



UFRPE UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**

JULIANA CAROLINA DO NASCIMENTO SILVA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE
2-(3-ARIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)-(1E,3E)-PENTA-1,3-DIEN-1-ILA**

RECIFE

2024

JULIANA CAROLINA DO NASCIMENTO SILVA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE
2-(3-ARIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)-(1E,3E)-PENTA-1,3-DIEN-1-ILA**

Monografia apresentada ao Departamento de Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Licenciada em Química.

Orientador: Prof^o. Dr. João Rufino de Freitas Filho

RECIFE

2024

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)

S586Carol
inas Silva, Juliana Carolina do Nascimento Silva
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 2-(3-ARIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)-(1E,3E)-PENTA-1,3-DIEN-1-ILA /
Juliana Carolina do Nascimento Silva Silva. - 2024.
45 f. : il.

Orientadora: Joao Rufino de .
Inclui referências e apêndice(s).

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Licenciatura em Química,
Recife, 2024.

1. Síntese orgânica. 2. 1,2,4-oxadiazol. 3. Sorbato de etila. I. , Joao Rufino de, orient. II. Título

CDD 540

JULIANA CAROLINA DO NASCIMENTO SILVA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE
2-(3-ARIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)-(1E,3E)-PENTA-1,3-DIEN-1-ILA**

Monografia apresentada ao Departamento de Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Licenciada em Química.

Aprovada em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho

DQ/UFRPE

Orientador

Prof. Dr. Jucleiton José Rufino de Freitas

UACSA-UFRPE

Lidiane Macedo Alves de Lima

PPGQ – UFRPE

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus por estar ao meu lado durante toda esta jornada. Sou grato por ele me mostrar que escolhi a profissão certa e por me dar forças ao longo de toda essa trajetória, transformando os dias difíceis em momentos leves e significativos e por todas as oportunidades que contribuíram para minha formação como profissional.

Agradeço de coração à minha família, meus pais e minhas irmãs, Aparecida e Daiane, por estarem sempre ao meu lado, apoiando e acreditando em mim ao longo desta jornada, mesmo que por vezes com quilômetros de distância entre nós. Por todas as vezes que me ajudaram com trabalhos da faculdade e por me receberem sempre que eu voltava para casa com tanto carinho. Sou profundamente grata, pois sem vocês, não teria alcançado este momento tão significativo em minha vida.

Agradeço a família Nely, Alba, Gabriela, Talita e Lucas por me acolherem em sua casa quando cheguei em Recife. Por toda a assistência, cuidado, compreensão e por me incluírem em sua família. Sou grata por todos os momentos que compartilhamos juntos, porque eu era alguém do interior, chegando à capital sem entender muito bem como as coisas funcionavam por aqui.

Agradeço ao meu orientador, João Rufino pela oportunidade de realizar minha monografia na área de síntese orgânica, além de todos os ensinamentos adquiridos em sala de aula e no laboratório. Pelos conselhos, paciência e dedicação demonstrados ao longo de todo o percurso dos experimentos e por toda a ajuda na elaboração da escrita deste trabalho de conclusão de curso.

Agradeço, aos colegas do Laboratório de Ecoquímica e Síntese por fazerem parte dessa jornada, pelas motivações diárias e pelas conversas aleatórias que tornaram o percurso mais leve. Em especial, expresso minha gratidão a Leonardo, que inicialmente me ajudou quando cheguei no laboratório e, ao longo dos experimentos.

**Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e
os seus planos serão bem-sucedidos.**

(Provérbios, 16:3)

RESUMO

Os 1,2,4-oxadiazóis são compostos heterocíclicos contendo em sua estrutura dois átomos de nitrogênio, um de oxigênio e duas ligações duplas e devido à sua baixa aromaticidade é denominado de sistema conjugado. Devido a sua notável importância de suas propriedades biológicas como: anti-inflamatórias, antiasmática, anticâncer, antitumoral, dentre outras. Neste trabalho, descreve-se a síntese e caracterização de 1,2,4-oxadiazóis a partir de amidoximas e sorbato de etila. A abordagem adotada foi qualitativa e experimental. A caracterização foi realizada por espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Os resultados revelaram que as arilamidoximas obtidas pelo método de agitação por 24 horas apresentaram bons rendimentos, variando entre 75% até 90%. Já o sorbato de etila preparado por esterificação de Fischer mostrou-se com rendimento de 82%. No entanto, os 1,2,4-oxadiazóis obtidos pelo método de super base apresentaram rendimento entre 45% a 50%, devido à formação de subprodutos com polaridade semelhante ao composto de interesse.

Palavras-chave: Síntese orgânica; 1,2,4-oxadiazol; Sorbato de etila

ABSTRACT

1,2,4-oxadiazoles are heterocyclic compounds containing two nitrogen atoms, one oxygen atom and two double bonds in their structure and due to their low aromaticity they are called a conjugated system. Due to its notable importance of its biological properties such as: anti-inflammatory, anti-asthmatic, anti-cancer, anti-tumor, among others. In this work, the synthesis and characterization of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and ethyl sorbate are described. The approach adopted was qualitative and experimental. Characterization was carried out by infrared spectroscopy and ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance. The results revealed that the arylamidoximes obtained by the stirring method for 24 hours showed good yields, ranging from 75% to 90%. Ethyl sorbate prepared by Fischer esterification showed a yield of 82%. However, the 1,2,4-oxadiazoles obtained by the superbases method showed yields between 45% and 50%, due to the formation of byproducts with similar polarity to the compound of interest.

Keywords: Organic synthesis; 1,2,4-oxadiazole; ethyl sorbate

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fórmula geral da amidoxima.	15
Figura 2: Isômeros constitucionais do 1,2,4-oxadiazol.	20
Figura 3: Os três primeiros fármacos com 1,2,4-oxadiazol: Oxalamina, Libexina, Irrigor.	20
Figura 4. 1,2,4-Oxadiazóis isolados de <i>Neowerdermannia vorwerkii</i> .	21
Figura 5: (a) Espectro de infravermelho da <i>p</i> -clorofenilnitrila e (b) Espectro de infravermelho da <i>p</i> -clorofenilamidoxima.	30
Figura 6: espectro de infravermelho do éster sorbato de etila.	32
Figura 8: Espectro de RMN ¹ H (300Mz, CDCl ₃) do composto 2-(3- <i>p</i> -cloro-1,2,4-oxadiazol-5-il)-(1E,3E)-penta-1,3-dien-1-ila.	35
Figura 9: Espectro de RMN ¹³ C (75Mz, CDCl ₃) do composto 2-(3- <i>p</i> -cloro-1,2,4-oxadiazol-5-il)-(1E,3E)-penta-1,3-dien-1-ila.	36

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese do Isuretin, a primeira amidoxima.	16
Esquema 2: Síntese de amidoximas.	16
Esquema 3: Síntese da tricloroacetoamidoxima.	17
Esquema 4: Preparação de amidoximas por meio da exposição a micro-ondas.	17
Esquema 5: Síntese de arilamidoxima envolve radiação de micro-ondas e ácido acético.	18
Esquema 6: Síntese de amidoxima pelo método de irradiação por ultrassom.	18
Esquema 7: Síntese de éster pela esterificação de Fischer.	19
Esquema 8: Mecanismo de cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas e N-óxidos.	22
Esquema 11: Síntese das arilamidoximas.	26
Esquema 12: Síntese do Sorbato de Etila.	27
Esquema 13: Síntese de 1,2,4-oxadiazol por super base.	28
Esquema 15: Mecanismo de Síntese do Sorbato de etila.	32
Esquema 16: Mecanismo de Síntese do 1,2,4-oxadiazol.	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características das Arilamidoximas	29
Tabela 2: Características dos 1,2,4-Oxadiazóis	33

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURA

NaOH	Hidróxido de Sodio
DMSO	Dimetilsulfóxido
IV	Espectroscopia de infravermelho
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
Na ₂ SO ₄	Sulfato de anidro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1 ARILAMIDOXIMAS	15
2.3 ÁCIDOS CARBOXÍLICOS E ÉSTERES	18
2.4 OXADIAZÓIS	19
2.5 ATIVIDADE BIOLÓGICA DE 1,2,4-OXADIAZOL	23
3 METODOLOGIA	25
3.1 CONTEXTO DA PESQUISA	25
3.2 MATERIAIS E REAGENTES	25
3.3. EQUIPAMENTOS	25
3.4 SÍNTESE DAS AMIDOXIMAS	26
3.5 ESTERIFICAÇÃO DO ÁCIDO SÓRBICO	27
3.6 SÍNTESE DO 1,2,4-OXADIAZOL-3-5-DISSUBSTITUÍDO	27
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1 SÍNTESE ARILAMIDOXIMAS	29
4.2 REAÇÃO DE ESTERIFICAÇÃO	31
4.3 SÍNTESE DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS	33
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
6 PRECEPTIVAS	38

1 INTRODUÇÃO

A área da química medicinal concentra-se na criação e compreensão de substâncias com efeitos biológicos, incluindo a identificação das estruturas químicas e a avaliação de sua atividade biológica (Montanari, 1995). Nos últimos tempos, houve um aumento no uso inadequado de medicamentos, muitas vezes sem orientação médica, o que contribui para o surgimento de cepas resistentes de doenças. Por essa razão, é crucial investir em pesquisas para superar esse desafio. Uma abordagem promissora é a síntese orgânica, que se concentra no desenvolvimento de moléculas com atividade biológica.

Segundo pesquisas realizadas na literatura é possível afirmar que desde do ano 2000 os fármacos de origem sintética representam 62% do índice total, onde sua estrutura é formada por compostos heterocíclicos (Rosa et al, 2015). Esses compostos são importantes porque possuem uma vasta aplicação em diversas áreas, como na indústria farmacêutica, na química dos materiais e na agricultura. Dentro da classe de heterocíclicos, os 1,2,4-oxadiazóis se destacam por sua vasta aplicabilidade. Além disso, essa classe tem sido objeto de diversos estudos devido às suas propriedades biológicas, que podem variar conforme a sua estrutura, tais como: antioxidante, antiasmática, antitumoral entre outros (Pace; Piero, 2009).

Na literatura, diversos métodos são descritos para a síntese dessa molécula como: microondas, refluxo, agitação e super base. No entanto, alguns desses métodos enfrentam desafios, como reações que demandam muito tempo e o uso de altas temperaturas. Por outro lado, há abordagens baseadas na química verde, que visam reduzir o uso de solventes, diminuir o tempo de reação e minimizar os impactos ambientais.

Dessa forma, o sorbato de etila é pouco explorado neste ramo dos 1,2,4-oxadiazóis sendo o principalmente meio da obtenção por esterificação de Fisher. É possível encontrar poucas informações nos bancos de dados sobre esse éster, mas em contrapartida o ácido sórbico tem como características ser um inibidor eficiente contra mofo, e responsável pela degradação dos alimentos. Além disso, é um poderoso conservante de alimentos e pode ser encontrado na indústria farmacêutica para produção de medicamentos com destaque para antifúngicos (Cardoso, [s.d.]).

Neste sentido, esse trabalho foi realizado por meio da seguinte pergunta condutora: como a junção da molécula 1,2,4-oxadiazólica na estrutura do éster sorbato de etila pode

originar uma nova série de 1,2,4-oxadiazóis ? Para buscar responder a esse questionamento, restringe-se como:

Objetivo geral:

Sintetizar e caracterizar uma nova série 1,2,4-oxadiazóis.

