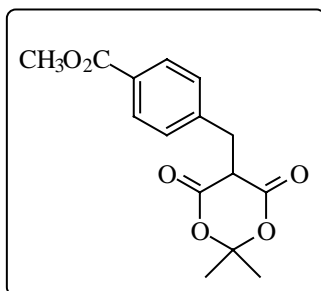
Hz; 1H); 3,73 (s; 3H); 5,58 (s; 1H); 6,84 (d; $J = 8,7$ Hz; 2H); 7,23 (d; $J = 8,7$ Hz; 2H); 7,36 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,50 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H).

$^{13}\text{C RMN (CDCl}_3\text{):$ $\delta = 27,94$; 29,08; 31,98; 48,82; 53,45; 105,93; 116,15; 129,07; 129,68; 131,25; 131,87; 134,43; 135,63; 156,78; 166,02 e 170,60.

Calculado para $C_{22}H_{21}ClO_7$ C; 61,05 / H; 4,89.

Encontrado C; 61,07 / H; 4,79.

• **4-(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilmetil)benzoato de metila (185)**



Rendimento: 73%.

pf: 137-138,5 °C (acetona/H₂O).

IV (KBr): 1787, 1750, 1720 cm⁻¹.

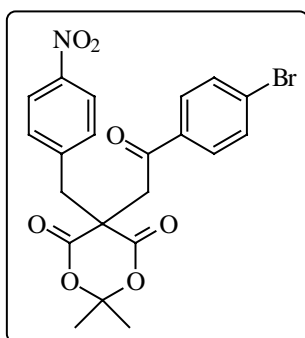
¹H RMN (CDCl₃): δ = 1,59 (s; 3H); 1,76 (s; 3H); 3,53 (d; *J* = 5,0 Hz; 2H); 3,79 (t; *J* = 5,0 Hz; 1H); 3,90 (s; 3H); 7,40

(d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 7,96 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H).

Calculado para $C_{15}H_{16}O_6$ C; 61,64 / H; 5,52.

Encontrado C; 61,72 / H; 5,52.

• **5-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]-2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (167)**



A uma solução de 2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**165**) (1,00 g; 3,58 mmol) em DMF seco (15 ml), adicionou-se acetato de sódio anidro (248 mg; 3,76 mmol), ácido acético (50 μ L) e brometo de 4-bromofenacila (1,04 g; 3,76 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à

temperatura ambiente por 24 h, sendo então vertida em uma mistura de água/gelo (10 g) e solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (20 mL). O sólido que precipitou foi filtrado, lavado com água gelada, seco sob vácuo e recristalizado em AcOEt/hexano para fornecer o produto (1,14 g; 67%) como um sólido cristalino amarelo pálido.

pf: 203-204 °C.

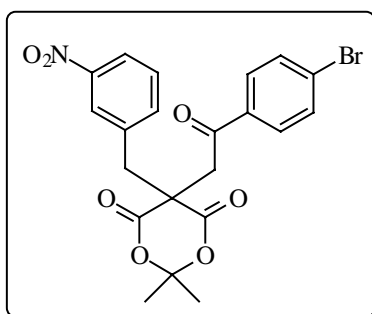
¹H RMN (CDCl₃): δ = 0,84 (s; 3H); 2,00 (s; 3H); 3,38 (s; 2H); 4,02 (s; 2H); 7,38 (d; *J* = 8,6 Hz; 2H); 7,64 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,81 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 8,22 (d; *J* = 8,6 Hz; 2H).

Calculado para C₂₁H₁₈BrNO₇ C; 52,96 / H; 3,81 / N; 2,94.

Encontrado C; 53,04 / H; 3,75 / N; 3,01.

Os produtos **166**, **178**, **179**, **186** e **187** foram preparados através da mesma metodologia aplicada na síntese de **167**, utilizando-se os respectivos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum.

- **5-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]-2,2-dimetil-5-(3-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (166)**



Rendimento: 75%.

pf: 186-187 °C (acetona/H₂O).

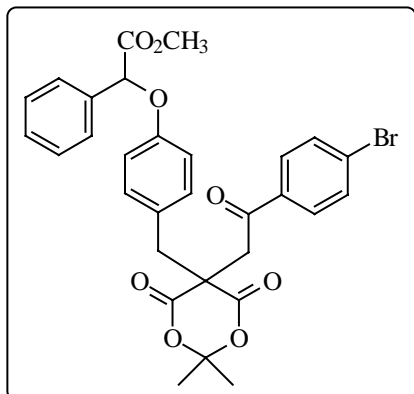
IV (KBr): 1760, 1730, 1350 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 0,86 (s; 3H); 2,00 (s; 3H); 3,40 (s; 2H); 4,02 (s; 2H); 7,54-8,24 (m; 8H).

Calculado para C₂₁H₁₈BrNO₇ C; 52,96 / H; 3,81 / N; 2,94.

Encontrado C; 52,79 / H; 3,64 / N; 2,97.

- **2'-[4-[5-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilmetil]fenóxi]fenilacetato de metila (178)**



Rendimento: 68,5%.

pf: 221-222 °C (AcOEt/hexano).

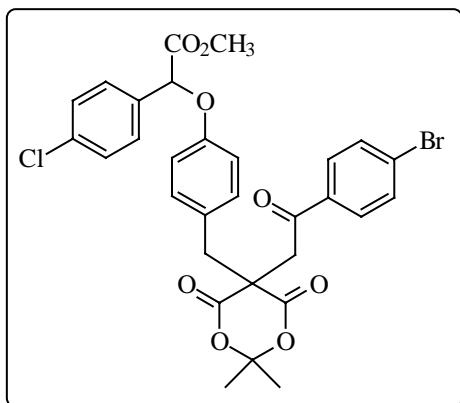
IV (KBr): 1758, 1738, 1680, 1274, 1234 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3): δ = 0,66 (s; 3H); 1,93 (s; 3H); 3,23 (s; 2H); 3,73 (s; 3H); 3,97 (s; 2H); 5,64 (s; 1H); 6,86-7,82 (m; 13H).

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BrO}_8 \cdot 0,2\text{C}_6\text{H}_{14}$ C; 61,17 / H; 4,90.

EncontradoC; 61,31 / H; 4,85.

- **2'-[4-[5-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilmetil]fenóxi]-4-clorofenilacetato de metila (179)**



Rendimento: 64%.

pf: 210-211,5 °C (AcOEt/hexano).

IV (KBr): 1756, 1733, 1678, 1274, 1228 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3): δ = 0,68 (s; 3H); 1,95 (s; 3H); 3,23 (s; 2H); 3,73 (s; 3H); 3,97 (s; 3H); 5,61 (s; 1H); 6,89 (d; J = 8,6 Hz; 2H); 7,09 (d; J = 8,6

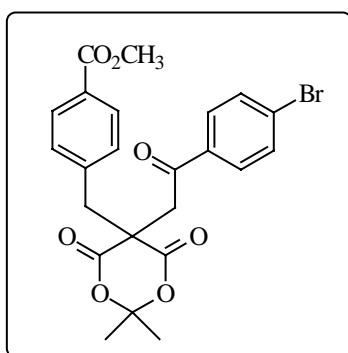
Hz; 2H); 7,36 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,49 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,62 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,80 (d; J = 8,5 Hz; 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3): δ = 28,85; 29,13; 45,14; 48,37; 52,57; 53,47; 108,39; 116,66; 127,64; 129,11; 129,75; 130,19; 130,47; 132,16; 132,81; 134,19; 134,36; 135,82; 157,57; 168,77; 170,21 e 196,26.

Calculado para $C_{30}H_{26}BrClO_8$ C; 57,20 / H; 4,16.

EncontradoC; 57,32 / H; 4,18.

- **4-[5-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilmetil]benzoato de metila (187)**



Rendimento: 72,5%.

pf: 171-172 °C (AcOEt/hexano).

IV (KBr): 1764, 1727, 1684, 1277 cm^{-1} .

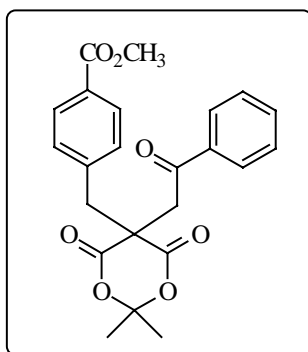
1H RMN ($CDCl_3$): δ = 0,74 (s; 3H); 1,97 (s; 3H); 3,33 (s; 2H); 3,92 (s; 3H); 4,01 (s; 2H); 7,27 (d; J = 8,1 Hz; 2H);

7,63 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,81 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 8,01 (d; J = 8,1 Hz; 2H).

Calculado para $C_{23}H_{21}BrO_7$ C; 56,46 / H; 4,33.

EncontradoC; 56,47 / H; 4,27.

- **4-[2,2-Dimetil-4,6-dioxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-1,3-dioxan-5-ilmetil]benzoato de metila (186)**



Rendimento: 67,5%.

pf: 152-153 °C (AcOEt/hexano).

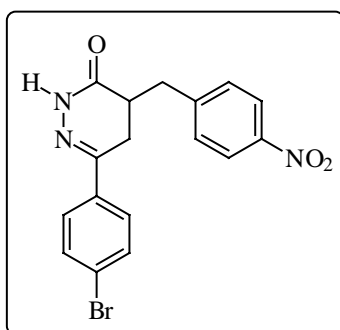
IV (KBr): 1761, 1718, 1678, 1280 cm^{-1} .

1H RMN ($CDCl_3$): δ = 0,75 (s; 3H); 1,99 (s; 3H); 3,35 (s; 2H); 3,92 (s; 3H); 4,07 (s; 2H); 7,26-8,03 (m; 9H).

Calculado para $C_{23}H_{22}O_7$ C; 67,31 / H; 5,40.

EncontradoC; 67,25 / H; 5,20.

• **6-(4-Bromofenil)-4-(4-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (169)**



A uma solução resfriada em banho de gelo/água de 5-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]-2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**167**) (1,00 g; 2,10 mmol) em DMF (10 mL) adicionou-se, gota a gota, $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,41 mL; 8,4 mmol). O banho refrigerante foi então removido,

e a mistura mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. A mistura foi vertida em gelo/água - de tal maneira a não se adicionar a hidrazona derivada da acetona que se forma (a mesma fica, normalmente, presa ao fundo do balão reacional)- e o pH ajustado a 4-5 com HCl 6 N. O sólido que se separou foi filtrado, lavado com água e recristalizado em acetona/ H_2O para fornecer o produto (689 mg; 84,5%) como um sólido amarelo pálido.

pf: 202-203 °C.

IV (KBr): 3232, 3098, 2936, 1664, 1514, 1346 cm^{-1} .

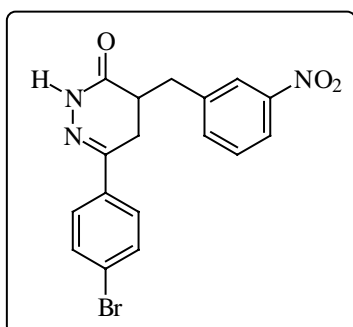
^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 2,50-3,32 (m; 5H); 7,53 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,58 (s; 4H); 8,14 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 11,11 (s; 1H).

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_3$ C; 52,59 / H; 3,63 / N; 10,82.

EncontradoC; 52,68 / H; 3,80 / N; 10,84.

As seguintes dihidropiridazinonas foram preparadas através da mesma metodologia aplicada para a síntese de **169**.

• **6-(4-Bromofenil)-4-(3-nitrobenzil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (168)**



Rendimento: 78%.

pf: 184-185 °C (acetona/H₂O).

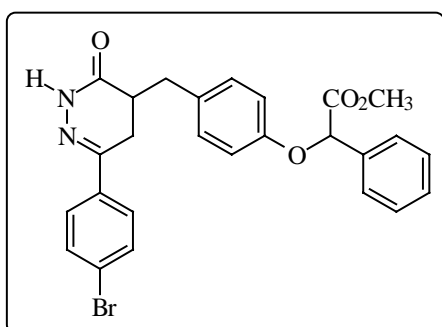
IV (KBr): 3220, 3094, 2922, 1660, 1386 cm⁻¹.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 2,59-3,22 (m; 5H); 7,50-8,19 (m; 8H); 11,06 (s; 1H).

Calculado para C₁₇H₁₄BrN₃O₃C; 52,59 / H; 3,63 / N; 10,82.

Encontrado C; 52,60 / H; 3,53 / N; 10,90.

• **2'-[4-[6-(4-Bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenóxi]fenilacetato de metila (180)**



Rendimento: 88,5%.

pf: 161,5-162,5 °C (Cromatografia em SiO₂, eluindo-se com hexano /AcOEt-3:2).

IV (KBr): 3228, 1762, 1664, 1244 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃): δ = 2,49-2,84 (m; 4H); 3,13-

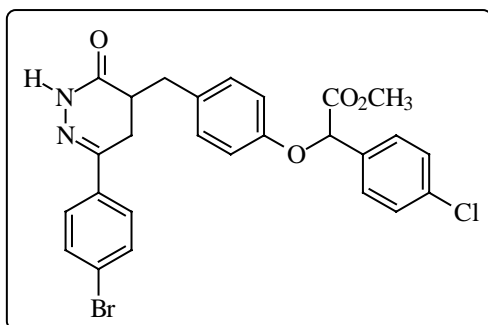
3,30 (m; 1H); 3,75 (s; 3H); 5,61 (s; 1H); 6,87 (d; *J* = 8,6 Hz; 2H); 7,04 (d; *J* = 8,6 Hz; 2H); 7,38-7,56 (m; 9H); 8,73 (sl; 1H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ = 26,86; 35,09; 38,40; 53,34; 79,34; 116,36; 124,92; 127,73; 128,02; 129,49; 129,72; 130,96; 131,50; 132,43; 135,07; 135,96; 150,07; 156,93; 169,98 e 171,01.

Calculado para C₂₆H₂₃BrN₂O₄C; 61,55 / H; 4,57 / N; 5,52.

Encontrado C; 61,43 / H; 4,50 / N; 5,60.

- **2'-[4-[6-(4-Bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenóxi]-4-cloro fenilacetato de metila (181)**



Rendimento: 70%.

pf: “foam”.

IV (KBr): 3234, 1754, 1677, 1232 cm^{-1} .

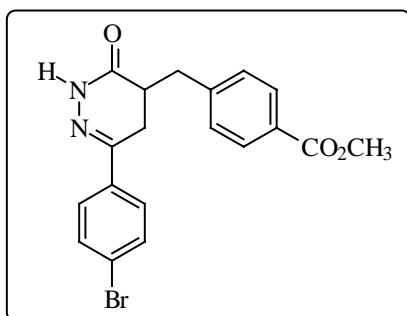
^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 2,56-2,82$ (m; 4H);
3,18-3,24 (m; 1H); 3,74 (s; 3H); 5,57 (s; 1H);

6,85 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 7,05 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 7,35-7,53 (m; 8H); 8,65 (s; 1H).

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrClN}_2\text{O}_4$ C; 57,63 / H; 4,09 / N; 5,17.

Encontrado C; 57,44 / H; 4,07 / N; 5,18.

- **4-[6-(4-Bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]benzoato de metila (189)**



Rendimento: 75%.

pf: 203-204 $^{\circ}\text{C}$ (MeOH/ H_2O).

IV (KBr): 3226, 1714, 1661, 1282 cm^{-1} .

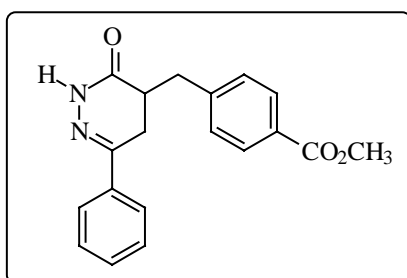
^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 2,50-2,86$ (m; 4H); 3,36-3,41
(m; 1H); 3,91 (s; 3H); 7,25 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,44-

7,49 (s; 4H); 7,98 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 8,85 (s; 1H).

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$ C; 56,87 / H; 4,27 / N; 6,98.

Encontrado C; 56,58 / H; 4,23 / N; 6,89.

• **4-(6-Fenil-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil)benzoato de metila (188)**



Rendimento: 75%.

pf: 163,5-164 °C (MeOH/H₂O).

IV (KBr): 3217, 1720, 1662, 1280 cm⁻¹.

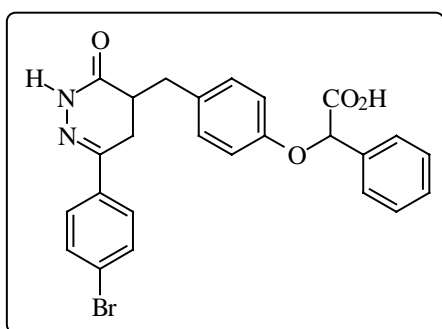
¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ = 2,56-3,00 (m; 4H); 3,16-

3,20 (m; 1H); 3,83 (s; 3H); 7,36-7,88 (m; 9H); 11,03 (s; 1H).

Calculado para C₁₉H₁₈N₂O₃ C; 70,79 / H; 5,63 / N; 8,69.

Encontrado C; 70,58 / H; 5,64 / N; 8,63.

• **Ácido 2'-[4-[6-(4-Bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenóxi]fenilacético (182)**



A uma solução de 2'-[4-[6-(4-Bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenóxi]fenilacetato de metila (**180**) (200 mg; 0,39 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se uma solução de NaOH (47 mg; 1,18 mmol) em H₂O (2 mL). A

mistura foi aquecida a 60-70 °C por 1 h. A mesma foi resfriada e os solventes removidos sob vácuo. O resíduo resultante foi redissolvido em H₂O (10 mL) e a solução acidificada até pH 3-4 com HCl 0,5 N. O sólido que se separou foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo (100 °C) para fornecer o produto (171 mg; 88%) como um sólido branco.

pf: 105,5-106,5 °C.

IV (KBr): 3247, 1726, 1670, 1233 cm⁻¹.

^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 2,51-3,04$ (m; 5H); 5,76 (s; 1H); 6,87 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 7,11 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 7,38-7,61 (m; 9H); 11,06 (s; 1H).

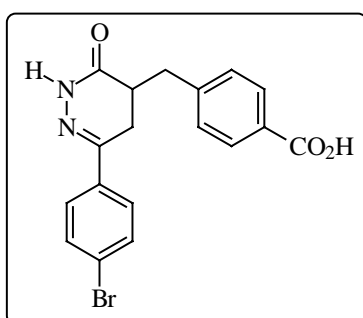
^{13}C RMN (DMSO- d_6): $\delta = 26,09$; 33,80; 36,53; 77,35; 115,02; 122,67; 127,33; 127,50; 128,56; 130,21; 130,94; 131,47; 135,23; 136,31; 148,26; 155,73; 168,88 e 170,98.

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4$ C; 60,86 / H; 4,29 / N; 5,68.

EncontradoC; 60,75 / H; 4,21 / N; 5,75.

Os seguintes ácidos foram preparados através de um procedimento análogo.

- **Ácido 4-[6-(4-bromofenil)-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]benzóico**
(191)



Rendimento: 98,5%.

Ponto de Fusão: >210 °C (gradual).

IV (KBr): 3213, 1693, 1655 cm^{-1} .

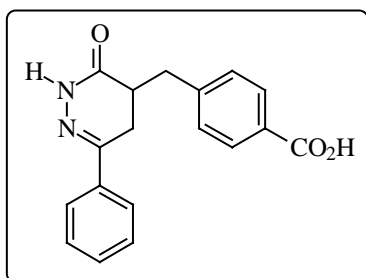
^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 2,50-3,20$ (m; 5H); 7,35 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,58 (s; 4H); 7,85 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H);

11,10 (s; 1H).

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$ C; 55,83 / H; 3,90 / N; 7,23.

EncontradoC; 55,84 / H; 4,04 / N; 7,02.

• **Ácido 4-(6-Fenil-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil)benzóico (190)**



Rendimento: 95%.

Ponto de Fusão: 247-250 °C.

IV (KBr): 3187, 1688, 1654 cm^{-1} .

^1H RMN (DMSO- d_6): $\delta = 2,50-3,21$ (m; 5H); 7,33-7,86 (m; 9H); 11,03 (s; 1H).

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ C; 70,12 / H; 5,23 / N; 9,09.

Encontrado C; 69,93 / H; 5,20 / N; 9,04.

11 Referências Bibliográficas

1. WEXLER, R. R.; GREENLEE, W. J.; IRVIN, J. D.; GOLDBERG, M. R.; PRENDERGAST, K.; SMITH, R. D.; TIMMERMANS, P. B. M. W. M. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: The Next Generation in Antihypertensive Therapy. *J. Med. Chem.*, v. 39, p. 625-656, 1996.
2. JACKSON, E. K.; GARRISON, J. C. Renin and Angiotensin. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. (Eds.). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9. ed. New York: McGraw Hill, 1996. cap. 31, p. 733-758.
3. GOODFRIEND, T. L. Angiotensin Receptors: History and Mysteries. *Am. J. Hypertens.*, v. 13, p. 442-449, 2000.
4. HEERDING, J. N.; HINES, J.; FLUHARTY, S. J.; YEE, D. K. Identification and Function of Disulfide Bridges in the Extracellular Domains of the Angiotensin II Type 2 Receptor. *Biochemistry*, v. 40, p. 8369-8377, 2001.
5. MIDDLEMISS, D.; WATSON, S. P. A Medicinal Chemistry Case Study: An Account of an Angiotensin II Antagonist Drug Discovery Programme. *Tetrahedron*, v. 50, p. 13049-13080, 1994.
6. CARINI, D. J.; DUNCIA, J. V.; JOHNSON, A. L.; CHIU, A. T.; PRICE, W. A.; WONG, P. C.; TIMMERMANS, P. B. M. W. M. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: *N*-[Benzyloxy)benzyl]imidazoles and Related Compounds as Potent Antihypertensives. *J. Med. Chem.*, v. 33, p. 1330-1336, 1990.
7. CARINI, D. J.; DUNCIA, J. V.; ALDRICH, P. E.; CHIU, A. T.; JOHNSON, A. L.; PIERCE, M. E.; PRICE, W. A.; SANTELA III, J. B.; WELLS, G. J.; WEXLER, R. R.; WONG, P. C.; YOO, S.; TIMMERMANS, P. B. M. W. M. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: The Discovery of a Series of *N*-(Biphenyl)imidazoles as Potent, Orally Active Antihypertensives. *J. Med. Chem.*, v. 34, p. 2525-2547, 1991.
8. DUNCIA, J. V.; CHIU, A. T.; CARINI, D. J.; GREGORY, G. B.; JOHNSON, A. L.; PRICE, W. A.; WELLS, G. J.; WONG, P. C.; CALABRESE, J. C.; TIMMERMANS, P. B. M. W. M. The Discovery of Potent Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: A New Class of Potent Antihypertensives. *J. Med. Chem.*, v. 33, p. 1312-1329, 1990.

