



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**

**Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e**

**Inovação Tecnológica em Medicamentos**

**ASSOCIAÇÃO AMPLA UFRPE-UFRN-UFPB-UFC**

**TESE**

**Síntese de Novos Derivados de 3-iril-5-adamantano-1,2,4-  
oxadiazol e *N*-hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-  
naftoquinonas com Potencial Atividade Citotóxica e  
Antitumoral**

**Deivson Ferreira Aguiar**

**Recife**

**Setembro - 2021**

**Deivson Ferreira Aguiar**

**Síntese de Novos Derivados de 3-iril-5-adamantano-1,2,4-oxadiazol e *N*-hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas com Potencial Atividade Citotóxica e Antitumoral**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos da UFRPE, como parte dos requisitos para obtenção de título de Doutor em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira.

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr. Patrícia Barros Lopes de Araújo.

Recife

Setembro - 2021

**Deivson Ferreira Aguiar**

**Síntese de Novos Derivados de 3-iril-5-adamantano-1,2,4-oxadiazol e *N*-hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas com Potencial Atividade Citotóxica e Antitumoral**

Trabalho de conclusão de doutorado (Tese) apresentada ao programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos da UFRPE, como parte dos requisitos para obtenção de título de Doutor em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos.

TESE AVALIADA E APROVADA PELA BANCA EXAMINADORA EM:

Recife, 15 de setembro de 2021.

---

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

Orientador

---

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

Co-orientadora

---

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

Examinador Interno

---

Prof. Dr. Luis Gustavo de Souza Filho – (PPGDITM-UFRPE)

Examinador Interno

---

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

Examinador Externo

---

Profa. Dra. Renata Francisca da Silva Santos (DEN-UFPE)

Examinador Externo

*Dedico este trabalho a Deus, a  
minha família e a minha esposa  
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 de Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos e aos professores do programa pelos ensinamentos e o secretário Fernando Campos.

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

Aos professores que realizaram o teste de calor de reação, Prof<sup>a</sup> Dra. Patrícia Barros Lopes de Araújo do Departamento de Engenharia Biomédica (UFPE) e do Prof. Dr. Elmo Silvano Araújo do Departamento de Energia Nuclear (UFPE) pelas análises feitas no TGA.

Aos professores e alunos do programa do DITM que realizaram os testes biológicos, Prof. Dr. Lindomar José Pena e a aluna Willyenne Dantas da FIOCRUZ-Pernambuco (UFPE) com os testes citotóxicos em células Vero; e a Prof<sup>a</sup> Dra. Romélia Pinheiros Gonçalves Lemes e a aluna Luana Dutra da Faculdade de Farmácia (UFC) com os testes antitumorais.

Ao apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 com que este trabalho foi realizado.

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

Compostos heterocíclicos estão presentes em inúmeros fármacos. Os heterociclos, como oxadiazol e imidazol têm contribuído para o desenvolvimento de novos fármacos com possíveis aplicações como antiviral, antitumoral, anti-inflamatório e antimicrobiano. Neste trabalho propomos a síntese de uma diversidade molecular dos 1,2,4-oxadiazóis e imidazol-naftoquinonas e avaliar seu potencial citotóxico e antitumoral. Sintetizamos as O-acilamidoximas (**3a-k**) via reação das arilamidoximas (**1a-k**) com o cloreto de 1-adamantanocarbonila. Em seguida ciclocondensação das O-acilamidoximas empregando várias metodologias forneceu os 1,2,4-oxadiazóis (**4a-k**). Para síntese das *N*-hidroxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas (**7a,c,f** e **8a-j**) utilizamos a reação entre 2-bromo-1,4-naftoquinona (**5**) ou a 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**6**) com as arilamidoximas (**1a-j**). Os ensaios citotóxicos *in vitro* foram realizados para células Vero e Fibroblasto murino, e em linhagens de células tumorais: adenocarcinoma de próstata, leucemia promielocítica aguda, carcinoma colorretal, glioblastoma, leucemia mielóide crônica e aguda. As O-acilamidoximas (**3a-k**) foram obtidas com rendimentos de moderados a bons (50 a 80%). Os 1,2,4-oxadiazóis (**4a-k**) foram obtidos com rendimentos de 52 a 90 %. As *N*-hidroxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas foram sintetizadas com rendimentos de 36 a 72 % (**7a,c,f**) e 47 a 82 % (**8a-j**). Nos ensaios citotóxicos em células Vero, os 1,2,4-oxadiazóis foram menos tóxicos do que as O-acilamidoximas, tendo o composto **4g**  $CC_{50} = 1797,0 \mu M$ . Nos ensaios com as linhagens celulares tumorais as O-acilamidoximas (**3a,d-h**) apontaram uma seletiva atividade contra células leucêmicas. Para as células de leucemia promielocítica aguda (HL-60) os compostos testados demonstraram uma inibição acima de 90 % para as concentrações de 10  $\mu g/mL$  e 25  $\mu g/mL$ , e o composto **3e** foi o mais ativo com  $IC_{50} = 19,50 \mu M$  para as células mielóide crônica (K562).

**Palavras-chave:** Síntese, 1,2,4-oxadiazol, Imidazol, O-acilamidoximas, *N*-hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas, Citotoxicidade, Antitumoral.

## ABSTRACT

Heterocyclic compounds are present in numerous drugs. Heterocycles such as oxadiazole and imidazole have contributed to the development of new drugs with possible applications such as antiviral, antitumoral, anti-inflammatory and antimicrobial. In this work we propose the synthesis of a molecular diversity of 1,2,4-oxadiazoles and imidazol-naphthoquinones and evaluate their cytotoxic and antitumor potential. O-Acylamidoximes (**3a-k**) were synthesized via reaction of arylamidoximes (**1a-k**) with 1-adamantanecarbonyl chloride. Then, cyclocondensation of the O-acylamidoximes employing various methodologies provided the 1,2,4-oxadiazoles (**4a-k**). For the synthesis of *N*-hydroxy-carboximidamide-2-amino-1,4-naphthoquinones (**7a,c,f**) and (**8a-j**) was used the reaction between 2-bromo-1,4-naphthoquinone (**5**) or to 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (**6**) with the arylamidoximes (**1a-j**). *In vitro* cytotoxic assays were performed in Vero cells and murine fibroblasts, and in tumor cell lines: prostate adenocarcinoma, acute promyelocytic leukemia, colorectal carcinoma, glioblastoma, chronic and acute myeloid leukemia. O-Acylamidoximes (**3a-k**) were obtained in moderate-to-good yields (50-80%). The 1,2,4-oxadiazoles (**4a-k**) were obtained from 52 to 90% of yields. *N*-hydroxy-carboximidamide-2-amino-1,4-naphthoquinones were synthesized in yields from 36 to 72% (**7a,c,f**) and from 47 to 82% (**8a-j**). In cytotoxic assays in Vero cells, 1,2,4-oxadiazoles were less toxic than O-acylamidoximes, having the compound **4g**  $CC_{50} = 1797.0 \mu\text{M}$ . In assays with tumor cell lines, O-acylamidoximes (**3a,d-h**) showed a selective activity against leukemic cells. For acute promyelocytic leukemia (HL-60) cells, the tested compounds showed an inhibition above 90% at concentrations of 10  $\mu\text{g/ml}$  and 25  $\mu\text{g/ml}$ , and the compound **3e** was the most active with  $IC_{50} = 19.50 \mu\text{M}$  for chronic myeloid cells (K562).

**Keywords:** Synthesis, 1,2,4-oxadiazole, Imidazole, O-acylamidoximes, *N*-hydroxy-carboximidamide-2-amino-1,4-naphthoquinones, Cytotoxicity, Antitumor.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Alguns exemplos de heterociclos naturais.....	19
<b>Figura 2.</b> Estruturas de alguns anéis heterocíclicos.....	19
<b>Figura 3.</b> Amidoxima como precursor dos 1,2,4-oxadiazóis, imidazóis, benzoxazóis e pirimidina.....	20
<b>Figura 4.</b> Isômeros oxadiazóis.....	25
<b>Figura 5.</b> Funções gerais dos grupos amida, éster e ureia que apresentam bioisosterismo com 1,2,4-oxadiazol. ....	26
<b>Figura 6.</b> Antivirais com grupo amida. ....	27
<b>Figura 7.</b> Fármacos com o núcleo 1,2,4-oxadiazólico.....	29
<b>Figura 8.</b> Estrutura das fidianidinas A (Br) e B (H) .....	29
<b>Figura 9.</b> Derivados do 1,2,4-oxadiazol com atividades antibacteriana e antifúngicas.....	31
<b>Figura 10.</b> a) O 1,2,4-oxadiazol com grupo benzoxazol com o IC <sub>50</sub> para COX-2 e DPPH. b) Porcentagem de inibição da inflamação dos compostos e o controle, ibuprofeno. ....	33
<b>Figura 11.</b> O mais ativo dentre os compostos do tipo oxadiazólicos-sulfonamida.....	34
<b>Figura 12.</b> Derivado mais ativo para linhagem MCF-7.....	35
<b>Figura 13.</b> Derivado do 1,2,4-oxadiazol com IC <sub>50</sub> menor que o controle negativo combretastatina-A4. ....	37
<b>Figura 14.</b> Os compostos <b>b</b> e <b>c</b> com os melhores resultados de IC <sub>50</sub> contra células tumorais PC-3 e SNB-19, respectivamente. ....	38
<b>Figura 15.</b> Estrutura do adamantano. ....	39
<b>Figura 16.</b> Drogas utilizadas que contém grupo adamantano.....	40
<b>Figura 17.</b> O composto <b>d</b> que apresentou maior atividade do que os controles negativos Pyrifenox e clorotalonil. ....	41
<b>Figura 18.</b> Derivado do adamantano que apresentou maior poder de inibição frente ao ibuprofeno. ....	42
<b>Figura 19.</b> Derivado do adamantano com propriedade antibacteriana.....	43
<b>Figura 20.</b> Zona de inibição dos derivados da morfolina, N-fenilpiperazina e os controles para a linhagem Bacillus subtilis. ....	45
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3d</b> .....	50



<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN do $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3d</b> .....	51
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4g</b> .....	66
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), do composto <b>4g</b> .....	67
<b>Figura 25.</b> Esquema do ensaio de MTT.....	68
<b>Figura 26.</b> Estrutura do imidazol ou 1,3-diazol.....	79
<b>Figura 27.</b> Exemplos de compostos naturais que apresentam um anel imidazólico. ....	80
<b>Figura 28.</b> Derivados do imidazol com atividade biológica.....	81
<b>Figura 29.</b> Alguns fármacos com anel imidazólico. ....	82
<b>Figura 30.</b> Subgrupo das quinonas.....	83
<b>Figura 31.</b> Um derivado da naftoquinona, a juglona. ....	84
<b>Figura 32.</b> Lapachol e seu derivado, um dos compostos que apresentou maior citotoxicidade que a droga padrão. ....	85
<b>Figura 33.</b> Derivado da naftoquinona com atividade antiviral contra herpes vírus e vírus da dengue.....	86
<b>Figura 34.</b> A kealiquinona e a rota simplificada de Kawasaki e colaboradores. ....	87
<b>Figura 35.</b> Sensores e receptores do imidazol-naftoquinona. ....	87
<b>Figura 36.</b> Estrutura do composto mais ativo da série. ....	88
<b>Figura 37.</b> O controle positivo com o composto imidazol-naftoquinona que apresentou mais atividade. ....	89
<b>Figura 38.</b> Derivado do imidazol-naftoquinona com sua respectiva citoestaticidade em $\log \text{GI}_{50}$ , concentração de compostos que inibe 50% do crescimento celular. ....	91
<b>Figura 39.</b> Composto que apresentou maior atividade que cisplatina. ....	92
<b>Figura 40.</b> Vactosertib e o composto com o melhor resultado de inibição do ALK5.....	93
<b>Figura 41.</b> O YM155 e seus análogos (1-4).....	95
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN do $^1\text{H}$ do composto <b>7c</b> (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ )...102	
<b>Figura 43.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>7c</b> (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ). 103	
<b>Figura 44.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>8b</b> (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....104	
<b>Figura 45.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>8b</b> (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....105	
<b>Figura 46.</b> Configuração Z e E das amidoximas. ....	106
<b>Figura 47.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3a</b> . ....	147

<b>Figura 48.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3a</b> .....	147
<b>Figura 49.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3b</b> .....	148
<b>Figura 50.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3b</b> .....	148
<b>Figura 51.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3c</b> .....	149
<b>Figura 52.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3c</b> .....	149
<b>Figura 53.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3d</b> .....	150
<b>Figura 54.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3d</b> .....	150
<b>Figura 55.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3e</b> .....	151
<b>Figura 56.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3e</b> .....	151
<b>Figura 57.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3f</b> .....	152
<b>Figura 58.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3f</b> .....	152
<b>Figura 59.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3g</b> .....	153
<b>Figura 60.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3g</b> .....	153
<b>Figura 61.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3h</b> .....	154
<b>Figura 62.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3h</b> .....	154
<b>Figura 63.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3i</b> .....	155
<b>Figura 64.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3i</b> .....	155
<b>Figura 65.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3j</b> .....	156
<b>Figura 66.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3j</b> .....	156
<b>Figura 67.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3k</b> .....	157
<b>Figura 68.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3k</b> .....	157
<b>Figura 69.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4a</b> .....	158
<b>Figura 70.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4a</b> .....	158
<b>Figura 71.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4b</b> .....	159
<b>Figura 72.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4b</b> .....	159
<b>Figura 73.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4c</b> .....	160
<b>Figura 74.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4c</b> .....	160
<b>Figura 75.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), do composto <b>4d</b> .....	161
<b>Figura 76.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4d</b> .....	161
<b>Figura 77.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4e</b> .....	162
<b>Figura 78.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4e</b> .....	162
<b>Figura 79.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4f</b> .....	163
<b>Figura 80.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4f</b> .....	163
<b>Figura 81.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4g</b> .....	164

<b>Figura 82.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4g</b> .....	164
<b>Figura 83.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4h</b> .....	165
<b>Figura 84.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4h</b> .....	165
<b>Figura 85.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4i</b> .....	166
<b>Figura 86.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4i</b> .....	166
<b>Figura 87.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4j</b> .....	167
<b>Figura 88.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4j</b> .....	167
<b>Figura 89.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4k</b> .....	168
<b>Figura 90.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4k</b> .....	168
<b>Figura 91.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto <b>7a</b> ...	169
<b>Figura 92.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto <b>7a</b> .	169
<b>Figura 93.</b> Espectro de RMN COSY do composto <b>7a</b> .....	170
<b>Figura 94.</b> Espectro de RMN HSQC do composto <b>7a</b> .....	170
<b>Figura 95.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto <b>7c</b> ...	171
<b>Figura 96.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto <b>7c</b> .	171
<b>Figura 97.</b> Espectro de RMN COSY do composto <b>7c</b> .....	172
<b>Figura 98.</b> Espectro de RMN HSQC do composto <b>7c</b> .....	172
<b>Figura 99.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto <b>7d</b> ...	173
<b>Figura 100.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto <b>7d</b> . .....	173
<b>Figura 101.</b> Espectro de RMN COSY do composto <b>7d</b> .....	174
<b>Figura 102.</b> Espectro de RMN HSQC do composto <b>7d</b> .....	174
<b>Figura 103.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8a</b> .....	175
<b>Figura 104.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8a</b> .....	175
<b>Figura 105.</b> Espectro de RMN COSY do composto <b>8a</b> .....	176
<b>Figura 106.</b> Espectro de RMN HSQC do composto <b>8a</b> .....	176
<b>Figura 107.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8b</b> .....	177
<b>Figura 108.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8b</b> .....	177
<b>Figura 109.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8c</b> .....	178
<b>Figura 110.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8c</b> .....	178
<b>Figura 111.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8d</b> .....	179
<b>Figura 112.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8d</b> .....	179
<b>Figura 113.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8e</b> .....	180
<b>Figura 114.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8e</b> .....	180

**Figura 115.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8f**. .....181

**Figura 116.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8f**. .....181

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Rendimentos das O-acilamidoximas ( <b>3a-k</b> ).....	47
<b>Tabela 2.</b> Rendimentos e pontos de fusão dos 1,2,4-oxadiazóis ( <b>4a-k</b> ).....	53
<b>Tabela 3.</b> Rendimentos dos 1,2,4-oxadiazóis pelo método B.....	55
<b>Tabela 4.</b> Rendimentos dos compostos obtidos pelo método C.....	56
<b>Tabela 5.</b> Rendimentos e condições reacionais do método E.....	58
<b>Tabela 6.</b> Os melhores rendimentos para os 1,2,4-oxadiazóis a partir dos seus métodos de obtenção.....	60
<b>Tabela 7.</b> Resultados do calor de reação para a etapa de transformação das O-acilamidoximas para os 1,2,4-oxadiazóis. ....	64
<b>Tabela 8.</b> Concentração citotóxica para 50 % (CC <sub>50</sub> ) das células Vero dos compostos <b>3a-h</b> e <b>4a-h</b> . ....	68
<b>Tabela 9.</b> Resultados de inibição de proliferação das linhagens celulares pelos compostos <b>3a,d-h</b> e <b>4a-f-h</b> .....	72
<b>Tabela 10.</b> Concentração de inibição média (IC <sub>50</sub> ) nas linhagens de células tumorais (K562 e HL-60) utilizando as O-acilamidoximas ( <b>3a,d-h</b> ) na concentração máxima de 30 µg/mL. ....	74
<b>Tabela 11.</b> Rendimentos e pontos de fusão das N'-hidroxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas ( <b>7</b> ). ....	98
<b>Tabela 12.</b> Rendimentos e pontos de fusão das N'-hidroxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas ( <b>8</b> ). ....	99
<b>Tabela 13.</b> Condições de reações. ....	106

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Estratégia sintética geral para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis e imidazóis.....	23
<b>Esquema 2.</b> Análogos dos 1,2,4-oxadiazóis a partir do seu bioisómero amida.....	27
<b>Esquema 3.</b> Síntese dos derivados da 2-imidazolina e seu bioisómero 1,2,4-oxadiazólico.....	28
<b>Esquema 4.</b> Reações de síntese do 1,2,4-oxadiazol: rota da amidoxima e 1,3-dipolar.....	30
<b>Esquema 5.</b> Síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol.....	31
<b>Esquema 6.</b> Síntese dos derivados do 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazol com atividade antibacteriana.....	32
<b>Esquema 7.</b> Síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol com a benzoxazol.....	33
<b>Esquema 8.</b> Síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol contendo o grupo sulfonamida.....	34
<b>Esquema 9.</b> Síntese da série do 1,2,4-oxadiazol-5-onas-2,3,4-triaril substituídas.....	35
<b>Esquema 10.</b> Síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol com benzotiazol.....	36
<b>Esquema 11.</b> Síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol.....	37
<b>Esquema 12.</b> Síntese dos derivados do adamantano que apresentaram maior atividade antifúngica.....	40
<b>Esquema 13.</b> Síntese dos derivados dos enaminona e adamantano.....	42
<b>Esquema 14.</b> Síntese dos derivados da morfolina e N-fenilpiperazina contendo o grupo adamantano.....	44
<b>Esquema 15.</b> Síntese das arilamidoximas.....	46
<b>Esquema 16.</b> Síntese das O-acilamidoximas ( <b>3a-k</b> ).....	47
<b>Esquema 17.</b> Síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol ( <b>4a-k</b> ).....	52
<b>Esquema 18.</b> Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis ( <b>a, d, f</b> ) utilizando Amberlite MB-3.....	55
<b>Esquema 19.</b> Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis ( <b>a, e, f, h</b> ) via “one-pot”.....	56
<b>Esquema 20.</b> Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis ( <b>d, g</b> ) a partir dos intermediários O-acilamidoximas ( <b>d, g</b> ) via micro-ondas.....	57
<b>Esquema 21.</b> Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis ( <b>c, d, f, i</b> ) pelo método E.....	58

<b>Esquema 22.</b> Mecanismo proposto para síntese dos 1,2,4-oxadiazóis. ....	63
<b>Esquema 23.</b> Síntese do imidazol pela metodologia de Debus. ....	83
<b>Esquema 24.</b> Síntese dos derivados do lapachol com o grupo indol. ....	85
<b>Esquema 25.</b> Síntese do imidazol-naftoquinona com atividade antitumoral. ..	88
<b>Esquema 26.</b> Síntese do imidazol com o grupo naftoquinona. ....	89
<b>Esquema 27.</b> Síntese do imidazol-naftoquinona por duas rotas sintéticas. ....	90
<b>Esquema 28.</b> O clotrimazol e seus derivados sintetizados. ....	92
<b>Esquema 29.</b> As séries de compostos com modificação no anel imidazólico. 93	
<b>Esquema 30.</b> Síntese dos análogos do YM155. ....	94
<b>Esquema 31.</b> Compostos que apresentaram propriedades antimicrobianas. .	96
<b>Esquema 32.</b> Síntese da 2-bromo-1,4-naftoquinona. ....	97
<b>Esquema 33.</b> Síntese da 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona. ....	97
<b>Esquema 34.</b> Síntese das <i>N</i> -hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas .....	98
<b>Esquema 35.</b> Tentativa de síntese do imidazol. ....	105

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOEt	Acetato de etila
CC <sub>50</sub>	Concentração de citotoxicidade média
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
COX	Ciclooxigenase
DCM	Diclorometano
DENV	Vírus da Dengue
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
ECT	Cloroformato de etila
EDC	Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
EC <sub>50</sub>	Concentração do Efeito Médio
FDA	Administração de Comidas e Remédios
IC <sub>50</sub>	Concentração Inibitória Média
LDA	Diisopropilamida de lítio
M.O.	Micro-ondas
MIC	Concentração Mínima Inibitória
MTT	Método do tetrazólio
Rf	Fator de retenção
T3P	Propifosfônico
TAM	Tamoxifeno
TBFA	Fluoreto de tetrabutylamônio
s	Simpleto
d	Dupleto
t	Tripleto
q	Quarteto
sl	Simpleto largo
dd	Duplo dupleto
<i>J</i>	Constante de acoplamento
$\delta$	Deslocamento químico



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	18
2. OBJETIVOS.....	22
2.1 GERAL.....	22
2.2 ESPECÍFICOS .....	22
CAPÍTULO 1 .....	24
3. OXADIAZOL .....	25
3.1 1,2,4-OXADIAZOL .....	25
3.2 METODOLOGIA DE OBTENÇÃO DO 1,2,4-OXADIAZÓIS .....	30
3.3 APLICAÇÕES .....	30
3.3.1 Atividade Antimicrobiana .....	30
3.3.2 Atividade Anti-Inflamatória.....	32
3.3.3 Atividade Antitumoral .....	35
4. ADAMANTANO.....	38
4.1 APLICAÇÕES .....	40
4.1.1 Atividade Antifúngica.....	40
4.1.2 Atividade Anti-inflamatória.....	41
4.1.3 Atividade Antibacteriana.....	43
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	46
5.1 SÍNTESE DAS ARILAMIDOXIMAS .....	46
5.2 SÍNTESE DAS O-ACILAMIDOXIMAS .....	46
5.3 CARACTERIZAÇÃO DAS O-ACILAMIDOXIMAS.....	50
5.4 SÍNTESE DO 1,2,4-OXADIAZOL .....	51
5.4.1 Método A.....	52
5.4.2 Método B.....	54
5.4.3 Método C .....	56
5.4.4 Método D .....	57
5.4.5 Método E.....	57
5.5 TESTE DE CALOR DE REAÇÃO .....	62
5.6 CARACTERIZAÇÃO DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS .....	65
5.7 ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	67
5.7.1 Teste de Citotoxicidade.....	67
5.7.2 Atividade Antitumoral .....	70

6. CONCLUSÃO .....	76
CAPÍTULO 2.....	78
7 IMIDAZOL.....	79
7.1 MÉTODOS DE SÍNTESE DO IMIDAZOL.....	82
8 QUINONAS.....	83
8.1 NAFTOQUINONAS.....	84
9 IMIDAZOL-NAFTOQUINONAS.....	86
9.1 APLICAÇÕES.....	91
9.1.1 Atividade Antitumoral.....	91
9.1.2 Atividade Antimicrobiana.....	95
10 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	97
10.1 SÍNTESE DA 2-BROMO-1,4-NAFTOQUINONA E 2,3-DIBROMO-1,4- NAFTOQUINONA.....	97
10.2 SÍNTESE DAS <i>N</i> -hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas (esquema 34).....	97
11 CONCLUSÃO.....	108
12 CONCLUSÃO GERAL.....	109
13 PESPECTIVAS.....	111
PARTE EXPERIMENTAL.....	112
MATERIAIS E MÉTODOS.....	112
REFERÊNCIAS.....	132
ANEXOS.....	147

## **INTRODUÇÃO**

---

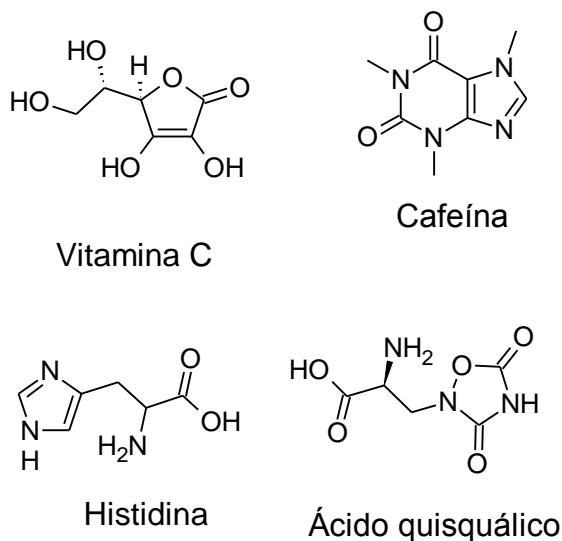
## 1. INTRODUÇÃO

A química medicinal é um ramo da química que se associa à medicina, tentando resolver através da terapia ou cura utilizando produtos farmacológicos. Este ramo começou com isolamento e purificação de materiais que apresentavam propriedades curativas, dentre elas: plantas, fungos, organismos marinhos, bactérias (AL-MULLA, 2017; BARREIRO e BOLZANI, 2009) e atualmente acrescentando estudos dos mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Com a evolução da tecnologia e novas técnicas, a química medicinal teve que se modelar no desenvolvimento e planejamento de novos fármacos (MIKOVSKI, et al., 2018).

Um dos campos que contribuiu para química medicinal é a síntese orgânica com a produção e modificação de compostos bioativos. Os heterociclos vêm ganhando destaque na produção de compostos bioativos com potencial farmacológico. A indústria farmacêutica produz e comercializa uma parcela expressiva de fármacos que possuem heterociclos em sua fórmula. Em 2017, a Food and Drug Administration (FDA/USA) aprovou 46 novos medicamentos, sendo que 25 apresentavam um heterociclo em sua fórmula química (VECCHIO et al., 2018).

Heterociclo é um grupo de compostos carbônicos cíclicos que contêm um ou mais heteroátomos em seu esqueleto: nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo esses elementos mais usuais. Os heterociclos variam com a quantidade de membros em seu anel, variando de três ou mais. Aqueles que contêm entre cinco e seis membros são abundantes na natureza, como as estruturas que compõem vitaminas, hormônio, aminoácidos, alcaloides, hemoglobina, dentre outros, Figura 1 (BANSAL e SINGH, 2018).

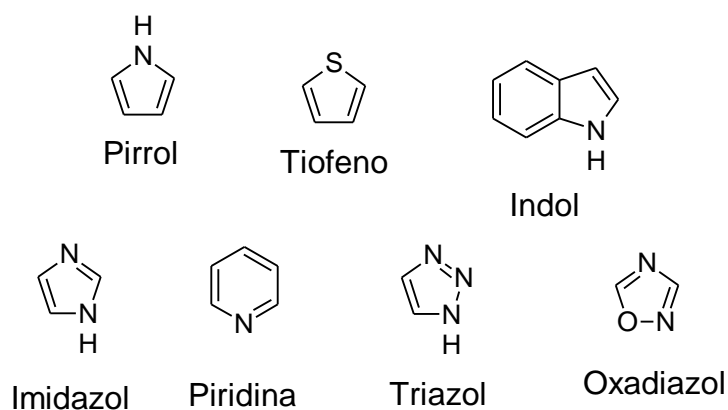
**Figura 1.** Alguns exemplos de heterociclos naturais.



Fonte: (BANSAL e SINGH, 2018; MAFTEI et al., 2013)

Existem vários subgrupos nos heterociclos como, por exemplo, os derivados do pirrol, tiofeno, piridina, indol, imidazol, triazol e oxadiazol, Figura 2. Estes subgrupos apresentam várias aplicações, inclusive como compostos bioativos, com uma gama de atividades biológicas (HOTE e BHOYAR, 2014; WALSH, 2015).

**Figura 2.** Estruturas de alguns anéis heterocíclicos.

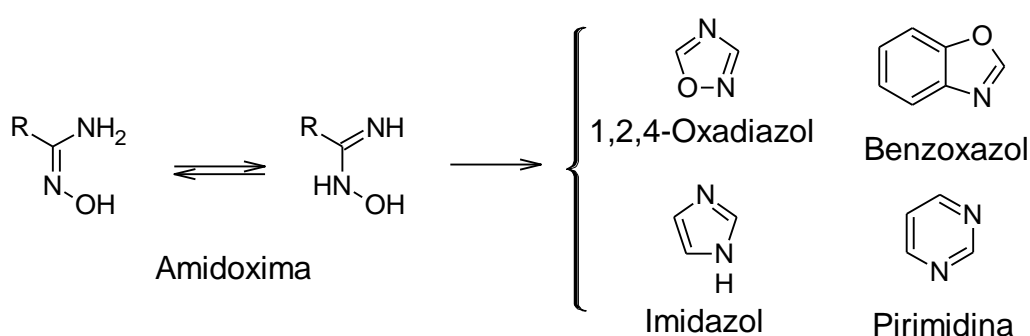


Fonte: (HOTE e BHOYAR, 2014; WALSH, 2015).

Na síntese dos heterociclos, as amidoximas, apresentam uma variedade de aplicações como precursor de heterociclos de cinco e seis membros.

Conhecida principalmente como precursor da síntese dos 1,2,4-oxadiazóis, contudo pode ser utilizada na síntese do imidazol, pirimidinas e benzoxazol (Figura 3). As amidoximas são derivadas de ácidos carboxílicos, pode apresentar duas formas tautoméricas e reatividade ambivalente, Figura 3 (BAYKOV et al., 2020).

**Figura 3.** Amidoxima como precursor dos 1,2,4-oxadiazóis, imidazóis, benzoxazóis e pirimidina.



Fonte: Adaptado de BAYKOV et al., 2020.

Dentre essas classes de heterociclos, os oxadiazóis e imidazóis têm mostrado amplas aplicações na química medicinal com atividade antitumoral, antiviral, anti-inflamatória, dentre outras.

Neste trabalho realizamos a síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol e imidazol.

Na síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol utilizamos o cloreto de 1-adamantanocarboxila sendo o material de partida, um hidrocarboneto do grupo dos diamantóides. Na síntese dos derivados do imidazol utilizamos 2,3-dibromo-1,4-naftquinona, um composto do grupo das quinonas. Ambos os grupos apresentam propriedades farmacofóricas. Reagindo estes compostos com as arilamidoximas

Por fim, avaliar as atividades citotóxicas e antitumorais dos compostos sintetizados.

## **OBJETIVOS**

---

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Sintetizar uma diversidade molecular dos 1,2,4-oxadiazóis e imidazóis, além de avaliar o potencial citotóxico e antitumoral de tais compostos.

### 2.2 ESPECÍFICOS

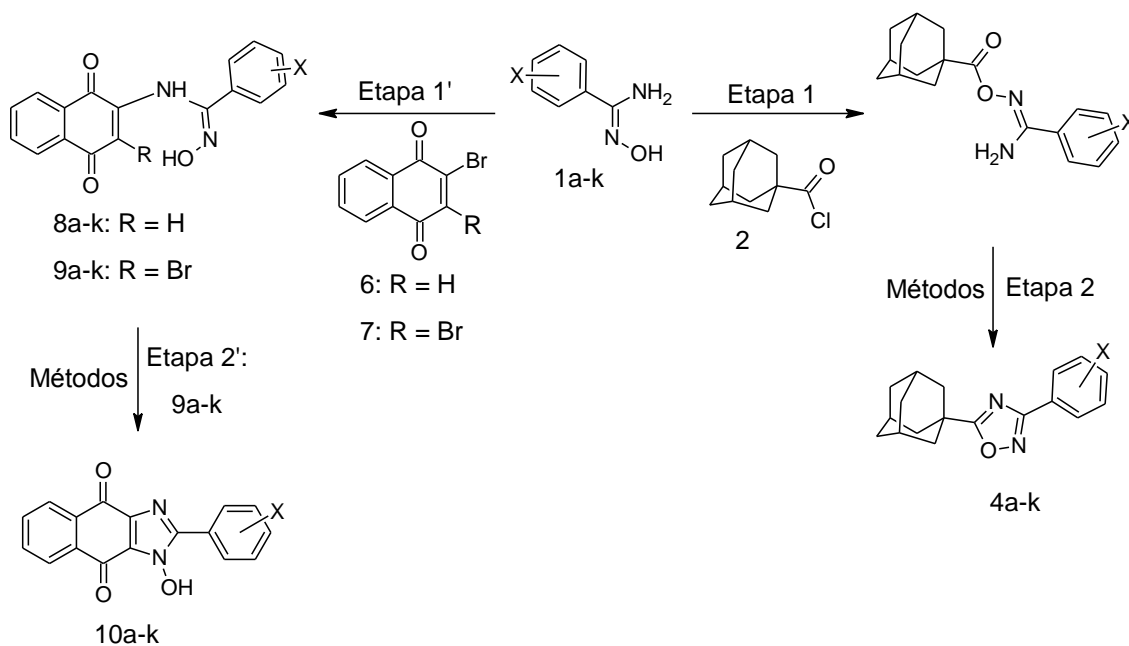
- 1 Sintetizar os derivados 1,2,4-oxadiazólicos a partir da reação entre as arilamidoximas com o cloreto de 1-adamantanocarbonila (Esquema 1):
  - a) Preparar as arilamidoximas;
  - b) Sintetizar as *O*-acilamidoximas, a partir das arilamidoximas com o cloreto de 1-adamantanocarbonila;
  - c) Testar o calor de reação das *O*-acilamidoximas;
  - d) Desenvolver metodologias para obter os 1,2,4-oxadiazóis a partir da reação entre as arilamidoximas e o cloreto de 1-adamantanocarbonila.
  
- 2 Sintetizar os derivados do imidazol a partir da reação entre as arilamidoximas com a 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona:
  - a) Preparar a 2-bromo-1,4-naftoquinona e a 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona;
  - b) Sintetizar as *N*-hidroxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas, a partir das arilamidoximas com a 2-bromo-1,4-naftoquinona e 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona;
  - c) Desenvolver metodologias para obter o imidazol a partir da reação entre as arilamidoximas e a 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona.
  
- 3 Avaliar o potencial citotóxico e antitumoral dos compostos sintetizados.
  - a) Avaliar a citotoxicidade
    - ✓ Células Vero (células do rim do macaco verde):



b) Avaliar atividade antitumoral nas seguintes linhagens tumorais:

- ✓ PC3 (Adenocarcinoma de próstata);
- ✓ HL-60 (Leucemia aguda promielocítica);
- ✓ HCT-116 (Carcinoma colorretal);
- ✓ SF-295 (Glioblastoma);
- ✓ K562 (Leucemia mielóide crônica);
- ✓ KG-1 (Leucemia mielóide aguda); e
- ✓ L-929 (Fibroblasto murino), célula não tumoral.

**Esquema 1.** Estratégia sintética geral para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis e imidazóis.



X: a = H, b = *m*-CH<sub>3</sub>, c = *p*-CH<sub>3</sub>, d = *p*-OCH<sub>3</sub>, e = *p*-CF<sub>3</sub>, f = *p*-F, g = *p*-Cl, h = *m*-Br, i = *p*-Br, j = *m*-NO<sub>2</sub>, k = *p*-NO<sub>2</sub>.

Fonte: Autor

## **CAPÍTULO 1**

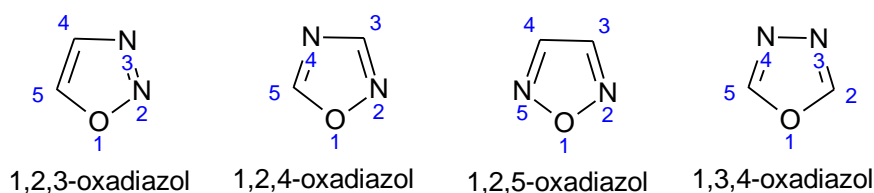
---

**Síntese de Novos Derivados de 3-iril-5-adamantano-1,2,4-oxadiazol**

### 3. OXADIAZOL

Os oxadiazóis são um grupo importante de heterociclos de cinco membros contendo nitrogênios (CAI et al., 2019; GOLUSHKO, KHOROSHILOVA e VASILYEV 2019) e oxigênio. Esses compostos se apresentam como quatro isômeros, figura 4. Contudo, o 1,2,3-oxadiazol não tem aplicação, devido sua instabilidade, se decompondo facilmente (CUNHA, NOGUEIRA e AGUIAR, 2018).

**Figura 4.** Isômeros oxadiazóis



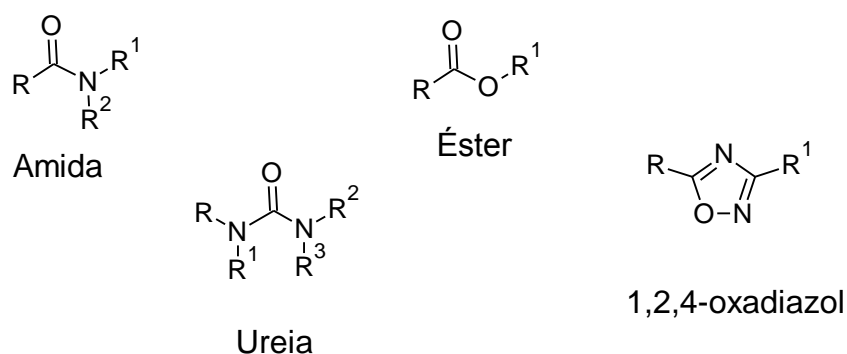
Fonte: (Adaptado de CUNHA, NOGUEIRA e AGUIAR, 2018).

#### 3.1 1,2,4-OXADIAZOL

Os 1,2,4-oxadiazóis integram um grupo de heterociclos aromáticos hidrofílicos (CHALYK et al., 2018), sintetizados pela primeira vez em 1884 (CUNHA, NOGUEIRA e AGUIAR, 2018). São empregados na indústria de materiais, agrícolas e medicinais (SAUER et al., 2019). No ramo medicinal esses compostos apresentam uma variedade de aplicações devido a suas propriedades farmacológicas, dentre estas, temos a antitumoral (CHIACCHIO et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2018; KUMAR e UMADEVI, 2018; PERVARAM, et al., 2018); antiviral (KIM et al., 2018; BENMANSOUR et al., 2016); antioxidante (XU et al., 2018; SURESH et al., 2016); antifúngica (MACIEJEWSKA, et al., 2017; NARAYANA, et al., 2016); antibacteriana (CUNHA, NOGUEIRA e AGUIAR, 2018; TARASENKO et al., 2018); antimalárica (FILHO et al., 2016); anti-inflamatória (YATAM et al., 2018) e antiparasitária (PITASSE-SANTOS, SUETH-SANTIAGO e LIMA, 2018; BAYLISS et al., 2017).

São considerados bioisómeros de amida, éster (GOLUSHKO, KHOROSHILOVA e VASILYEV, 2019) e ureia (KANDRE et al., 2013), figura 5. Esta propriedade significa que os compostos como o 1,2,4-oxadiazol tem propriedades físicas-químicas e biológicas semelhantes entre si. Para química medicinal esta propriedade é uma ferramenta muito importante que permite fazer várias modificações em fármacos com determinada atividade biológica já relatada. A substituição pode promover uma melhoria na potência do fármaco e na biodisponibilidade dos novos compostos. Exemplificando, a substituição do grupo amida por um anel oxadiazólico pode promover estabilidade metabólica (BENMANSOUR et al., 2016) e hidrolítica (CHALYK et al., 2018; BENMANSOUR et al., 2016) dos candidatos a fármacos.

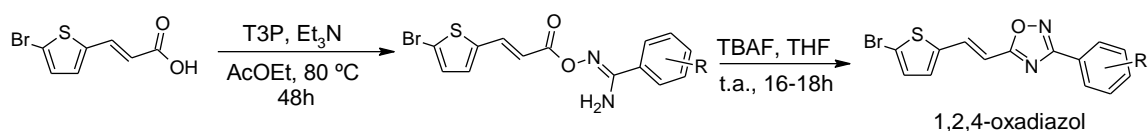
**Figura 5.** Funções gerais dos grupos amida, éster e ureia que apresentam bioisosterismo com 1,2,4-oxadiazol.



Fonte: (Adaptado do GOLUSHKO, KHOROSHILOVA e VASILYEV 2019; KANDRE et al., 2013).

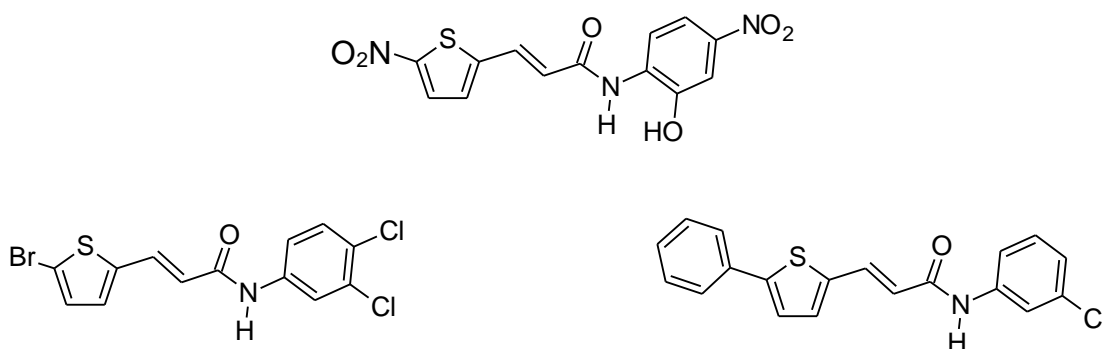
Benmasour e colaboradores sintetizaram análogos dos 1,2,4-oxadiazóis, esquema 2, substituindo a amida do composto antiviral, figura 6. Estes novos compostos apresentaram atividade antiviral para o vírus da dengue do tipo 1-4 (DENV1-4). Na Figura 6 alguns exemplos de antivirais que apresentam grupo amida (BENMANSOUR et al., 2016).

**Esquema 2.** Análogos dos 1,2,4-oxadiazóis a partir do seu bioisótero amida.



Fonte: (Adaptado do BENMASOUR et al., 2016).

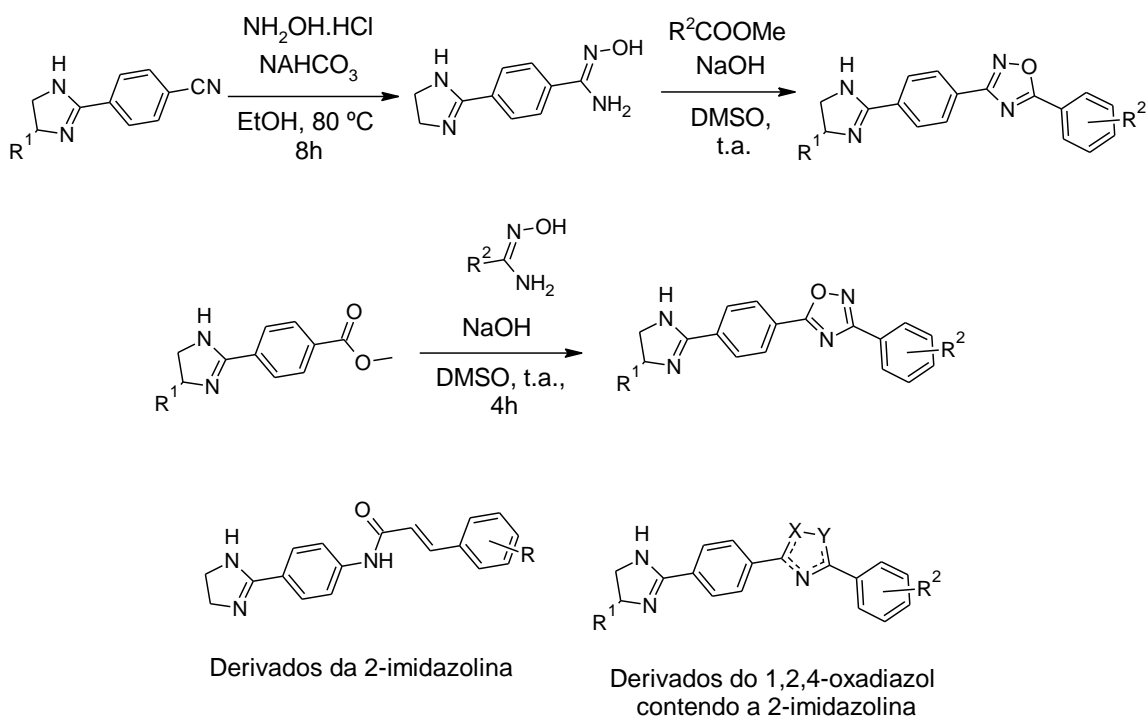
**Figura 6.** Antivirais com grupo amida.



Fonte: (Adaptado do BENMASOUR et al., 2016).

Heynes e colaboradores sintetizaram derivados da 2-imidazolina com uma amida no centro da molécula e os compostos apresentaram inibição de bomba de efluxo, potencializando os efeitos da novobiocina, agente antibacteriano, em cepas de *Escherichia coli*. Contudo as 2-imidazolininas utilizadas isoladamente não apresentaram atividade antibacteriana. Shetnev e colaboradores (2019) sintetizaram análogos da 2-imidazolina com um núcleo 1,2,4-oxadiazólico substituindo o grupo amida, esquema 3. Estes novos compostos apresentaram atividade antibacteriana e antitumoral.

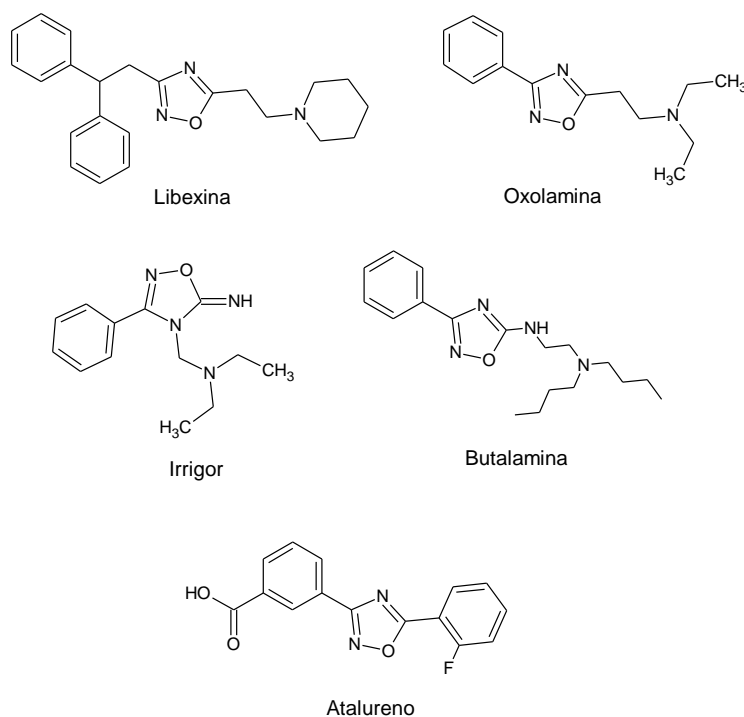
**Esquema 3.** Síntese dos derivados da 2-imidazolina e seu bioisómero 1,2,4-oxadiazólico.



Fonte: (Adaptado de SHETNEV et al., 2019).

Na literatura são citados alguns fármacos apresentando o núcleo 1,2,4-oxadiazólico, como a libexina, que apresenta atividade anti-inflamatória; a oxolamina, um antitussígeno (CAI et al., 2019), Irrigor e butalamina, ambos vasodilatadores, sendo o primeiro também anestésico local; e atalureno usado para tratamento de fibrose, figura 7 (GOLUSHKO, KHOROSHILOVA e VASILYEV, 2019; FREITAS et al., 2012).

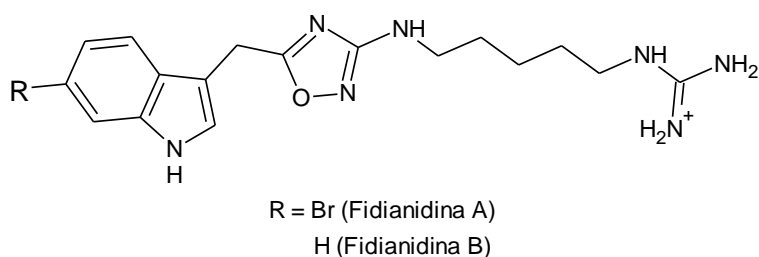
**Figura 7.** Fármacos com o núcleo 1,2,4-oxadiazólico.



Fonte: (Adaptado de CAI et al., 2019; GOLUSHKO, KHOROSHILOVA e VASILYEV, 2019; FREITAS et al., 2012).

Acriticava-se que o 1,2,4-oxadiazol só era obtido por via sintética, contudo foi extraído e isolado de um molusco marinho *Phidiana militaris*, as fidianidinas A e B apresentando este anel nas suas estruturas, figura 8. As fidianidinas apresentaram citotoxicidade bastante relevantes para células tumorais e não tumorais de mamíferos (CAI et al., 2019).

**Figura 8.** Estrutura das fidianidinas A (Br) e B (H) .

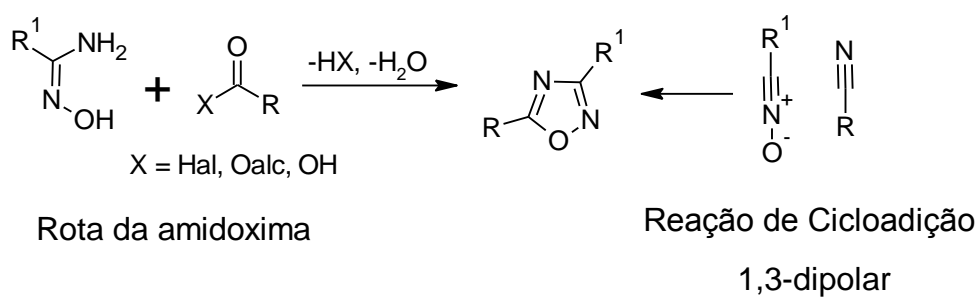


Fonte: (Adaptado de CAI et al., 2019)

## 3.2 METODOLOGIA DE OBTENÇÃO DO 1,2,4-OXADIAZÓIS

A forma de obtenção dos compostos 1,2,4-oxadiazólicos ocorre através da síntese por reações 1,3-dipolar de óxidos de nitrilas e nitrilas ou O-acilação de amidoximas por ácidos carboxílicos e seus derivados, seguido por ciclização e desidratação, também conhecida por rota da amidoxima, esquema 4 (CAI et al., 2019; GOLUSHKO, KHOROSHILOVA e VASILYEV, 2019).

**Esquema 4.** Reações de síntese do 1,2,4-oxadiazol: rota da amidoxima e 1,3-dipolar.



Fonte: (Adaptado de GOLUSHKO et al., 2019).

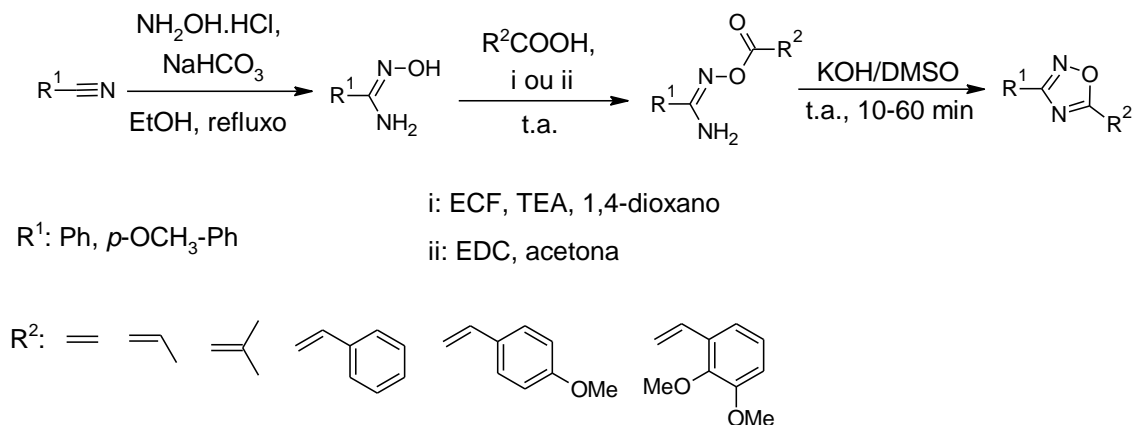
## 3.3 APLICAÇÕES

### 3.3.1 Atividade Antimicrobiana

Tarasenko e colaboradores realizaram a síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol e avaliaram suas atividades antimicrobianas para seguintes linhagens: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Candida albicans* (esquema 5). Os compostos sintetizados apresentaram atividade inibitória contra estas linhagens (TARASENKO et al., 2018).



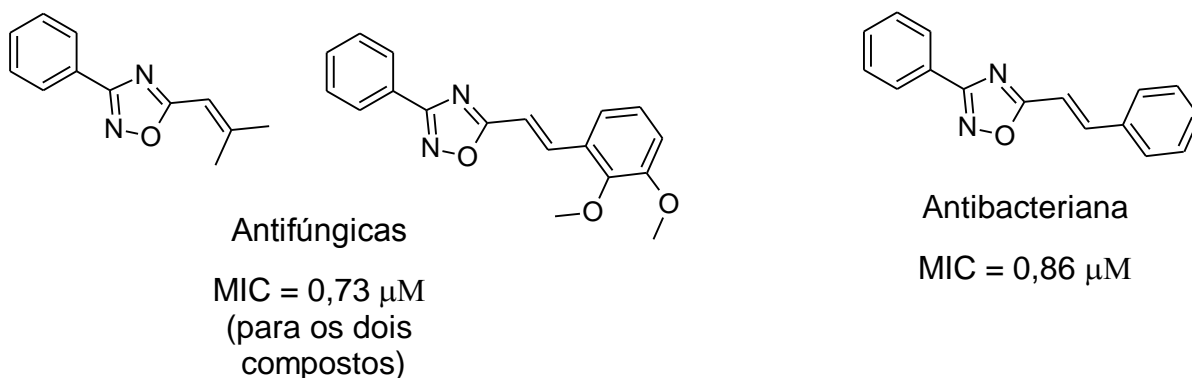
**Esquema 5.** Síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol.



Fonte: (Adaptado de TARASENKO et al., 2018).

Os que apresentaram os melhores resultados estão representados na figura 9 com suas concentrações mínimas inibitórias (MIC) (TARASENKO et al., 2018).

**Figura 9.** Derivados do 1,2,4-oxadiazol com atividades antibacteriana e antifúngicas.

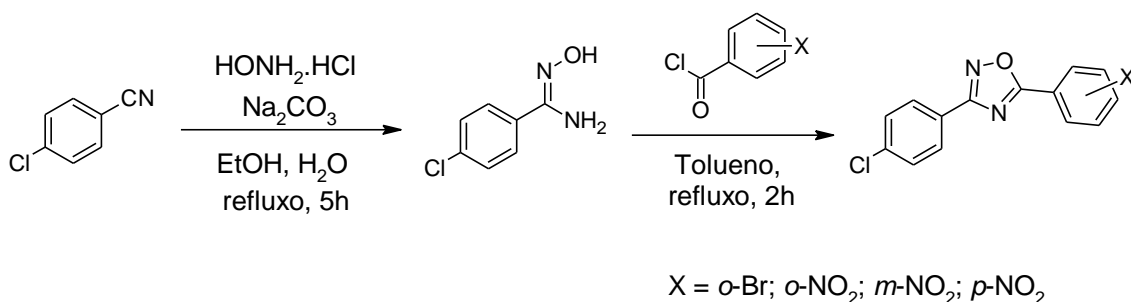


Fonte: (Adaptado de TARASENKO et al., 2018).

Cunha e colaboradores sintetizaram vinte derivados do 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazol e avaliaram a atividade antibacteriana de cada um deles as linhagens *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* e *Enterococcus faecalis*, esquema 6. Sete compostos apresentaram atividade de inibição das supracitadas linhagens. Também observaram a função do substituinte nas posições *orto*, *meta* ou *para* e constataram que o grupo nitro apresentou propriedade antibacteriana. Em

todas elas os compostos que apresentam os seguintes substituintes, *o*-Br e *o*-, *m*- e *p*-NO<sub>2</sub>, no esquema 6, demonstraram os melhores resultados de inibição nas três linhagens citadas anteriormente (CUNHA, NOGUEIRA e AGUIAR, 2018).

**Esquema 6.** Síntese dos derivados do 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazol com atividade antibacteriana.

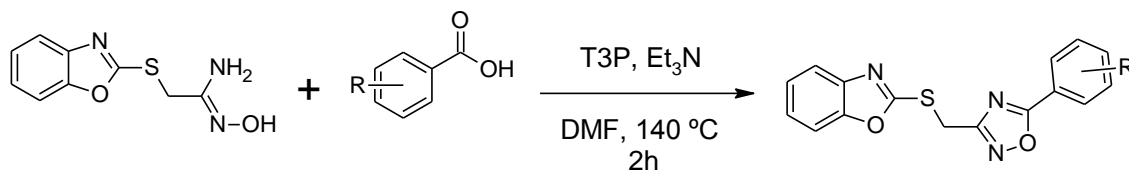


Fonte: (Adaptado de CUNHA, NOGUEIRA e AGUIAR, 2018).

### 3.3.2 Atividade Anti-Inflamatória

Yatam e colaboradores sintetizaram derivados do 1,2,4-oxadiazol ligados ao benzoxazol. No esquema 7 estão listados alguns compostos, e suas atividades anti-inflamatória, de inibição das ciclooxigenases (COX-1 e 2) e antioxidante. Para teste anti-inflamatório foi utilizado o método in vivo analisando edema da pata de rato induzido por carragenina. Os compostos apresentaram propriedade inibitória seletiva para a COX-2, uma enzima que está presente em locais de inflamação, também conhecida como enzima indutiva e ocorre no lugar da lesão, responsável por inflamação da prostaglandina E<sub>2</sub>, câncer, diabetes e disfunção renal (YATAM et al., 2018).

**Esquema 7.** Síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol com a benzoxazol.

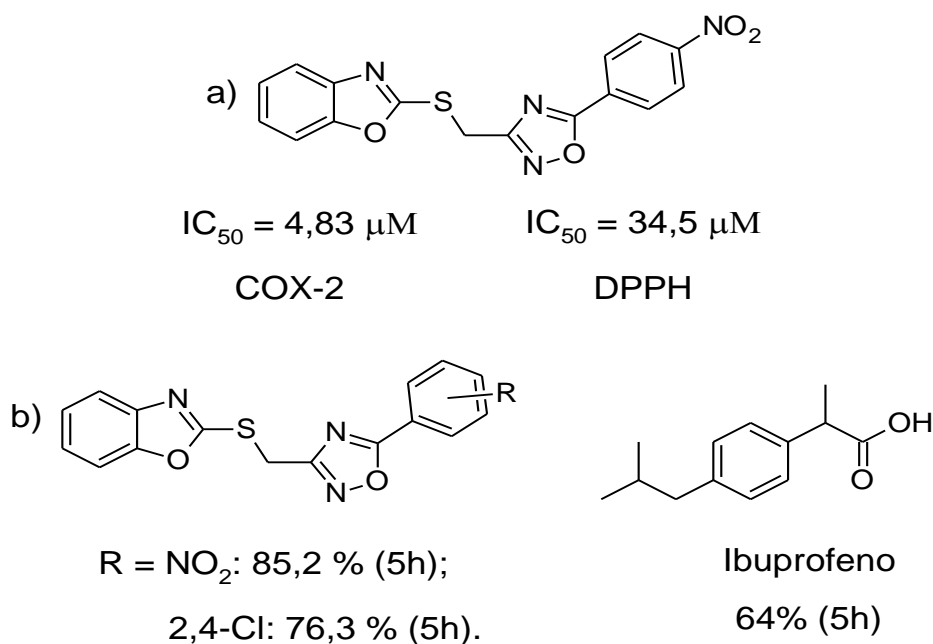


R = *o*-F; *m*-Cl; *p*-F; *o*-Cl; *p*-Cl; 2,4-F; *p*-NO<sub>2</sub>; *p*-CF<sub>3</sub>; *p*-CH<sub>3</sub>; 2,4-Cl.

Fonte: (Adaptado de YATAM et al., 2018).

A figura 10 mostra a concentração inibitória média (IC<sub>50</sub>) do composto que apresentou o melhor resultado para inibição da COX-2 e ação antioxidante pelo método de 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH). O controle negativo usado para atividade anti-inflamatória foi ibuprofeno e dois dos compostos, figura 10, mostraram uma porcentagem maior de inibição que o controle (YATAM et al., 2018).

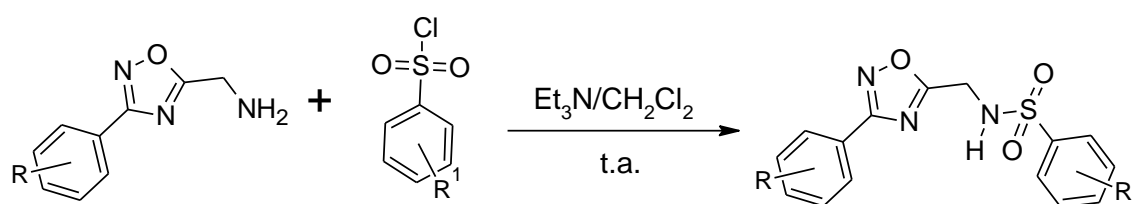
**Figura 10.** a) O 1,2,4-oxadiazol com grupo benzoxazol com o IC<sub>50</sub> para COX-2 e DPPH. b) Porcentagem de inibição da inflamação dos compostos e o controle, ibuprofeno.



