

Síntese, caracterização estrutural e bioensaio toxicológico frente às larvas de artemia salina do 4-Bromobenzamidoxima**Synthesis, structural characterization and toxicological bioassay against 4-Bromobenzamidoxime artemia saline larvae**

DOI:10.34117/bjdv6n8-106

Recebimento dos originais:08/07/2020

Aceitação para publicação:11/08/2020

Josefa Aqueline Cunha Lima

Doutoranda em Química (PPGQ) pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)
Instituição: Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco
Endereço: R. Manuel de Medeiros, Campus Dois Irmãos, Bloco 2 - Dois Irmãos, Recife – PE,
Brasil
E-mail:akelinecunha@gmail.com

Jadson de Farias Silva

Doutorando em Química (PPGQ) pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)
Instituição: Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco
Endereço:R. Manuel de Medeiros, Campus Dois Irmãos, Bloco 2 - Dois Irmãos, Recife – PE,
Brasil
E-mail:Jadson_nf@hotmail.com

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana

Mestrando em Ciências Naturais e Biotecnologia (PPGCN Biotec) pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)
Instituição: Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande
Endereço: Sítio Olho D'água da Bica S/N, Cuité – PB, Brasil
E-mail:rodrigoriibeiroalves@hotmail.com

Rayane de Oliveira Silva

Doutoranda em Química (PPGQ) pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)
Instituição: Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco
Endereço: R. Manuel de Medeiros, Campus Dois Irmãos, Bloco 2 - Dois Irmãos, Recife – PE,
Brasil
E-mail:rayane.mar.nasc@gmail.com

Thyanne dos Santos Silva Araújo

⁵Bacharelanda em Nutrição pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)
Instituição: Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande
Endereço: Sítio Olho D'água da Bica, S/N, Cuité – PB, Brasil
E-mail:taty_lgm@hotmail.com

Herbert Igor Rodrigues de Medeiros

Mestrando em Farmacoquímica (PPGPNSB) pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB)
Instituição: Universidade Federal da Paraíba. UFPB, Campus I - Cidade Universitária, João
Pessoa – PB, Brasil
E-mail:igorpls_15@hotmail.com

Cosme Silva Santos

Doutorando em Química (PPGQ) pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)
Instituição: Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco
Endereço: R. Manuel de Medeiros, Campus Dois Irmãos, Bloco 2 - Dois Irmãos, Recife – PE,
Brasil
E-mail:cosme.quimica_21@hotmail.com

Romário Jonas de Oliveira

Doutorando em Química (PPGQ) pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)
Instituição: Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco
Endereço: R. Manuel de Medeiros, Campus Dois Irmãos, Bloco 2 - Dois Irmãos, Recife – PE,
Brasil
E-mail:romario.jonas@live.com

RESUMO

As amidoximas possuem são amplamente aplicáveis e importantes para os setores industriais, biológicos e farmacológicos. No campo dos compostos bioativos, as amidoximas destacam-se por apresentarem ação frente a diferentes células patológicas, além de atuarem como pró-fármacos de amidinas em meio biológico. Contudo estudos envolvendo amidoximas estruturalmente mais simples são pouco comuns, especialmente a respeito do perfil toxicológico desses compostos. Em concordância com a importância desses compostos o presente trabalho objetivou sintetizar a 4-Bromobenzamidoxima e verificar sua toxicidade frente às larvas de *Artemia salina* Leach. A síntese da respectiva amidoxima foi realizada a partir da correspondente arilnitrila comercialmente disponível. O composto alvo foi caracterizado utilizando as técnicas espectroscópicas usuais (IV, RMN ^1H e ^{13}C). O bioensaio toxicológico do composto alvo com a *A. salina* apresentou uma toxicidade acentuada com CL_{50} igual a 38,549 $\mu\text{g/mL}$, valor obtido através do software estatístico do software POLO-PC. Esse resultado motiva a utilização da 4-Bromobenzamidoxima em outros testes biológicos, incluindo em células ou até mesmo animais, na busca de encontrar um novo fármaco.

Palavras-chave: amidoximas, bioensaio toxicológico, *Artemia salina*.

ABSTRACT

Amidoximes are widely applicable and important for the industrial, biological and pharmacological sectors. In the field of bioactive compounds, amidoximes stand out for their action in front of different pathological cells, besides acting as pro-drug of amidines in biological environment. However, studies involving structurally simpler amidoximes are uncommon, especially regarding the toxicological profile of these compounds. In agreement with the importance of these compounds, the present work aimed at synthesizing 4-Bromobenzamidoxime and verifying its toxicity against the larvae of *Artemia salina* Leach. The synthesis of the respective amidoxime was performed from the corresponding aryl nitrile

commercially available. The target compound was characterized using the usual spectroscopic techniques (IR, NMR ^1H and ^{13}C). The toxicological bioassay of the target compound with *A. salina* showed a marked toxicity with CL_{50} equal to $38.549 \mu\text{g/mL}$, a value obtained through the statistical software POLO-PC. This result motivates the use of 4-Bromobenzamidoxime in other biological tests, including in cells or even animals, in the search to find a new drug.

