



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA



CATARINA SANTOS DA SILVA

**SÍNTESE, *DOCKING* MOLECULAR E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE 1,2,4-
OXADIAZOL E O-GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS**

Recife
2025

CATARINA SANTOS DA SILVA

**SÍNTESE, *DOCKING* MOLECULAR E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE 1,2,4-
OXADIAZOL E O-GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Licenciatura em
Química da Universidade Federal Rural de
Pernambuco, como requisito parcial para
obtenção do título de licenciado em
química.

Orientador (a): João Rufino de Freitas
Filho.

Recife

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Bibliotecário(a): Suely Manzi – CRB-4 809

S586s Silva, Catarina Santos da.
Síntese, *docking* molecular e atividade antioxidante de
1,2,4-oxadiazol e O-glicosídeos 2,3-insaturados / Catarina
Santos da Silva. – Recife, 2025.
68 f.; il.

Orientador(a): João Rufino de Freitas Filho.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) –
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Licenciatura
em Química, Recife, BR-PE, 2026.

Inclui referências e apêndice(s).

1. Técnicas digitais. 2. Glicosídeos. 3. Modelagem
molecular. 4. Softwares 5. Antioxidantes. I. Freitas Filho,
João Rufino de, orient. II. Título

CDD 540

CATARINA SANTOS DA SILVA

**SÍNTESE, *DOCKING* MOLECULAR E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE 1,2,4-
OXADIAZOL E O-GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Licenciatura em
Química da Universidade Federal Rural de
Pernambuco, como requisito para
obtenção do título de licenciado em
química.

Aprovado em: 22/12/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho (Orientador)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Jucleiton José Rufino de Freitas (Examinador Externo)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Profa. Dra. Lidiane Macedo Alves de Lima
Universidade Federal Rural de Pernambuco- PPGQ-UFRPE

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus que me deu toda a capacidade do entendimento e me protegeu e guardou colocando seus anjos à minha frente e aquietando meu coração e me tranquilizando em todos os momentos de adversidade enfrentados durante toda a minha graduação, do momento da minha aprovação até o presente momento.

Agradeço aos meus pais Alexsandra e Alexandre e meus irmãos Isabela e Pedro por todo apoio e por sempre demonstrarem orgulho por minhas escolhas. Incluo meus animais de estimação Zara e Cacao que me acompanharam nos dias e noites de estudo e escrita.

Agradeço a meu namorado Gleybson que foi meu companheiro durante meus melhores e piores momentos durante a graduação, vindo de perto minhas conquistas, me apoiando e me aconselhando e sempre buscando o melhor para mim.

Agradeço ao meu orientador João Rufino de Freitas Filho que foi um grande orientador, estando comigo em todos os meus anos de Iniciação Científica.

Agradeço imensamente ao grupo de pesquisa do LEQS, que são extremamente prestativos, sempre apoiando uns aos outros, tornado um grupo que são mais que colegas de bancada, são grandes amigos.

Agradeço a Ryan, a quem ajudei nos seus primeiros dias de laboratório e agora nessa etapa final me ajudou mais do que eu merecia. Agradeço a Caio, Gilton, Isaac pela amizade e por poder compartilhar todos os momentos como ICs assim como os novatos Davi e Lara, que também compartilham o mesmo sentimento de iniciantes na pesquisa. Agradeço à Leonardo, Deyse e Jonatas por serem grandes mentores em todos esses anos, suportando perguntas insistentes, compartilhando conhecimentos científicos e dotes culinários. Agradeço também ao Prof. Clécio que em muitos momentos foi mais que um professor.

Agradeço a Bia, Hávila e Gil por serem meus únicos amigos fora do laboratório e mesmo não se encontrando com constância, foi possível compartilhar todos os sentimentos e conquistas vividos durante esses cinco anos.

Agradeço ao programa de bolsas da CNPq, que proporcionou a realização desse trabalho. E por fim agradeço à Rural que foi uma mãe, que mesmo sendo o lugar que me causava pesadelos, continuava sendo um colo acolhedor.

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo sintetizar, caracterizar e avaliar a atividade antioxidante de 1,2,4-oxadiazóis e realizar o *docking* molecular de O-glicosídeos 2,3-insaturados tendo o 1,2,4-oxadiazol como aglicona. Inicialmente foram sintetizados uma série de arilamidoximas (**54a-g**) com rendimentos de 12% e 92% e posteriormente utilizados na síntese de 1,2,4-oxadiazóis (**56a-e**) sob o método de superbase com lactato de metila e NaOH, obtendo rendimentos favoráveis (62% - 82%) após purificação em cromatografia em coluna. A síntese do tri-O-acetil-D-glicol (**58**), foi realizada com rendimento de 74%, permitiu a preparação dos O-glicosídeos 2,3-insaturados (**59b-e**), que apresentaram rendimentos de 65% a 68%, exceto o composto **59e**, cuja reação não resultou em produto isolável. Os compostos foram caracterizados por Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H . Os compostos **56a-d** foram submetidos a teste de eliminação de radicais livres DPPH $^{\bullet}$ e ABTS $^{•+}$ e verificou-se baixa atividade antioxidante. Quanto ao *docking* molecular, os compostos **59b-e** foram avaliados frente à sua interação com a enzima Xantina Oxirredutase (PDB ID: 1N5X). Os compostos apresentaram complexos estáveis com a enzima alvo, se destacando o composto **59a-e** com a menor energia de ligação ($\Delta H = -8,90 \text{ Kcal/mol}^{-1}$) quando comparada aos demais compostos analisados, no entanto, todos os compostos analisados mostraram-se bons potenciais antioxidantes.

Palavras-chave: 1,2,4-oxadiazol, O-glicosídeos 2,3-insaturados, modelagem molecular, Autodock.

ABSTRACT

This study aimed to synthesize, characterize, and evaluate the antioxidant activity of 1,2,4-oxadiazoles and perform molecular docking of 2,3-unsaturated O-glycosides with 1,2,4-oxadiazole as the aglycone. Initially, a series of arylamidoximes (54a-g) were synthesized with yields of 12% and 92% and subsequently used in the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles (56a-e) under the superbases method with methyl lactate and NaOH, obtaining favorable yields (62% - 82%) after purification by column chromatography. The synthesis of tri-O-acetyl-D-glycal (58) was carried out with a yield of 74%, allowing the preparation of 2,3-unsaturated O-glycosides (59b-e), which yielded 65% to 68%, except for compound 59e, whose reaction did not result in an isolable product. The compounds were characterized by infrared (IR) and ¹H nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. Compounds 56a-d were subjected to DPPH• and ABTS•+ free radical scavenging assays and showed low antioxidant activity. Regarding molecular docking, compounds 59b-e were evaluated for their interaction with the enzyme Xanthine Oxidoreductase (PDB ID: 1N5X). The compounds presented stable complexes with the target enzyme, with compound 59a-e standing out with the lowest binding energy ($\Delta H = -8.90$ Kcal/mol-1) when compared to the other compounds analyzed. However, all the compounds analyzed showed good potential antioxidant activity.

Keywords: 1,2,4-oxadiazole, 2,3-unsaturated O-glycosides, Molecular modeling, AutoDock.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Isômeros dos oxadiazóis.	18
Figura 2: Reatividade do 1,2,4-oxadiazol.	18
Figura 3: Estrutura química dos cristais líquidos com 1,2,4-oxadiazol.	19
Figura 4: 1,2,4-oxadiazóis biologicamente ativos.....	20
Figura 5: 1,2,4-oxadiazol com atividade anticâncer.	21
Figura 6: Estrutura química do Atalureno (Translarna®).....	21
Figura 7: Estrutura de carboidratos com função biológica.	24
Figura 8: Estruturas de glicosídeos.....	25
Figura 9: Exemplos de antioxidantes naturais não enzimáticos.	29
Figura 10: 1,2,4-Oxadiazóis sintetizados por Zhao e Liu.	31
Figura 11: Estrutura da cianidina-3-O-glicosídeo (C3G).....	32
Figura 12: Estrutura do composto 4-nerolidilcatecol-3'-β-O-glicosídeo.	33
Figura 13: Complexo ligante-proteína alvo formado pela proteína 3BAJ e o tiliosídeo.	35
Figura 14: Estrutura cristalina da XOR (PDB ID: 1N5X).....	41
Figura 15: Espectro de IV em ATR do composto 56c	47
Figura 16: Espectro de RMN de ¹ H de 400 MHz em CDCl ₃ do composto 56c	48
Figura 17: Espectro de IV em ATR do composto 58	50
Figura 18: Espectro de RMN de ¹ H de 400 MHz em CDCl ₃ do composto 59b	52
Figura 19: Sobreposição entre o ligante original co-complexado com a enzima (amarelo) e o ligante gerado pelo AutoDock (verde).....	54
Figura 20: Interações do ligante original co-complexado (I) e o ligante gerado pelo programa (II), com resíduos de aminoácidos do sítio ativo da enzima.	55
Figura 21: Interação do complexo XOR-ligante do composto 59e em 3D (I) e 2D (II).....	57
Figura 22: Interação do complexo XOR-ligante do composto 59a em 3D (I) e 2D (II).....	66
Figura 23: Interação do complexo XOR-ligante do composto 59b em 3D (I) e 2D (II).....	66
Figura 24: Interação do complexo XOR-ligante do composto 59c em 3D (I) e 2D (II).....	67
Figura 25: Interação do complexo XOR-ligante do composto 59d em 3D (I) e 2D (II).....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimento reacional das arilamidoximas.	44
Tabela 2: Rendimento reacional dos 1,2,4-oxadiazóis.	46
Tabela 3: Rendimento reacional dos O-glicosídeos.....	51
Tabela 4: Resultados dos testes de Atividade Antioxidante.....	53
Tabela 5: Energia de ligação e tipos de interação dos complexos formados com os ligantes código e o alvo XOR.....	55

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Formas tautoméricas da amidoxima.	16
Esquema 2: Síntese de amidoximas proposta por Srivastava et al. (2009).	17
Esquema 3: Rota sintética 1 para 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído.	22
Esquema 4: Rota sintética 2 para 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído.	23
Esquema 5: Método de superbase proposto por Baykov et al. (2017).	23
Esquema 6: Síntese de O-glicosídeos pelo rearranjo de Ferrier.	26
Esquema 7: Síntese de O-glicosídeo 2,3-insaturado com TsOH.	28
Esquema 8: Proposta de síntese de arilamidoximas (55a-g).	37
Esquema 9: Síntese de 1,2,4-oxadiazol por superbase.	38
Esquema 10: Síntese do tri-O-acetil-D-glicol.	39
Esquema 11: Síntese do O-glicosídeo 2,3-insaturado.	39
Esquema 12: Proposta mecanística para síntese das arilamidoximas.	45
Esquema 13: Síntese do 1,2,4-oxadiazol.	46
Esquema 14: Síntese do tri-O-acetil-D-glicol.	49
Esquema 15: Síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados.	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTS – Ácido 2,2-Azino-Bis(3-Etilbenzotiazolina-6-Sulfônico)

ATR – Reflexão Total Acentuada

BF₃Et₂O – Éter de Trifluoreto de Boro Dietílico

C3G – Cianidina-3-O-glicosídeo

CCD – Cromatografia de Camada Delgada

CE50 – Concentração Efetiva Média necessária para sequestrar 50% dos radicais

CI50 – Concentração Inibitória que elimina até 50% dos radicais livres

DMSO – Dimetilsulfóxido

DPPH – 2,2-difenil-1-picrilhidrazil

EROs – Espécies Reativas de Oxigênio

IV – Infravermelho

MHz – Megahertz

nm – Nanômetro

OLEDs – Diodo Orgânico Emissor de Luz (do inglês, *Organic Light-Emitting Diode*)

PDB - Banco de Dados de Proteínas (do inglês, *Protein Data Bank*)

RMN de ¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1

RMSD - Desvio Padrão Médio da Raiz (do inglês, *Root Mean Standart Deviation*)

TMS – Tetrametilsilano

TROLOX – Ácido 6 hidraxi-2,5,7,8 tetrametilcromano-2-carboxílico

TsOH - Ácido *p*-toluenossulfônico

UV – Ultravioleta

UV-Vis – Ultravioleta-Visível

XOR – Xantina oxirredutase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1 ARILAMIDOXIMAS	16
2.2 1,2,4-OXADIAZOL	18
2.2.1 Aspectos gerais dos oxadiazóis	18
2.2.2 Estratégias de síntese para 1,2,4-oxadiazóis	22
2.3 CARBOIDRATOS	24
2.3.1 Aspectos gerais dos carboidratos	24
2.3.2 Glicosídeos	25
2.3.3 Aplicação de O-glicosídeos 2,3-insaturados	27
2.4 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E ESTRESSE OXIDATIVO	28
2.4.1 Aspectos gerais de antioxidantes e estresse oxidativo	28
2.4.2 Atividade antioxidante	30
2.5 DOCKING MOLECULAR	33
2.5.1 Aspectos gerais do <i>docking</i>	33
2.5.2 Enzimas pró-oxidantes como alvos	34
3 OBJETIVOS	35
3.1 GERAL	35
3.2 ESPECÍFICOS	35
4 METODOLOGIA	36
4.1 MATERIAIS UTILIZADOS	36
4.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	36
4.2.1 Procedimento de Síntese de Arilamidoximas	36
4.2.2 Procedimento de Síntese de 1,2,4-Oxadiazol	37
4.2.3 Procedimento de Síntese do Tri-O-Acetil-D-Glical	38
4.2.4 Procedimento de Síntese de O-Glicosídeos 2,3-Insaturados	39
4.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE	40
4.3.1 Teste com radicais livres DPPH [•]	40
4.3.2 Teste com radicais livres ABTS ^{•+}	40
4.4 DOCKING MOLECULAR	41
4.4.1 Preparo do alvo e dos ligantes	41
4.4.2 Procedimento de <i>Redocking</i>	42
4.4.3 <i>Docking</i> molecular	42
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1 SÍNTESE DAS ARILAMIDOXIMAS	44

5.2 SÍNTESE DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS	45
5.3 SÍNTESE DO TRI-O-ACETIL-D-GLICAL	48
5.4 SÍNTESE DE O-GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS.....	50
5.5 ATIVIDADES ANTIOXIDANTE	52
5.6 DOCKING MOLECULAR	54
5.6.1 Validação do método por <i>redocking</i>	54
5.6.2 Ancoragem receptor-ligante	55
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
REFERÊNCIAS	60
APÊNDICES	66

1 INTRODUÇÃO

A síntese orgânica é uma área da química orgânica voltada para a construção de moléculas complexas a partir de moléculas mais simples, utilizando reações químicas ou processos mais complexos envolvendo diversas etapas com o propósito de obter produtos com os melhores rendimentos e taxa de pureza. Os fármacos sintéticos se diferenciam de outros produtos orgânicos, como pesticidas, inseticidas e corantes, pois essas características estão ligadas à metodologia sintética e à qualidade das matérias-primas envolvidas na produção (Rosa *et al.*, 2015).

Os fármacos de origem sintética apresentam relevante importância no mercado farmacêutico. Até 1991, 79% dos medicamentos utilizados na terapêutica eram de origem sintética, enquanto 21% eram de origem natural ou semissintética. Observando a estrutura desses produtos, 62% deles são heterocíclicos, onde 95% possuem átomos de nitrogênio e 18% possuem átomos de oxigênio em sua estrutura. Desse modo, essa classe de heterocíclicos tem notável destaque para a síntese de fármacos (Menegatti *et al.*, 2001).

Dentro dessa classe de heterocíclicos, os 1,2,4-oxadiazóis e seus derivados ganham destaque por suas diversas aplicações medicinais, na química de materiais e agrícolas. Sua capacidade de participar como centros farmacológicos ou permitir a mudança da geometria e polarizabilidade molecular implica na possibilidade de agir como agente anti-inflamatório, antidiabético, antifúngico, antitumoral, antimicrobiano, entre outros (Cunha *et al.*, 2015). Kumar e colaboradores (2011) prepararam uma série de 1,2,4-oxadiazóis com grande potencial anticâncer frente a linhagens de células cancerosas humanas relacionadas ao câncer de próstata, de mama e do pâncreas (Mata, 2017).

Outro composto heterocíclico de grande importância são os carboidratos, encontrados em abundância em plantas e animais, como os glicosídeos, derivado presente em uma série de produtos naturais com excelente atividade biológica (Mata, 2017). São componentes essenciais para os sistemas biológicos, uma vez que regulam diversos processos bioquímicos. Essas biomoléculas apresentam uma variedade de atividades farmacológicas, como: anti-inflamatória, antibiótica, antiviral,

antimicrobiana, ação antineoplásica, entre outras (Medeiros *et al.*, 2020). Por pertencer a um grupo de macromoléculas muito estudado, é primordial a possibilidade de diferentes meios de obtenção dessa estrutura, já que ela é uma ligação importante entre a química orgânica medicinal, a biologia e a bioquímica. Apesar de ser um composto bioquímico, as rotas sintéticas dessa classe despertam o interesse para a investigação do controle da estereoquímica, aproveitamento e mecanismo das reações (Acioli, 2021).

Na literatura, poucos estudos envolvendo O-glicosídeos contendo o anel 1,2,4-oxadiazol na parte aglicônica são relatados. Utilizar O-glicosídeos tendo como aglicona oxadiazóis busca potencializar ainda mais as atividades dos novos fármacos produzidos. Nesse sentido, a busca por compostos com boa atividade biológica é atrativa não só para a indústria farmacêutica, mas também para as universidades e centros de pesquisa. Porém, esses compostos devem apresentar baixa toxicidade para os humanos, então uma alternativa para evitar esse problema é utilizar substratos que apresentem correspondência com os sistemas biológicos, como os carboidratos, biomoléculas essenciais para o bom funcionamento dos sistemas biológicos dos seres vivos (Delbianco *et al.*, 2015).

Os custos para o desenvolvimento de novos compostos com atividade biológica são altos e o tempo necessário para estudos e avaliações pode durar décadas. Nesse sentido, o estudo de triagem virtual surge como uma opção de seleção inicial de moléculas com maior probabilidade de apresentarem uma atividade biológica de interesse. Esses estudos se baseiam na estrutura de um composto com atividade já conhecida e com a capacidade de desenvolver um modelo farmacofórico para a projeção de novas moléculas, a partir da avaliação da interação entre ligante e macromolécula. Para isso, a ancoragem molecular ou *docking* molecular se mostra uma ferramenta fundamental para esse tipo de técnica. Sua função é prever a conformação provável de interação de um ligante em seu sítio de ligação em uma macromolécula, assim como a energia envolvida nesse processo (Lavorato, 2012).

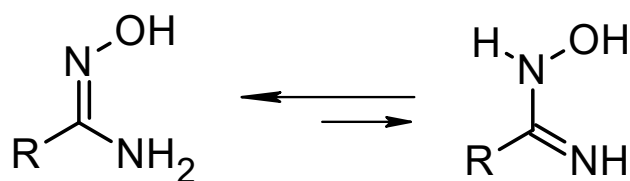
Nesse sentido, a proposta desse trabalho é, sintetizar 1,2,4-oxadiazóis e avaliar sua atividade antioxidante e por meio de *docking* molecular, estudar o comportamento de O-glicosídeos 2,3-insaturados tendo como aglicona 1,2,4-oxadiazóis, frente à atividade antioxidante.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ARILAMIDOXIMAS

Derivadas de ácidos carboxílicos, as amidoximas têm a estrutura formada pela combinação dos grupos amina (NH_2) e oxima ($\text{RR}'\text{C}=\text{NOH}$), resultando na fórmula geral $\text{RC}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$. Essa estrutura sugere a possibilidade de equilíbrio tautomérico e reatividade (Baykov *et al.*, 2020). Eloy e Lenaers (1962) descrevem a função amidoxima como uma amida onde o átomo de oxigênio da carbonila foi substituído por um grupo isonitroso, ou uma amidina que teve o átomo de hidrogênio do grupo imido substituído por um radical hidroxil. Por esse motivo, as amidoximas podem ser chamadas de oxamidinas ou ácidos hidroxâmicos (Esquema 1).

