



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA E GEOCIÊNCIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE DE 5-ALQUIL(ARIL)-3-TRICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZÓIS**

**Dissertação**

**Lizandra Czermainski Bretanha**

**Pelotas, RS, Brasil  
2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**SÍNTESE DE 5-ALQUIL(ARIL)-3-TRICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZÓIS**

por

**Lizandra Czermainski Bretanha**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Pelotas (UFPel, RS), como requisito para obtenção do grau de **Mestre em Química.**

**Orientador: Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira**

**Pelotas, RS, Brasil  
2009**

**Universidade Federal de Pelotas  
Instituto de Química e Geociências  
Programa de Pós-Graduação em Química**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE 5-ALQUIL(ARIL)-3-TRICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZÓIS**

elaborada por

**Lizandra Czermainski Bretanha**

Como requisito para a obtenção do grau de  
**Mestre em Química**

**Comissão Examinadora:**

---

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira – (Orientador) – UFPel

---

Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho -UFPel

---

Prof. Dr. Pio Colepicolo Neto - USP

Pelotas, 2009.

*Não acredite em algo simplesmente  
Por que ouviu.  
Não acredite em algo simplesmente  
Por que todos falam a respeito.  
Não acredite em algo simplesmente  
Porque esta escrito em seus livros.  
Não acredite em algo  
só porque seus professores e mestres dizem que é verdade.  
Não acredite em tradições  
só porque foram passadas de geração em geração.  
Mas depois de muita análise e observação,  
se você vê que algo concorda com a razão, e  
que conduz ao bem e benefício de todos,  
aceite-o e viva-o.*

*SIDDHARTHA GAUTAMA*

*Somos o que pensamos.  
Tudo o que somos surge com nossos pensamentos.  
Com nossos pensamentos, fazemos o nosso mundo.  
Sua tarefa é descobrir o seu trabalho  
e, então, com todo o coração, dedicar-se a ele.  
E lembrem-se de que  
o que somos é consequência do que pensamos (Budha).*

*Aos meus familiares, principalmente meus filhos, o meu muitíssimo obrigado,  
nada disso teria sentido se não fosse por vocês.*

## AGRADECIMENTOS

Aos professores do curso de pós-graduação em química, em especial aos professores, Cláudio M. P. de Pereira e Wilson Cunico;

A orientação dada pelo professor Geonir Machado Siqueira;

Ao Prof. Rogério Antonio Freitag por acreditar e confiar em mim, devolvendo-me a segurança de que necessitava para ir além, e pela oportunidade de trabalhar neste projeto, onde pude descobrir minha capacidade, o meu muito obrigado;

A amiga Anaí Duarte, por me fazer acreditar que sempre podemos perdoar e voltar atrás a favor de uma boa amizade, obrigada ainda pelas tantas boas risadas e, principalmente por muitas vezes me acolher em sua casa, quando me sentia triste e precisava de um ombro.

Ao incansável apoio e principalmente a grande amizade dos colegas de laboratório Dalila Venske, Pauline Rosales, Daniela Gouvea, Vinicius Teixeira e Marina Ritter.

As horas de risos e descontração junto aos colegas Patrícia Devantier, Aury Rocha Duval, Luciana Gonsalves e Bruna Bento

Aos funcionários do IQG em especial ao Marco Aurélio, Hélio e José Marcos.

À Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) pelas análises efetuadas na qual foi possível a caracterização dos compostos obtidos.

Às entidades financiadoras CAPES e FAPERGS.

## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade Federal de Pelotas

### SÍNTESE DE 5-ALQUIL(ARIL)-3-TRICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZOL

AUTORA: LIZANDRA CZERMAINSKI BRETANHA  
ORIENTADOR: GEONIR MACHADO SIQUEIRA

Neste trabalho é descrita a síntese sistemática, em uma etapa, de treze compostos 3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis a partir da reação de cicloadição intramolecular da tricloroacetoamidoximas com vários cloretos de ácidos ( $R-C(=O)Cl$  onde  $R = Me, Et, Pr, CH_2Cl, CHCl_2, CCl_3, Ph, 4\text{-nitrofenil}, 2\text{-fluorfenil}, 4\text{-metilfenil}, 2\text{-iodofenil}, 2\text{-metóxifenil}, 3\text{-bromofenil}$ ). Sendo que, dentre eles oito compostos são inéditos. Para estas reações foram testados diversos solventes (éter etílico, diclorometano, clorofórmio, tetrahidrofurano, ácido acético e tolueno) e temperatura de reação que variaram de 25 a 110<sup>0</sup>C. Reações sem o uso de solvente, não levaram a formação dos produtos esperados. Assim, os melhores resultados foram obtidos com o uso de tolueno como solvente numa temperatura reacional de 110<sup>0</sup>C, com rendimentos que variaram entre 60-90%. Todos os produtos tiveram suas estruturas confirmadas por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, ponto de fusão e por espectrometria de massas (EM). Além disso, foi também descrita a síntese de tricloroacetoamidoxima com rendimento quantitativo seguindo alguns princípios da química verde. Foi usado água como solvente, temperatura ambiente e tempo de reação de 20 horas. Estas condições de reação são mais brandas quando comparadas com aquelas descritas na literatura que envolvem refluxo de etanol por 24 horas com rendimento de 64%. A identificação do composto foi feita pelo ponto de fusão e sua estrutura elucidada por dados de Difração de raios-X.

**Palavras-chave:** 1,2,4-oxadiazol, tricloroacetoamidoxima, heterociclos

Master Dissertation  
Graduate Program in Chemistry  
Universidade Federal de Pelotas

## SYNTHESIS OF 5-ALKYL(ARYL)-3-TRICHLOROMETHYL-1,2,4-OXADIAZOLES

AUTHOR: LIZANDRA CZERMAINSKI BRETANHA  
ADVISOR: GEONIR MACHADO SIQUEIRA

Thirteen 5-alkyl(aryl)-3-trichloromethyl-1,2,4-oxadiazoles were synthesized from one-pot reaction of trichloroacetoamidoxime with acyl chlorides ( $R-C(=O)Cl$  when  $R = Me, Et, Pr, CH_2Cl, CHCl_2, CCl_3, Ph, 4\text{-nitrophenyl}, 2\text{-fluorophenyl}, 4\text{-methylphenyl}, 2\text{-iodophenyl}, 2\text{-methoxyphenyl}, 3\text{-bromophenyl}$ ). Eight of them were never previously reported in the literature. The best reaction condition was using toluene as the solvent at  $110^\circ C$  with good yields (61-90%). Solvents such as ethyl ether, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran and acetic acid did not show good yields. The reaction without any solvent did not provide the formation of the desired oxadiazole. All compounds were identified and fully characterized by NMR  $^1H$  and  $^{13}C$  and by mass spectrometry. This work also describes the synthesis of intermediate trichloroacetoamidoxime in a mild conditions reactions using water at room temperature for 20 hours in excellent yields (99%). The literature condition requires refluxing of ethanol for 24 hours and the yield is low (64%). This intermediate was identified by X-ray diffraction and by melting point data.

**Key words:** 1,2,4-oxadiazoles, trichloroacetoamidoxime, heterocyclic

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b>	v
<b>RESUMO</b>	vii
<b>ABSTRACT</b>	viii
<b>LISTA DE TABELAS</b>	xi
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	xii
<b>LISTA DE ESQUEMAS</b>	xv
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	xvii
<b>I INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b>	1
<b>II REVISÃO DA LITERATURA</b>	4
1. SÍNTESE DE AMIDOXIMAS	4
1.2. Estruturas de amidoximas substituídas e não substituídas	5
2. OXADIAZÓIS	6
2.1. Estrutura e reatividade	6
2.2. Reatividade dos 1,2,4-oxadiazóis frente a reações fotoquímicas	11
2.3. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis através de reações de <i>O</i> -acilação de amidoximas seguido por ciclodesidratação.	13
2.4. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis via oxidação de diidro-1,2,4-oxadiazol	17
<b>III APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b>	23
1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS <b>1</b> E <b>2a-m</b>	23
2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS <b>1</b> E <b>2a-m</b>	25
2.1. Síntese de tricloroacetoamidoxima <b>1</b>	25
2.1.1. Proposta de mecanismo da Reação para obtenção da tricloroacetoamidoxima <b>1</b>	26
2.1.2. Caracterização da tricloroacetoamidoxima <b>1</b>	27
2.2. Síntese de cloretos de ácidos.	29
2.2.1. Proposta de mecanismo de reação de formação dos cloretos de ácidos	29
2.3. Síntese dos 5-alqui(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis <b>2a-m</b> .	31
2.3.1. Proposta de mecanismo de formação dos compostos alqui(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis <b>2a-m</b> .	33
3. ANÁLISES DOS COMPOSTOS 5-ALQUI(ARIL)-3-TRICLOROMETIL-	34

1,2,4-OXADIAZÓIS <b>2a-m</b> .	
3.1. Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos alqui(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis <b>2a-m</b> .	35
3.2. Dados de Espectrometria de Massas dos compostos alqui(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis <b>2a-m</b> .	39
<b>IV CONCLUSÕES</b>	42
<b>V SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO</b>	43
<b>VI PARTE EXPERIMENTAL</b>	44
1. EQUIPAMENTOS	44
1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	44
1.2. Cromatografia Gasosa acoplado a Espectrômetro de massas (CG/EM).	45
1.3. Difractometria de Raios - X	45
1.4. Reagentes e Solventes Utilizados	45
1.4.1. Reagentes e solventes não purificados	45
2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS <b>1</b> , <b>2a-m</b> E CLORETOS ÁCIDOS.	46
2.1. Procedimento para a preparação de tricloroacetoamidoxima <b>1</b>	46
2.2. Procedimento geral para a síntese de cloretos de ácidos.	47
2.3. Procedimento para a síntese de 5-alquil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis <b>2a-m</b> .	47
<b>VII REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	48
<b>ANEXO 1.</b> Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos Compostos 5-alquil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis <b>2a-m</b>	51
<b>ANEXO 2.</b> Espectros de Massas dos Compostos 5-alquil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis <b>2a-m</b>	65
<b>ANEXO 3.</b> Estruturas e Tabelas de Raios-X do Composto tricloroacetoamidoxima <b>1</b>	73

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Numeração e Nomenclatura dos compostos <b>1</b> , <b>2a-m</b> .	23
Tabela 2	Condições reacionais testadas para obtenção de tricloroacetoamidoxima <b>1</b>	26
Tabela 3	Condições reacionais testadas para a obtenção dos compostos <b>2a-m</b>	32
Tabela 4	Rendimentos e aspecto físico dos 5-alkil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis <b>2a-m</b> .	33
Tabela 5	Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos 5-alkil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis <b>2a-m</b> .	38
Tabela 6	Dados de espectroscopia de massa para os compostos <b>2a-m</b>	40
Tabela 7	Dados e estrutura do cristal e refinamento para a estrutura de tricloroacetoamidoxima <b>1</b>	75
Tabela 8	Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e deslocamento isotrópico equivalente ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )	76
Tabela 9	Parâmetros geométricos ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ ) obtidos experimentalmente	77
Tabela 10	Geometria e estrutura das ligações de tricloroacetoamidoxima ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ )	77

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Formas tautoméricas da amidoxima	6
Figura 2	Estruturas possíveis para oxadiazóis.	6
Figura 3	A contração e expansão do heterociclo via formas tautoméricas. Formação do 1,3,4-oxadiazol.	11
Figura 4	Compostos com atividade antiinflamatória semelhante a dos oxadiazóis	16
Figura 5	Formas isoméricas da tricloroacetoamidoxima <b>1</b>	27
Figura 6	Estrutura cristalina do composto tricloroacetoamidoxima <b>1</b> . Os deslocamentos elipsóides são desenhados em níveis de 50% de probabilidade. Os átomos de H são representados por círculos de raio arbitrário.	28
Figura 7	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 3-triclorometil-5-etil-1,2,4-oxadiazól ( <b>2b</b> )	36
Figura 8	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 3-triclorometil-5-etil-1,2,4-oxadiazól ( <b>2b</b> )	36
Figura 9	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 3-triclorometil-5metoxifenil-1,2,4-oxadiazóis ( <b>2l</b> ). Picos característicos do grupo aril	37
Figura 10	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 3-triclorometil-5metoxifenil-1,2,4-oxadiazóis ( <b>2l</b> ). Picos característicos do grupo aril.	37
Figura 11	Padrão de fragmentação dos compostos 5-alkil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol <b>2a-m</b>	39
Figura 12	Espectros de RMN $^1\text{H}$ (a) e $^{13}\text{C}$ (b) do composto 3-triclorometil-5-metil-1,2,4-oxadiazol <b>2a</b>	52
Figura 13	Espectros de RMN $^1\text{H}$ (a) e $^{13}\text{C}$ (b) do composto 3-triclorometil-5-etil-1,2,4-oxadiazol <b>2b</b>	53
Figura 14	Espectros de RMN $^1\text{H}$ (a) do composto 3-triclorometil-5-propil-1,2,4-oxadiazol <b>2c</b>	54
Figura 15	RMN $^1\text{H}$ (a) e $^{13}\text{C}$ (b) do composto 3-triclorometil-5-clorometil-1,2,4-oxadiazol <b>2d</b>	55
Figura 16	Espectros de RMN $^1\text{H}$ (a) e $^{13}\text{C}$ (b) do composto 3-triclorometil-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazol <b>2e</b>	56

Figura 17	Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ (a) do composto 3,5-triclorometil-1,2,4-oxadiazol <b>2f</b>	57
Figura 18	Espectros de RMN $^1\text{H}$ (a) e $^{13}\text{C}$ (b) do composto 3-triclorometil-15-fenil-,2,4-oxadiazol <b>2g</b>	58
Figura 19	Espectros de RMN $^1\text{H}$ (a) e $^{13}\text{C}$ (b) do composto 3-triclorometil-5-[4-nitrofenil]- 1,2,4-oxadiazol ( <b>2h</b> )	59
Figura 20	Espectros de RMN $^1\text{H}$ (a) e $^{13}\text{C}$ (b) do composto 3-triclorometil-5-[2-fluorfenil]- 1,2,4-oxadiazol ( <b>2i</b> )	60
Figura 21	Espectros de RMN $^1\text{H}$ (a) e $^{13}\text{C}$ (b) do composto 3-triclorometil-5-[4-metilfenil]- 1,2,4-oxadiazol ( <b>3j</b> )	61
Figura 22	Espectros de RMN $^1\text{H}$ (a) e $^{13}\text{C}$ (b) do composto 3-triclorometil-5-[2-iodofenil]- 1,2,4-oxadiazol <b>2k</b>	62
Figura 23	Espectros de RMN $^1\text{H}$ (a) e $^{13}\text{C}$ (b) do composto 3-triclorometil-5-[2-metoxifenil]- 1,2,4-oxadiazol <b>2l</b>	63
Figura 24	Espectros de RMN $^1\text{H}$ (a) e $^{13}\text{C}$ (b) do composto 5-[3-bromofenil]-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol <b>2m</b>	64
Figura 25	Espectro de massas do composto 3-triclorometil-5-metil-1,2,4-oxadiazol <b>2a</b>	66
Figura 26	Espectro de massas do composto 3-triclorometil-5-etil-1,2,4-oxadiazol <b>2b</b>	66
Figura 27	Espectro de massas do composto 3-triclorometil-5-propil-1,2,4-oxadiazol <b>2c</b>	67
Figura 28	Espectro de massas do composto 3-triclorometil-5-clorometil-1,2,4-oxadiazol <b>2d</b>	67
Figura 29	Espectro de massas do composto 3-triclorometil-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazol <b>2e</b>	68
Figura 30	Espectro de massas do composto 3,5-triclorometil-1,2,4-oxadiazol <b>2f</b>	68
Figura 31	Espectro de massas do composto 3-triclorometil-5-fenil-1,2,4-oxadiazol <b>2g</b>	69
Figura 32	Espectro de massas do composto 3-triclorometil-5-[4-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol <b>2h</b>	69
Figura 33	Espectro de massas do composto 3-triclorometil-5-[2-fluorfenil]-1,2,4-oxadiazol <b>2i</b>	70

Figura 34	Espectro de massas do composto 5-[4-metil]-fenil-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol <b>2j</b>	70
Figura 35	Espectro de massas do composto 3-triclorometil-5-[2-iodofenil]-1,2,4-oxadiazol <b>2k</b>	71
Figura 36	Espectro de massas do composto 3-triclorometil-5-[2-metoxifenil]-1,2,4-oxadiazol <b>2l</b>	71
Figura 37	Espectro de massas do composto 5-[3-bromofenil]-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol <b>2m</b>	72
Figura 38	ORTEP obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do composto tricloroacetoamidoxima <b>1</b>	74

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Rota para a síntese de 5-alkil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis. Síntese do precursor tricloroacetoamidoxima.	3
Esquema 2	Rotas para a síntese de amidoximas	5
Esquema 3	Rearranjo intramolecular dos 1,2,4-oxadiazóis. Formação da pirazona	7
Esquema 4	Rearranjo intramolecular dos 1,2,4-oxadiazóis. Formação do 1,2,5-oxadiazol	8
Esquema 5	Substituição nucleofílica do cloreto em 5-cloro-3-fenil-1,2,4-oxadiazol	8
Esquema 6	Rearranjo ANRORC. Formação de triazinas a partir de oxadiazóis	9
Esquema 7	Rearranjo intramolecular. Formação do pirazol a partir de oxadiazol	10
Esquema 8	Clivagem aniônica promovida por base do 3-aryl-1,2,4-oxadiazol	10
Esquema 9	Rearranjo de oxadiazol derivado de hidrazona formando triazina por aquecimento	11
Esquema 10	Reações fotoquímicas de 1,2,4-oxadiazóis com amins primárias alifáticas obtendo 1,2,4-triazóis.	12
Esquema 11	Reação fotoquímica de 1,2,4-oxadiazóis com tioamida obtendo 1,2,4-tiodiazóis.	13
Esquema 12	Reação de <i>O</i> -acilacão de amidoximas. Formação de intermediários e posteriores ciclizações.	14
Esquema 13	Síntese de 1,2,4-oxadiazol dipeptídeo mimético.	15
Esquema 14	Síntese de 1,2,4-oxadiazóis através de ácidos carboxílicos de cadeia longa.	16
Esquema 15	Síntese de 1,2,4-oxadiazóis triazinas.	17
Esquema 16	Reação de obtenção de 1,2,4-oxadiazóis através de uma oxidação com MnO <sub>2</sub> .	18
Esquema 17	Obtenção de oxadiazóis através de uma reação de oxidação via NaOCl.	18
Esquema 18	Substituição do grupo hidroxila pelo grupo flúor.	20
Esquema 19	Reagentes e condições empregadas para a síntese de derivados 5-	21

	tiocianatometil e 5-alkuil-3-aryl-1,2,4-oxadiazóis.	
Esquema 20	Síntese de moléculas STARBURST.	22
Esquema 21	Síntese de tricloroacetoamidoxima <b>1</b>	25
Esquema 22	Mecanismo proposto para a formação de tricloroacetoamidoxima <b>1</b> .	27
Esquema 23	Síntese de cloretos derivados de ácidos carboxílicos	29
Esquema 24	Mecanismo proposto para a formação de cloretos derivados de ácidos carboxílicos	30
Esquema 25	Reação de obtenção de 5-alkuil(aryl)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis <b>2a-m</b> .	31
Esquema 26	Teste para a obtenção de 1,2,4-oxadiazol. Formação do subprodutos <b>2a</b>	32
Esquema 27	Mecanismo proposto para a formação 5-alkuil(aryl)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis <b>2a-m</b>	34

**LISTA DE ABREVIATURAS**

- NMR Nuclear Magnetic Resonance
- RMN Ressonância Magnética Nuclear
- MS Mass Spectrometry
- EM Espectrometria de Massa
- CG/MS Cromatografia Gasosa/ Espectrometria de Massa
- CCD Cromatografia de Camada Delgada
- ORTEP Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
- ANRORC Addition of the Nucleophile Ring Opening and Ring Closure
- HIV Human Immunodeficiency virus
- NNRTI Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
- FDA Food Drug Administration
- LEDs Light Emitting Diodes
- ETM Electron Transporting Material
- AIDS Acquired Immunodeficiency Syndrome
- THF Tetra Hidrofurano
- DMF Dimetilformamida
- DMSO Dimetilsulfoxido
- TMS Trimetilsilano
- CDCl<sub>3</sub> Clorofórmio deuterado

## I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos constituem uma das maiores divisões da química orgânica clássica<sup>1</sup>. Grande parte dos fármacos são estruturas químicas baseadas em heterociclos encontrados em produtos naturais. Estes compostos possuem um papel fundamental em grande parte dos processos bioquímicos uma vez que possuem extensiva atividade biológica. Na busca de tratamento contra algumas doenças graves como HIV, Leshmaniase entre outras, alguns dos avanços têm sido alcançados devido ao planejamento e testes realizados com novas estruturas, muitas das quais são heterociclos aromáticos. A síntese destes compostos gera grande interesse devido a sua aplicação farmacológica, agroquímica assim como em material industrial. Como uma ciência aplicada, a química de heterociclos é uma fonte inesgotável de novos compostos, devido às infinitas combinações de carbono, hidrogênio e heteroátomos que podem ser planejadas, disponibilizando compostos com as mais diversas propriedades físicas, químicas e biológicas<sup>1</sup>. De fato, mais de 67% dos compostos heterocíclicos presentes no *Comprehensive Medicinal Chemistry* contêm anéis heterocíclicos e os heterociclos não-aromáticos são duas vezes mais abundantes do que os heteroaromáticos<sup>1</sup>. Várias abordagens para a síntese de heterociclos incluem a introdução direta de halogênio ou grupo haloalquil, modificação de grupos funcionais, heterociclicização de abertura de cadeia de precursores fluorados e a transformação de heterociclos halogenados adequados.

Entre os heterociclos com potencial biológico, podemos citar os oxadiazóis. Estes compostos se caracterizam por apresentar em sua estrutura um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio. São heterociclos extremamente importantes devido ao seu potencial sintético. Alguns oxadiazóis são descritos na literatura como bioésteres, amidas e uréia em uma variedade de modelos biológicos. Estes heterociclos estão presentes em agonistas muscarinos, antagonistas serotoninérgicos e alguns compostos mostraram afinidades como ligantes da dopamina e também em receptor agonista adrenergético. Alguns artigos reportam o uso de oxadiazóis na forma peptidomimética<sup>4-6</sup>. Em geral, os oxadiazóis atraem a atenção devido a sua importante atividade antiviral, fungicida, herbicida, analgésica e antiinflamatória. Alguns testes exibem acentuada atividade bloqueadora do  $\beta$ -adrenoreceptor e moderada propriedade bloqueadora do  $\alpha$ -adrenoreceptor<sup>2,3</sup>. Aliado a isso, oxadiazóis com pequenos peptídeos ou grupos aminoácidos ligados ao anel podem atuar como agentes terapêuticos

ativos, visto que estes grupos exibem reduzida toxicidade e aumentam o efeito terapêutico do heterociclo<sup>2</sup>.

Em se tratando de heterociclos halometilados, podemos dizer que a presença de substituintes halogenados no heterociclo e/ou precursor, conferem mudanças nas propriedades físico-químicas dos heterociclos, como por exemplo, a polaridade, lipossolubilidade e polarizabilidade. Também é possível observar o efeito destes substituintes no comportamento químico e na atividade farmacológica<sup>13</sup> dos compostos obtidos. Compostos com flúor possuem importante atividade biológica e, os que possuem cloro em sua estrutura apresentam atividade fungicida, inseticida e herbicida, além de atuarem como nematócidos<sup>7-9</sup>.

Existem na literatura várias metodologias para sintetizar 1,2,4-oxadiazóis. Dentre elas, podem ser citadas: (a) a condensação de amidoximas com derivados de ácidos carboxílicos, fornecendo o produto *O*-acilamidoxima; (b) a ciclização de *N*-acilamidoximas; (c) cicloadições 1,3-dipolar de óxido de nitrila por eletrociclização e, (d) oxidação de 4,5-diidro-1,2,4-oxadiazóis<sup>10</sup>.

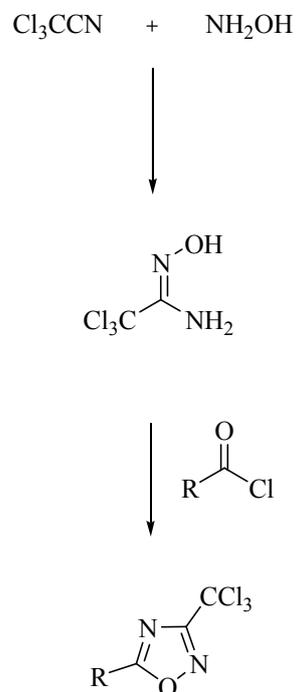
As condições para a síntese de oxadiazóis anteriormente reportadas<sup>7, 8, 10</sup> necessitam de altas temperaturas e reagentes extremamente agressivos, como por exemplo, cloreto de tionila (SOCl<sub>2</sub>) e ácido sulfúrico. Além disso, nas metodologias reportadas o intermediário da reação é primeiramente isolado, para a depois haver a ciclização, o que ocorre em elevadas temperaturas para promover a desidratação.

Os métodos mais comuns reportados para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis envolvem a *O*-acilação da amidoxima através de um derivado ácido (método clássico), ésteres, cloretos de ácidos, anidridos assimétricos ou simétricos e ortoésteres, seguido pela ciclodesidratação da *O*-acilamidoxima obtida<sup>9-11</sup>.

Assim, levando em conta a grande aplicação dos compostos 1,2,4-oxadiazóis, tanto no setor farmacológico quanto no setor agroquímico, bem como da importância do desenvolvimento de metodologias de síntese destes compostos que sejam menos agressivas ao meio ambiente, o presente trabalho propõe como objetivos, conforme mostrado no Esquema 1:

- (i) Otimizar a síntese da tricloroacetoamidoxima, intermediário na síntese de compostos derivados de 3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis;
- (ii) Estudar condições de reação brandas para a preparação de derivados de 3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis;

- (iii) Desenvolver uma metodologia de síntese, em uma etapa, para os 5-alkil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis. Esquema 1



R = Me, Et, Pr, ClCH<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>CH, Cl<sub>3</sub>C,  
 fenil, 4-nitrofenil, 2-fluorfenil, 4-metilfenil,  
 2-iodofenil, 2-metoxifenil, 3-bromofenil,

Esquema 1. Rota para a síntese 5-alkil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis. Síntese do precursor tricloroacetoamidoxima.

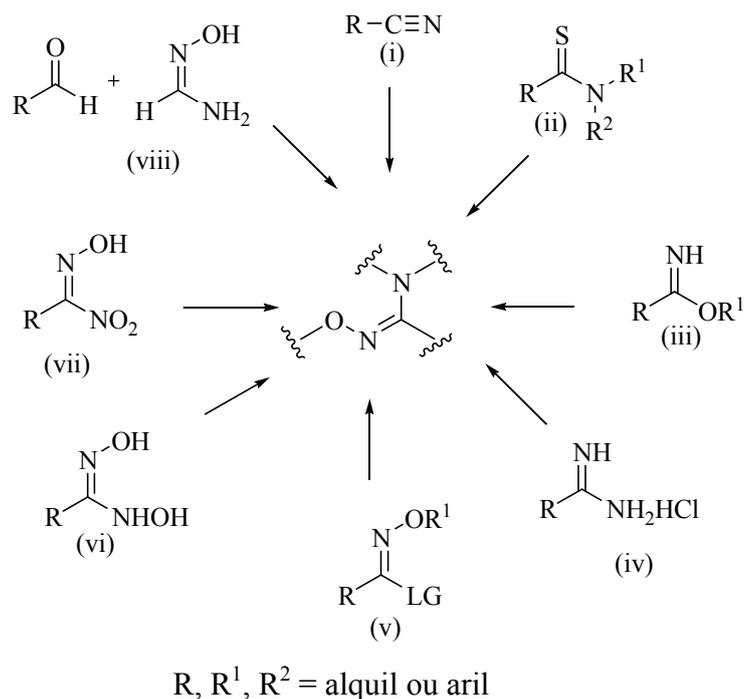
## II. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de abordar as referências bibliográficas que estão relacionadas especificamente ao estudo realizado neste trabalho. Inicialmente serão mostrados: (i) a síntese de amidoximas; (ii) estrutura e reatividade dos oxadiazóis; (iii) a síntese de 1,2,4-oxadiazóis através de reações fotoquímicas; (iv) a síntese de 1,2,4-oxadiazóis através de reações de *O*-acilação de amidoximas seguido por ciclodesidratação; (v) a síntese de 1,2,4-oxadiazóis via oxidação de diidro-1,2,4-oxadiazol e (vi) alguns trabalhos abordando a atividade biológica dos oxadiazóis.