Keywords: amidoximes, toxicological bioassay, *Artemia salina*.

1 INTRODUÇÃO

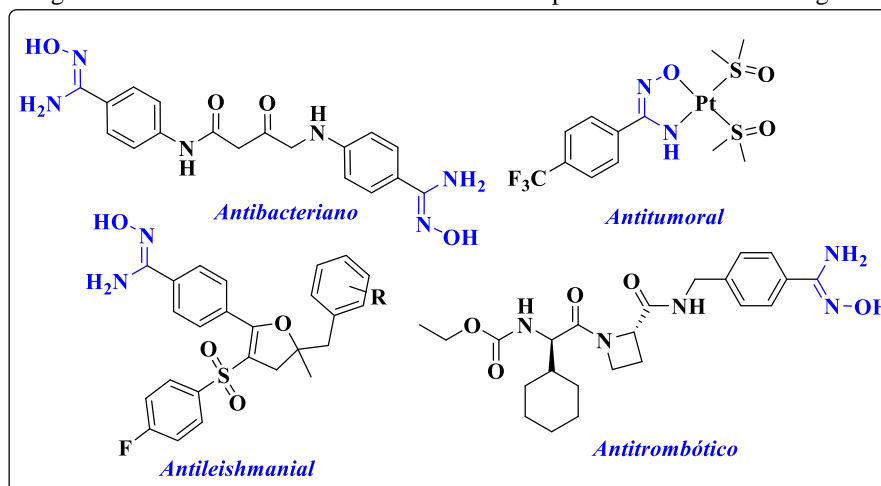
De maneira geral, as amidoximas são compostos que apresentam em sua estrutura a porção $\text{RC}(=\text{NOH})\text{NH}_2$ podendo R ser um hidrogênio, um grupo alquila ou um grupo arila. Esses compostos, assim como seus derivados, vêm atraindo a atenção de vários centros de pesquisa e da indústria farmacêutica, por apresentarem uma ampla variedade de aplicações tecnológicas, biológicas e farmacológicas (FREITAS FILHO et al., 2015; OVDIICHUK & HORDIYENKO, 2016).

Na química sintética, as amidoximas têm sido empregadas na preparação de importantes heterociclos, incluindo os oxadiazóis (CAI et al., 2015), triazóis (XU et al., 2015), benzimidazóis (ZHU et al., 2012) entre outros (KUMAR et al., 2005; TANG et al., 2014; ZIENKIEWICZ et al., 2007), possuem também aplicações no setor industrial e diversas aplicações biológicas (FREITAS FILHO, et al., 2015). Já no âmbito industrial e tecnológico, esses compostos podem atuar como adsorventes de gases (MAHURIN et al., 2014), agentes complexantes de íons metálicos em solução aquosa (BOLOTIN & BOKACHA, 2016) e na preparação de biossensores de hidrogênio (ZHANG et al., 2012). Também foi observado a utilidade de amidoximas na produção de embalagens e para revestimento de suporte para vernizes e tintas, além de filtro para cigarros e material de partida para novas fibras sintéticas (LEONARD, 1962).

No âmbito biológico e farmacêutico as amidoximas podem atuar como pró-fármacos das amidinas, objetivando uma melhora na biodisponibilidade, devido tornarem-se menos básicas e em condições fisiológicas não serem protonada. Além disso, a enzima denominada de mARC (*mitochondrial Amidoxime Reducing Component* – Componente Redutor de Amidoxima Mitocondrial) pode biotransformar as amidoximas nas amidinas (LLAMAS et al., 2017). Cabe destacar que as amidoximas podem desempenhar uma grande variedade de atividades biológicas como, por exemplo, leishmanicida (TABÉLÉ et al., 2018), antitumoral (BOLOTIN et al., 2017), antibacteriana (FYLAKTAKIDOU et al., 2008), antitrombótica

(GUSTAFSSON, 2003), dentre outros (FREITAS FILHO et al., 2015). Na figura 1 encontram-se algumas moléculas biologicamente ativas contendo a unidade amidoxímica.

Figura 1. Estruturas de amidoximas com suas respectivas atividades biológicas.



Apesar do potencial biológico das amidoximas, o bioensaio toxicológico de arilamidoximas estruturalmente simples, bem como seus derivados, frente à *Artemia salina* permanece inexplorado. Cabe destacar que o estudo toxicológico é utilizado para nortear o planejamento de um novo fármaco com perfil toxicológico desejado. Além disso, um dos princípios básicos da toxicologia são os ensaios não clínicos e, principalmente, a diminuição da prática envolvendo bioensaios com vertebrados de maior superioridade, sendo a *Artemia salina* Leach um dos organismos que vem tomando destaque com sua utilização em bioensaios toxicológicos (CHAROENPHON, KANGWANRANGSAN & JIRAUNGKOORSKUL, 2018). As vantagens desse teste incluem fácil manuseio e baixo custo, uma vez que não utiliza de aparelhagem especial e uso de altos números de larvas, possibilitando validação estatística (RAJABI et al., 2015).