Esquema 1: Formas tautoméricas da amidoxima.



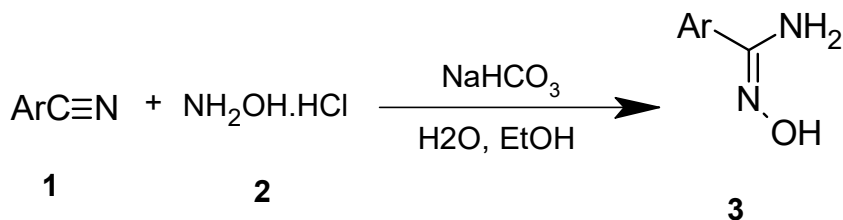
Fonte: Autora, 2025.

O nome “amidoxima” foi abordado pela primeira vez por Tiemann após elucidar a estrutura dessa classe de compostos em 1884. Ele provou a estrutura da função amidoxima, mostrando a presença simultânea dos grupos NH_2 e NOH . Em sua metodologia clássica de síntese, Tiemann utiliza cloridrato de hidroxilamina ($\text{HCl}\cdot\text{NH}_2\text{OH}$) na presença de uma base, carbonato de sódio (Na_2CO_3), e adiciona uma quantidade equivalente de nitrila e álcool suficiente para obter uma solução límpida, mantida em agitação por algumas horas (Eloy; Lenaers, 1962; Tiemann; Krüger, 1884). Uma metodologia simples e eficaz, utilizada até hoje (Freitas Filho *et al.*, 2015; Baykov *et al.*, 2020).

Buscando aprimorar a metodologia, em 2009, Srivastava e colaboradores relataram a síntese de amidoximas partindo de diversas nitrilas (**1**) e cloridrato de hidroxilamina (**2**), utilizando bicarbonato de sódio como base em uma solução hidroalcoólica e permanecendo em agitação em temperatura ambiente (Esquema 2).

As arilamidoximas (**3**) obtiveram bons rendimentos, porém, com tempo de reação variando de 20h até 3 dias.

Esquema 2: Síntese de amidoximas proposta por Srivastava et al. (2009).



Fonte: Adaptado de Srivastava *et al.*, 2009.

Em contrapartida, metodologias com tempo reacional mais rápido foram desenvolvidas. O trabalho de Barros e colaboradores (2011) relata a síntese de amidoximas utilizando a metodologia clássica sob o método de ultrassom, preservando os bons rendimentos e reduzindo drasticamente o tempo reacional para poucas horas ou minutos.

As amidoximas possuem diversas aplicações biológicas, atuando na área agrícola por meio da sua atividades pesticidas, inseticidas e fungicidas. No campo farmacológico, apresentam atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral, entre outras. As amidoximas também estão presentes no meio tecnológico, atuando como agentes quelantes quando integradas a microesferas, géis ou resinas, capazes de remover ou recuperar íons metálicos em soluções aquosas (Farias, 2024).

As amidoximas e seus similares são importantes precursores na síntese de diversos compostos, destacando o 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído que também possui diversas atividades biológicas. Há diversos relatos de sínteses de 1,2,4-oxadiazóis usando como precursor amidoximas. Em 2015, Cai e colaboradores relataram a síntese de três compostos com 1,2,4-oxadiazóis em sua estrutura, sintetizados a partir de arilamidoximas. Esses compostos apresentaram resultados favoráveis em relação à atividade antitumoral e de inibição frente às enzimas de histona diacetilase (Freitas Filho *et al.*, 2015).

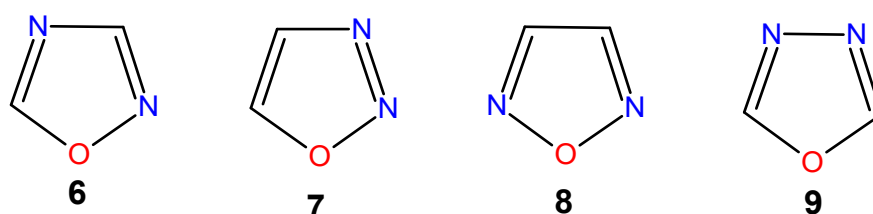
2.2 1,2,4-OXADIAZOL

2.2.1 Aspectos gerais dos oxadiazóis

Os oxadiazóis são compostos heterocíclicos com estrutura anelar de cinco membros, sendo dois átomos de nitrogênio e um de oxigênio. Sintetizados pela primeira vez por Tiemann e Krüger em 1884, o composto apresenta baixo grau de aromaticidade e é classificado como sistema conjugado (Regueira *et al.*, 2016).

Dependendo da posição dos heteroátomos, os oxadiazóis apresentam até quatro isômeros constitucionais: 1,2,4-oxadiazol (**6**), 1,2,3-oxadiazol (**7**), 1,2,5-oxadiazol (**8**) e 1,3,4-oxadiazol (**9**) (Figura 1).

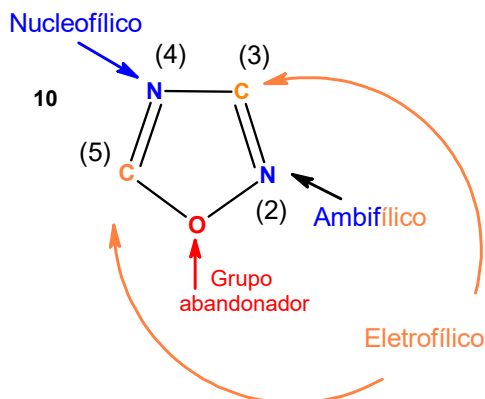
Figura 1: Isômeros dos oxadiazóis.



Fonte: Autora, 2025.

Dentre seus isômeros, o 1,2,4-oxadiazol é considerado um dos menos aromáticos, logo pode apresentar tendência para se rearranjar com heterocíclicos mais estáveis. Vários fatores justificam a reatividade desse composto, como: a ligação O-N ser fraca, os carbonos C(3) e C(5) terem caráter eletrofílico, ocasionando o aumento da reatividade pela presença de substituintes retiradores de elétrons, o caráter nucleofílico do N(4), o caráter ambifílico do N(2), a capacidade do oxigênio de atuar como um bom grupo de saída interno, e a presença de uma cadeia lateral que possa se envolver com os rearranjos intramoleculares (Figura 2). Esses fatores tornam a molécula multifuncional (**10**), onde sua reatividade depende do substituinte, reagentes e condições reacionais (Freitas, 2012).

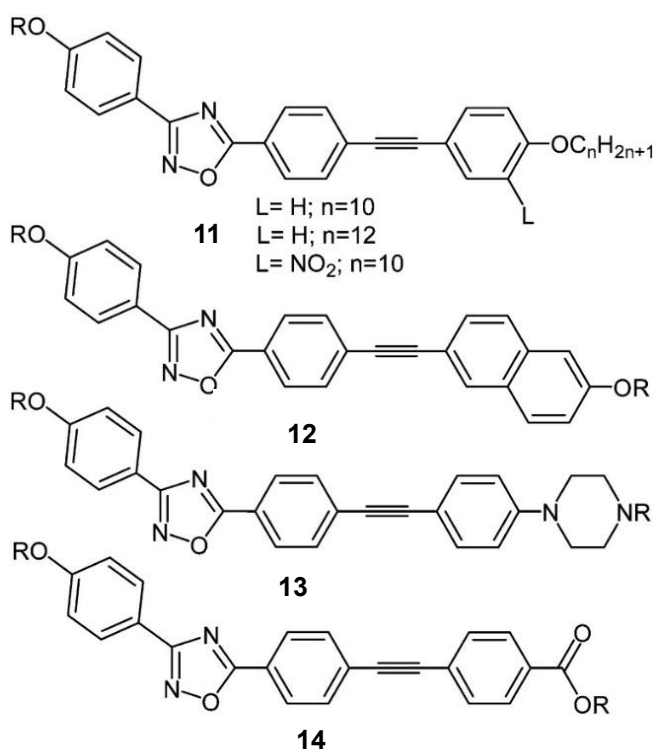
Figura 2: Reatividade do 1,2,4-oxadiazol.



Fonte: Autora (2025)

Devido a essas características, os oxadiazóis ganharam destaque em áreas como a química de materiais, área agrícola e química medicinal. Em química dos materiais, o interesse por esses heterocíclicos, como os 1,2,4-oxadiazol e 1,3,4-oxadiazol, se deve à sua capacidade de formar cristais líquidos altamente conjugados (**11-14**) (Figura 3), possibilitando o seu uso em diodos orgânicos emissores de luz OLEDs, onde os anéis heteroaromáticos com deficiência de elétrons podem oferecer uma boa carga de transporte, aliadas à sua capacidade de auto-organização e forte fluorescência (Gallardo *et al.*, 2008).

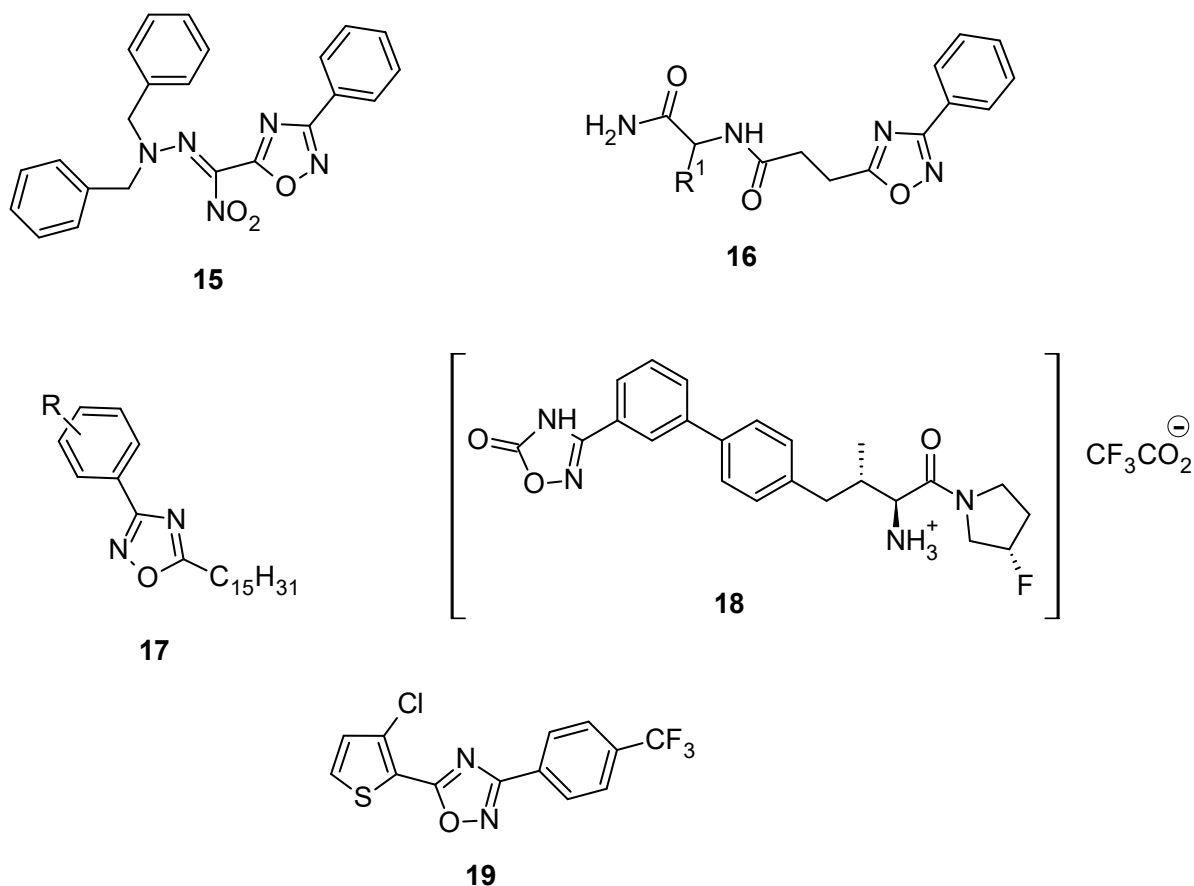
Figura 3: Estrutura química dos cristais líquidos com 1,2,4-oxadiazol.



Fonte: Gallardo *et al.*, 2008.

Muitos 1,2,4-oxadiazóis apresentam diversas atividades biológicas, como antioxidante, antimicrobiana (**15-16**) (Leite *et al.*, 2000), anti-inflamatória (**17**), antidiabética (**18**), antitumoral (**19**) (Zhang *et al.*, 2005), entre outras (Figura 4).

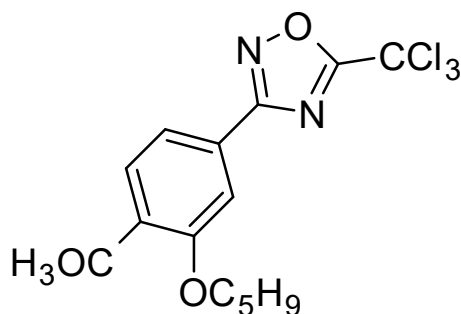
Figura 4: 1,2,4-oxadiazóis biologicamente ativos.



Fonte: Adaptado de Freitas *et al.*, 2012.

Em 2011, Kumar e colaboradores sintetizaram uma série de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-disubstituídos (**20**) com atividade anticâncer frente a linhagens celulares de câncer humano: próstata, mama e pâncreas (Figura 5). Os resultados da avaliação *in vitro* mostram que os compostos sintetizados diminuíram a viabilidade celular. Eles destacam que 1,2,4-oxadiazóis 3,5-disubstituídos atuam como inibidores de apoptose, inibindo o crescimento celular seletivamente em células tumorais (Freitas *et al.*, 2012; Kumar *et al.*, 2011).

Figura 5: 1,2,4-oxadiazol com atividade anticâncer.

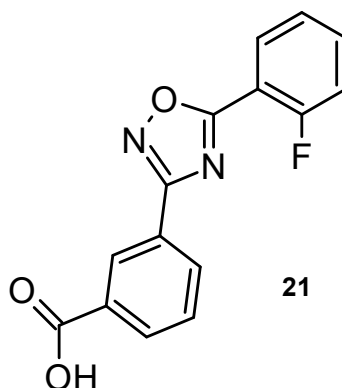


20

Fonte: Adaptado de Kumar *et al.*, 2011.

Pode-se destacar a presença do anel 1,2,4-oxadiazol na estrutura química do Translarna® (**21**) (Figura 6), conhecido também como Atalureno ou PTC124, um medicamento de destaque no comércio farmacêutico de acordo com sua atuação na terapia de mutações majoritariamente provenientes de doenças hereditárias como a distrofia muscular de Duchenne (DMD) e a fibrose cística. É importante ressaltar sua recente incorporação no catálogo do Sistema Único de Saúde (SUS), contribuindo significativamente no tratamento de pacientes acometidos por essas doenças (Campofelice *et al.*, 2019; Farias, 2024).

Figura 6: Estrutura química do Atalureno (Translarna®).



21

Atalureno (Translarna®)

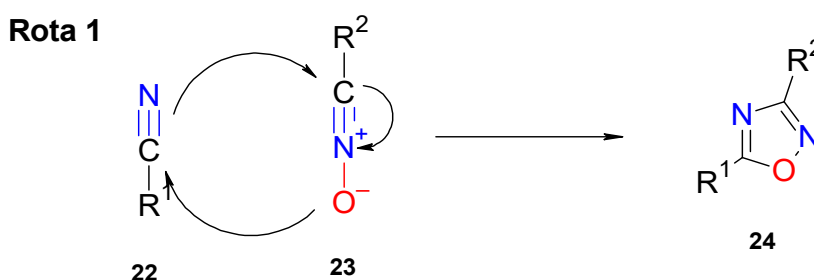
Fonte: Adaptado de Campofelice *et al.*, 2019.

2.2.2 Estratégias de síntese para 1,2,4-oxadiazóis

Os métodos mais comuns de obtenção de 1,2,4-oxadiazóis se destacam em dois tipos de rota sintética: (i) cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas e *N*-óxidos de nitrila; (ii) ciclização de derivados de amidoximas, sendo a mais utilizada, formando *O*-acilamidoxima que passa por um processo de ciclodesidratação, formando os 1,2,4-oxadiazóis. Pode-se usar derivados de ácidos carboxílicos como anidridos, cloretos, ácidos, ésteres, entre outros, como agentes de acilação desse tipo de rota (Mata, 2017; Pace; Pierro, 2009).

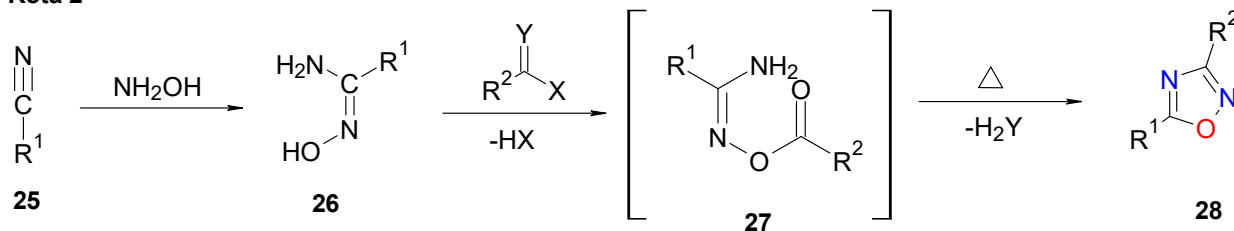
O método de cicloadição 1,3-dipolar (**Rota 1**) foi descoberto por Buchner em 1888. Nesse tipo de síntese, a formação do 1,2,4-oxadiazol (**24**) ocorre através da adição de óxido de nitrila (**23**) a um grupo nitrila (**22**) de um dipolarófilo, sendo regida pela teoria da conservação dos orbitais de Woodward-Hoffmann em um processo termicamente permitido (Esquema 3). Em 2003, Milona sintetizou um 1,2,4-oxadiazol com o mesmo procedimento e avaliou sua atividade anti-inflamatória. Em 2007, utilizando a mesma metodologia, Nascimento sintetizou derivados de 1,2,4-oxadiazóis e avaliou a atividade antibacteriana (Cunha e Aguiar, 2015).

Esquema 3: Rota sintética 1 para 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído.



Fonte: Autora, 2025.