Fonte: (Adaptado de YATAM et al., 2018).

Bhargavi e colaboradores sintetizaram novos 1,2,4-oxadiazóis apresentando o grupo sulfonamidas, esquema 8, e avaliaram suas atividades anti-inflamatória e analgésica. As sulfonamidas foram utilizadas com outros heterociclos e apresentam uma variedade de atividades biológicas como antibacteriana, antitumoral, anti-inflamatória e analgésica (BHARGAVI et al., 2018).

**Esquema 8.** Síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol contendo o grupo sulfonamida.



R = *p*-F e R<sup>1</sup> = H; *p*-CH<sub>3</sub>; *p*-Cl; *p*-OCH<sub>3</sub>.

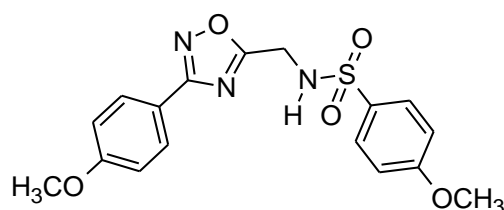
R = *p*-CH<sub>3</sub> e R<sup>1</sup> = H; *p*-CH<sub>3</sub>; *p*-Cl; *p*-OCH<sub>3</sub>

R = *p*-OCH<sub>3</sub> e R<sup>1</sup> = H; *p*-CH<sub>3</sub>; *p*-Cl; *p*-OCH<sub>3</sub>

Fonte: (Adaptado de BHARGAVI et al., 2018).

Os resultados obtidos para os compostos mostraram que os substituintes doadores de elétrons foram os mais ativos (OCH<sub>3</sub> e CH<sub>3</sub>). Este resultado foi demonstrado pelo composto que apresentou o melhor resultado, figura 11 (BHARGAVI et al., 2018).

**Figura 11.** O mais ativo dentre os compostos do tipo oxadiazólicos-sulfonamida.

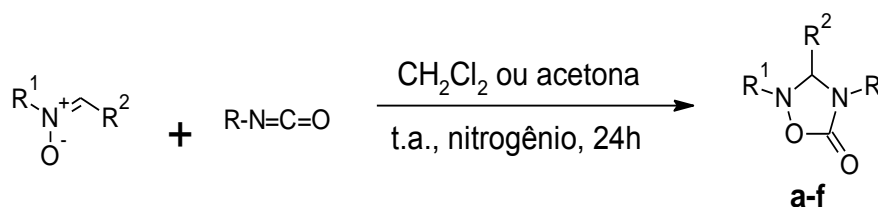


Fonte: (Adaptado de BHARGAVI et al., 2018).

### 3.3.3 Atividade Antitumoral

Chiacchio e colaboradores realizaram a síntese da série de 1,2,4-oxadiazol-5-onas-2,3,4-triaril substituídas, esquema 9, considerados análogos da tamoxifeno (TAM), um antitumoral. A linhagem tumoral utilizada foi o câncer de mama humano (MCF-7) e o controle, tamoxifeno. Os compostos **d-f** apresentaram um grau significativo de inibição, sendo que o mais ativo foi o composto **d**. Em comparação ao controle negativo, tamoxifeno, não foram tão potentes quanto, mas são agentes antitumorais promissores, figura 12 (CHIACCHIO et al., 2019).

**Esquema 9.** Síntese da série do 1,2,4-oxadiazol-5-onas-2,3,4-triaril substituídas.



**a:** R = *p*-NO<sub>2</sub>-Ph; R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Ph

**b:** R = *p*-NO<sub>2</sub>-Ph; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Ph

**c:** R = *p*-Cl-Ph; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Ph

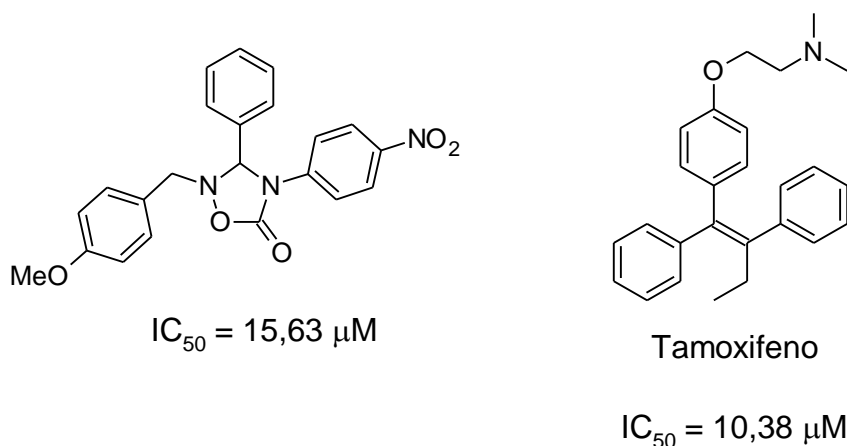
**d:** R = *p*-NO<sub>2</sub>-Ph; R<sup>1</sup> = *p*-MeO-Ph-CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = Ph

**e:** R = *p*-Cl-Ph; R<sup>1</sup> = *p*-MeO-Ph-CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = Ph

**f:** R = *p*-CF<sub>3</sub>-Ph; R<sup>1</sup> = *p*-MeO-Ph-CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = Ph

Fonte: (Adaptado de CHIACCHIO et al., 2019).

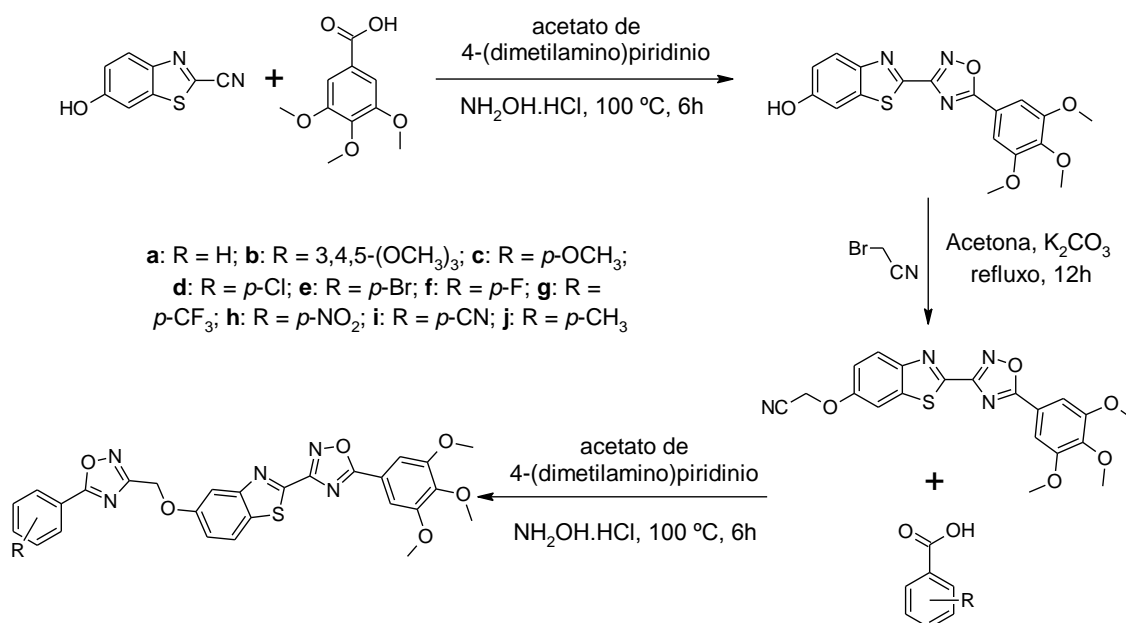
**Figura 12.** Derivado mais ativo para linhagem MCF-7.



Fonte: (Adaptado de CHIACCHIO et al., 2019).

Kumar e Umadevi sintetizaram uma série de derivados do 1,2,4-oxadiazol contendo benzotiazol, esquema 10. A presença do grupamento benzotiazólico resulta em uma gama de atividades biológicas, tais como: antitumoral, antimicrobiana, analgésica, dentre outras. A figura 13 mostra um medicamento antitumoral, em teste, com o câncer de pulmão (A549) (KUMAR e UMADEVI, 2018).

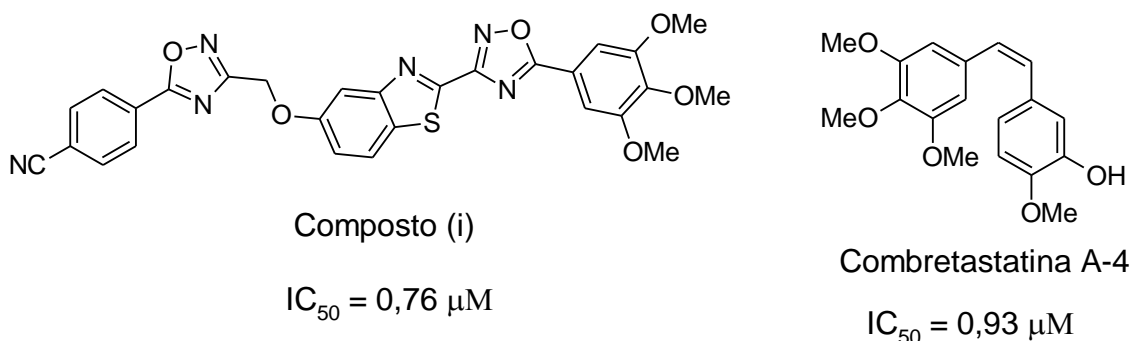
**Esquema 10.** Síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol com benzotiazol.



Fonte: (Adaptado de KUMAR e UMADEVI, 2018).

Os compostos sintetizados foram avaliados para seguintes linhagens tumorais, câncer de pulmão (A549), carcinoma (MCF-7), melanoma (A375) e cancro do cólon (HT-29) e o controle negativo foi a combretastatina-A4, o medicamento padrão. O teste foi em MTT, todos os compostos apresentaram atividade significativa contra as células tumorais, sendo que o composto (i) demonstrou atividade mais potente que a combretastatina-A4 para a linhagem HT-29, figura 13. Também descreveram a importância do substituinte na estrutura. Por exemplo, o substituinte cianeto (CN) mostrou um IC<sub>50</sub> = 1,89 µM para A549, utilizando o substituinte cloro (Cl) teve um aumento na inibição com IC<sub>50</sub> = 1,2 µM para A549 (KUMAR e UMADEVI, 2018).

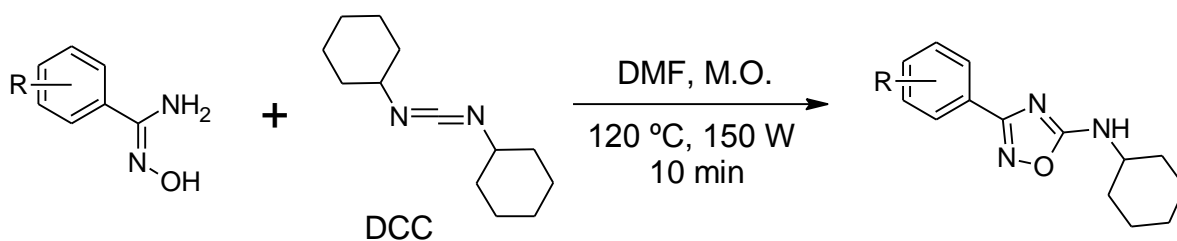
**Figura 13.** Derivado do 1,2,4-oxadiazol com  $IC_{50}$  menor que o controle negativo combretastatina-A4.



Fonte: (Adaptado de KUMAR et al., 2018).

Recentemente nosso grupo de pesquisa, Oliveira e colaboradores, publicaram uma série de 1,2,4-oxadiazóis (**a-i**) com potencial antitumoral, Esquema 11. Avalia-se a atividade antineoplásica para três linhagens de células tumorais, carcinoma do cólon humano (HCT-116), próstata humana (PC-3) e glioblastoma humano (SNB-19), utilizando o ensaio em MTT (OLIVEIRA et al., 2018).

**Esquema 11.** Síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol.



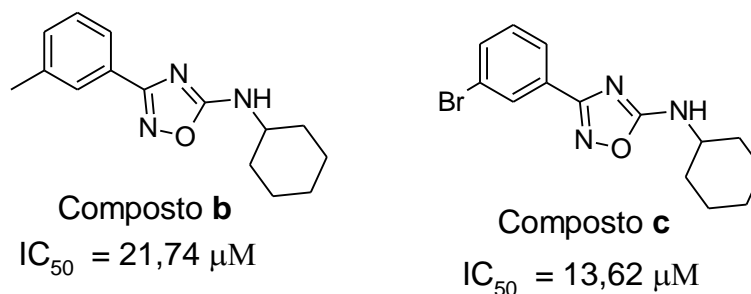
**a:** R = H; **b:** R = *m*-CH<sub>3</sub>; **c:** R = *m*-Br; **d:** R = *p*-CH<sub>3</sub>; **e:** R = *p*-OCH<sub>3</sub>;  
**f:** R = *p*-CF<sub>3</sub>; **g:** R = *m*-Br; **h:** R = *p*-Cl; **i:** R = *p*-F.

Fonte: (Adaptado de OLIVEIRA et al., 2018).

Os compostos **b** e **c** demonstraram serem promissores por inibir células da linhagem de HCT-116 em 96,3 % e 68 %, respectivamente. Sendo que a concentração inibitória média ( $IC_{50}$ ) foi mais efetiva para células contendo PC-3 e SNB-19, como demonstrado, respectivamente, para o composto **b**, com  $IC_{50}$

= 21,74  $\mu\text{M}$  e o composto **c** com  $\text{IC}_{50} = 13,62 \mu\text{M}$ , figura 14 (OLIVEIRA et al., 2018).

**Figura 14.** Os compostos **b** e **c** com os melhores resultados de  $\text{IC}_{50}$  contra células tumorais PC-3 e SNB-19, respectivamente.



Fonte: (Adaptado de OLIVEIRA et al., 2018).

Como foi descrito no presente trabalho, acrescentar novos grupos ao anel 1,2,4-oxadiazólico pode acarretar em novas ou potencializadas propriedades biológicas (KALITA et al., 2017). Como demonstrou os trabalhos de Yatam e colaboradores (2018), que atribuíram ao anel oxadiazólico a benzoxazol e Bhargavi e colaboradores (2018) adicionaram as sulfonamidas, ambos os grupos moleculares recém-acrescidos contribuíram para melhoria da atividade biológica dos derivados do 1,2,4-oxadiazol. Em ambos os trabalhos foram obtidos compostos bioativos com várias aplicações biológicas. Neste trabalho adicionamos um novo grupo ao 1,2,4-oxadiazol, o adamantano.

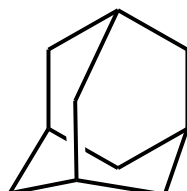
#### 4. ADAMANTANO

O adamantano, um hidrocarboneto tricíclico pertencente ao grupo dos diamantóides, é a menor unidade desse grupo, figura 15. Apresenta uma estrutura tipo gaiola simétrica com as seguintes propriedades: alta estabilidade térmica, lipossolubilidade, baixa toxicidade (LIU et al., 2019; SOSELIA et al., 2018) e hidrofóbico (SOSONYUK et al., 2019). Estas propriedades fazem com que o adamantano seja usado como um fragmento no desenvolvimento (MINDARAVA et al., 2018), otimização (TZITZOGLAKI et al., 2019),



melhoramento do perfil terapêutico (KALITA et al., 2017), aumento da ação prolongada e redução dos efeitos colaterais negativos do fármaco (SOSELIA et al., 2018).

**Figura 15.** Estrutura do adamantano.



Fonte: (Adaptado de LIU et al., 2019).

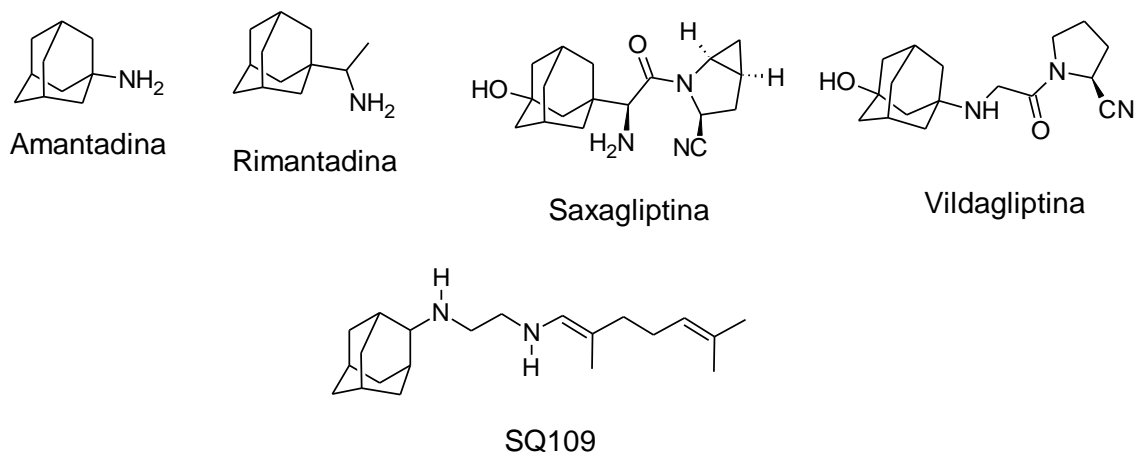
A adição do adamantano aos compostos provoca um aumento da sua lipofilicidade e estabilidade, assim melhorando sua farmacocinética. Estas características ajudam o fármaco na permeabilidade pela membrana celular, facilitando a capacidade de penetração do fármaco na célula (SOSELIA et al., 2018).

Os derivados do adamantano apresentam atividades biológicas dentre elas temos: antivirais (STOCKDALE e WILLIAMS, 2015); antitumorais (SOSONYUK et al., 2019; CHENG et al., 2019); anti-inflamatória (KALITA et al., 2017); antimalárica (TYUMKINA et al., 2018); antifúngica (LIU et al., 2019); e antibacteriana (AL-WAHAIBI et al., 2017).

Na literatura são citados alguns compostos que apresenta o grupo adamantano, como a amantadina e a rimantadina, ambos os fármacos anti-influenza A, são inibidores das proteínas da gripe impedindo a liberação de ácido nucléicos virais infecciosos na célula (SOSELIA et al., 2018); vildagliptina e saxagliptina ambas antidiabéticas; SQ109, um potente bactericida e que apresenta atividades inibitórias contra úlceras e o carcinoma duodenais (AL-WAHAIBI et al., 2017); bromantana e kemantana ambos são psicoestimulantes e ansiolíticos atípicos, restauram as funções dos sistemas nervoso e imunológico; e o midantano (cloridrato de amantadina) utilizado no tratamento de doenças neurodegenerativas, como doença de Parkinson, a doença de

Alzheimer e a esclerose múltipla (SOSELIA et al., 2018), na figura 16 têm uma relação de alguns fármacos.

**Figura 16.** Drogas utilizadas que contém grupo adamantano.



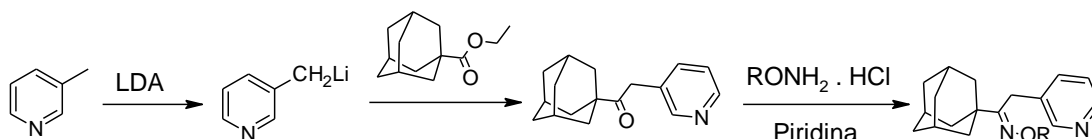
Fonte: (Adaptado de SOSELIA, et al., 2018; AL-WAHAIBI et al., 2017.)

## 4.1 APLICAÇÕES

### 4.1.1 Atividade Antifúngica

Liu e colaboradores sintetizaram uma série de compostos (Esquema 12), baseando na estrutura Pyrifenox, um fungicida, substituindo o 2,4-diclorofenila por uma adamantila, e avaliaram suas atividades antifúngicas para as seguintes linhagens *Botrytis cinerea*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Rhizoctonia solani* e *Colletotrichum orbiculare* (LIU et al., 2019).

**Esquema 12.** Síntese dos derivados do adamantano que apresentaram maior atividade antifúngica.

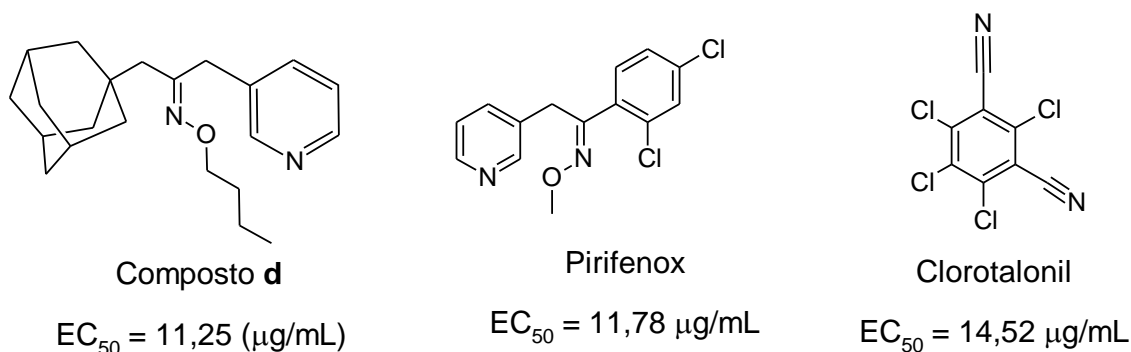


**d:** R = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **f:** R = 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; **g:** R = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>.

Fonte: (Adaptado de LIU et al., 2019.)

Os três compostos, **d,f,g**, apresentaram alta atividade antifúngica contra *Sclerotinia sclerotiorum* e *Rhizoctonia solani*. O composto **d**, figura 17, teve um  $EC_{50}$ , concentração do fármaco que induz metade do efeito máximo, menor que os controles Pirifenoxy e clorotalonil para a *Sclerotinia sclerotiorum* (LIU et al., 2019).

**Figura 17.** O composto **d** que apresentou maior atividade do que os controles negativos Pirifenoxy e clorotalonil.

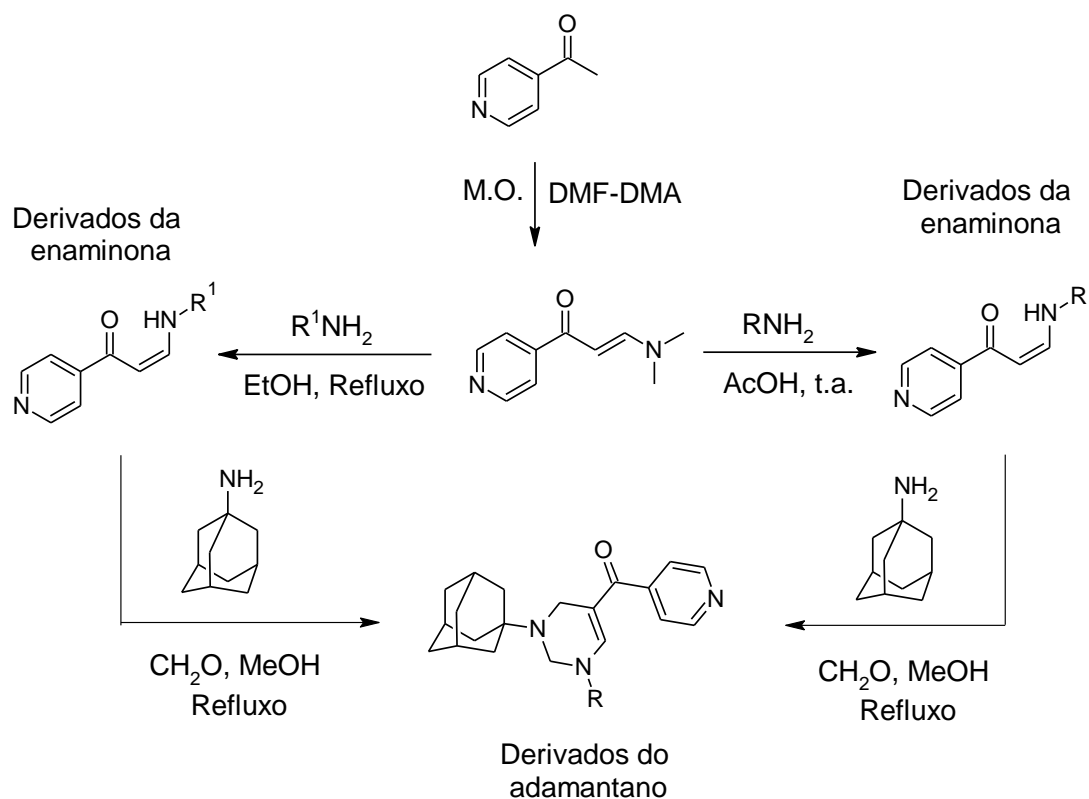


Fonte: (Adaptado de LIU et al., 2019.)

#### 4.1.2 Atividade Anti-inflamatória

Kalita e colaboradores (2017) sintetizaram derivados do adamantano, 5-isonicotinoil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-adamantano, esquema 13. As enaminonas foram precursoras para obtenção dos derivados do adamantano. Os autores supracitados avaliaram a atividade anti-inflamatória de ambos os compostos, as enaminonas e os derivados do adamantano, utilizando como controle o ibuprofeno. O método utilizado foi in vivo analisando o edema na pata do camundongo induzido por adjuvante completo de Freund (FCA).

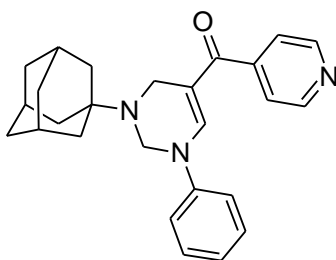
**Esquema 13.** Síntese dos derivados dos enaminona e adamantano.



Fonte: (Adaptado de KALITA et al., 2017.)

Os resultados encontrados mostraram maiores potência de inibição para os derivados do adamantano em comparação com as enaminonas, sendo que alguns deles apresentaram inibição equivalente ao ibuprofeno, por exemplo, o que apresenta o substituinte fenila, figura 18 (KALITA et al., 2017).

**Figura 18.** Derivado do adamantano que apresentou maior poder de inibição frente ao ibuprofeno.

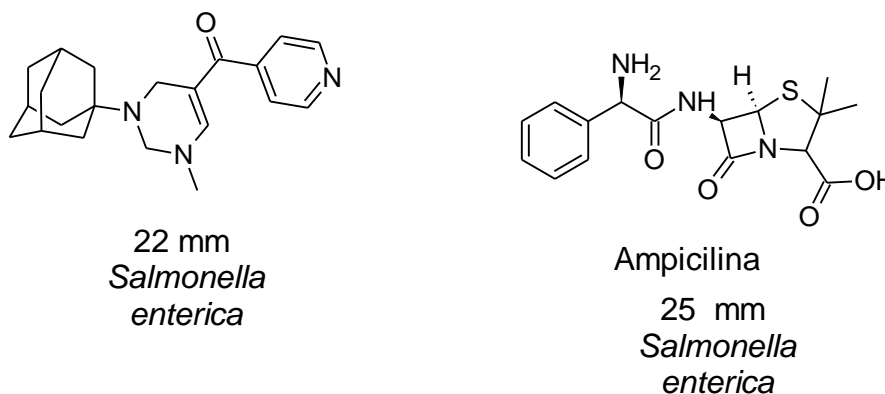


Fonte: (Adaptado de KALITA et al., 2017).

### 4.1.3 Atividade Antibacteriana

Kalita e colaboradores avaliaram a atividade antibacteriana para as seguintes linhagens *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. As enaminonas não apresentaram nenhuma inibição, entretanto os derivados do adamantano apresentaram atividade de inibição. Utilizaram o teste de sensibilidade antimicrobiana por disco-difusão, TSA-disco-difusão e o controle, o antibiótico ampicilina. Os resultados não foram significativamente maiores que aqueles provocados pelo controle como na figura 19 mostra. Contudo demonstraram que as inibições provocadas pelo derivado do adamantano na linhagem *salmonella*, o que apresenta o substituinte CH<sub>3</sub>, mostrou uma zona de inibição de 22 mm e a ampicilina apresentou 25 mm sendo uma zona de inibição próxima do controle (KALITA et al., 2017).

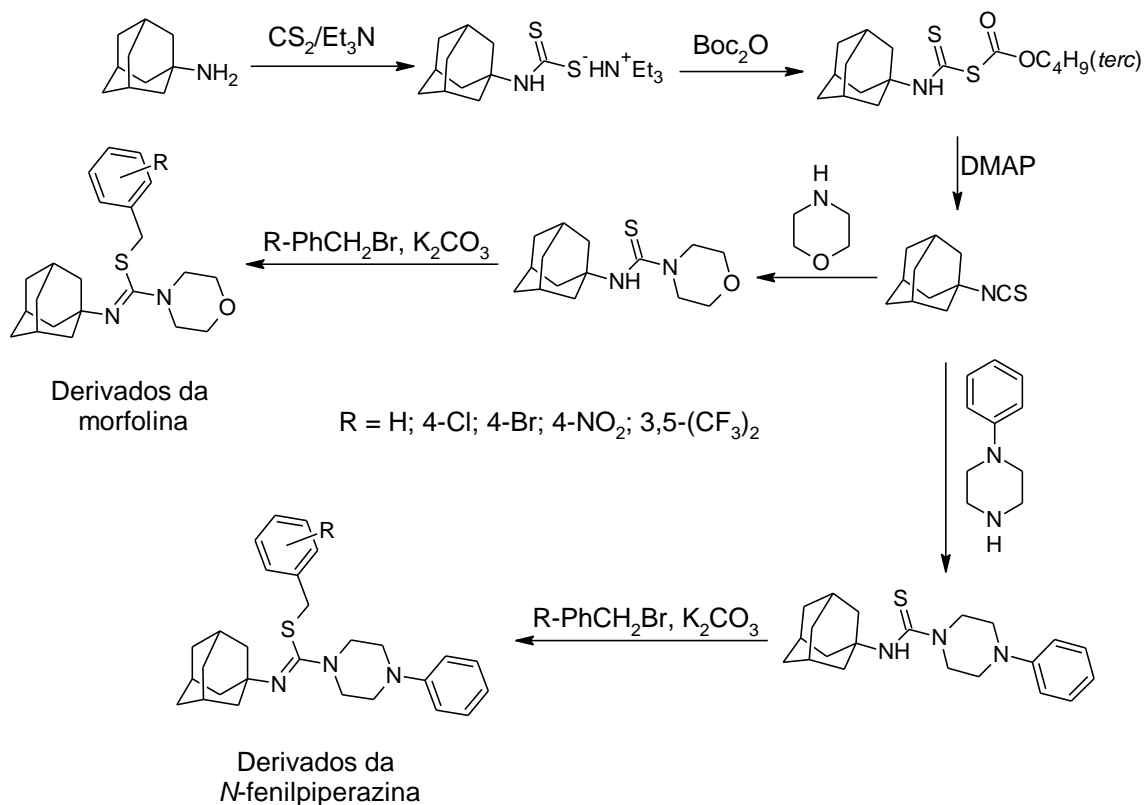
**Figura 19.** Derivado do adamantano com propriedade antibacteriana.



Fonte: (Adaptado de KALITA et al., 2017).

Al-Wahaibi e colaboradores (2017) sintetizaram duas séries de compostos contendo adamantano, derivados da morfolina e *N*-fenilpiperazina, esquema 14. Os autores avaliaram as atividades antibacterianas de ambos derivados para as seguintes linhagens *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* (bactéria Gram-positiva), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (bactéria Gram-negativa), sendo que os controles utilizados foram dois antibióticos: o sulfato de gentamicina e tri-hidrato de ampicilina (AL-WAHAIBI et al., 2017).

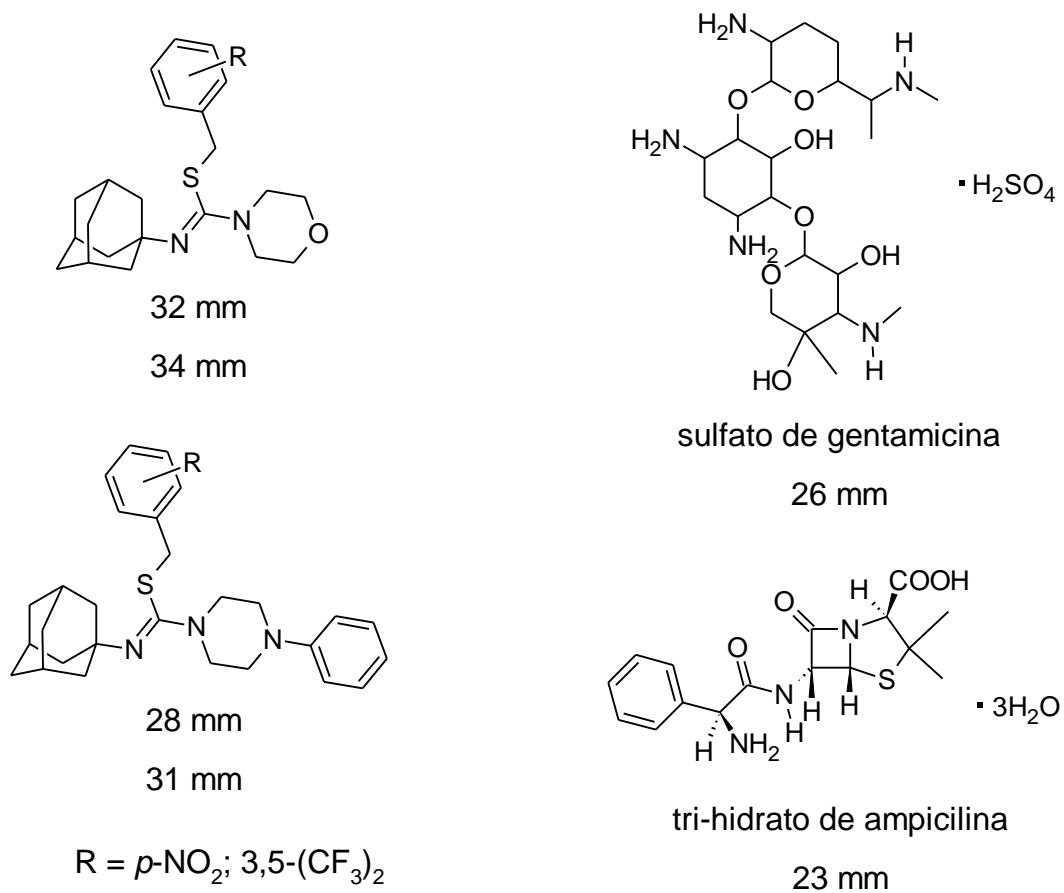
**Esquema 14.** Síntese dos derivados da morfolina e *N*-fenilpiperazina contendo o grupo adamantano.



Fonte: (Adaptado de AL-WAHAIBI et al., 2017).

Os derivados da morfolina apresentaram melhores resultados de inibição do que os derivados da *N*-fenilpiperazina. Entretanto alguns dos compostos de ambos os grupos apresentaram maior poder de inibição em mm do que os controles utilizados para algumas linhagens. Por exemplo, para *Bacillus subtilis*, o sulfato de gentamicina apresenta uma zona de inibição de 26 mm e o tri-hidrato de ampicilina 23 mm; os compostos sintetizados apresentaram 32 e 34 mm para os derivados da morfolina, 28 e 31 mm para os *N*-fenilpiperazina os substituintes que apresentaram os melhores resultados foram os NO<sub>2</sub> e CF<sub>3</sub>, respectivamente, figura 20 (AL-WAHAIBI et al., 2017).

**Figura 20.** Zona de inibição dos derivados da morfolina, *N*-fenilpiperazina e os controles para a linhagem *Bacillus subtilis*.



Fonte: (Adaptado de AL-WAHAIBI et al., 2017).

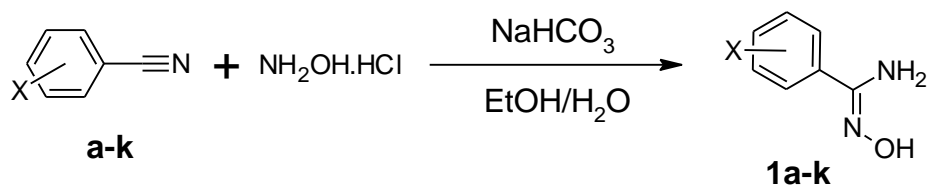
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Uma parte desses resultados pode ser encontrada no trabalho de dissertação (AGUIAR, 2016). Na dissertação temos a síntese dos intermediários (**a**, **c-e**, **g**, **h**) e dos 1,2,4-oxadiazóis (**b-e**, **h**). Neste trabalho aumentamos a quantidade de compostos sintetizados, melhoramos os rendimentos, realizamos atividades biológicas e teste de calor de reação dos intermediários dos compostos sintetizados no trabalho de dissertação.

### 5.1 SÍNTESE DAS ARILAMIDOXIMAS

Antes de realizarmos a síntese dos intermediários O-acilamidoximas e 1,2,4-oxadiazóis, preparamos as arilamidoximas (BARROS et al., 2011) (esquema 15).

**Esquema 15.** Síntese das arilamidoximas.



X: **a** = ph, **b** = *m*-CH<sub>3</sub>, **c** = *p*-CH<sub>3</sub>, **d** = *p*-OCH<sub>3</sub>, **e** = *p*-CF<sub>3</sub>, **f** = *p*-F,  
**g** = *p*-Cl, **h** = *m*-Br, **i** = *p*-Br, **j** = *m*-NO<sub>2</sub>, **k** = *p*-NO<sub>2</sub>.

Fonte: (Adaptado de BARROS et al., 2011).

### 5.2 SÍNTESE DAS O-ACILAMIDOXIMAS

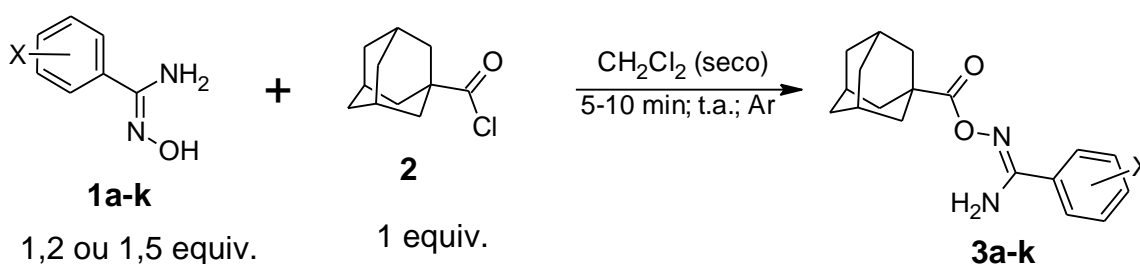
Com a obtenção das arilamidoximas realizamos a síntese das O-acilamidoximas (**3a-k**), esquema 16.

Os compostos obtidos são sólidos e na maioria de coloração branca. Os compostos que apresentam o substituinte nitro (NO<sub>2</sub>) exibiram coloração amarela. Os rendimentos variaram de **50 a 80 %**.



Com intuito de melhorar os rendimentos dos compostos (*O*-acilamidoximas) adicionou-se uma proporção maior das arilamidoximas, ou seja, passou de 1,2 equiv. para 1,5 equiv. O resultado foi um aumento no rendimento da maioria das *O*-acilamidoximas obtidas, com exceção daquelas cujos substituintes foram NO<sub>2</sub> e Cl que diminuíram. Os rendimentos variaram de **32 a 85 %**. A tabela 1 demonstra os rendimentos de ambas as equivalências utilizadas.

**Esquema 16.** Síntese das *O*-acilamidoximas (**3a-k**).

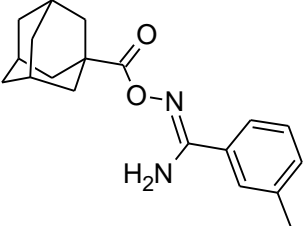
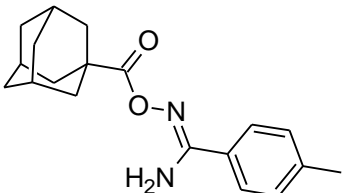
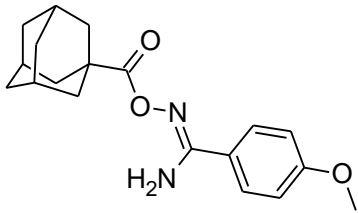
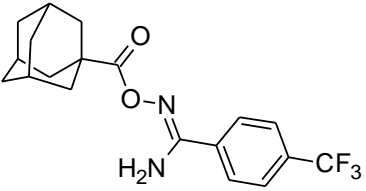
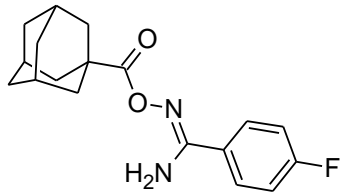


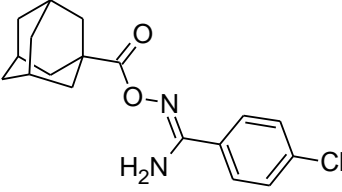
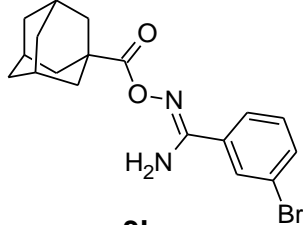
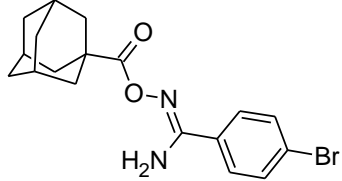
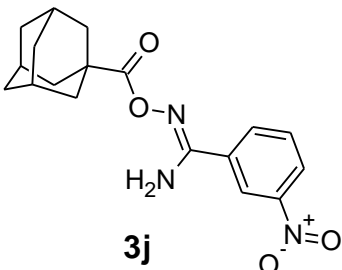
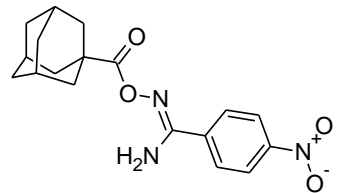
X: **a** = H, **b** = *m*-CH<sub>3</sub>, **c** = *p*-CH<sub>3</sub>, **d** = *p*-OCH<sub>3</sub>, **e** = *p*-CF<sub>3</sub>, **f** = *p*-F,  
**g** = *p*-Cl, **h** = *m*-Br, **i** = *p*-Br, **j** = *m*-NO<sub>2</sub>, **k** = *p*-NO<sub>2</sub>.

Fonte: Autor.

**Tabela 1.** Rendimentos das *O*-acilamidoximas (**3a-k**).

O-acilamidoximas	Rendimentos (%)	
	1,2 eq.	1,5 eq. (continua)
 <b>3a</b>	56	69

O-acilamidoximas	Rendimentos (%) 1,2 eq	Rendimentos (%) 1,5 eq. (Continua)
 <b>3b</b>	56	85
 <b>3c</b>	60	82
 <b>3d</b>	55	75
 <b>3e</b>	80	-
 <b>3f</b>	50	63

O-acilamidoximas	Rendimentos (%) 1,2 eq	Rendimentos (%) 1,5 eq. (Conclusão)
 <b>3g</b>	69	47
 <b>3h</b>	67	80
 <b>3i</b>	70	81
 <b>3j</b>	55	32
 <b>3k</b>	57	36

(-) Não realizado, devido ao rendimento alto para 1,2 equiv.

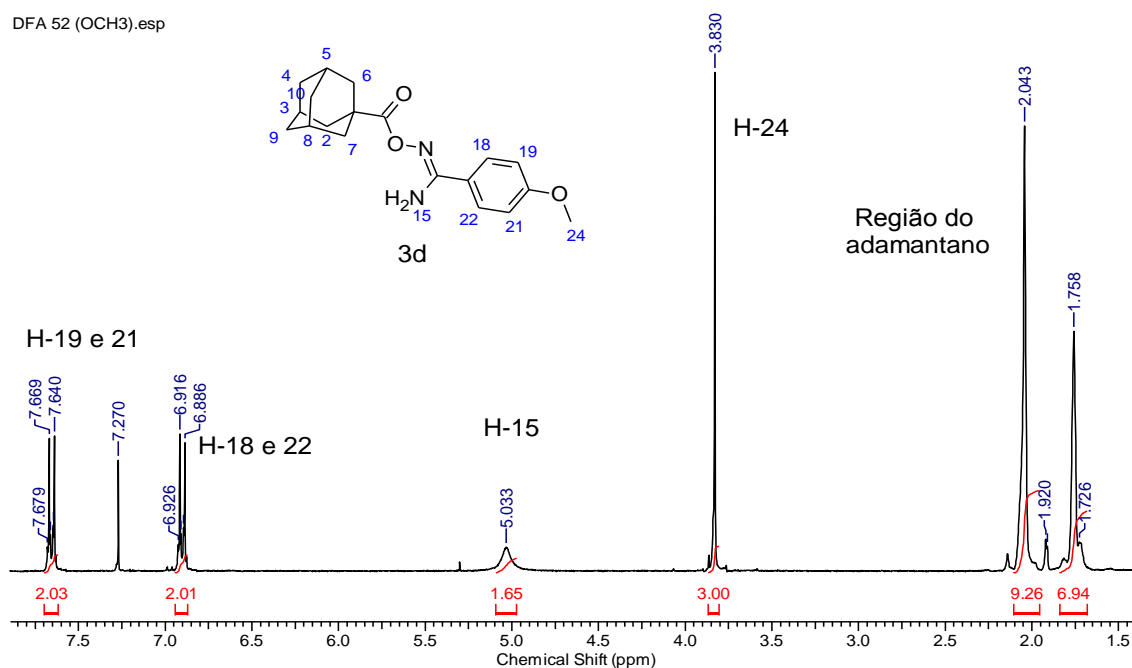
Fonte: Autor.

### 5.3 CARACTERIZAÇÃO DAS O-ACILAMIDOXIMAS

Para caracterização das O-acilamidoximas foram feitas análises de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ), massa de alta resolução e análise elementar. Teste de calor de reação foram realizados para determinar a energia necessária para ciclização e formação dos 1,2,4-oxadiazóis.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3d** (Figura 21), foi encontrado os seguintes sinais, na região mais blindada do espectro em 1,75 e 2,14 ppm dois simpletos de integração para quinze hidrogênios, esse sinal é característico para região do adamantano. Em 3,83 ppm um simpleto para o grupo metóxi (H-24). Em seguida um simpleto largo em 5,03 ppm, este sinal é característico dos hidrogênios da amina (H-15). Na região mais desblindada do espectro há dois sinais para representar quatro hidrogênios. Isso ocorre pela presença de uma simetria no anel aromático, característico de sistema “para”. Sendo assim, em 6,88 ppm temos os H-18 e 22 como duplete de  $J = 8,7$  Hz e em 7,64 ppm os H-19 e 21 como duplete de  $J = 9$  Hz de integração para dois hidrogênios.

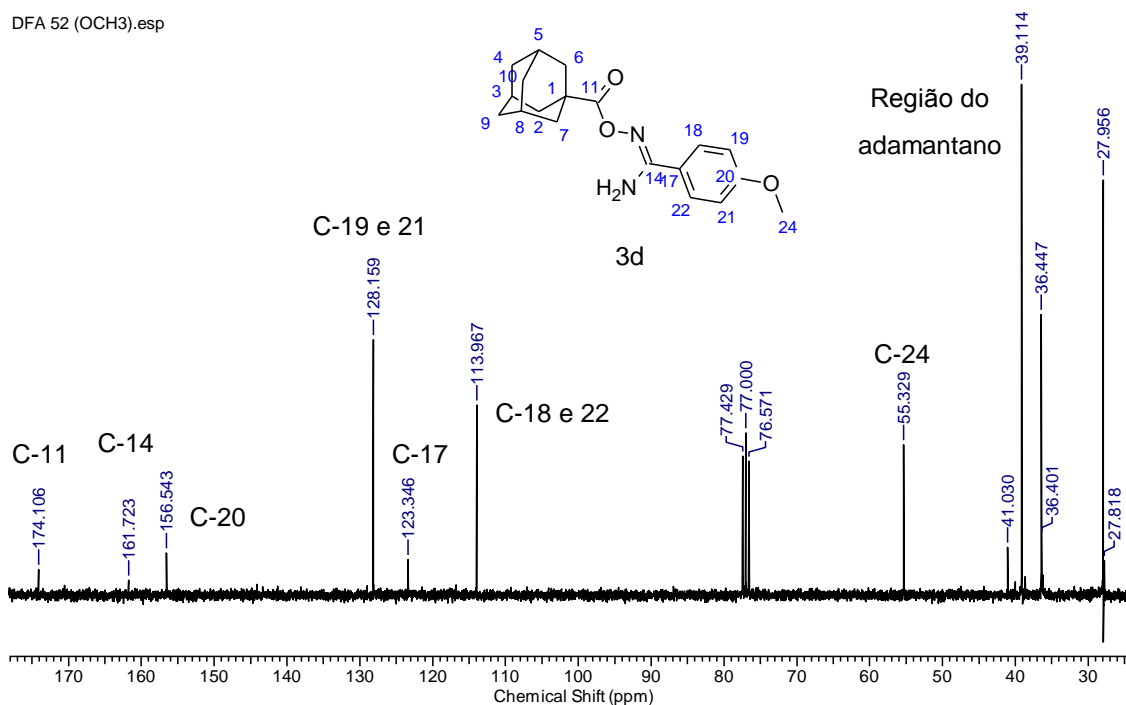
**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3d**.



Fonte: Autor.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3d**, figura 22, na região mais blindada em 27,8 – 41,0 ppm, aparecem os carbonos do grupo adamantano. Em 55,3 ppm o sinal para o C-24 do grupo metóxi. Em 113,9 -156,5 ppm temos quatro sinais, sendo que dois sinais, 113,9 e 128,1 ppm, são referente a quatros carbonos do aromático (C-18, 19, 21, 22). Ressaltando que um dos carbonos do anel aromático aparece mais deslocado no espectro com relação aos outros carbonos. Deve-se tal comportamento, por estar diretamente ligado ao oxigênio carboxílico (da carboxila), culminando na distorção de sua nuvem eletrônica proporcionando maior desblindagem. Os carbonos mais deslocados são do C-14 em 161,7 ppm e do C-11, a carbonila (C=O) em 174,1 ppm.

**Figura 22.** Espectro de RMN do  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3d**.



Fonte: Autor.

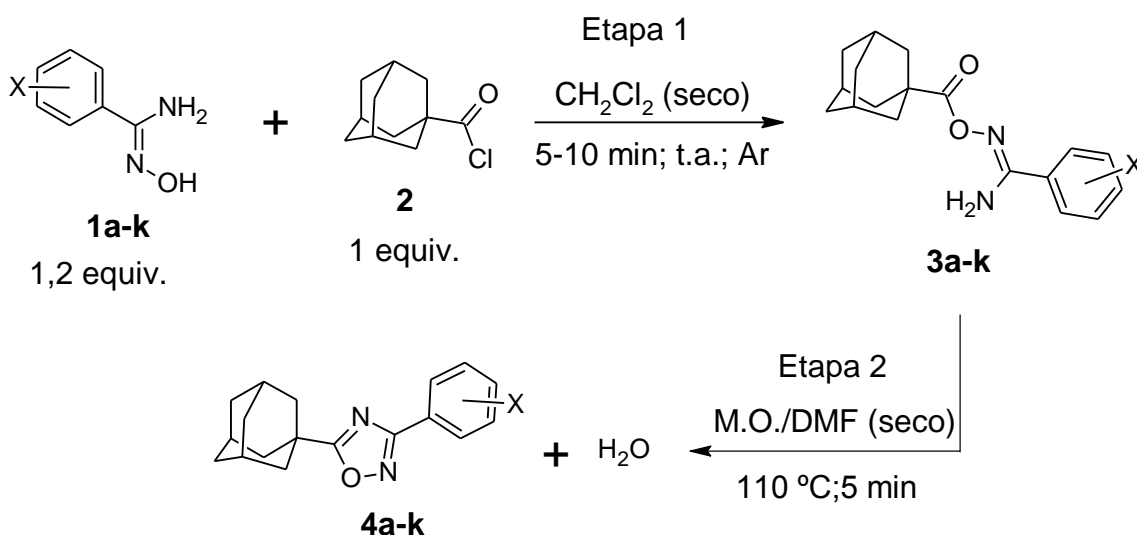
## 5.4 SÍNTESE DO 1,2,4-OXADIAZOL

Para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis utilizamos o método A como o método principal, onde temos uma reação “one-pot” de duas etapas. Contudo testamos mais quatro métodos (B, C, D e E) para síntese dos 1,2,4-oxadiazóis.

### 5.4.1 Método A

Inicialmente realizamos a síntese das O-acilamidoximas (**3a-k**) com a mesma metodologia do esquema 16. Com a visualização da formação das O-acilamidoximas por cromatografia de camada delgada (CCD), foi realizada a etapa 2 (esquema 17). Foram obtidos os derivados do 1,2,4-oxadiazóis com rendimentos que variaram de 40 a **87** %. Os compostos são sólidos, com a exceção do **4c** que é um óleo. Na maioria os compostos apresentam coloração branca, com exceção dos substituintes NO<sub>2</sub> cujas moléculas exibiram coloração amarelada. A tabela 2 mostra os rendimentos dos compostos obtidos e pontos de fusão.

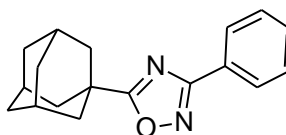
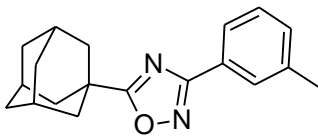
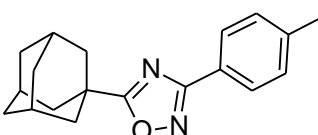
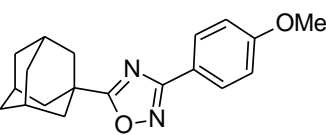
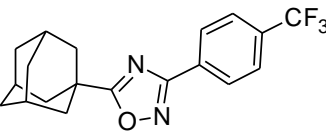
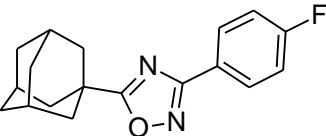
**Esquema 17.** Síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazol (**4a-k**).

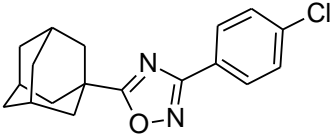
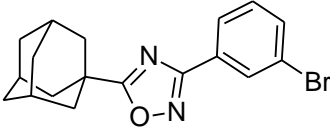
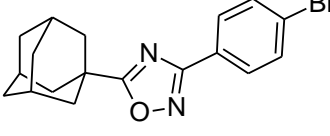
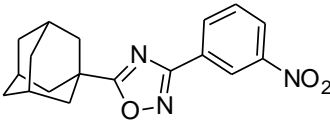
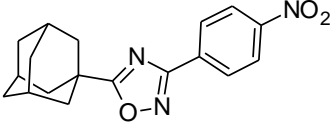


X: **a** = H, **b** = *m*-CH<sub>3</sub>, **c** = *p*-CH<sub>3</sub>, **d** = *p*-OCH<sub>3</sub>, **e** = *p*-CF<sub>3</sub>, **f** = *p*-F, **g** = *p*-Cl, **h** = *m*-Br, **i** = *p*-Br, **j** = *m*-NO<sub>2</sub>, **k** = *p*-NO<sub>2</sub>.

Fonte: Autor.

**Tabela 2.** Rendimentos e pontos de fusão dos 1,2,4-oxadiazóis (**4a-k**).

1,2,4-oxadiazóis	Rendimentos (%)	Ponto de fusão (°C)
 <b>4a</b>	40	66-69
 <b>4b</b>	56	81-83
 <b>4c</b>	84	*
 <b>4d</b>	64	86-89
 <b>4e</b>	74	79-82
 <b>4f</b>	58	98-100

1,2,4-oxadiazóis	Rendimentos (%)	Ponto de fusão (°C) (Conclusão)
 <b>4g</b>	87	123-126
 <b>4h</b>	61	60-62
 <b>4i</b>	72	90-92
 <b>4j</b>	59	145-147
 <b>4k</b>	52	210-112

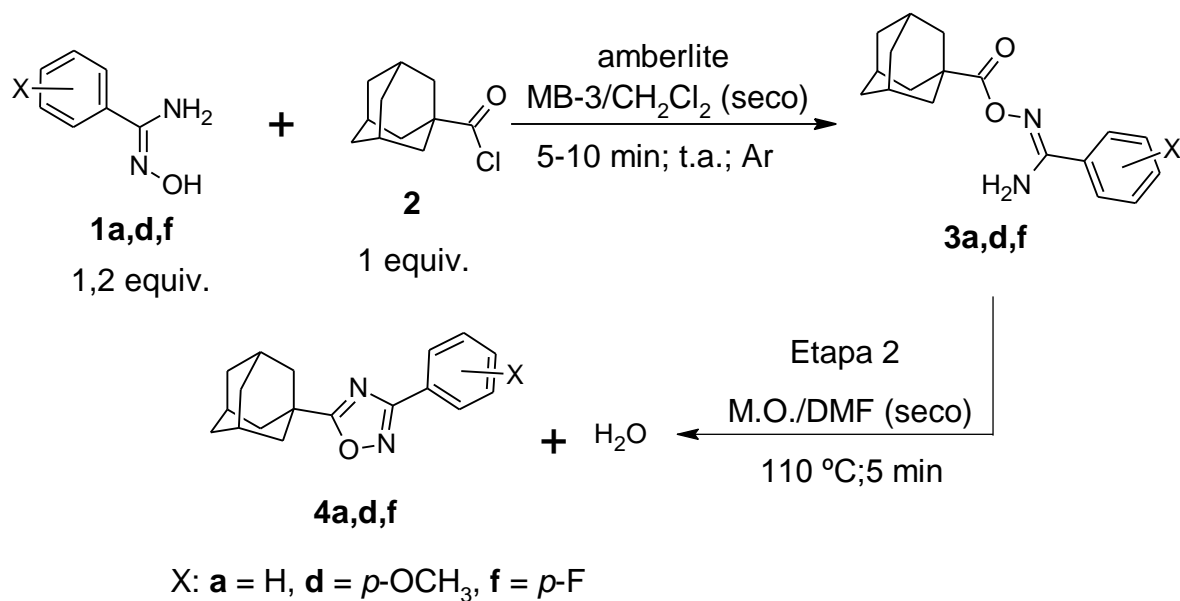
\* um óleo.

Fonte: Autor.

#### 5.4.2 Método B

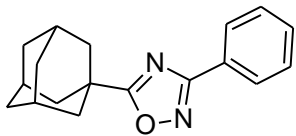
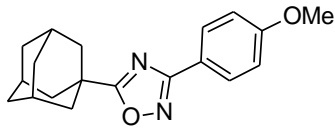
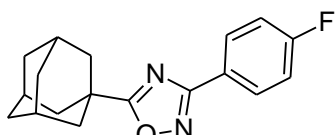
Consistiu em realizar o mesmo procedimento do método A, sendo que na primeira etapa utilizamos a resina Amberlite MB-3, um agente anfótero como base (esquema 18). Foram obtidos os compostos **4a,d,f**, sólidos brancos cujos rendimentos variaram de **28-60 %**, tabela 3.



**Esquema 18.** Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis (**a**, **d**, **f**) utilizando Amberlite MB-3.

Fonte: Autor.

**Tabela 3.** Rendimentos dos 1,2,4-oxadiazóis pelo método B.

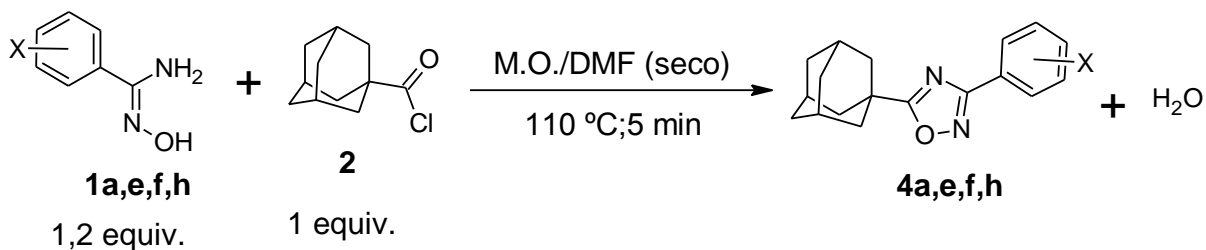
1,2,4-oxadiazóis	Rendimentos (%)
 <b>4a</b>	60
 <b>4d</b>	28
 <b>4f</b>	50

Fonte: Autor.

### 5.4.3 Método C

Neste método tentamos obter em uma única etapa “one-pot” os 1,2,4-oxadiazóis, esquema 19. Foram obtidos os compostos **4a**, **4e**, **4f** e **4h**, sólidos brancos. Os rendimentos variaram de **33** a **70** %, tabela 4.

**Esquema 19.** Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis (**a**, **e**, **f**, **h**) via “one-pot”.

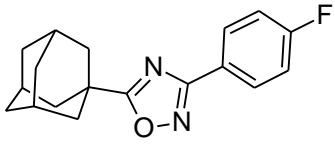
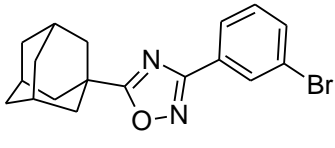


X: **a** = H, **e** = *p*-CF<sub>3</sub>, **f** = *p*-F, **h** = *m*-Br

Fonte: Autor.

**Tabela 4.** Rendimentos dos compostos obtidos pelo método C.

1,2,4-oxadiazóis	Rendimentos (%)
 <b>4a</b>	42
 <b>4e</b>	70

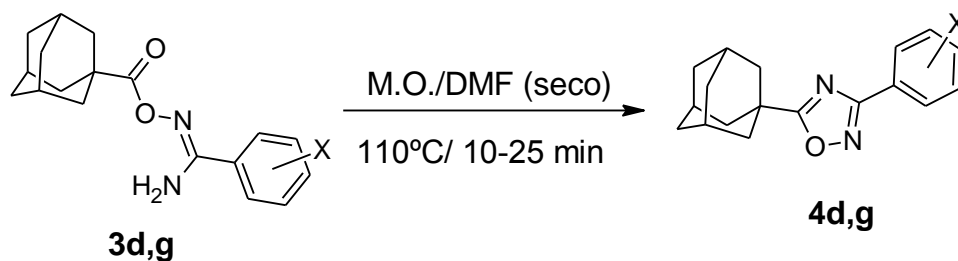
1,2,4-oxadiazóis	Rendimentos (%) (Conclusão)
 <p><b>4f</b></p>	33
 <p><b>4h</b></p>	41

Fonte: Autor.

