

EXPERIENCIANDO UMA SÍNTESE *ONE-POT* DE 1,2,4-OXADIAZOL MEDIADA POR FORNO DE MICRO-ONDAS: QUÍMICA VERDE EM FOCOEXPERIENCING A SYNTHESIS *ONE-POT* OF 1,2,4-OXADIAZOLE MEDIATED BY MICROWAVE OVEN: GREEN CHEMISTRY IN FOCUS

MOURA, Audiceia LUIZ¹; SILVA, Jadson de Farias; DE FREITAS, Jucleiton José Rufino²; FREITAS, Juliano Carlo Rufino³; DE FREITAS FILHO, João Rufino^{1*}.

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Rural de Pernambuco.

²Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande.

³Unidade Acadêmica do cabo de Santo Agostinho, Universidade Federal de Rural de Pernambuco.

* Autor correspondente

e-mail: joaoveronice@yahoo.com.br

Received 19 March 2019; received in revised form 12 July 2019; accepted 19 July 2019

RESUMO

Os 1,2,4-oxadiazóis são compostos que têm atraído a atenção de muitos pesquisadores devido à sua ampla gama de atividades biológicas, como por exemplos, anti-inflamatória, antimicrobiana, antitumoral. As primeiras sínteses são baseadas principalmente na utilização de amidoximas e agentes de acilação como os reagentes iniciais. Este trabalho teve como objetivo descrever uma reação *one-pot* para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis mediada por irradiação de micro-ondas, empregando forno de micro-ondas para uso doméstico, na disciplina de Química dos heterociclos na pós-graduação. A metodologia consistiu na reação de nitrilas, hidrocloreto de hidroxilamina, carbonato de potássio e diferentes ésteres para a obtenção de 1,2,4-oxadiazol. As reações *one-pot* incluem dois procedimentos sequenciais: adição intermolecular promovida pela hidroxilamina à nitrila para conduzir a amidoxima, em seguida tratamento da amidoxima com um éster para formar os 1,2,4-oxadiazol em bom rendimento. Este método representa um protocolo direto e simples para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis. Inicialmente foi discutido com os estudantes a química dos oxadiazóis, reações *one-pot* e química verde através de uma estratégia teórico-expositiva-dialogada. No decorrer da intervenção didática, os alunos através de um seminário temático, apresentaram os resultados da análise dos espectros das diferentes técnicas utilizadas. Com as habilidades adquiridas ao concluir este trabalho de laboratório, os alunos tornam-se bem preparados para realizar análises espectroscópicas em experimentos subsequentes encontrados no laboratório de química orgânica.

Palavras-chave: Oxadiazol; reação *one-pot*; experimento na pós-graduação.

ABSTRACT

1,2,4-oxadiazoles are compounds that have attracted the attention of many researchers due to their wide range of biological activities, for example, anti-inflammatory, antimicrobial, antitumor etc. The syntheses are based mostly on the use of amidoximes and acylating agents as the initial reactants. This work aims to describe a *one-pot* reaction for the synthesis of 1,2,4-oxadiazols, mediated by microwave irradiation, employing home-use microwave oven, in the discipline of heterocyclic Chemistry in the postgraduate. The methodology consisted of the reaction of nitriles, hydroxylamine hydrochloride, potassium carbonate and different esters to obtain 1,2,4-oxadiazole. The reactions include two sequential procedures: base-promoted intermolecular addition of hydroxylamine to nitrile to lead to amidoxime, then treatment of the amidoxime with ester to form 1,2,4-oxadiazoles in good yields. This method represents a direct and simple protocol for the synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles. It was initially discussed with the students the chemistry of the oxadiazoles, *one-pot* reactions and green chemistry through atheoretical-expository-dialogue strategy. In the course of the didactic intervention the students, through a thematic seminary, presented the results of the analysis of the spectra from the different techniques used. With the skills acquired from completing this laboratory work, the students become well-prepared to perform spectroscopic analyzes in subsequent experiments encountered in the organic chemistry laboratory.

Keywords: Oxadiazoles; one-pot reaction; postgraduate experiment.

1. INTRODUÇÃO:

Segundo Rogério *et al.* (2016), a idealidade de uma proposta sintética não é vinculada apenas a bons rendimentos e a pureza do produto final, com o desenvolvimento da química verde, é hoje relacionada também aos fatores ambientais. Atualmente são preferíveis métodos ambientalmente corretos, que não sejam poluentes ou que polua o mínimo possível, permitindo a investigação de rotas sintética menos poluentes, visando utilizar catalisadores não tóxicos solventes e reagentes menos nocivos para o desenvolvimento da química limpa ou Química Verde (Khosropour *et al.*, 2006).

De acordo com o que foi descrito por Wilson *et al.*, (2009), e Hutchings (2007), nos últimos anos, diversos pesquisadores vêm contribuindo significativamente na redução dos riscos associados à produção e utilização de produtos químicos através de rotas e processos de síntese inovadores que possuam claras vantagens sobre as metodologias tradicionais e que também sejam capazes de atingir os mesmos níveis de eficácia, gerando uma menor quantidade de resíduos químicos para posterior tratamento.

Tendo em vista a necessidade das reações de síntese se tornarem benignos em relação ao meio ambiente, as reações *one-pot* têm sido vistas como um dos pontos fundamentais do que seria uma "Síntese ideal". De acordo com Rocha e colaboradores (2008), as reações *one-pot* apresentam um número reduzido de etapas, geram menos resíduos (fator ambiental) e tem uma maior eficiência de síntese (fator econômico).

Por outro lado, as reações *one-pot* são reações que mesmo tendo diversas etapas, todas se passam dentro do mesmo meio reacional. Nesse tipo de reação não há a necessidade de realizar separações de produtos a cada etapa e nem de purificação. Em uma reação *one-pot*, à medida que os intermediários são formados reagem entre si para formar o produto final de interesse. Com isso tem-se uma redução no número de passos reacionais, conseqüentemente uma menor quantidade de resíduos gerados no processo, principalmente quando comparados as demais reações lineares (Phukan *et al.*, 2010; Mistry e Maheria, 2012).

Ao passar dos anos os pesquisadores sentem que ao incluir conceitos da Química Verde (QV) no processo de ensino e da aprendizagem, estes implicam desafios para os

professores de todos os níveis de ensino e de todas as áreas do sistema educacional (Dicks, 2015). Essa inclusão implica que os professores tenham de reestruturar o seu fazer pedagógico, necessitando para isso de adquirir novos conceitos para incorporar "objetivos verdes", com vista a conseguir desenvolver nos seus estudantes um novo olhar sobre a Química do que o que tem a sociedade atual, sem contudo comprometer a integridade do conhecimento químico. Em vários trabalhos publicados, os autores discutem o conceito "verde" da Química, voltado para o desenvolvimento de novos processos (Ferreira *et al.* 2014), reações de síntese (Oliveira *et al.* 2014) e experiências pedagógicas (Zandonai *et al.*, 2014), mais ampla e global sobre economia sustentável e qualidade de vida.

