



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS
1,2,4-OXADIAZÓLICOS 3,5-DISSUBSTITUÍDOS

DEIVSON FERREIRA AGUIAR

Recife
Agosto/2016

DEIVSON FERREIRA AGUIAR*

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS
1,2,4-OXADIAZÓLICOS 3,5-DISSUBSTITUÍDOS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira

Co-Orientador: Profa. Dra. Patrícia Lopes Barros de Araújo

***Bolsista CAPES**

Recife

Agosto/2016

DEIVSON FERREIRA AGUIAR*

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS
1,2,4-OXADIAZÓLICOS 3,5-DISSUBSTITUÍDOS**

DISSERTAÇÃO AVALIADA E APROVADA PELA BANCA EM:

____ / ____ / ____

Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira (DQ-UFRPE)

Orientador

Profa. Dra. Patrícia Lopes Barros de Araújo (EngBio-UFPE)

Co-orientadora

Prof. Dr. Elmo Silvano de Araújo (DEN-UFPE)

1º Examinador

Prof. Dr. Celso de Amorim Camara (DQ-UFRPE)

2º Examinador

Dedico este trabalho a Deus, a minha família e a Andreza Cristiane por todo incentivo e apoio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira, pela oportunidade no LSCB, pela orientação, ensinamentos, paciência e apoio para realização desse trabalho.

Agradeço a Profa. Dra. Patrícia Lopes Barros de Araújo, pela orientação, ensinamentos e apoio para realização desse trabalho.

Agradeço a Universidade Federal Rural de Pernambuco, ao programa de Pós-graduação em Química e aos professores do programa pelos ensinamentos, Ronaldo Nascimento, Celso Câmara, André Liesen, André Lavorante, Mônica Belian, Wagner Eduardo, Valberes Nascimento, Carlos, Maria José, Hélcio Batista, Juliana Angeiras, João Rufino e a secretária Ana Amâncio.

Aos funcionários da Central Analítica da UFPE, pelos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e Análise Elementar. Ao CENAPESQ-UFRPE, pelos resultados de Espectrometria de Massa, principalmente a Patrícia.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) pela ajuda financeira.

RESUMO

Neste trabalho foram realizados sintetizados novos derivados 1,2,4-oxadiazólicos 3,5-dissubstituídos. A estratégia sintética foi desenvolvida via duas rotas, ambas utilizando as arilamidoximas e o cloreto de 1-adamantanocarbonila.

A primeira rota (método A) foi dividida em duas etapas: na etapa 1, a reação foi realizada em temperatura ambiente (30 °C), diclorometano e atmosfera inerte de argônio. Foram obtidos os intermediários *O*-acilamidoximas com rendimentos de 16-79%. Na etapa 2, os intermediários *O*-acil foram submetidos a irradiação de micro-ondas à temperatura de 110 °C (potência 150 W) durante 5 minutos. Os derivados 1,2,4-oxadiazólicos foram sintetizados em rendimentos de 56-84%.

Na segunda rota (método B), aplicamos uma estratégia “one pot” sob irradiação de micro-ondas à temperatura de 110 °C (potência 150 W) por 5 minutos, e solvente dimetilformamida (DMF). No entanto, os derivados de 1,2,4-oxadiazóis foram obtidos com baixo (18%) e bom (70%) rendimentos.

A tentativa de sintetizar 1,2,4-oxadiazóis a partir da reação entre o propiolato de etila e as arilamidoximas não teve êxito; contudo, apenas os derivados *O*-vinílicos foram preparados.

Palavras Chaves: arilamidoximas, 1,2,4-oxadiazóis, heterocíclico, adamantano

ABSTRACT

In this work, we synthesized novel 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles. The synthetic strategy was developed via two routes, both using arylamidoximes and chloride 1-adamantanecarbonyl.

The first route (Method A) was separated into two steps: in the step 1, the reaction was carried out at room temperature (30 °C), dichloromethane as solvent and inert argon atmosphere. *O*-Acylamidoxime intermediates were obtained in yields from 16 to 79%. In the step 2, *O*-acylamidoximes intermediates were subjected to focused microwave irradiation (FMWI) at 110 °C (power 150 W) for 5 min. 1,2,4-Oxadiazole derivatives were obtained in moderate to good yields of 56-84%.

Another pathway (Method B), one-pot strategy applying focused microwave irradiation (110 °C, power 150 W, for 5 min) was developed to preparing 1,2,4-oxadiazoles from arylamidoximes and chloride 1-adamantanecarbonyl using DMF as solvent. However, the 1,2,4-oxadiazole derivatives were obtained with low (18%) and good (70%) yields in two cases.

Attempts to synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from the reaction between ethyl propiolate and arylamidoximes have not been success; however, only *O*-vinyl derivatives have been prepared.

Key words: arylamidoxime, 1,2,4-oxadiazole, heterocyclic, adamantane

SUMÁRIO

RESUMO	VI
ABSTRACT	VII
Lista de Figuras	XI
Lista de Abreviaturas	XIV
Lista de Esquemas	XV
1 INTRODUÇÃO	1
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	3
2.1 <i>Compostos heterocíclicos</i>	3
2.2 <i>Oxadiazóis</i>	3
2.3. <i>Metodologias de síntese de 1,2,4-oxadiazóis</i>	5
2.3.1 <i>Síntese por ciclização de O-acilamidoxima</i>	5
2.3.2 <i>Cicloadição 1,3-dipolar</i>	7
2.4 <i>Aplicações</i>	7
2.5 <i>Diamantóides</i>	11
2.5.1 <i>Adamantano</i>	13
3 OBJETIVOS	17
3.1 <i>Objetivo geral</i>	17
3.2 <i>Objetivos específicos</i>	17
4. METODOLOGIA	18
4.1 <i>Geral</i>	18
4.2 <i>Procedimentos</i>	19
4.2.1 <i>Síntese das arilamidoximas</i>	19
4.2.2 <i>Tentativa de síntese dos derivados 1,2,4-oxadiazólico a partir da reação entre as arilamidoximas (meta-toluil, para-toluil, meta-bromo, para-trifluorometil, para-metóxi) e o propiolato de etila.</i>	19
4.2.3 <i>Síntese dos derivados 1,2,4-oxadiazólico utilizando arilamidoximas e o cloreto de 1-adamantanocarbonila.</i>	25
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1 <i>Adição conjugada de arilamidoximas ao propiolato de etila</i>	32
5.2 <i>Síntese do 1,2,4-oxadiazol a partir do cloreto de 1-adamantanocarbonila (6).</i> 42	
6 CONCLUSÃO	52

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
8 ANEXOS	59

Lista de Tabelas

Tabela 1. Rendimentos dos compostos 3a,b,e ; 4a,c-e e 5b-d pelo método A.	34
Tabela 2. Comparação dos deslocamentos e das constantes de acoplamento do RMN de H ¹ dos compostos 3a e 4a	38
Tabela 3. Síntese do intermediário O-acil (7b-g).	43
Tabela 4. Síntese do 1,2,4-oxadiazol 8a-e do método A.....	46

Lista de Figuras

Figura 1. Isômeros dos oxadiazóis (adaptado de BORA et al., 2014).....	3
Figura 2. Oxolamina, Irrigor e Libexina (adaptado de FREITAS et al., 2012).	4
Figura 3. Fidianidina A e B (adaptado de LIN; SNIDER, 2012).....	5
Figura 4. Ácido quisquálico (adaptado de MAFTEI et al., 2013).	5
Figura 5. Ativadores de carbonila dicitcloexilcarbodiimida (DCC), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) ou diisopropilcarbodiimida (DIC) (adaptado de FREITAS et al. 2012).	6
Figura 6. Estrutura dos diamantóides, adamantano, diamantano e triamantano (adaptado de MANSOORI; ARAUJO; ARAUJO, 2012).....	12
Figura 7. N-p-tolilsulfunil-N'-1-adamantilurea (hipoglicêmico) (adaptado de GERZON et al., 1963).	13
Figura 8. Adamantano (adaptado de GRILLAUD; BIANCO, 2015).	13
Figura 9. Amantadina e rimantadina (adaptado de KOLOCOURIS et al., 2007).....	14
Figura 10. Espiro[pepíridina-4,2'-adamantano] com potencial de inibição contra a influenza A (adaptado de KOLOCOURIS et al., 2007).....	15
Figura 11. Derivados acilguanidinas conjugados à adamantil-pirrol (adaptado de COLE et al., 2006).....	15
Figura 12. As estruturas da <i>N,N</i> -uréia, do adapaleno e do tromantadina (adaptado de BURMISTROV et al., 2015; STOCKDALE; WILLIAMS, 2015).	16
Figura 13. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do isômero (<i>Z</i>) 3a	35
Figura 14. Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do isômero (<i>Z</i>) 3a	36
Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do isômero (<i>E</i>) 4a	37
Figura 16. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 5d	39
Figura 17. Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 5d	40
Figura 18. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), do composto 7b	44
Figura 19. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 7b	45
Figura 20. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) do composto 8d	48
Figura 21. Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO-d ₆) do composto 8d	49
Figura 22. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 1a	59
Figura 23. Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 1a	60

Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1b	61
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 1b	62
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1c	63
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 1c	64
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1d	65
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 1d	66
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1e	67
Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 1e	68
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 1g	69
Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 1g	70
Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3a	71
Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3a	72
Figura 36. Espectro DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto 3a	73
Figura 37. Espectro gHMQC (300 MHz, CDCl_3), do composto 3a	74
Figura 38. Espectro gCOSY (300 MHz, CDCl_3), do composto 3a	75
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4a	76
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos compostos 3b + 5b (3:1).	77
Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) dos compostos 3b + 5b	78
Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 4c + impurezas	79
Figura 43. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 4d	80
Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos compostos 3e + 4e = 1:3	81
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) dos compostos 3e + 4e	82
Figura 46. Espectro gCOSY (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 3e + 4e	83
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5c	84
Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (75 MHz, CDCl_3) do composto 5c	85
Figura 49. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5d	86
Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5d	87
Figura 51. Espectro gCOSY (300 MHz, CDCl_3) do composto 5d	88
Figura 52. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 7b	89
Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 7b	90
Figura 54. Espectro de massa do composto 7b	91

Figura 55. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 7c	92
Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 7c	93
Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7d	94
Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7d	95
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 7e	96
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 7e	97
Figura 61. Espectro de Massa do composto 7e	98
Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 7f	99
Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 7f	100
Figura 64. Espectro de Massa do composto 7f	101
Figura 65. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 7g	102
Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 7g	103
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 8a	104
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 8a	105
Figura 69. Espectro de Massa do composto 8a	106
Figura 70. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8b	107
Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 8b	108
Figura 72. Espectro de massa do composto 8b	109
Figura 73. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 8c	110
Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 8c	111
Figura 75. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) do composto 8d	112
Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) do composto 8d	113
Figura 77. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), do composto 8e	114
Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto 8e	115

Lista de Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etila
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
M.O.	Micro-ondas
<i>J</i>	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
d	Dupleto
t	Tripleto
q	Quarteto
sl	Simpleto largo
dd	Dupleto dupleto
gCOSY	Espectrometria de correlação homonuclear
DEPT	Intensificação sem distorção por transferência de polarização
HMQC	Coerência quântica múltipla heteronuclear

Lista de Esquemas

Esquema 1. Ciclização de O-acilamidoxima (adaptado de NEVES FILHO et al., 2009).....	6
Esquema 2. Ciclização de O-acilamidoxima utilizando dicicloexilcarbodiimida (DCC) (adaptado de BEZERRA et al., 2005).	6
Esquema 3. Cicloadição 1,3 – dipolar, formação do 1,2,4-oxadiazol a partir de nitrilas (adaptado de CUNHA; AGUIAR, 2015).....	7
Esquema 4. Modificação dos anéis C e D dos análogos do 1,2,4-oxadiazol (adaptado de DING et al., 2015).	7
Esquema 5. Derivados oxadiazólico contendo sacarina e uracila (adaptado de DÜRÜST et al., 2015).	8
Esquema 6. Sínteses dos derivados do 1,2,4-oxadiazol com a cumarina (adaptado de KRISHNA et al., 2015).....	9
Esquema 7. Síntese dos compostos acridona-1,2,4-oxadiazol-1,2,3-triazol (adaptado de MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI et al., 2015).	10
Esquema 8. Síntese de complexos de 1,2,4-oxadiazol Au (I) X (X = Cl, Br) (adaptado de MAFTEI et al., 2015).	11
Esquema 9. Síntese do adamantano pelo método de Schleyer (adaptado de SCHLEYER et al., 1973).	14
Esquema 10. Síntese das arilamidoximas (adaptado de BARROS et al., 2011).....	19
Esquema 11. Tentativa de síntese dos derivados do 1,2,4 – oxadiazol utilizando K_2CO_3	20
Esquema 12. Tentativa de síntese dos derivados 1,2,4 – oxadiazol utilizando Cs_2CO_3	24
Esquema 13. Tentativa de síntese dos derivados 1,2,4-oxadiazol utilizando Cs_2CO_3 / micro-ondas.....	25
Esquema 14. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis (8a-g).	25
Esquema 15. Síntese dos derivados 1,2,4-oxadiazólico via irradiação de micro-ondas.	30
Esquema 16. Adição conjugada de arilamidoximas (adaptado de KIVRAK; ZORA, 2014).	32

Esquema 17. Esquema geral das sínteses dos intermediários O-vinil (3a,b,e ; 4a,c-e e 5b-d).	33
Esquema 18. Esquema do mecanismo geral das sínteses dos intermediários O-vinil (3a,b,e ; 4a,c-e e 5b-d).	41
Esquema 19. Esquema geral de formação dos compostos 7b-g	42
Esquema 20. Mecanismo geral de formação do 1,2,4-oxadiazóis.	50
Esquema 21. Síntese do 1,2,4-oxadiazol via reator de micro-ondas.	51

1 INTRODUÇÃO

A síntese orgânica é a área que tem como foco o desenvolvimento e a produção de uma diversidade de compostos orgânicos. Recentemente tem considerável emprego no desenvolvimento e descoberta de novos fármacos. A síntese de compostos com uma maior diversidade estrutural, sem necessidade de um alvo macromolecular específico, vem ganhando espaço como estratégia sintética na busca por moléculas bioativas (SANGI, 2016).

Os heterocíclicos são um grupo de compostos que têm chamado muita atenção devido as suas aplicações na química orgânica e diversidade estrutural. As sínteses desses compostos estão crescendo cada vez mais com o passar dos anos. Isso se deve às propriedades químicas e físicas bastante diversificadas, aumentando sua aplicabilidade em diversas áreas da química (MOREIRA, 2008).

Como exemplo, heterocíclicos podem ser obtidos a partir de compostos acíclicos via reação de cicloadição 1,3-dipolar entre oxido de nitrila e nitrilas (CUNHA; AGUIAR, 2015). Um heteroátomo presente em compostos cíclicos pode torná-los mais polares e solúveis em água, aumentando também suas biodisponibilidade e mobilidade (HOTE e BHOYAR, 2014).

Há uma grande variedade de moléculas que são definidas como heterocíclicos. Dentre esses grupos, os derivados do 1,2,4-oxadiazóis são o alvo do nosso trabalho. Estes heterocíclicos de cinco membros foram sintetizados pela primeira vez por Tieman e Krüger, em 1884, que denominaram esses compostos como furo[ab₁]diazóis, por que lembravam a um anel furano (TIEMANN e KRÜGER, 1884). Os derivados do 1,2,4-oxadiazóis apresentam uma variedade de atividades biológicas importantes, tais como: anti-inflamatória, antitumoral, anticancerígena, antifúngica, inibitória de tirosina quinase, anestésica, antibacteriana.

Os diamantóides são uma classe de hidrocarbonetos saturados que apresentam em sua estrutura no mínimo uma unidade de adamantano. São encontrados em petróleo e outros combustíveis fósseis. Estes compostos são aplicados na biomedicina, ciências dos materiais e nanotecnologia. Isso ocorre devidos suas propriedades variadas dentre elas: ponto de fusão elevado, isolantes

elétricos, baixa energia de deformação, lipofílicos e hidrofílicos e apresentam atividades biológicas (MANSOORI, 2013).

O adamantano é de interesse para o nosso estudo, os seus derivados estão atraindo atenção dos pesquisadores devido às suas propriedades biológicas e aplicações (MANSOORI, 2013). Os derivados do adamantano apresentam atividades biológicas, como por exemplo, a antiviral (GRILLAUD; BIANCO, 2015).

Este trabalho tem como objetivo a síntese de novos derivados do 1,2,4-oxadiazol, a partir de reações entre arilamidoximas e éster (propiolato de etila) ou cloreto ácido (cloreto de 1-adamantanocarbonila).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Compostos heterocíclicos

Os compostos heterocíclicos são considerados uma grande e variada classe de compostos orgânicos. Estes compostos são encontrados em diversas áreas da química, como fármacos, pesticidas, inseticidas, aditivos e modificadores (cosméticos, plásticos, tintas, solventes e antioxidantes). Muitos compostos naturais apresentam estruturas heterocíclicas e de grande importância como, por exemplo, o DNA e o RNA, cujas bases nitrogenadas são citosina, timina, guanidina, adenina (no DNA) e uracila (no RNA) (MOREIRA, 2008).

Os heterocíclicos são compostos orgânicos de cadeia fechada que apresentam heteroátomos, dentre eles temos o oxigênio, nitrogênio, enxofre e/ou outros. Essa substituição de um carbono da cadeia fechada acarreta uma variedade de combinações estruturais, dando origem a muitos compostos. As aplicações dos heterocíclicos são diversas, devido às propriedades farmacológicas, biodisponibilidade e mobilidade (HOTE; BHOYAR, 2014).

2.2 Oxadiazóis

Os oxadiazóis são heterocíclicos de cinco membros que apresentam dois nitrogênio e um oxigênio como heteroátomos. Existem quatro formas isoméricas para o oxadiazol, figura 1, que diferem na localização dos nitrogênios em suas estruturas (BORA et al., 2014).

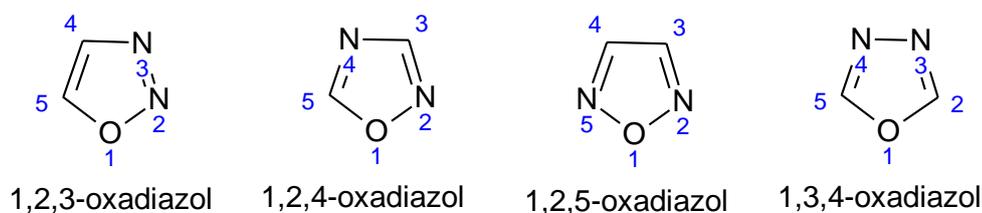


Figura 1. Isômeros dos oxadiazóis (adaptado de BORA et al., 2014).

O interesse por esses compostos surgiu devido a sua aplicação como bioisósteros estáveis, substituindo uma amida, éster ou uma funcionalidade da uréia (KANDRE et al., 2013), por muitos dos seus derivados apresentarem atividades biológicas (DÜRÜST; ÖZER; CARIUKI, 2015) e aplicações na química dos materiais (FREITAS et al., 2012). As propriedades farmacológicas são diversas, entre elas temos: atividade antibacteriana e antifúngica (KRISHNA et al., 2015); antitumoral (MAFTEI et al., 2015); antioxidante (ZHAO; LIU, 2013); anti-inflamatória (ISPIKOUDI et al., 2010); anticâncer e anticancro (KUMAR et al., 2011, KUMAR et al., 2009); e antagonista serotoninérgicos (5-HT3), inibidores de tirosina quinase (KANDRE et al., 2013). Três fármacos são citados na literatura, que apresenta o 1,2,4-oxadiazol, são os oxolamina e libexina, ambos antitussígenos e o Irrigor[®], vasodilatador e anestésico (Figura 2). Na ciência dos materiais, as aplicações mais destacadas estão em cristais líquidos, em cristais líquidos luminescentes, materiais para dispositivos ópticos, transportadores de carga para diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs) (NEVES FILHO et al., 2009) e líquidos iônicos (FREITAS et al., 2012).

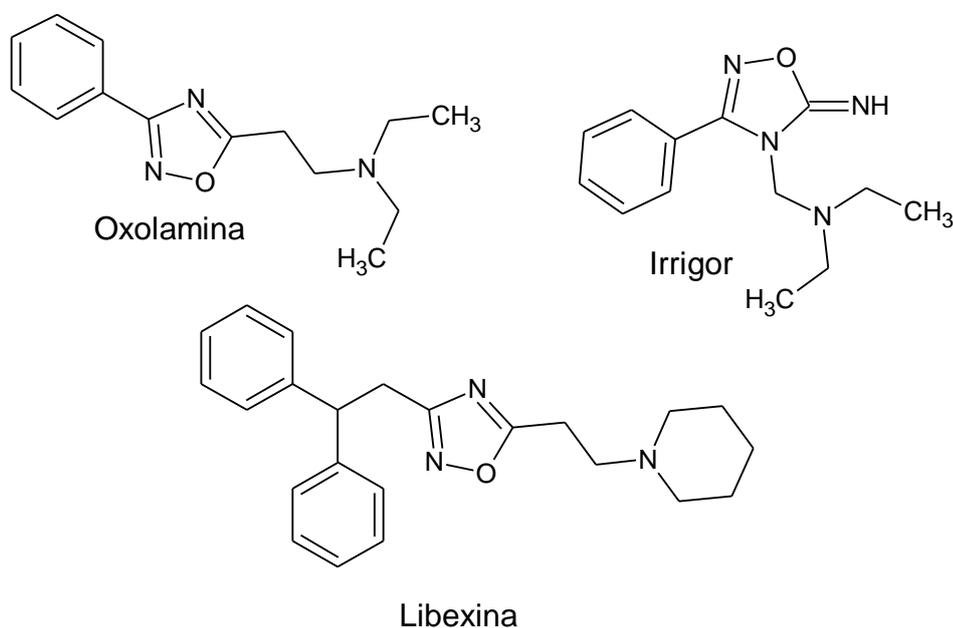


Figura 2. Oxolamina, Irrigor e Libexina (adaptado de FREITAS et al., 2012).

Em 2012, Manzo e colaboradores isolaram derivados do 1,2,4-oxadiazol, as fidianidinas A e B (Figura 3), a partir do molusco opistobranquio *Phidiana militaris*. As fidianidinas apresentam propriedades citotóxicas em células tumorais (MANZO et

al., 2012). Outro produto natural com estrutura 1,2,4-oxadiazólica é o ácido quisquálico (Figura 4) obtidos das sementes da *Quisqualis indica* e *Q. fructus*. O ácido quisquálico é um agonista e receptor metabotrópicos do glutamato (MAFTEI et al., 2013). Antes da descoberta desses produtos naturais, acreditava-se que os 1,2,4-oxadiazóis eram obtidos apenas por síntese química.

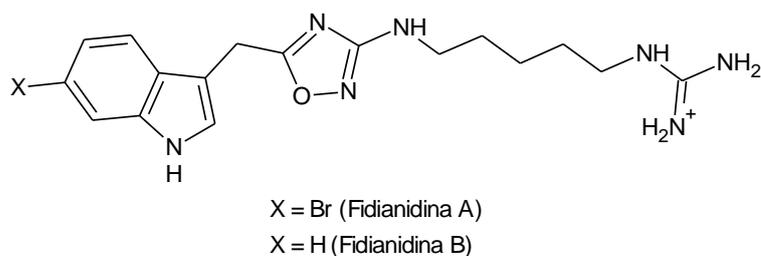


Figura 3. Fidianidina A e B (adaptado de LIN; SNIDER, 2012).

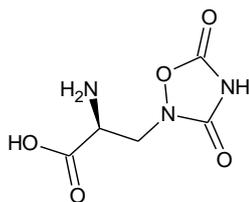


Figura 4. Ácido quisquálico (adaptado de MAFTEI et al., 2013).

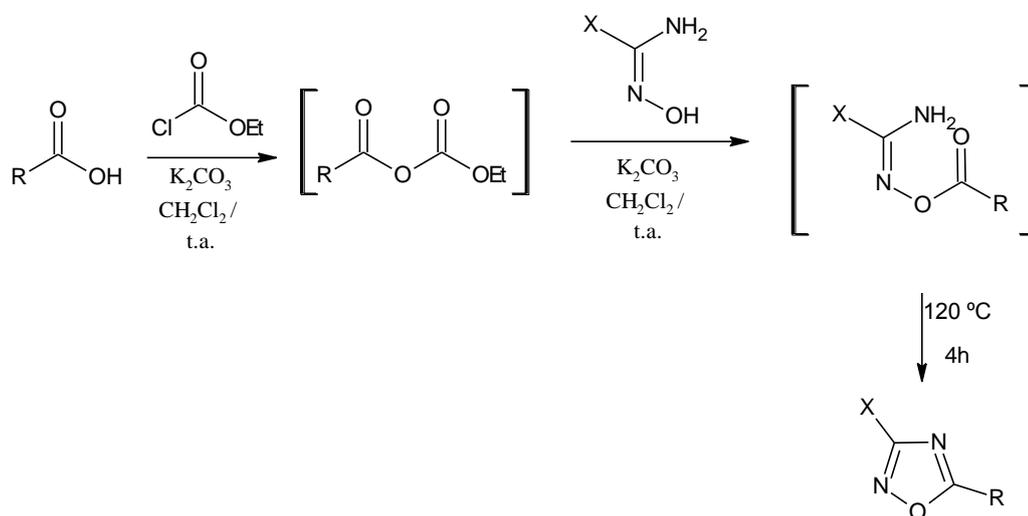
2.3. Metodologias de síntese de 1,2,4-oxadiazóis

Alguns métodos são conhecidos na literatura para síntese do 1,2,4-oxadiazol. Dentre eles, temos a ciclização de *O*-acilamidoxima e a cicloadição 1,3-dipolar de óxido de nitrilas à nitrilas.

2.3.1 Síntese por ciclização de *O*-acilamidoxima

Este método consiste na utilização de agentes de acilação como cloretos de acila, anidrido, ésteres e tricloroalcanos, como mostrado no esquema 1 (NEVES FILHO et al., 2009). É possível utilizar também ácidos carboxílicos, contudo, ativadores de acoplamento como o dicicloexilcarbodiimida (DCC), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) ou diisopropilcarbodiimida (DIC) são

necessários (Figura 5 e esquema 2), esta metodologia tem um processo de purificação difícil, devido à formação de subprodutos (NEVES FILHO et al., 2009; BEZERRA et al., 2005).



Esquema 1. Ciclização de O-acilamidoxima (adaptado de NEVES FILHO et al., 2009).

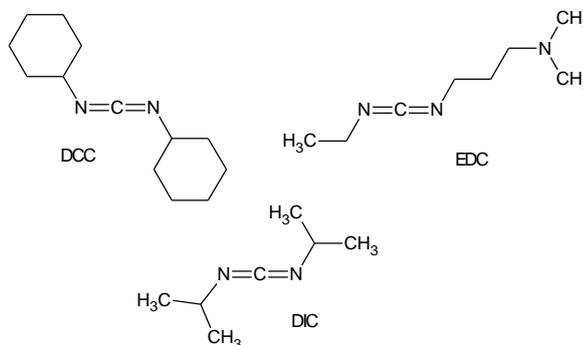
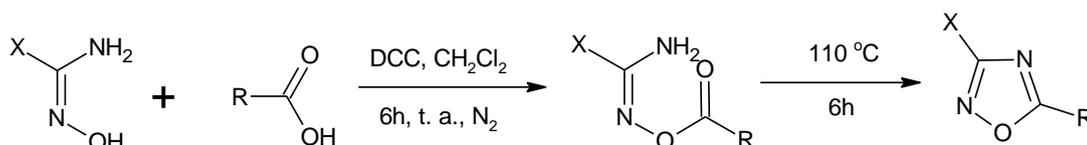


Figura 5. Ativadores de carbonila dicicloexilcarbodiimida (DCC), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) ou diisopropilcarbodiimida (DIC) (adaptado de FREITAS et al., 2012).



Esquema 2. Ciclização de O-acilamidoxima utilizando dicicloexilcarbodiimida (DCC) (adaptado de BEZERRA et al., 2005).

2.3.2 Cicloadição 1,3-dipolar

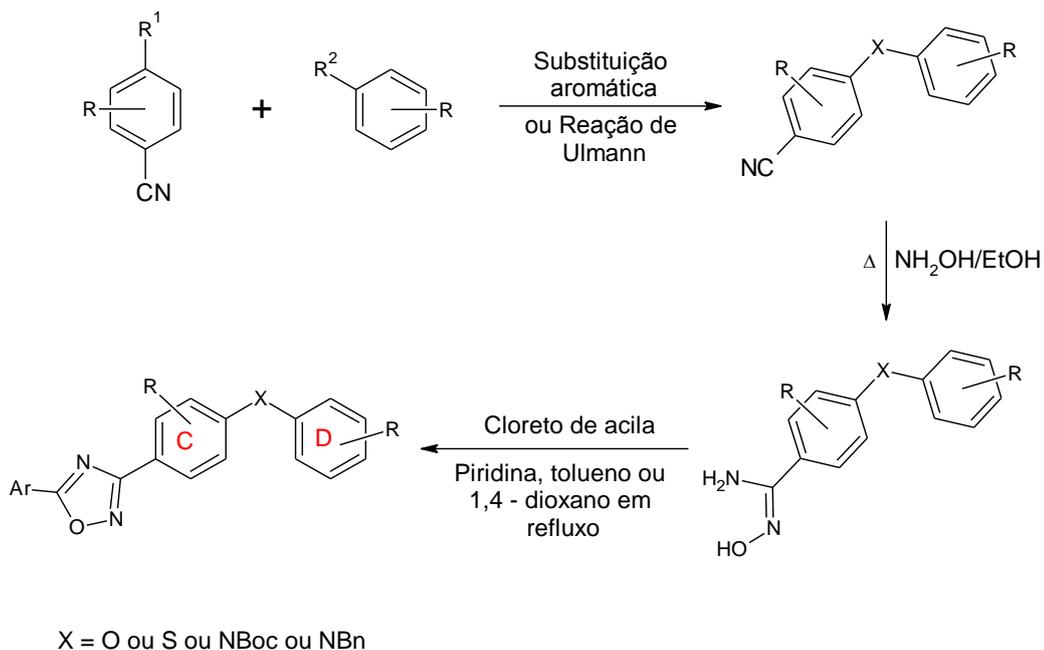
A obtenção de 1,2,4-oxadiazóis a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar ocorre entre um óxido de nitrila (dipolo) e uma nitrila (dipolarófilo). Esta reação é concertada, envolvendo o sistema 4- π do dipolo e o sistema 2- π do dipolarófilo. A reação ocorre com o ataque do oxigênio do óxido no carbono mais substituído na nitrila (Esquema 3) (CUNHA; AGUIAR, 2015).



Esquema 3. Cicloadição 1,3 – dipolar, formação do 1,2,4-oxadiazol a partir de nitrilas (adaptado de CUNHA; AGUIAR, 2015).

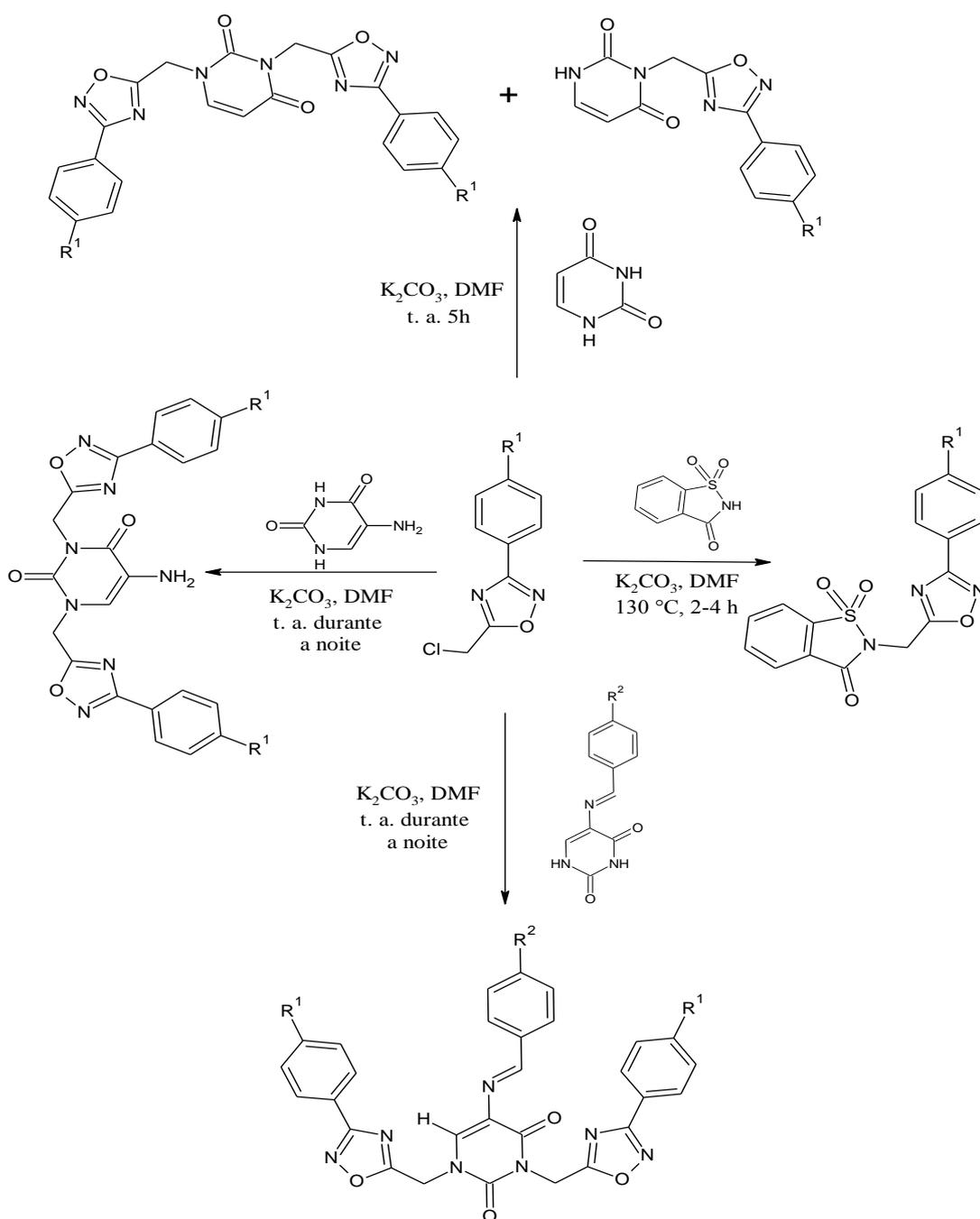
2.4 Aplicações

Ding e colaboradores fizeram modificações no anel C e D dos análogos do 1,2,4-oxadiazol e obtiveram compostos com atividade contra bactérias Gram-positivas (Esquema 4) (DING et al., 2015).



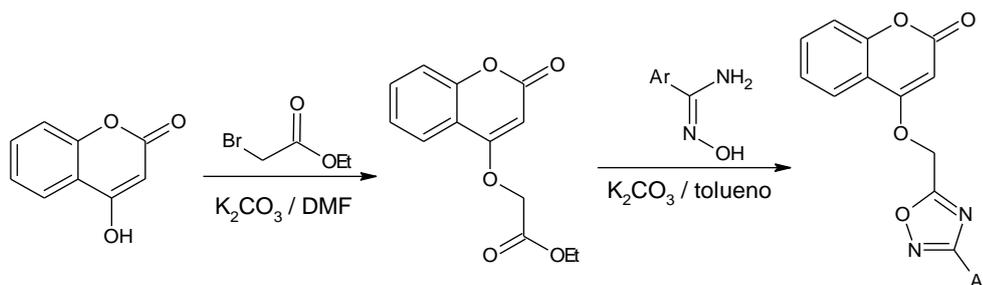
Esquema 4. Modificação dos anéis C e D dos análogos do 1,2,4-oxadiazol (adaptado de DING et al., 2015).

Recentemente, Dürüst e colaboradores (2015) sintetizaram uma diversidade de 40 novos 1,2,4-oxadiazóis contendo estruturas dos heterocíclicos sacarina e uracila como mostra o esquema 5 (DÜRÜST et al., 2015).



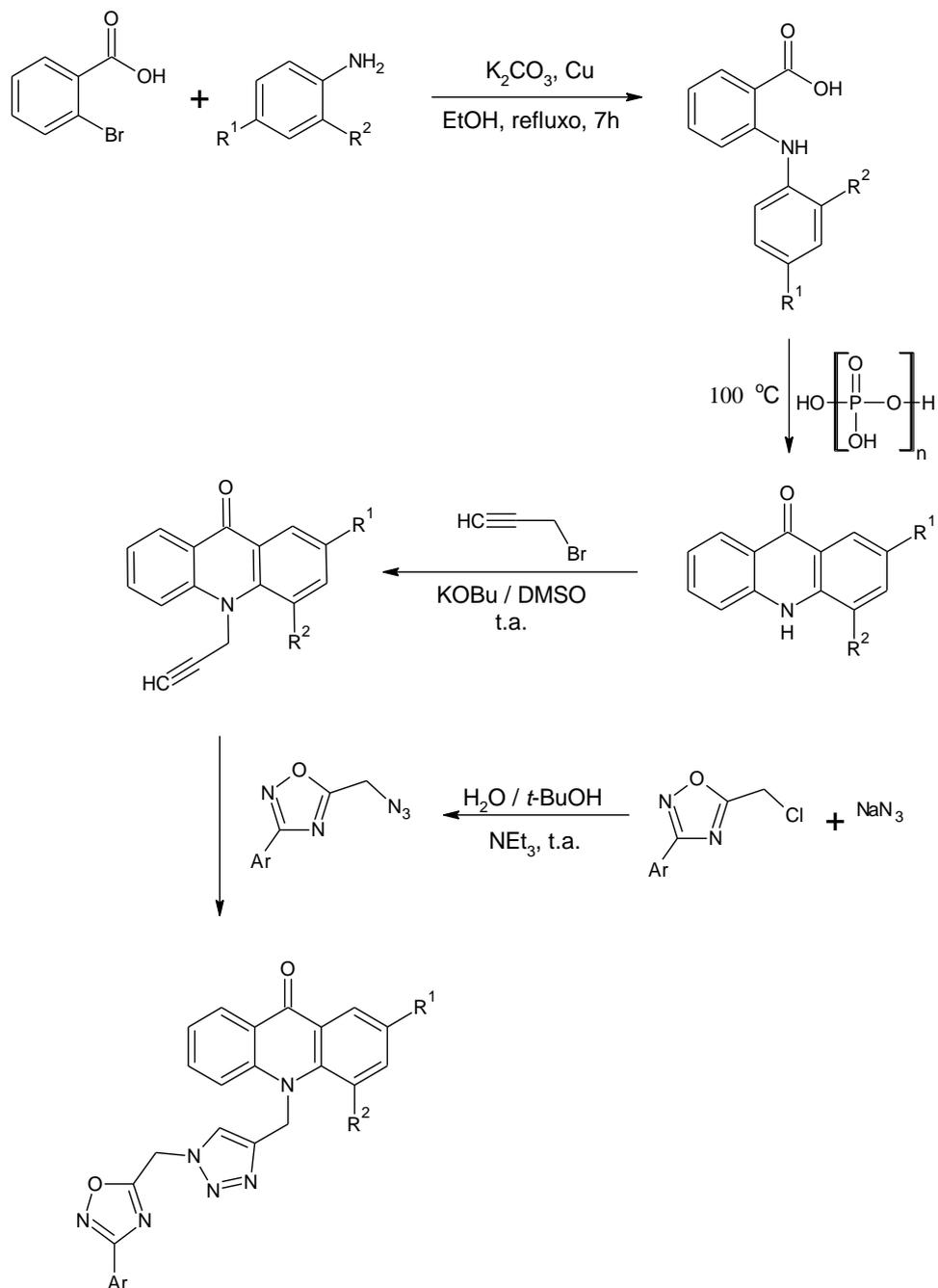
Esquema 5. Derivados oxadiazólico contendo sacarina e uracila (adaptado de DÜRÜST et al., 2015).

Krishna e colaboradores (2015) realizaram a síntese de derivados do 1,2,4-oxadiazol análogos da cumarina. Alguns dos produtos obtidos apresentaram atividade antibacteriana e antifúngica. As reações foram realizados através da condensação do éster cumarínico com amidoximas sob refluxo (Esquema 6) (KRISHNA et al., 2015).



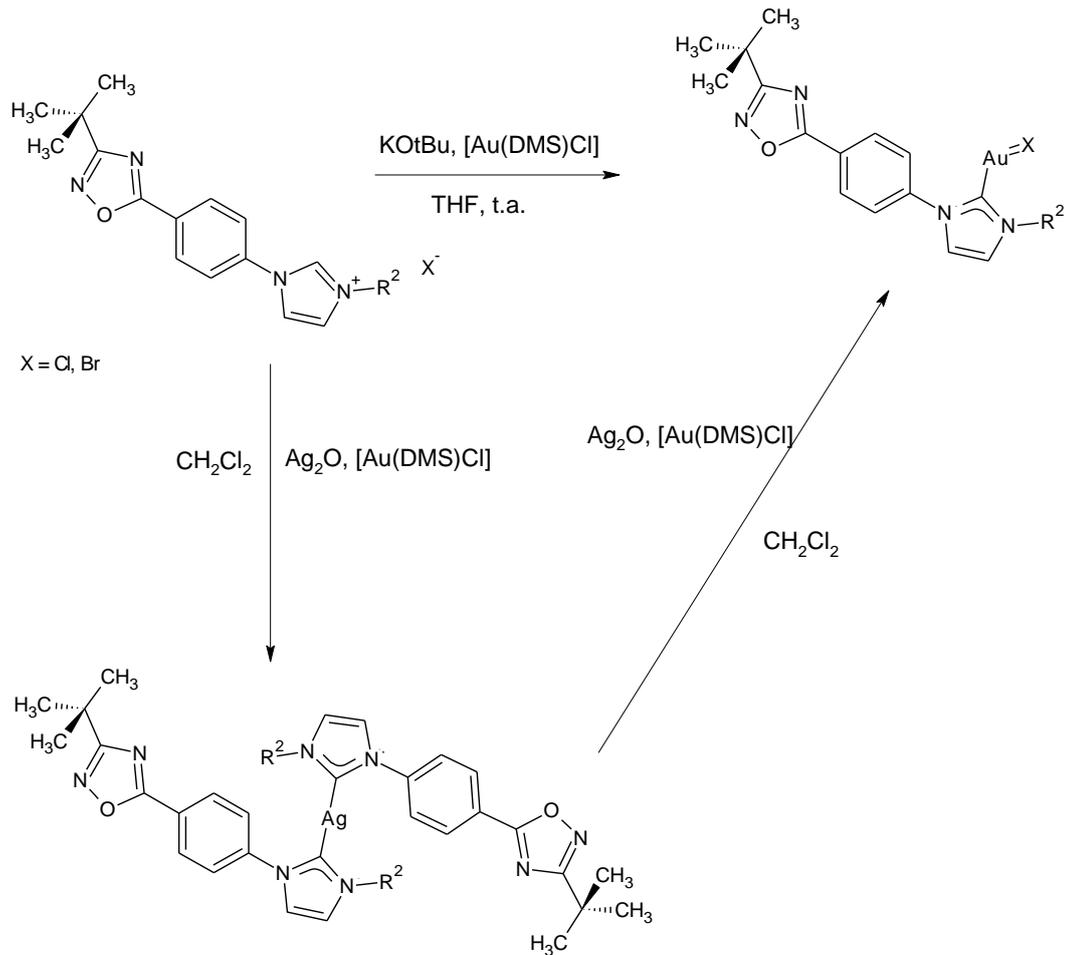
Esquema 6. Sínteses dos derivados do 1,2,4-oxadiazol com a cumarina (adaptado de KRISHNA et al., 2015).

Mohammadi-Khanaposhtani e colaboradores (2015) sintetizaram 16 novos compostos os acridona-1,2,4-oxadiazol-1,2,3-triazol como agentes inibidores de acetilcolinesterase, enzima relacionada ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Estes compostos apresentam potente afinidade ($IC_{50} = 11,55 \mu M$) comparável ao fármaco de referência rivastigmina ($IC_{50} = 7,3 \mu M$) (Esquema 7) (MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI et al., 2015).



Esquema 7. Síntese dos compostos acridona-1,2,4-oxadiazol-1,2,3-triazol (adaptado de MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI et al., 2015).

Maftai e colaboradores (2015) sintetizaram uma série de complexos de ouro (I) *N*-heterocíclicos carbenos (NHC), conjugados com 1,2,4-oxadiazol a partir de sais de imidazólio. Estes compostos apresentaram uma grande atividade contra células tumorais (Esquema 8) (MAFTEI et al., 2015).



Esquema 8. Síntese de complexos de 1,2,4-oxadiazol Au (I) X (X = Cl, Br) (adaptado de MAFTEI et al., 2015).

Os trabalhos até aqui apresentados de diversificação estrutural do heterocíclico 1,2,4-oxadiazol mostrou uma variedade de atividades biológicas, sendo portanto, uma estratégia para a obtenção de novos fármacos.

2.5 Diamantóides

Os diamantóides são uma classe de hidrocarbonetos saturados do tipo gaiola, estáveis. Os diamantóides tem como unidade base um tetracíclico com 10 carbonos, chamado de adamantano. O adamantano é uma molécula que apresenta anéis de ciclo-hexano em conformação cadeira. Os diamantóides se classificam por unidade de adamantano, duas unidades têm o diamantano, três unidades o triamantano, sendo essas as menores unidades dos diamantóides (Figura 6) (MANSOORI; ARAUJO; ARAUJO, 2012; ALI, 2013). Estes compostos podem ser encontrados no petróleo e outros combustíveis fósseis (MANSOORI, 2013).

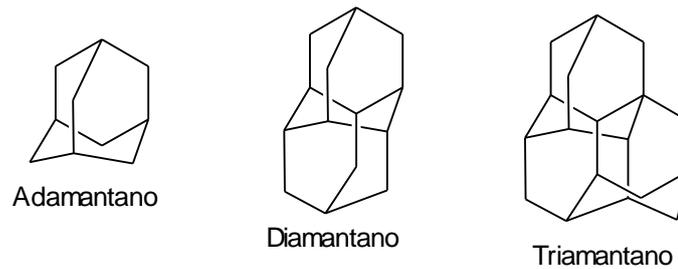


Figura 6. Estrutura dos diamantóides, adamantano, diamantano e triamantano (adaptado de MANSOORI; ARAUJO; ARAUJO, 2012).

Em 1924 o alemão Decker, nomeou esses compostos de diamantóides devido às tentativas de sintetizar diamantes. Em 1933 Kleinfeller e Frerckes utilizaram este nome no seu trabalho de síntese do adamantano (SCHWERTFEGER; FOKIN; SCHREINER, 2008). A síntese dos diamantóides cresceu, a partir de 1957, com o aumento destes compostos se tornou viável as variadas aplicações. Estes compostos estão presentes na biomedicina, ciência dos materiais e nanotecnologia. Essas aplicações são devido às propriedades destes compostos como elevados pontos de fusão, em relação a outros hidrocarbonetos e moléculas orgânicas, afinidades com elétrons negativos, transparentes à luz visível e isolantes elétricos. Apresentam também baixa energia de deformação e possuem altas proporções de resistência-peso. Podem ser usados para entrega e segmentação de drogas por causa da sua lipofilicidade e hidrofobicidade podendo passar com facilidade na barreira hematoencefálica. Os derivados dos diamantóides apresentam atividades biológicas, dentre elas temos antiviral e bacteriano (MANSOORI, 2013).

Dentro dessa classe, o adamantano e seus derivados estão atraindo atenção dos pesquisadores, devido a sua propriedade hidrofóbica e sua estrutura altamente simétrica. Sendo possível a fabricação de novas drogas e melhoradas e/ou novas atividades biológicas de compostos bioativos, como exemplos: o polialoadamantano, um pesticida, e a sulfoniluréias, um hipoglicêmico, figura 7, (MANSOORI, 2013).

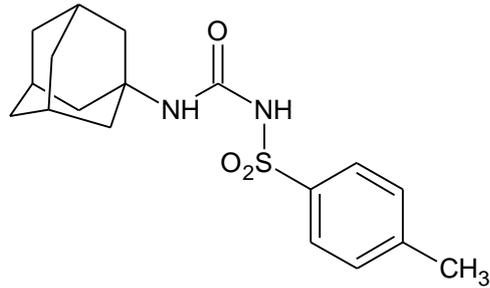


Figura 7. *N-p*-tolilsulfonil-*N*-1-adamantilurea (hipoglicêmico) (adaptado de GERZON et al., 1963).

