



Universidade Federal de Campina Grande
Centro de Educação e saúde
Unidade acadêmica de educação
Licenciatura em química



**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO 1,2,4-OXADIÁZOIS 3,5-
DISSUBSTITUÍDOS QUE APRESENTAM ARQUITETURA
MOLECULAR SIMILAR AO PRODUTO NATURAL (R)-
GONIOTALAMINA.**

Josefa Aqueline da Cunha Lima

Cuité/PB

2015

Josefa Aqueline da Cunha Lima

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO 1,2,4-OXADIÁZOIS 3,5-
DISSUBSTITUÍDOS QUE APRESENTAM ARQUITETURA MOLECULAR
SIMILAR AO PRODUTO NATURAL (R)-GONIOTALAMINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, como parte integrante do requisito para obtenção do Grau de licenciado em química.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas

Cuité/PB

2015



Biblioteca Setorial do CES.

Junho de 2021.

Cuité - PB

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

L732s Lima, Josefa Aqueline da Cunha.

Síntese e caracterização do 1, 2, 4 – oxadiázóis 3,5 –
dissubstituídos que apresentam arquitetura molecular similar
ao produto natural (R) - goniotalamina. / Josefa Aqueline da
Cunha Lima. – Cuité: CES, 2015.

71 fl.

Monografia (Curso de Licenciatura em Química) – Centro
de Educação e Saúde / UFCEG, 2015.

Orientador: Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas.

1. Oxadiázóis. 2. (R) – goniotalamina. 3. Micro-ondas. I.
Título.

CDU 54


Josefa Aqueline da Cunha Lima

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO 1,2,4-OXADIÁZOIS 3,5-
DISSUBSTITUIDOS QUE APRESENTAM ARQUITETURA MOLECULAR
SIMILAR AO PRODUTO NATURAL (R)-GONIOTALAMINA**

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas (Orientador)
UFCG/CES/UAE


Prof.^a Dr.^a Jacqueline do Carmo Barreto
UFCG/CES/UAE

Prof.^a Dr.^a Joana Maria de Farias Barros
UFCG/CES/UAE

Cuité/PB

2015

Dedico este trabalho a primeiramente a Deus pela dádiva da Vida, a minha Mãe Doura, meu maior exemplo de mulher, amor, compreensão e gratidão, pela pessoa guerreira a qual tenho uma enorme admiração e amor, Minha mãe.

"Até mesmo a menor das criaturas
pode mudar o rumo do
futuro... Temos de decidir apenas o
que fazer com o tempo que nos é
dado." (J. R. R. Tolkien)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, criador de tudo e pai bondoso, que me concedeu o dom da vida e me permitiu as inúmeras oportunidades nesta vida, que me proporcionou grandes conquistas, onde esta é apenas uma delas.

Aos meus pais Antônio Joacil e Maria das Dores, que são anjos iluminados por Deus enviados a terra para realizar a mais linda e árdua tarefa de "cuidar, manter, orientar, educar, ensinar valores e moldar o caráter de seus filhos, agradeço pelo esforço contínuo em me ver feliz, em me ajudar em todos os momentos muitas vezes sem saber como, mas se fizeram muito presente e não mediram esforços para a realização deste sonho. Sou muito grata a vocês pelo esforço de ambos em ensinar o caminho correto, AMO VOCÊS.

Agradeço as minhas irmãs Aline e Alaine pelo companheirismo, pelos conselhos, pelas risadas e pelos presentes lindo e preciosos que vocês me proporcionaram, meus sobrinhos Ayrton e Rihury que tornam os meus dias mais alegres e mais divertidos.

Agradeço por todos os meus familiares: tios, tias, avós, avôs e primos.

Agradeço ao meu namorado Jadson Farias, pelo grande homem que ele é, que esteve ao meu lado em todos os momentos, pelo companheirismo, amor e dedicação, por tornar meus dias mais alegres... Te amo!

Ao professor Juliano C. Rufino, pela orientação, pelos ensinamentos diários, pelo profissionalismo, paciência, dedicação, compreensão e esforço. Agradeço a todos os professores do curso de Química do CES, Ana regina, Renato, Paulo Sergio, Ladjane, Joana, Jacqueline, Marciano, Jose Carlos que contribuíram muito na minha formação, pelos grandes ensinamentos, sou muito grata á todos.

Agradeço a Central Analítica da Universidade Federal do Pernambuco (UFPE) pelas análises espectroscópicas de RMN ^1H , RMN ^{13}C e IV.

Aos meus companheiros do laboratório LASO, John, Cosme, Claudia, Jadson, Thyanne, Elinalda e Verônica por toda ajuda durante o projeto e por nossos momentos compartilhados.

Aos meus colegas da Turma 2010.1, Francisco, Cosme, Erick, Lazaro, Leonardo, Anderson e Adione, e aos meus colegas do curso de química Anamelia, Lidiane, Taise, Jakeline, Aline Silva e Rayane colegas agradeço

pelos bons momentos juntos e a amizades que foram firmadas ao longo desse tempo.

A minhas colegas de curso que tomaram rumos diferentes e que se tornaram amigas irmãs: Abigail, Vitoria (totó) e Andreia e que até hoje mantemos contatos, trocamos conversas e risadas e que cumprem muito bem o papel de amigas, minhas melhores amigas.

RESUMO

Os oxadiázóis são heterocíclicos de cinco membros que apresentam uma gama de aplicações na área da química medicinal e de materiais. Assim como, a (*R*)-Goniotalamina, alguns compostos contendo o núcleo oxadiazólico apresentam boa atividade antiproliferativa contra uma variedade de linhagens de células tumorais. Neste contexto, a ideia central do trabalho foi a síntese de 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos que apresentam arquitetura molecular similar a (*R*)-Goniotalamina a fim de obter novas estruturas com uma elevada atividade antiproliferativa. Para isso a estratégia sintética consistiu inicialmente na esterificação do ácido (*E*)-cinâmico através de catálise, seguida da síntese das aril-amidoximas obtidas a partir da reação entre o cloridrato de hidroxilamina e as aril-nitrilas correspondentes. Uma vez sintetizados e caracterizados estes intermediários a próxima etapa foi a construção dos 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos por meio da reação de *O*-acilamidoxima seguida de ciclodesidratação utilizando como aquecimento o forno de micro-ondas doméstico. Adicionalmente, os novos 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos foram caracterizados pelos métodos espectrométricos usuais (IV e RMN ¹H e ¹³C). O (*E*)-cinamato de etila foi obtido com um rendimento de 89% na forma de um líquido amarelo viscoso, enquanto que as aril-amidoximas foram obtidas com rendimento que variaram de 35 até 98% em tempos reacionais de 2,3 á 78 horas. Os 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos obtidos por meio do aquecimento do forno de micro-ondas com tempos reacionais curtos de 15 á 26 minutos e rendimentos na faixa de 12 á 66%.

Palavras-chave: Oxadiazóis; (*R*)-Goniotalamina; Micro-ondas.

ABSTRACT

The oxadiazoles are five-membered heterocycles which have a range of applications in the field of medicinal chemistry and materials. As the (R) -Goniotalamina, some compounds containing the core oxadiazólico exhibit good antiproliferative activity against a variety of tumor cell lines. In this context, the central idea of the study was the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles 3,5-disubstituted which have similar molecular architecture (R) -Goniotalamina to obtain new structures with high antiproliferative activity. For this synthetic strategy was initially in the esterification of (E) cinnamic through catalysis, followed by the synthesis of amidoximes aryl obtained from the reaction between hydroxylamine and cloridrate aryl nitriles related. Once these intermediates synthesized and characterized the next step was the construction of 1,2,4-oxadiazoles 3,5-disubstituted by reacting O-acyl amidoxime then cycle dehydration using as heating the domestic microwave oven. Additionally, new 1,2,4-oxadiazoles 3,5-disubstituted were characterized by standard spectroscopic methods (IR and ^1H and ^{13}C NMR). The (E) of ethyl cinnamate was obtained in a yield of 89% as a viscous yellow liquid, while the aryl-amidoximes were obtained with yields ranging from 35 to 98% in reaction times of 2.3 to 78 hours. The 1,2,4-oxadiazoles 3,5-disubstituted obtained by heating the microwave oven with short reaction times from 15 to 26 minutes and yields in the range of 12 to 66%.

Keywords: Oxadiazoles; (R) -Goniotalamina; Microwave.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura da Goniotalamina e seus sítios reativos.	1
Figura 2. Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos com atividade antitumoral.....	2
Figura 3. Substituição do sítio de insaturação α,β -carbonila da Goniotalamina. 2	
Figura 4. Feromônios sexuais: a - Do milho; b - Da abelha do pau; c - Da Formiga.....	4
Figura 5. Estrutura (R)-Goniotalamina.....	5
Figura 6. Estrutura do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído.	6
Figura 7. Nomenclatura dos oxadiazóis.....	6
Figura 8. Isômeros do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído.	6
Figura 9. Reatividade do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído.	7
Figura 10. Estrutura das fidianidina A e B.....	7
Figura 11. Exemplos de fármacos comercializados contendo o anel oxadiazólico.....	8
Figura 12. Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos bioativos.....	9
Figura 13. Composto que apresenta atividade larvicida.	10
Figura 14. Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos com propriedades líquido-cristalina.....	10
Figura 15. (A) Número de artigos publicados e (B) Número de citações sobre oxadiazóis entre 1995 até 2014.....	11
Figura 16. Localização da região de micro-ondas no espectro eletromagnético.	14
Figura 17. Espectro de IV do composto 2 obtido em pastilha de KBr.	24
Figura 18. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 2.	25
Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2.....	26
Figura 20.(a) Papel embebido com solução de CoCl_2 (II); (b) Papel após irradiação das micro-ondas.	31
Figura 21. Estudo da potencia real do forno de micro-ondas.....	32
Figura 22. Espectro de IV (Pastilha de KBr) do composto 5a.	34
Figura 23. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 5a.	35
Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 5a.....	36

Figura 25. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto 4f.	48
Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4f.	48
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H composto 2.	49
Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C composto 2.	49
Figura 29. Espectro de RMN de ^1H composto 4h.	50
Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4h.	50
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H composto 4i.	51
Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4i.	51
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H composto 4l.	52
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4l.	52
Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4g.	53
Figura 36. Espectro de RMN de ^1H composto 4g.	53
Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4f.	53
Figura 38. Espectro de RMN de ^1H composto 4f.	54
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4e.	54
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H composto 4e.	54
Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4d.	55
Figura 42. Espectro de RMN de ^1H composto 4d.	55
Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4c.	55
Figura 44. Espectro de RMN de ^1H composto 4c.	56
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H composto 4b.	56

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Rotas sintéticas dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos	11
Esquema 2. Rota sintética dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos	12
Esquema 3. Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos por irradiação de ultrassom	12
Esquema 4. Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos <i>one-pot</i>	13
Esquema 5. Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos mediada por cloformiato de etila.	13
Esquema 6. Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos utilizando micro-ondas doméstico.	15
Esquema 7. Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis em suporte polimérico.	16
Esquema 8. Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos utilizando hidroxilamina em suporte de magnésio.	16
Esquema 9. Síntese <i>one-pote</i> dos 1,2,4-oxadiazóis.	17
Esquema 10. Análise retrossintética do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituídos. ..	21
Esquema 11. Síntese do (<i>E</i>)-cinamato de etila (2)	22
Esquema 12. Proposta mecanística para formação do (<i>E</i>)-cinamato de etila (2).	23
Esquema 13. Efeito estérico do substituinte no composto 4b.	28
Esquema 14. Proposta mecanística para síntese da composto 4f.	29
Esquema 15. Síntese do composto 5a.	33
Esquema 16. Proposta mecanística para síntese da composto 5a.	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Síntese das aril-amidoximas (4a-i) a partir das aril-nitrilas (3a-i).....	27
Tabela 2. Dados espectroscópicos dos compostos 4a-g.	30
Tabela 3. Calibração do forno de micro-ondas.	32
Tabela 4. Síntese dos 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos 5a-i a partir das arilamidoximas 4a-i e do éster cinamato de etila 2 mediado por irradiação de micro-ondas.....	37

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

H₂SO₄	Ácido Sulfúrico
α	Alfa
Δ	Aquecimento
β	Beta
KBr	Brometo de potássio
J	Constante de acoplamento
CCD	Cromatografia em camada delgada
δ	Deslocamento químico
CH₂Cl₂	Diclorometano
EtOH	Etanol
°C	Graus Celsius
MHz	Hertz x 10 ⁶
MgSO₄	Sulfato de Magnésio
IV	Infravermelho
)))	Irradiação de ultrassom
min	Minutos
ppm	Partes por milhão
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
t.a.	Temperatura ambiente
W	Watts

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1. Objetivo Geral.....	3
2.2. Objetivos Específicos	3
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
4. SEÇÃO EXPERIMENTAL.....	18
4.1. Locais da pesquisa.....	18
4.2. Materiais e equipamentos.....	18
4.2.1. Síntese e purificação.....	18
4.2.2. Caracterização.....	18
4.3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	19
4.3.1. Síntese do (<i>E</i>)-cinamato de etila	19
4.3.2. Síntese das Aril-amidoximas.....	19
4.3.3. Padronização do forno de Micro-ondas Domestico	20
4.3.5. Síntese dos 1,2,4-oxadiázois-3,5- dissubstituidos	21
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
7. REFERÊNCIAS	40
8. APÊNDICE	48

1. INTRODUÇÃO

As δ -Lactonas α,β -insaturadas são exemplos de compostos que apresentam uma gama de aplicações no campo medicinal (BARROS et al., 2014; OLIVEIRA et al. 2011). Dentre os vários exemplos de lactonas, uma que vem se destacando é a Goniotalamina que apresenta uma boa atividade antiproliferativa contra uma variedade de linhagens de células cancerígenas, tais como: carcinoma de mama, leucemia, pulmão, fígado, rim e próstata (AL-QUBAISI et al., 2011; CHIU et al., 2011; DE FÁTIMA et al.,2006; DE FÁTIMA et al.,2005). Segundo estudos científicos, tal atividade da Goniotalamina é atribuída à presença em sua estrutura da dupla ligação com geometria *E*, do anel aromático ligado a essa dupla ligação e da insaturação α,β -carbonila (sistema enônico) que se ligam em sítios específicos das células cancerosas (Figura 1) (BARCELOS, 2012).



Figura 1. Estrutura da Goniotalamina e seus sítios reativos.

É interessante destacar que a incorporação ou substituição de um sítio reativo da Goniotalamina por um anel heterocíclico, em especial o 1,2,4-oxadiazol, pode fornecer um aumento da afinidade do tipo ligante-receptor, o que implicaria em um quimioterápico mais potente. Isto é baseado no fato da literatura relata a atividade antiproliferativa de vários 1,2,4-oxadiázois 3,5-dissubstituídos (Figura 2) (ZHANG et al., 2005; CARBONE et al.,2011; VUJASINOVIC et al.,2012).

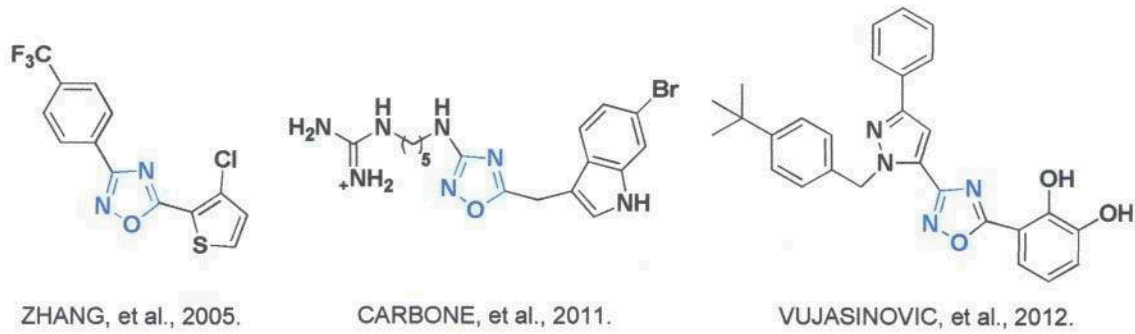


Figura 2. Exemplos de 1,2,4-oxadíazóis 3,5-dissubstituídos com atividade antitumoral.

Levando em consideração todos os sítios reativos do produto natural Goniotalamina e da possibilidade de potencializar sua atividade quimioterápica pela adição de um anel heterocíclico, a proposta do projeto consisti em sintetizar novos compostos que apresentem uma arquitetura molecular semelhante a da Goniotalamina, que venham mimetizar os efeitos desse produto natural através da substituição do sítio de insaturação α,β -carbonila por um anel 1,2,4-oxadizólico (Figura 3).

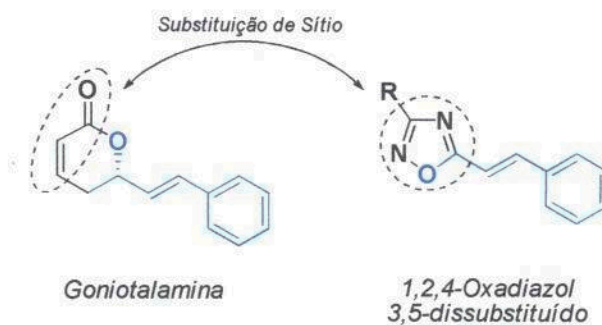


Figura 3. Substituição do sítio de insaturação α,β -carbonila da Goniotalamina.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O trabalho tem como principal objetivo sintetizar e caracterizar novos 1,2,4-oxadiázois 3,5-dissubstituídos que apresentem arquitetura molecular semelhante ao produto natural Goniotolamina e posteriormente avaliar sua atividade citotóxica contra larvas da *Artemia Salina* Leach.

2.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar e caracterizar o (*E*)-cinamato de etila preparado a partir do esterificação do ácido (*E*)-cinâmico;
- Sintetizar e caracterizar as aril-amidoximas preparadas a partir de diferentes aril-nitrilas funcionalizadas;
- Otimizar as condições reacionais da síntese dos 1,2,4-oxadiázois 3,5-dissubstituídos utilizando como substratos modelos a benzamidoxima e o (*E*)-cinamato de etila;
- Avaliar o rendimento e o tempo reacional na síntese dos 1,2,4-oxadiázois 3,5-dissubstituídos utilizando o método clássico (sistema sob-refluxo) e a irradiação de micro-ondas;
- Caracterizar por diferentes métodos espectrométricos (CG/EM, IV, RMN ^1H e ^{13}C) os 1,2,4-oxadiázois 3,5-dissubstituídos;

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Lactonas: Goniotalamina

Durante o último século muitas drogas foram desenvolvidas a partir de fontes naturais, particularmente de espécies vegetais, através do desenvolvimento e aperfeiçoamento de diversos métodos de isolamento, identificação e síntese (COSTA, 2012).

Os produtos naturais são utilizados pela humanidade desde tempos imemoriais. A busca por alívio e cura de doenças pela ingestão de ervas e folhas talvez tenha sido uma das primeiras formas de utilização dos produtos naturais. A história do desenvolvimento das civilizações Oriental e Ocidental é rica em exemplos da utilização de recursos naturais na medicina, no controle de pragas e em mecanismos de defesa (VIEGAS JR, BOLZANI, BARREIRO, 2006).

Os produtos naturais constituem uma das principais fontes de drogas efetivas no tratamento do câncer e muitas vezes os compostos não são utilizados tal e qual como são isolados, mas inspiram o desenvolvimento de novos agentes potenciais (COSTA, 2012).

Na natureza é comum a presença de compostos contendo um anel lactona. Isso pode ser justificado pelo fato deste anel apresentar diversas funções, tanto no reino animal quanto em reinos vegetais. No tocante as funções oriundas deste anel no reino vegetal, cabe destacar o aroma e sabores de flores e frutos, já no reino animal as lactonas estão presentes na estrutura dos feromônios de insetos (WZOREK, et al.,2013). Temos como exemplo de feromônios sexuais da broca do milho (*Macrocentrus grandis*) abelha do pau (*Xylocopa hirutissima*) e o componente do feromônio de reconhecimento da formiga (*Solenopsis invicta*). (BOCKELMANN, 1995)

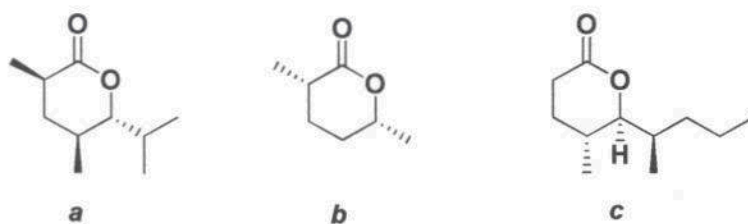


Figura 4. Feromônios sexuais: a - Do milho; b - Da abelha do pau; c - Da Formiga.

Além disso, uma grande quantidade de compostos que apresenta em sua estrutura o anel lactona possuem sabores e fragrâncias característicos, além de poderem ser encontrados em produtos alimentares como, por exemplo, em bebidas alcoólicas. (WZOREK et al.,2013)

A literatura relata inúmeras funções biológicas e farmacológicas das lactonas tais como: vasodilatador, inibidor de fator ribonucleotidio redutase, e anti-inflamatório (PEREIRA, 2011).

Levando em consideração as variadas funções que as lactonas apresentam e suas diversificadas atividades biológicas já relatadas, sendo esta uma molécula fortemente presente na natureza, as lactonas também podem ser encontrados no gênero *Goniothalamus*.