### 1. Síntese de amidoximas

As amidoximas são compostos com atividade antitumorais, antimalariais e ainda atuam como substratos para a síntese de óxido nítrico. Estes compostos atuam como pró-fármacos para amidinas,<sup>12</sup> mas a maior importância deles são como intermediários para a síntese de heterociclos, tais como oxadiazóis.

Métodos mais comuns para a preparação de amidoximas<sup>9-10</sup>, conforme mostrado no Esquema 2, incluem reações da hidroxilamina com nitrilas (i); tioamidas para a preparação de amidoximas aromáticas (ii), imidatos (iii) ou amidinas (iv) e seus sais. Outras rotas alternativas, ainda incluem reações de aminas com cloretos de ácidos hidroxímicos e oximinoésteres (v); redução de oxiamidoximas (vi); redução catalisada por platina do ácido nítrico e nitrosólico (vii) e; condensação aldólica de formamidoxima com aldeídos aromáticos, cetonas ou azometinos (viii)<sup>9,10</sup>. A *O*-acilação de amidoximas pode ser efetuada diretamente por reação de amidoxima com iodeto de metila, sulfato de dimetila obtendo a *O*-metilamidoxima, etileno para preparar *O*-vinilamidoxima e por um método mais simples reagindo amidoxima com cloretos de acilas<sup>9,13,14</sup>.



Esquema 2. Rotas para a síntese de amidoximas.

## 1.2 . Estruturas de amidoximas substituídas e não-substituídas

O tautomerismo nas amidoximas tem sido motivo de debates entre pesquisadores<sup>13</sup>. Alguns autores aceitam a estrutura como potencialmente tautomérica por defenderem a forma “amido oxima” (**1A**) visto ser essa a forma mais estável devido a ligação do hidrogênio do grupo amido com o oxigênio do grupo hidroxila, formando uma espécie de pseudo anel de cinco membros, além disso a capacidade do N do grupo amido doar o par de elétrons na direção do grupo oxima é estabilizado pela capacidade do nitrogênio da oxima em “acomodar” a carga negativa, estas características não são observadas para a estrutura “amino hidroxilamina” (**1B**), mostrada na Figura 1. Dependendo do substrato para a formação da amidoxima, esta pode ser dividida em duas classes: a primeira, compostos que não contenham um substituinte no nitrogênio do grupo hidroxila, existindo predominantemente como estrutura **1A** e a segunda, compostos substituídos no nitrogênio existindo necessariamente como **1B**<sup>13</sup>.



R = alquil ou aril

Figura 1. Formas tautoméricas da amidoxima.

## 2. Oxadiazóis

### 2.1. Estrutura e reatividade

Os oxadiazóis são compostos cujas estruturas apresentam dois átomos de nitrogênio e um de oxigênio. Estes heterociclos podem se apresentar com nitrogênio nas posições 3,4; 2,4 ou ainda nas posições 2,5 dependendo dos reagentes utilizados durante sua formação (Figura 2). Quanto as suas propriedades físicas, dependendo de seu peso molecular, os oxadiazóis podem ser líquidos ou sólidos. Os heterociclos desta classe, quando substituídos na posição-3 ou posição-5 são quimicamente estáveis. No entanto, os mono-substituídos são menos estáveis podendo se decompor ligeiramente à temperatura ambiente. Por sua vez, os não substituídos são extremamente instáveis e voláteis.

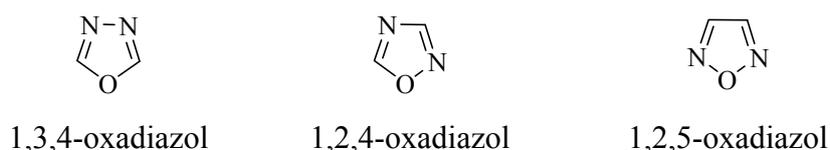


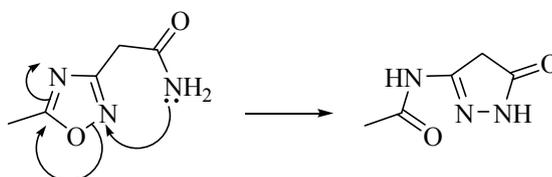
Figura 2. Estruturas possíveis para oxadiazóis.

Os 1,2,4-oxadiazóis representam uma importante classe de heterociclos de cinco membros, são moléculas termicamente estáveis e heterocromáticas neutras. Estes heterociclos derivados exibem um espectro bastante amplo de atividade biológica tais como atividade antimicrobiana, antiviral, antimicobacteriana, anticonvulsiva, antiproliferativa, antiinflamatória, além de possuírem propriedades inseticidas<sup>2,3</sup>. Por exemplo, o *N*-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl-methyl)ftalimida apresenta propriedades analgésicas e são eficientes como agonistas, angiostensivos e aderentes para diferentes receptores. Além disso, os 1,3,4-oxadiazóis

também encontram aplicação como cristais líquidos foto sensitivos, e diodo orgânico emissor de luz<sup>2,4</sup>.

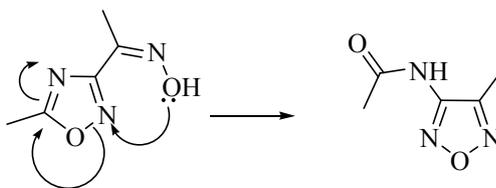
Em se tratando de reatividade, os 1,2,4-oxadiazóis são heterociclos bastante inertes a ataques eletrofilicos, sendo necessária mercuração eletrofilica para promover tal ataque. No entanto, são muito propensos a ataque nucleofilicos. Uma reação de substituição nucleofilica na posição-5 dos 1,2,4-oxadiazóis é estrategicamente importante para a síntese de outros heterociclos. Como por exemplo, compostos com substituinte cloro nesta posição reagem com aminas e amônia para formar grupos 5-amino e com tiouréia o composto 5-tioxo é formado. Outros bons grupos de saída na posição-5 dos 1,2,4-oxadiazóis são bromo, iodo, alcóxi, ariltio, arilselênio, trinitrometil, amino, amido e especialmente  $\text{CCl}_3$ <sup>10</sup>.

Estes compostos podem sofrer rearranjo intramolecular, bem como rearranjo ANRORC, onde quando o heterociclo sofre ataque nucleofilico na posição-5 passa por um intermediário de reação e posterior rearranjo intramolecular dando origem a formação de outro heterociclo. A maioria desses rearranjos se dá através do ataque nucleofilico efetuado pelo oxigênio, enxofre, nitrogênio ou carbono nucleofilico ao N(2) eletrofilico, formando uma cadeia lateral de três átomos na posição-3 do heterociclo. Se o nucleófilo Z é o segundo ou quarto da cadeia, a transformação do anel não ocorre, ou seja, um oxadiazol que contenha na posição-3 nucleófilos podem sofrer um ataque nucleofilico na posição-2, rearranjando-se de tal maneira a formar um novo heterociclo. Um exemplo deste rearranjo pode ser observado na formação de pirazonas. Nestas, se na posição-3 de um 1,2,4-oxadiazol estiver um grupo acetamida, o nitrogênio nucleofilico da amida promoverá um ataque nucleofilico no nitrogênio eletrofilico passando de um 1,2,4-oxadiazol a uma pirazona (Esquema 3).<sup>10</sup>



Esquema 3. Rearranjo intramolecular dos 1,2,4-oxadiazóis. Formação da pirazona

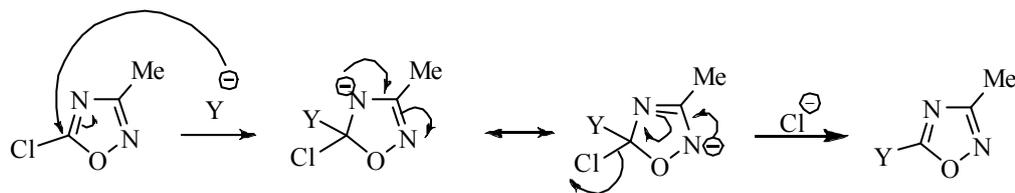
Um outro exemplo, se na posição-3 do 1,2,4-oxadiazol tiver um grupo oxima, o oxigênio nucleofilico do grupo oxima promove um ataque nucleofilico na posição-2 do heterociclo formando 1,2,5-oxadiazol (Esquema 4).<sup>10</sup>



Esquema 4. Rearranjo intramolecular dos 1,2,4-oxadiazóis. Formação do 1,2,5-oxadiazol

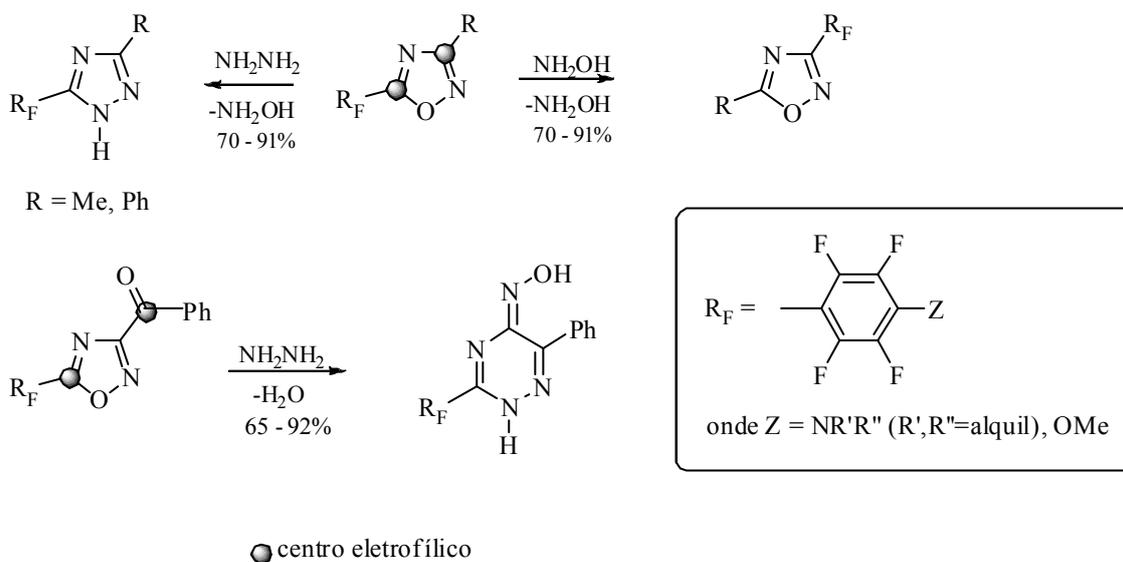
Além disso, os 1,2,4-oxadiazóis possuem um considerável efeito nas suas propriedades devido ao número de átomos com par de elétrons livres. Isto demonstra o porquê das reações de substituição nucleofílica serem mais comuns nestes heterociclos, enquanto que as reações de substituições eletrofílicas são bem pouco comuns. A explicação para essa reatividade está na estabilização do par de elétrons nos intermediários por cada átomo de nitrogênio do heterociclo<sup>10,15</sup>.

A reatividade do 5-cloro-3-metil-1,2,4-oxadiazol frente a um nucleófilo é mostrado no Esquema 5. A reação ocorre de maneira rápida devido à estabilização do intermediário tetraédrico.



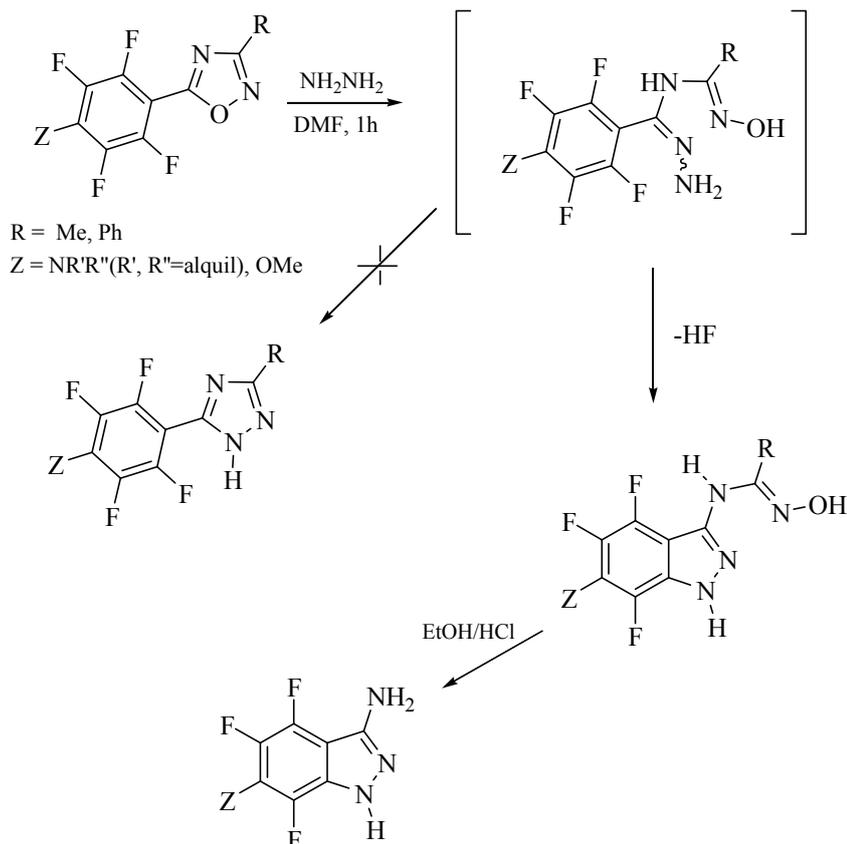
Esquema 5. Substituição nucleofílica no 5-cloro-3-metil-1,2,4-oxadiazol.

Os azóis deficientes em elétrons ou sistemas que tenham grupos retiradores de elétrons forte apresentam em geral grande reatividade. Neste contexto, Piccionello e colaboradores<sup>15</sup> investigaram a reatividade do 5-perfluoralquil-1,2,4-oxadiazol como nucleófilo bidentado e a reação deste composto com hidrazina ou hidroxilamina, reportando assim rearranjo ANRORC na formação de triazóis, 1,2,4-oxadiazóis regioisômeros ou 1,2,4-triazinona-oxima, conforme mostrado no Esquema 6. O rearranjo ANRORC serve principalmente para adição nucleofílica, abertura e formação de anéis através de um ataque nucleofílico em sistemas cíclicos. Também ajuda a explicar a formação de produtos em algumas substituições nucleofílicas especialmente em compostos heterocíclicos.



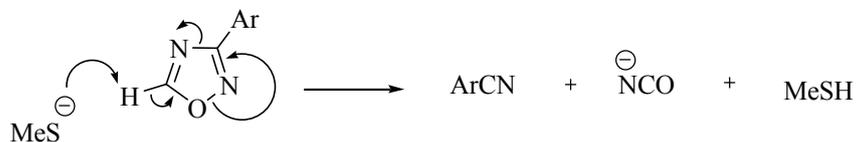
Esquema 6. Rearranjo ANRORC. Formação de triazinas a partir de oxadiazóis.

Nas reações citadas pelos autores os 1,2,4-oxadiazóis reagem como 1,3-dieletrófilo<sup>15</sup>. A presença do grupo fortemente retirador de elétrons perfluorado faz do carbono-5 (do anel) um bom centro eletrofilico, permitindo o ataque nucleofílico inicial e a abertura do anel, com a subsequente ciclização, envolvendo desta forma o carbono-3 original do núcleo azol, e levando a formação do sistema heterocíclico mais estável<sup>10,15,16</sup>, Esquema 7. No composto 3-benzoil-5-perfluoralquil-1,2,4-oxadiazol, a presença de um forte centro eletrofilico na cadeia, altera parcialmente a reatividade do sistema, identificado como 1,4-dieletrófilo. O Carbono-5 continua a ser o local preferencial do ataque inicial, levando a ciclização final, envolvendo a carbonila ligado no carbono-3, permitindo assim a síntese da triazina fluorada. Neste ponto, os autores verificaram o comportamento eletrofilico do carbono-5 do azol podendo ser induzido pelo substituinte aril fluorado. Aliado a isso, estudaram a reatividade do 5-tetrafluorfenil substituído 1,2,4-oxadiazol com hidrazina como nucleófilo bidentado<sup>15,16</sup>.



Esquema 7. Rearranjo intramolecular. Formação do pirazol a partir de oxadiazol.

Um outro exemplo, onde a reatividade dos 1,2,4-oxadiazóis pode ser estudada é na desprotonação do anel quando tem-se hidrogênio ligado na posição-5. A desprotonação leva a clivagem do heterociclo e a subsequente formação da aril-nitrila, do ânion e do ácido conjugado. Esta desprotonação é efetuada com a utilização de uma base, Esquema 8.



Esquema 8. Clivagem aniônica promovida por base do 3-aryl-1,2,4-oxadiazol.

## 2.2. Reatividade dos 1,2,4-oxadiazóis frente a reações fotoquímicas

Os oxadiazóis não somente sofrem a indução térmica, mas também a fotoquímica. A irradiação na região do ultravioleta de 1,2,4-oxadiazóis leva a formação de 1,3,4-oxadiazóis e/ou abertura da cadeia do composto. A contração e expansão do heterociclo, via formas tautoméricas (Figura 3), leva a formação do 1,3,4-oxadiazol. Por exemplo, a fotólise do 3-acetamino-1,2,4-oxadiazol envolve a excitação do grupo 5-fenil-oxadiazol cromóforo em um estado de singlete seguido pela quebra da ligação N-O e formação do novo oxadiazol<sup>10</sup>.

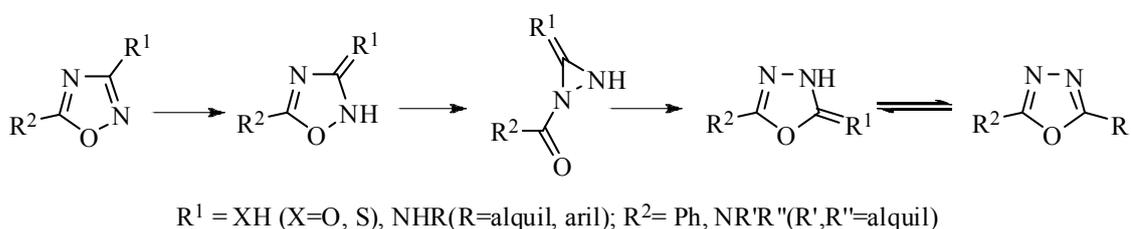
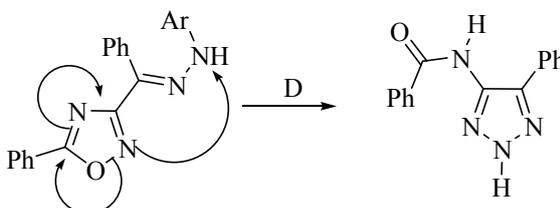


Figura 3. A contração e expansão do heterociclo via formas tautoméricas. Formação do 1,3,4-oxadiazol.

Os 1,2,4-oxadiazóis adequadamente substituídos com grupos contendo átomos com pares de elétrons livres capazes de se deslocar (N e O), submetem-se a rearranjos. Os derivados de arilhidrazina, como por exemplo, 3-benzoil-5-fenil-1,2,4-oxadiazol rearranjam-se quando submetidos a aquecimento, formando então uma 1,2,3-triazina substituída<sup>16</sup>, Esquema 9.

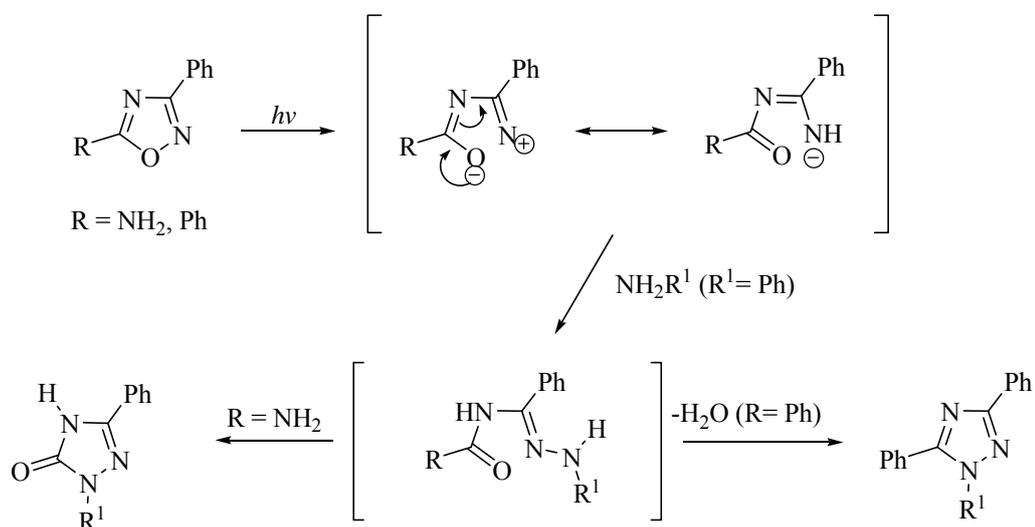


Esquema 9. Rearranjo de oxadiazol derivado de hidrazona formando triazina por aquecimento.

Rearranjos moleculares fotoinduzidos de ligações N-O em compostos heterociclos contendo cinco membros, podem fornecer uma interessante metodologia na síntese de novos compostos. Um exemplo particular, é a reação fotoquímica de 1,2,4-oxadiazol na qual pode

formar 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiodiazóis, indazol e benzimidazol, dependendo do nucleófilo adicionado e da possibilidade de heterociclização<sup>16,17</sup>.

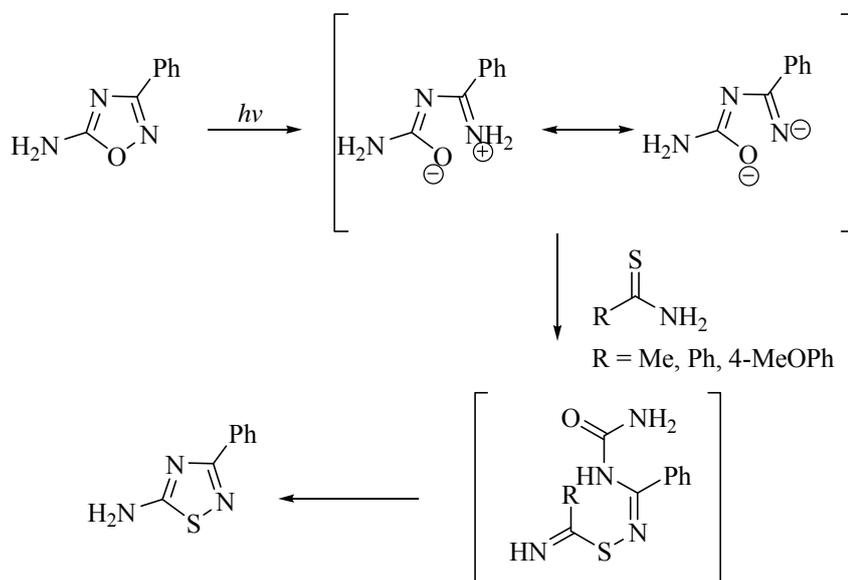
Quando o 1,2,4-oxadiazol-3,5-dissubstituído é irradiado na presença de aminas alifáticas primárias ocorre a formação de 1,2,4-triazol pelo ataque do nucleófilo (N externo). O primeiro passo desta fotoreação, considerada como uma fotólise heterolítica do anel na ligação N-O, resulta na formação de um intermediário *zwitteriônico*, como mostra o Esquema 10. Posteriormente, pode se observar a subsequente ligação N-N entre o nitrogênio eletrofílico do intermediário e o nitrogênio nucleofílico externo<sup>16</sup>.



Esquema 10. Reações fotoquímicas de 1,2,4-oxadiazóis com aminas primárias alifáticas obtendo 1,2,4-triazóis.

No trabalho realizado por Vivona e colaboradores<sup>16</sup>, os autores sintetizaram tiodiazóis a partir de reações fotoquímicas, onde através do uso de irradiação do 3-fenil-5-amino-1,2,4-oxadiazol na presença de tioamidas obtiveram o tiodiazol desejado, Esquema 11. Isto se deve ao fato, de tanto o nitrogênio quanto o enxofre, possuírem par de elétrons livres tornando-os bastante nucleofílicos. No entanto, o ataque foi efetuado pelo enxofre, visto que o par de elétrons deste átomo, ser ainda mais disponível que o par de elétrons do nitrogênio. Desta forma, durante a irradiação há a formação de um intermediário, onde o nitrogênio estará parcialmente positivo susceptível ao ataque do par de elétrons do enxofre da tioamida, levando a formação de um outro intermediário mais estável que o primeiro.

Subseqüentemente, ocorre a ciclização e o heterociclo com o enxofre substituindo o oxigênio é formado.



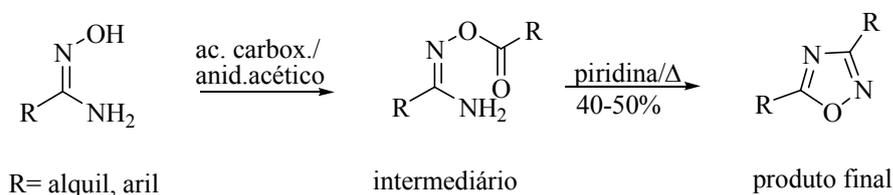
Esquema 11. Reação fotoquímica de 1,2,4-oxadiazóis com tioamida obtendo 1,2,4-tiodiazol.

### 2.3. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis através de reações de *O*-acilação de amidoximas seguido por ciclodesidratação.

Oxadiazóis considerados como bioésteres em drogas, tem ação agonistas muscarínicos, receptores agonistas benzodiazepinos e agentes adenorhinovirus. Além disso, os oxadiazóis são também usados como dipeptídeos miméticos e suas propriedades eletrostáticas e ligações de hidrogênio tem sido estudadas<sup>2-4</sup>. A síntese de 1,2,4-oxadiazóis usualmente envolve a ciclização do *O*-acilamidoxima em altas temperaturas, seja por fusão de compostos sólidos ou pela ebulição com solventes com alto ponto de ebulição, como o pentóxido de fósforo, oxicloreto de fósforo, anidrido acético.<sup>9-12</sup> No entanto, se o grupo amida, um nucleófilo fraco do *O*-acilamidoxima, for convertido em um ânion amida mais nucleofílico quando em presença de uma base forte como por exemplo NaH, a ciclização ocorre sob condições moderadas (0°C)<sup>10</sup>.

Liang e colaboradores<sup>17</sup> em uma pesquisa sobre síntese de oxadiazóis através de uma reação de *O*-acilação de amidoximas a partir de substratos com diferentes grupos funcionais, obtiveram estes compostos reagindo uma amidoxima com anidrido acético na presença do ácido acético, Esquema 12. A reação foi mediada por um reagente de acoplamento peptídico

em condições moderadas. Segundo os autores, a vantagem mais óbvia deste método comparado com os outros, é a possibilidade de usar vários ácidos carboxílicos. O método com anidrido simétrico, na qual também pode ser usado o ácido carboxílico como material de partida, não é muito bom do ponto de vista econômico, devido ao fato da dificuldade de se remover parte do ácido do meio reacional. O uso de refluxo de piridina torna o processo demorado e com mais de um passo reacional, o que não é conveniente para a síntese, além dos rendimentos serem consideravelmente baixos (40-50%). No entanto, esse método melhora a compatibilidade de vários grupos funcionais<sup>9,12</sup>.



