



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE TECNOLOGIA
COORDENAÇÃO DO CURSO DE QUÍMICA INDUSTRIAL

GILDILAYNE MEDEIROS DA SILVA

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS HÍBRIDOS DE 1,2,4-OXADIAZOL
CONTENDO NÚCLEOS DE CUMARINA E PIRIDINA**

JOÃO PESSOA - PB

2026

GILDILAYNE MEDEIROS DA SILVA

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS HÍBRIDOS DE 1,2,4-OXADIAZOL CONTENDO
NÚCLEOS DE CUMARINA E PIRIDINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do curso de Química Industrial da
Universidade Federal da Paraíba, em
cumprimento aos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Química Industrial.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Alves Vale.

Coorientadora: Dra. Paloma Gomes De Abrantes.

JOÃO PESSOA - PB

2026

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586s Silva, Gildilayne Medeiros da.
Síntese de novos derivados híbridos de
1,2,4-oxadiazol contendo núcleos de cumarina e piridina
/ Gildilayne Medeiros da Silva. - João Pessoa, 2026.
63 f. : il.

Orientação: Juliana Alves Vale.
Coorientação: Paloma Gomes de Abrantes.
TCC (Graduação) - UFPB/CT.

1. Compostos híbridos. 2. 1,2,4-oxadiazol. 3.
cumarina. I. Vale, Juliana Alves. II. Abrantes, Paloma
Gomes de. III. Título.

UFPB/CT

CDU 615.281(043.2)

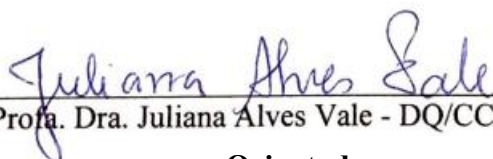
GILDILAYNE MEDEIROS DA SILVA

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS HÍBRIDOS DE 1,2,4-OXADIAZOL CONTENDO
NÚCLEOS DE CUMARINA E PIRIDINA**

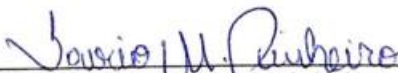
Trabalho Final de Curso ou Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação de Química Industrial da Universidade Federal da Paraíba em cumprimento aos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química Industrial.

Aprovada em 11 de fevereiro de 2026.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dra. Juliana Alves Vale - DQ/CCEN/UFPB

Orientadora


Prof. Dr. Sávio Moita Pinheiro - DQ/CCEN/UFPB

Examinador


Ma. Poliana Gomes De Abrantes - DQ/CCEN/UFPB

Examinadora

Dedico este trabalho à minha mãe, meu sol
e meu guia, cuja presença permanece viva
em cada passo da minha trajetória.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me concedido saúde, sabedoria e força para superar os desafios enfrentados ao longo desta caminhada.

À minha mãe Solange, *in memoriam*, que me apoiou ao longo de todo este percurso e foi, sem dúvida, a maior incentivadora dos meus sonhos e projetos. Sempre me encorajou a aproveitar cada oportunidade que surgia, mesmo diante das dificuldades. Foi e sempre será uma grande inspiração para mim, por ter sido uma mulher extremamente sábia, forte e cativante, cuja luz, valores e ensinamentos permanecem vivos e presentes em minha trajetória.

Agradeço à minha irmã Caroline por cada palavra de apoio, por todo o incentivo, por ser meu porto seguro e por ser a melhor irmã que eu poderia ter. Ao meu pai, Gildivam, sou grata por todo o apoio, carinho e incentivo, que são essenciais para a construção dos meus sonhos.

Agradeço ao meu companheiro, Lucas, por ser meu grande incentivo e apoio diário, por me tranquilizar nos dias mais turbulentos e por tornar os percalços do caminho mais leves. Além disso, é uma grande inspiração para mim pelos seus valores, sabedoria e humanidade.

Agradeço, de forma especial, à professora Dra. Juliana Alves Vale pela orientação ao longo de toda a graduação, pelas oportunidades concedidas e pela confiança depositada para a realização deste trabalho. Sou profundamente grata por sua constante disponibilidade, paciência, dedicação e pelos valiosos ensinamentos compartilhados, que foram essenciais para minha formação acadêmica.

Agradeço também, de forma muito especial, à professora Dra. Paloma Gomes de Abrantes, minha coorientadora durante os anos de iniciação científica, pelo constante incentivo, orientação e amizade. Sou imensamente grata por sua disponibilidade, por nunca medir esforços para me auxiliar sempre que necessário e por compartilhar seus conhecimentos, conselhos e experiências, sendo uma importante inspiração ao longo da minha formação.

Agradeço ao grupo de pesquisa do Laboratório de Síntese Orgânica e Biocatálise (LaSOB), em especial a Poliana, Renata e Tayná, pelo incentivo, pelos ensinamentos e pela amizade, além de tornarem nossa rotina no laboratório mais leve e divertida.

Agradeço aos meus familiares, em especial à tia Silvinha, à tia Zoraide, à tia Valéria e à minha prima-irmã Juliana, pelo constante incentivo, por serem minha rede de apoio e, sobretudo, por serem mulheres de grande inspiração, cujas trajetórias, força e sensibilidade marcam profundamente minha vida.

Agradeço aos meus amigos de vida, em especial a Manoel, Márcia, tia Mari, Roberta e Harlan pelo carinho, apoio e companheirismo ao longo de toda a minha trajetória. Agradeço também às amizades construídas durante a graduação, em especial a Maria Salete, João Victor e Carlos Vinícius, que tornaram essa caminhada mais leve e significativa.

Agradeço, ainda, aos professores do curso de Química Industrial, que foram fundamentais e responsáveis pela minha formação acadêmica e profissional.

Peço desculpas àqueles que, porventura, não foram mencionados nominalmente, mas saibam que todos foram partes fundamentais e indispensáveis neste processo de formação profissional e pessoal.

“Mesmo quando tudo pede um pouco mais de calma. Até quando o corpo pede um pouco mais de alma. A vida não para. Enquanto o tempo acelera e pede pressa. Eu me recuso, faço hora, vou na valsa. A vida é tão rara.”

-Lenine Macedo

RESUMO

A síntese de compostos híbridos tem despertado grande interesse na Química Orgânica e Medicinal, uma vez que a combinação de diferentes núcleos bioativos em uma única estrutura molecular pode resultar em moléculas com propriedades farmacológicas aprimoradas e maior diversidade estrutural. Nesse contexto, a incorporação do núcleo 1,2,4-oxadiazol a sistemas heterocíclicos amplamente estudados, como as cumarinas, representa uma abordagem promissora, considerando as reconhecidas atividades biológicas associadas a ambas as classes de compostos. Nesse sentido, o presente trabalho consistiu na investigação e aplicação de uma metodologia sintética eficiente para a obtenção de derivados híbridos inéditos de cumarina-1,2,4-oxadiazol-piridina, por meio do acoplamento entre o ácido cumarino-3-carboxílico e piridinilamidoximas em um sistema *one-pot*. A primeira etapa envolveu a síntese do ácido cumarino-3-carboxílico (1) via condensação de Knoevenagel, utilizando quitosana como catalisador reciclável em meio aquoso, alcançando rendimento isolado de 82% em curto tempo reacional (10 min). Paralelamente, foram sintetizados três isômeros de piridinilamidoximas (2a–c) a partir do cloridrato de hidroxilamina e das respectivas cianopiridinas, empregando água e etanol como solvente, à temperatura ambiente, com tempos reacionais satisfatórios (30–120 min) e elevados rendimentos (82–92%). Na etapa subsequente, realizou-se o acoplamento entre os precursores utilizando diferentes agentes de ativação do ácido cumarino-3-carboxílico, sendo avaliados os sistemas EDCI/HOBt e DCC em DMF sob refluxo. Dentre as condições investigadas, o sistema EDCI/HOBt destacou-se como o mais eficiente para a formação dos derivados híbridos de 1,2,4-oxadiazol, fornecendo os produtos 3a e 3b com rendimentos moderados, na faixa de 60–65%, em seis horas de reação. Os compostos obtidos foram caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , confirmando a formação do núcleo 1,2,4-oxadiazol e a compatibilidade estrutural com as estruturas propostas.

Palavras-chave: compostos híbridos; 1,2,4-oxadiazol; cumarina; piridina; sistema *one-pot*.

ABSTRACT

The synthesis of hybrid compounds has attracted considerable interest in Organic and Medicinal Chemistry, since the combination of different bioactive scaffolds within a single molecular framework may lead to molecules with enhanced pharmacological properties and increased structural diversity. In this context, the incorporation of the 1,2,4-oxadiazole core into widely studied heterocyclic systems, such as coumarins, represents a promising approach, considering the well-documented biological activities associated with both classes of compounds. Accordingly, the present work focused on the investigation and application of an efficient synthetic methodology for the preparation of novel coumarin–1,2,4-oxadiazole–pyridine hybrid derivatives through a one-pot coupling between coumarin-3-carboxylic acid and pyridinyl amidoximes. The first step involved the synthesis of coumarin-3-carboxylic acid (1) via a Knoevenagel condensation, employing chitosan as a recyclable catalyst in an aqueous medium, affording an isolated yield of 82% within a short reaction time (10 min). In parallel, three pyridinyl amidoxime isomers (2a–c) were synthesized from hydroxylamine hydrochloride and the corresponding cyanopyridines, using water and ethanol as solvents at room temperature, with satisfactory reaction times (30–120 min) and high yields (82–92%). In the subsequent step, the coupling between the precursors was carried out using different activation systems for coumarin-3-carboxylic acid, namely EDCI/HOBt and DCC in DMF under reflux conditions. Among the conditions evaluated, the EDCI/HOBt system proved to be the most efficient for the formation of the 1,2,4-oxadiazole hybrid derivatives, furnishing products 3a and 3b in moderate yields (60–65%) after six hours of reaction. The obtained compounds were characterized by ^1H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy, confirming the formation of the 1,2,4-oxadiazole core and the structural consistency with the proposed molecular structures.

Keywords: hybrid compounds; 1,2,4-oxadiazole; coumarin; pyridine; one-pot system.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Rotas de síntese dos derivados de 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído a) cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas a n-óxidos de nitrila; b) rota da amidoxima.....	23
Esquema 2 - Rota de síntese do 1,2,4-oxadiazol aplicando EDCI e HOBt como reagentes de acoplamento.....	25
Esquema 3 - Síntese de derivados de 1,2,4-oxadiazol baseados em cromeno por aquecimento convencional (Método A) e por irradiação de micro-ondas (Método B).	26
Esquema 4 - Síntese de derivados híbridos cumarina-1,2,4-oxadiazol a partir de cloreto de acila e amidoxima.	27
Esquema 5 - Rota sintética para a formação do núcleo cumarínico via condensação de Knoevenagel.....	29
Esquema 6 - Reação modelo na obtenção de derivados do ácido cumarino-3-carboxílicos aplicando a quitosana como catalisador.	34
Esquema 7 - Reação modelo para a síntese de piridinilamidoxima	35
Esquema 8 - Estratégia para o acoplamento entre amidoximas de piridina e ácido cumarino-3-carboxílico, visando à formação do anel 1,2,4-oxadiazol, utilizando reagentes de acoplamento.	37
Esquema 9 - Síntese do ácido cumarino-3-carboxílico.	40
Esquema 10 - Mecanismo proposto para a formação do 1,2,4-oxadiazol pela rota da amidoxima empregando EDCI/HOBt.	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representações químicas dos isômeros de oxadiazol.....	21
Figura 2 - Representação das estruturas químicas das fidianidinas A e B.	22
Figura 3 - Estruturas químicas de fármacos clinicamente aprovados contendo o anel 1,2,4-oxadiazol e suas aplicações terapêuticas.	23
Figura 4 - Estrutura de alguns reagentes de acoplamento de ácido carboxílico.	24
Figura 5 - Estrutura molecular da cumarina e exemplos de derivados representativos com suas respectivas propriedades biológicas.	28
Figura 6 - Estrutura molecular do ácido cumarino-3-carboxílico evidenciando o grupo carboxila.	29
Figura 7 - Moléculas híbridas contendo núcleo de cumarina e 1,2,4-oxadiazol em suas estruturas.....	31
Figura 8 - Resumo do processo para a síntese do ácido cumarino-3-carboxílico utilizando a quitosana como catalisador reciclável.	40
Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CHCl_3) do 3-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-cromen-2-ona (3b).	45
Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C (APT, 125 MHz, CHCl_3) do 3-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-cromen-2-ona (3b).	47
Figura 11 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) do ácido cumarino-3-carboxílico (1).	59
Figura 12 - Espectro de ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO-d_6) do ácido cumarino-3-carboxílico (1).	59
Figura 13 - Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) de <i>N</i> -hidroxipiridina-2-carboximidamida (2a).....	60
Figura 14 - Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO-d_6) de <i>N</i> -hidroxipiridina-2-carboximidamida (2a).....	60
Figura 15 - Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) de <i>N</i> -hidroxipiridina-3-carboximidamida (2b).	61
Figura 16 - Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO-d_6) de <i>N</i> -hidroxipiridina-3-carboximidamida (2b).	61
Figura 17 - Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) de <i>N</i> -hidroxipiridina-4-carboximidamida (2c).....	62

Figura 18 - Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) de <i>N</i> -hidroxipiridina-4-carboximidamida (2c).....	62
Figura 19 - Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 3-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-cromen-2-ona (3a).....	63
Figura 20 - Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) de 3-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-cromen-2-ona (3a).....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Reagentes e solventes empregados nos procedimentos experimentais e suas respectivas procedências. (continua).	32
Tabela 2 - Síntese do ácido cumarino-3-carboxílico ^a	40
Tabela 3 - Síntese das 2-, 3- e 4-piridinilamidoximas: tempos e rendimentos ^a	41
Tabela 4 - Teste da eficiência da reação de acoplamento entre o ácido cumarino-3-carboxílico (1) e as amidoximas de piridina (2a–c) para a formação dos derivados de 1,2,4-oxadiazol anexados à cumarina (3a–c) ^a	43

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl₃	Clorofórmio Deuterado
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimide
DCU	<i>N,N'</i> -Diciclohexilureia
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropilcarbodiimida
DMSO-d₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DMF	Dimetilformamida
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Hz	Hertz
HOBt	Hidroxibenzotriazol
QPB	Quitosana de Peso Baixo
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
t.a.	Temperatura ambiente
δ	Deslocamento químico
ppm	Partes por milhão
R_f	Fator de Retenção

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVOS	20
2.1 OBJETIVO GERAL.....	20
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	21
3.1 OS 1,2,4-OXADIAZÓIS	21
3.1.1 Conceito e propriedades dos 1,2,4-oxadiazóis	21
3.1.2 Síntese de 1,2,4-oxadiazol	23
3.2 AS CUMARINAS	27
3.3 MOLÉCULAS HÍBRIDAS DE CUMARINA-1,2,4-OXADIAZOL	30
4 METODOLOGIA.....	32
4.1 SOLVENTES E REAGENTES	32
4.2 MEDIDAS INSTRUMENTAIS	33
4.2.1 Cromatografia em Camada Delgada.....	33
4.2.2 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13.....	33
4.3 SÍNTESE DOS PRECURSORES REACIONAIS E DOS DERIVADOS DE 1,2,4-OXADIAZOL.....	34
4.3.1 Procedimento geral para a síntese do ácido cumarino-3-carboxílico	34
4.3.2 Procedimento general para síntese de 2-,3- e 4-piridinilamidoxima	35
4.3.3 Procedimento geral para síntese de derivados híbridos cumarina-1,2,4-oxadiazol-piridina (Métodos <i>i</i> e <i>ii</i>).....	35
4.3.4 Dados de deslocamentos dos Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C	37
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE PARTIDA APLICADOS NA OBTENÇÃO DOS DERIVADOS DE 1,2,4-OXADIAZOL	39
5.1.1 Síntese do ácido cumarino-3-carboxílico	39
5.1.2 Síntese dos isômeros posicionais de 2-, 3- e 4-piridinilamidoxima	41
5.2 ACOPLAMENTO ENTRE AMIDOXIMA E ÁCIDO CUMARINO-3-CARBOXÍLICO PARA A SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS	42
5.3 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DO DERIVADO DE 1,2,4-OXADIAZOL (3b)	45
5.4 PROPOSTA MECANÍSTICA PARA A FORMAÇÃO DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS	48

6 CONCLUSÃO.....	50
PERSPECTIVAS.....	50
REFERÊNCIAS	51
APÊNDICE	58

1 INTRODUÇÃO

A síntese de novas moléculas com potencial terapêutico constitui uma das estratégias centrais da Química Orgânica Medicinal para enfrentar os desafios no tratamento de diversas patologias [1]. Nesse cenário, cabe destacar que os compostos heterocíclicos estão entre as estruturas químicas mais estudadas, representando mais da metade dos fármacos atualmente registrados, além de estarem presentes na estrutura de muitas moléculas fundamentais para o funcionamento dos organismos vivos [2,3].

Como exemplo desta abordagem, destacam-se os oxadiazóis, uma classe de heterocíclicos de cinco membros caracterizados pela presença de um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio em seu anel, reconhecidos por seu potencial biológico [4,5]. Desde a década de 1990, observa-se um aumento expressivo nas publicações científicas voltadas ao desenvolvimento e às aplicações de derivados de oxadiazóis, conforme registrado nas bases de dados científicas *Scopus* e *Web of Science* [6,7]. Compostos contendo esses anéis exibem variadas atividades terapêuticas, incluindo propriedades anti-inflamatória, antimalárica, antitumoral, antibacteriana e antituberculose, entre outras [8-10].

A modificação química estrutural de compostos com atividades biológicas tem se destacado como uma alternativa promissora no desenvolvimento de novas moléculas com maior potencial terapêutico e seletividade [11]. Segundo Gong, Xi e Liu [12], a modificação da estrutura do 1,2,4-oxadiazol com a introdução de unidades de cumarina e diferentes grupos funcionais em sua extremidade oposta resultou em compostos híbridos com atividade biológica relevante, especificamente com potencial antioxidante. Sob essa perspectiva, a alteração estrutural de uma molécula que já apresenta elevado potencial biológico, como a cumarina e os derivados de oxadiazol, ou mesmo a combinação entre ambas, configura uma abordagem promissora para ampliar a bioatividade da molécula híbrida resultante.