O gênero *Goniothalamus* (Annonaceae) compreende cerca de 115 espécies de arbustos e árvores (JEWERS et al., 1972), estudos fitoquímicos realizados neste gênero *Goniothalamus* resultaram no isolamento e caracterização de diversos compostos com uma variedade de atividades biológica. Neste gênero foram relatadas um grupo de compostos conhecidos por estiril lactonas (DE FATIMA et al.,2005). As estiril lactonas são compostos de baixo peso molecular que compreendem um grupo de metabólitos secundários (COSTA, 2012).

A (*R*)-Gonotiolamina (Figura 5) foi a primeira estiril lactona encontrada dentro da família Annonaceae (DE FATIMA et al.,2005) e é considerada estruturalmente a mais simples estiril lactona, cuja forma natural tem configuração (*R*) (COSTA, 2012).

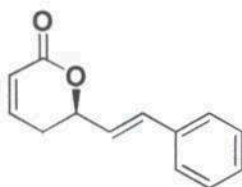


Figura 5. Estrutura (*R*)-Gonotiolamina.

A atividade citotóxica da (*R*)-Gonotiolamina está possivelmente associada à sua ação como aceptor de Michael frente a biomoléculas com sítios nucleofílicos como resíduos de lisina, serina, treonina, tirosina ou cisteína (COSTA, 2012).

3.2. Aspectos gerais 1,2,4-oxadiázois 3,5-dissubstituídos

Os 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos são heterocíclicos rígidos de cinco membros constituídos por um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio e carbono (Figura 6). Este anel heterocíclico apesar de apresentar duas duplas ligações alternadas exibe baixa aromaticidade (PACE, PIERRO, 2009; CLAPP, 1976), sendo mais bem definido como sistema insaturado.

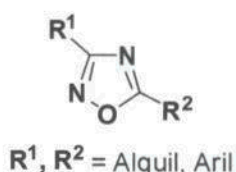


Figura 6. Estrutura do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído.

A nomenclatura dos oxadiázóis é feita a partir da numeração do anel heterocíclico por meio da designação dos heteroátomos, onde o oxigênio recebera o menor numero possível, seguido pelos nitrogênios e depois acrescenta-se a palavra oxadiazol (BEZERRA, 2007).

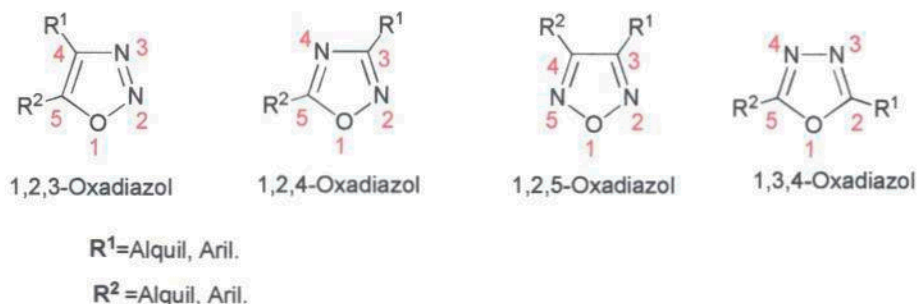


Figura 7. Nomenclatura dos oxadiázóis.

Dependendo da forma em que os átomos de nitrogênio estão organizados no anel oxadiazólico, os grupos alquila e/ou arila podem ser numerados de três formas distintas levando aos oxadiázóis dissubstituídos (Figura 8) (FREITAS et al., 2012).



Figura 8. Isômeros do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído.

Do ponto de vista físico-químico o anel oxadiazólico apresenta uma elevada reatividade, pois os carbonos C-3 e C-5 são sítios eletrofílicos (BUSCEMI et al., 2005; BUSCEMI et al., 2004; BUSCEMI et al., 2002) que dependendo dos substituintes ligados a eles podem aumentar esse caráter; a ligação N-O apresenta labilidade; (BIRD, 1992; BIRD 1985) e os nitrogênios N-2 e N-4 são respectivamente, um sítio ambifílicos (BUSCEMI et al., 2006); além de apresentar um sítio nucleofílico (VOLOVIK, STANINETS, ZEFIROV, 1991) (Figura 9).

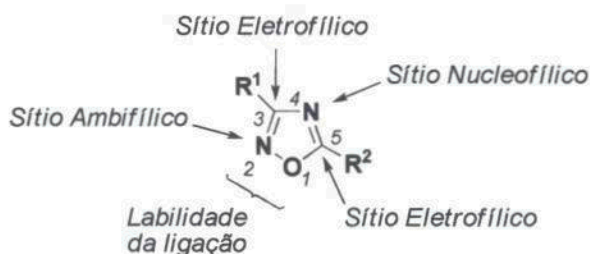


Figura 9. Reatividade do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído.

Durante muito tempo acreditava-se que os 1,2,4-oxadiazóis não estavam presentes em nenhum produto natural e que a os mesmos só podiam ser obtidos sinteticamente. Porém, este cenário modificou-se após isolamento de uma substancia contendo este heterocíclo em um molusco *Phidiana militaris* (Figura 10), esta substância isolada apresentou citotoxicidade alta frente a diversas linhagens celulares tumorais e não tumorais de mamíferos em ensaios *in vitro* (FREITAS et al., 2012).

Esta grande descoberta estimulou a comunidade científica a estudar e propor caminhos para síntese total e modificação estrutural das fidianidinas, a fim de obter estes compostos com altos rendimentos e um menor tempo de reação (FREITAS et al., 2012).

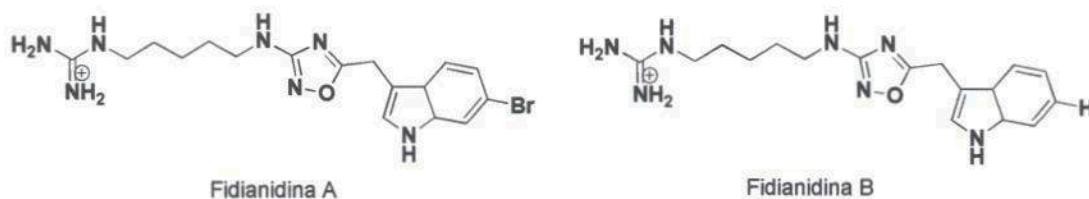


Figura 10. Estrutura das fidianidina A e B.

A preparação do primeiro oxadiazol foi descrita há mais de 130 anos pelos pesquisadores Tiemann e Krüger, que devido a sua semelhança com o anel furânico nomearam de furodiazóis (TIEMANN, KRUGER, 1884). No entanto, apesar da sua síntese acontecer em 1884 à química destes anéis heterocíclicos ficou esquecido pela comunidade científica até o final da década de 50 quando se constatou a tendência peculiar destes anéis oxadiazólicos de sofrerem rearranjos moleculares (PACE, PIERRO, 2009). Cabe ressaltar que outro fato importante que impulsionou a química destes anéis heterocíclicos foi à comercialização de fármacos, na década de 60, que continham em sua arquitetura molecular o anel oxadiazólico, sendo bons exemplos o Libexina e Irrigor que apresentam propriedades antitussígeno e vasodilatadora cororiana, respectivamente (SRIVASTAVA et al.,1999; CARBONE et al., 2011; ISPIKOUDI et al.,2010) (Figura11).

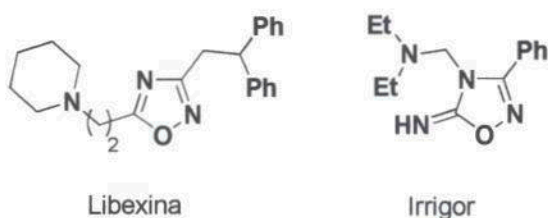


Figura 11. Exemplos de fármacos comercializados contendo o anel oxadiazólico.

No tocante as atividade biológicas e farmacológicas dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos, é possível destacar a atividade antiasmática (PALMER et al. 2006), anti-inflamatória (BEZERRA et al.,2005), antimicrobiana (LEITE et al.,2000), antitumoral (KORYAKOVA et al., 2008), imunossupressora (YAN et al., 2006), neuroprotetora (HUHTINIEMI et al., 2008), entre outras (Figura 12).

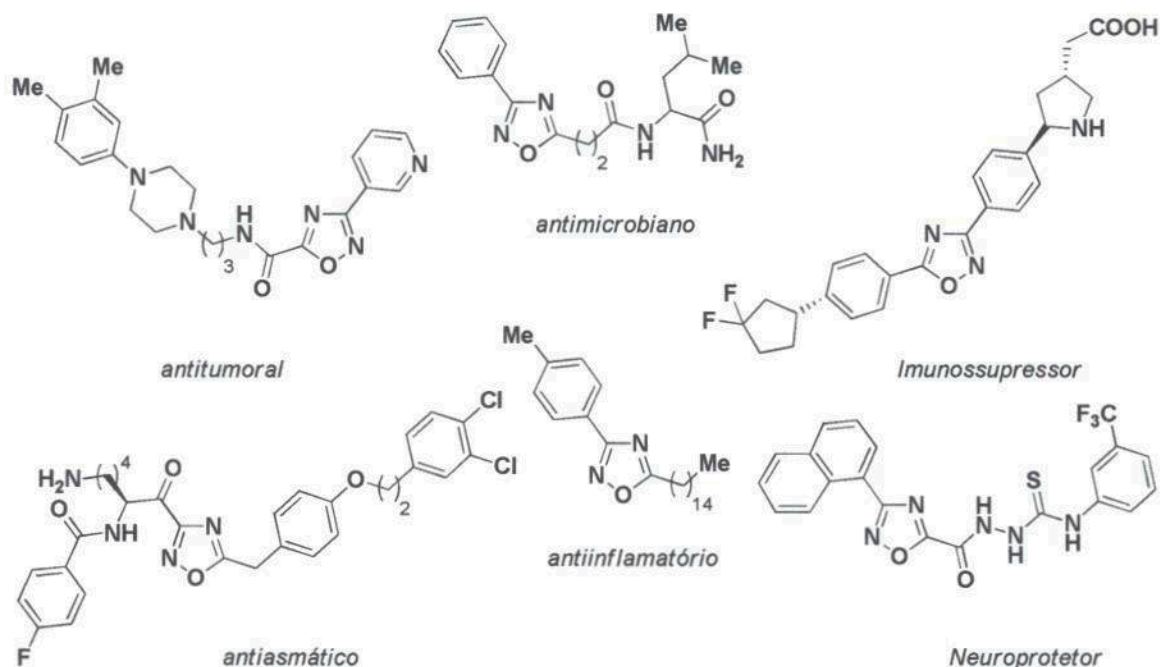


Figura 12. Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos bioativos.

A introdução de anéis oxadiazólicos na área farmacológica ocorreu devido estes compostos apresentarem diversos propósitos. Em alguns casos os oxadiazóis são utilizados com parte essencial do grupo farmacofórico contribuindo de forma direta para que, o ligante possa ligar-se ao sítio ativo alvo mais facilmente (HECK, 2012). Em outros casos os oxadiazóis são utilizados, por serem estruturas planares, no qual implica que os substituintes do anel aromático assumam uma orientação adequada para atuar como moduladores na molécula (GUPTA et al., 2008). Além disso, estes heterocíclicos podem atuar como substitutos carbonílicos contendo compostos tais como carbamatos, amidas e ésteres (OHMOTO et al., 2000).

Outro atributo interessante dos 1,2,4-oxadiazóis é o fato de possuírem características lipofílicas resultando em um impacto significativo no que se refere a biodisponibilidade oral. Compostos lipofílicos são metabolizados rapidamente consequentemente apresentam uma baixa solubilidade e absorção oral. Esta característica lipofílica pode ser reduzida por meio da inserção de átomos polares em sua molécula favorecendo sua solubilidade e facilitando sua retenção e afinidade pelo sítio ativo (HECK, 2012).

Outra aplicação dos 1,2,4-oxadiazóis é na área agrícola. Alguns derivados oxadiazólicos apresentaram boa atividade acaricida, inseticida e fungicida (FREITAS

et al., 2012). Neves e colaboradores (2009) relataram a atividade larvicida do composto, na figura 13, contra larvas L4 de *Aedes aegypti*.

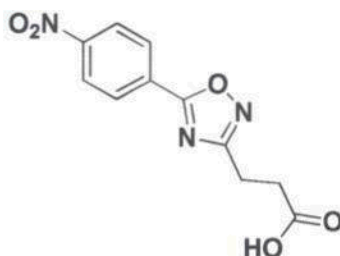


Figura 13. Composto que apresenta atividade larvicida.

A literatura também relata a aplicação dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos na química de materiais como na síntese de cristais líquidos que apresentam alto valor agregado (Figura 14) (PARRA et al., 2006; SHANKER et al., 2012), além de poderem ser usados como acaricida, inseticida e fungicida.

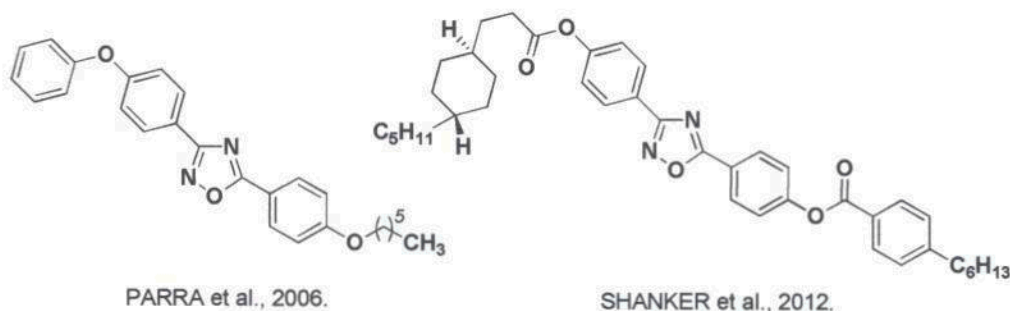
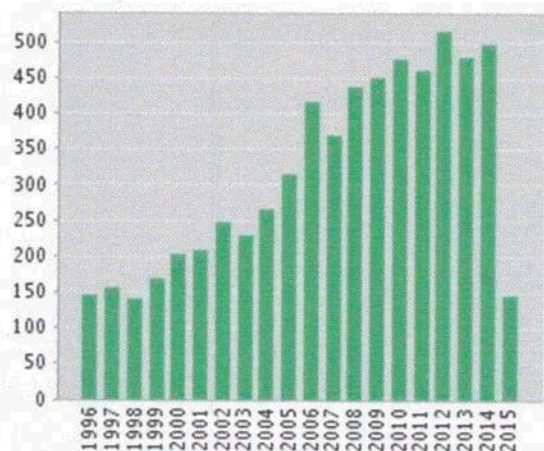
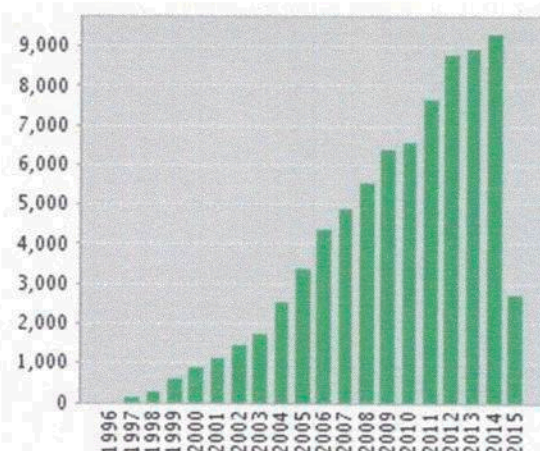


Figura 14. Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos com propriedades líquido-cristalina.

Devido a essa gama de aplicações dos oxadiázois nos últimos vinte anos o número de artigos e citações envolvendo estes anéis heterocíclicos só fazem crescer conforme mostra a Figura 15 (WEB OF SCIENCE, 2015).



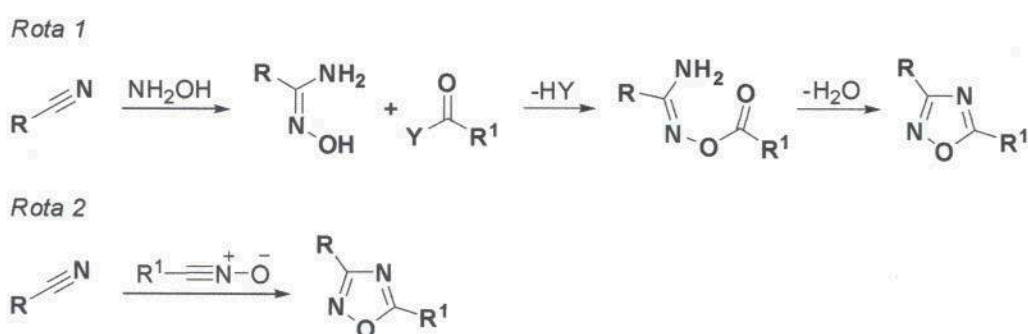
(A)



(B)

Figura 15. (A) Número de artigos publicados e (B) Número de citações sobre oxadiazóis entre 1995 até 2014.

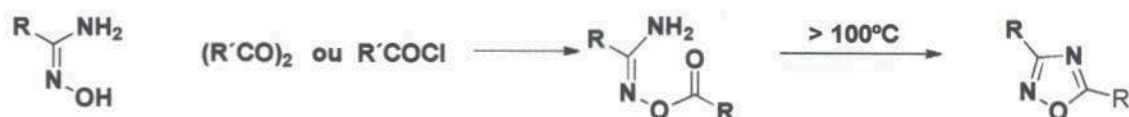
Atualmente, existem várias estratégias sintéticas para a preparação dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos (PICCIONELLO et al.,2012; BRETANHA et al.,2011; ROSTAMIZADEH et al.,2010; DU et al., 2007; WANG et al., 2005). De maneira geral, estas metodologias de síntese estão baseadas em duas rotas sintéticas distintas, ou seja, envolvendo a formação da O-acilamidoxima seguida de desidratação (Rota 1, Esquema 1) ou envolvendo a cicloadição 1,3-dipolar (Rota 2, Esquema 1) (PACE, PIERRO, 2009).



Esquema 1. Rotas sintéticas dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos

A metodologia clássica envolve a formação da O-acilamidoxima seguida de condensação intramolecular com eliminação de água, a etapa-chave é a formação do intermediário O-acilamidoxima (BEZERRA, 2007), onde os agentes de acila mais utilizados são cloretos de ácidos, anidridos, ésteres e ácidos carboxílicos (Esquema

2). Contudo, quando são utilizados ácidos carboxílicos nesta reação é necessário o emprego de reagentes ativadores de carbonila, tais como: dicicloexilcarbodiimida (DCC), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) ou 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) (FREITAS et al.,2012).

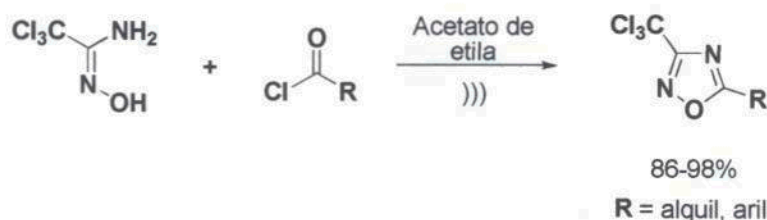


R,R' = Alquila ou Arila

Esquema 2. Rota sintética dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos

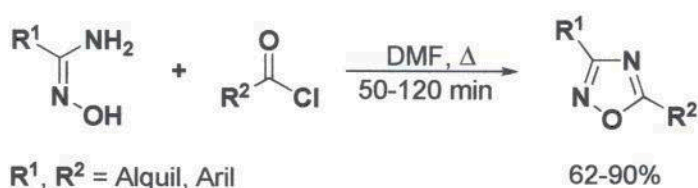
Na etapa de ciclização, as *O*-acilamidoximas são tratadas com bases, por exemplo, o hidreto de sódio (NaH) ou acetato de sódio (NaOEt), a temperatura ambiente, com o uso de altas temperaturas ou com a piridina em refluxo. Em temperatura ambiente temos o uso do fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) como agente promovedor da ciclodesidratação das *O*-acilamidoximas. (BEZERRA, 2007)

Cabe salientar que diferentes formas de energia já foram empregadas para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis (PICCIONELLO et al.,2012; BRETANHA et al.,2011; ROSTAMIZADEH et al.,2010; DU et al., 2007; WANG et al., 2005), sendo uma delas a irradiação de ultrassom. Neste sentido, Bretanha e colaboradores (2011), relataram a síntese de vários 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos a partir da tricloroacetoamidoxina e diferentes cloretos de acila, utilizando acetato de etila como solvente sob a irradiação do ultrassom (Esquema 3). Os compostos desejados foram obtidos em excelentes rendimentos após um tempo de 15 minutos de reação.



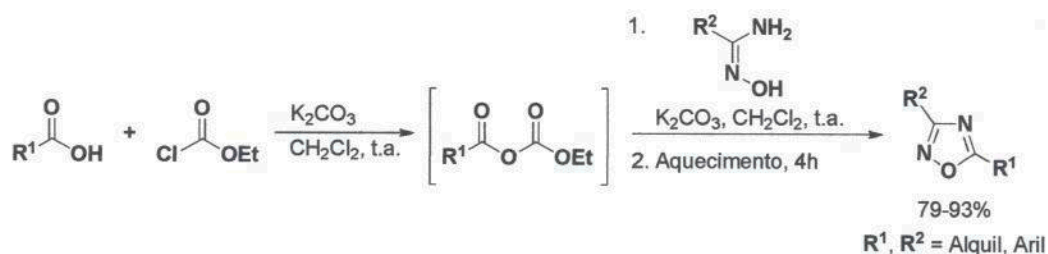
Esquema 3. Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos por irradiação de ultrassom.