A *A. salina* é um pequeno organismo zooplânctônico pertencente ao filo artrópodes e mais especificamente ao subfilo crustáceo e pode ser encontrado em ambientes marinhos (salinas). Devido possuir elevada adaptabilidade e uma imensa distribuição geográfica é comumente utilizada na alimentação de diversos seres aquáticos (ATES et al., 2016). O ensaio com *A. salina* também permite a não utilização de ratos e camundongos em testes *in vivo* e pode ser utilizado como parâmetro para analisar diversas atividades biológicas, a citar antioxidante (SARAIVA et al., 2011), fototóxica (OJALA et al., 1999), larvicida (LUNA et al., 2005),

citotóxica (CHOHAN et al., 2010), entre outras (BAGHERI et al., 2010; NINO; CORREA & MOSQUERA, 2006).

Uma vez que o estudo toxicológico de arilamidoximas é um campo pouco explorado, o objetivo deste estudo é sintetizar a 4-bromobenzamidoxima, caracteriza-la pelos métodos espectroscópicos usuais e avaliar seu perfil toxicológico frente às larvas de *Artemia salina* Leach.

2 METODOLOGIA

2.1 LOCAL DE DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO

A síntese da 4-bromobenzamidoxima foi desenvolvida no Laboratório de Síntese Orgânica (LASO) do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, Campus Cuité – PB, onde o mesmo é provido de toda aparelhagem necessária para o procedimento sintético. A caracterização do composto foi realizada na Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE e o ensaio toxicológico frente às larvas de *Artemia salina* foi realizado no laboratório de Toxicologia da Universidade Federal de Campina Grande, Campus Cuité – PB.

2.2 PROCEDIMENTO SÍNTÉTICO

Os reagentes e solventes necessários à síntese foram obtidos comercialmente da Sigma Aldrich, Merck, Cinética e Vetec. Os solventes foram purificados de acordo com Armarego e Chai (2003) e o procedimento sintético para a síntese da 4-bromobenzamidoxima foi baseado na metodologia descrita por Andrade e colaboradores (2016), onde em um balão de fundo redondo de 125 mL contendo 2,5 mmol (0,4551g) de 4-bromobenzonitrila (**1**) dissolvida em etanol (5 mL), adicionou-se solução composta por 7,5 mmol de cloridrato de hidroxilamina (0,518 g) e 3,7 mmol de carbonato de sódio (0,392 g) em 5 mL de água. Essa mistura reacional foi submetida a irradiação por ultrassom em temperatura de 50°C durante período de 45 min. O monitoramento da reação foi verificado através de cromatografia de camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica-gel e sistema de solvente hexano/acetato de etila (60:40). Para visualização das placas, foi utilizada luz ultravioleta. A mistura reacional foi concentrada por evaporação rotativa sob pressão reduzida. Adicionou-se 50 mL de acetato de etila e lavou-se com 50 mL de solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi separada, seca sob sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa à pressão reduzida e o produto foi purificado por cristalização utilizando clorofórmio/hexano (90:10) como solventes levando a formação da 4-bromobenzamidoxima (**2**).

2.3 CARACTERIZAÇÃO

Após sintetizado, o composto **2** foi caracterizado pelos métodos espectroscópicos usuais: Ressonância Magnética Nuclear de Próton (RMN ^1H) e de Carbono (RMN ^{13}C) em um espectrômetro VARIAN® modelo Unity Plus-300 utilizando como solvente o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6). Para calibração do espectrômetro usou-se tetrametilsilano (0,00 ppm) como referência interna para os núcleos de ^1H e ^{13}C , e todas as constantes de acoplamento (J) foram descritas em hertz (Hz).

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro de IV com transformada de Fourier no instrumento Bruker Modelo IFS66, sendo as amostras preparadas em pastilhas de KBr.

O ponto de fusão foi realizado em um ponto de fusão da marca Fisatom, modelo 430.

2.4 ENSAIO TOXICOLÓGICO

Uma vez sintetizado e caracterizado, o produto foi submetido ao ensaio toxicológico frente às larvas de *Artemia salina* Leach, com base no protocolo relatado por Meyer e colaboradores (1982). Onde utilizou-se uma amostra de 10 mg da 4-Bromobenzamidoxima e adicionou-se 50 μL de dimetilsulfóxido. Homogeneizou-se a solução e seu volume foi completado até 5 mL com água salina filtrada com pH = 8,0 (preparada a partir de 38 g de sal marinho Marinex® em 1 L de água destilada). Foram coletadas desta solução alíquotas de 375, 250, 187,5, 125, 87,5, 62,5 e 25 μL , estas, foram transferidas para balões volumétricos de 5 mL e os volumes completados com a solução salina obtendo concentrações de 150, 100, 75, 50, 35, 25 e 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

