



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE EDUCAÇÃO
LICENCIATURA EM QUÍMICA

JONH ANDERSON MACÊDO SANTOS

**NOVA ESTRATÉGIA SINTÉTICA PARA PREPARAÇÃO DE
(ALQUIL E ARIL)-AMIDOXIMA UTILIZANDO DIFERENTES
NITRILAS EM MEIO AQUOSO**

JONH ANDERSON MACÊDO SANTOS

**NOVA ESTRATÉGIA SINTÉTICA PARA PREPARAÇÃO DE
(ALQUIL E ARIL)-AMIDOXIMA UTILIZANDO DIFERENTES
NITRILAS EM MEIO AQUOSO**

Monografia apresentada ao Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande como parte integrante do requisito para obtenção do grau de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Juliano Carlo Rufino de Freitas

Cuité-PB, 2014

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

S237n Santos, John Anderson Macêdo.

Nova estratégia sintética para preparação de (Alquil e Aril) - amidoxima utilizando diferentes nitrilas em meio aquoso. / John Anderson Macêdo Santos – Cuité: CES, 2014.

83 fl.

Monografia (Curso de Licenciatura em Química) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientadora: Juliano Carlo Rufino de Freitas.

1. Amidoximas. 2. Nitrilas. 3. Síntese orgânica. I.
Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 54

NOVA ESTRATÉGIA SINTÉTICA PARA PREPARAÇÃO DE (ALQUIL E ARIL)-AMIDOXIMA UTILIZANDO DIFERENTES NITRILAS EM MEIO AQUOSO

Monografia apresentada ao Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande como parte integrante do requisito para obtenção do grau de Licenciado em Química.

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Juliano Carlo Rufino de Freitas (Orientador)

Prof. Paulo Sérgio Gomes da Silva

Prof.^a Ladjane Pereira da Silva Rufino de Freitas

*Dedico este trabalho
a minha namorada Cláudia,
por ser meu porto seguro.*

Agradecimentos

A Deus primeiramente, pois sem ele nada disso seria possível.

A minha namorada, pelo companheirismo, compreensão, dedicação, carinho e amor incondicional. Agradeço por tudo que tens feito por mim nestes quatro anos que estamos juntos. Obrigado Cláudia, amo você!

A minha avó Josefa, que a pesar das dificuldades mim criou com muito amor e esforço e com o seu apoio tornou possível à conquista dessa etapa na minha vida.

Ao professor Juliano Carlo Rufino de Freitas, pela orientação deste trabalho, pelos ensinamentos que muito contribuíram para minha formação, por ser um exemplo de profissional competente e ético, e ainda, pela amizade e generosidade que sempre mim prestou.

Aos meu pais, que mesmo de longe sempre torceram por mim.

A professora Ladjane Pereira da Silva Rufino de Freitas, pelas contribuições no desenvolvimento deste trabalho.

A todos meus professores que contribuíram para minha formação, em especial a Marciano, Joana, Jaqueline, Ana Régina, Gecilio, Ramilton e Claudia.

Aos meus amigos de infância, Bruno, Yuan e Gustavo por serem as pessoas com que eu sempre pude contar e por mim fazer acreditar que mesmo nos dias de hoje, existe amizades verdadeiras.

Aos meus colegas de laboratório, Cosme, Jadson, Aqueline, Cláudio e Mislene pela cooperação, compreensão e momentos de descontração.

Aos meus colegas de curso, Kaic, Milena, Taise, Rayane, Lidiane, Antônia, Déborah, Francisco, Eudes, Neto, Felipe, Anderson, Leonardo, Maciel, Delmiro, Thays, Jéssica e Jaqueline pela boa convivência, troca de aprendizagens e discussões acaloradas que muito contribuíram para o meu crescimento.

A Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) pela caracterização das amidoximas produzidas pelos métodos de Ressonância Magnética de Hidrogênio (RMN ^1H), Ressonância Magnética de Carbono (RMN ^{13}C) e Infravermelho (IV).

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para que eu pudesse subir mais esse degrau. O meu muito obrigado.

Resumo

Neste trabalho é descrito a síntese de diferentes (alquil e aril)-amidoximas utilizando diferentes nitrilas funcionalizadas em meio aquoso sob temperatura ambiente. A nova metodologia desenvolvida mostrou-se ser eficiente para uma grande variedade de nitrilas aromáticas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons fornecendo as respectivas amidoximas com rendimentos que variaram de moderado a excelente sem a necessidade de purificações adicionais. Os testes envolvendo alquil-nitrilas a fim de obter as alquil-amidoximas não foram satisfatórios, sendo observada apenas a formação de alquil-amida. Adicionalmente, o método mostrou-se ser regio- e quimiosseletivo, pois não houve adição ou isomerização da ligação dupla da *E*-cinamonitrila, e a reação levou exclusivamente a *E*-cinamoamidoxima obtida com 72 % de rendimento após 21 horas de reação.

Palavras-Chaves: Amidoximas, Nitrilas, Síntese Orgânica.

Abstract

This paper describes the synthesis of various (alkyl and aryl) amidoximes using different functionalized nitriles in aqueous medium at room temperature. The new methodology has proven to be effective in a wide variety of aromatic nitriles containing donor groups and electron withdrawing providing the corresponding amidoximes with yields ranging from moderate to excellent without further purification. Tests involving alkyl nitriles to obtain the alkyl amidoximes were not satisfactory, being observed only the formation of alkyl amide. Additionally, the method proved to be regional and quimiosseletivo because there was no addition or isomerization of the double bond of E-cinamonitrila, and the reaction led exclusively to E-cinamoamidoxima obtained in 72% yield after 21 hours of reaction.

Lista de Figuras

Figura 1	Estrutura geral das amidoximas.....	4
Figura 2.	Similaridades entre as amidoximas e outras funções químicas.....	5
Figura 3.	Formas tautoméricas das amidoximas.....	5
Figura 4.	Conformações possíveis para a forma tautomérica amino-oxima.....	6
Figura 5.	Ligações de hidrogênio intramoleculares em amidoximas não-substituídas e <i>N</i> -monossubstituída.....	7
Figura 6.	Contribuintes de ressonância para amidoximas <i>N,N</i> -dissubstituídas.....	8
Figura 7.	D-Xyl-D-Gal (10) e D-Glc-D-Gal (11) amidoxima.....	12
Figura 8.	Pseudossacarídeos ligados a amidoxima.....	13
Figura 9.	Acetoaminopiranosose.....	13
Figura 10.	Exemplos de amidoximas preparadas através de nitroalcanos.....	14
Figura 11.	1,2,4-Oxadiazóis biologicamente ativos.....	19
Figura 12.	1,2,4-oxadiazóis com atividade anticâncer.....	20
Figura 13.	Preparação de derivados quinazolinona através de DAG.....	24
Figura 14.	Ilustração do modo de ação da resina amidoxímica na quelação da espécie UO_2^{2+}	26
Figura 15.	Amidoximas como Pró-fármacos de amidinas com atividade contra doenças tromboembólicas (39-41) e antipneumônica (42).....	28
Figura 16.	Amidina (43) e seu pró-fármaco (44) com atividade antimalárica.....	29
Figura 17a.	Amidoximas biologicamente ativas.....	29
Figura 17b.	Amidoximas biologicamente ativas.....	30
Figura 18.	Amidoximas com atividade contra a <i>leishmania dovani</i>	30
Figura 19.	Estrutura da hidroxilamina.....	35

Figura 20.	Estrutura da <i>para</i> -fluorbenzamida 5f	39
Figura 21.	Estruturas de diferentes nitrilas alifáticas.....	41
Figura 22.	Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) da cinamoamidoxima 3k	43
Figura 23.	Número de carbono quimicamente e magneticamente diferentes do composto 3k	44
Figura 24.	Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) da cinamoamidoxima 3k	45

Lista de Esquemas

Esquema 1.	Síntese do Isuretin, a primeira amidoxima.....	4
Esquema 2.	Síntese do Isuretin, benzamidoxima e mandelamidoxima.....	8
Esquema 3.	Síntese de diferentes arilamidoximas.....	8
Esquema 4.	Síntese da tricloroacetoamidoxima.....	9
Esquema 5.	Síntese de alqui e arilamidoxima em banho de ultrasson.....	9
Esquema 6.	Estratégia sintética para obtenção de amidoximas substituídas e não-substituídas a partir de cloreto de imidoila.....	10
Esquema 7.	Síntese de amidoximas ligada a anéis piranosídicos.....	11
Esquema 8.	Síntese de amidoximas contendo componentes de açúcar e aminoácido.....	12
Esquema 9.	Reagentes e condições: Ar-Br, Pd ₂ (dba) ₃ , Xantphos, Cs ₂ CO ₃ , dioxano, 100°C.....	15
Esquema 10.	Rota sintética para síntese de 1,2,4-oxadiazóis via amidoxima.....	17
Esquema 11.	Síntese de 5-triflorometil 1,2,4-oxadiazol com potencial aplicação em química dos materiais.....	21
Esquema 12.	Síntese de 3,5-diáril-1,2,4-oxadiazol a partir da condensação de amidoximas com derivados de ácido benzoico.....	21
Esquema 13.	Preparação de 3-aril-trans-5,6-di-hidroxi-5,6-di-hidro-1,2,4-oxadiazinas a partir de arilamidoxima.....	22
Esquema 14.	Preparação de produzir 2-aril/alquil-4(3H)-quinazolinonas via amidoximas.....	23
Esquema 15.	Síntese de amidina a partir da redução de amidoxima usando cloreto de estanho (II) diidratado.....	25
Esquema 16.	Redução de amidoximas a amidinas em sistema biológica.....	27
Esquema 17.	Síntese de diferentes amidoximas funcionalizadas.....	33

Esquema 18.	Proposta mecanística da formação da Benzomidoxima 3a	37
Esquema 19.	Síntese da <i>para</i> -fluorbenzoamidoxima 3f a partir da <i>para</i> -fluorbenzonitrila 1f	39
Esquema 20.	Síntese das amidas a partir de nitrilas alifáticas.....	41
Esquema 21.	Síntese da amidoximas 3k a partir da cinamonitrila 1k	42

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Estudo da influencia da concentração e íons Cu(II) na síntese da benzamidoxima (3a) a partir da benzonitrila (1a) sob temperatura ambiente.....	33
Tabela 2.	Estudo da influencia da quantidade de hidróxido de amônio na síntese da benzamidoxima (3a) a partir da benzonitrila (1a) sob temperatura ambiente.....	34
Tabela 3.	Estudo da influencia da quantidade de hidróxido de sódio na síntese da benzamidoxima (3a) a partir da benzonitrila (1a) sob temperatura ambiente.....	35
Tabela 4.	Estudo da influencia de diferentes nitrilas contendo grupos doadores de elétrons na síntese de arilamidoxima (3a-e) sob temperatura ambiente.....	38
Tabela 5.	Estudo da influencia de diferentes nitrilas contendo grupos retiradores de elétrons na síntese de arilamidoxima (3a-e) sob temperatura ambiente.....	40

Lista de Siglas e Abreviaturas

RMN ¹H	Ressonância Magnética de Hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância Magnética de Carbono
IV	Infravermelho
Å	Angström
D	Debye
Ar	Arila
DMSO	Dimetilsulfóxido
Ac	Acetila
DCC	Dicicloexilcarbodiimida
EDC	Dimetilaminopropil)carbodiimida
CDI	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
TBAF	Fluoreto tetrabutilamônio
EDCI	<i>N</i> -etil- <i>N'</i> -dimetilaminopropilcarbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazole
DAG	Diaminogloxima
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DIPEA	Diisopropiletilamina
THF	Tetraidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
AcOEt	Acetato de etila
DCM	Diclorometano

Sumário

1 INTRODUÇÃO	1
1.2 Objetivo Geral	3
1.3 Objetivos Específicos	3
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
2.1 Generalidades das Amidoximas	4
2.2 Estratégias Sintéticas para Preparação das Amidoximas	8
2.2.1 Síntese de Amidoximas Substituídas	10
2.3 Aplicações das Amidoximas	16
2.3.1 Em Química Sintética	17
2.3.2 Em química dos materiais	25
2.3.3 Atividades Biológicas.....	27
2.3.2.1 Utilização de Amidoximas como Pró-Fármaco de amidinas.....	27
2.3.2.2 Compostos bioativos	29
3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	31
3.1 Materiais Empregados.....	31
3.2 Síntese da Benzomidoxima	31
3.3 Síntese de (Alqui e Aril)-amidoximas.....	32
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	33
5 CONCLUSÕES	46
REFERÊNCIAS	46
ANEXO	48

1 INTRODUÇÃO

As amidoximas são uma classe de compostos orgânicos de fórmula geral $RC(=NOH)NH_2$, onde R pode ser um grupo alquila ou arila. A função amidoxima composta pelos grupos $-NH_2$ (amina) e $=NOH$ (isonitroso), os torna blocos de construção versáteis na síntese de vários heterocíclicos de interesse, com principal destaque para obtenção 1,2,4-oxadiazol. Sua importância em química, junto com suas propriedades biológicas, faz das amidoximas um alvo atraente para os químicos, bioquímicos e químicos medicinais.

Atualmente na literatura é encontrado um grande volume de trabalhos envolvendo vários tópicos sobre amidoximas, que perpassam pelas metodologias para obtenção das mesmas, aplicação na síntese de diversos compostos valiosos e na produção de novos materiais, assim como, é descrito sua ampla gama de atividades biológica.

O principal método para preparação de amidoximas está baseado na reação entre cloridrato de hidroxilamina com alquil e arilnitrilas, essa metodologia bastante eficiente produz amidoximas com bons rendimentos. Com o passar dos anos outras metodologias surgiram, como por exemplo, aquelas que utilizam o cloreto de ácido hidrodinâmico e nitroalcanos como substratos, no entanto, a preparação de amidoximas via interação hidroxilamina e nitrila, ainda é o método o mais utilizado.

No que diz respeito às propriedades biológicas, as amidoximas já exibiram atividades importantes, como por exemplo, anti-tripanicida, tuberculostático, hipotensora e antiarrítmica, antibacteriana e fungicida. As amidoximas têm sido testadas como fármaco e os resultados demonstram que estas são úteis como anestésicos locais, antagonistas de receptores de fibrinogênio e como agentes leishmanicidas. Um certo número de amidoximas já têm sido utilizadas como pró-fármaco para amidinas, ou estão atualmente a ser usadas em ensaios clínicos. Muitas aplicações farmacêuticas recentes vêm sendo contribuída, pelo entendimento do mecanismo de conversão em amidinas, bem como pela elucidação da sua capacidade de liberar NO, fornecendo informações sobre o seu modo de ação, o que permite a formulação de novos agentes terapêuticos.

Assim, devido às várias aplicações sintéticas e medicinais das amidoximas, no presente trabalho apresentamos uma ampla revisão bibliográfica dos diferentes métodos e aplicações destes compostos, como também, descrevemos a síntese de (alquil e aril)-amidoximas por uma nova rota sintética utilizando diferentes nitrilas em meio aquoso e sob temperatura ambiente.

Portanto, o impacto da nova metodologia relatada no presente trabalho para síntese de (alquil e aril)-amidoximas, baseia-se na sua simplicidade, baixo custo dos reagentes e uso de solventes inócuos (água/etanol), além disso, as amidoximas podem ser isoladas facilmente sem a necessidade de purificação adicional, diminuindo conseqüentemente a quantidade dos rejeitos oriundos do processo sintético, tornando assim a reação mais ecologicamente amigável.

Cabe mencionar que a preparação das amidoximas utilizando reagentes mais baratos e de fácil acesso, como é o caso do sistema NH_4/NaOH em substituição ao cloridrato de hidroxilamina empregado na metodologia tradicional, permite a sua utilização como prática experimental para alunos de graduação em disciplinas de Química Orgânica Experimental, pois vários são os conceitos que podem ser trabalhados pelo professor. Dentre os principais, podemos citar: a regio- e a quimiosseletividade em reações orgânicas, ataque nucleofílico, solubilidade, cristalização e efeito de grupos doadores e retiradores de elétrons em reações de compostos orgânicos, entre outros.

1.2 Objetivo Geral

Desenvolver uma nova rota sintética para preparação de (alquil aril)-amidoximas utilizando diferentes nitrilas em meio aquoso e sob temperatura ambiente.

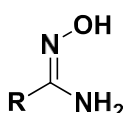
1.3 Objetivos Específicos

- 1- Realizar um amplo levantamento bibliográfico sobre os diferentes métodos de síntese e aplicações das amidoximas;
- 2- Sintetizar a benzamidoxima a partir da nitrila apropriada em um sistema $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NaOH}$ sob temperatura ambiente;
- 3- Sintetizar a benzamidoxima utilizando $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como catalisador da reação.
- 4- Estudar a influência dos parâmetros (quantidade de catalisador, quantidade de NH_4OH e quantidade de NaOH) na obtenção da benzamidoxima;
- 5- Avaliar o comportamento da preparação de diferentes (alquil e aril)-amidoxima, em termos de rendimento e tempo reacional;
- 6- Caracterizar as diferentes amidoximas produzidas pelos métodos espectroscópicos usuais (RMN ^1H , RMN ^{13}C e IV).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Generalidades das Amidoximas

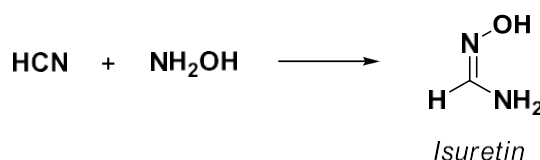
As amidoximas constituem uma importante classe de compostos orgânicos (ELOY e LENAERS, 1962) sendo importantes blocos de construção e versáteis *synthons* na síntese de inúmeros produtos naturais e moléculas biologicamente ativas. Estes compostos apresentam fórmula geral $RC(=NOH)NH_2$, onde R pode ser um grupo alquila ou arila. Devido a essa quantidade e disposição dos átomos de nitrogênios ligados ao carbono sp^2 , amidoximas também podem ser denominadas de oximas de hemacetals (Figura 1).



R: alquila, arila

Figura 1. Estrutura geral das amidoximas.

O primeiro relato da síntese das amidoximas foi descrito por Lossen e Schifferdecher, em 1873, através da reação entre o ácido cianídrico com a hidroxilamina, o que levou a um composto denominado “*isuretin*” (Esquema 1). No entanto, o nome amidoxima só foi utilizado em 1884 por Tiemann, o qual em cooperação com Kruger identificou e caracterizou a sua estrutura.