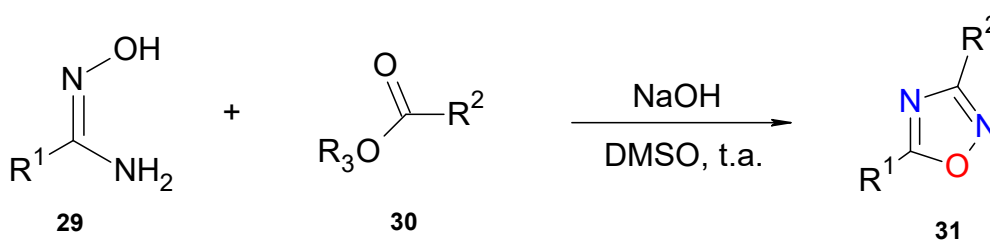
A rota da amidoxima (**Rota 2**) é a mais conhecida na síntese de 1,2,4-oxadiazóis, que consiste em reagir nitrilas (**25**) com hidroxilamina (**26**), adicionando ácidos carboxílicos ou derivados como ésteres, anidridos ou cloretos ácidos que formam o intermediário *O*-acilamidoxima (**27**) que passa por um processo de ciclodesidratação, formando os 1,2,4-oxadiazóis (**28**) (Esquema 4). A principal vantagem está na sua complementaridade e na possibilidade do uso de diferentes nitrilas, compostos carbonilados e amidoximas (Cunha e Aguiar, 2015).

Esquema 4: Rota sintética 2 para 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído.**Rota 2**

Fonte: Adaptado de Cunha e Aguiar, 2015.

Na literatura, encontram-se vários relatos de diferentes metodologias de obtenção de 1,2,4-oxadiazóis. Barros e colaboradores (2014) apresentaram uma síntese *one pot* partindo de arilamidoximas e éster utilizando irradiação de micro-ondas. Eles destacam que o teste frente à atividade antitumoral *in vitro* apresentou resultados moderados, já que a molécula sintetizada apresentou atividade, bloqueando a proliferação das células tumorais (Barros *et al.*, 2014 *apud* Mata, 2017).

O método “superbase”, relatado por Baykov *et al.* (2017), destaca o primeiro método de obtenção de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos em temperatura ambiente. Baykov e colaboradores analisaram uma ampla lista de amidoximas e ésteres, investigando os melhores compostos básicos e reatividade, destacando seus rendimentos e tempo reacional. A metodologia parte da condensação entre amidoximas (29) e ésteres de ácidos carboxílicos (30) com a adição de uma NaOH e DMSO , permanecendo em agitação em t.a. (Esquema 5). A proposta é proporcionar melhores condições de síntese tendo em vista a importância dos 1,2,4-oxadiazóis (31).

Esquema 5: Método de superbase proposto por Baykov *et al.* (2017).

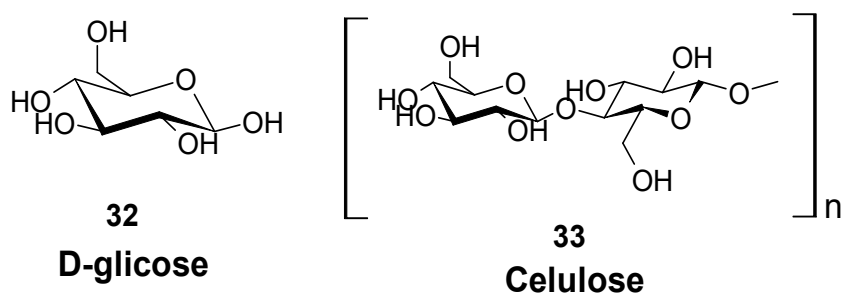
Fonte: Adaptado de Baykov, 2017.

2.3 CARBOIDRATOS

2.3.1 Aspectos gerais dos carboidratos

Carboidratos são as macromoléculas mais abundantes da natureza, sendo encontrados em plantas e animais. Apresentam várias funções biológicas nos organismos vivos, como fonte de energia, reserva de energia e matéria-prima para biossíntese de outras biomoléculas. Quando combinadas a proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, permitem a manutenção da vida desses organismos, como a glicose (**32**), que apresenta função energética em animais, e a celulose (**33**) com função estrutural em vegetais (Figura 7).

Figura 7: Estrutura de carboidratos com função biológica.



Fonte: Autora, 2025.

Os carboidratos são compostos naturais polifuncionais constituídos por átomos de carbono, oxigênio e hidrogênio, e alguns podem possuir nitrogênio, fósforo ou enxofre em sua estrutura. São divididos em três principais grupos: monossacarídeos, polissacarídeos e dissacarídeos. Monossacarídeos e dissacarídeos são moléculas mais simples, enquanto os polissacarídeos são considerados carboidratos mais complexos. Comumente, os carboidratos se rearranjam em sua estrutura mais estável na forma de anéis hemiacetálicos de seis membros, chamados de piranose, e de cinco membros, chamados de furanose (Mata, 2017).

Com utilidade significativa na síntese orgânica, esses compostos se tornaram atrativos para áreas de desenvolvimento de novos fármacos ou ferramentas para estudos biológicos. Encontra-se na literatura diversos trabalhos publicados relacionados a carboidratos e química orgânica, como a síntese de açúcares

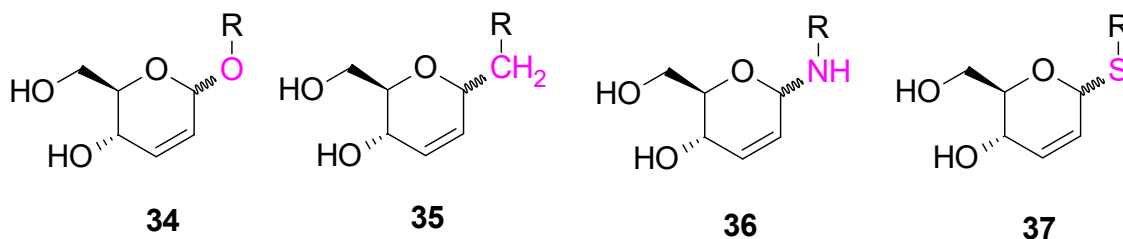
modificados, açúcares de cadeia ramificada, dissacarídeos nucleosídeos, reações de glicosidação entre outros (Barros, 2012).

2.3.2 Glicosídeos

Como citado anteriormente, os carboidratos apresentam contribuições significativas em estudos biológicos e no desenvolvimento de novos fármacos. Entre essas moléculas destacam-se os glicais, carboidratos largamente utilizados na síntese de glicosídeos. Constituídos de uma unidade de açúcar (carboidrato), que se liga a outro açúcar ou outras moléculas através do seu carbono anomérico, por meio de uma ligação glicosídica (Mata, 2017). A parte ligada ao carbono anomérico é chamada de aglicona.

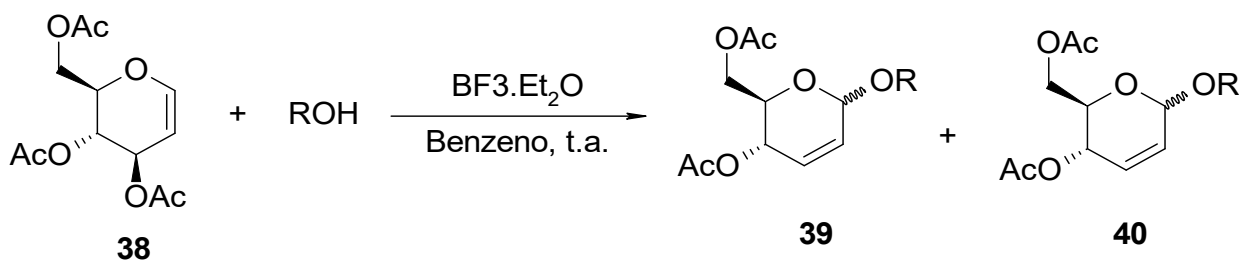
Dependendo do tipo de ligação onde a parte aglicônica se liga ao C1, as reações de glicais com nucleófilo podem render O-glicosídeo (**34**), C-glicosídeo (**35**), N-glicosídeo (**36**) ou S-glicosídeo (**37**) (Figura 8) (Moura *et al.*, 2018).

Figura 8: Estruturas de glicosídeos.



Fonte: Autora, 2025

Os O-glicosídeos podem ser preparados por meio de um rearranjo alílico do glicol na presença de um álcool e um ácido de Lewis como catalisador. Esse tipo de rearranjo, conhecido como rearranjo de Ferrier, foi relatado em 1969 por Ferrier e Prasad, que sintetizaram glicosídeos 2,3-insaturados através do rearranjo alílico do Tri-O-acetil-D-glicol (**38**) reagindo álcool (**39**) na presença de BF₃Et₂O em éter dietílico (Esquema 6), tendo o anômero α (**40**) como composto principal devido ao efeito anomérico. Este mesmo trabalho relata um procedimento experimental para a síntese de derivados alquílicos de O-glicosídeos 2,3-insaturados (Barros, 2012).

Esquema 6: Síntese de O-glicosídeos pelo rearranjo de Ferrier.

Fonte: Adaptado de Barros, 2012.

A glicosidação é um tipo de reação muito importante na química dos açúcares. A reação ocorre quando um doador de glicosila como D-glicial ou D-galactal, por exemplo, se acopla a um aceitador glicosila como álcoois primários com uma ligação tripla em sua cadeia lateral, formando assim um glicosídeo. De Melo e colaboradores (2024) discutem que glicosídeos que possuem uma ligação tripla na sua aglicona são atrativos, pois podem ser convertidos em outras moléculas, servindo também como precursores quirais para sintetizar produtos naturais como ciguatoxina e tautomicina. Os autores sintetizaram O-glicosídeos insaturados sob a perspectiva do rearranjo de Ferrier, utilizando D-glicial ou D-galactal com um álcool primário, que contém uma ligação tripla, na presença de montmorilonita K-10 em diclorometano sob refluxo e obtiveram rendimentos de bons a excelentes (De Melo *et al*, 2025).

Anos se passaram desde as primeiras sínteses de glicosidação, no entanto ainda não existe uma metodologia universal de glicosilação que permita a síntese de diversos oligossacarídeos/polissacarídeos (OS/PS). Mesmo que existam metodologias de grande respaldo, em outras situações esse tipo de síntese se torna complexa. O resultado de uma reação de glicosilação depende das estruturas dos doadores e aceptores de glicosila, restrições conformacionais e temperatura. Por isso, é necessário ter conhecimento sobre a reatividade dos doadores de glicosila, dos aceptores, do ativador e do tipo de mecanismo de glicosilação. No entanto, as técnicas de RMN por exemplo, facilitaram a compreensão do comportamento desses compostos (Mukherjee; Ghosh; Hanover, 2022).

É essencial entender os fatores que influenciam as reações de glicosilação, em especial o rearranjo de Ferrier. Esses fatores são: efeito anomérico, solventes, impedimento estérico da aglicona ou do carbono, o tipo de nucleófilo que pode

determinar a regioselectividade do rearranjo alílico, onde o agente nucleofílico pode atacar os carbonos C1 ou C3 de um composto. No rearranjo de Ferrier por exemplo, os nucleófilos O- e C- favorecem a formação de O- e C-glicosídeos 2,3-insaturados, assim como N- e S- nucleófilo forma N- e S-glicosídeos 2,3-insaturados (Moura *et al.*, 2018).

2.3.3 Aplicação de O-glicosídeos 2,3-insaturados

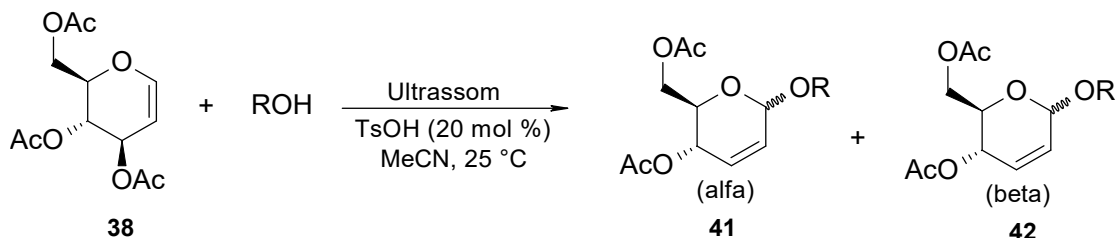
Os O-glicosídeos 2,3-insaturados intermediários sintéticos são utilizados como blocos de construção com uma diversidade de estruturas complexas que constituem diversos produtos naturais e moléculas com aplicações biológicas (Moura *et al.*, 2018). Na literatura existem poucos relatos de síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados tendo como aglicona o 1,2,4-oxadiazol.

Como abordado anteriormente, os glicosídeos apresentam uma diversidade de atividades biológicas, como antitumoral, antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, entre outras. Porém, é importante considerar os efeitos tóxicos que os processos de síntese e a aplicação dos glicosídeos 2,3-insaturados podem causar, sendo importante conhecer as condições de uso seguro do composto tanto para a saúde humana quanto para a segurança ambiental (Da Silva *et al.*, 2020). Nesse sentido, Da Silva *et al.* (2020) sintetizaram uma série de O-glicosídeos 2,3-insaturados a partir da reação de Ferrier com o tri-O-acetil-D-glucal na presença de montmorilonita K10 como catalisador. Os compostos obtiveram bons rendimentos pós coluna cromatográfica, favorecendo o anômero α , que foram submetidos à avaliação da atividade citotóxica frente à *Artemia salina*, obtendo um percentual de mortalidade de 75%-100%, demonstrando o potencial dos compostos para testes com outros bioensaios.

Abordando novas estratégias de síntese de glicosídeos, pode-se citar o trabalho de Melo e colaboradores (2017) que sintetizaram O-glicosídeos 2,3-insaturados sob irradiação de micro-ondas convencional e aquecimento. Os glicosídeos foram sintetizados por meio do rearranjo de Ferrier e utilizando a montmorilonita K-10 como catalizador e por fim, os compostos foram avaliados frente a sua atividade anti-inflamatória (Melo *et al.*, 2017). Em 2016, Regueira *et al.* utilizaram a irradiação de ultrassom para sintetizar O-glicosídeos utilizando o ácido p-

toluenossulfônico (TsOH) como catalizador. O trabalho destaca o tempo reacional reduzido em relação às sínteses convencionais, o rendimento reacional e o favorecimento do α -anômero (**41**).

Esquema 7: Síntese de O-glicosídeo 2,3-insaturado com TsOH.



Fonte: Adaptado de Regueira *et al.*, 2016.

2.4 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E ESTRESSE OXIDATIVO

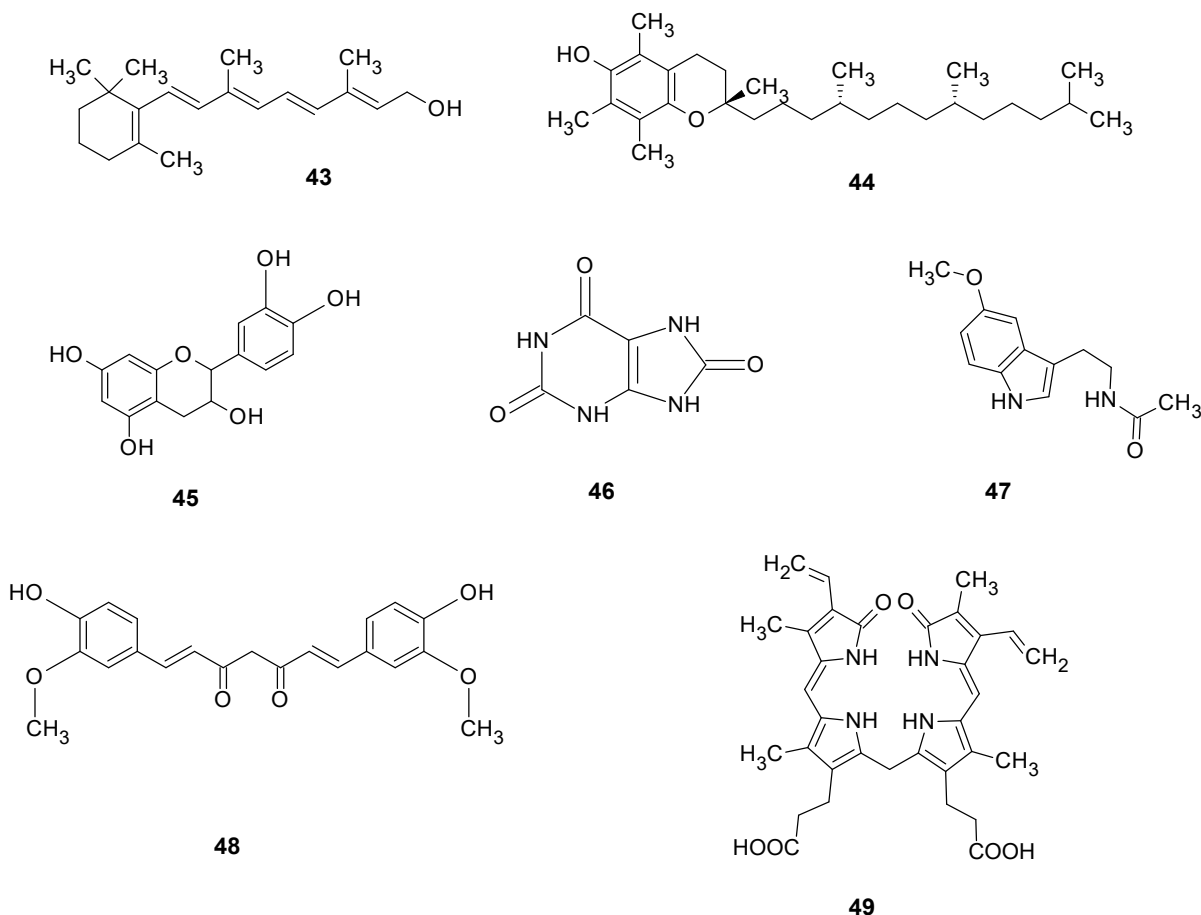
2.4.1 Aspectos gerais de antioxidantes e estresse oxidativo

Evidências indicam que radicais livres e outros oxidantes têm sido responsáveis pelo envelhecimento e pelas doenças degenerativas associadas ao envelhecimento, como catarata, câncer e doenças cardiovasculares. Espécies reativas de oxigênio (EROs), assim como radical hidroxila ($\bullet$ OH), ânion radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e hidroperoxila ($ROO\bullet$), causam danos ao DNA ou podem oxidar lipídios e proteínas. A produção de radicais livres é controlada nos seres vivos por diversos compostos antioxidantes, sendo de origem endógena ou proveniente de dietas alimentares ou outras fontes como vitaminas E, C, polifenóis, selênio e carotenoides. Os antioxidantes, então, são capazes de estabilizar ou desativar os radicais livres antes que comprometam os alvos biológicos nas células (Sousa *et al.*, 2007).

Os antioxidantes são classificados como antioxidantes enzimáticos, que convertem produtos metabólicos oxidados por meio de múltiplas etapas, em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e depois em água, utilizando cofatores como ferro, zinco, cobre e manganês. Os antioxidantes não enzimáticos interrompem e encerram as reações em cadeia dos radicais livres. As vitaminas A, E (**43** e **44**), flavonoides (**45**), carotenoides, glutathiona, polifenóis vegetais, ácido úrico (**46**), melatonina (**47**), curcumina (**48**), bilirrubina (**49**), entre outros (Figura 9), são exemplos de antioxidantes naturais não enzimáticos. Alguns podem ser solúveis em água e encontrados no

citossol ou na matriz citoplasmática, ou podem ser lipossolúveis e encontrados nas membranas celulares (Moussa; Judeh; Ahmed, 2019).

Figura 9: Exemplos de antioxidantes naturais não enzimáticos.



Fonte: Autora, 2025.