#### 5.4.4 Método D

Neste método partimos das O-acilamidoximas isoladas para obtenção do 1,2,4-oxadiazol, esquema 20. Foram obtidos os compostos **4d** e **4g**, ambos sólidos brancos, cujo tempo de reação foram de 10 e 25 min, respectivamente. Os rendimentos foram de **98 % (4d)** e **84 % (4g)**.

**Esquema 20.** Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis (**d**, **g**) a partir dos intermediários O-acilamidoximas (**d**, **g**) via micro-ondas.



Fonte: Autor.

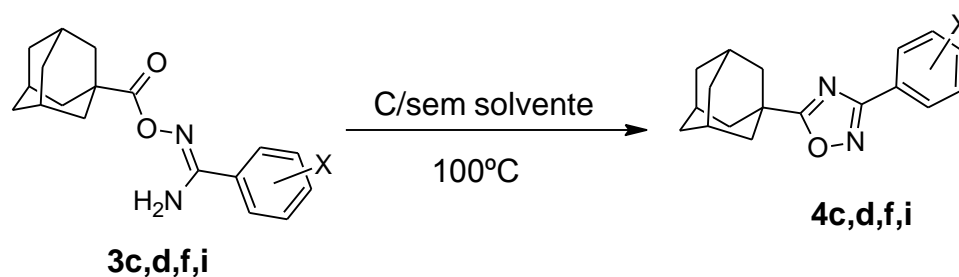
#### 5.4.5 Método E

Partimos das O-acilamidoximas, utilizando solvente ou não (esquema 21).

Com solvente (DMF seco), foram obtidos os compostos **4d** (1,5h) e **4i** (3h). Os rendimentos foram **87 % (4d)** e **75 % (4i)**.

Sem solvente, os 1,2,4-oxadiazóis começaram a se formar com a fundição das *O*-acilamidoximas. Os compostos obtidos foram **4c** e **4f**, com rendimentos de **85 %** e **90 %**, respectivamente. Na tabela 5, destacam-se os rendimentos e condições racionais para o método E.

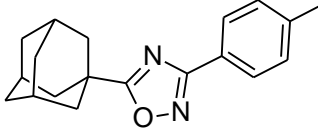
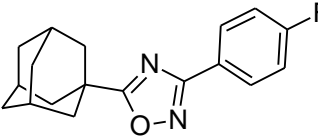
**Esquema 21.** Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis (**c**, **d**, **f**, **i**) pelo método E.



Fonte: Autor.

**Tabela 5.** Rendimentos e condições reacionais do método E.

1,2,4-oxadiazol	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
(Continua)			
	DMF	1,5	87
<b>4d</b>			
	DMF	3	75
<b>4i</b>			
	Sem solvente	1,5	34
<b>4c</b>			

1,2,4-oxadiazol	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%) (Conclusão)
 <b>4c</b>	Sem solvente	3	85
 <b>4f</b>	Sem solvente	3	90

Fonte: Autor.

O método A como reação de duas etapas destacou-se mais eficiente para formação dos 1,2,4-oxadiazóis que o método B. O método B foi uma tentativa de melhorar os rendimentos do método A. Acreditávamos que o HCl estaria atrapalhando na formação do 1,2,4-oxadiazol, então acrescentamos, na etapa de formação da O-acilamidoxima, a Amberlite MB-3, para controlar a produção do HCl. Entretanto houve uma redução nos rendimentos, por exemplo, do **4f** e **4d**. Por outro lado os resultados mostraram que o meio ácido favorece a formação do 1,2,4-oxadiazol.

Na tentativa de obter em uma única etapa, os 1,2,4-oxadiazóis, o método C que apresentou rendimentos baixos, tabela 4, com exceção do composto **4e**. Neste método não houve a formação total e exclusiva dos 1,2,4-oxadiazóis, havia também a presença das O-acilamidoximas e subprodutos.

Tentando obter os 1,2,4-oxadiazóis a partir do intermediário, método D e E, obtivemos rendimentos que variaram de bons a ótimos. Na técnica empregada alterou-se o tempo reacional, aumentando-o, proporcionando assim uma elevação nos rendimentos dos compostos formados. Por exemplo, o composto **4d**, no método D, em micro-ondas apresentou rendimento de **98** % em 10 min e no método convencional, metodologia E, de **87** % em 3h. A utilização do micro-ondas na síntese orgânica é uma ferramenta valiosa para o aumento do rendimento e redução do tempo, também usado como técnica da

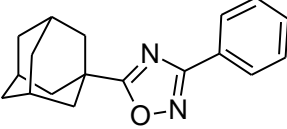
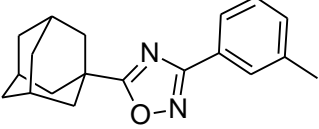
química verde por reduzir a quantidade de solvente ou até abolir a utilização do mesmo (BARAL et al., 2019).

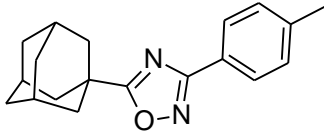
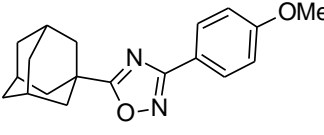
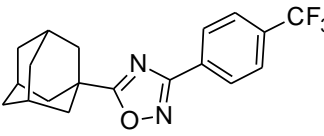
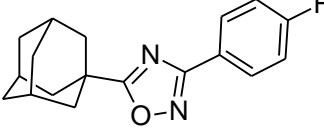
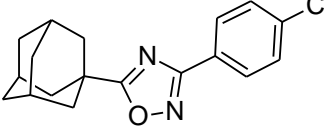
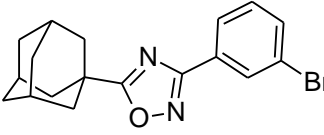
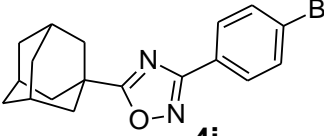
Tentativas de utilizar o micro-ondas sem solvente não foram bem sucedidas, pois não houve formação dos 1,2,4-oxadiazóis, isso é decorrente das *O*-acilamidoximas serem sólidos cristalinos apresentando rotação de dipolo quase nula, visto que suas estruturas são ordenadas (SANSEVERINO, 2002).

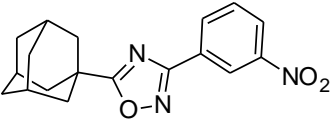
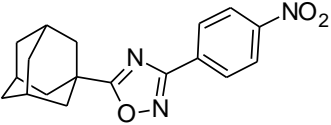
Notamos que os substituintes nos anéis aromáticos influenciaram na ciclocondensação dos 1,2,4-oxadiazóis. O composto **4d** que apresenta um grupo doador de elétrons (metóxi) reagiu mais rápido, em 10 min, do que o **4g** que apresenta um grupo retirador de elétrons (Cl) e tempo reacional de 25 min pelo método D. Este mesmo efeito é observado no método E entre os compostos **4d** (1,5h) e **4i** (3h).

Por fim, uma tabela geral (tabela 6) com os melhores rendimentos para os 1,2,4-oxadiazóis com seus respectivos métodos (A, B, C, D e E).

**Tabela 6.** Os melhores rendimentos para os 1,2,4-oxadiazóis a partir dos seus métodos de obtenção.

Métodos	1,2,4-oxadiazóis	Rendimentos (%)
		(Continua)
B	 <p><b>4a</b></p>	60
A	 <p><b>4b</b></p>	56

Métodos	1,2,4-oxadiazóis	Rendimentos (%) (Continua)
E (S/solvente)	 <b>4c</b>	84
D	 <b>4d</b>	98
A	 <b>4e</b>	74
E (S/solvente)	 <b>4f</b>	90
A	 <b>4g</b>	87
A	 <b>4h</b>	61
E (C/solvente)	 <b>4i</b>	75

Métodos	1,2,4-oxadiazóis	Rendimentos (%) (Conclusão)
A	 <p style="text-align: center;"><b>4j</b></p>	59
A	 <p style="text-align: center;"><b>4k</b></p>	52

---

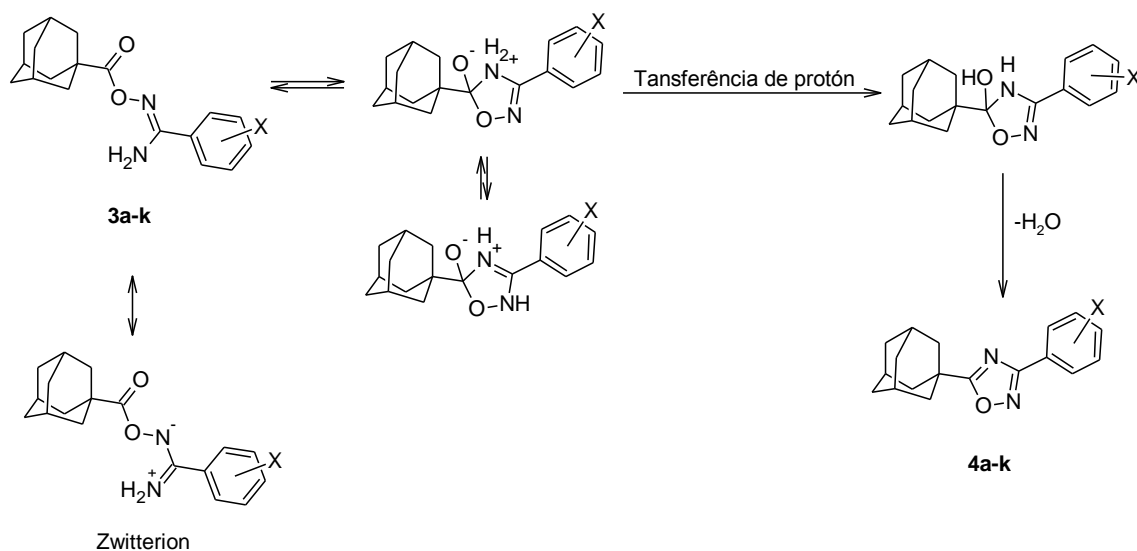
Fonte: Autor.

## 5.5 TESTE DE CALOR DE REAÇÃO

Para observar o efeito do substituinte no anel aromático na etapa de ciclocondensação foi realizado o teste de calor de reação pelo método de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). O calor molar da reação de ciclocondensação ( $\Delta H_{\text{reação}}$ ) foi calculado a partir da área integrada do grande pico exotérmico associado com a reação de transferência de prótons e posterior eliminação de água, resultando na obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis. A nucleofilicidade do átomo de nitrogênio, no grupo  $\text{NH}_2$ , pode evitar a via da ciclização e favorecer a via zwitterion, intermediário de menor energia. Em geral, a ciclização é favorecida pelo substituinte doador de elétron, esquema 22 (TSIULIN et al., 2011).



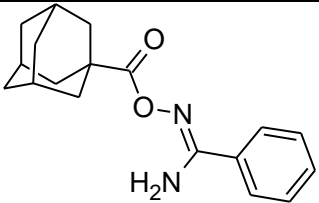
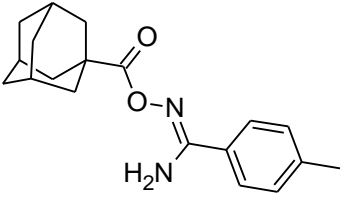
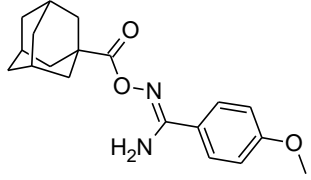
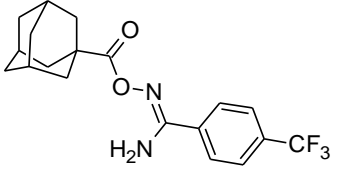
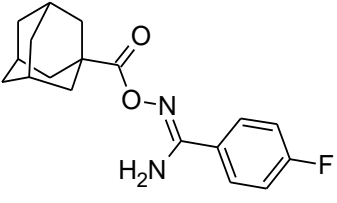
**Esquema 22.** Mecanismo proposto para síntese dos 1,2,4-oxadiazóis.

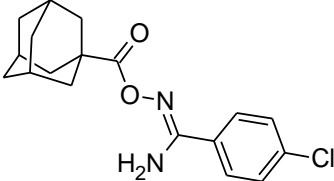
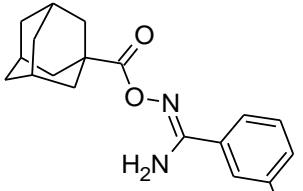
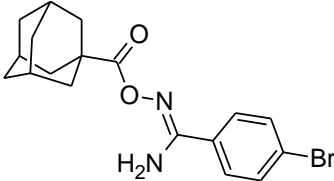


Fonte: Autor.

De acordo com nossa discussão anterior, observamos que o calor de reação para compostos apresentando um anel aromático contendo um grupo doador de elétrons, exemplos, o composto **3c** ( $p\text{-CH}_3$ ,  $\Delta H = -5,426 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) e **3d** ( $p\text{-OCH}_3$ ,  $\Delta H = -2,936 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), apresentaram mais liberação de energia e, portanto,  $\Delta H_{\text{reação}}$  negativo. Esses achados sugerem maior espontaneidade na reação, uma vez que os componentes da entropia permanecem praticamente inalterados. Em contraste, quando o substituinte é retirador de elétrons, por exemplo, **3f** ( $p\text{-F}$ ,  $\Delta H = -0,867 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) e **3i** ( $p\text{-Br}$ ,  $\Delta H = -1,710 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ),  $\Delta H_{\text{reação}}$  se torna menos negativo, portanto, menor liberação de energia, tabela 7.

**Tabela 7.** Resultados do calor de reação para a etapa de transformação das O-acilamidoximas para os 1,2,4-oxadiazóis.

O-acilamidoxima <sup>a</sup>	T(onset) <sup>b</sup> (°C)	Calor de Reação de ciclocondensação, $\Delta H$ (3 $\rightarrow$ 4) (kcal/mol)	pK <sub>a</sub> do 3 <sup>c</sup> (Continua)
 <p><b>3a</b></p>	26,19	-1,367	1,82 $\pm$ 0,40
 <p><b>3c</b></p>	16,62	-5,426	2,20 $\pm$ 0,50
 <p><b>3d</b></p>	16,67	-2,936	2,42 $\pm$ 0,40
 <p><b>3e</b></p>	26,13	-1,630	ND
 <p><b>3f</b></p>	26,26	-0,867	1,69 $\pm$ 0,40

O-acilamidoxima <sup>a</sup>	T(onset) <sup>b</sup> (°C)	Calor de Reação de ciclocondensação, ΔH (3→4) (kcal/mol)	pK <sub>a</sub> do 3 <sup>c</sup> (Conclusão)
 <b>3g</b>	26,09	-1,522	1,32 ± 0,80
 <b>3h</b>	26,89	-1,177	0,96 ± 0,40
 <b>3i</b>	25,84	-1,710	1,32 ± 0,40

<sup>a</sup> Os compostos **3b**, **3j** e **3k** estão em análise. ND = Não determinado

<sup>b</sup> Temperatura inicial.

<sup>c</sup> Os dados de pK<sub>a</sub> de O-acilamidoxima foram obtidos de Scifinder (ACD / Labs V11.02 © 1994-2019); e σ-valores calculados a partir desses dados de pK<sub>a</sub>.

Fonte: Autor

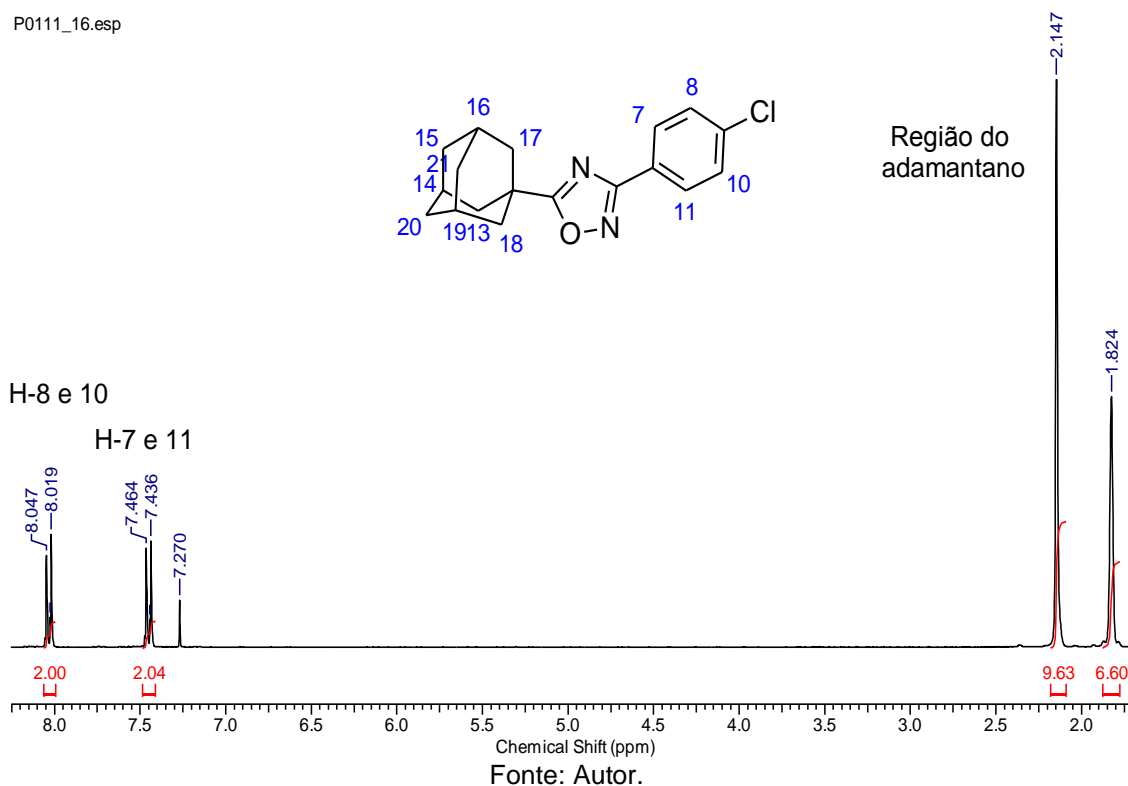
## 5.6 CARACTERIZAÇÃO DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS

Os 1,2,4-oxadiazóis foram caracterizados por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, análise elementar e massa de alta resolução.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **4g**, figura 23, temos a região do adamantano com dois simpletos em 1,82 ppm e 2,15 ppm com integração para seis e nove hidrogênios, respectivamente. Na região do aromático há dois sinais para os quatro hidrogênios, mostrando que há uma simetria no anel aromático, característico de sistema “para”. Em 7,45 ppm a um

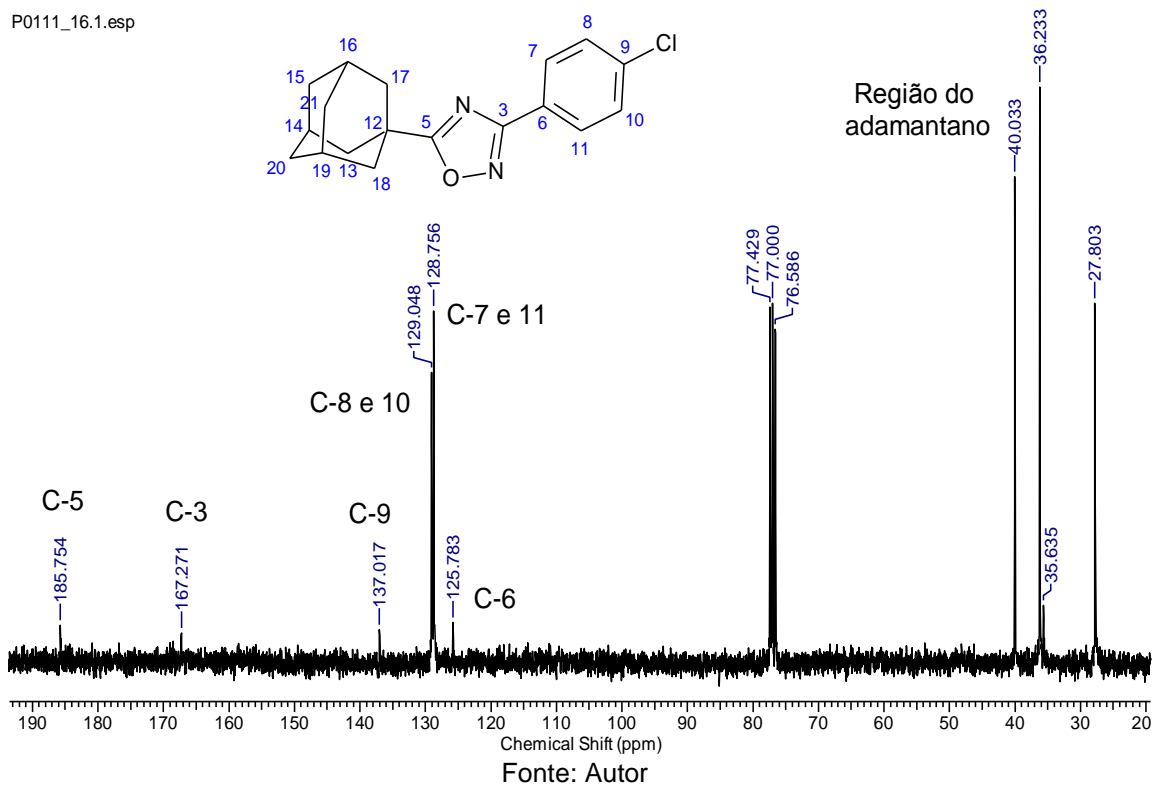
duplete de  $J = 8,4$  Hz para os H-7 e 11, como confirma a integração para dois hidrogênios. Em 8,02 ppm a um sinal de duplete de  $J = 8,4$  Hz para os H-8 e 10 cuja integração explicita dois hidrogênios.

**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4g**, figura 24, os carbonos mais brindados são os carbonos da região do adamantano entre 27,8 a 40,0 ppm. A região dos aromáticos encontra-se entre 125,7 a 137,0 ppm. Temos uma simetria com quatro carbonos, sendo dois átomos de carbono para cada pico, aparecendo em 128,7 e 129,0 ppm. Os carbonos mais desblindados são os C-5, em 185,7 ppm; e o C-3, em 167,2 ppm, ambos carbonos do anel oxadiazólico.

**Figura 24.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), do composto **4g**.



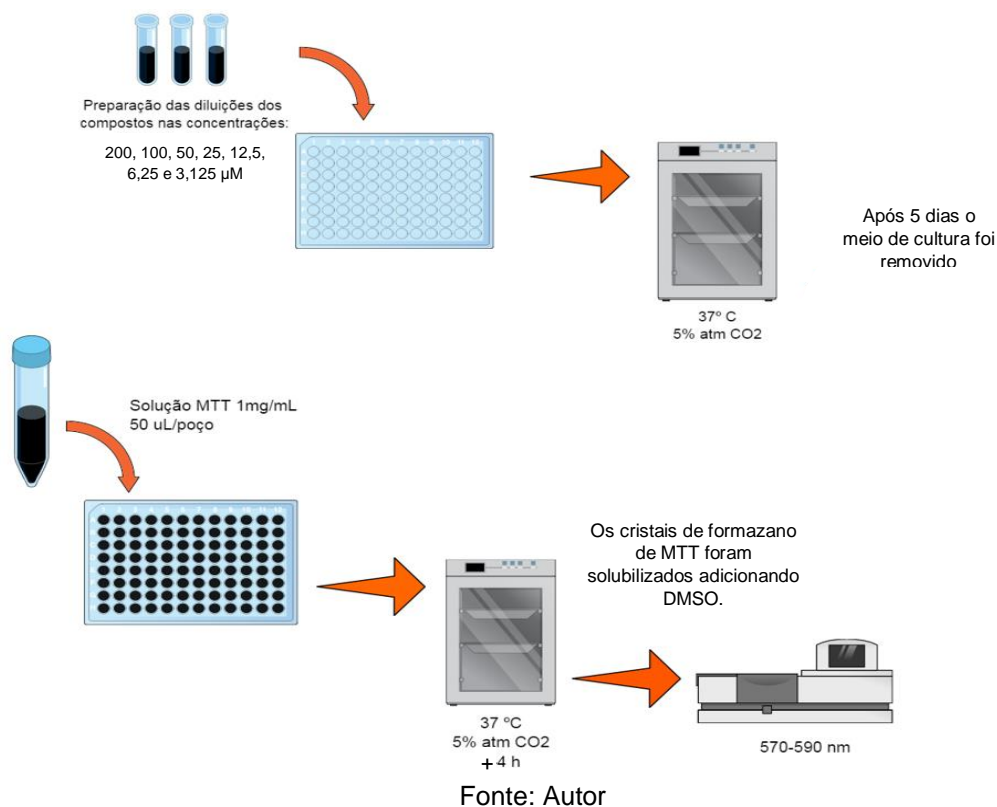
## 5.7 ENSAIOS BIOLÓGICOS

### 5.7.1 Teste de Citotoxicidade

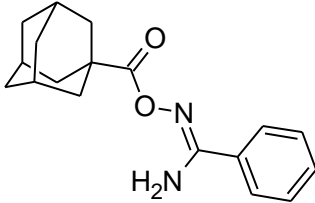
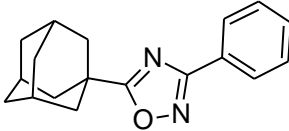
O teste de citotoxicidade tem como objetivo analisar os efeitos nocivos ou não dos compostos sintetizados para as células estudadas. Quanto menos nocivo melhor é a viabilidade celular. Sendo assim, o método usado foi o ensaio em MTT, é um teste colorimétrico que avalia a viabilidade celular. O teste foi empregado em células Vero, linhagem de células do rim do macaco verde e o controle foi a células Vero não tratadas. Foram utilizadas 8 microplacas de 96 poços com as diluições em DMSO dos compostos (**3a-h** e **4a-h**) fornecendo as concentrações de 3,125  $\mu\text{M}$  a 200  $\mu\text{M}$ . As microplacas foram incubadas por cinco dias a 37 °C, em seguida o meio de cultura contendo a linhagem de células Vero mais concentrado dos compostos foram removidas e abastecidas com 50  $\mu\text{L}$  de solução de MTT e as microplacas foi incubada por mais 4 h. As soluções após a incubação foram solubilizados por

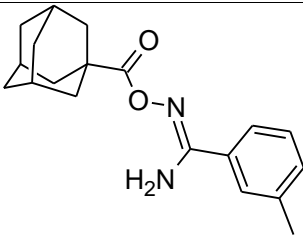
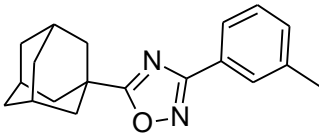
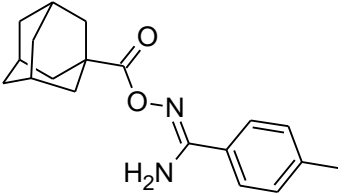
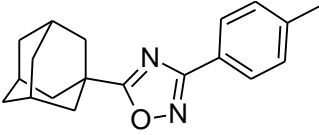
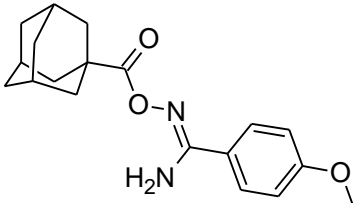
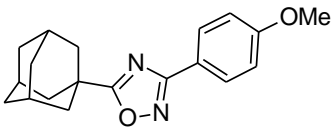
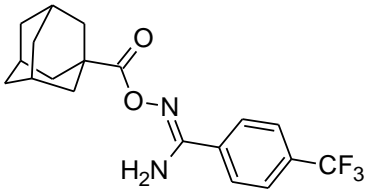
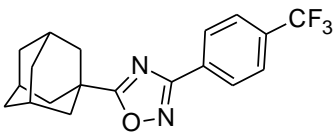
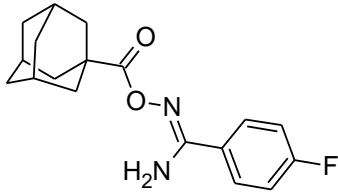
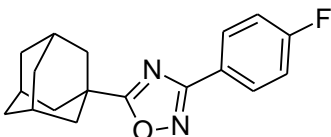
DMSO. Os resultados foram determinados por espectrofotômetro em comprimento de onda variando de 570-590 nm, figura 25. Os resultados obtidos encontram-se na tabela 8.

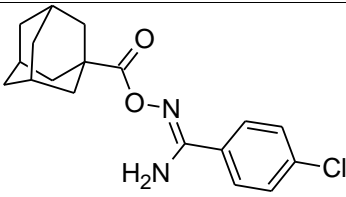
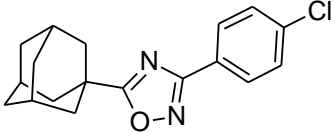
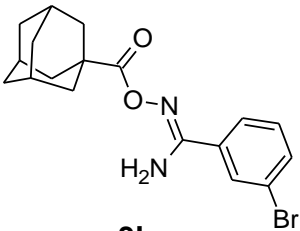
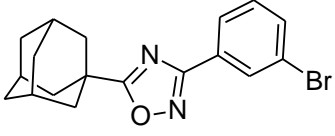
**Figura 25.** Esquema do ensaio de MTT.



**Tabela 8.** Concentração citotóxica para 50 % (CC<sub>50</sub>) das células Vero dos compostos **3a-h** e **4a-h**.

O-acilamidoximas	CC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	1,2,4-oxadiazóis	CC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) (Continua)
 <p><b>3a</b></p>	149,2	 <p><b>4a</b></p>	280,8

O-acilamidoximas	CC <sub>50</sub> (μM)	1,2,4-oxadiazóis	CC <sub>50</sub> (μM) (Continua)
 <b>3b</b>	116,6	 <b>4b</b>	266,7
 <b>3c</b>	193,1	 <b>4c</b>	401,7
 <b>3d</b>	31,4	 <b>4d</b>	332,5
 <b>3e</b>	361,5	 <b>4e</b>	387,2
 <b>3f</b>	339,7	 <b>4f</b>	469,9

O-acilamidoximas	CC <sub>50</sub> (μM)	1,2,4-oxadiazóis	CC <sub>50</sub> (μM) (Conclusão)
 <p><b>3g</b></p>	217,0	 <p><b>4g</b></p>	1797,0
 <p><b>3h</b></p>	73,7	 <p><b>4h</b></p>	654,3

Fonte: Autor.

Comparando os resultados de ambos os compostos, os 1,2,4-oxadiazóis mostraram serem menos tóxicos do que as O-acilamidoximas. As O-acilamidoximas apresentaram CC<sub>50</sub> de 31,4 a 361,5 μM e os 1,2,4-oxadiazóis CC<sub>50</sub> de 266,7 a 1797,0 μM. Os compostos que demonstraram ser menos tóxicos foram: **4g** e **4h** com CC<sub>50</sub> = 1797,0 μM e CC<sub>50</sub> = 654,3 μM, respectivamente. Compostos fluorados **3e** (*p*-CF<sub>3</sub>) e **3f** (*p*-F) apresentaram a maior citotoxicidade da série das O-acilamidoximas, exibindo CC<sub>50</sub> = 361,5 μM e CC<sub>50</sub> = 339,7 μM, respectivamente. Um relatório anterior sobre a influência dos substituintes do flúor na química medicinal afirma que a substituição dos grupos C-H pelos grupos C-F conferiu um aumento na estabilidade metabólica dos compostos fluorados (BÖHM et al., 2004).

### 5.7.2 Atividade Antitumoral

O teste antitumoral foi realizado para analisar o efeito que os compostos sintetizados influência na proliferação de células tumorais, inibindo ou não esta proliferação. A metodologia para avaliar atividade antitumoral foi o ensaio em MTT. As seguintes linhagens foram utilizadas: a PC3 (Adenocarcinoma de próstata), HL-60 (Leucemia aguda promielocítica), HCT-116 (Carcinoma



colorretal), SF-295 (Glioblastoma), K562 (Leucemia mielóide crônica), KG-1 (Leucemia mielóide aguda) e L-929 (Fibroblasto murino) linhagem não tumoral, para ser o controle.

Utilizaram-se microplacas de 96 poços, nas quais foi adicionado o meio de cultura, as células tumorais e acrescentam-se os compostos nas concentrações de 10 µg/mL e 25 µg/mL em DMSO. Os testes foram realizados em duplicatas. Os compostos utilizados foram as *O*-acilamidoximas (**3a,d-h**) e os 1,2,4-oxadiazóis (**4a,f-h**). Foram incubados por três dias a 37 °C. Ao término deste, as mesmas foram centrifugadas e o sobrenadante foi removido. Em seguida, foram adicionados 150 µL da solução de MTT e as placas foram incubadas por 3h. A absorbância foi lida após dissolução do precipitado com 150 µL de DMSO puro, em espectrofotômetro de placa a 595 nm.

Os testes de inibição mostraram que as *O*-acilamidoximas são mais potentes do que os 1,2,4-oxadiazóis, tabela 9. Os melhores resultados, considerando a inibição acima de 70 %, foram para linhagens K562 e HL-60. A concentração de 25 µg/mL dos compostos (**3a,d-h**) para o K562 se mostrou mais efetivo para inibição da proliferação com **91,35** a **93,39** %, exceção do composto **3e** que teve um valor acima de **70** % para 10 µg/mL de **72,35** % de inibição. O composto **3g** não apresentou resultados acima do mínimo exigido.

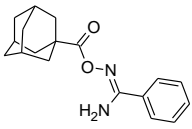
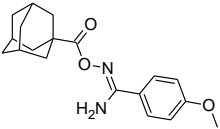
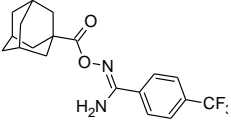
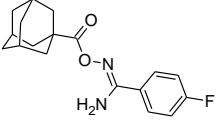
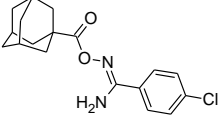
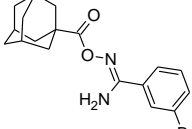
Para as linhagens de HL-60 os compostos mostraram um grande potencial de inibição. Os compostos (**3a,d-h**) exibiram valores acima de **90** % de inibição para qualquer das duas concentrações usadas, com exceção do **3h** em 10 µg/mL.

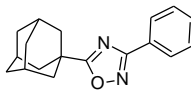
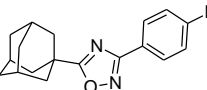
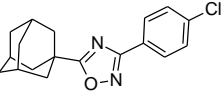
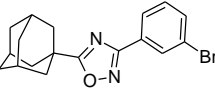
Os 1,2,4-oxadiazóis (**4a,f-h**) não exibiram inibição significativa considerando o mínimo de 70 %.

Esses resultados corroboram com dados recentes da literatura; neste estudo, Kovács e colaboradores mostram que *O*-esteroidacilamidoximas eram mais ativos que os oxadiazóis correspondentes em relação à potência inibitória da proliferação celular (KOVÁCS et al., 2013).

Ambos os compostos (**3a,d-h** e **4a,f-h**) não indicam serem tóxicos para células não tumorais, como verificado para a linhagem das células L929.

**Tabela 9.** Resultados de inibição de proliferação das linhagens celulares pelos compostos **3a,d-h** e **4a-f-h**.

Compostos	Conc.	K562	HL-60	KG1	PC3	HCT-116	SF295	L929 (Cont.)
	µg/mL	Inibição (%)						
 <b>3a</b>	10	29,48	91,38	25,44	14,75	52,39	1,09	23,43
	25	93,39	98,02	51,68	-	-	-	-
 <b>3d</b>	10	48,17	94,57	5,68	10,40	52,16	7,37	16,47
	25	91,35	97,57	29,23	-	-	-	-
 <b>3e</b>	10	72,35	95,03	20,48	11,36	42,62	4,88	24,20
	25	29,64	97,74	30,64	-	-	-	-
 <b>3f</b>	10	24,69	93,91	25,50	8,58	59,66	4,66	8,65
	25	91,41	97,57	47,98	-	-	-	-
 <b>3g</b>	10	29,11	93,91	25,50	8,58	59,66	4,66	8,65
	25	12,66	97,57	47,98	-	-	-	-
 <b>3h</b>	10	0,00	48,01	16,92	17,11	35,24	0,70	38,91
	25	91,41	97,91	49,39	-	-	-	-

Compostos	Conc.	K562	HL-60	KG1	PC3	HCT-116	SF295	L929 (conc.)
	µg/mL	Inibição (%)						
 <b>4a</b>	10	5,73	13,37	10,94	21,99	8,36	0,96	26,13
	25	0,06	18,09	29,35	-	-	-	-
 <b>4f</b>	10	15,33	30,19	ND	21,68	20,08	1,46	23,92
	25	-	-	-	-	-	-	-
 <b>4g</b>	10	5,73	24,66	ND	32,68	7,18	1,49	17,94
	25	-	-	-	-	-	-	-
 <b>4h</b>	10	22,38	0,84	23,51	7,82	23,25	0,00	10,30
	25	0,98	4,65	13,48	-	-	-	-

(-) Não realizado, por terem menos de 70% de inibição para a concentração de 10 µg/mL;

ND = Não determinado.

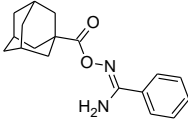
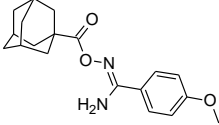
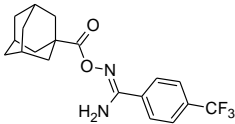
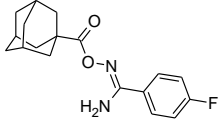
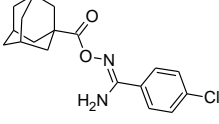
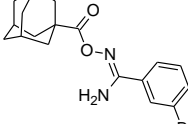
Fonte: Autor

Para determinação da concentração inibitória média ( $IC_{50}$ ), foram realizados os ensaios em MTT com as concentrações na faixa de 0,3125; 0,625; 1,25; 2,5; 5; 10; 20; 30 µg/mL. Contudo foram realizados nas linhagens que tiveram melhores resultados de inibição, K562 e HL-60, os compostos das O-acilamidoximas (**3a,d-h**).

Os resultados obtidos, tabela 10, mostram que os compostos demonstraram ser ativos contra linhagem HL-60 na concentração máxima de 30 µg/mL. O maior resultado foi para K562, com  $IC_{50} = 19,50$  para o composto **3e**. Os demais resultados para K562 não exibiram nenhuma atividade inibitória para uma concentração máxima de 30 µg/mL. Nenhum dos compostos expressou uma concentração inibitória média ( $IC_{50}$ ) relevante se comparada à droga padrão, a doxorubicina (Dox). Contudo, estes resultados sugerem maior

seletividade de *O*-acilamidoximas contra células leucêmicas, especificamente para as linhagens K562 e HL-60, o que reforça seu potencial como protótipos para drogas antileucêmicas mais eficazes e menos agressivas.

**Tabela 10.** Concentração de inibição média (IC<sub>50</sub>) nas linhagens de células tumorais (K562 e HL-60) utilizando as *O*-acilamidoximas (**3a,d-h**) na concentração máxima de 30 µg/mL.

<i>O</i> -acilamidoximas	K562 µg/mL (IC <sub>50</sub> )	HL-60 µg/mL (IC <sub>50</sub> )
 3a	>30	3,21 (10,77) 2,78-3,72*
 3d	>30	2,83 (8,61) 2,56-3,13*
 3e	7,15 (19,50) 6,02-8,48*	4,00 (10,91) 3,30-4,84*
 3f	>30	3,53 (11,16) 2,90-4,29*
 3g	>30	3,52 (10,58) 2,99-4,15*
 3h	>30	5,39 (14,30) 4,58-6,35*
Dox	0,46 (0,45-0,47)	0,02 (0,01-0,02)

\* Intervalo de confiança de 95%

Fonte: Autor

Estudo recente também demonstra que os diazóis interferem no ciclo celular das células tumorais, causando parada e acúmulo na fase G1, evitando a replicação do DNA na fase S. Portanto, este trabalho implica estudos mais profundos para uma melhor compreensão do mecanismo de ação de nossos compostos sintéticos, principalmente das adamantil-O-acilamidoximas (CASCIOFERRO et al., 2019).

## 6. CONCLUSÃO

Na síntese dos derivados do 1,2,4-oxadiazóis, utilizando o cloreto de 1-adamantanocarbonila pelo método A, foi possível a obtenção de onze compostos (**4a-k**), sendo 8 inéditos e com rendimentos que variaram entre **40 a 87 %** em duas etapas.

Os métodos B e C não foram eficientes para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis. Contudo os métodos D e E revelaram uma boa alternativa para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis com rendimentos de **34 a 98 %**.

Ao final da etapa 1 isolamos onze compostos, as *O*-acilamidoximas (**3a-k**) todas inéditas. Os rendimentos variaram entre **50 a 80 %**, utilizando para 1,2 equiv. e de **32 a 85 %**, para 1,5 equiv. Ambas as equivalências apresentaram rendimentos bons, contudo o aumento para 1,5 equiv. mostrou resultados melhores para a maioria das *O*-acilamidoximas formadas.

Depois de caracterizadas as *O*-acilamidoximas, realizou-se o teste de calor de reação que mostrou a importância dos substituintes no anel aromático para formação do 1,2,4-oxadiazol. Os substituintes doadores de elétrons apresentaram os maiores  $\Delta H$ s, **3c** (-CH<sub>3</sub>):  $\Delta H = -5,426 \text{ kcal/mol}$  e **3d** (-OCH<sub>3</sub>):  $\Delta H = -2,936 \text{ kcal/mol}$ , mostrando a espontaneidade para ciclização das *O*-acilamidoximas. Em relação aos substituintes retiradores de elétrons demonstram  $\Delta H$ s menores como é o caso do **3f** (-f):  $-0,867 \text{ kcal/mol}$  e o **3h** (*m*-Br):  $-1,177 \text{ kcal/mol}$ . Estes resultados colaboram com o tempo de reação e rendimento dos compostos, em que consideramos os substituintes doadores são obtidos em menos tempo e rendimentos maiores.

O teste de citotoxicidade em células Vero mostraram que os 1,2,4-oxadiazóis apresentam melhores resultados para viabilidade celular em relação as *O*-acilamidoximas, principalmente o **4g** com  $CC_{50} = 1797,0 \mu M$ .

Os testes de inibição de proliferação para as linhagens tumorais as *O*-acilamidoximas apresentaram bons resultados para células leucêmicas K562 e HL-60. Os 1,2,4-oxadiazóis não apresentaram resultados satisfatórios para as diversas linhagens tumorais estudadas. Entretanto, ambos os compostos, *O*-acilamidoximas e 1,2,4-oxadiazóis, não mostraram ser tóxicos em células não tumorais, fibroblasto murino (L-929).

As O-acilamidoximas demonstraram ser ativas contra as linhagens de HL-60, apresentando concentração de inibição média ( $IC_{50}$ ), para concentração máxima de 30  $\mu\text{g/mL}$ . O maior resultado de  $IC_{50}$  foi observado para o composto **3e** na linhagem de K562,  $IC_{50} = 19,50 \mu\text{M}$ . Estes resultados levam a acreditar, para esse último, numa potencial e menos agressiva droga antileucêmica.

## CAPÍTULO 2

---

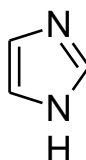
Síntese de *N*-hidroxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas



## 7. IMIDAZOL

O imidazol é um heterociclo aromático de cinco membros contendo dois nitrogênios não adjacentes. Apresenta fórmula molecular  $C_3H_4N_2$  sendo essa a menor unidade para esse grupo também conhecido por 1,3-diazol, figura 26 (ARORA et al., 2012). Foi sintetizado pela primeira vez por Heinrich Debus em 1858 (DEBUS, 1858). Existe em duas formas tautoméricas equivalentes em que o hidrogênio pode está localizado em qualquer um dos nitrogênios. Contudo, estes nitrogênios apresentam constante de acidez ( $K_a$ ) diferente, um com  $pK_a = 14,9$  e outro  $pK_a = 7$ . Este comportamento se assemelha aos  $pK_a$ s do tipo pirrol e piridina, respectivamente (BELTRAN et al., 2020).

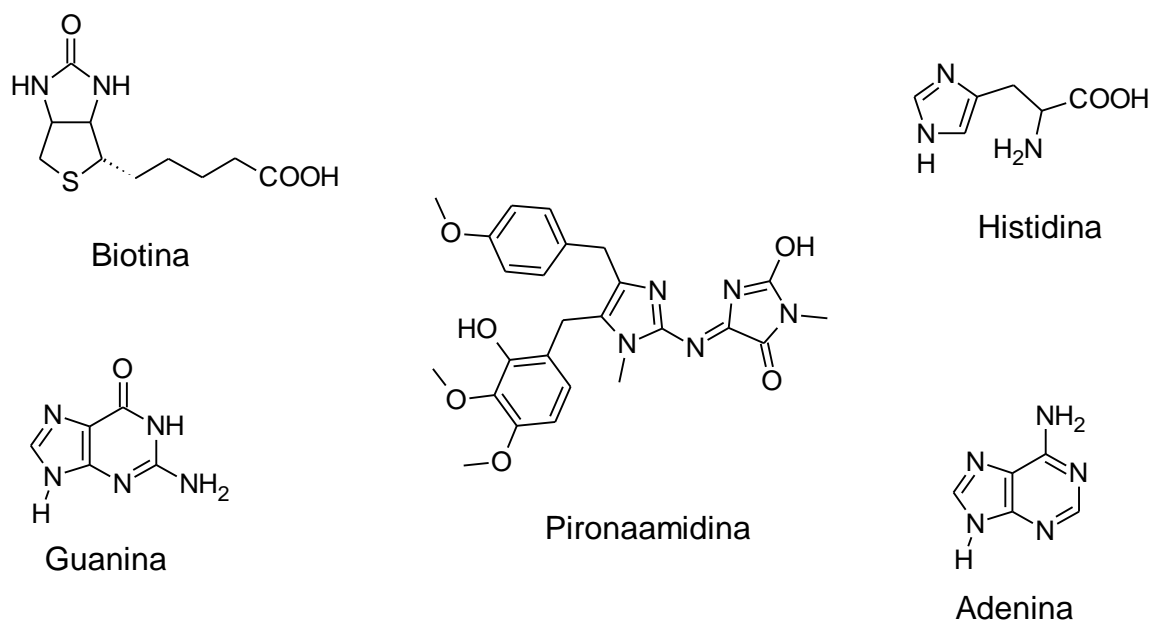
**Figura 26.** Estrutura do imidazol ou 1,3-diazol.



Fonte: (Adaptado de ARORA et al., 2012).

Apresenta propriedades anfotéricas, sendo suscetível a ataques nucleofílicos e eletrofílicos, além de solúvel em água e em diferentes solventes polares. (MOHAMMA et al., 2016). Encontra-se em vários compostos naturais, figura 27, como alcaloides (cealiiquinona e pironaamidina) (KAWASAKI et al., 1997), DNA e RNA, histamina, biotina e histidina e vitamina B12 (BARBA et al., 2019), sendo biomoléculas altamente significativas (ALY et al, 2011). Exemplificando, a pironaamidina foi isolada da esponja marinha, *Leucetta chagosensis*, e demonstrou ser citotóxico contra, células tumorais, carcinoma epidermoide de boca (KAWASAKI et al., 1997).

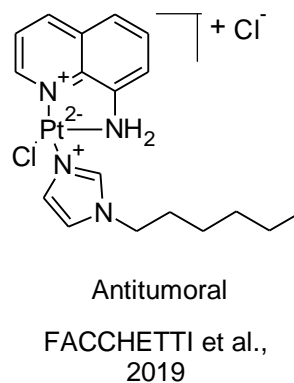
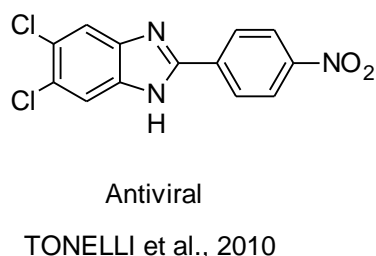
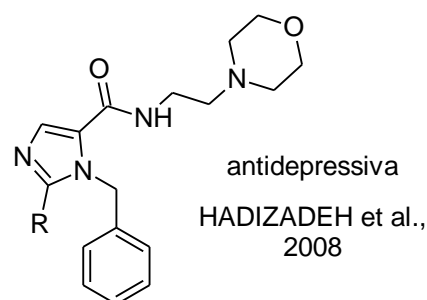
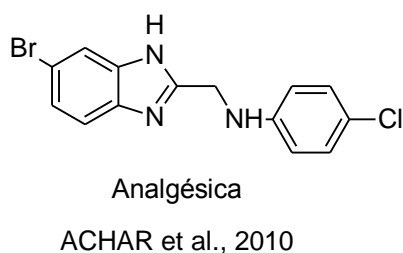
**Figura 27.** Exemplos de compostos naturais que apresentam um anel imidazólico.



Fonte: (Adaptado de KAWASAKI et al., 1997; BARBA et al., 2019).

Os derivados do imidazol têm se destacado na química dos materiais e na química medicinal. Na química dos materiais suas propriedades fluorescentes e de luminescência chamam muita atenção (BARBA et al., 2019). Na química medicinal apresenta, uma gama de aplicações farmacológicas como: antimalárica (AHENKORAH et al., 2020), anti-inflamatória (SILVA et al., 2013), analgésica (ACHAR, HOSAMANI e SEETHARAMAREDDY, 2010), antidepressiva (HADIZADEH et al., 2008), antiviral (TONELLI et al., 2010), antimicrobiana (CHOUDHARI et al., 2020; SHINGLAPUR, HOSAMANI e KERI., 2009) e antitumoral (MOHAMED et al., 2020; FACCHETTI et al., 2019; BENDGUDE e KONDAWAR, 2016; LIU et al., 2013), figura 28.

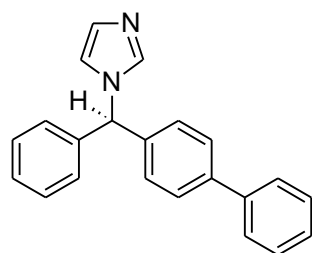
**Figura 28.** Derivados do imidazol com atividade biológica.



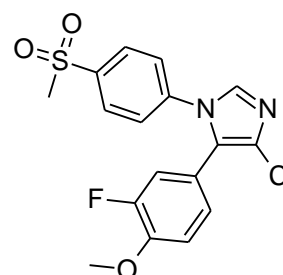
Fonte: (Adaptado de FACCHETTI et al., 2019; ACHAR et al., 2010; TONELLI et al., 2010; HADIZADEH et al. 2008).

Alguns medicamentos, figura 29, apresentam imidazol na sua composição como, por exemplo: bifonazol, miconazol e cetoconazol, todos antifúngicos (BOUCHAL et al., 2019; CASTRO et al., 2016); metronidazol, utilizado contra ampla variedade de infecções bacteriana e parasitárias (LEITSCH, 2017); e eprosartan, um inibidor de angiotensina II e agente anti-hipertensivo (XU et al., 2012); cimicoxib, utilizado como anti-inflamatório (OHRAN et al., 2019) e maribavir, um antiviral (PIEMONTESE et al., 2020).

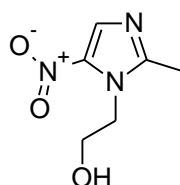
**Figura 29.** Alguns fármacos com anel imidazólico.



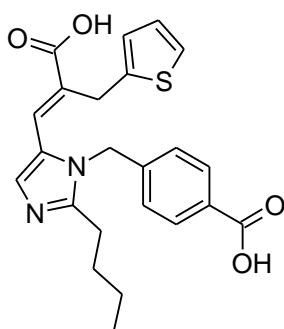
Bifonazol



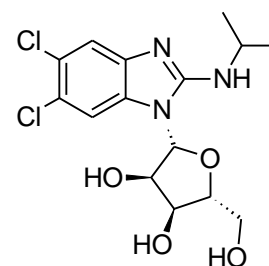
Cimicoxib



Metronidazol



Eprosartan



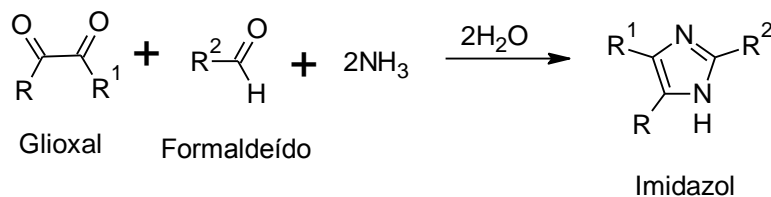
Maribavir

Fonte: (Adaptado de BOUCHAL et al., 2019; CASTRO et al., 2016; LEITSCH, 2017; XU et al., 2012; OHRAN et al., 2019; PIEMONTESE et al., 2020).

## 7.1 MÉTODOS DE SÍNTESE DO IMIDAZOL

Para síntese do imidazol existem várias metodologias dentre elas: a) síntese de Debus utilizando glicoxal (Esquema 23) e formaldeído em amônia; b) síntese de Radiszewski parte de dicarbonila, benzila e  $\alpha$ -cetoaldeído, benzaldeído ou  $\alpha$ -dicetonas na presença de amônia; c) desidrogenação da imidazolina usando manganato de bário com 1,2-etanodiamina e nitrilas (MOHAMMAD et al., 2016).

**Esquema 23.** Síntese do imidazol pela metodologia de Debus.



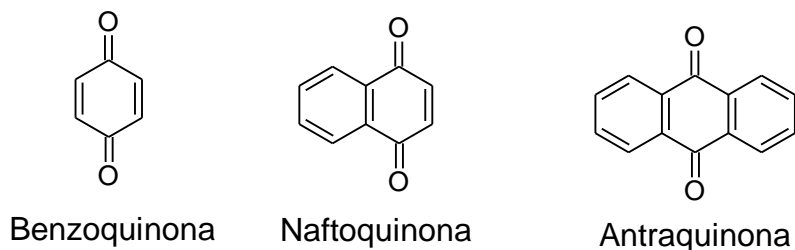
Fonte: (Adaptado de MOHAMMAD et al., 2016).

Como no caso do 1,2,4-oxadiazol, onde adicionou-se um composto bioativo, o adamantano, no imidazol adicionaremos uma quinona, a 1,4-naftoquinona.

## 8. QUINONAS

Outra classe de compostos orgânicos que apresenta variedade de atividades biológicas são as quinonas e dentre tais atividades destacamos: antibacteriana, antiviral, antifúngica e antitumoral. Na classe das quinonas temos os subgrupos que são definidos de acordo com a origem, como: as benzoquinonas (benzeno), as naftoquinonas (naftaleno) e antraquinonas (antraceno), figura 30. Sendo a naftoquinona o subgrupo mais importante das quinonas, decorrente do fato de seus derivados apresentarem propriedades biológicas (COSTA, CARVALHO e FERREIRA, 2019).

**Figura 30.** Subgrupo das quinonas.

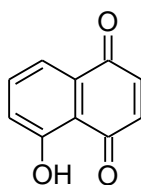


Fonte: (Adaptado de COSTA, CARVALHO e FERREIRA, 2019).

## 8.1 NAFTOQUINONAS

Naftoquinonas são aleloquímicas, substâncias sintetizadas naturalmente por plantas que têm como características competir e/ou impedir o crescimento de outras espécies. Um exemplo de naftoquinona aleloquímicas, a juglona, esta presente em várias espécies de plantas, figura 31. Esta característica pode acarretar um potencial para produtos como pesticidas ou herbicidas que não agredem o meio ambiente devido sua origem natural (CAMPOS, PECO e GARCÍA-NOGUERO, 2019).

**Figura 31.** Um derivado da naftoquinona, a juglona.

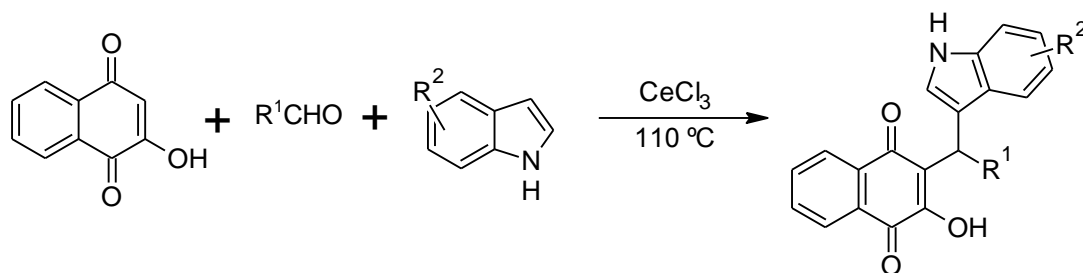


Juglona

Fonte: (Adaptado de CAMPOS, PECO e GARCÍA-NOGUERO, 2019).

Devido sua origem natural, os extratos deste composto eram utilizados como corante e com aplicação medicinal. Com avanço da química medicinal os derivados deste grupo de compostos estão sendo sintetizados para ampliar suas aplicações (JUNIOR et al., 2019). Como no caso do lapachol, isolado inicialmente da *Handroanthus impetiginosus*, que apresentou propriedades antitumorais significativas (FUTURO et al., 2018). Zhang e colaboradores (2016) sintetizaram derivados do lapachol com o grupo indol, esquema 24, apresentando atividade inibitória potente da Topoisomerase I, sendo que dois dos compostos demonstraram maior citotoxicidade que a droga padrão (camptotecina), figura 32 (ZHANG, QU e NIU, 2016).

**Esquema 24.** Síntese dos derivados do lapachol com o grupo indol.

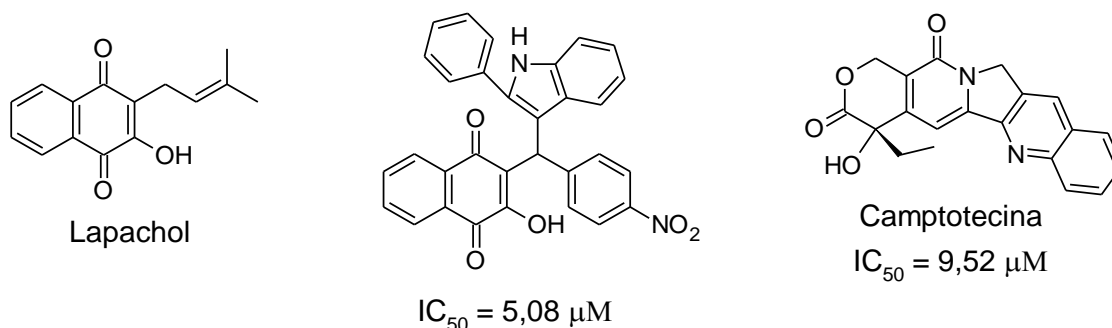


$R^1 = 4\text{-NO}_2\text{-Ph}; 3\text{-NO}_2\text{-Ph}; 4\text{-F-Ph}; 4\text{-Cl-Ph}.$

$R^2 = \text{H}; 2\text{-Me}; 2\text{-Ph}.$

Fonte: (Adaptado de ZHANG, QU e NIU, 2016.)

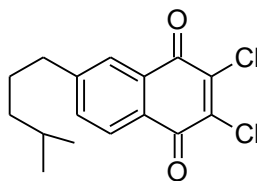
**Figura 32.** Lapachol e seu derivado, um dos compostos que apresentou maior citotoxicidade que a droga padrão.



Fonte: (Adaptado de FUTURO et al., 2018; ZHANG, QU e NIU, 2016).

A síntese dos derivados das naftoquinonas tem atraído atenção dos pesquisadores por causa das suas propriedades farmacológicas que são antibacteriana (CHOUDHARI et al., 2019), antifúngica (FUTURO et al., 2018), antitumoral (COSTAS et al., 2019; ZANG et al., 2016) e antiviral, como demonstram Roa-Linares e colaboradores (2019). Sintetizaram derivados do terpenil-1,4-naftoquinona, composto f, apresentando atividade contra células virais como a herpes vírus humano (HHV) do tipo 1 e 2; e vírus da dengue (DENV) sorotipo 2 com  $EC_{50} < 1,28 \mu\text{M}$  e  $EC_{50} = 5,1 \mu\text{M}$ , respectivamente, figura 33.

**Figura 33.** Derivado da naftoquinona com atividade antiviral contra herpes vírus e vírus da dengue.



f:  $EC_{50} = <1,28$  mM  
Hepesvirus

$EC_{50} = 5,1$  mM  
Vírus da dengue

Fonte: (Adaptado de ROA-LINARES et al., 2019).

As atividades biológicas das naftoquinonas são provenientes de suas propriedades, como interação biomolecular de empilhamento  $\pi$ , ligações de hidrogênio, interações de Van der Waals, eletrostática juntamente com transferência hidrofóbica e interações de carga (CHOUDHARI et al., 2020).

## 9. IMIDAZOL-NAFTOQUINONAS

Muitos trabalhos tem trazido a síntese entre o imidazol e a naftoquinona, cujo produto apresenta ampla gama de aplicações biológicas.

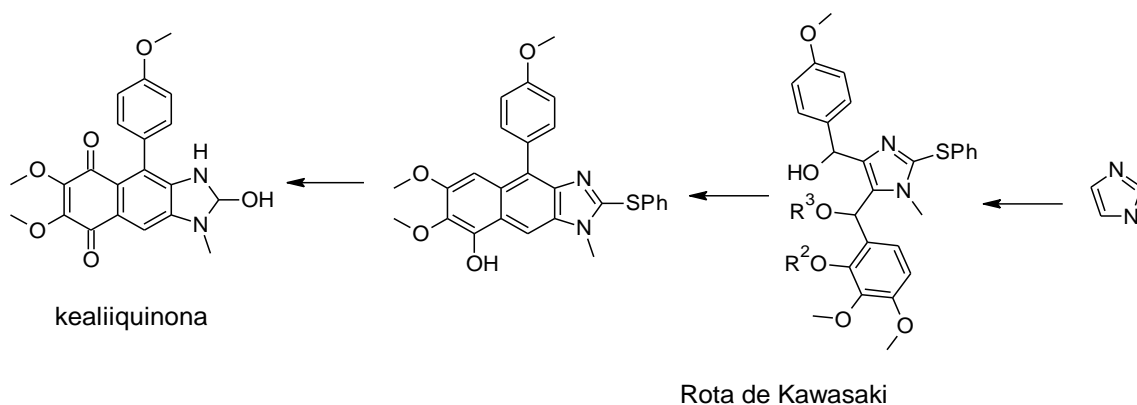
Os compostos imidazol-naftoquinona apresentam as seguintes propriedades: solubilidade em água, são carregados positivamente, possuem estrutura de sal e no âmbito biológico são capazes de atrair estrutura de ácido fosfórico do DNA (CHEN et al., 2019). A partir dessas propriedades as aplicações desses compostos encontram campo tanto na química dos materiais quanto na medicinal.

