



SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO 2-(3-FENIL-1,2,4- OXADIAZOL-5-IL)FENOL MEDIADO POR FORNO DE MICRO- ONDAS DOMÉSTICO

Maria Verônica de Sales Barbosa,¹ Evandro Rogério da Silva,¹ Josefa Aqueline da Cunha Lima,² Jadson de Farias Silva,² Ana Regina Nascimento Campos,³ Juliano Carlo Rufino de Freitas^{3,*}

¹ Curso de Licenciatura em Química, Unidade Acadêmica de Biologia e Química, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité-PB, Brasil.

² Curso de Pós-graduação em Química, Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

³ Professores da Unidade Acadêmica de Biologia e Química, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB, Brasil.

Email para correspondência: julianocrufino@pq.cnpq.br

Resumo

Os oxadiazóis constituem uma importante classe de substâncias heterocíclicas devido as suas inúmeras aplicações. Estes heterocíclicos podem ser sintetizados por diferentes metodologias, porém, algumas necessitam de elevados tempos reacionais e o uso de solventes ou reagentes tóxicos. Visando contornar esses problemas o presente trabalho teve como objetivo sintetizar o 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol mediado por forno de micro-ondas doméstico. A estratégia adotada foi realizar inicialmente a síntese da benzamidoxima e do salicilato de etila. Depois mapear a região de maior incidência de irradiação, determinar a potência real e a reprodutibilidade do forno de micro-ondas doméstico, visando posterior síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol. Deste modo, a benzamidoxima e o salicilato de etila foram obtidos com 61 e 53% de rendimento. A região de maior incidência da irradiação foi à região central da cavidade do forno de micro-ondas doméstico, a potência real foi $601,92 \pm 4,02W$ e o teste de reprodutibilidade demonstrou que o equipamento reproduz bem a taxa de aquecimento. O 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol foi obtido com 47% de rendimento após 2 minutos de reação, sendo caracterizado por diferentes técnicas espectroscópicas. Em suma, o produto desejado foi obtido em curto tempo reacional e em bom rendimento, além de demonstrar a viabilidade do emprego do forno de micro-ondas doméstico.

Palavras-chave: Síntese orgânica, Heterocíclicos, Oxadiazóis, Irradiação de Micro-ondas, Espectroscopia.

Abstract

The oxadiazoles are an important class of heterocyclic substances because of their numerous applications. These heterocyclics can be synthesized by different

methodologies; however, some require high reaction times and the use of toxic solvents or reagents. In order to overcome these problems, the present work had the objective of synthesizing 2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenol by domestic microwave oven. The strategy adopted was to initially perform the synthesis of benzamidoxime and ethyl salicylate. After mapping the region of higher incidence of irradiation, determine the real power and reproducibility of the domestic microwave oven, aiming at the subsequent synthesis of 2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenol. Thus, benzamidoxime and ethyl salicylate were obtained in 61 and 53% yield. The region of highest incidence of irradiation was the central region of the cavity of the domestic microwave oven, the actual power was 601.92 ± 4.02 W and the reproducibility test demonstrated that the equipment reproduces well the rate of heating. The 2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenol was obtained in 47% yield after 2 minutes of reaction, being characterized by different spectroscopic techniques. In short, the desired product was obtained in a short reaction time and in good yield, besides demonstrating the feasibility of the use of the domestic microwave oven.

Keywords: Organic synthesis, Heterocyclic, Oxadiazoles, Microwave irradiation, Spectroscopy.

1 Introdução

A síntese de compostos que apresentem atividade biológica durante as últimas décadas vem despertando o interesse dos químicos, especificamente dos sintéticos, devido a sua formação proporcionar a idealização de novas rotas sintéticas que resultem em elevados rendimentos e menor tempo reacional (ROSA; MORCELLI; LOBO, 2015; MENEGATTI; FRAGA; BARREIRO, 2001).

Estes compostos de origem sintética são os principais contribuintes para o setor farmacêutico, sendo que 62% deles correspondem a heterocíclicos. Destes heterocíclicos, 95% são constituídos por átomos de nitrogênio, 28% por átomos de enxofre e 18% por átomos de oxigênio, o que justifica a importância da química dos heterocíclicos (MENEGATTI; FRAGA; BARREIRO, 2001). No reino vegetal, 50% de todos os compostos que constituem as plantas apresentam anéis heterocíclicos em sua estrutura molecular (PATRICK, 1995).

Os heterocíclicos são compostos cíclicos que apresentam em sua estrutura além dos átomos de carbono e hidrogênio, um ou mais heteroátomos (ex. oxigênio, enxofre ou nitrogênio). Estes compostos apresentam inúmeras aplicações farmacológicas e biológicas, atuando como: anti-inflamatório, antiasmático, antitumoral, antimicrobiano, antiviral, antifúngico, entre outros (Figura 1) (JAIN; NANDAN, 2014).