O acompanhamento do teste foi realizado por meio de controle positivo utilizando água salina e $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ e controle negativo com apenas água salina artificial e o dimetilsulfóxido. Com relação as *Artemias salina*, foram submetidos 20 mg de cistos à incubação sob iluminação artificial durante período de 48 horas para que as larvas eclodissem. Após a eclosão as larvas foram separadas em nove grupos com dez *A. salina* cada. Os dois primeiros grupos receberam a solução de controle positivo e controle negativo e os outros sete seguintes receberam a solução aquosa da 4-bromobenzamidoxima nas diferentes concentrações. Os nove grupos adicionados das soluções respectivas ficaram submetidos à iluminação artificial por um período de 24 horas, logo após, foram contabilizadas as quantidades de larvas vivas e mortas. O experimento foi realizado em triplicata.

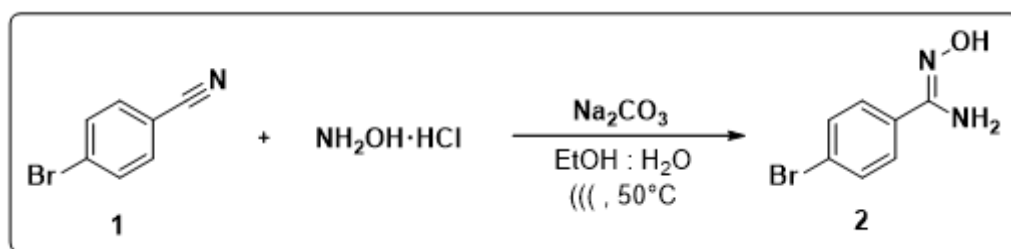
2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para obtenção dos valores da concentração letal para matar 50% das larvas (CL_{50}), foi utilizada a análise através do software POLO-PC (Copyright LeOra Software 1987).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O 4-Bromobenzamidoxima (**2**) foi obtido a partir da reação entre a 4-bromobenzonitrila (**1**) e o cloridrato de hidroxilamina em meio hidroetanólico e banho ultrassônico, conforme mostra o procedimento descrito por Andrade e colaboradores (2016) (Esquema 1).

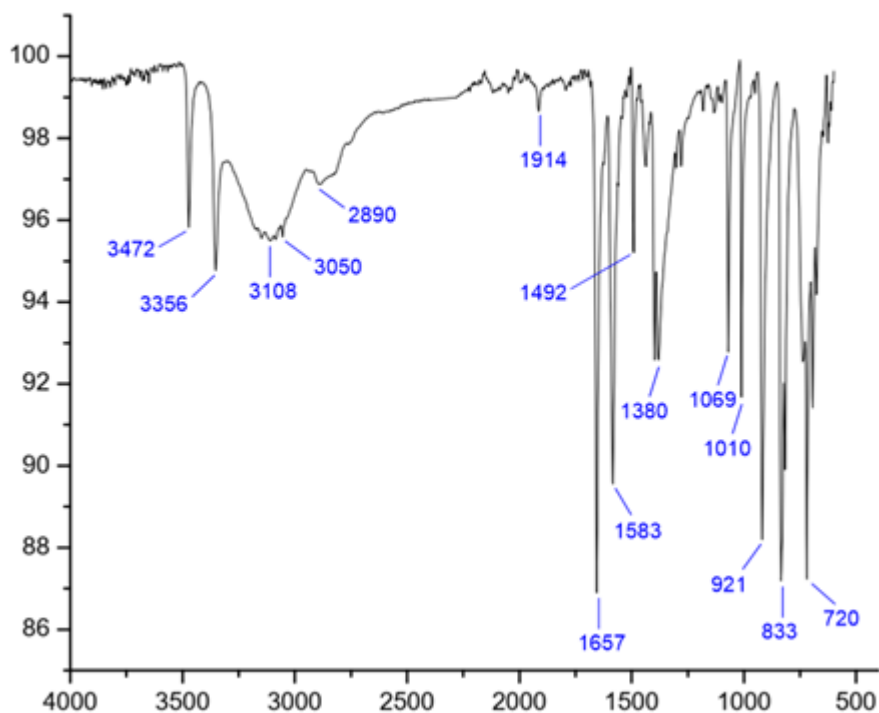
Esquema 1. Condições reacionais para síntese da 4-bromobenzamidoxima (**2**).