Objetivos específicos:

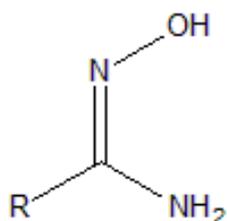
1. Sintetizar as arilamidoximas (*m*-toluil, *o*-cloro, *p*-clorofenil, *Ar* =fenil);
2. Sintetizar o sorbato de etila;
3. Sintetizar 1,2,4-oxadiazóis (*m*-toluil, *o*-cloro, *p*-clorofenil, *Ar* =fenil) a partir de arilamidoximas e sorbato de etila;
3. Elucidar as estruturas dos compostos obtidos através de técnicas espectroscópicas: espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C ;

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ARILAMIDOXIMAS

As arilamidoximas são importantes intermediários na produção de compostos, tanto heterocíclicos quanto não heterocíclicos. Essa substância desempenha um papel significativo no campo da síntese orgânica, apresentando uma estrutura geral representada por $RC(=NOH)NH_2$, onde R pode ser um grupo alquila ou arila. Esta configuração é ilustrada na figura 1 e é classificada como oxima e hemiacetais de acordo com Freitas et al. (2015)

Figura 1: Fórmula geral da amidoxima.



R: Alquila ou Arila

Fonte: Autor, (2024)

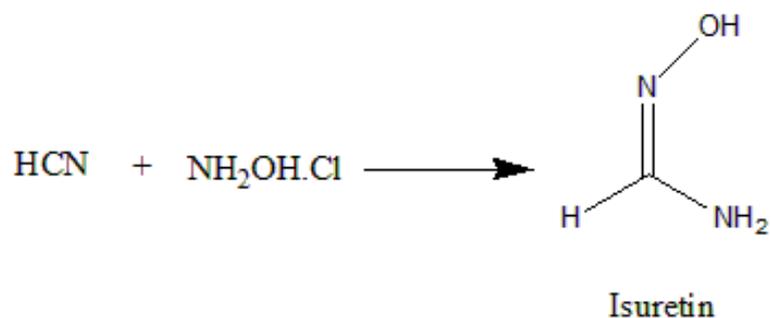
Na perspectiva físico-química, as amidoximas exibem um caráter anfótero devido à presença de dois grupos funcionais, a amina e o isonitroso. Consequentemente, podem atuar como ácido ou base simultaneamente, conforme discutido por Tieman e Kruger em 1884. Essa dualidade resulta na possibilidade de existência de duas formas tautoméricas. Em condições normais de temperatura, essas substâncias são encontradas no estado sólido cristalino e sua coloração pode variar, dependendo de qual seja, apresentando solubilidade em solventes orgânicos e podendo ser solúveis ou não em água.

Outra característica notável desta classe de composto é a diversidade de atividades biológicas e farmacológicas que apresentam, incluindo propriedades antitumorais, antibacterianas, entre outras (Freitas Filho et al., 2015).

Conforme relatado na literatura, Lossen e Schiefferdecker foram pioneiros na discussão sobre a síntese de amidoximas em 1873, destacando a obtenção do Isuretin por meio da reação entre o ácido cianídrico e a hidroxilamina (Esquema 1). No entanto, somente

em 1884, Tiemann introduziu oficialmente o termo "amidoxima" para descrever esse composto.

Esquema 1: Síntese do Isuretina, a primeira amidoxima.

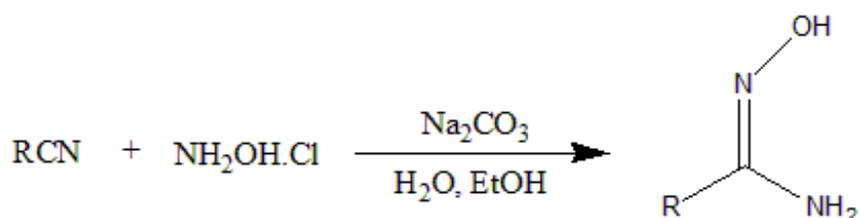


Fonte: Autor, (2024)

A literatura apresenta diversos métodos para a síntese de amidoximas, sendo o mais empregado a reação entre hidroxilamina e compostos orgânicos, tais como nitrilas, tioamidas e imidatos, conforme destacado por Freitas et al. em 2015.

Um método específico, relatado por Srivastava et al. (1995), envolve a síntese de amidoximas a partir do cloridrato de hidroxilamina e várias nitrilas, em meio básico (Esquema 2).

Esquema 2: Síntese de amidoximas.



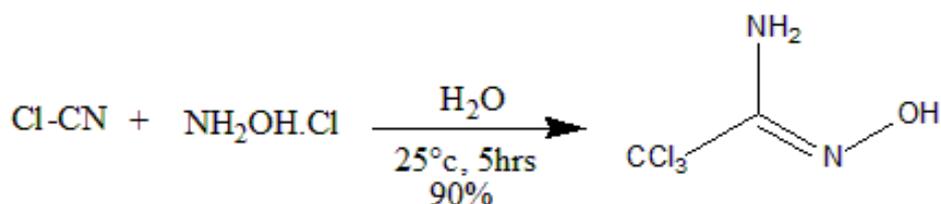
R: a) Ph	d) <i>p</i> -CH ₃ Ph	g) <i>p</i> -BrPh
b) <i>o</i> -CH ₃ Ph	e) <i>p</i> -CH ₃ OPh	h) <i>p</i> -HC=CPh
c) <i>m</i> -CH ₃ Ph	f) <i>m</i> -ClPh	i) <i>p</i> -ACPh

Fonte: Autor, (2024)

Em contrapartida, a literatura destaca que Bretanha et al. (2012) desenvolveram um método mais eficiente para a preparação de amidoximas. Ela empregou a reação entre tricloroacetona nitrila e cloridrato de hidroxilamina em meio aquoso, alcançando rendimento de

90% em apenas 5 horas, à temperatura ambiente (Esquema 3). Essa abordagem proporciona uma redução no tempo de síntese em comparação com outros métodos, ressaltando a importância da otimização das condições reacionais para a eficiência e rapidez na obtenção de amidoximas.

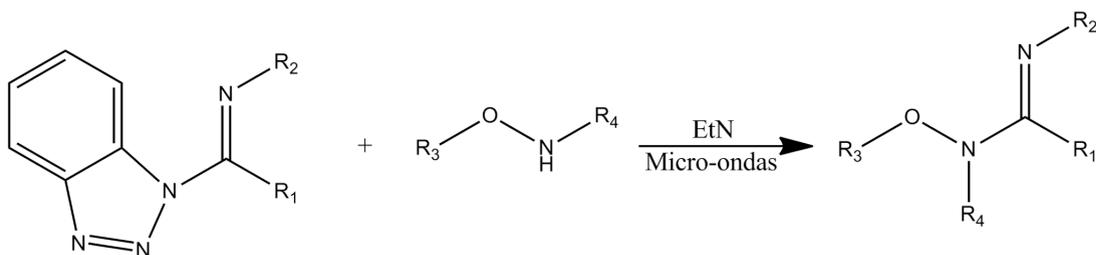
Esquema 3: Síntese da tricloroacetoamidoxima.



Fonte: Autor, (2024)

Além disso, há abordagens contemporâneas para a síntese de composto que envolvem o uso de radiação de micro-ondas e ultrassom. Em sua pesquisa, Katritzky e colaboradores (2006), destacaram a eficácia do método de irradiação de micro-ondas na produção de amidoximas. Eles demonstraram por meio da reação que utiliza imidíolbenzonitriazóis, hidroxilamina e trietilamina (Esquema 4), durante um período de 5 a 10 minutos, alcançando rendimentos entre 65% e 81% (Freitas Filho, João R., et al., 2015).

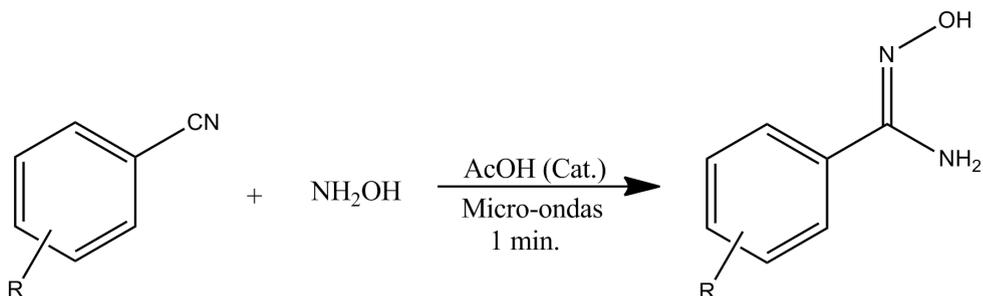
Esquema 4: Preparação de amidoximas por meio da exposição a micro-ondas.



Fonte: Autor, (2024)

Adicionalmente, Adib e colaboradores também abordaram a síntese de amidoxima utilizando o método de micro-ondas. No entanto, em sua abordagem, eles empregaram aril-nitrilas juntamente com hidroxilamina e uma quantidade catalítica de ácido acético onde a reação teve o tempo reacional de apenas 1 minuto (Freitas Filho, João R., et al., 2015).

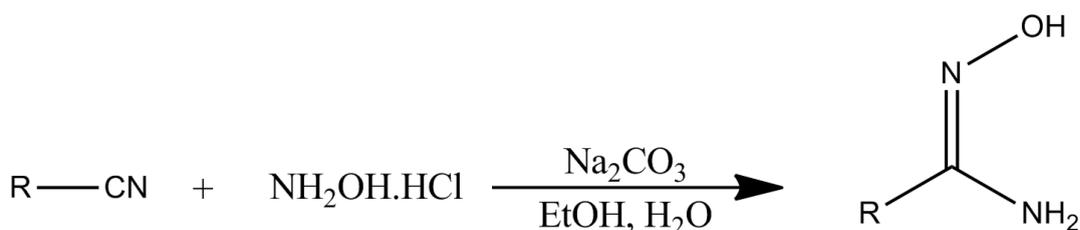
Esquema 5: Síntese de arilamidoxima envolve radiação de micro-ondas e ácido acético.



Fonte: Autor, (2024)

Por meio da irradiação por ultrassom, Barros e colaboradores conduziram uma pesquisa comparativa entre a metodologia convencional, que utiliza cloridrato de hidroxilamina e um sal básico em meio hidroetanólico à temperatura ambiente, com o método por ultrassom. Eles concluíram que o tempo de reação foi reduzido em 288 vezes usando ultrassom. Neste método, o cloridrato de hidroxilamina reage com carbonato de sódio em meio aquoso sob agitação por alguns segundos. Em seguida, a alquil ou aril-nitrila é dissolvida em etanol e colocada em banho de ultrassom por um período de 15 a 30 minutos, resultando em rendimentos variando de moderados a bons (Freitas Filho, João R., et al., 2015).

Esquema 6: Síntese de amidoxima pelo método de irradiação por ultrassom.



Fonte: Autor, (2024)

2.3 ÁCIDOS CARBOXÍLICOS E ÉSTERES

O grupo funcional carboxila (CO_2H ou COOH) desempenha um papel significativo na química orgânica ao representar os compostos denominados ácidos carboxílicos, os quais integram o grupo de funções oxigenadas. Uma característica desses compostos é que em uma de suas extremidades possui dois átomos de oxigênio, conferindo-lhes um caráter altamente

reativo. Essa reatividade os torna excelentes eletrófilos em reações de substituição nucleofílica de 2ª ordem (SN2).

