



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



ANDRÉ RICARDO FRANÇA DA SILVA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE
1,2,4-OXADIAZÓIS**

RECIFE

2020

ANDRÉ RICARDO FRANÇA DA SILVA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE
1,2,4-OXADIAZÓIS**

Monografia submetida a coordenação do Curso de Licenciatura em Química como requisito para obtenção do grau de licenciado em química.

Orientador: Dr. João Rufino de Freitas Filho

RECIFE

2020

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)

- S586s Silva, André Ricardo França da
Síntese, caracterização e atividades biológicas de 1,2,4-oxadiazóis / André Ricardo França da Silva. -
2020.
46 f. : il.
- Orientador: Joao Rufino de Freitas Filho.
Inclui referências e apêndice(s).
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Licenciatura em Química, Recife, 2021.
1. Síntese orgânica. 2. 1,2,4-oxadiazóis. 3. Atividades biológicas. I. Filho, Joao Rufino de Freitas, orient.
II. Título

CDD 540

ANDRÉ RICARDO FRANÇA DA SILVA

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADES BIOLÓGICAS
DE 1,2,4-OXADIAZÓIS

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho (Depto. de Química – UFRPE)
Orientador

(Depto. de Química – UFRPE)
Primeiro Examinador

(Depto. de Química – UFRPE)
Segundo Examinador

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Ao Prof. João Rufino de Freitas Filho pela orientação, pelos ensinamentos e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Aos Professores que eu tive ao longo da minha vida, especialmente aos professores José Luiz e Shirley Freire, pela contribuição na minha formação.

Aos meus amigos do Laboratório de Ecologia Química e Síntese.

A todos os meus amigos do Departamento de Química, especialmente Líbna, Camila, Carol, Maria, Natan, Raphaela e Danylo.

A minha família, em especial, aos meus pais, Adriana França e José Ricardo, meu irmão Lucas e minha tia, Andrea, pelo incentivo, ajuda e compreensão. Também sou imensamente grato a minha avó Lúcia Maria, pela criação, dedicação e ensinamentos.

RESUMO

Neste trabalho, foi descrito a síntese e caracterização de 1,2,4-oxadiazóis, dentre estes um inédito. A síntese de amidoximas foi realizada através da metodologia em agitação a temperatura ambiente. As amidoximas **48a-g** foram obtidas com ótimos rendimentos (89 – 97%) em tempo próximo aos encontrados na literatura. Os 1,2,4-oxadiazóis foram obtidos a partir da metodologia em aquecimento em banho de óleo, sendo os compostos (**49a**, **49e-g**) obtidos a partir do acetoacetato de etila e suas respectivas amidoximas. Devido a pandemia, não foi possível terminar a síntese dos compostos **49b-d** e a caracterização do composto **49a**. As estruturas dos compostos (**49e-g**) sintetizados foram elucidadas através de técnicas espectroscópicas convencionais de Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C . Foi realizado a atividade biológica do composto **49g** para os microrganismos: *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis* (Gram positivas), *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* (Gram-negativas) e dois fungos *Penicillium* e *Candida albicans*. Apresentando uma capacidade de inibição moderada, inibindo a atividade dos mesmos na maior concentração testada.

Palavras-chave: Síntese orgânica; 1,2,4-oxadiazóis; atividades biológicas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	As estruturas propostas de complexos quelantes de adsorvente com Hg (II).	5
Figura 2	Amidoximas com atividade antiviral.	5
Figura 3	Estrutura dos Isômeros constitucionais do 1,2,4-oxadiazol.	6
Figura 4	Estrutura química da Oxalamina, Libexina e Irrigor.	6
Figura 5	Molusco <i>Phidiana militaris</i> .	7
Figura 6	Fidianidinas A e B encontradas em produto natural marinho que possuem um núcleo de 1,2,4-oxadiazol.	7
Figura 7	Estrutura geral dos compostos que apresentam atividade Antiturbeculose.	8
Figura 8	Estrutura do composto com potencial atividade anti-inflamatória e antioxidante.	8
Figura 9	Estruturas de 1,2,4-oxadiazóis com atividade antibacteriana.	9
Figura 10	Estrutura química do 1,2,4-oxadiazol com atividade Neuroprotetora.	10
Figura 11	1,2,4-Oxadiazóis com atividade anticâncer.	10
Figura 12	1,2,4-Oxadiazóis com propriedades fotoluminescentes	11
Figura 13	1,2,4-Oxadiazóis com propriedades inseticida, larvicida e antifúngica.	12
Figura 14	(a) Espectro de infravermelho da nitrila PhCN e (b) Espectro de infravermelho do composto 48b pela técnica ATR.	21
Figura 15	Espectro de Infravermelho da molécula 49g .	24
Figura 16	Espectro de RMN ¹³ C da molécula 49g .	24
Figura 17	Espectro de RMN ¹ H da molécula 49g .	25
Figura 18	Espectro de infravermelho do composto 48a pela técnica ATR	32
Figura 19	Espectro de infravermelho do composto 48c pela técnica ATR	32
Figura 20	Espectro de infravermelho do composto 48d pela técnica ATR	32
Figura 21	Espectro de infravermelho do composto 48e pela técnica ATR	33
Figura 22	Espectro de infravermelho do composto 48f pela técnica ATR	33
Figura 23	Espectro de infravermelho do composto 48g pela técnica ATR	33
Figura 24.	Espectro de infravermelho do composto 49f pela técnica ATR	34
Figura 25.	Espectro de infravermelho do composto 49e pela técnica ATR	34

Figura 26.	Espectro de RMN ^{13}C do composto 49f .	35
Figura 27.	Espectro de RMN ^1H do composto 49f .	35
Figura 28.	Espectro de RMN ^{13}C do composto 49e .	36
Figura 29.	Espectro de RMN ^1H do composto 49e .	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Rendimentos e tempo reacional das amidoximas.	19
Tabela 2	Ponto de fusão das amidoximas sintetizadas.	21
Tabela 3	Rendimentos e tempo reacional dos 1,2,4-Oxadiazóis.	22
Tabela 4.	Ponto de fusão dos 1,2,4-oxadiazóis sintetizados.	25
Tabela 5.	Atividades biológicas do composto 49g .	26

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Síntese do Isuretin, Benzamidoxima e Mandelamidoxima.	3
Esquema 2	Síntese de amidoximas.	4
Esquema 3	Síntese da tricloroacetoamidoxima.	4
Esquema 4	Esquema geral de uma reação para produzir 1,2,4-oxadiazóis com atividades antimicrobianas.	9
Esquema 5	Mecanismo para formação dos 1,2,4-oxadiazóis a partir da cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas e <i>N</i> -óxidos de nitrilas.	12
Esquema 6	Mecanismo para formação dos 1,2,4-oxadiazóis acilação de amidoxima.	13
Esquema 7	Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de β -ceto ésteres, sem solvente e sem adição de base.	13
Esquema 8	Ciclização da O-acilamidoxima em 1,2,4-oxadiazol-3,5-dissubstituído.	14
Esquema 9	Síntese das arilamidoximas.	15
Esquema 10	Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis.	17
Esquema 11	Mecanismo de síntese das amidoximas.	20
Esquema 12	Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de β -ceto ésteres, sem solvente e sem adição de base.	23

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

IV.....	Infravermelho
RMN ¹³ C.....	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H.....	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1
t.a.	Temperatura ambiente
Nrf2.....	Fator nuclear eritroide 2
APAP.....	Paracetamol
OLEDs.....	Diodo orgânico que emite luz
^t BuOH.....	Terc-butanol
DMSO.....	Dimetilsulfóxido
CCD.....	Cromatografia em camada delgada
DCM.....	Diclorometano
Hex.....	Hexano
Acet.....	Acetato
ATR.....	Reflexão total atenuada
eq.....	Equivalente

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	2
2.1 OBJETIVO GERAL.....	2
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	2
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	3
3.1 AMIDOXIMAS.....	3
3.2 1,2,4-OXADIAZÓIS.....	5
4 METODOLOGIA.....	15
4.1 SÍNTESE DE AMIDOXIMAS.....	15
4.2 SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS.....	17
4.3 CARACTERIZAÇÃO.....	18
4.4 ATIVIDADES BIOLÓGICAS.....	18
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
5.1 AMIDOXIMAS.....	19
5.2 1,2,4-OXADIAZÓIS.....	22
5.3 ATIVIDADES BIOLÓGICAS.....	26
6 CONCLUSÕES.....	27
7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	28
8 APÊNDICE A.....	32
9 APÊNDICE B.....	34
10 APÊNDICE C.....	35

1 INTRODUÇÃO

As doenças têm adquirido resistência aos medicamentos atuais devido ao seu uso indiscriminado, caracterizando-se uma ameaça à saúde global. A limitação das drogas disponíveis para o tratamento de infecções bacterianas, chama a atenção para investimentos em pesquisa que ampliem o estudo de novas formas de eliminação desses microorganismos. Sintetizar compostos orgânicos é uma saída para essa situação, pois é o caminho para a obtenção de novas moléculas que possuem atividade biológica. A síntese orgânica pode ser definida como uma sub área da química que visa construir moléculas complexas a partir de substâncias mais simples, seja através de uma reação química simples ou em um processo mais complexo, que incluem uma variedade de reações químicas para alcançar a molécula alvo.

Quando analisamos a estrutura de medicamentos de origem sintética, observa-se que cerca de 62% deles são heterocíclicos, destes, 95% possuem átomos de nitrogênio e 18% possuem átomos de oxigênio em sua estrutura. Assim sendo, a classe dos compostos heterocíclicos apresenta grande contribuição na síntese de fármacos segundo ROSA *et al.*,¹ 2015. Dentre os heterocíclicos que apresentam contribuição para a síntese de compostos bioativos, destacam-se os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-disubstituídos, em virtude de apresentarem diversas atividades biológicas como: antimicrobiana², anti-inflamatória e antitumorais³, entre outras. Também há relatos na literatura da aplicação de 1,2,4-oxadiazóis na ciência dos materiais⁴.

Nesse sentido, o presente trabalho relata a síntese, caracterização estrutural através de métodos espectroscópicos de infravermelho (IV), RMN ¹³C e ¹H, e a avaliação das atividades biológicas de uma série de 1,2,4-oxadiazóis com o objetivo de avaliar a atividade antibacteriana e antifúngica dessas moléculas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar, caracterizar e avaliar atividade biológica de uma série de 1,2,4-oxadiazóis.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar diferentes amidoximas a partir de diferentes nitrilas;
- Sintetizar uma série de 1,2,4 – oxadiazóis a partir das amidoximas;
- Elucidar as estruturas das amidoximas por método espectroscópico de infravermelho;
- Elucidar as estruturas químicas dos 1,2,4-oxadiazóis a partir dos métodos espectroscópicos de infravermelho e RMN ^{13}C e ^1H ;
- Avaliar a atividade antimicrobiana e fungicida dos 1,2,4 – oxadiazóis.

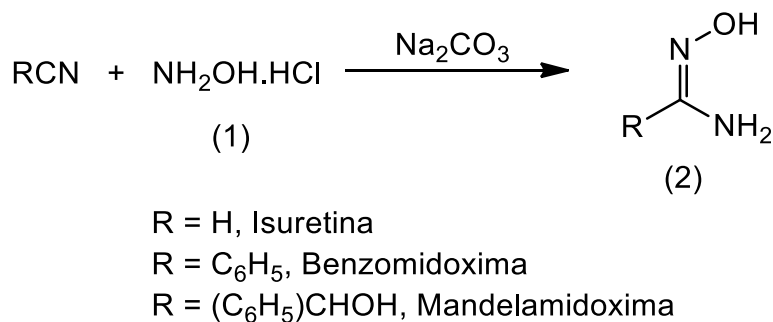
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 AMIDOXIMAS

As amidoximas são uma classe de compostos importantes na área da síntese orgânica, uma vez que desempenham uma função de serem as principais intermediárias na preparação de compostos heterocíclicos, como por exemplo: na síntese de 1,2,4-oxadiazóis⁴, na preparação de 1,2,4-triazóis catalisada por cobre⁵, entre outros.

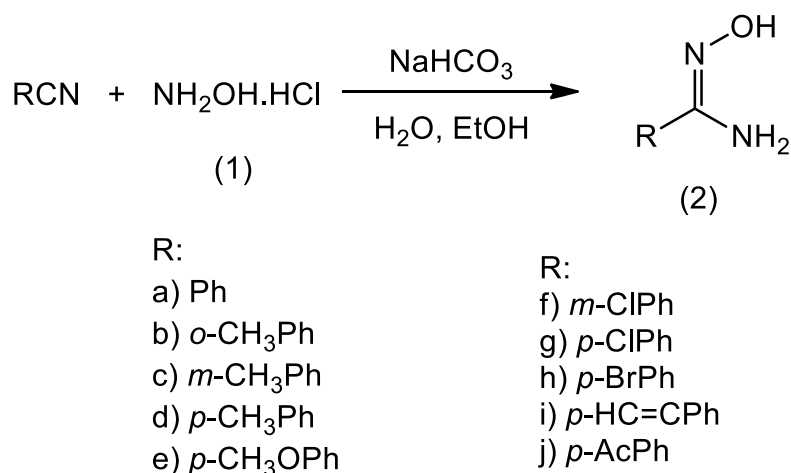
As amidoximas **(2)** possuem uma formula geral $RC(=NOH)NH_2$, onde R pode ser um grupo alquila ou arila, e deste modo são denominadas oximas de hemiacetais segundo Freitas et al.,⁶ 2015. O primeiro relato de síntese de amidoximas foi descrito em 1873 por Lossen e Schifferdecher, através da reação entre o ácido cianídrico com cloridrato de hidroxilamina **(1)**, levando a um composto chamado isuretina⁷. No entanto, só em 1884 o nome amidoxima foi utilizado por Tiemann⁸ com a síntese da mandelamidoxima e benzomidoxima (Esquema 1).

Esquema 1. Síntese do Isuretin, Benzamidoxima e Mandelamidoxima.



