

## Artigo

**Amidoximas: Aplicações e Principais Estratégias Sintéticas****Freitas Filho, J. R.;**\* da Silva, R. L.; da Silva E. E.; Santos, J. A. M.; de Freitas, J. J. R; Freitas, J. C. R.\**Rev. Virtual Quim.*, 2015, 7 (6), 2549-2596. Data de publicação na Web: 23 de outubro de 2015<http://www.uff.br/rvq>**Amidoximes: Applications and Methods of Synthesis**

**Abstract:** Amidoximes are an interesting class of compounds. They can serve as starting materials for the synthesis of valuable heterocyclic and other useful compounds. Their use as starting materials has enabled a wide range of applications in novel pharmaceuticals, antitumor agents, antimalarial agents, nitric oxide synthase (NOS) substrates, enhanced textile materials, synthetic polymers and chelating resins. Concerning the chemistry of amidoximes, during the last 22 years some new methodologies as well as improvements of previously reported reactions appeared in the literature. In this review is discussed the application and methods used for synthesis of amidoximes.

**Keywords:** Amidoxime; synthetic strategies; applications of amidoximes.

**Resumo**

As amidoximas são uma classe de compostos de interesse sintético. Elas podem servir como materiais de partida para a síntese de compostos heterocíclicos e outro compostos valiosos. A sua utilização como materiais tem permitido uma ampla gama de aplicações em novos produtos farmacêuticos, agentes antitumorais, agentes antimalária, substratos de sintase de óxido nítrico (NOS), materiais têxteis aperfeiçoados, polímeros sintéticos e resinas quelantes. No que respeita à química das amidoximas, durante os últimos 22 anos, algumas novas metodologias bem como melhorias das reações previamente relatadas são descritas na literatura. Nesta revisão é discutida a aplicação e os métodos utilizados para a síntese de amidoximas.

**Palavras-chave:** Amidoxima; estratégias de síntese; aplicações de amidoximas.

\* Universidade Federal de Rural de Pernambuco, Departamento de Química, Av. Dom Manoel de Medeiros, s/n, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

\* Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Olho D'água da Bica, s/n, CEP 58175-000, Cuité-PB, Brasil.

✉ [joaoveronice@yahoo.com.br](mailto:joaoveronice@yahoo.com.br); [rufinofreitas@dq.ufrpe.br](mailto:rufinofreitas@dq.ufrpe.br); [julianocrufino@yahoo.com.br](mailto:julianocrufino@yahoo.com.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20150153](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150153)

## Amidoximas: Aplicações e Principais Estratégias Sintéticas

João R. Freitas Filho,<sup>a,\*</sup> Renato Luiz da Silva,<sup>a</sup> Edilma Elayne da Silva,<sup>a</sup>  
Jonh Anderson M. Santos,<sup>a</sup> Jucleiton José R. de Freitas,<sup>a</sup> Juliano C. R.  
Freitas<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Rural de Pernambuco, Departamento de Química, Av. Dom Manoel de Medeiros, s/n, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

<sup>b</sup> Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Olho D'água da Bica, s/n, CEP 58175-000, Cuité-PB, Brasil.

\* [joaoveronice@yahoo.com.br](mailto:joaoveronice@yahoo.com.br); [rufinofreitas@dq.ufrpe.br](mailto:rufinofreitas@dq.ufrpe.br); [julianocrufino@yahoo.com.br](mailto:julianocrufino@yahoo.com.br)

*Recebido em 13 de julho de 2015. Aceito para publicação em 21 de outubro de 2015*

### 1. Introdução

### 2. Amidoximas e suas Aplicações Tecnológicas

### 3. Amidoximas e suas Aplicações Biológicas e Farmacológicas

### 4. Principais Estratégias Sintéticas das Amidoximas

4.1. A partir da hidroxilamina ou cloridrato de hidroxilamina

4.2. A partir da amônia

4.3. A partir da redução do ácido nitrosólico

4.4. A partir da hidrogenação do ácido nítrico

4.5. A partir da formamidoxima e aldeídos

4.6. A partir da aminação do cloreto de ácido hidroxâmico

4.7. A partir do rearranjo de  $\alpha$ -hidroxilamino oxima

4.8. A partir da termólise da 6-amino-1,2-dihidro-3H-quinolinas

4.9. A partir de nitroalcanos e reagentes organometálicos

### 5. Amidoximas e seus Análogos na Síntese de Moléculas Bioativas

4.1. Síntese de 1,2,4-Oxadiazol 3,5-dissubstituídos

4.2. Síntese de Triazóis

4.3. Síntese de Imidazóis

4.4. Síntese de Benzimidazóis

4.5. Síntese de Benzotiadiazinas

4.6. Síntese de Quinazolinas

4.7. Síntese de Amidinas

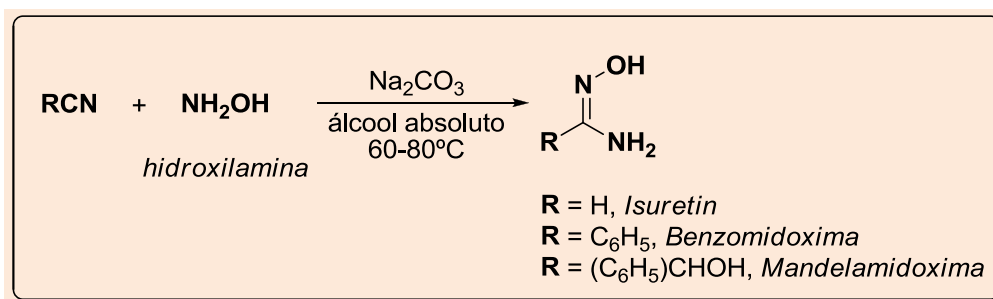
### 6. Considerações Finais

## 1. Introdução

A importância das amidoximas e seus derivados são incontestáveis, pois são empregados em diferentes áreas do conhecimento, especificamente na química sintética, atuando como os principais intermediários para síntese de compostos heterocíclicos como, por exemplo: oxadiazóis,<sup>1</sup> triazóis,<sup>2</sup> imidazóis,<sup>3</sup> benzimidazóis,<sup>4</sup> benzotiadiazinas e benzotiazóis,<sup>5</sup> quinazolinas,<sup>6</sup> entre outros.<sup>7</sup> Além disso, as amidoximas são bastantes utilizadas como precursores das amidinas,<sup>8</sup> sendo empregadas como pró-droga destes compostos.<sup>9</sup>

Devido as amidoximas possuírem uma fórmula geral  $RC(=NOH)NH_2$ , onde R pode ser um grupo alquila ou arila, são denominadas oximas de hemiacetais.

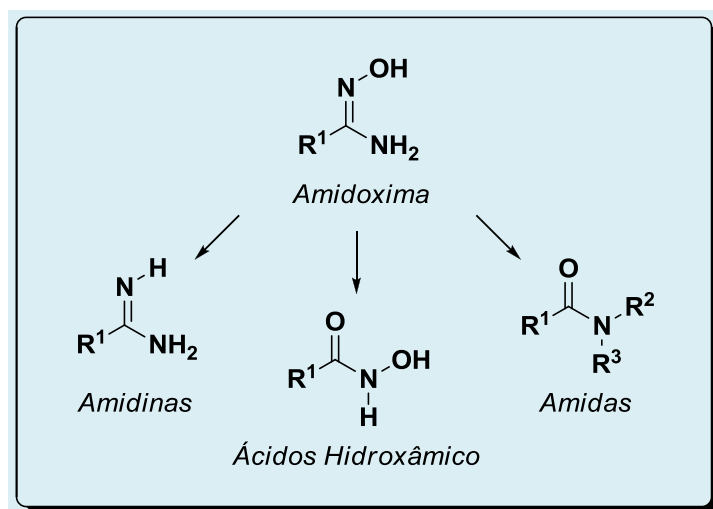
O primeiro relato da síntese das amidoximas foi descrito por Lossen e Schifferdecher, em 1873, através da reação entre o ácido cianídrico com hidroxilamina, o que levou a um composto denominado "isuretin" (Esquema 1).<sup>10</sup> No entanto, só em 1884 o nome amidoxima foi utilizado por Tiemann<sup>11</sup> com a síntese da mandelamidoxima e benzomidoxima (Esquema 1), sendo as estruturas desses compostos caracterizadas neste mesmo ano, porém em outras publicações por Tiemann e Kruger.<sup>12,13</sup>



**Esquema 1.** Síntese do *Isuretin*, Benzamidoxima e Mandelamidoxima

Devido à disposição dos grupos amina ( $-NH_2$ ) e isonitroso ( $=NOH$ ) ligados simultaneamente a um carbono de hibridização  $sp^2$ , as amidoximas, assemelham-se as amidinas, ácidos

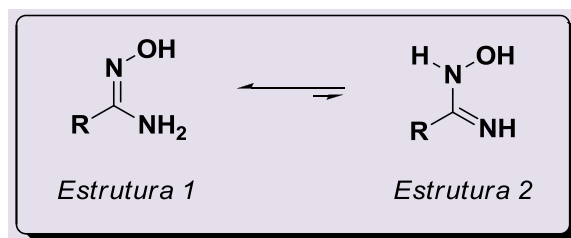
hidroxâmicos e as amidas, que para este último caso o átomo de oxigênio da carbonila foi substituído por um grupo isonitroso (Figura 1).



**Figura 1.** Similaridades entre as amidoximas e outras funções químicas

Do ponto de vista físico-químico a estrutura das amidoximas é fascinante, pois a presença dos grupos funcionais  $\text{-NH}_2$  (amina) e  $\text{=NOH}$  (isonitroso) fornecem a esses compostos um caráter anfótero, além da possibilidade de existirem em duas formas tautoméricas (Figura 2).<sup>12-14</sup> Contudo, esta última característica é refutada por vários

autores que baseados em cálculos moleculares,<sup>15-18</sup> dados espectroscópicos<sup>15</sup> e de momento de dipolo elétrico<sup>19-20</sup> salientam a existência exclusiva da *Estrutura 1* (denominada amino-oxima) em relação a *Estrutura 2* (denominada  $\alpha$ -hidroxiamino imina).



**Figura 2.** Formas tautoméricas das amidoximas

É interessante notar que dependendo da posição dos grupos  $\text{-NH}_2$  e  $\text{-OH}$  presentes na forma tautomérica mais estável (amino-oxima) da amidoxima sua configuração pode ser *Z* ou *E*, e que para cada um destes isômeros, duas conformações são possíveis como a *syn*-periplanar (*sp*) e *anti*-periplanar (*ap*) (Figura 3).

Com relação às atividades biológicas e farmacológicas das amidoximas, a literatura descreve o uso desses compostos atuando como antimalárico,<sup>21-23</sup> antimicrobiano,<sup>24-26</sup>

fungicida,<sup>27-28</sup> herbicida,<sup>29-30</sup> anti-hipertensivo,<sup>31</sup> anti-inflamatório,<sup>24, 32-33</sup> antioxidante,<sup>24, 32</sup> analgésico,<sup>29, 33-34</sup> anti-hemítico,<sup>35</sup> entre outras aplicações. Associando estas atividades com as suas diferentes aplicações tecnológicas é justificável o aumento do número de artigos e citações envolvendo esta classe de compostos, como demonstra os gráficos na Figura 4, obtidos após pesquisa na base de dados “Web of Science” utilizando como palavra-chave “amidoxime”.<sup>36</sup>

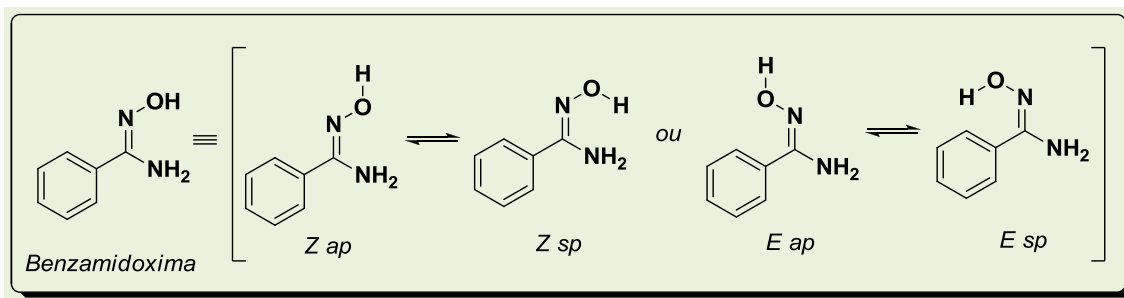


Figura 3. Conformações possíveis para a forma tautomérica amino-oxima

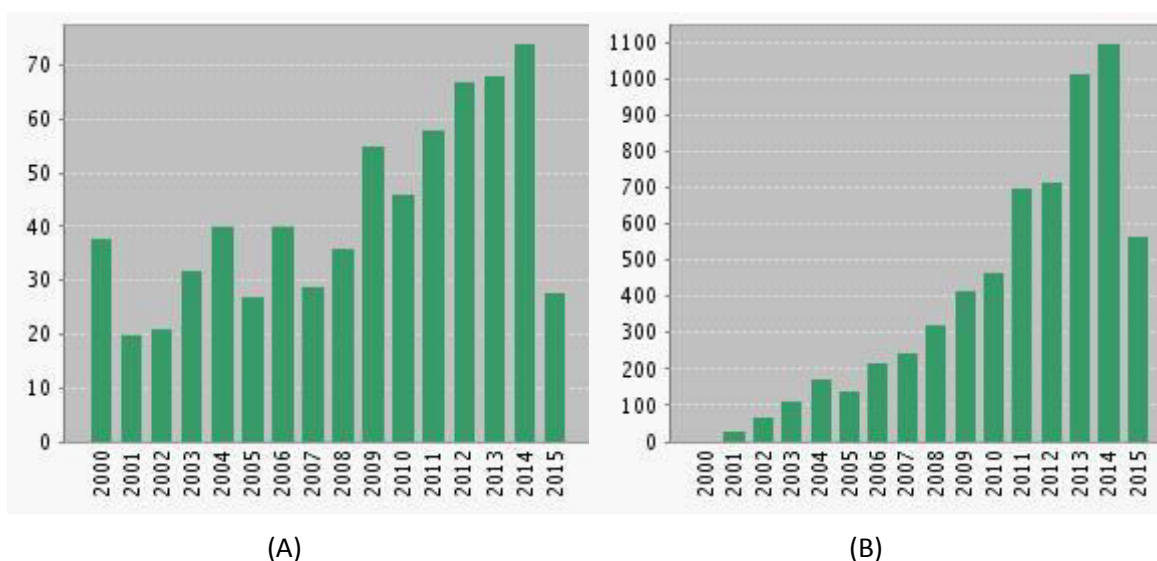


Figura 4. (A) Número de artigos publicados e (B) Número de citações sobre amidoximas entre 2000 até 2015

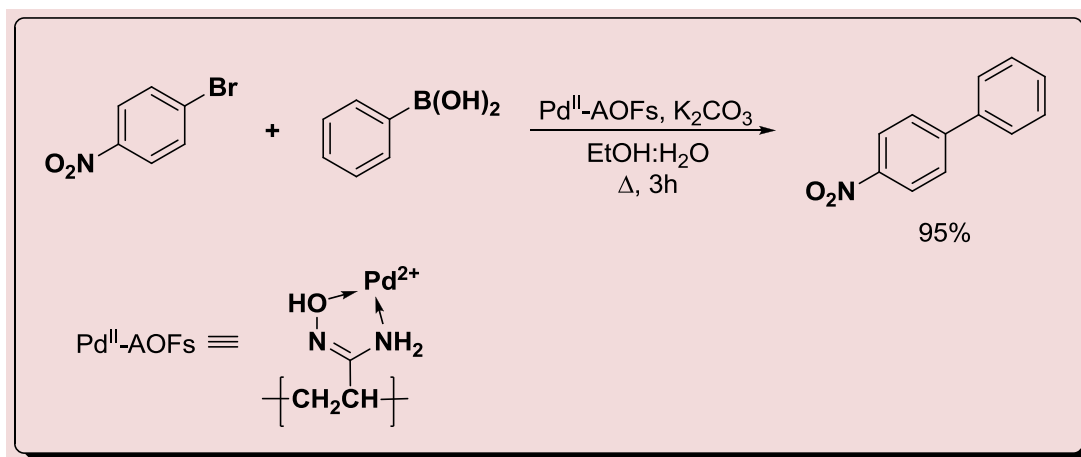
Neste contexto, a proposta desta revisão é descrever as principais aplicações tecnológicas, biológicas e farmacológicas das amidoximas, bem como os principais métodos para obtenção desses compostos, através de uma abordagem simples e de fácil compreensão.

## 2. Amidoximas e suas Aplicações Tecnológicas

As aplicações tecnológicas das amidoximas são as mais variadas possíveis como, por exemplo, na remoção e/ou recuperação de diferentes íons metálicos em

solução aquosa (tais como: Prata,<sup>37</sup> Ouro,<sup>38</sup> Urânio,<sup>39</sup> Cromo,<sup>40</sup> Mercúrio,<sup>41</sup> entre outros<sup>42</sup>), na adsorção e/ou armazenamento de CO<sub>2</sub>,<sup>43</sup> na preparação de biosensor de H<sub>2</sub>,<sup>44</sup> na catálise da reação de acoplamento do tipo Suzuki para a construção de novas ligações C-C<sup>45</sup> (Esquema 2) entre outras.

Essas inúmeras aplicações são possíveis devido à função amidoxima atuar como agente quelante formando complexos com vários metais em solução. Tal propriedade estimulou diferentes grupos de pesquisa a prepararem inúmeros materiais, tais como: resinas,<sup>46-50</sup> geis,<sup>51-59</sup> microesferas,<sup>60-62</sup> fibras,<sup>48, 63-65</sup> e membranas,<sup>66-68</sup> contendo a função amidoxima.

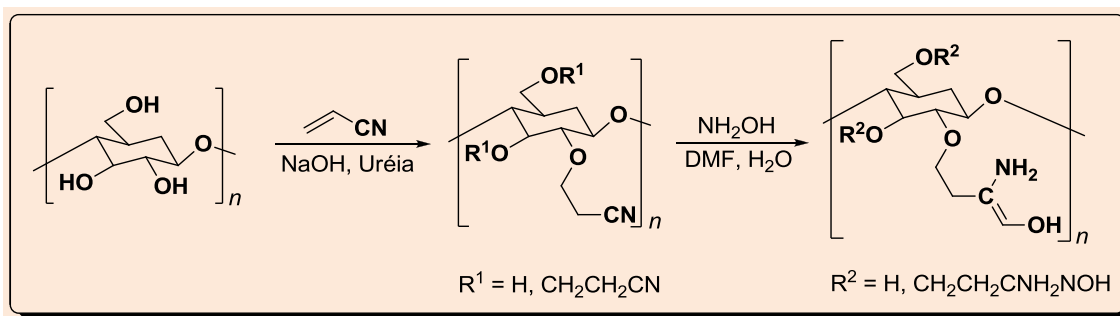


**Esquema 2.** Reação de acoplamento do tipo Suzuki catalisada por fibras amidoxímicas complexadas com paládio (II)

Estes materiais funcionalizados apresentam alto valor agregado e podem ser obtidos a partir da reação de Tiemann, onde o material contendo o grupo ciano reage com hidroxilamina em temperaturas que podem variar entre 0 a 100 °C.<sup>69</sup>

Neste sentido, recentemente Li e colaboradores (2013)<sup>70</sup> funcionalizaram a

celulose com a função da amidoxima, sendo esta resina amidoxímica utilizada como agente redutor e estabilizante para a preparação de nanopartículas de ouro. Esta resina amidoxímica denominada de AOFC foi obtida através de sucessivas reações na celulose (Esquema 3).



**Esquema 3.** Síntese da resina amidoxímica AOFC

Recentemente, Zulfiqar e colaboradores (2011)<sup>71</sup> relataram a capacidade das amidoximas adsorverem moléculas de CO<sub>2</sub> (um dos principais causadores do efeito estufa). Neste trabalho os autores utilizaram quatro diferentes tipos de amidoximas (acetoamidoxima, poliamidoxima, terafenilamidoxima e tetraquinoamidoxima -

Figura 5), onde a acetoamidoxima apresentou a maior capacidade de adsorção (2,71 mmol/g), enquanto que a poliamidoxima demonstrou uma maior adsorção, por área superficial 0,53 mmol(CO<sub>2</sub>)/m<sup>2</sup>, quando comparada com o carvão ativo que apresenta 0,02 mmol(CO<sub>2</sub>)/m<sup>2</sup>.

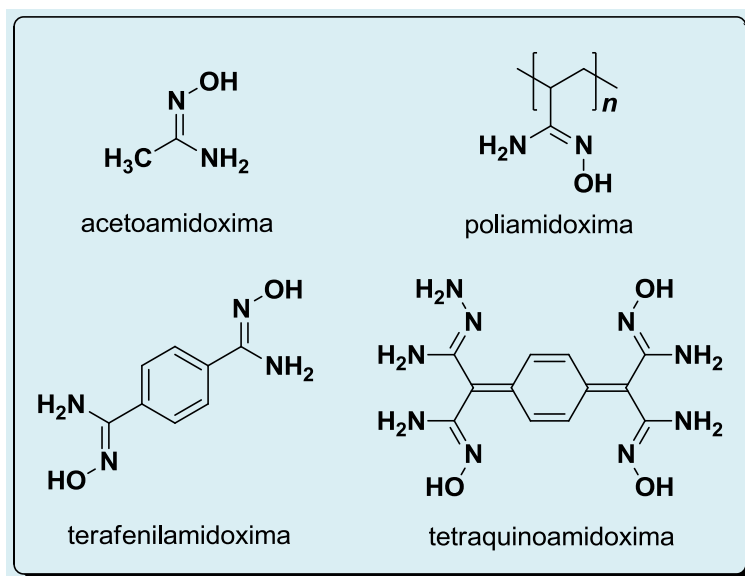


Figura 5. Exemplos de amidoximas utilizadas como adsorvente de CO<sub>2</sub>

Adicionalmente, Huang e colaboradores (2013)<sup>72</sup> sintetizaram nanofibras de poliamidoxima (AO-PAN) que foram aplicadas na adsorção dos íons de cobre e ferro. Os resultados obtidos nos ensaios de adsorção mostraram um aumento significativo na capacidade de adsorção da nanofibra após a funcionalização com a função amidoxima. Cabe salientar que a capacidade máxima de adsorção da poliamidoxima para os íons Cu<sup>2+</sup> e Fe<sup>3+</sup> foi de 215,18 e 221,37 mg/g, respectivamente.

A utilização de resina amidoxímica na remoção de urânio no estado de oxidação VI (UO<sub>2</sub><sup>2+</sup>) do meio aquoso, durante os últimos anos vem sendo bastante estudada e recentemente Zhao e colaboradores<sup>73</sup> sintetizam uma resina amidoxímica contendo em seu núcleo partículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> e um revestimento de SiO<sub>2</sub> capaz de adsorver os íons UO<sub>2</sub><sup>2+</sup>. Neste trabalho, os autores propõem que essa adsorção foi devido a processo de quelação do grupo amidoxima com o íon UO<sub>2</sub><sup>2+</sup>.

As amidoximas também vêm sendo utilizadas na preparação de compósitos a base de óxido de grafeno,<sup>74</sup> o precursor do grafeno. O grafeno é um material bidimensional com espessura monoatômica e que tem atraído bastante interesse no meio acadêmico.<sup>75</sup> Todavia, o mesmo tende a

formar agregados e precipita em meio aquoso o que limita severamente suas aplicações. Para melhorar as propriedades de solubilidade em meio aquoso, a poliamidoxima foi enxertada na superfície do óxido de grafeno e o compósito foi utilizado na adsorção dos radionuclídeos: Sr (II), Eu (III) e Co (II).<sup>76</sup>

Por outro lado, é encontrado na literatura o emprego das amidoximas no desenvolvimento de tecnologias para o tratamento de águas residuárias contendo substâncias coloridas.<sup>77-78</sup> Nessa perspectiva, Han com a colaboração de Guo e Li,<sup>80</sup> relataram a preparação de um novo fotocatalizador heterogêneo de Fenton a base de poliamidoxima. O material foi obtido pela imobilização do complexo tris-(2,2'-bipiridina) ferro (II) na poliamidoxima. O fotocatalizador heterogêneo de Fenton fornece íons Fe<sup>2+</sup>, o qual reage com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na presença de luz gerando radicais hidroxilas (OH<sup>•</sup>) que degrada a matéria orgânica.<sup>80</sup> O fotocatalizador heterogêneo de Fenton apresentou excelente atividade catalítica na decomposição do corante Rodamina B, o qual, segundo os autores, foi devido a interação do complexo tris-(2,2'-bipiridina) ferro (II) com a porção amidoxima da fibra.