A cumarina, por sua vez, também denominada 1,2-benzopirona, é um composto heterocíclico formado pela fusão de um anel benzênico a um anel de lactona [13]. Compostos que contêm a estrutura cumarínica despertam amplo interesse na indústria e na ciência farmacêutica em razão da variedade de aplicações e da diversidade de atividades biológicas relatadas, incluindo propriedades antitumorais [14], antimicrobianas [15] e anti-inflamatórias [16], bem como aplicações em fragrâncias [17] e sondas fluorescentes [18].

Embora muitos derivados desses compostos possam ser obtidos a partir de fontes naturais, como plantas e microrganismos, a produção dessas moléculas em quantidades

suficientes para estudos ou aplicações práticas é frequentemente limitada por fatores como a baixa concentração nos organismos de origem e a dificuldade de extração [19]. Dessa forma, a Química Orgânica desempenha um papel fundamental ao propor metodologias sintéticas capazes de viabilizar a produção em escala adequada e possibilitar a modificação estrutural das moléculas de interesse [20, 21].

Entretanto, um dos principais desafios na síntese de novos compostos reside em desenvolver metodologias que conciliam altos rendimentos e tempos reacionais reduzidos com estratégias alinhadas aos princípios da Química Verde, priorizando rotas circulares, econômicas e sustentáveis [22, 23]. Diante desse panorama, o presente trabalho propõe a síntese de híbridos derivados de 1,2,4-oxadiazóis anexados à cumarina e a um anel de piridina, investigando uma metodologia simplificada em sistema *one-pot*, sem etapas adicionais de isolamento de intermediário. Vale destacar que, até o presente momento, não há relatos na literatura acerca da síntese desses derivados híbridos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar o acoplamento entre o ácido cumarino-3-carboxílico e piridinilamidoxima, visando à síntese de novos derivados híbridos de cumarina-1,2,4-oxadiazol-piridina, em sistema *one-pot* sem etapas adicionais de isolamento.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar o ácido cumarino-3-carboxílico sob condições otimizadas, empregando quitosana como organocatalisador reciclável;
- Sintetizar três isômeros de piridinilamidoximas a partir das respectivas cianopiridinas;
- Aplicar a rota da amidoxima na síntese de híbridos cumarina-1,2,4-oxadiazol-piridina, explorando diferentes condições de acoplamento.

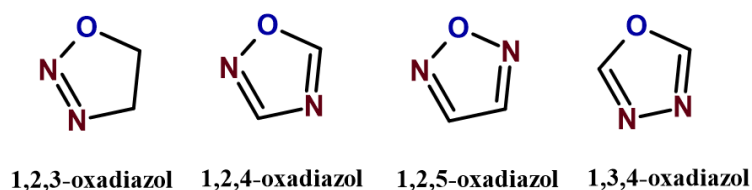
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 OS 1,2,4-OXADIAZÓIS

3.1.1 Conceito e propriedades dos 1,2,4-oxadiazóis

Os oxadiazóis representam um núcleo estrutural de relevante interesse na síntese orgânica, sendo uma classe de composto que permite sua modificação estrutural contribuindo ao planejamento de novos medicamentos ou materiais de aplicações diversas. São formados por um anel de cinco membros composto por um par de dois nitrogênios e um átomo de oxigênio, além dos átomos de carbono [5]. Essa classe apresenta quatro isômeros constitucionais, sendo eles: 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol e 1,3,4-oxadiazol (**Figura 1**), que se diferenciam pela posição relativa dos heteroátomos na estrutura, influenciando nas variações em suas propriedades físico-químicas e biológicas [8].

Figura 1- Representações químicas dos isômeros de oxadiazol.



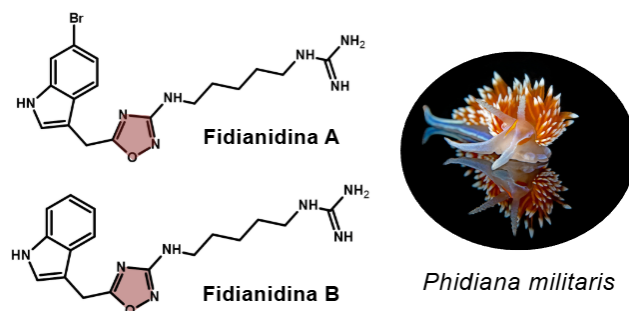
Fonte: Adaptado de Biernacki *et al.* [5].

Diante desses isômeros, o 1,2,4-oxadiazol é uma estrutura que tem sido bastante estudada devido às suas influentes propriedades biológicas e pela significativa quantidade de compostos sintéticos com importância medicinal [24]. Além de suas aplicações terapêuticas, pesquisas científicas apontam o emprego desse composto como materiais químicos, incluindo o desenvolvimento de líquidos iônicos, cristais líquidos e materiais fotoluminescentes [25].

O primeiro 1,2,4-oxadiazol foi obtido de forma sintética por Tiemann e Krüger em 1884 [26], a partir da reação de amidoximas com derivados carboxílicos, marcando a descoberta inicial deste heterocíclico. Derivados de 1,2,4-oxadiazol de origem natural são relativamente raros e, por muitos anos, acreditou-se que fossem obtidos apenas a partir de vias sintéticas, até que posteriormente passaram a ser identificados e isolados também em organismos naturais. Um exemplo notável ocorreu em 2011, quando as substâncias fidianidinas A e B (**Figura 2**), contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazol, foram isoladas do molusco marinho *Phidiana militaris*,

apresentando elevada citotoxicidade contra linhagens celulares tumorais e não tumorais de mamíferos em ensaios *in vitro* [27].

Figura 2 - Representação das estruturas químicas das fidianidinas A e B.



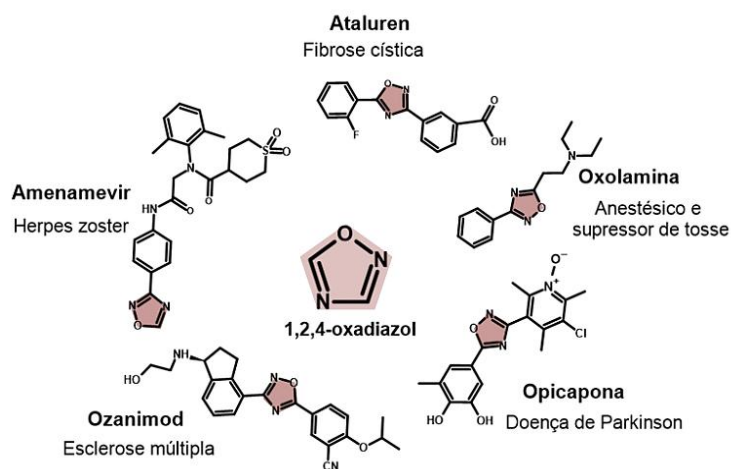
Fonte: Autoria própria.

O isolamento desses e de outros compostos contendo anéis 1,2,4-oxadiazóis a partir de fontes naturais evidencia o relevante potencial terapêutico dessa classe de moléculas e impulsiona o desenvolvimento de pesquisas voltadas às metodologias de síntese e à modificação estrutural desses derivados, servindo de inspiração para o planejamento de novos produtos bioativos.

Do ponto de vista da Química Orgânica e Medicinal, diversos compostos contendo o anel 1,2,4-oxadiazol constituem uma classe de compostos privilegiada, em virtude dos numerosos registros na literatura que descrevem suas múltiplas atividades biológicas, tais como: anti-inflamatória [28], antiparasitária [29], antiviral [30], anticancerígena [31], anticonvulsivante [32], neuroprotetora [33], entre outras.

Além das atividades biológicas descritas, alguns derivados de 1,2,4-oxadiazol já foram desenvolvidos como fármacos ou candidatos clínicos, reforçando ainda mais sua importância na Química Medicinal. Um exemplo notável é a oxolamina, considerada o primeiro fármaco comercial a conter o anel 1,2,4-oxadiazol em sua estrutura, utilizada como antitussígeno, com ação de anestésico local e supressor da tosse. Além dele, outros fármacos com diferentes ações são encontrados comercialmente, incluindo o Ataluren, Ozanimod, Opicapona, Azilsartana, entre outros [34]. A **Figura 3** apresenta a estrutura química desses compostos, acompanhada de suas aplicações terapêuticas.

Figura 3 - Estruturas químicas de fármacos clinicamente aprovados contendo o anel 1,2,4-oxadiazol e suas aplicações terapêuticas.

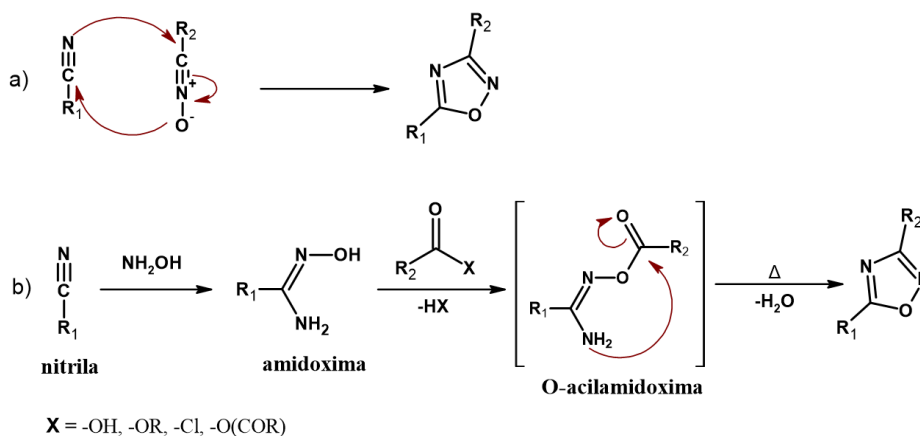


Fonte: Adaptado de khasawneh *et al.* [34].

3.1.2 Síntese de 1,2,4-oxadiazol

Os anéis de 1,2,4-oxadiazol são tradicionalmente obtidos por duas rotas sintéticas principais (**Esquema 1**): (a) a cicloadição 1,3-dipolar entre nitrilas e óxidos de nitrila; e (b) a rota da amidoxima, na qual amidoximas reagem com ácidos carboxílicos ativados por agentes de acoplamento ou com derivados de ácidos carboxílicos, como cloretos de acila, ésteres ou anidridos, formando intermediários do tipo *O*-acilamidoxima, que sofrem ciclodesidratação térmica, levando à formação do anel 1,2,4-oxadiazol [35].

Esquema 1 - Rotas de síntese dos derivados de 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído a) cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas a *n*-óxidos de nitrila; b) rota da amidoxima.



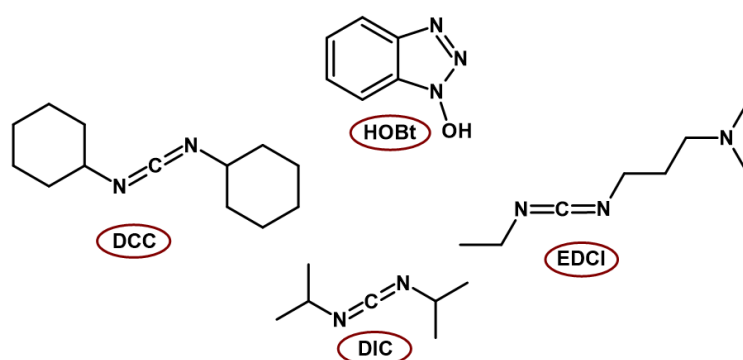
Fonte: Adaptado de Atmaram e Roopan [36].

Entre essas rotas, a via da amidoxima é a mais empregada, sendo também a primeira descrita para a obtenção desse heterocíclico em 1884 [26]. Sua ampla utilização está associada à maior estabilidade dos reagentes envolvidos e à simplicidade do processo sintético. Nessa estratégia, as amidoximas são geralmente obtidas pela reação entre nitrilas e hidroxilamina (NH_2OH), o que confere versatilidade e eficiência à metodologia. Em contraste, a rota baseada na cicloadição 1,3-dipolar entre nitrilas e óxidos de nitrila, embora conceitualmente acessível, apresenta limitações práticas, uma vez que os óxidos de nitrila são espécies instáveis e necessitam ser gerados *in situ*, restringindo sua aplicabilidade [37].

Apesar da ampla aceitação da rota da amidoxima, diferentes limitações operacionais e mecanísticas têm motivado o desenvolvimento de metodologias aprimoradas para a síntese de derivados de 1,2,4-oxadiazol. Nesse sentido, diversas abordagens vêm sendo propostas com o objetivo de aumentar os rendimentos, reduzir o tempo reacional e simplificar as etapas de purificação, concentrando-se, sobretudo, na otimização da etapa de acilação por meio da ativação do ácido carboxílico ou do emprego de reagentes de acoplamento.

Entre os reagentes de acoplamento, destacam-se as carbodiimidas, como a dicitolohexilcarbodiimida (DCC), a 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI) e a diisopropilcarbodiimida (DIC), frequentemente associadas a aditivos nucleofílicos, como o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), os quais promovem a ativação eficiente do ácido carboxílico (Figura 4) [38].

Figura 4 - Estrutura de alguns reagentes de acoplamento de ácido carboxílico.



Fonte: Autoria própria.

As carbodiimidas, como DCC, EDCI e DIC, reagem inicialmente com um grupo carboxila para formar intermediários do tipo *O*-acilisourea, os quais apresentam maior reatividade em comparação ao composto livre. Esses intermediários ativados tornam-se mais

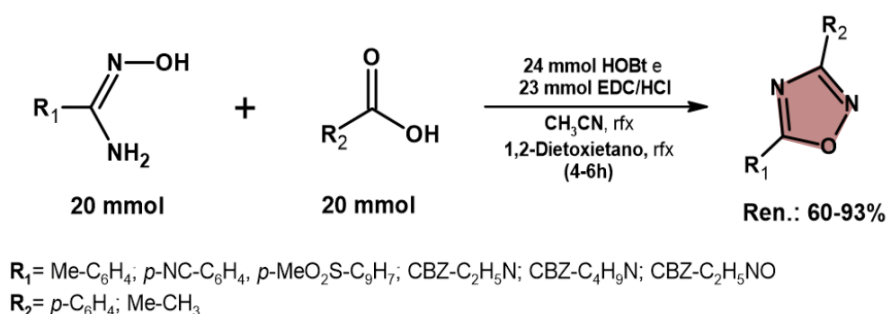
suscetíveis ao ataque nucleofílico da amidoxima, favorecendo a formação do intermediário *O*-acilamidoxima, etapa chave para a subsequente ciclização intramolecular e a formação do núcleo 1,2,4-oxadiazol [39].

Do ponto de vista operacional, embora esses reagentes atuem por mecanismos semelhantes, eles diferem quanto à solubilidade em água. O EDCI, assim como seu subproduto derivado da ureia, é hidrossolúvel, o que facilita a purificação por meio de lavagens aquosas [40]. Em contrapartida, o DCC e seu subproduto, a ureia diciclohexílica (DCU), apresentam caráter hidrofóbico, exigindo o uso de solventes orgânicos para sua remoção, o que pode dificultar essa etapa [39].

Além disso, os intermediários formados podem sofrer reações secundárias indesejáveis, como o rearranjo da *O*-acilisourea para a *N*-acilureia inativa, comprometendo a eficiência da reação [41]. Para minimizar esses efeitos, têm sido proposto rotas de síntese com diferentes estratégias como o controle rigoroso da umidade, o uso de aquecimento por irradiação de micro-ondas e a associação com aditivos benzotriazólicos, como o HOBt, que direcionam os intermediários instáveis para espécies ativas mais estáveis [42].

Nesse contexto, como exemplo de metodologia aplicada à síntese de 1,2,4-oxadiazóis, Pipik *et al.* [43] descreveram um procedimento que proporciona rendimentos isolados satisfatórios (60–93%) a partir da reação entre ácidos carboxílicos e amidoximas (**Esquema 2**). Nessa estratégia, o ácido carboxílico é ativado pelo sistema EDCI/HOBt, formando o intermediário *O*-acilamidoxima diretamente na mistura reacional, sem necessidade de etapa de isolamento.

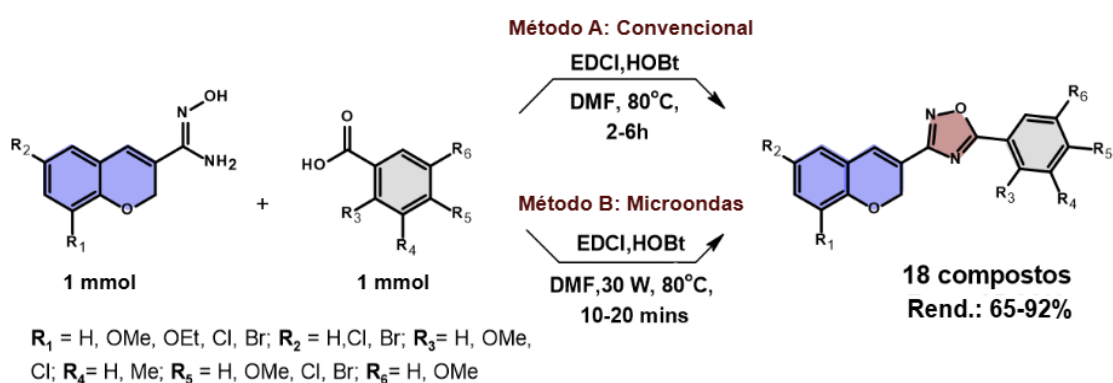
Esquema 2 - Rota de síntese do 1,2,4-oxadiazol aplicando EDCI e HOBt como reagentes de acoplamento.



Fonte: Adaptado de Pipik *et al.* [43].

Seguindo essa linha de avanços metodológicos, Baral *et al.* [44] realizaram uma avaliação sistemática das condições mais adequadas para a síntese de derivados de 1,2,4-oxadiazol, investigando diferentes reagentes de acoplamento, solventes e fontes de aquecimento. A metodologia envolveu a reação entre amidoximas substituídas por cromeno e ácidos carboxílicos prontamente disponíveis, conduzida tanto sob aquecimento convencional quanto sob irradiação de micro-ondas. Os autores observaram que o sistema EDCI/HOBt em DMF, sob irradiação de micro-ondas, apresentou as condições ótimas, proporcionando elevados rendimentos (65-92%) em curtos tempos reacionais (10-20 min), com aplicação bem sucedida na síntese de 18 novos derivados (**Esquema 3**).

