

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIENCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LÊDA MARIA MENDES E SILVA

SÍNTESE E ESTUDO ESPECTROFOTOMÉTRICO DE 1,2,4-OXIADIAZÓIS-3,5-
DISSUBSTITUÍDOS

RECIFE

1979

LÊDA MARIA MENDES E SILVA

**SÍNTESE E ESTUDO ESPECTROFOTOMÉTRICO DE 1,2,4-OXIADIAZÓIS-3,5-
DISSUBSTITUÍDOS**

Dissertação submetida ao curso de Pós-Graduação em
Química, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte
dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em
Ciências.

Área de concentração: Química

Linha de pesquisa: Química Orgânica

Orientador (a): RAJENDRA MOHAN SRIVASTAVA

RECIFE

1979

Catálogo na fonte
Bibliotecária Jefferson Luiz Alves Nazareno CRB 4-1758

S586s Silva, Lêda Maria Mendes e.
Síntese e estudo espectrofotométrico de 1,2,4-oxidiazóis-3,5-
dissubstituídos / Lêda Maria Mendes e Silva . – 1979.
85 f.: fig., tab.

Orientador: Rajendra Mohan Srivastava.
Dissertação (Mestrado)– Universidade Federal de Pernambuco. CCEN.
Química Fundamental. Recife, 1979.
Inclui referências..

1. Química orgânica. 2. Síntese. 3. Espectrofotometria. I. Srivastava,
Rajendra Mohan (Orientador). II. Título.

547 CDD (22. ed.) UFPE-FQ 2018-01

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIENCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LÊDA MARIA MENDES E SILVA

SÍNTESE E ESTUDO ESPECTROFOTOMÉTRICO DE 1,2,4-OXIADIAZÓIS-3,5-
DISSUBSTITUÍDOS

Dissertação submetida ao curso de Pós-Graduação em
Química, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte
dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em
Ciências.

Área de concentração: Química

Linha de pesquisa: Química Orgânica

Aprovada em: 01/02/1979

Profº. Dr. Phd Rajendra Mohan Srivastava (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Carlos Evaristo Prêlat (Examinador)

Universidade Federal de Pernambuco

Para:

Jesus, meu esposo, minha filha Larissa e aos filhos que ainda virão.

Meu pai (na saudade, tua presença constante...)

AGRADECIMENTOS

A minha mãe Deldy, pela dedicação e apoio.

Ao Prof. Rejendra Mohan Srivastava – Departamento de Química do Centro de Ciências Exatas e da natureza da Universidade Federal de Pernambuco, pela orientação.

Ao Prof. Alexandre Ricardo P. Schuler, coordenador do Curso de Mestrado do Departamento de Química do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal de Pernambuco.

Ao Prof. M.A. Blanc, Directeur du Service de Microanalyse da U.E.R. Des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Grenoble – França, pela determinação da análise elementar.

À Profa. Riva Mosconi, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, pela determinação dos espectros infravermelhos.

Ao Prof. Juan Alfonso Dowling, Departamento de Química Orgânica da Universidade Federal da Paraíba, pela determinação dos espectros infravermelhos.

À Profa. Deise Lima Barros Costa, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, pela determinação dos espectros de ressonância nuclear magnética.

À Fátima Soares, Departamento de Química da Universidade Federal do Ceará, pela determinação dos espectros de ressonância magnética nuclear.

À Marilú Lins de Oliveira, Departamento de Química da Universidade Federal de Pernambuco pelo apoio.

RESUMO

Este trabalho visa sintetizar 1,2,4-oxadiazol-3,5-dissubstituído a partir dos O-acetil derivados, propor um mecanismo compatível com a ciclização dos derivados do O-acetilados, confirmar as estruturas das novas substâncias sintetizadas através de espectrofotometria, estudar o modelo de fragmentação dessas substâncias, além de testar suas atividades biológicas. Ao fazer reagir a benzamidoxina ou benzamidoxina substituída por anidrido acético, foram sintetizados quatro 1,2,4-oxadiazóis 5a-d. Também foi proposto o mecanismo de reação para a obtenção desses compostos e também isolados os intermediários O – acetilados (3a-d). Todas essas substâncias tiveram suas estruturas confirmadas por espectroscopia. Os testes de atividades a que foram submetidas não deram resultados positivos. O teste de atividade dos 1,2,4-oxadiazóis-3-5-dissubstituídos e os derivados O-acetilados das orto, meta e para toluilamidoximas foram realizados “in vitro” para as bactérias gram-positivas. O modelo de fragmentação foi estudado pela espectrometria de massa. Foram sintetizados também as O-(p-nitrobenzoil) – toluilamidoximas (4b—d) e suas estruturas foram apoiadas por espectroscopia. Os 1,2,4-oxadiazóis-3-5-dissubstituídos foram obtidos durante a O-acetilação das benzamidoximas à temperatura ambiente.

Palavras – chave: Química. Síntese. 1,2,4-oxadiazóis.

ABSTRACT

This work aims to synthesize 1,2,4-oxadiazole-3,5-disubstituted O-acetyl derivatives, propose a mechanism compatible with the cyclization of derivatives of the O-acetylates search, confirm the structures of the new substances synthesized by spectrophotometry, to study the fragmentation model of these substances, and to test their biological activities. Four 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles (5a-d) were synthesized by reacting benzamidoxime or substituted benzamidoximes with acetic anhydride. The mechanism of reaction for obtaining these compounds is proposed. The structure of these substances were confirmed with the help of the spectroscopic results. None of these compounds were found active. The fragmentation pathways were studied by mass spectrometry. The compounds 4b-d were also synthesized. The IR, UV and N.M.R. Spectra supported the structures of them. The 1,2,4-oxadiazol-3-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles and O-acetylated derivatives of ortho, meta and para-toluylamidoximes were performed in vitro for gram-positive bacteria. The 1,2,4-oxadiazol-3-5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles were obtained during O-acetylation of the benzamidoximes at room temperature

Keywords: Chemistry. Synthesis. 1,2,4-oxadiazoles.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01	17
Figura 02	17
Esquema 01	18
Esquema 02	19
Esquema 03	19
Esquema 04	20
Esquema 05	20
Esquema 06	20
Esquema 07	21
Figura 03	22
Figura 04	23
Figura 05	24
Esquema 08	27
Esquema 09	28
Esquema 10	29
Esquema 11	30
Figura 06	35
Figura 07-Espectro Infravermelho do 5-metil-3-(m-toluil)-1,2,4-oxadiazol em líquido puro	35
Figura 08-Espectro Infravermelho do 5-metil-3-(m-toluil)-1,2,4-oxadiazol em líquido puro	36
Figura 09- Espectro Infravermelho do 5-metil-3-(p-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5d) em KBr ...	36
Figura 10-Espectro Infravermelho do O-acetil-m-toluilamidoxima (3c) em CHCl ₃	37
Figura 11-Espectro Infravermelho do O-acetil-p-toluilamidoxima (3d) em CHCl ₃	37
Figura 12–Espectro infravermelho de O-(p-nitrobenzoil) – o –toluilamidoxima (4b) em KCl	39
Figura 13-Espectro infravermelho de O-(p-nitrobenzoil) – p –toluilamidoxima (4c) em KCl	38
Figura 14-Espectro infravermelho de O-(p-nitrobenzoil) – p –toluilamidoxima (4d) em KCl	38
Figura 15	41
Figura 17	46
Figura 28	49
Figura 16 - Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do 5-metil-3-(o-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5b) em G014	50
Figura 17 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do 5-metil-3-(o-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5b) em G014	50

Figura 18- Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do 5-metil-3-(o-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5d) em G014	51
Figura 19 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do ¹³ C 5-metil-3-(o-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5d) em G014	52
Figura 20 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do ¹³ C 5-metil-3-(o-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5b) em G014	53
Figura 21 – Espectro de Ressonância Nuclear magnética do ¹³ C d1o 5 metil-3-(p-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5d) em CC1 ₄	54
Figura 22 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do <u>O</u> -acetil-o-toluilamidoxima (3b) em CDC1 ₃	55
Figura 23 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do <u>O</u> -acetil- <u>o</u> -toluilamidoxima (3c) em CDC1 ₃	55
Figura 24 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do <u>O</u> -acetil-o-toluilamidoxima (3d) em CDC1 ₃	56
Figura 25 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do <u>O</u> -(p-nitrobenzoil)- <u>o</u> -toluilamidoxima (4b) em DMSO	57
Figura 26 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do <u>O</u> -(p-nitrobenzoil)- <u>m</u> -toluilamidoxima (4c) em DMSO	57
Figura 27 - Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do <u>O</u> -(p-nitrobenzoil)-p-toluilamidoxima (4d) em DMSO	57
Esquema 12	60
Esquema 13	60
Esquema 14	61
Esquema 15	61
Esquema 16	62
Esquema 17	63
Esquema 18	63
Esquema 19	64
Esquema 20	65
Esquema 21	66
Esquema 22	67
Esquema 23	67
Esquema 24	68
Esquema 25	69
Esquema 26	70
Esquema 27	71
Esquema 28	72

Figura 29 Espectro de Massa do 5-metil-3-(o-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5b)	73
Figura 30 Espectro de Massa do 5-metil-3-(o-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5c)	73
Figura 31 Espectro de Massa do 5-metil-3-(o-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5d)	73
Figura 32 Espectro de Massa de O-acetil-o-toluilamidoxima (3b)	74
Figura 33 Espectro de Massa de O-acetil-m-toluilamidoxima (3c)	74
Figura 34 Espectro de Massa de O-acetil-p-toluilamidoxima (3d)	74
Figura 35 Espectro de Massa de O-(p-nitrobenzoil)-o-toluilamidoximas (4b)	75
Figura 36 Espectro de Massa de O-(p-nitrobenzoil)-m-toluilamidoximas (4c)	75
Figura 37 Espectro de Massa de O-(p-nitrobenzoil)-p-toluilamidoximas (4d)	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Espectro Infravermelho	39
Tabela 2 - Espectro Infravermelho	39
Tabela 3	40
Tabela 4 Espectros ultravioletas em C ₂ H ₅ O.....	43
Tabela 5	44
Tabela 6	44
Tabela 7- Ressonância Nuclear Magnética	59
Tabela 8	59
Tabela 9 – Ressonância Nuclear	58
Tabela 10	58
Tabela 11 – Espectro de massa	76

SUMÁRIO

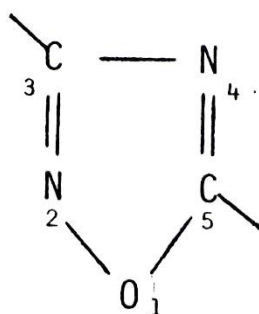
1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Métodos de preparação dos 1,2,4-oxadiazóis	15
1.1.1	Ciclização de <u>O</u> -acilamidoximas	15
1.1.2	A partir de N-aciliminoetereas	15
1.1.3	Cicloadição 1,3 Dipolar ao C=N ^{1 a,b}	16
1.1.4	Oxidação de ,2,4-oxadiazolinas	16
1.2	Mecanismo da ciclização do O-acil derivado em 1,2,4-oxadiazóis	17
1.3	Propriedades espectrais dos oxadiazóis	19
1.4	Atividade Biológica	21
2	OBJETIVOS	22
3	SÍNTESES	23
3.1	Síntese dos 1,2,4 – oxadiazóis	23
3.2	Mecanismos	25
4	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	28
4.1	Infravermelho	28
4.2	Ultravioleta	38
4.3	Ressonância Magnética Nuclear	43
4.3.1	-1,2,4-oxadiazóis	43
4.3.1.1	<u>Efeito do reagente de deslocamento</u>	44
4.3.1.2	<u>Ressonância magnética nuclear ¹³C dos 1,2,4-oxadiazóis</u>	45
4.3.2	<u>O</u> -acetil – Toluilamidoximas	46
4.3.3	<u>O</u> - (p-Nitrobenzoi) – Toluilamidoximas	46
4.4	Espectro de massa	58
5	PREPARAÇÃO DE REAGENTES E PRODUTOS	75
5.1	Orto- toluilamidoxima (2a)	75
5.2	Meta – toluilamidoxima (2b)	75
5.3	Para – toluilamidoxima (2c)	76
5.4	<u>O</u>-acetil-benzamidoxima (3a)	76

5.5	<u>O</u> -acetil-orto-toluilamidoxima (3b)	76
5.6	<u>O</u> -acetil-meta-toluilamidoxima (3c)	77
5.7	<u>O</u> -acetil-p-toluilamidoxima (3d)	77
5.8	5-metil-3-toluil-1,2,4,-oxadiazol (5a)	78
5.9	5-metil-3-(<u>o</u> -toluil) -1,2,4-oxadiazol (5b)	78
5.10	5-metil-3-(<u>m</u> -toluil)-1,2,4-oxadiazol (5c)	78
5.11	5-metil-3- (<u>p</u> -toluil)-1,2,4-oxadiazol (5d)	79
5.12	<u>O</u> - (<u>p</u> -nitrobenzoil) – <u>o</u> -toluilamidoxima (4b)	79
5.13	<u>O</u> (<u>p</u> -nitrobenzoil) – <u>m</u> – toluilamidoxima (4c)	79
5.14	<u>O</u> (<u>p</u> -nitrobenzoil) – <u>p</u> – toluilamidoxima (4d)	79
6	INSTRUMENTOS E REAGENTES	81
7	ATIVIDADES MICROBIOLÓGICAS	82
8	CONCLUSÃO	83
	REFERÊNCIAS	84

1 INTRODUÇÃO

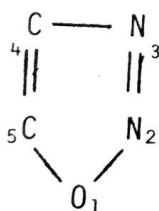
Os 1,2,4-oxadiazóis são substâncias bem conhecidas e alguns apresentam atividade biológica (FIG 1)

Figura 01

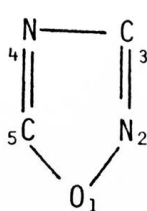


Existem quatro isômeros dos oxadiazóis cujos esqueletos e numerações são dados na Figura 02:

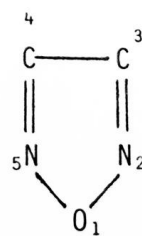
Figura 02



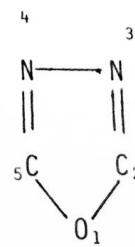
1,2,3 – oxadiazol



1,2,4 – oxadiazol



1,2,5 – oxadiazol



1,3,4 - oxadiazol

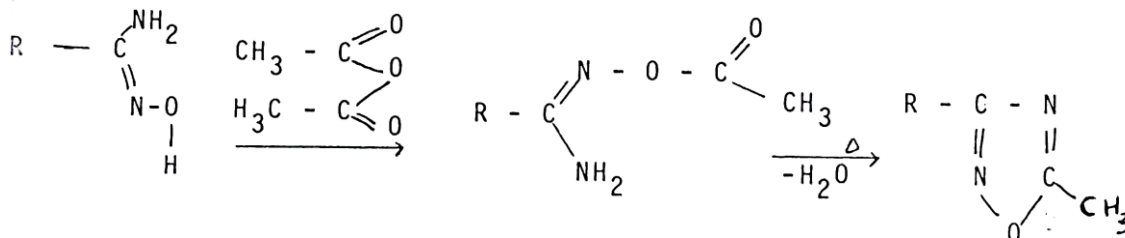
1.1 Métodos de preparação dos 1,2,4 – Oxadiazóis

Vários são os métodos utilizados para sintetizar esses compostos. Os mais conhecidos são os seguintes:

1.1.1 Ciclização de O-acilamidoxima²

Esse método é o mais utilizado e consiste na conversão de amidoximas pelos derivados dos ácidos carboxílicos em seu O-acil derivado. Se a acilação ocorre a uma temperatura de 100°C, pode haver ciclização espontânea não sendo possível isolar o O-acil derivado. O mecanismo de desidratação na última etapa da reação não foi ainda esclarecido. (Esquema 1)

Esquema 1:



1.1.2 A partir de N-aciliminoéteres

Quando os iminoéteres reagem com a hidroxilamina sofrem ciclização, sendo que o intermediário N-acilbenzamidoxima não foi isolado, mesmo submetido a baixa temperatura.

Esquema 2

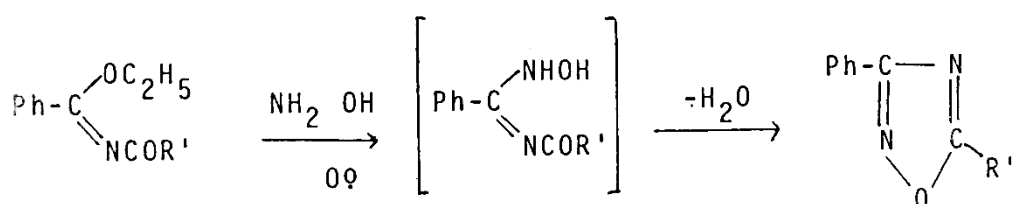


Esta técnica permite a obtenção de oxadiazóis em condições menos energéticas do que aquelas necessárias a ciclização de amidoximas O-aciladas.

1.1.3 Cicloadição 1,3 Dipolar ao $\text{C}=\text{N}^3$ ^{a,b}

A cicloadição foi muito usada na obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis, fazendo reagir nitrilas não saturadas suficientemente ativadas com óxido de nitrila alifático ou aromático. A reação é mais rápida se no anel estiver um grupo retirador de elétrons. Se o substituinte for doador de elétrons, a reação não ocorre. (Esquema 3)

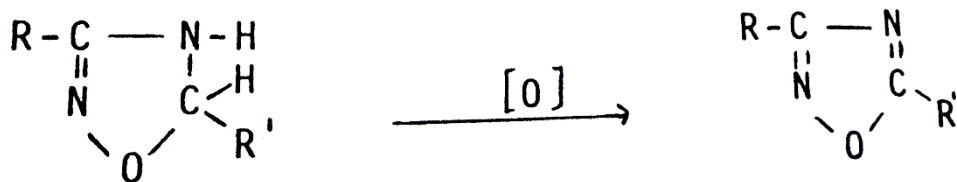
Esquema 3



1.1.4 Oxidação de 1,2,4 – oxadiazolinas

A oxidação das 1,2,4-oxadiazolinas pode ser feita com permanganato de potássio ou bióxido de nitrogênio em éter.

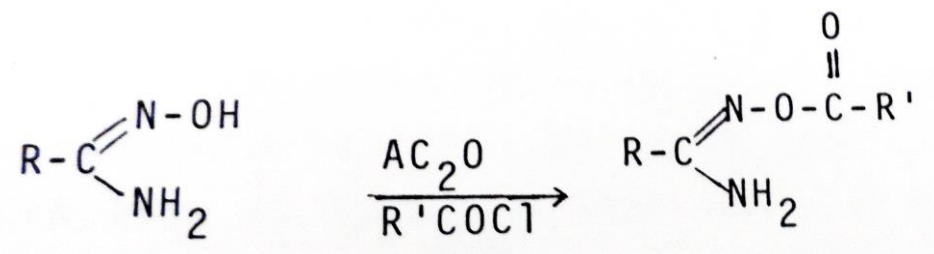
Esquema 4



1.2 Mecanismo de ciclização do O-acil derivado em 1,2,4-oxadiazóis

A oscilação de amidoximas tem sido o passo inicial utilizado por muitos pesquisadores para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis². À temperatura ambiente, as amidoximas são facilmente aciladas sob a ação de anidridos ou cloretos de ácidos carboxílicos.

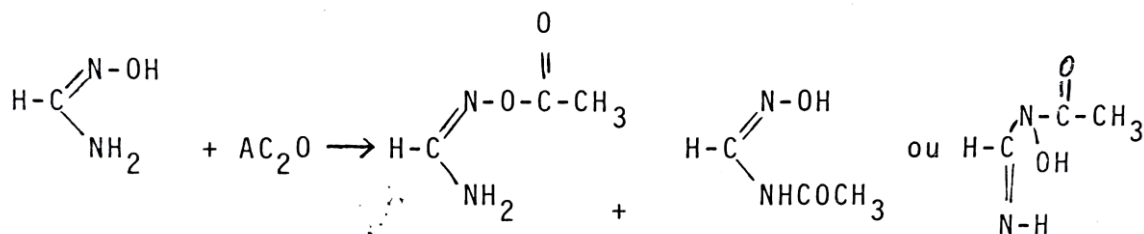
Esquema 5



A reação ocorre sobre o oxigênio da função oxima formando um éster. A O-acilação foi comprovada pelo espectro infravermelho que mostrou de 3.500 cm^{-1} a 3.400 cm^{-1} duas bandas de absorção correspondendo aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo NH_2 . A 1730 cm^{-1} observa-se uma banda caracterisitca de $\text{C}=\text{O}$ do éster. Não foi observado o aparecimento da banda em 3300 cm^{-1} do grupo OH .

Em 1962, foi demonstrado que existe uma exceção quanto à possibilidade da N-acilação⁴, quando foi feita a reação da formamidoxima com o anidrino acético. Também foram isolados dois produtos.

Esquema 6

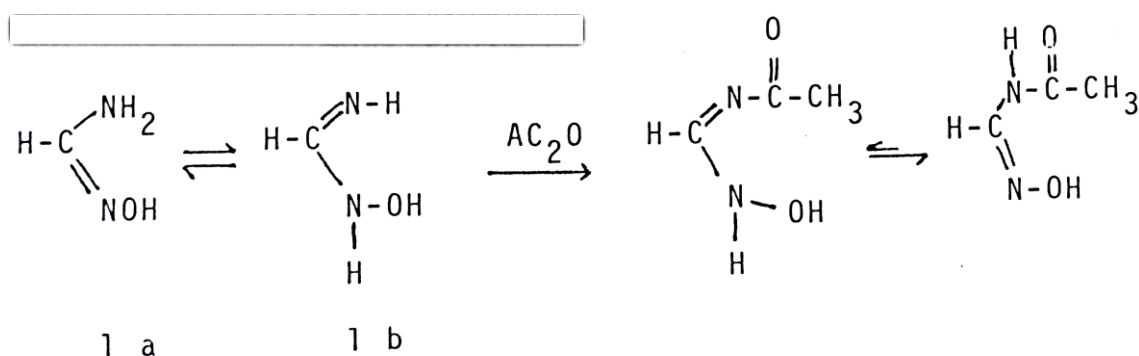


As estruturas propostas foram justificadas através do infravermelho. A O-acilformamidoxima apresentou um par de absorções em 3420 cm^{-1} e 3295 cm^{-1} , provando a existência do NH_2 . O argumento $\text{C}=\text{O}$ do éster foi caracterizado pela absorção em 1735 cm^{-1} .

O produto N-acilado não apresentou absorção correspondente ao NH_2 , mas a 3300 cm^{-1} apareceu uma absorção indicando a presença do OH em ponte. Uma banda simples a 3335 cm^{-1} correspondente a absorção dos NH. Nos dois compostos, a absorção de $\text{C}=\text{N}$ está em torno de 1655 cm^{-1} . A estrutura exata do N-acil derivado não foi determinada.

Recentemente, Venkatesh et al (1979), explicaram essa exceção baseando-se no fato de a estrutura tautométrica imino favorecer este tipo de acilação.

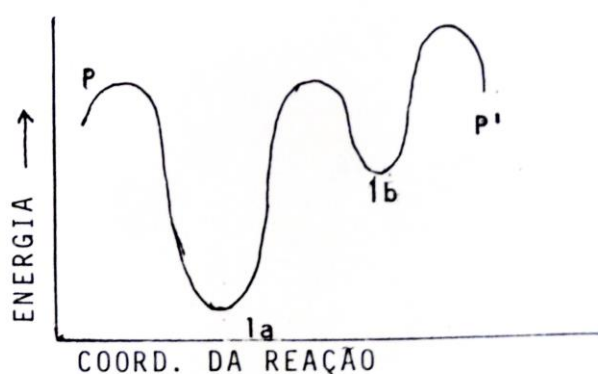
Esquema 7



Como a reatividade química é a determinada pelas propriedades químicas do complexo ativado durante toda a reação química e não pela configuração mais estável do estado

fundamental verificaram também que é possível existir o tautômetro 1b para que se ocorra a N-acilação, cuja energia do estado de transição embora seja maior do que a do estado fundamental, possui a energia comparável à do estado ativado do tautômetro 1^a, que dá a O-acilação (Figura 3). É importante lembrar que só ocorre N-acilação na formamidoxima.

Figura 3



1.3 Propriedades espectrais dos oxadiazóis

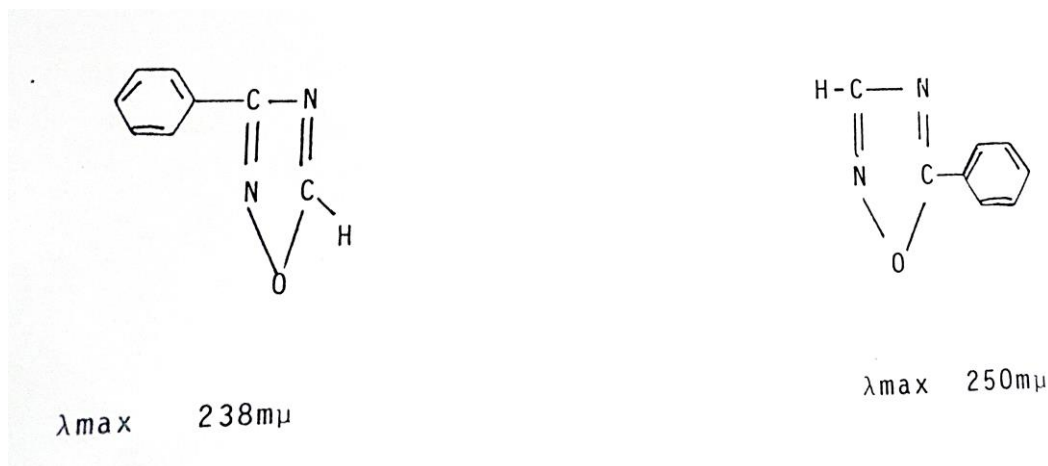
Barrans (1961) estudou o espectro infravermelho de alguns 1,2,4-oxadiazóis e encontrou bandas comuns em 1590 cm^{-1} a 1560 cm^{-1} , devido à vibração do C=N; em 885 cm^{-1} a 915 cm^{-1} atribuída à vibração N-O. Outras observações foram encontradas em $1470\text{-}1430\text{ cm}^{-1}$, $1390\text{-}1360\text{ cm}^{-1}$, todas consideradas características do anel heterocíclico.

