

ESTUDO *IN SILICO*, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA *O*-CLORO AMIDOXIMA E 1,2,4-OXADIAZOL *O*-CLORO COMO POTENCIAL AGENTE ANTIOXIDANTE

Gilton Lucas Santos Duarte Gomes¹; João Rufino de Freitas Filho¹

¹ Universidade Federal Rural de Pernambuco

giltonlsdg@gmail.com

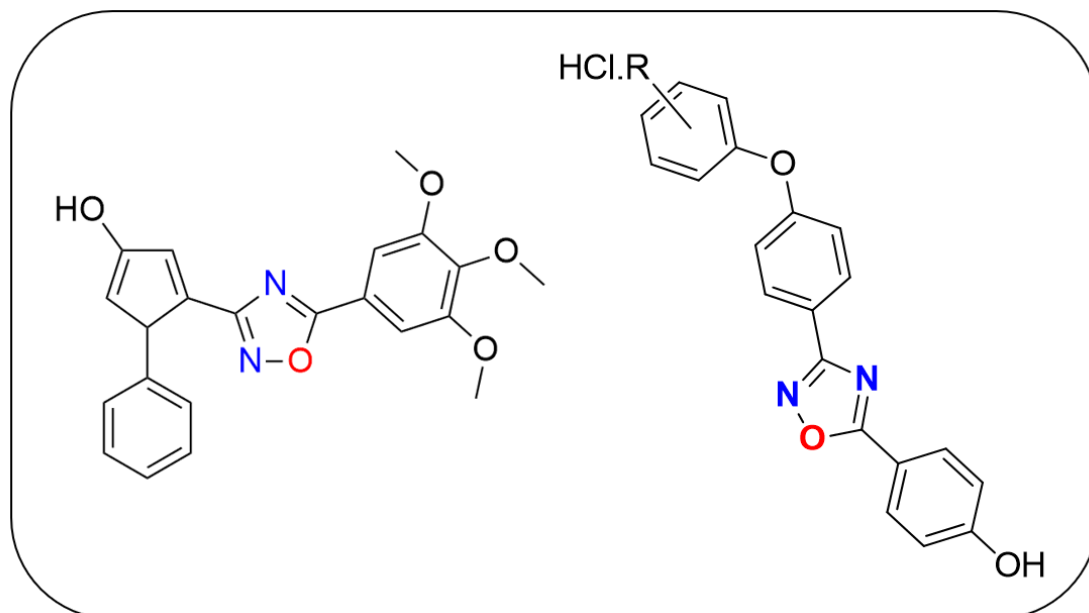
Palavras-Chave: Arilamidoxima; 1,2,4-oxadiazol; Antioxidante;

Introdução

É importante expor que os derivados dos 1,2,4-oxadiazol têm mostrado uma ampla variedade de atividades biológicas, incluindo propriedades antitumorais, antimicrobianas e dentre outras. Sendo assim, por conta das suas atividades, esses derivados são frequentemente explorados como possíveis candidatos a medicamentos em diversas áreas farmacêuticas, como área de atividades antioxidante, um grande precursor de uma série de patologias.

Estresses oxidativos ocorre quando há um desequilíbrio no corpo entre a produção de radicais livres e a capacidade de neutraliza-los. Com isso, doenças como cardiovasculares, câncer, diabetes e doenças neurodegenerativas (Velloso *et al.*, 2021). Portanto, os derivados de 1,2,4-oxadiazóis se mostram na literatura como bons potenciais agentes antioxidantes, como os estudos de Cunha e colaboradores (2015) em inibição da peroxidação lipídica e os estudos por Pincher e colaboradores (2022) como ilustra a figura 1.

Figura 1: moléculas de oxadiazol como agente antioxidante



Fonte: Cunha *et al.*, 2015 e Pincher *et al.*, 2022.