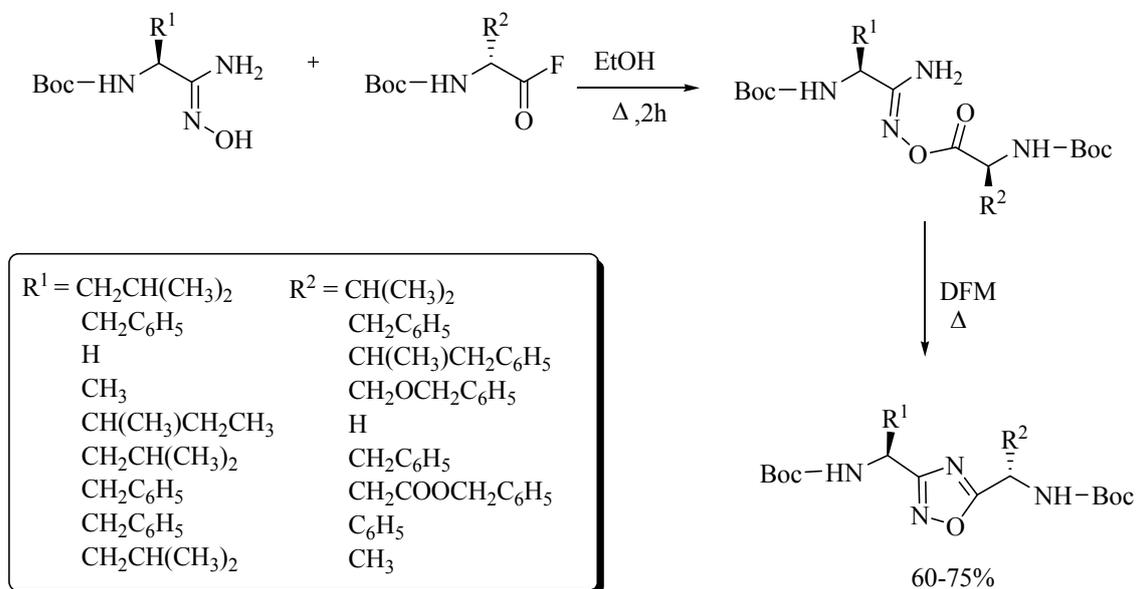
Esquema 12. Reação de *O*-acilação de amidoximas. Formação de intermediários e posteriores ciclizações.

Da mesma forma, o uso de heterociclos como blocos para substituintes ópticos em proteases é uma importante estratégia na pesquisa de inibidores da protease<sup>6,18</sup>. No esforço de desenvolver novos compostos quirais não proteínogênicos, que poderiam ser incorporados a peptídeos com relevante atividade biológica, Hamze e colaboradores<sup>18</sup> sintetizaram 1,2,4-oxadiazóis contendo grupos aminoácidos. Estes heterociclos possuem grande facilidade na incorporação de blocos sintéticos.

Uma interessante característica dos oxadiazóis é possível participação em ligações de hidrogênio (como aceptor) com o objetivo de interagir no sítio ativo na protease. Estes compostos são preparados a partir de diácidos (derivados do aspartil e glutamyl). Vários exemplos do 1,2,4-oxadiazol derivado do aspartil podem ser encontrados na literatura<sup>18</sup>. Estes compostos são formados através de reações com aminoácidos fenólicos, alaninas análogas ou ainda a partir de amidoxima e ácidos carboxílico.

Da mesma forma, Sureshbabu e colaboradores<sup>6</sup> com o intuito de utilizar oxadiazóis peptídeos miméticos como bloco ligante na preparação de oligopeptídeos miméticos, promoveram a síntese de uma nova classe de 1,2,4-oxadiazol ligado ortogonalmente a um grupo aminoácido protegido dipeptídeos mimético. Para a síntese dos oxadiazóis os autores

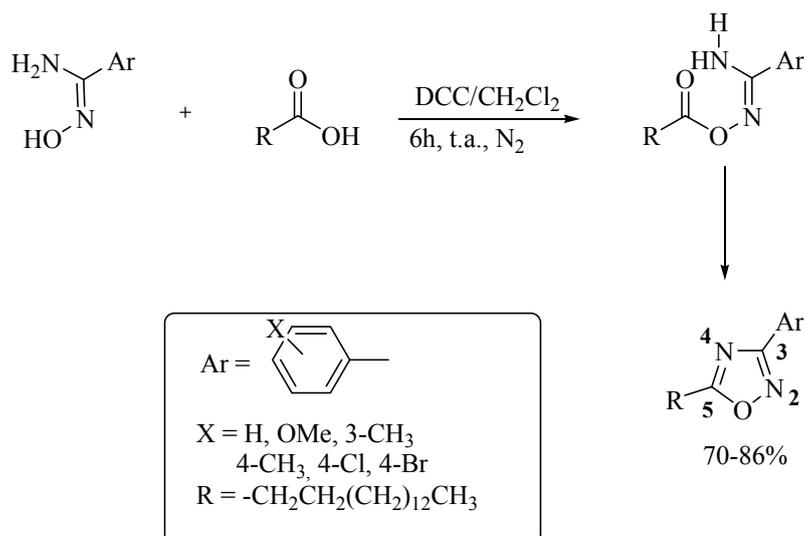
reagiram uma amidoxima com grupo Boc-aminoácido com ácido succínico/glutárico em refluxo de dimetilformamida (DFM). Uma reação similar pode ser empregada na formação de 1,2,4-oxadiazol contendo grupo  $\beta$ -aminoácido, Esquema 13.



Esquema 13. Síntese de 1,2,4-oxadiazol dipeptídeo mimético.

Piccionello e colaboradores<sup>15</sup> em recente trabalho realizaram a síntese de 1,2,4-oxadiazóis através do rearranjo ANRORC. Este consiste na adição nucleofílica seguido por abertura e fechamento do anel, e representa uma grande e versátil estratégia sintética para a preparação destes compostos. Estas reações são bem documentadas para a síntese de azidas. No entanto, são muito raras no caso de heterociclo de cinco membros<sup>15</sup>.

Uma pesquisa realizada por Bezerra e colaboradores<sup>19</sup> revelou que vários oxadiazóis contendo hidrocarbonetos de cadeia longa na posição-5 do anel, conferem uma diversificada atividade biológica. Desta forma os autores buscaram empreender a síntese de 1,2,4-oxadiazóis com 15 carbonos na posição-5 do heterociclo, Esquema 14. Os autores também geraram novos heterociclos, considerados isoésteres do ácido palmítico, que mostrou possuir propriedades farmacológicas interessantes.



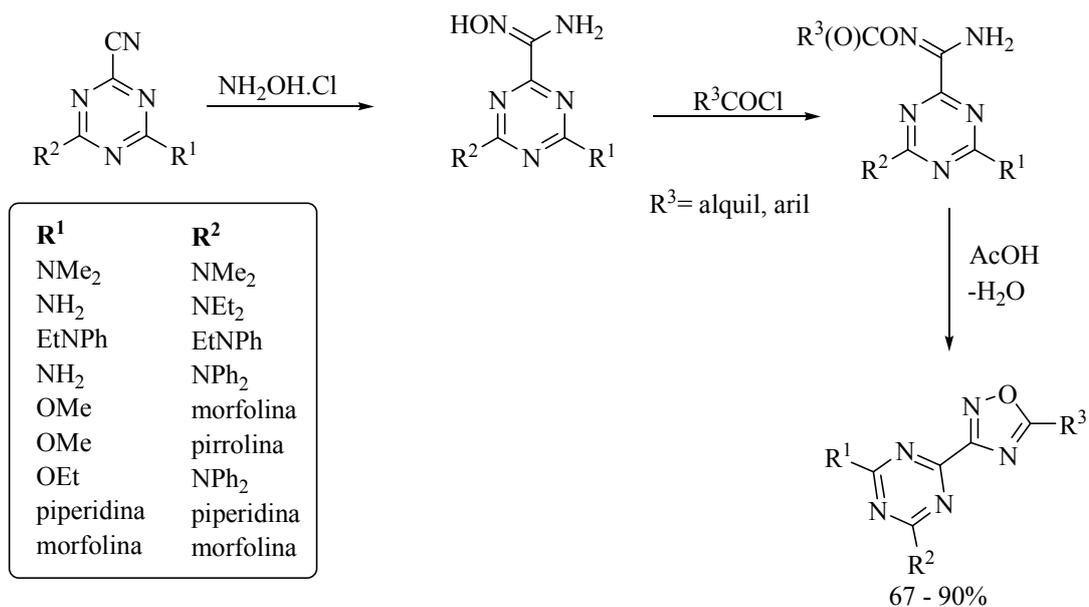
Esquema 14. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis através de ácidos carboxílicos de cadeia longa.

Os oxadiazóis com funções propil e isopropil no Carbono-5, ainda mostraram atividade antiinflamatória semelhante a da aspirina e do ibuprofen, Figura 4. Além disso, testes sobre a atividade antitumoral dos oxadiazóis, mostraram que estes heterociclos inibem o crescimento do carcinoma celular em 75%.



Figura 4. Compostos com atividade antiinflamatória semelhante a dos oxadiazóis.

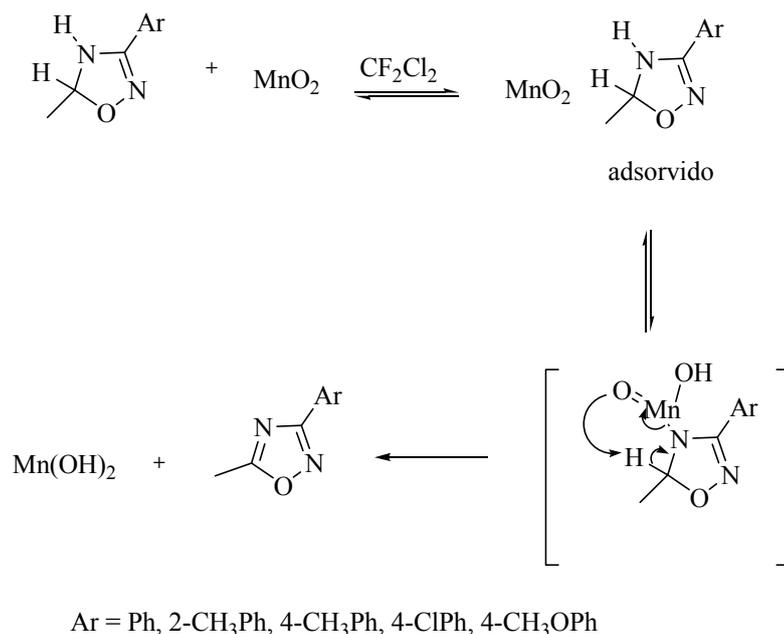
A síntese de 1,2,4-oxadiazóis triazinas é interessante dado a variedade na atividade biológica que este heterociclo podem apresentar. Neste contexto, Chesnyuk e colaboradores<sup>20</sup> prepararam heterociclos ao reagirem triazinas contendo o grupo nitrila com hidroxilamina em etanol/água, Esquema 15. A intenção dos autores foi sintetizar oxadiazóis contendo triazinas em sua molécula, bem como comprovar a reatividade do grupo hidroxila em amidoxima aromáticas.



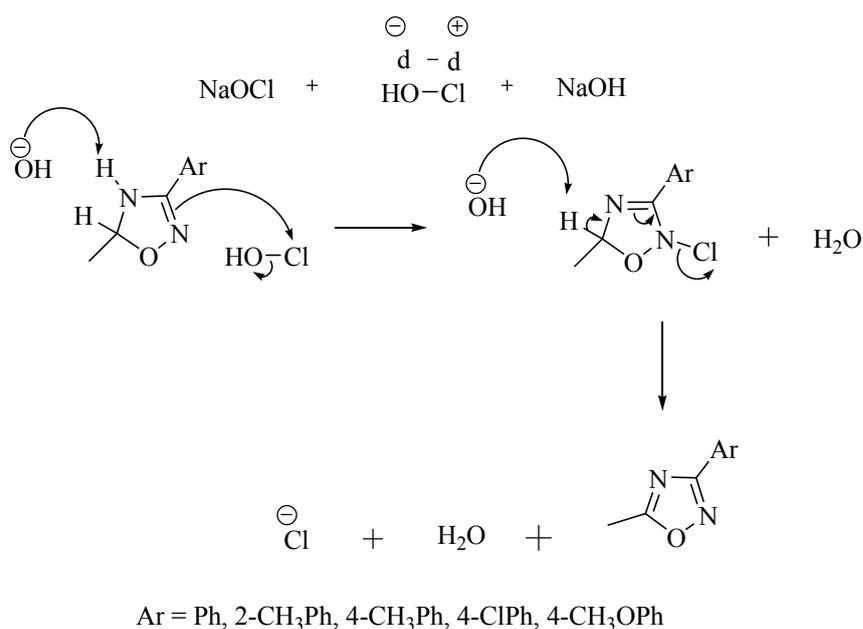
Esquema 15. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis triazinas.

#### 2.4. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis via oxidação de diidro-1,2,4-oxadiazol.

A oxidação é um outro método de sintetizar oxadiazóis. Por exemplo, a oxidação individual de 3-aryl-5-(*n*-propil)-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazóis usando MnO<sub>2</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou hipoclorito de sódio em THF/H<sub>2</sub>O fornece 3-aryl-5-propil-1,2,4-oxadiazóis em bons rendimentos, Esquema 16 e 17. Estes compostos foram avaliados quanto a sua atividade antiinflamatória<sup>21</sup>.



Esquema 16. Reação de obtenção de 1,2,4-oxadiazóis através de uma oxidação com MnO<sub>2</sub>.



Esquema 17. Obtenção de oxadiazóis através de uma reação de oxidação via NaOCl.

O composto 5-etil-3-(*m*-toluil)-1,2,4-oxadiazol apresentou melhor atividade antiinflamatória. A atividade preliminar antimicrobial testada com 3-aryl-5-(*n*-propil)-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol, também mostrou atividade contra microorganismos. No entanto, os compostos 5-(*n*-Propil)-3-(*m*-toluil)-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol e 3-(*p*-anisil)-5-(*n*-propil)-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol mostraram ação mais efetiva contra *stafilococcus aureus*, *mycobacterium smegmatis* e *cândida albicans*<sup>21</sup>.

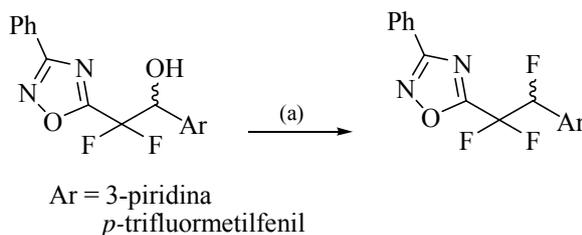
Uma pesquisa em torno de heterociclos contendo halogênios, particularmente flúor, tem atraído grande atenção na área de teste biológico. Dentre os heterociclos que apresentam grande potencial biológico está os oxadiazóis polihalogenados substituídos.

Karthikeyan e colaboradores<sup>21</sup> buscaram em seu trabalho a incorporação do flúor no oxadiazol com o intuito de alterar o curso reacional, bem como modificar a atividade biológica dos mesmos. Além disso, a introdução do flúor ou grupo CF<sub>3</sub> em moléculas orgânicas, em grande parte, melhora as propriedades farmacológicas em comparação com os compostos não fluorados análogos<sup>13,21</sup>.

A incorporação do flúor pode levar ao aumento da solubilidade lipídica reforçando a absorção e o transporte de drogas em organismos vivos. A substituição do hidrogênio ou do grupo hidróxila por flúor é uma estratégia muito usada no desenvolvimento de drogas com funções biológicas alteradas. Pelo fato do flúor, mesmo sendo um átomo maior que o hidrogênio, exercer um impedimento estérico pequeno em sítios receptores<sup>22</sup>.

Em uma outra pesquisa realizada por Medebielle e colaboradores<sup>22</sup>, os autores provaram que oxadiazóis contendo flúor, mostraram ser um potente inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI), embora não tenha sido aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para ser usado no tratamento da síndrome de deficiência imunológica adquirida (AIDS)<sup>21,22</sup>.

Medebielle e colaboradores<sup>22</sup> em suas pesquisas em síntese buscaram uma seletiva incorporação do substituinte flúor na estrutura de um composto análogo no intuito de determinar o impacto de tais substituições na atividade biológica dos mesmos. Os autores sintetizaram compostos análogos contendo CF<sub>2</sub>YAr. Tais moléculas foram testadas em ratos e pode-se observar que alguns compostos fluorados apresentaram interessante atividade biológica, Esquema 18.



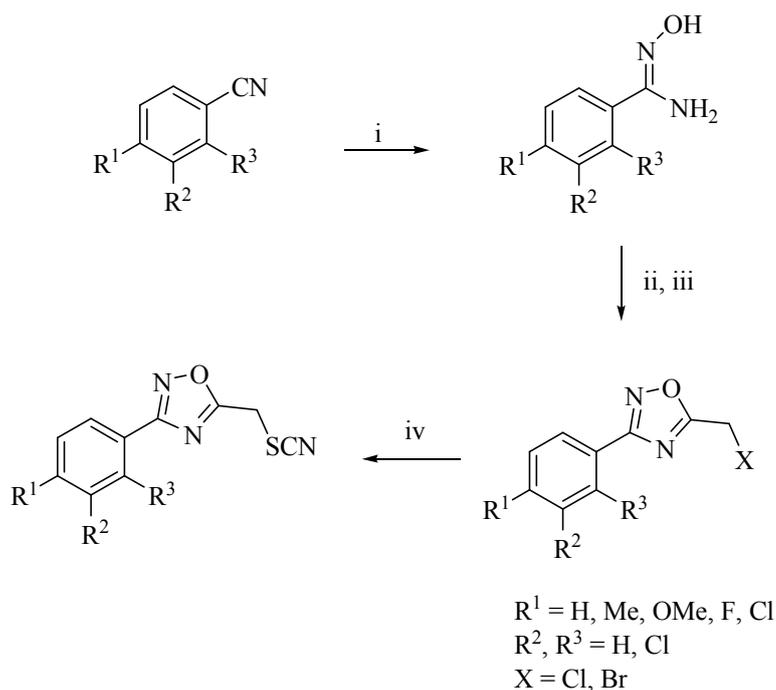
(a) Et<sub>2</sub>N-SF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C depois t.a.

Esquema 18. Substituição do grupo hidroxila pelo grupo flúor.

A atividade biológica dos compostos contendo flúor foi comparada com o análogo substituído com hidrogênio, levando a conclusão que compostos fluorados são responsáveis por um aumento na atividade. O átomo de flúor pode aumentar a lipofilicidade do benzoxazol adjacente, aumentando assim a ligação do centro lipofílico do sítio da enzima transcriptase reversa<sup>22-24,26</sup>.

Cottrell e colaboradores<sup>25</sup> abordaram a *Leshmaniose* e a *trypanossomíase africana*, ambas transmitidas por doenças vetores causadas por protozoários. Dependendo da espécie leishmania causadora, pode-se ter um espectro de doenças variando de infecções cutâneas à manifestações viscerais com até mesmo risco de vida. Os parasitas *trypanossomo brucei rhondesiense* e *trypanossomo brucei gambiense* dão origem a infecções graves e crônicas no sistema nervoso central, que são em último momento fatais se não tratadas<sup>25</sup>. Desta forma, os autores buscaram sintetizar uma série de 5-tiocianatometil e 5-alkil-3-aryl-1,2,4-oxadiazol e avaliaram a atividade destes compostos contra a cinetoplastida parasita.

A formação do heterociclo 1,2,4-oxadiazol foi acompanhada através da reação de benzamidoxima com acilante, Esquema 19. O grupo tiocianato foi inserido através da reação do 5-halometil-1,2,4-oxadiazol com tiocianato de amônio.



- (i) cloridrato de hidroxilamina, etanol;  
(ii) haleto de haloacetila,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetona;  
(iii) tolueno e refluxo;  
(iv) tiocianato de amônio, DMF

Esquema 19. Reagentes e condições empregadas para a síntese de derivados 5-tiocianatometil e 5-alkil-3-aryl-1,2,4-oxadiazóis.

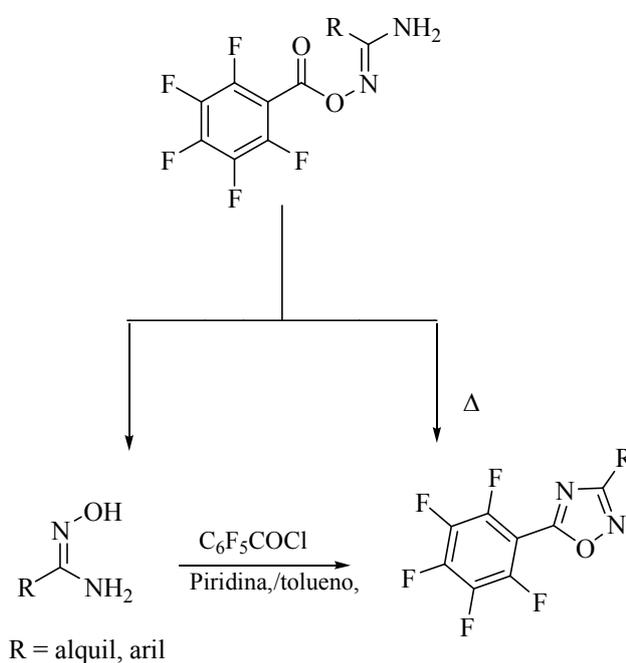
Os compostos contendo o grupo tiocianato apresentaram baixa atividade contra *leishmania donovani* e *trypansomoma brucei*. No entanto, o 3-(4-clorofenil)-5-(tiocianatometil)-1,2,4-oxadiazol mostrou uma certa seletividade ao parasita *L. donovani axenic amastigote*, a células de câncer de próstata.

Os 1,3,4-oxadiazóis, 1,2,4-triazóis, benzimidazóis, benzitiazóis, benzotiodiazóis e vários outros heterociclos base em polímeros, são vastamente investigados como material emissor de luz LEDs. Estes compostos, sob a forma de filmes orgânicos, podem atuar como dispositivos eletroluminescentes. A pesquisa em torno desse assunto tem atraído muita atenção devido a potencial aplicação, em larga escala, de diodo de emissão de luz (*LEDs*)<sup>17,18</sup>. Neste contexto, Taguchi e colaboradores<sup>27</sup> em seu trabalho discutiram a importância dos 1,2,4-oxadiazóis como material transportador de elétrons (*ETM*) e ressalta a necessidade da presença do flúor para melhorar a estabilidade e a capacidade de transportar elétrons.

Consideráveis progressos foram alcançados por Buscemi e colaboradores<sup>28,29</sup> usando materiais com baixo peso molecular, bem como polímeros na síntese de 1,2,4-oxadiazóis com

propriedades eletroluminescentes. Os autores exploraram a possibilidade de funcionalizar o núcleo da molécula oxadiazólica com flúor, na intenção de obter a primeira geração de moléculas STARBURST (moléculas que ao serem quebradas emitem luz) como potencial material luminoso, além de testar a reatividade dos 1,2,4-oxadiazóis e seus derivados fluorados<sup>29</sup>.

Apesar de um número vasto de azóis, particularmente os 1,3,4-oxadiazóis, serem usados como materiais eletroluminescentes, somente um exemplo do uso de 1,2,4-oxadiazol como dispositivos luminescente orgânicos foi reportado, Esquema 20.



Esquema 20. Síntese de moléculas STARBURST.

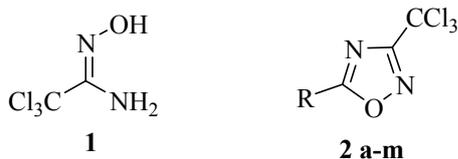
### III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentada a numeração e nomenclatura do reagente tricloroacetoamidoxima, seguido dos respectivos compostos heterociclos 5-alkil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis. Posteriormente serão mostradas e discutidas as condições de reação para a síntese dos compostos, propostas de mecanismos envolvidos na sua formação, rendimentos obtidos e técnicas de caracterização/elucidação das estruturas. Finalmente, os resultados serão apresentados em forma de Tabelas e Esquemas.

#### 1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos 1 e 2a-m

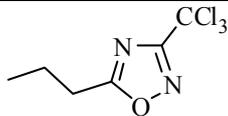
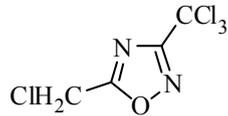
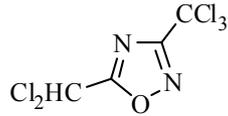
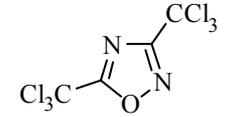
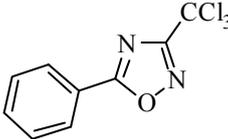
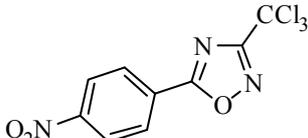
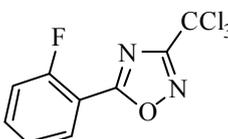
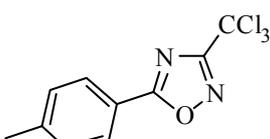
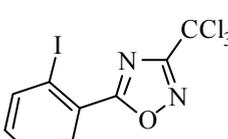
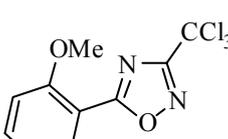
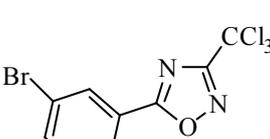
A designação das estruturas foi feita utilizando um método numérico e quando necessário um método alfabético. A numeração dos compostos foi feita de maneira arbitrária, onde o reagente tricloroacetoamidoxima foi designada com o número um (**1**) e, os compostos heterociclos 3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis com o número dois (**2**). Este último, ainda foi designado com uma nomenclatura alfabética (**a-m**), conforme substituinte na posição-5 oriundo do agente acilante. Por sua vez, a nomenclatura adotada foi com base no *Chemical Abstracts*. Tabela 1.

Tabela 1. Numeração e Nomenclatura dos compostos **1**, **2a-m**.



Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>1</b>		Tricloroacetoamidoxima
<b>2a</b>		3-triclorometil-5-metil-1,2,4-oxadiazol
<b>2b</b>		3-triclorometil-5-etil-1,2,4-oxadiazol

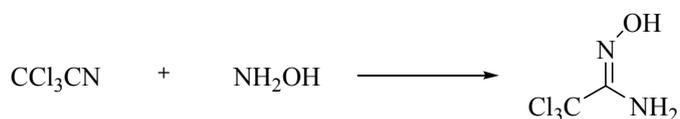
Tabela 1. Numeração e Nomenclatura dos compostos **1**, **2a-m**. (continuação)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>2c</b>		3-triclorometil-5-propil-1,2,4-oxadiazol
<b>2d</b>		3-triclorometil-5-clorometil-1,2,4-oxadiazol
<b>2e</b>		3-triclorometil-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazol
<b>2f</b>		3,5-triclorometil-1,2,4-oxadiazol
<b>2g</b>		3-triclorometil-5-fenil-1,2,4-oxadiazol
<b>2h</b>		3-triclorometil-5-[4-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol
<b>2i</b>		3-triclorometil-5-[2-fluorfenil]-1,2,4-oxadiazol
<b>2j</b>		3-triclorometil-5-toluil-1,2,4-oxadiazol
<b>2k</b>		3-triclorometil-5-[2-iodofenil]-1,2,4-oxadiazol
<b>2l</b>		3-triclorometil-5-[2-metoxifenil]-1,2,4-oxadiazol
<b>2m</b>		5-[3-bromofenil]-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol

## 2. Síntese e Caracterização dos compostos 1 e 2a-m

### 2.1. Síntese da tricloroacetoamidoxima 1.

A metodologia utilizada para a síntese de amidoxima partiu de uma metodologia análoga para síntese de oximas<sup>30</sup>. A preparação de amidoxima envolve uma reação entre a tricloroacetoneitrila e hidroxilamina, Esquema 21. Para a otimização da técnica foram testados vários solventes (etanol, éter etílico, THF, etanol/água (75:15) e água); tempo de reação (20-24 horas); temperatura de reação (25-78<sup>0</sup>C). Também foi testado reações com hidrato de hidroxilamina (NH<sub>2</sub>OH.H<sub>2</sub>O) e com cloridrato de hidroxilamina (NH<sub>2</sub>OH.HCl).