Mais recentemente, em 2014, os pesquisadores Movassagh e Talebsereshki relataram a síntese destes anéis heterocíclicos utilizando uma estratégia *one-pot*. Em sua metodologia as (aril e alquil)-nitrilas foram convertidas sob-refluxo em suas respectivas (aril e alquil)-amidoximas seguindo da adição do cloreto ácido apropriado, levando assim, em um mesmo aparato reacional aos 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos (Esquema 4). Cabe ressaltar que apesar dos pesquisadores utilizarem o sistema tradicional (sistema de refluxo) eles obtiveram esses compostos em bons rendimentos e com tempos reacionais que variaram de 50 a 120 min.



Esquema 4. Síntese dos 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos *one-pot*.

É interessante destacar que além da utilização de ésteres, cloreto de ácido e aldeídos na síntese dos 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos, os ácidos carboxílicos também podem ser empregados apesar de sua baixa reatividade. Neste sentido, o grupo do pesquisador Srivastava publicou em 2009 a síntese destes anéis heterocíclicos partindo de diferentes ácidos carboxílicos e aril-amidoximas (NEVES, 2009). Sua proposta apresentou como ideia central a formação *in situ* da função anidrido, mediada pela reação entre o ácido carboxílico e o cloformiato de etila. Devido os anidridos formados apresentarem maiores reatividades quando comparados com os ácidos carboxílicos correspondentes o ataque nucleofílico das aril-amidoximas era favorecido levando aos 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos em bons rendimentos após 4 horas de reação (Esquema 5).



Esquema 5. Síntese dos 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos mediada por cloformiato de etila.

3.3. Utilização da Irradiação das Micro-ondas na Síntese Orgânica

A ciência química desempenha um papel importante de manter e melhorar a qualidade de vida por meio de suas especificidades, visando diminuir os danos causados ao meio ambiente. Esta preocupação com o meio ambiente desencadeou os debates e fóruns sobre desenvolvimento sustentável.

Levando em consideração estas preocupações ambientais, atualmente existe uma busca constante por processos que englobem os princípios da química verde, a qual visa o desenvolvimento e aplicação de produtos ou processos químicos com finalidade de reduzir ou eliminar o uso e geração de substâncias tóxicas (CLARK, 1999).

A utilização da irradiação das micro-ondas como fonte de aquecimento nas reações químicas apresenta inúmeras vantagens diante dos métodos de aquecimentos tradicionais, uma vez que, este reduz drasticamente o tempo reacional, diminui o número de reações colaterais indesejáveis e podem consequentemente aumentar os rendimentos reacionais.

A radiação das micro-ondas é um tipo de energia eletromagnética, que apresenta frequência de 300 a 300.000 MHz e que corresponde a comprimentos de onda de 1 mm a 1 m. A região de micro-ondas situa-se entre a região de infravermelho e ondas de rádio no espectro eletromagnético (Figura 16) (SANSEVERINO, 2002).

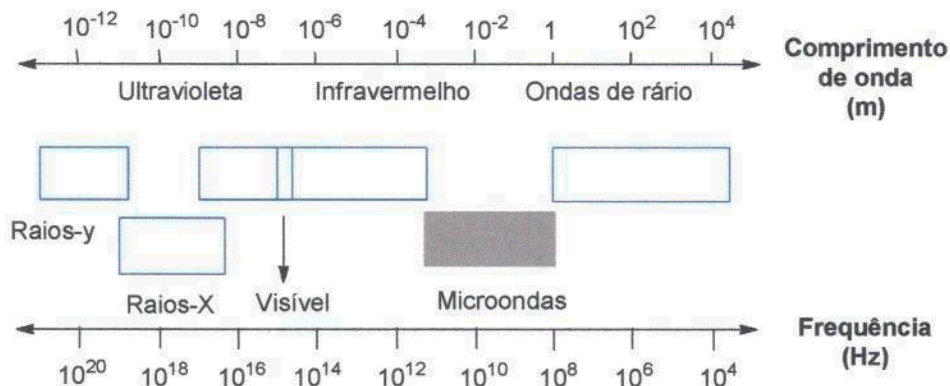
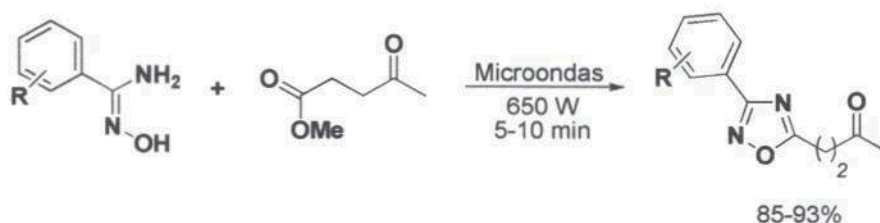


Figura 16. Localização da região de micro-ondas no espectro eletromagnético.

O aquecimento de um material por irradiação com micro-ondas se dá devido à interação da onda eletromagnética com o dipolo elétrico da molécula, divergindo do aquecimento convencional (seja a gás ou elétrico) o qual ocorre por condução, irradiação e convecção (ROSINI, NASCENTES, NÓBREGA, 2004).

O processo de aquecimento por irradiação de micro-ondas ocorre através de dois mecanismos principais para a transformação de energia eletromagnética em calor. O primeiro deles é chamado rotação de dipolo, e relaciona-se com o alinhamento das moléculas (que tem dipolos permanentes ou induzidos) com o campo elétrico aplicado. Quando o campo é removido as moléculas voltam a um estado desordenado, e a energia que foi absorvida para esta orientação nestes dipolos é dissipada na forma de calor. Como o campo elétrico na frequência de 2,45GHz oscila (muda de sinal) $4,9 \times 10^9$ vezes por segundo, ocorre um pronto aquecimento destas moléculas (SANSEVERINO, 2002).

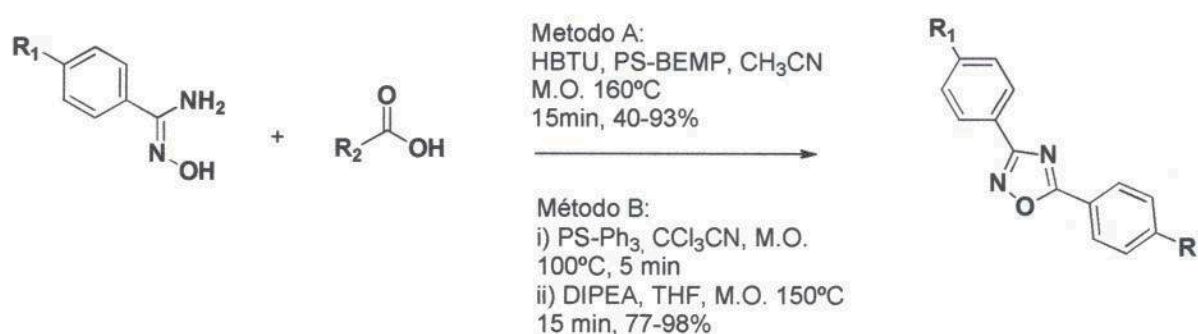
Em busca de novas metodologias na síntese dos 1,2,4-oxadiázóis, a literatura retrata o uso da irradiação de micro-ondas para obtenção destes compostos. Um dos pioneiros nesta técnica foi Srivastava, o qual relatou uma síntese rápida e eficiente desses compostos (FREITAS et al., 2012). Neste trabalho, Srivastava e colaboradores sintetizaram uma série de 1,2,4-oxadiázóis utilizando o forno de micro-ondas doméstico, onde os autores obtiveram estes anéis heterocíclicos em excelentes rendimentos (85-93%) com tempos reacionais que variaram de 5-10 minutos. Nesta metodologia que segue a rota 1 (Esquema 6) os autores salientam que utilizando essa forma de energia houve uma redução de mais de 100 vezes no tempo reacional quando comparado com o método clássico utilizando um sistema sob refluxo.



Esquema 6. Síntese dos 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos utilizando micro-ondas doméstico.

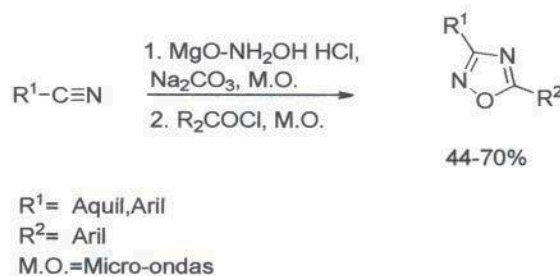
Foi proposto por Wang e colaboradores (2005) a síntese de 1,2,4-oxadiázóis utilizando um suporte polimérico sob irradiação de micro-ondas. Os substratos

modelos foram ácidos carboxílicos e amidoximas sob duas rotas sintéticas diferentes (Esquema 7). Na primeira rota utilizou o hexafluorofosfato de benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HBTU), poliestireno-2-*tert*butilimina- 2 dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (PS-BEMP), em acetonitrila, a 160°C, sob irradiação de micro-ondas. A segunda rota sintética foi dividida em duas etapas: na primeira etapa, utilizou-se poliestireno-trifenil (PS-Ph3) e tricloroacetonitrila, a uma temperatura de 100°C, também sob irradiação de micro-ondas, com finalidade de converter o ácido em cloreto.



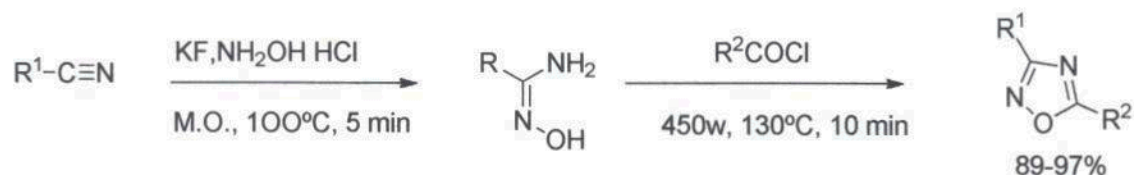
Esquema 7. Síntese dos 1,2,4-oxadiázois em suporte polimérico.

Kaboundi e Saadati (2007) relataram uma metodologia *one-pot* para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis utilizando nitrilas, carbonato de sódio e cloridrato de hidroxilamina em suporte de óxido magnésio. Em seguida, o cloreto de acila é adicionado e a reação ocorre sob irradiação de micro-ondas sem o uso de solventes (Esquema 8). Esta proposta levou aos produtos desejados em curto tempo de reacional, bons rendimentos em condições suaves.



Esquema 8. Síntese dos 1,2,4-oxadiázois 3,5-dissubstituídos utilizando hidroxilamina em suporte de magnésio.

Foi proposto por Rostamizadeh e colaboradores (2010) o uso de suporte sólido na síntese de 1,2,4-oxadiazóis sob irradiação de micro-ondas, onde o fluoreto de potássio foi utilizado como suporte sólido, em substituição ao óxido de magnésio (Esquema 9). Segundo os autores a utilização do fluoreto de potássio apresentou diversas vantagens, tais como: facilidade de separação dos produtos finais e alto rendimento dos produtos obtidos.



Esquema 9. Síntese one-pote dos 1,2,4-oxadiazóis.

Adicionalmente, neste trabalho de Rostamizadeh e colaboradores (2010), no qual houve a aplicação de suportes sólidos inorgânicos como catalisadores permitiram o desenvolvimento de reações livres de solventes, o que levou a uma maior seletividade, condições mais brandas, e um procedimento experimental mais fácil. Esses reagentes não só simplificam processos de purificação, mas também ajudam a prevenir a liberação de resíduos de reação para o meio ambiente (ROSTAMIZADEH et al., 2010).

4. SEÇÃO EXPERIMENTAL

4.1. Locais da pesquisa

Os processos de síntese, purificação de todos os compostos foram realizados no Laboratório de Síntese Orgânica (LASO), localizado no Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité. Já os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C), os espectros de infravermelho (IV) das substâncias avaliadas foram realizados na Central Analítica da Universidade Federal do Pernambuco – Campus Recife.

4.2. Materiais e equipamentos

4.2.1. Síntese e purificação

Os solventes a serem utilizados foram destilados de acordo com a metodologia descrito na literatura (PERRIN, AMAREGO, 1996). Nos casos dos solventes: hexano e acetato de etila foram destilados por meio da destilação fracionada em um sistema de coluna de Vigreux.

Para o acompanhamento das reações, foi empregada a cromatografia em camada delgada (CCD) com diferentes sistemas. Os solventes das soluções contendo os compostos foram evaporados em um rotaevaporador conectado a uma bomba de vácuo New Pums Sparmaz.

Os oxadiazóis foram sintetizados no forno de micro-ondas doméstico da marca Consul, 220 V, 20L, potência máxima de 1100W e operado sob uma frequência de 2450 MHz.

4.2.2. Caracterização

Para caracterização dos compostos foi utilizado um espectrômetro Varian URMNS de 400 MHz e 300 MHz para obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) e os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em

um espectrofotômetro de IV com Transformada de Fourier no instrumento Bruker Modelo IFS66.

4.3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.3.1. Síntese do (*E*)-cinamato de etila

Em um balão de fundo redondo de 125 mL foram adicionados em 50 mL de etanol seco, o ácido (*E*)-cinâmico, **1**, (4,44g; 30 mmol) e ácido sulfúrico (0,16 mL, 3 mmol). A este balão foi acoplado um sistema de refluxo, e a mistura reacional foi deixada sob agitação e aquecimento por 24h. A reação foi monitorada através da cromatografia de camada delgada (CCD). Após esse tempo, a mistura reacional foi vertida para um funil de separação e 100 mL acetato de etila foram adicionados, em seguida a mistura foi lavada com água destilada (3 x 30 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 30 mL). A fase orgânica foi então seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, levando ao composto **2**. O composto **2** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando um sistema eluente hexano:acetato de etila (97,5:2,5).

4.3.2. Síntese das Aril-amidoximas

Em um béquer de 50 mL foi adicionada a nitrila (10 mmol) em 10 mL de etanol. Em outro béquer de 50 mL foram adicionados carbonato de sódio (1,33 g; 12,5 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (1,74 g; 25 mmol) em 10 mL de água. A mistura contida nos dois béqueres foram adicionadas em um balão de fundo redondo de 125 mL. Em seguida, a mistura reacional foi deixada sob agitação a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD). Após o término da reação, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, onde foi adicionado 20 mL de acetato de etila e 20 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio e, em seguida, a mistura foi agitada formando uma solução bifásica. A água foi removida e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida visando concentrar o produto de reação. A purificação dos compostos foi realizada por cristalização, usando como solventes, clorofórmio e hexano.

4.3.3. Padronização do forno de Micro-ondas Domestico

Em um becker pesou-se 4g do sal de cloreto de cobalto (II), em seguida o mesmo foi dissolvido em água deionizada e transferida quantitativamente, para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com água deionizada. Recortou-se o papel absorvente com o mesmo diâmetro da parte interna do micro-onda. Esse papel foi embebido com a solução de CoCl_2 4% m/v. Colocou-se o papel embebido no forno e irradiou-se à potência máxima por 3 min. Retirou-se o prato e observaram-se os pontos de maior irradiação.

4.3.4. Determinação da potência real do forno de Micro-ondas doméstico

Colocou-se 1000 mL de água em um Becker de polipropileno e com o auxílio de um termômetro digital mediu-se a temperatura inicial da água, em seguida o Becker com água foi posto na posição de maior irradiação no forno de micro-ondas e irradiada por 120 s à potência máxima. Após o término do aquecimento, a temperatura final da água foi rapidamente medida.

Posteriormente a variação de temperatura foi posto na seguinte fórmula, para encontrar a potência real do forno.

$$\text{Potencia real} = \frac{K \cdot C_p \cdot \Delta T \cdot m}{t}$$

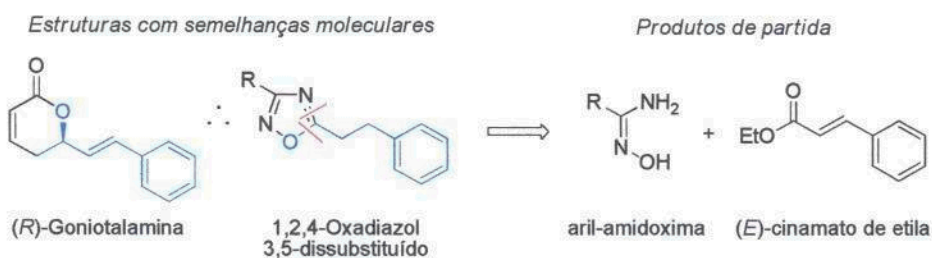
A massa de água destilada utilizada nos experimento foi de 1000 g, a capacidade calorífica da água (C_p) à 25°C é de 0,9997 cal. $\text{g}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$; K é o fator de conversão: cal e W e equivale a 4,184W.s.cal⁻¹ por fim ΔT é a variação de temperatura no período de tempo t dado em (s).

4.3.5. Síntese dos 1,2,4-oxadiázóis-3,5- dissustituídos

Em uma cápsula de material cerâmico (CHIAROTTI B-25), foram adicionados o carbonato de potássio (103,65 mg; 0,75 mmol), o (*E*)-cinamato de etila **2** (176 mg; 1 mmol), as aril-amidoximas **4a-f** (136 mg; 1,5 mmol) e uma gota de dimetilformamida. A mistura então foi homogeneizada com um bastão de vidro e levada para o forno de micro-ondas na potência de 100% (620 W). A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD). Após o término da reação, a mistura reacional foi filtrada utilizando acetato de etila á quente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e os produtos de reação **5a-f** foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando um sistema eluente hexano:acetato de etila (97:3).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

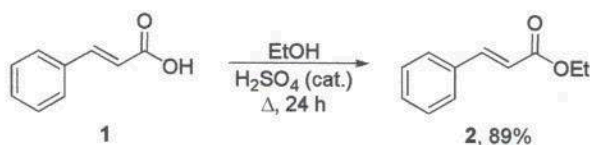
Visando a síntese 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissustituídos com arquitetura molecular semelhante ao produto natural (*R*)-Goniotalamina (Figura 1), o trabalho foi iniciado com a síntese dos produtos de partidas (também denominados de equivalentes sintéticos) obtidos através da análise retrossintética esboçada no esquema 10.



Esquema 10. Análise retrossintética do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissustituídos.

A partir do estudo retrossintético do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissustituídos (Esquema 1) verifica-se que os equivalentes sintéticos provenientes da desconexão das ligações C-O e N=C do são as aril-amidoximas e o (*E*)-cinamato de etila. Com base nesta informação, o trabalho foi iniciado com a síntese do (*E*)-cinamato de etila

(2) a partir da reação de esterificação do ácido (*E*)-cinâmico (1) em meio etanólico (Esquema 11), através da metodologia proposta por Barros e colaboradores (2014).



Esquema 11. Síntese do (*E*)-cinamato de etila (2).

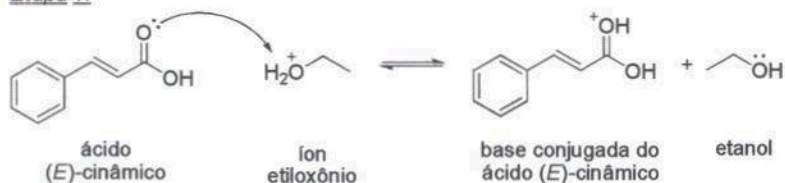
O composto **2** foi obtido com 89% de rendimento na forma de um líquido viscoso amarelado após 24 h de reação. Vale ressaltar que o composto **2** foi obtido através da reação de esterificação por catálise ácida empregando o ácido sulfúrico. Nesta esterificação a função do ácido sulfúrico foi catalisar a reação, deslocando o equilíbrio no sentido dos produtos através da seguinte proposta mecanística:

- ✓ **Etapa 1.** Inicialmente o par eletrônico do oxigênio carbonílico captura um próton do íon etiloxônio formado pela transferência do próton do ácido sulfúrico para o etanol;
- ✓ **Etapa 2.** Com a protonação do oxigênio carbonílico o caráter positivo do carbono carbonílico aumenta favorecendo o ataque do oxigênio hidroxílico do etanol (espécie nucleofílica) levando a formação do íon tetraédrico;
- ✓ **Etapa 3.** Este íon tetraédrico por sua vez sofre a perda de um próton pelo oxigênio hidroxílico do etanol levando a formação do intermediário tetraédrico em sua forma neutra e do íon etiloxônio;
- ✓ **Etapa 4.** Depois o oxigênio hidroxílico do intermediário tetraédrico neutro captura um próton do íon etiloxônio levando a formação do intermediário tetraédrico com uma hidroxila protonada;
- ✓ **Etapa 5.** Este intermediário por sua vez perde uma molécula de água devido a migração do par de elétrons do oxigênio hidroxílico levando à forma protonada do éster (*E*)-cinamato de etila;
- ✓ **Etapa 6.** Por fim o oxigênio do etanol captura o próton da espécie protonada do éster levando ao éster (*E*)-cinamato de etila (**3**) (Esquema 2).