Em trabalho recente, Hu e colaboradores (2014)<sup>81</sup> relataram a síntese de uma fibra

fluorescente obtida a partir da complexação do íon  $\text{Eu}^{3+}$  pela poliamidoxima. A fibra amidoxima/Eu (III) denominada de AECC apresentou excelente intensidade fluorescente e boas propriedades mecânicas. Tais fibras geralmente absorvem luz ultravioleta ou visível, durante dez minutos, e, em seguida podem emitir luz continuamente durante dez horas após a remoção do meio de excitação, o que permite a sua aplicação na indústria têxtil e de decorações.

### 3. Amidoximas e suas Aplicações Biológicas e Farmacológicas

As amidoximas e seus derivados possuem inúmeras atividades biológicas e farmacológicas, tais como: antimalária (**1**),<sup>82</sup> antileishmania (**2**),<sup>83</sup> antitumoral (**3a-e**),<sup>84</sup> antimicrobiana (**4**),<sup>85</sup> antituberculostático (**5**)<sup>35</sup>, antibacteriana (**6**)<sup>35</sup>, anti-histamínico (**7**)<sup>86</sup>, contra arritmia cardíaca (**8**)<sup>87</sup>, ansiolítico/antidepressivo (**9** e **10**)<sup>88</sup>, anti-hipertensivo (**11**)<sup>31a,89</sup>, anti-inflamatórios/antioxidante (**12**)<sup>32</sup>, antiviral (**13**)<sup>90</sup>, entre outras<sup>35</sup> (Figura 6).

Kalvinsh e colaboradores,<sup>91</sup> após duas etapas reacionais sintetizaram 18 amidoximas heteroaromática em rendimentos que variaram entre 29-87%. Após a síntese esses pesquisadores testaram *in vitro* a atividade antitumoral destas

amidoximas, verificando que os compostos **14** e **15** (Figura 7) apresentaram os menores valores de concentração letal de 50% ( $\text{CL}_{50}$ ) frente as linhagens das células tumorais MG-22A (hepatoma de rato) e HT-1080 (fibrossarcoma humano).

Oresmaa e colaboradores, em 2006, sintetizaram as 1-*R*-5-ciano-imidazol-4-amidoximas (**16a-c**) e as 1-*R*-imidazol-5-amidoximas (**17a-c**) e testaram quanto à sua eficácia para reduzir a pressão intra-ocular (IOP) em coelhos, no entanto a amidoxima que mostrou melhor desempenho foi o composto **17b** (Figura 8).<sup>92</sup>

Por outro lado, o composto **18** é um pró-fármaco antimicrobiano desenvolvido para o tratamento de uma variedade das infecções microbianas. Saulter e colaboradores<sup>26</sup> descreveram a obtenção de quatro metabólicos (Figura 9) resultante da transformação de **18** no composto **23**, através da reação de *O*-dimetilação e *N*-desidroxilação, pelo citocromo  $b_5$  e NADH citocromo  $b_5$  redutase.

Convém destacar que as amidoximas também podem ser utilizadas para fins agrícolas. Algumas amidoximas apresentaram boa atividade inseticida (**24**)<sup>93</sup> e fungicida (**25**).<sup>94</sup> Em 1989, Manfred e colaboradores relataram as atividades pesticidas de várias amidoximas (**26**) aplicadas contra inúmeras pragas encontradas na agricultura, na criação de animais, em florestas, e no setor de higiene (Figura 10).<sup>95</sup>



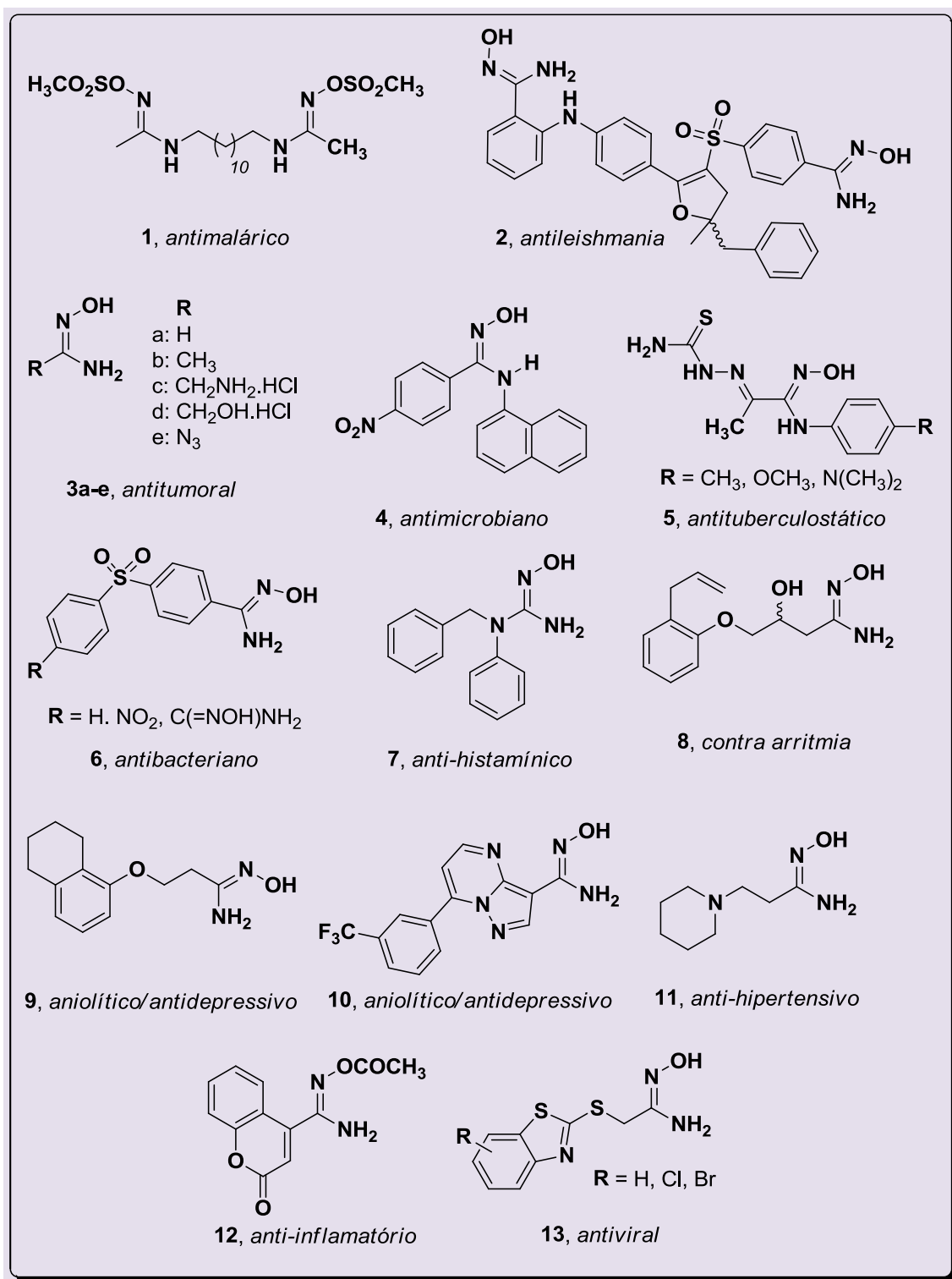


Figura 6. Amidoximas biologicamente ativas

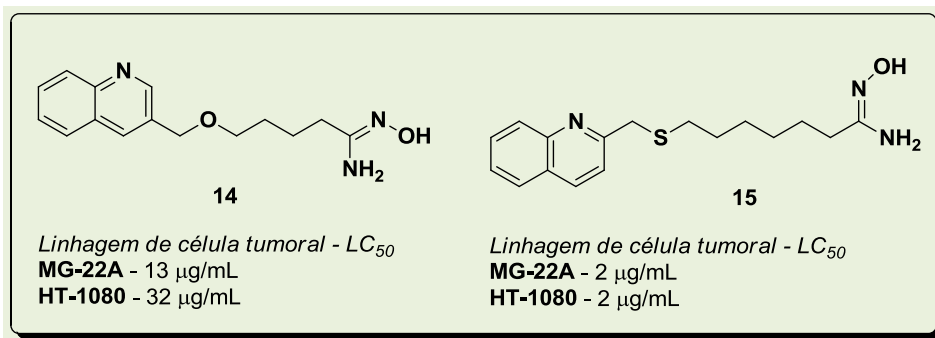


Figura 7. Atividade citotóxica de N-hidroxi- $\omega$ -(hetarilmetoxi ou hetariltio)-alcanoamidinas

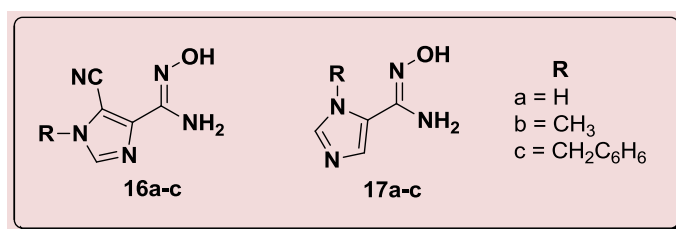


Figura 8. Estruturas das amidoximas sintetizadas por Oresmaa e colaboradores

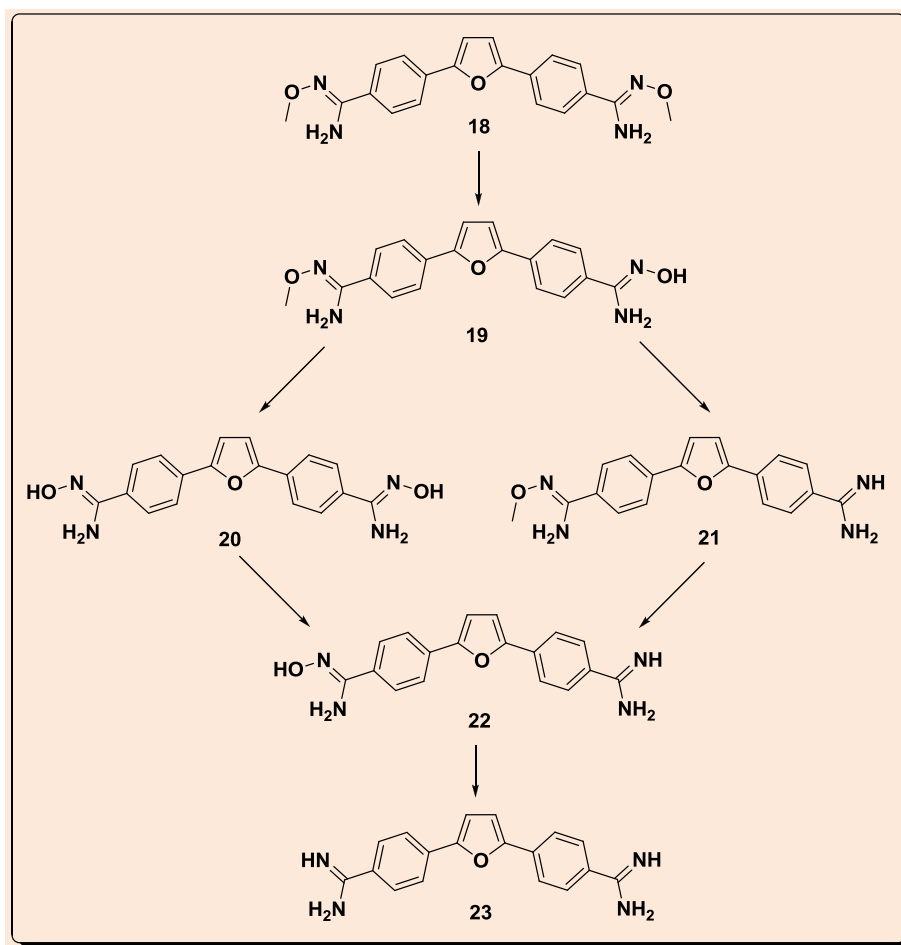


Figura 9. Via metabólica de conversão do composto 18 em 23

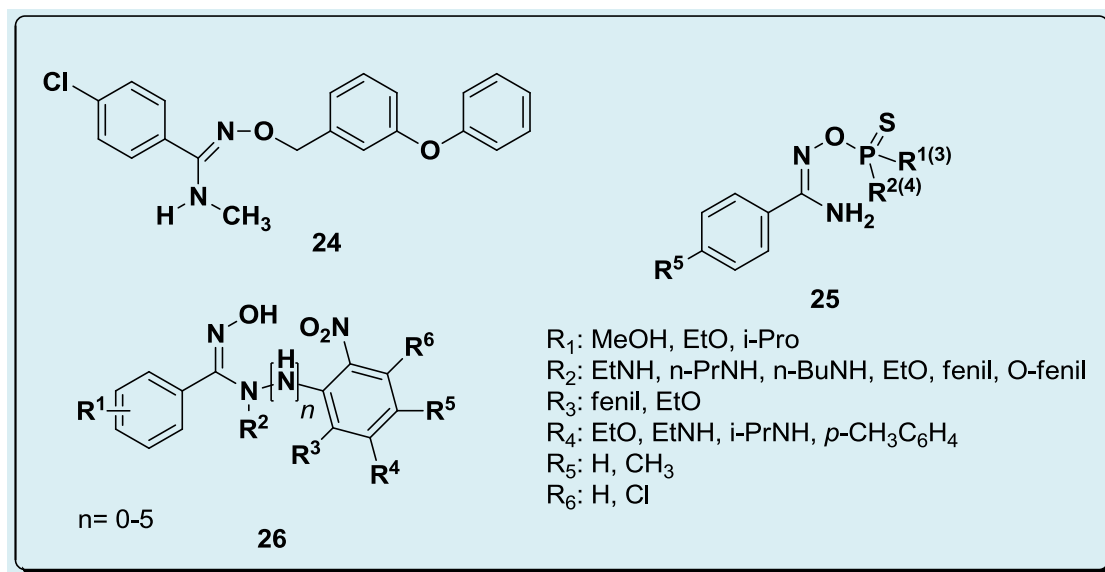


Figura 10. Exemplos de amidoximas com atividade inseticida e fungicida

Além das atividades biológicas já descritas anteriormente, existem relatos de muitas amidoximas podem ser usadas principalmente como geradores de NO *in vivo*, com ações neuromoduladoras e neurotransmissoras.<sup>96a,b</sup> Entretanto, há relatos de amidoximas cíclicas com atividade anamnésica e anti-hipóxicas,<sup>97</sup> atividade hipotensiva.<sup>98</sup>

#### 4. Principais Estratégias Sintéticas das Amidoximas

Atualmente, a literatura apresenta diferentes metodologias para a preparação das amidoximas, no entanto, as metodologias mais empregadas são: 1. Reação entre a hidroxilamina e os compostos orgânicos (nitrila,<sup>99,100a-d</sup> tioamidas,<sup>99,101-a,b</sup> imidatos,<sup>102a,b</sup> amidinas e seus sais,<sup>102a, 103</sup> etc.) empregando diferentes formas de energia; 2. Reação de amônia com cloreto de ácido hidroxímico ou oximinoéteres;<sup>99,102b,104a-d</sup> 3. Reação de redução de oxiamidoximas ou de ácidos nitrosóico e nítrico;<sup>99,105</sup> 4. Reação de condensação aldólica;<sup>99</sup> 5. Reação de clivagem de oxadiazóis;<sup>106a,b</sup> 6. Reação de haletos de imidoílo com íon arilnitrênicos.<sup>107a,b</sup>

#### 4.1. A partir hidroxilamina ou cloridrato de hidroxilamina

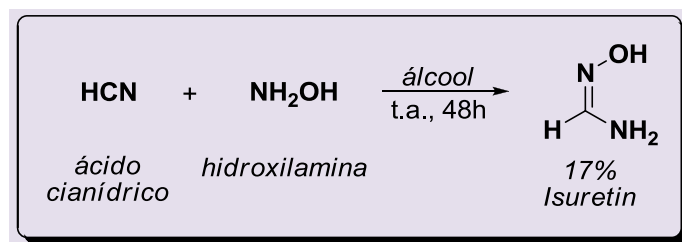
##### 4.1.1. Metodologia convencional

Esta metodologia, foi assim denominada, devido as primeiras sínteses terem sido realizadas empregando apenas agitação sob temperatura ambiente ou aquecimento. Seguindo ordem cronológica, Lossen e Schifferdecher, em 1873, foram os primeiros a sintetizar as amidoximas empregando para isso o ácido cianídrico e a hidroxilamina, o que levou a um novo composto denominado "*isuretin*" (Esquema 4).<sup>18</sup> O *isuretin*, hoje denominado de (*Z*)-*N'*-hidroxiformimidamida ou usualmente de formamidoxima, é um sólido cristalino solúvel em água quente ou em vários alcoóis.<sup>108</sup> Vale ressaltar, que Lossen e Schifferdecher em seu artigo não deixam claro o tipo do álcool utilizado nesta reação, como também não informa o rendimento do produto obtido, no entanto fornece as quantidades de hidroxilamina utilizada e a do *isuretin* formado, como indica o trecho: "*Bei einer Darstellung wurden aus 190 Grm. Hydroxylaminnitrat etwa 60 Grm. Isuretin erhalten, also die Hälfte der berechneten Menge.*" (página 1), permitindo o cálculo aproximado do rendimento,

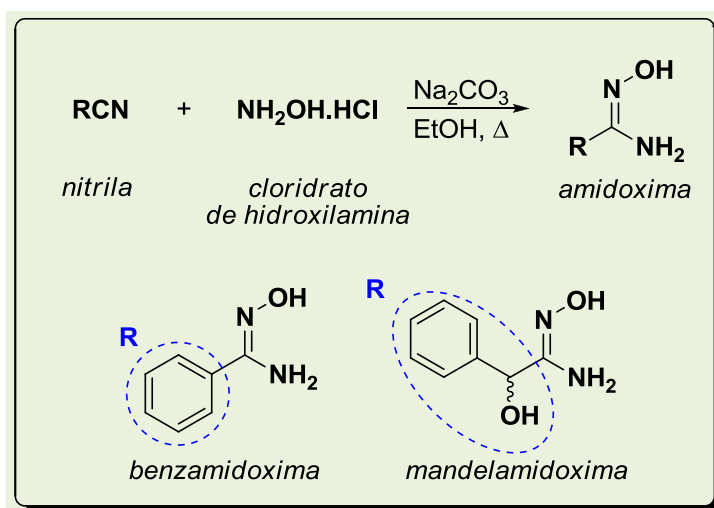
conforme indicado no esquema 4.

Após 11 anos, Tiemann e colaboradores,<sup>109a-c</sup> em diferentes publicações relataram a síntese, purificação e caracterização de diferentes amidoximas a partir da reação entre diferentes nitrilas e cloridrato de hidroxilamina. Estes reagentes foram dissolvidos em etanol, e um sal básico

foi adicionado à mistura reacional para liberação *in situ* da hidroxilamina. Em seguida, a mistura reacional foi refluxada fornecendo as amidoximas desejadas em rendimentos próximo do teórico, como indicado no trecho "...die durch Theorie angezeigten Ausbeuten." (página 1). (Esquema 5).



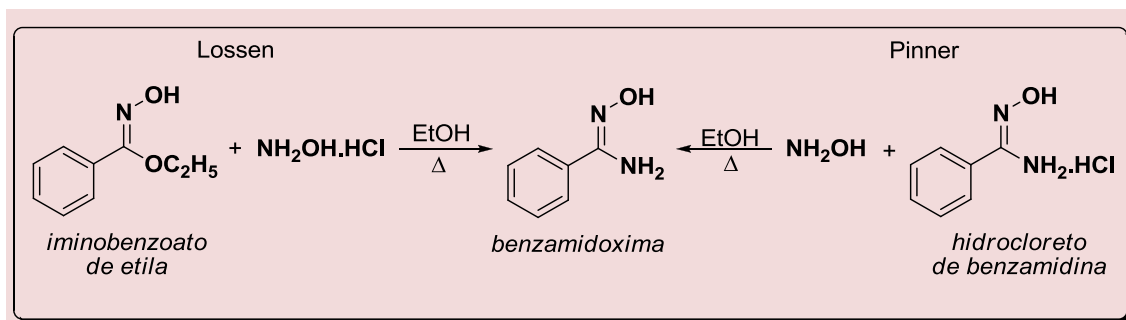
**Esquema 4.** Preparação do *Isuretin* usualmente denominado formamidoxima



**Esquema 5.** Preparação da benzamidoxima e mandelamidoxima

No mesmo ano das publicações de Tiemann e colaboradores, ou seja em 1884, os pesquisadores Lossen<sup>110</sup> e Pinner<sup>102</sup> relataram de forma independente a preparação da benzamidoxima empregando agora o iminobenzoato de etila e o

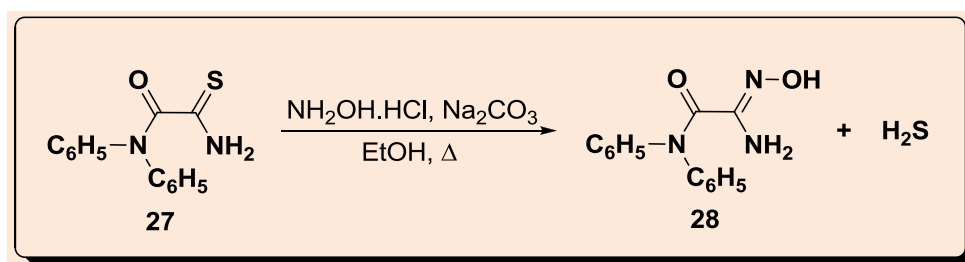
hidrocloreto de benzamida, respectivamente. Nestas duas metodologias, os pesquisadores Lossen e Pinner, utilizaram como nucleofílico a hidroxilamina levando com sucesso a benzamidoxima almejada (Esquema 6).



Esquema 6. Preparação da benzamidoxima pela metodologia de Lossen ou Pinner

A literatura também descreve a preparação das aril-amidoximas a partir da reação entre a hidroxilamina e diferentes aril-tioamidas na presença de carbonato de sódio em meio etanólico sob refluxo. Nesta

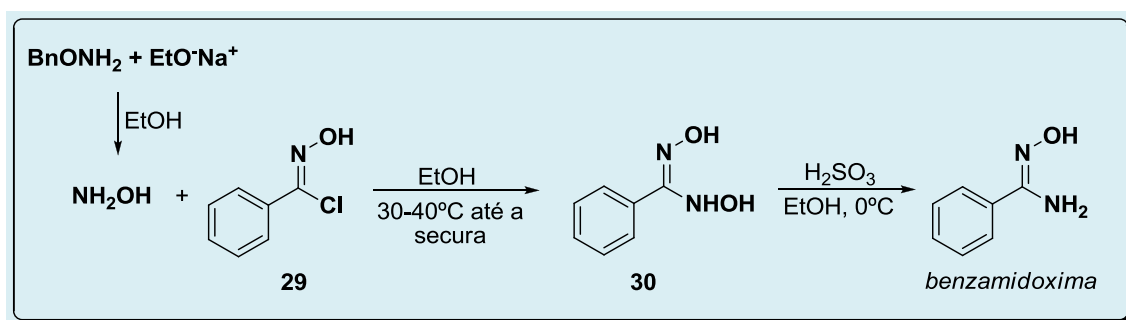
metodologia, descrita no artigo de revisão de Hurd e DeLaMater,<sup>111</sup> a amidoxima (**28**) foi sintetizada a partir da tioamida (**27**) (Esquema 7).



Esquema 7. Preparação da amidoxima **28** a partir da reação da hidroxilamina e da tioamida **27**

O emprego de cloreto de *N*-hidroxibenzimidóila (**29**) na preparação da benzamidoxima foi descrito por Ley e Ulrich.<sup>112</sup> Nesta metodologia, o composto **29** reagiu com a hidroxilamina, formada a partir da reação entre cloridrato de *O*-benzilhidroxilamina e o etóxido de sódio,

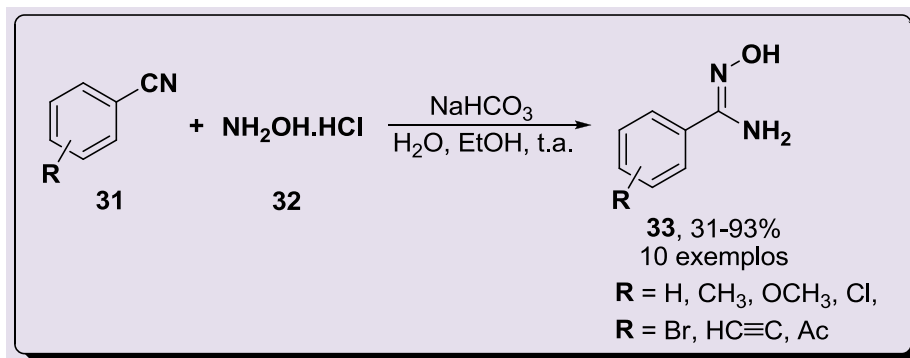
levando ao composto **30**. Em seguida, o composto **30** foi reduzido com ácido sulfuroso, sob 0°C, levando a benzamidoxima em bom rendimento, como indicado no trecho do trabalho de Ley e Ulrich: "...der Äther hinterlässt in guter Ausbeute das benzamidoxim." (página 5).