Esquema 21. Síntese de tricloroacetoamidoxima 1

Para definir qual o melhor procedimento experimental para a síntese da tricloroacetoamidoxima 1, foram testadas várias condições reacionais (Tabela 2) com modificações sistemáticas nas variáveis: solvente, variação na relação-molar entre reagentes, meio reacional (ácido ou básico), temperatura e tempo de reação, além do fato da hidroxilamina estar na forma hidrato ou cloridrato. Assim, conforme dados da Tabela 2, foi observado que: (i) a tricloroacetoamidoxima 1 sintetizada usando o dobro de hidroxilamina hidratada mostrou melhor rendimento (88%) no solvente THF, temperatura ambiente, sem uso de catalisadores ácido ou básico; (ii) as reações a partir do cloridrato de hidroxilamina foram efetuadas com etanol, etanol/água, e apenas com água. Quando se utilizou etanol o produto obtido apresentou rendimento muito baixo. Quando foi utilizada a mistura etanol/água não foi observada a formação do produto. No entanto, quando se utilizou apenas água, a formação do produto pôde ser observada quase que instantaneamente, visto que a amidoxima não é solúvel em água e pode até ser separada (com alguma perda) por filtração. O tempo reacional foi estabelecido em 20 horas, uma vez que, os rendimentos não variaram significativamente quanto comparados com o tempo de 24 horas. Entretanto, a reação é quase que instantânea e o produto poderia ser obtido em duas ou três horas a temperatura ambiente. Entanto, o rendimento seria menor. Assim, com este procedimento ocorre reação de baixo custo e que

fornece produtos com ótimos rendimentos, principalmente quando comparados aos resultados fornecidos pela literatura, onde o composto tricloroacetoamidoxima foi preparado a partir de hidroxilamina e nitrila, com rendimento de 64% sob refluxo de etanol num tempo de reação de 24 horas.<sup>14</sup>

Tabela 2. Condições reacionais testadas para obtenção de tricloroacetoamidoxima 1

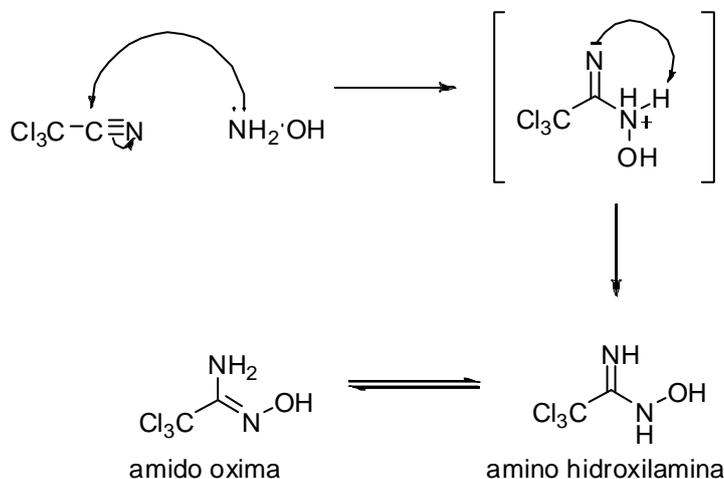
Hidroxilamina	Solvente	Relação molar (CCl <sub>3</sub> CN:NH <sub>2</sub> OH)	Base/ ácido	T(°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
Cloridrato	Etanol	1:1:0,5	KOH	25	22	63
Cloridrato	Etanol	1:1:1	KOH	30	24	19
Cloridrato	Etanol	1:1:0,5	piridina	78	20	10
Cloridrato	Etanol	1:4:4	NaOH	78	24	-
Cloridrato	Etanol	1:1:0,5	NaOH	25	20	41
Cloridrato	Etanol/H <sub>2</sub> O	1:2:2	NaOH	25	20	15
Cloridrato	H <sub>2</sub> O	1:2:2	NaOH	25	20	99
hidrato	Éter	1:1,1	-	25	20	17
hidrato	Éter	1:1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	25	24	26
hidrato	THF	1:2	-	25	20	88

### 2.1.1. Proposta de mecanismo da Reação para obtenção da tricloroacetoamidoxima 1

O mecanismo de formação da tricloroacetoamidoxima é um mecanismo clássico e envolve uma reação de adição nucleofílica, demonstrado no Esquema 22. O mecanismo começa com o ataque inicial do nitrogênio nucleofílico da hidroxilamina ao carbono eletrofílico do grupo nitrila do composto tricloroacetoneitrila, com deslocalização eletrônica dos elétrons da ligação- $\pi$  do carbono-sp na direção do nitrogênio e formação de um intermediário iônico não estável.

O ataque preferencial do nitrogênio da hidroxilamina, quando comparado com o oxigênio deste composto, envolve provavelmente características demonstradas pelos orbitais de fronteira e que apontam uma melhor interação entre o HOMO do nitrogênio e o LUMO do carbono do grupo nitrila<sup>31</sup>, mas principalmente pelo fato do nitrogênio ser mais nucleofílico que o oxigênio. A seguir, ocorre a formação de um intermediário do tipo “amino

hidroxilamina” conforme propõe alguns pesquisadores<sup>13</sup> que sofrendo tautomerismo, pode levar a forma tautomérica do tipo “amido oxima”.



Esquema 22. Mecanismo proposto para a formação de tricloroacetoamidoxima 1.

### 2.1.2. Caracterização da tricloroacetoamidoxima 1

A estrutura da tricloroacetoamidoxima 1, analisada por difração de raios-X em um sistema ortorrômbico, mostrou duas moléculas independentes na unidade assimétrica.

Em geral a tricloroacetoamidoxima 1, como mostrada anteriormente, pode ser representado por duas formas tautoméricas<sup>13</sup>, do tipo “amido oxima” (IA) e “amino hidroxilamina” (IB), como mostrado na Figura 5.

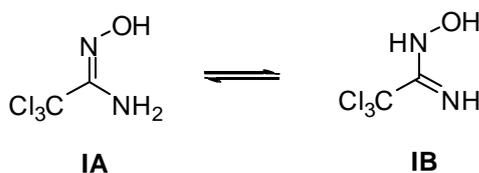


Figura 5. Formas isoméricas de tricloroacetoamidoxima 1.

Comparando estas estruturas tautoméricas com a estrutura cristalina do composto mostrado na Figura 6, observa-se um comprimento de ligação entre N(12)-C1 de 1.275(4)Å e entre N(14)-C3 de 1.279(4) Å. Este comprimento de ligação é típica de ligação dupla entre carbono-nitrogênio. Também pode ser observado que, o comprimento de ligação entre C(1)-N(11) é de 1.330(4) Å e entre N(13)-C(3) é de 1.336(5) Å, o que corresponde a uma ligação simples entre carbono-nitrogênio. Assim, os resultados apontam para a estrutura tautomérica IA da Figura 5.

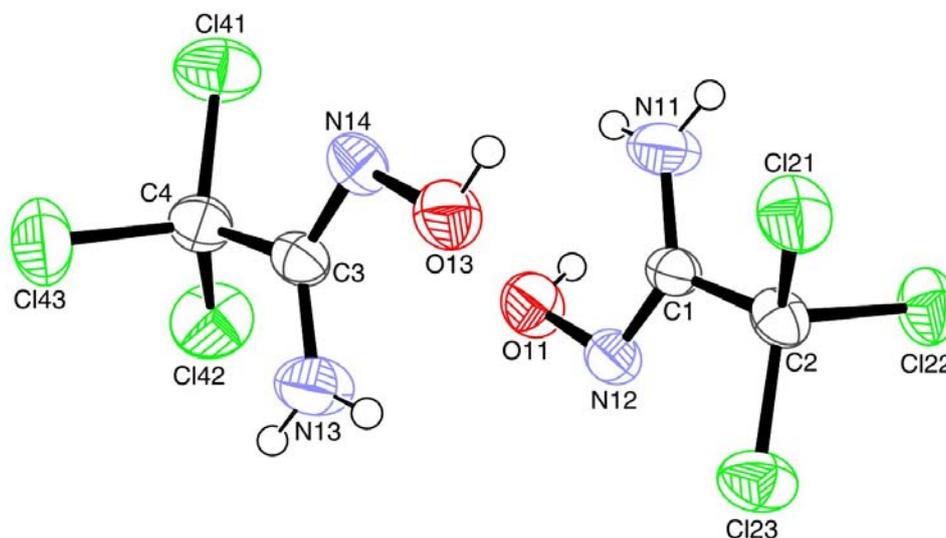


Figura 6. Estrutura cristalina do composto tricloroacetoamidoxima **1**. Os deslocamentos elipsóides são desenhados em níveis de 50% de probabilidade. Os átomos de H são representados por círculos de raio arbitrário

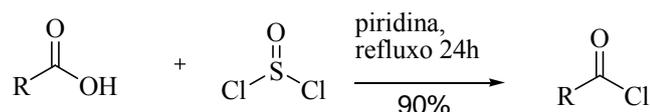
Além disso, cada molécula revelou ser essencialmente planar desconsiderando os átomos de hidrogênio e cloro, com desvios r.m.s a partir do plano. A planaridade destas moléculas pode ser confirmada pelos ângulos de torção O(11)-N(12)-C(1)-N(11) de  $-2.1(5)^\circ$ , O(11)-N(12)-C(1)-C(2) de  $-174.78^\circ$ , O(13)-N(14)-C(3)-N(13) de  $2.1(5)^\circ$  e O(13)-N(14)-C(3)-C(4) de  $175.0(3)^\circ$ .

A estrutura cristalina é estabelecida pela ligação de hidrogênio determinada pelo tipo de empacotamento cristalino (Anexo 3). A molécula da estrutura **1** mostra ligações de hidrogênio intramolecular N(11)-H(11B)...Cl(21) e N(13)-H(13b)...Cl(42) com distância interatômica de 2.988(4) e 2.986(4) Å para N(11)...Cl(21) e N(13)...Cl(42), respectivamente, gerando um *pseudo*-anel de cinco membros em cada interação. As interações intermoleculares O(11)-H(11)...N(13) ( $-x + 1, y-1/2, -z+1/1$ ) e N(13)-H(13A)...O(11) ( $-x+1,y+1/2,-z+1/2$ ) mostraram que os átomos O(11) e N(13) atuam como doador e receptor de prótons com distância interatômica de 3.102(4) e 3.102(4) Å para O(11)...N(13) e N(13)...O(11), respectivamente. A presença de ligações de hidrogênio intermolecular O(13)-H(13)...N(12) e O(13)-H(13)...Cl(23) ( $x+1,y,z$ ) com distância interatômica de 2.784(4) e 3.603(3) Å para O(13)...N(12) e O(13)...Cl(23), respectivamente, gerando novamente um *pseudo*-anel de cinco membros entre duas moléculas. Outras ligações de hidrogênio são N(11)-H(11A)...O(13) com

distâncias interatômica de 3.031(4) Å para N(11)···O(13) mostram a formação da cadeia infinita ao longo do plano *ac* junto com outras interações. Estas distâncias interatômicas mostraram ser menores que os raios de *Van der Waals* de átomos doadores e aceptores (D···A) de prótons envolvidos na interação<sup>32,33</sup>.

## 2.2. Síntese de cloretos de ácidos.

Os acilantes precursores dos derivados 3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis **2a-m** foram adquiridos comercialmente (cloretos de arila – precursores dos compostos **2g-m**) ou sintetizados em nossos laboratórios (cloretos de acila – precursores dos compostos **2a-f**) através de uma reação entre o respectivo ácido carboxílico com cloreto de tionila comercial, sob catálise básica (piridina), conforme descrito na parte experimental e mostrada abaixo no Esquema 23.



R = Me (**a**); Et (**b**); Pr (**c**); CH<sub>2</sub>Cl (**d**); CHCl<sub>2</sub> (**e**); CCl<sub>3</sub> (**f**)

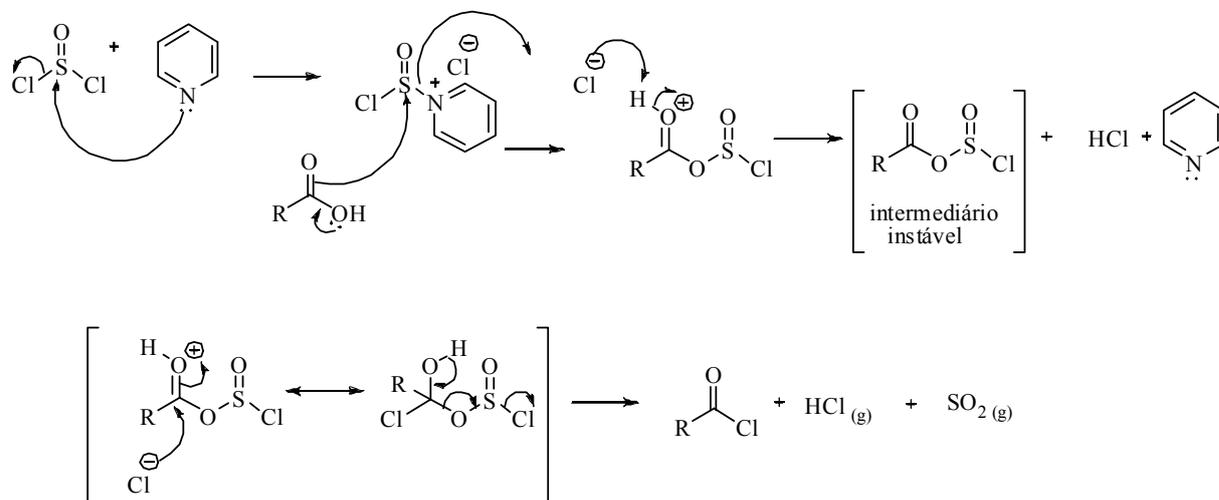
Esquema 23. Síntese de cloretos derivados de ácidos carboxílicos

### 2.2.1. Proposta de mecanismo de reação de formação dos cloretos de ácido<sup>34</sup>

A formação dos cloretos de ácidos depende da transformação da hidroxila, em um bom grupo de saída. Geralmente, isto pode ser conseguido com a protonação do grupo OH através de um ácido forte, que favorece a saída do grupo hidroxila na forma de água. Por outro lado, o cloreto de tionila é amplamente empregado por reagir com ácido carboxílico para formar o cloreto de ácido, sem a formação de compostos secundários ou que necessitem ser isolados, uma vez que se formam compostos gasosos SO<sub>2</sub> e HCl que são liberados durante a reação.

A reação de formação do acilante começa com o ataque da base conjugada de ácido carboxílico ao enxofre eletrofílico do cloreto de tionila, formando um intermediário instável e altamente eletrofílico. A protonação do intermediário instável fornece um eletrófilo poderoso o bastante para reagir até mesmo com um nucleófilo fraco como o cloreto. Do intermediário tetraédrico resulta a formação do cloreto de ácido, dióxido de enxofre e ácido clorídrico. Esta

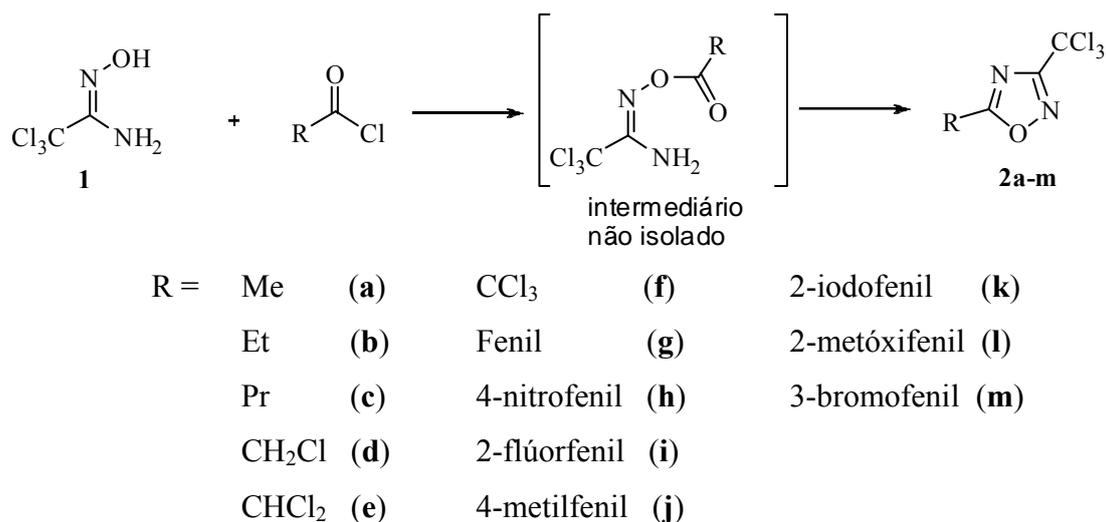
etapa da reação é irreversível, visto que tanto o dióxido de enxofre quanto o ácido clorídrico são eliminados sob a forma de gás do meio reacional. Esquema 24



Esquema 24. Mecanismo proposto para a formação de cloretos derivados de ácidos carboxílicos

### 2.3. Síntese dos 5-alkuil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis 2a-m.

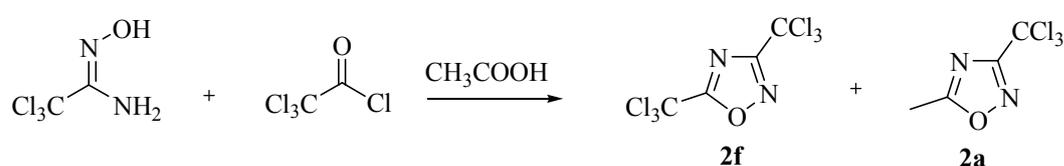
Os compostos 5-alkuil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis **2a-m** foram preparados através de uma reação de *O*-acilação de tricloroacetoamidoxima **1** seguido por uma ciclodesidratação, conforme mostrado no Esquema 25.



Esquema 25. Reação de obtenção de derivados 3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis **2a-m**.

Para as reações de *O*-acilação foram testadas algumas condições para determinar qual o melhor procedimento para a obtenção dos compostos **2a-m**, conforme mostrado na Tabela 3. Para determinação da melhor condição de reação foi efetuada a reação para obtenção do composto **2f** (3,5-triclorometil-1,2,4-oxadiazol), visto que de todos os cloretos para a formação do oxadiazóis este ser o mais reativo e deste modo, a melhor condição seria aplicada a todos os demais acilantes, além disso o 3,5-triclorometil-1,2,4-oxadiazol foi o primeiro composto dessa classe a ser descrito na literatura<sup>7</sup> e desta forma sua identificação poderia ser feita através de dados comparativos. Inicialmente, a reação foi testada sem o uso de solvente e a temperatura ambiente. Em 2 horas de reação o material de partida foi totalmente convertido em uma substância marrom, evidenciando perda de produto e formação de um polímero indesejado. Também foi testado o uso de solvente de baixo ponto de ebulição (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, éter etílico e THF) e adição em banho de gelo. Após 15 minutos do final da adição, a reação foi mantida a temperatura ambiente e acompanhada por CCD (cromatografia em camada delgada) usando como eluente hexano/acetato de etila (3:1). Após 20 horas de reação ainda se observava a presença de material de partida e, com o isolamento da reação os

rendimentos mostraram-se baixos. Quando a temperatura foi elevada para 30°C, não foi observada qualquer modificação significativa no quadro reacional. Buscando-se aumentar a temperatura de reação, se utilizou THF para elevar a temperatura até 60°C e tolueno para a temperatura chegar a 80°C. Entretanto, ainda foi observada a presença de material de partida na reação. Na busca de temperaturas reacionais mais elevadas, foram testados outros solventes. Entre eles, o ácido acético que, no entanto, levou a formação de dois produtos de ciclização, identificados como derivado do acilante e do ácido acético (presença do grupo metil na posição-5 do heterociclo) Esquema 26.



Esquema 26. Teste para a obtenção de 1,2,4-oxadiazol. Formação do subproduto **2a**

Tabela 3. Condições reacionais testadas para a obtenção dos compostos **2a-m**.

Composto	Solvente	Temperatura (°C)	Rend. (%)
<b>2f</b>	-	25	- <sup>a</sup>
<b>2f</b>	Éter etílico	25	- <sup>a</sup>
<b>2f</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	20
<b>2f</b>	CHCl <sub>3</sub>	30	11
<b>2f</b>	THF	60	40
<b>2f</b>	Tolueno	80	60
<b>2f</b>	AcOH	110	- <sup>b</sup>
<b>2f</b>	Tolueno	110	90

<sup>a</sup> sem formação de produto; <sup>b</sup> formação de subproduto

Novamente foi usado o tolueno, mas na sua temperatura de refluxo (110°C). Este solvente apesar de não ser facilmente removido em evaporador rotativo devido seu alto ponto de ebulição, não interferiu na formação dos produtos desejados e levou aos melhores rendimentos. Além das variáveis solventes e temperatura de reação, também foi feito um estudo de tempo de reação e quantidades molares dos reagentes. Assim, os melhores rendimentos foram obtidos em 20 horas de reação (monitorado por CCD) e usando um excesso de 50% de acilante com relação a tricloroacetoamidoxima **1**. Determinada as

melhores condições de reação para a síntese do composto **2f**, esta foi aplicada aos demais compostos levando a reações com bons rendimentos, conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 4. Rendimentos e aspecto físico dos 5-alkuil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis **2a-m**.

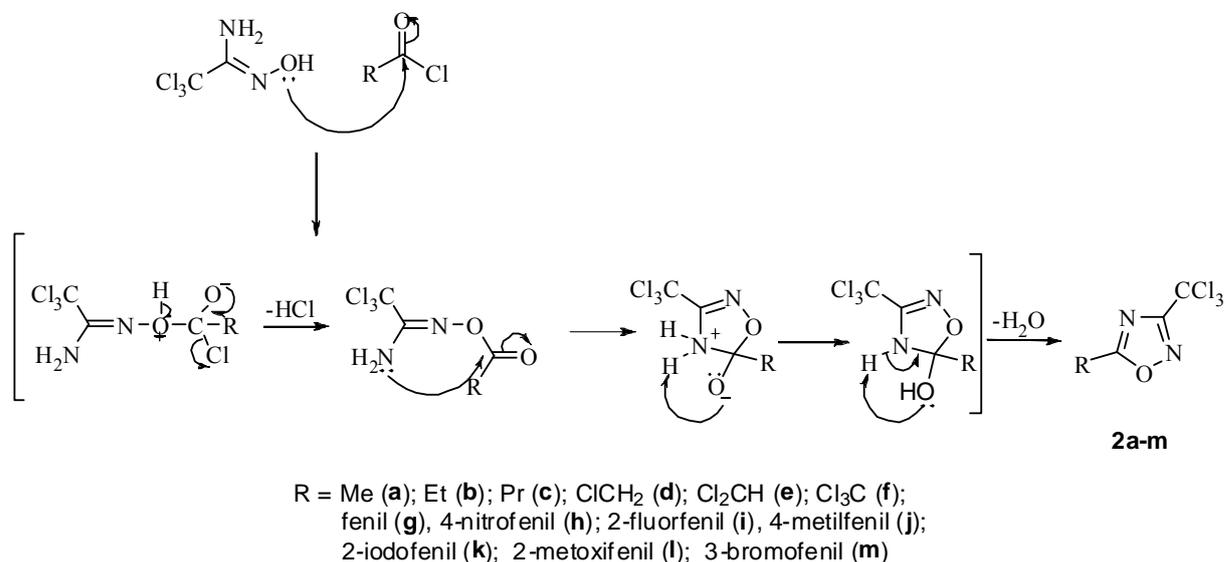
Composto	Rend. (%)	Características físicas	p.f. (°C)	p.f. <sup>a</sup> (°C)
<b>2a</b>	61	Sólido cristalino	55	55
<b>2b</b>	60	Óleo amarelado	Óleo	-
<b>2c</b>	74	Óleo amarelado	Óleo	-
<b>2d</b>	88	Sólido amarelado	245	242
<b>2e</b>	90	Sólido amarelado	249	253
<b>2f</b>	90	Sólido amarelado	240	248
<b>2g</b>	70	Sólido branco	72	70
<b>2h</b>	64	Sólido branco	110	-
<b>2i</b>	78	Sólido branco	53	-
<b>2j</b>	90	Sólido branco	163	-
<b>2k</b>	85	Sólido branco	115	-
<b>2l</b>	80	Sólido branco	164	-
<b>2m</b>	74	Sólido branco	185	-

<sup>a</sup> Dados da literatura [Ref. 7-8]

### 2.3.1. Proposta de mecanismo de formação dos compostos 5-alkuil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis **2a-m**.

O mecanismo segue o modelo clássico de adição/eliminação característicos de compostos carbonílico<sup>34</sup>. Primeiramente, ocorre a adição nucleofílica do oxigênio da tricloroacetoamidoxima **1** ao carbono carbonílico do acilante, para a formação do intermediário tetraédrico, que rapidamente elimina um átomo de cloro com a regeneração da dupla ligação carbonílica. A seguir ocorre uma adição intramolecular envolvendo o nitrogênio do grupo amino ao carbono carbonílico com formação de um heterociclo de cinco membros,

que rapidamente sofre desidratação levando a formação dos compostos 3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis **2a-m**, Esquema 27.



Esquema 27. Mecanismo proposto para a formação de derivados 3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis **2a-m**.

### 3. Análises dos compostos 5-alkil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis **2a-m**.

A série de compostos deste trabalho tiveram suas estruturas confirmadas por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e técnicas cromatográficas usando cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM). Como pode ser observado na Tabela 4, página 33, o ponto de fusão foi o primeiro método de confirmação de algumas estruturas para os compostos **2 (2a,d-g)**, uma vez que, os pontos de fusão determinados para estes compostos foram próximos àqueles encontrados na literatura<sup>7,8</sup>.

Por sua vez, a caracterização das estruturas dos compostos **2a-m**, proposta com dados obtidos por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) serão discutidos separadamente a seguir.

### 3.1. Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos 5-alkil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis **2a-m**.

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  são mostrados na Tabela 5. Cabe ressaltar, que serão analisados hidrogênios que estiverem presentes nos substituintes ocupantes da posição-5 do heterociclo, bem como os carbonos mais importantes para esta análise. Assim, serão analisados os carbonos do substituinte na posição-3 ( $\text{CCl}_3$ ) e posição-5 (alkil e aril), além dos carbonos-3 e carbonos-5 do heterociclo. Não pretende-se neste trabalho, atribuir de modo absoluto os deslocamentos químicos para os hidrogênios e carbonos arílicos. Primeiramente será feita uma análise observando os dados de RMN de  $^1\text{H}$ . Observa-se que nos compostos com substituinte alkil na posição-5 do heterociclo 3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol, o composto **2a** apresenta o grupo metil como um singlete em 2,70 ppm característico deste grupo quando ligado a um carbono com hibridização  $\text{sp}^2$  ligado a heteroátomos<sup>35</sup>. Por sua vez, um quarteto em 2,99 ppm e um triplete em 1,46 ppm evidenciam a presença do grupo etila nesta posição (composto **2b**). Com deslocamentos químicos semelhantes aos citados, a presença do grupo propil (composto **2c**) também é evidenciada, pelo aparecimento de três sinais: 2,95ppm (grupo metil), 1,93 e 1,06 (grupos metilenos). Como era esperado, os hidrogênios dos grupos clorometila (**2d**) e diclorometila (**2e**) aparecem em uma região mais desblindada pelo efeito retirador de elétrons dos átomos de cloro nestes grupos. Assim, o composto **2d** apresenta um singlete em 4,74 ppm, enquanto que o composto **2e** também apresenta um singlete, porém mais desblindado em 6,78 ppm. Para os compostos com substituinte aril na posição-5 dos 3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis (**2g-m**), os deslocamentos dos hidrogênios arílicos aparecem na região característica de 7,00 – 8,50 ppm. De modo específico, os compostos **2j** e **2l**, ainda apresentam os deslocamentos químicos em 2,40ppm e 4,63ppm referentes aos hidrogênios do substituinte 4-metilfenil e 2-metóxfenil, respectivamente. Quanto aos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$ , observa-se que o carbono do grupo  $\text{CCl}_3$  apresenta-se em região característica próxima a 85,0ppm. Por sua vez, o carbono-5 apresenta-se um pouco mais desblindado que o carbono-3, aparecendo próximos a deslocamentos químicos de 175ppm e 170ppm, respectivamente. As maiores variações observadas nos deslocamentos químicos do carbono-5 devem-se provavelmente ao efeito dos substituintes alquílicos e arílicos nesta posição.

