



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – UFCG
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE – CES
UNIDADE ACADÊMICA DE BIOLOGIA E QUÍMICA – UABQ
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

MARIA VERÔNICA DE SALES BARBOSA

PLANEJAMENTO SINTÉTICO E CARACTERIZAÇÃO DE 2-(3-FENIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)FENOL UTILIZANDO A IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS

CUITÉ – PB
OUTUBRO DE 2016

MARIA VERÔNICA DE SALES BARBOSA

PLANEJAMENTO SINTÉTICO E CARACTERIZAÇÃO DE 2-(3-FENIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)FENOL UTILIZANDO A IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS

Monografia apresentada ao Curso de Licenciatura em Química do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande *Campus* Cuité-PB, como requisito para obtenção do título de Licenciada em Química.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas

CUITÉ - PB
OUTUBRO DE 2016



B238p Barbosa, Maria Verônica de Sales.
Planejamento sintético e caracterização de 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) fenol utilizando a irradiação de micro-ondas. / Maria Verônica de Sales Barbosa. - Curitiba: [s. n.], 2016.
58 fl. : il. color. graf. fot.

Orientador Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas.
Monografia do Curso de Licenciatura em Química.
Contem anexos.
Disponível em CD.

1. Química. 2. Microondas. 3. Ácido salicílico. 4. Benzonitrila. I. Freitas, Juliano Carlo Rufino de. II. Universidade Federal de Campina Grande. III. Centro de Educação e Saúde. IV. Título

MARIA VERÔNICA DE SALES BARBOSA

PLANEJAMENTO SINTÉTICO E CARACTERIZAÇÃO DE 2-(3-FENIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)FENOL UTILIZANDO A IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS

Monografia apresentada ao Curso de Licenciatura em Química do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande *Campus* Cuité-PB, como requisito para obtenção do título de Licenciada em Química.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

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

Prof^ª. Dra. Ana Regina Nascimento Campos - Membro examinador (CES/UFCG)

Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano- Membro examinador (CES/UFCG)

UFCDISLONTECA

Dedico este trabalho a Deus a minha mãe Sônia
e ao meu pai José Fernandes.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a DEUS todo poderoso e criador de todas as coisas, pelo dom da vida e pelas maravilhas proporcionadas em minha vida.

Aos meus pais, Sônia e José Fernandes pelo apoio e por minha formação.

As minhas tias Maria e Mariza, a minha avó Marsunília e ao meu irmão Diego.

Agradeço imensamente ao Professor Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas pela oportunidade de ter participado do Laboratório de Síntese Orgânica (LASO), pois todo esse tempo que passei no Laboratório de Síntese Orgânica foi um momento de muito aprendizado e aquisição de conhecimentos, agradeço também pela orientação, paciência, apoio, conselhos e incentivo. E principalmente a oportunidade de ter trabalhado com uma pessoa dedicada em exercer a profissão de professor, e também um exemplo de profissional e educador.

Ao Professor Dr. José Carlos de Paula coordenador e tutor do Programa de Educação Tutorial (PET) Licenciatura em Química.

A todos os Professores do curso de Licenciatura em Química.

Ao Programa de Educação Tutorial, ao Laboratório de Pesquisa em Ensino de Química (LaPEQ) ao Laboratório de Síntese Orgânica e ao Laboratório de Eletroquímica.

A todos os colegas do Laboratório de Síntese Orgânica.

Ao MEC e FNDE pelo suporte financeiro.

E a Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco, pela análise dos espectros.

UFPE/BIOTECNA

UFCE/S.LIC/13CA

*"Se a educação sozinha não transforma a sociedade,
sem ela tampouco a sociedade muda."*

Paulo Freire

SUMÁRIO

RESUMO.....	09
ABSTRACT.....	10
LISTA DE ESQUEMAS.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	12
LISTA DE TABELAS.....	13
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS	17
2.1. Objetivo geral	17
2.2. Objetivos específicos	17
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
3.1. Aspectos Gerais	18
3.2. APLICAÇÕES DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS	20
3.3. ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS.....	23
3.3.1. Algumas Estratégias Sintéticas.....	23
4. METODOLOGIA.....	29
4.1. Locais da Pesquisa	29
4.2. Materiais e equipamentos	29
4.2.1. Síntese e purificação	29
4.2.2. Caracterização.....	29
4.3. Procedimento experimental	30
4.3.1. Síntese do éster salicilato de etila	30
4.3.2. Síntese da benzamidoxima.....	30
4.3.3. Mapeamento do forno de micro-ondas através de soluções hidratadas de sais de CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , FeCl_2 e CuSO_4	31

4.3.4. Determinação da potência real do forno micro-ondas através da temperatura da água.....	31
4.3.5. Síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
5.1. Síntese do éster salicilato de etila	34
5.2. Síntese da benzamidoxima.....	37
5.3. Mapeamento do forno de micro-ondas através de soluções hidratadas de sais de CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , FeCl_2 e CuCl_2	40
5.4. Determinação da potência real do forno micro-ondas através da variação da temperatura da água	43
5.5. Síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol	43
6. CONCLUSÃO.....	48
7. REFERÊNCIAS	49
ANEXOS.....	54

RESUMO

Os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos constituem uma importante classe de substâncias heterocíclicas devido as suas inúmeras aplicações tecnológicas, biológicas e farmacológicas. Estes heterocíclicos de cinco membros podem ser sintetizados através da reação de cicloadição ou da reação de *O*-acilação seguida da desidratação utilizando diferentes formas de energia. No entanto, a maioria destas metodologias envolve elevados tempos reacionais e o emprego de solventes ou reagentes tóxicos. Visando contornar esses problemas sintéticos o presente trabalho teve como objetivo sintetizar o 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol a partir do éster salicilato de etila, benzamidoxima em presença de carbonato de potássio utilizando a irradiação de micro-ondas. Para atingir este objetivo a estratégia sintética adotada foi realizar inicialmente a síntese da benzamidoxima e do éster salicilato de etila utilizando como reagentes de partida a benzonitrila e o ácido salicílico, respectivamente. Uma vez sintetizado estes compostos foi realizado o mapeamento da região de maior incidência de irradiação de micro-ondas e a determinação da potência real do forno de micro-ondas doméstico, visando posterior síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol. Através da metodologia adotada a benzamidoxima e o éster salicilato de etila foram obtidos com 61 e 53% de rendimento após 17 e 12 h de tempo reacional, respectivamente. O mapeamento da região de maior incidência da irradiação de micro-ondas demonstrou que a região ao redor da área central do prato do forno de micro-ondas doméstico absorve maior taxa de radiação eletromagnética quando o prato está girando e quando o prato está fixo a região de maior radiação é o lado direito do forno e a potência real encontrada foi 626, 39 W. Por fim, o 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol foi obtido com 47% de rendimento após 2 min. de reação. Diante destes resultados a metodologia levou ao produto desejado em curto tempo reacional e em bom rendimento, além de demonstrar a viabilidade do emprego do forno de micro-ondas doméstico, quando devidamente padronizado.

Palavras-chave: Ácido salicílico; Benzonitrila; Irradiação de micro-ondas.

ABSTRACT

The 1,2,4-oxadiazoles 3,5-disubstituted are an important class of heterocyclic substances due to their numerous technological, biological and pharmacological applications. These five membered heterocycles can be synthesized via the cycloaddition reaction or the *O*-acylation reaction followed by dehydration using different forms of energy. However, most of these methods involve high reaction times and the use of solvents or toxic reagents. In order to avoid these synthetic problems, the present study aimed to synthesize the 2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl) phenol from the ester ethyl salicylate, benzamidoxime in the presence of potassium carbonate using microwave irradiation. To reach this aim, the synthetic strategy was initially performing the synthesis of benzamidoxime and ester ethyl salicylate using as starting reagents the benzonitrile and salicylic acid, respectively. Once synthesized these compounds were performed the mapping of the higher incidence region of microwave irradiation, and the determination of the actual power of domestic microwave oven, aiming later synthesis of 2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl) phenol. Through the methodology adopted to benzamidoxime and ester ethyl salicylate were obtained with 61 and 53% yield after 17 and 12 h reaction time, respectively. The mapping of the region of greatest incidence of microwave irradiation has shown that the region around the central area of the dish of the domestic microwave oven absorbs a higher rate of electromagnetic radiation when the dish is rotating and when the plate is secured to higher radiation region is the right side of the furnace and the real power found was 626, 39 W. Finally, 2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl) phenol was obtained with 47% yield after 2 min. of reaction. Based on the results the methodology led to the desired product in a short time reaction and in a good yield, besides demonstrating the feasibility of employment of a domestic microwave oven, when properly standardized.

Key-words: Salicylic acid; Benzonitrile; Microwave irradiation.



LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Obtenção da pirazona, a partir do rearranjo intramolecular dos 1,2,4-oxadiazóis.....	19
Esquema 2. Rota de formação dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos.....	23
Esquema 3. Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos.....	24
Esquema 4. 1,2,4-oxadiazol derivados de peptídeos.....	24
Esquema 5. 1,2,4-oxadiazol contendo dipeptídicos miméticos e diferentes uretanos.....	24
Esquema 6. Obtenção do 1,2,4-oxadiazóis com função cetona.....	25
Esquema 7. Método de preparação para 5-etil-3-fenil-4,5-di-hidro-1,2,4-oxadiazol.....	25
Esquema 8. Rota de síntese para formação de 1,2,4-oxadiazóis substituído em C-5.....	25
Esquema 9. Obtenção de 1,2,4-oxadiazol.....	26
Esquema 10. Metodologia para preparo de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos utilizando ácidos carboxílicos.....	26
Esquema 11. Síntese em etapa única de 3-aryl-5-(pro-1-enil)-1,2,4-oxadiazóis.....	26
Esquema 12. Mecanismo para formação de 3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-aminas.....	27
Esquema 13. Síntese <i>one-pot</i> de 1,2,4-oxadiazóis sob irradiação de micro-ondas.....	27
Esquema 14. Reação de formação de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos utilizando fluoreto de potássio.....	27
Esquema 15. Metodologia de síntese para formação de 1,2,4-oxadiazóis com água.....	28
Esquema 16. Síntese do éster salicilato de etila.....	34
Esquema 17. Mecanismo proposto para a síntese do éster salicilato de etila a partir do ácido salicílico e o álcool etílico catalisado por H_2SO_4	35
Esquema 18. Síntese da benzamidoxima.....	37
Esquema 19. Síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol.....	44
Esquema 20. Mecanismo proposto para formação do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol.....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Heterocíclicos com propriedades biológicas ativas.	15
Figura 2. (a) Número de citações e (b) número de artigos utilizando a palavra-chave Oxadiazole.	16
Figura 3. Oxadiazóis e seus diferentes isômeros.	18
Figura 4. Estrutura molecular das finianidinas A e B.	19
Figura 5. 1,2,4-oxadiazóis com ações farmacêuticas.	21
Figura 6. 1,2,4-oxadiazol com atividade anticonvulsiva.	21
Figura 7. 1,2,4-oxadiazóis com atividade anti-inflamatória e antitumoral.	22
Figura 8. 1,2,4-oxadiazol com atividade larvicida.	22
Figura 9. 1,2,4-oxadiazol com propriedades fotoluminescentes.	23
Figura 10. Imagem do éster salicilato de etila.	34
Figura 11. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o composto 3	36
Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) para o composto 3	37
Figura 13. Imagem da benzamidoxima 5 sintetizada.	38
Figura 14. Espectro de infravermelho feito em partilha de KBr do composto 5	38
Figura 15. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 5	39
Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto 5	40
Figura 17. Coloração dos sais antes da irradiação.	41
Figura 18. Coloração do papel filtro após a irradiação das micro-ondas com prato girando.	42
Figura 19. Coloração do papel filtro após a irradiação das micro-ondas com prato fixo.	42
Figura 20. Oxadiazol após tratamento e purificação.	44
Figura 21. Espectro de IV para o composto 6	46
Figura 22. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o composto 6	47
Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (300 Hz, CDCl_3) para o composto 6	47

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Δ	Aquecimento
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
J	Constante de acoplamento
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
δ	Deslocamento químico
DMSO	Dimetilsulfóxido
d	Dubleto
dd	Dubleto de dubleto
FNDE	Fundo Nacional de Desenvolvimento da Educação
h	Hora
IV	Infravermelho
)))	Irradiação de ultrassom
LaPEQ	Laboratório de Pesquisa em Ensino de Química
LASO	Laboratório de Síntese Orgânica
MHz	Mega-hertz
MO	Micro-ondas
MEC	Ministério da Educação
min	Minutos
m	Multipleto
ppm	Partes por milhão
PET	Programa de Educação Tutorial
q	Quarteto
qui	Quinteto
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Segundos
sext	Sexteto
THF	Tetrahidrofurano
t	Tripleto
w	Watts

1 INTRODUÇÃO

A síntese de moléculas que apresentam atividade biológica durante os últimos anos vem ganhando destaque pelos químicos orgânicos, devido ao fato da química orgânica proporcionar a idealização de novas rotas sintéticas, o que implica em elevados rendimentos e menor tempo reacional (ROSA; MORCELLI; LOBO, 2015; MENEGATTI; FRAGA; BARREIRO, 2001).

Estas moléculas de origem sintética são os principais contribuintes para o setor farmacológico, quando verifica-se a estrutura molecular desses medicamentos, nota-se que 62% correspondem a heterocíclicos, e ainda 95% é constituído de átomos de nitrogênio, 28% tem átomos de enxofre e apenas 18% com átomos de oxigênio, diante dos valores apresentados fica evidente a importância da química dos heterocíclicos (MENEGATTI; FRAGA; BARREIRO, 2001).

Estes heterocíclicos são muito importantes, principalmente por apresentarem uma variedade de atividades biológicas e serem precursores para o desenvolvimento de diversos medicamentos. Considera-se um composto com propriedades biológicas ativas, aqueles que apresentam determinada função em um organismo vivo.

Os heterocíclicos são compostos cíclicos que apresentam em sua estrutura além dos átomos de carbono e hidrogênio, um ou mais heteroátomos (ex. oxigênio, enxofre ou nitrogênio) em sua estrutura. Estes compostos apresentam inúmeras aplicações farmacológicas e biológicas, atuando como: anti-inflamatória, antiasmática, antitumoral, antimicrobiana, antiviral, antifúngico, com propriedades cicatrizantes entre outros (Figura 1) (JAIN e NANDAN, 2014).

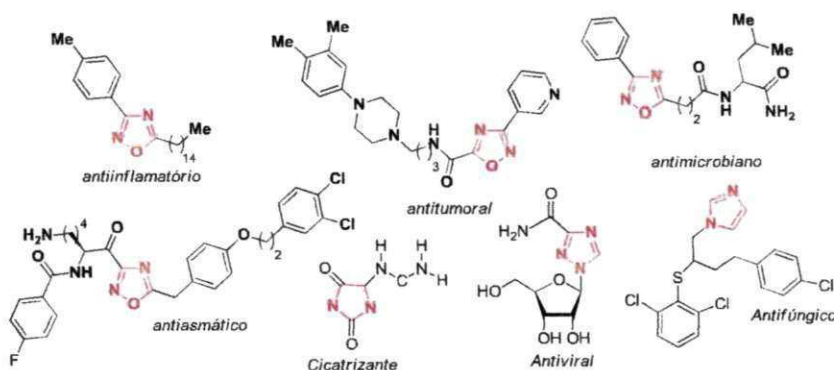


Figura 1. Heterocíclicos com propriedades biológicas ativas.

Atualmente, há uma intensa busca por compostos que apresentem uma elevada atividade biológica e que atuem de maneira seletiva. Neste sentido, destaca-se a importância de compostos heterocíclicos, visto que, 50% de todos os compostos que constituem as plantas apresentam anéis heterocíclicos em sua estrutura molecular (PATRICK, 1995).

Diante do amplo número de compostos heterocíclicos, cabe citar os oxadiazóis, que durante os últimos anos ganharam espaço na comunidade científica (Figura 2), em que relata o número de citações e artigos entre os anos 2000 e 2016 utilizando a palavra-chave oxadiazole, onde em 2015 o número de citações foi aproximadamente 9000 mil e o de artigos 550. Isto é, devido às suas diversas aplicações (SAUER, 2013), na química dos materiais (FREITAS et al, 2012) apresentando também propriedades fotoluminescentes e cristais líquidos (BEZERRA, 2007), no setor agrícola e biológico.