9. CARINI, D. J.; CHRIST, D. D.; DUNCIA, J. V.; PIERCE, M. E. The Discovery and Development of Angiotensin II Antagonists. *Pharm. Biotechnol.*, v. 11, p. 29-56, 1998.
10. WEINSTOCK, J.; KEENAN, R. M.; SAMANEN, J.; HEMPEL, J.; FINKELSTEIN, J. A.; FRANZ, R. G.; GAITANOPOULOS, D. E.; GIRARD, G. R.; GLEASON, J. G.; HILL, D. T.; MORGAN, T. M.; PEISHOFF, C. E.; AIYAR, N.; BROOKS, D. P.; FREDERICKSON, T. A.; OHLSTEIN, E. H.; RUFFOLO, R. R.; STACK, E. J.; SULPIZIO, A. C.; WEIDLEY, E. F.; EDWARDS, R. M. 1-(Carboxybenzyl)imidazole-5-acrylic acids: Potent and Selective Angiotensin II Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.*, v. 34, p. 1514-1517, 1991.
11. WONG, P. C.; PRICE, W. A.; CHIU, A. T.; THOOLEN, M. J. M. C.; DUNCIA, J. V.; JOHNSON, A. L.; TIMMERMANS, P. B. M. W. M. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. IV. EXP6155 and EXP6803. *Hypertension*, v. 13, p. 489-497, 1989.
12. WONG, P. C.; PRICE, W. A.; CHIU, A. T.; DUNCIA, J. V.; CARINI, D. J.; WEXLER, R. R.; JOHNSON, A. L.; TIMMERMANS, P. B. M. W. M. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. XI. Pharmacology of EXP3174: An Active Metabolite of DuP 753, an Orally Active Antihypertensive Agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 255, p. 211-217, 1990.
13. DUNCIA, J. V.; CARINI, D. J.; CHIU, A. T.; JOHNSON, A. L.; PRICE, W. A.; WONG, P. C.; WEXLER, R. R.; TIMMERMANS, P. B. M. W. M. The Discovery of DuP 753, a Potent, Orally Active Nonpeptide Angiotensin II Antagonist. *Med. Res. Rev.*, v. 12, p. 149-191, 1992.
14. CARINI, D. J.; CHIU, A. T.; WONG, P. C.; JOHNSON, A. L.; WEXLER, R. R.; TIMMERMANS, P. B. M. W. M. The Preparation of (perfluoroalkyl)imidazoles as Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 3, p. 895-898, 1993.
15. CARINI, D. J.; ARDECKY, R. J.; ENSINGER, C. L.; PRUITT, J. R.; WEXLER, R. R.; WONG, P. C.; HUANG, S. M.; AUNGST, B. J.; TIMMERMANS, P. B. M. W. M. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: The Discovery of DMP 581 and DMP 811. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 4, p. 63-68, 1994.
16. KUBO, K.; KOHARA, Y.; IMAMIYA, E.; SIGIURA, Y.; INADA, Y.; FURUKAWA, Y.; NISHIKAWA, K.; NAKA, T. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. Synthesis and Biological Activity of Benzimidazolecarboxylic Acids. *J. Med. Chem.*, v. 36, p. 2182-2195, 1993.
17. THOMAS, A. P.; ALLOTT, C. P.; GIBSON, K. H.; MAJOR, J. S.; MASEK, B. B.; OLDHAM, A. A.; RATCLIFFE, A. H.; ROBERTS, D. A.; RUSSELL, S. T.;

- THOMASON, D. A. New Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. 1. Synthesis, Biological Properties, and Structure-Activity Relationships of 2-Alkyl Benzimidazole Derivatives. *J. Med. Chem.*, v. 35, p. 877-885, 1992.
18. MANTLO, N. B.; CHAKRAVARTY, P. K.; ONDEYKA, D. L.; SIEGL, P. K. S.; CHANG, R. S.; LOTTI, V. J.; FAUST, K. A.; CHEN, T.; SCHORN, T. W.; SWEET, C. S.; EMMERT, S. E.; PATCHETT, A. A.; GREENLEE Potent, Orally Active Imidazo[4,5-*b*]pyridine-Based Angiotensin II Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.*, v. 34, p. 2919-2922, 1991.
19. CHAKRAVARTY, P. K.; NAYLOR, E. M.; CHEN, A.; CHANG, R. S. L.; CHEN, T.; FAUST, K. A.; LOTTI, V. J.; KIVLIGHN, S. D.; GABLE, R. A.; ZINGARO, G. J.; SCHORN, T. W.; SCHAFFER, L. W.; BROTEN, T. P.; SIEGL, P. K. S.; PATCHETT, A. A.; GREENLEE, W. J. A Highly Potent, Orally Active Imidazo[4,5-*b*]pyridine Biphenylacylamide (MK-996; L-159,282): A New AT₁-Selective Angiotensin II Receptor Antagonist. *J. Med. Chem.*, v. 37, p. 4068-4072, 1994.
20. BERNHART, C. A.; PERREAUT, P. M.; FERRARI, B. P.; MUNEAX, Y. A.; ASSENS, J. L. A.; CLEMENT, J.; HAUDRICOURT, F.; MUNEAX, C. F.; TAILLADES, J. E.; VIGNAL, M. A.; GOUGAT, J.; GUIRAUDOU, P. R.; LACOUR, C. A.; ROCCON, A.; CAZAUBON, C. F.; BRELIERE, J. C.; LE FUR, G.; NISATO, D. A New Series of Imidazolones: Highly Specific and Potent Nonpeptide AT₁ Angiotensin II Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.*, v. 36, 3371-3380, 1993.
21. de LASZLO, S. E.; ALLEN, E. E.; QUAGLIATO, C. S.; GREENLEE, W. J.; PATCHETT, A. A.; NACHBAR, R. B.; SIEGL, P. K. S.; CHANG, R. S.; KIVLIGHN, S. D.; SCHORN, T. S.; FAUST, K. A.; CHEN, T.; ZINGARO, G. J.; LOTTI, V. J. Quinazolinones 2: QSAR and *in vivo* Characterization of AT₁ Selective AII Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 3, p. 1299-1304, 1993.
22. MURRAY, W. V.; LALAN, P.; GILL, A.; ADDO, M.F.; LEWIS, J. M.; LEE, D. K. H.; RAMPULLA, R.; WATCHER, M. P.; HSI, J. D.; UNDERWOOD, D. C. Substituted Piperidin-2-one biphenyltetrazoles as Angiotensin II Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 2, p. 1775-1779, 1992.
23. MURRAY, W. V.; LALAN, P.; GILL, A.; LEE, D. K. H.; FALOTICO, R.; LEWIS, J. M.; ADDO, M. F.; WATCHER, M. P. Substituted Lactam biphenyltetrazoles as Angiotensin II Mediated Antihypertensives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 4, p. 87-92, 1994.
24. BUHLMAYER, P.; FURET, P.; CRISCIONE, L.; de GASPARO, M.; WHITEBREAD, S.; SCHMIDLIN, T.; LATTMANN, R.; WOOD, J. Valsartan, a

- Potent, Orally Active Angiotensin II Antagonist Developed from the Structurally New Amino Acid Series. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 4, p. 29-34, 1994.
25. BRADBURY, R. H.; ALLOTT, C. P.; DENNIS, M.; FISHER, E.; MAJOR, J. S.; MASEK, B. B.; OLDHAM, A. A.; REARCE, R. J.; RANKINE, N.; REVILL, J. M.; ROBERTS, D. A.; RUSSELL, S. T. New Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. 2. Synthesis, Biological Properties, and Structure-Activity Relationships of 2-alkyl-4-(biphenylmethoxy)quinoline derivatives. *J. Med. Chem.*, v. 35, p. 4027-4038, 1992.
 26. ALLOTT, C. P.; BRADBURY, R. H.; DENNIS, M.; FISHER, E.; LUKE, R. W. A.; MAJOR, J. S.; OLDHAM, A. A.; PEARCE, R. J.; REID, A. C.; ROBERTS, D. A.; RUDGE, D. A.; RUSSELL, S. T. Quinoline, 1,5-naphthyridine and pyridine Derivatives as Potent, Non-peptidic Angiotensin II Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 3, p. 899-904, 1993.
 27. BRADBURY, R. H.; ALLOTT, C. P.; DENNIS, M.; GIRDWOOD, J. A.; KENNY, P. W.; MAJOR, J. S.; OLDHAM, A. A.; RATCLIFFE, A. H.; RIVETT, J. E.; ROBERTS, D. A. New Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. 3. Synthesis, Biological Properties, and Structure-Activity Relationships of 2-alkyl-4-(biphenylmethoxy)pyridine Derivatives. *J. Med. Chem.*, v. 36, p. 1245-1254, 1993.
 28. WINN, M.; DE, B.; ZYDOWSKY, T. M.; ALTENBACH, R. J.; BASHA, F. Z.; BOYD, S. A.; BRUNE, M. E.; BUCKNER, S. A.; CROWELL, D.; DRIZIN, I.; HANCOCK, A. A.; JAE, H. S.; KESTER, J. A.; LEE, J. Y.; MANTEI, R. A.; MARSH, K. C.; NOVOSAD, E. I.; OHEIM, K. W.; ROSENBERG, S. H.; SHIOSAKI, K.; SORENSEN, B. K.; SPINA, K.; SULLIVAN, G. M.; TASKER, A. S.; Von GELDERN, T. W.; WARNER, R. B.; OPGENORTH, T. J.; KERKMAN, D. J.; DEBERNARDIS, J. F. 2-(Alkylamino)nicotinic acid and Analogs. Potent Angiotensin II Antagonists. *J. Med. Chem.*, v. 36, p. 2676-2688, 1993.
 29. DE, B.; WINN, M.; ZYDOWSKY, T. M.; KERKMAN, D. J.; DEBERNARDIS, J.; LEE, J. Y.; BUCKNER, S. A.; WARNER, R. B.; BRUNE, M.; F.HANCOCK, A. A.; OPGENORTH, T.; MARSH, K. Discovery of a Novel Class of Orally Active, Nonpeptide Angiotensin II Antagonists. *J. Med. Chem.*, v. 35, p. 3714-3717, 1992.
 30. SHIOTA, T.; YAMAMORI, T.; SAKAI, K.; KIYOKAWA, M.; HONMA, T.; OGAWA, M.; HAYASHI, K.; ISHIZUKA, N.; MATSUMURA, K.; HARA, M.; FUJIMOTO, M.; KAWABATA, T.; NAKAJIMA, S. Synthesis and Structure-Activity Relationship of a New Series of Potent Angiotensin II Receptor Antagonists: Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, v. 47, p. 928-938, 1999.
 31. MIDDLEMISS, D.; DREW, G. M.; ROSS, B. C.; ROBERTSON, M. J.; SCOPES, D. I. C.; DOWLE, M. D.; AKERS, J.; CARDWELL, K.; CLARK, K. L.; COOTE,

- S.; ELDRED, C. D.; HAMBLETT, J.; HILDITCH, A.; HIRST, G. C.; JACK, T.; MONTANA, J.; PANCHAL, T. A.; PATON, J. M. S.; SHAH, P.; STUART, G.; TRAVERS, A. Bromobenzofurans: A New Class of Potent, Non-Peptide Antagonists of Angiotensin II. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 1, p. 711-716, 1991.
32. JUDD, D. B.; DOWLE, M. D.; MIDDLEMISS, D.; SCOPES, D. I. C.; ROSS, B. C.; JACK, T. I.; PASS, M.; TRANQUILLINI, E.; HOBSON, J. E.; PANCHAL, T. A.; STUART, P. G.; PATON, J. M. S.; HUBBARD, T.; HILDITCH, A.; DREW, G. M.; ROBERTSON, M. J.; CLARK, K. L.; TRAVERS, A.; HUNT, A. A. E.; POLLEY, J. EDDERSHAW, P. J.; BAYLISS, M. K.; MANCHEE, G. R.; DONNELLY, M. D.; WALKER, D. G.; RICHARDS, S. A. Bromobenzofuran-based Non-Peptide Antagonists of Angiotensin II: GR138950, A Potent Antihypertensive Agent with High Oral Bioavailability. *J. Med. Chem.*, v. 37, p. 3108-3120, 1994.
33. DOWLE, M. D.; JUDD, D. B.; MIDDLEMISS, D.; SCOPES, D. I. C.; ROSS, B. C.; PASS, M.; TRANQUILLINI, E.; JACK, T. I.; HOBSON, J. E.; PANCHAL, T. A.; STUART, P. G.; DREW, G. M.; ROBERTSON, M. J.; HILDITCH, A.; CLARK, K. L.; TRAVERS, A.; HUNT, A. A. E.; MANCHEE, G. R.; WALKER, D. G.; EDDERSHAW, P. J.; DONNELLY, M. D.; BAYLISS, M. K. Benzofuran-based Angiotensin II Antagonists Related to GR117289: Part III: GR138950, a Triflamide with High Oral Bioavailability. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 3, p. 2047-2050, 1993.
34. JUDD, D. B.; CARDWELL, K. S.; PANCHAL, T. A.; JACK, T. I.; PASS, M.; HUBBARD, T.; DEAN, A. W.; BUTT, A. U.; HOBSON, J. E.; HERON, N. M.; WATSON, S. P.; CURRIE, G. S.; MIDDLEMISS, D.; ALLEN, D. G.; ASTON, N. M.; PATON, J. M. S.; DREW, G. M.; HILDITCH, A.; GALLACHER, D.; BAYLISS, M. K.; DONNELLY, M. C. Benzofuran-based Non-Peptide Antagonists of Angiotensin II Related to GR117289. Part IV; Imidazopyridinylbenzofurans. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 4, p. 725-728, 1994.
35. POSS, M. A.; GU, Z.; RYONO, D. E.; REID, J. A.; SIEBER-McMASTER, E.; SPITZMILLER, E. R.; DEJNEKA, T.; DICKINSON, K. E. J.; WILLIAMS, S. B.; MORELAND, S.; DELANEY, C. L.; BIRD, J. E.; WALDRON, T. L.; SCHAEFFER, T. R.; HEDBERG, S. A.; PETRILLO, E. W. 1,4-Substituted Indoles: A Potent and Selective Class of Angiotensin II Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 4, p. 145-150, 1994.
36. BLANKLEY, C. J.; HODGES, J. C.; KLUTCHKO, S. R.; HIMMELSBACH, R. J.; CHUCHOŁOWSKY, A.; CONNOLLY, C. J.; NEERGAARD, S. J.; Van NIEUWENHZE, M. S.; SEBASTIAN, A.; QUIN, J.; ESSENBURG, A. D.; COHEN, D. M. Synthesis and Structure-Activity Relationships of a Novel Series of Non-Peptide Angiotensin II Receptor Binding Inhibitors Specific for the AT₂ Subtype. *J. Med. Chem.*, v. 34, p. 3248-3260, 1991.

-
37. HODGES, J. C.; EDMUNDS, J. J.; NORDBLOM, G. D.; LU, G. H. The Synthesis and Binding Affinities of Tools for the Study of Angiotensin AT₂ Receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 1, p. 905-908, 1991.
 38. WU, M. T.; IKELER, T. J.; ASHTON, W. T.; CHANG, R. S. L.; LOTTI, V.; GREENLEE, W. J. Synthesis and Structure-Activity Relationships of a Novel Series of Non-Peptide AT₂-Selective Angiotensin II Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 3, p. 2023-2028, 1993.
 39. ZHANG, J. S.; ENTZEROTH, M.; WIENEN, W. Characterization of BIBS 39 and BIBS 222: Two New Non Peptide Angiotensin II Receptor Antagonists. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 218, p. 35-41, 1992.
 40. de LASZLO, S. E.; QUAGLIATO, C. S.; GREENLEE, W. J.; PATCHETT, A. A.; CHANG, R. S. L.; LOTTI, V. J.; CHEN, T.; SCHECK, S. A.; FAUST, K. A.; KIVLIGHN, S. S.; SCHORN, T. S.; ZINGARO, G. J.; SIEGL, P. K. S. A Potent, Orally Active, Balanced Affinity Angiotensin II AT₁ Antagonist and AT₂ Binding Inhibitor. *J. Med. Chem.*, v. 36, p. 3207-3210, 1993.
 41. DHANOA, D. S.; BAGLEY, S. W.; CHANG, R. S. L.; LOTTI, V. J.; CHEN, T.; KIVLIGHN, S. D.; ZINGARO, G. J.; SIEGL, P. K. S.; CHAKRAVARTY, P. K.; PATCHETT, A. A.; GREENLEE, W. J. (Dipropylphenoxy)-phenylacetic acids: A New Generation of Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.*, v. 36, p. 3738-3742, 1993.
 42. WALSH, T. F.; KIVLIGHN, S. D.; ZINGARO, G. J.; FITCH, K. J.; CHANG, R. S. L.; FAUST, K. A.; CHEN, T.; LOTTI, V. J.; SIEGL, P. K. S.; PATCHETT, A. A.; GREENLEE, W. J. α -Phenoxyphenylacetic acid Derived Angiotensin II Antagonists with Low Nanomolar AT₁/AT₂ Receptor Subtype Affinity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 5, p. 1151-1154, 1995.
 43. DHANOA, D. S.; BAGLEY, S. W.; CHANG, R. S. L.; LOTTI, V. J.; CHEN, T.; KIVLIGHN, S. D.; ZINGARO, G. J.; SIEGL, P. K. S.; CHAKRAVARTY, P. K.; PATCHETT, A. A.; GREENLEE, W. J. Non-Peptide Angiotensin II Receptor Antagonists. 2. Design, Synthesis, and Biological Activity of N-Substituted (phenylamino)-phenylacetic acids and Acylsulfonamides. *J. Med. Chem.*, v. 36, p. 4239-4249, 1993.
 44. DHANOA, D. S.; BAGLEY, S. W.; CHANG, R. S. L.; LOTTI, V. J.; CHEN, T.; KIVLIGHN, S. D.; ZINGARO, G. J.; SIEGL, P. K. S.; PATCHETT, A. A.; GREENLEE, W. J. Non-Peptide Angiotensin II Receptor Antagonists. 1. Design, Synthesis and Biological Activity of N-Substituted Indoles and Dihydroindoles. *J. Med. Chem.*, v. 36, p. 4230-4238, 1993.

-
45. KIVLIGHN, S. D.; ZINGARO, G. J.; RIVERO, R. A.; HUCKLE, W. R.; LOTTI, V. J.; CHANG, R. S. L.; SCHORN, T. W.; KEVIN, N.; JOHNSON, R. G.; GREENLEE, W. J.; SIEGL, P. K. S. Discovery of L-162,313: A Nonpeptide that Mimics the Biological Actions of Angiotensin II. *Am. J. Physiol.*, v. 268, p. R820-R823, 1995.
 46. BURNIER, M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation*, v. 103, p. 904-912, 2001.
 47. FINNEGAN, W. G.; HENRY, R. A.; LOFQUIST, R. An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 80, p. 3908-3911, 1958.
 48. WITTEMBERGER, S. J.; DONNER, B. G. Dialkyltin Oxide Mediated Addition of Trimethylsilyl Azide to Nitriles. A Novel Preparation of 5-Substituted Tetrazoles. *J. Org. Chem.*, v. 58, p. 4139-4141, 1993.
 49. DUNCIA, J. V.; PIERCE, M. E.; SANTELLA III, J. B. Three Synthetic Routes to a Sterically Hindered Tetrazole. A New One-Step Mild Conversion of an Amide into a Tetrazole. *J. Org. Chem.*, v. 56, p. 2395-2400, 1991.
 50. KILBURN, J. P.; LAU, J.; JONES, R. C. F. 1,3,4-Oxadiazole Formation; A Novel Solid Support Strategy. *Tetrahedron Lett.*, v. 42, 2583-2586, 2001.
 51. HUISGEN, R.; SAUER, J.; STURM, H. J.; MARKGRAF, J. H. Die Bildung von 1,3,4-Oxadiazolen bei der Acylierung 5-Substituierter Tetrazole. *Chem. Ber.*, v. 93, p. 2106-2124, 1960.
 52. ELIEL, E. L.; BURGSTHALER, A. W. Synthesis of Methyl Phtalaldehyde and Phtalaldehydic Acid by the Rosenmund Reduction. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 71, p. 2251-2252, 1949.
 53. STOCKHAUSE, S.; WICKLEDER, M. S.; MEYER, G; ORGZALL, I; SCHULZ, B. Crystal Structures of Two Substituted 2,5-Diaryl-1,3,4-Oxadiazoles. *J. Mol. Struct.*, v. 561, p. 175-183, 2001.
 54. DIANA, G. D.; VOLKOTS, D. L.; NITZ, T. J.; BAILEY, T. R.; LONG, M. A.; VESCIO, N.; ALDOUS, S.; PEVEAR, D. C.; DUTKO, F. J. Oxadiazoles as Ester Bioisosteric Replacements in Compounds Related to Disoxaril. Antirhinovirus Activity. *J. Med. Chem.*, v. 37, p. 2421-2436, 1994.
 55. CLITHEROW, J. W.; BESWICK, P.; IRVING, W. J.; SCOPES, D. I. C.; BARNES, J. C.; CLAPHAM, J.; BROWN, J. D.; EVANS, D. J.; HAYES, A. G. Novel 1,2,4-Oxadiazoles as Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 6, p. 833-838, 1996.

-
56. LIANG, G. B.; FENG, D. D. An Improved Oxadiazole Synthesis Using Peptide Coupling Reagents. *Tetrahedron Lett.*, v. 37, p. 6627-6630, 1996.
 57. HÉBERT, N.; HANNAH, A. L.; SUTTON, S. C. Synthesis of Oxadiazoles on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, v. 40, p. 8547-8550, 1999.
 58. POULAIN, R. F.; TARTAR, A. L.; DÉPREZ, B. P. Parallel Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles from Carboxylic Acids Using an Improved, Uronium-Based, Activation. *Tetrahedron Lett.*, v. 42, p. 1495-1498, 2001.
 59. DESIRAJU, G. R. The C-H...O Hydrogen Bond: Structural Implications and Supramolecular Design. *Acc. Chem. Res.*, v. 29, 441-449, 1996.
 60. MATHIAS, L. J.; BURKETT, D. *N*-Alkylation of Benzimidazoles and Benzotriazole via Phase Transfer Catalysis. *Tetrahedron Lett.*, v. 49, p. 4709-4712, 1979.
 61. RABINOVITZ, M.; COHEN, Y.; HALPERN, M. Hydroxide Ion Initiated Reactions Under Phase Transfer Catalysis Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, v. 25, p. 960-970, 1986.
 62. HAUSER, C. R.; REYNOLDS, G. A. Reactions of β -Keto Esters with Aromatic Amines. Synthesis of 2- and 4-Hydroxyquinoline Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 70, p. 2402-2404, 1948.
 63. HIRATA, T.; NOMIYAMA, J.; SAKAE, N.; NISHIMURA, K.; YOKOMOTO, M.; INOUE, S.; TAMURA, K.; OKUHIRA, M.; AMANO, H.; NAGAO, Y. Acyliminothiadiazoline Derivatives: New, Highly Potent, and Orally Active Angiotensin II Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 6, p. 1469-1474, 1996.
 64. HIRATA, T.; GOTO, S.; TAMURA, K.; OKUHIRA, M.; NAGAO, Y. Quantitative Structure-Activity Relationships of Benzoyliminothiadiazoline Derivatives as Angiotensin II Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 7, p. 385-388, 1997.
 65. NAGAO, Y.; HIRATA, T.; GOTO, S.; SANO, S.; KAKEHI, A.; IIZUKA, K.; SHIRO, M. Intramolecular Nonbonded S...O Interaction Recognized in (Acylimino) thiadiazoline Derivatives as Angiotensin II Receptor Antagonists and Related Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 120, p. 3104-3110, 1998.
 66. HIRATA, T.; SHIRO, M.; NAGAO, Y. A Facile Synthesis of 2-Acylimino-3-biphenylmethyl-1,3,4-thiadiazoline Derivatives. *Heterocycles*, v. 44, p. 133-138, 1997.

-
67. KUCSMAN, A.; KAPOVITS, I. Nonbonded Sulfur-Oxygen Interaction in Organic Sulfur Compounds. In: BERNARDI, F.; CSIZMADIA, I. G.; MANGINI, A. (Eds.). *Organic Sulfur Chemistry: Theoretical and Experimental Advances*. Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing Co., 1985. cap. 4, p. 191-245.
68. MINYAEV, R. M.; MINKIN, V. I. Theoretical Study of O→S (S, Se, Te) Coordination in Organic Compounds. *Can. J. Chem.*, v. 76, p. 776-788, 1998.
69. ÁNGYÁN, J. G.; POIRIER, R. A.; KUCSMAN, A.; CSIZMADIA, I. G. Bonding Between Nonbonded Sulfur and Oxygen Atoms in Selected Organic Molecules (A Quantum Chemical Study). *J. Am. Chem. Soc.*, v. 109, p. 2237-2245, 1987.
70. CAVA, M. P.; LEVINSON, M. I. Thionation Reactions of Lawesson's Reagents. *Tetrahedron*, v. 41, p. 5061-5087, 1985.
71. NAGAO, Y.; IIMORI, H.; GOTO, S.; HIRATA, T.; SANO, S.; CHUMAN, H.; SHIRO, M. Remarkable Discrepancy in the Predominant Structures of Acyl(or Thioacyl)aminothiadiazoles, Acyl(or Thioacyl)aminooxadiazoles and Related Compounds Having the Potential for Rotational, Geometrical and Tautomeric Isomerism. *Tetrahedron Lett.*, v. 43, p. 1709-1712, 2002.
72. LE BOURDONNEC, B.; MEULON, E.; YOUS, S.; GOOSSENS, J. F.; HOUSSIN, R.; HÉNICHART, J. P. Synthesis and Pharmacological Evaluation of New Pyrazolidine-3,5-diones as AT₁ Angiotensin II Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.*, v. 43, p. 2685-2697, 2000.
73. KIYAMA, R.; HONMA, T.; HAYASHI, K.; OGAWA, M.; HARA, M.; FUJIMOTO, M.; FUJISHITA, T. Novel Angiotensin II Receptor Antagonists. Design, Synthesis, and *in Vitro* Evaluation of Dibenzo[*a,d*]cycloheptene and Dibenzo[*b,f*]oxepin Derivatives. Searching for Bioisosteres of Biphenyltetrazole Using a Three-Dimensional Search Technique. *J. Med. Chem.*, v. 38, p. 2728-2741, 1995.
74. ELIEL, E. L.; WILEN, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994. p. 488-507.
75. McQUAID, L. A.; SMITH, E. C. R.; SOUTH, K. K.; MITCH, C. H.; SCHOEPP, D. D.; TRUE, R. A.; CALLIGARO, D. O.; O'MALLEY, P. J.; LODGE, D.; ORNSTEIN, P. L. Synthesis and Excitatory Amino Acid Pharmacology of a Series of Heterocyclic-Fused Quinoxalinones and Quinazolinones. *J. Med. Chem.*, v. 35, p. 3319-3324, 1992.
76. JACOBSEN, E. J.; TenBRINK, R. E.; STELZER, L. S.; BELONGA, K. L.; CARTER, D. B.; IM, H. K.; IM, W. B.; SETHY, V. H.; TANG, A. H.; Von

- VOIGTLANDER, P. F.; PETKE, J. D. High-Affinity Partial Agonist Imidazo[1,5-*a*]quinoxaline Amides, Carbamates, and Ureas at the γ -Aminobutyric Acid A/Benzodiazepine Receptor Complex. *J. Med. Chem.*, v. 39, p. 158-175, 1996.
77. OHMORI, J.; SHIMIZU-SASAMATA, M.; OKADA, M.; SAKAMOTO, S. 8-(1*H*-Imidazol-1-yl)-7-nitro-4(5*H*)-imidazo[1,2-*a*]quinoxalinone and Related Compounds: Synthesis and Structure-Activity Relationships for the AMPA-type Non-NMDA Receptor. *J. Med. Chem.*, v. 40, p. 2053-2063, 1997.
78. KIM, K. S.; QIAN, L.; BIRD, J. E.; DICKINSON, K. E. J.; MORELAND, S.; SCHAEFFER, T. R.; WALDRON, T. L.; DELANEY, C. L.; WELLER, H. N.; MILLER, A. V. Quinoxaline *N*-Oxide Containing Potent Angiotensin II Receptor Antagonists: Synthesis, Biological Properties, and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.*, v. 36, p. 2335-2342, 1993.
79. PORTER, A. E. A. Pyrazines and their Benzo Derivatives. In: BOULTON, A. J.; McKILLOP, A. (Eds.). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*. Oxford: Pergamon Press, 1984. v. 3, p. 157-197.
80. KATOH, A.; YOSHIDA, T.; OHKANDA, J.; NISHIO, T. Structural Analysis of *N*-(ω -Phenylalkyl)Substituted Quinoxalin-2(1*H*)-ones and -Thiones. *Heterocycles*, v. 44, p. 357-366, 1997.
81. CHEN, P.; BARRISH, J. C.; IWANOWICZ, E.; LIN, J.; BEDNARZ, M. S.; CHEN, B. C. Reaction of Quinoxalin-2-ones with TosMIC reagent: Synthesis of Imidazo[1,5-*a*]quinoxalin-4-ones. *Tetrahedron Lett.*, v. 42, p. 4293-4295, 2001.
82. LAWRENCE, D. S.; COPPER, J. E.; SMITH, C. D. Structure-Activity Studies of Substituted Quinoxalinones as Multiple-Drug-Resistance Antagonists. *J. Med. Chem.*, v. 44, p. 594-601, 2001.
83. RUTAR, A.; KIKELJ, D. Selective Alkylation of 3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine-2-carboxylates. *Synth. Commun.*, v. 28, p. 2737-2749, 1998.
84. MARCH, J. *Advanced Organic Chemistry*. 4. ed. New York: John Wiley & Sons, 1992. p. 365-368.
85. BÉGUÉ, J. P.; CHARPENTIER-MORIZE, M.; NÉE, G. Alkylation of Ethyl 4,4,4-Trifluoroacetoacetate. First Example of a Reversible *O*-Alkylation Process Leading to *C*-Alkylation. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, p. 83-84, 1989.