Esquema 8. Preparação da benzamidoxima a partir do cloreto de *N*-hidroxibenzimidóila (**29**)

Srivastava e colaboradores, em 2009,<sup>18</sup> descreveram a preparação de diferentes aril-amidoximas (**33**) a partir da reação do cloridrato de hidroxilamina (**32**) e aril-nitrilas (**31**). A vantagem desta metodologia foi à utilização da água como um dos solventes

para que a reação ocorresse em temperatura ambiente. Adicionalmente, as aril-amidoximas (**33**) foram sintetizadas com rendimentos que variaram de 31-93% após um intervalo de tempo 20-72 horas (Esquema 9).

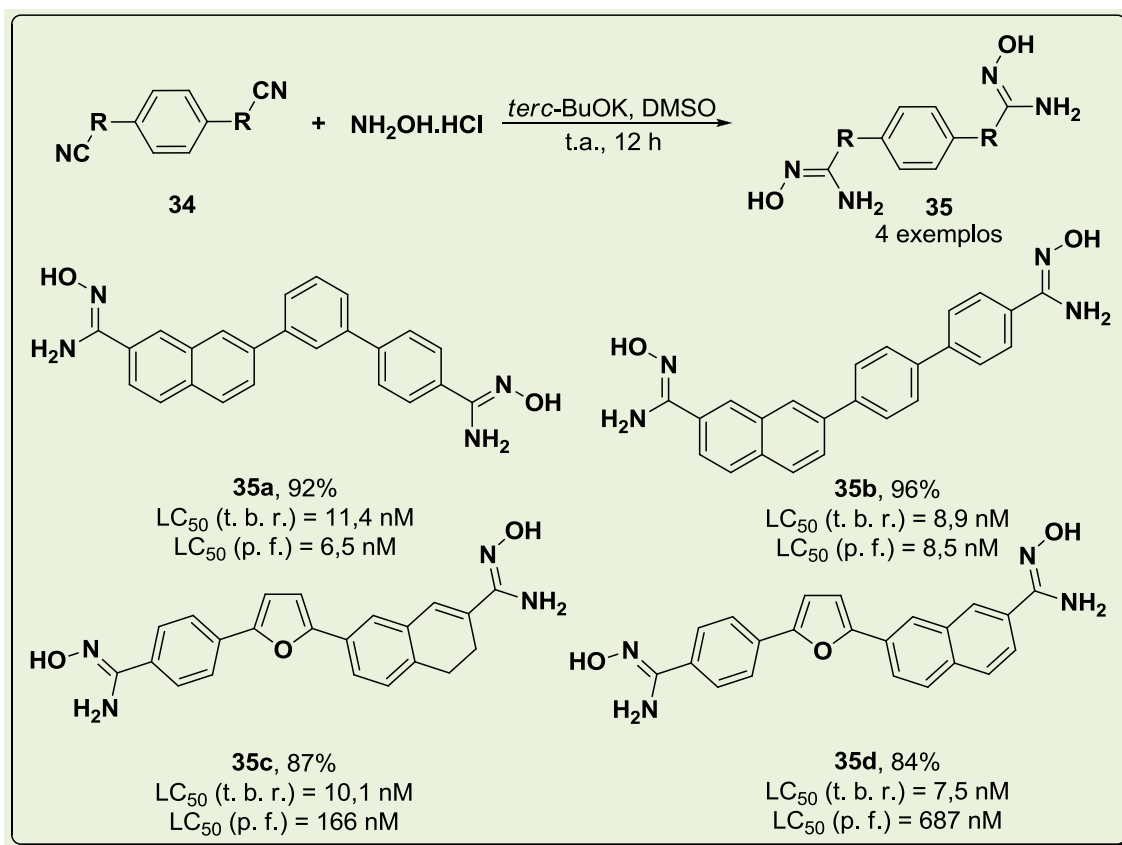


**Esquema 9.** Preparação de aril-amidoximas procedimento de Srivastava e colaboradores

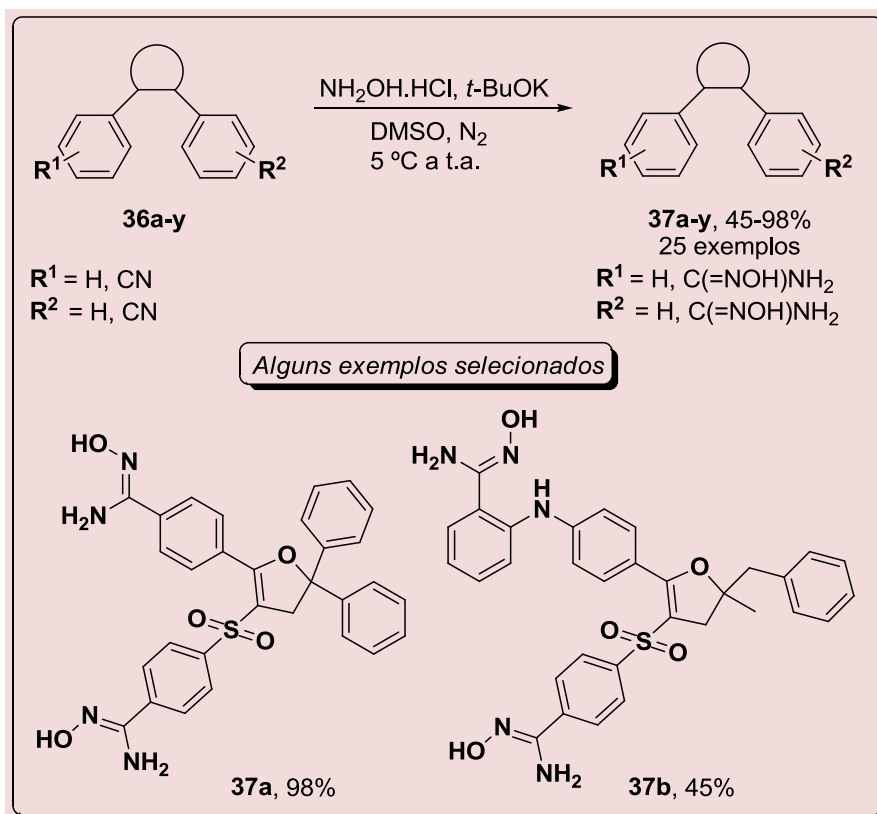
A síntese de bis-amidoximas poliaromáticas (**35a-d**) foi descrita por Chackal-Catoen e colaboradores,<sup>113</sup> a partir de bis-nitrila (**34a-d**) tratadas com cloridrato de hidroxilamina, *tert*-butóxido de potássio (*tert*-BuOK) em dimetilsulfóxido (DMSO) à temperatura ambiente (Esquema 10). Após a síntese e completa caracterização, os autores realizaram estudos *in vitro* da atividade antiprotozoária contra o *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*T. b. r.*) e o *Plasmodium falciparum* (*p. f.*) dessas bis-amidoximas poliaromáticas (**35a-d**) obtendo valores de concentrações letais para 50% (LC<sub>50</sub>) que

variaram de 7,5-11,4 nM e 6,5-687 nM, respectivamente.

Em 2010, Bouhleb e colaboradores,<sup>83</sup> sintetizaram diferentes amidoximas funcionalizadas (**37a-y**) através da reação entre as nitrilas (**36a-y**) com cloridrato de hidroxilamina, *tert*-butóxido de potássio em DMSO, inicialmente a 5 °C em seguida a temperatura ambiente, por 12 horas (Esquema 11). Neste trabalho, os autores obtiveram 25 amidoximas com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (45-98%).



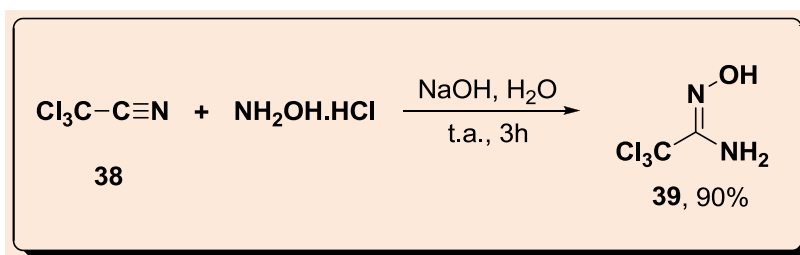
Esquema 10. Síntese das bis-amidoximas poli aromáticas (35a-d)



Esquema 11. Síntese de arilamidoximas utilizando terc-butóxido de potássio e DMSO

A síntese de amidoxima, em um tempo mais curto utilizando a hidroxilamina, foi relatada por Bretanha e colaboradores.<sup>114</sup> Nesta síntese, os autores prepararam a tricloroacetoamidoxima (**39**) após 3 horas, através da reação entre a tricloroacetoneitrila (**38**) com cloridrato de hidroxilamina em

meio aquoso, na presença de NaOH (Esquema 12). A reação foi realizada a temperatura ambiente e a amidoxima foi obtida com 90% de rendimento, sendo este valor aproximadamente 48% maior que o descrito por Hynes e Hack.<sup>115</sup>



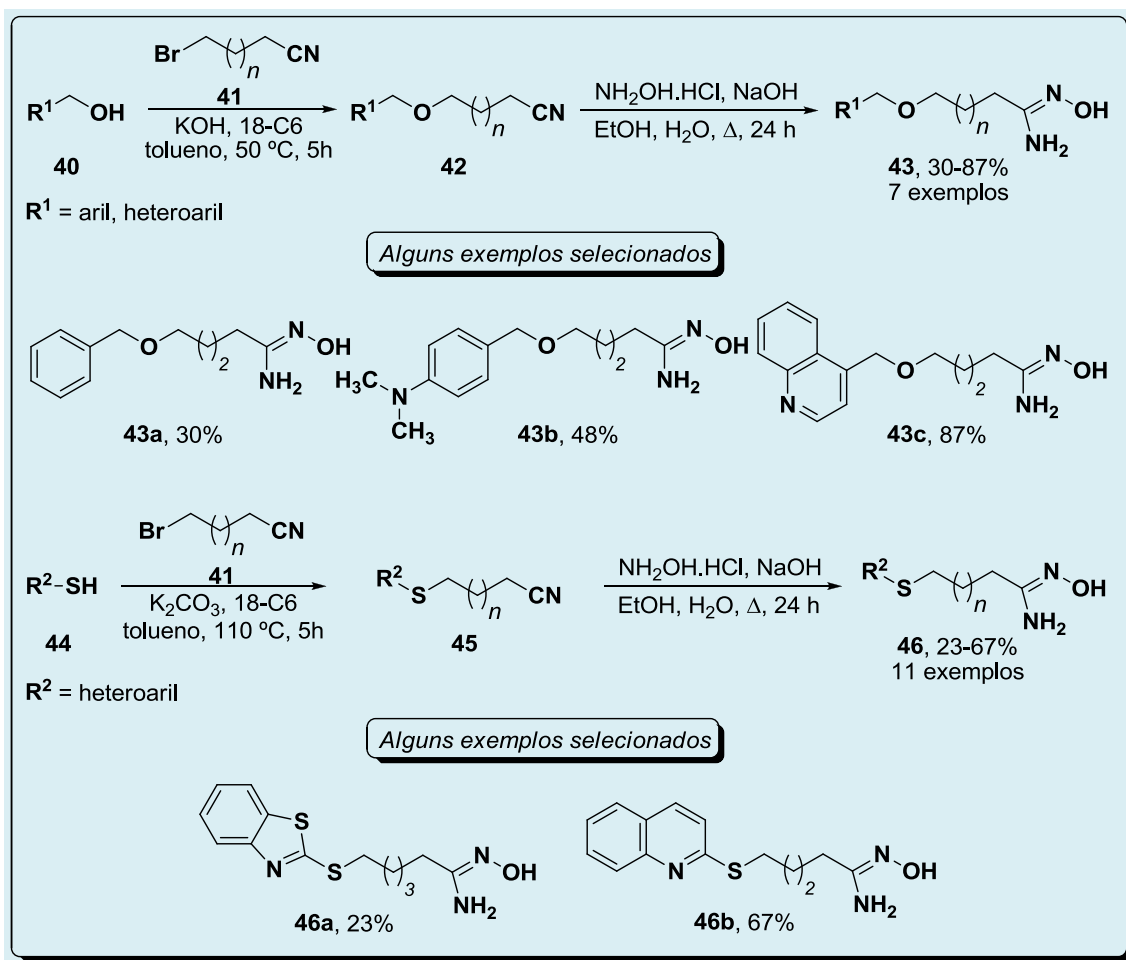
**Esquema 12.** Síntese da tricloroacetoamidoxima (**39**)

O emprego do reagente hidroxilamina na síntese de amidoximas alifáticas foi descrita por Kalvinsh e colaboradores, em 2011.<sup>91</sup> Nesta reação os autores sintetizaram várias *N*-hidroxi- $\omega$ -heteroarilmetoxi-alcanamidinas (**43**) e *N*-hidroxi- $\omega$ -heteroariltio-alcanamidinas (**46**) depois de duas etapas reacionais, na qual a primeira etapa consistiu na alquilação do aril- ou heteroaril-metanol (**40** ou **44**) com o 1-bromo- $\omega$ -cianoalcanos (**41**) utilizando um catalisador de transferência de fase (18-coroa-6 ou 18-C6), hidróxido de potássio (KOH) ou carbonato de potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) em tolueno. Em seguida, as respectivas nitrilas foram purificadas e depois

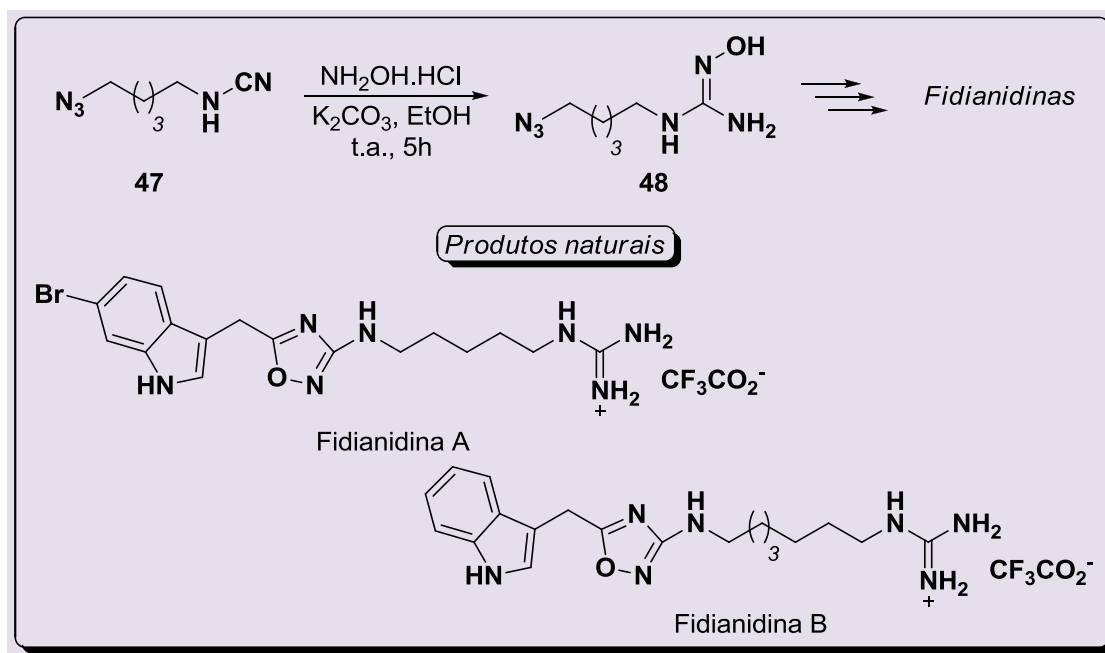
tratadas com cloridrato de hidroxilamina, hidróxido de sódio (NaOH) em meio hidroetanólico sob refluxo, levando as amidoximas desejadas em rendimentos que variaram entre 23-87% (Esquema 13).

Visando a síntese dos produtos naturais Fidianidinas A e B, Lin e Snider,<sup>116</sup> descreveram a síntese da azido-amidoxima (**48**), sendo este um dos intermediários chaves desta síntese, obtido através da reação entre o *N*-(5-azidopentil)-cianoamida (**47**), cloridrato de hidroxilamina, carbonato de potássio em etanol sob temperatura ambiente por 5h (Esquema 14).





**Esquema 13.** Síntese de *N*-hidroxi- $\omega$ -heteroarilmetoxi-alcanamidas (**43**) e *N*-hidroxi- $\omega$ -heteroariltio-alcanamidas (**46**)

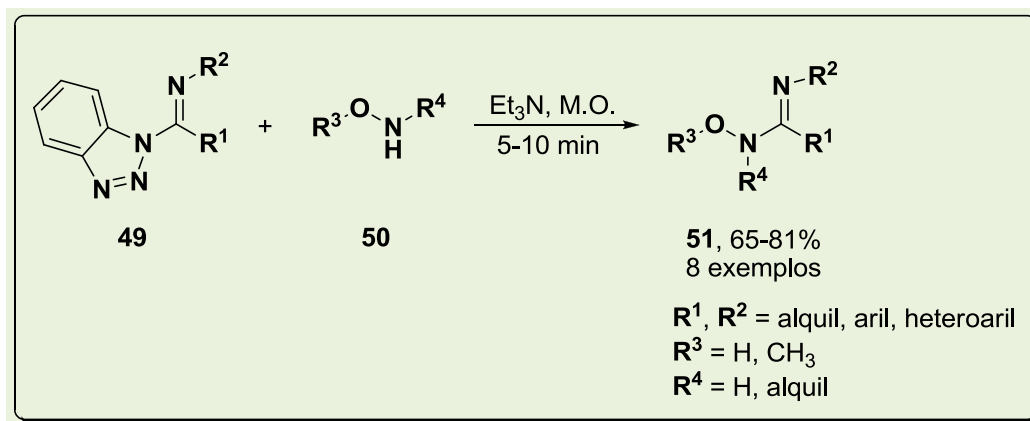


**Esquema 14.** Síntese de amidoximas a partir de azidas

#### 4.1.2. Metodologia Moderna - Irradiação de Micro-ondas

Katritzky e colaboradores,<sup>117</sup> em 2006, descreveram um método eficiente para sintetizar diferentes amidoximas funcionalizadas (**51**) através do emprego da

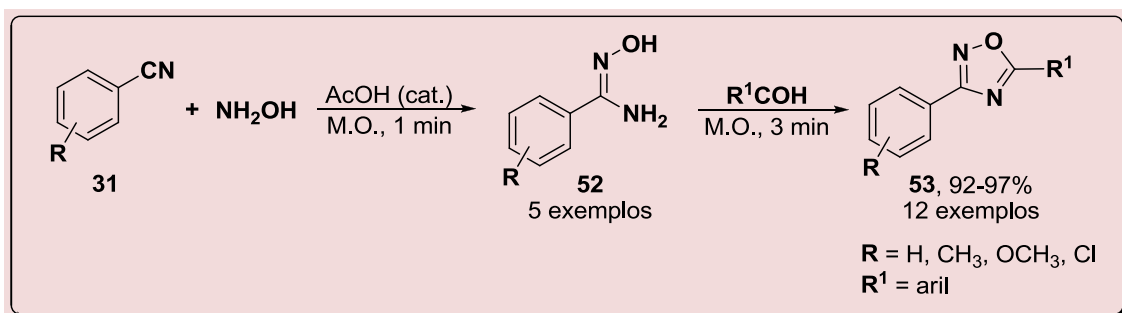
irradiação de micro-ondas (M.O.). Nesta reação, os autores utilizaram como reagentes de partida o imidoilbenzotriazóis (**49**), hidroxilaminas (**50**) e trietilamina (Et<sub>3</sub>N). Através desta metodologia foram obtidas 8 amidoximas (**51**) após um intervalo de tempo de 5-10 min com rendimentos que variaram de 65-81% (Esquema 15).



Esquema 15. Síntese de amidoximas utilizando a irradiação de micro-ondas

Visando obter os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-disubstituídos (**53**), Adib e colaboradores,<sup>118</sup> sintetizaram em *in situ* cinco aril-amidoximas (**52**). No entanto, diferentemente da metodologia de Katritzky e colaboradores,<sup>117</sup> estes pesquisadores empregaram aril-nitrilas (**31**), hidroxilamina e uma quantidade

catalítica de ácido acético sobre irradiação de micro-ondas por 1 minuto (Esquema 16). O término da reação para formação das aril-amidoximas (**52**), segundos os pesquisadores, foi comprovado através de cromatografia em camada delgada (CCD).



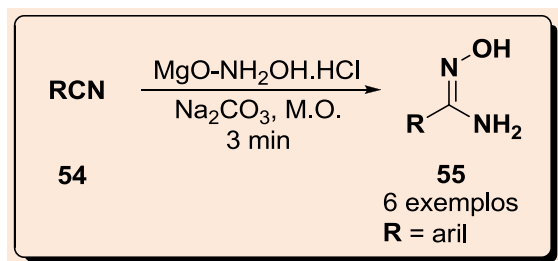
Esquema 16. Síntese eficiente de arilamidoximas utilizando irradiação de micro-ondas e ácido acético

A literatura descreve o emprego da irradiação de micro-ondas utilizando suporte sólido na síntese de alquil- e aril-amidoximas (**55**). Nesta metodologia, Kaboudin e

Saadati,<sup>119</sup> primeiro sintetizaram o suporte sólido através da combinação do cloridrato de hidroxilamina (5 mmol), carbonato de sódio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mmol) e óxido de magnésio

(2,00 g). Em seguida, foram adicionadas as respectivas alquil- e aril-nitrilas (**54**) sob irradiação de micro-ondas por 3 minutos,

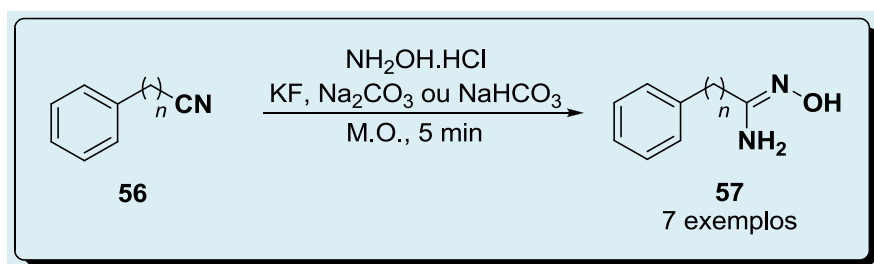
formando *in situ*, as aril-amidoximas (**55**) livre de solvente, conforme mostrado no esquema 17.



Esquema 17. Síntese de arilamidoximas utilizando como suporte óxido de magnésio

Recentemente, Rostamizedh e colaboradores,<sup>120</sup> propuseram a aplicação de diferentes sais (tais como: fluoreto de potássio, carbonato de sódio e bicarbonato de sódio) para formação *in situ* de diferentes aril-amidoximas empregado a irradiação de

micro-ondas. Nesta metodologia, não foi necessário o emprego de solvente e nem de suporte sólidos, onde as aril-amidoximas foram obtidas após 5 minutos de reação (Esquema 18).