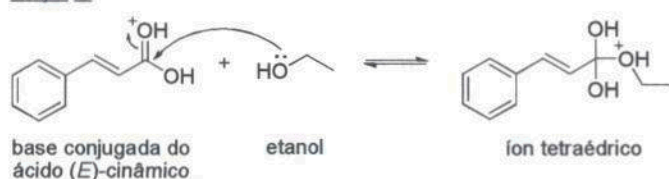
Formação do Ion etiloxônio



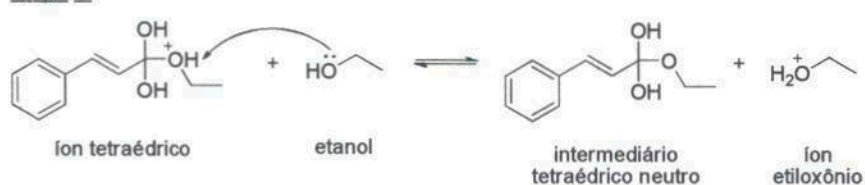
Etapa 1.



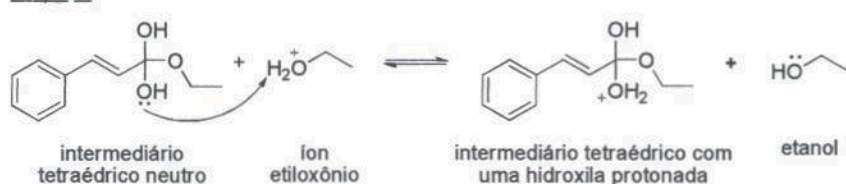
Etapa 2.



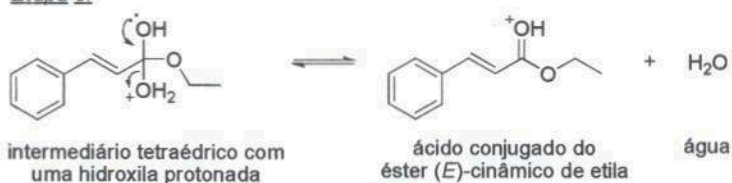
Etapa 3.



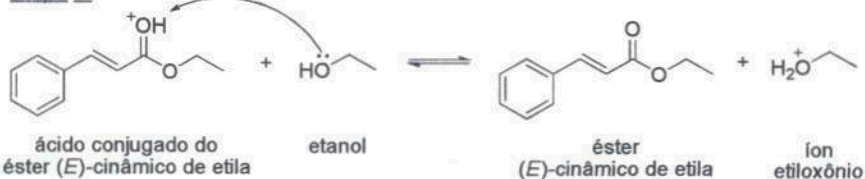
Etapa 4.



Etapa 5.



Etapa 6.



Esquema 12. Proposta mecânica para formação do (E)-cinamato de etila (2).

Uma vez purificado o composto 2, o mesmo foi caracterizado pelos métodos espectroscópicos infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) de

hidrogênio (^1H) e carbono-13 (^{13}C). No tocante a análise do espectro de IV observa-se a ausência da banda larga referente a deformação axial da ligação O-H em aproximadamente 3300 cm^{-1} , indicando a conversão do grupo ácido para éster (Figura 16). Outro ponto importante neste espectro de IV (Figura 16) foi a presença da banda em 1712 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação C=O típica da função éster e da banda 1638 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação C=C. No mais as outras bandas confirmam a estrutura do composto **2**.

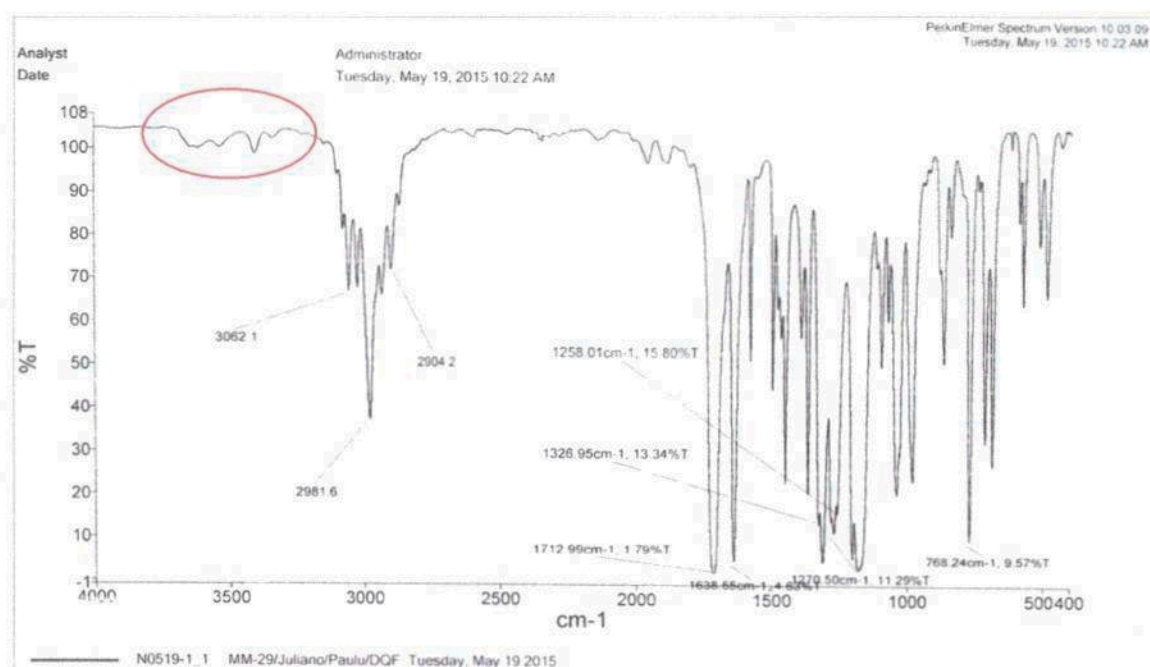


Figura 17. Espectro de IV do composto **2** obtido em pastilha de KBr.

No tocante ao espectro de RMN ^1H do composto **2** verificou-se que os sinais dos hidrogênios estão de acordo com a estrutura proposta, uma vez que, o somatório das integrais sob cada sinal foi igual a doze, ou seja, mesmo número de hidrogênio presentes no composto **2**. Neste espectro observa-se o sinal em 1,35 ppm referente aos hidrogênios H-1 como um tripleto acoplado com os hidrogênios H-2 com uma $J = 7,2\text{ Hz}$. O sinal em 4,28 ppm refere-se aos hidrogênios H-2 que apresentam multiplicidade do tipo quarteto com um $J = 7,2\text{ Hz}$. Os sinais em 6,45 e 7,70 ppm, em campo baixo, referem-se aos hidrogênios H-3 e H-4 que acoplam entre si, fornecendo sinais do tipo dubleto com constante de acoplamento da ordem de 15,6 Hz. O valor de $J = 15,6\text{ Hz}$ implica que a geometria (*E*) da dupla ligação não

sofreu isomerização durante a esterificação. Os multipletos em 7,38-7,40 e 7,52-7,55 ppm referissem aos hidrogênios aromáticos, ou seja H-5, H-6 e H-7 (Figura 17).

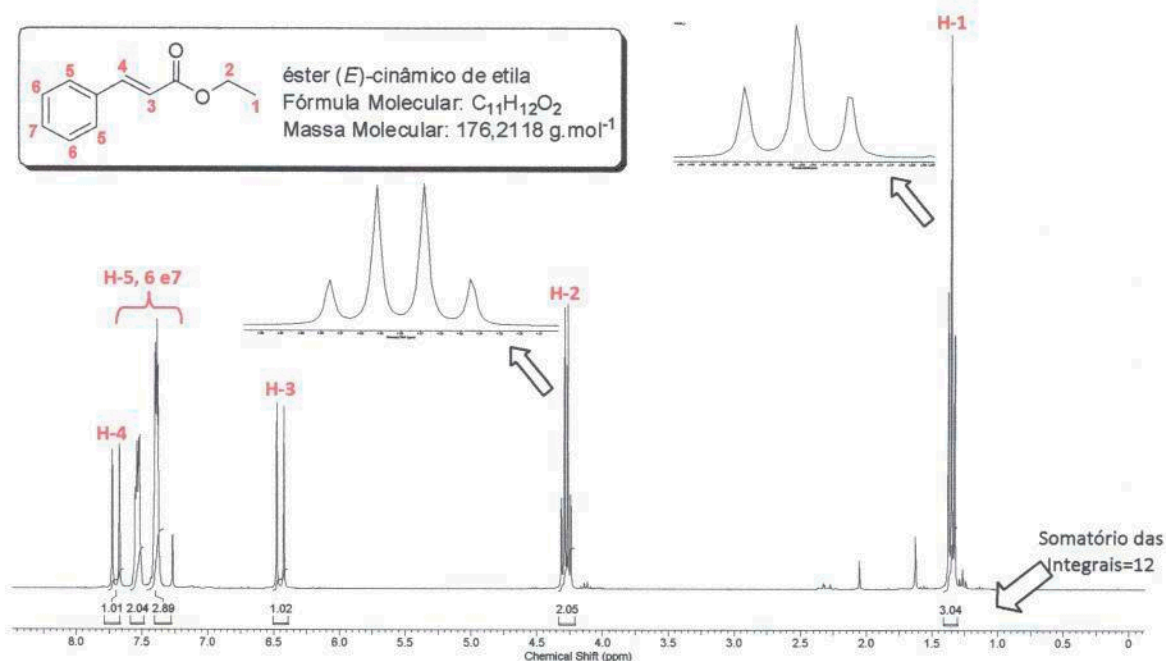


Figura 18. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 2.

Com relação ao espectro RMN ¹³C do composto 2, observa-se apenas nove sinais, indicando que apesar do composto apresentar 11 átomos de carbonos em sua estrutura, apenas 9 deles são carbonos quimicamente diferentes. Os sinais em campo alto 13,9 e 60,1 ppm referem-se aos carbonos C-1 e C-2, o que indica que o ácido (*E*)-cinâmico foi esterificado ao éster (*E*)-cinamato de etila. O sinal mais desblindado em 166,5 ppm refere-se ao carbono carbonílico C-3, e esta posição no espectro deve-se à ligação C=O estar muito polarizada. Os sinais em 117,8 e 144,1 ppm foram atribuídos aos carbonos C-4 e C-5, respectivamente, uma vez que essa desblindagem observa-se no espectro de RMN ¹H. O sinal em 134,0 ppm refere-se ao C-6, pois apresenta um tempo de relaxação longo devido estar totalmente substituído fornecendo um sinal pouco intenso. No mais, apenas com o RMN ¹³C não foi possível identificar de forma inequívoca os carbonos C-7, C-8 e C-9 (Figura 18).

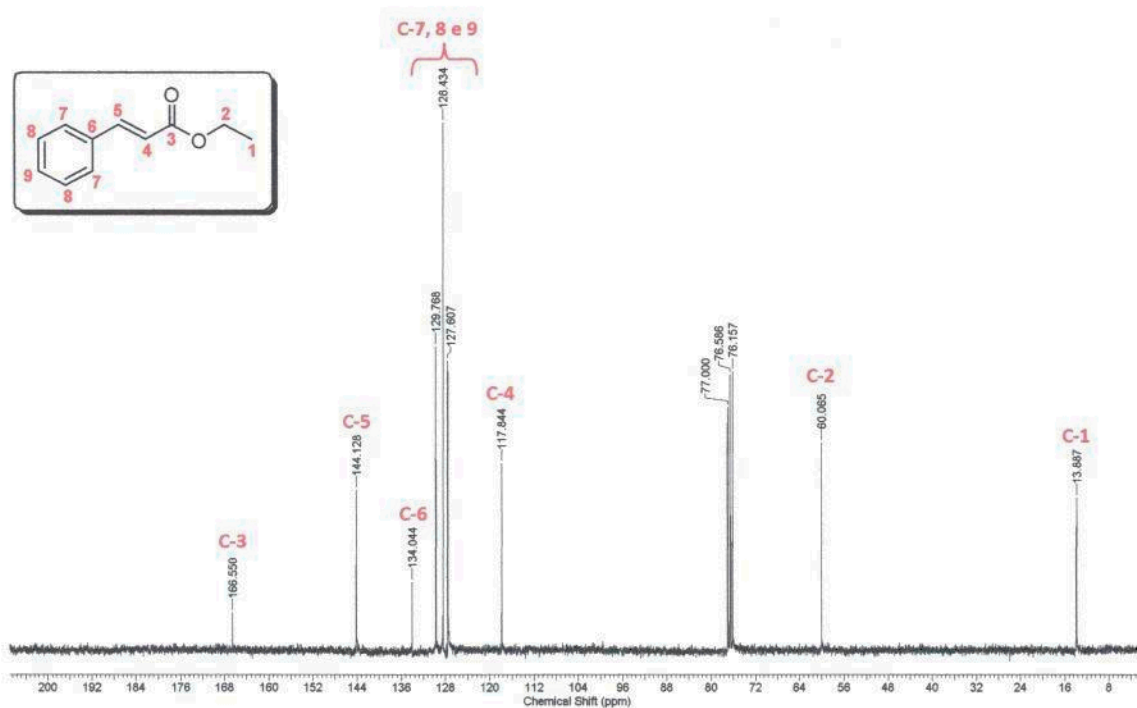
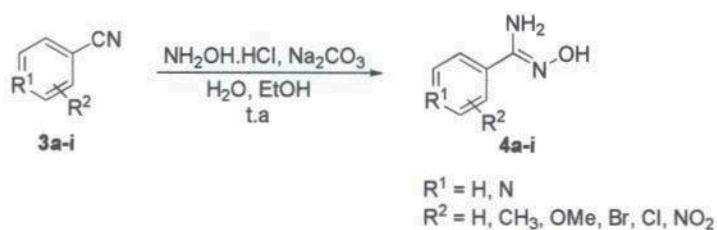


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 2.

Uma vez sintetizado e caracterizado o composto 2, o próximo passo foi sintetizar as aril-amidoximas (4a-i) a partir de diferentes aril-nitrilas (3a-i), por meio da metodologia proposta por Srivastava e colaboradores (2009). Todas as aril-amidoximas (4a-i) foram obtidas na forma de sólidos cristalinos, com rendimentos que variaram de moderado á bom, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Síntese das aril-amidoximas (4a-i) a partir das aril-nitrilas (3a-i).



Experimento	Nitrila	Amidoxima	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	3a	4a	22	76
2	3b	4b	78	35
3	3c	4c	41	58
4	3d	4d	24	72
5	3e	4e	20	47
6	3f	4f	2,3	98
7	3g	4g	48	59
8	3h	4h	24	56
9	3i	4i	24	78

^a Rendimento do produto após recristalização.

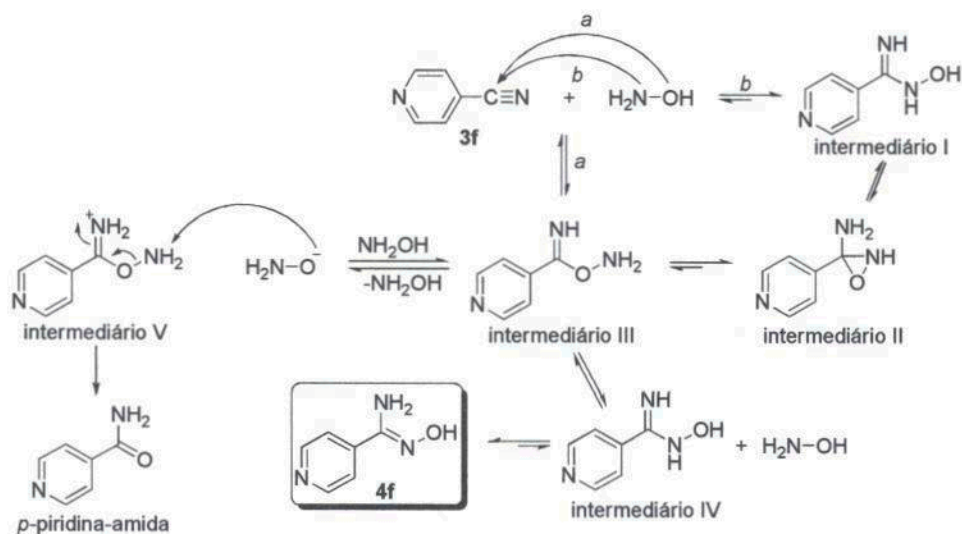
De acordo com a Tabela 1 observa-se que o tempo reacional das aril-amidoximas (4a-i) variou devido ao tipo e a posição do substituinte presente no anel

aromático (Tabela 1, experimentos 2-7), ou seja, quando o substituinte presente no anel estava na posição *orto* (Tabela 1, experimento 2) *o*-metilbenzamidoxima (**4b**) foi obtido só após 72 h de reação requerendo um tempo reacional de 2 a 3 vezes maior, quando comparado respectivamente com as aril-amidoximas contendo o substituinte metila nas posições meta e para (Tabela 1, experimento 3 e 4). Uma provável explicação para isso devesse ao efeito estérico que dificulta a aproximação do nucleófilo (da hidroxilamina) perto do sítio reativo da nitrila (Esquema 4).



Esquema 13. Efeito estérico do substituinte no composto 4b.

Continuando a análise dos resultados presentes na Tabela 1, verifica-se que o tempo de reação para a preparação da *p*-metilbenzamidoxima foi 2 vezes menor quando comparado com a *p*-nitrobenzamidoxima (Tabela 1, experimentos 4 e 7), indicando que fatores eletrônicos também influenciam nesta reação. Neste sentido, a presença de grupos doadores de elétrons, como foi o caso do substituinte metila desativa o sítio reacional, enquanto que o substituinte nitro, que atua como retirador de elétrons ativa o sítio reacional. Adicionalmente, a *p*-piridina-amidoxima (**4f**) foi obtida após 2,3 h de reação indicando que a substituição do átomo de carbono pelo átomo de nitrogênio torna o carbono do grupo nitrila (C≡N) mais suscetível ao ataque da hidroxilamina conforme a proposta mecanística proposta por Srivastava e colaboradores (2009) (Esquema 5).

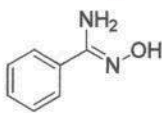
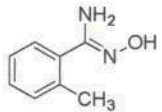
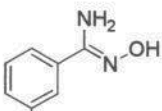
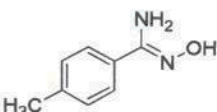
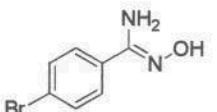
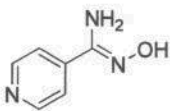
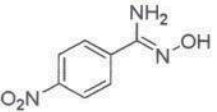


Esquema 14. Proposta mecanística para síntese do composto 4f.

Na proposta mecanística do Esquema 14, Srivastava e colaboradores (2009) propõem que inicialmente o composto **3f** sofre um ataque nucleofílico da hidroxilamina, na qual esse ataque pode ser promovido pelo par de elétrons do átomo de O (via a) ou do N (via b), levando aos intermediários I e III, respectivamente. Ambas as vias "a" e "b" estão em equilíbrio, porém a via "b" tem o equilíbrio mais deslocado para na direção do intermediário I devido a maior estabilidade desta espécie quando comparada com o intermediário III e pelo fato da hidroxilamina está em excesso o que pelo Princípio de Le Chatelier desloca o equilíbrio. Outro fato interessante é que o intermediário III pode sofrer ataque nucleofílico do par de elétrons do átomo de N ligado ao átomo do O levando ao ciclo de três membros, ou seja, intermediário II. O intermediário II está em equilíbrio com o composto III. Uma vez formado o intermediário III, o mesmo pode sofrer ataque intramolecular seguido de um rearranjo alílico da estrutura, levando assim ao composto desejado **4f** (Esquema 18). Adicionalmente, por essa proposta mecanística observa-se que um grande excesso de hidroxilamina favorece a formação da *p*-piridina-amida, um subproduto indesejado.

Todos compostos **4a-g** após a sua síntese foram caracterizados pelas técnicas espectroscópicas IV e RMN ¹H e ¹³C, onde suas informações estão detalhadas na Tabela 2.

Tabela 2. Dados espectroscópicos dos compostos 4a-g.

