



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

MARCELO RODRIGO DA SILVA VIANA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO 3-FENIL-5-HEPTADECIL-1,2,4-OXADIAZOL
UTILIZANDO A IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

Cuité-PB

2019

MARCELO RODRIGO DA SILVA VIANA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO 3-FENIL-5-HEPTADECIL-1,2,4-OXADIAZOL
UTILIZANDO A IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de licenciatura em Química, da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, como requisito para a obtenção do título de graduação.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas

Cuité-PB

2019

V614s

Viana, Marcelo Rodrigo da Silva.

Síntese e caracterização do 3-fenil-5-heptadecil-1,2,4-oxadiazol utilizando a irradiação de micro-ondas / Marcelo Rodrigo da Silva Viana. – Cuité, 2019.

41 f.

Monografia (Licenciatura em Química) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2019.

"Orientação: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas".

Referências.

1. Síntese Orgânica. 2. Heterocíclicos. 3. 1,2,4-Oxadiázol. I. Freitas, Juliano Carlo Rufino de. II. Título.

CDU 547(043)

MARCELO RODRIGO DA SILVA VIANA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 3-FENIL-5-HEPTADECIL-1,2,4-OXADIAZOL
UTILIZANDO A IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

Aprovado em ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Juliano Carlo Rufino Freitas
(UABQ/CES/UFCG)
Orientador/Presidente

Prof^o. Dr. Paulo Sérgio Gomes da Silva
(UABQ/CES/UFCG)
Examinador/Interno

Prof^o. Dr. Gustavo Fabian Velardez
(UABQ/CES/UFCG)
Examinador/Interno

Cuité-PB

2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço a dedicação e orientação do professor Dr. Juliano Carlo Rufino e a co-orientação do Ms. Cosme Silva Santos, a qual foi de extrema importância para os experimentos e correções desse trabalho.

Aos meus companheiros do Laboratório de Síntese Orgânica, que por alguns meses compartilhamos conhecimento e bons momentos de descontração, pela amizade e apoio nos períodos de dificuldade que se fizeram presente.

Aos meus amigos, Rodrigo Vieira, Wanderley de Sousa, Dr. Fábio Ferreira de Medeiros, José Carlos da Silva, Ticiany Marques que nos momentos de desânimo estavam prontos para me dar uma força, o meu muito obrigado a todos vocês. Agradeço a todos os meus professores que contribuíram para a minha formação como docente, em especial a Dr. Jacqueline do Carmo Barreto pela amizade e incentivo na minha jornada. A Alícia Valentim pela amizade e apoio que me ajudaram a não desistir e chegar até o final.

Ao meu irmão Leandro de Lima Viana e a minha irmã Tatiane Flor da Silva Freitas, e aos meus pais Alexandre Rodrigo da Silva Viana e Aparecida Batista de Lima, por todo incentivo e apoio ao longo desse trabalho e ao amor da minha família que sempre esteve junto comigo. E a minha amiga Aryane Ribeiro da Silva pelo incentivo e por estar ao meu lado nos melhores e piores momentos.

Aos professores e funcionários da coordenação de química do Centro de Educação e Saúde, a Universidade Federal de Campina Grande pelo apoio financeiro e a Universidade Federal Rural do Pernambuco por ter feito às análises dos experimentos da reação de esterificação do ácido esteárico, a espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio.

E acima de tudo a Deus por me conceder forças para chegar até aqui.

A ciência não é uma ilusão, mas seria uma ilusão acreditar que poderemos encontrar em outro o que ela não pode nos dar.

(Sigmund Freud)

RESUMO

Dentre às várias categorias de compostos heterocíclicos, destacam-se os 1,2,4-oxadiazóis, uma vez que apresentarem inúmeras atividades biológicas e estarem presentes na estrutura de fármacos disponíveis no mercado. Neste trabalho a unidade 1,2,4-oxadiazólica foi incorporada na estrutura do ácido esteárico, o qual é um ácido graxo que apresenta várias aplicações industriais. O trabalho foi iniciado com a preparação da benzamidoxima, a qual foi sintetizada utilizando três diferentes fontes energéticas. A primeira delas envolveu a reação da benzonitrila com cloridrato de hidroxilamina em meio hidroetanólico e agitação, cuja amidoxima foi obtida com 79,02% de rendimento em um tempo reacional de 24 horas. Na segunda estratégia foi empregada energia ultrassônica, e a amidoxima foi obtida com 96,04% de rendimento em 1 hora. Por fim foi utilizado aquecimento sob refluxo e a amidoxima foi obtida com 95,03% de rendimento em 3 horas. Em paralelo, foi realizado a reação de esterificação do ácido esteárico em meio etanólico ácido, o qual foi obtido com 94,57% de rendimento em um tempo reacional de 3 horas. Em seguida foi realizada a preparação do 1,2,4-oxadiazól, através da reação entre o éster esteárico e o benzamidoxima. O oxadiazol desejado foi obtido com 80,94% de rendimento em 1 hora de reação. Adicionalmente, os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV e RMN de ^1H e ^{13}C . O desafio sintético para incorporação da unidade 1,2,4-oxadiazólica na estrutura do ácido esteárico foi alcançado e espera-se que esse novo produto possa apresentar um potencial biológico promissor, seja contra fungos, bactérias ou mesmo contra células tumorais.

Palavras-chaves: Síntese Orgânica; Heterocíclicos; 1,2,4-Oxadiazól.

ABSTRACT

Among the various categories of heterocyclic compounds, 1,2,4-oxadiazoles are noteworthy, since they present innumerable biological activities and are present in the structure of drugs available in the market. In this work the 1,2,4-oxadiazolic unit was incorporated into the structure of stearic acid, which is a fatty acid that has several industrial applications. The work was started with the preparation of benzamidoxime, which was synthesized using three different energy sources. The first involved the reaction of benzonitrile with hydroxylamine hydrochloride in hydroethanolic medium and stirring, which amidoxime was obtained in 79.02% yield in a reaction time of 24 hours. In the second strategy, ultrasonic energy was used, and the amidoxime was obtained in 96.04% yield in 1 hour. Finally, heating under reflux was used and amidoxime was obtained in 95.03% yield in 3 hours. In parallel, the stearic acid esterification reaction was carried out in acidic ethanolic medium, which was obtained in 94.57% yield in a reaction time of 3 hours. Then the 1,2,4-oxadiazol was prepared by the reaction between the stearic ester and the benzamidoxime. The desired oxadiazole was obtained in 80.94% yield in 1 hour of reaction. Additionally, the compounds were characterized by ^1H and ^{13}C IR spectroscopic techniques. The synthetic challenge for incorporation of the 1,2,4-oxadiazolic unit into the structure of stearic acid has been achieved and it is hoped that this new product may present a promising biological potential, whether against fungi, bacteria or even against tumor cells.

Keyword: Organic Synthetic; Heterocyclic; 1,2,4-Oxadiazole.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fármacos contendo a unidade 1,2,4-OXADIAZÓLICA	13
Figura 2. Gráficos dos números de artigos e citações por ano na plataforma de busca científica <i>web of Science</i> utilizando a palavra-chave 1,2,4-oxadiazole.....	14
Figura 3. Nomenclatura e estruturas dos compostos heterocíclicos.	16
Figura 4. Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis com propriedades de cristais líquidos, líquidos iônicos e fotoluminescentes	19
Figura 5. Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis com atividade farmacológica	21
Figura 6. Análise retrossintética para as duas metodologias mais utilizadas.	23
Figura 7. Mecanismo de formação de 1,2,4oxadiazol via cicloadição 1,3-dipolar.	26
Figura 8. Método proposto por Tiemann para preparação de 1,2,4-oxadiazóis.	26
Figura 9. Cristais de Benzamidoxima pelo método do ultrassom.....	32
Figura 10. Síntese feita no agitador magnético	33
Figura 11. Síntese sob refluxo 50°	34
Figura 12. Cristais da benzamidoxima	35
Figura 13. Reação de esterificação do ácido esteárico.....	36

LISTA DE TABELA

TABELA 1 - Referente aos rendimentos e tempos óbitos através do ultrassom das amidoximas	34
---	----

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. Etapas da síntese da esterificação do ácido esteárico. -----28

ESQUEMA 2. Etapas da síntese de formação da benzamidoxima. -----29

ESQUEMA 3. Etapas de formação do 3-fenil-5heptadecil-1,2,4-oxadiazol. -----30

LISTA DE ABREVIações

AcOEt - Acetato de Etila

CC - Cromatografia de Coluna

MeOH - Metanol

MHz - Mega-Hertz

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

DMF - Dimetilformamida

CCD - Cromatografia de camada delgada

DMSO - Dimetil Sulfóxido

SUMÁRIO

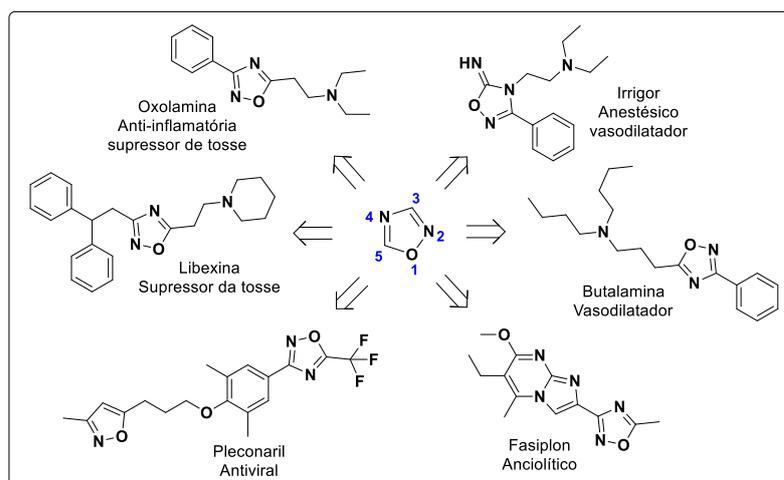
INTRODUÇÃO	13
OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL:.....	15
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:.....	15
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16
3.1 Oxadiazóis: Aspectos Gerais.....	16
3.2 Aplicações do 1,2,4-oxadiazol	17
3.2.1 Aplicação tecnológica de 1,2,4-oxadiazóis.....	18
3.2.2- Atividade biológica de 1,2,4-oxadiazol	20
3.3.2-Metodologias sintéticas para a preparação de 1,2,4-oxadiazóis.....	22
3.4.3 Método da cicloadição 1,3-dipolar	25
3.5.4 Metodologia da amidoxima	26
METODOLOGIA.....	27
4.1 Local da pesquisa.....	27
4.2 Equipamentos.....	27
4.3 Materiais	27
4.2.1 Procedimento experimental da reação de esterificação do ácido esteárico.....	28
4.3.1 <i>Procedimento experimental da reação da formação da benzamidoxima.....</i>	<i>29</i>
4.4.1 <i>Procedimento experimental da síntese do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituídos.....</i>	<i>29</i>
RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	31
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
REFERÊNCIAS	39