O composto **2b** foi escolhido como representante do grupo alkil para uma análise mais detalhada dos RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e conforme mostra a Figura 7, podemos observar um

tripleto com deslocamento na região de 1,46 ppm referente ao grupo CH<sub>3</sub> cuja constante de acoplamento se apresenta J = 7.58 e um quarteto com deslocamentos na região de 3,00 ppm referente ao grupo CH<sub>2</sub>. Na Figura 8 os picos referentes aos carbonos do 3-triclorometil-5-etil-1,2,4-oxadiazol com deslocamento na região de 10,48 ppm para CH<sub>3</sub> e 20,55 ppm para CH<sub>2</sub>; os grupo CCl<sub>3</sub> comum a todos os oxadiazóis apresenta deslocamento na região de 85 ppm e para os C3 e C5, estes se apresentam-se desblindados com picos na região de 170,88 e 182,36 respectivamente, conforme mostra a Figura 8.

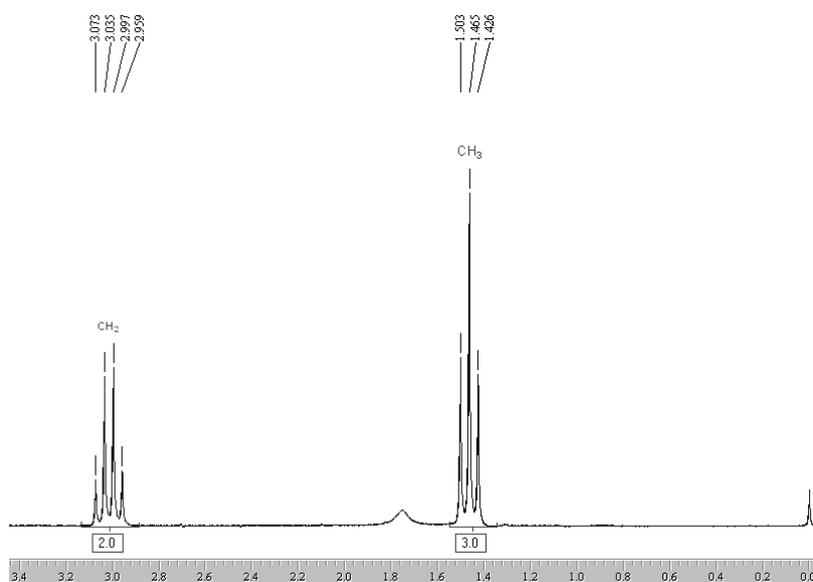


Figura 7. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 3-triclorometil-5-etil-1,2,4-oxadiazól (**2b**)

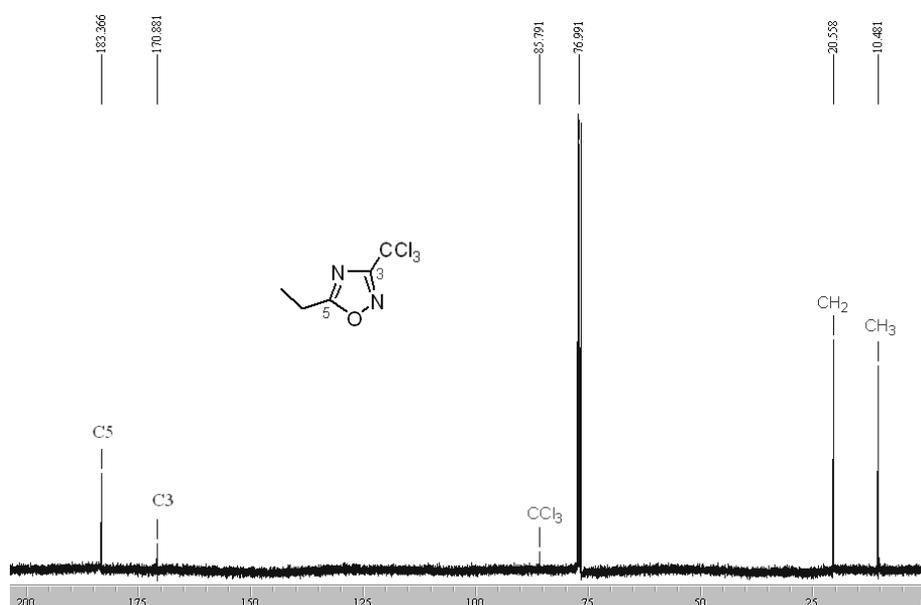


Figura 8. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 3-triclorometil-5-etil-1,2,4-oxadiazól (**2b**)

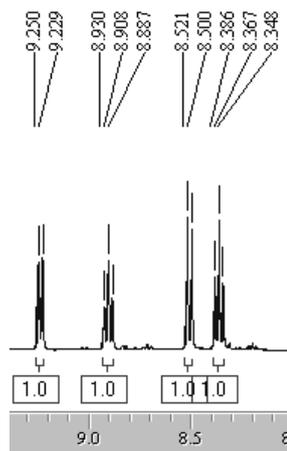


Figura 9. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 3-triclorometil-5-metoxifenil-1,2,4-oxadiazól (**2l**). Picos característicos do grupo aril.

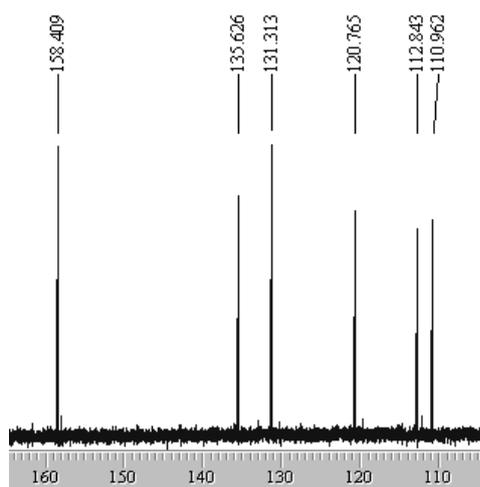
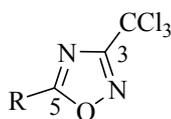


Figura 10. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 3-triclorometil-5-metoxifenil-1,2,4-oxadiazól (**2l**). Picos característicos do grupo aril.

Tabela 5. Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 5-alkuil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis **2a-m**.

Composto	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm) <sup>a</sup>	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (ppm) <sup>a</sup>			
			$\text{CCl}_3$	$\text{C3}$	$\text{C5}$	$\text{R}$
<b>2a</b>		2,70 (s, CH <sub>3</sub> )	85,6	170,9	179,2	12,6 (CH <sub>3</sub> )
<b>2b</b>		2,99 (q, 2H, CH <sub>2</sub> ); 1,46 (t, 3H, CH <sub>3</sub> )	85,7	170,8	183,3	20,5 (CH <sub>2</sub> ); 10,4 (CH <sub>3</sub> )
<b>2c</b>		2,95 (t, 2H, CH <sub>2</sub> ); 1,93 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 1,06 (t, 3H, CH <sub>3</sub> )	-	-	-	-
<b>2d</b>		4,74 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )	85,1	171,3	176,7	33,0 (CH <sub>2</sub> )
<b>2e</b>		6,78 (s, H, CH)	84,7	171,1	175,6	57,5 (CH)
<b>2f</b>		-	84,6	171,3	176,3	82,4 (CCl <sub>3</sub> )
<b>2g</b>		7,26 – 8,20 (m, 5H, aril)	-	-	-	-
<b>2h</b>		8,46 -8,95 (m, 4H, aril)	99,9	169,7	177,1	125,2 – 148,3 (4-nitrofenil)
<b>2i</b>		7,13 – 8,09 (m, 4H, aril)	91,0	170,5	174,7	116,9 – 157,2 (2-fluorofenil)
<b>2j</b>		2,40 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ) 7,82-8,12 (m, 4H, aril)	-	-	-	-
<b>2k</b>		8,39 – 9,31 (m, 4H, aril)	91,1	163,6	170,4	94,1 – 140,5 (2-iodofenil)
<b>2l</b>		4,63 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ) 8,34 – 9,25 (m, 4H, aril)	85,4	170,1	177,2	110,9 -158,4 (2-metóxifenil)
<b>2m</b>		7,46 – 8,36 (m, 4H, aril)	91,2	165,9	170,7	121,8 – 136,1 (3-bromofenil)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para  $^1\text{H}$ ) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$ ). Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ).

### 3.2. Dados de Espectrometria de Massas dos compostos 5-alkil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis 2a-m.

Os 3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis **2a-m** apresentam espectros de massas com fragmentações semelhantes representada na Figura 12. Os picos característicos das quebras ocorridas nestas moléculas estão dispostas na Tabela 6. É possível observar que o composto **2a**, representativo da série, mostrou o seguinte comportamento: (i) a perda de um fragmento neutro de massa 35, correspondente a saída de um átomo de cloro, que na maioria dos espectros (com exceção dos compostos **2d** e **2e**, onde o íon molecular é o pico base), levou a formação do fragmento com razão massa/carga ( $m/z$ ) correspondente ao bico base (para **2a**  $m/z$  165); (ii) a perda de um fragmento neutro de massa 124, corresponde a saída do grupo  $C_2Cl_2NO$ , oriundo da quebra da molécula nas posições C(3)-N(4) e O(1)-C(5), após a perda do átomo de cloro, levando a formação do fragmento de razão massa/carga característico do grupo R-C=N da série de compostos (para **2a**  $m/z$  41); (iii) a perda de um fragmento neutro de massa 116 (aproximadamenet.) referente ao grupo  $CCl_3$ , embora ser uma quebra não favorecida por ser *alfa* a um sistema aromático, ocorreu em alguns casos, como observado para o composto **2a**. Também foi observado a presença de picos referentes aos isótopos M+2, M+4, M+6 e M+8, esperado para compostos que possuem três ou mais átomos de halogênios. Na maioria dos compostos da série **2a-m** o pico referente ao íon molecular aparece com intensidade baixa, devido sua baixa estabilidade quanto comparado relativamente ao pico base. Estas fragmentações observadas estão de acordo com propostas descritas na literatura<sup>10</sup>.

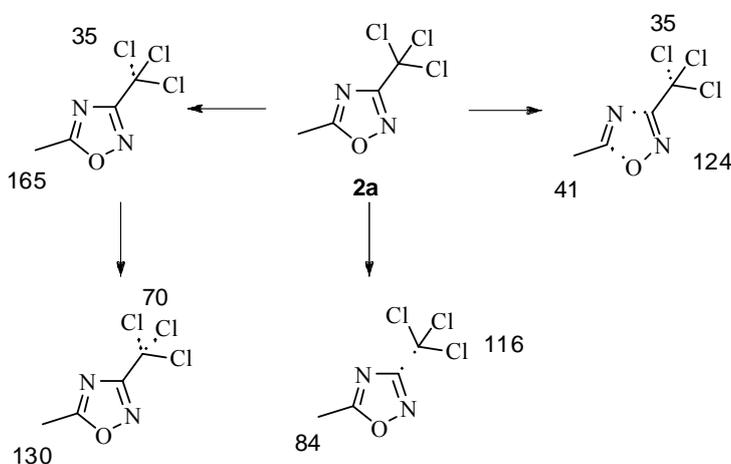


Figura 11. Padrão de fragmentação dos compostos derivados 3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol

**2a-m**Tabela 6. Dados de espectrometria de massas<sup>a</sup> para os compostos **2a-m**.

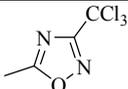
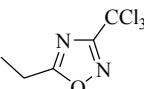
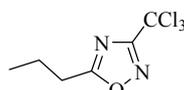
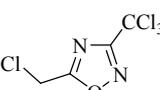
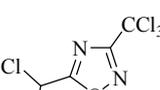
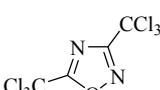
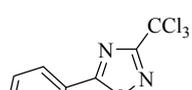
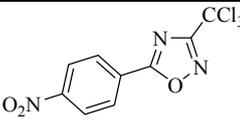
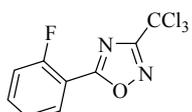
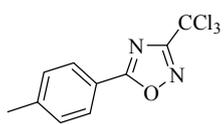
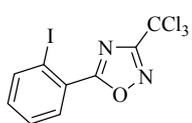
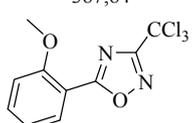
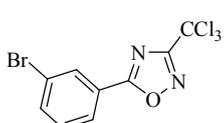
Composto	Estrutura/ PM	m/z
<b>2a</b>	 C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O 199,93g	200 M <sup>+</sup> (0,1); <b>165(100)</b> ; 124(19); 100(10)
<b>2b</b>	 C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O 213,95	213 M <sup>+</sup> (0,1); 182(10); 180(60); 179(6); <b>178(100)</b> , 124(38)
<b>2c</b>	 C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O 227,96	227 M <sup>+</sup> (11) 88(6); 87(70); 84(5); 83(12); 81(5); 75(17); <b>74(100)</b>
<b>2d</b>	 C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O 233,89	235 M <sup>+</sup> (5); 238(9); 236(45); <b>234(100)</b> ; 232(89); 124(13); 118(4); 116(5)
<b>2e</b>	 C <sub>4</sub> HCl <sub>5</sub> N <sub>2</sub> O 267,85	270 M <sup>+</sup> (64); 272(21); 271(5); 269(5); <b>268(100)</b> ; 266(65); 124(11)
<b>2f</b>	 C <sub>4</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O 301,81	303 M <sup>+</sup> (0,1); 273(20); 271(62); <b>268(100)</b> ; 267(64); 124(4); 119(11); 116(13)
<b>2g</b>	 C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O 261,95	262 M <sup>+</sup> (9); 264(9); 229(63); 228(9); <b>227(100)</b> ; 124(33); 105(25); 103(35); 77(74); 76(21)

Tabela 6. Dados de espectrometria de massas<sup>a</sup> para os compostos **2a-m**. (continuação)

Composto	Estrutura/ PM	m/z
<b>2h</b>	 $C_9H_4Cl_3N_3O_3$ 306,93	306 $M^+$ (6); 273(66); 272.9 (12); <b>271(100)</b> ; 126(29); 124(44); 120(7); 118(7); 117(6)
<b>2i</b>	 $C_9H_4Cl_3FN_2O$ 279,94	282 $M^+$ (10); 280(11); 249(11); 247(66); 246(11); <b>245(100)</b> ; 126(27); 124(46); 123(23); 121(31)
<b>2j</b>	 $C_{10}H_7Cl_3N_2O$ 275,96	275 $M^+$ (1); 272 (20); 271,(71); <b>269,(100)</b> ,126 (6); 119(20); 117(26); 108 (15)
<b>2k</b>	 $C_9H_4Cl_3IN_2O$ 387,84	387 $M^+$ (31); 354(66); <b>352(100)</b> ; 228(16); 126(24); 124(35); 77(4); 76(52).
<b>2l</b>	 $C_{10}H_7Cl_3N_2O_2$ 291,96	291 $M^+$ (7); <b>133(100)</b> ; 132(12); 126(10); 124(16); 121(38); 119(10); 105(19); 104(14); 77(32)
<b>2m</b>	 $C_9H_4BrCl_3N_2O$ 339,86	343 $M^+$ (11); 341 (22); 308 (45); <b>306(100)</b> ; 304(61); 156(23) 154(25); 126(34); 124(53)

<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890.

#### IV. CONCLUSÕES:

Considerando os resultados apresentados neste trabalho foi possível concluir que:

1. A tricloroacetoamidoxima **1** foi obtida em meio aquoso em alto rendimento (acima de 90%) e um bom grau de pureza, obedecendo alguns princípios da química verde, principalmente por ser uma reação livre de solvente orgânico e, condições reacionais mais brandas em comparação aquelas descritas na literatura. Além disso, a determinação cristalográfica deste composto trouxe importantes informações sobre a estrutura tautomérica possíveis para este composto mostrando a forma tipo “amido oxima” como preferencial;
2. A síntese dos 5-alkil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis **2a-m** foram feitas sob condições de refluxo de tolueno num tempo reacional de 20 h. Nestas condições foi possível a obtenção, em uma única etapa, dos compostos **2a-m**. Os rendimentos foram satisfatórios e variaram na faixa de 64-90%.

**V. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO.**

1. Testar a reatividade dos compostos 5-alkil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis frente a diferentes nucleófilos;
2. Testar a provável atividade biológica dos derivados 3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis;
3. Estudar a possibilidade de síntese de 3-diclorometil e 3-clorometil-1,2,4-oxadiazóis.

## V. VI. PARTE EXPERIMENTAL

### 1. Equipamentos

#### 1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solventes, utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$  do solvente; largura de pulso 9,9  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 19,5  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 3,9 s para  $^1\text{H}$  e 2,8 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para  $^1\text{H}$  e 0,17994 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração de 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solventes, utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$  do solvente; largura de pulso 8,0  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 13,7  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 6,5 s para  $^1\text{H}$  e 7,6 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para  $^1\text{H}$  e 0,371260 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

## 1.2. Cromatografia Gasosa acoplado a Espectrômetro de massas (CG/EM).

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à Gás HP 6890 acoplado a um detector de massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 µm). Fluxo de gás hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

## 1.3. Difractometria de Raios -X

A análise de difração de Raios-X foi realizada em um difratômetro Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, instalado no Departamento de Química da UFSM.

## 1.4. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação, foram de qualidade técnica ou p.a. e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório<sup>36</sup>.

### 1.4.1. Reagentes e solventes não purificados

- Sulfato de sódio anidro - synth;
- Carbonato de sódio anidro - synth;
- Cloreto de cálcio anidro
- Água destilada;
- Diclorometano - Synth
- Clorofórnio – Synth: seco com cloreto de cálcio, refluxado com pentóxido de fósforo e destilado sobre peneira molecular
- Éter etílico- Vetec: destilado. Seco com CaCl<sub>2</sub>. Refluxo e destilação. Tratamento com sódio metálico
- Etanol - Synth

- THF – Vetec: destilado. Refluxo com P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> seguido de destilação. Tratamento com sódio metálico
- Tolueno - Vetec
- Cloreto de tionila – Vetec
- Cloridrato de hidroxilamina – Synth
- Hidróxido de sódio – Nuclear
- Tricloroacetoneitrila
- Ácido sulfúrico: Merck;
- Piridina: refluxado com hidróxido de potássio e destilado sobre hidróxido de potássio
- Ácido acético glacial Vetec;
- Ácido propanóico;
- Ácido etanóico;
- Ácido monocloroacético;
- Ácido tricloroacético
- Cloretos de ácidos: Aldrich. (Cloreto de benzoíla; 2-bromobenzoíla; 4-nitrobenzoíla; 2-flúorbenzoíla; 4-metilbenzoíla; 2-iodobenzoíla; 2-metóxi benzoíla; 2-nitrobenzoíla e dicloroacetila)
- 

## **2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS 1, 2a-m E CLORETOS ÁCIDOS.**

### **2.1. Procedimento geral para a preparação de tricloroacetoamidoxima 1**

Em um balão de fundo redondo e duas bocas, equipado com condensador e agitador magnético, foi adicionado 2,36 g (35 mmol) de cloridrato de hidroxilamina dissolvida em 4 mL de água destilada. A essa mistura foi adicionado 1,36 g (35 mmol) de NaOH dissolvido em 6mL de água destilada. Em seguida, com o auxílio de uma seringa, foi gotejado lentamente 1,7 mL (17 mmol ) de tricloroacetoneitrila. A mistura ficou sob agitação constante e banho de gelo por aproximadamente 20 horas. Após esse período a mistura reacional foi extraída com diclorometano, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente retirado com evaporador rotativo.

### **2.2. Procedimento geral para a síntese de cloretos de ácidos.**

Em um balão de fundo redondo com duas bocas, sob agitação magnética e equipado com condensador para refluxo com saída para coleta de gases, foi adicionado 0,89 mol de ácido carboxílico, 1,33 mol de cloreto de tionila e uma quantidade catalítica de piridina. A reação ficou em refluxo por 24 horas. Após este tempo, foi efetuada uma destilação fracionada para a retirada do excesso de cloreto de tionila.

### **2.3. Procedimento para a síntese de 5-alquil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis 2a-m.**

Em um balão de fundo redondo e duas bocas equipado com condensador para refluxo e agitador magnético, foram adicionados 6 mmol de tricloroacetoamidoxima 1 dissolvidos em 4mL de tolueno. A seguir, foram gotejados lentamente, com auxílio de um funil de adição, 9 mmol de acilante diluídos em 4mL de tolueno. A adição dos reagentes é efetuada sob agitação constante e banho de gelo. Após a adição dos reagentes o banho de gelo é removido para que a mistura reacional se eleve até a temperatura ambiente. Após 15 minutos, a mistura foi aquecida em banho de óleo para refluxo do tolueno por 20 horas. Depois a mistura foi resfriada e o produto extraído com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água (2x), solução  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1x) e novamente com água e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. Finalizando o solvente foi retirado com auxílio do evaporador rotativo e o produto seco em bomba de vácuo.

## VI. VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Katritzky, A. R., Rees, C. W., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press, New York, Vol. 6, 1984; (b) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriver, E. F. V., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon: New York, Vol. 1-8, 1996; (c) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
2. Adib, M.; Jahromi, A. H.; Tavoosi, N.; Mahdavia, M.; Bijanzadeh, H.R.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2965
3. Poulain, R.F.; Tartar, A.L.; Deprez, B.P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1495
4. Leite, A.C.L.; Vieira, R.F.; Faria, A.R.; Wanderley, A.G.; Afiatpour, P.; Ximenes, E.C.; Srivastava, R.M.; Oliveira, C.F.; Medeiros, M.V.; Antunes, E.; Brindani, D.J. *IL Farmaco* **2000**, *55*, 719
5. Boys, M.L.; Schretzman, L.A.; Chandrakumar, N.S.; Tollefson, M.B; Mohler, S.B.; Downs, V.L.; Penning, T.D.; Russell, M.A.; Wendt, J.A.; Chen, B.B.; Stenmark, H.G.; Wu, H.; Spangler, D.P.; Clare, M.; Desai, B.N.; Khanna, I.K.; Nguyen, M.N.; Duffin, T.; Englemn, W.; Keene, J.L.; Westlin, M.; Westlin, W.; Yu, Y.X.; Wang, Y.; Dalton, C.R.; Norring, S. *Bioorg. Méd. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 839
6. Sureshbabu, V.V.; Hemantha, H.P.; Naik, S.A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5133
7. Gutman, A. D. Patent, U.S. **1981** USXXAM US 4279638 19810721.
8. Lenaers, R. Patent, **1965**, US 3211742 19651012.
9. Kumar, D.; Patel, G.; Johnson, E. O.; Shah, K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2739
10. Jochims, J.C. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* **1996**, *4*, 179
11. Eloy, F.; Lenares, R.; Buyle, R. *Bull. Soc. Chim. Belges* **1964**, *73*, 518
12. Oresmaa, L.; Kptikoski, H.; Haukka, M.; Oksala, °; Pohjala, E.; Vapaatalo, H.; Vainiotaloa, P.; Aulaskar, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2144
13. (a) Katritzky, A.R.; Khashad, N.M.; Kirichenko, N.; Singh, A. *J.Org. Chem.* **2006**, *71*, 9051; (b) Ouattara, M.; Wein, S.; Denoyelle, S.; Ortial, S.; Durand, T.; Escale, R.; Vial, H.; Vo-Hoang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 624
14. Hynes, J.B.; Hack, L.G. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1194
15. Piccionello, A. P.; Pace, A.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8792
16. Vivona, N.; Buscemi, S.; Asta, S.; Caronna, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 12629

- 17 Liang, G.B.; Feng, D.D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 662
- 18 Hamze, A.; Hernandez, J.F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7316
- 19 Bezerra, N.M.M.; Oliveira, S.P.; Srivastava, R.M.; Silva, J.R. *IL Fármaco*, **2005**, *60*, 955
- 20 Chesnyuk, A.; Mikhaylichenko, S.; Konyushkin, L.; Fircang, S.; Zaplisnyi, V. *Russian Chem. Bull.* **2008**, *54*, 1900
- 21 Karthikeyan, M.S.; Prasad, D.J.; Mahalinaga, M.; Holla, B.S.; Kumari, N.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 25
- 22 Medebielle, M.; Ait-Mohand, S.; Burkhlonder, C.; Dolbier, W.R.; Laumond, G.; Aubertin, A. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 535
- 23 Srivastava, R.M.; Lima, A.A.; Viana, O.S.; Silva, M.J.C.; Catanho, M.T.J.A. Morais, J.O.F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1821
- 24 Levins, C.G.; Wan, Z.K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1755
- 25 Cottrell, D.M.; Capers, J.; Salen, M.M.; Fradley, K.D.L.; Croft, S.L.; Webovetz, K.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2815
- 26 Dolbier, W.R.; Burkholder, C.R.; Medebielle, M. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *95*, 127-130
- 27 Taguchi, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 2000096043 **2000**.
- 28 Buscemi, S.; Frenna, V.; Vivona, N.; Petrillo, G.; Spinelli, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 5133
- 29 Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A.P.; Vivona, N. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1601
- 30 Soares, B. G.; Souza, N. A.; Pires, D.X. Química Orgânica- Teoria e Técnica de Preparação, Purificação e Identificação de Compostos Orgânicos, Ed. Guanabara, 1988.
- 31 Fleming, I. *Frontier orbitals and Organic Chemical Reactions 1ª Edição*, Ed. John Wiley & Sons, 1976.
- 32 Pyykko, P.; *Chem. Rev.* 1997, *97*, 597; (b) Sobczyk, L. Grabowski, S. J.; Krygowski, T. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3513.
- 33 Wang, H.; Chem, J.; Pu, Y.; Wang, J. *Acta Cryst.* **2006**, *61*, 953
- 34 Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Org. Chem.* Ed. Oxford University Press, 2000.

- 35 Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, sexta Edição, LTC – Livros Técnicos e Científicos S.A., Rio de Janeiro, 2000.
- 36 Perrin, D.D.; Amarengo, W.L.F.; Perrin, D.R. *Purification of laboratories chemicals*, Second edition, Pergamon Press Canadá, Toronto, 1987.

**ANEXO 1**

**Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos Compostos 5-alkil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis 2a-m**

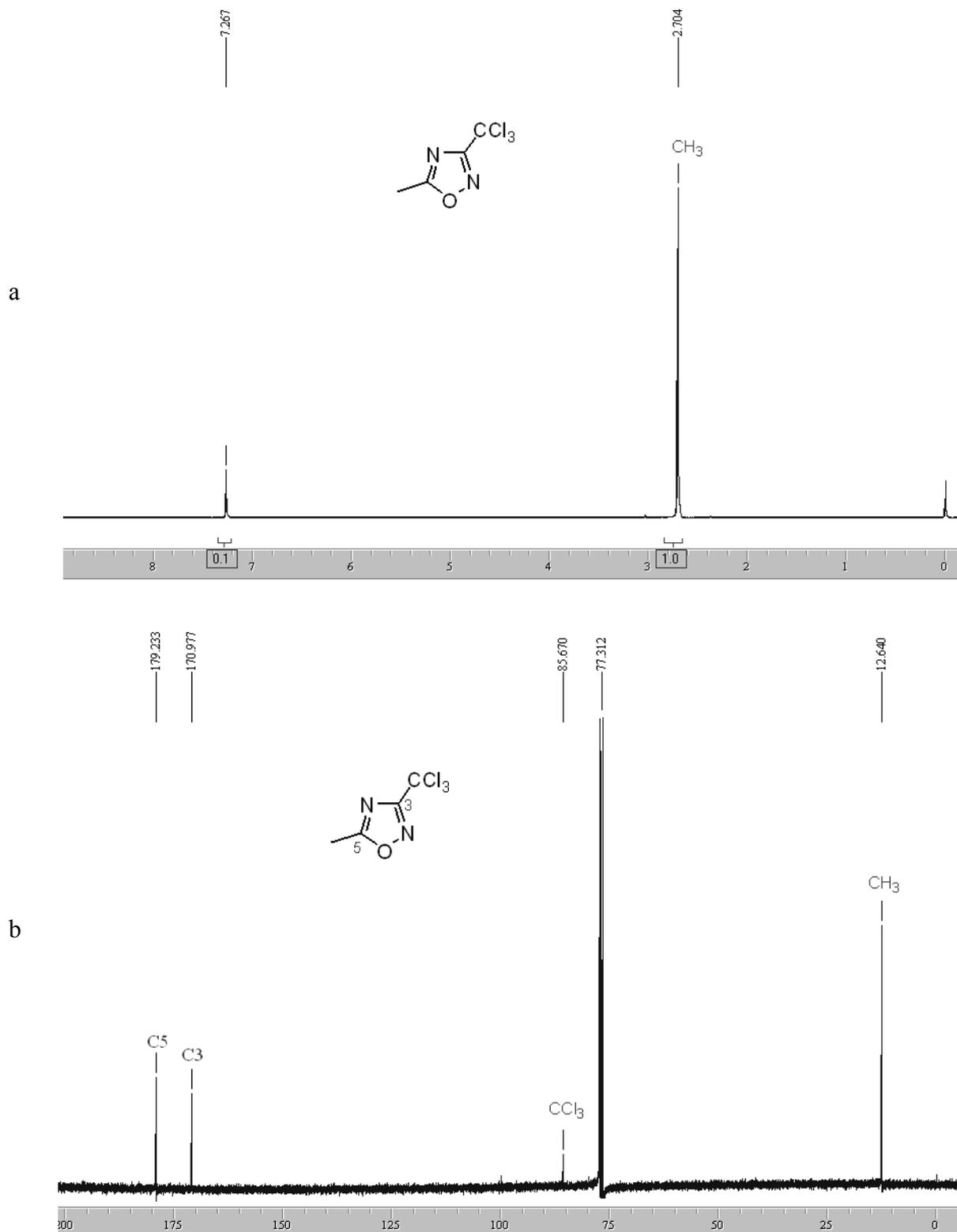


Figura 12. RMN  $^1\text{H}$  (a) e  $^{13}\text{C}$  (b) do composto 3-triclorometil-5-metil-1,2,4-oxadiazol (**2a**), em  $\text{CDCl}_3$ .