Ao longo do tempo, a síntese de ésteres têm sido alcançada por meio da reação de um ácido carboxílico com um álcool na presença de um catalisador (Esquema 4). Esta abordagem foi descrita em 1895 por Fischer e Speier, sendo reconhecida como a esterificação de Fischer. Essa metodologia continua a ser utilizada nos dias atuais, pois oferece a vantagem de obter rendimentos com um tempo reacional relativamente curto.

Esquema 7: Síntese de éster pela esterificação de Fischer.



Fonte: Autor, (2024)

Além do exposto, é relevante destacar que os ésteres exibem cheiros agradáveis, o que contribui significativamente para sua ampla utilização na indústria alimentícia, especialmente os de baixa massa molecular, conforme abordado por McMurry (1997). Devido à sua polaridade em consonância caráter eletrofílico, esses compostos desempenham um papel crucial na química orgânica, servindo como precursores e/ou produtos iniciais valiosos na síntese de novos compostos.

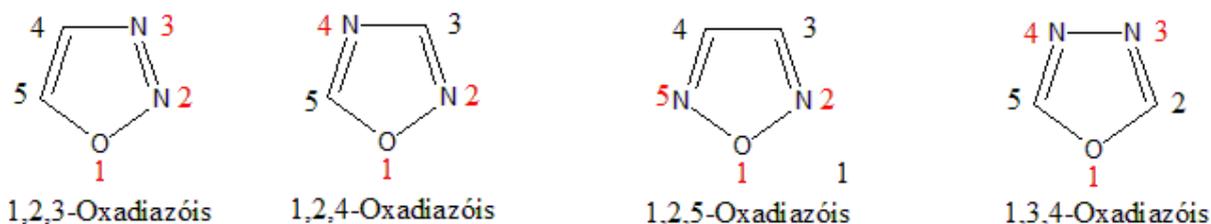
Portanto, é possível afirmar que o procedimento para adquirir ésteres se caracteriza pela ocorrência de reações nucleofílicas de adição/eliminação envolvendo outras espécies, como descrito por Solomons e Fryhle (2001).

2.4 OXADIAZÓIS

Os oxadiazóis são uma classe de compostos heterocíclicos caracterizados por sua natureza aromática, contendo dois átomos de carbono, dois de nitrogênio e um de oxigênio. Apresentam duas ligações duplas, embora demonstrem um grau relativamente baixo de aromaticidade, sendo descritos como sistemas conjugados, conforme mencionado por Regueira et al., (2016).

Essa classe de compostos apresentam quatro tipos distintos de isômeros constitucionais, variando conforme a disposição dos heteroátomos. São eles o 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol e 1,3,4-oxadiazol. (Figura 2)

Figura 2: Isômeros constitucionais do 1,2,4-oxadiazol.



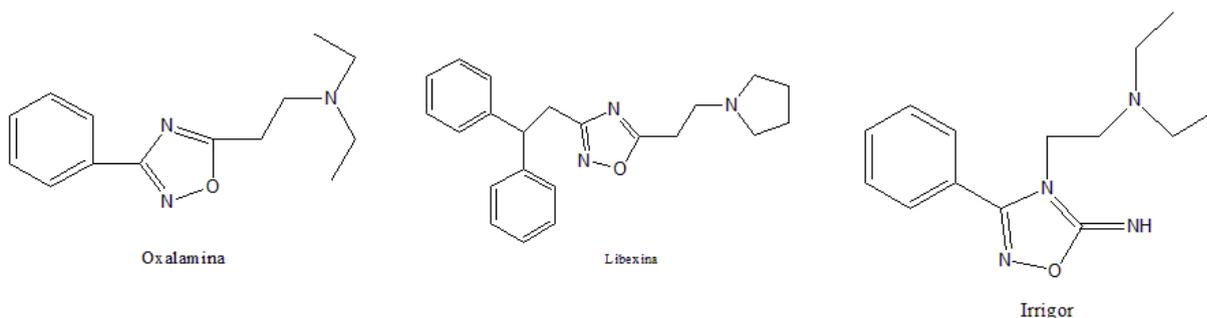
Fonte: Autor, (2024)

No entanto, os regioisômeros que se destacam e têm sido amplamente estudados na literatura são os 1,2,4-oxadiazol e o 1,3,4-oxadiazol, pois apresentam diversas aplicações nos setores da indústria dos materiais, na agricultura e principalmente na química medicinal.

A síntese pioneira do 1,2,4-oxadiazol ocorreu em 1884 por Tieman e Kruger. Devido à semelhança do composto com o anel furano, eles optaram por nomeá-lo como furodiazóis. Apesar de sua descoberta inicial, somente na década de 1950 o 1,2,4-oxadiazol começou a ganhar destaque devido às suas propriedades com alto potencial na indústria de materiais e principalmente, na química medicinal, onde suas propriedades sofrer rearranjos moleculares e apresentar atividades biológicas. (Sauer, 2019)

Uma característica notável é sua atividade farmacológica, que foi reconhecida na década de 1960 com o surgimento de três fármacos: oxolamina e Libexina, ambos antitussígenos, e Irrigor, que atua como vasodilatador (Freitas et al 2012).

Figura 3: Os três primeiros fármacos com 1,2,4-oxadiazol: Oxalamina, Libexina, Irrigor.

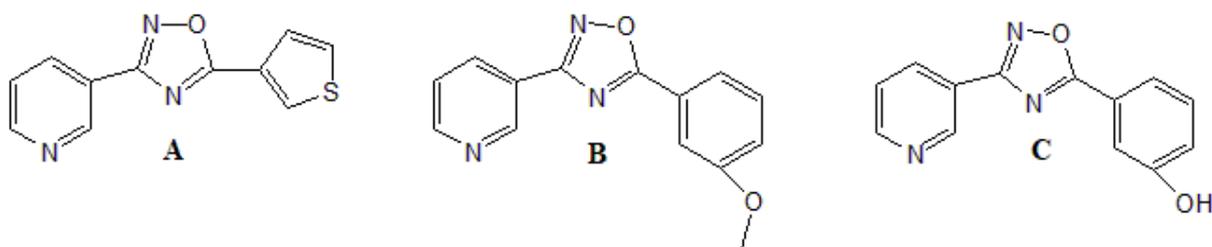


Fonte: Adaptada de Carbone et al., (2011)

Durante muito tempo, acreditava-se predominante que o composto 1,2,4-oxadiazol era exclusivamente obtido por meio de síntese química. No entanto, Carbone et al, (2011) colocou em evidência a existência dessa substância de forma natural na espécie de molusco *Phidiana militaris*. Como resultado dessa descoberta, foram isoladas as fidianidinas A e B, ambas contendo o anel oxadiazólico.

Recentemente, Ticona et al, (2022), isolaram três novos 1,2,4-oxadiazóis (A, B e C) (Figura 4) a partir tubérculos de *Neowerdermannia vorwerkii*, os quais apresentaram citotoxicidade em duas linhagens de células tumorais (SK-HEP-1) e (Caco-2).

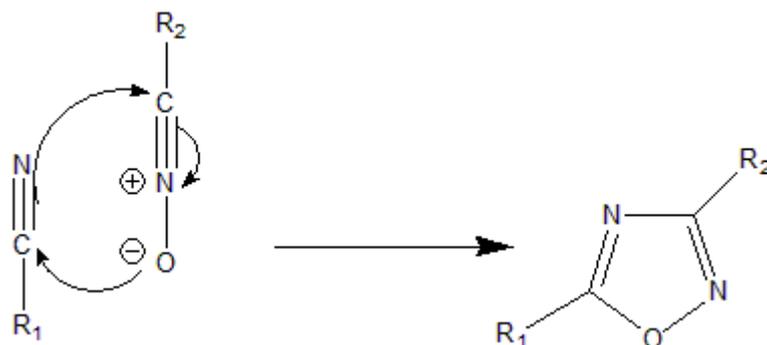
Figura 4. 1,2,4-Oxadiazóis isolados de *Neowerdermannia vorwerkii*.



Fonte: Adaptada de Ticona et al., (2022)

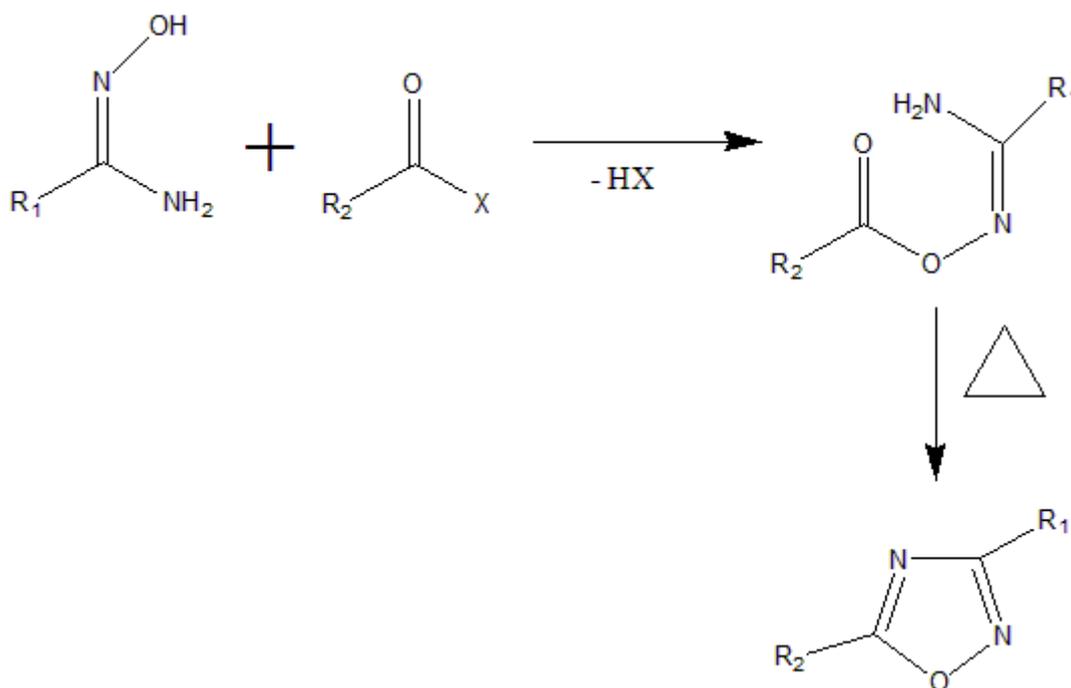
O 1,2,4-oxadiazol encontra diversas aplicações, sendo utilizado como material p-conjugado em dispositivos optoeletrônicos. Na ciência dos materiais, destaca-se pela produção de sais funcionais, além de ser empregado na fabricação de sensores. No âmbito agrícola, esse composto desempenha um papel importante como agente controlador de pragas. Essa versatilidade de aplicações evidencia a sua relevância em diferentes campos, desde a eletrônica até a agricultura, destacando-se como uma substância multifuncional e de grande potencial em diversas áreas tecnológicas e industriais.

A literatura aborda vários métodos para a preparação de 1,2,4-oxadiazol-3,5-dissubstituídos. Segundo Kayukova (2005), existem dois principais métodos para a obtenção desse composto. O primeiro método envolve a cicloadição 1,3-dipolar de nitrílicas em conjunto com *N*-óxidos, sem formação de intermediários durante o processo (Esquema 5).