INTRODUÇÃO

Os heterocíclicos constituem uma importante classe de compostos orgânicos com aplicações nas mais variadas esferas da ciência e da sociedade (HOSSAIN, 2018). Em meio as categorias de compostos heterocíclicos, uma classe que merece destaque são os 1,2,4-oxadiazóis. Os 1,2,4-oxadiazóis são compostos de cinco membros pertencentes a classe dos azóis e apresentam aplicações na ciência de materiais, em diferentes setores industriais e, especialmente, na química medicinal (PACE, 2015).

Durante os últimos anos, as pesquisas relacionadas à síntese e avaliação farmacológica envolvendo os oxadiazóis vêm aumentando consideravelmente, devido, principalmente, às suas aplicabilidades nos mais variados setores de cadeia produtiva (AGUIAR, 2015). Os 1,2,4-oxadiazóis, em especial, apresentam um espectro biológico de atividades que incluem, por exemplo, ação anti-inflamatória (CHAWLA, 2018), e antifúngica (SANGSHETTI, 2015), antibiótica (LEEMANS et al, 2016), antioxidante (LEAL, 2017), propriedades anticonvulsivantes (MOHAMMADI, 2016), e anticancerígenas (CANESCHI, 2019). Adicionalmente, a unidade 1,2,4-oxadiazólica se apresenta na estrutura de vários fármacos disponíveis no mercado (CHAWLA, 2018). Os nomes comerciais, estruturas e ação biológica desses fármacos estão sumarizados na figura 1.

Figura 1. Fármacos contendo a unidade 1,2,4-OXADIAZÓLICA

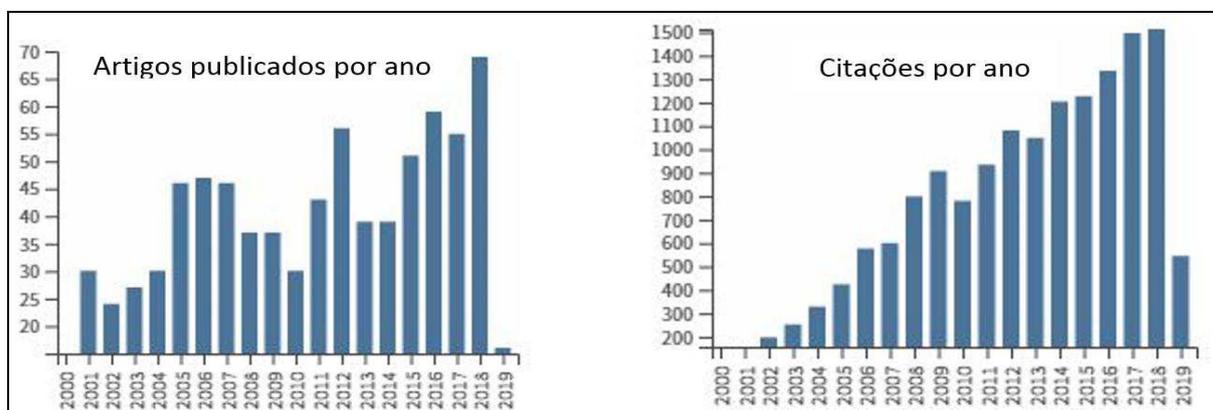


Fonte: (autoria própria, 2019)

O interesse por essa classe de compostos é justificado pelo aumento crescente do número de publicações e citações nas últimas duas décadas, conforme

constatado após pesquisa realizada na plataforma de busca de periódicos *Web of Science*, utilizando a palavra-chave “1,2,4-oxadiazole” (Figura 2).

Figura 2. Gráficos dos números de artigos e citações por ano na plataforma de busca científica *web of Science* utilizando a palavra-chave 1,2,4-oxadiazole.



Fonte: (Web of Science, 2019)

Embora os 1,2,4-oxadiazóis apresentem origem natural (CARBONE, 2011), há diferentes estratégias para síntese desses heterocíclicos. A cicloadição de derivados de amidoximas com ésteres como substratos carbonílicos tem sido uma estratégia importante e muito utilizada pela comunidade científica, sendo possível desenvolvê-la em diferentes condições e é aplicável a diferentes amidoximas ou diferentes ésteres (BAYKOV, 2017).

Um éster que foi praticamente inexplorado para preparação dos 1,2,4-oxadiazóis foi o éster esteárico, o qual é obtido da esterificação do ácido esteárico. Embora pouco se conheça sobre o éster esteárico, o ácido esteárico por sua vez possui várias aplicações. Também chamado de ácido *n*-octadecanóico o ácido esteárico é um ácido graxo encontrado em gorduras vegetais e, principalmente, em gorduras animais (LOFTEN, 2014), há muitos anos esse ácido graxo vem sendo empregado na fabricação, cosméticos (LIEBERT, 1987), e mais recentemente, na produção de comprimidos e cápsulas farmacêuticas (LI, 2014).

O potencial biológico dos 1,2,4-oxadiazóis associado com as aplicações industriais do ácido esteárico motivaram o desafio sintético de incorporar a unidade 1,2,4-oxadiazólica na estrutura desse ácido. O potencial biológico desse novo composto será futuramente investigado pelo nosso grupo de pesquisa.

OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Este trabalho apresenta como foco principal a síntese do 3-fenil-5-heptadecil-1,2,4-oxadiazol a partir do éster estearato de etila empregando diferentes formas de energia.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

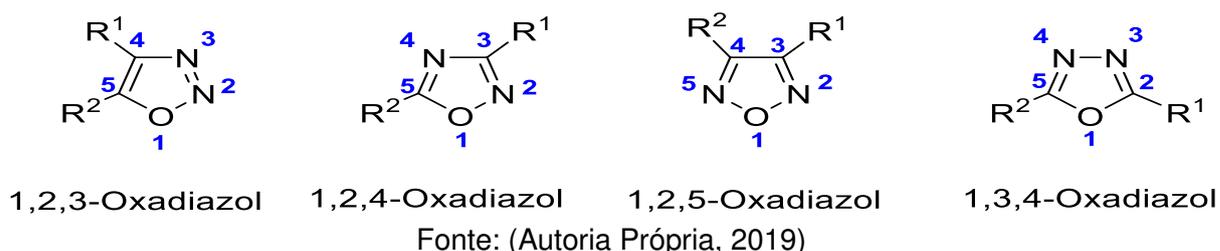
- Promover a reação de esterificação do ácido esteárico;
- Sintetizar e comparar diferentes métodos visando à preparação da benzamidoxima;
- Sintetizar o 3-fenil-5-heptadecil-1,2,4-oxadiazol.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Oxadiazóis: Aspectos Gerais

Os 1,2,4-oxadiazóis foram sintetizados pela primeira vez em 1884, pelos pesquisadores Tiemann e Krüger, os quais notaram a semelhança com o anel furano e nomearam de furo[ab₁] diazóis. Para nomear os compostos oxadiazólicos, numera-se o anel heterocíclico pela destinação dos heteroátomos, recebendo o oxigênio o menor número seguido pelos nitrogênios, ao final acrescenta-se a palavra oxadiazol (Figura 1). Dependendo da disposição dos heteroátomos neste anel heterocíclico, quatro isômeros constitucionais podem ser obtidos, onde a posição desses heteroátomos, no anel, é indicada por algarismo arábico como mostra a Figura 3.

Figura 3. Nomenclatura e estruturas dos compostos heterocíclicos.



Após a descoberta de 1,2,4-oxadiazóis ele só teve visibilidade somente a partir do ano de 1950 por apresentarem propriedades com alto potencial para as indústrias de matérias e para a química medicinal, foi quando aumentou o interesse por esses compostos, isso se deve principalmente pela tendência de 1,2,4-oxadiazóis sofrerem rearranjos moleculares e possuírem atividade farmacológica. É devido a esta intensa aplicação de compostos heterocíclicos na indústria farmacêutica, que impulsionou consideravelmente as pesquisas e investimentos acerca de novas metodologias para sua obtenção (SAUER, 2017).

Durante algum tempo os pesquisadores acreditavam que só existia 1,2,4-oxadiazóis sintéticos e que esses compostos heterociclos não estavam presentes em produtos naturais, mas pesquisas recentemente comprovaram que algumas espécies de molusco como (*Phidiana militaris*), continha uma substância com o

núcleo 1,2,4-oxadiazol, onde comprovaram que apresentaram um alto grau de citotoxicidade contra linhagens celulares tumorais e não tumorais de mamíferos.

