

Artigo

1,2,4-Oxadiazóis: Síntese e aplicações

**Freitas, J. J. R.; Silva, E. E.; Regueira, J. L. L. F.; de Andrade, S. A.;
Calvalcante, P. M. M.; Oliveira, R. N.; Freitas Filho, J. R.***

Rev. Virtual Quim., 2012, 4 (6), 670-691. Data de publicação na Web: 9 de novembro de 2012

<http://www.uff.br/rvq>

1,2,4-Oxadiazoles: Synthesis and Applications

Abstract: 1,2,4-Oxadiazole are compounds that have attracted the attention of many researchers due to their wide range of biological activities. Methods used for the synthesis of 3,5-substituted 1,2,4-oxadiazoles are reviewed in this works, as well as their applications. The syntheses are based mostly on the use of primary amidoximes and acylating agents as the initial reactants. In the last years, numerous reports concerning new methods of synthesis of 1,2,4-oxadiazoles have been reported. The use of microwave irradiation and ultrasound in chemical synthesis has many advantages with consequent impacts on the economy and the environment.

Keywords: 1,2,4-Oxadiazole; microwave; ultrasound; bioactive heterocycles.

Resumo

1,2,4-oxadiazóis são compostos que têm atraído a atenção de muitos pesquisadores devido à sua ampla gama de atividades biológicas. Métodos empregados na síntese de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-substituídos são revistos, neste trabalho, bem como a aplicação destes compostos. As sínteses são baseadas, principalmente, na utilização de amidoximas primárias e agentes de acilação como os reagentes iniciais. Nos últimos anos, vários relatos sobre novas metodologias de síntese deste heterociclo foram publicadas na literatura. A aplicação da irradiação de micro-ondas e ultrassom na síntese química apresenta muitas vantagens com consequentes impactos sobre a economia e o meio ambiente.

Palavras-chave: 1,2,4-Oxadiazol; micro-ondas; ultrassom; heterociclos bioativos.

* Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Química, Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, CEP: 52171-900, Recife/PE, Brasil.

✉ joaoveronice@yahoo.com.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20120051](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20120051)

1,2,4-Oxadiazóis: Síntese e Aplicações

Jucleiton José R. de Freitas,^a Edilma Elayne da Silva,^a Juliana L. L. F. Regueira,^a Suelâeny A. de Andrade,^a Phelipe Matheus M. Calvalcante,^b Ronaldo N. de Oliveira,^a João R. de Freitas Filho^{a,*}

^a Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Química, Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, CEP: 52171-900, Recife/PE, Brasil.

^b Universidade Federal Rural de Pernambuco, Unidade Acadêmica de Garanhuns, Rua Bom Pastor, s/n, Boa Vista, CEP: 55.296-901, Garanhuns/PE, Brasil.

* joaoveronice@yahoo.com.br

Recebido em 27 de maio de 2012. Aceito para publicação em 1 de agosto de 2012

1. Introdução

2. Aplicações de 1,2,4-oxadiazóis

2.1. Química de materiais

2.2. Compostos bioativos

3. Metodologias sintéticas para preparação de 1,2,4-oxadiazóis

3.1. Metodologia clássica

3.2. Metodologias recentes

4. Considerações finais

1. Introdução

Os 1,2,4-oxadiazóis são heterociclos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio e um de oxigênio. Estes

heterociclos apresentam baixo grau de aromaticidade, sendo melhor descritos como sistemas conjugados.¹ Além do 1,2,4-oxadiazol, outros três isômeros constitucionais são encontrados com esta estrutura (Figura 1).

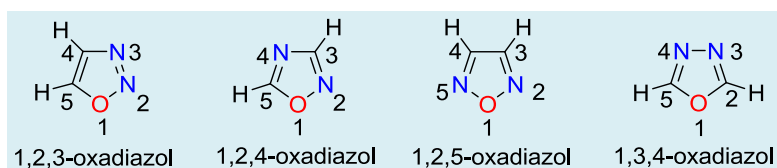


Figura 1. Isômeros dos Oxadiazóis

A primeira síntese de 1,2,4-oxadiazóis foi realizada em 1884 pelos pesquisadores

Tiemann e Krüger, os quais nomearam estes heterociclos como furo[ab₁]diazóis,² devido a sua semelhança com o anel furano. Porém, o interesse por este composto só se deu a partir 1950, principalmente devido à tendência de os 1,2,4-oxadiazóis em sofrerem rearranjos moleculares. Recentemente, devido à descoberta de novas aplicações, tanto na química medicinal como na de materiais, cresceu o interesse pela química dos 1,2,4-oxadiazóis, o que pode ser

retratado pelo aumento crescente das publicações sobre este sistema heterociclo (Figura 2). Diversos trabalhos de revisão podem ser encontrados na literatura,³ sendo o mais recente publicado em 2009.^{3c}

Na década de 60, pelo menos três oxadiazóis ganharam popularidade como fármacos: a oxolamina⁵ e a libexina,⁶ dois antitussígenos, e o irrigor,⁵ um vasodilatador coronariano e anestésico local (Figura 3).

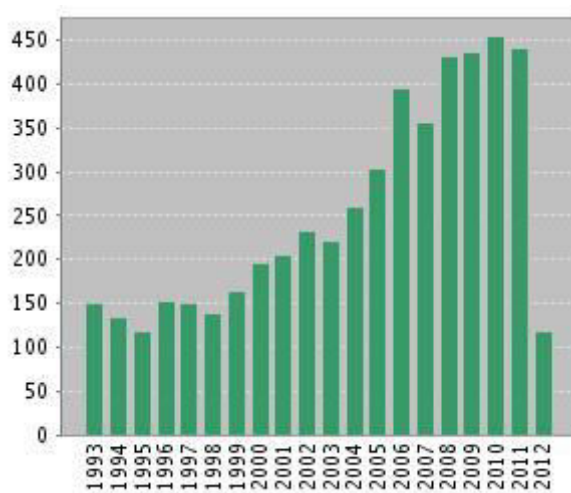


Figura 2. Número de artigos publicados sobre os 1,2,4-oxadiazóis⁴ no período de 1993 a 2012

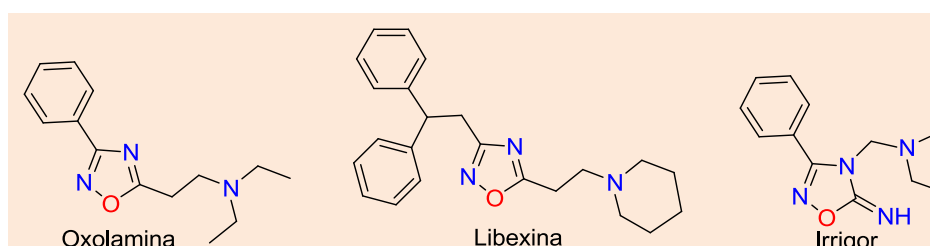


Figura 3. Estruturas químicas da Oxolamina, Libexina e do Irrigor

Durante muito tempo, acreditava-se que somente existiam 1,2,4-oxadiazóis sintéticos e que estes heterociclos não estavam presentes na estrutura de produtos naturais. Contudo, recentemente, foi isolado de um molusco (*Phidiana militaris*) uma substância com o núcleo 1,2,4-oxadiazol, a qual apresentou alta citotoxicidade contra linhagens celulares tumorais e não tumorais de mamíferos em ensaios *in vitro*.⁷ Neste trabalho, os autores utilizaram doze

espécimes de moluscos marinhos (*Phidiana militaris*). Os moluscos foram coletados ao longo da costa da ilha de Hainan (sul do Mar da China). Os compostos presentes no molusco foram extraídos com acetona e, em seguida, foi realizada uma partição com butanol. Esta porção foi fracionada por cromatografia em Sephadex LH-20, seguido de fracionamento por CLAE (Cromatografia líquida de alta eficiência) de fase reversa (0,1% TFA, MeOH/H₂O) para fornecer as

fidianidinas A (12,5 mg, 11%) e B (7,8 mg, 7%) (Figura 4).

A recente descoberta de 1,2,4-oxadiazóis de origem natural abriu novo caminho para síntese total e modificação estrutural destas fidianidinas. Este fato acarretará na necessidade do desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para obtenção destes

heterociclos em altos rendimentos e em menor tempo de reação. Devido à grande importância dos 1,2,4-oxadiazóis, neste trabalho, apresentamos alguns tópicos recentes sobre suas metodologias de síntese e aplicações tanto na área de materiais como em química medicinal.

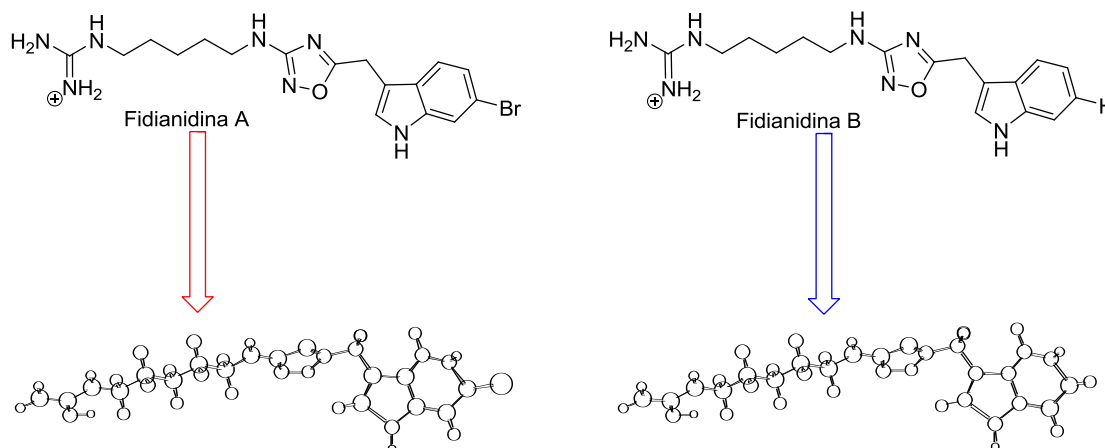


Figura 4. Estruturas das fidianidinas A e B

2. Aplicações de 1,2,4-oxadiazóis

2.1. Em química dos materiais

A "Química de Materiais" pode ser definida como um ramo da Química que se dedica à síntese (preparação), caracterização, compreensão de propriedades e estudo de aplicações de compostos que possuem alguma função (ou que têm função em potencial). O foco deste ramo do conhecimento está centrado na utilização da Química, em toda a sua potencialidade, para criar, compreender e desenvolver compostos ou sistemas que podem levar ao desenvolvimento de novas oportunidades tecnológicas ou melhorias significativas em tecnologias já existentes.⁸

A utilização do 1,2,4-oxadiazol vem se destacando também na síntese de novos materiais funcionais, pois, permite a modificação na geometria e polarização

molecular, apresenta uma distribuição não-simétrica dos heteroátomos, resultando na formação de momentos de dipolo longitudinais e aumentando as interações laterais. Alguns 1,2,4-oxadiazóis com propriedades de cristais líquidos⁹ (**1**) e líquidos iônicos¹⁰ (**2**) foram descritos na literatura (Figura 5). Em 2006, Buscemi e colaboradores¹¹ relataram a síntese de compostos (**3**) contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazólico, com propriedades fotoluminescentes.