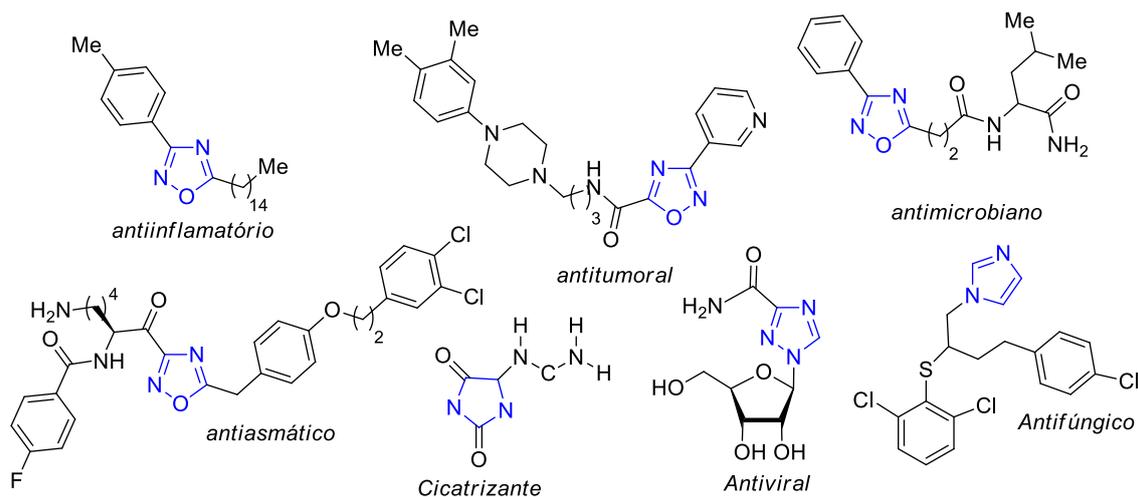


Figura 1: Heterocíclicos biologicamente ativos

Diante do amplo número de compostos heterocíclicos, um que merece destaque são os oxadiazóis devido ao seu elevado número de citações e artigos publicados entre os anos 2000 a 2016 (Figura 2) (PESQUISA NA WEB OF SCIENCE, 2016). Sendo isto justificado devido às suas diversas aplicações na química dos materiais e na química medicinal (FREITAS et al, 2012).

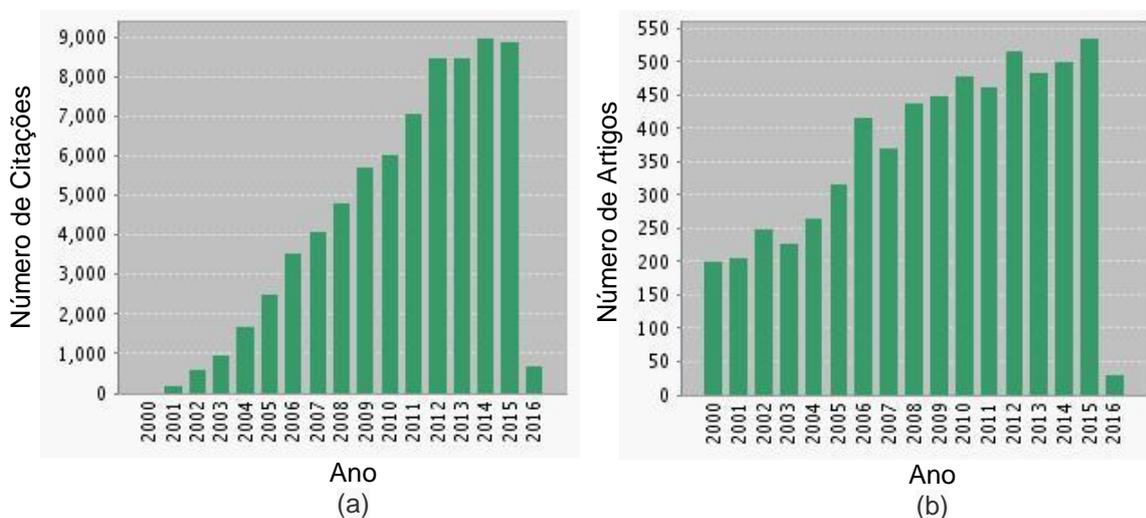


Figura 2: (a) Número de citações e (b) número de artigos utilizando a palavra-chave Oxadiazole.

Os oxadiazóis podem ser sintetizados por diferentes metodologias (CUNHA; AGUIAR, 2015; FREITAS et al., 2012), no entanto, elas de maneira

geral podem ser classificadas em duas: a cicloadição 1,3-dipolar (Figura 3 – rota a) e a O-acilamidoxima seguida da desidratação (Figura 3 – rota b).

