

Síntese e avaliação *in silico* do potencial farmacológico de 1,2,4-oxadiazol-3,5-dissubstituído

Synthesis and *in silico* evaluation of the pharmacological potential of 1,2,4-oxadiazole-3,5-disubstituted

Dayseane Sales Bernardo Campelo, João Rufino de Freitas Filho*, Clécio Souza Ramos, Jucleiton José Rufino de Freitas, Queila Patrícia Barbosa da Silva Freitas, Juliano Carlo Rufino de Freitas. Laboratório de Ecologia Química e Síntese, Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, CEP: 52171-900 - Recife/PE *joaoveronice@yahoo.com.br

Resumo

Os heterociclos oxadiazólicos estão presente em inúmeras estruturas com diversas propriedades farmacológicas. Contudo, o anel heterocíclico de 1,2,4-oxadiazol de cinco membros tem recebido atenção considerável por causa de suas propriedades bioisostéricas únicas e um espectro excepcionalmente amplo de atividades biológicas. A literatura reporta um número crescente de publicações envolvendo 1,2,4-oxadiazol ao longo dos últimos anos, as quais tem tido como foco seu diversificado potencial farmacológico. Neste trabalho, é descrito a síntese, caracterização estrutural e avaliação *in silico* de 1,2,4-oxadiazóis. As (Z)-4-fluormetil benzamidoxima (**3a**) e a (Z)-3-(trifluormetoxi)-benzamidoxima (**3b**), produtos de partida de interesse, foram obtidos em bons rendimentos (85% **3a** e 93% **3b**). Por outro lado, os 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,4-(metilenodioxi)-cinamila (**6a-b**) foram obtidos a partir do *trans*-3,4-(metilenodioxi)-cinamato de metila e arilamidoxima através da irradiação em forno de micro-ondas focado rendimentos de 88 e 65%, respectivamente. Além disso, o estudo *in silico* indicou que todos os compostos sintetizados apresentam baixo risco de toxicidade crônica e podem ser administrados por via oral. Além disso, existem fortes indícios físico-químicos que sustentam a probabilidade desses compostos apresentarem atividade ansiolítica, antidiabética, antiemética e antiprotozoária.

Palavras-chave: Amidoximas, 1,2,4-oxadiazol, estudo *in silico*, farmacologia

Abstract

Oxadiazoles heterocycles are presente in many structures with different pharmacological properties. However, the five-membered 1,2,4-oxadiazole heterocyclic ring has received considerable attention because of its unique bioisosteric properties and an unusually wide spectrum of biological activities. The literature reports a growing number of publications involving 1,2,4-oxadiazoles over recent years, which have been focused on its different pharmacological potentials. In this work, the synthesis, structural characterization and *in silico* evaluation of 1,2,4-oxadiazoles is described. (Z)-4-(fluoromethyl) benzamidoxime (**3a**) and (Z)-3-(trifluoromethoxy) benzamidoxime, starting products of interest, were obtained in good yields (85% **3a** e 93% **3b**). On the other hand, 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3,4-(methylenedioxy)-cinnamyl (**6a-b**) were obtained from methyl *trans*-3,4-(methylenedioxy)-cinnamate and arylamidoxime by irradiation in a focused microwave oven yields 88 and 65%, respectively. Additionally, the *in silico* study indicated that all synthesized compounds have a low risk of chronic toxicity and can be administered orally. In addition, there are strong physicochemical indications that support the likelihood of these compounds presenting anxiolytic, antidiabetic, antiemetic, and antiprotozoal activity.

Keywords: Amidoxime, 1,2,4-oxadiazole, *in silico* study, pharmacological

Introdução

Os heterociclos correspondem a uma grande classe de estruturas biologicamente ativas, usadas como blocos construtores para a síntese de novas substâncias. Dentre os heterociclos com potencial biológico, podemos citar os oxadiazóis. Estes compostos são aromáticos, planares, conjugados e caracterizam por apresentar em sua estrutura um átomo de oxigênio, dois átomos de nitrogênio, dois átomos de carbono e duas duplas ligações, podendo ser denominado como anel do tipo 6π -azofurânico. Na literatura são descritos quatro regioisômeros, tais como, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol e 1,3,4-oxadiazol, sendo os mais comuns 1,3,4 e 1,2,4-oxadiazóis [1,2].

O núcleo do 1,2,4-oxadiazol é um dos heterociclos privilegiados na química medicinal, são descritos na literatura como um bioésteres, amidas, ácidos carboxílicos e ureia em uma variedade de modelo biológico [3]. As posições 3 e 5 destes compostos são vulneráveis à substituição nucleofílica para formar 1,2,4-oxadiazóis-3,5-disubstituídos [4]. Existem diversas atividades farmacológicas associadas a este núcleo, por exemplo, anti-helmíntica, antileishmania, antagonistas IL-8, antiespasmódica, antimicrobiana, anticâncer, imunossupressora, neuroprotetora, analgésica, fungicida, antimicrobiana [5-9].