O termo *cristal líquido* refere-se aos materiais e a expressão *mesofase* ou *mesomorfo* refere-se ao estado da matéria condensada que guarda as características do sólido (ordem e/ou anisotropia) e do líquido (fluidade e tensão superficial). Em um cristal líquido, as propriedades líquido-cristalinas surgem das interações de longo alcance entre os seus constituintes e são as responsáveis pelo grau de ordem do sistema.¹² O ordenamento observado é suficiente para transmitir algumas características da fase

sólida para o fluído, entretanto, pela sua natureza de longo alcance, não são suficientemente fortes para evitar a fluidez observada.

Parra e colaboradores relataram a síntese

e as propriedades líquido-cristalinas de uma série de 1,2,4-oxadiazóis (**4**) mesogênicos de cadeia flexível (Figura 6).¹³ Moléculas que podem formar cristais líquidos são chamados de mesógenos.

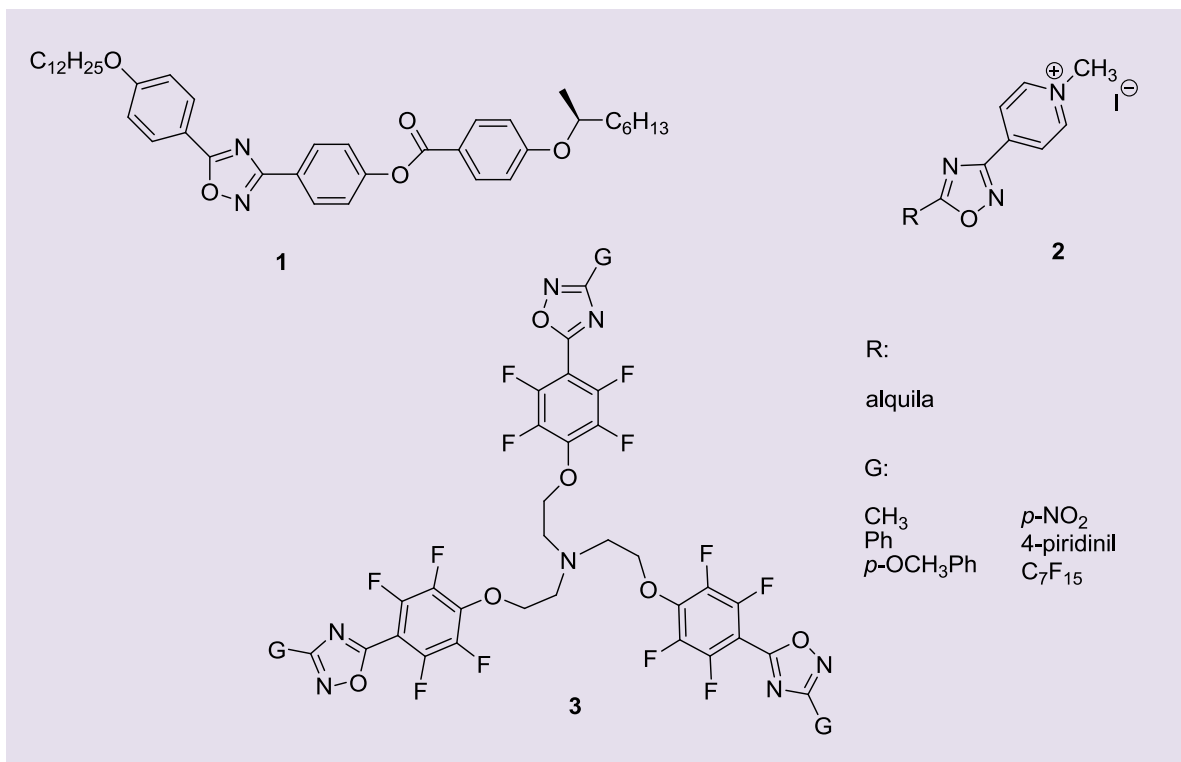


Figura 5. Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis com propriedades de cristais líquidos, líquidos iônicos e fotoluminescentes

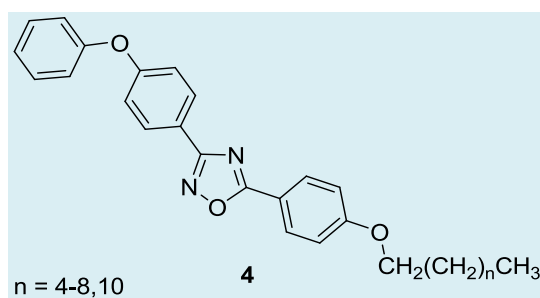


Figura 6. 1,2,4-Oxadiazóis com propriedades líquido-cristalinas

Mais recentemente, Shanker e colaboradores¹⁴ descreveram a síntese e as propriedades líquido-cristalinas de quatro

novos 1,2,4-oxadiazóis (**5-8**) contendo um ou dois ciclo-hexanos na cadeia (Figura 7).

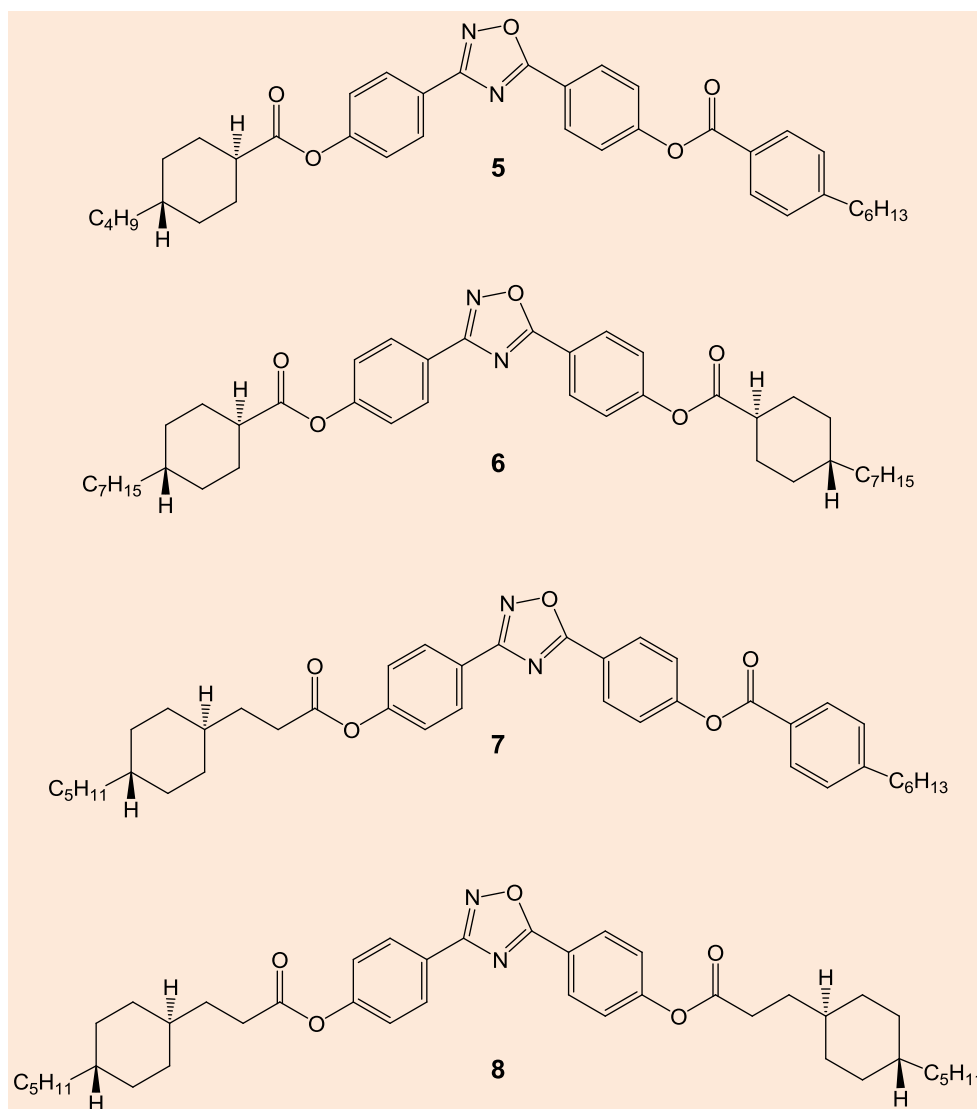


Figura 7. 1,2,4-Oxadiazóis com propriedades líquido-cristalinas com dois anéis ciclo-hexanos na cadeia

2.2. Compostos bioativos

Muitos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos apresentam atividade biológica. Na literatura recente, é possível encontrar 1,2,4-oxadiazóis com diferentes atividades (Figura 8), como por exemplo: antiasmática (**9**),¹⁵ antidiabética (**10**),¹⁶ anti-inflamatória (**11**),¹⁷ antimicrobiana (**12** e **13**),^{18,19} anti-helmíntica (**14**),²⁰ antitumoral (**15**),²¹ imunossupressora (**16**)²² e neuroprotetora (**17**).²³

Kumar e colaboradores prepararam uma série de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos

com atividade anticâncer.²⁴ No referido trabalho, foram sintetizados novos 1,2,4-oxadiazóis e seus bioisómeros, 1,3,4-oxadiazol e 1,3,4-tiadiazol, com atividade anticâncer frente a linhagens de células cancerosas humanas relacionadas aos cânceres de próstata, de mama e do pâncreas. Convém destacar que estudos mostraram que uma associação da presença do grupo ciclopentilóxi ou *n*-butilóxi na posição C-3 no anel aromático e do piperidin-4-ila ou triclorometila na posição C-5 no anel oxadiazólico potencializa a ação anticâncer dessa classe de compostos. Essas características estão presentes no composto

(18) (Figura 9) que foi, entre os compostos sintetizados, aquele que apresentou os melhores resultados.