O imidazol-naftoquinona é encontrado na natureza, como é o caso da cealliquinona (figura 34). Um alcaloide, isolado da esponja marinha, *Leucetta-chagosensis*, apresentando atividades antitumorais (TANDON et al., 2014). Esta atividade chamou atenção dos autores Kawasaki e colaboradores que



desenvolveram rotas para sintetizar este composto e seus análogos, Figura 34. (KAWASAKI et al., 1997).

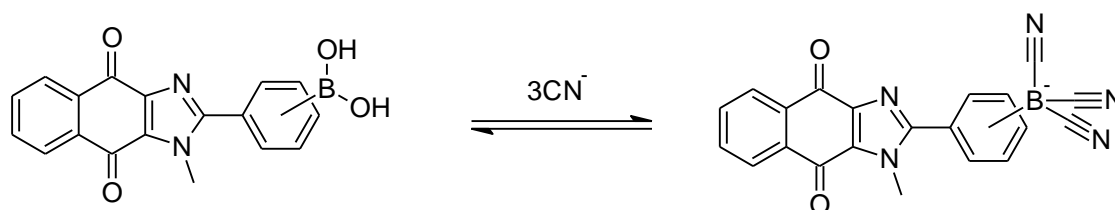
**Figura 34.** A kealiiquinona e a rota simplificada de Kawasaki e colaboradores.



Fonte: (Adaptado de KAWASAKI et al., 1997).

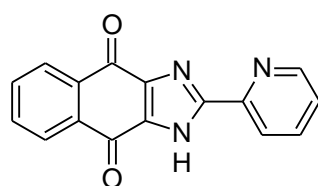
Considerando as propriedades eletrônicas do imidazol-naftoquinona, Jamkratoke e colaboradores (2011) sintetizaram os compostos para criar sensores para determinação de cianeto. Parthiban e colaboradores (2016) utilizaram os compostos sintetizados como receptores para detecção de ânions (Figura 35).

**Figura 35.** Sensores e receptores do imidazol-naftoquinona.



*orto, meta, para*

Jamkratoke et al., 2011

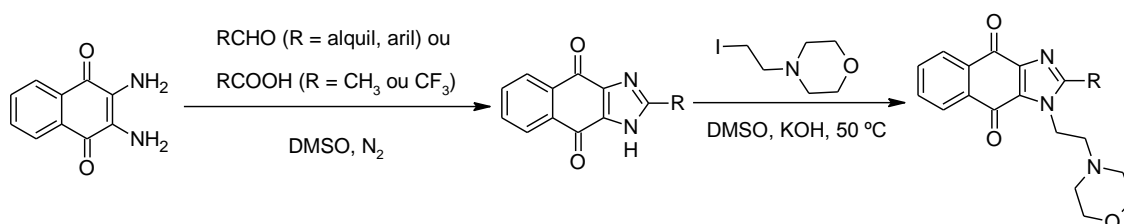


Parthiban et al., 2016

Fonte: (Adaptado de JAMKRATOKE et al., 2011; PARTHIBAN et al., 2016).

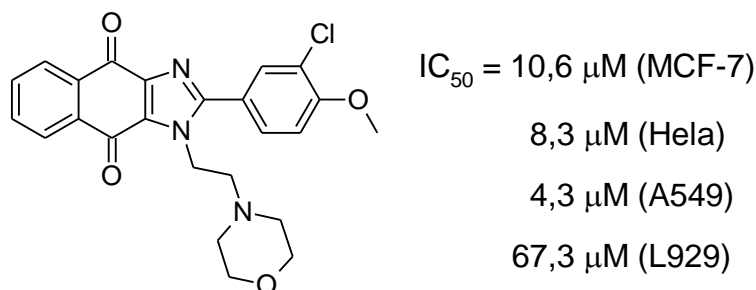
Liu e colaboradores sintetizaram uma série de trinta e seis compostos contendo grupos imidazol-naftoquinona, esquema 25. Avaliaram as atividades antitumorais dos compostos que apresentaram resultados satisfatórios sendo que o composto abaixo, figura 36, teve os melhores resultados antiproliferativos nas células de carcinoma de mama humano (MCF-7), carcinoma cervical humano (HeLa) e linhagem celular de carcinoma de pulmão humano (A549); e destacou sendo menos tóxico em células normais, fibroblasto de camundongo (L929) (LIU et al., 2018).

**Esquema 25.** Síntese do imidazol-naftoquinona com atividade antitumoral.



Fonte: (Adaptado de LIU et al., 2018).

**Figura 36.** Estrutura do composto mais ativo da série.

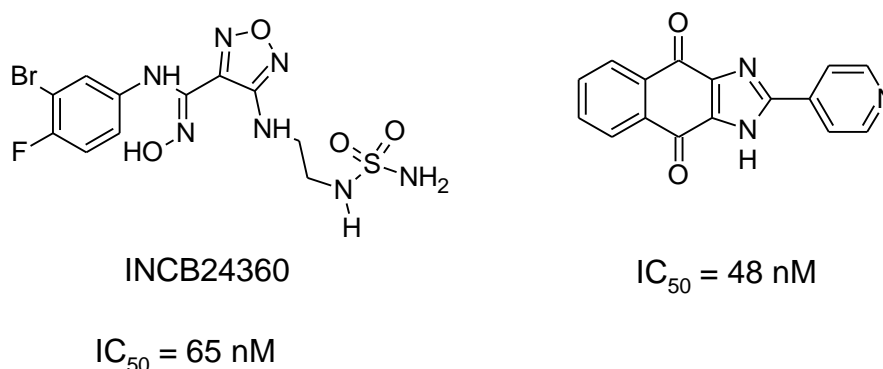


Fonte: (Adaptado de LIU et al., 2018).

Pan e colaboradores sabendo do potencial da naftoquinona de inibir a enzima indolamina 2,3-dioxigenase 1 (IDO1). Enzima que na sua presença e ativação pode atuar em alguns tipos de tumores como mecanismos pelo quais as células tumorais podem evadir do sistema imune, facilitando a indução, crescimento e progressão tumoral. Os autores supracitados empreenderam meios para melhorar a eficácia do tratamento na redução utilizando a

naftoquinona, então decidiram potencializar a atividade da mesma usando o grupo imidazólico. Obtiveram um composto que apresentou atividade maior que o controle positivo INCB24360, figura 37,  $IC_{50} = 65$  nM (PAN et al., 2018).

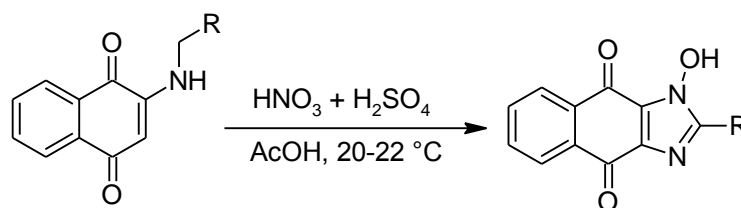
**Figura 37.** O controle positivo com o composto imidazol-naftoquinona que apresentou mais atividade.



Fonte: (Adaptado de PAN et al., 2018).

Gornostaev e colaboradores (2019) sintetizaram uma série de imidazóis com o grupo naftoquinona utilizando ácido nitrosilssulfúrico (esquema 26).

**Esquema 26.** Síntese do imidazol com o grupo naftoquinona.

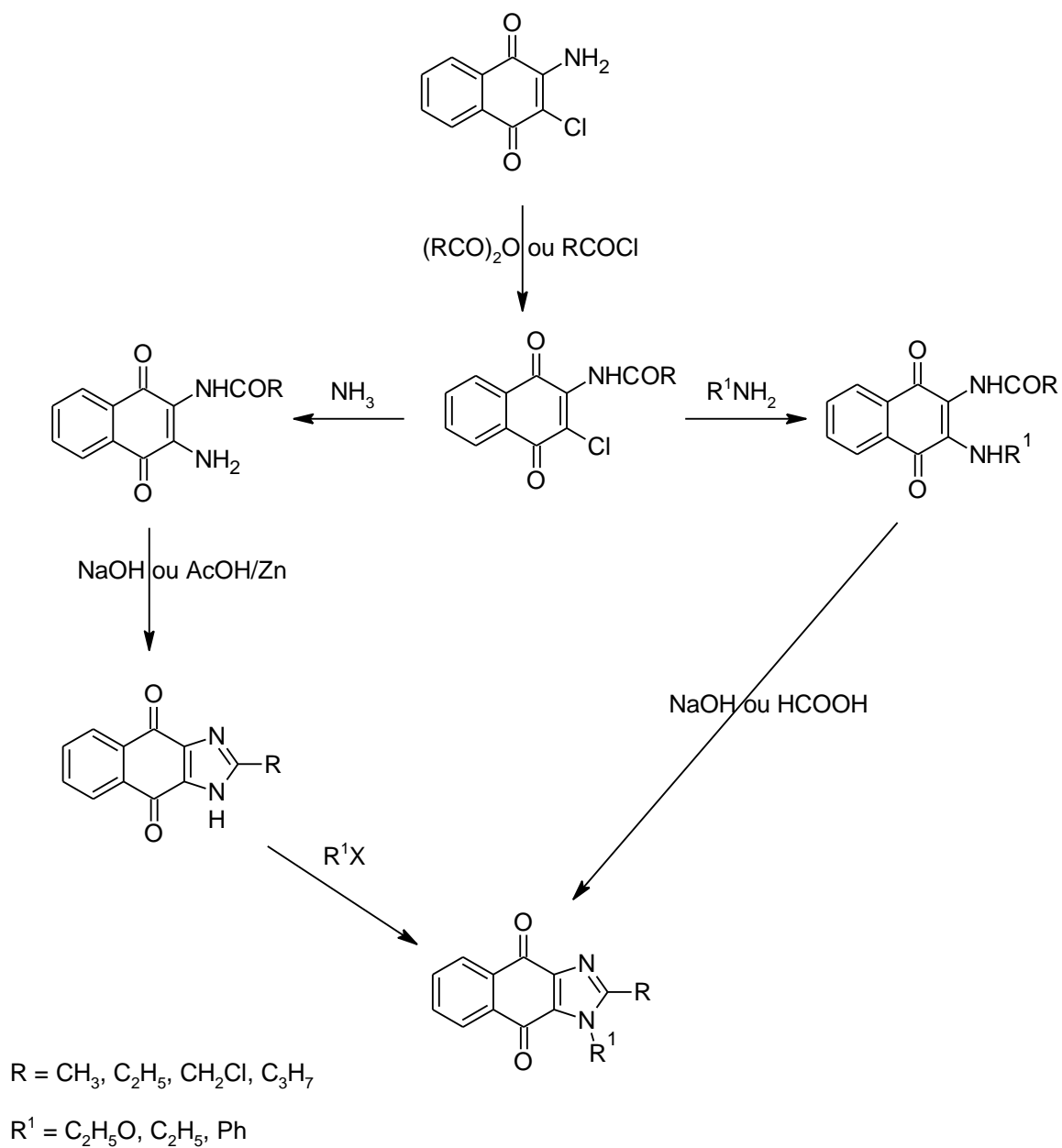


R = Me, Et, Pr, *i*-Pr, Ph, *p*-Me-Ph, *p*-Cl-Ph

Fonte: (Adaptado de GORNOSTAEV et al., 2019).

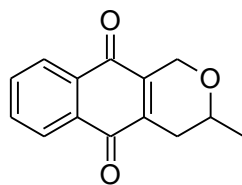
Kuo e colaboradores (1996) isolaram psicorubrina da *Psychotria rubra* e verificaram sua atividade citotóxica contra células tumorais. Diante desses resultados, sintetizaram uma variedade de compostos com os grupos imidazol-naftoquinona por duas rotas sintéticas (esquema 27). Um dos compostos obtidos demonstrou ser um potente inibidor contra células de cancro dos ovários, figura 38 (KUO et al., 1996).

**Esquema 27.** Síntese do imidazol-naftoquinona por duas rotas sintéticas.

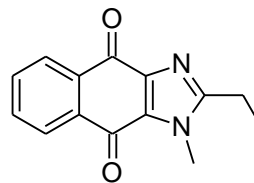


Fonte: (Adaptado de KUO et al., 1996).

**Figura 38.** Derivado do imidazol-naftoquinona com sua respectiva citoestaticidade em  $\log GI_{50}$ , concentração de compostos que inibe 50% do crescimento celular.



Psicorubrina



$\log GI_{50} = -6,1$  a  $-7,3$

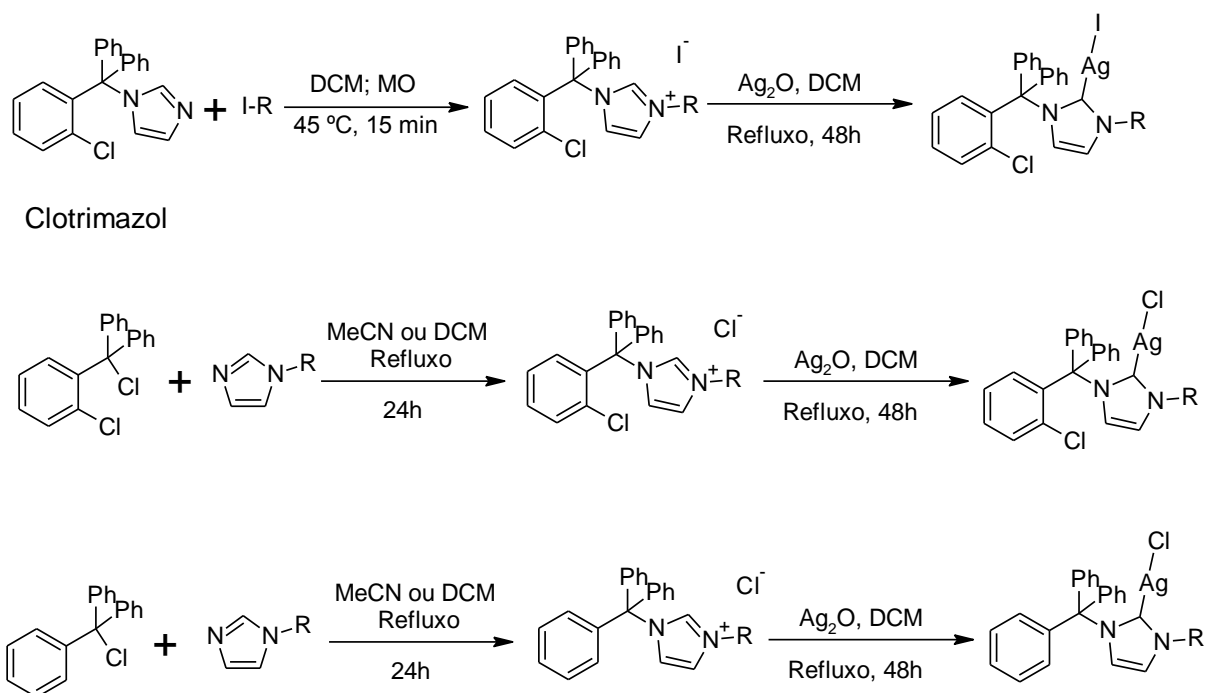
Fonte: (Adaptado de KUO et al., 1996).

## 9.1 APLICAÇÕES

### 9.1.1 Atividade Antitumoral

Mohamed e colaboradores (2020) sintetizaram uma variedade de complexos a partir do clotrimazol, a primeira serie (esquema 28). O clotrimazol é um derivado do imidazol utilizado como fármaco em tratamentos antimicrobianos como dermatófitos e estafilococos, que apresenta propriedades antitumorais. Sendo assim o grupo testou os compostos obtidos em células tumorais: adenocarcinoma pancreático e carcinoma colorretal; e uma não tumoral: ARPE-19. Como parâmetro da potência dos compostos utilizou a cisplatina. Um dos compostos apresentou uma inibição e seletividade cinco vezes maior que a cisplatina nas células de adenocarcinoma pancreático e ARPE-19 (figura 39).

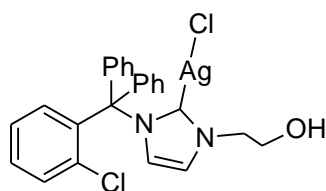
**Esquema 28.** O clotrimazol e seus derivados sintetizados.



R= Me, <sup>n</sup>Bu, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH

Fonte: (Adaptado de MOHAMED et al., 2020).

**Figura 39.** Composto que apresentou maior atividade que cisplatina.



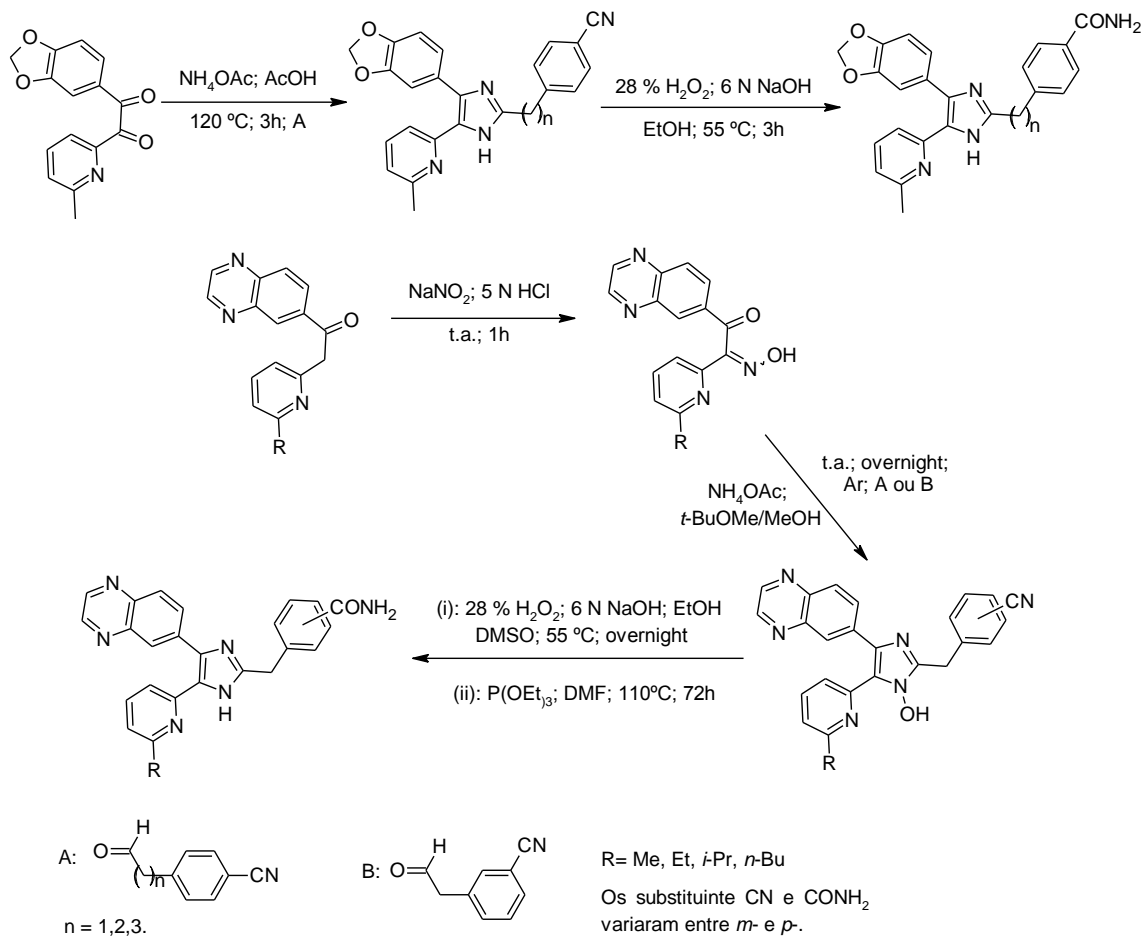
IC<sub>50</sub> = 17,47 (Panc 10.05)

Fonte: (Adaptado de MOHAMED et al., 2020).

Park e colaboradores sintetizaram o vactosertib, figura 40, um inibidor do receptor ativina-quinase (ALK5), um dos receptores que sinaliza o fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). O TGF- $\beta$  é uma proteína encontrada em diversos tumores, como: colorretal, mama, bexiga e próstata; sendo a causa da superexpressão desses receptores. Com os resultados obtidos para o vactosertib, o grupo sintetizou uma série de compostos fazendo modificações

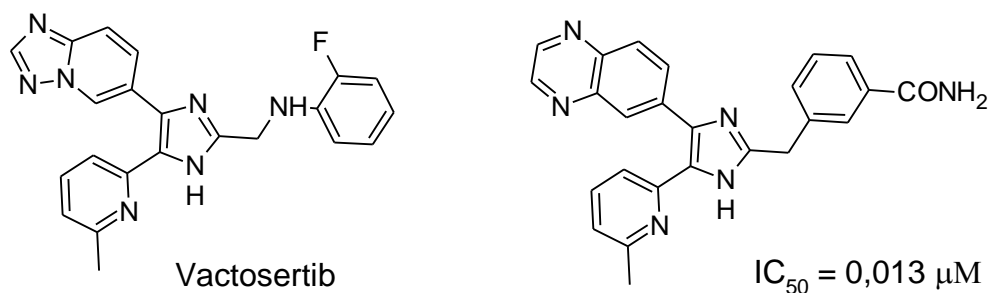
no anel imidazólico, esquema 29, ambos os compostos apresentaram bons resultados, sendo o melhor resultado aquele demonstrado pelo composto da figura 40 como inibidor da ALK5 (PARK et al., 2020).

**Esquema 29.** As séries de compostos com modificação no anel imidazólico.



Fonte: (Adaptado de PARK et al., 2020).

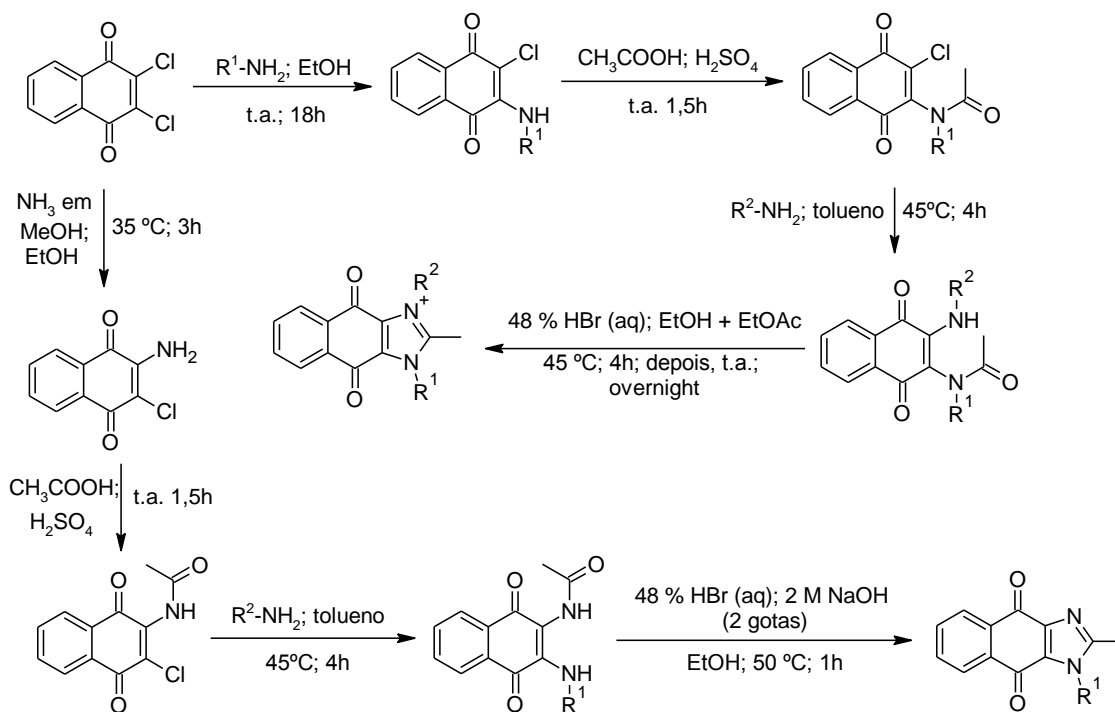
**Figura 40.** Vactosertib e o composto com o melhor resultado de inibição do ALK5.



Fonte: (Adaptado de PARK et al., 2020.)

A partir do antitumoral e supressor da antiapoptótica survivina, o YM155 figura 41, Arhenkorah e colaboradores se interessaram em testar as propriedades antimaláricas e sintetizar análogos do YM155 (esquema 30) (AHENKORAH et al., 2020).

**Esquema 30.** Síntese dos análogos do YM155.



$R^1 = \text{Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu}$

$R^2 = \text{Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu}$

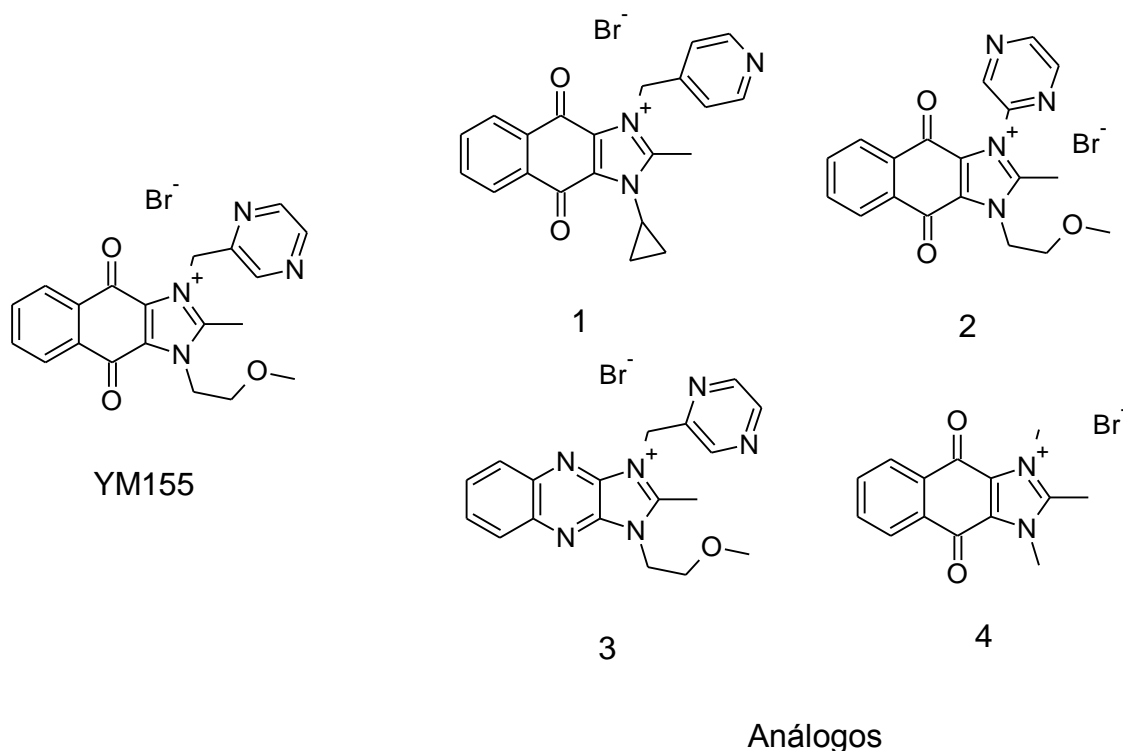
Fonte: (Adaptado AHENKORAH et al., 2020.)

De início perceberam que o YM155 não tinha uma atividade significativa, mas sim modesta contra a malária. Os demais análogos (figura 41) apresentaram uma atividade melhor que o YM155. A partir dos resultados encontrados foi notada a importância da união dos grupos imidazólico e quinônico. Como foi visto no composto 3, o que não tem o grupo naftoquinônico, mostrou ser menos ativo do que o restante dos análogos que apresenta o grupo. Contudo a atividade não se dá principalmente pelo grupo quinona, como foi visto pelo grupo testando as quinonas. Então concluíram que



a união dos grupos imidazol e quinona potencializava a atividade (AHENKORAH et al., 2020).

**Figura 41.** O YM155 e seus análogos (1-4).



Fonte: (Adaptado de AHENKORAH et al., 2020.)

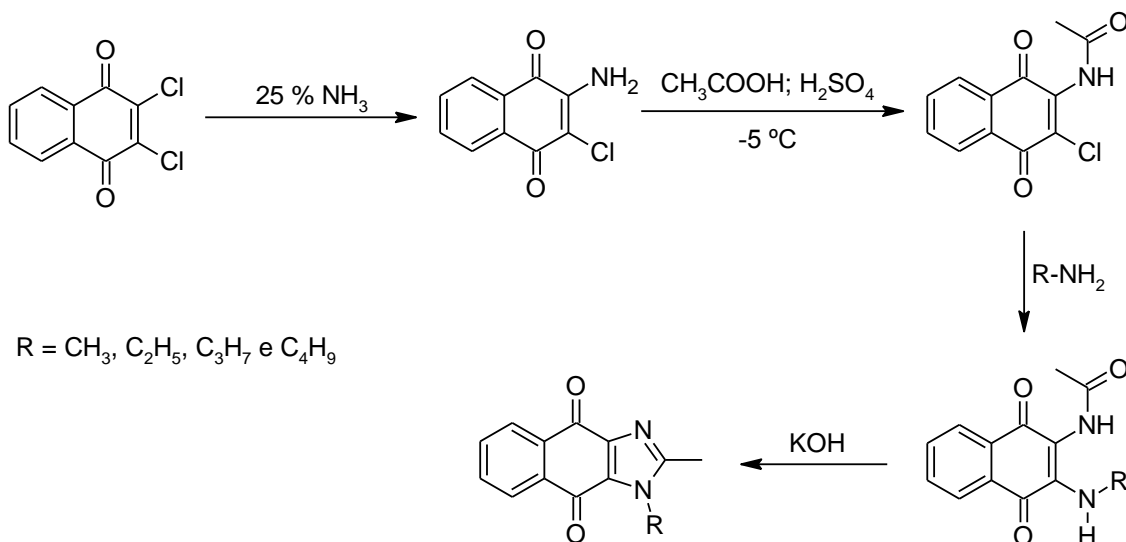
### 9.1.2 Atividade Antimicrobiana

O teste antimicrobiano tem como foco analisar a inibição do crescimento de micro-organismos.

Choudhari e colaboradores (2020) realizaram a síntese do imidazol-naftoquinona e testaram suas atividades antimicrobianas (esquema 31). As cepas antibacterianas utilizadas foram as seguintes: *Escherichia coli* NCIM 2065, *Proteus vulgaris* NCIM 2027, *Bacillus subtilis* NCIM 2423, *Staphylococcus aureus* NCIM 2079, *E. coli* NCIM 2931 (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* NCIM 5021 (ATCC 25923). As cepas antifúngicas utilizadas foram as seguintes: *Pseudomonas aeruginosa* MTCC 2297, *Pseudomonas aeruginosa* NCIM 5029 (ATCC 27853), *Candida albicans* NCIM 3483 e *Candida albicans* NCIM 277. Os compostos apresentaram atividade

antimicrobiana sendo os melhores resultados para a *Staphylococcus aureus* NCIM 5021 com o MIC de 8  $\mu\text{g/ml}$ , com a exceção do composto com o grupo  $\text{C}_2\text{H}_5$ . A ceftriaxona apresentou MIC de 32  $\mu\text{g/ml}$ , um dos controles utilizado (CHOUDHARI et al., 2020).

**Esquema 31.** Compostos que apresentaram propriedades antimicrobianas.



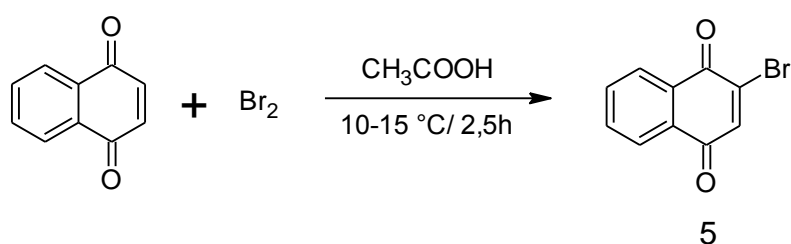
Fonte: (Adaptado de CHOUDHARI et al., 2020.)

## 10. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 10.1 SÍNTESE DA 2-BROMO-1,4-NAFTOQUINONA E 2,3-DIBROMO-1,4-NAFTOQUINONA

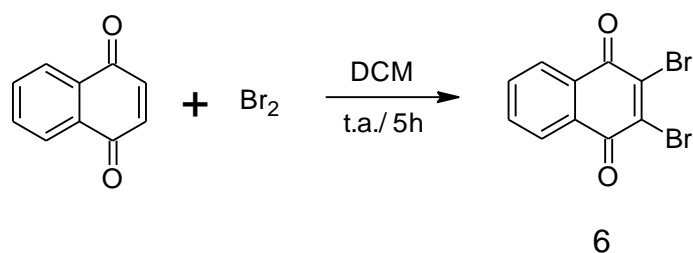
Antes de realizar a síntese dos intermediários (*N*-hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas) do imidazol, preparamos a 2-bromo-1,4-naftoquinona (esquema 32) e a 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (esquema 33) (BUCKLE et al., 1983; VAN e KIMPE, 2003).

**Esquema 32.** Síntese da 2-bromo-1,4-naftoquinona.



Fonte: (Adaptado de VAN e KIMPE, 2003).

**Esquema 33.** Síntese da 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona.

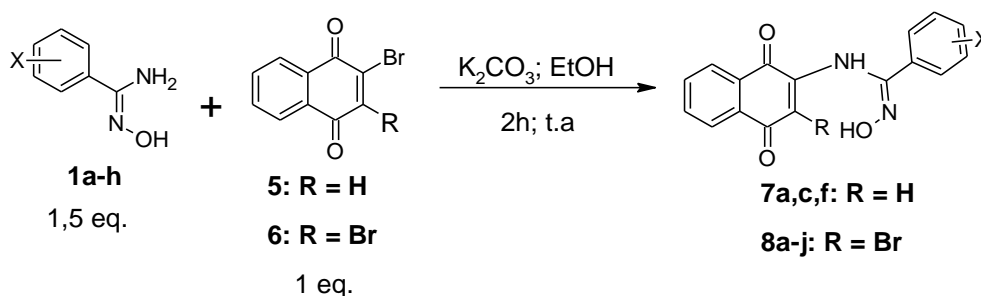


Fonte: (Adaptado de BUCKLE et al., 1983)..

### 10.2 SÍNTESE DAS *N*-hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas (esquema 34)

Os compostos obtidos são sólidos amarelos (**7c** e **7f**), com exceção do **7a** que foi marrom; e laranja ou vermelho (**8a-j**). Os rendimentos variaram de **36 a 72 % (7a,c,f)** e **47 a 82 % (8a-j)**.

**Esquema 34.** Síntese das *N*-hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas



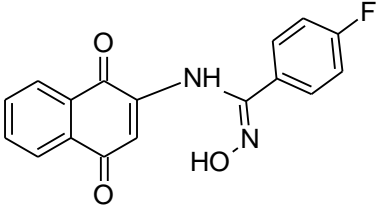
X: **a** = H, **b** = *m*-CH<sub>3</sub>, **c** = *p*-CH<sub>3</sub>, **d** = *p*-OCH<sub>3</sub>, **e** = *p*-CF<sub>3</sub>, **f** = *p*-F,  
**g** = *p*-Cl, **h** = *m*-Br, **i** = *p*-Br, **j** = *p*-NO<sub>2</sub>.

Fonte: Autor.

Nas tabelas 11 e 12 encontram-se os rendimentos e pontos de fusão com as respectivas estruturas.

**Tabela 11.** Rendimentos e pontos de fusão das *N*-hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas (**7**).

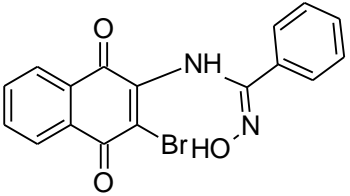
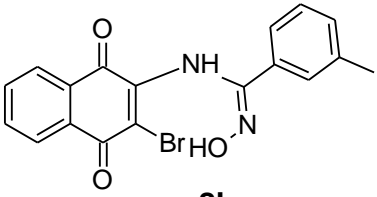
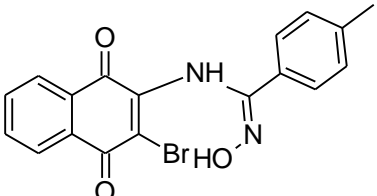
Compostos	Rendimentos (%)	Ponto de fusão (°C) (Continua)
 <b>7a</b>	72	203 <sup>a</sup>
 <b>7c</b>	48	197 <sup>a</sup>

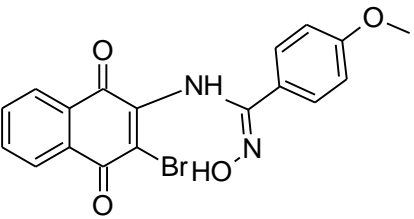
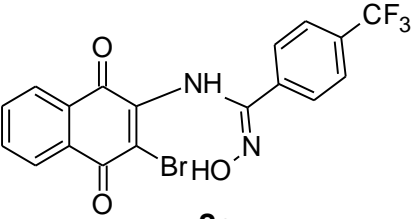
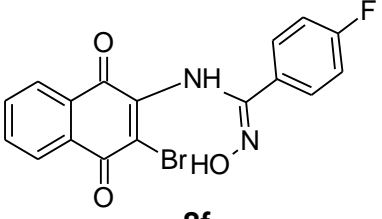
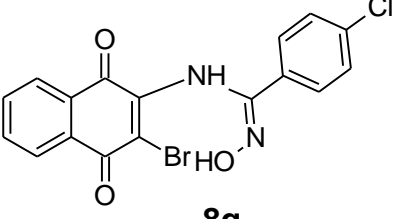
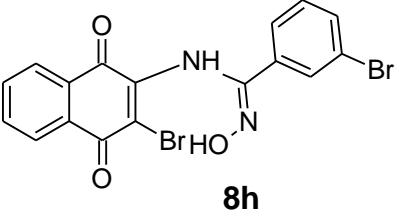
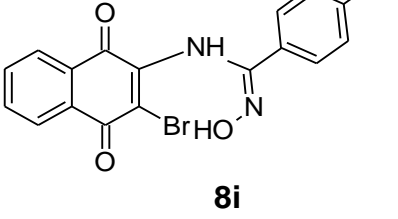
Compostos	Rendimentos (%)	Ponto de fusão (°C) (Conclusão)
 <p><b>7f</b></p>	36	206 <sup>a</sup>

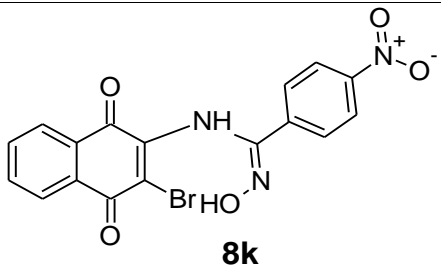
<sup>a</sup> Carbonizou

Fonte: Autor.

**Tabela 12.** Rendimentos e pontos de fusão das *N'*-hidroxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas (**8**).

Compostos	Rendimentos (%)	Ponto de fusão (°C) (Continua)
 <p><b>8a</b></p>	66 <sup>b</sup>	202-204
 <p><b>8b</b></p>	47	225 <sup>a</sup>
 <p><b>8c</b></p>	58	188 <sup>a</sup>

Compostos	Rendimentos (%)	Ponto de fusão (°C) (Continua)
 <b>8d</b>	50	220 <sup>a</sup>
 <b>8e</b>	50	213-214
 <b>8f</b>	82	218 <sup>a</sup>
 <b>8g</b>	65 <sup>b</sup>	202-204
 <b>8h</b>	62	182-185
 <b>8i</b>	57	126 <sup>a</sup>

Compostos	Rendimentos (%)	Ponto de fusão (°C) (Conclusão)
 <p style="text-align: center;"><b>8k</b></p>	78 <sup>b</sup>	225 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Carbonizou;

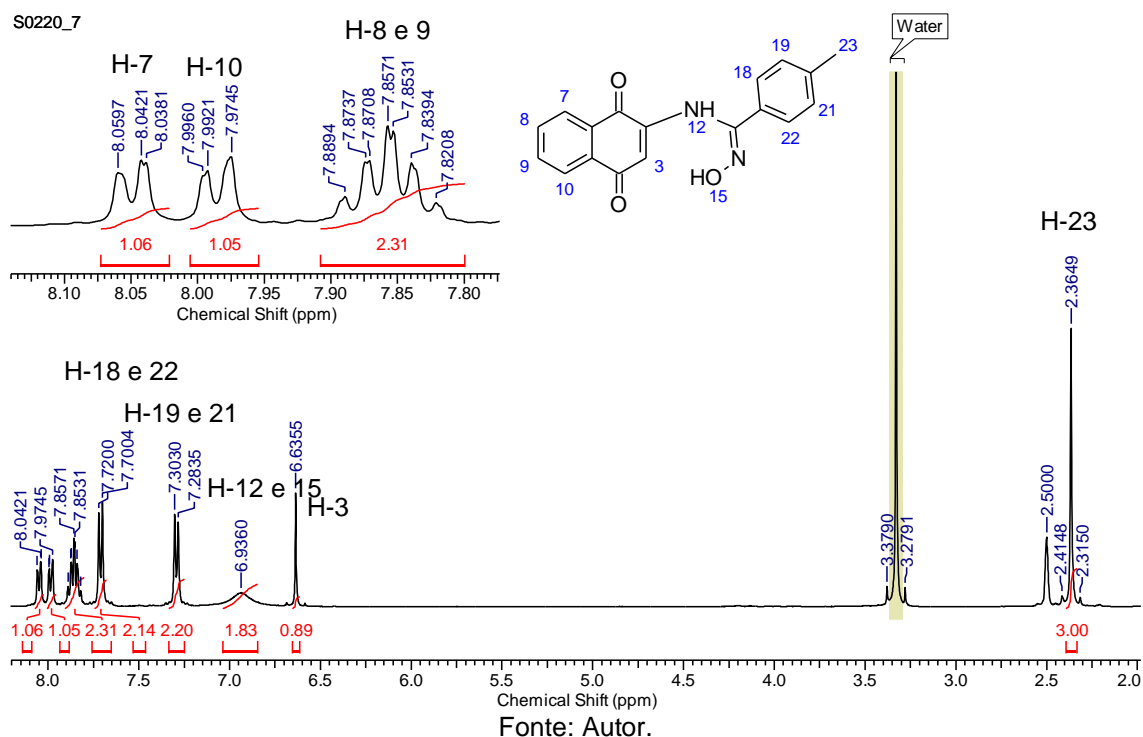
<sup>b</sup>Utilizou-se 1,2 eq. da amidoxima.

Fonte: Autor.

Para caracterização das *N*-hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas foram feitas as análises de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **7c**, figura 42, foi encontrado os seguintes sinais, na região mais blindada do espectro em 2,36 ppm um simpleto do grupo metila. Em seguida em 6,63 ppm um simpleto da insaturação sp<sup>2</sup>, o hidrogênio do anel naftoquinônico (H-3). Em 6,93 ppm um simpleto largo da sobreposição de dois hidrogênio como mostra a área, sendo um do grupo amina e o outro da hidroxila (H-12 e 15), respectivamente. Na região dos aromáticos são destacados cinco sinais distintos, dois duplos dupletos em 7,30 ppm (H-19 e 21) e 7,72 ppm (H-18 e 22) ambos com *J* = 7,8 Hz; e três multipletos, em 7,82-7,89 ppm (H-8 e 9), em 7,97-7,99 ppm (H-10) e em 8,04-806 ppm (H-7). Como vistos nos deslocamentos dos sinais aromáticos, o grupo naftoquinônico é o mais desblindado, isto ocorre devido à aproximação das duas carbonilas ao anel aromático.

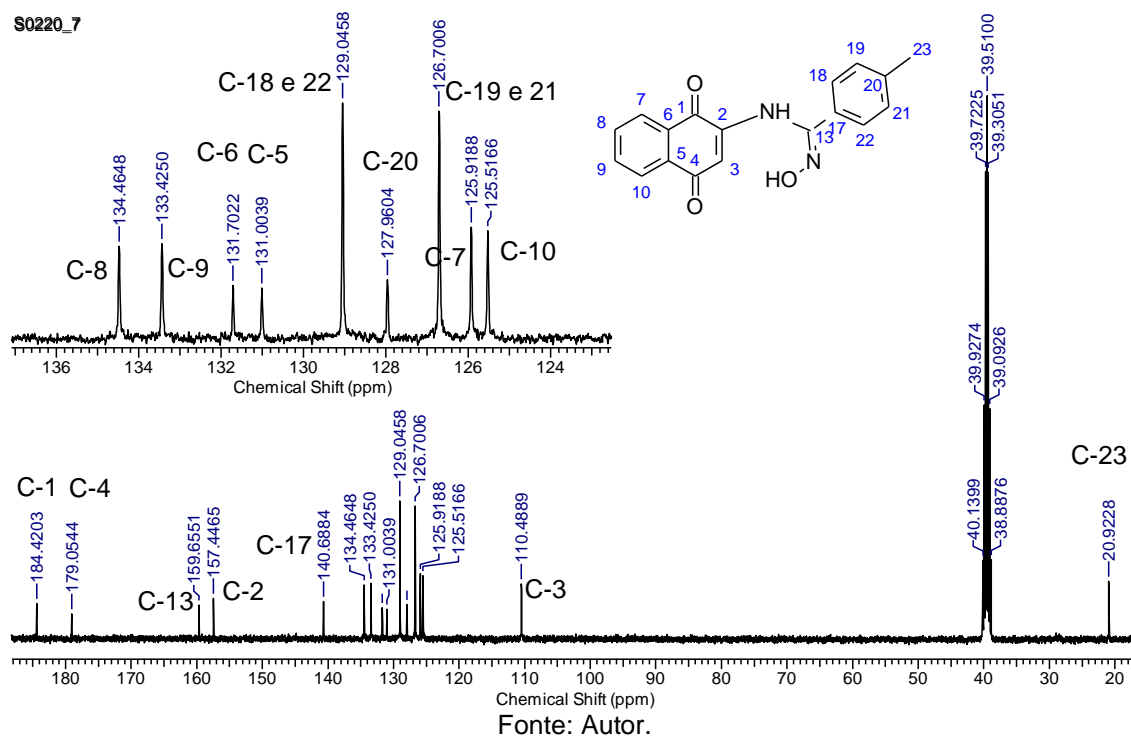
**Figura 42.** Espectro de RMN do  $^1\text{H}$  do composto **7c** (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ).



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7c**, figura 43, foi encontrado os seguintes sinais, na região mais blindada em 20,92 ppm o carbono do grupo metila. Em 110,48 ppm o carbono da insaturação  $\text{sp}^2$  (C-3). Na região dos aromáticos os sinais ficaram entre 125,51 a 140,68 ppm. Em 159,65 ppm o carbono entre a amina e oxima (C-13) e em 157,44 ppm o carbono da insaturação  $\text{sp}^2$  entre a carbonila e amina (C-2). Considerando os sinais mais desblindado temos as carbonilas em 184,42 ppm e 179,05 ppm (C-1 e C-4), respectivamente.

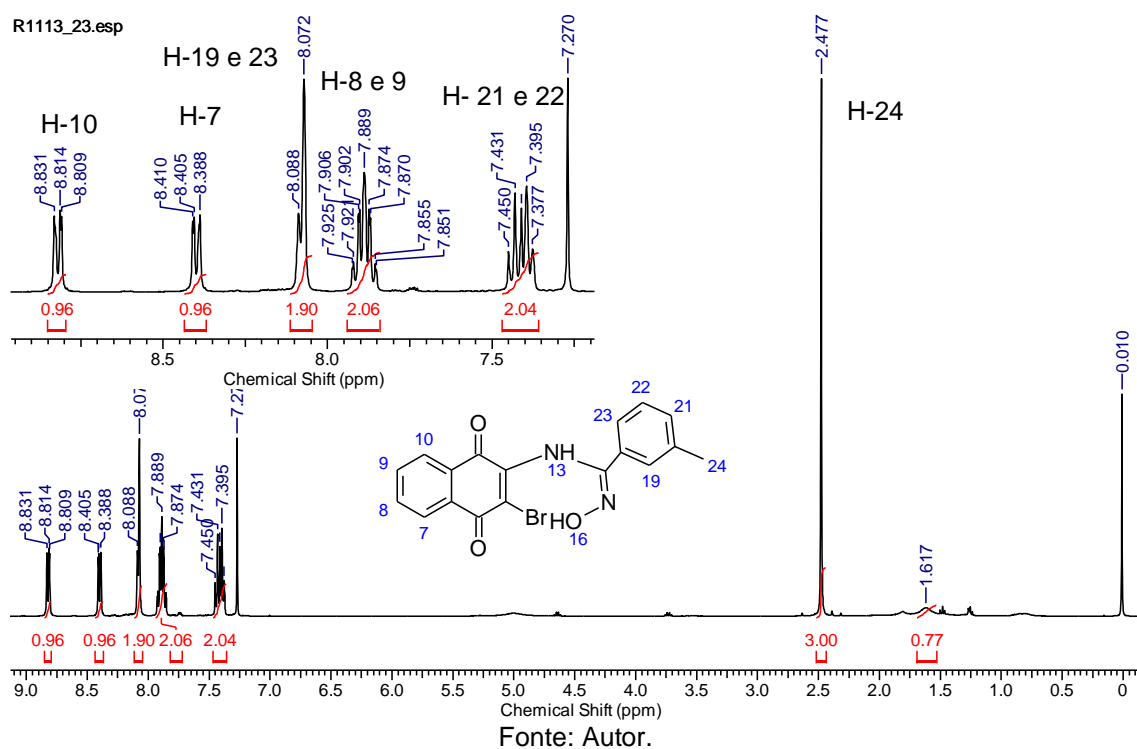


Figura 43. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7c** (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ).



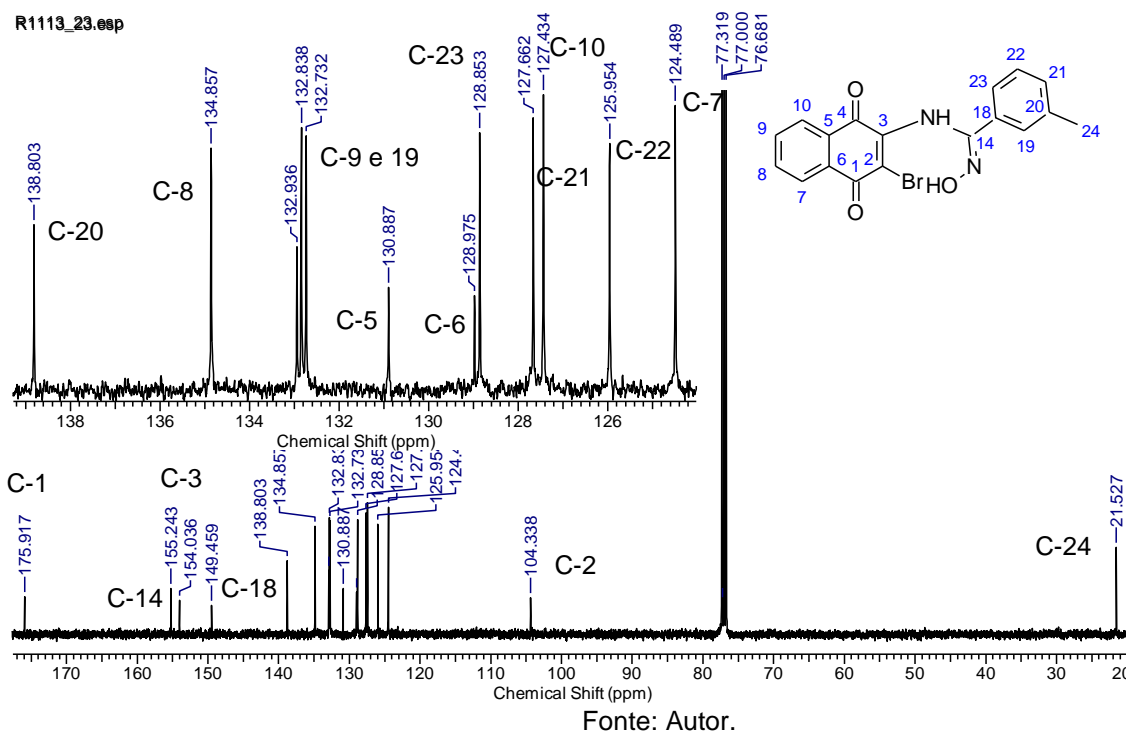
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8b**, Figura 44, foram encontrados os seguintes sinais, em 2,47 ppm um simpleto do grupo *m*-metila. Na região dos aromáticos os sinais se apresentam como multipletos em 7,37-7,45 ppm (H-21 e 22); em 7,85-7,92 ppm (H-8 e 9) do grupo naftoquinônico; em 8,07-8,08 ppm (H-19 e 23) estes sinais apareceram com integração de dois hidrogênios devido a sobreposição dos mesmo; em 8,40 ppm (H-7) e em 8,82 ppm (H-10) ambos do grupo naftoquinônico.

**Figura 44.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8b** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



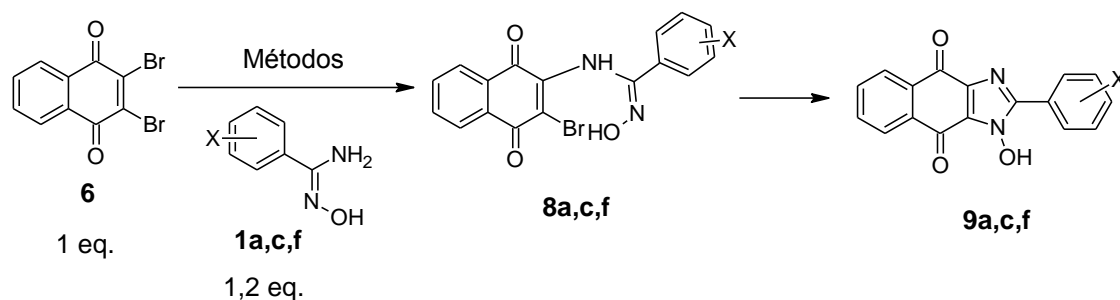
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8b**, Figura 48, foram encontrados os seguintes sinais, na região mais brindada do espectro, em 21,52 ppm o grupo *m*-metila. Em seguida em 104,33 ppm o carbono da insaturação  $\text{sp}^2$  ligado ao bromo (C-2). Na região do aromáticos os sinais variaram entre 124,48 ppm a 149,45 ppm. Os mais desblindados são os sinais das carbonilas em 175,91 ppm, seguido pelo carbono que esta entre a amina e oxima em 155,24 ppm (C-14) e em 154,03 ppm o carbono da insaturação  $\text{sp}^2$  entre a carbonila e amina (C-3).

**Figura 45.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 8b (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Na tentativa de obter o imidazol foram testados cinco métodos, esquema 35, utilizando a 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona e as arilmidoximas (**1a,c,f**), para melhorar o rendimento das *N*-hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas e obter o imidazol, entrada 1-5 na tabela 13. Contudo estes resultados não foram obtidos. Não foi possível obter as *N*-hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas e nem o imidazol. Houve formação de vários subprodutos, com  $R_f$  próximos dificultando a purificação. Não foi possível caracterizá-los

**Esquema 35.** Tentativa de síntese do imidazol.



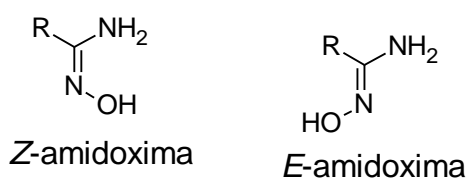
**Tabela 13.** Condições de reações.

Entrada	Base (1,5 eq.)	Solvente (5 ml)	Tempo	Temperatura (°C)
1	t-BuOK <sup>a</sup>	DMF	30 min	Ambiente
2	t-BuOK <sup>a</sup>	Dioxano	4h	Ambiente
3	Et <sub>3</sub> N <sup>a</sup>	DMF	1h	Ambiente
4	Et <sub>3</sub> N <sup>a</sup>	Dioxano	1h	Ambiente
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	2-3h	78

<sup>a</sup> O teste foi com o 1f.

Fonte: Autor.

Uma explicação para não formação do imidazol esta na configuração *Z* dos compostos formados através das amidoximas. Como foi explicado na introdução, figura 3, as amidoximas podem existir em duas formas tautoméricas. Contudo existem duas configurações para as amidoximas *Z* e *E*, figura 46. A configuração mais abundante é a *Z*, devido à estabilidade, consequentemente derivados desta configuração tende a ser *Z*. (SAHYOUN, ARRAULT e SCHNEIDER, 2019).

**Figura 46.** Configuração *Z* e *E* das amidoximas.

Fonte: (Adaptado de SAHYOUN, ARRAULT e SCHNEIDER, 2019).

Na *Z*-amidoxima não é possível um ataque do nitrogênio a naftoquinona devido ao impedimento da hidroxila. Contudo na *E*-amidoxima não há impedimento da hidroxila facilitando a formação do imidazol.

Uma forma de obter a inversão de configuração da mais estável para menos estável é o aumento de energia da reação (KUDO et al., 2021). O aumento da energia pode ocorrer com aumento de temperatura, condição proposta pelo método 5, contudo não foi possível a formação do imidazol.

## 11. CONCLUSÃO

Na obtenção das *N*-hidróxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas utilizando a 2-bromo-1,4-naftoquinona e 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona foi possível obtenção de 13 produtos inéditos com rendimentos variando de **36 a 72 %** e **47 a 82 %**, respectivamente.

Na tentativa de obter o imidazol, foram testadas cinco metodologias. Contudo nenhuma foi eficaz na produção do imidazol. Estes resultados são decorrentes a formação dos intermediários com configuração *Z*, impossibilitando a formação do imidazol.

## 12. CONCLUSÃO GERAL

Considerando o trabalho ao todo foram obtidos trinta e cinco compostos, sendo trinta e dois inéditos.

Os intermediários *O*-acilamidoxima e *N*-hidroxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas foram sintetizados na primeira etapa de obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis e dos imidazóis, respectivamente. Os rendimentos variaram de **50 a 85 %** para as *O*-acilamidoximas, considerando os maiores rendimentos para as duas equivalências utilizadas, e **36 a 72 % (7)** e **47 a 82 % (8)** para as *N*-hidroxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas.

Com a caracterização das *O*-acilamidoximas testamos a importância dos substituintes no anel aromático para síntese do 1,2,4-oxadiazol pelo teste de calor de reação. Através deste teste foi possível determinar que os substituintes doadores de elétrons possuem a tendência a ciclizar mais facilmente do que os retiradores de elétrons. Esta consequência é mostrada quando calculamos as entalpias de formação dos 1,2,4-oxadiazóis que apresentaram os maiores resultados, como o composto **3c** (-CH<sub>3</sub>) com  $\Delta H = -5,426 \text{ kcal/mol}$  e **3d** (-OCH<sub>3</sub>):  $\Delta H = -2,936 \text{ kcal/mol}$ .

Os 1,2,4-oxadiazóis foram sintetizados pelo método A, uma reação “one-pot” em duas etapas, com rendimentos entre **40 a 87 %**. Contudo testamos mais quatro métodos para obter os 1,2,4-oxadiazóis. Dentre os métodos utilizados os métodos D e E, mostram uma alternativa eficiente de síntese para os 1,2,4-oxadiazóis, com rendimentos variando de **34 a 98 %**.

Na tentativa de síntese do imidazol a partir do 2,3-bromo-1,4-naftoquinona testamos cinco métodos. Contudo não foi possível obter o imidazol.

Nos testes de viabilidade celular em células Vero e fibroblasto murino (L-929) os compostos, *O*-acilamidoximas e 1,2,4-oxadiazóis, apresentaram bons resultados, sendo que os 1,2,4-oxadiazóis destacaram-se por apresentarem valores das concentrações citotóxicas elevadas em relação aos seus precursores *O*-acilamidoximas, podendo ser considerados mais seguros num possível uso terapêutico, como é o caso do composto **4g** com **CC<sub>50</sub> = 1797,0  $\mu\text{M}$** .

Nas células tumorais as *O*-acilamidoximas apresentaram serem mais ativas do que os 1,2,4-oxadiazóis, principalmente nas linhagens de células leucêmicas (K562 e HL-60) como por exemplo o composto **3e** com **IC<sub>50</sub> = 19,20 μM** para células da linhagem K562. Estes resultados levam a acreditar numa potencial e menos agressiva droga antileucêmica.



### **13. PESPECTIVAS**

Realizar as atividades biológicas, antitumoral e citotoxicidade, dos compostos sintetizados.

## PARTE EXPERIMENTAL

### MATERIAIS E MÉTODOS

Para as reações realizadas neste trabalho foram utilizados os seguintes reagentes e solventes: hexano (destilado), acetato de etila, diclorometano (pré-seco com  $\text{CaCl}_2$ ), etanol, dimetilformamida (seco com  $\text{CaH}_2$ /armazenado em peneira molecular 3Å), carbonato de potássio, carbonato de céσιο e cloreto de 1-adamantanocarbonila. Os solventes foram da marca Vetec, Cinética; os reagentes obtidos da Sigma-Aldrich, Merck e Fluka.

As reações em micro-ondas foram conduzidas em um sistema de fornecimento de energia de microondas (FMW) orientado, utilizando um CEM Discover Synthesis (Modelo 908005, 0-300 W, 2455 MHz, CEM Corporation). Para a síntese, a potência foi de 150 W e a temperatura alcançada durante o procedimento foi de 110 °C. As reações foram realizadas em vasos de vidro (capacidade 10 mL) selados.