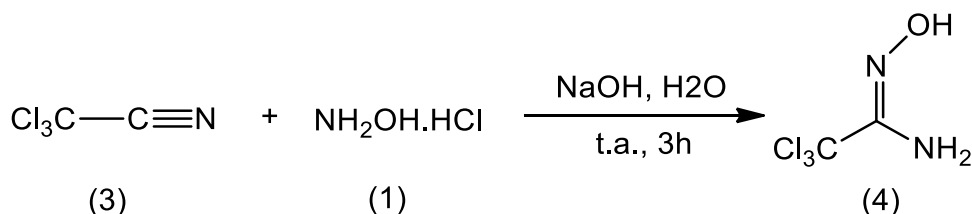
Em seu trabalho, Srivastava et al.,⁹ (2009), relataram a síntese das amidoximas **(2)** a partir de cloridrato de hidroxilamina **(1)** e várias nitrilas na presença de bicarbonato de sódio (Esquema 2). A reação foi realizada a temperatura ambiente e bons rendimentos foram obtidos, mesmo com tempo reacional longo, variando de 20 horas até 3 dias.

Esquema 2. Síntese de amidoximas.



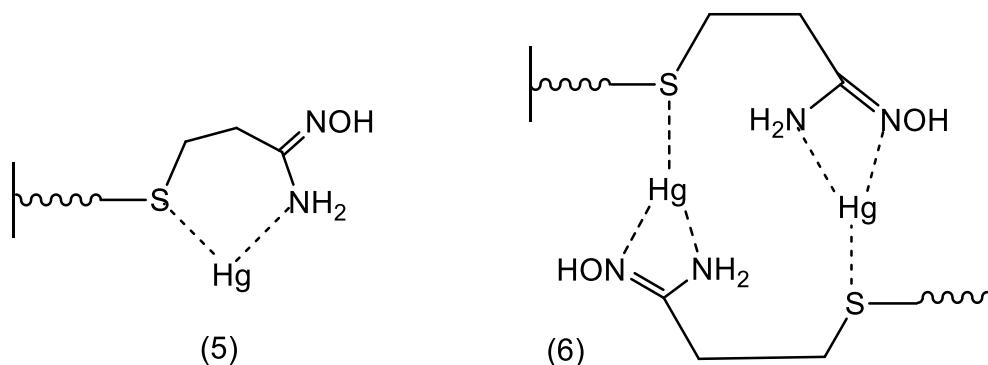
A síntese de amidoxima em um tempo mais curto, utilizando o cloridrato de hidroxilamina foi relatada por Bretanha et al.,¹⁰ (2009). Através da reação entre a tricloroacetoneitrila **(3)** com cloridrato de hidroxilamina **(1)** em meio aquoso, na presença de NaOH (Esquema 3), deu-se origem ao produto tricloroacetoamidoxima **(4)** após 3 horas de reação.

Esquema 3. Síntese da tricloroacetoamidoxima.



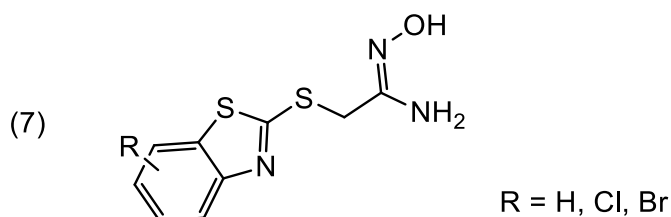
As aplicações tecnológicas das amidoximas são as mais variadas possíveis, como por exemplo, Qu et al.,¹¹ (2013), prepararam materiais adsorventes com amidoxima como grupo funcional para recuperação de íon Hg (II) em solução aquosa. Essa aplicação é possível devido a função quelante da amidoxima formar complexos com metais em solução (Figura 1).

Figura 1. As estruturas propostas de complexos quelantes de adsorvente com Hg (II).



As amidoximas também possuem inúmeras atividades biológicas e farmacológicas, tais como: antitumoral¹², antibacteriana¹³, anti-hipertensivo¹⁴, entre outras. Wei et al.,¹⁵ (1984), prepararam uma série de amidoximas com propriedades antivirais. A estrutura geral dos compostos que apresentaram atividade antiviral está representada na figura 2.

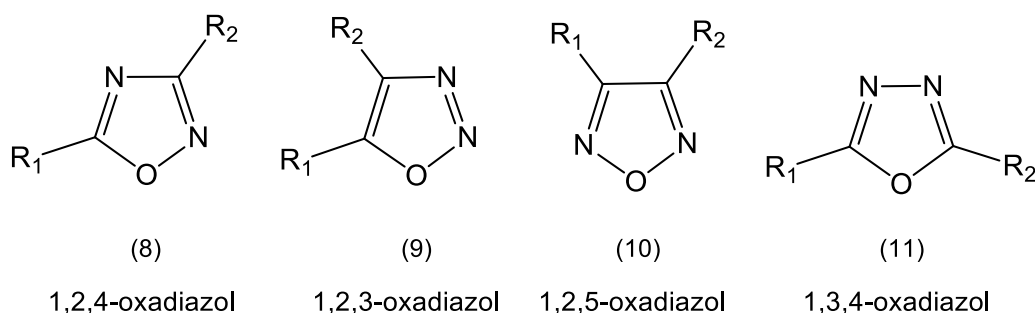
Figura 2. Amidoximas com atividade antiviral.



3.2 1,2,4-OXADIAZÓIS

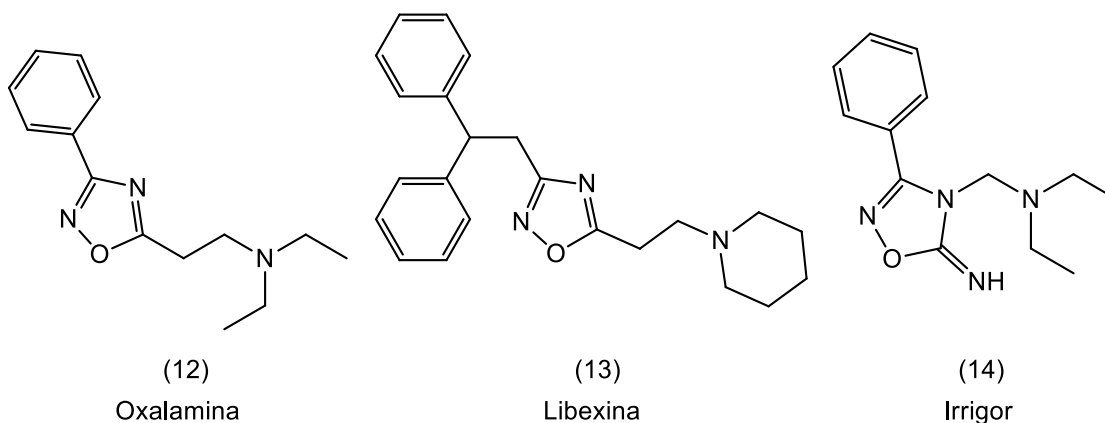
Os 1,2,4-oxadiazóis **(8)** são compostos heterocíclicos formados por dois átomos de nitrogênio nas posições 2 e 4, um átomo de oxigênio na posição 1 e dois átomos de carbono nas posições 3 e 5, na qual são vulneráveis a sofrerem uma substituição nucleofílica para formar 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos. Estes heterocíclicos apresentam um caráter aromático, uma vez que atendem aos critérios de números ímpares de pares deslocalizados de elétrons π essenciais para aromaticidade¹⁶. Além do 1,2,4-oxadiazol, outros três isômeros constitucionais **(9)**, **(10)** e **(11)** são encontrados com essa estrutura¹⁷ (Figura 3).

Figura 3. Estrutura dos Isômeros constitucionais do 1,2,4-oxadiazol.



Em 1884, Tieman e Kruger¹⁸ foram os primeiros pesquisadores a publicarem a síntese de 1,2,4-oxadiazóis. Por apresentarem diversas atividades biológicas e tendências a sofrerem rearranjos, esta classe de compostos motivaram a comunidade científica em seus estudos. Porém os compostos dessa classe de heterocíclicos só vieram ganhar popularidade na década de 60 quando três oxadiazóis foram utilizados como fármacos: a oxalamina¹⁹ **(12)** e a libexina²⁰ **(13)**, utilizados no tratamento da tosse e o irrigor²¹ **(14)** um vasodilatador cerebral e anestésico local (Figura 4).

Figura 4. Estrutura química da Oxalamina, Libexina e Irrigor.



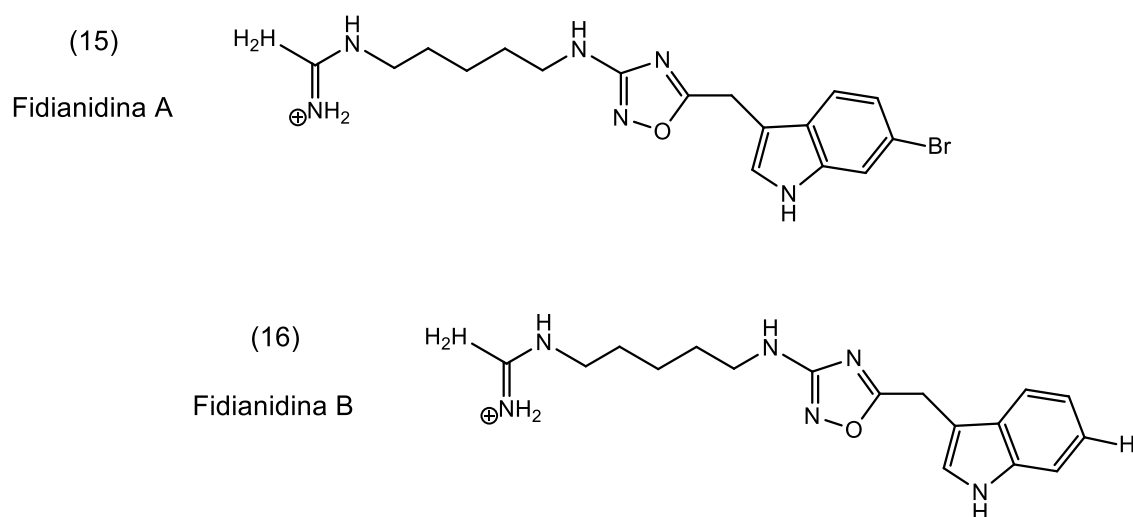
O núcleo 1,2,4-oxadiazólico também é encontrado em produtos naturais. Por exemplo, Carbone *et al.*,²² (2011) publicaram a primeira descoberta do anel oxadiazólico em um produto natural marinho. Foram isolados dois compostos com o anel oxadiazólico denominadas Fidianidinas A e B do molusco *Phidiana militaris* (Alder & Hancock, 1864) (Figura 5).

Figura 5. Molusco *Phidiana militaris* (Alder & Hancock, 1864).



As Fidianidinas A **(15)** e B **(16)** (Figura 6) foram submetidas a testes de citotoxicidade frente a linhas de células tumorais e não tumorais de ratos e de humanos em ensaios *in vitro* e os resultados mostraram claramente que ambos os compostos são altamente citotóxicos para essas células.

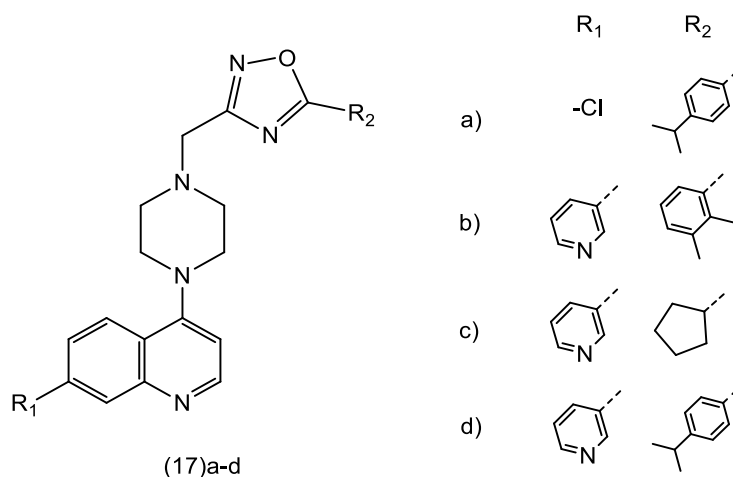
Figura 6. Fidianidinas A e B encontradas em produtos natural marinho que possuem um núcleo de 1,2,4-oxadiazol.



Os 1,2,4 oxadiazóis têm chamado bastante atenção dos pesquisadores com a descoberta de novas aplicações, como na química medicinal, agrícola e na de materiais. Shruthi *et al.*,²³ (2018), foram responsáveis pela síntese de uma série de novos derivados de quinolina contendo a porção 4-piperazina-1-il-quinolina substituída no C-3 do anel 1,2,4-oxadiazol. Quatro compostos (Figura 7)

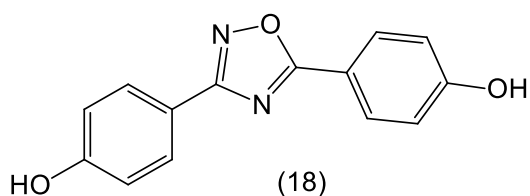
apresentaram excelentes atividades antituberculose, deste modo, mostram-se compostos promissores para o desenvolvimento de uma nova classe química de drogas Antituberculose.

Figura 07. Estrutura geral dos compostos que apresentaram atividade antituberculose.



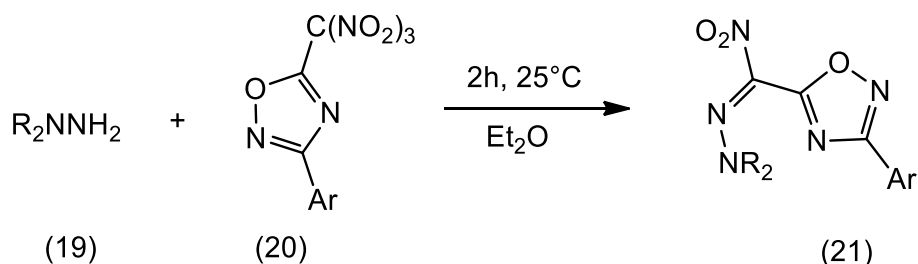
Gobec *et al.*,²⁴ (2015), relataram a síntese de uma série de nove análogos estruturais do resveratrol à base de 1,2,4-oxadiazóis que apresentaram atividades anti-inflamatórias e antioxidante, sendo o composto **(18)** (Figura 8) o que mostrou ser mais ativo, superando a potência do resveratrol, conhecido por suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias.