-
86. GUO, Z. X.; CAMMIDGE, A. N.; McKILLOP, A.; HORWELL, D. C. *N*- vs *O*-Alkylation in 2(1*H*)-Quinolinone Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, v. 40, p. 6999-7002, 1999.
 87. CARPINO, L. A. Oxidation of *N*-Aminodihydroisoindoles. Synthesis of *cis*- and *trans*- 1,2-Diphenylbenzocyclobutenes. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 84, p. 2196-2201, 1962.
 88. GANGLOFF, A. R.; LITVAK, J.; SHELTON, E. J.; SPERANDIO, D.; WANG, V. R.; RICE, K. D. Synthesis of 3,5-Disubstituted-1,2,4-oxadiazoles Using Tetrabutyl ammonium as a Mild and Efficient Catalyst. *Tetrahedron Lett.*, v. 42, p. 1441-1443, 2001.
 89. SAJIKI, H.; KUNO, H.; HIROTA, K. Chemoselective Inhibition of the Hydrogenolysis of the MPM Protective Group for Phenolic Hydroxy Functions Using a Pd/C-pyridine Catalyst. *Tetrahedron Lett.*, v. 38, p. 399-402, 1997.
 90. SAJIKI, H.; HIROTA, K. A Novel Type of Pd/C-catalyzed Hydrogenation Using a Catalyst Poison: Chemoselective Inhibition of the Hydrogenolysis for *O*-Benzyl Protective Group by the Addition of a Nitrogen-containing Base. *Tetrahedron*, v. 54, p. 13981-13996, 1998.
 91. BELLAMY, F. D.; OU, K. Selective Reduction of Aromatic Nitro Compounds with Stannous Chloride in Non Acidic and Non Aqueous Medium. *Tetrahedron Lett.*, v. 25, p. 839-842, 1984.
 92. HILL, J. 1,3,4-Oxadiazoles. In POTTS, K. T. (Ed.). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*. Oxford: Pergamon Press, 1984. v. 6, p. 427-446.
 93. WRIGHT, J. B. The Chemistry of the Benzimidazoles. *Chem. Rev.*, v. 48, p. 397-541, 1951.
 94. DeLUCA, M. R.; KERWIN, S. M. The *para*-Toluenesulfonic Acid-Promoted Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles and Benzimidazoles from Diacylated Precursors. *Tetrahedron*, v. 53, p. 457-464, 1997.
 95. SINGH, M. P.; SASMAL, S.; LU, W.; CHATTERJEE, M. N. Synthetic Utility of Catalytic Fe(III)/Fe(II) Redox Cycling Towards Fused Heterocycles: A Facile Access to Substituted Benzimidazole, Bis-benzimidazole and Imidazopyridine Derivatives. *Synthesis*, p. 1380-1390, 2000.
 96. RAMRAO, K. U.; RAMKUMAR, C. A.; ANANT, N. A.; RAMANUJA, A. N. Phase Transfer Catalyzed *N*-Monoalkylation of Amino Anthraquinones. *Synth. Commun.*, v. 21, p. 1129-1135, 1991.

-
97. GREENE, T. W.; WUTS, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis. New York: John Wiley & Sons, 1991. p. 387.
 98. SRIVASTAVA, R. G.; VENKATARAMANI, P. S. Barium Manganate Oxidation in Organic Synthesis: Part III: Oxidation of Schiff's Bases to Benzimidazoles Benzoxazoles and Benzothiazoles. *Synth. Commun.*, v. 18, p. 1537-1544, 1988.
 99. DeLUCA, M. R.; KERWIN, S. M. The Total Synthesis of UK-1. *Tetrahedron Lett.*, v. 38, p. 199-202, 1997.
 100. SHI, D. F.; BRADSHAW, T. D.; WRIGLEY, S.; McCALL, C. J.; LELIEVELD, P.; FICHTNER, I.; STEVENS, M. F. G. Antitumor Benzothiazoles. 3. Synthesis of 2-(4-Aminophenyl)benzothiazoles and Evaluation of Their Activities Against Breast Cancer Cell Lines *in Vitro* and *in Vivo*. *J. Med. Chem.*, v. 39, p. 3375-3384, 1996.
 101. HUTCHINSON, I.; CHUA, M. S.; BROWNE, H. L.; TRAPANI, V.; BRADSHAW, T. D.; WESTWELL, A. D.; STEVENS, M. F. G. Antitumor Benzothiazoles. 14. Synthesis and *in Vitro* Biological Properties of Fluorinated 2-(4-Aminophenyl) benzothiazoles. *J. Med. Chem.*, v. 44, p. 1446-1455, 2001.
 102. SPITULNIK, M. J. A New General Synthesis of 2-Methylbenzothiazoles. *Synthesis*, p. 730-731, 1976.
 103. HUTCHINSON, I.; STEVENS, M. F. G.; WESTWELL, A. D. The Regiospecific Synthesis of 5- and 7-Monosubstituted and 5,6-Disubstituted 2-Arylbenzothiazoles. *Tetrahedron Lett.*, v. 41, p. 425-428, 2000.
 104. JOHNSON, J. R.; SANDBORN, L. T. 4-Amino-3-bromotoluene. In GILMAN, H. (Ed.). Organic Syntheses. New York: John Wiley & Sons, 1941. v. 3, p. 111-113.
 105. TÓTH, G.; KÖVÉR, K. E. Simple, Safe, Large Scale Synthesis of 5-Arylmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones and 3-Arylpropanoic Acids. *Synth. Commun.*, v. 25, p. 3067-3074, 1995.
 106. TÓTH, G.; MOLNÁR, S.; TAMÁS, T.; BORBÉLY, I. An Efficient Synthesis of 4,5-Dihydro-3(2H)-Pyridazinone Derivatives. *Synth. Commun.*, v. 27, p. 3513-3523, 1997.
 107. McKILLOP, A.; FIAUD, J. C.; HUG, R. P. The Use of Phase-Transfer Catalysis for the Synthesis of Phenol Ethers. *Tetrahedron*, v. 30, p. 1379-1382, 1974.
 108. ELOY, F.; LENAERS, R. The Chemistry of Amidoximes and Related Compounds. *Chem.Rev.*, v. 62, p. 155-183, 1962.

-
109. DESAI, K.; DESAI, C. M. Direct Synthesis of 4-Hydroxyquinolines Using Polyphosphoric Acid. *Indian J. Chem.*, v. 5, p. 170-171, 1967.
 110. Acros Organics: Catalog of Organics and Fine Chemicals, 2002/2003, p. 2106.
 111. ROGERS, M. E.; AVERILL, B. A. Symmetrically Trisubstituted Triptycenes. *J. Org. Chem.*, v. 51, p. 3308-3314, 1986.
 112. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 1929, v. 12, p. 1000.
 113. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 1936, v. 25, p. 147.
 114. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 1929, v. 12, p. 1001.
 115. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 1929, v. 12, p. 991.
 116. DAVIDSON, D.; BERNHARD, S. A. The Structure of Meldrum's Supposed β -Lactonic Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 70, p. 3426-3428, 1948.
 117. Acros Organics: Catalog of Organics and Fine Chemicals, 2002/2003, p. 1439.

Synthesis of New 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazole Derivatives

Emerson Meyer, Antonio C. Joussef, Hugo Gallardo*

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC - 88040-900, Brazil

Fax +55(48)3319711; E-mail: hugo@qmc.ufsc.br

Received 9 December 2002; revised 29 January 2003

Abstract: A novel series of compounds structurally related to nonpeptide angiotensin II (AII) receptor antagonists has been prepared. In these compounds, the 'spacer' phenyl ring commonly found in almost all AII receptor antagonists was replaced by 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazole rings.

Key words: hypertension, heterocycles, drugs, quinolines, antagonists, oxadiazoles

The renin-angiotensin system (RAS) plays a very important role in the regulation of blood pressure and electrolyte balance via its effector hormone angiotensin II (AII). This peptide is a potent vasoconstrictor and stimulator of aldosterone secretion. The AII acts through specific receptors on the cell surface, which can be blocked by selective receptor antagonists. The discovery by DuPont of the first orally active, nonpeptide, AII receptor antagonist DuP 753 (Losartan) (**1**) (Figure 1), opened an exciting new phase of research to investigate AT₁-selective agents for the treatment of hypertension. Since then, many other AII receptor antagonists have been prepared.¹

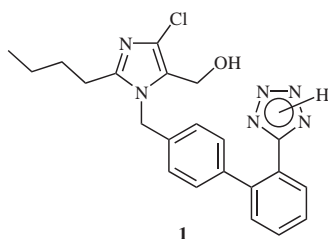


Figure 1

In the course of our research to discover a structurally distinct class of AII receptor antagonists, we began to investigate a replacement for the 4-(2'-biphenyltetrazole) group found in almost all nonpeptide AII receptor antagonists by designing new spacers based on heterocyclic rings, especially 1,3,4- and 1,2,4-oxadiazoles.

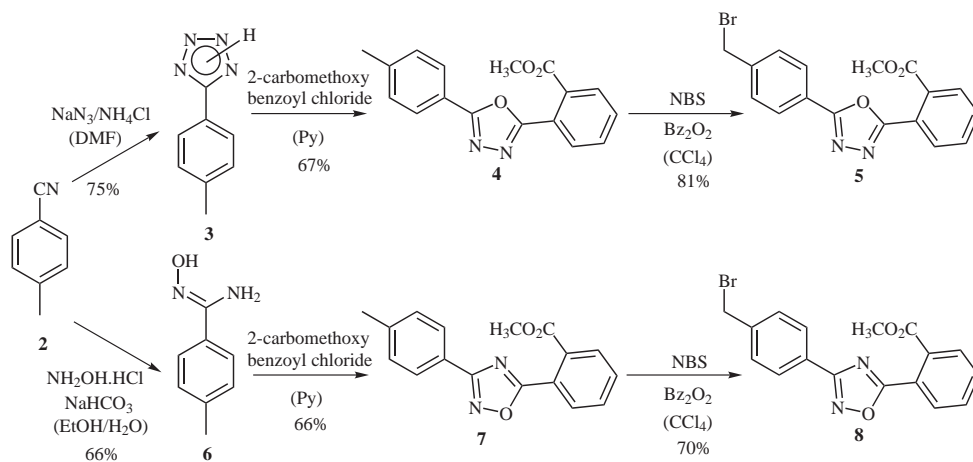
Methyl 2-[5-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (**4**) was prepared according to the general literature procedure.² Treatment of 4-tolunitrile (**2**) with NaN₃–NH₄Cl in DMF at 100 °C for 18 hours led to tetrazole derivative **3**, which in turn reacts with 2-carbomethoxybenzoyl chloride,³ in hot pyridine, through a two step process

(the Huisgen reaction) involving acylation followed by rearrangement with elimination of N₂ to afford compound **4**. Similarly, using a classical protocol, methyl 2-[3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoate (**7**) was obtained by treatment of 4-tolunitrile (**2**) with NH₂OH in refluxing EtOH–H₂O solution to yield the corresponding amidoxime **6**.⁴ Reaction of **6** with 2-carbomethoxybenzoyl chloride³ furnished the 1,2,4-oxadiazole derivative **7** in 42% overall yield.

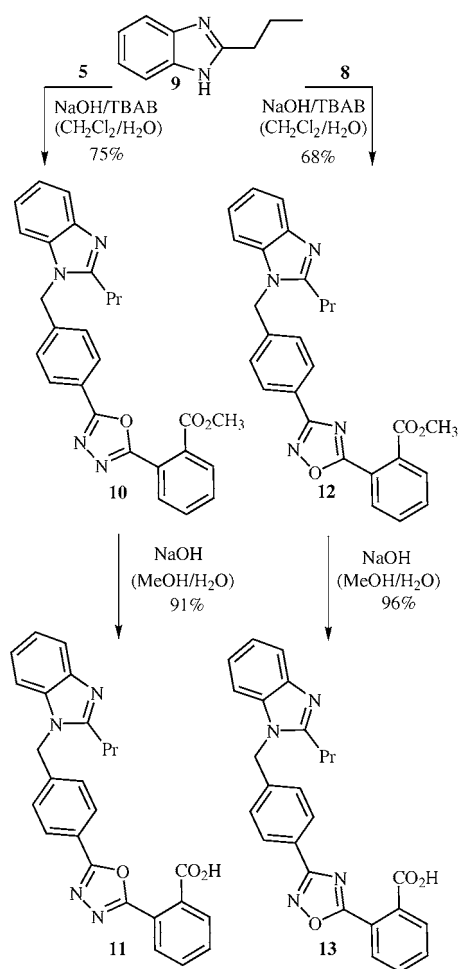
Although in the preparation of 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazole systems, the cyclization step involving *o*-substituted benzoyl derivatives is of a type known to be problematic,⁵ commonly requiring extended reaction times and providing low yields, the applied protocol was found to work very well, despite the presence of the sterically demanding 2-carbomethoxy moiety. Benzylic bromination of **4** and **7** was carried out with *N*-bromosuccinimide in refluxing CCl₄ in the presence of a catalytic amount of benzoyl peroxide as a radical initiator, leading to **5** and **8**, respectively (Scheme 1).

Several different heterocyclic systems were coupled with **5** and **8**, in such a way as to afford the postulated model compounds for angiotensin receptor antagonists. Reaction of **5** and **8** with 3-propylbenzimidazole (**9**)⁶ was performed under phase transfer catalysis (PTC) with TBAB as a phase transfer catalyst.⁷ This mild, less hazardous procedure seems to be a good alternative to the commonly applied NaH–DMF system. The esters **10** and **12** were then hydrolyzed to afford the carboxylic acids **11** and **13**, respectively (Scheme 2).

Preparation of **16a** and **18a** was accomplished, respectively, by the reaction of **5** and **8** with ethyl 2-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-6-carboxylate (**14a**)⁸ in the presence of K₂CO₃ in MeCN and the subsequent hydrolysis of the diesters (**15a** and **17a**, respectively) with NaOH in MeOH–H₂O (Scheme 3). Synthesis of **16b,c** and **18b,c** was carried out by a similar sequence of reactions (Table 1). The starting quinolines **14a–c** were prepared according to the Conrad–Limpach method,⁸ from the appropriate anilines and β-keto esters. It is worth noting that the alkylation methodology applied to the quinoline systems led exclusively to *O*-alkylated products, as confirmed by the ¹³C NMR signal of benzylic carbon at ca δ = 70, which is consistent with *O*- rather than *N*-alkylation.⁹ We tried to extend the PTC protocol to the alkylation of the quinoline systems and although the same regioselectivity was found, unfortunately the yields were considerably lower, even with extended reaction times, precluding the application of the methodology.



Scheme 1



Scheme 2

We performed the alkylation of 2-acetyl-amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole (**19**)¹⁰ with halide **5** and, as expected, the reaction resulted in an equal amount of the *endo* *N*- and *exo* *N*-alkylated products.¹⁰ The regioselectivity was determined by ¹H NMR, after chromatographic separation,

which showed the quartet signal (C5CH₂CH₃), centered at $\delta = 2.84$ for the product of *endo* *N*-alkylation (**20**) and centered at $\delta = 3.07$ for the product of *exo* *N*-alkylation (**21**), in agreement with the assignments reported by Nagao and collaborators.¹⁰ The hydrolysis of **20** with NaOH in MeOH–H₂O gave the acid **22**. In contrast, hydrolysis of **21** resulted in complete cleavage of the acetyl group in addition to the desired saponification of the methyl ester (Scheme 4).

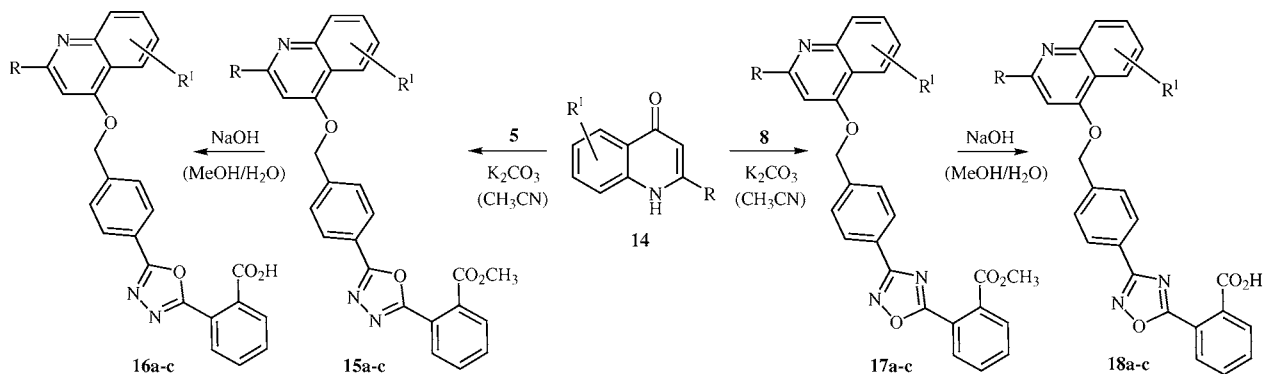
The compounds are undergoing pharmacological evaluation and the results will be published elsewhere.

Mps were measured using a Kofler hot-stage apparatus (Microquímica APF-301) and are uncorrected. Each analytical sample was homogeneous as confirmed by TLC performed on silica gel (Kieselgel 60 F 254-Merck) plates, which were visualized with UV light. Flash chromatography¹¹ was performed with Merck silica gel 60 (230–400 mesh). IR spectra were obtained with a Perkin–Elmer Model 16 PC-FTIR spectrophotometer. ¹H NMR spectra were determined on a Bruker AW-200 (200 MHz) instrument, with tetramethylsilane (TMS) as the internal standard and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker (50.3 MHz) spectrometer. Elemental analyses were within $\pm 0.4\%$ of theoretical values and were determined on a Perkin–Elmer 2400 instrument. Many of the compounds were unavoidably analyzed as solvates, owing to their tendency to retain solvent under nondestructive drying conditions. Where solvation is indicated, the presence of solvent in the analytical sample was verified by NMR.¹² Solvents were dried according to standard procedures.¹³ Tetrabutylammonium bromide is abbreviated as TBAB.

5-(4-Methylphenyl)tetrazole (**3**)

To a solution of 4-tolunitrile (**2**) (10.0 g, 84 mmol) in DMF (100 mL), sodium azide (5.98 g, 92 mmol) and NH₄Cl (4.92 g, 92 mmol) were added and the mixture was heated to 100 °C for 18 h. After being allowed to cool to r.t., the mixture was poured into ice–water and acidified with aq HCl (6 N) to pH 2–3 (**CAUTION**: HN₃ evolution). The precipitate was filtered, washed several times with H₂O, and further purified by crystallization to afford **3**.

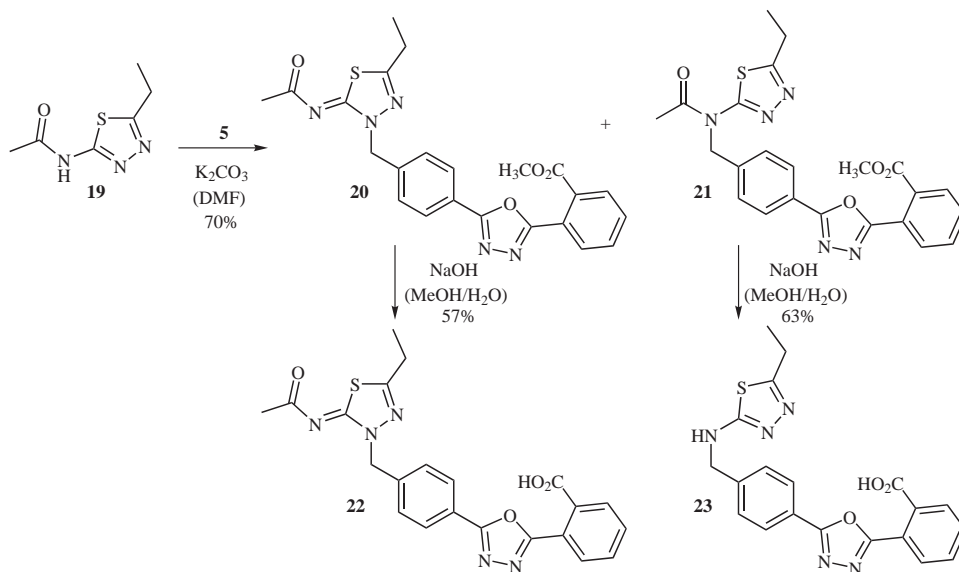
Yield: 10.2 g (75%); colorless crystals; mp 242–243 °C (EtOH–H₂O) (lit.^{2b} 242–243 °C).



Scheme 3

Table 1 Compounds Prepared from Quinoline Derivatives 14a-c

Quinoline	R	R ¹	Ester	R	R ¹	Yield (%)	Acid	R	R ¹	Yield (%)
14a	Me	6-CO ₂ Et	15a	Me	6-CO ₂ Et	70	16a	Me	6-CO ₂ H	63
14b	Et	6-CO ₂ Et	15b	Et	6-CO ₂ Et	71	16b	Et	6-CO ₂ H	66
14c	Me	7,8-Me ₂	15c	Me	7,8-Me ₂	69	16c	Me	7,8-Me ₂	65
			17a	Me	6-CO ₂ Et	64	18a	Me	6-CO ₂ H	77
			17b	Et	6-CO ₂ Et	68	18b	Et	6-CO ₂ H	73
			17c	Me	7,8-Me ₂	61	18c	Me	7,8-Me ₂	76



Scheme 4

Methyl 2-[5-(4-Methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (4)

A mixture of 2-carbomethoxybenzoic acid³ (5.0 g, 27.8 mmol) in thionyl chloride (10 mL) was refluxed for exactly 1 h. The solution was cooled to r.t., the excess of thionyl chloride was evaporated under vacuum, and the residue was added dropwise to an ice-cooled solution of **3** (4.45 g, 27.8 mmol) in anhyd pyridine (30 mL). The cooling bath was removed, and the solution was heated to 100 °C

until the evolution of N₂ ceased (about 1 h). After cooling, the reaction mixture was poured into H₂O (150 mL) and extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic extracts were washed successively with H₂O (3 × 20 mL), aq HCl (5%; 3 × 20 mL), sat. aq NaHCO₃ (3 × 20 mL) and brine (2 × 20 mL). The organic phase was dried (MgSO₄), filtered and concentrated under vacuum to give **4**.

Yield: 5.47 g (67%); white solid; mp 75–76 °C (MeOH–H₂O).

IR (KBr): 1736, 1242, 704 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.43 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 7.30–7.99 (m, 8 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 21.61, 52.67, 120.99, 123.71, 126.84, 129.80, 129.90, 130.30, 131.31, 131.63, 142.38, 163.62, 165.18, 167.38.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₄N₂O₃: C, 69.37; H, 4.79; N, 9.51. Found: C, 69.11; H, 4.68; N, 9.43.