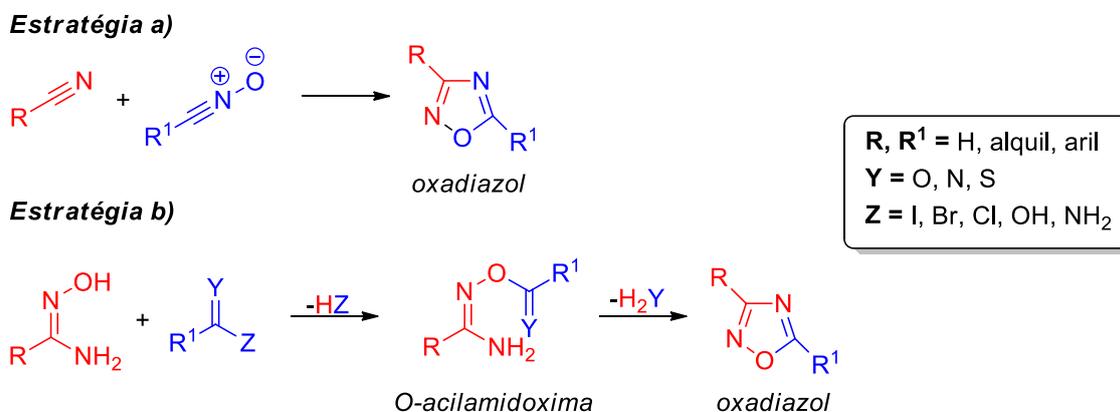


Figura 3: Metodologias de síntese dos oxadiazóis

Vale salientar que visando melhorar o rendimento e o tempo reacional da síntese dos oxadiazóis diferentes formas de energia já foram empregadas como, por exemplo, energia térmica, irradiação de ultrassom, irradiação de micro-ondas, entre outras. No entanto, uma energia que merece destaque é a irradiação de micro-ondas, uma vez que, as reações são rápidas (acontecem em curto tempo reacional) e limpas (geralmente não há formação de subproduto). Além disso, as reações químicas realizadas em forno micro-ondas obedecem a vários princípios da química verde (não necessita na maioria dos casos do uso de solventes, há uma diminuição do tempo reacional, o aquecimento é seletivo, entre outros), o que proporciona vantagens para indústria e laboratórios de química (PORTO, 2004).

Diante das diversas aplicações que os oxadiazóis apresentam e pela ausência de trabalho na literatura tratando da síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol mediado por forno de micro-ondas doméstico, o presente trabalho descreve a síntese e caracterização deste composto a partir da benzamidoxima e do salicilato de etila mediado por forno de micro-ondas doméstico.

2 Metodologia

2.1 Local de Pesquisa

Os processos de síntese, purificação de todos os compostos foram realizados no Laboratório de Síntese Orgânica, localizado no Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – *Campus Cuité-PB*. No entanto, as análises espectroscópicas de infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C) dos compostos sintetizados foram realizadas na Central Analítica da Universidade Federal do Pernambuco – *Campus Recife-PE*.

2.2 Materiais e Equipamentos

Utilizou-se solventes destilados de acordo com o reportado pela literatura (PERRIN; AMAREGO, 1996), ou seja, o hexano e o acetato de etila foram destilados por meio da destilação fracionada em um sistema de coluna de *Vigreux*, e o etanol destilado utilizando o magnésio metálico e iodo.

Para o acompanhamento das reações, empregou-se à cromatografia em camada delgada (CCD) com diferentes sistemas eluentes. Os solventes das soluções contendo os compostos foram evaporados em um evaporador rotativo da *Visatom* conectado a uma bomba de vácuo *New PumsSparmaz*, e o solvente residual removido através de uma bomba de alto vácuo da *Cole-Parmer*.

O forno de micro-ondas doméstico, utilizado na síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol, foi da marca *Panasonic*, 220 V, 20L, potência máxima de 700 W operando sob uma frequência de 2450 MHz.

Para caracterização dos compostos foi utilizado um espectrômetro *Varian URMNS* de 300 MHz para obtenção dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , enquanto que os espectros de IV foram registrados em um espectrofotômetro de IV com Transformada de Fourier no instrumento Bruker Modelo IFS66.

2.3 Procedimento Experimental

2.3.1 Síntese do salicilato de etila (2)

Em um balão de fundo redondo de 125 mL adicionou-se 50 mL de etanol seco, o ácido salicílico (**1**, 4,44 g; 30 mmol) e ácido sulfúrico (0,16 mL; 3mmol). A este balão acoplou-se um sistema de refluxo, e a mistura reacional permaneceu sob agitação e aquecimento por 12 horas. Após esse tempo, verteu-se a mistura reacional em um funil de separação acrescentando-se 100 mL acetato de etila. Em seguida, lavou-se a mistura reacional com água destilada (3 x 30 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 30 mL ou até neutralizar o pH). Utilizou-se o sulfato de magnésio anidro para secar a fase orgânica, seguido da filtração, sendo o solvente removido sob pressão reduzida, levando ao salicilato de etila (**2**). A purificação do salicilato de etila (**2**) aconteceu através da cromatografia em coluna, utilizando um sistema eluente hexano: acetato de etila (97,5:2,5).

2.3.2 Síntese da benzamidoxima (4)

Em um balão de fundo redondo de capacidade de 100 mL contendo 30 mL de etanol seco adicionou-se benzonitrila (**3**, 1,03 g; 10 mmol). Em paralelo, acrescentou-se em um erlenmeyer de capacidade de 100 mL o carbonato de sódio (1,33 g; 12,5 mmol), o cloridrato de hidroxilamina (1,74 g; 25 mmol) e 30 mL de água destilada ou deionizada. Verteu-se a mistura do erlenmeyer no balão de fundo redondo contendo a solução etanólica de benzonitrila. Em seguida, o balão contendo a mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Após o término da reação, determinado por CCD, verteu-se a mistura reacional para um funil de separação, no qual adicionou-se 20 mL de acetato de etila e 20 mL de uma solução saturada de cloreto de amônia e, em seguida, agitou-se a mistura formando uma solução bifásica. Removeu-se a água, sendo o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida visando concentrar o produto de reação. A purificação do composto **4** aconteceu por cristalização utilizando como solventes, clorofórmio: hexano (1:9).