Os 1,2,4-oxadiazóis apresentam propriedades diversificadas e altamente distintas, sendo empregadas em vários setores comerciais, umas das propriedades desses compostos é de cristal líquido que são materiais que formam um estado da matéria intermediário que fica entre o estado líquido e o estado sólido, também podem ser usados os termos mesomorfo ou mesofase para descrever este estado da matéria. Esses cristais podem ser classificados em duas grandes famílias: os cristais líquidos termotrópicos e cristais líquidos liotrópicos.

Então devido a sua extensa gama de propriedades esses compostos tem características que impulsionaram sua aplicação na medicina, pois apresentam inúmeras atividades biológicas tais como: antimicrobiana, anti-inflamatória, anticonvulsivante, anti-hipertensiva, antiviral dentre outras características farmacológicas. Estudos comprovaram que os 1,2,4-oxadiazóis serve como agente controlador de pragas sendo assim utilizado nas plantações de algodão. Outros derivados oxadiazólicos também possuem boa atividade fungicida e acaricida, podendo ser igualmente utilizados para fins agrícolas (BEZERRA, 2017).

3.2 Aplicações do 1,2,4-oxadiazol

Os 1,2,4-oxadiazóis, atualmente, vem sendo empregado no setor da química de materiais e na síntese de compostos com atividade anticâncer, antidiabética e anti-inflamatória entre outras. Os oxadiazóis apresentam uma versatilidade podendo assim expandir suas aplicações nas mais variadas áreas de conhecimento, possibilitando rotas de pesquisas para o desenvolvimento de compostos para serem aplicados na medicina (JULIANA, 2016). Muitos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-disubstituídos apresentam atividade biológica.

Na literatura recente, é possível encontrar 1,2,4-oxadiazóis com diferentes atividades, como por exemplo: antiasmática, antidiabética, anti-inflamatória, antimicrobiana. Os oxadiazóis têm sido usados no desenvolvimento de novas tecnologias ou melhorando a já existentes, como por exemplo: os OLEDs (BRAZ, 2009). Os 1,2,4-oxadiazóis estão sendo utilizados como materiais p-conjugados para dispositivos optoeletrônicos, como diodos emissores de luz orgânicos (OLEDs),

transistores de efeito de campo orgânico e fotovoltaicos orgânicos, têm sido objeto de crescente interesse nos últimos anos.

O interesse de 1,2,4-oxadiazóis na ciência dos materiais tem sido superado; tendo aplicação como cristais líquidos (LCs), sais funcionais, sensores, meios amigáveis ao oxigênio, materiais para dispositivos emissores de luz e materiais energéticos. Alguns exemplos recentes de um tipo diferente de materiais funcionais avançados também são discutidos Cristais Líquidos (PACE, 2015). Os 1,2,4-oxadiazóis podem ser utilizados na síntese de novos materiais energéticos e ultimamente vem ganhando destaque. A nova fronteira neste campo é o desenvolvimento de compostos energéticos com alto teor de nitrogênio; Esses compostos oferecem grandes vantagens em relação aos compostos energéticos convencionais à base de carbono, devido a uma alta entalpia de formação e estabilidade térmica (PACE, 2015).

Os materiais energéticos apresentam uma grande aplicação principalmente para o setor militar, industriais e civis, esses materiais podem ser utilizados em sistemas controláveis de armazenamento para uma quantidade imensa de energia química, geração de gás e produtos pirotécnicos, visto que temos vantagens quanto ao seu transporte e manuseio dessa fonte de energia. Esse seu trabalho Pace apresentam que os 1,2,4-oxadiazóis podem conferir em uma alta estabilidade térmica que hipoteticamente podem ter sua aplicação para o uso de explosivos. Diante dessa imensa gama de aplicações de 1,2,4-oxadiazóis se deve pela suas diversas propriedades e arranjos e a infinidade de grupos que podem ser ligados ao seu anel oxadiazólico.

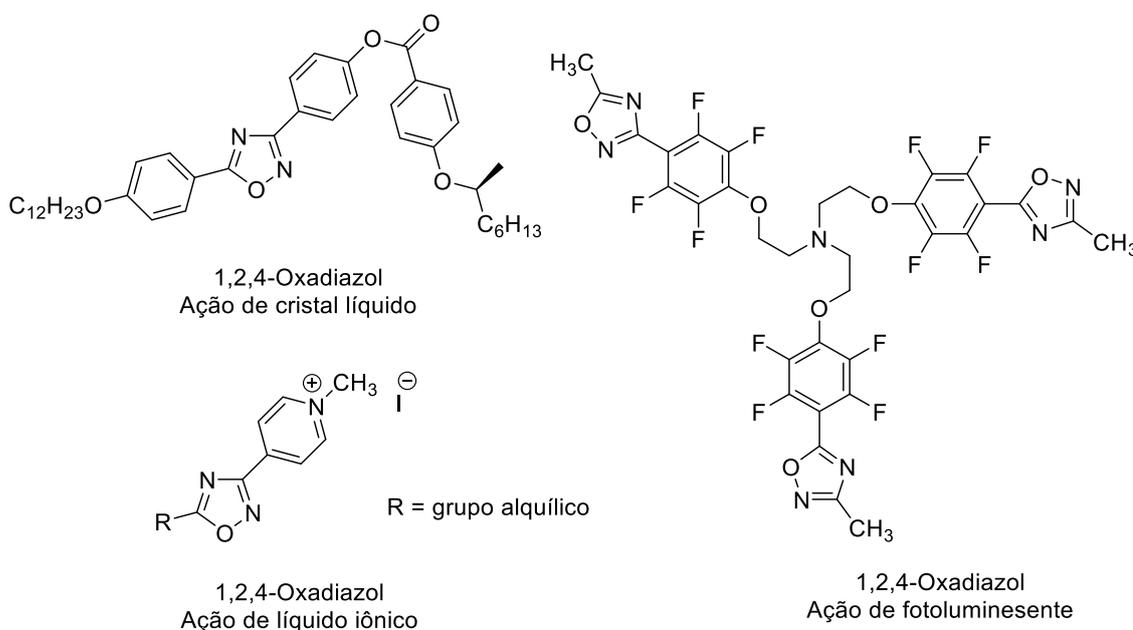
3.2.1 Aplicação tecnológica de 1,2,4-oxadiazóis

Uma das aplicações do 1,2,4-oxadiazóis é na química de materiais, que pode ser definida como o ramo da química que se dedica a síntese, caracterização e compreensão de propriedades de estudo de aplicações de compostos sintetizados que possuem alguma função ou que apresentam uma função em potencial. Freitas e colaboradores acreditam que o foco deste ramo do conhecimento está centrado na utilização da Química, em toda a sua potencialidade, para criar, compreender e desenvolver compostos ou sistemas que podem levar ao desenvolvimento de novas oportunidades tecnológicas ou melhorias significativas em tecnologias já existentes.

Os 1,2,4-oxadiazóis vem destacando na síntese de novos materiais, pois, permite a modificação da geometria e polarização molecular, e tem uma distribuição não simétrica dos heteroátomos, que resulta na formação de momentos de dipolos longitudinais e há um aumento nas interações laterais. Alguns 1,2,4-oxadiazóis tem propriedades de cristais líquidos, esse termo refere-se aos materiais e a expressão mesofase ou mesomorfo, que é o estado da matéria condensada que guarda características do sólido (ordem e/ou anisotropia) e o líquido (fluidez e tensão superficial).

Além de compostos com propriedades de cristais líquidos, há cristais iônicos, Buscemi e colaboradores ressaltaram na literatura a síntese de compostos contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazólico, mostrando propriedades fotoluminescentes. Aplicações práticas e importantes têm sido desenvolvidas em diversas áreas, como medicina e eletrônica. Dispositivos especiais de cristais líquidos podem ser fixados na pele para mostrar um “mapa” de temperaturas, a fim de detectar tumores (BEGNINI 1997). A figura abaixo mostra alguns 1,2,4-oxadiazóis que atuam como cristal líquido, cristal iônico e fotoluminescente.

Figura 4. Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis com propriedades de cristais líquidos, líquidos iônicos e fotoluminescentes



Fonte: (Autoria Própria, 2019)

Recentemente pesquisas reportaram a síntese de moléculas contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazólico que tem propriedades fotoluminescente, mostrando

emissão na região do ultravioleta-azul e, dependendo da substituição, tendo uso como emissor de luz e servindo de material para opto eletrônica (BUSCEMI et. al, 2006). A síntese com propriedades líquido-cristalinas de uma série de 1,2,4-oxadiazóis mesogênicos contendo cadeia flexível entre 8 a 10 carbonos na sua extremidade (PARRA, 2006).

Pesquisas recentes relatam os 1,2,4-oxadiazóis sendo usados como sensores, segundo Pace os quimiossensores fluorescentes estão sendo empregados para a detecção de íons de metais pesados por meio de um simples toque de fluorescência. A partir de estudos feitos por Pace e colaboradores relatam que as LCs representam um estado fascinante da matéria, combinando características de líquidos isotrópicos à característica anisotropia dos cristais; Devido a essa combinação, os LCs possuem aplicações técnicas interessantes em displays, dispositivos optoeletrônicos e como sensores e novos materiais funcionais, sendo assim aplicadas na química de materias.