Também conhecida como a regra dos 5, é um conjunto de características que ajudam a identificar a probabilidade de um composto ser um bom fármaco oral ou não. Baseados em aspectos físico-químicos essas diretrizes busca associar moléculas que podem ter absorção, distribuição, metabolização, excreção ou toxicidade (ADMET). Para que uma substância apresente características adequadas para ser considerada um fármaco com boa

biodisponibilidade oral, ela deve seguir os seguintes critérios: a massa molecular deve ser menor ou igual a 500 g/mol; o coeficiente de partição octanol-água (LogP) deve ser menor ou igual a 5; o número de doadores de ligações de hidrogênio deve ser no máximo 5; e o número de aceptadores de ligações de hidrogênio, representado pelo total de átomos de nitrogênio e oxigênio, deve ser no máximo 10. É importante ressaltar que não podem ocorrer duas ou mais violações dessas regras, pois, nesses casos, a substância não apresentaria características adequadas em termos de solubilidade e permeabilidade, comprometendo sua biodisponibilidade oral (Lipinski, 2001).

A Regra de Veber (2002), surgiu como complemento à Regra de Lipinski, com foco em propriedades moleculares diferentes, especialmente à absorção oral dos compostos. De acordo com essa regra, para que uma molécula tenha maior probabilidade de apresentar boa biodisponibilidade oral, ela deve atender aos seguintes critérios: área de superfície polar (TPSA) deve ser menor ou igual a 140 Å², e o número de ligações rotacionáveis deve ser menor ou igual a 10.

O presente trabalho tem como finalidade apresentar compostos, cujo apresentem uma potencialidade em atividades biológicas, com o foco em atividades antioxidantes. Portanto, lincar os estudos *in silico* com a arilamidoxima e o 1,2,4-oxadiazol se mostra uma técnica interessante no planejamento de obtenção de novos compostos farmacológicos.

Material e Métodos

As sínteses orgânicas foram realizadas no Laboratório de Ecologia e Síntese Orgânica do Departamento de Química da UFRPE. Todos os reagentes utilizados foram adquiridos de fornecedores comerciais especializados. Solventes orgânicos incluindo hexano, acetato de etila e foram submetidos à destilação fracionada.

Para a síntese da arilamidoxima, adotou-se a metodologia convencional de agitação magnética. Em seguida, em um sistema reacional hidroalcolico (7,5 mL de água destilada e 7,5 mL de etanol absoluto), a nitrila (0,001 mol) foi submetida à reação com cloridrato de hidroxilamina (0,003 mol) na presença de carbonato de sódio (0,0015 mol). A reação foi mantida sob agitação constante em temperatura ambiente por período de 24 h, com monitoramento por cromatografia em camada delgada usando sistema hexano:clorofórmio (1:1).

A obtenção do glicolato de etila foi realizada através de esterificação de Fischer. Assim, em balão de fundo redondo de 125 mL, ácido glicólico (2,0 g) foi solubilizado em etanol absoluto (30 mL) sob agitação magnética. Adicionou-se lentamente ácido sulfúrico (0,5 mL) em banho de gelo, seguido de refluxo por 3 h em no condensador. Logo, o acompanhamento reacional foi realizado por cromatografia em camada delgada usando sistema hexano:acetato de etila (6:4) e elucidado pelo revelador de permanganato. Por fim, o composto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel com sistema de solvente hexano:acetato de etila 85:15.

A síntese do 1,2,4-oxadiazol foi empregada a metodologia de super base ultrassom. Em balão de 50 mL, a amidoxima (0,25 g) e o glicolato de etila (0,105 g) foram dissolvidos em DMSO, em seguida teve a adição de hidróxido de sódio (0,0008 g). Logo, a mistura reacional foi submetida à ultrassom por cerca de 3 h. Portanto, o produto sintetizado passou pela purificação em coluna cromatográfica em sílica gel com sistema de solvente hexano:acetato de etila 90:10.