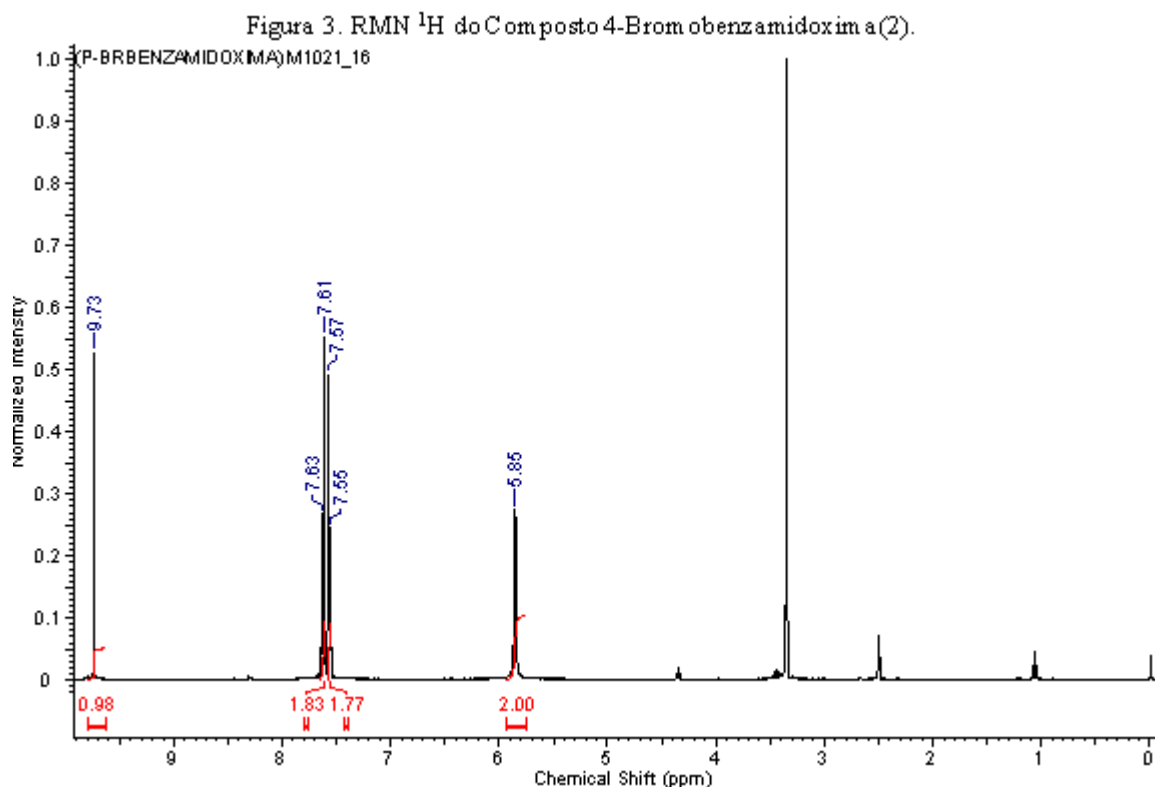
O composto **2** foi purificado por cristalização, sendo obtido na forma de cristais de coloração branca com ótimo rendimento de 83% e ponto de fusão de na faixa de 140-141 °C. A caracterização espectroscópica do composto **2** foi realizada através das técnicas de Infravermelho (IV), e Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de ¹H e RMN de ¹³C).

A figura 2 mostra o espectro de IV do composto **2**. Alguns sinais característicos do composto **2** podem ser observados neste espectro. Inicialmente a ausência do sinal na faixa de 2260 e 2240, que é característico de nitrila (C≡N), indica que o composto **1** foi totalmente convertido no composto **2**. Além disso, a região próxima de 1914 cm⁻¹ que indica um padrão de substituição aromático onde o bromo encontra-se na posição para em relação ao grupo amidoxímico. O sinal importante são as bandas de estiramento N-H em 3472 e 3356 cm⁻¹ característico de amina primária. O sinal em 1657cm⁻¹ corresponde a ligação C=N, que se apresenta no grupo amidoxímico (PAVIA et al., 2015).

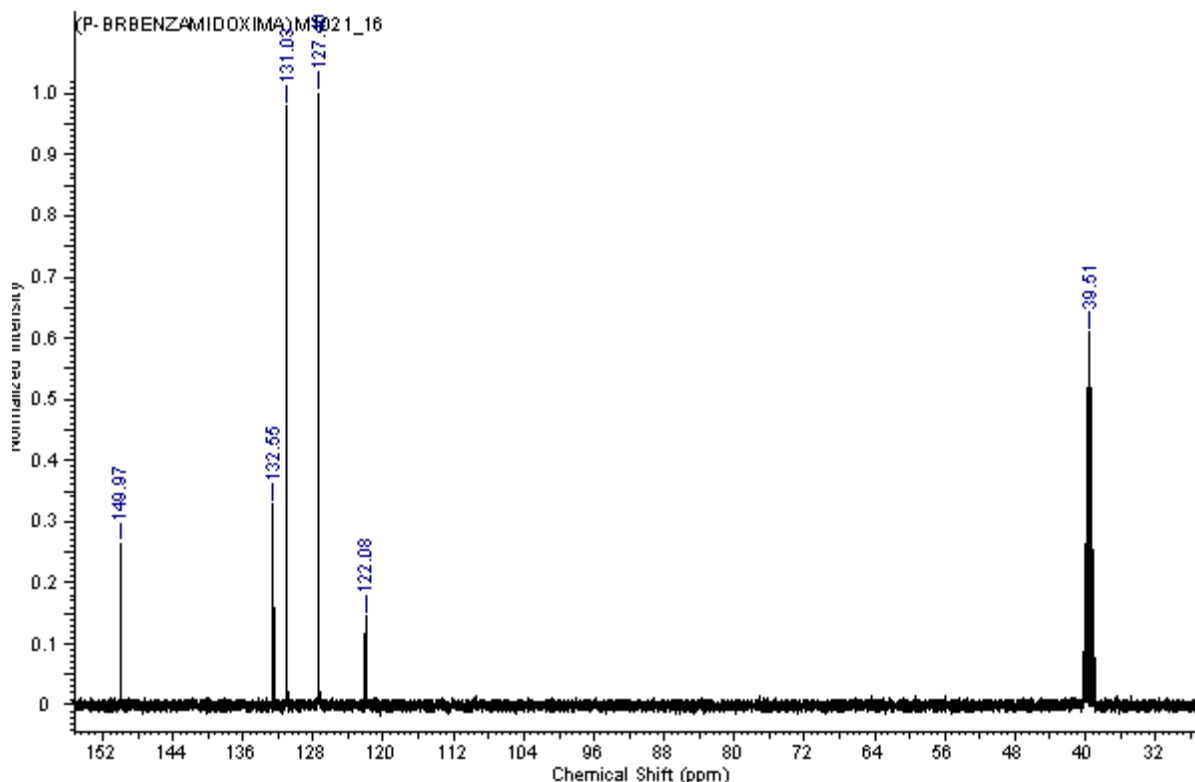
Figura 2. espectro de IV do composto 2.



