

ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DE *O*-BENZOILAMIDOXIMAS: NOVOS COMPOSTOS POTENCIALMENTE BIOATIVOS

José M. dos Santos Filho; Heitor G. da Silva

Laboratório de Planejamento e Síntese Aplicados à Química Medicinal (SintMed®)-UFPE-PE
mauricio_santosfilho@yahoo.com.br

Palavras-Chave: *O*-Benzoilamidoximas, 1,2,4-Oxadiazóis, Atividade biológica

Introdução

A síntese de ácidos (Z) 2-[amino-(aril)metilenoaminoxicarbonil] acíclicos (*O*-acilamidoximas) é uma das estratégias clássicas para a produção de derivados 1,2,4-oxadiazólicos [SHAFEROV & FERSHTAT, 2024; KAYUKOVA, 2005], importantes heterociclos de grande valor para a química medicinal [KHASAWNEH *et al.* 2025]. As *O*-acilamidoximas são intermediários de síntese produzidas *in situ* por diferentes rotas sintéticas envolvendo a reação entre amidoximas e compostos carbonílicos como aldeídos (Rota A), ácidos carboxílicos (Rota B), ésteres (Rota C), cloretos de ácido (Rota D) e anidridos (Rota E) (Figura 1) e convertidas diretamente a 1,2,4-oxadiazóis sem isolamento [DHAMELIYA *et al.* 2022].

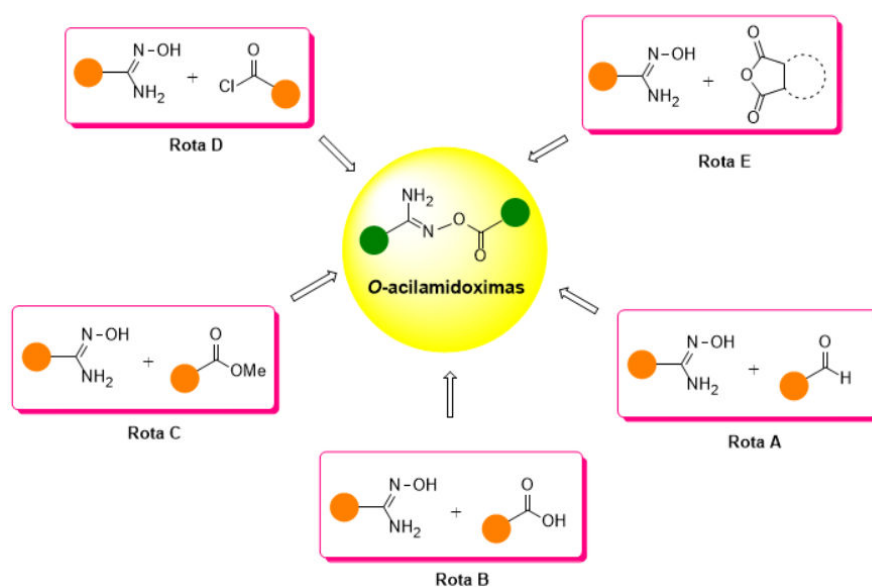


Figura 1. Estratégias sintéticas para a obtenção de *O*-acilamidoximas.

Durante a síntese de novos derivados 1,2,4-oxadiazólicos, nossa equipe observou um interessante grupo de ácidos (Z) 2-[amino-(aril)metilenoaminooxycarbonil] benzoicos (O-benzoilamidoximas, Figura 2), produzidos como intermediários na estratégia sintética, mas que não foram isolados. Diante do interesse em se explorar o potencial biológico dessas moléculas e sua aplicação em transformações estruturais, sobretudo devido à constatação de que os 1,2,4-oxadiazóis finais apresentavam certas limitações sintéticas, decidiu-se buscar por metodologias de síntese que facilitassem o isolamento dos ácidos (Z) 2-[amino-(aril)metilenoaminooxycarbonil] benzoicos e submetê-los a investigações posteriores de suas aplicações sintéticas. Partindo-se de uma metodologia de síntese pouco explorada, promoveu-se a condensação entre amidoximas e anidrido ftálico em diferentes solventes e determinou-se o melhor método para o seu isolamento. Com essa abordagem, foi possível obter uma série de moléculas com um arranjo de átomos propício a estabelecer interações químicas com diferentes alvos biológicos e potencial versatilidade estrutural para a promoção de uma grande gama de modificações moleculares. Todos os derivados planejados são inéditos na literatura até a presente data e potencialmente apropriados para diferentes estudos de atividade biológica, conforme mostrado na Figura 2.