Mais recentemente, Vujasovic e colaboradores²⁵ descreveram a síntese e a atividade anticâncer do composto (19) (Figura 9).

Os 1,2,4-oxadiazóis também podem ser utilizados para fins agrícolas. Alguns derivados oxadiazólicos apresentaram boa atividade acaricida, inseticida (20) e fungicida.²⁶ Em 2009, Neves Filho e colaboradores²⁷ relataram a atividade larvicida do composto (21) contra larvas L4 de *Aedes aegypti* (Figura 10).

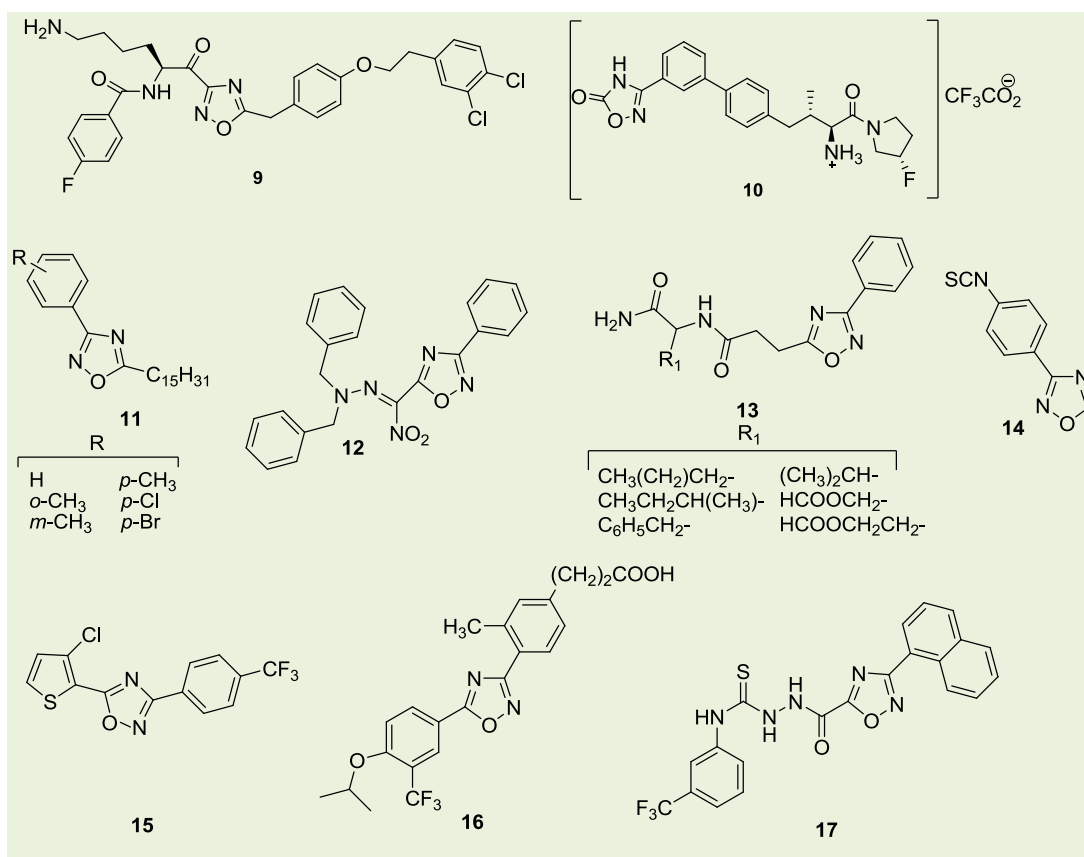


Figura 8. 1,2,4-Oxadiazóis biologicamente ativos

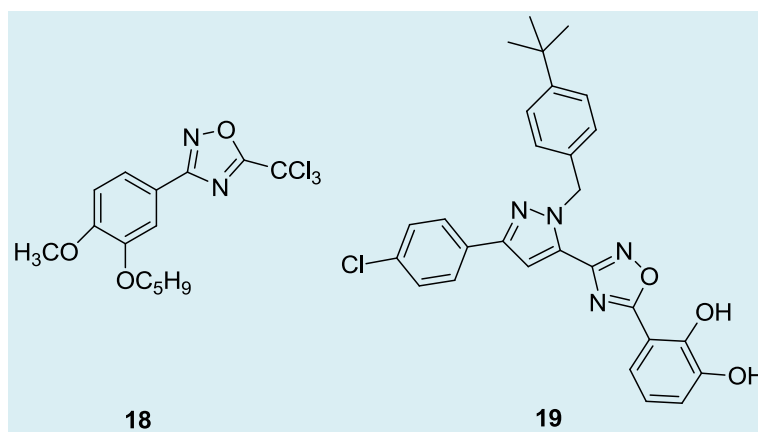


Figura 9. 1,2,4-Oxadiazóis com atividade anticâncer

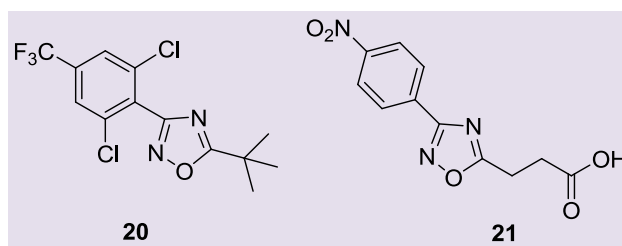


Figura 10. 1,2,4-Oxadiazóis com atividade inseticida e larvicida

3. Metodologias sintéticas para preparação de 1,2,4-oxadiazóis

Na literatura há vários artigos que descrevem diferentes metodologias para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos.^{1,3ab,28,29} Estas metodologias podem ser resumidas em duas estratégias principais: 1) cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas e *N*-óxidos de nitrila; e 2) formação de uma *O*-acilamidoxima seguida da sua desidratação (Esquema 1). Alguns artigos relatam a formação do dímero 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazol (**27**), devido ao provável homo-acoplamento térmico de duas moléculas de amidoximas.

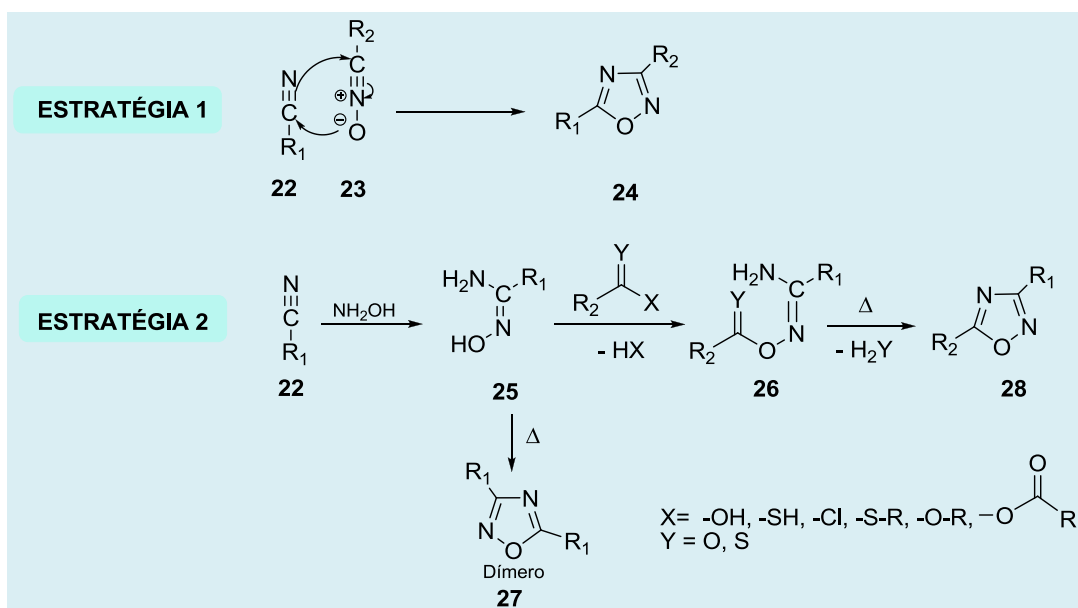
Uma das principais vantagens dessas estratégias é a sua complementaridade. De fato, dependendo da abordagem utilizada, o substituinte R_1 da nitrila (Esquema 1) pode estar ligado em C(5) ou C(3) do anel oxadiazólico, como pode ser observado nos compostos **24** e **28**. Por outro lado, a

principal limitação é que a escolha entre estas duas estratégias ou outra é muitas vezes uma questão de disponibilidade dos precursores.

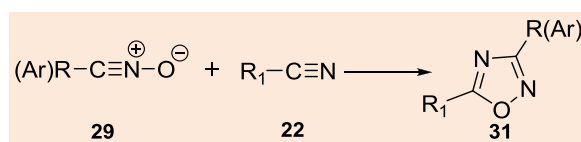
A estratégia 1 foi descrita pela primeira vez por Leandri em 1956.³⁰ Apesar de não ter uma variedade de aplicações tão grande quando a estratégia 2, há alguns trabalhos relevantes na literatura relatando este tipo de reação para fornecer derivados 1,2,4-oxadiazólicos (Esquema 2).

Em 2006, Benlifa e colaboradores³¹ propuseram a síntese de uma série de derivados inibidores da enzima glicogênio fosfarilase (GP), utilizando a estratégia de cicloadição 1,3-dipolar de óxidos de nitrila com nitrila (Esquema 3).