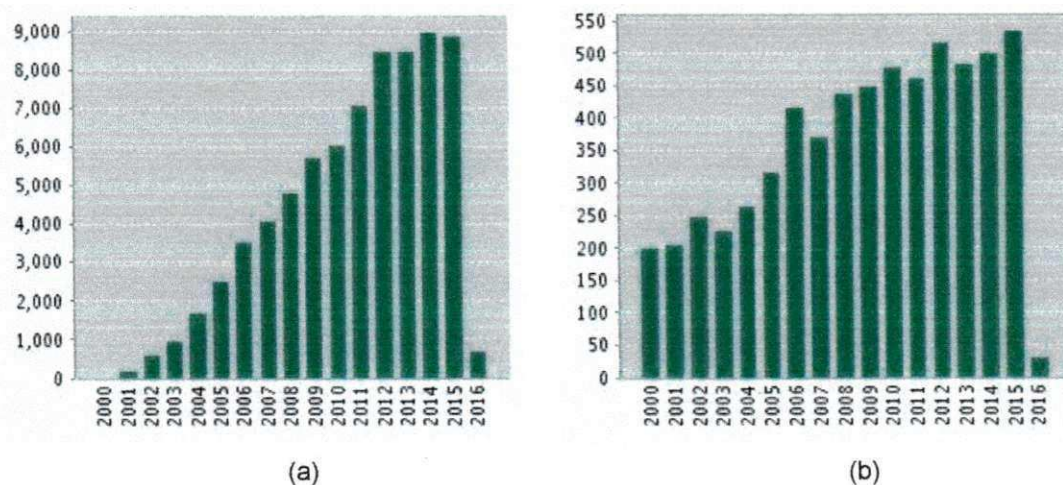


Figura 2. (a) Número de citações e (b) número de artigos utilizando a palavra-chave Oxadiazole.
Fonte: Web of Science

Diante as diversas aplicações que os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos apresentam, esta pesquisa propôs a síntese, caracterização e avaliação desses heterocíclicos sintetizados a partir da benzamidoxiã e do éster salicilato de etila utilizando a irradiação de micro-ondas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Este trabalho tem como objetivo principal sintetizar e caracterizar o 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol a partir do éster salicilato de etila e da benzamidoxima empregando a irradiação de micro-ondas.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar a benzamidoxima a partir da benzonitrila e cloridrato de hidroxilamina utilizando um sistema básico hidroetanólico;
- Sintetizar o éster salicilato de etila a partir da esterificação ácida do ácido salicílico;
- Mapear a região de maior incidência da irradiação de micro-ondas no forno de micro-ondas doméstico;
- Determinar a potência real do forno de micro-ondas doméstico;
- Sintetizar o 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol a partir do éster salicilato de etila e benzamidoxima empregando a irradiação de micro-ondas;
- Caracterizar os compostos sintetizados por espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Aspectos Gerais

Uma variedade de substâncias, que apresentam em sua estrutura molecular um ou mais anéis heterocíclicos, são encontradas de forma livre na natureza, possuindo aplicações distintas e essenciais para a humanidade, uma vez que, servem de ponto de partida para diversos procedimentos biológicos (SANTOS, 2003). Como por exemplo, os oxadiazóis que ultimamente são utilizados para a síntese de vários fármacos.

Os oxadiazóis são heterocíclicos de cinco membros que apresentam três heteroátomos em sua estrutura sendo um oxigênio e dois nitrogênios e ainda há a presença de duas ligações duplas, e dependendo da forma como os heteroátomos estão organizados estes podem apresentar diferentes estruturas (JAIN e NANDAN, 2014), (Figura 3). Estes compostos foram caracterizados pela primeira vez em 1884 pelos pesquisadores Tiemann e Krüger, e por apresentarem semelhança com o anel furano foram nomeados de furo[ab₁]diazóis (TIEMANN e KRÜGER, 1885).



Figura 3. Oxadiazóis e seus diferentes isômeros.

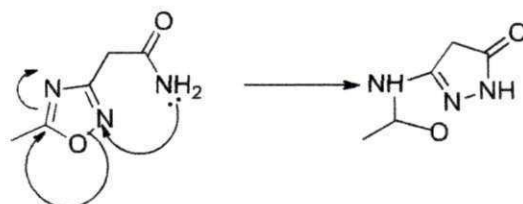
Os oxadiazóis são nomeados de acordo com a posição em que os heteroátomos estão localizados no anel heterocíclico, sendo o átomo de oxigênio apresentando a menor numeração em relação aos dois átomos de nitrogênio (BEZERRA, 2007).

Esta classe de heterocíclicos possui baixo grau de aromaticidade, portanto é melhor relatado como um sistema conjugado ou insaturado. Dentre os heterocíclicos citados na figura 3 os mais conhecidos e estudados são 1,2,4-oxadiazóis e 1,3,4-oxadiazóis, porém nesta pesquisa será realizado um estudo mais detalhado sobre os 1,2,4-oxadiazóis.

Deste modo, até em meados dos anos 60, a literatura era muito escassa em relação à química dos oxadiazóis. Mas, em virtude destes compostos apresentarem forte tendência em sofrerem rearranjos moleculares, houve forte interesse por estes heterociclos, e atualmente, o número de artigos publicados contribui significativamente para o uso de 1,2,4-oxadiazóis em química medicinal e de materiais (PACE; PIERRO, 2009).

Podem ser encontrados nos estados sólidos ou líquidos, e quanto a sua substituição se esta ocorrer nas posições C-3 ou C-5 são considerados termicamente estáveis. Porém, os mono-substituídos apresentam pouca estabilidade e quando em temperatura ambiente pode ocasionar a decomposição. Sendo assim, os que não são substituídos se classificam como instáveis e voláteis (BRETANHA, 2009).

São compostos, que além de serem propensos a sofrerem rearranjo intramolecular, são favoráveis a ataques nucleofílico. E dessa forma, ataques em C-5 promove a síntese de outros heterociclos. Sendo que a maior parte dos rearranjos é oriunda de ataques nucleofílicos através dos átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre e até mesmo do carbono nucleofílico ao N (2) que por sua vez é eletrofílico, contribuindo para a formação de uma cadeia constituída por três átomos em C-3 do anel oxadiazólicos. Portanto, oxadiazóis que são nucleofílos em C-3 são propícios a ataques em C-2, e com isso se rearranjam para a obtenção de um heterociclo novo. Como exemplo, podemos citar a formação das pirazonas (Esquema 1) (BRETANHA, 2009).



Esquema 1. Obtenção da pirazona, a partir do rearranjo intramolecular dos 1,2,4-oxadiazóis.

Durante anos, pensava-se que os 1,2,4-oxadiazóis eram apenas de origem sintética, e que de forma alguma havia a possibilidade destes serem de origem natural (Figura 4) (FREITAS et al, 2012). Porém, há pouco tempo uma substância presente em um molusco denominado (*Phidiana militaris*) foi estudada e esta por sua vez, continha um anel 1,2,4-oxadiazol e apresentou atividade antitumoral (YAN et al, 2015). Esta descoberta proporcionou novas rotas sintéticas para essas finianidinas (FREITAS et al, 2012).

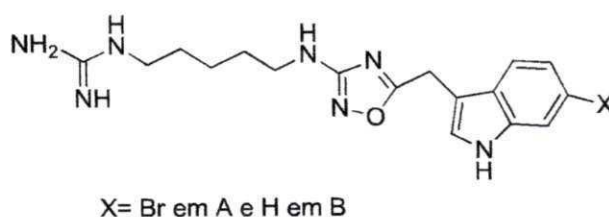


Figura 4. Estrutura molecular das finianidinas A e B.

Muitos compostos com propriedades biológicas ativas apresentam em sua estrutura molecular os 1,2,4-oxadiazóis, e atualmente a busca por oxadiazóis com substituintes nas posições 3 ou 5 tem merecido destaque (SRIVASTAVA et al, 1998). Sendo que este núcleo pode ser usado como bioisómero de ésteres e amidas (ROSA, 2015).

Em 2000, Batista, Carpenter e Srivastava sintetizaram uma classe de 1,2,4-oxadiazol com o propósito de verificar e descrever algumas das particularidades conferidas ao presente composto como propriedades farmacológicas, estudos de raios X, desenvolvimento de cálculos de orbitais e conformação molecular.

Nesse mesmo contexto, Silva et al (2010), descreveram e estudaram as análises espectroscópicas do sinal de RMN de ^{13}C e ^1H que apresentavam propriedades líquidos cristalinas luminescentes.

3.2 APLICAÇÕES DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS

Em relação às aplicações as quais os 1,2,4-oxadiazóis estão associados são muito amplas, principalmente a atuação em áreas distintas, como na indústria de medicamentos. Visto que, podem ser usados como um sítio receptor, promovendo a interação da substância alvo com a reatividade biológica (CUNHA; AGUIAR, 2015).

O uso do 1,2,4-oxadiazol tem contribuído de forma significativa na química de materiais, em virtude destes provocarem alterações na estrutura e polarização das moléculas, os heteroátomos presentes se encontram de forma assimétrica, proporcionando a criação de momentos dipolar e intensificando as forças de interações (FREITAS et al, 2012).

Ultimamente observa-se que o interesse pelas propriedades desses núcleos heterocíclicos, está relacionado conforme a área de atuação. Antimicrobiano, anticâncer, antiviral, anti-inflamatório, anti-helmíntico e etc.

Diante da vasta gama de atividades desenvolvida pelos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos, cabe destacar a atividade antimicrobiana. Visto que os antibióticos são substâncias que podem atuar em conjunto com microrganismos proliferadores de infecções (CUNHA; AGUIAR, 2015). Uma preocupação que vem crescendo é o uso inadequado de antimicrobianos que tem contribuído consideravelmente para o desenvolvimento de microrganismos mais resistentes. Diante disso, faz-se necessário intensificar as pesquisas buscando novos agentes com atividade antimicrobiana (FLAMBÓ, 2013).

Almansour et al (2012), sintetizaram e realizaram testes de atividade antimicobacteriana dos 1,2,4-oxadiazóis *in vitro* contra *M. tuberculosis* H37Rv (MTB) e multi fármaco-resistente *M. tuberculosis* (MDR-TB), sendo que foi avaliada quais contribuições que o novo oxadiazol produzido pode oferecer no tratamento da tuberculose.

As atividades biológicas apresentadas pelo 1,2,4-oxadiazóis 3,5-disubstituídos faz desse heterocíclico um potente inibidor com ações farmacológicas. Dos 1,2,4-oxadiazóis existentes relata-se que um total de três foram usados no setor farmacêutico, com ações antitussígena destaca-se a oxalamina (**3**) e libexina (**4**), e com ação vasodilatadora e anestésica o irrigor (**5**) (Figura 5) (BEZERRA, 2007).

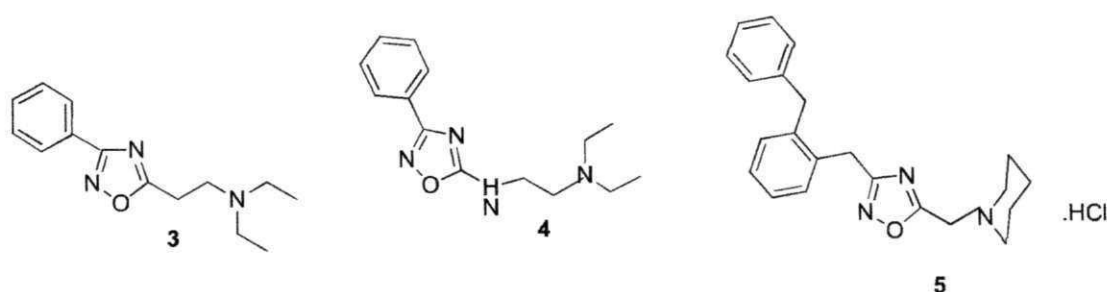


Figura 5. 1,2,4-oxadiazóis com ações farmacêuticas.

Em 2014, Jain e Nandan sintetizaram uma série de dez 1,2,4-oxadiazóis 3,5-disubstituído, com atividade anti-histamínica, visando avaliar sua capacidade antagonista de H_3 . Visto que substâncias dessa natureza são importantes para tratamento de inúmeras doenças que envolvem o sistema nervoso. Em 2016, Mohammadi-Khanaposhtani et al sintetizaram e avaliaram a atividade anticonvulsiva de 1,2,4-oxadiazóis substituído em C-5 por uma acridona (Figura 6).

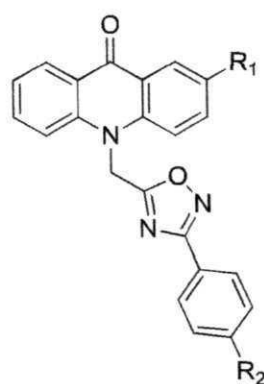


Figura 6. 1,2,4-oxadiazol com atividade anticonvulsiva.

Em 2000, Leite et al, propuseram a síntese de uma nova série de 1,2,4-oxadiazóis, a partir da síntese de peptídeos, apresentando uma cadeia de resíduos de aminoácidos, onde foram testadas as atividades: anti-inflamatória utilizando como padrão o edema de pata induzido por carregenina, e antimicrobiana que foi avaliada in vitro pelo método do teste do disco.

Em 2005, Srivastava et al sintetizaram uma classe de seis 1,2,4-oxadiazóis substituídos em C-5 através de uma cadeia de hidrocarbonetos (Figura 6), com atividades anti-inflamatória e anti-tumoral. E uma gama de 1,2,4-oxadiazóis com ações contra o câncer foram produzidos por (KUMAR et al, 2009).

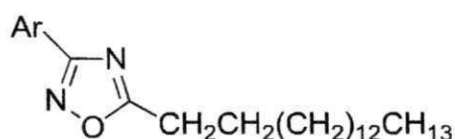


Figura 7. 1,2,4-oxadiazóis com atividade anti-inflamatória e antitumoral.

Os 1,2,4-oxadiazóis também apresentam propriedades agrícolas. (NEVES et al, 2009; OLIVEIRA et al, 2013) descreveram as propriedades larvicidas do referido composto (Figura 7) frente as larvas do vetor *Aedes Aegypti*. Outras atividades importantes que são conferidas aos 1,2,4-oxadiazóis são inseticida, acaricida e fungicida conforme (FREITAS et al, 2012).

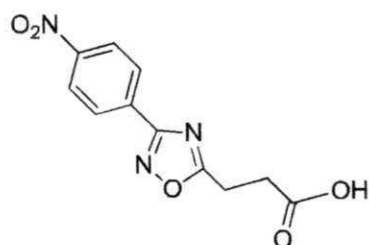


Figura 8. 1,2,4-oxadiazol com atividade larvicida.

A classe de heterocíclicos pertencentes aos 1,2,4-oxadiazóis com propriedades fotoluminescentes (Figura 8), com absorção na região do ultravioleta azul, sendo precursor para a produção de objetos com funções eletrônicas, foram reportados por (BUCEMI et al, 2006). E recentemente foi realizada uma síntese de 1,2,4-oxadiazóis, que possuíam comportamento líquido cristalinas (GUO et al, 2014).

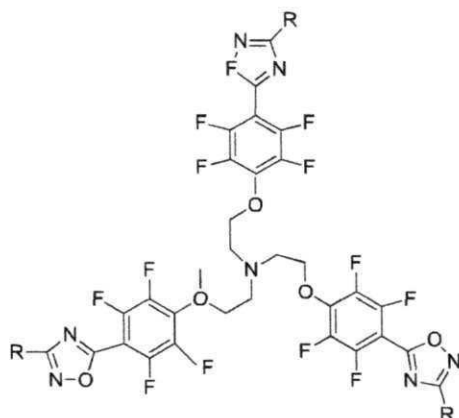


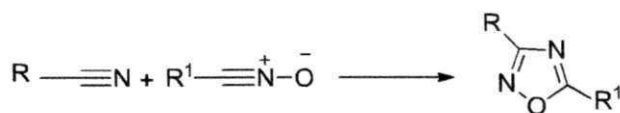
Figura 9. 1,2,4-oxadiazol com propriedades fotoluminescentes.