No espectro de RMN ^1H do composto 2 (Figura 3) nota-se que o somatório das integrais sobre a área de cada sinal soma sete, que corresponde ao número total de hidrogênios presente no composto 2. O sinal mais desblindado em 9,73 ppm é atribuído ao hidrogênio ligado ao oxigênio do grupo isonitroso ($=\text{NOH}$). Em 7,62 ppm há um sinal com multiplicidade do tipo duplete referente aos hidrogênios aromáticos. Outro duplete também é observado em 7,56 ppm que também corresponde aos hidrogênios aromáticos. Ambos acoplam com constante de acoplamento igual a 8 Hz. Adicionalmente, o simpleto em 5,85 ppm corresponde aos hidrogênios do grupo amino.



Finalmente no espectro de RMN ^{13}C do composto **2**, (Figura 4) observa-se cinco sinal, que correspondem ao numero de carbono quimicamente diferentes do composto **2**. Essas evidencias espectrais justificam a formação do composto alvo (**2**). Em resumo, os dados de caracterização de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C estão de acordo com os dados de Andrade e colaboradores (2016): IV (KBr) ν_{max} 3472, 3356, 3108, 3050, 2890, 1914, 1657, 1583, 1492, 1380, 1069, 1010, 921, 833, 720, cm^{-1} ; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,73 (s, 1H, OH); 7,62 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, $\text{H}_{\text{Aromáticos}}$); 7,56 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, $\text{H}_{\text{Aromáticos}}$); 5,85 (s, 2H, NH_2) e RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz): 149,9 (C-1); 132,6 (C-5); 131,0 (C-4 e 4'); 127,4 (C-3 e 3'); 122,1 (C-2).

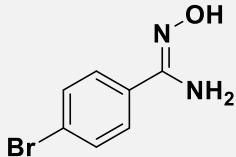
Figura 4. RMN ^{13}C do Composto 4-Bromobenzamidoxima (2)

Uma vez sintetizado e caracterizado, o composto **2** foi submetido a avaliação de toxicidade frente às larvas do microcrustáceo *Artemia salina* Leach, com taxa de mortalidade variando de 0 a 100%, que teve por objetivo determinar a concentração letal para matar 50% dos organismos (CL_{50}). Com a utilização do software *POLO-PC* foi encontrada a CL_{50} , com nível de confiança de 95%, igual a 38,549 $\mu\text{g/mL}$ (Tabela 1) com intervalo de confiança variando entre 38,085 a 39,013 $\mu\text{g/mL}$. O valor correspondente da CL_{50} do composto 4-Bromobenzamidoxima enquadra-se, segundo Merino e colaboradores (2015), em um valor de elevada toxicidade, uma vez que valores menores que 100 $\mu\text{g/mL}$ são considerados altamente tóxicos. De acordo com o estudo de Amarante e colaboradores (2011), índices de elevada toxicidade implicam que compostos que os apresentem podem vir a serem biologicamente ativos, de modo que, estudos de toxicidade com *A. salina* são muito importantes na busca de novos *hits* (compostos com atividade biológica comprovada).

Concordante com os resultados obtidos é de suma importância a utilização de bioensaios como o descrito neste estudo, que de maneira simples e com pouco custo, proporcionam dados relevantes que motivam novas pesquisas para a busca de candidatos a fármacos e que devido a

CL₅₀ encontrada para a amidoxima estudada, a mesma mostrou-se propícia a realização de outros testes pois pode ser potencialmente ativa em meio biológico.