Figura 08. Estrutura do composto com potencial atividade anti-inflamatória e antioxidante.



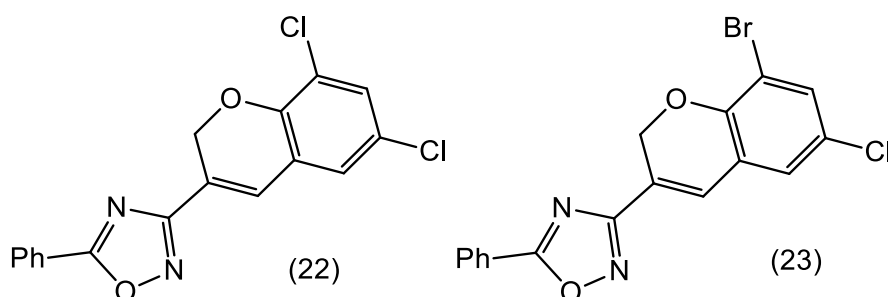
Em 2004, Tyrkov e Sukhenko²⁵ sintetizaram uma série de novos 1,2,4-oxadiazóis usando as reações das hidrazinas **(19)** com 3-[aril]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-nitrometil **(20)**. Os novos compostos foram testados em relação a uma série de cepas microbianas padrão e os novos 1,2,4-oxadiazóis apresentaram atividades antimicrobianas. A estrutura geral é representada pelo composto **(21)** no esquema 4.

Esquema 4. Esquema geral de uma reação para produzir 1,2,4-oxadiazóis com atividades antimicrobianas.



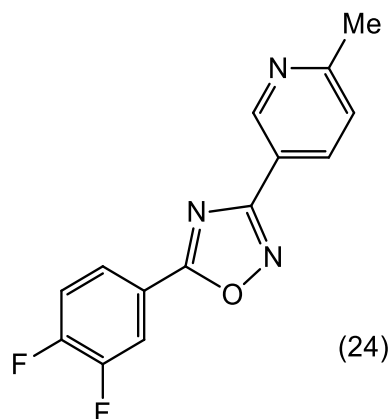
Baral *et al.*,²⁶ (2019), sintetizaram uma série de novos 1,2,4-oxadiazóis à base de benzopirano e foi avaliada quanto à atividade antibacteriana *in vitro* contra *Escherichia coli* (MTCC614) e *Klebsiella pneumoniae* (MTCC4031). Dois deles, os compostos **(22)** e **(23)** (Figura 9), exibem atividade antibacteriana comparável à droga padrão, gentamicina.

Figura 09. Estruturas de 1,2,4-oxadiazóis com atividade antibacteriana.



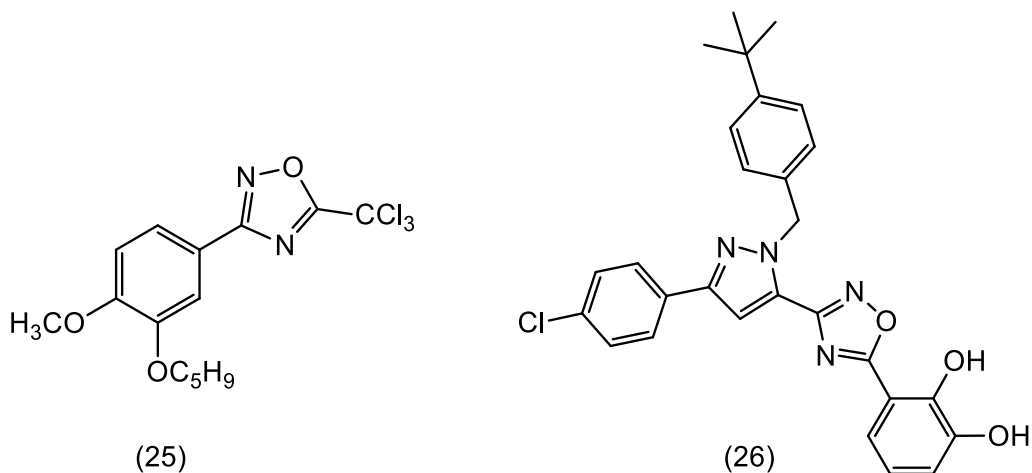
Segundo Piccionello *et al.*,²⁷ (2019), ativadores da via Nrf2-ARE (fator nuclear eritroide 2) com núcleo de 1,2,4-oxadiazol, foram investigados com uma abordagem promissora no tratamento de doenças relacionadas à inflamação, incluindo câncer, doenças neurodegenerativas e cardiovasculares, uma vez que a proteína Nrf2 ativa o sistema de limpeza dos neurônios. O composto **(24)** (Figura 10) mostrou ser um promissor agente de proteção hepato e pode ser considerado para o tratamento de lesão hepática induzida por APAP (Paracetamol). O composto **(24)** também têm ação terapêutica ideal na doença de Parkinson e os efeitos neuroprotetores confirmados através de testes *in vivo* e *in vitro*.

Figura 10. Estrutura química do 1,2,4-oxadiazol com atividade neuroprotetora.



Kumar et al.,²⁸ (2011), prepararam uma série de 1,2,4-oxadiazóis com atividade anticâncer frente a linhagens de células cancerosas humanas relacionadas aos cânceres de próstata, de mama e do pâncreas. Entre os compostos sintetizados, aqueles que apresentaram os melhores resultados foram **(25)** e **(26)** (Figura 11).

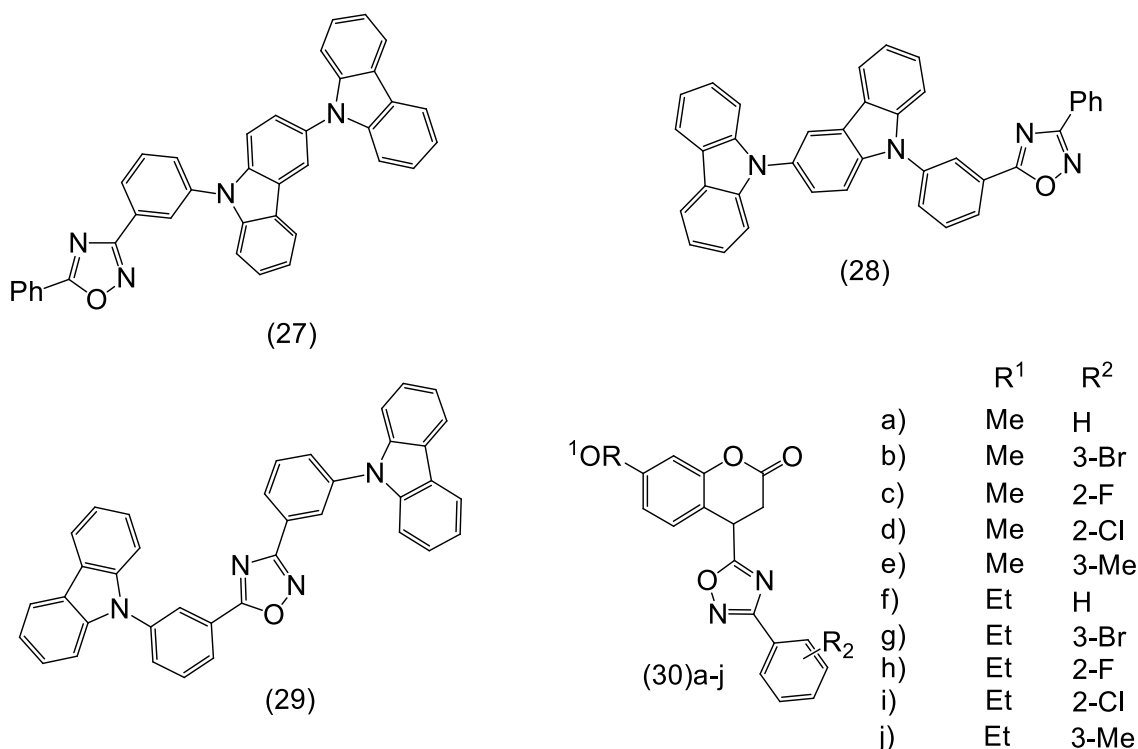
Figura 11. 1,2,4-Oxadiazóis com atividade anticâncer.



Na ciência dos materiais encontramos os 1,2,4-oxadiazóis com amplas aplicações descritas na literatura, onde a relatos recentes de progresso no campo de materiais fotoluminescentes.

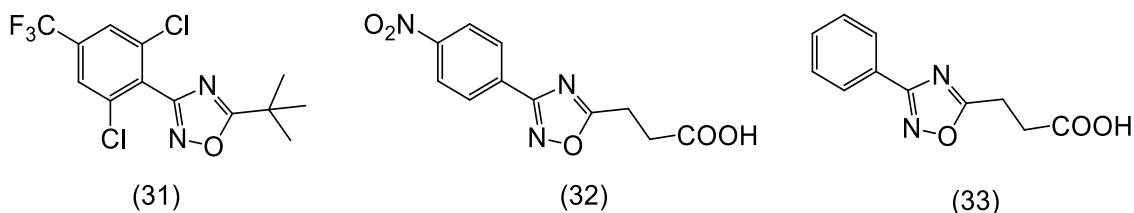
Li *et al.*,²⁹ (2014), relataram a síntese de três 1,2,4-oxadiazóis que são isoméricos e assimétricos entre si com propriedades fotoluminescentes. Os compostos **(27)**, **(28)** e **(29)** (Figura 12) foram utilizados em OLEDs (Diodo orgânico que emite luz) fosforescentes azuis com boas eficiências. Além disso, novos corantes de cumarina ligados a 1,2,4-oxadiazol foram sintetizados (compostos **30a-j**) e como resultado emitem luz azul com altos rendimentos quânticos e tempo de vida de fluorescência na faixa de nanossegundos, o que os tornam atraentes para aplicações como rotulagem fluorescente, sondas fluorescentes, OLEDs e fotoeletrônica (Matta *et al.*, 2017)³⁰.

Figura 12. 1,2,4-Oxadiazóis com propriedades fotoluminescentes.



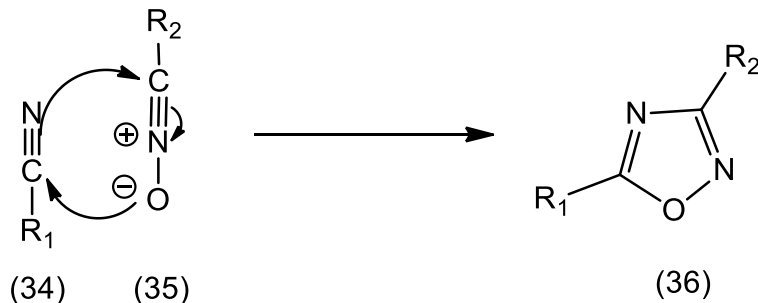
O artigo de revisão de Freitas *et al.*,¹⁷ (2012), destaca a utilização de 1,2,4-oxadiazóis para fins agrícolas, onde o derivado oxadiazólico exemplificado na figura 10 apresenta boa atividade inseticida **(31)**. Neves Filho *et al.*,³¹ (2009), prepararam uma série de novos 1,2,4-oxadiazóis que apresentaram boas atividades larvicidas **(32)** contra larvas L4 de *Aedes aegypti* e atividades antifúngicas **33** (Figura 13).

Figura 13. 1,2,4-Oxadiazóis com propriedades inseticida, larvicida e antifúngica.



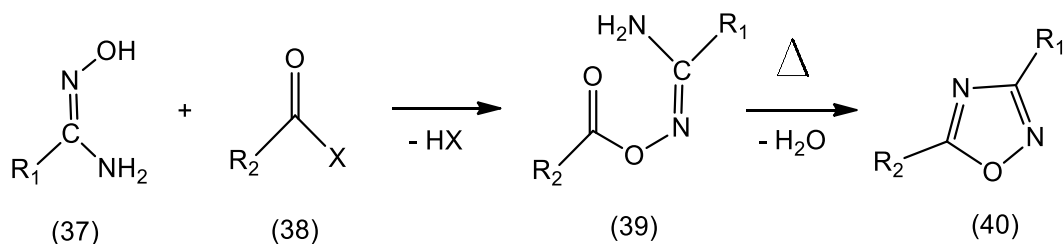
Junto ao grande interesse pela aplicabilidade dos 1,2,4-oxadiazóis, surgiram diversos métodos para a síntese deste heterocíclico. Em revisão de literatura Kayukova³² (2005), reuniu em seu trabalho, os dois principais métodos para se obter o 1,2,4-oxadiazol. A primeira rota sintética baseia-se na reação de cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas **(34)** e *N*-óxidos de nitrilas **(35)**, onde nesta etapa não ocorre formação de intermediários (Esquema 5).

Esquema 5. Mecanismo para formação dos 1,2,4-oxadiazóis a partir da cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas e *N*-óxidos de nitrilas.