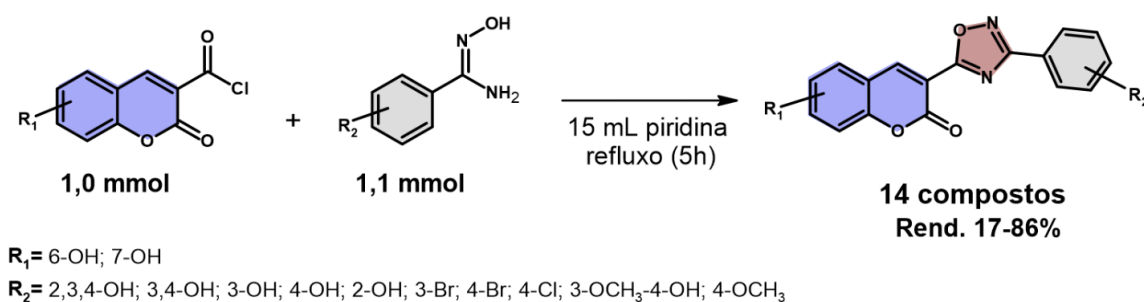
Esquema 3 - Síntese de derivados de 1,2,4-oxadiazol baseados em cromeno por aquecimento convencional (Método A) e por irradiação de micro-ondas (Método B).



Fonte: Adaptado de Baral *et al.* [44].

Em uma abordagem alternativa dentro da rota da amidoxima, Gong, Xi e Liu [12] realizaram a síntese de compostos híbridos de cumarina-1,2,4-oxadiazol, anexados a fenóis ou a outros anéis aromáticos (**Esquema 4**). Na metodologia, o ácido cumarino-3-carboxílico foi inicialmente convertido no cloreto de acila correspondente, o qual reage posteriormente com amidoximas sob refluxo em piridina, resultando em rendimentos isolados entre 17 e 86%. Esses resultados reforçam a versatilidade da rota da amidoxima na construção de sistemas híbridos baseados em cumarina.

Esquema 4 - Síntese de derivados híbridos cumarina-1,2,4-oxadiazol a partir de cloreto de acila e amidoxima.



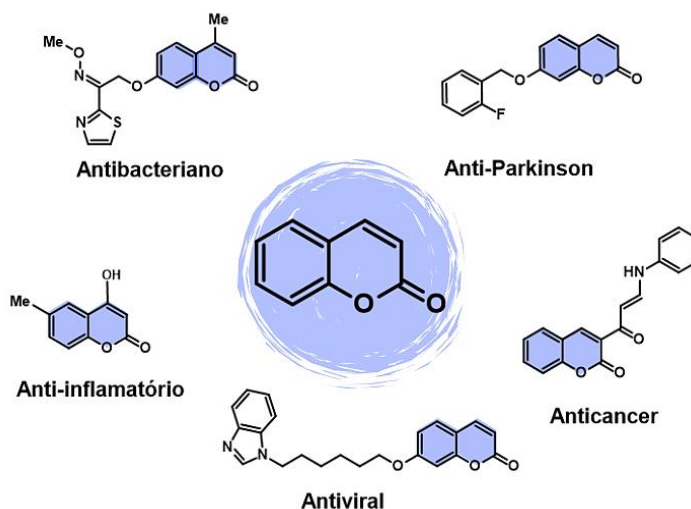
Fonte: Adaptado de Gong, Xi e Liu [12].

Apesar dos avanços significativos descritos na literatura, a exploração de novas abordagens sintéticas permanece relevante para ampliar o escopo estrutural dos 1,2,4-oxadiazóis e viabilizar a obtenção de derivados com maior eficiência. Nesse contexto, o desenvolvimento de protocolos sintéticos mais inovadores e eficazes continua sendo um campo ativo de investigação capazes de atender às demandas atuais da Química Orgânica e Medicinal.

3.2 AS CUMARINAS

A cumarina (*2H*-cromen-2-ona) e seus derivados pertencem à classe das benzopironas e desempenham um papel de destaque na Química Medicinal em razão de sua diversidade estrutural e ampla bioatividade, constituindo uma classe de compostos de elevado interesse científico e comercial [45]. Na **Figura 5**, são apresentados alguns de seus derivados, cujas propriedades terapêuticas já foram investigadas e registradas na literatura.

Figura 5 - Estrutura molecular da cumarina e exemplos de derivados representativos com suas respectivas propriedades biológicas.



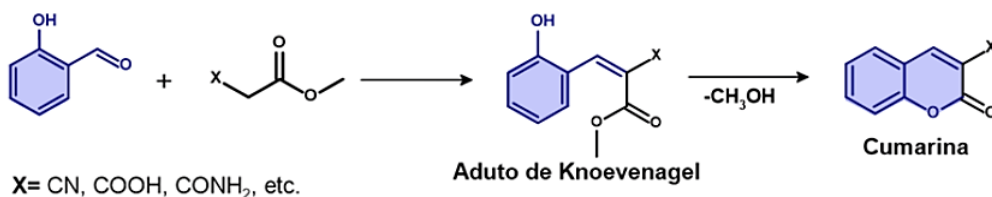
Fonte: Adaptado de Citarella *et al.*[45].

As cumarinas são frequentemente obtidas de fontes naturais, especialmente de origem vegetal, como a amburana, a canela e a lavanda, entre outras espécies, nas quais atuam como metabólitos secundários essenciais para o desenvolvimento das plantas frente às condições do ambiente [46-47]. Esse composto foi isolado pela primeira vez em 1820 pelo químico alemão August Vogel, a partir das sementes da fava-tonka (*Dipteryx odorata*), popularmente conhecida como cumaru [48].

Além da extração a partir de fontes naturais, as cumarinas também podem ser produzidas por meio de diversas rotas de síntese, dentre as quais se destacam as reações de Perkin [49] e Knoevenagel [50]. Na rota de Perkin, a reação ocorre por meio da condensação entre salicilaldeído e um anidrido acético na presença de uma base, como acetato de sódio ou de potássio, sob aquecimento em altas temperaturas.

Em contraste com a rota de Perkin, a condensação de Knoevenagel ocorre sob condições reacionais mais brandas, envolvendo a reação entre o salicilaldeído e um composto contendo metileno ativo, como o ácido de Meldrum, a malononitrila ou o éster malônico, na presença de um catalisador básico. Esse processo ocorre por meio de uma reação sequencial, que envolve inicialmente a condensação para a formação do aduto de Knoevenagel, seguida pela ciclização intramolecular, resultando na formação de derivados de cumarina (**Esquema 5**).

Esquema 5 - Rota sintética para a formação do núcleo cumarínico via condensação de Knoevenagel.

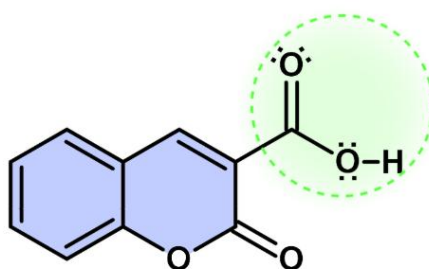


Fonte: Adaptado de Tefani [51].

Do ponto de vista da reatividade, a cumarina apresenta um núcleo estrutural versátil, uma vez que possibilita uma ampla variedade de modificações estruturais por intermédio de diferentes reações químicas [52]. Essas transformações incluem reações de adição e substituição nos carbonos da dupla ligação C-3 e/ou C-4 da lactona, além de apresentar um anel aromático passível de funcionalização, permitindo o planejamento de novos derivados com potencial bioativo, bem como de produtos químicos com diferentes finalidades industriais.

No que se refere aos derivados de cumarina classificados como ácidos cumarino-3-carboxílicos, o grupo carboxila presente em sua estrutura permite a introdução de unidades funcionais capazes de ampliar sua reatividade e potencial atividade química (**Figura 6**). Esses compostos constituem uma subclasse específica das cumarinas, caracterizada por uma estrutura formada por um anel benzênico condensado a um anel α -pirano, além de um grupo carboxila ligado ao carbono C-3 do anel pirânico.

Figura 6 - Estrutura molecular do ácido cumarino-3-carboxílico evidenciando o grupo carboxila.



Fonte: autoria própria.

A formação de híbridos com a estrutura da cumarina, por exemplo, vem sendo considerada promissora para a obtenção de compostos utilizados no tratamento da doença de Alzheimer [53] ou na origem de sensores fluorescentes eficientes para a detecção rápida de

água em solventes orgânicos [54]. Além disso, a produção de filmes flexíveis baseados em ácidos cumarino-3-carboxílicos possibilita a detecção luminescente de pesticidas em água [55].

Assim como retratado no mangá *Dr. Stone*, no qual materiais naturais são transformados em compostos funcionais, pequenas modificações na estrutura de derivados de cumarina podem resultar em compostos com propriedades distintas e aplicações diversas, como na produção de medicamentos para o tratamento de diferentes patologias, bem como seu emprego na indústria de bebidas alcoólicas [56] e nas indústrias de perfumes e cosméticos, em razão de seu aroma adocicado [57]. Como consequência, os ácidos cumarino-3-carboxílicos são considerados blocos de construção altamente promissores para diferentes estratégias de acoplamento, possibilitando a obtenção de híbridos sintéticos estruturalmente diversificados e de elevado interesse químico e biológico.

3.3 MOLÉCULAS HÍBRIDAS DE CUMARINA-1,2,4-OXADIAZOL

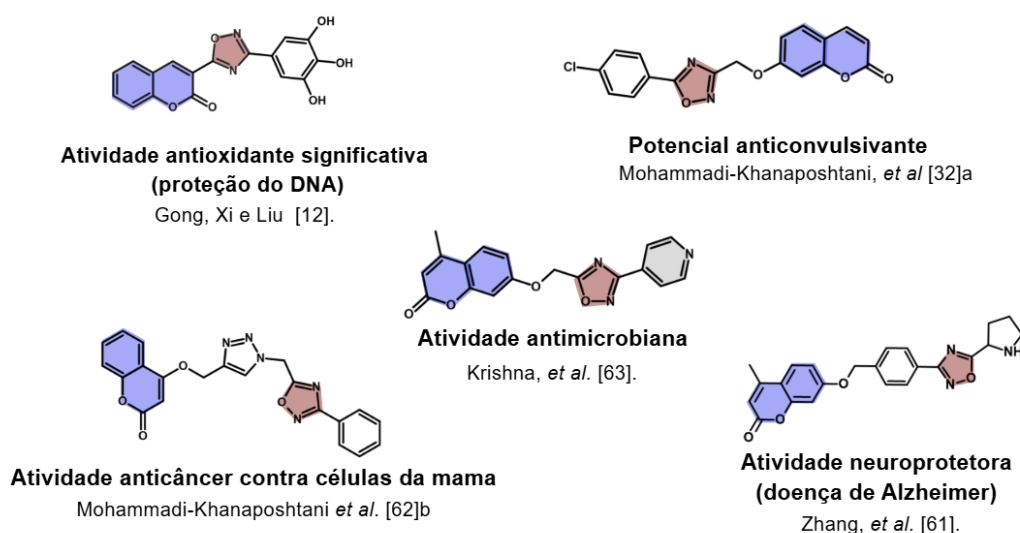
Os híbridos moleculares consistem na combinação de duas ou mais moléculas bioativas para formar uma única estrutura molecular, com o objetivo de potencializar sua seletividade e atividade em relação às substâncias isoladas [58]. Essa estratégia representa uma abordagem promissora no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de doenças complexas, como o câncer [59] e o HIV [60], uma vez que pode proporcionar maior eficácia terapêutica, aumento da seletividade e, consequentemente, redução de efeitos colaterais indesejados no metabolismo.

Nesse contexto, tanto os oxadiazóis quanto as cumarinas se destacam como núcleos estruturais versáteis, configurando-se como uma proposta com grande potencial para o desenvolvimento de híbridos devido às suas reconhecidas atividades biológicas. Por conseguinte, estudos da literatura têm evidenciado o potencial bioativo de híbridos moleculares que combinam esses dois núcleos em uma mesma estrutura, descrevendo suas propriedades e possíveis aplicações farmacológicas [32].

Como exemplo, Gong, Xi e Liu [12] investigaram a atividade de derivados de cumarina-1,2,4-oxadiazol como agentes protetores do DNA contra danos oxidativos, obtendo resultados promissores. De forma complementar, Zhang *et al.* [61] relataram uma série de novos híbridos cumarina-1,2,4-oxadiazol que apresentaram atividade inibitória frente à enzima colinesterase, além de propriedades neuroprotetoras. Esses resultados preliminares de bioensaios indicam que tais compostos representam uma classe com potencial para o desenvolvimento de agentes multifuncionais no tratamento da doença de Alzheimer.

Adicionalmente, Mohammadi-Khanaposhtani *et al.* [32] realizaram a avaliação *in vivo* e *in silico* de uma série de híbridos cumarina-1,2,4-oxadiazol com potencial atividade anticonvulsivante. Os resultados obtidos indicaram respostas promissoras no controle de convulsões, com boa eficácia farmacológica e baixa incidência de efeitos colaterais, evidenciando o potencial dos compostos híbridos como estratégia relevante na pesquisa e no desenvolvimento de novos fármacos. A **Figura 7** apresenta algumas estruturas de híbridos moleculares contendo os núcleos de cumarina e 1,2,4-oxadiazol já aplicados em pesquisas voltadas às suas bioatividades, evidenciando o potencial dessa combinação em uma única molécula.

Figura 7 - Moléculas híbridas contendo núcleo de cumarina e 1,2,4-oxadiazol em suas estruturas.



Fonte: Autoria própria.

Diante desse cenário, o desenvolvimento de novas estratégias de acoplamento para a obtenção de híbridos moleculares contendo os núcleos de cumarina e 1,2,4-oxadiazol mostra-se altamente promissor. A ampliação da diversidade estrutural desses compostos pode contribuir para a descoberta de moléculas com maior seletividade e eficácia terapêutica. Nesse sentido, a investigação de novas abordagens sintéticas para a obtenção desses híbridos justifica-se como uma estratégia relevante, alinhada às demandas por soluções inovadoras, seguras e eficientes no desenvolvimento de novos compostos.

4 METODOLOGIA

4.1 SOLVENTES E REAGENTES

Todos os solventes e reagentes utilizados no desenvolvimento experimental deste trabalho estão listados na **Tabela 1**, juntamente com suas respectivas procedências.

Tabela 1 - Reagentes e solventes empregados nos procedimentos experimentais e suas respectivas procedências. (continua).

Síntese do Ácido cumarino-3-carboxílico	
Reagentes/Solventes	Procedência
Quitosana de peso molecular baixo 78-85%	Sigma-Aldrich®
Salicilaldeído 98%	Sigma-Aldrich®
Ácido de Meldrum	Sigma-Aldrich®
Água deionizada	LCCQS
Acetato de etila 99,8%	Tedia®
Hexano 98,5 %	Química moderna®
Síntese dos isômeros 2-, 3- e 4-piridinilamidoxima	
Reagentes/Solventes	Procedência
2-,3- e 4-cianopiridina (98-99%)	Cedido por outra instituição
Cloridrato de hidroxilamina	Química moderna®
Carbonato de sódio PA	Vetec®
Água deionizada	LCCQS
Etanol absoluto, 200 proof 99,5%	Tedia®
Acetato de etila 99,8%	Tedia®
Hexano 98,5 %	Química moderna®
Síntese de derivados híbridos cumarina-1,2,4-oxadiazol-piridina	
Reagentes/Solventes	Procedência
Cloridrato de 1-etil-3-(3	
Dimetilaminopropil)carbodiimida	Sigma-Aldrich®
(EDCI·HCl)	
N,N'-Diciclohexilcarbodiimida (DCC)	Sigma-Aldrich®
1-Hidroxibenzotriazol (HOBt)	Sigma-Aldrich®
Ácido cumarino-3-carboxílico (sintetizado)	Lasob – UFPB
2-piridinilamidoxima (sintetizado)	Lasob – UFPB

Tabela 1 – (continuação) Reagentes e solventes empregados nos procedimentos experimentais e suas respectivas procedências.

3-piridinilamidoxima (sintetizado)	LaSOB – UFPB
4-piridinilamidoxima (sintetizado)	LaSOB – UFPB
Dimetilformamida (DMF)	Biograde®
Água deionizada	LCCQS
Isopropanol 99,9%	Tedia®
Acetato de etila 99,8%	Tedia®
Hexano 98,5 %	Química moderna®
Medidas Instrumentais	
Reagentes/Solventes	Procedência
Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-D6) 99,9% + 0,05% v/v TMS	Cambridge Isotope Laboratories
Clorofórmio deuterado (CDCl ₃) estabilizado com prata, 99,8%	Cambridge Isotope Laboratories

4.2 MEDIDAS INSTRUMENTAIS

4.2.1 Cromatografia em Camada Delgada

O progresso de todas as reações foi monitorado através da Cromatografia em Camada Delgada (CCD) utilizando mini placas de alumínio revestidas com sílica gel (com marcador de fluorescência) e os reagentes de partidas e produtos já disponíveis como referência (quando possível). Foi utilizado como revelador a câmara de luz ultravioleta, e como eluente, uma mistura dos solventes hexano e acetato de etila, em proporções ajustadas de acordo com o valor do fator de retenção (R_f) esperado para cada reação.

4.2.2 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13

A obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono-13 ocorreu na Unidade de Central Analítica, UNICAL, do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos da UFPB, IPeFarM UFPB. Foram utilizados DMSO-d₆ e CDCl₃ como solvente e registrados em um espectrômetro VARIAN® Mercury Spectra AC 20 (500 MHz para Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN-¹H) e 100-126 MHz para Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN-¹³C). Os dados obtidos nas análises foram tratados no software MestReNova®, versão 14.2.26256.

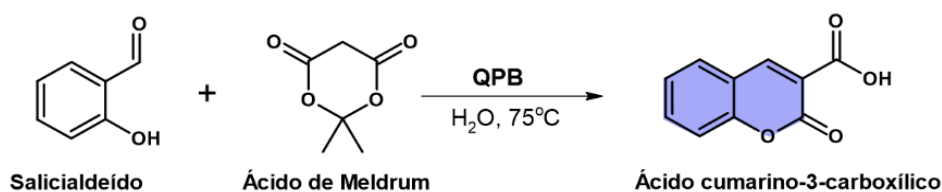
4.3 SÍNTESE DOS PRECURSORES REACIONAIS E DOS DERIVADOS DE 1,2,4-OXADIAZOL

4.3.1 Procedimento geral para a síntese do Ácido cumarino-3-carboxílico

A síntese do ácido cumarino-3-carboxílico foi conduzida a partir de uma metodologia previamente otimizada por Abrantes *et al.* [64], utilizando a quitosana comercial de peso molecular baixo (QPB) como catalisador reciclável (**Esquema 6**). Desse modo, em um balão volumétrico de reação, foram adicionados sucessivamente, 5 mL de água deionizada, 1,0 mmol de ácido de Meldrum, 20 mg de QPB e 1,0 mmol de salicilaldeído. Posteriormente, o sistema foi fechado com septo de borracha e a mistura foi submetida à agitação magnética a 75 °C em banho de óleo. A reação foi monitorada por CCD utilizando uma solução de hexano:acetato de etila 7:3 (v/v) como eluente, até o completo consumo do salicilaldeído.