3.2.2- Atividade biológica de 1,2,4-oxadiazol

Os oxadiazóis nos últimos anos há um número expressivo de publicações reportando sua importância para diversas áreas, principalmente para indústria farmacêutica. Em alguns casos esses compostos podem ser usados como parte fundamental do grupo farmacofórico contribuindo de modo direto na interação da molécula com o sítio ativo biológico. Esse heterociclo pode ser usado como ligante para substituintes assim conferindo propriedades biológicas.

Em outros casos, este heterociclo tem sido usado como um ligante plano aromático para posicionar determinados substituintes da molécula em orientação adequada. A literatura reporta que o heterociclo posicionado na extremidade das moléculas atua como um modulador das propriedades biológicas (CUNHA, 2015, p. 2517).

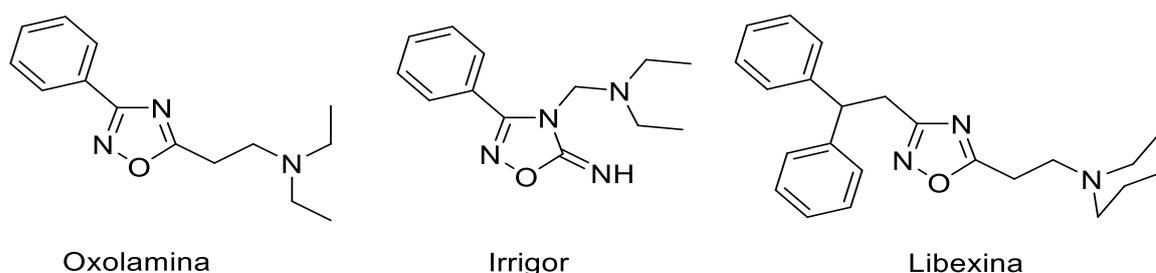
A propriedade antiasmática é pouco estudada e o número de publicações envolvendo essa atividade biológica é menor comparado com as outras. Segundo Cunha e colaboradores os derivados de 1,2,4-oxadiazóis podem ser usados como inibidores da enzima humana triptase, que esta ligada a efeitos a longo prazo da asma. A presença do elemento cloro da família dos halogênios ajuda nos processos

oxidativos da molécula. Então dependendo do substituinte e da posição que ele ocupa no anel oxadiazólico confere propriedades distintas aos 1,2,4-oxadiazóis.

Derivados de 1,2,4-oxadiazóis que possuem atividade antidiabética segundo Cunha se os substituintes estiverem no carbono C-3 do anel oxadiazólico com os substituintes metila, fenila, hidroxi-metila entre outros, possuem propriedades inibidoras da enzima do glicogênio fosforilase, pesquisas reportadas por pesquisadores para o tratamento de pacientes com diabetes. Sendo que os compostos que apresentaram melhores resultados formam os dos substituintes do radical fenila e 2-naftila (CUNHA, 2015)

Os oxadiazóis apresentam diversas funcionalidades e atividades biológicas, dentre elas podemos citar diferentes atividades como, por exemplo: antiasmática, antidiabética, anti-inflamatória, antimicrobiana, entre outras. Indubitavelmente, as propriedades biológicas conferidos aos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-disubstituídos tornaram o referido heterociclo em uma potencial fonte de novos fármacos (BEZERRA 2007). Dentre os fármacos conhecidos, pelo menos três são provenientes de reações de formações de 1,2,4-oxadiazóis, como a oxolamina e a libexina que apresentam ação antitussígena, e o irrigor que tem função vasodilatador de artérias coronárias e anestésica local.

Figura 5. Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis com atividade farmacológica



Fonte: (Autoria Própria, 2019)

Como bioisótero de ésteres e amidas, o anel de 1,2,4-oxadiazol tem apresentados atividades analgésicas e antiinflamatória, antiviral, antibacteriana, fungicida, anti-helmíntica, entre outras. Em 1998, Antunes e colaboradores relataram a síntese de sete derivados de 1,2,4-oxadiazóis ligados a ftalimida por uma função alquila, os quais apresentaram atividades analgésicas superiores às da aspirina. Outros trabalhos relatam que oxadiazóis contendo grupos isopropila e propila em C-5 possuem atividade anti-inflamatória (BEZERRA 2007).

Uma pesquisa na literatura revelou que vários 1,2,4-oxadiazóis contendo cadeias longas de hidrocarboneto foram sintetizados. Estes heterocíclicos derivados dos ácidos graxos são potenciais fontes de novos fármacos, já que derivados de ácidos graxos são dotados de potencial biológico (FÜRMEIER, 2018). Uma série de 1,2,4-oxadiazóis contendo uma cadeia longa derivada do ácido palmítico, já foi sintetizada e demonstrou possuir excelente atividade anti-inflamatória, comparável àquela observada pelo AAS (BEZERRA, 2005). Outros compostos como a oxazolidinadiona é um agente controlador utilizado no combate de pragas em plantações de algodão. Alguns derivados oxadiazólico também possuem atividade fungicida e acaricida podendo assim ser utilizados na agricultura.

Os 1,2,4-oxadiazóis também podem ser utilizados para fins agrícolas. Alguns derivados oxadiazólicos apresentaram boa atividade acaricida, inseticida e fungicida. Em 2009, Neves Filho e colaboradores²⁷ relataram a atividade larvicida do composto contra larvas L4 de *Aedes aegypti*. (FREITAS, 2012, p. 676).

Estudos indicam e mostram que as atividades biológicas dos oxadiazóis podem ser modificadas quando grupos pentoxi, hidroxí, cadeias longas de lipídeos entre outros grupos são ligados ao anel aromático dos 1,2,4-oxadiazóis, conferindo a esses compostos uma diversidade de propriedades aumentando o potencial no ramo farmacológico. De acordo com a síntese de preparação dos oxadiazóis podem ser ligados diferentes grupos ao anel havendo chances de sintetizar compostos com enormes propriedades que podem ser utilizadas na indústria farmacêutica.

Convém destacar que estudos mostraram que uma associação da presença do grupo ciclopentiloxi ou n-butilóxi na posição C-3 no anel aromático e do piperidin4-ila ou triclorometila na posição C-5 no anel oxadiazólico potencializa a ação anticâncer dessa classe de compostos (FREITAS, 2012, p. 679).

3.3.2-Metodologias sintéticas para a preparação de 1,2,4-oxadiazóis

Pesquisas descrevem varias metodologias para a preparação de 1,2,4-oxadiazóis presentes na literatura e artigos científicos, essas metodologias podem ser resumidas através de duas estratégia principais que frequentemente são utilizadas, como a cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas e N-óxidos de nitrilas e a

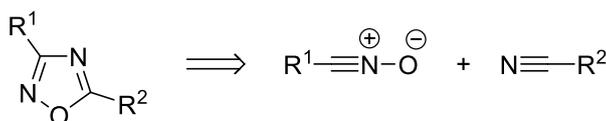
segunda estratégia é a formação de O-acilamidoxima seguida de uma desidratação. Um dos principais fatores para se usar essas estratégias é sua complementaridade. Mas por outro lado essas metodologias assim como outras demonstra limitações na disponibilidade de precursores para síntese de 1,2,4-oxadiazóis.

1,2,4-oxadiazole. Por outro lado, a principal limitação é que a escolha entre esses dois ou outros métodos alternativos é muitas vezes uma questão de disponibilidade dos precursores, que às vezes pode ser comprometida pela necessidade de um grupo funcional específico no heterociclo final. Neste capítulo, a síntese de 1,2,4-oxadiazóis quer 3,5-diaril quer 3, 5-dialquilos não será discutida, uma vez que é geralmente simples, devido à disponibilidade comercial de uma ampla variedade de alcenoatos, benzoato substituído ésteres, alcenoólio ou cloretos de aroílo, bem como os nitrilos correspondentes. (PACE, 2009, p.4439).

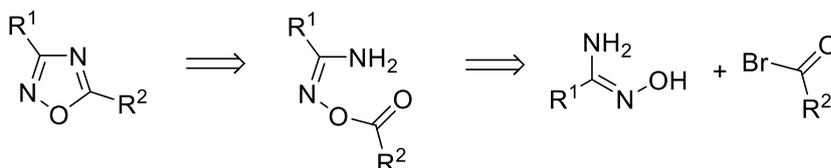
A primeira estratégia foi descrita pela primeira vez em 1956 pelo pesquisador Leandri. Uma das principais dificuldades dessa rota de síntese é um número menor de aplicações se compararmos com a segunda estratégia, na literatura há trabalhos relevantes sobre a metodologia 1 para a formação de 1,2,4-oxadiazóis. Esse trabalho reporta de maneira breve as metodologias utilizadas na preparação dos oxadiazóis. O esquema abaixo mostra a síntese de reação das duas estratégias para a formação de 1,2,4-oxadiazóis.

Figura 6. Análise retró sintética para as duas metodologias mais utilizadas.

Metodologia: Cicloadição 1,3-dipolar



Metodologia: O-acilamidoxima



Fonte: Revista virtual de Química.

Com o aumento contínuo de aplicações de 1,2,4-oxadiazóis novas metodologias estão sendo estudadas de forma que a síntese se torne cada vez mais rápida e com rendimento maior, que visam também a obtenção de vários produtos.

Novas metodologias vêm sendo empregadas em conjunto com outras técnicas com o intuito de melhorar a síntese dos heterociclos. Segundo Pace Na síntese de 1,2,4-oxadiazol, a irradiação de micro-ondas geralmente tem sido usada para facilitar a ciclocondensação de amidoxima e ésteres sob condições livres de solvente. Trabalhos relatam que a utilização do forno de micro-ondas doméstico na síntese orgânica desde ano de 1986, desde então cresce o número de trabalhos com a utilização desse método na literatura.