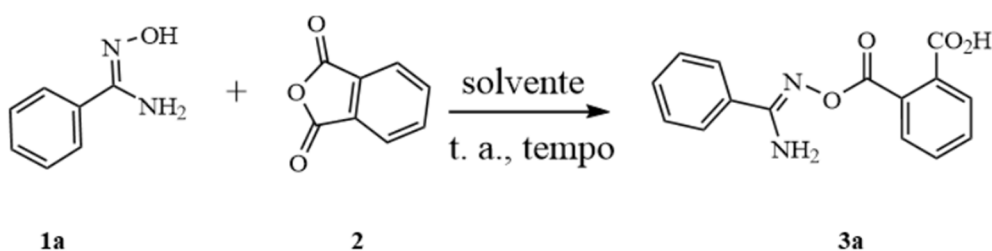
Figure 2. Potenciais atividades biológicas de *O*-benzoilamidoximas.

Portanto, o objetivo fundamental deste trabalho consistiu em estabelecer os parâmetros experimentais ideais para a condensação entre amidoximas aromáticas substituídas e anidrido ftálico, isolar os produtos por cristalização e caracterizá-los estruturalmente.

Material e Métodos

O progresso das reações foi monitorado por cromatografia em camada fina (CCF), performada em placas de vidro contendo sílica gel 60 PF254 com gesso (Merck), tendo como eluente AcOEt/AcOH 10 mL:1 gota. Todos os compostos foram detectados por luz ultravioleta (UV) de comprimento de onda 254 nm e iodo. Os pontos de fusão foram determinados em capilar em aparelho de determinação de ponto de fusão digital. Espectros de infravermelho (IV) de amostras puras foram tomados em um espectrofotômetro Tensor27 FTIR da Bruker com amostras analisadas no modo ATR.

A estratégia sintética foi iniciada com a investigação dos parâmetros experimentais da síntese planejada para o composto de referência. O primeiro passo foi a definição do solvente ideal para a reação entre benzamidoxima (**1a**) e anidrido ftálico (**2**), dando ácido (*Z*) 2-[amino-(fenil)metilenoaminoxicarbonil] benzoico (**3a**) (Esquema 1).



Esquema 1. Determinação das condições ideais para a síntese de *O*-benzoilbenzamidoxima (**3a**).

Determinação das condições ideais para a síntese de ácido (*Z*) 2-[amino-(fenil)metilenoaminoxicarbonil] benzoico (3a**):** Uma solução de 0,50 mmol de benzamidoxima (**1a**) e 0,50 mmol de anidrido ftálico (**2**) em 2,0 mL do solvente de teste foi agitada a temperatura ambiente (t.a) até a CCF indicar o consumo total de ambos os reagentes. Os experimentos foram conduzidos usando-se THF (tetra-hidrofurano), DMSO (dimetilsulfóxido), DMF (dimetilformamida), Me₂CO (acetona), MeOH (metanol), EtOH (etanol), AcOEt (acetato de etila), CH₂Cl₂ (diclorometano) e PhCH₃ (tolueno). O controle por CCF (AcOEt/AcOH 10 mL:1 gota) foi realizado em intervalos de 30 minutos durante o máximo de 5 horas, e os resultados são mostrados na Tabela 1. Após determinação das condições ideais, a metodologia foi aplicada à série de arilamidoximas substituídas (**3a-j**).