Confirmada a inexistência de salicilaldeído, o septo de borracha foi removido para evaporação do solvente do sistema e, em seguida, 10 mL de acetato de etila foi adicionado ao balão, ainda aquecido, para solubilização do produto, permitindo a precipitação do quitosana e sua separação por filtração à pressão reduzida. O produto solubilizado foi seco com Na₂SO₄ anidro e recristalizado em acetato de etila. Por fim, a quitosana foi lavada três vezes com solução de NaOH (0,4 mol/L), para garantir a completa precipitação e remoção dos resíduos do produto impregnados em sua superfície, seguida de lavagem com água deionizada e etanol, sendo posteriormente filtrada e seca sob pressão reduzida por 4 horas, para reutilização. O produto foi caracterizado por RMN de ¹H e ¹³C.

Esquema 6 - Reação modelo na obtenção de derivados do ácido cumarino-3-carboxílicos aplicando a quitosana como catalisador.



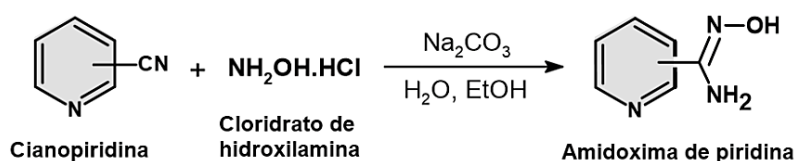
Fonte: Adaptado de Abrantes *et al.* [64].

4.3.2 Procedimento geral para síntese de 2-,3- e 4-piridinilamidoxima

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados cloridrato de hidroxilamina (1,5 mol), água deionizada (15 mL) e carbonato de sódio (Na_2CO_3 , 1,5 mol) sob agitação magnética até completa homogeneização da solução. Em seguida, adicionou-se a 2-, 3- ou 4-cianopiridina (1 mol), previamente dissolvida em etanol (5 mL). O sistema reacional foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente, e o progresso da reação foi monitorado por CCD, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 7:3 (v/v).

Após o término da reação, os cristais precipitados no sistema foram filtrados e secos sob pressão reduzida. Em seguida, o produto bruto foi recristalizado em etanol anidro, obtendo-se as amidoximas puras, as quais foram caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C . A reação modelo para a síntese das 2-,3- e 4-piridinilamidoxima pode ser observada no **Esquema 7**.

Esquema 7 - Reação modelo para a síntese de piridinilamidoxima



Fonte: Adaptado de Tiemann & Krüger [26].

4.3.3 Procedimento geral para síntese de derivados híbridos cumarina-1,2,4-oxadiazol-piridina (Métodos *i* e *ii*)

Para a síntese de derivados de 1,2,4-oxadiazol envolvendo a reação entre piridinilamidoxima e ácido cumarino-3-carboxílico, foi empregada a metodologia de acoplamento descrita por Baral *et al.* [44], com as devidas adaptações às condições experimentais específicas deste trabalho, conforme ilustrado no **Esquema 8**.

➤ Método *i*:

Em um balão de reação de 50 mL, foram adicionados 0,25 mmol da piridinilamidoxima e 3 mL de DMF. Em seguida, foram acrescentados 0,375 mmol de EDCI·HCl, 0,375 mmol de HOBt e 0,25 mmol de ácido cumarino-3-carboxílico. A mistura reacional foi mantida sob

refluxo a 100 °C, sob agitação magnética, sendo o progresso da reação monitorado por CCD, utilizando-se como fase móvel uma mistura de hexano:acetato de etila 3:7 (v/v).

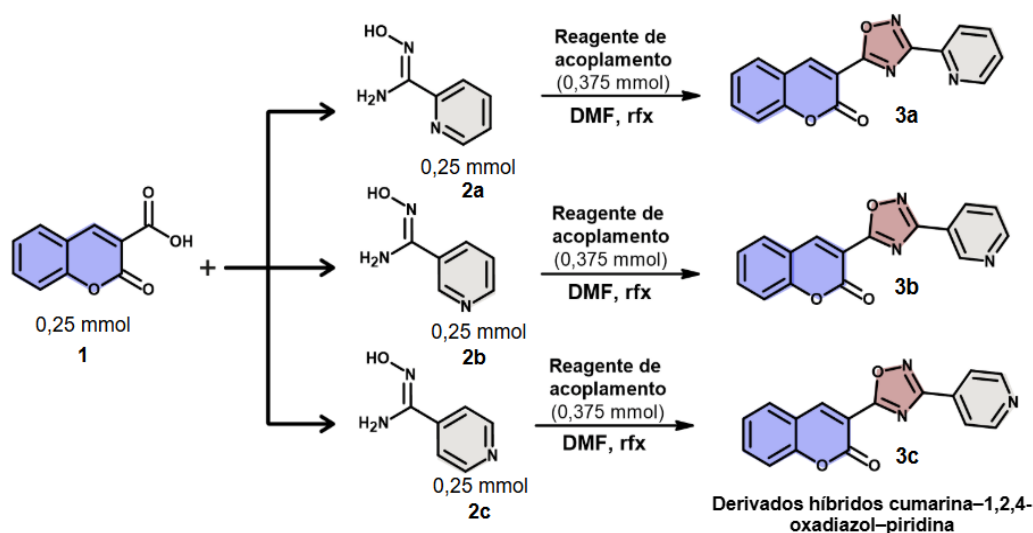
Após o término da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e lavada com 10 mL de água deionizada, ocasião em que se observou a formação de precipitado. Os sólidos formados foram separados por filtração sob pressão reduzida e lavados com água destilada gelada e etanol. Após a secagem do sólido, o material obtido foi purificado por recristalização em isopropanol e o produtos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C .

Quando necessário, a reação foi interrompida em razão do aparecimento de subprodutos, evidenciado por CCD, a fim de evitar a degradação do produto alvo. Nesses casos, o isolamento do composto foi realizado por extração líquido-líquido, mediante a adição de 10 mL de acetato de etila no sistema, seguida de 10 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio (~10% m/v). A mistura foi transferida para um funil de separação, e a fase orgânica foi lavada duas vezes com água destilada, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se o produto na forma sólida.

➤ Método *ii*:

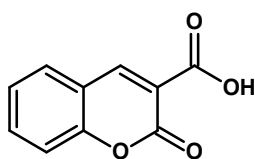
Em um balão de reação, foram adicionados 0,25 mmol de ácido cumarino-3-carboxílico, 3 mL de DMF e 0,375 mmol de DCC, sendo a mistura mantida sob agitação à temperatura ambiente por 20 minutos. Em seguida, foram acrescentados 0,25 mmol da piridinilamidoxima, elevando-se a temperatura do sistema para 100 °C sob refluxo. O progresso da reação foi monitorado por CCD, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 3:7 (v/v).

Esquema 8 - Estratégia para o acoplamento entre amidoximas de piridina e ácido cumarino-3-carboxílico, visando à formação do anel 1,2,4-oxadiazol, utilizando reagentes de acoplamento.

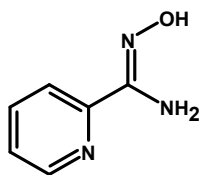


Fonte: Autoria própria.

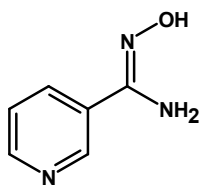
4.3.4 Dados de deslocamentos dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C



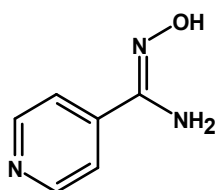
Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (1): Cristal branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46–7,37 (m, 2H, Ar-H), 7,72 (ddd, 1H, Ar-H, $J = 8,8; 7,3; 1,7$ Hz), 7,90 (dd, 1H, Ar-H, $J = 7,8; 1,7$ Hz), 8,73 (s, 1H, CH). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 116,16; 118,01; 118,39; 124,87; 130,22; 134,33; 148,39; 154,50; 156,76; 164,02. Dados condizentes com os obtidos por Abrantes *et al.* [64].



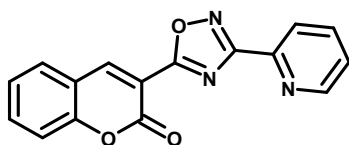
N-hidroxipiridina-2-carboximidamida (2a): Cristal branco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,57–8,56 (dt, 1H, $J = 4,9; 1,3$ Hz), 7,87–7,85 (dt, 1H, $J = 8,0; 1,2$ Hz), 7,82–7,79 (td, 1H, $J = 7,7; 1,8$ Hz), 7,42–7,39 (ddd, 2H, $J = 7,4; 4,9; 1,3$ Hz), 5,84 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO-d_6) δ 150,44; 149,92; 148,71; 137,08; 124,55; 119,85. Dados condizentes com os obtidos por Vörös *et al.* [65].



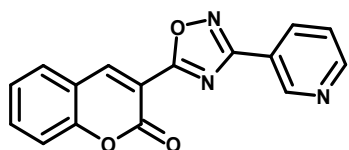
N-hidroxipiridina-3-carboximidamida (2b): Cristal branco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,86–8,85 (dd, 1H, J = 2,3; 0,9 Hz), 8,57–8,56 (dd, 1H, J = 4,8; 1,6 Hz), 8,03–8,00 (dt, 1H, J = 7,9; 2,0 Hz), 7,42–7,40 (ddd, 1H, J = 8,0; 4,8; 0,9 Hz), 5,98 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 150,23; 149,47; 147,02; 133,38; 129,51; 123,78. Dados condizentes com os obtidos por Tarasenko *et al.* [66].



N-hidroxipiridina-4-carboximidamida (2c): Cristal branco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,58–8,57 (m, 2H), 7,65–7,64 (m, 2H), 6,00 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 150,15; 149,38; 141,00; 120,08. Dados condizentes com os obtidos por Vörös *et al.* [65].



3-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-cromen-2-ona (3a): Cristal branco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (s, 1H), 8,85–8,84 (dt, 1H), 8,27–8,25 (dt, 1H, J = 7,9; 1,2 Hz), 7,91–7,87 (td, 1H, J = 7,8; 1,8 Hz), 7,73–7,68 (dtd, 2H, J = 9,0; 7,5; 1,6 Hz), 7,48–7,39 (m, 3H), 7,26 (s, CDCl_3). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 172,74; 168,41; 156,05; 155,13; 150,51; 148,00; 146,01; 137,16; 134,97; 129,72; 125,75; 125,39; 123,52; 117,96; 117,10; 112,71.



3-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-cromen-2-ona (3b): Cristal branco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9,39 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,78–8,76 (dd, 1H, J = 4,7; 1,8 Hz), 8,47–8,44 (dt, 1H, J = 7,9; 2,1 Hz), 7,74–7,71 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,47–7,40 (m, 3H), 7,26 (s, CDCl_3). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 172,20; 166,89; 155,96; 155,11; 152,28; 148,83; 147,66; 135,07; 134,95; 129,74; 125,42; 123,71; 122,82; 117,87; 117,16; 112,72.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

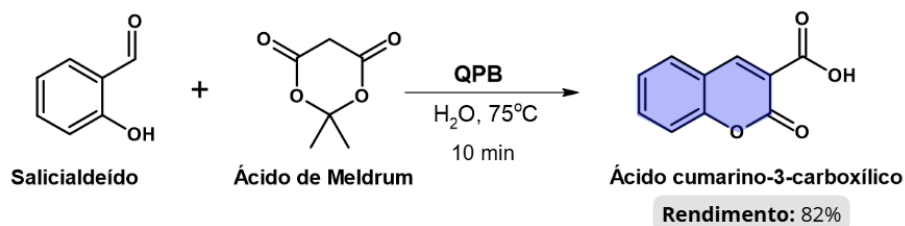
5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE PARTIDA APLICADOS NA OBTENÇÃO DOS DERIVADOS DE 1,2,4-OXADIAZOL

Com o intuito de atingir os objetivos propostos neste trabalho, realizou-se a síntese do ácido cumarino-3-carboxílico (1) e de três isômeros de piridinilamidoxima (2a–c), empregando rotas reacionais eficientes, limpas e alinhadas aos princípios da Química Verde. Em seguida, investigou-se um método eficaz de acoplamento entre esses precursores visando à formação de novos derivados de 1,2,4-oxadiazol (3a–c) por meio da aplicação de diferentes reagentes de acoplamento, de modo a avaliar sua eficiência e viabilidade sintética.

5.1.1 Síntese do ácido cumarino-3-carboxílico

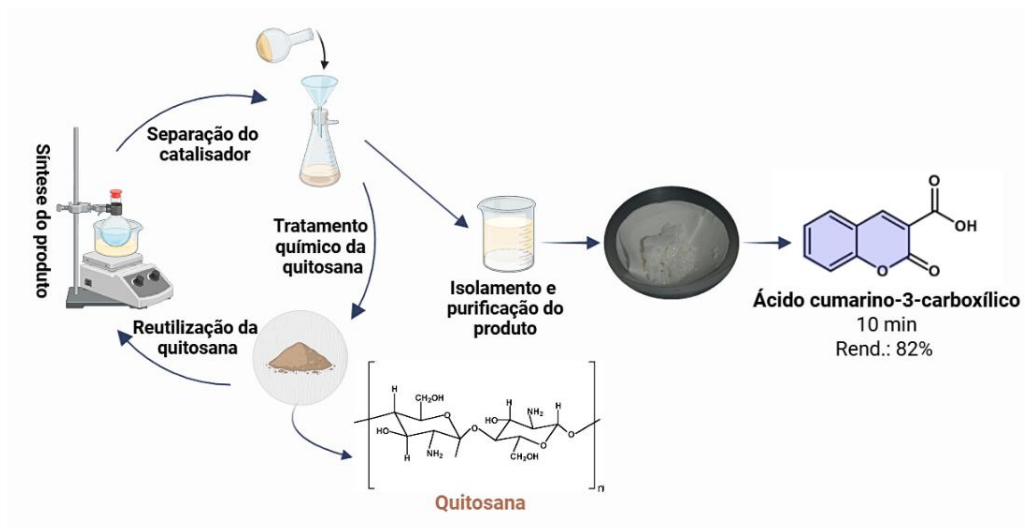
Para a síntese da cumarina de interesse, foi adotado o procedimento otimizado por Abrantes *et al.* [64], desenvolvido pelo próprio grupo de pesquisa. Essa metodologia utiliza o salicilaldeído e o ácido de Meldrum como reagentes, sendo este último a fonte do metileno ativo, além de empregar a quitosana como organocatalisador e água como solvente, à temperatura de 75 °C. O método visa à formação do ácido cumarino-3-carboxílico (1) por meio de uma reação de condensação de Knoevenagel (**Tabela 2**).

Nessa reação, presume-se que a quitosana atue como catalisador básico devido à presença de grupos aminos livres em sua estrutura, os quais podem promover a desprotonação do carbono α do ácido de Meldrum. Esse processo resulta no aumento da nucleofilicidade do metileno ativo, favorecendo o ataque nucleofílico ao salicilaldeído e a consequente formação do aduto de Knoevenagel, por meio de um mecanismo característico dessa condensação. Como resultado, a metodologia aplicada permitiu a síntese do ácido cumarino-3-carboxílico em apenas **10 min.** de reação, com rendimento isolado de **82%** (**Esquema 9**).

Esquema 9 - Síntese do ácido cumarino-3-carboxílico.

Fonte: autoria própria.

Além disso, o uso da quitosana comercial possibilitou sua reciclabilidade em quatro ciclos reacionais subsequentes, em concordância com os dados reportados na literatura [64]. Esse procedimento resulta em um processo eficiente, com curto tempo reacional e bom rendimento isolado, além de reforçar o caráter sustentável da metodologia proposta. A **Figura 8** ilustra um processo simplificado para a síntese do composto **1**, bem como a recuperação e a reutilização da quitosana no sistema reacional.

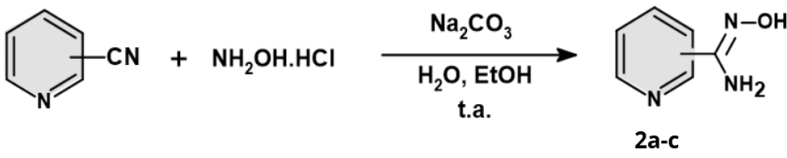
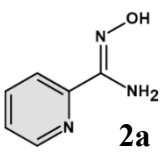
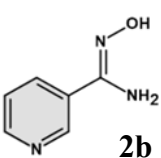
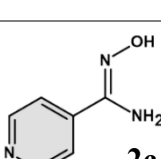
Figura 8 - Resumo do processo para a síntese do ácido cumarino-3-carboxílico utilizando a quitosana como catalisador reciclável.

Fonte: Autoria própria.

5.1.2 Síntese dos isômeros posicionais de 2-, 3- e 4-piridinilamidoxima

Os três isômeros da piridinilamidoxima foram sintetizados por meio de uma metodologia simples, realizada à temperatura ambiente sob agitação magnética, utilizando etanol e água como solventes. Na reação, foram aplicados como reagentes a cianopiridina, cloridrato de hidroxilamina e carbonato de sódio, resultando na obtenção das amidoximas com rendimentos isolados satisfatórios (82-93%) e tempos reacionais moderados, variando entre 30 e 120 min. Os resultados experimentais são apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 2 - Síntese das 2-, 3- e 4-piridinilamidoximas: tempos e rendimentos ^a.

			
Entrada	Estrutura	Tempo de reação (min) ^b	Rendimento (%)
1	 2a	30	92
2	 2b	120	82
3	 2c	30	85

Nota: ^a Condições reacionais: cloridrato de hidroxilamina (1,5 mol) em 15 mL de água, carbonato de sódio (1,5 mol); 2-, 3- ou 4-cianopiridina (1 mol) em 5 mL de etanol, conduzida em temperatura ambiente. ^b As reações foram monitoradas por CCD até o desaparecimento da cianopiridina.