Methyl 2-[5-(4-Bromomethylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (5)

To a solution of **4** (3.0 g, 10.2 mmol) in CCl₄ (60 mL), NBS (1.82 g, 10.2 mmol) and benzoyl peroxide (0.10 g, 0.41 mmol) were added. The solution was heated under reflux for 4 h. The resultant suspension was allowed to cool to r.t., the succinimide was filtered off and washed with CCl₄. The filtrate was evaporated to afford an oil, which was triturated with Et₂O to give 3.08 g (81%; 89% purity) of crude **5** as a white powder, suitable for use without further purification.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.83 (s, 3 H), 4.53 (s, 2 H), 7.53–8.08 (m, 8 H).

4-Methylphenyl Amidoxime (6)

To a mixture of NH₂OH·HCl (6.40 g, 92.1 mmol) and NaHCO₃ (7.74 g, 92.1 mmol) in EtOH (100 mL) and H₂O (20 mL), 4-tolunitrile (**2**) (9.81 g, 83.7 mmol) was added. The resulting solution was heated under reflux for 3 h. After being allowed to cool to r.t., the volatile material was removed under vacuum. The resulting solids were suspended in hexane, stirred vigorously and filtered. Recrystallization in H₂O provided **6**.

Yield: 8.29 g (66%); colorless plates; mp 148–149 °C (lit.¹⁴ 147 °C).

Methyl 2-[3-(4-Methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoate (7)

By the procedure described for the preparation of **4**, the crude 2-carbomethoxybenzoyl chloride (from 5.0 g, 27.8 mmol of 2-carbomethoxybenzoic acid) was added dropwise to a cooled solution of 4-methylphenyl amidoxime (**6**) (4.17 g, 27.8 mmol). After the addition was complete, the resultant mixture was stirred at 100 °C for 4 h. It was then allowed to cool, poured into H₂O (150 mL), and extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic extracts were washed successively with H₂O (3 × 20 mL), aq HCl (5%; 3 × 20 mL), sat. aq NaHCO₃ (3 × 20 mL) and brine (2 × 20 mL). The organic phase was dried (MgSO₄), and the solvent was removed. The crude product thus obtained was chromatographed (silica gel; hexane–EtOAc, 9:1) to give an oil which solidified upon trituration with Et₂O–hexane.

Yield: 5.40 g (66%); mp 70–71 °C (Et₂O–hexane).

IR (KBr): 1734, 1260, 748 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.42 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 7.28–8.06 (m, 8 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 22.26, 53.48, 124.63, 124.88, 128.13, 130.26, 130.45, 130.85, 132.17, 132.57, 133.07, 142.28, 168.05, 169.36, 175.90.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₄N₂O₃: C, 69.37; H, 4.79; N, 9.51. Found: C, 69.21; H, 4.76; N, 9.44.

Methyl 2-[3-(4-Bromomethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoate (8)

A solution of **7** (4.0 g, 13.6 mmol), NBS (2.42 g, 13.6 mmol) and benzoyl peroxide (0.10 g, 0.41 mmol) in CCl₄ (60 mL) was refluxed

for 4 h. After cooling to r.t., the resulting suspension was filtered off and then concentrated under vacuum to provide an oil, which upon trituration with Et₂O–hexane solidified as a white powder (3.55 g, 70%; 86% purity). The crude product was used in the subsequent reactions without further purification.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.87 (s, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 7.52–8.17 (m, 8 H).

Methyl 2-[5-[4-(2-Propyl-1H-benzimidazol-1-ylmethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (10)

To a mixture of **5** (350 mg, 0.94 mmol), 2-propylbenzimidazole (**9**)⁶ (142 mg, 0.89 mmol) and TBAB (57 mg, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), a solution of NaOH (37 mg, 0.94 mmol) in H₂O (1 mL) was added. The mixture was stirred for 24 h at r.t. The organic phase was separated, washed with brine (3 × 10 mL) and dried (MgSO₄). After solvent removal, the crude product was chromatographed (silica gel; 1% MeOH–CH₂Cl₂). The resulting product was recrystallized from acetone–H₂O to give **10**.

Yield: 301 mg (75%); white powder; mp 179–180 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 2.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 5.42 (s, 2 H), 7.17–8.05 (m, 12 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.67, 21.72, 30.17, 47.27, 53.40, 109.93, 120.13, 122.89, 123.15, 124.15, 124.29, 127.50, 128.22, 130.68, 131.11, 132.17, 132.42, 135.84, 140.69, 143.41, 155.84, 164.69, 165.14, 167.78.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₄N₄O₃·0.2 H₂O: C, 71.10; H, 5.39; N, 12.28. Found: C, 71.23; H, 5.64; N, 12.30.

Methyl 2-[3-[4-(2-Propyl-1H-benzimidazol-1-ylmethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoate (12)

The title compound was prepared from **8** by the same procedure described for the preparation of **10**.

Yield: 68%; mp 121–123 °C (EtOAc–hexane).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 2.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 5.41 (s, 2 H), 7.15–8.12 (m, 12 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.64, 21.67, 30.12, 47.29, 53.44, 110.00, 120.00, 122.76, 123.03, 124.60, 127.09, 127.25, 128.75, 130.42, 130.80, 132.20, 132.66, 132.88, 135.88, 139.99, 143.34, 155.87, 167.81, 168.74, 176.17.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₄N₄O₃·0.1 C₆H₁₄: C, 71.89; H, 5.55; N, 12.15. Found: C, 72.08; H, 5.76; N, 12.46.

2-[5-[4-(2-Propyl-1H-benzimidazol-1-ylmethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoic Acid (11)

To a solution of methyl ester **10** (150 mg, 0.33 mmol) in MeOH (10 mL), a solution of NaOH (40 mg, 0.99 mmol) in H₂O (1 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at r.t. overnight. The solvent was evaporated under vacuum, and the residue was taken up with H₂O and acidified with aq HCl to pH 4. The resulting precipitate was filtered off and washed with H₂O affording compound **11**.

Yield: 132 mg (91%); white powder; mp >200 °C (gradual).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.76 (m, 2 H), 2.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 7.15–8.01 (m, 12 H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 13.81, 20.38, 28.48, 45.80, 110.17, 118.52, 121.61, 121.94, 122.43, 123.08, 127.09, 127.52, 129.77, 130.53, 131.88, 131.99, 132.66, 135.21, 141.43, 142.21, 155.12, 163.80, 164.02, 167.62.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₂N₄O₃·0.125 H₂O·0.5 HCl: C, 68.04; H, 4.99; N, 12.20. Found: C, 67.99; H, 4.96; N, 12.19.

2-[3-[4-(2-Propyl-1H-benzimidazol-1-ylmethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoic Acid (13)

The title compound was obtained from **12** according to the procedure described for the preparation of **11**.

Yield: 96%; white powder; mp 143–145 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.76 (m, 2 H), 2.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 7.14–8.06 (m, 12 H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 13.81, 20.38, 28.53, 45.82, 110.14, 118.56, 121.50, 121.86, 123.80, 125.30, 127.40, 127.61, 129.88, 130.48, 131.94, 132.50, 132.99, 135.32, 140.98, 142.37, 155.13, 167.32, 167.55, 176.16.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₂N₄O₃·0.125 H₂O·0.375 HCl: C, 68.72; H, 5.02; N, 12.33. Found: C, 68.81; H, 4.90; N, 12.38.

Ethyl 4-[4-[5-(2-Carbomethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzyloxy]-2-methyl-quinoline-6-carboxylate (15a); General Procedure

A suspension of **5** (330 mg, 0.88 mmol), ethyl 2-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-6-carboxylate (**14a**) (200 mg, 0.86 mmol) and powdered K₂CO₃ (297 mg, 2.15 mmol) in anhyd MeCN (10 mL) was heated under reflux for 4 h under nitrogen. After being allowed to cool to r.t., the reaction mixture was poured into H₂O, and the resulting precipitate was filtered off, washed with H₂O and recrystallized from acetone–H₂O to give **15a**.

Yield: 317 mg (70%); white powder; mp 99–101 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 7.66–8.19 (m, 9 H), 8.29 (dd, *J* = 1.7, 8.9 Hz, 1 H), 8.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.97, 26.69, 53.37, 61.83, 70.20, 102.98, 119.72, 124.20, 124.37, 125.51, 127.47, 127.94, 128.42, 128.92, 130.22, 130.62, 131.03, 132.14, 132.38, 140.03, 151.39, 162.32, 163.26, 164.64, 165.24, 166.94, 167.77.

Anal. Calcd for C₃₀H₂₅N₃O₆·1.67 H₂O: C, 65.09; H, 5.16; N, 7.59. Found: C, 65.03; H, 4.92; N, 7.66.

The following compounds were prepared by a procedure similar to that described for **15a**, starting from the appropriate quinoline precursor.

Ethyl 4-[4-[5-(2-Carbomethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzyloxy]-2-methyl-quinoline-6-carboxylate (17a)

Yield: 64%; mp 145–148 °C (acetone–H₂O).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 7.63–8.31 (m, 10 H), 8.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 15.08, 26.87, 53.55, 61.90, 70.54, 103.08, 119.91, 124.77, 125.68, 127.60, 128.33, 128.71, 129.07, 130.35, 130.54, 130.91, 132.28, 132.72, 133.02, 139.41, 151.59, 162.57, 163.34, 167.09, 167.95, 168.97, 176.28.

Anal. Calcd for C₃₀H₂₅N₃O₆·1.75 H₂O: C, 64.91; H, 5.17; N, 7.57. Found: C, 64.74; H, 5.16; N, 7.77.

Ethyl 4-[4-[5-(2-Carbomethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzyloxy]-2-ethyl-quinoline-6-carboxylate (15b)

Yield: 71%; mp 122–124 °C (acetone–H₂O).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.96 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.66–8.27 (m, 10 H), 8.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.38, 14.96, 33.56, 53.33, 61.78, 70.17, 101.80, 119.92, 124.20, 124.36, 125.51, 127.41, 127.90, 128.45,

129.16, 130.08, 130.59, 130.99, 132.09, 132.33, 140.07, 151.50, 162.44, 164.61, 165.22, 166.94, 167.74, 168.26.

Anal. Calcd for C₃₁H₂₇N₃O₆·0.2 H₂O: C, 68.80; H, 5.10; N, 7.76. Found: C, 68.85; H, 5.29; N, 7.84.

Ethyl 4-[4-[5-(2-Carbomethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzyloxy]-2-ethyl-quinoline-6-carboxylate (17b)

Yield: 68%; mp 131–132 °C (acetone–H₂O).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.95 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.64–8.30 (m, 10 H), 8.98 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.42, 15.00, 31.51, 33.61, 53.45, 61.79, 70.42, 101.85, 120.03, 124.66, 125.60, 127.46, 128.30, 128.57, 129.19, 130.13, 130.44, 130.81, 132.20, 132.65, 132.93, 139.42, 151.56, 162.60, 167.01, 167.86, 168.30, 168.89, 176.17.

Anal. Calcd for C₃₁H₂₇N₃O₆·0.2 H₂O: C, 68.80; H, 5.10; N, 7.76. Found: C, 68.93; H, 5.00; N, 7.91.

Methyl 2-[5-[4-(2,7,8-Trimethylquinolin-4-yloxymethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (15c)

Yield: 69%; mp 137–138 °C (CH₂Cl₂–hexane).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.49 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 7.31–8.17 (m, 10 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.18, 21.47, 27.03, 53.45, 69.87, 101.14, 118.52, 118.99, 124.31, 127.98, 128.27, 128.43, 130.73, 131.15, 132.18, 132.44, 134.20, 138.31, 140.92, 148.67, 159.24, 161.79, 164.72, 165.44, 167.94.

Anal. Calcd for C₂₉H₂₅N₃O₄·0.067 CH₂Cl₂: C, 71.95; H, 5.22; N, 8.66. Found: C, 71.90; H, 5.56; N, 8.76.

Methyl 2-[3-[4-(2,7,8-Trimethylquinolin-4-yloxymethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoate (17c)

Yield: 61%; mp 139–140 °C (acetone–H₂O).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.48 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 7.31–8.25 (m, 10 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.18, 21.47, 27.05, 53.55, 70.07, 101.15, 118.56, 119.06, 124.78, 127.32, 128.27, 128.57, 130.53, 130.91, 132.27, 132.72, 133.04, 134.12, 138.26, 140.19, 148.63, 159.26, 161.89, 168.00, 169.04, 176.21.

Anal. Calcd for C₂₉H₂₅N₃O₄: C, 72.64; H, 5.25; N, 8.76. Found: C, 72.41; H, 5.34; N, 8.96.

4-[4-[5-(2-Carboxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzyloxy]-2-methylquinoline-6-carboxylic Acid (16a)

A solution of NaOH (115 mg, 2.87 mmol) in H₂O (3 mL) was added to a solution of **15a** (250 mg, 0.48 mmol) in MeOH (10 mL). The mixture was stirred for 18 h at r.t. The solvent was evaporated, and H₂O (10 mL) was added. The solution was acidified with aq HCl until pH 4, and the resulting precipitate was collected by filtration, washed with H₂O, and dried under vacuum to give **16a**.

Yield: 145 mg (63%); mp 194–196 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 2.65 (s, 3 H), 5.54 (s, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.77–8.20 (m, 10 H), 8.76 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 25.60, 69.51, 103.17, 118.61, 123.04, 123.17, 124.16, 127.01, 128.33, 128.81, 129.32, 129.77, 130.52, 131.87, 132.02, 132.78, 140.10, 150.13, 161.13, 162.75, 163.91, 164.13, 167.06, 167.76.

Anal. Calcd for C₂₇H₁₉N₃O₆·0.75 H₂O·0.75 HCl: C, 62.09; H, 4.10; N, 8.04. Found: C, 62.24; H, 4.39; N, 8.12.

Compounds **16b,c** and **18a–c** were prepared using analogous procedures.

4-[4-[5-(2-Carboxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzyloxy]-2-methylquinoline-6-carboxylic Acid (18a)

Yield: 77%; mp >177 °C (gradual).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 2.73 (s, 3 H), 5.60 (s, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.80–8.29 (m, 10 H), 8.77 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H).¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 24.32, 70.29, 103.64, 118.57, 123.71, 124.29, 126.20, 127.57, 127.80, 128.78, 129.89, 130.48, 131.98, 132.57, 132.96, 139.14, 147.46, 162.29, 162.73, 166.73, 167.44, 167.66, 176.15.Anal. Calcd for C₂₇H₁₉N₃O₆·1.25 H₂O·0.75 HCl: C, 61.03; H, 4.22; N, 7.91. Found: C, 60.88; H, 4.41; N, 8.07.**4-[4-[5-(2-Carboxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzyloxy]-2-ethylquinoline-6-carboxylic Acid (16b)**

Yield: 66%; mp >242 °C (gradual).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 1.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 2.91 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.76–8.18 (m, 10 H), 8.75 (s, 1 H).¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 13.42, 32.08, 69.50, 102.25, 118.82, 123.03, 123.15, 124.15, 126.99, 128.55, 128.85, 129.24, 129.76, 130.51, 131.86, 132.01, 132.72, 140.14, 150.16, 161.23, 163.88, 164.11, 167.04, 167.48, 167.72.Anal. Calcd for C₂₈H₂₁N₃O₆: C, 67.87; H, 4.27; N, 8.48. Found: C, 67.69; H, 4.10; N, 8.55.**4-[4-[5-(2-Carboxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzyloxy]-2-ethylquinoline-6-carboxylic Acid (18b)**

Yield: 73%; mp >212 °C (gradual).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 1.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 2.91 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.78–8.20 (m, 10 H), 8.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H).¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 13.41, 32.07, 69.57, 102.26, 118.83, 123.70, 124.15, 126.01, 126.97, 127.49, 128.56, 128.70, 129.19, 129.83, 130.46, 131.89, 132.52, 133.07, 139.65, 150.17, 161.23, 167.02, 167.38, 167.46, 167.61, 176.13.Anal. Calcd for C₂₈H₂₁N₃O₆·0.125 H₂O·0.125 HCl: C, 67.87; H, 4.27; N, 8.48. Found: C, 66.74; H, 4.11; N, 8.42.**2-[5-[4-(2,7,8-Trimethylquinolin-4-yloxymethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoic Acid (16c)**

Yield: 65%; mp 212–214 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 2.43 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 5.47 (s, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 7.30–8.12 (m, 10 H).¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 13.26, 20.32, 25.90, 68.87, 101.24, 117.29, 118.12, 122.85, 123.03, 126.86, 127.41, 128.31, 129.73, 130.49, 131.76, 131.96, 132.86, 137.08, 140.61, 147.18, 158.36, 160.53, 163.88, 164.09, 167.66.Anal. Calcd for C₂₈H₂₃N₃O₄: C, 72.24; H, 4.98; N, 9.03. Found: C, 72.18; H, 4.94; N, 9.07.**2-[3-[4-(2,7,8-Trimethylquinolin-4-yloxymethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoic Acid (18c)**

Yield: 76%; mp 148–152 °C (EtOH).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 2.44 (s, 3 H), 2.63 (s, 6 H), 5.47 (s, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 7.31–8.18 (m, 10 H).¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 13.26, 20.30, 25.82, 68.99, 101.18, 117.33, 118.16, 123.77, 125.75, 127.38, 128.11, 129.87, 130.46, 131.90, 132.48, 132.75, 132.96, 137.12, 140.06, 147.07, 158.35, 160.65, 167.40, 167.67, 176.11.Anal. Calcd for C₂₈H₂₃N₃O₄·0.625 H₂O·0.125 EtOH: C, 70.32; H, 5.22; N, 8.71. Found: C, 70.32; H, 5.41; N, 8.75.**Methyl 2-[5-[4-(2-Acetylimino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-3-ylmethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (20) and Methyl 2-5-(4-[[Acetyl-(5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]methyl]phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (21)**A mixture of **5** (250 mg, 0.67 mmol), 2-acetylamino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole (**19**)¹⁰ (110 mg, 0.64 mmol) and powdered K₂CO₃ (265 mg, 1.92 mmol) in DMF (5 mL) was stirred for 48 h at r.t. H₂O (20 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The extracts were washed with H₂O (3 × 10 mL), brine (3 × 10 mL) and then dried (MgSO₄). The solvent was removed to afford the mixture of isomers **20** and **21**. These isomers were separated by column chromatography (silica gel; hexane–EtOAc, 80:20, changing on a gradient to 60:40).**Compound 20**Yield: 110 mg (37%); mp 125–127 °C (acetone–H₂O).¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.84 (q, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 5.53 (s, 2 H), 7.50–8.07 (m, 8 H).¹³C NMR (CDCl₃): δ = 13.40, 24.89, 27.51, 53.37, 53.68, 124.17, 127.84, 129.82, 130.62, 131.03, 132.10, 132.36, 139.85, 161.31, 164.59, 165.26, 165.69, 167.79, 181.24.Anal. Calcd for C₂₃H₂₁N₅O₄S·0.33 H₂O: C, 58.84; H, 4.65; N, 14.91. Found: C, 58.85; H, 4.42; N, 14.56.**Compound 21**

Yield: 98 mg (33%); mp 131–133 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.07 (q, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 5.59 (s, 2 H), 7.37–8.08 (m, 8 H).¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.52, 23.19, 24.07, 51.96, 53.41, 124.00, 124.28, 127.80, 128.16, 130.67, 131.11, 132.14, 132.40, 140.51, 160.67, 164, 65, 165.21, 167.82, 169.60, 170.40.Anal. Calcd for C₂₃H₂₁N₅O₄S: C, 59.60; H, 4.57; N, 15.11. Found: C, 59.61; H, 4.48; N, 14.87.**2-[5-[4-(2-Acetylimino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-3-ylmethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoic Acid (22)**A solution of **20** (80 mg, 0.17 mmol), NaOH (21 mg, 0.52 mmol) in MeOH (5 mL) and H₂O (1 mL) was stirred at r.t. for 18 h. The solvents were removed under vacuum, and the residue was dissolved in H₂O. The solution was adjusted to pH 4 with aq HCl, and the resulting precipitate was recovered by filtration.

Yield: 44 mg (57%); white solid; mp 168–169 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.87 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 5.58 (s, 2 H), 7.49–8.04 (m, 8 H).¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 12.51, 23.51, 26.71, 52.47, 122.77, 123.03, 126.98, 128.81, 129.76, 130.50, 131.82, 131.99, 132.81, 139.80, 160.55, 163.87, 164.00, 164.53, 167.62, 179.24.Anal. Calcd for C₂₂H₁₉N₅O₄S: C, 58.79; H, 4.26; N, 15.58. Found: C, 58.91; H, 4.12; N, 15.28.**2-(5-[4-[(5-Ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylamino)methyl]phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzoic Acid (23)**The title compound was prepared from **21** by the same procedure described for the preparation of **22**.

Yield: 63%; mp >139 °C (gradual).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 1.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 2.81 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 4.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 7.55–8.02 (m, 8 H), 8.21 (b t, *J* = 4.8 Hz, 1 H).¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 13.78, 23.11, 47.49, 121.94, 123.04, 126.65, 128.33, 129.70, 130.46, 131.76, 131.93, 132.81, 143.45, 159.85, 163.73, 164.20, 167.65, 168.07.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{17}N_5O_3S \cdot 0.1 H_2O \cdot 0.2 HCl$: C, 57.67; H, 4.21; N, 16.81. Found: C, 57.65; H, 4.14; N, 16.62.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge support of this work by CNPq and PRONEX (Brazil). We thank Dr. Miguel S. B. Caro and co-workers by recording NMR spectra and for helpful discussions.

References

- (1) (a) Wexler, R. R.; Greenlee, W. J.; Irvin, J. I.; Goldberg, M. R.; Prendergast, K.; Smith, R. D.; Timmermans, P. B. M. W. *M. J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 625. (b) Middlemiss, D.; Watson, S. P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13049. (c) Kurup, A.; Garg, R.; Carini, D. J.; Hansch, C. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2727. (d) Burnier, M. *Circulation* **2001**, *103*, 904. (e) Nagao, Y.; Hirata, T.; Goto, S.; Sano, S.; Kakehi, A.; Iizuka, K.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3104.
- (2) (a) Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3908. (b) Huisgen, R.; Sauer, J.; Sturm, H. J.; Markgraf, J. H. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2106. (c) Clapp, L. B. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6; Potts, K. T., Ed.; Pergamon: Oxford, **1984**, 365.
- (3) Eliel, E. L.; Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2251.
- (4) Hill, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6; Potts, K. T., Ed.; Pergamon: Oxford, **1984**, 427.
- (5) (a) Poulain, R. F.; Tartar, A. L.; Déprez, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1495. (b) Gangloff, A. R.; Litvak, J.; Shelton, E. J.; Sperandio, D.; Wang, V. R.; Rice, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1441. (c) Hébert, N.; Hannah, A. L.; Sutton, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8547. (d) Liang, G. B.; Feng, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6627.
- (6) Thomas, A. P.; Allott, C. P.; Gibson, K. H.; Major, J. S.; Masek, B. B.; Oldham, A. A.; Ratcliffe, A. H.; Roberts, D. A.; Russel, S. T.; Thomason, D. A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 877.
- (7) (a) Rabinovitz, M.; Cohen, Y.; Halpern, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 960. (b) Mathias, L. J.; Burkett, D. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *49*, 4709.
- (8) Reynolds, G. A.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2402.
- (9) Bradbury, R. H.; Allott, C. P.; Dennis, M.; Fisher, E.; Major, J. S.; Masek, B. B.; Oldham, A. A.; Pearce, R. J.; Rankine, N.; Revill, J. M.; Roberts, D. A.; Russel, S. T. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4027.
- (10) (a) Hirata, T.; Nomiya, J.; Sakae, N.; Nishimura, K.; Yokomoto, M.; Inoue, S.; Tamura, K.; Okuhira, M.; Amano, H.; Nagao, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1469. (b) Hirata, T.; Shiro, M.; Nagao, Y. *Heterocycles* **1997**, *44*, 133.
- (11) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- (12) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- (13) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon: Oxford, **1988**.
- (14) Eloy, F.; Lenaers, R. *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 155.

1,5-Type nonbonded O···S and S···S interactions in (acylimino) and (thioacylimino)benzothiazoline systems. Crystal structures and theoretical calculations

Emerson Meyer,^a Antonio C. Joussef,^a Hugo Gallardo,^{a,*} Adailton J. Bortoluzzi^a and Ricardo L. Longo^b

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis, SC, Brazil

^bDepartamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, 50740-540 Recife, PE, Brazil

Received 6 August 2003; revised 23 October 2003; accepted 23 October 2003

Abstract—Intramolecular nonbonded interactions have been observed in the crystalline structures of 6-ethoxy-2-trifluoroacetylmino-benzothiazoline (**4**) (S···O close contact) and 6-ethoxy-2-trifluorothioacetylmino-benzothiazoline (**5**) (S···S close contact). Density functional B3LYP/6-311G** calculations were performed for all conformers and tautomers of **4** and **5** in order to explain the preference for the S···O and S···S close contact structures. The calculations agree with the observed crystallographic structures only when solvent effects are included via a continuum model, thus showing the importance of the solvent effects to establish the correct relative energies.

© 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The possibility of the establishment of noncovalent attractive interactions involving chalcogen atoms from one side and oxygen or nitrogen atoms from the other side has long been recognized.^{1–4} These interactions play an important role in governing properties like spectroscopic behavior and chemical reactivity.