2.3.3 Mapeamento da região de maior incidência de irradiação das micro-ondas dentro do forno de micro-ondas doméstico

Utilizou-se o procedimento de secagem de solução aquosa 0,2 M de CoCl_2 para realizar o mapeamento da distribuição da radiação e identificação da região de maior incidência da irradiação na parte interna do forno de micro-ondas (OLIVEIRA et al, 2016; ROSINI; NASCENTES; NOBREGA, 2004; SILVA; FERREIRA; SANTOS, 2006). Além do CoCl_2 , utilizou-se também os sais NiCl_2 , CuCl_2 , FeCl_3 e CuSO_4 no intuito de comparar e determinar a melhor solução ou possíveis alternativas para este experimento. Desta forma, inicialmente preparou-se as solução a 0,2 M dos diferentes sais (CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , FeCl_3 e CuSO_4). Em paralelo, recortou-se o papel filtro com o mesmo diâmetro do prato do forno de micro-ondas. Embebeceu-se o papel filtro com as soluções dos diferentes sais, uma de cada vez, fixando-o no prato do forno de micro-ondas. Colocou-se o prato com o papel embebido de cada solução no forno, sendo o mesmo irradiado sob potência máxima durante 90 segundos, passado esse tempo retirou-se o prato e os pontos de maior incidência foram registrados e analisados. Vale ressaltar que o teste aconteceu com o prato do forno de micro-ondas girando.

2.3.4 Determinação da potência real do forno micro-ondas através da variação da temperatura da água

Para determinar a potência real adicionou-se 1 L de água destilada a 25°C em um béquer de vidro (Barbosa, 2001), em seguida, colocou o béquer no interior do forno micro-ondas sob potência máxima (100%) por 2 minutos, após esse tempo imediatamente mediu-se a temperatura da água contida no béquer com o auxílio do termômetro digital de espeto. Determinou-se a potência real através da equação (1) e o desvio através da equação (2).

$$P = \frac{C_p n \Delta T}{t} \quad \text{equação (1)}$$

Em que:

C_p = capacidade calorífica da água ($75,312 \text{ J K}^{-1}\text{mol}^{-1}$);

n = quantidade de moléculas de água;

ΔT = variação da temperatura;

t = tempo de aquecimento em (s).

$$S = \frac{\sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}}{n-1} \quad \text{equação (2)}$$

X_i = valores da variável;

\bar{X} = média aritmética dos testes;

n = número de vezes que o teste se repete.

2.3.5 Teste de reprodutibilidade

A determinação da reprodutibilidade do forno de micro-ondas doméstico, consistiu na realização de ensaios de aquecimento em triplicata com 100 mL de água destilada a $25,0 \pm 0,6^\circ\text{C}$ em um béquer de vidro de volume aproximado, posicionado no local predefinido de maior incidência de radiação no interior do forno. Realizou-se o aquecimento sob potência máxima por 120 segundos, medindo-se a cada 10 segundos a temperatura da água até o tempo final, sendo este procedimento proposto por Barbosa et al. (2001).

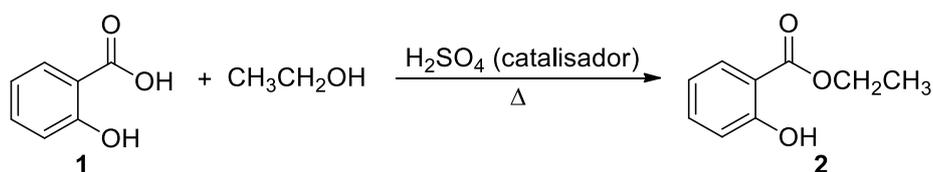
2.3.6 Síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (5)

Em um reator de vidro adicionou-se a benzamidoxima (0,119 g; 0,875 mmol), o carbonato de potássio (0,0603 g; 0,437 mmol), o salicilato de etila (0,0835 g; 0,5 mmol) e uma gota de dimetilformamida (DMF). Em seguida, utilizou-se um bastão de vidro para homogeneizar os reagentes presentes no reator de vidro. Introduziu-se o reator de vidro no interior do forno de micro-ondas doméstico na região de maior incidência de irradiação, sendo o mesmo aquecido sob potência máxima 100% por 2 minutos. Após o término da reação, comprovada por CCD, adicionou-se ao reator de vidro 15 mL de acetato de etila a quente (fracionado e três partes de 5 mL cada) com a finalidade de solubilizar o produto formado. Transferiu-se o acetato de etila para um balão de fundo redondo e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida levando ao 2-(3-fenil-

1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (5). Purificou-se o 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (5) em cromatografia de sílica gel utilizando o sistema eluente hexano: acetato de etila (95:5).