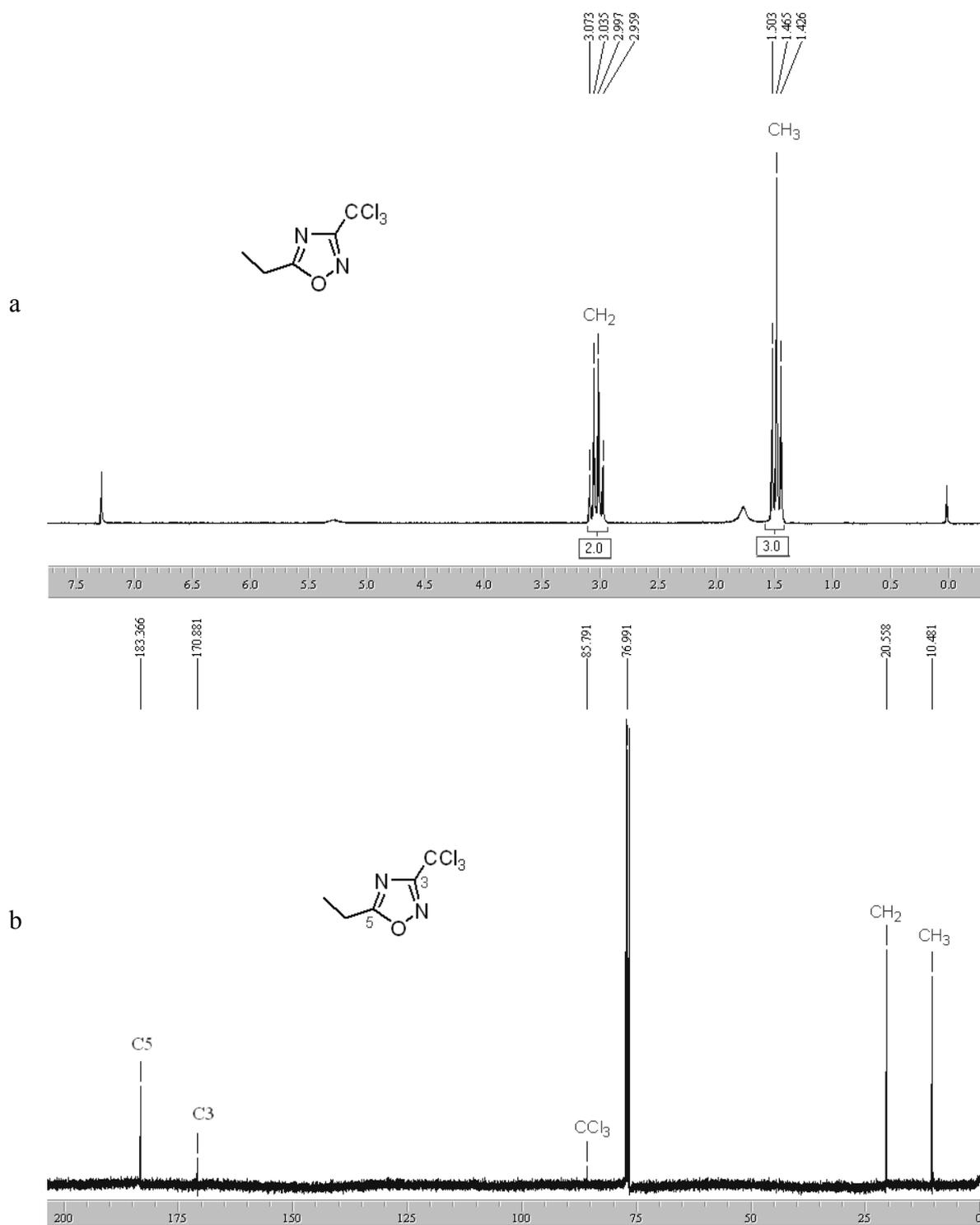


Figura 13. RMN  $^1\text{H}$  (a) e  $^{13}\text{C}$ (b) do composto 3-triclorometil-5-etil-1,2,4-oxadiazol (**2b**), em  $\text{CDCl}_3$ .

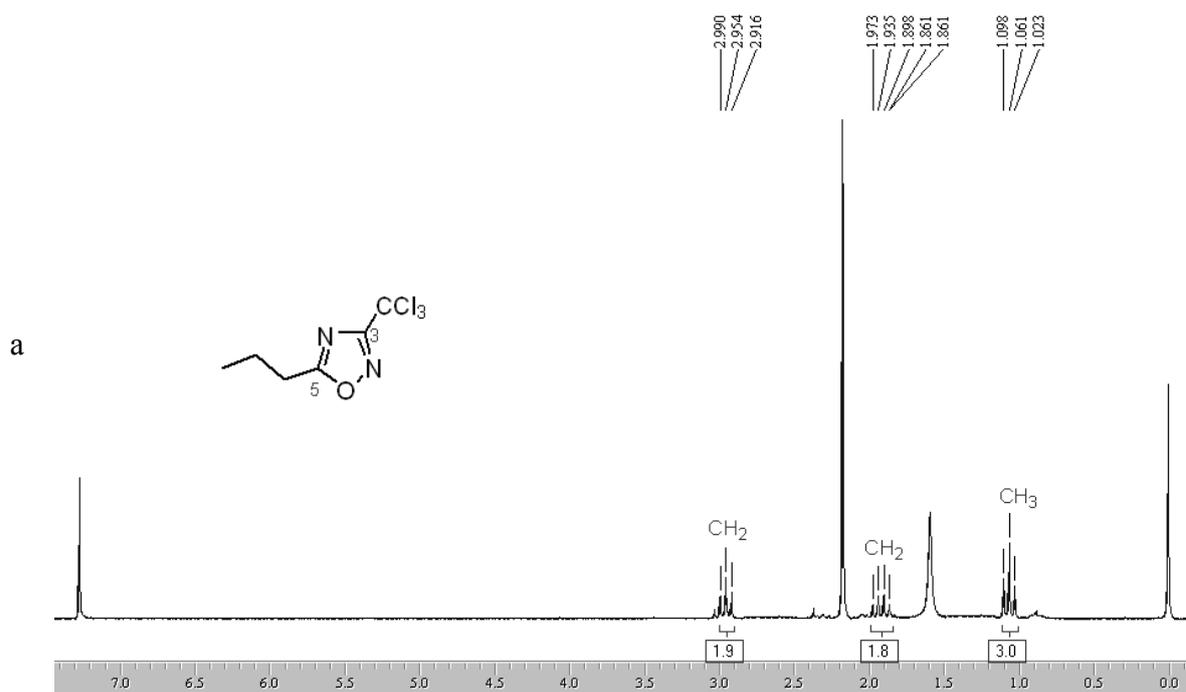


Figura 14. RMN <sup>1</sup>H (a) do composto 3-triclorometil-5-propil-1,2,4-oxadiazol (**2c**), em CDCl<sub>3</sub>.

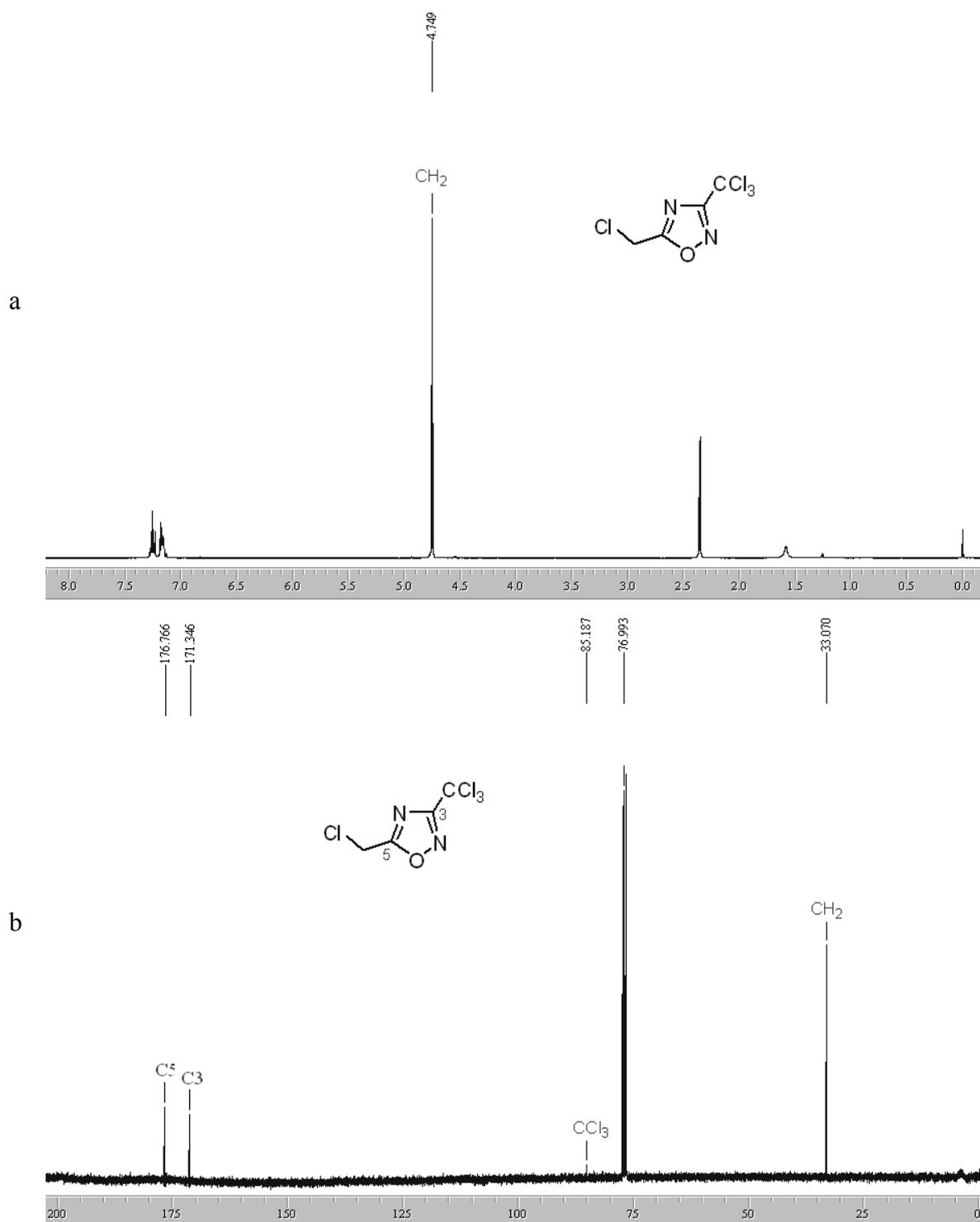


Figura 15. RMN  $^1\text{H}$  (a) e  $^{13}\text{C}$  (b) do composto 3-triclotometil-5-clorometil-1,2,4-oxadiazol (**2d**), em  $\text{CDCl}_3$ .

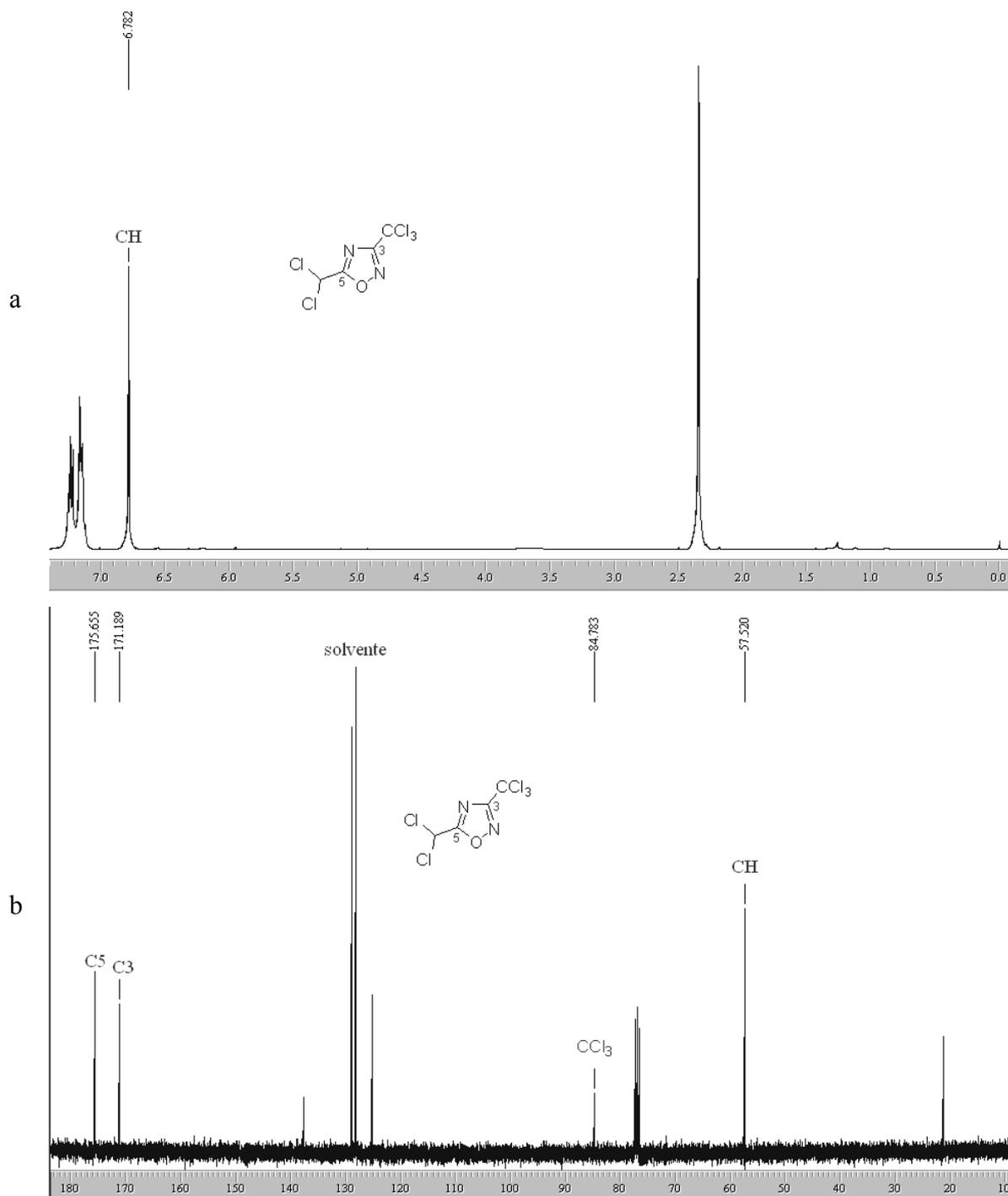


Figura 16. RMN  $^1\text{H}$  (a) e  $^{13}\text{C}$  (b) do composto 3-triclorometil-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazol (**2e**) em  $\text{CDCl}_3$

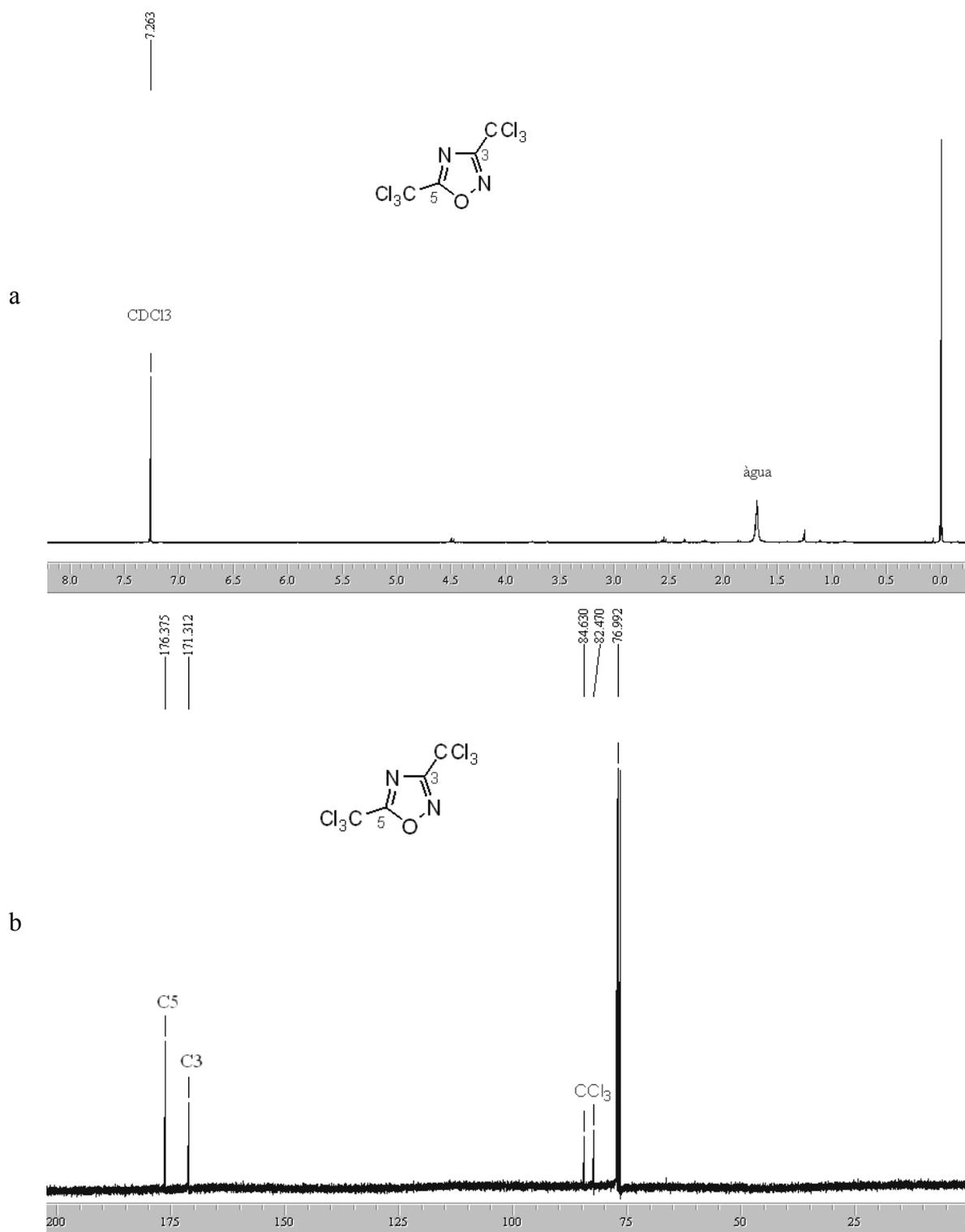


Figura 17. RMN <sup>1</sup>H (a) e <sup>13</sup>C (b) do composto 3,5-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (**2f**) em CDCl<sub>3</sub>.

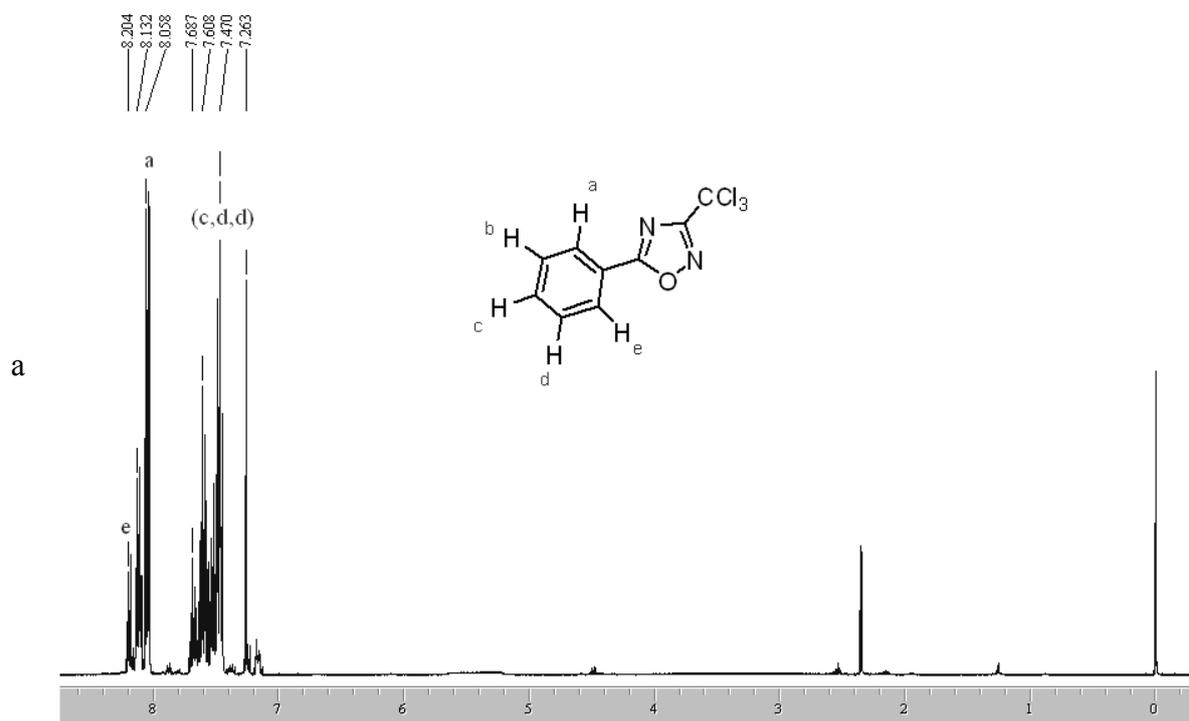


Figura 18. RMN  $^1\text{H}$  (a) do composto 3-triclorometil-5-fenil-1,2,4-oxadiazol (**2g**), em  $\text{CDCl}_3$

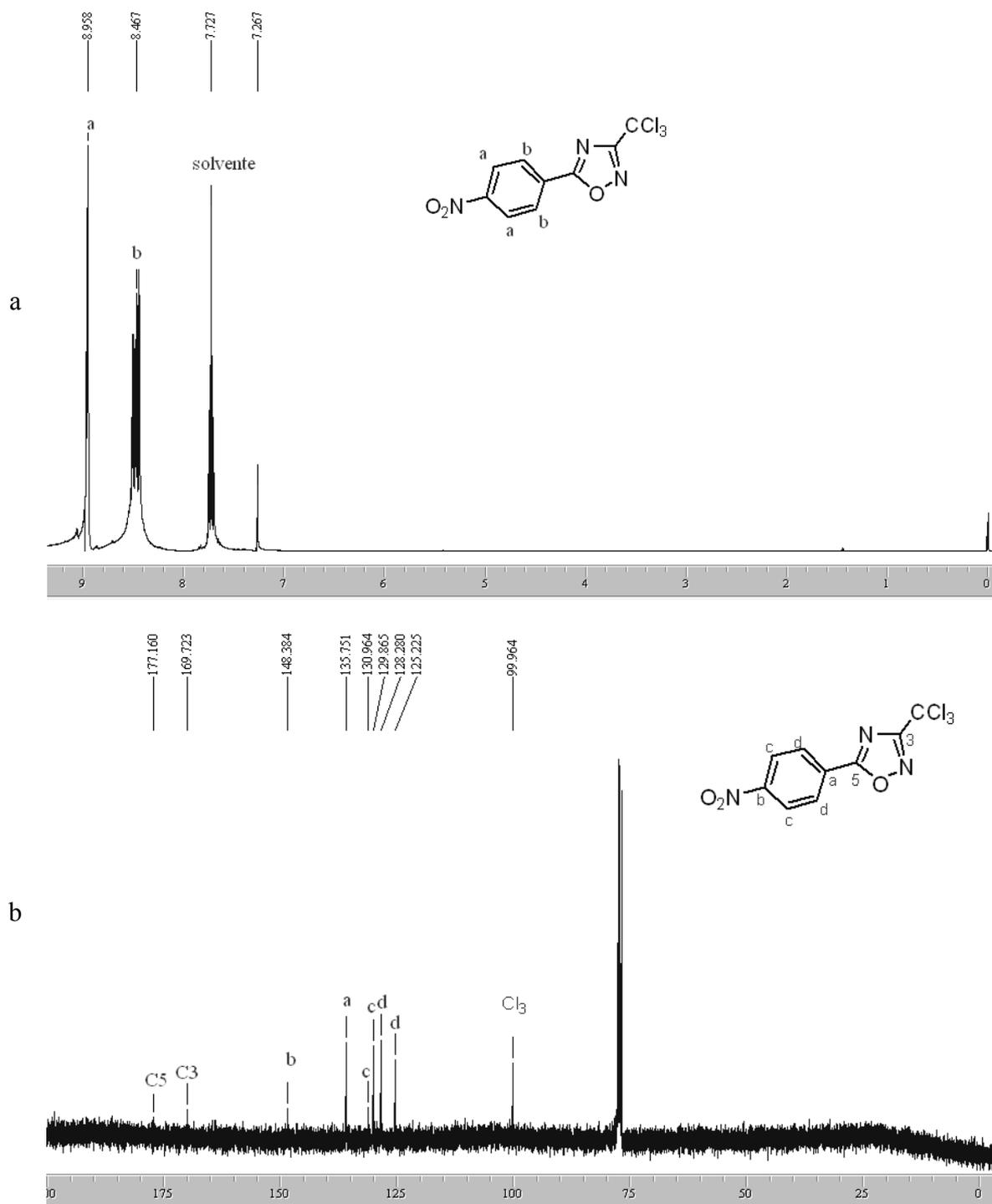


Figura 19. RMN  $^1\text{H}$  (a) e  $^{13}\text{C}$  (b) do composto 3-triclorometil-5-[4-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol (**2h**), em  $\text{CDCl}_3$ .