O oxigênio está totalmente integrado nas reações de oxirredução e processos enzimáticos dos organismos vivos. São capazes de transferir elétrons de um átomo para o outro e são considerados essenciais na vida aeróbica do metabolismo humano, uma vez que o oxigênio é o aceptor final de elétrons no sistema de fluxo de elétrons que produz energia na forma de ATP. Por outro lado, quando esse fluxo de elétrons se torna desacoplado, formam-se radicais livres. Os radicais livres são átomos, moléculas ou íons desemparelhados altamente instáveis e ativos em reações químicas com outras moléculas e são derivados de três elementos: oxigênio, nitrogênio e enxofre (Glucin, 2020).

Como abordado em parágrafos anteriores, os radicais livres centrados em oxigênio são conhecidos como espécies reativas de oxigênio (EROs). A formação desses EROs é fundamental para a manutenção da homeostase celular, e nos organismos vivos, ocorre por meio de um sistema de defesa antioxidante, permitindo um equilíbrio entre o estresse oxidativo e a proteção antioxidante. O estresse oxidativo é resultado de um desequilíbrio entre as EROs e as defesas antioxidantes. Esse estresse desregula uma série de funções celulares e leva a diversas condições patológicas, onde as EROs sobrecarregam as defesas antioxidantes do organismo, levando à modificação oxidativa das macromoléculas biológicas, lesão de tecidos, morte celular acelerada, sendo então a base de muitas doenças (Gulcin, 2020).

Quando a produção de radicais livres ou espécies reativas supera a capacidade de ação dos antioxidantes, a oxidação de biomoléculas é favorecida, gerando metabólitos específicos, os marcadores de estresse oxidativo. Esses marcadores são derivados em especial da oxidação de lipídeos, proteínas e Ácido Desoxirribonucleico (DNA). Fatores exógenos também podem modular o estresse oxidativo, como em atividades físicas intensas, quando o consumo total de oxigênio aumenta em até vinte vezes, aumentando também a captação do oxigênio pelo tecido muscular. Essas alterações no metabolismo de oxigênio favorecem a geração de radicais livres ou espécies reativas não radicais e também a geração de agentes oxidantes, no entanto, promovem mecanismos de adaptação capazes de mitigar os danos oxidativos causados pela ação desses agentes (Barbosa *et al.*, 2010).

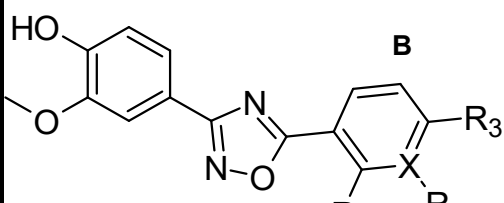
2.4.2 Atividade antioxidante

Os 1,2,4-oxadiazóis apresentam diversas atividades biológicas, incluindo ação antioxidante. Então, presume-se que o composto pode ter uma ação importante na construção de grupos funcionais no design de medicamentos (Zhao *et al.*, 2013).

A oxidação do DNA mediada por radicais está relacionada a muitas doenças e o efeito inibitório na oxidação do DNA e a capacidade de capturar radicais são pontos cruciais para avaliar a capacidade de um antioxidante. Em 2013, Zhao e Liu sintetizaram seis derivados de 1,2,4-oxadiazol buscando comparar a habilidade dos compostos em proteger o DNA contra a oxidação promovida por 1,2,4-oxadiazol dissustituídos (**50**) que apresentam radicais arila (**A** e **B**) (Figura 10).

Os autores concluíram que um agente antioxidante com um núcleo ramificado se deve ao fato de que poucos grupos hidroxila desempenham um papel eficiente na proteção do DNA e no aprisionamento de radicais. Eles exemplificam que um grupo *orto*-cloro possui uma alta capacidade de inibir a oxidação do DNA induzida por OH, enquanto um grupo *meta*-hidroxila pode atuar como um fator oxidante eficiente para proteger o DNA contra a oxidação induzida por Cu²⁺/GSH (Zhao e Liu, 2013; Cunha e Aguiar, 2015).

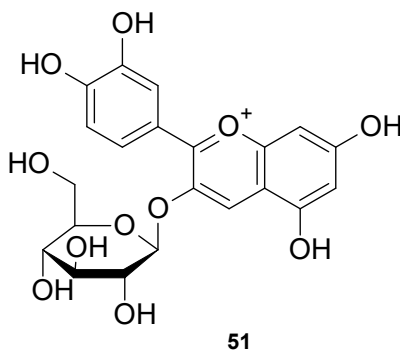
Figura 10: 1,2,4-Oxadiazóis sintetizados por Zhao e Liu.

 50a-f	Compostos	R ₁	R ₂	R ₃	X
	a	H	OCH ₃	OH	C
	b	H	H	H	C
	c	OH	H	H	C
	d	Cl	H	H	C
	e	H	OH	H	C
	f	H	-	H	N

Fonte: Adaptado de Cunha e Aguiar (2015)

Em relação à atividade antioxidante em glicosídeos, pode-se exemplificar a cianidina-3-O-glicosídeo (C3G) (**51**) (Figura 11), uma antocianina flavonoide e importante componente ativo biologicamente com várias propriedades biológicas e benefícios à saúde, como antioxidante, antimicrobiano, antiobesidade, entre outros. As antocianinas são compostos flavonoides amplamente encontrados em frutas e vegetais coloridos, como frutas vermelhas, repolho roxo, feijão preto, entre outros. Elas apresentam fortes efeitos antioxidantes e dietas suplementadas em alimentos ricos em antocianina podem afetar significativamente as comunidades bacterianas gastrointestinais em relação aos anaeróbios obrigatórios, diminuindo o oxigênio luminal gastrointestinal e o estresse oxidativo (Deepa, *et al.*, 2023).

Figura 11: Estrutura da cianidina-3-O-glicosídeo (C3G).



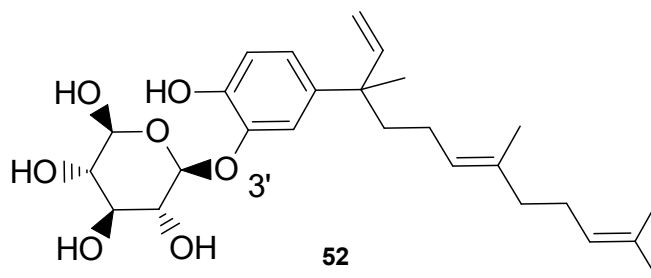
Fonte: Adaptado de Deepa et al. (2023).

As antocianinas são glicosídeos de antocianidina (agliconas). Elas são formadas por uma estrutura de cátion flavílio que é hidroxilada em diferentes posições para produzir diversas antocianidinas. Tanto o C3G quanto sua aglicona a cianidina, podem ser absorvidos pelo epitélio intestinal e liberados na circulação sanguínea para exercer diversas funções biológicas nos tecidos. O C3G é mais estável em solução aquosa do que sua aglicona (cianidina), por isso, considera-se que o C3G seja a principal forma biodisponível e ativa da cianidina nos tecidos humanos (Deepa, *et al.*, 2023; Jia *et al.*, 2020).

Em 2020, Shu *et al.* sintetizaram uma série de glicosídeos feniletanoides naturais (PhEGs) e avaliaram sua atividade antioxidante e atividade inibitória de tirosinase. Todos os compostos apresentaram forte atividade sequestradora do radical DPPH e atividade inibitória significativa contra a tirosinase de cogumelo.

Araújo Cordeiro *et al.*, (2013) sintetizaram um β -O-glicosídeo (**52**) a partir de uma substância isolada das espécies de *Piper umbellata* e *Piper peltata* (Figura 12) e avaliaram sua atividade biológica usando voltametria de pulso diferencial. Os autores obtiveram uma atividade antioxidante significativa e destacam o uso da química verde, com condições experimentais de baixo impacto ambiental e uso de solventes renováveis e econômicos (Araújo Cordeiro *et al.*, 2013 *apud* Moura *et al.*, 2018)

Figura 12: Estrutura do composto 4-nerolidilcatecol-3'- β -O-glicosídeo.



Fonte: Adaptado de Araújo Cordeiro *et al.*, 2013.

2.5 DOCKING MOLECULAR

2.5.1 Aspectos gerais do *docking*

Docking molecular é um método de design de fármacos baseado na estrutura que simula a interação molecular e prevê o modo de ligação e afinidade entre receptores e ligantes. Esse método busca simular a conformação ideal de acordo com a complementaridade e sua pré-organização, possibilitando a previsão de uma afinidade de ligação e o modo de interação entre ligante e receptor (Fan *et al.*, 2019).

Diversos programas foram elaborados para a realização dessa técnica, como o AutoDock 4, AutoDock Vina, GOLD, BIOVIA Discovery entre outros. São programas de livre acesso ou acesso limitado onde cada programa tem funções e programações diferentes. O *docking* molecular tem diversas etapas, principalmente a etapa de acoplamento, que auxilia na visualização dos padrões de interação e de energia de ligação dos complexos receptor-ligante. No entanto, não existem ferramentas predefinidas para esse tipo de modelagem, por isso, cada programa tem resultados de acoplamento diferentes (Wang *et al.*, 2018).

Nesse sentido, o banco de dados RCBS Protein Data Bank (PDB) é considerado o maior e mais confiável banco de dados de estruturas 3D de proteínas preparadas por cristalografia de raio-X e ácidos nucleicos. Considera-se um bom repositório, com informações essenciais das proteínas que servem como ponto de partida para a realização do estudo de *docking* (Santos e Freitas, 2018).

Este trabalho utiliza o AutoDock4 uma ferramenta capaz de prever de forma rápida e precisa as conformações e energias de ligação de ligantes com macromoléculas como alvo. O programa utiliza um procedimento onde a proteína alvo é inserida em uma espécie de caixa (*Grid Box*) onde a energia de ligação será calculada. O AutoDock4 utiliza um campo de força semiempírico para prever as energias livres de ligação de todos os tipos de moléculas inseridas (Morris et al., 2009).

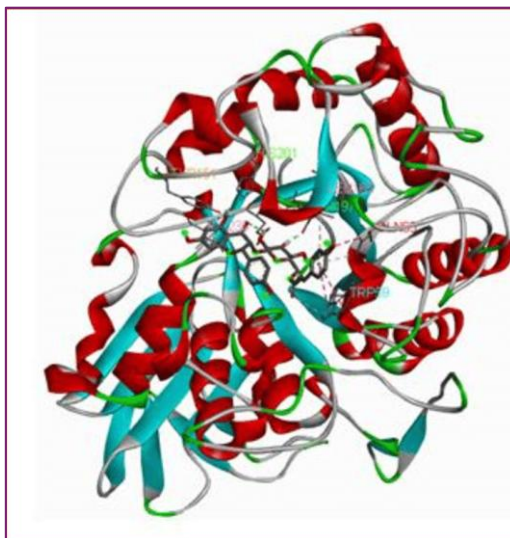
A estabilidade do complexo receptor-ligante está relacionada aos níveis de energia livre de Gibbs (ΔG). Sendo assim quanto menor a energia de ligação, mais estável será o complexo, pois a quantidade de energia disponível para a realização do trabalho cinético será menor. Por isso, os procedimentos de *docking* buscam orientações espaciais do ligante de maximizem essas interações, consequentemente diminuindo energia livre de ligação do sistema (Santos e Freitas, 2018)

2.5.2 Enzimas pró-oxidantes como alvos

O receptor escolhido para o procedimento de *docking* molecular desse trabalho é a enzima pró-oxidante Xantina Oxidorredutase (XOR). Essa enzima é rigorosamente controlada nos níveis transicional e pós-transicional podendo gerar espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, desencadeando uma série de consequência, como citotoxicidade e inflamação. Sua baixa especificidade para substratos permite que a enzima desempenhe um papel como enzima de desintoxicação (Okamoto et al., 2003; Battelli et al., 2016; Battelli et al., 2018).

Existem poucos estudos envolvendo o estudo de modelagem molecular de O-glicosídeos, tampouco estudos exclusivamente com O-glicosídeos 2,3-insaturado tendo como aglicona o 1,2,4-oxadiazol. Em 2020 Fernando e colaboradores analisaram o potencial farmacológico do tilirosídeo, um glicosídeo flavonoico de ocorrência natural. Visto seu potencial hipoglicemiante, os autores avaliaram o composto *in silico* por meio de *docking* molecular visando avaliar sua interação com a enzima α -amilase pancreática humana e concluíram que é possível sugerir que a proteína (3BAJ), tem um provável alvo farmacológico do tilirosídeo baseado nos relatos da literatura (Figura 13).

Figura 13: Complexo ligante-proteína alvo formado pela proteína 3BAJ e o tilirosídeo.



Fonte: Fernando *et al.*, 2020.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Sintetizar e avaliar a atividade antioxidante de 1,2,4-oxadiazóis e realizar o *docking* molecular de O-glicosídeos 2,3-insaturados contendo o 1,2,4-oxadiazol como aglicona.

3.2 ESPECÍFICOS

- Sintetizar arilamidoximas a partir de arilnitrilas, sob o método convencional;
- Sintetizar 1,2,4-oxadiazóis a partir de arilamidoximas e lactato de metila;
- Sintetizar O-glicosídeos 2,3-insaturados contendo como aglicona o 1,2,4-oxadiazol;
- Elucidar as estruturas dos compostos obtidos, através de técnicas espectroscópica de IV e RMN ^1H ;
- Avaliar a atividade antioxidante dos 1,2,4-oxadiazóis sintetizados;
- Realizar os procedimentos de *docking* molecular dos O-glicosídeos 2,3-insaturados contendo o 1,2,4-oxadiazol como aglicona.

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAIS UTILIZADOS

Para a síntese dos compostos foram utilizados agitador magnético com Aquecimento modelo TMA10R, sistema de refluxo com condensadores acoplados, evaporador rotativo SL-126 anexado a uma bomba de vácuo Fisatom Modelo 825T e um Banho Ultratermoestático Circulado Q214M2 Quimis, banho ultrassom de 2,5 L e balança analítica para pesagem das amostras. Foi utilizada também uma plataforma de síntese de micro-ondas CEM Discover SP. As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (CCD), placa de alumínio com sílica gel 60 F254, com sistemas de solventes hexano/acetato de etila (7:3) e diclorometano/acetato de etila (9:1), reveladas em câmara com lâmpada UV de 254 nm, com auxílio do sistema de ácido sulfúrico/etanol (9,5:0,5), vapores de iodo e soprador térmico Wap EST2000.

Os solventes utilizados foram obtidos em sua forma comercial, P.A., sem nenhuma purificação adicional, com exceções como o hexano e acetato de etila que passaram pelo processo de destilação e o diclorometano anidro, que foi utilizado sulfato de sódio como agente secante.

Os compostos foram isolados em coluna cromatográfica com sílica gel 60 Merck 70-230 mesh e suas estruturas foram elucidadas por meio de técnicas espectroscópicas de infravermelho (IV), através do espectrofotômetro de IV (FTIR), modelo Shimadzu, IRSpirit por técnica de ATR. Foi utilizada a análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H) de 400 MHz, modelo Varian VNMRS 400 MHz utilizando o solvente clorofórmio deuterado (CDCl_3) e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

4.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

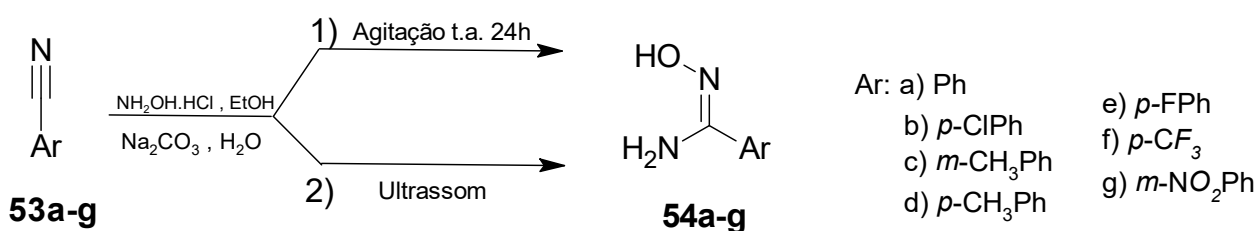
4.2.1 Procedimento de Síntese de Arilamidoximas

As arilamidoximas foram sintetizadas seguindo o método proposto por Srivastava *et al.* (2009), reagindo nitrilas com cloridrato de hidroxilamina e carbonato de sódio em uma solução hidroalcoólica sob agitação em temperatura ambiente (t.a.).

Parte-se inicialmente de 2,0 g (0,001 mol) de arilnitrila (**53a-e**), solubilizada em um erlenmeyer com 25 mL de etanol (EtOH). Em outro erlenmeyer, foram adicionados

4,0 g (0,003 mol) de cloridrato de hidroxilamina ($\text{HCl.NH}_2\text{OH}$) e 3,0 g (0,0015 mol) de carbonato de sódio (Na_2CO_3), sendo solubilizados em 25 mL de água destilada, utilizando o banho de ultrassom para auxiliar na solubilização. Essa solução foi adicionada à solução com a arilnitrila e a mistura foi levada para a agitação magnética em t.a. por 24h. O mesmo procedimento foi realizado com as nitrilas (**53f-g**), porém, utilizando o método de energia de ultrassom, com tempo reacional variando entre 1h e 4h (Esquema 8).

Esquema 8: Proposta de síntese de arilamidoximas (**55a-g**).

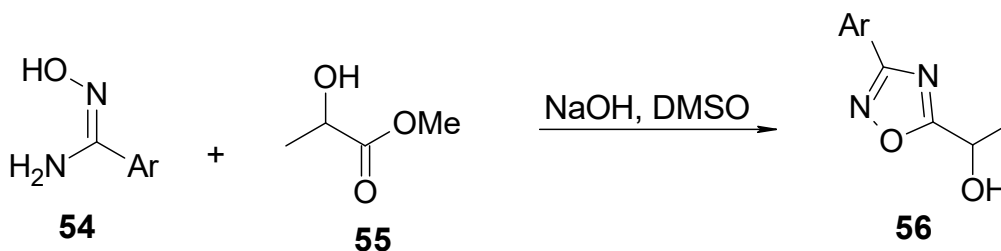


Fonte: Adaptado de Srivastava *et al.*, (2009).

Após a verificação do término da reação com a placa CCD com sistema de eluição hexano/acetato de etila (7:3), o etanol foi removido sob pressão reduzida na temperatura de 70 °C. Para o processo de cristalização, o balão foi levado para o banho de gelo até a formação dos cristais e depois foi realizada uma filtração à vácuo. Por fim, a recristalização foi feita utilizando clorofórmio ou clorofórmio:acetato de etila.

4.2.2 Procedimento de Síntese de 1,2,4-Oxadiazol

Os 1,2,4-oxadiazóis foram sintetizados através do método de superbase proposto por Baykov *et al.* (2017), partiu-se de 0,3 g de arilamidoximas (**54a-e**) o éster lactato de metila (**55**), que seria o reagente limitante da reação, hidróxido de sódio e 2 mL de DMSO (dimetilsulfóxido). A mistura foi levada para agitação magnética em temperatura ambiente durante 16h (Esquema 9). Com a conclusão da reação, o composto foi tratado com uma solução saturada (20 mL) de cloreto de amônio (NH_4Cl) para neutralizar a reação e depois transferido para um funil de separação, extraída e lavada com acetato de etila (3x 30mL) e água destilada gelada. Foi adicionado sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) à fase orgânica e filtrado com papel de filtro. Por fim, a remoção do solvente foi realizada por meio de evaporação a vácuo.

