



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

BIANCA MICAELA MACARIO GONÇALVES ACIOLI

SÍNTESE VERDE E ASSINALAMENTO COMPLETO DE
NOVOS OXADIAZÓIS 2,3-ENOPIRANOSÍDEOS

Recife

2021

BIANCA MICAELA MACARIO GONÇALVES ACIOLI

**SÍNTESE VERDE E ASSINALAMENTO COMPLETO DE
NOVOS OXADIAZÓIS 2,3-ENOPIRANOSÍDEOS**

Monografia apresentada à coordenação do curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciado (a) em Química.

Orientador: Prof(a). Dr(a). João Rufino de Freitas Filho

Recife

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A181s

Acioli, Bianca Micaela Macario Gonçalves
SÍNTESE VERDE E ASSINALAMENTO COMPLETO DE NOVOS OXADIAZÓIS 2,3
ENOPIRANOSÍDEOS / Bianca Micaela Macario Gonçalves Acioli. - 2021.
58 f. : il.

Orientador: Jao Rufino de Freitas Filho.
Inclui referências, apêndice(s) e anexo(s).

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, , Recife,
2022.

1. Síntese Verde. 2. Micro-Ondas. 3. 1,2,4-Oxadiazol. 4. 2,3-Enopiranosídeo. I. Filho, Jao Rufino de
Freitas, orient. II. Título

CDD

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**

FOLHA DE APROVAÇÃO

BIANCA MICAELA MACARIO GONÇALVES ACIOLI

**SÍNTESE VERDE E ASSINALAMENTO COMPLETO DE NOVOS OXADIAZÓIS
2,3-ENOPIRANOSÍDEOS**

Aprovado em: 22 de dezembro de 2021.

Banca Examinadora

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho – Orientador

UFRPE - Dois Irmãos

Prof. Dr. Jucleiton José Rufino de Freitas – 1º avaliador (a)

UFRPE - UACSA

Prof.^a Dr.^a Giselle Barbosa Bezerra – 2º avaliador (a)

AESA/ ETE Prof. Francisco Jonas Feitosa Costa

Dedico este trabalho para os que me acompanharam e que me ensinaram a ver tudo sobre outras perspectivas; e, para a minha dedicação e perseverança durante todo caminho da graduação. Não foi uma jornada fantástica pela Terra Média, mas valeu a pena.

AGRADECIMENTOS

Durante os anos mais turbulentos da minha vida, certamente uma página só não iria contemplar todas as pessoas que adicionaram experiências para a minha formação humana e profissional, porém vou tentar abraçá-los do mesmo modo que fizeram a mim.

Primeiramente, agradeço a Deus e Nossa Senhora por terem me ajudado e protegido nessa jornada;

Também ao meu orientador, o Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho pela orientação e apoio na realização deste trabalho;

Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) da FACEPE, pela oportunidade de realização do projeto;

Ao grupo hiper prestativo do Laboratório de Eco Química e Síntese da UFRPE, de onde observei e aprendi atentamente a fim de desenvolver um trabalho bem estruturado. Especialmente à Aldicéia, André, Giselle, Leonardo, Marcílio, Mauricélia, Rodrigo, Paula e muitos outros, que aguentaram as insistentes perguntas de uma estagiária iniciante;

Aos professores, alunos e técnicos do LaMTESA e do LAMBAQ, por serem solícitos às demandas de reações, análises e emergências com equipamentos;

Também as amizades que ampliei e amadureci durante esses anos de graduação na UFRPE, Ana Beatriz, Danielle, Eddie, Eduardo, Filipe, Gilbervan, Irina, Jeane, Kauanny, João, Maria Eduarda, Mechele, Mikaella, Teógenes, Robson, Vitória Karst e muitos outros. Além disso, às amigas da esfera pessoal, Laura, Thaynara, Vitória Luiza e Vitória Gomes, que de certa forma aguentaram todas as frustrações, reclamações e medos que eu tive em relação ao curso e a pesquisa. Obrigada por sempre me escutarem e darem força nos momentos difíceis significou muito;

Ao Prof. Dr. Jucleiton José Rufino de Freitas e a Prof.^a Dr^a Giselle Barbosa que se dispuseram a me avaliar nessa etapa crucial;

Claro, também a minha mãe e meus irmãos, que me tentaram me apoiar na mesma medida que eu os apoiava. Obrigada enfim, a todos que me ajudaram a crescer e aguentar esses anos difíceis.

RESUMO

Na química dos carboidratos, o O-glicosídeo 2,3-insaturado é uma molécula orgânica vital com aplicações biológicas variadas que podem ser aprimoradas utilizando outros grupos funcionais que se ligam por meio da ligação glicosídica. Neste trabalho foi desenvolvido o uso do grupo funcional 1,2,4-Oxadiazol como aglicona conectada ao grupo sacarídeo, tendo em vista que possui múltiplas aplicações, quer seja na química medicinal, na química de novos materiais ou também, na química agrícola. Descreve-se também a síntese e caracterização de diferentes arilamidoximas, precursoras do anel oxadiazólico; do 1,2,4-oxadiazol e do anel 2,3-enopiranosídeo, como reações sequenciadas. Derivando-se da síntese de arilamidoximas, os resultados foram obtidos em bons rendimentos (80-90%) quando comparado com resultados já descritos na literatura. Os seis exemplares do 3,5-Dissubstituído-1,2,4-oxadiazol foram sintetizados através da metodologia de aquecimento sem solvente e sem base, o qual se constitui num método inovador para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis, com rendimento variando entre 40-70%. Depois de sintetizado os 1,2,4-oxadiazóis, foram reagidos com o tri-*o*-Acetil-D-Glicol em presença da Montmorillonita K-10, como catalisador, utilizando o micro-ondas focado sob diferentes condições de reações, com rendimento de 25-50%. As estruturas dos compostos obtidos foram esclarecidas através de técnicas espectroscópicas convencionais: Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C . Apesar da divergência entre os rendimentos obtidos, esse projeto demonstra a importância da adoção da síntese verde e eco consciente, visando à preservação do meio ambiente e a segurança dos colaboradores para a construção de uma química inclusiva e plural.

Palavras-chave: Síntese Verde; Micro-Ondas; 1,2,4-Oxadiazol; 2,3-Enopiranosídeo.

ABSTRACT

In carbohydrate chemistry, the 2,3-unsaturated O-glycoside is a vital organic molecule with varied biological applications that can be enhanced by utilizing other functional groups that are linked through the glycosidic bond. In this work, the use of the 1,2,4-Oxadiazole functional group as an aglycone connected to the saccharide group was developed, considering that it has multiple applications, whether in medicinal chemistry, in the chemistry of new materials or also in agricultural chemistry. The synthesis and characterization of different arylamidoximes, precursors of the oxadiazole ring, are also described; of 1,2,4-oxadiazole and of the 2,3-enopyranoside ring, as sequenced reactions. Deriving from the synthesis of arylamidoximes, the results were obtained in good yields (80-90%) when compared with results already described in the literature. The six specimens of 3,5-Disubstituted-1,2,4-oxadiazole were synthesized through the methodology of heating without solvent and without base, which constitutes an innovative method to obtain 1,2,4-oxadiazoles, with yield ranging from 40-70%. After synthesizing the 1,2,4-oxadiazoles, they were reacted with tri-*o*-Acetyl-D-Glucal in the presence of Montmorillonite K-10, as a catalyst, using a focused microwave under different reaction conditions, with yield of 25-50%. The structures of the compounds obtained were clarified using conventional spectroscopic techniques: Infrared and ¹H and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance. Despite the divergence between the yields obtained, this project demonstrates the importance of adopting green and eco-conscious synthesis, aiming at the preservation of the environment and the safety of employees for the construction of an inclusive and plural chemistry.

Keywords: Green Synthesis, Microwave, 1,2,4-Oxadiazole, 2,3-Unsaturated-Enopyranoside.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1	Publicações de artigos com “green chemistry” como palavra-chave por país nos últimos dez anos	19
Figura 2	Estrutura da Amidoxima e seus derivados sintéticos	20
Figura 3	Esquema de obtenção de arilamidoximas por Srivastava (2009)	21
Figura 4	Estrutura química do anel do 3,5-dissubstituído-1,2,4-Oxadiazol	22
Figura 5	Isômeros Constitucionais do 1,2,4-Oxadiazol	22
Figura 6	Primeiros exemplos de 1,2,4-oxadiazóis utilizados como fármacos	23
Figura 7	Estruturas químicas dos compostos Fidianidinas A e B	24
Figura 8	Publicações e Citações de artigos com o termo “1,2,4-oxadiazole” entre 2012 - 2021	25
Figura 9	Síntese de 1,2,4-Oxadiazol segundo Barros <i>et al.</i> (2014)	26
Figura 10	Reação abordada com o éster glicólico	26
Figura 11	Exemplos de Monossacarídeos, os carboidratos mais simples.	27
Figura 12	Classificação dos Monossacarídeos a partir da aglicona	28
Figura 13	Reação de obtenção do 2,3-Enopiranosídeo Insaturado por Toshima <i>et al.</i> (1995)	28
Figura 14	Exemplos de aril-nitrilas utilizadas na preparação de 1,2,4-oxadiazóis	33
Figura 15	Proposta de mecanismo para síntese das amidoximas	37
Figura 16	Espectro infravermelho A ₁	39
Figura 17	Reação de obtenção dos 1,2,4-Oxadiazóis	40
Figura 18	Proposta de mecanismo de síntese dos 1,2,4-Oxadiazóis	40
Figura 19	CCD – Formação de Dímeros e Produtos	41
Figura 20	Espectro IV de O ₁	42

Figura 21	Espectro IV do Éster Glicólico	43
Figura 22	Espectro RMN ^1H de O_1	44
Figura 23	Espectro RMN ^{13}C de O_1	45
Figura 24	Rearranjo de Ferrier	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Quadro comparativo entre metodologias e seus rendimentos para amidoximas	34
Tabela 2	Teste de Ponto de Fusão para Amidoximas	37
Tabela 3	Condições do Aplicadas no Micro-Ondas Focado	41
Tabela 4	Condições reacionais para 2,3-enopiranosídeos	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt	Acetato de Etila
Ac ₂ O	Anidrido Acético
CC	Cromatografia em Coluna
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
FTIR	Espectrômetro de Infravermelho com Transformada de Fourier
Hex	Hexano
IV	Infravermelho
kHz	Quilo Hertz
MHz	Mega Hertz
M.F	Micro-ondas focado
Ppm	Partes por milhão
P.F	Ponto de fusão
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância de Magnética Nuclear de Carbono-13
s	Simpleto
t	Tripleto
d	Dupleto
m	Multiplete

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 OBJETIVOS GERAIS	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
3.1 QUÍMICA VERDE	18
3.2 AMIDOXIMA	20
3.3 1,2,4-OXADIAZOL	22
3.4 O-GLICOSÍDEO 2,3-INSATURADO	26
4 MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1 REAGENTES E SOLVENTES.....	29
4.2 INSTRUMENTOS UTILIZADOS	29
4.3 COLETA DE DADOS - PRODUÇÃO ACADÊMICA NA QUÍMICA VERDE	30
4.4 PROCEDIMENTOS PARA SÍNTESE DAS ARILAMIDOXIMAS.....	30
4.4.1 Síntese pela metodologia clássica	30
4.4.2 Síntese por Cavitação	30
4.5 SÍNTESE DO 1,2,4-OXADIAZOL EM M.F	31
4.6 SÍNTESE DO 3,4,6-TRI-O-ACETIL-D-GLICAL POR CAVITAÇÃO	32
4.7 SÍNTESE DE 2,3-ENOPIRANOSÍDEO EM M.F.....	32
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
5.1 SÍNTESES DE ARILAMIDOXIMAS	33
5.2 SÍNTESE DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS-3,5-DISSUBSTITUÍDOS.....	39
5.3 SÍNTESE DOS 2,3-ENOPIRANOSÍDEOS INSATURADOS	45
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47

REFERÊNCIAS	49
ANEXO A - BOOKMARK EPA GREEN CHEMISTRY	53
APÊNDICE A – SUGESTÃO DA ROTA SINTÉTICA ABORDADA.....	54
APÊNDICE B – ESPECTRO IV – A2	54
APÊNDICE C – ESPECTRO IV – A3.....	55
APÊNDICE D – ESPECTRO IV – A4	55
APÊNDICE E – ESPECTRO IV – A5	56
APÊNDICE F – ESPECTRO IV – A6	56
APÊNDICE G – ESPECTRO IV – A7.....	57
APÊNDICE H – ESPECTRO IV – A8	57
APÊNDICE I – ESPECTRO IV – A9.....	58

1 INTRODUÇÃO

A Química é uma ciência com aplicações múltiplas em diversas áreas de pesquisa e desenvolvimento humano. A produção científica motivada pela curiosidade e a vontade de solucionar problemas que afligem a sociedade e os próprios pesquisadores, é essencial para o estabelecimento do bem-estar social e qualidade de vida. Sendo assim, tornam-se incabível a postura longínqua e inconsequente do desenvolvimento da química sintética e sua relação com problemas socioambientais que possa ocasionar.

A discussão sobre os impactos ambientais gerados pela indústria química e de alternativas práticas que possibilitem o convívio do ser humano com a natureza e ainda garantir os avanços científicos e tecnológicos, ganhou espaço entre os congressos internacionais e bancadas de laboratórios.. Desde que o escritório da Agência de Proteção Ambiental norte-americana, *Environmental Protection Agency* (EPA), lançou uma linha de incentivo a projetos que seguissem a ideia de diminuir a poluição, promover a prevenção de descarte de resíduos tóxicos nas rotas sintéticas e utilizar meios enzimáticos para realizar as reações; a divulgação de trabalhos relacionados à química verde expandiu-se (Anastas e Levy, 2009). Sendo possível que diversas áreas da química, especialmente a orgânica e suas subáreas, demonstrassem um bom desenvolvimento na discussão da química verde, porém ainda fragmentado (Anastas, 2010)

A Química Verde é definida como a projeção de meios reacionais e técnicas de síntese bio-enzimáticas que oferecem novas maneiras de obter a entidade química pretendida, mas com a alternativa de ser menos poluentes ou não poluentes e diminuir o custo energético, quando executadas em larga escala (Anastas e Williamson, 1996). Visando obedecer então, alguns dos doze princípios estabelecidos pela comunidade do *green chemistry* (Anexo A), a busca por catalisadores que possam ser reutilizados e metodologias que consumam menos energia e/ou solventes, deram oportunidade do desenvolvimento deste trabalho. Por Prado (2003), a química verde desempenha papel além dos princípios ambientais.:

Dentro dos princípios da necessidade de um desenvolvimento sustentável, tem-se como regra que a química deve manter e melhorar a qualidade de vida [...] tem a preocupação do desenvolvimento de tecnologias e processos incapazes de causar poluição. Idealmente, a aplicação dos princípios da química verde conduz à regulamentação, ao controle para não causar a uma remediação desnecessária [...] além do impacto econômico.

Visualizando a perspectiva brasileira no desenvolvimento de tais pesquisas, pesquisadores brasileiros entram no trajeto da química verde, principalmente no uso de catalisadores sólidos, bem como a modificação de procedimentos sintéticos para o aumento de suas reações e a eliminação do uso de solventes orgânicos utilizados (Lenardão *et al*, 2003). Porém, no cenário mundial, o Brasil permanece em caminhos indefinidos por não possuir políticas de incentivo próprias pra gerenciamento ou descarte dos resíduos, ficando sob responsabilidade dos institutos de ensino e pesquisa o controle mínimo.

Assim, trabalhos desenvolvendo a perspectiva sintética de novas moléculas que apliquem uma alternativa segura e sustentável para a obtenção de blocos moleculares com potencialidades diversas, usando metodologias com poucos solventes e reagentes para obter, como por exemplo, os 1,2,4-oxadiazóis e seus derivados, têm sido cada vez mais estudados. Pace e Pietro (2009) atribuem ao anel oxadiazólico, as diversas aplicações medicinais e na química de materiais e agrícola, por sua capacidade de sofrer rearranjos moleculares, sendo possível então agir como: agente antimicrobiano, antidiabético, anti-inflamatório, antitumoral, anticancerígeno, antifúngico e muitos outros.