2.5.1 Adamantano

O adamantano é a menor unidade dos diamantóides, com fórmula molecular de $C_{10}H_{16}$, uma estrutura rígida com quatro anéis fundidos de ciclo-hexano em conformação cadeira, figura 8. Apresenta um comprimento de ligação de 1,54 Å idêntico ao do diamante e a sua estrutura é simétrica, sendo dois lugares equivalentes distinguíveis, as pontes e as posições em pontes (GRILLAUD; BIANCO, 2015).

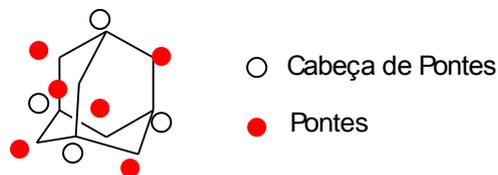
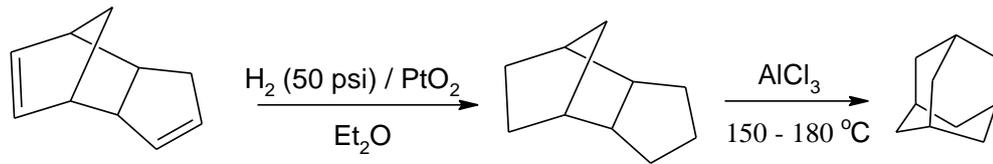


Figura 8. Adamantano (adaptado de GRILLAUD; BIANCO, 2015).

O adamantano foi encontrado pela primeira vez no petróleo em 1933 por Landa e Machacek na antiga Checoslováquia. Também pode ser encontrado em gás natural e sedimentos. Atualmente esta molécula é produzida em grande quantidade por craqueamento térmico de altas frações de massa molecular do óleo bruto. Foram sintetizados pela primeira vez por Prelog e Steinwerth em 1941 (PRELOG; SEIWERTH, 1941). Contudo foi obtido em rendimento muito baixo, sendo mais conveniente o método de Schleyer utilizado em 1957 (GRILLAUD; BIANCO, 2015). Schleyer realizou a síntese a partir de duas etapas: a primeira ocorreu através de uma hidrogenação do dicitlopentadieno catalisado por dióxido de platina (PtO_2) e na segunda etapa, utilizando outro catalisador, o cloreto de alumínio ($AlCl_3$), obteve o adamantano, esquema 9 (SCHLEYER et al., 1973).



Esquema 9. Síntese do adamantano pelo método de Schleyer (adaptado de SCHLEYER et al., 1973).

O adamantano sendo hidrofóbico e com uma conformação 3D bem definida contribui para os seus derivados serem favoráveis ao transporte através de membranas biológicas (TROFIMOV et al., 2008; GRILLAUD; BIANCO, 2015; WAN et al., 2015). Comparando com outros hidrocarbonetos, o adamantano é reativo (GRILLAUD; BIANCO, 2015).

A sua utilização nas sínteses para novos compostos tem atraído muita atenção devido a surgimentos de novas propriedades e atividades biológicas. Como exemplos, temos amantadina e rimantadina (Figura 9), que revelaram potente propriedade inibidora contra vários vírus, como influenza A (KOLOCOURIS et al., 2007; GUILLARD; BIANCO, 2015; STOCKDALE; WILLAMS, 2015) e rubéola (GUILLARD; BIANCO, 2015). Esta descoberta, feita em 1960, abriu um novo campo de pesquisa nos estudos sobre agentes antivirais (GUILLARD; BIANCO, 2015).

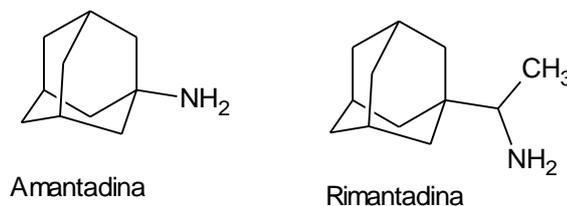
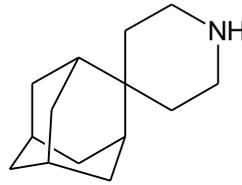


Figura 9. Amantadina e rimantadina (adaptado de KOLOCOURIS et al., 2007).

Kolocouris e colaboradores (2007) sintetizaram novos derivados do adamantano contendo heterocíclicos e observaram maior potência de inibição contra a influenza A, como é o caso da espiro[pepíridina-4,2'-adamantano] (Figura 10), que apresentou atividade anti-influenza A 12 vezes maior do que amantadina, 2 vezes maior que a rimantadina e 54 vezes maior que a ribavirina (KOLOCOURIS et al., 2007). Estes resultados sugerem que a introdução de um grupo adamantila em um heterocíclico biologicamente ativo pode conferir melhores ou até mesmo novas propriedades biológicas.



espiro[pepirdina-4,2'-adamantano]

Figura 10. Espiro[pepirdina-4,2'-adamantano] com potencial de inibição contra a influenza A (adaptado de KOLOCOURIS et al., 2007).

Outro exemplo interessante são as acilguanidinas (Figura 11) com um substituinte adamantil-pirrol que mostraram atividade inibidoras da β -secretase, enzima relacionada à doença de Alzheimer (TROVIMOF et al., 2008).

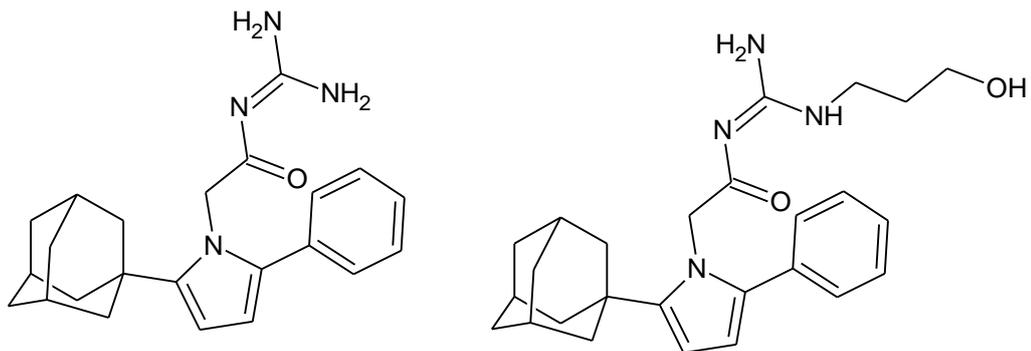


Figura 11. Derivados acilguanidinas conjugados à adamantil-pirrol (adaptado de COLE et al., 2006).

Burmistrov e colaboradores (2015) utilizaram o grupo adamantil para aumentar a solubilidade em alguns solventes e a estabilidade das *N,N*-uréias simetricamente dissustituídas. As *N,N*-uréias são inibidores muito potentes de epóxidos hidrolisáveis, contudo, apresentam baixa solubilidade e são metabolizadas com rapidez no organismo sendo pouco eficientes em algumas indicações terapêuticas. A uréia (Figura 12) entra nas séries das isoxazóis e foi a que apresentou a maior potência inibitória (BURMISTROV et al., 2015).

O adapaleno (Figura 12) é um derivado do adamantano que apresenta atividade anti-acne e contra outras doenças cutâneas, como a rosácea. Estudos revelaram que o adapaleno mimetiza a vitamina A, ligando-se seletivamente aos ácidos β -retinóicos e γ -retinóicos como um agonista. A utilização do grupo adamantil

aumenta a estabilidade e permite formulações de combinação (STOCKDALE; WILLIAMS, 2015).

A tromantadina (Figura 12) é um antiviral que combate a Herpes 1, 2 e 3. Contudo não mostrou ser mais eficiente significativamente do que a droga de referência para esse tipo de tratamento, Aciclovir. A tromantadina inibe a replicação do vírus no estágio inicial do contágio ou no estágio avançado (STOCKDALE; WILLIAMS, 2015).

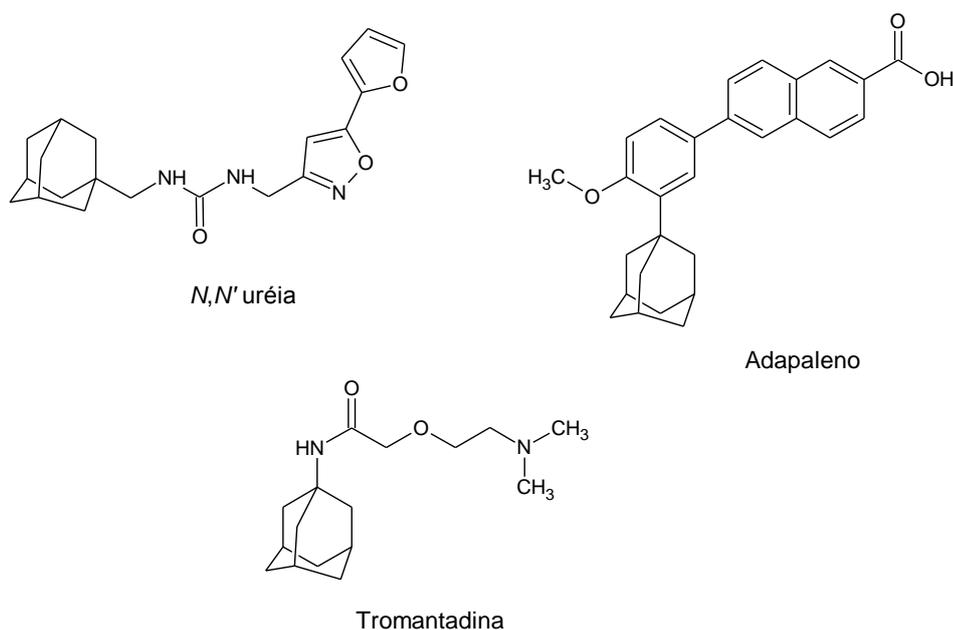


Figura 12. As estruturas da *N,N'*-uréia, do adapaleno e do tromantadina (adaptado de BURMISTROV et al., 2015; STOCKDALE; WILLIAMS, 2015).

Wanka e colaboradores relataram grande variedade de possíveis aplicações terapêuticas para os derivados do adamantano, sendo estes derivados, em sua maioria, monofuncionalizados na posição 1 do adamantano (GRILLAUD; BIANCO, 2015).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Sintetizar os derivados 1,2,4-oxadiazólicos a partir da reação entre as arilamidoximas (*meta*-toluil, *para*-toluil, *meta*-bromo, *para*-trifluometil, *para*-metóxi, *para*-cloro, benzo) e éster de alquinila (propiolato de etila), e o cloreto ácido (cloreto de 1-adamantanocarbonila).

3.2 Objetivos específicos

- a) A partir da reação entre as arilamidoximas (*meta*-toluil, *para*-toluil, *meta*-bromo, *para*-trifluometil, *para*-metóxi) e o propiolato de etila de acordo com os seguintes métodos:
- Método A: utilizando carbonato de potássio (K_2CO_3) como base/DMF/80 °C;
 - Método B: utilizando carbonato de céσιο (Cs_2CO_3) como base/DMF/80 °C e
 - Método C: utilizando irradiação de micro-ondas (MO) (Cs_2CO_3)/DMF/80 °C.
- b) Reação entre as arilamidoximas e o cloreto de 1-adamantanocarbonila: substituído na posição 5 com o
- Método A: agitação à temperatura ambiente (etapa 1) e aquecimento via micro-ondas (etapa 2).
 - Método B: reação “one-pot” via micro-ondas.

4. METODOLOGIA

4.1 Geral

Para as reações realizadas neste trabalho foram utilizados os seguintes reagentes e solventes: hexano (destilado), acetato de etila, diclorometano (pré-seco com CaCl_2), etanol, dimetilformamida (seco com CaH_2 /armazenado em peneira molecular 3Å), carbonato de potássio, carbonato de céσιο, propiolato de etila. Os solventes foram da marca Vetec, Cinética; os reagentes obtidos da Sigma-Aldrich, Merck, Fluka.

A medida do ponto de fusão foi realizada no equipamento BIO SAM-PFM II. O aparelho de ultrassom utilizado foi o Ultrasonic Cleaner Thornton modelo T740 (40KHz, 63w). As reações irradiadas por micro-ondas foram realizadas no equipamento da marca CEM Discover (2445 MHz, 0-300W).

As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel (Merck) de 4,0 cm de comprimento por 2 cm de largura. As placas de CCD foram observadas, usando lâmpada ultravioleta com $\lambda = 254 \text{ nm}$. Os compostos foram purificados via cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária sílica gel 60 (Merck, 230-400 mesh).

As estruturas químicas foram desenhadas e nomeadas empregando o programa Advanced Chemistry Development (ACD). ACD/Labs Release: 12.00, Versão do Produto: 12.01.

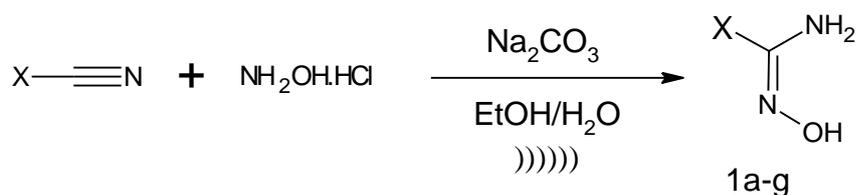
Para os resultados de espectrometria de massas utilizou o aparelho Xevo G2-XS QToF da Waters.

Para obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de ^1H e ^{13}C) utilizou-se o aparelho Varian Mercury 300 ou 400 e tetrametilsilano como referência interna. Os espectros foram feitos em CDCl_3 ou DMSO-d_6 . Os valores de deslocamento químico (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

4.2 Procedimentos

4.2.1 Síntese das arilamidoximas

As arilamidoximas foram preparadas de acordo com a literatura (BARROS et al., 2011), esquema 10.



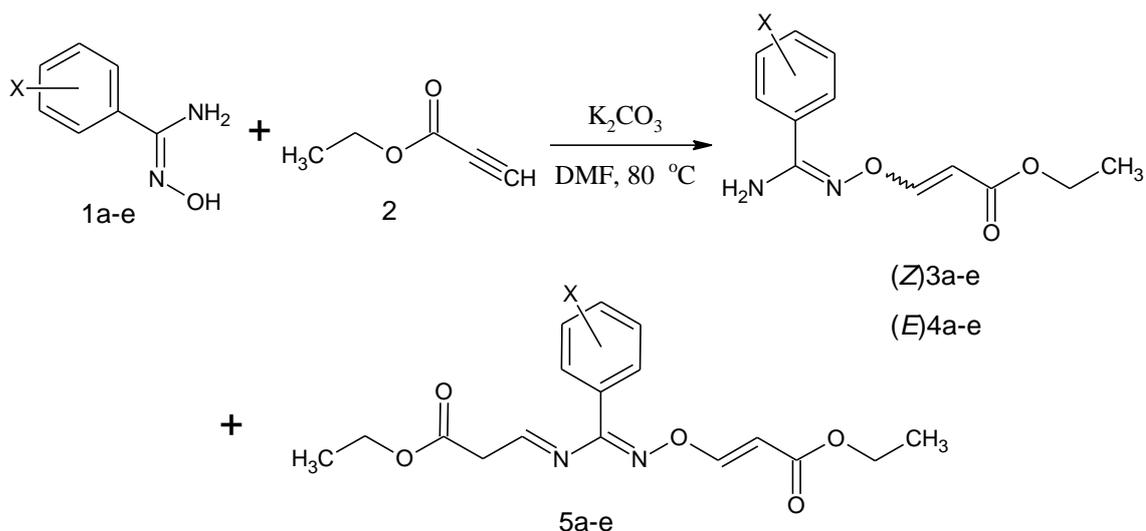
X: a = *m*-CH₃Ph, b = *p*-CH₃Ph, c = *m*-BrPh, d = *p*-CF₃Ph, e = *p*-OCH₃Ph, f = *p*-ClPh, g = Ph.

Esquema 10. Síntese das arilamidoximas (adaptado de BARROS et al., 2011).

Em um erlenmeyer foi preparada uma mistura de 29,1 mmol do cloridrato de hidroxilamina (2g), 29,1 mmol do carbonato de sódio (2,4 g) dissolvido em 25,0 mL de água. Em outro erlenmeyer adicionar 29,1 mmol da nitrila e solubilizar em 25,0 mL de etanol. Adicionar as misturas em um balão. As misturas reacionais foram irradiadas com uma sonda de ultrassom durante 15 minutos a 30 minutos a temperatura de 55 °C. No fim da reação filtrar com DCM e secar com sulfato de sódio. Evaporar o solvente e recristalizar com clorofórmio/hexano. Os resultados dos espectros de RMN ¹H e ¹³C estão em anexo.

4.2.2 Tentativa de síntese dos derivados 1,2,4-oxadiazólico a partir da reação entre as arilamidoximas (*meta*-toluol, *para*-toluol, *meta*-bromo, *para*-trifluorometil, *para*-metóxi) e o propiolato de etila.

Método A: uso do carbonato de potássio (K₂CO₃) (Esquema 11).

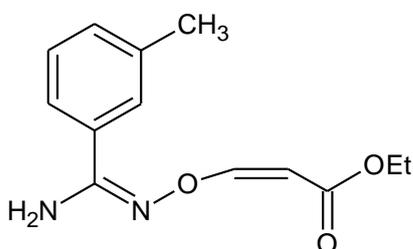


X: a = *m*-CH₃, b = *p*-CH₃, c = *m*-Br, d = *p*-CF₃, e = *p*-OCH₃.

Esquema 11. Tentativa de síntese dos derivados do 1,2,4 – oxadiazol utilizando K₂CO₃.

Em um tubo de ensaio adiciona-se 1 equiv. da arilamidoxima. Solubiliza-se em DMF (5 gotas) e em seguida coloca-se 3 equiv. de K₂CO₃ e mais 5 gotas de DMF (totalizando 0,2 mL). Adiciona-se 1,5 equiv. do éster. A mistura foi levada para um banho de óleo. A reação ficou sob agitação e aquecimento de 80 °C. Tempo reacional de 3 horas. A purificação foi em coluna cromatográfica usando sílica gel e eluente hexano/AcOEt (7:3). Os produtos são óleos com rendimentos variando de 3% a 22% e algumas misturas não separáveis.

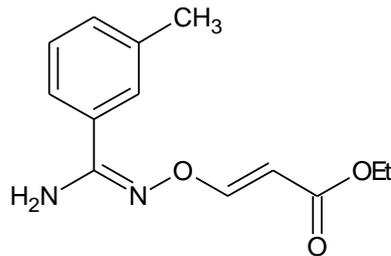
2Z-3-(((*E*)-amino(3-metilfenil)metilideno]amino)oxi)prop-2-enoato de etila (**3a**):



Rendimento 21%; 35,5 mg; óleo amarelo; R_f = 0,46 (hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 7,47 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 5,30 (sl, 2H, NH₂), 4,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,19 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,39 (s,

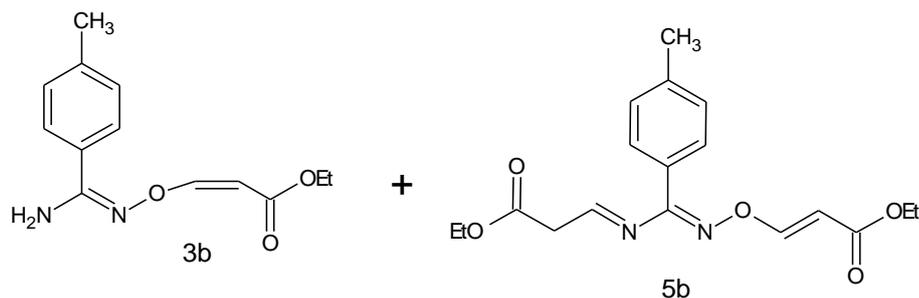
3H, CH₃), 1,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₃). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 165,75; 159,78; 155,66 (CH); 138,64; 131,58; 130,78; 128,68; 126,89; 123,33; 93,46 (CH); 59,50 (CH₂); 21,32 (ArCH₃); 14,36 (CH₃).

2E-3-(((E)-amino(3-metilfenil)metilideno]amino)oxi)prop-2-enoato de etila (**4a**):



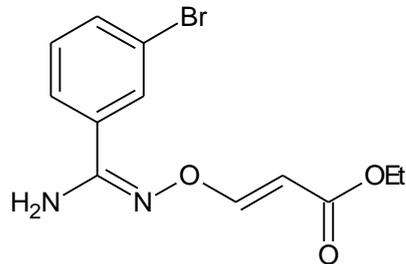
Rendimento = 8%; 13 mg; óleo amarelo; $R_f = 0,29$ (hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 7,95 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 6,46$ Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,76 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 5,04 (sl, 2H, NH₂), 4,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H, CH₃), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

2Z-3-(((E)-amino(4-metilfenil)metilideno]amino)oxi)prop-2-enoato de etila (**3b**) + (5E,8E,10E)-9-(4-metilfenil)-4-oxo-3,7-dioxa-8,10-diazatrideca-5,8,10-trien-13-oato de etila (**5b**):



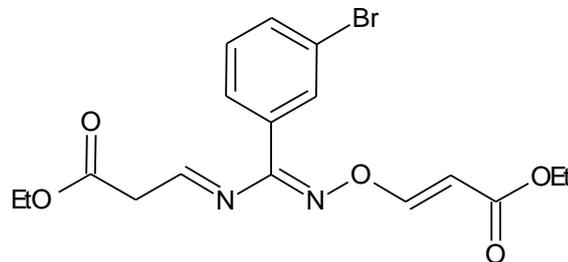
Rendimentos: 15% (**3b**) e 4% (**5b**); 24,7 mg (**3b**) e 8,3 mg (**5b**) (Z + E = 3:1), calculados por RMN ¹H; $R_f = 0,46$ (hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,56 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz), 5,27 (sl, 2H), 4,89 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 2,88 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,34 (m, 3H), 1,23 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 165,75, 159,81, 141,05, 130,06, 129,42, 128,70, 127,94, 126,12, 93,40, 59,47, 38,08, 21,35, 14,37.

2*E*-3-(((*E*)-amino(3-bromofenil)metilideno]amino)oxi)prop-2-enoato de etila (**4c**):



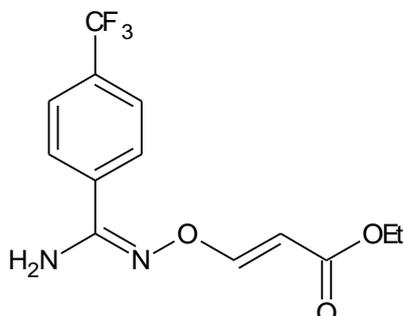
Rendimento = 4%; 6,6 mg; óleo amarelo; $R_f = 0,35$ (hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 8,02 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 5,73 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 5,02 (m, 3H), 4,18 (m, 6H), 3,59 (m, 2H), 1,31 (m, 13H).

(5*E*,8*E*,10*E*)-9-(3-bromofenil)-4-oxo-3,7-dioxa-8,10-diazatrideca-5,8,10-trien-13-oato de etila (**5c**):



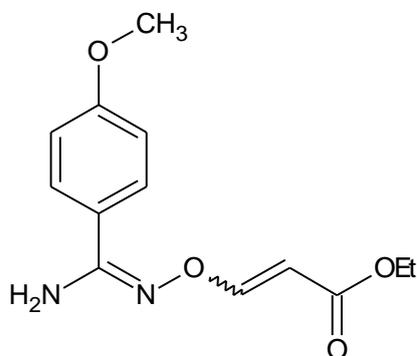
Rendimento 20%; 28,8 mg; óleo amarelo; $R_f = 0,43$ (hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 7,76 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,49-7,51 [(d, $J = 14,1$ Hz, 1H + (m, 1H)], 7,4 (m, 1H), 6,35 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 14,1$ Hz 1H), 4,12-4,21 (m, 4H), 2,88 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 1,23-1,33 (m, 6H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 168,08, 166,86, 151,52, 137,08, 134,92, 131,70, 130,86, 127,25, 124,30 123,29, 97,22, 90,73, 61,44, 60,28, 38,06, 14,27, 14,07.

2*E*-3-(((*E*)-amino[4-(trifluorometil)fenil]metilideno)amino)oxi]prop-2-enoato de etila (**4d**):



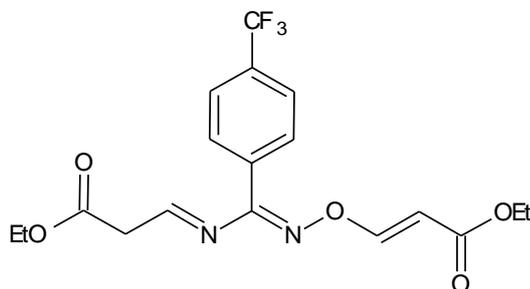
Rendimento = 3%; 5,1 mg; óleo amarelo; $R_f = 0,29$ (hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 7,98 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 5,72 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 5,10 (sl, 2H, NH_2), 4,22 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 8$ Hz, 3H).

2*Z*-3-(((*E*)-amino(4-metoxifenil)metilideno)amino)oxi]prop-2-enoato de etila (**3e**) + 2*E*-3-(((*E*)-amino(4-metoxifenil)metilideno)amino)oxi]prop-2-enoato de etila (**4e**):



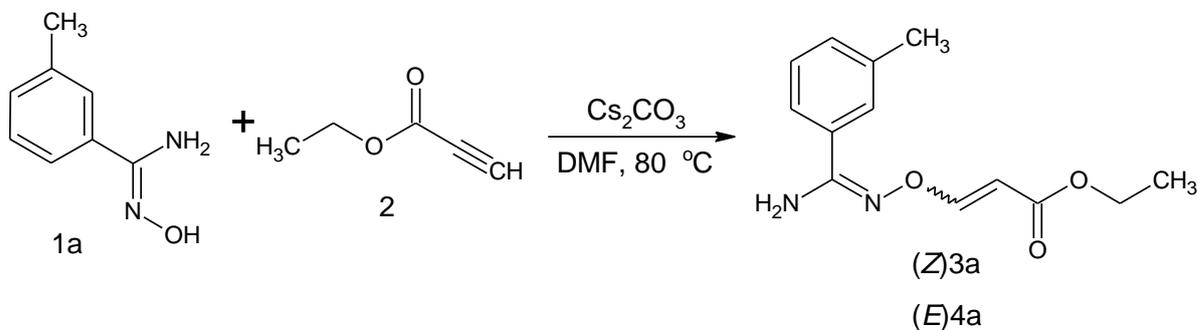
Rendimentos: 5% (**3e**) e 16% (**4e**); 8,7 mg (**3e**) e 26,2 mg (**4e**) ($Z + E = 1:3$), calculados por RMN ^1H ; óleo amarelo; $R_f = 0,36$ (hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,96 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H_{trans}), 7,60 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 5,73 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H_{trans}), 5,24 (sl, $1/2\text{H}_{\text{cis}}$), 5,01 (sl, $3/2\text{H}_{\text{trans}}$), 4,19 (m, 2H), 3,85 (m, 3H), 1,28 (m, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 168,07, 161,62, 159,84, 154,99, 127,72, 123,10, 114,15, 96,53, 93,38, 59,68, 55,38, 14,36.

(5*E*,8*E*,10*E*)-4-oxo-9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,7-dioxa-8,10-diazatrideca-5,8,10-trien-13-oato de etila (**5d**):



Rendimento 20%; 29,9 mg; óleo amarelo; $R_f = 0,48$ (hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 7,78 (m, 4H), 7,53 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H_{trans}), 6,38 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H_{trans}), 4,20 (m, 4H), 2,90 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 1,25 (m, 6H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 168,04, 166,84, 151,68, 136,94, 129,25, 126,41, 126,06, 90,92, 60, 34, 38,06, 14,04.

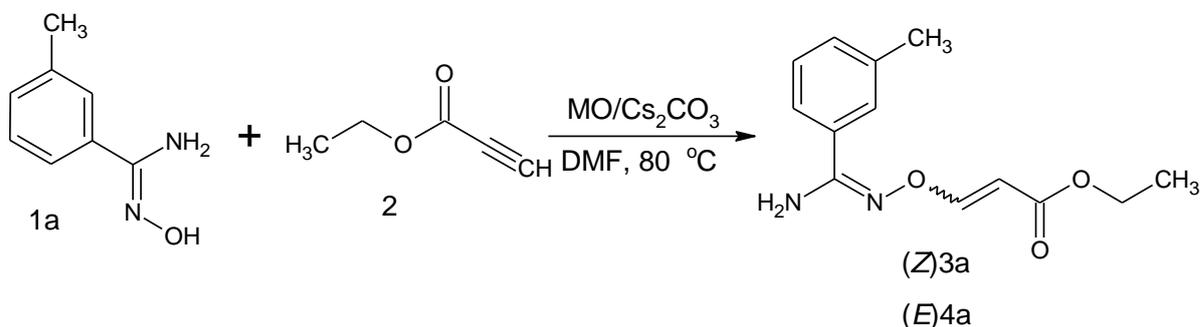
Método B. Uso de carbonato de césio (Cs_2CO_3) (Esquema 12).



Esquema 12. Tentativa de síntese dos derivados 1,2,4 – oxadiazol utilizando Cs_2CO_3 .

Em um tubo de ensaio adiciona-se 1 equiv. da arilamidoxima. Solubiliza-se em DMF (5 gotas) e em seguida coloca-se 1 equiv. de Cs_2CO_3 e mais 5 gotas de DMF (totalizando 0,2 mL). Adiciona-se 1,5 equiv. do éster. A mistura foi levada para um banho de óleo. A reação ficou em agitação e aquecimento em 80 °C por 30 minutos. A purificação foi em coluna cromatográfica usando sílica em gel e um sistema de eluente hexano/AcOEt (7:3). O produto é um óleo amarelo com rendimento de 17%.

Método C. Utilizando radiação de micro-ondas (Esquema 13).

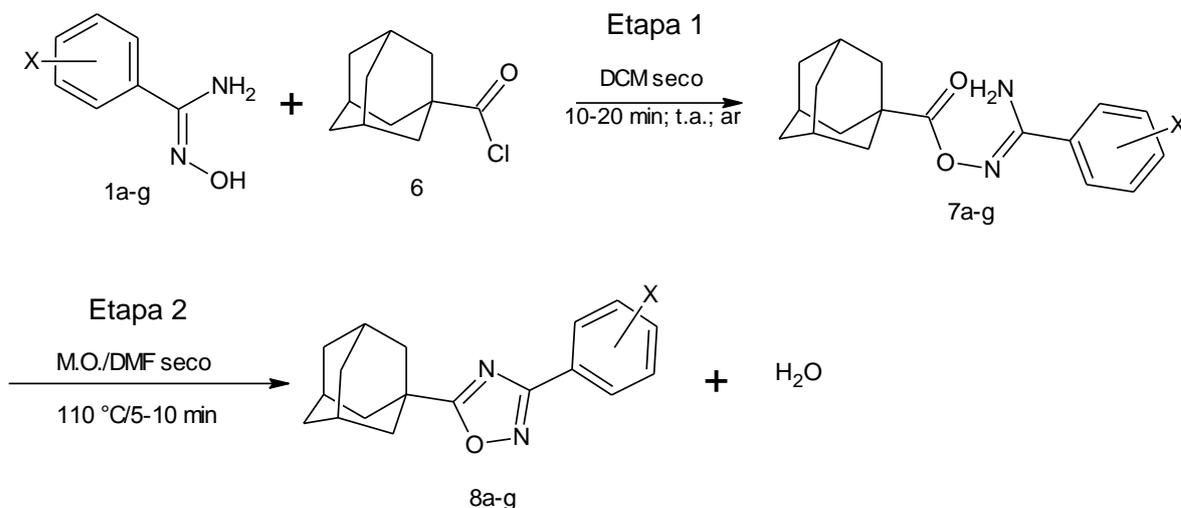


Esquema 13. Tentativa de síntese dos derivados 1,2,4-oxadiazol utilizando Cs_2CO_3 / micro-ondas.

Em um tubo de ensaio adiciona-se 1 equiv. da arilamidoxima. Solubiliza-se em DMF (5 gotas) e em seguida coloca-se 1 equiv. de Cs_2CO_3 e mais 5 gotas de DMF (totalizando 0,2 mL). Adiciona-se 1,5 equiv. do éster. A mistura foi levada para o reator de micro-ondas. A reação ficou em agitação e aquecimento em $80\text{ }^\circ\text{C}$ (Potência 150 W) por 5 minutos. A purificação foi em coluna cromatográfica usando sílica gel e sistema de eluentes hexano/AcOEt (7:3).

4.2.3 Síntese dos derivados 1,2,4-oxadiazólico utilizando arilamidoximas e o cloreto de 1-adamantanocarbonila.

Método A: Síntese do 1,2,4-oxadiazol utilizando a etapa 1 e 2, Esquema 14.



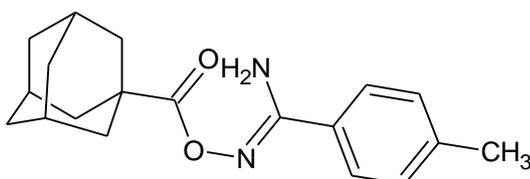
X: a = *m*- CH_3 b = *p*- CH_3 , c = *m*-Br, d = *p*- CF_3 , e = *p*- OCH_3 , f = *p*-Cl, g = Ph

Esquema 14. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis (8a-g).

Etapa 1: Síntese do intermediário do 1,2,4-oxadiazol

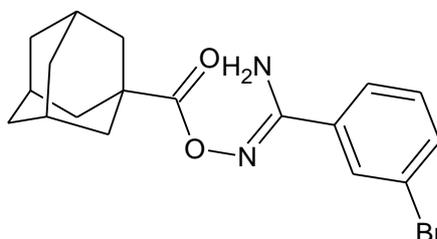
Em um tubo de ensaio transfere-se 1,2 equiv. da arilamidoxima. Solubiliza-se em 2 mL CH₂Cl₂ seco com CaCl₂ e em seguida adiciona-se 1 equiv. do cloreto de 1-adamantanocarbonila (50 mg). A reação ficou em agitação a temperatura ambiente e sob atmosfera inerte de argônio. O tempo reacional foi entre 10 e 20 min. A purificação foi em coluna cromatográfica usando sistema de eluente hexano/AcOEt (6:4). Foram obtidos sólidos brancos, com exceção da **7c** que é um óleo viscoso. Os rendimentos variaram entre 16 e 79%.

4-metil-*N*-[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**7b**):



Rendimento 60%; 47,5 mg; sólido branco; $R_f = 0,47$ (hexano/AcOEt, 6:4). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,13 (sl, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,05 – 1,74 (m, 15H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 182,55, 174,05, 156,87, 141,28, 129,30, 126,60, 41,04, 39,10, 38,61, 36,46, 27,96, 21,37. **m/z MS-ESI Calculado C₁₉H₂₄N₂O₂Na:** 335,1724 [M+Na]; **Encontrando:** 335,1687.

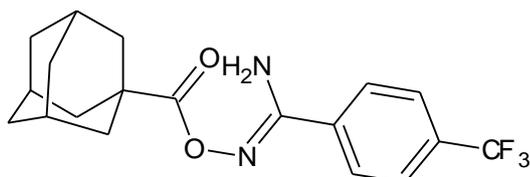
3-bromo-*N*-[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**7c**):



Rendimento 67%; 52,4 mg; óleo incolor; $R_f = 0,53$ (hexano/AcOEt, 6:4). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,87 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 5,3 (s, 1H), 5,02 (sl, 2H), 2,14 (s, 1H), 2,05-1,74 (m, 15H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 173,59, 155,07, 133,64, 132,91, 129,85, 129,49, 125,00, 122,42, 40,76, 39,70, 38,81, 38,30, 36,13,

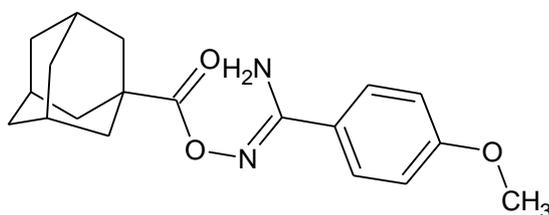
27,63. **Análise Calc.** $C_{18}H_{21}BrN_2O_2$: C, 57,3; H, 5,61. **Encontrado:** C, 57,11; H, 5,24.

4-trifluorometil-*N*-[(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**7d**):



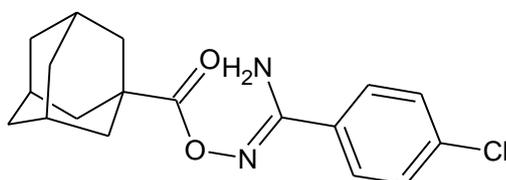
Rendimento 79%; 146,6 mg; sólido branco; $R_f = 0,62$ (hexano/AcOEt (6:4)). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 7,86 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H), 7,68 (m, 2H), 5,15 (sl, 2H), 2,05 (m, 21H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 177,54, 173,52, 155,03, 126,78, 125,20, 40,65, 38,67, 38,15, 35,99, 27,48.

4-metoxi-*N*-[(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**7e**):



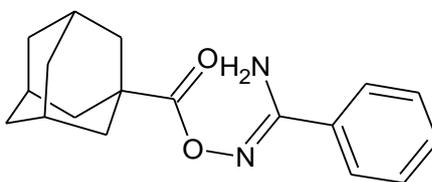
Rendimento 16%; 26,2 mg; sólido branco; $R_f = 0,71$ (hexano/AcOEt, 6:4). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 7,67 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 5,03 (sl, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,04 (s, 9H), 1,92 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 1,76 (m, 7H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 174,11, 161,72, 156,54, 128,16, 123,35, 113,97, 55,33, 41,03, 39,11, 36,45, 27,96. **m/z MS-ESI calculado $C_{19}H_{24}N_2O_3Na$:** 351,1673 [M+Na]; **encontrado:** 351,1602.

4-cloro-*N*-[(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**7f**)



Rendimento 23%; 19,4 mg; sólido branco; $R_f = 0,83$ (hexano/AcOEt, 6:4). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,68 (d, $J = 7,83$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 7,40$ Hz, 2H), 5,06 (sl, 2H), 2,05 (sl, 13H), 1,92 (sl, 10H), 1,77 (d, $J = 16$ Hz, 16H), 1,26 (sl, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 183,64, 173,97, 128,98, 128,12, 41,05, 40,43, 39,10, 38,57, 36,40, 27,81. **Análise Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$:** C, 64,96; H, 6,36; N, 8,42. **Encontrado:** C, 70,68; H, 7,32; N, 3,70.

N-[(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**7g**):

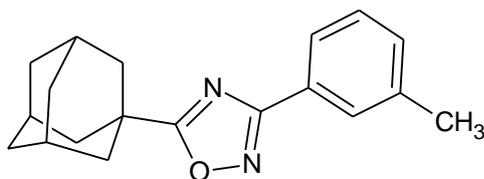


Rendimento 36%; 69,3 mg; sólido branco; $R_f = 0,6$ (hexano/AcOEt, 6:4). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,71 (d, $J = 7,83$ Hz, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 5,19 (sl, 2H), 2,04-1,76 (m, 15H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 174,04, 156,08, 131,02, 130,91, 128,63, 126,76, 41,02, 39,07, 38,58, 36,42, 27,91. **Análise Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$:** C, 72,46; H, 7,43; N, 9,39. **Encontrado:** C, 72,46; H, 7,32; N, 9,39.

Etapa 2: Síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazólicos.

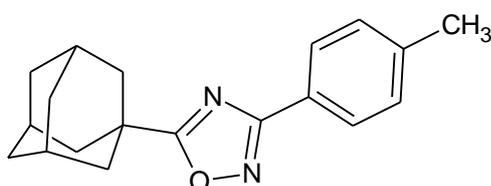
Após a etapa 1, o CH_2Cl_2 foi evaporado. O resíduo foi solubilizado em DMF seco (1 mL). Em seguida foi levado ao micro-ondas. A reação ficou em agitação e aquecimento a 110 °C (Potência 150 W) de temperatura por 5 a 10 minutos. A purificação foi em coluna cromatográfica usando sistema de eluentes hexano/AcOEt (6:4). Em geral, foram obtidos sólidos brancos. Os rendimentos variaram entre 56 e 84%.

3-(3-metilfenil)-5-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**8a**):



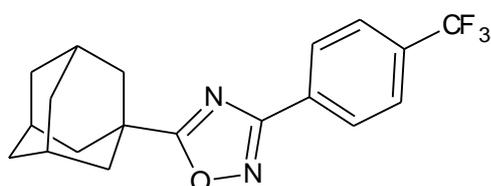
Rendimento 56%; 41,6 mg; sólido branco; Ponto de Fusão: 81-83 °C $R_f = 0,77$ (hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,89 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,15-1,73 (m, 15H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 185,44, 186,15, 138,48, 131,67, 128,63, 127,97, 127,06, 124,54, 40,02, 38,57, 36,24, 27,81, 21,32. **Análise Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$:** C, 77,52; H, 7,53; N, 9,52. **Encontrado:** C, 73,47; H, 6,92; N, 8,19. **m/z MS-ESI Calculado $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{ONa}$:** 318,1691 $[\text{M}+\text{Na}+\text{H}]$; **encontrado:** 318,2528

3-(4-metilfenil)-5-(triciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**8b**) (VICKER et al., 2006):



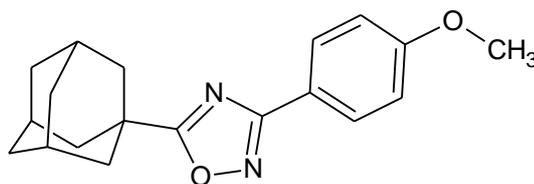
Rendimento 84%; 62,3 mg; óleo amarelo; $R_f = 0,87$ (hexano/AcOEt, 6:4). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 8,01 (d, $J = 8,22$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 7,63$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,18-1,85 (m, 15H). **RMN ^{13}C (75,43 MHz, CDCl_3):** δ 168,05, 153,32, 141,12, 129,43, 127,35, 124,40, 40,03, 36,26, 27,82, 21,55. **Análise Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$:** C, 77,52; H, 7,53; N, 9,52. **Encontrado:** C, 77,57; H, 7,25; N, 8,9. **m/z MS-ESI Calculado $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{ONa}$:** 318,1691 $[\text{M}+\text{Na}]$; **encontrado:** 318,2940

3-(4-trifluormetilfenil)-5-(triciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**8d**):



Rendimento 74%; 64,9 mg; sólido branco; Ponto de Fusão = 79-82 °C; $R_f = 0,79$ (hexano/AcOEt (7:3)). **RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6):** δ 8,61 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 8,33 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 2,15-1,83 (m, 15H). **RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6):** δ 186,10, 166,70, 131,76, 130,49, 128,11, 126,50, 125,92, 36,31, 35,82, 35,48, 27,42. **m/z MS-ESI Calculado $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$:** 349,153321 [M+H] $^+$; **encontrado:** 349,1638.

3-(4-metoxifenil)-5-(triciclo[3.3.1.1 3,7]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**8e**):



Rendimento 64%; 50,1 mg; sólido branco; Ponto de Fusão: 86-89 °C $R_f = 0,83$ (hexano/AcOEt, 6:4). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 8,04 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,14 (s, 9H), 2,03-1,72 (m, 15H). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6):** δ 180,03, 162,53, 156,48, 123,80, 114,52, 108,91, 50,12, 34,81, 31,05, 22,60. **m/z MS-ESI Calculado $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$:** 311,1765 [M+H] $^+$; **Encontrado:** 311,1852

Método B: síntese “one-pot” do 1,2,4-oxadiazol via micro-ondas, Esquema 15.



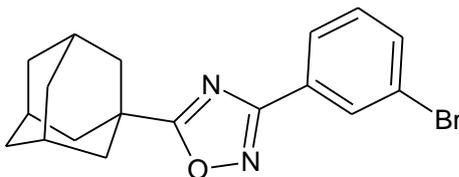
X: b = $p\text{-CH}_3$, c = $m\text{-Br}$, d = $p\text{-CF}_3$, g = Ph

Esquema 15. Síntese dos derivados 1,2,4-oxadiazólico via irradiação de micro-ondas.

Em um tubo de ensaio transfere-se 1,2 equiv. da arilamidoxima. Solubiliza-se em DMF seco (1 mL) e em seguida coloca-se 1 equiv. do cloreto de 1-adamantanocarbonila (50 mg). A reação foi em agitação com temperatura de 110 °C

(Potência 150 W) no micro-ondas por 5 minutos. A purificação foi em coluna cromatográfica usando sistema de eluente hexano/AcOEt (6:4). Foram obtidos sólidos brancos. Rendimentos obtidos foram de 18% (**8c**) e 70% (**8d**).

3-(3-bromofenil)-5-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**8c**):

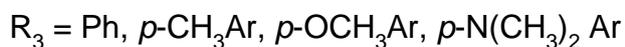
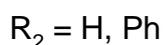
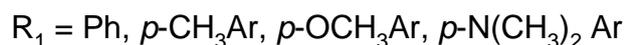
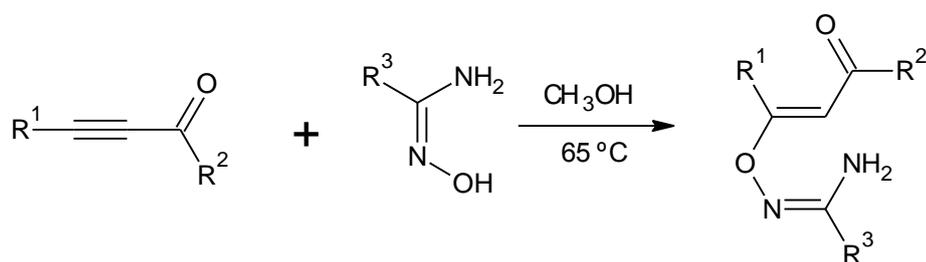


Rendimento 18%; 16 mg; sólido branco; Ponto de Fusão: 57-60 °C; $R_f = 0,80$ (hexano/AcOEt, 6:4). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 8,25 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 2,15 (s, 9H), 1,83 (s, 6H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 166,95, 133,86, 130,41, 129,20, 125,92, 39,99, 36,20, 35,63, 27,76.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

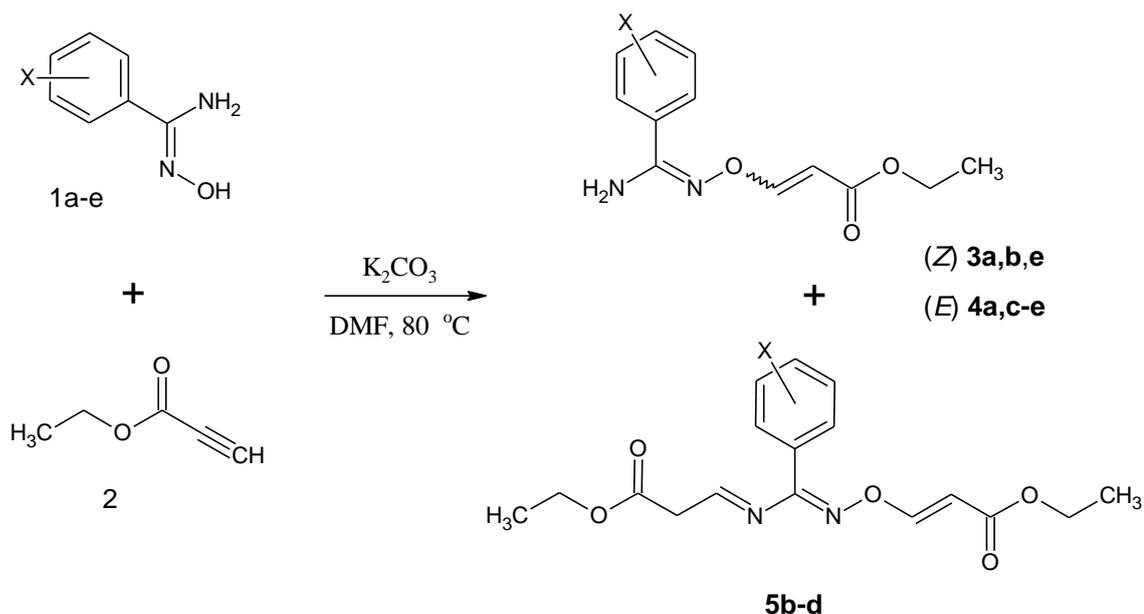
5.1 Adição conjugada de arilamidoximas ao propiolato de etila

A adição conjugada de arilamidoximas a sistemas α,β -insaturado (aldeído e cetona) foi descrita recentemente por Kivrack (KIVRAK; ZORA, 2014) como mostra o esquema 16.