Tabela 1. Perfil toxicológico do composto 2 frente às larvas de *Artemia salina* Leach.

Composto	CL ₅₀ (µg/mL)	Intervalo de Confiança (µg/mL)
	38,549	38,085 – 39,013

3 CONCLUSÃO

A 4-Bromobenzamidoxyima foi obtida na forma de cristais brancos com um rendimento alto igual a 83%. A caracterização do composto foi realizada por meio de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H, ¹³C e IV, onde a confirmação da estrutura do composto foi efetiva uma vez que os dados espectroscópicos corroboram com os relatados na literatura e o bioensaio frente às larvas de *Artemia salina* Leach apresentou uma CL₅₀ igual a 38,549 µg/mL, que demonstra que a 4-Bromobenzamidoxyima possui uma toxicidade acentuada de forma que a mesma pode apresentar uma potencial atividade biológica frente à células virais ou tumorais. Esse resultado motiva a utilização da 4-Bromobenzamidoxyima em outros testes biológicos, incluindo em células ou até mesmo animais, na busca de encontrar um novo fármaco.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a PRONEM/FACEPE (APQ-0476-1.06/14) pelo apoio financeiro e a CAPES pelas bolsas concedidas. Os autores também agradecem a Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco pelas análises dos compostos.

REFERÊNCIAS

Amarante, C. B.; Müller, A. H.; Póvoa, M. M.; Dolabela, M. F. Estudo fitoquímico biomonitorado pelos ensaios de toxicidade frente à *Artemia salina* e de atividade antiplasmódica do caule de aninga (*Montrichardia linifera*). **Acta Amazônica**, v. 41, n. 3, p. 431-434, 2011.

Andrade, D.; Freitas Filho, J. R.; Freitas, J. C. R. Aplicação de Amidoximas como Catalisadores da Reação de Alilação por Aliltrifluoroborato de Potássio em Meio Bifásico. **Química Nova**, v. 39, n. 10, p. 1225-1235, 2016.

Armarego, Wilfred L. E.; Chai, Christina Li Lin. (2003). **Purification of Laboratory Chemicals**. Butterworth–Heinemann, 5th edition, United States.

Ates, M.; Demir, V.; Arslan, Z.; Camas, M.; Celik, F. Toxicity of engineered nickel oxide and cobalt oxide nanoparticles to *Artemia salina* in seawater. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 227, n. 3, p. 70, 2016.

Bagheri, S.; Sahebkar, A.; Gohari, A.; Saeidnia, S.; Malmir, M.; Iranshahi, M. Evaluation of cytotoxicity and anticonvulsant activity of some Iranian medicinal *Ferula* species. **Pharmaceutical Biology**, v. 48, n. 3, p. 242-246, 2010.

Bolotin, D.S.; Bokacha, N. A. Coordination chemistry and metal-involving reactions of amidoximes: Relevance to the chemistry of oximes and oxime ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 313, p.62-93, 2016.

Bolotin, D. S.; Demakova, M. Y.; Legin, A. A.; Suslovov, V. V.; Nazarov, A. A.; Jakupec, M. A.; Kepplerb, B. K.; Kukushkin, V. Y. Amidoxime Platinum(II) Complexes: pH-Dependent Highly Selective Generation and Cytotoxic Activity. **New Journal of Chemistry**, v. 41, p. 6840-6848, 2017.

Cai, J.; Wei, H. T.; Hong, K. H.; Wu, X. Q.; Cao, M.; Zong, X.; Li, L. S.; Sun, C. L.; Chen, J. Q.; Ji, M. Discovery and preliminary evaluation of 2-aminobenzamide and hydroxamate derivatives containing 1,2,4-oxadiazole moiety as potent histone deacetylase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 96, n. 1, 2015.

Charoenphon, N.; Kangwanransan, N.; Jiraungkoorskul, W. *Artemia salina* lethality and histopathological studies on *Bacopa monnieri* leaf extract. **Indian Journal Of Animal Research**, v. 52 n.4, p.610-614, 2018.

Chohan, Z.; Sumra, S.; Youssoufi, M.; Hadda, T. Metal based biologically active compounds: Design, synthesis, and antibacterial/antifungal/cytotoxic properties of triazole-derived Schiff bases and their oxovanadium(IV) complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 7, p. 2739-2747, 2010.

Freitas Filho, J. R.; Silva, R. L.; Silva E. E.; Santos, J. A. M.; Freitas, J. J. R; Freitas, J. C. R. Amidoximas: Aplicações e Principais Estratégias Sintéticas. **Revista Virtual Química**, v. 7, p.2549-2596, 2015.

Fylaktakidou, K. C. Hadjipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E.; Varella, E. A.; Nicolaidis, D. N. Recent Developments in the Chemistry and in the Biological Applications of Amidoximes. **Current Pharmaceutical Design**, v 14, p. 1001, 2008.

Gustafsson D.; Elg, M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and its active metabolite melagatran: a mini-review. **Thrombosis Research**, v. 109, p. 9, 2003.