Esquema 8: Mecanismo de cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas e *N*-óxidos.

Fonte: Autor, (2024)

A segunda ocorre por meio de acilação de arilamidoximas, onde as amidoximas interagem com ácidos carboxílicos ou seus derivados, logo em seguida formando o intermediário *O*-acilamidoxima e por fim a ciclodesidratação térmica (Esquema 6).

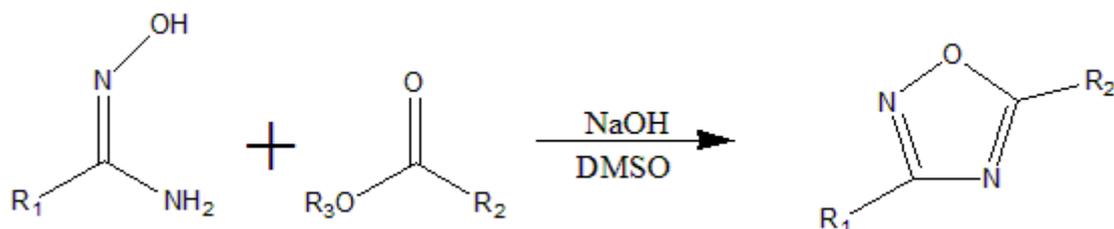
Esquema 9: Reação de acilação de amidoxima.

Fonte: Autor, (2024)

Atualmente, um dos métodos que tem se destacado é conhecido como "super base", o qual tem demonstrado rendimentos satisfatórios e resolve o impasse da formação de subprodutos. O primeiro registro encontrado nos bancos de dados sobre a preparação de

1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos à temperatura ambiente, por meio da condensação de amidoximas com ésteres derivados de ácidos carboxílicos utilizando a super base NaOH/DMSO (Esquema 7), foi relatado por Baykov, Sergey et al., (2017).

Esquema 10: Síntese de 1,2,4-oxadiazóis por super base.



Fonte: Autor, (2024)

O procedimento envolve a reação entre amidoxima e éster em dimetilsulfóxido na presença de NaOH, sob agitação magnética, à temperatura ambiente pelo tempo requerido. Em seguida, a mistura reacional é misturada com água fria, filtrada e posteriormente lavada com água antes de ser seca ao ar a 50°C.

2.5 ATIVIDADE BIOLÓGICA DE 1,2,4-OXADIAZOL

Na década de 1960, a pesquisa sobre a atividade biológica dos 1,2,4-oxadiazóis teve início quando alguns cientistas, conseguiram evidenciar atividades em determinados compostos. Na década de 90, foram sintetizados sete novos compostos com a estrutura de 1,2,4-oxadiazol, notavelmente ligados a grupos ftalimidas, nos quais o substituto se conecta ao anel por meio de um grupo alquil (CH₂). Surpreendentemente, esses compostos apresentaram atividade biológica para anestésicos superiores à da aspirina. (Silva, 2012)

Ao longo dos anos, esses compostos têm sido associados a diversas ações terapêuticas, incluindo propriedades antiasmáticas, antidiabéticas, antimicrobianas, anticancerígenas, anti-inflamatórias, entre outras (Aguiar et al., 2018). Embora haja poucos estudos na literatura que abordem especificamente a atividade antiasmática dos 1,2,4-oxadiazóis, Palmer et al., (2006) relataram com base nos seus estudos sua aplicação como inibidores da enzima humana triptase, relacionada aos efeitos imediatos da asma.

Quando se trata do câncer, Zhang et al., (2013) realizaram a síntese de 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazóis capazes de induzir apoptose, um processo que provoca a

destruição celular. Esses avanços na pesquisa indicam o potencial diversificado e promissor dos 1,2,4-oxadiazóis em várias áreas da medicina e farmacologia.

3 METODOLOGIA

3.1 CONTEXTO DA PESQUISA

Este estudo aborda uma pesquisa qualitativa que busca uma compreensão aprofundada dos resultados obtidos na síntese de uma nova série de 1,2,4-oxadiazóis. Adicionalmente, o enfoque metodológico adotado é experimental, sendo conduzido em laboratório para identificar as relações de causa e efeito que impactam o objeto de estudo. Nesse contexto, o nível de pesquisa é categorizado como explicativo.

Os experimentos foram conduzidos nas instalações do Laboratório de Ecoquímica e Síntese da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), situado no campus Sede, na cidade do Recife. Nesse local, foram realizados os processos de síntese e purificação dos compostos, assim como a análise por espectroscopia no infravermelho (IV) pelo Laboratório Multiusuário de Análises Químicas, do Departamento de Química. Por outro lado, a análise por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foi conduzida no laboratório do Núcleo de Análise e Pesquisa em Ressonância Magnética Nuclear - NAPRMN do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas.

3.2 MATERIAIS E REAGENTES

Foram utilizados solventes como acetato de etila, hexano, diclorometano, metanol e etanol, provenientes das marcas dinâmica e cinética, em uma quantidade considerável para realizar a purificação dos produtos nas colunas e dissolver os compostos. O dimetilsulfóxido (DMSO) e o ácido sulfúrico, ambos da marca VETEC. O carbonato de potássio da Sigma Aldrich e o cloridrato de hidroxilamina da MERCK.

3.3. EQUIPAMENTOS

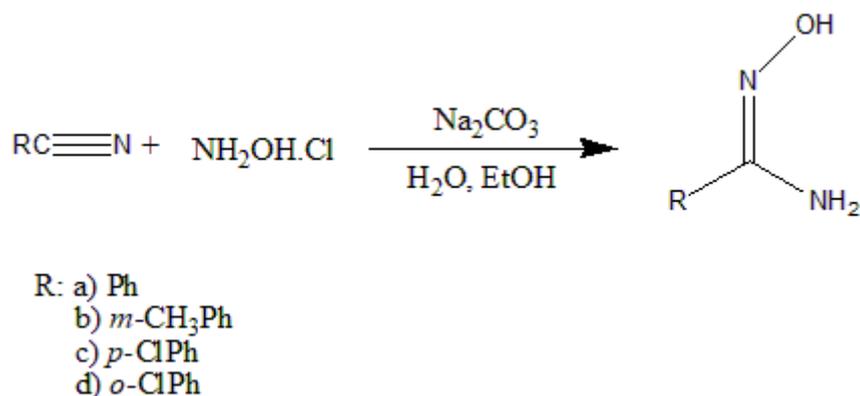
Durante a execução dos experimentos, foram usados Equipamentos de Proteção Individual (EPI) em todas as etapas. Os espectros de infravermelho com transformada de

Fourier (FTIR) foram obtidos utilizando o espectrômetro Shimadzu modelo IRTracer-100, com 16 varreduras por meio da técnica de Reflectância Total Atenuada (ATR) com cristal de ATR de diamante e seleneto de zinco na faixa de 600 a 400 cm^{-1} . Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram gerados no equipamento da Varian, modelos Unity Plus de 400 MHz para hidrogênio e carbono-13. Como solvente, foi empregado clorofórmio duterado, com o sinal residual. Outrossim, os pontos de fusão foram determinados no equipamento da marca Fisatom, operando com 60 Hz.

3.4 SÍNTESE DAS AMIDOXIMAS

O método utilizado para preparar a amidoxima foi o proposto por Srivastava et al. (1995), que reagiu arilanitrilas juntamente com cloridrato de hidroxilamina em meio básico com uma solução hidroalcoólica (Esquema 8).

Esquema 11: Síntese das arilamidoximas.



Fonte: Autor, (2024)

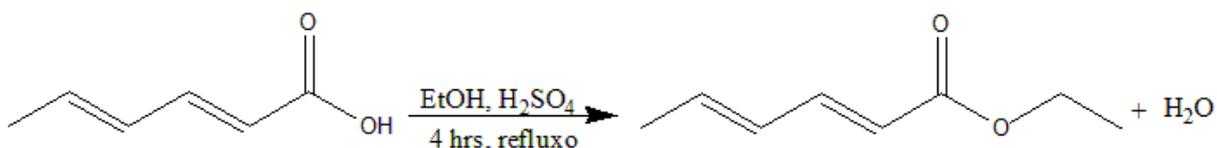
Adicionou-se 3 equivalentes de milimol de cloreto de hidroxilamina em um erlenmeyer com 25 mL de água destilada e depois 1,5 equivalente de milimol de carbonato de sódio, misturando até dissolver. Em seguida transferiu-se 2 gramas de milimol de arilanitrila para outro erlenmeyer com 25 mL de álcool etílico. Colocou-se um peixinho e agitou-se por 24 horas à temperatura ambiente. Após o tempo de reação, realizou-se cromatografia em camada delgada (CCD) para verificar o consumo da nitrila. A solução foi levada para o rota-evaporador a cerca de 70°C sob pressão reduzida para retirada do etanol. O balão foi

colocado em banho de gelo para cristalizar, seguido por filtração a vácuo. Finalmente, realizou-se a recristalização com solventes orgânicos para purificar o composto obtido.

3.5 ESTERIFICAÇÃO DO ÁCIDO SÓRBICO

A técnica utilizada na produção do éster sorbato de etila segue os princípios descritos por Fischer e Spider em 1895. O processo envolve reagir, um ácido carboxílico com um álcool juntamente com um catalisador (Esquema 9).

Esquema 12: Síntese do Sorbato de Etila.



Fonte: Autor, (2024)

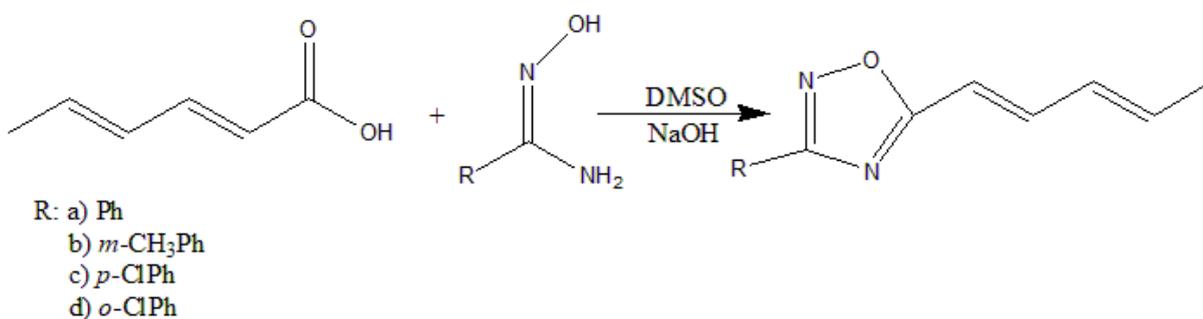
Inicialmente 2,0 gramas de milimol de ácido sórbico foram pesados e transferidos para um balão de 100 mL, ao qual foram adicionados 50 mL de etanol. Em seguida, 2 mL de ácido sulfúrico concentrado foram adicionados lentamente em um banho de gelo (0°C) para evitar a formação de produtos indesejados, seguido por aquecimento e refluxo. Posteriormente fez-se CCD, para confirmar a ocorrência da reação. Após a confirmação, o tratamento foi realizado, adicionando-se uma solução de carbonato de sódio 1 mol/L até atingir pH 8. Em seguida, extração da solução e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₂), filtrada. O éster obtido foi purificado por cromatografia em coluna com o sistema de hexano e acetato.

