

Síntese e atividade antimicrobiana de 3-[3,4,5-trimetoxifenil]-[1,2,4-oxadiazol-5-il] propanona

Synthesis and antimicrobial activity of 3-[3,4,5-trimethoxyphenyl]-[1,2,4-oxadiazol-5-yl] propanone

DOI:10.34117/bjdv6n12-053

Recebimento dos originais: 10/11/2020

Aceitação para publicação: 04/12/2020

André Ricardo França da Silva

Mestrando em Química

Universidade Federal Rural de Pernambuco

E-mail: andre francasilva@hotmail.com

Aldicéia Luiz de Moura

Doutoranda em Química

Universidade Federal Rural de Pernambuco

Rua Dom Manuel de Medeiros, Recife - PE, 52171-900

E-mail: ceamoura@gmail.com

Fabília Aparecida Marques de Souza

Mestranda em Química

Universidade Federal Rural de Pernambuco

Rua Dom Manuel de Medeiros, Recife - PE, 52171-900

E-mail: fabriciamsouza96@gmail.com

Giselle Barbosa Bezerra

Doutora em Química

Universidade Federal Rural de Pernambuco

Rua Dom Manuel de Medeiros, Recife - PE, 52171-900

E-mail: giselle.b.bezerra@gmail.com

Jucleiton José Rufino de Freitas

Doutor em Química

Unidade Acadêmica do Cabo de Santo Agostinho (UACSA)/UFRPE

Rua Cento e Sessenta e Três, 300 - Cohab, Cabo de Santo Agostinho - PE

E-mail: jucleitonrufino@gmail.com

João Rufino de Freitas Filho

Doutor em Química

Universidade Federal Rural de Pernambuco

Rua Dom Manuel de Medeiros, Recife - PE, 52171-900

E-mail: joaoveronice@yahoo.com.br

RESUMO

O núcleo 1,2,4-oxadiazóis são compostos que têm atraído a atenção de muitos pesquisadores devido a seu amplo espectro biológico de atividades, incluindo propriedades anti-inflamatórias, antibióticas, antioxidantes, anticonvulsivantes e anticâncer. Além disso, alguns 1,2,4-oxadiazóis também têm sido utilizados como fungicidas e inseticidas. Neste trabalho descreve-se uma metodologia potencialmente

adaptável para a síntese de 3-[3,4,5-trimetoxifenil]-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-propanona. A reação foi realizada por aquecimento de acetoacetato de etila e uma amidoxima sob condições livres de solvente, para fornecer o composto com rendimento de 70%. A síntese das amidoximas **17a-e** e do 1,2,4-oxadiazol **19e** foi desenvolvida usando condições ambientalmente amigáveis relevantes para os princípios da 'Química Verde'. A estrutura do composto foi caracterizada por ressonância magnética nuclear (RMN ^1H e ^{13}C) e espectroscopia de infravermelho. O composto foi testado contra seis cepas bacterianas: *Staphylococcus aureus* (02), *Enterococcus faecalis* (138), *Escherichia coli* (224), *Klebsiella pneumoniae* (396), *Penicillium* (2556) e *Candida albicans* (1007). A detecção do efeito inibitório do composto nas bactérias testadas foi realizada pelo método de microdiluição, em multiplacas com 96 poços, conforme o Clinical and Laboratory Standards Institute – 2010, tendo como resultado uma atividade antimicrobiana e fungicida moderada.

Palavras-chave: 1,2,4-Oxadiazol, Sem Solvente, Atividade Antimicrobiana.

ABSTRACT

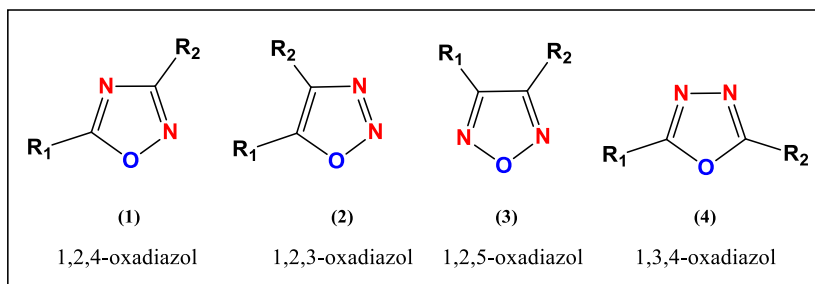
The 1,2,4-oxadiazole nucleus are compounds that have attracted the attention of many researchers due to their broad biological spectrum of activities, including anti-inflammatory, antibiotic, antioxidant, anticonvulsant, and anticancer properties. Besides, some 1,2,4-oxadiazoles have also been employed as fungicides and pesticides. This work describes herein a potentially adaptable methodology for the synthesis of 3-[3,4,5-trimethoxyphenyl]-[1,2,4-oxadiazol-5-yl] propanone. The reaction was carried by heating ethyl acetoacetate and an amidoxime under solvent-free conditions, to provide the compound in yields between 70.23%. The synthesis of amidoximes 17a-e and 1,2,4-oxadiazole 19e was developed using environmentally friendly conditions relevant to 'Green-Chemistry' principles. Structure of the compound is characterized for nuclear magnetic resonance (spectrum of ^1H NMR and ^{13}C NMR) and infrared spectroscopy. Compound was tested against six bacterial strains: *Staphylococcus aureus* (02), *Enterococcus faecalis* (138), *Escherichia coli* (224), *Klebsiella pneumoniae* (396), *Penicillium* (2556) e *Candida albicans* (1007). Detection of inhibitory effect of the compound on the tested bacteria was carried out using the microdilution method, in 96-well multi-plates, according to the Clinical and Laboratory Standards Institute-2010, resulting in moderate antimicrobial and fungicidal activity.