Diante do exposto, a necessidade de incorporar tais conceitos nas aulas práticas é de grande importância e para isso buscamos uma temática interessante para os estudantes, ou seja, a Química dos compostos oxadiazólicos. Sabe-se que os compostos oxadiazólicos podem ser utilizados como temática para o ensino de química, com ênfase na química orgânica, visto que os mesmos possuem diversas atividades, quer seja na química de moléculas biologicamente ativa ((Palmer *et al.*, 2006; Bezerra *et al.*, 2005; Yan *et al.*, 2006; Huhtiniemi *et al.*, 2008; Kumar *et al.*, 2011; Vujasinović *et al.*, 2012; Parra *et al.*, 2008), quer seja na química de materiais funcionais (Pibiri *et al.*, 2006; Buscemi e colaboradores, 2006; Parra *et al.*, 2006; Shanker *et al.*, 2012). Sua importância, química e aplicações possibilitam uma abordagem didática significativa e interessante para o ensino e a aprendizagem do estudante do ensino superior. Ao realizar a síntese de 1,2,4-oxadiazóis, o estudante pode discutir com seus pares diferentes conceitos, tais como, reações *one-pot* e química verde, dentre outros. Recentemente, Regueira e colaboradores (2016) propuseram uma sequência didática sobre os 1,2,4-oxadiazóis em um laboratório de ensino da graduação.

Os 1,2,4-oxadiazóis podem ser preparados por diferentes métodos, dentre eles destaque são dados para a) o aquecimento convencional, b) a irradiação de micro-ondas e c) ultrassom. Consciente que muitas reações são impossíveis de serem realizadas no período de uma ou duas aulas, a proposta é o uso dos fornos de micro-ondas nos laboratórios de graduação, o qual vem se tornando gradativamente uma ferramenta importante para

contornar este problema, sendo que reações que levam horas ou requerem temperaturas elevadas podem ser facilmente conduzidas em intervalo de tempo curto. Por outro lado, de acordo com Corêia e Zuin (2009) as reações químicas realizadas sob a irradiação por micro-ondas contemplam vários dos princípios da química verde e podem vir a trazer uma série de vantagens tanto para a indústria química, quanto para instituições de ensino e pesquisa em química. A irradiação usando micro-ondas já mostrou ser útil nas diferentes áreas da síntese orgânica e, em uma revisão da literatura realizada por De Souza e Miranda (2011), é possível encontrar diversos exemplos da utilização da irradiação de micro-ondas em quatro diferentes áreas da química orgânica: catálise, heterociclos, produtos naturais e reações sem solvente. Por outro lado, na área de ensino experimental já existem diversos trabalhos que utilizam a irradiação de micro-ondas (Teixeira *et al.*, 2010; Konrath *et al.*, 2012; Cunha *et al.*, 2013).

O objetivo desse trabalho foi utilizar a química dos 1,2,4-oxadiazóis como objeto de estudo nas aulas de Química dos heterociclos na Pós-Graduação, de modo a discutir com os estudantes os conceitos de reação *one-pot* e de química verde. A síntese *one-pot* foi desenvolvida no laboratório de ensino de Química Orgânica, desde a montagem do experimento até as observações e discussão dos resultados.

2. DESENVOLVIMENTO DA PROPOSTA METODOLÓGICA:

2.1. Passo inicial: Local da intervenção didática (aula teórica e experimental) e sujeitos investigados

A intervenção didática foi realizada na disciplina de Química dos heterociclos, na Pós-Graduação em Química do Departamento de Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, com nove (09) estudantes, os quais foram divididos em três grupos de três (03) alunos cada: grupo A, grupo B e grupo C e três professores da disciplina. Com a experiência didática buscou-se, como princípio norteador, os pressupostos da teoria da cognição distribuída para sua concretização. Para tanto, foram privilegiados como agentes mediadores: ações colaborativas, as interações, as trocas de conhecimento e de experiências, bem como o uso da estratégia de ensino a experimentação.

2.2. Etapa Pré-experimental: Elaborando o Plano de Ensino da Disciplina Química dos heterociclos e Planejando as intervenções didáticas

A ementa da disciplina privilegia o estudo sobre o conceito de oxadiazóis. Assim, nossa proposta de trabalho partiu da proposição de uma investigação para responder à pergunta: o que são oxadiazóis? Na elaboração do plano de ensino, o planejamento das aulas teóricas, não tiveram muitas modificações em relação às que vinham sendo realizadas anteriormente. O que foi acrescentado foi uma pergunta ou problema no início da aula para que os estudantes debatessem e buscassem soluções adequadas, ou seja, o que é uma "reação *one-pot* e em que ela contribui para uma química verde"? Também houve a inclusão de exercícios a serem resolvidos durante as aulas pelos grupos que foram definidos para realização do trabalho experimental. Para cada grupo foi proposto uma atividade experimental, a qual abordava reação *one-pot* e química verde; e também foi entregue para cada estudante um caderno, para elaboração do portfólio. Este serviu para avaliação do entendimento dos estudantes em relação às aulas teóricas, aulas experimentais e exercícios propostos.

2.3. Etapa da intervenção didática: Percorso interventivo sobre a temática oxadiazol

Foram ministradas 04 (quatro) aulas de Química dos heterociclos, a respeito do conteúdo relacionado aos 1,2,4-oxadiazóis, abordando uma visão geral da temática, relatando informações gerais, referente às propriedades químicas, aplicações e reações, mas especificamente, as reações *one-pot*. O conceito de reações foi trabalhado na perspectiva da Química verde. As aulas tiveram duração de 60 minutos (cada), e foram abordadas na forma teórico-expositiva-dialogada, onde foram utilizados os recursos de data show, slides, quadro branco e lápis. A aula foi registrada no portfólio pelos estudantes.

2.4. Etapa Experimental: Elaboração do roteiro guia

2.4.1. Proposta sintética

A proposta do trabalho experimental intitulado "Experienciando uma reação *one-pot* de 1,2,4-oxadiazol mediada por forno de micro-ondas doméstico", foi desenvolvida segundo Figura 1.

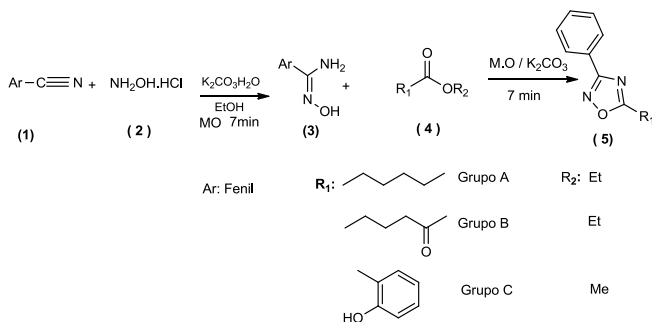


Figura 1. Proposta sintética de reação *one-pot* de 1,2,4-oxadiazóis

A partir da proposta sintética de reação foi elaborado um roteiro guia conforme descrito a seguir:

2.4.2. Materiais

Para a execução dos experimentos, para cada grupo de estudantes, foram necessários como vidrarias e utensílios de laboratório: tubo de vidro pequeno, erlenmeyer, espátulas, placa para cromatografia em camada delgada (CCD), cuba de eluição para CCD ou béquer de 100 mL; pinça, câmara com lâmpada UV, forno de micro-ondas doméstico, balança analítica, pipeta, pisseta.

2.4.3. Equipamentos utilizados

Nos experimentos realizados foram utilizados os seguintes equipamentos: Infravermelho (IV) da marca Varian modelo 640 FTIR utilizando pastilha de KBr. Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos num aparelho Varian modelos Unity Plus (300 MHz para hidrogênio e 75 MHz para carbono-13) e os deslocamentos químicos foram descritos em unidades de ppm a partir da referência (TMS). As reações foram realizadas em Forno de micro-ondas da marca Panasonic, modelo NN-ST341WRUK (850 W e 220 V).

Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes necessários à síntese foram: arilamidoxima (MM=136 g/mol), levulinato de etila; salicilato de metila, hexanoato de etila, dimetilformamida (DMF); carbonato de potássio (K_2CO_3); água destilada; sistema para eluição de CCD (9:1 diclorometano/acetato de etila) ou 7:3 (hexano/acetato de etila). Benzonitrila (Sigma-Aldrich), cloridrato de hidroxilamina, levulinato de etila; salicilato de metila, hexanoato de etila, carbonato de potássio, sulfato de sódio, carbonato de sódio, etanol, sílica, clorofórmio e ácido clorídrico foram

adquiridos comercialmente. O acetato de etila, o hexano e o diclorometano foram previamente destilados antes de serem empregados.

2.4.4. Procedimentos experimentais

Em um tubo de vidro, uma mistura de benzonitrila (0,23 g, 2 mmol), cloridrato de hidroxilamina (0,20 g, 3 mmol), 0,5mL de etanol, K_2CO_3 (0,18g) e DMF (2 gotas) foi levada a forno de micro-ondas e mantida durante 07 min. Após a conversão quase completa da amidoxima correspondente, como indicado por monitorização de CCD, a mistura reacional foi arrefecida até à temperatura ambiente, depois adicionou-se o éster apropriado (levulinato de etila, salicilato de metila ou hexanoato de etila) (0,19g) e levada a forno de micro-ondas e mantida durante 07 min. Os produtos obtidos foram lavados três vezes (3 x 20 mL) com etanol e secos a 40-50°C. Em seguida os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando hexano-acetato de etila (9: 1). Convém destacar que cada grupo utilizou um éster diferente.

2.5. Etapa pós-experimental: Percurso avaliativo da aplicação da aula experimental

Após a realização do experimento foi solicitado aos estudantes um relatório simplificado do experimento realizado e a construção de portfólio. O conteúdo do relatório era previamente decidido pelos professores da disciplina. O objetivo dos relatórios e portfólios era avaliar se os estudantes tinham adquirido as habilidades e assimilado os conceitos necessários para compreensão do experimento realizado. Algumas vezes eram propostos desafios aos estudantes além dessas atividades. Seminário temático foi apresentado ao final da intervenção didático – prática.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Na primeira aula os professores fizeram os seguintes questionamentos para os estudantes: "Por que experienciar a síntese *one-pot* de 1,2,4-oxadiazóis mediada por forno de micro-ondas doméstico em laboratório de ensino de química orgânica na disciplina de Química dos heterocíclicos?". O que é uma reação *one-pot* e sua relação com a química verde?. Diante dos questionamentos aplicados aos estudantes e da análise das respostas dadas e registrada no portfólio (instrumento de avaliação) foi possível averiguar algumas considerações dos estudantes

no que diz respeito à química dos oxadiazóis e reações *one-pot*, conforme descrito no quadro 1.

Quadro 1. Questionamentos e contribuições dos estudantes para temática proposta

Aula: Experimentado uma reação one-pot de 1,2,4-oxadiazol mediada por forno de micro-ondas doméstico.	
QUESTIONAMENTOS	CONTRIBUIÇÕES DOS ESTUDANTES
<p>1. Por que experienciar a síntese <i>one-pot</i> de 1,2,4-oxadiazóis mediada por forno de micro-ondas doméstico em laboratório de ensino de química orgânica na disciplina de Química dos heterociclos?</p> <p>2. O que é uma reação <i>one-pot</i> e sua relação com a química verde?</p>	<p><i>Estudante A: Reações one-pot são reações realizadas em uma única etapa;</i></p> <p><i>Estudante B: Nas reações one-pot, dependendo do número de etapas há a necessidade de realizar separações de produtos a cada etapa;</i></p> <p><i>Estudante C: Os oxadiazóis são heterociclos de cinco membros obtidos a partir apenas de amidoximas;</i></p> <p><i>Estudante D: Ao realizar uma reação one-pot, duas ou mais reações acontecendo ao mesmo tempo, estamos fazendo uma química limpa.</i></p>

Além das contribuições discutidas na presente análise, foram identificados os conceitos: de química limpa, reação em uma etapa e heterociclo, mas especificamente oxadiazol, que por estarem bem definidos na estrutura cognitiva dos estudantes, foram utilizados como elemento na atividade experimental proposta. Na segunda aula houve uma breve introdução sobre a química dos oxadiazóis. Nesta aula trabalhou-se o conceito, de propriedades física e química, de reações e aplicações dos 1,2,4-oxadiazóis. Na terceira e quarta aula, foram abordados os conceitos de Química verde e de reação *one-pot*. Durante o desenvolvimento das aulas, mencionou-se a importância de praticar uma química limpa (verde) e uma reação *one-pot* utilizando o forno de micro-ondas doméstico. Para auxiliar a explicação, a figura contendo o esquema reacional proposto para síntese foi apresentada aos estudantes (Figura 1).

Ao final de cada aula e com a finalidade de reforçar conhecimentos adquiridos foram elaborados portfólios, como estratégia de ensino, que teve como objetivo permitir que estudantes anotassem sobre a química dos oxadiazóis,

reações *one-pot* e química verde. Diante dos portfólios construídos pelos estudantes foi possível observar que os mesmos, como elemento de avaliação, trouxe uma experiência enriquecedora para as atividades elaboradas, ou seja, ele proporcionou uma abordagem do nível de aprendizagem dos estudantes, suas dificuldades, e a nossa reconstrução do planejamento à medida que líamos cada relato.

Para tanto, estabelecemos que os trabalhos realizados pelos estudantes a cada final de aula seriam registrados no portfólio, para que pudéssemos ver as evoluções na aprendizagem de cada estudante, visualizando até que ponto a estratégia utilizada foi eficaz. Conforme Anastasiou e Alves (2012), o portfólio tem que ser escrito em apenas um lado da folha de papel, para que a costa do trabalho seja reservada às anotações feitas pelo professor que aplicou a aula.

Na quinta aula, que teve duração de quatro horas, aplicou-se à aula prática experimental sobre a síntese *one-pot* de 1,2,4-oxadiazol mediada por forno de micro-ondas doméstico. Com o roteiro guia, os estudantes formaram grupos, cada grupo foi constituído por três estudantes e supervisionado por um professor, de modo há facilitar a execução do experimento e a construção significativa dos conceitos envolvidos. Antes de iniciar a prática, os estudantes de cada grupo separaram em bancadas os reagentes e vidrarias necessários para realização da mesma. Também calcularam a quantidade de reagentes (nitrila, cloridrato de hidroxilamina, água, etanol e carbonato de sódio) que utilizaram na primeira etapa da reação de síntese e em seguida com auxílio de uma balança analítica pesaram os reagentes, colocaram todos em tubo de vidro e levaram ao forno de micro-ondas por um período de 7 minutos. Os estudantes acompanharam esta etapa reacional através de cromatografia em camada delgada (CCD). Em seguida, na segunda etapa reacional adicionaram ao mesmo pote de vidro o éster (cada grupo usou um éster diferente) e 3 gotas de DMF e retornaram a mistura reacional ao forno de micro-ondas por 7 min. O término da reação foi constatado pelos estudantes após observar na cromatografia em camada delgada o consumo total do material de partida (arilamidoxima obtida na primeira etapa).

Após término da reação os estudantes registraram no portfólio os procedimentos e resultados dos experimentos.

Ainda nessa aula foi proposto e discutido

o mecanismo de obtenção do 1,2,4-oxadiazol. O mecanismo de reação proposto para a formação do 1,2,4-oxadiazol é representado na Figura 2. Inicialmente, com a remoção do próton ácido da arilamidoxima com base gera uma carga negativa no átomo de oxigênio, e este ataca a carbonila do éster para fornecer I (espécie instável tetraédrica), em seguida o intermediário I perde uma molécula de etanol para fornecer II. Posteriormente, o composto II é convertido no III pela abstração do próton de II e quebra da ligação N-H, com o par de elétrons migrando para o átomo de nitrogênio. Ao final da proposta mecanística, o intermediário III é ciclizado para fornecer IV, que sofre eliminação da água por aquecimento para produzir 1,2,4-oxadiazol desejado. Esta proposta mecanística também foi discutida por Regueira e colaboradores (2016).