Moussebois et al (1964), observaram que o espectro de R.M.N. do 1,2,4-oxadiazol apresenta dois singletes em $8,25\text{ }\delta$ devido ao H_3 e $8,75\text{ }\delta$ devido ao H_5 , ambos situados em campo mais baixo do que os prótons do anel benzênico. A presença de dois singletes em vez de dupletos significa que o acoplamento entre os dois prótons é inferior a $0,5\text{ cps}$.

Através do estudo do espectro ultravioleta dos 1,2,4-oxidiazóis realizado por Moussebois et al (1964), foi demonstrado que não existe conjugação entre o oxigênio e o sistema diênico da molécula do oxadiazol. Se os seis elétrons constituíssem um sexteto, um substituinte insaturado independente do carbono ao qual estava ligado, deveria formar um

sistema com o 1,2,4-oxadiazol. Entretanto, com alguns substituintes, foram encontrados diferentes números de duplas conjugadas, como demonstra o exemplo na Figura 04.

Figura 04

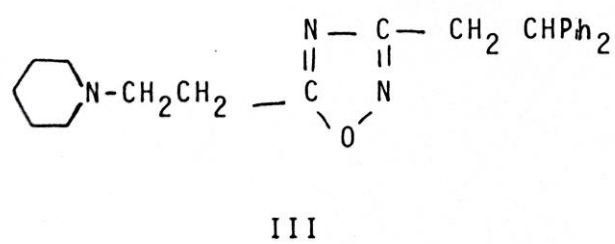
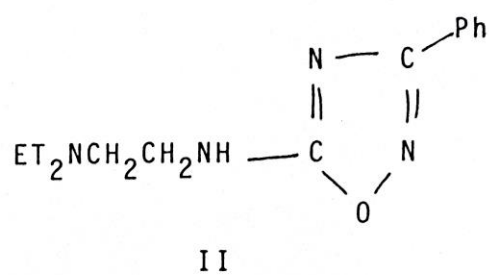
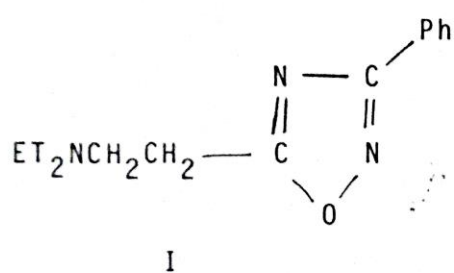


Os diferentes valores de λ_{max} foram interpretados por Moussebois et al (1964) como a não contribuição do par de elétrons do oxigênio para a conjugação e consequentemente não existe um sexteto aromático no 1,2,4-oxadiazol, assim como o substituinte na posição cinco mostrou ressonância entre as duas ligações.

1.4 Atividade biológica

Certos 1,2,4-oxidiazóis substituídos na posição três por grupos alquila ou arila tiveram suas atividades anti-helmínticas testadas em *Nematospirroides dubius*. (AINSWORT, et al. 1967). Entre os vários oxadiazóis empregados como substâncias medicamentosas, existem três que são conhecidos pelos nomes de Oxalomine (I) e Irrogor (II), que são usados como agentes antitussivo (CLAPP, 1976); e Libexium (III), usado como vasodilatador das coronárias e anestésico local. (Figura 05)

Figura 05



2 OBJETIVOS

1. Sintetizar 1,2,4-oxadiazol -3-5-dissubstituído a partir dos Q-acetil derivados das toluilamidoximas;
2. Propor um mecanismo compatível com a ciclização dos derivados Q-acetilados;
3. Confirmar as estruturas das novas substâncias sintetizadas através de espectrofotometria, isto é, ultravioleta, infravermelho e ressonância magnética nuclear;
4. Estudar o modelo de fragmentação dessas substâncias;
5. Testar suas atividades biológicas.

3 SÍNTESSES

3.1 Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis

A literatura relaciona vários artigos sobre o método de obtenção dos oxadiazóis a partir do refluxo de uma amidoxima em anidrido acético, cujo intermediário foi aceito como sendo o derivado O-acetilado. Lenaers et al (1962) obtiveram oxadiazol isolando o intermediário O-acetilado e o desidratando por aquecimento.

Este trabalho tem por objetivo isolar o intermediário, confirmar sua estrutura e, posteriormente, efetuar sua ciclização. Para obter os compostos 3 a-d, a benzamidoxima apropriada reagiu como o anidrido acético à temperatura ambiente, dando como produto os compostos O-acetilados não sendo encontrados N-acetilados conforme espectros de infravermelho (seção 4). Além do produto O-acetilado formou-se outra substância como produto secundário, que posteriormente foi identificada como 1,2,4-oxadiazol. (Esquema 8)

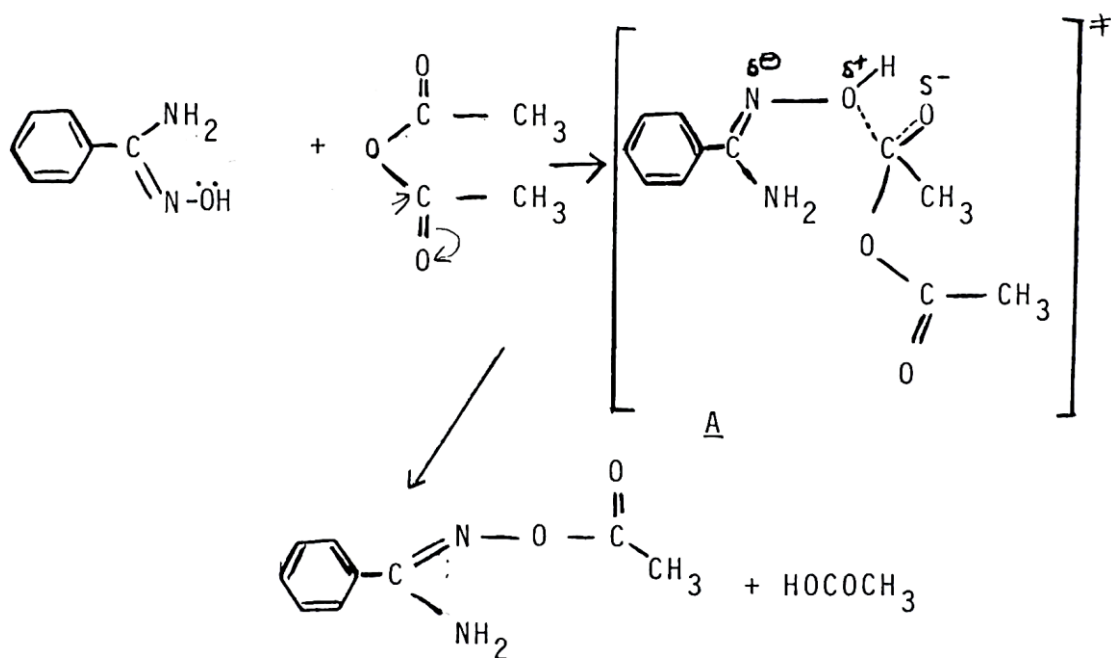
O derivado O-acetilado, quando refluxado em tolueno, forneceu dois produtos: um identificado como 1,2,4-oxadiazol e o outro não foi possível identificar. As estruturas dos 1,2,4-oxadiazóis não foram confirmadas por espectrometria e determinado o peso molecular através do espectro de massa.

A reação da toluilnitrila 1a-d com cloridrato de hidroxilamina constitui a síntese das benzamidoximas 2a-d.

3.2 Mecanismo

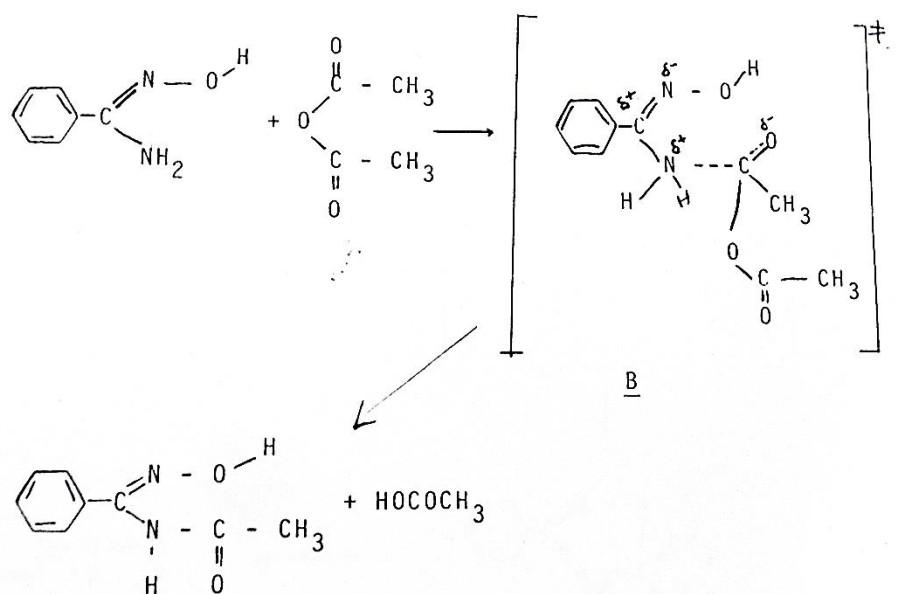
As benzaminoximas quando tratadas com anidrido acético à temperatura ambiente, dão produtos O-acilados, que resultam do ataque nucleofílico do par de elétrons do oxigênio do grupo OH ao carbono carbonílico, formando um estado de transição A que não tem repulsão de carga positiva entre o átomo de oxigênio e nitrogênio em decorrência da maior densidade eletrônica deste último átomo. (Esquema 9)

Esquema 9



Na N-acilação, o par de elétrons do grupo NH₂ ataca o carbono carbonílico produzindo o estado de transição B com cargas parciais positivas sobre o carbono e nitrogênio. A repulsão entre essas cargas torna instável esse estado de transição. (Esquema 10)

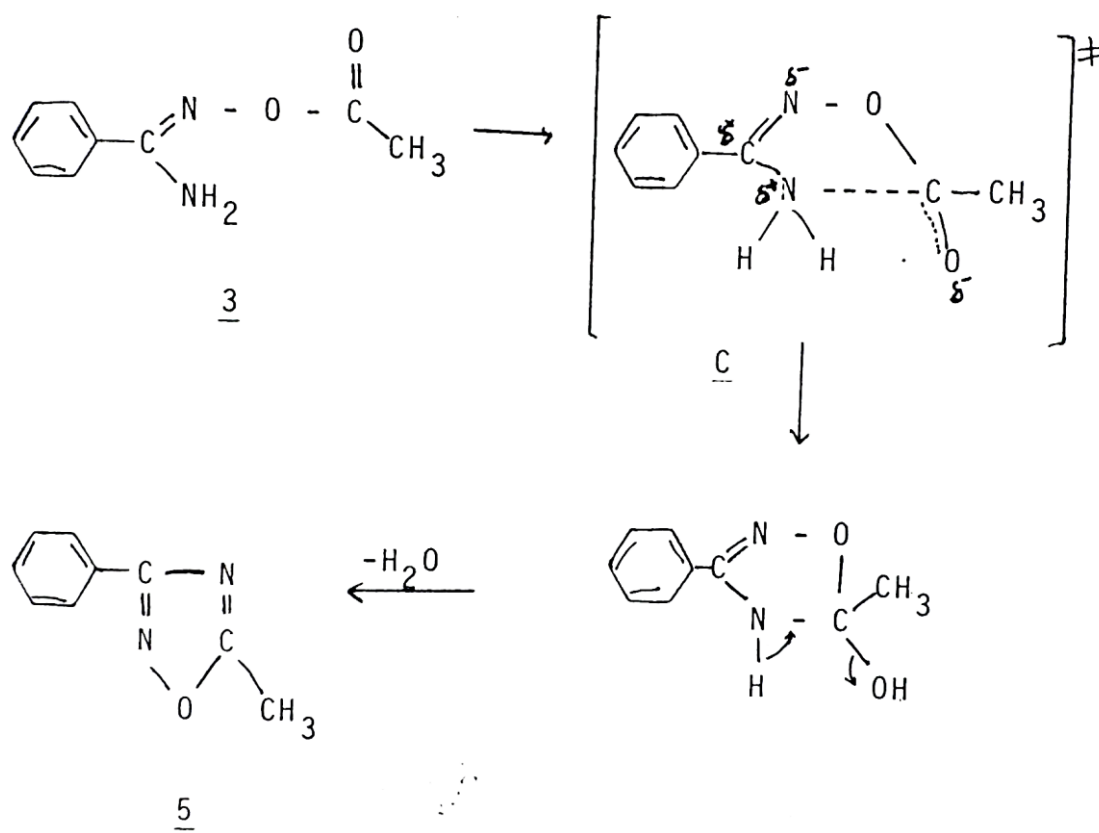
Esquema 10



Comparando os dois estados de transição A e B, a O-acetilação à temperatura ambiente foram obtidos 1,2,4-oxadiazóis (5b-d). A explicação para a obtenção desses compostos (5b-d) deve-se à evidencia de que a O-acetilação é uma reação muito exotérmica, cujo valor despreendido é suficiente para provocar a desidratação espontânea dos derivados O-acetilados, produzindo um anel heterocíclico estável em função do seu caráter aromático.

O mecanismo proposto consta de um ataque intramolecular onde o grupo NH_2 ataca o carbono carbonílico, formando um anel de cinco átomos como estado de transição C, o qual resulta em um intermediário cíclico, também como cinco átomos que eliminando água, produz o anel heterocíclico, cujo caráter aromático é responsável por sua estabilidade. (Esquema 11)

Esquema 11



4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

4.1 Infravermelho

Vários oxadiazóis tiveram seus espectros de infravermelho estudados por Barrans (1961) que encontrou bandas comuns na faixa de $1500 - 1590\text{ cm}^{-1}$, atribuídas à vibração do agrupamento C=N e na faixa de $885-915\text{ cm}^{-1}$, atribuída ao grupo N-O.

Huisgen et al (1972), também estudaram o infravermelho de vários oxadiazóis como o 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazol e encontraram duas bandas em 1573 cm^{-1} e 1618 cm^{-1} devido ao estiramento do grupo C=N. as absorções resultantes da vibração de deformação fora do plano tipo “sacudida” do grupo C-H do anel fenila foram encontradas em 730 cm^{-1} e 689 cm^{-1} .

Neste trabalho foram examinados os espectros no infravermelho de três oxadiazóis isômeros 5b-d (Tabela 1). O isômero 5b (Figura 6) cujo espectro foi determinado no líquido puro, apresenta duas absorções em 1598 cm^{-1} e 1570 cm^{-1} resultante do estiramento do grupo C=N. Estes valores estão bem próximos dos encontrados por Huisgen et al (1972). As diferentes posições das duas absorções do C=N, provavelmente, resultaram de suas diferentes vizinhanças. Aquele ligado diretamente ao anel fenila, absorve em menor número de onda. As absorções dos estiramentos dos grupos C-O e N-O ocorreram em 1260 cm^{-1} e 891 cm^{-1} . Uma forte absorção em 732 cm^{-1} e devido à vibração de deformação fora do plano do grupo C-H do anel fenila.

O espectro do isômero 5c (figura 7) também feito em líquido puro apresenta duas bandas de absorção em 1609 cm^{-1} e 1590 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos do grupo C=N, o grupo C=C do anel aromático tem banda em 1620 cm^{-1} . Os grupos C-O e N-o dão bandas em 1273 cm^{-1} e 850 cm^{-1} . A vibração resultante da deformação fora do plano do C-H do fenila da absorção em 805 cm^{-1} e 749 cm^{-1} .

O infravermelho do isômero 5d (Figura 8) realizado em pastilha de KBr tem os valores das absorções dos grupos C=N, C-O e N-O nas mesmas regiões apresentadas pelos dois isômeros anteriores (Tabela 1).

Com a finalidade de identificar as diferenças entre os oxidiazóis e seus intermediários, foram examinados os espectros infravermelhos dos O-acetil derivados 3b-d.

A literatura informa que o O-acetilbenzamidoxima tem absorções do NH_2 em 3455 cm^{-1} (estiramento assimétrico) e 3340 cm^{-1} (estiramento simétrico), assim como $\text{C}=\text{N}$ em 1638 cm^{-1} infravermelho também determinados em CHCl_3 e deram os seguintes resultados:

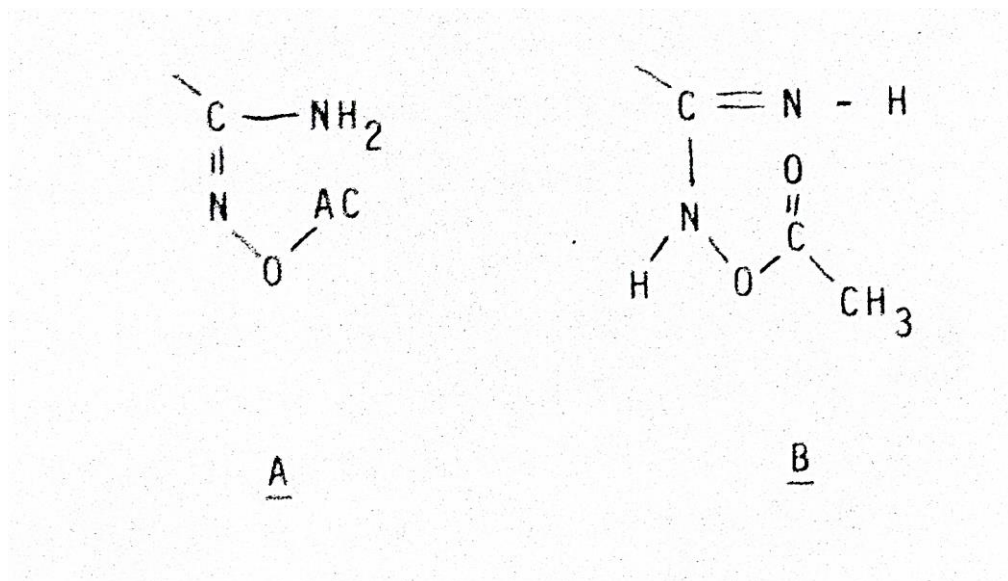
- a) O composto 3b (Figura 9) tem duas bandas em 3550 cm^{-1} e 3440 cm^{-1} do estiramento assimétrico e simétrico do grupo NH_2 . A carbonila do éster tem absorção em 1765 cm^{-1} , os grupos $\text{C}=\text{N}$ e $\text{C}=\text{O}$ apresentam bandas em 1640 cm^{-1} e 880 cm^{-1} (Tabela 2)
- b) A substância 3c (Figura 10) apresenta o estiramento assimétrico e simétrico do NH_2 em 3560 cm^{-1} e 3450 cm^{-1} . Uma forte absorção em 1770 cm^{-1} indica a presença de $\text{C}=\text{O}$ do éster. Os estiramentos do $\text{C}=\text{N}$ e $\text{N}=\text{O}$ dão bandas em 1649 cm^{-1} e 895 cm^{-1} .
- c) As absorções no infravermelho do composto 3d (Figura 11) são encontradas nas mesmas regiões dos isômeros 3b-c (Tabela 2).

Os menores valores encontrados para as absorções do $\text{C}=\text{N}$ nos oxadiazóis (Tabela 1) em comparação aos valores encontrados para os acetados (Tabela 1) em comparação aos valores encontrados para os acetados (Tabela 2) indicam qualitativamente que o anel heterocíclico tem caráter aromático em função da participação do par de elétrons do átomo de oxigênio. Esse caráter aromático, embora menor do que a aromaticidade do benzeno, é responsável pela estabilidade desses compostos.

A comprovação da O-acetilação em vez da N-acetilação é obtida pelo espectro infravermelho que apresenta duas absorções de estiramento do NH_2 em 3550 cm^{-1} (vas) e 3450 cm^{-1} (vsim) em solução diluída. Além disso, nenhuma absorção acima de 3550 cm^{-1} foi encontrada, indicando a ausência do grupo OH , caracterizando deste modo a O-acetilação.

Anteriormente foi esclarecido que o grupo $\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{H}$ absorve em 1621 cm^{-1} e o grupo $\text{C}=\text{N}-\text{H}$ em 1681 cm^{-1} , o composto com o grupo $\text{C}=\text{N}-\text{H}$ apresenta absorção em maior frequência. (UNGNAD et al, 1958) Baseado nessa observação, é possível então, esclarecer o tautomerismo dos derivados O-acetilados (3a-d) através do infravermelho, cuja absorção do $\text{C}=\text{N}$ ocorrendo em 1640 cm^{-1} elimina a possibilidade desses compostos existirem na forma tautomérica B, pois a absorção do grupo $\text{C}=\text{N}$ deveria ocorrer em maior frequência. A ausência da banda de $\text{C}=\text{N}$ entre $1670\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$ comprova que esses derivados estão na forma tautomera A, como é mostrado abaixo:

Figura 6



A benzoilação das benzamidoximas foi feita com a finalidade de verificar:

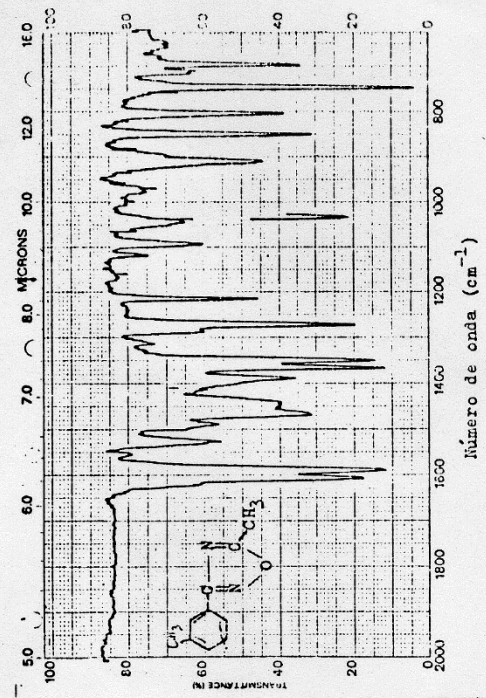
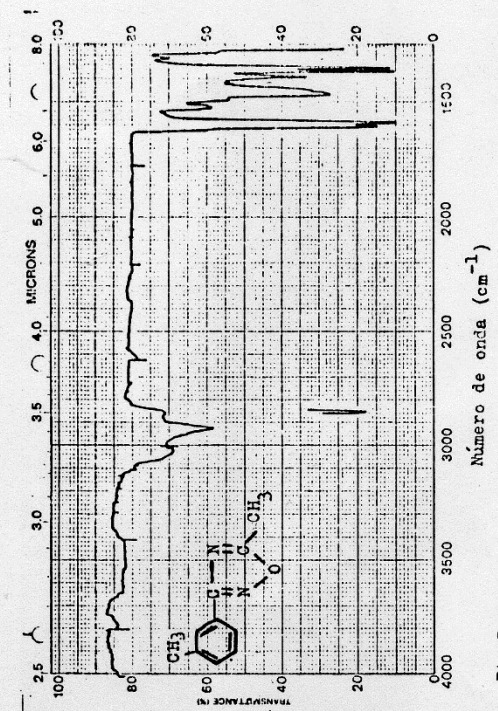
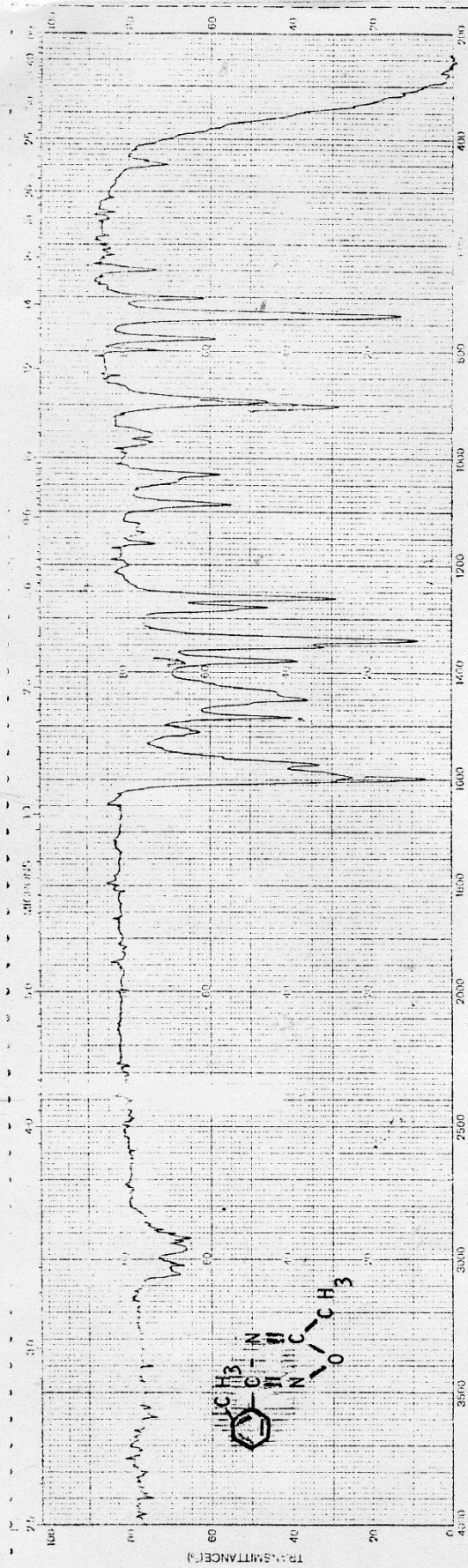
- Qual é a mudança que ocorre na absorção do C=N no infravermelho;
- Que tipo de reação ocorre (se a O ou N-benzoilação ou ambas);
- Se durante a preparação desses derivados ocorre a ciclização espontânea em oxadiazóis.