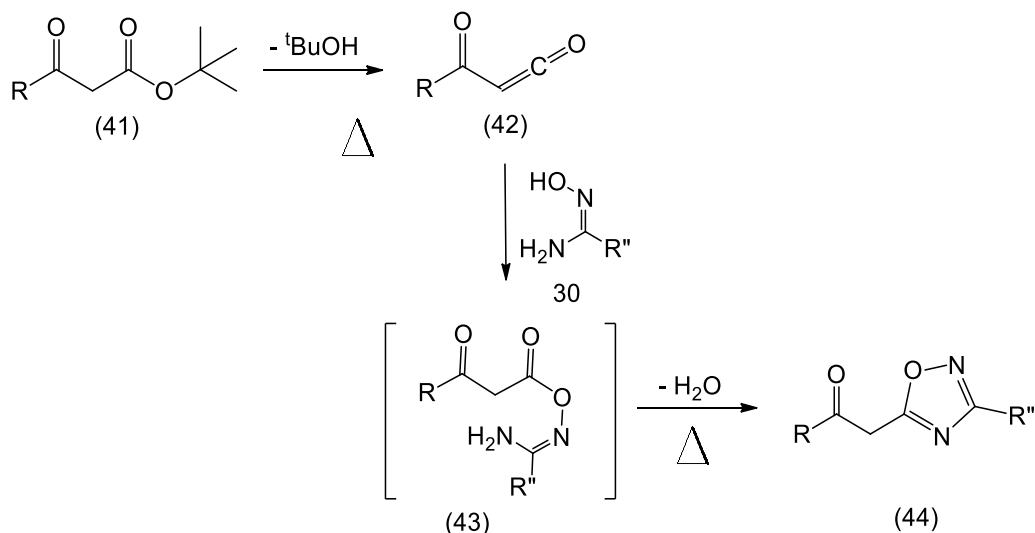
A segunda rota baseia-se na acilação de arilamidoxima, pela interação de arilamidoximas **37** com ácidos carboxílicos **38** e seus derivados como: cloretos ácidos, ésteres e outros, formando um intermediário chamado *O*-acilamidoxima **39** e tendo como última etapa uma ciclodesidratação térmica (Esquema 6).

Esquema 6. Mecanismo para formação dos 1,2,4-oxadiazóis acilação de amidoxima.



Du *et al.*,³³ (2007), relataram a síntese one-pot de uma série de 1,2,4-oxadiazóis a partir do aquecimento de um β-ceto éster (41) e uma arilamidoxima (37) sem a adição de solvente e sem base. Tendo aquecido a mistura entre 120°-140 °C por 2-4 horas, o β-ceto éster perde uma molécula de álcool dando origem ao composto chamado acil ceteno (42), que ao reagir com a amidoxima, a reação dá origem ao composto intermediário chamado O-acilamidoxima (43). Tendo como última etapa uma ciclodesidratação térmica dando origem ao 1,2,4-oxadiazol (44). Os heterocíclicos foram obtidos com rendimento que variaram entre 69-100% (Esquema 7).

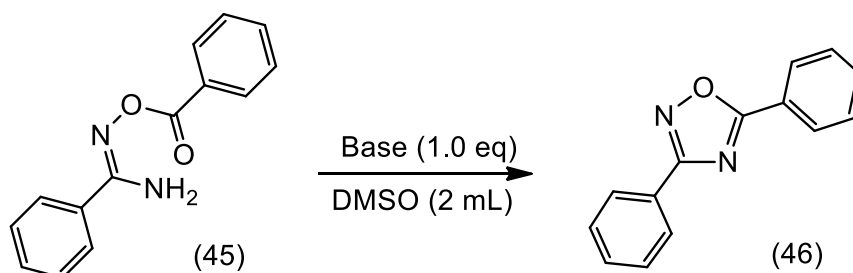
Esquema 7. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de β-ceto ésteres, sem solvente e sem adição de base.



Baycov *et al.*,³⁴ (2016) prepararam uma série de 1,2,4-oxadiazóis via ciclodesidratação de O-acilamidoximas no sistema de superbases utilizando MOH (M= Li, Na, K) / DMSO em temperatura ambiente (Esquema 8). A ciclodesidratação pode

ser catalisada por uma base. Deste modo, a adição de uma base pode reduzir significativamente tempo de reação sem o aumento de temperatura. Excelentes rendimentos isolados de até 98% foram alcançados em curtos tempos de reações, que variaram entre 10-20 minutos em temperatura ambiente.

Esquema 8. Ciclização da O-acilamidoxima em 1,2,4-oxadiazol-3,5-disubstituído.



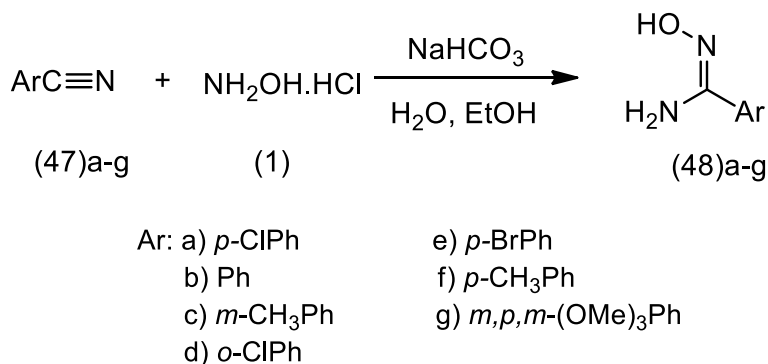
4 METODOLOGIA

Será descrito em primeiro lugar a síntese das arilamidoximas, onde será relatado, detalhadamente, o procedimento experimental para obtenção desses compostos. Em seguida, será descrita a metodologia utilizada na preparação dos 1,2,4-oxadiazóis. Por fim, será pormenorizada as técnicas de caracterização das arilamidoximas e dos 1,2,4-oxadiazóis e será descrito os métodos empregados à atividade biológica dos 1,2,4-oxadiazóis.

4.1 SÍNTESE DE AMIDOXIMAS

Na preparação das arilamidoximas utilizou-se a metodologia proposta por Srivastava *et al.*,⁹ (2009) que consiste em reagir arilnitrilas **(47)a-g** com o cloridrato de hidroxilamina **(1)** na presença de bicarbonato de sódio, numa solução hidroalcoólica, sob agitação a temperatura ambiente (25°C) (Esquema 9).

Esquema 09. Síntese das arilamidoximas.



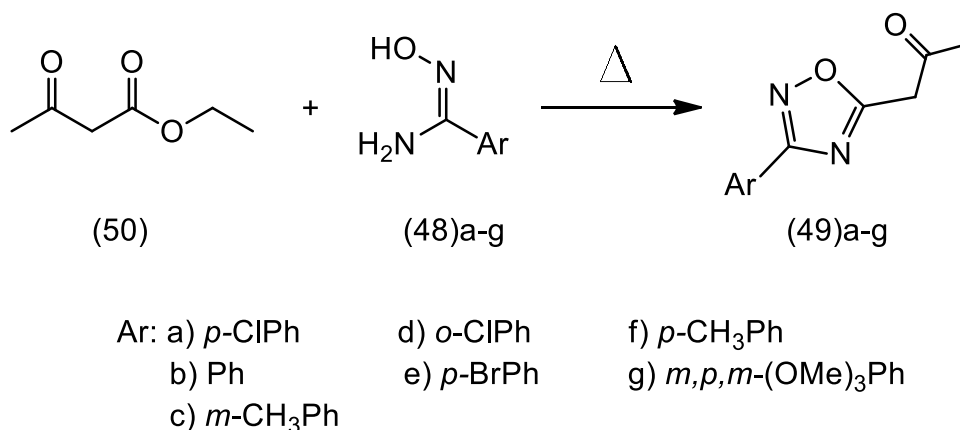
Inicialmente, partiu-se de 1 grama de arilnitrila **(47)a-g**, sendo esta o reagente limitante da reação. A massa de cloridrato de hidroxilamina e carbonato de sódio foi pesada de acordo com as equivalências escolhidas para essa reação, na qual foi calculada utilizando a proporção de 1eq de nitrila para 3 eq de cloridrato de hidroxilamina e 1,5 eq de bicarbonato de sódio.

Por exemplo, a massa de 1g (9,7mmol) de benzonitrila (47b) foi transferida para um erlenmeyer e a massa de 2,0g (28,7mmol) de cloridrato de hidroxalamina é transferida para um segundo erlenmeyer. Ao erlenmeyer contendo arilnitrila foi adicionado um volume de 25 mL de etanol necessário para diluir toda nitrila, e ao segundo erlenmeyer contendo cloridrato de hidroxalamina foi adicionado 25 mL de água destilada, ou seja, os volumes de etanol e água destilada devem ser os mesmo em seus respectivos recipientes. Em seguida colocou-se sob agitação magnética o recipiente contendo uma solução de cloridrato de hidroxalamina e foi adicionado aos poucos 1,22g (14,5mmol) de bicarbonato de sódio. Após a realização desta etapa transferiu-se toda a solução de hidroxalamina para o recipiente contendo uma solução alcoólica de benzonitrila. A solução final ficou sob agitação magnética a temperatura ambiente (25°C) até o final da reação. O término da reação ficou comprovado com a Cromatografia em Camada Delgada (CCD) ao verificar o consumo total da arilnitrila com sistema de eluição 1:1 (hexano:clorofórmio). Após essa comprovação do término da reação, removeu-se o etanol sob pressão reduzida em aproximadamente 70°C. Em seguida colocou-se o balão em um banho de gelo para tentar uma cristalização. Devido a não ocorrência da cristalização por este método, procedeu-se à extração 2x com Diclorometano (DCM) e água destilada. A amidoxima se retém na fase orgânica (Diclorometano), onde se adicionou sulfato de sódio anidro para secar a amostra. Realizou-se em seguida uma filtração simples e depois a eliminação do solvente sob baixa pressão. Após essa etapa e com o resfriamento do recipiente, ocorre o início da cristalização da amostra.

4.2 SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS

Os 1,2,4-oxadiazóis foram sintetizados pela metodologia proposta por Du et al.,³³ (2007), na qual baseia-se em reagir um β -ceto-éster com a arilamidoxima, sem adição de solvente e sem base sob temperatura que varia entre 120-140°C (Esquema 10). Inicialmente partiu-se de 0,4 g de arilamidoxima 48a-g sendo está o reagente limitante. A massa de acetoacetato de etila foi pesada de acordo com a equivalência escolhida para essa reação, na qual foi calculada utilizando a proporção de 1 eq de arilamidoxima para 2 eq do éster.

Esquema 10. Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis.



Por exemplo, em tubo de ensaio foi pesado 0,4g (2,94mmol) de benzoamidoxima **(48)b** e foi adicionado 0,76g (5,84mmol) do éster acetoacetato de etila, e em seguida com o auxílio de uma espátula os reagentes foram misturados, o tubo de ensaio com os reagentes foi levado ao banho de óleo pré-aquecido entre 120 – 140°C com agitação magnética. O tempo reacional se processou durante 2 – 4 horas. A reação foi acompanhada através de CCD em sistema de eluição 7:3 (Hex/Acet). Após o término da reação comprovado por CCD e alcance da temperatura ambiente pelo produto realizou-se uma cromatografia em coluna. A fração com o produto foi colocada em balão e em seguida removeu-se o solvente sob pressão reduzida em aproximadamente 40°C, com isso os cristais de 1,2,4-oxadiazóis **(49)a-g** ficaram retidos na parede do balão.

4.3 CARACTERIZAÇÃO

A estrutura dos 1,2,4-oxadiazóis foram confirmadas por espectroscopia de infravermelho (IV) pela técnica Refletância Total Atenuada (ATR), através de um espectrofotômetro de IV com transformada de Fourier (FTIR) de marca Shimadzu, modelo IR-Trace 100, onde foi possível observar bandas características de estiramentos provenientes dos 1,2,4-oxadiazóis. Também caracterizada através de RMN H^1 e ^{13}C através de um espectrômetro Bruker DPX400 com frequência de 400 MHz, usando $CDCl_3$ como solvente. Os pontos de fusão foram determinados usando um aparelho de ponto de fusão a seco, analógico, modelo 431, com faixa de temperatura de 50 a 300°C.

4.4 ATIVIDADES BIOLÓGICAS

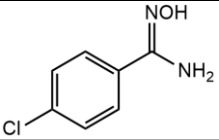
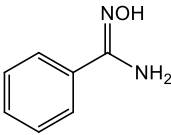
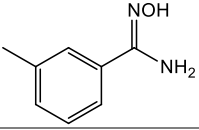
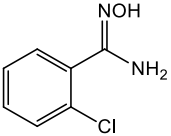
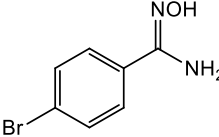
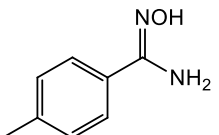
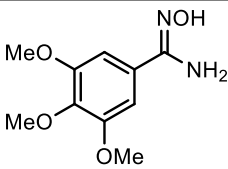
O procedimento utilizado para a realização das atividades biológicas foi o teste de Concentração Mínima Inibitória (CMI) onde foi realizado através da técnica de microdiluição, em multiplacas com 96 poços, conforme o Clinical and Laboratory Standards Institute– 2010. As multiplacas foram preparadas de acordo com o microrganismo testado. Foram utilizados meios de cultura líquidos Saubouraud (Sab) para Fungos Filamentosos e Fungos Leveduriformes; e meio líquido Mueller Hinton (MH) para Bactérias Gram Positivas e Gram Negativas. Foram utilizadas duas bactérias Gram-positivas, *Staphylococcus aureus* (02) e *Enterococcus faecalis* (138), duas Gram-negativas, *Escherichia coli* (224) e *Klebsiella pneumoniae* (396) e dois fungos *Penicillium* (2556) e *Candida albicans* (1007).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 AMIDOXIMAS

Diferentes amidoximas (**48a-g**) foram sintetizadas e os produtos finais foram obtidos com rendimentos excelentes e tempo reacional que variou de 3 – 72 horas. Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Rendimentos e tempo reacional das amidoximas.