3 Resultados

Visando a síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (5) mediada pelo forno de micro-ondas doméstico, o trabalho iniciou-se com a síntese dos compostos de partida, sendo eles o salicilato de etila (2) e a benzamidoxima (4). O salicilato de etila (2) foi obtido com 53% de rendimento após 12 horas de reação através da reação de esterificação do ácido salicílico (1) (Esquema 1). Vale ressaltar a necessidade do uso do ácido sulfúrico concentrado a fim de deslocar o equilíbrio no sentido dos produtos.



Esquema 1: Reação de esterificação do ácido salicílico

Confirmou-se a estrutura do salicilato de etila (2) através da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , conforme os dados expressos na tabela 1.

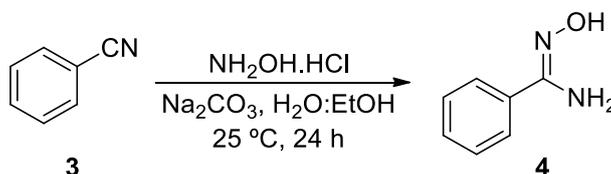
Tabela 1: Dados espectroscópicos do salicilato de etila (2)

| Estrutura do Composto | RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) ^a | RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) |
|-----------------------|---|---|
| | 10,8 (s, 1H, H-10), 7,85 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-5), 7,45 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-6), 6,97 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, H-8), 6,87 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-7), 4,43 (qua, 2H, $J = 14,1$ e 6,9 Hz, H-2), 1,42 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H-1) | 170,2 (C-3), 161,6 (C-9), 135,5 (C-7), 129,9 (C-5), 119,0 (C-6), 117,5 (C-8), 112,6 (C-4), 61,4 (C-2), 14,5 (C-1) |

^aSímbolos: s = simpleto; d = duplete; t = tripleto; qua = quarteto; J = constante de acoplamento

Uma vez sintetizado e caracterizado o salicilato de etila (2), partiu-se para a síntese da benzamidoxima (4) através da reação entre a benzonitrila (4), o

cloridrato de hidroxilamina e o carbonato de sódio em meio hidroetanólico (Esquema 2).



Esquema 2: Síntese da benzamidoxima (4)

A benzamidoxima (4) foi obtida na forma de um sólido cristalino transparente com 61% de rendimento após um tempo reacional de 17 horas. O ponto de fusão da benzamidoxima (4) ficou entre 78-79 °C, valor este próximo ao descrito por Srivastava et al. (2009).

A estrutura da benzamidoxima (4) pôde ser confirmada através da análise dos espectros de IV e de RMN de ^1H e ^{13}C , conforme os dados expressos na tabela 2.

Tabela 2: Dados espectroscópicos da benzamidoxima (4)

| Estrutura do Composto | IV (Pastilha de KBr) | RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) ^a | RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) |
|-----------------------|---|--|---|
| | 3453 cm^{-1} (vN-H) 3361 cm^{-1} (vN-H) 3237 cm^{-1} (vO-H) 3057 cm^{-1} (v CH_{sp^2}) 1649 cm^{-1} (vC=N) 1592 cm^{-1} (vC=C) | 9,63 (s, 1H, H-2), 7,69-7,67 (m, 2H, H-6), 7,38-7,35 (m, 3H, H-5 e H-7), 5,80 (s, 2H, H-1) | 151,0 (C-3), 133,5 (C-7), 129,0 (C-6), 128,2 (C-5), 125,5 (C-4) |

^aSímbolos: s = simpleto; m = mutiplete

Uma vez sintetizados e devidamente caracterizado o salicilato de etila (2) e a benzamidoxima (4) iniciou-se o planejamento da síntese do oxadiazol 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (5) utilizando o forno de micro-ondas doméstico. Com a finalidade de garantir a reprodutibilidade desta reação em qualquer laboratório de pesquisa ou de ensino utilizando este tipo de equipamento,

realizou-se a determinação da potência real do forno de micro-ondas doméstico.

O mapeamento foi realizado utilizando uma solução aquosa 0,2 M de CoCl_2 , no entanto, a fim de confirmar a região de maior incidência neste mapeamento outras soluções de diferentes sais foram utilizadas, tais como: NiCl_2 , CuCl_2 , FeCl_3 e CuSO_4 .

Embora o procedimento do mapeamento seja simples, sua eficácia foi comprovada, uma vez que se determinou a região de maior incidência no prato do forno de micro-ondas de maneira visual (Figura 4). Neste mapeamento, às propriedades físico-químicas dos cátions e seus ligantes são fundamentais no processo de absorção e emissão das ondas eletromagnéticas.