Todos os compostos foram purificados através de cromatografia em coluna de sílica gel usando variedades de sistema de solventes apropriados. As caracterizações estruturais foram realizadas na UFPE no Departamento de Química Fundamental por espectroscopia de IV-FT ATR, e por RMN de ^1H e ^{13}C em espectrômetro de 400 MHz usando CDCl_3 como solvente.

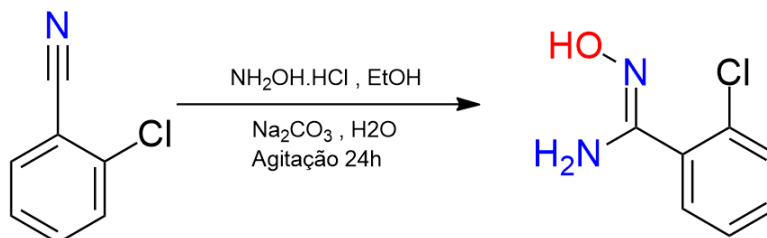
Para o estudo *in silico* a cerca das características físico-químicas, foram analisados o 1,2,4-oxadiazol proveniente da *o*-cloro e a arilamidoxima proveniente da *o*-cloro nitrila. Assim, as análises foram realizadas utilizando o aplicativo ChemDraw Ultra 12.0 para converter as moléculas em código SMILES. Assim, o código foi processado para obter os parâmetros físico-químico através de duas plataformas online, o pkCSM e SwissADMET.

Resultados e Discussão

Síntese da arilamidoxima

Inicialmente foi sintetizada a arilamidoxima com o método utilizado para obtenção das arilamidoximas, foi o clássico, ou seja, agitação em temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas. A a arilamidoxima foi sintetizada a partir de arilnitrila com o cloridrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) e carbonato de sódio (Na_2CO_3), numa solução hidroalcóolica, utilizado o método descrito por Srivastava *et al.*, (2009). A amidoxima sintetizada foi a proveniente da *o*-cloro nitrila foi obtida como sólido branco amorfo, resultando em 48,06% de rendimento com ponto de fusão de 115-117 ° C.

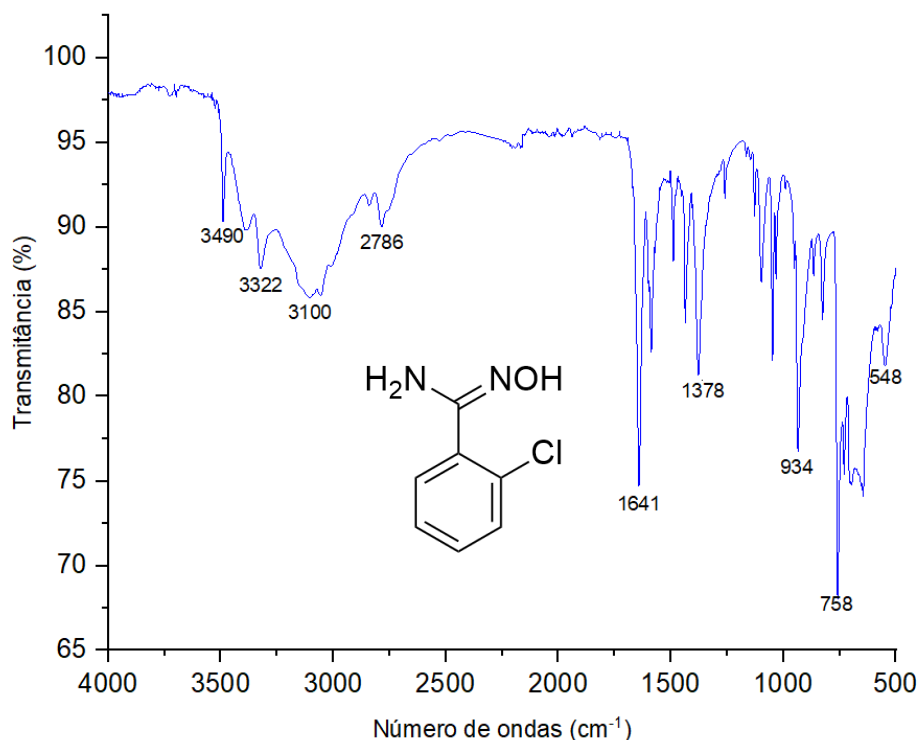
Esquema 1: Síntese da *o*-cloro amidoxima.