3.3 ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS

3.3.1 Algumas Estratégias Sintéticas

As metodologias empregadas para o preparo dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos são inúmeras, porém, as mais utilizadas são: a cicloadição 1,3-dipolar (Esquema 2) e a desidratação através da *O*-acilamidoxima (Esquema 3).

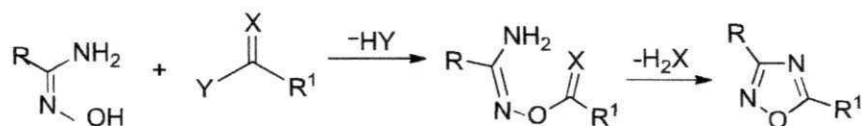
O método de preparação a partir da cicloadição 1,3-dipolar, consiste em reagir N-óxidos de nitrila, com nitrilas apropriadas, obtendo como produto final os 1,2,4-oxadiazóis. Esse é um processo que não leva a formação de intermediários.



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

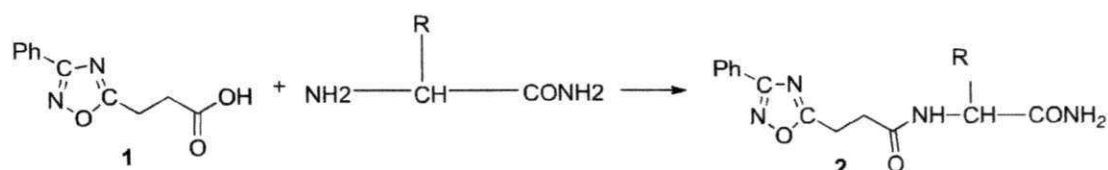
Já o método a partir de *O*-acilamidoximas, envolve a acilação da amidoxima, que se converte em *O*-acilamidoximas, onde ocorre uma desidratação promovendo a ciclização e formação do oxadiazol. Esse processo leva a formação de um intermediário, e diferentes ácidos carboxílicos são comumente empregados.

UFPA BIBLIOTECA



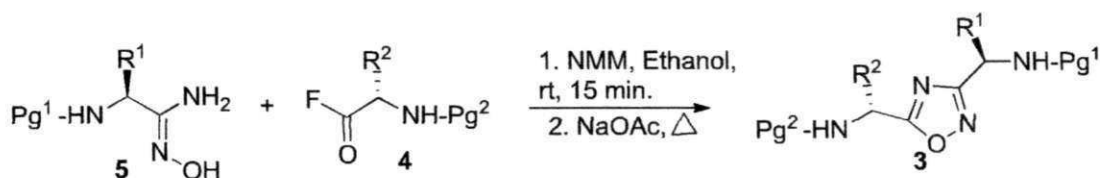
Esquema 3. Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos.

A síntese de uma série de 1,2,4-oxadiazóis com atividade anti-inflamatória e antimicrobiana, promovida por rotas sintéticas peptídicas foram descritas por (LEITE et al, 2000) e foram utilizados aminoácidos apropriados. Onde o grupo carboxílico foi tratado com cloroformiato de isobutila mais trietilamina e hidróxido de amônio para obtenção da amida. Os pseudo-peptídeos reagiram com 3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-propiónico (**1**) para obtenção dos oxadiazóis (**2**) desejados em bons rendimentos (Esquema 4).



Esquema 4. 1,2,4-oxadiazol derivados de peptídeos.

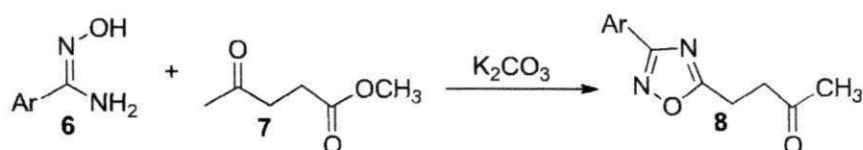
Sureshbabu, Hemantha e Naik (2008), descreveram a síntese de uma classe de 1,2,4-oxadiazóis (**3**) ligados a dipeptídeos miméticos e protegidos por uretanos. O processo reacional consistiu em reagir fluoreto de acila (**4**) e uma amidoxima (**5**) derivada de aminoácido em presença de acetato de sódio em refluxo por 3 h, com bons rendimentos (Esquema 5).



Esquema 5. 1,2,4-oxadiazol contendo dipeptídicos miméticos e diferentes uretanos.

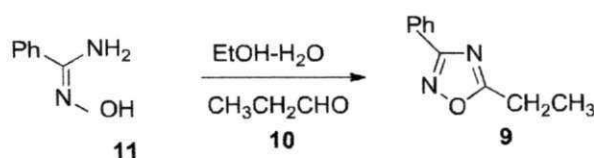
Jakopin, Roskar e Dolenc (2007), sintetizaram uma série de novos 1,2,4-oxadiazóis com funções voltadas para a construção de blocos peptidomiméticos, apresentando em sua estrutura uma amina protegida, um grupo carboxílico derivado (anidrido de ácido succínico ou anidrido do ácido glutárico) e um grupo éster.

Freitas et al (2007), descreveram a síntese de 1,2,4-oxadiazóis (**8**) (Esquema 6) utilizando a irradiação de micro-ondas em um tempo que variou de 5-10 min., e rendimentos 85-93% a partir de, arilamidoximas apropriadas (**6**), levunilato de metila (**7**) e carbonato de potássio sem uso de solventes.



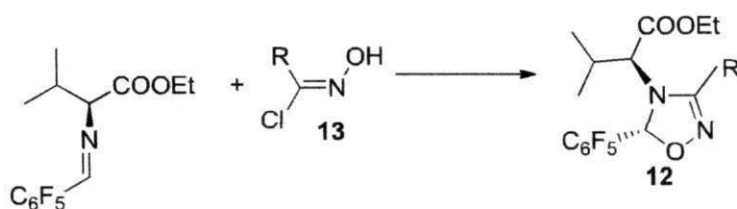
Esquema 6. Obtenção do 1,2,4-oxadiazóis com função cetona.

A síntese de 5-etil-3-fenil-4,5-di-hidro-1,2,4-oxadiazol (**9**) (Esquema 7) foi realizada a partir do aldeído propiônico (**10**) e da benzamidoxima (**11**) em meio etanólico e água, em temperatura ambiente (SRIVASTAVA, 1995).



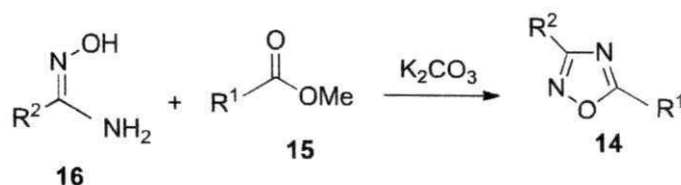
Esquema 7. Método de preparação para 5-etil-3-fenil-4,5-di-hidro-1,2,4-oxadiazol.

Jiang et al (2006), preparam uma série de derivados 1,2,4-oxadiazóis (**12**) substituídos em C-5 pelo grupo pentafluorofenil através de reações de cicloadição 1,3-dipolar com óxido de nitrila (**13**), em presença de Et₃N e NaHCO₃ (Esquema 8).



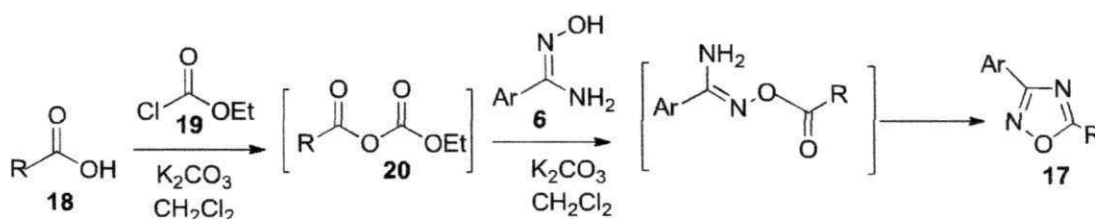
Esquema 8. Rota de síntese para formação de 1,2,4-oxadiazóis substituído em C-5.

Srivastava et al (2006), descreveram uma síntese *one-pot* para obtenção de 1,2,4-oxadiazol (**14**) (Esquema 9), onde fizeram reagir ésteres derivados de ácidos carboxílicos (**15**), amidoximas (**16**) em presença de carbonato de potássio, a mistura reacional foi mantida sob refluxo em conjunto com tolueno entre 6-12 h e os rendimentos variaram entre 62-95%.



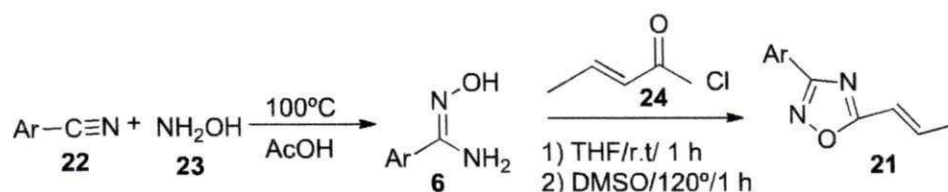
Esquema 9. Obtenção de 1,2,4-oxadiazol.

Filho et al (2009), reportaram um método em única etapa para o preparo de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos (**17**) (Esquema 10) utilizando ácido carboxílico (**18**), arilamidoximas (**6**), cloroformiato de etila (**19**) como agente de acoplamento em presença de carbonato de potássio gerando um anidrido (**20**). O produto final foi obtido em excelentes rendimentos 75-93%.



Esquema 10. Metodologia para preparo de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos utilizando ácidos carboxílicos.

Uma nova síntese *one-pot* em condições suaves de 3-aryl-5-(prop-1-enil)-1,2,4-oxadiazóis (**21**) (Esquema 11), a partir de nitrilas (**22**), hidroxilamina (**23**), levando essa mistura reacional na conversão das amidoximas (**6**) em condições livre de solventes. Em seguida os intermediários a partir de (**6**) na presença de cloreto de crotonoílo (**24**) com a adição de THF e DMSO forneceram o composto desejado (**21**) com bons rendimentos 60-75% (ZAKERI; HERAVI; ABOUZARI-LOTF, 2013).

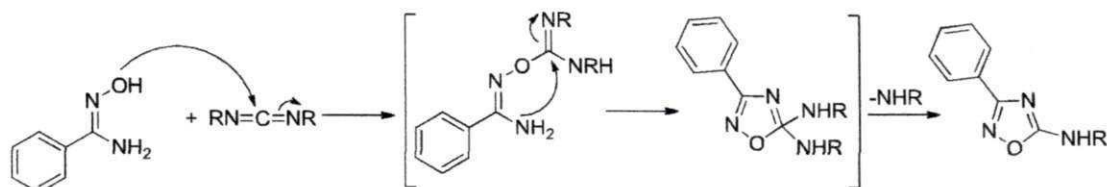


Esquema 11. Síntese em etapa única de 3-aryl-5-(prop-1-enil)-1,2,4-oxadiazóis.

Du et al (2007), descreveram uma síntese *one-pot* rápida e eficiente para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis utilizando como reagente de partida β-ceto ésteres e amidoxima, não foi

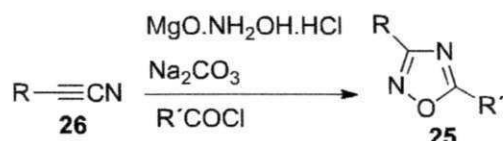
utilizado solventes nem bases. A mistura reacional permaneceu em aquecimento em um intervalo que correspondeu entre 2-4 h, essa reação leva a formação de um intermediário o acil ceteno. Os rendimentos obtidos foram considerados excelentes.

Adib et al (2010), realizaram uma síntese eficiente em única etapa para o preparo de de 3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-aminas, utilizando como reagentes amidoximas preparadas *in situ* e carbodiimida, sob ação de peneiras moleculares e condições insentas de solventes com excelentes rendimentos (Esquema 12).



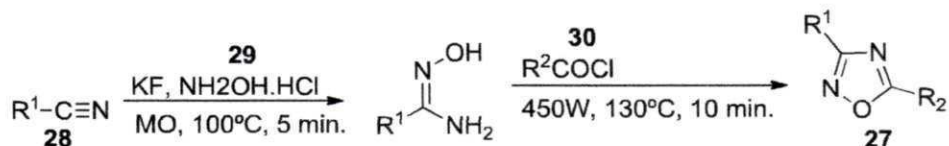
Esquema 12. Mecanismo para formação de 3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-aminas.

Os 1,2,4-oxadiazóis (**25**) (Esquema 13) também podem ser sintetizados em etapa única sob irradiação de micro-ondas, com nitrilas (**26**), cloridrato de hidroxilmaina e carbonato de sódio em presença de óxido de magnésio, a partir da reação com haletos de acila, não foi utilizado nenhum tipo de solvente em tempos reacionais bem menorese os rendimentos foram de moderados a bons 44-77% (KABOUDIN; SAADATI, 2007).



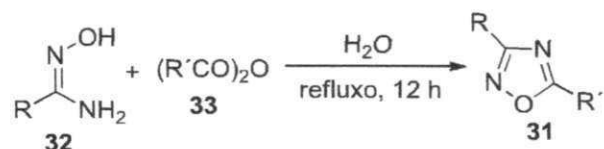
Esquema 13. Síntese *one-pot* de 1,2,4-oxadiazóis sob irradiação de micro-ondas.

Rostamizadeh et al (2010), realizaram a síntese de 1,2,4-oxadiazóis (**27**) em condições livres de solventes, em etapa única a partir da irradiação de micro-ondas, utilizando como reagentes nitrilas (**28**) apropriadas, cloridrato de hidroxilamina (**29**), cloreto de acila (**30**) em presença de fluoreto de potássio (Esquema 14).



Esquema 14. Reação de formação de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos utilizando fluoreto de potássio.

A busca por metodologia simples para síntese de compostos orgânicos tem atraído à atenção nos últimos anos, principalmente quando se usa água como solvente. Portanto, Kaboudin e Malekzadeh (2011), propuseram um método para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis (**31**) através da reação de amidoximas (**32**) e anidridos (**33**) em condições insentas de solventes, com rendimentos moderados a bons (Esquema 15).



Esquema 15. Metodologia de síntese para formação de 1,2,4-oxadiazóis com água.

4 METODOLOGIA

4.1 Locais da Pesquisa

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

4.2 Materiais e equipamentos

4.2.1 Síntese e purificação

Os solventes utilizados foram destilados de acordo com o reportado pela literatura (PERRIN; AMAREGO, 1996), ou seja, o hexano e o acetato de etila foram destilados por meio da destilação fracionada em um sistema de coluna de Vigreux, enquanto que o etanol foi destilado utilizando magnésio metálico e iodo.

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

O forno de micro-ondas doméstico, utilizando na síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol, foi da marca Panasonic, 220 V, 20L, potência máxima de 700 W operando sob uma frequência de 2450 MHz.

4.2.2 Caracterização

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

os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em um espectrofotômetro de IV com Transformada de Fourier no instrumento Bruker Modelo IFS66.

4.3 Procedimento experimental

4.3.1 Síntese do éster salicilato de etila

Em um balão de fundo redondo de 125 mL foram adicionados em 50 mL de etanol seco, o ácido salicílico (4,44g; 30 mmol) e ácido sulfúrico (0,16 mL, 3 mmol). A este balão foi acoplado um sistema de refluxo, e a mistura reacional foi deixada sob agitação e aquecimento por 12 h. A reação foi monitorada através da cromatografia de camada delgada. Após esse tempo, a mistura reacional foi vertida para um funil de separação e 100 mL acetato de etila foram adicionados, em seguida a mistura foi lavada com água destilada (3 x 30 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 30 mL). A fase orgânica foi então seca com Sulfato de Magnésio, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, levando ao composto 3. O composto 3 foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando um sistema eluente hexano:acetato de etila (97,5:2,5).

Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,85(*s*, 1H, OH), 7,85(*d*, 1H, 7,84 Hz, H aromático), 7,45 (*t*, 1H, $J = 7,2$ Hz, H aromático), 6,97 (*d*, 1H, $J = 8,7$ Hz, H aromático), 6,87 (*t*, 1H, $J = 7,8$ Hz, H aromático), 4,43 (*q*, 2H, $J = 14,1$ Hz e 6,9 Hz, CH_2), 1,42 (*t*, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3).

Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170,2; 161,6; 135,5; 129,9; 119,0; 117,5; 112,6; 61,4; 14,5.

4.3.2 Síntese da benzamidoxima

Em um béquer de 50 mL foi adicionado a benzonitrila (10 mmol) em 10 mL de etanol. Em outro béquer de 50 mL foram adicionados carbonato de sódio (1,33 g; 12,5 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (1,74 g; 25 mmol) em 10 mL de água. A mistura contida nos dois béqueres foi adicionada em um balão de fundo redondo de 125 mL. Em seguida, a mistura reacional foi deixada sob agitação à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, onde foi adicionado 20 mL de acetato de etila e 20 mL

UFPA/PA/UEPA

de uma solução saturada de cloreto de amônia e, em seguida, a mistura foi agitada formando uma solução bifásica. A água foi removida e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida visando concentrar o produto de reação. A purificação do composto foi realizada por cristalização levando ao composto 4, usando como solventes, clorofórmio e hexano.

Dados de IV (Pastilha de KBr): ν 3453, 361, 3057, 2369, 2293, 1649, 1529, 1387, 927, 691 cm^{-1} .

Dados de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,63 (*s*, 1H, OH); 7,69-7,67 (*m*, 2H, H aromático); 7,38-7,35 (*m*, 3H, H aromático); 5,80 (*s*, 2H, NH_2).

Dados de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 151,0; 133,5; 129,0; 128,2; 125,5.

4.3.3 Mapeamento do forno de micro-ondas através de soluções hidratadas de sais de CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , FeCl_2 e CuSO_4

Para o processo de mapeamento foram utilizados papel de filtro, água destilada, reagente analítico P.A hidratados CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , FeCl_3 , CuSO_4 . O procedimento foi realizado com o preparo de uma solução a 0,2 M dos diferentes sais. Em seguida a solução foi transferida para um balão volumétrico de 50 mL e o volume foi completado com água destilada. Recortou-se o papel filtro com o mesmo diâmetro do prato. Esse papel foi fixado no prato e embebido com as soluções CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , FeCl_3 e CuSO_4 uma de cada vez. O prato com o papel embebido de cada solução foi colocado no forno e irradiado em potência máxima durante 90 s, passado esse tempo o prato foi retirado e os pontos de maior incidência foram analisados. Este procedimento foi realizado com o prato fixo e girando (ROSINI, NASCENTES e NÓBREGA, 2004).

4.3.4 Determinação da potência real do forno micro-ondas através da temperatura da água

Para determinar a potência real foi necessário utilizar um bquer de polipropileno com capacidade para 1000 mL, um balão volumétrico de 1000 mL, um termômetro, papel filme e água destilada. Foi medido em um balão volumétrico 1000 mL de água e esta foi colocada no bquer à temperatura foi medida, o bquer foi coberto com papel filme e em seguida foi colocado para ser irradiado no forno de MO, em potência máxima em um tempo de 2 min.,

UNIVERSIDADE
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
QUÍMICA ANALÍTICA

passado esse tempo o béquer foi retirado à água foi agitada e a temperatura foi medida novamente (SOUZA; NOGUEIRA; RASSINI, 2002). Esse teste foi realizado em triplicata utilizando a Equação (1).

$$P = \frac{C_p n \Delta T}{t} \quad (1)$$

Em que:

C_p = capacidade calorífica da água ($75,312 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$);

n = quantidade de moléculas de água;

ΔT = variação da temperatura;

t = tempo de aquecimento em (s).

Em seguida foi calculado o desvio padrão utilizando a Equação (2).

$$S = \sqrt{\frac{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (2)$$

Sendo:

X_i = valores da variável;

$\bar{x}$ = média aritmética dos testes;

n = número de vezes que o teste se repete.

4.3.5 Síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol

Em um reator de vidro foi adicionado a benzamidoxima (0,119 g; 0,875 mmol) e em seguida (0,0603 g; 0,437 mmol) de carbonato de potássio foi adicionado ao tubo, a essa mistura foi adicionado (0,0835 g; 0,5 mmol) do éster salicilato de etila seguido de uma gota de DMF (dimetilformamida). Essa mistura foi submetida à irradiação de um forno de micro-ondas durante dois minutos em potência máxima. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Após o término da reação comprovada por (CCD), a mistura foi filtrada em um funil e o solvente foi removido sob pressão reduzida levando ao composto 6. O composto 6 foi purificado em cromatografia de sílica gel através dos solventes hexano/acetato (95:5).

UNIVERSIDADE

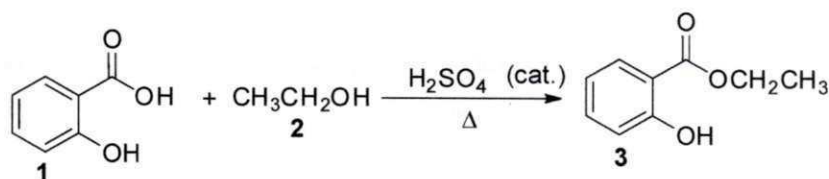
Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,51 (*s*, 1H, OH), 8,12 (*dd*, 2H, $J = 7,2$ Hz e 1,8 Hz, H aromático), 7,99 (*d*, 1H, $J = 8,4$ Hz, H aromático), 7,51 (*m*, 4H, H aromático), 7,14 (*d*, 1H, $J = 8,1$ Hz, H aromático), 7,03 (*t*, 1H, $J = 7,5$ Hz, H aromático).

Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 174,2; 167,0; 158,1; 135,2; 131,6; 128,9; 127,8; 127,5; 125,8; 120,1; 117,8; 108,1.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese do éster salicilato de etila

A primeira etapa do trabalho foi realizar a síntese do éster salicilato de etila (**3**) através da reação de esterificação sob meio ácido, a fim de deslocar o equilíbrio para o sentido dos produtos (Esquema 16).



Esquema 16. Síntese do éster salicilato de etila.

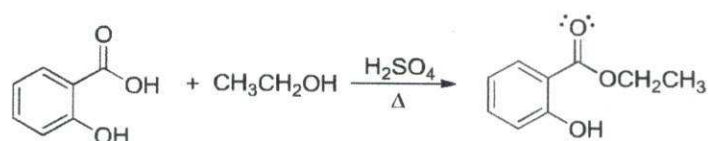
A utilização do catalisador ácido é para acelerar a reação de esterificação, uma vez que o par de elétrons do oxigênio carboxílico captura o próton ácido tornando o carbono mais eletrofílico e assim aumentando sua reatividade frente a grupos nucleofílicos. O éster salicilato de etila foi obtido em 53% de rendimento em um tempo reacional de 12 h, apresentando-se como um líquido com coloração amarelo-claro (Figura10).



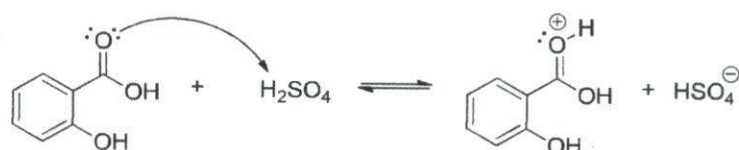
Figura 10. Imagem do éster salicilato de etila.

De forma detalhada o mecanismo proposto para esta reação de esterificação se inicia com a protonação do oxigênio da carbonila através do próton do ácido sulfúrico, fazendo com que o carbono carbonílico fique mais eletrofílico. Na segunda etapa: ocorre a adição do nucleófilo (etanol) que promove o ataque ao carbono da carbonila favorecendo a formação do intermediário tetraédrico instável. Este intermediário instável perde um próton em virtude do

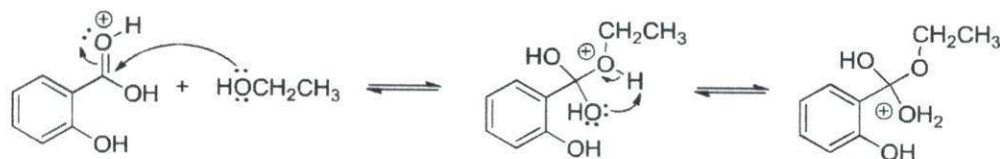
oxigênio do etanol está ligado a um hidrogênio, e por sua vez proporciona o equilíbrio dinâmico entre o intermediário tetraédrico formado. Na terceira etapa: ocorre à eliminação de uma molécula de água do intermediário formado, e o par de elétrons do oxigênio da hidroxila migra para regenerar o carbono carbonílico, além de promover a protonação do éster, onde uma base captura o próton do oxigênio da carbonila levando a formação do novo éster (Esquema 17).



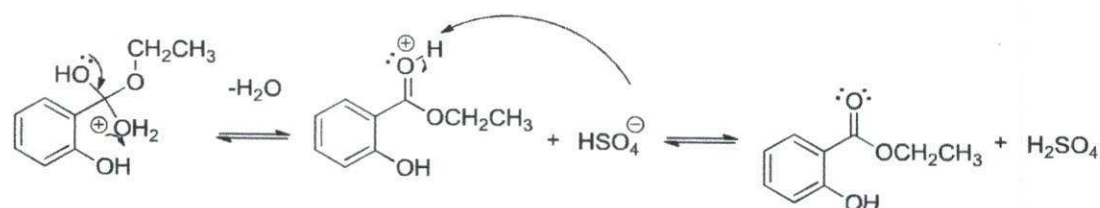
1ª Etapa: Protonação da carbonila



2ª Etapa: Adição do nucleófilo



3ª Etapa: Eliminação de água



Esquema 17. Mecanismo proposto para a síntese do éster salicilato de etila a partir do ácido salicílico e o álcool etílico catalisado por H_2SO_4 .

Observa-se no espectro de RMN de ^1H do composto **3** (Figura 11), que o mesmo apresenta sete sinais referentes aos hidrogênios quimicamente diferentes presente em sua estrutura molecular. No entanto nota-se um sinal em 10,85 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila do anel aromático é devido ao efeito causado pela anisotropia do anel aromático e

eletronegatividade do oxigênio este se encontra em campo baixo. O sinal em 6,97 e 7,85 ppm é do tipo dubleto e corresponde ao H-3 e H-6 do anel aromático acoplando em 7,8 e 8,7 Hz, devido o efeito eletronegativo causado pelo oxigênio e a ressonância da carbonila. O sinal em 6,87 e 7,45 ppm corresponde a um tripleto em H-4 e H-5 com acoplamento em 7,8 e 7,2 Hz. E o sinal referente a 4,43 ppm é um quarteto que corresponde ao H-2 com acoplamento em 14,1 e 6,9 Hz, o sinal em 1,42 ppm é um tripleto e está associado ao H-1 que acopla com H-2 em um $J = 7,2$ HZ sendo que este se encontra em campo alto em virtude dos prótons estarem altamente blindados.

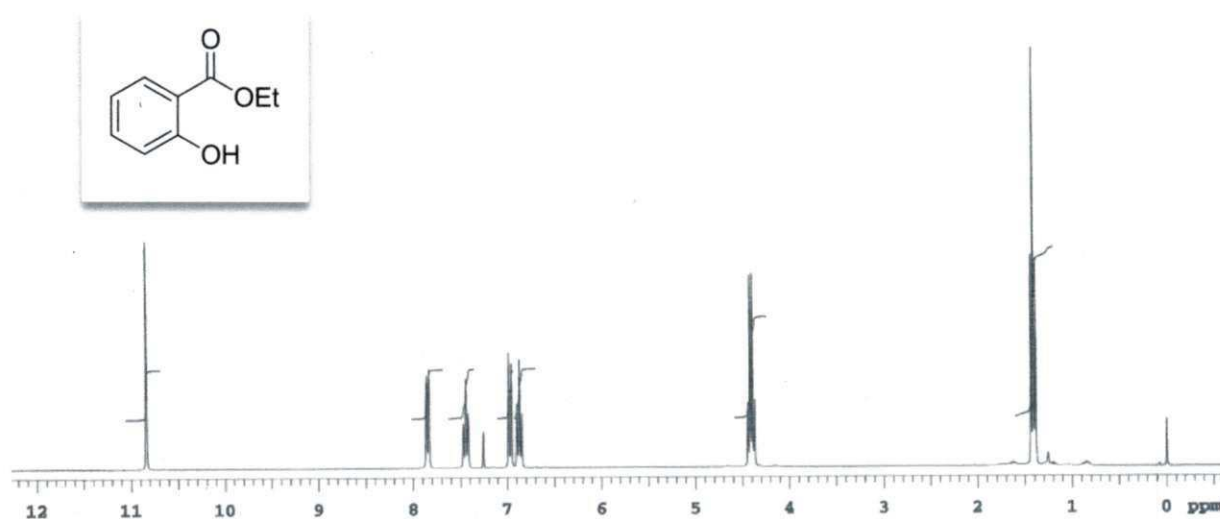


Figura 11. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) para o composto **3**.

Analisando o espectro de RMN de ¹³C do composto **3** (Figura 12), é possível constatar a presença de 9 carbonos quimicamente diferentes o que corresponde a sua estrutura molecular. Sendo que é possível visualizar em campo baixo 170,2 ppm o sinal referente aos carbonos C-3 devido ao efeito de desblindagem provocado pela carbonila. O deslocamento químico em 161,6; 135,5; 129,9; 119,0; 117,5 e 112,6 ppm são equivalentes aos carbonos do anel aromático e as absorções em 61,4 e 14,2 ppm em campo alto C-1 e C-2 correspondem ao grupo etila o que comprova a formação do grupo éster.

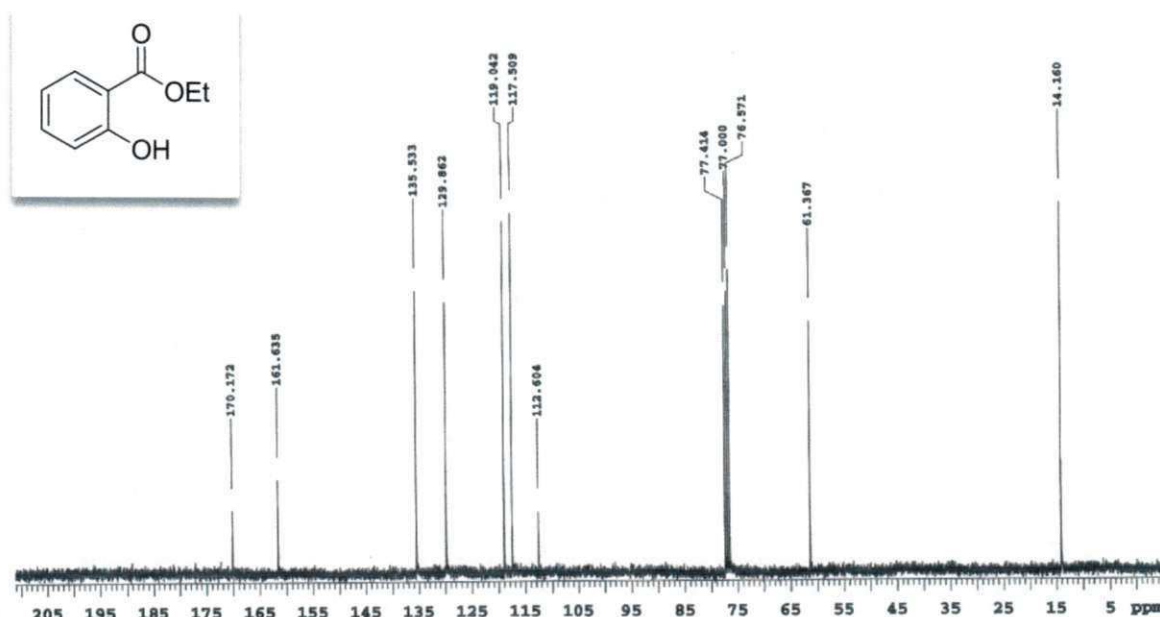
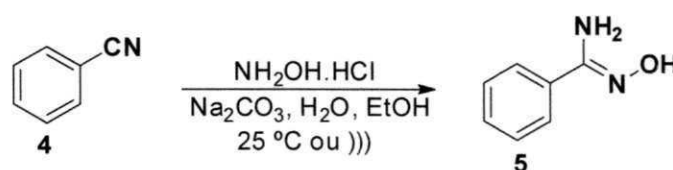


Figura 12. Espectro de RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) para o composto 3.