As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica em gel (F254 – Merck) de 4,0 cm de comprimento por 2 cm de largura. As placas de CCD foram observadas, usando lâmpada ultravioleta com  $\lambda = 254$  nm. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna em sílica gel 60 Merck (malha 70-230).

Os pontos de fusão foram determinados num tubo capilar e realizados num aparelho PFM II BioSan.

As análises de HRMS foram realizadas num espectrômetro LC-MS / ESI (-) TOF (Modelo Xevo G2-XS QTof, Waters).

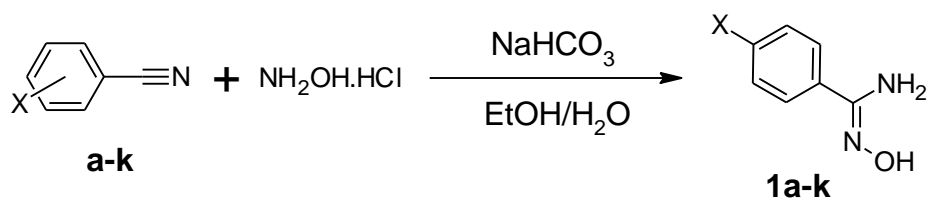
Os espectros de RMN foram obtidos em um espectrômetro Varian Unity Plus-300 ou 400, utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solventes e calibrados para o sinal do solvente e tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

O calor das reações de O-acilamidoximas **3a-k** a 1,2,4-oxadiazol **4a-k** foi determinado utilizando TGA/DSC 2 STARe (Mettler Toledo/Suíça) com temperatura de estufa de + 5 °C a 1100 °C.

As estruturas químicas foram projetadas e nomeadas usando o programa Advanced Chemistry Development (ACD). ACD / Labs Version: 12.00, Versão do produto: 12.01.

## Procedimentos

### Síntese das arilamidoximas



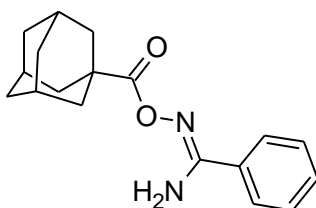
X: **a** = ph, **b** = *m*-CH<sub>3</sub>, **c** = *p*-CH<sub>3</sub>, **d** = *p*-OCH<sub>3</sub>, **e** = *p*-CF<sub>3</sub>, **f** = *p*-F,  
**g** = *p*-Cl, **h** = *m*-Br, **i** = *p*-Br, **j** = *m*-NO<sub>2</sub>, **k** = *p*-NO<sub>2</sub>.

Em um erlenmeyer foi preparada uma mistura de 4 equiv. do cloridrato de hidroxilamina, 4 equiv. do carbonato de sódio, dissolvido em 50,0 mL de água. Em outro erlenmeyer, adicionou-se 1 equiv. da nitrila e solubilizou-se em 50,0 mL de etanol. Adicionam-se as misturas em um balão. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 24h. No fim da reação rotoevaporar o excesso de etanol e extrair com AcOEt e secar com sulfato de sódio. Diminuir o volume do solvente e recristalizar com clorofórmio/hexano.

### Síntese do 3-aryl-5-adamantil-O-acilamidoximas (**3a-k**)

Preparou-se uma mistura de arilamidoximas **1a-k** (1,2 equiv. ou 1,5 equiv.) e cloreto de 1-adamantanocarbonila **2** (1 equiv.) em DCM seco (DCM + cloreto de cálcio) (2 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente e sob uma atmosfera inerte de argônio durante 5 min. Após conclusão da reação, o resíduo foi evaporado sob pressão reduzida. O composto obtido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente, hexano / EtOAc (7: 3 a 6: 4)) para obter os compostos **3a-k**.

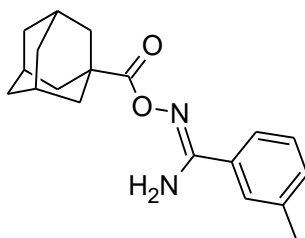
*N*-[(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**3a**):



**3a**

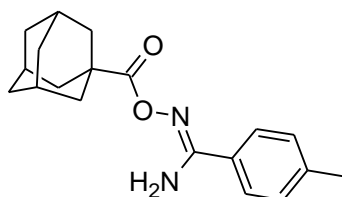
Rendimento 65% (103,6 mg); Sólido branco;  $R_f$  0.6 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,71 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz,  $H_{ar}$ ), 7,47-7,44 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7,41-7,37 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 5,19 (sl, 2H,  $NH_2$ ), 2,05-2,03 (m, 10H,  $H_{adam}$ ), 1,78-1,74 (m, 8H,  $H_{adam}$ ). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  182,4, 174,0, 156,9, 131,0, 128,6, 126,7, 41,0, 39,1, 38,6, 36,4, 27,9. **Análise elementar Calculado C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** C, 72,46; H, 7,43; N, 9,39. **Encontrado:** C, 72,46; H, 7,32; N, 9,39.

3-metil-*N*-[(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**3b**)



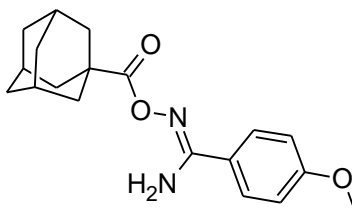
Rendimento: 85% (133, 6 mg); óleo incolor;  $R_f$  0.4 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,56 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 7,49-7,45 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7,29-7,26 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 5,01 (sl, 2H,  $NH_2$ ), 2,37 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2,04 (sl, 10H,  $H_{adam}$ ), 1,75 (m, 8H,  $H_{adam}$ ), **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  182,6, 174,1, 156,9, 138,5, 131,6, 128,5, 127,4, 123,5, 41,0, 39,1, 38,6, 36,4, 27,9, 21,2. **ESI-Massa exata calculado [(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)+H]<sup>+</sup>:** 313,1910; **Encontrado:** 313,1915.

4-metil-*N'*-[(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**3c**):



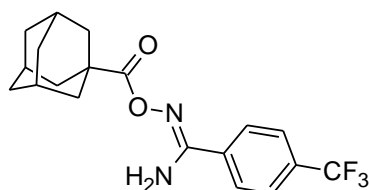
Rendimento 82% (47,5 mg); Sólido branco;  $R_f$  0.4 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,59 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7,19 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 5,13 (sl, 2H, NH), 2,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,06-1,74 (m, 15H, H<sub>adam</sub>), **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  182,5, 174,0, 156,8, 141,2, 129,3, 126,6, 41,0, 39,1, 38,6, 36,4, 27,9, 21,3. **ESI-Massa exata calculado [(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)+Na]:** 335,1724; **Encontrado:** 335,1687.

4-metóxi-*N'*-[(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**3d**):



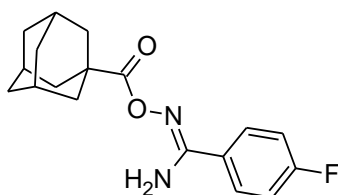
Rendimento 75% (124 mg); Sólido branco;  $R_f$  0.7 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,65 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6,91 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 5,03 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,83 (sl, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,04 (sl, 9H, H<sub>adam</sub>), 1,76-1,73 (sl, 6H, H<sub>adam</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  174,1, 161,7, 156,5, 128,2, 123,3, 114,0, 55,3, 41,0, 39,1, 36,5, 36,4, 28,0; **ESI-Massa exata calculado [(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)+Na]:** 351,1673; **Encontrado:** 351,1602.

4-trifluormetil-*N'*-[(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**3e**):



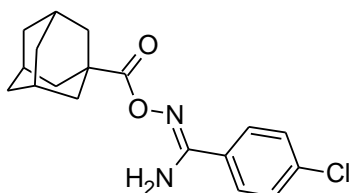
Rendimento 80% (147,5 mg); Sólido branco;  $R_f$  0.6 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,85 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz,  $H_{ar}$ ), 7,67 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz,  $H_{ar}$ ), 5,08 (sl, 2H,  $NH_2$ ), 2,07-2,05 (m, 9H,  $H_{adam}$ ), 1,76-1,72 (m, 6H,  $H_{adam}$ ); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  182,8, 173,4, 155,4, 134,7, 133,0, 127,7, 125,6 (q,  $^3J_{CF} = 3,5$  Hz), 41,1, 40,4, 39,1 e 36,4 (d,  $^1J_{CF} = 203,4$  Hz), 38,6, 27,9, 27,8; **ESI-Massa exata calculado [(C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>)+Na]<sup>+</sup>:** 389,1441, **Encontrado:** 389,0772.

4-fluor-*N'*-[(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**3f**)



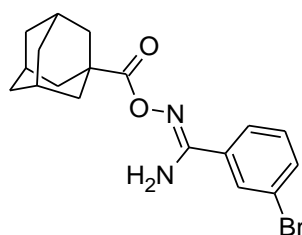
Rendimento 63% (100,3 mg); Sólido branco;  $R_f$  0.6 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,74-7,69 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7,15-7,06 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 5,04 (sl, 2H,  $NH_2$ ), 2,14-2,04 (m, 9H,  $H_{adam}$ ), 1,82-1,72 (m, 6H,  $H_{adam}$ ) **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  182,7, 174,0, 166,0 e 162,7 (d,  $^1J_{CF} = 250,8$  Hz), 155,8, 128,9 e 128,7 (d,  $^3J_{CF} = 8,1$  Hz), 115,9 e 115,6 (d,  $^2J_{CF} = 22,0$  Hz), 41,0, 40,0, 38,6, 36,4, 27,9, 27,8; **ESI-Massa exata calculado [(C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F)+Na]<sup>+</sup>:** 339,1471, **Encontrada:** 339,0874.

4-cloro-*N*-[(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**3g**)



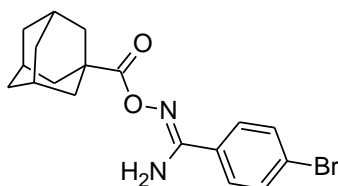
Rendimento 69% (115,6 mg); Sólido branco;  $R_f$  0.8 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,67-7,65 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7,40-7,37 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 5,03 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,07-2,04 (m, 9H,  $H_{adam}$ ), 1,76-1,72 (m, 6H,  $H_{adam}$ ); **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  182,1, 174,0, 155,7, 137,1, 129,7, 128,9, 128,0, 41,0, 39,1, 38,6, 36,4, 27,9, 27,8; **ESI-Massa exata calculado [(C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl)+Na]<sup>+</sup>:** 355,1178, **Encontrada:** 355,1130. **Análise elementar Calculado C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** C, 64,96; H, 6,36; N, 8,42. **Encontrado:** C, 70,68; H, 7,32; N, 3,70.

3-bromo-*N*-[(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**3h**):



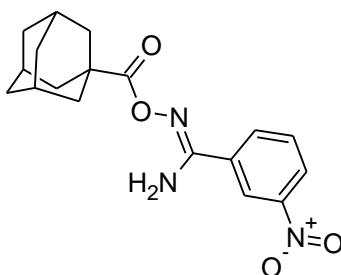
Rendimento 80% (75,9 mg); sólido branco;  $R_f$  0.5 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,83 (dd, 1H,  $J = 1,8$  e  $1,8$  Hz,  $H_{ar}$ ), 7,61-7,59 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $H_{ar}$ ), 7,58-7,55 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7,24-7,22 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 5,04 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,03-2,01 (m, 9H,  $H_{adam}$ ), 1,73-1,68 (m, 6H,  $H_{adam}$ ); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  182,5, 173,9, 155,5, 134,1, 130,2, 129,8, 125,4, 122,8, 41,1, 39,1, 38,6, 36,4, 27,9, 27,8; **ESI-Massa exata calculado [(C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br)+Na]<sup>+</sup>:** 399,0673, **Encontrada:** 399,0021. **Análise elementar Calculado C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** C, 57,3; H, 5,61. **Encontrado:** C, 57,11; H, 5,24.

4-bromo-*N*-[(tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**3i**):



Rendimento 81% (76,9 mg); Sólido branco;  $R_f$  0.5 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,61-7,58 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7,55-7,52 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 5,04 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,07-2,04 (m, 9H, H<sub>adam</sub>), 1,76-1,72 (m, 6H, H<sub>adam</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  183,0, 174,0, 155,8, 131,9, 130,1, 128,2, 125,4, 41,1, 39,1, 38,6, 36,4, 27,9, 27,8; **Análise elementar Calculado C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** C, 57,3; H, 5,61. **Encontrado:** C, 57,11; H, 5,24.

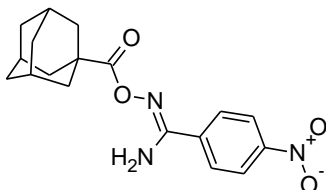
3-nitro-*N*-[(tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**3j**)



Rendimento 55% (95,9 mg); Sólido amarelo;  $R_f$  0.3 (hexano:EtOAc 7:3). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8,51(dd, 1H,  $J = 2,3$  e  $1,8$  Hz, H<sub>ar</sub>), 8,31 (ddd, 1H,  $J = 8,3, 2,4$  e  $1,2$  Hz, H<sub>ar</sub>), 8,07 (dd, 1H,  $J = 7,6$  Hz e  $1,2$  Hz, H<sub>ar</sub>), 7,59 (dd, 1H,  $J = 8,2$  e  $7,6$  Hz, H<sub>ar</sub>), 5,27 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,08-2,04 (m, 9H, H<sub>adam</sub>), 1,82-1,72 (m, 6H, H<sub>adam</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  174,0, 154,6, 148,2, 132,9, 129,8, 125,5, 121,6, 41,0, 39,1, 36,4, 27,9. **ESI-Massa exata calculado [(C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)+Na]<sup>+</sup>:** 366,1418, **Encontrada:** 366,1426.



4-nitro-*N'*-[(tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilcarbonil)oxi]benzenocarboximidamida (**3k**)



Rendimento 57% (99,2 mg); Sólido amarelo;  $R_f$  0.3 (hexano:EtOAc 7:3). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8,27 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz,  $H_{ar}$ ), 7,92 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz,  $H_{ar}$ ), 5,15 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,08-2,05 (m, 9H,  $H_{adam}$ ), 1,77-1,72 (m, 6H,  $H_{adam}$ ); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  173,8, 154,6, 149,3, 137,2, 127,8, 123,9, 41,1, 39,1, 38,7, 36,4, 27,9. **ESI-Massa exata calculado [(C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)+Na]<sup>+</sup>:** 366.1418, **Encontrada:** 366.1411.

Síntese do 3-aryl-adamantil-1,2,4-oxadiazol (**4a-k**)

Método A

Prepara-se uma mistura de arilamidoxima **1a-k** (1,2 equiv.) e cloreto de 1-adamantanocarbonila **2** (1 equiv.), 100 mg, em diclorometano seco com cloreto de cálcio (2 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente e sob uma atmosfera inerte de argônio durante 5 min. Evapora-se o diclorometano. Solubiliza-se a mistura em DMF seco (0,2 mL). A reação foi irradiada a 110 °C e 150 W por 5 min. Após conclusão da reação, o resíduo foi evaporado sob pressão reduzida. Os compostos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente, hexano / EtOAc (9:1)).

Método B

Prepara-se uma mistura de arilamidoxima **1a-k** (1,2 equiv.), cloreto de 1-adamantanocarbonila **2** (1 equiv.) 100 mg em diclorometano seco com cloreto de cálcio (2 mL) e Amberlite 100 mg. A reação foi agitada à temperatura ambiente e sob uma atmosfera inerte de argônio durante 5 min. Evapora-se o

diclorometano. Solubiliza-se a mistura em DMF seco (0,2 mL). A reação foi irradiada a 110 °C e 150 W por 5 min. Após conclusão da reação, o resíduo foi evaporado sob pressão reduzida. Os compostos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente, hexano / EtOAc (9:1)).

#### Método C

Prepara-se uma mistura de arilamidoxima **1a-k** (1,2 equiv.) e cloreto de 1-adamantanocarbonila **2** (1 equiv.) 100 mg em DMF seco (0,2 mL). A reação foi irradiada a 110 °C e 150 W por 5 min. Após conclusão da reação, o resíduo foi evaporado sob pressão reduzida. Os compostos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente, hexano / EtOAc (9:1)).

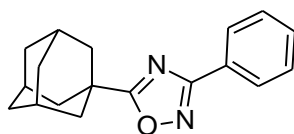
#### Método D

Pesa-se as arilamidoximas **1a-k** (50 mg) e solubiliza-se em DMF seco 0,2 mL e irradia-se em 110 °C e 150 W por 10-25 min.

#### Método E

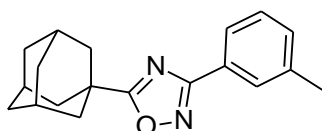
Pesar as O-acilamidoximas **3a-k** (50 mg) e aquecer com ou sem solvente em 100 °C por 1,5-3h. Usa-se DMF seco 0,2 mL como solvente. Após conclusão da reação, o resíduo foi evaporado sob pressão reduzida. Os compostos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente, hexano / EtOAc (9:1)).

3-fenil-5-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**4a**)



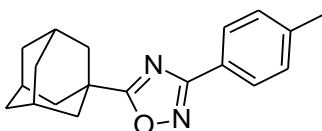
Rendimento 60% (85 mg); Sólido branco; PF 66-69 °C (Lit. 184-185 °C);  $R_f$  0,8 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,11-8,07 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7,50-7,45 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 2,16 (sl, 9H,  $H_{adam}$ ), 1,83 (sl, 6H,  $H_{adam}$ ); **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  185,1, 168,1, 139,8, 130,9, 128,7, 127,5, 40,0, 36,3, 35,6, 27,8.

3-(3-metilfenil)-5-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**4b**):



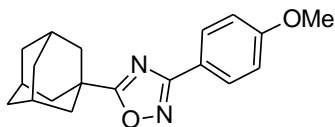
Rendimento 56% (41,6 mg); Sólido branco; PF 81-83 °C;  $R_f$  0,8 (hexano:EtOAc 7:3). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,91 (sl e dl, 2H,  $J = 7.8$  Hz,  $H_{ar}$ ), 7,36 (dd, 1H,  $J = 7.5$  e 7.6 Hz,  $H_{ar}$ ), 7,30 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 2,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,16 (sl, 9H,  $H_{adam}$ ), 1,83 (sl, 6H,  $H_{adam}$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  185,4, 168,1, 138,4, 131,6, 128,6, 127,9, 127,0, 124,5, 40,0, 38,5, 36,2, 27,8, 21,3. **ESI-massa exata calculado por  $[(\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O})+\text{Na}]$ :** 318,1691; **Encontrado:** 318,2528. **Análise elementar calculado  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ :** C, 77,52; H, 7,53; N, 9,52. **Encontrado:** C, 73,47; H, 6,92; N, 8,19.

3-(4-metilfenil)-5-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**4c**):



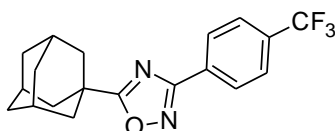
Rendimento 84% (62,3 mg); óleo amarelo;  $R_f$  0,9 (hexano:EtOAc 7:3). **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,01-7,99 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7,31-7,29 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 2,44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,18 (sl, 9H,  $H_{adam}$ ), 1,85 (sl, 6H,  $H_{adam}$ ); **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  168,1, 141,1, 129,4, 127,4, 124,4, 40,0, 36,3, 27,8, 21,6. **Análise elementar calculado  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ :** C, 77,52; H, 7,53; N, 9,52. **Encontrado:** C, 77,57; H, 7,25; N, 8,9. **ESI-massa exata calculado por  $[(\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O})+\text{Na}]$ :** 318,1691; **Encontrado:** 318,2940.

3-(4-metoxifenil)-5-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**4d**):



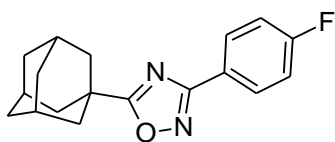
Rendimento 64% (50,1 mg); Sólido branco; PF 86-89 °C; R<sub>f</sub> 0,8 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,02 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H<sub>ar</sub>), 6,98 (d, 2H, *J* = 9,2 Hz, H<sub>ar</sub>), 3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,14 (m, 9H, H<sub>adam</sub>), 1,82 (m, 6H, H<sub>adam</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 185,2, 167,7, 161,7, 129,0, 119,8, 114,1, 55,3, 40,0, 36,3, 27,8. **ESI-massa exata calculado por [(C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)+H]<sup>+</sup>:** 311,1765; **Encontrado:** 311,1852.

3-(4-trifluorometilfenil)-5-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**4e**):



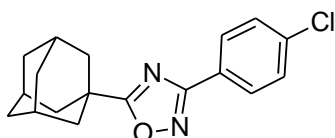
Rendimento 74% (64,9 mg); Sólido branco; PF 79-82 °C; R<sub>f</sub> 0,8 (hexano:EtOAc 7:4). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 2,16 (sl, 9H, H<sub>adam</sub>), 1,83 (m, 6H, H<sub>adam</sub>) **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 186,1, 167,1, 132,8 e 132,5 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 32,8 Hz), 130,7, 127,8, 125,7 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> 3,8 Hz), 122,5, 40,0, 38,7 e 36,4 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 228,1 Hz), 36,2, 35,7, 27,8. **ESI-massa exata calculado por [(C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>OF<sub>3</sub>)+H]<sup>+</sup>:** 349,1533; **Encontrado:** 349,1638.

3-(4-fluorfenil)-5-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**4f**)



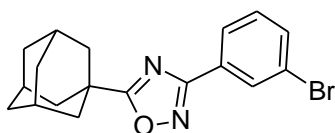
Rendimento 58% (86,9 mg); Sólido branco; PF 98-100 °C;  $R_f$  0,8 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,09 (ddd,  $J = 8,8, 5,3$  e  $1,8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7,16 (dd,  $J = 8,8$  e  $2,4$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 2,15 (sl, 9H,  $H_{adam}$ ), 1,82 (sl, 6H,  $H_{adam}$ ); **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  185,6, 167,2, 164,4 (d,  $^1J = 250,9$  Hz), 129,6 (d,  $^3J = 9,2$  Hz), 123,5, 115,9 (d,  $^2J = 21,9$  Hz), 40,0, 36,2, 35,6, 27,8. **ESI-massa exata calculado por  $[(\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OF})+\text{H}]^-$ :** 299.1565, **Encontrado:** 299.1549.

3-(4-clorofenil)-5-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (4g)



Rendimento 87% (69,3 mg); Sólido branco; PF 123-126 °C;  $R_f$  0,9 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,04 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz,  $H_{ar}$ ), 7,45 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz,  $H_{ar}$ ), 2,15 (sl, 9H,  $H_{adam}$ ), 1,87-1,78 (m, 6H,  $H_{adam}$ ); **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  185,7, 169,0, 137,0, 129,0, 128,7, 118,7, 40,0, 36,2, 35,6, 27,8. **ESI-massa exata calculado por  $[(\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OCl})+\text{H}]^-$ :** 315.1270, **Encontrado:** 315.1272.

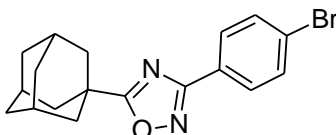
3-(3-bromofenil)-5-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (4h):



Rendimento 61% (55,2 mg); Sólido branco; PF 60-62 °C;  $R_f$  0,7 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,24 (dd, 1H,  $J = 1,8$  e  $1,7$  Hz,  $H_{ar}$ ), 8,02 (dd,  $J = 7,6$  e  $1,2$  Hz,  $H_{ar}$ ), 7,61 (ddd,  $J = 8,2, 2,4$  e  $1,2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7,33 (dd,  $J = 8,2$  e  $7,6$  Hz,  $H_{ar}$ ), 2,15 (sl, 9H,  $H_{adam}$ ), 1,83 (m, 6H,  $H_{adam}$ ); **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  185,9, 167,0, 133,9, 130,4, 130,3, 129,2, 125,9, 122,8, 40,0, 36,2,

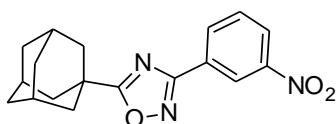
35,6, 27,8. **Análise elementar calculado** C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>OBr: C, 60,18; H, 5,33; N, 7,80, **Encontrado**: C, 60,50; H, 5,17; N, 7,96.

3-(4-bromofenil)-5-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**4i**)



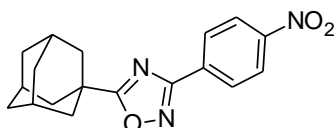
Rendimento 72% (130,7 mg); Sólido branco; PF 89-94 °C; R<sub>f</sub> 0,8 (hexano:EtOAc 7:3). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 7,98-7,95 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7,63-7,59 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 2,15 (sl, 9H, H<sub>adam</sub>), 1,82 (m, 6H, H<sub>adam</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 185,8, 167,3, 133,4, 132,0, 128,9, 126,2, 125,4, 40,0, 36,2, 35,6, 27,8. **Análise elementar calculado** C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>OBr: C, 60,18; H, 5,33; N, 7,80, encontrado: C, 60,39; H, 5,11; N, 7,66.

3-(3-nitrofenil)-5-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**4j**)



Rendimento 59% (97,2 mg); Sólido amarelo; PF 145-147 °C (Lit. 145-146); R<sub>f</sub> 0,8 (hexano:EtOAc 7:3). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 8,95 (dd, 1H, *J* = 2,0 e 2,0 Hz, H<sub>ar</sub>), 8,43 (ddd, *J* = 7,8, 2,8 e 1,2 Hz, H<sub>ar</sub>), 8,36 (ddd, *J* = 8,2, 2,3 e 1,1 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7,68 (dd, *J* = 8,2 e 7,8 Hz, H<sub>ar</sub>), 2,17 (sl, 9H, H<sub>adam</sub>), 1,84 (m, 6H, H<sub>adam</sub>) **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 186,7, 166,8, 148,9, 133,3, 130,2, 129,5, 125,7, 122,9, 40,3, 36,5, 36,0, 27,1.

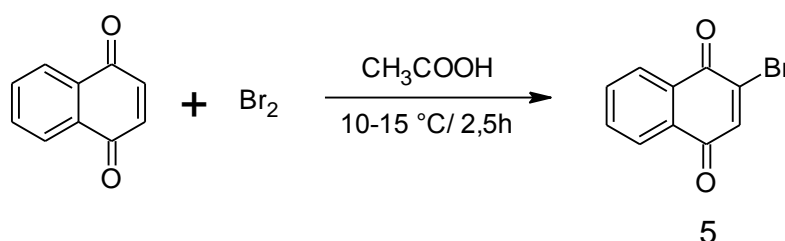
3-(4-nitrofenil)-5-(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1,2,4-oxadiazol (**4k**)



Rendimento 52% (85 mg); Sólido amarelo; PF 210-112 °C (Lit. 213-214) ; R<sub>f</sub> 0,9 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,35-8,32 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 8,30-8,27 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 2,16 (sl, 9H, H<sub>adam</sub>), 1,83 (m, 6H, H<sub>adam</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 186,4, 166,5, 149,3, 133,2, 128,4, 123,9, 40,0, 36,2, 35,7, 27,7.

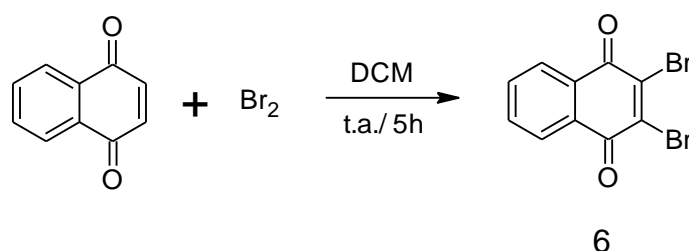
#### Síntese da 2-bromo-1,4-naftoquinona (5)

Preparou-se a 1 equiv. da naftoquinona (6g) e 1 equiv. do bromo (6,1 g) em ácido acético (220 mL) separadamente. Adicionou-se em um balão a naftoquinona e gotejou-se o bromo no mesmo. Agitou-se entre 10 a 15°C por 2,5 h. No término da reação adicionou-se água gelada e filtrou-se a vácuo e cristalizou-se em etanol.



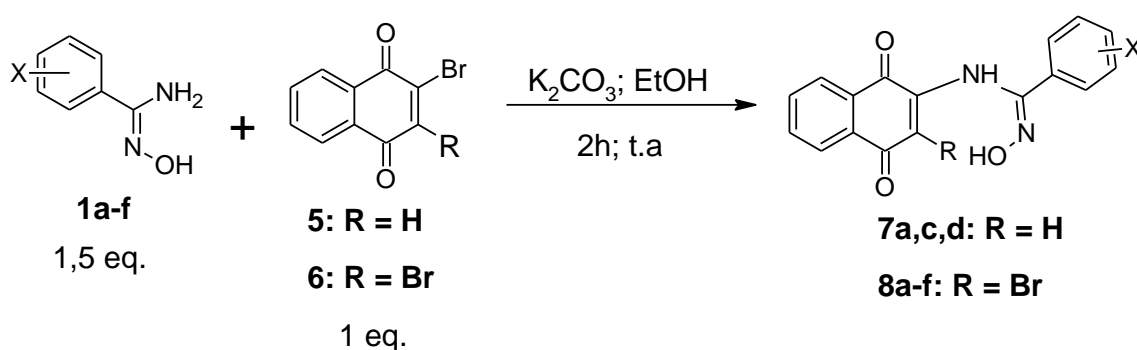
#### Síntese da 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (6)

Preparou-se a 0,05 equiv. da naftoquinona (7,9g) e 0,1 equiv. do bromo (5 mL) em DCM (80 mL) separadamente. Adicionar em um balão a solução da naftoquinona e gotejou-se a solução do bromo no mesmo. A reação ocorre em temperatura ambiente por 5 h. No término da reação adicionou-se água gelada e filtrou-se a vácuo e cristalizou-se em DCM/Hexano.



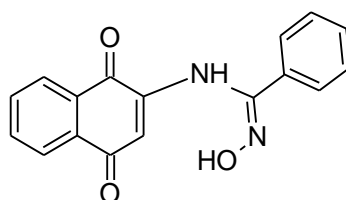
#### Síntese das *N*-hidroxi-carboximidamida-2-amino-1,4-naftoquinonas (7 e 8)

Preparou-se a 1,5 equiv. das arilamidoximas em etanol (5 mL) em seguida adicionou-se a 1 equiv. da base ( $K_2CO_3$ ) e por fim a 1 equiv. da 2,3-di ou 2-bromo-1,4-naftoquinona (50 mg). Agitou-se à temperatura ambiente por 2 h. Ao término da reação adicionou-se água gelada e filtrou-se a vácuo. Para 2-bromo-1,4-naftoquinona realizou-se uma coluna cromatográfica em sílica em gel como fase estacionária e a fase móvel hexano/AcOEt (7:3) para os compostos **7c** e **7d**.



X: **a** = H, **b** = *m*-CH<sub>3</sub>, **c** = *p*-CH<sub>3</sub>, **d** = *p*-F, **e** = *p*-Cl, **f** = *m*-Br

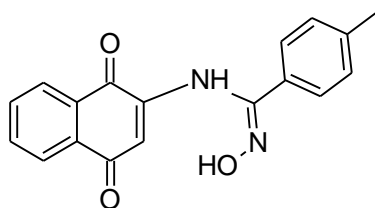
*N*-(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-*N*-hidróxibenzenocarboximidamida (**7a**)



Rendimento 72% (44,3 mg); Sólido amarelo; PF 203 °C (carbonizou);  $R_f$  0,3 (hexano:EtOAc 7:3). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  8,02 (m, 2H,  $H_{ar}$ -naftoquinona), 7,85 (m, 4H,  $H_{ar}$  e  $H_{ar}$ -naftoquinona), 7,52 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 7,01 (sl, 2H, NH e OH), 6,64 (s, 1H,  $H_{naftoquinona}$ ). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  184,4, 179,0, 159,6, 157,6, 134,5, 133,5, 131,7, 130,9, 128,5, 126,8, 125,9, 125,5, 110,5.

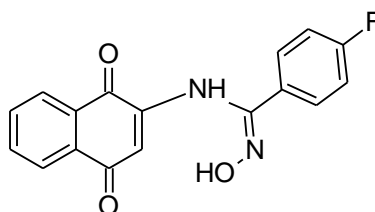


*N*-(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-*N*-hidróxi-4-metilbenzenocarboximidamida  
(7c)



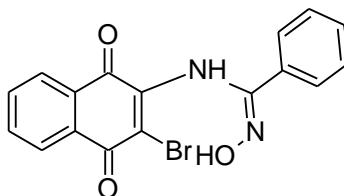
Rendimento 48% (31,3 mg); Sólido amarelo; PF 197 °C (carbonizou); R<sub>f</sub> 0,3 (hexano:EtOAc 7:3). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ 8,05 (m, 1H, H<sub>ar</sub>-naftoquinona), 7,97 (m, 1H, H<sub>ar</sub>-naftoquinona), 7,85 (m, 2H, H<sub>ar</sub>-naftoquinona), 7,71 (d, *J* = 8 Hz 2H, H<sub>ar</sub>), 7,29 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6,94 (sl, 2H, NH e OH), 6,64 (s, 1H, H<sub>naftoquinona</sub>), 2,36 (s, 3H, H<sub>*p*</sub>-metila). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ 184,4, 179,0, 159,7, 157,4, 140,7, 134,5, 133,4, 131,7, 131,0, 129,0, 127,9, 126,7, 125,9, 125,5, 110,5, 20,9.

*N*-(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-*N*-hidróxi-4-fluobenzenocarboximidamida  
(7d)



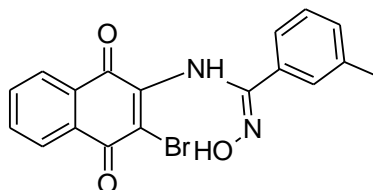
Rendimento 36% (23,5 mg); Sólido amarelo; PF 206 °C (degradou); R<sub>f</sub> 0,3 (hexano:EtOAc 7:3). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ 8,05 (m, 1H, H<sub>ar</sub>-naftoquinona), 7,99 (m, 1H, H<sub>ar</sub>-naftoquinona), 7,86 (m, 5H, H<sub>ar</sub> e ar-naftoquinona), 7,33 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7,05 (sl, 2H, NH e OH), 6,65 (s, 1H, H<sub>naftoquinona</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**: δ 184,4, 179,0, 164,8, 162,4, 159,6, 156,7, 134,5, 133,4, 131,7, 130,9, 129,4, 127,3 (d, <sup>3</sup>*J* = 33,4 Hz), 125,9, 125,5, 115,6 (d, <sup>2</sup>*J* = 88,0 Hz), 110,6.

*N*-(3-bromo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-*N*-hidróxibenzenocarboximidamida (**8a**)



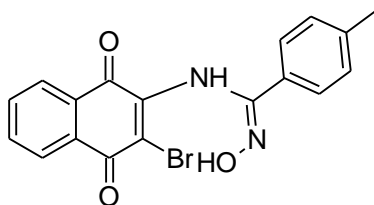
Rendimento 66% (77,3 mg); Sólido laranja; PF 202-204 °C;  $R_f$  0,7 (hexano:EtOAc 6:4). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  8,83 (dd,  $J = 7,6$  Hz, 1,6 Hz 1H,  $H_{\text{ar-naftoquinona}}$ ), 8,41 (dd,  $J = 7,2$  Hz, 1,6 Hz, 1H,  $H_{\text{ar-naftoquinona}}$ ), 8,3 (m, 2H,  $H_{\text{ar}}$ ), 7,89 (m, 2H,  $H_{\text{ar-naftoquinona}}$ ), 7,57 (m, 3H,  $H_{\text{ar}}$ ), 1,58 (sl, 1H, OH). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  175,9, 155,2, 154,1, 149,4, 134,9, 132,9, 132,8, 132,0, 131,0, 128,9, 127,5, 127,2, 125,9, 104,4.

*N*-(3-bromo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-*N*-hidróxi-3-metilbenzenocarboximidamida (**8b**).



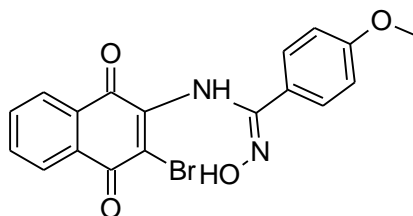
Rendimento 47% (28,5 mg); Sólido laranja; PF 225 °C (carbonizou);  $R_f$  0,7 (hexano:EtOAc 6:4). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  8,82 (m, 1H,  $H_{\text{ar-naftoquinona}}$ ), 8,4 (m, 1H,  $H_{\text{ar-naftoquinona}}$ ), 8,07 (m, 2H,  $H_{\text{ar}}$ ), 7,89 (m, 2H,  $H_{\text{ar-naftoquinona}}$ ), 7,41 (m, 2H,  $H_{\text{ar}}$ ), 2,48 (s, 3H,  $H_{m\text{-metila}}$ ), 1,62 (sl, 1H, OH). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  175,9, 155,2, 154,0, 149,5, 138,8, 134,9, 132,9, 132,8, 132,7, 130,9, 128,9, 128,8, 127,7, 127,4, 125,9, 124,5, 104,3, 21,5.

*N*-(3-bromo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-*N*-hidróxi-4-metilbenzenocarboximidamida (**8c**).



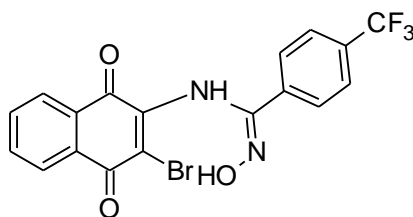
Rendimento 58% (35,5 mg); Sólido laranja; PF 188 °C (carbonizou);  $R_f$  0,8 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):**  $\delta$  8,79 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ -naftoquinona), 8,39 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ -naftoquinona), 8,14 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7,87 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ -naftoquinona), 7,32 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ) 2,45 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{p-toluil}}$ ), 1,62 (sl, 1H, OH). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):**  $\delta$  175,9, 155,1, 153,9, 149,5, 142,6, 134,8, 134,5, 132,8, 132,7, 130,7, 129,7, 128,9, 128,2, 128,1, 127,4, 127,1, 125,9, 104,34, 21,53.

*N*-(3-bromo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-*N*-hidróxi-4-metóxi-benzenocarboximidamida (**8d**).



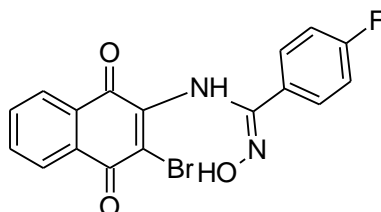
Rendimento 50% (31,6 mg); Sólido laranja; PF 220 °C (carbonizou);  $R_f$  0,7 (hexano:EtOAc 6:4).

*N*-(3-bromo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-*N*-hidróxi-4-trifluometilbenzenocarboximidamida (**8e**).



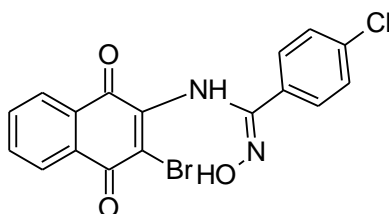
Rendimento 50% (34,8 mg); Sólido marrom; PF 213-214 °C;  $R_f$  0,8 (hexano:EtOAc 7:3).

*N*-(3-bromo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-*N*-hidróxi-4-fluobenzenocarboximidamida (**8f**).



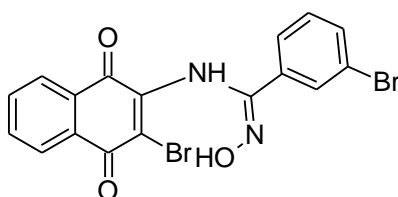
Rendimento 82% (44,3 mg); Sólido laranja; PF 218 °C (carbonizou);  $R_f$  0,7 (hexano:EtOAc 6:4).  $\delta$  8,81 (m, 1H,  $H_{ar}$ -naftoquinona), 8,41 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ -naftoquinona), 8,31 (dd,  $J = 9,2$  Hz, 5,6 Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7,89 (m, 2H,  $H_{ar}$ -naftoquinona), 7,23 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 1,58 (sl, 1H, OH). **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CHCl_3$ ):**  $\delta$  181,3, 175,9, 166,5, 163,9, 154,4 (d,  $^1J = 17,5$  Hz), 149,3, 135,0, 132,8 (d,  $^3J = 14,5$  Hz), 129,6, 128,8, 127,5, 125,9, 116,1 (d,  $^2J = 22$  Hz), 104,6.

*N*-(3-bromo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-*N*-hidróxi-4-clorobenzenocarboximidamida (**8g**).



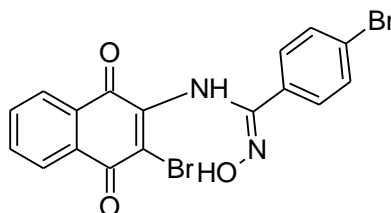
Rendimento 65% (41,9 mg); Sólido laranja; PF 202-204 °C;  $R_f$  0,6 (hexano:EtOAc 7:3). **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CHCl_3$ ):**  $\delta$  8,82 (m, 1H,  $H_{ar}$ -naftoquinona), 8,42 (d,  $J = 8$  Hz, 3H,  $H_{ar}$  e  $H_{ar}$ -naftoquinona), 7,91 (m, 2H,  $H_{ar}$ -naftoquinona), 7,8 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 1,58 (sl, 1H, OH). **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CHCl_3$ ):**  $\delta$  175,8, 154,6, 154,3, 149,2, 135,2, 134,5, 133,7, 133,4, 132,9, 128,7, 128,2, 127,6, 126,0, 104,9.

*N*-(3-bromo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-*N*-hidróxi-3-bromobenzenocarboximidamida (**8h**).



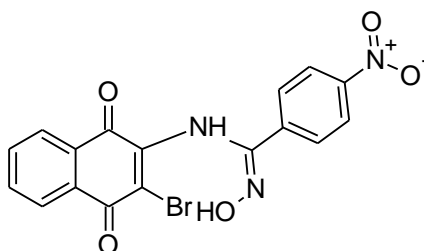
Rendimento 62% (44,1 mg); Sólido laranja; PF 182-185 °C;  $R_f$  0,8 (hexano:EtOAc 6:4). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )**:  $\delta$  8,82 (m, 1H,  $H_{\text{ar}}$ -naftoquinona), 8,43 (m, 2H,  $H_{\text{ar}}$  e  $H_{\text{ar}}$ -naftoquinona), 8,22 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H,  $H_{\text{ar}}$ ), 7,91 (m, 2H,  $H_{\text{ar}}$ -naftoquinona), 7,72 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{\text{ar}}$ ), 7,43 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{\text{ar}}$ ), 1,58 (sl, 1H, OH). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )**:  $\delta$  175,9, 154,5, 154,1, 149,3, 135,2, 134,9, 132,9, 132,9, 130,5, 130,2, 128,8, 127,6, 126,1, 125,7, 123,2, 104,8.

*N*-(3-bromo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-*N*-hidróxi-4-bromobenzenocarboximidamida (**8i**).



Rendimento 57% (40,4 mg); Sólido vermelho; PF 126 °C (carbonizou) (Refazer);  $R_f$  0,7 (hexano:EtOAc 6:4).

*N*-(3-bromo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)-*N*-hidróxi-4-nitrobenzenocarboximidamida (**8j**).



Rendimento 78% (51,2 mg); Sólido laranja; PF 225 °C (carbonizou);  $R_f$  0,8 (hexano:EtOAc 1:1).

## REFERÊNCIAS

ACHAR, K. C.; HOSAMANI, K. M.; SEETHARAMAREDDY, H. R. Analgesic and anti-inflammatory analgesic and anti-inflammatory. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 45, p. 2048-2054. 2010.

AGUIAR, D. F. Estudos Visando a Síntese de Novos Derivados 1,2,4-Oxadiazólicos 3,5-Dissubstituídos. 2016. 131 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.

AHENKORAH, S.; COERTZEN, D.; TONG, J. X.; FRIDIANTO, K.; WITTLIN, S.; BIRKHOLTZ, L.-M., TAN, K. S. W.; LAM, Y.; GO, M.-L.; HAYNES, R. K. Antimalarial N1,N3-Dialkyldioxonaphthoimidazoliums: Synthesis, Biological Activity, and Structure–activity Relationships. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 11, p. 49–55. 2020.

AL-MULLA, A. A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds. *Der Pharma Chemica*, Vol. 9. p. 141-147. 2017.

AL-WAHAIBI, L. H.; HASSAN, H. M.; ABO-KAMAR, A. M.; GHABBOUR, H. A.; EL-EMAM, A. A. Adamantane-Isothiourea Hybrid Derivatives: Synthesis, Characterization, In Vitro Antimicrobial, and In Vivo Hypoglycemic Activities. *Molecules*, Vol. 22, p. 710-721. 2017.

ALY, A. A.; HASSAN, A. A.; BROWN, A. B.; EL-SHAIEB, K. M.; BEDAIR, T. M. Facile Synthesis of New Imidazoles from Direct Reaction of 2,3-Diamino-1,4-naphthoquinone with Aldehydes. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 48, 787-792. 2011.

ARORA, R.; GILL, N.; KAPOOR, R.; AGGARWAL, A.; RANA, A. Synthesis of 2,4,5-Triphenylimidazoles Novel Mannich Bases as Potential Antiinflammatory and Analgesic Agents. *Current Research in Chemistry*, Vol. 4, p. 99-109. 2012.

BABAR, R.; MUNAWAR, M. A.; TAHIR, M. N.; ARIF, M. Synthesis and optical studies of Y-shaped imidazole derivatives. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Vol. 217, p. 223-236. 2019.

BANSAL, S., & SINGH, P. P. A Highly Efficient Method for Synthesis of Novel 6,6'-(1,4-Phenylene)bis(4-phenylpyrimidin-2-OL/-2-amine/2-thiol and Evaluation of their Biological Activities. *Der Pharma Chemica*, Vol. 10, p. 196-207. 2018.

BARAL, N.; MOHAPATRA, S.; RAIGURU, B. P.; MISHRA, N. P.; PANDA, P.; NAYAK, S.; PANDEY, S. K.; KUMAR, P. S.; SAHOO, C. R. Microwave-Assisted Rapid and Efficient Synthesis of New Series of Chromene-Based 1,2,4-Oxadiazole Derivatives and Evaluation of Antibacterial Activity with Molecular Docking Investigation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, Vol. 56, p. 552-565, 2019.

BARREIRO, E. J; BOLZANI, V. S. Biodiversidade: Fonte Potencial para a Descoberta de Fármacos. *Química Nova*, Vol. 32, N. 3, p. 679-688, 2009.

BARROS C. J. P.; FREITAS, J. J. R.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO J. R. Synthesis of Amidoximes Using an Efficient and Rapid Ultrasound Method. *J. Chil. Chem. Soc.* Vol. 56, p. 721-722, 2011.

BAYKOV, S.; SEMENOV, A.; TARASENKO, M.; BOYARSKIY, V. P. Application of amidoximes for the heterocycles synthesis. *Tetrahedron Letters*. Vol. 61, p. 1-16, 2020.

BAYLISS, T.; ROBINSON, D. A.; SMITH, V. C.; BRAND, S.; Mcelroy, S. P.; TORRIE, L. S.; MPAMHANGA, C.; NORVAL, S.; STOJANOVSKI, L.; BRENK, R.; FREARSON, J. A.; READ, K. D.; GILBERT, I. H.; WYATT, P. G. Design and Synthesis of Brain Penetrant Trypanocidal N-Myristoyltransferase Inhibitors. *Journal Medicinal Chemistry*, Vol. 60, p. 9790–9806, 2017.

BELTRAN-HORTELANO, I.; ALCOLEA, V.; FONT, M.; PÉREZ-SILANES, S. The role of imidazole and benzimidazole heterocycles in Chagas disease: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 206, 1-14. (2020)

BENDGUDE, R.; KONDAWAR, M. Anticancer studies of novel 2,4-disubstituted-1,5-diphenyl-1H-imidazole derivatives. *Int. Res. Journal Pharm.*, Vol. 7, p. 19–22. 2016.

BENMANSOUR, F.; EYDOUX, C. QUERAT, G.; LAMBALLERIE, X.; CANARD, B.; ALVAREZ, K.; GUILLEMOT, J.C.; BARRAL, K. Novel 2-phenyl-5-[(*E*)-2-(thiophen-2-yl)ethenyl]-1,3,4-oxadiazole and 3-phenyl-5-[(*E*)-2-(thiophen-2-yl)ethenyl]-1,2,4-oxadiazole derivatives as dengue virus inhibitors targeting NS5 polymerase. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 109, p. 146-156, 2016.

BHARGAVI, M. V.; SHASHIKALA, P.; SUMAKANTH, M.; KRISHNA, C. Synthesis, Molecular Docking, Analgesic, and Anti-Inflammatory Activities of New 1,2,4-Oxadiazolo-Sulfonamides<sup>1</sup>. *Russian Journal of General Chemistry*, Vol. 88, N. 4, p. 804–811, 2018.

BÖHM H.J.; BANNER D.; BENDELS S.; KANSY M.; KUHN B.; MÜLLER K.; OBST-SANDER U.; STAHL M. Fluorine in medicinal chemistry. *Chembiochem*, Vol. 5. p. 637-643, 2004.

BOUCHAL, B.; ABRIGACH, F.; TAKFAOUI, A.; ERRAHALI, M. E.; ERRAHALI, M. E.; DIXNEUF, P. H.; DOUCET, H.; TOUZANI, R.; BELLAOUI, M. Identification of novel antifungal agents: antimicrobial evaluation, SAR, ADME–Tox and molecular docking studies of a series of imidazole derivatives. *BMC Chemistry*, Vol. 13, p. 1-12. 2019.

BUCKLE, D. R.; SMITH, H.; SPICER, B. A.; TEDDER, J. M. Studies on *v*-Triazoles. 9. Antiallergic 4,9-dihydro-4,9-dioxo-1H-naphtho[2,3-*d*]-*v*-triazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 26, N. 5, p. 714-719. 1983.



CAI, B. G.; CHEN, Z. L.; XU, G. Y.; XUAN, J.; XAIO, W. J. [3 + 2]-Cycloaddition of 2H-Azirines with Nitrosoarenes: Visible-Light-Promoted Synthesis of 2,5-Dihydro-1,2,4-oxadiazoles. *Organic Letters*, Vol. 21, p. 4234-4238, 2019.

CAMPOS, J. A.; PECO, J. D.; GARCÍA-NOGUERO, E. Antigerminative comparison between naturally occurring naphthoquinones and commercial pesticides. Soil dehydrogenase activity used as bioindicator to test soil toxicity. *Science of the Total Environment*, Vol. 694, p. 1-7. 2019.

CASCIOFERRO, S.; ATTANZIO, A.; DI SARNO, V.; MUSELLA, S.; TESORIERE, L.; CIRRINCIONE, G.; DIANA, P.; PARRINO, B. MAR. DRUGS. Vol. 17, p. 1-15. 2019.

CASTRO, I. M.; VASCONCELOS, A. A.; CUNHA, F.; CUNHA, M. C.; MENEZES, E. A. Activity comparison of imidazole and triazole antifungals against *Candida albicans*. *RBAC*, Vol. 46, p. 216-222. 2016.

CHALYK, B. A.; SOSEDKO, A. S.; VOLOCHNYUK, D. M.; TOLMACHEV, A. A.; GAVRILENKO, K. S.; LIASHUK, O. S.; GRYGORENKO, O. O. Regioselective Synthesis of Isoxazole and 1,2,4-Oxadiazole-Derived Phosphonates Via [3 + 2] Cycloaddition. *Organic & Biomolecular Chemistry*. Vol. 16, p. 9152-9164, 2018.

CHENA, B.-J.; MANI, V.; HUANG, S.-T.; HU, Y.-C.; SHAN, H.-C. P. Bisintercalating DNA redox reporters for real-time electrochemical qLAMP. *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 129, p. 277–283. 2019.

CHENG, A. V.; KIM, W.; ESCOBAR, I. E.; MYLONAKIS, E.; WUEST, W. M. Structure–Activity Relationship and Anticancer Profile of Second-Generation Anti-MRSA Synthetic Retinoids. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 11, p. 393-397. 2019.

CHIACCHIO, M. A.; LEGNANI, L.; CAMPISI, A.; PAOLA, B.; GIUSEPPE, L.; IANNAZZO, D.; VELTRI, L.; GIOFRÈ, S.; ROMEO, R. 1,2,4-Oxadiazole-5-ones

as Analogues of Tamoxifen: Synthesis and Biological Evaluation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, Vol. 17, p. 4892–4905. 2019.

CHOUDHARI, D.; CHAKRAVARTY, D.; LANDE, D. N.; PARVEEN, S.; GEJJI, S. P.; KODAM, K. M.; SALUNKE-GAWALI, S. Crystal structures and biological activity of homologated (N)-n-alkylammonium salts of 2-bromo-3-oxido-1,4-naphthoquinone. *Structural Chemistry Vol.*, 30, p. 2257 - 2270. 2019.

CHOUDHARI, D.; SALUNKE-GAWALI, S.; CHAKRAVARTY, D.; SHAIKH, S. R.; LANDE, D. N.; GEJJI, S. P.; RAO, P. K.; SATPUTE, S.; PURANIK, V. G.; GONNADE, R. Synthesis and biological activity of imidazole based 1,4-naphthoquinones. *New Journal of Chemistry*, Vol. 44, p. 6889--6901. 2020.

COSTA, M. C.; CARVALHO, P. O.; FERREIRA, M. M. Four-dimensional quantitative structure-activity analysis of 1,4-naphthoquinone derivatives tested against HL-60 human promyelocytic leukemia cells. *Journal of Chemometrics*, Vol. 34, p. 1-14. 2019.

CUNHA, F. S.; NOGUEIRA, J. M. R.; AGUIAR, A. P. Synthesis and Antibacterial Evaluation of 3,5-Diaryl-1,2,4-oxadiazole Derivatives. *Journal. Brazilian Chemistry Society*, Vol. 29, N. 11, p. 2405-2416, 2018.

DEBUS, H. Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal, *Ann. Chem. Pharm.* Vol. 107, p. 199-208, 1858.

FACCHETTI, G.; FERRI, N.; LUPO, M. G.; GIORGIO, L.; RIMOLDI, I. Monofunctional PtII Complexes Based on 8-Aminoquinoline: Synthesis and Pharmacological Characterization. *Eur. J. Inorg. Chem.* Vol. p. 3389–3395. 2019.

FILHO, J. M. S.; SILVA, D. M. A. Q.; MACEDO, T. S.; TEIXEIRA, H. M. P.; MOREIRA, D. R. M.; CHALLAL, S.; WOLFENDER, J. L.; QUEIROZ, E. F.; SOARES, M. B. P. Conjugation Of N-Acylhydrazone And 1,2,4-Oxadiazole

Leads To The Identification Of Active Antimalarial Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Vol. 24, p. 5693–5701, 2016.

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.

FUTURO, D. O.; FERREIRA, P. G.; NICOLETTI, C. D.; BORBASANTOS, L., SILVA, F. C.; ROZENTAL, S.; FERREIRA, V. F. The Antifungal Activity of Naphthoquinones: An Integrative Review. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, Vol. 90, p. 1187-1214. 2018.

GOLUSHKO, A. A.; KHOROSHILOVA, O. V.; VASILYEV, A. V. Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles by Tandem Reaction of Nitroalkenes with Arenes and Nitriles in the Superacid TfOH. *The Journal of Organic Chemistry*, Vol. 84, p. 7495-7500. 2019.

GORNOSTAEV, L. M.; NURETDINOVA, E. V.; LAVRIKOVA, T. I.; KHALYAVINA, Y. G.; O. I. FOMINYKH, O. I.; GATILOV, Y. V. On the Reaction of 2-Benzylamino-1,4-naphthoquinones with Nitrosylsulfuric Acid. *Russian Journal of Organic Chemistry*, Vol. 55, p. 608–614. 2019.

HADIZADEH, F.; HOSSEINZADEH, H.; MOTAMED-SHARIATY, V-S.; SEIFI, M.; KAZEMI, S. Synthesis and antidepressant activity of N-substituted imidazole-5-carboxamides in Forced swimming test model. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, Vol. 7, p. 29-33. 2008.

HOTE, S. V.; BHOYAR, S. P. Heterocyclic Compound – A Review. *Journal of Applied Chemistry*. p. 43-46, 2014.

ISAACS, N. *Physical Organic Chemistry*. 2 ed. Nova York: Longman Scientific e Technical, Wiley & Sons, 1995.

JAMKRATOKE, M.; GAMOLWAN TUMCHARERN, G.; TUNTULANI, T.; TOMAPATANAGET, B. A Selective Spectrofluorometric Determination of Micromolar Level of Cyanide in Water Using Naphthoquinone Imidazole Boronic-Based Sensors and a Surfactant Cationic CTAB Micellar System. *J Fluoresc*, Vol. 21, p. 1179–1187. 2011.

JÚNIOR, E. N.; JARDIM, G. A.; JACOB, C.; DHAWA, U.; ACKERMANN, L.; CASTRO, S. L. Synthesis of quinones with highlighted biological applications: A critical update on the strategies towards bioactive compounds with emphasis on lapachones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 179, p. 863-915. 2019.

KALITA, U.; KAPING, S.; NONGKYNRIH, R.; BOISS, I.; SINGHA, L. I.; VISHWAKARMA, J. N. Design, synthesis, structure elucidation, and biological activities of 3-(substituted amino)-1-(pyridin-4-yl)propenones and 5-isonicotinoyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine–adamantane hybrids. *Monatsh Chem*, Vol. 148, p. 2155–2171, 2017.

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.

KIM, J.; SHIN, J. S.; AHN, S.; HAN, S. B.; JUNG, Y. S. 3-Aryl-1,2,4-Oxadiazole Derivatives Active Against Human Rhinovirus. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. Vol 9, p. 667-672, 2018.

KOVÁCS D.; WÖLFLING J.; SZABÓ N.; SZÉCSI M.; KOVÁCS I.; ZUPKÓ I.; FRANK E. An efficient approach to novel 17-5'-(1',2',4')-oxadiazolyl androstenes via the cyclodehydration of cytotoxic O-steroidacylamidoximes, and an evaluation of their inhibitory action on 17 $\alpha$ -hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-lyase. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 70, p. 649-660, 2013.

KUDO, E.; SASAKI, K.; KAWAMATA, S.; YAMAMOTO, K.; MURAHASHI, T. Selective *E* to *Z* isomerization of 1,3-Dienes Enabled by A Dinuclear Mechanism. NATURE COMMUNICATIONS. Vol. 12, pág. 12 N. 1473, p. 1-8, 2021.

KUMAR, P. S.; UMADEVI, P. Novel Bis(1,2,4-oxadiazolyl) Fused Thiazole Derivatives: Synthesis and Anticancer Activity. Russian Journal of General Chemistry, Vol. 88, N. 12, p. 2611–2615. 2018.

KUO, S-C.; IBUKA, T.; HUANG, L-J.; LIEN, J-C.; YEAN, S-R.; HUANG, S-C.; DANIEL LEDNICER,§ MORRIS-NATSCHKE, S.; KUO-HSIUNG LEE, K-H. Synthesis and Cytotoxicity of 1,2-Disubstituted Naphth[2,3-d]imidazole-4,9-diones and Related Compounds. Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 39, p. 1447-1451. 1996.

KWASAKI, I.; TAGUCHI, N.; YAMASHITA, M.; OHTA, S. Total Synthesis of Kealiiquinone, an Imidazole Marine Alkaloid. Chem. Pharm. Bull, Vol. 45, p. 1393-1398. 1997.

LEITSCH, D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. Parasitology, p. 1-12. 2017.

LIU, L. X.; WANG, X. Q.; YAN, J. M.; LI, Y.; SUN, C. J.; CHEN, W.; ZHOU. B.;ZHANG, B-H.; YANG, X. D. Synthesis and antitumor activities of novel dibenzo[b,d]furan–imidazole hybrid compounds,. Eur. J. Med. Chem, Vol. 66, p. 423–437. 2013.

LIU, S.; QIAN, P.; WAN, F. X.; SHI, Y. H.; JIANG, L. Design, Synthesis, And Biological Activity Of Novel 2-(Pyridin-3-Yl)Ethan-1-One Oxime Ethers Bearing Adamantane Moiety. Journal Chinese Chemistry Society, Vol. 66, p. 330–334, 2019.

LIU, Z.; ZHANG, Z.; ZHANGA, W.; YANA, D. 2-Substituted-1-(2-morpholinoethyl)-1H-naphtho[2,3-d]imidazole-4,9-diones: Design, synthesis and antiproliferative activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 28, p. 2454–2458. 2018.

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.

MACIEJEWSKA, D.; ŻABIŃSKI, J.; REZLER, M.; KAŻMIERCZAK, P.; COLLINS, M. S.; FICKERB, L.; CUSHION, M. T. Development of Highly Active Anti-Pneumocystis Bisbenzamidines: Insight into the Influence of Selected Substituents on the in Vitro Activity. *Med. Chem. Commun.*, Vol. 8, p. 2003–2011, 2017.

MIKOVSKI, D.; BASSO, J.; SILVA, P.; RIBAS, J. L. C. Química Medicinal e a Sua Importância no Desenvolvimento de Novos Fármacos. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, Vol. 12, N.13, p. 29-43, 2018.

MINDARAVA, Y. L.; SHUNDALAU, M. B.; AL-WAHAIBI L. H.; EL-EMAM, A. A.; MATSUKOVICH, A. S.; GAPONENKOA, S. V. Spectral Analysis of 3-(Adamantan-1-yl)-4-Ethyl-1-[(4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl]-1h-1,2,4-Triazole-5(4h)-Thione. *Journal of Applied Spectroscopy*, Vol. 85, N. 2, p. 203-215, 2018.

MOHAMED, H. A., SHEPHERD, S., WILLIAM, N., BLUNDELL, H. A., DAS, M., PASK, C. M., Lake, B. R. M.; Phillips, R. M.; Nelson, A.; WILLANS, C. E. Silver(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Derived from Clotrimazole: Antiproliferative Activity and Interaction with an Artificial Membrane-Based Biosensor. *Organometallics*, Vol. 39, p. 1318–1331. 2020.

MOHAMMAD, N.; SRIVASTAVA, N.; YOGI, B.; GUPTA, S. K. Indispensability of Imidazole Moiety in new drug development-A Review. *Research Journal of Chemical and Environmental Sciences*, Vol. 4, p. 8-17. 2016.