Esquema 1. Síntese do Isuretin, a primeira amidoxima.

A função amidoxima é composta de um grupo $-NH_2$ (amina) e $=NOH$ (isonitroso) que estão ligados simultaneamente a um carbono sp^2 , apresentando assim, semelhanças com amidinas e ácidos hidroxâmicos (Figura 2) (FYLAKTAKDOU e colaboradores, 2008). Concomitantemente, as

amidoximas também podem ser descritas como grupamentos amida, em que o átomo de oxigênio da carbonila foi substituído por um grupo isonitroso (Figura 2).

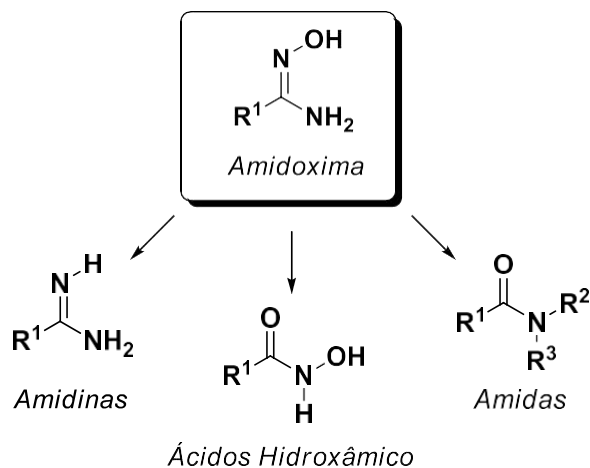


Figura 1. Similaridades entre as amidoximas e outras funções químicas.

Do ponto de vista físico-químico a estrutura das amidoximas é fascinante, pois a presença dos grupos funcionais amina e isonitroso fornecem a esses compostos um caráter anfótero, além da possibilidade de existirem em duas formas tautoméricas (TIEMANN, 1884a; TIEMANN e KRUGER, 1884b; BELL; NAMBURY; BAUER; 1964), denominadas de amino-oxima (estrutura 1) e α -hidroxiamino imina (estrutura 2) (Figura 3). Contudo, a existência da estrutura 2 é refutada por vários autores que baseados em cálculos moleculares (VENKATESH; SRIVASTAVA; BRINN, 1979; SRIVASTAVA e colaboradores, 1997, SRIVASTAVA e colaboradores, 2009; KIM e LEE, 1976) dados espectroscópicos (VENKATESH; SRIVASTAVA; BRINN, 1979) e de momento de dipolo elétrico (EXNER, 1965; EXNER e colaboradores, 1974), enfatizam a maior estabilidade do isômero amino-oxima.

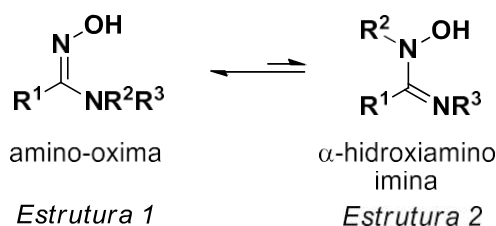


Figura 2. Formas tautoméricas das amidoximas.

Dependendo da posição dos grupos $-NH_2$ e $-OH$ presentes na forma tautomérica amino-oxima sua configuração geométrica pode ser *Z* ou *E*. Além disso, para cada um destes isômeros, duas conformações são possíveis como, por exemplo, a *sin*-periplanar (*sp*) e *anti*-periplanar (*ap*) (Figura 4). A conformação em torno da ligação N-O é *ap* na benzamidoxima, ou seja, o OH é antiperiplanar à dupla ligação C=N (BELL; NAMBURY; BAUER, 1964).

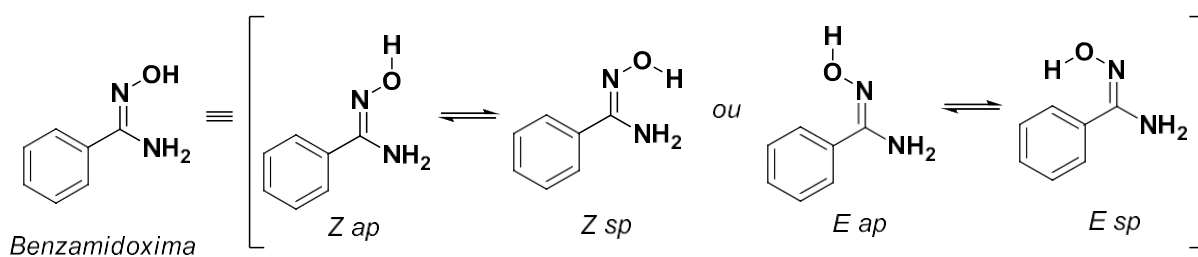


Figura 4. Conformações possíveis para a forma tautomérica amino-oxima.

Cabe salientar que Srivastava e colaboradores, em 1997, realizaram um estudo sobre a estrutura e conformação de sete arilamidoximas (benzamidoxima, *p*-toluilamidoxima, *m*-toluilamidoxima, *o*-toluilamidoxima, *p*-clorobenzamidoxima, *p*-nitrobenzamidoxima e *p*-metoxibenzamidoxima) e verificaram que o ângulo de ligação de HNH na benzamidoxima foi de $114,0^\circ$, prevendo que a hibridização do nitrogênio no grupo amino se aproxima mais de sp^3 ($109,0^\circ$) do que sp^2 ($120,0^\circ$). No entanto, pode-se inferir que há alguma sobreposição do orbital do par isolado de elétrons do grupo NH_2 com os orbitais das ligações C=N, dando ao primeiro um caráter parcial sp^2 . Adicionalmente, o comprimento da ligação C-N em C=NOH da benzamidoxima é de $1,407\text{Å}$, consideravelmente mais curto do que em uma ligação padrão C-N que apresenta comprimento de ligação de $1,470\text{Å}$ (VENKATESH; SRIVASTAVA; BRINN, 1979).

Os momentos dipolos calculados teoricamente da forma tautoméricas amino-oxima de algumas arilamidoximas são coerentes com os valores empíricos. Por exemplo, o valor calculado do momento de dipolo da forma amino-oxima da benzamidoxima é $1,764\text{ D}$, muito próximo do valor experimental de $1,780\text{ D}$, além disso, verificou-se que a entalpia padrão de

formação dos isômeros tautomericos α -hidroxiamino-imina é bem maior, indicando a existência exclusiva do tautômero amino-oxima (SRIVASTAVA e colaboradores, 1997; BARASSIN; ARMAND; LUMBROSO, 1969).

Em relação às amidoximas substituídas, ou seja, aquelas em que os hidrogênios dos grupos amina e isonitroso foram trocados, a estabilidade dos isômeros *E* e *Z* é regido principalmente pelos efeitos estéricos e dos substituintes R^2 e R^3 , e também pela possibilidade de formação de ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares (Figura 5). Normalmente para amidoximas *N,N*-dialquil-substituídas, o isômero *E* é termodinamicamente mais estável, enquanto que para o *N*-mono-substituído, o isômero *Z* tem maior estabilidade (GOZLAN; MICHELOT; RIPS, 1975; PROKOP'EVA e colaboradores, 2004).

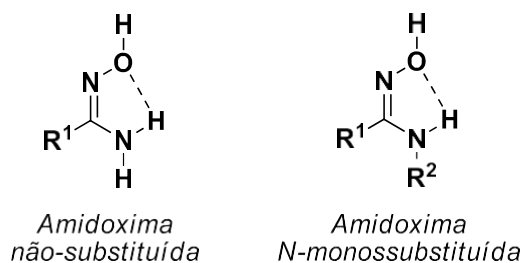


Figura 5. Ligações de hidrogênio intramoleculares em amidoximas não-substituídas e *N*-monossubstituída.

A análise dos dados de cristalografia (BARASSIN; ARMAND; LUMBROSO, 1969; HALL e LLEWELLYN, 1956; DIGNAM; HAGARTY; BIGLEY, 1980) e cálculos de ordens de ligação para C-N e C=N da função amidoxima indicaram ser relativamente fortes as interações de ressonância que atuam nos isômeros *Z* e *E* (Figura 6). Todavia, a deslocalização de elétrons é mais significativa no isômero *Z* do que na forma *E* para as amidoximas *N,N*-dissubstituídas. Isso significa que a ligação C-N em C=NOH nas amidoximas não-substituídas tem um caráter de ligação dupla mais pronunciado do que nas amidoximas *N,N*-dissubstituídas (BARASSIN; ARMAND; LUMBROSO, 1969). Padrão semelhante também é observado nas amidoximas *N*-monossubstituídas (DONDONI e colaboradores, 1975).

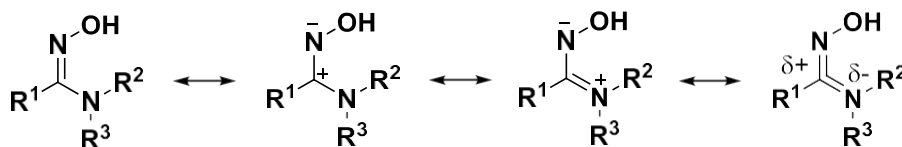
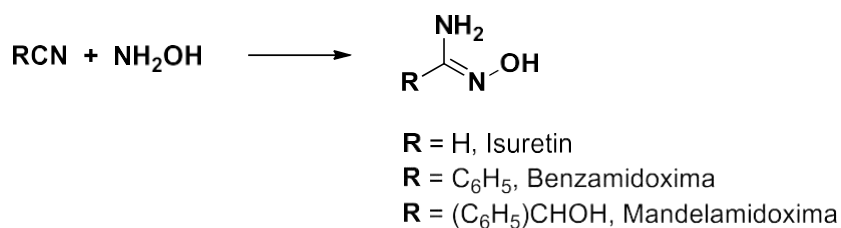


Figura 6. Contribuintes de ressonância para amidoximas *N,N*-dissubstituídas.

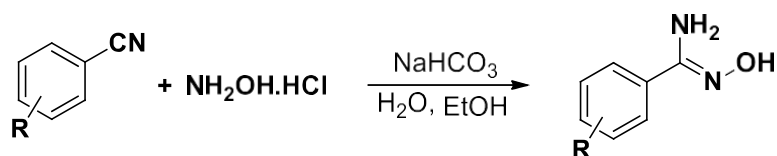
2.2 Estratégias Sintéticas para Preparação das Amidoximas

O primeiro relato da síntese de amidoximas foi descrito por Lossen e Schifferdecher, em 1873, através da reação entre o ácido cianídrico com hidroxilamina, o que levou a um composto denominado “*isuretin*”, formamidoxima (Esquema 2). Alguns anos mais tarde, Tiemann (1884) descreveu a síntese de duas novas moléculas, a benzamidoxima e mandelamidoxima, utilizando hidroxilamina e nitrilas apropriadas (Esquema 2).



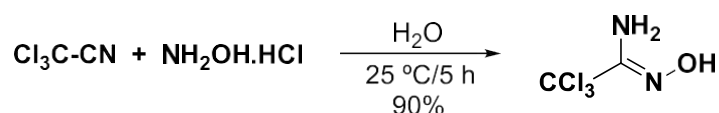
Esquema 2. Síntese do *isuretin*, *benzamidoxima* e *mandelamidoxima*.

Dentre os vários métodos para síntese de alquil- e arilamidoximas, um que se destaca por ser o mais utilizado, está baseado na utilização de diferentes alquil- ou arilnitrilas e cloridrato de hidroxilamina na presença de bicarbonato de sódio e em temperatura ambiente (Esquema 3). A partir desta reação, as amidoximas foram obtidas em bons rendimentos, contudo em tempos reacionais relativamente longos, variando de 20 horas até três dias dependendo do grupo substituinte no anel aromático (SRIVASTAVA e colaboradores, 1997).



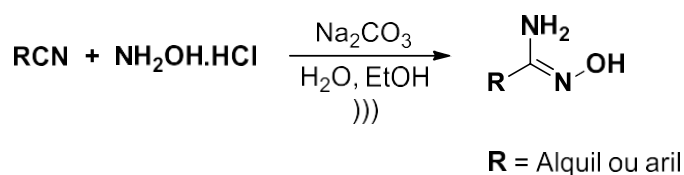
Esquema 3. Síntese de diferentes arilamidoximas.

A síntese de amidoxima em um tempo mais curto foi relatada por Bretanha e colaboradores em 2012. A tricloroacetoamidoxima foi preparada em um tempo de 5 horas a partir da reação da tricloroacetonitrila com cloridrato de hidroxilamina em meio aquoso (Esquema 4). A reação foi realizada em temperatura ambiente com um rendimento de 90%.



Esquema 4. Síntese da tricloroacetoamidoxima.

Recentemente, Freitas Filho e colaboradores (2012) descreveram a preparação de diferentes alquil e arilamidoximas pelo tratamento de alquil e arilnitrilas, respectivamente, com cloridrato de hidroxilamina na presença de carbonato de sódio em meio aquoso e sob irradiação de ultrassom (Esquema 5). Em tais condições, as amidoximas foram obtidas com bons rendimentos (40 - 92%) e em curtos períodos de tempo que variaram de 15 a 30 minutos.



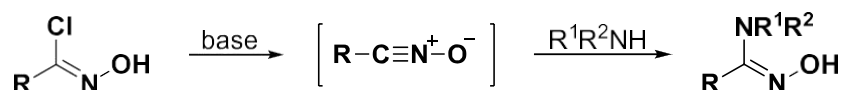
Esquema 5. Síntese de alquil e arilamidoxima em banho de ultrassom.

O uso de irradiação de micro-ondas na síntese de alquil e arilamidoximas também já foi descrita (BARROS, 2012), e assim como no ultrassom, as amidoximas foram obtidas com bons rendimentos (45%-82%) e com tempos de 15 minutos. As principais vantagens dessas novas metodologias são:

diminuição drástica dos tempos reacionais de horas para alguns minutos, o uso de solventes e auxiliares seguros, bem como o uso eficiente de energia.

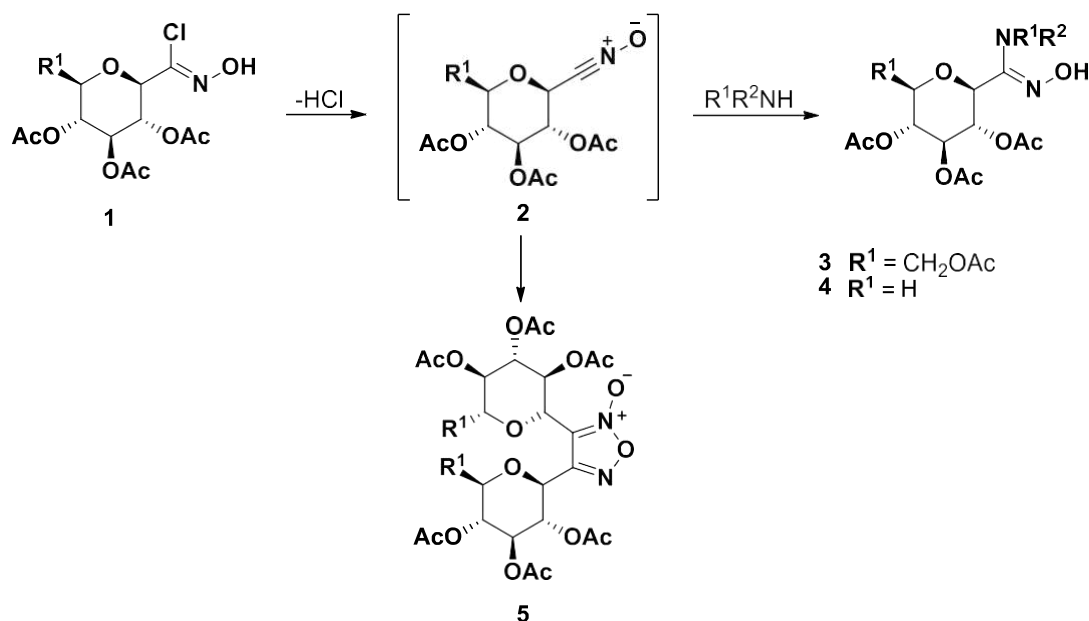
2.2.1 Síntese de Amidoximas Substituídas

As reações descritas anteriormente levam a formação de amidoximas não-substituídas. Uma estratégia sintética que pode ser utilizada tanto na obtenção de amidoximas não-substituídas quanto de substituídas envolve a interação de amônia e aminas, respectivamente, com cloreto de ácido hidroxâmico em meio básico via oxido de nitrila (FYLAKTAKDOU e colaboradores, 2008), de acordo com o Esquema 6.



Esquema 6. Estratégia sintética para obtenção de amidoximas substituídas e não-substituídas a partir de cloreto de ácido hidroxâmico.

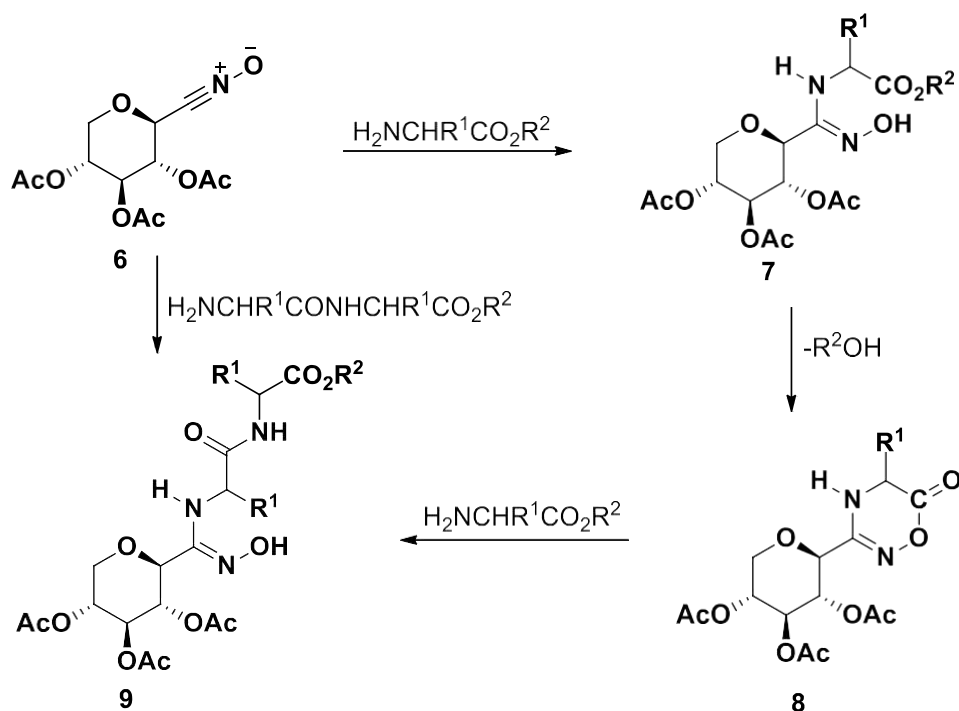
Uma série de novas moléculas contendo o grupamento amidoxima ligado a anéis piranosídicos foram obtidas pela adição 1,3-dipolar de aminas primárias e secundárias a óxidos de nitrila piranosídico (**2**), gerados por descloração do composto **1**. No entanto, a reação também pode formar como subproduto o *N*-óxido 1,2,5 oxadiazol (furoxano) (**5**) pela dimerização dos composto **2** (Esquema 7). Os produtos (**3** e **4**) foram obtidos no tempo de 3 horas e com bons rendimentos que variaram de 41 a 90% (BAKER e colaboradores, 2004).