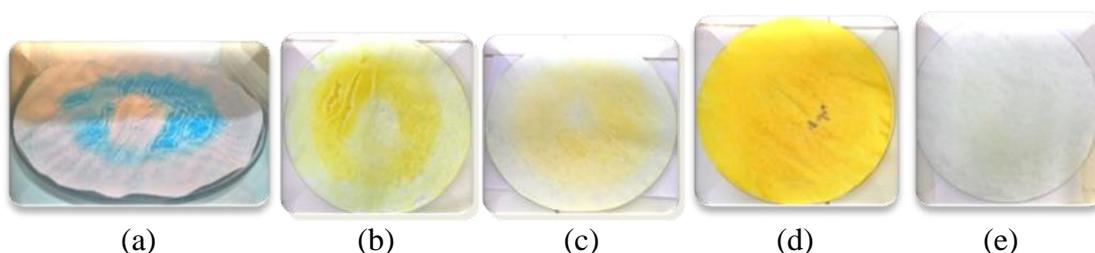


Figura 4: Coloração do papel filtro após a irradiação das micro-ondas com prato girando: (a) CoCl_2 ; (b) CuCl_2 ; (c) NiCl_2 ; (d) FeCl_3 e (e) CuSO_4 .

De acordo com a figura 4 os melhores resultados foram obtidos utilizando as soluções de CoCl_2 , NiCl_2 , CuCl_2 , e a região próxima ao centro do prato apresentou maior irradiação de micro-ondas, porém os testes com FeCl_3 e CuSO_4 , não foram conclusivos.

Após este resultado determinou-se à potência real do aparelho. Os resultados estão sumarizados na tabela 3.

Tabela 3: Determinação da potência real do forno micro-ondas doméstico

| Teste | Temperatura Inicial | Temperatura Final | Potencia (W) |
|-------|---------------------|-------------------|--------------|
| 1 | 25,0 | 42,4 | 606,56 |
| 2 | 25,6 | 42,8 | 599,59 |
| 3 | 25,2 | 42,4 | 599,59 |
| | | <i>Média</i> | 601,92 |
| | | <i>Desvio</i> | $\pm 4,02$ |

Os valores encontrados para a potência real e o desvio padrão, descritos na tabela 3, foram determinados utilizando as equações 1 e 2 (descrito no item 2.3.4), sendo o valor médio de $601,92 \pm 4,02$ W, inferior a potência indicada pelo fabricante (700 W). Vale ressaltar que essa discrepância entre os valores encontrados pode ser justificadas pelo uso do béquer de vidro durante a determinação da potência real, uma vez que este material absorve significativamente energia de micro-ondas. A utilização do béquer de vidro fez-se necessário para reproduzir de forma mais fiel às condições experimentais a serem utilizadas na síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (**5**).

Por fim o teste de reprodutibilidade do forno micro-ondas, demonstrou que o equipamento utilizado reproduz bem a taxa de aquecimento, que pode ser observado pelos pequenos desvios apresentados na figura 5.

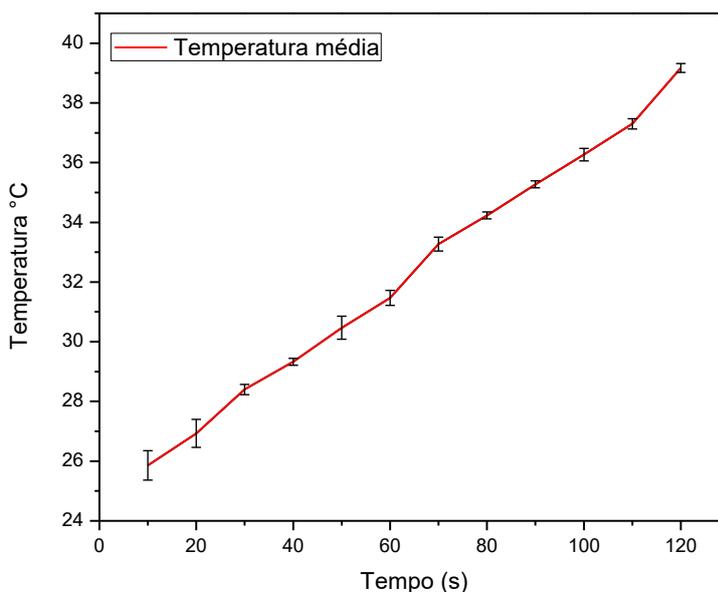
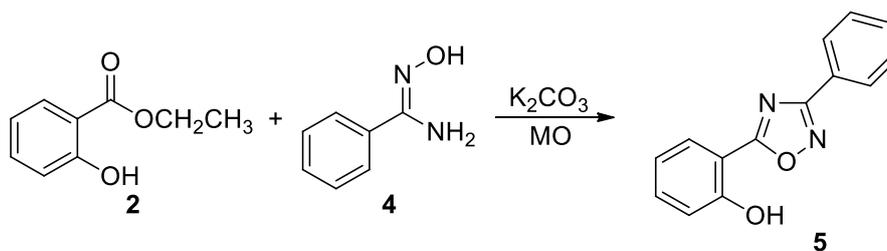


Figura 5: Curva de aquecimento média da água no forno de micro-ondas doméstico.

A última etapa constituiu em sintetizar o 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (**5**) a partir do salicilato de etila (**2**) e da benzamidoxima (**4**) na presença do carbonato de potássio (Esquema 3).