NARAYANA, U.; KUDVA, N.; VICAS, C. S.; MURTHY, V. S.; YHYA, R. K.; BYRAPPA, K.; RAI, K. M. L. Synthesis and Biological Activity of Novel 3-phenyl-5-[[1Hbenzo[d]imidazol-2-yl) thio] methyl]-1,2,4-Oxadiazoles. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, Vol. 6, p. 2231-2560, 2016.

OLIVEIRA, V. N. M.; SANTOS, F. G.; FERREIRA, V. P. G.; ARAÚJO, H. M.; PESSOA, C. O.; NICOLETE, R.; OLIVEIRA, R. N. Focused Microwave Irradiation-Assisted Synthesis of N-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazole Derivatives with Antitumor Activity. *Synthetic Communications*, Vol. 48, N. 19, p. 2522–2532, 2018.

ORHAN, E.; KOSE, M.; ALKAN, D.; ÖZTÜRK, L. Synthesis and Characterization of Some New 4-Methyl-5-Imidazole Carbaldehyde Derivatives. *Journal of the Turkish Chemical Society*, Vol. 6, p. 373-382. 2019.

PAN, L.; ZHENG, Q.; CHEN, Y.; YANG, R.; YANG, Y.; LI, Z.; MENG, X. Design, synthesis and biological evaluation of novel naphthoquinone derivatives as IDO1 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 157, p. 423-436. 2018.

PARK, M.-S.; PARK, H.-J.; AN, Y. J.; CHOI, J. H.; CHA, G.; LEE, H. J.; Park, S.-J.; Dewang, P. M.; KIM, D.-K. Synthesis, biological evaluation and molecular modelling of 2,4-disubstituted-5-(6-alkylpyridin-2-yl)-1H-imidazoles as ALK5 inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, Vol. 35, p. 702-712. 2020.

PARTHIBAN, C.; CIATTINI, S.; CHELAZZI, L.; ELANGO, K. P. Colorimetric sensing of anions by Cu(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes of naphthoquinone-imidazole hybrid—Influence of complex formation on selectivity

and sensing medium. *Sensors and Actuators B: Chemical*, Vol. 231, p. 768–778. 2016.

PERVARAM, S.; ASHOK, D.; SARASIJA, M.; REDDY, C. V. R.; SRIDHAR, G. Synthesis and Anticancer Activity of 1,2,4-Oxadiazole Fused Benzofuran Derivatives<sup>1</sup>. *Russian Journal of General Chemistry*, Vol. 88, N. 6, p. 1219–1223, 2018.

PIEMONTESE, L.; SERGIO, R.; RINALDO, F.; BRUNETTI, L.; PERNA, F. M.; SANTOS, M. A.; CAPRIATI, V. Deep Eutectic Solvents as Effective Reaction Media for the Synthesis of 2-Hydroxyphenylbenzimidazole-Based Scaffolds en Route to Donepezil-Like Compounds. *Molecules*, Vol. 25, p. 574-588. 2020.

PITASSE-SANTOS, P.; SUETH-SANTIAGO, V.; LIMA, M. E. F. 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazoles as Scaffolds in the Development of Antiparasitic Agents. *Journal Brazilian Chemistry Society*, Vol. 29, No. 3, p. 435-456, 2018.

ROA-LINARES, V. C.; MIRANDA-BRAND, Y.; TANGARIFE-CASTAÑO, V.; OCHOA, R.; GARCÍA, P. A.; CASTRO, M. A.; BETANCUR-GALVIS, L FELICIANO, A. S. Anti-Herpetic, Anti-Dengue and Antineoplastic Activities of Simple and Heterocycle-Fused Derivatives of Terpenyl-1,4-Naphthoquinone and 1,4-Antraquinone. *Molecules*, Vol. 24, p. 1279-1296. 2019.

SANSEVERINO A. M. Micro-ondas em Síntese Orgânica. *Química Nova*, Vol. 25, No. 4, p. 660-667, 2002.

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



SHETNEV, A.; BAYKOV, S.; KALININ, S.; BELOVA, A.; SHAROYKO, V.; ROZHKOVA, A.; ZELENKOV, L.; TARASENKO, M.; SADYKOV, E.; KORSAKOV, M.; KRASAVIN, M. 1,2,4-Oxadiazole/2-Imidazoline Hybrids: Multi-target-directed Compounds for the Treatment of Infectious Diseases and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 20, p. 1699-1708, 2019.

SHINGALAPUR, R. V.; HOSAMANI, K. M.; KERI, R. S. Synthesis and evaluation of in vitro anti-microbial and anti-tubercular activity of 2-styryl benzimidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 44, p. 4244–4248. 2009.

SILVA, V. G., SILVA, R. O., DAMASCENO, S. R., CARVALHO, N. S., PRUDÊNCIO, R. S., ARAGÃO, K. S., GUIMARÃES, M. A.; CAMPOS, S. A.; VÉRAS, L. M. C.; GODEJOHANN, M.; LEITE, J. R. S. A.; BARBOSA, A. L. R.; MEDEIROS, J.-V. R. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of epiisopiloturine, an imidazole alkaloid isolated from *Pilocarpus microphyllus*. *Journal of Natural Products*, Vol. 76, p. 1071-1077. 2013.

SOSELIA, M.; GEIBEL, I.; ZURABISHVILI, D.; SAMSONIYA, S. The Synthesis of Adamantane Ring Containing Benzimidazole, Benzoxazole, and Imidazo[4,5-e]benzoxazole Derivatives from 3-Aminophenol. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, Vol. 55, p. 447-455, 2018.

SOSONYUK, S. E.; PESHICH, A.; TUTUSHKINA, A. V.; KHLEVIN, D. A.; LOZINSKAYA, N. A.; GRACHEVA, Y. A.; GLAZUNOVA, V. A.; OSOLODKIN, D. I.; SEMENOVA, M. N.; SEMENOV, V. V.; PALYULIN, V. A.; PROSKURNINA, M. V.; SHTILA, A. A.; ZEFIROV, N. S. Synthesis and Cytotoxicity of Novel Simplified Eleutherobin Analogues as Potential Antitumour Agents. *Organic & Biomolecular Chemistry*, Vol. 17, p. 2792–2797, 2019.

STOCKDALE, T. P.; WILLIAMS, C. M. Pharmaceuticals That Contain Polycyclic Hydrocarbon Scaffolds. *Chem. Soc. Rev.*, Vol. 44, p. 7737-7763, 2015.

SURESH, D. B.; JAMATSING, D. R.; PRAVIN, S. K.; RATNAMALA, S. B. Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Carvacrol Containing Novel Thiadiazole and Oxadiazole Moieties. *Modern Chemistry & Applications*. Vol. 4, p. 1-4, 2016.

TANDON, V. K.; VERMA, M. K.; MAURYA, H. K.; KUMAR, S. Micelles catalyzed one pot regio- and chemoselective synthesis of benzo[a]phenazines and naphtho[2,3-d]imidazoles 'in H<sub>2</sub>O'. *Tetrahedron Letters*, Vol. 55, p. 6331-6334. 2014.

TARASENKO M.; SIDNEVA V.; BELOVA A.; ROMANYCHEVA A.; SHARONOVA T.; BAYKOV, S.; SHETNEV, A.; EUGENIY, K.; KUZNETSOVC, M. A. An Efficient Synthesis and Antimicrobial Evaluation of 5-Alkenyl- and 5-Styryl-1,2,4-Oxadiazoles. *Arkivoc*, Vol. 7, 1-13, 2018

TONELLI, M.; SIMONE, M.; TASSO, B.; NOVELLI, F.; BOIDO, V.; SPARATORE, F.; PAGLIETTI, G.; PRICL, S.; GILIBERTI, G.; BLOIS, S.; IBBA, C.; SANNA, G. LODDO, R.; COLLA, P. L. Antiviral activity of benzimidazole derivatives. II. Antiviral activity of 2-phenylbenzimidazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 18, p. 2937–2953. 2010.

TSIULIN, P. A.; SOSNINA, V. V.; KRASOVSKAYA, G. G.; DANILOVA, A. S.; BAIKOV, S. V.; KOFANOV, E. R. Formation and cyclization of N'-(benzoyloxy)benzenecarboximidamides. *Russian Journal of Organic Chemistry*. Vol. 47, p. 1874–1877, 2011.

TYUMKINA, T. V.; MAKHMUDIYAROVA, N. N.; KIYAMUTDINOVA, G. M.; MESHCHERYAKOVA, E. S.; BIKMUKHAMETOV, K. S.; ABDULLIN, M. F.; KHALILOV, L. M.; IBRAGIMOV, A. G.; DZHEMILEV, U. M. Synthesis, Molecular Structure, Conformation and Biological Activity of Ad-Substituted N-Aryl-Tetraoxaspiroalkanes. *Tetrahedron*, Vol. 74, p. 1749-1758, 2018.

TZITZOGLAKI, C.; DRAKOPOULOS, A.; KONSTANTINIDI, A.; STYLIANAKIS, I.; STAMPOLAKI, M.; KOLOCOURIS, A. Approaches To Primary Tert-Alkyl Amines As Building Blocks. *Tetrahedron*. Vol. 75, p. 1-17, 2019. .

VAN, T. N.; KIMPE, N. Synthesis of 6H-naphtho[2,3-c]chromene-7,12-diones via palladium-catalyzed intramolecular cyclization of 2-bromo-3-aryloxymethyl-1,4-naphthoquinones. *Tetrahedron*, Vol. 59. p. 5941–5946, 2003.

VECCHIO, A. D.; DESTRO, G.; TARAN, F.; AUDISIO, D.; Recent Developments in Heterocycle Labeling With Carbon Isotopes. *Journal Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, Vol 61, p. 988–1007, 2018.

WALSH, C. T. Nature loves nitrogen heterocycles. *Tetrahedron Letters*, Vol. 56, p. 3075–3081, 2015.

XU, F.-Y.; YANG, B.; SHI, D.; LI, H.; ZOU, Z.; SHI, X.-Y. Antihypertensive effects and safety of eprosartan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 68, p. 195–205. 2012.

XU, L. L.; WU, Y. F.; WANG, L.; LI, C. C.; LI, L.; DI, B.; YOU, Q. D.; JIANG, Z. Y. Structure-Activity and Structure-Property Relationships of Novel Nrf2 Activators with a 1,2,4-Oxadiazole Core and their Therapeutic Effects on Acetaminophen (APAP)-Induced Acute Liver Injury. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol 157, p. 1376-1394, 2018.

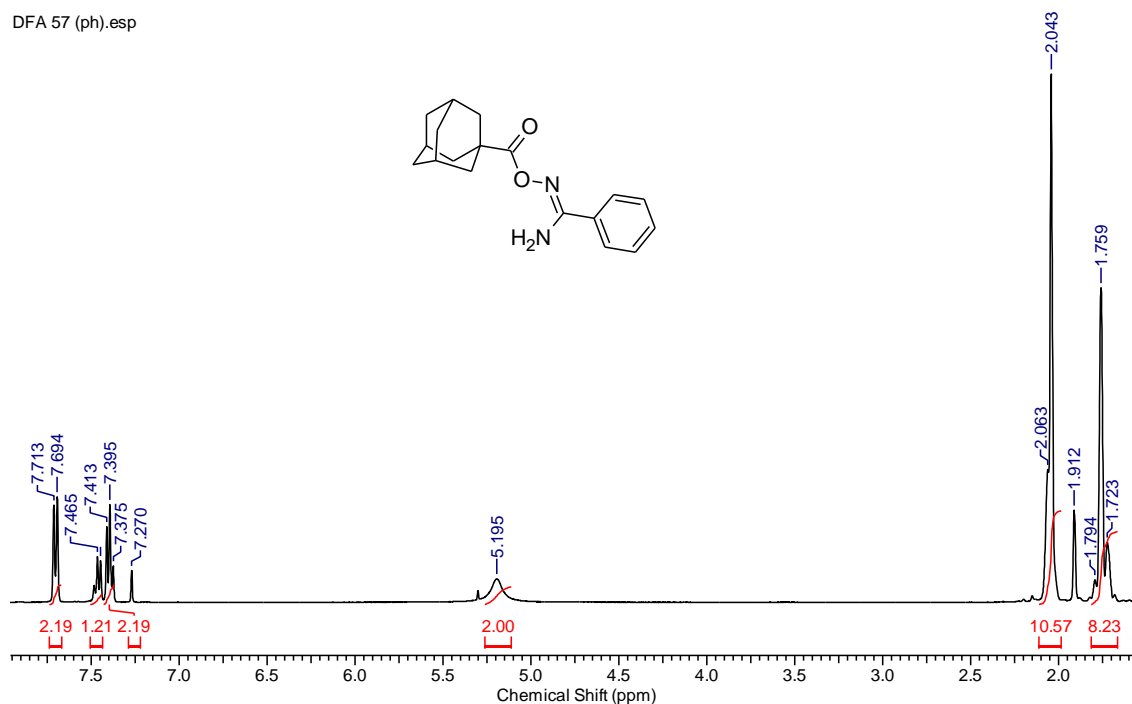
YATAM, S.; JADAV, S. S.; GUNDLA, R.; GUNDLA, K. P.; REDDY, G. M.; AHSAN, M. J.; CHIMAKURTHY, J. Design, Synthesis and Biological Evaluation of 2-(((5-aryl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)thio)benzo[d]oxazoles: New Antiinflammatory and Antioxidant Agents. *ChemistrySelect*, Vol. 3, p. 10305–10310, 2018.

ZHANG, C.; QUB, Y.; NIU, B. Design, synthesis and biological evaluation of lapachol derivatives possessing indole scaffolds as topoisomerase I inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 34, p. 5781–5786. 2016.

## ANEXOS

**Figura 47.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3a**.

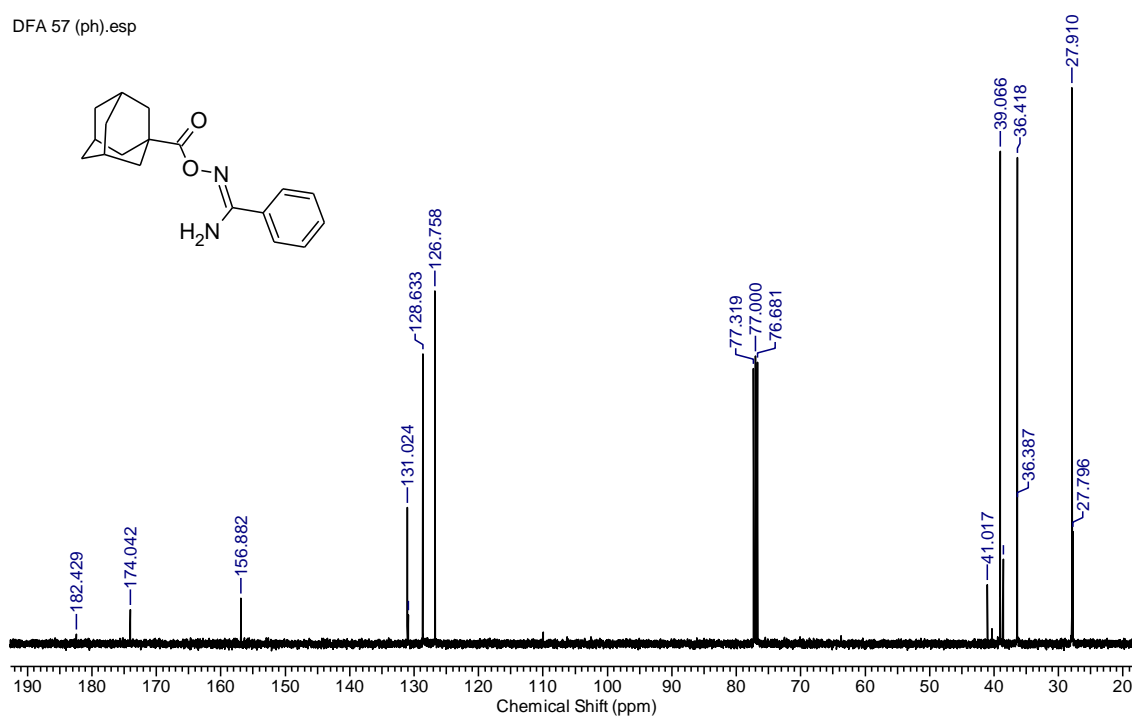
DFA 57 (ph).esp



Fonte: Autor.

**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3a**.

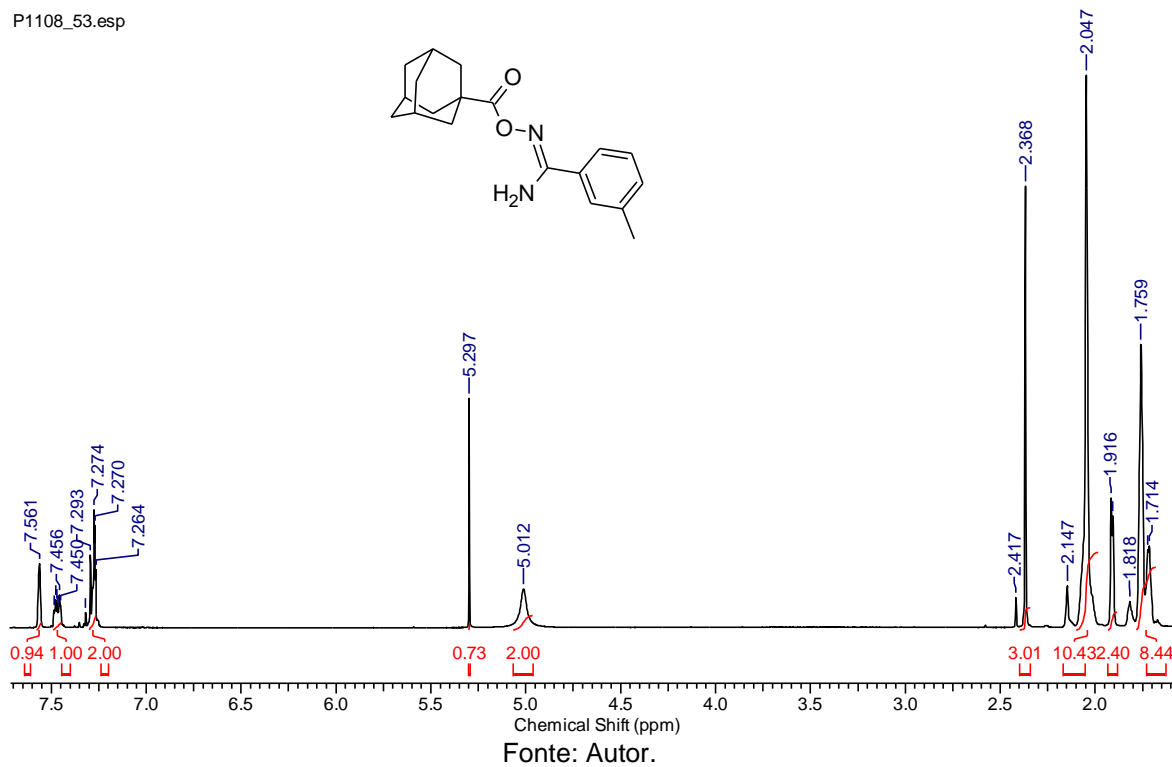
DFA 57 (ph).esp



Fonte: Autor.

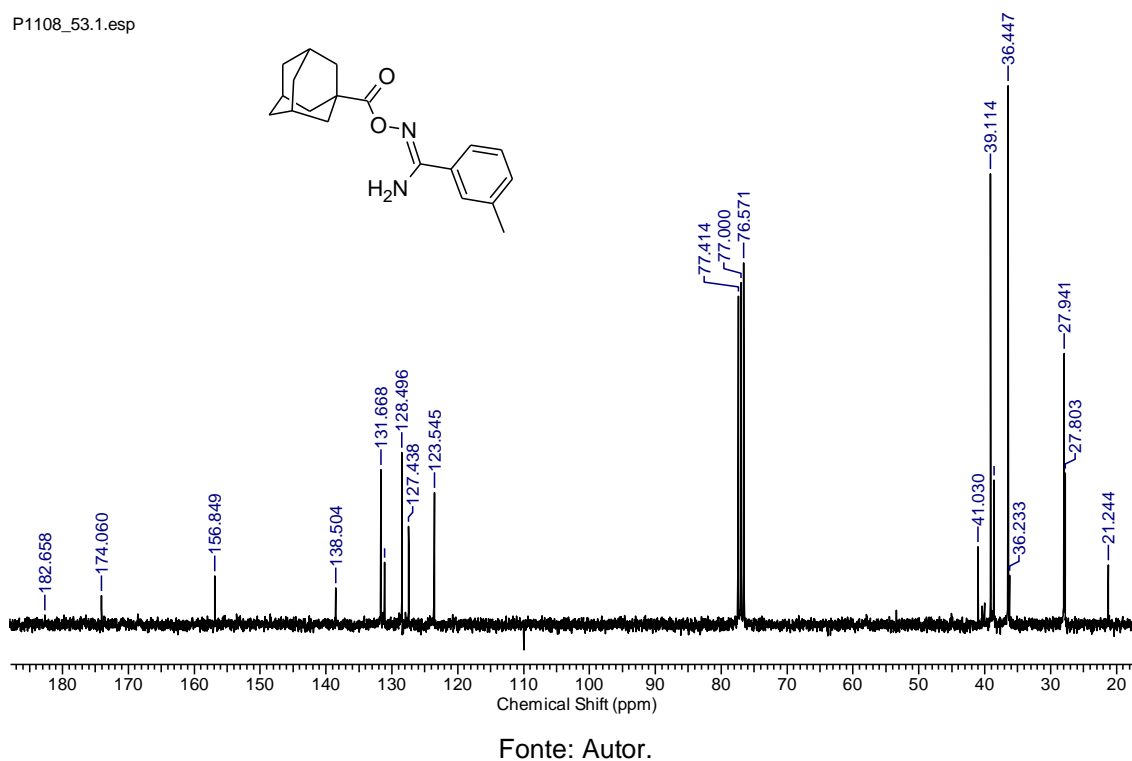
**Figura 49.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3b**.

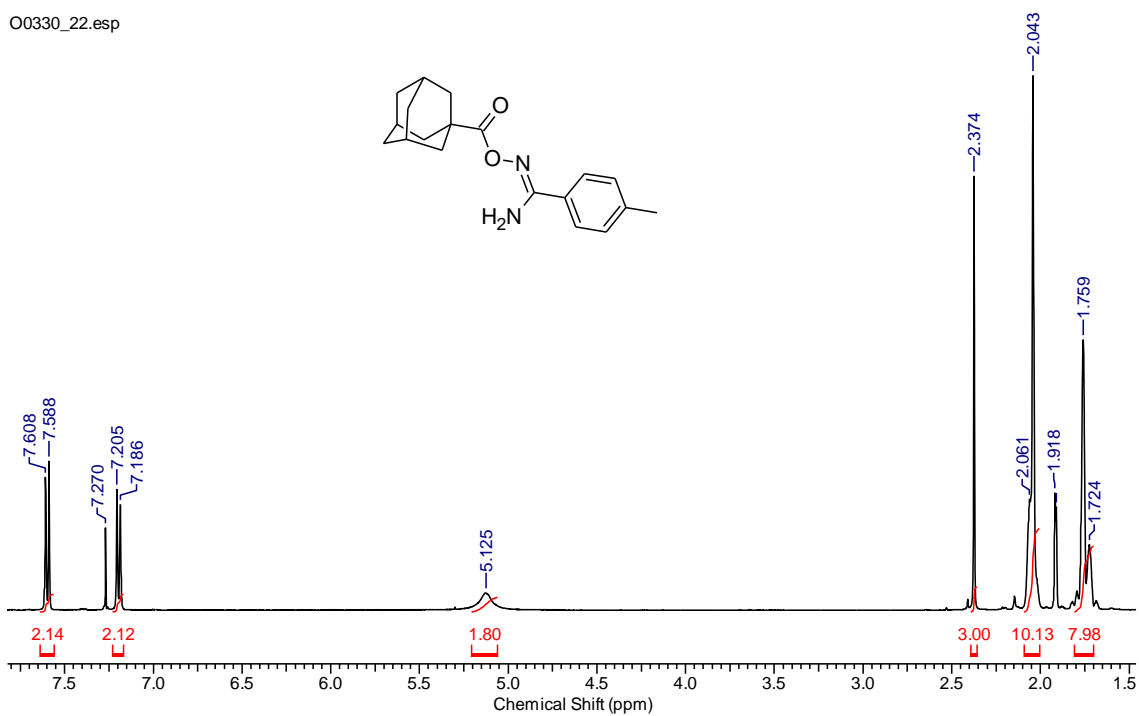
P1108\_53.esp



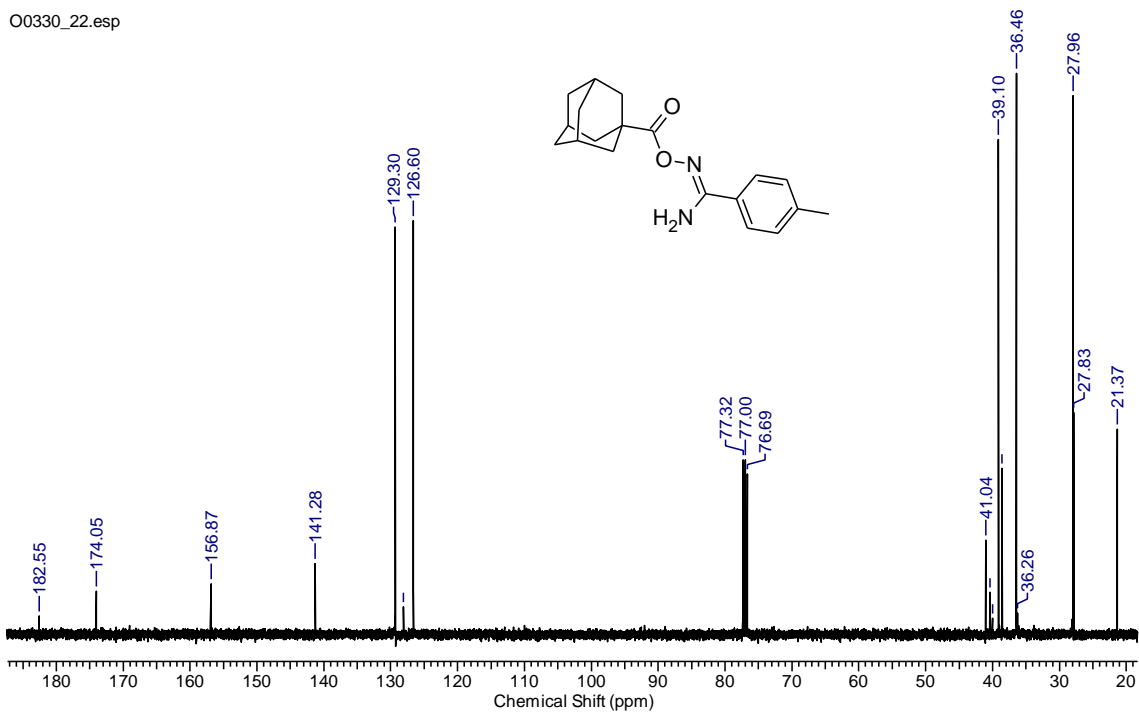
**Figura 50.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3b**.

P1108\_53.1.esp



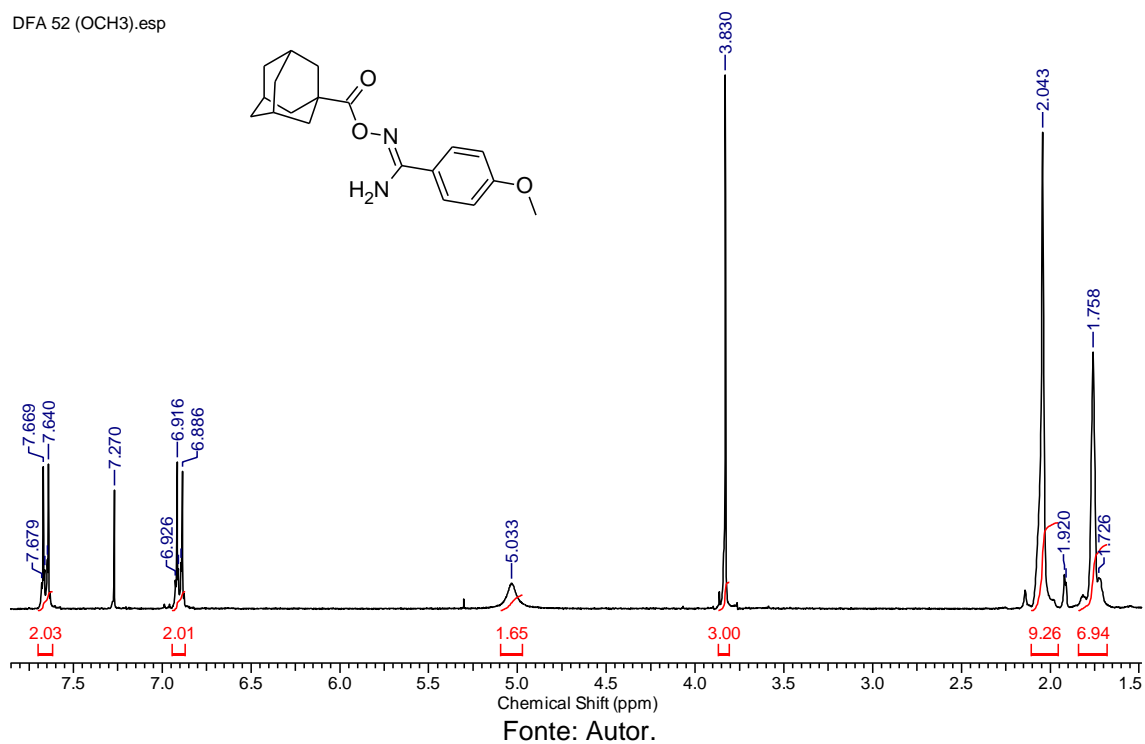
**Figura 51.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3c**.

Fonte: Autor.

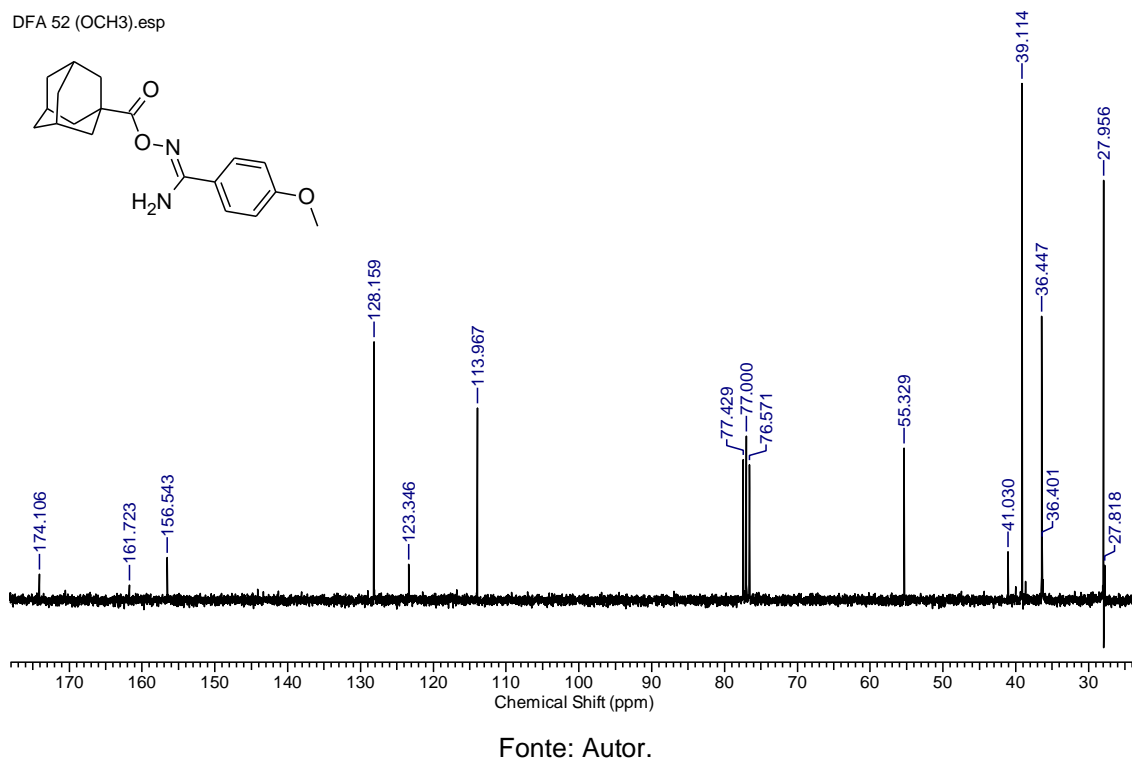
**Figura 52.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3c**.

Fonte: Autor.

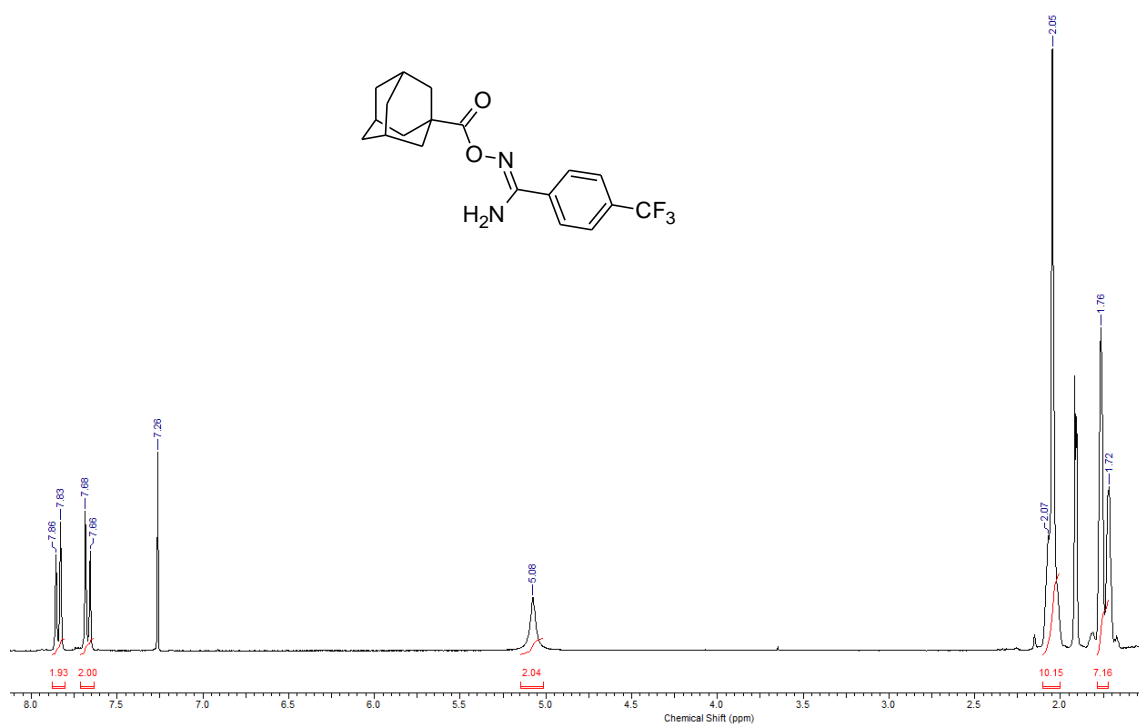
**Figura 53.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3d**.



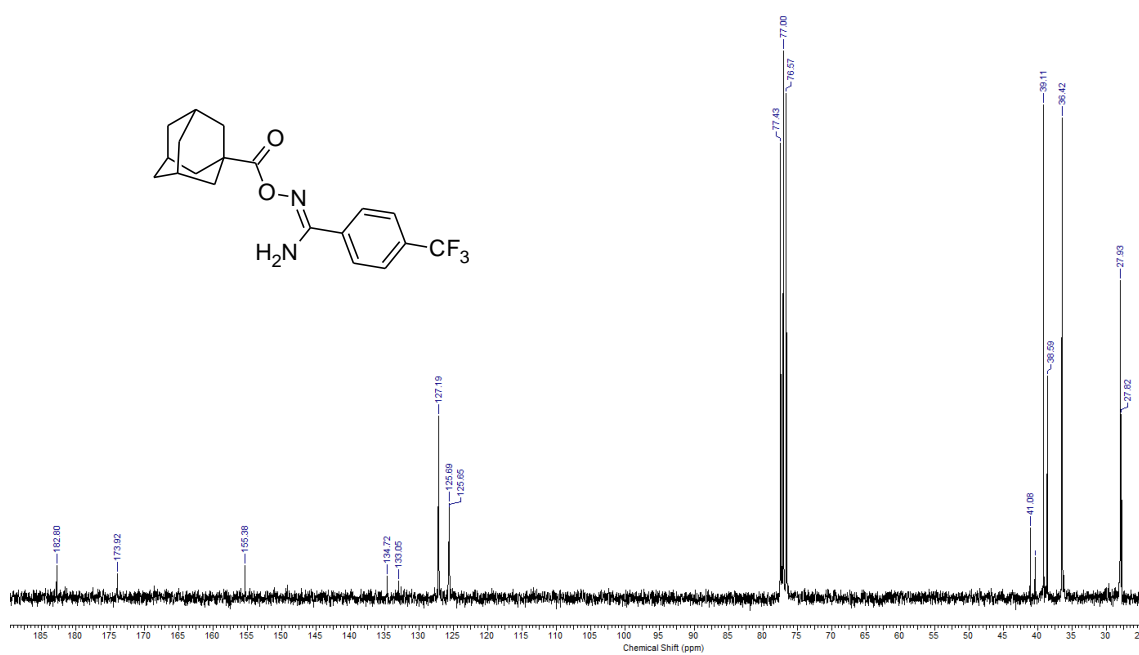
**Figura 54.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3d**.





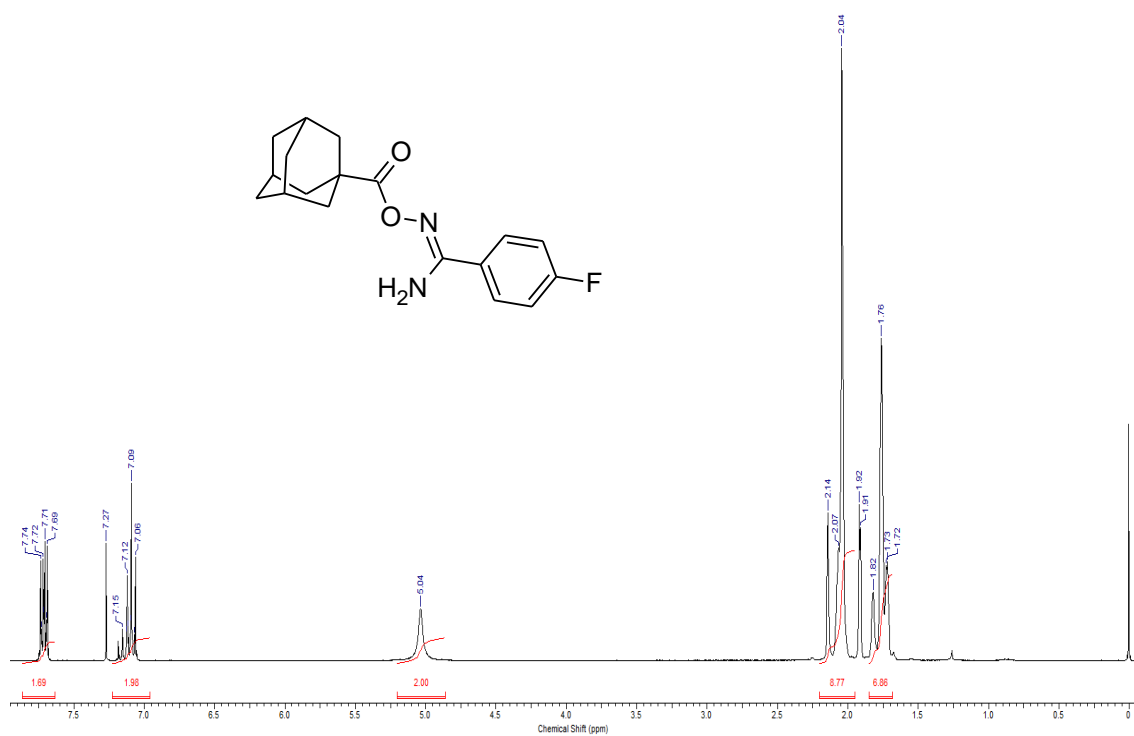
**Figura 55.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3e**.

Fonte: Autor.

**Figura 56.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3e**.

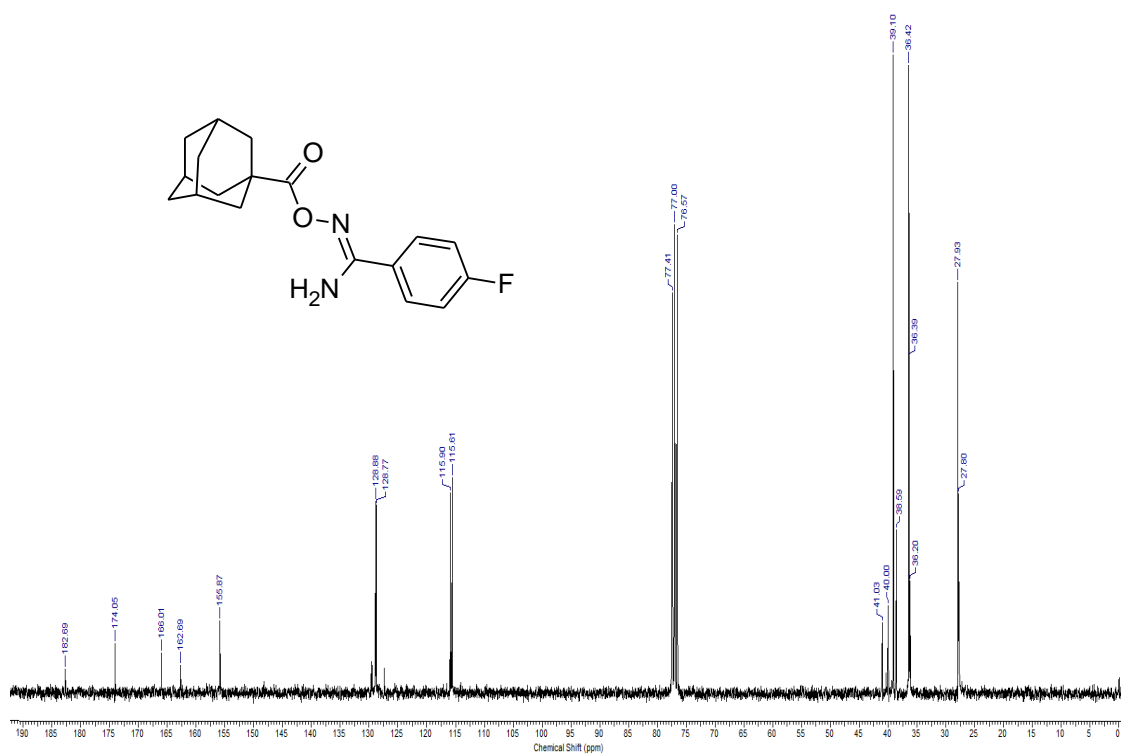
Fonte: Autor.

**Figura 57.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3f**.



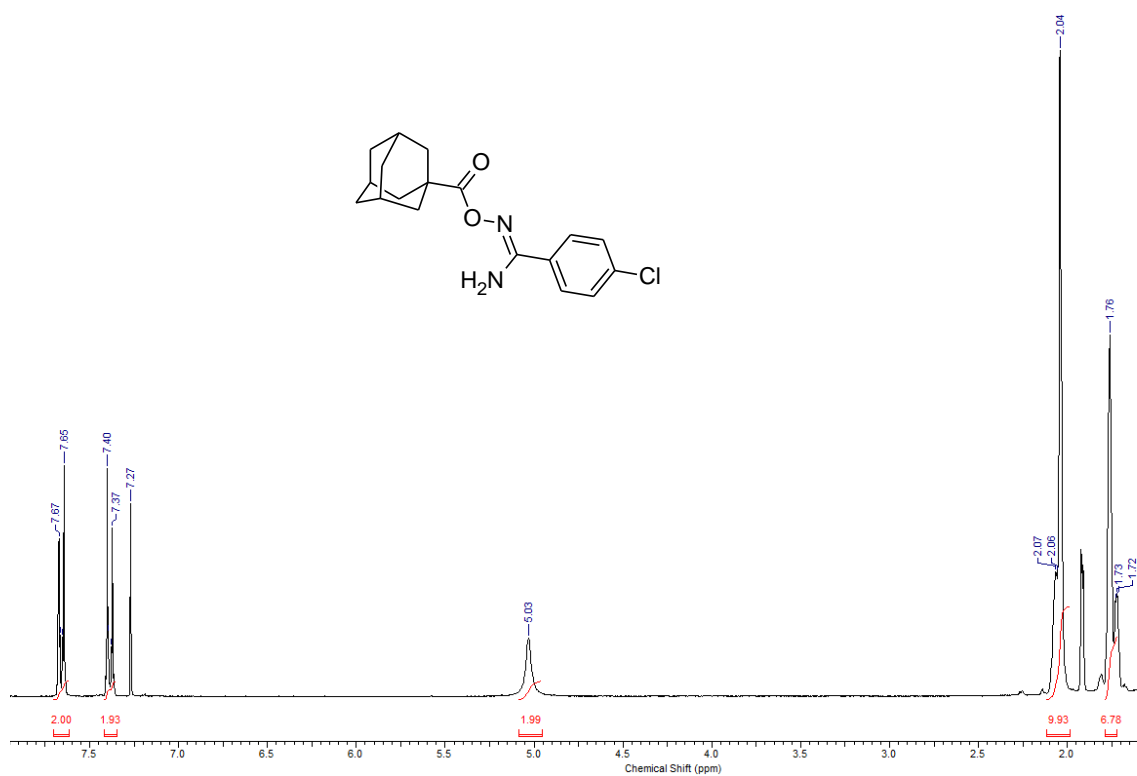
Fonte: Autor.

**Figura 58.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3f**.



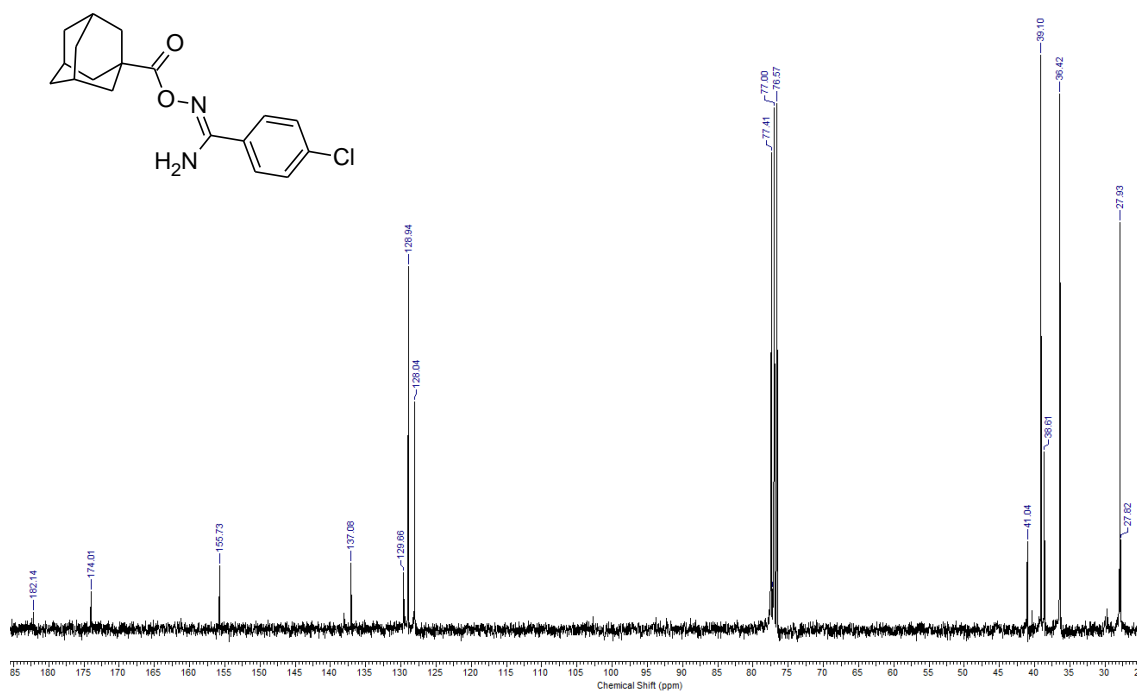
Fonte: Autor.

**Figura 59.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3g**.



Fonte: Autor.

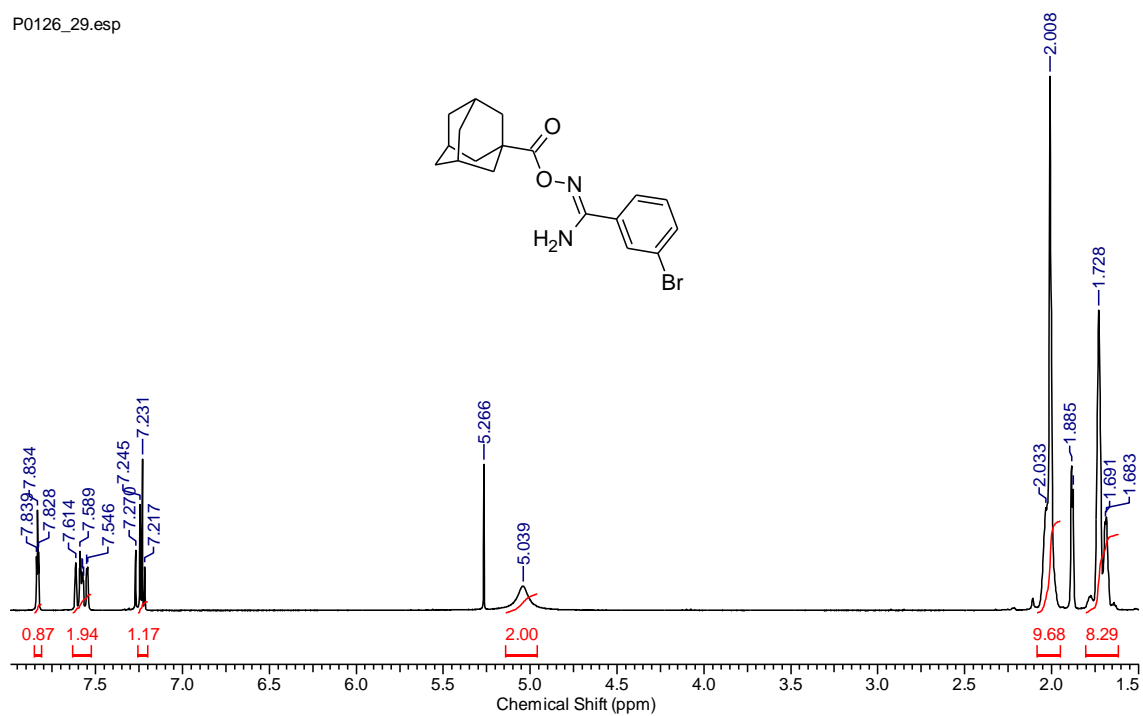
**Figura 60.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3g**.



Fonte: Autor.

**Figura 61.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3h**.

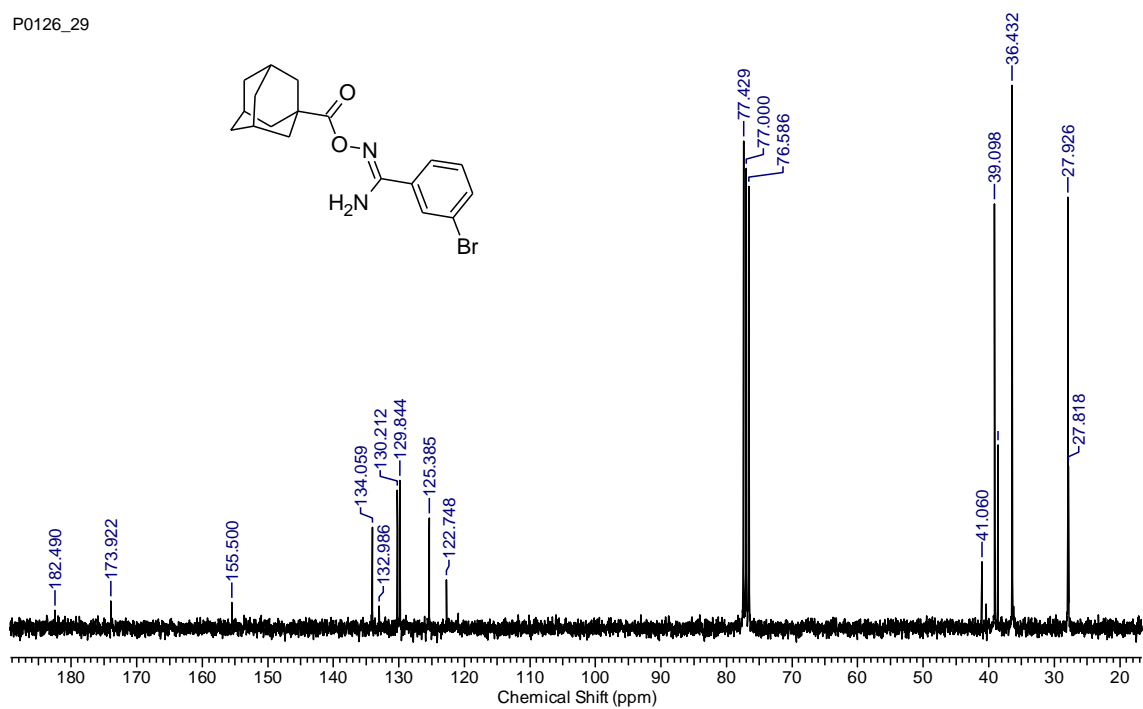
P0126\_29.esp



Fonte: Autor.

**Figura 62.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3h**.

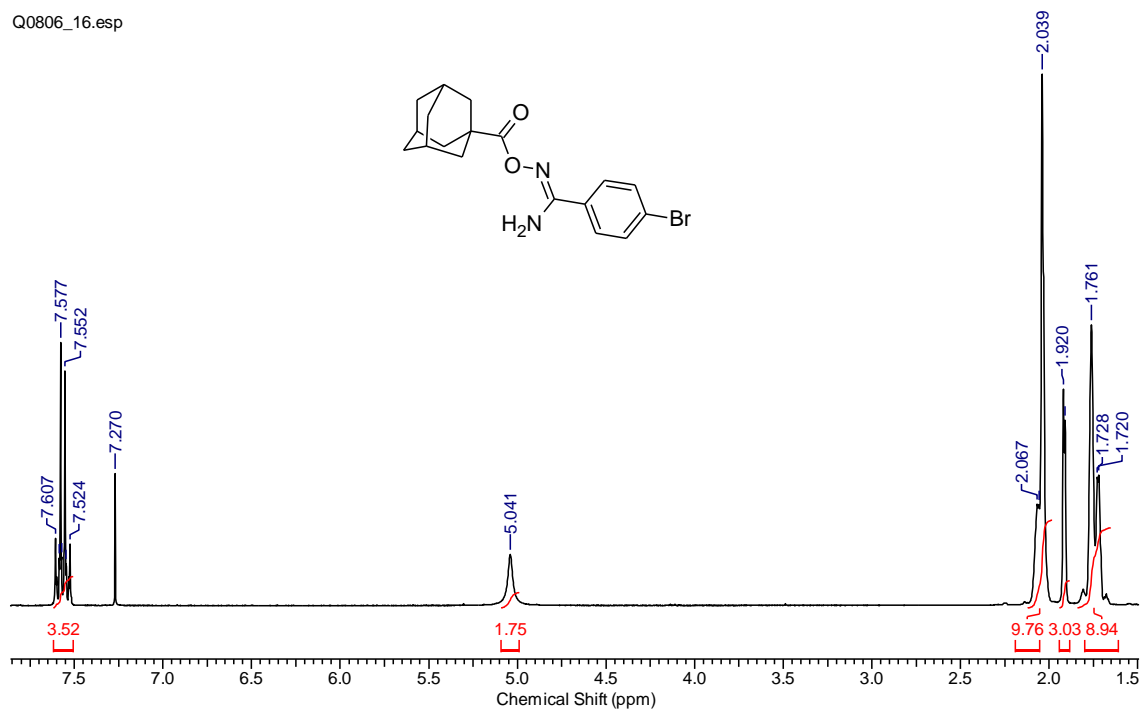
P0126\_29



Fonte: Autor.

**Figura 63.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3i**.

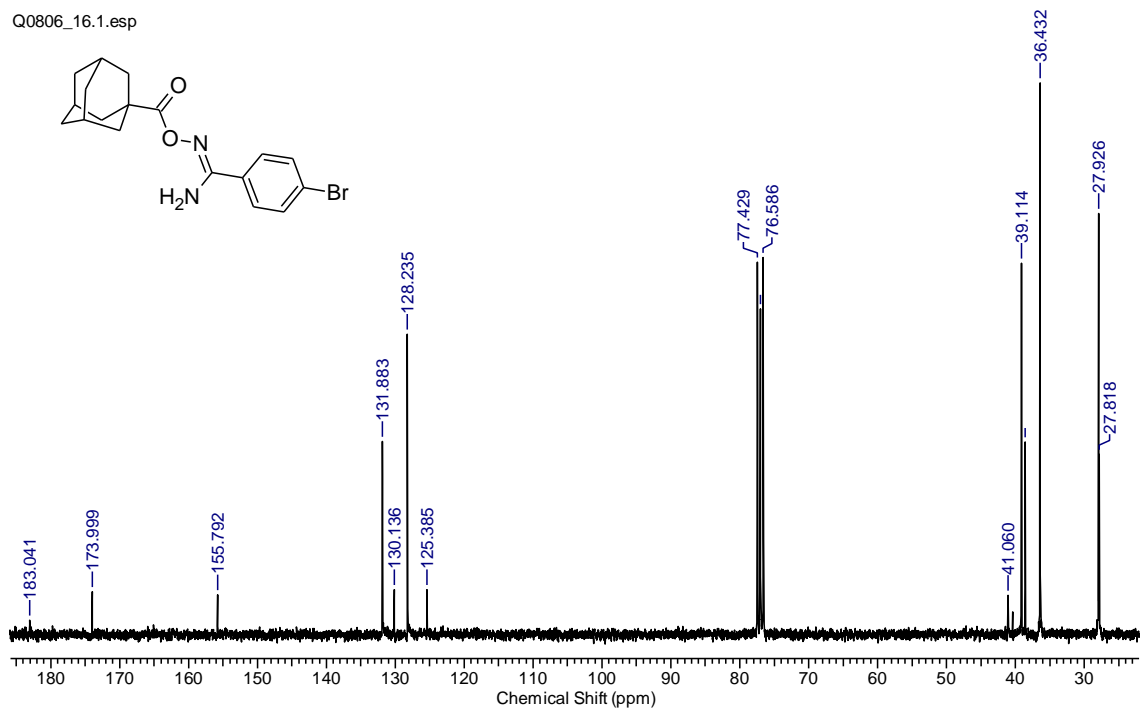
Q0806\_16.esp



Fonte: Autor.

**Figura 64.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3i**.

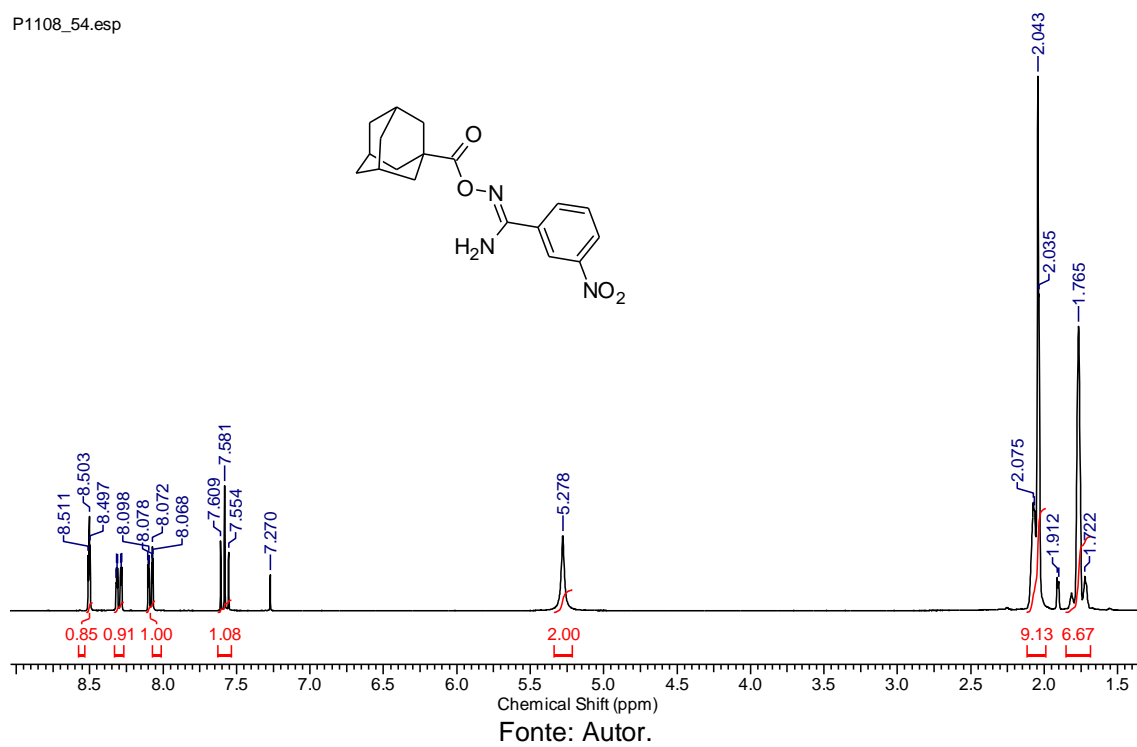
Q0806\_16.1.esp



Fonte: Autor.

