

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO 2-[3-(PIRIDINIL)-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL]BENZÓICO COMO POTENCIAIS COMPOSTOS BIOATIVOS

José M. dos Santos Filho¹, Heitor G. da Silva¹, Savio M. Pinheiro²

¹Laboratório de Planejamento e Síntese Aplicados à Química Medicinal (**SintMed**®), Departamento de Engenharia Química, Centro de Tecnologia e Geociências, Universidade Federal de Pernambuco

²Laboratório de Síntese Orgânica e Biocatálise (LASOB), Departamento de Química, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba

mauricio_santosfilho@yahoo.com.br

Keywords: 1,2,4-Oxadiazol, Heterociclização, Derivados piridínicos

Introdução

Os compostos heterocíclicos representam um pilar da química medicinal, oferecendo diversas estruturas químicas que contribuem para o desenvolvimento de moléculas bioativas e, por essa razão, continuam a gerar novos agentes terapêuticos [Kabir e Uzzaman 2022]. A atividade biológica exibida pelos heterociclos deve-se ao seu potencial de ligação a várias enzimas, seja aos sítios ativos ou às estruturas de bolso enzimático, por meio de uma ampla gama de interações intramoleculares, como forças de van der Waals e hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e ligações de coordenação metálicas, tornando-os uma estrutura importante na química medicinal [Boström *et al.* 2012]. Os compostos heterocíclicos contendo heteroátomos de nitrogênio e oxigênio são a classe de compostos mais importante nas indústrias farmacêutica e agroquímica, nas quais os heterociclos compreendem cerca de 60% dos fármacos. Entre eles, os oxadiazóis têm despertado significativo interesse devido às suas versáteis propriedades estruturais e eletrônicas [Nobeli *et al.* 1997].

Os oxadiazóis apresentam quatro formas isoméricas: 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol e 1,2,5-oxadiazol, cada uma diferindo no posicionamento dos átomos de nitrogênio e oxigênio dentro do anel aromático de cinco membros (Figura 1).

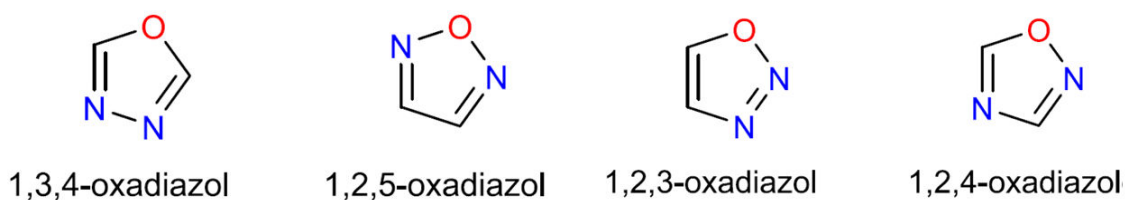


Figura 1. As quatro formas isoméricas do heterociclo oxadiazol.

O anel 1,2,4-oxadiazol tem sido usado para substituir funcionalidades amida e éster [Luthman *et al.* 1999] e desempenha um papel central na produção de compostos potentes, metabolicamente estáveis e biodisponíveis em muitos programas de pesquisa [Baykov *et al.* 2023]. Consequentemente, os derivados de 1,2,4-oxadiazol têm sido amplamente explorados por suas potenciais aplicações farmacológicas, incluindo atividades antimicrobianas, anticancerígenas, anti-inflamatórias, anti-hipertensivas, antidiabéticas, antitrombóticas, imunomoduladoras, neuroprotetoras e várias outras [Biernacki *et al.* 2020; Khasawneh *et al.* 2025], conforme ilustrado na Figura 2.

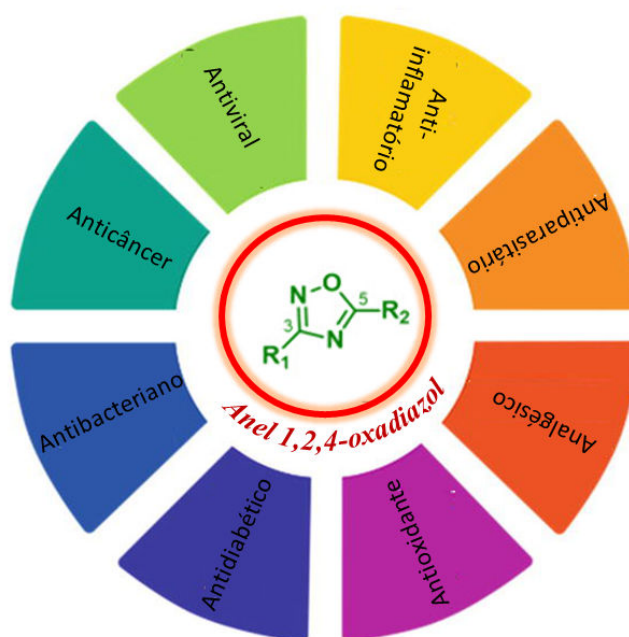


Figura 2. Atividades biológicas associadas ao núcleo 1,2,4-oxadiazol.