A estrutura dos 1,2,4-oxadiazóis são encontrados em medicamentos comercializáveis [10], como pleconaril (droga antiviral), oxolamina (supressor de tosse), butalamina (vasodilatador) e proxazol (distúrbios gastrointestinais) [11-13] (Figura 1). Aliado a isso, 1,2,4-oxadiazóis com pequenos peptídeos ou grupos aminoácidos ligados ao anel podem atuar como agentes terapêuticos ativos, visto que estes grupos exibem reduzida toxicidade e aumentam o efeito terapêutico do heterociclo [14].

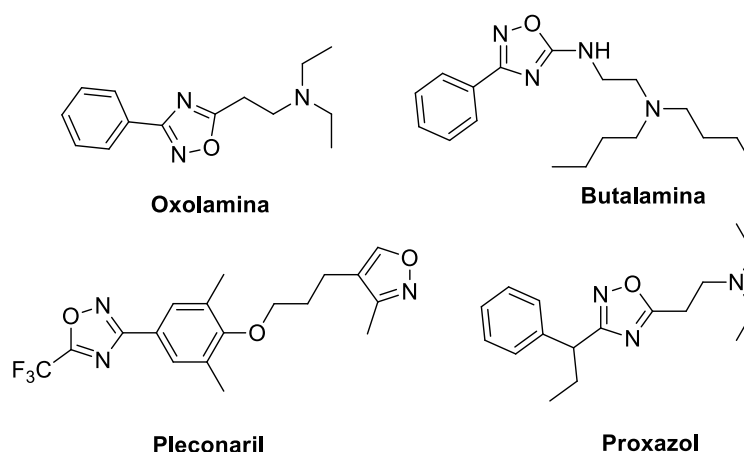


Figura 2: Fármacos comercializados contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazol.

Em se tratando de heterociclos halometilados, podemos dizer que a presença de substituintes halogenados no heterociclo e/ou precursor, conferem mudanças nas propriedades físico-químicas dos heterociclos, como, por exemplo, a polaridade, lipossolubilidade e polarizabilidade. Também é possível observar o efeito destes substituintes no comportamento químico e na atividade farmacológica [15] dos compostos obtidos. Compostos com flúor possuem importante atividade biológica e, os que possuem cloro em sua estrutura apresentam atividade fungicida, inseticida e herbicida, além de atuarem como nematocidas [16].

Existem várias metodologias na literatura utilizada para sintetizar os 1,2,4-oxadiazóis. Dentre elas, podem ser citadas: (a) a condensação de amidoximas com derivados de ácidos carboxílicos, fornecendo o produto *O*-acilamidoxima; (b) a ciclização de *N*-acilamidoximas; (c) cicloadições 1,3-dipolar de óxido de nitrila por eletrociclização e, (d) oxidação de 4,5-diidro1,2,4-oxadiazóis [17]. Neste trabalho optamos pela condensação de amidoximas com derivados de ácidos carboxílicos, fornecendo o produto *O*-acilamidoxima seguido de uma ciclodesidratação. Por outro lado, é importante destacar que durante muitos anos o núcleo de 1,2,4-oxadiazol eram obtidos através de rotas sintéticas, e que em 2011

foram isolados do molusco marinho *Phidiana militaris* dois alcaloides indólicos, fidianidinas A e B, os quais contêm em suas estruturas, o núcleo 1,2,4-oxadiazólico [18] (Figura 2).

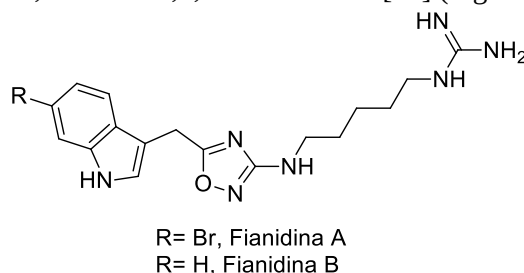


Figura 2: Compostos isolados de fonte natural contendo o núcleo de 1,2,4-Oxadiazol.

Assim, levando em consideração a grande aplicação dos compostos 1,2,4-oxadiazóis, tanto no setor farmacológico quanto no setor agroquímico, bem como da importância do desenvolvimento de metodologias de síntese destes compostos, o presente trabalho tem como objetivo sintetizar, caracterizar e avaliar através de um estudo *in silico* as propriedades farmacológicas inerentes a dois compostos inéditos contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazol em sua estrutura.