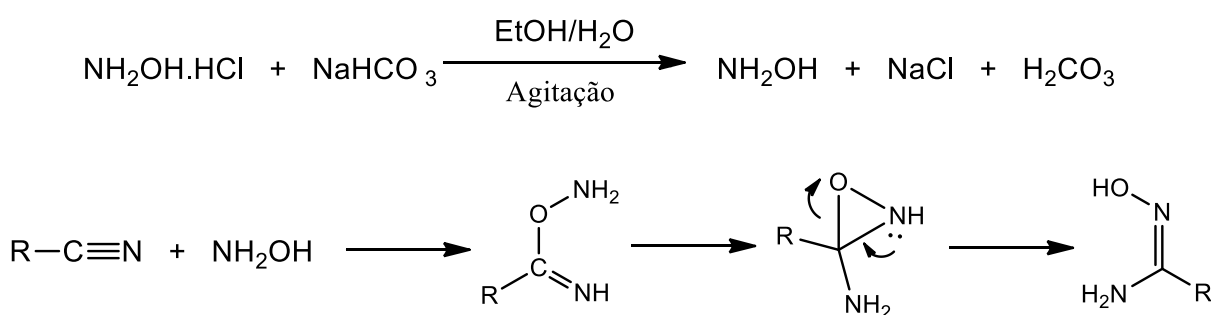
Amidoximas	Tempo (h)	Rendimento (%)
 48a	3	90,8
 48b	24	97,9
 48c	28	89,3
 48d	72	97,6
 48e	26	96,0
 48f	6	92,0
 48g	72	94,4

É possível observar na Tabela 1 que o tempo reacional variou de 3 – 72 horas. O fato de uma reação durar 72 horas (**48d** e **48g**) se dá pela presença de um grupo na posição *orto* do anel aromático ser responsável por impedir estericamente o ataque

nucleofílico no carbono nitrílico, retardando assim a reação. Mas também é válido lembrar que os grupos volumosos apresentam também um forte impedimento à aproximação do nucleófilo, aumentando assim o tempo reacional. Já, quando se tem grupos retiradores de elétrons em posição *para* do anel aromático a reatividade aumenta e o tempo reacional diminui, uma vez que grupos retiradores de elétron deixam o carbono nitrílico mais deficiente em elétrons resultando em uma carga parcial mais positiva que favorece um ataque nucleofílico. O cloro da amidoxima **(48)a** e o bromo da amidoxima **(48)e** são grupos retiradores de elétron, porém, o cloro possui uma maior basicidade quando comparada com o bromo, e isso explica o tempo reacional de 3 horas para a amidoxima **(48)a** e 24 horas para a amidoxima **(48)e**.

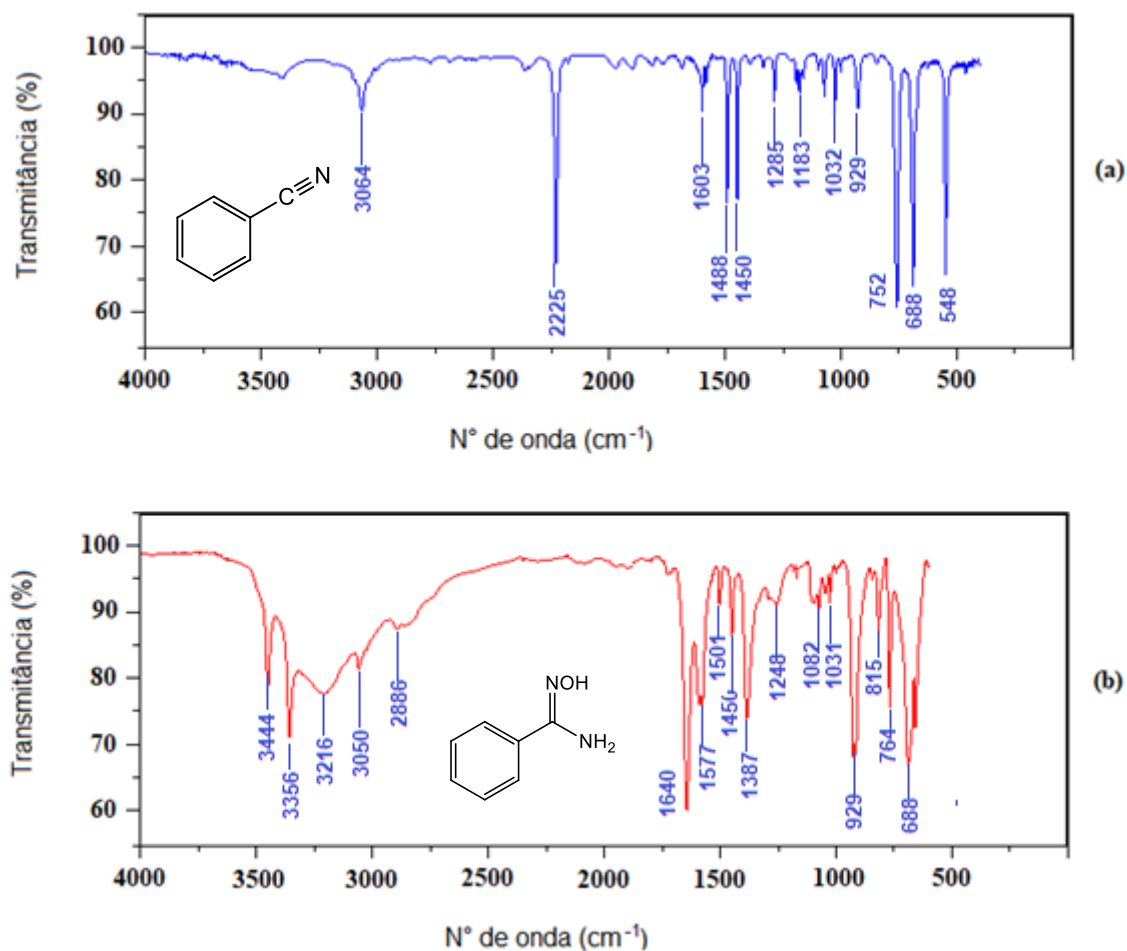
O mecanismo proposto para a síntese das amidoximas foi descrito por Srivastava et al.,⁹ (2009), no qual, o cloridrato de hidroxilamina é convertido em hidroxilamina pela ação da base, e após desprotonação atua como nucleófilo da reação, realizando o ataque no carbono eletrofílico da nitrila. Posteriormente sucede-se um rearranjo intramolecular cíclico ocasionado pelo ataque do grupo amino ao carbono amínico, dando origem a uma estrutura intermediária cíclica de três membros, seguido por um rearranjo para fornecer as amidoximas

Esquema 11. Mecanismo de síntese das amidoximas.



As estruturas das amidoximas foram confirmadas pelos espectros de infravermelho. Comparando os espectros de infravermelho da nitrila (em azul) e da sua respectiva amidoxima **(48)b** (em vermelho) é possível observar o desaparecimento da banda em 2.225 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $\text{C}\equiv\text{N}$ característico das nitrilas. Em contrapartida observa-se o surgimento de bandas na região de 3.444 cm^{-1} , 3.356 cm^{-1} e 1.640 cm^{-1} , referente aos estiramentos dos grupos NH_2 , OH e $\text{C}=\text{N}$ respectivamente, característicos das amidoximas (Figura 14).

Figura 14. (a) Espectro de infravermelho da nitrila PhCN e (b) Espectro de infravermelho do composto **48b** pela técnica ATR.



Afim de ajudar na caracterização das amidoximas, foi realizado a medição dos pontos de fusão que estão sumarizados na tabela 2. Como mostrado na tabela, o ponto de fusão das amidoximas não variaram acima de 3°C, o que demonstra a pureza dos compostos sintetizados.

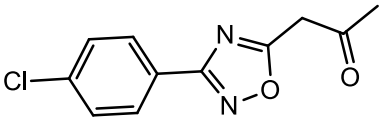
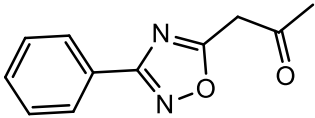
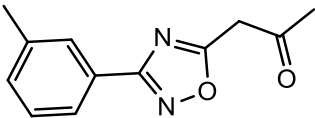
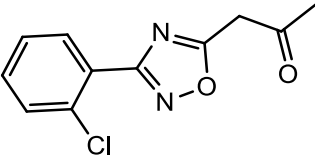
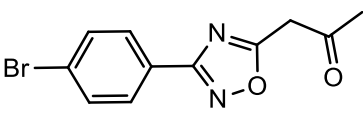
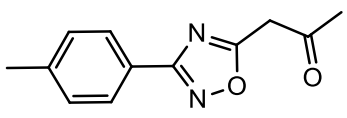
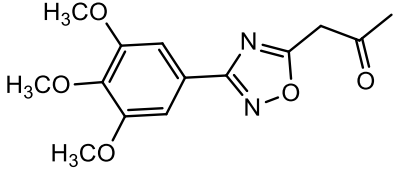
Tabela 2. Ponto de fusão das amidoximas sintetizadas.

Amidoximas	48a	48b	48c	48d	48e	48f	48g
Ponto de fusão (°C)	129-130	73-74	87-89	93-95	129-130	145-146	163-165

5.2 1,2,4-OXADIAZÓIS

Diferentes 1,2,4-oxadiazóis (**49**)a-g foram sintetizadas e os produtos finais foram obtidos com rendimentos moderados e bons com tempo reacional que variou de 1 – 4 horas. Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

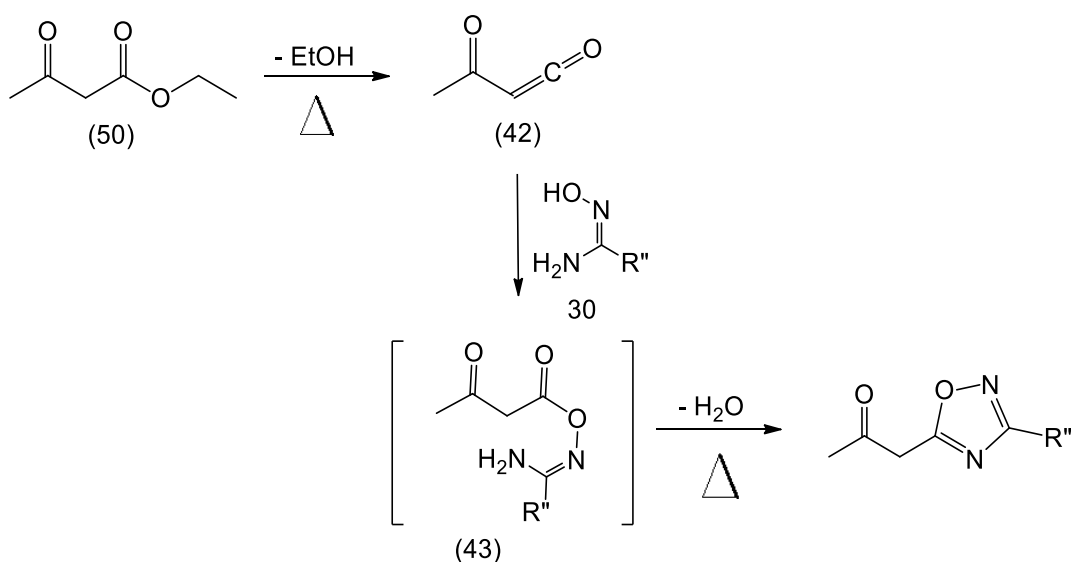
Tabela 3. Rendimentos e tempo reacional dos 1,2,4-Oxadiazóis.

1,2,4-Oxadiazóis	Tempo (h)	Rendimento (%)
 49a	1	85,4
 49b	3	---
 49c	3	---
 49d	4	---
 49e	1	51,1
 49f	1	70,0
 49g	4	70,2

Os compostos **49b-c** foram sintetizados, porém não foram purificados devido a paralização das atividades no laboratório em virtude da pandemia. Deste modo, não foi possível calcular o rendimento para as reações dos compostos **49b-c**.

O esquema 12 mostra o mecanismo proposto para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis sem base e sem solvente proposto por Du et al.,³³ (2007). O aquecimento ocasiona a perda de uma molécula de etanol do éster acetoacetato de etila **49**, formando assim um intermediário, o acil ceteno **42**, composto bastante reativo. O Oxigênio da hidroxila da amidoxima atua como nucleófilo frente ao carbono da carbonila terminal, formando a O-acilamidoxima **43**, o qual sofre uma ciclodesidratação térmica resultando na formação do 1,2,4-oxadiazol.

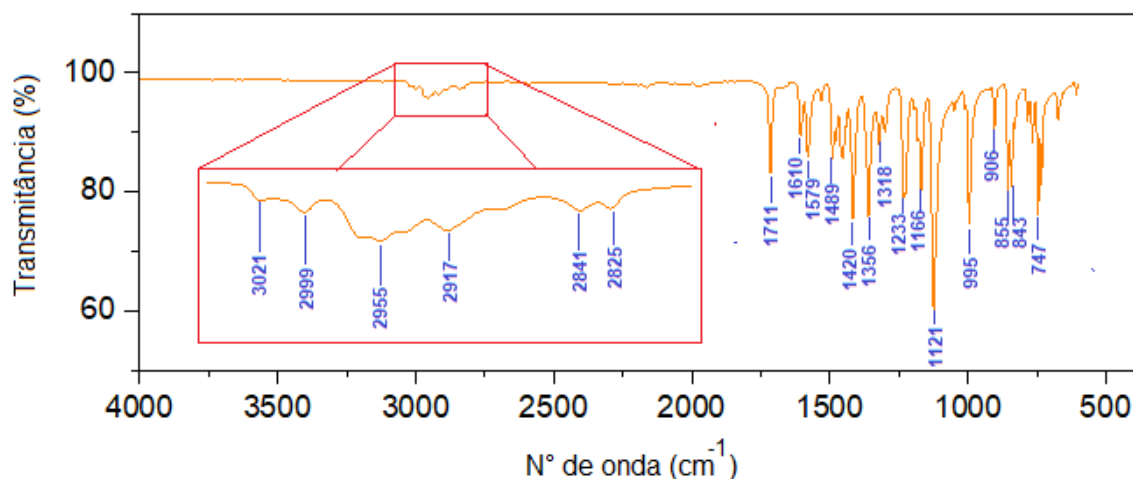
Esquema 12. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de β -ceto ésteres, sem solvente e sem adição de base.



As estruturas dos compostos **49e-g** foram confirmadas pelos espectros de infravermelho. Tomando o composto inédito **49g** como exemplo, foram observadas bandas características dos grupos funcionais presentes no composto sintetizado. Em 1711 cm^{-1} , foi observado um estiramento médio referente à ligação $\text{C}=\text{O}$ de cetonas; Já na região 1121 cm^{-1} foi observado um estiramento intenso referente as ligações $\text{C}-\text{O}$ dos grupos metóxi do anel aromático; Na região de 1579 cm^{-1} foi observado o estiramento referente as ligações $\text{C}=\text{N}$ do anel oxadiazólico e na região de 1166 cm^{-1} observou-se o estiramento referente a ligação $\text{C}-\text{O}$ do anel oxadiazólico (Figura 15).