Keywords: 1,2,4-Oxadiazole, Solvent-Free, Antimicrobial Activity.

1 INTRODUÇÃO

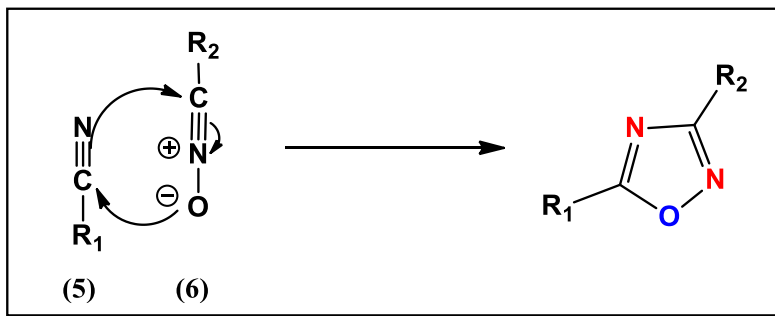
Os 1,2,4-oxadiazóis (**1**) são compostos heterocíclicos formados por dois átomos de nitrogênio nas posições 2 e 4, um átomo de oxigênio na posição 1 e dois átomos de carbono nas posições 3 e 5, no qual a depender dos grupos ligado nessas posições (3 e 5), são vulneráveis a sofrerem uma substituição nucleofílica para formar 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos. Estes heterocíclicos apresentam um caráter aromático, uma vez que atendem aos critérios de números ímpares de pares deslocalizados de elétrons π essenciais para aromaticidade (JI RAM et al., 2019). Além do 1,2,4-oxadiazol, outros três isômeros constitucionais (**2**), (**3**) e (**4**) são encontrados com essa estrutura (Freitas et al., 2012) (Figura 1).

Figura 1. Estrutura dos Isômeros constitucionais do 1,2,4-oxadiazol



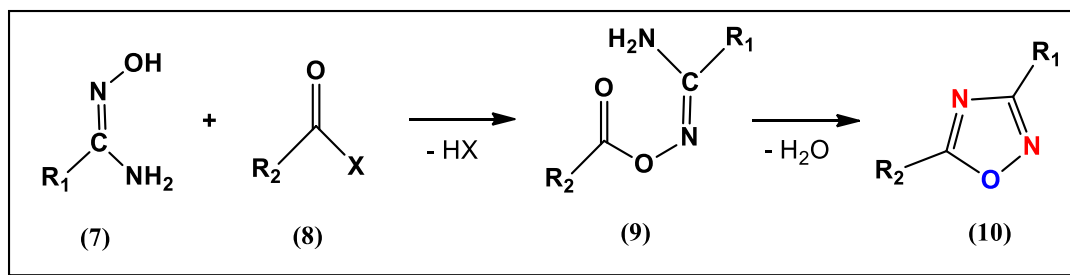
Desde então um crescente número de artigos e trabalhos de revisão vem sendo publicados, já que vários 1,2,4-oxadiazóis apresentaram importantes atividades biológicas, tais como: antituberculose (Shruthi et al., 2018), antibacteriana (Baral et al., 2019), anticâncer (Kumar et al., 2011; Moniot et al., 2017), antiasmática (Garfinkle et al., 2008), antidiabética (Bentifa et al., 2006), anti-inflamatória (Gobec et al., 2015; Farooqui, Bora e Patil, 2009) e anticonvulsiva (Mohammadi-Khanaposhtani et al., 2016). Além disso, alguns 1,2,4-oxadiazóis mostram possuir boa atividade inseticida (Sauer et al., 2019; Sangshetti et al., 2011) e aplicações em ciências dos materiais (Malta et al., 2017). Junto ao grande interesse pela aplicabilidade dos 1,2,4-oxadiazóis, surgiram diversos métodos para a síntese deste heterocíclico. Em uma revisão de literatura, Kayukova et al., (2005) relataram os dois principais métodos para se obter o 1,2,4-oxadiazol. A primeira rota sintética baseia-se na reação de cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas (5) e *N*-óxidos de nitrilas (6) (Figura 2).

Figura 2. Esquema do mecanismo de formação dos 1,2,4-oxadiazóis a partir de cicloadição



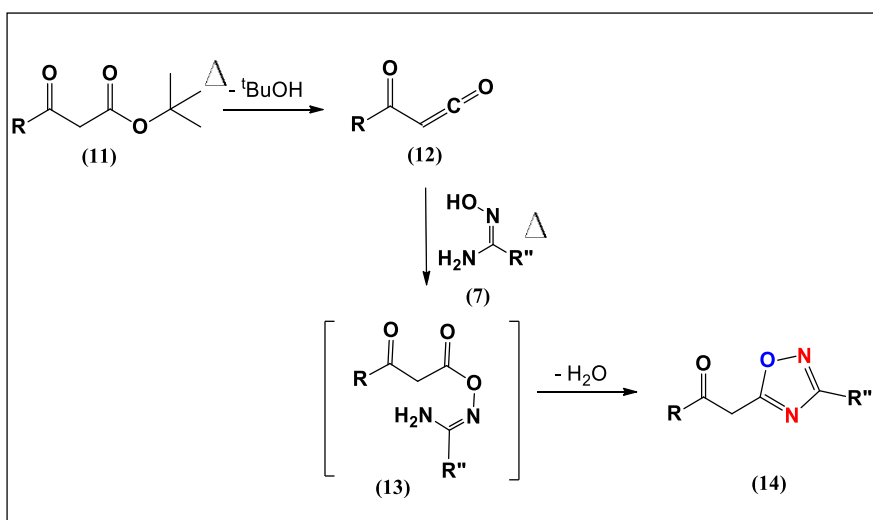
A segunda rota, baseia-se na acilação de arilamidoxima, pela interação de arilamidoximas (7) com ácidos carboxílicos (8) e seus derivados como: cloretos ácidos, ésteres e outros, formando um intermediário chamado *O*-acilamidoxima (9) e tendo como última etapa uma ciclodesidratação térmica, dando origem ao 1,2,4-oxadiazol (10). (Figura 3).