Esquema 7. Síntese de amidoximas ligada a anéis piranosídicos.

Tendo estabelecido que as aminas simples, tais como a anilina e benzilamina, foram adicionadas prontamente ao composto **2**, Baker e colaboradores (2004), examinaram as reações usando ésteres de aminoácidos como fonte de aminas. Os compostos obtidos foram considerados de interesse, pois novas amidoximas foram formadas contendo fragmentos incomuns de açúcar e aminoácido em sua estrutura.

Como mostrado no Esquema 8, as reações produziram as amidoxima **7** e **9** pela adição nucleofílica dos ésteres etílico de glicina ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$), t-butílico de glicina ($\text{R}^1 = \text{Pr}^i$, $\text{R}^2 = \text{Bu}^t$) e etílico de L-leucina [$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$, $\text{R}^2 = \text{Et}$], ao óxido de nitrila **6**, seguido da ciclização intramolecular do composto **7** e subsequente expulsão do etanol para se obter o oxadiazol **8**, e finalmente abertura do anel com adição nucleofílica do correspondente éster de aminoácido para formar amidoxima **9** (BAKER e colaboradores, 2004).



Esquema 8. Síntese de amidoximas contendo componentes de açúcar e aminoácido.

Em trabalho posterior, o mesmo grupo de pesquisa (SMELLIE, MOGGACH; PATON, 2011) descreveram a síntese (1 → 1) e (1 → 6) de novas amidoximas ligadas a pseudossacacsideos baseados na adição 1,3-nucleofílica de açucares aminados a óxidos de nitrila piranosídico. Os compostos D-Xyl-D-Gal (**10**) e D-Glc-D-Gal (**11**) amidoxima (Figura 7) foram obtidos com bons rendimentos (81% e 75%, respectivamente).

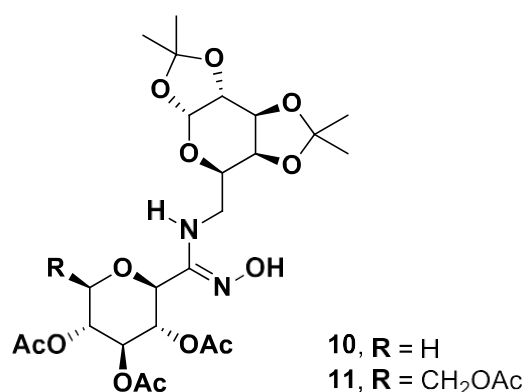


Figura 7. D-Xyl-D-Gal (**10**) e D-Glc-D-Gal (**11**) amidoxima.

A estratégia utilizada na preparação dos compostos **12** a **15** (Figura 8) envolveu a transformação do nitrometilpiranose em dois intermediários diferentes, um contendo um oxido de nitrila e o segundo um grupamento amina, ambos ligados a anéis piranosídicos. Os produtos obtidos apresentaram rendimentos relativamente baixos (44% - 39%), quando comparados aos compostos análogos **10** e **11**. Uma possível explicação é a formação dos subprodutos acetoaminopiranose (**16** e **17**) identificado por RMN de ^1H e ^{13}C na mesma publicação, sua estrutura é mostrado na Figura 9.

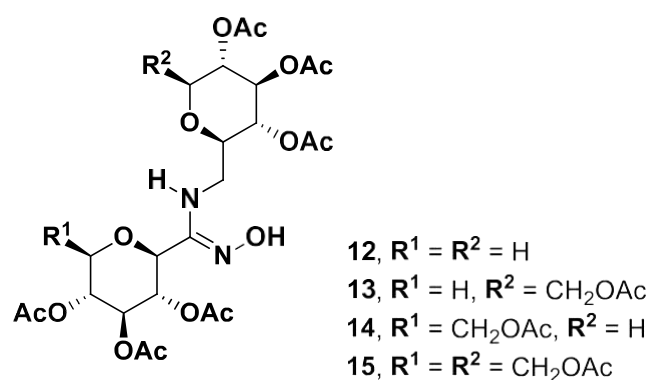


Figura 8. Pseudossacarídeos ligados a amidoxima.

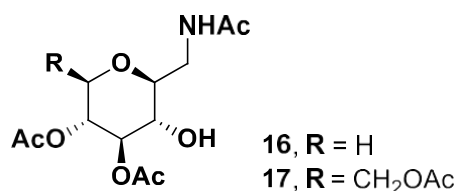


Figura 9. Acetoaminopiranose.

Amidoximas *N*-substituído também podem ser obtidas via nitroalcanos. Em um trabalho publicado em 2011, Sanguineti com a colaboração de Hoang e Ganem estudaram a reação de diferentes nitroalcanos alifáticos com aminas primárias e secundárias na presença de compostos organometálicos mantido em sistema de refluxo. Inicialmente a reação foi realizada apenas pela adição do 1-nitropopano, separadamente, a *n*-butilamina, anilina e pirrolina em solventes próticos e apróticos (metanol e DMSO, respectivamente) sem a

presença de organometálicos. Todavia, mesmo a elevadas temperaturas não foi obtida as correspondentes amidoximas em quantidades detectáveis.

Em outra reação, aumentou-se a nucleofilicidade do componente amina por metalação, como anteriormente descrito por Apasov e colaboradores em 1988, o qual preparou a *N-terc*-butilformamidoxime e *N-terc*-butilacetamidoxime pelo tratamento dos correspondentes nitroalcanos com *terc*-butilamina na presença de brometo de etilmagnésio, obtendo os produtos com 40 e 45% de rendimento, respectivamente.

Para verificar se o rendimento das amidoximas poderia ser melhorado utilizando diferentes aminas metaladas, Sanguineti com a colaboração de Hoang e Ganem (2011), estudaram a reação de 1-nitropropano com *n*-butilamina utilizando vários agentes de metalação. Nesse sentido, o cloreto de etilmagnésio (Método A) e o *n*-butilítio (Método B) foram os que apresentaram melhores desempenhos, e dessa maneira, foram aplicados na síntese de diferentes *N*-amidoximas substituídas. Na Figura 10 encontram-se as estruturas das várias amidoximas sintetizadas, os rendimentos alcançados e o método utilizado.

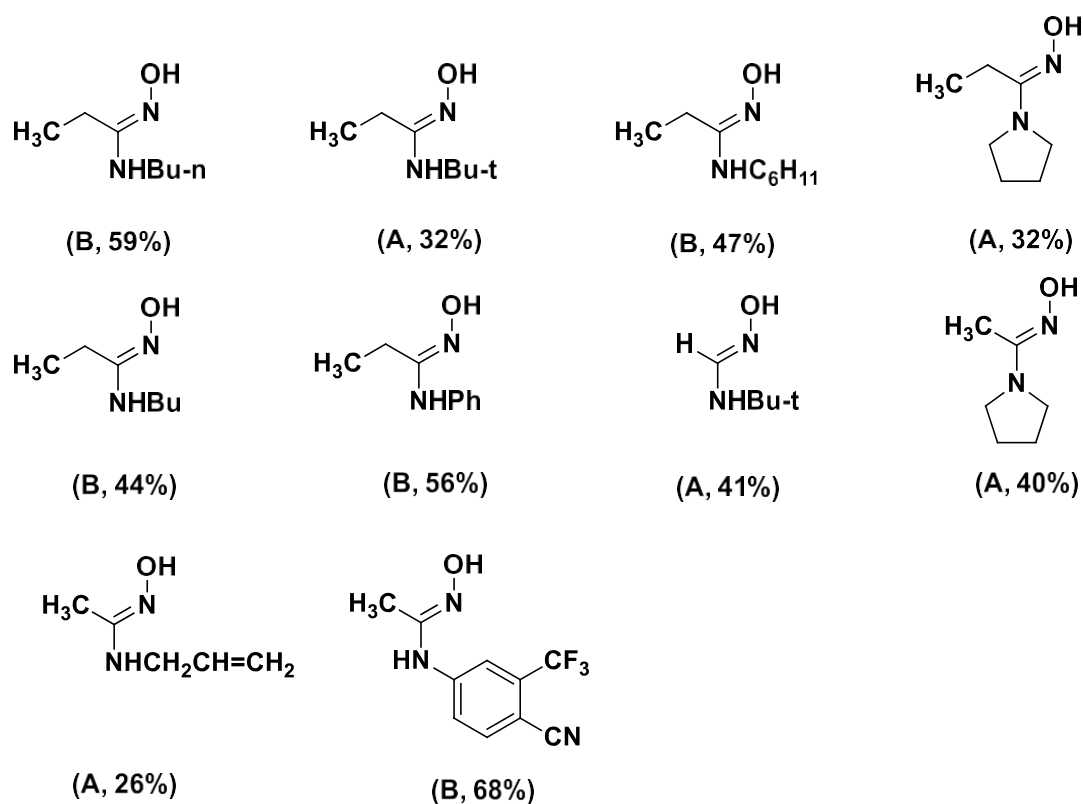
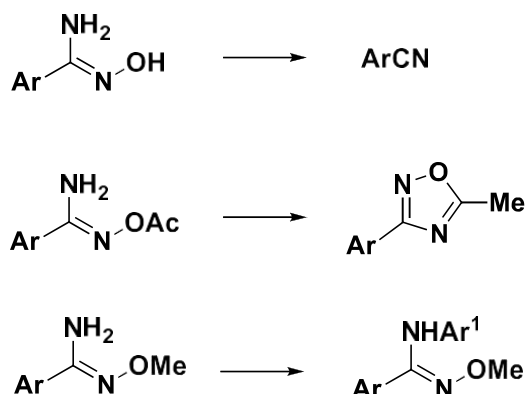


Figura 10. Exemplos de amidoximas preparadas através de nitroalcanos.

Duas metodologias baseadas na *N*-arilação de amidoximas apareceu na literatura em 2002, nas quais foram descritas a síntese de compostos utilizando o acoplamento catalisado por Pd de *O*-metilamidoximas com haletos de arila contendo grupos fracamente doadores ou retiradores de elétron (ANBAZHAGAN; STEPHENS; BOYKIN, 2002a) e por clivagem regioseletiva de *O*-benzil-*N*-arilamidoxima (ANBAZHAGAN; BOYKIN; STEPHENS, 2002b).

No primeiro método, três diferentes classes de amidoximas foram testadas na tentativa de promover a *N*-arilação, contudo, como mostrado no Esquema 9, apenas nas amidoximas onde o grupo hidroxila foi protegido por alquilação, é que ocorreu a formação dos produtos desejados. Sob as condições mostradas, tanto a arilamidoxima quanto a *O*-acetil arilamidoxima não sofreram *N*-arilação, produzindo quantidades pequenas de arilnitrila e correspondente oxadiazóis, respectivamente. Os rendimentos alcançados na preparação de 12 diferentes *N*-aril-*O*-metilbenzamidoximas variaram de 26 a 87% dependendo do haleto de arila utilizado.



Esquema 9. Reagentes e condições: Ar-Br, Pd₂(dba)₃, Xantphos, Cs₂CO₃, dioxano, 100°C.

Como visto antes, a *N*-arilação catalisada por paládio na presença de haletos de arila não pode ser aplicado para arilamidoxima não substituídas. Dessa forma, os mesmos autores em outra publicação (ANBAZHAGAN; BOYKIN; STEPHENS, 2002b) conseguiram realizar por meio da desproteção seletiva dos *O*-benzil-*N*-arilamidoximas a *N*-arilação indireta de tais compostos, como resultado da quebra específica da ligação O-C da porção *O*-benzil nas

amidoximas, provocada por um sistema HBr/AcOH na temperatura de 65 °C. Os produtos N-arilados foram obtidos em tempos que variaram de 4 a 6 horas e com rendimentos moderados (61%-75%).

Outras sínteses de amidoximas são menos comuns, devido o fato da maior parte dos materiais de partida resultarem de amidoximas. As amidoximas podem ser realizadas a partir de reações de: a) amidas e cloridrato de hidroxilamina; b) ação da hidroxilamina em cloretos amidina e em imidas hidrazina, c) ação da hidroxilamina em iminoéteres e em cloretos de imidoila; d) ação de amônia e aminas em oximinoéteres; e) abertura de heterocíclicos como 1,2,4 oxadiazóis (FYLAKTAKDOU e colaboradores, 2008).

2.3 Aplicações das Amidoximas

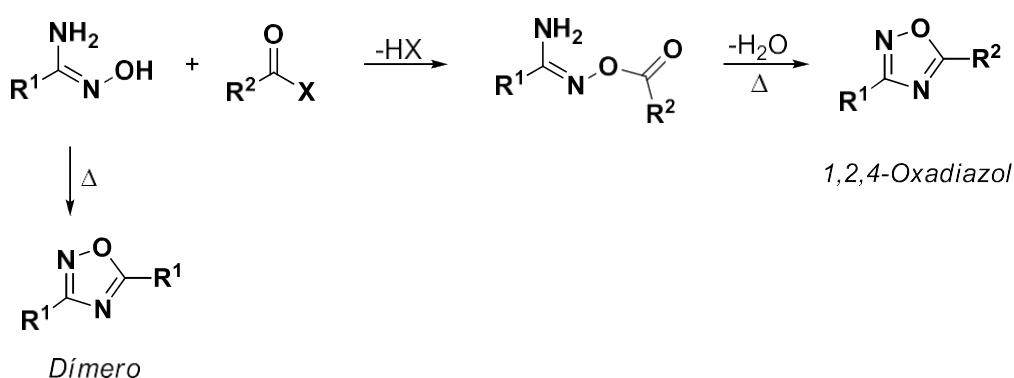
Amidoximas são compostos que têm atraído a atenção de muitos pesquisadores devido as suas inúmeras aplicações, como por exemplo, na síntese de vários heterocíclicos e por apresentar uma ampla gama de atividades biológicas. Além disso, as amidoximas são utilizadas em química analítica como reagente de extração seletiva na determinação quantitativa de cátions de metais tóxicos tais como o cádmio (II), vanádio (V) e de ósmio (VIII) (CHAKRAVARTY; DEB; MISHRA, 1993; DEB e colaboradores, 1991). Como um quelante de íons metálicos, o grupo funcional amidoxima também representa um promissor farmacóforo para o desenvolvimento de inibidores de metaloenzimas (ELOY e LENAERS, 1962; BRIGES e colaboradores, 1976). A descoberta da sua transformação por várias enzimas para amidas com a posterior liberação de NO ou a sua redução para amidinas tem atraído os cientistas a utilizar este grupo como um fármaco potente na criação de drogas mais eficientes (pró-fármacos) (FYLAKTAKDOU e colaboradores, 2008).

Diante da importância das amidoximas, será apresentado a seguir com maiores detalhes, essas e outras aplicações das amidoximas tanto em química sintética como na de materiais, além das suas principais atividades biológicas.

2.3.1 Em Química Sintética

Uma das aplicações mais conhecidas das amidoximas é na síntese de 1,2,4-oxadiazol (FYLAKTAKDOU e colaboradores, 2008), um heterocíclico de muito interesse, com vasta aplicação na química medicinal e de materiais. Uma das principais rotas para síntese de 1,2,4-oxadiazol envolve a formação da *O*-acilamidoxima, pela interação de amidoximas com ácidos carboxílicos e seus derivados (amidas, cloretos ácidos, ésteres, aldeídos), bem como nitrilas e *N*-óxidos, seguido pela ciclodesidratação térmica da *O*-acilamidoxima formada. Alguns artigos também relatam a formação do dímero 3,5- diaril-1,2,4-oxadiazol, devido ao provável homo-acoplamento térmico de duas moléculas de amidoximas (Esquema 10) (FREITAS, 2012).

Na reação de amidoximas com ácidos carboxílicos é necessária a utilização de agentes ativadores da carbonila, que através de uma ativação *in situ*, transforma o ácido em um éster intermediário mais reativo. Os agentes de ativação mais utilizados são as carbodiimidas, como a dicitcloexilcarbodiimida (DCC), a diisopropilcarbodiimida (DIC) e a 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC). Além desses agentes ativadores, também tem sido usado outros ativadores como o 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio tetrafluorborato (TBTU) e o *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) (FREITAS, 2012).



Esquema 10. Rota sintética para síntese de 1,2,4-oxadiazóis via amidoxima.

Os 1,2,4-oxadiazóis são compostos heterocíclicos, com estrutura anelar de cinco membros, que possuem dois átomos de nitrogênio e um de oxigênio e

duas ligações duplas, apresentando um pequeno caráter aromático, sendo melhor apresentado como um sistema conjugado (CLAPP e KATRITZKY, 1976). Muitos destes compostos apresentam atividade biológica. Na literatura, é possível encontrar 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos com diferentes atividades (Figura 11), como por exemplo: antiasmática (**18**) (PALMER e colaboradores, 2006), antidiabética (**19**) (XU e colaboradores, 2005), anti-inflamatória (**20**) (BEZERRA e colaboradores, 2005), antimicrobiana (**21** e **22**) (TYRKOV e SUKHENKO, 2004; LEITE e colaboradores, 2000), anti-helmíntica (**23**) (HAUGWITZ e colaboradores, 1985) antitumoral (**24**) (ZHANG e colaboradores, 2005), imunossupressora (**25**) (YAN e colaboradores, 2006) e neuroprotetora (**26**) (HUHTINIEMI, 2008).