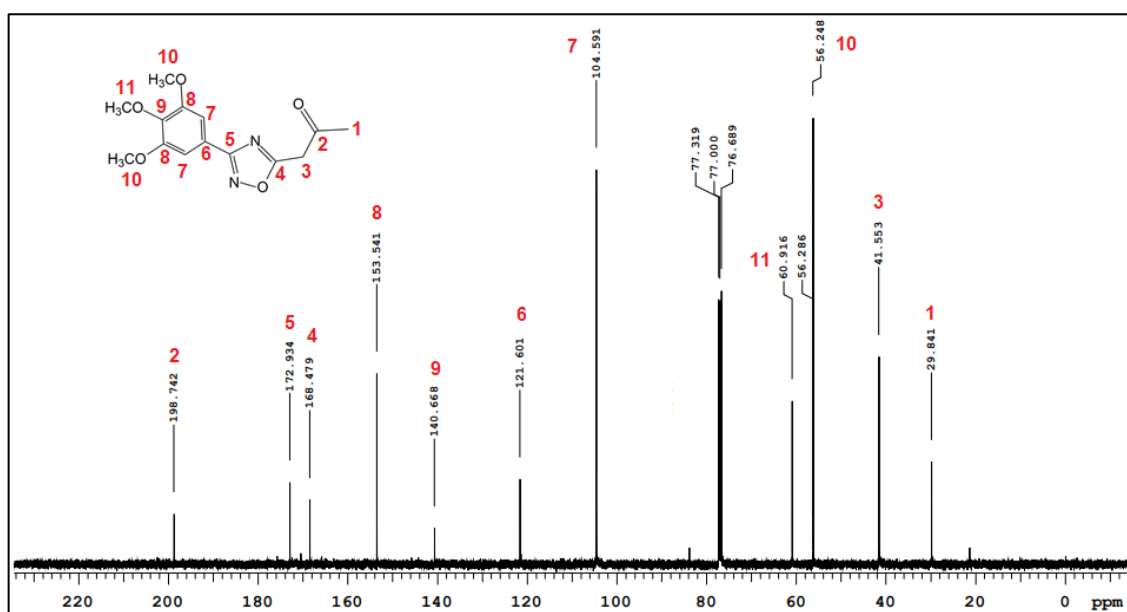
O composto **49a** não foi caracterizado devido a paralização das atividades no laboratório em virtude da pandemia. Deste modo não foi possível realizar as análises de infravermelho, RMN ^{13}C e RMN ^1H para este composto.

Figura 15: Espectro de Infravermelho da molécula 49g.



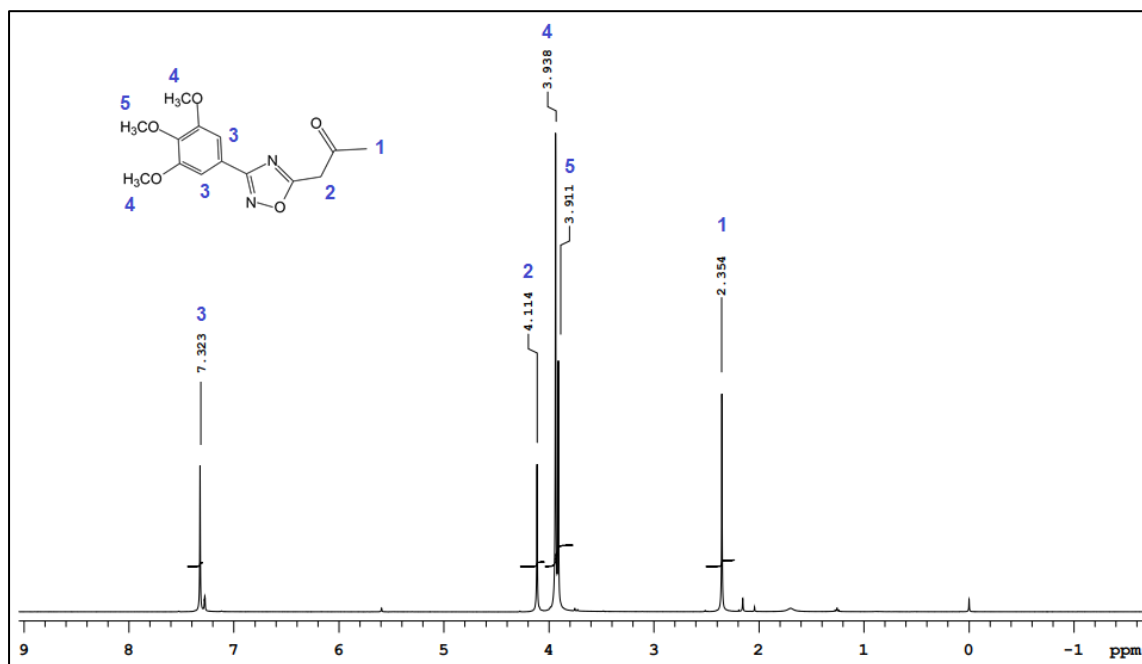
No espectro de RMN ^{13}C da molécula **49g** foi observado em 29,8 ppm um sinal atribuído ao carbono metílico. O sinal em 41,5 ppm é referente ao carbono metilênicos e o carbono do grupo carbonila aparece em 198,7 ppm. Os sinais do carbono simétrico e assimétrico dos grupos metóxi ligados ao anel aromático apareceram em 56,2 ppm e 60,9 ppm respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos do anel oxadiazólico apareceram em 168,4 ppm e 172,9 ppm. Os sinais característicos dos carbonos do anel aromático apareceram entre 104,5 – 153,5 ppm (Figura 16), deste modo o espectro de RMN ^{13}C está de acordo com a estrutura proposta.

Figura 16: Espectro de RMN ^{13}C da molécula 49g.



No espectro de RMN ^1H da molécula **49g** foi observado um singlete referente aos hidrogênios do grupo metila em δ 2,35 ppm. Os hidrogênios metilênicos aparecem como um simpleto em δ 4,11 ppm. Observa-se novamente um singlete referente aos hidrogênios simétricos do anel aromático em δ 7,32 ppm. Em δ 3,93 ppm e δ 3,91 ppm observa-se o sinal dos hidrogênios do grupo metóxi simétricos e assimétricos respectivamente (Figura 17).

Figura 17: Espectro de RMN ^1H da molécula **49g**.



Afim de ajudar na caracterização dos $1,2,4$ -oxadiazóis sintetizados, foi realizado a medição dos pontos de fusão que estão sumarizados na tabela 4. O ponto de fusão dos compostos **49e-g** não variou acima de 3°C , o que demonstra a pureza dos compostos sintetizados. O ponto de fusão do composto **49a** não foi realizado devido a paralização das atividades no laboratório em virtude da pandemia.

Tabela 4. Ponto de fusão dos $1,2,4$ -oxadiazóis sintetizados.

1,2,4-Oxadiazóis	49a	49b	49c	49d	49e	49f	49g
Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$)	---	---	---	---	120-121	115-116	93-94

5.3 ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Com base nos dados da tabela 5 o composto **49g** apresentou uma capacidade de inibição moderada frente os microorganismos testados, inibindo o crescimento dos mesmos na maior concentração testada que foi de 2500 µg/mL.

Tabela 5. Atividades biológicas do composto **49g**.

Microorganismos	1,2,4-Oxadiazol (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2500
<i>Enterococcus faecalis</i>	2500
<i>Escherichia coli</i>	2500
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2500
<i>Penicillium</i>	2500
<i>C. albicans</i>	2500

Não foi realizada as atividades biológicas para os compostos **49a-f** devido a paralização das atividades no laboratório em virtude da pandemia.

6 CONCLUSÕES

Neste trabalho, foram realizadas as sínteses de amidoximas, as quais são as principais intermediárias para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos. As amidoximas foram obtidas com ótimos rendimentos que variou entre 89,3 – 97,9%. Todas as amidoximas sintetizadas foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho.

Neste trabalho também foram sintetizados quatro (4) 1,2,4-oxadiazóis, dentre eles, um composto inédito (**49g**), a partir da reação entre amidoximas e acetoacetato de etila com rendimentos que variaram entre 51,1 – 85,4%. O rendimento alto do composto **49a** pode ser explicado em razão do método de purificação que foi a partir da precipitação em metanol gelado, seguido de uma filtração. Os compostos **49e-g** foram purificados através de coluna cromatográfica uma vez que eram solúveis em metanol gelado, não precipitando.

Dos quatro (4) 1,2,4-oxadiazóis que foram sintetizados, apenas três (3) deles foram caracterizados pelas técnicas convencionais de infravermelho, de RMN ^{13}C e RMN ^1H , devido a paralização das atividades no laboratório em virtude da pandemia.

As atividades biológicas testadas para o composto **49g** apresentou uma capacidade de inibição moderada frente os microorganismos testados, inibindo a atividade desses microorganismos na maior concentração testada de 2500 $\mu\text{g/mL}$.

7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1 ROSA, M. F. DA, MORCELLI, A. C. T., & LOBO, V. D. S. 1,2,4-oxadiazole: A Brief Review from the Literature About the Synthesis and Pharmacological Applications. **Visão Acadêmica**, v.16(2), p.130-157, 2015.
- 2 DABHOLKAR, V. V.; SHINDE, N.; KAREKAR, A; NAIK, P. Chemistry of novel biphenyl cyclic 3, 5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles derivatives their synthesis and microbial evaluation. **Heterocyclil Letters**. v. 3. p.525-531, 2013.
- 3 BEZERRA, N. M. M.; OLIVEIRA, S. P.; SRIVASTAVA, R. M.; SILVA, J. R. Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties. **II Farmaco**. v. 60, p. 955, 2005.
- 4 FREITAS, J. J. R.; SILVA, E. E.; REGUEIRA, J. L. L. F.; DE ANDRADE, S. S.; CAVALCANTE, P. M. M.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. 1,2,4-oxadiazóis: síntese e aplicações. **Revista Virtual de Química**, v.4, nº6, p.670 - 691, 2012.
- 5 XU, H.; MA, S.; XU, Y.; BIAN, L.; DING, T.; FANG, X.; ZHANG, W.; REN, Y. Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of 1,2,4-Triazoles from Nitriles and Hydroxylamine. **The Journal of Organic Chemistry**, v.80, nº3, p.1–16, 2015.
- 6 FREITAS FILHO, J. R.; SILVA, R. L.; SILVA, E. E.; SANTOS, J. A. M.; FREITAS, J. J. R.; FREITAS, J.C.R. Amidoximas: Aplicações e Principais Estratégias Sintéticas. **Revista Virtual de Química**. v.7, nº6, p.2551, 2015.
- 7 LOSSEN, W., & SCHIFFERDECKER, P. Ueber Isuretin, eine dem Harnstoff isomere Base. **Justus Liebig's Annalen Der Chemie Und Pharmacie**. v.166, nº3, p.295–320, 1873.
- 8 TIEMANN, F. Ueber die Einwirkung von Hydroxylamin auf Nitrile. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**. v.17, nº1, p.126–129, 1884.
- 9 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** v.140, p.1319-1324, 2009.
- 10 BRETANHA, L. C.; VENZKE, D.; CAMPOS, P. T.; DUARTE, A.; MARTINS, M. A. P.; SIQUEIRA, G. M.; FREITAG, R. A. Preparation of trichloroacetoamidoxime in

aqueous media and application in one pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles. **Arkivoc** v.xii, p.1-7, 2009.

11 QU, R.; ZHANG, Y.; QU, W.; SUN, C.; CHEN, J.; PING, Y.; CHEN, H.; NIU, Y. Mercury adsorption by sulfur- and amidoxime-containing bifunctional silica gel based hybrid materials. **Chemical Engineering Journal**. v.219, p.51–61, 2013.

12 FLORA, K. P.; RIET, B. V.; WAMPLER, G. L. Antitumor Activity of Amidoximes (Hydroxyurea Analogs) in Murine Tumor Systems¹. **Cancer Research**. v.38, p.1291, 1978.

13 FYLAKTAKIDOU, K. C.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. J.; LITINAS, K. E.; VARELLA, E. A.; NICOLAIDES, D. N. Recent developments in the chemistry and in the biological applications of amidoximes. **Current Pharmaceutical Design**. v.14, p.1001, 2008.

14 MULL, R. P.; SCHMIDT, P.; DAPERO, M. R.; HIGGINS, J.; WEISBACH, M. J. Antihypertensively Active Amidoximes. **Journal of the American Chemical Society**. v.80, p.3769, 1958.

15 WEI, P. H. L.; BELL, S. C. US 4,443, 606, 1984.

16 JI RAM, V; SETHI, A; NATH, M; PRATAP, R. Five-Membered Heterocycles. **The Chemistry of Heterocycles**, p.149–478, 2019.

17 FREITAS, J. J. R.; SILVA, E. E.; REGUEIRA, J. L. L. F.; DE ANDRADE, S. S.; CAVALCANTE, P. M. M.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. 1,2,4-oxadiazóis: síntese e aplicações. **Revista Virtual de Química**, v.4(6), p.671 - 672, 2012.

18 TIEMANN, F; & KRÜGER, P. Ueber Amidoxime und Azoxime. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v.17(2), p.1685–1698, 1884.

19 ELOY, F.; LENAERS, R. **Helv Chim Acta.**, v.49, p.1430, 1966.

20 HARSANYI, K.; KISS, P.; KORBONITS, D.; MALYATA, I. R. **Arzneim. Forsch.**v.16, p.615, 1966.

21 STERNE, J.; HIRSCH, C. **Therapie**. v.20, p.89-94, 1965.

22 CARBONE, M.; Li, Y.; IRACE, C.; MOLLO, E.; CASTELLUCCIO, F.; di PASCALE, A.; CIMINO, G.; SANTAMARIA, R.; GUO, Y.-w; GVAGNIN, M. Structure and

Cytotoxicity of Phidianidines A and B: First Finding of 1,2,4-Oxadiazole System in a Marine Natural Product. **Organic. Letters.**, vol.13, n°10, 2516, p. 2516-2519, 2011.