A irradiação de micro-onas é uma medodologia recente um dos pioneiros a utiliza-lá foi Srivastava, segundo Freitas no qual relatou uma síntese em um pote único rápida e eficinete para a obtenção de 1,2,4-oxadiazóis. Freitas e colaboradores relatam e sintetizaram de uma série de 4-[3-(aril)-1,2,4oxadiazol-5-il]-butan-2-onas. No referido trabalho, os autores descrevem que a reação sem solvente e sob irradiação de micro-ondas, foi mais rápida e o tempo de reação foi reduzido de 18 h (condições: DCC 110-120 0C) para 10 min (sob M.O.) Além disso, ressaltam que o redimento da reação foi superior a 90%.

A utilização do forno de micro-ondas se dá pelas vantagens que ele propociona, pricipalmente se compararmos com o aquecimento convencional. (BARROS, 2012) As vantagens das reações feitas pela irradiaçã de micro-ondas são maiores taxas de aquecimento, transferencia de energia direta para a amostra, aumento na velocidade de reação, maiores redimentos, maior seletividade e redução de produtos colaterais, essas vantagens são relatadas na literatura.

Embora alguns fenômenos, no que diz respeito ao uso das micro-ondas, ainda não foram totalmente elucidados, uma das principais vantagens da utilização da energia de micro-ondas frente ao aquecimento convencional de uma reação química é a melhor taxa de aquecimento dos reagentes. O recipiente para reação deve ser transparente para as micro-ondas, para que a energia possa ser absorvida somente pelos reagentes e/ou solventes (FREITAS et al., 2012, p. 2549).

A irradiação de micro-ondas tem sido utilizada em outras áreas da síntese orgânica segundo Barros é possível encontrar diversos exemplos em quatro diferentes áreas da química orgânica: catálise, heterociclos, produtos naturais e reações em solvente. Outra vantagem de micro-ondas na síntese orgânica é a

presevação do meio ambiente, pois, as reações se processam mais rápidas e são mais econômicas, com níveis mais baixos de produção de rejeitos.

Trabalhos utilizando a irradiação de ultrassom para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis é abordada na literatura, que se mostra eficaz acelerando o processo de reação, promovendo rendimentos mais elevados se compararmos com outras metodologias. Pesquisas feitas com o uso da irradiação de ultrassom em conjunto com a escolha dos solventes para a obtenção dos heterocíclis desmostram que a reação com o solvente THF tenha apresentado melhor rendimento, esta requer dois passos para a extração do produto final. (FREITAS, 2012).

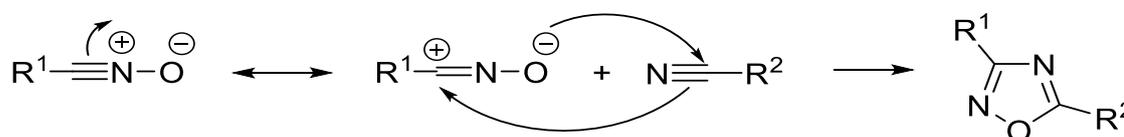
Outra metodologia que é aplicada para a obtenção de 1,2,4-oxadiazóis é a reação feita sob fluxo contínuo, visto que há uma necessidade de promover novas tecnologias que permitam a construção rápida e eficiente para sínteses que possam gerar interesse a população e ao mercado industrial, a síntese de moléculas orgânicas são mais destinadas ao setor farmacéutico que é um campo de pesquisa importante para a comunidade acadêmica, com isso o uso do fluxo contínuo apresenta uma gama de vantagens, pois com ela podemos ter o controle de temperatura, eliminação de compostos intermediários e reduzir o tempo de reação tornando mais rápidas. Existem várias metodologias que podem ser aplicadas para a obtenção de 1,2,4-oxadiazóis, cada uma delas tem sua particularidade e resultados diferentes de tempo e rendimento.

3.4.3 Método da cicloadição 1,3-dipolar

O método foi descoberto em 1888 por Buchner, e é extremamente importante para a formação dos heterocíclis. Segundo Cunha (2015) a formação de 1,2,4-oxadiazol ocorre através adição de óxido de nitrila a um grupo nitrila de um dipolarófilo. Essa reação é caracterizada pela teoria de conservação dos orbitais de Woodward-Hoffmann sendo realizado pelo um processo termicamente permitido. É uma reação que acontece de forma concertada sendo assim classificada pela uma reação de cicloadição [4+2] onde o sistema 4- π elétrico do dipolo, na sua forma 1,3-dipolar, interage com o sistema 2- π elétrico do dipolarófilo. A regioquímica de adição é influenciada pela natureza do substituinte e a interação espacial dos reagentes (CUNHA, 2015).

Esse procedimento ocorre, pois o átomo de oxigênio se liga ao átomo de carbono mais substituído do dipolarófilo, por exemplo, ao carbono da nitrila segundo Cunha o mecanismo da reação é favorecido pela interação do entre o orbital molecular ocupado de maior energia que seria o (HOMO), e conseqüentemente o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO). A interação entre os orbitais HOMO e LUMO dos reagentes ocorrerá de forma a favorecer o processo de menor diferença de energia ΔE , ou seja, combinando os orbitais que possuem níveis energéticos próximos. (CUNHA, 2015).

Figura 7. Mecanismo de formação de 1,2,4oxadiazol via cicloadição 1,3-dipolar.

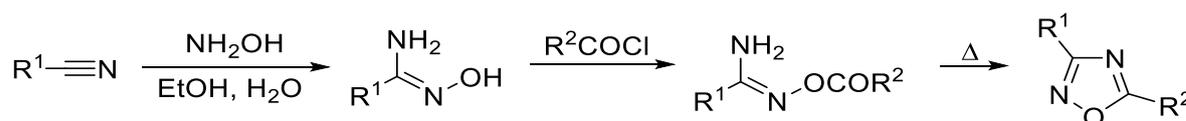


Fonte: (Autoria Própria, 2019)

3.5.4 Metodologia da amidoxima

O método conhecido como rota da amidoxima é muito utilizado para a obtenção de 1,2,4-oxadiazóis. Essa metodologia consiste a O-acilação de amidoximas seguida da condensação intramolecular com eliminação de água. (FREITAS, 2012). Esse procedimento ocorre com a reação de nitrilas com hidroxilamina em seguida é realizado um tratamento com ácidos carboxílicos ativados ou podem ser usados com seus derivados tais como: ésteres, anidridos e cloretos de ácidos. Há um método proposto por Tiemann que acontece por três etapas que consiste em reagir nitrilas com hidroxilamina, formando as amidoximas, nas quais são aciladas, transformando-se em O-acilamidoximas em seguidas são desidratadas, por aquecimento para a formação de 1,2,4-oxadiazóis.

Figura 8. Método proposto por Tiemann para preparação de 1,2,4-oxadiazóis.



Fonte: (Autoria Própria, 2019)

METODOLOGIA

4.1 Local da pesquisa

Este trabalho foi realizado no Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (Campus/Cuité-PB) cidade localizada na microrregião do Curimataú paraibano, os experimentos de esterificação do ácido esteárico, coluna de cromatografia do éster, cromatografia de camada delgada, síntese da benzamidoxima e a reação do 1,2,4-oxadiazóis foram feitos no laboratório de síntese orgânica,. As análises de espectroscopia de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio se conduziram a Universidade Federal Rural do Pernambuco onde foram analisadas.

4.2 Equipamentos

Para a realização dos experimentos foram utilizados equipamentos de proteção individual (EPI), no decorrer dos procedimentos utilizamos uma balança analítica para a pesagem dos compostos de hidroxilamina, carbonato de sódio, benzonitrila e ácido esteárico. Para a síntese da benzoamidoxima foi realizada pelo método de irradiação de micro-ondas e também pelo agitador magnético. Um rotavaporizador foi adaptado para remover substâncias como acetato de etila, etanol e água. Para a síntese da esterificação do ácido esteárico, foi necessário um agitador magnético, um condensador pois a reação foi feita sob refluxo.