A utilização dos 1,2,4-oxadiazóis vem se evidenciando nas sínteses de novos materiais funcionais por suas capacidades de participar como centros farmacofórico ou por permitir a mudança da geometria e polarizabilidade molecular (Cunha e de Aguiar, 2015). Muitos dos 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos apresentam atividade biológica, como atividade anticâncer e antitumorais em células humanas (Rasool *et al*, 2017),. Além de também serem utilizados para fins agrícolas, com as suas atividades acaricidas antimicrobianas e inseticidas, segundo os pesquisadores Krolenko, Vlasov e Zhuravel (2016), ressaltando a importância de pesquisas com esse grupo de compostos para a formulação de novos fármacos e agentes biológicos.

Com esta perspectiva, a síntese deste heterocíclico, demanda curto espaço de tempo e que processo seja envolvido por metodologias que possibilitem o uso de equipamentos que envolvam economia de energia e reagentes e o uso de catalisadores potentes, como a montmorillonita k-10 (Braibante, 2014). Com o objetivo de aprimorar o processo reacional, foi utilizada então a estratégia de irradiação por micro-ondas em campo focado, onde se tem desde a redução do uso de solventes e a redução do tempo reacional, até a limitação de formação de produtos indesejáveis (Sanseverino, 2002), podendo ser explicados por três diferentes propostas: efeitos térmicos; efeitos específicos de micro-ondas e efeitos não térmicos do equipamento (Souza e Miranda, 2011).

A contar da obtenção do 1,2,4-oxadiazol a partir de uma série de Arilamidoximas, a etapa final de síntese do projeto se relaciona com a reação de formação dos *o*-glicosídeos-2,3-Insaturados, carboidratos que possuem como caráter central serem importantes blocos de construção para moléculas biologicamente ativas, tendo suas características acentuadas quando acopladas ao anel 1,2,4-oxadiazólico. Por fazer parte de um grupo de macromoléculas muito estudado (Solomons, 2009), se faz necessário que diferentes meios de obtenção e de ação dessa estrutura química sejam possíveis, já que ela é um elo entre a química orgânica e medicinal com a biologia e bioquímica.

Em geral, os carboidratos são essenciais à vida por fazerem parte de estruturas biológicas significativas, como as membranas celulares do DNA (Ferrier,1972), a biomolécula que descreve a informação genética das células. E, apesar de ser um composto bioquímico, Garcia *et al.* (2006) aponta que essa classe chama atenção de rotas sintéticas por despertar a curiosidade para a investigação do controle de estereoquímica e aproveitamento e mecanismos de reações.

Com os compostos sintetizados e purificados, as caracterizações foram realizadas por definição de ponto de fusão, espectroscopia de Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio e Carbono-13, sendo interpretadas de acordo com a literatura.

No seguinte trabalho então, há a demonstrativa dos objetivos gerais e específicos, o embasamento teórico utilizado para a realização desse escrito, as metodologias utilizadas e os resultados obtidos experimentalmente.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Sintetizar por meio de metodologias seguras ecologicamente, e caracterizar os *O-glicosídeos-2,3-insaturados* obtidos a partir do 1,2,4-Oxadiazol-3,5-dissubstituído.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Sintetizar uma série de arilamidoximas a partir de aril-nitrilas utilizando agitação eletromagnética e ultrassom para a metodologia clássica;

Sintetizar uma série de 1,2,4-oxadiazol a partir das arilamidoximas obtidas utilizando a irradiação por micro-ondas de campo focado;

Determinar as estruturas do 1,2,4-oxadiazóis obtidos por métodos espectroscópicos de Infravermelho e RMN de ^1H e RMN de ^{13}C ;

Sintetizar uma série de *o-glicosídeos-2,3-Insaturados* através do Rearranjo de Ferrier, utilizando o micro-ondas focado;

Determinar as estruturas dos *o-glicosídeos-2,3-insaturados* por métodos espectroscópicos de Infravermelho e RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

No campo sintético, esse projeto utilizou três classes moleculares: as amidoximas, os 1,2,4-oxadiazóis e os *o-glicosídeos 2,3-insaturados*, que aparecem

na literatura mundial com papel principal em diversos produtos com atividade biológica. Nessa seção, tais moléculas são apresentadas, além de uma discussão sobre a química verde.

3.1 QUÍMICA VERDE

A química verde, por definição, é a modelagem de produtos químicos e seus processos de obtenção que são ambientalmente benignos e que conseguem reduzir os impactos negativos da atividade humana em seu entorno. Inicialmente abordada como resposta ao Ato de Prevenção a Poluição de 1990, que determinava que o governo dos EUA devesse deter a atenção na modificação dos seus processos industriais, onde o maior sucesso se daria pela prevenção de produção da poluição em processos, materiais e reciclagem, antes mesmo que ocorressem (Anastas e Warner, 1998).

Devido ao então órgão de fiscalização, *Environmental Protection Agency* (EPA) e seu grande investimento com o enfoque de desenvolver os laboratórios de pesquisas nacionais, atrelado ao rápido desenvolvimento de programas educacionais na graduação (Anastas e Levy, 2009) foi possível mudar a base da ciência americana no fim da década de 90, estabelecendo 12 Princípios da Química Verde (Anexo A) que são mundialmente abordados e constantemente modificados para se adequar as novas demandas.

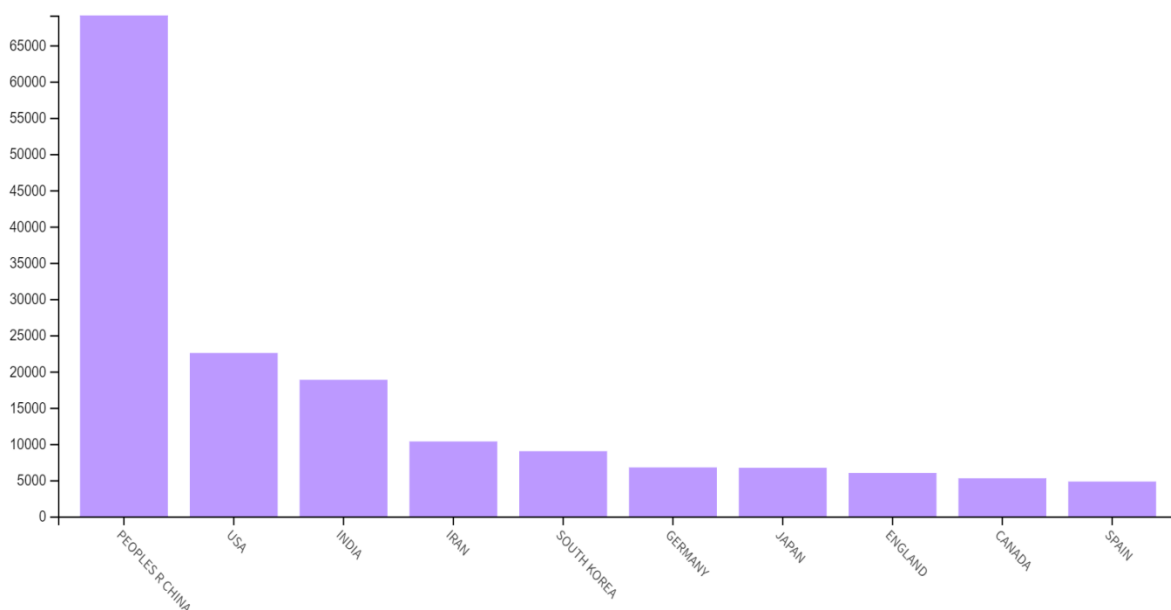
Na perspectiva sintética, a química verde é encarada como um bloco que interfere com mais desafios na sua adoção prática e em larga escala. Mesmo sendo muito benéfica para a relação homem-meio ambiente, alguns processos sintéticos possuem dificuldade se serem adequados para rotas eco sustentáveis por não possuírem em um primeiro momento, aplicabilidade industrial ou o material não supera os gastos em termo de produção e venda (Machado, 2011).

Com isso, as características do que torna a síntese verde interessante para os pesquisadores, baseia-se nos seguintes princípios: biocatálise, reações em cascata, evitar o uso de grupos protetores, conversão direta de ligações C-C, economia atômica, acesso a matéria-prima biologicamente renovável, e, reações

livres de solventes ou uso de solventes não naturais e não tóxicos (Sousa-Aguiar, 2014).

Deste modo, o desenvolvimento da literatura acerca da química e da síntese verde a nível mundial cresceu significativamente. A busca pelo termo “*green chemistry*” no banco de dados *Web of Science*, demonstrou que no intervalo de 2012 a 2021 mais de 170 mil publicações relacionadas ao termo haviam sido produzidas.

Figura 1 - Publicações de artigos com “*green chemistry*” como palavra-chave por país 2012 - 2021



Link: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/summary/f7120f07-22e1-4d74-8143-0dce13f03f89-2de836d4/relevance/1>

Nota-se do gráfico acima que, os países que são comumente cobrados para diminuir suas emissões de poluentes em processos químico-industriais, são os que lideram o ranking de produção: China (40,11%), EUA (13,1%) e Índia (11%), formulando o Top 3 dos países que desenvolvem mais trabalhos, mesmo que, em contra partida, não sejam os mais citados (Sousa-Aguiar *et al*, 2014).

Assim, visando alavancar as pesquisas aqui no Brasil, que não chega nem ao Top 10 com trabalhos publicados, possuindo apenas 2,2% do total; e gerar a conscientização sobre o menor desperdício nos processos sintéticos, esse tema vem surgindo em debates cada vez mais para suprir a demanda de materiais nacionais, aproveitar a biomassa produzida pelos campos agrícolas e criar um

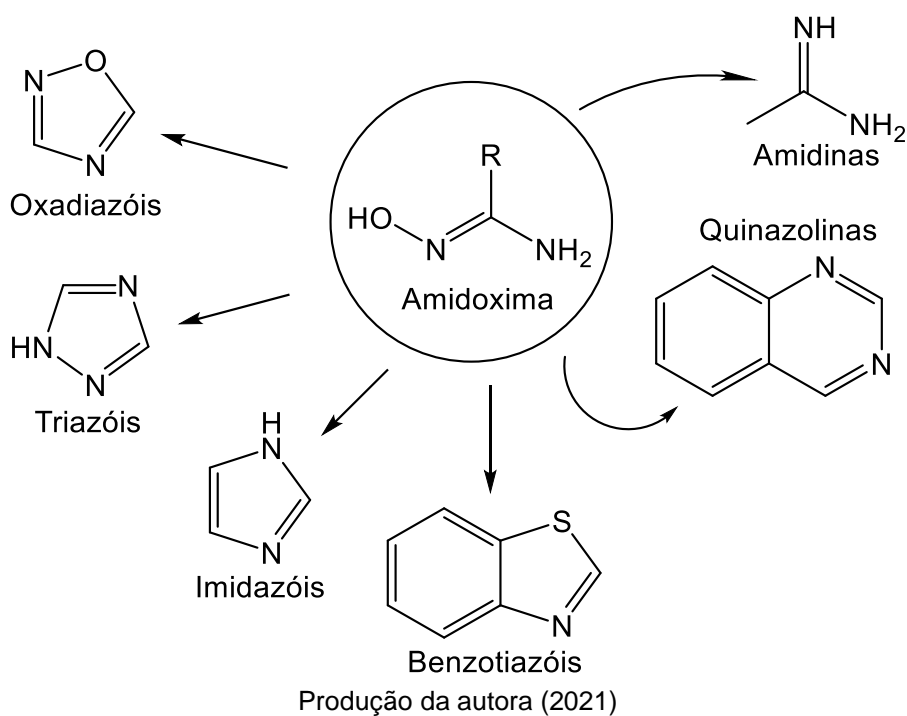
campo sintético amplo e de larga escala, readequando metodologias para equipamentos diferentes, o uso de reações *solvent free* e a baixa necessidade de purificações de subprodutos (Farias, 2011).

3.2 AMIDOXIMA

O grupo das amidoximas é multifacetado por possuir alta procura e poderem ser utilizadas como intermediárias na síntese de heterocíclicos (Freitas Filho *et al*, 2015), como pró-fármacos (Fylaktakidou, 2008) para uma série de compostos e como absorvente de gases na área industrial (Zulfiqar, 2011), as amidoximas têm sido estudadas e utilizadas como componentes ativos na obtenção de novas moléculas por muitos anos.

Elas facilmente são identificadas por terem a estrutura base $RC(NOH)NH_2$ (Figura 2), em que R, pode ser um grupo alquila, arila, hidrogênio ou haleto. Podem também ser denominadas de oximas de hemiacetais.

Figura 2 – Estrutura da Amidoxima e seus derivados sintéticos



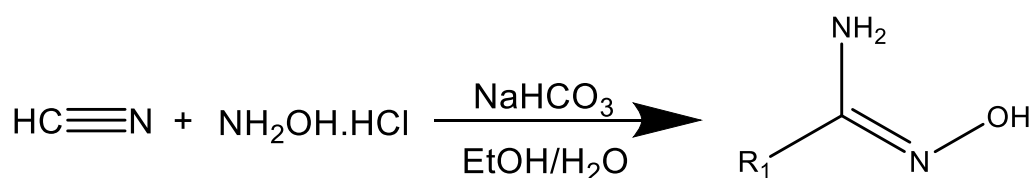
De acordo com a físico-química deste composto, a presença do grupo funcional amina ($-NH_3$) e no isonitroso ($=NOH$), fornece um valioso caráter anfótero,

possibilitando mecanismos reacionais desencadeados tanto por seu sítio básico, quanto pelo ácido.

Inúmeros são os materiais disponíveis que descrevem metodologias divergentes para a obtenção das arilamidoximas, porém, as mais empregadas envolvem geralmente desde o emprego da hidroxilamina e outros compostos orgânicos em condições diversas, até reações aldólicas e de clivagem (Freitas Filho *et al*, 2015). A reação proposta por Tieman e colaboradores, em 1884, onde se utilizava exemplares de nitrilas e cloridrato de hidroxilamina, dissolvidos em etanol. Como nitrilas são obtidas comercialmente com facilidade e essa reação possuiu bons rendimentos, essa rota sintética passou a ser mais difundida (Freitas Filho *et al*, 2015).

Mesmo obtendo bons resultados, a metodologia ainda não se adequava a visão consciente do uso de reagente químico. Então que em 2009, a reação proposta por Srivastava e colaboradores, onde se utilizou o cloridrato de hidroxilamina e exemplares diversos de aril-nitrilas, apresentou uma nova vantagem: utilizando a água como solvente, possibilitaria a reação acontecer em temperatura ambiente, obtendo-se resultados com rendimentos entre 31-93% em um curto intervalo de tempo (20-72h) pela metodologia clássica, onde se utilizava a agitação magnética.

Figura 3 – Esquema de obtenção de arilamidoximas por Srivastava (2009).



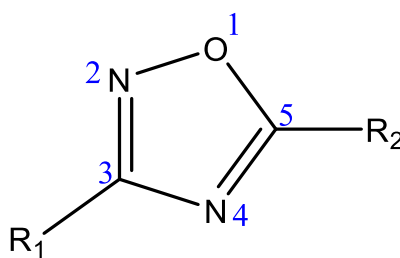
Produção da autora (2021)

Já a adoção da irradiação por ultrassom na síntese de alqui e arilamidoximas, foi abordada por Pimentel Barros e colaboradores (2011), onde conseguiu se ampliar a faixa de rendimento para 40-92%, mas houve a redução o tempo reacional para minutos ou poucas horas.

3.3 1,2,4-OXADIAZOL

Os 1,2,4-oxadiazóis (Figura 4) são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros, que possuem três heteroátomos, sendo eles dois Nitrogênios e um Oxigênio, e duas ligações duplas. São mais bem descritos como sistemas conjugados já que possuem baixo grau de aromaticidade (Clapp, 1976).

Figura 4 – Estrutura química do anel do 3,5-dissubstituído-1,2,4-Oxadiazol

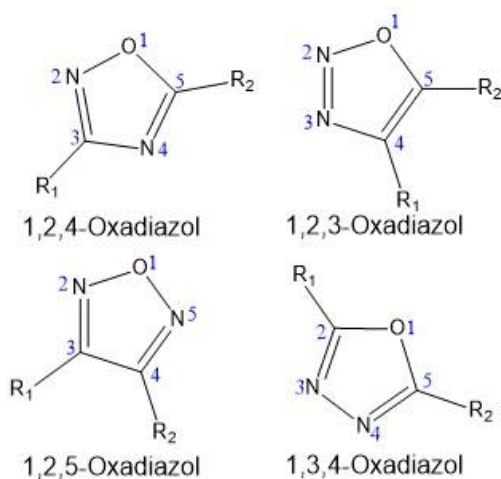


Produção da autora (2021)

Segundo Pace e Pierro (2009), os Carbonos 3 e 5 do anel oxadiazólico apresentam caráter eletrofílico, já o N4 apresenta caráter nucleofílico, o Oxigênio é um bom grupo abandonador e o N2, apresenta caráter ambifílico. Sendo essas características responsáveis pela reatividade do anel e suas funções.