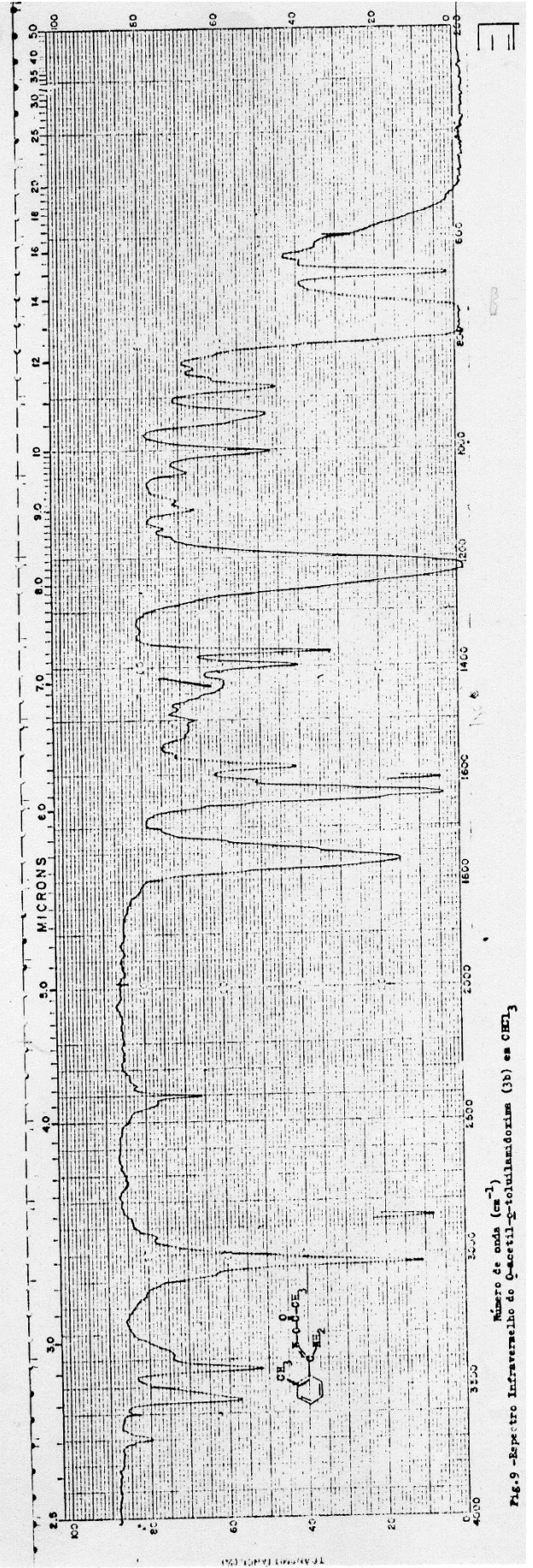
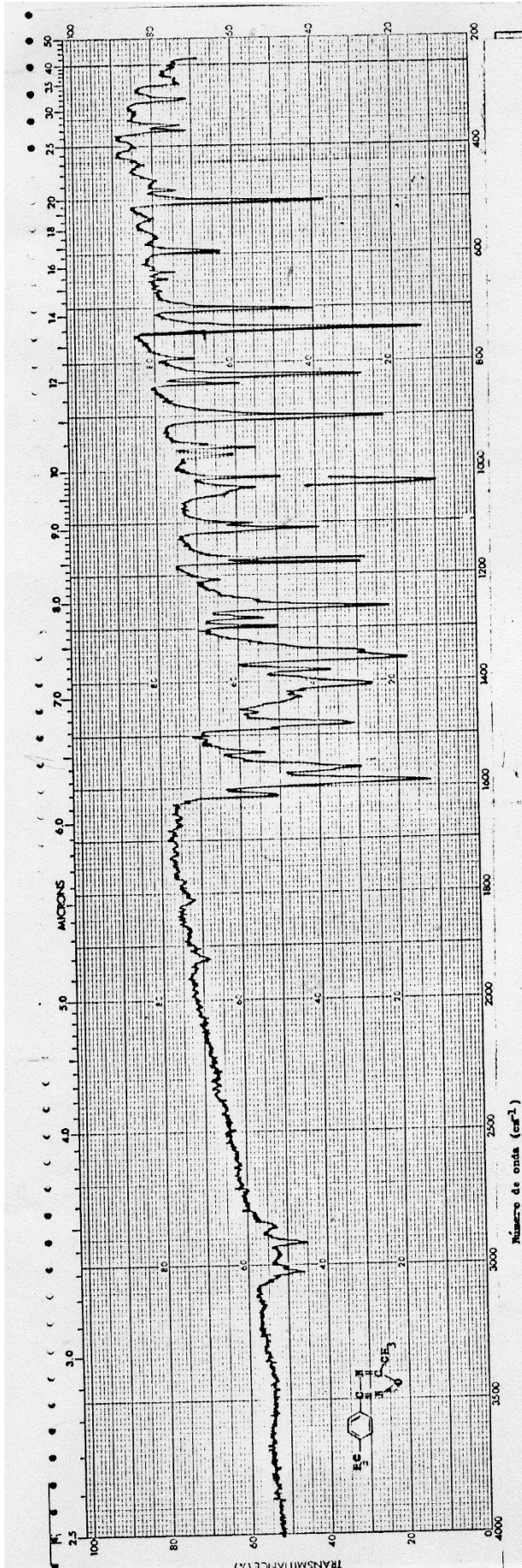
Os espectros desses derivados 4b-d foram realizados em KCl devido à dificuldade encontrada em dissolvê-los em solvente não polar. Comparando as absorções dos compostos 3b e 4b (Figura 12) as bandas do grupo NH₂ em 4b são deslocadas para menor número de onda (maior comprimento de onda) sendo encontradas em 3440 cm⁻¹ (ν_{ass}) e 3345 cm⁻¹ (ν_{sim}). Esse deslocamento é devido talvez à ponte de hidrogênio intermolecular, ou ainda com KCl. A carbonila do éster também é deslocada para menor número de onda (maior comprimento de onda) absorvendo em 1740 cm⁻¹ em decorrência da conjugação com o grupo p-nitrofenil. A posição da absorção do C=N não sofreu variação, indicando que o substituinte p-nitrofenila não exerceu efeito sobre esse grupo (Tabela 3). A presença do grupo NO₂ dá o estiramento assimétrico em 1529 cm⁻¹ e o simétrico em 1350 cm⁻¹. O estiramento assimétrico do NH₂ indica que ocorre O-benzoilação e que esse intermediário não cicliza espontaneamente em oxadiazol quando obtido em refluxo de clorofórmio a uma temperatura de 60°C. A ausência de absorção acima de 3550 cm⁻¹ do grupo OH confirma também o O-benzoilação.

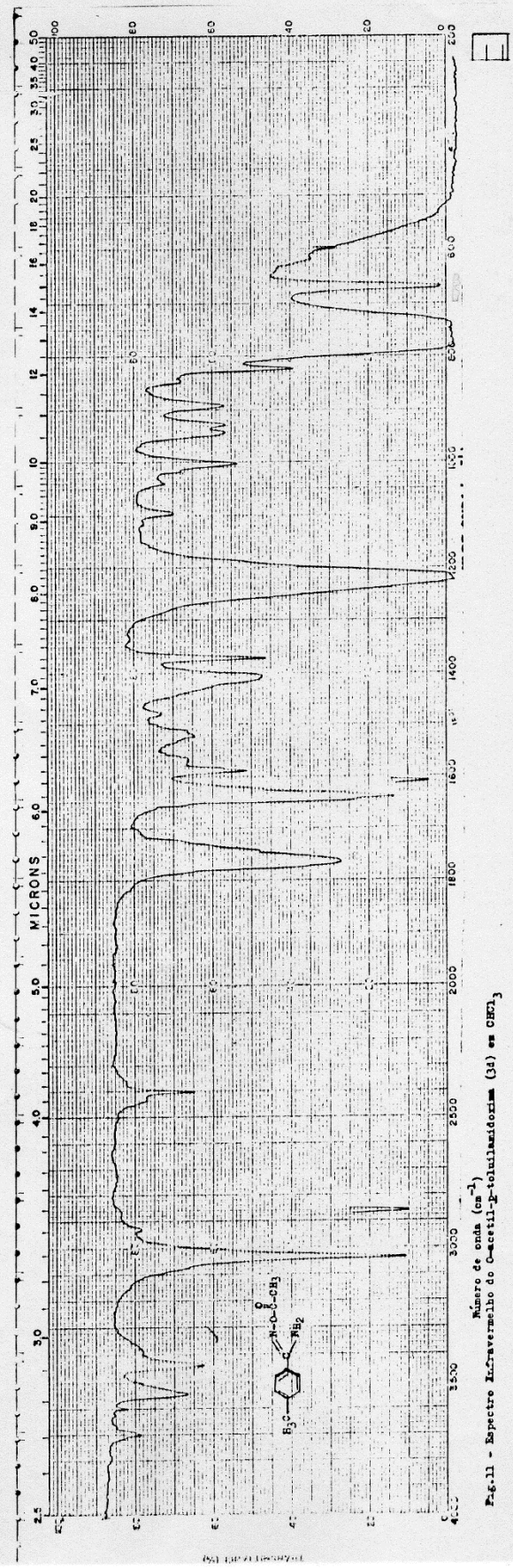
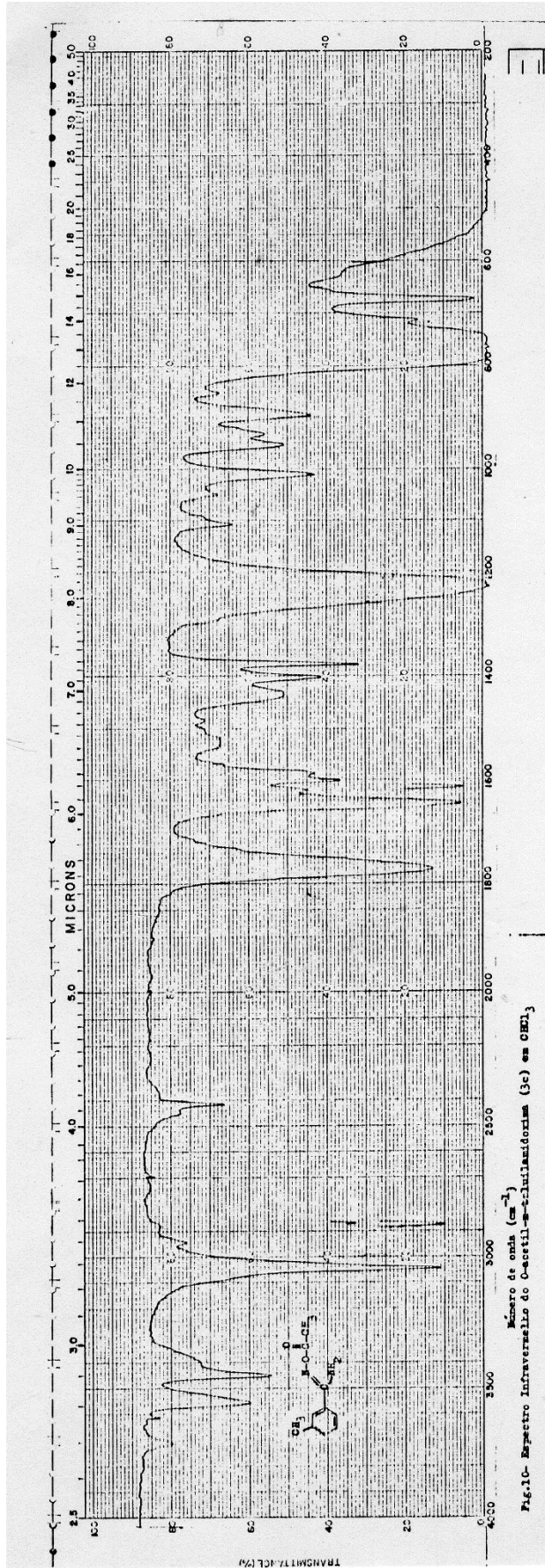
O composto 4c (Figura 13) tem as duas absorções do estiramento assimétrico e simétrico do NH_2 deslocados para menor número de onda, isto é, em 3515 cm^{-1} e 3385 cm^{-1} em comparação ao composto 3c. a carbonila também é deslocada para menor comprimento de onda absorvendo em 1730 cm^{-1} . O grupo $\text{C}=\text{N}$ tem absorção em 1620 cm^{-1} . O estiramento assimétrico e simétrico do $-\text{NO}_2$ ocorrem em 1529 cm^{-1} e 1355 cm^{-1} .

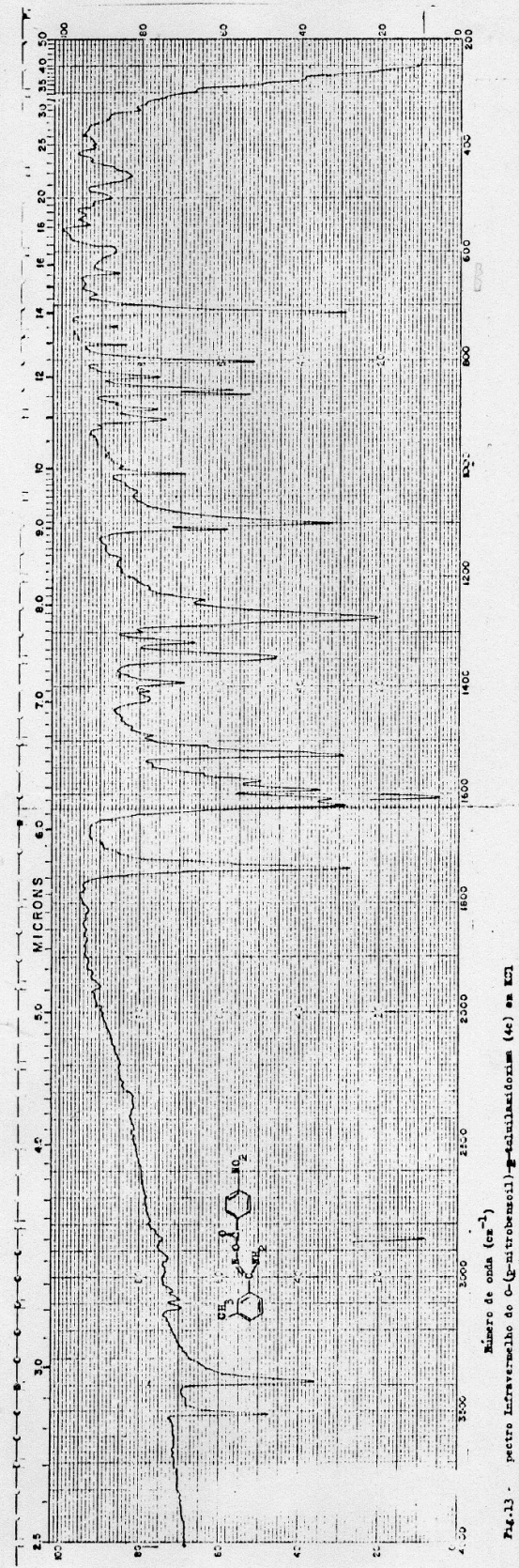
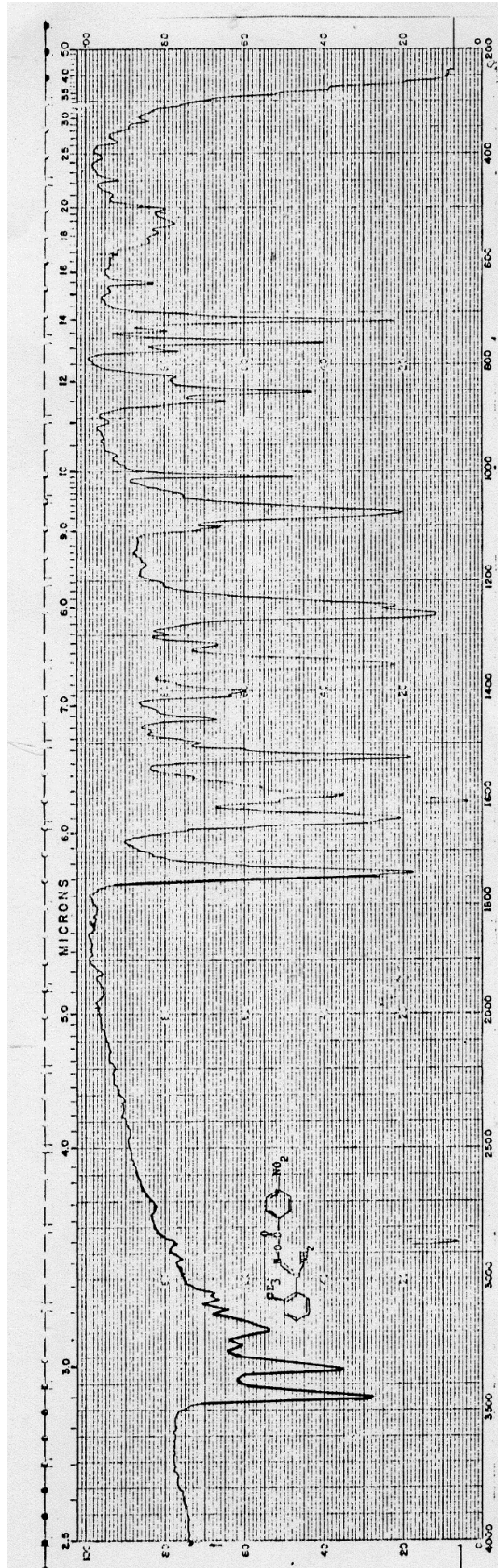
Os valores encontrados para as absorções do composto 4d (Figura 14) estão na mesma faixa dos dois compostos anteriores. (Tabela 3)

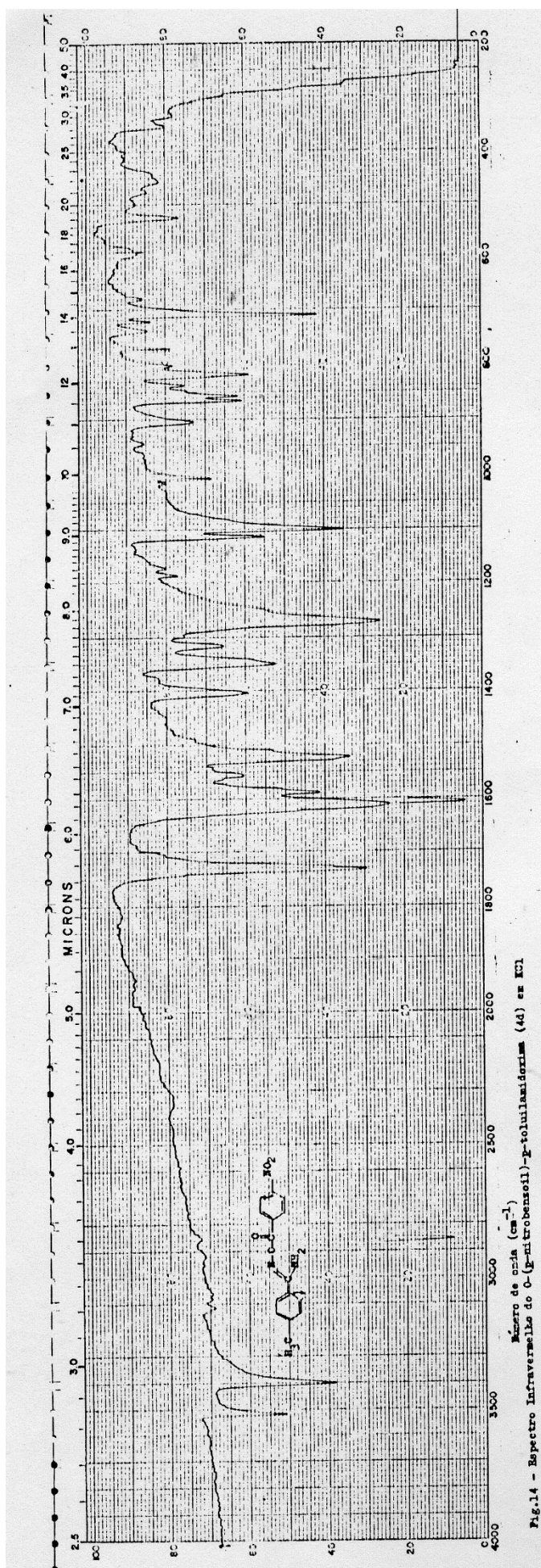
ESPECTROS INFRAVERMELHO











Espectro Infravermelho

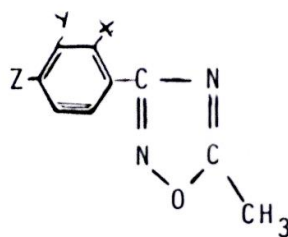


Tabela 1

Composto	C=N	C-O	N-O	C=C
5b x =CH ₃ ; y= Z= H ^a	1598 e 1570	1260	891	-----
5c y =CH ₃ ; x= Z= H ^a	1609 e 1590	1273	850	1620
5d z =CH ₃ ; y= X= H ^b	1590 e 1562	1260	903	1635

a) Líquido puro

b) Pastilha KBr

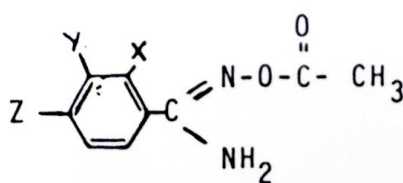


Tabela 2

Composto ^c	NH ₂		C-O	C=N	N=O
	ass.	sim			
3b x= CH ₃ ; y= Z = H	3550	3440	1765	1640	880
3c y= CH ₃ ; x= Z = H	3560	3450	1770	1770	895
3d z= CH ₃ ; x= Y = H	3545	3440	1765	1765	890

c) Espectro realizado em clorofórmio

Espectro Infravermelho*

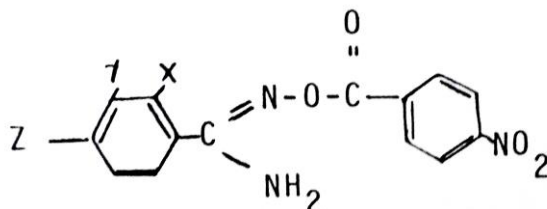


Tabela 3

Composto ^d	-NH ₂		C-O	C=N	N=O ₂	
	ass.	sim			ass.	sim
4b x = CH ₃ ; y = Z = H	3450	3345	1740	1640	1529	1340
4c y = CH ₃ ; x = Z = H	3515	3385	1738	1620	1529	1355
4d z = CH ₃ ; x = Y = H	3520	3400	1732	1605	1522	1350

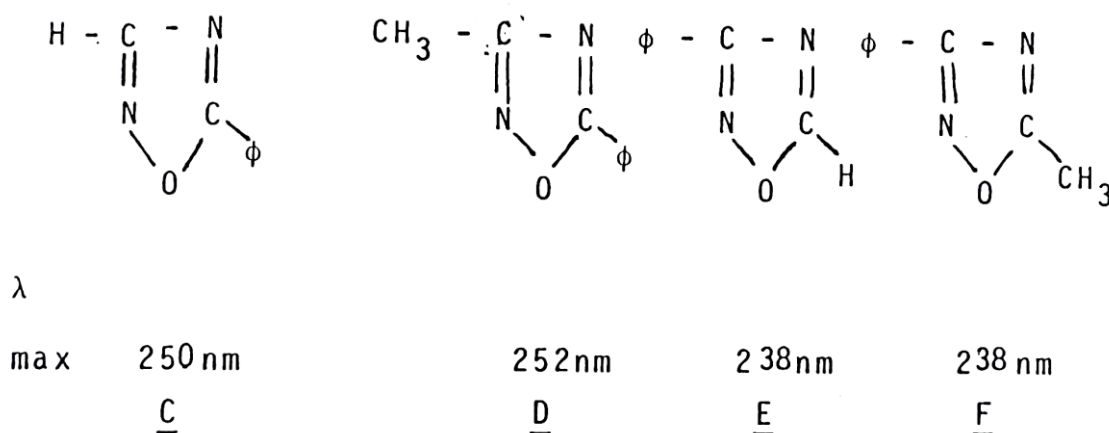
d) Espectro realizado em KCl

* Os valores representam os números de ondas

4.2 Ultravioleta

Moussebois et al (1964), estudaram o espectro ultravioleta de alguns oxadiazóis e encontraram somente uma absorção, conforme os resultados apresentados para os seguintes compostos: 5-fenil-1,2,4-oxadiazol C, λ_{max} 250nm; 3-metil-5-fenil-1,2,4-oxadiazol D, λ_{max} 252nm; 3-fenil-1,2,3-oxadiazol E e 3-fenil-5-metil-1,2,4-oxadiazol F possuem λ_{max} 238nm (Figura 15)

Figura 15



As diferenças encontradas entre os valores de λ_{max} nos pares de isômeros C e E, D e F, foram explicadas por Moussebois et al (1964), como uma consequência da não conjugação entre o par de elétrons do oxigênio e as duplas do anel heterocíclico e consequente ausência do sexteto aromático no oxadiazol.

Recentemente, Srivastava e Brinn (1977) fizeram calcularam o orbital molecular do 5-etil-3-fenil-1,2,4-oxadiazol e esclareceram que a molécula deste composto tem estrutura planar, estando o anel heterocíclico no mesmo plano do anel fenila. Informaram ainda que o primeiro singlete excitado é em λ_{max} 284nm, como transição $n \rightarrow \pi^*$.

O objetivo do estudo da absorção dos oxadiazóis, neste trabalho, é verificar e esclarecer que tipos de transições encontradas e confirma-las através do cálculo da força do oscilador, dando uma ideia sobre o anel heterocíclico.