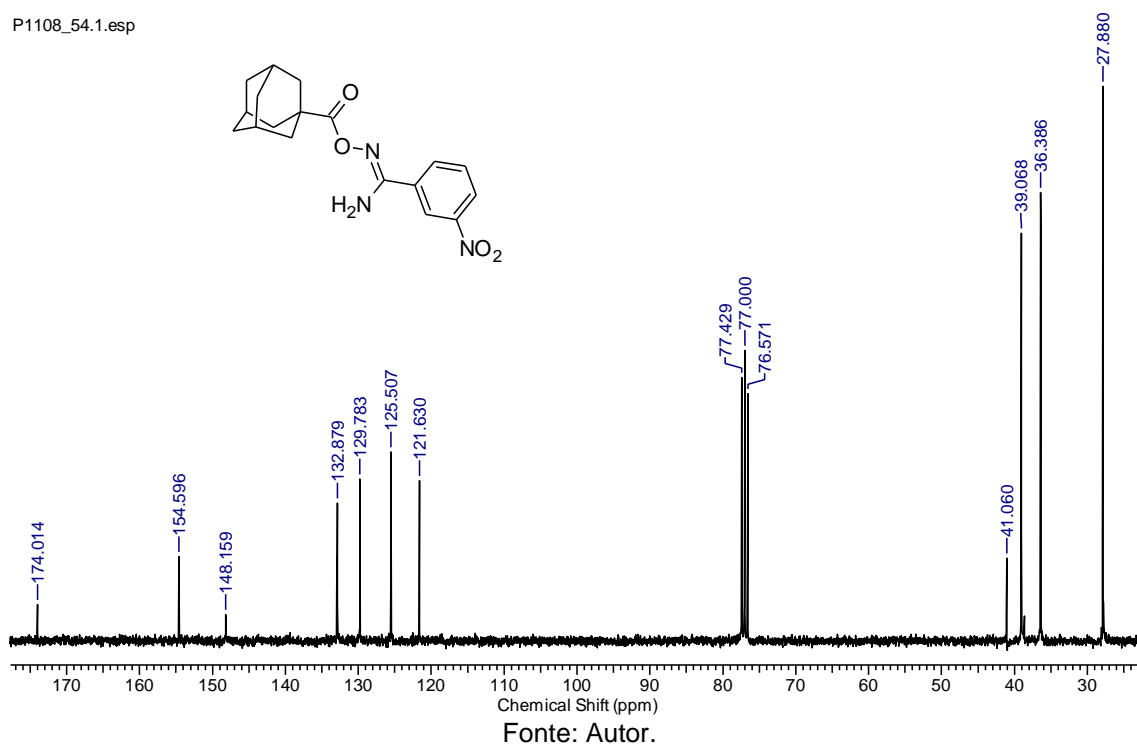
**Figura 65.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3j**.

P1108\_54.esp



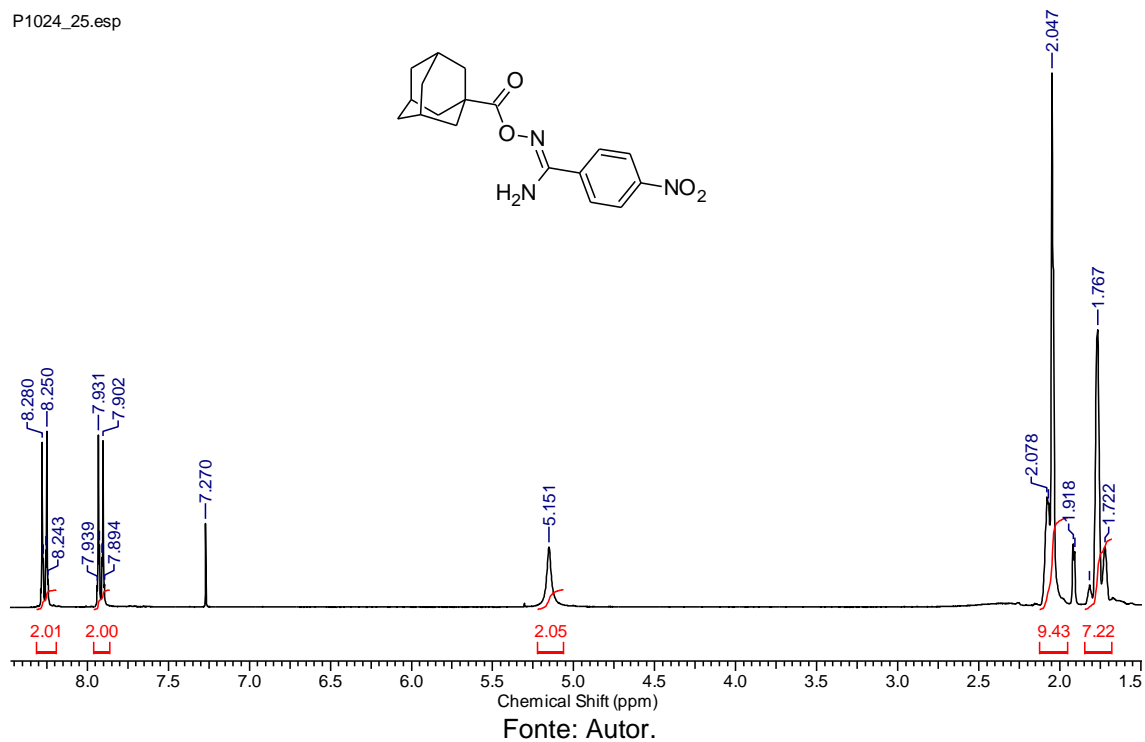
**Figura 66.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3j**.

P1108\_54.1.esp



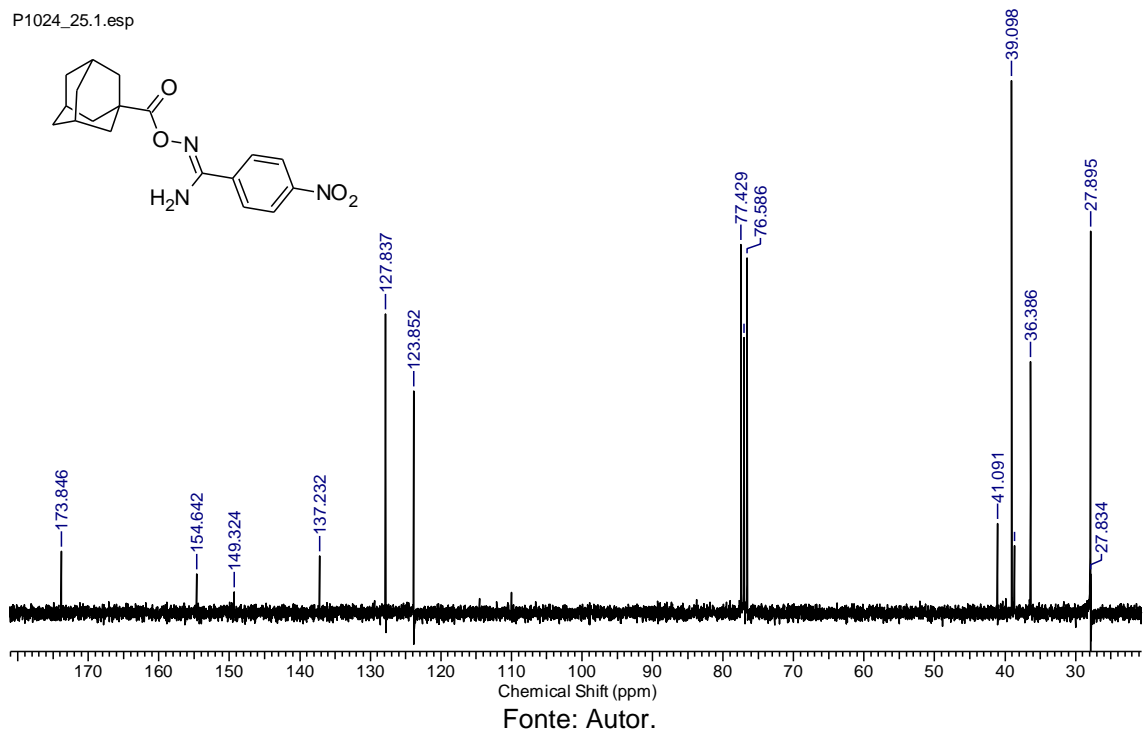
**Figura 67.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3k**.

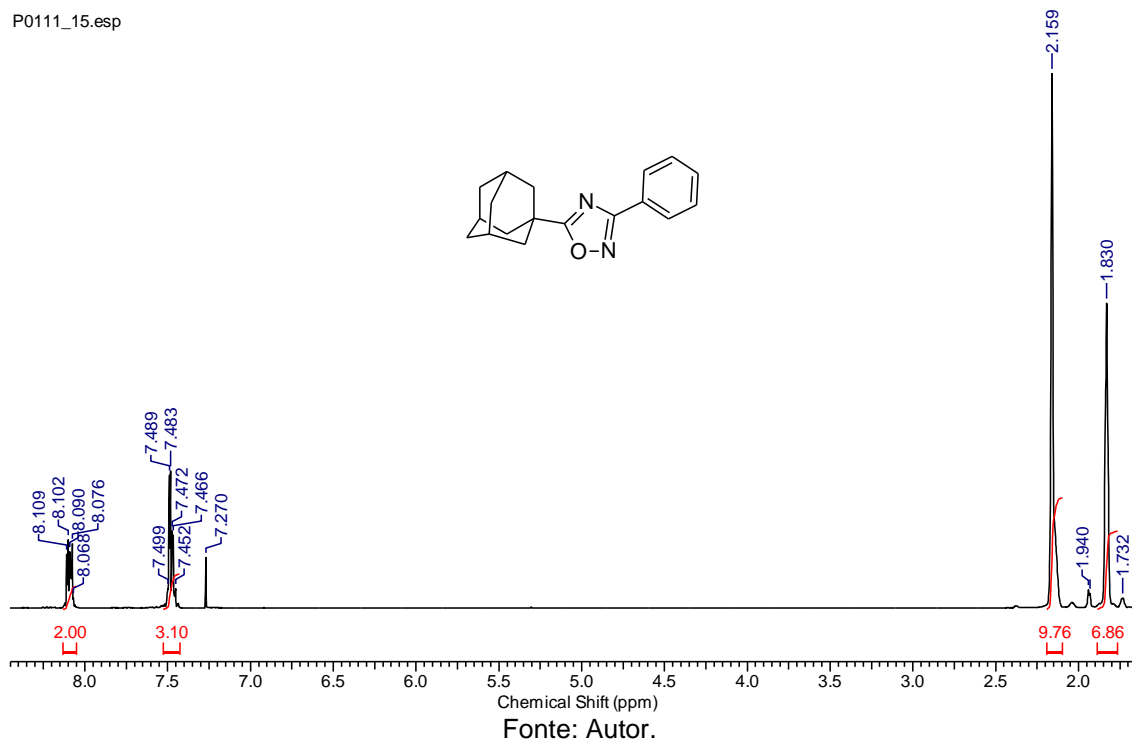
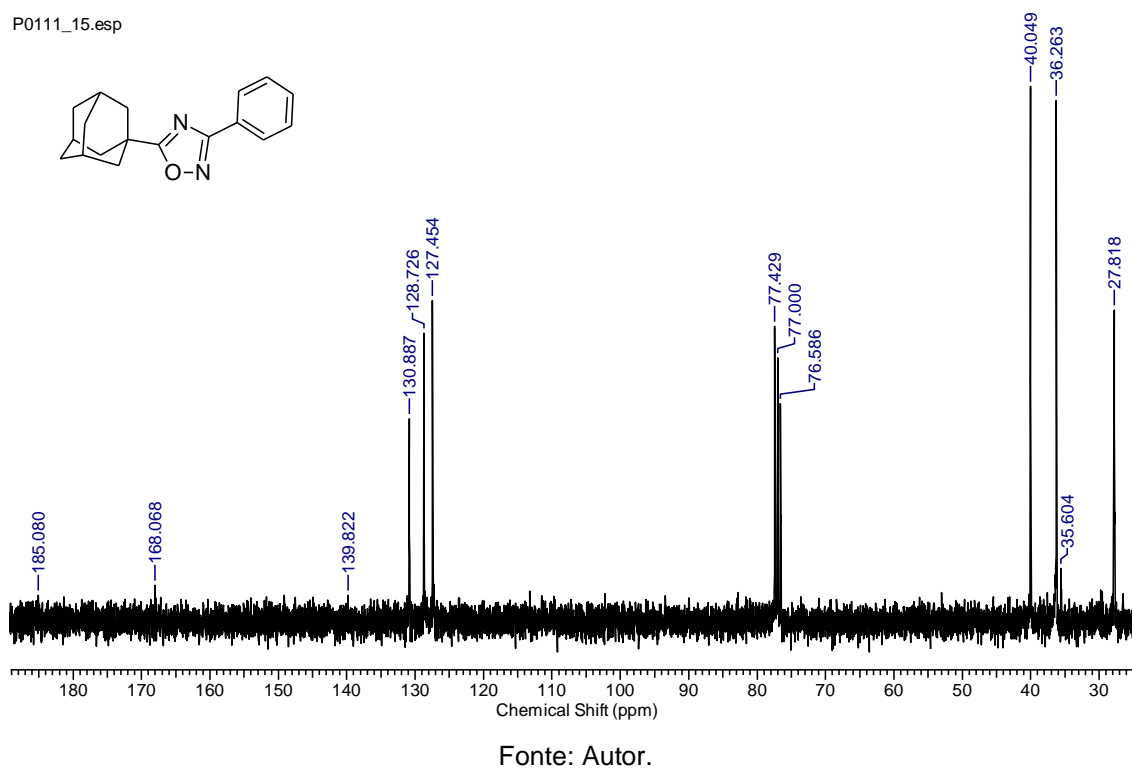
P1024\_25.esp



**Figura 68.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3k**.

P1024\_25.1.esp

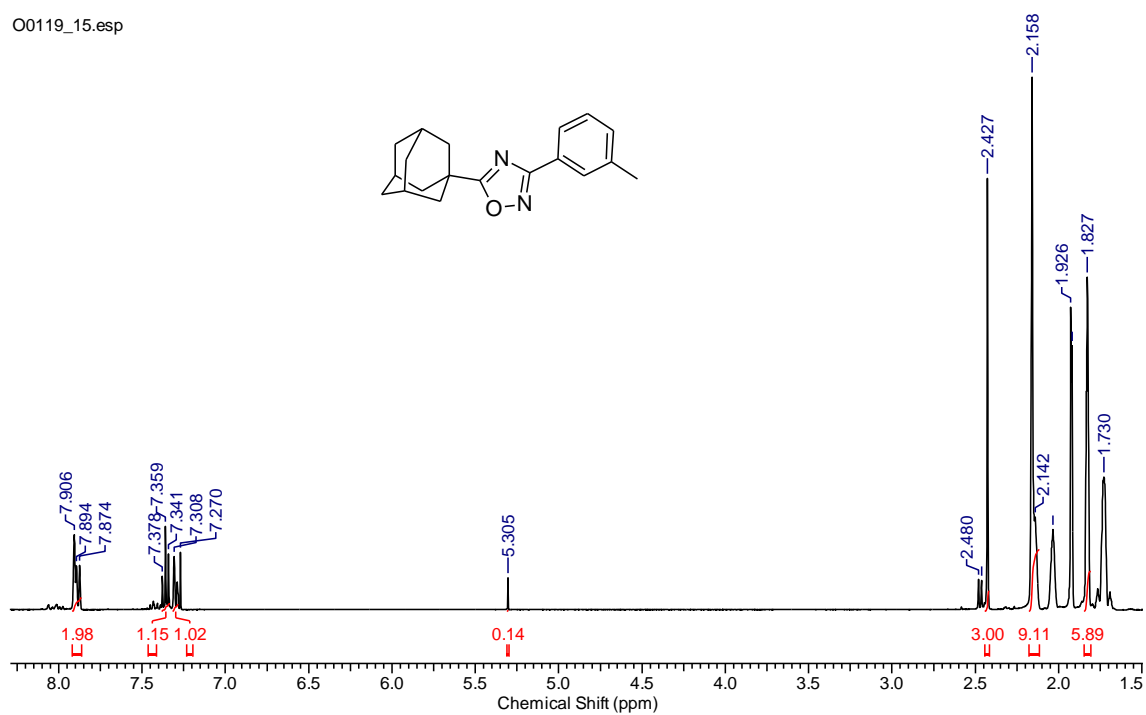


**Figura 69.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4a**.**Figura 70.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4a**.



**Figura 71.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4b**.

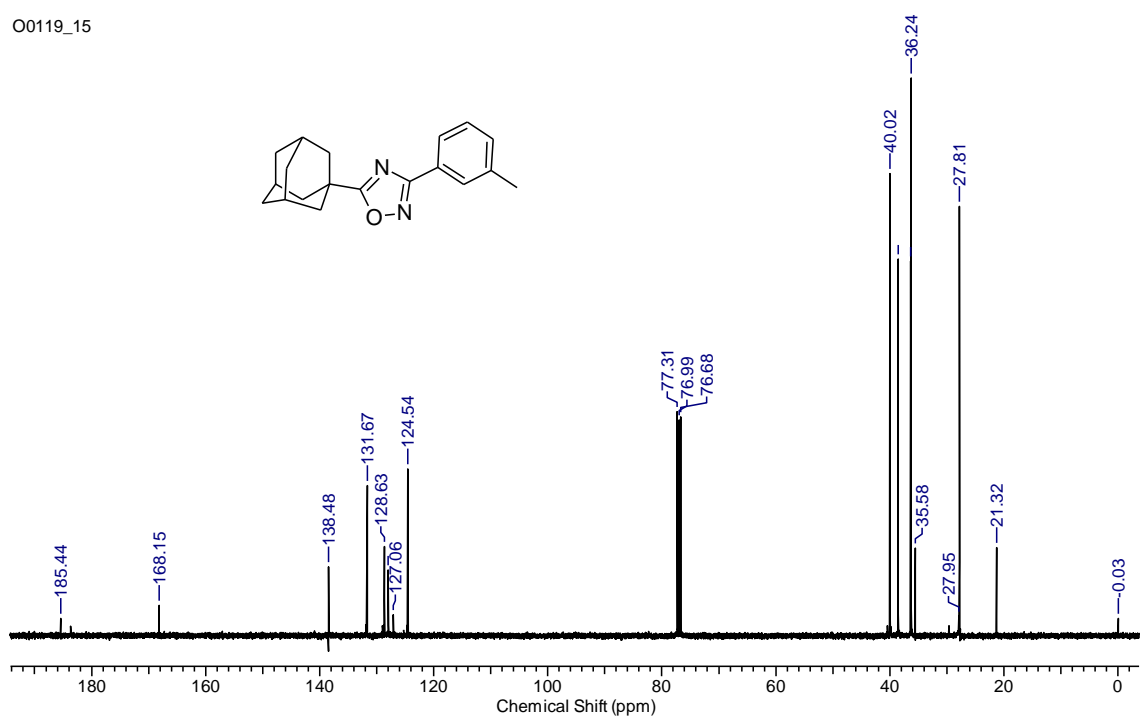
O0119\_15.esp



Fonte: Autor.

**Figura 72.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4b**.

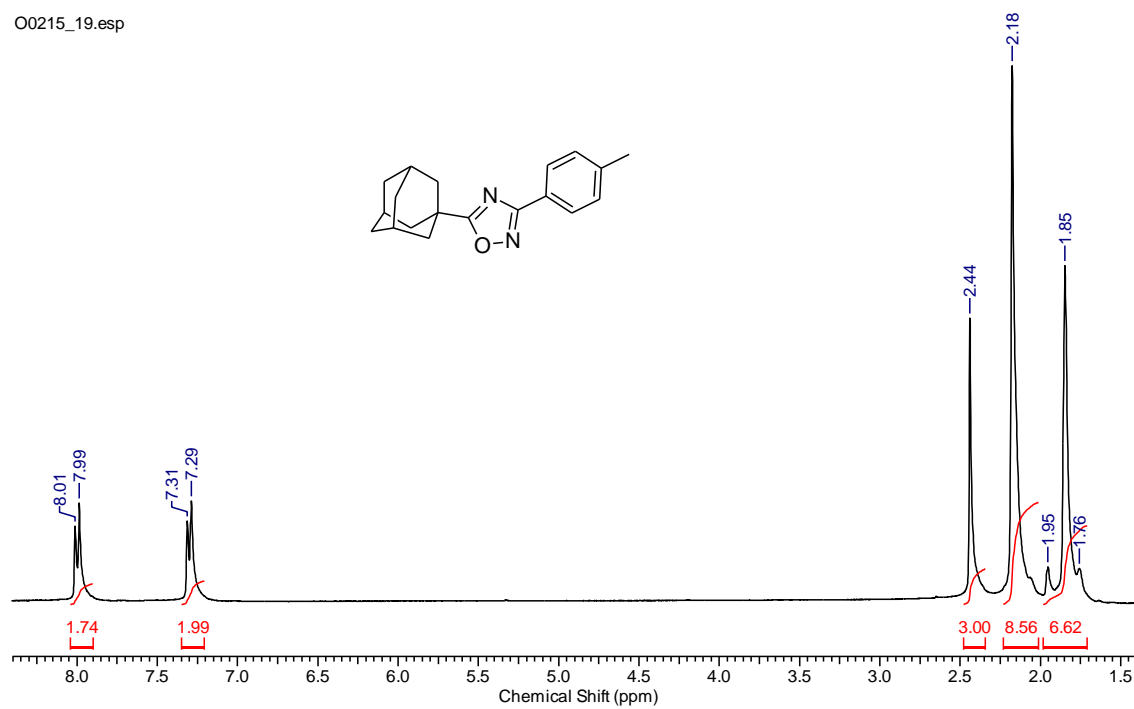
O0119\_15



Fonte: Autor.

**Figura 73.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4c**.

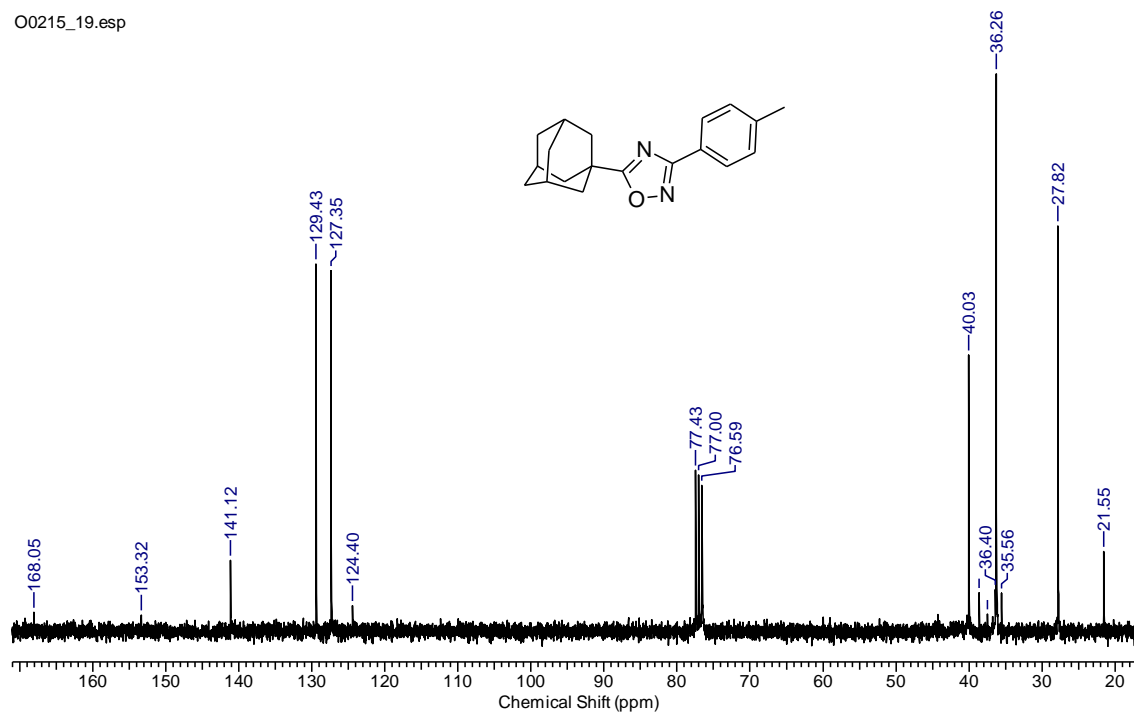
O0215\_19.esp



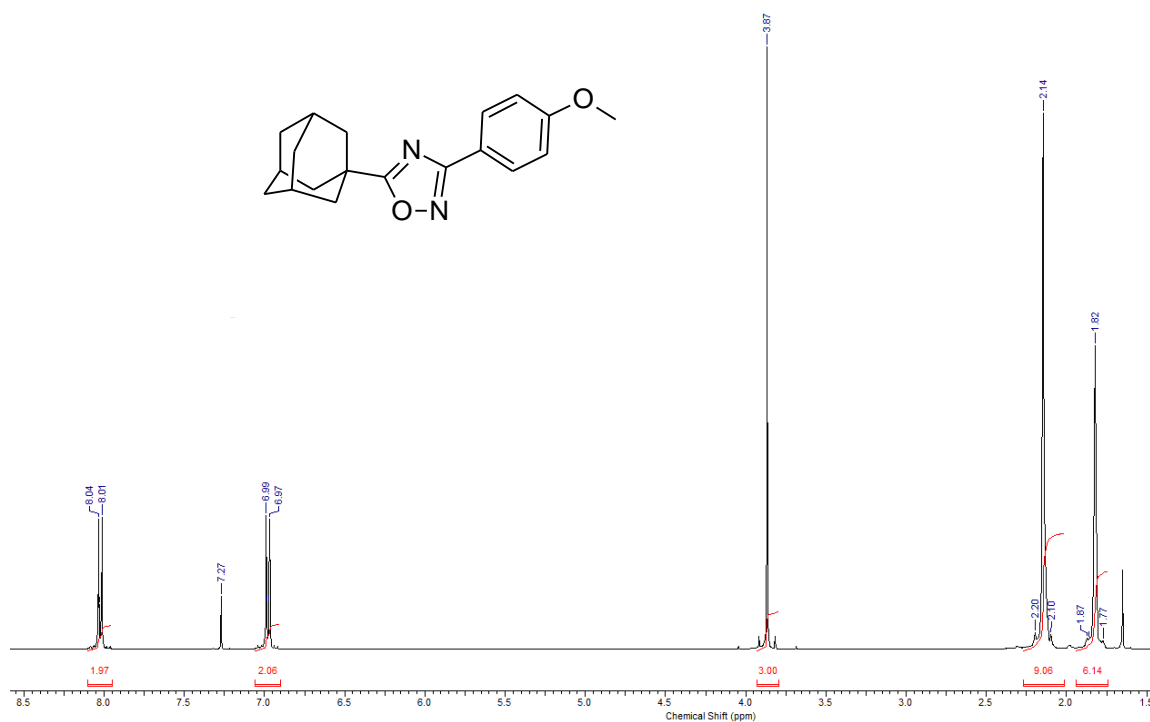
Fonte: Autor.

**Figura 74.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4c**.

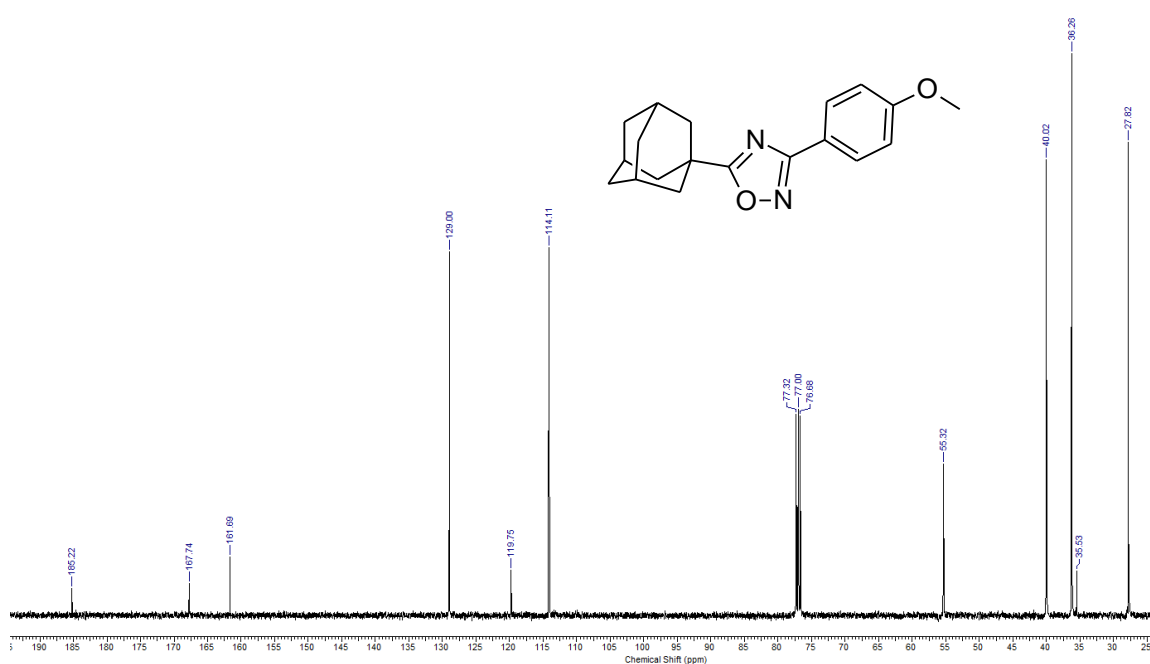
O0215\_19.esp



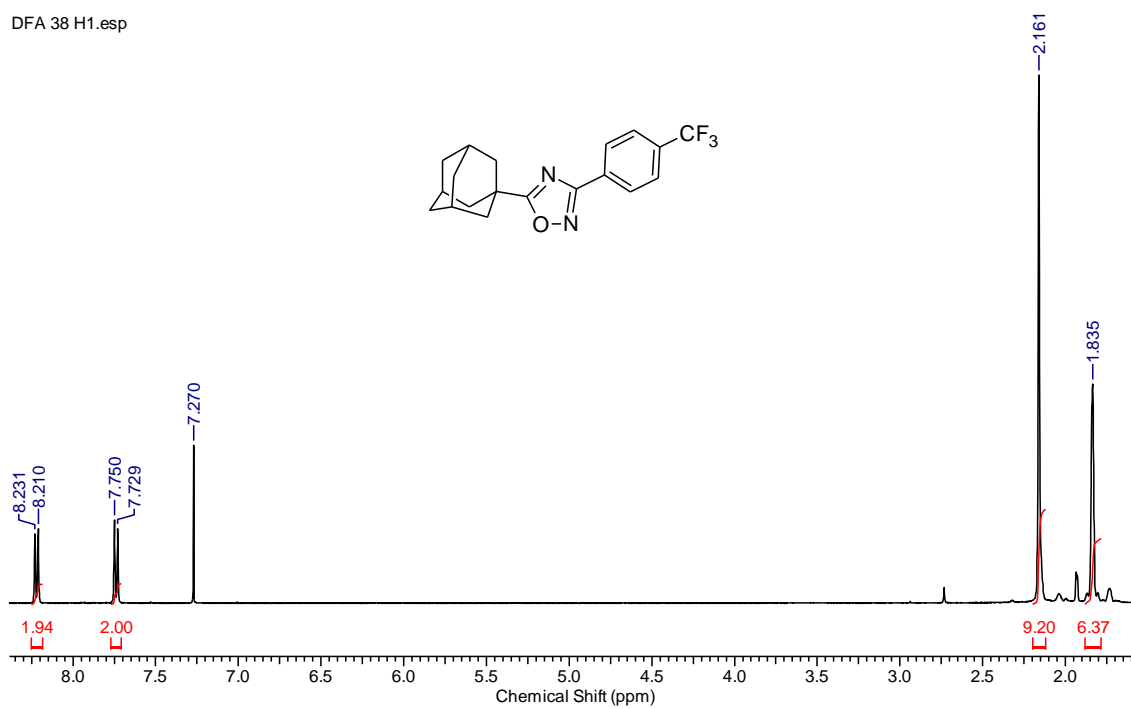
Fonte: Autor.

**Figura 75.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), do composto **4d**.

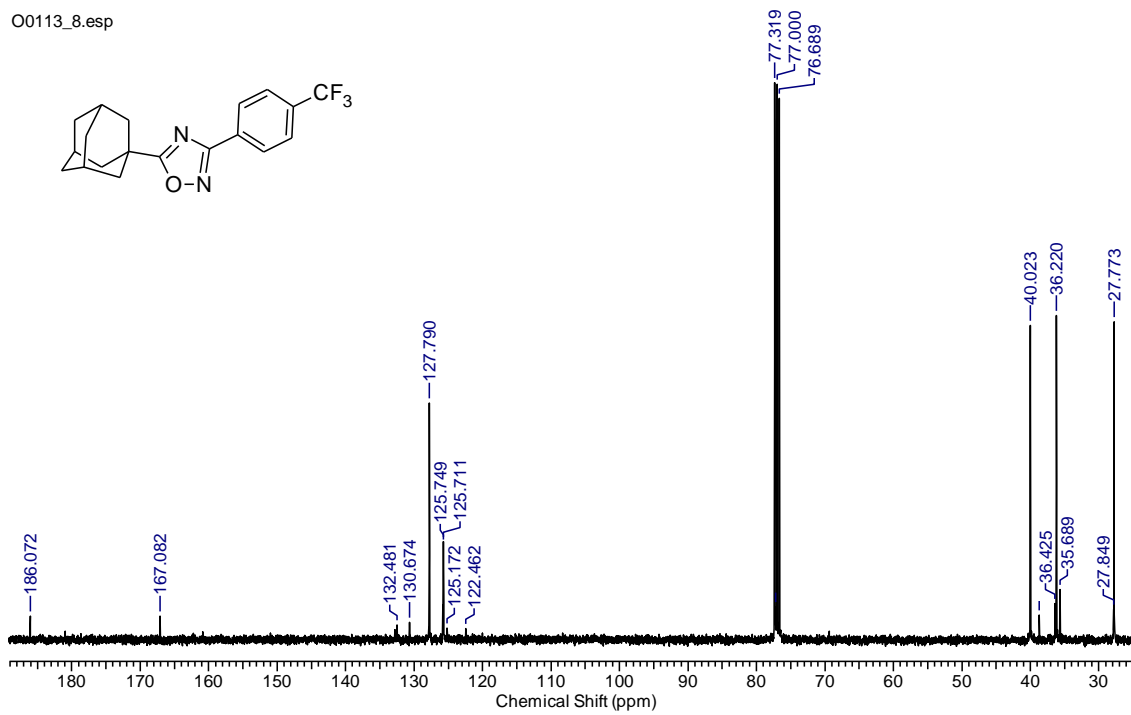
Fonte: Autor.

**Figura 76.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4d**.

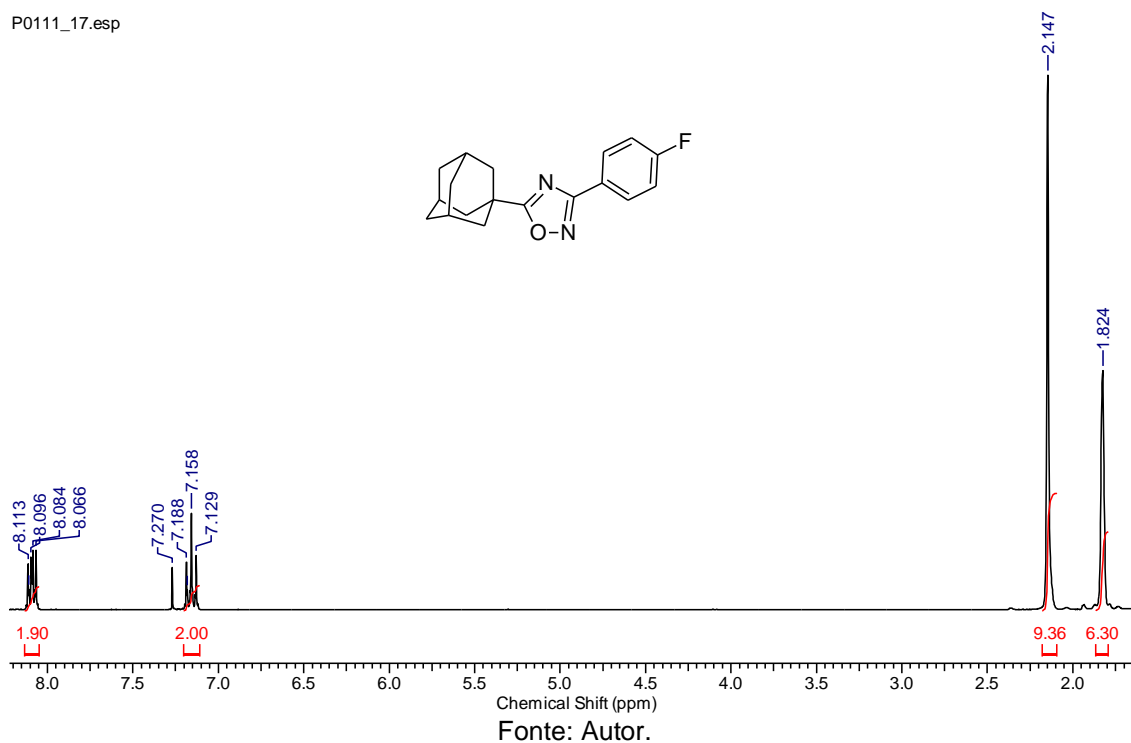
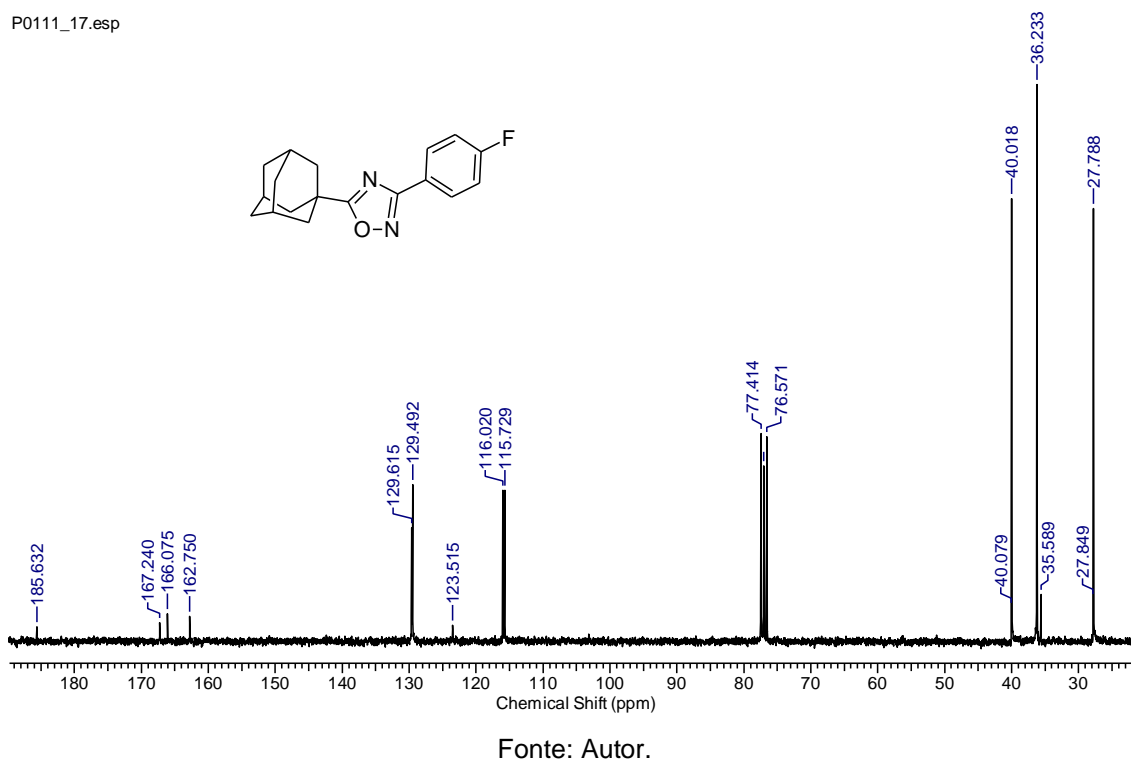
Fonte: Autor.

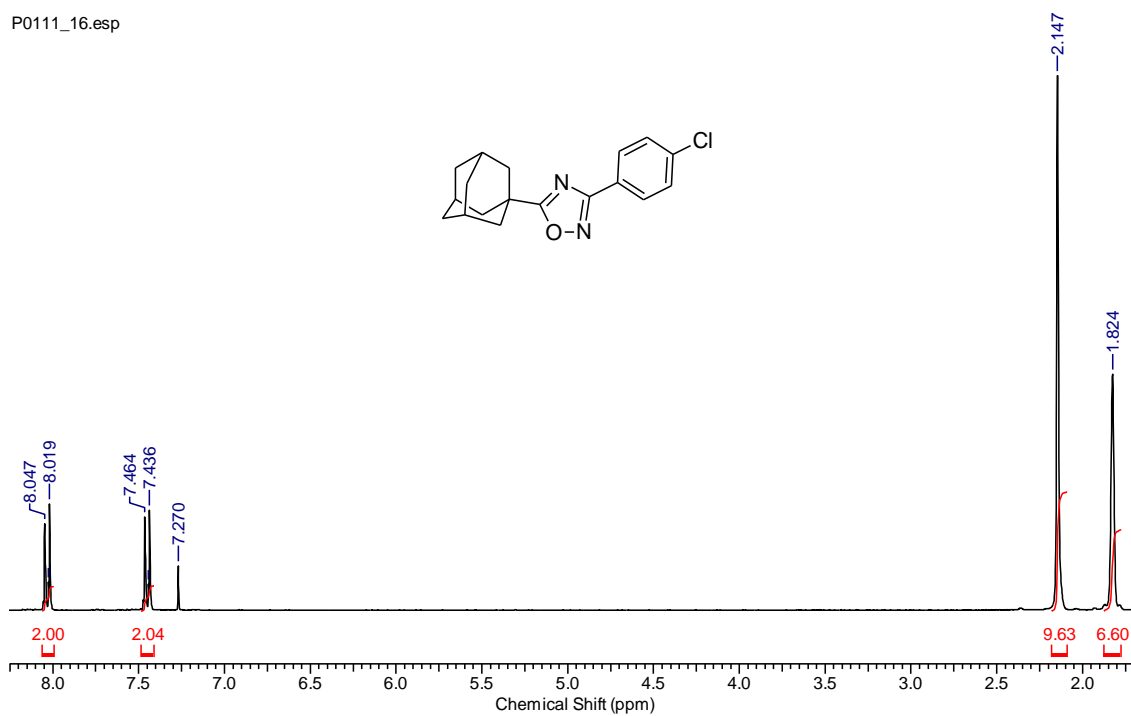
**Figura 77.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4e**.

Fonte: Autor.

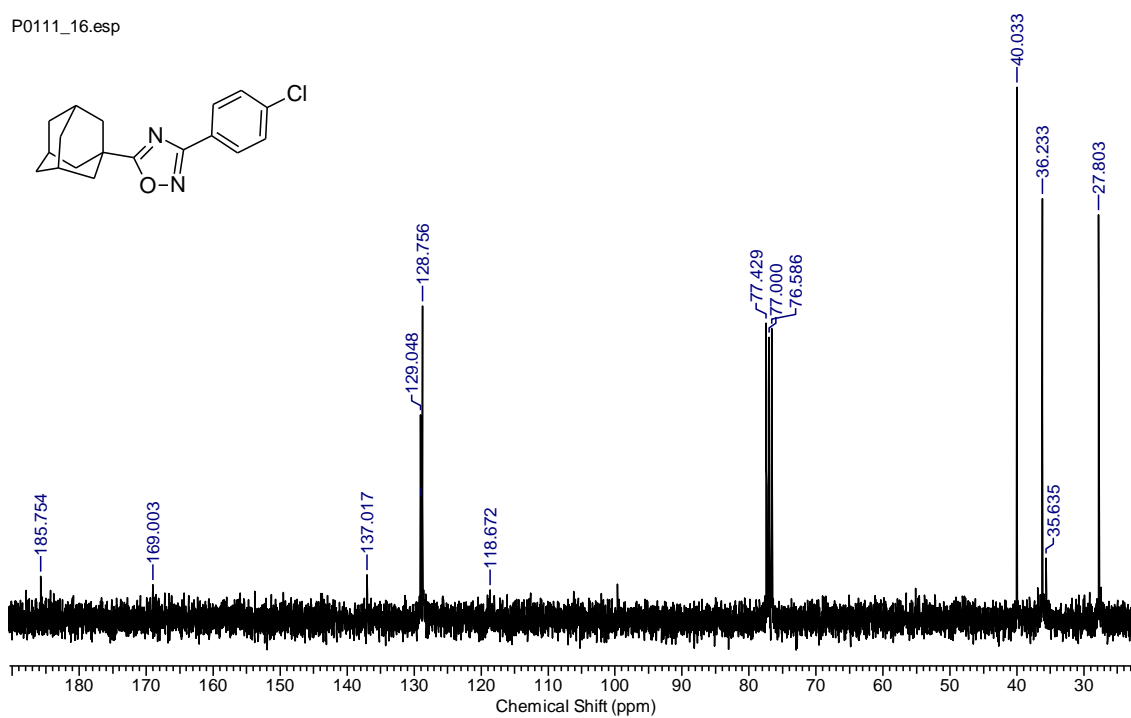
**Figura 78.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4e**.

Fonte: Autor.

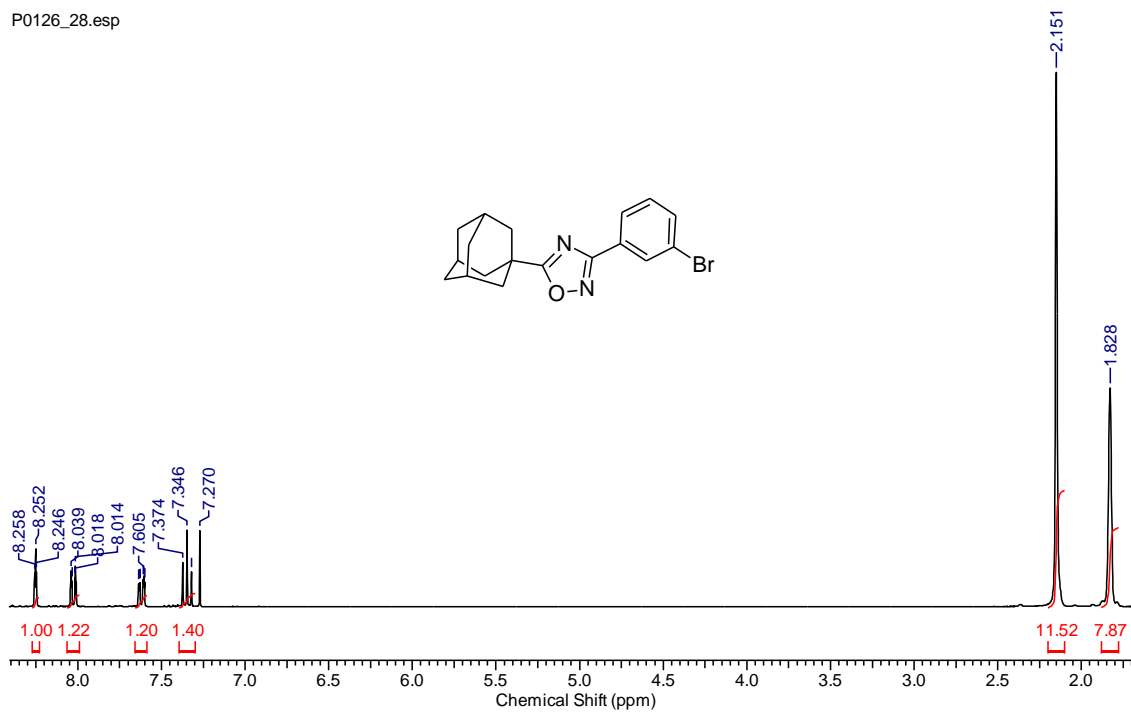
**Figura 79.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4f**.**Figura 80.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4f**.

**Figura 81.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.

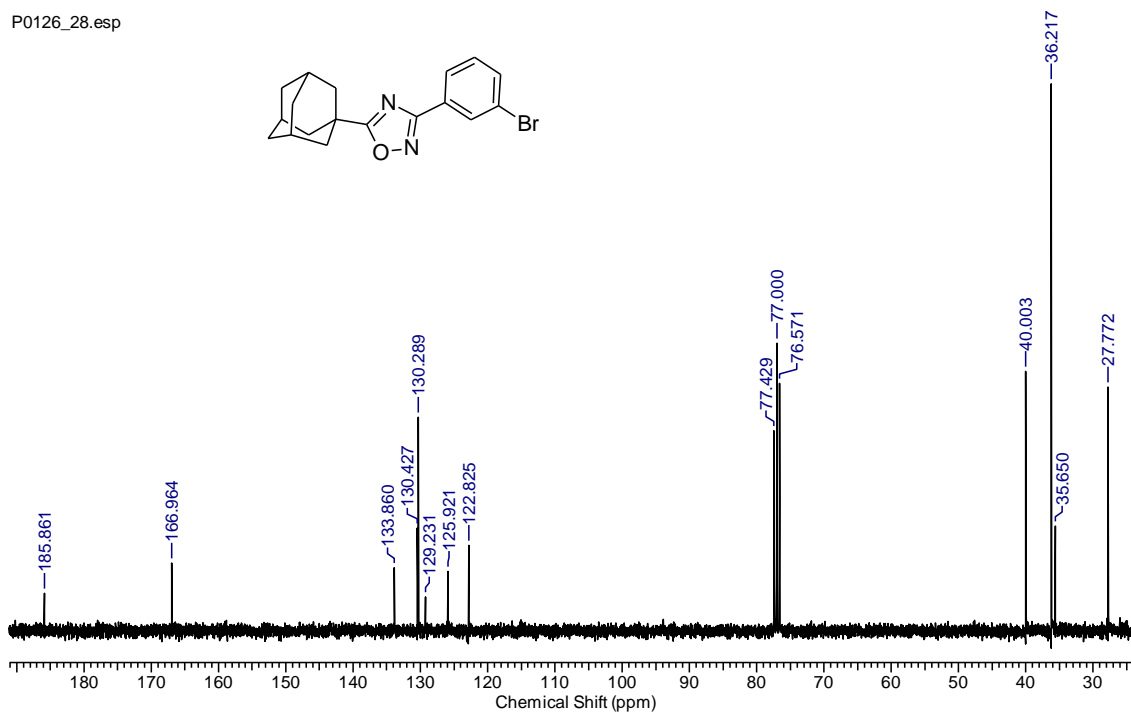
Fonte: Autor.

**Figura 82.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.

Fonte: Autor.

**Figura 83.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4h**.

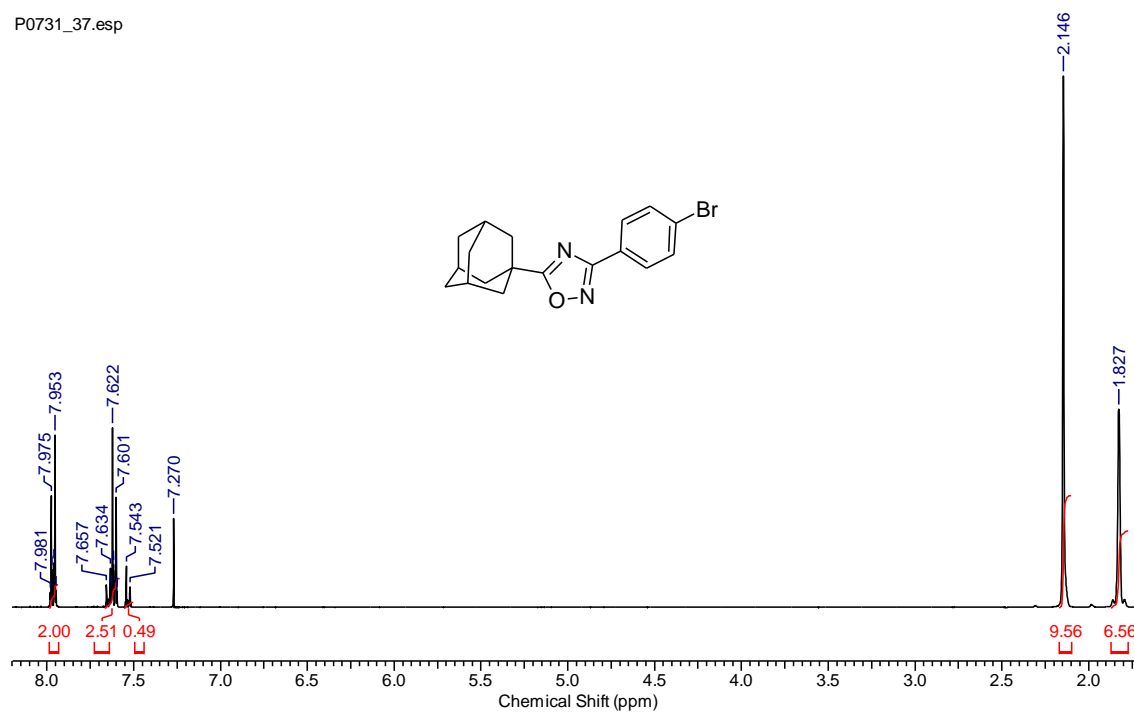
Fonte: Autor.

**Figura 84.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4h**.

Fonte: Autor.

**Figura 85.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4i**.

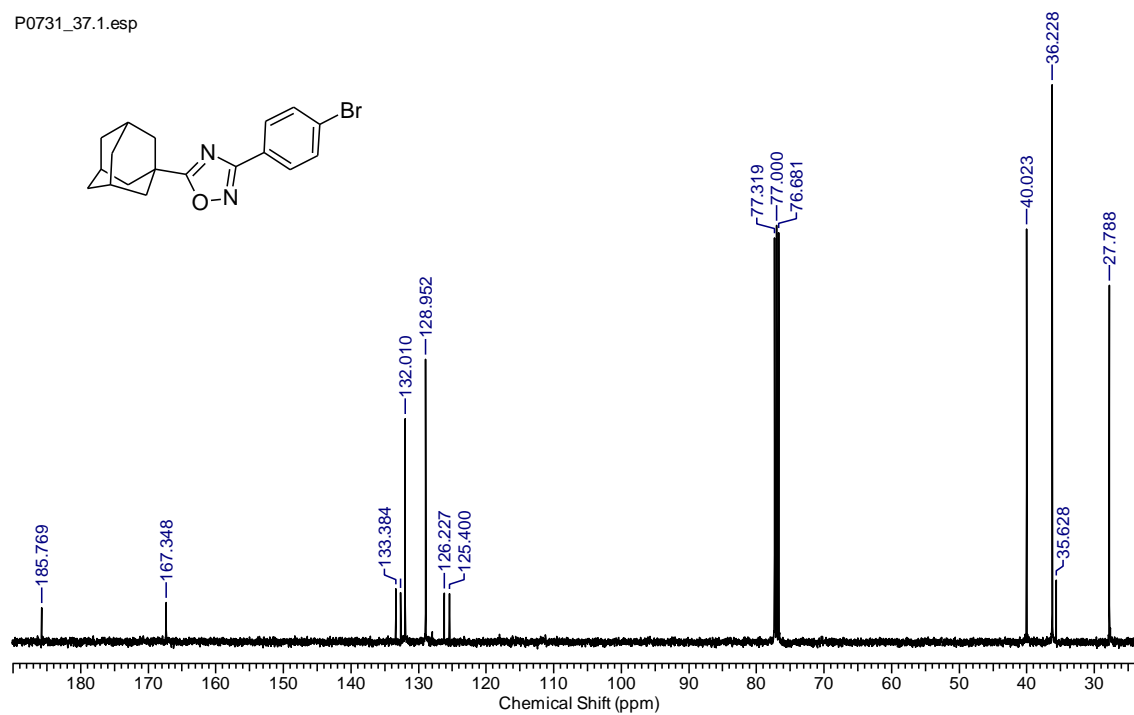
P0731\_37.esp



Fonte: Autor.

**Figura 86.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4i**.

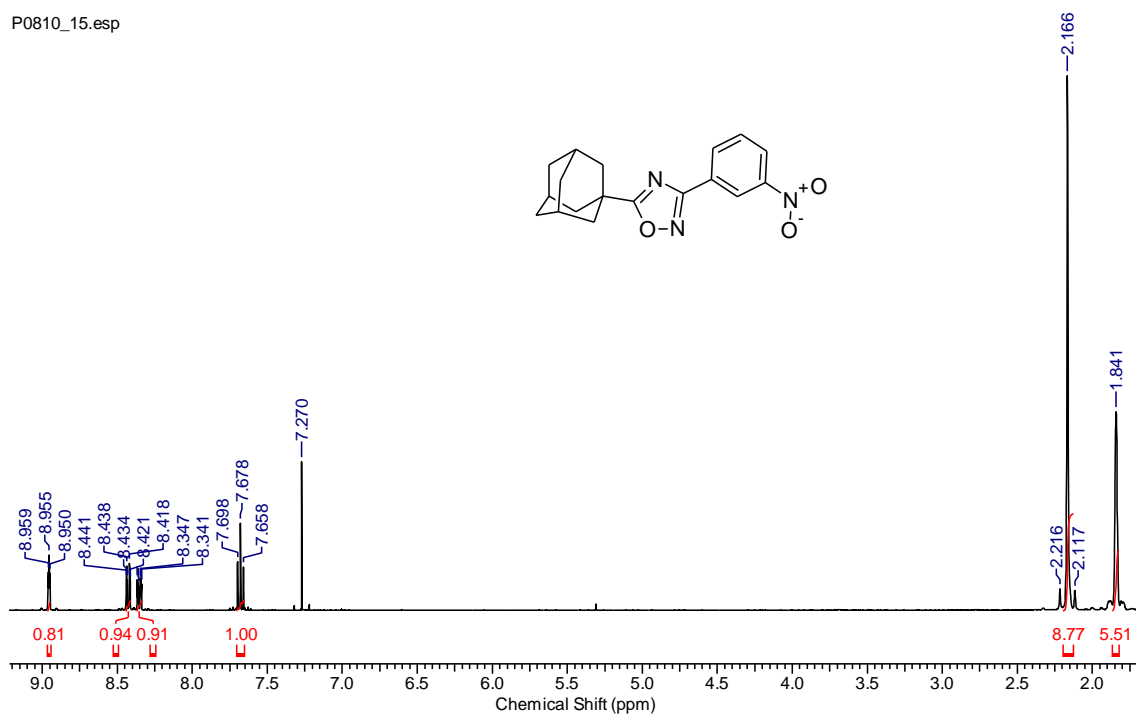
P0731\_37.1.esp



Fonte: Autor.

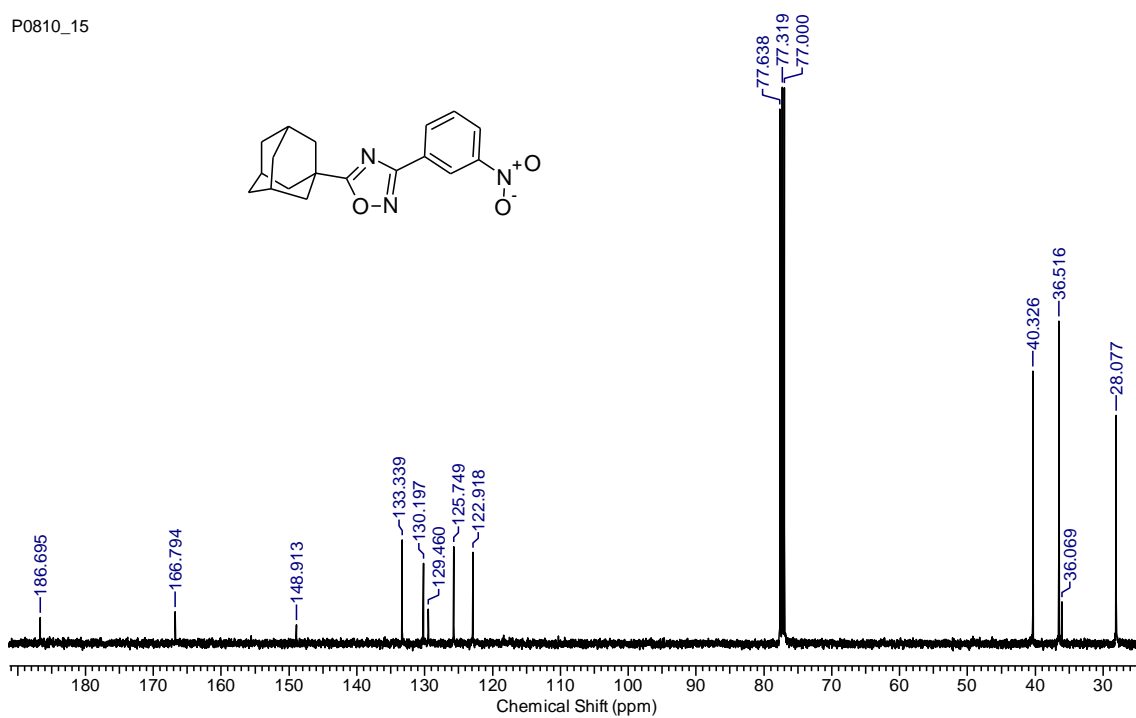


**Figura 87.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4j**.



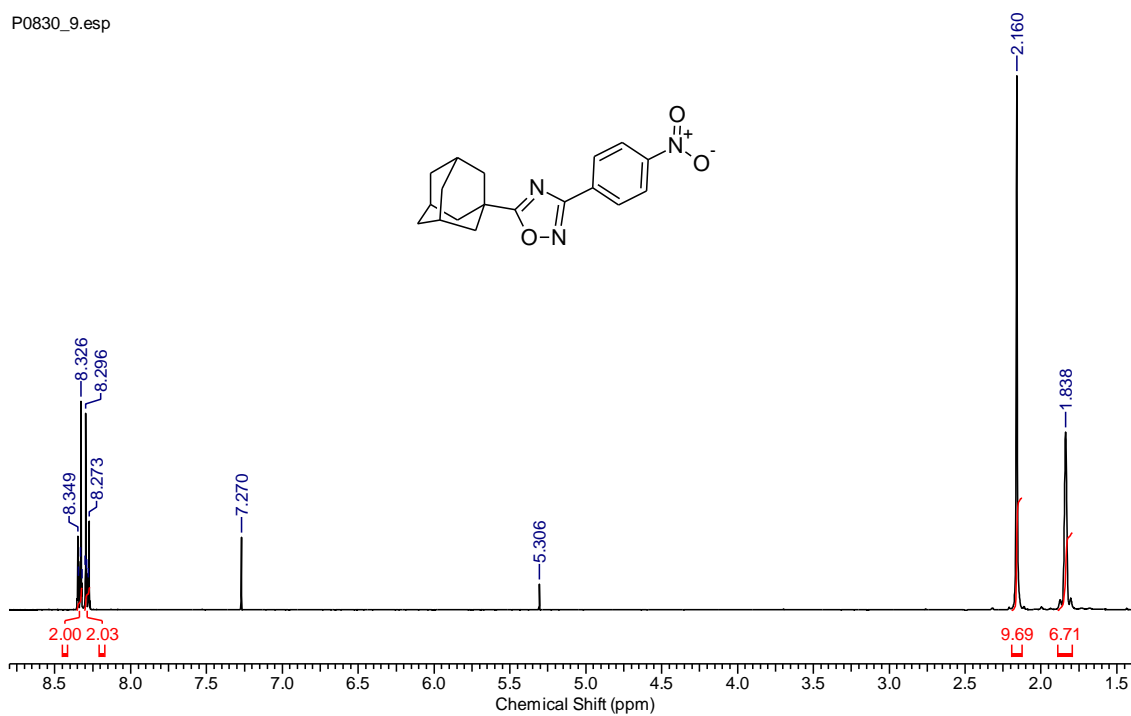
Fonte: Autor.