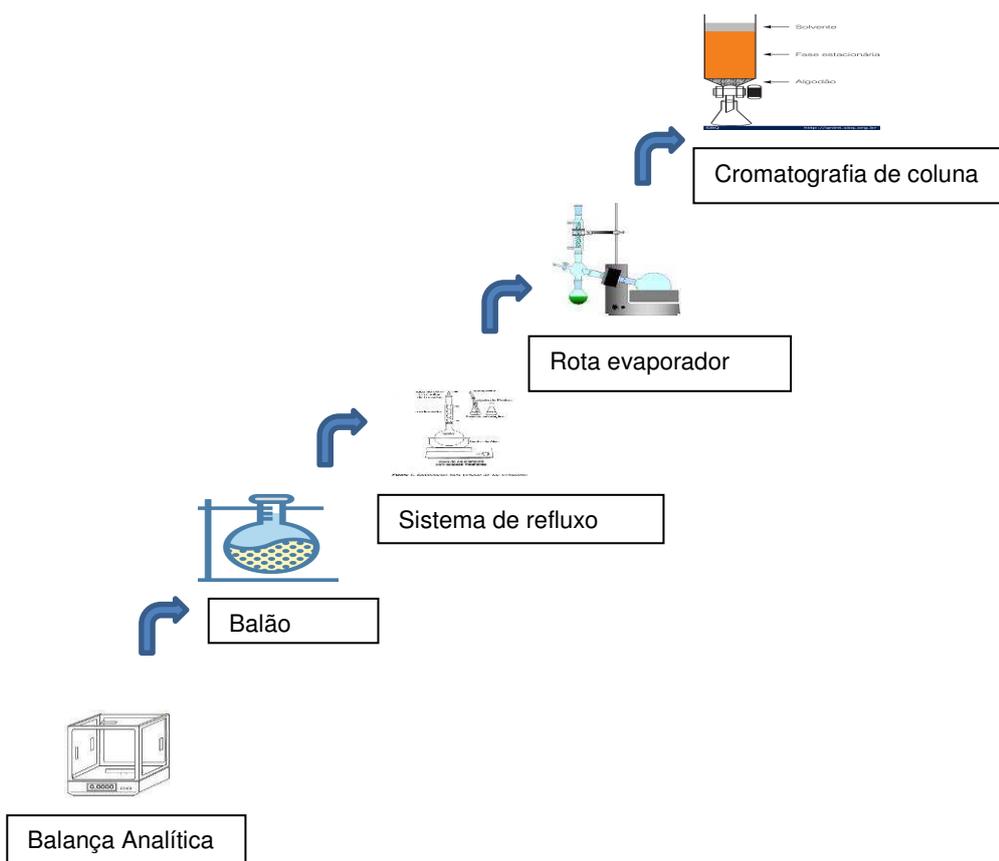
4.3 Materiais

Para a reação da benzoamidoxima usou-se uma proveta de 10 mL para medir os níveis de água e etanol, para a pesagem da hidroxilamina e carbonato de sódio utilizou-se espátula e vidro relógio, os mesmos foram pesados em um balança analítica de precisão. Em um balão de 125 mL foi adicionado com uma seringa de 10 mL a benzonitrila, em outro momento em um erlenmeyer foi colocado a hidroxilamina água e carbonato de sódio, e com um pouco de agitação cerca de 3 minutos para a sua solubilização, no balão foi colocado junto com a benzonitrila o etanol, que em seguida a substância contida do erlenmeyer foi adicionada ao balão.

4.2.1 Procedimento experimental da reação de esterificação do ácido esteárico

Em um balão de fundo redondo de 125 mL foram adicionados em 50 mL de etanol seco, o ácido apropriado, 1,00g; 30 mmol e ácido sulfúrico 0,2 mL, 3 mmol. A este balão foi acoplado um sistema de refluxo, e a mistura reacional foi deixada sobre agitação e aquecimento por 24h. A reação foi monitorada através da cromatografia de camada delgada (CCD). Após esse tempo, a mistura reacional foi vertida para um funil de separação e 100 mL acetato de etila foram adicionados, em seguida a mistura foi lavada com água destilada (3 x 30 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 30 mL). A fase orgânica foi então seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, levando ao composto 2. O composto 2 foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando um sistema eluente hexano:acetato de etila (97,5:2,5). O esquema 1 abaixo mostra a síntese de formação do estearato de etila.

Esquema 1: Etapas da síntese da esterificação do ácido esteárico.



Fonte: (autoria própria, 2019)

4.3.1 Procedimento experimental da reação da formação da benzamidoxima

Preparando a reação para 10 mmols de benzonitrila, pesou-se em uma seringa de 10 mL 0,5 g de benzonitrila depois colocou em um balão de 125 mL, em seguida adicionou-se 9,6 mL de etanol ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$). Em um vidro relógio pesou-se 1,00 g de hidroxalmina ($\text{NH}_2\text{OH.HCl}$) e foi adicionada ao um erlenmyer de 50 mL, logo após pesou-se 0,7632 g de bicarbonato de sódio (Na_2CO_3) e foi colocado ao erlenmyer e adicionado 9,6 mL de água destilada, em seguida a mistura foi adicionada ao balão, que foi submetido a reação por agitação magnética por 24 horas. O mesmo acontece para o procedimento com o ultrassom com o tempo de reação sendo de 1 hora. O esquema abaixo mostra as etapas do processo de síntese das benzamidoxima.

Esquema 2: Etapas da síntese de formação da benzamidoxima.



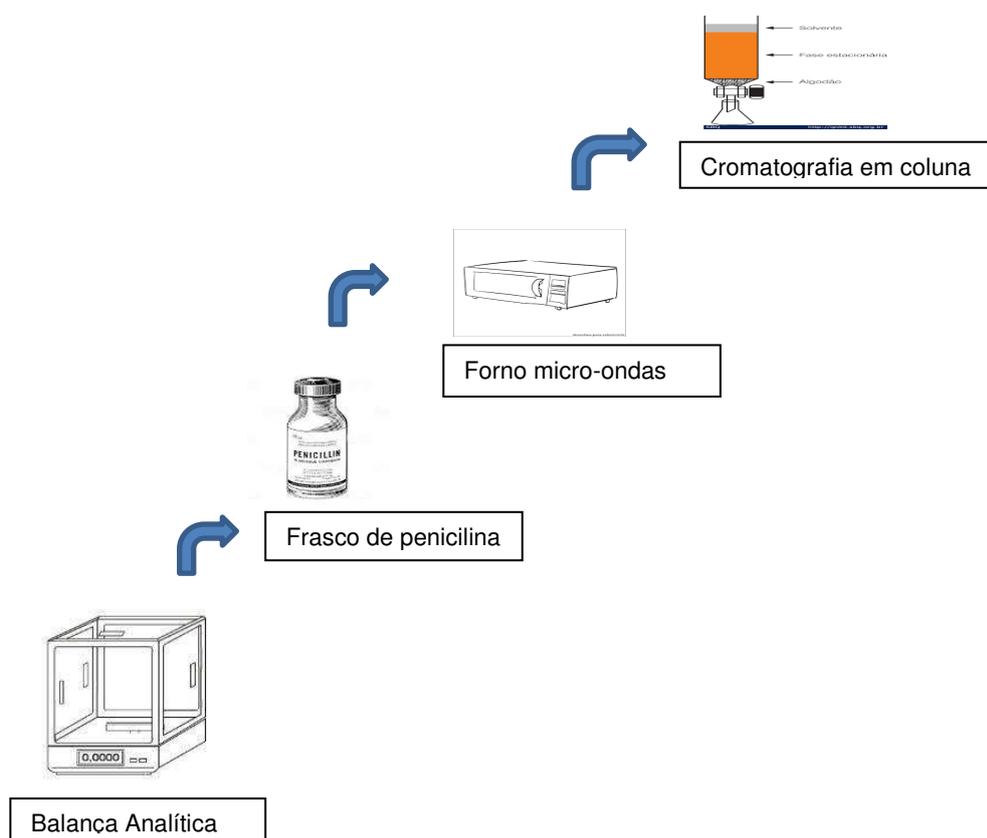
Fonte: (autoria própria, 2019)

4.4.1 Procedimento experimental da síntese do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituídos

Para preparação do 1,2,4-oxadiazol foi proposto o seguinte procedimento experimental: adicionou-se a um vidro de penicilina a benzamidoxima (1,0 mmol), o acetoacetato de etila (1,2 mmol) e 1,0 mmol de K_2CO_3 (carbonato de potássio). Em seguida foi adicionada uma gota de DMF e realizou-se a homogeneização. A mistura reacional foi submetida à irradiação de micro-ondas com um tempo de 7 minutos a uma potência de 10 W. É importante colocar no interior do micro-ondas um erlenmeyer contendo água a fim de evitar o superaquecimento da reação. O término da reação foi comprovado com cromatografia em camada delegada (CCD) em sistema de eluição 7:3 (hexano/acetato de etila) ou 9:1 (diclorometano/acetato de etila). Em seguida realizou-se uma extração 2x de 20 mL com diclorometano e solução de ácido clorídrico 1 mol L⁻¹. A fase orgânica (diclorometano) foi seca com sulfato de sódio anidro. O resíduo da evaporação do diclorometano foi purificado por

coluna cromatográfica, tendo como eluente uma mistura de hexano/acetato (9/1). O esquema 3 mostra como aconteceu as etapas de síntese do 3-fenil-5heptadecil-1,2,4-oxadiazol.

Esquema 3: Etapas de formação do 3-fenil-5heptadecil-1,2,4-oxadiazol.



Fonte: (autoria própria, 2019)

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A síntese da benzamidoxima foi realizada através do método conhecido como rota da amidoxima. Este método consiste na reação de nitrilas com hidroxilamina seguido do tratamento com ácidos carboxílicos ativados ou com seus derivados (ésteres, anidridos, cloretos de ácido). Uma das vantagens dessa estratégia é sua complementariedade, pois o substituinte da nitrila precursora pode ficar ligada ao carbono 3 ou carbono 5 do anel aromático (FREITAS, 2015).

Revedo artigos publicados de diferentes autores, que colaboraram para que três estratégias diferentes fossem utilizadas para a formação das benzamidoximas, sendo elas: ultrassom, agitação magnética e feita sob refluxo, no qual foram analisados o tempo e rendimento dessas sínteses. O interesse desse estudo é observar qual desses métodos se mostra mais eficaz e quais teremos o melhor rendimento e que o tempo reacional seja diminuído e assim comparado com outras pesquisas feitas

Os três métodos a benzamidoxima foi preparada com as mesmas proporções e usando os mesmos reagentes e solventes, para a melhor compressão dessas escolhas podemos destacar alguns pontos importantes, tais como: A hidroxilamina atua como um nucleófilo ambidentado, por isso o átomo de oxigênio ou nitrogênio presente em sua estrutura pode atacar o átomo de carbono da nitrila, que se comporta como um ácido moderadamente duro, Um provável ataque do átomo de nitrogênio da hidroxilamina ao átomo de carbono da nitrila, através de uma reação do tipo SN₂, é pouco favorecida, uma vez que o intermediário I formado apresentaria dois átomos de nitrogênio com baixa densidade eletrônica (FREITAS et al., 2015).