Resultados e Discussão

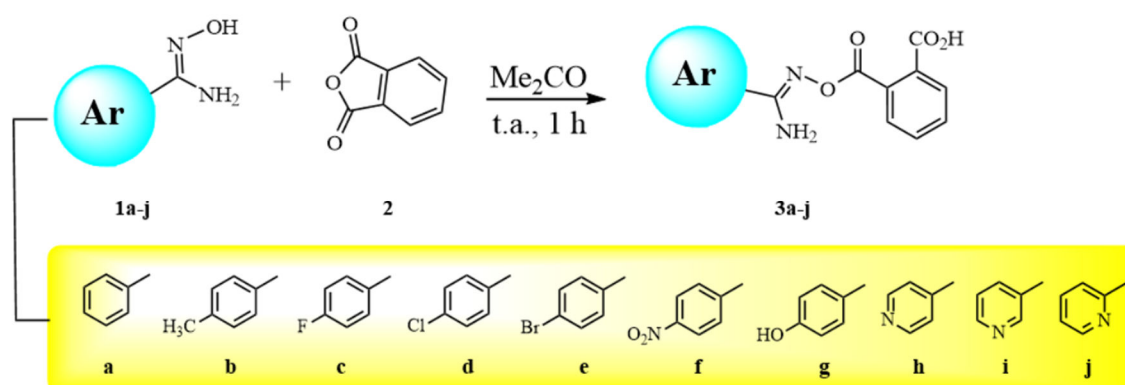
A formação do ácido (*Z*) 2-[amino-(fenil)metilenoaminoxicarbonil] benzoico (**3a**) foi conduzida de acordo com a estratégia sintética proposta, e o progresso da reação foi monitorado pro CCF (Tabela 1).

Table 1. Influência do solvente na formação de *O*-benzoilbenzamidoxima (**3a**).

	1a	2	3a
Entrada	Solvente	Tempo (h)	Consumo de reagentes (Observação por CCF)
1	THF	5,0	Incompleto
2	DMSO	2,0	Completo
3	DMF	4,5	Completo
4	Me ₂ CO	1,0	Completo
5	MeOH	5,0	Não observado
6	EtOH	5,0	Não observado
7	AcOEt	5,0	Não observado
8	CH ₂ Cl ₂	5,0	Não observado
9	PhCH ₃	5,0	Não observado

Uma mistura equimolar de benzamidoxima (**1a**) e anidrido ftálico (**2**) foi dissolvida no solvente de teste e agitada a temperatura ambiente. Os estudos foram iniciados com solventes polares apróticos, *i.e.*, THF, DMSO, DMF e Me₂CO. O consumo parcial de ambos os reagentes foi observado após 5,0 horas em THF (Entrada 1), que é um resultado insuficiente. Por outro lado, as reações em DMSO (Entrada 2), DMF (Entrada 3) e Me₂CO (Entrada 4) forneceram excelentes resultados, especialmente para Me₂CO, cuja CCF mostrou total consumo dos reagentes em 1,0 hora. Além disso, acetona é um solvente volátil, fácil de ser removido, agilizando a purificação do produto final por cristalização. Interessantemente, solventes polares próticos (Entradas 5-6) levaram à completa ausência da formação do produto. A razão mais provável para esses resultados é a baixa solubilidade do anidrido ftálico em ambos os solventes. Experimentos realizados em solventes pouco polares ou apolares (Entradas 7-9) também mostraram ausência total de produto formado, possivelmente por esses solventes não favorecerem a formação dos intermediários e estados de transição polares envolvidos na reação, os quais não podem ser estabilizados nessas condições.

Portanto, o melhor solvente para a síntese de **3a** foi a acetona (Me_2CO), e a metodologia definida foi aplicada para a obtenção de toda a série de derivados planejados, conforme o Esquema 2, resultando em 10 novos compostos como sólidos brancos amorfos após recristalização.



Esquema 2. Rota sintética da série *O*-benzoilarilamidoximas (**3a-j**).