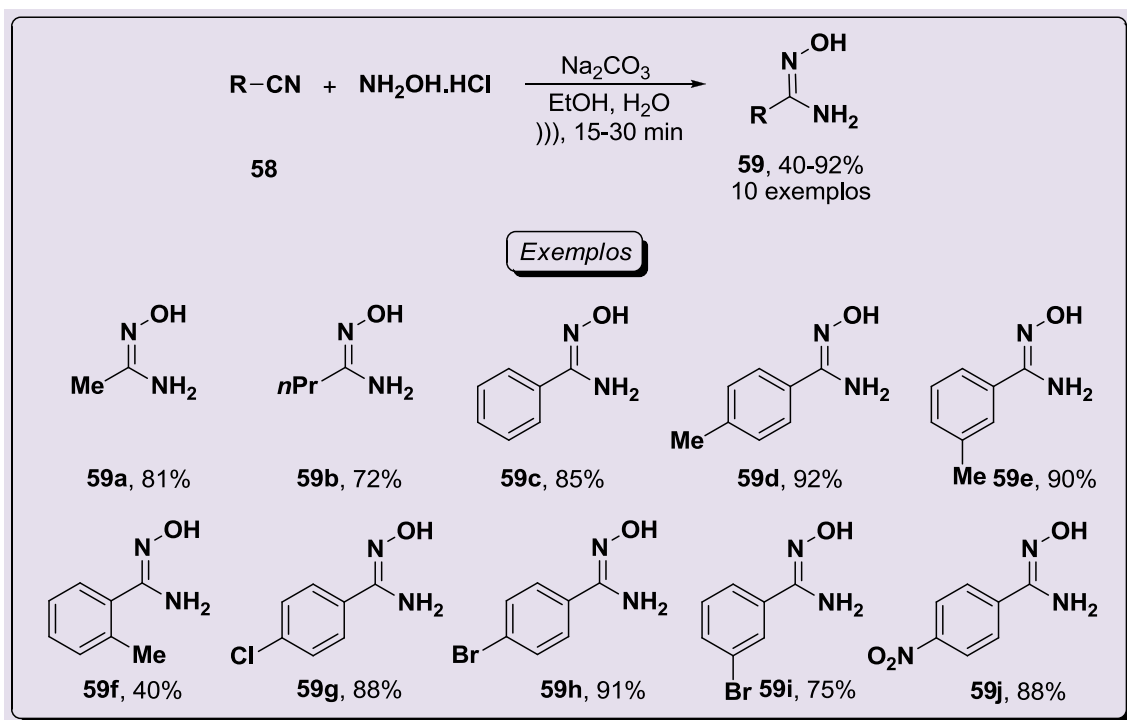


Esquema 18. Síntese *one-pot* das amidoximas

#### 4.1.3. Metodologia Moderna - Irradiação de Ultrassom

O emprego da irradiação de ultrassom visando à síntese de diferentes alquil- e aril-amidoximas (**59a-j**) foi descrito por Barros e colaboradores.<sup>121</sup> Neste trabalho, os pesquisadores realizaram um estudo comparativo entre a metodologia clássica (utilizando cloridrato de hidroxilamina, sal básico em meio hidroetanólico sob temperatura ambiente) e a metodologia do ultrassom, no qual verificaram que para alguns casos o tempo reacional foi reduzido

até 288 vezes. Para a realização da síntese das alquil- e aril-amidoximas (**59a-j**) no ultrassom, os pesquisadores dissolveram o cloridrato de hidroxilamina e o carbonato de sódio em água, deixando em agitação por alguns segundos. Separadamente, dissolveram a alquil- ou aril-nitrila (**58a-j**) em etanol e diluiu essa solução na solução aquosa. A solução final foi colocada em banho de ultrassom, onde os produtos (**59a-j**) foram obtidos com rendimentos que variaram de moderado a bom, em um tempo reacional curto, que variaram entre de 15-30 minutos (Esquema 19).



Esquema 19. Síntese de amidoxima mediada por ultrassom

#### 4.1.4. Proposta Mecanística de formação das amidoximas

A proposta mecanística para a síntese das amidoximas empregando como espécie nucleofílica a hidroxilamina ou cloridrato de hidroxilamina foi elaborada por Srivastava e colaboradores,<sup>18</sup> após um extensivo estudo das amidoximas (Esquema 20). Neste trabalho, os pesquisadores destacaram alguns pontos para melhor compreensão da proposta mecanística, sendo eles:

1. A hidroxilamina atua como um nucleófilo ambidentado, por isso o átomo de oxigênio ou nitrogênio presentes em sua estrutura pode atacar o átomo de carbono da nitrila, que se comporta como um ácido moderadamente duro;

2. Um provável ataque do átomo de nitrogênio da hidroxilamina ao átomo de carbono da nitrila, através de uma reação do tipo SN2, é pouco favorecida, uma vez que o intermediário I formado apresentaria dois átomos de nitrogênio com baixa densidade eletrônica;

3. Por ser uma reação cineticamente controlada o ataque do átomo de oxigênio da hidroxilamina ao átomo de carbono do grupo nitrila é preferido produzindo o **intermediário III**;

4. As fortes interações eletroestáticas entre o átomo de nitrogênio da amina e do átomo de carbono da imina formará o **intermediário II**, anel oxaziridina, que possui uma alta energia, ou seja, é um intermediário instável. Logo, uma vez formado este anel de três membros **intermediário II**, a clivagem da ligação deve ocorrer entre O1-C3, que terá controle termodinâmico.

5. Em altas temperaturas, a abertura do anel (**intermediário II**) pode ocorrer tanto na clivagem da ligação O1-C3 ou N2-C3, produzindo mais aril-amida.

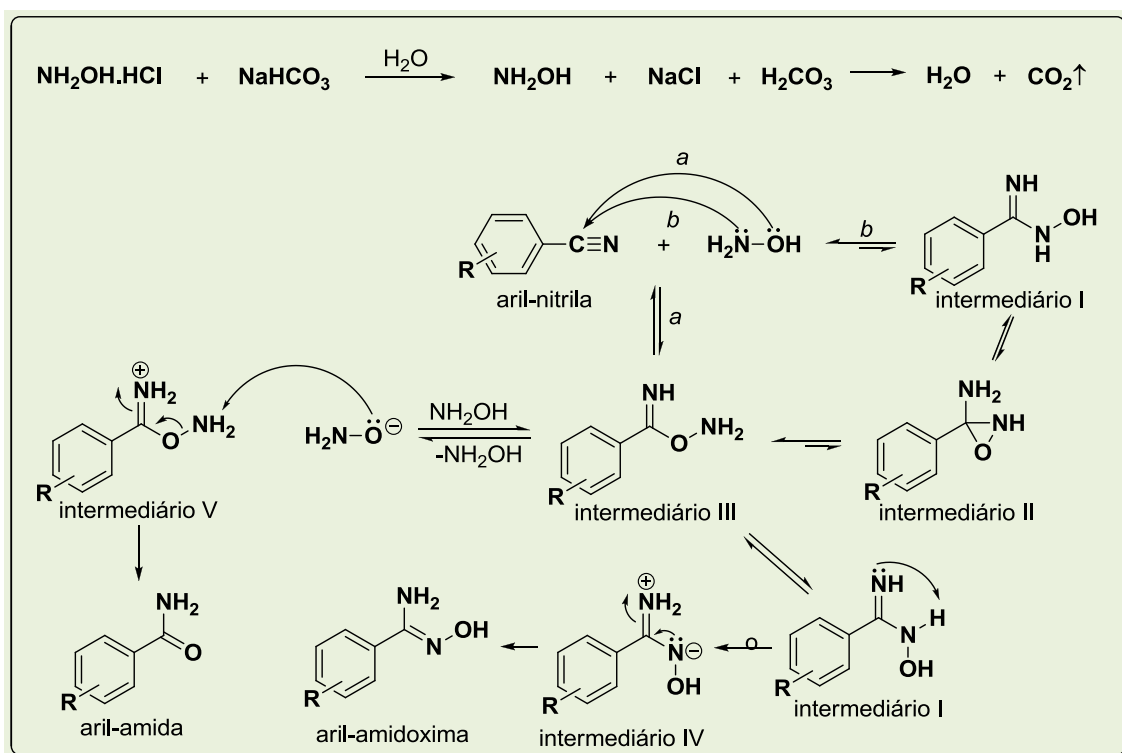
6. Posteriormente, ocorre a clivagem da ligação C-O do **intermediário III** com a formação do **intermediário I**, que em seguida sofre tautomerização para fornecer a **aril-amidoxima**.

7. A utilização de excesso de hidroxilamina promove a formação da

respectiva aril-amida.

Uma vez salientado estes aspectos, inicialmente a **aril-nitrila** sofre um ataque nucleofílico da hidroxilamina. Este ataque proveniente da hidroxilamina pode ser promovido pelo par de elétrons do átomo do *O* (rota *a*) ou do *N* (rota *b*) o que resulta nos **intermediários III** e **I**, respectivamente. Ambas as rotas “*a*” e “*b*” estão em equilíbrio, no entanto a rota “*b*” tem o equilíbrio mais deslocado para na direção dos reagentes devido a menor estabilidade desta espécie quando comparada com o **intermediário III**. O **intermediário III** pode sofrer ataque intramolecular do par de elétrons do átomo de *N* ligado ao átomo do *O* levando ao ciclo

de três membros, ou seja, **intermediário II**. O **intermediário III** está em equilíbrio com o **intermediário I**. Uma vez formado o **intermediário I**, o mesmo pode sofrer ataque intramolecular seguido de um rearranjo alílico da estrutura **intermediário IV**, levando assim a **aril-amidoxima** (Esquema 20). Adicionalmente, dependendo da quantidade de hidroxilamina na mistura reacional e da estabilidade do **intermediário III** gerado *in situ*, uma reação em paralelo pode levar a formação de um subproduto indesejado, ou seja, a aril-amida, pois o **intermediário V** pode sofrer a abstração do próton ligado ao átomo do *N* pelo átomo de *O* do íon  $\text{NH}_2\text{O}^-$  (Esquema 20).

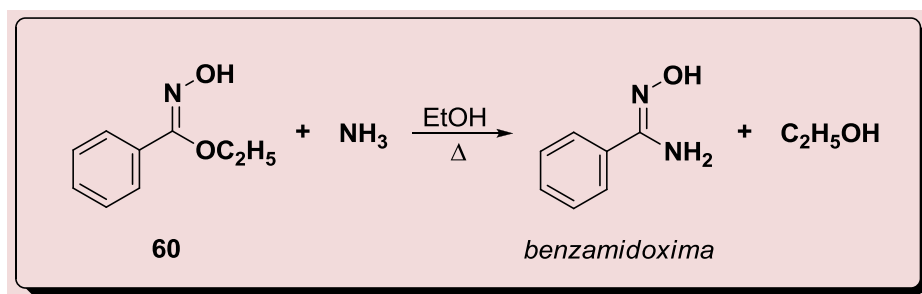


Esquema 20. Mecanismo de obtenção das amidoximas

#### 4.2. A partir da amônia

Lossen em 1889,<sup>122</sup> descreveu em seu trabalho, a síntese da benzamidoxima a partir da reação entre o (*Z*)-*N*-hidroxibenzimidato

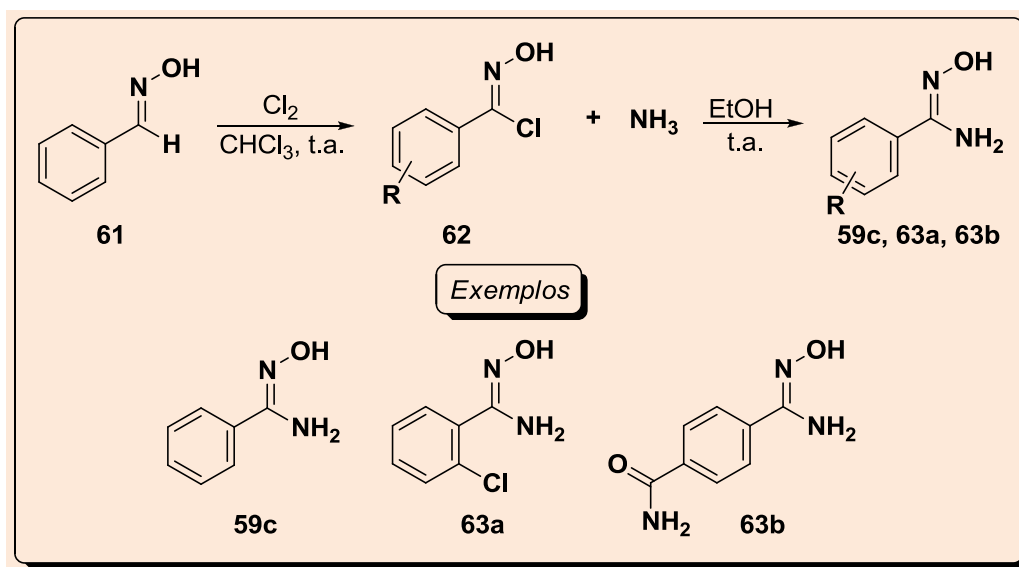
de etila (**60**) em solução alcoólica de amônia. A mistura reacional foi aquecida a 180 °C sobre pressão por 8 horas de duração levando a formação da benzamidoxima e etanol (Esquema 21).



**Esquema 21.** Preparação da benzamidoxima a partir de amônia e (Z)-N-hidroxibenzimidato de etila (60)

A síntese de diferentes aril-amidoximas (63) a partir do cloreto de (Z)-N-hidroxiarilimidoil (63) foi descrita por Werner e Bloch.<sup>99,123</sup> Este cloreto (Z)-N-hidroxiarilimidoil (62), preparado a partir da reação de cloração da aril-aldoxima (61),

reage facilmente com amônia levando as respectivas aril-amidoximas (59c, 64a-b). Neste trabalho, foram preparadas a benzamidoxima (59c), o-clorobenzamidoxima (63a) e tereftalamidoxima (63b) (Esquema 22).

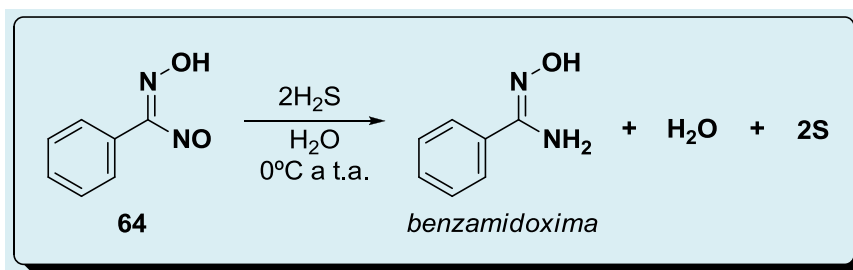


**Esquema 22.** Preparação de amidoxima a partir cloreto de N-hidroxibenzimidoila e amônia

#### 4.3. A partir da redução do ácido nitrosólico

Benzamidoxima também foi preparada pelos pesquisadores Wieland e Bauer, em

1899,<sup>124</sup> a partir da reação de redução da (Z)-nitroso(fenil)metanona oxima, também conhecida como ácido nitrosólico (64) com ácido sulfídrico em meio aquoso (Esquema 23).

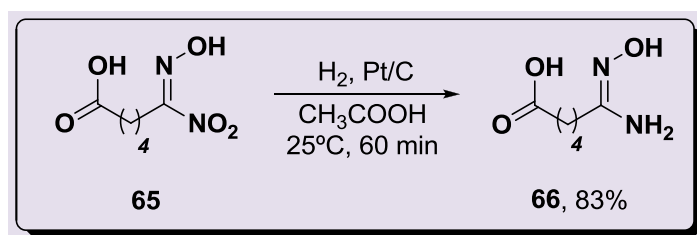


**Esquema 23.** Preparação de amidoxima a partir da Redução de ácido nitrosílico

#### 4.4. A partir da hidrogenação do ácido nitrílico

A preparação da amidoxima (**66**) através da hidrogenação do ácido 6-nitro-6-hidroximino hexanóico (**65**), também

conhecido como adipomononitrílico, utilizando a platina suportada em carvão foi descrita pelos pesquisadores Godt, Quinn e Raffelson (Esquema 24).<sup>125</sup> Nesta redução, o ácido acético foi utilizado como solvente e a amidoxima (**67**) foi obtida com 83% de rendimento após 60 minutos de reação.

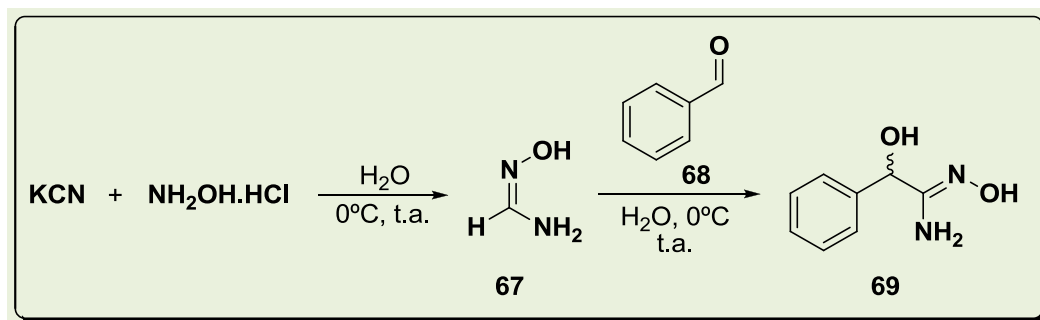


**Esquema 24.** Preparação de amidoxima a partir da redução de ácido nitrílico

#### 4.5. A partir da formamidoxima e aldeídos

Conduché descreveu a síntese da amidoxima (**69**) a partir da reação entre a formamidoxima (**67**) com o benzaldeído (**68**) em solução aquosa sob temperatura ambiente por algumas horas, conforme

indicado no trecho “...bout de quelques heures.”. Vale ressaltar que o composto **67** foi formado *in situ* através da reação de cianeto de potássio mais cloridrato de hidroxilamina em água deixado por algumas horas, conforme indicado no trecho “...abandonné quelque temps à lui-même...” (Esquema 25).<sup>126</sup>

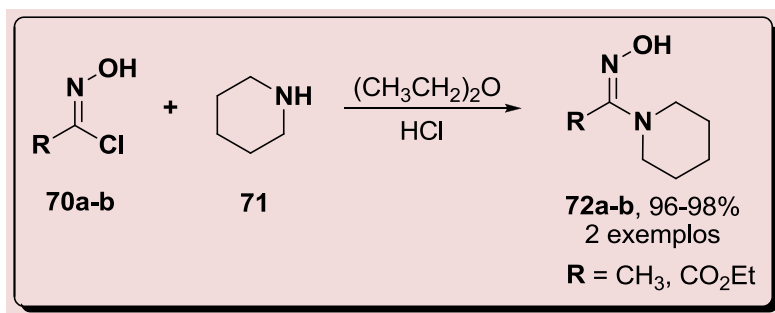


**Esquema 25.** Preparação de amidoxima a partir de formamidoxima **67** e aldeído aromático **68**

#### 4.6. A partir da aminação do cloreto de ácido hidroxâmico

As amidoximas **72a-b** (Esquema 26) foram

preparadas por Ungnade e Kissinger,<sup>127</sup> através da reação de aminação do cloreto de ácido hidroxâmico (**70a-b**) com piperidina (**71**) em éter dietílico e em seguida neutralizado com ácido clorídrico.

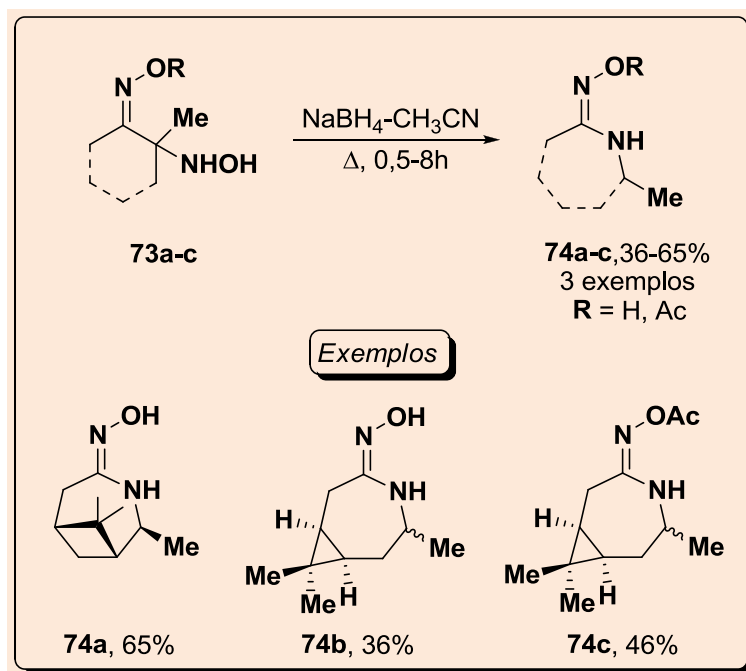


Esquema 26. Síntese das amidoximas **72a-b**

#### 4.7. A partir do rearranjo de $\alpha$ -hidroxilamino oxima

Petukhov, Denisov e Thachev<sup>128</sup> descreveram a síntese de amidoximas cíclicas (**74a-c**), pelo tratamento de  $\alpha$ -hidroxilamino

oxima (**73a-c**), boroidreto de sódio e acetonitrila (Esquema 27). A oxima  $\alpha$ -amino **73a-c** sofre uma fragmentação reductiva de Beckmann, e em seguida rearranja levando a formação das respectivas amidoximas **74a-c**, em rendimentos que variaram de 36 a 65%.



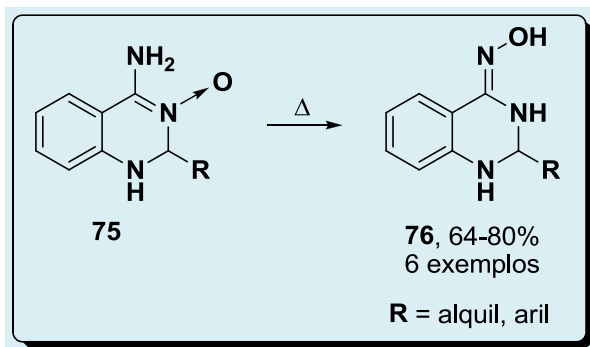
Esquema 27. Rearranjo de oxima  $\alpha$ -hidroxilamino para fornecer amidoxima cíclica



#### 4.8. A partir da termólise da 6-amino-1,2-dihidro-3H-quinolinas

sintetizaram seis amidoximas heterocíclicas (**76**), através de uma reação de termólise da 6-amino-1,2-dihidro-3H-quinolinas (**75**) (esquema 28).<sup>129</sup>

Korbonits e Kolonits, em 1986,

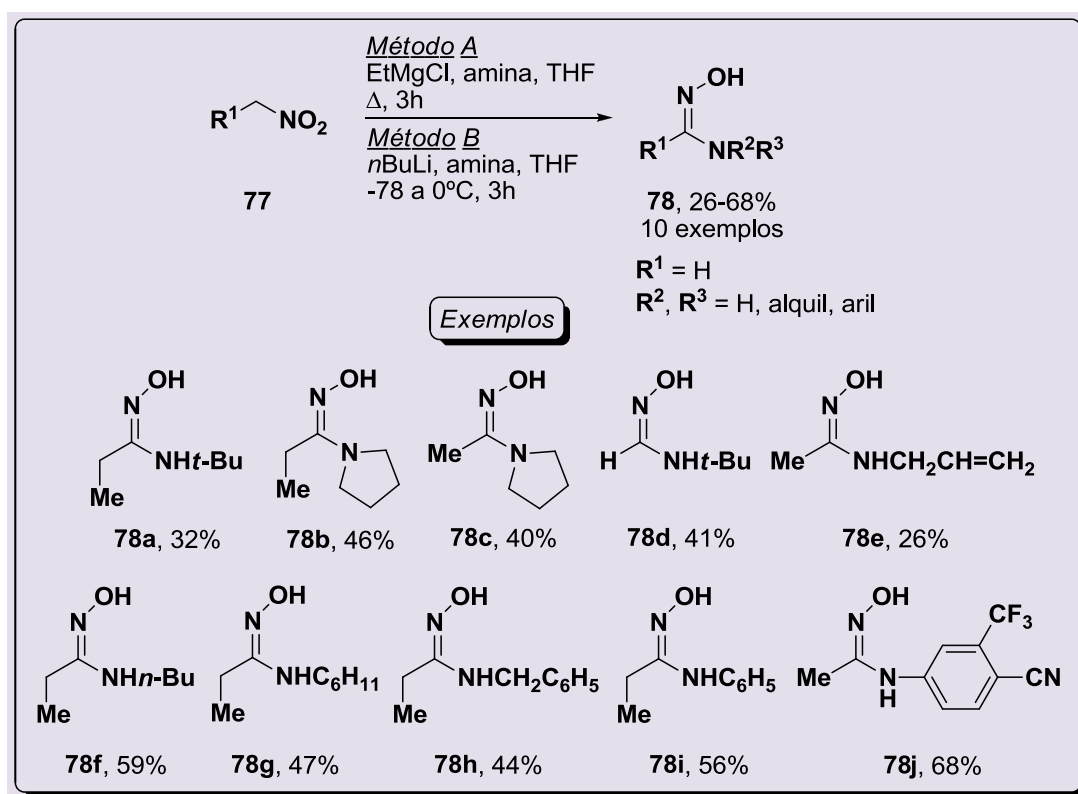


Esquema 28. Síntese de amidoxima cíclica **76**

#### 4.9. A partir de nitroalcanos e reagentes organometálicos

substituídas (**78**) a partir da reação de nitroalcanos primários (**77**) mediada por cloreto de etilmagnésio ou *n*-butillítio. Neste trabalho, foram sintetizadas 10 amidoximas **78a-j** com rendimentos que variaram de 26-68% (Esquema 29).

Em 2011, Sanguineti, Le e Ganem,<sup>130</sup> relataram em seu trabalho a síntese, em uma única etapa, de amidoximas alifáticas



Esquema 29. Amidoximas obtidas a partir da reação com nitroalcanos

## 5. Amidoximas e seus Análogos na Síntese de Moléculas Bioativas

As amidoximas e seus análogos são importantes precursores na síntese de diversos compostos heterocíclicos com atividades biológicas, entre estes compostos, podemos destacar os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos<sup>1,131-135</sup>, os triazóis<sup>136-137</sup>, os imidazóis<sup>3a,b</sup>, os benzimidazóis<sup>4a,b</sup>, os 1,2,4-benzotiadiazinas e benzotiazóis<sup>5a,b</sup>, quinazolininas<sup>6a-d</sup> e amidinas<sup>7</sup>.