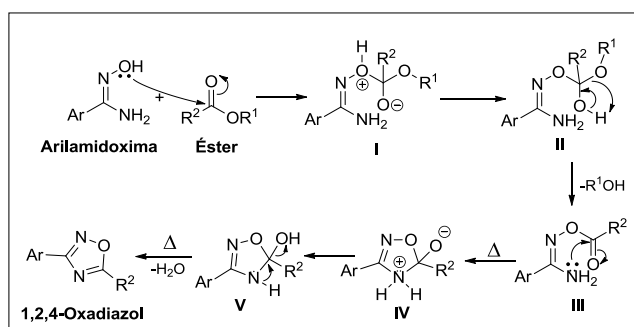


Figura 2. Proposta mecanística para a reação dos 1,2,4-oxadiazóis discutidas com os estudantes

Ainda nesta aula, os estudantes purificaram os compostos através de cromatografia em coluna e os compostos puros foram encaminhados para realização dos espectros de infravermelho, ressonância magnética nuclear e análise elementar.

Na sexta aula, com duração de quatro horas, e de posse dos espectros dos compostos, os estudantes iniciaram a sua análise através de técnicas de infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, conforme descrito a seguir.

3.1. Análise dos Espectros de Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear pelos estudantes do grupo A.

Inicialmente foram analisados os espectros de infravermelho dos 1,2,4-oxadiazóis obtidos (cada grupo de três estudantes sintetizaram 1,2,4-oxadiazóis diferentes). Os estudantes do grupo A ao analisar o espectro de Infravermelho detectaram as bandas

características dos grupos funcionais presentes nos compostos sintetizados. Em 3033 cm⁻¹, foram observados estiramentos referentes às ligações C—H do anel aromático (Figura 3, anexo 1); já na região em 2958-2931 cm⁻¹, observaram também os estiramentos assimétricos de C—H alifáticos. Em 2871 cm⁻¹, foram observados os estiramentos simétricos de C—H alifático. Os estiramentos atribuídos às ligações C=N, característico do anel oxadiazol, foram localizados em 1591 cm⁻¹.

Com relação ao espectro de RMN ¹³C do composto (Figura 4, anexo 2), os estudantes constataram que os dados estão de acordo com a estrutura proposta, por eles. Na região próxima a δ 14,0 ppm, eles observaram um sinal atribuído à metila alifática (C-5'). Na região compreendida entre δ 26,0-32,0 ppm, foram observados os sinais atribuídos aos metilenos da cadeia lateral presente em C-5 dos 1,2,4-oxadiazóis. Os sinais característicos de carbonos aromáticos apareceram entre δ 120,0-145,0 ppm. Finalmente, em δ 165,0 ppm e δ 178,0 ppm, respectivamente, foram observados os sinais correspondentes a C-3 e C-5 do anel oxadiazólico.

De acordo com informações no espectro de RMN ¹H do composto, os estudantes concluíram que estão de acordo com a estrutura proposta. Analisando o espectro do composto sintetizado (Figura 5, anexo 3), eles observaram um tripleto referente aos hidrogênios da metila terminal (C-5') da cadeia lateral em δ 0,91 ppm. Os hidrogênios metilênicos, em C-3' e C-4', aparecem como um multipeto na região de δ 1,40 ppm. Os hidrogênios em C-2' aparecem como um sinal na região de δ 1,86 ppm, enquanto que os hidrogênios em C-1' aparecem como um tripleto em Na região compreendida entre δ 7,50-8,20 ppm, os estudantes localizaram os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos.

3.2. Análise dos Espectros de Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear pelos estudantes do grupo B.

Na Figura 6 está representado o espectro de infravermelho do composto sintetizado pelo grupo 2, obtido em pastilha de brometo de potássio. De acordo com a análise dos estudantes, o composto apresenta uma banda intensa situadas a 1720 e 1163 cm⁻¹, correspondentes aos estiramentos das ligações C=O e C-O, respectivamente. Os estudantes também destacaram na região entre 3067-2977cm⁻¹, os estiramentos assimétricos de C—H

alifáticos. Em 2924 cm^{-1} , foram observados os estiramentos simétricos de C—H alifático. Os estiramentos atribuídos às ligações C=N, característico do anel oxadiazólico, foram localizados em 1505 cm^{-1} .

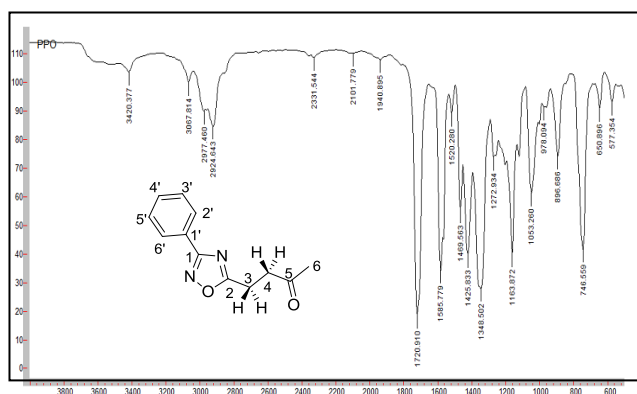


Figura 6. Espectro de IV em KBr do 3-fenil-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-butan-2-ona.

Na Figura 7 (anexo 4) é apresentado o espectro de RMN ^{13}C do composto sintetizado pelos estudantes. No espectro pode facilmente identificar-se os sinais característicos de carbonos aromáticos na faixa entre δ 127,5-131,2 ppm. Os carbonos do anel oxadiazólico aparecem na faixa δ 168,5-172,9 ppm. O C-5 possui um δ 198,9 ppm e é atribuído ao carbono de carbonílico. Os estudantes salientaram ainda que os sinais em δ 39,6 e 30,2 ppm correspondem aos carbonos metilênicos (C-3 e C-4) e o grupo metílico (C-6) é observado na região de δ 21,1 ppm. Da análise deste espectro pode concluir-se que no decorrer do trabalho se obteve o composto com a estrutura pretendida.

No espectro de RMN de hidrogênio do oxadiazol obtido (Figura 8, anexo 5) os estudantes podem identificar a presença dos sinais característicos do composto. Os estudantes identificaram um multipeto na faixa de δ 8,07–8,02 correspondente aos H-2' e H-6' do anel aromático e outro multipeto na faixa de δ 7,50–7,43 correspondente aos H-3' e H-4' e H-5' do anel aromático. Na faixa de δ 3,23–3,18 ppm localizaram um dupeto de dupeto correspondente aos hidrogênios em C-3, o qual acopla com os hidrogênios do C-4 ($J = 1,5\text{ Hz}$, $J = 6,7\text{ Hz}$, $J = 14,3\text{ Hz}$). Por outro lado, Na faixa de δ 3,09–3,04 ppm localizaram um dupeto de dupeto correspondente aos hidrogênios no C-4, o qual acopla com os hidrogênios do C-3 ($J = 1,5\text{ Hz}$, $J = 6,6\text{ Hz}$, $J = 14,7\text{ Hz}$) e finalmente em δ 2,26 identificaram um sinal com multiplicidade simpleto correspondente aos hidrogênio do C-6.