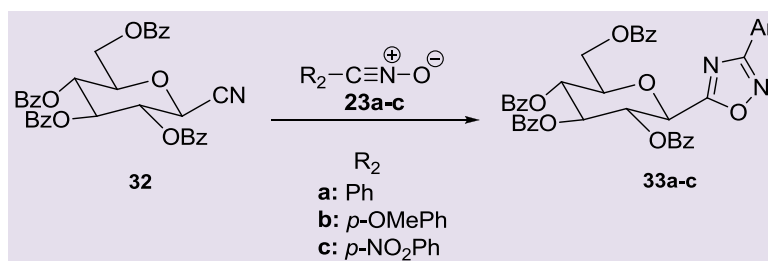
Além da desidratação de amidoximas *O*-aciladas (que são descritas em seguida) e da cicloadição 1,3-dipolar de óxidos de nitrila com nitrilas, há na literatura outras metodologias para formação do sistema 1,2,4-oxadiazólico.³²



Esquema 1. Estratégias de síntese para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis



Esquema 2. Obtenção do 1,2,4-oxadiazóis através da cicloadição 1,3-dipolar



Esquema 3. Formação de derivados de 1,2,4-oxadiazóis através da cicloadição 1,3-dipolar

3.1. Metodologia clássica

Na metodologia clássica, a síntese de 1,2,4-oxadiazol envolve a *O*-acilação de amidoximas seguida da condensação intramolecular com eliminação de água.³³ Historicamente, os agentes de acilação mais utilizados são cloretos de ácidos, anidridos,

ésteres e ácidos carboxílicos (usando os seguintes reagentes ativadores de carbonilas: dicicloexilcarbodiimida (DCC), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) ou 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC), Figura 11).³⁴ No entanto, essas reações são demoradas e exigem altas temperaturas, formam-se sub-produtos e, em geral, são difíceis de purificar.^{35,36}

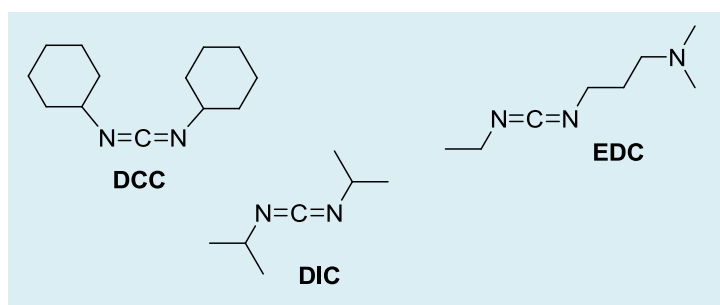
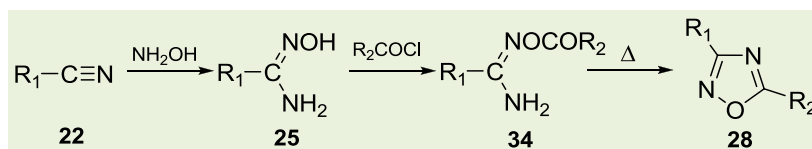


Figura 11. Estruturas dos ativadores DCC, DIC e EDC

Os 1,2,4-oxadiazóis dissustituídos podem ser preparados em três etapas pelo método de Tiemann,² que consiste em reagir nitrilas (**22**) com hidroxilamina, formando as amidoximas (**25**), as quais são aciladas,

transformando-se em *O*-acilamidoximas (**34**). Estas são posteriormente desidratadas, por aquecimento, para produzir os 1,2,4-oxadiazóis (**28**) (Esquema 4).



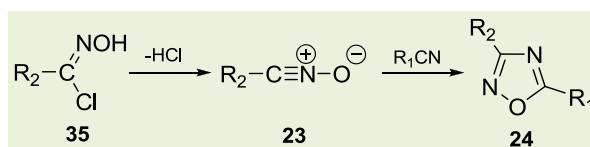
Esquema 4. Método proposto por Tiemann para preparação de 1,2,4-oxadiazóis

Outros métodos para formação do anel do 1,2,4-oxadiazol em uma única etapa e sob condições menos energéticas, foram descritos na literatura. Entre esses métodos, a reação de nitrilas com óxidos de nitrilas (**23**) ou dos seus precursores - os cloretos de ácidos hidroxâmico (**35**) - despertaram maior interesse (esquema 5).³⁷

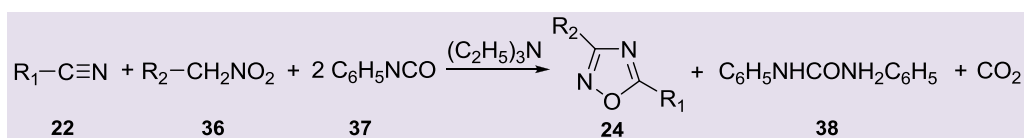
com um isocianato (**37**) na presença de uma amina terciária. A difenilureia (**38**) formada é pouco solúvel no meio de reação, podendo ser isolada facilmente por filtração.

Em 1964, Eloy propôs um método para preparação de 1,2,4-oxadiazóis pela condensação de óxidos de nitrilas alifáticas com nitrila (Esquema 6).³⁸ No referido método, o óxido de nitrila foi formado "in situ" por tratamento de um nitroalcano (**36**)

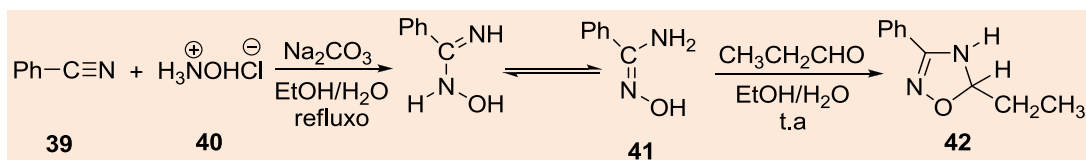
Em 1995, Srivastava³⁹ descreveu a síntese de 5-etil-3-fenil-4,5-di-hidro-1,2,4-oxadiazol (**42**) (Esquema 7) a partir da benzoamidoxima (**41**) e do propionaldeído à temperatura ambiente. Inicialmente, os autores sintetizaram a benzamidoxima a partir da benzonitrila (**39**) e do cloridrato de hidroxilamina (**40**), na presença de carbonato de sódio, etanol e água sob refluxo.



Esquema 5. Preparação de 1,2,4-oxadiazol a partir da reação e nitrilas com óxidos de nitrilas



Esquema 6. Método proposto por Eloy para preparação de 1,2,4-oxadiazóis

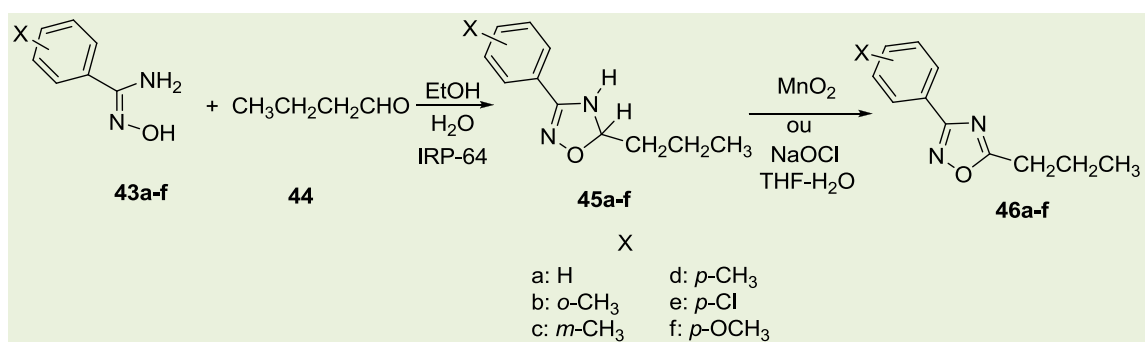
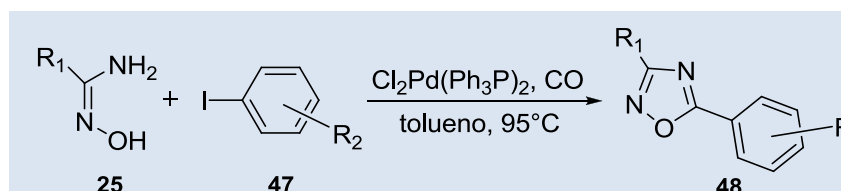


Esquema 7. Metodologia de síntese de 5-etil-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol

Posteriormente, Srivastava e colaboradores⁴⁰ propuseram a síntese de 3-aryl-5-propil-1,2,4-oxadiazol (**46a-f**) a partir de 3-aryl-5-propil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol (**45a-f**) (Esquema 8). Os compostos (**45a-f**) foram obtidos a partir de arilamidoximas apropriadas (**43a-f**) e *n*-butiraldeído (**44**) na presença de uma pequena quantidade de Amberlite IRP-64 como catalisador. Em seguida, os compostos (**46a-f**) foram obtidos a partir de **45a-f** utilizando dois diferentes

oxidantes: primeiro, com dióxido de manganês em cloreto de metileno e em segundo lugar, com hipoclorito de sódio numa mistura de tetra-hidrofurano e água.

Young e DeVita⁴¹ sintetizaram uma série de 1,2,4-oxadiazóis a partir da reação de diferentes amidoximas (**25**) com halogenetos de arila (**47**) na presença de catalisadores de paládio, sob atmosfera de monóxido de carbono (Esquema 9).

Esquema 8. Síntese 3-aryl-5-propil-1,2,4-oxadiazol **46a-f**

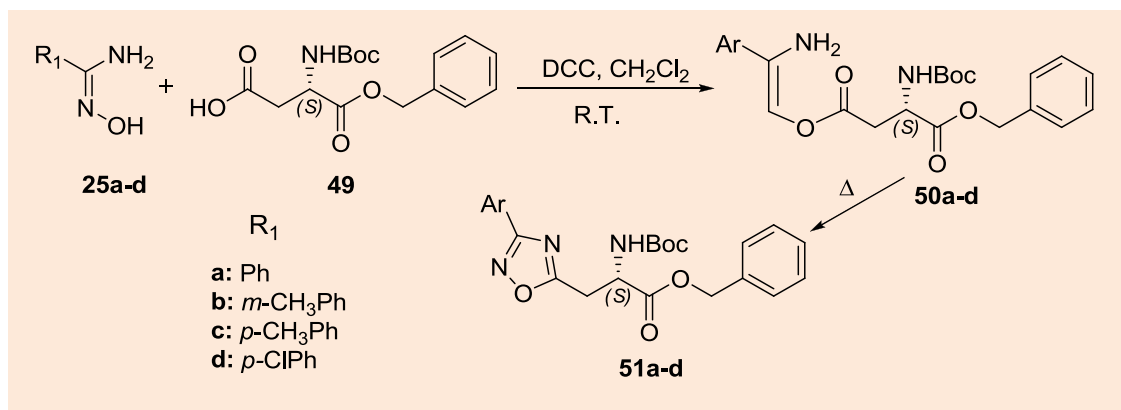
Esquema 9. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis na presença de catalisadores de paládio

Um método bastante usado na preparação dos 1,2,4-oxadiazóis, consiste na reação de amidoximas com ácidos

carboxílicos, em presença de DCC como ativador da carbonila. Em 1998, Srivastava e colaboradores⁴² reagiram o ácido *N-t*-

butoxicarbonil-*O*-benzil-L-aspártico (**49**) com as arilamidoximas apropriadas (**25a-d**) em presença de DCC (*N,N'*-diclohexilcarbodiimida) à temperatura ambiente, por um período de 6 h, para formação do

intermediário (**50a-d**). Em seguida, foram aquecidos a uma temperatura de 100-110°C, por mais 6h para formação dos 1,2,4-oxadiazóis correspondentes (**51a-d**) (Esquema 10).