Esquema 9: Síntese de 1,2,4-oxadiazol por superbase.

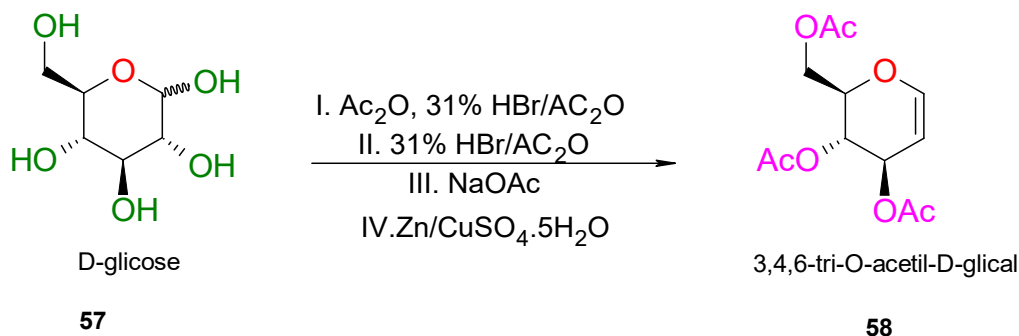
Fonte: Adaptado de Baykov *et al*, 2017.

A verificação das reações foi acompanhada com placa CCD com sistema hexano:acetato de etila (7:3). O produto foi isolado por coluna cromatográfica com sistema de eluição hexano/acetato de etila (9:1).

4.2.3 Procedimento de Síntese do Tri-O-Acetil-D-Glical

Em um balão de fundo redondo (500 mL), adicionou-se 0,0278 mol (5 g) de D-glicose (**57**) e 16,72 mL (0,007 mol) de anidrido acético (Ac_2O). Foi adicionada também uma solução (**I**) contendo 2,5 mL de ácido bromídrico (HBr) 48% e 10 mL de Ac_2O . A mistura foi levada para o ultrassom à temperatura ambiente durante 15 minutos. Em seguida, outra solução (**II**) foi preparada a partir de 15 mL de HBr 48% e 60 mL de Ac_2O e adicionada à mistura reacional e permaneceu no ultrassom por mais 45 minutos. Depois, foram adicionados 10 g (0,1219 mol) de acetato de sódio (NaOAc) (**III**) e permaneceram por mais 15 minutos até que o excesso de HBr fosse neutralizado.

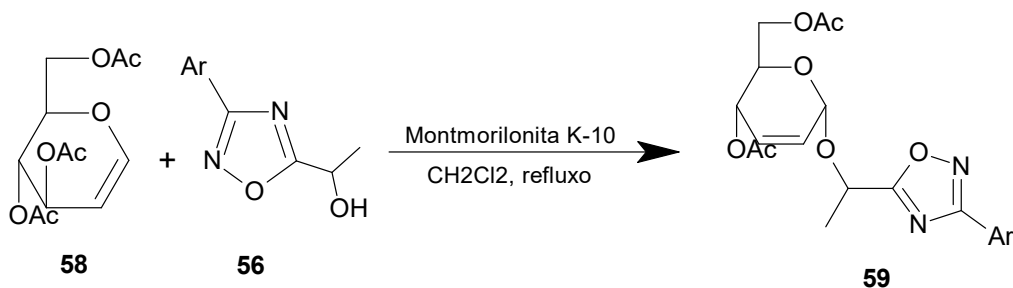
Uma suspensão (**IV**) foi preparada utilizando 1,57 g (0,0631 mol) de sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) e 50 g (0,765 mol) de zinco em pó (Zn) em 50 mL de água destilada, 47,25 g (0,3474 mol) de $\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e 75 mL de ácido acético (AcOH). Foi adicionada à mistura que permaneceu sob irradiação de ultrassom durante 1h (Esquema 9). Com o fim do tempo determinado, a parte sólida contida no balão foi separada por meio de filtração a vácuo e lavada com 200 mL de acetato de etila (AcOEt) e 20 mL de água destilada. A fase orgânica presente no kitassato foi lavada com uma solução supersaturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e 100 mL de NaCl. A água no meio foi retida com sulfato de sódio anidro (NaSO_4) (Esquema 10). Após isso, o solvente foi removido sob baixa pressão e o produto (**58**) foi isolado por cromatografia em coluna usando sistema hexano/ AcOEt (85:15).

Esquema 10: Síntese do tri-O-acetil-D-glicol.

Fonte: Adaptado pela autora, (2025)..

4.2.4 Procedimento de Síntese de O-Glicosídeos 2,3-Insaturados

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi dissolvido em diclorometano seco o 1,2,4-oxadiazol (**56a-e**) purificado (1 mmol), em seguida foi adicionado o tri-O-acetil-D-glicol (1,5 mmol) (**58**) também solubilizado em diclorometano seco. A mistura foi levada para banho de gelo e adicionada à montmorilonita (K-10) (30% p/p de **56a-e**) a 0°C, deixando agitar por 5 minutos. Em seguida, o balão foi colocado sob refluxo a 55°C durante 4 horas (Esquema 11). Após a reação, o produto foi filtrado com acetato de etila e o solvente foi retirado sob pressão reduzida e baixa temperatura. O composto (**59a-e**) foi purificado por cromatografia em coluna com sistema hexano/acetato de etila (9:1).

Esquema 11: Síntese do O-glicosídeo 2,3-insaturado.

Fonte: Adaptado pela autora,(2025).

4.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

4.3.1 Teste com radicais livres DPPH[•]

Seguindo a metodologia descrita por Silva *et al.* (2006), foram preparadas soluções estoque dos heterocíclicos (**56a-e**) (0,2 a 1,0 mg.mL⁻¹) e da fração de etanol (9,8 a 2,0 mL) em diferentes concentrações de 10 a 500 µg.mL⁻¹ (0,01 a 0,5 mg.mL⁻¹). Em uma análise preliminar sem exposição à luz, transferiram-se volumes adequados das soluções estoque das amostras e 900 µL (0,9 mL) da solução de DPPH[•] para tubos eppendorf de 1,5 mL, e após a homogeneização, o volume foi completado com EtOH. Assim, as amostras foram submetidas à irradiação por ultrassom por 30 minutos e a quantidade de DPPH[•] foi medida utilizando UV-Vis a um comprimento de onda de 517 nm, em uma placa de 96 poços. O ácido ascórbico foi utilizado como antioxidante de referência, e todas as concentrações foram testadas em triplicata.

A partir disso, a eficiência antirradicalar foi determinada através da análise de regressão linear e o intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$) foi obtido por meio do programa estatístico GraphPad Prism 9.0. Os resultados foram expressos através do valor da Concentração Efetiva média (CE₅₀), o qual representa a concentração da amostra necessária para eliminar 50% dos radicais.

4.3.2 Teste com radicais livres ABTS^{•+}

Esse teste foi realizado de acordo com o procedimento proposto por Re *et al.* (1999). As concentrações iniciais das soluções das amostras **56a-e** foram preparadas de 10 a 500 µg.mL⁻¹ (0,01 a 0,5 mg.mL⁻¹), com a adição de 900 µL (0,9 mL) da solução radical ABTS^{•+} e completando o volume de 1 mL com EtOH. Após homogeneização, as amostras foram postas sob irradiação de ultrassom por 7 minutos. Logo em seguida, a absorbância das amostras e o controle positivo foram medidos em um comprimento de onda de 734 nm no UV-Vis usando uma microplaca de 96 poços. Todas as concentrações foram testadas em triplicata, utilizando o composto Ácido 6 hidraxi-2,5,7,8 tetrametilcromano-2-carboxílico (TROLOX) como o antioxidante padrão. A eficiência antirradicalar foi estabelecida da mesma forma que descrita no subitem anterior.

4.4 DOCKING MOLECULAR

4.4.1 Preparo do alvo e dos ligantes

Inicialmente, a estrutura cristalina foi retirada do banco de dados Protein Data Bank RCSB (PDB) (<https://www.rcsb.org/>). A macromolécula escolhida foi a enzima xantina desidrogenase de leite bovino ou xantina oxidoredutase (XOR), de código PDB ID: 1N5X (Figura 14). Essa enzima está relacionada a diversos fatores que provocam a produção do radical superóxido ($\bullet\text{O}_2$) e apresentam grande destaque no estresse oxidativo.

Figura 14: Estrutura cristalina da XOR (PDB ID: 1N5X).



Fonte: RCSB PDB.

Os ligantes O-glicosídeos 2,3-insaturados contendo como aglicona o 1,2,4-oxadiazol (**59a-e**) foram desenhados no ChemSketch e salvos em arquivo “.mol”. Em seguida, no software Avogadro®, o composto passou por uma otimização das geometrias dos ligantes, com o propósito de diminuir suas energias e assim obter confômeros mais estáveis. Por fim, o arquivo foi salvo em formato “.pdb”.

A etapa de preparação dos compostos foi realizada com o software AutoDock Tools. Primeiramente, foram retirados da enzima os substratos desnecessários para o procedimento, como uma molécula de FAD, um complexo de dióxido-tio molibdênio VI e também o ligante inibidor da enzima, o ácido 2-(3-ciano-4-isobutoxil-fenil)-4-metil-

5-tiazol-carboxílico (TEI3006) co-complexado na região do sítio ativo A e B. Esse processo é necessário para evitar problemas de execução dos cálculos do programa.

Posteriormente, foram removidas as moléculas de água, adicionados átomos de hidrogênio polares e cargas de Kollman e o arquivo foi exportado no formato “.pdbqt”. O arquivo “.pdb” do ligante foi adicionado e configurado como zero torções das ligações não rotacionáveis e, por fim, salvo no formato “.pdbqt”.

4.4.2 Procedimento de *Redocking*

Antes dos procedimentos de acoplamento molecular com os ligantes, foi necessário realizar um procedimento de validação dos parâmetros definidos para *Grid Box*. O programa BIOVIA Discovery Studio Visualizer© foi utilizado para identificar o sítio de ligação do alvo para assim realizar a delimitação da área da caixa com cálculos do Autodock 4.2.6. O ligante co-complexado TEI3006 do lado A da enzima foi selecionado com as seguintes coordenadas: $x=96.663455$, $y=54.963000$, $z=39.433409$, com um espaçamento em angstrom de 0.375 e tamanho para caixa de 70x76x78 com 100 rodadas estabelecidas, acima do padrão de 10 rodadas, distância longa e população de 150.

A validação foi confirmada no Discovery Studio através do Desvio Padrão Médio da Raiz (RMSD, em inglês Root Mean Standart Deviation), onde a classificação de um bom RMSD está relacionada à comparação entre os valores da pose obtida pelo *Redocking* e a pose original, quando o valor for menor que 2,0 Å.

4.4.3 *Docking* molecular

Após o procedimento de validação, os ligantes foram inseridos no programa Autodock Tools e, para cada ligante, foram utilizados os parâmetros de *grid* e exportados em formato “.gpf”. Para o cálculo de *docking* foi utilizado o Algoritmo Genético Lamarckiano (LGA), responsável por determinar as orientações e conformação dos ligantes no complexo dentro de 100 rodadas e a função de pontuação baseada em campo de força, salvando o arquivo como “.dpf”. A execução dos dados se deu com a utilização dos softwares autodok4, autogrid4, AD4.1_bound.dat e o sistema Prompt de Comando (Windows®). Com o fim dessa

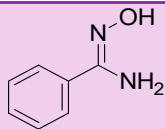
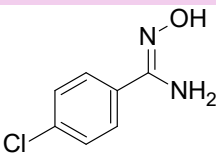
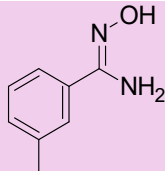
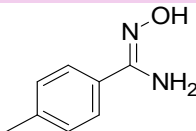
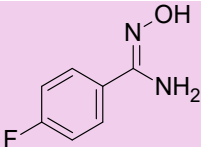
etapa, o programa Discovery Studio foi utilizado para analisar as interações previstas com os aminoácidos do sítio ativo do complexo proteína-ligante formado.

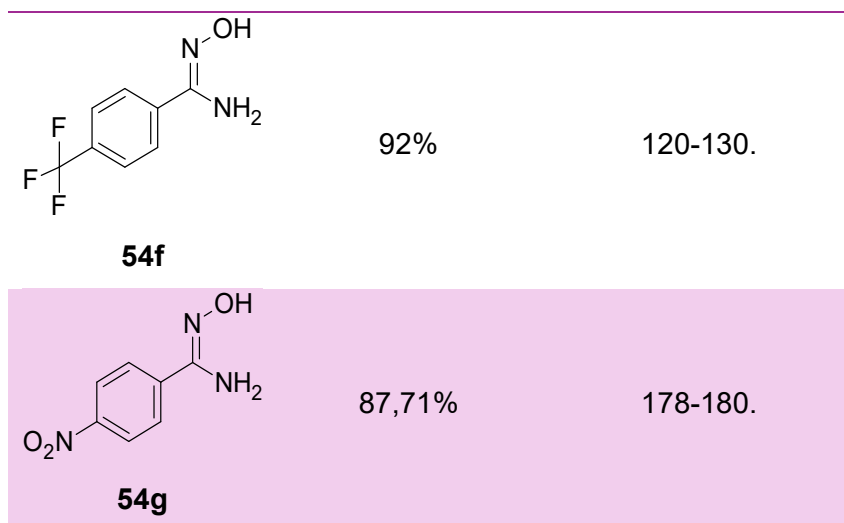
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DAS ARILAMIDOXIMAS

As arilamidoximas (**54a-g**) sintetizadas apresentam os resultados de rendimento, tempo reacional e ponto de fusão na tabela 1. Após o consumo de toda a arilnitrila, foram obtidas amidoximas com rendimentos favoráveis entre 12% e 92%. Em relação ao ponto de fusão, é observado que a temperatura está dentro do padrão descrito pela literatura, não variando mais de 2°C durante a fusão do estado sólido para o estado líquido, sendo consideradas substâncias puras (Barreiros; Machado, 2010).

Tabela 1: Rendimento reacional das arilamidoximas.

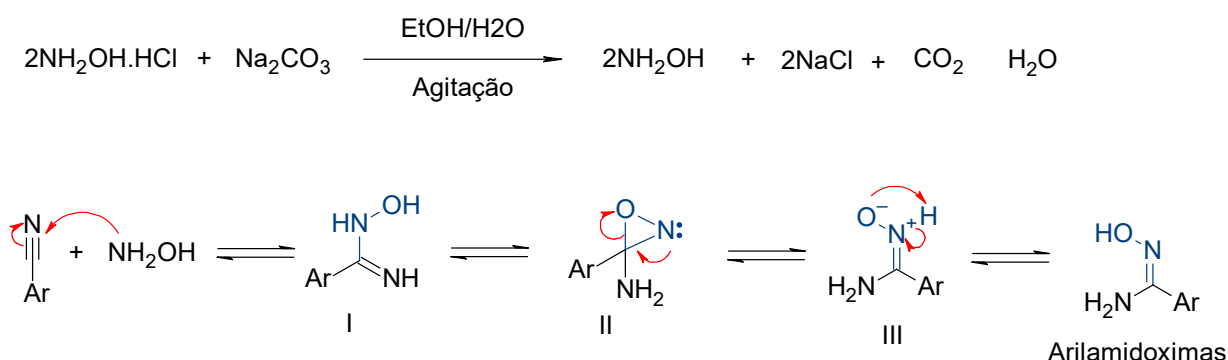
Amidoxima	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)
 54a	53,3%	72 – 74
 54b	89,7%	128–130
 54c	79%	88-90.
 54d	71%	145-146.
 54e	12%	128-130.



Fonte: Autora, 2025.

Analisando o mecanismo de reação das arilamidoximas baseado na proposta de Srivastava *et al.* (2009), o cloridrato de hidroxilamina é transformado em hidroxilamina pela ação de uma base, neste trabalho, um sal básico (Na_2CO_3). Após a desprotonação, a hidroxilamina age como um forte nucleófilo, atacando o carbono eletrofílico da nitrila através dos pares de elétrons disponíveis do O ou N. Posteriormente, ocorre a ação de um rearranjo intramolecular cíclico que sofre tautomerização, formando assim a arilamidoximas (Esquema 12).

Esquema 12: Proposta mecanística para síntese das arilamidoximas.



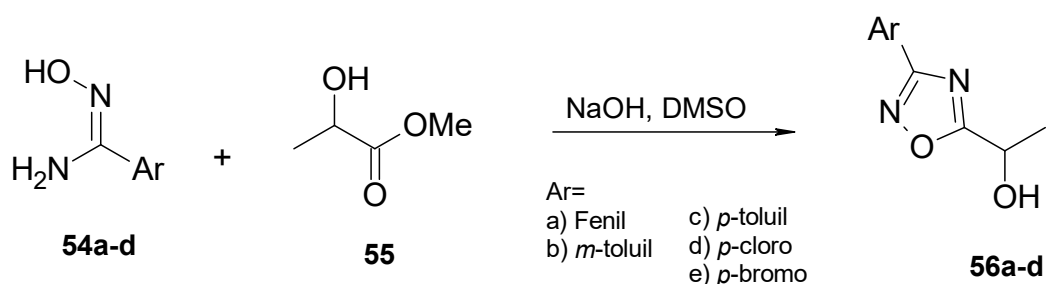
Fonte: Adaptado de Srivastava *et al.*, (2009).

5.2 SÍNTESE DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS

Os 1,2,4-oxadiazóis foram sintetizados segundo a metodologia de Baykov *et al.* (2017). Partindo das arilamidoximas (**54a-d**) e (S)-lactato de metila comercial,

adicionando como base NaOH e DMSO e permanecendo 16h em agitação em t.a (Esquema 13).

Esquema 13: Síntese do 1,2,4-oxadiazol.



Fonte: Adaptado de Baykov *et al.*, 2017.

A tabela abaixo apresenta o rendimento reacional, destacando-se o composto (**57a-d**) que obteve um rendimento de 60% e 82% pós coluna cromatográfica (Tabela 2).