Several examples of organosulfur compounds are known, whose conformations, geometries and biological activity, are influenced by intramolecular nonbonded sulfur–oxygen, sulfur–nitrogen or sulfur–sulfur interactions.^{5–12} In these molecules, the S···O, S···N and S···S nonbonded distances are significantly shorter than the sum of the corresponding van der Waals radii (3.32, 3.35 and 3.60 Å, respectively).

In medicinal chemistry, special attention has been paid to the influence of such nonbonded interactions on the design of new drug candidates.^{13–15} Recently, Nagao and his collaborators studied the intramolecular nonbonded 1,5-type S···O and S···S interactions in (acylimino) and (thioacylimino)thiadiazoline derivatives and observed that in contrast with the oxadiazoline analogues (where the close contact O···O is weaker) the S···O nonbonded interaction

plays a decisive role in their affinity to the AT₁ receptor in compounds tested as AII receptor antagonists (Fig. 1).^{10,11,15} On the basis of their X-ray analyses, the nonbonded atom distances between the sulfur atom of the thiadiazoline ring and the oxygen (**1**) and sulfur (**2**) atoms of the acyl moiety were found to be 2.648(3) and 2.905(1) Å, respectively (as indicated by dashed lines in Figure 1).

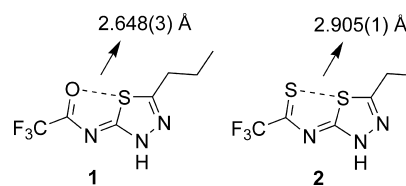


Figure 1. S···O and S···S close-contact systems.

In the course of our studies involving the 2-amino-benzothiazole system as the heterocyclic moiety in the synthesis of new models for AII receptor antagonists, we speculated that the same kind of intramolecular nonbonded 1,5-type S···O and S···S interactions could be occurring in their acylimino derivatives. In order to evaluate the (acylimino) and (thioacylimino)benzothiazoline moieties as mimic-fused heterocycles (Fig. 2), we investigated the intramolecular noncovalent S···O and S···S interactions of two simplified model compounds through their X-ray crystallographic analyses and density functional B3LYP/6-311G** calculations.

Keywords: close contact; benzothiazoles; X-ray crystal structures.

* Corresponding author. Tel.: +55-483319544; fax: +55-483319711; e-mail: hugo@qmc.ufsc.br

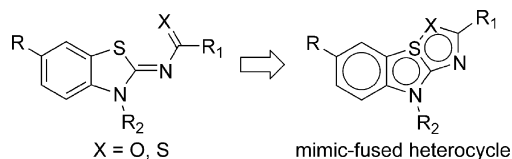
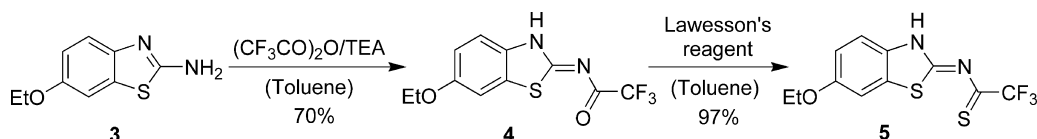


Figure 2. (Acylimino) and (thioacylimino)benzothiazoline as mimic-fused heterocycles.

2. Results and discussion

2.1. Synthesis

The model compound 6-ethoxy-2-trifluoroacetyl-iminobenzothiazoline (**4**) was prepared by trifluoroacetylation of 2-amino-6-ethoxybenzothiazole (**3**) with trifluoroacetic anhydride, which was converted into the model compound 6-ethoxy-2-trifluorothioacetyl-iminobenzothiazoline (**5**) through treatment with Lawesson's reagent¹⁶ as shown in Scheme 1.



Scheme 1.

2.2. Crystallographic studies

Single crystals suitable for X-ray analysis of the two model compounds (**4** and **5**) were obtained by crystallization from ethanol/water and 2-propanol, respectively.

The X-ray crystallographic data for **4** and **5** are summarized in Table 1. The thermal ellipsoid plots are shown in Figure 3. The computer-generated drawings of the crystal structures of the two model compounds are shown in Figures 4 and 5. Selected atom distances, bond angles and torsion angles of **4** and **5** are listed in Table 2.

In comparison with the model of Nagao and collaborators, the acyliminobenzothiazoline **1**, which shows a remarkable S...O close contact (2.648(3) Å) in addition to an essentially planar arrangement between the thiazole ring and the acyl moiety, the model compound **4** presents basically the same characteristics.

As indicated in the computer-generated drawing of the

Table 1. Summary of the X-ray crystallographic analyses of compounds **4** and **5**

	4	5
Empirical formula	C ₁₁ H ₉ F ₃ N ₂ O ₂ S	C ₁₁ H ₉ F ₃ N ₂ OS ₂ ·C ₃ H ₈ O
Formula weight	290.26	366.42
Crystal system	Monoclinic	Triclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> <i>1</i>
<i>a</i> (Å)	13.582(3)	8.038(1)
<i>b</i> (Å)	10.584(2)	8.932(1)
<i>c</i> (Å)	8.585(2)	14.721(1)
α (°)		79.22(1)
β (°)	103.53(3)	75.64(1)
γ (°)		66.29(1)
Volume (Å ³)	1199.9(4)	876.5(2)
Temperature (K)	293(2)	293(2)
<i>Z</i>	4	2
μ (mm ⁻¹)	0.308	0.341
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)], <i>wR</i> ₂ (all data)	0.0359, 0.1027	0.0502, 0.1474
GOF	1.054	1.037

crystal structure of **4** (Fig. 4), the nonbonded distance between the sulfur atom of the benzothiazoline ring and the carbonyl oxygen of the acyl moiety was found to be 2.691(2) Å, which implies a significant close contact. A result of this nonbonded interaction is the planarity of the O1–C11–N2–C1–S1 moiety observed in **4** (see torsion angles, Table 2). It is worth noting that the great similarity of the bond lengths C11–N2 and N2–C1 and bond angles O1–C11–N2 and N2–C1–S1 indicates the existence of a quasi ring system (O1–C11–N2–C1–S1), characterizing what Nagao called a 'mimic-fused heterocycle'.

With respect to the thioacetyl-imino model compound **5**, a remarkable S...S close contact of the 1,5-type was found (3.001(1) Å between S1 and S2) (Fig. 5). By virtue of this intramolecular interaction, the benzothiazoline ring and the thioacetyl moiety adopt, similarly to **4**, an almost planar conformation (see torsion angles, Table 2), with a mean deviation from the plane of only 0.019°. Additionally, the bond angles N2–C1–S1 and N2–C1–S2 are exactly the same and the bond lengths of C1–N2 and N2–C11 are quite

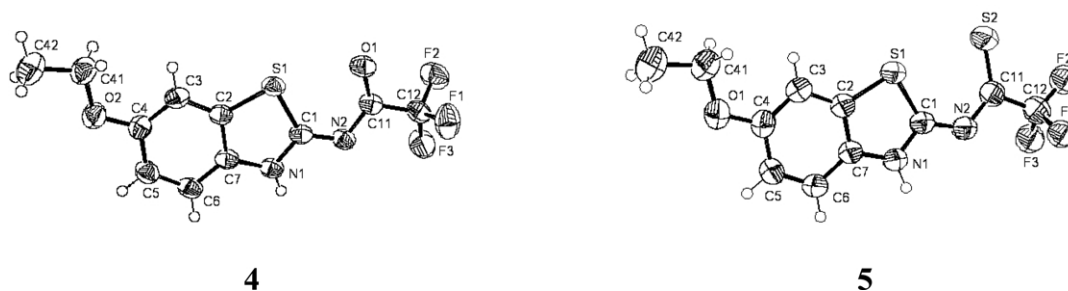


Figure 3. Thermal ellipsoid plot of **4** and **5** showing the atom labeling scheme. Displacement ellipsoids are shown at the 40% probability level. The H atoms are shown with arbitrary size.

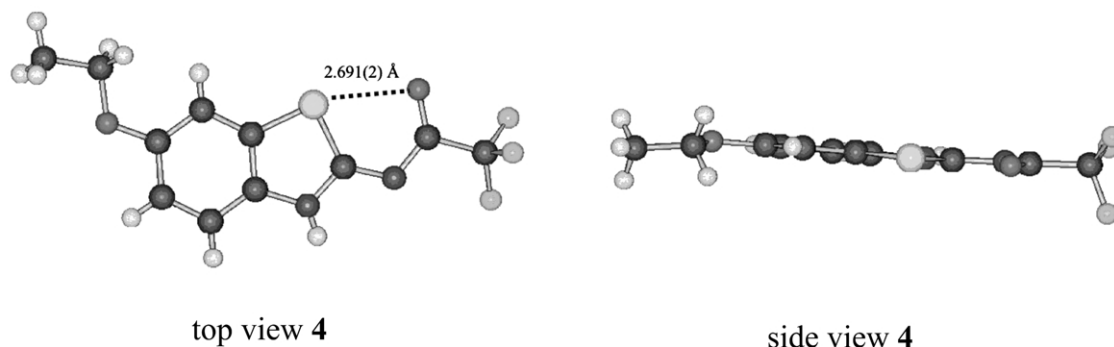


Figure 4. Computer-generated drawings of the model compound **4** derived from the X-ray coordinates. Dotted lines emphasize the S...O close contact.

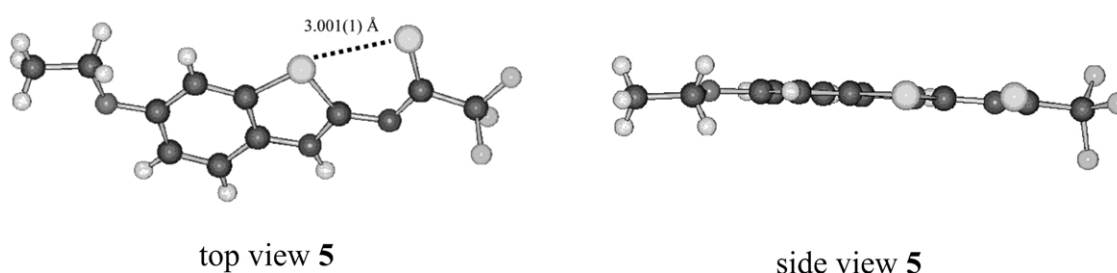


Figure 5. Computer-generated drawings of the model compound **5** derived from the X-ray coordinates. Dotted lines emphasize the S...S close contact.

Table 2. Selected atom distances, bond angles and torsion angles of compounds **4** and **5**, and B3LYP/6-311G** calculated values in ethanol for isomers **7** and **11**

Benzothiazoline 4	Benzothiazoline 5						
	X-Ray	7	11				
Atom distances (Å)				S1–S2	3.001(1)	3.086	3.181
S1–O1	2.691(2)	2.736	2.864	S1–C1	1.746(4)	1.772	1.771
S1–C1	1.743(2)	1.775	1.773	C1–N2	1.336(4)	1.322	1.390
C1–N2	1.329(3)	1.319	1.392	N2–C11	1.318(4)	1.327	1.340
N2–C11	1.327(3)	1.346	1.355	C11–S2	1.659(4)	1.672	1.655
C11–O1	1.238(3)	1.226	1.213				
Bond angles (°)				S1–C1–N2	130.4(3)	129.8	125.2
S1–C1–N2	128.50(16)	128.1	122.5	C1–N2–C11	122.1(3)	124.3	130.3
C1–N2–C11	116.85(19)	118.0	125.8	N2–C11–S2	130.4(3)	130.8	128.2
N2–C11–O1	129.4(2)	129.4	126.1	C1–S1–C2	90.37(16)	90.3	87.5
C1–S1–C2	90.69(10)	90.4	87.5				
Torsion angles (°)				S2–C11–N2–C1	1.6(6)	1.9	0.6
O1–C11–N2–C1	2.5(3)	0.5	1.1	S1–C1–N2–C11	2.7(6)	1.7	0.4
S1–C1–N2–C11	1.8(3)	0.6	0.5				

similar for **5**, indicating the presence of a quasi ring system promoted by the attractive S...S interaction.

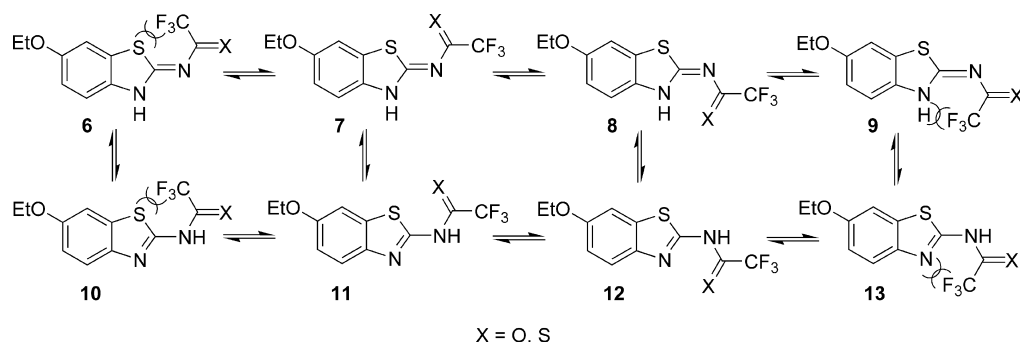
In considering the potential of **4** and **5** for rotational, geometrical and tautomeric isomerism and based on the above results, we conclude that the nonbonded interactions play a fundamental role in determining the observed structural features of **4** and **5**.

2.3. Computational studies

In order to clarify some aspects of the structural preferences of **4** and **5** we performed density functional B3LYP/6-311G** calculations on all tautomers and conformers presented in Scheme 2. The initial experiments in the gas

phase and with C_s symmetry (planar) structures, indicated that only isomers **7**, **8** and **11** were energetically relevant according to the results which are summarized in Table 3.

It should be noted that the B3LYP/aug-cc-pVTZ and B3LYP/6-31G* present an average error of 21.7 and 10.9 kJ/mol for the atomization energies of molecules of the G2 group,¹⁷ so the average error of the B3LYP/6-311G** approach should be close to 12 kJ/mol. As a result, it would seem that this approach lacks the precision to distinguish the **7**, **8** and **11** isomers in Scheme 2 and Table 3. However, for energy differences between similar systems, the error cancellations should improve the performance of the ab initio methods, where the average errors for the conformers relative energies of the HF/TZP,



Scheme 2.

MP2/TZP, LSDA/TZP and BP86/TZP are 2.1, 1.7, 2.5 and 1.2 kJ/mol, respectively.¹⁸ We should expect a similar or even better precision for the B3LYP/6-311G** and similar errors for the energy differences between of the tautomers. Thus, the B3LYP/6-311G** approach is adequate for the analysis presented in Tables 3–5. In addition, from Table 3,

Table 3. Relative gas phase and ethanol medium (PCM with gas phase geometry) energies of the isomers 6–13 at the B3LYP/6-311G** level

Isomer	Relative energy (kJ/mol)			
	X=O		X=S	
	Gas phase	Ethanol	Gas phase	Ethanol
6	57.5	50.4	51.2	53.3
7	6.3	0.0	4.9	0.0
8	3.4	11.1	0.0	4.7
9	59.0	64.7	52.9	72.2
10	32.8	34.3	28.9	36.5
11	0.0	1.6	3.0	11.9
12	26.7	25.9	28.4	26.0
13	32.6	32.9	32.7	34.7

Table 4. Relative energies of isomers 7, 8 and 11 at the B3LYP/6-311G** level in solution

Isomer	Relative energy (kJ/mol)			
	X=O		X=S	
	Ethanol	Chlorobenzene	Ethanol	Chlorobenzene
7	0.0	0.0	0.0	0.0
8	13.1	2.9	11.2	2.3
11	12.1	2.8	13.1	5.0

Table 5. Relative gas phase energies of isomers 6–13 with the $-\text{CH}_3$ replacing the $-\text{CF}_3$ group at the B3LYP/6-311G** level

Isomer	Relative energy (kJ/mol)	
	X=O	X=S
	6-CH ₃	66.1
7-CH ₃	18.2	13.5
8-CH ₃	14.1	5.2
9-CH ₃	82.8	70.9
10-CH ₃	20.5	8.6
11-CH ₃	0.0	0.0
12-CH ₃	33.0	31.1
13-CH ₃	12.5	3.1

the inclusion of the solvent effects via the PCM continuum model (ethanol: dielectric constant, $\epsilon=24.55$) usually increases the energy differences between the 7, 8 and 11 isomers.

It is also clear from the results in Table 3 that the calculated relative energies of the isomers do not correlate with the observed X-ray structures. Thus, assuming that the isomers are in equilibrium it is clear that the most stable isomer in solution would be that observed in the crystalline state, so we have performed the geometry optimization of isomers 7, 8 and 11 in ethanol (dielectric constant, $\epsilon=24.55$) using the PCM continuum model. The relative energies of these isomers are presented in Table 4 along with the results calculated with chlorobenzene ($\epsilon=5.62$) as the solvent. As can be observed from the results in Table 4, the solvent has an important effect on the relative stabilities of the isomers, which becomes more significant as the dielectric constant of the solvent increases. It is also clear that the solvent is responsible for stabilizing isomer 7 in solution, which is then observed in the crystal. Considering that the crystalline structure for X=O (4) is obtained from an ethanol/water solution, which should have a larger dielectric constant than pure ethanol, the trends observed in Table 4 suggest that the energy differences between isomer 7 and the others should become greater. In the case of X=O (5), where the solvent is 2-propanol, which has a dielectric constant ($\epsilon=18.3$) slightly smaller than ethanol, but larger than chlorobenzene, it is still expected that isomer 7 would be found in the crystal. However, as noted in the crystallographic section, the loss of the solvent is quite important for the stability of the crystal, which might be related to the lesser energy differences between isomer 7 and the others, when a solvent with a smaller dielectric constant is used. It should be noted that the specific interactions, particularly those of hydrogen bonds, between solute and solvent are not taken into account, since they are expected to be approximately the same for isomers 7, 8 and 11 due to their structural similarities. In addition, the energy differences between these isomers and the others are so great that it is not worth investing computational resources for the simulation of the solvent effects via a discrete model, that which should be performed by Monte Carlo or molecular dynamics simulations^{19,20} that would also require the solute-solvent interaction potential energy function.

Regarding the calculated structural parameters for 4 and 5, the results presented in Table 2 do show a good agreement with the crystallographic analyses, mainly for bond angles

and for the nonbonded distances $S \cdots O$ and $S \cdots S$. It should be noted that tautomers **7** and **11** are very similar, and they might not be distinguished in the X-ray crystallographic studies. However, a comparison of the calculated molecular parameters of **7** and **11** presented in Table 2 revealed significant differences mainly for $S \cdots O$ and $S \cdots S$ non-bonded distances and for bond angles, and a much closer agreement with the crystallographic structure was obtained with the calculated structure of **7**.

In order to obtain a better understanding of the origin of the close-contact in isomer **7**, we performed B3LYP/6-311G** calculations of all isomers in Scheme 2, replacing the $-CF_3$ group with a $-CH_3$. The relative energy results for the optimized geometries in the gas phase are presented in Table 5.

For $X=O$ the energy differences between the most stable isomer (**11**) and the others increase significantly when compared to the relative energies for the $-CF_3$ group. On the other hand for $X=S$ the relative energies are smaller and all isomers become important, except isomers **6**, **9** and **12**. These results indicate that the nature of the substituent group at the (thio)keto position is important, if not determinant, for the relative stabilities of the isomers and consequently for the close-contact structures. These results also suggest that the steric and electrostatic effects might be important for explaining the relative stabilities of these isomers. Thus, we present in Table 6 the relative, van der Waals and electrostatic energy contributions to the total energy of the isomers calculated with the molecular mechanics (MM2) method²¹ for the B3LYP/6-311G** gas phase geometries.

Table 6. Relative (ΔE), van der Waals (vdW) and electrostatic (elect) energies (kJ/mol) of the isomers calculated with the MM+ method with the B3LYP/6-311G** gas phase structures

Isomer	X=O			X=S		
	ΔE	vdW	elect	ΔE	vdW	elect
6	68.6	25.9	65.7	24.7	26.8	-20.5
7	76.4	38.9	76.6	15.5	38.9	-22.2
8	50.2	30.1	54.8	0.0	28.9	-28.0
9	56.5	20.1	64.0	1.7	20.5	-32.6
10	15.1	24.7	6.7	15.9	26.3	-31.0
11	0.0	29.3	8.8	11.3	29.7	-29.7
12	4.6	21.7	14.2	18.0	22.2	-26.8
13	9.2	20.5	10.0	10.9	21.3	-25.9

Although the geometries were not optimized at the MM2 level, the relative energies of the isomers correlate qualitatively with the B3LYP/6-311G** results. However, the van der Waals and electrostatic contributions correlate even better with the relative stability of the isomers, thus showing that the close-contact structures are determined by the steric and electrostatic interactions between the (thio)keto substituent and the sulfur atom at the hetero cycle. A Mulliken bonding analysis of the most stable isomers (**7**, **8** and **11**) is presented in Figure 6. It can be clearly observed that the bonding interactions between the $S \cdots O$ and $S \cdots S$ close-contact atoms are very small and do not correlate with the relative stabilities of these isomers, thus corroborating the assumption that their stabilities are determined by non-bonding interactions.

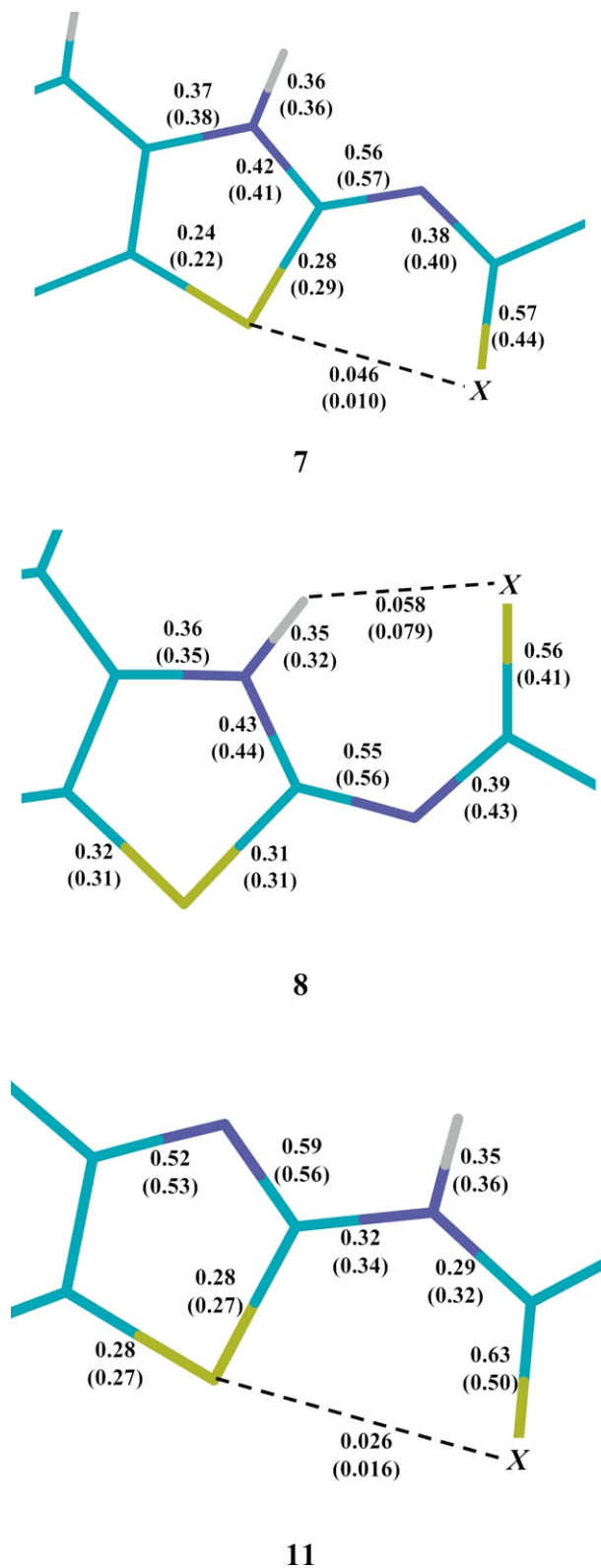


Figure 6. Mulliken bonding analysis for the isomers **7**, **8** and **11** of **4** and **5** (in parenthesis).

3. Conclusion

The crystallographic analysis demonstrated the existence of remarkable nonbonded 1,5-type interactions in the 6-ethoxy-2-trifluoro acetylaminobenzothiazoline (**4**) ($S \cdots O$

close contact) and in the 6-ethoxy-2-trifluorothioacetyl-imino-benzothiazoline (**5**) (S··S close contact). In both compounds the X-ray crystallographic analysis suggests the formation of quasi ring systems. DFT-B3LYP/6-311G** calculations revealed that in the gas phase the preferred isomer does not correspond to the S··S close contact structure **5** and the most stable isomer of **4** presents an S··O close contact, although, the distance is ca. 0.2 Å longer than the crystallographic one. However, when the solvent effects are included via a continuum model, isomer **7**, the isomer that presents the S··X close contact, becomes the most stable, in complete agreement with the observed X-ray structures. In addition, it can be expected that other isomers of **4** or **5** could be crystallized if the dielectric constant of the solution is properly decreased or if the (thio)keto substituent is replaced by a less bulky group such as $-\text{CH}_3$ or $-\text{H}$.