De acordo com Moussebois et al (1964), o espectro do 3-fenil-5metil-1,2,4-oxadiazol, apresentou somente uma absorção de 238nm. Baseando-se neste fato, eles concluíram que o anel do oxadiazol não é aromático. Neste trabalho foi repetido o espectro do mesmo composto, 5^a, o qual mostrou, além da absorção com λ_{max} 238nm duas bandas adicionais com λ_{max} em 276nm e 282nm. O cálculo da força do oscilador indica que a transição em maior comprimento da onda (282nm) é do tipo $n \rightarrow \pi^*$ e as outras são $\pi \rightarrow \pi^*$. (Tabela 4)

O isômero 5b tem uma absorção de pequena intensidade com λ_{max} 286nm, outra λ_{max} 279 e uma de maior intensidade com λ_{max} 238,5nm (tabela 4). O cálculo da força do oscilador

mostra que a transição de pequena intensidade e maior comprimento de onda é tipo $n \rightarrow \pi^*$. Os compostos 5c apresentam o mesmo tipo de espectro. (Tabela 4)

As transições $\pi \rightarrow \pi^*$ em 276nm, 279nm, 282nm e 273nm encontrados nos compostos 5a-d indicam que a conjugação é estendida e que o anel heterocíclico não se comporta como um dieno, conforme foi dito anteriormente por Moussebois et al (1964). Embora sejam fracas, essas transições são do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. É claro que o anel heterocíclico tem caráter aromático, estando neste caso no mesmo plano do anel fenila para que possa resultar em esse tipo de espectro.

Os intermediários da síntese dos oxadiazóis, os O-acetil derivados, tiveram seus espectros ultravioletas também determinados. A literatura consultada não fez referência a este estudo.

O composto 3a tem absorção de grande intensidade com λ_{\max} 246nm (ϵ 7.758) cujo alto valor de ϵ indica que a transição é do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ (tabela 5). No espectro do composto 3b torna-se difícil determinar o local exato das absorções, razão pela qual deixamos de interpretá-lo. Comparando os valores encontrados no espectro dos compostos 3a e 3c, verifica-se que o substituinte *m*-CH₃ exerceu deslocamento hipsocrômico dando absorção em menor comprimento de onda, isto é, λ_{\max} 242nm. O alto valor de ϵ caracteriza a transição $\pi \rightarrow \pi^*$. (Tabela 5)

O grupo *p*-CH₃, no composto 3d não exerceu deslocamento da absorção comparado ao 3a. Entretanto, apareceu uma absorção adicional com λ_{\max} 225nm, que também é do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. Os valores de ϵ indicam que não existe nos compostos 3a-d (tabela 5) transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$ e sim do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$.

Pela substituição do grupo CH₃ da carbonila do éster pelo grupo *p*-nitrofenil, foram obtidos os compostos 4b-d, cujos espectros ultravioleta também foram determinados usando etanol como solvente. O isômero 4b tem absorção com λ_{\max} 250nm. Observa-se também uma inflexão com λ_{\max} 296nm, talvez resultante de uma absorção cujo local exato é difícil de determinar. (tabela 6)

Em relação à absorção do composto 4c, o λ_{\max} 248nm indica um deslocamento batocrômico, comparado ao composto 3c. o mesmo deslocamento é encontrado no composto 4d, que tem λ_{\max} 253nm. O valor de ϵ sugere que a transição nesses compostos é do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. Nesses dois são encontradas também inflexões. Na região do visível não foi observada qualquer absorção.

Comparando os valores das absorções dos quatro encontrados para 4b-d com os valores das absorções dos quatro acetatos, 3a-d, é fácil verificar que os cromóforos deslocaram as bandas entre 7-12nm para maior comprimento de onda indicando que o grupamento p-nitrofenil tem efeito de baixar a energia do estado excitado.

Espectros ultravioletas em C₂H₅OH

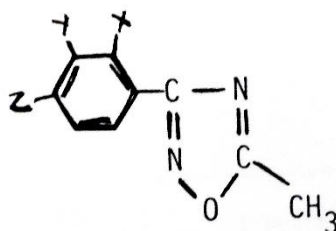


Tabela 4

Composto	Com.onda λ_{max} (nm)	Absorção	Coef.extinção molar ϵ	Log ϵ	f.oscilador
5a Y=Z+H	282 276* 238	0,025** 0,046 0,64	400 736 10.305	2,60 2,86 4,01	0.01
5b X=CH ₃ Y=Z=H	286 279* 238,5	0,030** 0,054 0,59	530 945 10.424	2,72 2,97 4,01	0.013
5c Y=CH ₃ X=Z=H	288,5 282** 242	0,035** 0,065 0,78	510 947,5 11.370	2,70 2,97 4,01	0.012
5d Z=CH ₃ Y=X=H	285 273** 245	0,042** 0,08 0,93	713 1.358 15.789	2,85 3,13 4,19	0,012

* Valores aproximados

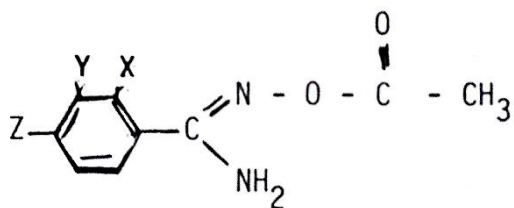


Tabela 5

Composto	Com.onda λ_{\max} (nm)	Absorção	Coef.extinção Molar ϵ	Log ϵ	f.oscilador
3a =Y=Z=H	246	0,45	7.758	3,88	$\pi \rightarrow \pi^*$.
3b X=CH ₃ y=Z=H	-----	-----	-----	-----	-----
3c y=CH ₃ X=Z=H	242	0,38	7.037	3,84	$\pi \rightarrow \pi^*$.
3d Z=CH ₃ y=X=H	246 225	0,54 0,64	10.266 12.162	4,01 4,08	$\pi \rightarrow \pi^*$. $\pi \rightarrow \pi^*$.

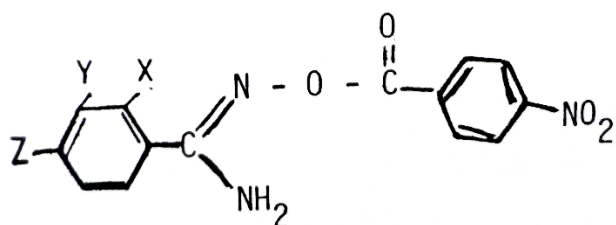


Tabela 6

Composto	Com.onda λ_{\max} (nm)	Absorção	Coef.extinção molar ϵ	Log ϵ	f.oscilador
4b X=CH ₃ y=Z=H	258	0,85	12.142	4,08	$\pi \rightarrow \pi^*$.
4c y=CH ₃ X=Z=H	248	0,70	19.113	4,28	$\pi \rightarrow \pi^*$.
4d Z=CH ₃ y=X=H	253	0,64	19.379	4,28	$\pi \rightarrow \pi^*$.

4.3 Ressonância Magnética Nuclear

4.3.1 -1,2,4-oxadiazóis

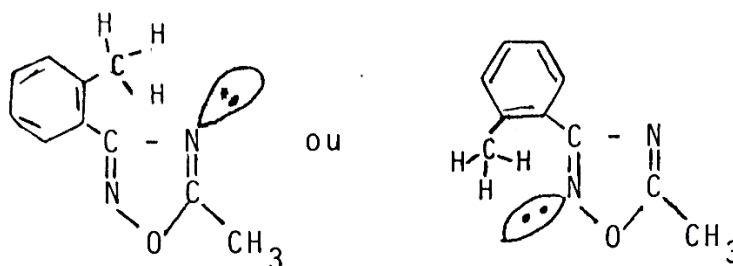
Os primeiros estudos de Moussebois et al (1964) sobre o espectro de R.M.N. do oxadiazol sem substituinte mostram que os sinais dos H-3 e H-5 aparecem em 8,2 e 8,79 δ , ou seja, em campo mais baixo em comparação aos prótons de benzeno. Esse deslocamento químico para campo mais baixo decorre dos efeitos de retirar por parte dos átomos de nitrogênio e oxigênio do anel heterocíclico. Quando os H-3 e H-5 foram substituídos por grupos metila, os deslocamentos químicos ocorreram em 2,4 e 2,79 δ , ou seja, em campo mais baixo que o CH₃ do tolueno que é encontrado em 2,31 δ .

Neste trabalho é analisado o espectro de R.M.N. (60MHz) de três oxadiazóis, o 5-metil-3-(o-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5b), 5-metil3-(m-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5c) e o 5-metil-3-(p-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5d).

No composto 5b (Figura 16), o sinal do próton aromático do C₆ ocorre em 8,0 δ como multiplete e os outros três prótons dão sinais em 7,30 δ , também como multiplete. O aparecimento do sinal do H-C₆ em campo mais baixo é o resultado de sua aproximação com o anel heterocíclico retirador de elétrons. Os grupos metila deram sinais em 2,63 e 2,60 δ . Para identificar qual grupo metila está ligado ao fenila e ao anel heterocíclico foi feita a expansão desses singletes, observando-se que o metila que dá sinal em 2,63 δ , apresenta pequeno acoplamento à longa distância, indicando que o mesmo está ligado ao fenila. Medindo a largura do pico na metade da altura se pode encontrar o valor de $J \cong 35$ Hz. O outro metila que absorve em 2,60 δ não apresenta acoplamento a longa distância e o valor encontrado de $J \cong 0,82$ Hz, menor do que o anterior, indica que o mesmo está ligado ao anel heterocíclico (tabela 7).

Em geral, o grupo -CH₃ ligado ao anel fenila dá sinal em campo mais alto do que o metila ligado ao anel heterocíclico, como pé encontrado no caso dos isômeros meta e para. No isômero orto, o sinal do grupo metila ligado ao fenila em campo mais baixo é devido à desproteção anisotrópica exercida pelos dois elétrons de nitrogênio do anel heterocíclico que atrai os prótons do grupo o-CH₃ diminuindo sua densidade eletrônica em virtude dos mesmos estarem próximos um ao outro. Veja abaixo:

Figura 17



O composto 5c (figura 17) mostra os prótons aromáticos H-C₂ e H-C₆ em 7,90 δ em forma de multiplete. Os outros dois prótons deram sinais em campo mais alto, ou seja, em 7,36 δ por estarem mais afastados do anel heterocíclico. Os grupos metila dão sinais em 2,60 e 2,43 δ . A expansão mostra que o deslocamento químico do metila ligado ao anel heterocíclico ocorre em 2,60 δ e aquele ligado ao fenila aparece em 2,43 δ .

Em relação ao isômero 5d (figura 18), é encontrado o sinal dos prótons aromáticos em 7,53 δ (4H) como sistema A₂ e B₂ (J \cong 82Hz). Os dois metilas tem os sinais em 2,69 e 2,40 δ em forma de singlete, cujas posições são confirmadas pela expansão.

4.3.1.1 Efeito do reagente de deslocamento

O espectro de R.M.N. em 60 MHz dos 1,2,4-oxadiazóis feito com reagente de deslocamento 1,1,1,2,2,3,3-heptafluor 7,7-dimetil-4,6-octanodiona, tem como finalidade verificar qual o efeito deste reagente sobre os sinais dos prótons. O composto 5b mostrou os sinais dos dois metila em 2,63 e 2,60 δ . O primeiro é devido ao grupo CH₃ ligado ao fenila e o segundo está ligado ao anel heterocíclico. Feita a expansão em 100 S.W., foi medida a distância entre os dois metilas e encontrado o valor de 2Hz. Quando se colocou o reagente de deslocamento, os dois sinais sofreram deslocamento de 3Hz para o campo mais baixo. A distância entre os dois picos é agora de 1,8 Hz, indicando deslocamento do -CH₃ ligado ao heterocíclico para campo mais baixo. Embora a mudança seja pequena, é observável. Tudo indica que a formação do complexo é no anel heterocíclico. (Tabela 7)

No composto 5c, o metila ligado ao anel heterocíclico é deslocado em 5Hz para o campo mais baixo, o mesmo acontece com o metila ligado ao heterocíclico no composto 5d, que

também é deslocado em 8Hz para o campo mais baixo. Em ambos, não é observada mudança na posição dos sinais dos CH₃ ligados não fenila. Torna-se compreensível admitir que o complexo é formado no anel heterocíclico.

4.3.1.2 Ressonância magnética nuclear ¹³C dos 1,2,4-oxadiazóis

O comportamento do ¹³C é semelhante ao do próton quando, em um campo magnético, pois ambos possuem I=1/2, ou seja, possuem momento magnético. Stothers (1965), analisou o espectro de alguns sistemas aromáticos e constatou que a absorção do ¹³C sofre grande influência dos grupos substituintes.

Não existe na literatura qualquer trabalho sobre o estudo do R.M.N. ¹³C dos oxadiazóis. É interessante examinar esses compostos para ver qual o efeito do substituinte metila nas posições orto, meta, e para, no anel fenila.

O espectro de R.M.N. ¹³C dos compostos 5b-d (figura 19-21) mostra que as absorções do ¹³C -5 e ¹³C-3 ocorrem em campo mais baixo em relação ao padrão CC1₄, como resultado do efeito I⁻ dos átomos de oxigênio e nitrogênio do heterocíclico (tabela 8).

Comparando os valores ¹³C-5 nos compostos 5b-d, observa-se que nos compostos 5c e 5d os valores são bem próximos, mas no 5b, o ¹³C-5 dá sinal em campo mais alto, ou seja, mais perto do CC1₄. Este efeito em 5b é atribuído à aproximação do grupo o-CH₃ ao anel heterocíclico.

Os valores dos deslocamento químicos encontrados para o ¹³C-3, ¹³C'₁ e ¹³C'₃ (tabela 8) não concordam simplesmente com o efeito indutivo observado. Os valores dos deslocamento para ¹³C'₂, ¹³C'₄, ¹³C'₅ e ¹³C'₆ concordam com o efeito indutivo exercido pelo substituinte metila.

Comparando os valores do C₅-¹³C que são entre +73,57 a +74,46 com os valores ¹³C₃ ligado ao fenila que absorvem +84,91, como é esperado, o ¹³C₃ ligado ao fenila está mais protegido.

Recentemente, March (1977), ao estudar o deslocamento químico do ¹³C numa série de carbocations, verificou que esse deslocamento químico nem sempre estava na ordem exata da estabilidade dos carbocations. Não existe, no momento, qualquer explicação para essa observação.

Com a finalidade de verificar se o $^{13}\text{CH}_3$ ligado ao fenila tem desproteção anisotrópica, foi feito o espectro de ^{13}C com acoplamento com próton cujos resultados indicam que não existe desproteção anisotrópica sobre o ^{13}C .

4.3.1 O-acetil-toluilamidoximas

Na obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis foram isolados, como intermediários, os derivados O-acetil_toluilamidoximas, os quais tiveram seus espectros de R.M.N. determinados em um espectrômetro de 60MHz. A literatura consultada não faz referência a esse estudo para essas substâncias.

O espectro da substância 3b (Figura 22) apresenta a absorção dos prótons aromáticos em 7,16 δ (4H) em forma de multiple. O grupo amino dá sinal em um pico largo e arredondado em 4,96 δ (2H). Um grupo metila aparece em 2,40 δ com o acoplamento a longa distância, cujo $J (\cong 1,25\text{Hz})$ indica que o mesmo está ligado ao fenila. Um pico fino de $J \cong 1,06\text{ Hz}$ corresponde ao grupo metila ligado à carbonila do éster, cuja absorção ocorre em 2,16 δ . (tabela 9)

Em relação ao composto 3c (figura 23), os prótons aromáticos são multiplex em 7,26 δ . O grupo NH_2 absorve em 5,10 δ num pico largo e arredondado. Os grupos metilas dão singlete em 2,3 e 2,16 δ cujas posições foram confirmadas pela expansão.

Os valores para as absorções do composto 3d (figura 24) estão na mesma região dos dois anteriores (tabela 9).

A simples agitação da solução desses compostos com D_2O efetuou a substituição dos prótons ligados ao nitrogênio, por deutério, desaparecendo a banda devido ao NH_2 e aparecendo uma banda única atribuída ao DH_0 em 4,58 δ .

4.3.2 O-(p-nitrobenzoil) – toluilamidoxima

A finalidade do estudo do R.M.N. dos compostos 4b-d é verificar se a estrutura do grupo NH_2 é a mesma encontrada nos compostos 3b-d, esclarecendo a existência de tautometria nesses compostos.

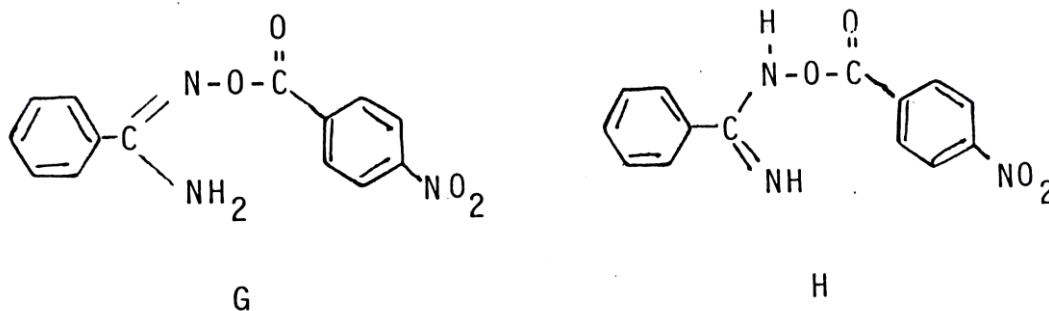
A substancia 4b (figura 25) apresenta os prótons aromáticos do p-nitrofenila em 8,33 δ (4H) em campo mais baixo do que o padrão dimetil sulfóxido. Os prótons aromáticos do anel fenila dão o sinal em 7,27 δ . Os singletes do metila e do grupo NH_2 ocorrem em 2,35 e 6,98 δ respectivamente. (Tabela 10)

O isômero 4c (figura 26) tem o multiplete dos prótons aromáticos do p-nitrofenila em 8,40 δ (4H). Os outros prótons aromáticos dão sinais em 7,55 δ . Uma banda larga e arredondada do grupo amino ocorre em 7,03 δ . O metila absorve em 2,37 δ .

As absorções do composto 4d (figura 27) estão na mesma região dos isômeros 4b-c. (tabela 10)

Os resultados obtidos demonstram que o NH_2 está intacto, indicando que esses compostos estão na estrutura tautômera G. (figura 28)

Figura 28



Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

Figura 16 – Espectro de Ressonância Nuclear magnética do 5-metil-3-(*o*-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5b) em G014

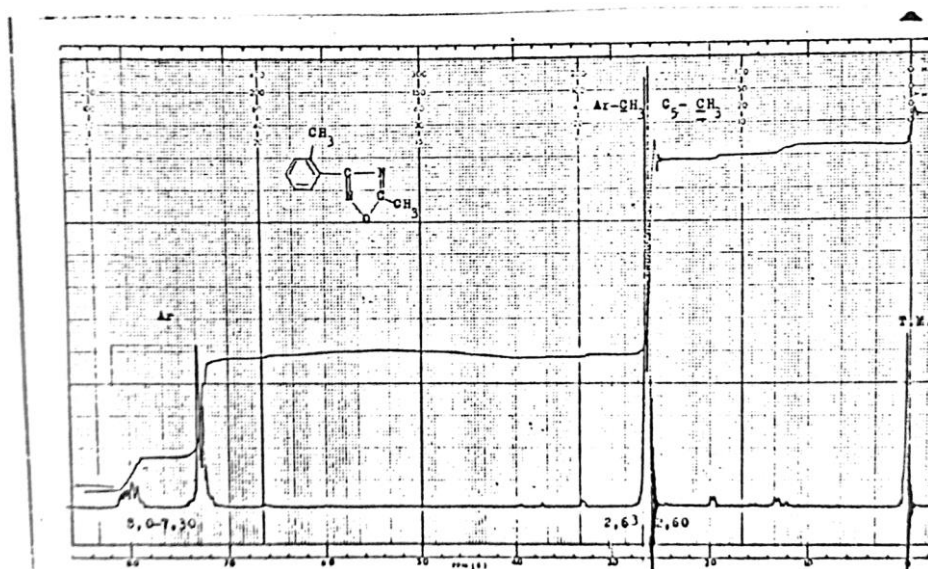


Figura 17 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do 5-metil-3-(*o*-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5b) em G014

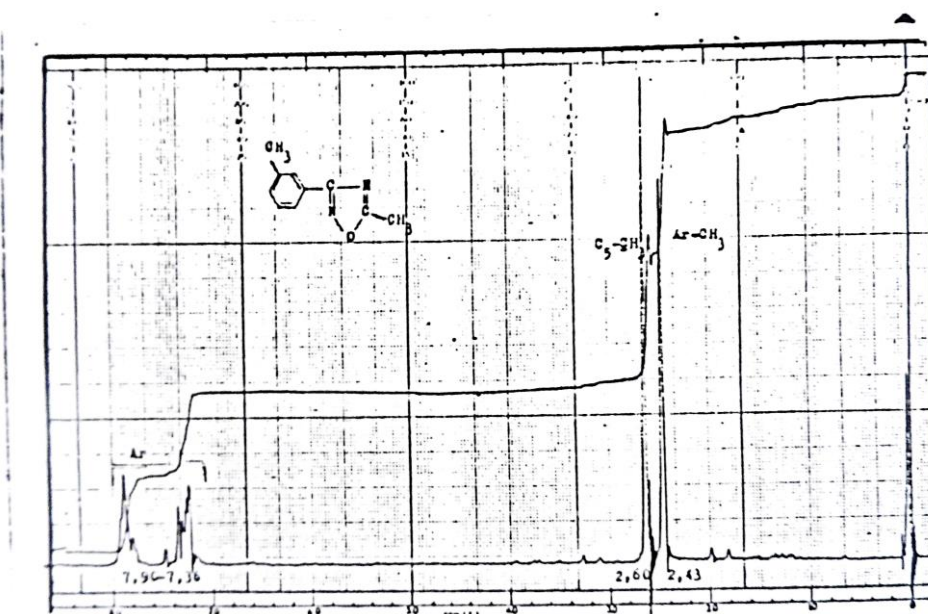


Figura 18 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do 5-metil-3-(*o*-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5d) em G01₄

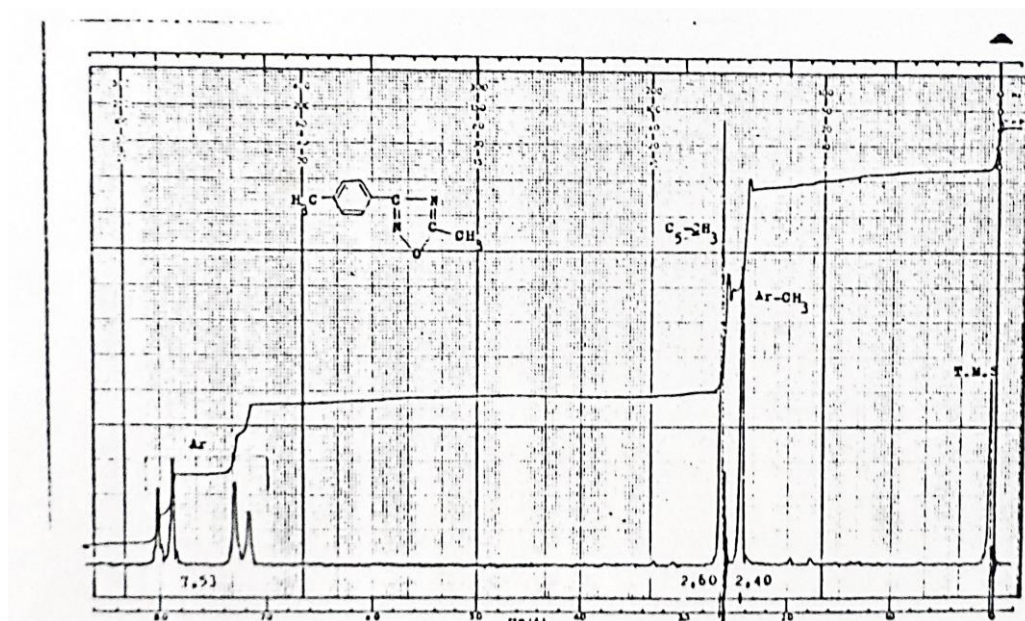


Figura 19 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do ^{13}C 5-metil-3-(*p*-toluol)-1,2,4-oxadiazol (5d) em CDCl_3