Conjuntamente ao anel 1,2,4-oxadiazólico, existem também outros três isômeros constitucionais formados por diferentes organizações dos heteroátomos (Figura 5).

Figura 5 – Isômeros constitucionais do 1,2,4-Oxadiazol



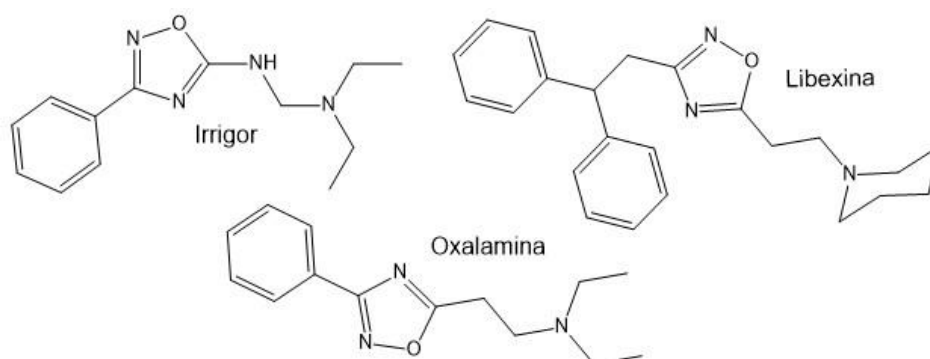
Produção da autora (2021)

O isômero 1,2,3-oxadiazol não apresenta utilidade prática por se decompor com facilidade em diazometano e ser instável (de Freitas, Cavalcante e Oliveira, 2012). Já os isômeros 1,2,4-Oxadiazol e 1,3,4-Oxadiazol possuem amplas pesquisas e trabalhos que analisam as propriedades biológicas, medicinais, agrícolas e na química de materiais (Biernacki, 2020), e finalmente, o isômero 1,2,5-Oxadiazol sendo mais utilizado no campo das pesquisas sobre materiais de alta densidade de energia (Wei *et al*, 2015).

Em 1884, os pesquisadores alemães Tiemman e Kruger sintetizaram e nomearam pela primeira vez, esses heterocíclicos por furodiazóis ao interpretar sua semelhança com o anel furano. Porém, somente por volta de 80 anos mais tarde, o interesse pelos 1,2,4-oxadiazóis foi retomado, devido a sua capacidade interessante de rearranjo fotoquímico (Newman, 1968). Adequando-se a isso, os compostos oxadiazólicos se tornaram alvo de pesquisa sobre suas ações tanto na área medicinal quando na área de química dos materiais, e diversos trabalhos de revisões podem ser encontrados na literatura.

Durante a década de 60, pelo menos três compostos com anéis oxadiazólicos foram largamente utilizados como fármacos, sendo eles a Oxalamina e a Libexina (Figura 6), ambos agentes antitussígenos, e o Irrigor, que possui ação de vasodilatador e anestésico local.

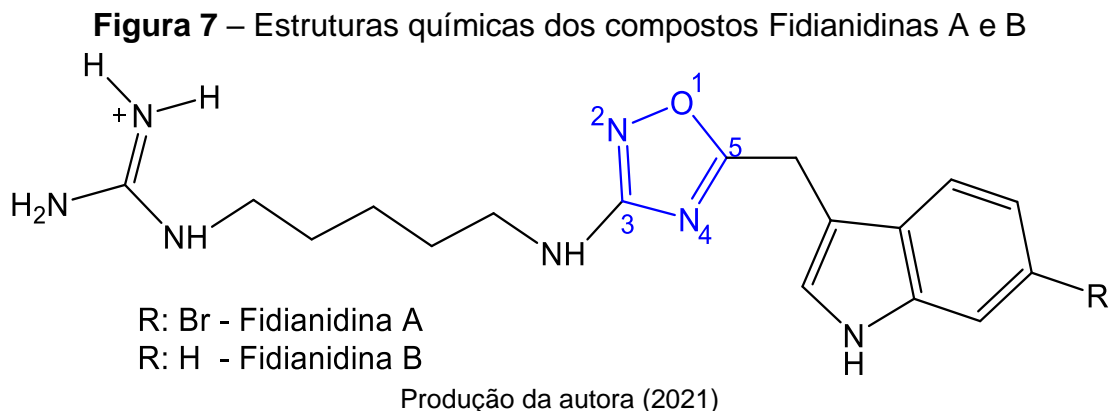
Figura 6 – Primeiros exemplos de 1,2,4-oxadiazóis utilizados como fármacos



Produção da autora (2021)

Por muito tempo, pensou-se que era possível obter os anéis oxidiazólicos apenas através de reação de síntese, mas em 2011, Carbone *et al.*, isolaram do molusco *Phidiana militaris*, da família Facelinidae, os primeiros compostos de origem

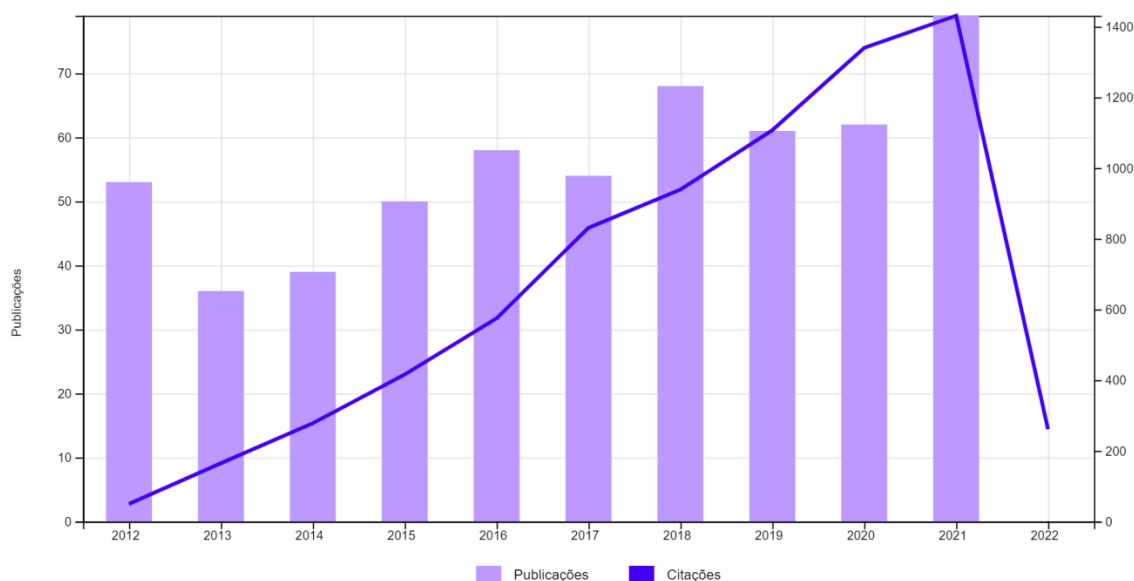
natural, as Fidianidinas A e B (Figura 7). Esses compostos isolados apresentaram grande citotoxicidade frente a células tumorais e não tumorais de mamíferos *in-vitro*, e o mais importante, apresentavam um núcleo reativo cobiçado (Carbone *et al.*, 2011).



Esta recente descoberta da origem natural dos heterocíclicos, abriu uma gama de possibilidades para a área de síntese e de estudos para a modificação estrutural dessas Fidianidinas, acarretando em uma necessidade de desenvolvimento de métodos sintéticos mais eficazes, que tornassem o rendimento maior em um curto espaço de tempo, com uso de pouca matéria química.

Assim, as crescentes pesquisas dos anos de 2012 até 2021 trouxeram o uso do centro ativo do 1,2,4-oxadiazol em diversas áreas. Utilizando o banco de dados da *Web Of Science*, o levantamento de publicações e citações contendo o termo “1,2,4-oxadiazole” (Figura 8), sumariza o crescente número de trabalhos publicados sobre os 1,2,4-oxadiazóis mesmo durante situações de crise, como a pandemia.

Figura 8 – Publicações e Citações de artigos com o termo “1,2,4-oxadiazole” entre 2012 - 2021



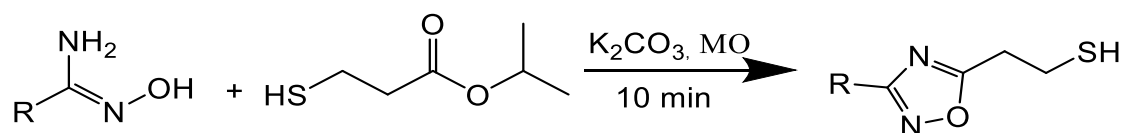
Link: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/summary/48a8fdf0-df79-4dbf-8b59-85c66236e39f-2e0e77d1/relevance/1>. Produção da autora (2022).

Desse modo, as pesquisas realizadas nos últimos nove anos apresentam o aumento considerável no campo de síntese desses heterocíclicos, já que possuem a possibilidade de atuar como centros nucleófilos ativos de diversas moléculas. É importante ressaltar que o heterocíclico demonstra equivalência bioisotérica por sua ampla capacidade de originar ligações que precisam que uma interação específica, como as ligações de hidrogênio, por exemplo. Torna-se assim, alternativa particularmente útil quando ocorre à hidrólise e esses grupos se tornam instáveis.. Além disso, a busca pela facilidade de obtenção e a tentativa de diminuir os custos da rota sintética, atraem a modificação das metodologias já existentes (Rosa, Morcelli e Lobo, 2015).

Na literatura, diversos são os métodos utilizados para realizar a síntese de 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos, que vão desde a metodologia clássica, envolvendo a *o*-acilação de amidoximas seguida da condensação intramolecular e eliminação da água; até o uso de arilamidoximas e diversos tipos de catalisadores (de Freitas *et al*, 2012).

Em 2014, Pimentel Barros e colaboradores descreveram a síntese do 1,2,4-oxadiazol a partir de uma série arilamidoximas e éster butanoato de etila, em sistema *one-pot* e mediada por irradiação de micro-ondas (Figura 9).

Figura 9 - Síntese de 1,2,4-Oxadiazol segundo Barros *et al.* (2014)

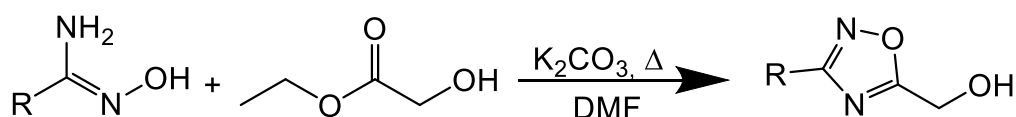


R: Fenil, *p*-BrPh, *p*-CH₃Ph, *p*-ClPh

Produção da autora (2021)

O método favorece o aquecimento dos reagentes por inteiro e contribui para a conservação do meio ambiente e se compromete com vários pontos levantados pela química verde (Corrêa e Zuin, 2009), por possuir baixa produção de rejeitos e o rendimento previsto sendo de 30-47%. Porém, o uso de ésteres com o grupo cetona gera a dificuldade de separação dos diastereoisômeros produzidos quando há a redução desse grupo funcional. Para contemplar os princípios da química verde, foi necessário utilizar um éster que possuísse em sua estrutura primária, o grupo funcional desejado e futuramente evitasse o gasto de solventes para a separação de uma mistura racêmica (Figura 10), gerando um produto estereosseletivo (Lima, 1997).

Figura 10 - Reação abordada com o éster glicólico



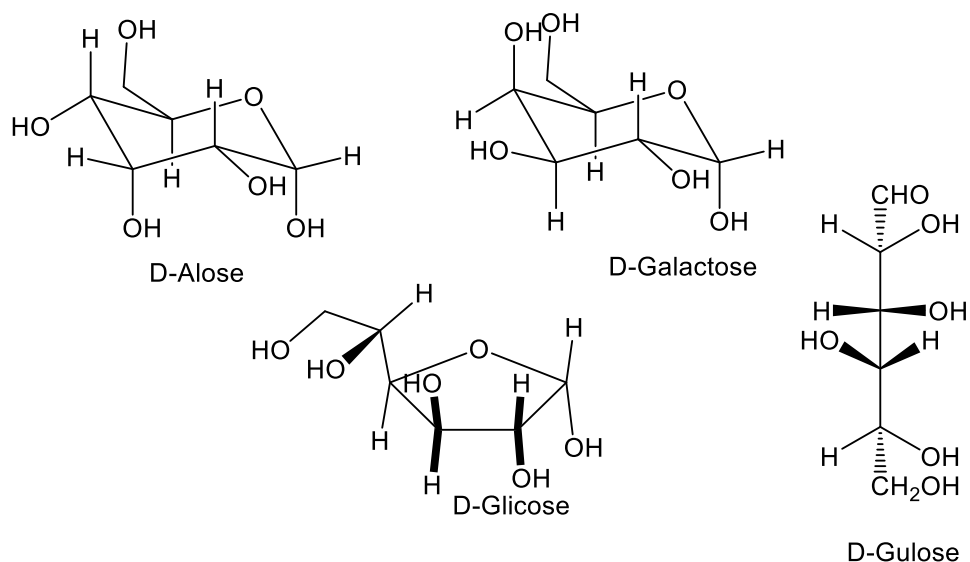
R: Fenil, *p*-Cl, *o*-OMe, *p*-Br, *o*-Cl, *p*-Py, *p*-Nitro, *p*-Toluil, 3,4,5-TriOMe

Produção da autora (2021)

3.4 O-GLICOSÍDEO 2,3-INSATURADO

Os carboidratos são compostos do grupo de substâncias bio-orgânicas e também uma das classes de substâncias mais abundantes da terra (Bruice, 2006), formados por uma porção de açúcar, a glicona, e uma porção que não é um açúcar, a aglicona. Também identificados como sacarídeos, possuem grupos funcionais de aldeído ou cetona em uma cadeia poli-hidroxilada (Figura 11).

Figura 11 – Exemplos de Monossacarídeos, os carboidratos mais simples.

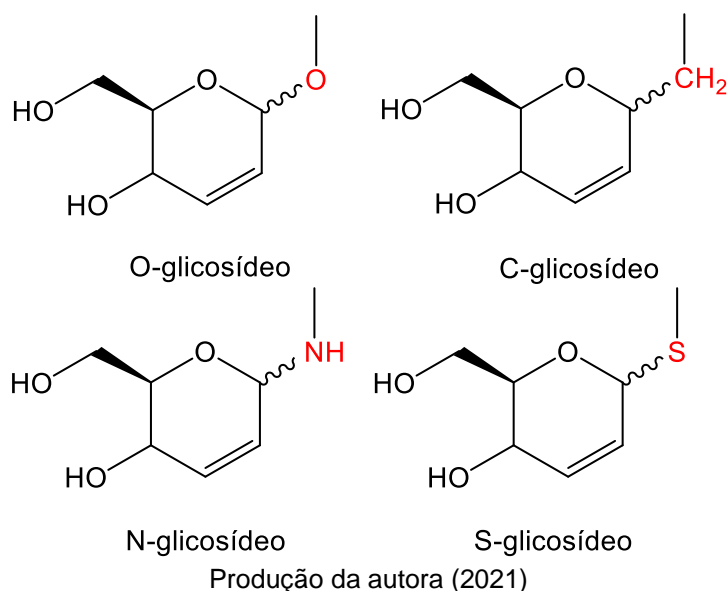


Produção da autora (2022)

Essa classe é o constituinte mais importante de todos os organismos vivos e possuem funções que vão desde serem componentes principais em estruturas celulares até ser a principal fonte de energia metabólica (Bruice, 2006). Além disso, a literatura descreve os carboidratos com ações biológicas do tipo anti-inflamatório, hiperlipidêmico e analgésico; além de ações nas indústrias, na produção de madeira, papel, produtos alimentícios (Pomin e Mourão, 2006). Reis, M. I. P. *et al* (2011) apontam que os carboidratos podem ser biossintetizados através do processo de fotossíntese e demonstram capacidade de transformação em biomassa renovável.

Uma classe tão abrangente divide-se em monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos, que determinam o tamanho das cadeias de carboidrato. Os mais simples, os monossacarídeos, não podem se hidrolisar em compostos menores e formam ligações glicosídicas para aumentar a cadeia, podendo ser classificados a partir do átomo nucleófilo da aglicona na nova ligação gerada, a partir da formação da ligação glicosídica (Figura 12), o número de açúcares ou a sua configuração espacial (Volhardt e Schore, 2004).