Compostos	Dados espectroscópicos
 <p>4a</p>	<p>IV (Pastilha de KBr): ν 3453, 361, 3057, 2369, 2293, 1649, 1529, 1387, 927, 691 cm^{-1}.</p> <p>RMN ^1H (DMSO-<i>d</i>6, 400 Mhz): δ 9,63 (s, 1H, OH), 7,69-7,67 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 7,38-7,35 (m, 3H, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 5,80 (s, 2H, NH_2).</p> <p>RMN ^{13}C (DMSO-<i>d</i>6, 100 Mhz): δ 150,8, 133,3, 128,9, 128,1, 125,4.</p>
 <p>4b</p>	<p>IV (Pastilha de KBr): ν 3479, 3362, 2918, 2356, 1655, 1588, 1377, 905, 771 cm^{-1}.</p> <p>RMN ^1H (DMSO-<i>d</i>6, 400 Mhz): δ 9,30 (s, 1H, OH), 7,29-7,26 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 7,22-7,16 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 5,71 (s, 2H, NH_2), 2,35 (s, 3H, CH_3).</p> <p>RMN ^{13}C (DMSO-<i>d</i>6, 100 Mhz): δ 152,3, 136,2, 134,3, 130,1, 128,8, 128,4, 125,3, 19,7.</p>
 <p>4c</p>	<p>IV (Pastilha de KBr): ν 3452, 3349, 3042, 2370, 2278, 1648, 1588, 1386, 933, 894, 707 cm^{-1}.</p> <p>RMN ^1H (DMSO-<i>d</i>6, 400 Mhz): δ 9,57 (s, 1H, OH), 7,50 (sl, 1H, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 7,46 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 7,25 (dd, 1H, $J = 8,0$ e 7,2 Hz, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 7,17 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 5,75 (s, 2H, NH_2), 2,31 (s, 3H, CH_3).</p> <p>RMN ^{13}C (DMSO-<i>d</i>6, 100 Mhz): δ 150,9, 137,1, 133,3, 129,4, 127,9, 125,9, 122,6, 21,0.</p>
 <p>4d</p>	<p>IV (Pastilha de KBr): ν 3499, 3370, 3054, 1918, 1667, 1588, 1391, 937, 825, 751 cm^{-1}.</p> <p>RMN ^1H (DMSO-<i>d</i>6, 400 Mhz): δ 9,52 (s, 1H, OH), 7,56 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 7,16 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 5,73 (s, 2H, NH_2), 2,30 (s, 3H, CH_3).</p> <p>RMN ^{13}C (DMSO-<i>d</i>6, 100 Mhz): δ 150,8, 138,2, 130,5, 128,6, 125,2, 20,8.</p>
 <p>4e</p>	<p>IV (Pastilha de KBr): ν 3474, 3356, 3150, 2361, 1657, 1587, 1388, 919, 835, 740 cm^{-1}.</p> <p>RMN ^1H (DMSO-<i>d</i>6, 400 Mhz): δ 9,73 (s, 1H, OH), 7,62 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 7,56 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 5,85 (s, 2H, NH_2).</p> <p>RMN ^{13}C (DMSO-<i>d</i>6, 100 Mhz): δ 149,9, 132,5, 131,0, 122,1.</p>
 <p>4f</p>	<p>IV (Pastilha de KBr): ν 3459, 3312, 3101, 2464, 2364, 1633, 1599, 1420, 1387, 947, 664 cm^{-1}.</p> <p>RMN ^1H (DMSO-<i>d</i>6, 400 Mhz): δ 10,11 (s, 1H, OH), 8,57 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz, $\text{H}_{\text{heteroaromático}}$), 7,64 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz, $\text{H}_{\text{heteroaromático}}$), 6,01 (s, 2H, NH_2).</p> <p>RMN ^{13}C (DMSO-<i>d</i>6, 100 Mhz): δ 149,7, 148,9, 140,5, 119,6.</p>
 <p>4g</p>	<p>IV (Pastilha de KBr): ν 3463, 3358, 3111, 1662, 1602, 1517, 1341, 927, 864, 704 cm^{-1}.</p> <p>RMN ^1H (DMSO-<i>d</i>6, 400 Mhz): δ 10,13 (s, 1H, OH), 8,22 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 7,94 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, $\text{H}_{\text{aromático}}$), 6,06 (s, 2H, NH_2).</p> <p>RMN ^{13}C (DMSO-<i>d</i>6, 100 Mhz): δ 149,4, 147,4, 139,5, 126,4, 123,3.</p>

Uma vez sintetizado o (*E*)-cinamanto de etila e as aril-amidoximas, partiu-se para a síntese dos 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos, no entanto foi necessário realizar a calibração do forno de micro-ondas utilizando a metodologia proposta por Rosini e colaboradores (2004). Para isso foi utilizada a calibração com uma solução de CoCl_2 (II), que é um método qualitativo, rápido e fácil, no qual se baseia na propriedade física dos sais de colbato (II), em outras palavras, quando hidratados os sais de colbato (II) apresentam uma coloração rosa e após sofrer uma desidratação estes passam para coloração azul. Logo, a perda de moléculas de água da solução de CoCl_2 (II), é fruto de maior irradiação das micro-ondas. Após realizar este mapeamento a área de maior incidência de energia, foi identificado no lado esquerdo do forno de micro-ondas (prato fixo), onde o papel embebido de solução de CoCl_2 (II) com uma coloração rosa, passou para coloração azul intenso, como podemos visualizar na Figura 19.



Figura 20.(a) Papel embebido com solução de CoCl_2 (II); (b) Papel após irradiação das micro-ondas.

Uma vez mapeada a área de maior incidência de energia no forno de micro-ondas, foi realizado um estudo para determinação da potência real do mesmo,

através da metodologia descrita por Souza e colaboradores (2002). Esta metodologia baseia-se na variação da temperatura de 1000g de água na condição de potencia máxima do equipamento, em um intervalo de tempo de 120s.



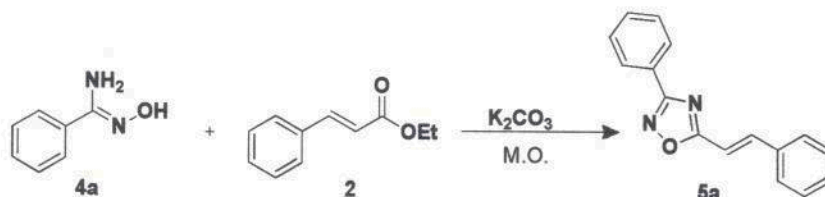
Figura 21. Estudo da potencia real do forno de micro-ondas.

De acordo com a Tabela 3 verifica-se que a potência indicada 620 W pelo fabricante difere da potência real encontrada que foi de 582,16 W.

Tabela 3. Calibração do forno de micro-ondas.

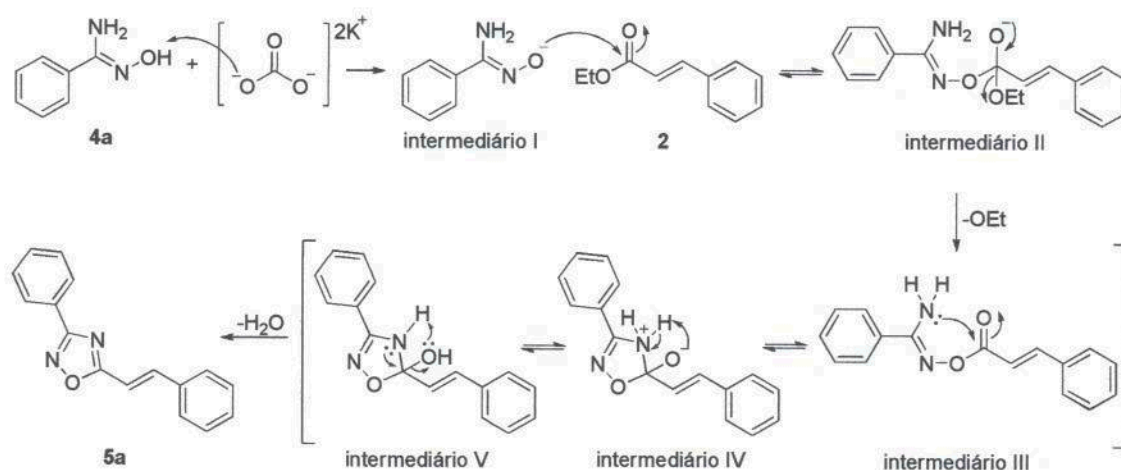
Experimento	t ₁ (°C)	t ₂ (°C)	Potência (w)
1	28,8	45,5	582,16
2	28,8	45,3	575,19
3	29,2	46,1	589,13
Potência média			582,16

Uma vez mapeado o ponto de maior energia no forno de micro-ondas, partiu-se para a síntese do 1,2,4-oxadiázóis-3,5-dissubstituído (**5a**). Nesta etapa, foi utilizado como substrato modelo o composto **4a** (pelo fato deste composto não apresenta substituintes no anel benzênico) e o composto **2**. Utilizando a metodologia proposta por Barros e colaboradores (2014), o composto **5a** foi obtido com um tempo reacional curto de 15 minutos sob a potencia de 100% (620 W) com um rendimento de 65% (Esquema 15).



Esquema 15. Síntese do composto 5a.

No esquema 11, verifica-se que nesta reação de O-acilamidoxima seguida de desidratação há necessidade da utilização de um sal básico, uma vez que este sal irá desprotonar o composto **4a**, tornando-o mais nucleofílico. Após isso o intermediário I, formado *in situ*, ataca o carbono carbonílico do composto **2**, levando ao intermediário II. O intermediário II por sua vez, devido a migração do par eletrônico do oxigênio, restaura sua função carbonila e a eliminação do íon etóxido, levando então ao intermediário III, este por sua vez sofre um ataque proveniente do par eletrônico do nitrogênio levando ao intermediário IV. O intermediário IV está em equilíbrio com o intermediário V, que após aquecimento perde uma molécula de água levando ao composto desejado **5a**.



Esquema 16. Proposta mecanística para síntese da composto 5a.

Uma vez purificado o composto **5a**, o mesmo foi caracterizado pelos métodos espectroscópico infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H) e carbono-13 (^{13}C). No tocante ao espectro de IV deste composto

verifica-se a ausência das bandas típicas do grupo presentes dos compostos de partida, ou seja, dos compostos **2** e **4a** indicando o total consumo desses reagentes e a formação do composto de interesse **5a** (Figura 21).

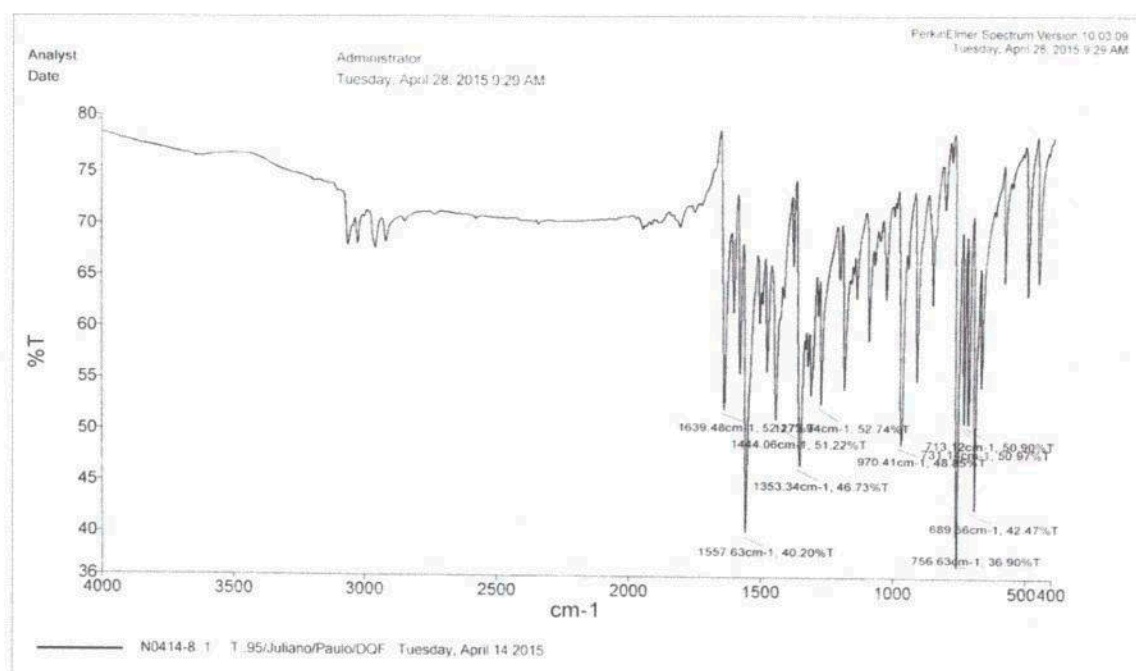


Figura 22. Espectro de IV (Pastilha de KBr) do composto **5a**.

Com relação ao espectro de RMN ¹H do composto **5a** observa-se que os sinais dos hidrogênios estão de acordo com a estrutura proposta, uma vez que, o somatório das integrais sobre cada sinal foi igual a doze, ou seja, mesmo número de hidrogênio presentes no composto **5a** (Figura 22). Vale salientar que os sinais em 6,99 e 7,80 ppm referem-se aos hidrogênios H-4 e H-5, respectivamente, que acoplam entre si com um $J = 16,5$ Hz (constante típica de hidrogênios vinílicos de geometria *E*).

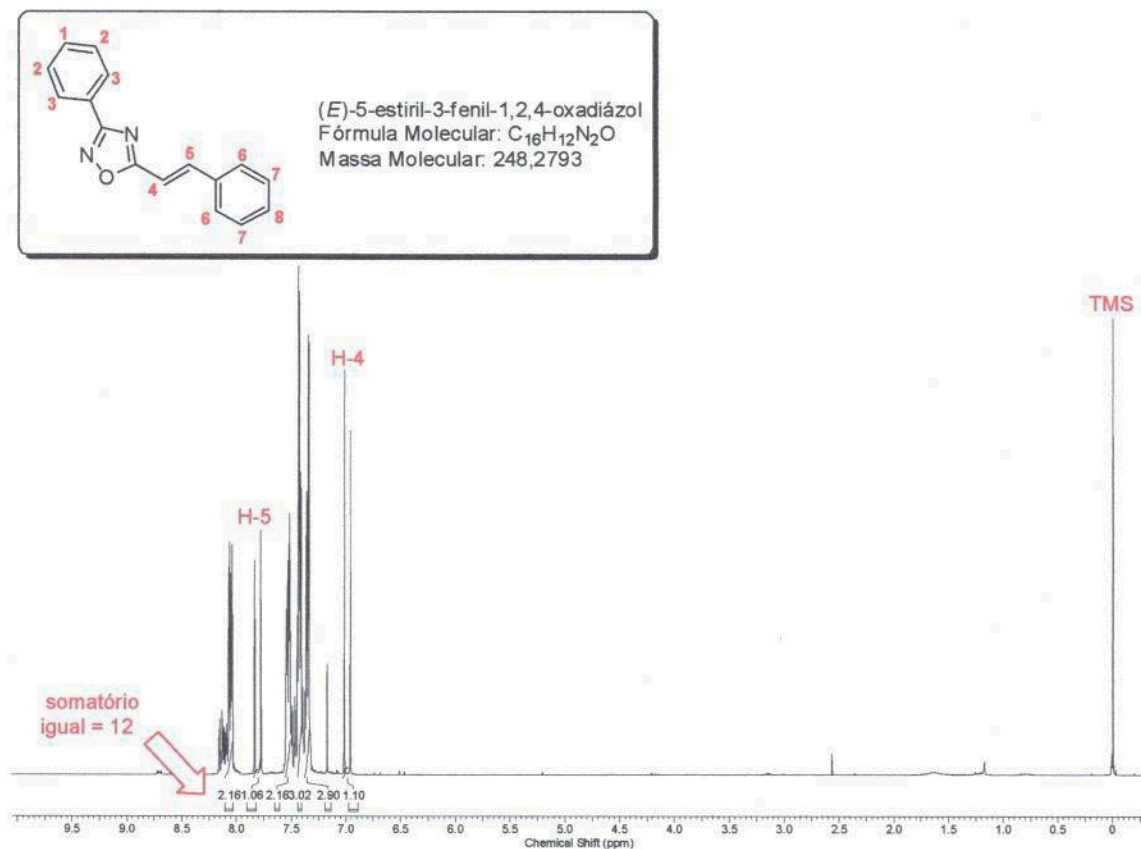


Figura 23. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 5a.

Através do espectro de RMN ¹³C do composto 5a, verificou-se que os sinais estão de acordo com a estrutura proposta e que a estrutura apresenta doze carbonos quimicamente diferentes (Figura 23).

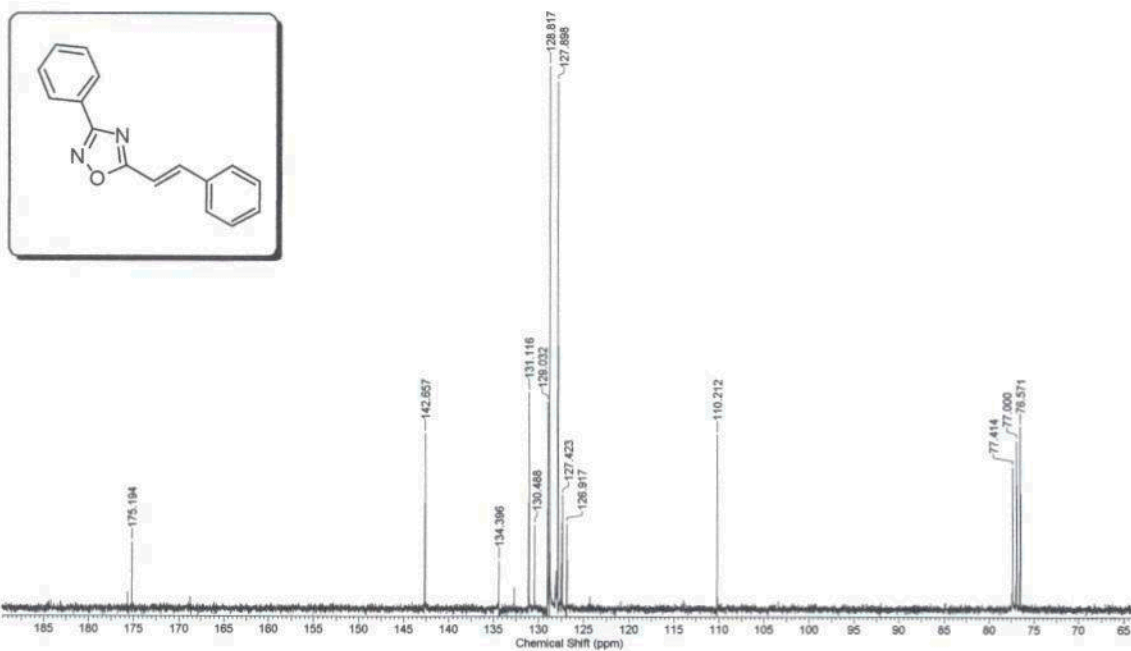
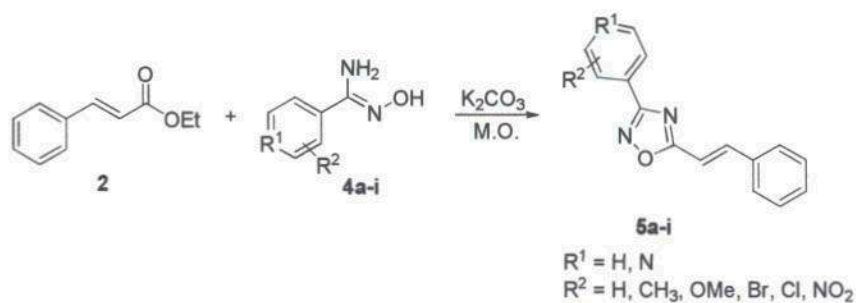


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 5a.

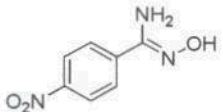
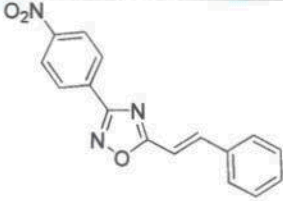
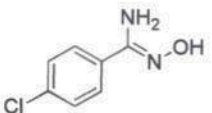
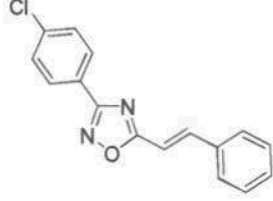
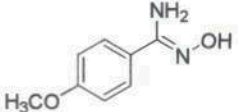
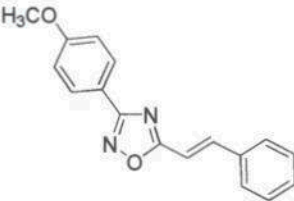
Uma vez otimizado a condição reacional para a síntese do 1,2,4-oxadiázois 3,5-dissubstituídos, composto **5a**, e afim de verificar a robustez da metodologia, as outras aril-amidoximas (**4b-i**) sintetizadas foram submetidos a essa reação de oxidação e seus resultados estão sumarizados na tabela 4.

Tabela 4. Síntese dos 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos 5a-i a partir das arilamidoximas 4a-i e do éster cinamato de etila 2 mediado por irradiação de micro-ondas.



Experim ento	Amidoxima	Oxadiazol	Tempo (min)	Rend. (%) ^a
1	4a	5a	15	65
2	4b	5b	26	51
3	4c	5c	18	61
4	4d	5d	17	59
5	4e	5e	15	56
6	4f	5f	15	29

Continuação da Tabela 4.

7	 4g	 5g	15	12
8	 4h	 5h	16	66
9	 4i	 5h	15	52

^aRendimento do produto isolado.

De acordo com a Tabela 4 os 1,2,4-oxadiázóis 3,5-dissubstituídos **5a-i** foram obtidos em rendimentos que variaram de moderado a bom. Foi constatado que a utilização de grupos fortemente retiradores de elétrons levou ao produto desejado, porém em um rendimento pouco satisfatório (Tabela 4, experimento 7).

6. CONCLUSÃO

Em suma, a partir dos resultados obtidos, podemos concluir que:

- O (*E*)-Cinamato de etila foi sintetizado com 89% de rendimento na forma de um líquido viscoso de coloração amarela através da reação de esterificação em meio ácido;
- Foram sintetizadas nove aril-amidoximas por meio da metodologia clássica, com tempos reacionais que variaram de 2,3 a 78 horas e rendimentos na faixa de 35 a 98%;
- O forno de micro-ondas apresentou uma potência real de 582,16 W, inferior à potência indicada pelo fabricante que foi de 620 W;
- Os 1,2,4-oxadíazóis 3,5-dissubstituídos foram obtidos utilizando a irradiação de micro-ondas como meio de aquecimento em forno de micro-ondas, apresentando tempos reacionais curtos de 15 à 26 minutos e os rendimentos na faixa de 12 à 66%.