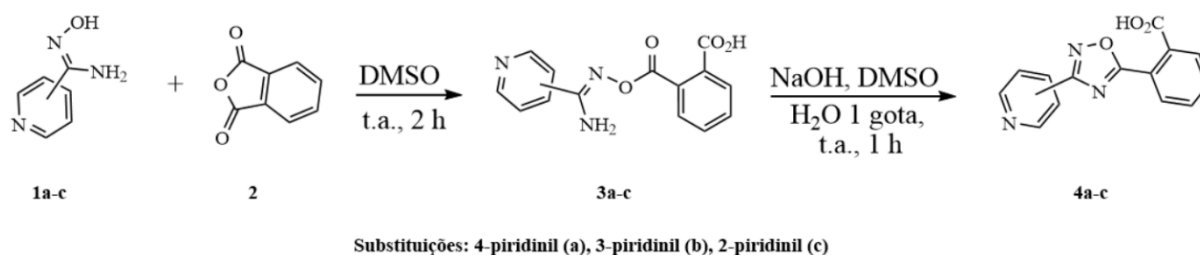
Existem diversas estratégias sintéticas desenvolvidas para a obtenção de derivados 1,2,4-oxadiazol, especialmente envolvendo a reação de amidoximas com compostos carbonílicos como ácidos carboxílicos, aldeídos, 2-cloro-2-oxoacetato e ésteres [Dhameliya *et al.* 2022]. Derivados de 1,2,4-oxadiazol contendo ácido carboxílico são estruturas promissoras para a investigação de novos produtos bioativos, como demonstrado pelo medicamento comercial Ataluren, utilizado no tratamento da fibrose cística [Bora *et al.* 2014], bem como material de partida para o desenvolvimento de moléculas mais complexas. A melhor estratégia sintética para se obterem derivados do ácido 2-[3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoico é a condensação de amidoximas com anidridos de ácidos dicarboxílicos, levando a *O*-benzoilbenzamidoximas, que podem sofrer ciclodesidratação em condições brandas na presença de hidróxidos alcalinos, resultando no anel 1,2,4-oxadiazol, cujas condições experimentais ideais foram previamente estabelecidas no SintMed®. A rota sintética para a série de ácidos 2-[3-(piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoicos **4a-c** é apresentada no Esquema 1. Portanto, este trabalho visa, em um estágio inicial, a aplicar a metodologia previamente estudada na obtenção de uma série de derivados contendo anéis piridínicos substituídos, sua

caracterização estrutural e posterior estudo de seu potencial como compostos bioativo, com foco especial na atividade antitumoral.

Material e Métodos

O progresso das reações foi monitorado por cromatografia em camada fina (CCF), realizada em placas de sílica gel 60 PF254 com gesso da Merck, utilizando AcOEt/AcOH 10 mL:1 gota como eluente, e todos os compostos foram detectados por luz ultravioleta (254 nm) e iodo. Os pontos de fusão foram determinados com um aparelho capilar e não foram corrigidos. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram registrados a 500 MHz para hidrogênio (^1H RMN). As análises foram realizadas a 25 °C em DMSO- d_6 com valores de deslocamento químico (δ) em partes por milhão (ppm).

A estratégia sintética iniciou-se com a reação das piridinil amidoximas **1a-c** e do anidrido ftálico **2**, levando aos intermediários *O*-benzoil pirimidilamidoximas **3a-c** em DMSO a temperatura ambiente. Em uma reação de “duas etapas, um único recipiente”, NaOH pulverizado e 1 gota de água foram adicionados à mistura reacional e agitou-se a temperatura ambiente, sendo o o término da reação indicado por CCF. Após diluição com uma solução ácida, os produtos-alvo, os ácidos 2-[3-(piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoicos **4a-c** foram obtidos como sólidos amorfos ([Esquema 1](#)).



Esquema 1. Rota sintética para os ácidos 2-[3-(piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoicos **4a-c**.

Preparação dos ácidos 2-[3-(piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoicos **4a-c:** Uma solução da piridinil amidoxima apropriada **1a-c** (0,5 mmol) e anidrido ftálico **2** (0,5 mmol) em 2,0 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) foi agitada a temperatura ambiente por 2,0 horas, quando a cromatografia em camada fina (CCF) indicou o consumo total de ambos os reagentes. Após esse período, a etapa de heterociclicização foi realizada na presença de NaOH (2,0 equivalentes) e 1 gota de água a temperatura ambiente por 1,0 hora. O controle por CCF (AcOEt/AcOH 10 mL:1 gota) foi utilizado para observar o consumo de ambos os reagentes. À mistura reacional adicionou-se a solução de 15 mL de água e 1,0 mL de AcOH glacial, aos poucos, havendo manutenção do sólido branco e pH ~ 5. Realizou-se filtração a vácuo e lavagem com água gelada, seguindo-se secagem sob vácuo. Os resultados são apresentados na [Tabela 1](#).