Figura 3. Esquema do mecanismo para formação dos 1,2,4-oxadiazóis a partir da acilação



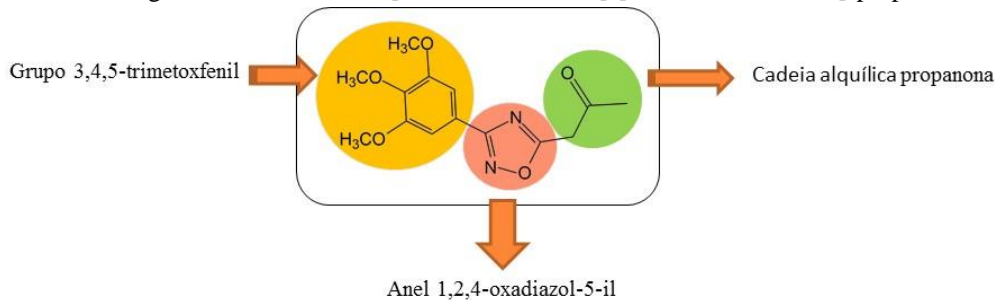
Du *et al.*, (2007), relataram a síntese one-pot de uma série de 1,2,4-oxadiazóis a partir do aquecimento de um β -ceto éster (11) e uma arilamidoxima (7) sem a adição de solvente e sem base. Tendo aquecido a mistura entre 120°-140 °C por 2-4 horas, o β -ceto éster perde uma molécula de álcool dando origem ao composto chamado acil ceteno (12) que ao reagir com a arilamidoxima, a reação dá origem ao composto intermediário chamado *O*-acilamidoxima (13). Tendo como última etapa uma ciclodesidratação térmica dando origem ao 1,2,4-oxadiazol (14). Os heterocíclicos foram obtidos com rendimento que variaram entre 69-100% (Figura 4).

Figura 4. Esquema de síntese de 1,2,4-oxadiazóis sem solvente e sem adição de base



O presente artigo relata a síntese, caracterização estrutural, através de métodos espectroscópicos de infravermelho (IV), RMN 13C e 1H, e avaliação das atividades antimicrobiana de uma nova molécula da classe dos 1,2,4-oxadiazóis, denominado 3-[3,4,5-trimetoxifenil]-[1,2,4-oxadiazol-5-II]-propanona (Figura 5).

Figura 5. Estrutura do 3-[3,4,5-trimetoxifenil]-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-propanona



2 MATERIAIS E METODOS

2.1 MATERIAIS

Os reagentes e solventes necessários à síntese foram: arilamidoxima (MM=136 g/mol), acetoacetato de etila; dimetilformamida (DMF); carbonato de potássio (K_2CO_3); água destilada; sistema para eluição de CCD (9:1 diclorometano/acetato de etila) ou 7:3 (hexano/acetato de etila) escolhidos de acordo com a disponibilidade. Benzonitrila (Sigma-Aldrich), cloridrato de hidroxilamina, acetoacetato de etila; carbonato de potássio (K_2CO_3), sulfato de sódio, carbonato de sódio (Na_2CO_3), etanol, sílica, clorofórmio e ácido clorídrico foram adquiridos comercialmente. O acetato de etila, o hexano e o diclorometano foram previamente destilados antes de serem empregados. Nos experimentos realizados foram utilizados os seguintes equipamentos: Infravermelho (IV) da marca Varian modelo 640 FTIR utilizando pastilha de KBr. Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos num aparelho Varian modelos Unity Plus (300 MHz para hidrogênio e 75 MHz para carbono-13) e os deslocamentos químicos foram descritos em unidades de ppm a partir da referência (TMS). As reações para obtenção de amidoximas foram realizadas sob irradiação de ultrassom e os 1,2,5-oxadiazóis em banho de óleo por ciclodesidratação. O ultrassom utilizado foi o modelo UltraCleaner 1400A da Unique, de frequência 40KHz.

2.2 MÉTODOS

a) Síntese das amidoximas

Em um vidro de penicilina de 10 mL a nitrila (1 mmol) foi dissolvida em 5 mL de álcool etílico. Separadamente, em outro vidro de penicilina, foi dissolvido em 5 mL de água 3 mmol de cloridrato de hidroxilamina e 1,5 mmol de carbonato de sódio. Essa solução foi adicionada à primeira e o meio reacional foi levado ao banho de ultrassom de 15 a 30 minutos em temperatura de 55 °C, até o desaparecimento da nitrila, visualizada através de cromatografia em camada delgada (CCD), em sistema hexano/AcOEt (7:3). Após o término da reação, o etanol foi evaporado e duas fases são formadas: a fase aquosa e o produto insolúvel em água, podendo ser um óleo ou um sólido. Quando sólido, o precipitado é filtrado e recristalizado em clorofórmio e/ou etanol. Quando o produto

formado é um óleo, é realizada uma extração com acetato de etila (2 x 10mL), à fase orgânica é adicionado Na₂SO₄. Após uma filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto purificado por cristalização em clorofórmio. Os produtos 17a-e foram obtidos com moderados a bons rendimentos (40-82%).

b) Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis

Em um tubo de penicilina adicionou-se 0,4 g da arilamidoxima e 0,644 g do acetoacetato de etila. Em seguida mistura-se os reagentes com o auxílio de uma espátula e leva-se ao banho de óleo que deve estar inicialmente pré-aquecido entre a 120°C, durante 4 horas, nesse intervalo de tempo a temperatura pode variar de 120-140°C. A reação foi acompanhada através de cromatografia em camada delgada (CCD) em sistema de eluição 7:3 (hexano/acetato de etila). Após o término da reação comprovado por CCD e alcance da temperatura ambiente pelo produto realizou-se uma cromatografia em coluna em sistema de eluição hexano/acetato de etila. A fração com o produto puro foi colocada em balão de 100 mL e em seguida removeu-se o solvente sob pressão reduzida em aproximadamente 40°C, com isso os cristais de 1,2,4-oxadiazóis ficaram retidos na parede do balão.

c) Atividade antimicrobiana e fungicida.

Os 1,2,4-oxadiazóis foram avaliados frente à duas bactérias Gram-positivas, *Staphylococcus aureus* (02) e *Enterococcus faecalis* (138), duas bactérias Gram-negativas, *Escherichia coli* (224) e *Klebsiella pneumoniae* (396) e dois fungos *Penicillium* (2556) e *Candida albicans* (1007). O procedimento utilizado para a realização da atividade antimicrobiana foi o teste de Concentração Mínima Inibitória (CMI) realizado através da técnica de microdiluição, em multiplacas com 96 poços, conforme o Clinical and Laboratory Standards Institute– 2010.

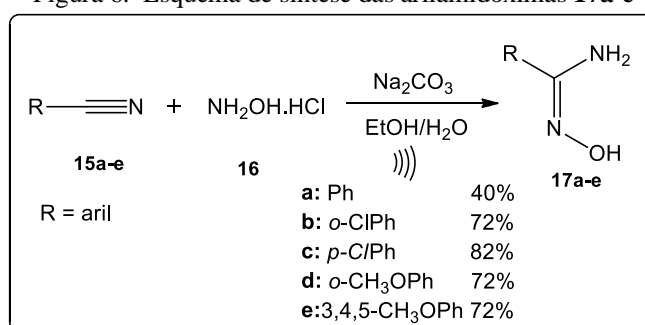
A suspensão dos microrganismos foi padronizada pela turvação equivalente ao tubo 0,5 da escala de McFarland em água destilada, correspondendo a uma concentração de aproximadamente 10⁸ UFC/mL para bactérias e 10⁷ UFC/mL para os fungos.

Foram utilizados o meio de cultura líquido Saubouraud para fungos e meio de cultura líquido Mueller- Hinton para as bactérias. Como controle positivo foi utilizado Metronidazol (2,5 µg/mL) para bactérias e cetoconazol (2,5 µg/mL) para fungos e como controle negativo o metanol. A análise foi realizada em triplicata para todas as amostras. As microplacas foram cultivadas à 37 °C por 18-24 horas para bactérias e 30 °C por 48-72 horas para os fungos. Após o período de cultivo, as amostras foram reveladas com a adição de 10 µL da solução de risazurina a 0,01% e incubadas por 3 horas para que ocorresse a mudança de coloração nos poços. A CMI foi definida como a menor concentração da amostra (concentração final de 2500 µg/mL) que inibiu o crescimento do microrganismo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

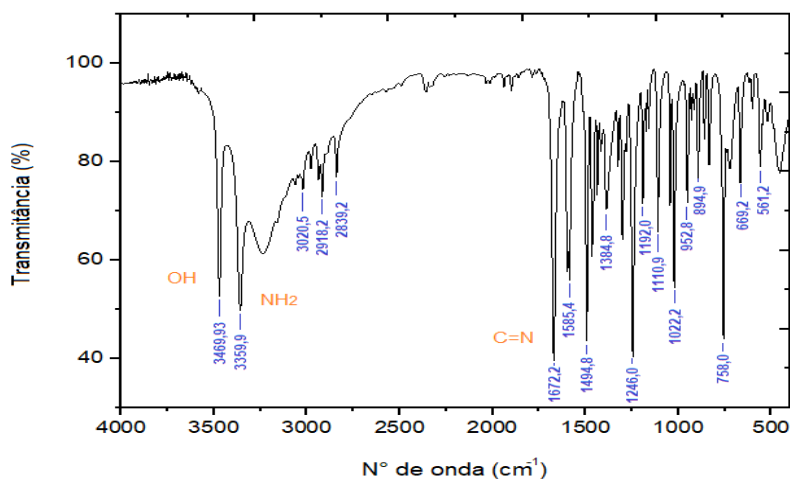
Inicialmente realizou-se a síntese de diferentes arilamidoiximas (**17a-e**), pelo tratamento de arilnitrila (**15a-e**) com cloridrato de hidroxilamina (**16**) em presença de carbonato de sódio, sob irradiação ultrassom segundo metodologia descrita na literatura (Barros et al., 2011; Barros et al., 2014) (Figura 6). Convém destacar, que ao realizar esta síntese utilizando energia de ultrassom, houve uma redução drástica do tempo reacional e os produtos finais (**17a-e**) foram obtidos em bons rendimentos (40-82%) quando comparados com o método clássico que normalmente leva de 24 a 72 h para obtenção do produto final e rendimento inferiores. Por outro lado, o uso dessa nova fonte de energia na síntese das arilamidoiximas mostrou-se bastante eficiente e seguiu os princípios da química limpa.