Fonte: Srivastava *et al.*, (2009).

A Figura 2 trata-se da análise de espectroscopia de IV da *o*-cloro amidoxima, importante método de caracterização desses compostos orgânicos sintetizados. Bem como, pode-se observar diferentes comprimentos de onda, como 3490-3322 cm^{-1} correspondem a grupos funcional N-H₂ (amina), 1641 cm^{-1} em compostos C=N, em 934 cm^{-1} que pode ser benzeno ou derivados aromáticos substituídos com grupo hidroxila (-OH) e 548 cm^{-1} que corresponde para haletos.

Figura 2: Espectro de infravermelho da o-cloro amidoxima

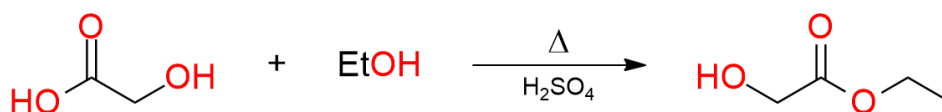


Fonte: Autor, 2025.

Esterificação do glicolato de etila

A esterificação do ácido glicólico, como o Esquema 2 propôs, consistiu na reação do ácido glicólico (ácido carboxílico) e etanol (álcool) em meio ácido. Por fim, em refluxo durando 3 horas e acompanhado pela placa CCD (cromatografia em camada delgada) foi obtido com rendimento de 44,1% como líquido incolor.

Esquema 2: Síntese do glicolato de etila.

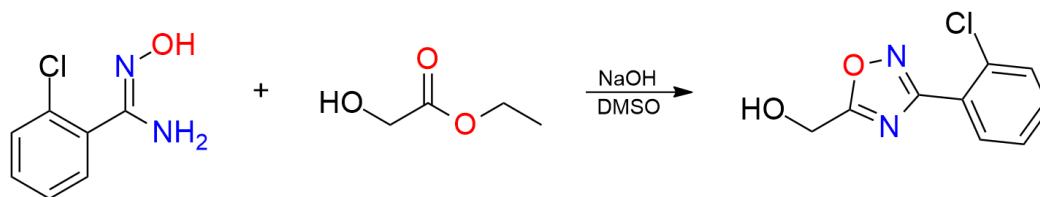


Fonte: Autor, 2025.

Síntese do 1,2,4-oxadiazol

Para a síntese do 1,2,4-oxadiazol *o*-cloro, foi realizada através da reação entre a amidoxima partida da *o*-cloro nitrila e glicolato de etila utilizando superbase, fornecendo o composto purificado em coluna cromatográfica em sílica gel em rendimento de 30,06% em um tempo reacional de 03h30min e foi obtido como óleo incolor viscoso (esquema 3).