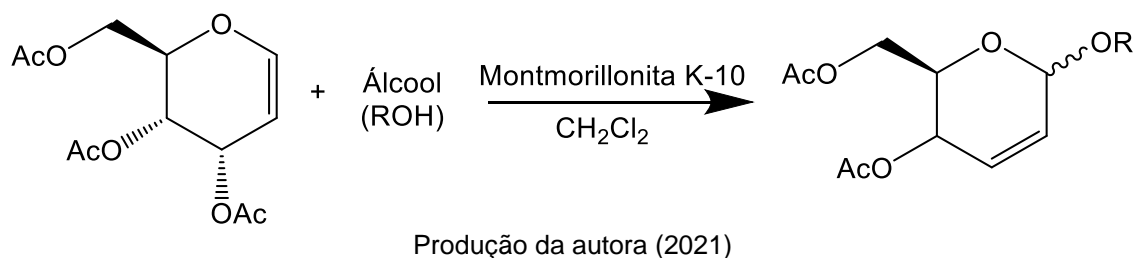
Figura 12 – Classificação dos Monossacarídeos a partir da aglicona



Com o objetivo agora de buscar melhores condições, maiores rendimentos, tempo reacional mais curto e melhorar a estereoseletividade para a obtenção do O-Glicosídeo-2,3-insaturado, teve-se de buscar novas rotas sintéticas para a formulação desse composto (Moura *et al*, 2018).

Em 1995, Toshima e Colaboradores, propuseram a metodologia mais eficiente, mas que não utilizava dos pressupostos da química verde por utilizar solventes clorados. Nessa síntese, porém, há o uso do catalisador Montmorillonita K-10, que promove o rearranjo alílico de glicais na presença de vários álcoois (Figura 13). Onde além de promover a síntese, a reação ocorreu em condições brandas e com alta seletividade, condições ideais para serem replicadas no laboratório (Oliveira, 2002).

Figura 13 - Reação de obtenção do 2,3-Enopiranosídeo Insaturado por Toshima *et al.* (1995)



4 MATERIAIS E MÉTODOS

Nessa seção, serão apresentados os materiais, equipamentos, métodos de síntese e de caracterização dos compostos sintetizados. Visando aprimorar as técnicas sintéticas já conhecidas, objetivando a adequação dessas rotas e o uso de materiais que cumprissem as concepções da química verde.

4.1 REAGENTES E SOLVENTES

Os reagentes e os solventes utilizados foram obtidos comercialmente, exceto o 3,5,6-tri-*O*-acetil-*D*-Glicial, das marcas Dinâmica, Sigma-Aldrich e Vetec. O solvente *n*-Hexano foi previamente destilado por processo de destilação em coluna de Vigreux. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), onde a placa de sílica gel utilizada continha indicador de fluorescência F_{254} , da fabricante Maycherey/Negel (Durem, Alemanha). Os reveladores para as placas CCD foram os sistemas de solventes, vapores de iodo e a câmara de irradiação ultravioleta 254nm.

4.2 INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Para a obtenção das Arilamidoximas, foi utilizado a Cuba de Ultrassom Cristófoli® com frequência ultrassônica de 42 kHz e o Agitador Magnético C/ Aquecimento Modelo 752A; para a caracterização, o Determinador de Ponto de fusão modelo 431D FISATOM. As reações para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis e 2,3-enopiranosídeos foram realizadas no Micro-Ondas™ *Synthesis System*, da CEM *Discover® SP*. Os espectros de infravermelho foram obtidos através do equipamento Espectrofotômetro Shimadzu de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) *IR-Tracer 100*, utilizando a técnica de espectroscopia de reflectância total atenuada (ATR). Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos por meio do equipamento *Varian Models Unity Plus* de 300 a 400 MHz para o próton, e 100 MHz para o ^{13}C .

4.3 COLETA DE DADOS - PRODUÇÃO ACADÊMICA NA QUÍMICA VERDE

Para obter os dados de artigos que estivessem atualizados com a temática de Química Verde a plataforma de pesquisa de periódicos escolhida foi a Base *Web of Science*TM; a quantidade de publicações em um espaço de tempo de 2012 até 2021; os termos escolhidos foram: *green chemistry* e *1,2,4-oxadiazole*;

4.4 PROCEDIMENTOS PARA SÍNTESE DAS ARILAMIDOXIMAS

Para a síntese das Arilamidoximas, foram utilizados exemplares de nitrilas (R = Fenil, *p*-cloro feniletano, *o*-cloro, *p*-toluil, *p*-bromo, *o*-metóxi, *p*-nitro, 3,4,5-trimetóxi e *p*-piridina). As aril-nitrilas reagiram com cloridrato de hidroxilamina (HONH₂·HCl) e carbonato de sódio (Na₂CO₃). Para cada reação a nitrila foi tomada como reagente limitante. Inicialmente, em um Erlenmeyer pesou-se 10,2 g (145,63 mmol) de cloridrato de hidroxilamina e 7,7 g (72,82 mmol) de carbonato de sódio, dissolvendo-os em 50 mL de água destilada. Em outro Erlenmeyer, as aril-nitrilas foram pesadas em 2 g (19,39 mmol) e dissolvidas (se sólidas) ou diluídas (se líquidas) em 50 mL de EtOH. As duas soluções foram misturadas e colocadas nos respectivos equipamentos para a realização da síntese: banho de ultrassom e agitador magnético.

4.4.1 Síntese pela metodologia clássica

Pela metodologia clássica, o sistema reacional contendo a aril-nitrila e a hidroxilamina foi submetido à agitação magnética por 24 h a temperatura ambiente, exceto as aril-nitrilas *o*-Metóxi e 3,4,5-Trimetóxi que excederam o tempo de 72 h. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), cujo sistema de eluição utilizado foi uma solução de Hex/AcOEt 7 mL:3 mL.

4.4.2 Síntese por Cavitação

Atribuindo agora novos equipamentos, o sistema reacional contendo as arilnitrilas e a hidroxilamina foi submetido ao banho de ultrassom por 1 às 4 h, em frequência ultrassônica de 42 kHz. O equipamento demandava repetição de 8 min - 8 min, onde facilitava o acompanhamento por cromatografia em camada delgada (CCD), cujo sistema de eluição utilizado foi uma solução de Hex/AcOEt 7 mL:3 mL.

Após o término das reações, a solução foi transferida para um balão de fundo redondo de 125 mL e rotaevaporado sob pressão e banho aquecido a 80 °C, para retirar o excesso de EtOH. Em seguida, o balão foi transferido para o banho de gelo de 15 °C até 10 °C, e, quando o produto formava cristais, procedia-se a filtração a vácuo; quando em forma de óleo, se realizava o procedimento de recristalização com o uso de Clorofórmio.

4.5 SÍNTESE DO 1,2,4-OXADIAZOL EM M.F

Em um tubo de vidro próprio para o micro-ondas de campo focado, pesou-se 0,16 g (1,20 mmol) da amidoxima, 0,1 g (0,95 mmol) do Éster etil glicolato e 0,18 g (1,34 mmol) de carbonato de potássio anidro (K_2CO_3). Após a homogeneização com bastão de vidro, foi adicionado 0,2 mL de DMF. O equipamento trabalhou com agitação magnética e sob condições de temperatura, pressão, potência e tempo, que variaram segundo a arilamidoxima utilizada. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), cujo sistema de eluição utilizado foi uma solução de Hex/AcOEt 7 mL:3 mL, revelada em lodo e câmara de UV. Com a ausência do reagente limitante, a reação acaba.

Para extrair o produto obtido, utilizou-se o AcOEt. Depois, a fase orgânica resultante foi tratada com solução ácida de HCl 0,1 M e separada pelo funil de decantação simples. Após a decanção, a solução com a fase orgânica foi transferida para um balão de fundo redondo de 250 mL e rotaevaporado sob pressão e banho aquecido a 80 °C, para retirar o AcOEt. Assim que terminou, o produto obtido no fundo do balão foi retirado com 2 mL de Diclorometano (CH_2Cl_2) e o auxílio de uma pipeta de Pasteur e pera de borracha.

A purificação foi realizada por meio da Cromatografia em Coluna, utilizando a fase estacionária de sílica gel e; a fase móvel, um sistema 9:1 de 100 mL

Hex/AcOEt. Após isso, rotaevaporou-se sob pressão a 70 °C e os resultados foram filtrados e armazenados em geladeira.

4.6 SÍNTESE DO 3,4,6-TRI-O-ACETIL-D-GLICAL POR CAVITAÇÃO

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 500 mL, preparou-se a suspensão de D-Glicose 5 g (27,8 mmol) em 18,06 g (16,72 mL; 7 mmol) de Ac₂O e foi adicionado H₂SO₄ 0,09 g (0,05 mL; 1 mmol) sob banho de ultrassom a temperatura ambiente durante 15 minutos. Em seguida, uma solução 31% de HBr/A₂O (15,0 mL DE HBr 48% em 60,0 mL de Ac₂O), foi acrescida a mistura reacional sob banho de gelo, e mantida em banho de ultrassom por 45 minutos. Após esse processo, foi adicionado 10 g (121,9 mmol) de Acetato de Sódio (NaOAc), mantendo a mistura reacional no banho de ultrassom por 10 minutos, para a neutralização do meio ácido. Após a neutralização, foi adicionado a mistura reacional, uma suspensão de CuSO₄.5H₂O (1,575 g; 6,31 mmol) e Zn em pó (50 g; 765 mmol) em H₂O (50,0 mL), NaOAc.3H₂O (47,25 g; 347,3 mmol) e AcOH (75,0 mL). A mistura reacional permaneceu sob banho de ultrassom por 20 minutos a temperatura ambiente. O precipitado contido no balão foi filtrado a vácuo, sendo lavado com AcOEt (200 mL) e H₂O (200 mL). A fase orgânica foi transferida para um funil de separação e lavada com soluções saturadas de NaHCO₃ (150 mL), e NaCl (100 mL), sendo posteriormente secas com MgSO₄. O solvente foi evaporado por rotaevaporação, sendo o produto final purificado por cromatografia em coluna, utilizando um sistema de solventes Hex/Clorofórmio 9 mL: 1 mL.

4.7 SÍNTESE DE 2,3-ENOPIRANOSÍDEO EM M.F.

Em um tubo de vidro próprio para uso em Micro-ondas Focado, adicionou-se o tri-O-Acetil-D-Glical (0,272 g/ 1 mmol) que foi solubilizado em CH₂Cl₂ anidro (20 mL). Posteriormente foi adicionado os exemplares variados de 1,2,4-oxadiazol obtidos (0,1812 g/ 1,2 mmol) e a Montmorillonita K-10 (0,1632 g/ 60% M/M). Depois da homogeneização com bastão de vidro, o tubo foi inserido no equipamento sob

condições de temperatura, pressão, potência e tempo que variaram de acordo com os exemplares de 1,2,4-oxadiazol utilizados. O término da reação foi comprovado pelo teste de cromatografia em camada delgada (CCD) com o sistema 7:3 Hex/AcOEt e sistema de revelação ácida HS/EtOH (5 mL:95 mL).

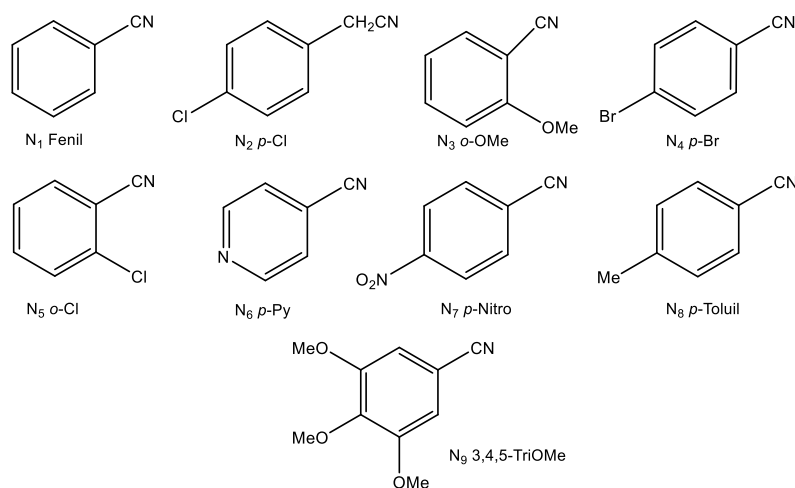
A purificação foi realizada por meio da Cromatografia em Coluna, utilizando a fase estacionária de sílica gel e; a fase móvel, um sistema 9:1 de 100 mL Hex/AcOEt. O conteúdo da purificação foi passado para um balão de fundo redondo de 250 mL, rotaevaporado sob pressão em temperatura ambiente e o composto obtido, reservado em geladeira.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESES DE ARILAMIDOXIMAS

As aril-nitrilas escolhidas como exemplares variaram em seus ligantes ao grupo benzílico (Figura 14), onde atribuíam diferentes efeitos físico-químicos, como o impedimento estérico, a ação de ligantes doadores de elétrons ou de retiradores de elétrons, além da ação *orto-para* dirigente dos ligantes. Assim, para o método clássico, temos as reações das primeiras sínteses sendo realizadas sob o uso de agitação magnética, sem aquecimento.

Figura 14 – Exemplos de aril-nitrilas utilizadas na preparação de 1,2,4-oxadiazóis



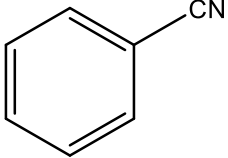
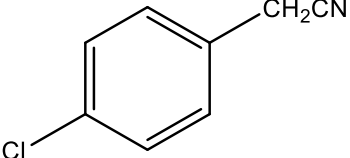
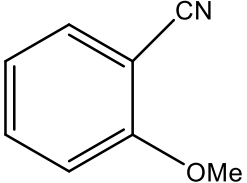
Produção da autora (2021)

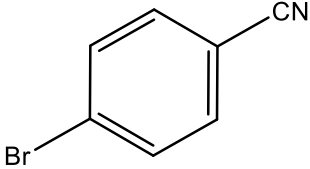
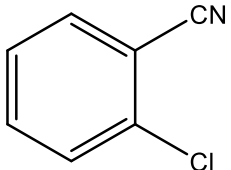
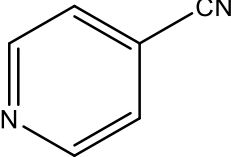
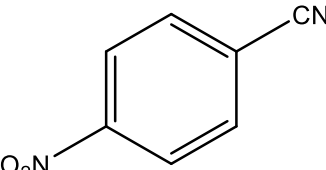
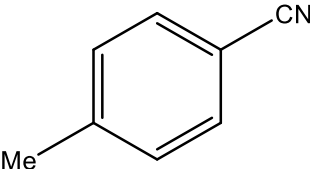
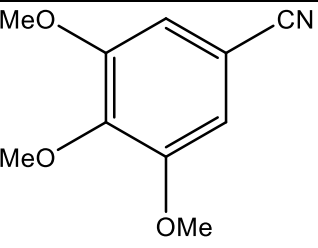
Durante o processo sintético a escolha de metodologias que auxiliem aos pesquisadores, realizar o trabalho desenvolvido é de suma importância. Principalmente na etapa sintética de compostos que possuem aplicação biológica, devido à urgência de se adquirir novos artifícios contra doenças e agentes maléficos.

Devido a esse princípio, foi proposto então o estudo da diferença entre a realização da síntese de amidoximas utilizando a metodologia clássica, por agitação magnética; e, utilizando o banho de ultrassom, a fim de montar um quadro comparativo.

O uso de aquecimento, nos dois métodos, facilita a possibilidade de ocorrer reações intermediárias, gerando subprodutos indesejados e que podem competir na realização das etapas seguintes da síntese, por isso, com o auxílio de gelo, procurou-se evitar que a temperatura interna do sistema reacional e do banho de ultrassom ultrapassasse de 30 °C.

Tabela 1 – Quadro comparativo entre metodologias e seus rendimentos para amidoximas

Nitrilas		Agitação 24h		Cavitação	
		Tempo (horas)	Rendimento (%)	Tempo (horas)	Rendimento (%)
N ₁		24	82	1h30min	86,36
N ₂		72	85	2	85,8
N ₃		168	45	-	-

N ₄		48	35,2	-	-
N ₅		72	86	4	83,34
N ₆		36	57	1h36min	89,36
N ₈		-	-	2h48min	71,34
N ₈		48	67,54	4	65,8
N ₉		288	61,51	4	63,5

Legenda: Aqueles que não puderam ser reproduzidos por falta de tempo e/ou reagentes estão sinalizados com hífen (-).