Figura 6. Esquema de síntese das arilamidoiximas **17a-e**



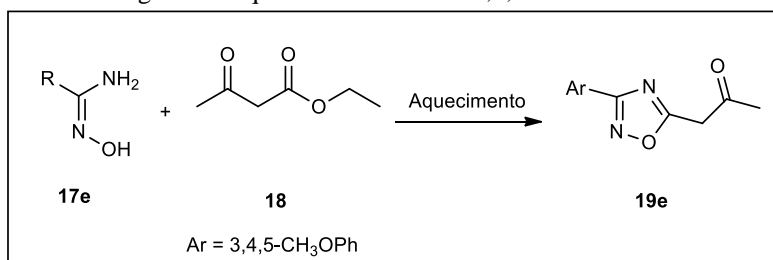
A formação de todas as arilamidoiximas foi caracterizada por espectroscopia de infravermelho. O resultado das análises dos espectros de infravermelho das arilamidoiximas mostram a ausência da banda característica das nitrilas em 2240 cm^{-1} do estiramento e o aparecimento das bandas nas regiões de 3475 cm^{-1} , 3358 cm^{-1} e 1667 cm^{-1} referente ao estiramento dos grupos OH, NH₂ e C=N respectivamente, o que indica a formação das arilamidoiximas, como por exemplo o espectro de infravermelho para *o*-CH₃O-fenil acetoamidoixima (Figura 7).

Figura 7. Espectro de infravermelho em pastilhas de KBR da arilamidoixima 17d

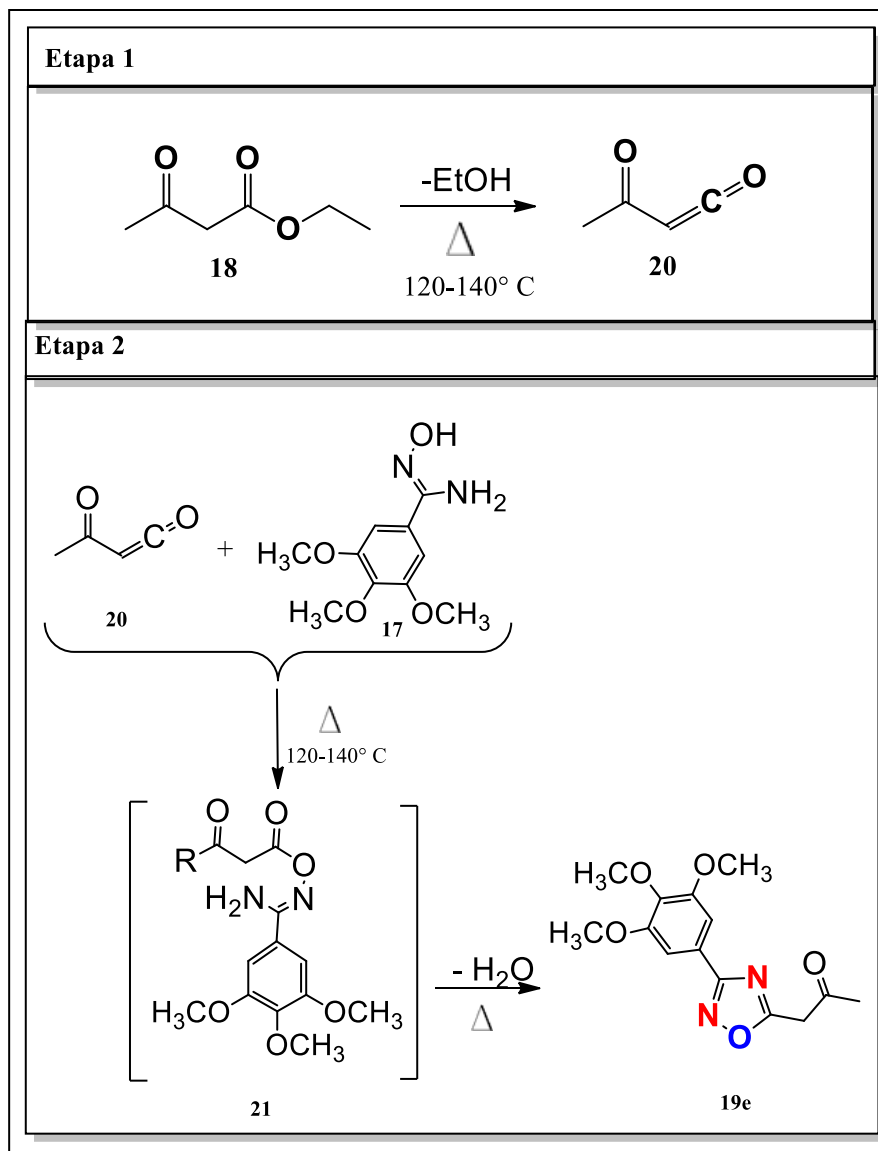


Uma vez sintetizadas as arilamidoximas, realizou-se a síntese do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído utilizando-se utilizando a metodologia Solvente Free. A figura 8 descreve a síntese dos 1,2,4-oxadiazol **19e** utilizando a metodologia do Solvente-Free, onde a arilamidoxima **17e** reage com o acetoacetato de etila **18** em um tubo de penicilina imerso em banho de óleo a 120- 140°C, em um tempo médio de reação de 4 a 5 horas. Após a comprovação do término da reação por cromatografia em camada delgada em sistema de eluição 7:3 (hexano/acetato de etila), o produto foi obtido em rendimento de 70% após res-cristalizado em clorofórmio. O ponto de fusão encontrado foi de 115-116 °C. A estrutura do novo 1,2,4-oxadiazol foi comprovada através dos espectros de infravermelho e de RMN ¹³C e ¹H. Por outro lado, a síntese foi realizada numa perspectiva verde, ou seja, sem a utilização de solvente e na ausência de base levando ao composto desejado em bons rendimentos, dispensando a extração e com isso a geração de resíduos. As estruturas foram confirmadas pelos espectros de infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C dos compostos obtidos.