3.6 SÍNTESE DO 1,2,4-OXADIAZOL-3-5-DISSUBSTITUÍDO

A abordagem empregada para realizar a preparação do 1,2,4-oxadiazol está de acordo com Baykov, Sergej et al., (2017). Nesse método por super base, a reação é realizada em

temperatura ambiente, através da condensação de amidoximas com ésteres derivados de ácidos carboxílicos e NaOH/DMSO (Esquema 10). No entanto, houve uma modificação deste método, no qual a reação foi realizada em refluxo sob agitação, além de ser tratada com uma solução supersaturada de cloreto de amônia.

Esquema 13: Síntese de 1,2,4-oxadiazol por super base.



Fonte: Autor, (2024)

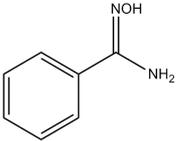
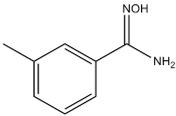
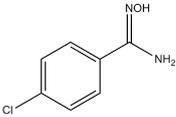
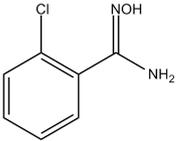
Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foram adicionados 3 equivalentes de milimol de amidoxima e 2 equivalentes de milimol de éster sorbato de etila, juntamente com 4 mL de DMSO e 1,8 equivalentes de milimol de NaOH. A mistura foi refluxada por cerca de 2 horas e submetida a uma análise por CCD para verificar a reação. Após a confirmação, foi tratada com uma solução supersaturada de cloreto de amônia, seguida por extração utilizando acetato de etila. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e filtrada. O produto obtido, 1,2,4-oxadiazol, foi purificado por cromatografia em coluna com o sistema de hexano e acetato.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE ARILAMIDOXIMAS

Com base na síntese das amidoximas utilizando o método de agitação à temperatura ambiente por um período de 24 horas, é possível afirmar que os rendimentos obtidos variaram entre 75% e 90% (Tabela 1), o que está em conformidade com os argumentos de Srivastava et al., (2009).

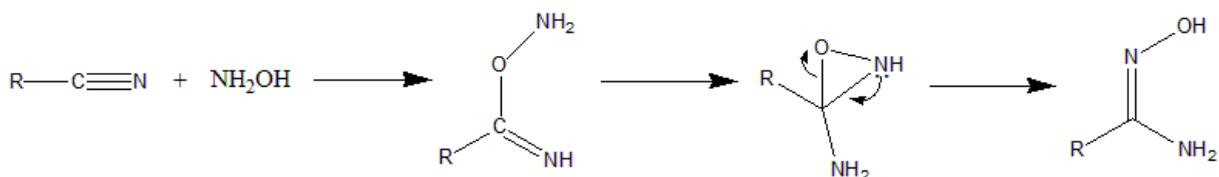
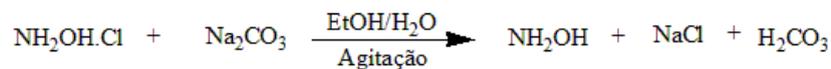
Tabela 1: Características das Arilamidoximas.

Produto	Características	Ponto de fusão	Rendimento
	Sólido branco	72-74	90%
	Sólido branco	88-90	83%
	Sólido branco	128-130	78%
	Sólido branco	95-98	75%

Fonte: Autor, 2024

O mecanismo segue os princípios descritos por Srivastava et al., (2009), onde a molécula de cloridrato de hidroxilamina é desprotonada pelo sal básico, resultando na formação de hidroxilamina, que atua como nucleófilo ao fazer um ataque na molécula da nitrila. Em seguida, o grupo amino realiza um ataque no carbono amínico, provocando um rearranjo cíclico que leva à formação de uma estrutura intermediária cíclica de três membros (Esquema 11). Posteriormente, ocorre outro rearranjo, levando à estrutura da amidoxima.

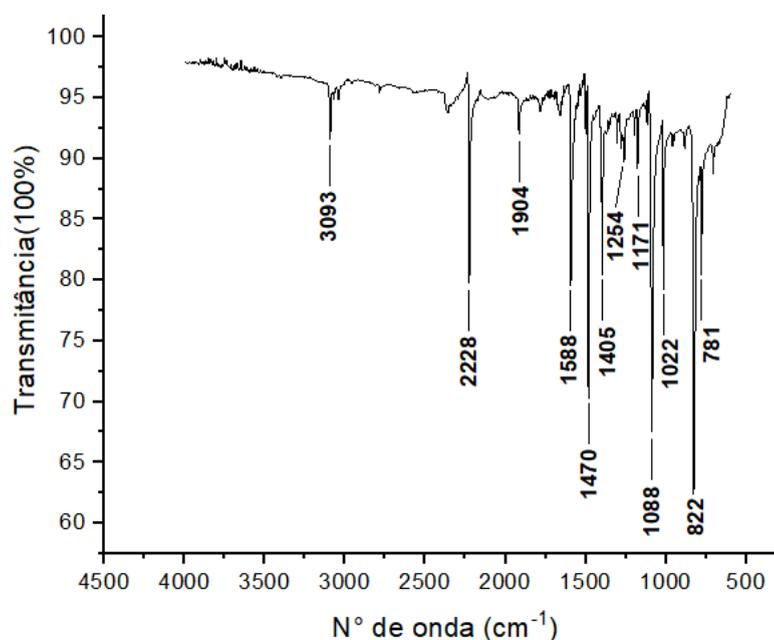
Esquema 14: Mecanismo de Síntese das arilamidoximas.



Fonte: Autor, 2024

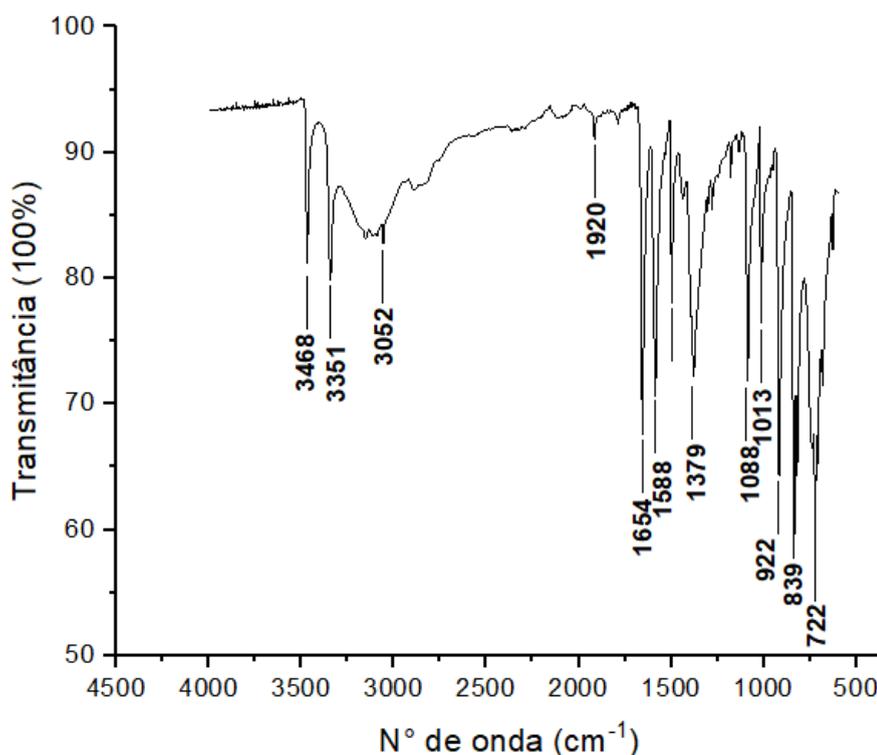
A caracterização das amidoximas foi realizada por meio do ponto de fusão, onde não teve variação acima de 3°C como descrito na literatura, constatando que os compostos estão puros. Neste contexto, é possível comparar o espectro de infravermelho da *p*-clorofenilnitrila com o da *p*-clorofenilamidoxima. Na figura 5(b), correspondente ao espectro da amidoxima, nota-se claramente o desaparecimento da banda 2228cm⁻¹ da ligação C≡N característica da nitrila, sendo substituída pelo surgimento de outras bandas em 3468cm⁻¹, 3351cm⁻¹ e 1654cm⁻¹, associadas aos grupos NH₂, OH e C=N, respectivamente. Esse padrão sugere que a molécula sintetizada é, de fato, amidoxima.

Figura 5: (a) Espectro de infravermelho da *p*-clorofenilnitrila



Fonte: Autor, (2024)

Figura 5: (b) Espectro de infravermelho da *p*-clorofenilamidoxima.



Fonte: Autor, (2024)

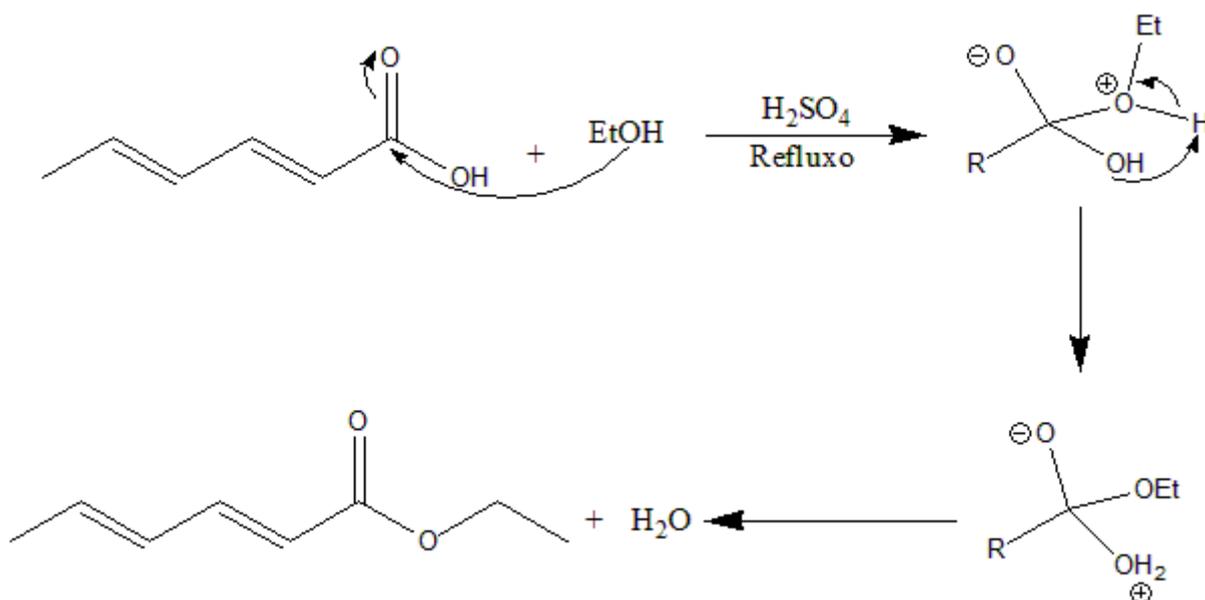
4.2 REAÇÃO DE ESTERIFICAÇÃO

Com base na síntese do éster sorbato de etila utilizando a esterificação de Fischer, que foi realizada em refluxo por 4 horas e resultou em um líquido amarelo com cheiro agradável, características típicas de éster de baixa massa molecular, conforme descrito por McMurry (1997). O rendimento foi de 82% conforme com as conclusões defendidas por Fischer e Speier em 1895 que destacou os bons rendimentos em tempo reacional curto utilizando esse método.