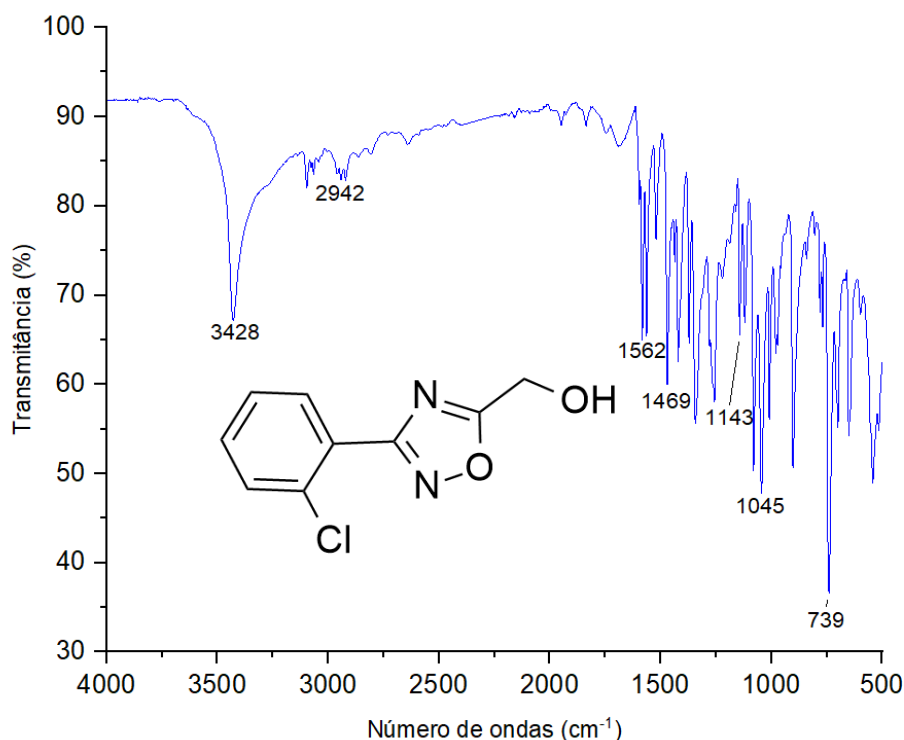
Esquema 3: Síntese do 1,2,4-oxadiazol *o*-cloro.



Fonte: Du *et al.* (2007).

O composto 1,2,4-oxadiazol *o*-cloro foi caracterizado por infravermelho (figura 3), onde foi possível observar estiramentos como em 3428 cm^{-1} característico de ligações O-H, também é possível observar por volta de 1045 cm^{-1} proveniente de ligações C-O, confirmando a formação do composto.

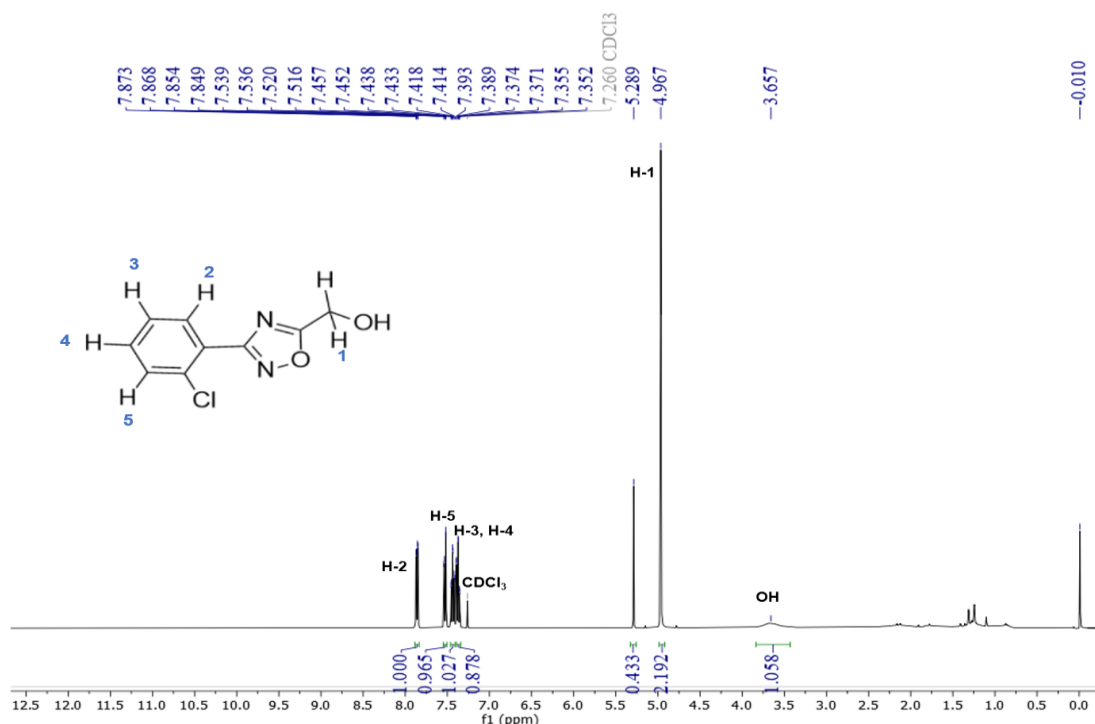
Figura 3: Espectro de infravermelho da 1,2,4-oxadiazol *o*-cloro



Fonte: Autor, 2025.