Parte Experimental

Solventes e reagentes

Os solventes utilizados nas sínteses foram: Acetato de etila (Dinâmica®), álcool metílico (Isofar®), hexano (Fmaia®), diclorometano (Neon®). Os reagentes: Ácido *trans*-3,4-metilenodioxicinâmico, predominantemente *trans* (99%) foram adquiridos da Alfa Aesar®, cloridrato de hidroxilamina (Moderna®), carbonato de sódio anidro (Dinâmica®), sulfato de sódio anidro (Moderna®) e carbonato de potássio anidro (Dinâmica®) e as nitrilas (Sigma Aldrich). Os solventes como *n*-hexano e acetato de etila foram inicialmente purificados por destilação fracionada em coluna de vigreux. O diclorometano anidro foi usado o sulfato de cálcio anidro como agente secante. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), onde foi utilizada placa de sílica gel, contendo indicador de fluorescência F₂₅₄, da Maycherey/Nagel (Düren, Alemanha). Os reveladores para as placas foram a câmara de irradiação ultravioleta 254 e 365nm, ácido sulfúrico: etanol (5:95) e os vapores de iodo. Nas colunas cromatográficas foram utilizadas sílica gel 60 (Merck, 70-230 mesh) como fase estacionária.

Equipamentos

Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram obtidos nos equipamentos da Varian modelos Unity Plus (300 MHz para hidrogênio e 75 MHz para carbono-13 ou 400 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono-13), usando CDCl₃ como solvente ou o sinal residual do solvente como padrão interno de referência. Os valores de deslocamento químico (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz). O banho ultrassônico utilizado para síntese das amidoximas foi da UltraClear, modelo 1400A. Para as sínteses dos 1,2,4-oxadiazóis foi utilizado reator de digestão por micro-ondas da marca CEM com sistema Discover Sp-D. Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier foram obtidos com o equipamento Varian modelo 640 FTIR. Os pontos de fusão dos compostos foram realizados no aparelho PFM II da BioSan. Para evaporar o solvente foi utilizado o rotaevaporador da Fisatom modelo 802 conectado a bomba de vácuo.

Procedimentos

Síntese do *trans*-3,4-(metilenodioxi)-cinamato de metila

Em um balão de fundo redondo foi adicionado 1,0 g de ácido *trans*-3,4-(metilenodioxi)-cinâmico em 50 mL de metanol e em seguida foi adicionado lentamente a 0 °C 2 mL de H₂SO₄ concentrado. A mistura reacional foi submetida a aquecimento por refluxo por 4 hora. A reação foi monitorada por CCD

com fase móvel 7:3 hexano/acetato de etila. A mistura reacional foi concentrada a vácuo, em seguida foi adicionado uma solução de 1 mol/l de Na_2CO_4 até o $\text{pH} \geq 8$, formando um precipitado. Em um funil de separação a mistura alcalina foi extraída com acetato de etila (3 x 20mL) e a fase orgânica coletada foi lavada vagarosamente com 10 mL de solução de 1 mol/l. Na_2CO_4 . Em seguida a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e rotaevaporada, obtendo um sólido branco.

Caracterização: Sólido branco, rendimento 85%, PF: 65°C; IV (KBr, v/cm^{-1}): 1703 (C=O), 1624 (C=C), 1496 (Ar), 1455 (Ar), 1256 (OCH_2O), 1174 (OCH_2O); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,00 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,25 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H); 6,08 – 5,93 (m, 2H); 3,78 (s, 3H, O- CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 167,6; 149,6; 148,3; 144,5; 128,8; 124,4; 115,7; 108,5; 106,4; 101,5; 51, 6.

Síntese das arilamidoximas

Em um erlenmeyer foi adicionado 20 mmol das nitrilas (*p*-flúormetil benzonitrila, *m*-trifluormetoxi benzonitrila), separadamente, foi dissolvida em 100 mL de álcool etílico. Separadamente, em outro erlenmeyer, foi dissolvido em 10 mL de água 30 mmol de cloridrato de hidroxilamina e 15 mmol de carbonato de sódio. Essa solução foi adicionada à primeira e submetida a um banho ultrassônico durante 30 min até o desaparecimento da nitrila, visualizada através de cromatografia em camada delgada (CCD), em sistema clorofórmio/hexano (1:1). 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 foi filtrado e recristalizado em clorofórmio e/ou etanol. Quando o produto formado foi um óleo, foi realizada uma extração com acetato de etila (2 x 10mL), à fase orgânica é adicionado Na_2SO_4 . Após uma filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto purificado por cristalização em clorofórmio. Os produtos foram obtidos com moderados a bons rendimentos (52-99%). Os dados de IV, RMN ^1H e ^{13}C , corroboram com os descritos na literatura [19].