In this regard, acylimino and thioacyliminobenzothiazoline systems proved to be promising in the design of new bioactive molecules. The synthesis of potential AII receptor antagonists incorporating (acylimino) and (thioacylimino)-benzothiazoline moieties are in progress in our laboratory.

4. Experimental

4.1. Synthesis

Melting points were measured on a Kofler hot-stage apparatus (Microquímica APF-301) and are uncorrected. IR spectra were obtained with a Perkin–Elmer Model 16 PC-FTIR spectrophotometer. ^1H NMR spectra were determined on a Bruker AW-200 (200 MHz) instrument, with tetramethylsilane (TMS) as the internal standard. Elemental analyses were performed on a Perkin–Elmer 2400 instrument. 2-Amino-6-ethoxybenzothiazole (**3**) was purchased from Aldrich Chemical Co. Ltd, and used as received.

4.1.1. 6-Ethoxy-2-trifluoroacetylaminobenzothiazoline (4). Trifluoroacetic anhydride (2.40 mL, 17.0 mmol) was added dropwise to a stirred and cooled (0°C) suspension of 2-amino-6-ethoxybenzothiazole (**3**) (3.00 g, 15.4 mmol) and triethylamine (2.20 mL, 16.2 mmol) in toluene (50 mL). The cooling bath was removed and stirring was continued overnight at room temperature (25°C). The reaction mixture was poured into water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (2×20 mL). The organic layer was washed with water (3×20 mL), dried (MgSO_4) and evaporated to afford the product (**4**) (3.14 g, 70%) as a pale orange solid. Mp 203–204°C (EtOH/ H_2O). (Found: C, 45.46; H, 2.90; N, 9.78. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requires C, 45.52; H, 3.12; N, 9.65%); ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3148, 3092, 1616; δ_{H} (200 MHz; DMSO- d_6) 1.33 (3H, t, $J=7.0$ Hz, CH_3CH_2), 4.06 (2H, q, $J=7.0$ Hz, CH_3CH_2), 7.11 (1H, dd, $J=8.8$, 2.4 Hz, C(5)H), 7.47 (1H, d, $J=8.8$ Hz, C(4)H), 7.60 (1H, d, $J=2.4$ Hz, C(7)H).

4.1.2. 6-Ethoxy-2-trifluorothioacetylaminobenzothiazoline (5). A mixture of **4** (0.40 g, 1.38 mmol) and Lawesson's reagent (0.33 g, 0.83 mmol) in toluene (20 mL) was kept at 110°C for 3 h (followed by TLC), after which it was cooled and the solvent evaporated. The solid yellow residue was flash chromatographed eluting with hexane/ethyl acetate

(4:1) to afford **5** (0.41 g, 97%) as yellow plates. Mp 209–211°C (2-propanol). (Found: C, 43.21; H, 2.90; N, 8.98. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$ requires C, 43.13; H, 2.96; N, 9.14%); ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3146, 3076, 1492; δ_{H} (200 MHz; DMSO- d_6) 1.36 (3H, t, $J=7.0$ Hz, CH_3CH_2), 4.08 (2H, q, $J=7.0$, CH_3CH_2), 7.22 (1H, dd, $J=9.0$, 2.4 Hz, C(5)H), 7.55 (1H, d, $J=9.0$, C(4)H), 7.69 (1H, d, $J=2.4$ Hz, C(7)H).

4.2. Structure determination by X-ray crystallography

The X-ray analyses of **4** and **5** were carried out on a CAD-4 diffractometer using monochromated Mo $\text{K}\alpha$ radiation ($\lambda=0.71073$ Å) at room temperature. Cell parameters were determined from 25 centered reflections using a standard procedure.²¹ All data were corrected for Lorentz and polarization effects.²² No absorption correction was applied to the intensities. The structures were solved with SIR97²³ and refined by full-matrix least-square methods using the SHELXL97 program.²⁴ All non-H atoms were refined anisotropically, except for the disordered atoms. The H atoms attached to nitrogen and oxygen atoms were found from a Fourier map, while all other H atoms were placed at idealized positions using standard geometric criteria and were treated as a riding model. The thermal ellipsoid plots and the computer-generated pictures were constructed with ORTEP III²⁵ and SCHAKAL²⁶ computer programs, respectively.

The crystals of **5** are very sensitive to solvent loss (2-propanol) and they were handled in protective oil. The transparent crystals showed fissures as soon as they were extracted from the crystallization solution and without protection they become opaque in a few minutes. So, a yellow crystal was selected and isolated in a glass capillary to keep it stable during the analysis. The three fluorine atoms were found to be disordered. Each atom occupies three alternative sites with occupancy of 40% for the first position and 30% for the second and third positions.

Crystallographic data for the structures reported in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication no. CCDC-208333 (compound **4**) and CCDC-208334 (compound **5**). Copies of the data can be obtained from CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: int. code +44-1223-336-033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

4.3. Computational studies

All calculations were performed with the Gaussian 98 program at the B3LYP/6-311G** level²⁷ with the default criteria implemented into the program. The molecular structures were initially optimized with the B3LYP/6-31G* method and then submitted to a complete geometry optimization under the C_s symmetry point group. For the isomers **7**, **8** and **11** the geometry was also optimized without any symmetry constraints in gas phase, chlorobenzene and ethanol. These solvent effects were taken into account by the Polarized Continuum (overlapping spheres) model²⁸ (PCM) with the proper solvent keyword within the Gaussian 98 program. Only the total electrostatic energy was considered, since the non-electrostatic contributions

were very similar (within 0.5 kJ/mol) for these isomers. The molecular mechanics (MM+) calculations were performed with the HyperChem 6.0 program²⁹ with the default parametrization and convergence criteria.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge support for this work from the CNPq, FINEP, PADCT, CENAPAD-SP, PRONEX and RENAMI.

References

1. Minyaev, R. M.; Minkin, V. I. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 776–787.
2. Ohkata, K.; Ohsugi, M.; Yamamoto, K.; Ohsawa, M.; Akiba, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6355–6369.
3. Barton, D. H. R.; Hall, M. B.; Lin, Z.; Parekh, S. I.; Reibenspies, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5056–5059.
4. Pandya, N.; Basile, A. J.; Gupta, A. K.; Hand, P.; MacLaurin, C. L.; Mohammad, T.; Ratemi, E. S.; Gibson, M. S.; Richardson, M. F. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 561–571.
5. Kucsman, A.; Kapovits, I. In *Organic Sulfur Chemistry: Theoretical and Experimental Advances*; Bernardi, F., Csizmadia, I. G., Mangini, A., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 191–245.
6. Burling, F. T.; Goldstein, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2313–2320.
7. Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Grifantini, M.; Barzi, A.; Nocentini, G.; Yang, H.; O'Connor, A.; Jayaram, N. H.; Carrell, C.; Goldstein, B. M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3829–3837.
8. Tanaka, R.; Oyama, Y.; Imajo, S.; Matsuki, S.; Ishiguro, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1389–1399.
9. Yamada, S.; Misono, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5497–5500.
10. Nagao, Y.; Hirata, T.; Goto, S.; Sano, S.; Kakehi, A.; Iizuka, K.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3104–3110.
11. Nagao, Y.; Iimori, H.; Goto, S.; Hirata, T.; Sano, S.; Chuman, H.; Shiro, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1709–1712.
12. Ángyán, J.; Poirier, R. A.; Kucsman, A.; Csizmadia, I. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2237–2245.
13. Hirata, T.; Nomiyama, J.; Sakae, N.; Nishimura, K.; Yokomoto, M.; Inoue, S.; Tamura, K.; Okuhira, M.; Amano, H.; Nagao, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1469–1474.
14. (a) Hirata, T.; Shiro, M.; Nagao, Y. *Heterocycles* **1997**, *44*, 133–138. (b) Hirata, T.; Goto, S.; Tamura, K.; Okuhira, M.; Nagao, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 385–388.
15. Wexler, R. R.; Greenlee, W. J.; Irvin, J. D.; Goldberg, M. R.; Prendergast, K.; Smith, R. D.; Timmermans, P. B. M. W. M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 625–656.
16. (a) Pederson, B. S.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2433. (b) El-Barbary, A. A.; Clausen, K.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3309. (c) El-Barbary, A. A.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2641.
17. Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*; Wiley: New York, 2002.
18. St-Amant, A.; Cornell, W. D.; Halgren, T. A.; Kollman, P. A. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1483–1506.
19. Allen, M. P.; Tildesley, D. J. *Computer Simulation of Liquids*; Clarendon: New York, NY, 1989.
20. Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127–8134.
21. Enraf-Nonius, *CAD-4 EXPRESS*, Version 5.1/1.2; Enraf-Nonius: Delft, The Netherlands, 1994.
22. Spek, A. L. *HELENA: CAD-4 Data Reduction Program*; Utrecht University: Utrecht, The Netherlands, 1996.
23. Altomare, A.; Burla, M. C.; Camalli, M.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G. G.; Spagna, R. *Sir97: a new tool for crystal structure determination and refinement*. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 115–119.
24. Sheldrick, G. M. *SHELXL97: Program for the Refinement of Crystal Structures*; University of Göttingen: Germany, 1997.
25. Burnett, M. N.; Johnson, C. K. *ORTEP-III: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations*; Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-6895, 1996.
26. Keller, E. *SCHAKAL99: A computer program for the graphic representation of molecular and crystallographic models*; Kristallographisches Institut der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg: Germany, 1999.
27. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery Jr., J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *GAUSSIAN 98 (Revision A.9)*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.
28. Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117–129.
29. HyperChem Release 6.0. Hypercube, Inc.: Gainesville, FL, 1999.



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Journal of Molecular Structure 655 (2003) 361–368

Journal of
MOLECULAR
STRUCTURE

www.elsevier.com/locate/molstruc

Structural characterization of two oxadiazolic systems used as spacers for potential angiotensin II receptor antagonists

E. Meyer, A.C. Joussef, H. Gallardo*, A.J. Bortoluzzi

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitario Trindade 88040-900 Florianópolis, SC, Brazil

Received 26 February 2003; revised 28 March 2003; accepted 14 April 2003

Abstract

The structures of two oxadiazole derivatives, methyl 2-[5-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (**1**) and methyl 2-[3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoate (**2**), used as spacers in the synthesis of new potential non-peptide angiotensin receptor antagonists have been determined by X-ray crystallography. In both compounds π – π interactions were observed between the oxadiazole rings and the phenyl rings of neighboring molecules. In the crystal packing of the oxadiazole **2** two C–H...O interactions are present.

© 2003 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Crystal structure; Oxadiazole; Spacers; Angiotensin II receptors antagonists

1. Introduction

Attempts to develop therapeutically useful angiotensin II (AII) receptor antagonists date back to the early 1970s, and these initial endeavors concentrated on angiotensin peptide analogs. Saralasin and other 8-substituted angiotensins were potent AII receptor antagonists but were of no clinical value because of lack of oral bioavailability and because all peptide AII receptor antagonists expressed unacceptable partial agonist activity [1,2].

Although initial efforts to develop non-peptide AII receptor antagonists were unsuccessful, an exciting breakthrough came in the early 1980s with the issuance of patents on a series of imidazole-5-acetic

acid derivatives that attenuated pressor responses to AII in rats. In an instructive example of drug design, molecular modeling of these lead compounds gave rise to the hypothesis that their structures would have to be extended to mimic more closely the pharmacophore of AII. Based on this premise, the orally active, potent, and selective non-peptide AII receptor antagonist, losartan (DuP 753), was developed. Since then, many other AII receptor antagonists have been reported [1]. Nearly all of them contain an alkyl-substituted nitrogen heterocycle linked to a biphenyltetrazole by a methylene spacer. Indeed, it has been demonstrated that an acidic function ortho to the distal phenyl ring is needed for activity [3–5].

The number of antagonists under development that do not contain the biphenyl fragment of losartan is limited. Some examples of potent AII receptor

* Corresponding author. Tel.: +55-483-319544; fax: +55-483-319711.

E-mail address: hugo@qmc.ufsc.br (H. Gallardo).

antagonists are known in which the biphenyl spacer has been replaced by several heterocycles, including indoles, benzothiophenes, and benzofurans [6,7].

In the course of our research, to discover a structurally distinct class of AII receptor antagonists, we became interested in a replacement for the 4-(2'-biphenyltetrazole) group found in almost all non-peptide AII receptor antagonists by designing new spacers based on heterocyclic rings, especially 1,3,4- and 1,2,4-oxadiazoles.

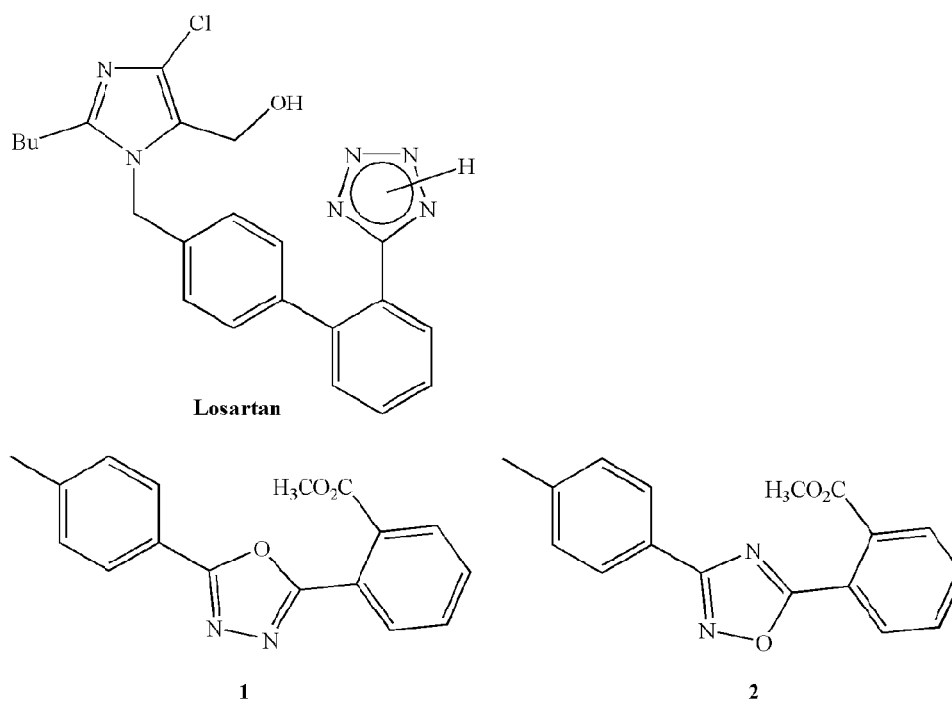
In this work, we report the X-ray structure of methyl 2-[5-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (**1**) and methyl 2-[3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoate (**2**) (Scheme 1), key intermediates in the synthesis of potential non-peptide AII receptor antagonists [8] (Scheme 2). The structural study of these two systems has been undertaken as a preliminary step in the detailed investigation of their electronic and conformational properties to gain some understanding of the role of these structural features in their interaction with the AII receptor.

2. Experimental

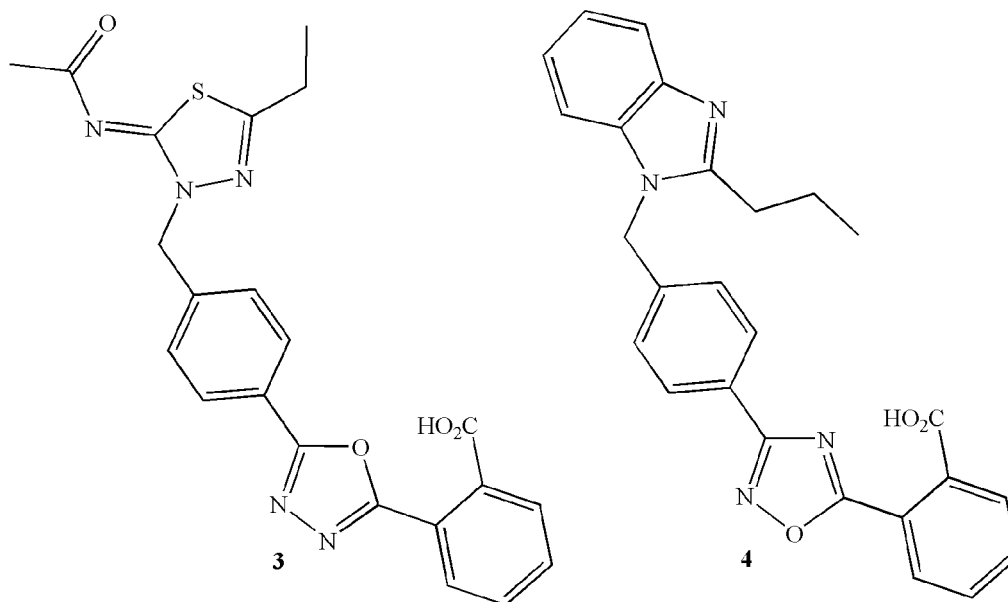
2-[5-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (**1**) and methyl 2-[3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoate (**2**) were prepared using classical methodologies [8–10]. Crystals of **1** and **2** suitable for X-ray analysis were obtained by slow evaporation of MeOH/H₂O and ether/hexane solutions, respectively.

2.1. X-ray structural analysis

X-ray diffraction data were collected on an Enraf–Nonius CAD-4 diffractometer [11], using graphite monochromated Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). An orientation matrix and unit cell parameters were determined based on the setting angles of 25 automatically centered reflections in the 2θ range $8.73\text{--}13.68^\circ$ for **1** and $9.97\text{--}13.55^\circ$ for **2**. Intensity data were collected using an $\omega\text{--}2\theta$ scan technique. Three standard reflections were monitored every 200 reflections, showing no significant variation of



Scheme 1.



Scheme 2.

intensity during the data collection for both compounds. The collected reflections were corrected for Lorentz and polarization effects [12]. No absorption correction was applied. A diffraction pattern with triclinic symmetry was observed for compound **1**, so that a half of a Ewald sphere was collected and the centrosymmetric space group $P\bar{1}$ was chosen for solution and refinement of the structure. A monoclinic C centered cell was found for compound **2**. Based on the systematic absences, it was possible to define $C2/c$ as the correct space group for this crystal lattice. All structures were solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares methods using SHELXS-97 [13] and SHELXL-97 [14] programs, respectively. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. H atoms attached to C atoms were placed at idealized positions, with C–H distances and U_{eq} values taken from the default settings of the refinement program [14]. Further information about crystallographic data and refinement are given in Tables 1–3.¹ Selected bond lengths

and angles are listed in Tables 4 and 5. The drawing of the molecular structures and the higher occupancy in the three-dimensional packing arrangement are shown in Figs. 1–4 [15,16].

3. Results and discussion

3.1. Molecular structures

The ORTEP drawings of **1** and **2** are shown in Fig. 1. In the molecular structure of **1** all the three rings are planar, but the co-planarity among them is poor. The plane of the oxadiazole ring is deviated from the planes of the phenyl rings of the 4-methylphenyl and 2-carboxyphenyl moieties by 11.8(1) and 13.3(1)°, respectively. The deviation angle between the planes of the phenyl rings is 21.47(7)°. This value is approximately the sum of the angles involving oxadiazole and the phenyl rings indicating that the phenyl rings are in opposite inclination to each other with respect to the plane formed by the oxadiazole ring.

In the 1,2,4-oxadiazole derivative **2**, the 2,5-diphenyl-oxadiazole fragment is almost coplanar. The angles between the planes of the rings

¹ Crystallographic data has been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication numbers CCDC 203705–203706. Copies of the data can be obtained free of charge upon application to CCDC 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK, fax: +44-1223-33603.

Table 1
Crystal data and structure refinement for **1** and **2**

Compound	1	2
Empirical formula	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃
Formula weight	294.30	294.30
Temperature (K)	293(2)	293(2)
Wavelength (Mo K α)(Å)	0.71073	0.71073
Crystal system	Triclinic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> -1	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	8.025(2)	13.357(3)
<i>b</i> (Å)	8.219(2)	8.4206(17)
<i>c</i> (Å)	12.228(2)	26.275(5)
α (deg)	98.42(3)	
β (deg)	90.97(3)	103.14(3)
γ (deg)	113.72(3)	
Volume (Å ³)	727.9(3)	2877.9(10)
<i>Z</i> , <i>D</i> _{Calcd} (g/cm ³)	2, 1.343	8, 1.359
μ (mm ⁻¹)	0.094	0.095
<i>F</i> (000)	308	1232
Crystal size (mm)	0.39 × 0.33 × 0.23	0.39 × 0.50 × 0.50
θ range (deg)	2.75–25.07	2.88–25.07
<i>h</i>	–9 ≤ <i>h</i> ≤ 9	–15 ≤ <i>h</i> ≤ 15
<i>k</i>	–9 ≤ <i>k</i> ≤ 9	–10 ≤ <i>k</i> ≤ 0
<i>l</i>	–14 ≤ <i>l</i> ≤ 0	0 ≤ <i>l</i> ≤ 31
Refl. collected/ unique	2732/2597 (<i>R</i> _{int} = 0.0146)	2610/2547 (<i>R</i> _{int} = 0.0147)
Refinement method (<i>F</i> ²)	Full-matrix least-squares	Full-matrix least-squares
Data/parameters	2597/202	2547/202
GOOF (<i>F</i> ²)	1.021	1.087
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> = 0.0363, <i>R</i> _w = 0.0946	<i>R</i> = 0.0419, <i>R</i> _w = 0.1078
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> = 0.0618, <i>R</i> _w = 0.1054	<i>R</i> = 0.0731, <i>R</i> _w = 0.1336
Extinction coef.	0.026(4)	0.0026(5)
Max./min. $\Delta\rho$ (e Å ⁻³)	0.157 and –0.127	0.325 and –0.278

C11–N15/C1–C6 and C11–N15/C21–C16 are 11.13(8) and 2.28(8)°, respectively. In contrast to **1**, in compound **2** the phenyl rings are tilted to the same side with respect to the oxadiazole ring and the angle between them is 8.86(8)°.

3.2. Crystal structures

Despite the fact that compounds **1** and **2** crystallize in different crystal systems, and consequently

Table 2
Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² $\times 10^3$) for **1**

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> _{eq}
C1	3511(2)	5748(2)	906(1)	48(1)
C2	2265(2)	4016(2)	417(1)	49(1)
C3	1350(2)	3798(3)	–604(1)	59(1)
C4	1597(3)	5239(3)	–1118(2)	65(1)
C5	2787(3)	6947(3)	–626(2)	68(1)
C6	3751(2)	7191(2)	368(2)	61(1)
C7	1766(2)	2387(2)	959(2)	53(1)
O8	2036(2)	1082(2)	608(1)	82(1)
O9	877(2)	2529(1)	1852(1)	57(1)
C10	196(3)	995(2)	2412(2)	79(1)
C11	4634(2)	6109(2)	1939(1)	47(1)
O12	4782(1)	4738(1)	2373(1)	47(1)
C13	5996(2)	5608(2)	3282(1)	47(1)
N14	6533(2)	7336(2)	3395(1)	60(1)
N15	5636(2)	7666(2)	2516(1)	61(1)
C21	6520(2)	4566(2)	3969(1)	45(1)
C22	7489(2)	5403(2)	4995(1)	52(1)
C23	8015(2)	4447(2)	5648(1)	55(1)
C24	7608(2)	2628(2)	5317(2)	54(1)
C25	6630(2)	1804(2)	4295(2)	58(1)
C26	6092(2)	2745(2)	3631(1)	54(1)
C27	8192(3)	1592(3)	6034(2)	75(1)

*U*_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized *U*_{ij} tensor.

different space groups, the crystal structures keep some similarity in the crystalline arrangement. In the three-dimensional packing they do not form stacks, as commonly observed in related oxadiazole compounds [17]. The molecules of both compounds form layers parallel to the [010] direction, even though the layers show a distinct orientation in the unit cell, as can be seen in Figs. 2 and 3. In **1** the layers are tilted about 30° from the *b*–*c* plane, whereas in **2** they are parallel to this plane. Within the layers the molecules are slightly shifted.

In the crystal structure of the title compounds, the oxadiazole rings are close to the phenyl rings of the neighboring molecules so that π – π interactions occur between them. In **1** the oxadiazole ring is sandwiched by one phenyl ring of the 2-carbomethoxyphenyl fragment and another of the 4-methylphenyl moiety. On the other hand, in the case of **2** the π – π

Table 3

Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **2**

Atom	<i>x</i>	<i>W</i>	<i>z</i>	<i>U</i> _{eq}
C1	8616(2)	2370(3)	6436(1)	27(1)
C2	8731(2)	3349(3)	6877(1)	27(1)
C3	8591(2)	2720(3)	7343(1)	34(1)
C4	8374(2)	1118(3)	7383(1)	39(1)
C5	8295(2)	134(3)	6951(1)	38(1)
C6	8406(2)	758(3)	6481(1)	33(1)
C7	9015(2)	5070(3)	6867(1)	30(1)
O8	8463(1)	6147(2)	6930(1)	42(1)
O9	9986(1)	5243(2)	6816(1)	33(1)
C10	10312(2)	6855(3)	6753(1)	42(1)
C11	8656(2)	3030(2)	5925(1)	26(1)
N13	8683(2)	2940(2)	5088(1)	33(1)
O12	8662(1)	2004(2)	5532(1)	32(1)
C14	8686(2)	4398(3)	5261(1)	27(1)
N15	8664(1)	4506(2)	5785(1)	27(1)
C21	8733(2)	5789(3)	4933(1)	26(1)
C22	8757(2)	5626(3)	4407(1)	31(1)
C23	8808(2)	6945(3)	4105(1)	35(1)
C24	8847(2)	8475(3)	4314(1)	30(1)
C25	8825(2)	8629(3)	4839(1)	33(1)
C26	8762(2)	7309(3)	5143(1)	31(1)
C27	8922(2)	9915(3)	3986(1)	39(1)

*U*_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized *U*_{ij} tensor.