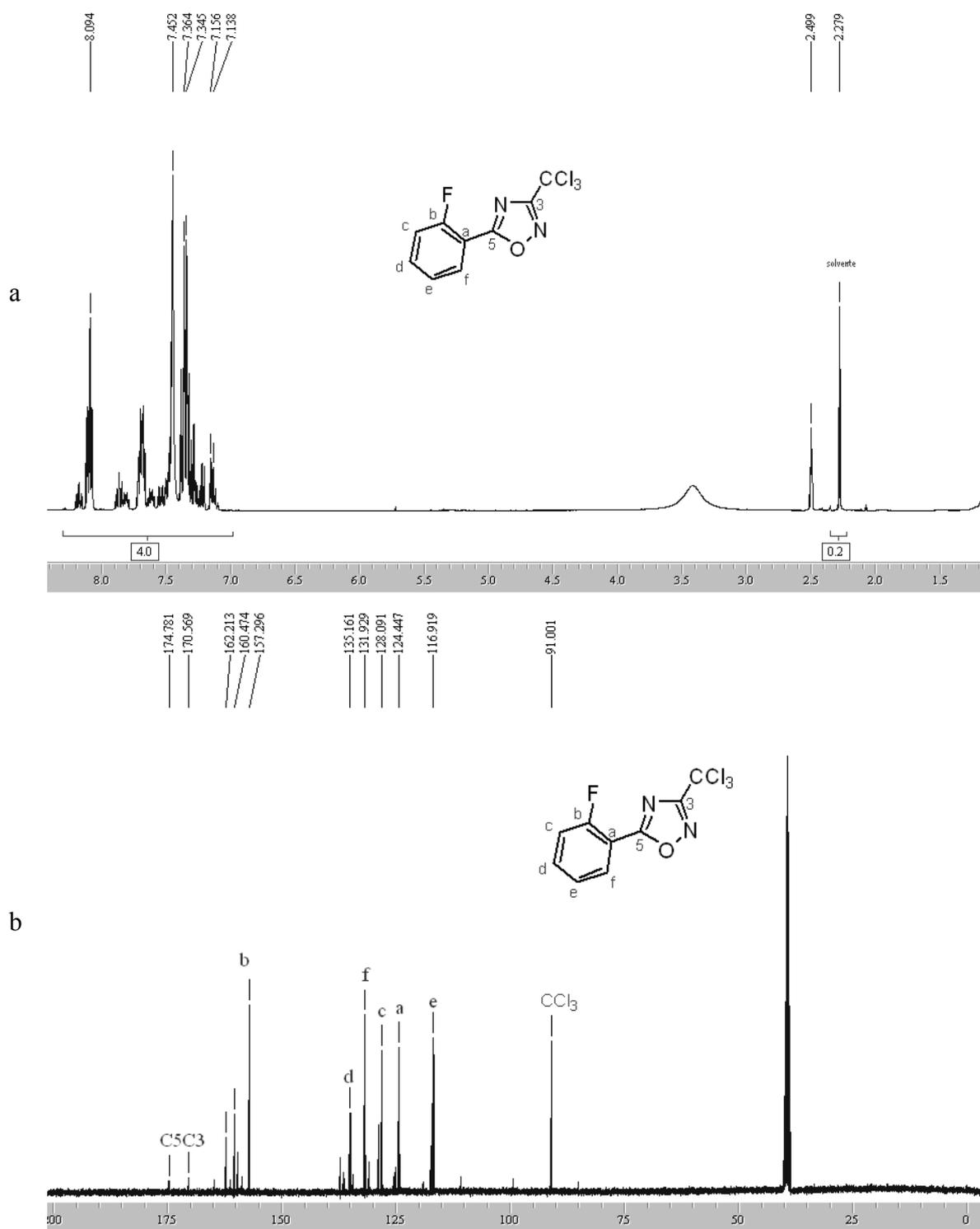


Figura 20. RMN  $^1\text{H}$  (a) e  $^{13}\text{C}$  (b) do composto 3-triclorometil-5-[2-fluorfenil]-1,2,4-oxadiazol (**2i**) em DMSO.

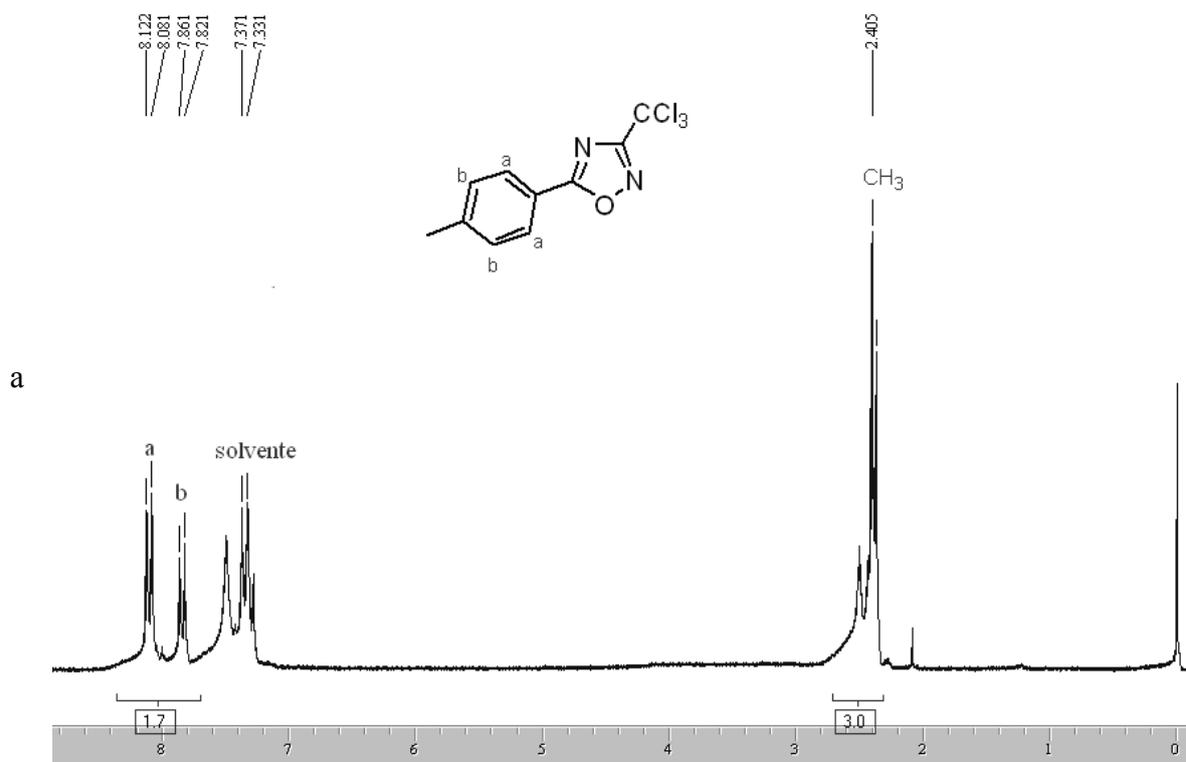


Figura 21. RMN  $^1\text{H}$  (a) do composto 3-triclorometil-5-[4-metilfenil]- 1,2,4-oxadiazol (**2j**), em DMSO.

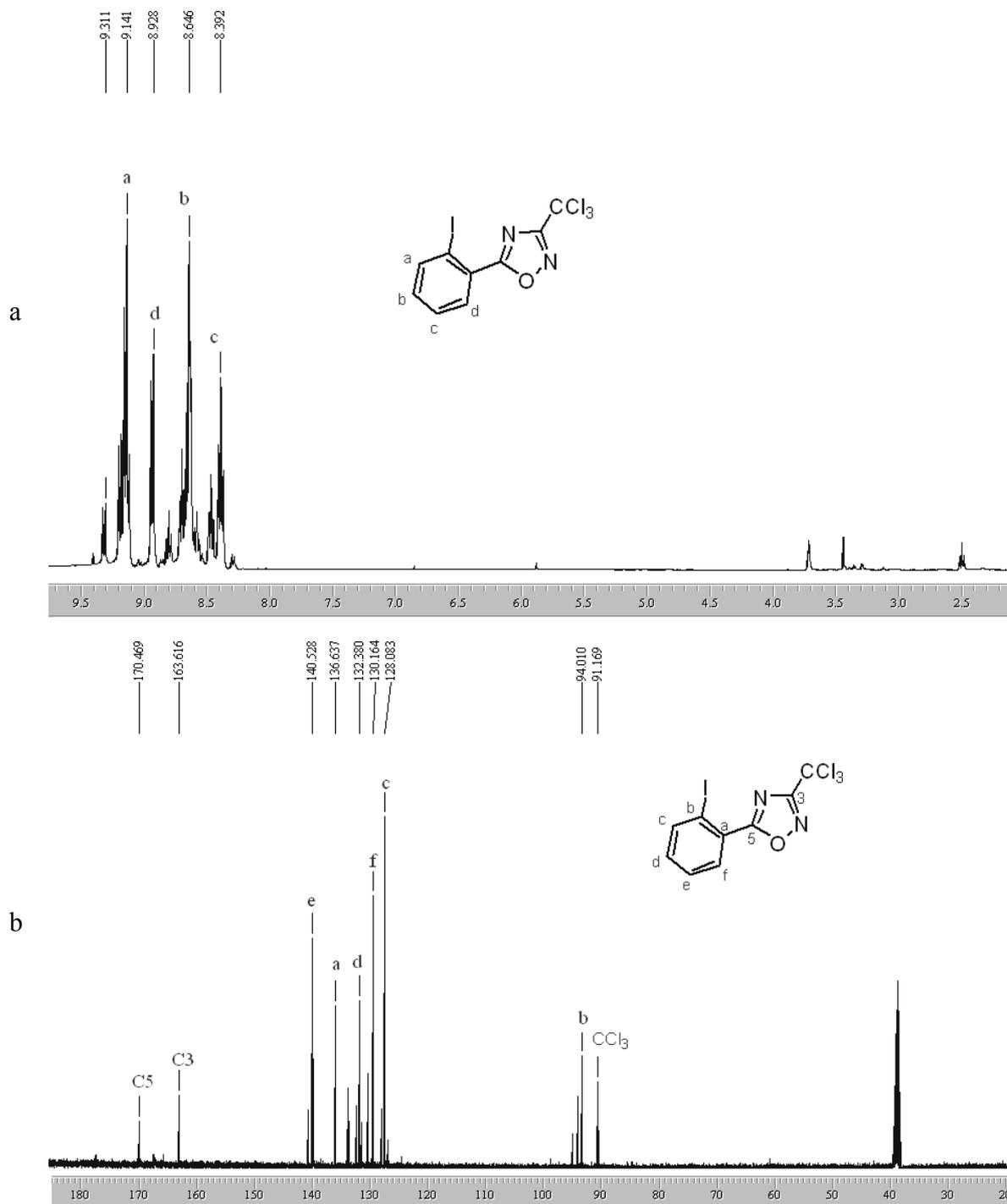


Figura 22. RMN  $^1\text{H}$  (a) e  $^{13}\text{C}$  (b) do composto 3-triclorometil-5-[4-iodometil]-1,2,4-oxadiazol (**2k**), em DMSO.

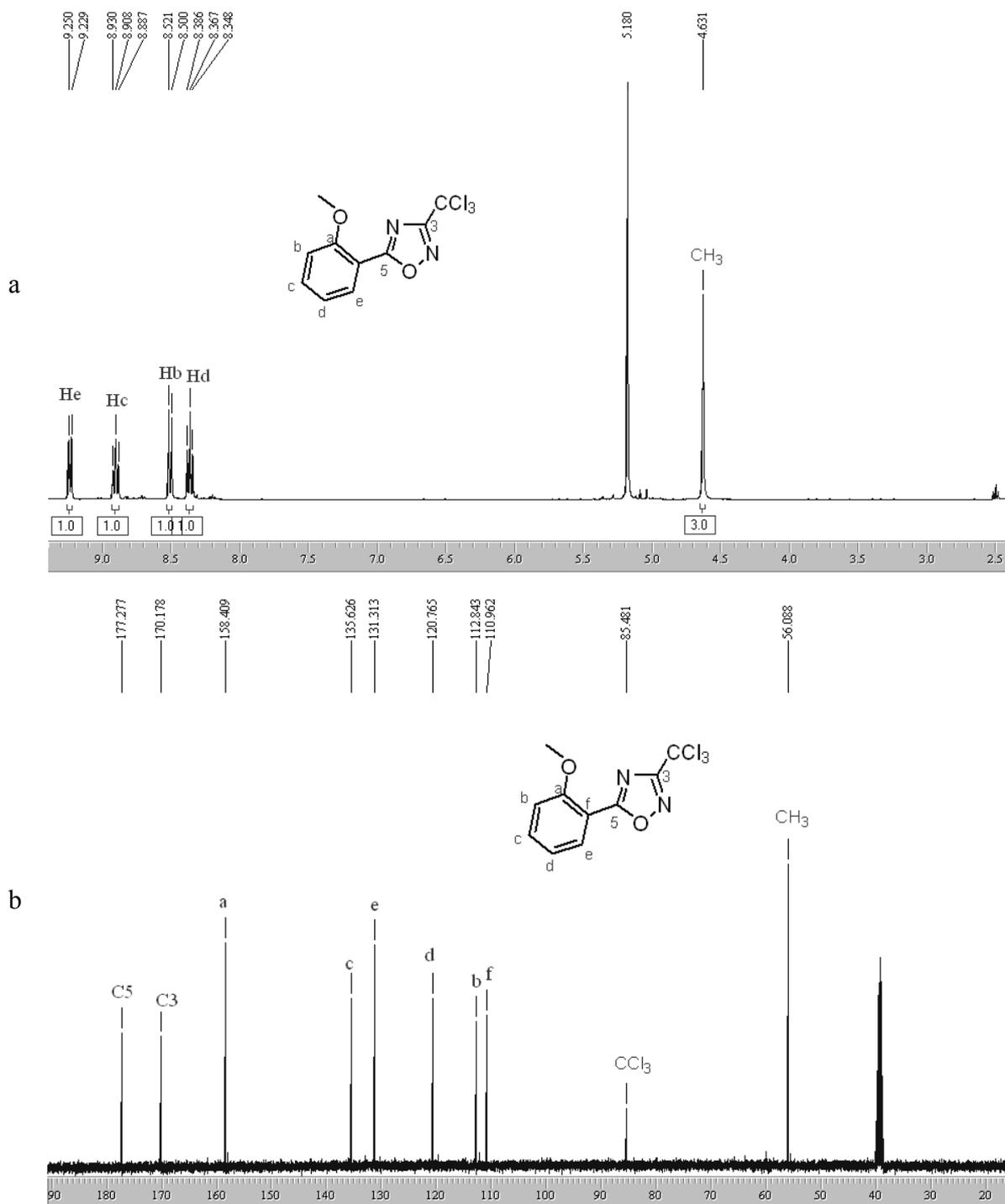


Figura 23. RMN  $^1\text{H}$  (a) e  $^{13}\text{C}$  (b) do composto 3-triclorometil-5-[2-metoxifenil]-1,2,4-oxadiazol (**21**), em DMSO.

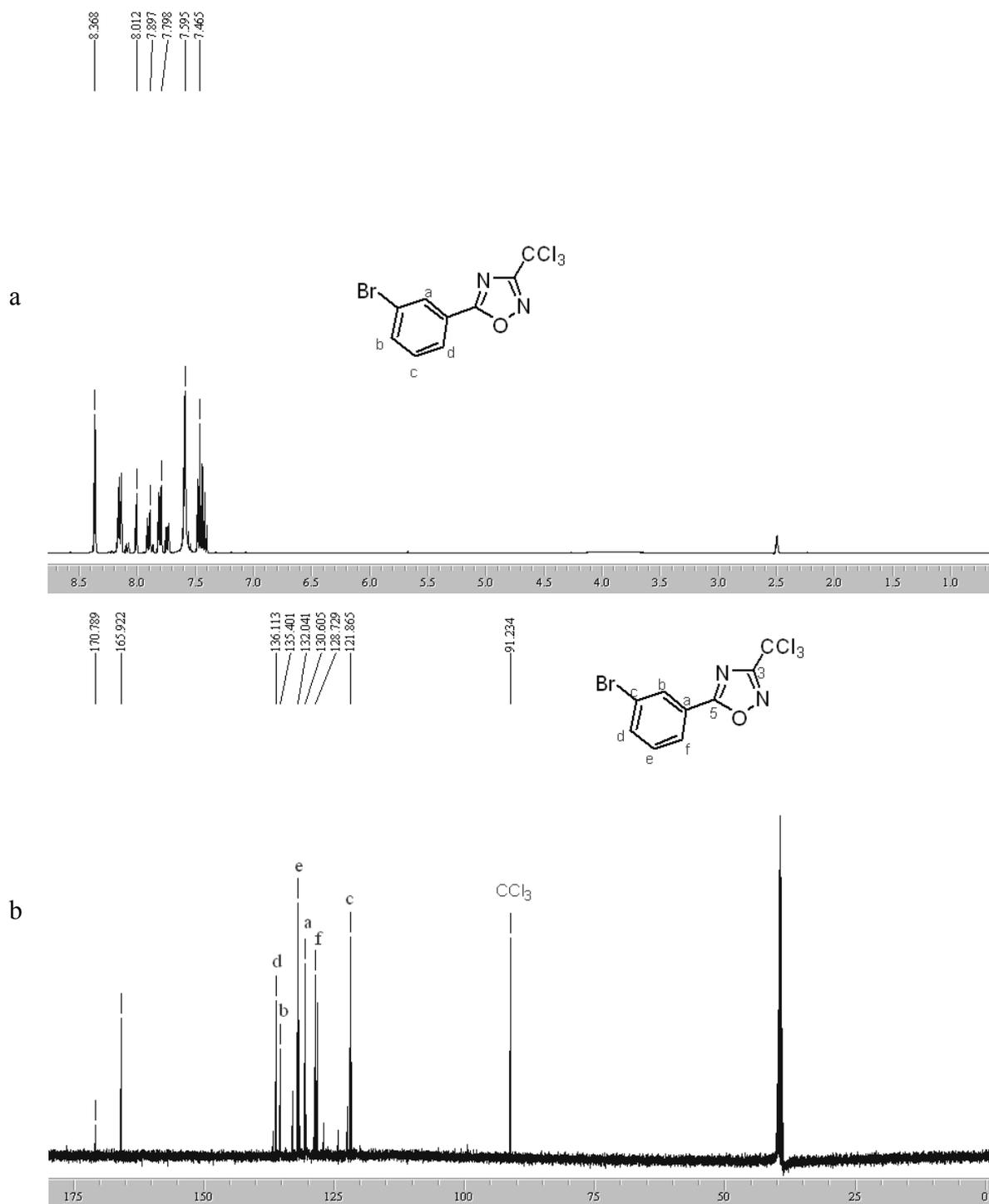


Figura 24. RMN  $^1\text{H}$  (a) e  $^{13}\text{C}$  (b) do composto 5-[2-bromofenil]-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (**2m**), em DMSO.

**ANEXO 2****Espectros de Massas dos Compostos 5-alquil(aril)-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazóis 2a-m**

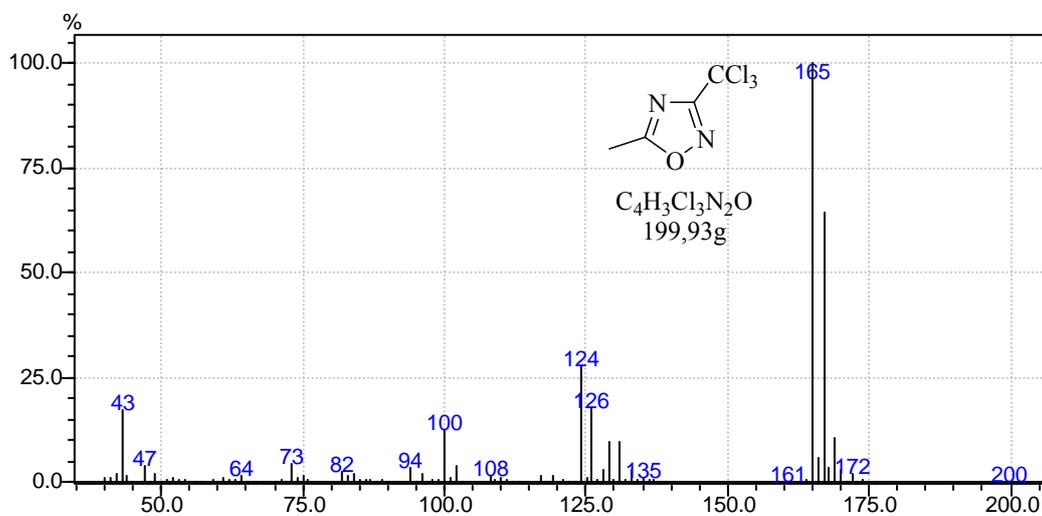


Figura 25. Espectro de massa do composto 5-metil-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (**2a**)

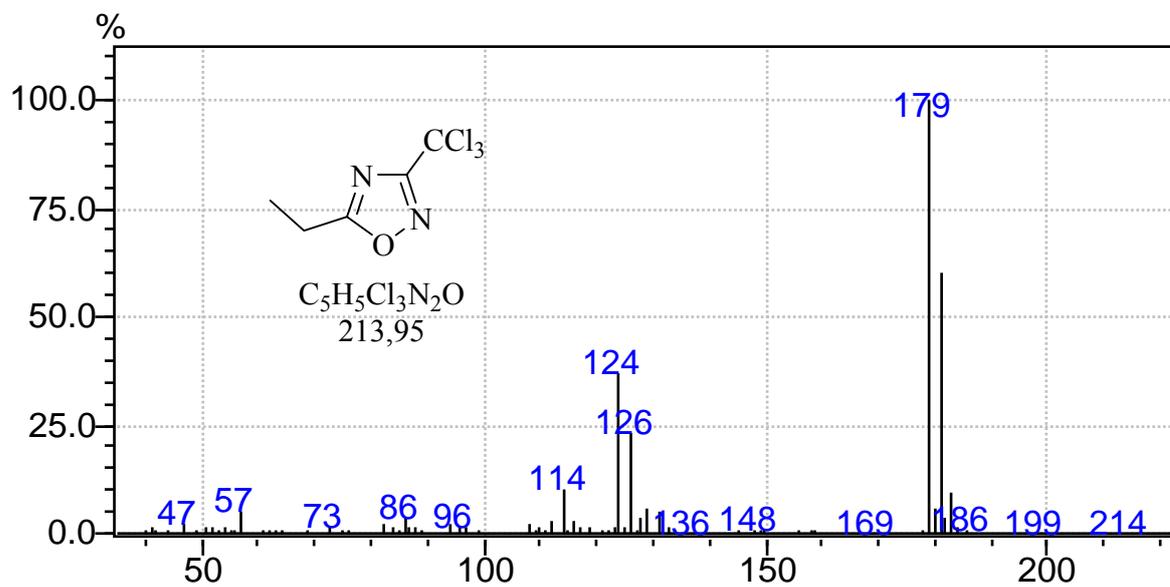


Figura 26. Espectro de massa do composto 5-etil-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (**2b**)

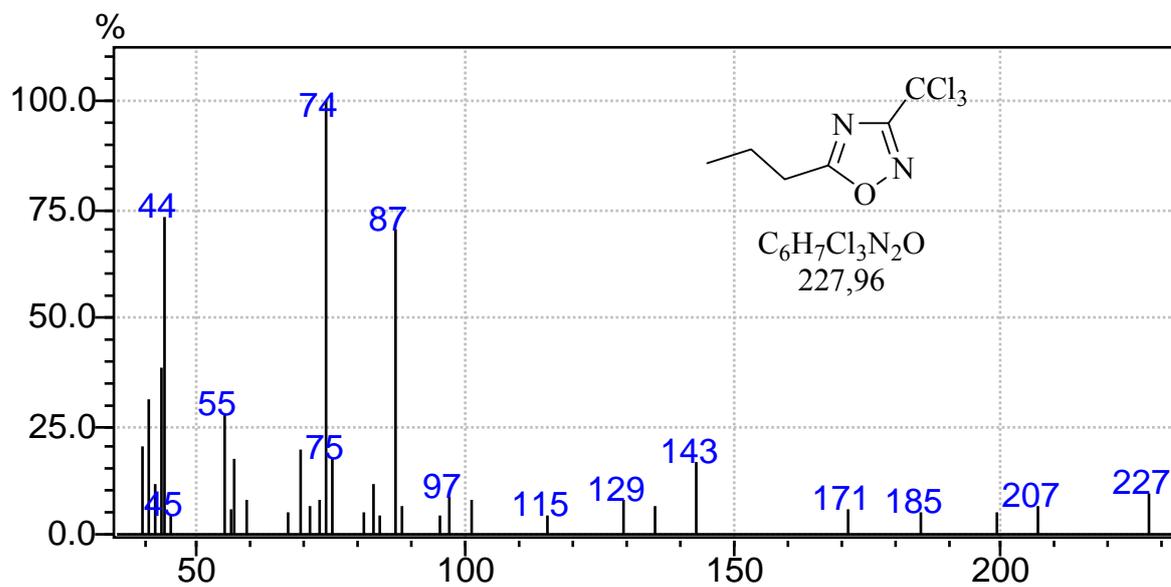


Figura 27. Espectro de massa do composto 5-propil-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (**2c**)

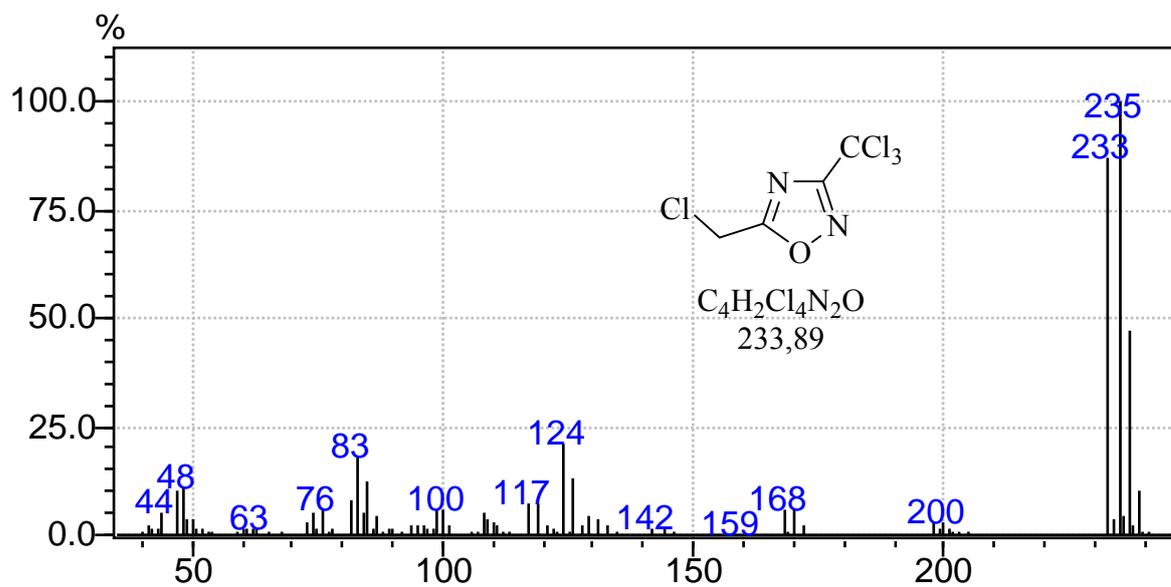


Figura 28. Espectro de massa do composto 5-clorometil-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (**2d**)

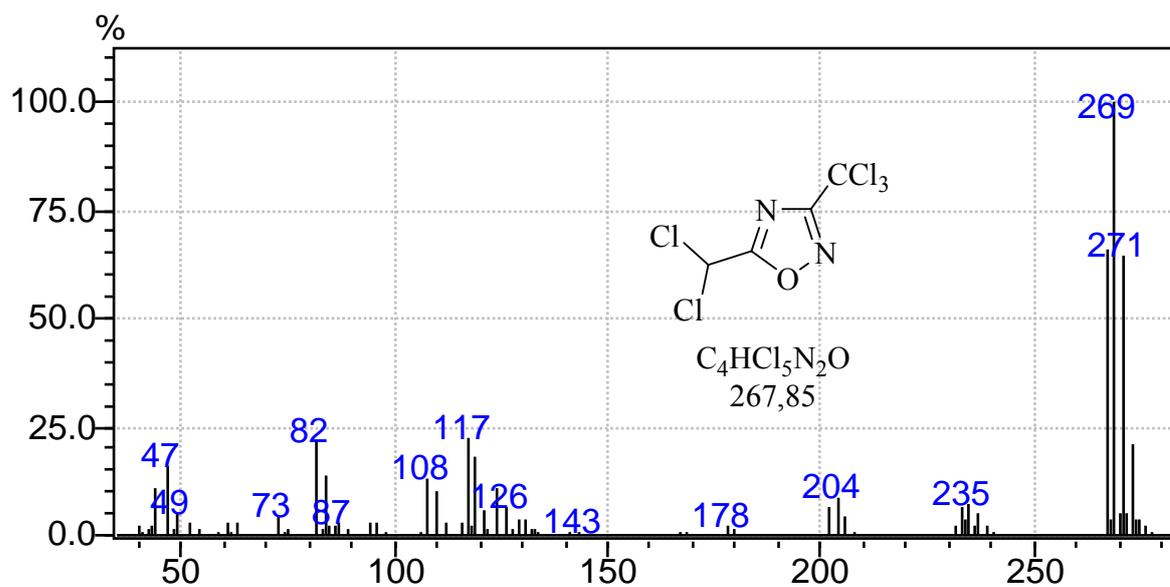


Figura 29. Espectro de massa do composto 5-diclorometil-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (**2e**)