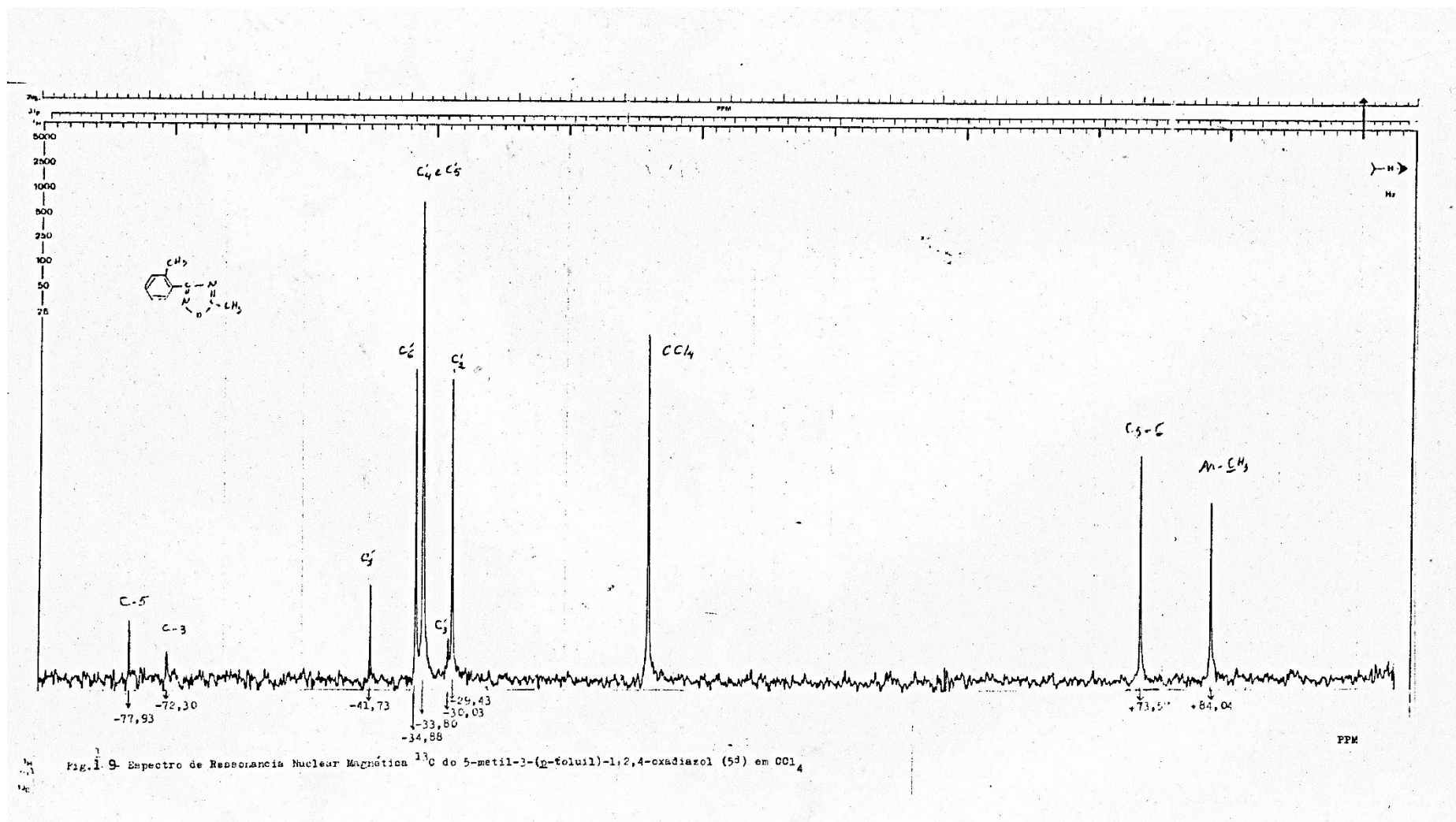


Figura 20 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do ^{13}C 5-metil-3-(*o*-toluila)-1,2,4-oxadiazol (5b) em CDCl_3

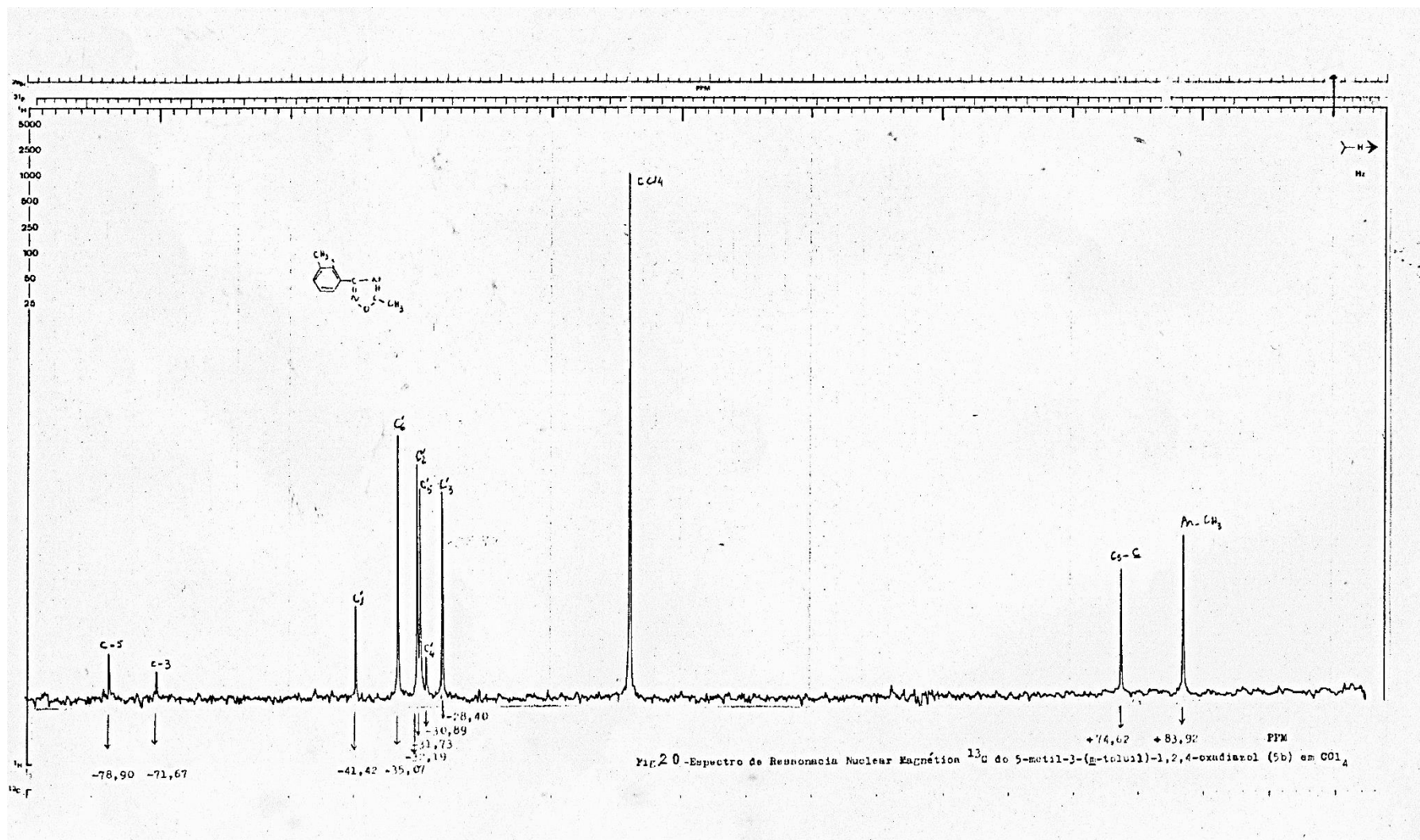


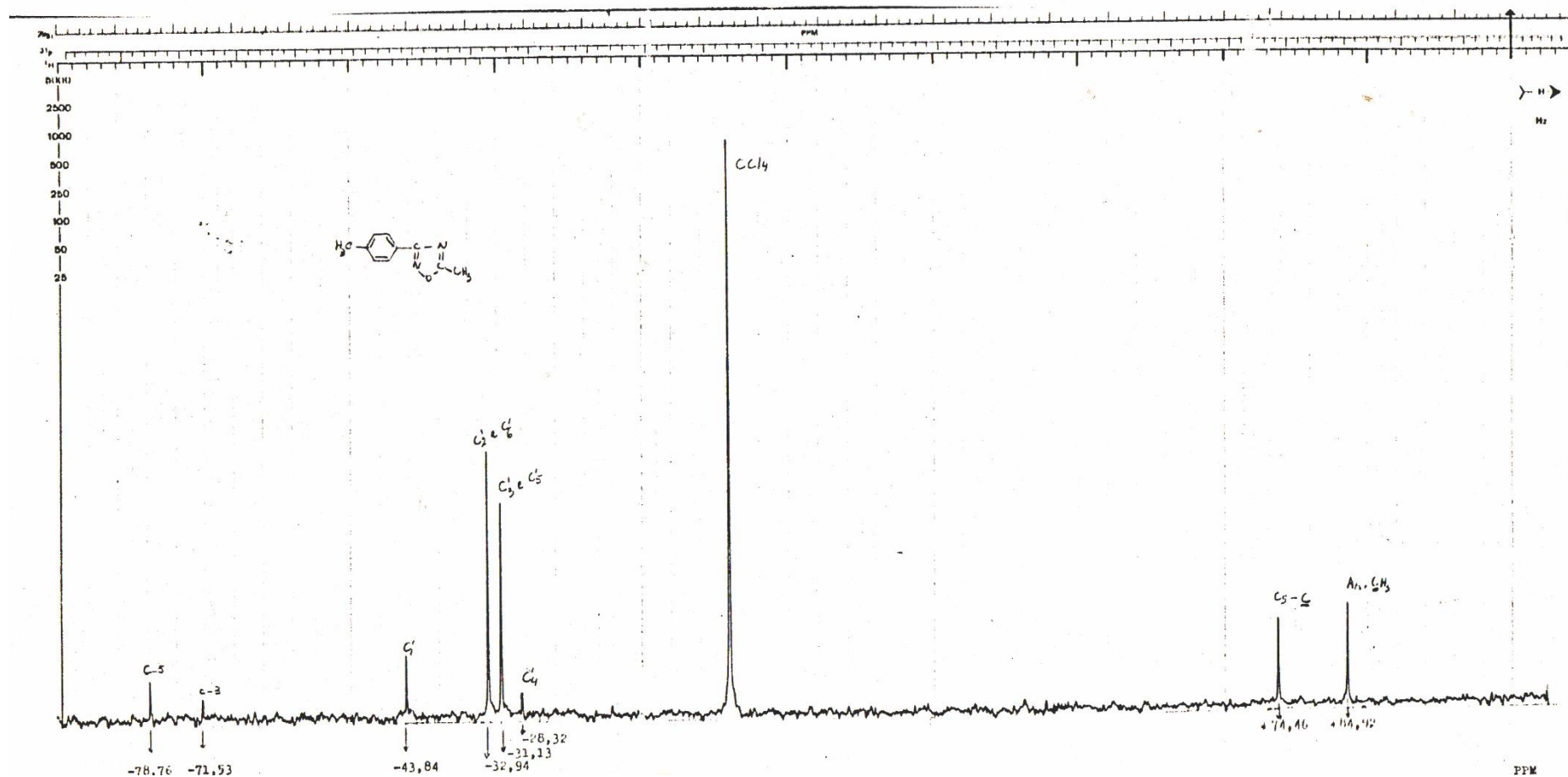
Figura 21 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do ^{13}C 5-metil-3-(p-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5d) em G014

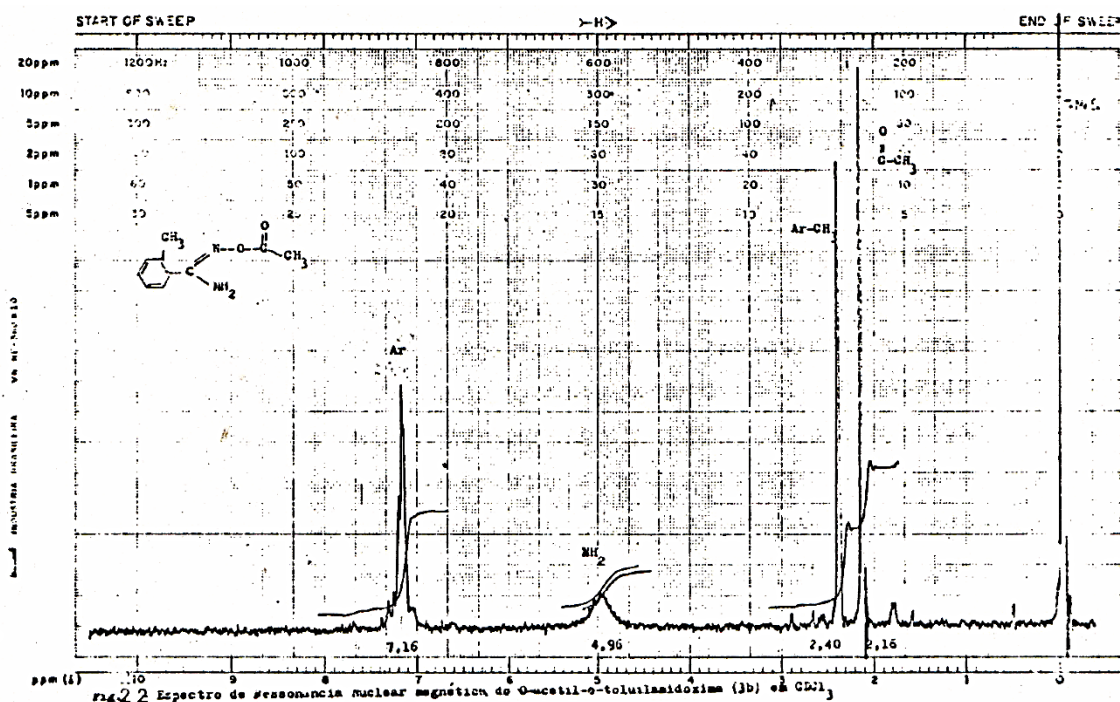
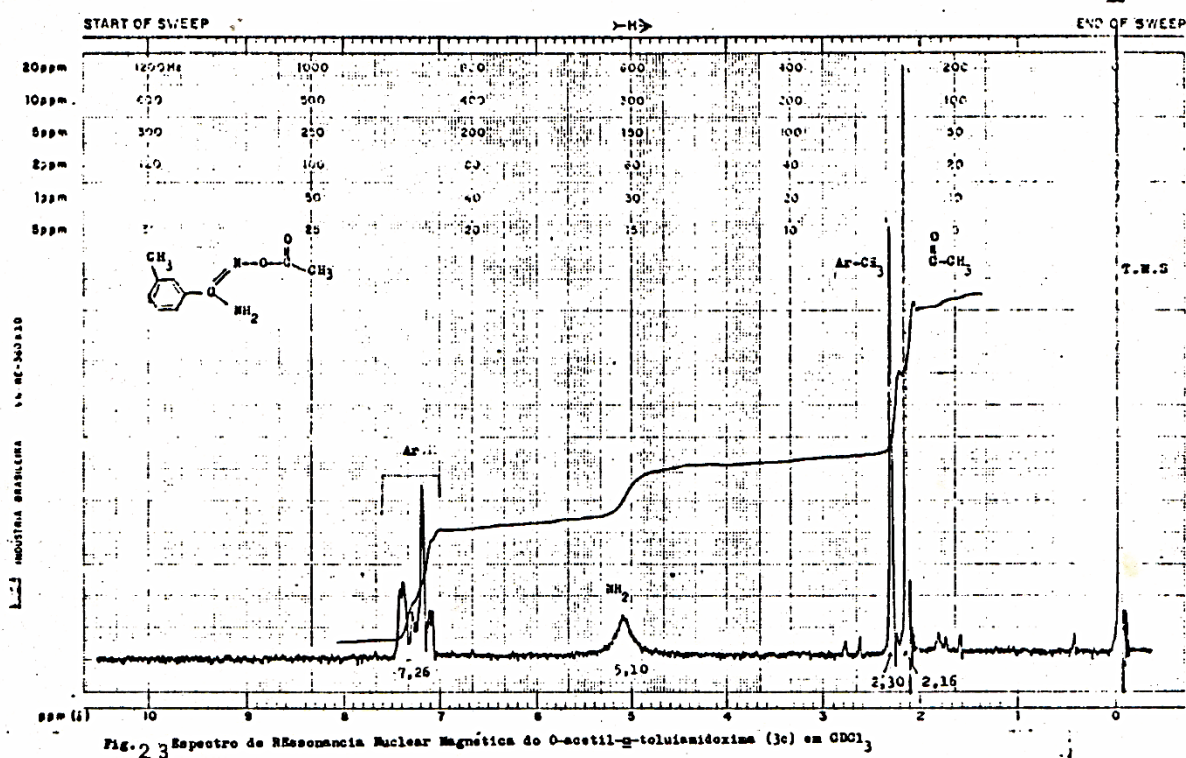
Figura 22 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do O-cetil-o-toluilamidoxima (3b) em CDCl_3 Figura 23 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do O-cetil-p-toluilamidoxima (3c) em CDCl_3 

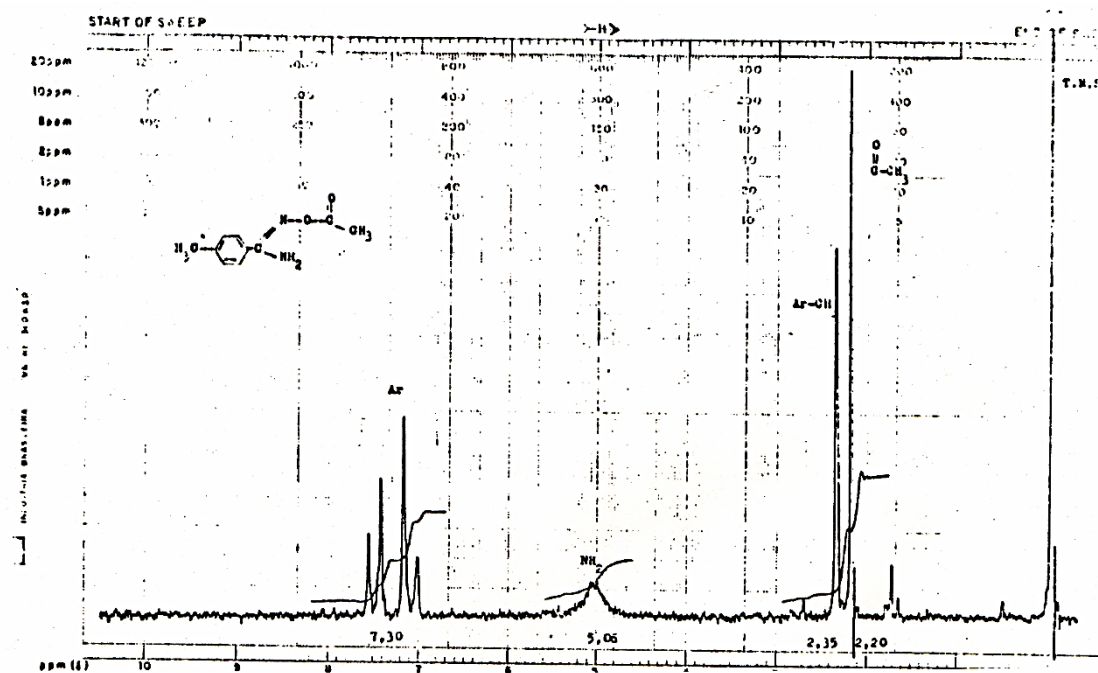
Figura 24 – Espectro de Ressonância Nuclear Magnética do O-cetil-p-toluilamidaxima (3d) em CDCl_3 

Figura 25 – Espectro de Ressonância Molecular Magnética de O-(*p*-nitrobenzoil)-*o*-toluilamidoxima (4b) em DMSO

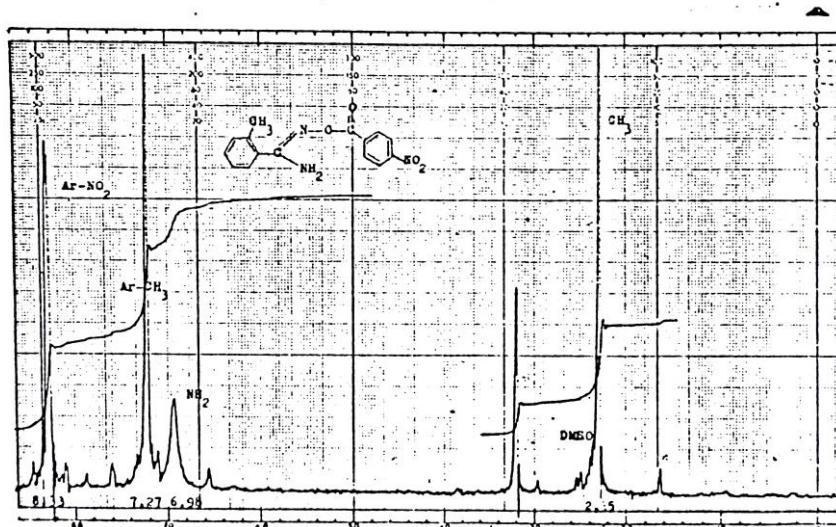


Figura 26 – Espectro de Ressonância Molecular Magnética de O-(*p*-nitrobenzoil)-*m*-toluilamidoxima (4c) em DMSO

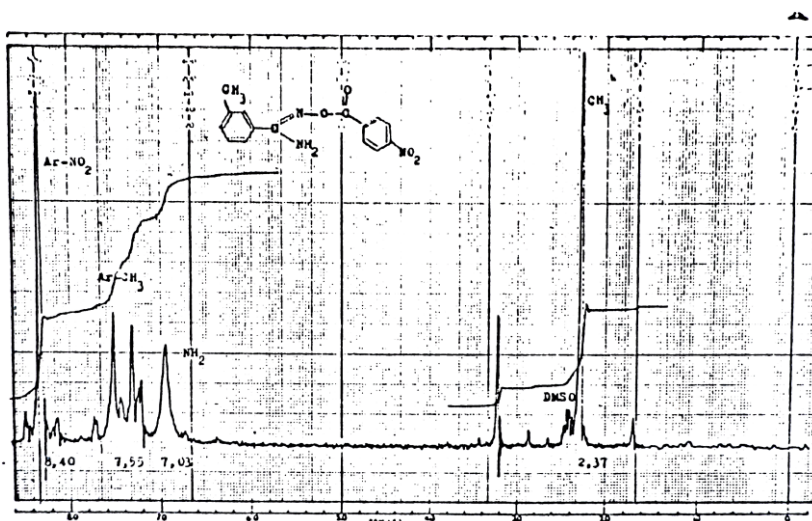
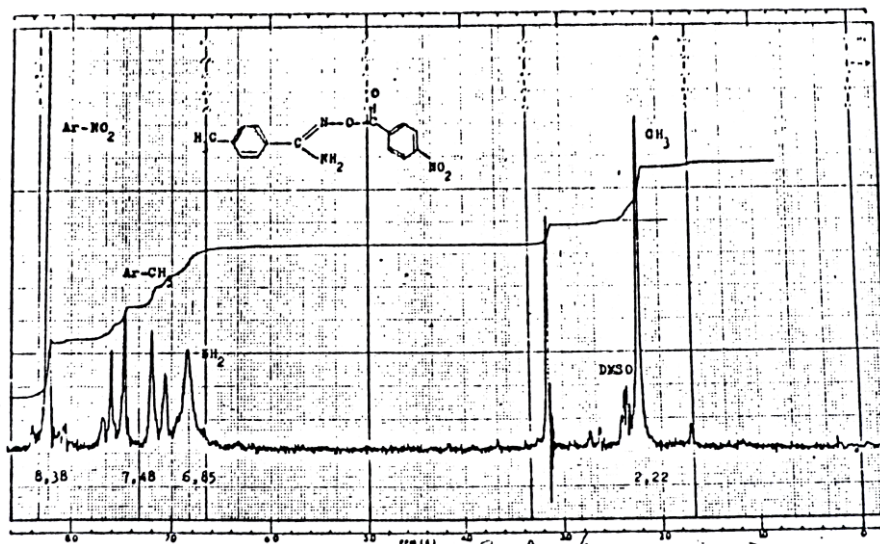


Figura 27 – Espectro de Ressonância Molecular Magnética de O-(*p*-nitrobenzoil)-*p*-toluilamidoxima (4d) em DMSO



Ressonância Magnética Nuclear

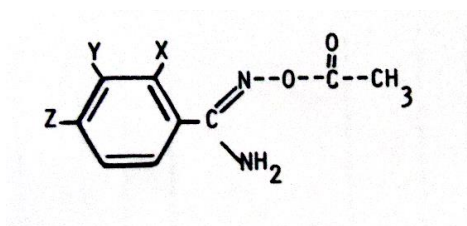


Tabela 9

Deslocamento químico ^a ζ						
Composto	Ar	NH ^b ₂	Ar-CH ₃	J	⁰ C-CH ₃	J
2b Y=Z=H; X=CH ₃	7,16	4,96	2,40	1,25Hz	2,16	0,6Hz
2c X=Z=H; Y=CH ₃	7,26	5,10	2,30	1,38Hz	2,16	0,8Hz
2d X=Y=H; Z=CH ₃	7,30	5,06	2,35	1,8Hz	2,2,0	0,6Hz

- Em p.p.m. usando como solvente CDCl₃
- Desaparece com D₂O
- Sistema do tipo A₂ B₂

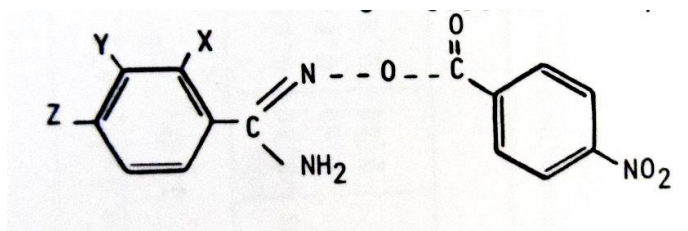


Tabela 10

Deslocamento químico ^d ζ*				
Composto	Ar – NO ₂	Ar-CH ₃	NH ₂	CH ₃
4b Y=Z=H; X=CH ₃	8,33	7,33	7,03	1,25Hz
4c X=Z=H; Y=CH ₃	8,45	7,55	7,11	1,38Hz
4d X=Y=H; Z=CH ₃	8,23	7,43	6,98	1,8Hz

- D – Dimetil Sulfóxido-solvente e referência

Ressonância Magnética Nuclear

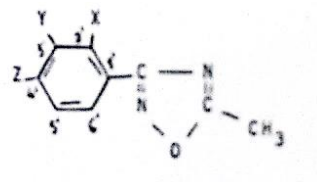


Tabela 7

Composto	Deslocamento Químico ^{bδ}					Com reagente de deslocamento ^c		
	Ar	Ar-CH ₃	J ^d	C ₅ -CH ₃	J ^d	Ar	Ar-CH ₂	C ₅ CH
3b Y=Z=H; X=CH ₃	8,0-7,30	2,63	1,35	2,60	0,82	8,0-7,30	2,66	2,63
3c X=Z=H; Y=CH ₃	7,9,7,36	2,43	1,6	2,60	0,89	7,96-7,33	2,43	2,65
3d X=Y=H; Z=CH ₃	7,53 ^c	2,40	1,6	2,60	0,80	7,58	2,40	2,68

Tabela 8

Deslocamento Químico ^f									
CARBONO F ³									
Composto	¹³ C-5	¹³ C-3	¹³ C' ₁	¹³ C' ₂	¹³ C' ₃	¹³ C' ₄	¹³ C' ₆	C ₅ ¹³ C	Ar- ¹³ CH ₃
3b Y=Z=H; X=CH ₃	8,0-7,30	2,63	1,35	2,60	0,82	8,0-7,30	2,66	2,63	+84,04
3c X=Z=H; Y=CH ₃	7,9,7,36	2,43	1,6	2,60	0,89	7,96-7,33	2,43	2,65	+84,92
3d X=Y=H; Z=CH ₃	7,53 ^c	2,40	1,6	2,60	0,80	7,58	2,40	2,68	+84,92

a) Solvente CDCl₃

b) Em p.p.m.

c) Sistema do tipo A₂ B₂

d) Valor calculado na metade da altura

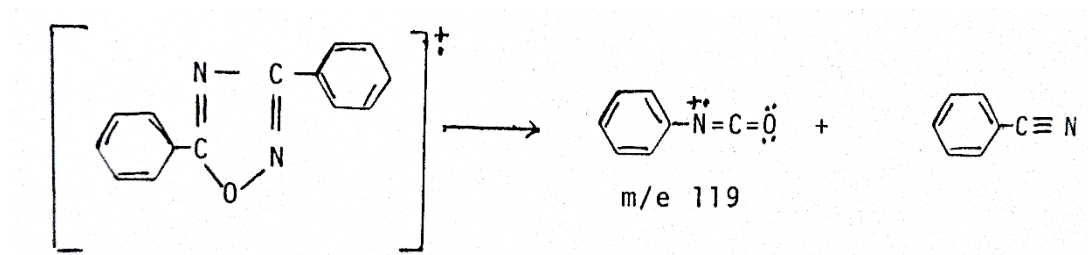
e) 1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7-7-dimentil-4-6-octanodina

f) p.p.m. usando como padrão o solvente CCl₄

4.4 Espectro de massa

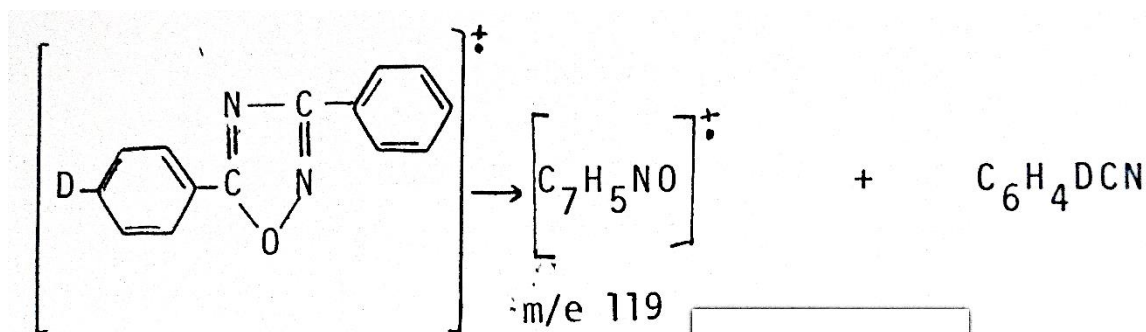
A espectrometria de massa dos 3,5 – dissustituídos 1,2,4-oxadiazóis foi estudada por Cotter (1964) ao analisar a fragmentação dos 3,5,-difenil-1,2,4-oxadiazol e encontrou como pico base o íon molecular seguido da migração do fenila do C₅ para o N₄ (Esquema 12).