O composto obtido passou pela elucidação de RMN ^1H (figura 4), e constatou-se a presença de quatro sinais os quais correspondem aos hidrogênios quimicamente diferentes presentes na estrutura do referido composto, o sinal compreendido na região entre 7,87-7,84 e 7,53-7,34 ppm são multipletos referentes aos hidrogênios do anel aromático. O sinal em 4,96 ppm um simpleto referente aos hidrogênios do grupo (CH_2) e o sinal em 3,65 ppm um simpleto referente ao hidrogênio do grupo OH.

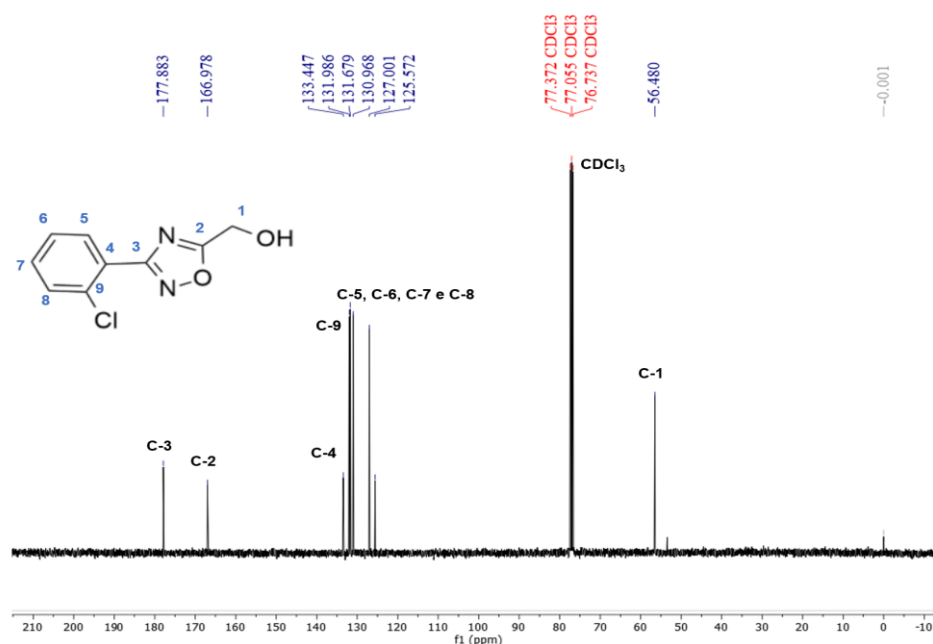
Figura 4: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do 1,2,4-oxadiazol *o*-cloro.



Fonte: Autor, 2025.

No espectro RMN de ^{13}C do 1,2,4-oxadiazol (figura 5), observou-se nove sinais os quais correspondentes aos carbonos quimicamente diferentes presentes no composto. Os sinais em 177.8 e 166.9 foram atribuídos aos carbonos do grupo oxadiazólico que estão em campo baixo e são os carbonos mais desblindados, pois estão ligados a átomos eletronegativos e também sofrerem efeito anisotrópico do sistema insaturado. Os sinais compreendidos na região entre 133.4 à 125.5 ppm foram atribuídos aos carbonos do anel aromático e o sinal em 56.4 ppm foi atribuído ao carbono do grupo (CH_2).

Figura 5: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) do 1,2,4-oxadiazol *o*-cloro.



Fonte: Autor, 2025.