Esquema 16. Adição conjugada de arilamidoximas (adaptado de KIVRAK; ZORA, 2014).

Em nosso estudo analisamos a reação entre as arilamidoximas (**1a-e**) com o propiolato de etila (esquema 17). Foram utilizadas as condições, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}/80\text{ }^\circ\text{C}$ (método A), $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}/80\text{ }^\circ\text{C}$ (método B) e Cs_2CO_3 ; micro-ondas/ $\text{DMF}/80\text{ }^\circ\text{C}$ (método C).



Esquema 17. Esquema geral das sínteses dos intermediários O-vinil (**3a,b,e**; **4a,c-e** e **5b-d**).

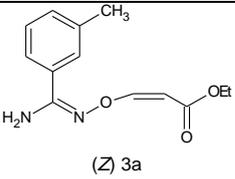
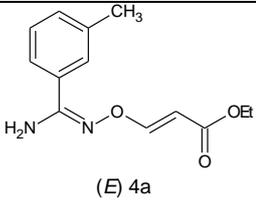
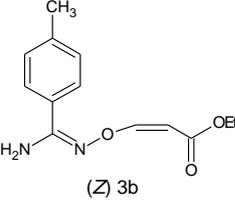
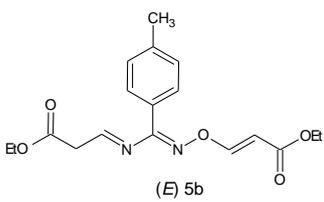
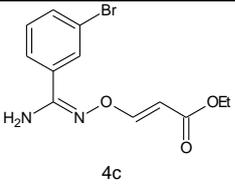
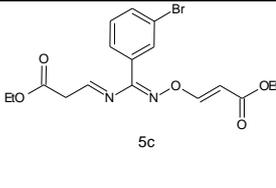
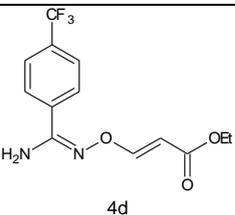
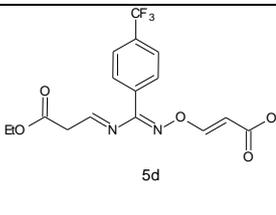
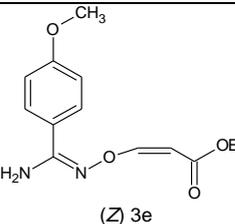
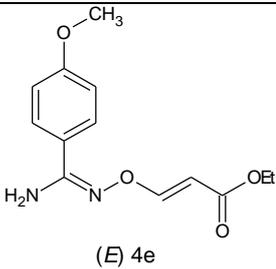
Na reação das arilamidoximas utilizando o éster propiolato de etila, identificamos três compostos, os intermediários O-vinil (**3a,b,e**; **4a,c-e** e **5b-d**).

Nas reações a partir das arilamidoximas **1a** e **1e** houve formação dos isômeros *E/Z*, com proporções variadas (entradas 1 e 5, Tabela 1). Nas figuras 15 a 17 são mostrados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **3a/4a**. A partir das arilamidoximas **1c** e **1d** foi possível a purificação dos compostos **5c** e **5d** (entradas 3 e 4), os resultados são encontrados nas figuras dos espectros em anexo.

Os compostos **5b-d** são produtos de mais uma etapa de adição do intermediário O-vinil **4** ao éster (entradas 2, 3 e 4, da Tabela 1). Os resultados são encontrados nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C nas figuras 18 e 19.

Todos são óleos amarelos. Os rendimentos foram baixos, variando de 3% a 21% (Tabela 1).

Tabela 1. Rendimentos dos compostos **3a,b,e**; **4a,c-e** e **5b-d** pelo método A.

Entrada	Produto	Rendimentos (%)	Produto	Rendimentos (%)
1	 (Z) 3a	21	 (E) 4a	8
2	 (Z) 3b	+	 (E) 5b	15 + 4 (3b + 5b = 3:1)*
3	 4c	4	 5c	20
4	 4d	3	 5d	20
5	 (Z) 3e	+	 (E) 4e	5 + 16 (3e + 4e = 1:3)*

*A partir de RMN ^1H

No espectro de RMN de ^1H do composto **3a** (Figura 13), observar-se um tripleto em 1,31 ppm ($J = 7$ Hz) da metila do éster. Um simpleto em 2,39 ppm, com integração 3H (CH_3). Um quarteto em 4,19 ppm ($J = 7,4$ Hz) de integração de dois

hidrogênios para o grupo metileno do éster. Um duplete em 4,90 ppm ($J = 7$ Hz) referente ao sinal do hidrogênio vinílico H-13. Um simpleto largo em 5,30 ppm referente ao sinal dos hidrogênios do grupo amina e na região dos aromáticos temos os sinais entre 7,29 ppm e 7,47 ppm. Assim encontramos um duplete em 7,37 ppm ($J = 7,6$ Hz) referente ao sinal do hidrogênio vinílico H-12. Esse espectro é provavelmente do isômero (Z)-**3a**, uma vez que a constante de acoplamento vicinal (J_{vic}) foi de aproximadamente 7 Hz, característico para compostos *cis* substituídos.

Nota-se ainda que os hidrogênios vinílicos (H-12 e H-13) apresentam deslocamentos químicos muito diferentes, isso ocorre devido ao efeito α,β -carbonílico e ligação do carbono 12 ao oxigênio.

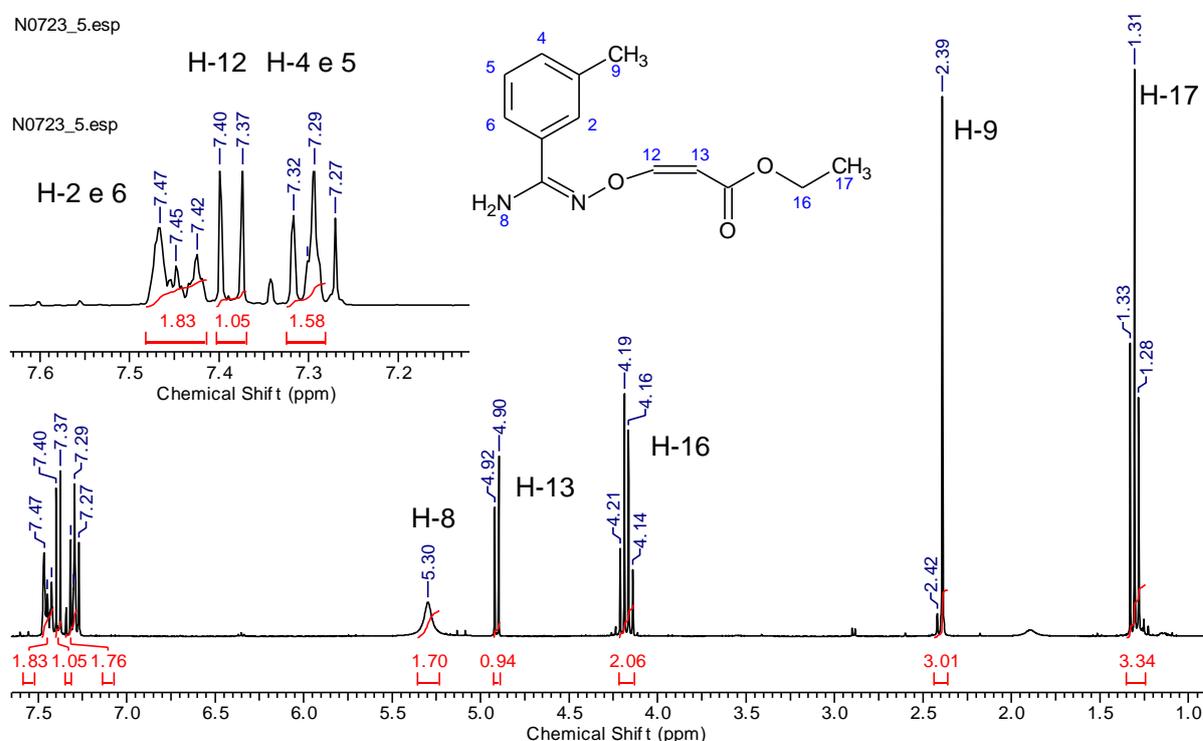


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do isômero (Z) **3a**.

Podemos observar no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 14), um sinal em 14,36 ppm referente à metila do éster. Em 21,32 ppm referente a metila do grupo $m\text{-CH}_3$. Em 59,90 ppm temos o sinal do metileno, C-16. Em 93,46 ppm encontramos o sinal do carbono vinílico, C-13. Na área dos aromáticos temos os deslocamentos químicos de 123,33 ppm à 138,64 ppm para os sinais do C-1 ao C-6. Próximo ao sinal dos aromáticos em 155,68 ppm temos o sinal do carbono vinílico, C-12. Em

159,78 ppm referente ao sinal do C-7 (C=N). Em 165,75 ppm temos o sinal da carbonila (C-14). Pode-se notar que ocorre o mesmo efeito nos carbonos vinílicos C-12 e C-13 (α,β -carbonílicos e O-vinílicos) apresentando diferentes deslocamentos químicos.

Com o espectro DEPT (Figura 36, encontra-se em anexo) conseguimos identificar os carbonos (CH, CH₂ e CH₃) além dos quaternários. Estes resultados reforça a estrutura proposta.

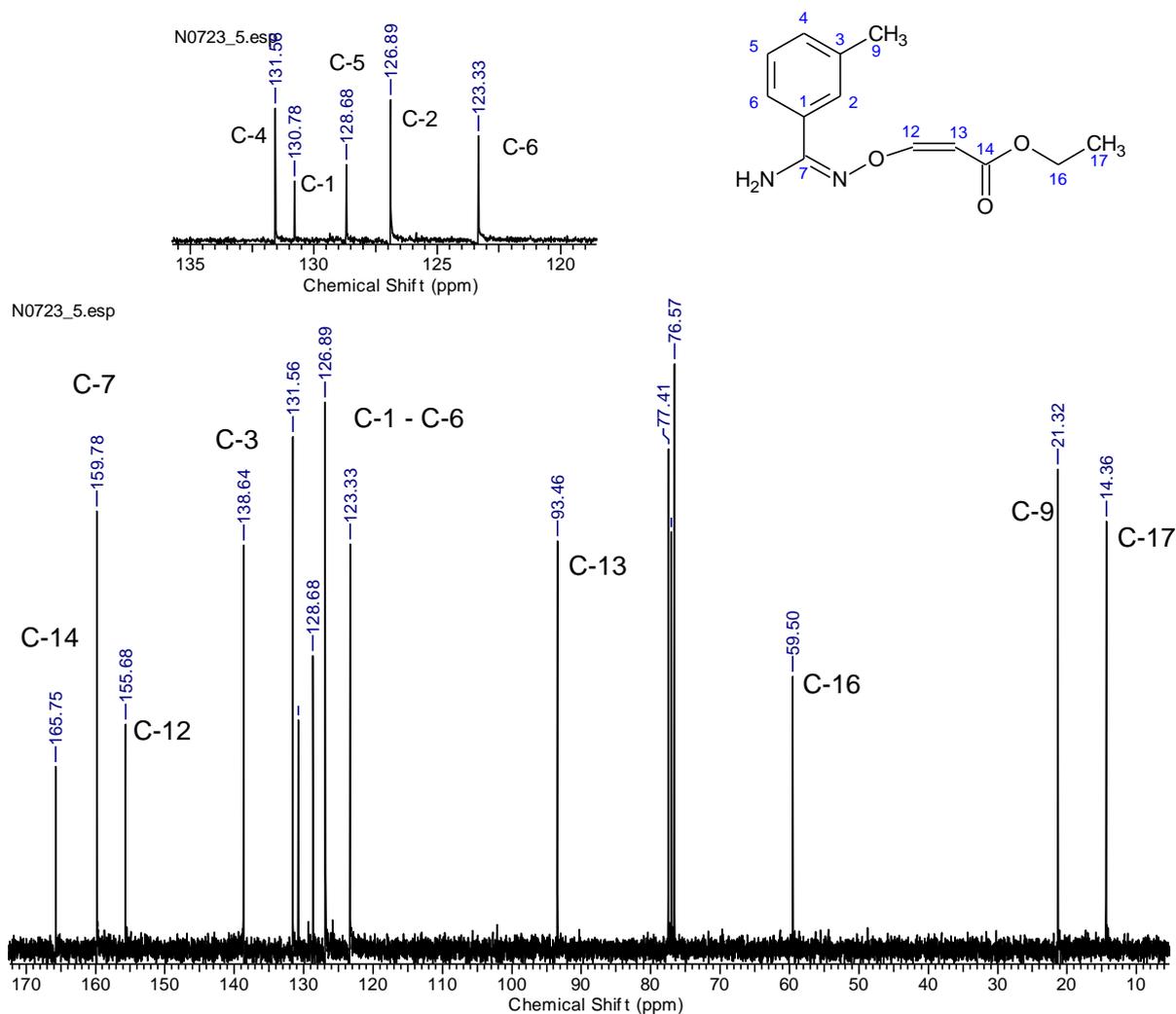


Figura 14. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do isômero (Z) **3a**.

No espectro de RMN de ¹H do composto **4a** (Figura 15), podemos encontrar um tripleto em 1,29 ppm ($J = 7,1$ Hz) sinal do hidrogênio da metila do grupo éster. Um simpleto em 2,41 ppm sinal do hidrogênio da metila do grupo *m*-CH₃. Um quarteto em 4,16 ppm ($J = 7$ Hz) referente ao sinal do metileno. Um simpleto largo

em 5,04 ppm dos hidrogênio do grupo amina apresentando uma integração de dois hidrogênios. Um duplete em 5,72 ppm ($J = 12,4$ Hz), sinal do hidrogênio vinílico, o H-13. Na região do aromático temos os sinais com deslocamentos químicos entre 7,31 ppm e 7,36 ppm para dois hidrogênios e outros dois hidrogênio entre 7,45 ppm, um duplete de $J = 6,46$ Hz, e 7,50 ppm, um simpleto. Um duplete em 7,95 ppm ($J = 12,4$ Hz) foi atribuído ao hidrogênio vinílico, o H-12.

A constante de acoplamento vicinal (J_{vic}) entre H-12 e H-13 mostra um valor de 12 Hz que é característico para compostos *trans*.

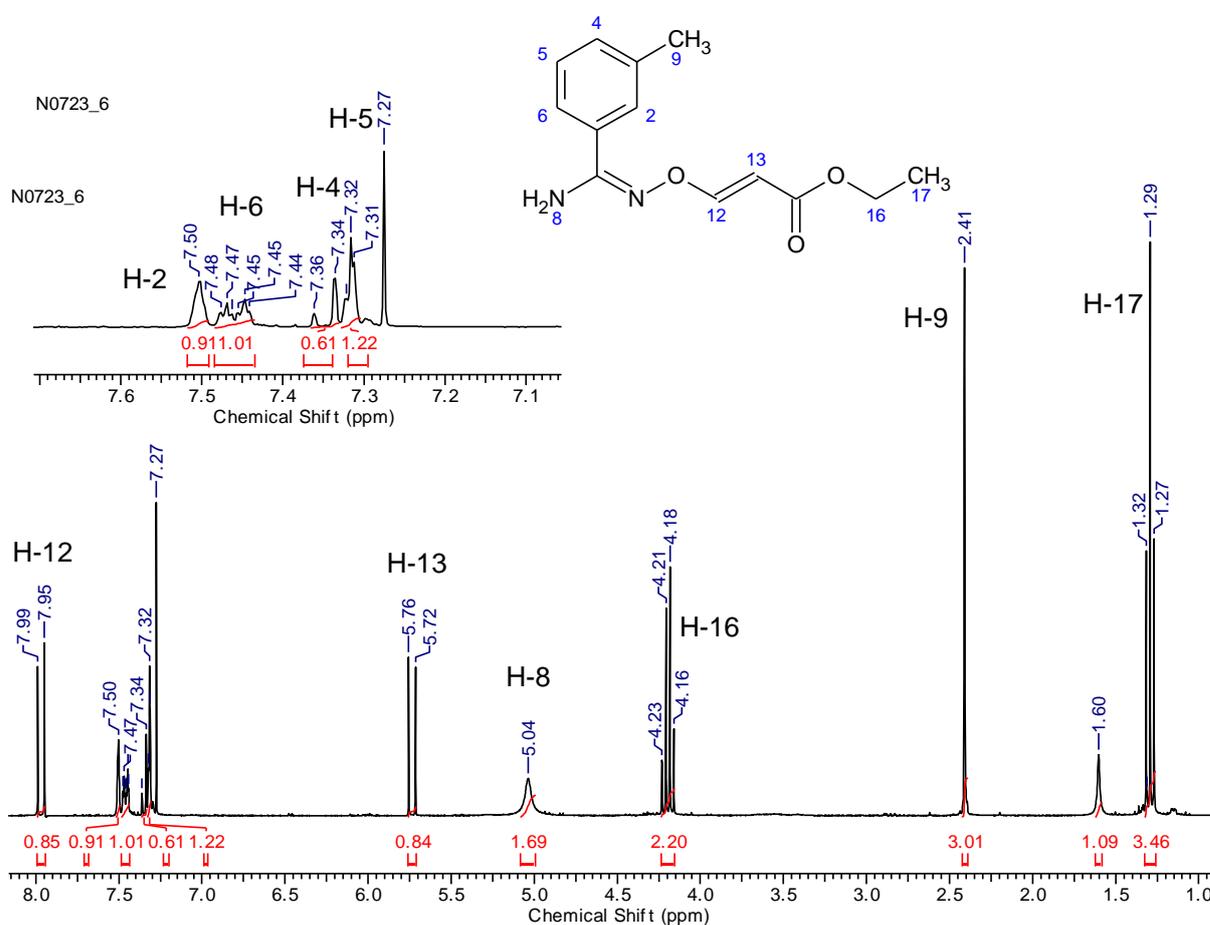


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do isômero (*E*) **4a**.

Na tabela 2 encontramos uma comparação dos RMN de H^1 dos compostos **3a** e **4a** considerando os deslocamentos e as constantes de acoplamento.

Tabela 2. Comparação dos deslocamentos e das constantes de acoplamento do RMN de H^1 dos compostos **3a** e **4a**.

RMN de H^1 (3a)		RMN de H^1 (4a)	
δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
7,47		7,97	12,4
7,42		7,50	
7,39	7,6	7,46	6,46
7,32		7,35	
7,29		7,32	
5,30		5,74	12,4
4,9	7,0	5,04	
4,14	7,4	4,2	7,0
2,39		2,41	
1,28	7,0	1,29	7,1

No espectro de RMN de 1H do composto **5d** (Figura 16), podemos encontrar uma proximidade das metilas do grupo dos ésteres em 1,25 ppm. Um duplete em 2,90 ppm ($J = 4,7$ Hz) do sinal do metileno. Os metilenos dos ésteres em 4,16 ppm. Um duplete em 5,14 ppm ($J = 14$ Hz) do hidrogênio vinílico, o H-13. Um triplete em 6,38 ppm ($J = 4,7$ Hz) do metino da insaturação C=N. Um duplete em 7,48 ppm ($J = 14$ Hz) do hidrogênio vinílico, o H-12. Na região do aromático temos os sinais entre 7,73 ppm e 7,81 ppm.

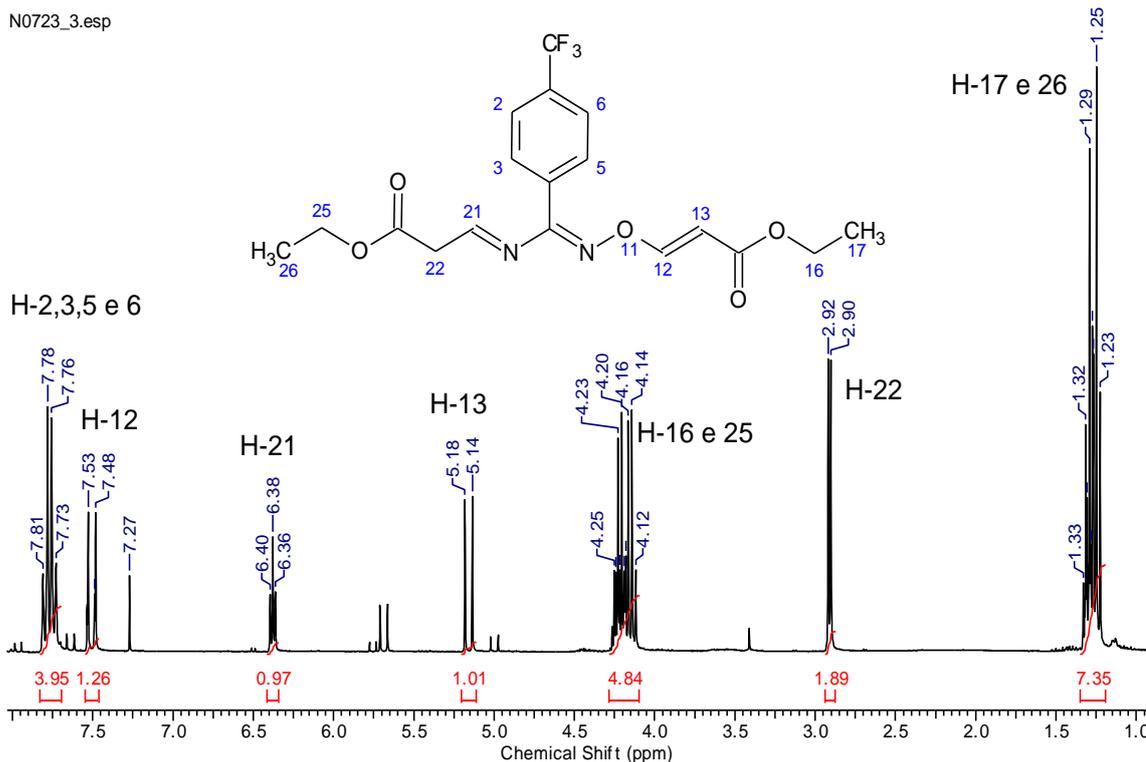


Figura 16. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5d**.

O espectro gCOSY (figura 51, encontra-se em anexo) mostrou correlação entre o grupo CH₂ em 2,90 ppm com hidrogênio em 6,38 ppm; e entre os hidrogênios H-21 e H-12, como esperado para a estrutura proposta.

No espectro de RMN de ¹³C do composto **5d** (Figura 17), temos os sinais das metilas do grupo dos ésteres em 14,24 ppm. Destacamos a presença de um metileno em 38,06 ppm. Os metilenos do grupo dos ésteres em 61,46 ppm. O carbono vinílico (C-13) em 90,92 ppm. Os carbonos insaturados (C-9 e C-21) em 97,38 ppm e 105,71 ppm, respectivamente. O carbono do grupo para-CF₃ em 126,37 ppm. Na região dos aromáticos temos os C-1 ao C-6 entre 129,25 ppm ao 140,93 ppm. O carbono vinílico (C-12) em 151,68 ppm. As carbonilas encontram-se em 166,84 ppm (C-23) e 168,04 ppm (C-14).

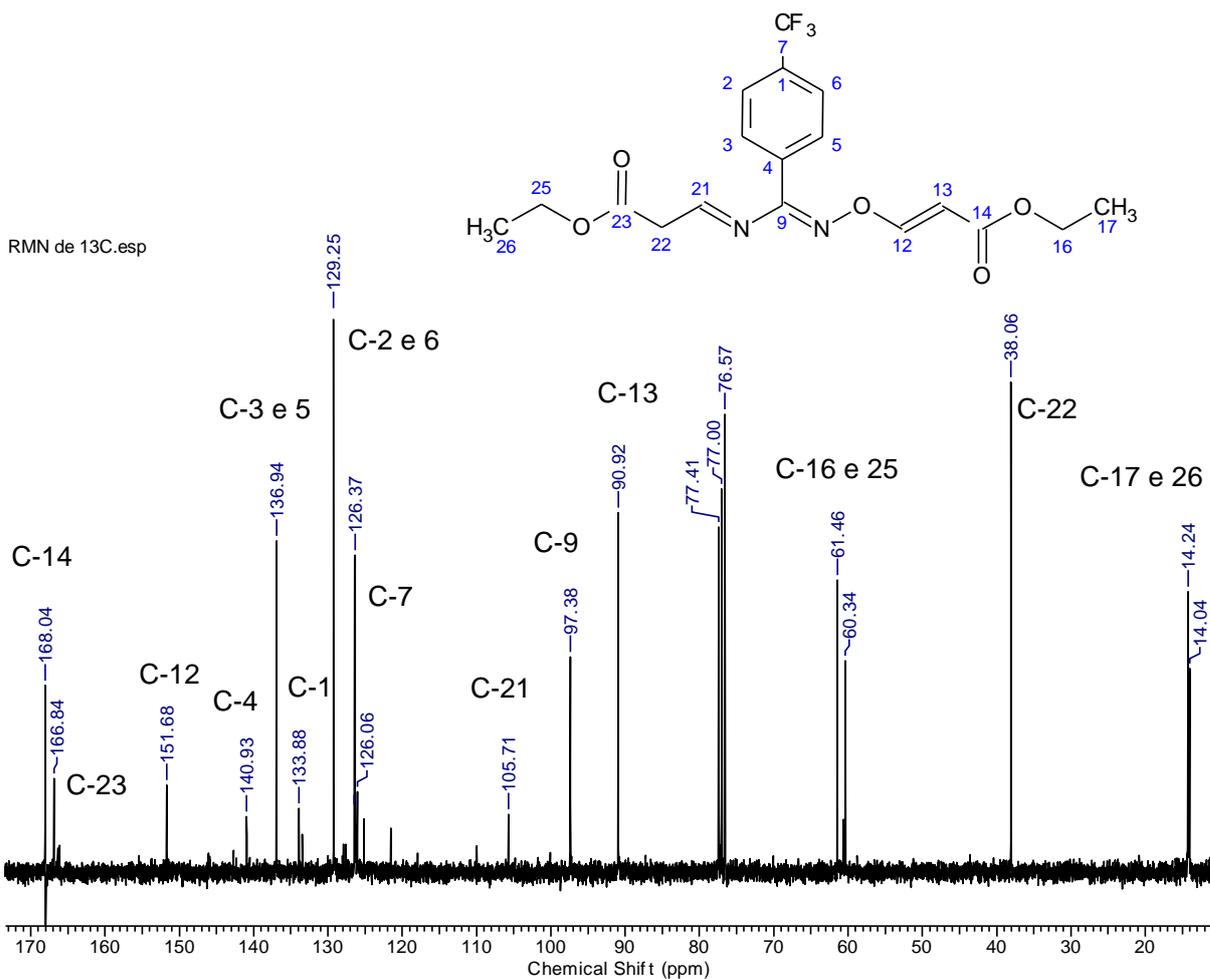


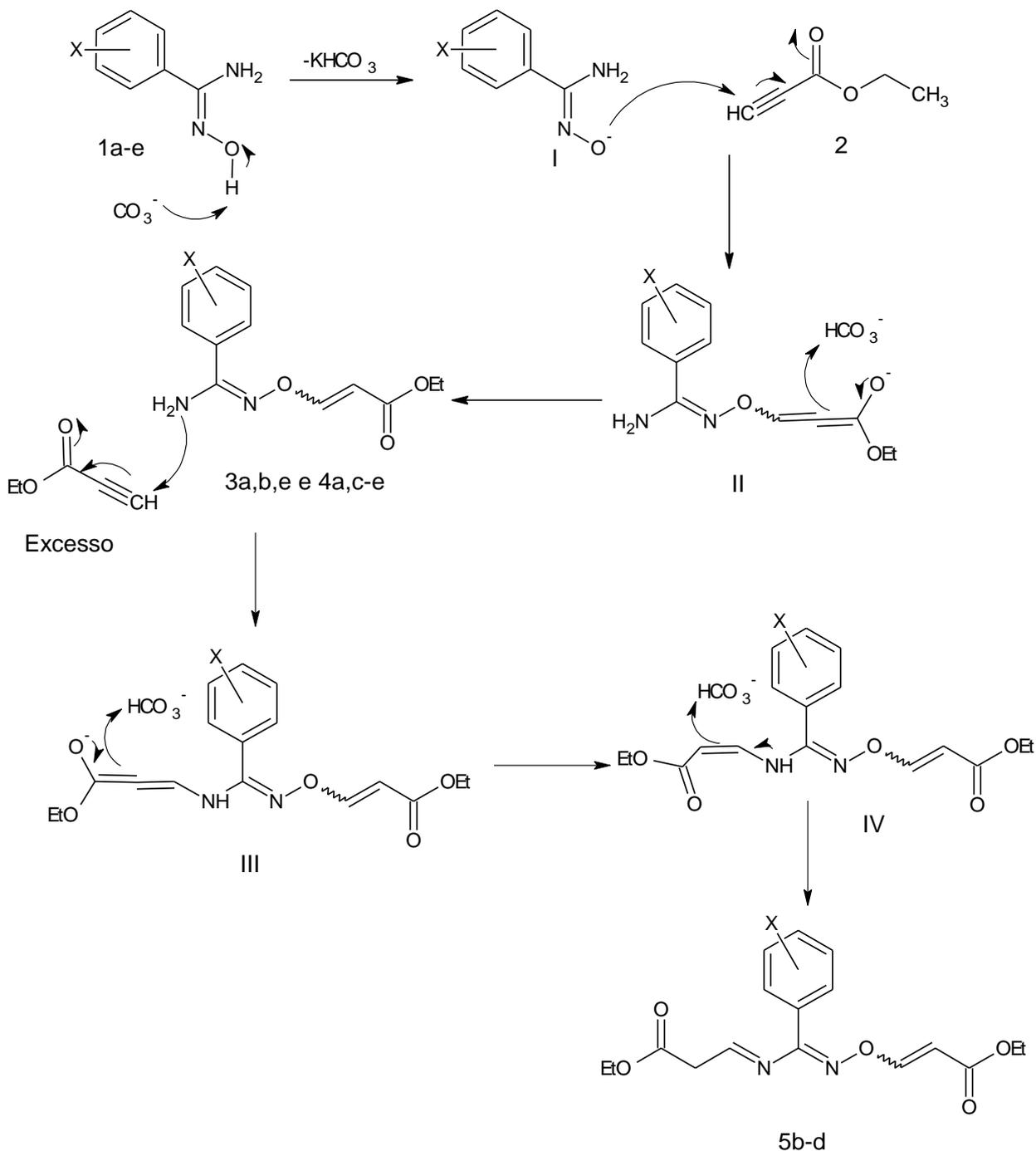
Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.

Para tentativas de síntese do 1,2,4-oxadiazol foram utilizados os métodos B e C. O método B consistiu na troca da base por carbonato de céσιο (Cs_2CO_3). Houve uma diminuição no tempo reacional para 30 minutos de reação a partir da arilamidoxima **1a**. A reação foi acompanhada por CCD com sistema de solventes hexano/ AcOEt (7:3) e obteve-se dois produtos, sendo isolado o composto **4a**. O tratamento foi por extração em meio aquoso e AcOEt . Após a purificação foi obtido um óleo amarelo com rendimento de 17%.

O método C consistiu na utilização de irradiação de micro-ondas, com uso do carbonato de céσιο. Tivemos uma redução de tempo para 5 minutos de reação. Foi obtido o composto **4a** com rendimento de 10% com a presença de um subproduto.

Com a troca da base (método B) e técnica (método C), houve diminuição do tempo reacional. No método B obtivemos quantidade maior para o composto **4a** (17%).

Para explicar a formação dos intermediários O-vinil foi proposto o seguinte mecanismo para obtenção dos produtos de adição (**3a,b,e**; **4a,c-e** e **5b-d**) (esquema 18).

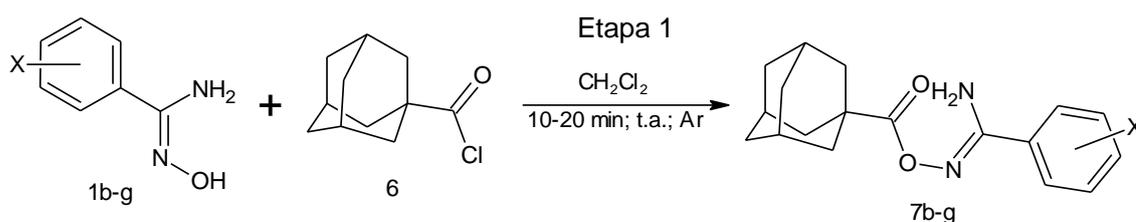


Esquema 18. Esquema do mecanismo geral das sínteses dos intermediários O-vinil (**3a,b,e**; **4a,c-e** e **5b-d**).

A reação começa com uma desprotonação da hidroxila da arilamidoxima pela base, com formação de íon (I). Em seguida ocorre adição ao propiolato de etila o íon (II), que em seguida leva a formação dos intermediários *E/Z* (**3a,b,e** e **4a,c-e**). Com a formação do composto **3** e **4** ocorre novamente uma adição a partir de um ataque da amina ao sistema α,β -carbonílico seguida da formação dos intermediários **5b-d**, provavelmente devido ao excesso do propiolato de etila (1,5 equiv.)

5.2 Síntese do 1,2,4-oxadiazol a partir do cloreto de 1-adamantanocarbonila (**6**).

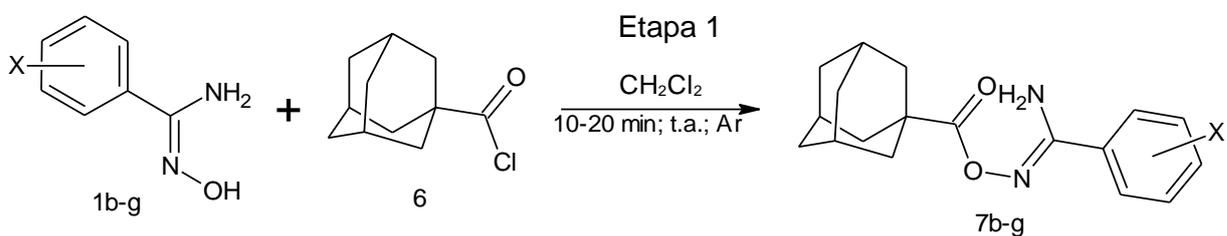
A síntese do 1,2,4-oxadiazol a partir do cloreto de 1-adamantanocarbonila foi realizada em duas etapas, primeiro o objetivo é obter o intermediário O-acil (Esquema 19).



X: b = *p*-CH₃, c = *m*-Br, d = *p*-CF₃, e = *p*-OCH₃, f = *p*-Cl, g = ph

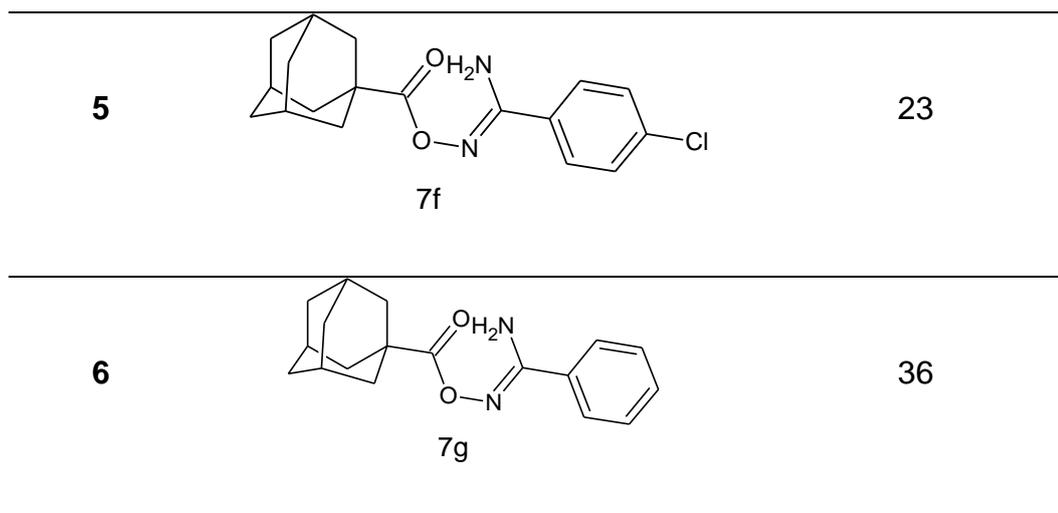
Esquema 19. Esquema geral de formação dos compostos **7b-g**.

Nesta etapa, a reação ocorre à temperatura ambiente (25 a 30 °C) em atmosfera inerte de argônio. O tempo reacional foi de 10 minutos com a formação do intermediário O-acil (**7b-g**). A purificação foi por coluna cromatográfica em sílica gel usando sistema de eluente de hexano/AcOEt (6:4). Em geral, foram obtidos sólidos brancos. Os rendimentos variaram de 16% à 79%, esses dados se encontram na tabela 3.

Tabela 3. Síntese do intermediário O-acil (**7b-g**).

X: b = *p*-CH₃, c = *m*-Br, d = *p*-CF₃, e = *p*-OCH₃, f = *p*-Cl, g = ph

Entrada	Produto	Rendimento (%)
1	 7b	60
2	 7c	67
3	 7d	79
4	 7e	16



No espectro de ^1H do composto **7b** (Figura 18), encontramos um simpleto na região de 2,37 ppm característico do grupo p- CH_3 e apresenta integração de três hidrogênios. Um simpleto largo em 5,13 ppm referente aos hidrogênios da amina. Na região entre 1,72 ppm e 2,06 ppm temos os sinais do grupo adamantano. Na região dos aromáticos temos dois dupletos referentes ao acoplamento de dois hidrogênios (18 e 19; 21 e 22) em sistemas para-substituídos.

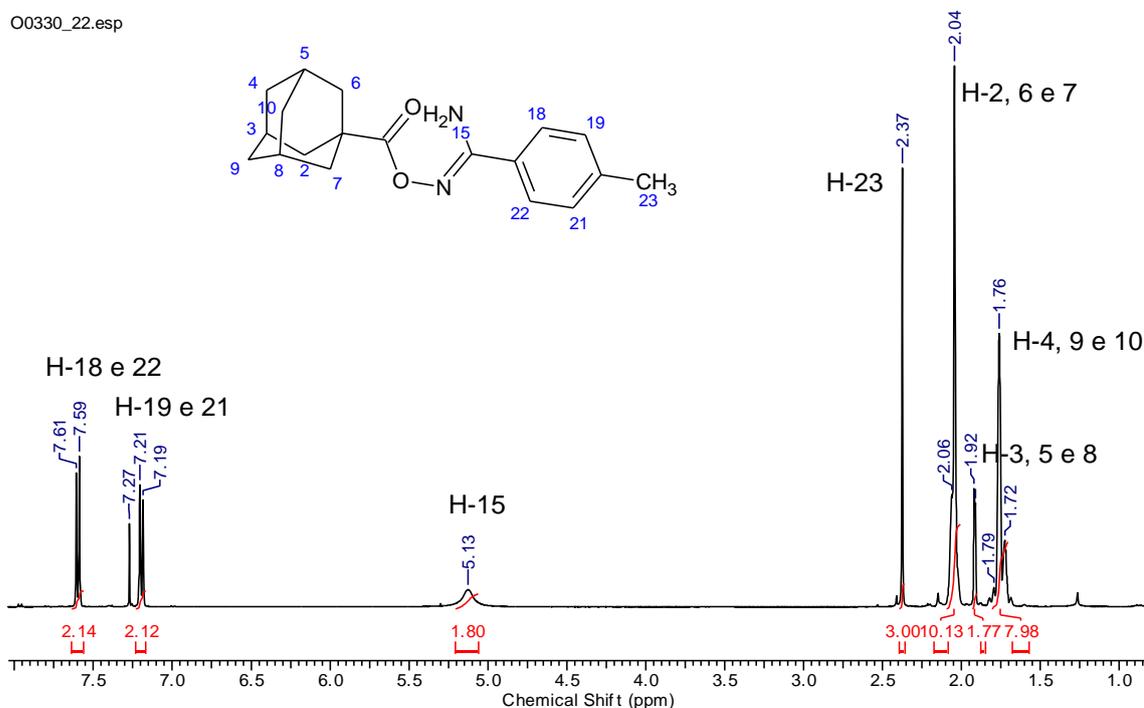
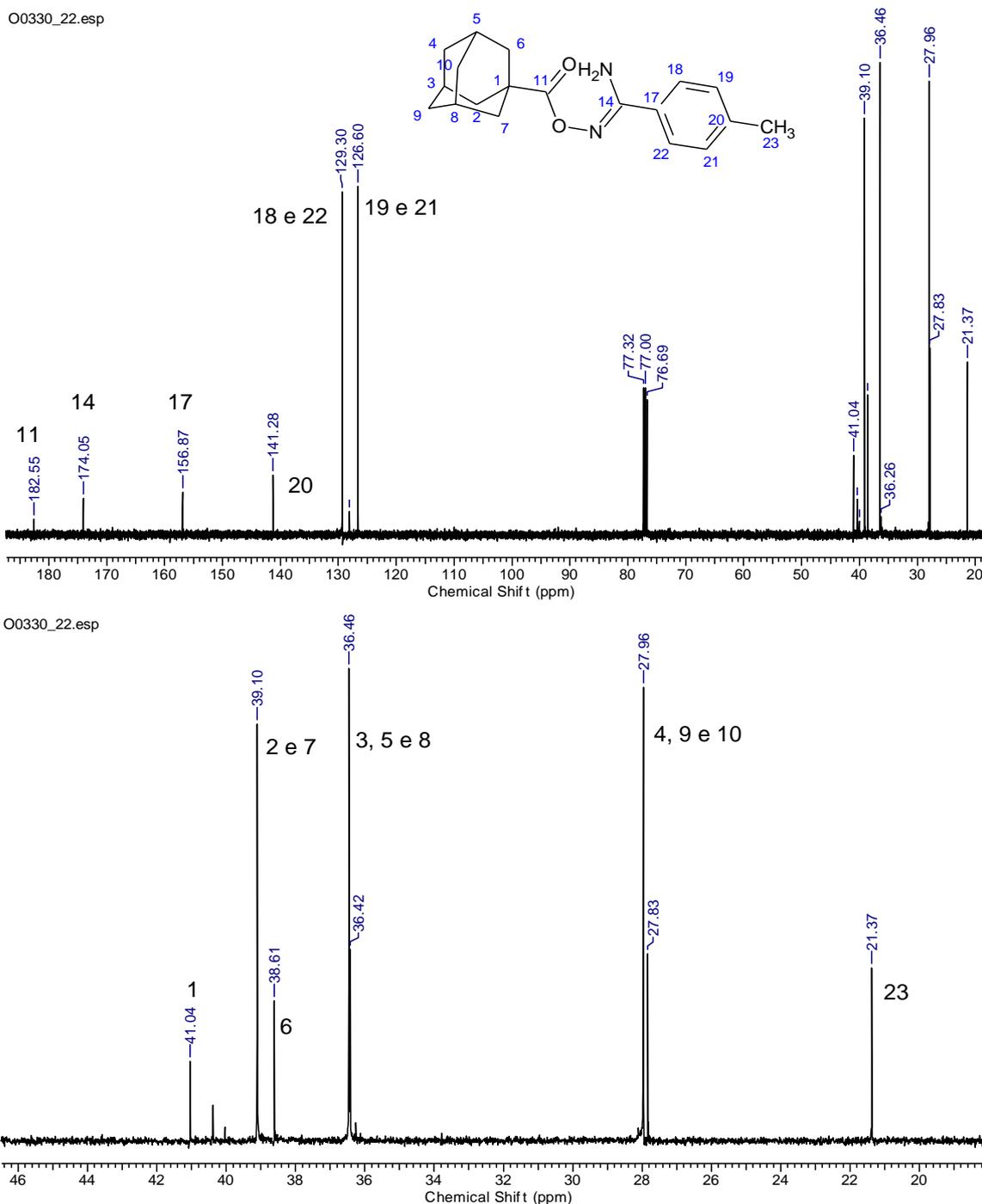


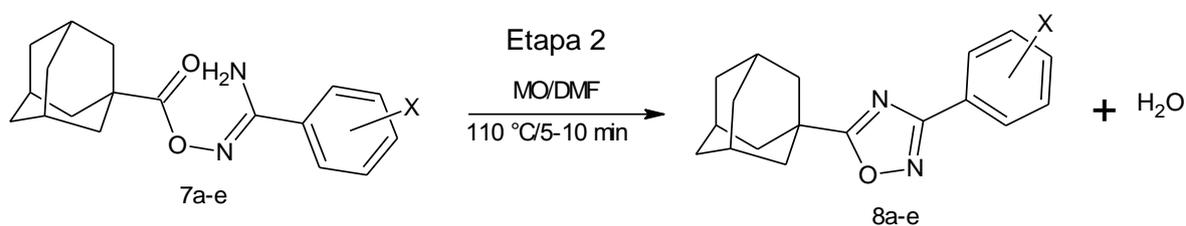
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), do composto **7b**.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **7b** (Figura 19), temos os sinais do grupo *para*-toluol na região de 21,37 ppm o mais blindado. Na região entre 27,96 ppm e 41,04 ppm temos os sinais referente ao grupo adamantano. Na região do aromático temos os sinais simétricos dos carbonos 19 e 21 em 126,60 ppm e dos carbonos 18 e 22 em 129,30 ppm. Os sinais mais desblindados se encontram em 182,55 ppm referente a carbonila e ao carbono do grupo imina em 174,05 ppm.



Após o fim da primeira etapa, o diclorometano foi evaporado e em seguida o resíduo foi dissolvido em DMF (1 mL) e levado para o micro-ondas. A reação ocorreu em agitação e aquecimento na temperatura de 110 °C. A reação dura de 5-10 minutos e foi acompanhada por CCD em sistema de solventes hexano/AcOEt (6:4). Houve a formação de um sólido branco, exceção do **7b** que é um óleo amarelo. A purificação foi por coluna cromatográfica em sílica em gel com sistema de 7:3 de hexano/acetato. Os rendimentos variaram de 56-84%. Esses dados encontram-se na tabela 4.

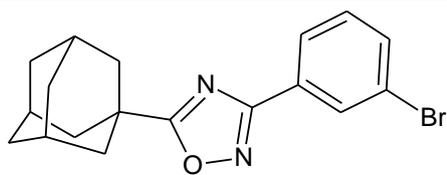
Tabela 4. Síntese do 1,2,4-oxadiazol **8a-e** do método A.



X: a = *m*-CH₃, b = *p*-CH₃, c = *m*-Br, d = *p*-CF₃, e = *p*-OCH₃

Entrada	Produto	Rendimento (%)
1	 8a	56
2	 8b	84

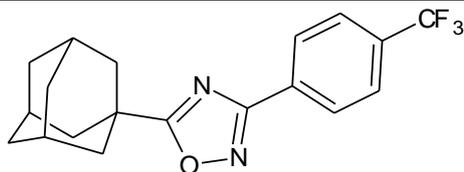
3



18

8c

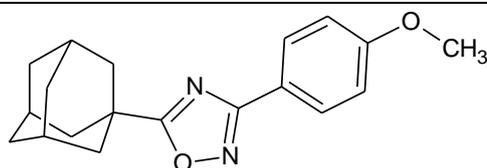
4



74

8d

5



64

8e

No espectro de RMN de ^1H do composto **8d** (Figura 20), observou-se os seguintes sinais para o grupo adamantil: um simpleto largo em 2,06 ppm referente aos sinais simétricos dos metinos. Um simpleto largo em 2,18 ppm e um multipeto em 2,92 ppm para os metilenos simétricos, H-(15, 20 e 21) e H-(13, 17 e 18), respectivamente. Na área dos aromáticos temos dois dupletos em 8,33 ppm ($J = 6$ Hz) e 8,63 ppm ($J = 6$ Hz) referente aos H-7 e 11 e H-8 e 10.