O mecanismo proposto consiste no álcool, contendo um átomo de oxigênio com pares de elétrons livres que realiza um ataque nucleofílico na carbonila do ácido, resultando na quebra da dupla ligação. Em consequência disso, a hidroxila da molécula do ácido ataca o

hidrogênio da hidroxila do álcool, gerando uma molécula de água que é neutra e estável. Por fim, há a formação do éster (Esquema 12).

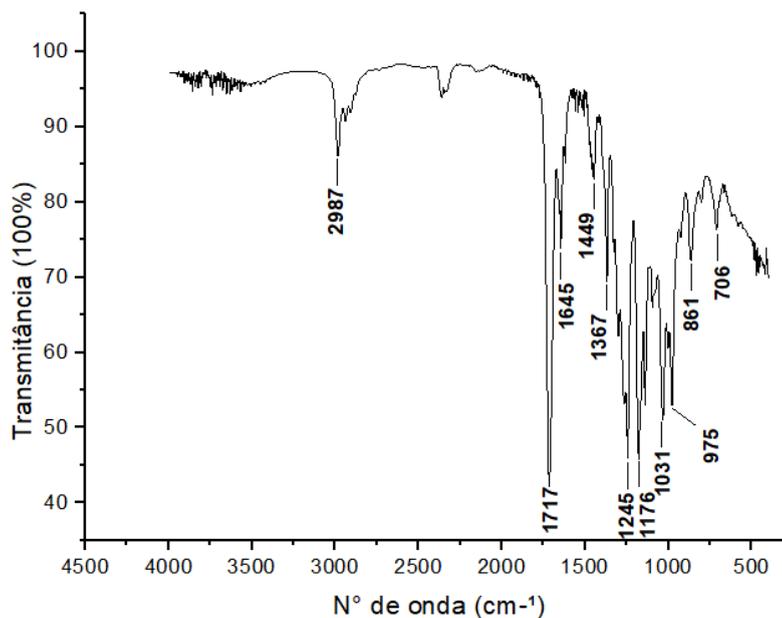
Esquema 15: Mecanismo de Síntese do Sorbato de etila.



Fonte: Autor, (2024)

A estrutura do sorbato de etila foi caracterizada através da análise de espectroscopia de infravermelho. Isso permite a identificação das características da ligação OH presente nos ácidos carboxílicos na faixa de 2987 cm^{-1} e do estiramento da ligação C=O na faixa de $1730\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$. No entanto, ao examinar a Figura 6, que representa o espectro do sorbato de etila, observamos um estiramento na faixa de 1717 cm^{-1} , indicativo de ser um éster alifático.

Figura 6: Espectro de infravermelho do éster sorbato de etila.

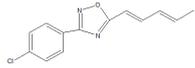
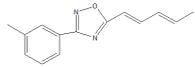


Fonte: Autor, (2024)

4.3 SÍNTESE DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS

Duas moléculas de 1,2,4-oxadiazóis foram sintetizadas, a 2-(3-p-Cloro-1,2,4-oxadiazol-5-il)-(1E,3E)-penta-1,3-dien-1-ila e 2-(3-m-Toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-(1E,3E)-penta-1,3-dien-1-ila. O método empregado foi a super base, porém os rendimentos foram moderados devido à formação de subprodutos, conforme indicado na Tabela 3.

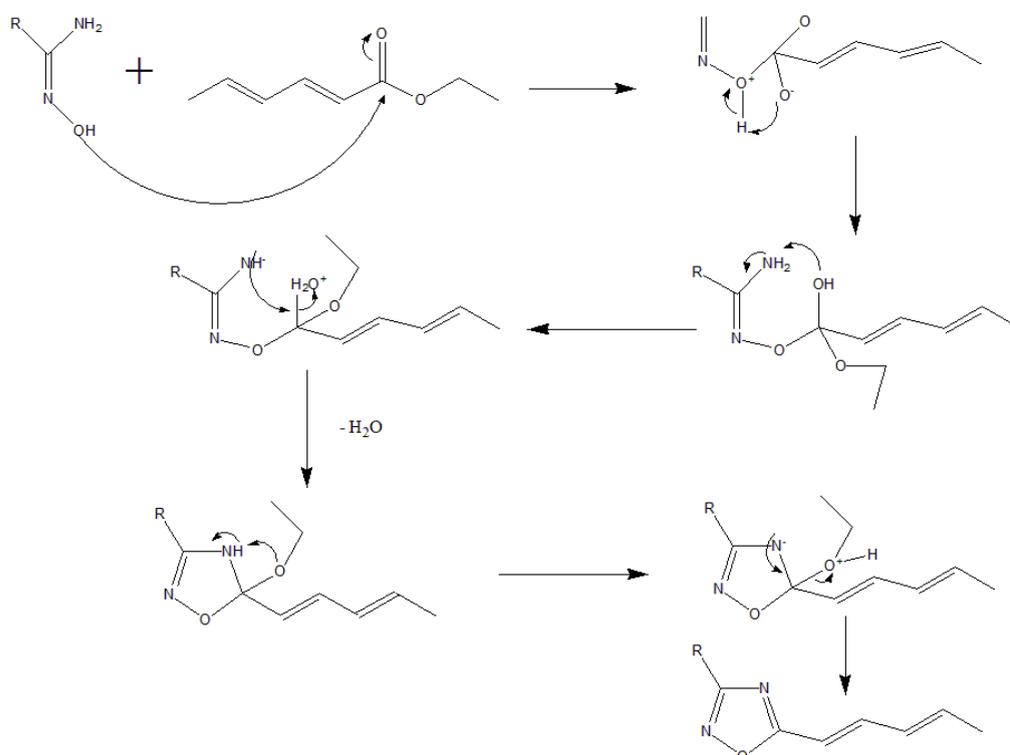
Tabela 2: Características dos 1,2,4-Oxadiazóis

Produto	Tempo reacional	Características	Rendimento
	2 horas	sólido amarelo	50%
	2 horas e 20 minutos	sólido amarelo	45,54%

Fonte: Autor, 2024

O mecanismo envolve o oxigênio da amidoxima, que possui um par de elétrons livres, atuando como nucleófilo ao atacar o carbono da carbonila do sorbato de etila. Isso leva à formação de um intermediário tetraédrico, que posteriormente sofre ciclodesidratação, resultando na formação de um anel 1,2,4-oxadiazol que pode ser substituído nas posições 3 e 5.

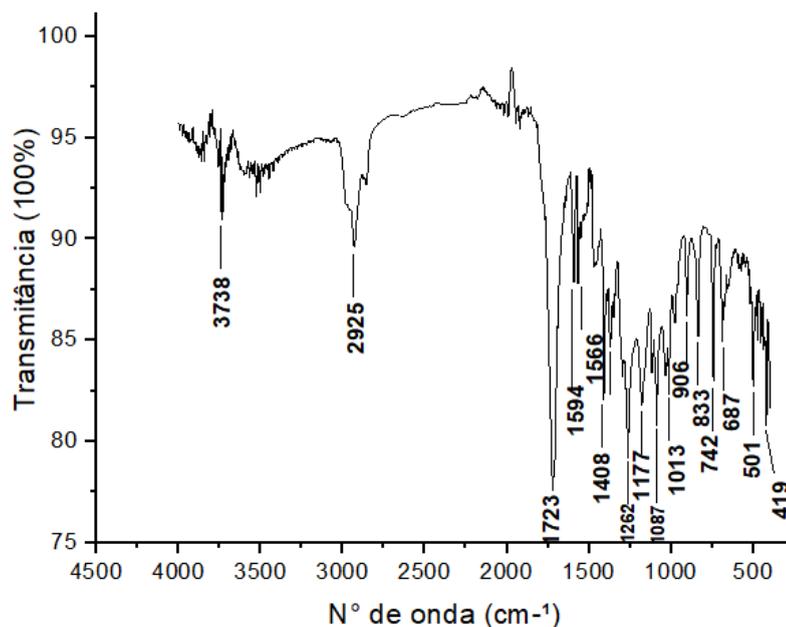
Esquema 16: Mecanismo de Síntese do 1,2,4-oxadiazol.



Fonte: Autor, 2024

As moléculas de 1,2,4-oxadiazol foram identificadas através da técnica de espectroscopia de infravermelho. Ao analisar a Figura 6, é perceptível os estiramentos da ligação C=N nas bandas de 1566cm^{-1} , 1594cm^{-1} , características do anel oxadiazólico, o que sugere o composto sintetizado.

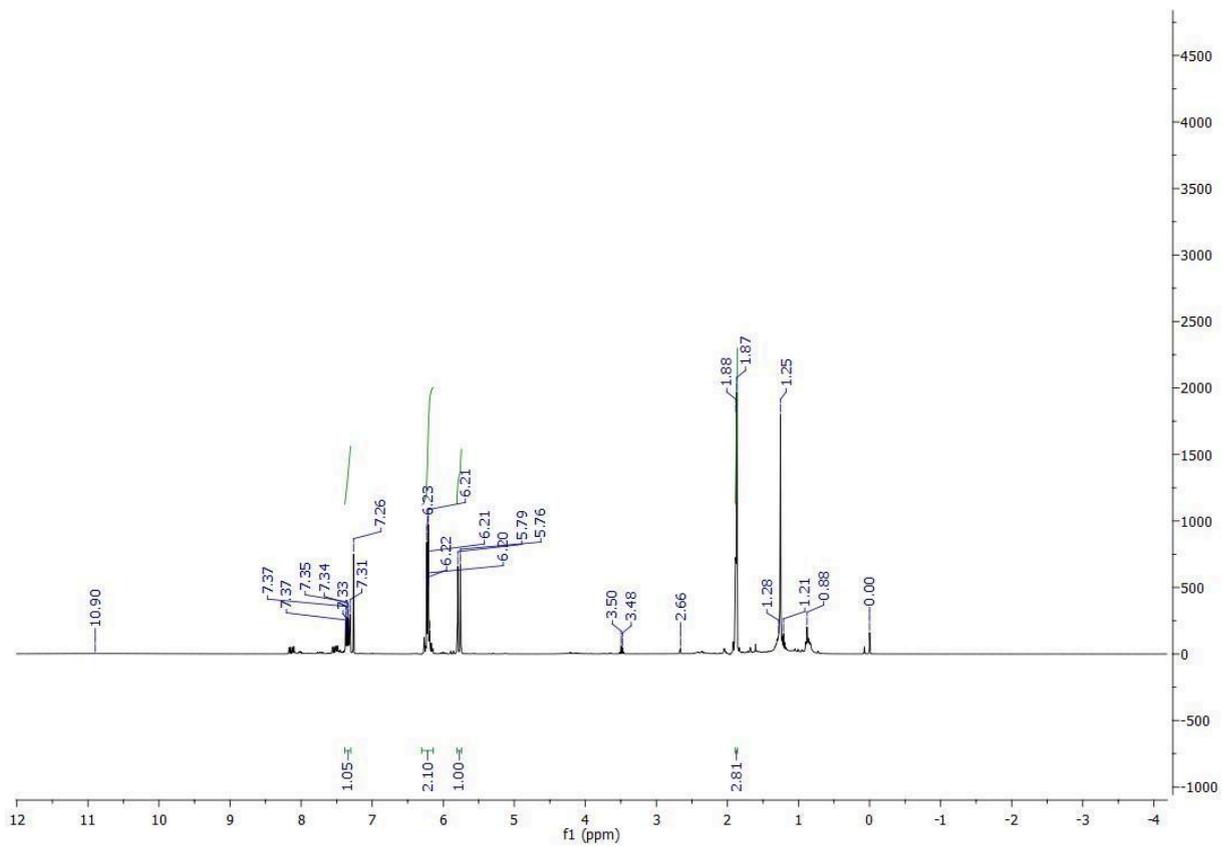
Figura 7: Espectro de infravermelho do 2-(3-*p*-cloro-1,2,4-oxadiazol-5-il)-(1*E*,3*E*)-penta-1,3-dien-1-ila.