7. REFERÊNCIAS

AL-QUBAISI, M.; ROZITA, R.; YEAP, S.-K.; OMAR, A.-R.; ALI, A.-M.; ALITHEEN N. B. Selective cytotoxicity of goniiothalamine against hepatoblastoma HepG2 cells. **Molecules**. 2011, vol.16, nº4, p.2944-2959.

BARCELOS, R. C.; AIXETA, V.; VENDRAMINI-COSTA, D. B.; DE CARVALHO, J. E.; PILLI, R. A. Synthesis of methoxylated goniiothalamine, aza-goniiothalamine and γ -pyrones and their in vitro evaluation against human cancer cells. **Bioorg Med chem**. 2012, vol.20, nº11, p.3635-36-51.

BARROS, M. E. S. B.; FREITAS, J. C. R.; OLIVEIRA, J. M.; DA CRUZ, C. H. B.; DA SILVA, P. B. N.; DE ARAÚJO, L. C. C.; MILITÃO, G. C. C.; DA SILVA, T. G.; OLIVEIRA, M.; FREITAS, J. C. R.; COMASSETO, J V.; MENEZES, P. H. Synthesis and evaluation of (-)-Massoialactone and analogues as potential anticancer and anti-inflammatory agents. **Eur. J. Med. Chem**. 2014, vol.76, p.291-300.

BARROS, C. J. P.; SOUZA, Z. C.; FREITAS, J. J. R.; SILVA, P. B. N.; MILITÃO, G. C. G.; SILVA, T. G.; FREITAS, J. C. R.; FREITAS FILHO, J. R. A Convenient Synthesis and Cytotoxic Activity of 3-Aryl-5-Pentyl-1,2,4-Oxadiazoles from Carboxylic Acid Esters and Arylamidoximes under Solvent-Free Conditions. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v.59, nº1, p. 2359-2362, 2014.

BEZERRA, N. M.M. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Pernambuco. **2007**.

BEZZERA, 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**. 2005, vol.60, nº11-12, p.955-960.

Bird, C. W. Heteroaromaticity, 5, a unified aromaticity index. **Tetrahedron**. 1992, vol.48, nº2, p.335-340.

Bird, C.W. A new aromaticity index and its application to five-membered ring heterocycles. **Tetrahedron**. 1985, vol.41, nº7, 1409-1414.

BOCKELMANN, M. A. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas, 1995.

BRETANHA, L. C.; TEIXEIRA, V. E.; RITTER, M.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W.; PEREIRA, C. M. P.; FREITAG, R. A. Ultrasound-promoted synthesis of 3-trichloromethyl-5-alkyl(aryl)-1,2,4-oxadiazoles. **Ultrason. Sonochem.** 2011, vol. 18, nº3, p.704-707.

BUSCEMI, S.; PACE, A.; PALUMBO-PICCIONELLO, A.; VIVONA, N.; PANI, M. One-pot synthesis of fluorinated 2-amino-pyrimidine-N-oxides. Competing pathways in the four-atom side-chain rearrangements of 1,2,4-oxadiazoles. **Tetrahedron**. 2006, vol.62, nº6, p.1158-1164.

BUSCEMI, S.; PACE, A.; PIBIRI, I.; VIVONA, N.; LANZA, C. Z.; SPINELLI, D. Fluorinated Heterocyclic Compounds – The First Example of an Irreversible Ring-Degenerate Rearrangement on Five-Membered Heterocycles by Attack of an External Bidentate Nucleophile. **Eur. J. Org. Chem.** 2004, Vol.2004, nº5, p.974-980.

BUSCEMI, S.; PACE, A.; PALUMBO-PICCIONELLO, A.; MACALUSO, G.; VIVONA, N.; SPINELLI, D.; GIORGI, G. Fluorinated Heterocyclic Compounds. An Effective Strategy for the Synthesis of Fluorinated Z-Oximes of 3-Perfluoroalkyl-6-phenyl-2H-1,2,4-triazin-5-ones via a Ring-Enlargement Reaction of 3-Benzoyl-5-perfluoroalkyl-1,2,4-oxadiazoles and Hydrazine. **J. Org. Chem.** 2005, vol.70, nº8, p.3288-3291.

BUSCEMI, S.; PACE, A.; VIVONA, N.; PIBIRI, I. Competing Ring-Photoisomerization Pathways in the 1,2,4-Oxadiazole Series. An Unprecedented Ring-Degenerate Photoisomerization. **J. Org. Chem.** 2002, vol.67, nº17, p.6253-6255.

CARBONE, M.; LI, Y.; IRACE, C.; MOLLO, E.; CASTELLUCCIO, F.; DI PASCALE, A.; CIMINO, G.; SANTAMARIA, R.; GUO, Y.-W.; GAVAGNIN, M. Structure and

Cytotoxicity of Phidianidines A and B: First Finding of 1,2,4-Oxadiazole System in a Marine Natural Product. **Org. Lett.** 2011, vol.13, nº10, p.2516-2519.

CARBONE, M.; LI, Y.; IRACE, C.; MOLLO, E.; CASTELLUCCIO, F.; DI, PASCALE, A.; CIMINO, G.; SANTAMARIA, R.; GUO, Y.-W.; GAVAGNIN, M. Structure and cytotoxicity of phidianidines A and B: First Finding of 1,2,4-Oxadiazole System in a Marine Natural Product. **Org. Lett.** 2011, vol.13, nº10, p.2516-2519.

CHIU, C.-C.; LIU, P.-L.; HUANG, K.-J.; WANG, H.-M.; CHANG, K.-F.; CHOU, C.-K.; CHANG, F.-R.; CHONG, I.-W.; FANG, K.; CHEN, J.-S.; CHANG, H.-W.; WU, Y.-C. Goniothalamine Inhibits Growth of Human Lung Cancer Cells through DNA Damage, Apoptosis, and Reduced Migration Ability. **Agric. J. Food. Chem.** 2011, vol.59, nº8, p.4288-4293.

CLAPP, L. B., KATRITZKY, A. R., Advances in heterocyclic chemistry. **Academic Press: New York**, 1976, vol.20, 65-116.

CLARK, J. H. Green chemistry: challenges and opportunities. **Green Chem.** 1999, vol.1, nº1, p.1-8.

COSTA, D. B. V. Tese de doutorado, Universidade Estadual de Campinas. **2012.**

DE FÁTIMA, A.; KOHN, L. K.; ANTONIO, M. A.; DE CARVALHO, J. E.; PILLI, R. A. (R)-Goniothalamine: total syntheses and cytotoxic activity against cancer cell lines. **Bioorg. Med. Chem.** 2005, vol.13, nº8, p.2927-2933.

DE FÁTIMA, A.; KOHN, L. K.; ANTONIO, M. A.; CARVALHO, J. E.; PILLI, R. A. Cytotoxic activity of (S)-goniothalamine and analogues against human cancer cells. **Med. Chem.** 2006, vol.14, nº3, p.622-631.

DU, W.; TRUONG, Q.; QI, H.; GUO, Y.; CHOBANIAN, H. R.; HAGMANN, W. K.; HALE, J. J. A one-pot synthesis of 3-substituted-5-carbonylmethyl-1,2,4-oxadiazoles

from β -keto esters and amidoximes under solvent-free conditions. **Tetrahedron Lett.** 2007, vol. 48, n°13, p.2231-2235.

FREITAS, J. J. R.; FREITAS, J. C. R.; SILVA, L. P.; FREITAS FILHO, J. R.; KIMURA, G. Y. V.; SRIVASTAVA, R. M. Microwave-induced one-pot synthesis of 4-[3-(aryl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-butan-2-ones under solvent free conditions. **Tetrahedron Lett.** 2007, vol. 48, n°35, p.6195-6198.

FREITAS, J. J. R.; SILVA, E. E.; REGUEIRA, J. L. L. F.; DE ANDRADE, S. A.; CALVALCANTE, P. M. M.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. 1,2,4-Oxadiazóis: Síntese e aplicações. **Rev. Virtual Quim.** 2012, vol.4, n°6, p.670-691.

GUPTA, V.; KASHAW, S. K.; JATAV, V.; MISHRA, P. Synthesis and antimicrobial activity of some new 3-[5-(4-substituted) phenyl-1,3,4-oxadiazole-2yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones. **Med. Chem. Res.** 2008, vol. 17, n°2-7, p.205-211.

HECK, E. F. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Santa Maria. 2012.

HUHTINIEMI, T.; SUURONEN, T.; RINNE, V. M.; WITTEKIUDT, C.; LAHTELAKAKKONEM, M.; JARHO, E.; WALLEN, E. A. A.; SALMINEN, A.; POSO, A.; LEPPANEM, J. Oxadiazole-carbonylaminothiureas as SIRT1 and SIRT2 Inhibitors. **J. Med. Chem.** 2008, vol.51, n°15, p.4377-4380.

ISPIKOUDI, M.; AMVRAZIS, M.; KONTOGIORGIS, C.; KOUMBIS, A. E.; LITINAS, K. E.; HADJIPAVLOU-LITINA, D.; FYLAKTAKIDOU, K. C. Convenient synthesis and biological profile of 5-amino-substituted 1,2,4-oxadiazole derivatives. **Eur. J. Med. Chem.** 2010, vol.45, n°12, p.5635-5645.

JEWERS, K.; DAVIS, J. B.; DOUGAN, J.; MANCHANDA, A. H.; BLUNDEM, G.; KYI, A.; WETCHAPINANN, S. Goniotalamin and its distribution in four goniotalamus species. **Phytochemistry.** 1972, vol.11, n°11, p.2025-2030.

KABOUNDI, B.; SAADATI, F. Magnesia-supported hydroxylamine hydrochloride in the presence of sodium carbonate as an efficient reagent for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from nitriles . **Tetrahedron Lett.** 2007, vol. 48, n°16, p.2829-2832.

KORYAKOVA, A. G.; IVANENKOV, Y. A.; RYZHOVA, E. A.; BULANOVA, E. A.; KARAPETIAN, R. N.; MIKITAS, O. V.; KATRUKHA, E. A.; KAZEY, V. I.; OKUN, I.; KRAVCHENKO, D. V.; LAVROVSKY, Y. V.; KORZINOV, O. M.; IVACHTCHENKO, A. V. Novel aryl and heteroaryl substituted N-[3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl]-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamides as selective GSK-3 inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 2008, vol.18, 3661-3666.

LEITE, A. C. L.; VIEIRA, R. F.; FARIA, A. R.; WANDERLEY, A. G.; AFIATPOUR, P.; XIMENES, E. C. P. A.; SRIVASTAVA, R. M.; OLIVEIRA, C. F.; MEDEIROS, M. V.; ANTUNES, E.; BRONDANI, D. J. Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial activities of new 1,2,4-oxadiazoles peptidomimetics. **Il Farmaco.** 2000, vol.55, n°12, p.719-724.

MOVASSAGH, B.; TALEBSERESHKI, F. Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry. **Synth. Commun.** 2014, vol. 44, n°2, p.188-194.

NEVES FILHO, R. W.; BEZERRA, N. M. M.; GUEDES, J. M.; SRIVASTAVA, R. M. An Easy Synthesis of 3,5-Disubstituted 1,2,4-Oxadiazoles from Carboxylic Acids and Arylamidoximes Mediated by Ethyl Chloroformate. **J. Braz. Chem. Soc.** 2009, vol. 20, n°7, p.1365-1369.

OHMOTO, K.; YAMAMOTO, T.; HORIUCHI, T.; IMANISHI, H.; ODAGAKI, Y.; KAWABATA, K.; SEKIOKA, T.; HIROTA, Y.; MATSUOKA, S.; NAKAI, H.; TODA, M.; CHERONIS, J. C.; SPRUCE, L. W.; GYORKOS, A.; WIECZOREK, M. Design and Synthesis of New Orally Active Nonpeptidic Inhibitors of Human Neutrophil Elastase. **J. Med. Chem.** 2000, vol. 43, n°26, p.4927-4929.

OLIVEIRA, J. M.; FREITAS, J. C. R.; COMASSETO, J. V.; MENEZES, P. H. Synthesis of substituted α,β -unsaturated δ -lactones from vinyl tellurides. **Tetrahedron**. 2011, vol.67, nº16, p.3003-3009.

PACE, A.; PIERRO, P.; The new era of 1,2,4-oxadiazoles. **Org. Biomol. Chem.** 2009, vol.7, nº21, p.4337-4348.

PALMER, J. T.; RYDZEWSKI, R. M.; MENDONLA, R. V.; SPERANDIO, D.; SPENCER, J. R.; HIRSCHBEIN, B. L.; LOHMAN, J.; BELTMAN, J.; NGUYEN, M.; LIU, L. Design and synthesis of selective keto-1,2,4-oxadiazole-based tryptase inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 2006, vol.16, nº14, p.3434-3439.

PARRA, M.; HIDALGO, P.; CARRASCO, E.; BARBERA, J.; SILVINO, L. New 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazole materials: synthesis, and mesomorphic and luminescence properties. **Liq. Cryst.** 2006, vol.33, nº8, 875-882.

PEREIRA, V. C. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual de Campinas, **2011**.

PERRIN, D. D.; AMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, Pergamon Press: Oxford, 1996.

PICCIONELLO, A. P.; MUSUMECI, R.; COCUZZA, C.; FORTUNA, C. G.; GUARCELLO, A.; PIERRO, P.; PACE, A. Synthesis and preliminary antibacterial evaluation of Linezolid-like 1,2,4-oxadiazole derivatives. **Eur. J. Med. Chem.** 2012, vol. 74, p.441-448.

ROSINI, F.; NASCENTES, C.C; NÓBREGA, J.A. Experimentos didáticos envolvendo radiação micro-ondas. **Quim. Nova**. 2004, Vol. 27, nº 6, p.1012-1015.

ROSTAMIZADEH, S.; GHAIENI, H. R.; ARYAN, R.; AMARI, A. M.; Clean one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles under solvent-free conditions using microwave irradiation and potassium fluoride as catalyst and solid support. **Tetrahedron**. 2010, vol. 66, nº2, p.494-497.

SANSEVERINO, A.M. Micro-ondas em síntese orgânica. **Quim. Nova.** 2002, Vol. 25, nº 4, nº4, p.660-667.

SHANKER, G.; NAGARAJ, M.; KOCOT, A.; VIJ, J. K.; PREHM, M.; TSCHERSKE, C. Nematic Phases in 1,2,4-Oxadiazole-Based Bent-Core Liquid Crystals: Is There a Ferroelectric Switching?. **Adv. Funct. Mater.** 2012, vol. 22, nº8, p.1671.1683.

SOUZA, G.B.; NOUGUEIRA, A.R.A.; RASSINI, J. B. Determinação de matéria seca e umidade em solos e plantas com forno de microondas doméstico. **Emprapa**, 2002, vol.33, 1516-411x.

SRIVASTAVA, R. M.; OLIVEIRA, F. J. S.; MACHADO, D. S.; SOUTO-MAIOR, R. M. Synthesis Of 3-Aryl-5-[Thien-3-Yl Methyl]-1,2, 4-Oxadiazoles. **Synth. Commun.** 1999, vol. 29, nº9, p.1437-1450.

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

TIEMANN, F.; KRUGER, P. Ueber Amidoxime und Azoxime. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.** 1884, vol.17, nº2, p.1685-1698.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. S. BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Quím. Nova.** 2006, vol.29, nº2, p.326-337.

VOLOVIK, S. V.; STANINETS, V. I.; ZEFIROV, N. S. Nature of ambivalence effects in chemical reactivity. **Theor. Exp. Chem.** 1991, vol.26, nº4, p.390-398.

VUJASINOVIC, I.; PARAVIC-RADICEVIC, A.; MLINARIC-MAJERSKI, K.; BRAJSA, K.; BERTOSA, B. Synthesis and biological validation of novel pyrazole derivatives with anticancer activity guided by 3D-QSAR analysis. **Bioorg. Med. Chem.** 2012, vol.20, nº6, p.2101-2110.

WANG, Y.; MILLER, R. L.; SAUER, D. R.; DJURIC, S. W. Rapid and Efficient Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles Utilizing Polymer-Supported Reagents under Microwave Heating. **Org. Lett.** 2005, vol. 7, nº5, p.925-928.

Web of Science, Site: jgsjkdjhdfhkjsfd. Palavra-chave Pesquisada: Oxadiazole, Acessado em 2015.

WZOREK, A., GAWDZIK, B.; GŁADKOWSKI, W.; URBANIAK, M.; BARANSKA, A.; MALINSKA, M. WOZNIAK, K.; KEMPINSKA, K.; WIETRZYK, J. Synthesis, characterization and antiproliferative activity of b-aryl-d-iodo-c-lactones. **Journal of Molecular Structure.** 2013, vol. 1047, p.160-168.

YAN, L.; BUDHU, R.; HUO, P.; LYNCH, C. L.; HALE, J. L.; MILLS, S. G.; HAJDU, R.; KEOHANE, C. A.; ROSENBACH, M. J.; MILLIGAN, J. A.; SHEI, G.-J.; CHREBET, G.; BERGSTROM, J.; CARD, D.; MANDALA, S. M. 2-Aryl(pyrrolidin-4-yl)acetic acids are potent agonists of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptors. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 2006, vol.16, nº13, p.3564-3568.

ZHANG, H.-Z.; KASIBHATLA, S.; KUEMMERLE, J.; KEMNITZER, W.; OLLIS-MASON, K.; QIU, L.; CROGAN-GRUNDY, C.; TSENG, B.; DREWE, J.; CAI, S. X. J. Discovery of 3-aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers. 2. Identification of more aqueous soluble analogs as potential anticancer agents. **Med. Chem.** 2005, vol.48, nº16, p.5215-5223.

8. APÊNDICE

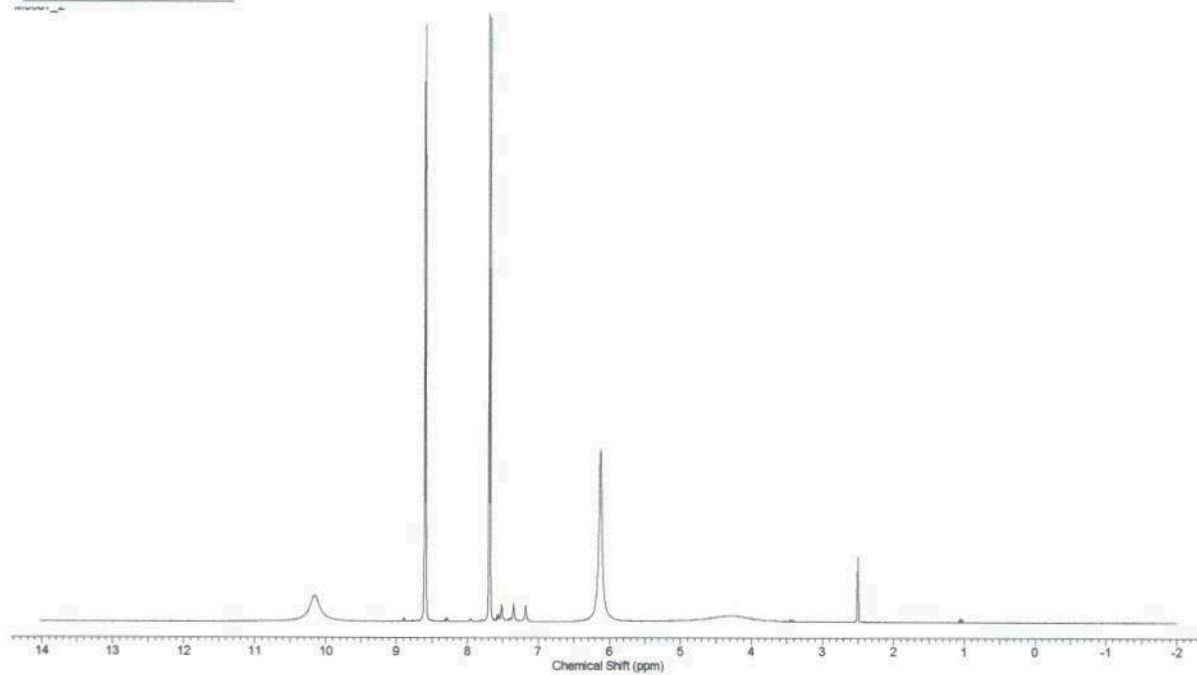
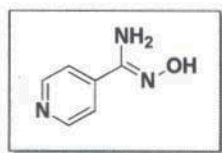


Figura 25. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto **4f**.