Diversas metodologias para a síntese de amidoximas têm sido descritas na literatura, servindo como base para a análise comparativa dos resultados obtidos neste trabalho. Entre elas, destaca-se o estudo de Stephenson, Warburton e Wilson [67], que relataram a síntese de amidoximas de piridina a partir da hidroxilamina e suas respectivas cianopiridinas, empregando metanol anidro como solvente sob refluxo. Nessas condições, os autores obtiveram amidoximas

de piridina com rendimentos isolados superiores a 80%, porém em tempos reacionais de 2 a 4h, sob condições mais energéticas, quando comparados ao método empregado no presente estudo.

De acordo com o estudo realizado por Barros *et al.* [68], a síntese de alquil- e arilamidoximas pode ser conduzida de forma eficiente e rápida por meio de irradiação ultrassônica, utilizando as nitrilas correspondentes, carbonato de sódio e cloridrato de hidroxilamina em sistema água/etanol. Essa metodologia possibilitou a obtenção dos produtos em curtos tempos reacionais (15–30 min), com rendimentos variando de 40% a 92%.

Em contrapartida, ao empregar um método convencional, conduzido à temperatura ambiente (25 °C), com concentrações equivalentes dos reagentes e no mesmo meio reacional que a metodologia mencionada anteriormente, Srivastava *et al.* [69] obtiveram amidoximas com rendimentos satisfatórios (73–93%). Contudo, os tempos reacionais foram consideravelmente mais prolongados, atingindo, em média, 20h.

Nesse contexto, a metodologia empregada na síntese das amidoximas de piridina no presente estudo mostrou-se particularmente vantajosa quando comparada aos métodos previamente descritos na literatura. O procedimento foi conduzido à temperatura ambiente, dispensando aquecimento ou condições energéticas especiais, além de empregar um sistema com solvente menos tóxico, com maior proporção de água e ambientalmente mais amigável.

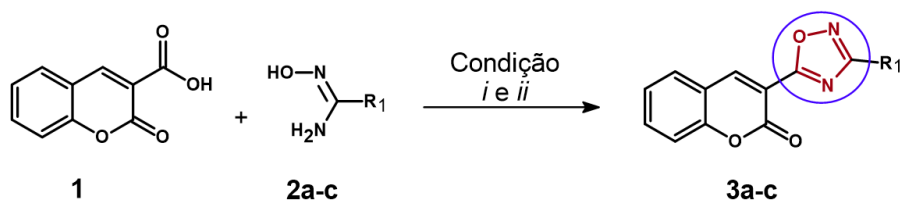
Cabe destacar que as amidoximas são amplamente reconhecidas na literatura como intermediários-chave na síntese de compostos heterocíclicos, como, por exemplo, na obtenção do 1,2,4-oxadiazol. Dessa forma, o estudo voltado para a síntese de oxadiazóis a partir de piridinilamidoxima combinadas com derivados da cumarina, que possuem um perfil significativo de bioatividade, pode resultar em um efeito sinérgico, potencializando a bioatividade da molécula resultante [63].

5.2 ACOPLAMENTO ENTRE AMIDOXIMA E ÁCIDO CUMARINO-3-CARBOXÍLICO PARA A SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS

Tendo em vista à síntese de novos derivados de 1,2,4-oxadiazol ligados à cumarina e a um anel piridínico (3a–c, **Esquema 8**), investigou-se uma rota sintética visando à obtenção dos compostos de interesse com bom desempenho reacional. Essa abordagem envolveu o emprego do ácido cumarino-3-carboxílico e de piridinilamidoximas, bem como o uso de reagentes de acoplamento para a ativação do grupo carboxílico da cumarina, tornando-o mais reativo e favorável à formação do heterocíclico desejado. Nesse contexto, foram avaliados como

reagentes de acoplamento a combinação EDCI/HOBt e o DCC, utilizando DMF como solvente sob refluxo (**Tabela 4**).

Tabela 3 - Teste da eficiência da reação de acoplamento entre o ácido cumarino-3-carboxílico (1) e as piridinilamidoximas (2a–c) para a formação dos derivados de 1,2,4-oxadiazol anexados à cumarina (3a–c)^a.



R_1 = 2-piridinil (3a), 3-piridinil (3b), 4-piridinil (3c).

Entrada	Composto	Reagente de acoplamento	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h) ^b	Rend. (%)
1	3a	DCC	DMF	80	12 ^c	-
2	3b	DCC	DMF	80	12 ^c	-
3	3c	DCC	DMF	80	12 ^c	-
4	3a	DCC	DMF	100	24 ^c	-
5	3a	EDCI/HOBt	DMF	100	6 ^c	60
6	3b	EDCI/HOBt	DMF	100	6 ^c	65
7	3c	EDCI/HOBt	DMF	100	6 ^c	-
8	3b	EDCI/HOBt	DMF	100	12 ^c	64

Dados: ^aCondições reacionais: ácido cumarino-3-carboxílico (0,25 mmol), piridinilamidoxima (0,25 mmol), DCC ou EDCI/HOBt (0,375 mmol), 3 mL de DMF; ^b as reações foram monitoradas por CCD; ^c reação não finalizada ou interrompida. As alíquotas da reação foram coletadas nos primeiros 30 minutos e, em seguida, em intervalos de 1 hora.

Durante a investigação da metodologia mais eficiente para a síntese dos derivados de 1,2,4-oxadiazol, verificou-se que a combinação EDCI/HOBt foi eficaz na formação de **3a** e **3b**, com rendimentos razoáveis de 60–65% (entradas 5 e 6, **Tabela 4**). No entanto, não foi observada a formação do composto **3c** (entrada 7, **Tabela 4**). Esse comportamento pode estar associado a fatores eletrônicos desfavoráveis. A posição *para* do átomo de nitrogênio no anel piridínico pode reduzir sua capacidade de estabilizar intermediários reacionais por efeitos indutivos e/ou de ressonância, em comparação com os isômeros *orto* e *meta*. Além disso, a maior distância espacial entre o anel heteroaromático e o grupo amidoxima pode comprometer a orientação conformacional adequada para a ciclização intramolecular necessária à formação do núcleo 1,2,4-oxadiazol [70].

Corroborando essa hipótese, observou-se a formação de um precipitado após uma hora de reação durante o experimento na síntese do composto **3c**, comportamento não verificado

para os demais isômeros. Isso pode indicar a geração de espécies pouco solúveis, como sais, complexos ou intermediários ativados de baixa estabilidade, desviando a reação do percurso sintético desejado.

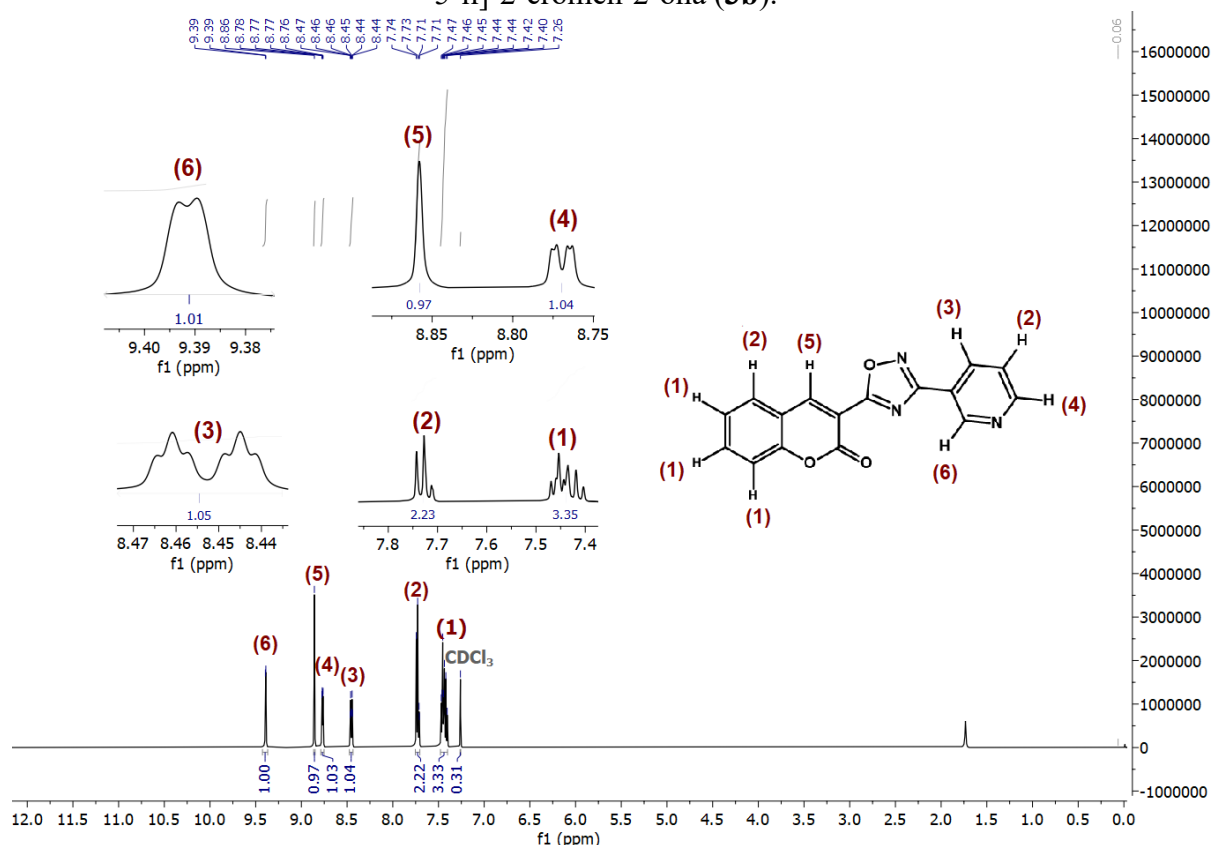
Quando o DCC foi empregado como reagente de acoplamento, não foi observada a formação dos produtos desejados, mesmo após o aumento da temperatura e o monitoramento da reação por até 24 horas (entradas 1–4, **Tabela 4**). Esse resultado contrasta com o reportado por Baral *et al.* [44], que descreveram a síntese de derivados de 1,2,4-oxadiazol pela rota da amidoxima, utilizando DCC para a ativação do ácido carboxílico, sob aquecimento convencional em refluxo a 80 °C, com rendimento isolado de 50%.

A ineficiência do DCC como reagente de acoplamento nessas condições reacionais pode estar relacionada ao rearranjo indesejado do intermediário *O*-aciluréia para o correspondente *N*-acilureia inativa, a qual é quimicamente inerte ao ataque nucleofílico pela amidoxima. Ademais, a taxa desse rearranjo é significativamente aumentada em solventes polares apróticos, como o DMF [38]. Além disso, a presença indesejada de água no meio reacional pode acarretar a hidrólise do intermediário *O*-aciluréia e/ou o consumo não produtivo do agente de acoplamento DCC, levando à formação de *N,N'*-diciclohexilureia (DCU) sem acoplamento efetivo e, conseqüentemente, à redução significativa do rendimento reacional [71]. Dessa forma, a ausência de um aditivo estabilizante, como o HOBt, sob condições reacionais convencionais, pode favorecer reações competitivas e a decomposição do intermediário reacional, comprometendo a formação do heterociclo 1,2,4-oxadiazol [72,73].

5.3 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DO DERIVADO DE 1,2,4-OXADIAZOL (3b)

Com base no espectro de RMN de ^1H do derivado híbrido de 1,2,4-oxadiazol contendo o anel piridínico na posição *meta* (**3b**) (**Figura 9**), foi possível confirmar a estrutura da molécula sintetizada. O espectro apresentou seis sinais bem definidos, compatíveis com a estrutura proposta para o composto.

Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 3-[3-(piridín-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-cromen-2-ona (**3b**).



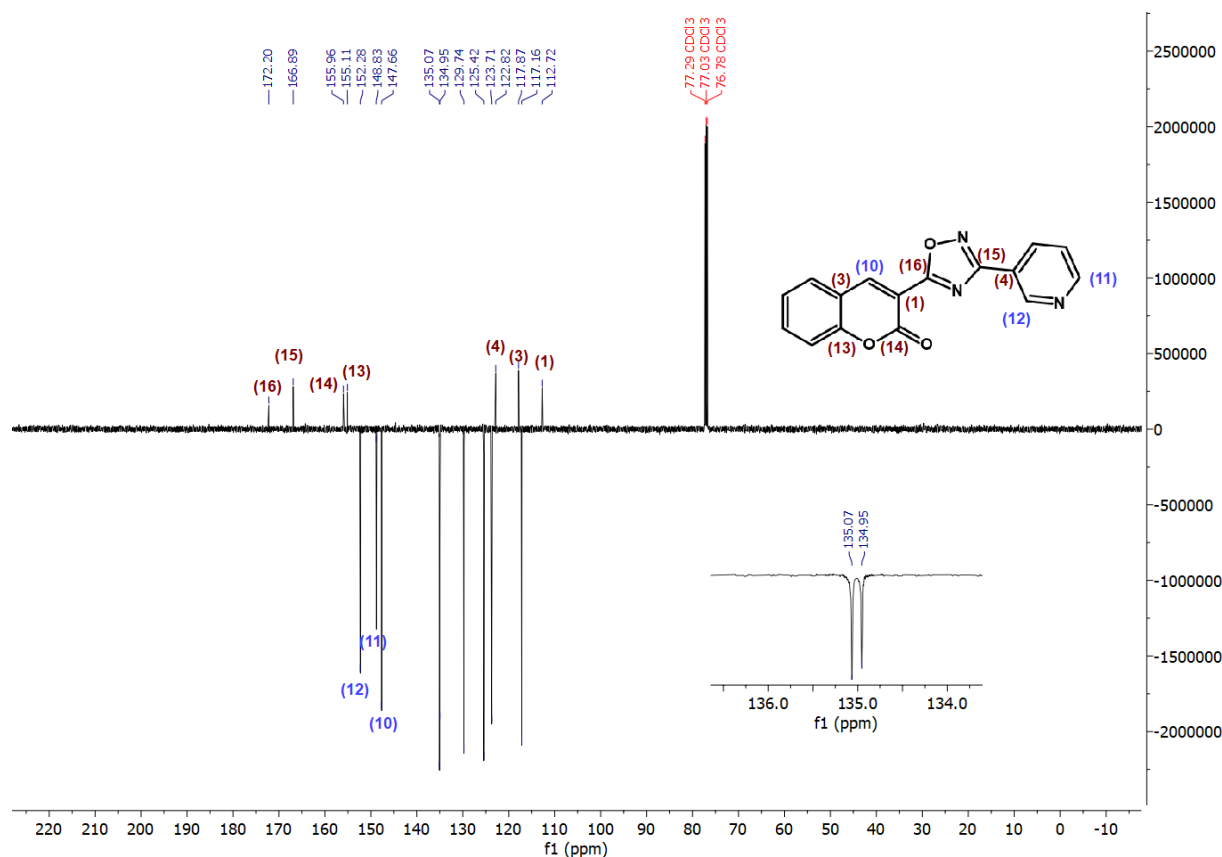
Observa-se no espectro (**Figura 9**) um sinal mais desblindado, caracterizado por um duplete em δ 9,39 ppm, integrando para um próton, atribuído ao **H-(6)** do anel piridínico, cuja posição próxima ao átomo de nitrogênio justifica o deslocamento químico elevado. Além disso, é observado um sinpleto em δ 8,86 ppm, integrando para um próton **H-(5)**, típico do próton vinílico do anel cumarínico substituído na posição 3, corroborando a formação do sistema conjugado esperado. Os sinais observados em δ 8,78–8,76 ppm, como duplo-duplete, integrando para um próton, e em δ 8,47–8,44 ppm, como duplo-triplete, também integrando para um próton, foram atribuídos aos prótons **H-(4)** e **H-(3)** do anel piridínico, respectivamente.

O sinal observado em δ 7,74–7,71 ppm, integrando para dois prótons, pode ser atribuído a prótons aromáticos **H-(2)**. Embora esses prótons pertençam a anéis aromáticos distintos, sendo um do anel piridínico e o outro do anel cumarínico, a proximidade dos seus deslocamentos químicos pode ter levado à sobreposição de sinais, resultando em uma integração aparente correspondente a dois prótons. O multiplete observado na região de δ 7,47–7,40 ppm, integrando para três prótons, é característico de prótons aromáticos e foi atribuído aos prótons **H-(1)** do anel aromático da estrutura da cumarina, os quais tipicamente ressoam na faixa entre δ 7 e 8 ppm.

Para reforçar a ocorrência do acoplamento entre o ácido cumarino-3-carboxílico e a 3-piridinilamidoxima, observa-se no espectro de RMN de ^1H a ausência de sinais característicos do próton do ácido carboxílico, que tipicamente tem sua ressonância entre δ 10–12 ppm. Do mesmo modo, não são observados sinais atribuíveis aos prótons de aminas da amidoxima, cujos deslocamentos químicos geralmente aparecem na faixa de δ 4–6 ppm. A ausência desses sinais indica o consumo completo dos grupos funcionais precursores e fornece uma evidência na formação do anel 1,2,4-oxadiazol, confirmando o sucesso da etapa de acoplamento e ciclização.

O espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz) do composto **3b**, obtido por meio do experimento de Teste de Prótons Acoplados (APT), apresentou um conjunto de dezesseis sinais, em concordância com o número de átomos de carbono da estrutura proposta (**Figura 10**). No espectro, observam-se sete sinais em amplitude positiva, atribuídos aos carbonos sp^2 não hidrogenados da molécula, e nove sinais em amplitude negativa, correspondentes aos carbonos metínicos (CH), conforme a resposta de fase característica do experimento APT.

Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C (APT, 125 MHz, CDCl_3) do 3-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-cromen-2-ona (**3b**).