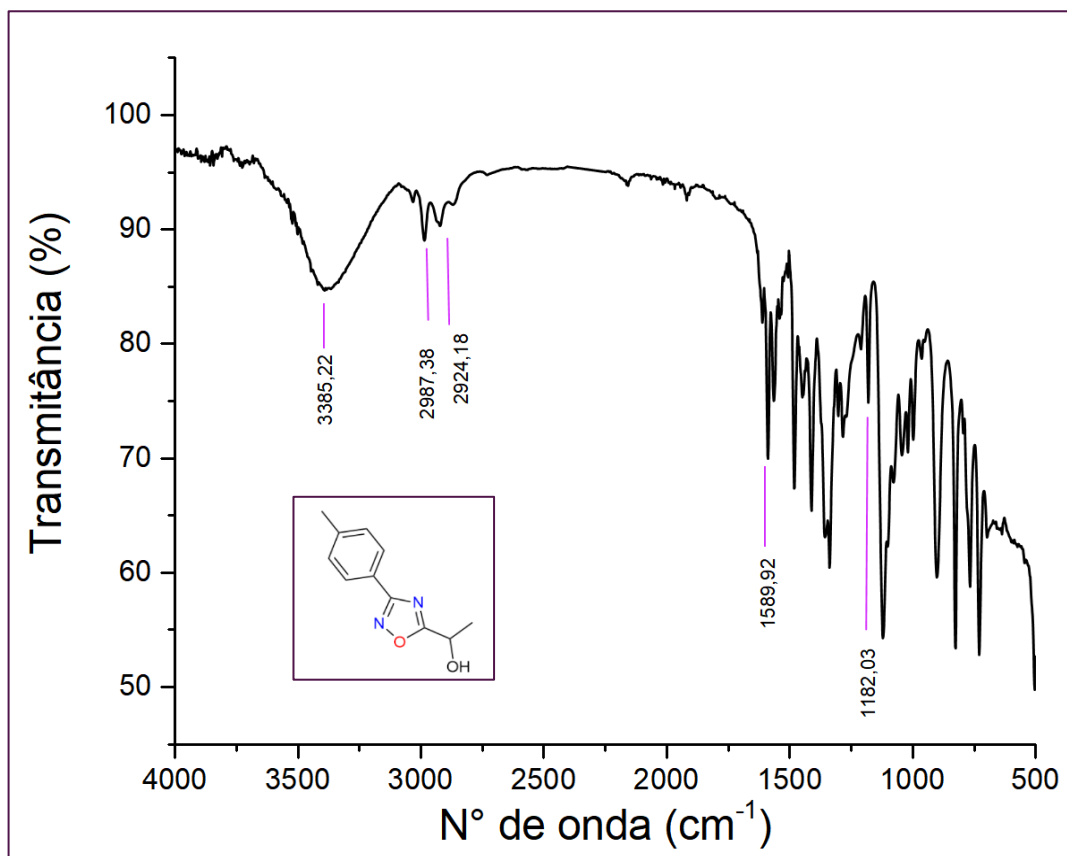
Tabela 2: Rendimento reacional dos 1,2,4-oxadiazóis.

1,2,4-oxadiazol	Rendimento (%)
 56a	62%
 56b	68%
 56c	82%
 56d	72%
 56e	60%

Fonte: Autora, 2025.

Os compostos foram caracterizados por IV e RMN ^1H . No espectro de infravermelho (Figura 15) observa-se uma banda de estiramento referente à ligação O-H na região de 3385 cm^{-1} aproximadamente. Foram observados também sinais referentes ao anel aromático. Os sinais referentes ao anel oxadiazólico foram encontrados na região compreendida entre $1559\text{--}1575\text{ cm}^{-1}$ da ligação C=N e na região de 1182 cm^{-1} com um estiramento de ligação referente ao C-O.

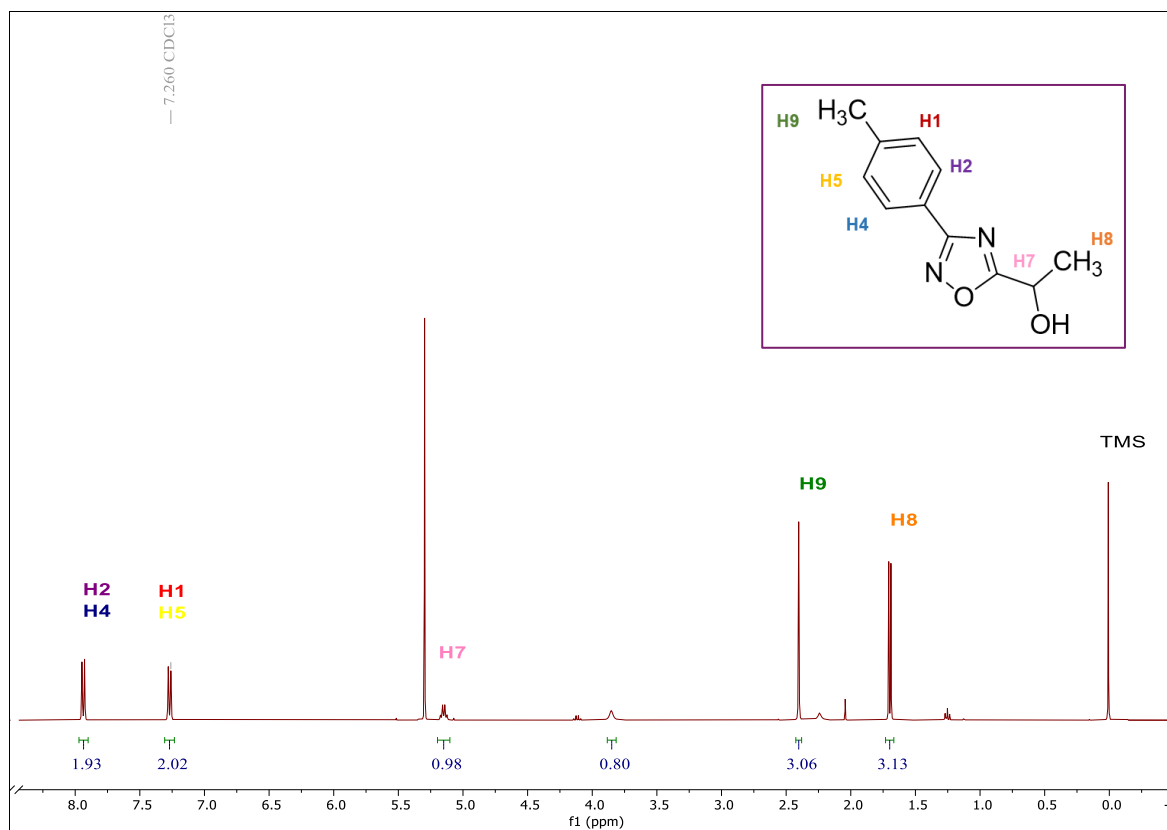
Figura 15: Espectro de IV em ATR do composto **56c**.



Fonte: Autora, 2025.

No espectro de RMN de ^1H realizado do composto (**56c**) foram observados nas regiões de 7,9 ppm e 7,2 ppm aproximadamente, sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático (H2 e H4, e H1 e H5), dois dupletos com constante de acoplamento $J = 8,3\text{ Hz}$ e $J = 7,9\text{ Hz}$ respectivamente. Na região de 5,15 ppm encontra-se um quarteto com constante de acoplamento $J = 6,8\text{ Hz}$ referente ao hidrogênio H7. Encontra-se um simpleto em 2,40 ppm referente à metila ligada ao anel aromático (H9) e um duplete referente à metila terminal (H8) em 1,7 ppm com constante de acoplamento $J = 6,9\text{ Hz}$ (Figura 16).

Figura 16: Espectro de RMN de ^1H de 400 MHz em CDCl_3 do composto **56c**.



Fonte: Autora, 2025.

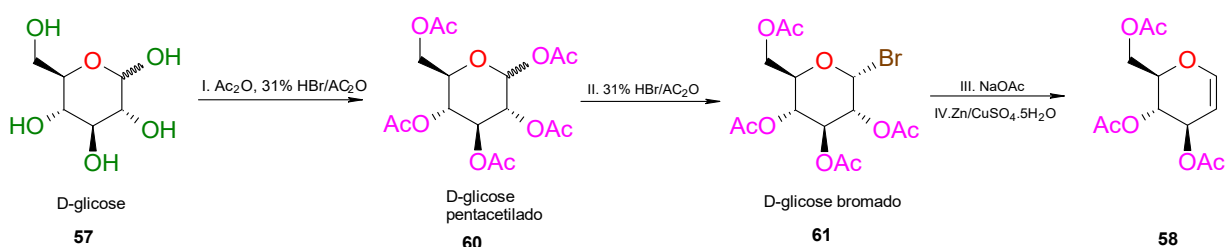
5.3 SÍNTESE DO TRI-O-ACETIL-D-GLICAL

A síntese do tri-*O*-acetil-D-glical (**58**) se fez necessária devido ao seu alto custo, sendo preferível sua síntese em laboratório. A reação do tipo *one pot* utiliza irradiação de ultrassom e ocorre em quatro etapas, começando pela acetilação da D-glicose (**57**), onde ocorre a protonação do anidrido acético em meio ácido e o intermediário formado se liga à hidroxila do carbono anomérico, resultando na acetilação das hidroxilas do grupo, formando a D-glicose pentacetilada (**60**).

Na etapa da bromação ocorre a adição de mais solução de $\text{HBr}/\text{Ac}_2\text{O}$ 31%, que resulta no excesso de HBr e, como consequência, ocasiona a protonação do grupo AcO do carbono anomérico, seguido por um rearranjo que provoca a saída de AcOH que sofre um ataque nucleofílico do bromo no carbono 1, formando o acetobromo α -D-glicose. O excesso de ácido bromídrico é neutralizado na terceira etapa com acetato de sódio (**61**).

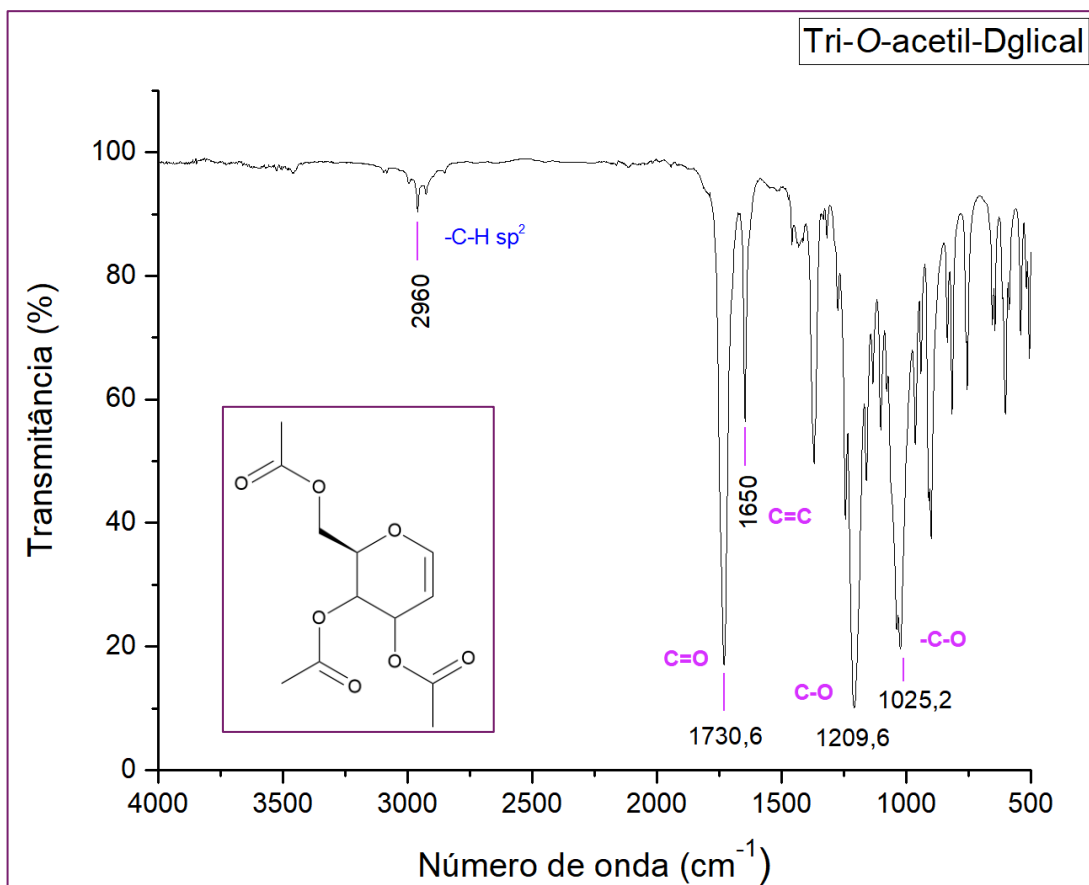
A etapa da eliminação ocorre com a adição de um complexo de $\text{Zn/CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, promove uma eliminação radicalar onde o Zn doa um elétron para o bromo, favorecendo sua eliminação e, em sequência, doa outro elétron ao sistema, removendo o grupo acetilado do carbono 2 e formando uma ligação dupla entre o carbono 1 e o carbono 2, obtendo assim o 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicol (Esquema 14). O composto obteve rendimento reacional de 71,74% após purificação em coluna cromatográfica, que se mostrou eficiente, pois a síntese não deixa muitos resíduos e impurezas, tornando a separação mais fácil, uma característica proveniente do método *one pot*.

Esquema 14: Síntese do tri-O-acetil-D-glicol.



Fonte: Autora, 2015.

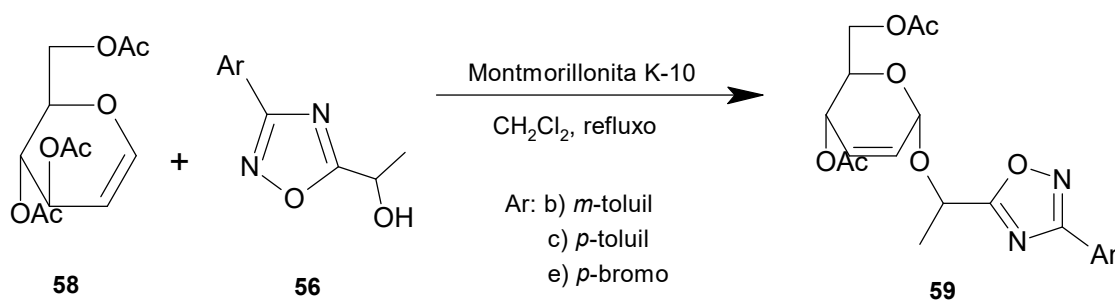
A estrutura do composto pôde ser confirmada por meio da análise de IV (Figura 17). No espectro de IV, observam-se sinais referentes ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ dos grupos acetilados na região de 1730 cm^{-1} . É evidente também o estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$ na região de 1647 cm^{-1} e o estiramento da ligação $\text{C}-\text{O}$ na região de 1209 cm^{-1} .

Figura 17: Espectro de IV em ATR do composto **58**.

Fonte: Autora, 2025.

5.4 SÍNTESE DE O-GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS

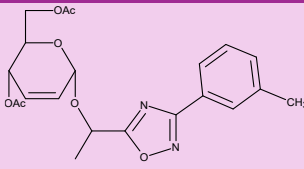
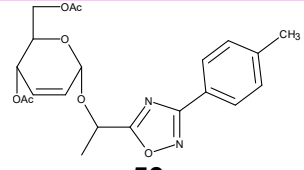
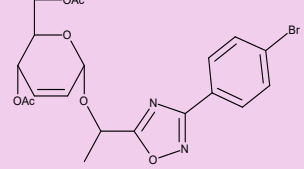
A síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados (**59**) foi realizada a partir da reação de glicosidação com os 1,2,4-oxadiazóis (**56**) e o tri-O-acetil-D-glucal (**58**) sintetizados. Foi utilizada a montmorillonita K10 como catalisador solubilizado em diclorometano seco, sob refluxo por aproximadamente 4h (Esquema 15).

Esquema 15: Síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados.

Fonte: Autora, 2025.

E obtiveram rendimentos de 65,3% e 68% (Tabela 3) pós coluna cromatográfica. O composto **59e** não obteve resultados favoráveis para ser calculado seu rendimento.

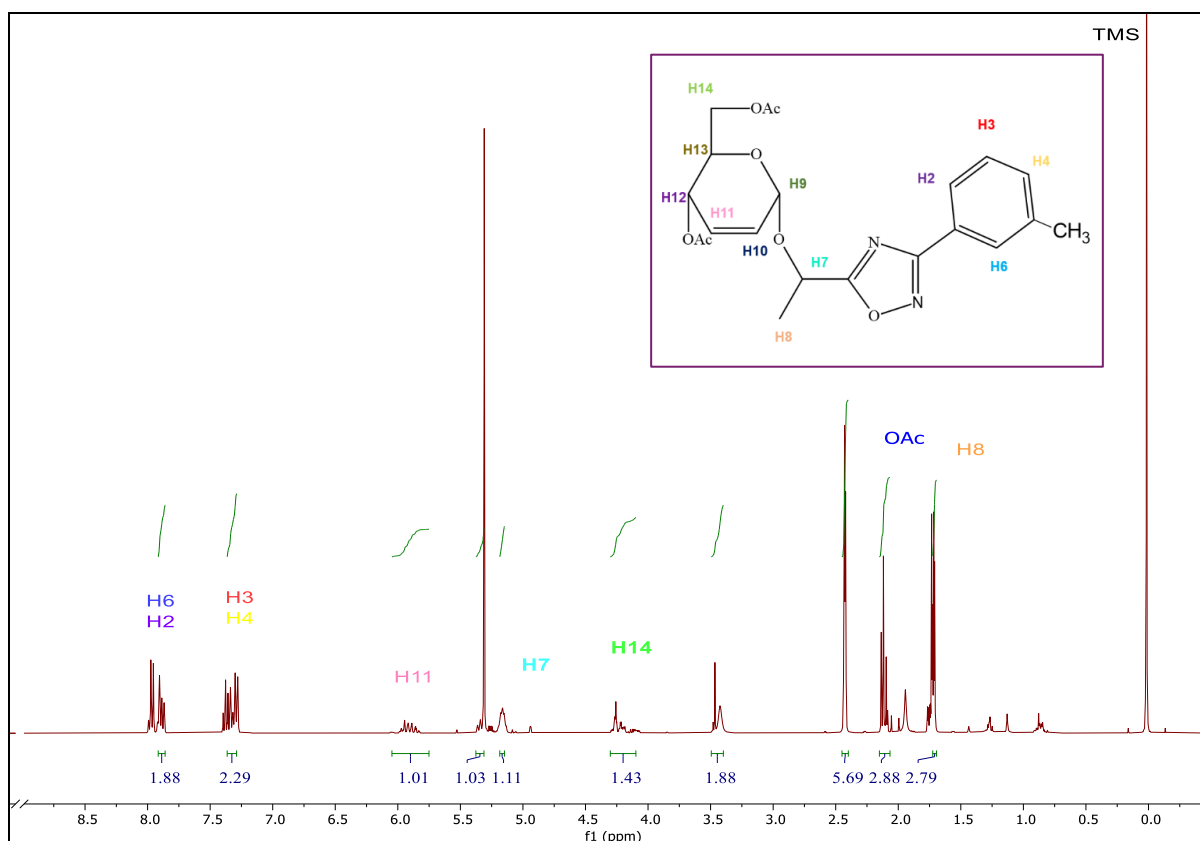
Tabela 3: Rendimento reacional dos O-glicosídeos.

O-glicosídeos 2,3-insaturados	Rendimento (%)	Tempo Reacional (h)
 59b	68%	5h
 59c	65,3%	4h
 59e	—	—

Fonte: Autora, 2025.

Os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H . A figura 18 apresenta o espectro de RMN do composto **59b**, onde observa-se sinais na região de 7,9 ppm e 7,2 ppm aproximadamente, sinais referentes ao anel aromático (H2 e H6, H3 e H4). Um duplete referente a ligação dupla (H11-H10) do anel glicosídico em 5,96 ppm com constante de acoplamento $J = 10,4$ Hz. Existe também, em 2,08 ppm e 2,43 ppm aproximadamente, simpletos referente as metilas dos grupos acetato (OAc) do anel piranosídeo.

Figura 18: Espectro de RMN de ^1H de 400 MHz em CDCl_3 do composto **59b**.

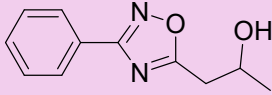
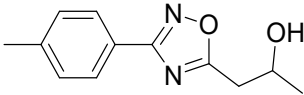
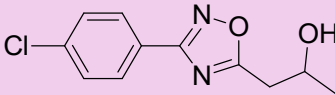


Fonte: Autora, 2025.