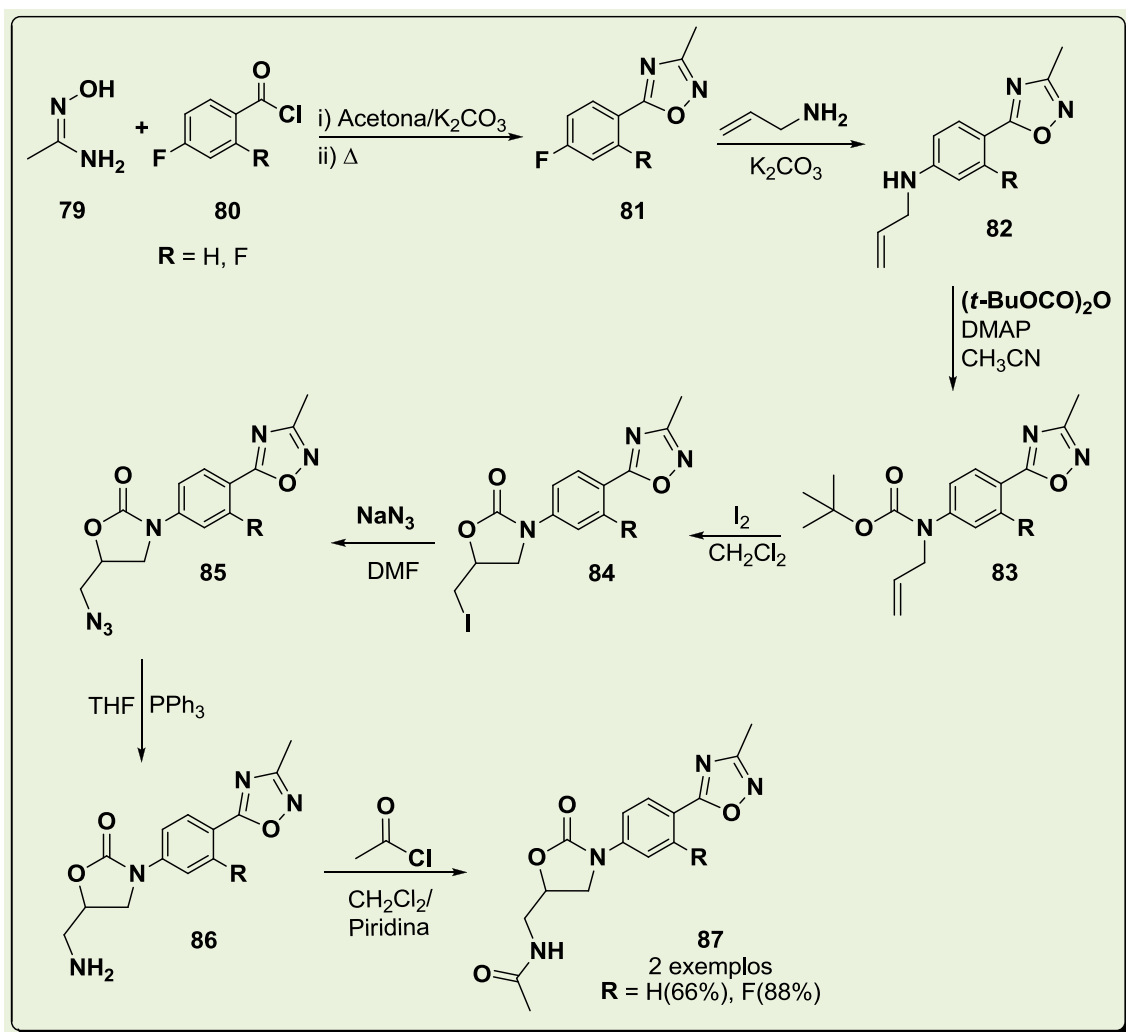
### 5.1. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos

Os oxadiazóis são compostos heterocíclicos de cinco membros que apresentam três heteroátomos em sua estrutura, sendo eles os átomos de oxigênio e nitrogênio.<sup>1</sup> Este anel heterocíclico foi sintetizado pela primeira vez pelos pesquisadores alemães Tiemann e Krüger, em 1884.<sup>1f-g</sup> Por apresentarem tendências a sofrerem rearranjos e apresentarem diversas atividades biológicas, é justificável a grande quantidade de artigos e citações sobre esse conteúdo.<sup>1f</sup> Especificamente, os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos, apresentam inúmeras atividades biológicas e propriedades relevantes para ciência dos materiais, como por exemplo: atividade antilarvicida,<sup>131</sup> antifúngica,<sup>131</sup>

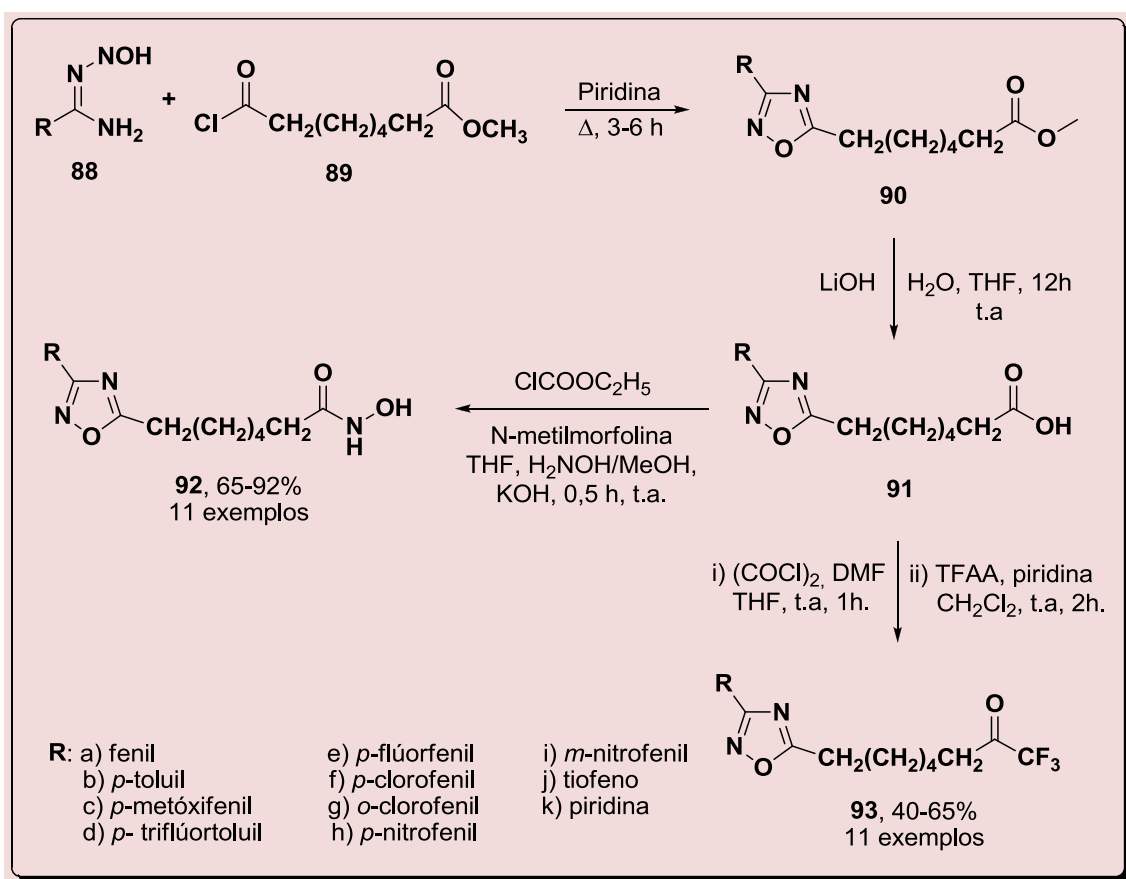
antibacteriana,<sup>1</sup> antitumoral,<sup>132</sup> neuroprotetora,<sup>133</sup> cristal líquido,<sup>134,135</sup> entre outras.

Em 2013, Fortuna e colaboradores<sup>1</sup>, sintetizaram dois 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos (**87**), partindo da amidoxima apropriada (**79**) e do cloreto ácido (**80**), obtendo excelentes resultados tanto na síntese quanto na atividade biológica antibacteriana. Com relação, a atividade antibacteriana, os compostos **87** apresentaram valores de LC<sub>50</sub> superiores ao do padrão positivo, a linezolida. Após 7 etapas reacionais, o grupo obteve os compostos **87** em rendimentos globais de aproximadamente 12% para o **87a** e 13% para o **87b** (Esquema 30).

Cai e colaboradores<sup>132</sup>, relataram a síntese de três séries de compostos contendo em suas estruturas anéis 1,2,4-oxadiazóis sintetizados (**93**) a partir de amidoximas (**88**). Neste trabalho, o grupo avaliou a atividade antitumoral e de inibição frente às enzimas de histona diacetilase, obtendo promissores resultados em ambas as atividades, e os compostos **93** foram sintetizados em bons rendimentos depois de 4 ou 5 etapas reacionais (Esquema 31). As etapas reacionais foram realizadas em intervalos de tempo moderados, que variaram desde 0,5h até 12h. A química por trás destas reações é também um fator importante, uma vez que os autores demonstraram a regioselectivas desta reação, pois o composto **90** apresentava duas funções químicas, ou seja, a função éster e cloreto ácido.



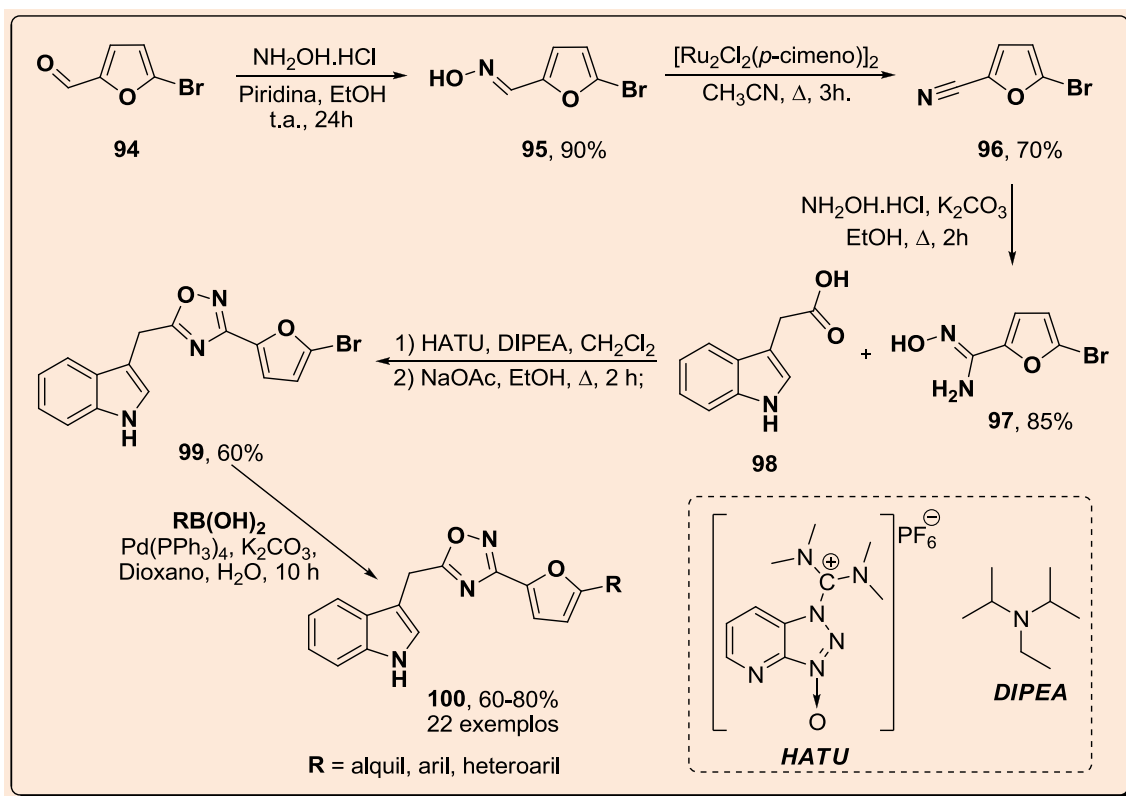
Esquema 30. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis com atividade antibacteriana



Esquema 31. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis com atividades antidiabéticas

Mais recentemente, Jiang e colaboradores<sup>133</sup>, relataram a síntese de uma série de 1,2,4-oxadiazóis análogas as das fidianidinas, isoladas do molusco marinho *Phidiana militaris*, os compostos sintetizados apresentaram boas atividades neuroprotetora, os testes realizados *in vitro*

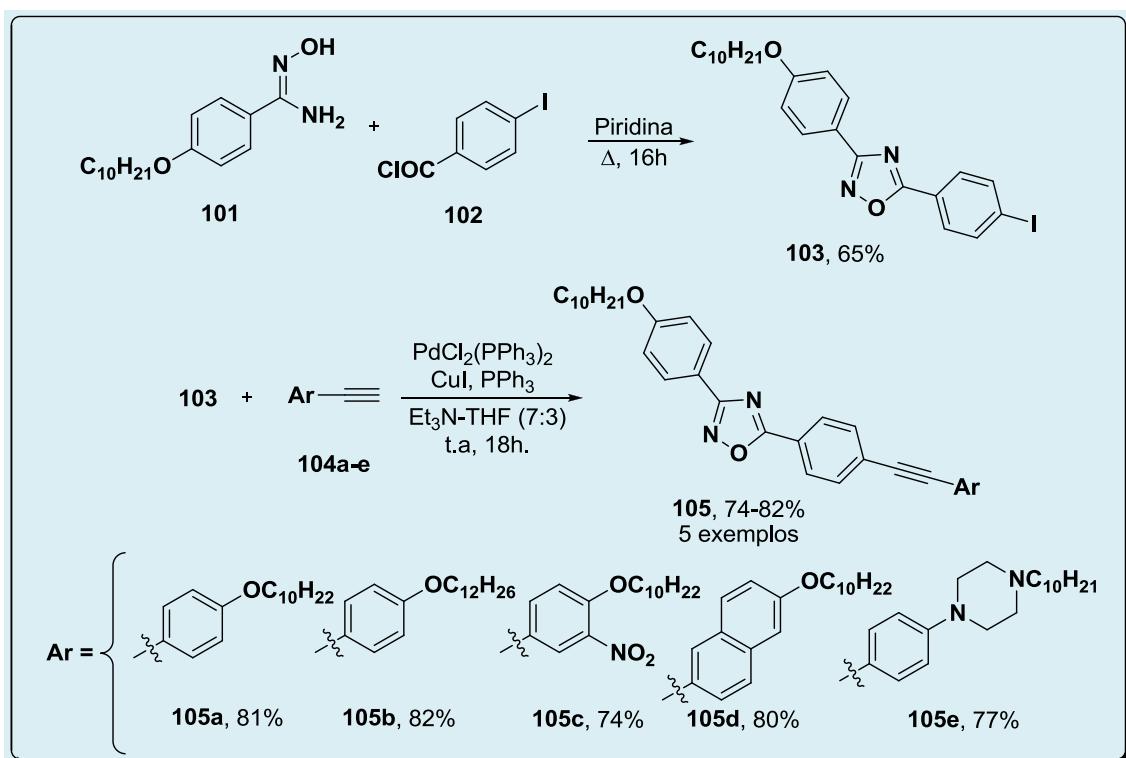
demonstraram que estes compostos **100** são promissores candidatos no tratamento do mal de Alzheimer. Estes compostos **100** foram sintetizados em 5 etapas reacionais com rendimento global que variaram entre 19,3 a 25,7 % (Esquema 32).



**Esquema 32.** Esquema sintético para formação dos compostos contendo o anel 1,2,4-oxadiazólico com atividades neuroprotetoras

As amidoximas foram utilizadas na síntese de 1,2,4-oxadiazóis de longa cadeia linear, como os sintetizados por Gallardo e colaboradores,<sup>134</sup> onde a partir das aril-nitrilas foram sintetizadas as aril-amidoximas (**101**). Estes foram reagidos com o cloreto de ácido (**102**) obtendo o intermediário **103**, que após a reação com os alcinos apropriados

(**105a-e**) em intervalo de tempo de 17 horas levou aos compostos alvo (**106a-e**) em bons rendimentos após 4 etapas reacionais. Os compostos alvos (**105a-e**) foram obtidos a partir do acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, onde estes apresentaram promissoras propriedades de cristais líquidos (Esquema 33).

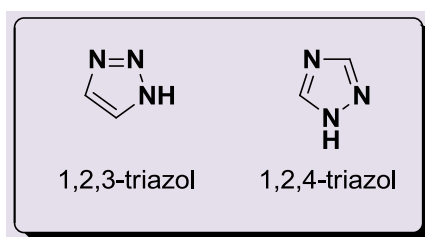


**Esquema 33.** Síntese de 1,2,4-oxadiazóis (**105a-e**) com propriedades promissoras de cristais líquidos

## 5.2. Síntese de Triazóis

Os triazóis são compostos heteroaromáticos que possuem 3 átomos de nitrogênio em sua estrutura. Dependendo da

disposição dos átomos de nitrogênio, em seu anel heterocíclico, o triazol pode apresentar duas formas isoméricas, sendo elas 1,2,3-1H e 1,2,4-1H (Figura 11). Os triazóis apresentam suas inúmeras aplicações na área farmacêutica e na indústria bélica.<sup>136</sup>

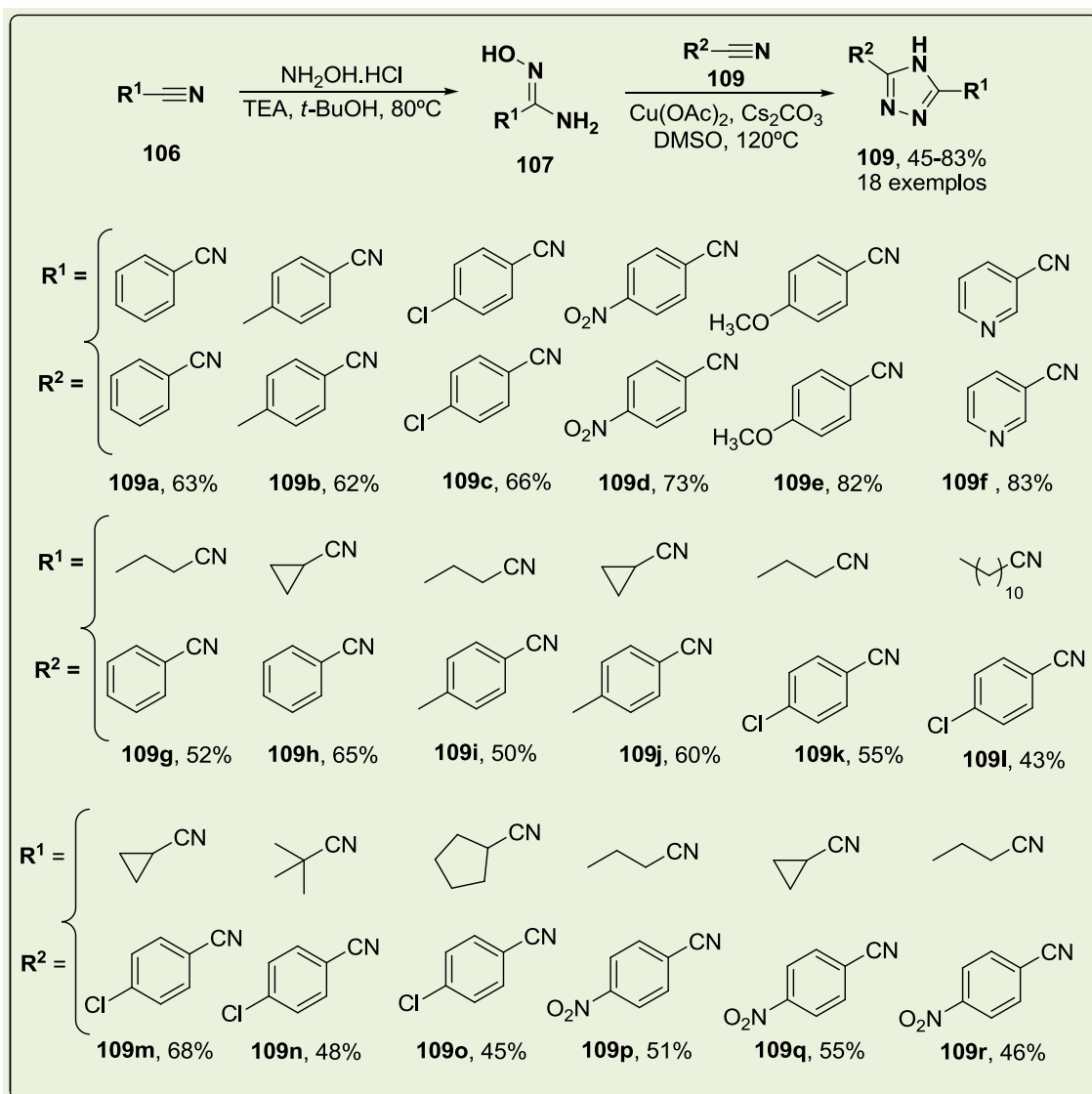


**Figura 11.** Formas isoméricas do triazol

As amidoximas também já foram empregadas na síntese de 1,2,4-triazóis, como descrito por Xu e colaboradores<sup>137</sup> recentemente, onde o grupo realizou a síntese one-pot de triazóis a partir de arilnitrilas e acilnitrilas (**106**) e obtiveram

como intermediários as acil e arilamidoximas (**107**) que reagindo com diferentes ou iguais acil e arilnitrilas (**108**) levaram a formação de uma série de 18 triazóis (**109**) com rendimentos bons e moderados, em intervalos de tempo de 42 horas (Esquema

34). O que demonstrou ser um método eficaz na síntese de 1,2,4-triazóis.

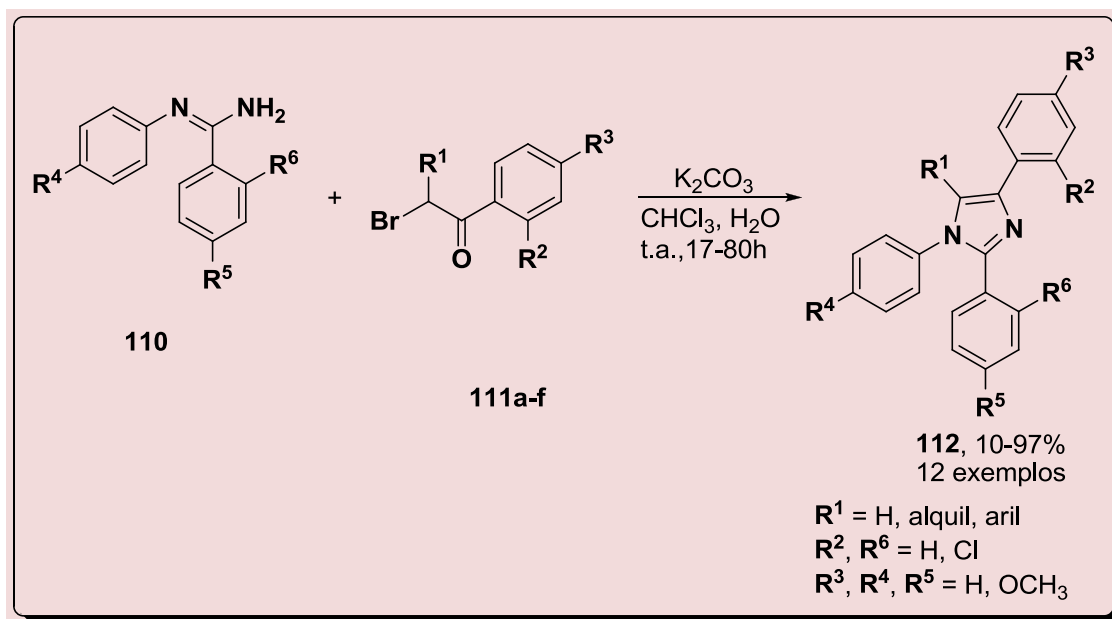


Esquema 34. Síntese de 1,2,4-triazóis a partir de derivados de amidoximas

## 5.2. Síntese de Imidazóis

As amidoximas e seus derivados podem ser aplicados na síntese de imidazóis, heterociclos de cinco membros contendo dois átomos de nitrogênio que apresentam inúmeras atividades biológicas.<sup>138</sup> Neste sentido, Wiglenda e Gust,<sup>3a</sup> relataram a síntese de imidazóis partindo dos análogos das amidoximas, e obtiveram uma série de

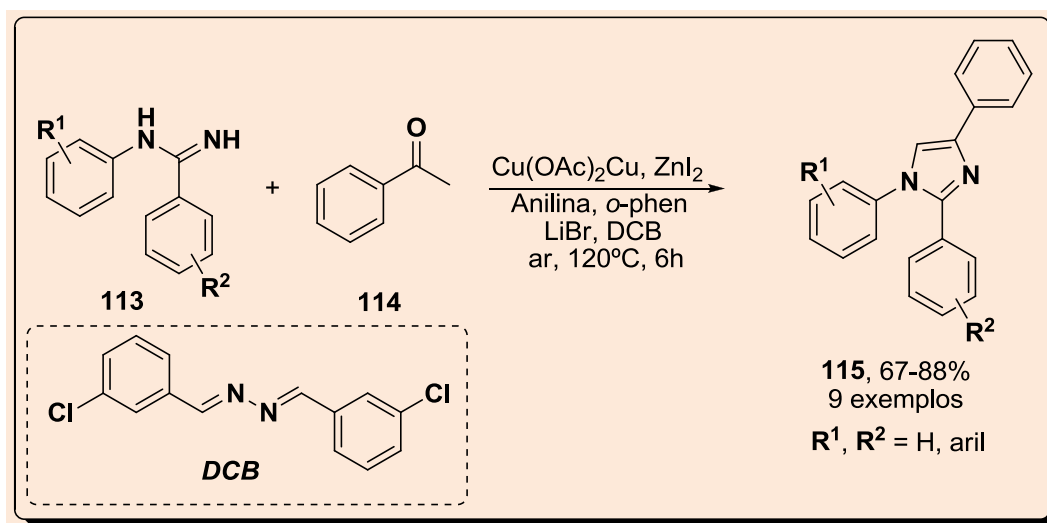
imidazóis com potencial atividade frente aos receptores de estrogênios, este tipo de interação é importante, uma vez que pode prevenir e auxiliar no tratamento de processos ou disfunções patológicas, como por exemplo o câncer de mama. Foram preparados os derivados das amidoximas (110) que reagindo com derivados carbonílicos (111) levou aos imidazóis de interesse (112) (Esquema 35).