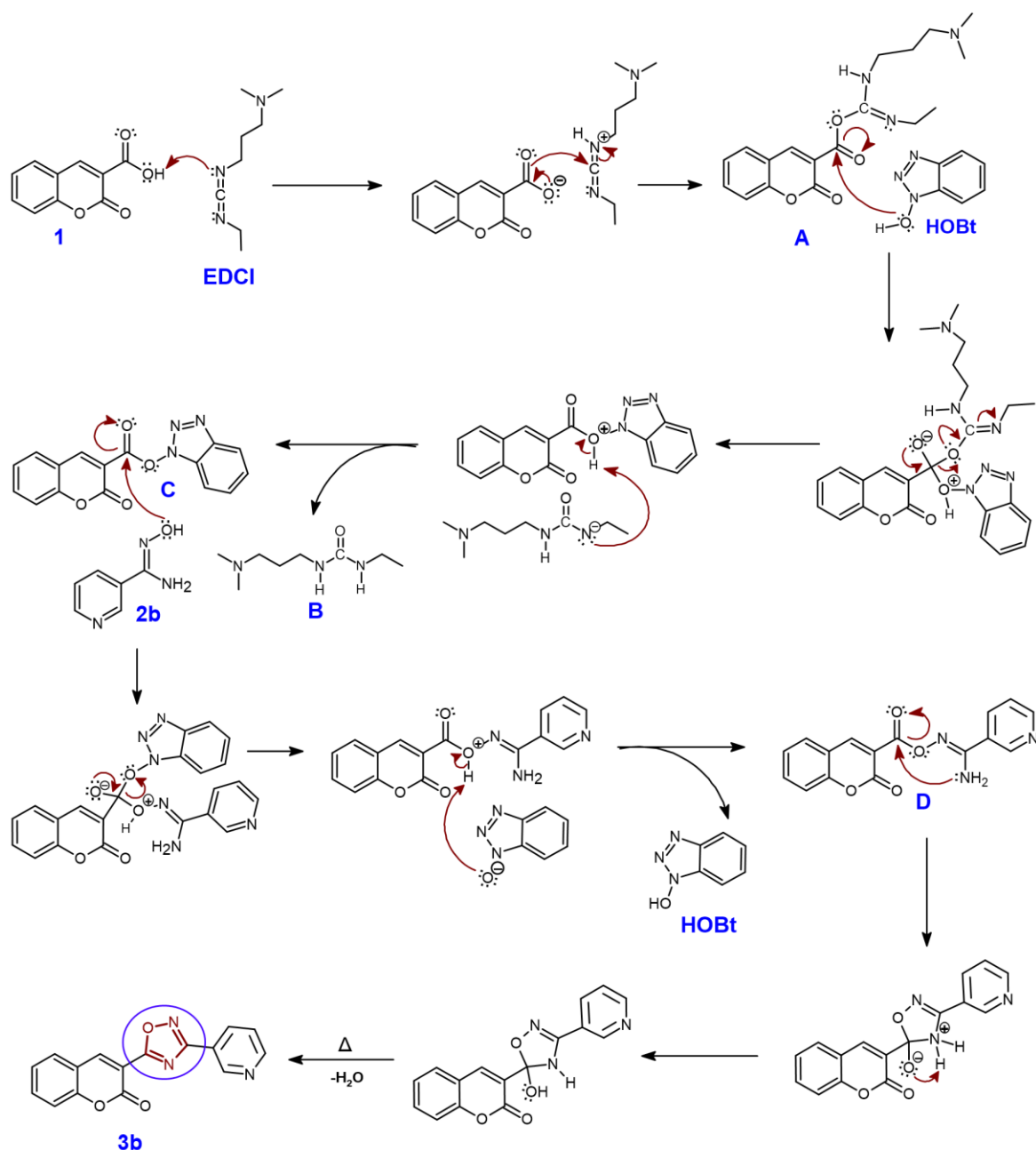
Os sinais observados em δ 172,20 ppm (C-16) e δ 166,89 ppm (C-15) são consistentes com os carbonos não hidrogenados do núcleo heterocíclico 1,2,4-oxadiazol, os quais se encontram ligados a átomos eletronegativos, como nitrogênio e oxigênio, resultando em maior desblindagem e, conseqüentemente, em deslocamentos químicos mais elevados (**Figura 10**). De forma análoga, os sinais invertidos em δ 152,28 ppm e δ 148,83 ppm podem corresponder aos carbonos hidrogenados (C-12 e C-11, respectivamente) do anel piridínico, localizados próximos ao átomo de nitrogênio. Os demais sinais correspondem aos carbonos dos anéis aromáticos.

A ausência de sinais característicos de carbonos alifáticos reforça a natureza totalmente aromática/heteroaromática da molécula. Assim, o número de sinais, sua distribuição de fases no experimento APT e os deslocamentos químicos observados estão em concordância com a estrutura proposta para o composto **3b**. Os espectros de RMN dos demais compostos podem ser observados no apêndice.

5.4 PROPOSTA MECANÍSTICA PARA A FORMAÇÃO DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS

Com base nos dados experimentais e em precedentes na literatura [38,74], propõe-se um mecanismo para a síntese do composto **3b**, conforme ilustrado no **Esquema 9**.

Esquema 10 - Mecanismo proposto para a formação do 1,2,4-oxadiazol pela rota da amidoxima empregando EDCI/HOBt.



Fonte: Adaptado de Hermanson [38] e Valeur e Bradley [74].

Na primeira etapa, o derivado de carbodiimida **EDCI** atua como agente ativador do ácido cumarino-3-carboxílico (**1**). O processo tem início com a desprotonação do grupo carboxila, levando à formação do carboxilato correspondente, o qual realiza um ataque nucleofílico ao carbono eletrofílico da função carbodiimida. Essa etapa resulta na formação do intermediário *O*-acilisoureia (**A**), caracterizado por maior ativação do carbono carbonílico [38]. De acordo com Valeur e Bradley [71], em uma etapa subsequente, o aditivo 1-hidroxibenzotriazol (**HOBt**) realiza um ataque nucleofílico ao carbono carbonílico do intermediário *O*-acilisoureia, promovendo a formação do éster ativado *O*-acil-OBt (**C**), o qual apresenta maior estabilidade e reatividade. Essa transformação converte um intermediário instável e suscetível a rearranjos em uma espécie acilante mais estável.

Adicionalmente, nessa etapa ocorre também a conversão do EDCI em sua ureia correspondente (**B**), produzida como subproduto da reação. Na etapa seguinte, o grupo hidroxila da amidoxima (**2b**) atua como nucleófilo, promovendo uma substituição acílica nucleofílica sobre o éster ativado *O*-acil-OBt, resultando na obtenção do intermediário *O*-acilamidoxima, com liberação do ânion benzotriazolato. A transferência de prótons entre as espécies presentes no meio reacional possibilita a regeneração do HOBt em sua forma neutra.

Por fim, o intermediário *O*-acilamidoxima (**D**) sofre uma ciclodesidratação térmica, iniciando pela condensação intramolecular, seguida da eliminação de uma molécula de água, para a formação do composto alvo **3b**.

6 CONCLUSÃO

Visando à obtenção de compostos inéditos com potencial terapêutico, o presente trabalho abordou a síntese de novos derivados híbridos de cumarina-1,2,4-oxadiazol-piridina por meio da rota da amidoxima em sistema *one-pot*, empregando reagentes de acoplamento para a ativação do ácido carboxílico. A metodologia adotada mostrou-se adequada para atingir o objetivo geral proposto, possibilitando a formação do núcleo heterocíclico 1,2,4-oxadiazol a partir do acoplamento entre o ácido cumarino-3-carboxílico e piridinilamidoximas.

Para viabilizar a formação do núcleo 1,2,4-oxadiazol, procedeu-se inicialmente à síntese dos precursores reacionais. O ácido cumarino-3-carboxílico foi obtido a partir do ácido de Meldrum e do salicilaldeído em meio aquoso, utilizando quitosana como organocatalisador reciclável, o que reforça a eficiência do método em razão do curto tempo reacional (**10 min**), do bom rendimento isolado (**82%**) e do alinhamento com os princípios da Química Verde. De forma complementar, as sínteses dos três isômeros 2-, 3- e 4-piridinilamidoximas foram realizadas sob condições brandas e utilizando água e etanol como solvente, resultando em rendimentos satisfatórios (**82–92%**) e tempos reacionais relativamente curtos (**30–120 min**), evidenciando a eficiência das metodologias adotadas para a obtenção desses reagentes.

Na etapa de acoplamento, a comparação entre diferentes agentes de ativação do ácido carboxílico demonstrou a superioridade do sistema **EDCI/HOBt** em relação ao **DCC** nas condições avaliadas. Enquanto a combinação do EDCI e HOBt possibilitou a formação de dois dos três derivados híbridos pretendidos com rendimentos moderados (**3a-60%** e **3b-65%**), o uso de DCC mostrou-se ineficiente, possivelmente em razão da formação de intermediários inativos e reações competitivas. A não obtenção do composto **3c** sugere a influência de fatores eletrônicos na etapa de ciclização, indicando limitações específicas da metodologia para determinados isômeros.

A caracterização estrutural dos compostos sintetizados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C confirmou a formação do núcleo 1,2,4-oxadiazol e a coerência estrutural das moléculas propostas, validando a estratégia sintética adotada. Diante do exposto, os resultados obtidos demonstram que a metodologia aplicada é viável para a síntese de híbridos cumarina-1,2,4-oxadiazol-piridina, demonstrando uma rota de síntese relativamente simples e com praticidade na etapa de purificação do composto.

PERSPECTIVAS

- Realizar estudos de otimização das condições reacionais para a síntese de derivados híbridos de 1,2,4-oxadiazol anexados à cumarina, visando à redução do tempo de reacional e ao aumento dos rendimentos;
- Sob condições reacionais aprimoradas, expandir a metodologia para a síntese de novos derivados de 1,2,4-oxadiazol a partir de ácidos cumarinos substituídos;
- Submeter as novas moléculas sintetizadas à avaliação de atividade biológica, a fim de explorar seu potencial de aplicação terapêutica.

REFERÊNCIAS

- [1] DHOBHALE, Gayatri Shankar. Advances in chemistry of bioactive compounds and their therapeutic uses: a review of the last three decades. In: **Advances In Chemistry Of Medicinal And Medicinal Sciences**. Vol. 7. Book Publisher International, 2020. DOI: 10.9734/bpi/acmms/v7/3764
- [2] QADIR, Tanzeela; AMIN, Andleeb; SHARMA, Praveen Kumar; JEELANI, Ishtiaq; ABE, Hitoshi. A review on medicinally important heterocyclic compounds. **The Open Medicinal Chemistry Journal**, v. 16, n. 1, 2022. DOI: 10.2174/18741045-v16-e2202280
- [3] STEFANI, Hélio A. **Ciências farmacêuticas: introdução à química de compostos heterocíclicos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- [4] SCRIVEN, Eric F. V.; RAMSDEN, Christopher A. (eds.). **Advances in Heterocyclic Chemistry**, v. 116. 1. ed. Amsterdam: Academic Press, 12 ago. 2015. ISSN 0065-2725. DOI: 10.1016/bs.aihch.2015.05.001
- [5] BIERNACKI, K. et al. Novel 1,2,4-oxadiazole derivatives in drug discovery. **Pharmaceuticals**, Basel, v. 13, n. 6, p. 1–28, 2020. DOI: 10.3390/ph13060111
- [6] **ELSEVIER**. Scopus: a comprehensive abstract and citation database for impact makers. Disponível em: <https://www.elsevier.com/products/scopus>. Acesso em: 10 julho 2025.
- [7] **WEB OF SCIENCE**. Disponível em: <http://www.webofknowledge.com>. Acesso em: 10 julho 2025.
- [8] SINGH, Akash Kumar; ILANGO, K. A Review on Oxadiazoles as a Pharmacologically Active Nucleus. **Journal of pharmaceutical research international**, p. 10–27, 2022. DOI: 10.9734/jpri/2022/v34i1a35342
- [9] RUAN, Ban-Feng *et al.* A review of the biological activities of heterocyclic compounds comprising oxadiazole moieties. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 22, n. 7, p. 578–599, 2022. DOI: 10.2174/1568026622666220202123651
- [10] DESAI, N.; MONAPARA, J.; JETHAWA, A.; KHEDKAR, V.; SHINGATE, B. Oxadiazole: a highly versatile scaffold in drug discovery. **Archiv der Pharmazie**, v. 355, n. 9, e2200123, set. 2022. DOI: 10.1002/ardp.202200123
- [11] TOMAR, Divya Rana; JAYAKUMAR, Venkatesan; SAXENA, Amit. Novel synthesis and docking studies of selected drug derivatives. **Materials Today: Proceedings**, v. 104, n. 9, dez. 2023. DOI: 10.1016/j.matpr.2023.11.108
- [12] GONG, X.-R.; XI, G.-L.; LIU, Z.-Q. Activity of coumarin–oxadiazole-appended phenol in inhibiting DNA oxidation and scavenging radical. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 45, p. 6257–6261, 2015. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.09.105
- [13] SARKER, S. D.; NAHAR, L. Progress in the chemistry of naturally occurring coumarins. In: KINGHORN, A.; FALK, H.; GIBBONS, S.; KOBAYASHI, J. (eds.).

Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, vol. 106. Cham: Springer, 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-59542-9_3

[14] BHATTARAI, Narayan *et al.* Anticancer Potential of Coumarin and its Derivatives. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 21, n. 19, p. 2996–3029, 2021. DOI: 10.2174/1389557521666210405160323

[15] SMYTH, T.; RAMACHANDRAN, V. N.; SMYTH, W. F. A study of the antimicrobial activity of selected naturally occurring and synthetic coumarins. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 33, n. 5, p. 421–426, maio 2009. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2008.10.022

[16] ELMUSA, F.; ELMUSA, M. Mini-review on coumarins: sources, biosynthesis, bioactivity, extraction and toxicology. **Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 933–944, 30 ago. 2024. DOI: 10.18596/jotcsa.1419322

[17] LIU, Ming *et al.* Photocontrollable release with coumarin-based profragrances. **ACS applied bio materials**, v. 2, n. 9, p. 4002–4009, 2019. DOI: 10.1021/ACSABM.9B00536

[18] GUHA, Subarna; DUTTA, Mili; DAS, Debasis. ChemInform abstract: Multipurpose applications of coumarin derivatives with special emphasis on the fluorescent probes. **ChemInform**, v. 44, n. 42, p. no-no, 2013. DOI: 10.1002/chin.201342230

[19] MUSSO, Florencia; BISCUSI, Brunella. Commentary on the obtention of semi-synthetic derivatives from natural products for medicinal applications: Advances, challenges, and perspectives. **Current medicinal chemistry**, v. 32, n. 21, p. 4147–4153, 2025. DOI: 10.2174/0109298673336208241014102943

[20] MACCOSS, Malcolm; BAILLIE, Thomas A. Organic chemistry in drug discovery. **Science (New York, N.Y.)**, v. 303, n. 5665, p. 1810–1813, 2004. DOI: 10.1126/science.10968

[21] TSOGOEVA, Svetlana B.; SCHANZE, Kirk S. Organic synthesis and catalysis enable facile access to bioactive compounds and drugs. **ACS central science**, v. 11, n. 1, p. 1–5, 2025. DOI: 10.1021/acscentsci.4c02041

[22] KUMAR, Virender. Eco-friendly approaches to chemical synthesis. *In: Recent Developments in Science and Technology for Sustainable Future. [S.l.]*: B P International, 2024. p. 14–28. DOI: 10.9734/bpi/mono/978-81-970279-3-2/ch2

[23] DIXIT, Chitransh *et al.* Advances in green chemistry: Sustainable synthesis of novel organic compounds. **International journal of Modern Achievement in Science, Engineering and Technology**, v. 2, n. 1, p. 50–55, 2024. DOI: https://doi.org/10.63053/ijset.59

[24] CHERKASOVA, Anastasia *et al.* 1,2,4-Oxadiazoles in medicinal chemistry: trends of the last years. **European journal of medicinal chemistry**, v. 297, n. 117935, p. 117935, 2025. DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.117935

[25] BUSCEMI, Silvestre *et al.* Synthesis of fluorinated first generation starburst molecules containing a triethanolamine core and 1,2,4-oxadiazoles. **Journal of fluorine chemistry**, v. 127, n. 12, p. 1601–1605, 2006. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2006.07.012

[26] TIEMANN, Ferd; KRÜGER, Paul. Ueber amidoxime und azoxime. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 17, n. 2, p. 1685–1698, 1884. DOI:10.1002/cber.18840170230

[27] CARBONE, Marianna et al. 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. DOI: 10.1021/ol200234r

[28] CHAWLA, Gita. 1,2,4-oxadiazole as a privileged scaffold for anti-inflammatory and analgesic activities: A review. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 18, n. 18, p. 1536–1547, 2018. DOI: 10.2174/1389557518666180524112050

[29] PINHEIRO, Cristian Vicson Gomes et al. In Silico and in vitro assessment of anti-leishmania infantum activity of a novel cyclohexyl-1,2,4-oxadiazole derivative. **Molecular and biochemical parasitology**, v. 262, n. 111674, p. 111674, 2025. DOI: 10.1016/j.molbiopara.2025.111674

[30] QIU, Jingying et al. Discovery of benzimidazole substituted 1, 2, 4-oxadiazole compounds as novel anti-HBV agents with TLR8-agonistic activities. **European journal of medicinal chemistry**, v. 244, n. 114833, p. 114833, 2022. DOI:10.1016/j.ejmech.2022.114833

[31] KANNEKANTI, Praveen Kumar et al. Design and synthesis of some new imidazole-morpholine-1,2,4-oxadiazole hybrids as EGFR targeting in vitro anti-breast cancer agents. **Journal of molecular structure**, v. 1310, n. 138209, p. 138209, 2024. DOI: 10.1016/j.molstruc.2024.138209

[32] MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI, Maryam et al. Design, synthesis, in vivo, and in silico evaluation of new coumarin-1,2,4-oxadiazole hybrids as anticonvulsant agents. **Bioorganic chemistry**, v. 89, n. 102989, p. 102989, 2019. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.102989

[33] RULLO, Mariagrazia et al. Bioisosteric replacement based on 1,2,4-oxadiazoles in the discovery of 1H-indazole-bearing neuroprotective MAO B inhibitors. **European journal of medicinal chemistry**, v. 255, n. 115352, p. 115352, 2023. DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.115352

[34] KHASAWNEH, Hussam Elddin Nabeih; ALRIKABI, Ali Abdulrazzaq Abdulhussein; AL-ERJAN, Amran M.; KADHAM, Mustafa Jawad; AL-AOUADI, Raed Fanoukh Aboqader; LAKSHMAIYA, Natrayan; MUHAYYO, Roziyeva; BRÄSE, Stefan; FARHAN, Hadeer M. Unveiling the therapeutic potential of 1,2,4-oxadiazole derivatives: An updated review. **Results in Chemistry**, v. 15, p. 102271, 2025. DOI: 10.1016/j.rechem.2025.102271