Composto 3a: 4-flúormetilbenzamidoxima, sólido branco; rendimento 85%; P.F. 107-108 °C IV (KBr, v/cm^{-1}): 3509, 3405, 3213, 1673, 1504, 1213, 722 cm^{-1} . RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,57 (s, 1H, OH); 7,50 (sl, 1H, $H_{\text{aromático}}$); 7,46 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $H_{\text{aromático}}$); 7,25 (dd, 1H, $J = 8,0$ e 7,2 Hz, $H_{\text{aromático}}$); 7,17 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, $H_{\text{aromático}}$); 5,75 (s, 2H, NH_2); 5,30 (s, 2H, CH_2). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 151,1; 137,3; 133,5; 129,7; 128,1; 126,1; 122,7; 84,5.

Composto 3b: 3-trifluormetoxibenzamidoxima, sólido branco; rendimento 85%; P.F. 44-45 °C; IV (KBr, v/cm^{-1}): 3499, 3379, 3159, 1645, 1588, 1202, 892 cm^{-1} . RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,52 (s, 1H, OH); 7,56 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $H_{\text{aromático}}$); 7,16 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $H_{\text{aromático}}$); 5,73 (s, 2H, NH_2). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 150,5; 138,0; 130,3; 129,7; 128,4; 125,0.

Síntese do 2-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,4-(metilenodioxi)-cinamila (6a-b)

No tubo de vidro foi adicionado 1 mmol de éster (5), 1,20 mmol da arilamidoxima (3^a-b) (separadamente) 1 mmol de K_2CO_3 e 1 gota de DMF. A mistura reacional foi colocada no micro-ondas focado e as condições do meio ajustadas para 150°C, 300 W, 23 bar durante 30–45 min. A reação foi acompanhada por CCD utilizando o sistema de eluição clorofórmio ou hexano: acetato de etila (9:1). Ao término da reação, a mistura foi diluída com clorofórmio e água destilada. À fase orgânica foi adicionado Na_2SO_4 , em seguida filtrou e removeu o solvente com auxílio de rotaevaporador. O produto obtido foi purificado em coluna de sílica gel com sistema de solventes hexano:acetato de etila (9:1), fornecendo os 2-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,4-(metilenodioxi)-cinamila (6a-b) sem impurezas.

Composto 6a: 2-(3-*p*-fluormetilfenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,4-(metilenodioxi)-cinamila, cristal branco; rendimento 88%; PF: 132-133 °C; IV (KBr, v/cm^{-1}): 1633 (C=C), 1548 (C=N), 1494 (Ar), 1447 (Ar), 1254 (OCH_2O), 1107 (C-O); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,14-8,11 (m, 2H); 7,80 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz); 7,54 (m, 3H); 7,13 (s, 1H); 7,10 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 6,89 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz); 6,87 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,05 (s, 2H); 5,35 (s, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 175,4; 168,6; 149,8; 148,5; 142,3; 131,1; 128,9; 128,8; 127,4; 127,0; 124,5; 108,7; 108,2; 106,6; 101,7; 85,6.

Composto 6b: 2-(3-*m*-trifluormetoxilfenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,4-(metilenodioxo)-cinamila, cristal incolor; rendimento 65%; PF:123-125 °C; IV (KBr, ν/cm^{-1}): 1648 (C=C), 1540 (C=N), 1494 (Ar), 1246 (OCH₂O), 1037 (C-O); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 1H); 7,93 (d, 1H, J= 8,0 Hz); 7,80 (d, 1H, J= 16,4 Hz); 7,39 (t, 1H, J= 7,6 Hz); 7,33 (d, 1H, J= 6,8 Hz); 7,12 (s, 1H); 7,1 (d, 1H, J= 8,8 Hz); 6,89 (d, 1H, J=16,0 Hz); 6,87 (d, 1H, J= 7,2 Hz); 6,05 (s, 2H); 2,45 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 175,3; 168,7; 149,8; 148,5; 142,3; 138,6; 131,9; 128,9; 128,7; 127,9; 126,8; 124,5; 124,4; 108,7; 108,2; 106,2; 101,7; 21,3.

Estudo in silico de 2-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,4-(metilenodioxo)-cinamila 6a-b

Sabendo que os estudos in *silico* são de grande importância para o desenvolvimento de novos fármacos, foram previstas as propriedades físico-químicas bem como o perfil ADMET de 2-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,4-(metilenodioxo)-cinamila (6a-b).

Os valores de consenso Log Po/w(cLogP), peso molecular (MW), N° aceitadores de ligação H (nHBA), N° doadores de ligação H (nHBD), N° de violações da regra de Lipinski, absorção gastrointestinal e permeante da barreira hematoencefálica foram calculados usando o ADME suíço fornecido pelo Instituto Suíço de Bioinformática.