5.2 Síntese da benzamidoxima

Uma vez sintetizado o éster derivado do ácido salicílico foi iniciada a síntese da benzamidoxima (**5**) (através da reação de ciclo-desidratação) utilizando a metodologia descrita por Freitas Filho et al (2011), que consistiu em reagir a benzonitrila (**4**), o cloridrato de hidroxilamina em presença de carbonato de sódio em meio H₂O/EtOH, conforme descrito no (Esquema 18).



Esquema 18. Síntese da benzamidoxima.

O produto obtido apresentou-se como um sólido cristalino transparente (Figura 13) em 61% de rendimento após um tempo reacional de 17 h, cujo ponto de fusão ficou entre 78-79 °C, valor este semelhante ao descrito por Srivastava et al. em 1997 que foi de 78,5 °C.

Esse tempo reacional da benzamidoxima ser de 17 h é devido seu precursor a benzonitrila não possuir substituinte em seu anel aromático e dessa forma há uma diminuição no tempo reacional, quando comparada com outras nitrilas que apresentam substituinte no anel, provocando um aumento no tempo reacional. Uma vez que esse aumento no tempo pode está associado a fatores estéricos.



Figura 13. Imagem da benzamidoxima **5** sintetizada.

A benzamidoxima (**5**) foi caracterizada através de IV e RMN ^1H e ^{13}C (Figura 14), de acordo com o espectro de IV foi possível constatar que os principais estiramentos estão de acordo com a estrutura proposta, tais como: a banda referente ao estiramento axial do $-\text{NH}_2$ em 3453 cm^{-1} presente na molécula, o estiramento axial em 3361 cm^{-1} referente ao $-\text{OH}$, o estiramento em 1649 cm^{-1} referente a ligação $\text{C}=\text{N}$, e o estiramento em 1592 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}=\text{C}$.

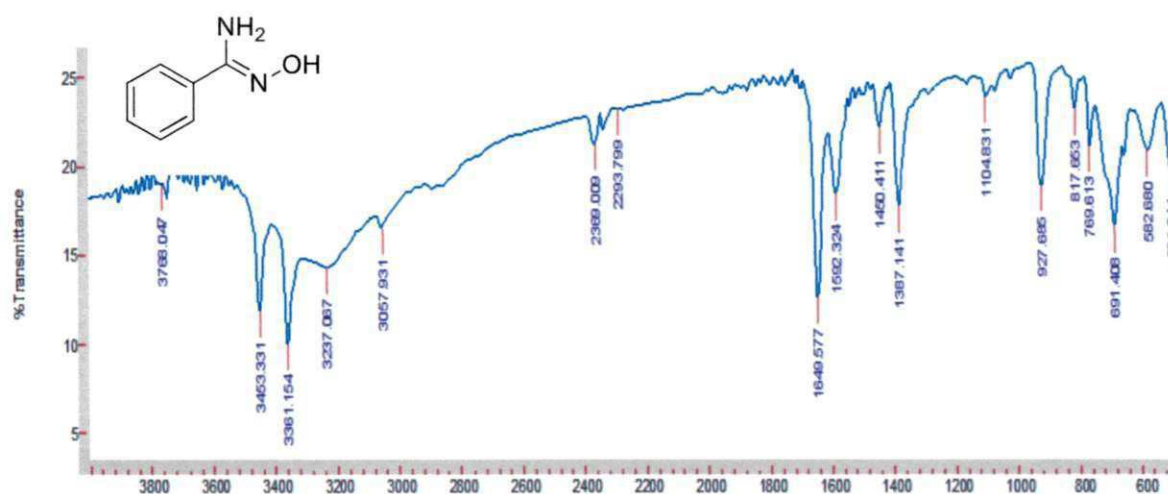


Figura 14. Espectro de infravermelho feito em partilha de KBr do composto **5**.

No tocante ao espectro de RMN ^1H do composto **5** (Figura 15), observa-se a presença de um simpleto em 9,63 ppm referente ao hidrogênio do grupo OH, entre 7,69-7,97 e 7,38-7,36 ppm os sinais referente aos hidrogênios do anel aromático presente na molécula e em 5,81 ppm outro simpleto, contudo agora largo, referente aos hidrogênios do grupo NH_2 .

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

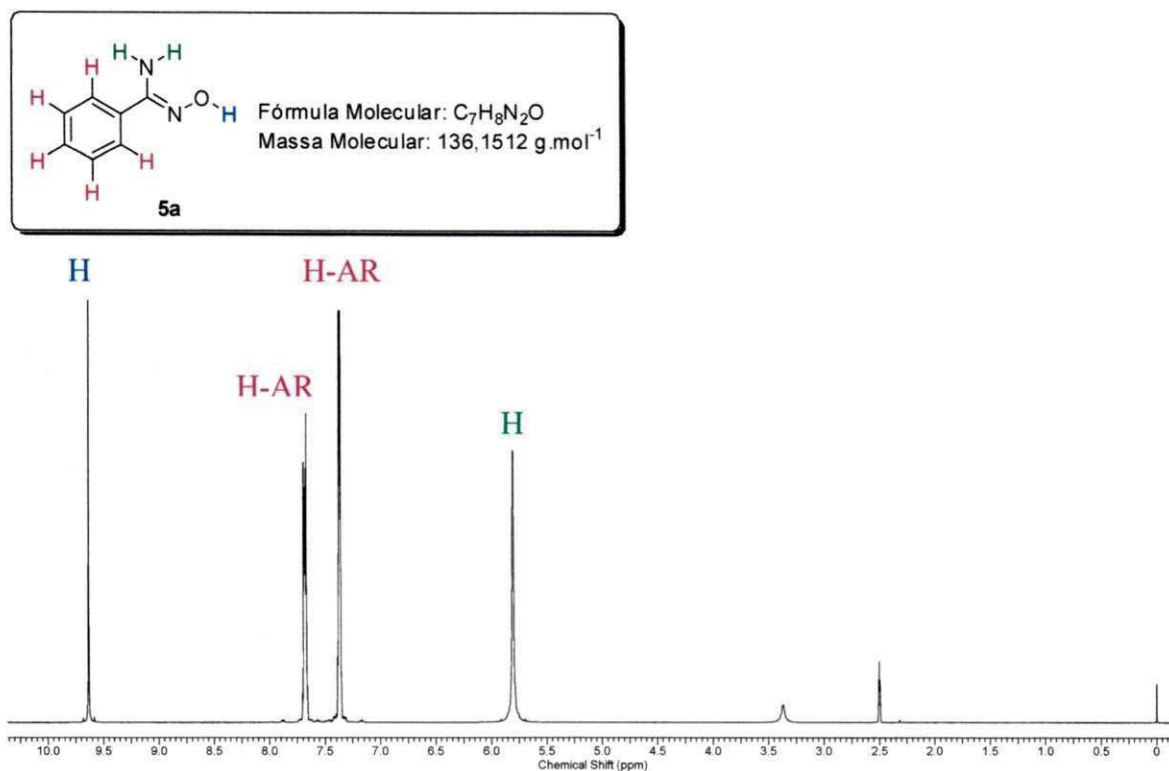


Figura 15. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **5**.

De acordo com o espectro de RMN de ^{13}C (Figura16), foi observado a presença de cinco carbonos quimicamente diferentes, quantidade essa igual a encontrada na estrutura proposta. Vale ressaltar que o pico em 150,8 ppm refere-se ao C-5, com relação ao pico em 133,3 ppm refere-se ao carbono C-4, outro pico em 128,9 ppm refere-se ao C-1, 128,1 ppm refere-se ao carbono C-3 e outro pico em 125,4 refere-se ao C-2.

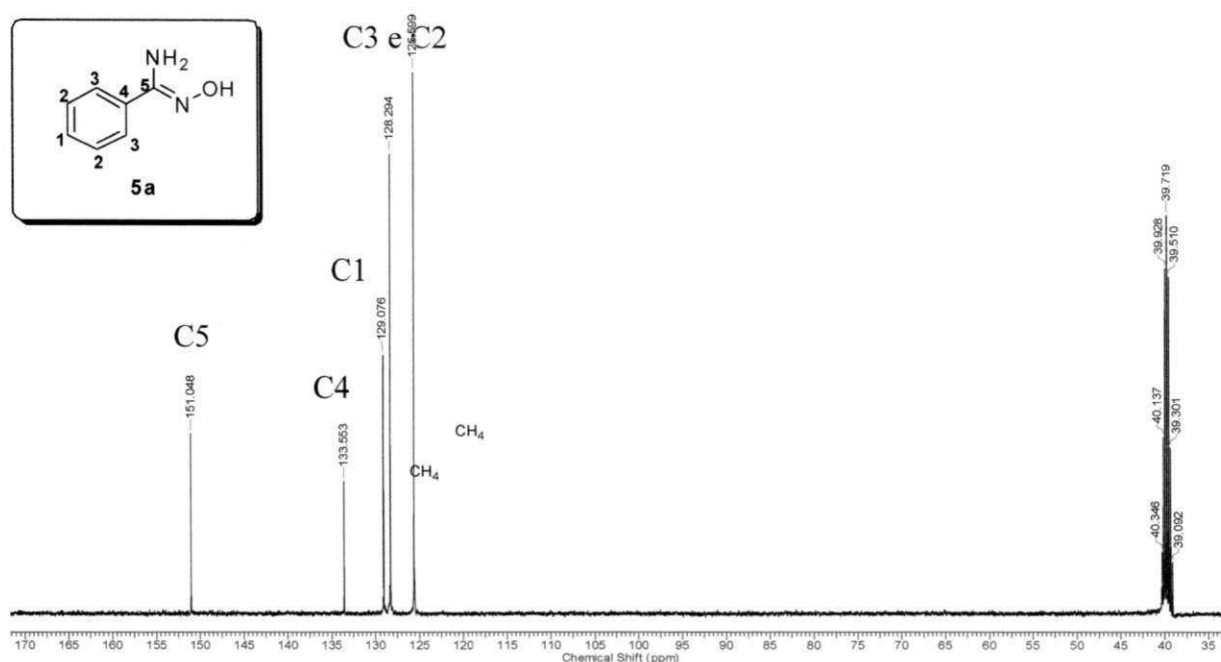


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **5**.

5.3 Mapeamento do forno de micro-ondas através de soluções hidratadas de sais de CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , FeCl_2 e CuCl_2

Diante dos resultados obtidos, partiu-se para o mapeamento das áreas de maior incidência da radiação das micro-ondas. De acordo com Rosini, Nascentes e Nóbrega (2004), este teste é realizado com $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$. No entanto, em algumas situações esta visualização não é fácil. Para contornar isso realizamos um estudo com diferentes soluções hidratadas (NiCl_2 , CuCl_2 , FeCl_3 e CuSO_4). Na (Figura 17), estão listados as cores dos respectivos sais em sua forma hidratada.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

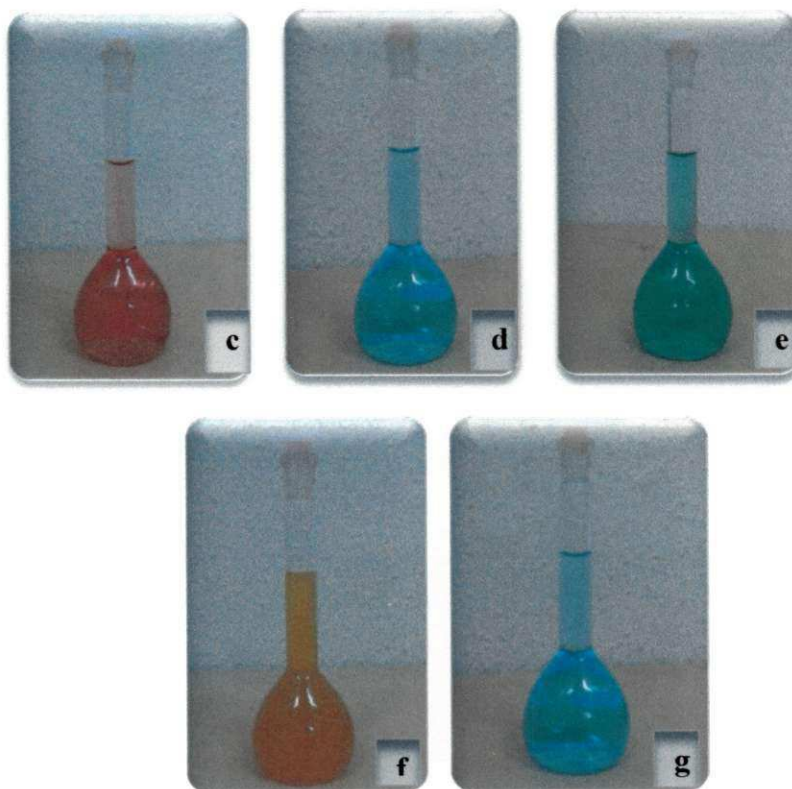


Figura 17. Coloração dos sais antes da irradiação.
(c) CoCl_2 ; (d) CuCl_2 ; (e) NiCl_2 ; (f) FeCl_3 e (g) CuSO_4 .

Essa metodologia leva em consideração as propriedades físico-químicas dos sais em virtude destes estarem em sua forma hidratada, quando passam pelo processo de irradiação das micro-ondas estes absorvem calor e moléculas de água são liberadas, ocorrendo mudança de coloração. Os resultados obtidos quando os testes foram feitos com o prato girando (Figura 18) para os sais de CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , indicaram a região ao redor da área central do prato do forno MO como a de maior irradiação, porém os testes com FeCl_3 e CuSO_4 , não foram significantes, tendo em vista que essa mudança na coloração não foi visualizada.

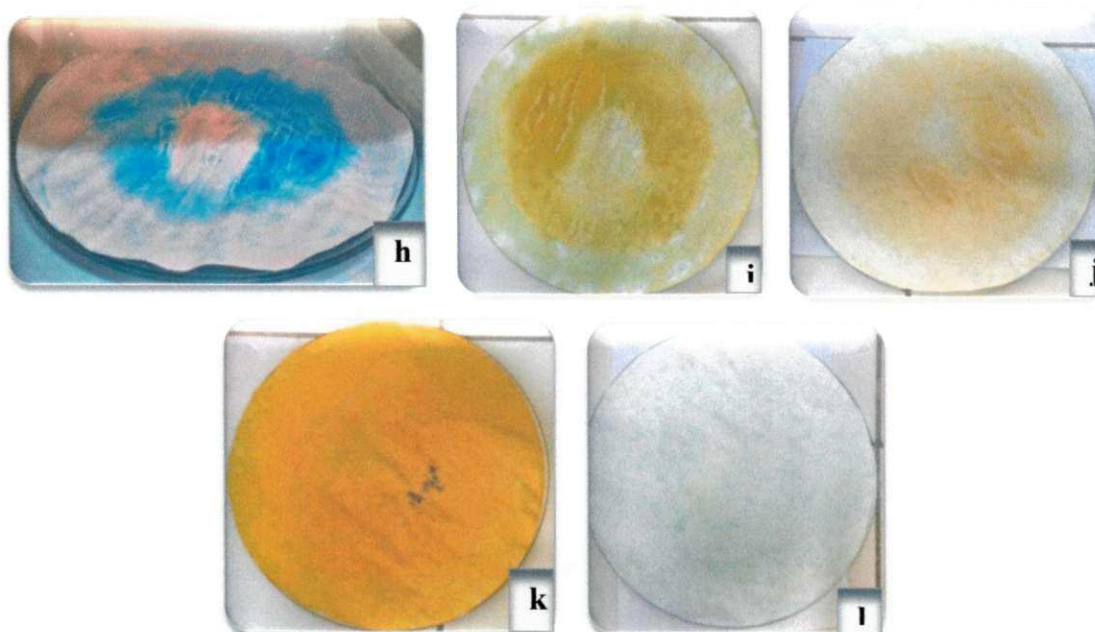


Figura 18. Coloração do papel filtro após a irradiação das micro-ondas com prato girando.
(h) CoCl_2 ; (i) CuCl_2 ; (j) NiCl_2 ; (k) FeCl_3 e (l) CuSO_4 .