Detanhado.esp

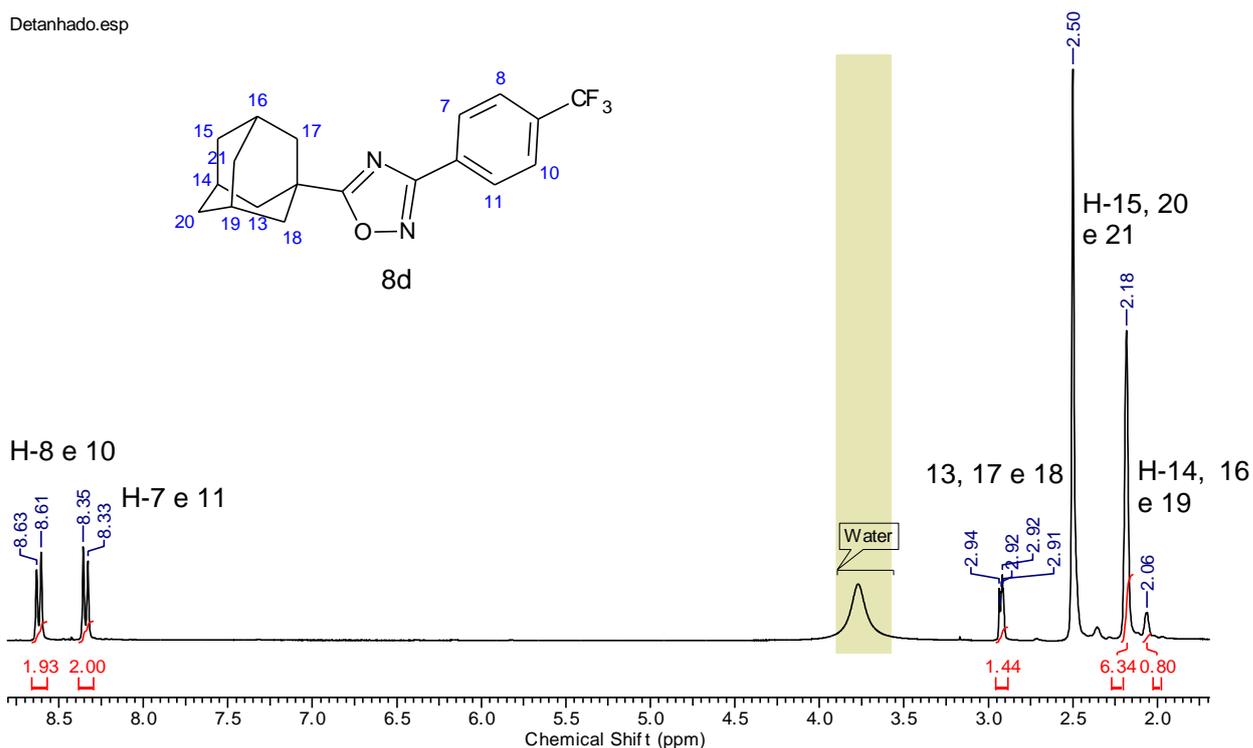


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) do composto **8d**.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **8d** (Figura 21), observamos os seguintes sinais do grupo adamantil: Em 27,42 ppm e 35,82 ppm temos os sinais dos metilenos; em 35,48 ppm ao C-12; em 36,31 ppm os metinos. Um deslocamento químico em 125,92 ppm do grupo *para*- CF_3 apresenta quatro picos, isso ocorre devido ao acoplamento com o flúor. Na região dos aromáticos temos os seguintes sinais 126,50 ppm à 131,76 ppm referentes aos carbonos do anel aromático do C-6 à C-11. Podemos observar em 166,70 ppm e 186,10 ppm os carbonos do heterocíclico, C-3 e C-5.

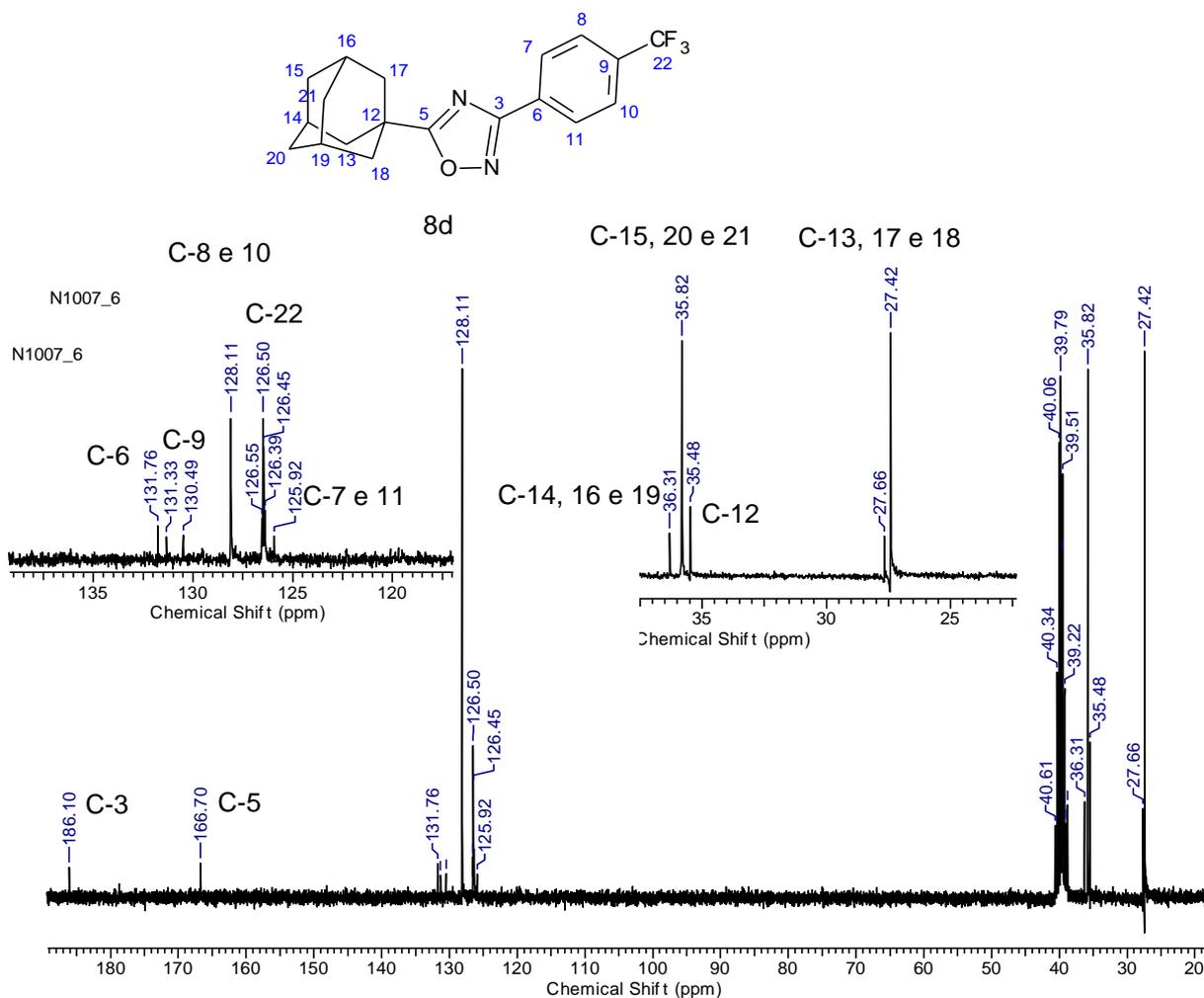
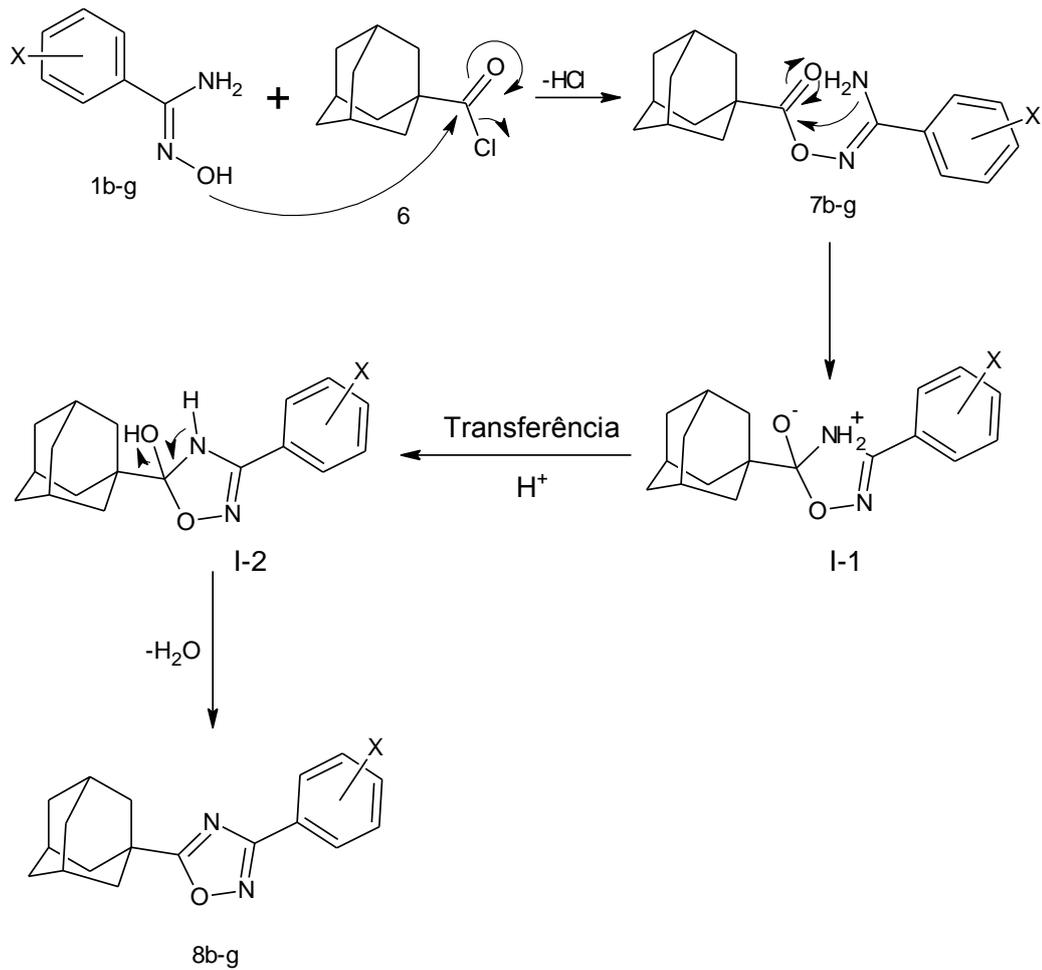


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) do composto **8d**.

O esquema 20 mostra uma proposta de mecanismo para a formação dos 1,2,4-oxadiazóis.



Esquema 20. Mecanismo geral de formação do 1,2,4-oxadiazóis.

Primeiro ocorre um ataque nucleofílico do oxigênio da arilamidoxima à carbonila com a saída do íon cloreto (eliminação de HCl) com formação dos intermediários O-acil (**7b-g**). Em seguida a ciclização do intermediário por aquecimento, onde o nitrogênio da amina ataca a carbonila com a formação do íon (I-1). Há uma transferência de próton, formando o I-2. Por fim, temos uma eliminação de água e formação do 1,2,4 – oxadiazol.

Uma tentativa “*one-pot*” para preparar 1,2,4-oxadiazol utilizando o cloreto de 1-adamantanocarbonila por irradiação de micro-ondas (Esquema 21).



Esquema 21. Síntese do 1,2,4-oxadiazol via reator de micro-ondas.

Na utilização do micro-ondas em única etapa houve a formação direta do 1,2,4-oxadiazol. A reação ocorre na temperatura de 110 °C e termina em cinco minutos. A purificação foi em coluna cromatográfica usando sílica gel em sistema de eluente 7:3 de hexano/AcOEt. Foram obtidos sólidos brancos. Os rendimentos foram de 18% (**8c**) e 70% (**8d**).

A utilização do micro-ondas na síntese do 1,2,4-oxadiazol se tornou mais eficiente para o grupo *para*-CF₃ sendo realizada em 5 minutos e uma etapa.

6 CONCLUSÃO

Na síntese dos novos derivados do 1,2,4-oxadiazólicos utilizando o cloreto de 1-adamantanocarbonila foi possível a obtenção de cinco compostos (**8a-e**), sendo quatro inéditos, com exceção do **8b**, com rendimentos entre **56 e 84%** pelo método A em duas etapas. A otimização das etapas para um procedimento “one-pot” por irradiação de micro-ondas (método B), teve a formação dos compostos **8c e 8d** com rendimentos de 16 e 70%, respectivamente. O composto **8d** apresentou um rendimento próximo em comparação com o método em duas etapas, que apresenta rendimento de 74%.

A partir da etapa 1 isolamos os intermediários O-acil, obtivermos seis compostos (**7**) inéditos com rendimentos entre 16 e 79%. Os compostos se apresentaram em geral como sólidos brancos com temperaturas entre 40 a 50 °C para ciclização e formação dos 1,2,4-oxadiazóis.

Não foi possível a obtenção de 1,2,4-oxadiazóis a partir da reação com propiolato de etila. Contudo foi possível obtenção dos intermediários O-vinil (**3a,b,e; 4a,c-e e 5b-d**), dez compostos inéditos, com rendimentos entre 3 e 21 % pelo método A. Pelos métodos B e C não foi possível melhorar os rendimentos nem a formação dos 1,2,4-oxadiazóis. A partir das análises de RMN de ¹H foi possível identificar que os compostos **3 e 4** são isômeros *E/Z*. A formação do composto **5** ocorre devido ao excesso do propiolato de etila e suas estruturas são confirmadas por espectroscopia de RMN.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS, C. J. P.; FREITAS, J. J. R.; OLIVEIRA, R. N.; FILHO, J. R. F.; Synthesis of Amidoximes Using an Efficient and Rapid Ultrasound Method. **Journal of the Chilean Chemical Society**, Vol. 56, p. 721-722, 2011.

BEZERRA, N. M. M.; DE OLIVEIRA, S. P.; SRIVASTAVA, R. M.; DA SILVA, J. R. Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties. **IL Farmaco**, Vol. 60, p. 955–960, 2005.

BORA, R. O.; DAR, B.; PRADHAN. V.; FAROOQUI, M. [1,2,4] - Oxadiazoles: Synthesis and Biological Applications. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, Vol.14, p. 355-369, 2014.

BURMISTROV, V.; MORISSEAU, C.; DANILOV, D.; HARRIS, T. R.; DALINGER, I.; VATSADZE, I.; SHKINEVA, T.; BUTOV, G. M.; HAMMOCK, B. D. 1,3-Disubstituted and 1,3,3-trisubstituted adamantyl-ureas with isoxazole as soluble epoxide hydrolase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Vol. 25, p. 5514–5519, 2015.

COLE, D. C.; MANAS, E. S.; STOCK, J. R.; CONDON, J. S.; JENNINGS, L. D.; AULABAUGH, A.; CHOPRA, R.; COWLING, R.; ELLINGBOE, J. W.; FAN, K. Y.; HARRISON, B. L.; HU, Y.; JACOBSEN, S.; JIN, G.; LIN, L.; LOVERING, F. E.; MALAMAS, M. S.; STAHL, M. L.; STRAND, J.; SUKHDEO, M. N.; SVENSON, K.; TURNER, M. J.; WAGNER, E.; WU, J.; ZHOU, P.; BARD, J. J. Acylguanidines as Small-Molecule β -Secretase Inhibitors. **Medicinal Chemistry**, Vol. 49, p. 6158–6161, 2006.

CUNHA, F. S.; AGUIAR, A. P. Síntese e Bioatividade de 1,2,4-Oxadiazóis. **Revista Virtual de Química**, Vol. 7, p. 2509-2530, 2015.

DING, D.; BOUDREAU, M. A.; LEEMANS, E.; SPINK, E.; YAMAGUCHI, T.; TESTERO, S. A.; O'DANIEL, P. I.; LASTOCHKIN, E.; CHANG, M.; MOBASHERY, S.

Exploration of the structure–activity relationship of 1,2,4-oxadiazole antibiotics. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Vol. 25, p. 4854-4857, 2015.

DÜRÜST, Y.; ÖZER, B.; CARIUKI, B. M. Synthesis and crystal structure of new heterocycles derived from saccharin and uracil carrying 1,2,4-oxadiazolymethyl group. **Molecular Diversity**, Vol. 19, p. 213-230, 2015.

FREITAS, J. R. F.; FREITAS, J. J. R.; SILVA, E. E.; REGUEIRA, J. L. L. F.; DE ANDRADE, S. A.; CALVALCANTE, P. M. M.; OLIVEIRA, R. N. 1,2,4-Oxadiazóis: Síntese e aplicações. **Revista Virtual de Química**, Vol. 4, p. 670-691, 2012.

GERZON, K.; KRUMKALNS, E. V.; BRINDLE, R. L.; MARSHALL, F. J.; ROOT, M. A.; The Adamantyl Group in Medicinal Agents. I. Hypoglycemic N-Arylsulfonyl-N'-adamantylureas. **Adamantyl Medicinals**, Vol. 6, p. 760 – 763, 1963.

GUILLAUD, M.; BIANCO, A. Multifunctional adamantane derivatives as new scaffolds for the multipresentation of bioactive peptides. **Journal of Peptide Science**, Vol. 21, p. 330-345, 2015.

HOTE, S. V.; BHOYAR, S. P.; Heterocyclic compound – a review. **Journal of Applied Chemistry**. p. 43-46, 2014.

ISPIKOUDI, M.; AMVRAZIS, M.; KONTOGIORGIS, C.; KOUMBIS, A. E.; LITINAS, K. E.; HADJIPAVLOU-LITINA, D.; FYLAKTAKIDOU, K. C. Convenient synthesis and biological profile of 5-amino-substituted 1,2,4-oxadiazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**. Vol. 45, p. 5635-5645, 2010.

KANDRE, S.; BHAGAT, P. R.; SHARMA, R.; GUPTE, A. Microwave assisted synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles from substituted amidoximes and benzoyl cyanides. **Tetrahedron Letters**, Vol. 54, p. 3526-3529, 2013.

KIVRAK, A.; ZORA, M.; A novel synthesis of 1,2,4-oxadiazoles and isoxazoles. **Tetrahedron**, Vol. 70, p. 817-831, 2014.

KOLOCOURIS, N.; ZOIDIS, G.; FOSCOLOS, G. B.; FYTAS, G.; PRATHALINGHAM, S. R.; KELLY, J. M.; NAESENS, L.; CLERCQ, E.; Design and synthesis of bioactive adamantane spiro heterocycles, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Vol. 17, p. 4358–4362, 2007.

KRISHNA, C.; BHARGAVI, M. V.; RAO, C. P.; KRUPADANAM, G. L. D.; Synthesis and antimicrobial assessment of novel coumarins featuring 1,2,4-oxadiazole. **Medicinal Chemistry Research**, Vol. 24, p. 3743-3751, 2015.

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

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

LIN, H.-Y.; SNIDER, B. B. Synthesis of Phidianidines A and B. **The Journal of Organic Chemistry**, Vol. 77, p. 4832–4836, 2012.

LIU, N.; ZHAI, L.; LIAN, P.; LI, H.; WANG, B. Synthesis of 3,5,5-Trisubstituted 4-Hydroxy-4H, 5H-1,2,4-oxadiazoles through the Condensation of N - Hydroxyamidoximes and Ketones or Aldehydes. **European Journal of Organic Chemistry**, Vol. 2015, p. 2965–2971, 2015.

MAFTEI, C. V.; FODOR, E.; JONES, P. G.; FRANZ, M. H.; KELTER, G. FIEBIG, H.; NEDA, I. Synthesis and characterization of novel bioactive 1,2,4-oxadiazole natural product analogs bearing the *N*-phenylmaleimide and *N*-phenylsuccinimide moieties. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**. Vol. 9, p. 2202-2215, 2013.

MAFTEI, C. V.; FODOR, E.; JONES, P. G.; FREYTAG, M.; FRANZ, M. H.; KELTER, G.; FIEBIG, H.-H.; TAMM, M.; NEDA, I. N-heterocyclic carbenes (NHC) with 1,2,4-oxadiazole-substituents related to natural products: Synthesis, structure

and potential antitumor activity of some corresponding gold(I) and silver(I) complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Vol. 101, p. 431-441, 2015.

MANSOORI, A. G. Diamondoids – The Molecular Lego of Biomedicine, Materials Science and Nanotechnology. **Journal of Bioanalysis & Biomedicine**, Vol. 5, p. 1-3, e116, 2013. Doi: 10.4172/1948-593X.1000e116.

MANSOORI, A. G.; ARAUJO, P. L. B.; ARAUJO, E. S.; Molecular Structure and Chemistry of Diamondoids. Diamondoid Molecules: With Applications in Biomedicine, Materials Science, Nanotechnology & Petroleum Science. **World Scientific**, p. 1-37, 2012.

MANZO, E.; PAGANO, D.; CARBONE, M.; CIAVATTA, M. L.; GAVAGNIN, M. Synthesis of Phidianidine B, a highly cytotoxic 1,2,4-oxadiazole marine metabolite. **Archive for Organic Chemistry**, Vol. 2012, p. 220-228, 2012.

MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI, M.; SHAFIEE, A.; MAHDAVI, M.; SAEEDI, M.; SABOURIAN, R.; SAFAVI, M.; FOROUMADI, A.; KHANAVI, M AKBARZADEH, T. Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Docking Study of Acetylcholinesterase Inhibitors: New Acridone-1,2,4-oxadiazole-1,2,3-triazole Hybrids. **Chemical Biology & Drug Design**, Vol. 86, p.1425-1432, 2015.

MOREIRA, D. N. Reações de ciclocondensação de cianoacetoidrazida com enonas halometil-substituídas. 2008. 186 f. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul.

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

Prelog V, Seiwert R. Über die Synthese des Adamantans. **Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft.**, Vol. 74, p.1644–1648. 1941.

SANGI, D. P. Estratégias de Síntese na Descoberta de Fármacos: O Emprego da Síntese Orientada pela Diversidade Estrutural. **Química Nova**, 2016. No prelo. DOI: 10.5935/0100-4042.20160089.

SCHLEYER, P. R.; DONALDSON, M. M.; NICHOLAS, R. D.; CUPAS, C. ADAMANTANE: [Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}] decane]. **Organic Syntheses**, Vol. 5, p. 16-18, 1973.

SCHWERTFEGER, H.; FOKIN, A. A.; SCHREINER, P. R. Diamonds are a Chemist's Best Friend: Diamondoid Chemistry Beyond Adamantane. **Angewandte Chemie International Edition**, Vol. 47, p. 1022-1036, 2008.

STOCKDALE, T. P.; WILLIAMS, C. M. Pharmaceuticals that contain polycyclic hydrocarbon scaffolds. **Royal Society of Chemistry**. Vol. 44, p. 7737-7763, 2015.

TIEMANN, F.; KRÜGER, P. Ferd. Tiemann und Paul Krüger: Ueber Amidoxime und Azoxime. **Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft**, Vol. 17, p. 1685-1698, 1884.

TROFIMOV, B. A.; SCHMIDT, E. Y.; ZORINA, N. V.; ELENA YU. SENOTRUSOVA, E. Y.; PROTSUK, N. I.; USHAKOV, I. A.; MIKHALEVA, A. I.; RENAULT, R. M.; CLAVIER, G.; A short-cut from 1-acetyl adamantane to 2-(1-adamantyl)pyrroles. **Tetrahedron Letters**, Vol. 49, p. 4362–4365, 2008.

VICKER, N., SU, X., PRADAUX, F., REED, M.J., POTTER, B.V.L. 2006. Adamantane carboxylic acid derivatives as 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and used for treatment of various diseases. Patente n^o WO2006100502.

WAN, F.; LIU, M.; ZHANG, J.; LI, Y.; JIANG, L.; Synthesis and characterization of DOTA-monoadamantan-1-ylamide. **Research on Chemical Intermediates**, Vol. 41, p. 5109–5119, 2015.

WANKA, L.; IQBAL, K.; SCHREINER, P. R. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives. **Chemical Reviews**. Vol. 113, pag. 3516–3604, 2013.

ZHAO, C.; LIU, Z-Q.; Diaryl-1,2,4-oxadiazole antioxidants: Synthesis and properties of inhibiting the oxidation of DNA and scavenging radicals. **Biochimie**, Vol. 95, p. 842-849, 2013.

8 ANEXOS

N0827_36.esp

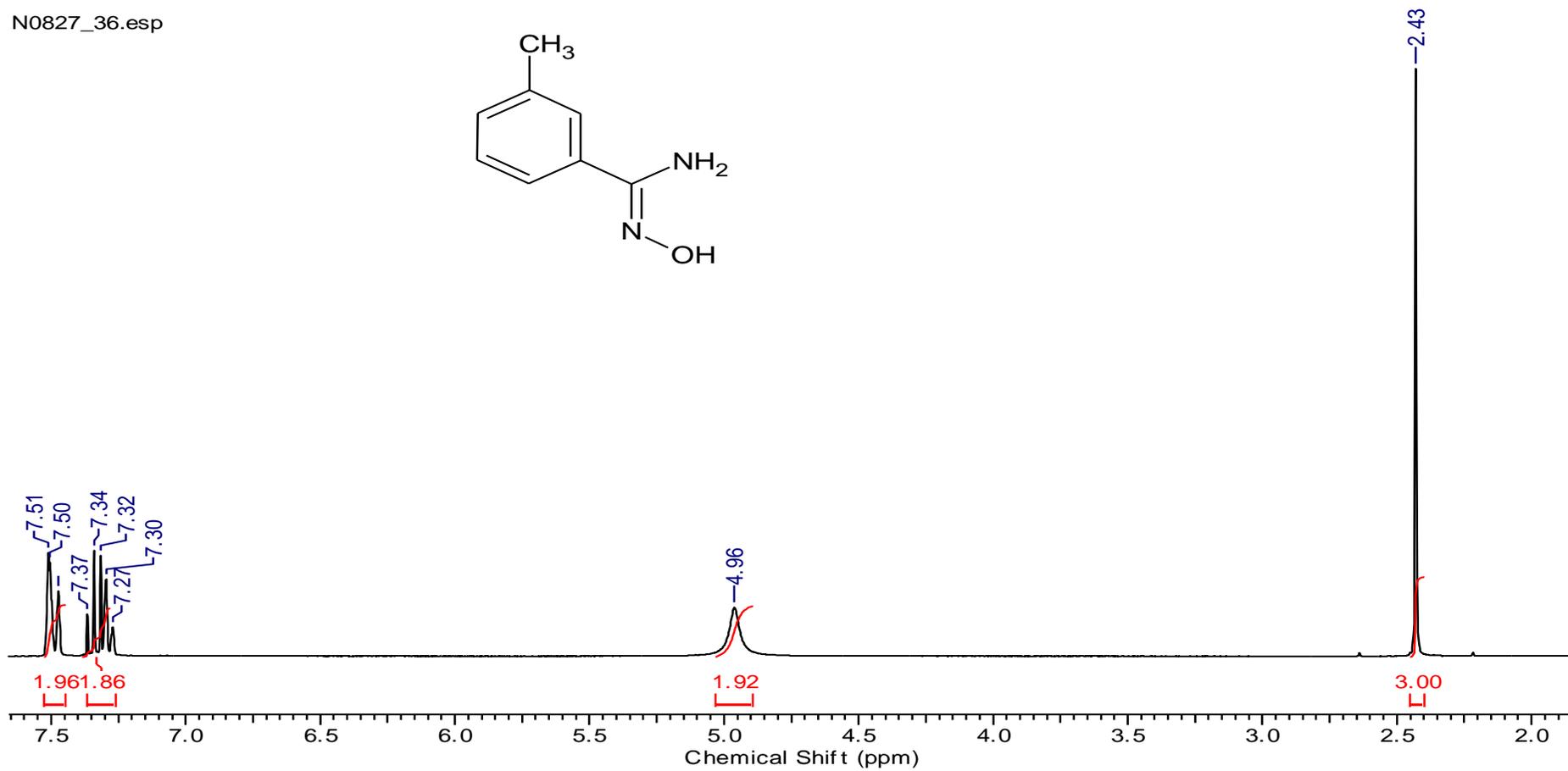


Figura 22. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **1a**.

N0827_36

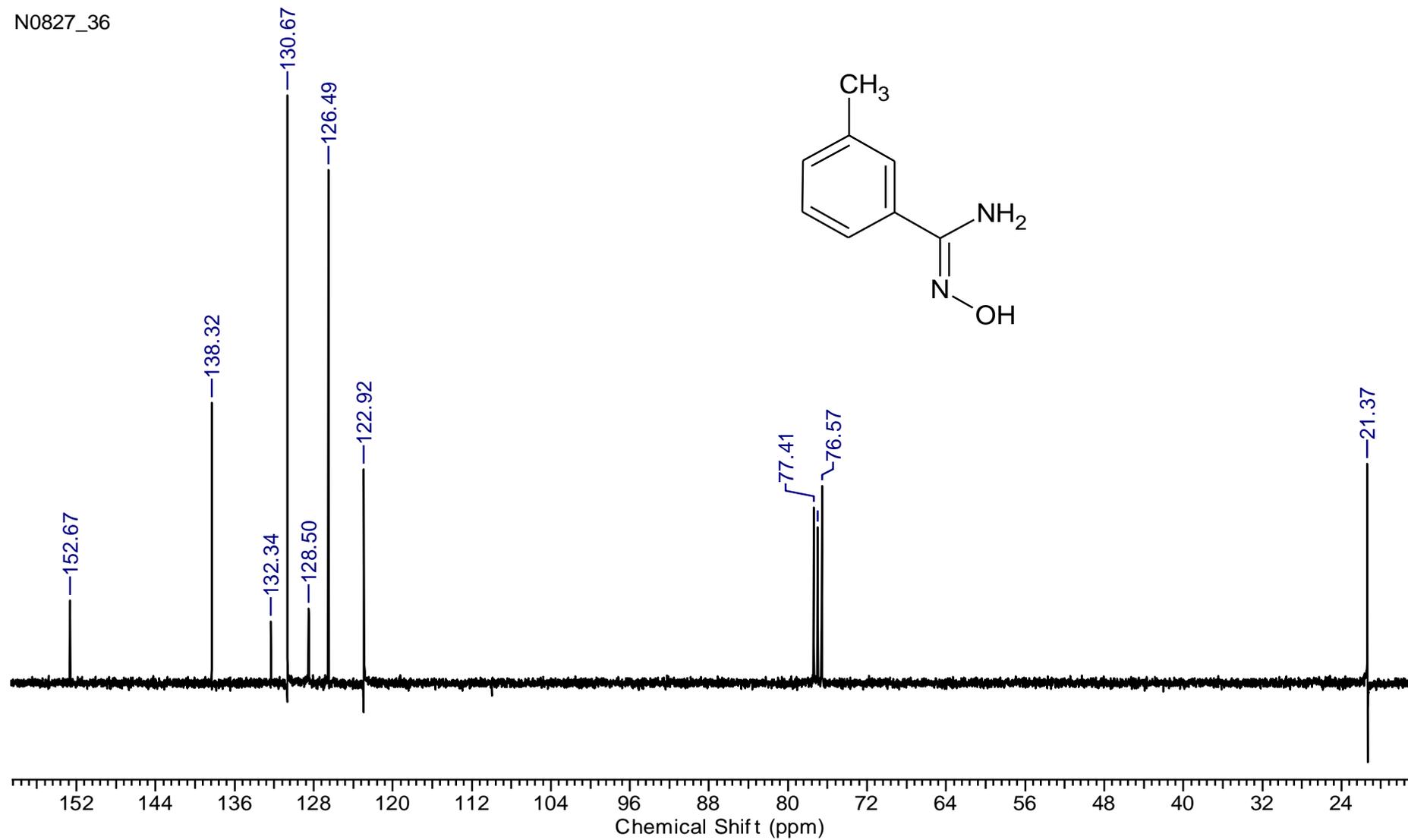


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **1a**.

N0827_37.esp

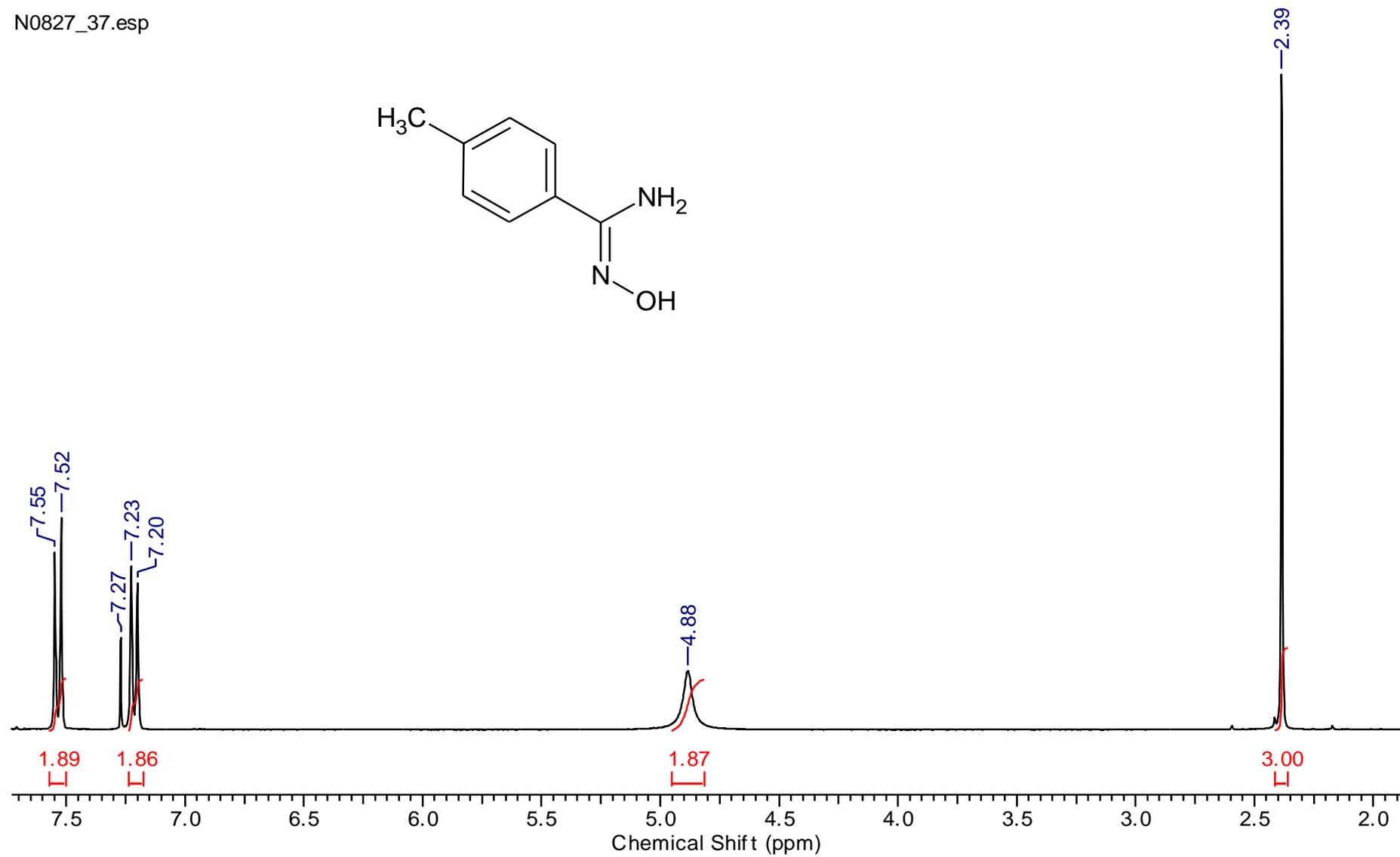


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **1b**.

N0827_37

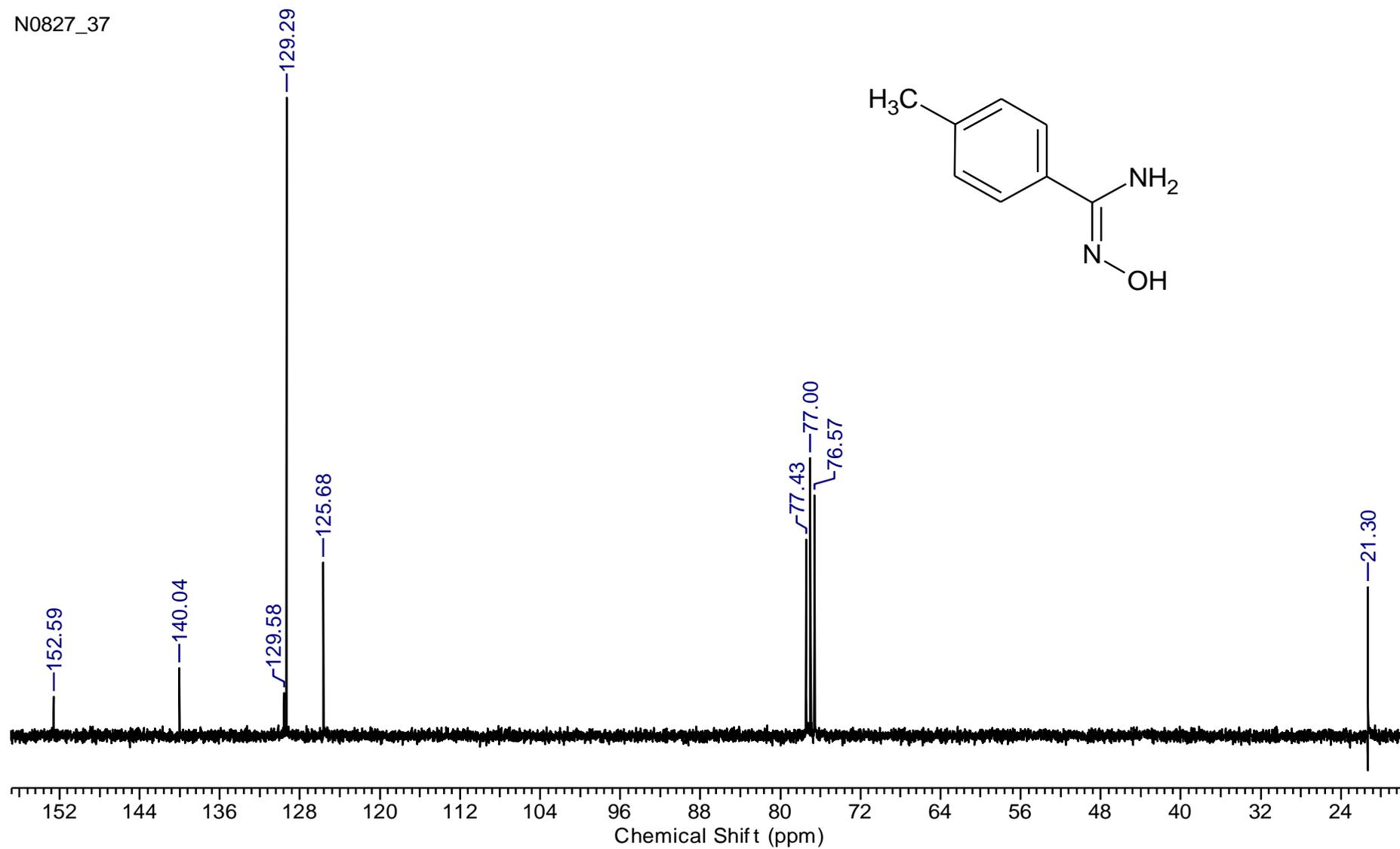


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **1b**.

N0827_38

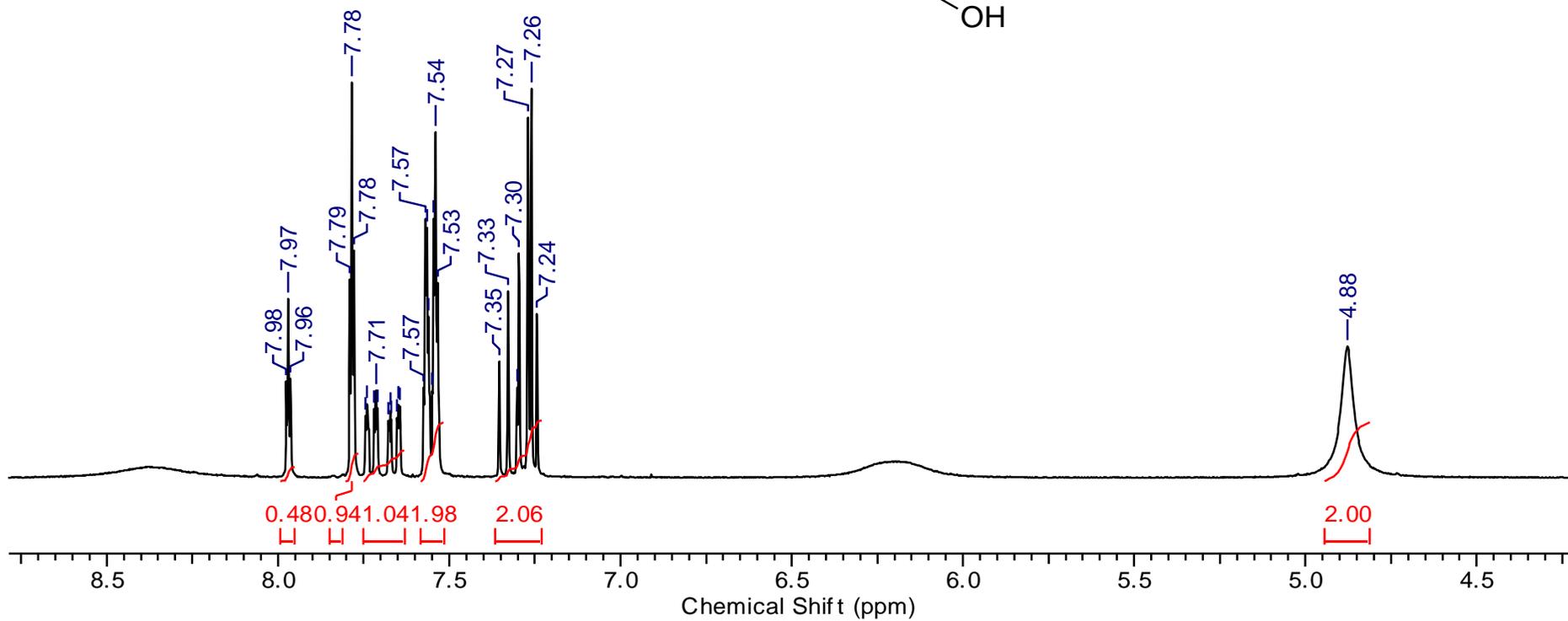
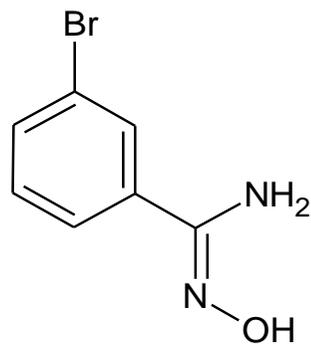
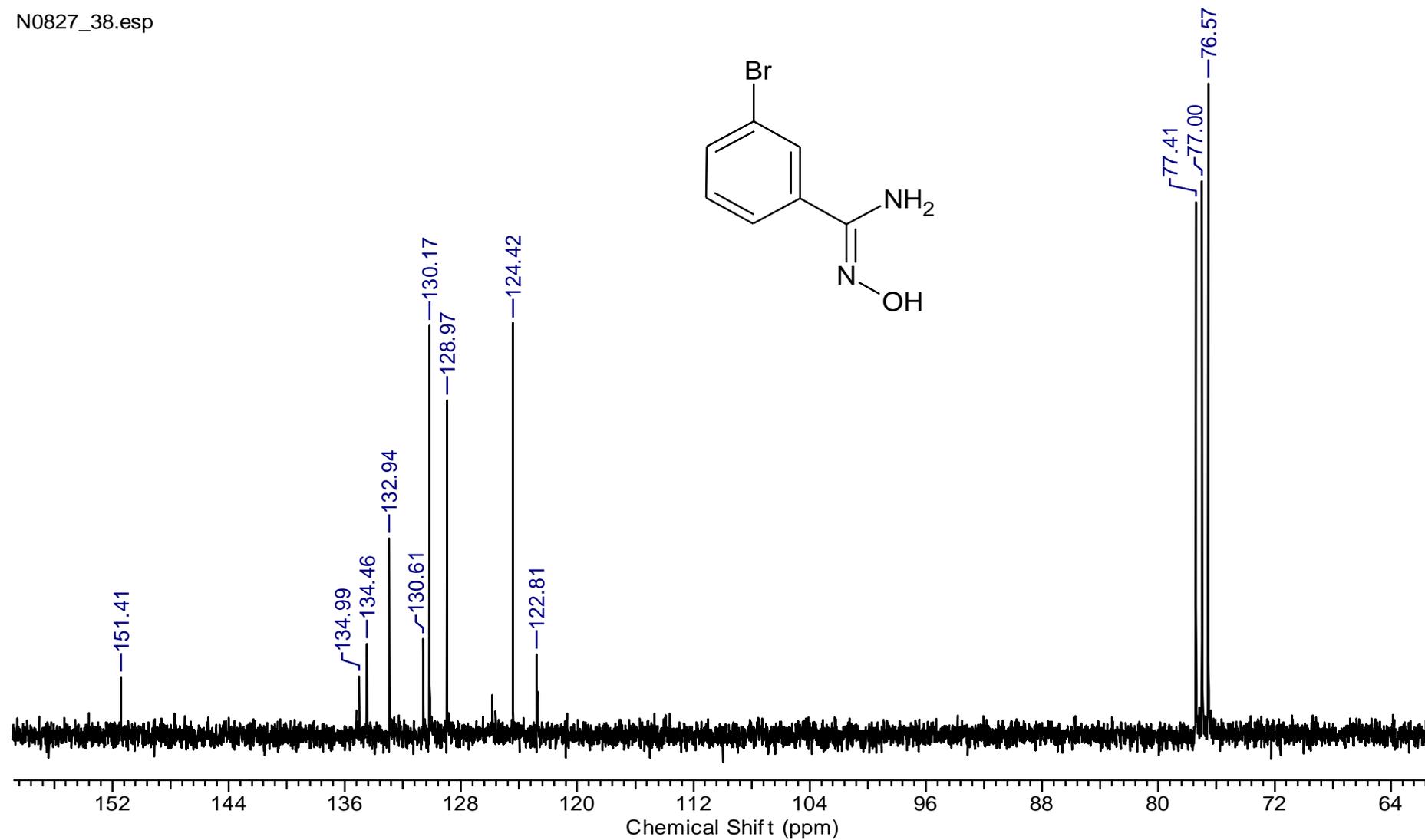


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 1c.

Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **1c**.