O método de ultrassom consiste que a síntese seja realizada de forma rápida e êxito. Para a grande maioria das reações de ciclocondesação o aquecimento térmico convencional é um dos métodos usados com maior frequência, apresentando bom desempenho, porem inclui algumas desvantagens, aquecimento lento, ineficiente e não uniforme, com isso a irradiação de micro-ondas se destaca pela sua eficiência nas sínteses das benzamidoximas (SAUER, 2013). Pensando na sua versatilidade e eficiência preparou a benzamidoxima usando a irradiação de micro-ondas.

Preparando a benzamidoxima pelo método de Barros e colaboradores 2011, a reação foi finalizada em 60 minutos e com rendimento de 96,04%, nota-se que teve um ótimo aproveitamento utilizando esse método para a síntese da benzamidoxima. Ambos os pesquisadores utilizaram a hidroxilamina e o carbonato de potássio, além da benzonitrila para a síntese das amidoximas. A tabela abaixo mostra outros rendimentos utilizando a energia ultrassônica.

De acordo com os resultados percebemos que o método demonstra rendimentos expressivos, e vantagens em relação ao tempo das sínteses das reações, e a metodologia do ultrassom, Barros e colaboradores 2011, perceberam que em alguns casos o tempo reacional foi reduzido em até 288 vezes. Concluímos que o resultado da benzamidoxima por essa metodologia trazem bons resultados e está de acordo com os rendimentos relatados em pesquisas científicas.

Figura 9. Cristais de Benzamidoxima pelo método do ultrassom.



Fonte: (Autoria Própria, 2019)

O segundo método para a síntese da benzamidoxima foi a meio hidroetanólico e agitação magnética, a temperatura ambiente, onde essa metodologia corrobora para que a reação seja mantida a agitação constante. Muitos autores abordam frequentemente em seus trabalhos essa metodologia, que apesar de ser um método convencional gera um rendimento satisfatório. Como todo método apresenta suas vantagens e desvantagens, uma delas é em relação ao tempo reacional utilizando essa metodologia torna se mais lento, mas que podemos obter um bom rendimento das benzamidoxima.

Figura 10. Síntese feita no agitador magnético



Fonte: (Autoria Própria, 2019)

Através do método de agitação magnética a temperatura ambiente teve um rendimento de 79,02% com um tempo reacional de 24 horas a agitação constante, comparando esse resultado com de pesquisas já feitas podemos concluir, que os resultados estão de acordo com o esperado, levando em conta os erros e equipamento e as condições do laboratório, síntese da formação da benzamidoxima é satisfatória. Srivastava e colaboradores 2009 descreveram a preparação de amidoximas utilizando a água como solvente da reação, e, obtiveram rendimentos de 31 a 93% e com o tempo reacional de 20-72 horas, notamos que em nosso experimento teve um tempo menor e um rendimento parecido com de srivastava.

O terceiro método empregado para a síntese da benzamidoxima foi de refluxo, com aquecimento de 50 e 70 °C, esses testes apresentaram bons resultados, as vantagens desse método comparado com a da agitação é que podemos reduzir o tempo reacional e obter rendimentos mais expressivos. (SAUER, 2015). Amarasinghe e colaboradores 2006 reagiram tanto ésteres, amidoximas e oxadiazóis por esse método, sob as mesmas condições experimentais, e relataram em seu trabalho que conseguiram obter produtos com rendimentos que variam de 62 a 95%. A tabela abaixo mostra os resultados obtidos pela síntese sob refluxo.

Tabela 1: Síntese realizada sob refluxo

Experimento	Rendimento (%)	Temperatura (°C)	Tempo (min)
A	95,03	50	180
B	96,08	70	120

Fonte: (Autoria Própria, 2019)

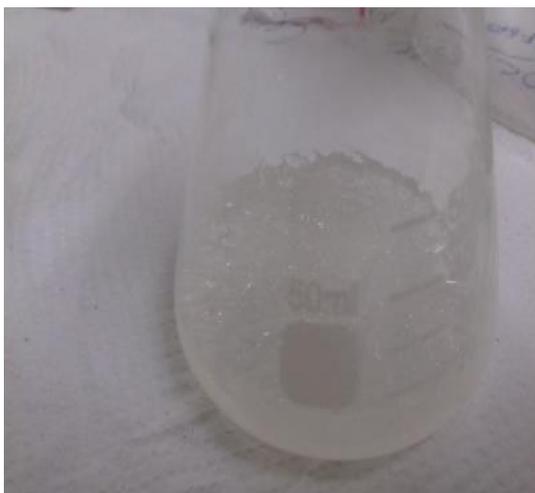
Analisando a tabela com as amostras A e B, os resultados destacados, notamos que os rendimentos estão em uma faixa excelente de aproveitamento, levando em conta que conseguimos reduzir bastante o tempo de reação, se, comparamos com o método de agitação magnética onde o processo se mostrou lento, temos uma grande vantagem, quanto ao rendimento se mostrou superior, e ao aumentar a temperatura, destaca-se uma variação no rendimento, evidenciando assim que com o aumento da temperatura a síntese torna-se mais rápida e constata-se uma elevação no rendimento.

Figura 11. Síntese sob refluxo 50°



Fonte: (Autoria Própria, 2019)

Figura 12. Cristais da benzamidoxima



Fonte: (Autoria Própria, 2019)

Recentemente, Kaboudin e Malekzadeh 2011, descreveram um método simples e eficiente, para síntese das amidoximas, utilizando água como solvente. Os compostos foram obtidos através da reação entre arilamidoximas e anidridos, em aquecimento sob refluxo, durante doze horas. Os rendimentos obtidos variaram de moderados a bons (52-93%). Esta nova proposta pode impulsionar o desenvolvimento de metodologias onde a água é empregada como solvente.

Ao compararmos os métodos de síntese o ultrassom se destaca, pois apresenta um dos melhores rendimentos entre os três junto com o método de síntese sob refluxo a 70°C além do tempo reacional que pode ser reduzido, o método sob refluxo também mostra viável a obtenção das benzamidoximas com o tempo reacional um pouco mais elevado mas que os rendimentos são próximos ao do ultrassom, sendo muitas vezes até superior.

5.1 Síntese do 3-fenil-5-heptadecil-1,2,4-oxadiazol

A primeira etapa consistiu na reação do ácido esteárico, um ácido graxo que se destaca pela sua longa cadeia de 18 carbonos, é um óleo que pode ser encontrado em óleos e gorduras de animais e vegetais, a temperatura ambiente é sólido. Através da reação de esterificação foi sintetizado o estearato de etila, sua síntese foi obtida em meio etanólico utilizando como catalisador o ácido sulfúrico.

O ácido esteárico apresenta vantagens ao se trabalhar com esse composto, não é inflamável, tóxico ou poluente, não apresenta riscos ao meio ambiente, além de ter aplicabilidade no setor industrial, algumas das suas aplicações são:

cosméticos e produtos de higiene pessoal; plásticos e matérias-primas para tubos de PVC; resinas, acrílicos e borrachas.

Outras vantagens de se trabalhar com ácidos graxos de cadeia longa é que alguns por si já apresentam alguma atividade farmacologia, um bom exemplo disso é o ácido tetradecanóico popularmente conhecido como ácido mirístico que possui atividade antimicrobiana (BEZERRA, 2007). Conforme Narasimham e colaboradores 2011, ainda o ácido mirístico já demonstrou possuir atividade contra o vírus HIV.

A partir desses estudos partimos para reação de esterificação síntese feita sob refluxo e aquecimento a 70 graus celsius, no qual obteve-se um rendimento de 94,57% com o tempo reacional de 3 horas, os resultados foram os esperados de acordo com os artigos e pesquisas científicas feitas na literatura onde as mesmas descreviam essa síntese. Em seguida foi realizada a purificação do composto feito por coluna.

Figura 13. Reação de esterificação do ácido esteárico



Fonte: (Autoria Própria, 2019)

A segunda etapa realizamos a síntese do 3-fenil-5heptadecil-1,2,4oxadiazol, utilizando o método de irradiação de micro-ondas. Esse método é frequentemente abordado na literatura, visando obter um tempo reacional curto e com um alto rendimento. Um dos pioneiros a utilizar a irradiação de micro-ondas foi Srivastava, o qual relatou uma síntese em pote único rápido e eficiente. Em 2007, Freitas e colaboradores 2015 sintetizaram uma série de 4-[3-(aril)-1,2,4- oxadiazol-5-il]-butan-2-onas.

No referido trabalho, os autores descrevem que a reação sem solvente e sob irradiação de micro-ondas, foi mais rápida e o tempo de reação foi reduzido de 18 h (condições: DCC, 110-120 0 C) para 10 min. Katritzky e colaboradores 2006,

Através da metodologia de irradiação de micro-ondas foram obtidas 8 amidoximas após um intervalo de tempo de 5-10 min com rendimentos que variaram de 65-81%. Resultados expressivos e bem sucedido relatados pelos pesquisadores.

Chegando a etapa final tivemos a formação do 3-fenil-5heptadecil-1,2,4-oxadiazol, o rendimento calculado foi de 80,84%, com o tempo de 1 hora de reação, durante a síntese foram intercalados os tempos de 15 minutos no forno micro-ondas, a amostra era retirada para ser feita uma placa para ser contestado que a reação teria ocorrido, esse procedimento de intercalações aconteceu 4 vezes com o tempo de 15 minutos.

Observamos que apesar do tempo de sido maior que de alguns outros experimentos relatados na literatura, o rendimento foi satisfatório, Bezerra 2007, sintetizou oxadiazóis utilizando o ácido esteárico onde foram submetidas a reação de ciclodesidatração a 110-120 °C e obteve um rendimento dos seus compostos de 68 a 78%. O forno micro-ondas que utilizamos não estava na sua máxima temperatura, então podemos ter um aumento da temperatura devido as condições do forno e também devido ao próprio equipamento.