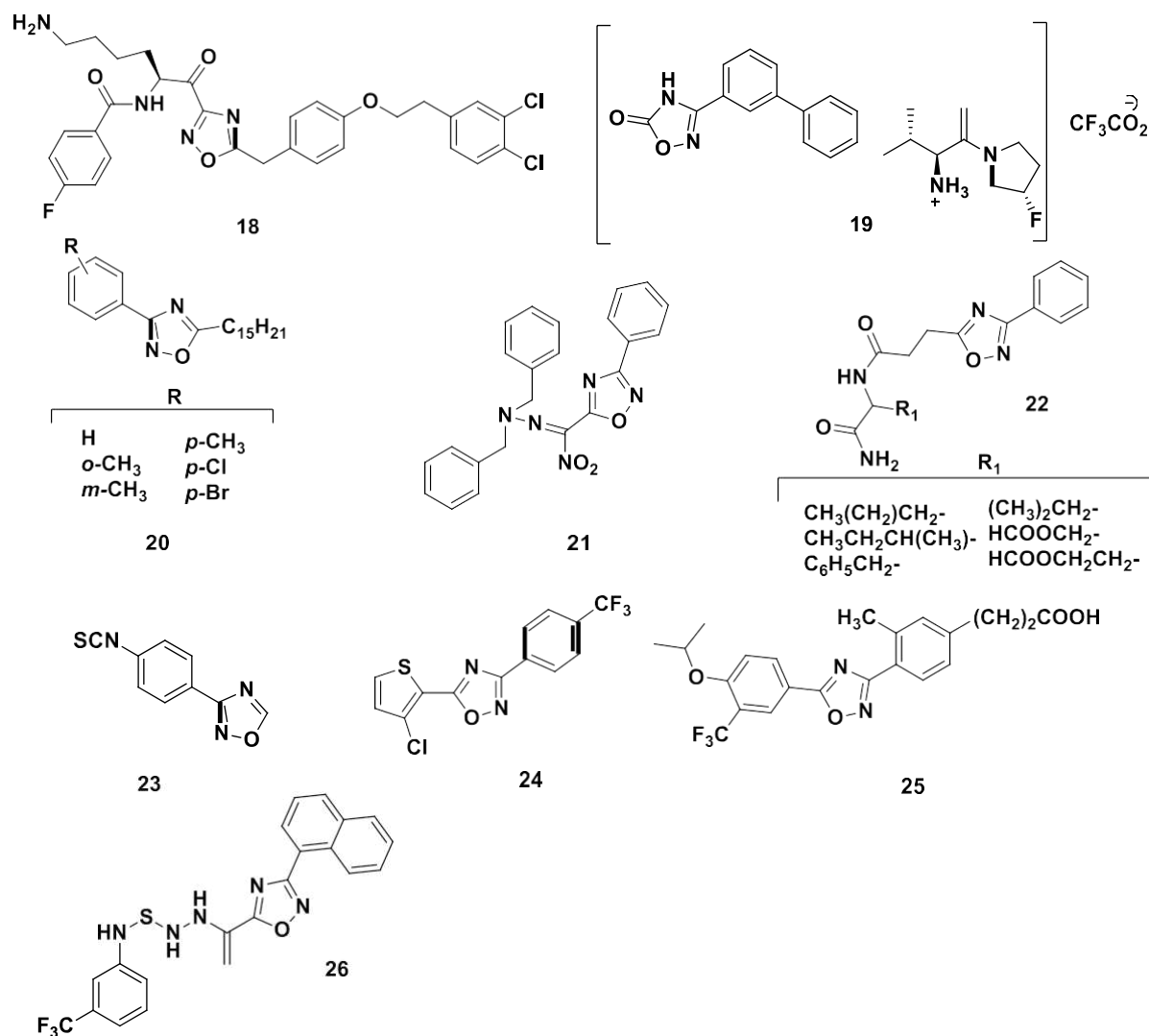


Figura 11. 1,2,4-Oxadiazóis biologicamente ativos.

Uma série de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos com atividade anticâncer foi relatada por Kumar e colaboradores (2011). Neste trabalho, foram sintetizados novos 1,2,4-oxadiazóis a partir da reação entre diferentes benzamidoximas com ácidos carboxílicos na presença de DCC. Os compostos obtidos apresentaram potencial ação anticâncer contra um grupo de seis linhagens de células cancerosas humanas relacionadas aos cânceres de próstata, de mama e do pâncreas. Uma melhora na atividade pode ser alcançada com a presença de grupos lipofílicos, como triclorometil, na posição C-5 do anel 1,2,4-oxadiazol. A presença de grupos alcóxi em um anel arila é benéfica na posição C-3 em comparação com a posição C-5 do 1,2,4-oxadiazol. Essas características estão presentes no composto **27** (Figura 12)

que foi, entre os compostos sintetizados, aquele que apresentou os melhores resultados.

Recentemente, novas moléculas contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazólico exibiram atividade contra células cancerígenas. Nesse sentido, Kovács e colaboradores em (2013) descreveram a síntese e a atividade anticâncer do composto **28** (Figura 12) obtido através da *O*-acilação da acetoamidoxima por um ácido carboxílico apropriado na presença de CDI, seguido pela ciclodesidratação induzida por TBAF. Um ano antes, Vujasnovic e colaboradores estudaram a propriedades biológicas da molécula **29** (Figura 12) contra células cancerígenas obtendo bons resultados.

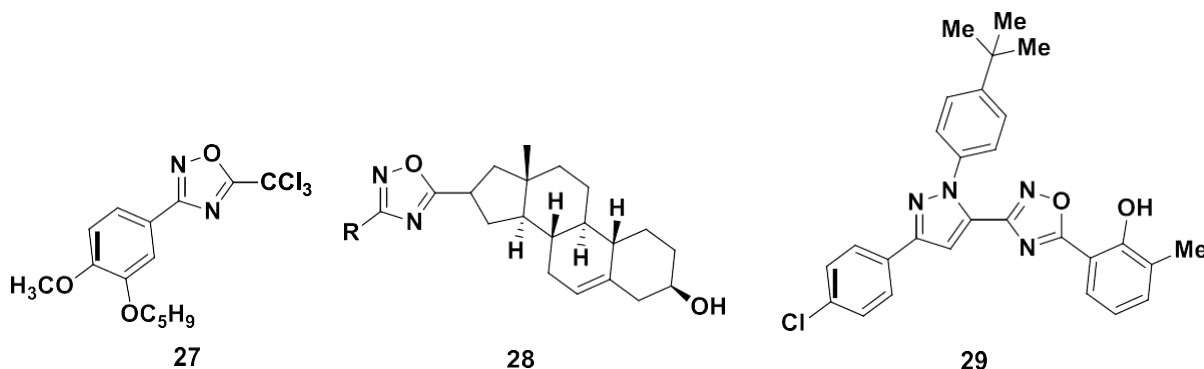
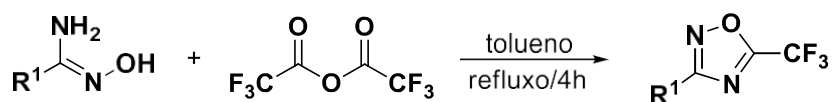


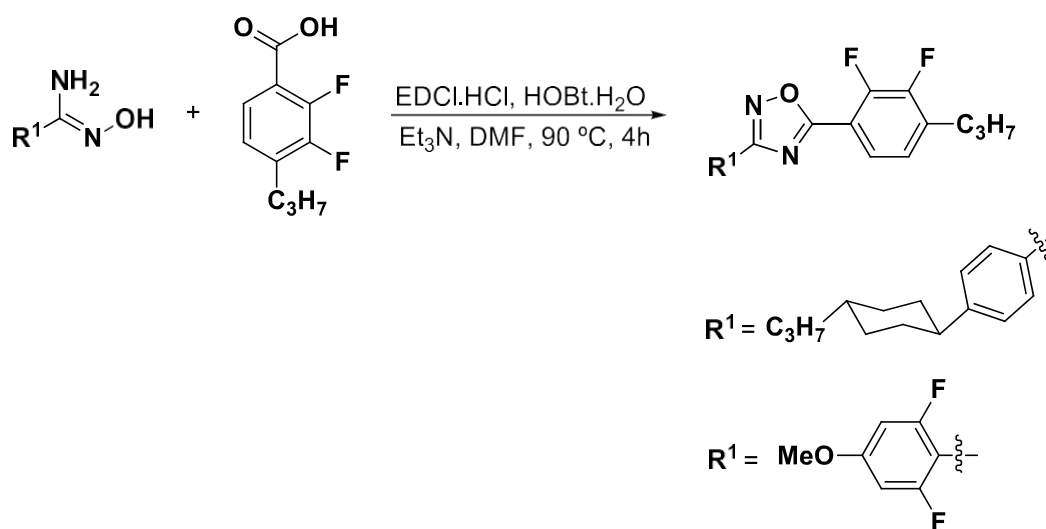
Figura 12. 1,2,4-oxadiazóis com atividade anticâncer.

A síntese de 1,2,4 oxadiazóis 3,5- dissustituídos com potencia aplicação em química dos materiais, principalmente como cristal líquido, foi recém descrito por Hua e colaboradores no corrente ano. A metodologia utilizada envolveu a ciclocondensação de amidoximas com anidrido trifluoroacético em tolueno e sob condições de refluxo no tempo de 4 horas (Esquema 11). Cabe salientar que a escolha do grupo R (arila) pelos autores se baseou no já conhecido comportamento de cristal líquido de certos fragmentos estruturais, como os grupamentos aril fluorado e aril ciclohexil, por exemplo. Dessa maneira, uma variedade de produtos foram obtidos com elevados rendimentos (81%-92%)



Esquema 11. Síntese de 5-triflorometil 1,2,4-oxadiazol com potencial aplicação em química dos materiais.

Na mesma publicação, uma nova e alternativa rota foi proposta para a síntese de derivados 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos. Neste método foi promovida a ciclo condensação direta de amidoximas com derivados de ácido benzoico por meio da formação de intermediários amidas correspondentes, utilizando o cloridrato de *N*-etil-*N'*-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDCI·HCl) e Hidrato de 1- hidroxibenzotriazole (HOBT·H₂O) como agentes de condensação. Como mostrado no Esquema 12, os produtos foram obtidos com rendimentos de 52% e 45 % (HUA e colaboradores, 2014).

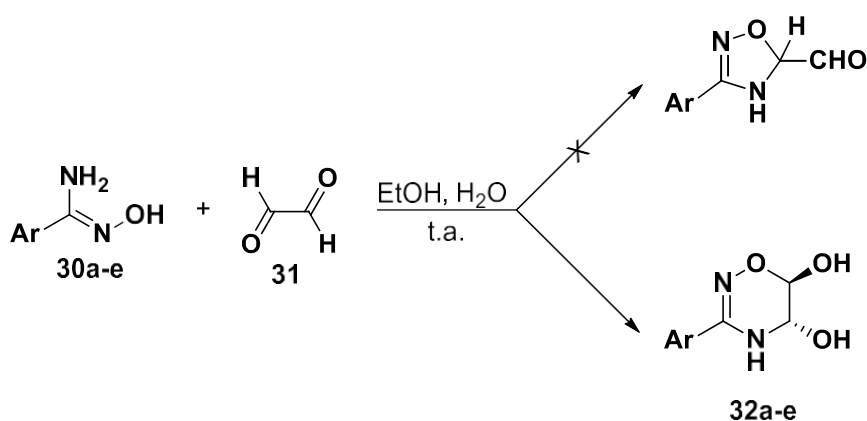


Esquema 12. Síntese de 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazol a partir da condensação de amidoximas com derivados de ácido benzoico.

A versatilidade do grupamento amidoxima permite a sua utilização como precursor de outros heterocíclicos, como por exemplo, na obtenção de oxadiazinas, quinazolinonas e imidazoles.

Em 2006, Srivastava e colaboradores descreveram a síntese dos compostos 3-aryl-trans-5,6-di-hidroxi-5,6-di-hidro-1,2,4-oxadiazinas a partir de arilamidoxima e glioxial (Esquema 13), de maneira simples e prática. As 1,2,4-

oxadiazina e seus derivados são compostos biologicamente importantes, podendo ser utilizado como diurético e vasodilatador. É importante mencionar que a pretensão inicial dos autores era a obtenção de 1,2,4-oxadiazóis, no entanto, como resultado da interação das arilamidoximas com o composto **31** em etanol/água, as moléculas **32a-e** foram obtidas no lugar dos esperados 1,2,4-oxadiazóis. A reação ocorreu no tempo de três horas e com rendimentos moderados que variaram de 55% a 83%.

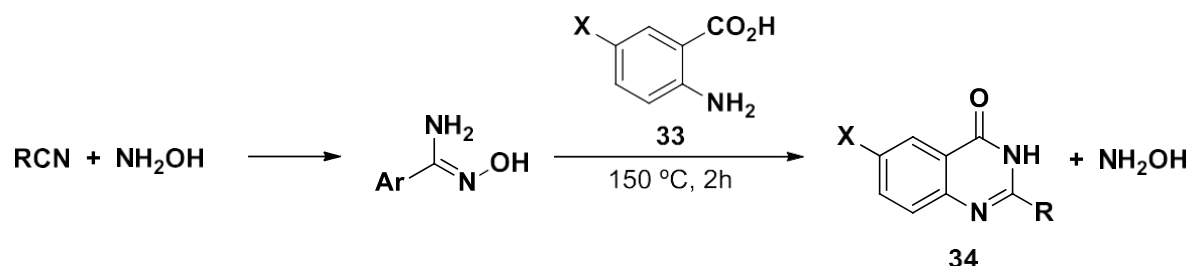


Esquema 13. Preparação de 3-aryl-trans-5,6-di-hidroxi-5,6-di-hidro-1,2,4-oxadiazinas a partir de arilamidoxima.

A quinazolinona é outro heterocíclico importante que pode ser preparado através de amidoximas. Este são compostos bicíclicos possuindo em sua estrutura uma porção pirimidina fundido com um anel benzênico nas posições 5 e 6. Derivados de quinazolinona são interessantes devido à sua ampla gama de atividades farmacológicas, tais como, antifúngico, antibacteriano, anticancerígeno, anti-inflamatório, anticonvulsivante, anti-úlceras. Alguns quinazolinonas têm sido relatados como potente agentes quimioterapêuticos no tratamento de tuberculose. Além disso, produtos naturais bioativos contendo em sua estrutura o núcleo quinazolinona possuem atividade antimalárica (ADIB e colaboradores, 2010; MOGHIMI e colaboradores, 2013).

Cientes das várias aplicações biológicas das quinazolinonas, Adib e colaboradores, em 2010, descreveram uma nova estratégia sintética para a preparação dos 4(3H)-quinazolinonas via amidoximas. As amidoximas foram obtidas em situ pela reação de nitrilas com hidroxilamina. Em seguida, as

mesmas foram condensadas com ácidos antranílicos (**33**) sob condições isentas de solvente e catalisador, para produzir 2-aryl/alquil-4(3H)-quinazolinonas (**34**) (Esquema 14) com rendimentos excelentes (85% - 93%) e no tempo de 2 horas.



Esquema 14. Preparação de produzir 2-aryl/alquil-4(3H)-quinazolinonas via amidoximas.

Recentemente, Moghimi e colaboradores (2013) relataram a utilização do diaminogloxima (DAG) como precursor na preparação de uma serie de derivados quinazolinona (**35-38**) por meio da reação do DAG com ácido antranílico e derivados ou com 2-aminobenzoato de metila, usando ácido acético como solvente e sob sistema de refluxo. A estrutura do DAG contendo os grupos funcionais amina e oxima é de muito interesse, pois estes podem reagir facilmente com diferentes compostos, resultando em produtos com estruturas variadas. Na figura 13 encontra-se a estrutura do DAG, bem como dos produtos formados.

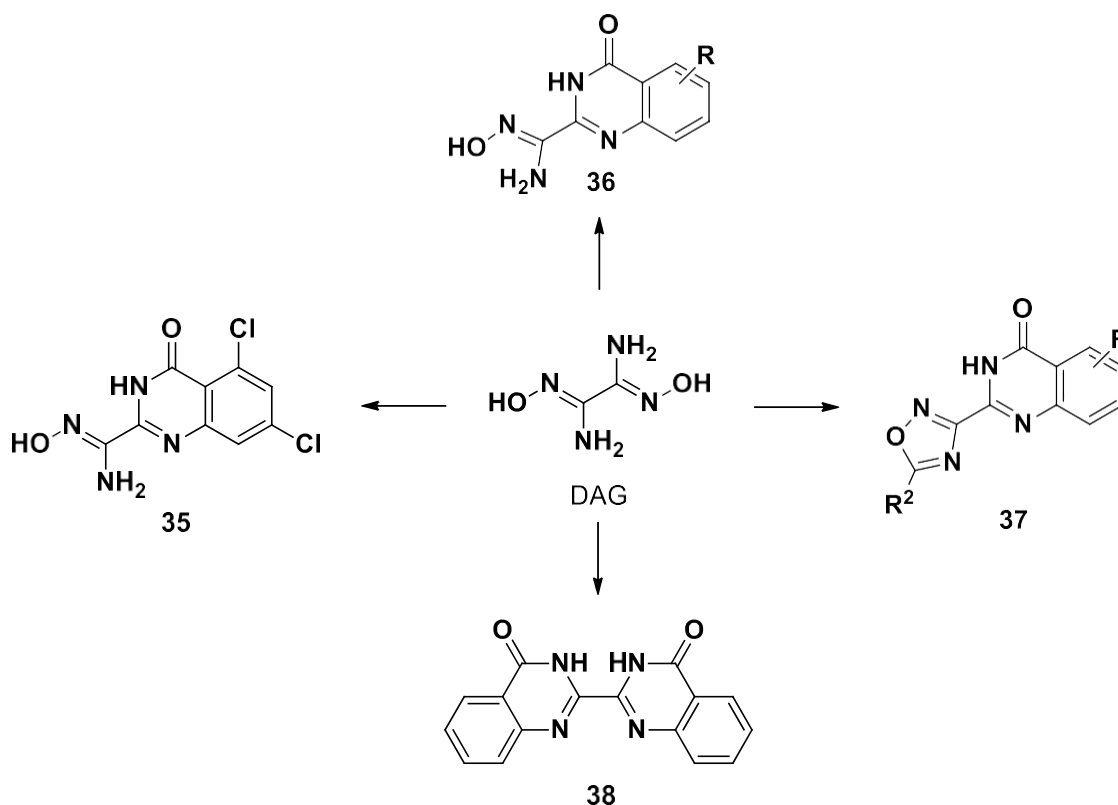


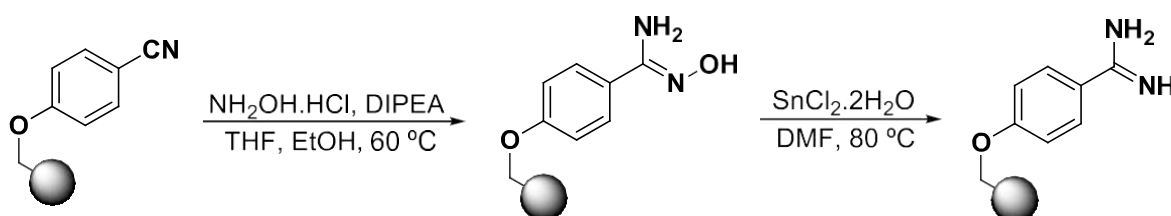
Figura 13. Preparação de derivados quinazolinona através de DAG.