N0827_34

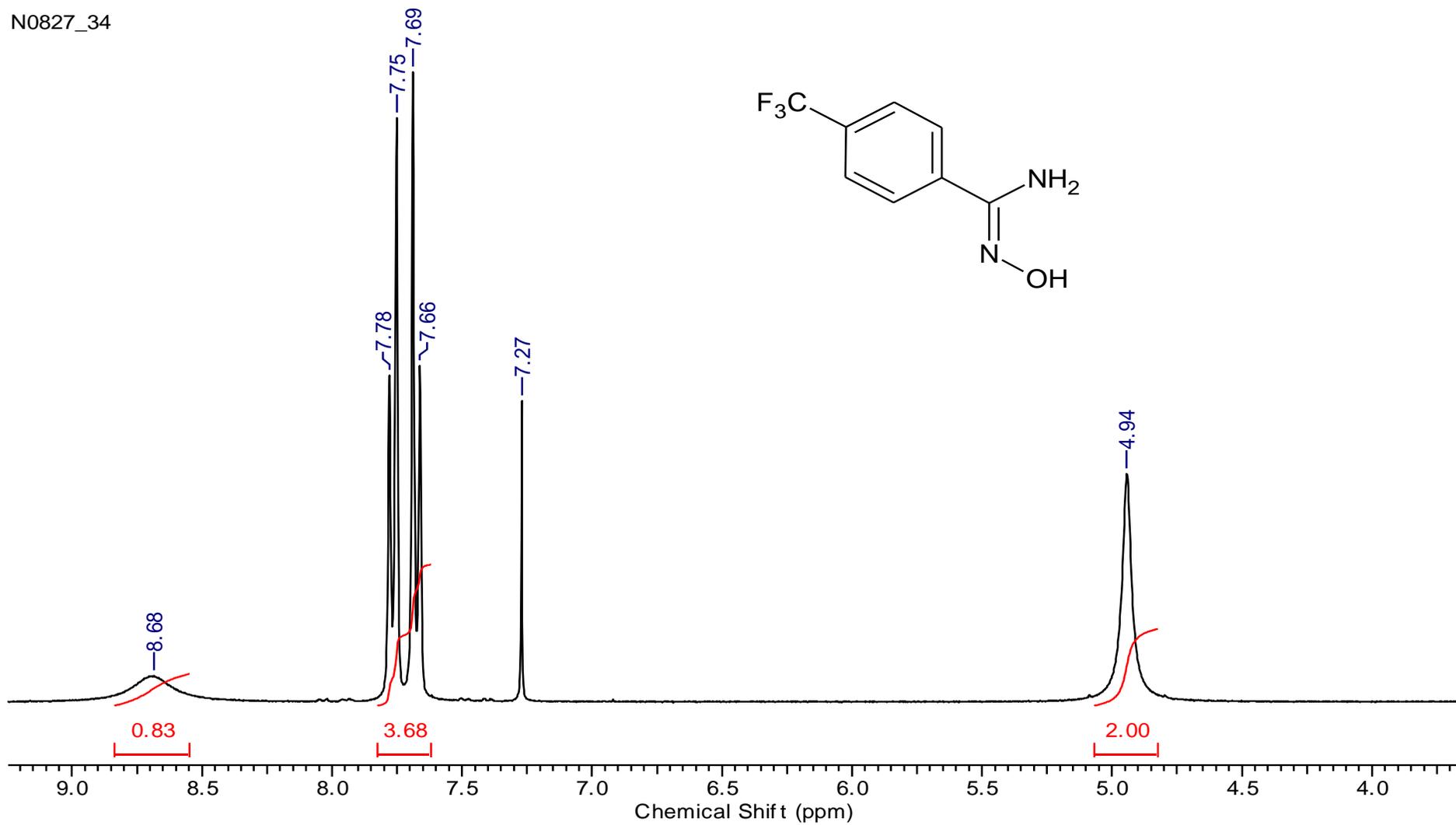


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **1d**.

N0827_34

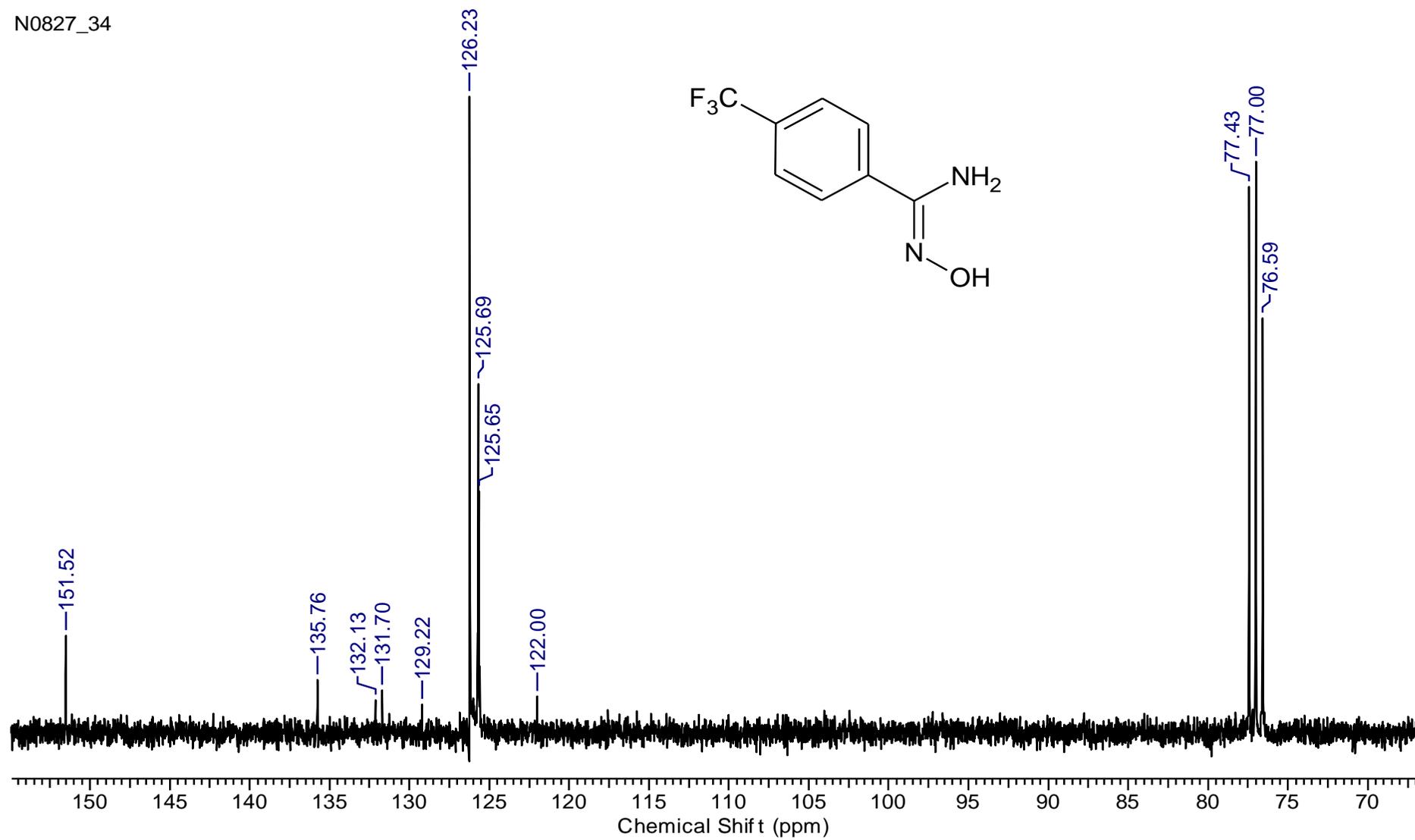


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **1d**.

N0827_39

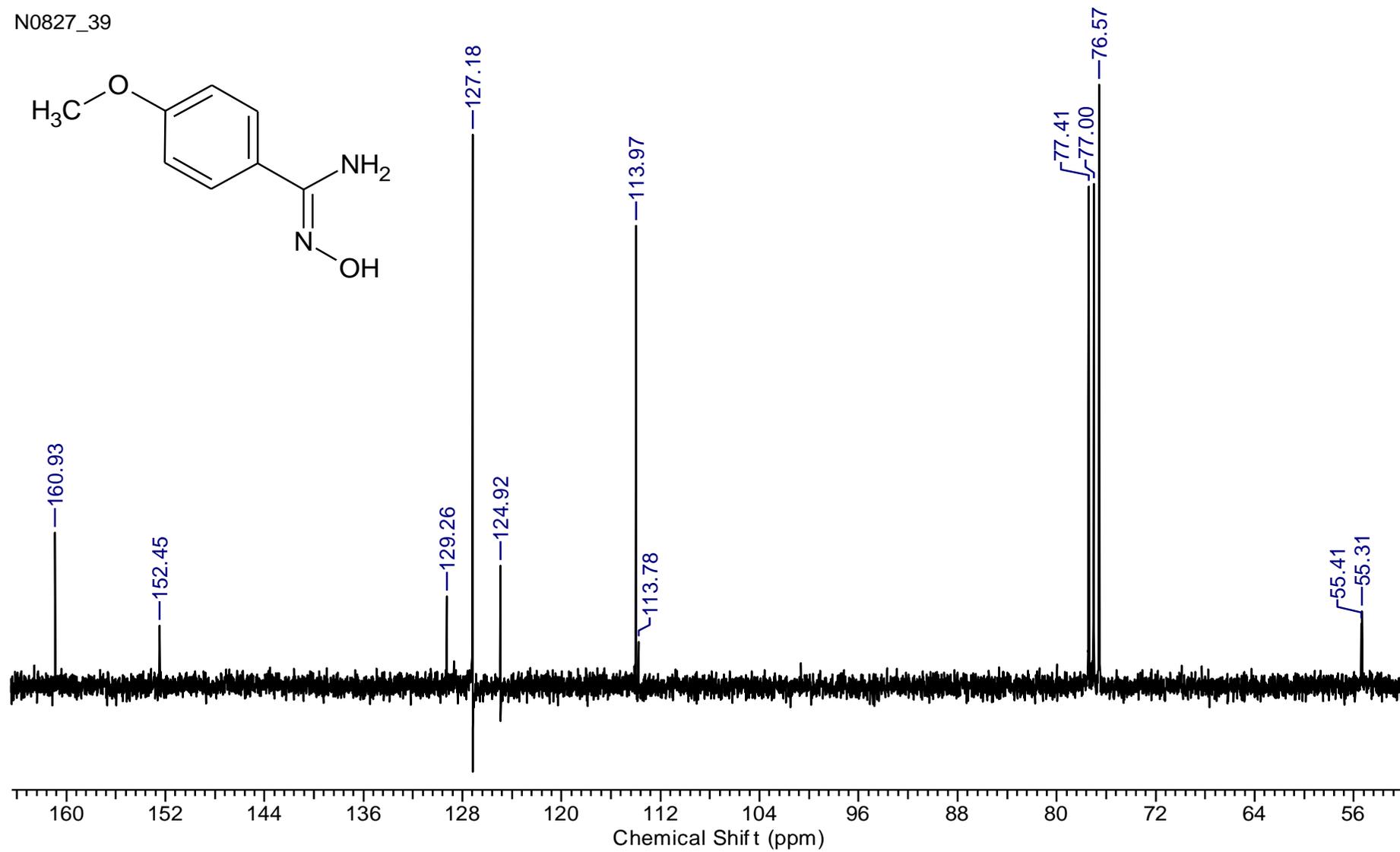


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **1e**.

N0827_39

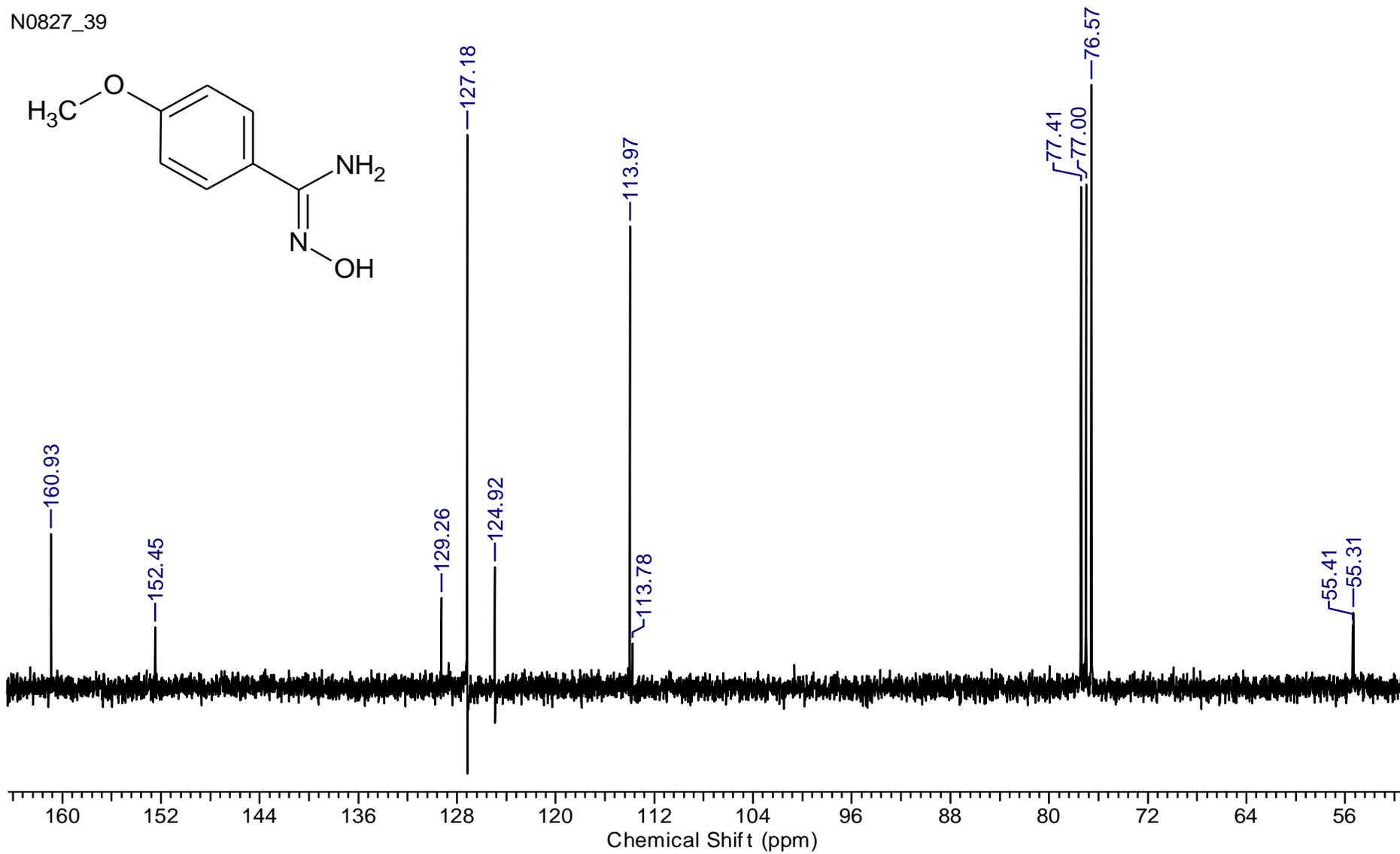


Figura 31. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **1e**.

N0827_36.esp

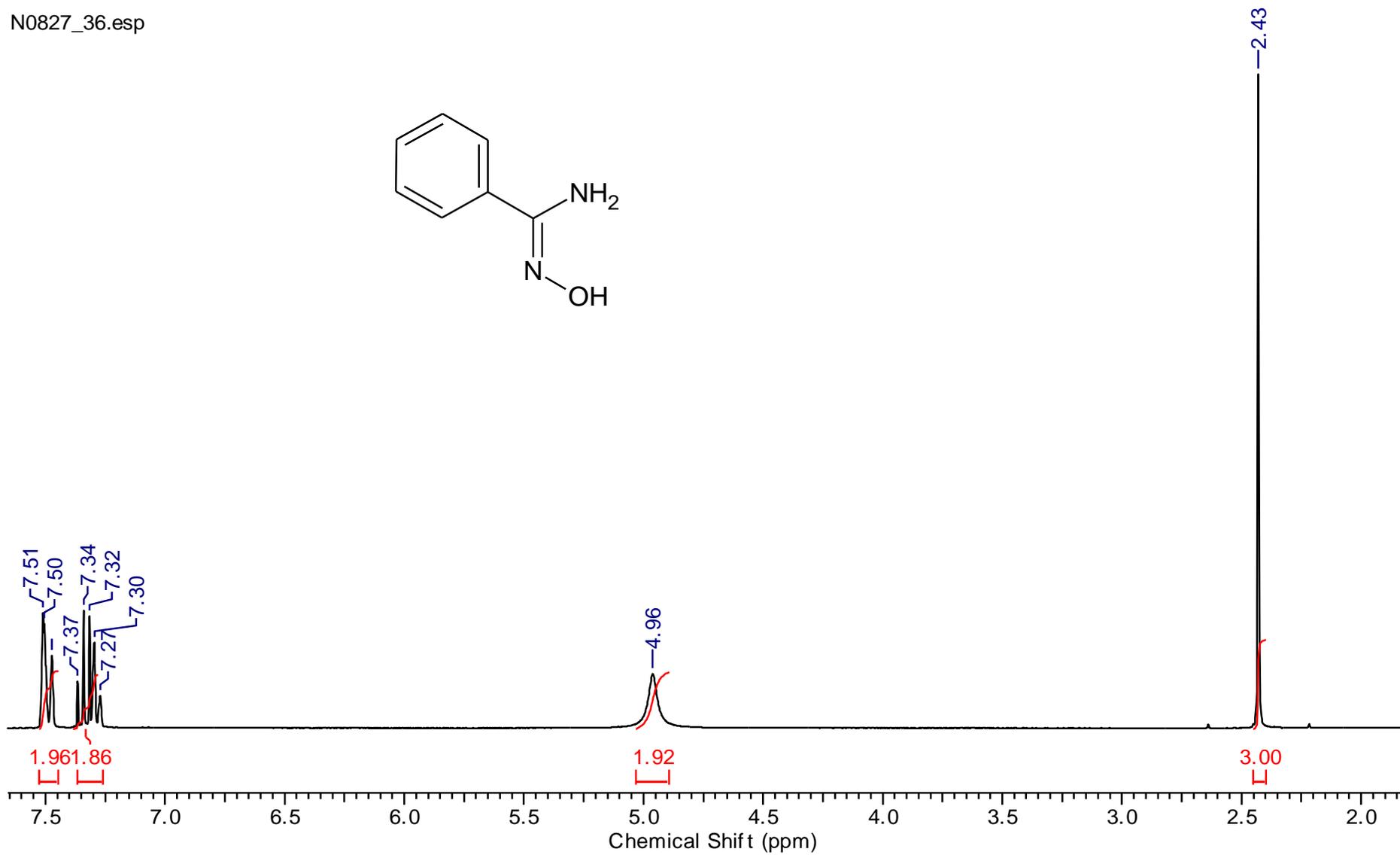


Figura 32. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **1g**.

N0827_35.esp

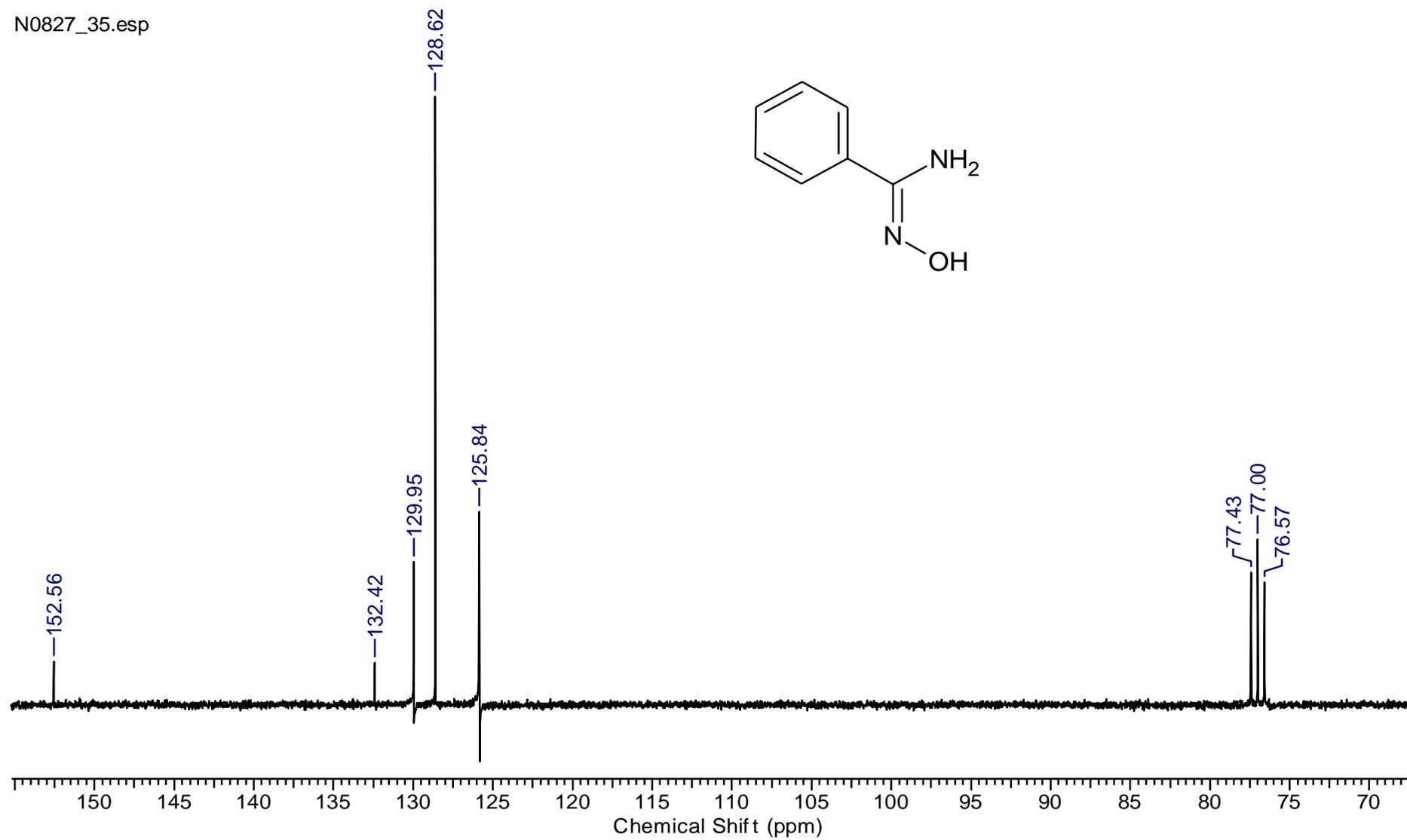
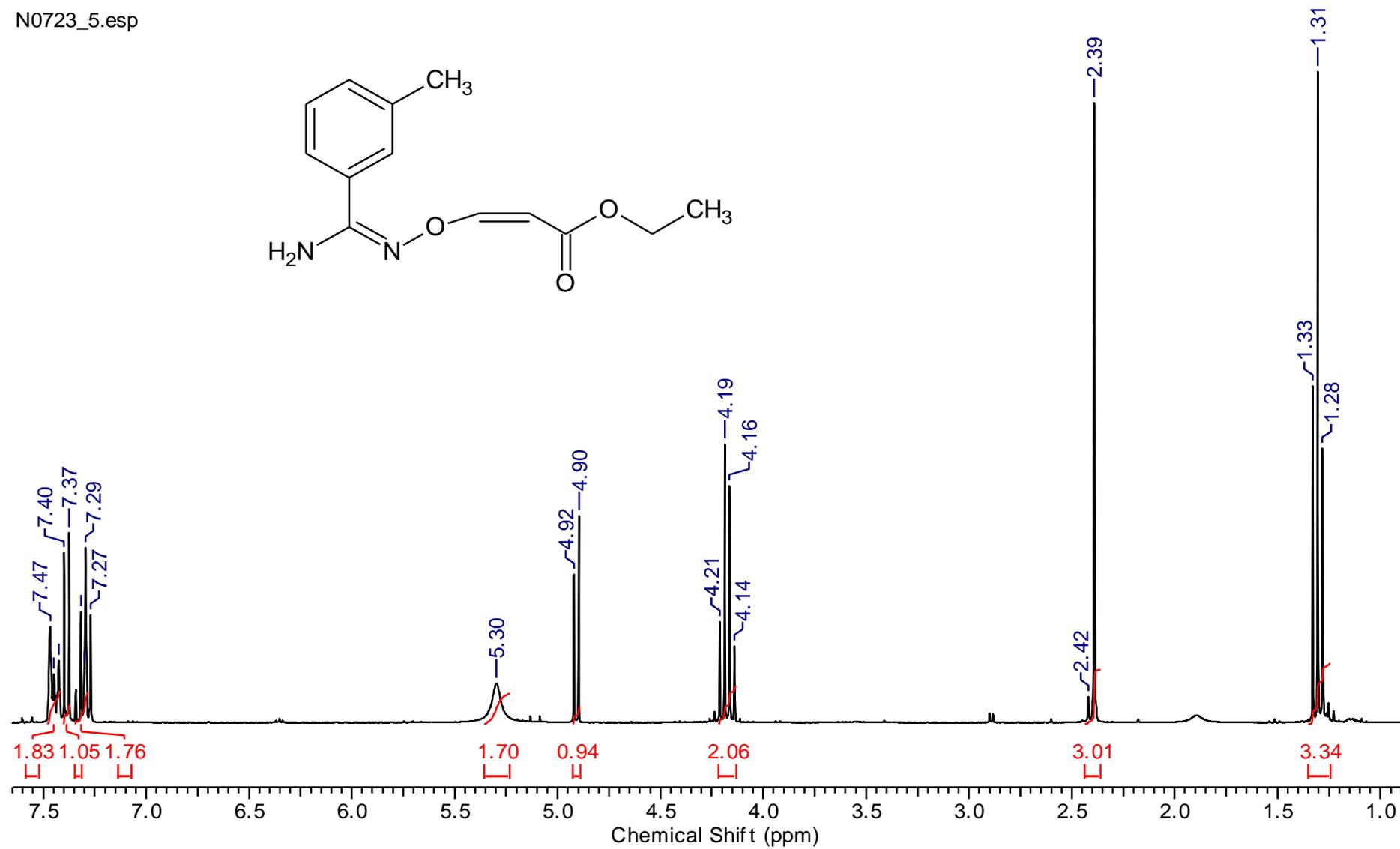


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **1g**.

Figura 34. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.

N0723_5.esp

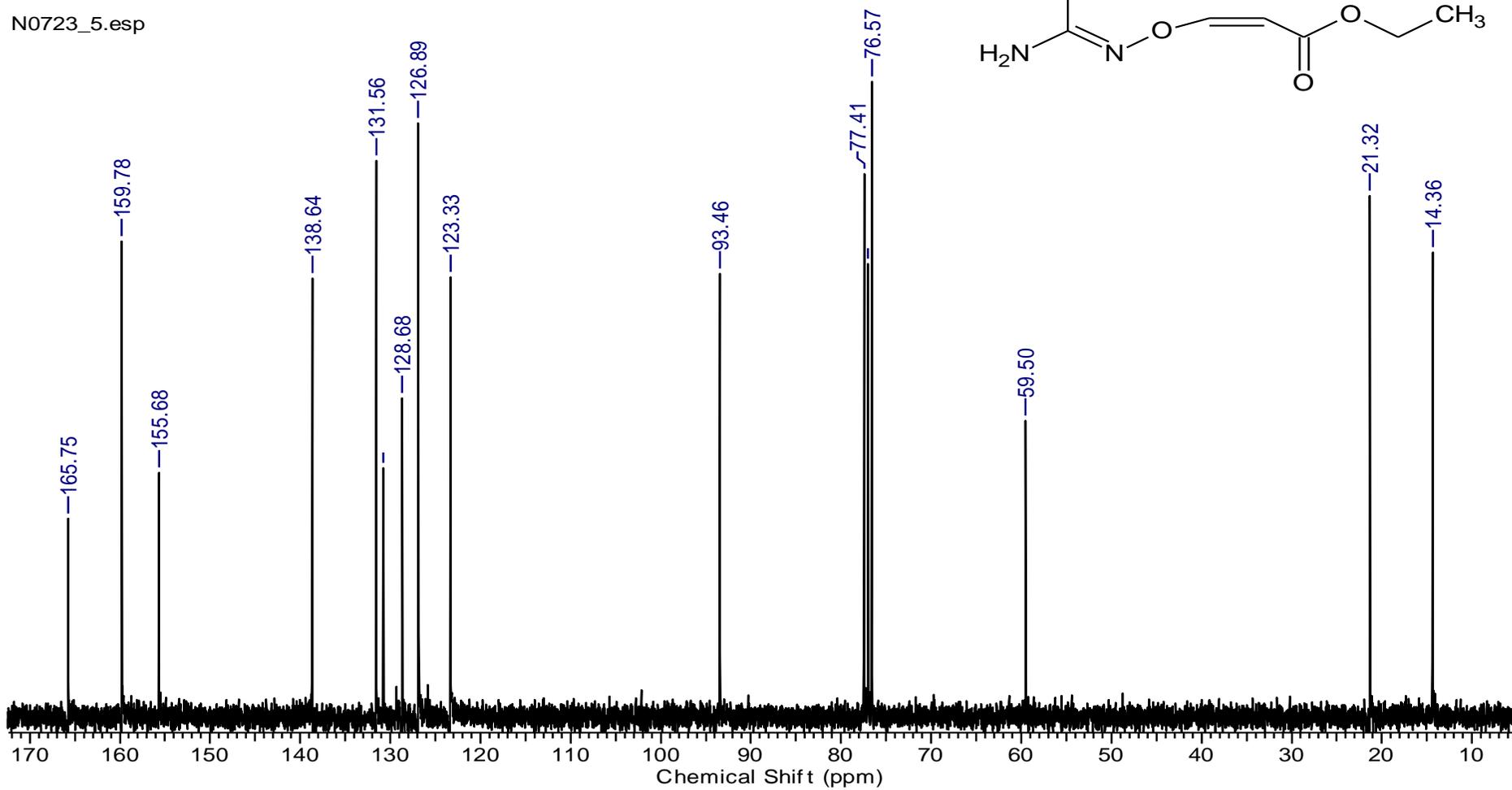


Figura 35. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 3a.

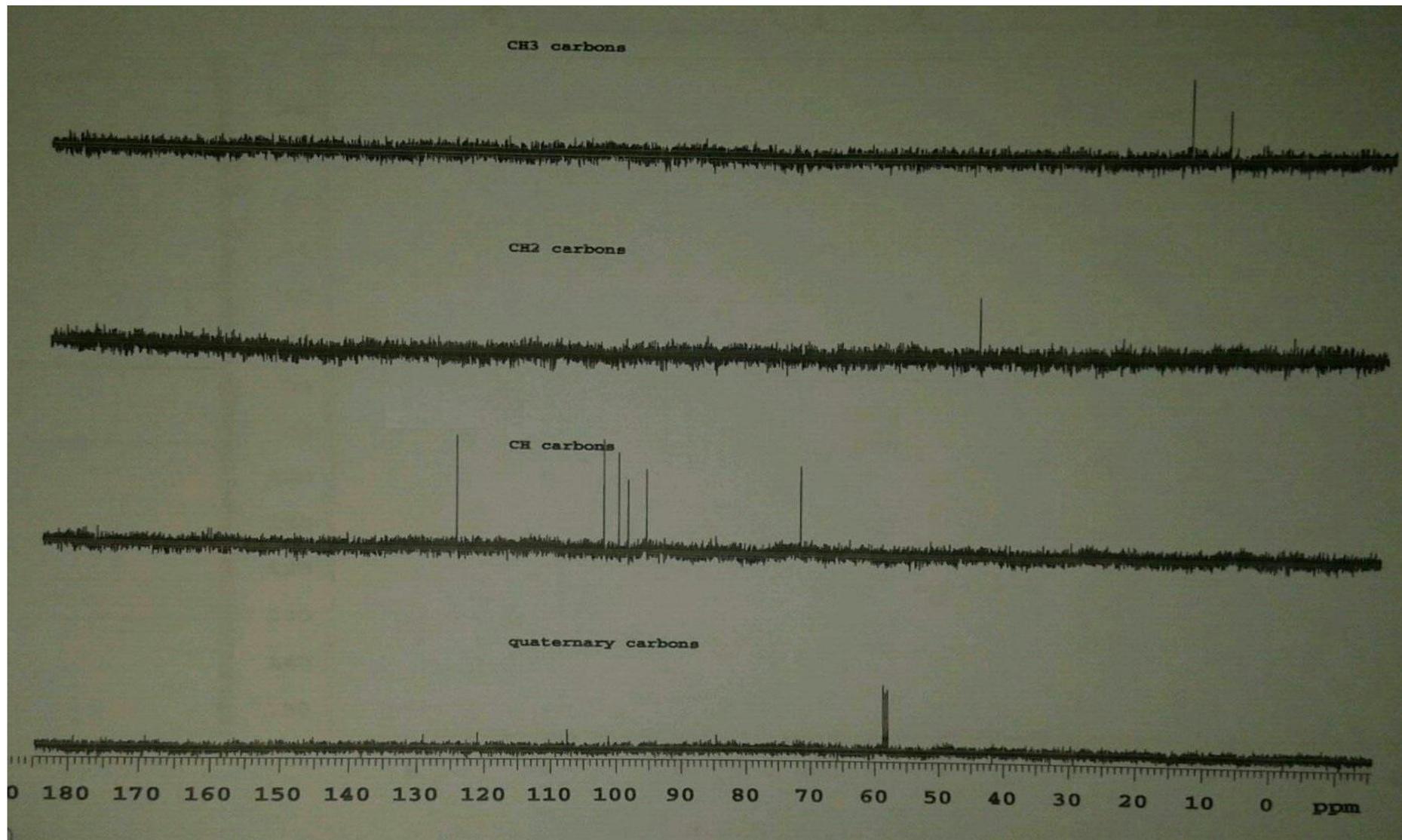


Figura 36. Espectro DEPT (75 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.

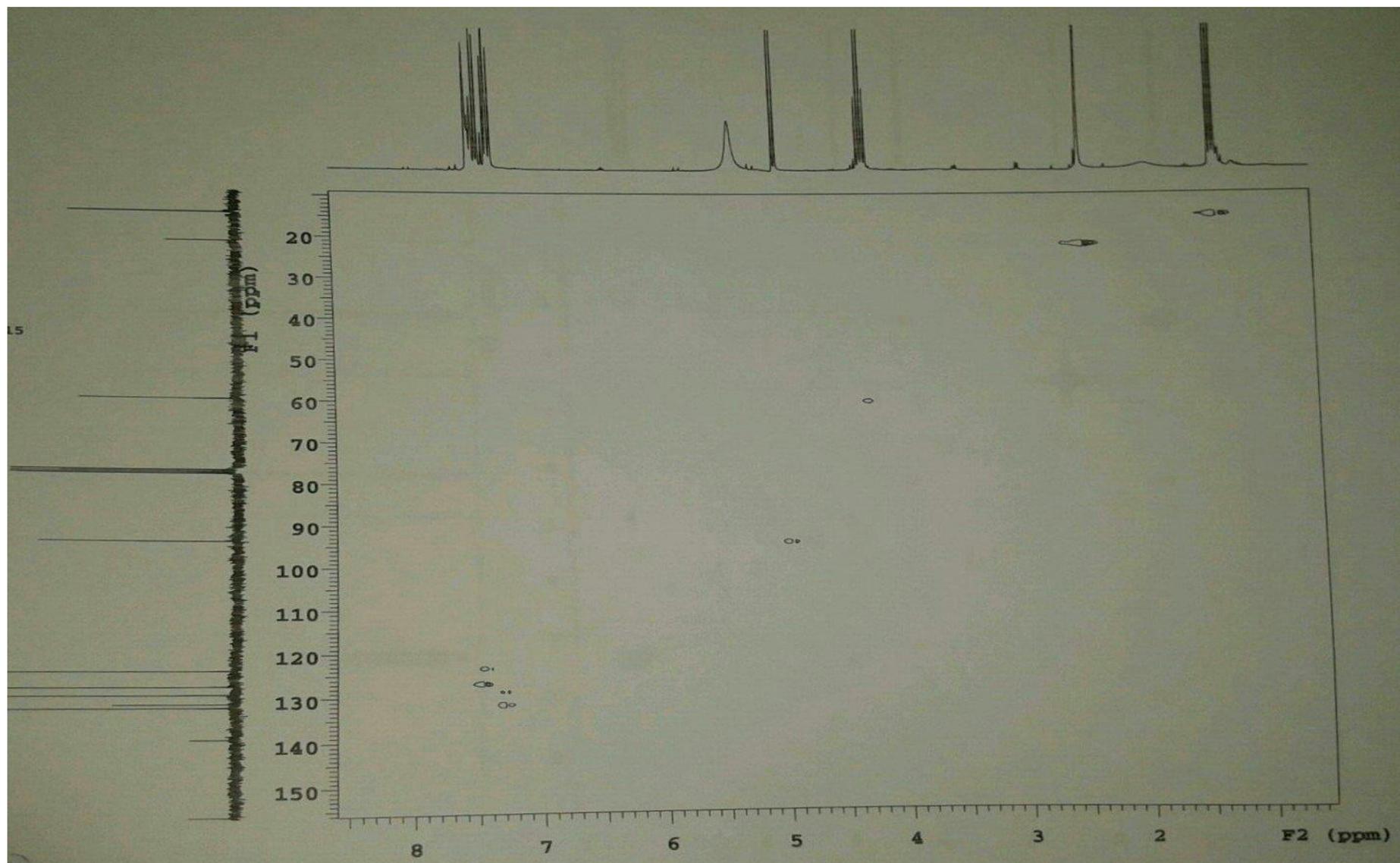


Figura 37. Espectro gHMBC (300 MHz, CDCl₃), do composto **3a**.

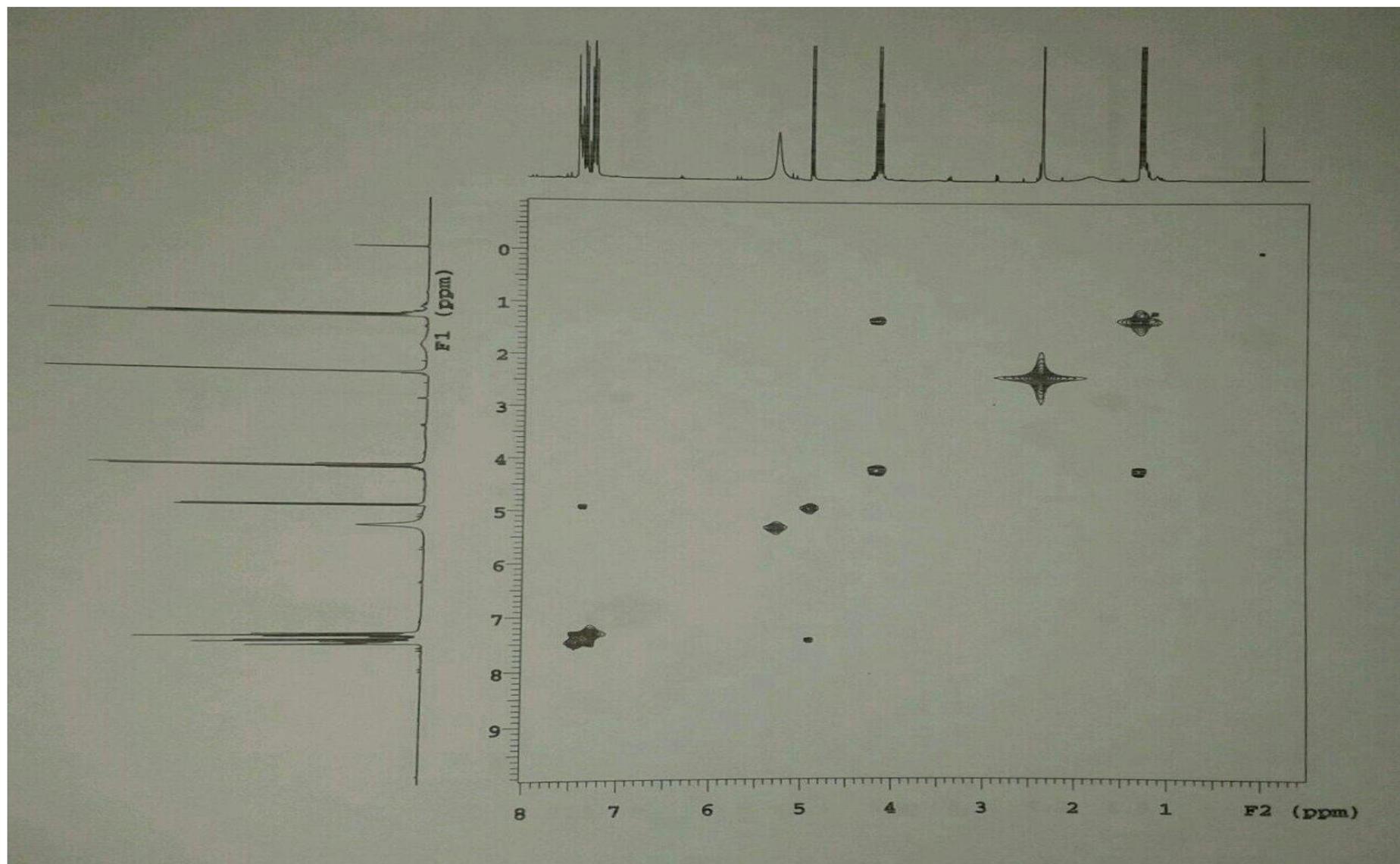


Figura 38. Espectro gCOSY (300 MHz, CDCl₃), do composto **3a**.

N0723_6

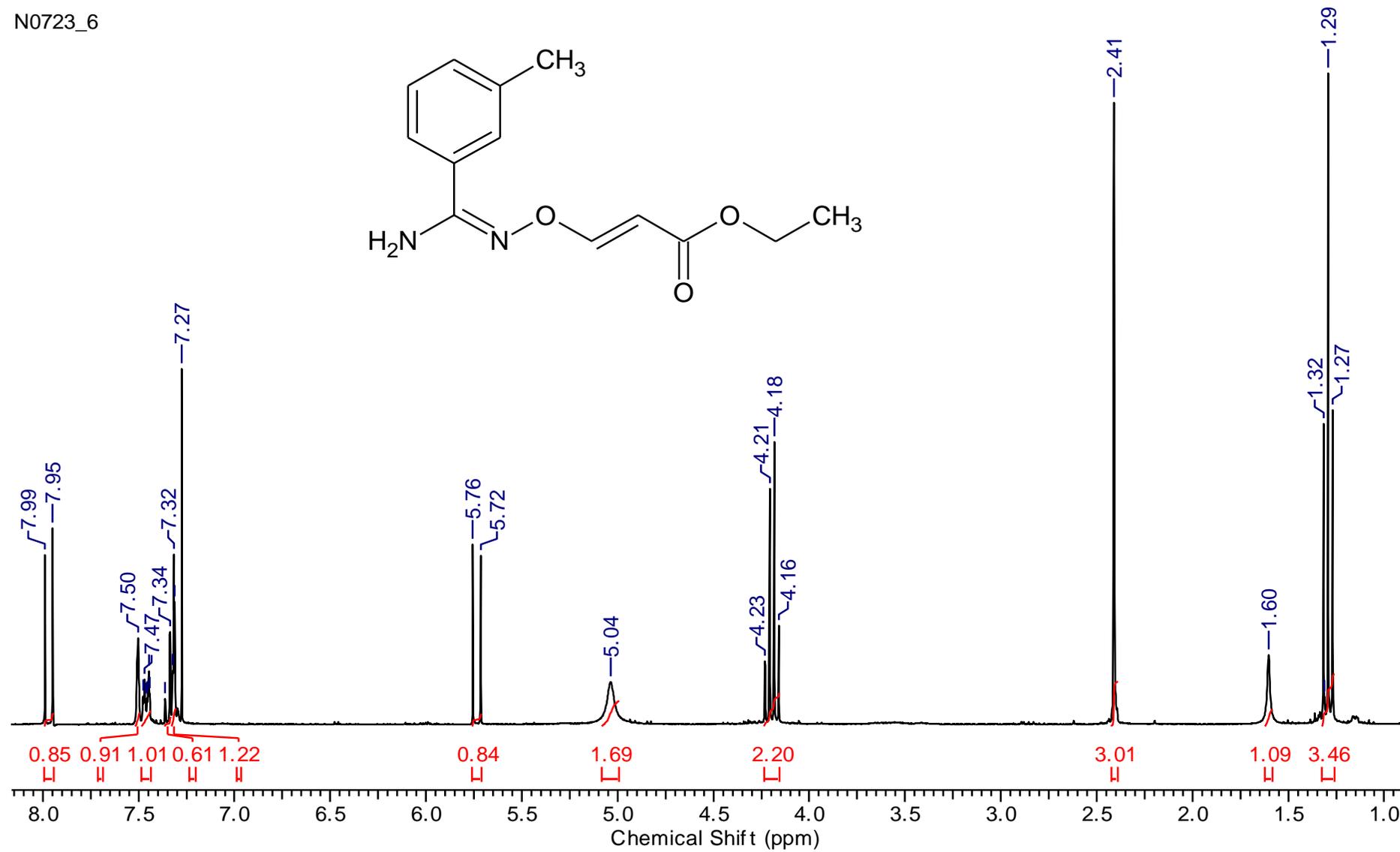


Figura 39. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 4a.

N0701_23.esp

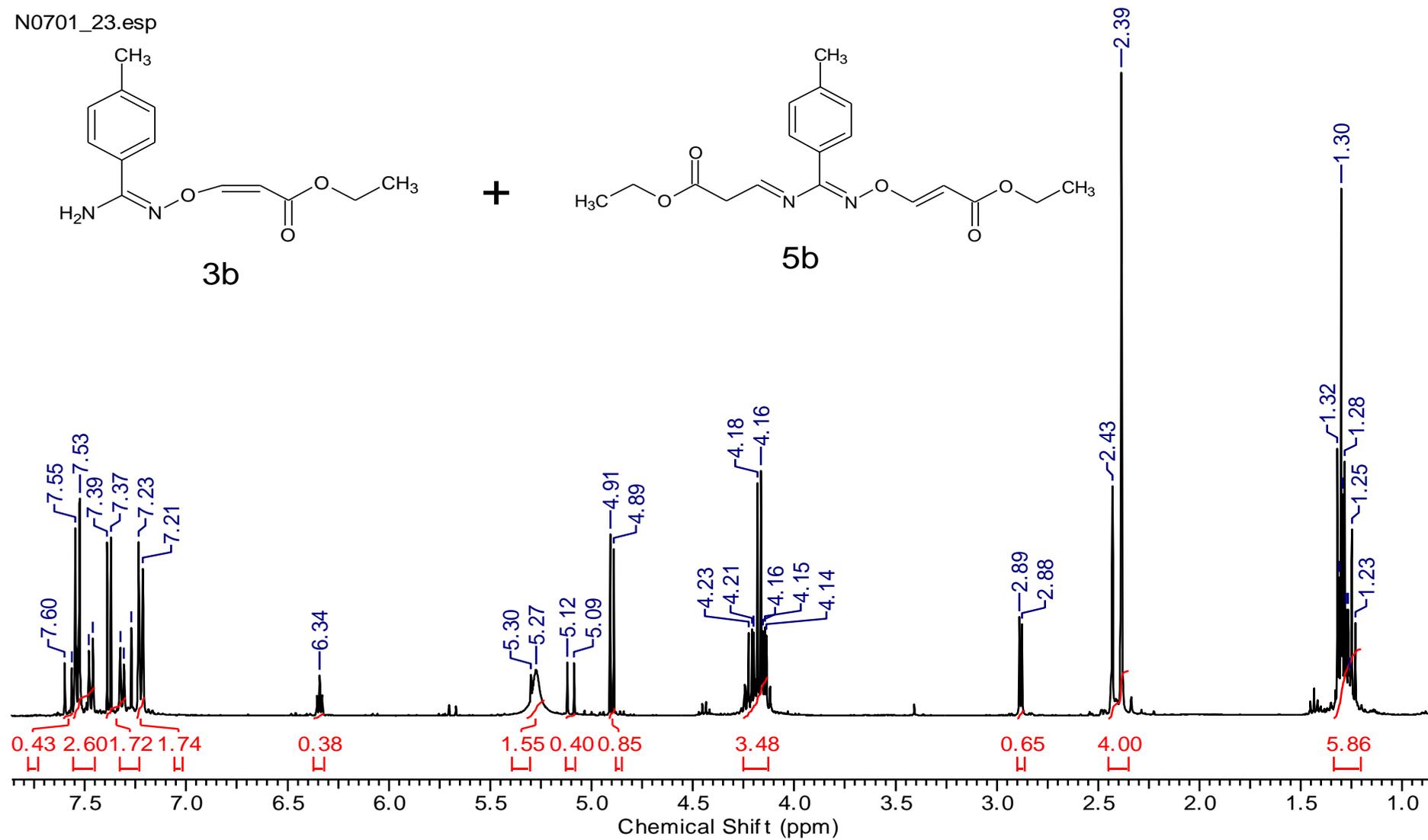
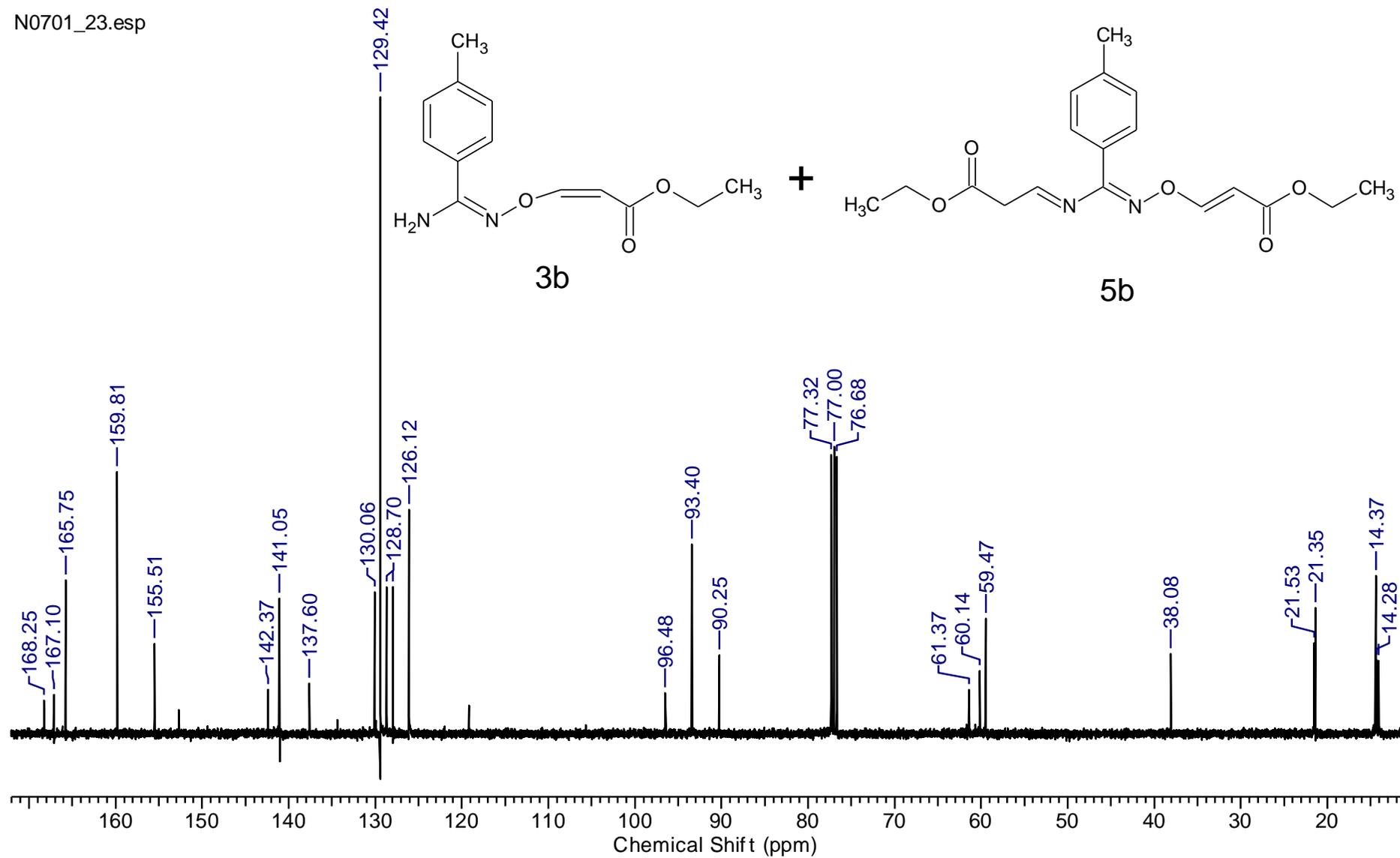


Figura 40. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) dos compostos **3b** + **5b** (3:1).

Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) dos compostos **3b** + **5b**.

N0723_2

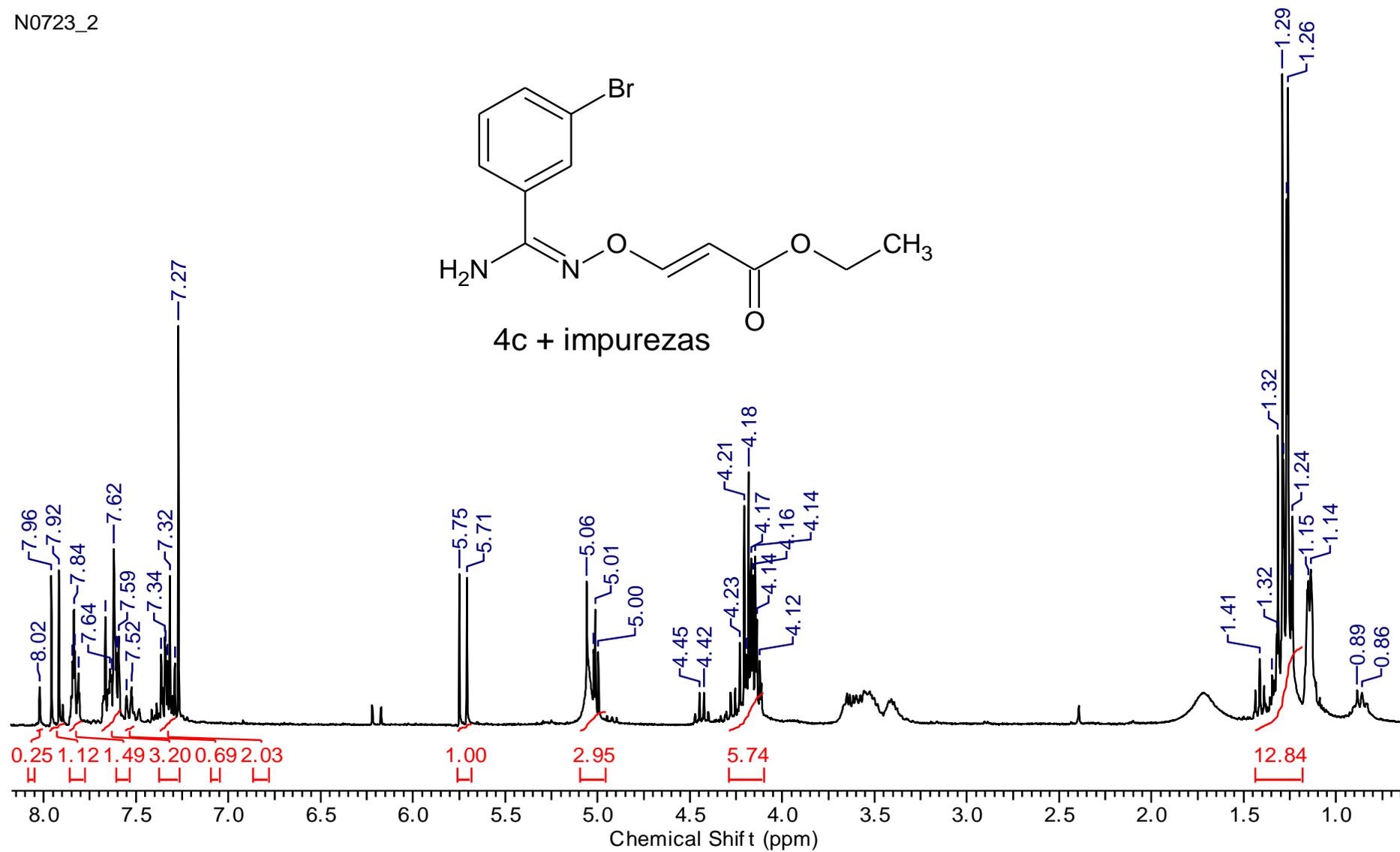


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos **4c** + impurezas.

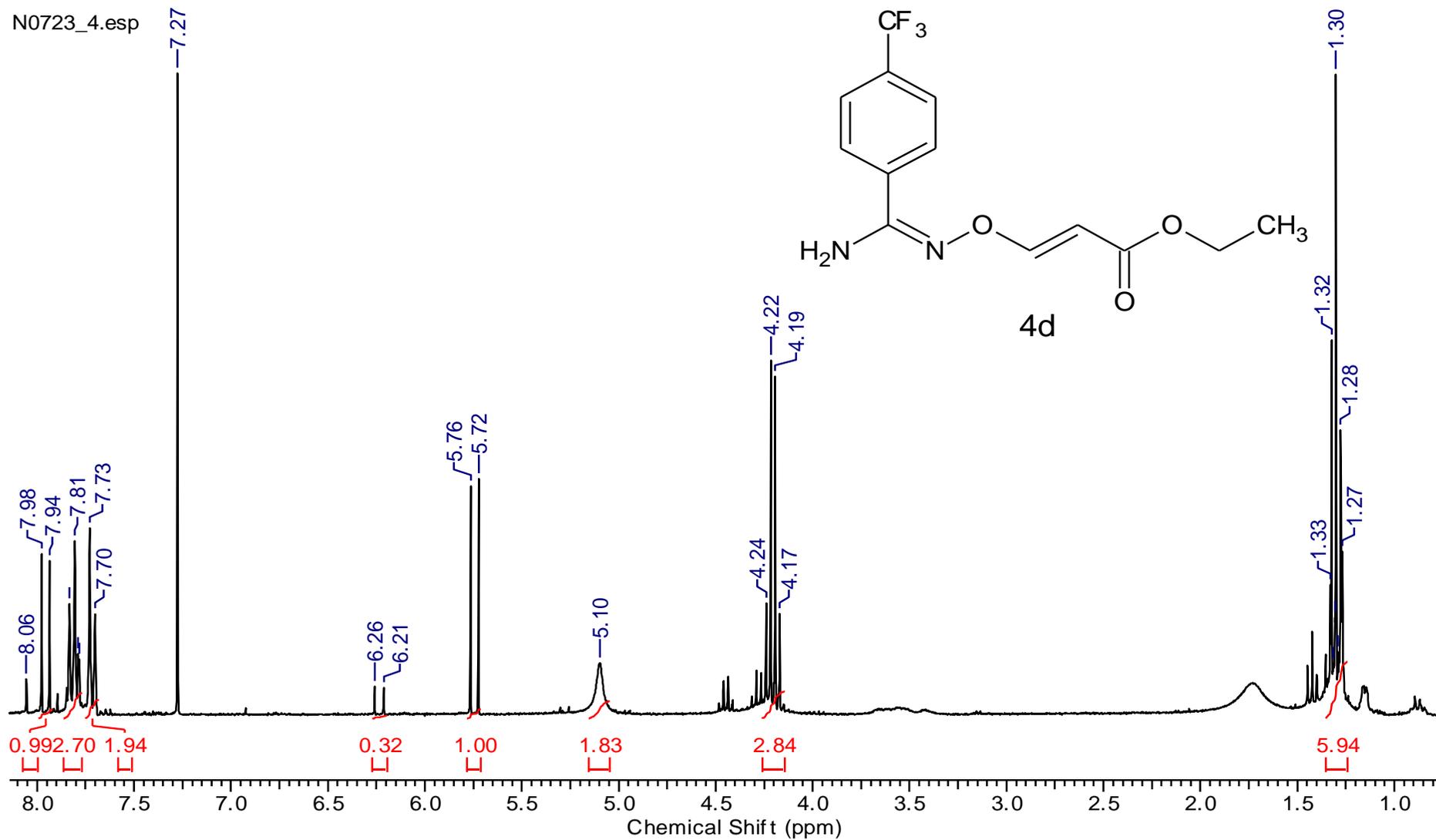
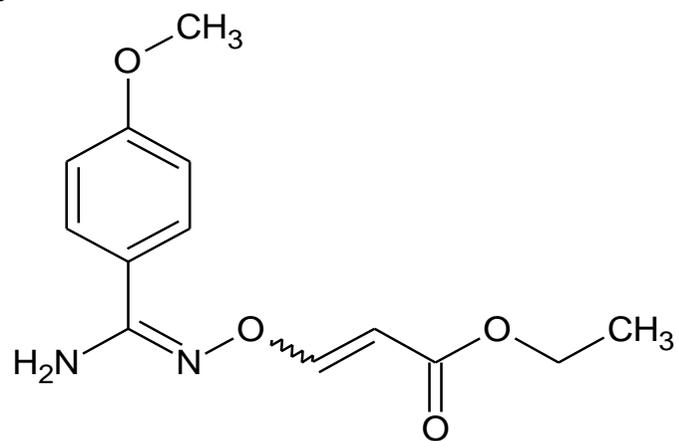


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4d**.

N0701_21 2.esp



3e + 4e = 1:3

(Z) (E)

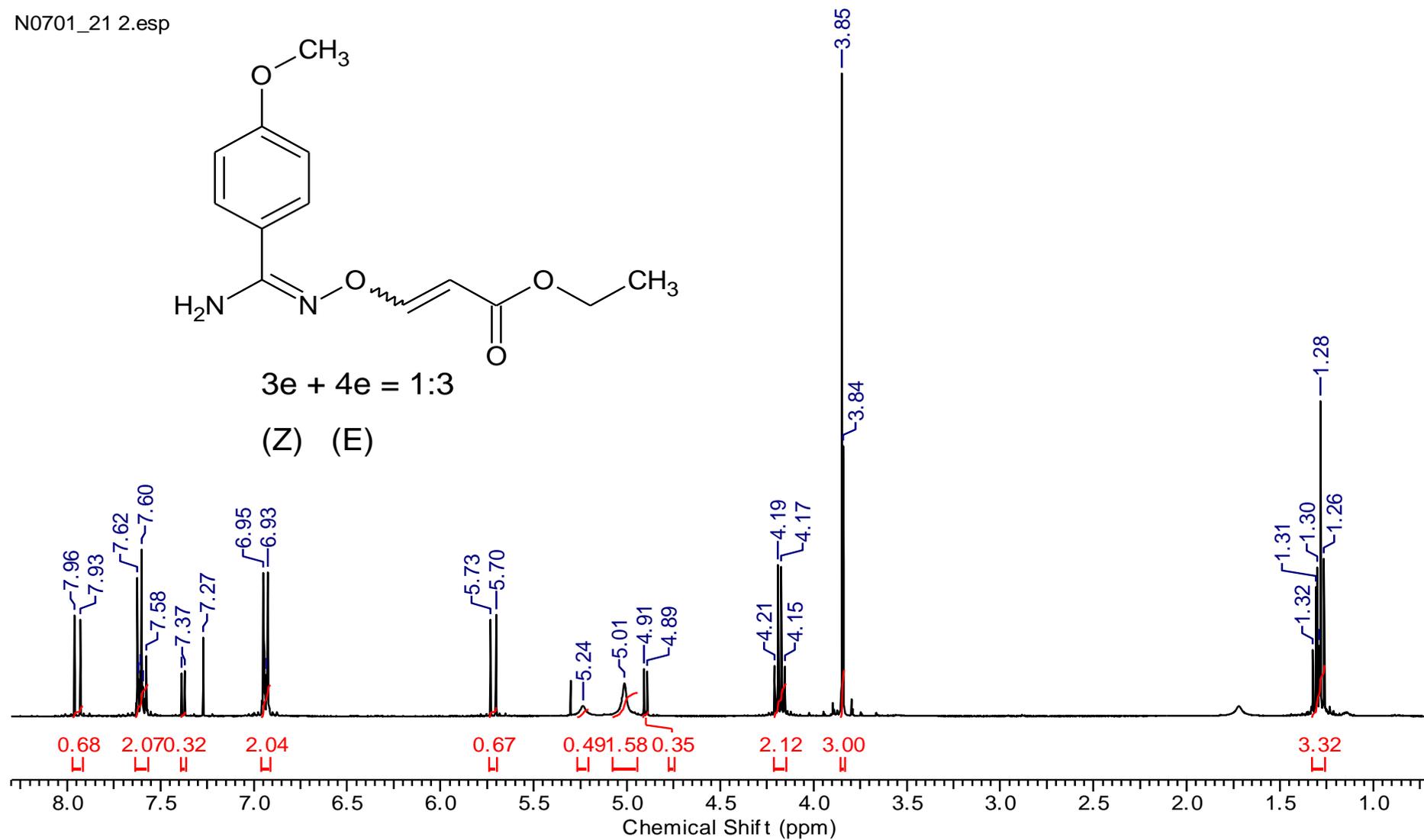


Figura 44. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) dos compostos **3e + 4e = 1:3**.

N0701_21.esp

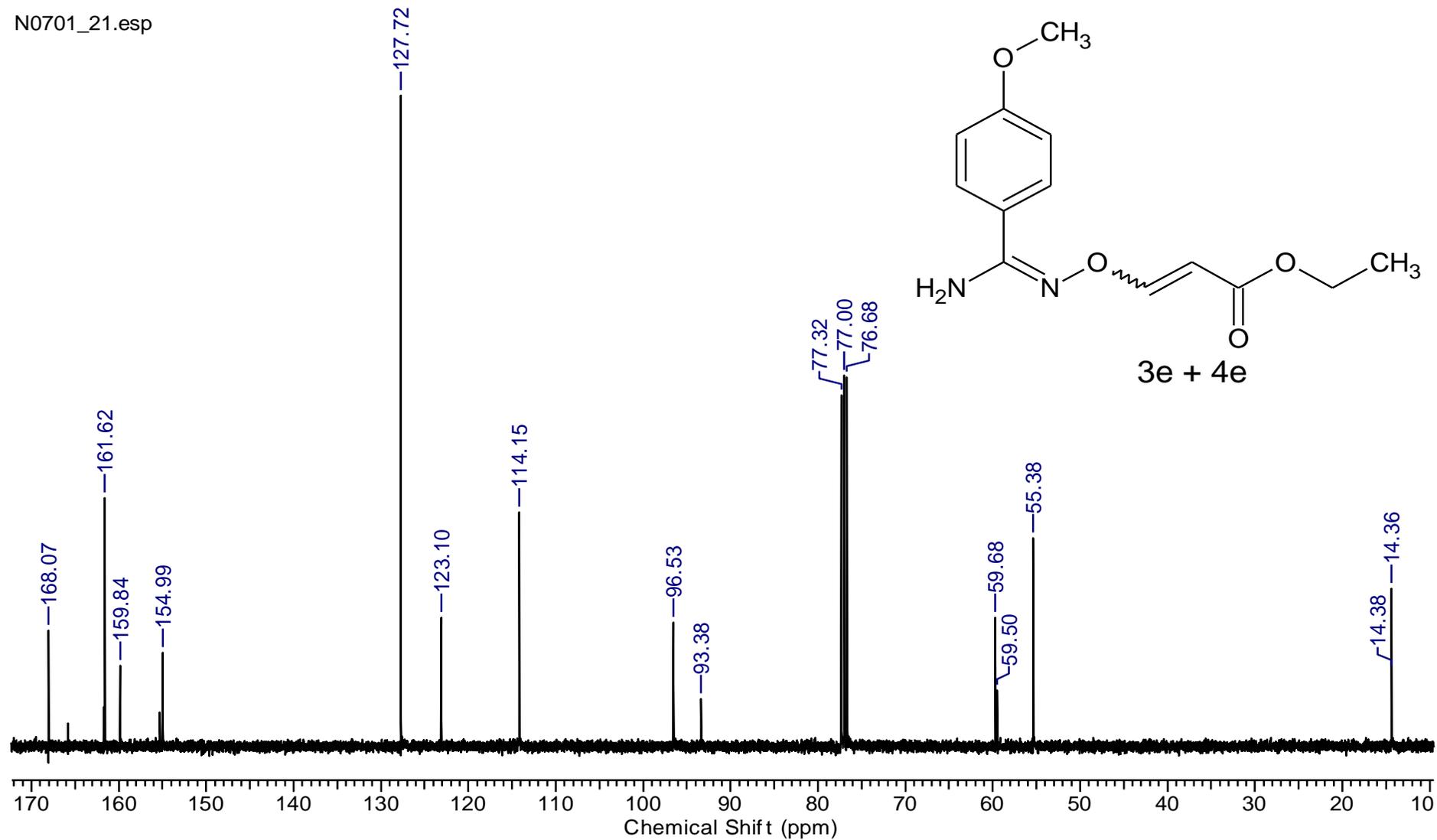


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) dos compostos **3e + 4e**.

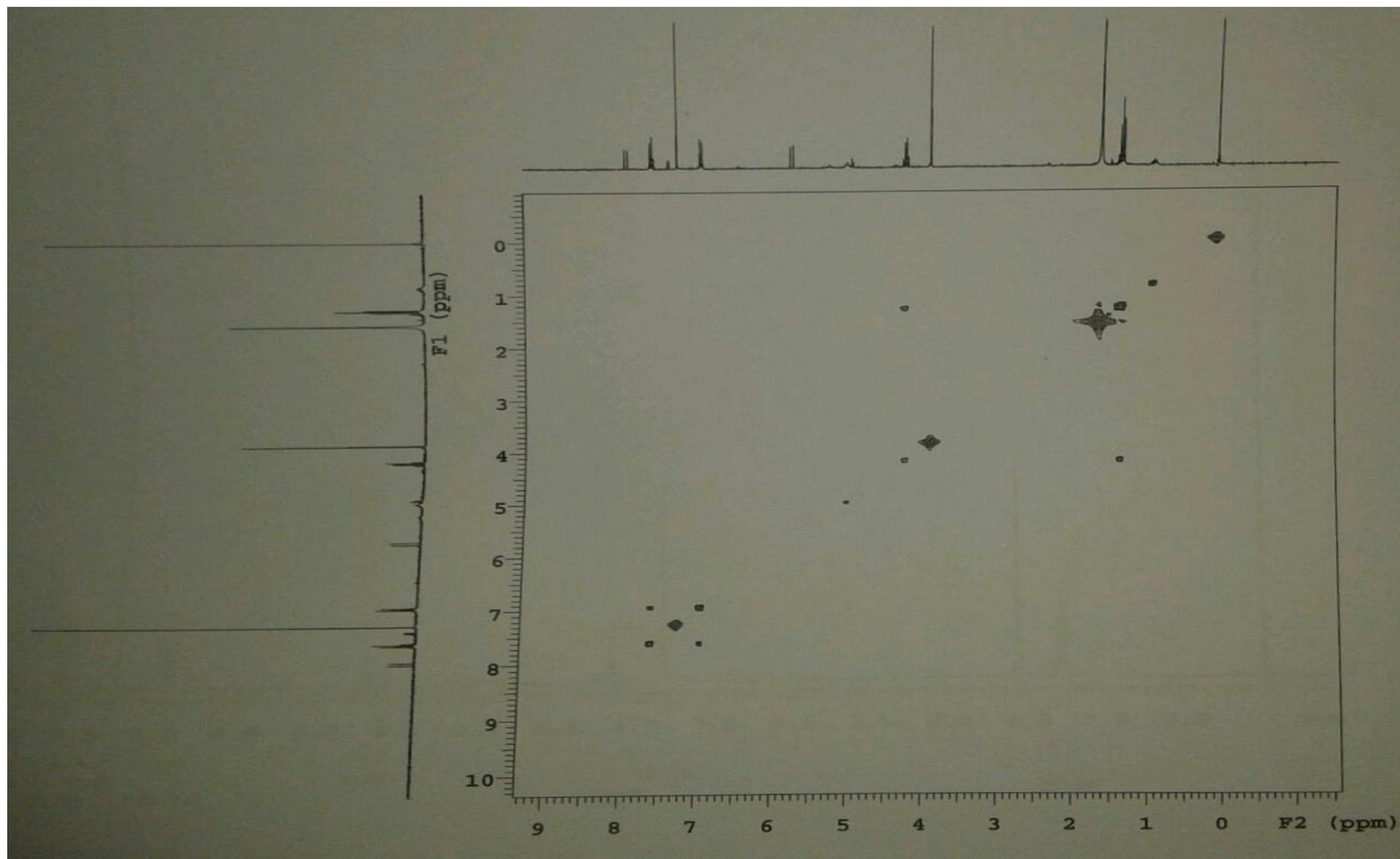


Figura 46. Espectro gCOSY (300 MHz, CDCl₃) dos compostos **3e** + **4e**.

N0723_1.esp

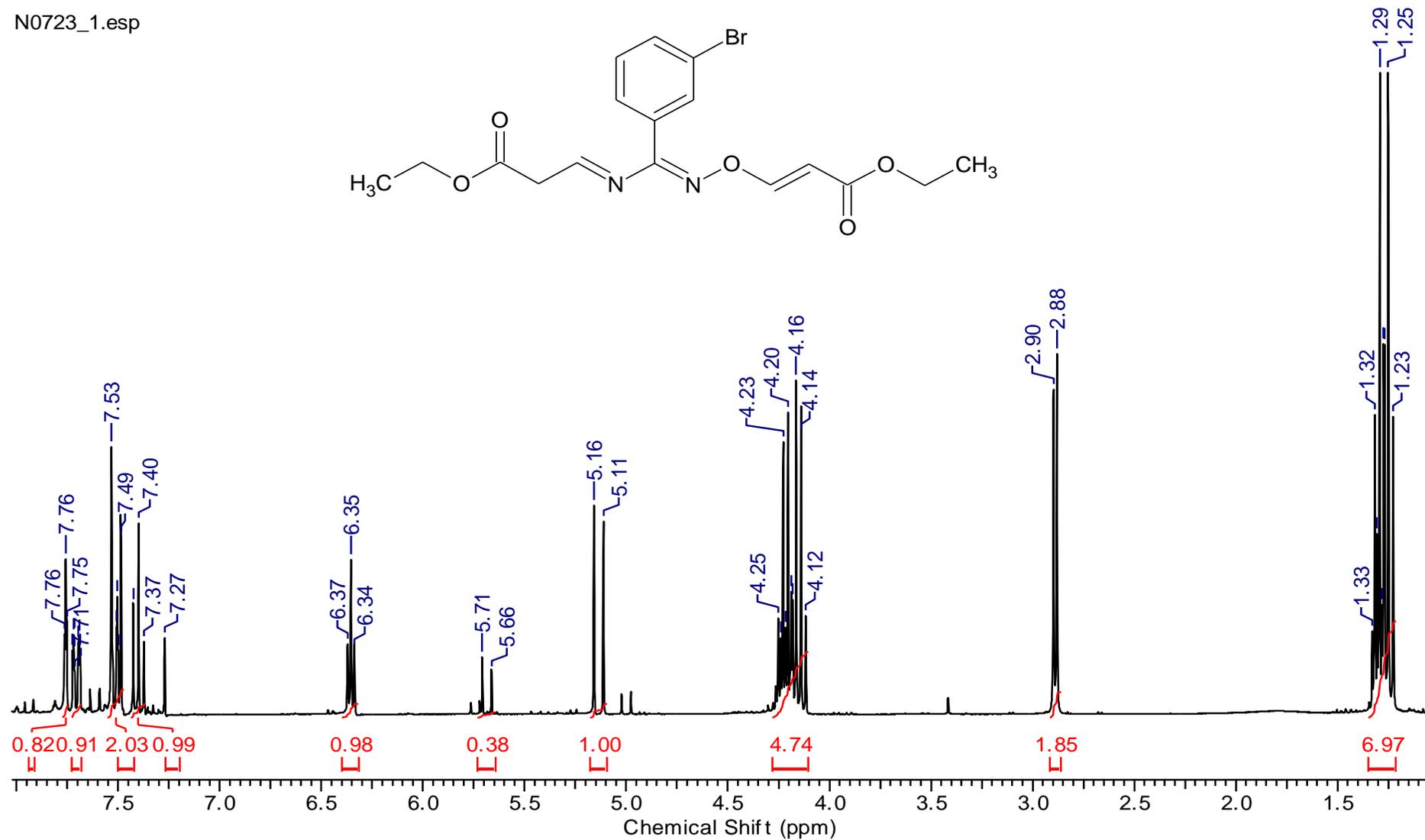


Figura 47. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 5c.

N0723_2.esp

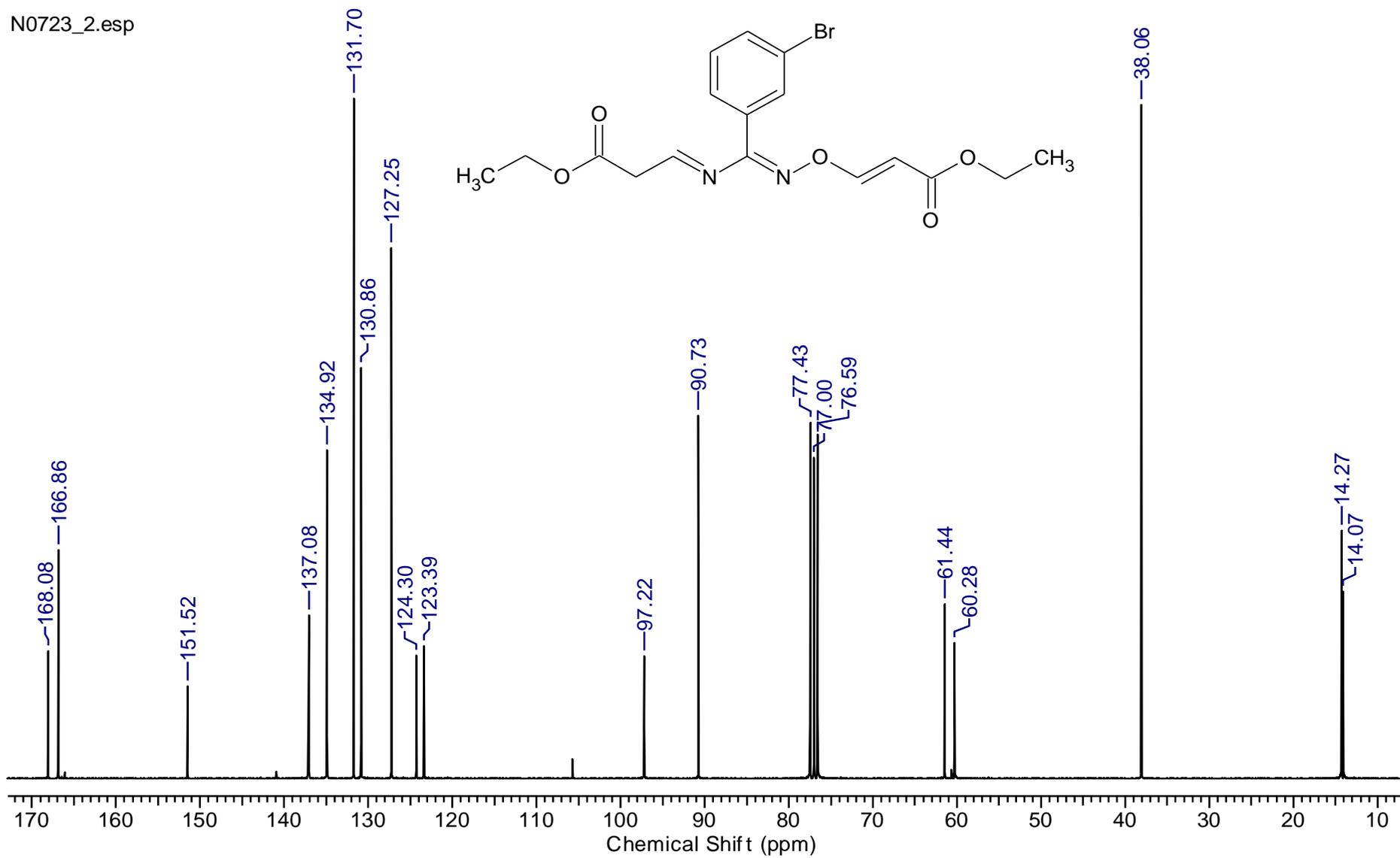


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

N0723_3.esp

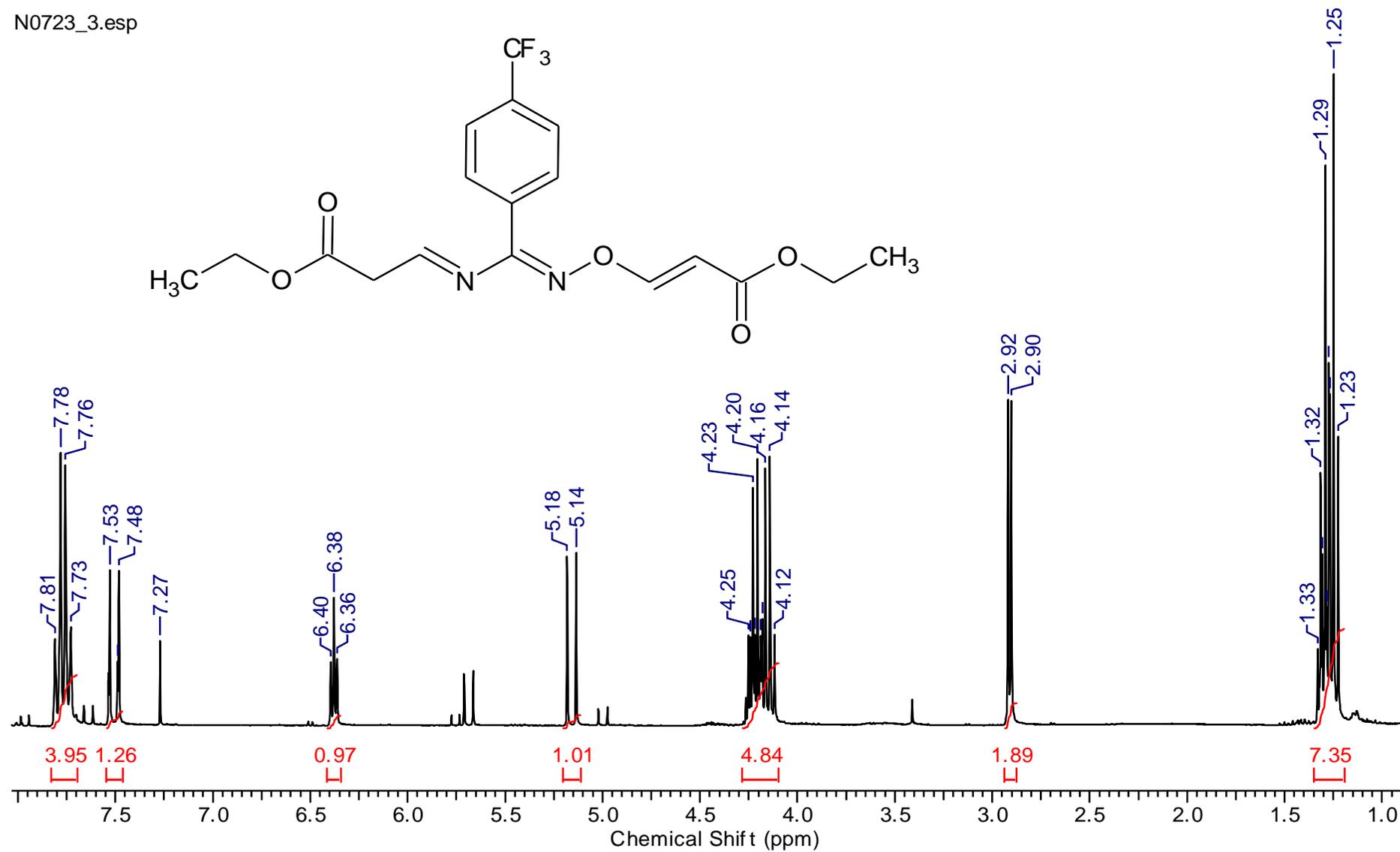


Figura 49. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5d**.

RMN de ^{13}C .esp

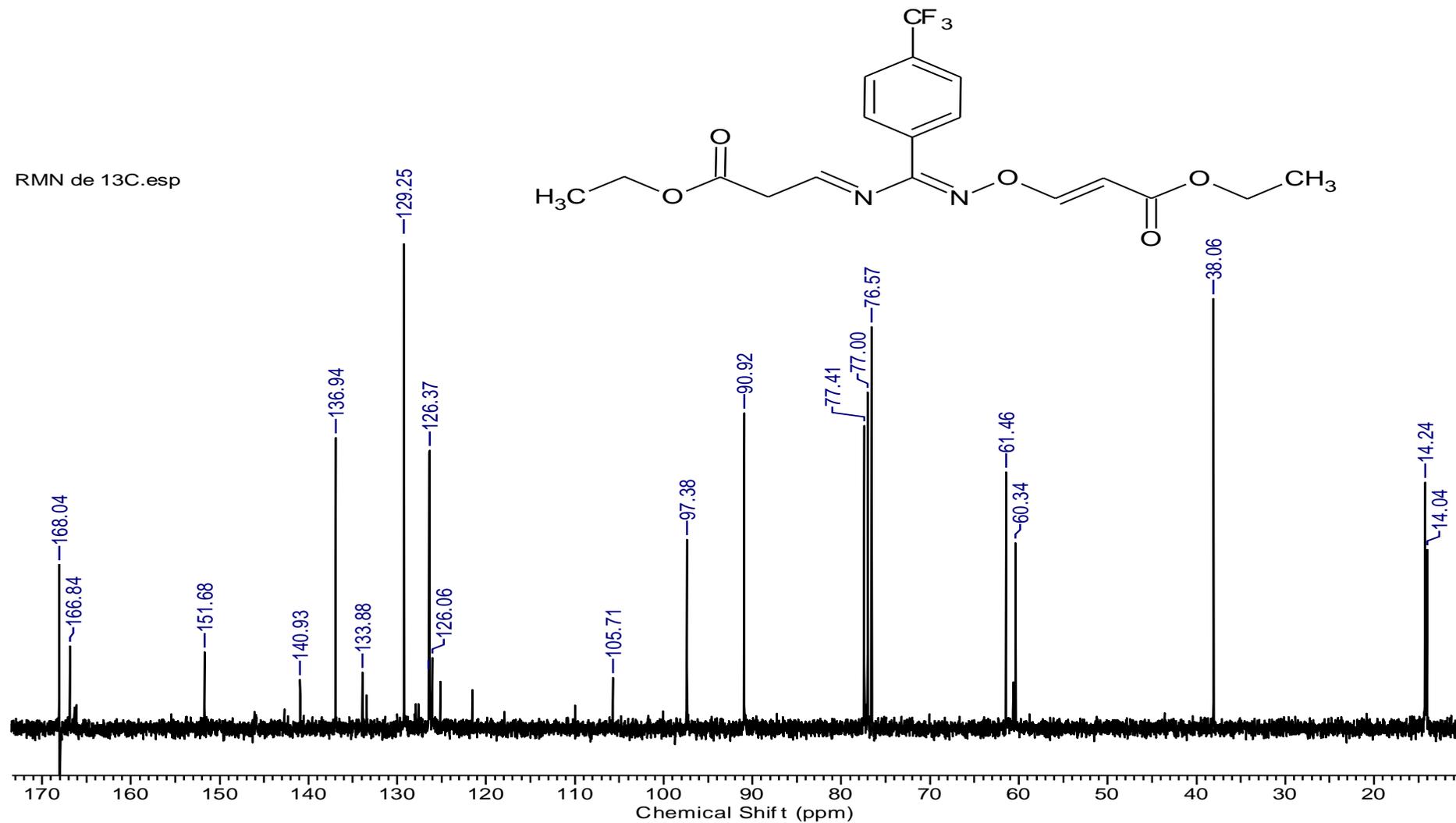


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.

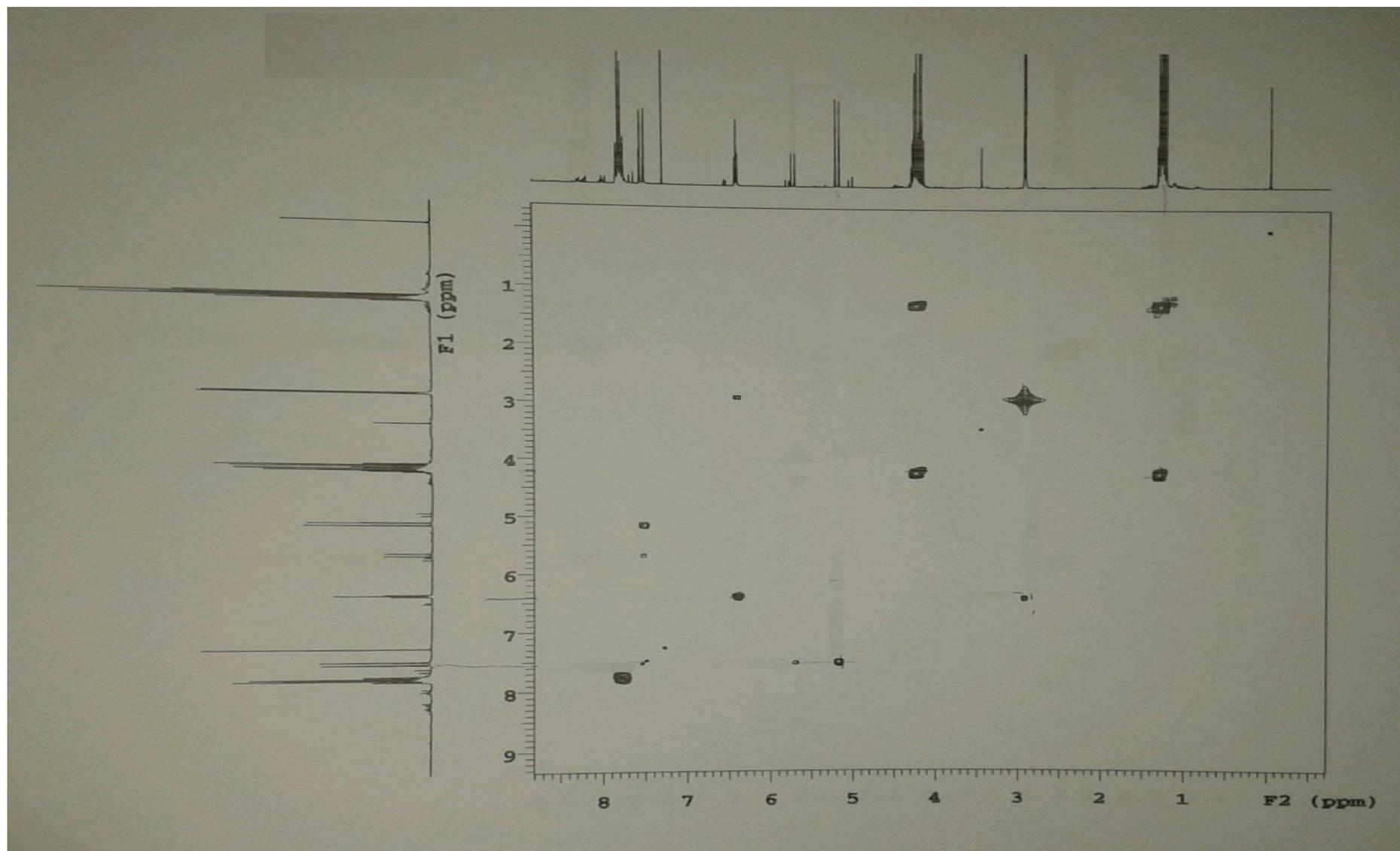


Figura 51. Espectro gCOSY (300 MHz, CDCl₃) do composto **5d**.

O0330_22.esp

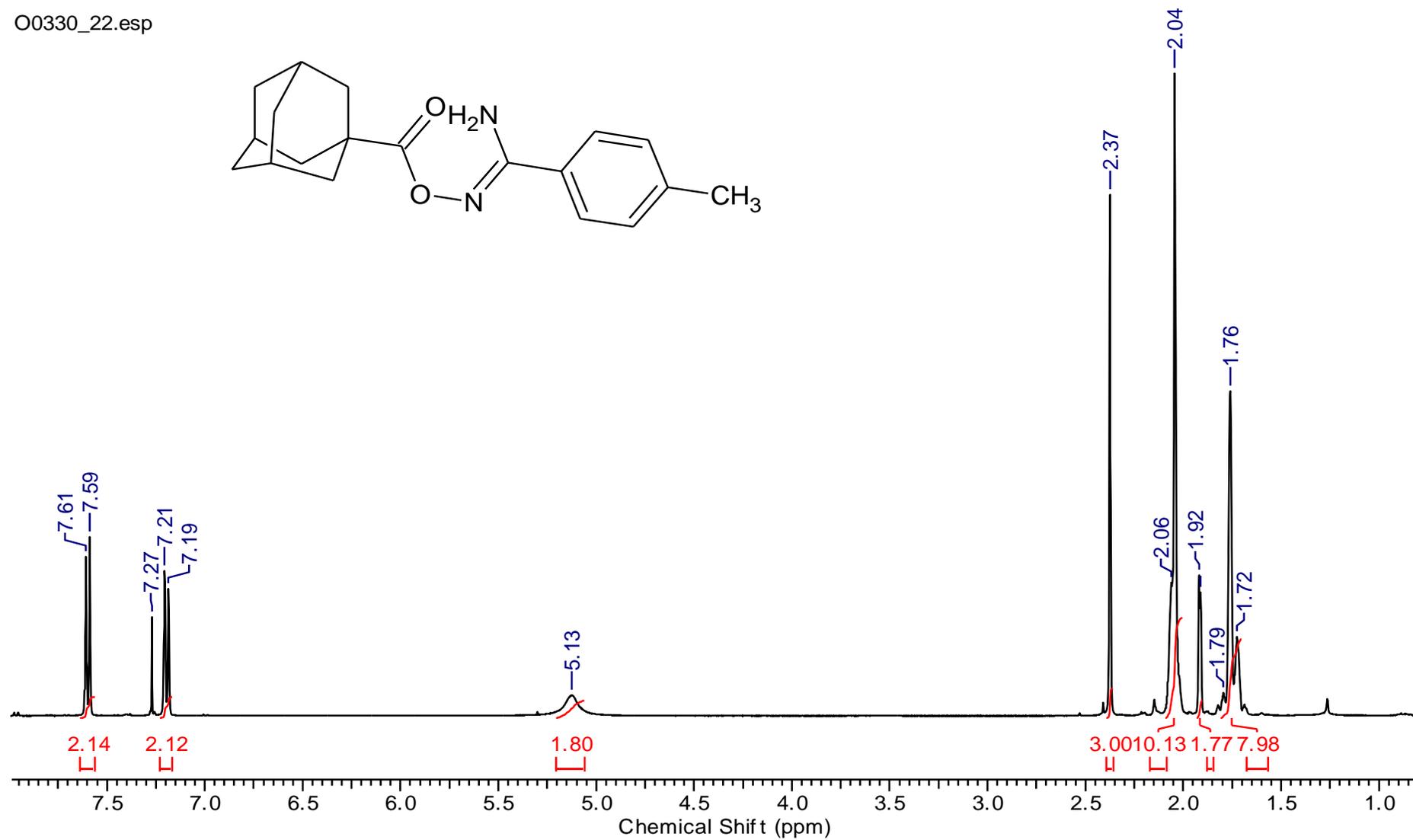
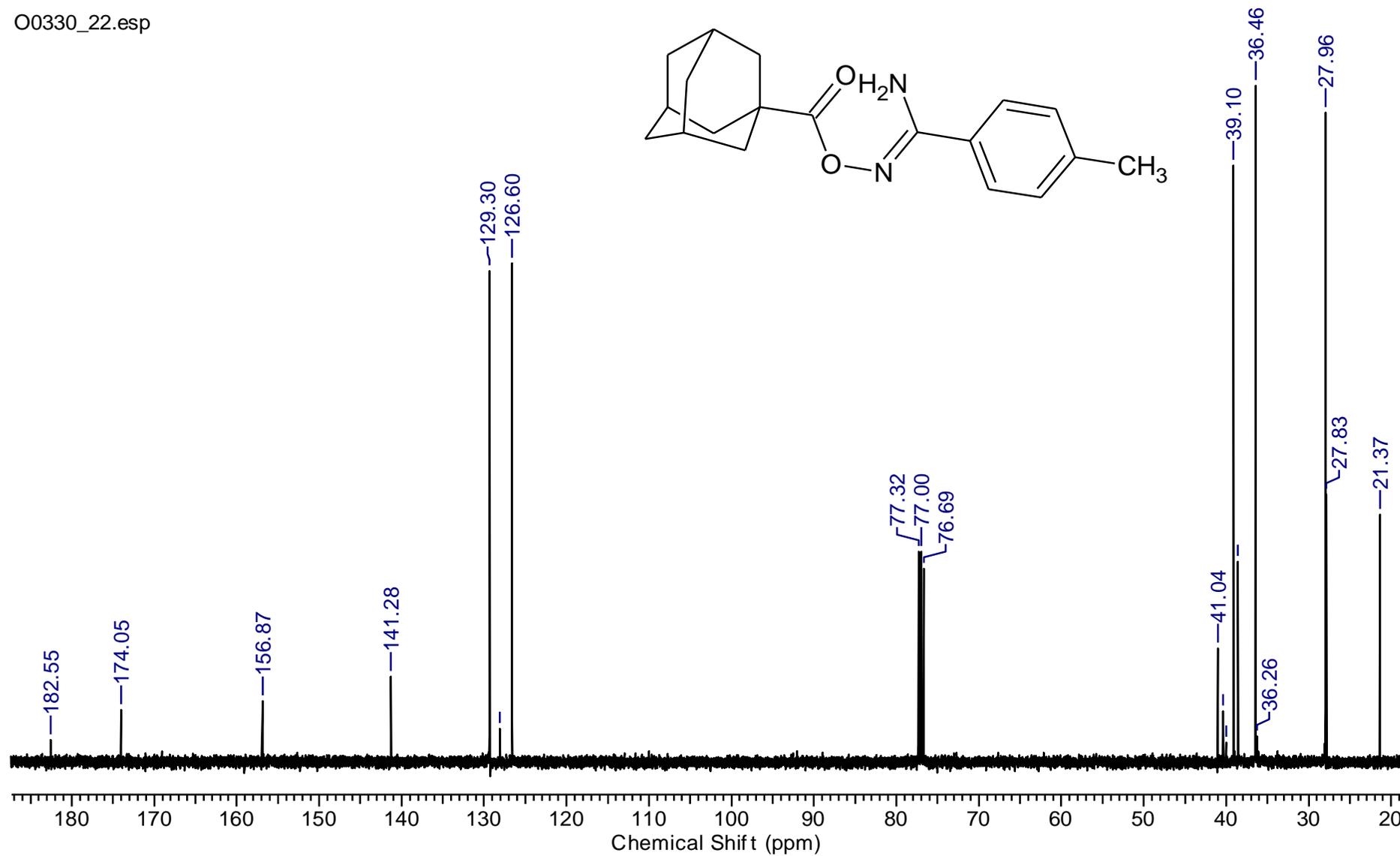


Figura 52. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7b**.