**Figura 88.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4j**.



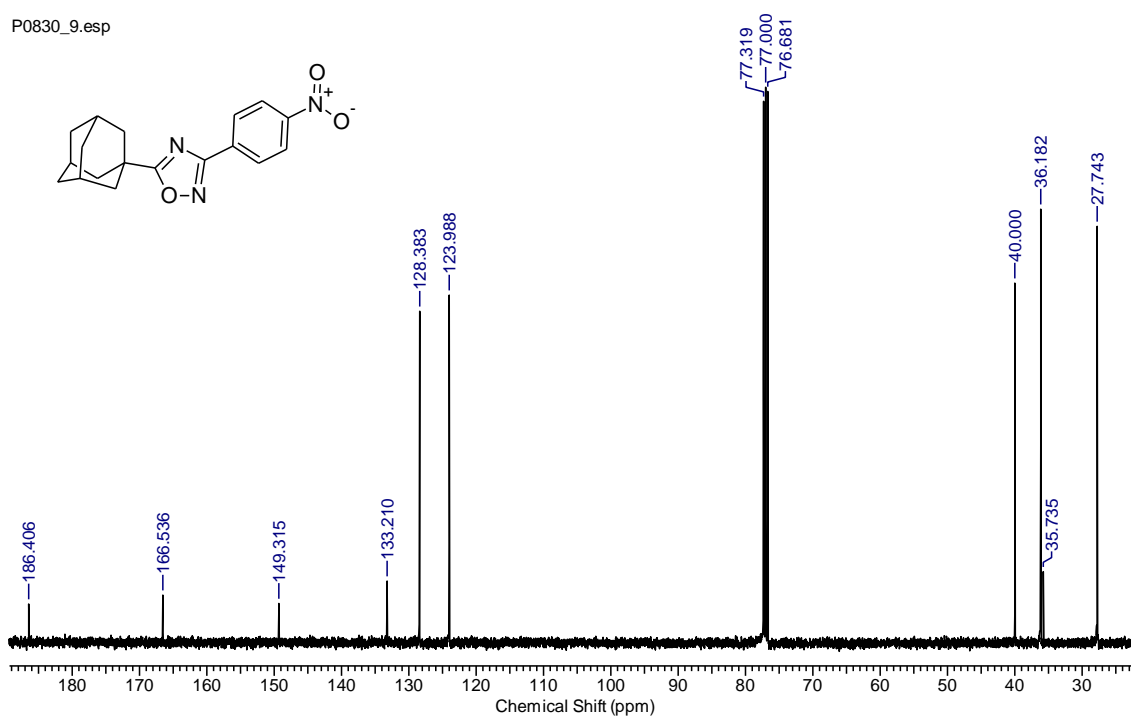
Fonte: Autor.

**Figura 89.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4k**.



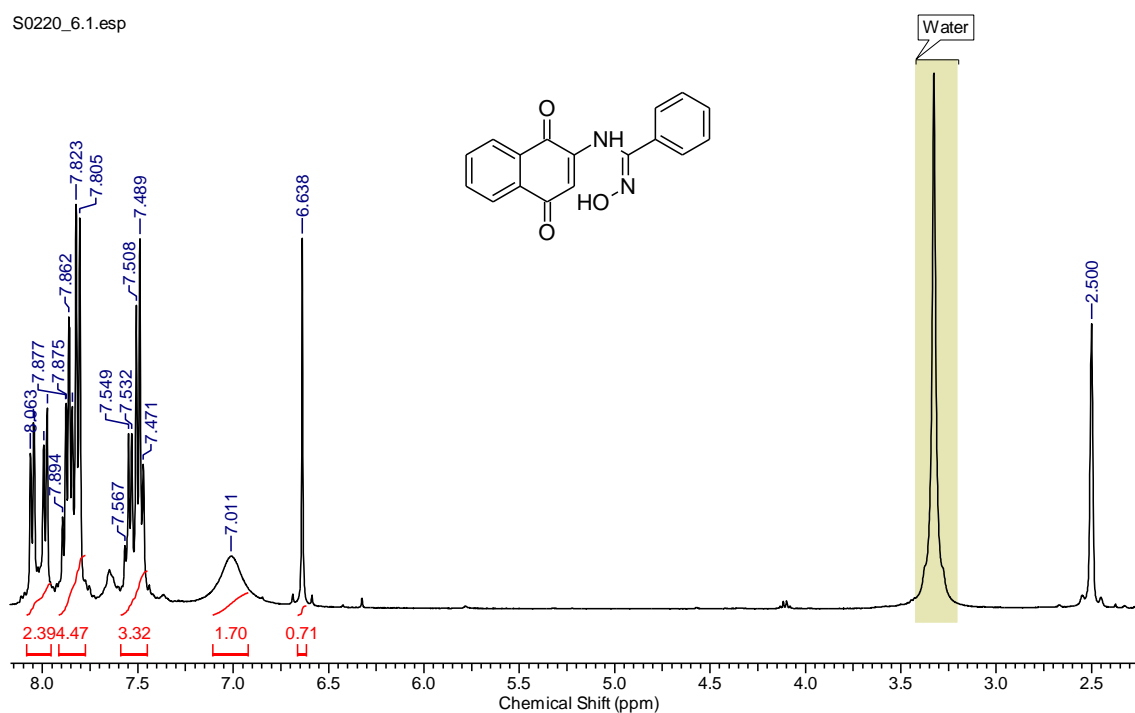
Fonte: Autor.

**Figura 90.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4k**.



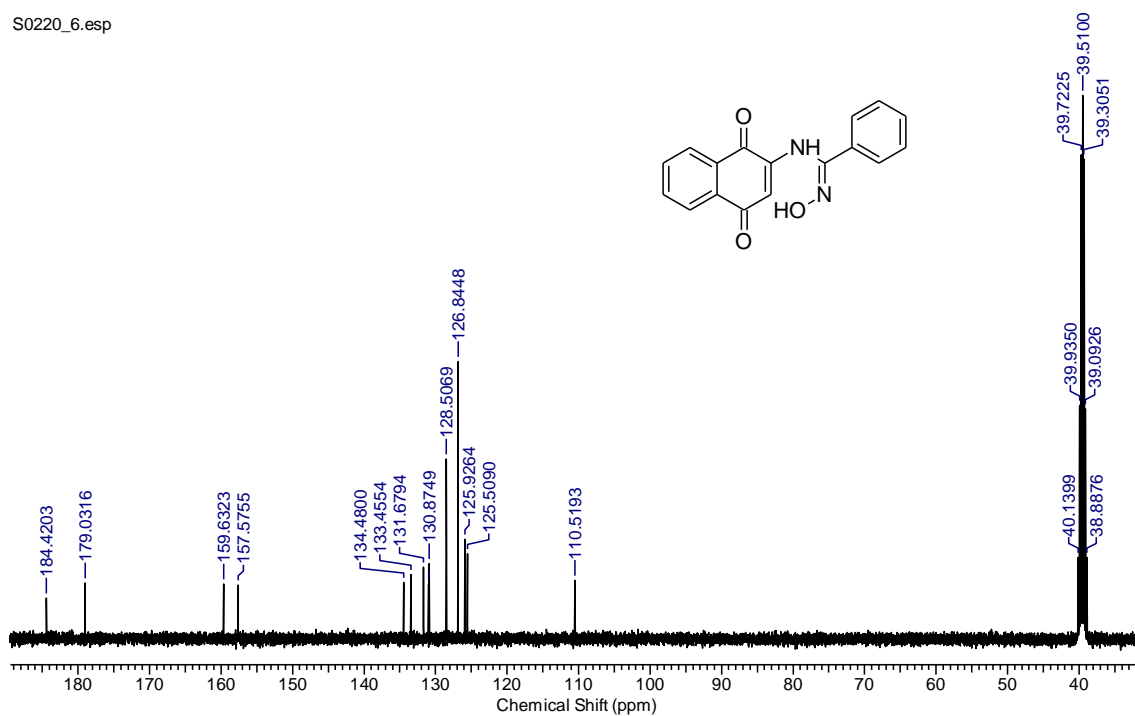
Fonte: Autor.

**Figura 91.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **7a**.

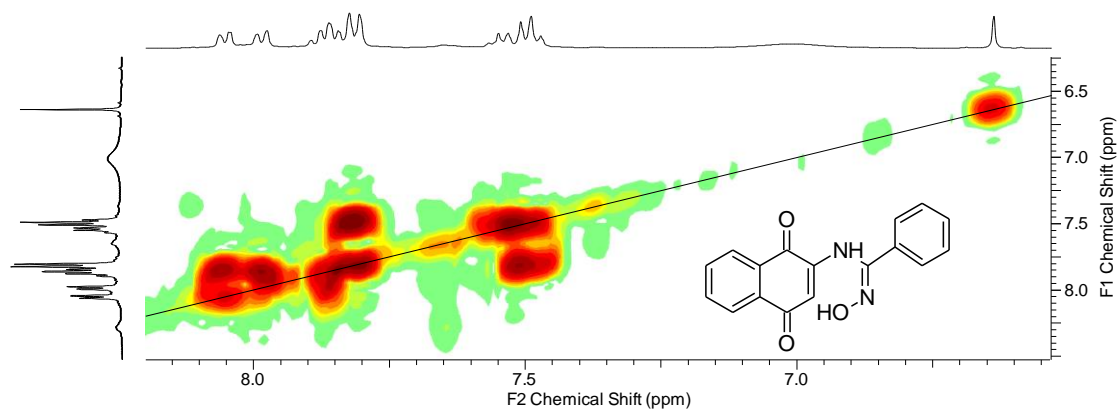


Fonte: Autor.

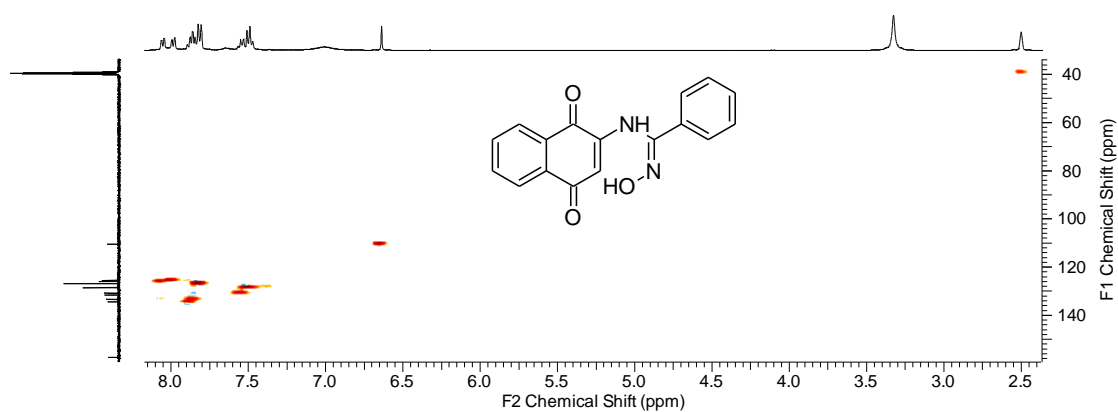
**Figura 92.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **7a**.



Fonte: Autor.

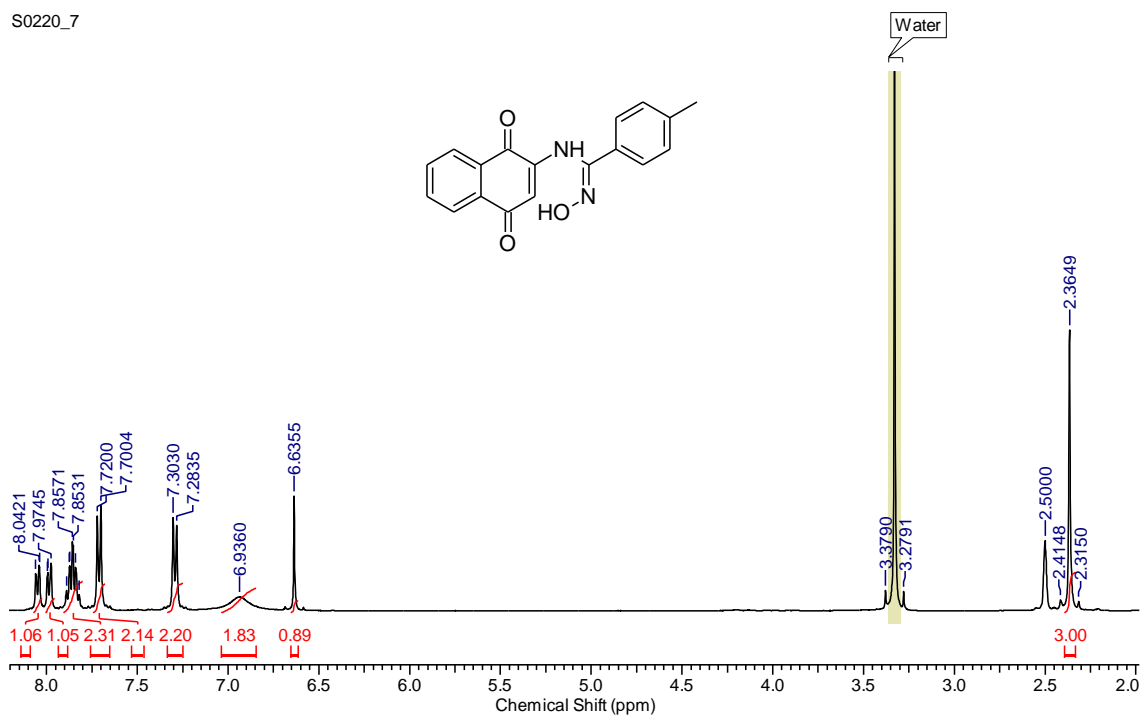
**Figura 93.** Espectro de RMN COSY do composto **7a**.

Fonte: Autor

**Figura 94.** Espectro de RMN HSQC do composto **7a**.

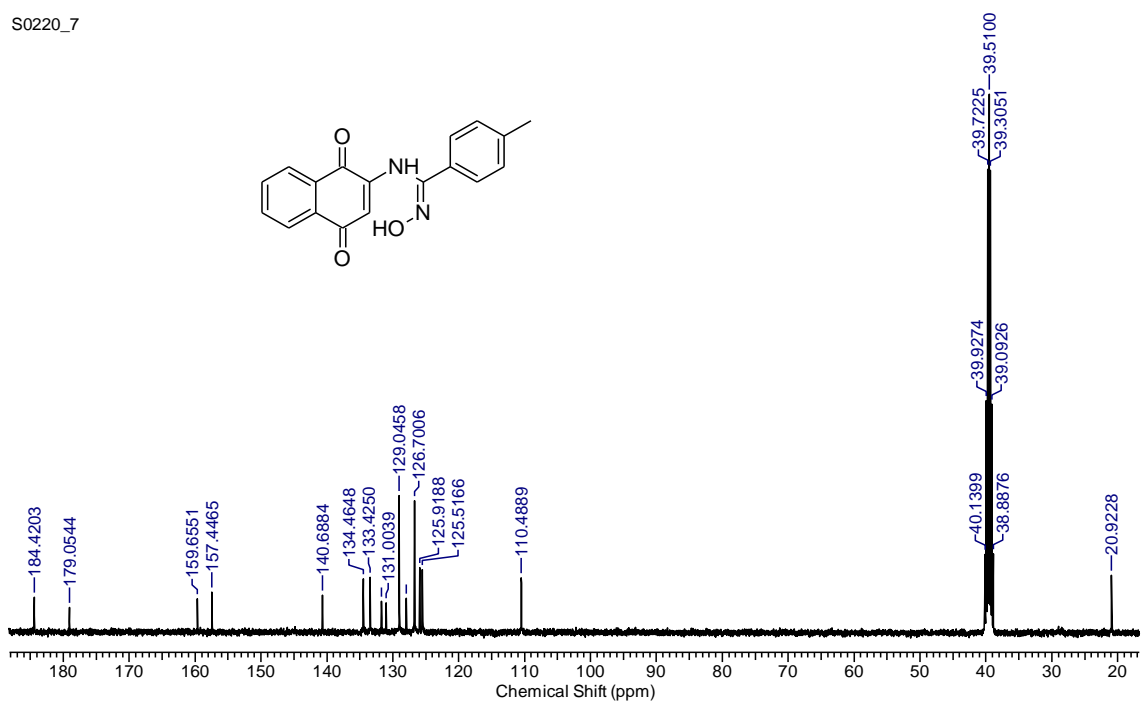
Fonte: Autor

**Figura 95.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **7c**.

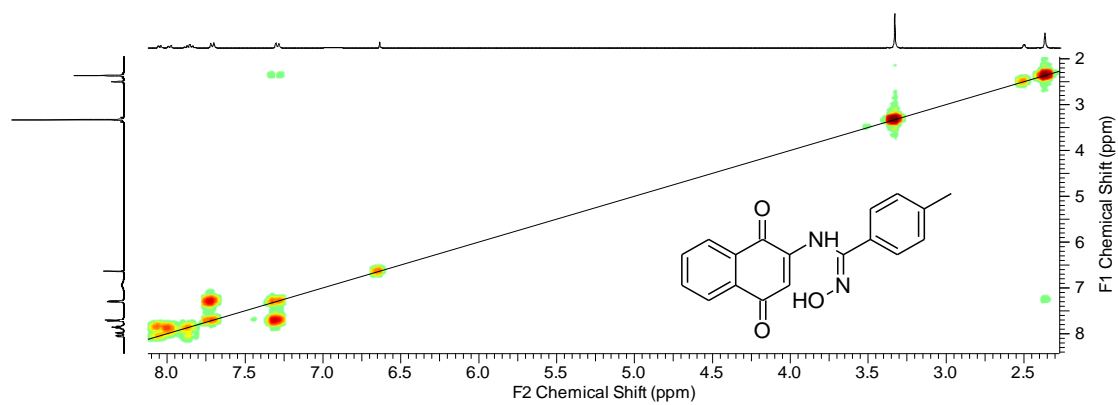
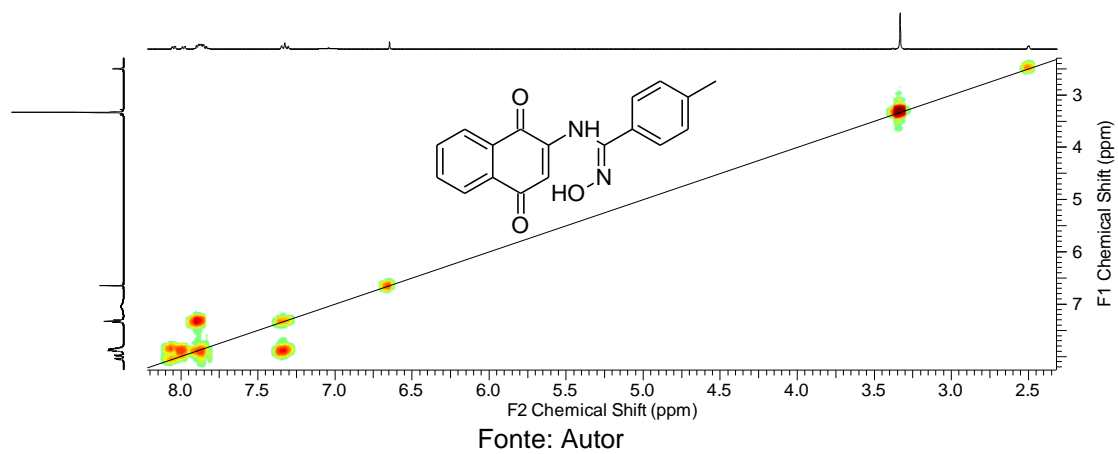


Fonte: Autor.

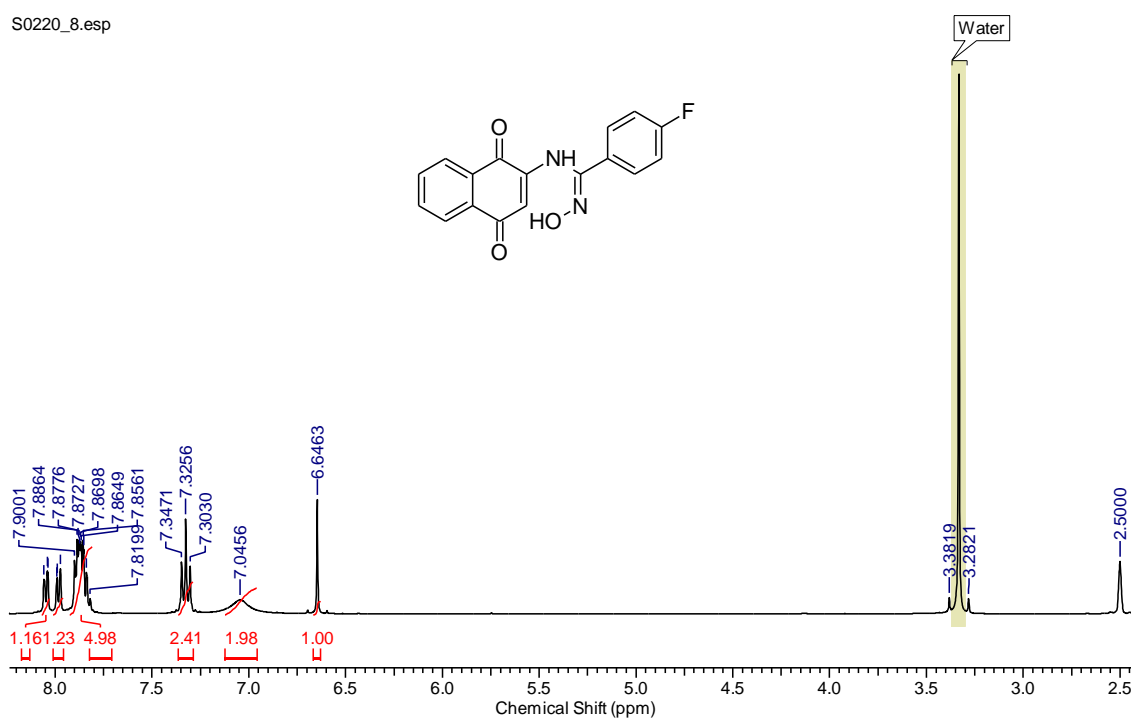
**Figura 96.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **7c**.



Fonte: Autor.

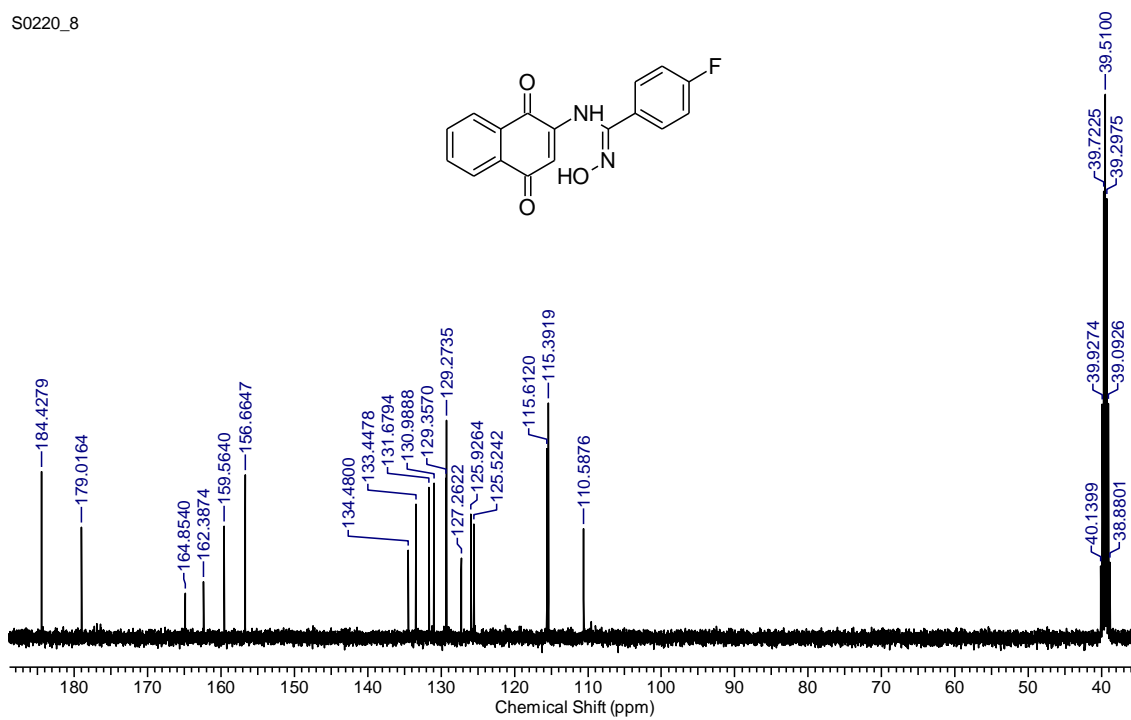
**Figura 97.** Espectro de RMN COSY do composto **7c**.**Figura 98.** Espectro de RMN HSQC do composto **7c**.

**Figura 99.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **7d**.

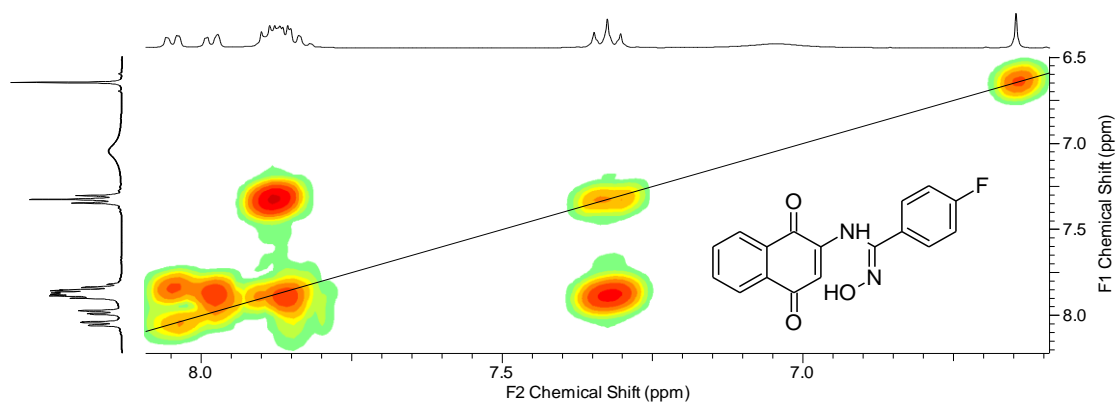


Fonte: Autor.

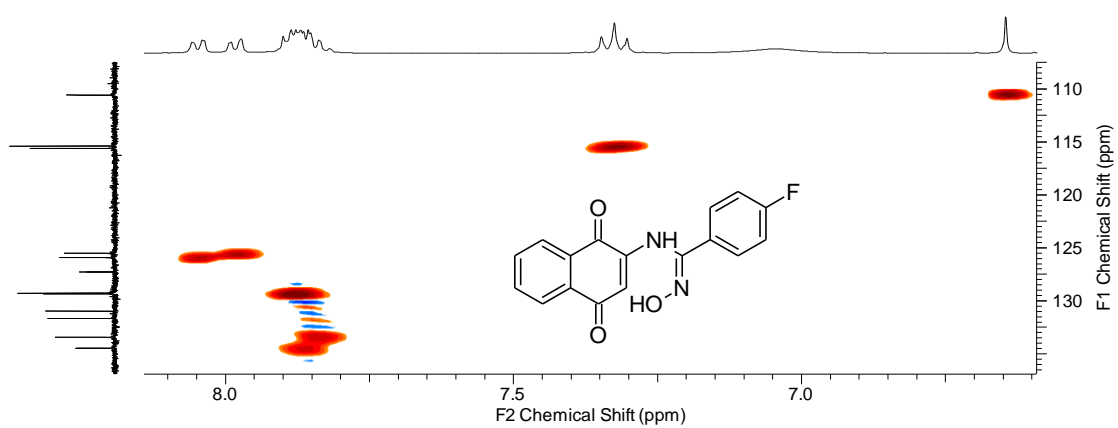
**Figura 100.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **7d**.



Fonte: Autor.

**Figura 101.** Espectro de RMN COSY do composto **7d**.

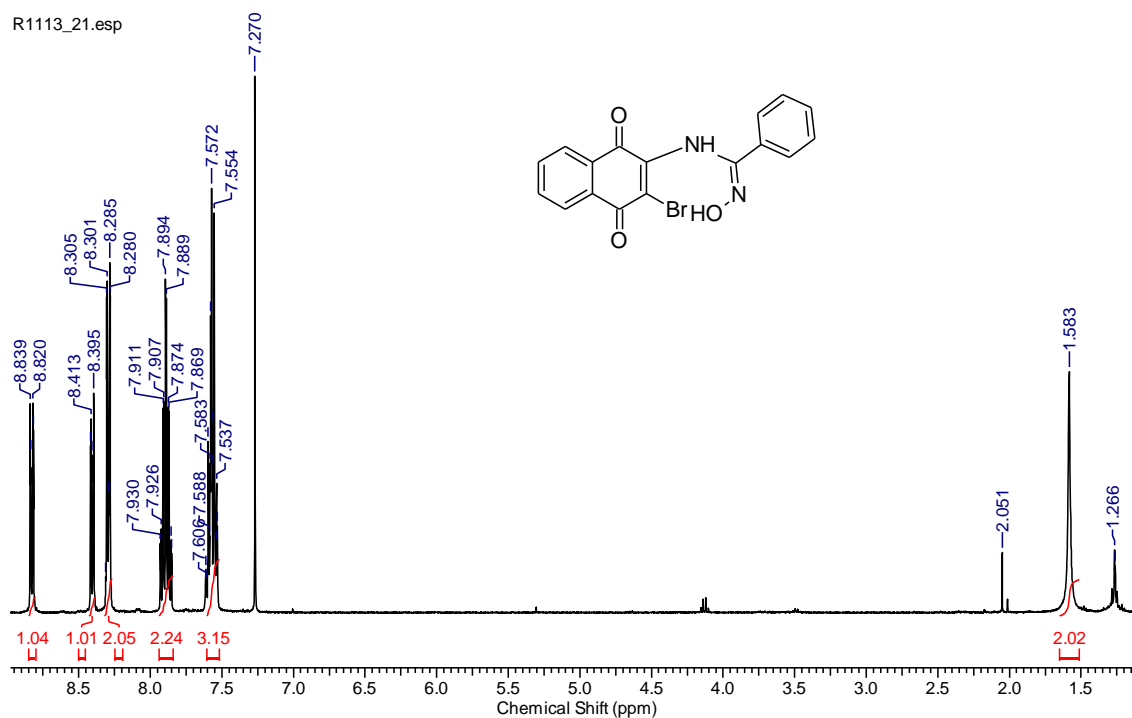
Fonte: Autor

**Figura 102.** Espectro de RMN HSQC do composto **7d**.

Fonte: Autor

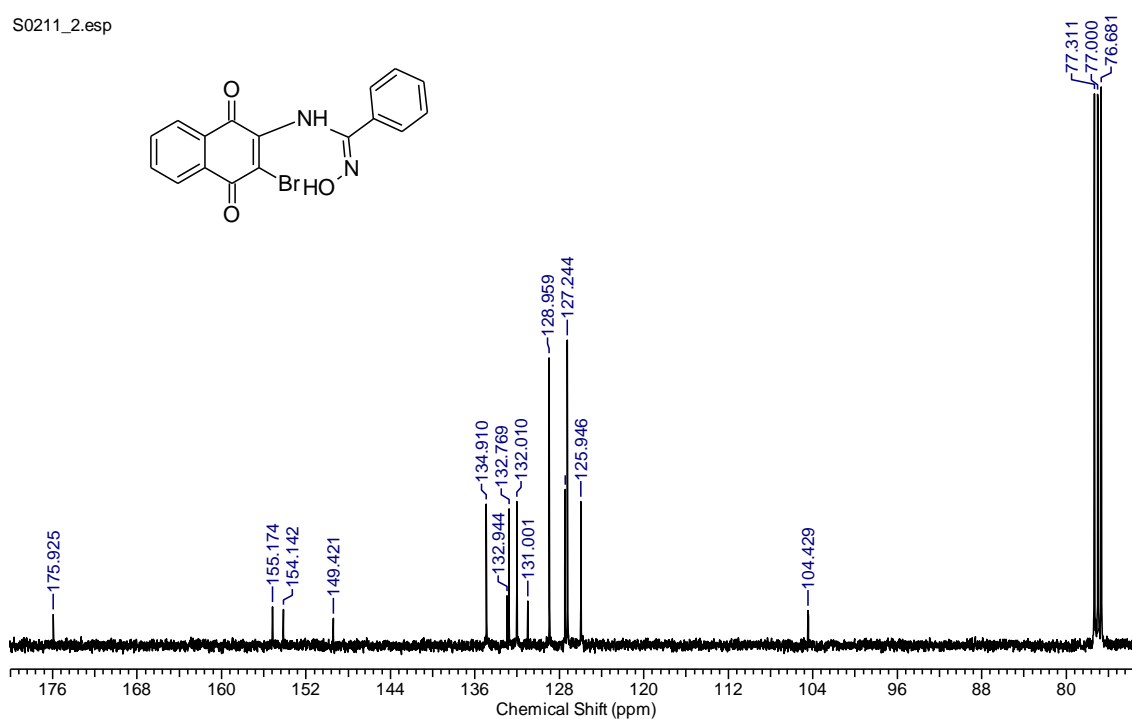


**Figura 103.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**.

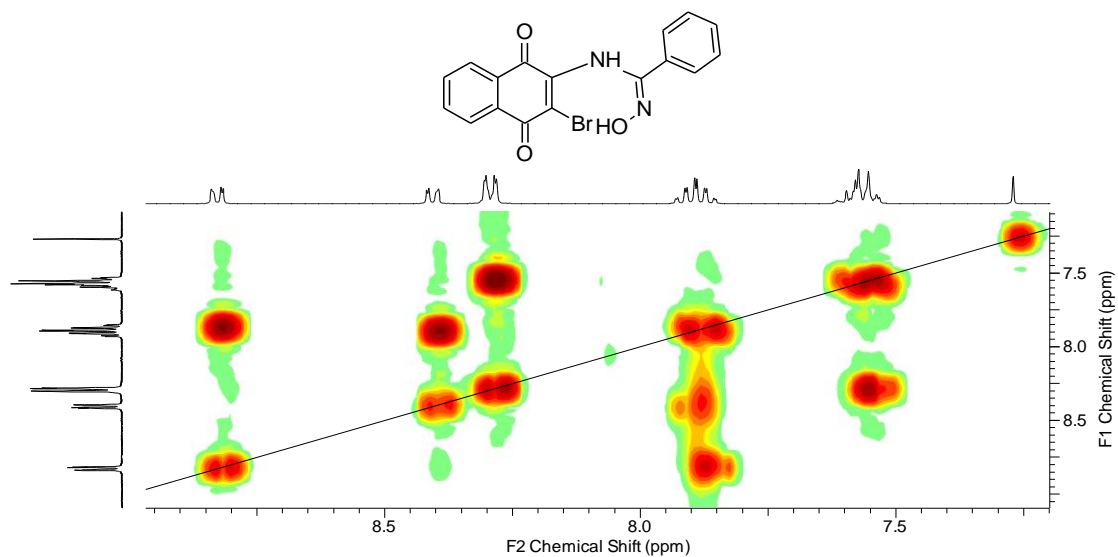


Fonte: Autor.

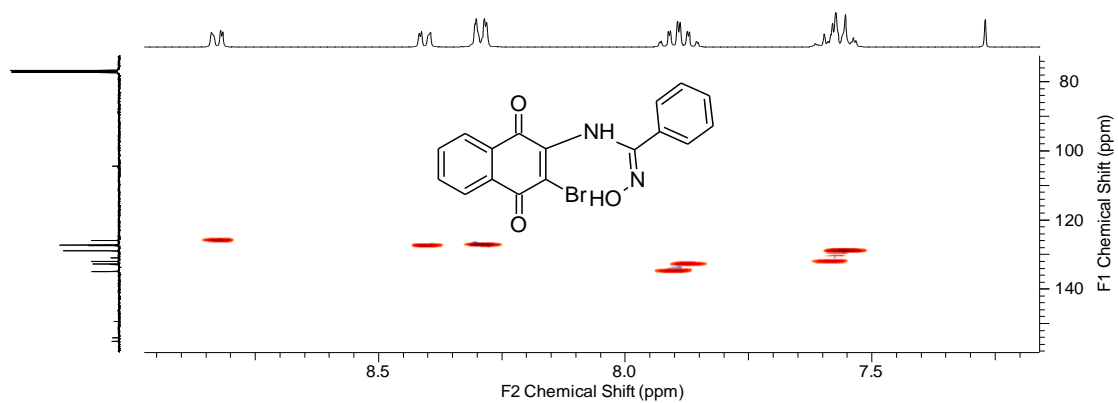
**Figura 104.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**.



Fonte: Autor

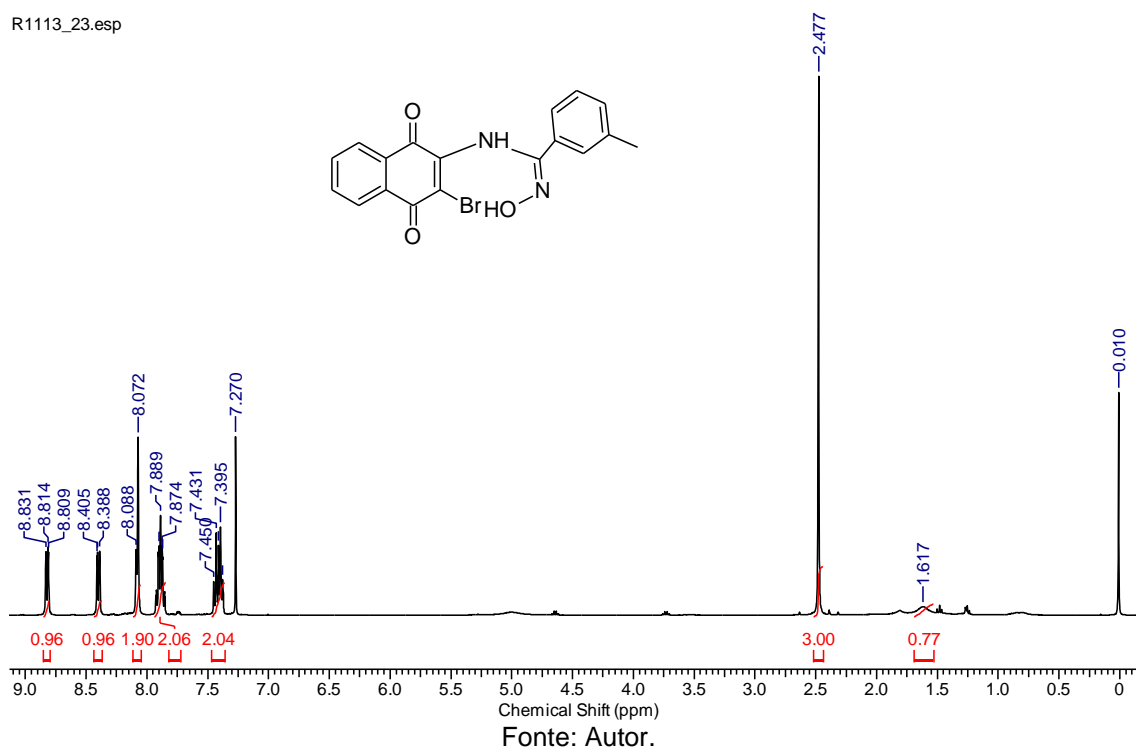
**Figura 105.** Espectro de RMN COSY do composto **8a**.

Fonte: Autor

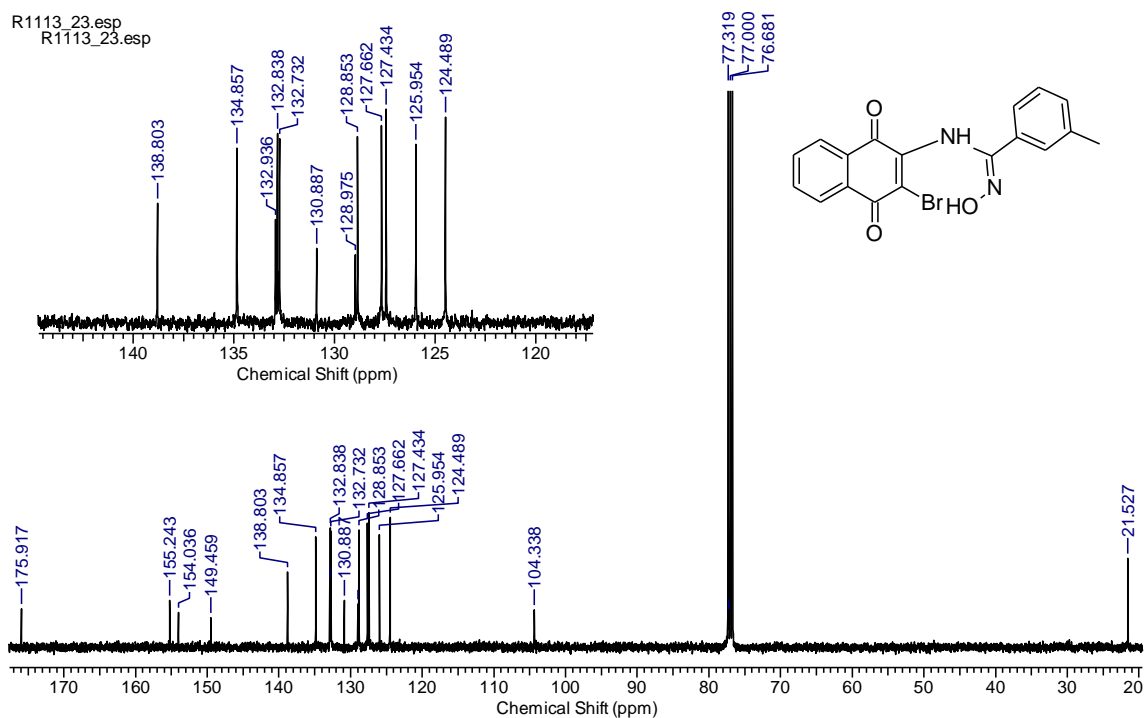
**Figura 106.** Espectro de RMN HSQC do composto **8a**.

Fonte: Autor

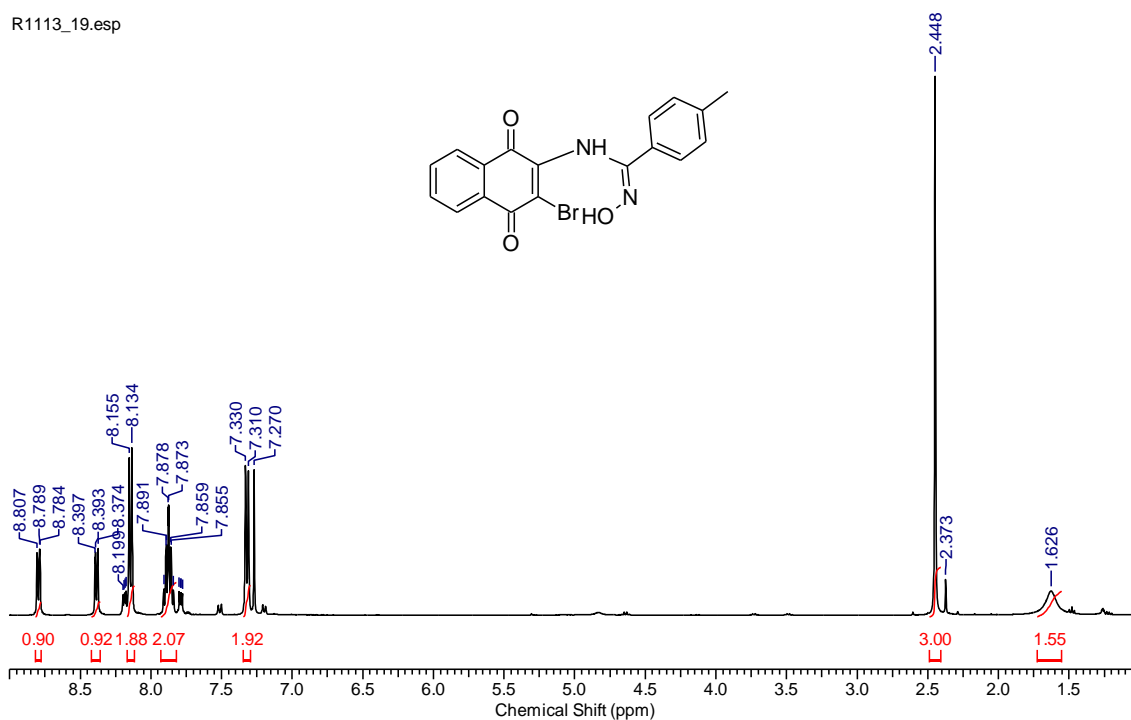
**Figura 107.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8b**.



**Figura 108.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8b**.

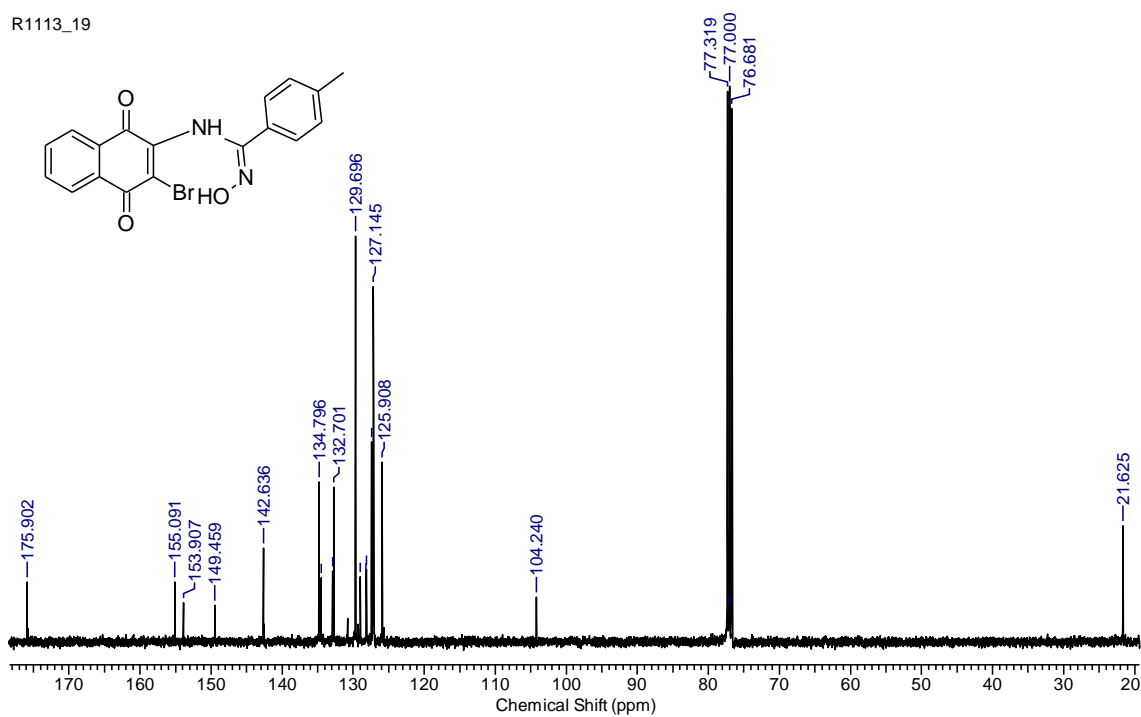


**Figura 109.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8c**.



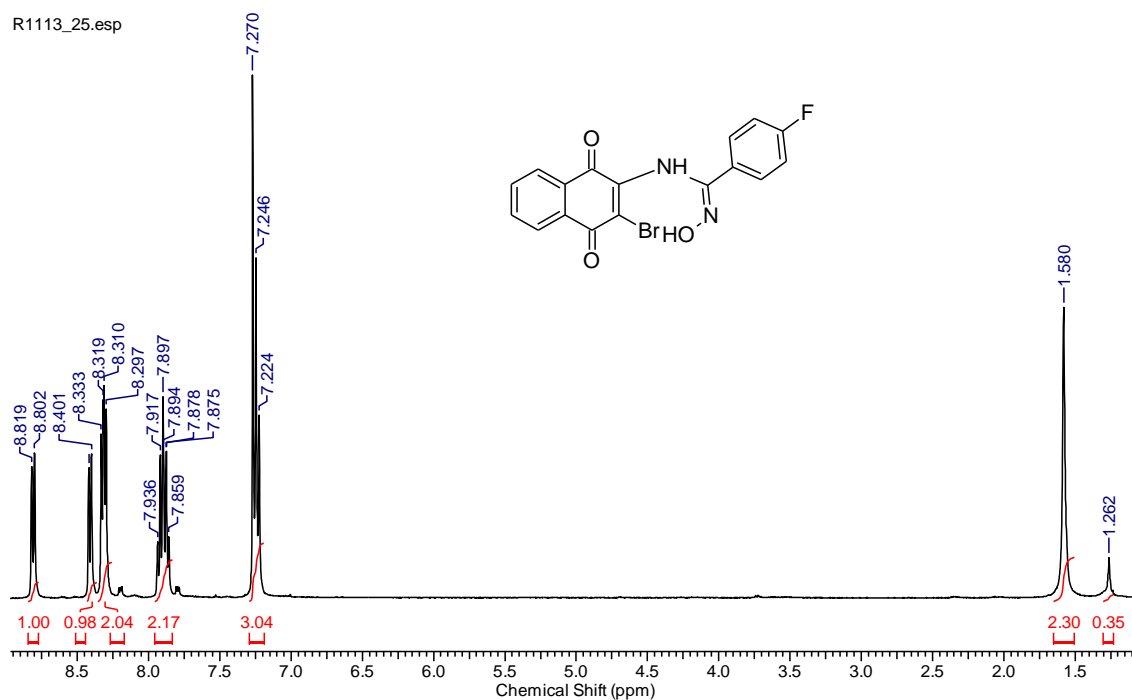
Fonte: Autor.

**Figura 110.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8c**.



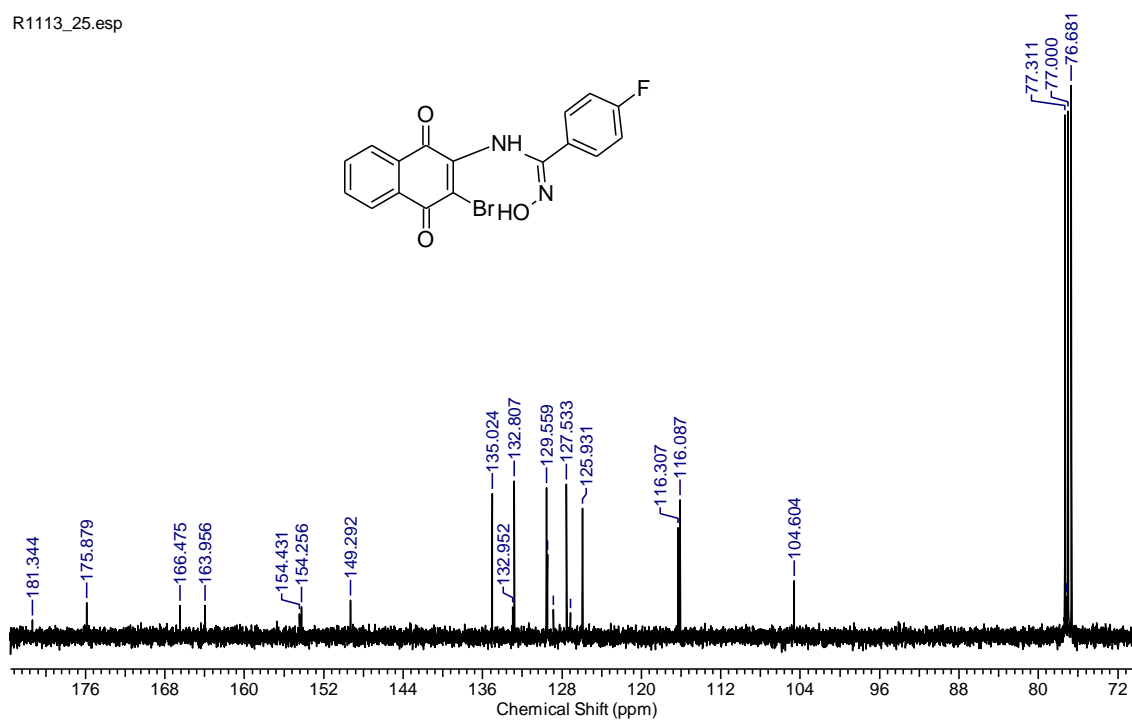
Fonte: Autor.

**Figura 111.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8d**.



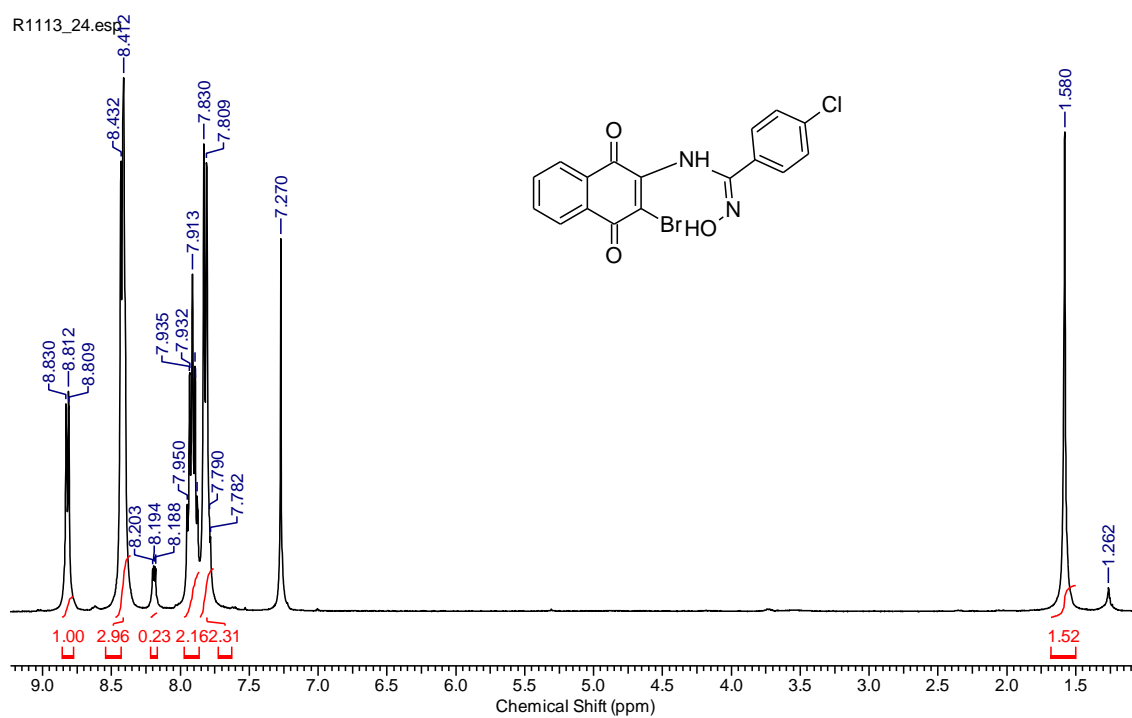
Fonte: Autor.

**Figura 112.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8d**.



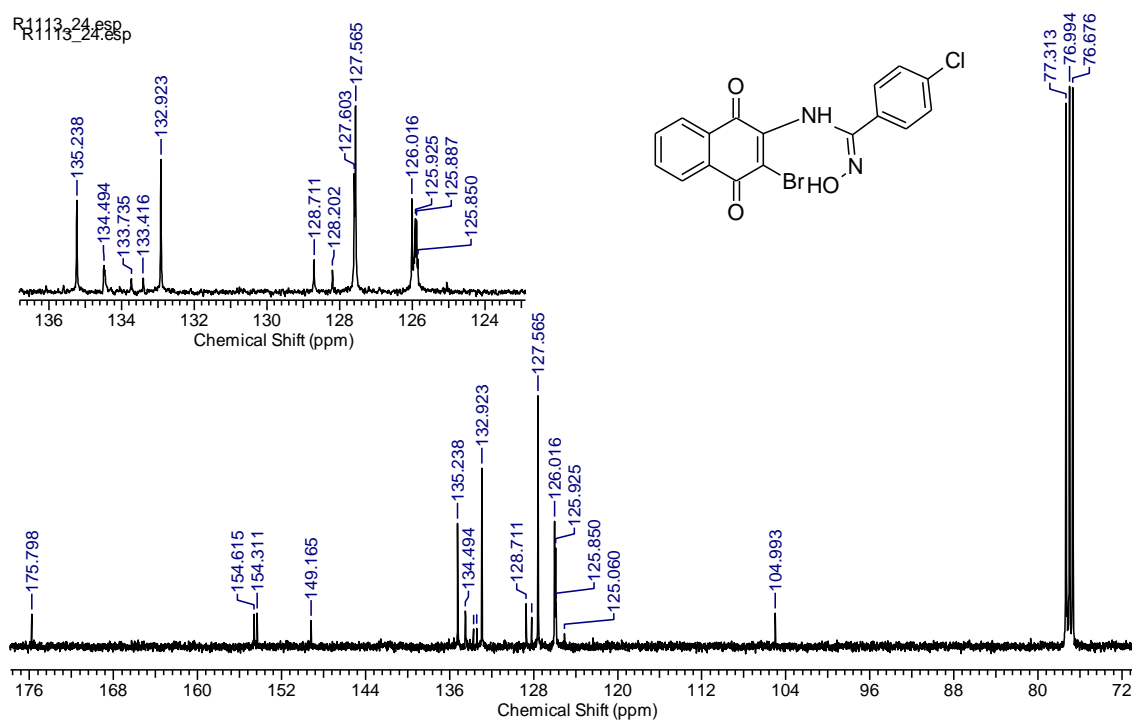
Fonte: Autor.

Figura 113. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8e**.



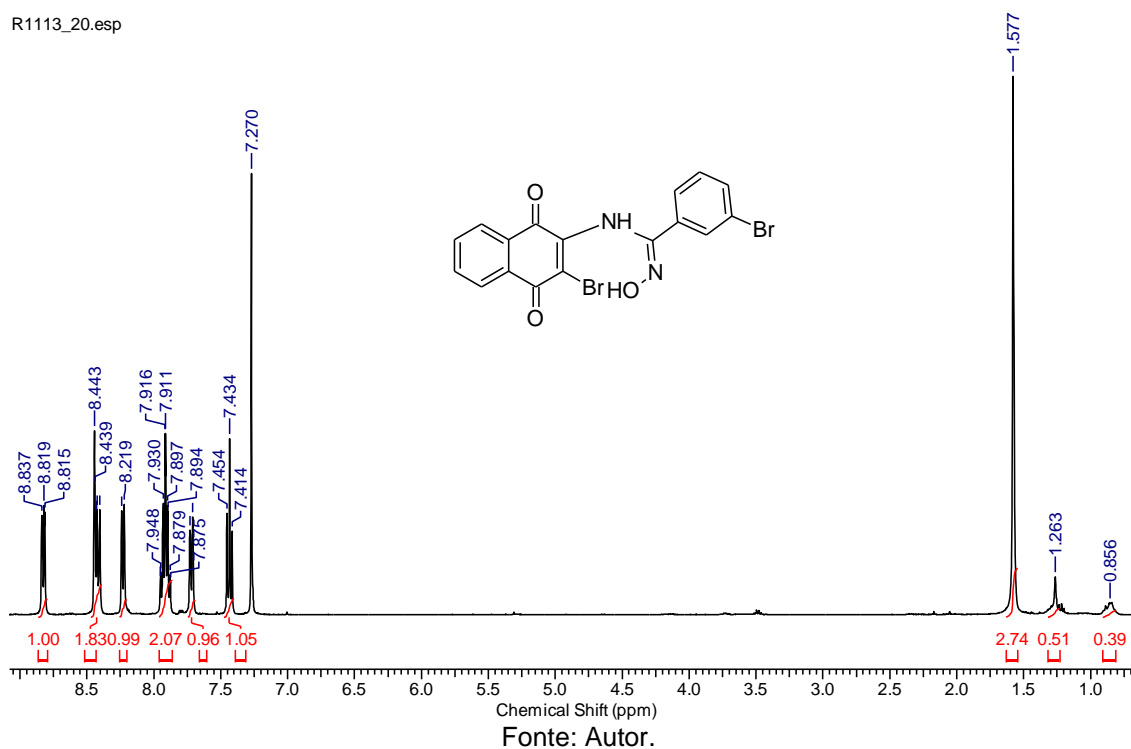
Fonte: Autor.

Figura 114. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8e**.



Fonte: Autor.

**Figura 115.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8f**.



**Figura 116.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8f**.