Os resultados realizados com o prato fixo (Figura 19) para os sais de CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , também mostraram bastante eficazes sendo a área de maior irradiação localizada no lado direito do forno MO. Em quanto que os testes com FeCl_3 e CuSO_4 não foram satisfatórios, pois estes não apresentaram mudanças significativas em sua coloração.

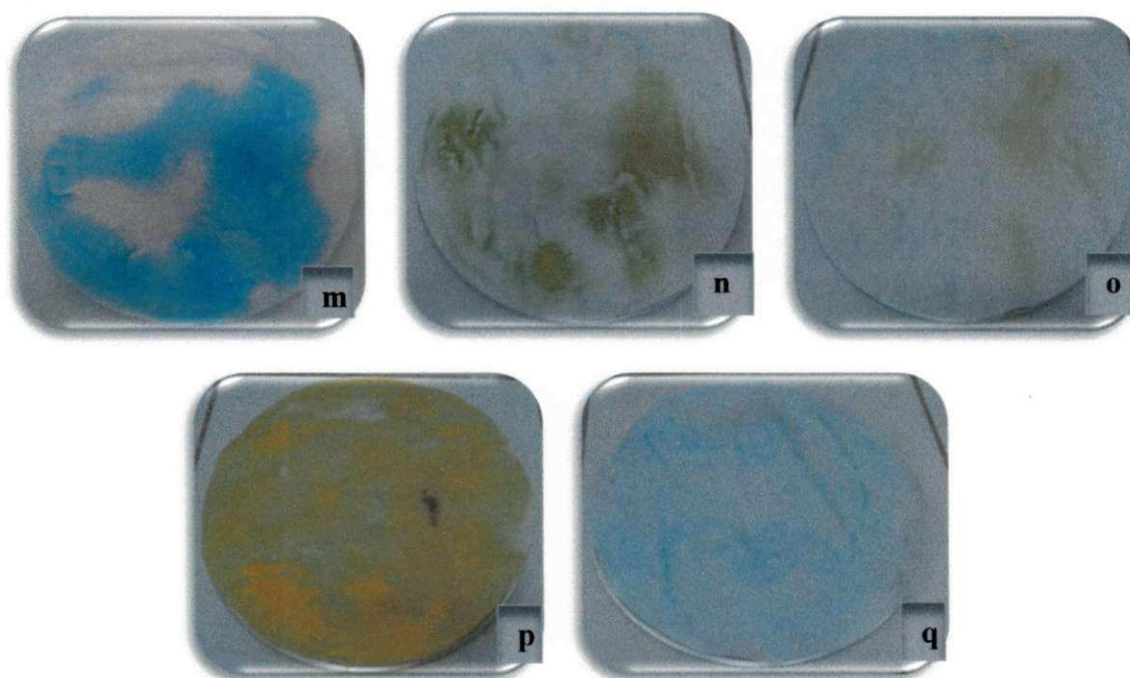


Figura 19. Coloração do papel filtro após a irradiação das micro-ondas com prato fixo.
(m) CoCl_2 ; (n) CuCl_2 ; (o) NiCl_2 ; (p) FeCl_3 e (q) CuSO_4 .

LIVRO DE RECURSOS

5.4 Determinação da potência real do forno micro-ondas através da variação da temperatura da água

Uma vez que o micro-ondas utilizado era doméstico, foi necessário avaliar sua potência real, pois de acordo com o fornecedor a potência encontrada é de 700W, no entanto, em alguns trabalhos da literatura (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2006; BARBOZA et al, 2001) verificamos divergência entre a potência indicada pelo fornecedor e a potência real. O resultado deste estudo está sumarizado na Tabela 1.

Tabela 1: Estudo comparativo da potência real do forno micro-ondas.

Testes	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	Potência (W)
1	24,4	42,9	644,91
2	24,4	42,1	617,14
3	25,0	42,7	617,14
Média			626,39
Desvio padrão			±16,02

Mediante os resultados obtidos conforme descritos na Tabela 1, o valor da potência real foi calculado utilizando a Equação 1, cujo valor foi 626,39 W, esse valor é menor com o determinado pelo fabricante que é (700W). O desvio padrão foi calculado utilizando a Equação 2:

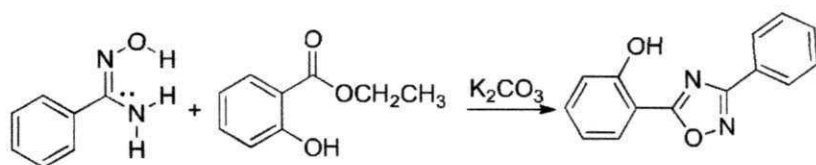
De acordo com o desvio obtido a potência encontrada apresentou um desvio equivalente a ±16,02. Sendo que este valor mostra a variação que há em relação à média obtida em relação ao número de vezes que o teste foi realizado.

5.5 Síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol

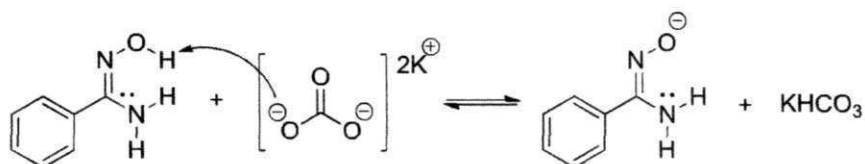
Uma vez determinada a área de maior irradiação do micro-ondas, o próximo passo foi sintetizar o oxadiazol (6) (Esquema 19), a partir da benzamidoxima (4) e do éster salicilato de



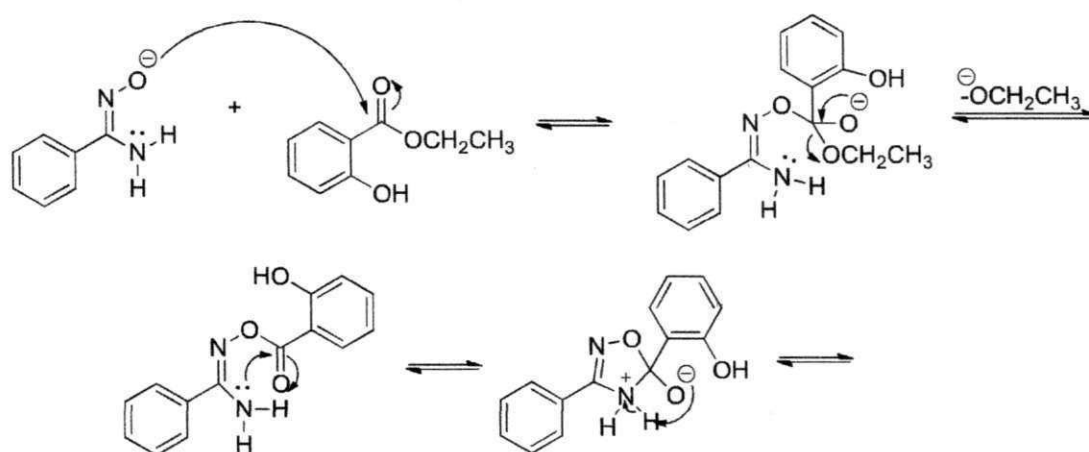
ataque intermolecular provocado pelo par de elétrons do N ao carbono da carbonila formando o intermediário IV. O par de elétrons do oxigênio ligado a C-5 captura um hidrogênio de N-4, formando uma hidroxila em C-5 reestabelecendo o par eletrônico em N-4. O composto formado perde uma molécula de água, em virtude do oxigênio ligado a C-5 capturar um H de N-4, formando uma dupla ligação C=N para formar o composto 6 (Esquema 19).



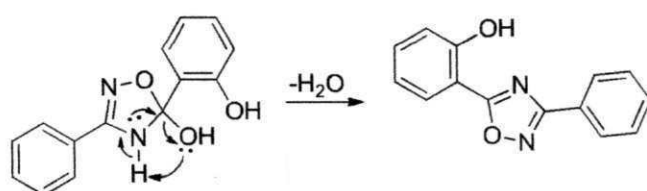
1ª etapa: ataque do oxigênio do sal ao hidrogênio da amidoxima



2ª etapa: Ativação da carbonila do éster e formação do intermediário



3ª etapa: perda de uma molécula de água



Esquema 20. Mecanismo proposto para formação do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol.

No espectro de IV do composto **6** (Figura 21), observa-se a presença de uma banda típica de -OH em 3156 cm^{-1} , uma banda fraca em 1627 cm^{-1} característica de C=C de anéis aromáticos e uma banda com sinais em 689, 753 e 831 cm^{-1} típicos de anéis meta-dissubstituídos, comprovando a formação do composto **6**.

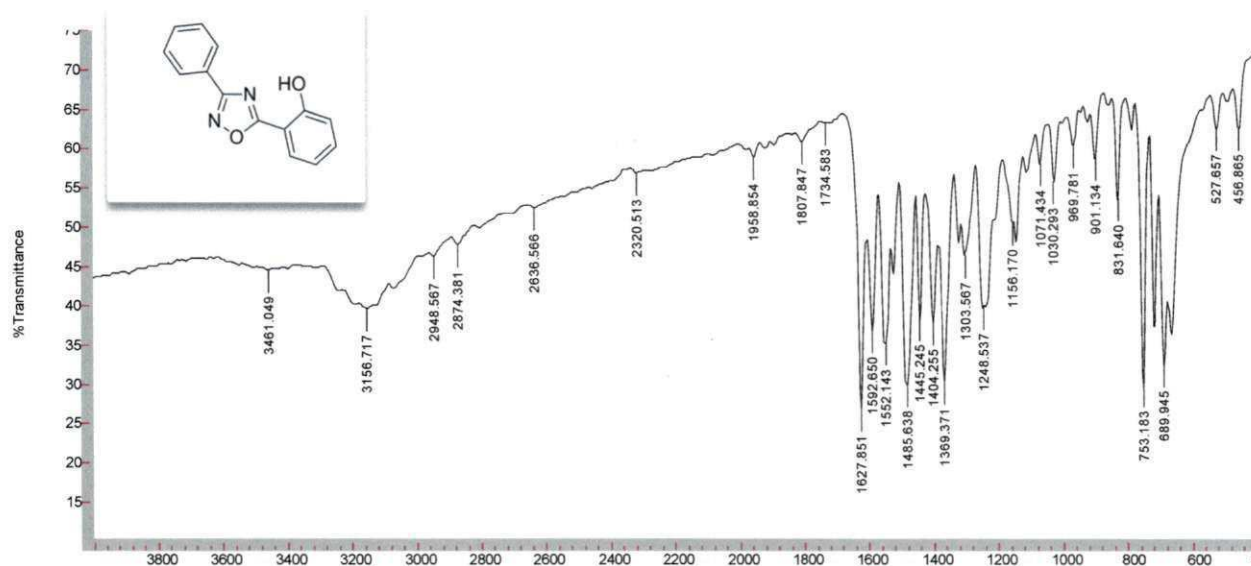


Figura 21. Espectro de IV para o composto **6**.

O composto **6** foi caracterizado por RMN de ^1H (Figura 22), no qual foi possível observar os seguintes sinais: o sinal do tipo singleto em 10,51 ppm foi atribuído ao próton fenólico, pois está em campo baixo devido ao efeito a diferença de eletronegatividade do oxigênio associado ao efeito anisotrópico causado pelo anel aromático, o sinal do tipo dubleto de dubleto em 8,12 ppm foi atribuído ao H-3 devido acoplamento com H-2 e H-4 com $J = 7,2$ e 1,8 Hz, o sinal em 7,99 e 7,14 ppm é equivalente aos H-2 e H-5 que se apresenta em forma de dubleto com $J = 8,4$ e 5,1 Hz, e o sinal em 7,51 ppm como multipletos é referente aos hidrogênios do anel aromático que são desblindados pelo efeito anisotrópico. E o sinal mais protegido 7,03 ppm em campo alto corresponde ao H-4.

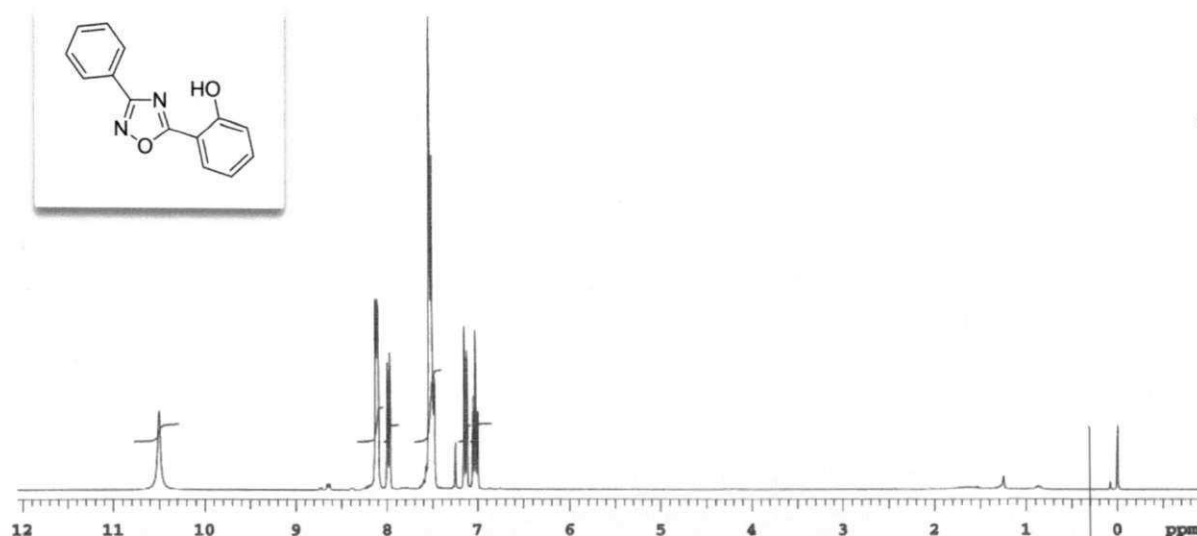


Figura 22. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o composto 6.

Vale ressaltar que foi realizado o RMN de ^{13}C (Figura 23), no qual foi possível observar a presença de 13 carbonos quimicamente diferentes. Neste espectro os sinais mais desblindados foram atribuídos aos carbonos presentes no anel heterocíclico, cujos os valores de deslocamento químico foram de 174,2 e 167,0 ppm comprovando a formação do composto 6. Os demais sinais equivalem aos carbonos dos anéis aromáticos presente no referido composto.