Esquema 10. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis usando DCC como ativador da carbonila

O uso de carbodiimidas como a diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) ou *N,N'*-di-isopropilcarbodiimida (DIC), para ativação dos ácidos carboxílicos é uma estratégia bastante utilizada, porém os intermediários formados são facilmente convertidos nas ureias correspondentes. A formação de ureia dificulta o isolamento e reduz o rendimento do composto desejado. Por conta disto, a pesquisa de novos agentes

de acoplamento (Figura 12) tem desenvolvido novos ativadores da carbonila, como por exemplo: o *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) e sais de urânio como tetrafluoroborato de 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (TBTU). Estes agentes ativadores da carbonila podem ser utilizados sozinhos ou conjuntamente com 2-hidróxi-benzotriazol (HOBt) e *N,N'*-diisopropiletilamina (DIPEA) com bons rendimentos.⁴³

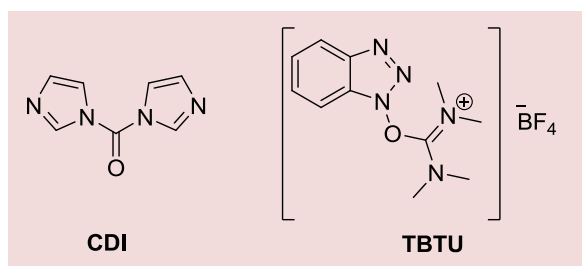


Figura 12. Estrutura do CDI e do TBTU

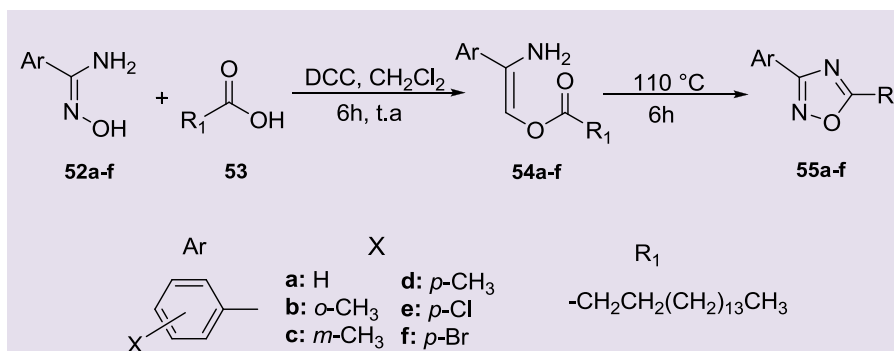
A ciclização pode ser efetuada pelo tratamento das *O*-acilamidoximas com bases como hidreto de sódio (NaH) ou etóxido de sódio (NaOEt), à temperatura ambiente, com o uso de altas temperaturas ou com piridina em refluxo.⁴⁴ O uso de fluoreto de

tetrabutilamônio (TBAF) também tem sido relatado para promover a ciclodesidratação das *O*-acilamidoximas, sendo este um método mais suave, já que a reação se processa à temperatura ambiente.⁴⁵

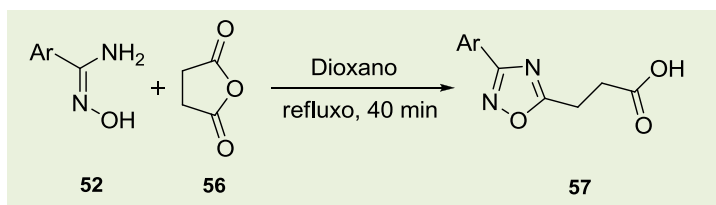
Em 2005, Srivastava e colaboradores¹⁷ obtiveram de uma série de 3-aryl-5-decapentil-1,2,4-oxadiazóis (**55a-f**), em reação envolvendo ácido palmítico (**53**) e arilamidoximas (**52a-f**) com rendimentos de 70 a 86 % (Esquema 11). Os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos (**55a-f**) mostraram propriedades equivalentes ao clássico anti-

inflamatório Ibuprofen® e também propriedades antitumorais.

Outros métodos citados na literatura^{19,46,47} para sintetizar os 1,2,4-oxadiazóis (**57**), com alto rendimento, incluem as reações de condensação de amidoximas apropriadas (**52**) com o anidrido succínico (**56**) (Esquema 12).



Esquema 11. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de amidoximas e ácido palmítico



Esquema 12. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de amidoximas e anidrido succínico

3.2. Metodologias recentes

3.2.1 Irradiação de micro-ondas

Um dos pioneiros na utilização da irradiação de micro-ondas para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis foi Srivastava,⁴⁸ o qual relatou uma síntese em pote único rápida e eficiente. Em 2007, Freitas e colaboradores⁴⁹ sintetizaram de uma série de 4-[3-(aryl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-butan-2-onas (**59**). No referido trabalho, os autores descrevem que a reação sem solvente e sob irradiação de micro-ondas, foi mais rápida e o tempo de reação foi reduzido de 18 h (condições: DCC, 110-120 °C) para 10 min (sob M.O.) (Esquema 13). Além disso, cabe ressaltar que o

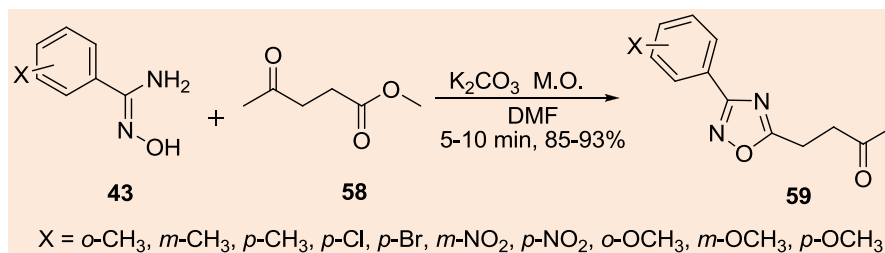
isolamento do produto foi facilitado e os rendimentos foram superiores a 90%.

Outra metodologia *one-pot* para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis (**28**), em curto tempo de reação, condições suaves e bons rendimentos, faz uso de nitrilas (**22**), carbonato de sódio e cloridrato de hidroxilamina em suporte de óxido magnésio. Em seguida, o cloreto de acila é adicionado e a reação ocorre sob irradiação de micro-ondas sem o uso de solventes (Esquema 14).⁴⁹

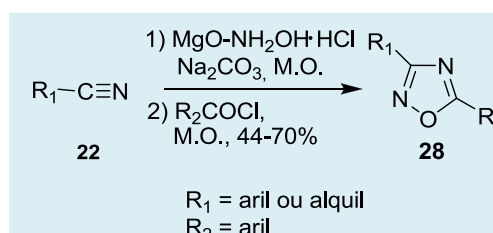
Rostamizedh e colaboradores,⁵⁰ também propuseram uma síntese *one-pot* de 1,2,4-oxadiazóis, sob irradiação de micro-ondas, utilizando o fluoreto de potássio como suporte sólido, em substituição ao óxido de magnésio (Esquema 15). As vantagens no uso do fluoreto de potássio foram: a) a

facilidade de separação dos produtos finais, (89-97%).

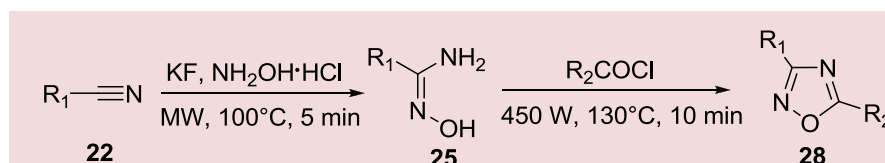
b) o alto rendimento dos produtos obtidos



Esquema 13. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis contendo a função cetona



Esquema 14. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis usando hidroxilamina em suporte de óxido de magnésio



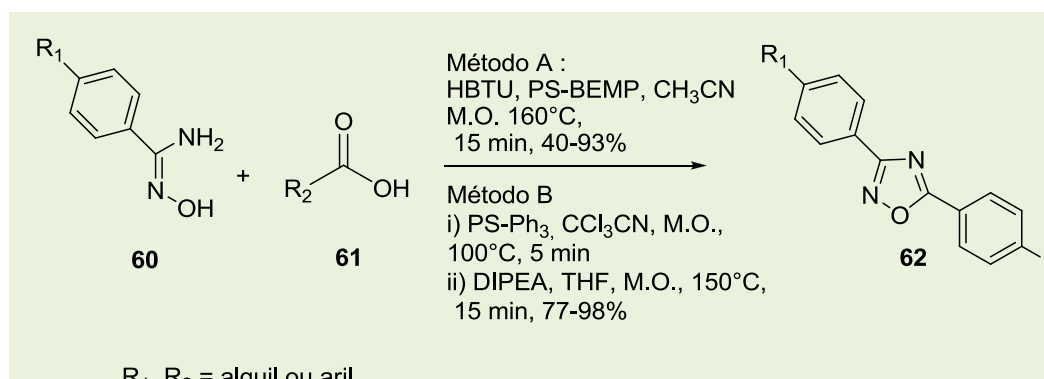
Esquema 15. Síntese *one-pot* de 1,2,4-oxadiazóis

Embora alguns fenômenos, no que diz respeito ao uso das micro-ondas, ainda não foram totalmente elucidados, uma das principais vantagens da utilização da energia de micro-ondas frente ao aquecimento convencional de uma reação química é a melhor taxa de aquecimento dos reagentes. O recipiente para reação deve ser transparente para as micro-ondas, para que a energia possa ser absorvida somente pelos reagentes e/ou solventes.⁵¹ Outra vantagem da aplicação do forno de micro-ondas em síntese orgânica está ligada com a preservação do meio ambiente, pois, além de mais rápidas e mais econômicas, as reações se processam com níveis mais baixos de produção de rejeitos.⁴⁸

Nos últimos anos, o uso de catalisadores e reagentes em suporte sólido recebeu atenção

considerável. Wang e colaboradores⁵² propuseram uma metodologia rápida e eficiente na síntese de 1,2,4-oxadiazóis (**62**) na qual se utiliza um suporte polimérico sob irradiação de micro-ondas. Nesta síntese, foram utilizados ácidos carboxílicos (**61**) e amidoximas (**60**), sob duas condições distintas. No método A, foi utilizado o hexafluorofosfato de benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HBTU), poliestireno-2-*tert*-butilimina-2-dietilamino-1,3-dimetil-per-hidro-1,3,2-diazafosforina (PS-BEMP), em acetonitrila, a 160 °C, sob irradiação de micro-ondas. O método B foi realizado em duas etapas: na primeira etapa, utilizou-se poliestireno-trifenil (PS-Ph₃) e tricloroacetonitrila, a uma temperatura de 100 °C, também sob irradiação de micro-ondas, para transformar o ácido em cloreto.