**Esquema 35.** Síntese de imidazóis a partir de derivados das amidoximas

Mais recentemente, Tang e colaboradores,<sup>3b</sup> também relataram o uso de derivados de amidoximas para a síntese de imidazóis, no trabalho, o grupo propõe um método adequado para síntese dos heterociclos de interesse, utilizando acetato de cobre [Cu(OAc)<sub>2</sub>] e iodeto de zinco II (ZnI<sub>2</sub>)

como catalizadores da reação, e as apropriadas amidinas (**113**) com a acetofenona (**114**) em presença de 1.10 fenantrolina (*o*-phen) como ligante e 1,2-diclorobenzeno (DCB) e obtiveram uma série de imidazóis aromáticos (**115**) em bons rendimentos (Esquema 36).



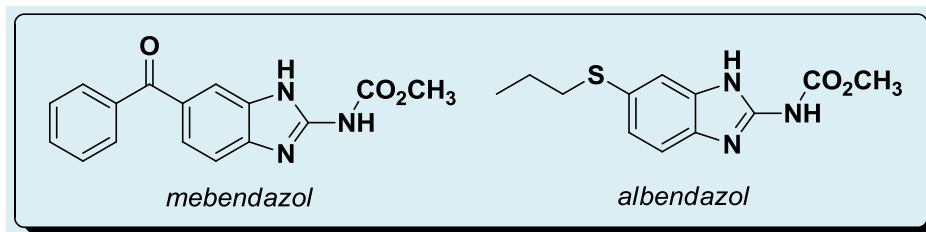
**Esquema 36.** Síntese de imidazóis **115**



#### 5.4. Síntese de Benzimidazóis

O benzimidazol é um composto bicíclico

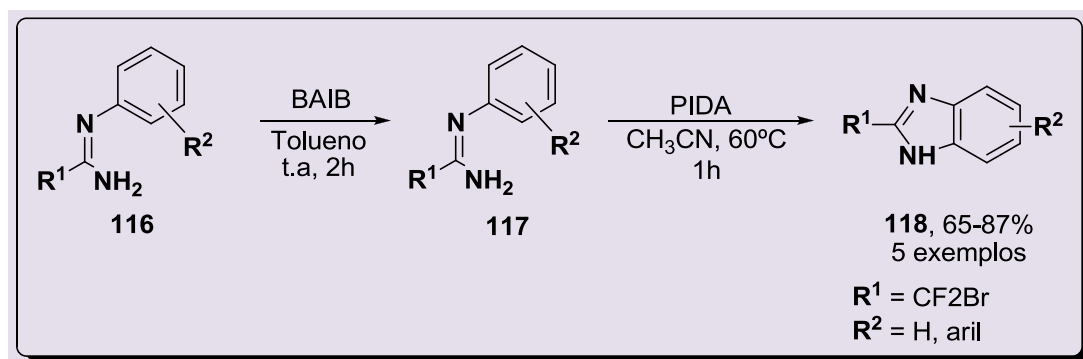
formado pela junção do grupo imidazol com um anel benzênico, sendo amplamente utilizado como anti-helmíntico, a citar o mebendazol e o albendazol (Figura 12).<sup>139</sup>



**Figura 12.** Exemplos de benzimidazóis empregados como anti-helmíntico

No trabalho publicado por Ramsden e Rose,<sup>4a</sup> podemos ver as amidinas, derivados de amidoximas, sendo aplicadas para a síntese de benzimidazóis, os dois pesquisadores relataram uma síntese eficaz e simples em uma única etapa dos compostos

desejados. Partindo de diversas amidinas (**116**) e reagindo com diacetoxiidobenzeno (BAIB), utilizando como solvente o tolueno em refluxo, obtiveram os compostos alvo **118** em bons rendimentos (Esquema 37).

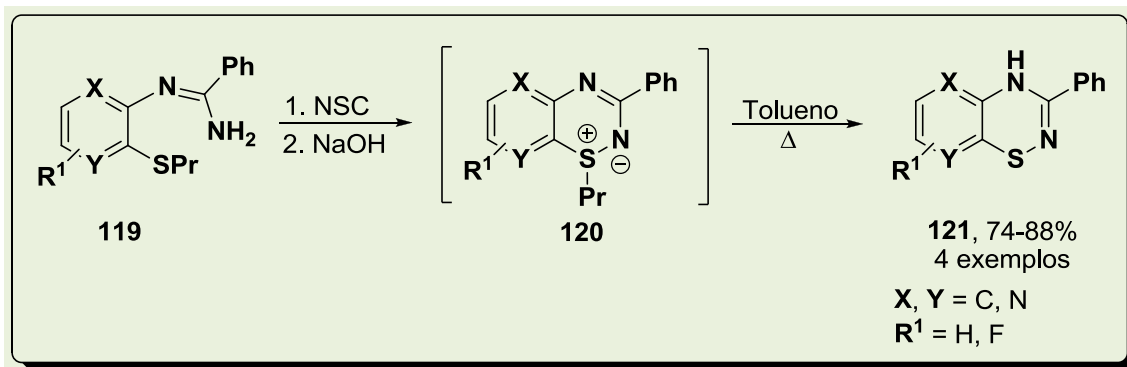


**Esquema 37.** Síntese de benzimidazóis **118**

#### 5.5. Síntese de Benzotiadiazinas

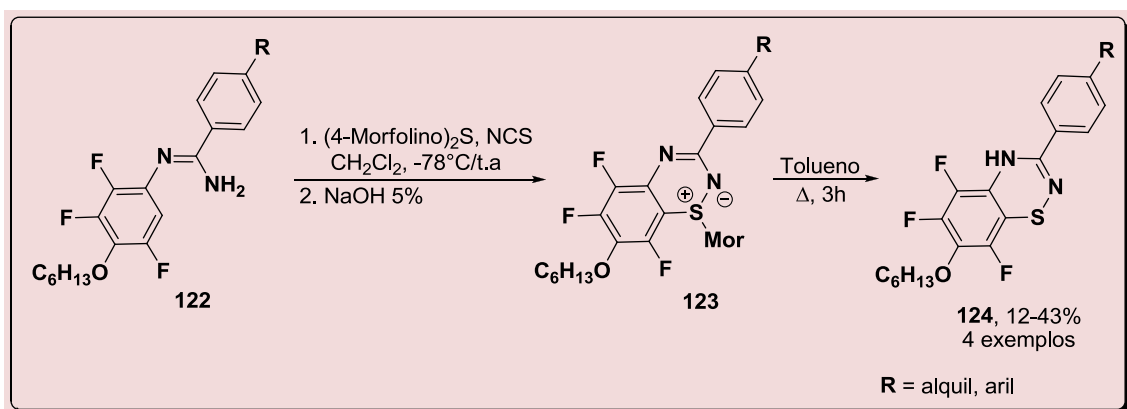
No trabalho descrito por Zienkiewicz e colaboradores,<sup>5a</sup> é demonstrada a utilização de derivados de amidoximas na síntese de 1,2,4-benzotiadiazinas, o grupo sintetizou uma série de compostos alvo a partir das

apropriadas sulfiliminas (**119**) em tolueno, utilizando inicialmente tiocianato, e posteriormente tratando com hidróxido de sódio sob refluxo. Na síntese os compostos passam pela formação de um intermediário (**120**), que após perda de  $C_3H_6$  (grupo Pr) fornece as benzotiadiazinas (**121**) com bons rendimentos. (Esquema 38).



Em outro trabalho publicado por Zienkiewicz e colaboradores,<sup>5b</sup> relataram a síntese de outras 1,2,4-benzotriazinas. Neste trabalho, o grupo sintetizou uma série de compostos a partir das amidinas (**122**) em

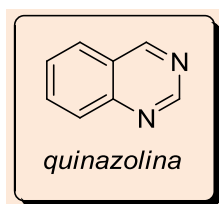
condições reacionais distintas a descrita em seu outro trabalho<sup>5a</sup>, obtendo as benzotriazinas correspondentes (**124**) com rendimentos que variaram de 12 a 43% (Esquema 39).



### 5.6. Síntese de Quinazolinas

A quinazolina é outro heterocíclico importante que pode ser sintetizado a partir

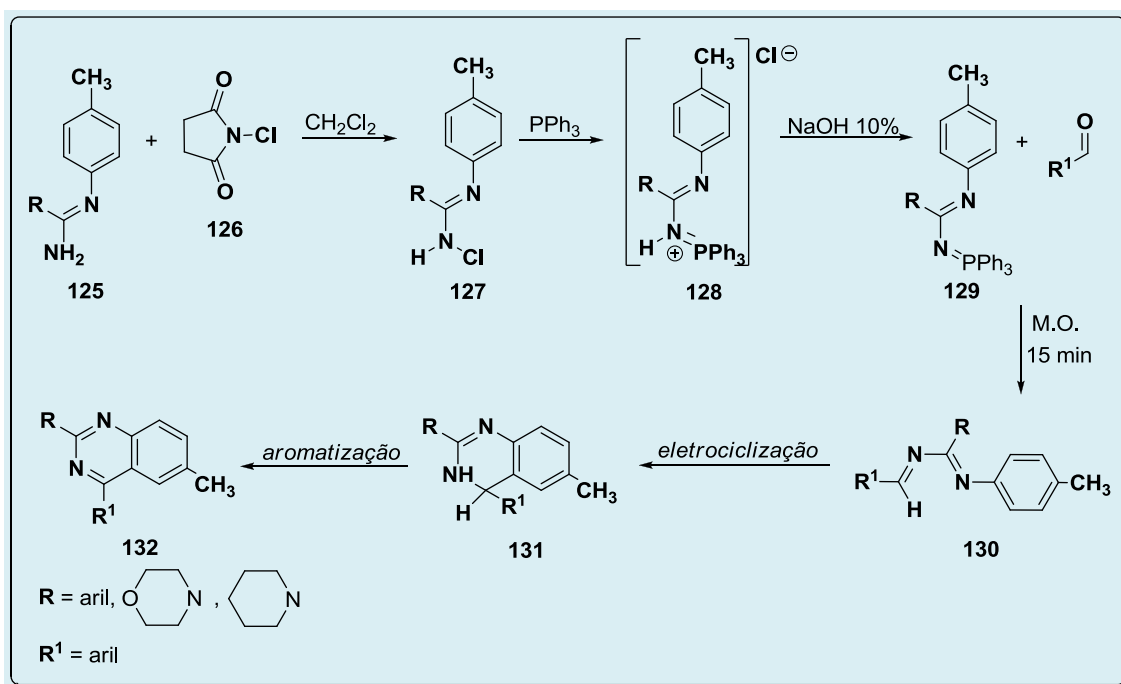
das amidoximas. Este são compostos bicíclicos possuindo em sua estrutura uma porção pirimidina fundido com um anel benzênico nas posições 5 e 6 (Figura 13).<sup>140a-c</sup>



**Figura 13.** Estrutura da Quinazolina

A síntese de quinazolininas, foi relatada por Bedi e colaboradores,<sup>6a</sup> a partir do derivado da amidoxima apropriado (**125**) com o composto (**127**) em diclorometano seco. O intermediário (**127**) obtido foi tratado com trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) para fornecer como produto os sais (**128**), que após a adição de uma solução de 10% de NaOH levou a formação dos intermediários chaves (**129**). Esses foram reagidos com diferentes aldeídos em micro-ondas durante 15 min a 300W de

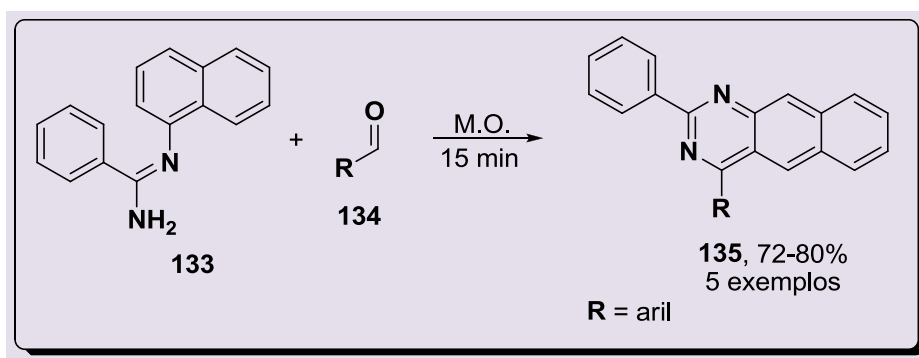
potência fornecendo os compostos (**130**), que após sofrer reação de eletrociclização ocorreu a formação dos compostos (**131**), e em seguida por aromatização os produtos alvos **132** foram obtidos (Esquema 40). Os compostos tiveram suas atividades biológicas testadas frente a diversas linhagens de bactérias, e apresentaram promissoras atividades, sendo algumas mais eficazes que o próprio fármaco comercializado, neste caso foi o ciprofloxacino.



Esquema 40. Síntese de quinazolininas **132**

Em outro trabalho publicado por Kumar e colaboradores,<sup>6b</sup> podemos notar o uso de derivados de amidoximas para a obtenção da quinazolininas. O grupo utilizou o micro-ondas para sintetizar três séries dos compostos referidos acima, em curtos tempos reacionais e com bons rendimentos, o que mostra a eficácia do emprego desses derivados de

amidoximas para síntese destes heterociclos. No trabalho é demonstrada a síntese de diversas quinazolininas, em uma das séries o grupo partiu do substrato (**133**) e reagiu com diferentes aldeídos aromáticos (**134**) obtendo uma série de quinazolininas (**135**) com bons rendimentos (Esquema 41).

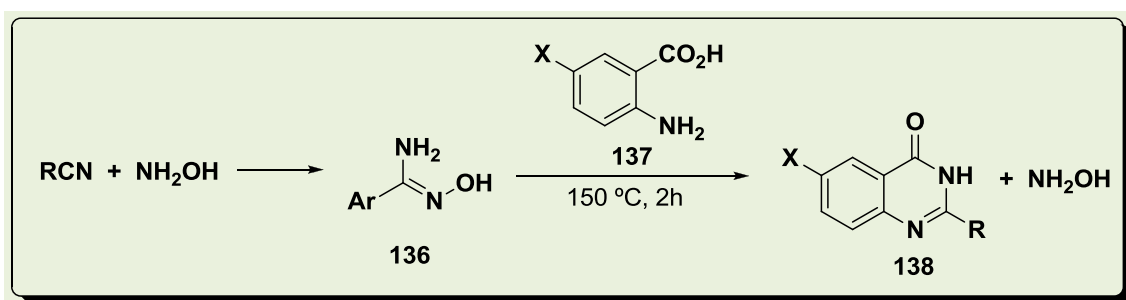


**Esquema 41. Síntese de uma série de quinazolinonas 135**

As quinazolinonas, derivadas da quinazolina, apresentam uma ampla gama de atividades farmacológicas, tais como, antifúngico, antibacteriano, anticancerígeno, anti-inflamatório, anticonvulsivante, anti-úlceras. Algumas quinazolinonas, atuam como potente agente quimioterapêutico no tratamento de tuberculose, além de estarem presentes em inúmeros produtos naturais bioativos.<sup>6c-d</sup>

Cientes das várias aplicações das quinazolinonas, Adib e colaboradores,<sup>6c</sup> em

2010, descreveram uma nova estratégia sintética para a preparação dos 4-(3H)-quinazolinonas via amidoximas. As amidoximas (**136**) foram obtidas *in situ* pela reação de nitrilas com a hidroxilamina. Em seguida, as mesmas foram condensadas com ácidos antranílicos (**137**) sob condições isentas de solvente e catalisador, para produzir 2-(alquil e aril)-4(3H)-quinazolinonas (**138**) (Esquema 42) com rendimentos excelentes (85%-93%) e no tempo de 2 horas.



**Esquema 42. Preparação de produzir 2-(alquil e aril)-4(3H)-quinazolinonas (138) via amidoximas**

### 5.7. Síntese de Amidinas

O grupamento amidina é um grupo farmacofórico importante na química medicinal, sendo utilizado na elaboração de várias drogas.<sup>141</sup> No entanto, estes compostos são muito hidrofílicos e geralmente não são bem absorvidos a partir do trato gastrointestinal. Por outro lado, as amidinas *N*-hidroxiladas (amidoximas) são

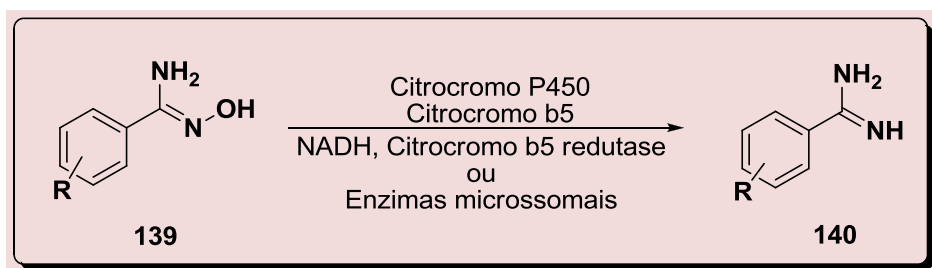
menos básicas devido à introdução do átomo de oxigênio, e dessa maneira, não são protonados sob condições fisiológicas e deverão conduzir a absorção oral com maior eficiência e, por conseguinte, melhorar a biodisponibilidade do fármaco. É importante assinalar, que após a absorção pelo organismo, as amidoximas são reduzidas a amidinas, a forma ativa do fármaco, por meio de catálise enzimática. O esquema 43 descreve a via metabólica para a redução das

amidoximas (**139**) nas respectivas amidinas (**140**).<sup>141</sup>

Vale salientar, que nas últimas décadas, várias moléculas contendo a função amidoxima foram estudadas como pró-fármacos de amidinas no tratamento de doenças tromboembólicas, que são causadoras de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda, e embolia pulmonar. Na Figura 14 é mostrada a estrutura de algumas

amidoximas (**141-143**) utilizadas como pró-fármaco de amidinas com atividade contra a trombina<sup>141</sup> proteína que tem a função de coagulação sanguínea, e dessa forma, quando tem suas atividades desreguladas, provocam as enfermidades mencionadas.

As amidoximas também podem ser usadas como pró-drogas para amidinas contra pneumonia causado pelo fungo *Pneumocystis carinii* (**144**)<sup>142</sup> (Figura 14).



Esquema 43. Redução de amidoximas a amidinas em sistema biológica

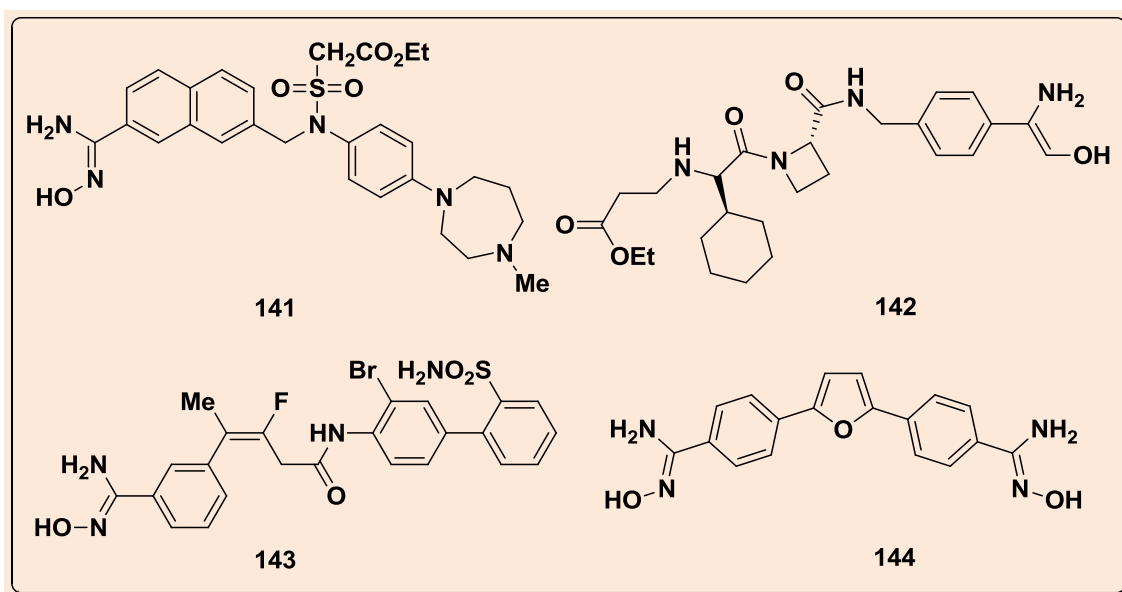
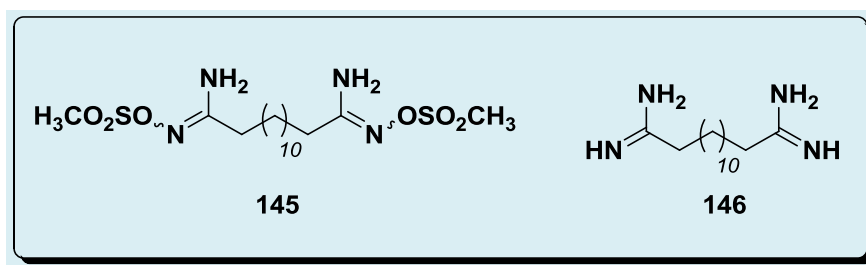


Figura 14. Amidoximas como Pró-fármacos de amidinas com atividade contra doenças tromboembólicas (**141-143**) e antipneumônica (**144**)

Em 2009, Ouattara e colaboradores<sup>23</sup> descreveram a síntese e atividade do composto **145** como pró-fármaco da C-alquiamidina **146** contra o *Plasmodium falciparum*, parasita causador da malária, com o intuito de superar a baixa absorção da

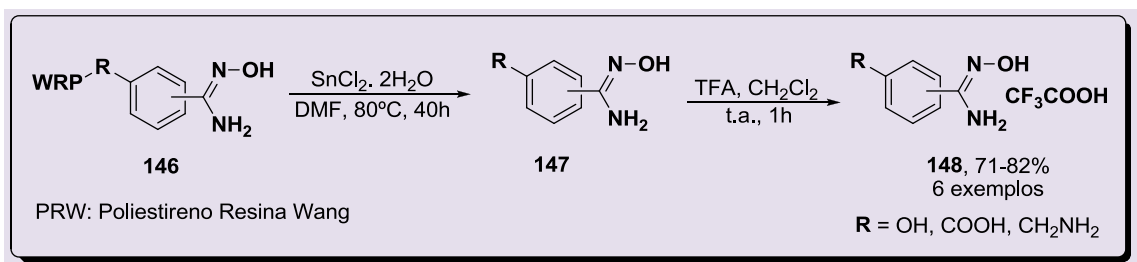
mencionada amidina pelo sistema gastrointestinal. Dos compostos testados, o composto **145** foi o que apresentou melhores resultados nos testes realizados *in vitro* (Figura 15).