Esquema 3: Síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (5)

A síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (5) no forno de micro-ondas doméstico aconteceu em 2 minutos e após purificação em coluna cromatográfica foi obtido com 47% rendimento na forma de um sólido cristalino (Figura 6). Diante deste resultado, sugere-se algumas vantagens do uso de forno micro-ondas doméstico na síntese do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (5), quando se compara com outras metodologias descritas na literatura, sendo elas: i. redução do tempo reacional; ii. eliminação do uso de solventes; e iii. ausência de formação de subproduto.

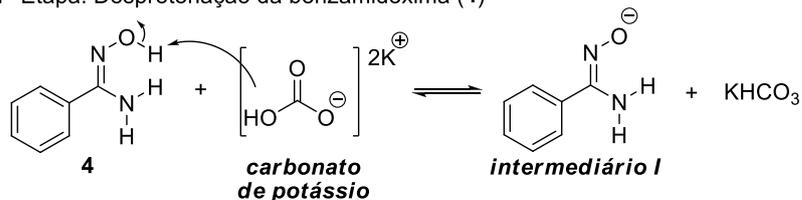


Figura 6: Aspecto do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (5).

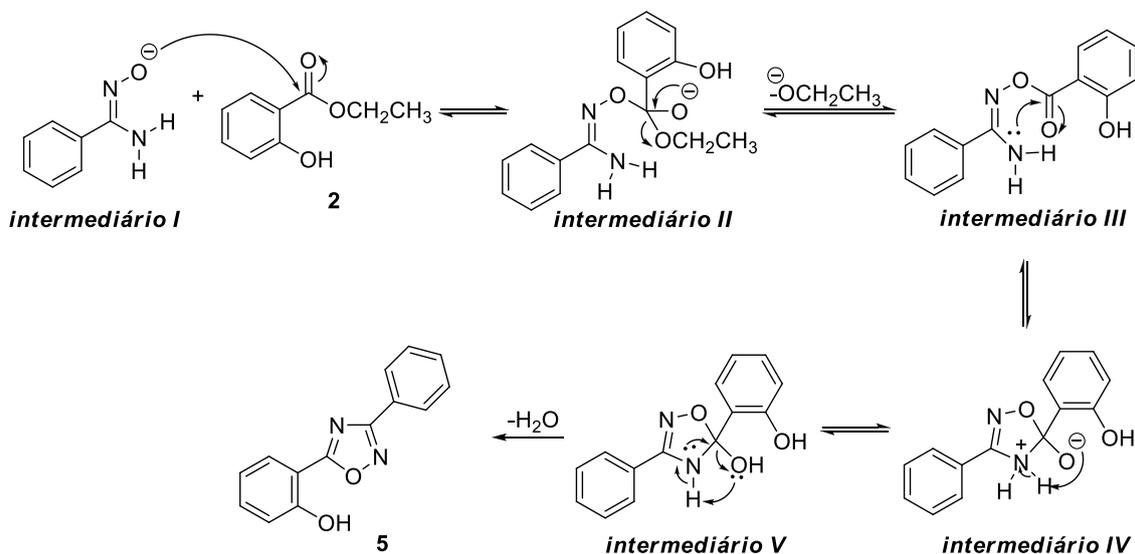
Um provável mecanismo de formação do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (5) está descrito no esquema 4, no qual inicialmente ocorre a desprotonação da amidoxima pelo carbonato de potássio, levando a formação do *intermediário I*. O intermediário I por sua vez realiza um ataque nucleofílico ao carbono carbonílico do salicilato de etila (2) levando a formação do *intermediário II*, que elimina o ânion etóxido ($^-OCH_2CH_3$) para formar o *intermediário III*. O *intermediário III* por sua vez passa pelo processo de

ciclicação através do ataque intermolecular provocado pelo par de elétrons do N (grupo amina) ao carbono da carbonila formando o **intermediário IV**. O par de elétrons do oxigênio ligado ao carbono sp^3 abstrai um hidrogênio do N (grupo amina), formando uma hidroxila e reestabelecendo o par eletrônico em N (grupo amina). Por fim, o **intermediário V** formado perde uma molécula de água, levando a formação 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (**5**).

1º Etapa: Desprotonação da benzamidoxima (**4**)



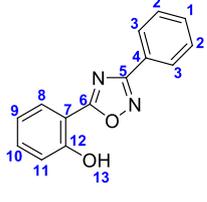
2º Etapa: Formação da 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (**5**)



Esquema 4: Proposta mecanística do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (**5**)

A estrutura do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (**5**) pôde ser confirmada através da análise dos espectros de IV e de RMN de ¹H e ¹³C, conforme os dados expressos na tabela 4.