3.3. Análise dos Espectros de Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear pelos estudantes do grupo C.

Ao analisar o espectro de Infravermelho (Figura 9), os estudantes do grupo C, observaram as bandas características dos grupos funcionais presentes no composto sintetizado. Por exemplo, os estiramentos atribuídos à ligação C=N, característico do anel oxadiazólico, foram ser observadas na região compreendida entre $1600\text{--}1633\text{ cm}^{-1}$. A banda referente ao estiramento da ligação OH é observada em 3430 cm^{-1} . Ainda de acordo com os estudantes o estiramento em 3200 cm^{-1} corresponde a ligação C-H de aromáticos. Na figura 9 pode ser observado o espectro de IV do composto.

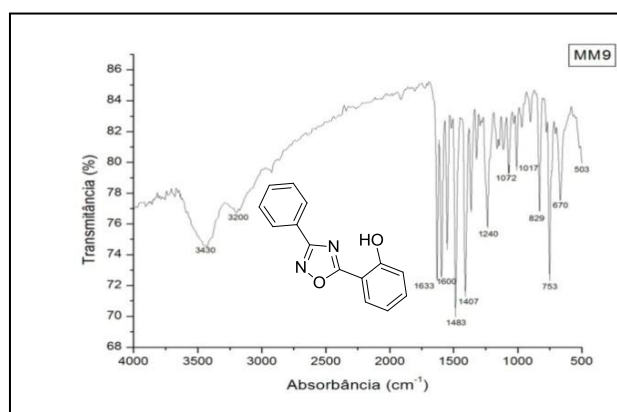


Figura 9. Espectro de IV em KBr do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenol.

Com relação ao espectro de RMN ^{13}C do composto, os estudantes constataram que os todos os carbono estão na faixa de deslocamento entre δ 107,9 a 174,4 ppm (Figura 10, anexo 6). Segundo eles, os sinais característicos de carbonos aromáticos apareceram entre δ 107,0-158,1 ppm. Convém destacar que os estudantes atribuíram o sinal em δ 158,11 ppm ao carbono quaternário C-2', isto por conta da presença de um átomo de oxigênio. Finalmente, em δ 166,3 ppm e δ 174,4 ppm, aproximadamente, foram observados os sinais correspondentes a C-1 e C-2 do anel oxadiazólico.

De acordo com a análise do espectro de RMN de hidrogênio, Figura 11 (anexo 7), os estudantes observaram os sinais característicos para o composto por eles sintetizados. Na faixa de δ 10,3 ppm aparece um simpleto referente ao hidrogênio do grupo fenol. Na faixa compreendida entres δ 7,0-8,0 ppm detectaram

os oitos hidrogênios do anel aromáticos.

No decorrer da análise dos espectros de infravermelho e de ressonância magnética nuclear hidrogênio e de carbono-13 foram abordados os conceitos de estiramento simétrico e assimétrico, deformação angular, número de onda, deslocamento, multiplicidade, constante de acoplamento, solvente, equivalência química, ambiente químico, blindagem e desblindagem.

Durante todas as atividades propostas, os estudantes foram avaliados quanto ao questionamento feito: "Por que experienciar a síntese *one-pot* de 1,2,4-oxadiazóis mediada por forno de micro-ondas doméstico em laboratório de ensino de Química Orgânica na disciplina de Química dos heterociclos?"; a elaboração de portfólio, questionário aplicado ao final da atividade experimental e seminário temático. No que diz respeito aos portfólios pode-se concluir que os estudantes demonstraram satisfação em realizar a síntese de um composto que é potencialmente ativo e, mais ainda, frisaram que foi bom vivenciar cada etapa de um processo sintético, mas especificamente uma reação *one-pot*. Eles destacaram também a importância da química verde quando se pensa em sintetizar um composto. Além disso, de acordo com o escrito no portfólio pode-se perceber a evolução dos estudantes, conforme descrito abaixo:

Estudante A: *Reações one-pot são reações que mesmo tendo diversas etapas, todas se passam dentro do mesmo meio reacional.*

Estudante B: *Nas reações one-pot não há a necessidade de realizar separações de produtos a cada etapa e nem de purificação.*

Estudante C: *Oxadiazóis são heterociclos de cinco membros obtidos a partir apenas de amidoximas, no caso dos 1,2,4-oxadiazóis.*

Estudante D: *Os 1,3,4-Oxadiazóis isômeros constitucionais do 1,2,4-oxadiazóis são obtidos a partir do hidrato de hidrazina.*

Estudante E: *Ao realizar uma reação one-pot - conversões realizadas em um único frasco reacional – e duas ou mais reações acontecendo consecutivamente, estamos fazendo uso de um dos princípios da Química Verde.*

Estudante F: *Os processos one-pot englobam todas as metodologias sintéticas com duas ou mais transformações sequenciais, quer estas sejam catalíticas ou estequiométricas, desde que realizadas no mesmo frasco reacional e envolvam um único passo de purificação.*

Estudante G: *O experimento usando micro-ondas*

também demonstrou a aplicação dos princípios da química verde, uma vez que o tempo reacional foi reduzido e a purificação só ocorreu na última etapa.

Estudante H: *Geralmente a metodologia one-pot para síntese de 1,2,4-oxadiazol é rápida e eficiente quando comparada com as metodologias tradicionais.*

Estudante I: *Ao utilizar a radiação de micro-ondas como fonte de aquecimento nas reações one-pot, experienciou-se um exemplo de aplicação da química verde no âmbito da síntese de 1,2,4-oxadiazóis uma vez que com seu uso reduzimos drasticamente o tempo das reações e evitamos o uso de solvente.*

Finalizando, a última aula com duração de duas horas, os nove estudantes foram capazes de relacionar adequadamente os conceitos teóricos e práticos durante a apresentação dos resultados na forma de seminários temáticos, comparando criticamente seus resultados com os demais grupos. Por outro lado, a reação *one-pot* 1,2,4-oxadiazóis mostrou-se aplicável em laboratório de química orgânica em cursos de graduação, uma vez que os compostos podem ser obtidos em tempo reduzido, bons rendimentos e com a mínima produção de resíduo. Todavia, o uso de um aparelho de forno micro-ondas doméstico como fonte de aquecimento também irá contribuir para a viabilidade deste tipo de reação em laboratórios de universidades, institutos federais e faculdades que não possuem um aparelho de micro-ondas assistidas.

4. CONCLUSÕES:

No presente trabalho é descrita uma intervenção pedagógica envolvendo estudantes de pós-graduação em química, na disciplina de Química dos heterocíclicos, a qual foi escolhida as reações *one-pot* para síntese de 1,2,4-oxadiazóis. Sabe-se que as reações *one-pot* englobam todas as metodologias sintéticas com duas ou mais transformações sequenciais, quer estas sejam catalíticas ou estequiométricas, e foram realizadas no mesmo tubo de vidro reacional e envolveu um único passo de purificação.

A metodologia utilizada consistiu na utilização de algumas estratégias de ensino, tais como, aula teórico-expositiva-dialogada, realização de aula prática, portfólio e seminário, os quais foram determinantes para promover uma maior integração entre a teoria e a prática

no que se refere à química dos 1,2,4-oxadiazóis. Por outro lado, não menos importante, após realização do experimento, o mesmo proporcionou a discussão da química de heterociclos, mas especificamente 1,2,4-oxadiazol; de métodos modernos para promover reações químicas, do tipo *one-pot* empregando forno de micro-ondas e portanto aderente aos princípios da Química Verde, que são temas importantes para a formação de futuro profissionais da área de química.

Vale destacar que reações *one-pot* irradiadas com micro-ondas vêm sendo gradativamente incorporadas em técnicas de laboratórios de ensino de química orgânica na graduação, devido ao fato das reações ocorrerem com uma maior velocidade; favorecer o aprendizado de novas técnicas e, minimizar o tempo de reação e, mais importante, propiciar ao estudante o contato com uma nova metodologia para síntese de compostos orgânicos.