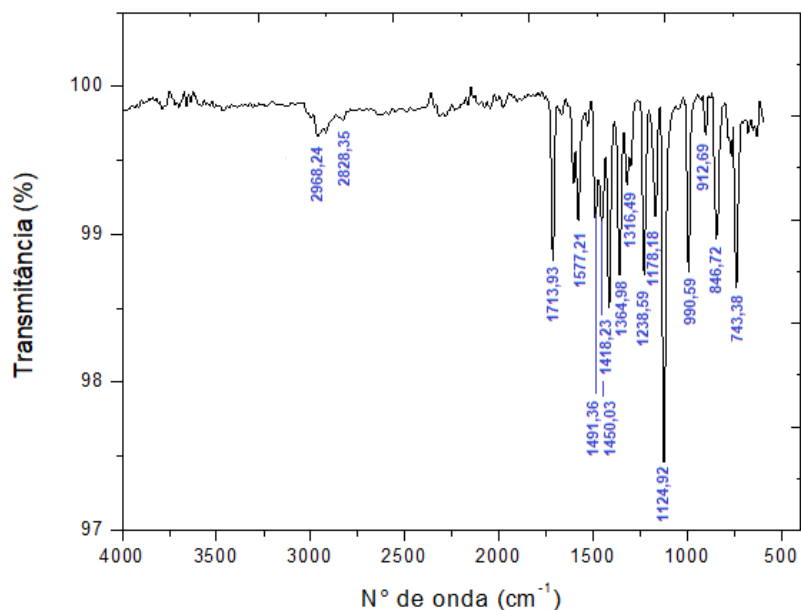
Figura 8. Esquema de Síntese do 1,2,4-oxadiazol **19e**



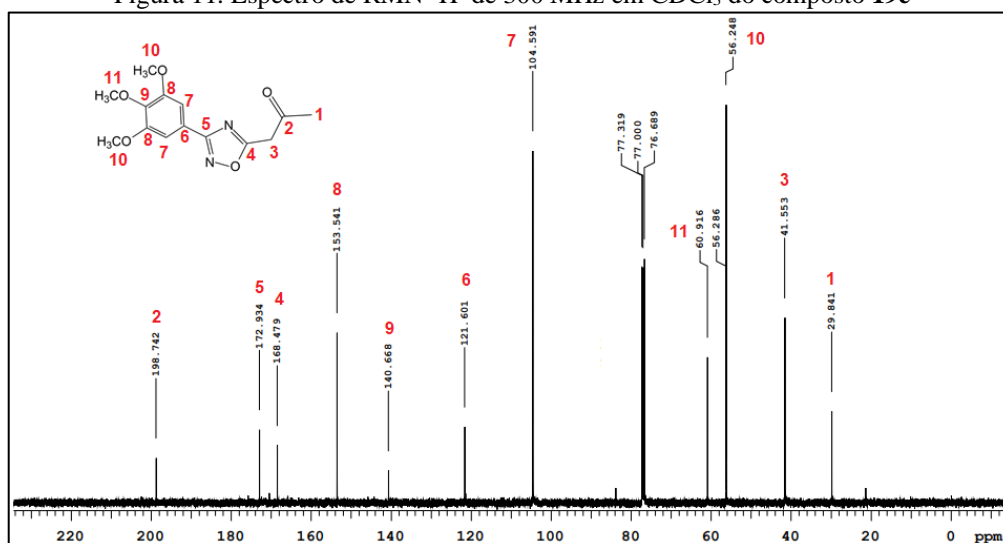
O mecanismo proposto para a síntese do composto **19e** sem base e sem solvente é descrito na figura 9. O aquecimento ocasiona a perda de uma molécula de etanol do éster (Etapa 1), formando assim o α -hidroxiceteno **20**, composto bastante reativo. O oxigênio da hidroxila da amidoxima atua como nucleófilo frente ao carbono da carbonila terminal, formando a *o*-acilamidoxima, o qual sofre uma ciclodesidratação térmica resultando na formação do 1,2,4-oxadiazol. Este mecanismo é corroborado com o descrito na literatura (Du et al., 2007).

Figura 9. Esquema da proposta mecanística da síntese do 1,2,4-oxadiazol **19e**

Na análise de infravermelho da molécula **19e**, foram observadas bandas características dos grupos funcionais presentes no composto sintetizado. Em 1713 cm⁻¹, foi observado um estiramento médio referente à ligação C=O de cetonas; Já na região 1124 cm⁻¹ foi observado um estiramento intenso referente as ligações C-O dos grupos metoxila do anel aromático; Na região de 1577 cm⁻¹ foi observado o estiramento referente as ligações C=N do anel oxadiazólico e na região de 1178 cm⁻¹ observou-se o estiramento referente a ligação C-O do anel oxadiazólico (Figura 10).