Kumar, V.; Mohan, C.; Gupta, M.; Mahajan, M. P. A catalyst and solvent-free selective approach to biologically important quinazolines and benzo[g]quinazoline. **Tetrahedron**, 61, 3533, 2005.

Leonard, S. F. **Gevaert Photo Producten**, US3063951 A, 1962.

Luna, J.; Dos Santos, A.; De Lima, M.; De Omena, M.; De Mendonca, F.; Bieber, L. A study of the larvicidal and molluscicidal activities of some medicinal plants from northeast Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, p. 199-206, 2005.

Mahurin, S. M. Górká, J.; Nelson, K. M.; Mayes R. T.; Dai, S. Enhanced CO₂/N₂ selectivity in amidoxime-modified porous carbon. **Carbon**, v. 67, p. 457, 2014.

Merino, F.; Oliveira, V.; Paula, C.; Cansian, F.; Souza, A.; Zuchetto, M.; Hirota, B.; Duarte A.; Kulik J.; Miguel M.; Miguel O. Análise fitoquímica, potencial antioxidante e toxicidade do extrato bruto etanólico e das frações da espécie *Senecio westermanii* Dusén frente à *Artemia salina*. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 17, p. 1031-1040, 2015.

Meyer, B. N.; Ferrigni N. R.; Putnam, L. B.; Jacobsen, L. B.; Nichols D. E.; Mclaughlin, J. L. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 45, p. 31-34, 1982.

Nino, J.; Correa, Y.; Mosquera, O. Antibacterial, Antifungal, and cytotoxic activities of 11 Solanaceae plants from Colombian biodiversity. **Pharmaceutical Biology**, v. 44, n. 1, p. 14-18, 2006.

Ojala, T.; Vuorela, P.; Kiviranta, J.; Vuorela, H.; Hiltunen, R. A bioassay using *Artemia salina* for detecting phototoxicity of plant coumarins. **Planta Medica**, v. 65, n. 8, p. 715-718, 1999.

Ovdiichuk, O. V.; Hordiyenko, O. V. Amidoximes and their masked derivatives as prodrugs of amidimes – arginine mimetics. **Jornal of Organic and Pharmaceutical Chemistry**, v. 14, p. 36-45, 2016.

Pavia, D. L. Lampman, G. M.; Kriz, G. S. Vyvyan, J. R. *Introdução à Espectroscopia*. Tradução da 5^o ed norteamericana, Cengage Learning: São Paulo, 2015.

Rajabi, S.; Ramazani, A.; Hamidi M.; Najji T. *Artemia salina* as a model organism in toxicity assessment of nanoparticles. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 23, n. 1, p. 20, 2015.

Saraiva, A.; Castro, R.; Cordeiro, R.; Sobrinho, T.; Castro, V.; Amorim, E.; In vitro evaluation of antioxidant, antimicrobial and toxicity properties of extracts of *Schinopsis brasiliensis* Engl. (*Anacardiaceae*). **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 5, n. 14, p. 1724-1731, 2011.

Srivastava, R. M.; Brinn, I. M.; Machuca-Herrera, J. O.; Faria, H. B.; Carpenter, G. B.; Andrade, D.; Venkatesh, C. G.; Morais, L. P. F. Benzamidoximes: structural, conformational and spectroscopic studies. I. **J. Mol. Struct.**, 406, 159-167, 1997.

Tabélé, C.; Faiões, V. S.; Grimaud, F.; Torres-Santos, E. C.; Kholmeri, O.; Curti, C. Vanelle, P. Original antileishmanial hits: Variations around amidoximes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 148, p.154, 2018.

Tang, D.; Li, X. L.; Guo, X.; Wu, P.; Li, J.-H.; Wang, K.; Jing, H. W. Copper and zinc co-catalyzed synthesis of imidazoles via the activation of sp^3 C–H and N–H bonds. **Tetrahedron**, 70, 4038, 2014.

Xu, H.; Ma, S.; Xu, Y.; Bian, L.; Ding, T.; Fang, X.; Zhang, W.; Ren, Y. Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of 1,2,4-Triazoles from Nitriles and Hydroxylamine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, p. 1789, 2015.

ZHANG, L.; Wang, X.; Zhao, Y.; Zhu, Z.; Fong, H. Electrospun carbon nano-felt surface-attached with Pd nanoparticles for hydrogen sensing application. **Material. Letters**, v. 68, p.133, 2012.

Zhu, J.; Chen, Z.; Xie, H.; Li, S.; Wu, Y. An efficient method to access 2-fluoroalkylbenzimidazoles by PIDA oxidation of amidines. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 133, p. 134, 2012.

Zienkiewicz, J.; Fryszkowska, A.; Zienkiewicz, K.; Guo, F.; Kaszynski, P.; Januszko, A.; Jones, D. Synthesis of Liquid Crystalline 4H-Benzo[1,2,4]thiadiazines and Generation of Persistent Radicals. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, p. 3510-3520.