**Figura 15.** Amidina (**146**) e seu pró-fármaco (**145**) com atividade antimalárica

No trabalho publicado por Cesar e colaboradores<sup>143</sup>, o grupo obteve uma série de amidinas reduzindo as apropriadas amidoximas (**146**) com cloreto de estanho (SnCl<sub>2</sub>) utilizando dimetilformamida como solvente (DMF) em aquecimento. A reação

foi deixada no intervalo de tempo de 40h, onde obteve as amidinas intermediárias (**147**) que após tratamento com o ácido trifluoroacético forneceu os compostos alvo (**148**) em bons rendimentos (Esquema 44).



**Esquema 44.** Síntese de uma série de amidinas **148**

## 6. Considerações Finais

Ao longo dos anos, a química das amidoximas vem contribuindo para o desenvolvimento de novas substâncias poliméricas, substâncias bioativas ou na melhoria da atividade farmacológica de muitas outras. Nesta revisão descrevemos: a) a importância das amidoximas, como materiais poliméricos e como compostos bioativos; b) as principais metodologias sintéticas para preparação destes compostos e; c) a síntese de inúmeros heterocíclicos partido das amidoximas ou de seus derivados.

## Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> a) Cai, J.; Wei, H. T.; Hong, K. H.; Wu, X. Q.; Cao, M.; Zong, X.; Li, L. S.; Sun, C. L.; Chen, J. Q.; Ji, M. Discovery and preliminary evaluation of 2-aminobenzamide and hydroxamate derivatives containing 1,2,4-oxadiazole moiety as potent histone deacetylase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *96*, 1; [CrossRef] [PubMed] b) Fortuna, C. G.; Bonaccorso, C.; Bulbarelli, A.; Caltabiano, G.; Rizzi, L.; Goracci, L.; Musumarra, G.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Guarcello, A.; Pierro, P.; Cocuzza, C. E. A.; Musumeci, R. New linezolid-like 1,2,4-oxadiazoles active against Gram-positive multiresistant pathogens. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *65*, 533; [CrossRef] [PubMed] c) Voronova, A. A.; Baikov, S. V.; Krasovskaya, G. G.; Kolobov, A. V.; Kofanov, E. R. Some Regularities of the

- Synthesis of Ethyl 3-Aryl-1,2,4-oxadiazole-5-carboxylates. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2014**, *50*, 1683; [CrossRef] d) Shanker, G.; Prehm, M.; Tschierske, C. Liquid-crystalline heterodimesogens and ABA-heterotrimesogens comprising a bent 3,5-diphenyl-1,2,4-oxadiazole central unit. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2012**, *8*, 472; [CrossRef] [PubMed] e) Liu, N.; Zhai, L. -J.; Lian, P.; Li, H.; Wang, B. -Z. Synthesis of 3,5,5-Trisubstituted 4-Hydroxy-4H,5H-1,2,4-oxadiazoles through the Condensation of N-Hydroxyamidoximes and Ketones or Aldehydes. *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, *13*, 2965; [CrossRef] [PubMed] f) Freitas, J. J. R.; Silva, E. E.; Regueira, J. L. L. F.; de Andrade, S. A.; Cavalcante, P. M. M.; Oliveira, R. N.; Freitas Filho, J. R. 1,2,4-Oxadiazóis: Síntese e aplicações. *Revista Virtual de Química* **2012**, *4*, 670. [CrossRef] g) Pace, A.; Pierro, P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 4337. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>2</sup> Xu, H.; Ma, S.; Xu, Y.; Bian, L.; Ding, T.; Fang, X.; Zhang, W.; Ren, Y. Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of 1,2,4-Triazoles from Nitriles and Hydroxylamine. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 1789. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>3</sup> a) Wiglenda, T.; Gust, R. Structure-activity relationship study to understand the estrogen receptor-dependent gene activation of aryl- and alkyl-substituted 1H-imidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 1475; [CrossRef] [PubMed] b) Tang, D.; Li, X.-L.; Guo, X.; Wu, P.; Li, J.-H.; Wang, K.; Jing, H.-W. Copper and zinc co-catalyzed synthesis of imidazoles via the activation of sp<sup>3</sup> C-H and N-H bonds. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4038. [CrossRef]
- <sup>4</sup> a) Ramsden, C. A.; Rose, H. L. Rearrangement and cyclo- $\alpha$ -elimination of N-substituted amidines using (diacetoxyiodo)benzene. *Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1* **1995**, 615; [CrossRef] b) Zhu, J.; Chen, Z.; Xie, H.; Li, S.; Wu, Y. An efficient method to access 2-fluoroalkylbenzimidazoles by PIDA oxidation of amidines. *Journal of Fluorine Chemistry* **2012**, *133*, 134. [CrossRef]
- <sup>5</sup> a) Zienkiewicz, J.; Kaszynski, P.; Young, V. G. J. Fused-Ring Thiadiazines: Preparation and Crystallographic Characterization of 3-Phenyl Derivative of Benzo-, Pyridio[2,3-e]-Pyrazino[2,3-e]-, and Tetrafluorobenzo-[1,2,4]thiadiazines. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 2551; [CrossRef] [PubMed] b) Zienkiewicz, J.; Fryszkowska, A.; Zienkiewicz, K.; Guo, F.; Kaszynski, P.; Januszko, A.; Jones, D. Synthesis of Liquid Crystalline 4H-Benzo[1,2,4]thiadiazines and Generation of Persistent Radicals. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 3510. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>6</sup> a) Bedi, P. M. S.; Kumar, V.; Mahajan, M. P. Synthesis and biological activity of novel antibacterial quinazolinas. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 5211; [CrossRef] [PubMed] b) Kumar, V.; Mohan, C.; Gupta, M.; Mahajan, M. P. A catalyst- and solvent-free selective approach to biologically important quinazolines and benzo[g]quinazoline. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3533; [CrossRef] c) Adib, M.; Ansari, S.; Mohammadi, A.; Bijanzadeh, H. R. A novel, one-pot, solvent-, and catalyst-free synthesis of 2-aryl/alkyl-4(3H)-quinazolinones. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 30; [CrossRef] d) Moghimi, A.; Khanmiri, R. H.; Omrani, I.; Shaabani, A. A new library of 4(3H)- and 4,4'(3H,3H')-quinazolinones and 2-(5-alkyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)quinazolin-4(3H)-one obtained from diaminoglyoxime. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 3956. [CrossRef]
- <sup>7</sup> a) Schmidpeter, A.; Bansal, R. K.; Karaghiosoff, K.; Steinmüller, F.; Spindler, C. Azaphospholes<sup>1,2</sup>: state and advances. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1990**, *49*, 349; [CrossRef] b) Capuano, L.; Fischer, W.; Scheidt, H.; Schneider, M. Syntheses with 2-diazo-1,3-diketones .3. cyclocondensations with h-nucleophiles. *Chemische Berichte-Recueil* **1978**, *111*, 2497; [CrossRef] c) Shermolovich, Y. G.; Talanov, V. S.; Pirozhenko, V. V.; Markovskii, L. N. N-alpha-chloroalkyl-substituted iminosulfonic acid-chlorides .2. reaction of n-chloro ketimines with sulfur dichloride and arenesulfphenyl chlorides. *Russian Journal of Organic Chemistry* **1982**, *18*, 2240.

- <sup>8</sup> a) Judkins, B. D.; Allen, D. G.; Cook, T. A.; Evans, B.; Sardharwala, T. E. A versatile synthesis of amidines from nitriles via amidoximas. *Synthetic Communications* **1996**, *26*, 4351; [CrossRef] b) Dener, J. M.; Wang, V. R.; Rice, K. D.; Gangloff, A. R.; Kuo, E. Y.-I.; Newcomg, W. S.; Putnam, D.; Wong, M. Monocharged inhibitors of mast cell tryptase derived from potent and selective dibasic inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 2325. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>9</sup> Rahmathullah, S. M.; Tidwell, R. R.; Jones, S. K. J. E.; Boykin, D. W. H. Carbamate prodrugs of N-alkylfuramidines. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *43*, 174. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>10</sup> Lossen, W.; Schifferdecker, P. Ueber Isuretin, eine dem Harnstoff isomere base. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1873**, *166*, 295. [CrossRef]
- <sup>11</sup> Tiemann, F. Ueber die Einwirkung von Hydroxylamin auf Nitrile. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, *17*, 126. [CrossRef]
- <sup>12</sup> Tiemann, F.; Kruger, P. Ueber Amidoxime und Azoxime. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, *17*, 1685. [CrossRef]
- <sup>13</sup> Tiemann, F.; Kruger, P. Ueber Amidoxime und Azoxime. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. **1884**, *17*, 1696. [CrossRef]
- <sup>14</sup> Bell, C. L.; Nambury, C. N. V.; Bauer, L. The Structure of Amidoximes. *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, *29*, 2873. [CrossRef]
- <sup>15</sup> Srivastava, R. M.; Brinn, I. M.; Machuca-Herrera, J. O.; Faria, H. B.; Carpenter, G. B.; Andrade, D.; Venkatesh, C. G.; Morais, L. P. F. Benzamidoximes: structural, conformational and spectroscopic studies.I. *Journal of Molecular Structure* **1997**, *406*, 159. [CrossRef]
- <sup>16</sup> Venkatesh, C. G.; Srivastava, R. M.; Brinn I. M. Benzamidoximes: configuration, conformation and reactivity. Molecular orbital calculations. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1979**, 873. [CrossRef]
- <sup>17</sup> Kim, S. C.; Lee, I. *Taehan Hwahak Hoechi* **1976**, *20*, 111; (*Chem. Abs.* **1976**, *85*, 77502c)
- <sup>18</sup> Srivastava, R. M.; Pereira, M. C.; Faustino, W. W. M.; Coutinho, K.; Anjos, J. V.; Melo, S. J. Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes. *Monatshefte für Chemie* **2009**, *140*, 1319. [CrossRef]
- <sup>19</sup> Exner, O.; Jehlicka, V.; Dondoni, A.; Boicelli, A. C. Acyl derivatives of hydroxylamine. Part XVIII. Configuration and conformation of benzamidoximes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1974**, 567. [CrossRef]
- <sup>20</sup> Exner, O. Acyl derivatives of hydroxylamine X. Determination of conformation of hydroxamic acid derivatives by means of dipole moments. *Collection Czechoslovak Chemical Communications* **1965**, *30*, 652. [CrossRef]
- <sup>21</sup> Degardin, M.; Wein, S.; Gouni, S.; Tran Van Ba, C.; Duckert, J.-F.; Durand, T.; Escale, R.; Vial, H.; Vo-Hoang, Y. Evaluation of Bis-Alkylamidoxime O-Alkylsulfonates as Orally Available Antimalarials. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 991. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>22</sup> Ouattara, M.; Wein, S.; Denoyelle, S.; Ortial, S.; Durand, T.; Escale, R.; Vial, H.; Vo-Hoang, Y. N-substituted bis-C-alkyloxadiazolones as dual effectors: Efficient intermediates to amidoximes or amidines and prodrug candidates of potent antimalarials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 5233. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>23</sup> Ouattara, M.; Wein, S.; Denoyelle, S.; Ortial, S.; Durand, T.; Escale, R.; Vial, H.; Vo-Hoang, Y. Design and synthesis of amidoxime derivatives for orally potent C-alkylamidine-based antimalarial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 624. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>24</sup> Ningaiah, S.; Bhadraiah, U. K.; Keshavamurthy, S.; Javarasetty, C. Novel pyrazoline amidoxime and their 1,2,4-oxadiazole analogues: Synthesis and pharmacological screening. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 4532. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>25</sup> Zhou, L.; Lee, K.; Thakker, D. R.; Boykin, D. W.; Tidwell, R. R.; Hall, J. E. Enhanced Permeability of the Antimicrobial Agent 2,5-



- Bis(4-Amidinophenyl)Furan across Caco-2 Cell Monolayers via Its Methamidoxime Prodrug. *Pharmaceutical Research* **2002**, *19*, 1689. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>26</sup> Saulter, J. Y.; Kurian, J. R.; Trepanier, L. A.; Tidwell, R. R.; Bridges, A. S.; Boykin, D. W.; Stephens, C. E.; Anbazhagan, M.; Hall, J. E. Unusual dehydroxylation of antimicrobial amidoxime prodrugs by cytochrome b<sub>5</sub> and nadh cytochrome b<sub>5</sub> reductase. *Drug Metabolism and Disposition* **2005**, *33*, 1886. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>27</sup> Rheinheimer, J.; Rose, I.; Grote, T.; Lorenz, G.; Strathmann, S. *German Patent 19,837,794 A1*, **2000**. [[Link](#)]
- <sup>28</sup> Sindelar, K.; Sedivy, Z.; Hrubantova, M.; Valchár, M.; Metysová, J.; Protiva, M. Synthesis of (2-(phenylthio)phenyl)acetamidines and related amidoximes as potential antidepressants. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **1988**, *53*, 381. [[CrossRef](#)]
- <sup>29</sup> Abele, E.; Lukevics, E. Furan and thiophene oximes: synthesis, reactions, and biological activity (review)\*. *Chemical Heterocyclic Compounds* **2001**, *37*, 141. [[Link](#)]
- <sup>30</sup> Philagro, S. A. *US4216006 A*, **1985**. [[Link](#)]
- <sup>31</sup> Mull, R. P.; Schmidt, P.; Dapero, M. R.; Higgins, J.; Weisbach, M. J. Antihypertensively Active Amidoximes. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80*, 3769; [[CrossRef](#)] b) Bailey, D. M. *US 3,720,714* **1973**. [[Link](#)]
- <sup>32</sup> Nicolaides, D. N.; Fylaktakidou, K. C.; Litinas, K. E.; Hadjipavlou-Litina, D. Synthesis and biological evaluation of several coumarin-4-carboxamidoxime and 3-(coumarin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *33*, 715. [[CrossRef](#)]
- <sup>33</sup> Riffaud, J. P.; Dupont, C.; Rene, L.; Royer, R. Analgesic and anti-inflammatory properties of 2-benzofuran amidoximes. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1982**, *17*, 577.
- <sup>34</sup> Miryan, N. I.; Kukhar, V. P.; Chernoshita, K. A. *C85-077134* **1985**. [[Link](#)]
- <sup>35</sup> Fylaktakidou, K. C.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E.; Varella, E. A.; Nicolaides, D. N. Recent developments in the chemistry and in the biological applications of amidoximes. *Current Pharmaceutical Design* **2008**, *14*, 1001. [[CrossRef](#)]
- <sup>36</sup> Pesquisa na Web of Science em 08 de junho de 2015.
- <sup>37</sup> Liu, X.; Chen, H.; Wang, C. H.; Qu, R. J.; Ji, C. N.; Sun, C. M.; Xu, Q. Adsorption properties of amidoximated porous acrylonitrile/methyl acrylate copolymer beads for Ag (I). *Polymers for Advanced Technologies* **2011**, *22*, 2032. [[CrossRef](#)]
- <sup>38</sup> Lin, W.; Lu, Y.; Zeng, H. J. Studies of the preparation, structure, and properties of an acrylic chelating fiber containing amidoxime groups. *Journal of Applied Polymer Science* **1993**, *47*, 45. [[CrossRef](#)]
- <sup>39</sup> a) Zhao, Y.; Li, J.; Zhao, L.; Zhang, S.; Huang, Y.; Wu, X.; Wang, X. Synthesis of amidoxime-functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> core-shell magnetic microspheres for highly efficient sorption of U(VI). *Chemical Engineering Journal* **2014**, *235*, 275; [[CrossRef](#)] b) Basarir, S. S.; Bayramgil, N. P. The uranium recovery from aqueous solutions using amidoxime modified cellulose derivatives. III. Modification of hydroxypropylmethylcellulose with amidoxime groups. *Cellulose* **2013**, *20*, 1511; [[CrossRef](#)] c) Hazer, O.; Kartal, S. Use of amidoximated hydrogel for removal and recovery of U(VI) ion from water samples. *Talanta* **2010**, *82*, 1974; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] d) Atta, A. M.; Abdel-Rahman, A. A.-H.; Aassy, I. E. E.; Ahmed, F. Y.; Hamza, M. F. J. Adsorption Properties of Uranium (VI) Ions on Reactive Crosslinked Acrylamidoxime and Acrylic Acid Copolymer Resins. *Journal of Dispersion Science and Technology* **2010**, *32*, 84. [[CrossRef](#)]
- <sup>40</sup> Coskun, R.; Dilci, Y. Preparation of Double Amidoxime-Containing Chelating Fiber for Removal of Chrome (VI) Ions. *Journal of Macromolecular Science Part A-Pure and Applied Chemistry* **2014**, *51*, 767. [[CrossRef](#)]
- <sup>41</sup> Qu, R.; Zhang, Y.; Qu, W.; Sun, C.; Chen, J.; Ping, Y.; Chen, H.; Niu, Y. Mercury adsorption by sulfur- and amidoxime-containing bifunctional silica gel based hybrid materials. *Chemical Engineering Journal* **2013**, *219*, 51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>42</sup> a) Metwally, S. S.; Ayoub, R. R.; Aly, H. F. Amidoximation of Cyano Group for Chelating

- Ion Exchange of Some Heavy Metal Ions from Wastewater. *Separation Science and Technology* **2013**, *48*, 1830. [CrossRef]
- b) Alakhras, F. A.; Dari, K. A.; Mubarak, M. S. Synthesis and chelating properties of some poly(amidoxime-hydroxamic acid) resins toward some trivalent lanthanide metal ions. *Journal of Applied Polymer Science* **2005**, *97*, 691. [CrossRef]
- <sup>43</sup> a) Mahurin, S. M.; Goroka, J.; Nelson, K. M.; Mayes, R. T.; Dai, S. Enhanced CO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> selectivity in amidoxime-modified porous carbon. *Carbon* **2014**, *67*, 457; [CrossRef] b) Zulfiqar, S.; Awan, S.; Karadas, F.; Atilhan, M.; Yavuz, C. T.; Sarwar, M. I. Amidoxime porous polymers for CO<sub>2</sub> capture. *Royal Society of Chemistry Advances* **2013**, *3*, 17203. [CrossRef]
- <sup>44</sup> Zhang, L.; Wang, X.; Zhao, Y.; Zhu, Z.; Fong, H. Electrospun carbon nano-felt surface-attached with Pd nanoparticles for hydrogen sensing application. *Materials Letters* **2012**, *68*, 133. [CrossRef]
- <sup>45</sup> Wu, Z.-C.; Huang, Y.; Lu, Y.-N.; Tao, T.-X.; Zhang, Z. Suzuki reactions of aryl bromides catalyzed by amidoxime fibers-palladium<sup>II</sup> complex. *Catalysis Communications* **2012**, *29*, 158. [CrossRef]
- <sup>46</sup> Atia, A. A.; Donia, A. M.; El-Nomany, H. H. Adsorption of Mercury(II) on Amidoxime Chelating Resins with Magnetic Properties. *Journal of Dispersion Science and Technology* **2009**, *30*, 451. [CrossRef]
- <sup>47</sup> Abdel-Rahman, A. A. H.; Atta, A. M.; El Aassy, I. E.; Ahmed, F. Y.; Hamza, M. F. Studies on the Uptake of Uranium(VI) Ions on Polyacrylamidoxime Resins Synthesized by Free Radical Polymerization with Different Crosslinking Ratios and Pore Solvents. *Journal of Dispersion Science and Technology* **2011**, *32*, 224. [CrossRef]
- <sup>48</sup> Saeed, K.; Haider, S.; Oh, T.-J.; Park, S.-Y. Preparation of amidoxime-modified polyacrylonitrile (PAN-oxime) nanofibers and their applications to metal ions adsorption. *Journal of Membrane Science*. **2008**, *322*, 400. [CrossRef]
- <sup>49</sup> Nilchi, A.; Babalou, A. A.; Rafiee, R.; Kalai, H. S. Adsorption properties of amidoxime resins for separation of metal ions from aqueous systems. *Reactive and Functional Polymers* **2008**, *68*, 1665. [CrossRef]
- <sup>50</sup> Dinu, M. V.; Dragan, E. S. Heavy metals adsorption on some iminodiacetate chelating resins as a function of the adsorption parameters. *Reactive and Functional Polymers* **2008**, *68*, 1346. [CrossRef]
- <sup>51</sup> Das, S.; Pandey, A. K.; Vasudevan, T.; Athawale, A. A.; Manchanda, V. K. Adsorptive Preconcentration of Uranium in Hydrogels from Seawater and Aqueous Solutions. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2009**, *48*, 6789. [CrossRef]
- <sup>52</sup> Sahiner, N.; Ilgin, P. Multiresponsive polymeric particles with tunable morphology and properties based on acrylonitrile (AN) and 4-vinylpyridine (4-VP). *Polymer* **2010**, *51*, 3156. [CrossRef]
- <sup>53</sup> Atta, A. M.; Ismail, H. S.; Mohamed, H. M.; Mohamed, Z. M. Acrylonitrile/acrylamidoxime/2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid-based hydrogels: Synthesis, characterization and their application in the removal of heavy metals. *Journal of Applied Polymer Science* **2011**, *122*, 999. [CrossRef]
- <sup>54</sup> Gao, B.; Gao, Y.; Li, Y. Preparation and chelation adsorption property of composite chelating material poly(amidoxime)/SiO<sub>2</sub> towards heavy metal ions. *Chemical Engineering Journal* **2010**, *158*, 542. [CrossRef]
- <sup>55</sup> Sahiner, N. Hydrogel nanonetworks with functional core-shell structure. *European Polymer Journal* **2007**, *43*, 1709. [CrossRef]
- <sup>56</sup> Sahiner, N.; Pekel, N.; Akkas, N.; Guven, O. Amidoximation and characterization of new complexing hydrogels prepared from N-vinyl 2-pyrrolidone/acrylonitrile systems. *Journal of Macromolecular Science-Pure and Applied Chemistry* **2000**, *37*, 1159. [CrossRef]
- <sup>57</sup> Sahiner, A.; Butun, S.; Ilgin, P. Soft hydrogel particles with high functional value. *Colloids and Surfaces A* **2011**, *381*, 74. [CrossRef]
- <sup>58</sup> Sahiner, N.; Ilgin, P. Synthesis and characterization of soft polymeric nanoparticles and composites with tunable properties. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. **2010**, *48*, 5239. [CrossRef]