Em seguida, houve a adição de uma base, a *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), em THF, a 150 °C, sob irradiação de micro-ondas, obtendo-se os 1,2,4-oxadiazóis desejados (Esquema 16).



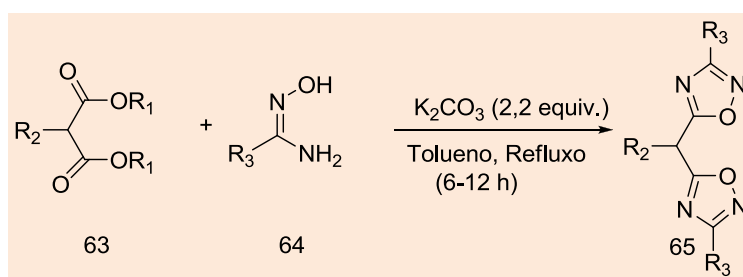
Esquema 16. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis em suporte polimérico

3.2.2. Aquecimento sob refluxo

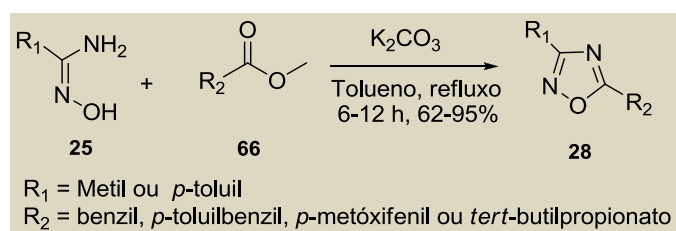
Várias sínteses de 1,2,4-oxadiazóis foram realizadas sob aquecimento convencional. Ésteres como, malonato de dimetila, 2-fenilmalonato de dimetila, malonato de dietila ou 2-fenilmalonato de dietila (**63**) foram reagidos, separadamente, com amidoximas (**64**) na presença de carbonato de potássio em tolueno, em aquecimento sob

refluxo, para obter *bis*-1,2,4-oxadiazóis (**65**) (Esquema 17).⁵³

Na síntese dos 1,2,4-oxadiazóis (**28**), Amarasinghe e colaboradores⁵³ reagiram ésteres (**66**) e amidoximas (**25**), sob as mesmas condições experimentais (solvente, base e temperatura). Esta reação foi realizada sob refluxo, fornecendo os produtos em rendimentos que variam de 62 a 95% (Esquema 18).



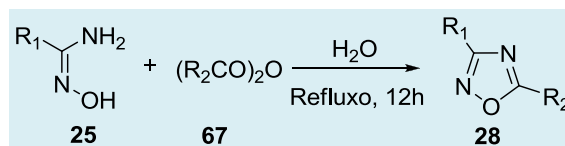
Esquema 17. Síntese de *bis*-1,2,4-oxadiazóis a partir de ésteres



Esquema 18. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de ésteres

Recentemente, Kaboudin e Malekzadeh⁵⁴ descreveram um método simples e eficiente, para síntese do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído, utilizando água como solvente (Esquema 19). Os compostos foram obtidos através da reação entre arilamidoximas (**25**) e

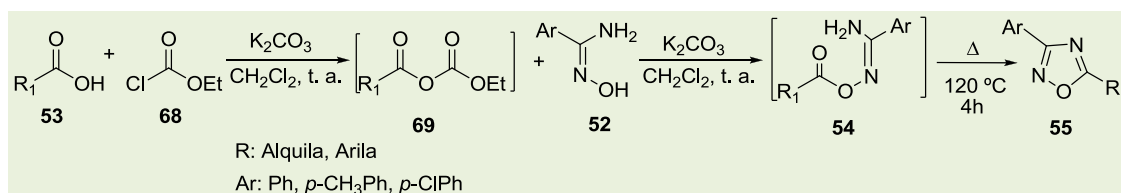
anidridos (**67**), em aquecimento sob refluxo, durante doze horas. Os rendimentos obtidos variaram de moderados a bons (52-93%). Esta nova proposta pode impulsionar o desenvolvimento de metodologias onde a água é empregada como solvente.



Esquema 19. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis em água

Em 2009, Neves Filho e colaboradores⁵⁵ relataram a síntese *one-pot* de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos (**55**) a partir de diferentes ácidos carboxílicos (**53**) e arilamidoximas (**52**) na presença de cloroformiato de etila (**68**) e carbonato de potássio, passando por um anidrido (**69**) e a

O-acilamidoxima (**54**) como intermediários. Os produtos foram obtidos com bons rendimentos (75-93%) em 7 horas (Esquema 20). Este procedimento também se mostrou adequado para a obtenção de *bis*-1,2,4-oxadiazóis.

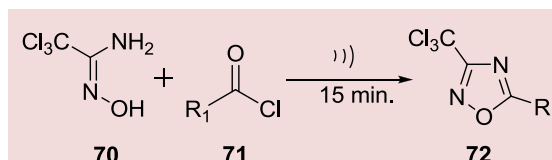


Esquema 20. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de ácidos carboxílicos

3.2.3. Irradiação com ultrassom

Recentemente, Freitag e colaboradores⁵⁶ relataram a síntese do 1,2,4-oxadiazol sob irradiação de ultrassom. No trabalho, os autores descrevem a influência do ultrassom na síntese do 1,2,4-oxadiazol e investigam a influência do solvente na obtenção desse heterociclo. Os solventes investigados foram: acetato de etila, hexano, tolueno, 1,2-dicloroetano e o tetra-hidrofurano. Embora a

reação em THF tenha apresentado melhor rendimento, esta requer dois passos para a extração do produto final. Assim, o acetato de etila foi o melhor solvente para a reação, devido a sua imiscibilidade com água. Logo, os compostos foram sintetizados a partir da tricloroacetoamidoxima (**70**) e cloretos de acila (**71**), usando acetato de etila como solvente (Esquema 21). Os produtos foram obtidos em um tempo de reação de 15 minutos e com excelentes rendimentos (84-98%).

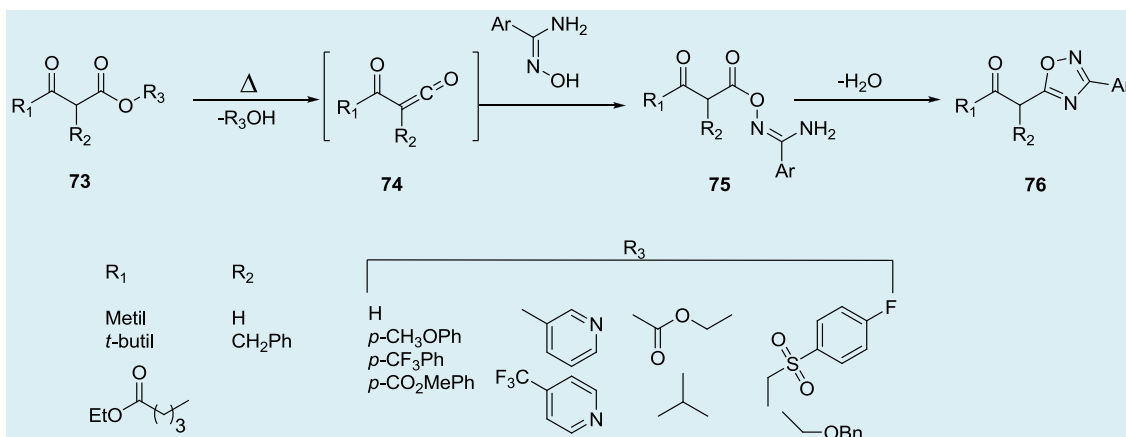


Esquema 21. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis mediada por ultrassom

3.2.4. Aquecimento na ausência de solvente e de base

Este tipo de abordagem é apontada como um procedimento de Química Limpa, já que não se utiliza solvente, o que eliminaria a necessidade de manipular, descartar e reciclar o solvente utilizado. A metodologia mostra grande vantagem em termos de rendimento (dependendo do substituinte), tempo de reação e formação de poucos subprodutos. Neste método, o solvente será utilizado apenas na etapa de purificação do produto final.

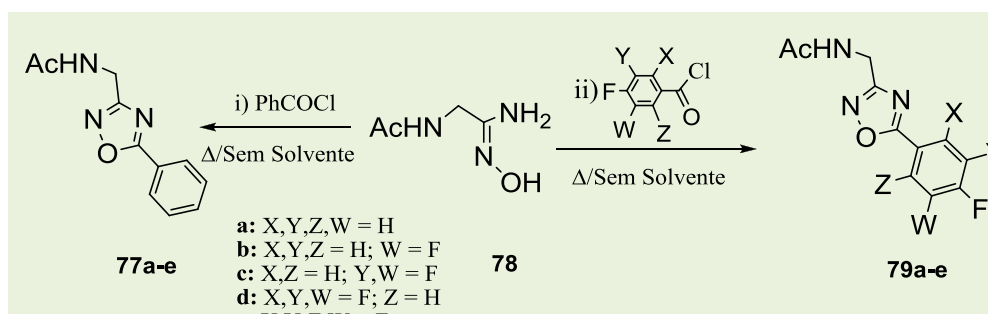
Em 2007, Du e colaboradores⁵⁷ propuseram uma síntese *one-pot* de β -ceto-1,2,4-oxadiazol-3-substituído (**76**) pelo aquecimento de um β -ceto éster (**73**) e uma amidoxima, sem solvente e sem adição de base (Esquema 22). A mistura foi aquecida de 120-140 °C por 2-4 horas e os produtos foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes (69-100%). Na reação, há a formação de um intermediário, denominado acil ceteno (**74**). Cetenos são uma família de intermediários altamente reativos e versáteis em síntese orgânica.