[35] PACE, Andrea; PIERRO, Paola. The new era of 1,2,4-oxadiazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 7, n. 21, p. 4337–4348, 2009. DOI: 10.1039/b908937c

[36] ATMARAM, Upare Abhay; ROOPAN, Selvaraj Mohana. Biological activity of oxadiazole and thiadiazole derivatives. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 106, n. 9–10, p. 3489–3505, 2022. DOI: 10.1007/s00253-022-11969-0

- [37] CUNHA, Felipe S.; AGUIAR, Alcino P. de. Synthesis and bioactivity of 1,2,4-oxadiazoles. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2509–2530, 2015. DOI:10.5935/1984-6835.20150150
- [38] HERMANSON, Greg T. Zero-Length Crosslinkers. In: *Bioconjugate Techniques*. [S.l.]: Elsevier, 2013. p. 259–273.
- [39] C. FYLAKTAKIDOU, Konstantina *et al.* A convenient synthesis of 5-amino-substituted 1,2,4-oxadiazole derivatives via reactions of amidoximes with carbodiimides. **Heterocycles**, v. 75, n. 6, p. 1321, 2008. DOI: 10.3987/com-08-11340
- [40] NZAMA, Hlobisile *et al.* Unveiling the quaternary carbodiimide symphony: harmonizing green chemistry in peptide synthesis. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 17, n. 1, 2024. DOI: 10.1080/17518253.2024.2392826
- [41] EL-FAHAM, Ayman; ALBERICIO, Fernando. Peptide coupling reagents, more than a letter soup. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 6557–6602, 2011. DOI: 10.1021/cr100048w
- [42] VALEUR, Eric; BRADLEY, Mark. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chemical Society Reviews*, v. 38, n. 2, p. 606–631, 2009. DOI: DOI 10.1039/B701677H
- [38] YU, Lili *et al.* Synthesis and antifungal activity of 1,2,4-Oxadiazole derivatives. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 30, n. 8, p. 1851, 2025. DOI: 10.3390/molecules30081851
- [43] Pipik, B., Ho, G., Williams, J. M., & Conlon, D. A. (2004). A Preferred Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles. **Synthetic Communications**, 34(10), 1863–1870. DOI: 10.1081/SCC-120034169
- [44] BARAL, Nilofar *et al.* Microwave-assisted rapid and efficient synthesis of new series of chromene-based 1,2,4-oxadiazole derivatives and evaluation of antibacterial activity with molecular docking investigation: Synthesis of chromene-fused oxadiazole derivatives. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 56, n. 2, p. 552–565, 2019. DOI: 10.1002/jhet.3430
- [45] CITARELLA, Andrea *et al.* Syntheses, reactivity, and biological applications of coumarins. **Frontiers in chemistry**, v. 12, p. 1362992, 2024. DOI: 10.3389/fchem.2024.1362992
- [46] ELMUSA, Fatıma; ELMUSA, Muna. Mini-Review on Coumarins: Sources, Biosynthesis, Bioactivity, Extraction and Toxicology. **Journal of the Turkish Chemical Society Section A Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 933–944, 2024. DOI: 10.18596/jotcsa.1419322
- [47] SARKER, Satyajit D.; NAHAR, Lutfun. Progress in the chemistry of naturally occurring coumarins. **Progress in the Chemistry of Organic Natural Products**, v. 106, p. 241–304, 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-59542-9
- [48] MURRAY, R. D. H. Naturally Occurring Plant Coumarins. In: **Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products**. Vienna: Springer Vienna, 1991. p. 83–316. DOI: 10.1007/978-3-7091-9141-5_2

- [49] JOHNSON, John R. The Perkin reaction and related reactions. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc, 15 mar. 2011. (Nota técnica) DOI:10.1002/0471264180.or001.08
- [50] KNOEVENAGEL, E.; ALBERT, Friedrich. 688. Condensation von Vanillin mit Acetessigester und Analogen. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 37, n. 4, p. 4476–4482, 1904. DOI: 10.1002/cber.19040370438
- [51] TEFANI, Hélio A. **Ciências Farmacêuticas - Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. *E-book*. p.V. ISBN 978-85-277-2038-0
- [52] DURAND-NICONOFF, J. Sergio et al. Theoretical study of the global and local reactivity of a series of 3-aryl coumarins. *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 135, n. 11, 2016. DOI: 10.1007/s00214-016-2005-7
- [53] ZHANG, J.; JIANG, C.-S. Synthesis and evaluation of coumarin/piperazine hybrids as acetylcholinesterase inhibitors. **Medicinal Chemistry Research**, v. 27, n. 6, p. 1717-1727, 2018. DOI: 10.1007/s00044-018-2185-x
- [54] CHENG, W.; XIE, Y.; YANG, Z.; SUN, Y.; ZHANG, M.-Z.; DING, Y.; ZHANG, W. General Strategy for in Situ Generation of a Coumarin-Cu²⁺ Complex for Fluorescent Water Sensing. **Analytical Chemistry**, v. 91, n. 9, p. 5817-5823, 2019. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b00132
- [55] CHEN, Z.; ZHAO, Z.; YANG, J.; GAO, X.; SANG, X.; KHAN, A.; XU, R.; FENG, M.; LIU, L.; LIU, Q. Luminescent detection of pesticides by color changeable flexible coumarin-3-carboxylic acid/GdF₃:Sm³⁺ composite film. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 261, p. 120002, 2021. DOI: 10.1016/j.saa.2021.120002
- [56] MAIA, Amazile Biagioni et al. Ocorrência e significado da cumarina na cachaça armazenada em amburana. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 1, p. e18912139667, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i1.39667
- [57] WORACHARTCHEEWAN, Apilak et al. Rational design of novel coumarins: A potential trend for antioxidants in cosmetics. **EXCLI journal**, v. 19, p. 209–226, 2020. DOI: 10.17179/EXCLI2019-1903
- [58] SZUMILAK, Marta; WIKTOROWSKA-OWCZAREK, Anna; STANCZAK, Andrzej. Hybrid drugs-A strategy for overcoming anticancer drug resistance? **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 9, p. 2601, 2021. DOI: 10.3390/molecules26092601
- [59] SHAGUFTA; AHMAD, Irshad. Therapeutic significance of molecular hybrids for breast cancer research and treatment. *RSC medicinal chemistry*, v. 14, n. 2, p. 218–238, 2023. DOI: 10.1039/d2md00356b
- [60] LIMAN, Wissal et al. Hybrid molecules as potential drugs for the treatment of HIV: Design and applications. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 15, n. 9, p. 1092, 2022. DOI:10.3390/ph15091092

- [61] ZHANG, Juan et al. Synthesis and evaluation of coumarin/1,2,4-oxadiazole hybrids as selective BChE inhibitors with neuroprotective activity. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 21, n. 11, p. 1090–1103, 2019. DOI: 10.1080/10286020.2018.1492566
- [62] MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI, Maryam et al. Design, synthesis and cytotoxicity of novel coumarin-1,2,3-triazole-1,2,4-oxadiazole hybrids as potent anti-breast cancer agents. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 16, n. 7, p. 818–824, 2019b. DOI: 10.2174/1570180815666180627121006
- [63] KRISHNA, Challa et al. Synthesis and antimicrobial assessment of novel coumarins featuring 1,2,4-oxadiazole. **Medicinal Chemistry Research: An International Journal for Rapid Communications on Design and Mechanisms of Action of Biologically Active Agents**, v. 24, n. 10, p. 3743–3751, 2015
- [64] ABRANTES, Paloma G. *et al.* Synthesis and *in vitro* antimicrobial activity evaluation of coumarin-3-carboxylic acids obtained *via* cascade reaction using chitosan as a recyclable catalyst. **New journal of chemistry**, v. 48, n. 29, p. 12967–12975, 2024. DOI: 10.1039/D4NJ02261K
- [65] VÖRÖS, Attila *et al.* An experimental and theoretical study of reaction mechanisms between nitriles and hydroxylamine. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 40, p. 8036–8047, 2014. DOI: 10.1039/C4OB00854E
- [66] TARASENKO, Marina *et al.* Room-temperature synthesis of pharmaceutically important carboxylic acids bearing the 1,2,4-oxadiazole moiety. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 37, p. 3672–3677, 2017. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.08.020
- [67] STEPHENSON, L.; WARBURTON, W. K.; WILSON, M. J. Reaction of some aromatic nitriles with hydroxylamine to give amides, and an alternative preparation of amidoximes. **Journal of the Chemical Society C: Organic, Londres**, v. 1969, p. 861–864, 1969. DOI: 10.1039/J39690000861
- [68] PIMENTEL BARROS, Carlos Jonnatan et al. Synthesis of amidoximes using an efficient and rapid ultrasound method. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 56, n. 2, p. 721–722, 2011. DOI: 10.4067/S0717-97072011000200022
- [69] SRIVASTAVA, Rajendra M. et al. Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes. **Monatshefte fur chemie**, v. 140, n. 11, p. 1319–1324, 2009. DOI: 10.1007/s00706-009-0186-7
- [70] HSU, Han-Hsiang *et al.* Functionalization of pyridines at the C4 position via metalation and capture. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 64, n. 13, p. e202424172, 2025. DOI: 10.1002/anie.202424172
- [71] RADAU, Gregor. Suppression of formation of N,N'-dicyclohexylurea derivatives during DCC-activation of proline-containing dipeptides. **Monatshefte fur chemie**, v. 134, n. 7, p. 1033–1036, 2003. DOI: 10.1007/S00706-003-0007-3
- [72] WIELAND, Theodor. The history of peptide chemistry. In: *Peptides*. [S.l.]: Elsevier, 1995. p. 1–38. DOI:10.1016/B978-012310920-0/50002-4

- [73] KÖNIG, W.; GEIGER, R. A new method for synthesis of peptides: activation of the carboxyl group with dicyclohexylcarbodiimide using 1-hydroxybenzotriazoles as additives. **Chemische Berichte**, v. 103, n. 3, p. 788–798, 1970. DOI: 10.1002/cber.19701030319
- [74] VALEUR, Eric; BRADLEY, Mark. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 2, p. 606–631, 2009. DOI: 10.1039/B701677H

APÊNDICE

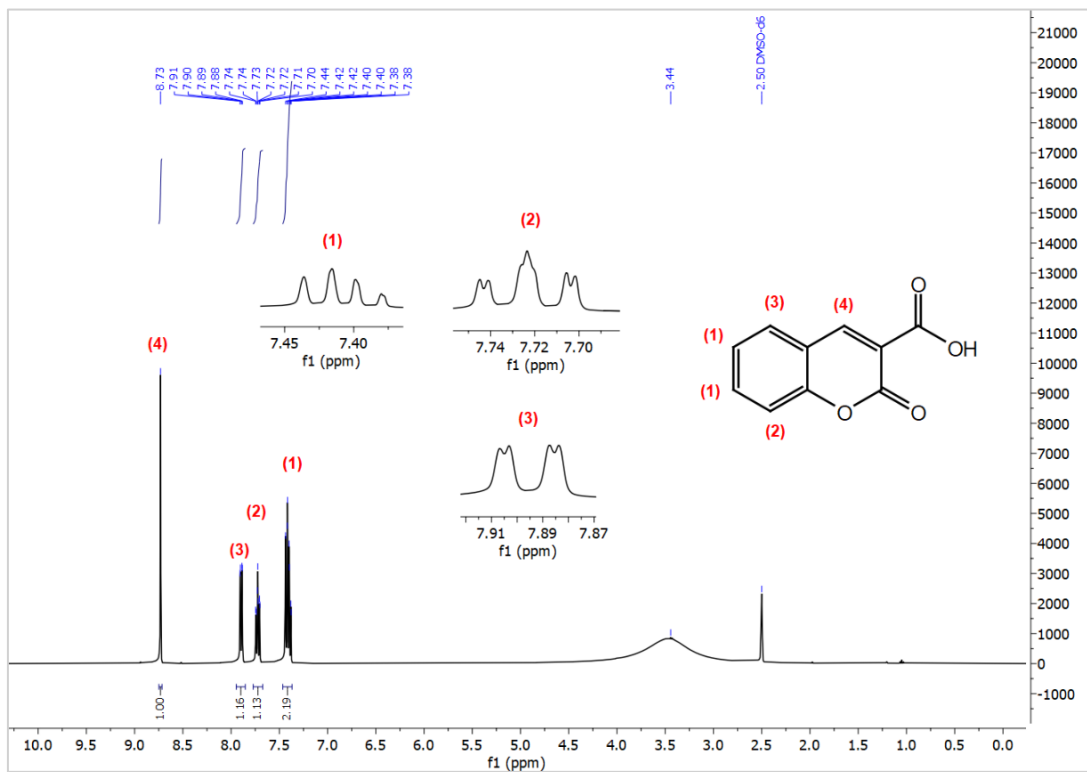
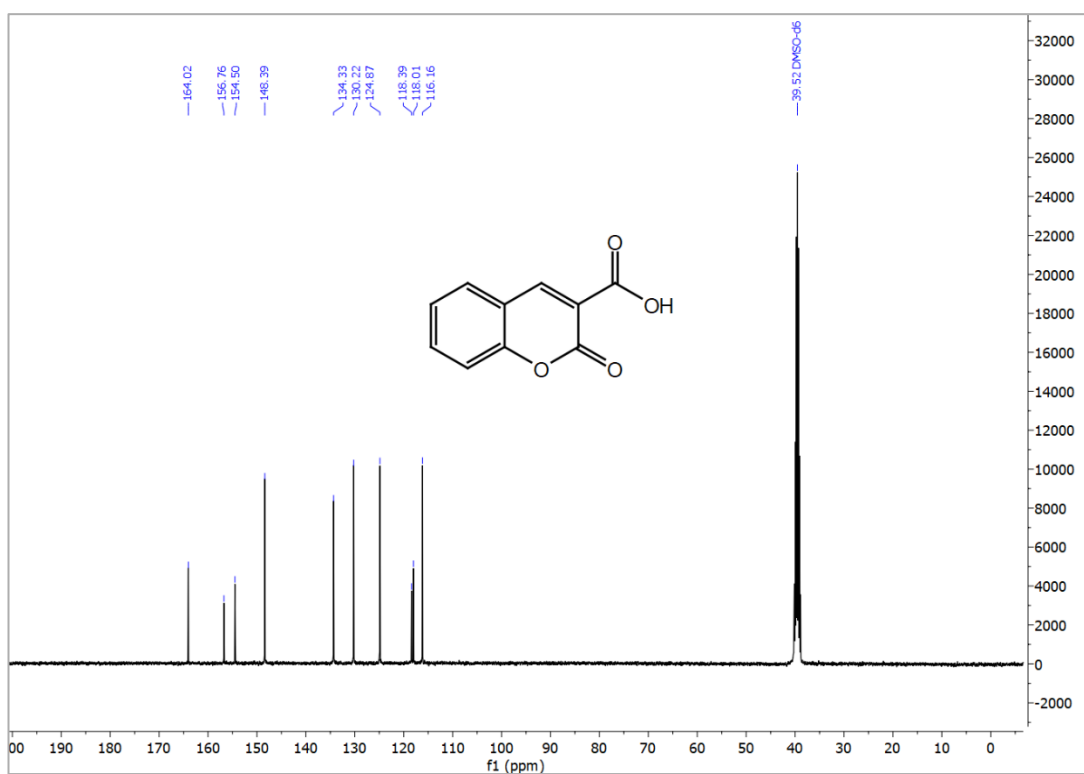
Figura 11 - Espectro de ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) do Ácido cumarino-3-carboxílico (1).**Figura 12** - Espectro de ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO- d_6) do Ácido cumarino-3-carboxílico (1).

Figura 13 - Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) de N-hidroxipiridina-2-carboximidamida (**2a**).

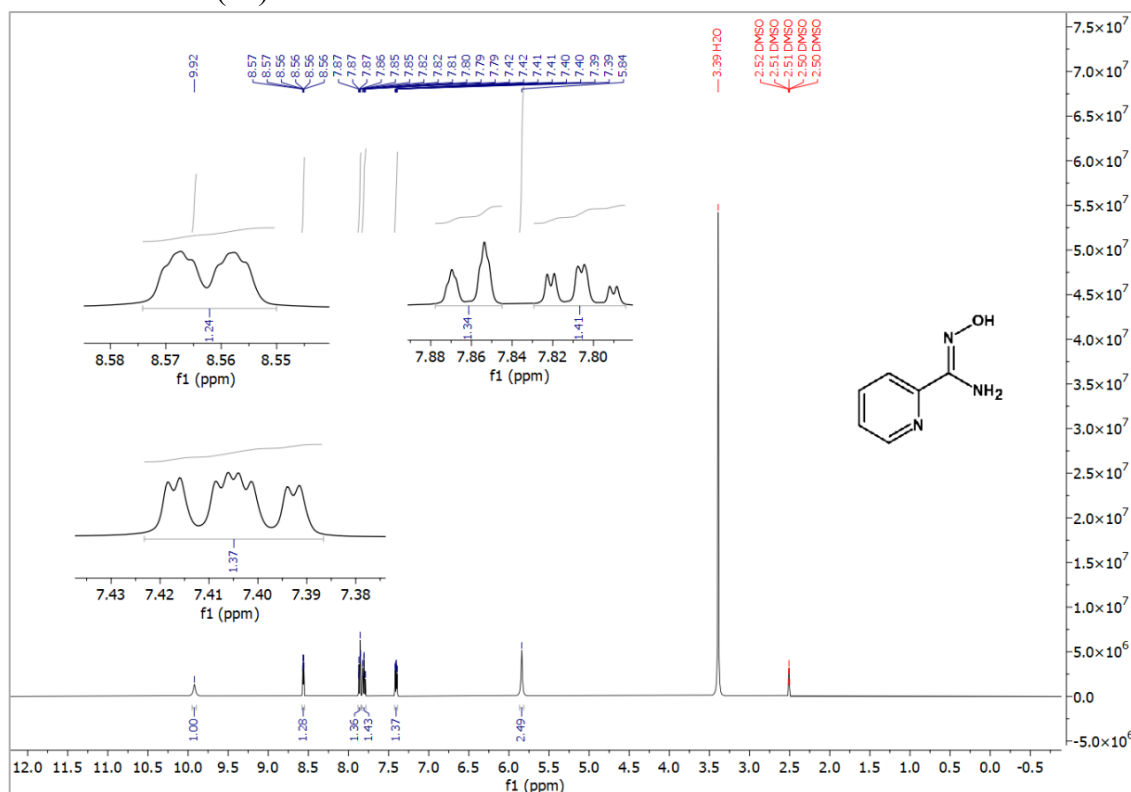


Figura 14 - Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) de N-hidroxipiridina-2-carboximidamida (**2a**).