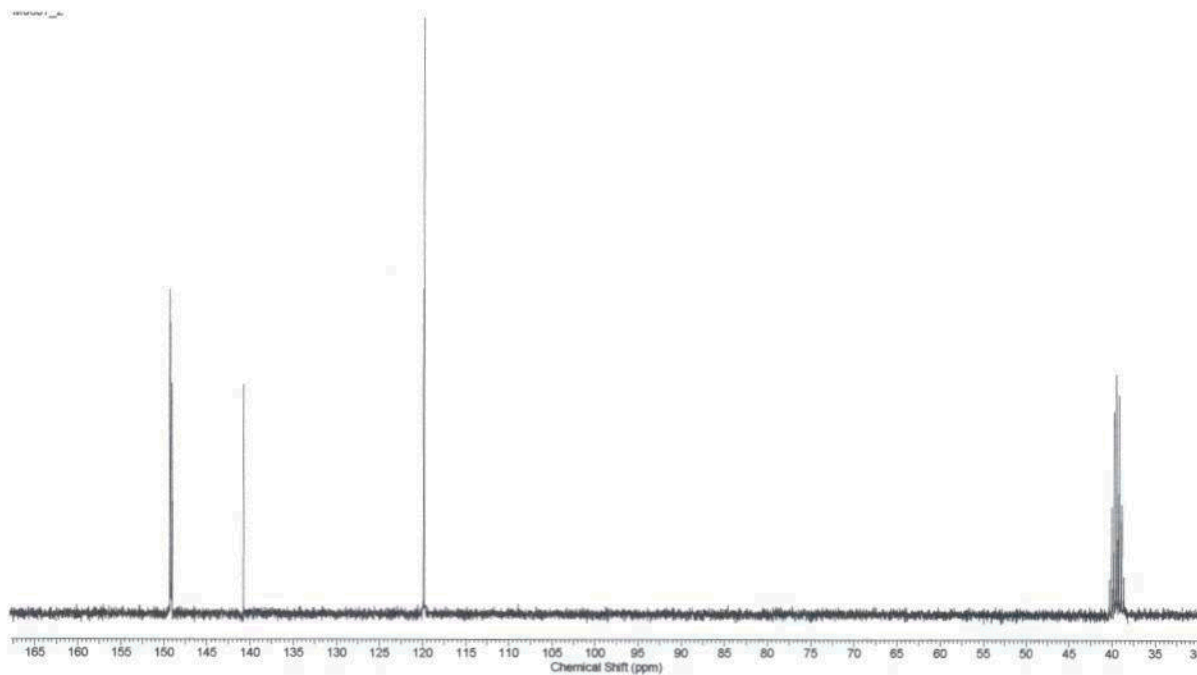


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C composto **4f**.

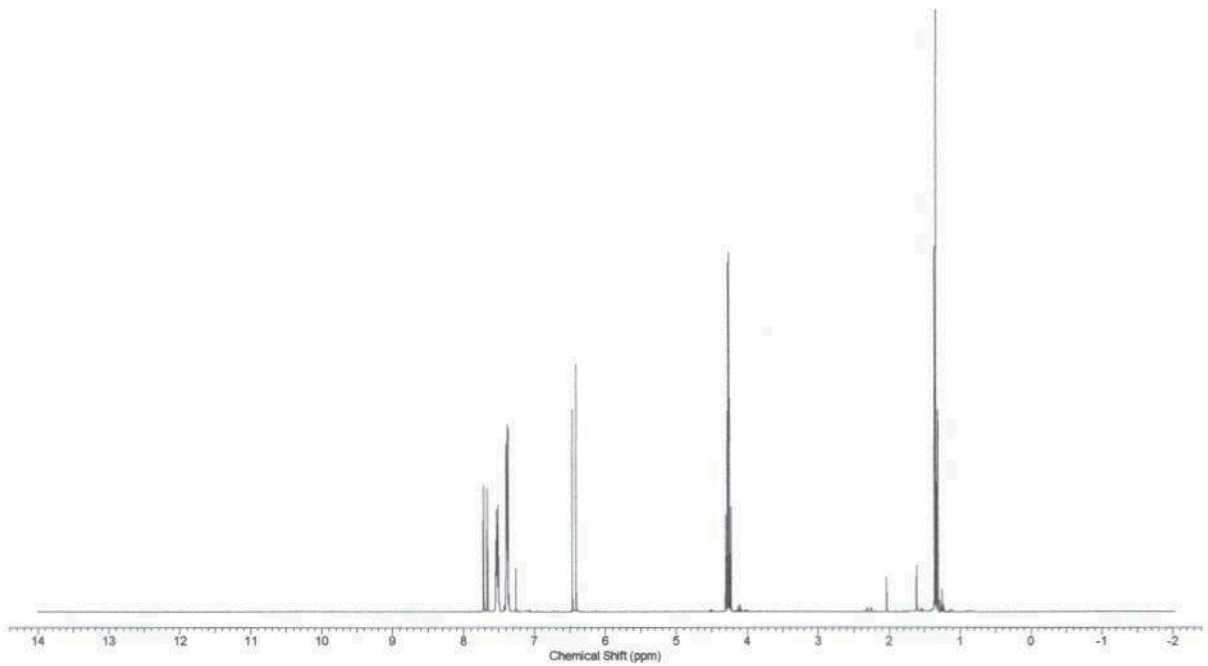
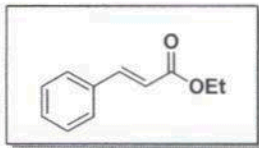


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H composto 2.

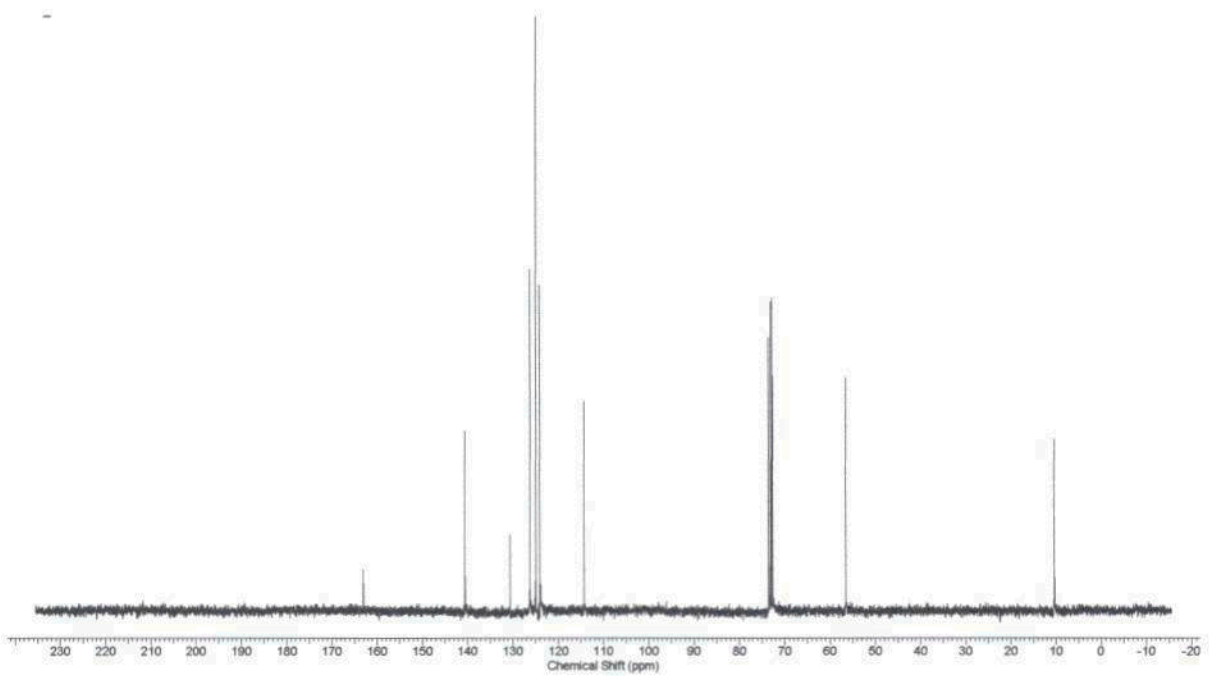


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C composto 2.

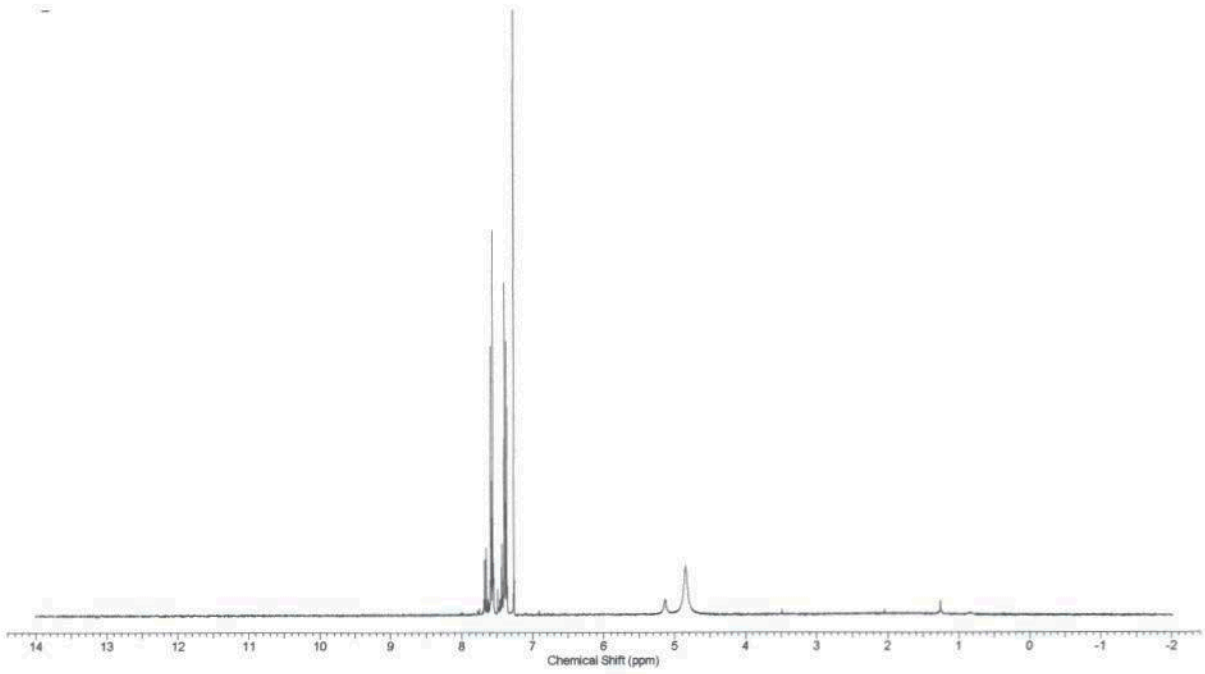
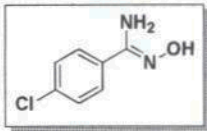


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H composto 4h.

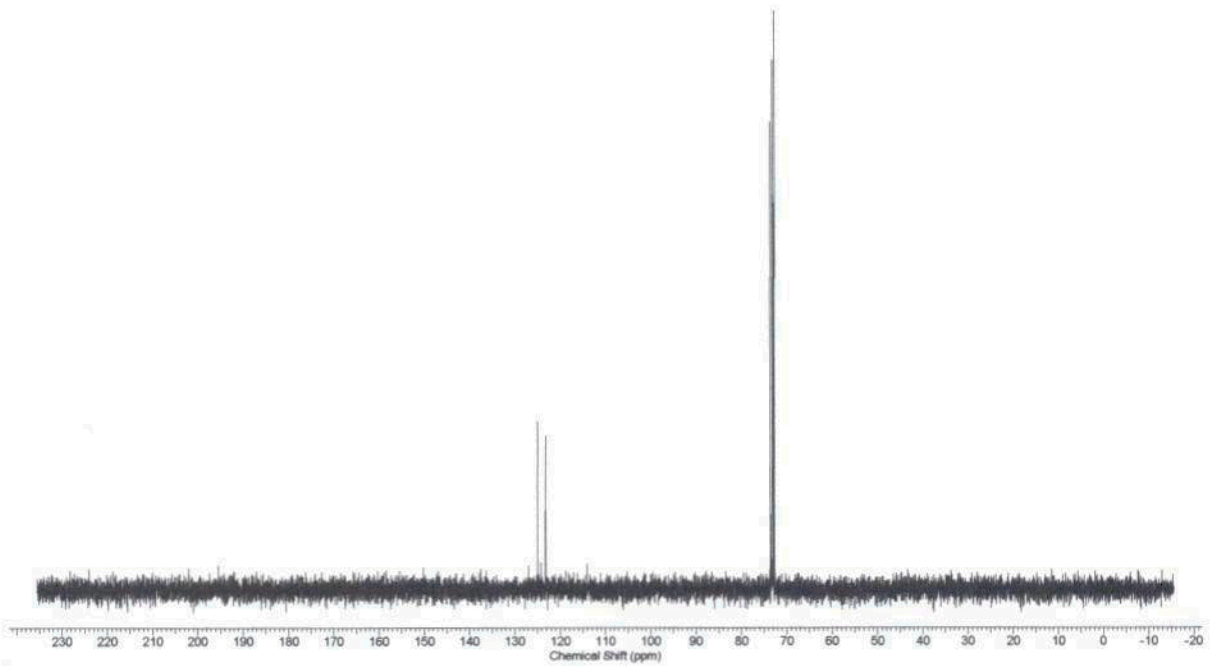


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4h.

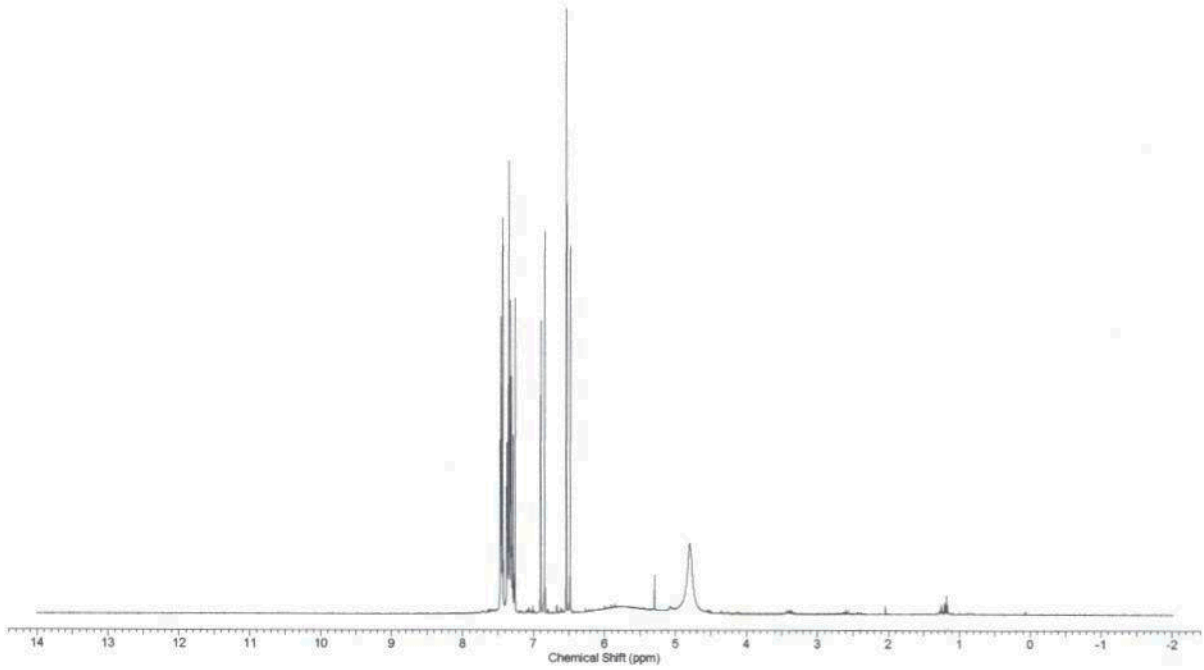
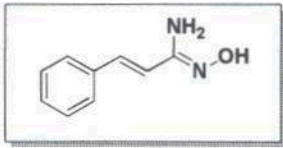


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H composto 4I.

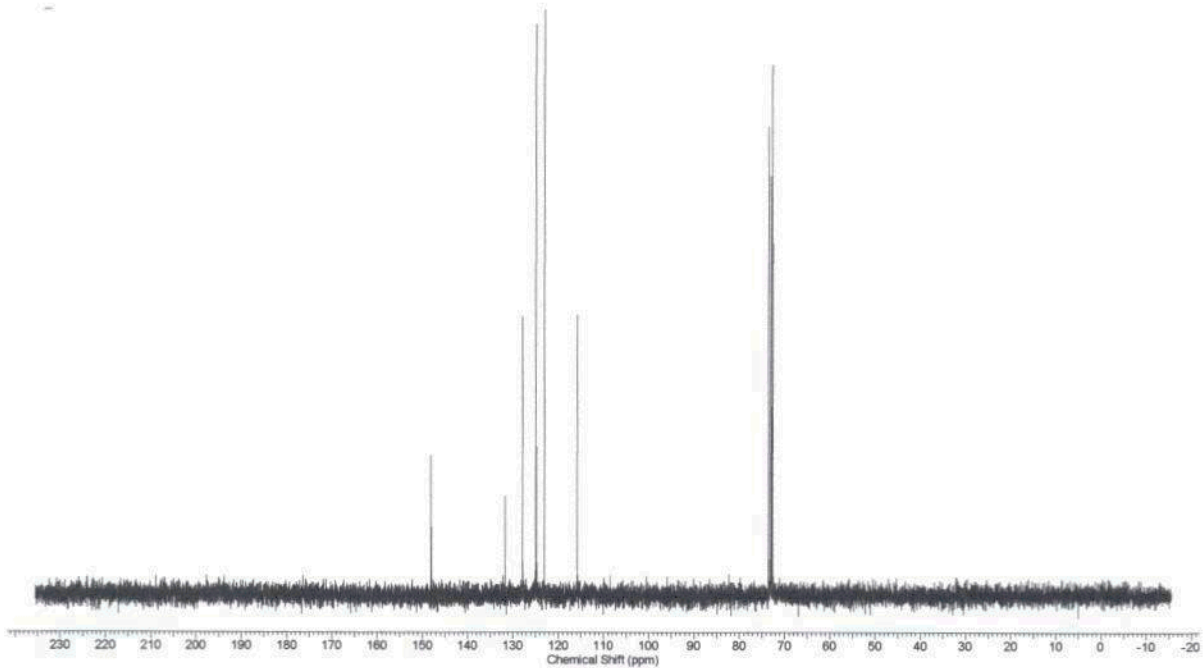


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4I.

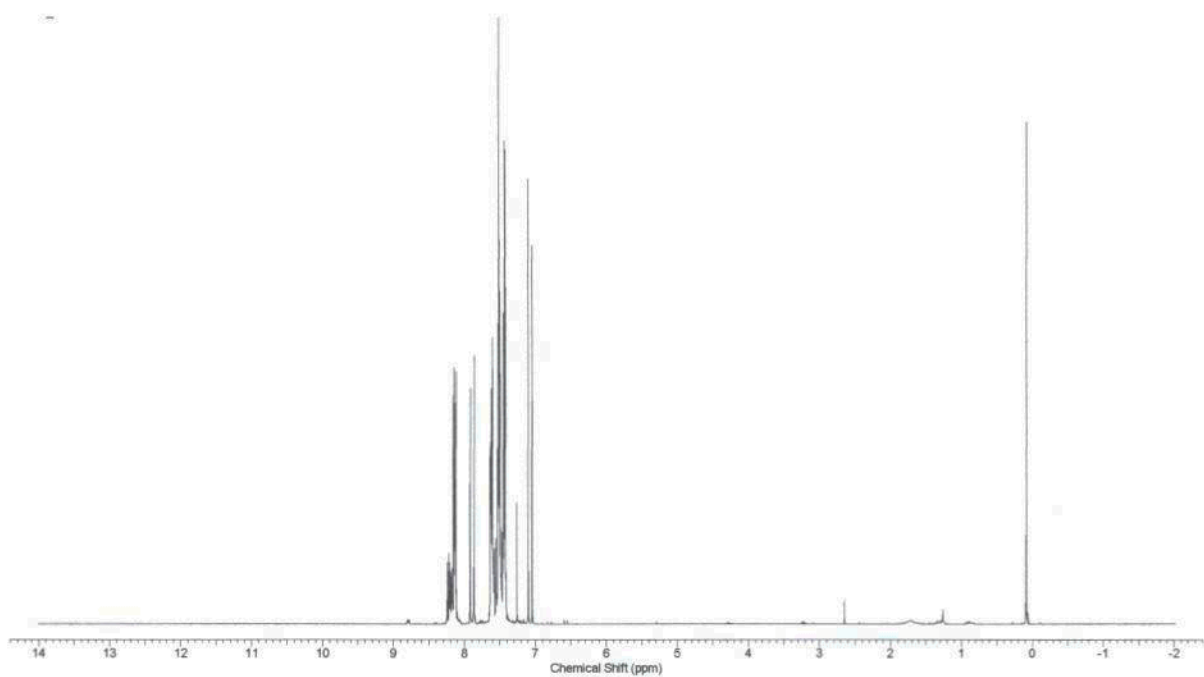
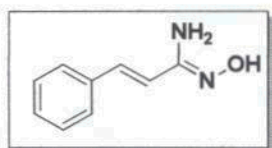


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H composto 4I.