A importância das amidoximas como intermediários sintéticos não se restringe a preparação de heterocíclicos. Compostos não heterocíclicos de interesse também podem ser obtidos via amidoximas, como é o caso de amidas e amidinas.

Como relatado por Erden com a cooperação de Ocal em 2001, amidas podem ser obtidas com bons rendimentos (58%-83%) pela clivagem da ligação C=NOH em ânions amidoximate, obtidos pelo tratamento das correspondentes amidoximas com métoxido de sódio. A clivagem dos ânions amidoximate foi alcançada pela fotooxigenação dos mesmos em presença de metanol. É importante mencionar que a reação também produziu pequenas quantidades de nitrilas.

Na preparação de compostos amidínicos por meio de amidoximas, geralmente é realizado uma redução das amidoximas através de hidrogenação catalisada por paládio em carvão vegetal na presença de ácido acético, sendo que também podem ser utilizados outros metais como Zn ou metais de transição.

Em 2004, Cesar com a cooperação de Nadrah e Dolenc, relataram a redução de amidoximas suportadas em sólido usando cloreto de estanho (II) diidratado em meio a *N,N*-dimetilformamida (DMF) como agente redutor. Na primeira etapa, amidoxima foi obtida através da reação entre nitrila, cloridrato de hidroxilamina e diisopropiletilamina (DIPEA) em meio de tetraidrofurano (THF) e etanol, à 60 °C, durante 16 h. Logo em seguida, o produto foi reduzido com cloreto de estanho (II) diidratado, à 80 °C por 40 h. A retirada da amidina ligada à resina foi feita sob refluxo com ácido trifluoroacético (TFA) por 1 h, com rendimento global de 89%. A desvantagem do método é o tempo extenso de reação (Esquema 15).



Esquema 15. Síntese de amidina a partir da redução de amidoxima usando cloreto de estanho (II) diidratado.

2.3.2 Em química dos materiais

Polímeros contendo o grupo amidoxima têm sido amplamente explorados para recuperar urânio (SADEEK e colaboradores, 2014), ouro (LIN; LU; ZENG, 1993), cromo (SALIBA; GAUTHIER; PETIT-RAMEL, 2000), mercúrio (SHUKLA e SAKHARDANDE, 1992), prata (WANG e colaboradores, 2012) e uma série de outros metais. Resinas amidoxímicas podem ser preparadas de maneira simples e econômica a partir da reação de polímeros contendo grupos cianos com hidroxilamina em temperaturas que variam entre 0 a 100°C em tempos variados (COUTINHO e colaboradores, 1999).

Em especial, a sorção de urânio no estado de oxidação VI vem ganhando bastante destaque, devido à geração de energia nuclear depender principalmente deste metal, bem como, da ameaça que o urânio representa ao meio ambiente. A remoção eficiente de UO_2^{2+} em meio aquoso foi descrito

recentemente por Zhao e colaboradores (2014). Na publicação, os autores prepararam uma nova resina amidoxímica contendo em seu núcleo o Fe_3O_4 e um revestimento de SiO_2 , na qual a porção orgânica da resina ficou ligada. Como mostrado na Figura 14, o UO_2^{2+} é retido pelo nitrogênio e oxigênio da porção amina e isonitroso da amidoxima, respectivamente.

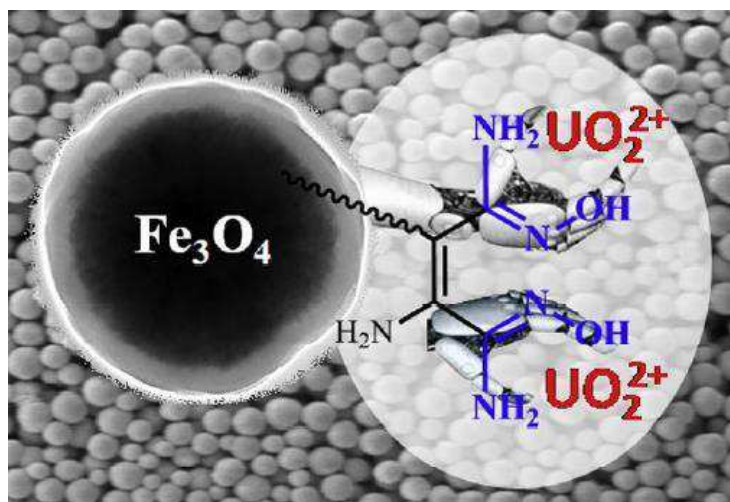


Figura 14. Ilustração do modo de ação da resina amidoxímica na quelação de espécies UO_2^{2+} .

A capacidade das amidoximas em adsorver moléculas de CO_2 foi demonstrado por Zulfiqar e colaboradores em 2011. A importância desta aplicação reside no fato deste gás ser um dos principais causadores do efeito estufa e por acreditar-se que este seja um contribuinte significativo para o aquecimento global e mudanças climáticas. Como resultado do estudo teórico e experimental realizado com quatro diferentes amidoximas (acetoamidoxima, terephthalamidoxima, tetraquinoamidoxima e poliamidoxima), os autores chegaram à conclusão que o grupo funcional amidoxima representa uma alternativa promissora para captura de CO_2 . Nos ensaios de adsorção, a acetoamidoxima foi a que apresentou maior capacidade de adsorção (2.71 mmol g^{-1}), sendo que esta foi aumentada quando se elevou a temperatura, além disso, a poliamidoxima mostrou adsorção maior, por área superficial, que o carvão ativado, adsorvente bem conhecido (ZULFIQAR e colaboradores, 2011).

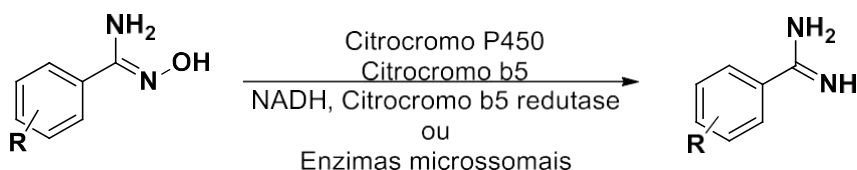
Recentemente, foram relatados o uso de resinas amidoxímicas como catalisador em reações de acoplamento para formação de ligações C-C (WU e colaboradores, 2012) e como intermediário na preparação de um biosensor de H₂ (ZHANG e colaboradores, 2012).

2.3.3 Atividades Biológicas

As propriedades biológicas das amidoximas vêm sendo alvo de muitos estudos nos últimos anos, principalmente devido sua participação em várias biotransformações. As mais importantes estão baseadas na transformação de amidoximas em amidas com a posterior formação de óxido nítrico (NO), em sistemas biológicos, bem como, a sua redução enzimática para amidinas com aplicação na preparação de medicamentos mais eficientes, os pró-fármacos.

2.3.2.1 Utilização de Amidoximas como Pró-Fármaco de amidinas

O grupamento amidina é um farmacóforo importante na química medicinal, podendo ser utilizado na elaboração de várias drogas. No entanto, estes compostos são muito hidrofílicos e geralmente não são bem absorvidos a partir do trato gastrointestinal. Por outro lado, as amidinas *N*-hidroxiladas (amidoximas) são menos básicas devido à introdução do átomo de oxigênio, e dessa maneira, não são protonados sob condições fisiológicas e deverão conduzir a absorção oral com maior eficiência e, por conseguinte, melhorar a biodisponibilidade do fármaco. É importante assinalar, que após a absorção pelo organismo, as amidoximas são reduzidas a amidinas, a forma ativa do fármaco, por meio de catalise enzimática. O esquema 16 descreve a via metabólica para a redução das amidoximas.



Esquema 16. Redução de amidoximas a amidinas em sistema biológica.

Nas últimas décadas, várias moléculas contendo a função amidoxima foram estudadas como pró-fármacos de amidinas no tratamento de doenças tromboembólicas, que são causadoras de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda, e embolia pulmonar. Na Figura 15 é mostrada a estrutura de algumas amidoximas (**39**, **40**, **41**) utilizadas como pró-fármaco de amidinas com atividade contra a trombina (FYLAKTAKDOU e colaboradores, 2008), proteína que tem a função de coagulação sanguínea, e dessa forma, quando tem suas atividades desreguladas, provocam as enfermidades mencionadas.

As amidoximas também podem ser usadas como pró-drogas para amidinas contra pneumonia causado pelo fungo *Pneumocystis carinii* (**42**) (BOYKIN e colaboradores, 1996) (Figura 15).

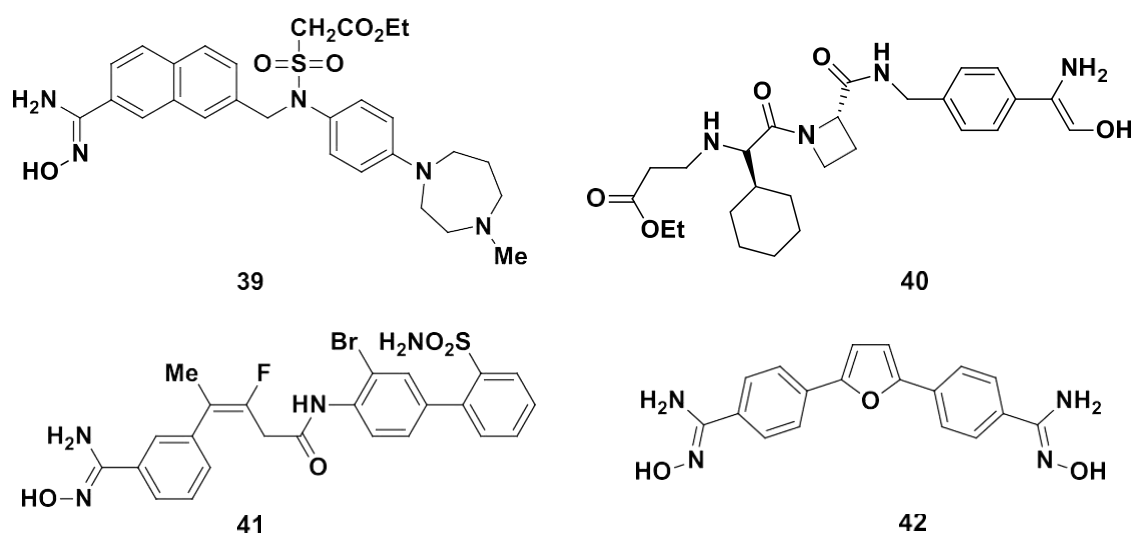


Figura 15. Amidoximas como Pró-fármacos de amidinas com atividade contra doenças tromboembólicas (**39-41**) e antipneumônica (**42**).

Em 2009, Ouattara e colaboradores descreveram a síntese e atividade do composto **43** como pró-fármaco da C-alquiamidina (**44**) contra o *plasmodium falcipaarum*, parasita causador da malária, com o intuito de superar a baixa absorção da mencionada amidina pelo sistema gastrointestinal. Dos compostos testados, o composto **43** foi o que apresentou melhores resultados nos testes realizados in vitro e in vivo (Figura 16).

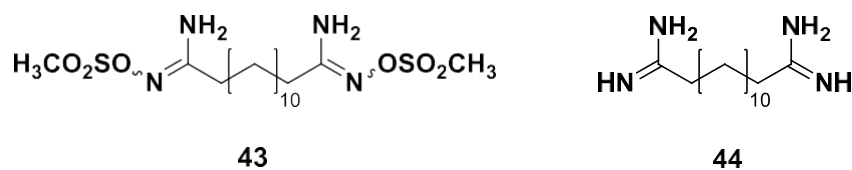


Figura 16. Amidina (**43**) e seu pró-fármaco (**44**) com atividade antimalárica.

2.3.2.2 Compostos bioativos

Amidoximas e derivados *O*-substituídos simples possuem atividades biológicas importantes, tais como, anti-tuberculostático (**45**, **46**, **47**), antibacteriana (**48**), herbicida (**49**, **50**), fungicida (**51**), anti-histamínico (**52**), inseticidas (**53**, **54**) (Figura 17a), ansiolíticos-antidepressivos (**55**, **56**, **57**, **58**, **59**), anti-hipertensivo (**60**, **61**, **62**), anti-inflamatórios/antioxidante (**63**, **64**), antiviral (**65**) (FYLAKTAKDOU e colaboradores, 2008) (Figura 17b).

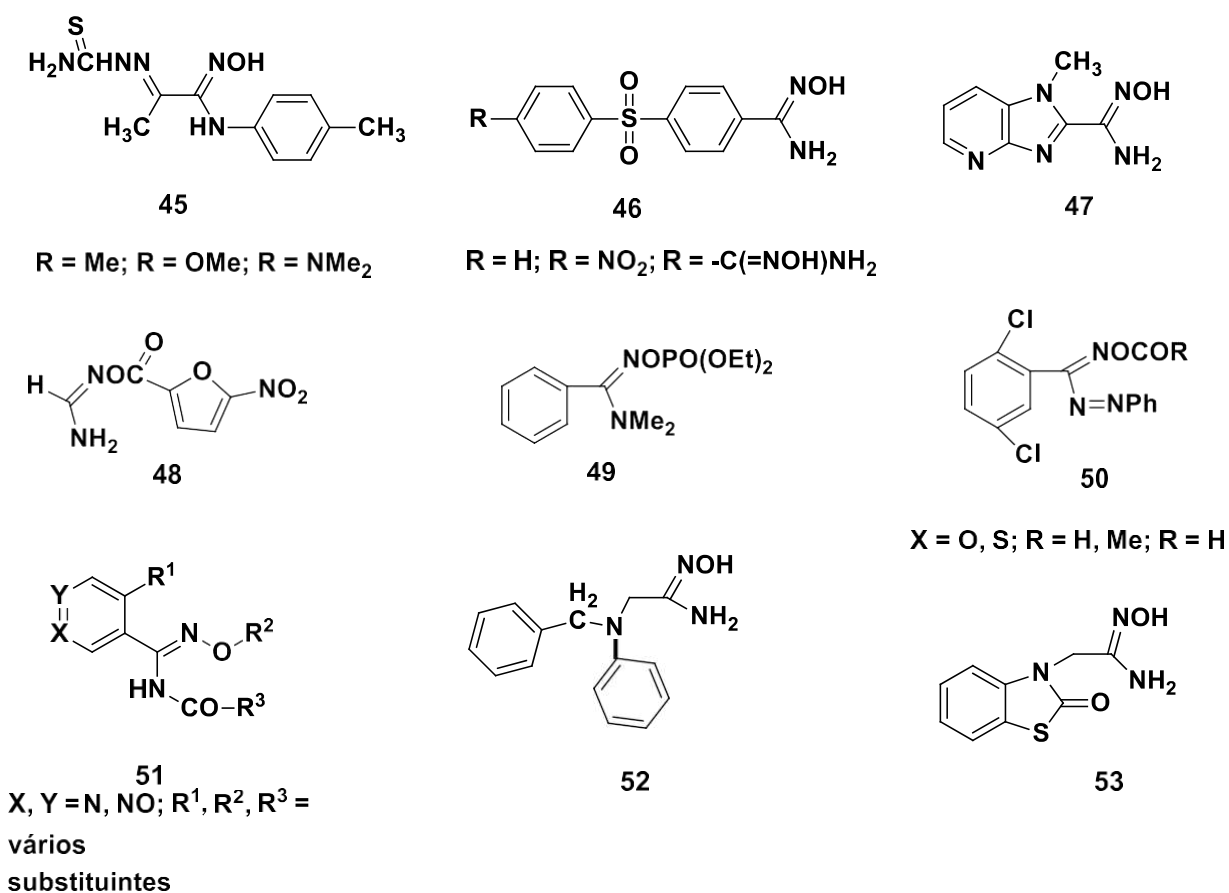


Figura 17. (a) Amidoximas biologicamente ativas

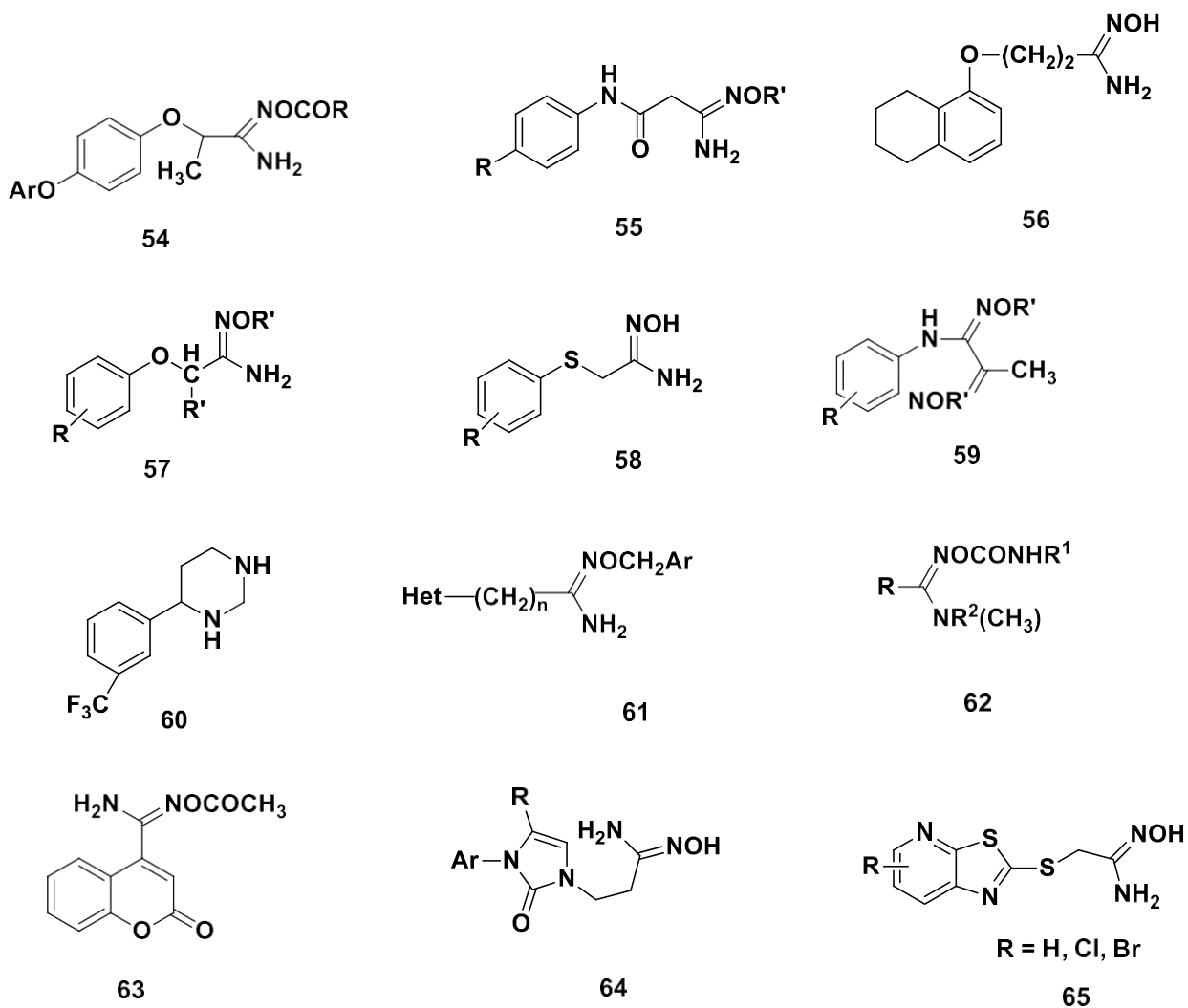


Figura 17. (b) Amidoximas biologicamente ativas.