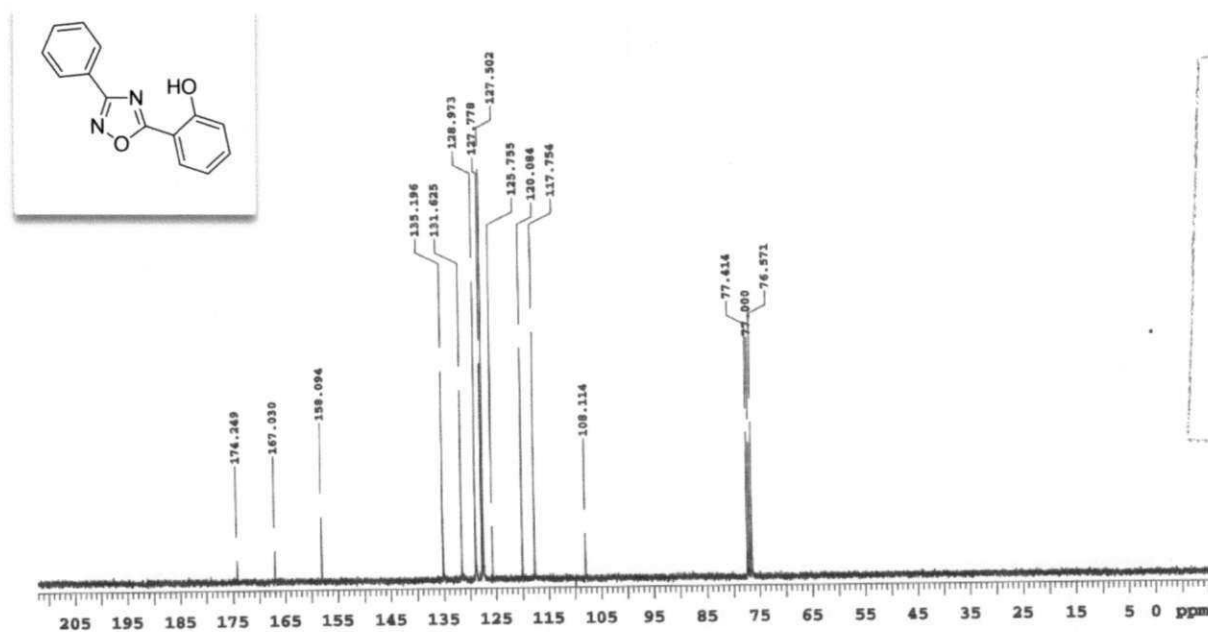
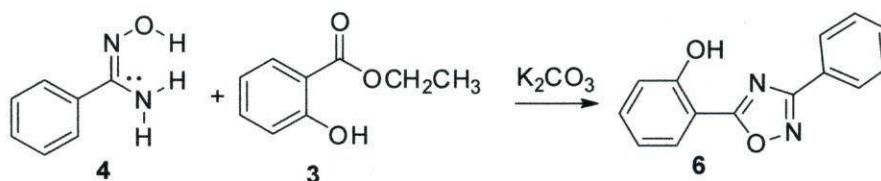


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (300 Hz, CDCl_3) para o composto 6.

etila (**3**) em presença de carbonato de potássio. O oxadiazol é um composto que apresenta propriedades biológicas ativas, e tem despertado grande interesse no setor farmacológico e industrial. Em virtude disto em nosso laboratório estamos desenvolvendo estudos para avaliação de suas atividades biológicas ativas.



Esquema 19. Síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol.

Portanto, o tempo reacional para obtenção do composto **6** foi equivalente a 2 min. O rendimento isolado do produto final foi 47% e após processo de tratamento e purificação apresentou-se como um sólido cristalino (Figura 20). Sendo que uma das vantagens do uso de forno MO em síntese orgânica, além de eliminar o uso de solventes é a redução do tempo reacional quando comparado com a metodologia convencional, uma vez que reações realizadas em forno MO ocorre em min., enquanto que na metodologia convencional as reações se processam em um período de tempo mais longo e duram horas para que a reação ocorra.



Figura 20. Oxadiazol após tratamento e purificação.

Uma vez que o composto **6** foi obtido com rendimento de 47%, um provável mecanismo para essa reação seria, inicialmente a ocorrência de uma desprotonação da amidoxima pelo carbonato de potássio, levando a formação do intermediário **I**, depois este intermediário realiza um ataque nucleofílico ao carbono carbonílico do éster salicilato de etila levando ao formação do intermediário **II**, que perde uma molécula de (OCH_2CH_3) para formar o intermediário **III**, e este por sua vez passa pelo processo de ciclização através do

6 CONCLUSÃO

- Foi possível sintetizar a benzamidoxima através do método convencional com rendimento referente a 61% durante 17 h, em temperatura ambiente.
- O éster salicilato de etila foi sintetizado a partir da esterificação ácida do ácido salicílico em 12 h com rendimento de 53%, em condições de refluxo.
- A área de maior incidência e a potência real do forno MO foram determinadas, sendo a região ao redor da área central a de maior irradiação no teste realizado com o prato girando e a área equivalente ao lado direito do forno MO de maior irradiação quando o prato estava fixo e a potência real foi 626,39 W.
- O 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol foi sintetizado a partir da irradiação de micro-ondas em condições livres de solventes, em um tempo de 2 min. e 47% de rendimento.
- Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas IV (Infravermelho), RMN de ^1H (Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1) e RMN de ^{13}C (Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13).

7 REFERÊNCIAS

- ADIB, M.; BAGHERZADEH, S.; MAHDAVI, M.; BIJANZADEH, H. An efficient one-pot synthesis of 3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-amines under solvent-free conditions. **Mendeleev Commun.** 20, 50-51, 2010.
- ALMANSOUR, A. I.; KUMAR, R. S.; ARUMUGAMA, N.; SRIRAM, D. A solvent free, four-component synthesis and 1,3-dipolar cycloaddition of 4(H)-pyrans with nitrile oxides: Synthesis and discovery of antimycobacterial activity of enantiomerically pure 1,2,4-oxadiazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry.** 53, 416-423, 2012.
- AMARASINGHE, K. K. D.; MAIER, M. B.; SRIVASTAVA, A.; GRAY, J. L. One-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acid esters and amidoximes using potassium carbonate. **Tetrahedron Letters.** 47, 3629-363, 2006.
- BARBOZA, A. C. R. N.; CRUZ, C. V. M. S.; GRAZIANI, M. B.; LORENZETTI, M. C. F.; SABADINI, E. Aquecimento em forno de micro-ondas/desenvolvimento de alguns conceitos fundamentais. **Química Nova na Escola.** 24, 6, 901-904, 2001.
- BATISTA, H.; CARPENTER, G. B.; SRIVASTAVA, R. M. Synthesis and molecular structure of N-[3-(p-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl phthalimide. III. **Journal of Chemical Crystallography.** 30 (2), 2000.
- BEZERRA, N. M. M. **1,2,4-OXADIAZÓIS: SÍNTESE E DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS SINTÉTICAS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATORIA.** Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2007.
- BEZERRA, N. M. M.; OLIVEIRA, S. P. de; SRIVASTAVA, R. M.; SILVA, J. R. da. Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties. **II Farmaco.** 60, 955-960, 2005.
- BRETANHA, L. C. **SÍNTESE DE 5-ALQUIL(ARIL)-3-TRICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZÓIS.** Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas/RS, 2009.

BUCEMI, S.; PACE, A.; PICCIONELLO, A. P.; NICOLO, V. Synthesis of fluorinated first generation starburst molecules containing a triethanolamine core and 1,2,4-oxadiazoles. **Journal of Fluorine Chemistry**. 127, 1601–1605, 2006.

CUNHA, F.S.; AGUIAR, A. P. de. Síntese e Bioatividade de 1,2,4-Oxadiazóis. **Revista Virtual de Química**. 2509-2530, 2015.

DU, W.; TROUNG, H. Q.; GUO, Y.; CHOBANIAN, H. R.; HAGMANN, W. K.; HALE, J. A one-pot synthesis of 3-substituted-5-carbonylmethyl-1,2,4-oxadiazoles from β -keto esters and amidoximes under solvent-free conditions. **Tetrahedron Letters**. 48, 2231–2235, 2007.

FILHO, R. W. N.; BEZERRA, N. M. M.; GUEDES, J. M.; SRIVASTAVA, R. M. An Easy Synthesis of 3,5-Disubstituted 1,2,4-oxadiazoles from Carboxylic Acids and Arylamidoximes Mediated by Ethyl Chloroformate. **Journal Brazilian Chemical Society**. 20 (7), 1365-1369, 2009.

FLAMBÓ, D. F. A. L. P. **Atividades Biológicas dos Flavonoides: Atividade Antimicrobiana**. Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2013.

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

FREITAS, J. J. R.; SILVA, E. E.; REGUEIRA, J. L. L. F.; ANDRADE, S. A.; CAVALCANTE, P. M. M.; OLIVEIRA, R. N. FREITAS FILHO, J. R. 1,2,4-oxadiazóis: Síntese e aplicações. **Revista Virtual Química**. 4 (6), 670-691, 2012.

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**. 55, 1557–1560, 2014.

JAIN, S. K.; NANDAN, J. Synthesis and evaluation of 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles as antihistaminic. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. 3 (7), 762-773, 2014.

UNIVERSIDADE
FERNANDO PESSOA

JAKOPIN, Z.; ROSKAR, R.; DOLENC, M. S.; Synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles as peptidomimetic building blocks. **Tetrahedron Letters**. 48, 1465–1468, 2007.

JIANG, C-S; FU, Y.; ZHANG, L.; GONG, J-X.; WANG, Z-Z.; XIAO, W.; ZHANG, H-Y.; GUO, Y-W. Synthesis and biological evaluation of novel marine-derived indole-based 1,2,4-oxadiazoles derivatives as multifunctional neuroprotective agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. 25, 216–220, 2015.

JIANG, H.; ZHAO, J.; HAN, X.; ZHU, S. Stereo selective preparation of 1,2,4-oxadiazole derivatives substituted by pentafluorophenyl by 1,3-dipolar cycloaddition reaction. **Tetrahedron Letters**. 62, 11008–11011, 2006.

KABOUDIN, B.; MALEKZADEH, L. Organic reactions in water: an efficient method for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles in water. **Tetrahedron Letters**. 52, 6424–6426, 2011.

KABOUDIN, B.; SAADATI, F. Magnesia-supported hydroxylamine hydrochloride in the presence of sodium carbonate as an efficient reagent for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from nitriles. **Tetrahedron Letters**, 48, 2829–2832, 2007.

KEYSON, D.; LONGO, E.; VASCONCELOS, J.S.; VARELA, J. A.; ÉBER, S. DERMADEROSIAN, A. **Síntese e processamento de cerâmicas em forno de micro-ondas doméstico**. *Cerâmica*. 52, 321, 50-56, 2006.

KUMAR, D.; PATEL, G.; JOHNSON, E. O.; SHAH, K. Synthesis and anti-cancer activities of novel 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 19, 2739–2741, 2009.

LEITE, A. C.; VIEIRA, R. F.; FARIA, A. R.; WANDERLEY, A. G.; AFIATPOUR, P.; XIMENES, E. C. P. A.; SRIVASAVA, R. M.; OLIVEIRA, M. V.; ANTUNES, E.; BRONDANI, D. Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial activities of new 1,2,4-oxadiazoles peptidomimetics. **Il Farmaco**. 55, 719–724, 2000.

MELO, S. J.; SOBRAL, A. D.; LOPES, H. L.; SRIVASTAVA, R. M. Synthesis of Some 3-Aryl-1,2,4-oxadiazoles Carrying a Protected L-Alanine Side Chain. **Journal Brazilian Chemical Society**. 9 (5), 465-468, 1998.

MENEGATTI, R.; MANSSOUR, C. A. F.; BARREIRO, E. J. A Importância da Síntese de Fármacos. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*. 3, 16-22, 2001.

MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI, M.; SHABANI, M.; FAIZI, M.; AGHAEI, I.; REZA, J.; SHARAFI Z.; ZAFARGHANDI, N. S.; MAHDAVI, M.; AKBARZADEH, T. EMAMI, S.; SHAFEE, A.; FOROUMADI, A. Design, synthesis, pharmacological evaluation, and docking study of new acridone-based 1,2,4-oxadiazoles as potential anticonvulsant agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 112, 91-98, 2016.

NEVES, R. A. W. N.; da SILVA, C. A.; da SILVA, C. S. B.; BRUSETIN, V. P.; NAVARRO, D. M. A. F.; SANTOS, F. A. B. dos; ALVES, L. C.; CAVALCANTI, M. G. dos S.; SRIVASTAVA, R. M.; CARNEIRO-DA-CUNHA, M. G. Improved Microwave-Mediated Synthesis of 3-(3-Aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propionic Acid and Their Larvicidal and Fungal Growth Inhibitory Properties. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 57 (8), 819-825, 2009.

OLIVEIRA, V. S.; PIMENTEIRA, C.; SILVA-ALVES, D. C. B. da; LEAL, L. L. L.; NEVES-FILHO, R. A.W.; NAVARRO, D.M. A. F.; SANTOS, G. K. N.; DUTRA, K. A.; ANJOS, J. V. dos; SOARES, T. A. The enzyme 3-hydroxykynurenine transaminase as potential target for 1,2,4-oxadiazoles with larvicide activity against the dengue vector *Aedes aegypti*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 21, 6996-7003, 2013.

PATRIC, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. New York. Oxford University Press, 1995.

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

ROSA, M. F.; MORCELLI, A. C. T.; LOBO, V. S. 1,2,4-OXADIAZOLES: UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA SOBRE A SÍNTESE E APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS. *Visão Acadêmica*. 16 (2), 1518-8361, 2015.

ROSINI, F.; NASCENTES, C. C.; NOBREGA, J. A. Experimentos didáticos envolvendo radiação micro-ondas. *Química Nova na Escola*. 27, 6, 1012-1015, 2004.

SANTOS, R. J. dos. *Reações de Ciclo-adição 1,3-dipolar de Enecarbamatos e Enamidas Endocíclicas de 5 Membros com N-óxidos de Nitrila. Síntese e Avaliação da Atividade Anti-inflamatória de Derivados de Isoxazolinicos Bicíclicos Pirrolidínicos e*

Antimicrobiana de Enamidas Endocíclicas de 5 Membros. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco, 2003.

SAUER, A. C. **Síntese de 1,2,4-Oxadiazóis 3,5-Dissubstituídos Derivados de L-aminoácidos e Arilamidoximas sob Irradiação de Micro-ondas.** Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Maria, 2013.

SILVA, F. C.; FERREIRA, F. V.; SOUZA, M. C. B. V. ADAPTAÇÃO DE FORNO DE MICROONDAS DOMÉSTICO PARA REALIZAÇÃO DE REAÇÕES DE TRANSESTERIFICAÇÃO SOB REFLUXO E CATÁLISE POR ARGILAS. **Química Nova na Escola.** 29, 2, 376-380, 2006.

SILVA, R. O.; FILHO, Ricardo, A. W. N.; AZEVEDO, R.; SRIVASTAVA, R. M.; GALLARDO, H. Complete ^1H and ^{13}C NMR signal assignments and chemical shift calculations of four 1,2,4-oxadiazole-based light-emitting liquid crystals. **Structural Chemistry.** 21: 485–494, 2010.

SIRIVASTAVA, R. M. Preparação da Benزامidoxima e 5-etil-3-fenil-4,5-di-hidro-1,2,4-oxadiazol. **Química Nova na Escola.** 18 (3), 1995.

SOUZA, G. B.; NOGUEIRA, A. R. A.; RASSINI, J. B. **Determinação de matéria seca e umidade em solos e plantas com forno de micro-ondas doméstico.** São Carlos: Embrapa Pecuária Sudeste, 2002. p. 9. (Embrapa Pecuária Sudeste. Circular Técnica, 33).

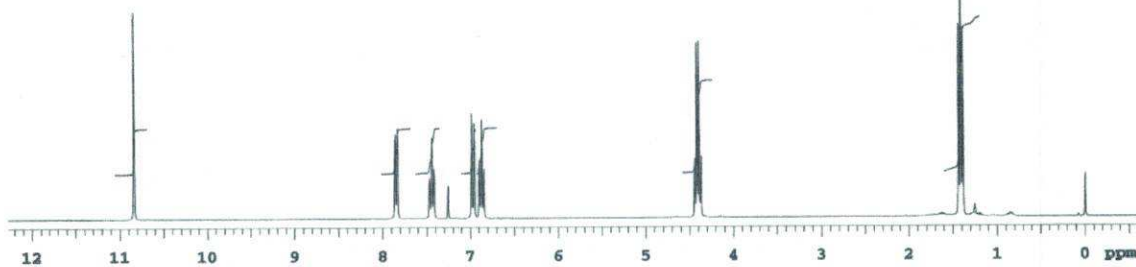
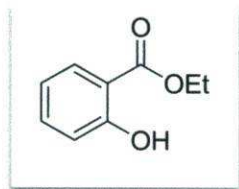
SURESHBABU, V. V.; HEMANTHA, H. P.; NAIK, S. A. Synthesis of 1,2,4-oxadiazole-linked orthogonally urethane-protected dipeptide mimetics. **Tetrahedron Letters.** 49, 5133–5136, 2008.

TIEMAN, F.; KUGER, P. Ueber Amidoxime und Azoxime. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.** 17(2), 1685-1698, 1884.