Resultados e Discussão

Inicialmente preparou-se as arilamidoximas, sendo precursores para síntese dos 1,2,4-oxadiazóis. A metodologia utilizada para síntese das arilamidoximas foi através da irradiação de ultrassom. As diferentes arilamidoximas (3a-b) foram sintetizadas a partir da reação de arilnitrilas (1a-b) com o cloridrato de hidroxilamina (NH₂OH. HCl) (2) e carbonato de sódio (Na₂CO₃), numa solução hidroalcoólica, utilizado o método descrito na literatura [20]. Os produtos (3a-b) foram obtidos com rendimentos variando 85-93% (Figura 3).

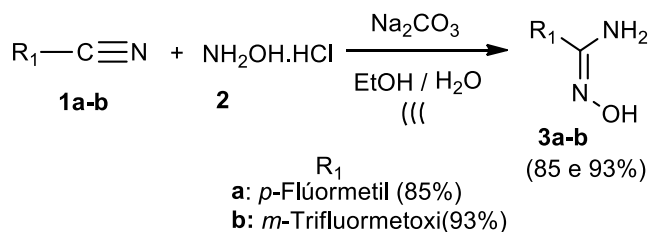


Figura 3: Esquema de síntese das diferentes arilamidoximas 3a-b

Como as arilamidoximas são compostos bastante descritos na literatura, sua caracterização foi realizada apenas através do espectro de infravermelho. Nas análises dos espectros de infravermelho das arilamidoximas observou-se a ausência da banda característica das nitrilas na faixa de 2240 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C≡N e o aparecimento de bandas nas regiões de 3300-3400 cm⁻¹, referente ao estiramento simétrico e assimétrico dos grupos NH₂, OH e 1600 cm⁻¹ o estiramento de C=N, o que confirma a formação das seis arilamidoximas. Os dados espectroscópicos dos compostos corroboram com o descrito na literatura [19,21].

O *trans*-3,4-metilenodioxo-cinamato de metila (5) foi sintetizado a partir do ácido *trans*-3,4-metilenodioxo-cinâmico e do metanol, usando como catalisador o H₂SO₄ em refluxo durante 4 horas (Figura 4) segundo metodologia descrita na literatura [22]. O produto foi purificado em cromatografia em coluna para fornecer um rendimento de 85%.

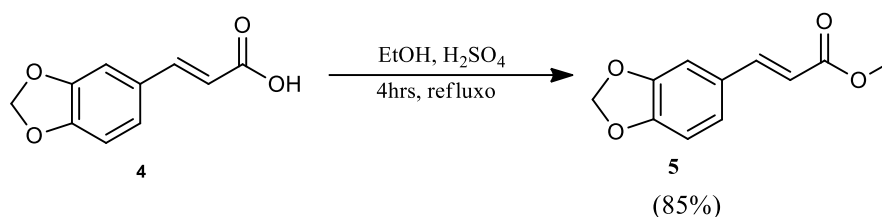


Figura 4: Esquema de síntese do *trans*-3,4-metilenodioxo-cinamato de metila **5**

A estrutura do composto **5** foi confirmada por técnicas espectroscópicas IV, RMN ^1H e ^{13}C . O espectro de IV mostrou o estiramento simétrico e assimétrico do CH_2 do grupo 1,3-benzodioxol em 2990 cm^{-1} , o estiramento C-O associado a presença do grupo metilenodioxil apareceu na faixa de 927 cm^{-1} . Por fim o estiramento da C=O para ésteres conjugados aparece em 1702 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H do composto **2** pode-se observar na região de δ 7,58 ppm e δ 6,25 ppm dois dupletos, com constata de acoplamento $J = 15,9$ referente a estereoquímica *E* da dupla ligação do cinamato. No espectro também mostrou um simpleto com integral de 2H, na região de 6,01 ppm referente a CH_2 do anel metilenodioxil. É observado a integral de 3H para os hidrogênios do anel aromático com multiplicidade duplete em 7,03 (duplete) ppm e dois duplete em δ 7,01 ppm com constante de acoplamento $J = 7,5\text{ Hz}$ e 8,4 Hz. Por fim, o espectro apresentou um simpleto em $\delta_H = 3,79$ atribuído à metila do grupo metoxila ($-\text{OCH}_3$). Em relação ao espectro de RMN de ^{13}C para o composto, é possível observar em δ 14,30 ppm o sinal referente ao carbono da metila ($\text{O}-\text{CH}_3$). O sinal observado em δ 101,5 ppm é referente a CH_2 do grupo metilenodioxil e na região de δ 144 e 115,7 aparecem os carbonos vinílicos. O sinal na região δ 167,6 ppm corresponde ao carbono carbonílico do éster e finalmente os carbonos aromáticos aparecem nas faixas de δ 149,5 a 106,4 confirmando assim a estrutura do composto.