Esquema 22. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de β -ceto ésteres

Mais recentemente, Piccionello e colaboradores⁵⁸ sintetizaram a *N*-((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-acetamida (**79a**) e derivados fluorados de *N*-((5-(fluoraril)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-acetamida (**79b-e**) (Esquema 23) partindo da 2-(*N*-acetilamina)-

acetamidoxima (**78**) e de cloretos ácidos (cloreto de benzoíla e cloreto de arilfluoreto). Os compostos desta série foram obtidos em uma temperatura de 170°C durante 5 minutos. Os rendimentos das reações foram de moderados a bons (59-90%).

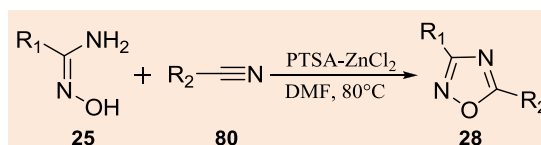


Esquema 23. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de 2-(N-acetilamina)-acetamidoxima

3.2.5. Catálise ácida

Augustine e colaboradores⁵⁹ prepararam o 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído sob catalise ácida. No trabalho, os autores sintetizaram os compostos (**28**) a partir das

amidoximas (**25**) com as nitrilas (**80**), na presença do ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) combinado com ZnCl₂ como sistema catalítico (Esquema 24). O sistema PTSA-ZnCl₂ mostrou ser um catalisador eficiente e suave. A vantagem do uso deste método foi a disponibilidade dos reagentes.



Esquema 24. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis utilizando o PTSA-ZnCl₂

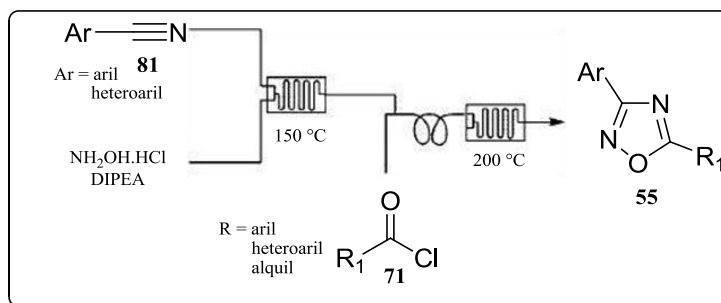
3.2.6. Sob fluxo contínuo

Existe uma necessidade contínua para o desenvolvimento de novas tecnologias que permitam a construção rápida e eficiente de moléculas pequenas e biologicamente interessantes.⁶⁰ A aplicação de métodos automatizados na síntese de moléculas orgânicas, mas especificamente no setor de produtos farmacêuticos, é um campo de pesquisa importante para comunidade acadêmica. O uso de fluxo contínuo apresenta uma série de vantagens, entre elas o controle da temperatura, eliminação de compostos intermediários, redução do tempo de reação.⁶⁰

Grant e colaboradores⁶¹ desenvolveram um método geral para a síntese de 1,2,4-oxadiazol numa única sequência de

microrreator. A síntese incorpora três microrreatores sequenciais, dois dos quais envolvem superaquecimento do solvente. No primeiro reator as arilnitrilas (**81**) reagem com o cloridrato de hidroxilamina em uma temperatura de 150 °C formando as arilamidoximas (Esquema 25). A corrente que sai do primeiro microrreator e contém as arilamidoximas é combinada com os cloretos ácidos (**71**) através de um junta T. A corrente resultante segue para microrreator 2, a 200°C onde são formados os 1,2,4-oxadiazóis (**55**).

No referido trabalho, os autores desenvolveram uma estratégia que maximiza a velocidade e a eficiência da síntese, eliminando a necessidade de manipulação dos intermediários. Esta metodologia é bastante eficiente para preparar compostos cujas sínteses tradicionais envolvem tempos de reação longos.

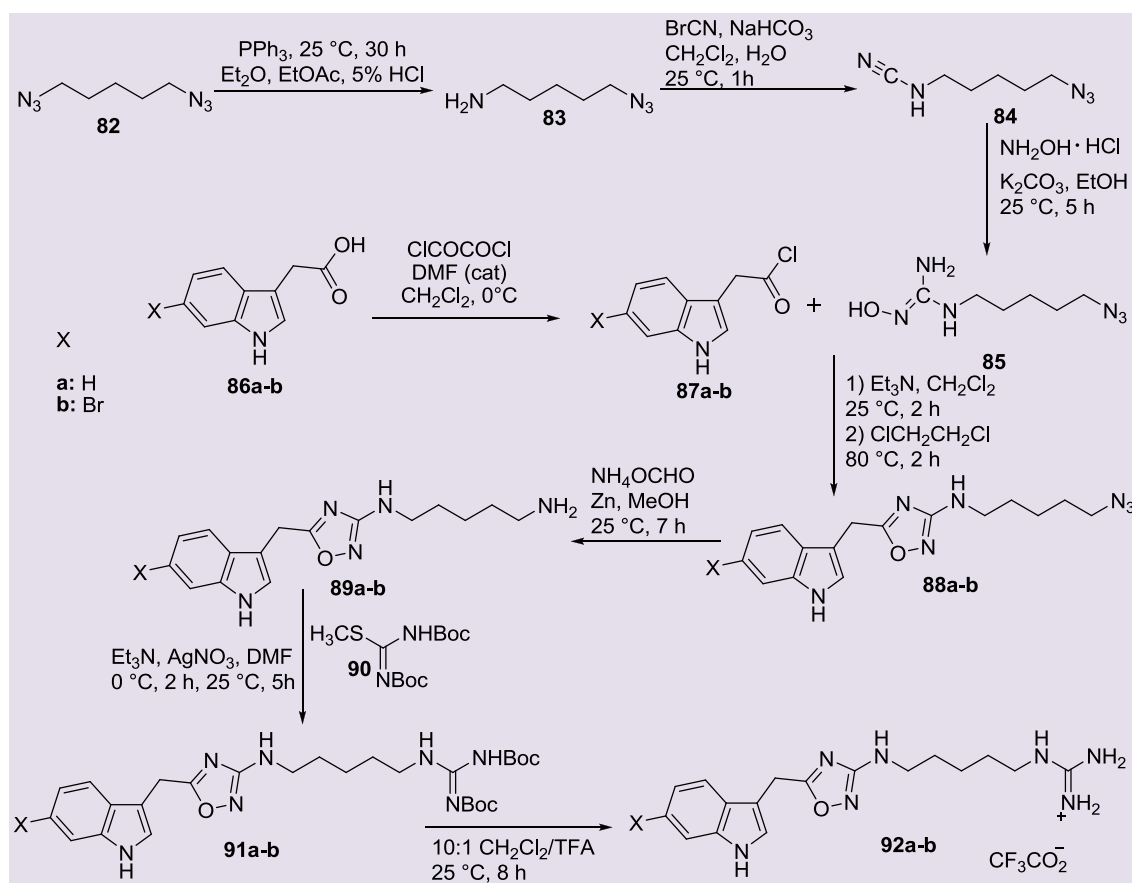


Esquema 25. Síntese de 1,2,4-oxadiazóis sob fluxo contínuo

3.2.7. Outros métodos para síntese de 1,2,4-oxadiazóis

Mais recentemente Lin e Snider⁶² reagiram o cloreto de 3-acetil-indol (**87a-b**) com *N*-5-azidopentil-*N'*-hidroxiguanidina (**85**) para produzir o 3-(5-azidopentilamino)-5-

((indol-3-il) metil)-1,2,4-oxadiazol (**88a-b**) (Esquema 26). Convém destacar que os pesquisadores conseguiram sintetizar os fragmentos A (**92a**) e B (**92b**) da fidiandina com excelentes rendimentos (93% da fidiandina A (X=Br) e 92% da fidiandina B (X = H)).

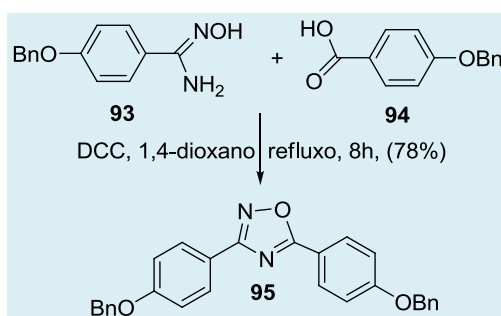


Esquema 26. Síntese dos fragmentos A e B da fidiandina

Finalizando, Shanker e colaboradores¹⁴ sintetizaram o composto (**95**) usando DCC

como ativador da carbonila do ácido (**94**). A reação foi feita em aquecimento sob refluxo

em 1,4-dioxano durante 8 horas, com rendimento da reação foi 78%. (Esquema 27).



Esquema 27. Síntese do 1,2,4-oxadiazol

4. Considerações finais

Este trabalho é uma homenagem dos autores ao professor e pesquisador **Rajendra Mohan Srivastava** pelas suas importantes contribuições científicas à química dos oxadiazóis. Graças aos trabalhos deste pioneiro, muitos pesquisadores brasileiros, inclusive em nosso grupo de pesquisa, se dedicam, hoje, aos estudos dos 1,2,4-oxadiazóis.

As metodologias de síntese mais recentes são limpas, fáceis e eficientes para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos. Atualmente, nosso grupo de pesquisa tem preparado os 1,2,4-oxadiazóis utilizando diferentes metodologias, como por exemplos, aquecimento com refluxo utilizando solvente e base; aquecimento sem refluxo e sem uso de solvente e base; irradiação em forno de micro-ondas sem utilização de solvente e irradiação com ultrassom. Convém destacar que as novas metodologias alinham-se com os princípios da Química Verde. A aplicação de tais princípios contribui para preservação do meio ambiente, bem como resulta em processos mais vantajosos do ponto de vista econômico.