Em 2010, Bouhlel e colaboradores relataram a síntese e atividade de amidoximas contra a *leishmania dovani*, o protozoário causador da doença leishmaniose. Dos 28 compostos testados, as amidoximas **66** e **67** (figura 17) foram a que exibiram melhores desempenhos.

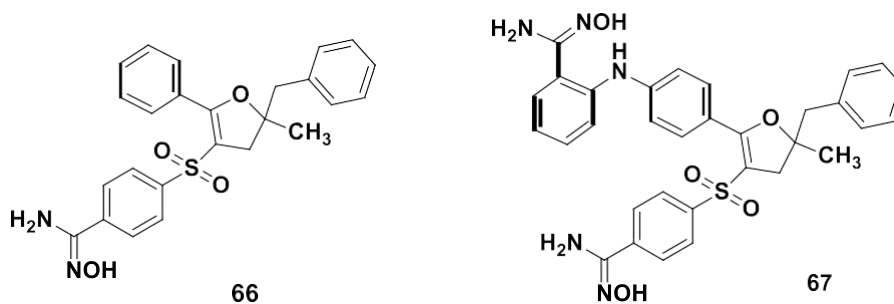


Figura 18. Amidoximas com atividade contra a *leishmania dovani*.

3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.1 Materiais Empregados

Em geral utilizou reagentes e solventes na sua forma comercial, P. A., dos fornecedores Merck, Aldrich, Vetec e Cinética. Os solventes hexano e acetato de etila foram purificados através da destilação em sistema com coluna de Vigreux.

O acompanhamento das reações foi feito através de cromatografia em camada delgada (CCD), onde empregamos placas prontas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F₂₅₄. O solvente usado para correr a placa foi o sistema de CH₂Cl₂/AcOEt (9:1). Para visualização dos compostos usamos lâmpada de ultravioleta. Para cromatografia em coluna utilizamos sílica-gel 60 (Merck, 70 – 230 mesh) como fase estacionária e sistemas Hexano/AcOEt como fase fluida.

3.2 Síntese da Benzamidoxima

Em um tubo de ensaio, 1 mmol de benzonitrila foi solubilizado em 0,5 mL de etanol, em seguida foram adicionados 0,1 mmol (6,2 mg) de CuSO₄·5H₂O, 3 mmol de NaOH (30 mg) e 1,5 mL de NH₄OH, nesta ordem. Na sequência, o tubo de ensaio foi vedado e deixado sob agitação virosa em um agitador magnético e temperatura ambiente até o consumo total da nitrila, acompanhado através de cromatografia em camada delgada (CCD).

Após o interrompimento da reação, todo conteúdo do tubo de ensaio foi transferido para um balão de fundo redondo, sendo que esse tubo foi lavado com etanol e DCM para garantir a transferência completa da benzamidoxima, além disso, foi adicionado Na₂SO₄ para absorver gotículas de água ainda presente. Em seguida, os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O sólido assim obtido foi lavado com DCM e clorofórmio para extração da benzamidoxima e em seguida foi realizado uma filtração. Na sequência, o DCM e clorofórmio foi removido sob pressão reduzida.

Para garantir a pureza do produto, realizou-se uma cromatografia em coluna com um sistema Hexano/AcOEt. A benzamidoxima saiu da coluna com

50% de AcOEt.

O mesmo procedimento foi realizado no estudo dos parâmetros reacionais, apenas as quantidades do $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NH_4OH e NaOH foram variadas, com o objetivo de otimizar o tempo e rendimento da reação. Otimizada as condições reacionais, foram preparadas diferentes (alqui e aril)-amidoximas a partir das nitrilas correspondentes.

3.3 Síntese de (Alqui e Aril)-amidoximas

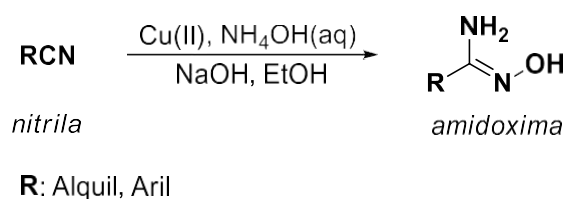
A preparação da *p*-fluorbenzomidoxima, *p*-clorobenzomidoxima, *p*-bromobenzomidoxima, *p*-nitrobenzomidoxima, *o*-clorobenzomidoxima e 3-fenil-2-propenoamidoxima foi realizada em tubo de ensaio pela solubilização de 1mmol da correspondente nitrila em 0,5 mL de etanol, em seguida foi adicionado 3mmol (30,0 mg) de NaOH e 1,5 mL de NH_4OH , nesta ordem. O tubo de ensaio foi vedado e deixado sob agitação virosa em um agitador magnético e temperatura ambiente. A reação foi acompanhada através de cromatografia em camada delgada (CCD).

Na síntese da *p*-toluiamidoxima, *m*-toluiamidoxima, *o*-toluiamidoxima, 2,3-dimetoxibenzomidoxima e 2-aminobenzomidoxima foi realizado o mesmo procedimento, no entanto, utilizou-se uma quantidade de 12 mmol (120,0 mg) de NaOH .

Cessada a reação, todo conteúdo do tubo de ensaio foi transferido para um balão de fundo redondo (individualmente), sendo que esse tubo foi lavado com etanol e DCM para garantir a transferência completa das (alquil e aril)-amidoxima, além disso, foi adicionado Na_2SO_4 para absorver gotículas de água ainda presente. Em seguida, os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O sólido assim obtido foi lavado com acetato de etila e clorofórmio para extração das amidoximas e em seguida foi realizado uma filtração. Na sequência, o acetato de etila e clorofórmio foi removido sob pressão reduzida.

4 RESULTADOSE DISCUSSÕES

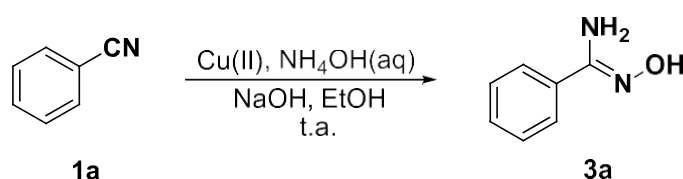
Inicialmente nossas atenções centraram-se no estudo e otimização das condições reacionais para a síntese de diferentes (alquil e aril)-amidoximas funcionalizadas a partir de diferentes nitrilas em meio aquoso (Esquema 17), e para isso vários parâmetros foram avaliados, tais como: i. Concentração de íons Cu (II); ii. Concentração hidróxido de sódio; iii. Quantidade de hidróxido de amônio; iv. Temperatura (ambiente ou refluxo); v. Nitrila.



Esquema 17. Síntese de diferentes amidoximas funcionalizadas.

Neste sentido, utilizando 0,25 mmol de benzonitrila (**1a**) como substrato modelo o primeiro parâmetro avaliado foi a concentração do íons de cobre (II), fixando as quantidades de hidróxido de sódio, hidróxido de amônio e etanol sob temperatura ambiente. Os resultados estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Estudo da influencia da concentração e íons Cu(II) na síntese da benzamidoxima (**3a**) a partir da benzonitrila (**1a**) sob temperatura ambiente.



Experimento ^a	Concentração de Cu(II) (mol%) ^b	Tempo (h)	Rendimento 3a (%)
1	25	4	94
2	10	5	95
3	5	8	88
4	-	6	93

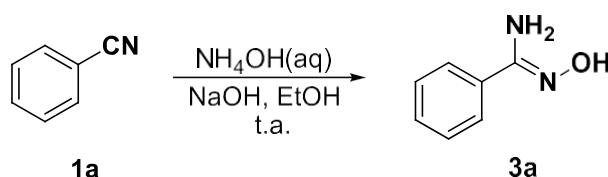
^aExperimento realizado utilizando 1,5 mL de NH₄OH; 0,5 mL de EtOH; e 30 mg de NaOH. ^bOs íons de Cu(II) foram obtidos a partir do CuSO₄.5H₂O

De acordo com a tabela 1 verificamos que a redução da concentração dos íons de cobre (II) de 25 para 5 mol% não provocou uma diminuição significativa do rendimento, contudo, aumentou o tempo reacional de 4 para 8 horas (Tabela 1, experimentos 1 e 3). Em contrapartida a ausência do íons cobre (II) não levou a um longo tempo reacional e baixos rendimento (Tabela 1, experimento 4).

Uma vez que a ausência dos íons Cu (II) não diminui significativamente o rendimento da reação e o tempo não aumentou drasticamente (Tabela 1, experimento 4), optamos em não usar os íons Cu(II) tornando a reação mais ecologicamente amigável “*environmentally friendly*”, ou seja, livre de metal e tornando a reação verde “*Green Reaction*”.

Em seguida, foi investigado a influencia da variação da quantidade de hidróxido de amônio na síntese da benzamidoxima **3a**, mantendo fixo a quantidade de hidróxido de sódio. Os resultados estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Estudo da influencia da quantidade de hidróxido de amônio na síntese da benzamidoxima (**3a**) a partir da benzonitrila (**1a**) sob temperatura ambiente.



Experimento ^a	Quantidade de NH ₄ OH (mL)	Tempo (h)	Rendimento 3a (%)
1	0,25	~48	60
2	0,50	19	59
3	1,0	11	60
4	1,5	6	93
5	-	~48	-

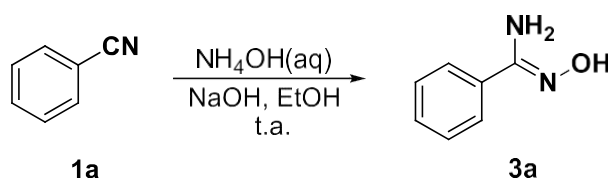
^aExperimento realizado utilizando 0,25 mmol de benzonitrila **1a**, 0,5 mL de EtOH; e 30 mg (3 mmol) de NaOH.

Analisando a Tabela 2 podemos verificar que o composto **3a** não foi obtido na ausência de hidróxido de amônia mesmo após um tempo de 48 horas (Tabela 2, experimento 5). Outro fato importante é que a redução drástica da quantidade de hidróxido de amônio de 1,5 para 0,25 mL elevou o tempo

reacional e diminuiu o rendimento (Tabela 2, experimento 1 e 4). Uma provável justificativa deve-se ao fato do hidróxido de amônio apresentar uma alta volatilidade e uma concentração média em solução de 28-30%, assim mesmo em sistemas termodinamicamente fechados uma parte da solução volatiliza devido a pressão de vapor (115 mmHg a 20 °C) diminuindo a concentração deste reagente tornando a reação mais lenta, além de favorecer a formação de subprodutos.

O próximo parâmetro avaliado foi à quantidade de hidróxido de sódio na síntese do composto **3a** utilizando 1,5 mL tanto de hidróxido de amônio quanto de etanol sob temperatura ambiente, onde os resultados estão descritos na tabela 3.

Tabela 3. Estudo da influencia da quantidade de hidróxido de sódio na síntese da benzamidoxima (**3a**) a partir da benzonitrila (**1a**) sob temperatura ambiente.



Experimento ^a	Quantidade de NaOH (mg)	Tempo (h)	Rendimento 3a (%) ^a
1	120	4	94
2	90	6	89
3	30	6	93
4	-	~24	-

^aExperimento realizado utilizando 0,25 mmol de benzonitrila **1a**.

De acordo com a tabela 3 observamos que o aumento da quantidade de hidróxido de sódio não implica em melhores rendimentos e tempos reacionais (Tabela 3, experimentos 1, 2 e 3). No entanto, a reação envolvendo este substrato, ou seja a benzonitrila **1a**, não acontece na ausência do hidróxido de sódio, mesmo após 24 horas de reação (Tabela 3, experimento 4). Com este último dado experimental concluímos que provavelmente a reação é favorecida pelo aumento da basicidade do sistema, uma vez que o hidróxido de sódio é uma base forte de pKa aproximadamente igual a 22, e que há possivelmente a formação *in situ* de uma espécie química similar a hidroxilamina (Figura 19).

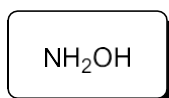
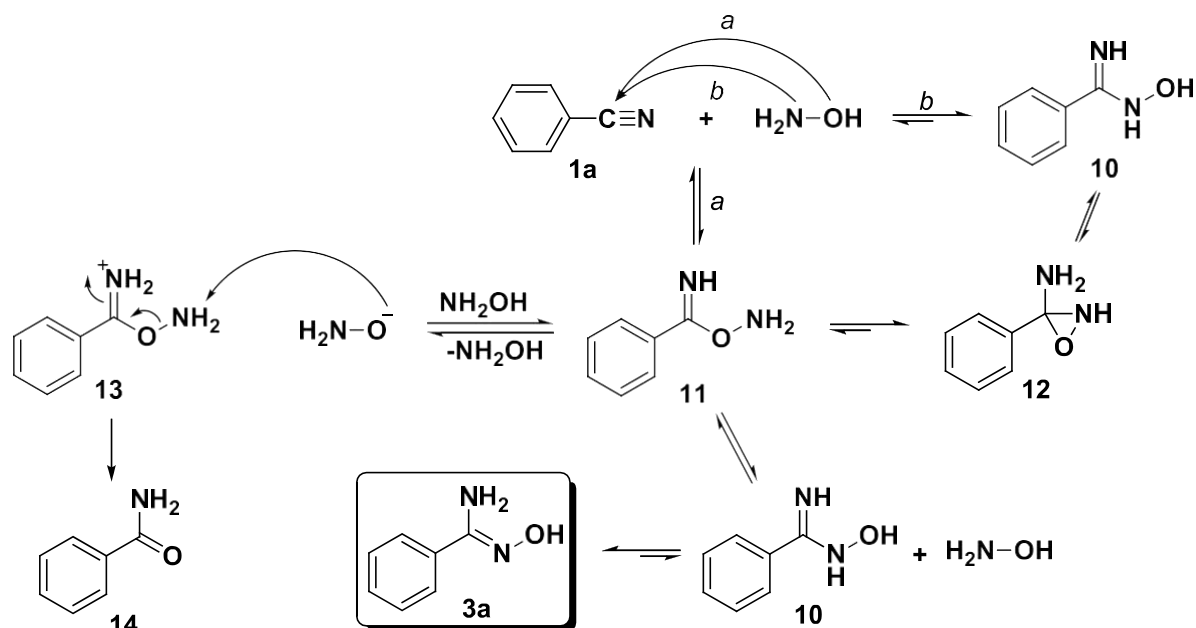


Figura 19. Estrutura da hidroxilamina.

Baseando-se na provável formação *in situ* de uma estrutura semelhante a hidroxilamina um provável mecanismo para a síntese do composto **3a** a partir da benzonitrila seria o descrito pelo grupo de Srisvastava e colaboradores (2009). Neste mecanismo que justifica a formação do composto **3a**, temos que inicialmente a benzonitrila **1a** sofrer ataque nucleofílico da hidroxilamina (Esquema 3). Este ataque proveniente da hidroxilamina pode ser promovido pelo par de elétrons do átomo de *O* (rota a) ou do *N* (rota b) o que resulta nos intermediários **11** e **10**, respectivamente. Ambas as rotas “a” e “b” estão em equilíbrio, no entanto a rota “b” tem o equilíbrio mais deslocado para na direção do intermediário **10** devido a maior estabilidade desta espécie quando comparada com o intermediário **11** e pelo fato da hidroxilamina está em excesso o que pelo Princípio de Le Chatelier promove o deslocamento do equilíbrio. Outro fato interessante é que o intermediário **11** 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 **12**. O intermediário **12** está em equilíbrio com o composto **10**. Uma vez formado o intermediário **10**, o mesmo pode sofrer ataque intramolecular seguido de um rearranjo alílico da estrutura, levando assim ao composto desejado **3a** (Esquema 18).

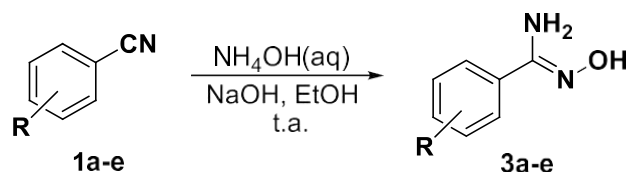


Esquema 18. Proposta mecanística da formação da Benzamidoxima **3a**.