5.5 ATIVIDADES ANTIOXIDANTE

Após a caracterização dos 1,2,4-oxadiazóis, esses foram testados quanto ao seu potencial oxidante. A atividade foi realizada por dois: Método do Sequestro do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) e Método do sequestro do radical (Ácido 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) ABTS. Foram utilizados o ácido ascórbico e o TROLOX como padrão oxidante para os métodos DPPH e ABTS, respectivamente. Convém destacar que para o 3-Fenil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol e 3-*p*-Clorofenil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol, não foi possível determinar a EC_{50} $\mu\text{g/mL}$ de acordo com a tabela 4, todos os compostos testados não apresentaram resultados satisfatório o método de ABTS, em todas as concentrações. Para o método de DPPH, também não houve resultados satisfatórios.

Tabela 4: Resultados dos testes de Atividade Antioxidante.

Amostra	DPPH	ABTS
	EC ₅₀ µg/mL (intervalo de confiança)	EC ₅₀ µg/mL (intervalo de confiança)
 56a	–	4,872 e + 190 (1,370e +176 - 3,992e +207)
 56c	2,252 e+ 295 (4,911e + 279 - +infinity)	1,805 e + 248 (1,776e+206 - 1,340e+308)
 56d	–	3,820 e+144 (5,881e+143 - 2,620e+145)
Ac. ascórbico	1.6 (1.4-1.8)	–
TROLOX	–	4.1 (3.7-5.8)

O ácido ascórbico e o TROLOX (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico) foram utilizados como antioxidantes de referência.

Fonte: Autora, 2025.

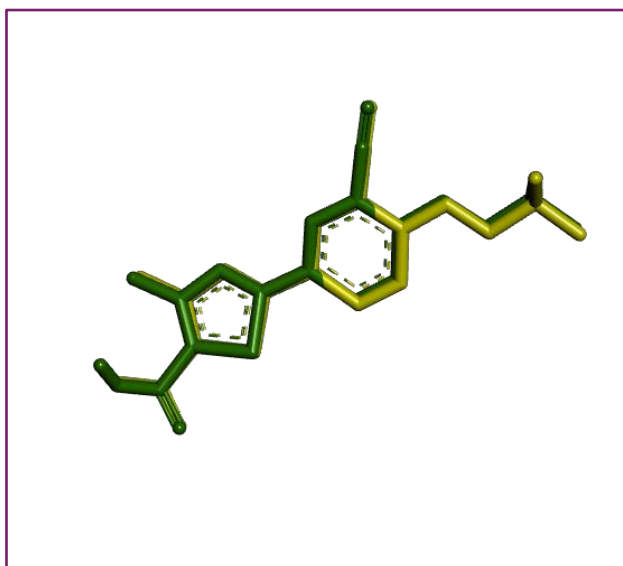
Embora o 1,2,4-oxadiazol seja frequentemente associado a propriedades farmacológicas, incluindo atividade antioxidante, os resultados apresentaram a ausência de atividade antioxidante. Ayoup *et al.* (2021) apresenta derivados de 1,2,4-oxadiazóis como ativador direto do Nrf2 prevenindo o estresse oxidativo e carcinogênese. Sua capacidade antioxidante foi analisada através do método que incluía eliminação de radicais livres de DPPH e de quelação de ferro com 1,10-fenantrolina. Os resultados foram satisfatórios e indicaram potenciais inibidores da iniciação e progressão tumoral. Dessa forma, os dados obtidos indicam que a baixa atividade antioxidante detectada pode estar relacionada tanto à estrutura química específica do composto quanto à natureza do método utilizado, não excluindo a possibilidade de atividade antioxidante por outros mecanismos não avaliados neste trabalho.

5.6 DOCKING MOLECULAR

5.6.1 Validação do método por *redocking*

Após os procedimentos de validação dos parâmetros da *Grid Box*, o ligante TEI3006 apresentou uma energia de ligação de -10,43 Kcal/mol, uma energia de ligação baixa, o que significa que o ligante possui uma alta afinidade com a enzima alvo. O cálculo de RMSD apresentou um valor de 0,30 Å como inibidor original da enzima, um valor inferior a 2,8 Å. Nesse sentido, a conformação resultante do *redocking* demonstra que os parâmetros adotados para a realização do acoplamento dos outros ligantes como receptor são eficientes. Além disso, ao comparar as poses do ligante gerado pelo software, em verde, e a conformação original do ligante co-cristalizado, em amarelo, nota-se extrema semelhança (Figura 19).

Figura 19: Sobreposição entre o ligante original co-complexado com a enzima (amarelo) e o ligante gerado pelo AutoDock (verde).

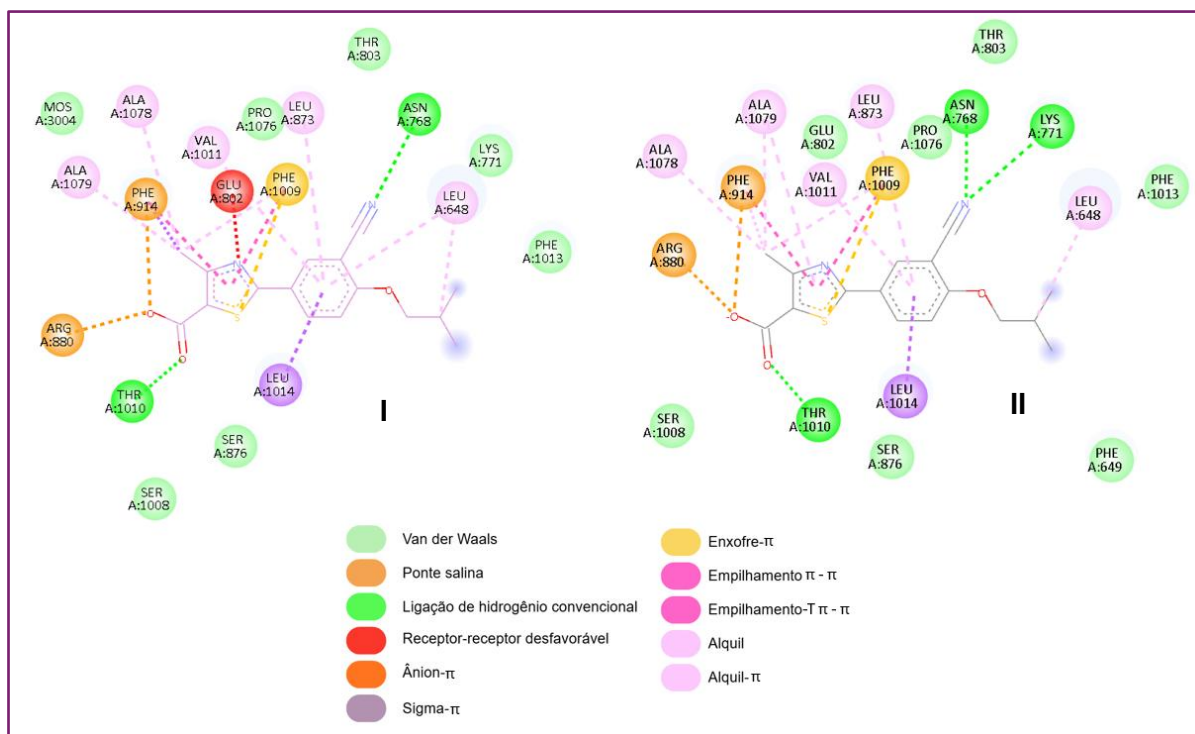


Fonte: Autora, 2025.

A figura 20 apresenta os tipos de interações envolvidas com os resíduos de aminoácidos que compõem o sítio ativo da enzima. Essas interações que o inibidor co-cristalizado faz com o alvo são importantes para a atividade de inibição do TEI3006 com a enzima XOR. A comparação entre o ligante original (I) e o ligante produzido pelo software (II) não apresenta poucas diferenças em relação às interações e os resíduos em volta dos ligantes. Isso demonstra que o procedimento de validação das

coordenadas e dimensão da *Grid Box* foi bem sucedido e os procedimentos com os ligantes desenvolvidos nesse trabalho podem ser iniciados.

Figura 20: Interações do ligante original co-complexado (I) e o ligante gerado pelo programa (II), com resíduos de aminoácidos do sítio ativo da enzima.



Fonte: Autora, 2025.

5.6.2 Ancoragem receptor-ligante

Os resultados obtidos dos complexos receptor-ligante com compostos (60a-e) são apresentados na tabela 4. Os resultados obtidos pelo LGA e a função de pontuação do autodock4 apresentam as conformações mais estáveis de acordo com a energia de ligação e suas interações com os resíduos de aminoácidos no sítio ativo.

Tabela 5: Energia de ligação e tipos de interação dos complexos formados com os ligantes código e o alvo XOR.

Ligantes	Energia de Ligação ($\Delta H = \text{Kcal.mol}^{-1}$)	Interações entre alvo-ligantes		
		Ligação de Hidrogênio	Interações Hidrofóbicas	Outras Interações
59a	-7,83	Lys711 e Ser876	Phe649, Leu873, Phe1013 e Leu1814	Leu648, Met770, Ser774, Glu802, Phe914, Phe1009, Thr1010, Thr1025, Pro1070, Ala1078,

				Ala1079, Met1118 e Try1121.
59b	-8,21	Ser876	Leu648, Phe649, Leu873, Phe914, Phe1009, Val1011, Leu1014, Ala1078 e Ala1079.	Glu802, His875, Arg880 e Thr1010.
59c	-8,47	Ser876 e Lys771	Phe649, Leu873, Phe914, Phe1009, Val1011, Leu1014, Ala1078 e Ala1079	Leu648, Met770, Ser774, Glu802, Thr1010, Met1118, Tyr1121, Thr1025 e Pro1076.
59d	-8,54	Lys771, Asn768 e Ser876	Phe649, Leu648, Leu873, Phe914, Phe1009, Val1011, Leu1014 e Ala1079	Met770, Glu802, Thr803, Arg880, Thr1010, Phe1013, Pro1076, Ala1078 e Tyr1121
59e	-8,90	Lys771 e Ser876	Leu873, Val1011, Phe1013 e Leu1014	Br, Leu648, Phe649, Met770, Ser774, Glu802, Phe914, Phe1009, Thr1010, Thr1025, Pro1076, Ala1078, Ala1079, Met1118 e Try1121.

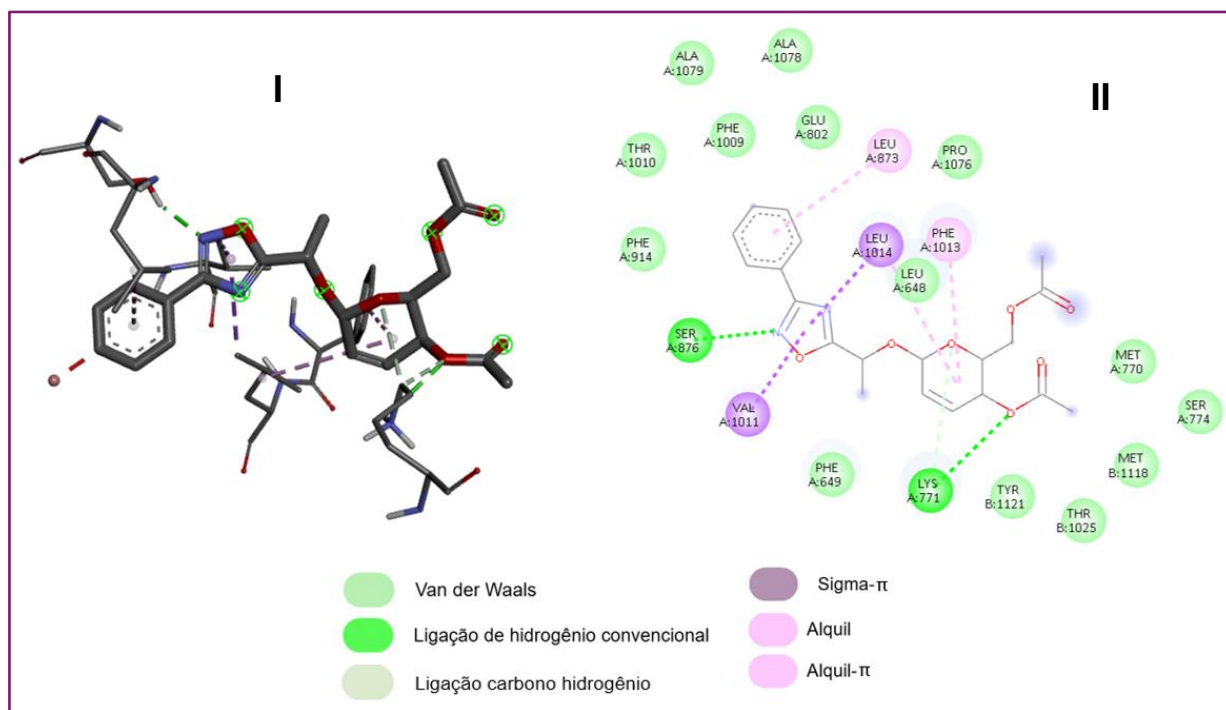
Ala: alanina; **Arg:** arginina; **Asn:** Asparagina; **Glu:** glutamato ou ácido glutâmico; **Leu:** leucina; **Lys:** lisina; **Met:** metionina; **Phe:** fenilalanina; **Pro:** prolina; **Ser:** serina; **Thr:** treonina; **Tyr:** tirosina; **Val:** valina.

Fonte: Autora, 2025.

Segundo Santos e Freitas (2018), quanto mais baixa for a energia de ligação, maior será a interação do ligante com a enzima, sendo assim o complexo proteína-ligante será mais estável. Nesse sentido, analisando os resultados da tabela o composto **59e** apresenta a menor energia de ligação ($-8,90 \text{ Kcal/mol}^{-1}$), ou seja mostrou ser o ligante mais estável com o complexo XOR.

Ainda no composto **59e** (Figura 21) é possível observar houve uma quebra da ligação C-Br causada uma interação estérica que resulta no rompimento dessa ligação, pois são ligações mais fracas e por isso mais fáceis de serem quebradas. Comparando com o composto **59d**, pois estão na mesma posição, o átomo de bromo é mais polarizável devido a seu raio atômico ser maior que o átomo de cloro.

Figura 21: Interação do complexo XOR-ligante do composto **59e** em 3D (I) e 2D (II).



Fonte: Autora, 2025.

Ademais, todos os compostos testados apresentaram energias de ligação negativas e vários tipos de interações (vide apêndices), isso indica que esses compostos podem influenciar significativamente a atividade do XOR, sendo capazes de atuar como inibidores da função principal de produzir radicais superóxidos no organismo. Esses resultados auxiliam na compreensão do comportamento dos compostos sintetizados nesse trabalho, como sua estabilidade, posicionamento dos ligantes e interações.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A busca por novas moléculas bioativas com potencial aplicação farmacêutica e em outras áreas da química impulsionou o estudo e síntese de oxadiazóis e glicosídeos visto sua relevância em centros de pesquisa voltado ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Junto a isso, o uso de ferramentas de modelagem molecular se mostrou essencial na interpretação do potencial biológico de novas moléculas, permitindo prever interações, afinidade e estabilidade de complexos alvo-ligante antes mesmo de estudos experimentais. Nesse sentido esse trabalho buscou sintetizar e avaliar o potencial antioxidante de uma série de heterocíclicos com o auxílio de modelagem molecular.

Inicialmente foram sintetizados uma série de arilamidoximas a partir de diversas nitrilas e cloridrato de hidroxilamina sob o método de agitação com rendimentos reacionais entre 12% e 92%. Esses compostos foram utilizados na síntese dos 1,2,4-oxadiazóis, sob o método de superbase com rendimentos entre 62% e 82% pós coluna cromatográfica. Os compostos foram submetidos a análise de IV e RMN ^1H .

A síntese do tri-O-acetil-D-glicol, uma etapa importante para esse trabalho, obteve rendimento de 74% pós coluna cromatográfica. Esse composto foi utilizado juntamente com o 1,2,4-oxadiazol para a síntese do O-glicosídeos 2,3-insaturados sob refluxo e obteve rendimentos entre 65%-68%. O composto **59e** não obteve rendimento devido à problemas durante a reação. Os compostos também foram submetidos a análise de RMN ^1H .

Os composto **56a-d** foram testados como potenciais agente antioxidantes com o objetivo de comparar os resultados da atividade com os resultados desses compostos na parte aglicônica do O-glicosídeos 2,3-insaturado, no entanto não apresentaram resultados satisfatórios.

O *docking* molecular foi realizado com os compostos **59a-e** para analisar a capacidade inibitória de enzimas pró-oxidantes. Primeiro analisando a energia de ligação e estabilidade energética da enzima XOR, depois analisando o comportamento e energia de ligação dos complexos formados com a enzima. O composto **59e** obteve a menor energia de ligação (8,90 Kcal/mol $^{-1}$), ou seja, o mais

estável. No entanto os demais compostos testados também obtiveram resultados favoráveis e podem ser considerados potenciais agentes antioxidantes.

REFERÊNCIAS

ACIOLI, B. M. M. G. **Síntese verde e assinalamento completo de novos oxadiazóis 2,3-enopiranosídeos**. 2021. 59 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2021.

ARAÚJO CORDEIRO, K. C. F. *et al.* Biosynthesis and antioxidant activity of 4NRC β -glycoside. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 48, p. 6656–6659, 2013.

AYOUP, M. S. *et al.* Beyond direct Nrf2 activation; reinvestigating 1,2,4-oxadiazole scaffold as a master key unlocking the antioxidant cellular machinery for cancer therapy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 220, p. 113475, 2021.

BARBOSA, K. B. F. *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 629–643, 2010.

BARROS, C. J. P. **Síntese e caracterização de 1, 2, 4-oxadiazóis e O-glicosídeos 2, 3-insaturados inéditos**. 2012. 100p. Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Ciências Moleculares, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2012.

BARROS, C. J. P.; FREITAS, J. J. R.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. Synthesis of amidoximes using an efficient and rapid ultrasound method. *Journal of the Chilean Chemical Society*, v. 56, n. 2, p. 721-722, 2011.

BARROS, C. J. P.; SOUZA, Z. C.; FREITAS, J. J. R.; SILVA, P. B. N.; MILITÃO, G. C. G.; SILVA, T. G.; FREITAS, J. C. R.; FILHO, J. R. F. A convenient synthesis and cytotoxic activity of 3-aryl-5-pentyl-1, 2, 4-oxadiazoles from carboxylic acid esters and arylamidoximes under solvent-free conditions. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 59, n. 1, p. 2359- 2362, 2014.

BATTELLI, M. G. *et al.* The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1864, n. 8, p. 2557–2565, 1 ago. 2018.

BATTELLI, M. G. *et al.* Xanthine Oxidoreductase in Drug Metabolism: Beyond a Role as a Detoxifying Enzyme. **Current Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 35, p. 4027–4036, out. 2018.

BAYKOV, S.; SEMENOV, A.; TARASENKO, M.; BOYARSKIY, V. P. Application of amidoximes for the heterocycles synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 61, n. 42, p. 152403, 2020.

BAYKOV, S.; SHARONOVA, T.; SHETNEV, A.; KALININ, S.; SMIROV, V. The first one-pot ambient-temperature synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and carboxylic acid esters. **Tetrahedron**, vol. 73, p. 945–951, 2017.

BUCHNER, E. Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 21, n. 2, p. 2637–2647, jul. 1888.