Fonte: Autor, (2024)

A elucidação estrutural dos compostos foi realizada através de espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C . No espectro de RMN ^1H a 400MHz do composto 2-(3-*p*-cloro-1,2,4-oxadiazol-5-il)-(1*E*,3*E*)-penta-1,3-dien-1-ila mostrou na região δ 1,88 ppm um duplete ($J= 4\text{Hz}$), referente aos prótons da metila da cadeia alifática, na região δ 5,79 ppm o prótons metina da dupla ligação ($J= 12\text{ Hz}$) e δ 6,21 ppm o próton da segunda dupla ligação aparecem como um multiplete ($J= 12\text{ Hz}$ e $J= 4\text{z}$). Os sinais característicos do anel aromático na região de deslocamento em torno da região δ 7,2 ppm apresentando-se na forma de multipletos.

Figura 8: Espectro de RMN ^1H (300Mz, CDCl_3) do composto 2-(3-*p*-cloro-1,2,4-oxadiazol-5-il)-(1*E*,3*E*)-penta-1,3-dien-1-ila.



Fonte: Autor, (2024)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto desta pesquisa, o objetivo principal foi analisar como a junção da molécula 1,2,4-oxadiazólica na estrutura do éster sorbato de etila pode originar uma nova série de 1,2,4-oxadiazóis. Nessa perspectiva alguns resultados importantes emergiram deste estudo. As sínteses das quatro amidoximas foram bem-sucedidas, com rendimentos variando entre 75% e 90%. A caracterização desses compostos foi realizada por espectroscopia de infravermelho e ponto de fusão confirmou sua identidade como amidoxima. Além disso, o éster sorbato de etila foi sintetizado com rendimento de 82%, e sua estrutura foi confirmada pelo espectro de infravermelho. Em contrapartida, as duas moléculas de 1,2,4-oxadiazol sintetizadas apresentaram baixos rendimentos, devido à formação de subprodutos com polaridade semelhante, o que dificultou sua separação em cromatografia em coluna. Infelizmente, não foi possível sintetizar as quatro moléculas de 1,2,4-oxadiazol planejadas devido a uma grande fila de purificação no laboratório, além de imprevistos ocorridos durante o desenvolvimento da pesquisa.

6 PRECEPTIVAS

Com base nos resultados desta pesquisa, identificamos outras possibilidades para futuras investigações. Em suma, uma abordagem promissora seria continuar a sintetizar novas moléculas de 1,2,4-oxadiazóis utilizando diferentes arilamidoximas, além de avaliar sua atividade biológica, especificamente sua capacidade antioxidante. Outra linha será investigar a possibilidade de realizar uma hidrólise na molécula obtida do 1,2,4-oxadiazol para adicionar um grupo hidroxila, a fim de tentar formar glicosídeos, já que a formação diretamente para obter esse composto não foi possível.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, C. E. R.; ARAÚJO, T. DE ALENCAR.; SOUSA, P. G. S.; OLIVEIRA, N. F. DE SOUSA.; FREIRE, J. C. R. **O estado da arte do 1,2,4-oxadiazol na farmacologia**. In: III COMBRACIS, 2018, Campina Grande-PB. Anais de Evento. Campina Grande: Realize Editora, p. 1-12, 2018.
- AMARASINGHE, K. K. D.; MAIER, M. B.; SRIVASTAVA, A.; GRAY, J. L. **Tetrahedron Lett.** 2006, v.47, p.3629.
- ANDRADE, C.; KÜMMERLE, A.; GUIDO, R. PERSPECTIVAS DA QUÍMICA MEDICINAL PARA O SÉCULO XXI: DESAFIOS E OPORTUNIDADES. **Química Nova**, 2018.
- BAYKOV, S.; SHARONOVA, T.; SHETNEV, A.; KALININ, S.; SMIROV, V. The first one-pot ambient-temperature synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and carboxylic acid esters. **Tetrahedron**, vol. 73, p. 945–951, 2017.
- 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.
- BRETANHA, L. C.; VENZKE, D.; CAMPOS, P. T.; DUARTE, A.; MARTINS, M. A. P.; SIQUEIRA, G. M.; FREITAG, R. A. Preparation of trichloroacetoamidoxime in 1 28aqueous media and application in one pot synthesis of 1,2,4oxadiazoles. **Arkivoc**, v.7, p.1-7, 2009.
- BRETANHA, L. C. FREITAG, R. A.; SIQUEIRA, G. M.; RITTER, M.; CAMPOS, P. T.; MARTINS, M. A. P. Synthesis and structural analysis of trichloroacetamidoxime. *J. Chem. Crystallogr.* vol. 42, p. 697–700. 2012.

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.*, v.13, n10, p. 2516-2519, 2011.

CARDOSO, M. **Ácido sórbico - Química.** Disponível em: <https://www.infoescola.com/quimica/acido-sorbico/#google_vignette><https://www.infoescola.com/quimica/acido-sorbico/#google_vignette>. Acesso em: 17 mar. 2024.

Fischer, E.; Speier, A. Darstellung der Ester. *Chemische Berichte*, v. 28, p. 3252–3258. 1895.

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

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. n.6, p.671 - 672, 2012.
FREITAS, J.R.F; SILVA. R.L; SILVA. E.E; SANTOS. J.A.M; FREITAS. J.C.R. Amidoximas: Aplicações e Principais Estratégias

KAYUKOVA, L. A. Synthesis of 1,2,4-oxadiazoles (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, v.39, p.539-547, 2005.

LEHNINGER, T. M., NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica.** 6ª Edição, Ed. Artmed, 2014.

LOSSEN, W., SCHIFFERDECKER, P. Ueber Isuretin, eine dem Harnstoff isomere Base. *Justus Liebig's Annalen Der Chemie Und Pharmacie.* v.166, n.3, p.295–320, 1873.

McMurry, J. **Química Orgânica;** Trad. J. A. e Souza. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1997. v. 2.

OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. 1,2,4-oxadiazóis: síntese e aplicações. *Revista Virtual de Química*, v.4, n°6, p.670 - 691, 2012. XU, H.; MA, S.; XU, Y.; BIAN, L.; DING,

T.; FANG, X.; ZHANG, W.; REN, Y. CopperCatalyzed One-Pot Synthesis of 1,2,4-Triazoles from Nitriles and Hydroxylamine. **The Journal of Organic Chemistry**, v.80, n3, p.1–16, 2015.

Pace, A.; Pierro, A.; The new era of 1, 2, 4-oxadiazole; 2009.

PALMER, J. T; Rydzewski, M. R; Mendonca, V. R; Sperandio, D; Spencer R. J; Hirschbein L., Bernard; Beltman Lohman, Jeri; Nguyen, Margaret and Liang, Li. Design and synthesis of selective keto-1,2,4-oxadiazole-based tryptase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, [S.L], vol.16, p. 3434–3439, n.13, 2006.

Química Orgânica; Trad. J. A. e Souza. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1997. v. 2. Bezerra, N. M. M.; Sristava, R. M.; Formação Inesperada de 3-aryl 5-metil 1,2,4Oxadiazóis a partir de Arilamidoximas e da 2,3-butadiona; **SBQ** – 2008.

REGUEIRA, J. L. L. F.; DE FREITAS, J. J. R.; FREITAS FILHO, J. R. Preparação de 1,2,4-oxadiazol: sequência didática aplicada em disciplina de síntese orgânica na graduação. **Química Nova**, v. 39, n. 8, p. 1019-1025, 2016.

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.

RUBIN, A. S.; SANTANA, A. N. DA CRUZ.; COSTA, A. N.; BALDI, B. G.; PEREIRA, C. A. DE CASTRO.; CARVALHO, C. R. R.; ALGRANT, E.; DE CAPITANI, E.; BETHLEM, E. P.; COLETTA, E. N. A. M.; ARAKAKI, J. S. O.; MARTINEZ, J. A. B.; DE CARVALHO, J. F.; STEIDLE, L. J. M.; ROCHA, M. J. J.; LIMA, M. S.; SOARES, M. R.; CARAMORI, M. L.; AIDÉ, M. A.; FERREIRA, R. G.; KAIRALLA, R. A.; DE OLIVEIRA, R. K. F.; JEZLER, S.; RODRIGUES, S. C. S.; PIMENTA, S. P. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, p. 1-133, 2012.

SAUER, A. C. et al. A Straightforward and High-Yielding Synthesis of 1,2,4Oxadiazoles from Chiral N-Protected α -Amino Acids and Amidoximes in AcetoneWater: An Eco-Friendly Approach. *Journal of Chemistry*, v. 19, artigo 8589325, 2019.

Silva, R. SÍNTESE de 1,2,4-oxadiazóis-3-5-dissubstituídos intermediada por forno de micro-ondas doméstico.(Licenciatura em Química - Universidade Federal Rural de Pernambuco). Recife, p. 34. 2012

SOLOMONS, T. W. G. , FRUHLE, C. B. , **Química Orgânica**, 7ª edição, LTC – **Livros Técnicos e Científicos Editora S. A.** Rio de Janeiro, 2001,p. 76-77.

Srivastava, R. M.; Preparação de benzamidoxima E 5 etil-fenil-4,5-dihidro1,2,3,oxadiazol. **Química Nova**, 18,3,1995.

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

TIEMANN, F. Ueber die Einwirkung von Hydroxylamin auf Nitrile. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. v.17, n°1, p.126–129, 1884.

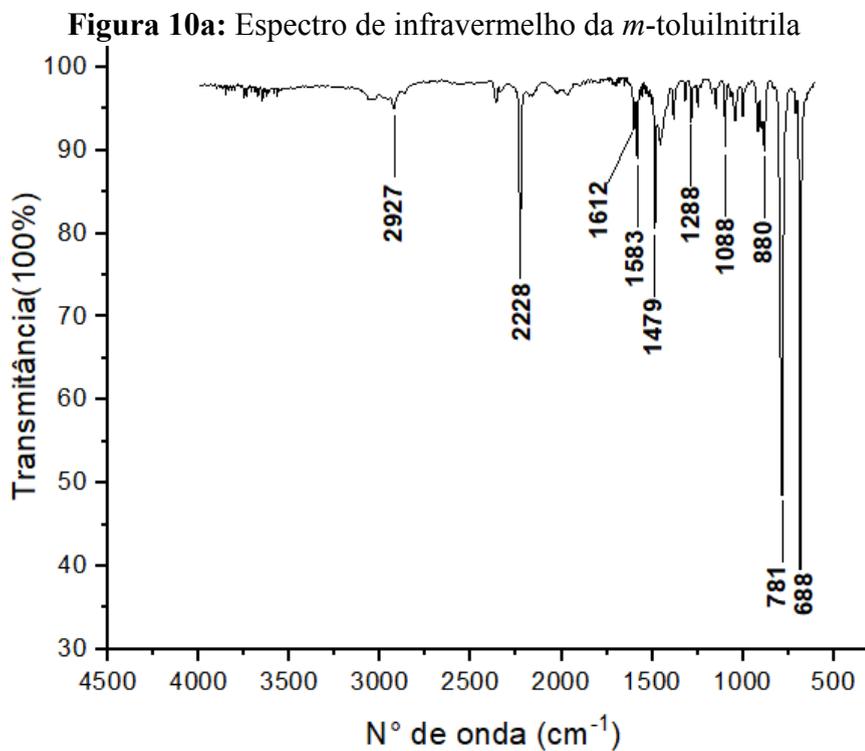
SRIVASTAVA, R. M.; PEREIRA, M. C.; FAUSTINO, W. W. M.; COUTINHO, K.; ANJOS, J. V.; MELO, S. J. Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes. **Monatshefte für Chemie** v.140, p.1319-1324, 2009.