23 SHRUTHI, T. G., ESWARAN, S., SHIVARUDRAIAH, P., NARAYANAN, S., & SUBRAMANIAN, S. Synthesis, antituberculosis studies and biological evaluation of new quinoline derivatives carrying 1,2,4-oxadiazole moiety. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. p.1-18, 2018.

24 GOBEC, M., TOMAŠIČ, T., MARKOVIČ, T., MLINARIČ-RAŠČAN, I., DOLENC, M. S., & JAKOPIN, Ž. Antioxidant and anti-inflammatory properties of 1,2,4-oxadiazole analogs of resveratrol. **Chemico-Biological Interactions**, v.240, p.200–207. 2015.

25 TYRKOV, A. G.; SUKHENKO, L. T. **Pharm. Chem. J.**, v.38, p.30-32. 2004.

26 BARAL, N.; MOHAPATRA, S.; RAIGURU, B. P.; MISHRA, N. P.; PANDA, P.; NAYAK, S.; PANDEY, S. K.; KUMAR, P. S.; SAHOO, C. R.J. **Heterocyclic Chem.** V.56, p.552–565. 2019.

27 PALUMBO PICCIONELLO, A., PIBIRI, I., PACE, A., BUSCEMI, S., & VIVONA, N. 1,2,4-Oxadiazoles. **Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering**. 2019.

28 KUMAR, D., PATEL, G., CHAVERS, A. K., CHANG, K.-H., & SHAH, K. Synthesis of novel 1,2,4-oxadiazoles and analogues as potential anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v.46(7), p.3085–3092, 2011.

29 LI, Q., CUI, L.-S., ZHONG, C., JIANG, Z.-Q., & LIAO, L.-S. Asymmetric Design of Bipolar Host Materials with Novel 1,2,4-Oxadiazole Unit in Blue Phosphorescent Device. **Organic Letters**, v.16(6), p.1622–1625, 2014.

30 MATTA, A., BAHADUR, V., TANIKE, T., VAN DER EYCKEN, J., & SINGH, B. K. Synthesis, characterisation and photophysical studies of oxadiazolyl coumarin: A new class of blue light emitting fluorescent dyes. **Dyes and Pigments**, v.140, p.250–260, 2017.

- 31** NEVES FILHO, R. A. W., DA SILVA, C. A., DA SILVA, C. S. B., BRUSTEIN, V. P., NAVARRO, D. M. DO A. F., DOS SANTOS, F. A. B., ... CARNEIRO-DA-CUNHA, M. DAS G. Improved Microwave-Mediated Synthesis of 3-(3-Aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propionic Acids and Their Larvicidal and Fungal Growth Inhibitory Properties. **CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN**, v.57(8), p.819–825, 2009.
- 32** KAYUKOVA, L. A. Synthesis of 1,2,4-oxadiazoles (a review). **Pharmaceutical Chemistry Journal**. v.39, p.539-547, 2005.
- 33** DU, W.; TRUONG, Q.; QI, H.; GUO, Y.; CHOBANIAN, H. R.; HAGMANN, W. K.; HALE, J. J. **Tetrahedron Letters**. v.48, p.2231-2235, 2007.
- 34** BAYKOV, S., SHARONOVA, T., OSIPYAN, A., ROZHKOV, S., SHETNEV, A., & SMIRNOV, A. A convenient and mild method for 1,2,4-oxadiazole preparation: cyclodehydration of O-acylamidoximes in the superbase system MOH/DMSO. **Tetrahedron Letters**, v.57(26), p.2898–2900, 2016.