Avaliação das propriedades farmacocinéticas

Um dos importantes meios de compreender se um determinado composto é um bom potencial fármaco oral ou não é através de avaliações das propriedades farmacocinéticas dos mesmos. Para isso, utilizando as regras propostas por Lipinski (2001) que posteriormente foi incrementada por Veber (2002) através de cálculos empíricos, se pode averiguar as propriedades dos compostos sintetizados. Com base nisso, através de cálculos teóricos foi obtidos resultados positivos para as moléculas (Tabela 1) acerca das previsões ADMET com a distribuição dos seguintes parâmetros do SwissADME e pkCSM: **Massa molar**; **MLogP**: mede a lipoficidade da molécula; **A.H.**: número de aceitadores (receptores) de ligações de hidrogênio; **D.H.**: número de doadores de ligações de hidrogênio. **L.R.**: número de ligações rotacionáveis. **Número de violações**: acerca das regras; **TPSA**: área superfície polar da molécula.

Tabela 1: Propriedades farmacocinéticas.

Composto	LogP	nDH	nAH	M.M	N.V.	TPSA	NLR
<i>o</i> -cloro amidoxima	1,4345	2	2	170,59 g/mol	0	58,61 Å ²	1
1,2,4-oxadiazol <i>o</i> -cloro	1,8823	1	4	210,62 g/mol	0	59,15 Å ²	2

Fonte: Autor, 2025.



Conclusões

Nesse trabalho foi sintetizado a arilamidoxima, importante precursor das sínteses de 1,2,4-oxadiazóis, proveniente de uma nitrila *o*-cloro onde ocorreu seu método reacional sob agitação magnética por aproximadamente 26 horas com rendimento de 48,06%.

Os produtos das arilamidoximas passaram por somente pela espectroscopia no infravermelho, e o 1,2,4-oxadiazol *o*-cloro passou pelas análises de RMN ¹H e ¹³C e IV-FT.

A obtenção do glicolato de etila foi realizada seguindo a esterificação proposta por Emil Fischer que é uma reação química que produz ésteres, a partir de um ácido carboxílico e um álcool, na presença de um catalizador ácido. Logo, foi feita a esterificação do ácido glicólico resultando em 44,1% de rendimento.

A síntese do 1,2,4-oxadiazol ocorreu com a reação do *o*-cloro amidoxima com o glicolato de etila, proporcionando o composto heterocíclico. Assim, o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel e obtido com rendimento de 30,06%.

Os estudos in silicos seguindo a regra de Lipinski e Veber mostrou que o 1,2,4-oxadiazol *o*-cloro e o *o*-cloro amidoxima são bons potenciais fármacos com a biodisponibilidade oral.

Agradecimentos

Agradecemos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco pelo fomento das bolsas e ao DQF pelas análises realizadas.

Referências

DE AGUIAR, Alcino P.; CUNHA, Felipe S. Síntese e Bioatividade de 1, 2, 4-oxadiazóis. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2509-2530, 2015.

DU, W. et al. A one-pot synthesis of 3-substituted-5-carbonylmethyl-1, 2, 4-oxadiazoles from β -keto esters and amidoximes under solvent-free conditions. **Tetrahedron letters**, v. 48, n. 13, p. 2231-2235, 2007.

Fischer, E.; Speier, A. Darstellung der Ester. **Chemische Berichte**, v. 28, p. 3252–3258. 1895.

PITCHER, N. P., et al. Development of 1, 2, 4-oxadiazole antimicrobial agents to treat enteric pathogens within the gastrointestinal tract. **ACS omega**, v. 7, n. 8, p. 6737-6759, 2022.

SRIVASTAVA, R. M. et al. Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes. **Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly**. v. 140, 1319 1324, 2009.

VELLOSA, José; BIAVATTI, Marilene; FRANÇA, Pamela; MELLO, Bruna; ALMEIDA, Any; BUENO, Gabriel. Estresse oxidativo: uma introdução ao estado da arte. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 10152-10168, 2021.