Agradecimentos

Os autores deste trabalho agradecem a todas as agências que auxiliaram financeiramente as nossas pesquisas: a FACEPE, através do financiamento do projeto APQ-FACEPE (1257-1.06/2010); a CAPES e CNPq pelas bolsas concedidas aos estudantes de Iniciação Científica e Pós-Graduação.

Referências Bibliográficas

- Clapp, L. B. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, In.: A.R. Katritzky Ed., Academic Press, New York, 20, 65-116, 1976. [CrossRef]
- Tiemann, F.; Krüger, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1685. [CrossRef]
- a) Hemming, K. *J. Chem. Res.* **2001**, *2001*, 209-216. [CrossRef] b) Kayukova, L. A. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 539. [CrossRef] c) Pace, A.; Pierro, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4337. [CrossRef]
- Base de dados: Web of Science, palavra-chave: 1,2,4-oxadiazole.
- Eloy, F.; Lenaers, R. *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1430. [CrossRef]
- Harsanyi, K.; P. Kiss, P.; Korbonits, D.; Malyata, I. R. *Arzneim. Forsch.* **1966**, *16*, 615. [PubMed]
- Carbone, M.; Li, Y.; Irace, C.; Mollo, E.; Castelluccio, F.; di Pascale, A.; Cimino, G.;

- Santamaria, R.; Guo, Y.-W.; Gavagnin, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2516. [CrossRef]
- ⁸ Zarbin, A. J. G. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1469. [CrossRef]
- ⁹ Parra, M. L.; Hidalgo, P. I.; Elgueta, E. Y. *Liq. Cryst.* **2008**, *35*, 823. [CrossRef]
- ¹⁰ Pibiri, I.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Pierro, P.; Buscemi, S. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2653. [CrossRef]
- ¹¹ Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P. Vivona, N. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1601. [CrossRef]
- ¹² Merlo, A. A.; Gallardo, H.; Taylor, T. R. *Quim. Nova* **2001**, *24*, 354. [CrossRef]
- ¹³ Parra, M.; Hidalgo, P.; Carrasco, E.; Barbera, J.; Silvino, L. *Liq. Cryst.* **2006**, *33*, 875. [CrossRef]
- ¹⁴ Shanker, G.; Nagaraj, M.; Kocot, A.; Vij, J. K.; Prehm, M.; Tschierske, C. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 1671. [CrossRef]
- ¹⁵ Palmer, J. T.; Rydzewski, R. M.; Mendonca, R. V.; Sperandio, D.; Spencer, J. R.; Hirschbein, B. L.; Lohman, J.; Beltman, J.; Nguyen, M.; Liu, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3434. [CrossRef]
- ¹⁶ Xu, J.; Wei, L.; Mathvink, R.; He, J.; Park, Y.-J.; He, H.; Leiting, B.; Lyons, K. A.; Marsilio, F.; Patel, R. A.; Wu, J. K.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2533. [CrossRef]
- ¹⁷ Bezerra, N. M. M.; De Oliveira, S. P.; Srivastava, R. M.; da Silva, J. R. *Il Farmaco* **2005**, *60*, 955. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁸ Tyrkov, A. G.; Sukhenko, L. T. *Pharm. Chem. J.* **2004**, *38*, 376. [CrossRef]
- ¹⁹ Leite, A. C. L.; Vieira, R. F.; de Faria, A. R.; Wanderley, A. G.; Afiatpour, P.; Ximenes, E. C. P. A.; Srivastava, R. M.; de Oliveira, C. F.; Medeiros, M. V.; Antunes, E.; Brondani, D. J. *Il Farmaco* **2000**, *55*, 719. [CrossRef]
- ²⁰ Haugwitz, R. D.; Martinez, A. J.; Venslavsky, J.; Angel, R. G.; Maurer, B. V.; Jacobs, G. A.; Narayanan, V. L.; Cruthers, L. R.; Szanto, J. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1234. [CrossRef]
- ²¹ Zhang, H.-Z.; Kasibhatla, S.; Kuemmerle, J.; Kemnitzer, W.; Ollis-Mason, K.; Qiu, L.; Crogan-Grundy, C.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5215. [CrossRef] [PubMed]
- ²² Yan, L.; Huo, P.; Doherty, G.; Toth, L.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G.-J.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Quackenbush, E.; Wickham, A.; Mandala, S. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3679. [CrossRef]
- ²³ Huhtiniemi, T.; Suuronen, T.; Rinne, V. M.; Wittekindt, C.; Lahtela-Kakonnen, M.; Jarho, E.; Wallén, E. A. A.; Salminen, A.; Poso, A.; Leppänen, J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4377. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁴ Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A. K.; Chang, K.-H.; Shah, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3085. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁵ Vujasinović, I.; Paravić-Radičević, A.; Mlinarić-Majerski, K.; Brajša, K.; Bertoša, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2101 [CrossRef]
- ²⁶ Ozeo, Y.; Yagi, K.; Nakamura, M.; Akamatsu, M.; Miyake, T.; Matsumura, F. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2000**, *66*, 92. [CrossRef]
- ²⁷ Filho, R. A. W. N.; da Silva, C. A.; da Silva, C. S. B.; Brustein, V. P.; Navarro, D. M. A. F.; dos Santos, F. A. B.; Alves, L. C.; Cavalcanti, M. G. S.; Srivastava, R. M.; Carneiro-da-Cunha, M. G. C. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 819. [CrossRef]
- ²⁸ Clapp, L. B. 1,2,3- and 1,2,4- Oxadiazoles. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. In: Katritzky, A. R.; Rees C.W. Pergamon, London, 6, 365-391, 1984. [CrossRef]
- ²⁹ Eloy, F. *Fortschr. Chem. Forsh.* **1965**, *4*, 807. [CrossRef]
- ³⁰ Leandri, G. *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind.* **1956**, *14*, 80. [Link]
- ³¹ Benlifa, M.; Vidal, S.; Gueyraud, D.; Goekjian, P. G.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6143. [CrossRef]
- ³² a) Conley, R.T.; Mikulski, F.A. *Tetrahedron* **1958**, *3*, 90. [CrossRef] b) Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csoregh, I.; Hesselink, W. and Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112. [CrossRef] c) Lin, Y.-I.; Lang

- Jr., S. A.; Lovell, M. F.; Perkinson, N. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4160. [CrossRef]
- ³³ Bretanha, L. C.; Venzke, D.; Campos, P. T.; Duarte, A.; Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Freitag, R. A. *Arkivoc* **2009**, *xii*, 1. [Link]
- ³⁴ Liang, G.-B.; Feng, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 662. [CrossRef]
- ³⁵ Lenaers, R., US 321174 19651012 **1965**.
- ³⁶ Pizzuti, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B. A.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Venzke, D.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 34. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁷ a) Leandri, G.; Pallotti, M. *Ann. Chim.* **1957**, *47*, 376. [CrossRef] b) Huisgen, R.; Mack, W.; Anneser, E. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 587. [CrossRef] c) Lenaers, R.; and Elroy, F. *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1067. [Link] d) Eloy, F.; Lenaers, R. *Bull. Soc. Chim. Belges* **1963**, *72*, 719. [CrossRef]
- ³⁸ Eloy, F. *Bull. Soc. Chim. Belges* **1964**, *73*, 793. [CrossRef]
- ³⁹ Srivastava, R. M. *Quim. Nova* **1995**, *18*, 303. [Link]
- ⁴⁰ Srivastava, R. M.; Lima, A. A.; Viana, O. S.; Silva, M. J. C.; Catanho, M. T. J. A.; de Moraes, J. O. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1821. [CrossRef]
- ⁴¹ Young, J. R.; J. DeVita, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3931. [CrossRef]
- ⁴² de Melo, S. J.; Sobral, A. D.; Lopes, H. L.; Srivastava, R. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 465. [CrossRef]
- ⁴³ Poulain, R. F.; Tartar, A. L.; Déprez, B. P. *Tetrahedron* **2001**, *42*, 1495. [CrossRef]
- ⁴⁴ Korbonits, D.; Horvath, K. *Heterocycles* **1994**, *37*, 2051. [CrossRef]
- ⁴⁵ a) Gangloff, A. R.; Litvak, J.; Shelton, E. J.; Sperandio, D.; Wang, V. R.; Rice, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1441. [CrossRef] b) Rice, K. D.; Nuss, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 753. [CrossRef]
- ⁴⁶ Srivastava, R. M.; Viana, M. B. A. B.; Bieber, L. J. *Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1193. [CrossRef]
- ⁴⁷ Srivastava, R. M.; Seabra, G. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 397. [CrossRef]
- ⁴⁸ de Freitas, J. J. R.; de Freitas, J. C. R.; da Silva, L. P.; de Freitas Filho, J. R.; Kimura; G. Y. V.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6195. [CrossRef]
- ⁴⁹ Kaboudin, B.; Saadati, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2829. [CrossRef]
- ⁵⁰ Rostamizadeh, S.; Ghaieni, H. R.; Aryan, R.; Amani, A. M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 494. [CrossRef]
- ⁵¹ Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 660. [CrossRef]
- ⁵² Wang, Y.; Miller, R. L.; Sauer, D. R.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 925. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵³ Amarasinghe, K. K. D.; Maier, M. B.; Srivastava, A.; Gray, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3629. [CrossRef]
- ⁵⁴ Kaboudin, B.; Malekzadeh, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6424. [CrossRef]
- ⁵⁵ Neves Filho, R. A. W.; Bezerra, N. M. M.; Guedes, J. M.; Srivastava, R. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1365. [CrossRef]
- ⁵⁶ Bretanha, L. C.; Teixeira, V. E.; Ritter, M.; Siqueira, G. M.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Freitag, R. A. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 704. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁷ Du, W.; Truong, Q.; Qi, H.; Guo, Y.; Chobanian, H. R.; Hagmann, W. K.; Hale, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2231. [CrossRef]
- ⁵⁸ Piccionello, A. P.; Musumeci, R.; Cocuzza, C.; Fortuna, C. G.; Guarcello, A.; Pierro, P.; Pace, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 441. [CrossRef]
- ⁵⁹ Augustine, J. K.; Akabote, V.; Hegde, S. G.; Alagarsamy, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5640. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁰ Chighine, A.; Sechi, G.; Bradley, M. *Drug Disc. Today* **2007**, *12*, 459–464 [CrossRef] [PubMed]
- ⁶¹ Grant, D.; Dahl, R.; Cosford, N. D. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7219 [CrossRef] [PubMed]
- ⁶² Lin, H.-Y.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4832. [CrossRef] [PubMed]