Table 4

Selected bond lengths (\AA) and angles (deg) for methyl 2-[5-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (**1**)

Bonds	Distances	Bonds	Angles
C2–C7	1.493(2)	C3–C2–C1	118.80(16)
C7–O8	1.1987(19)	C3–C2–C7	117.12(15)
C7–O9	1.330(2)	C1–C2–C7	123.98(15)
O9–C10	1.438(2)	O8–C7–O9	124.19(17)
C11–N15	1.292(2)	O8–C7–C2	124.91(17)
C11–O12	1.3593(18)	O9–C7–C2	110.79(13)
O12–C13	1.3658(19)	C7–O9–C10	116.82(14)
C13–N14	1.292(2)	N15–C11–O12	112.11(14)
C13–C21	1.451(2)	N15–C11–C1	127.16(15)
N14–N15	1.402(2)	O12–C11–C1	120.66(13)
		C11–O12–C13	103.20(12)
		N14–C13–O12	111.69(15)
		N14–C13–C21	128.84(15)
		O12–C13–C21	119.47(13)
		C13–N14–N15	106.65(13)
		C11–N15–N14	106.35(13)

Table 5

Bond lengths (\AA) and angles (deg) for methyl 2-[3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoate (**2**)

Bonds	Distances	Bonds	Angles
C2–C7	1.500(3)	C3–C2–C1	119.7(2)
C7–O8	1.203(3)	C3–C2–C7	118.1(2)
C7–O9	1.343(3)	C1–C2–C7	122.2(2)
O9–C10	1.446(3)	O8–C7–O9	124.6(2)
C11–N15	1.298(3)	O8–C7–C2	124.1(2)
C11–O12	1.347(3)	O9–C7–C2	111.13(18)
N13–C14	1.310(3)	C7–O9–C10	115.85(18)
N13–O12	1.415(2)	N15–C11–O12	113.3(2)
C14–N15	1.385(3)	N15–C11–C1	128.9(2)
C14–C21	1.464(3)	O12–C11–C1	117.80(19)
		C14–N13–O12	103.51(17)
		C11–O12–N13	106.25(16)
		N13–C14–N15	114.1(2)
		N13–C14–C21	122.8(2)
		N15–C14–C21	123.08(19)
		C11–N15–C14	102.83(18)

interaction occurs only between the 1,2,4-oxadiazole ring and 4-methylphenyl moiety of a pair of molecules which are related by an inversion center. In both cases, the heterocyclic moieties and phenyl rings are separated by 3.7 \AA (av.). It is observed that the plane of the carboxyl group is twisted by 67° from the plane of the parent phenyl ring in the structures of the isomers. The presence of this group in quasi-orthogonal orientation destroys the planarity of the molecule leading to the formation of layers instead of stacks. The bulkiness of the carboxyl group prevents the piling of the molecules, but it does not seem to interfere with the co-planarity of the three-ring system.

An interesting aspect of the crystal structures here presented is the occurrence of two weak C–H···O interactions in **2**. Apparently, these interactions could account for the higher co-planarity found in the three-ring system of **2**, in comparison with **1**, where these interactions are not present. The C–H···O interactions take place between the neighboring molecules in the same layer, which are related by translation along the *b*-axis (*x*, *y* – 1, *z*) (Fig. 4). Each molecule behaves as both donor and acceptor leading to a dimer formation. The hydrogen bond interactions C25H···O12 (C···O 3.408(3) \AA ; H···O 2.46 \AA ; CHO 166(2)°) and C5H···O8 (C···O 3.366(3) \AA ; H···O 2.47 \AA ; CHO 156(2)°) show similar geometric

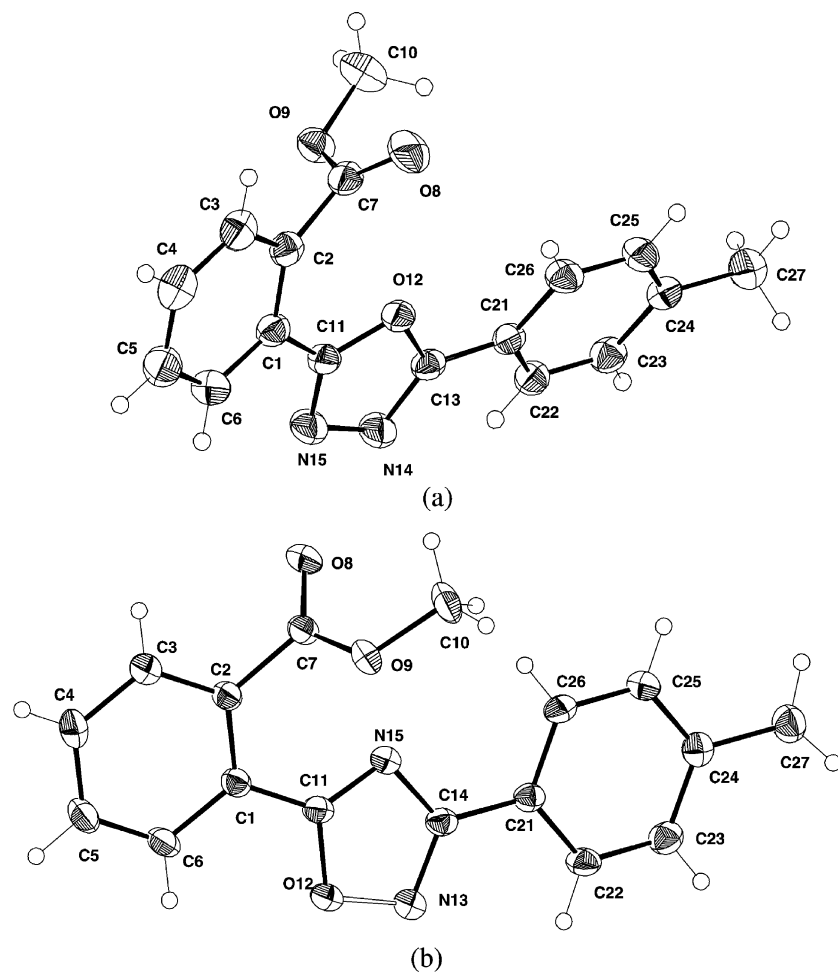


Fig. 1. A perspective view of the molecular structures of **1** (a) and **2** (b) with atomic labeling. The ellipsoids are shown with 40% probability level.

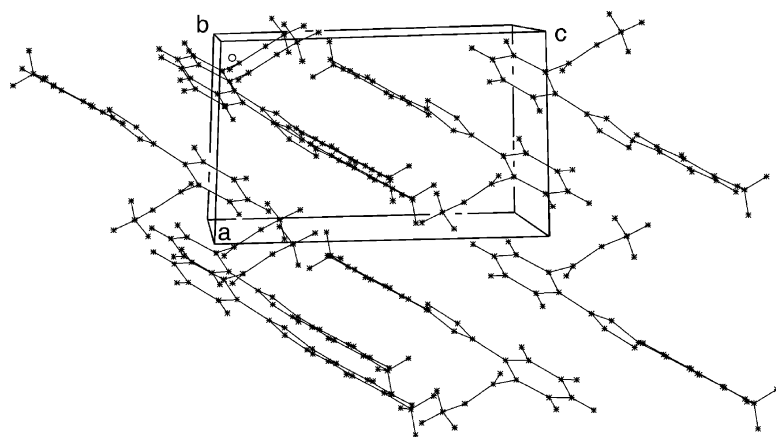


Fig. 2. Unit cell packing arrangement of methyl 2-[5-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (**1**).

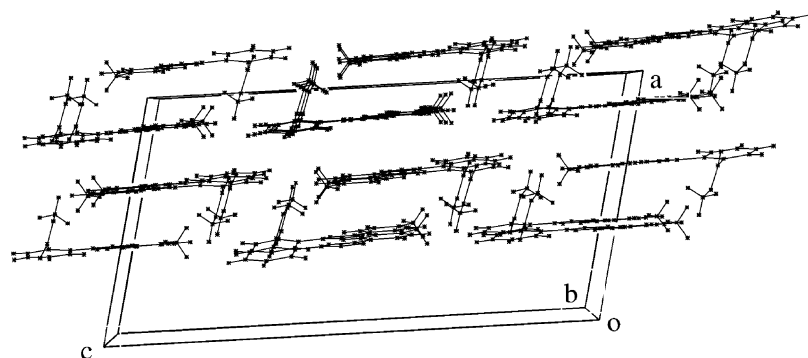


Fig. 3. Unit cell packing arrangement of methyl 2-[3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoate (**2**).

parameters and their distances are somewhat shorter than those observed in 2,5-bis(*o*-amino-phenyl)-1,3,4-oxadiazole tosyl-*N*-L-leucine tetraamide reported by Zhao et al. [18] and they are also much shorter than those observed in a great number of organic compounds [19]. It is believed that the strong

electron-withdrawing effect of the oxadiazole ring increases the phenyl C–H acidity.

4. Conclusion

In non-peptide AII receptor antagonists the crucial role played by the spacers in conferring high affinity for the angiotensin receptor is well established. A concrete knowledge of conformational preferences and electronic properties of this moiety is therefore essential.

In this regard, the present work gives us significant advances regarding structural possibilities of the oxadiazolic system in the development of new drug candidates. Although the molecular structures of **1** and **2** are quite similar, we could observe subtle but important differences. It is worth noting the significant intermolecular hydrogen bond interaction in the case of **2** accounting for the higher co-planarity of the three-ring system in comparison with **1**. Several derivatives of **1** and **2** (like **3** and **4**) are actually undergoing pharmacological evaluation. Appropriate analysis of the results presented in this work offers us a rational approach to achieving optimization of the desired antagonist properties of our model compounds.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge support for this work from the CNPq and PRONEX.

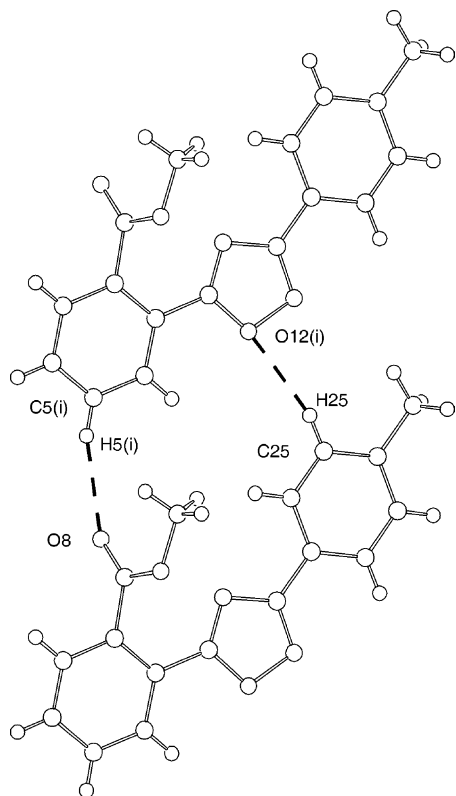


Fig. 4. Hydrogen bond interaction of methyl 2-[3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzoate (**2**) showing the dimer formation. Symmetry code: (i) $x, y - 1, z$.

References

- [1] R.R. Wexler, W.J. Greenlee, J.D. Irvin, M.R. Goldberg, K. Prendergast, R.D. Smith, P.B.M.W.M. Timmermans, *J. Med. Chem.* 39 (1996) 625.
- [2] D. Regoli, W.K. Park, F. Rioux, *Pharmacol. Rev.* 26 (1974) 69.
- [3] P.B.M.W.M. Timmermans, P.C. Wong, A.T. Chiu, W.F. Herblin, P. Benfield, D.J. Carini, R.J. Lee, R.R. Wexler, J.A. Saye, R.D. Smith, *Pharmacol. Rev.* 45 (1993) 205.
- [4] J.V. Duncia, A.T. Chiu, D.J. Carini, J.B. Gregory, A.L. Johnson, W.A. Price, G.J. Wells, P.C. Wong, J.C. Calabrese, P.B.M.W.M. Timmermans, *J. Med. Chem.* 33 (1990) 1312.
- [5] D.J. Carini, J.V. Duncia, P.E. Aldrich, A.T. Chiu, A.L. Johnson, M.W. Pierce, W.A. Price, J.B. Santella, G.J. Wells, R.R. Wexler, P.C. Wong, W.-E. Yoo, P.B.M.W.M. Timmermans, *J. Med. Chem.* 34 (1991) 2525.
- [6] D. Middlemiss, S.P. Watson, *Tetrahedron* 50 (1994) 13049.
- [7] D.S. Dhanoa, S.W. Bagley, R.S.L. Chang, V.J. Lotti, T.-B. Chen, S.D. Kivlighn, G.J. Zingaro, P.K.S. Siegl, A.A. Patchett, W.J. Greenlee, *J. Med. Chem.* 36 (1993) 4230.
- [8] E. Meyer, A.C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis*. (2003) 899.
- [9] L.B. Clapp, in: A.R. Katritzky, C.W. Rees (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 6, Pergamon Press, New York, 1984, p. 365.
- [10] J. Hill, in: A.R. Katritzky, C.W. Rees (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 6, Pergamon Press, New York, 1984, p. 427.
- [11] CAD-4 Software, version 5.1/1.2, Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands, 1994.
- [12] A.L. Spek, HELENA: Program for Reduction of CAD-4 Data, University of Utrecht, The Netherlands, 1996.
- [13] G.M. Sheldrick, SHELXS97: Program for the Solution of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, 1990.
- [14] G.M. Sheldrick, SHELXL97: Program for the Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, 1997.
- [15] L. Zsolnai, H. Pritzkow, G. Hutter, ZORTEP: An Interactive ORTEP Program, University of Heidelberg, Germany, 1997.
- [16] L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 565.
- [17] S. Stockhause, M.S. Wickedder, G. Meyer, I. Orgzall, B. Schulz, *J. Mol. Struct.* 561 (2001) 175.
- [18] H. Zhao, Y. Wei, W. Hua, *J. Mol. Struct.* 553 (2000) 109.
- [19] G.R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* 29 (1996) 441.

Synthesis of New 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazole Derivatives as Potential Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists

Emerson Meyer,* Antonio C. Joussef and Hugo Gallardo*

*Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC
- 88040-900, Brazil*

A síntese de potenciais antagonistas dos receptores da angiotensina II derivados de 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis é descrita. Os sistemas do tipo quinoxalinona utilizados como “porção norte” nesses compostos foram alquilados através de um protocolo de transferência de fase líquido-líquido, com bons rendimentos e elevada razão N/O.

The synthesis of new 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential nonpeptide angiotensin II receptor antagonists is described. The quinoxalinone systems used as the “northern” moiety in these compounds were alkylated through a liquid/liquid phase transfer catalysis protocol, with good yields and high N/O ratios.

Keywords: Alkylation, phase transfer catalysis, oxadiazoles, tetrazoles

Introduction

The renin-angiotensin system (RAS) is known to play a crucial role in cardiovascular regulation and the maintenance of blood pressure. Angiotensin II (AII) is the active hormone of the RAS, mediating a variety of physiological functions through

stimulation of specific receptors on the cell surface, which can be blocked by selective receptor antagonists.¹

The discovery by Du Pont of the first orally active, nonpeptide, AII receptor antagonist DuP 753 (Losartan) (Figure 1) opened an exciting new phase of research to investigate AT₁-selective agents for the treatment of hypertension. Since then, a plethora of other AII antagonists have been reported.²

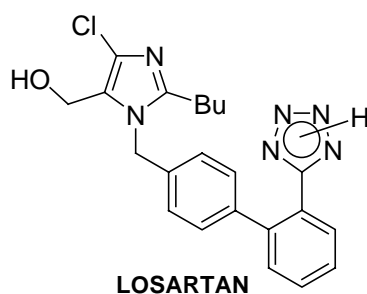


Figure 1.

Recently we have described the synthesis of new potential nonpeptide angiotensin II receptor antagonists containing heterocyclic spacers, particularly 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazole derivatives.³ In the present study, we have undertaken the synthesis of a number of new AII receptor antagonist analogues in which the disubstituted oxadiazole moiety has been retained while modifications have been made to the so called “northern moiety” (**1-3**) and in the acidic group (**4**) attached to the heterocyclic spacer (Figure 2).

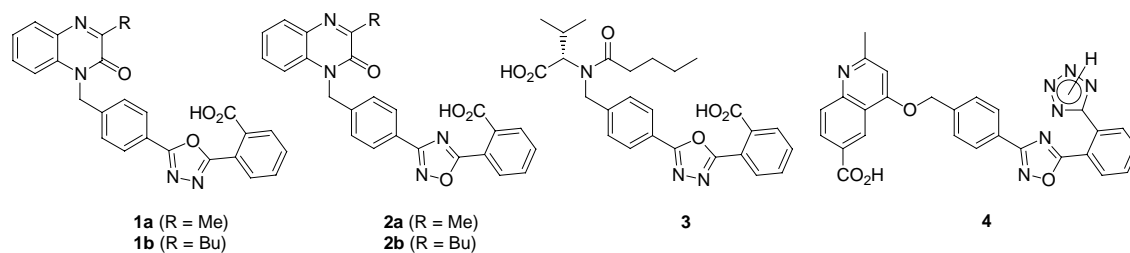
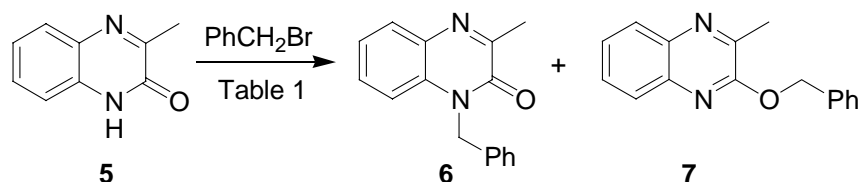


Figure 2.

Results and Discussion

In the synthesis of the target molecules **1a**, **1b**, **2a** and **2b** the key step consists of the alkylation of the 3-alkylquinoxalinones **3** and **8** with the benzylic bromides **6** and **7** (Scheme 2). However, it's well known that alkylation of quinoxalinones and related heterocycles⁴ commonly affords a mixture of the *N*- and *O*-alkylated products due to their ambident anionic character.

Most of the conventionally used methods for the alkylation of quinoxalinones involve strong bases and consequently dry solvents and an inert atmosphere. Even so, unacceptable lack of regioselectivity is usually found. With this in mind, we started a search for more convenient and efficient methodologies, focusing enhancement of *N*-regioselectivity, for the alkylation of quinoxalinones. Our first attempt was based on Rutar and Kikelj's report describing the regioselective *N*-alkylation of benzoxazines, under solid/liquid phase transfer catalysis.⁵ As a model reaction, we performed the alkylation of the 3-methyl-1*H*-quinoxalin-2-one (**3**) with benzyl bromide (Scheme 1).



Scheme 1.

Table 1. Reaction conditions for the alkylation of **5**

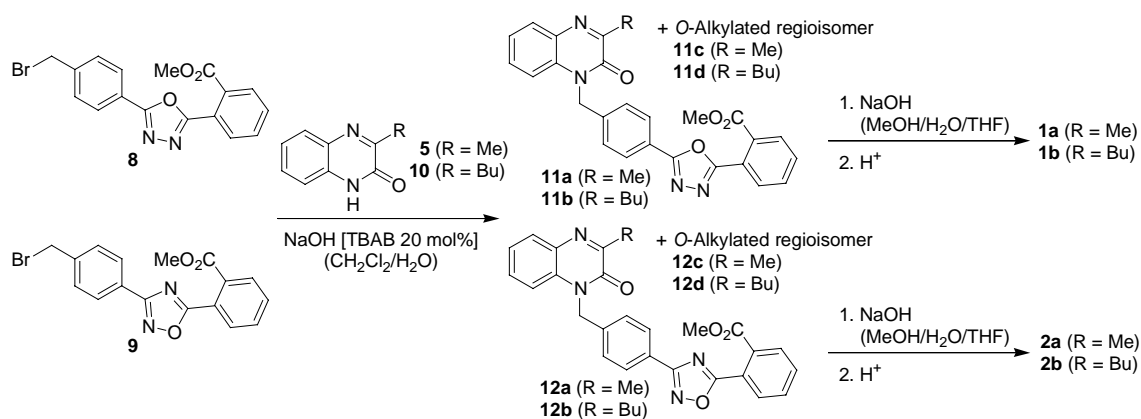
Entry	Conditions	6 ^a	7 ^a
1	K ₂ CO ₃ /TEBAB (20 mol%) CH ₃ CN 60 °C (6 h)	73	27
2	NaOH/TBAB (20 mol%) CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O 25 °C (12 h)	83	17

^a Describes the relative ratio of the isolated products.

In the presence of K₂CO₃ and a catalytic amount of TEBAB (benzyltriethylammonium bromide) (20 mol%) in hot CH₃CN we obtained, after 6 h, 79% of the alkylated derivatives (**6** and **7**) in a ratio of 73:27, favoring the desired *N*-alkylated product (**6**) (Table 1, entry 1). In fact, this ratio is somewhat poorer than that obtained using NaH or K₂CO₃ in DMF, although the overall yield is similar.⁴ In order to further develop this methodology, we carried out the same reaction in a liquid/liquid two phase system (CH₂Cl₂/H₂O), at room temperature with TBAB (tetrabutylammonium bromide) (20 mol%) as the phase transfer catalyst, and with NaOH as the base. Although the overall yield of the alkylated derivatives was only slightly better (81%-isolated yield, after 12 h), the N/O ratio obtained was significantly higher (83:17-after chromatographic separation) (Table 1, entry 2). Based on this encouraging result, we examined the performance of other “quats”, such as TBPB (tetrabutylphosphonium bromide), TBAHS (tetrabutylammonium hydrogensulphate), TBBC (benzyltributylammonium chloride) and TEBAB, regarding their N/O regioselectivities.

Surprisingly, all “quats” showed similar N/O-ratios (about 83:17-determined by GC) and, as expected, no reaction was observed in the absence of quaternary salt. In all cases the parent quinoxalinone was not detected in the organic phase.⁶ On considering the solubility of the quinoxalinone **5** in aqueous alkali, we can suggest that an extraction-type mechanism is operating, i.e., the deprotonation of **5** takes place in the aqueous phase and then the anion is extracted into the organic phase.⁷

In virtue of the simplicity of the PTC protocol, we elected this methodology for the synthesis of the target molecules **1a**, **1b**, **2a** and **2b**, as shown in Scheme 2.



Scheme 2.

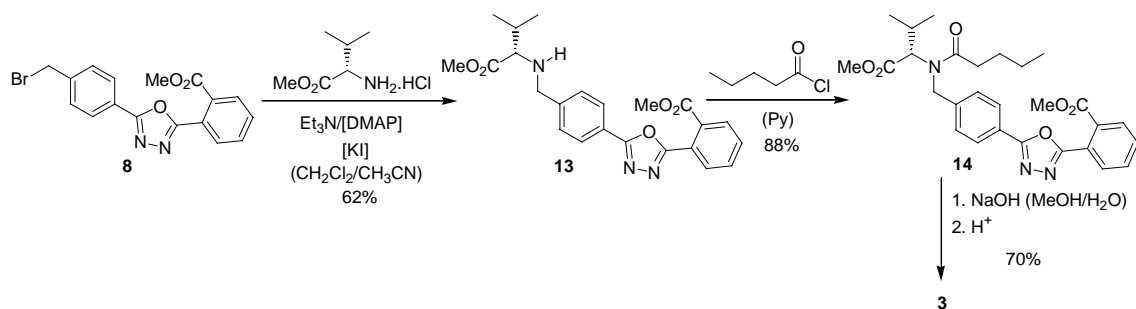
Table 2. Yields for alkylation and hydrolysis reactions.

Entry	Halide	Quinoxalinone	<i>N</i> -Alkylated product / yield (%)	<i>O</i> -Alkylated product / yield (%)	Acid / yield (%)
1	8	5	11a / 76	11c / 16	1a / 93
2	8	10	11b / 68	11d / Not isolated	1b / 93
3	9	5	12a / 69	12c / 12	2a / 93
4	9	10	12b / 66	12d / Not isolated	2b / 91

The alkylation of the quinoxalinones **5** and **10**⁸ with the halides **8** and **9**³ was performed at room temperature in a biphasic system (CH₂Cl₂/H₂O) with TBAB as the phase transfer catalyst (20 mol%). After 12 h, TLC indicated the completion of the reaction.