Figura 10. Espectro de infravermelho do 1,2,4-oxadiazol **19e** em pastilha de KBr

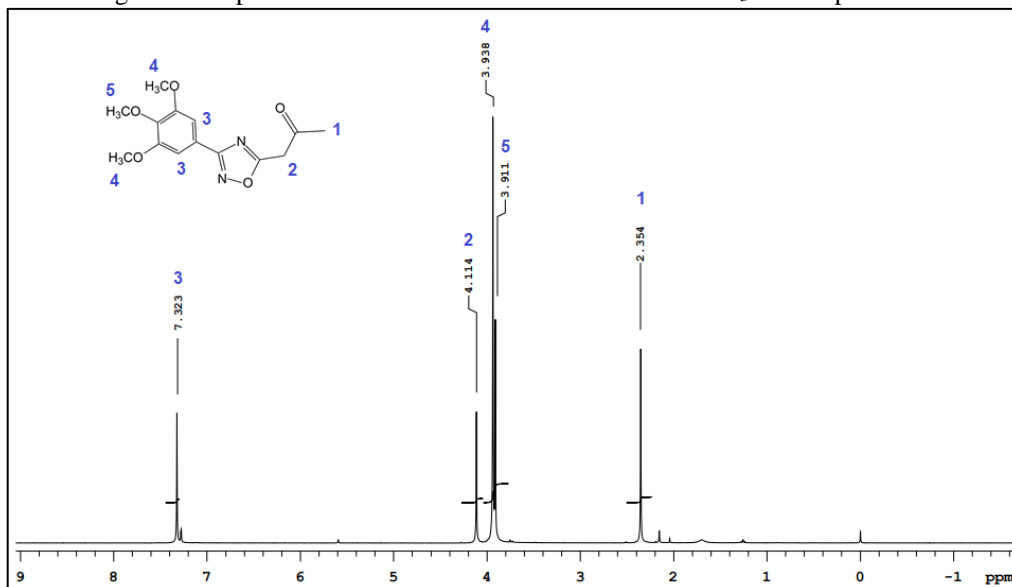
No espectro de RMN ^{13}C da molécula **19e** foi observado em δ 29,8 ppm um sinal atribuído ao carbono metílico. O sinal em δ 41,5 ppm é referente ao carbono metilênico e o carbono do grupo carbonila aparece em δ 198,7 ppm. Os sinais do carbono simétrico e assimétrico dos grupos metóxi ligados ao anel aromático apareceram em δ 56,2 ppm e 60,9 ppm respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos do anel oxadiazólico apareceram em δ 168,4 ppm e 172,9 ppm. Os sinais característicos dos carbonos do anel aromático apareceram entre δ 104,5 – 153,5 ppm (Figura 11), deste modo o espectro de RMN ^{13}C está de acordo com a estrutura proposta.

Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C de 300 MHz em CDCl_3 do composto **19e**

No espectro de RMN ^1H (Figura 12) da molécula **19e** foi observado um simpleto referente aos hidrogênios do grupo metila em δ 2,35 ppm. Os hidrogênios metilênicos aparecem como um simpleto

em δ 4,11 ppm. Observa-se outro simpleto referente aos hidrogênios simétricos do anel aromático em δ 7,32 ppm. Em δ 3,93 ppm e δ 3,91 ppm observa-se o sinal dos hidrogênios do grupo metoxila simétricos e assimétricos respectivamente.

Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 do composto **19e**



Por fim, o composto **19e** foi avaliado quanto a atividade antimicrobiana frente às bactérias *Staphylococcus aureus* (02) e *Enterococcus faecalis* (138), duas Gram-negativas, *Escherichia coli* (224) e *Klebsiella pneumoniae* (396) e dois fungos *Penicillium* (2556) e *Candida albicans* (1007) utilizando como meio líquido Mueller Hinton (MH) para Bactérias Gram Positivas e Gram Negativas. Com base nos dados constante na tabela 1, o composto **19e** apresentou uma capacidade de inibição moderada frente os micro-organismos testados, inibindo o crescimento dos mesmos na maior concentração testada que foi de 2500 $\mu\text{g/mL}$.

Tabela 1. Atividade antimicrobiana do 1,2,4-oxadiazol **19e**

MICRO-ORGANISMOS	Composto 19e ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2500
<i>Enterococcus faecalis</i>	2500
<i>Escherichia coli</i>	2500
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2500
<i>Penicillium</i>	2500
<i>C. albicans</i>	2500

4 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizados cinco arilamidoxima a partir de diferentes nitrilas (R= fenil, *p*-cloroamidoxima, *o*-cloroamidoxima, *o*-metoxiamidoxima, 3,4,5-timetoxiamidoxima) por irradiação de ultrassom em um tempo variando 15-30min. Os compostos tiveram rendimentos moderados e bons,

entre 40-82%. A síntese das arilamidoximas **17a-e** e do 1,2,4-oxadiazol **19e** foi desenvolvida usando condições ambientalmente amigáveis relevantes para os princípios da 'Química Verde'.

Foi sintetizado um 1,2,4-oxadiazol em rendimento de 70%. As estruturas dos compostos foram determinadas pela técnica espectroscópica de infravermelho. A atividade antimicrobiana e fungicida do composto **19e**, revelou resultado moderado, inibindo o crescimento de micro-organismos na maior concentração testada.

AGRADECIMENTOS

Os autores deste trabalho agradecem a todas as agências de fomento que financiaram a nossa pesquisa: CAPES, CNPq e FACEPE pelas bolsas concedidas.