Esquema 12

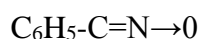


Posteriormente, Gallo et al (1972) estudaram a fragmentação do 3-fenil-5,4 (4-d₁-fenil)-1,2,4-oxadiazol encontrando o pico base m/e 119 sem a presença do deutério (esquema 13)

Esquema 13



Este resultado indicou que a proposta de Cotter (1964) era incorreta. Gallo et al (1972) propuseram então a quebra da ligação 1,5 e 3,4 para dar ao fragmento m/e 119. Esse íon dá origem ao fragmento m/e 103 ao eliminar oxigênio. E ao fragmento m/e 89 pela eliminação de N₀ e, finalmente, ao perder CO produz o íon m/e 91. Para obter todos fragmentos é necessário que a estrutura do íon molecular esteja nas formas do óxido de benzonitrila (I) e do fenilisocianato (II).



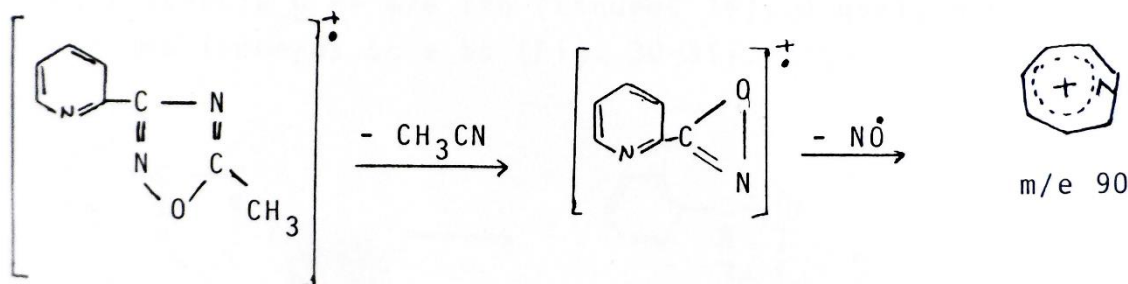
I



II

Recentemente Nakano et al (1978) estudaram a fragmentação do 5-metil-3-(2-piridil)-1,2,4-oxadiazol mostrou o íon molecular m/e 120 como resultado da quebra da ligação 1,5-O-C e 3,4-C-N, cuja estrutura não foi discutida.

Esquema 14

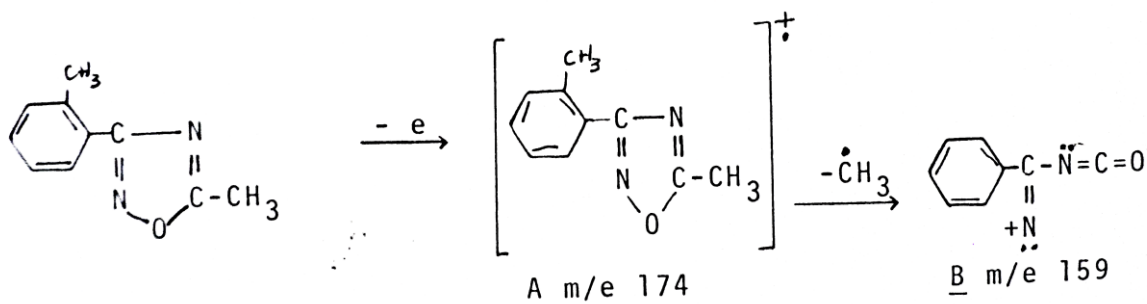


Neste trabalho é examinado:

- O efeito do substituinte *o*-toluol e *p*-toluol na posição 3 no modelo de fragmentação do 5-metil-3-(toluol)-1,2,4-oxadiazol;
- O modelo de fragmentação do *o*-acetil-toluilamidoxima e do *o*-(*p*-nitrobenzoi)-toluilamidoxima.

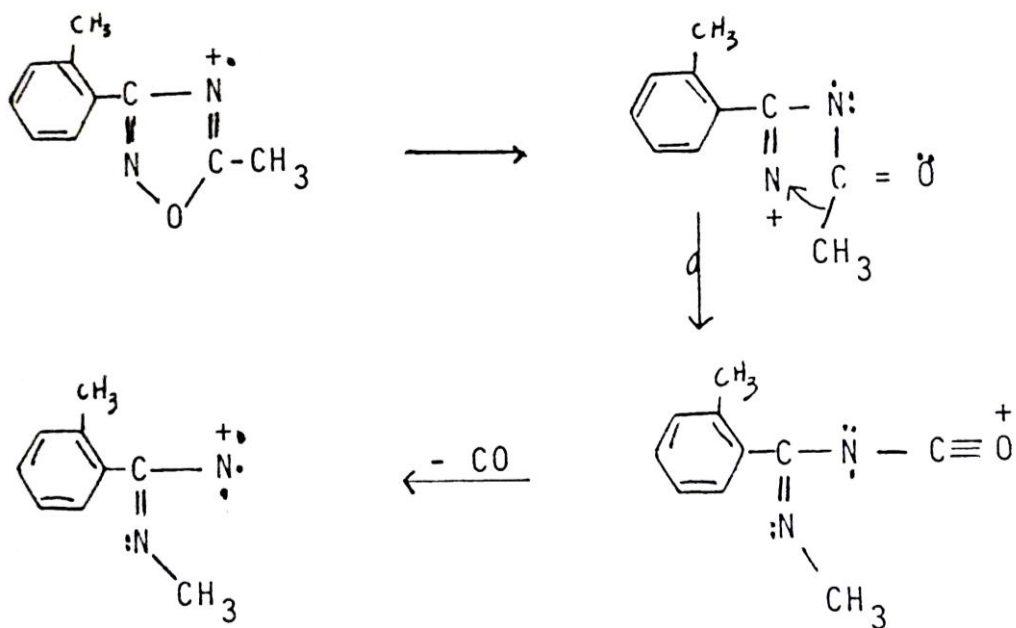
O 5—metil-3-(*o*-toluol)-1,2,4-oxadiazol (Figura 29) ao receber o impacto do feixe eletrônico produz o íon molecular A de m/e 159 (Esquema 15). A ausência deste íon nos isômeros 5c e 5d é devido a maior distância entre o substituinte e o anel do oxadiazol que diminui o efeito indutivo de doar elétrons, desfavorecendo a quebra da ligação $\text{C}_5 - \text{CH}_3$.

Esquema 15



A quebra da ligação 1,2-O-N, no íon molecular e posterior migração do CH₃ e, consequente eliminação de CO é obtido a espécie C de m/e 146 (Esquema 16), o qual não é encontrado nos isômeros 5c e 5d (Figura 30-31).

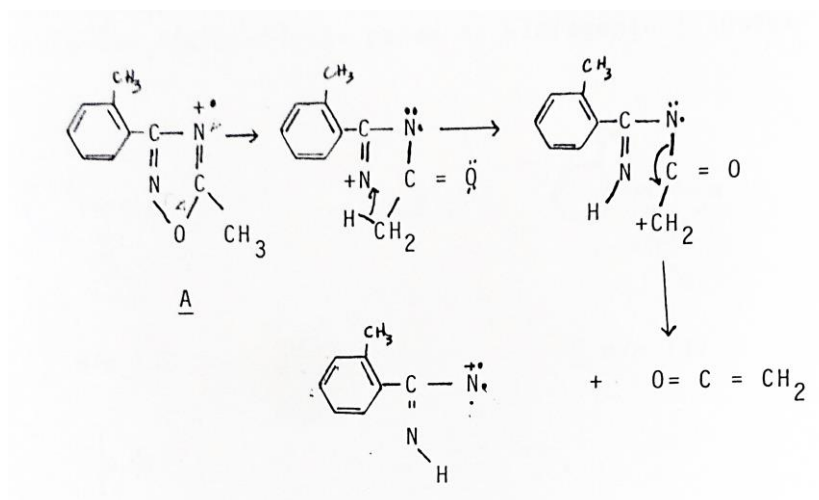
Esquema 16



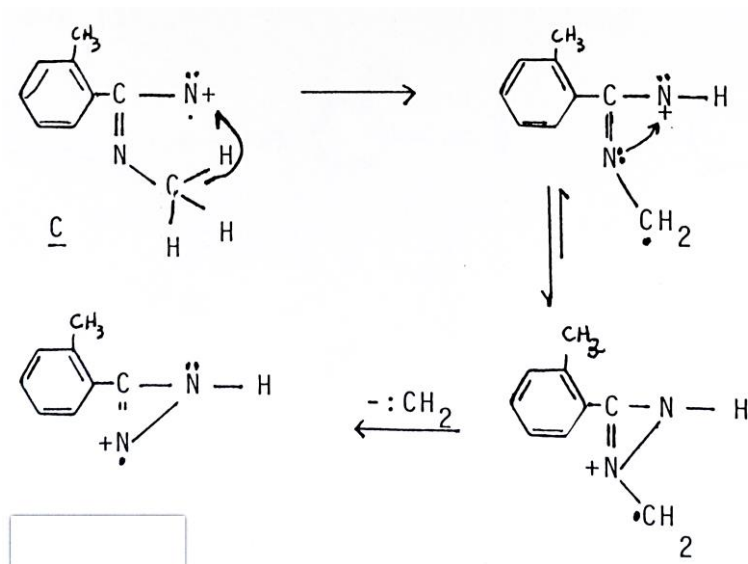
C m/e 146

A obtenção do fragmento D /e 132 a partir do íon A sugere a quebra da ligação 1,2-N-O seguida da migração do hidrogênio do grupo metila ligado ao C₅ para o átomo de nitrogênio da posição 2, perdendo ceteno (Esquema 17). O fragmento D também pode ser obtido a partir do íon C (Esquema 18). A abundância relativa de D no composto 5b é de 50% e em 5d é menor em função do menor efeito indutivo do substituinte metila. (Tabela 11)

Esquema 17

D m/e 132

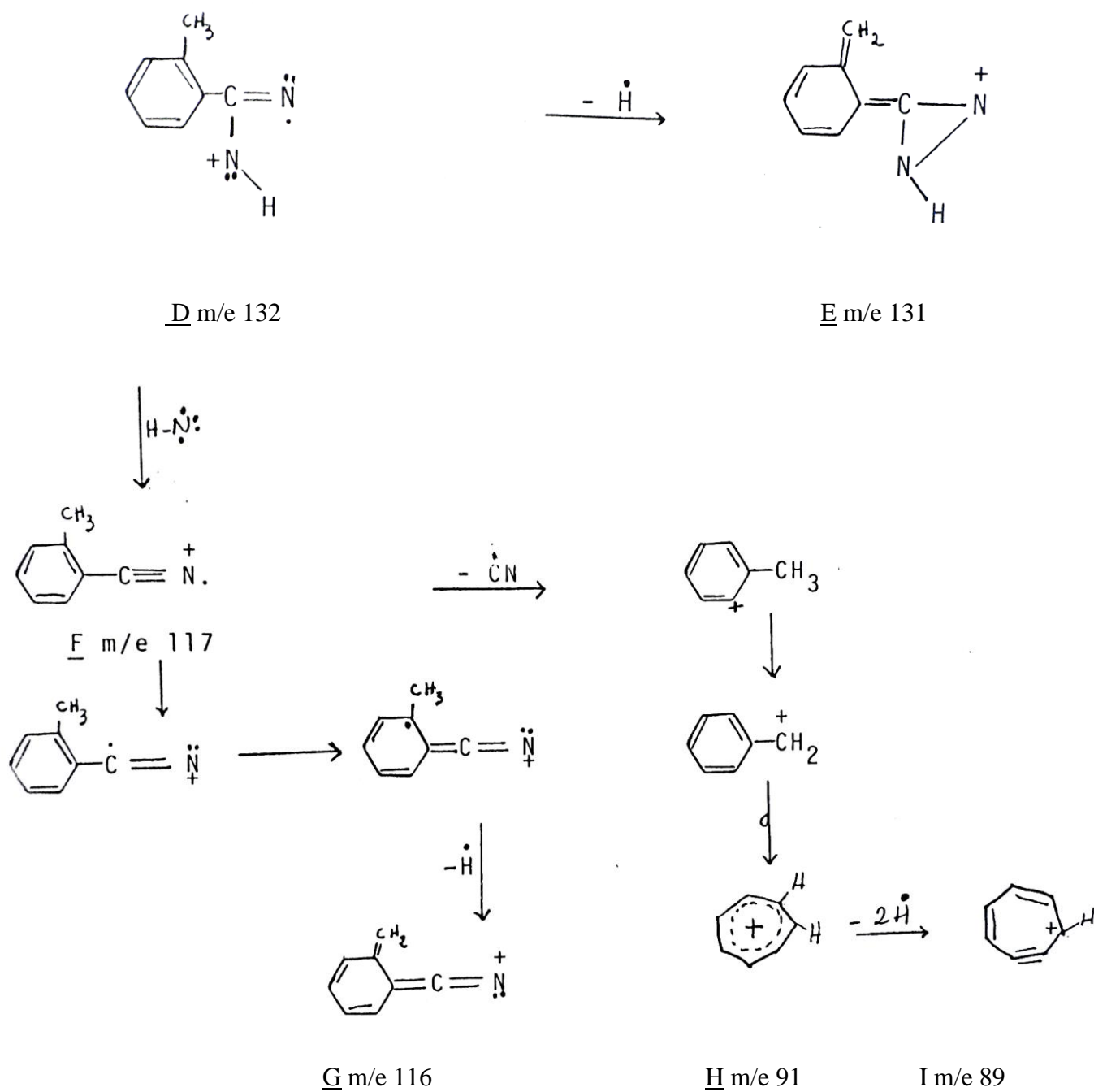
Esquema 18

D m/e 132

A perda do átomo de hidrogênio do fragmento D conduz à formação da espécie E (m/e 131) de pequena intensidade nos isômeros 5 c-d (Esquema 18). O íon F (m/e 117) resulta também do íon D pela eliminação de N-H. Esse fragmento ao perder H forma G (m/e 116) que,

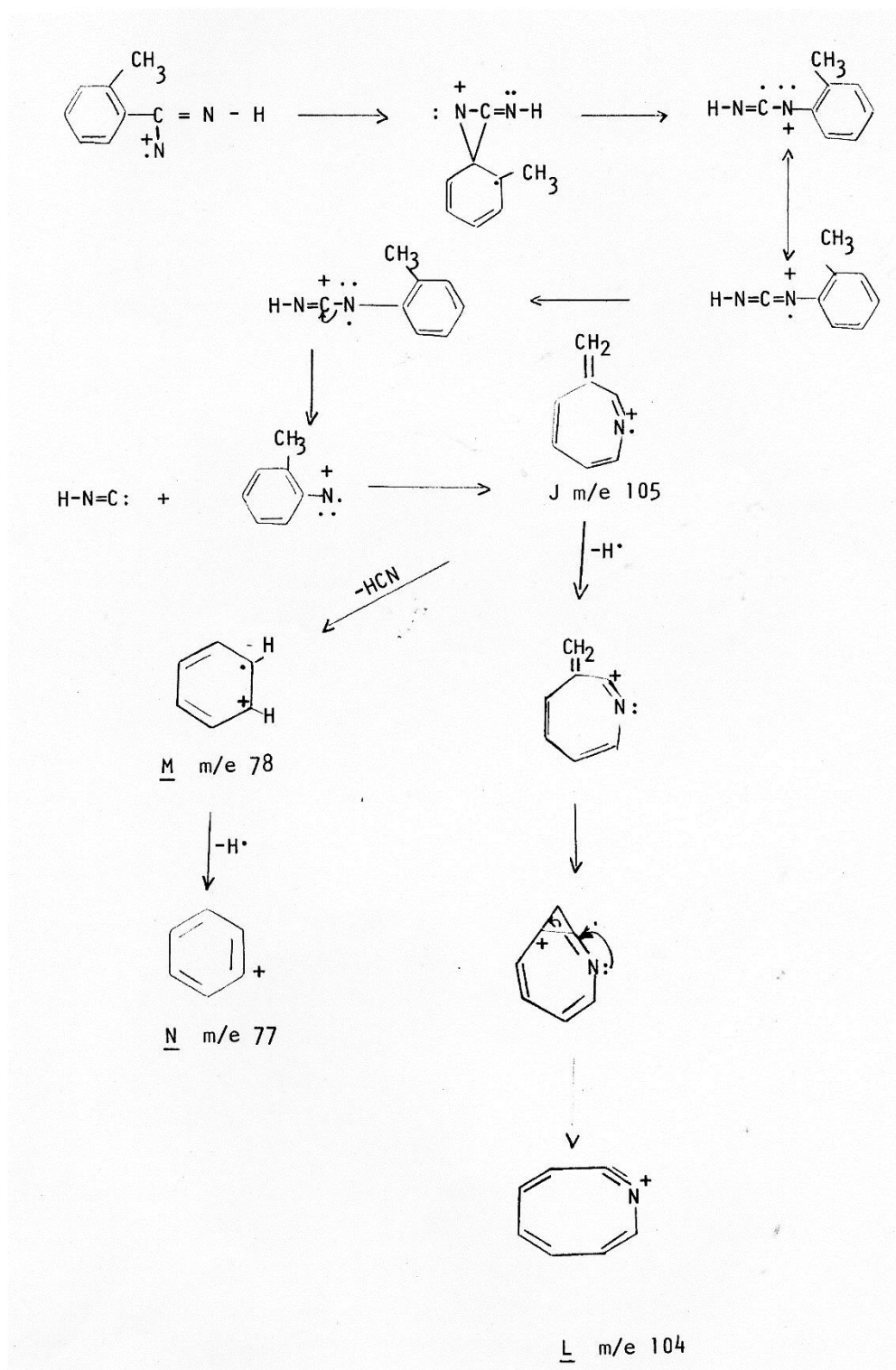
ao eliminar CN dá origem a H (m/e 91) do qual é obtido o íon I (m/e 89) pela perda de hidrogênio (Esquema 19).

Esquema 19



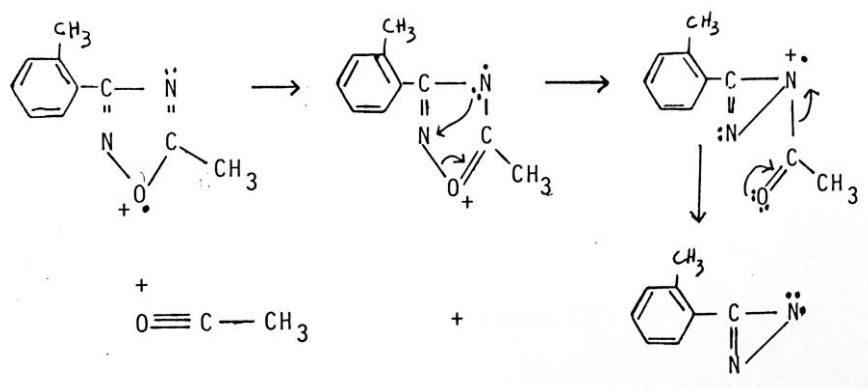
O rearranjo do grupo *o*-toluil no fragmento D produz J (m/e 105), o qual perdendo hidrogênio, forma L (m/e 104). A partir de J é obtido o íon M (m/e 78), o qual produz N (m/e 77). Esquema 20.

Esquema 20



A obtenção do pico base Q com m/e 43 (100% de intensidade relativa dos isômeros 5 b-d segue o mesmo mecanismo proposto anteriormente por Selva et al (1972) ao quebrar as ligações 1-5 e 3-4 do íon molecular (Esquema 21)

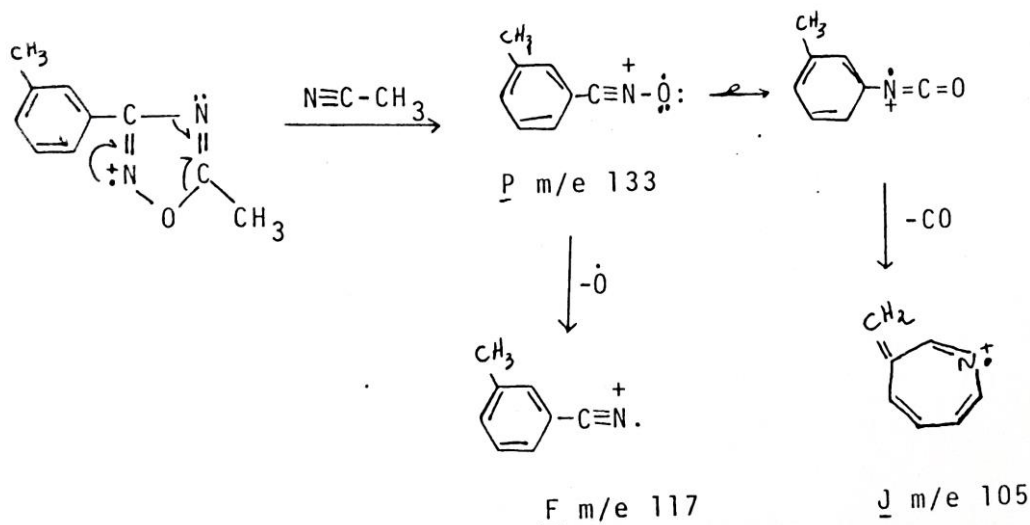
Esquema 21



Q m/e 43

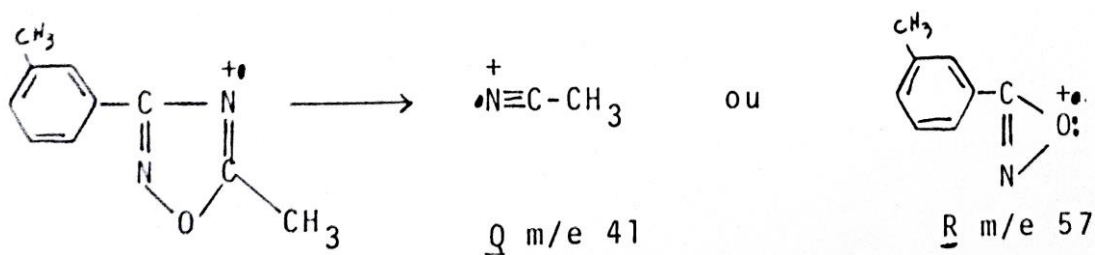
A quebra das ligações 1,5 e 3,4 no íon molecular A pode também fornecer o íon P (m/e 133) que é encontrado nos compostos 5c-d (Esquema 22). A partir deste fragmento, é possível obter F (m/e 117), admitindo-se a perda do átomo de oxigênio confirmada anteriormente por Selva et al (1972), ao ser fragmentado o óxido de benzonitrila (Esquema 22). O fragmento F (m/e 117) quebra a maneira descrita no esquema 19. Estudos anteriores como o de Selva et al (1972) demonstraram que o fragmento m/e 133 pode estar sob duas formas tautômeras, ou seja, do óxido de benzonitrila (I) e do fenilisocianato (II). Assim, o fragmento P (m/e 133) encontrado nos isômeros 5c-d pode também ter essas duas estruturas. A perda de CO para produzir J (m/e 105) concorda com a estrutura do fenilisocianato; esse fragmento sofre fragmentações posteriores iguais às descritas no Esquema 20.