5. AGRADECIMENTOS:

Os autores deste trabalho agradecem a todas as agências de fomento que financiaram a nossa pesquisa: CAPES, CNPq e FACEPE pelas bolsas concedidas aos estudantes de Pós-Graduação.

6. REFERÊNCIAS:

- Rogério, K. R.; Vitória, F.; Kümmerle, A. E.; Graebin, C. S. *Revista Virtual de Química* **2016**, 8, 1934.
- Khosropour, A. R.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Ghorbankhani, H. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 611.
- Wilson, M. A.; Filzen, G.; Welmaker, G. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4807.
- Hutchings, G. J. *Catalysis Today* **2007**, 122, 196.
- Rocha, D. R.; Ferreira, V. F.; Santos, W. C. *Revista Processos Químicos* **2008**, 2, 9.
- Phukan, M.; Kalita, M. K.; Borah, R. A. *GREEN CHEM LETT REV* **2010**, 3, 329.
- Mistry, S. R.; Maheria, K. C. *Journal of Molecular Catalysis A* **2012**, 355, 210.
- Dicks, A. P. *Journal of Chemical Education* **2015**, 92, 405.
- Ferreira, V. F.; da Rocha, D. R.; da Silva, F. C. *Revista Virtual de Química* **2014**, 6, 85.
- Oliveira, C. A.; Souza, A. C. J.; Santos, A. P. B.; Silva, B. V.; Lachter, E. R.; Pinto, A. C. *Revista Virtual de Química* **2014**, 6, 152.
- Zandonai, D. P.; Saqueto, K. C.; Abreu, S. C. S. R.; Lopes, A. P.; Zuin, V. G. *Revista Virtual de Química* **2014**, 6, 73.
- Palmer, J. T.; Ryzewski, R. M.; Mendonça, 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.
- Bezerra, N. M. M.; De Oliveira, S. P.; Srivastava, R. M.; da Silva, J. R. *II Farmaco* **2005**, 60, 955.
- 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.
- Huhtiniemi, T.; Suuronen, T.; Rinne, V. M.; Wittekindt, C.; Lahtela-Kakonnen, M.; Jarho, E.; Wallén, E. A. A.; Salminen, A.; Poso, A.; Leppänen, J. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51, 4377.
- Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A. K.; Chang, K.-H.; Shah, K. *Eur. J. Org. Chem* **2011**, 46, 3085.
- Vujasinović, I.; Paravić-Radičević, A.; Mlinarić-Majerski, K.; Brajša, K.; Bertoša, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2101.
- Parra, M.; Hidalgo, P.; Elgueta, E. Y.; *Liquid Crystals* **2008**, 35, 823.
- Pibiri, I.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Pierro, P.; Buscemi, S. *Heterocycles* **2006**, 68, 2653.
- Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P. Vivona, N. J. *J FLUORINE CHEM* **2006**, 127, 1601.
- Parra, M.; Hidalgo, P.; Carrasco, E.; Barbera, J.; Silvino, L. *Liquid Crystals* **2006**, 33, 875.
- Shanker, G.; Nagaraj, M.; Kocot, A.; Vij, J. K.; Prehm, M.; Tschierske, C. *Advanced Functional Materials* **2012**, 22, 1671.
- Regueira, J. L. L. F.; De Freitas, J. J. R.; Freitas Filho, J. R. *Quim. Nova* **2016**, 39, 1019.
- Corrêa, A. G.; Zuin, V. G.; *Química Verde: Fundamentos e Aplicações*, 1^o Ed., EdUFSCar: São Carlos, **2009**.
- De Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. *Química Nova* **2011**, 34, 497.
- Teixeira, E. F.; dos Santos, A. P. B.; Bastos, R. S.; Pinto, A. C.; Kümmerle, A. E.; Coelho, R. R. *Quim. Nova* **2010**, 33, 1603.

27. Konrath, E.; Piedade, M.; Eifler-Lima, V. L. *Química Nova* **2012**, 35, 1887.
28. Cunha, S.; dos Santos Filho, R. F.; Riatto, V. B.; Dourado, G. A. A. *Quim. Nova* **2013**, 36, 190.
29. Anastasiou, L.G.C; Alves, L. P. Processos de ensinagem na universidade: pressupostos para as estratégias de trabalhos em aula. 10. ed.,Univille, Joinville/SC, **2012**.