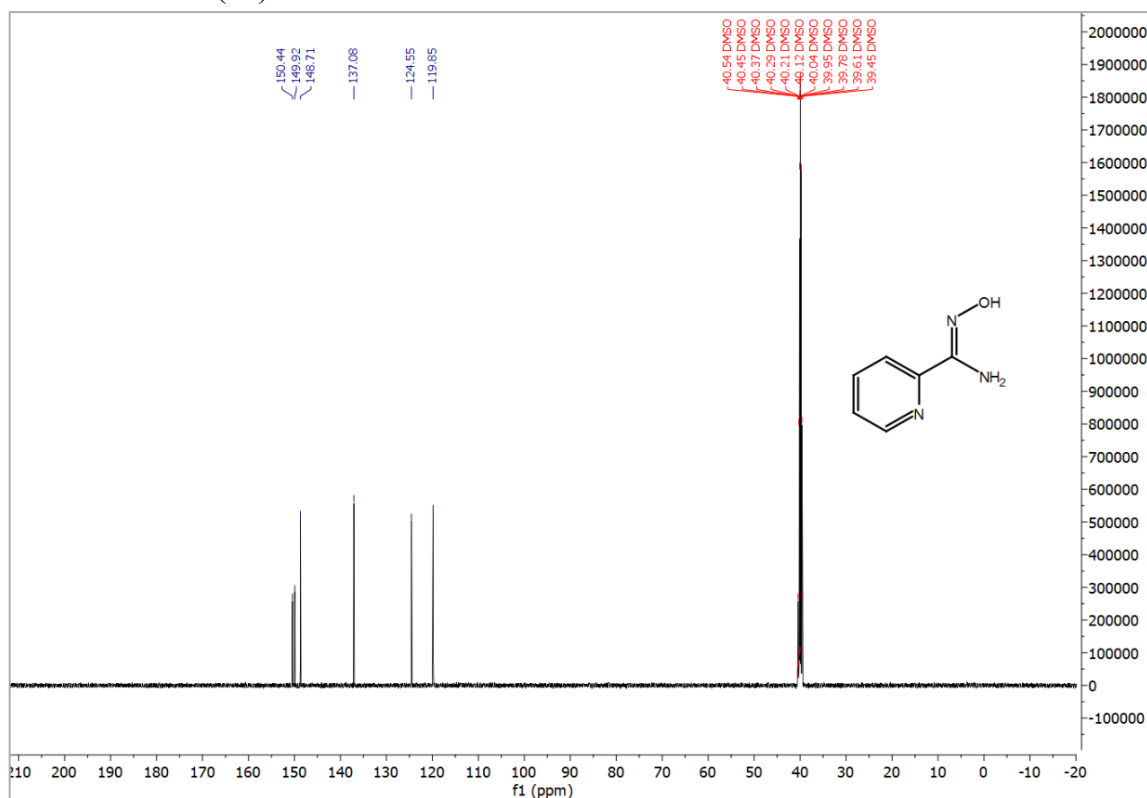


Figura 15 - Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) de N-hidroxipiridina-3-carboximidamida (**2b**).

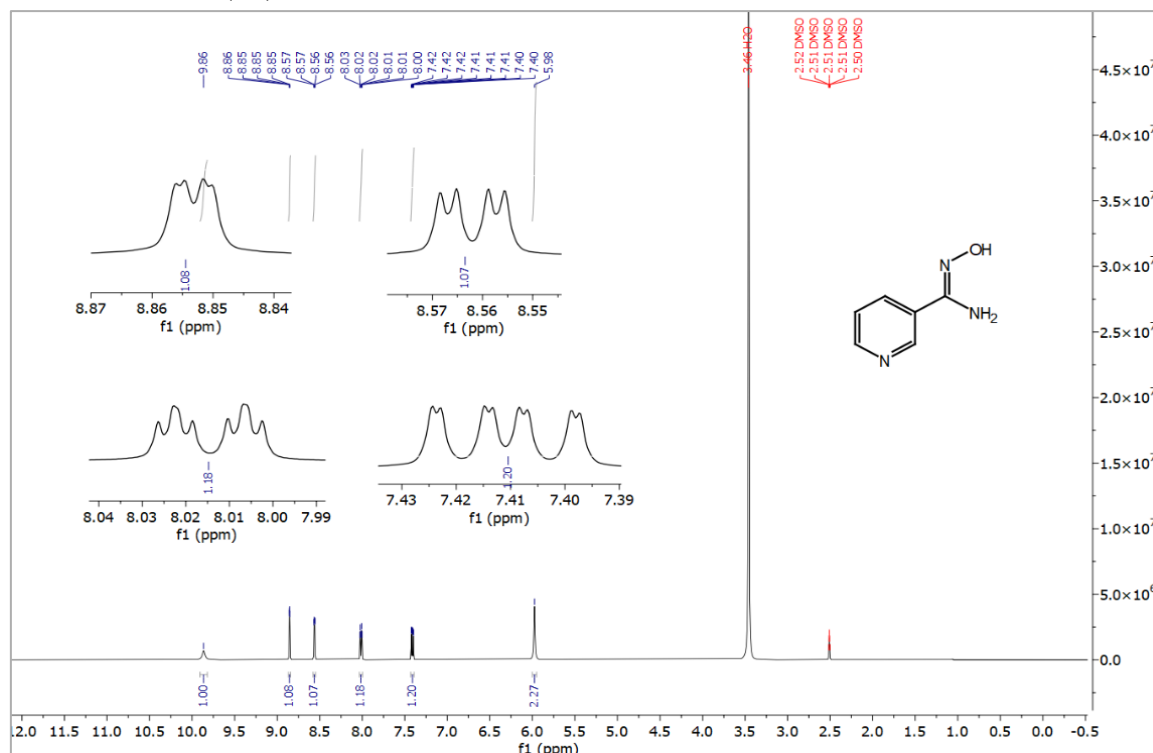


Figura 16 - Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) de N-hidroxipiridina-3-carboximidamida (**2b**).

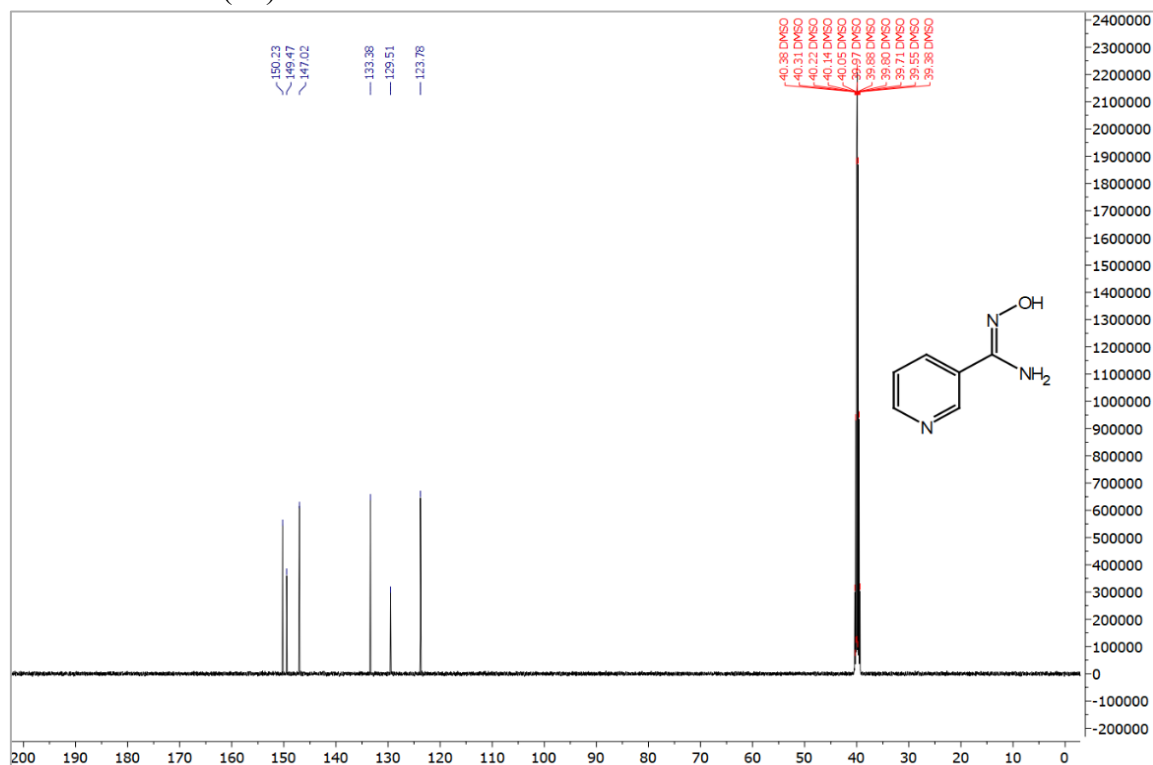


Figura 17 - Espectro de ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) de N-hidroxipiridina-4-carboximidamida (**2c**).

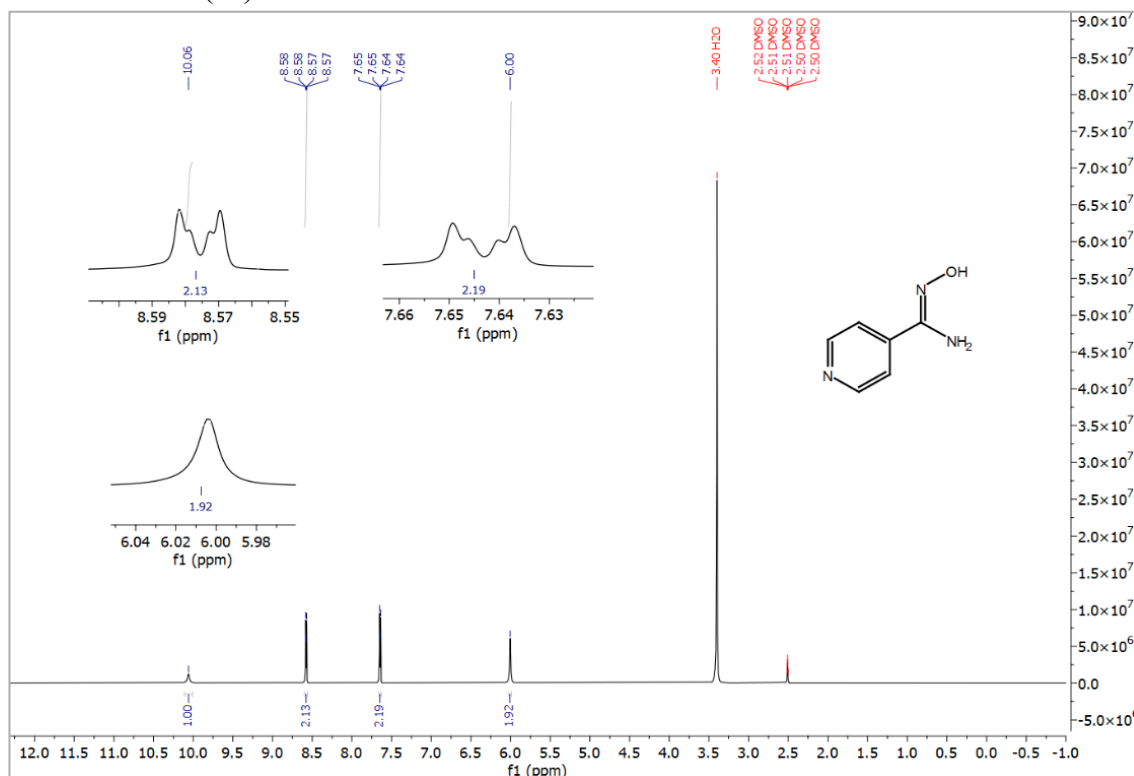


Figura 18 - Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) de N-hidroxipiridina-4-carboximidamida (**2c**).

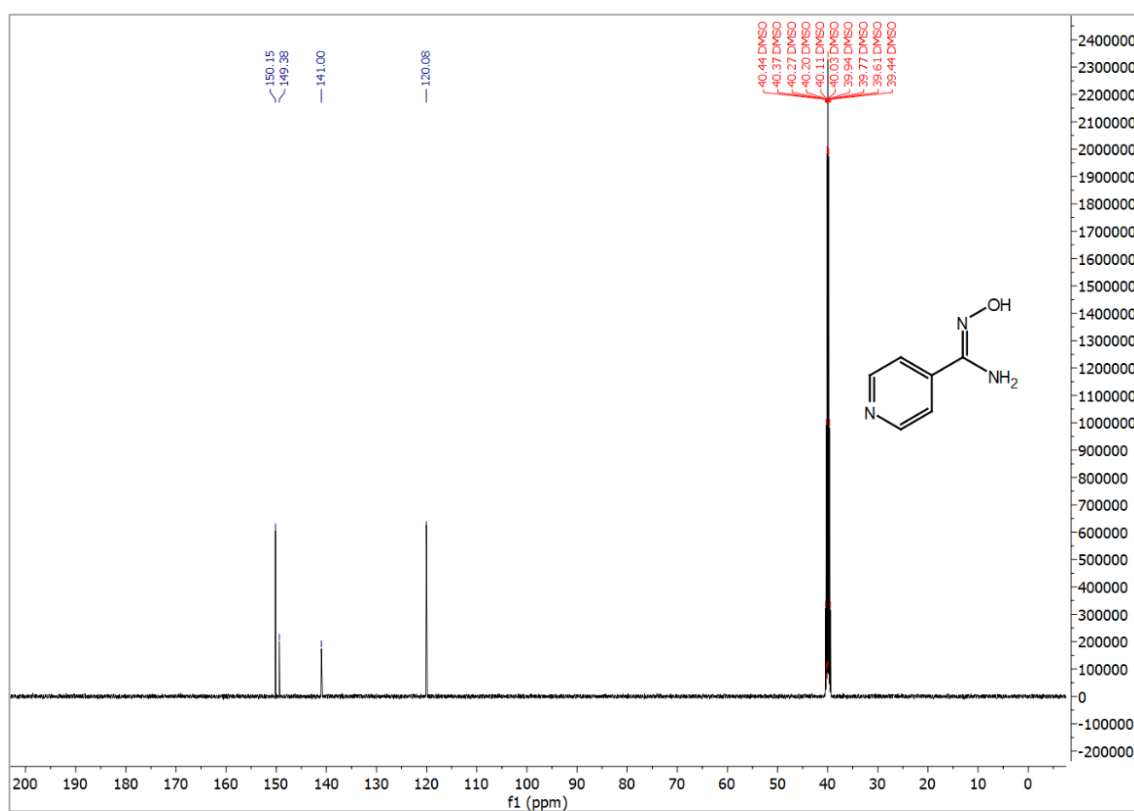


Figura 19 - Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 3-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2H-cromen-2-ona (**3a**).

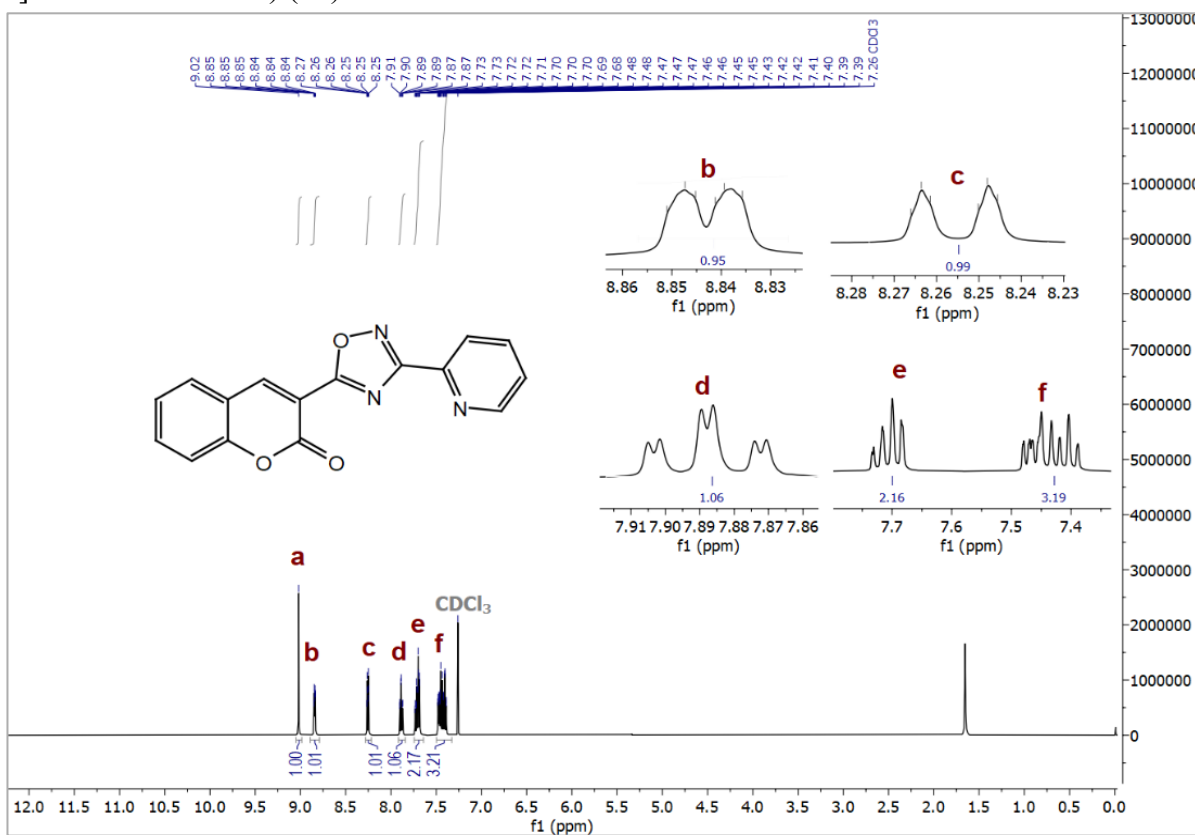


Figura 20 - Espectro de ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) de 3-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2H-cromen-2-ona (**3a**).