Observando então esta tabela, foi possível perceber a diferença entre os dois métodos, principalmente quando relacionado ao tempo de reação das nitrilas que possuem ligantes volumosos ou que contribuem com o impedimento estérico de suas nuvens eletrônicas dependendo da posição tomada no benzeno, como N₅, N₄ e

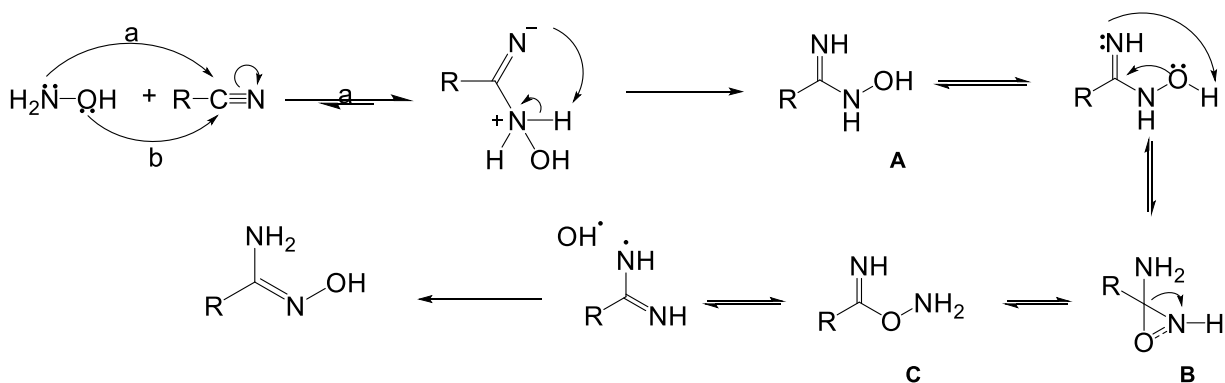
N₃. Além disso, a presença de grupos que se caracterizam como doadores de elétrons, como N₈, tendem a aumentar o tempo reacional e diminuir o seu rendimento. Também há a influência dos grupos eletronegativos, que diminui substancialmente a reatividade do grupo nitrila, demandando maior tempo de reação.

Para as amidoximas que reagiram sob agitação magnética, houve o rendimento esperado para quase todos os exemplares (de 80%-99%), exceto N₄, N₃ e N₉, que demonstraram pouca reatividade seguindo esse método. Já sob o banho de ultrassom, foi possível observar que houve uma diminuição substancial no tempo reacional, mesmo não havendo aumento significativo nos rendimentos observados. Para os exemplares de N₄ e N₃, não foi viável repetir a reação, pois o tempo reacional iria ser ainda mais alto.

Essa diminuição do tempo de reação é atribuída ao fenômeno de cavitação gerado pelo equipamento de ultrassom, o qual promove um aumento da miscibilidade entre os reagentes, melhorando a transferência de massa e a taxa da reação, proporcionando reações mais rápidas, bem como um menor consumo de reagentes.

Em relação à formação da amidoxima partindo de N₇, houve a formação de um subproduto indesejado. Seguindo o esquema reacional (Figura 15), ao sofrer o ataque do nitrogênio, que é o mais dinamicamente estável, há a formação de vários intermediários que podem ser mais ou menos estáveis. O Intermediário C, dependendo de sua constituição, pode favorecer a formação de uma alquilbenzamida.

Figura 15 – Proposta de mecanismo para síntese das amidoximas



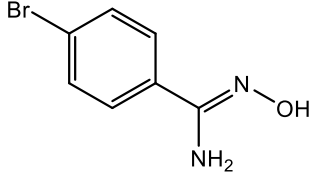
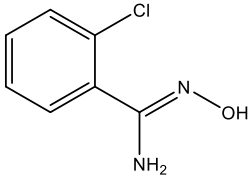
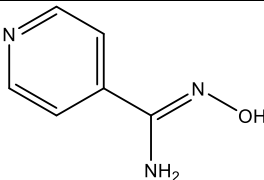
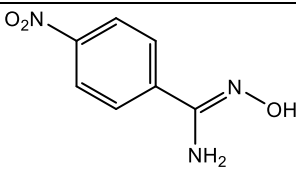
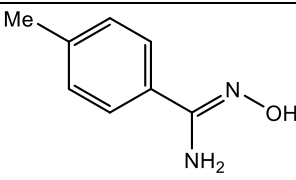
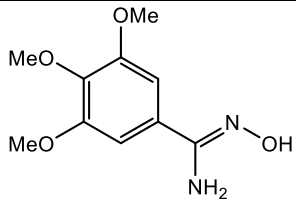
Produção da autora (2021)

Assim, essa formação de produto indesejado diminuiu o rendimento de aproximadamente 90%, para um pouco mais que 70%.

Depois de sintetizados, foi realizada a medição do ponto de fusão das arilamidoximas obtidas com os cristais formados, para verificar sua pureza ao comparar com os dados da literatura. Facilmente acessível e verificável, o teste físico-químico foi representado na Tabela 2.

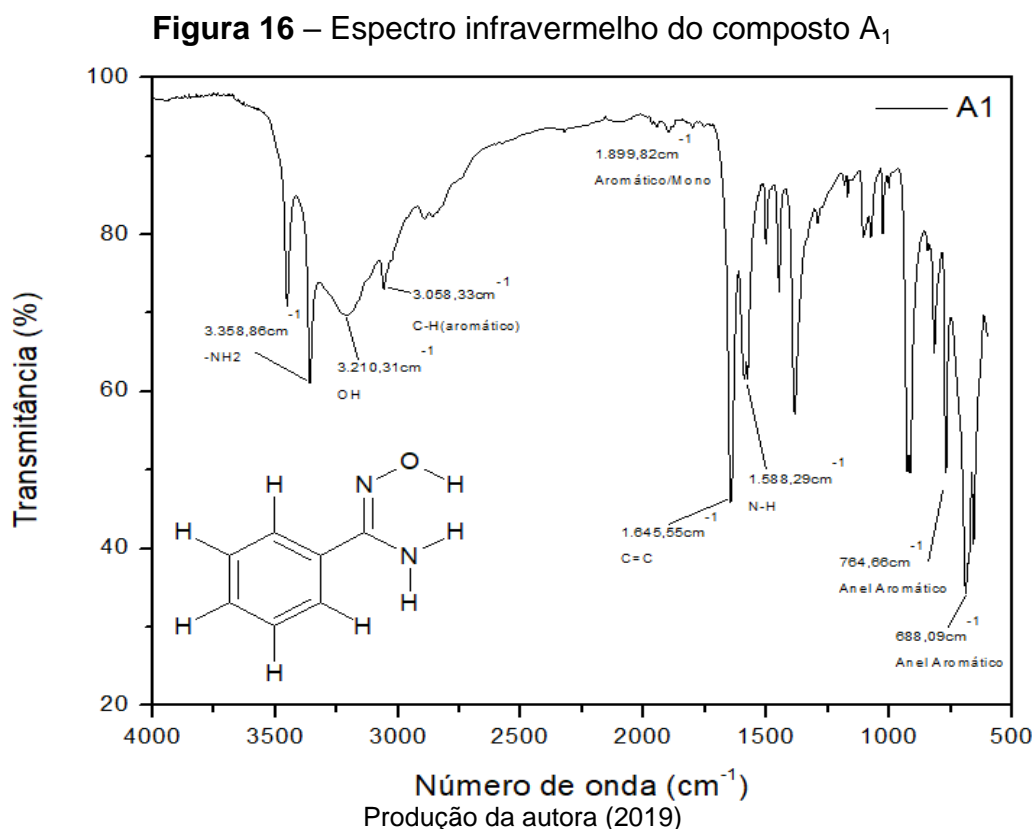
Tabela 2 – Teste de Ponto de Fusão para Amidoximas

Amidoximas		Temp. de Fusão (°C)
A ₁		69 – 71 °C
A ₂		94 – 96 °C
A ₃		106 – 107 °C

A ₄		138 – 140 °C
A ₅		93 – 95 °C
A ₆		183 - 185 °C
A ₇		178 – 181 °C
A ₈		138 – 141 °C
A ₉		163 – 165 °C

Neste teste de fusão, é comum que a variação que ocorra entre a temperatura inicial e final de fusão dos cristais seja de, no máximo, 3 °C. Assim, todas as arilamidoximas apresentaram uma variação média de 2,22 °C, permanecendo dentro da faixa. Em relação à temperatura observada na literatura, houve uma diferença de 6 até 8 °C, o que pode se explicar pela presença de algum resquício de solvente utilizado durante a transferência de recipientes. O hexano e o acetato de etila podem aumentar a variação da temperatura dos cristais em 3 °C.

Ainda na etapa de caracterização, foi usado o Espectrofotômetro IV em Pastilha de KBr, onde foi possível analisar todas as arilamidoximas obtidas. A fim de realizar um estudo do gráfico obtido, o produto de A₁ será apresentado (Figura 16) e posteriormente discutido.



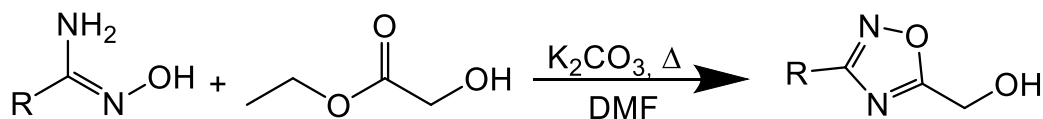
A interpretação desse gráfico se mantém nas ligações mais importantes que compõem essa molécula. Na molécula A₁, há a existência de uma banda fina em 3.358,86 cm⁻¹, sinalizando a ligação amina -NH₂, assim como bem próxima, por conta da sobreposição, a banda mais larga, característica de uma ligação -OH em 3.210, 31 cm⁻¹. Outros componentes importantes são: a banda de ligação C-C de anéis aromáticos monossustituídos em 1.899,82 cm⁻¹; a banda em 1.645,55 cm⁻¹ de ligações duplas C-C; e, em 764,66 cm⁻¹ as ligações do anel aromático.

5.2 SÍNTESE DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS-3,5-DISSUBSTITUÍDOS

A síntese dos 1,2,4-Oxadiazóis-3,5-Dissubstituídos foi iniciada após a realização da síntese das arilamidoximas, já que elas vão agir como parte

nucleófila nas reações, após desprotonação com o carbonato de potássio (Figura 17).

Figura 17 – Reação de obtenção dos 1,2,4-Oxadiazóis

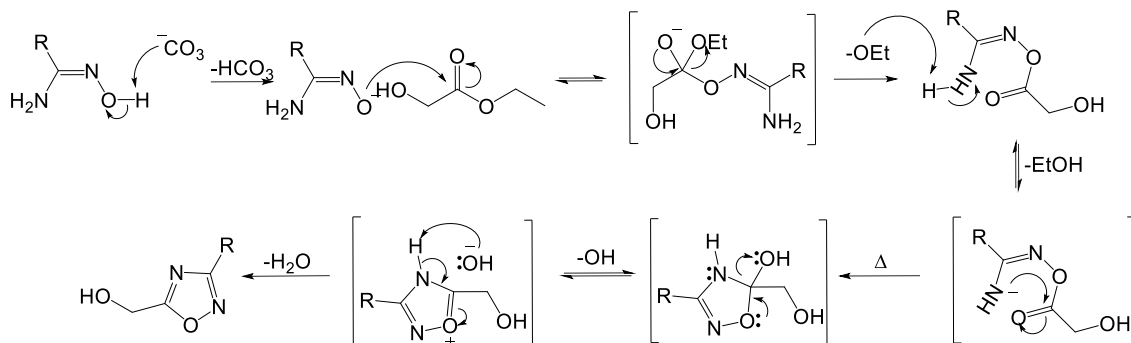


R: Fenil, *p*-Cl, *o*-OMe, *p*-Br, *o*-Cl, *p*-Py, *p*-Nitro, *p*-Toluil, 3,4,5-TriOMe

Produção da autora (2021)

Como os 1,2,4-oxadiazóis são usados como núcleo fundamental da reação, contribuindo diretamente na interação da molécula com o sítio ativo biológico, em outros casos, este heterocíclico tem sido usado como um ligante plano aromático para posicionar determinados substituintes da molécula em orientação adequada. Abaixo (Figura 18), está esquematizada a proposta de mecanismo de reação utilizando estes reagentes.

Figura 18 - Proposta de mecanismo de síntese dos 1,2,4-Oxadiazóis



R: Fenil, *p*-Cl, *o*-OMe, *p*-Br, *o*-Cl, *p*-Py, *p*-Nitro, *p*-Toluil, 3,4,5-TriOMe

Produção da autora (2021)

Para a formação dessa série, foram escolhidas aquelas amidoximas que possuíram o maior rendimento e menor tempo reacional, com o intuito de aperfeiçoar o tempo de síntese também no micro-ondas focado, sem o uso ou com uso mínimo de solventes orgânicos. Assim, as amidoximas A₁, A₂, A₄, A₅, A₆ e A₈ foram escolhidas.

Utilizando o micro-ondas focado disponível no Laboratório Multiusuário de Análises (LabMAQ), se fez necessária a adequação das condições reacionais de

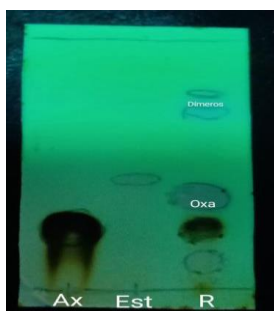
tempo, temperatura, pressão e potência de agitação para cada arilamidoxima. Levando em conta que o éster utilizado é sensível a luz e altas temperaturas, se fez necessário o uso de DMF, para criar um meio reacional estável e seguro para essa reação.

Tabela 3 - Condições do aplicadas no micro-ondas Focado

Exemplar/ Código gerado	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Pressão (bar)	Potência (W)	Rendimento (%)
A ₁ / O ₁	100	30	21	150	46,76
A ₂ / O ₂	120	60	20	120	34,54
A ₄ / O ₄	120	45	20	120	30,65
A ₅ / O ₅	120	45	20	120	58,37
A ₇ / O ₇	150	40	20	100	45,87
A ₈ / O ₈	120	45	20	120	35,24

Observa-se que apesar da literatura relatar que o processo por micro-ondas possui o rendimento de ~90%, os resultados experimentais obtidos não chegaram ao resultado proposto. Essa condição pode ser explicada pelo tempo de reação ou aquecimento insuficiente do sistema reacional e os processos de purificação, pois as reações geralmente davam origem a dímeros, localizados no campo superior direito da placa CCD (Figura 19).

Figura 19 – CCD – Formação de Dímeros e Produtos

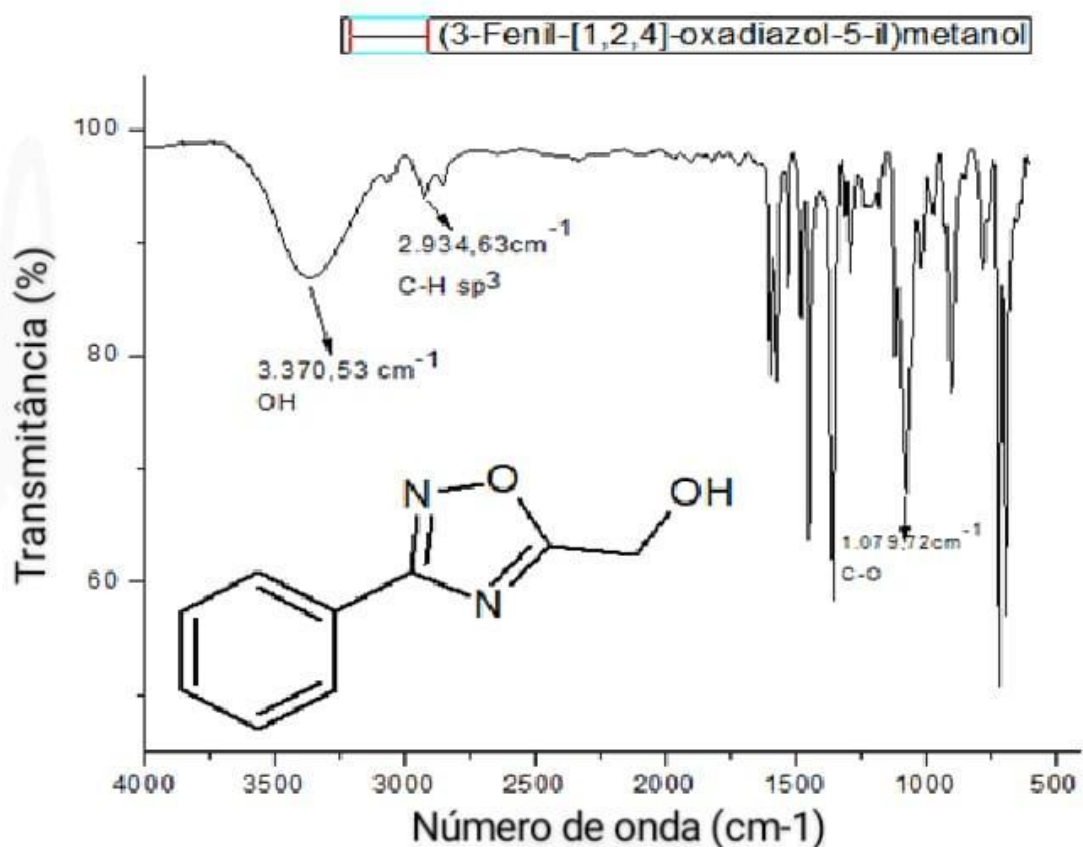


Ax → Exemplar de arilamidoxima; Est → Éster Glicólico; R → Reação do Oxadiazol; Oxa → Provável produto da reação de 1,2,4-oxadiazol. Produção da autora (2019).