REFERÊNCIAS

- BARAL, N.; MOHAPATRA, S.; RAIGURU, B. P.; MISHRA, N. P.; PANDA, P.; NAYAK, S.; PANDEY, S. K.; KUMAR, P. S.; SAHOO, C. R.J. *Heterocyclic Chem.* V.56, p.552–565. 2019.
- BARROS, C. J. P.; DE FREITAS, J. J. R.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. Synthesis of amidoximes using an efficient and rapid ultrasound method. *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol.56, n.2, p 721- 722, 2011.
- BARROS, C. J. P.; DE SOUZA, Z. C.; FREITAS, J. J. R.; DA SILVA, P. B. N.; MILITÃO, G. C. G.; SILVA, T. G.; FREITAS, J. C. R.; FREITAS FILHO, J. R. A convenient synthesis and cytotoxic activity of 3-aryl-5-pentyl-1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acid esters and arylamidoximes under solvent-free conditions. *Journal of the Chilean Chemical Society*,. vol. 59, n. 1, p. 2359 - 2362, 2014.
- BENLTIFA, M.; VIDAL, S.; FENET, B.; MSADDEK, M.; GOEKJIAN, P. G.; PRALY, J. P.; BRUNYANSZKI, A.; DOCSA, T.; GERGELY, P. *European Journal of Organic Chemistry*. p. 4242-4256, 2006.
- DU, W.; TRUONG, Q.; QI, H.; GUO, Y.; CHOBANIAN, H. R.; HAGMANN, W. K.; HALE, J. J. *Tetrahedron Letters*. v.48, p.2231-2235, 2007.
- FAROOQUI, M.; BORA, R.; PATIL, C. R. Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of novel 3-(4-acetamido-benzyl)-5-substituted-1,2,4-oxadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 44, no. 2, pp. 794–799, 2009.
- FREITAS, J. J. R.; SILVA, E. E.; REGUEIRA, J. L. L. F.; DE ANDRADE, S. S.; CAVALCANTE, P. M. M.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. 1,2,4-oxadiazóis: síntese e aplicações. *Revista Virtual de Química*, v.4(6), p.671 – 672, 2012.
- GARFUNKLE, J.; EZZILI, C.; RAYL, T. J.; HOCHSTATTER, D. G.; HWANG, I.; BOGER, D. L. *Journal of Medicinal Chemistry*. v.51, p. 4392-4403, 2008.
- GOBEC, M.; TOMAŠIČ, T.; MARKOVIČ, T.; MLINARIČ-RAŠČAN, I.; DOLENC, M. S.; JAKOPIN, Ž. Antioxidant and anti-inflammatory properties of 1,2,4-oxadiazole analogs of resveratrol, *Chemico-Biological Interactions*, vol. 240, pp. 200–207, 2015.
- JI RAM, V; SETHI, A; NATH, M; PRATAP, R. Five-Membered Heterocycles. *The Chemistry of Heterocycles*, p.149–478, 2019.
- KAYUKOVA, L. A. Synthesis of 1,2,4-oxadiazoles (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. v.39, p.539-547, 2005.
- KUMAR, D., PATEL, G., CHAVERS, A. K., CHANG, K.-H., & SHAH, K. Synthesis of novel 1,2,4-oxadiazoles and analogues as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v.46, n.7, p.3085–3092, 2011.
- MATTA, A., BAHADUR, V., TANIKE, T., VAN DER EYCKEN, J., SINGH, B. K. Synthesis, characterisation and photophysical studies of oxadiazolyl coumarin: A new class of blue light emitting fluorescent dyes. *Dyes and Pigments*, v.140, p.250–260, 2017.
- MONIOT, S.; FORGIONE, M.; LUCIDI, A.; HAILU, G. S.; NEBBIOSO, A.; CARAFA V.; BARATTA, F.; ALTUCCI, L.; GIACCHÉ, N.; PASSERI, D.; PELLICCIARI, R.; MAI, A.; STEEGBORN, C.; DANTE ROTILI, D. Development of 1,2,4-oxadiazoles as potent and selective inhibitors of the human deacetylase sirtuin 2: structure-activity relationship, X-ray crystal structure, and anticancer activity, *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 60, no. 6, pp. 2344–2360, 2017.
- MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI, M; SHABANI, M.; FAIZI, M.; AGHAEI, I. Design, synthesis, pharmacological evaluation, and docking study of new acridone-based 1,2,4-oxadiazoles as potential anticonvulsant agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 112, pp. 91–98, 2016.
- SANGSHETTI, J. N.; SHINDE, D. B. Synthesis of some novel 3-(1-(1-substitutedpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-substituted phenyl-1,2,4-oxadiazoles as antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 46, no. 4, pp. 1040–1044, 2011.
- SAUER, A. C.; WOLF, L.; QUOOS, N.; RODRIGUES, M. R.; BRAGA, A. L.; OSCAR E. D. RODRIGUES, O. E. D.; DORNELLE, L. A Straightforward and High-Yielding Synthesis of 1,2,4-

Oxadiazoles from Chiral *N* Protected α -Amino Acids and Amidoximes in Acetone-Water: An Eco-Friendly Approach. *Journal of Chemistry*. p. 1-10, 2019.

SHRUTHI, T. G., ESWARAN, S., SHIVARUDRAIAH, P., NARAYANAN, S., & SUBRAMANIAN, S. Synthesis, antituberculosis studies and biological evaluation of new quinoline derivatives carrying 1,2,4-oxadiazole moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. p.1-18, 2018.