8 APÊNDICE A

Figura 18. Espectro de infravermelho do composto **48a** pela técnica ATR

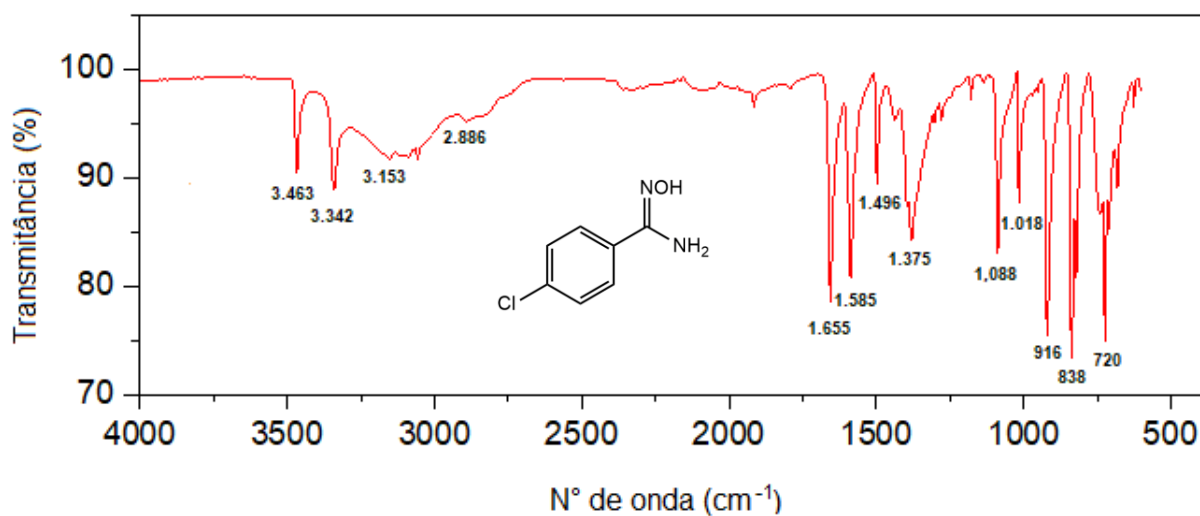


Figura 19. Espectro de infravermelho do composto **48c** pela técnica ATR

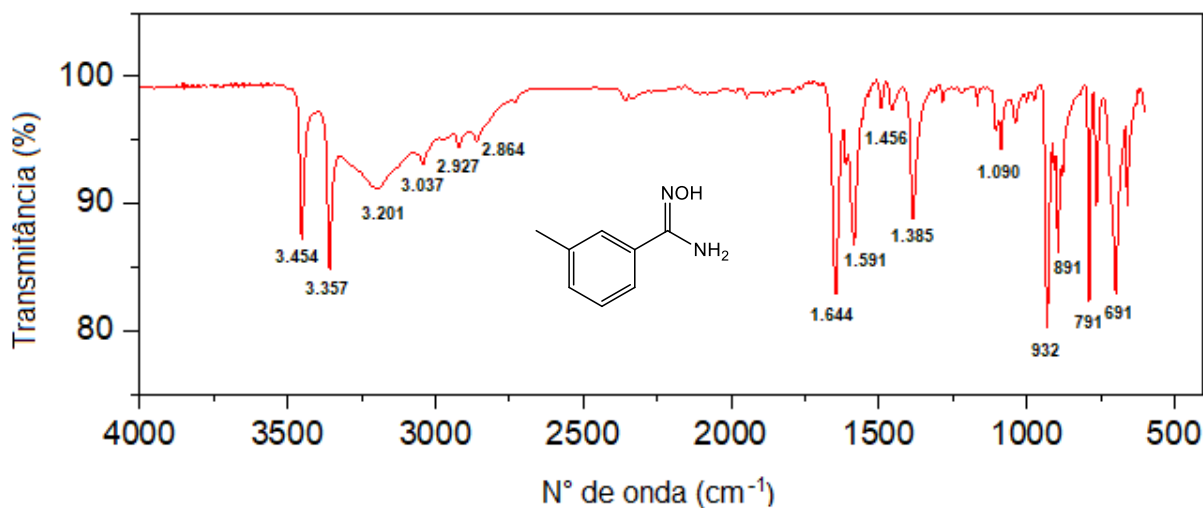


Figura 20. Espectro de infravermelho do composto **48d** pela técnica ATR

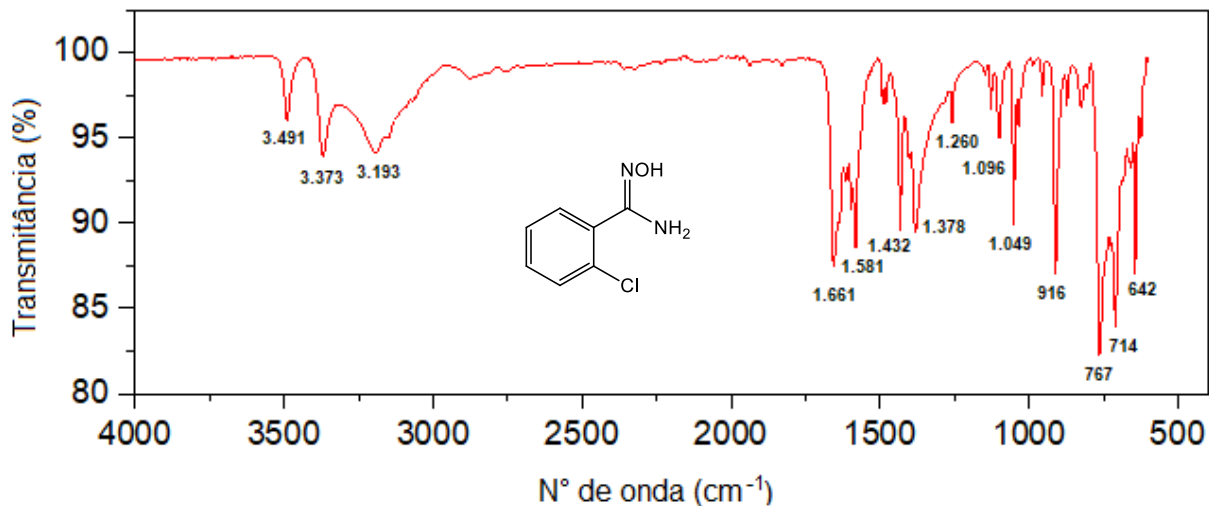


Figura 21. Espectro de infravermelho do composto **48e** pela técnica ATR

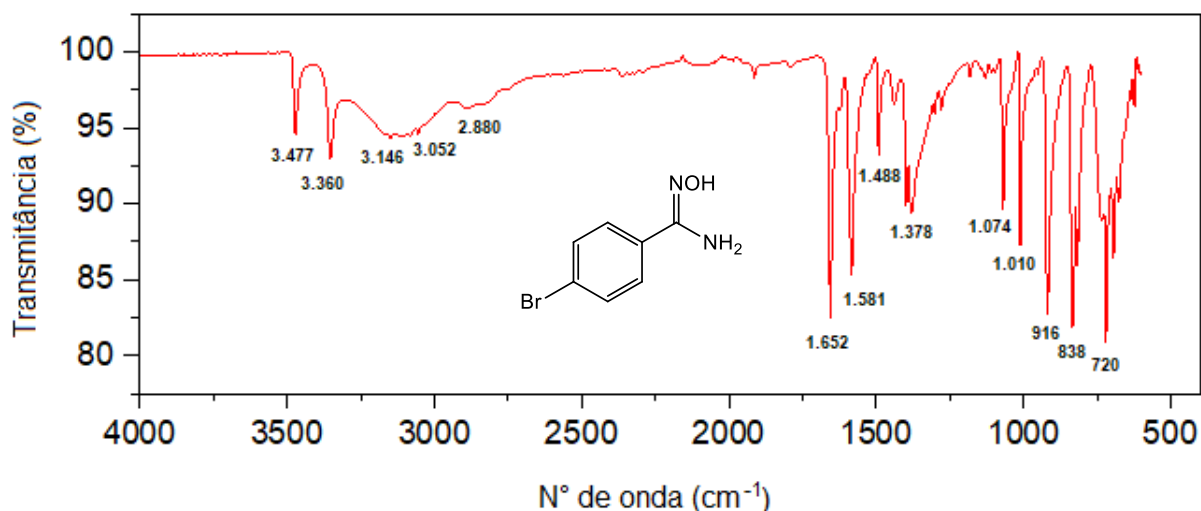


Figura 22. Espectro de infravermelho do composto **48f** pela técnica ATR

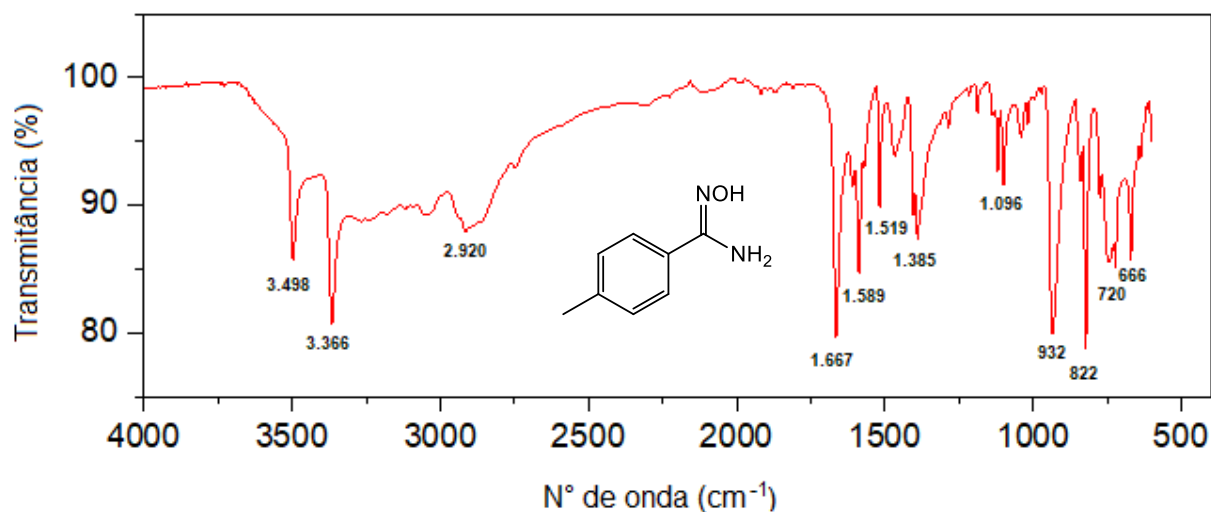
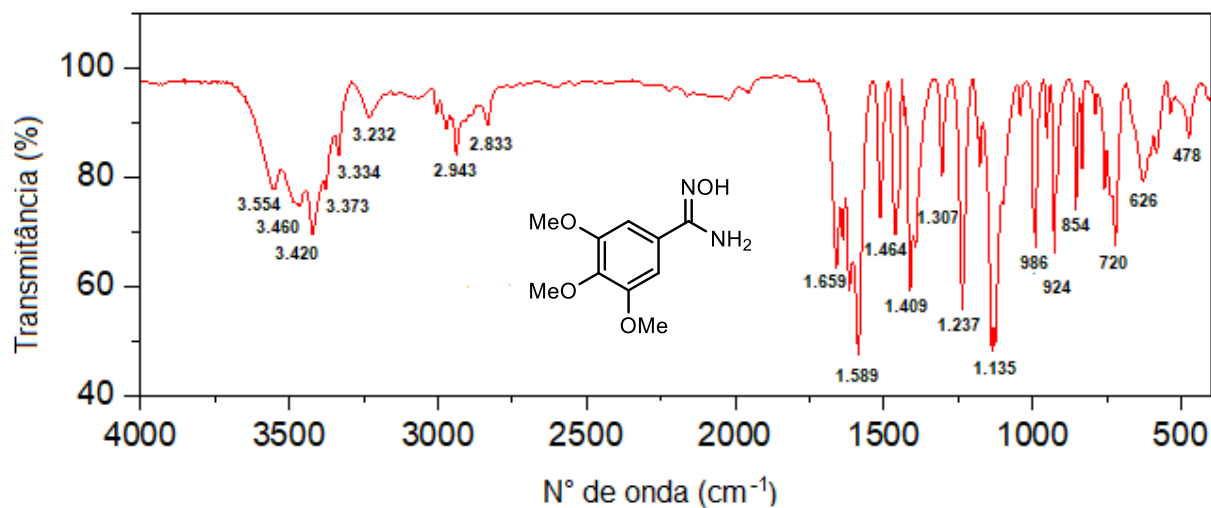


Figura 23. Espectro de infravermelho do composto **48g** pela técnica ATR



9 APENDICE B

Figura 24. Espectro de infravermelho do composto **49f** pela técnica ATR

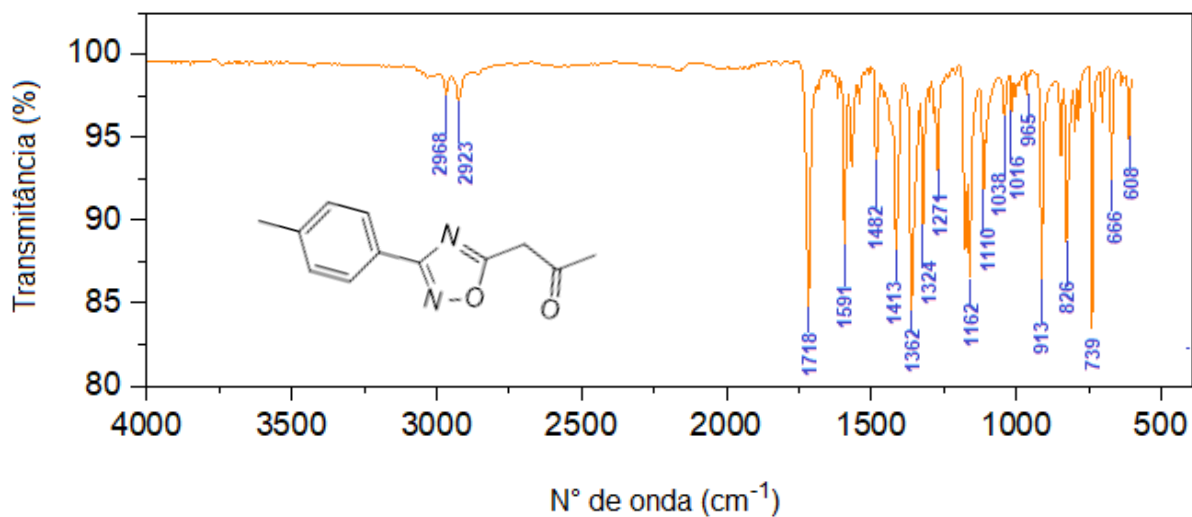
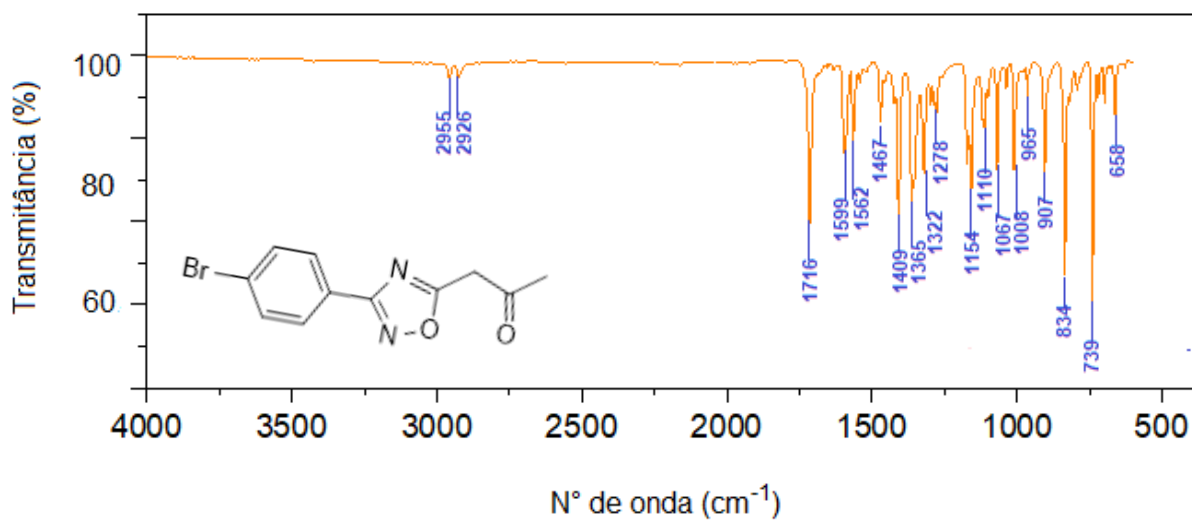


Figura 25. Espectro de infravermelho do composto **49e** pela técnica ATR



10 APÊNDICE C

Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto **49f**.

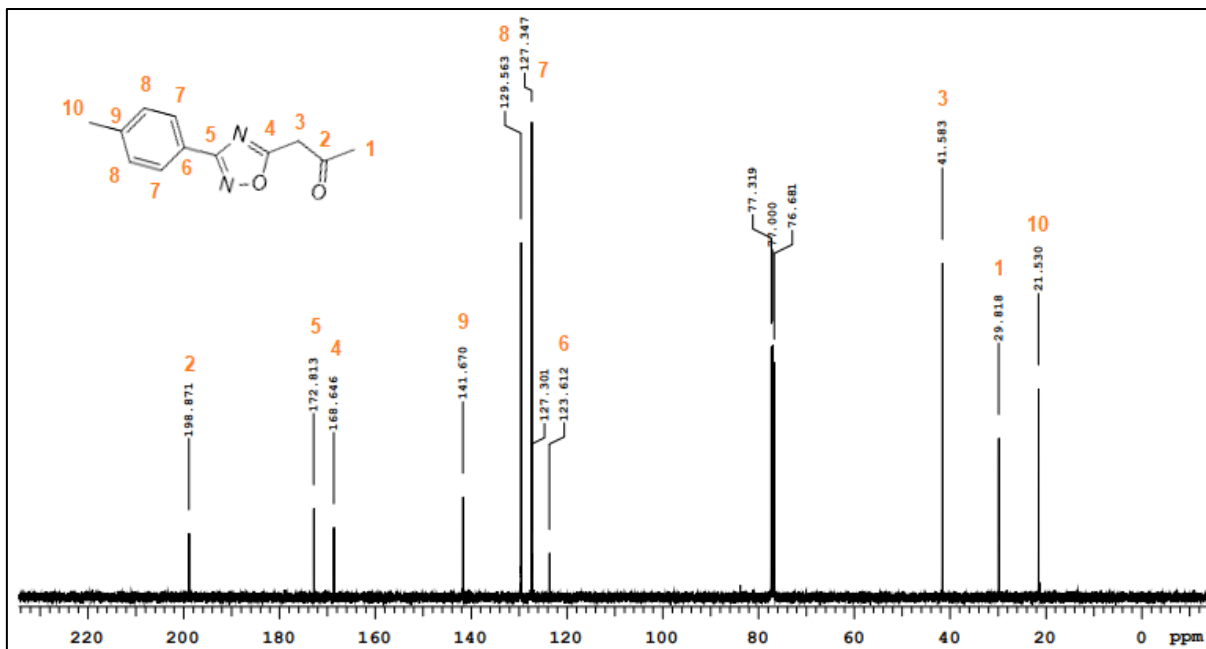


Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto **49f**.

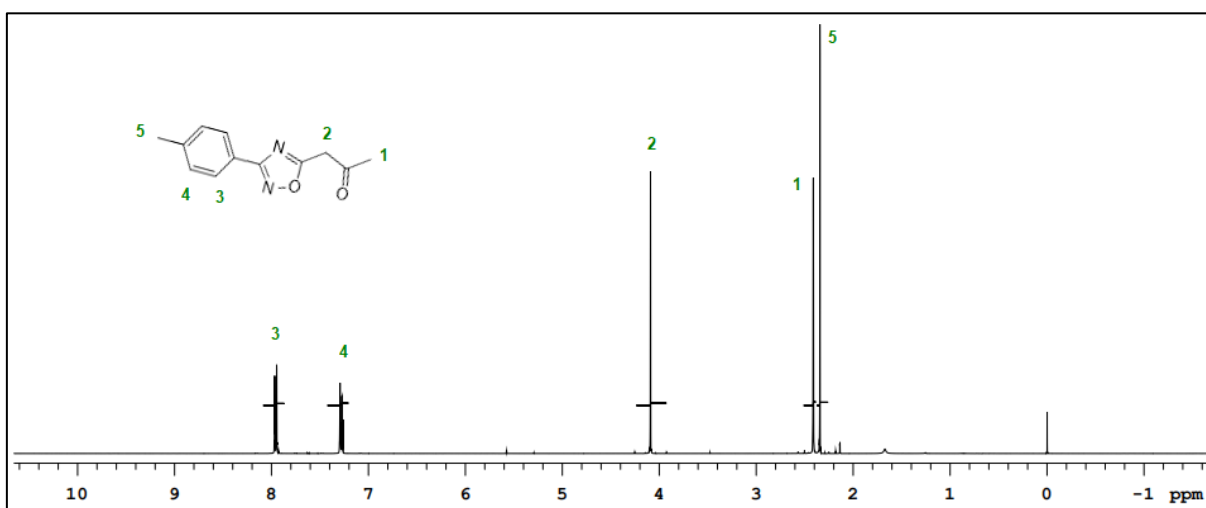


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C do composto **49e**.

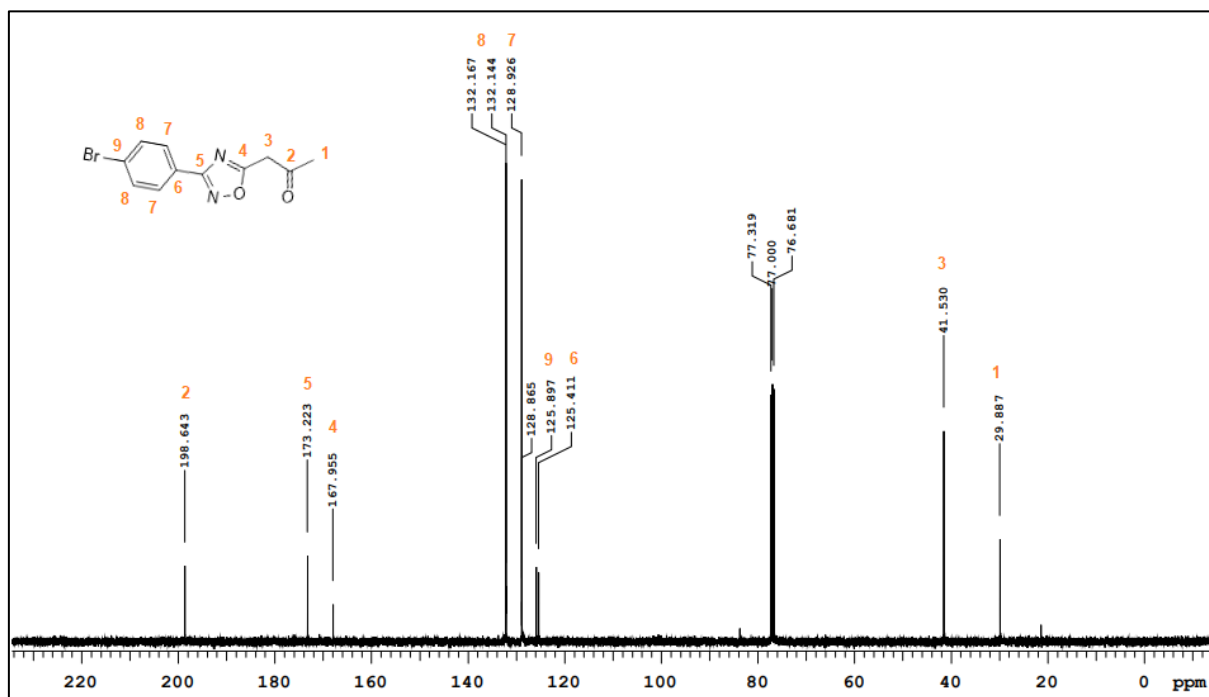


Figura 29. Espectro de RMN ^1H do composto **49e**.