Também existiu a dificuldade de observar o andamento da reação por meio da câmara de UV, pois Éster Glicólico não é visível na faixa especificada. Isso trouxe a necessidade do uso do revelador por vapor de iodo ou por queima ácida, que eleva o risco a saúde daquele que está manuseando, além da poluição atmosférica.

A fim de realizar um estudo do gráfico obtido, o produto de O₁ será apresentado, sendo possível conduzir o processo de assinalamento completo por meio do IV (Figura 20) e RMN de ¹H e ¹³C.

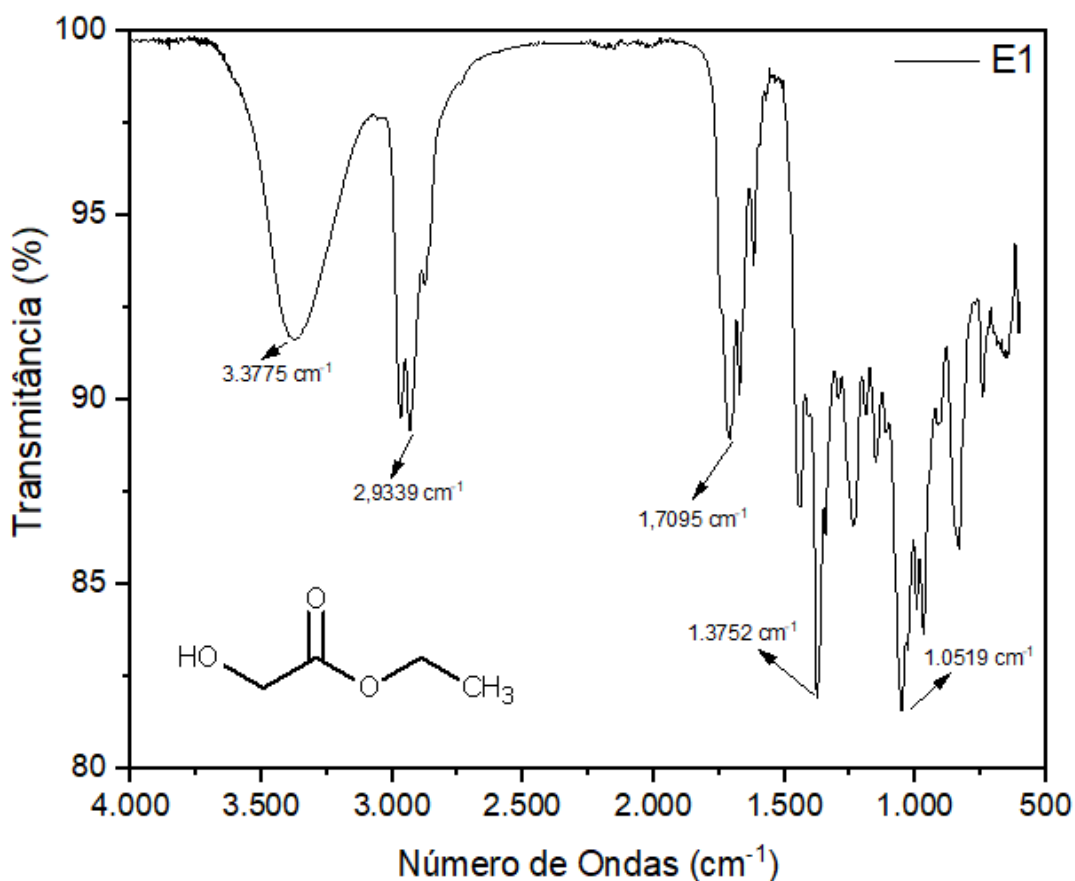
Figura 20 – Espectro de infravermelho do composto O₁



Nesse espectro de IV, apresentou-se as bandas usuais e características dos 1,2,4-Oxadiazóis, principalmente a banda larga presente em 3.370,53 cm⁻¹, que relacionado ao grupo funcional hidroxila; e, a banda da ligação C-O do anel oxadiazólico em 1.079,72 cm⁻¹. É interessante observar que o espectro de

infravermelho de o 1,2,4-Oxadiazol se difere do éster de sua origem apenas por uma banda. Como é mostrado abaixo (Figura 21), o gráfico gerado para o éster glicólico possui a banda características para as ligações C=O de ésteres em 1.7075 cm^{-1} . Além disso, a banda que corresponde a ligação –OH também apresenta diferenças significativas. De 3.370 cm^{-1} no oxadiazol para 3.3775 cm^{-1} , devido a ação dos orbitais moleculares dos outros átomos do composto.

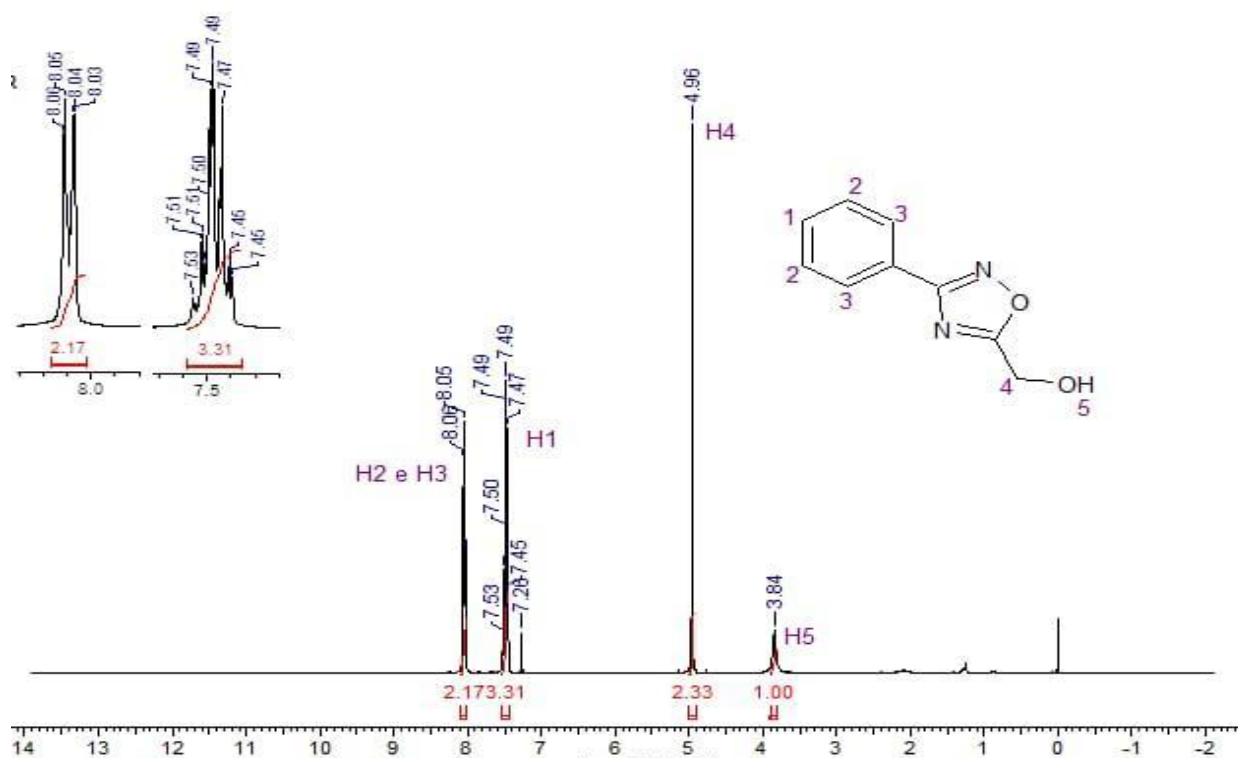
Figura 21 – Espectro IV do Éster Glicólico



Produção da autora (2022)

O espectro de IV por si só não é suficiente para confirmar a formação estrutural de novos compostos sintéticos, por isso, o estudo e determinação com as técnicas de ressonância magnética nuclear de Carbono-13 e de Hidrogênio foi utilizada. Logo em seguida, o gráfico (Figura 22) de RMN de ^1H a partir do 1,2,4-oxadiazol obtido a partir de A_1 denominado O_1 .

Figura 22 – Espectro RMN ¹H do composto O₁

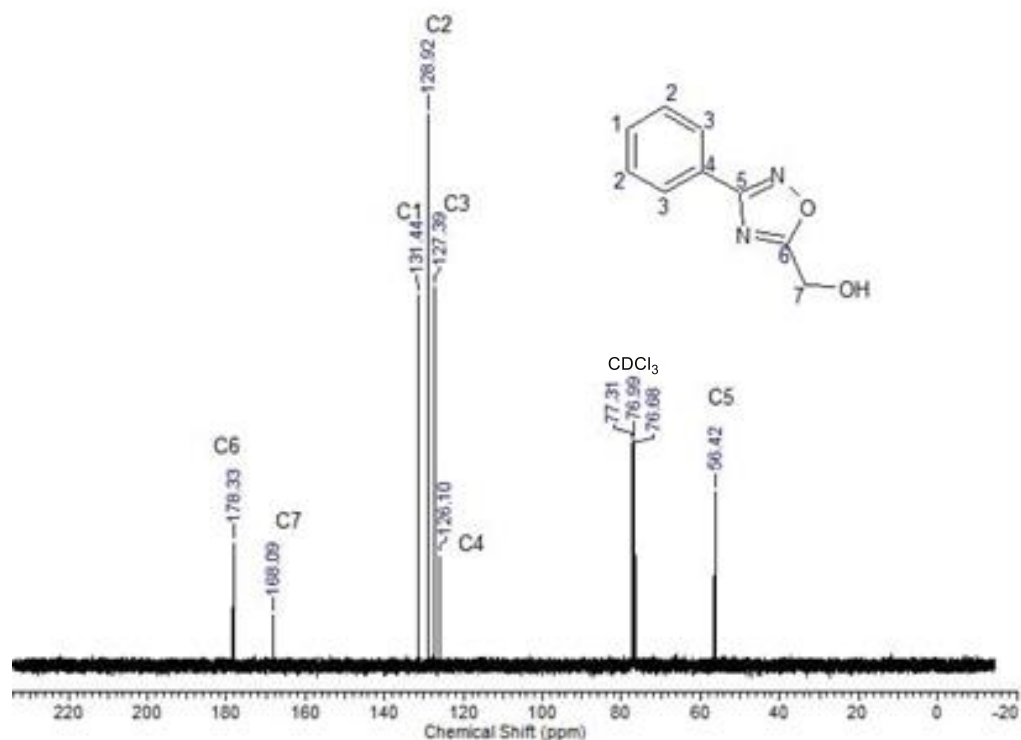


MATA e autora (2019)

Nesse espectro de RMN ¹H nota-se a existência de um multiplo m, o conjunto de ligantes de hidrogênios conectados ao anel aromático em 8.06 ppm até 7.28 ppm. O pico do hidrogênio ligado ao carbono *sp*³ em 4.96 ppm; e o pico simpleto s, associado ao hidrogênio ligado ao oxigênio na hidroxila, aparece em 3.84 ppm.

Em sequência, a análise do RMN de ¹³C (Figura 23) foi realizada com base em trabalhos da literatura e comparações estruturais.

Figura 23 – Espectro RMN ^{13}C do composto O_1 .



MATA e autora (2019)

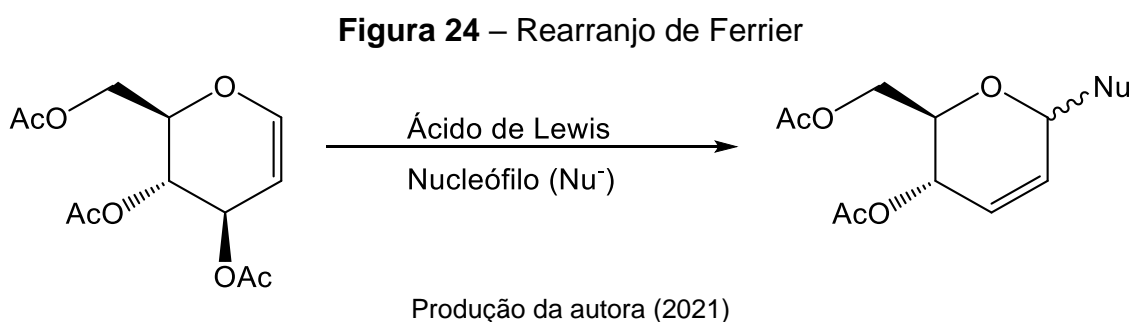
Para os espectros de RMN ^{13}C , o pico de 178.33 ppm compreende ao C6. Já o C7, localiza-se em 168.09 pmm. A faixa que compreende de 133.93ppm até 125.60ppm, pertence aos carbonos C2, C3 e C4 do anel aromático. Já o C5 localiza-se em 56.43 ppm. Há de se ter em mente que o uso de um substituinte irá modificar o modo que o RMN, tanto de hidrogênio quanto o de carbono são feitos e assim, por conta das forças de ligações, das ações estéricas e das nuvens eletrônicas, os átomos se posicionam em locais distintos, propiciando a caracterização completa.

5.3 SÍNTESE DOS 2,3-ENOPIRANOSÍDEOS INSATURADOS

A reação para a produção dos 2,3-Enopiranosídeos-Insaturados foi realizada depois da produção dos aril-1,2,4-oxadiazóis, também sob condições do microondas focado, utilizando como catalisador a suspensão sólida de montmorillonite K-10 e DMF para solubilização e estabilização da temperatura. Devido a característica de degradação do produto sob altas temperaturas, foi necessário utilizar no

equipamento de micro-ondas focado as opções de temperaturas mais brandas que das formações de 1,2,4-Oxadiazol.

O preparo dos glicais envolvidos nessa reação exigiu a síntese do tri-*O*-acetil-*D*-glicial a partir da *D*-Glicose, escolhida por possuir um melhor desempenho nas reações; porém foi um procedimento que funcionou com uso de grupos protetores. Como alternativa para evitar o uso de tal método sintético, o tri-*O*-acetil-*D*-glicial, foi obtido comercialmente. O Rearranjo de Ferrier (Figura 24) consistiu na formação do α -anômero como produto principal, através do deslocamento alílico (S_N2') do grupo acetil.



Depois de formado, e seguindo a metodologia de Toshima *et al.* para reações em micro-ondas, obteve-se algumas condições possíveis (Tabela 4).

Tabela 4 - Condições reacionais para 2,3-enopiranosídeos

Exemplar/ Código gerado	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Pressão (bar)	Potência (W)	Rendimento (%)
O ₁ / E ₁	-	-	-	-	-
O ₂ / E ₂	-	-	-	-	-
O ₃ / E ₃	100	15	20	120	~30
O ₆ / E ₆	-	-	-	-	-
O ₇ / E ₇	100	15	20	100	~25
O ₈ / E ₈	-	-	-	-	-

Legenda: Aqueles que não puderam ser reproduzidos por falta de tempo e/ou reagentes estão sinalizados com hífen (-).

Devido a ocorrência da pandemia a dificuldade de acesso ao equipamento do micro-ondas dificultou a realização de reações testes e definitivas para esses compostos, sendo possível realizar a síntese de apenas dois exemplares do 1,2,4-Oxadiazol. Além disso, devido também aos protocolos estabelecidos pelas universidades e seus departamentos laboratoriais, as análises de RMN ^1H e ^{13}C também não puderam ser realizadas.