Os 1,2,4-oxadiazóis (**6a-b**) foram sintetizados a partir das arilamidoximas (**3a-b**), e do *trans*-3,4-metilenodioxo-cinamato de metila (**5**) em presença da K_2CO_3 e uma gota de DMF, sob a irradiação de micro-ondas focado (Figura 5). Os 1,2,4-oxadiazóis (**6a-b**) foram obtidos em curtos tempos reacionais (30 e 40 min) e com rendimentos de 88% de **3a** e 65% de **3b**.

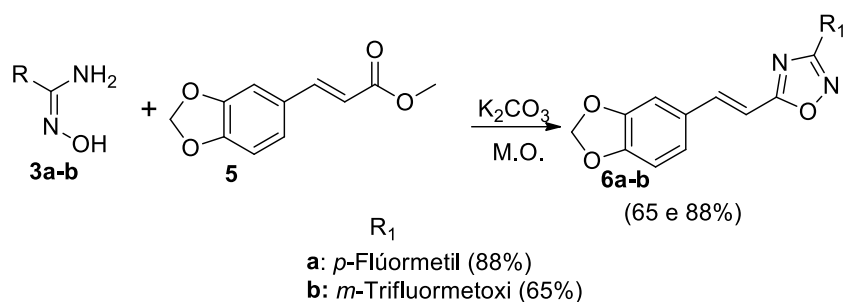


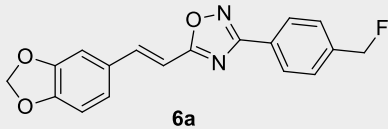
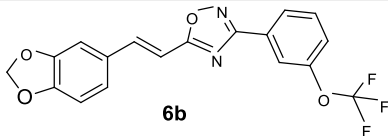
Figura 5: Esquema de síntese dos 1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido cinâmico.

As estruturas dos compostos sintetizados foram caracterizadas pelas técnicas espectroscópicas convencionais, RMN ^1H e ^{13}C . Após análise do espectro de RMN de ^1H dos compostos **6a-b** pode-se observar um simpleto com integral para 2H, na região entre δ 6,05 ppm referente aos hidrogênios metilênicos do grupo metilenodioxil. Na região compreendida entre δ 7,54 ppm e δ 8,14 ppm aparecem os hidrogênios aromáticos, com integral para 3H. Os hidrogênios vinílicos do cinamato aparecem nas

faixas de δ 6,89 ppm e de δ 7,80 com constante de acoplamento J de 16,00 hz, característico de composto com estereoquímica *E*. Na faixa de δ 5,35 ppm aparece um simpleto atribuído para CH₂. No caso do espectro de RMN de ¹³C, observam-se os carbonos referentes ao núcleo oxadiazólico foram observados em δ 175,4 e δ 168,6 ppm. Os sinais referentes aos carbonos da ligação dupla com estereoquímica *E* aparecem com δ 142,3 e δ 108,7 ppm. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos aparecem na região que varia de δ 149,9 a 106,2. O sinal observado na faixa δ 101,7 ppm foi o do carbono referente ao metilenodioxí. Por fim, o espectro apresenta ausência do sinal típico da carbonila do éster em δ 167,12 ppm e do grupo O-CH₃ em δ 60,34 ppm, confirmando a estrutura proposta

A síntese de 2-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,4-(metilenodioxí)-cinamila (**6a-b**) pode se tornar fonte muito útil para os pesquisadores, uma vez que o estudo *in silico* desses compostos indicou interessantes características farmacocinéticas, toxicológicas e químicas que viabilizam futuras pesquisas (Tabela 1).

Tabela 1: Estudo *In silico* das propriedades farmacocinética, toxicológica e químicas dos oxadiazóis derivados do ácido cinâmico.

Compostos	ClogP	MW	nHBA	nHBD	Lipinski	Chronic Toxicity
 6a	3.90	324.31	6	0	0	Low risk
 6b	4.34	376.29	9	0	0	Low risk

Subtitle: cLogP: Consensus Log Po/w; MW: Molecular weight; nHBD: N° H-bond donors; nHBA: N° H-bond acceptors; Lipinski: N° of violations of Lipinski's rule

De acordo com a Tabela 1, foi possível observar que os dois compostos 1,2,4-oxadiazóis derivados do safrol apresentam cLogP menor que 5, o que implica que eles podem apresentar bom padrão de absorção [23]. Associado a isso, o pesquisador Lipinski, ao avaliar as propriedades físico-químicas de diferentes drogas, constatou que compostos com boa absorção oral deveriam apresentar uma massa molecular comum (MM) inferior a 500 Daltons, um coeficiente de partição (cLogP) inferior a 5, um máximo de cinco doadores de ligações de hidrogênio grupos (nHBD) e um máximo de dez grupos aceitadores de ligação de hidrogênio (nHBA) [24]. Assim, todos os compostos analisados se enquadram nos parâmetros determinados pela “Regra dos 5”, expressando potencial favorável para absorção oral desses compostos e corroborando as boas características farmacocinéticas indicadas pela análise de cLogP (Tabela 1).