Tabela 4: Dados espectroscópicos do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol (5)

| Estrutura do Composto | IV (Pastilha de KBr) | RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) ^a | RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) |
|---|---|--|---|
|  | 3156 cm ⁻¹ (νO-H) 3035 cm ⁻¹ (νCH _{sp2}) 1627 cm ⁻¹ (νC=N) 1592 cm ⁻¹ (νC=C) 1248 cm ⁻¹ (δC-O) | 10,51 (s, 1H, H-13), 8,12 (dd, 2H, J = 7,2 e 1,8 Hz, H-3), 7,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-8), 7,51 (m, 4H, H-2, H-9 e H-10), 7,14 (d, 1H, J= 8,1 Hz, H-11), 7,03 (t, 1H, J= 7,5 Hz, H-1). | 174,2 (C-6), 167,0 (C-5), 158,1 (C-12), 135,2 (C-8), 131,6 (C-1), 128,9 (C-10), 127,8 (C-2), 127,5 (C-3), 125,8 (C-4), 120,1 (C-9), 117,8 (C-11), 108,1 (C-7). |

^aSímbolos: s = simpleto; d = duplete; dd = duplo duplete; t = tripleto; m = mutiplete

4 Conclusão

Neste trabalho foi descrito a síntese eficiente e rápida do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol a partir do salicilato de etila e benzamidoxima mediado no forno de micro-ondas doméstico. O salicilato de etila e a benzamidoxima foram obtidos em bons rendimentos de 53 e 61% respectivamente. O mapeamento do forno de micro-ondas doméstico demonstrou a região central da cavidade como a de maior incidência das micro-ondas. A potência real máxima foi $601,92 \pm 4,02$ W, e o teste de reprodutibilidade demonstrou pequena variação na taxa de aquecimento. Obteve-se o 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol com 47% de rendimento após 2 minutos de reação. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho e ressonância magnética nuclear. Adicionalmente, esta metodologia pode ser aplicada como método complementar às demais metodologias já existentes na literatura visando à síntese de moléculas de maior complexidade estrutural.

5 Referências

BARBOZA, Ana CLAUDIA R. N.; CRUZ, Camila V. M. S.; GRAZIANI, Marcelo B.; LORENZETTI, Myrian C. F.; SABADINI, Edvaldo. Aquecimento em forno de microondas / Desenvolvimento de alguns conceitos fundamentais. **Química Nova**, v. 24, n. 6, p. 901-904, mai, 2001.

CUNHA, Felipe S.; AGUIAR, Alcino P. Síntese e Bioatividade de 1,2,4-Oxadiazóis. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2509-2530, nov/dez, 2015.

FREITAS, Jucleiton José R.; SILVA, Edilma Elayne; REGUEIRA, Juliana L. L. F.; ANDRADE, Suelâeny A.; CALVALCANTE, Phelipe Matheus M.; OLIVEIRA, Ronaldo N.; FREITAS FILHO, João R. 1,2,4-oxadiazóis: Síntese e aplicações. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, p. 670-691, nov/dez, 2012.

JAIN, Sanmati K.; NANDAN, Jyotsana. Synthesis and evaluation of 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles as antihistaminic. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 7, p. 762-773, mai/jun, 2014.

MENEGATTI, Ricardo; FRAGA, Carlos Alberto Manssour; BARREIRO, Eliezer J. A Importância da Síntese de Fármacos. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 3, p. 16-22, mai, 2001.

OLIVEIRA, José Anderson Machado; MACEDO, Antônio Daniel Buriti; SOUSA, Ana Paula Moisés; SATANA, Renato Alexandre Costa; CAMPOS, Ana Regina Nascimento. Determinação de água em cactáceas aplicadas à alimentação animal: métodos padrão em estufa e micro-ondas. **Tecnologia & Ciências Agropecuária**, V. 10, n. 5, p. 1-6, jul, 2016.

PATRIC, Graham L. **An Introduction to Medicinal Chemistry**. Oxford University Press: New York, 1995.

Pesquisa na Web of Science utilizando a palavra-chave: Oxadiazole, acessado em 12/11/2016. Link: <http://apps-webofknowledge.ez292.periodicos.capes.gov.br/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=4DQJrN1QKCfoCYWDgxi&preferencesSaved=>

PERRIN, D. D.; AMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, 3ª ed., Pergamon Press: Oxford, 1996.

PORTO, Camila Luzardo. **Utilização de Microondas em Síntese Orgânica**. 2004. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas/RS, 2004.

ROSA, M. F.; MORCELLI, A. C. T.; LOBO, V. S. 1,2,4-oxadiazolas: Uma breve revisão da literatura sobre a síntese e aplicações farmacológicas. **Visão Acadêmica**, v. 16, n. 2, p. 130-157, abri/jun, 2015.

ROSINI, Fabiana; NASCENTES, Clésia C.; NOBREGA, Joaquim A. Experimentos didáticos envolvendo radiação micro-ondas. **Química Nova**, v. 27, n. 6, p. 1012-1015, out, 2004.

SILVA, Fernando de C.; FERREIRA, Vitor Francisco; SOUZA, Maria Cecília B. V. Adaptação de forno de microondas doméstico para realização de reações de transesterificação sob refluxo e catálise por argilas. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 376-380, mar/abri, 2006.

SRIVASTAVA, Rajendra Mohan; PEREIRA, Maria Conceição; FAUSTINO, Wagner W. M.; COUTINHO, Kaline; ANJOS, Janaína V.; MELO, Sebastião José. Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes. **Monatshefte fur Chemie – Chemical Monthly**, v. 140, p. 1319-1324, nov, 2009.

6 Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq (447361/2014-7), ao PRONEM (APQ-0476-1.06/14) pelo suporte financeiro e à CAPES pela bolsa concedida. À Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco pelas análises dos compostos sintetizados.