Anexo 1

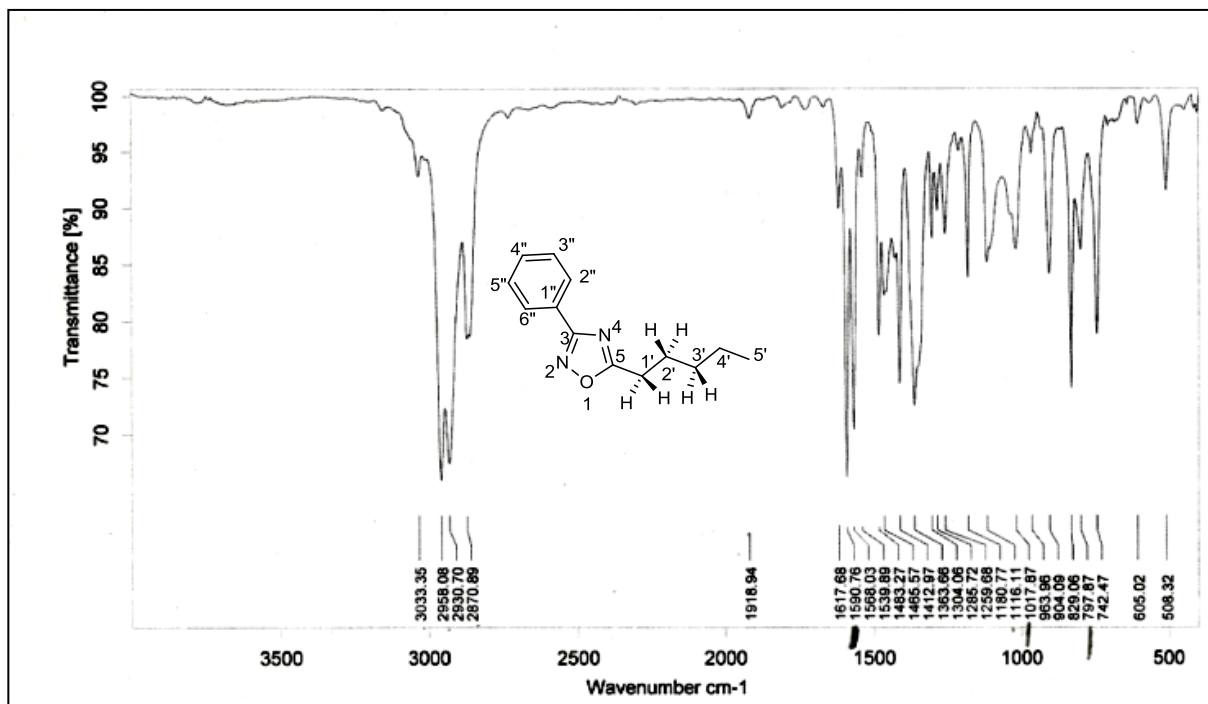


Figura 3. Espectro de IV do 3-fenil-5-pentil-1,2,4-oxadiazol em pastilha de KBr

Anexo 2

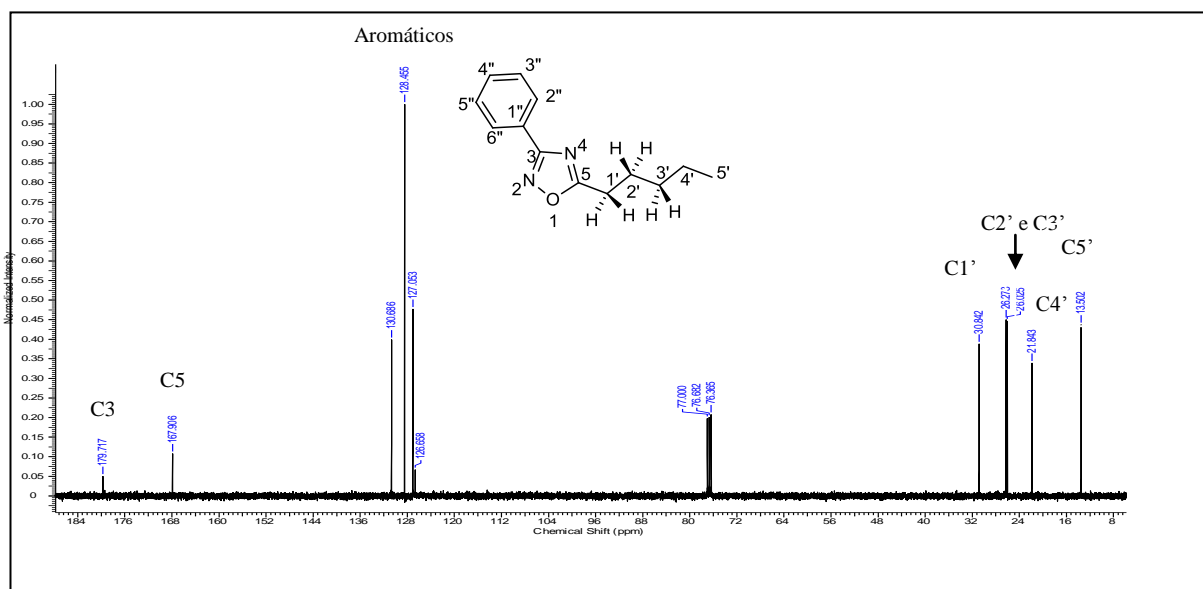


Figura 4. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 5-(pentil)-3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol.

Anexo 3

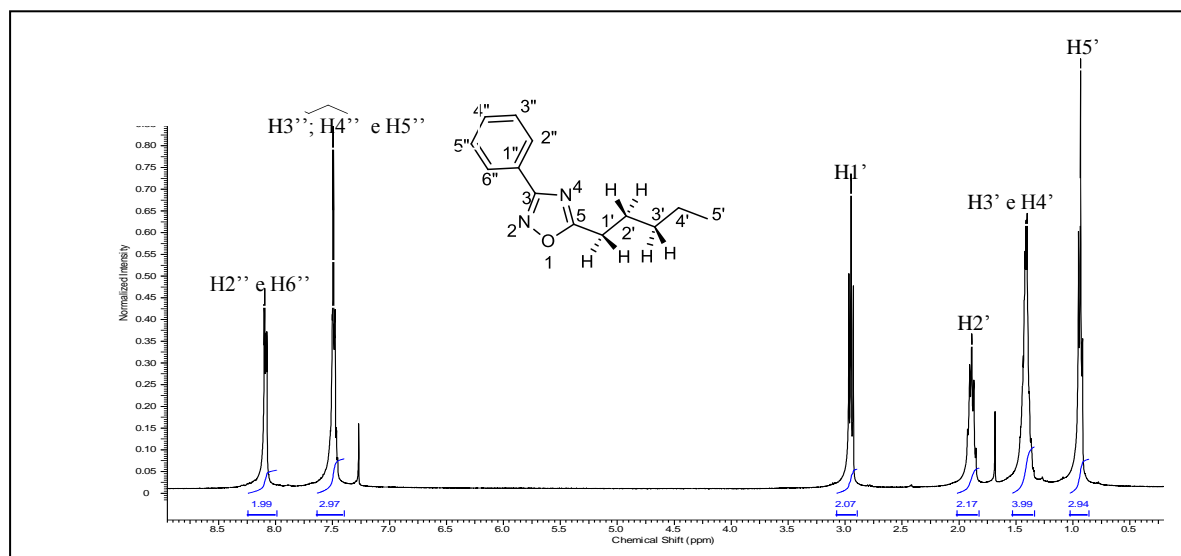


Figura 5. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) fenol.

Anexo 4

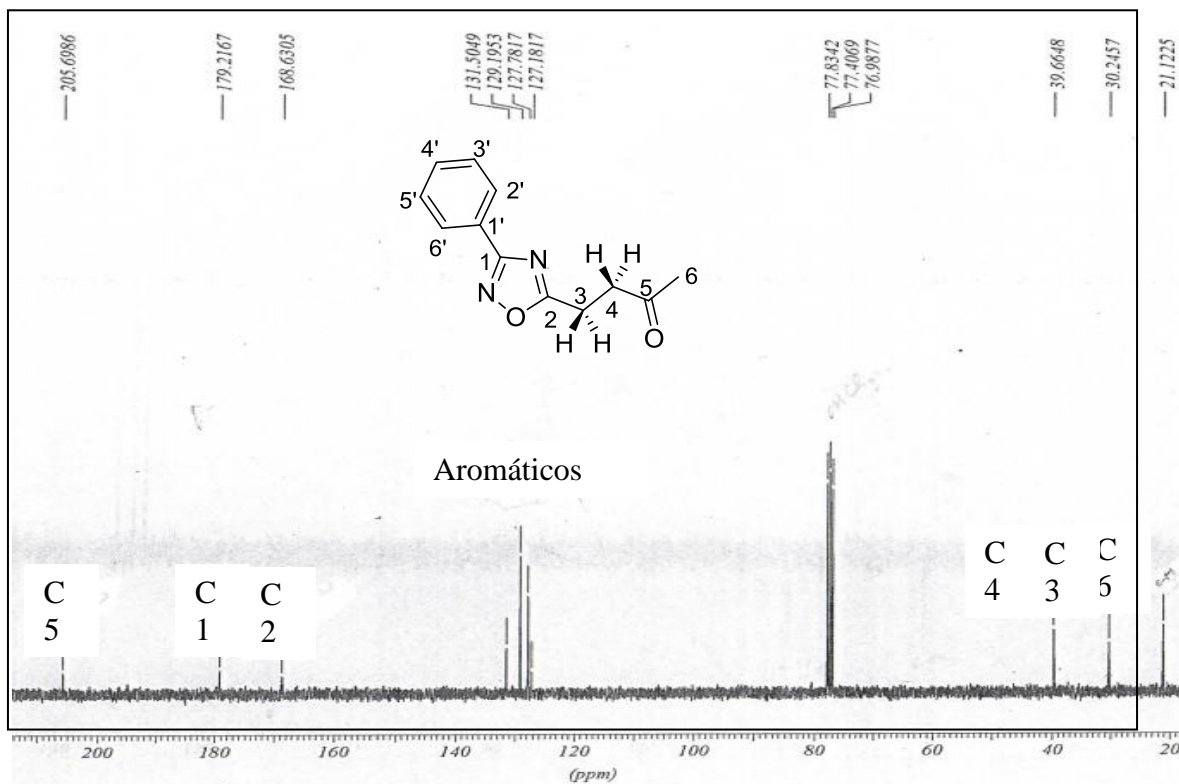


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 3-fenil-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-butan-2-ona.