Observa-se que apesar da metodologia em micro-ondas focado estabelecer rendimentos de 80% até 90%, a escolha das condições reacionais não obteve um nível satisfatório, exigindo uma maior investigação desta metodologia e se o uso de solventes pode ou não ser uma alternativa para aprimorar essas reações.

Dessa forma, temos que toda a rota sintética, obteve resultados medianos quando olhando na perspectiva de cumprir com os princípios abordados pela química verde. Uso de catalisadores, evitar usar reações de formação de grupos de proteção, evitar o gasto de energia usando metodologias mais rápidas e equipamentos eficientes, e a tentativa de evitar subprodutos indesejados por meio do estudo e controle das propriedades físico-químicas dos reagentes; foram etapas que evidenciaram que o caminho sintético vai além do aproximar moléculas e esperar as ligações ocorrerem.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível observar que a implementação de processos químicos que respeitem o espaço ambiental e o protejam a natureza como um todo, dos avanços técnico-químicos que os humanos estabelecem por todo o mundo e que exigem responsabilidade, investimentos e estudos que viabilizem o uso de materiais alternativos a fim da preservação.

Desde o início do processo sintético (Apêndice B), o nosso trabalho se preocupou em observar quais os princípios seriam possíveis de serem obedecidos e quais não poderiam. Dada à amplitude dessa pesquisa, de observar atentamente dois processos ocorrendo: o da formação de 2,3-enopiranosídeos a partir de moléculas com alto potencial biológico e da preocupação com estratégias de síntese verde, foi notável que nem todo sucesso se alcançou na primeira tentativa.

Metodologicamente, as técnicas de micro-ondas focado e de ultrassom, continuam sendo alternativas poderosas para o uso dentro de laboratórios. Tendo em vista de toda a economia energética e de resíduos químicos não gerados, é preciso apenas uma adequação das condições de reação aos produtos almejados.

Contudo, esse trabalho abre outra via de estudos em relação ao 1,2,4-oxadiazóis e aos 2,3-enopiranosídeos de forma que, suas obtenções sejam conscientes ecologicamente e contribuam para a sociedade brasileira alavancar os estudos nas áreas de química verde e estudos bioquímicos.

REFERÊNCIAS

ANASTAS P. T. Perspective on Green Chemistry: The most challenging synthetic transformation. **Tetrahedron Letters**. New Havens. v. 66, ed. 5, p. 1026-1027. nov/2009-jan/2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.11.019>.

ANASTAS, P. T., & WILLIAMSON, T. C. (Eds.) Green chemistry: designing chemistry for the environment. **American Chemical Society**. 1996.

ANASTAS, P. T.; LEVY, I. J.; PARENT, K. E. (Eds). Green Chemistry Education: Changing the course of chemistry. **American Chemical Society**. 2009.

ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C.; Green Chemistry: Theory and practice. **Oxford University Press**: Oxford, Reino Unido, 1998.

BIERNACKI, K. et al. Novel 1, 2, 4-oxadiazole derivatives in drug discovery. **Pharmaceuticals**. v.13. ed. 6. n. 111. 2020.

BRAIBANTE, H. T. SCHMITZ, B. M. E. F.. A versatilidade do K-10, como suporte sólido, em reações orgânicas. **Ciência e Natura**, Santa Maria, v. 36 Ed. Especial II, 2014, p. 724-731. 2014.

BRUICE, P. Y. Química Orgânica – v. 2, ed. 4. **Editora São Paulo**: Pearson–Prentice Hall, 2006.

CARBONE, M. et al. Structure and Cytotoxicity of Phidianidines A and B: First Finding of 1,2,4-Oxadiazole System in a Marine Natural Product. **Organic Letters**. v. 13, n. 10, p. 2516–2519. 2011.

CLAPP, L. B.; In.: A. R. K.. Advances in Heterocycle Chemistry. **Academic**
CORRÊA, A. G.; ZUIN, V. G.; Química Verde: Fundamentos e Aplicações, **EdUFSCar**: São Carlos, 2009.

CUNHA, F. S.; DE AGUIAR, A. P. Síntese e Bioatividade de 1,2,4-Oxadiazóis. **Revista Virtual de Química**. v. 7, n. 6, p. 2509-2530. 2015. ISSN 1984-6835. DOI: 10.5935/1984-6835.20150150.

DE FREITAS, J. R. F, CAVALCANTE, P. M. M.; OLIVEIRA, R. N. 1,2,4-Oxadiazóis: Síntese e aplicações. **Revista Virtual de Química**. v. 4, n. 6, p. 670-691. nov/dez2012.

FARIAS, L. A.; FÁVARO, D. I. T. Vinte anos de química verde: conquistas e desafios. **Revista Química Nova**. v. 34, n. 6. p. 1089-1093. 2011.

FERRIER, R. J.; COLLINS, P. M. Monosaccharide chemistry. **Penguin Books**: Austrália, 1972.

FREITAS FILHO, J. R. *et al.* Amidoximas: Aplicações e Estratégias Sintéticas. **Revista Virtual de Química**. v. 7. n. 6. p. 2549-2596. 2015.

FYLAKTAKIDOU, K. C. *et al.* Recent developments in the chemistry and in the biological applications of amidoximes. **Current pharmaceutical design**, v. 14, n. 10, p. 1001-1047, 2008.

GARCIA, I. S. *et al.* Changes in soluble carbohydrates during storage of *Caesalpinia echinata* LAM.(Brazilwood) seeds, an endangered leguminous tree from the Brazilian Atlantic Forest. **Brazilian Journal of Biology**, v. 66, n. 2b, p. 739-745, 2006.

KROLENKO, K. Y.; VLASOV, S. V.; ZHURAVEL, I. A. Synthesis and antimicrobial activity of 5-(1H-1, 2, 3-triazol-4-yl)-1, 2, 4-oxadiazole derivatives. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**. v. 52, n. 10, p. 823-830, 2016.

LENARDÃO, E. J. *et al.* " Green chemistry": os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Revista Química Nova**, v. 26, p. 123-129, 2003.

LIMA, V. L.E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Revista Química Nova**. v. 20, n. 6. p. 657-663, 1997. ISSN 1678-7064. <https://doi.org/10.1590/S0100-40421997000600015>.

MACHADO, A. A. A Síntese Verde-(1) Conceito E Génese. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, p. 43-48, 2011.

MOURA; A. *et al.* O-glicosídeos 2,3-Insaturados: Aplicações Rearranjo de Ferrier e Reações. **Revista Química Nova**, v. 41, n. 5, p. 550-566, 2018.

NEWMAN, H. Photochemistry of 3,5-diphenyl-1,2,4-oxadiazole II. Photolysis in protic media. **Tetrahedron Letters**. v. 9, p. 2421–2424. 1968.

OLIVEIRA, R. Síntese mediada por micro-ondas de glicosídeos contendo diversa agliconas e de 1,2,4-oxadiazol. 2002. **Dissertação** (Mestrado em Química) – Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE.

PACE, A.; PIERRO, P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles. **Org. Biomol. Chem.** v.7, n. 4337. 2009.

PIMENTEL BARROS, C. J. *et al.* A convenient synthesis and cytotoxic activity of 3-aryl-5-pentyl-1, 2, 4-oxadiazoles from carboxylic acid esters and arylamidoximes under solvent-free conditions. **Journal of the Chilean Chemical Society**. v. 59, n. 1, p. 2359-2362. 2014.

PIMENTEL BARROS, C. J. *et al.* Synthesis of amidoximes using an efficient and rapid ultrasound method. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 56, n. 2, p. 721-722. 2011.

PONIM, V. H.; MOURÃO, P. A. S. Carboidratos, Bioquímica. **Ciência Hoje**. v. 39. n. 233. 2006.

PRADO, A. G. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**. v. 26, n. 5, p. 738-744. 2003.

Press. New York, v. 20, p. 65-116. 1976.

RASOOL, I. *et al.* Recent advancements in oxadiazole-based anticancer agents. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 16, n. 3, p. 723-733, 2017.

REIS, M. I. P.; MENDES, M. T.; DA SILVA, F. C.; FERREIRA, V. F. δ -Gliconolactona em Síntese Orgânica. **Revista Virtual de Química**. v.3. n. 4. p. 247-274. 2011.

ROSA, M.F.; MORCELLI, A.C.T.; LOBO, V.S. 1,2,4-Oxadiazole: A Brief Review From The Literature About the Synthesis and Pharmacological Applications. **Visão Acadêmica Curitiba**. n. 16, p. 130–157. 2015.

SANSEVERINO, A. M. Microondas em síntese orgânica. **Química Nova** [online]. v. 25, n. 4, p. 660-667. 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000400022>>.

SOLOMONS, T. W. GRAHAM; FRYHLE, CRAIG B. Química Orgânica, v.2. 9 ed. **LTC**, 2009

SOUSA-AGUIAR, E. F. *et al.* Química verde: a evolução de um conceito. **Química Nova** [online]. V. 37, n. 7, p. 1257-1261. 2014.

SOUZA, R. O. M. A. MIRANDA, L. S. DE M. Irradiação de micro-ondas aplicada à síntese orgânica: uma história de sucesso no Brasil. **Revista Química Nova**, v. 34, n. 3, p. 497-506, 2011.

SRIVASTAVA, R. M.; PEREIRA, M. C.; FAUSTINO, W. W. M.; COUTINHO, K.; ANJOS, J. V.; MELO, S. J. *Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes*. **Monatshefte für Chemie**, n. 140, p. 1319. 2009.

TOSHIMA, K.; ISHIZUKA, T.; MATSUO, G.; NAKATA, M. Practical glycosidation method of glycals Montmorillonite K-10 as an environmentally acceptable and inexpensive industrial catalyst. **Chem. Rev.** V. 4, p. 306-308, 1995.

VOLLHARDT, K. P. C; SCHORE, N. E. Química Orgânica: estrutura e funções orgânicas. 4ª ed. Porto Alegre: **Bookman**. p. 921-926. 2004.

WEI, H.; HE, C.; ZHANG, J.; SHREEVE, J.M. Combination of 1,2,4-Oxadiazole and 1,2,5-Oxadiazole Moieties for the Generation of High-Performance Energetic Materials. **Angew. Chemistry**. n. 127, p. 9499–9503. 2015.

ZULFIQAR, S. *et al.* Amidoximes: promising candidates for CO₂ capture. **Energy & Environmental Science**, v. 4, n. 11, p. 4528-4531, 2011.

ANEXO A - BOOKMARK EPA GREEN CHEMISTRY

Marcador de páginas produzido pela organização EPA: “Os 12 Princípios da Química Verde”.

The bookmark is a vertical rectangular card with a green border. At the top left, it features the 'GREEN CHEMISTRY' logo with a flask and globe icon, and the text 'A U.S. EPA Program'. Below this is a photograph of a waterfall in a forest. To the left of the waterfall, the URL 'www.epa.gov/greenchemistry' is written vertically. At the bottom left, there is a small illustration of a green frog sitting on a globe. On the right side, the EPA logo is at the top, followed by the title 'The 12 Principles of Green Chemistry'. Below the title is a bulleted list of 12 principles. At the bottom right of the list is a small illustration of a green frog. Below the list, the text 'U.S. EPA Green Chemistry Program' and 'Washington, DC 20460' is provided, along with the website and email address.

GREEN CHEMISTRY
A U.S. EPA Program

www.epa.gov/greenchemistry

EPA
United States
Environmental Protection
Agency

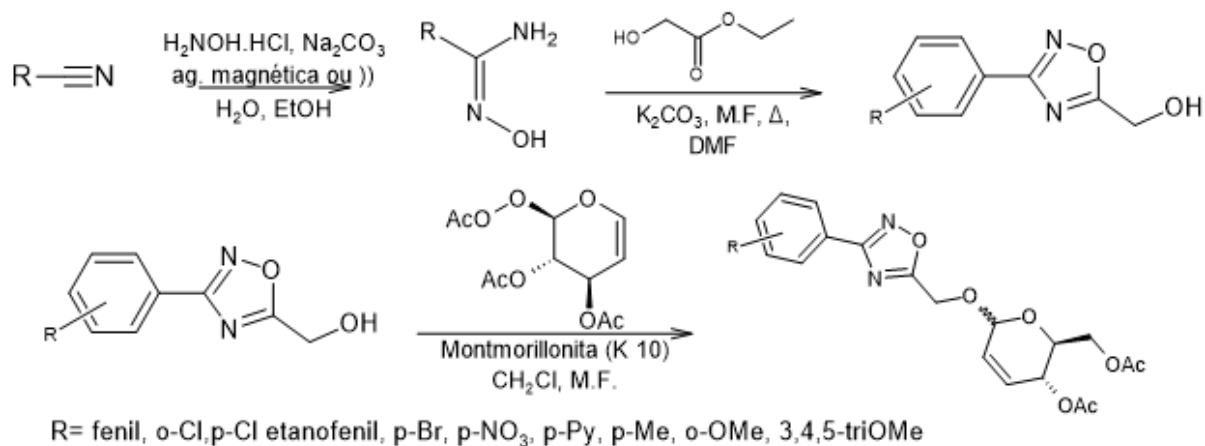
**The 12 Principles
of Green Chemistry**

- Prevent Waste
- Design Safer Chemicals and Products
- Design Less Hazardous Chemical Syntheses
- Use Safer Solvents/ Reaction Conditions
- Increase Energy Efficiency
- Use Renewable Feedstocks
- Design Chemicals and Products that Degrade After Use
- Minimize the Potential for Accidents
- Analyze in Real Time to Prevent Pollution
- Use Catalysts, Not Stoichiometric Reagents
- Maximize Atom Economy
- Avoid Chemical Derivatives

U.S. EPA
Green Chemistry Program
Washington, DC 20460
www.epa.gov/greenchemistry
email: greenchemistry@epa.gov

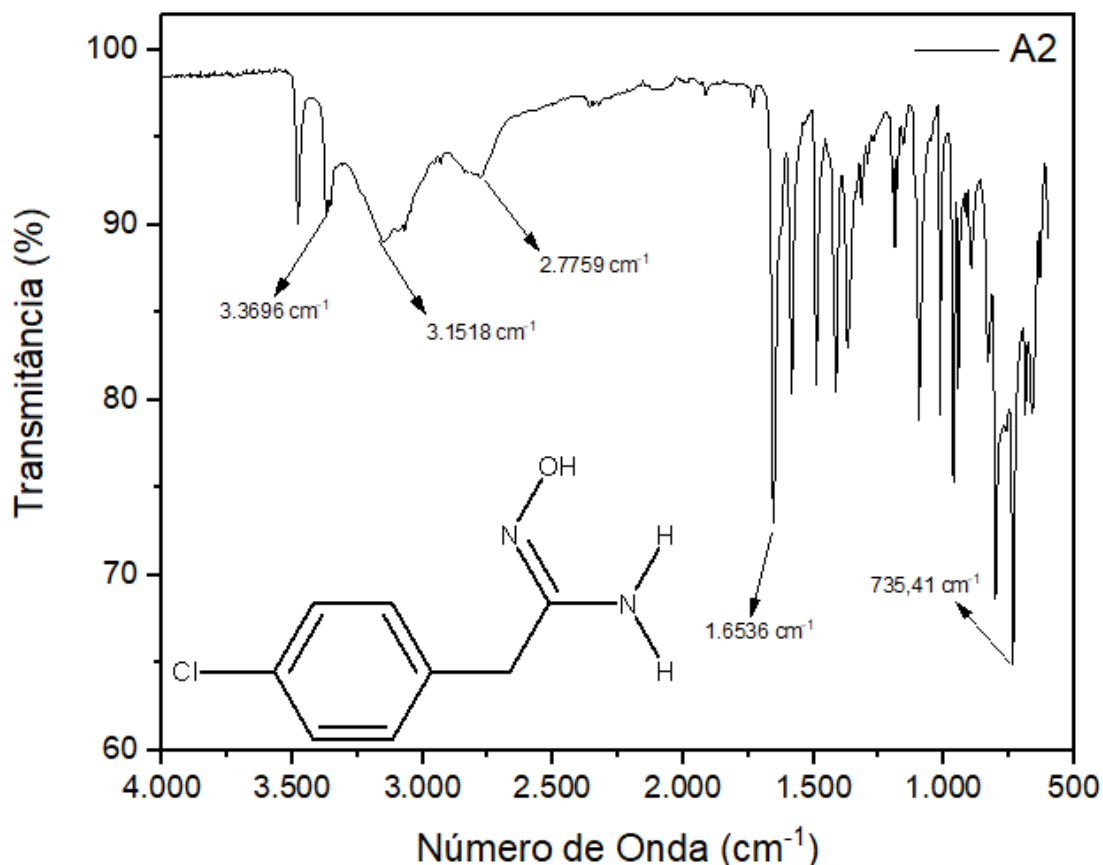
Disponível em: <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry#twelve>