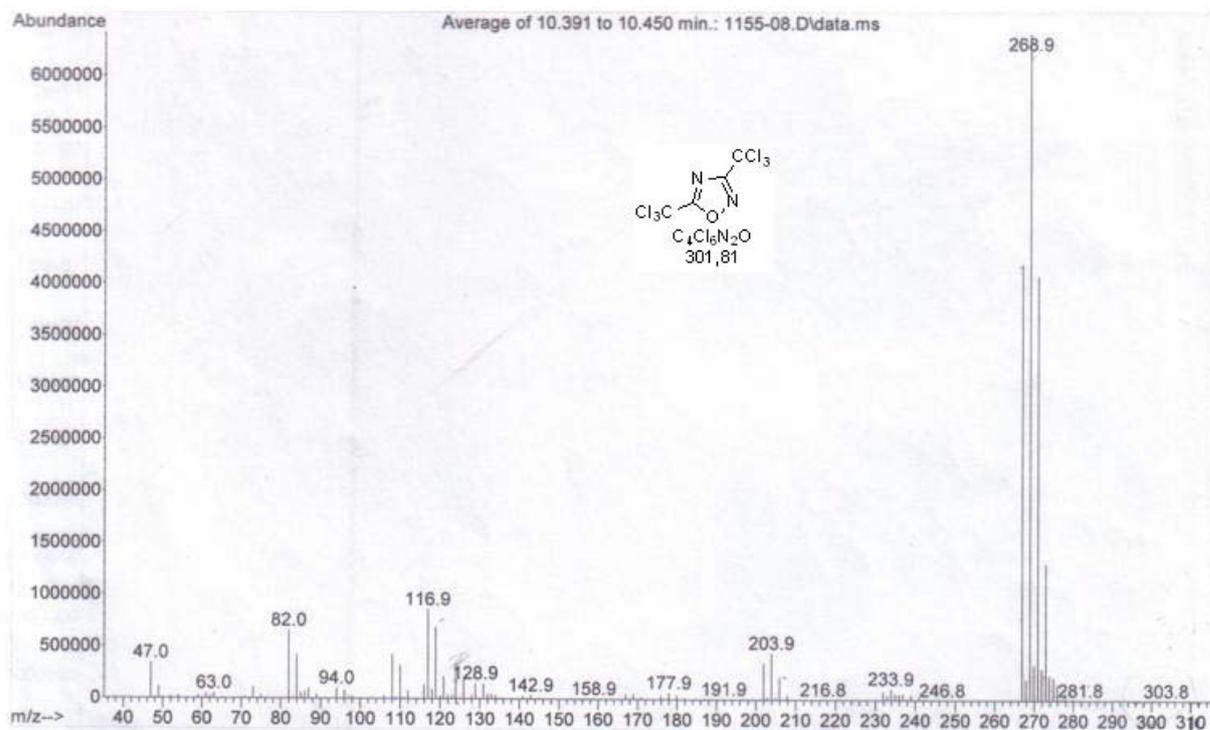


Figura 30. Espectro de massa do composto 5-triclorometil-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (**2f**)

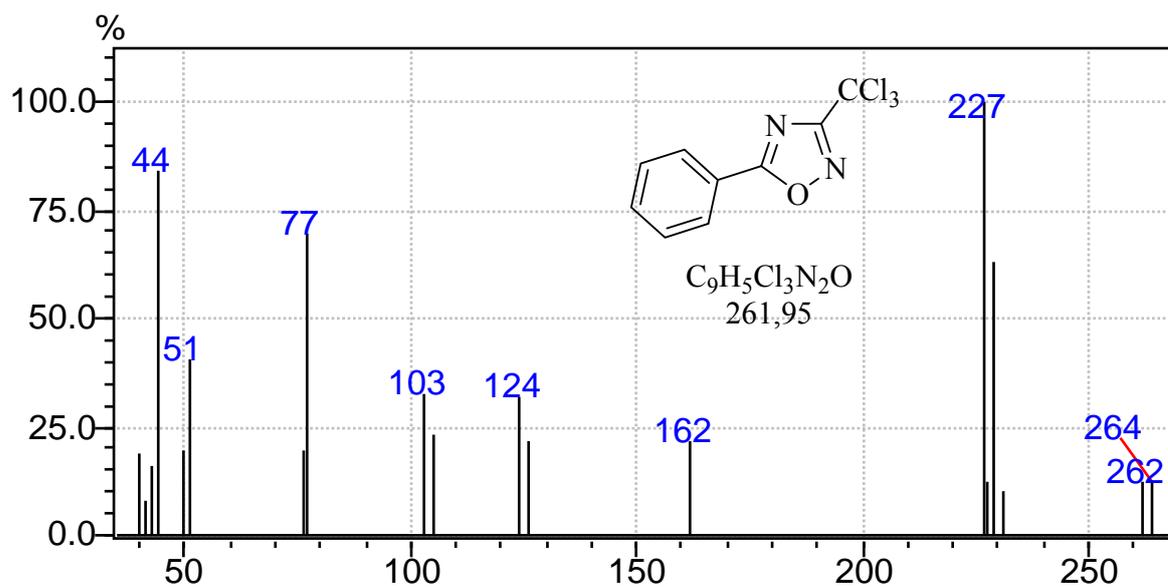


Figura 31. Espectro de massa do composto 5-fenilmetil-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (**2g**)

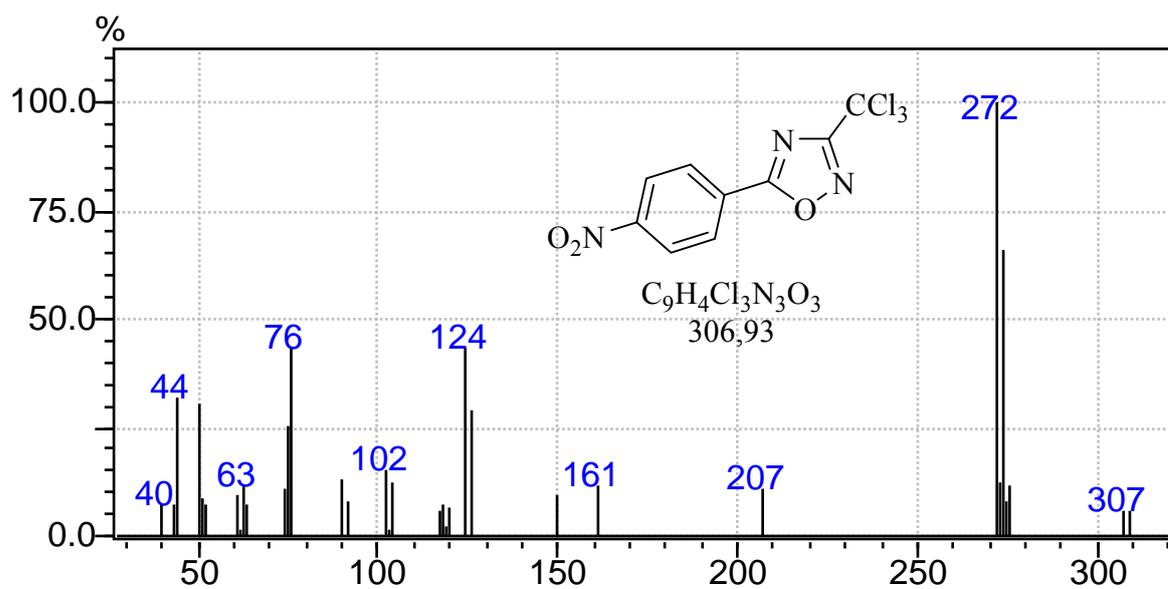


Figura 32. Espectro de massa do composto 5-[4-nitro]-fenilmetil-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (**2h**)

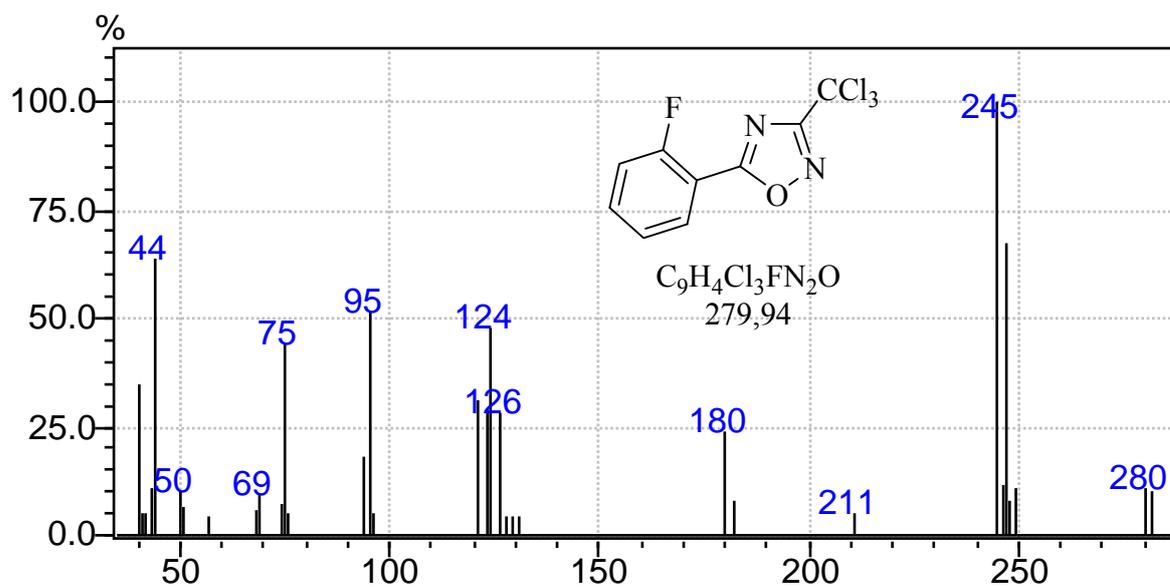


Figura 33. Espectro de massa do composto 5-[2-fluorfenil]-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (2i)

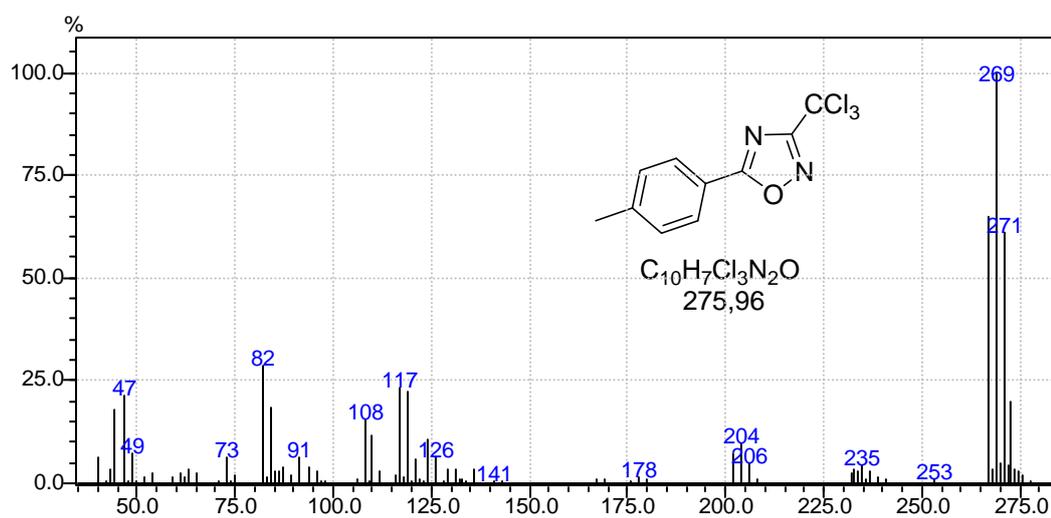


Figura 34. Espectro de massa do composto 5-[4-metil]-fenil-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (2j)

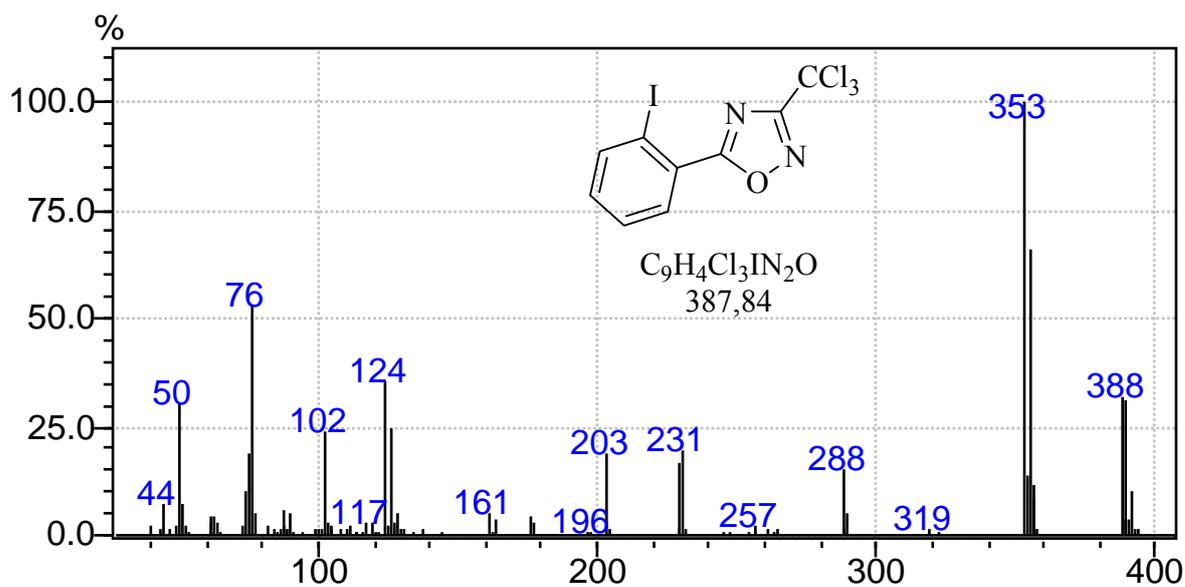


Figura 35. Espectro de massa do composto 5-[2-iodofenil]-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (2k)

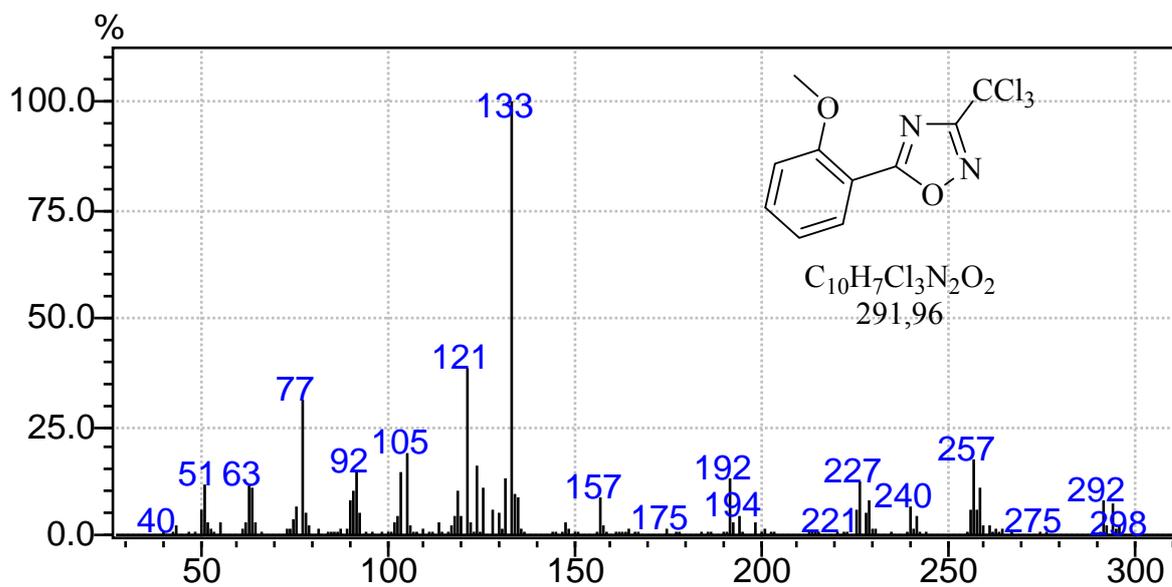


Figura 36. Espectro de massa do composto 5-[2-metoxifenil]-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (2l)

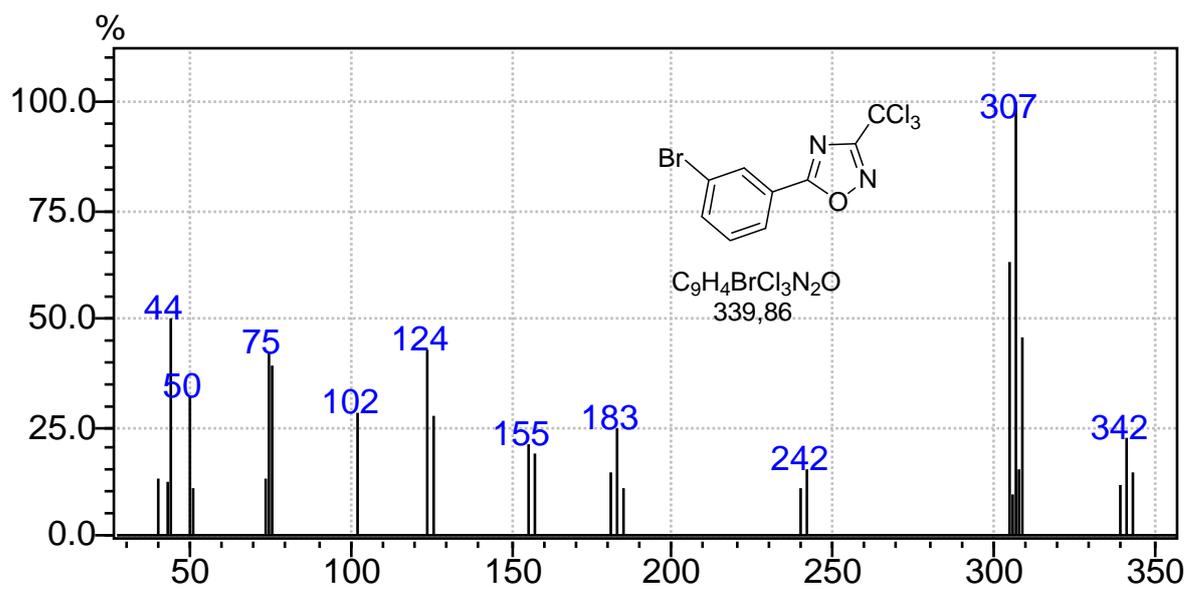


Figura 37. Espectro de massa do composto 5-[3-bromofenil]-3-triclorometil-1,2,4-oxadiazol (2m).

### **ANEXO 3**

#### **Estruturas e Tabelas de Raios-X do Composto tricloroacetoamidoxima 1**

Figura 38. ORTEP obtido a partir da difração de raios X do monocristal do composto tricloroacetoamidoxima **1**.

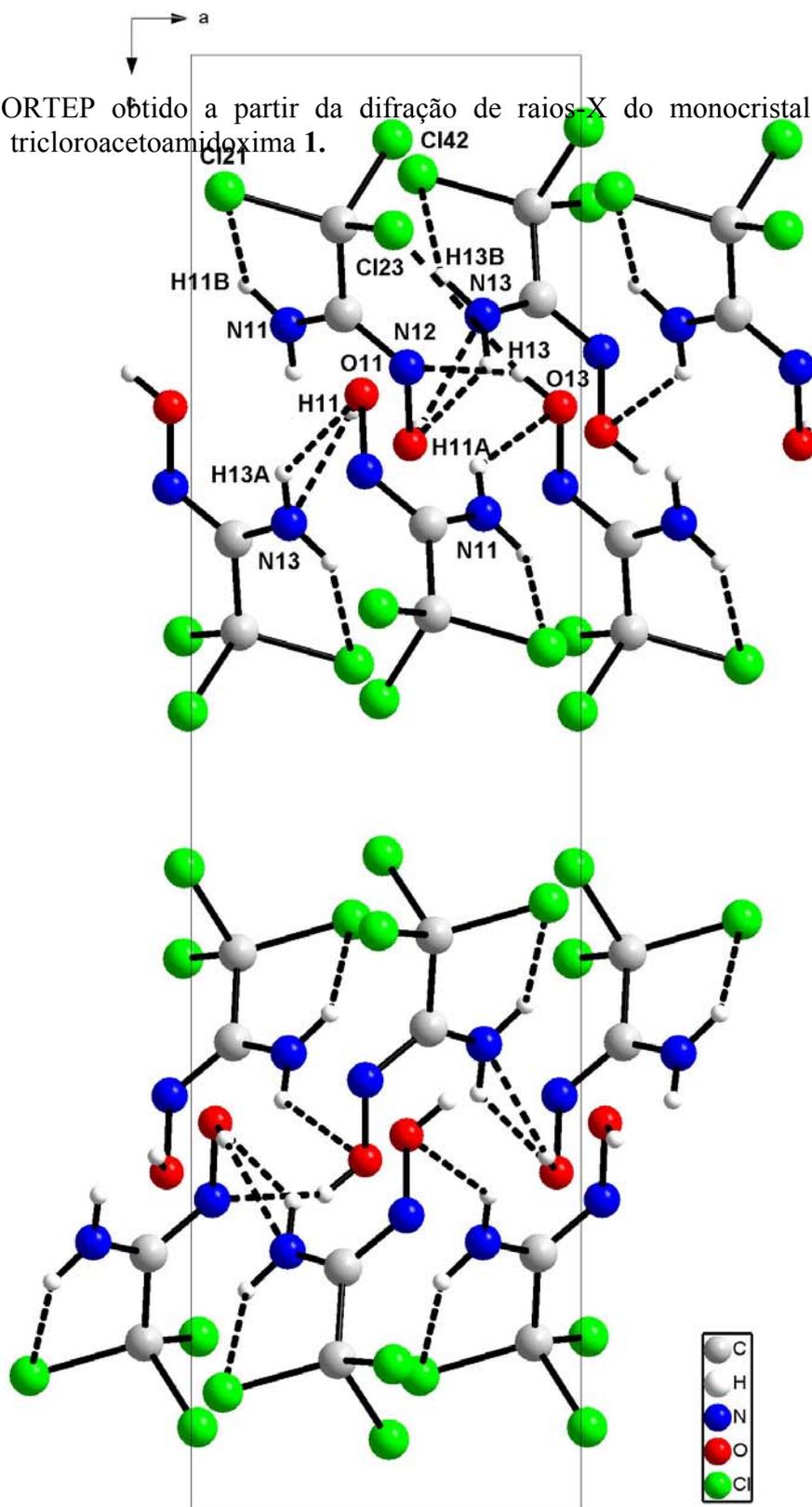


Tabela 7. Dados e estrutura do cristal e refinamento para a estrutura de tricloroacetoamidoxima **1**

Composto	I
CCDC N°	724379
Formula	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
<i>Mr</i>	354.83
Temperatura (K)	293(2)
comp. de onda (Å)	0.71073
sistema cristalino	Ortorrômbico
grupo espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
parâmetros de unidade de célula	
a (Å)	5.7353(3)
b (Å)	10.5167(8)
c (Å)	21.4787(16)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1295.52(15)
Z	4
Densidade (calculada) (g.cm <sup>-3</sup> )	1.819
coeficiente de Absorção (mm <sup>-1</sup> )	1.316
F (000)	704
tamanho do cristal (mm)	1.00 x 0.25 x 0.13
$\theta$ intervalo para coleta de dados (°)	1.90 to 28.78
<i>h,k,l</i> intervalo	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 6; -14 ≤ <i>k</i> ≤ 11; -26 ≤ <i>l</i> ≤ 29
T <sub>max</sub> /T <sub>min</sub>	1.000000 and 0.813899
reflexão	8519
reflexão independente	3330 [R(int) = 0.0435]
Dados/ restrições/ parâmetros	3330 / 0 / 145
correção Absorção	Gaussian
método de refinamento	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Final R índices [I>2 $\sigma$ (I)]	R1 = 0.0429, wR2 = 0.0884
R índices (all data)	R1 = 0.0644, wR2 = 0.1017
Goodness of fit on F <sup>2</sup>	1.065
Largest diff. peak and hole (e Å <sup>-3</sup> )	0.304 and -0.341

Tabela 8. Coordenadas atômicas (x10<sup>4</sup>) e deslocamento isotrópico equivalente (Å<sup>2</sup>x10<sup>3</sup>)

Atom	x	y	z	U(eq)
------	---	---	---	-------

---

N(11)	7507(6)	-3200(3)	3148(1)	54(1)
N(12)	4455(6)	-1872(3)	2857(1)	40(1)
N(13)	7483(6)	222(3)	1789(1)	58(1)
N(14)	10526(6)	-1154(3)	2037(1)	40(1)
O(11)	4377(5)	-2674(2)	2330(1)	54(1)
O(13)	10530(5)	-417(2)	2586(1)	50(1)
C(1)	6087(6)	-2212(3)	3225(1)	33(1)
C(2)	6199(6)	-1489(3)	3836(1)	37(1)
C(3)	8903(6)	-759(3)	1677(2)	36(1)
C(4)	8755(7)	-1361(4)	1042(2)	43(1)
Cl(21)	9134(2)	-1243(1)	4065(1)	54(1)
Cl(22)	4832(2)	-2432(1)	4420(1)	54(1)
Cl(23)	4804(2)	-9(1)	3798(1)	54(1)
Cl(41)	10191(2)	-2839(1)	1012(1)	64(1)
Cl(42)	5820(2)	-1599(1)	818(1)	69(1)
Cl(43)	10078(2)	-318(1)	496(1)	70(1)

---

Tabela 9. Parâmetros geométricos (Å, °) obtidos experimentalmente

comprimento de ligações [Å]			
C(1)-C(2)	1.519(4)	C(3)-C(4)	1.506(5)
N(12)-C(1)	1.275(4)	N(14)-C(3)	1.279(4)
C(1)-N(11)	1.330(4)	N(13)-C(3)	1.336(5)
O(11)-N(12)	1.414(3)	O(13)-N(14)	1.411(3)
Cl(21)-C(2)	1.772(4)	Cl(41)-C(4)	1.760(4)
Cl(22)-C(2)	1.781(3)	Cl(42)-C(4)	1.768(4)
Cl(23)-C(2)	1.752(4)	Cl(43)-C(4)	1.777(4)
ângulos [°]			
N(12)-C(1)-C(2)	115.2(3)	N(14)-C(3)-C(4)	116.8(3)
N(11)-C(1)-C(2)	118.1(3)	N(13)-C(3)-C(4)	117.0(3)
C(1)-N(12)-O(11)	110.6(3)	C(3)-N(14)-O(13)	109.1(3)
N(12)-C(1)-N(11)	126.3(3)	N(14)-C(3)-N(13)	125.9(3)
C(1)-C(2)-Cl(21)	110.7(2)	C(3)-C(4)-Cl(41)	112.2(2)
C(1)-C(2)-Cl(22)	108.2(2)	C(3)-C(4)-Cl(42)	111.1(3)
C(1)-C(2)-Cl(23)	112.7(2)	C(3)-C(4)-Cl(43)	108.3(3)
Cl(21)-C(2)-Cl(22)	107.68(17)	Cl(41)-C(4)-Cl(42)	108.1(2)
Cl(23)-C(2)-Cl(21)	108.5(2)	Cl(41)-C(4)-Cl(43)	108.7(2)
Cl(23)-C(2)-Cl(22)	109.04(19)	Cl(42)-C(4)-Cl(43)	108.33(19)

Tabela 10. Geometria e estrutura das ligações de tricloroacetoamidoxima I (Å,°).

Comp	<i>D-H...A</i>	<i>D...H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>
<b>I</b>	N(11)-H(11B)...Cl(21)	0.86	2.64	2.998(4)	106.2
	N(13)-H(13B)...Cl(42)	0.86	2.63	2.986(4)	106.0
	O(11)-H(11)...N(13)	0.82	2.38	3.102(4)	147.1
	O(13)-H(13)...N(12)	0.82	2.09	2.784(4)	142.6
	O(13)-H(13)...Cl(23)	0.82	2.89	3.603(3)	146.3
	N(11)-H(11A)...O(13)	0.86	2.36	3.031(4)	134.9
	N(13)-H(13A)...O(11)	0.86	2.40	3.102(4)	138.7

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)