Esquema 22



São encontrados também no isômero 5c, os fragmentos Q (m/e 41) e R (m/e 57) resultantes da quebra de ligações 1,5-O-C e 4,5-N-C do íon molecular.

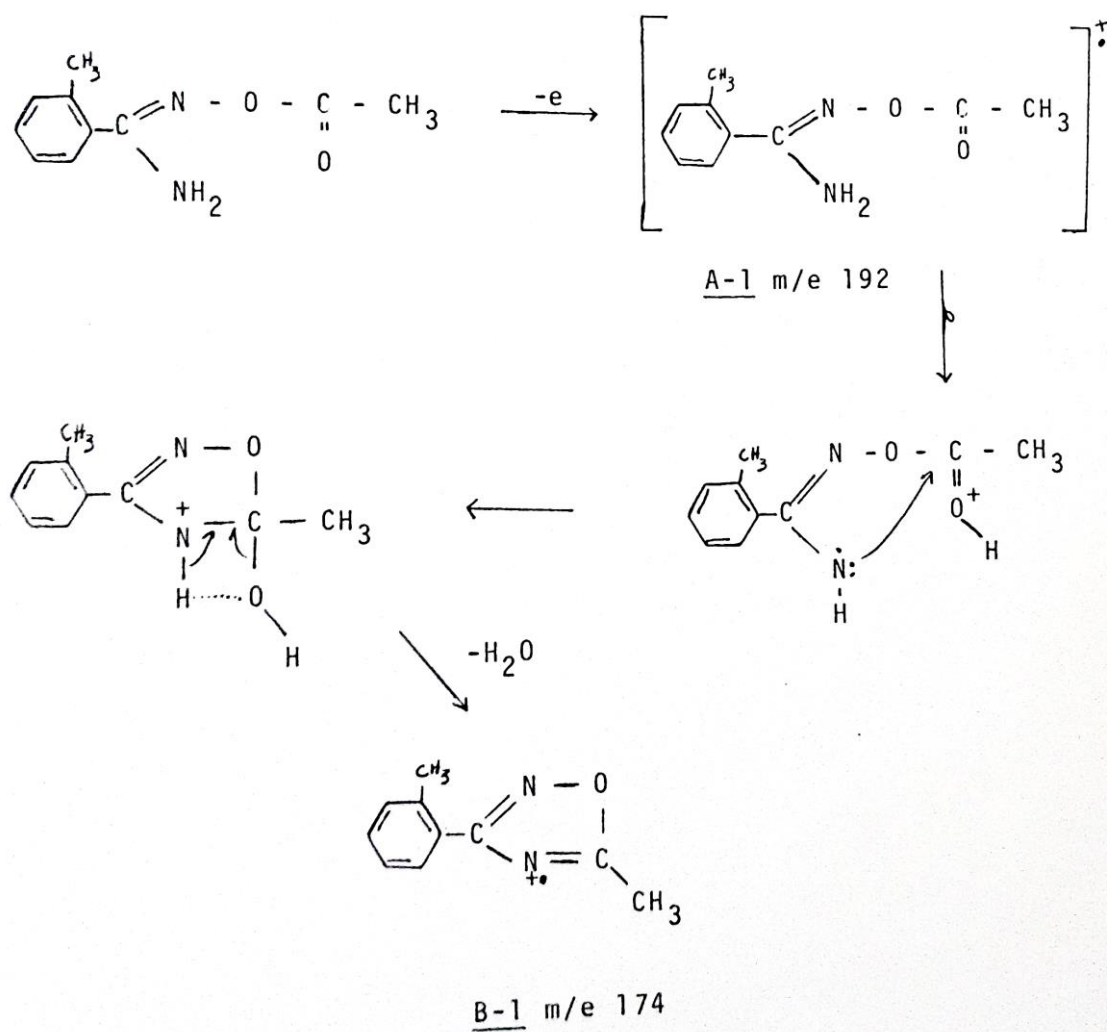
Esquema 23



Os Q-acetil derivados das toluilamidoximas, produtos intermediários da obtenção de ozadiazóis 5^a-d, tiveram seus espectros de massa determinados. Esse estudo não é citado na literatura.

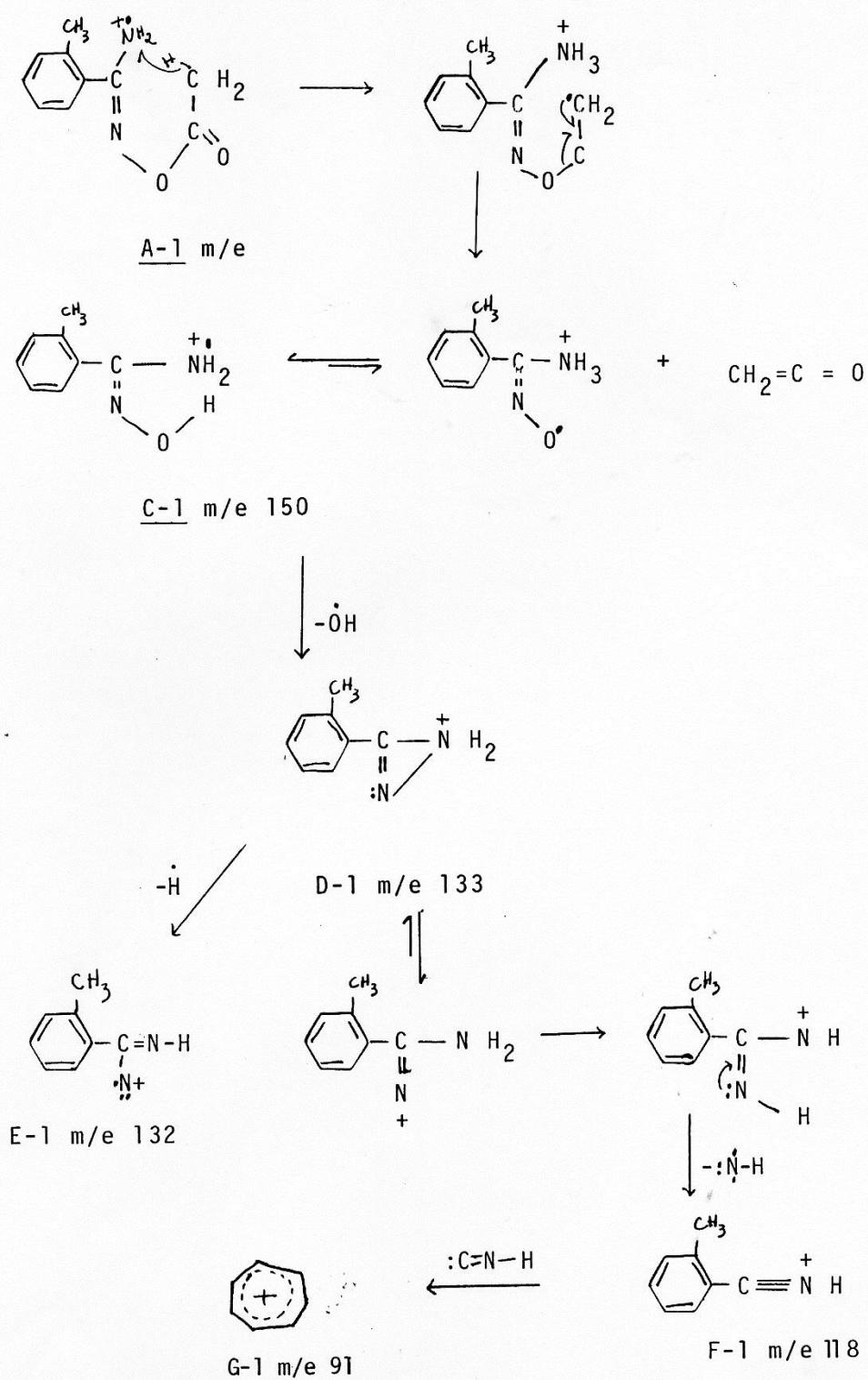
O íon molecular do composto 3b (Figura 32) é representado pelo fragmento A-1 (m/e 192), que ao perder uma molécula de água, dá origem a B-1 m/e 174 (Esquema 24), o qual pode sofrer fragmentações como as descritas anteriormente. (Esquema 22)

Esquema 24



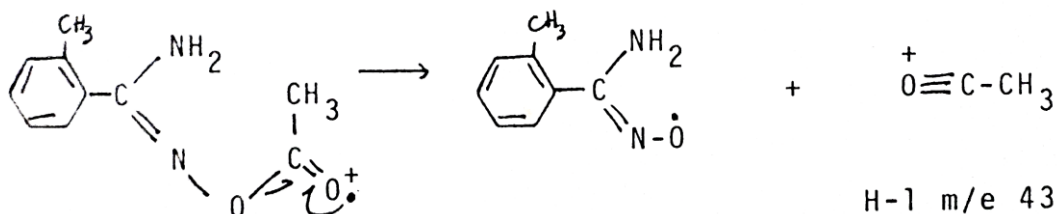
A perda de uma molécula de cetena e posterior migração de hidrogênio no íon A-1 conduz à espécie C-1 (m/e 150), cuja saída de OH forma D-1 (m/e 133) o qual dá origem a E-01 (m/e 132) ao perder hidrogênio. (Esquema 25). É possível ainda obter a partir de D-1, F-1 (m/e 118) o qual, ao perder: $C=N=H$ forma G-1 (m/e 91). (Esquema 25). O íon pode sofrer outras fragmentações. (veja Esquema 19)

Esquema 25



O pico base H-1 (m/e 43) de abundância relativa é originado do íon molecular pela cisão da ligação O-C (Esquema 26). Esse íon é encontrado nos três isômeros 3b-d (Figura 36-38)

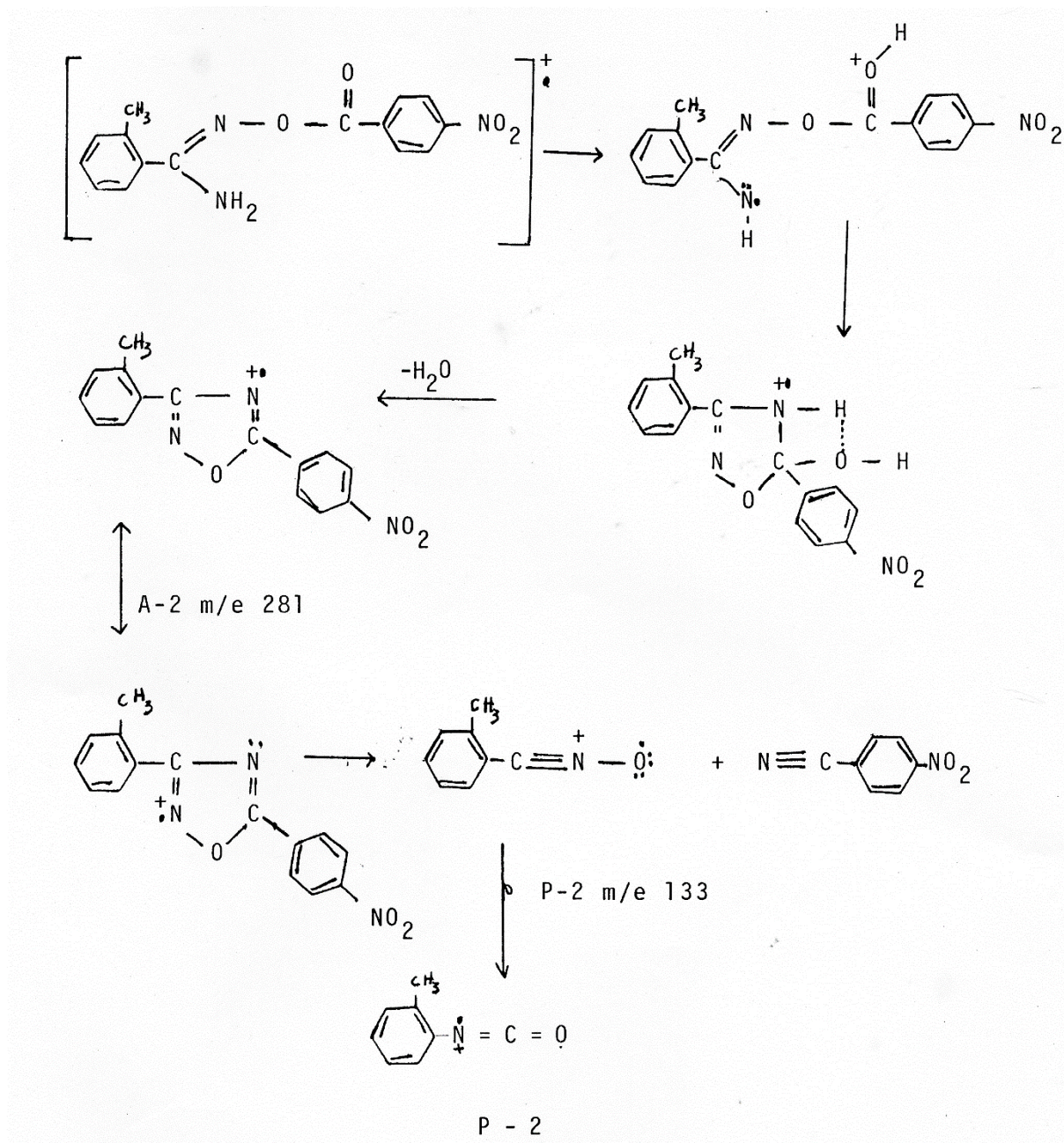
Esquema 26



Com a finalidade de verificar a influência do substituinte o-nitrobenzoila no tipo de fragmentação sofrida pelos compostos 3b-d, foram determinados os espectros de massa compostos 4b-d.

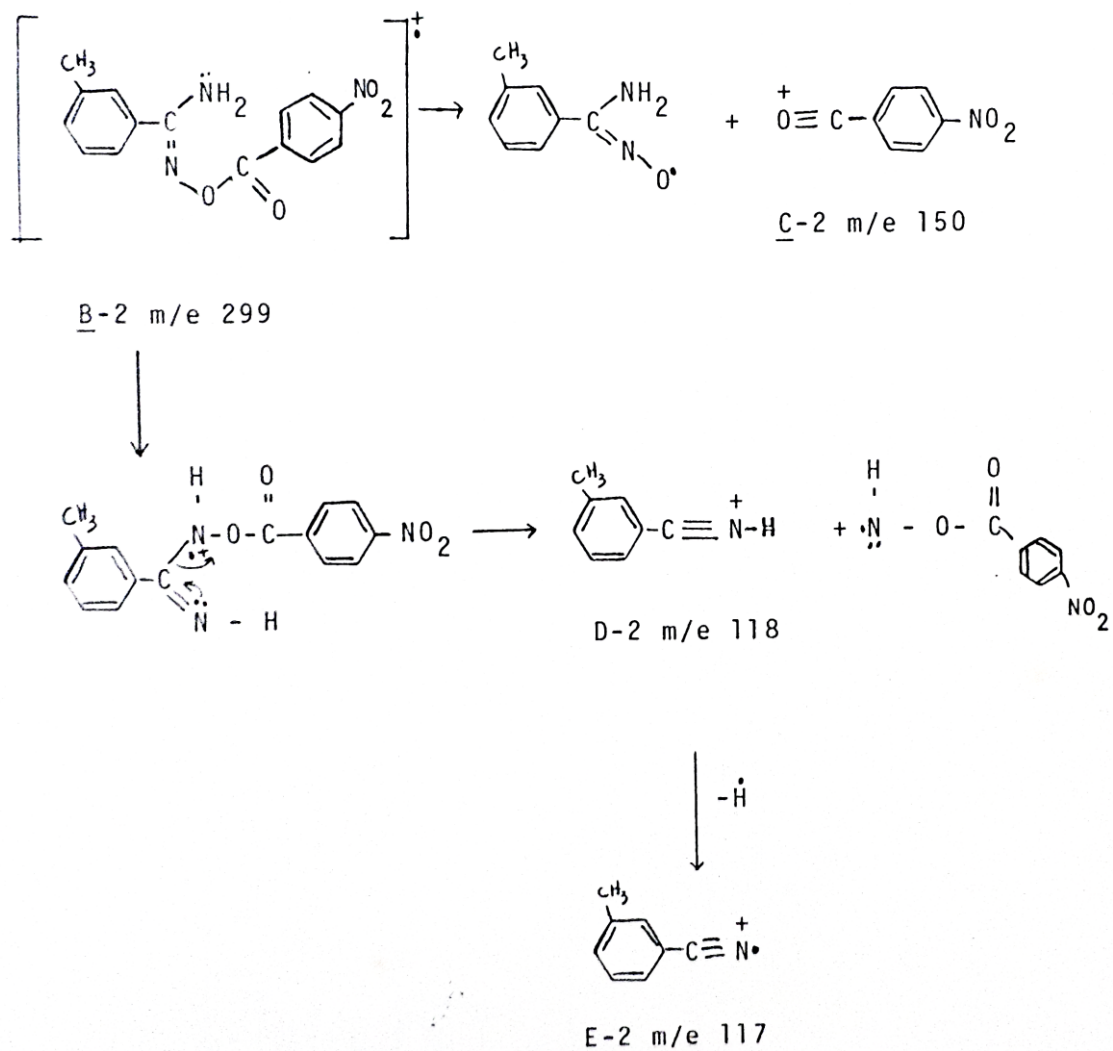
No isômero 4b (figura 35), não é encontrado o íon molecular, mas aparece o íon M-18 em (m/e 281), provavelmente resultante da formação do oxadiazol (Esquema 27). Esse íon sofre cisões das ligações 1-5 e 3-4 formando P-2 (m/e 133) (C_8H_7NO) que pode estar nas duas formas tautoméricas do óxido de benzonitrila e do fenilisocianato, os quais se fragmentam de maneira descrita anteriormente. (Esquema 22)

Esquema 27



Além do fragmento A-2 (m/e 281) nos compostos 4c-d (Figura 36-37), encontramos o íon molecular B-2 (m/e 299) de fórmula $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$, do qual é obtido C-2 (m/e 150) ($\text{C}_7\text{H}_4\text{NO}_3$), também encontrado no composto 4b (Esquema 28). O fragmento D-2 (m/e 188) ($\text{C}_8\text{H}_8\text{N}$) é obtido a partir do íon molecular. Esse fragmento, ao eliminar hidrogênio, forma E-2 (m/e 177) que sofre as fragmentações descritas no Esquema 19.

Esquema 28



ESPECTROS DE MASSA

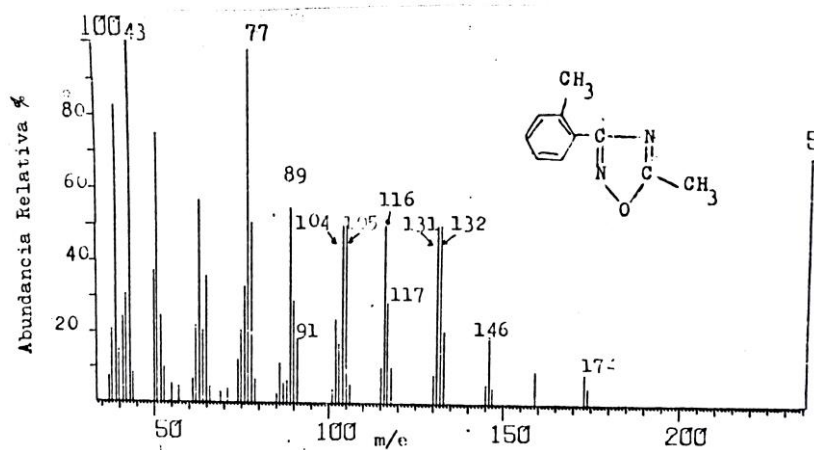
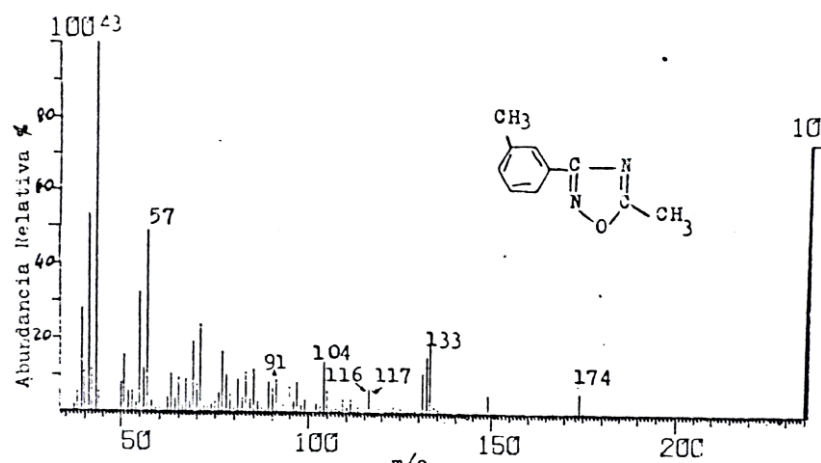
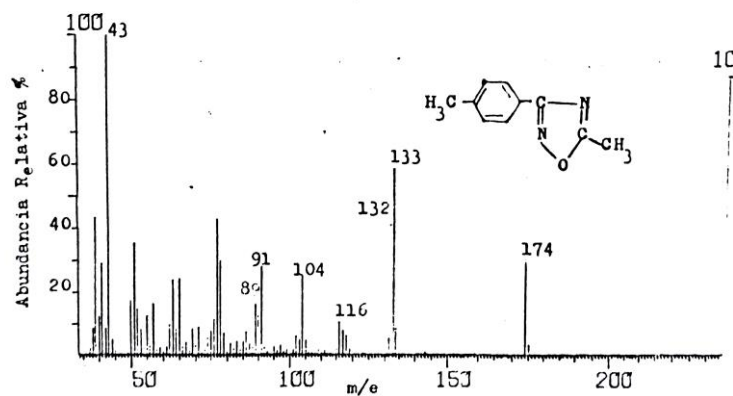
Figura 29 – Espectro de Massa do 5-metil-3-(*o*-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5b)Figura 30 – Espectro de Massa do 5-metil-3-(*o*-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5c)Figura 31 – Espectro de Massa do 5-metil-3-(*o*-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5d)