APÊNDICE A – SUGESTÃO DA ROTA SINTÉTICA ABORDADA

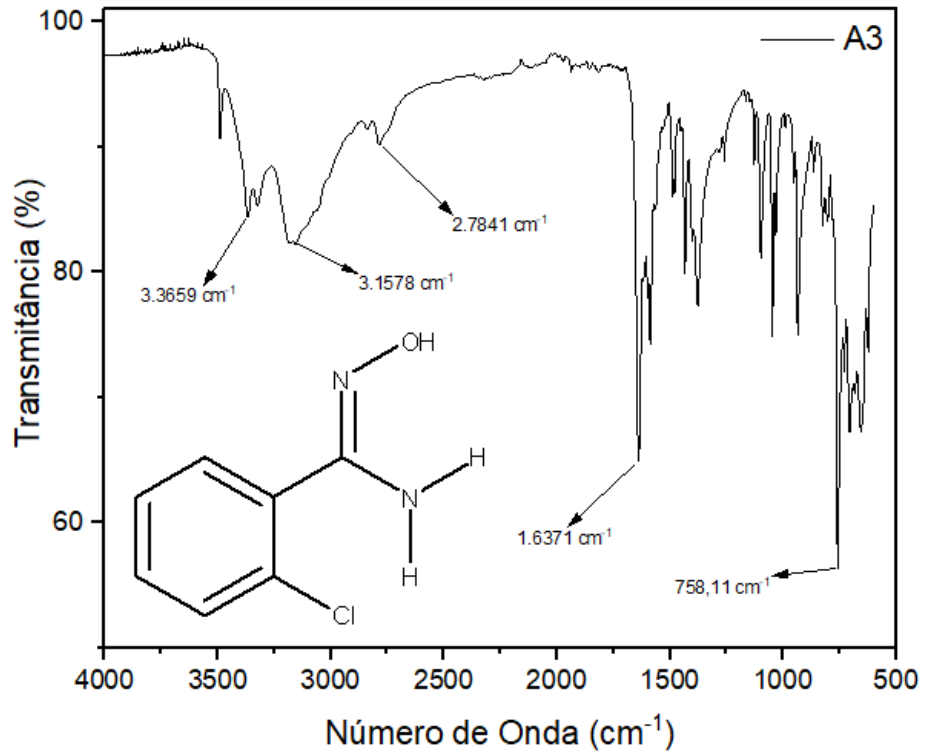


Produção da autora (2022)

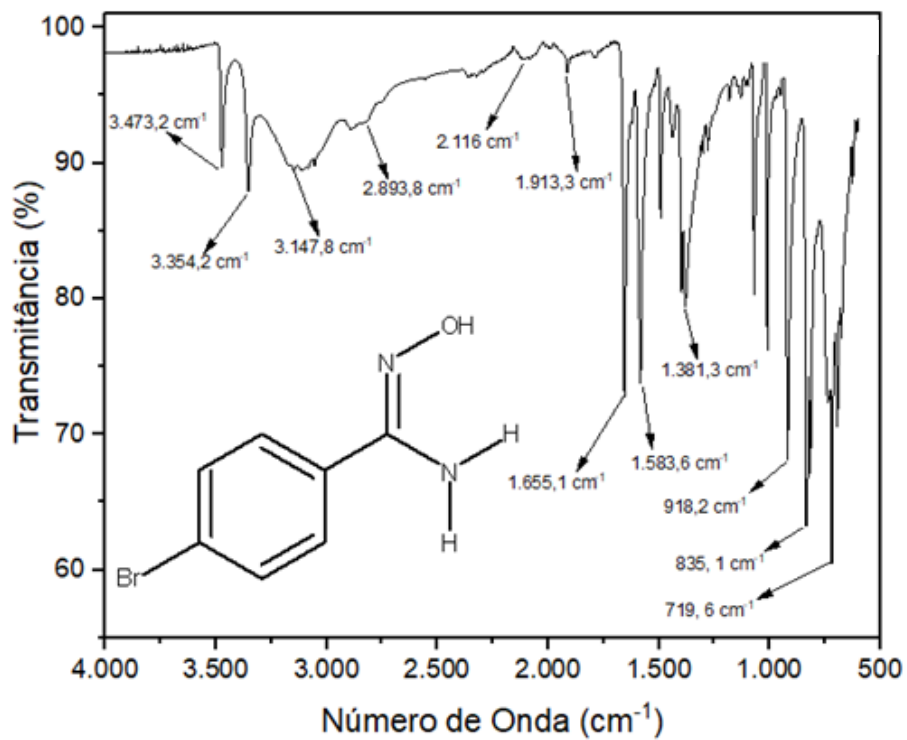
APÊNDICE B – ESPECTRO IV – A2



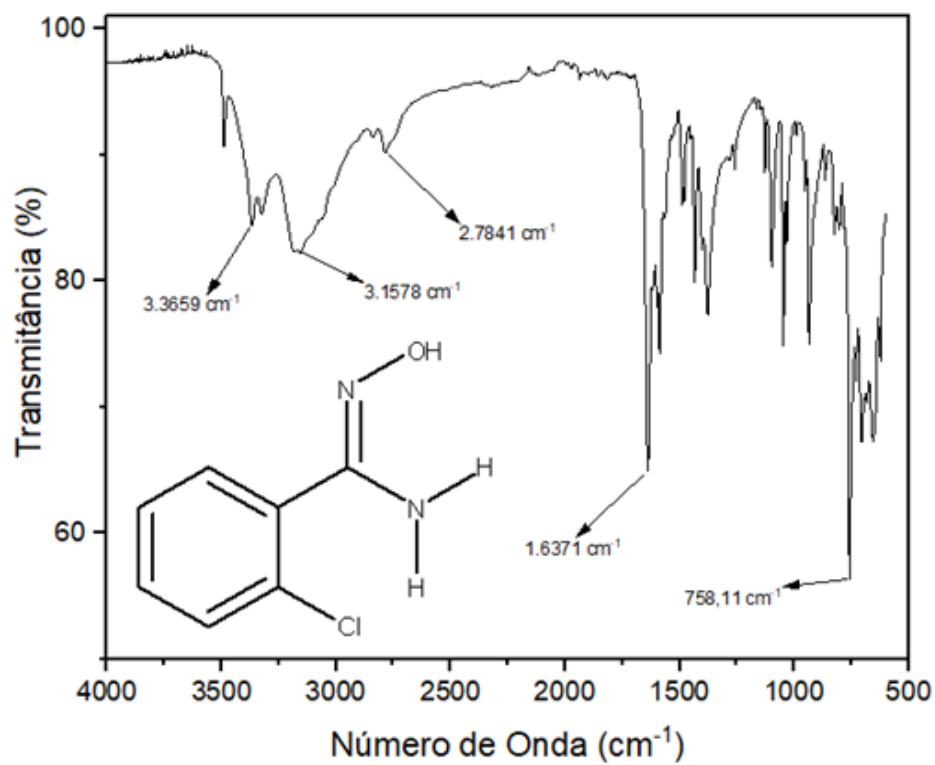
APÊNDICE C – ESPECTRO IV – A3



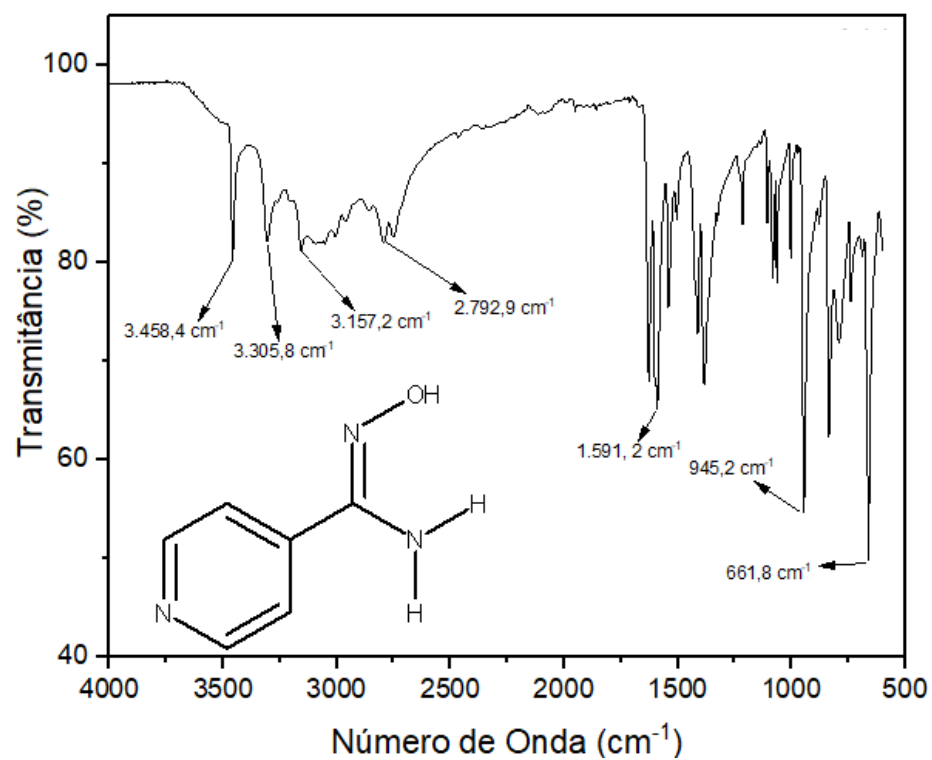
APÊNDICE D – ESPECTRO IV – A4



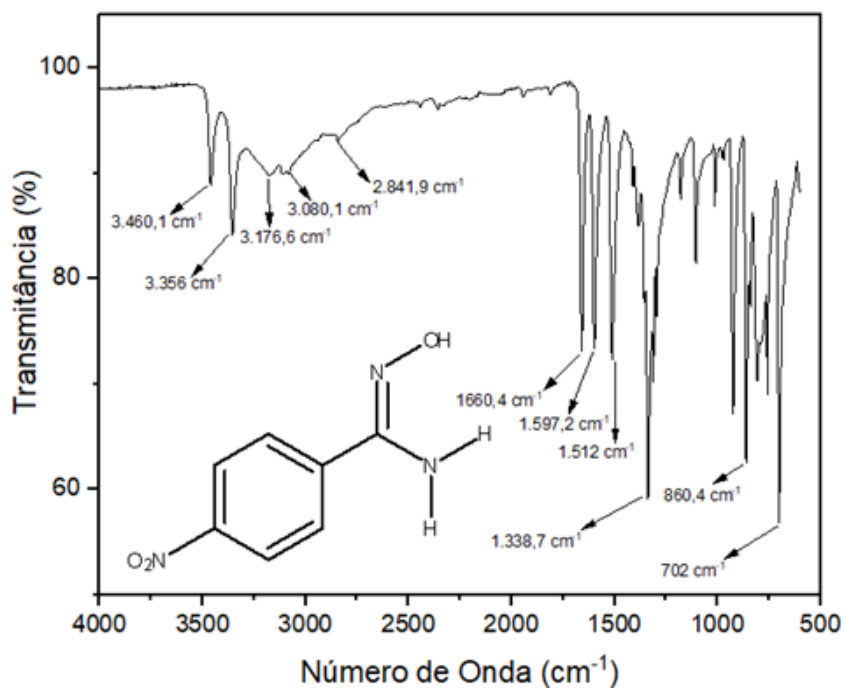
APÊNDICE E – ESPECTRO IV – A5



APÊNDICE F – ESPECTRO IV – A6

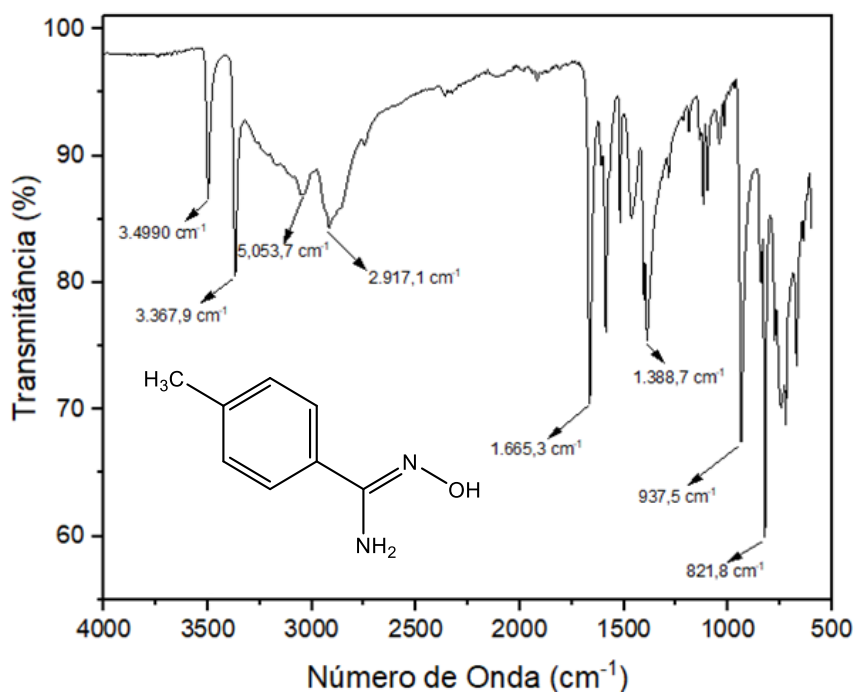


APÊNDICE G – ESPECTRO IV – A7



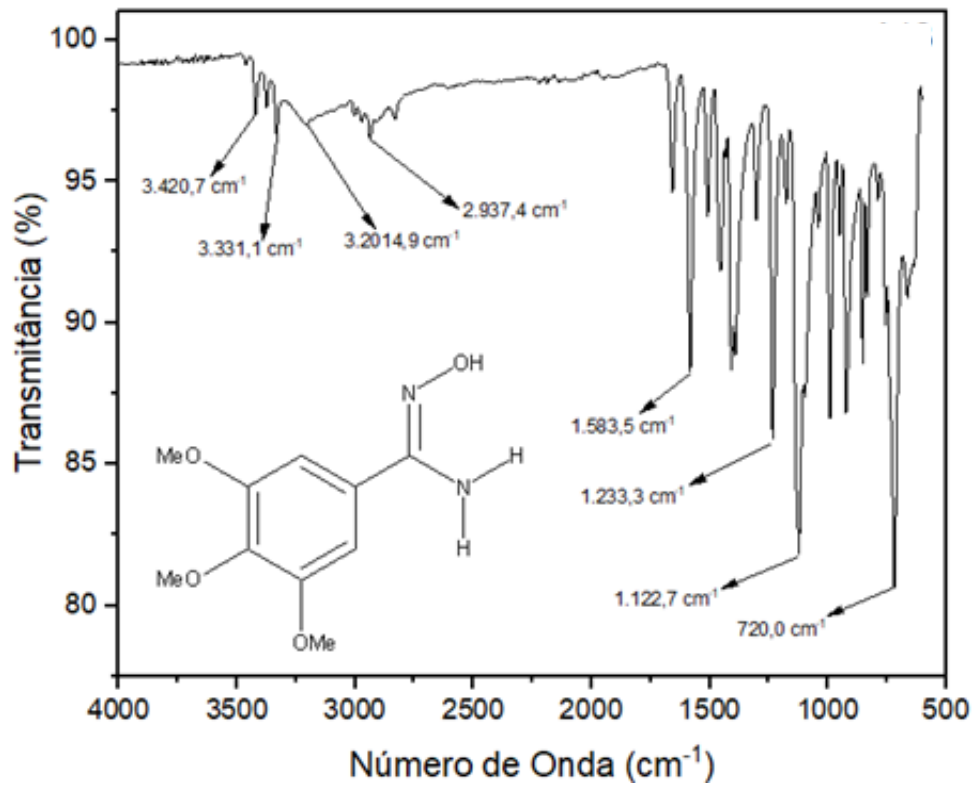
Produção da autora (2022)

APÊNDICE H – ESPECTRO IV – A8



Produção da autora (2022)

APÊNDICE I – ESPECTRO IV – A9



Produção da autora (2022)