Resultados e Discussão

A metodologia otimizada para a síntese dos ácidos 2-[3-(piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoicos **4a-c** foi aplicada com sucesso, obtendo-se três compostos puros e inéditos como sólidos brancos. Os rendimentos foram muito bons e a pureza dos compostos brutos foi elevada, dispensando purificação adicional, conforme os dados da [Tabela 1](#). Os espectros realizados com produto brutos se mostraram excelentes, sem evidências de impurezas, o que torna a metodologia bastante útil, evitando purificações que consumam solventes e gerem perdas de material.

Tabela 1. Dados de caracterização para os derivados 2-[3-(piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] ácidos benzoicos **4a-c**.

Comp.	Substituição	Yield (%)	M.p. (°C)	¹ H NMR
4a	4-piridinil	84	245-246	8,79 (d, 2H, Py), 7,99 (d, 2H, Py), 8,00 (d, 1H, Ph), 7,85 (m, 2H, Ph), 7,62 (m, 1H, Ph)
4b	3-piridinil	80	237-238	9,14 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H, Ph), 7,86 (m, 2H, Ph), 7,60 (m, 1H, Ph)
4c	2-piridinil	78	231-232	8,74 (dd, 1H), 8,07-7,97 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, Ph), 7,82 (m, 2H, Ph), 7,64 (m, 1H, Ph)

As características estruturais dos compostos **4a-c** resultaram em um conjunto simples de sinais nas análises de ¹H RMN. Os anéis piridínicos apareceram em campo mais baixo graças ao efeito do átomo de nitrogênio, reproduzindo os padrões de substituição nas posições 4, 3 e 2 do anel, com os desdobramentos típicos esperados, enquanto o anel fenílico apresentou valores em campo mais alto e semelhantes entre si. O sinal do grupo carboxílico pôde ser observado em todos os casos por volta de 4,00 ppm, na forma de um sinal largo junto com o sinal da água, devido à troca de prótons com o solvente. Portanto, esses resultados confirmaram o padrão estrutural para a série. Os pontos de fusão dos três compostos apresentaram um declínio dos seus valores, sendo o maior deles o do anel piridínico 4-substituído, que tem mais facilidade de realizar interações de hidrogênio intermoleculares, e o menor ponto de fusão foi observado para o anel 2-piridinil, o qual tende a apresentar maior dificuldade para formar essas ligações intermoleculares devido a efeitos estéricos.

Conclusões

Uma metodologia eficiente, conveniente e suave para a síntese dos ácidos 2-(3-(piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoicos **4a-c** foi descrita em um processo de “duas etapas, um único recipiente”, resultando em 3 novos compostos, substratos para a construção de moléculas mais complexas, que podem ser investigadas como potenciais compostos bioativos. O escopo da reação mostrou-se muito promissor, incentivando novas investigações, visando a uma ampla gama de compostos substituídos. Além da construção do anel 1,2,4-oxadiazol, as moléculas obtidas apresentam também anéis da piridina, outro importante heterociclo com potencial biológico.



Agradecimentos

Os autores agradecem à Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco pelos experimentos de RMN.

Referências

- Baykov, S. V.; Shetnev, A. A.; Semenov, A. V.; Baykova, S. O.; Boyarskiy, V. P. Room Temperature Synthesis of Bioactive 1,2,4-Oxadiazoles. **Int. J. Mol. Sci.** 24(6), 5406, 2023.
- Biernacki, K.; Daško, M.; Ciupak, O.; Kubiński, K. Rachon, J.; Demkowicz, S. Novel 1,2,4-Oxadiazole Derivatives in Drug Discovery. **Pharmaceuticals.** 13(6), 111, 2020.
- Bora, R. O.; Dar, B.; Pradhan, V.; Farooqui, M. [1, 2, 4]-oxadiazoles: synthesis and biological applications. **Mini Rev Med Chem.** 14(4), 355-369, 2014.
- Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. Oxadiazoles in medicinal chemistry. **J. Med. Chem.** 55(5), 1817-30, 2012.
- 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.
- Kabir, E.; Uzzaman, M. A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds, **Results Chem.** 4, 100606, 2022.
- Khasawneh, H. E. N.; Alrikabi, A. A. A.; AL-Erjan, A. M.; Kadham, M. J.; Al-Aouadi, R. F. A.; Lakshmaiya, N.; Muhayyo, R.; Bräse, S.; Farhan, H. M. Unveiling the therapeutic potential of 1,2,4-oxadiazole derivatives: An updated review, **Results Chem.** 15, 102271, 2025.
- Luthman, K.; Borg, S.; Hacksell, U. Synthesis and Use of Pseudopeptides Derived from 1,2,4-Oxadiazole-, 1,3,4-Oxadiazole-, and 1,2,4-Triazole-based Dipeptidomimetics. **Methods Mol. Med.** 23, 1-23, 1999.
- Nobeli, I.; Price, S. L.; Lommerse, J. P. M.; Taylor, R. Hydrogen bonding properties of oxygen and nitrogen acceptors in aromatic heterocycles. **J. Comput. Chem.** 18, 2060-2074, 1997.