Ainda de acordo com o esquema 18 é possível observar que dependendo da estabilidade do intermediário **11** gerado *in situ*, uma reação em paralelo pode levar a formação de um subproduto indesejado, ou seja, a benzamida **14**, pois o intermediário **13** pode sofrer a abstração do próton ligado ao átomo do N pelo átomo de O da hidroxilamina.

Com as condições de reação otimizadas, a próxima etapa do trabalho foi avaliar a versatilidade da metodologia frente a diferentes nitrilas contendo grupos doadores de elétrons. Os resultados estão listados na Tabela 4.

Tabela 4. Estudo da influencia de diferentes nitrilas contendo grupos doadores de elétrons na síntese de arilamidoxima (**3a-e**) sob temperatura ambiente.



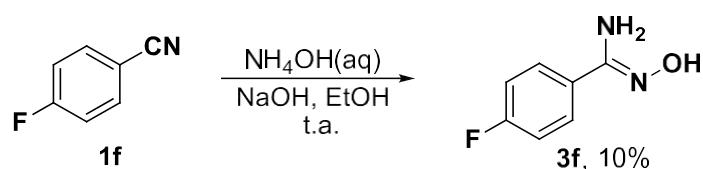
Experimento	Nitrila	Arilamidoxima	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1			4	94
2			8	88
3			15	73,7
4			24	42,0
5			43	33

^aRendimento do produto isolado.

De acordo com a tabela 4, podemos verificar que tanto a presença do grupo doador de elétrons metila quanto à do grupo metóxi como substituintes do anel aromático, levou a um aumento considerável do tempo reacional e uma diminuição do rendimento (Tabela 4, experimento 2 e 4). É interessante salientar que o efeito da posição do substituinte (*orto*-, *meta*- e *para*-) influenciou no rendimento e tempo de reação, ou seja, a medida que o substituinte se aproxima do grupo funcional nitrila, sítio reativo da molécula, os tempos reacionais aumentaram drasticamente e os rendimentos diminuíram (Tabela 4, experimentos 2, 3 e 4). Um provável explicação para esses resultados vem do fato do substituinte promover um impedimento estérico o que dificulta o ataque nucleofílico, assim quanto mais próximo o substituinte

maior a contribuição do efeito estérico. Isso também justifica o fato da nitrila orto, meta-substituída, composto **1e**, apresentar o maior tempo reacional e menor rendimento (Tabela 4, experimento 5), uma vez que o grupo metóxi é mais volumoso que o grupo metila.

Adicionalmente foi realizado o estudo da influência de diferentes nitrilas contendo grupos retiradores elétrons na preparação das amidoximas. Assim, utilizando as mesmas condições reacionais anteriores, ou seja, para 0,25 mmol da *para*-fluorbenzonitrila **1f** foi usado 120 mg de hidróxido de sódio, 1,5 mL de hidróxido de amônio e 1,5 mL de etanol (Esquema 19). Esta reação levou a *para*-fluorbenzoamidoxima **3f** em baixo rendimento 10% após 24 horas de reação.



Esquema 19. Síntese da *para*-fluorbenzamidoxima **3f** a partir da *para*-fluorbenzonitrila **1f**.

Uma explicação para esse baixo rendimento quando *para*-fluorbenzonitrila **1f** foi utilizada na reação foi devido a grande quantidade de hidróxido de sódio o que levou a formação quase exclusiva da *para*-fluorbenzamida **5f** (Figura 20), sendo este produto constatado através de cromatografia de camada delgada (CCD).

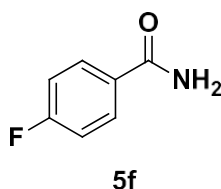
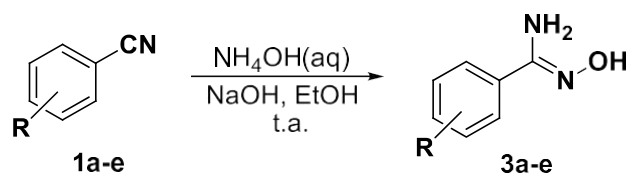


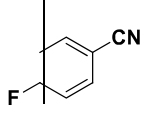
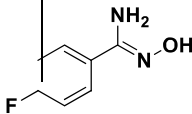
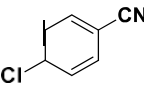
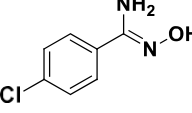
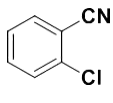
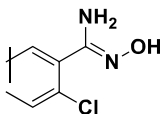
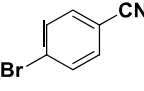
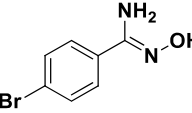
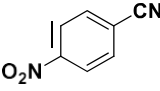
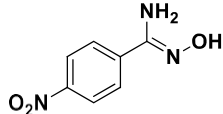
Figura 20. Estrutura da *para*-fluorbenzamida **5f**.

Para contornar esse baixo rendimento e a formação indesejada da respectiva amida as reações envolvendo as nitrilas contendo grupo retiradores de elétrons, foram conduzidas utilizando uma quantidade de 0,25 mmol da

nitrila para uma quantidade de 30 mg de hidróxido de sódio em 1,5 ml de hidróxido de amônio e 1,5 mL de etanol. Os resultados estão listados na Tabela 5.

Tabela 5. Estudo da influencia de diferentes nitrilas contendo grupos retiradores de elétrons na síntese de arilamidoxima (**3a-e**) sob temperatura ambiente.



Experimento	Nitrila	Arilamidoxima	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	 1f	 3f	28	88
2	 1g	 3g	18	91
3	 1h	 3h	25	86
4	 1i	 3i	16	85
5	 1j	 3j	7	55

^aRendimento do produto isolado.

Observando a tabela 5 verificamos que dependendo do grupo retirador de elétrons presente no anel aromático, os rendimentos não apresentaram diferenças significativas diferentemente dos tempos reacionais (Tabela 5, experimentos 1, 2 e 4). Este resultado pode ser justificado pela diferença de eletronegatividade dos substituintes, ou seja, quanto maior a eletronegatividade do substituinte mais o grupo funcional nitrila se desativa, requerendo um maior tempo reacional. Quando comparamos o tempo reacional para as nitrilas contendo o substituinte cloro na posição *para* e *orto*-

verificamos uma diferença no tempo reacional, o que corrobora os resultados da Tabela 4 em que o impedimento estérico aumenta o tempo reacional (Tabela 4, experimentos 2 e 3). Adicionalmente a utilização da *para*-nitrobenzonitrila **1j** demonstrou ser bem reativa e devido a isso levou a formação do composto desejado **3j** com um rendimento moderado (Tabela 4, experimento 5).

Na busca da síntese agora de amidoximas alifáticas algumas nitrilas como a acetonitrila, isobutironitrila e 2-fenilacetonitrila (Figura 21) foram usadas, porem nas condições até o momento estudas os produtos desejados não foram obtidos.

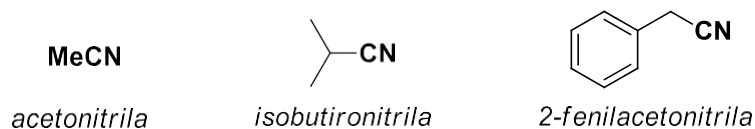
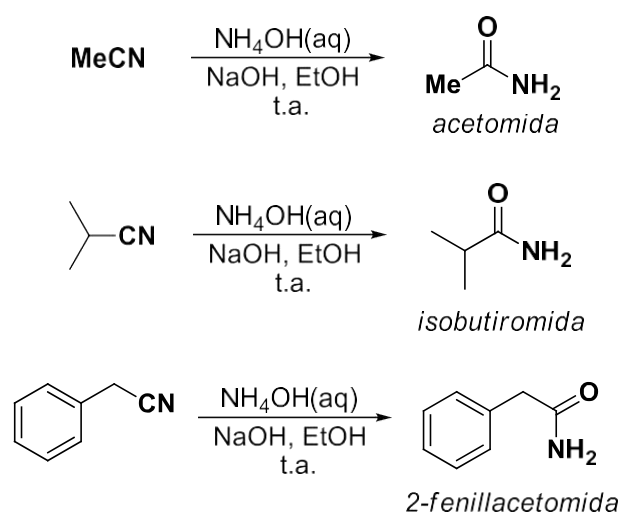


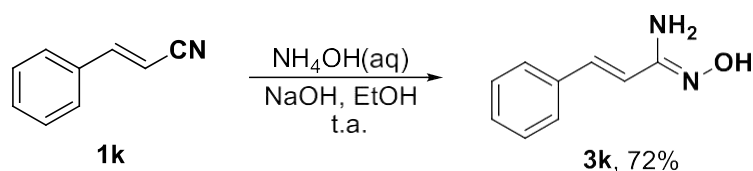
Figura 21. Estruturas de diferentes nitrilas alifáticas.

Cabe salientar que a reação de 0,25 mmol das nitrilas alifáticas (acetonitrila, isobutironitrila e 2-fenilacetonitrila) com 30 ou 120 mg de hidróxido de sódio, 1,5 mL de hidróxido de amônio e 0,5 mL de etanol levou as amidas correspondentes, subproduto indesejável (Esquema 20).



Esquema 20. Síntese das amidas a partir de nitrilas alifáticas.

É relevante comentar que a reação utilizando da nitrila α,β -insaturada, ou seja, a cinamonitrila **1k** nas mesmas condições utilizadas para as nitrilas contendo grupos retiradores (30 mg de hidróxido de sódio, 1,5 mL de hidróxido de amônio e 0,5 mL de etanol) levou a cinamoamidoxima **3k** em bom rendimento após 21 horas de reação (Esquema 21).



Esquema 21. Síntese da amidoxima **3k** a partir da cinamonitrila **1k**.

Outra importante informação é que a reação utilizando a cinamonitrila **1k** foi regioseletiva e quimiosseletiva uma vez que não observamos adição na dupla nem isomerização da dupla como podemos observar pelo valor da constante de acoplamento (J) igual a 15,6 Hz típica de hidrogênios vinílicos com geometria *E* (Figura 22).

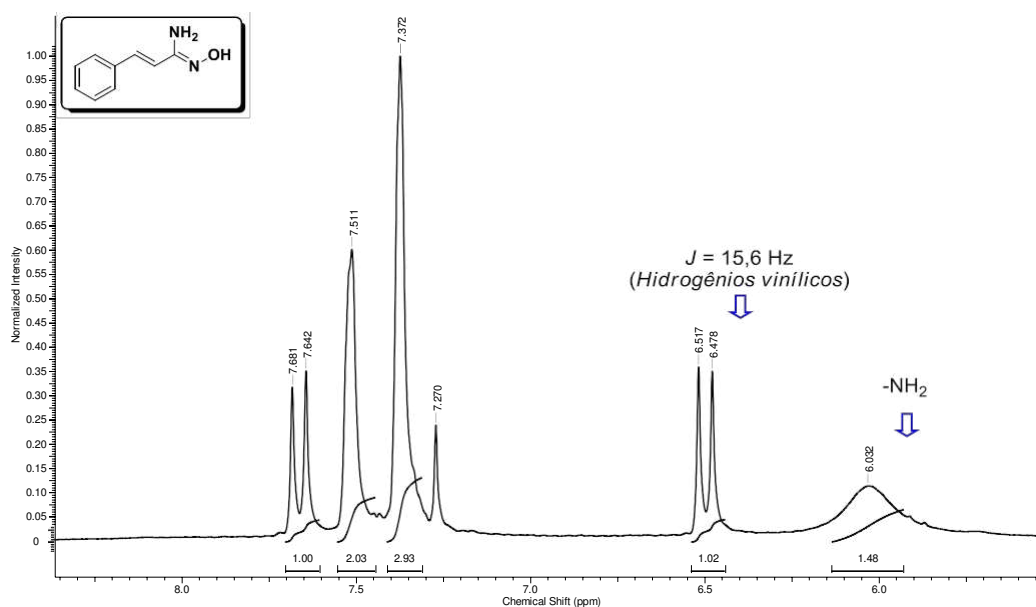


Figura 22. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da cinamoamidoxima **3k**.

De acordo com a figura 22 observamos também os sinais dos hidrogênios do grupo -NH_2 que apresentaram um deslocamento químico de 6,03 ppm com uma multiplicidade do tipo singlete largo. Este multiplicidade dos hidrogênios de -NH_2 é devido a esses hidrogênios não acoplarem com os outros hidrogênios presentes nesta molécula e o valor do deslocamento químico em campo alto é devido os hidrogênio estarem ligados ao nitrogênio, um átomo bem eletronegativo, que desblinda os átomos de hidrogênios ligados a ele. Na região entre 7,30-7,50 ppm observamos os sinais dos hidrogênios aromáticos e do hidrogênio da hidroxila como podemos constatar pelo valor de integral igual a seis, o que implica 6 átomos de hidrogênios. Tais sinais são forte indícios que a reação aconteceu e levou ao composto desejado que para este caso foi o composto **3k**.

Outra análise realizada que corrobora a estrutura do composto **3k** foi o espectro de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN ^{13}C). Neste sentido, a estrutura do composto **3k** apresenta ao todo nove átomos de carbono, logo a principio o espectro de RMN ^{13}C era para contém nove sinais (representando cada átomo de carbono), no entanto, observando melhor a estrutura desse composto apenas sete carbonos são quimicamente e magneticamente diferentes, sendo eles quatro sinais provenientes do anel aromático e três sinais provenientes do sistema vinílicos (Figura 23).

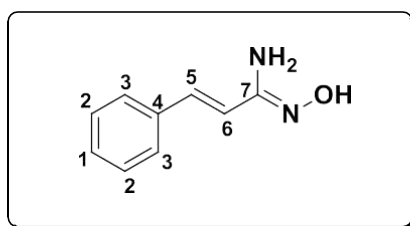


Figura 23. Número de carbono quimicamente e magneticamente diferentes do composto **3k**.

Analisando mais detalhadamente o espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** (Figura 24) verificamos que o sinal em 167,9 ppm é referente ao C-7, pois esse átomo de carbono é quartenário com alto tempo de relaxação e está próximo a dois átomos de nitrogênio que desblinda esse átomo de carbono. No

mais os outros sinais dos carbonos presentes na estrutura do composto **3k** estão indicados na figura 24.

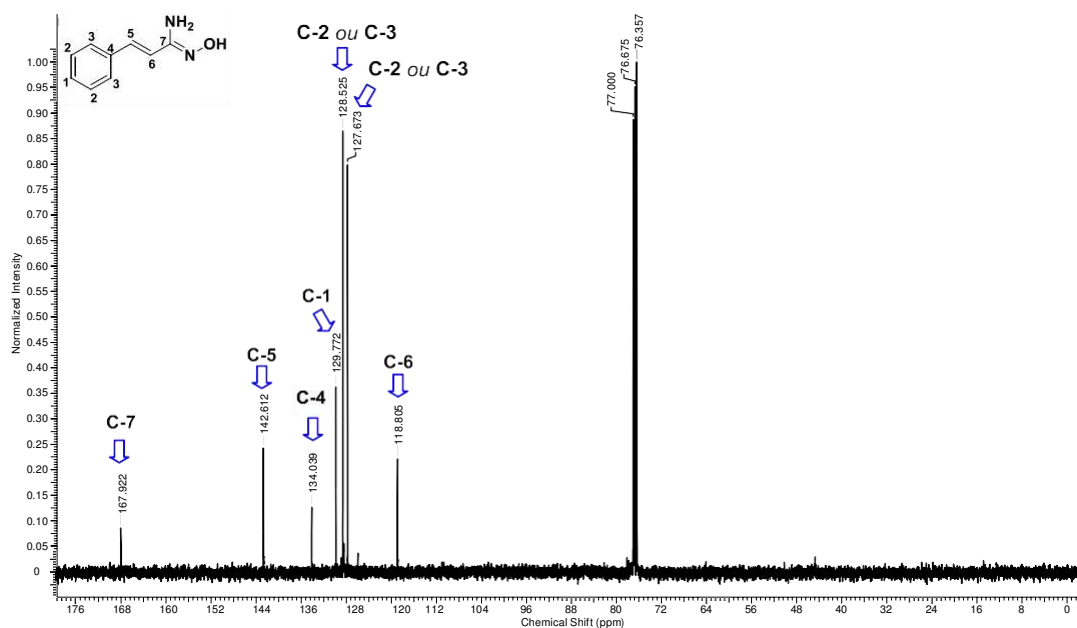


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) da cinamoamidoxima **3k**.

Adicionalmente foi realizado também o espectro de infravermelho do composto **3k**, onde podemos ver a presença do estiramento axial intenso da ligação O-H do grupo hidroxila em $3367,3\text{ cm}^{-1}$, o estiramento axial intenso da ligação N-H do grupo amina em $3172,3\text{ cm}^{-1}$ e do estiramento axial da ligação C=N em $1659,3\text{ cm}^{-1}$ (Figura 25). Vale ainda comentar que no espectro da figura 6 observamos a ausência da banda característica da ligação $\text{C}\equiv\text{N}$ entre $2250\text{ a }2150\text{ cm}^{-1}$ o que corrobora que toda a nitrila, composto de partida, reagiu.

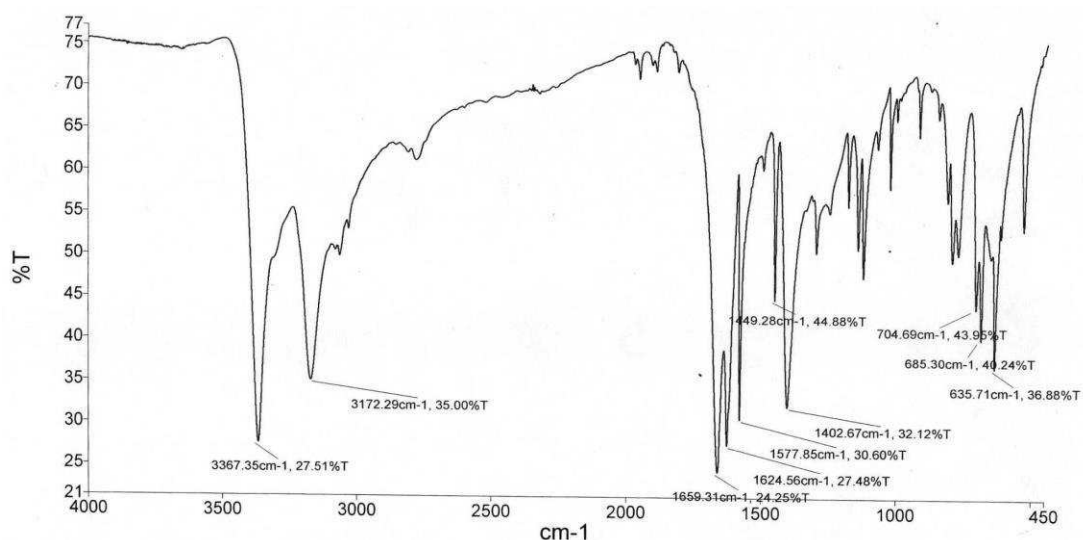


Figura 25. Espectro de infravermelho do composto **3k**.