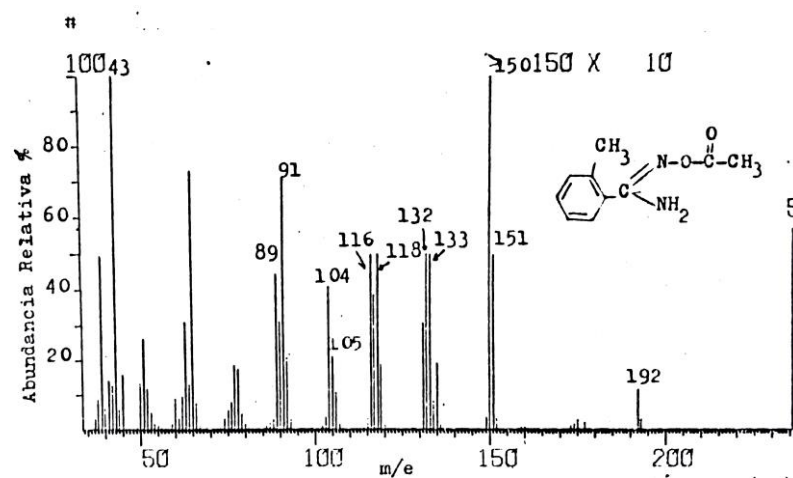
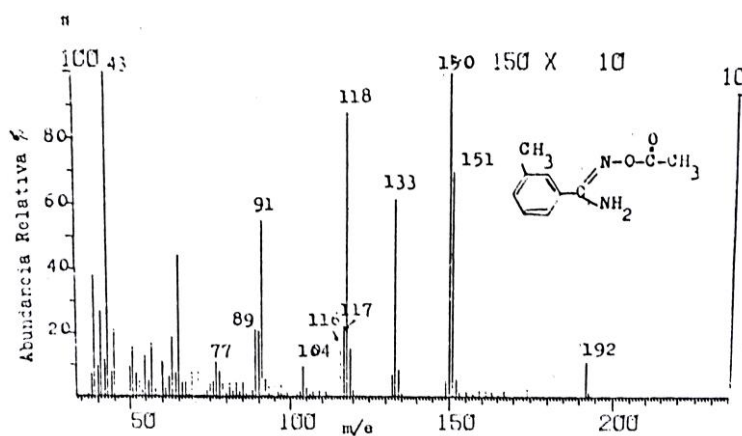
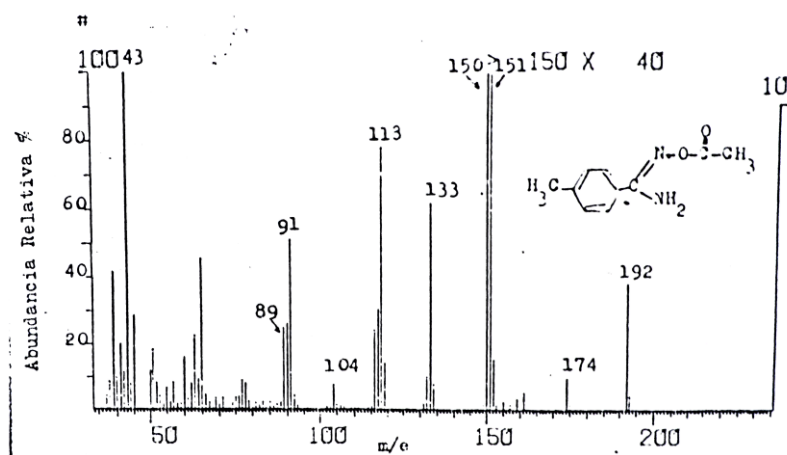
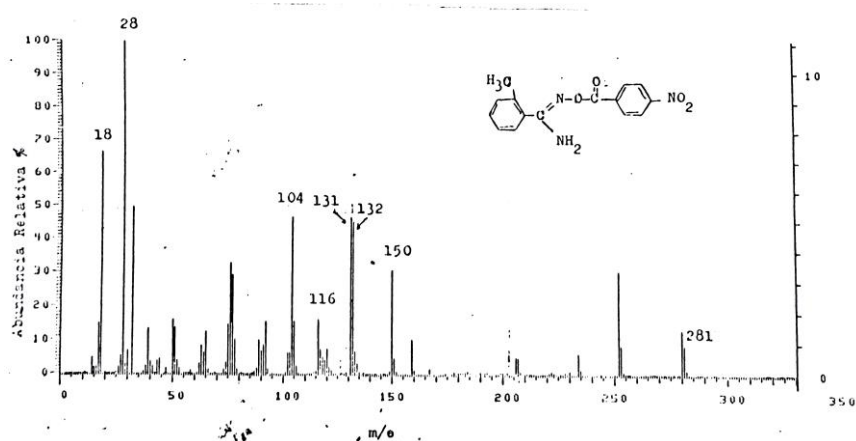
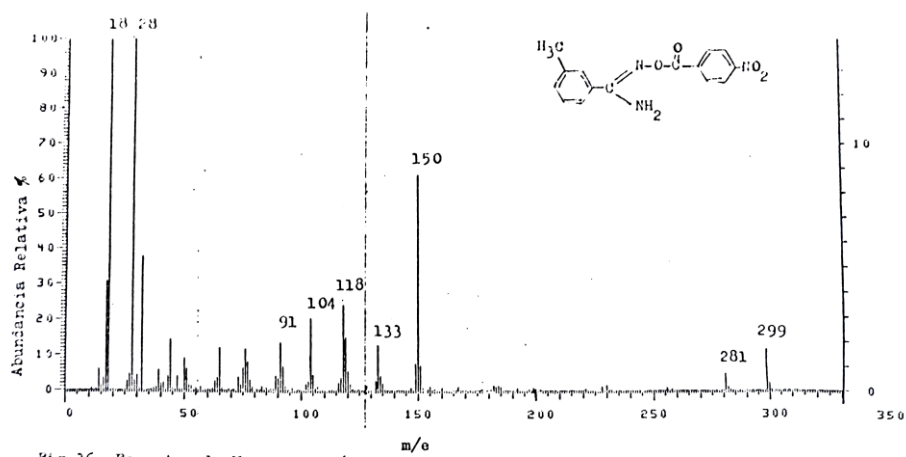
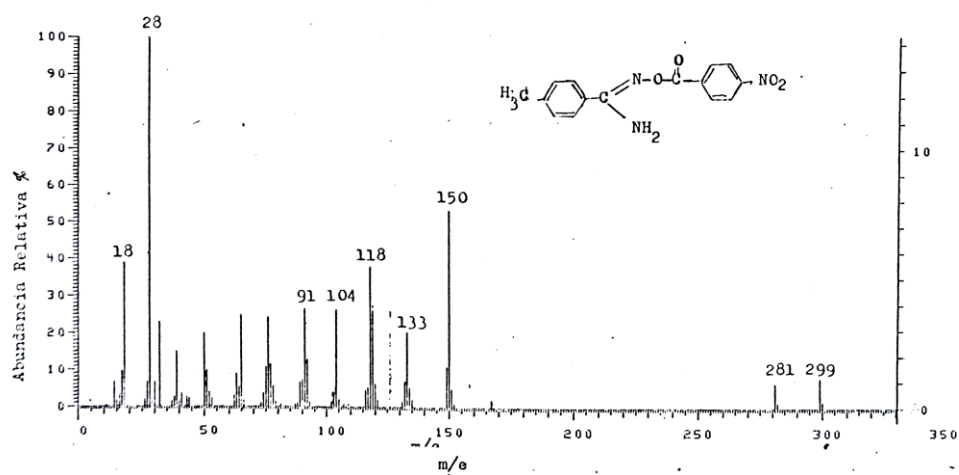
Figura 32 – Espectro de Massa de O-acetil-o-toluilamidoxima (3b)Figura 33 – Espectro de Massa de O-acetil-m-toluilamidoxima (3c)Figura 34 – Espectro de Massa de O-acetil-p-toluilamidoxima (3d)

Figura 35 – Espectro de Massa de O-(p-nitrobenzoil)-o-toluilaminoximas (4b)Figura 36 – Espectro de Massa de O-(p-nitrobenzoil)-m-toluilaminoximas (4c)Figura 37 – Espectro de Massa de O-(p-nitrobenzoil)-p-toluilaminoximas (4d)

ESPECTRO DE MASSA

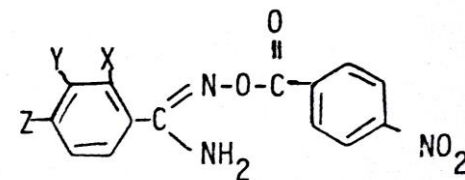
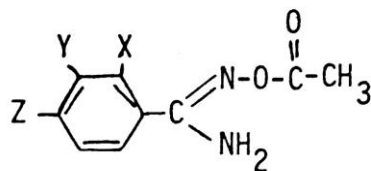
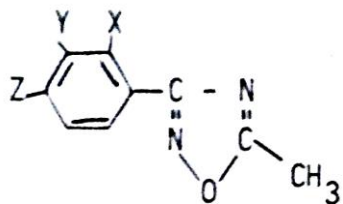


Tabela 11

Compostos											
5b		5c		5d		3b		3c		3d	
Z=Y=H X=CH ₃ m/e %		Z=X=H Y=CH ₃ m/e %		Y=X=H Z=CH ₃ m/e %		Z=Y=H X=CH ₃ m/e %		Z=X=H Y=CH ₃ m/e %		Y=X=H Z=CH ₃ m/e %	
174	10	174	8	174	30	192	11	192	10	192	40
-----	---	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	281	11
159	10	-----	--	-----	---	150	100	150	100	150	100
133	25	133	20	133	62	133	50	133	60	133	60
132	50	132	15	132	43	132	50	-----	---	132	45
131	50	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	131	47
117	30	117	8	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---
116	50	116	8	116	12	116	50	-----	---	116	16
105	50	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---
104	50	104	13	104	25	104	40	-----	---	104	45
91	20	91	10	91	28	91	70	91	58	91	52
89	55	89	8	89	18	89	45	89	20	89	25
43	100	43	100	43	100	43	100	43	100	43	100

5 PREPARAÇÃO DE REAGENTE E PRODUTOS

5.1 Orto-toluilamidoxima (2a)

Este composto foi preparado modificando-se o método utilizado por Eloy et al (1962). Cloridrato de hidroxilamina (2,97g; 0,042mol) foi dissolvido em 3ml de água, adicionando-se carbonato de sódio (2,26; 0,021 mol). Após neutralização, introduziram-se orto-toluilnitrila (5g, 0,042 mol) e 100ml de etanol. Sob agitação constante, a mistura foi refluxada durante 24 horas. Depois de frio, o material foi filtrado para separar o cloreto de sódio; o filtrado, após evaporação, forneceu um sólido que cristalizado em água quente e seco, pesou 1,76g (27%) com P.F. = 145 – 6°C. Eloy et al (1962) encontrou 149°C, porém não informa sobre o rendimento da reação.

Devido à dificuldade em obter esse produto puro, o material foi cromatografado em coluna de sílica gel (0,063-0,200mm) usando-se 4,5g de orto-toluilamidoxima para 100g de sílica. No início, o eluente usado foi clorofórmio-metanol (99:1), sendo que as frações coletadas foram de 100ml. A análise em camada fina das frações de 5 a 7 apresentou duas manchas com $R_f=0,49$ e $R_f=0,29$. Para as frações de 8 a 13 foi usado como eluente clorofórmio – metanol (96:4) e estas mostraram uma única mancha de $R_f=0,29$. Estas foram reunidas e após evaporação, o sólido resultante, cristalizado em água quente, pesou 1,0g com P.F. = 142 – 3°C.

As primeiras frações coletadas (5-7), após evaporado o solvente, forneceram 3,4g de um sólido que foi purificado através da nova cromatografia feita com 100g de sílica, tendo como eluente clorofórmio-metanol (99:1). As frações de 1 a 3 só continham solvente. As frações 4-5 continham um material que cristalizado com clorofórmio pesou 0,82g (P.F. = 139 – 40°C).

A fração 6 continha mistura de substâncias, sendo rejeitada. Nas frações de 7-11 foi separado o produto que, após cristalização com água quente, pesou 10g com P.F. = 144-5°C.

5.2 Meta-toluilamidoxima (2b)

A preparação deste produto seguiu a técnica anterior, variando o tempo de reação (10h), usando meta-toluilnitrila (5g, 0,042 mol). E após a reação, o produto cristalizado com clorofórmio-éter de petróleo (60° - 80°C) pesou 3,7g (57,7%) com P.F. = 92°C. Nesta síntese não foi necessário purificar por cromatografia.

5.3 Para – toluilamidoxima (2c)

Usando para-tolunitrila (5g, 0,042 mol), cloridrato de hidroxilamina (2,97g, 0,042 mol) e carbonato de sódio (2,26g, 0,213 mol) e, 100ml de etanol, juntos foram refluxados por 24 horas sob agitação constante. Separado o cloreto de sódio, o produto cristalizado com clorofórmio-éter de petróleo (60-80°C) pesou 4g (62,4%) com P.F. = 145°C, (para Lenaers et al (1962) P.F. = 147°C). Nesta síntese não foi também necessário purificar por cromatografia.

5.4 –O-acetil-benzamidoxima (3a)

Na preparação de derivados O-acetilados, foram feitas as modificações do método descrito e utilizado por Szilagyi et al (1970).

Benzamidoxima (1,8g, 0,012 mol) anidrido acético 2ml foram agitados à temperatura ambiente por 10 minutos. Evaporado o solvente, o produto cristalizado em hexano pesou 1,6g com P.F. = 90-1°C. a camada fina feita com água mãe mostrou duas manchas com $R_f=0,18$, as quais não foram separadas em função da pequena quantidade.

5.5 O-acetil-orto-toluilamidoxima (3b)

Na preparação desse derivado acetilado foi usada a técnica anterior. Foi adicionada o-toluilamidoxima (3g, 0,02 mol) a 3 ml de anidrido acético à mistura assim obtida agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. Após a evaporação, o sólido cristalizado com benzeno pesou 1,80g (46,9%) com P.F. = 86-7°C.

Análise elementar calculada para $C_{10}H_{12}O_2N_2$

C= 62,5%; N= 14,58% e H= 6,25%

Encontrada C= 62,35%; N= 14,64% e H= 6,15%

A camada fina feita com água mãe apresentou duas manchas com $R_f=0,69$ e $R_f=0,11$. Após evaporação do solvente, o sólido pesou 2g. sua purificação foi feita por cromatografia em coluna, usando 30g de sílica. Foram coletadas 23 frações de 15ml cada, utilizando-se benzeno como eluente. Nas frações 24-27 foi usado como eluente clorofórmio-metanol (98:2). As frações 2-9 continham a substância de $R_f 0,69$. Reunidas estas e evaporado o solvente foi obtido

um produto líquido (0,72g) com P.E. = 117-18°C/4mm. O ponto de ebulição não foi corrigido. Essa substância identificamos como 5-metil-(o-toluil)-1,2,4-oxadiazol.

As frações de 10-23 continham o solvente. As frações de 24-27, após evaporação, resultaram em um sólido que cristalizado com benzeno pesou 0,69g com P.F. = 86-7°C.

5.6 O-acetil-meta-toluilamidoxima (3c)

Nesta síntese foram usados m-toluilamidoxima (2g, 0,013 mol) e anidrido acético (3ml). O método empregado foi igual ao anterior, com tempo de agitação de 20h e cristalização como benzeno. O produto obtido pesou 1,38g (53,9%) com P.F.=84-5°C.

Análise elementar calculada para $C_{10}H_{12}O_2N_2$

C=62,5%; N= 14,58% e H=6,25%

Encontrada C=62,5%; N= 14,73% e H=6,44%

A camada fina feita com água mãe apresentou duas manchas com R_f 0,58 e R_f 0,058. Foi feita então a cromatografia em coluna usando 15g de sílica e 1g de substância e benzeno como eluente. As frações colhidas foram de 15ml. A substância de R_f 0,58 foi separada nas frações 4-9. Nas frações de 25-28 foi usado como eluente clorofórmio-metanol. (98:2), o produto sólido apresentou P.F. 84-5°C. Duas frações de 4-9, após evaporado o solvente, o produto líquido obtido pesou 0,52g sendo identificado como 5-metil-3(m-toluil)-1,2,4-oxadiazol.

5.7 O-acetil-p-toluilamidoxima (3d)

À temperatura ambiente foram agitados p-toluilamidoxima (3g;0,02 mol) e anidrido acético (3ml) durante 8 horas. Depois de evaporado, o excesso de anidrido, o sólido resultante, cristalizado com benzeno pesou 3,20g (83,3% com P.F.=132-3°C).

A análise cromatográfica com água mãe mostrou duas manchas com R_f 0,58 e R_f 0,06. Para separá-las foi feita cromatografia em coluna de sílica, na proporção de 0,5g de material para 7,5g de adsorvente, tendo como eluente benzeno. As frações de 2 a 6 (15ml cada) continham a substância de R_f 0,58 que cristaliza como etanol-água, resultou 0,100g de produto

sólido com P.F. = 74-5°C. Essa substância foi identificada como 5-metil-3-(p-toluil)-1,2,4-oxadiazol. O composto R_f 0,06 não foi isolado em razão de sua pequena quantidade.

5.8 5-metil-3-toluil-1,2,4, - oxadiazol (5a)

Para preparar esse produto foi modificada a técnica encontrada e descrita por Clarke et al (1954). Toluilamidoxima (1g; 0,007 mol) foi refluxada em 5ml de anidrido acético por 4h. O excesso de anidrido foi evaporado a vácuo. A purificação do produto obtido foi feita por cromatografia usando 15g de sílica para 1g de material. O eluente foi hexano-benzeno (1:1). A fração 2(15ml) continha uma mistura, as de 3-8 continham substância pura, sendo reunidas e evaporado o solvente. O produto obtido cristalizado com hexano, pesou 0,238g (20%) com P.F. = 35-7°C. (Clarke et al (1954) encontrou 41°C)

5.9 5-metil-3-(o-toluil) – 1,2,4-oxadiazol (5b)

A técnica encontrada por Clarke et al (1954) sofreu modificações. A O—cetil-o-toluilamidoxima (0,5g; 0,02mol) foi refluxada em tolueno (40ml) durante 40h. A camada fina mostrou duas manchas com R_f 0,81 e R_f 0,56. A separação foi feita através da cromatografia em coluna usando 0,4g de substância para 10g de sílica tendo como eluente hexano-benzeno (3:1). Foram colhidas 17 frações. As frações 3 a 9 continham a substância de R_f 0,81 identificada como 5b.

5.10 5-metil-3- (m-toluil) -1,2,4-oxadiazol (5c)

Seguindo a técnica anterior, foi preparado o produto. A camada fina mostrou também duas manchas R_f 0,22 e R_f 0,58. A separação foi feita por cromatografia em coluna, usando ainda a técnica anterior, tendo como eluente hexano-benzeno (1:1). Foram colhidas frações de 10ml cada. A substância de R_f 0,22 foi separada nas frações de 2 a 9, e, após a evaporação do solvente, o material foi identificado como 5c. As frações de 11 a 13 reunidas e depois de evaporado o solvente, resultaram num produto líquido, cuja pequena quantidade impediram sua identificação.

5.11 5-metil-3-(p-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5d)

Nesta síntese foram usados 40 ml de tolueno, e O-acetil-p-toluilamidoxima (0,5g; 0,002mol), os quais foram refluxados durante 40h. Evaporado o solvente, o sólido cristalizado em etanol-água pesou 0,280g (60%) e apresentou P.F. = 74-5°C.

5.12 O-(p-nitrobenzoil)-o-toluilamidoxima (4b)

Foi preparada uma mistura contendo o-toluilamidoxima (0,5g; 0,003 mol), cloreto de p-nitrobenzoila (0,67; 0,003 mol) e 40 ml de clorofórmio seco, a qual foi refluxada a 15 minutos. Evaporado o solvente, o sólido resultante pesou 0,950g de produto bruto, que, após cristalizado em acetona, pesou 0,350g (33,5%) com P.F. = 180°C, sendo, posteriormente, identificado como 4b. A camada fina feita com água mãe apresentou duas manchas, com $R_f = 0,69$ e $R_f = 0,023$, as quais não foram separadas em função da pequena quantidade.

A análise elementar calculada para $C_{15}H_{13}O_4N_3$

C=60,20%, N=14,04% H=4,34%

Encontrada: C=60,34, N=14,14% H=4,36%

5.13 O-(p-nitrobenzoil)-m-Toluilamidoxima (4c)

Usando a técnica anterior foram refluxados m-toluilamidoxima (0,5g; 0,03 mol), cloreto de p-nitrobenzoila (0,67g; 0,03mol) e 40ml de clorofórmio seco. O produto sólido cristalizado em acetona pesou 0,705g (70,8%) com P.F. = 183-5°C.

Análise elementar calculada para $C_{15}H_{13}O_4N_3$

C=60,20%, N=14,04% H= 4,34%

Encontrada: C=60,34% N=14,11% H=4,36%

5.14 O-(p-nitrobenzoil)-p-Toluilamidoxima (4d)

Nesta síntese, foram usados p-toluilamidoxima (0,5g; 0,003 mol), cloreto de p-nitrobenzoila (0,67g, 0,003 mol), e 40ml de clorofórmio seco, refluxados por 15 min. O produto cristalizado com acetona pesou 0,70g (71,8%) com P.F. 184-5°C.

Análise elementar calculada para $C_{15}H_{13}O_4N_3$

C= 60,20%; N=14,04% e H= 4,34%

Encontrada: C= 60,4%; N14,11% e H4,32%

6 INSTRUMENTOS E REAGENTES

Todos os pontos de fusão foram determinados no aparelho de Gallenkamp e não sofreram correção. O ponto de ebulição também não foi corrigido.

- Infravermelho – Perkim-Elmer 467
- Ultravioleta – Beckman DB-G
- Ressonância Magnética Nuclear – Varian A-60 A
- Nos espectros de ^{13}C foi usado varian XL-100
- Espectro de Massa – CH5-DF. Varian
- Fonte: 70 ev. Baixa resolução
- Cromatografia – Em coluna, foi empregada Sílica Gel 60 Merck (0,063-0,200). Em Gel Merck tipo 60.
- Análises elementares – realizadas no Instituto de Química da U.S.P. e no Service Central de Microanalyse da U.E.R. Des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Grenoble – França.

Os reagentes e solventes usados neste trabalho foram todos de fabricação Merck (p.a).

Testes de atividade foram realizados no Instituto de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco.

7 ATIVIDADES MICROBIOLÓGICAS

O teste de atividade dos 1,2,4-oxadiazóis-3-5-dissubstituídos e os derivados O-acetilados das orto, meta e para toluilamidoximas foram realizados “in vitro” para as bactérias gram-positivas, tais como Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis e Mycobacterium smegmatis, não apresentando resultado positivo.

Para leveduras e fungos, os testes foram feitos em Cândida albicans e Neuróspora crassa, também não deram resultados positivos.

Meio de cultura utilizado

Agar variado

Peptona5g

Glicose5g

Extrato de malte3g

Extrato de levedura3g

Corn Speed5g

Agar15g

Água destilada100g

pH= 6,9 – 7,1

8 CONCLUSÃO

Os 1,2,4-oxadiazóis-3-5-dissubstituídos foram obtidos durante a O-acetilação das benzamidoximas à temperatura ambiente. A literatura não faz referência a este método de obtenção dos oxadiazóis.

É interessante o estudo da ressonância magnética nuclear ^{13}C do oxadiazóis, pois ainda não fora realizado. O espectro violeta das substâncias 5a-d, mostra uma absorção do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, e de outra do tipo $n \rightarrow \pi^*$ e, sugere ainda o caráter aromático do anel heterocíclico, ambos não considerados na literatura.

Sugestões:

1. Testar outros tipos de atividades;
2. Repetir as sínteses das substâncias 5a-d, refluxando em tolueno, para isolar os produtos que provavelmente estão se formando;
3. Estudar o espectro de massa a alta resolução;
4. Para confirmar a composição de alguns íons fazer DADI (Direct Analysis of Daughter ions), verificando a origem dos íons menores através do íon molecular.

9 REFERÊNCIAS

- AINSWORTH, C. et al. Anthelmintic activity of 1, 2, 4-oxadiazoles. **Journal of medicinal chemistry**, v. 10, n. 2, p. 208-211, 1967.
- ANDRADE, D. Tese de Mestrado do Departamento de Química. UFPE: Recife, 1977.
- BARRANS, Jean. Étude chimique et spectrographique de quelques amidoximes et de leurs dérivés. In: **Annales de la Faculté des sciences de Toulouse: Mathématiques**. GAUTHIER-VILLARS, LIBRAIRE-EDITEUR; EDOUARD PRIVAT, LIBRAIRE-EDITEUR, 1961. p. 7-96.
- BAST, Klaus et al. 1, 3-Dipolare Cycloadditionen, 70. Additionen des Benzonitriloxids an olefinische und acetylenische Dipolarophile. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 106, n. 10, p. 3258-3274, 1973.
- BELL, Charles L.; NAMBURY, C. N. V.; BAUER, Ludwig. The structure of amidoximes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 29, n. 10, p. 2873-2877, 1964.
- CLAPP, Leallyn B. 1, 2, 4-Oxadiazoles. **Advances in Heterocyclic Chemistry**, v. 20, p. 65-116, 1976.
- CLARKE, L. C. et al. Utilization of branched chain acids in cholesterol synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 76, n. 14, p. 3859-3860, 1954.
- COTTER, J. L. ELECTRON-IMPACT FRAGMENTATION PATTERNS OF 3, 5-DIPHENYL-1, 2, 4-OXADIAZOLE+ 2, 5-DIPHENYL-1, 3, 4-OXADIAZOLE. **JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY**, n. DEC, p. 5491-&, 1964.
- ELOY, F. et al. Synthèse du dérivé diméthylé et de quelques dérivés monosubstitués de l'oxadiazole-1, 2, 4. **Helvetica Chimica Acta**, v. 45, n. 2, p. 441-446, 1962.
- ELOY, F. Préparation D'Oxadiazoles-1, 2, 4 par Addition Dipolaire sur les Oxydes de Nitriles Aliphatiques. **Bulletin des Sociétés Chimiques Belges**, v. 73, n. 9-10, p. 793-798, 1964.
- ELOY, F. Préparation D'Oxadiazoles-1, 2, 4 par Addition Dipolaire sur les Oxydes de Nitriles Aliphatiques. **Bulletin des Sociétés Chimiques Belges**, v. 73, n. 9-10, p. 793-798, 1964.
- KISSINGER, L. W.; UNGNADE, H. E. Action of Nitrosyl Chloride on Oximino Esters¹. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 23, n. 10, p. 1517-1518, 1958.
- LENAERS, R.; MOUSSEBOIS, C.; ELOY, F. Synthèse du dérivé diméthylé et de quelques dérivés monosubstitués de l'oxadiazole-1, 2, 4. **Helvetica Chimica Acta**, v. 45, n. 2, p. 441-446, 1962.
- MARCH, Jerry. **Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure**. John Wiley & Sons, 1977.
- MOUSSEBOIS, C.; OTH, J. F. M. Etude spectroscopique d'oxadiazoles-1, 2, 4 en relation avec leur degré d'aromaticité. **Helvetica Chimica Acta**, v. 47, n. 4, p. 942-946, 1964.

NAKANO, Tatsuhiko et al. Mass spectra of some oxadiazole derivatives. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 13, n. 4, p. 236-242, 1978. ELOY, F. et al. *Chem. Rev.*, 62, 155. 1962

SELVA, A. et al. Mass spectrometry of heterocyclic compounds—II: Electron-impact induced fragmentation of 3, 5-diphenyl-1, 2, 4-oxadiazole. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 6, n. 12, p. 1347-1351, 1972.

SRIVASTAVA, Rajendra Mohan; BRINN, Ira M. DELTA. 2-1, 2, 4-Oxadiazolines. 1. Molecular orbital calculations, absorption and fluorescence spectra. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 42, n. 9, p. 1555-1558, 1977.

STOTHERS, J. B. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Quarterly Reviews, Chemical Society**, v. 19, n. 2, p. 144-167, 1965.

SZILÁGYI, G. et al. SUBSTITUTED BENZAMIDOXIMES ACTING ON CENTRAL NERVOUS SYSTEM. **ACTA CHIMICA ACADEMIAE SCIENTARUM HUNGARICAE**, v. 66, n. 4, p. 439-+, 1970.

VENKATESH, Chittur G.; SRIVASTAVA, Rajendra M.; BRINN, Iran M. Benzamidoximes: configuration, conformation, and reactivity. Molecular orbital calculations. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 7, p. 873-875, 1979.