Anexo 5

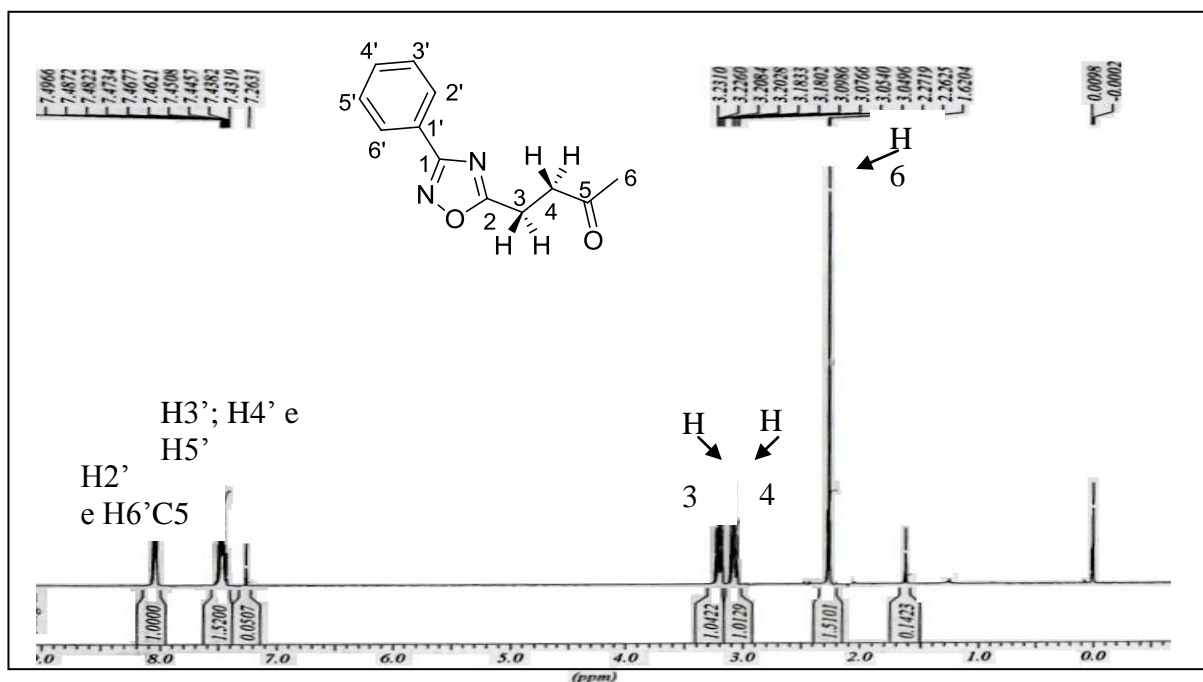


Figura 8. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 3-fenil-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-butan-2-ona.

Anexo 6

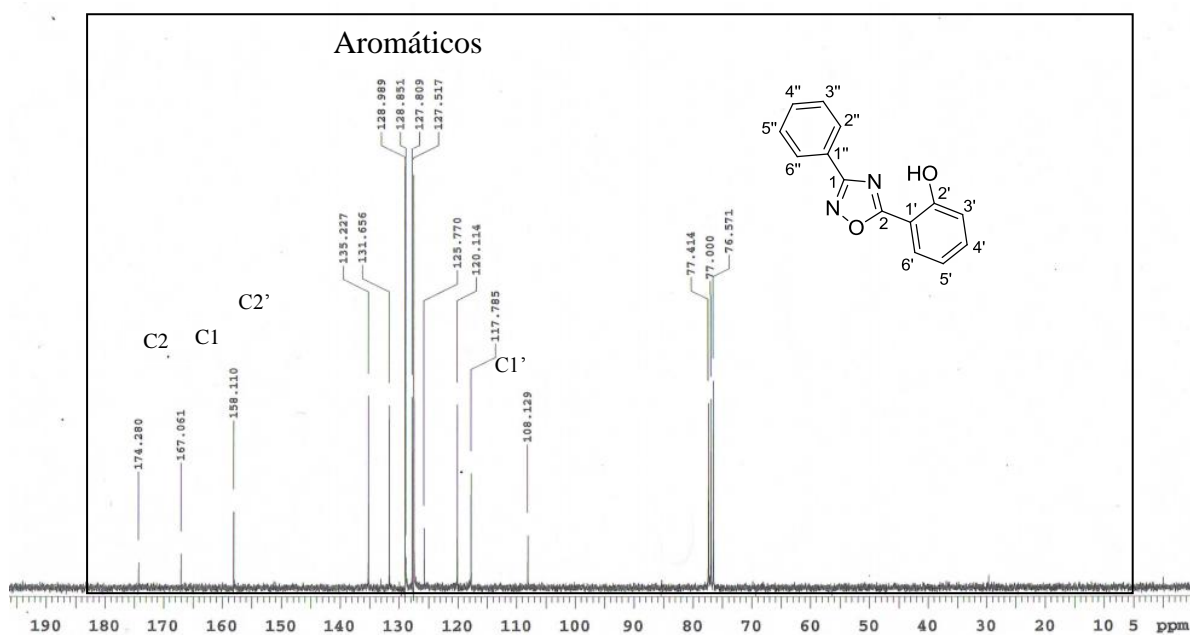


Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) fenol.

Anexo 7

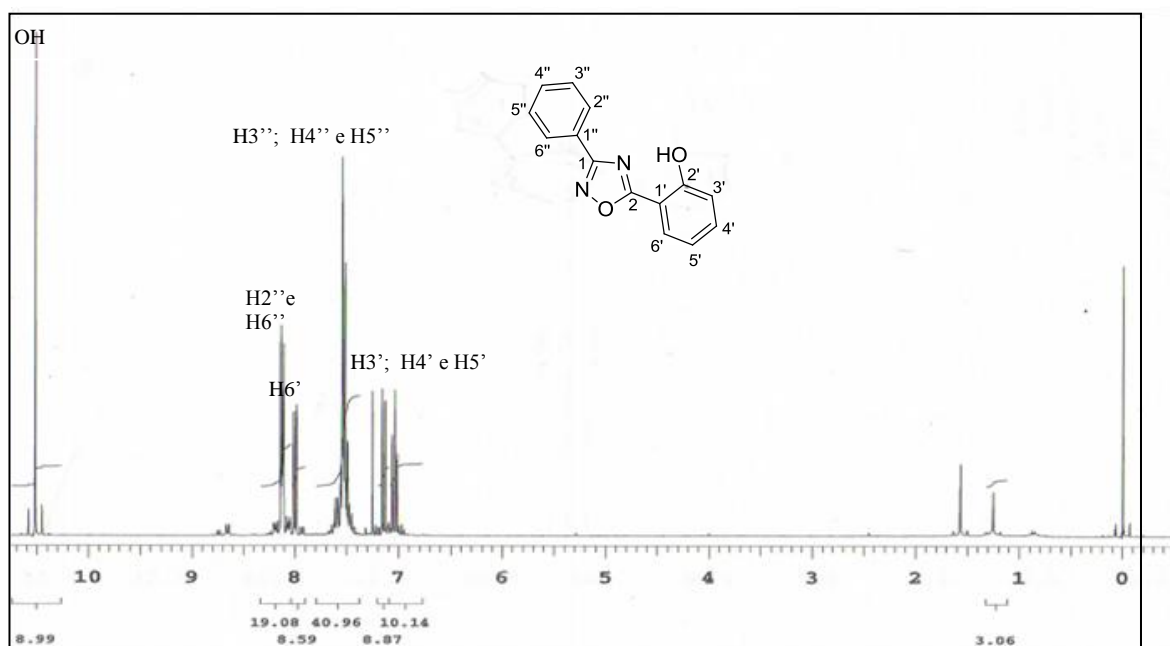


Figura 11. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) fenol.