As mesmas técnicas de espectroscopia (IV e RMN de ^1H e ^{13}C) foram utilizados para as caracterizações das outras amidoximas **3a-k** sintetizadas apresentando todos as evidências de formação das respectivas amidoximas.

No mais esta proposta metodológica é uma nova rota sintética para a síntese de diferentes arilamidoximas em meio aquoso, e diferente de outras metodologias levou a um rendimento melhor utilizando substâncias rotineiras de qualquer laboratório, tais como: hidróxido de sódio, hidróxido de amônio e etanol.

5 CONCLUSÕES

Em suma podemos concluir que:

- ✓ Uma nova proposta metodológica para a síntese das amidoximas foi desenvolvida a partir de diferentes nitrilas funcionalizadas a partir de reagentes rotineiros nos laboratórios de ensino de orgânica, tais como: hidróxido de sódio, hidróxido de amônio e etanol.
- ✓ A reação de preparo das amidoximas não necessita necessariamente dos íons de cobre (II) sem aumento expressivo do tempo reacional nem diminuição do rendimento;
- ✓ A reação não leva a formação das amidoximas sem a presença do hidróxido de sódio ou do hidróxido de amônio;
- ✓ Quando a reação foi realizada com nitrilas contendo grupos doadores de elétrons 4 amidoximas foram obtidas em rendimentos que variaram de 33-94 % com tempos reacionais de 4-43 h, onde o tempo e o rendimento discrepantes devido ao efeito estérico dos substituintes;
- ✓ Quando a reação foi realizada com nitrilas contendo grupos retiradores de elétrons 5 amidoximas foram obtidas em rendimentos que variaram de 55-91 % com tempos reacionais de 7-28 h, onde o tempo e o rendimento discrepantes neste caso foi atribuído ao efeito da eletronegatividade;
- ✓ A reação demonstrou ser regio- e quimiosseletiva, pois não houve adição ou isomerização da dupla ligação da *E*-cinamonitrila, onde a *E*-cinamoamidoxima foi obtido em 72 % de rendimento após 21 horas de reação;
- ✓ Quando nitrila alquílicas foram utilizadas não foi observado as amidoximas alquílicas correspondentes, sendo formadas apenas as amidas alquílicas correspondentes;
- ✓ Todas as amidoximas sintetizadas foram caracterizadas através da espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

REFERÊNCIAS

ADIB, M.; ANSARI, S.; MOHAMMADI, A.; BIJANZADEH, H. R. A novel, one-pot, solvent-, and catalyst-free synthesis of 2-aryl/alkyl-4(3H)-quinazolinones. **Tetrahedron Letters**. v. 51, p. 30–32. 2010.

ANBAZHAGAN, M.; BOYKIN, D. W.; STEPHENS, C. E. Regioselective cleavage of *O*-benzyl-*N*-arylamidoximes: synthesis of *N*-aryl amidines and amidoximas. **Tetrahedron Letters**. Atlanta, v. 43, p. 9089, Outubro. 2002b.

ANBAZHAGAN, M.; STEPHENS, C. E. BOYKIN, D. W. Palladium-catalyzed *N*-arylation of *O*-methylamidoximes. **Tetrahedron Letters**. Atlanta, v. 43, p. 422, Abril. 2002a.

APASOV, E. T.; KALININ, A. V.; STRELENKO, Y. A.; TARTAKOVSKII, V. A. Izv. **Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.** p. 2873. 1988.

BAKER, K. W. J.; HORNER, K. S.; MOGGACH, S. A.; PATON, R. M.; SMELLIE, I. A. S. Synthesis of pyranosyl amidoximes by addition of amines to pyranosyl nitrile oxides. **Tetrahedron Letters**. vol. 45, p. 8913–8916. 2004.

BARASSIN, J.; ARMAND, J.; LUMBROSO, H. **Bull. Soc. Chim. France**. p. 3409. 1969.

BARROS, C. J. P. **Síntese e Caracterização de 1,2,4-Oxadiazóis e O-Glicosídeos 2,3-Insaturados Inéditos**. 2012. 100 f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE. 2012.

BARROS, C. J. P.; FREITAS, J. J. R.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. Synthesis of amidoximes using an efficient and rapid ultrasound Method. **J. Chil. Chem. Soc.** Recife, n. 2, p. 721, Maio. 2011.

BELL, C. L.; NAMBURY, C. N. V.; BAUER, L. The estrutura amidoxima. **J. Org. Chem.**, vol. 29, p. 2873.1964.

BEZERRA, N. M. M.; DE OLIVEIRA, S. P.; SRIVASTAVA, R. M.; DA SILVA, J. R. Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties. **Il Farmaco**. v. 60, p. 955, 2005.

BOUHLEL, A.; CURTI, C.; DUMÈTRE, A.; LAGET, M.; CROZET, M. D.; AZAS, N.; VANELLE, P. Synthesis and evaluation of original amidoximes as antileishmanial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 18, p. 7310-7320. 2010.

BOYKIN, D. W.; KUMAR, A.; HALL, J. E.; BENDER, B. C.; TIDWELL, R. R. Anti-*Pneumocystis* activity of bis-amidoximes and bis-*O*-alkylamidoximes prodrugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 6, p. 3017-3020. 1996.

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.

BRIGGS, L. K.; CAMBIE, R. C.; DEAN, C.; RUTLEDGE, P. Some hydroxyamidines and amidoximes. **Aust J Chem**. v. 29, p. 357-66. 1976.

CESAR, J.; NADRAH, K.; DOLENC, M. S. Solid-phase synthesis of amidines by the reduction of amidoximes. **Tetrahedron Lett**. v. 45, p. 7445. 2004.

CHAKRAVARTY, S.; DEB, M. K.; MISHRA, R. K. Hydroxyamidines as new extracting reagents for spectrophotometric determination of cadmium with 4-(2-pyridylazo)naphthol in industrial effluents, coal, and fly ash. **J AOAC Int**. v. 73, p. 604-8. 1993.

CLAPP, L. B.; Advances in Heterocyclic Chemistry, KATRITZKY, A. R., Ed. **Academic Press**. New York, 20, 65-116. 1976.

COUTINHO, F. M. B.; REZENDE, S. M.; BARBOSA, C. C. R. Resinas quelantes amidoxímicas. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. Rio de Janeiro, p. 129-134. 1999.

DEB, M. K.; MISHRA, N.; PATEL, K. S.; MISHRA, R. K. Sensitive spectrophotometric determination of osmium with pyrocatechol and hydroxyamidine. **Analyst**. v. 116, p. 323-5. 1991.

DIGNAM, K. J.; HAGARTY, A. F.; BIGLEY, M. J. Structural Studies on Isolable (*E*)- and (*Z*)-N,N-Disubstituted-amidoximes. Crystal and Molecular Structure of (*E*)-Morpholino-*p*-nitrobenzamidoxime. **J. Chem. Soc. Perkin II, Trans**. p. 704. 1980.

DONDONI, A.; ZUNAZZI, Z.; GIORGIANNI, P.; MANCIATELLI, D. **J. Org. Chem**. p. 2979, 1975.

ELOY, F.; LENAERS, R. The chemistry of amidoximes and related compounds. **Chem. Rev**. v. 62, p. 155, Abril. 1962.

EXNER, O. Acyl derivatives of hydroxylamine. X. Determination of conformation of hydroxamic acid derivatives by means of dipole moments. **Coll. Czech. Chem. Comm**. vol. 30, p. 652. 1965.

EXNER, O.; JEHLICKA, V; DONDONI, A. BOICELLI, A. C. **J. Chem. Soc. Perkin Trans II**. p. 567. 1974.

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. **Revista Virtual de Química**. Recife, v. 4, n. 6. p. 678. 2012.

FYLAKTAKDOU, K. C.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. J.; LITINAS, K. E.; VARELLA, E. A.; NICOLAIDES, D. N. Recent Developments in the Chemistry and in the Biological Applications of Amidoximes. **Curr. Pharm. Des**.14, p. 100. 2008.

GOZLAN, H.; MICHELOT, R.; RIPS, R. Amide-oximes: configuration et barrières de rotation de dérivés n,n-diméthyles. **Tetrahedron Lettes**. n. 11, p. 859-862. 1975.

GUO, J.; HUA, R.; SUI, Y.; CAO, J. Synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles and their behavior of liquid Crystallines. **Tetrahedron Letters**. p. 1-11. 2014.

HALL, D.; LLEWELLYN, F. J. The structure of oxime. **Ibid**. vol. 78. n. 16, p. 108. 1956.

HAUGWITZ, R. D., MARTINEZ, A. J.; VENSLAVSKY, J.; ANGEL, R. G.; MAURER, B. V.; JACOBS, G. A.; NARAYANAN, V. L.; CRUTHERS, L. R.; SZANTO, J. Antiparasitic agents. 6. Synthesis and anthelmintic activities of novel isothiocyanatophenyl-1,2,4-oxadiazoles. **J. Med. Chem**. v. 28, p. 1234. 1985.

HUHTINIEMI, T.; SUURONEN, T.; RINNE, V. M.; WITTEKINDT, C.; LAHTELA-KAKONNEN, M.; JARHO, E.; WALLÉN, E. A. A.; SALMINEN, A.; POSO, A.; LEPPÄNEN, J. Oxadiazole-carbonylaminothiureas as SIRT1 and SIRT2 Inhibitors. **J. Med. Chem**. v. 51, p. 4377. 2008.

KIM, S. C.; LEE, I. **Taehan Hwahak Hoechi**., 20, 111, 1976; (Chem. Abs. 1976, 85, 873).

KOVÁCS, D.; WÖLFLING, J.; SZABÓ, N.; SZÉCSI, M.; KOVÁCS, I.; ZUPKÓ, I.; FRANK, E. An efficient approach to novel 17-50-(10,20,40)-oxadiazolyl androstenes via the cyclodehydration of cytotoxic O-steroidacylamidoximes, and an evaluation of their inhibitory action on 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 70, p. 649-660. 2013.

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

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

LIN, W.; LU, Y.; ZENG, H. Extraction of gold from Au(III) ion containing solution by a reactive fiber. **J. Appl. Polym. Sci.** v. 49, p. 1635. 1993.

LOSSEN, W.; SCHIFFERDECKER, P. Ueber isuretine, eine dem Hanstoffs isomere Base. **Ann. Chem.** P. 166, 295. 1873.

MOGHIMI, A.; KHANMIRI, R. H.; OMRANI, I.; SHAABANI, A. A new library of 4(3H)- and 4,40(3H,3H0)-quinazolinones and 2-(5-alkyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)quinazolin-4(3H)-one obtained from diaminoglyoxime. **Tetrahedron Letters**. v. 54, p. 3956-3959. 2013.

OCAL, N.; ERDEN, I. Oxidative cleavage of the C-N bond during singlet oxygenations of amidoximates. **Tetrahedron Letters**. v. 42, p. 4765-4767. 2001.

OUATTARA, M.; WEIN, S.; DENOYELLE, S.; ORTIAL, S.; DURAND, T.; ESCALE, R.; VIAL, H.; VO-HOANG, Y. Design and synthesis of amidoxime derivatives for orally potent C-alkylamidine-based antimalarial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 19, p. 624-626. 2009.

PALMER, J. T.; RYDZEWSKI, R. M.; MENDONCA, 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.** v.16, p. 3434. 2006.

PROKOP'EVA, T. M.; SIMANENKO, Y. S.; KARPICHEV, E. A.; SAVELOVA, V. A.; POPOV, A. F. O-Nucleophilic Features of Amidoximes in Acyl Group

Transfer Reactions. **Russian Journal of Organic Chemistry**. Vol. 40, n. 11, p. 1618. 2004.

SADEEK, S. A.; EL-MAGIED, M. O. A.; EL-SAYERD, M. A.; AMINE, M. M. Selective solid-phase extraction of U(VI) by amine functionalized glycidyl methacrylate. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 2, p. 293. 2014.

SALIBA, R.; GAUTHIER, R.; PETIT-RAMEL, M. Adsorption of copper(II) and chromium(III) ions onto amidoximated cellulose. **J. Appl. Polym. Sci.** v. 75, p. 1624. 2000.

SANGUINETI, G.; HOANG, V. L.; GANEM, B. Studies on the synthesis of amidoximes from nitroalkanes. **Tetrahedron**. vol. 67, p. 10209-10211. 2011.

SHUKLA, S. R.; SAKHARDANDE, V. D. Column studies on metal-ion removal by dyed cellulosic materials. **J. Appl. Polym. Sci.** v. 44, p. 903. 1992.

SMELLIE, I. A. S.; MOGGACH, S. A.; PATON, R. M. Synthesis of novel amidoxime-linked pseudodisaccharides. **Tetrahedron Letters**. vol. 52, p. 95–97. 2011.

SRIVASTAVA, R. M.; BRINN, I. M.; MACHUCA-HERRERA, J. O.; FARIA, H. B.; CARPENTER, G. B.; ANDRADE, D.; VENKATESH, C. G.; MORAIS, L. P. F. Benzamidoximes: structural, conformational and spectroscopic studies. I. **Struct J. Mol.** Recife, 406,159, Setembro.1997.

SRIVASTAVA, R. M.; DE MORAIS, L. P. F.; SOUTO, S. C. M.; CARPENTER, G. B.; CARVALHO, L. T. A new one-step synthesis of stable 3-aryl-trans-5,6-dihydroxy-5,6-dihydro-1,2,4-oxadiazines. **Tetrahedron Letters**. v. 47, p. 3173–3176. 2006.

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. **Monatsh. Chem.** v. 140, p. 1319. 2009.

TIEMANN, F. Ueber Isozuckersäure. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.** v. 17, p. 126. 1884a.

TIEMANN, F.; KRUGER, P. Ueber Amidoxime und Azoxime. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.** v. 17, p. 1685. 1884b.

TYRKOV, A. G.; SUKHENKO, L. T. Synthesis and Antimicrobial Activity of Substituted Nitro-1,2,4-oxadiazole-5-carbaldehyde Hydrazones. **Pharm. Chem. J.** v. 38, p. 376. 2004.

VENKATESH, C. G. SRIVASTAVA, R. M.; BRINN, I. M. Benzamidoximes: configuration, conformation, and reactivity. Molecular orbital calculations. **Chem. Soc. Perkin Trans.** p. 873. 1979.

VUJASINOVIĆ, I.; PARAVIĆ-RADIČEVIĆ, A.; MLINARIĆ-MAJERSKI, K.; BRAJŠA, K.; BERTOŠA, B. Synthesis and biological validation of novel pyrazole derivatives with anticancer activity guided by 3D-QSAR analysis. **Bioorg. Med. Chem.** v. 20, p. 2101. 2012.

WANG, Y.; MA, X.; LI, Y.; LI, X.; YANG, L.; JI, L.; HE, Y. Preparation of a novel chelating resin containing amidoxime–guanidine group and its recovery properties for silver ions in aqueous solution. **Chemical Engineering Journal.** v. 209, p. 394. 2012.

XU, J.; WEI, L.; MATHVINK, R.; HE, J.; PARK, Y. J.; HE, H.; LEITING, B.; LYONS, K. A.; MARSILIO, F.; PATEL, R. A.; WU, J. K.; THORNBERRY, N. A.; WEBER, A. E. Discovery of potent and selective phenylalanine based dipeptidyl peptidase IV inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 15, p. 2533. 2005.

YAN, L.; HUO, P.; DOHERTY, G.; TOTH, L.; HALE, J. J.; MILLS, S. G.; HAJDU, R.; KEOHANE, C. A.; ROSENBAACH, M. J.; MILLIGAN, J. A.; SHEI, G.

J.; CHREBET, G.; BERGSTROM, J.; CARD, D.; QUACKENBUSH, E.; WICKHAM, A.; MANDALA, S. M. Discovery of 3-arylpropionic acids as potent agonists of sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P₁) with high selectivity against all other known S1P receptor subtypes. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 16, p. 3679. 2006.

ZHANG, H. Z.; KASIBHATLA, S.; KUEMMERLE, J.; KEMNITZER, W.; OLLIS-MASON, K.; QIU, L.; CROGAN-GRUNDY, C.; TSENG, B.; DREWE, J.; CAI, S. X. Discovery and Structure–Activity Relationship of 3-Aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a New Series of Apoptosis Inducers and Potential Anticancer Agents. **J. Med. Chem.** v.48, p. 5215. 2005.

ZHANG, L.; WANG, X.; ZHAO, Y.; ZHU, Z.; FONG, H. Electrospun carbon nano-felt surface-attached with Pd nanoparticles for hydrogen sensing application. **Materials Letters.** v. 68, p. 133-136. 2012.

ZHAO, Y.; LI, J.; ZHAO, L.; ZHANG, S.; HUANG, Y.; WUA, X.; WANG, X. Synthesis of amidoxime-functionalized Fe₃O₄@SiO₂ core–shell magnetic microspheres for highly efficient sorption of U(VI). **Chemical Engineering Journal.** v. 235, p. 275. 2014.

Zhi-Chuan, W.; YA, HUANG, YE-NENG, Y.; TING-XIAN, ZE, Z. Suzuki reactions of aryl bromides catalyzed by amidoxima fibers-palladium^{II} complex.

ZULFIQAR, S.; KARADAS, F.; PARK, J.; DENIZ, E.; STUCKY, G. D.; JUNG, Y.; ATILHAN, M.; YAYUZ, C. Amidoximes: promising candidates for CO₂ capture. **Energy & Environmental Science.** v. 4, p. 4528–4531. 2011.

Anexos (Espectros Seleccionados)