Depois dos resultados obtidos a amostra foi levada para Universidade Federal Rural de Pernambuco, onde seriam feitas a caracterização do composto, os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{12}C e ^{13}H e infravermelho, devido ao tempo de análises das amostras infelizmente não foi possível chegar a tempo para serem anexadas ao trabalho. A síntese foi analisada por Cromatografia de camada delgada, onde identificamos que a reação tinha ocorrido.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese do sistema 1,2,4-oxadiazóis compõem uma diversificada propriedade farmacológica de uma classe de heterocíclicos, de acordo com várias pesquisas nesse campo, com tudo podemos destacar a versatilidade de métodos de obtenção desse composto, onde diferentes grupos podem ser ligados ao seu anel aromático. O método de micro-ondas torna o processo mais rápido e mostra mais praticidade na hora da síntese.

Percebemos a importância desses compostos em diversas áreas tanto na química de materiais, tecnológicas e farmacológicas, isso mostra que podemos investir e contribuir ainda mais nesses setores de atuação. O rendimento utilizando a irradiação de micro-ondas notou que conseguimos aumentar o rendimento e diminuir o tempo reacional, se tornando assim, mais viável sua obtenção. Chegando à etapa final conseguimos alcançar o nosso objetivo desejado que é síntese do 3-fenil-5hepdadecil-1,2,4-oxadiazol.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, A. P.; CUNHA, F. S. **Síntese e Bioatividade de 1,2,4-oxadiazóis**. Revista Virtual de Química, v. 7, n. 6, p. 2509-2529, 2015.
- AMARASINGHE, K. K. D.; MAIER, M. B.; SRIVASTAVA, A.; GRAY, J. L. **Tetrahedron Lett.** 2006, v.47, p.3629.
- BARROS, C. J. P. **Síntese e Caracterização de 1,2,4-Oxadiazóis e O-Glicosídeos 2,3-Insaturados Inétidos**. Dissertação (Mestrado em Química). Departamento de Ciências Moleculares, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2012. 100p. Disponível em <http://www.tede2.ufrpe.br:8080/tede2/handle/tede2/6317> Acesso em 29 Maio de 2019.
- BARROS, C. J. P.; FREITAS, J. J. R.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. de. **Synthesis of amidoximes using an efficient and rapid ultrasound method**. Journal of the Chilean Chemical Society 2011, 56, 721.
- BAYKOV, S.; SHARONOVA, T.; SHETNEV, A.; KALININ, S.; SMIROV, V. **The first one-pot ambient-temperature synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and carboxylic acid esters**. Tetrahedron, vol. 73, p. 945–951, 2017.
- BEGNINI, L. M. **Síntese de Cristais Líquidos Derivados de Fenilterazol e Precursores Quirais Derivados do D-Manitol**. Tese (Doutorado em Química). Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis/SC, 1997. 110p.
- BEZERRA, N. M. M. **1,2,4-Oxadiazóis: Síntese, Desenvolvimento de Novas Metodologias Sintéticas e Avaliação da Atividade Anti-inflamatória**. Dissertação (Mestrado em Química). Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife/PE, 2007. 100p.
- BOSTROM, J. GRAT, A.; FJELLSTROM, O. THELIN, A. **Oxadiazoles in Medicinal Chemistry**. Journal of Medicinal Chemistry, [S.1], 12. 2011. American Chemical Society, 12p. Disponível em: <http://atured Articlepubs.acs.org/jmc> Acesso em 29 de Abril de 2019.
- CANESCHI, W. **Synthesis and anticancer evaluation of new lipophilic 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazoles**. Eur J Med Chem.; vol.165:p.18-30, 2019.
- CARBONE, M.; LI, Y.; IRACE, C.; MOLLO, E.; CASTELLUCCIO, F.; DI PASCAL, A.; CIMINO, G. SANTAMARIA, R.; GUO, Y.-W.; GAVAGNIN, M. **Structure and cytotoxicity of phidianidines A and B: first finding of 1,2,4-oxadiazole system in a marine natural product**. Organic Letters, vol. 13, p. 2516-2519, 2011.
- CHAWLA, G. **1,2,4-Oxadiazole as a Privileged Scaffold for Anti-inflammatory and Analgesic Activities: A Review**. Mini Rev Med Chem, v.18, p.1536-1547, 2018.
- LEEMANS, E.; MAHASANAN, K. V.; KUMARASIRI, M. et al., **Three-dimensional QSAR analysis and design of new 1,2,4-oxadiazole antibacterials**. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 26, n. 3, p. 1011–1015, 2016.
- REGUEIRA, J.L.L.F.; FREITAS, J.J. R. de; Freitas Filho, J.R. de. **Preparação de 1,2,4-Oxadiazol Sequência Didática Aplicada em Disciplina de Síntese Orgânica na Graduação**. Química Nova, Recife-PE, v.39, n.8, p.1020-1025, 2016.

FREITAS, J.R.F; SILVA. R.L; SILVA. E.E; SANTOS. J.A.M; FREITAS. J.C.R. **Amidoximas: Aplicações e Principais Estratégias Sintéticas.** Revista Virtual de Química, Recife-PE, v.7, n.6, p.2550-2591, 2015.

FREITAS, J. J. R.; SILVA, E. E.; REGUEIRA, J. L. L. F.; ANDRADE, S. A. de.; CALVALCANTE, P. M. M.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. **1,2,4-Oxadiazóis: Síntese e Aplicações.** Revista Virtual de Química, Recife-PE, v.4, n.6, p.671-691, 2012. Disponível em: <<http://www.uffbr/rqv>> Acesso em 15 de abril de 2019.

FURMEIER, S. JURGEN, O. **Fat-Derived Aziridines and Their N-Substituted Derivatives:** Biologically Active Compounds Based on Renewable Raw Materials. Journal Citation Reports. 2018. p.16-57. Chemistry, Organic.

SANGSHETTI J. N.; SHINDE, D. B. **Synthesis of some novel 3-(1-(1-substitutedpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-substituted phenyl-1,2,4-oxadiazoles as antifungal agents.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 46, p.1040–1044, 2011.

KABOUDIN, B.; MALEKZADEH, L. **Tetrahedron Lett.** 2011, v.52, p.6424.

LEAL, J. G.; SAUER, A. C.; MAYER, J. C. P. ET AL., **Synthesis and electrochemical and antioxidant properties of chalcogenocyanate oxadiazole and 5-heteroarylchalcogenomethyl-1H-tetrazole derivatives.** New Journal of Chemistry, v.41, n.13, p. 5875–5883, 2017.

HOSSAIN, M.; NANDA, A. K. **A Review on Heterocyclic: Synthesis and Their Application in Medicinal Chemistry of Imidazole Moiety.** *Science Journal of Chemistry* **2018**, 6, 83.

LI, J.; WU, Y. **Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms.** Lubricants, v. 2, p. 2143, 2014.

LIEBERT, M. A. **Final Report on the Safety Assessment of Oleic Acid, Lauric Acid, Palmitic Acid, Myristic Acid, and Stearic Acid.** v. 6, p. 321-401, 1987.

LOFTEN, J. R.; LINN, J. G.; DRACKLEY, J. K.; JENKINS, T. C.; SODERHOLM, C. G.; A. F. KERTZ, A. F. **Invited review:** Palmitic and stearic acid metabolism in lactating dairy cows. Journal of Dairy Science, v. 97, p. 4661-4674, 2014.

MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI, M.; SHABANI, M.; FAIZI, M. et al., **Design, synthesis, pharmacological evaluation, and docking study of new acridone-based 1,2,4-oxadiazoles as potential anticonvulsant agents.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 112, p. 91–98, 2016.

PACE, A; PIERRO. P. **The New of 1,2,4-Oxadiazoles.** This Journal is The Royal Society of Chemistry, States United, 16 set. 2009. 12p. Organic Biomolecular Chemistry.

PACE, A; BUSCEMI, S; PICCIONELLO. A. P; PIBIRRI. I. **Recent Advances in The Chemistry of 1,2,4- Oxadiazoles.** [S.1]: Advances Heterocyclic Chemistry, 2015. Cap.1, p.2-50. v.116. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.aihch.2015.05.001> Acesso em 14 de abril de 2019.

PACE, A.; BUSCEMI, S.; PICCIONELLO, A. P.; PIBIRRI, I. **Recent Advances in the chemistry of 1,2,4-oxadiazoles.** Advances in Heterocyclic Chemistry. V. 116, p. 85-136, 2015.

PARRA, M.; HIDALGO, P.; CARRASCO, E.; BARBERA, J.; SILVINO, L.; **Liq. Cryst.** 2006, v.33, p.875.

SAUER, A. C. **Síntese e Avaliação Biológica de Calcogeno-Oxadiazóis e Calcogenotetrazóis.** Tese (Doutor em Química). Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria – RS, 2017, p. 295.

SAUER, A. C.; WOLF, L.; QUOOS, N.; RODRIGUES, M. B.; BRAGA, A. L.; RODRIGUES, O. E. D.; DORNELLES, L. A. **Straightforward and High-Yielding Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles from Chiral N-Protected α -Amino Acids and Amidoximes in Acetone-Water: An Eco-Friendly Approach.** Journal of Chemistry. v. 2019, p.1-9, 2019.

SRIVASTAVA, R. M; PEREIRA, M. C; FAUSTINO, W. W. M; COUTINHO, K.; ANJOS, J. V. **Synthesis Mechanism of Formation, and Molecular orbital Calculations of Arylamidoximes.** 2009, p.140, States United. 19 de julho de 2009.