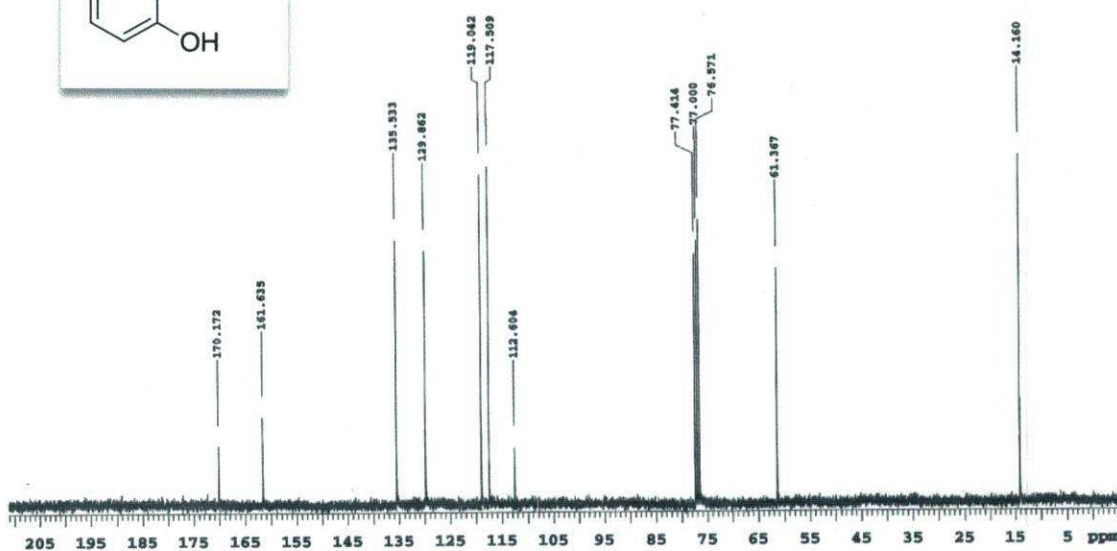
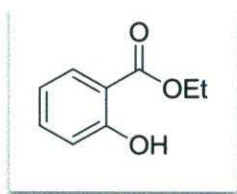
ZAKERI, M.; HERAVI, M. M.; ABOUZARI-LOTF, E. A new one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from aryl nitriles, hydroxylamine and crotonoyl chloride. **Journal Chemical Sciences.** 125 (4), 731-735, 2013.



ANEXOS

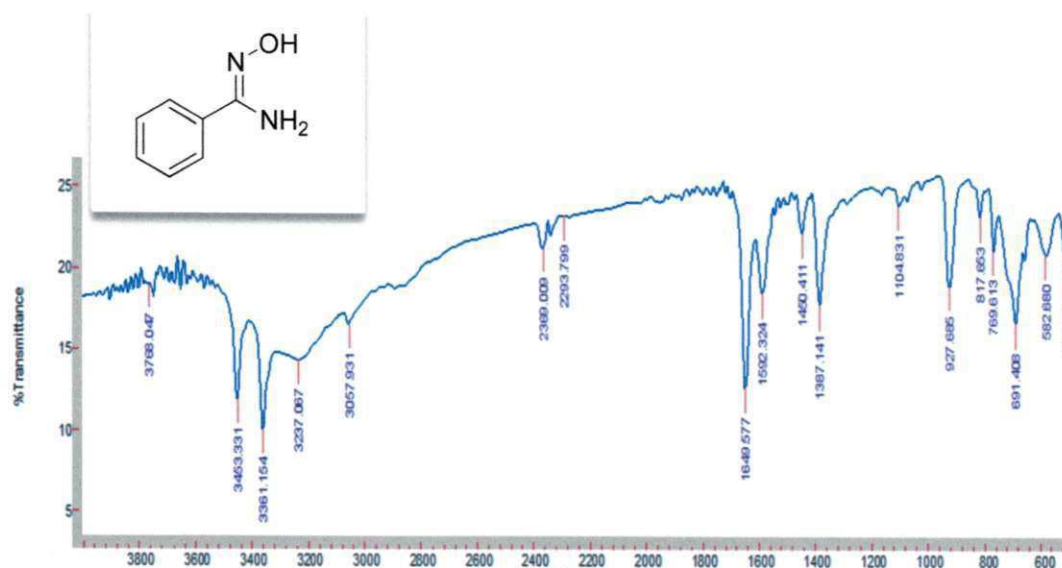


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o composto 3.

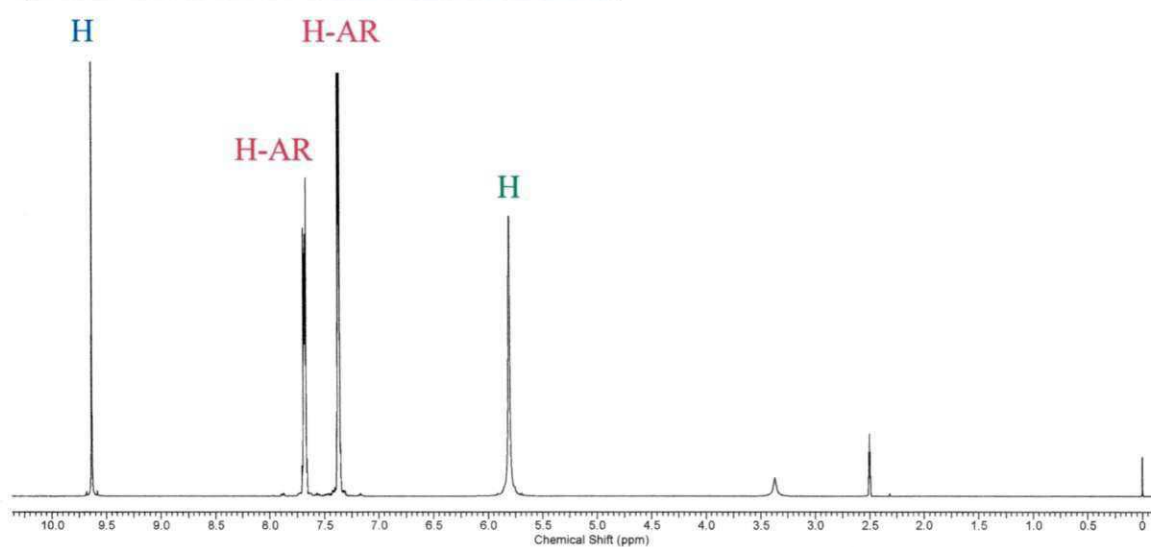
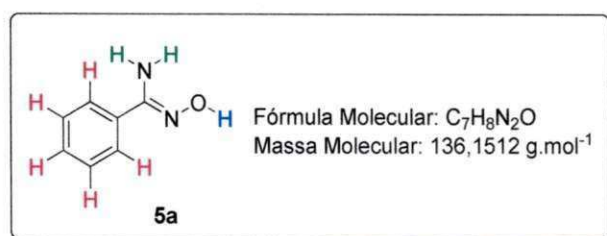


Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) para o composto 3.

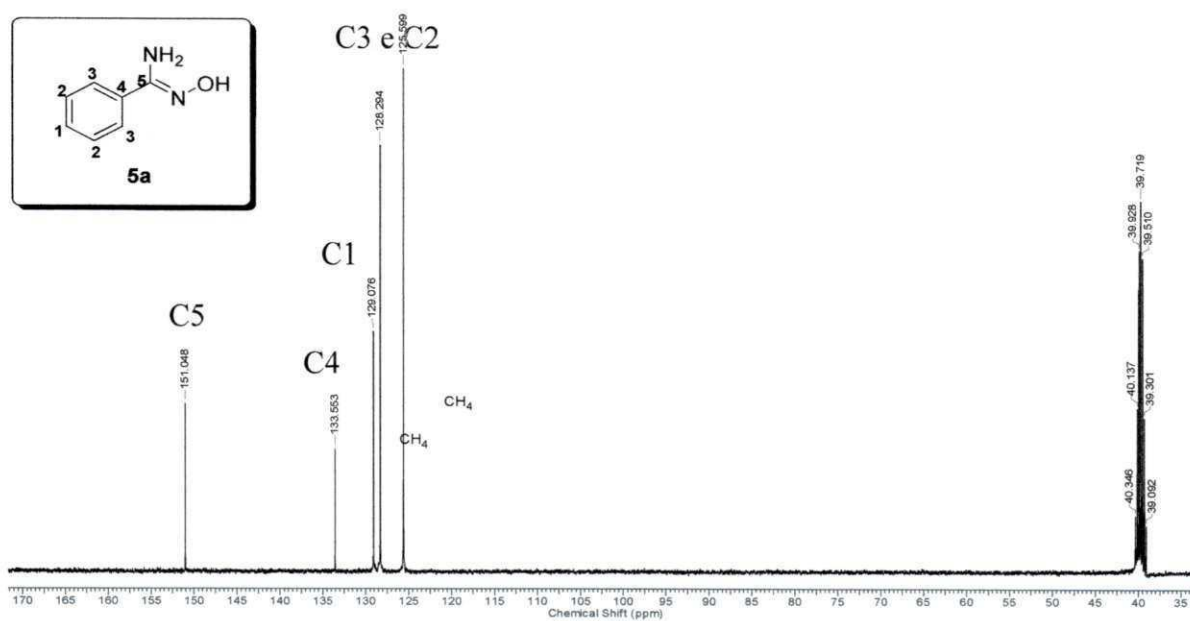
RECIBIDO
12/05/2014



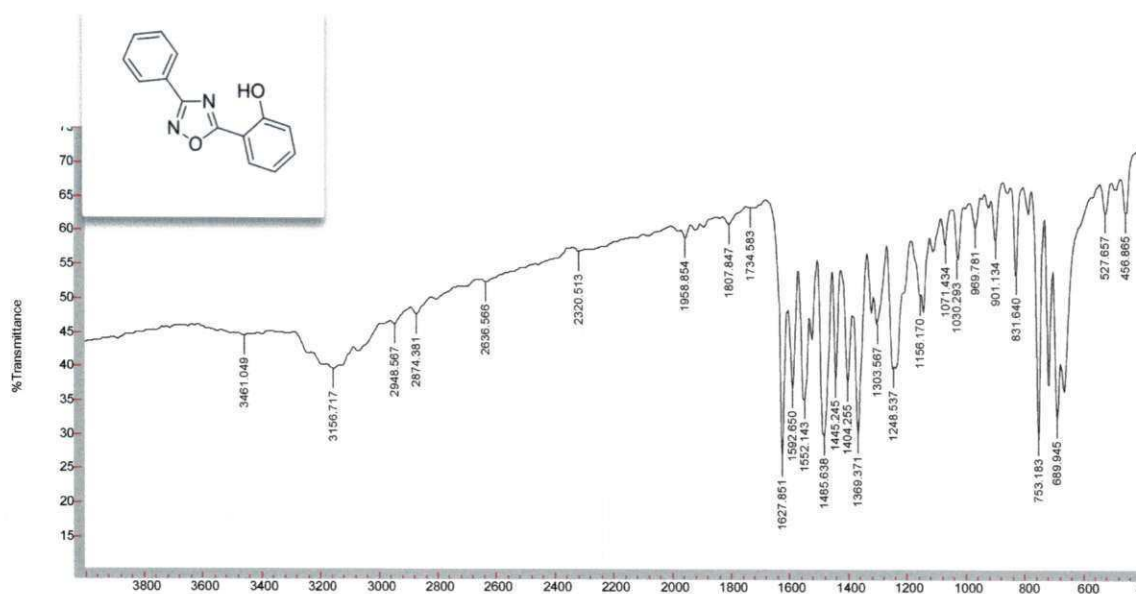
Espectro de infravermelho feito em partilha de KBr do composto 4.



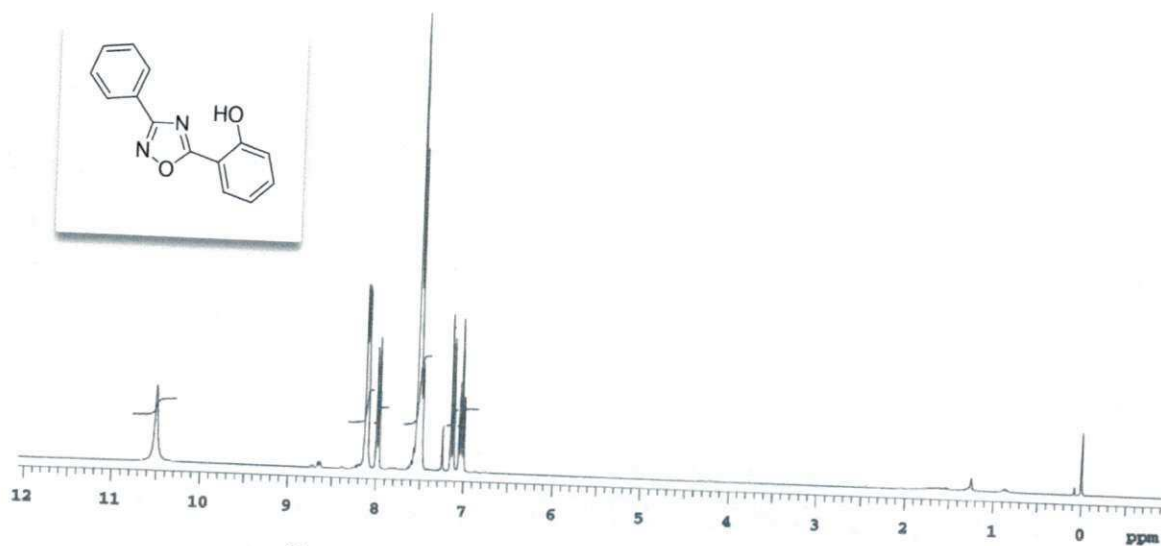
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 4.



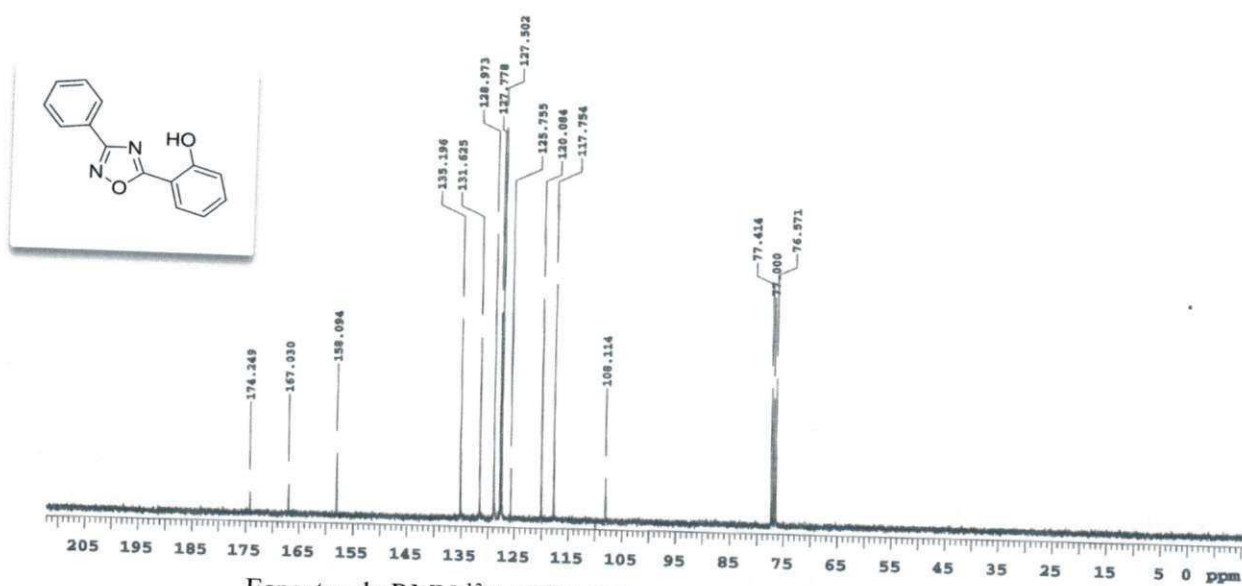
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 5.



Espectro de IV para o composto 6.



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o composto 6.



Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) para o composto 6.

UNIVERSIDADE