VALADARES, M. C. Avaliação de toxicidade aguda: estratégias após a “era do teste DL50“. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 2, p. 93-98, 2006.

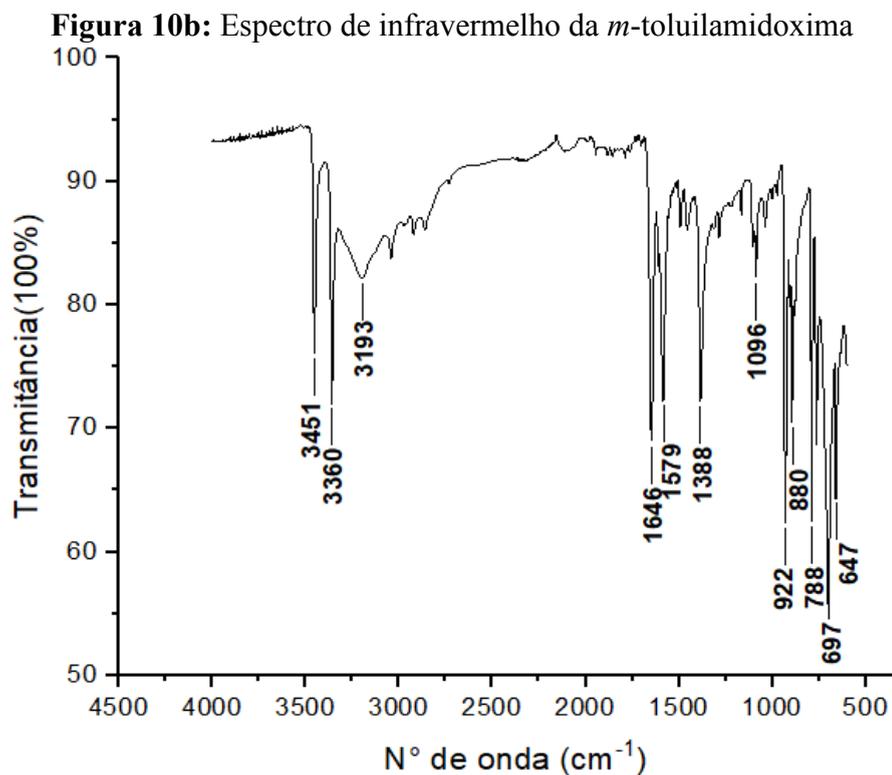
ZHANG, P.; CHEN, J. H.; DONG, X.; TANG, M. T.; GAO, L. Y.; ZHAO, G. S.; YU, L. G.; GUO, X. L. 6r, a novel oxadiazole analogue of ethacrynic acid, exhibits antitumor activity both in vitro and in vivo by induction of cell apoptosis and S-phase arrest. **Biomed and Pharmacother**, v. 67, n. 1, p. 58-65, 2013.

APÊNDICES

Anexo 1

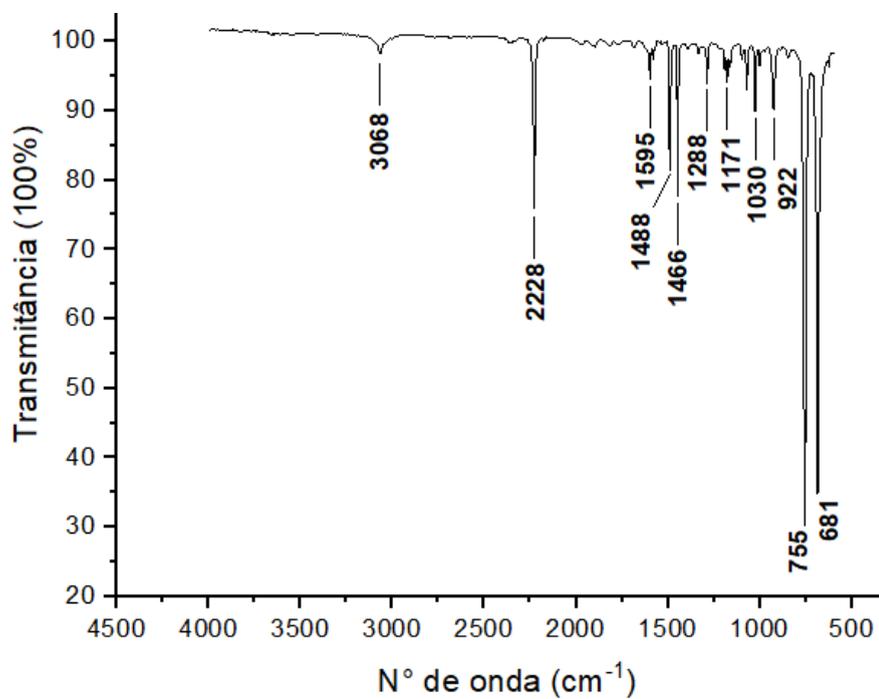


Fonte: Autor, (2024)

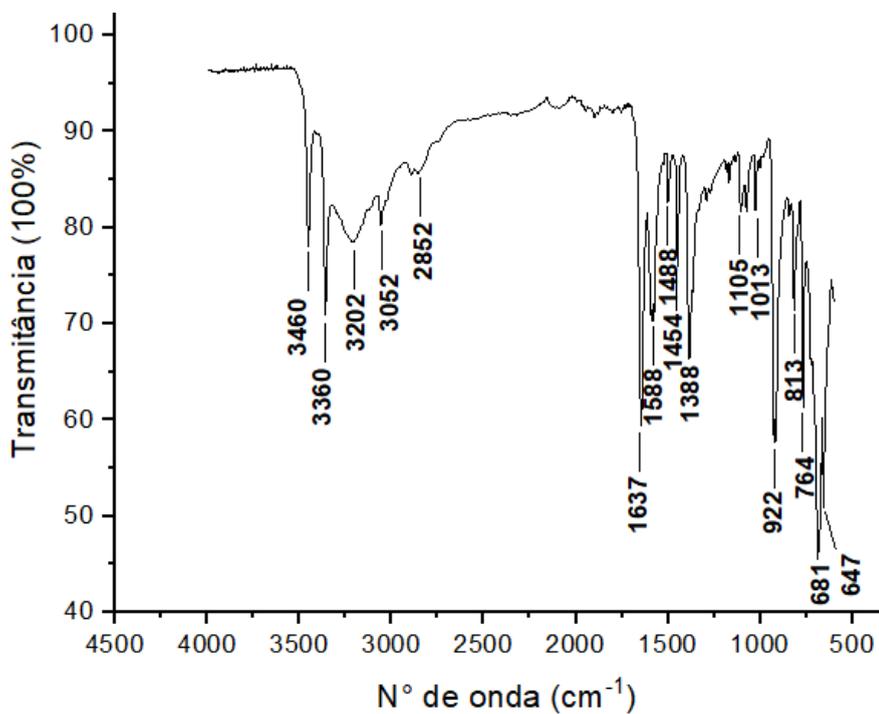


Fonte: Autor, (2024)

Anexo 2

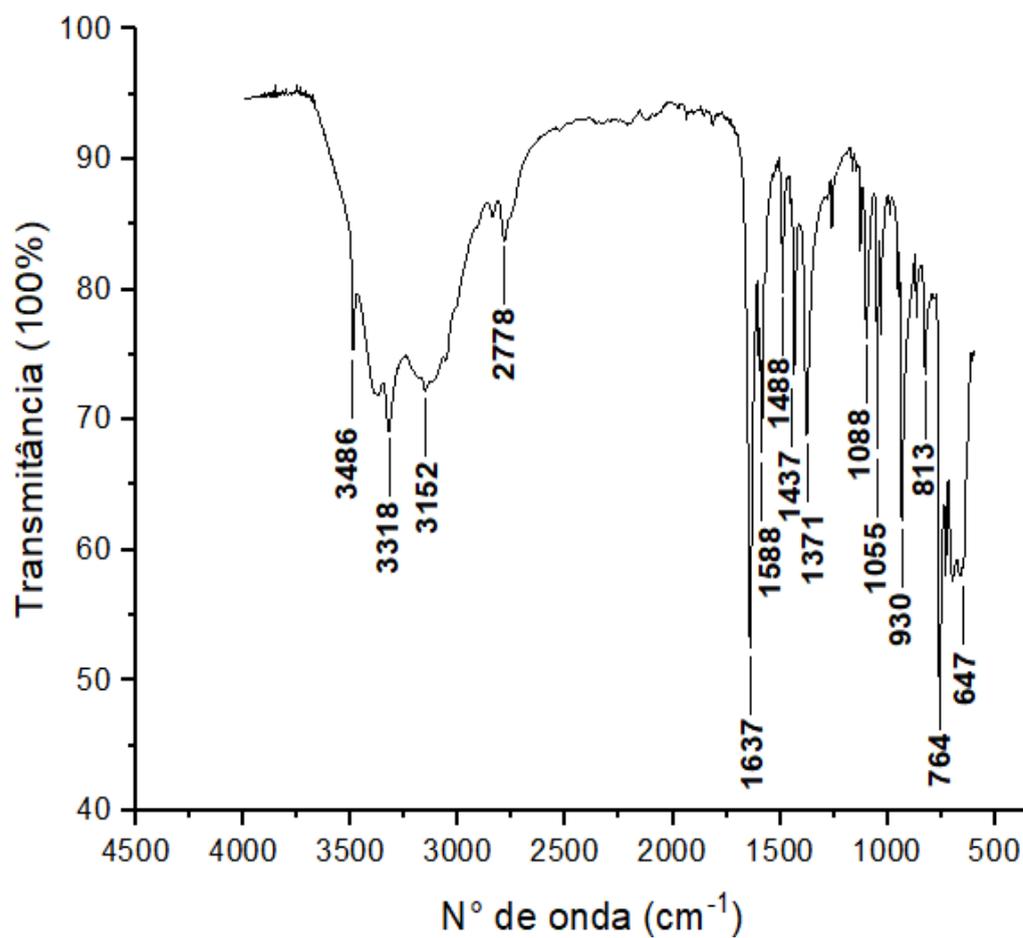
Figura 11a: Espectro de infravermelho da Benzonitrila

Fonte: Autor, (2024)

Figura 11b: Espectro de infravermelho da Benzoamidoxima

Fonte: Autor, (2024)

Anexo 3

Figura 12: Espectro de infravermelho da *o*-cloroamidoxima

Fonte: Autor, (2024)