A toxicidade estimada dos dois compostos oxadiazólicos derivados do ácido cinâmico foi avaliada, especialmente seu potencial para desenvolver efeitos de toxicidade crônica, a saber, mutagenicidade, tumorigenicidade, irritação e interferência na reprodução humana [25]. Conforme observado na Tabela 1, foram encontrados fragmentos moleculares para esses compostos indicativos de baixo risco de toxicidade crônica, especialmente atividade irritante, tumorigênica e mutagênica. O potencial de toxicidade crônica desses compostos, principalmente seus efeitos genotóxicos, mutagênicos e tumorigênicos, tem sido amplamente debatido, com estudos na literatura demonstrando essa propriedade para esses compostos [26,27], justificando o resultado obtido em análises *in silico*.

Além disso, os compostos contendo este núcleo oxadiazol são relatados como tendo uma ampla gama de aplicações farmacêuticas e biológicas, incluindo atividades anti-inflamatórias e analgésicas.

Considerações Finais

Neste trabalho, relatamos a síntese de 2-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,4-(metilenodioxi)-cinamila a partir de *trans*-3,4-(metilenodioxi)-cinamato de metila e arilamidoximas, com rendimentos variando de 65-88% em um tempo reacional de 2 min, utilizando a radiação de micro-ondas focado. As arilamidoximas foram obtidas com rendimentos variando entre 85–93%. O éster *trans*-3,4-(metilenodioxi)-cinamato de metila foi obtido em rendimento de 85%. Todos os compostos foram caracterizados por técnicas de Infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C .

Estudos *in silico* mostraram propriedades promissoras para os oxadiazóis sintetizados, apontando a alta probabilidade dessas moléculas serem bem absorvidas após administração oral e apresentarem baixo risco de toxicidade crônica. Esses resultados estimulam novas pesquisas no campo da química sintética e química medicinal.

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

- [1] J. M. Dhameliya, S.J. Chudasma, T. M. Patel, B. P. Dave. A review on synthetic account of 1,2,4-oxadiazoles as anti-infective agentes. *Mol Divers*, p. 1-14, 2022.
- [2] V. J. Ram, A. Seth Nath M, R. Pratap. Chapter 5 – Five- Membered Heterocycles. *The Chemistry of Heterocycles*. Elsevier, 2019.
- [3] P. S. Thacker, A. Angelim, O. S. Argulwar, P. L. Tiwari, M. Arifuddin, C. T. Supuran. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of coumarin linked 1,2,4-oxadiazoles as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 98, 103739, 2020.
- [4] da Silva, A. R. F, Moura A. L, Souza F. A. M, Bezerra G. B, Freitas J. J. R, de Freitas Filho J. R. Synthesis and antimicrobial activity of 3-[3,4,5-trimethoxyphenyl]-[1,2,4- oxadiazol-5-yl] propanone. *Braz. J. of Develop.*, v. 6, n.12, p. 94401-94414, 2020.
- [5] M. Arshad, T. A. Khan, M. A. Khan. 1,2,4-oxadiazole nucleus with versatile biological applications. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, v. 5, n. 7, p. 91–110, 2014.
- [6] F. S. Cunha, A. P. de Aguiar, A. P. Síntese e Bioatividade de 1, 2, 4-Oxadiazóis. *Revista Virtual de Química*, v. 7, n. 6, p. 2509-2530, 2015.
- [7] Y. Y. Zhang, Q. Q. Zhang, J. Zhang, J. L. Song, J. C. Li, K. Han, J. T. Huang, C. S. Jiang, H. Zhang. Synthesis and evaluation of 1,2,4-oxadiazole derivatives as potential antiinflammatory agents by inhibiting NF- κ B signaling pathway in LPSstimulated RAW 264.7 cells. *Bioorganic Chemistry*, v. 30, n. 17, p. 127373, 2020.
- [8] A. E. El Mansouri, A. Oubella, M. Maatallah, M. Y. AitItto, M. Zahouily, H. Morjani, H. B. Lazrek. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of new uracil analogs-1,2,4-oxadiazole hybrids as potential anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett*. V. 30, n. 19, p.127438, 2020.
- [9] J. J. R. Freitas, E. E. Silva, J. L. L. F. Regueira, S. A. De Andrade, P. M. M. Cavalcante, R. N. Oliveira, J. R. Freitas Filho (2012). 1,2,4-Oxadiazoles: Synthesis and applications. *Revista Virtual de Química*, v. 4, n. 6, p. 670–691, 2012.