Figura 53. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7b**.

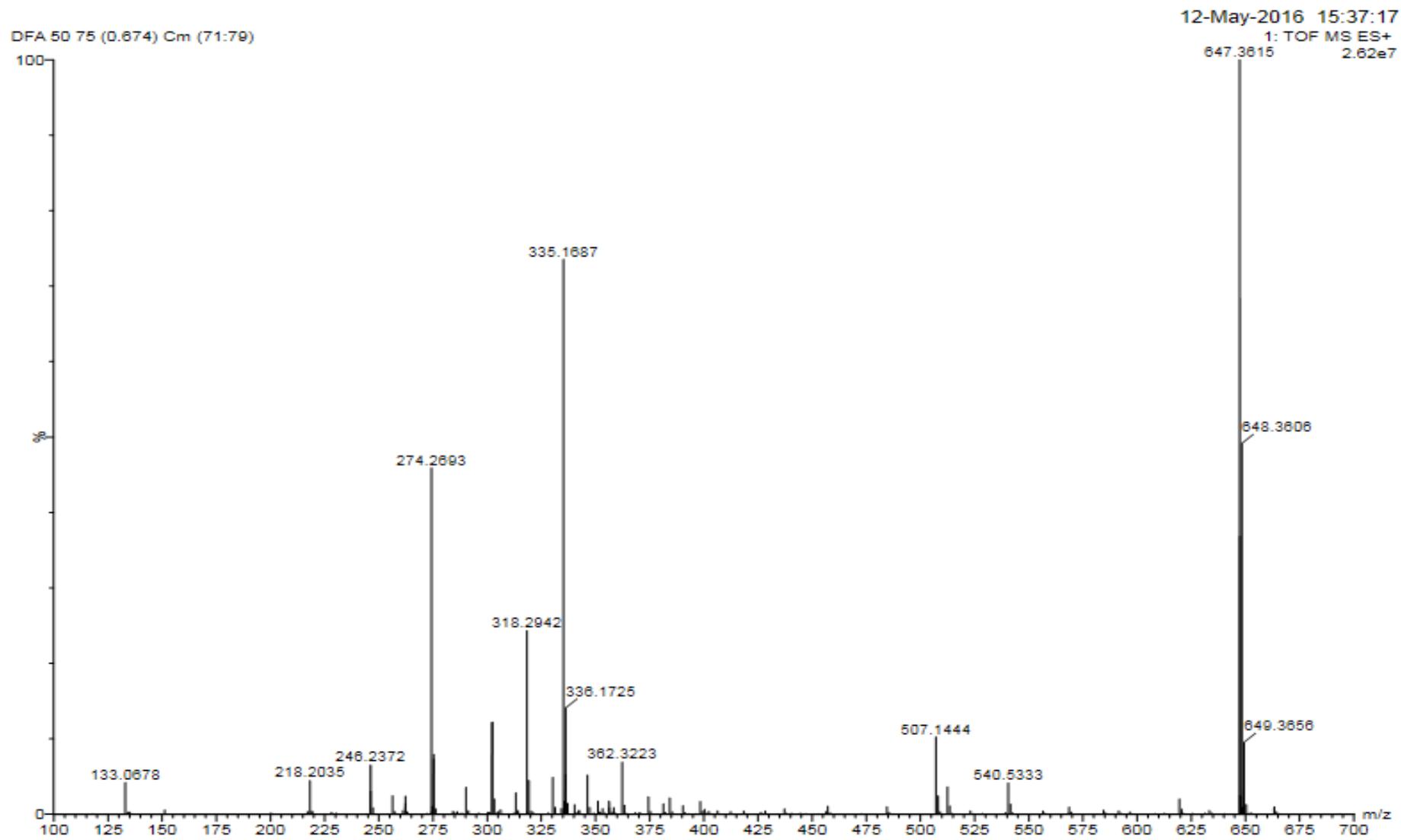


Figura 54. Espectro de massa do composto **7b**.

O0323_19

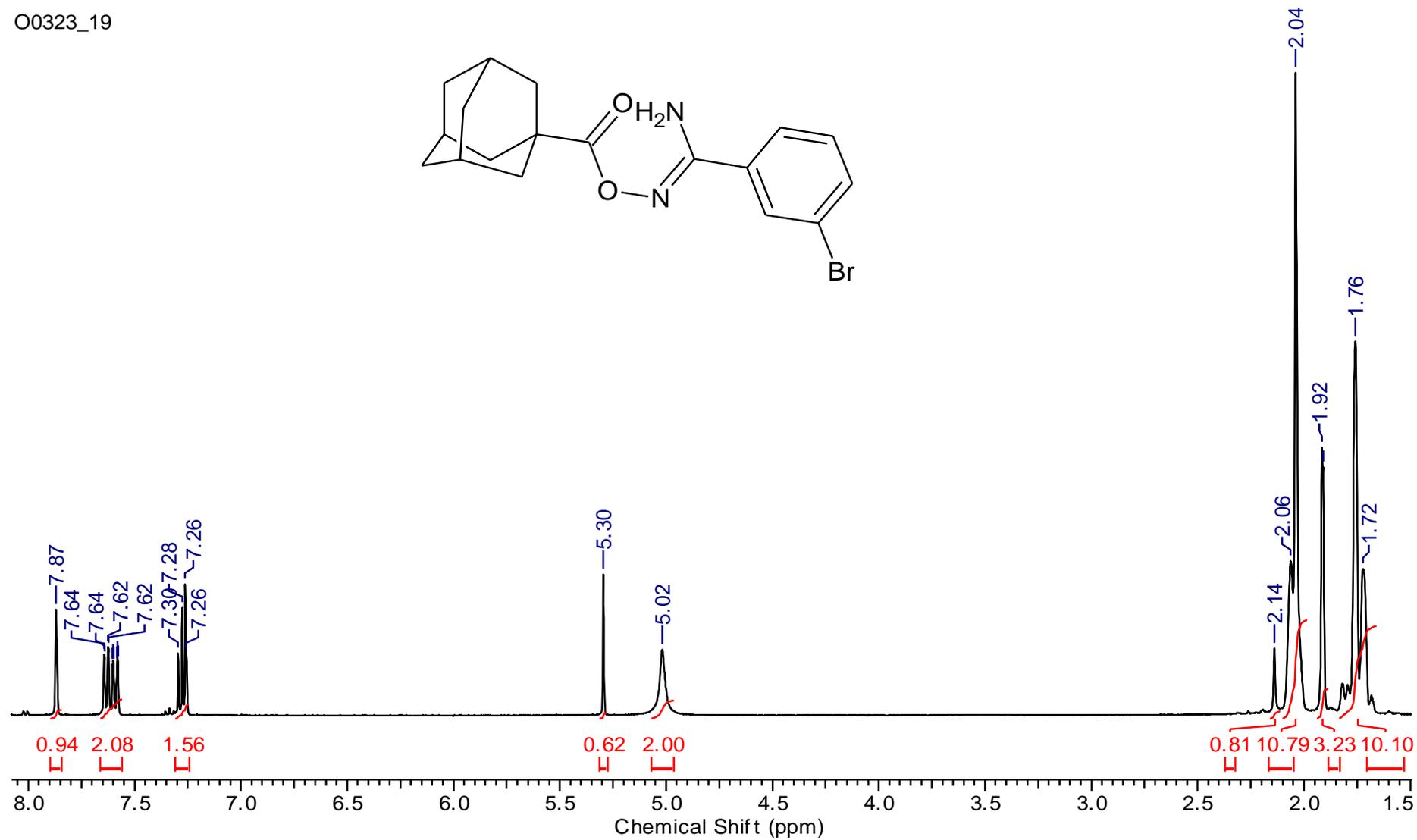


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7c**.

O0323_19.esp

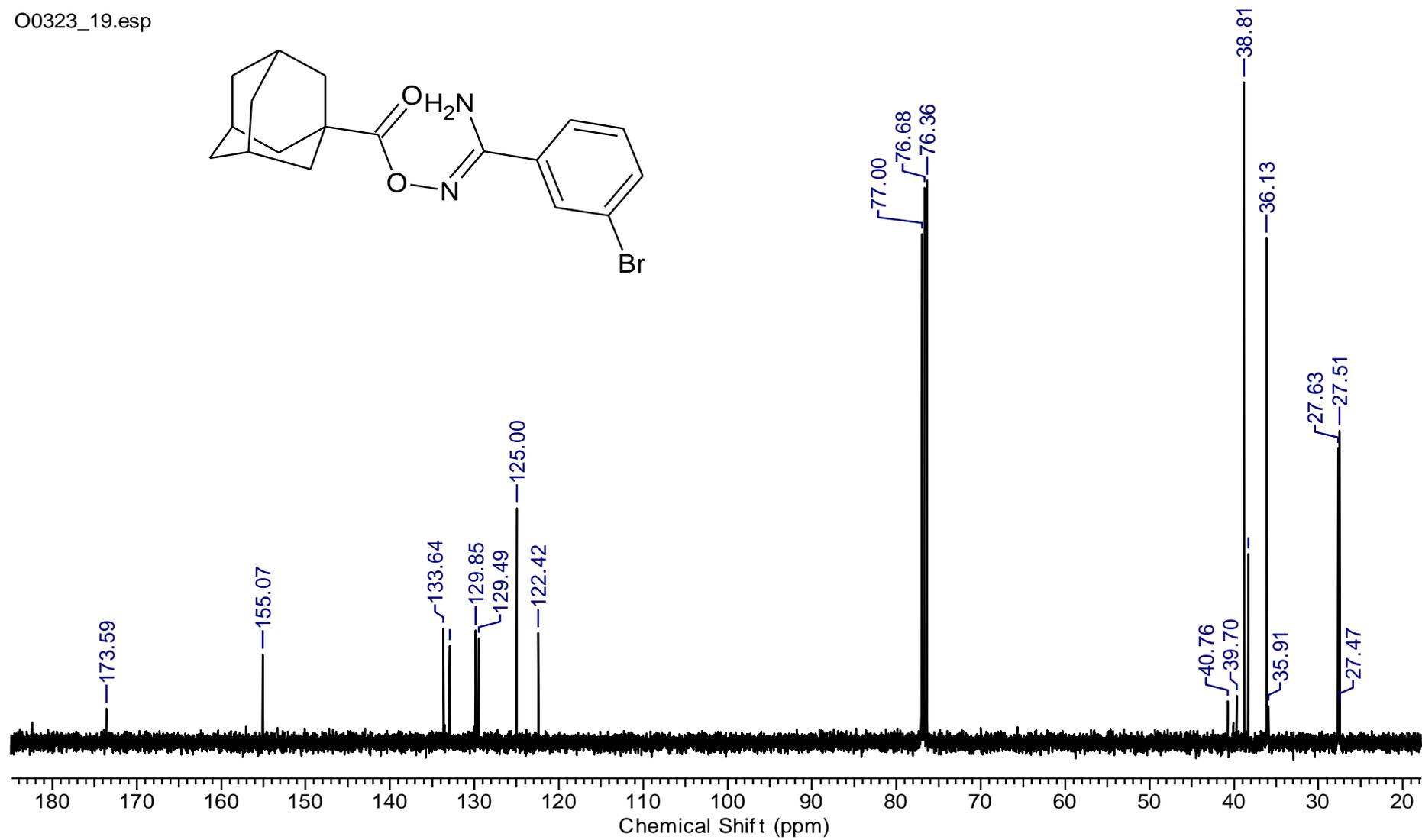


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7c**.

DFA 56 (CF3).esp

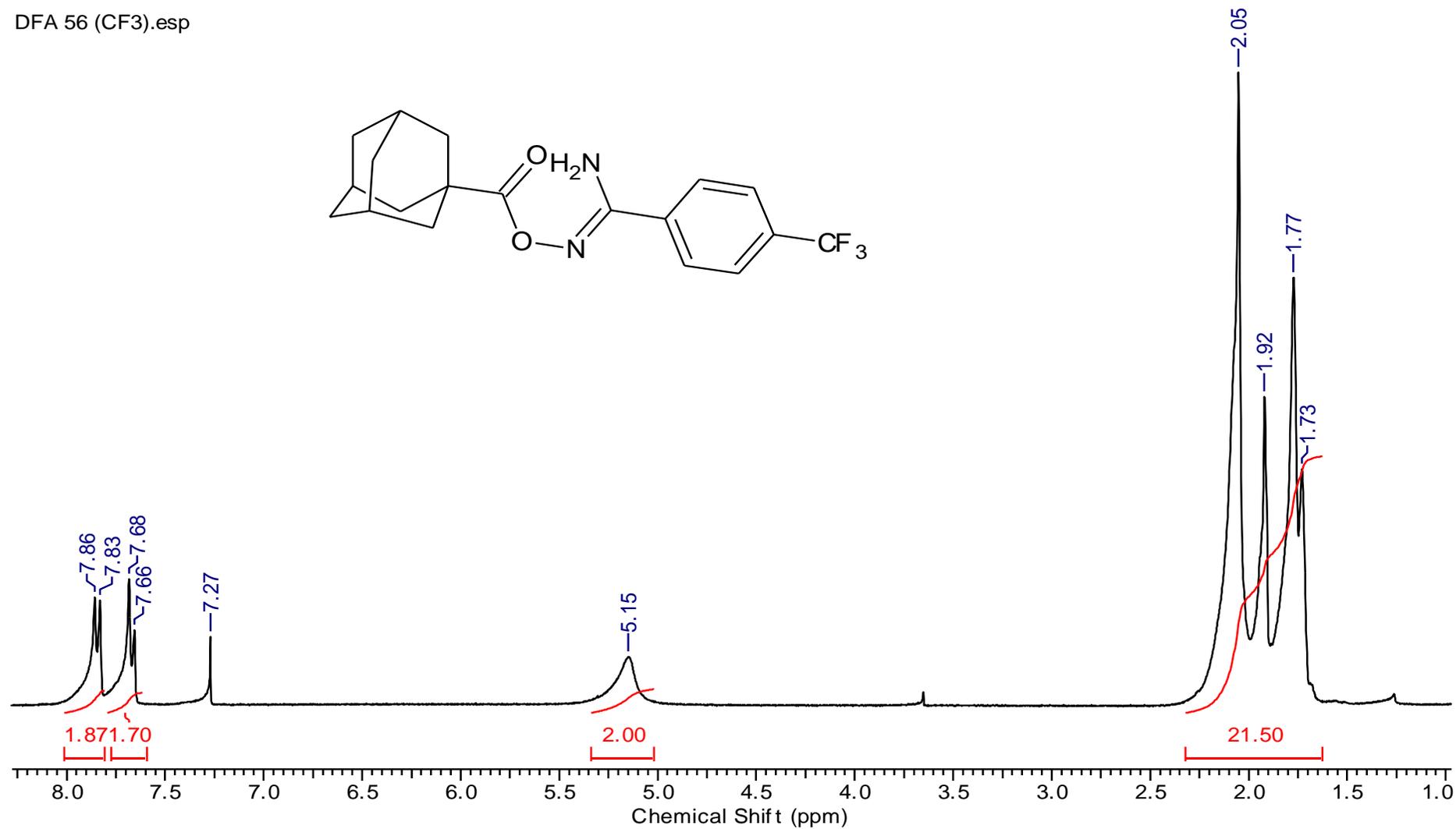


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7d**.

DFA 56 (CF3).esp

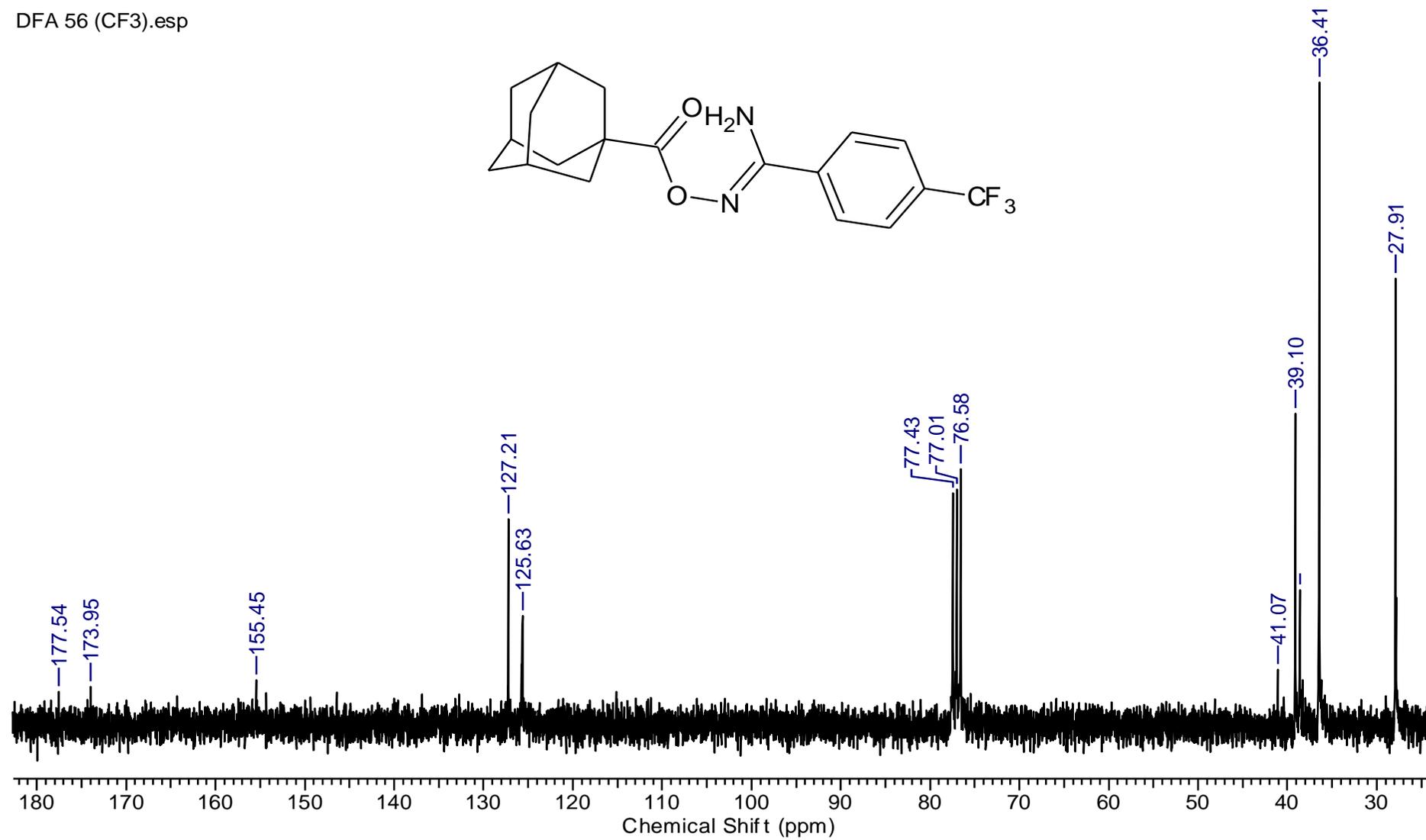


Figura 58. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 7d.

DFA 52 (OCH3).esp

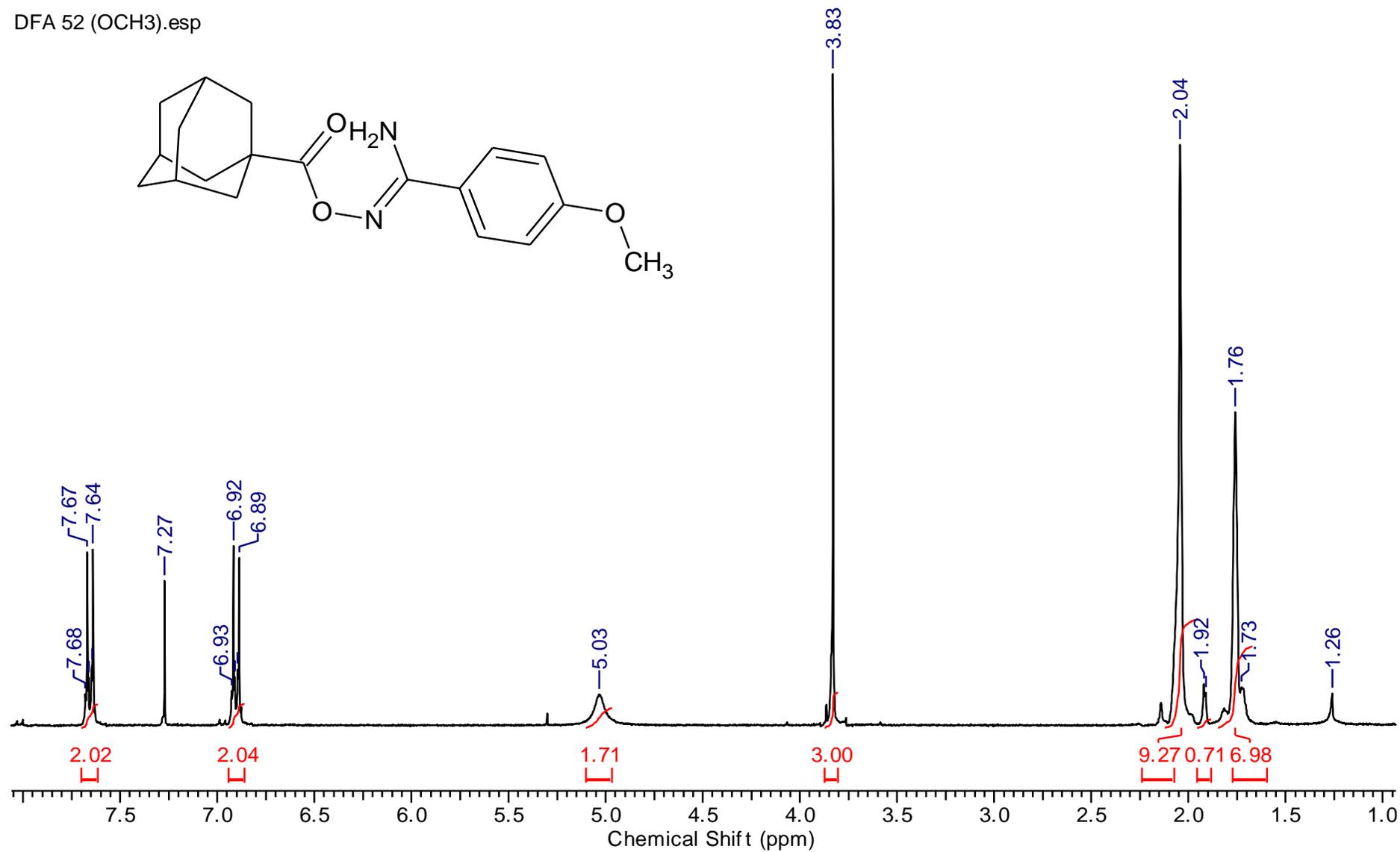


Figura 59. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 7e.

DFA 52 (OCH3).esp

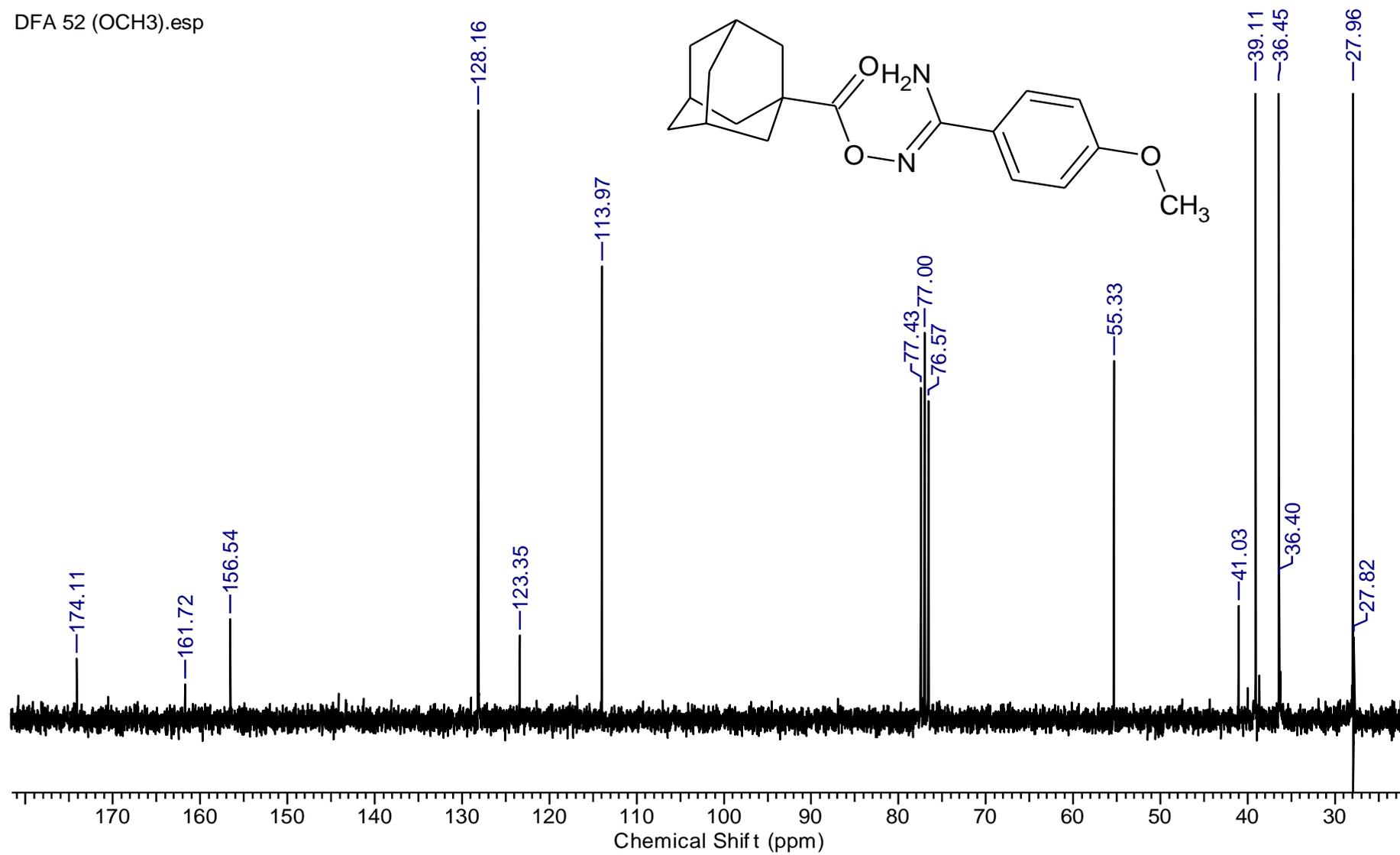


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7e**.

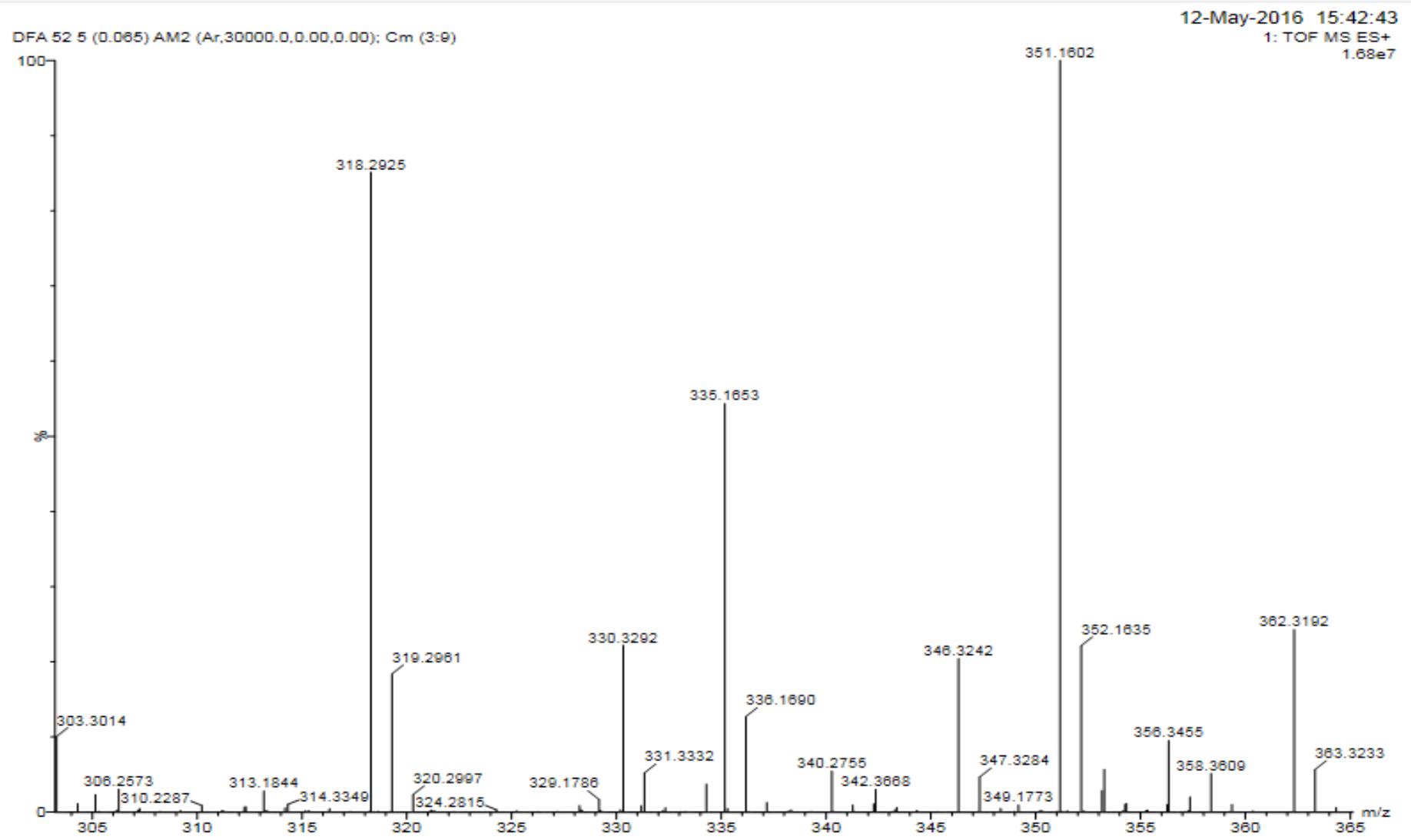


Figura 61. Espectro de Massa do composto **7e**.

(p-Cl).esp

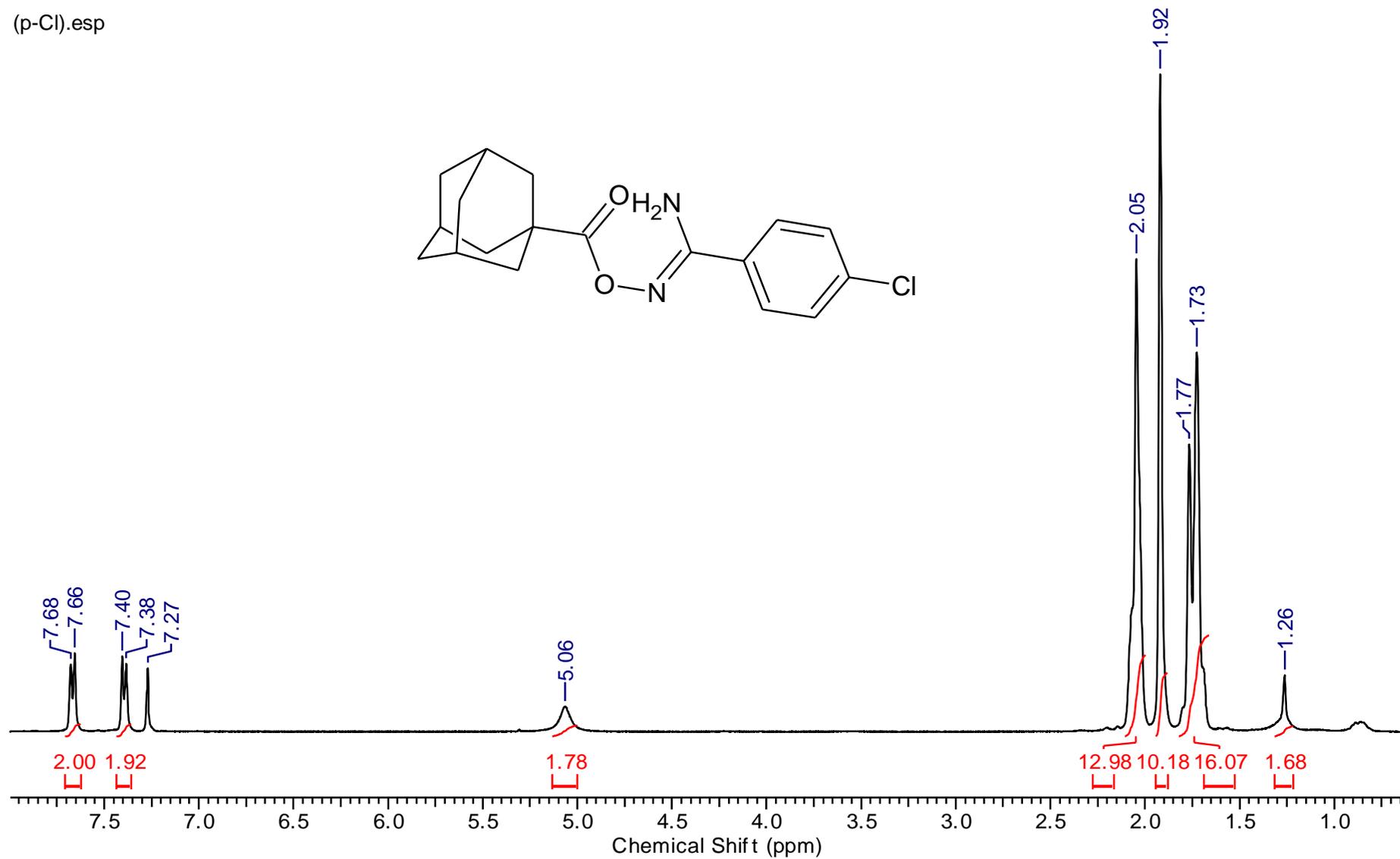


Figura 62. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 7f.

(p-Cl).esp

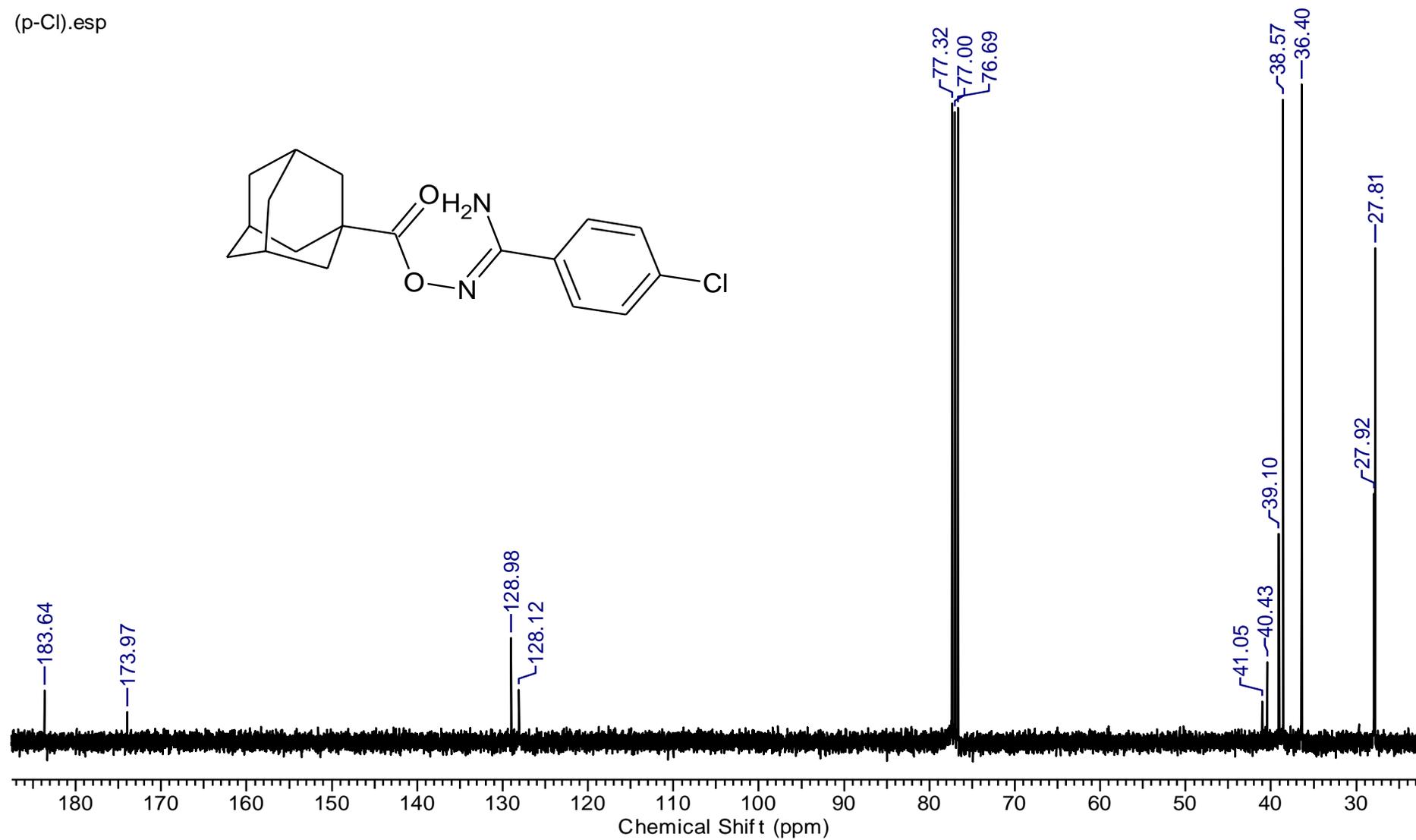


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 7f.

12-May-2016 15:47:10

DFA 54 4 (0.056) Cm (2:9)

1: TOF MS ES+
7.65e6

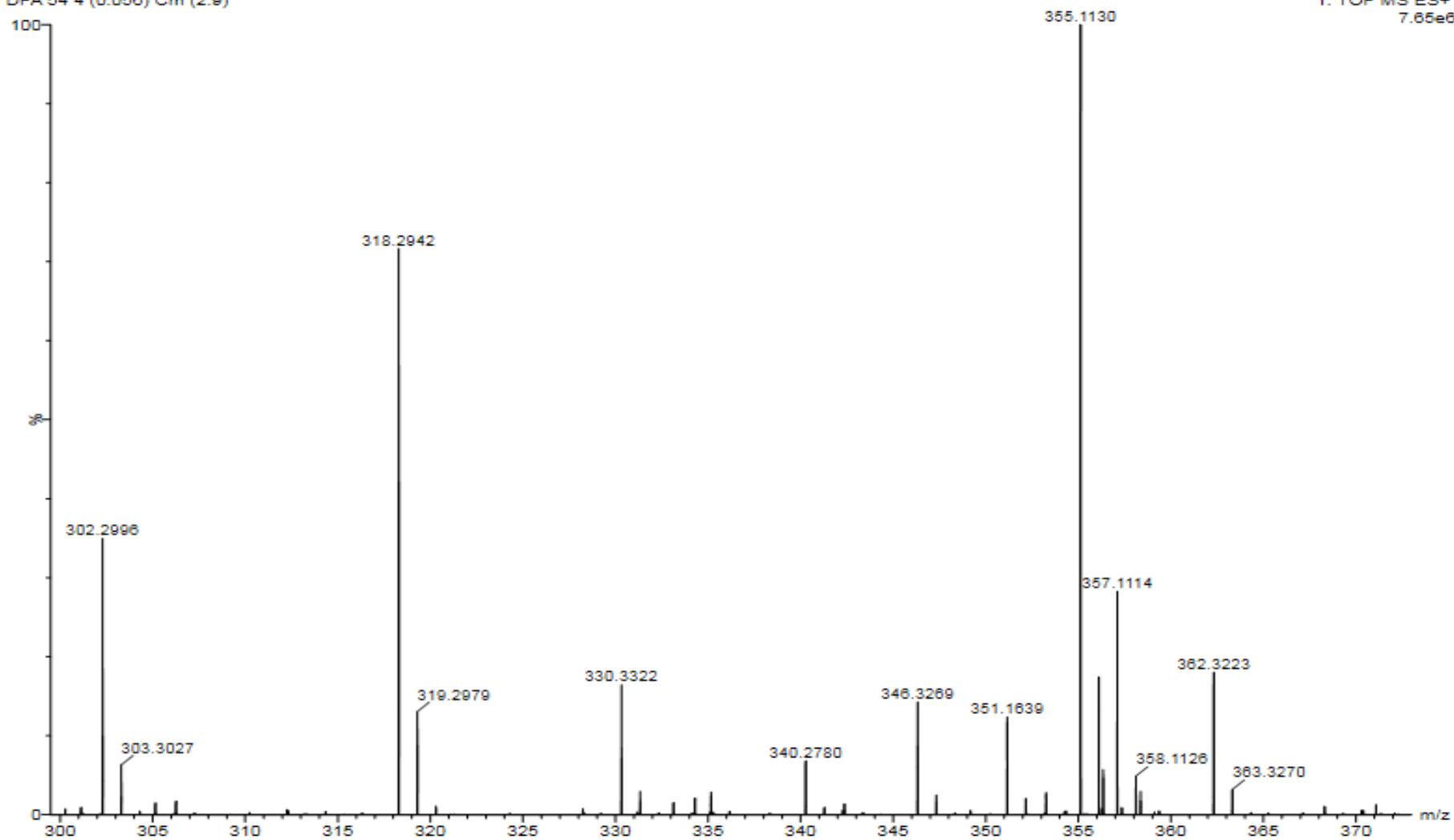


Figura 64. Espectro de Massa do composto **7f**.

DFA 57 (ph).esp

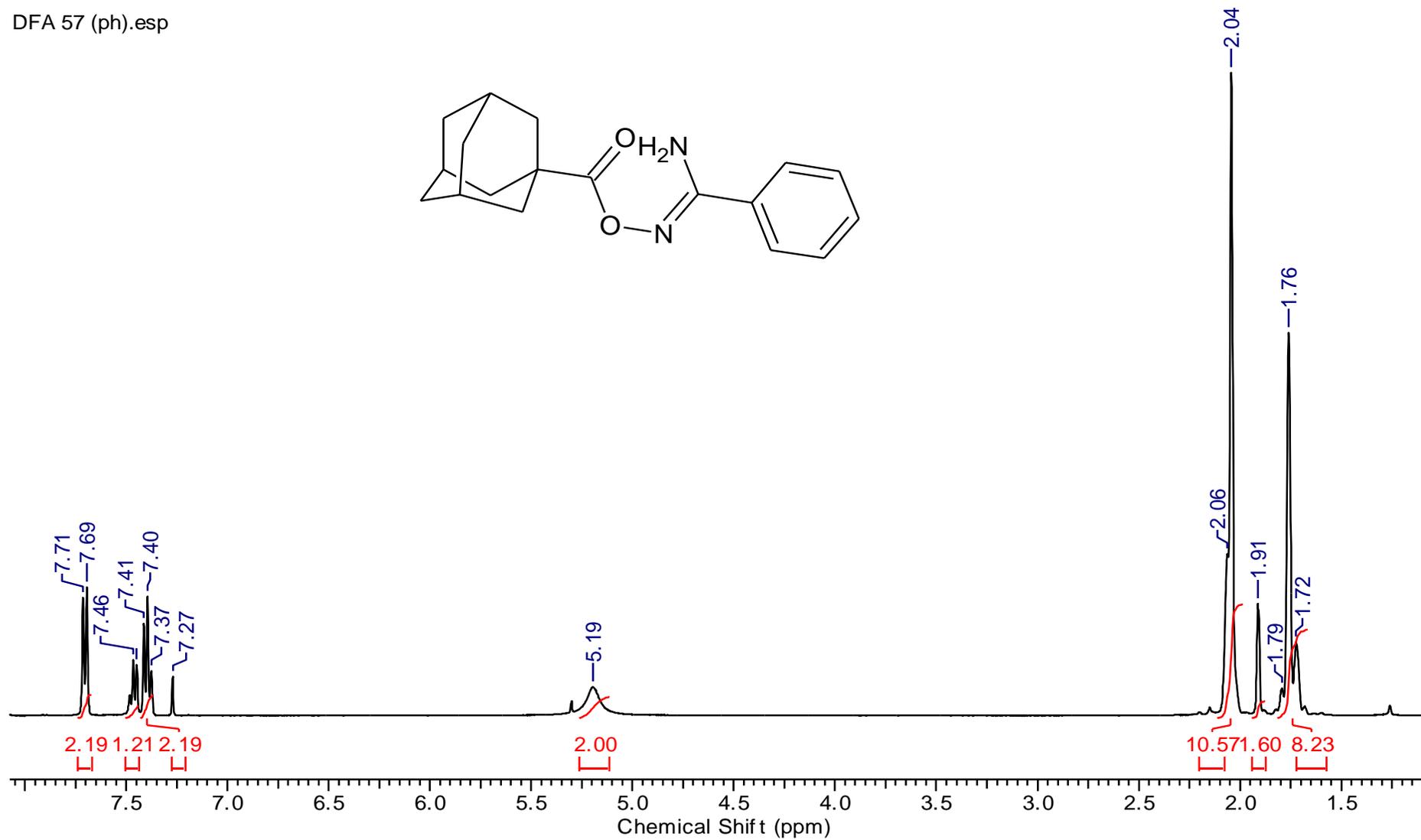


Figura 65. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7g**.