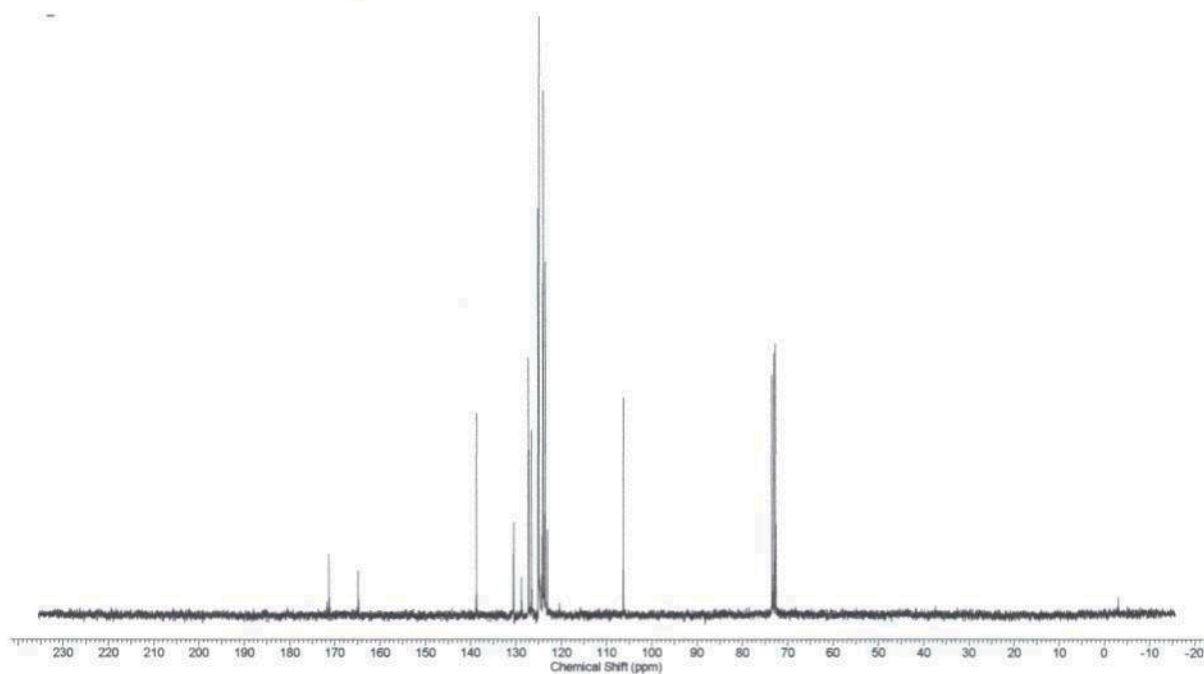


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4I.

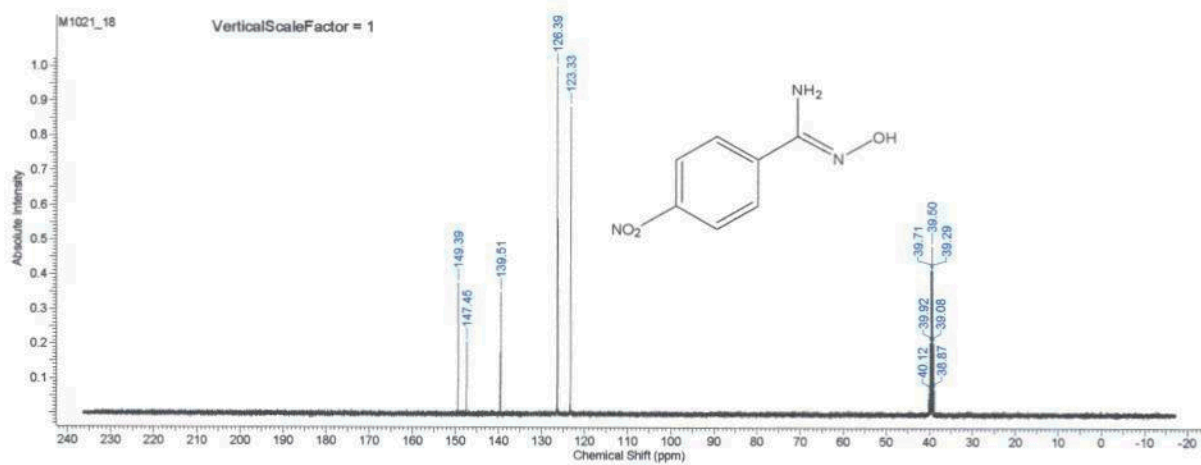


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4g.

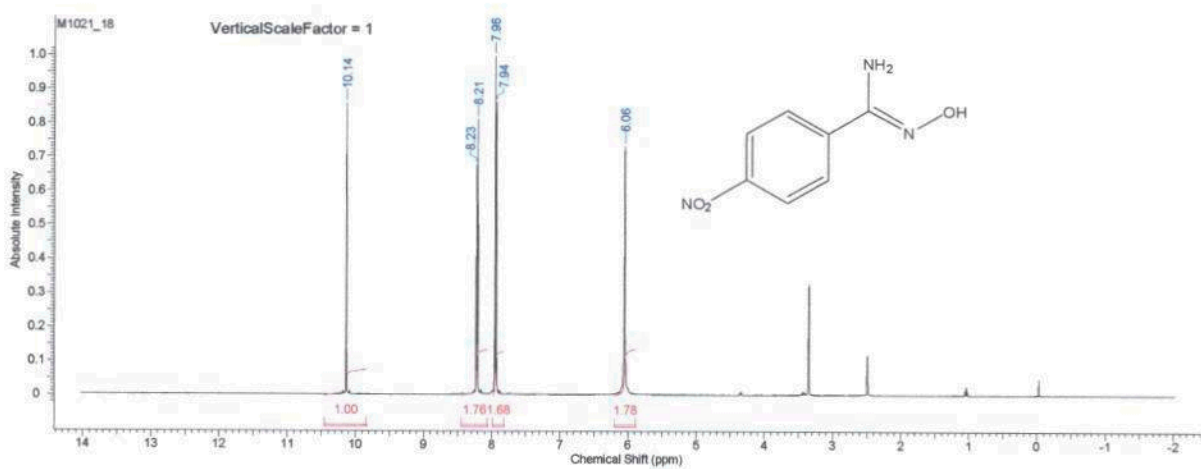


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H composto 4g.

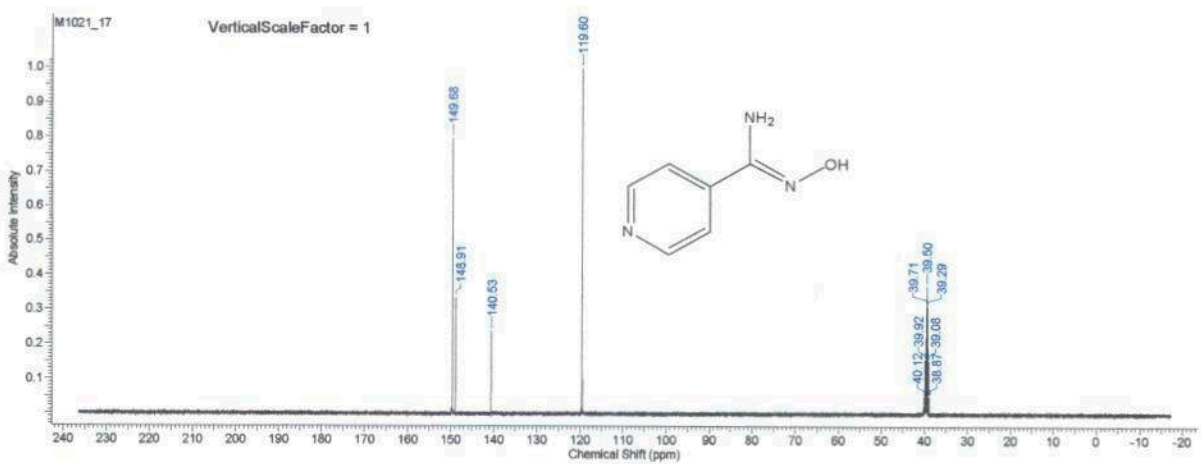


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4f.

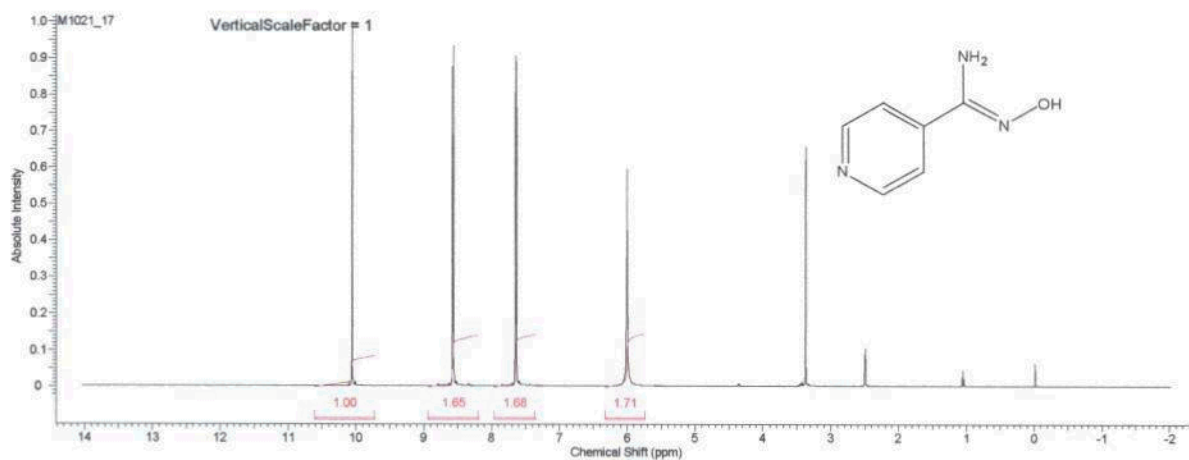


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H composto 4f.

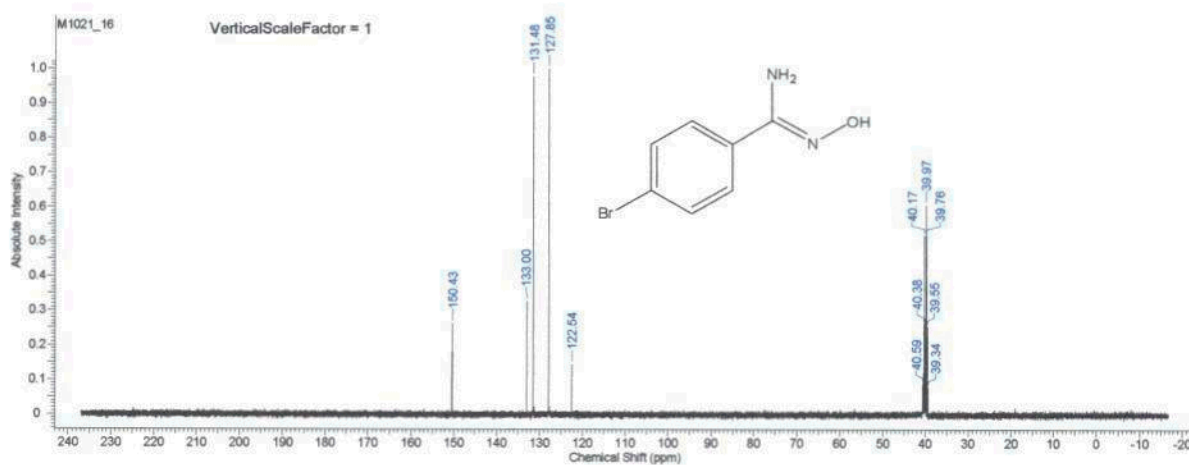


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4e.

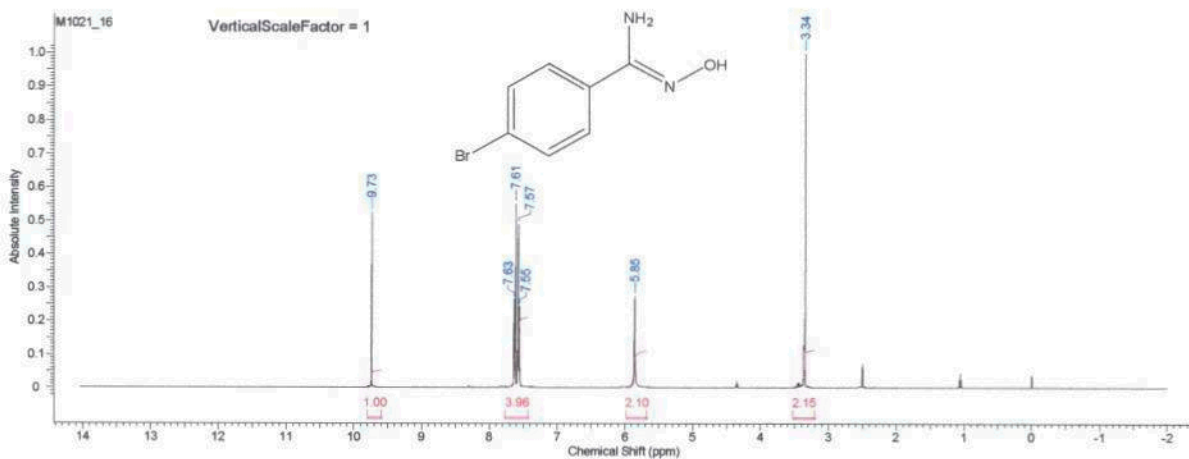


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H composto 4e.

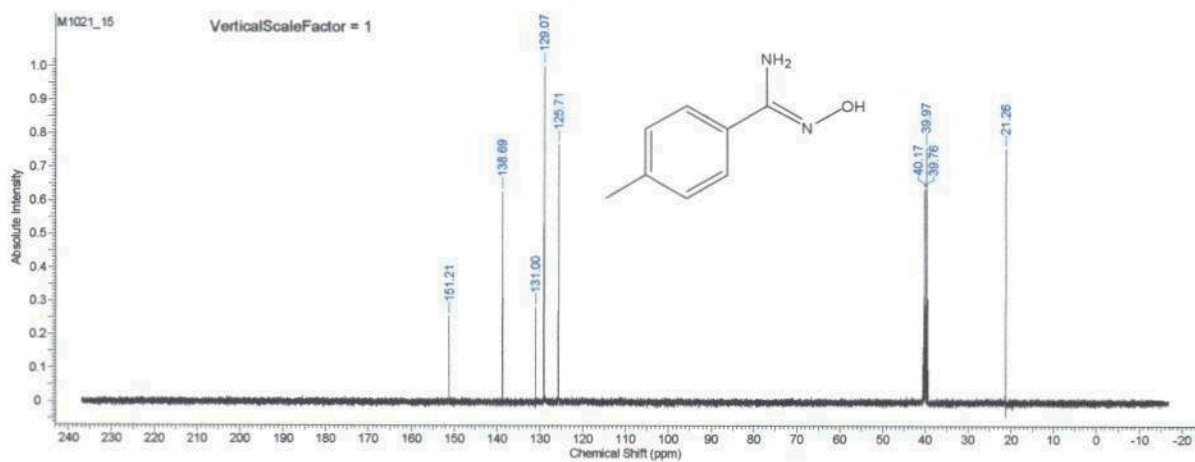


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4d.

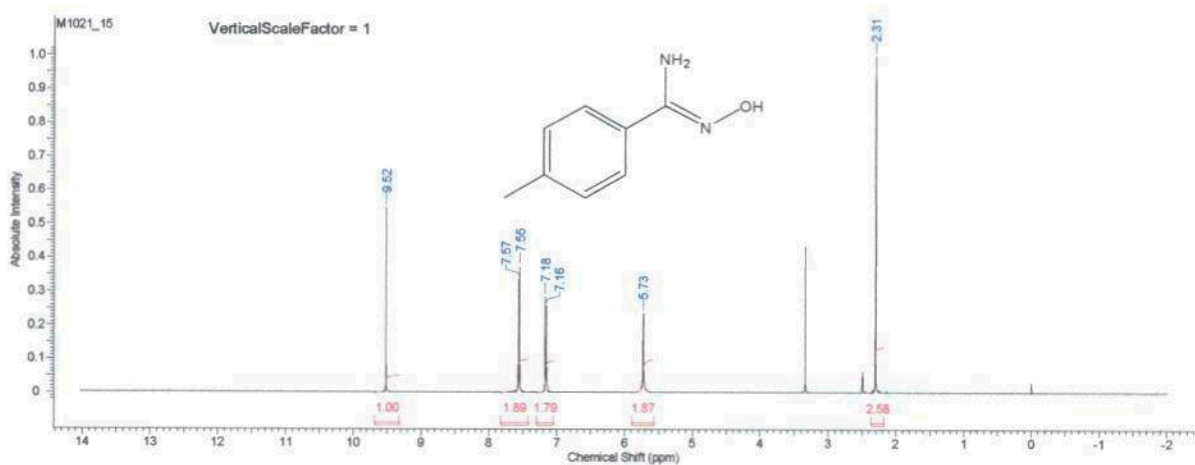


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H composto 4d.

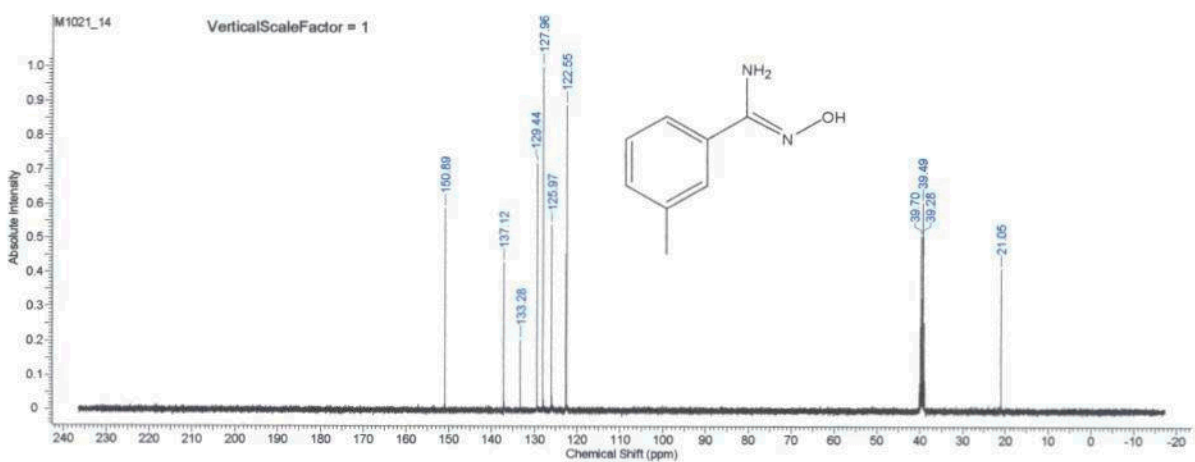


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C composto 4c.

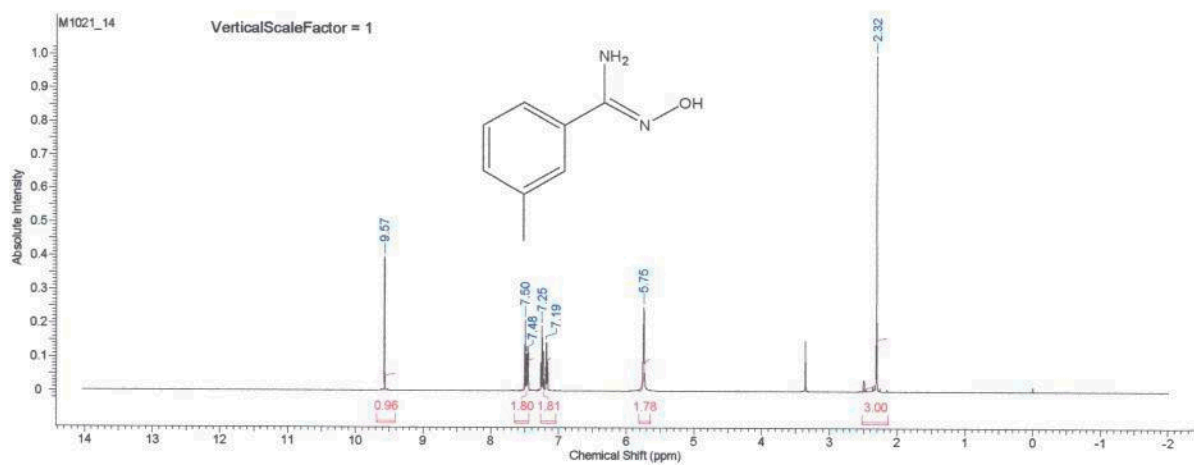


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H composto 4c.

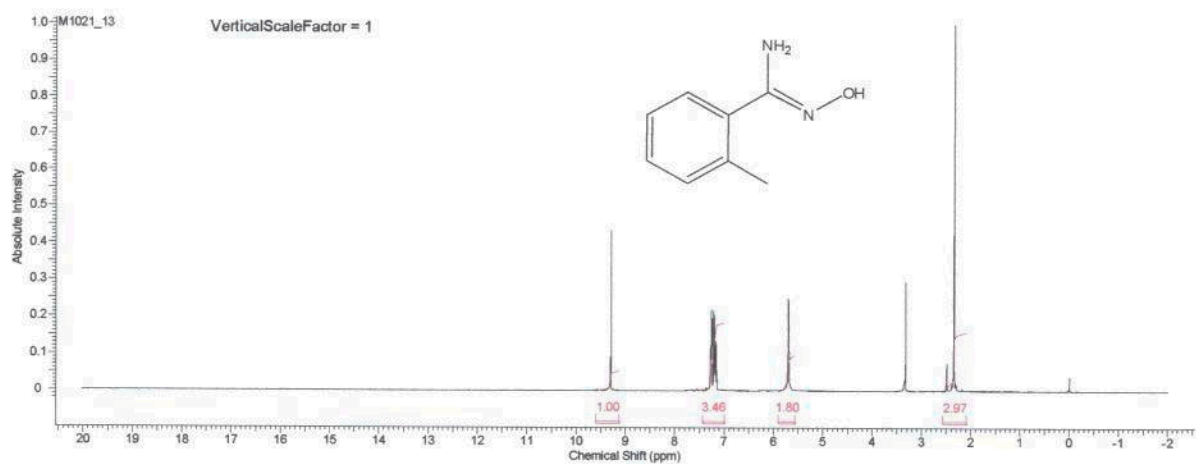


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H composto 4b.