- <sup>59</sup> Sahiner, N.; Butun, S.; Ilgin, P. Hydrogel particles with core shell morphology for versatile applications: Environmental, biomedical and catalysis. *Colloids and Surfaces A* **2011**, *386*, 16. [CrossRef]
- <sup>60</sup> Caykara, T.; Alaslan, S. S. Preparation and characterization of novel poly(glycidyl methacrylate) beads carrying amidoxime groups. *Journal of Applied Polymer Science* **2007**, *106*, 2126. [CrossRef]
- <sup>61</sup> Caykara, T.; Cakar, F.; Demirci, S. Preparation of amidoximated poly(glycidyl methacrylate) microbeads. *Polymer International* **2011**, *60*, 141. [CrossRef]
- <sup>62</sup> Caykara, T.; Alaslan, S. S.; Guru, M.; Bodugoz, H.; Guven, O. Preparation and characterization of poly(isobutyl methacrylate) microbeads with grafted amidoxime groups. *Radiation Physics and Chemistry* **2007**, *76*, 1569. [CrossRef]
- <sup>63</sup> Han, Z.; Dong, Y.; Dong, S. Comparative study on the mechanical and thermal properties of two different modified PAN fibers and their Fe complexes. *Materials & Design* **2010**, *31*, 2784. [CrossRef]
- <sup>64</sup> Shoushtari, A. M.; Zargaran, M.; Abdouss, M. Preparation and characterization of high efficiency ion-exchange crosslinked acrylic fibers. *Journal of Applied Polymer Science* **2006**, *101*, 2202. [CrossRef]
- <sup>65</sup> Zhang, L.; Luo, J.; Menkhaus, T. J.; Varadaraju, H.; Sun, Y.; Fong, H. Preparation and characterization of high efficiency ion-exchange crosslinked acrylic fibers. *Journal of Membrane Science* **2011**, *369*, 499. [CrossRef]
- <sup>66</sup> Pantchev, I.; Farquet, P.; Surbeck, H.; Meyer, T. Surface modified Nylon 6,6 and application for adsorption and detection of uranium in potable water. *Reactive and Functional Polymers* **2007**, *67*, 127. [CrossRef]
- <sup>67</sup> Das, S.; Pandey, A. K. Athawale, A.; Kumar, V.; Bhardwaj, Y. K.; Sabharwal, S.; Manchanda, V. K. Chemical aspects of uranium recovery from seawater by amidoximated electron-beam-grafted polypropylene membranes. *Desalination* **2008**, *232*, 243. [CrossRef]
- <sup>68</sup> Mishra, A.; Sharma, S.; Gupta, B. Studies on the Amidoximation of Polyacrylonitrile Films: Influence of Synthesis Conditions. *Journal of Applied Polymer Science* **2011**, *121*, 2705. [CrossRef]
- <sup>69</sup> Coutinho, F. M. B.; Rezende, S. M.; Barbosa, C. C. R. Resinas Quelantes Amidoxímicas. *Polímeros: Ciência e Tecnologia* **1999**, *9*, 129. [CrossRef]
- <sup>70</sup> Li, W.; Liu, R.; Kang, H.; Sun, Y.; Dong, F.; Huang, Y. Synthesis of amidoxime functionalized cellulose derivatives as a reducing agent and stabilizer for preparing gold nanoparticles. *Polymer Chemistry* **2013**, *4*, 2556. [CrossRef]
- <sup>71</sup> Zulficar, S.; Karadas, F.; Park, J.; Deniz, E.; Stucky, G. D.; Jung, Y.; Atilhan, M.; Yavuz, C. T. Amidoximes: promising candidates for CO<sub>2</sub> capture. *Energy & Environmental Science* **2011**, *4*, 4528. [CrossRef]
- <sup>72</sup> Huang, F.; Xu, Y.; Liao, S.; Yang, D.; You-Lo, Q.; Wei, Q. Preparation of amidoxime polyacrylonitrile chelating nanofibers and their application for adsorption of metal ions. *Materials* **2013**, *6*, 969. [CrossRef]
- <sup>73</sup> Zhao, Y.; Li, J.; Zhao, L.; Zhang, S.; Huang, Y.; Wu, X.; Wang, X. Synthesis of amidoxime-functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> core-shell magnetic microspheres for highly efficient sorption of U(VI). *Chemical Engineering Journal* **2014**, *235*, 275. [CrossRef]
- <sup>74</sup> Yuan, Y.; Zhang, G.; Li, Y.; Zhang, G.; Zhang, F.; Fan, X. Poly(amidoamine) modified graphene oxide as an efficient adsorbent for heavy metal ions. *Polymer chemistry* **2013**, *3*, 2164. [CrossRef]
- <sup>75</sup> Zarbin, A. J. G.; Oliveira, M. M. Nanoestruturas de carbono (nanotubos, grafeno): Quo vadis? *Química Nova* **2013**, *36*, 1534. [CrossRef]
- <sup>76</sup> Chen, H.; Shao, D.; li, J.; Wang, X. The uptake of radionuclides from aqueous solution by poly(amidoxime) modified reduced graphene oxide. *Chemical Engineering Journal* **2014**, *254*, 623. [CrossRef]
- <sup>77</sup> Wu, Z. C.; Zhang, Y.; Tao, T. X.; Zhang, L.; Fong, H. Silver nanoparticles on amidoxime fibers for photo-catalytic degradation of organic dyes in waste water. *Applied Surface Science* **2010**, *257*, 1092. [CrossRef]
- <sup>78</sup> Dong, Y.; Han, Z.; Liu, C.; Du, F. Preparation and photocatalytic performance of Fe (III)-amidoximated PAN fi'ber complex for

- oxidative degradation of azo dye under visible light irradiation. *Science of the Total Environment* **2010**, *408*, 2245. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>79</sup> Han, Z.; Guo, J.; Li, W. Fe(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> supported on amidoximated PAN fiber as effective catalyst for the photodegradation of organic dye under visible light irradiation. *Chemical engineering journal* **2013**, *228*, 36. [[CrossRef](#)]
- <sup>80</sup> Lustosa, G. M. M. M.; Moita Neto, J. M.; da Silva, C. E. Degradação de Efluente Têxtil pela Reação de Fenton. *Revista Virtual de Química*. **2013**, *5*, 975. [[CrossRef](#)]
- <sup>81</sup> Hu, C. G.; Wang, S. L.; Wu, Z. Z.; Zao, Z.; Li, G.; Development and characterization of the amidoxime/Europium (III)-chelated complex fibers. *Revista Materia*, **2014**, *19*, 350. [[CrossRef](#)]
- <sup>82</sup> Hall, J. E.; Kerrigan, J. E.; Ramachandran, K.; Bender, B. C.; Stanko, J. P.; Jones, S. K.; Tidwell, R. R. Anti-Pneumocystis Activities of Aromatic Diamidoxime Prodrugs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1998**, *42*, 666. [[PubMed](#)]
- <sup>83</sup> Bouhleb, A.; Curti, C.; Dumètre, A.; Laget, M.; Crozet, M. D.; Azas, N.; Vanelle, P. Synthesis and evaluation of original amidoximes as antileishmanial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 7310. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>84</sup> Flora, K. P.; Riet, B. V.; Wampler, G. L. Antitumor Activity of Amidoximes (Hydroxyurea Analogs) in Murine Tumor Systems<sup>1</sup>. *Cancer Research* **1978**, *38*, 1291. [[PubMed](#)]
- <sup>85</sup> Saeed, S.; *Tese de Doutorado*, Quaid-i-Azam University, Islamabad, 2008.
- <sup>86</sup> Benn, F. R.; Charlton, P. T.; Harmer, G. L. M. *British Patent 895,495*, **1962**.
- <sup>87</sup> Lafon L. *Fr. Demande FR 2,503,147*, **1983**. [[Link](#)]
- <sup>88</sup> Najer, H.; Obitz, D. *Fr. Demande FR 2,422,630*, **1980**; [[Link](#)] Menin, J.; Mangane, M. *Fr. Demande FR 2,485,006*, **1982**.
- <sup>89</sup> Mull, R. P.; Maxwell, R.; Plummer, A. Antihypertensive activity of hexahydro-1-azepinopropionamidoxime. *Nature* **1957**, *180*, 1200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>90</sup> Wei, P. H. L.; Bell, S. C. *US 4,443,606*, **1984**. [[Link](#)]
- <sup>91</sup> Kalvinsh, I.; Abele, R.; Golomba, L.; Rubina, K.; Visnevskaya, J.; Beresneva, T.; Shestakova, I.; Jaschenko, E.; Bridane, V.; Abele, E. Synthesis and cytotoxicity of n-hydroxy-ω-(hetarylmethoxy or hetarylthio)-alkanamidines. *Heterocyclic Letters* **2011**, *1*, 47. [[Link](#)]
- <sup>92</sup> Oresmaa, L.; Kotikoski, H.; Haukka, M.; Oksala, O.; Pohjala, E.; Vapaatalo, H.; Moilanen, E.; Vainiotalo, P.; Aulaskari, P. Synthesis, ocular effects, and nitric oxide donation of imidazole amidoximes. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *41*, 1073. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>93</sup> Paul, J. H. *US pat. 4,268,525 A*, **1981**.
- <sup>94</sup> Jin, G.-Y.; Xie, M. -Y.; Zhao, G. -F.; Liu, Z. -F. Studies on the synthesis and biological-activities of aryl amidoxime derivatives including p atom. *Chemical Journal of Chinese Universities* **1995**, *16*, 1241. [[Link](#)]
- <sup>95</sup> Manfred, D.; Werner, K.; Karl, M.; Burkhard, S.; Ernst, S.; Ernst, S.; Waltersdorfer, A.; Heinrich, W. *European Patent Office EP0325983*, **1989**.
- <sup>96</sup> a) Glzman, O. M.; Voronina, T. A.; Orlova, E. K.; Meshcheryakova, I. K.; Kazanskaya, A. A.; Smirnov, L. D.; Rostock, A.; Siegemund, H. Zh. Synthesis and pharmacologic activity of amidoximes of (2-oxopirrolidino)alkane acids and relevant o-acyl derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **1989**, *23*, 779; [[Link](#)] b) Jousserandot A.; Boucher, J. L.; Henry, Y.; Niklaus, B.; Clement, B.; Mansuy, D. Microsomal Cytochrome P450 Dependent Oxidation of N-Hydroxyguanidines, Amidoximes, and Ketoximes: Mechanism of the Oxidative Cleavage of Their C N(OH) Bond with Formation of Nitrogen Oxides. *Biochemistry* **1989**, *37*, 17179. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>97</sup> Ray, S. M.; Lahiri, S. C. Investigation on synthesis, hypotensive activity and highly selective adrenergic antagonistic activity of some simple and substituted indan derivatives. *Journal of The Indian Chemical Society* **1991**, *68*, 549. [[Link](#)]
- <sup>98</sup> Havemeyer, A.; Bittner, F.; Wollers, S.; Mendel, R.; Kunze, T.; Clement, B. Identification of the Missing Component in the Mitochondrial Benzamidoxime Prodrug-

- converting System as a Novel Molybdenum Enzyme. *The Journal of Biological Chemistry* **2006**, *281*, 34796. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>99</sup> Eloy, F.; Lenaers, R. The Chemistry of Amidoximes and Related Compounds. *Chemical Reviews* **1962**, *62*, 155. [[CrossRef](#)]
- <sup>100</sup> a) 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* **1969**, *6*, 861; [[CrossRef](#)] b) Street, L. J.; Sternfeld, F.; Jelley, R. A.; Reeve, A. J.; Carling, R. W.; Moore, K. W.; McKernan, R. M.; Sohal, B.; Cook, S.; Pike, A.; Dawson, G. R.; Bromidge, F. A.; Wafford, K. A.; Seabrook, G. R.; Thompson, S. A.; Marshall, G.; Pillai, G. V.; Castro, J. L.; Atack, J. R.; MacLeod, A. M. Synthesis and Biological Evaluation of 3-Heterocyclyl-7,8,9,10-tetrahydro-(7,10-ethano)-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazines and Analogues as Subtype-Selective Inverse Agonists for the GABA<sub>A</sub>α5 Benzodiazepine Binding Site. *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47*, 3642; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] (c) Kaboudin, B.; Navaee, K. One-Pot Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles Mediated by Microwave Irradiation under Solvent-free Condition. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2287; [[CrossRef](#)] d) Briggs, L. H.; Cambie, R. C.; Dean, I. C.; Rutledge, P. S. Some hydroxyamidines and amidoximes. *Australian Journal of Chemistry*. **1976**, *29*, 357. [[CrossRef](#)]
- <sup>101</sup> a) Goldbeck, O. Zur Kenntniss der stickstoffhaltigen Abkömmlinge der *p*-Homosalicylsäure. *Chemische Berichte* **1891**, *24*, 3658; [[CrossRef](#)] b) Tiemann, F. Ueber eine neue Bildungsweise der Amidoxime. *Chemische Berichte* **1886**, *19*, 1668. [[CrossRef](#)]
- <sup>102</sup> a) Pinner, A. Ueber die Einwirkung von Phenylhydrazin auf die Imidoäther. Azidine. *Berichte Deutsche Chemische Gesellschaft* **1884**, *184*; [[CrossRef](#)] b) Bushey, D. F.; Hoover, F. C. Syntheses and stereochemistry of amidoximes. *The Journal of Organic Chemistry* **1980**, *45*, 4198. [[CrossRef](#)]
- <sup>103</sup> Szczepankiewicz, W.; Borowiak, T.; Kubicki, M.; Suwinski, J.; Wagner, P. ChemInform Abstract: Reaction of N-Arylbenzamidines with Arenenitrile N-Oxides. *Polish Journal of Chemistry* **2002**, *76*, 1137. [[CrossRef](#)]
- <sup>104</sup> a) Baker, K. W. J.; Horner, K. S.; Moggach, S. A.; Paton, R. M.; Smellie, I. A. S. Synthesis of pyranosyl amidoximes by addition of amines to pyranosyl nitrile oxides. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 8913; [[CrossRef](#)] b) Cragg, R. H.; Miller, T. J. Organoboron compounds. Part 17. Preparation and properties of some 2,4-diphenyl- and 2-diethylamino-4-phenyl-1,3,5,2-oxadiazaboroles. *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions* **1982**, 907; [[CrossRef](#)] c) Gennet, D.; Zard, S. Z.; Zhang, H. Amidinyl radicals: new and useful intermediates for the synthesis of imidazolines and imidazoles. *Chemical Communications* **2003**, *15*, 1870; [[CrossRef](#)] d) Johnson, J. E.; Ghafouripour, A.; Arfan, M.; Todd, S. L.; Sitz, D. A. Mechanism of amine and amide ion substitution reactions at the carbon-nitrogen double bond. *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, *50*, 3348. [[CrossRef](#)]
- <sup>105</sup> Wieland, H.; Bauer, H. Ueber Benznitrosolsäure. *Berichte der deutschen* **1906**, *39*, 1480. [[CrossRef](#)]
- <sup>106</sup> a) Buscemi, S.; Cicero, M. G.; Vivona, N.; Caronna, T. Heterocyclic photorearrangements. Photochemical behaviour of some 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles in methanol at 254 nm. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1988**, *25*, 931; [[CrossRef](#)] b) Gandolfi, R.; Gamba, A.; Grunanger, P. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides to 8-Azaheptafulvenes. *Heterocyclic* **1995**, *40*, 619. [[CrossRef](#)]
- <sup>107</sup> a) Spirkova, K.; Bucko, M.; Stankovsky, S. Imidoyl isothiocyanates in the synthesis of condensed heterocycles: preparation of some substituted benzotriazocines. *Arkivoc* **2005**, *V*, 96; [[Link](#)] b) Binding, N.; Heesing, A. Memory-Effekt und 1,3-Diazepin-Ringschluß bei Arylnitrenium-Ionen. *Chemische Berichte* **1983**, *116*, 1822. [[CrossRef](#)]
- <sup>108</sup> Crookes, W. *Chemical News*; Editor: *Manufacturing chemists* **1873**, XXVII; Cidade: London. [[Link](#)]
- <sup>109</sup> a) Tiemann, F. Ueber das Verhalten von Amidoximen und Azoximen. *Berichte der*

- deutschen **1885**, *18*, 1060; [CrossRef] b) Tiemann, F.; Kruger, P. Ueber die Beziehungen einiger Benzenylamidoximderivate zu der Gruppe der Benzhydroxamsäureverbindungen. *Berichte der deutschen* **1885**, *18*, 727; [CrossRef] c) Tiemann, F.; Niigeli, E. Ueber die Einwirkung von Natriumamalgam auf wässrige Lösungen des Benzenylamidoxims. *Berichte der deutschen* **1885**, *18*, 1086. [CrossRef]
- <sup>110</sup> Lossen, W. Ueber die Struktur der Hydroxylaminderivate. *Chemische Berichte* **1884**, *17*, 1587. [CrossRef]
- <sup>111</sup> Hurd; R. N.; DeLaMater, G. The Preparation and Chemical Properties of Thionamides. *Chemical Reviews* **1961**, *61*, 45. [CrossRef]
- <sup>112</sup> Ley, H.; Ulrich, M. Über Salzbildung bei Oxyamidoximen. (Über innere Komplexsalze. XI). *Berichte der deutschen* **1914**, *47*, 2941. [CrossRef]
- <sup>113</sup> Chackal-Catoen, S.; Miao, Y.; Wilson, D.; Wenzler, T.; Brun, R.; Boykin, D. W. Dicationic DNA-targeted antiprotozoal agents: Naphthalene replacement of benzimidazole. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 7434. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>114</sup> Bretanha, L. C.; Venzke, D.; Campos, P. T.; Duarte, A.; Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Freitag, R. A. Preparation of trichloroacetoamidoxime in aqueous media and application in one pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles. *Arkivoc* **2009**, xii, 1. [Link]
- <sup>115</sup> Hynes, J. B.; Hack, L. G. Hydroxylamine derivatives as potential antimalarial agents .2. hydroxamates and amidoximas. *Journal of Medicinal Chemistry* **1972**, *15*, 1194. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>116</sup> Lin, H. -Y.; Snider, B. B. Synthesis of Phidianidines A and B. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 4832. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>117</sup> Katritzky, A. R.; Khashab, N. M.; Kirichenko, N.; Singh, A. Microwave-Assisted Preparations of Amidrazones and Amidoximes. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 9051. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>118</sup> Adib, M.; Jahromi, A. H.; Tavoosi, N.; Mahdavi, M.; Bijanzadeh, H. Z. Microwave-assisted efficient, one-pot, three-component synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 2965. [CrossRef]
- <sup>119</sup> Kaboudin, B.; Saadati, F. Magnesia-supported hydroxylamine hydrochloride in the presence of sodium carbonate as an efficient reagent for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from nitriles. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 2829. [CrossRef]
- <sup>120</sup> Rostamizadeh, S.; Ghaieni, H. R.; Aryan, R.; Amani, A. M. Clean one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles under solvent-free conditions using microwave irradiation and potassium fluoride as catalyst and solid support. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 494. [CrossRef]
- <sup>121</sup> Barros, C. J. P.; Freitas, J. J. R.; Oliveira, R. N.; De Freitas Filho, J. R. Synthesis of amidoximes using an efficient and rapid ultrasound method. *Journal of the Chilean Chemical Society* **2011**, *56*, 721. [Link]
- <sup>122</sup> Lossen, W. Ueber amidartige Derivate des Hydroxylamins. 16. Ueber die Structurfomel des Hydroxylamins und seiner amidartigen Derivate. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1889**, *252*, 214. [CrossRef]
- <sup>123</sup> Werner, A.; Bloch, C. Ueber *o*-Chlorbenzhydroximsäurechlorid und Umwandlungsproducte desselben. *Chemische Berichte* **1899**, *32*, 1975. [CrossRef]
- <sup>124</sup> Wieland, H.; Bauer, H. Ueber Benznitrosolsäure. *Chemische Berichte* **1906**, *39*, 1480. [CrossRef]
- <sup>125</sup> Godt, H. C.; Quinn, J. F.; Raffelson, H. *U.S. Patent*, 9 2,851,489, **1958**. [Link]
- <sup>126</sup> Conduche, A. Contribution a L'étude des oxyurees et des carbamidoximes. *Annales de Chimie et de Physique* **1908**, *13*, 84. [Link]
- <sup>127</sup> Ungnade, H.; Kissinger, L. The Structure of Amidoximes. *The Journal of Organic Chemistry* **1958**, *23*, 1794. [CrossRef]
- <sup>128</sup> Petukhov, P. A.; Denisov, A.; Tkachev, A. V. Rearrangement of  $\alpha$ -hydroxylamino oximes to cyclic amidoximes by the action of

- sodium borohydride. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2527. [[CrossRef](#)]
- <sup>129</sup> Korbonits, D.; Kolonits, P. A new type of dimroth rearrangement: formation of 1,2-dihydro-3H-quinazolone 4-oximes from 4-amino-1,2-dihydroquinazoline 3-oxides. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1986**, 2163. [[CrossRef](#)]
- <sup>130</sup> Sanguineti, G.; Le, G. V.; Ganem, B. Studies on the synthesis of amidoximes from nitroalkanes. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10208. [[CrossRef](#)]
- <sup>131</sup> Filho, R. A. W. N.; Silva, C. A.; Silva, C. S. B.; Brustein, V. P.; Navarro, D. M. A. F.; Santos, F. A. B.; Alves, L. C.; Cavalcanti, M. G. S.; Srivastava, R. M.; Cunha, M. G. C. Improved Microwave-Mediated Synthesis of 3-(3-Aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propionic Acids and Their Larvicidal and Fungal Growth Inhibitory Properties. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2009**, *57*, 819. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>132</sup> Cai, J.; Wei, H.; Hon, K. H.; Wu, X.; Zong, X.; Cao, M.; Wang, P.; Li, L.; Sun, C.; Chen, B.; Zhou, G.; Chen, J.; Ji, M. Discovery, bioactivity and docking simulation of Vorinostat analogues containing 1,2,4-oxadiazole moiety as potent histone deacetylase inhibitors and antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, *23*, 3457. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>133</sup> Jiang, C. -S.; Fu, Y.; Zhang, L.; Gong, J. -X.; Wang, Z. -Z.; Xiao, W.; Zhang, H. -Y.; Guo, Y. -W. Synthesis and biological evaluation of novel marine-derived indole-based 1,2,4-oxadiazoles derivatives as multifunctional neuroprotective agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *25*, 216. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>134</sup> Gallardo, H.; Cristiano, R.; Vieira, A. A.; Filho, R. A. W. N.; Srivastava, R. M. Sonogashira Coupling Applied in the Synthesis of 1,2,4-Oxadiazole-Based Nonsymmetrical Liquid Crystals. *Synthesis* **2008**, 605. [[CrossRef](#)]
- <sup>135</sup> Silva, R. O.; Filho, R. A. W. N.; Azevedo, R.; Srivastava, R. M.; Gallardo, H. Completar <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C RMN atribuições de sinal e cálculos dos desvios químicos de quatro emissores de luz baseados em cristais líquidos 1,2,4oxadiazole. *Structural Chemistry* **2010**, *21*, 485. [[CrossRef](#)]
- <sup>136</sup> a) Rupesh, M.; Ashish, P.; Nath, P. S. Triazole: a potential bioactive agent (synthesis and biological activity). *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy* **2011**, *2*, 1490; [[Link](#)] b) Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Ferreira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; Santos, L. J. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Química Nova* **2011**, *34*, 1791; [[Link](#)] c) Kuçukguzel, S. G.; Cikla-Suzgun, P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *97*, 830; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] c) Ferreira, E. I. Planejamento de Fármacos na Área de Doença de Chagas: Avanços e Desafios. *Revista Virtual de Química* **2012**, *4*, 225; [[CrossRef](#)] e) John, J.; Thomas, J.; Dehaen, W. Organocatalytic routes toward substituted 1,2,3-triazoles. *Chemical Communications* **2015**, *51*, 10797; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] f) Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. Heterociclos 1,2,3-Triazólicos: Histórico, Método de Preparação, Aplicações e Atividades Farmacológicas. *Química Nova* **2006**, *29*, 569; [[CrossRef](#)] g) Freitas L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; de Freitas R. P.; dos Santos, L. J. A Reação “Click” na Síntese de 1,2,3-Triazóis: Aspectos Químicos e Aplicações. *Química Nova* **2011**, *34*, 1791; [[CrossRef](#)] h) Nascimento, W. S.; Camara, C. A.; de Oliveira, R. N. Synthesis of 2-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)-1,4-naphthoquinones from 2-Azido-1,4-naphthoquinone and Terminal Alkynes. *Synthesis* **2011**, 3220. [[CrossRef](#)]
- <sup>137</sup> Xu, H.; Ma, S.; Xu, Y.; Bian, L.; Ding, T.; Fang, X.; Zhang, W.; Ren, Y. Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of 1,2,4-Triazoles from Nitriles and Hydroxylamine. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 1789. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>138</sup> Orth, E. S.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Santa Maria, **2011**. [[Link](#)]
- <sup>139</sup> a) Paula, N. K.; Sena, M. M. Validação de Metodologia Analítica para o doseamento simultâneo de Mebendazol e tiabendazol por cromatografia líquida de alta eficiência. *Química Nova* **2007**, *30*, 1359; [[CrossRef](#)] b)

- Huynh, H. V.; Ho, J. H. H.; Neo, T. C.; Koh, L. L. Solvent-controlled selective synthesis of a trans-configured benzimidazole-2-ylidene palladium(II) complex and investigations of its Heck-type catalytic activity. *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, *690*, 3854; [CrossRef]
- c) Horton, J. Albendazole for the Treatment of Echinococcosis. *Fundamental and Clinical Pharmacology* **2003**, *17*, 205. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>140</sup> a) Rohini, R.; Shanker, K.; Reddy, P. M.; Ravinder, V. Synthesis and Antimicrobial Activities of a New Class of 6-Arylbenzimidazo[1,2-c]quinazolines. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2010**, *21*, 49; [CrossRef] b) Wang, D.; Gao, F. Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities. *Chemistry Central Journal* **2013**, *7*, 1; [CrossRef] [PubMed] c) Kamal, A.; Reddy, K. L.; Devaiah, V.; Shankaraiah, N.; Rao, M. V. Recent Advances in the Solid-Phase Combinatorial Synthetic Strategies for the Quinoxaline, Quinazoline and Benzimidazole Based Privileged Structures. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2006**, *6*, 71. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>141</sup> Fylaktakdou, K. C.; Litina, D. J. H.; Litinas, K. E.; Varella, E. A.; Nicolaidis, D. N. Recent Developments in the Chemistry and in the Biological Applications of Amidoximes. *Current Pharmaceutical Design* **2008**, *14*, 1001. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>142</sup> Boykin, D. W.; Kumar, A.; Hall, J. E.; Bender, B. C.; Tidwell, R. R. Anti-pneumocystis activity of bis-amidoximes and bis-O-alkylamidoximes prodrugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1996**, *6*, 3017. [CrossRef]
- <sup>143</sup> Cesar, J.; Nadrah, K.; Dolenc, M. S. Solid-phase synthesis of amidines by the reduction of amidoximes. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 7445. [CrossRef]