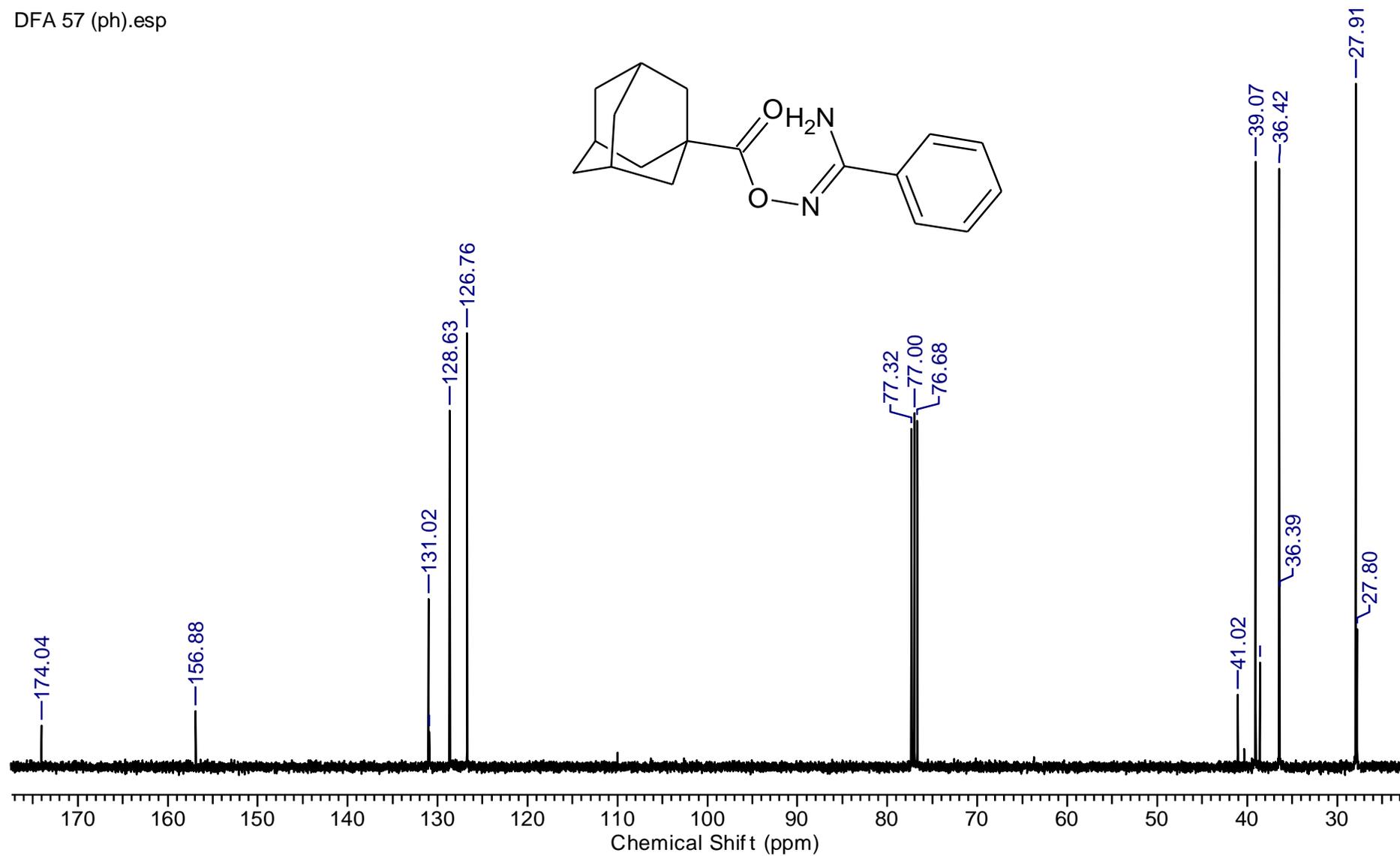


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7g**.

O0119_15

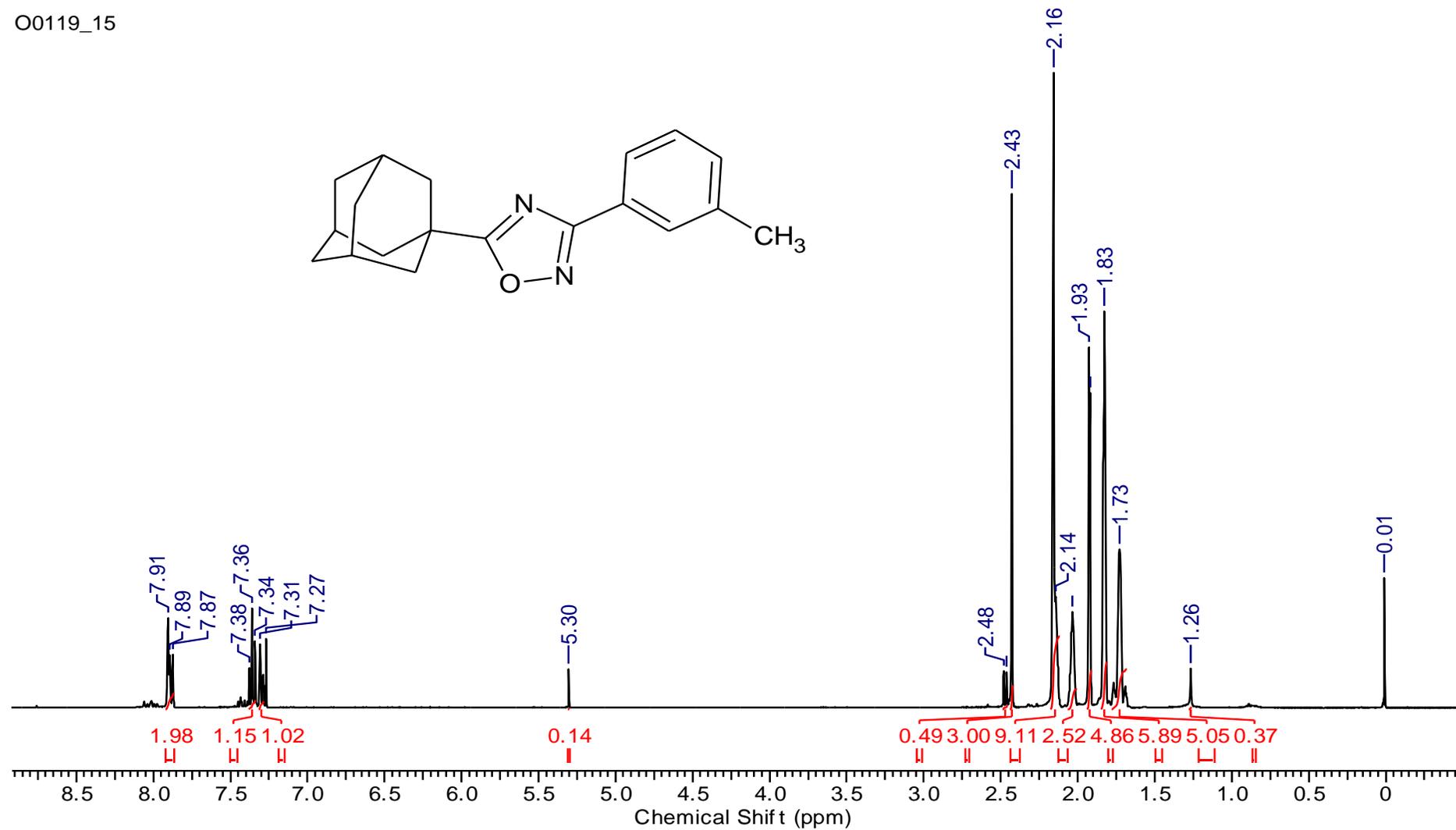


Figura 67. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8a**.

O0119_15

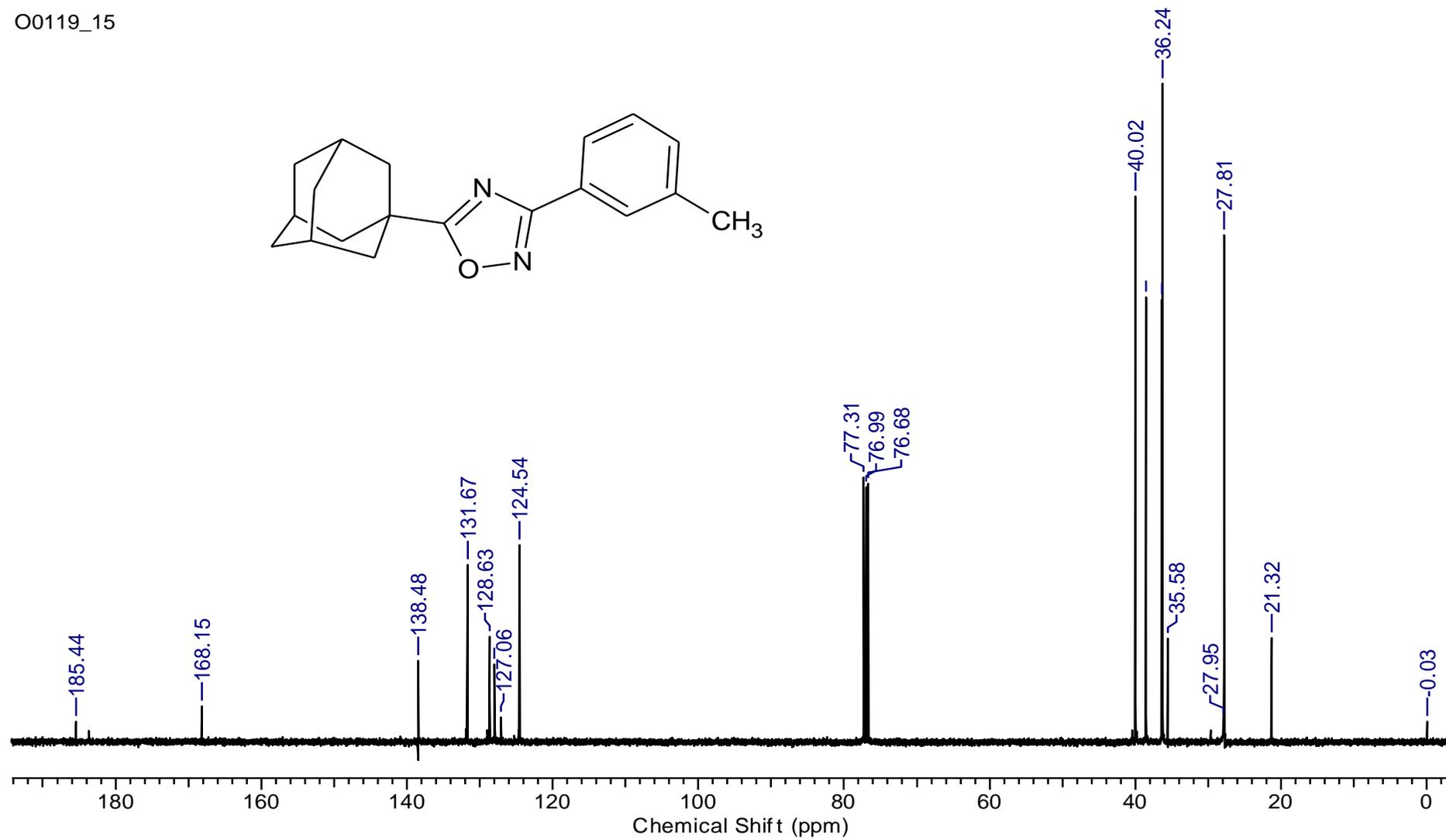


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8a**.

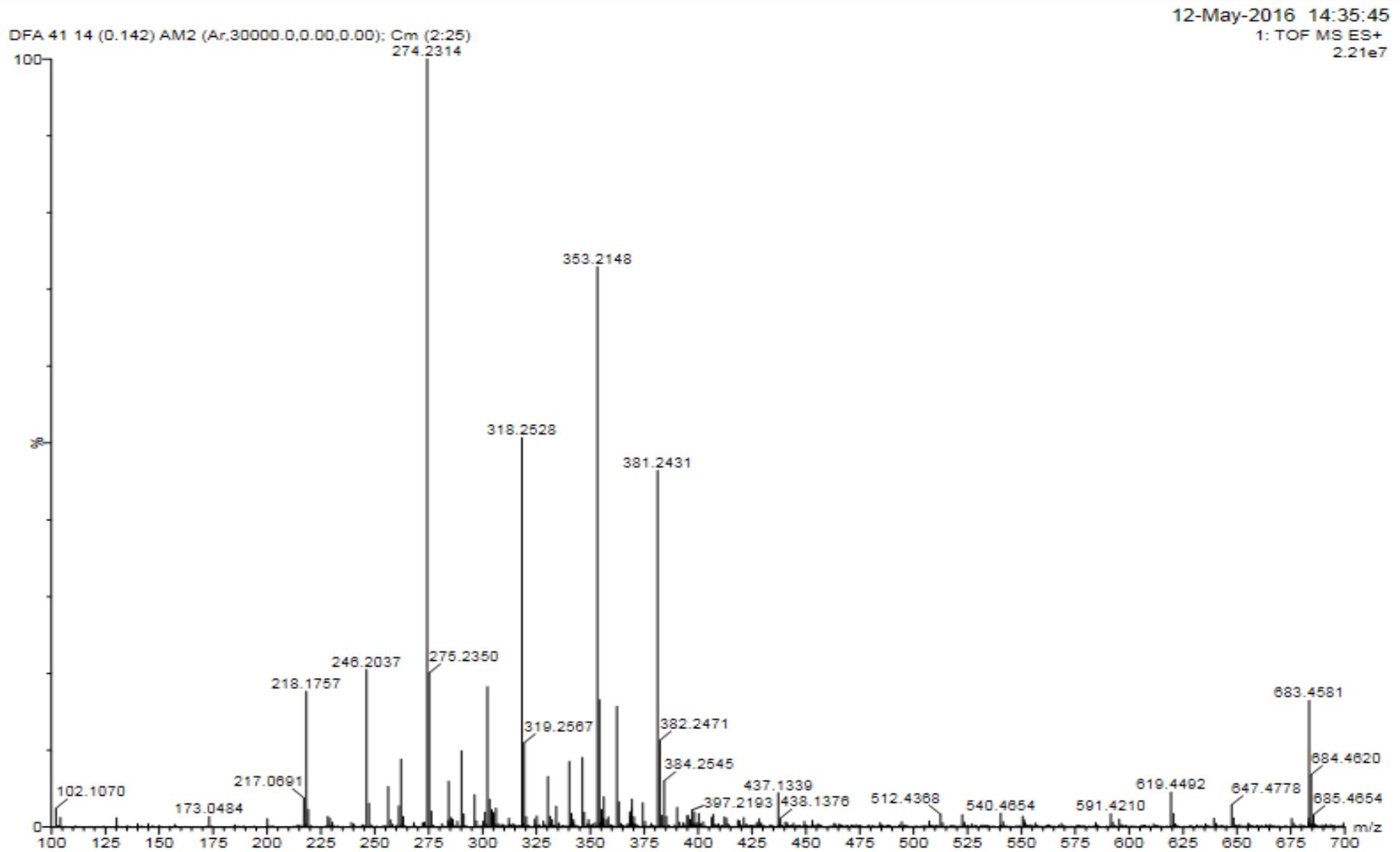
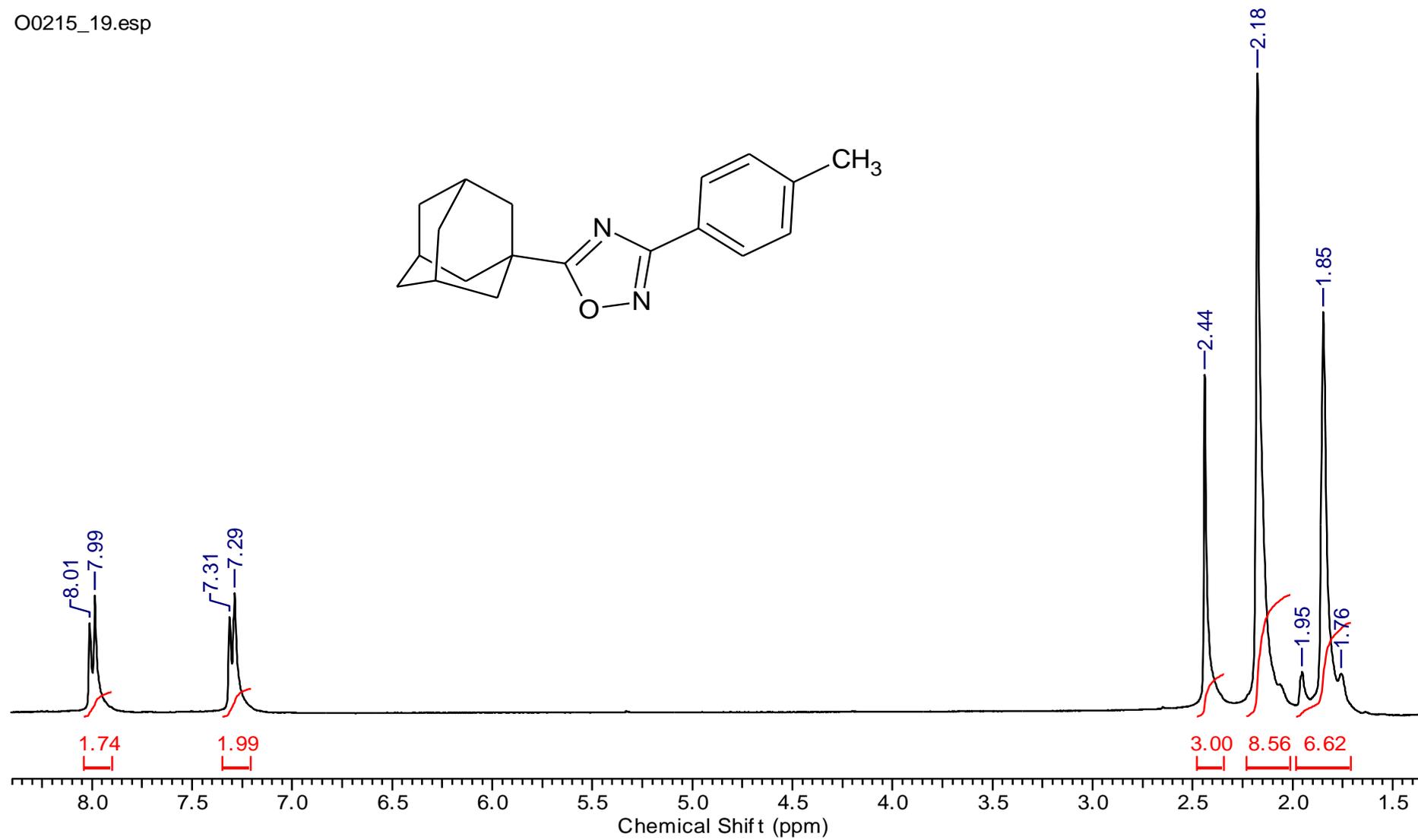
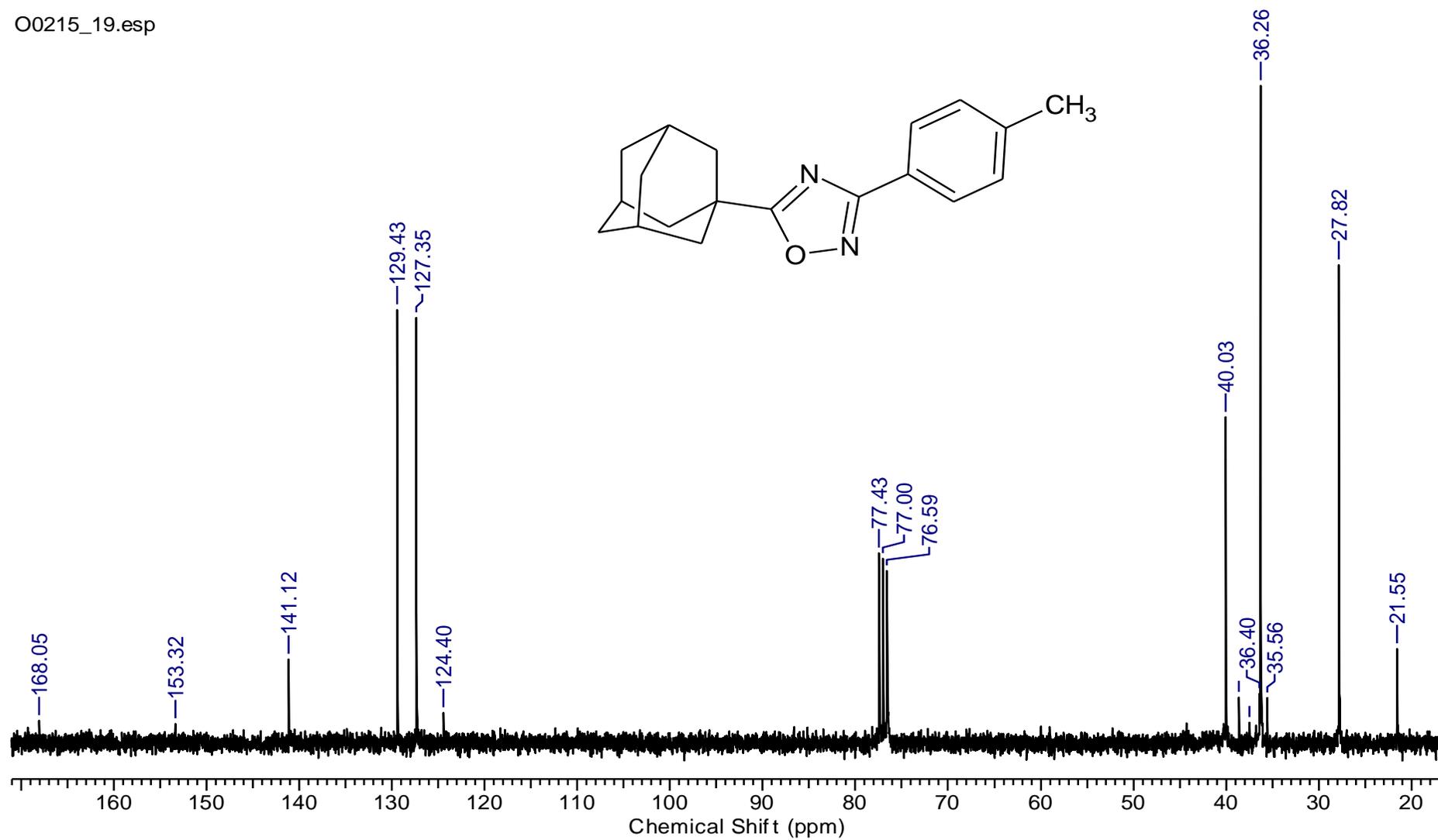
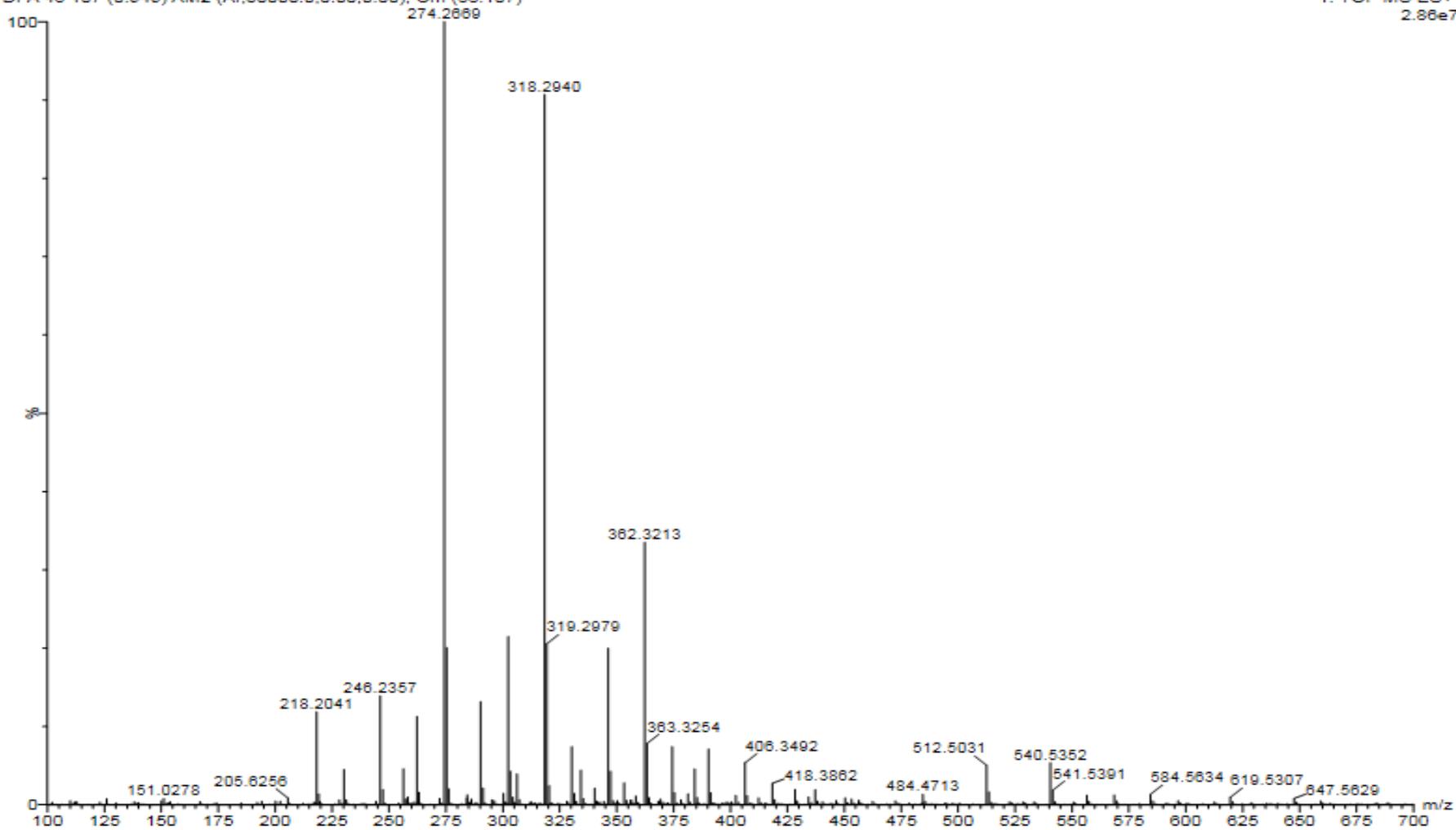


Figura 69. Espectro de Massa do composto **8a**.

Figura 70. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8b**.

Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8b**.

DFA 46 107 (0.949) AM2 (Ar,30000.0,0.00,0.00); Cm (88:107)

Figura 72. Espectro de massa do composto **8b**.

O0215_18.esp

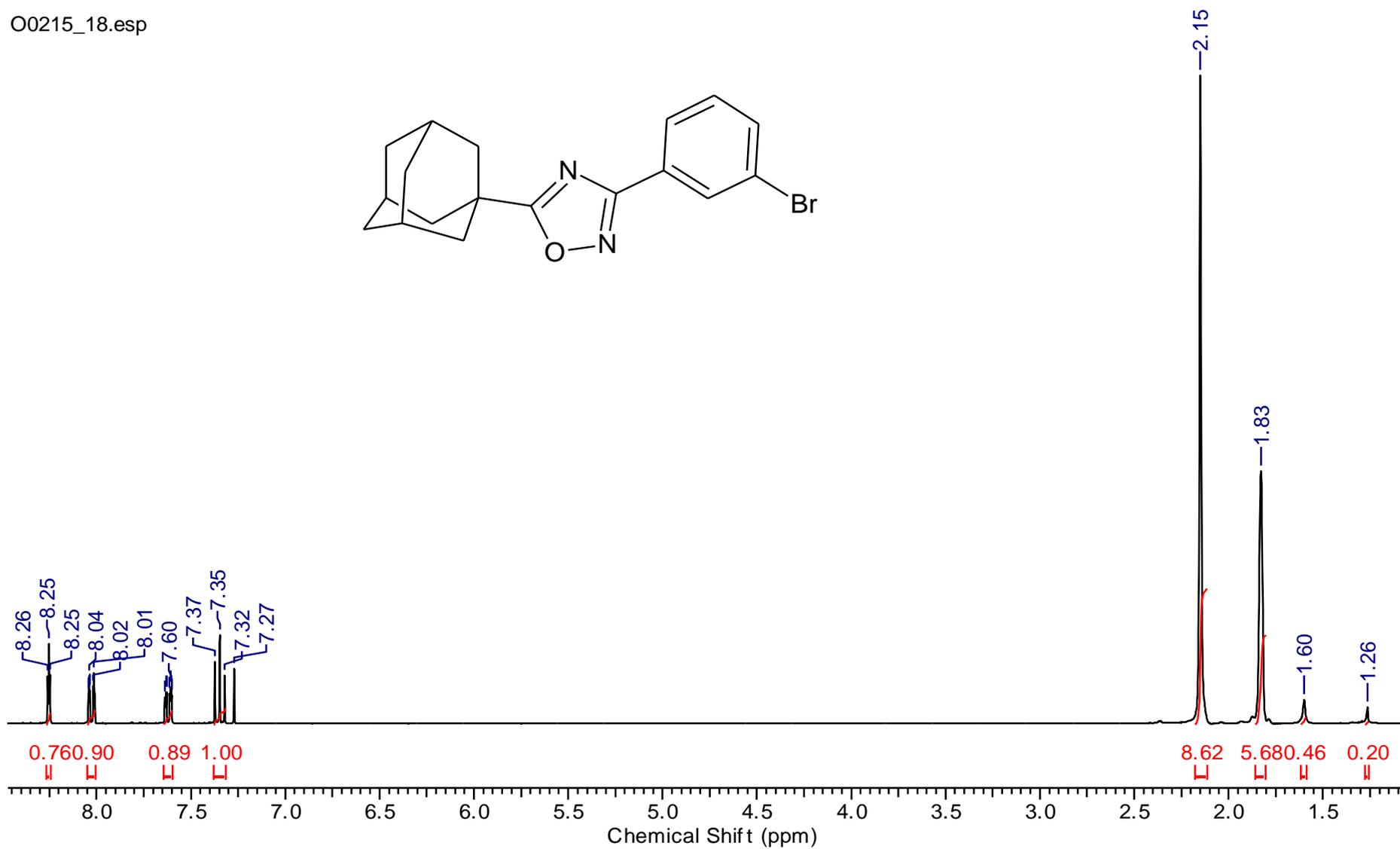


Figura 73. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **8c**.

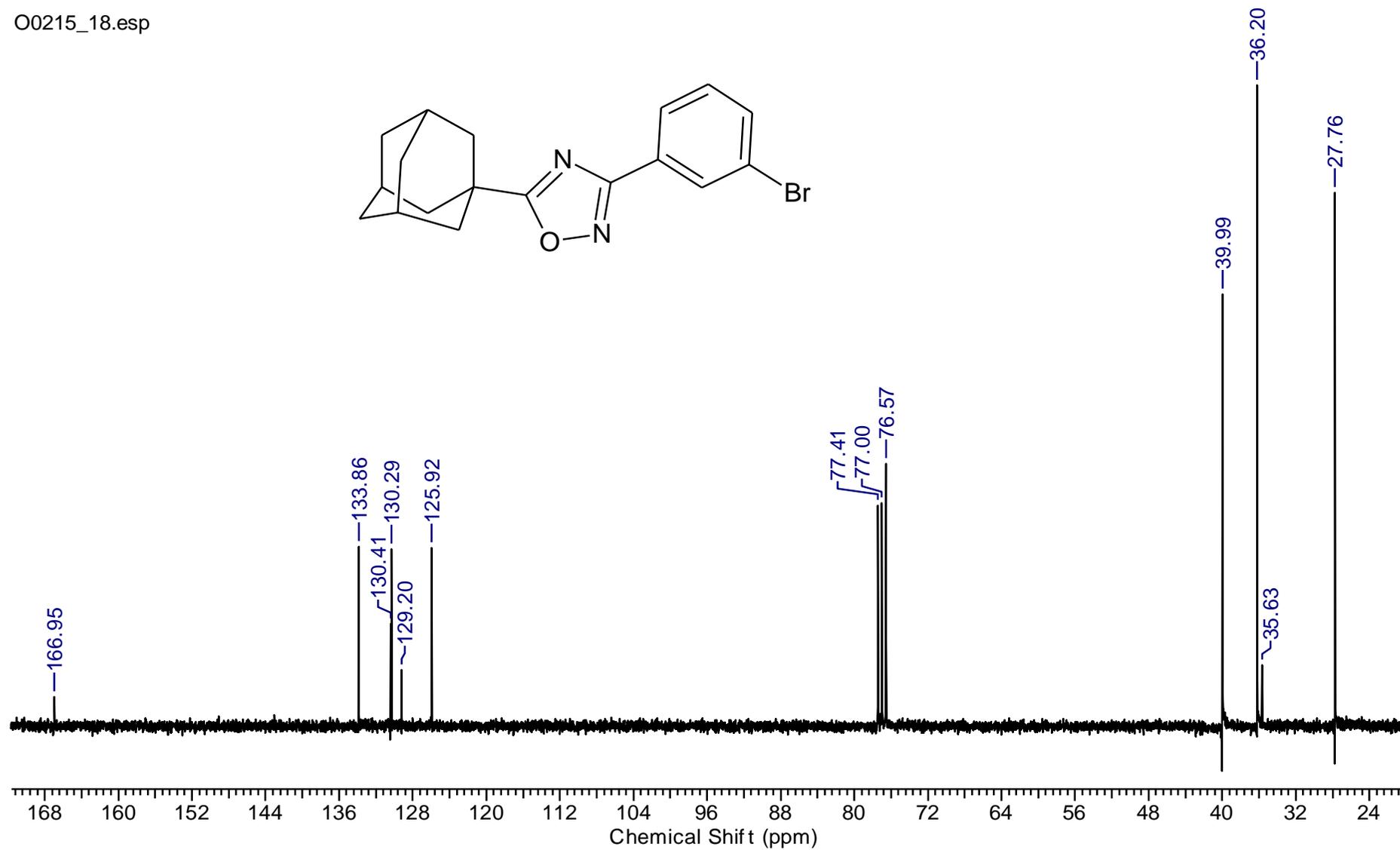


Figura 74. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **8c**.

Detanhado.esp

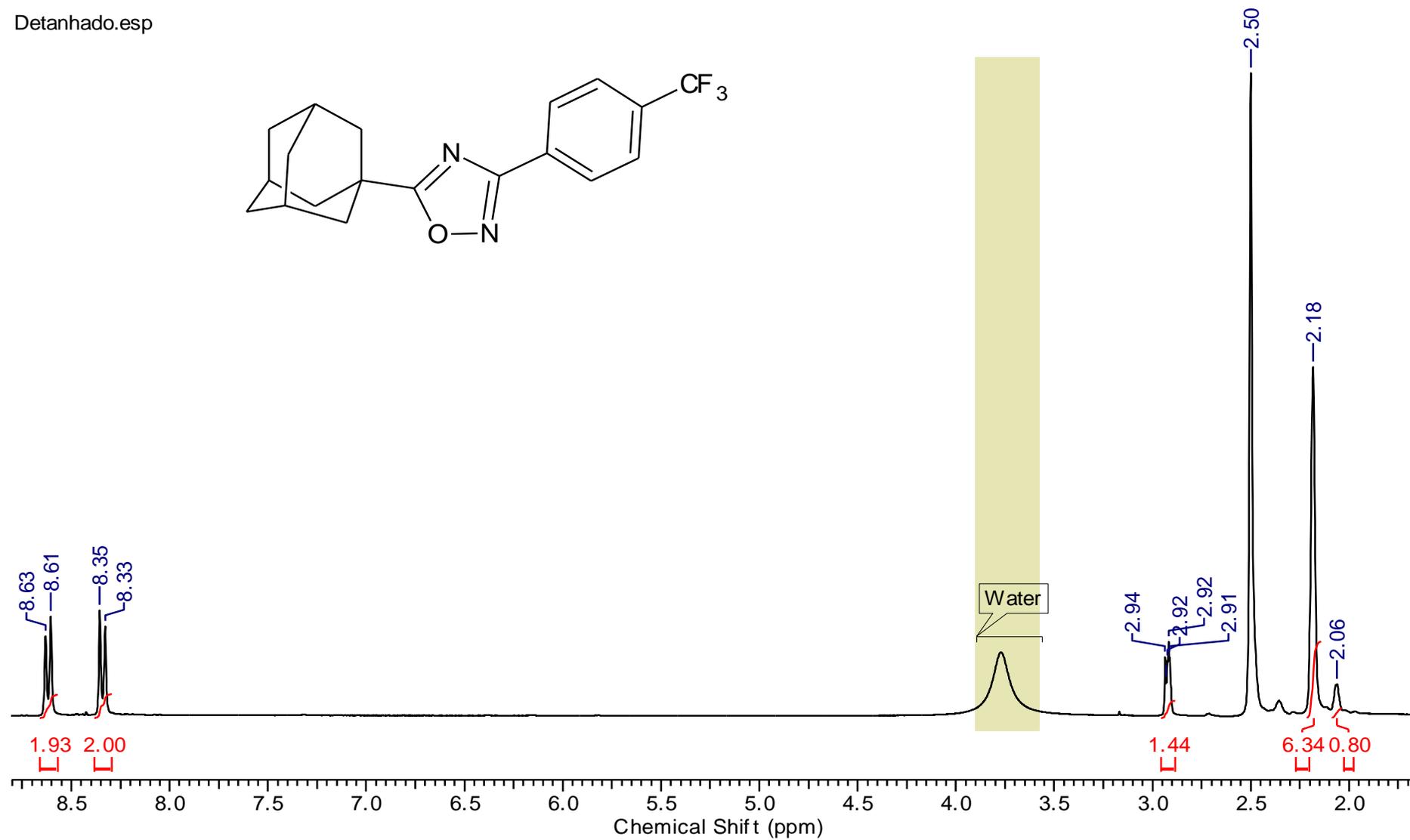


Figura 75. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) do composto **8d**.

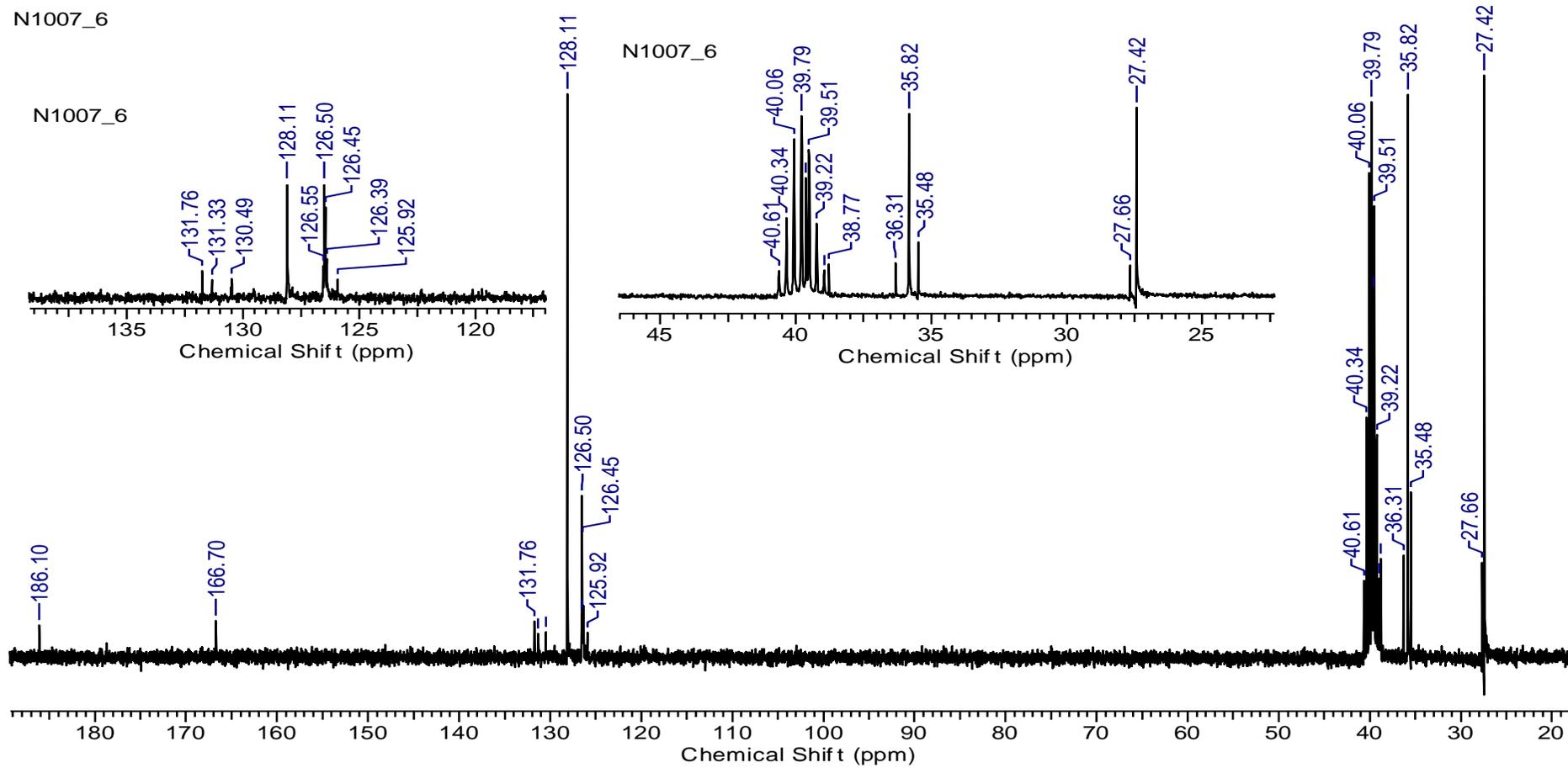
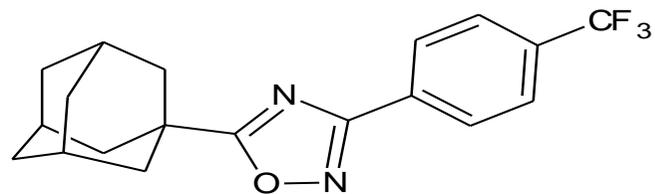


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) do composto **8d**.

O0113_9.esp

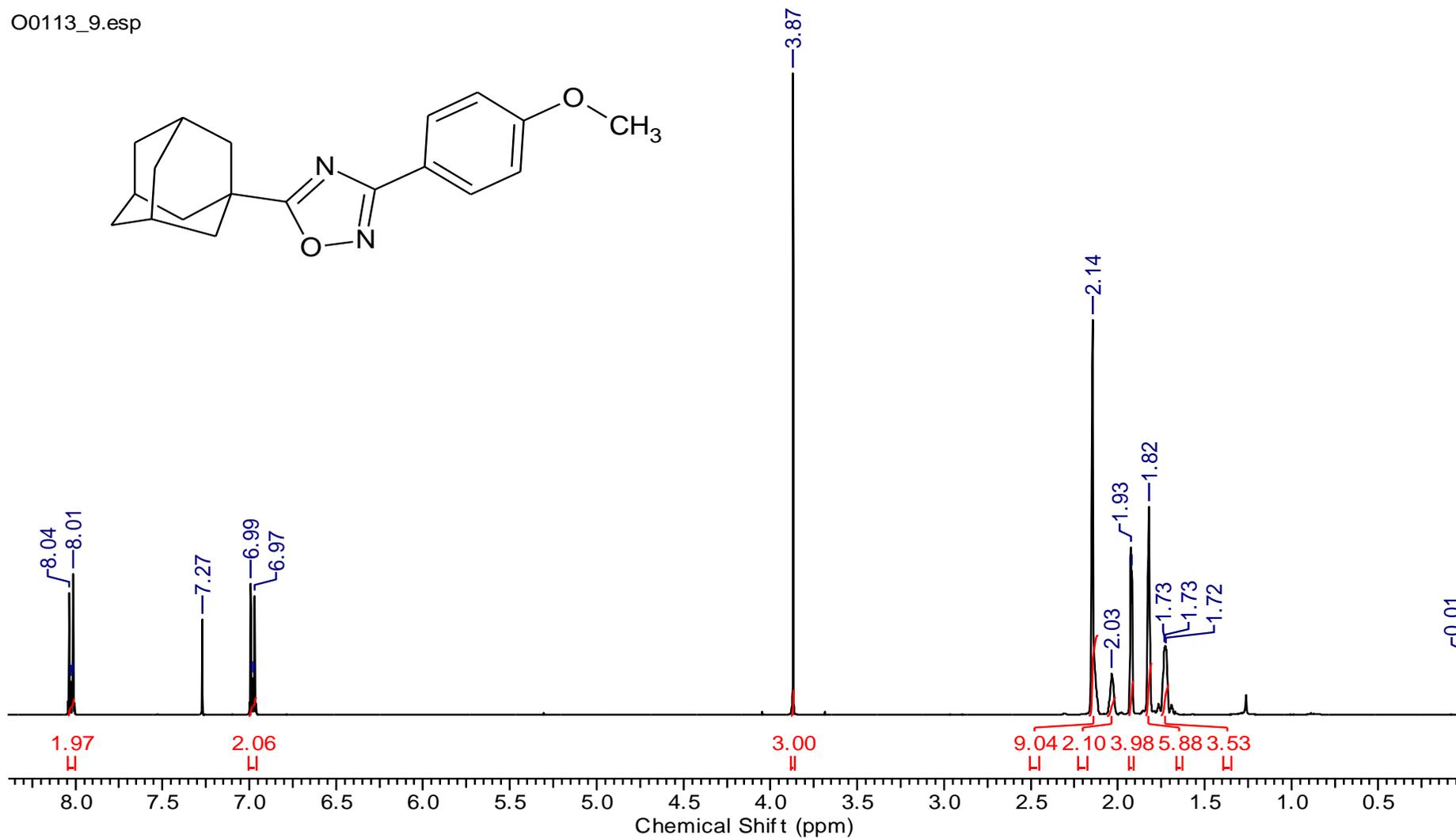
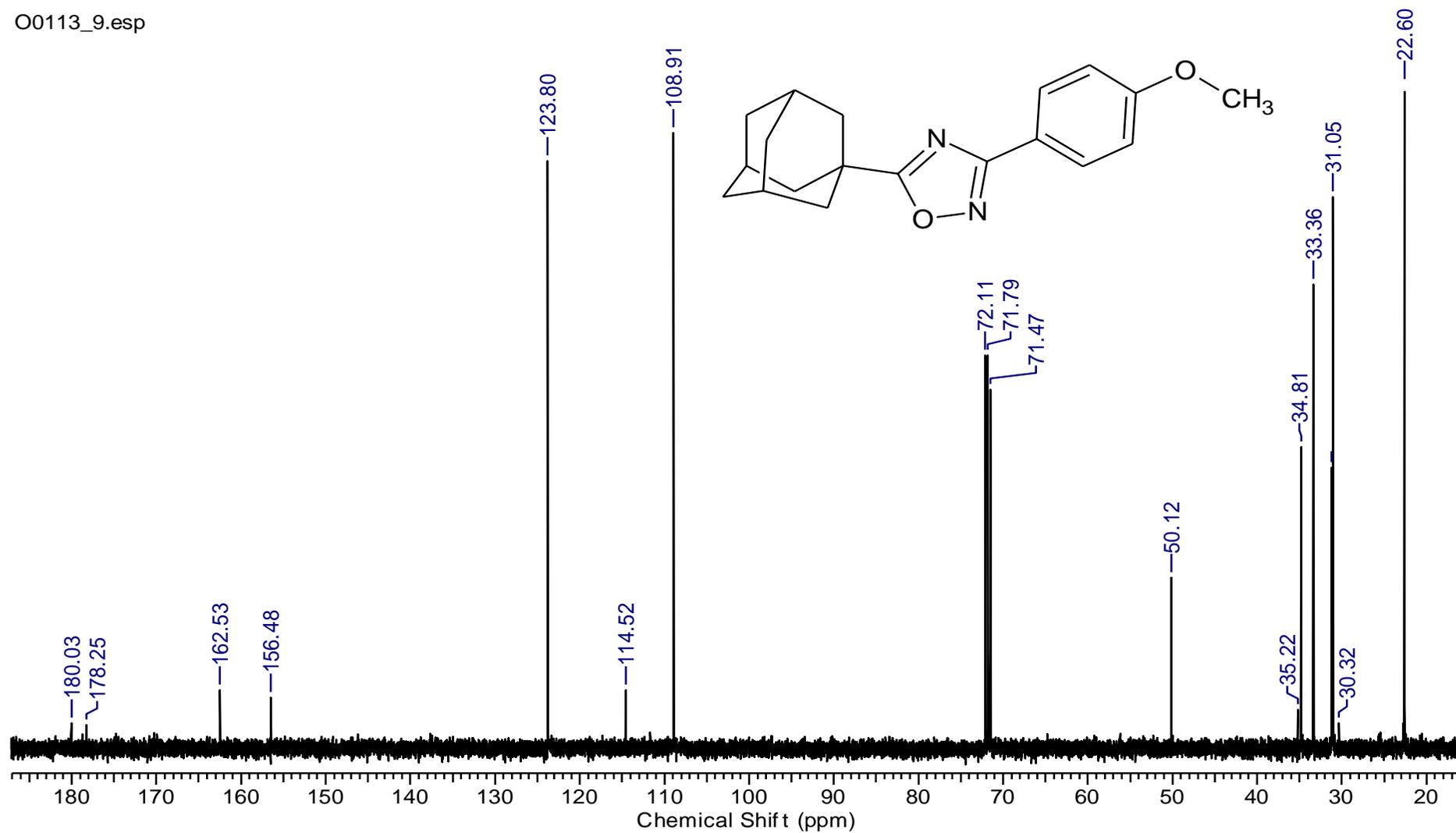


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), do composto **8e**.

Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto **8e**.