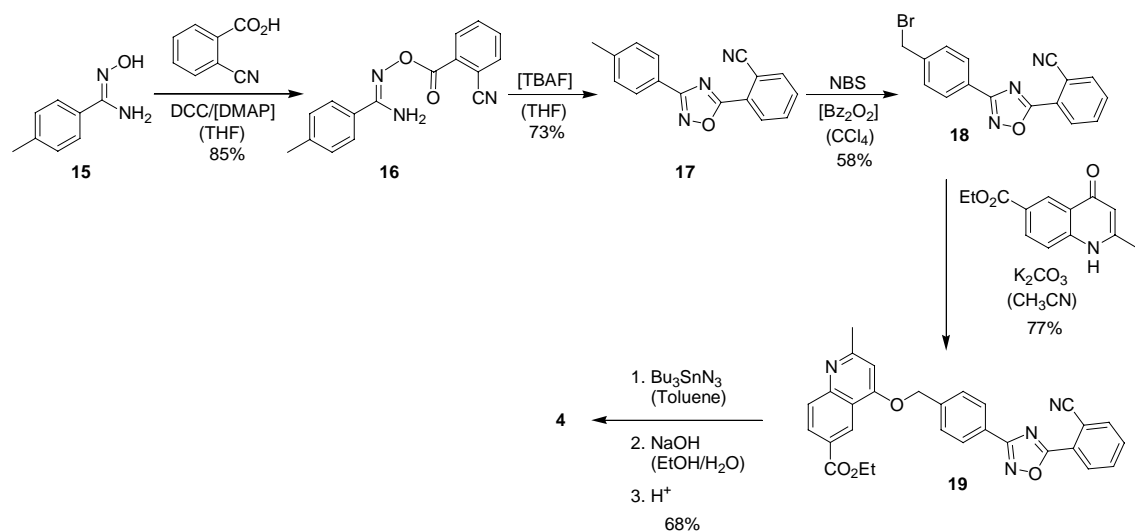
The yields and regioselectivities were in the same range as those observed in the model reaction (Table 2). The regioisomers were easily separated by flash chromatography (except in the case of the quinoxalinone **10**, entries 2 and 4, where the R_f values of the halides **8** and **9**, and the *O*-alkylated products **11d** and **12d** are too close). In the ¹³C NMR spectra of **11a**, **11b**, **12a** and **12b** the benzylic signal at ca. δ 45 ppm was consistent with *N*- rather than *O*-alkylation (in this case the benzylic signal is observed at ca. δ 70 ppm). Furthermore, these assignments were confirmed by NOESY experiments, based on cross peaks connecting the *N*-benzylic methylene group protons and the proton at the C-8 position of the quinoxalinone ring. The hydrolysis of the *N*-alkylated products **11a**, **11b**, **12a** and **12b** with NaOH in MeOH/THF/H₂O followed by acidic work-up, afforded the target compounds **1a**, **1b**, **2a** and **2b**, respectively, in excellent yields (Table 2).

The synthesis of the valsartan⁹ analogue **3** was effected following the route outlined in Scheme 3. Alkylation of L-valine methyl ester with the halide **8** was carried out using 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) and a catalytic amount of KI. The secondary amine **13** was acylated with valeryl chloride to furnish **14**. Finally, **14** was converted to the diacid **3** by ester hydrolysis with NaOH in MeOH/H₂O followed by acidic work-up in 70% yield.



Scheme 3.

The synthetic strategy for the construction of the tetrazole derivative **4** is shown in Scheme 4. 4-Methylphenyl amidoxime (**15**)³ was acylated with 2-cyanobenzoic acid¹⁰ in the presence of DCC/DMAP to furnish **16** in 85% yield. Upon treatment with a catalytic amount of TBAF¹¹ the *O*-acylamidoxime **16** underwent cyclization to the 1,2,4-oxadiazole **17** with a 73% yield. The methyl group of **17** was brominated with *N*-bromosuccinimide (NBS) in the presence of benzoyl peroxide to furnish **18**, which through the reaction with ethyl 2-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-6-carboxylate¹² in the presence of K₂CO₃ in CH₃CN gave the *O*-alkylated product **19** as the only regioisomer. Finally, **19** was converted to the tetrazole **4** through the reaction with tributyltin azide and the subsequent ester hydrolysis, in 68% overall yield.



Scheme 4.

Conclusion

In summary, we describe a new, easy to perform and efficient procedure, based on phase transfer catalysis, for the alkylation of quinoxalinones. This mild, less hazardous methodology seems to be a good alternative to the commonly applied NaH/DMF system, furnishing comparable N/O ratios. Additionally, we report the synthesis of new 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. These compounds are currently under pharmacological evaluation, and the results will be published elsewhere.

Experimental

General

Melting points were measured using a Kofler hot-stage apparatus (Microquímica APF-301) and are uncorrected. Each analytical sample was homogeneous as confirmed by TLC performed on silica gel (Kieselgel 60 F 254-Merck) plates, which were visualized with UV light. Flash chromatography was performed with Merck silica gel 60 (230-400 mesh). ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker AW-200 (200 MHz) instrument, with tetramethylsilane (TMS) as the internal standard and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker (50.3 MHz) spectrometer. Elemental analyses were within ± 0.4% of theoretical values and were determined on a Perkin-Elmer 2400 instrument. Quinoxalinones **5** and **10** were prepared according to literature procedures.^{4,8}

General procedure for the alkylation of quinoxalinones.

To a solution of quinoxalinone (1.0 mmol), benzylic halide (1.1 mmol) and TBAB (0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), a solution of NaOH (1.1 mmol) in H₂O (1 mL) was added. The biphasic mixture was agitated with a vibromixer at room temperature for 12 h. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with 10 mL portions of CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine (2 x 10 mL) and dried (MgSO₄). The solvent was removed under vacuum and the residue was flash chromatographed on SiO₂ using hexane/EtOAc (7:3 changing on a gradient to 1:1 for **11a**, **11c**, **12a**, **12c** or 4:1 changing on a gradient to 4:3 for **11b**, **12b**) as eluents.

Methyl 2-{5-[4-(3-methyl-2-oxo-1*H*-quinoxalin-1-ylmethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}benzoate (11a**).**

White powder; yield: 76%; mp 191-192 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.68 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 5.57 (s, 2 H), 7.21-8.06 (m, 12 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 22.17, 46.16, 53.25, 114.69, 123.75, 124.11, 124.41, 127.98, 128.17, 130.25, 130.49, 130.91, 131.99, 132.25, 132.86, 133.43, 139.92, 155.68, 158.91, 164.45, 165.06, 167.64; Found: C, 68.81; H, 4.47; N, 12.49. Calc. for C₂₆H₂₀N₄O₄: C, 69.02; H, 4.46; N, 12.38%.

Methyl 2-{5-[4-(3-methylquinoxalin-2-yloxymethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}benzoate (11c**).**

White powder; yield: 16%; mp 149-151 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.72 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.65 (s, 2 H), 7.58-8.15 (m, 12 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.08, 53.38, 67.89, 124.03,

124.30, 127.33, 127.43, 127.75, 128.73, 129.02, 129.66, 130.63, 131.04, 132.10, 132.35, 139.40, 140.28, 141.36, 148.54, 156.32, 164.59, 165.43, 167.89; Found: C, 68.91; H, 4.45; N, 12.13. Calc. for C₂₆H₂₀N₄O₄: C, 69.02; H, 4.46; N, 12.38%.

Methyl 2-{3-[4-(3-methyl-2-oxo-1*H*-quinoxalin-1-ylmethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}benzoate (12a).

White powder; yield: 69%; mp 160-163 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.68 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.57 (s, 2 H), 7.19-8.13 (m, 12 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 22.20, 46.23, 53.32, 114.78, 124.33, 124.48, 126.77, 127.92, 128.60, 130.18, 130.29, 130.69, 132.05, 132.52, 132.83, 132.93, 133.44, 139.22, 155.72, 158.94, 167.71, 168.67, 175.98; Found: C, 69.30; H, 4.54; N, 12.64. Calc. for C₂₆H₂₀N₄O₄: C, 69.02; H, 4.46; N, 12.38%.

Methyl 2-{3-[4-(3-methylquinoxalin-2-yloxymethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}benzoate (12c).

White powder; yield: 12%; mp 150-153 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.72 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 5.64 (s, 2 H), 7.55-8.22 (m, 12 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.09, 53.47, 68.11, 124.68, 127.09, 127.24, 127.46, 128.34, 128.72, 128.86, 129.60, 130.43, 130.82, 132.17, 132.62, 133.01, 139.37, 140.33, 140.64, 148.63, 156.42, 167.92, 169.03, 176.09; Found: C, 68.72; H, 4.46; N, 12.44. Calc. for C₂₆H₂₀N₄O₄: C, 69.02; H, 4.46; N, 12.38%.

Methyl 2-{5-[4-(3-butyl-2-oxo-1*H*-quinoxalin-1-ylmethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}benzoate (11b).

White powder; yield: 68%; mp 125-126 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00 (t, J 7.2 Hz, 3 H), 1.45-1.56 (m, 2 H), 1.74-1.87 (m, 2 H), 3.02 (t, J 7.3 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 5.57 (s, 2 H), 7.16-8.06 (m, 12 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.85, 22.60, 28.78, 33.91, 45.50, 52.59, 113.95, 123.05, 123.46, 123.69, 127.35, 127.50, 129.52, 129.75, 129.85, 130.27, 131.35, 131.61, 132.03, 132.87, 139.37, 154.77, 161.26, 163.81, 164.44, 167.01; Found: C, 70.33; H, 5.23; N, 11.63. Calc. for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 70.43; H, 5.30; N, 11.33%.

Methyl 2-{3-[4-(3-butyl-2-oxo-1*H*-quinoxalin-1-ylmethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}benzoate (12b).

White powder; yield: 66%; mp 139-141 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00 (t, J 7.2 Hz, 3 H), 1.42-1.57 (m, 2 H), 1.76-1.91 (m, 2 H), 3.03 (t, J 7.4 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 5.57 (s, 2 H), 7.18-8.13 (m, 12 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.64, 23.41, 29.59, 34.74, 46.37, 53.46, 114.82, 124.38, 124.56, 124.66, 126.90, 128.02, 128.75, 130.22, 130.46, 130.82, 132.18, 132.64, 132.91, 132.97, 133.68, 139.41, 155.60, 162.11, 167.89, 168.84, 176.11; Found: C, 70.56; H, 5.29; N, 11.64. Calc. for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 70.43; H, 5.30; N, 11.33%.

General procedure for the preparation of carboxylic acids 1a, 1b, 2a, 2b.

A solution of the ester (**11a, b, 12a, b**) (0.50 mmol), NaOH (1.50 mmol) in MeOH (10 mL), THF (5 mL) and H_2O (2 mL) was stirred at r.t. for 24 h. The solvents were evaporated, and the residue was dissolved in H_2O (10 mL). The solution was acidified with aqueous HCl until pH 4, and the resulting precipitate was collected by filtration, washed with H_2O , and dried under vacuum.

2-{5-[4-(3-methyl-2-oxo-1*H*-quinoxalin-1-ylmethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}benzoic acid (1a).

White solid; yield: 93%; mp 204-207 °C (dec); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.52 (s, 3 H), 5.57 (s, 2 H), 7.28-7.96 (m, 12 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.38, 44.81, 114.89, 122.55, 122.74, 123.59, 126.95, 127.77, 128.96, 129.38, 129.69, 130.02, 130.21, 131.52, 132.19, 132.31, 136.63, 139.96, 154.64, 158.05, 163.84, 164.68, 168.41; Found: C, 64.34; H, 4.35; N 11.94. Calc. for C₂₅H₁₈N₄O₄•1.5H₂O: C, 64.51; H, 4.55; N, 12.04%.

2-{5-[4-(3-Butyl-2-oxo-1*H*-quinoxalin-1-ylmethyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}benzoic acid (1b).

White solid; yield: 93%; mp 220-223 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.94 (t, *J* 7.2 Hz, 3 H), 1.31-1.50 (m, 2 H), 1.62-1.86 (m, 2 H), 2.89 (t, *J* 7.8 Hz, 2 H), 5.60 (s, 2 H), 7.36-7.99 (m, 12 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 13.91, 22.10, 28.15, 33.17, 44.81, 114.85, 122.33, 123.04, 123.61, 127.01, 127.86, 129.18, 129.73, 130.47, 131.80, 131.98, 132.31, 132.76, 140.28, 154.32, 160.65, 163.80, 164.04, 167.65; Found: C, 70.01; H, 4.97; N, 11.80. Calc. for C₂₈H₂₄N₄O₄: C, 69.99; H, 5.03; N, 11.66%.

2-{3-[4-(3-Methyl-2-oxo-1*H*-quinoxalin-1-ylmethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}benzoic acid (2a).

White solid; yield: 93%; mp >181 °C (gradual); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.52 (s, 3 H), 5.59 (s, 2 H), 7.29-8.04 (m, 12 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21.39, 44.88, 114.88,

123.58, 123.82, 125.27, 127.55, 127.76, 129.00, 129.67, 129.89, 130.46, 131.89, 132.24, 132.35, 132.46, 133.06, 139.72, 154.65, 158.06, 167.42, 167.61, 176.15; Found: C, 68.50; H, 4.14; N, 13.01. Calc. for C₂₅H₁₈N₄O₄: C, 68.49; H, 4.14; N, 12.78%.

2-{3-[4-(3-butyl-2-oxo-1*H*-quinoxalin-1-ylmethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}benzoic acid (2b).

White solid; yield: 91%; mp >156 °C (gradual); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.95 (t, *J* 7.2 Hz, 3 H), 1.38-1.49 (m, 2 H), 1.68-1.83 (m, 2 H), 2.91 (t, *J* 7.3 Hz, 2 H), 5.60 (s, 2 H), 7.30-8.04 (m, 12 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 13.90, 22.10, 28.17, 33.17, 44.85, 114.90, 123.58, 123.77, 125.64, 127.47, 127.64, 129.15, 129.50, 129.72, 131.69, 132.02, 132.31, 138.33, 139.43, 154.33, 160.63, 167.23, 168.33, 177.54; Found: C, 69.79; H, 4.95; N, 11.86. Calc. for C₂₈H₂₄N₄O₄: C, 69.99; H, 5.03; N, 11.66%.

Methyl (*S*)-2-[[4-[5-(2-carbomethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl] amino-3-methylbutanoate (13).

To a suspension of L-valine methyl ester hydrochloride (593 mg, 3.54 mmol) in dry CH₃CN (10 mL) under Ar at 25 °C, triethylamine (0.49 mL, 3.54 mmol) was added. To the resulting milky suspension, a solution of methyl 2-[5-(4-bromomethylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzoate (**8**) (455 mg, 1.22 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added followed by 4-(dimethylamino)pyridine (50 mg, 0.41 mmol) and some crystals of KI. After being stirred at r.t. for 36 h, the mixture was concentrated under vacuum. The residue was partitioned between CH₂Cl₂ (20 mL) and water (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), the combined organic layers were washed with

brine (3 x 10 mL) and dried (MgSO₄). After solvent removal, the crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with hexane-EtOAc (4:1) to give **13** (320 mg, 62%) as a viscous colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃/CCl₄) δ 0.96 (d, *J* 6.7 Hz, 6 H), 1.88 (s, 1 H), 1.92 (septet, *J* 6.7 Hz, 1 H), 2.99 (d, *J* 6.0 Hz, 1 H), 3.63 (d, *J* 13.8 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.93 (d, *J* 13.8 Hz, 1 H), 7.48-8.04 (m, 8 H); ¹³C NMR (CDCl₃/CCl₄) δ 19.22, 20.03, 32.38, 52.19, 52.79, 53.41, 67.24, 123.08, 124.38, 127.57, 128.13, 129.51, 130.63, 131.03, 132.06, 132.35, 145.12, 164.44, 165.72, 168.03, 176.31; Found: C, 65.09; H, 5.95; N, 9.76. Calc. for C₂₃H₂₅N₃O₅: C, 65.24; H, 5.95; N, 9.92%.

Methyl (S)-2-[[4-[5-(2-carbomethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl]methyl} pentanoylamino-3-methylbutanoate (14).

To a solution of the amine **13** (300 mg, 0.71 mmol) in dry pyridine (5 mL) under N₂ at 0 °C, valeryl chloride (0.19 mL, 1.63 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched by pouring into H₂O (15 mL) and then extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic extracts were washed successively with H₂O (3 x 10 mL), aqueous HCl (5%; 3 x 5 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (3 x 10 mL) and brine (3 x 10 mL). The organic phase was dried (MgSO₄), and the solvent was removed under vacuum. Chromatography of the residue on silica gel using hexane/EtOAc (4:1 → 7:3) as the eluent gave the title compound **14** (316 mg, 88%) as a colorless oil.

¹H NMR analysis of **14** revealed a complex mixture of conformers and/or topomers at room temperature. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 0.92-0.98 (m, 6 H), 1.07 (d, *J* 6.5 Hz, 3 H), 1.37-1.47 (m, 2 H), 1.64-1.71 (m, 2 H), 2.37-2.54 (m, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 3.91

(s, 3 H), 4.52-4.95 (m, 3 H), 7.52-8.11 (m, 8 H); Found: C, 66.11; H, 6.32; N, 8.26.
Calc. for C₂₈H₃₃N₃O₆: C, 66.26; H, 6.55; N, 8.28%.

**(S)-2-{[4-[5-(2-Carboxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl]methyl}pentanoyl
amino-3-methylbutanoic acid (3).**

To a solution of the diester **14** (200 mg, 0.39 mmol) in MeOH (10 mL), a solution of NaOH (47 mg, 1.17 mmol) in H₂O (2 mL) was added, and the resulting mixture was heated at 50 °C for 18 h. After cooling, the solvent was evaporated under vacuum, and the residue was taken up with H₂O (10 mL) and acidified with aqueous HCl to pH 4. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with H₂O, and dried under vacuum to afford **3** (132 mg, 70%) as a colorless crystalline solid.

mp 99-102 °C; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2962, 2872, 1724, 1612, 1266 (KBr); ¹H NMR analysis of **3** revealed a complex mixture of conformers and/or topomers at room temperature. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 0.89-1.08 (m, 9 H), 1.28-1.47 (m, 2 H), 1.53-1.59 (m, 2 H); 2.29-2.53 (m, 3 H), 4.47 (br, s, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 7.53-8.06 (m, 8 H); Found: C, 62.63; H, 5.97; N, 8.33. Calc. for C₂₆H₂₉N₃O₆•H₂O: C, 62.76; H, 6.28; N, 8.44%.

(O-2-Cyanobenzoyl)-4-methylphenyl amidoxime (16).

A mixture of 4-methylphenyl amidoxime (**15**) (1.50 g, 10.0 mmol), 2-cyanobenzoic acid (1.40 g, 9.52 mmol), DCC (2.06 g, 10.0 mmol) and DMAP (116 mg, 0.95 mmol) in dry THF (60 mL) was stirred at room temperature for 12 h under N₂. The DCU was filtered off and washed with THF. The filtrate was evaporated and the residue was recrystallized twice from acetone/H₂O to furnish the title compound **16** (2.26 g, 85%) as a white solid.

mp 135-137 °C; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3322, 2932, 2854, 2228, 1742, 1614, 1262 (KBr); ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.40 (s, 3 H), 5.71 (br, s, 2 H), 7.23-8.41 (m, 8 H).

2-[3-(4-Methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzonitrile (17).

To a solution of **16** (2.00 g, 7.16 mmol) in THF (50 mL), under N_2 , TBAF (1 M in THF, 0.72 mL, 0.72 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h and then poured into EtOAc (60 mL). The organic phase was washed with H_2O (3 x 20 mL), brine (3 x 20 mL) and then dried (MgSO_4). The solvent was evaporated under vacuum and the residue was crystallized from acetone/ H_2O to afford the product **17** (1.37 g, 73%) as a white solid.

mp 165-167 °C; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2922, 2226, 1594, 1362, 780 (KBr); ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.44 (s, 3 H), 7.30-8.36 (m, 8 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22.32, 112.44, 117.47, 124.20, 126.79, 128.33, 130.35, 130.77, 133.12, 133.73, 135.91, 142.63, 169.95, 173.08; Found: C, 73.28; H, 4.13; N, 16.02. Calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: C, 73.55; H, 4.24; N, 16.08%.

2-[3-(4-Bromomethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzonitrile (18).

A mixture of **17** (1.00 g, 3.83 mmol), NBS (681 mg, 3.83 mmol) and benzoyl peroxide (92 mg, 0.38 mmol) in CCl_4 (25 mL) was refluxed for 4 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed under vacuum, and the residue was taken up with CH_2Cl_2 (30 mL). The organic phase was washed with 0.5 N aqueous NaOH (3 x 20 mL), brine (3 x 20 mL) and then dried (MgSO_4). The solvent was evaporated to give 755 mg (58%, 89% purity) of crude **18** as a white powder, suitable for use without further purification.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.55 (s, 2 H), 7.53-8.36 (m, 8 H).

Ethyl 4-{4-[5-(2-cyanophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzyloxy}-2-methylquinoline-carboxylate (19).

A mixture of **18** (306 mg, 0.90 mmol), ethyl 2-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-6-carboxylate (200 mg, 0.86 mmol) and powdered K_2CO_3 (297 mg, 2.15 mmol) in anhydrous CH_3CN (10 mL) was heated under reflux for 5 h under Ar. After being allowed to cool to room temperature, the reaction mixture was poured into H_2O , and the resulting precipitate was filtered off, washed with H_2O and recrystallized from EtOH to afford **19** (327 mg, 77%) as a white powder.

mp 210-213 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (t, J 7.1 Hz, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 4.45 (q, J 7.1 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 7.65-8.37 (m, 10 H), 8.98 (s, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.06, 26.83, 61.87, 70.47, 103.06, 112.40, 117.42, 119.85, 125.62, 126.50, 127.10, 127.54, 128.34, 128.86, 129.01, 130.31, 130.74, 133.27, 133.75, 135.91, 139.67, 151.53, 162.49, 163.30, 167.04, 169.48; Found: C, 71.27; H, 4.48; N, 11.78. Calc. for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 71.01; H, 4.52; N, 11.42.

2-Methyl-4-{4-[5-(2H(1H)-tetrazol-5-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzyloxy} quinoline-6-carboxylic acid (4).

To a solution of Bu_3SnN_3 (0.49 mL, 1.78 mmol) in anhydrous toluene (10 mL), under Ar, **19** (250 mg, 0.51 mmol) was added. After stirring at reflux for 72 h, the solvent was removed under vacuum and the residue was taken up in EtOH (10 mL). To the resulting suspension a solution of NaOH (300 mg, 7.50 mmol) in H_2O (5 mL) was added and the

mixture was kept at 60 °C for 24 h. The solvents were removed under vacuum, the residue was taken up in H₂O (10 mL) and heptane (10 mL) and the resultant biphasic mixture was stirred overnight. The aqueous phase was separated and acidified to pH 3 with aqueous HCl. The resulting precipitate was filtered off, washed with H₂O and heptane and then dried under vacuum to furnish **4** (174 mg, 68%) as an off-white solid. mp >250 °C; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3385, 1651, 1603, 1354 (KBr); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.63 (s, 3 H), 5.51 (s, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 7.74-8.18 (m, 10 H), 8.74 (s, 1 H); Found: C, 63.81; H, 3.97; N, 19.08. Calc. for C₂₇H₁₉N₇O₄: C, 64.15; H, 3.79; N, 19.40%.

Acknowledgements

The authors are indebted to PRONEX (Brazil) and CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) for financial support of this work.

References

1. Burnier, M.; *Circulation* **2001**, *103*, 904; Goodfriend, T. L.; *Am. J. Hypertens.* **2000**, *13*, 442.
2. Wexler, R. R.; Greenlee, W. J.; Irvin, J. D.; Goldberg, M. R.; Prendergast, K.; Smith R. D.; Timmermans, P. B. M. W. M.; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 625; Kurup, A.; Garg, R.; Carini, D. J.; Hansch, C.; *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2727; Bourdonnec, B. L.; Meulon, E.; Yous, S.; Goossens, J. F.; Houssin, R.; Hénichart, J. P.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2685.

3. Meyer, E.; Joussef, A. C.; Gallardo, H.; *Synthesis* **2003**, 899; Meyer, E.; Joussef, A. C.; Gallardo, H.; Bortoluzzi, A. J.; *J. Mol. Struct.* **2003**, 655, 361.
4. Katoh, A.; Yoshida, T.; Ohkanda, J.; Nishio, T.; *Heterocycles* **1997**, 44, 357; Chen, P.; Barrish, J. C.; Iwanowicz, E.; Lin, J.; Bednarz M. S.; Chen, B. C.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4293; Lawrence, D. S.; Copper, J. E.; Smith, C. D.; *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 594; Guo, Z. X.; Cammidge, A. N.; McKillop, A.; Horwell, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6999.
5. Rutar A.; Kikelj, D.; *Synth. Commun.* **1998**, 28, 2737.
6. Control experiments were carried out to ensure that the product distribution was not influenced by further equilibration under the reaction conditions.
7. Rabinovitz, M.; Cohen, Y.; Halpern, M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 960.
8. Kim, K. S.; Qian, L.; Bird, J. E.; Dickinson, K. E. J.; Moreland, S.; Schaeffer, T. R.; Waldron, T. L.; Delaney, C. L.; Weller, H. N.; Miller, A. V.; *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2335.
9. Bühlmayer, P.; Furet, P.; Criscione, L.; de Gasparo, M.; Whitebread, S.; Schmidlin, T.; Lattmann, R.; Wood, J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 29.
10. Carpino, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2196.
11. Gangloff, A. R.; Litvak, J.; Shelton, E. J.; Sperandio, D.; Wang, V. R.; Rice, K. D.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1441.
12. Hauser, C. R.; Reynolds, G. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2402.