- [10] A. P. Piccionello, I. Pibiri, A. Pace, P. Pierro, S. Buscemi, N. Vivona. On the reaction of some 5-polyfluoroaryl-1,2,4-oxadiazoles with methylhydrazine: synthesis of fluorinated indazoles. *Tetrahedron*, v. 65, p. 119-127, 2009.
- [11] S. V. Baikov, G. A. Stashina, E. I. Chernoburova, V. B. Krylov, L. V. Zavarzin, E. R. Kofanov. The reaction of amidoximes with carboxylic acids or their esters under high-pressure conditions. *Russian Chemical Bulletin*, v. 68, n. 2, p. 347–350, 2019.
- [12] S. Baykov, T. Sharonova, A. Shetnev, S. Rozhkov, S. Kalinin, A. V. Smirnov. (2017) The first one-pot ambient-temperature synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and carboxylic acid esters. *Tetrahedron*, v. 73, n. 7, p. 945–951, 2017.
- [13] K. Biernacki, M. Dasko, O. Ciupak, K. Kubinski, J. Rachon, S. Demkowicz. Novel 1,2,4-Oxadiazole Derivatives in Drug Discovery. *Pharmaceuticals*, v. 13, n. 6, p. 111, 2020.
- [14] M. Adib, A. H. Jahromi, N. Tavoosi, M. Mahdavia, H. R. Bijanzadeh. Microwave-assisted efficient, one-pot, three-component synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* v. 47, n. 17, p. 2965- 2967, 2006.
- [15] M. Ouattara, S. Wein, S. Denoyelle, S. Ortial, T. Durand, R. Escale, H. Vial, Y. Vo-Hoang. Design and synthesis of amidoxime derivatives for orally potent C-alkylamidine-based antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 19, n. 3, p. 624-626, 2009.
- [16] D. Kumar, G. Patel, E. O. Johnson, K. Shah. Synthesis and anticancer activities of novel 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 19, n. 10, p. 2739-2741, 2009.
- [17] K. Otaka, J. Ikeda, D. Tanaka, M. Tobe. Construction of 3,5-substituted 1,2,4-oxadiazole rings triggered by tetrabutylammonium hydroxide: a highly efficient and fluoride-free ring closure reaction of *O*-acylamidoximes. *Tetrahedron Letters*. v. 55, n. 5, p. 979-981, 2014.
- [18] M. Carbone, Y. Li, C. Irace, E. Mollo, F. Castelluccio, A. D. Pascale, G. Cimino, R. Santamaria, Y. G. Guo, M. Gavagnin, M. Structure and Cytotoxicity of Phidianidines A and B: First Finding of 1,2,4-Oxadiazole System in a Marine Natural Product. *Organic Letters*, v. 13, n. 10, p. 2516–2519, 2011.
- [19] D. Andrade, J. R. Freitas Filho, J. C. R. Freitas. Aplicação de amidoximas como catalisadores da reação de alilação por alitrifluoroborato de potássio em meio bifásico. *Química Nova*, v. 39, n. 10, p. 1225–1235, 2016.
- [20] C. J. P. Barros, J. J. R. Freitas, R. N. Oliveira, J. R. F. Filho. 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*. v. 59, n. (1), p. 2359-2362, 2014.
- [21] J. A. C. Lima, E. C. S. Costa, G. B. Bezerra, J. F. Silva, R. A. Rodrigo Caina, J. R. de Freitas Filho, J. C. R. Freitas. (2020) Synthesis, antimicrobial activity, and in silico studies of 1,2,4-oxadiazoles from ethyl levulinate. *Acta Brasiliensis*, v. 4, n. 3, p. 161-167, 2020.
- [22] A. S. Voisin-Chiret, M. A. Bazin, J. C. Lancelot, S. Rault. (2007). Synthesis of new L-ascorbic ferulic acid hybrids. *Molecules (Basel, Switzerland)*, v. 12, n. 11, p. 2533–2545, 2007.

- [23] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* v. 46, n. 1-3, p. 3-26, 2001.
- [24] C. A. Lipinski. Lead and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov. Today Technol.*, v. 1, n. 4, p. 337-341, 2004.
- [25] A. Daina, O. Michielin, V. Zoete. Swiss ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.*, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2017.
- [26] A. O. Maslat, M. Abussaud, H. Tashtoush, M. AL-Talib. Synthesis, antibacterial, antifungal and genotoxic activity of bis-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Pol. J. Pharmacol.*, v. 54, n. 1, p. 55-59, 2002.
- [27] T. S. Ibrahimab, A. J. Almalkia, A. H. Moustafac, R. M. Allamd, G. E. D. A. Abuo-Rahmaef, H. I. E. Subbaghg, M. F. A. Mohamedh. Novel 1,2,4-oxadiazole-chalcone/oxime hybrids as potential antibacterial DNA gyrase inhibitors: Design, synthesis, ADMET prediction and molecular docking study. *Bioorg. Chem.*, v. 111, p. 104885, 2021.