Após remoção da acetona em evaporador rotatório e recristalização em diclorometano, todos os derivados foram caracterizados por ponto de fusão e espectroscopia de IV e os dados obtidos estão exibidos na Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização dos derivados *O*-benzoilarilamidoximas (**3a-j**).

Comp.	Yield (%)	M.p. (°C)	IV (cm ⁻¹)
3a	65	143-144	3307 (NH ₂), 3138 (CH Ar), 1726 (C=O), 1678 (CO ₂ H)
3b	80	118-119	3345 (NH ₂), 3130 (CH Ar), 1726 (C=O), 1681 (CO ₂ H)
3c	65	160-162	3299 (NH ₂), 3144 (CH Ar), 1726 (C=O), 1650 (CO ₂ H)
3d	71	150-151	3293 (NH ₂), 3145 (CH Ar), 1723 (C=O), 1677 (CO ₂ H)
3e	61	161-162	3332 (NH ₂), 3142 (CH Ar), 1727 (C=O), 1679 (CO ₂ H)
3f	81	163-164	3365 (NH ₂), 3130 (CH Ar), 1736 (C=O), 1698 (CO ₂ H)
3g	43	77-79	3062 (br, OH), 1720 (C=O), 1608 (CO ₂ H)
3h	96	186-187	3319 (NH ₂), 3130 (CH Ar), 1720 (C=O), 1668 (CO ₂ H)
3i	81	158-160	3372 (NH ₂), 3130 (CH Ar), 1742 (C=O), 1691 (CO ₂ H)
3j	81	152-153	3323 (NH ₂), 3138 (CH Ar), 1736 (C=O), 1666 (CO ₂ H)



As características estruturais fundamentais dos compostos **3a-j** foram confirmadas por meio da espectroscopia de infravermelho. Picos correspondentes aos grupos NH_2 foram observados por volta de $3300\text{--}3290\text{ cm}^{-1}$, exceto para derivado **3g**, em que o pico largo de OH se sobrepôs aos demais picos da região. A carbonila de *N*-éster foi identificada em $1742\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$, enquanto a carbonila de ácido apareceu por volta de $1690\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$, confirmando a formação de todos os compostos. Os pontos de fusão foram medidos e se apresentaram bem definidos, confirmando a pureza observada na CCF. Dessa forma, a metodologia aplicada foi considerada apropriada para a obtenção da série **3a-j**.

Conclusões

Nesse trabalho foi descrita a otimização da síntese do ácido (*Z*) 2-[amino-(fenil)metilenoaminoxicarbonil] benzoico (**3a**) e sua aplicação bem sucedida na síntese de 10 compostos inéditos da série *O*-benzoilarilamidoximas (**3a-j**), satisfatoriamente caracterizados por espectroscopia de IV, e que serão submetidos a investigações posteriores de seu potencial como agentes biologicamente ativos. Essas novas moléculas serão também avaliadas para sua estabilidade frente a modificações estruturais e conversões a outros produtos de interesse.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco pelas análises de infravermelho.

Referências

- DHAMELIYA, T. M.; CHUDASMA, S. J.; PATEL, T. M.; BHAVARTH, P. D. A review on synthetic account of 1,2,4-oxadiazoles as anti-infective agents. **Mol. Divers.** 26, 2967-2980, 2022.
- KAYUKOVA, L.A. Synthesis of 1,2,4-oxadiazoles (a review). **Pharm. Chem. J.** 39, 539–547, 2005.
- KHASAWNEH, H. E. N.; ALRIKABI, A. A. A.; AL-ERJAN, A. M. *et al.* Unveiling the therapeutic potential of 1,2,4-oxadiazole derivatives: An updated review, **Results Chem.** 15, 102271, 2025.
- SHAFEROV, A. V.; FERSHTAT, L. L. Energetic 1,2,4-oxadiazoles: synthesis and properties. **Russ. Chem. Rev.** 93 (2), RCR5109, 2024.