CAMPOFELICE, A.; LENTINI, L.; DI LEONARDO, A.; MELFI, R.; TUTONE, M.; PACE, A.; PIBIRI, I. Strategies against nonsense: oxadiazoles as translational readthrough-inducing drugs (TRIDs). **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 13, p. 3329, 2019.

CUNHA, F. S.; DE AGUIAR, A. P. Síntese e Bioatividade de 1,2,4-Oxadiazóis. **Revista Virtual de Química**. v. 7, n. 6, p. 2509-2530. 2015.

DA SILVA, E. E. *et al.* Síntese, caracterização e atividade antitumoral *in vitro* de uma série de 1, 2, 4-oxadiazóis 3, 5-substituídos. **Scientia Plena**, v. 16, n. 11, p. 117202, 2020.

DA SILVA, E. E. *et al.* Síntese, Caracterização E Avaliação Da Toxicidade Frente a Artemia Salina De Glicosídeos 2,3-Insaturados. **Periódico Tchê Química**, [s. l.], v. 17, n. 36, p. 251–262, 2020.

DE MELO, A. C. N. *et al.* Novel 2,3-unsaturated O-glycosides containing an alkynyl function in their aglycones. **Results in Chemistry**, v. 13, p. 101991, 2025.

DEEPA, P. *et al.* A Review of the Role of an Anthocyanin, Cyanidin-3-O- β -glucoside

in Obesity-Related Complications. **Plants**, v. 12, n. 22, p. 3889, 17 nov. 2023.

DELBIANCO, M.; BHARATE P.; VARELA-ARAMBURU, S.; SEEBERGER P. H. Carbohydrates in Supramolecular Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 4, p. 1693–1752, 2015.

ELOY, F.; LENAERS, R. J. C. R. The Chemistry of Amidoximes and Related Compounds. **Chemical Reviews**, v. 62, n. 2, p. 155-183, 1962.

FAN, Jiyu; FU, AILING; ZHANG, Le. Progress in molecular docking. **Quantitative Biology**, v. 7, n. 2, p. 83–89, 2019.

FARIAS, L. G. D. **Estudo das condições reacionais para síntese do 1-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3il) propan-2-ona e avaliação toxicológica**. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2024.

FERNANDO, L. M. *et al.* Identificação de Tilirosídeo da espécie Pavonia Varians Moric e avaliação por Docking molecular da sua interação com a enzima α -amilase. **Processos Químicos e Biotecnológicos Volume 5**, p. 16, 2020.

FREITAS FILHO, J. R.; SILVA, R. L.; SANTOS, J. A. M.; SILVA, E. E.; FREITAS, J. J. R.; FREITAS, J. C. R.; SANTOS, J. A. M. Amidoximas: Aplicações e Principais Estratégias Sintéticas. **Revista Virtual Química**, v. 7, p. 2549-2596, 2015.

FREITAS, J. J. R. de.; SILVA, E. E. da.; REGUEIRA, J. L. L. F.; ANDRADE, S. A. de.; CAVALCANTE, P. M. M.; OLIVEIRA, R. N. de. 1,2,4-Oxadiazóis: Síntese e aplicações. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, p. 670-691, 2012.

FREITAS, J. J. R. **Síntese e caracterização de uma nova série de Carboidratos ligados a 1,2,4-oxadiazóis**. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife, 2012.

GALLARDO, H., CRISTIANO. R., VIEIRA, NEVES FILHO, R. AW, SRIVASTAVA, R. M., Bechtold, I. H. Non-symmetrical luminescent 1,2,4-oxadiazole-based liquid crystals. **Liquid Crystals**, v. 35, n. 7, p. 857–863, 2008.

GULCIN, İlhami. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. **Archives of toxicology**, v. 94, n. 3, p. 651-715, 2020.

JIA, Y. *et al.* A dietary anthocyanin cyanidin-3-O-glucoside binds to PPARs to regulate glucose metabolism and insulin sensitivity in mice. **Communications Biology**, v. 3, n. 1, p. 514, 18 set. 2020.

KUMAR, D., PATEL, G., CHAVERS, A., CHANG, K-H., SHAH, K. Synthesis of Novel 1,2,4-Oxadiazoles and Analogues as Potential Anticancer Agents. **European journal of medicinal chemistry**. v. 46, n. 7, p. 3085–3092, 2011.

LAVORATO, S. N. **Planejamento racional por modelagem molecular, síntese e caracterização de glicosídeos com atividade inibitória potencial da acetilcolinesterase**. 2012. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

LEITE, A. C. L. *et al.* Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial activities of new 1,2,4-oxadiazoles peptidomimetics. **Il Farmaco**, v. 55, n. 11, p. 719–724, 1 dez. 2000.

MATA, M., M. S. **1,2,4-oxadiazóis e O e S-glicosídeos-2,3-insaturados: síntese e caracterização estrutural**. 2017. 94 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Química) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2017.

MEDEIROS, H. I. R. de; CAIANA, R. R. A.; FERNANDES, N. D.; MEDEIROS JÚNIOR, F. C. de .; SCOTTI, M. T.; SCOTTI, L.; FREITAS, J. C. R. de. Rational planning of a drug candidate: in silico studies, synthesis and structural elucidation. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 11, p. e77391110605, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i11.10605.

MELO, A. C. N. *et al.* Synthesis of anti-inflammatory 2,3-unsaturated O-glycosides using conventional and microwave heating techniques. **Heterocyclic Communications**, v. 23, n. 3, p. 205–211, 2017.

MENEGATTI, R.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J.. A importância da síntese de fármacos. **Química Nova na Escola (Cadernos Temáticos)**, n. 3, p. 16-22, 2001.

MORRIS, Garrett M. *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with

selective receptor flexibility. **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, n. 16, p. 2785–2791, 2009.

MOURA, A. L.; LIMA, L. M. A.; BEZERRA, G. B.; FREITAS, J. J. R.; BELIAN, M. F.; RAMOS, C. S.; AVELINO, R. A.; FREITAS FILHO, J. R. O-glicosídeos 2,3-insaturados: aplicações, Rearranjo de Ferrier e reações. **Química Nova**, v. 41, n. 5, p. 550-566, 2018.

MOUSSA, Z.; JUDEH, Z. M.; AHMED, S. A. Nonenzymatic exogenous and endogenous antioxidants. **Free Radical Medicine and Biology**, v. 1, p. 11-22, 2019.

MUKHERJEE, M. M.; GHOSH, R.; HANOVER, J. A. Recent Advances in Stereoselective Chemical O-Glycosylation Reactions. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 9, 14 jun. 2022.

OKAMOTO, Ken *et al.* An Extremely Potent Inhibitor of Xanthine Oxidoreductase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 3, p. 1848–1855, jan. 2003.

PACE, A; PIERRO, P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles. **Organic & Biomelecular Chemistry**, v. 7, n. 21, p. 4337, 2009.

RE, R. *et al.* Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free radical biology and medicine**, v. 26, n. 9-10, p. 1231-1237, 1999.

REGUEIRA, J. L. L. F; FREITAS, J. J. F; FILHO, J. R. F. Preparação de 1,2,4-oxadiazol: sequência didática aplicada em disciplina de síntese orgânica na graduação. **Química Nova**. v. 39, n. 8, p. 1019-1025, 2016.

ROSA, M. F. DA, MORCELLI, A. C. T., & LOBO, V. D. S. 1,2,4-oxadiazole: A Brief Review from the Literature About the Synthesis and Pharmacological Applications. **Visão Acadêmica**, v.16, n. 2, p.130-157, 2015.

SANTOS, E. B.; FREITAS, B. D. S. **Docking molecular da proteína Quinase ativada porAMP (AMPK): caracterização in silico das principais propriedades referentes à interação proteína-ligante**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal Rural da Amazônia, 2018.

SHU, Penghua *et al.* Six Natural Phenylethanoid Glycosides: Total Synthesis, Antioxidant and Tyrosinase Inhibitory Activities. **ChemistrySelect**, v. 5, n. 35, p. 10817–10820, 2020.

SILVA, R. H. G. **Síntese e docking molecular de 1,2,4-oxadiazol como potencial agente antioxidante**. 2024. 65 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2024.

SILVA, T. M. S. *et al.* Chemical composition and free radical scavenging activity of pollen loads from stingless bee *Melipona subnitida* Ducke. **Journal of food composition and analysis**. v. 19, n. 6-7, p. 507-511, 2006.

SOUSA, C. M. M. *et al.* Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova**, v. 30, p. 351–355, 2007.

SRIVASTAVA, R. M. *et al.* Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes. **Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly**. v. 140, 1319-1324, 2009.

TIEMANN, Ferd.; KRÜGER, Paul. Ueber Amidoxime und Azoxime. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 17, n. 2, p. 1685–1698, 1884.

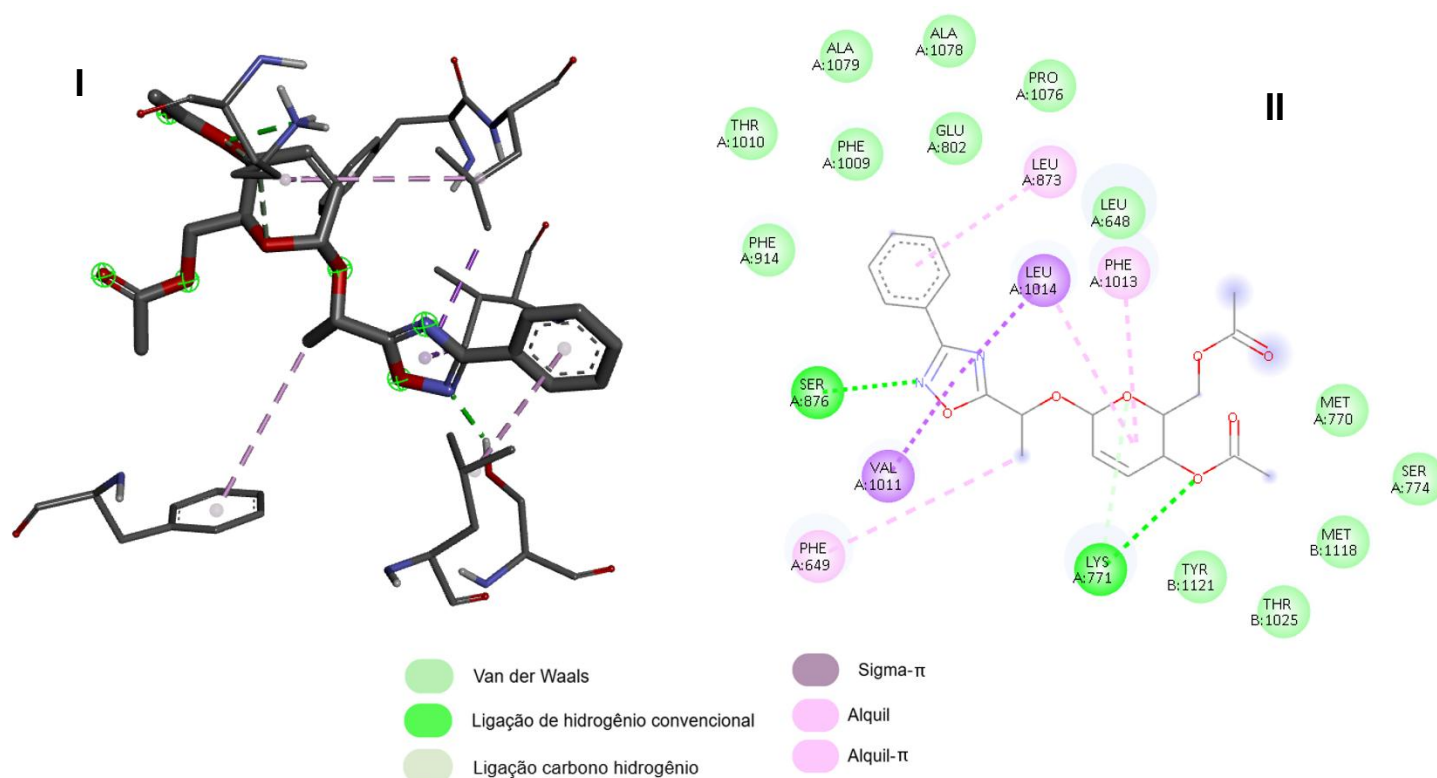
WANG, Xin *et al.* Structure-Based Drug Design Strategies and Challenges. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 12, p. 998–1006, 2018.

ZHANG, Han-Zhong *et al.* Discovery and Structure–Activity Relationship of 3-Aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a New Series of Apoptosis Inducers and Potential Anticancer Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 16, p. 5215–5223, 1 ago. 2005.

ZHAO, Chao; LIU, Zai-Qun. Diaryl-1,2,4-oxadiazole antioxidants: Synthesis and properties of inhibiting the oxidation of DNA and scavenging radicals. **Biochimie**, v. 95, n. 4, p. 842–849, 1 abr. 2013.

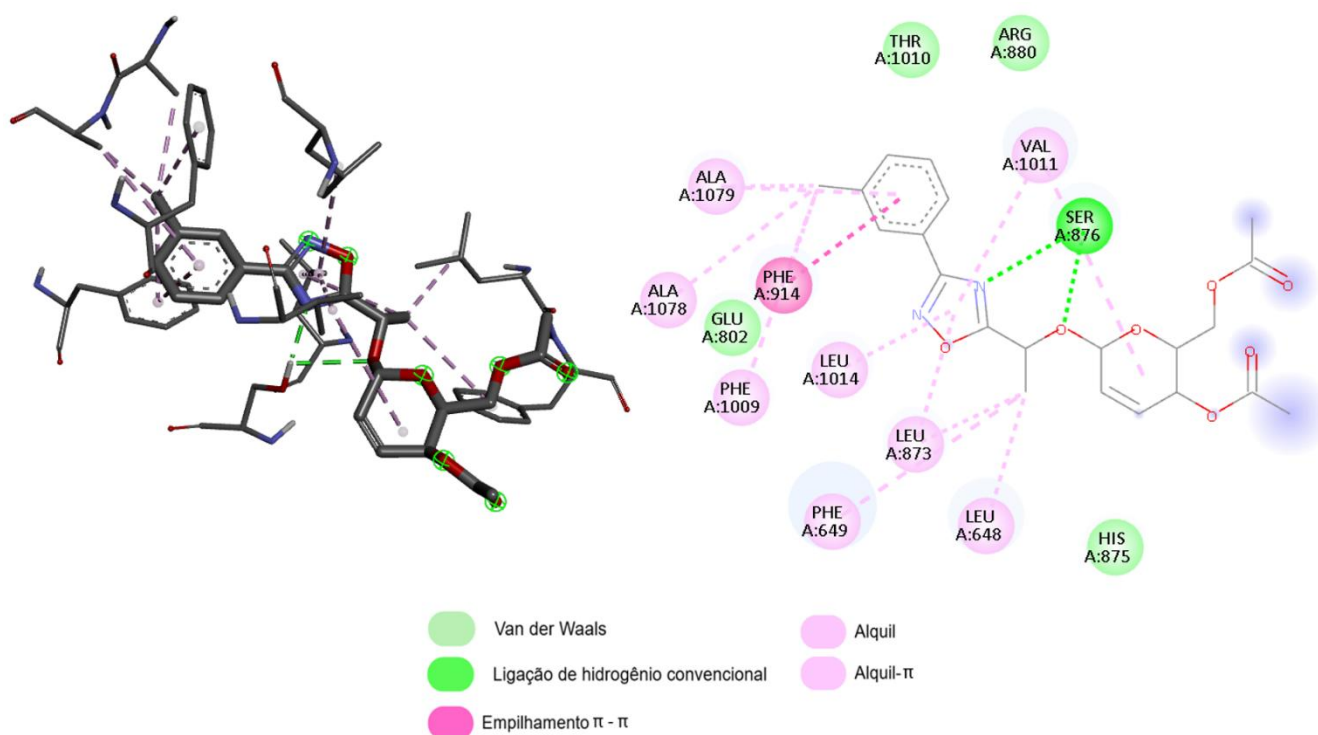
APÊNDICES

Figura 22: Interação do complexo XOR-ligante do composto **59a** em 3D (I) e 2D (II).



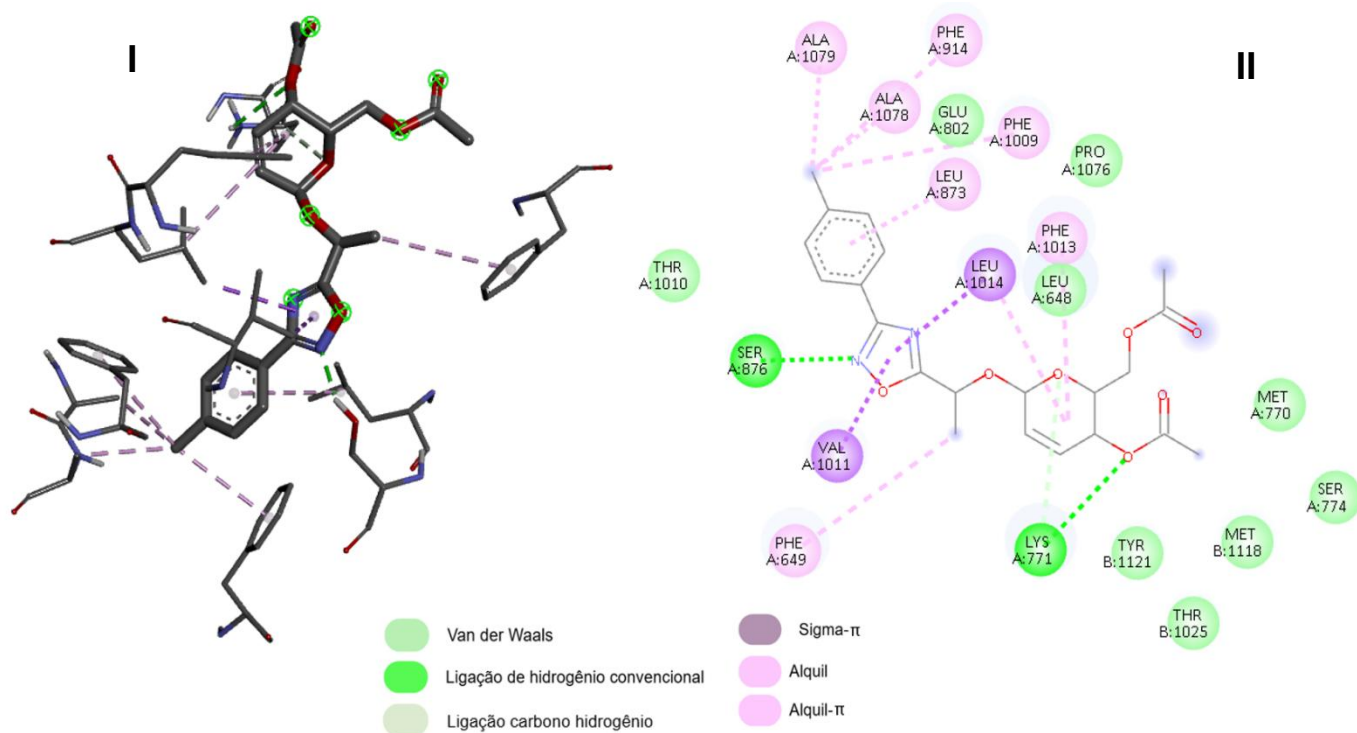
Fonte: Autora, 2025.

Figura 23: Interação do complexo XOR-ligante do composto **59b** em 3D (I) e 2D (II).



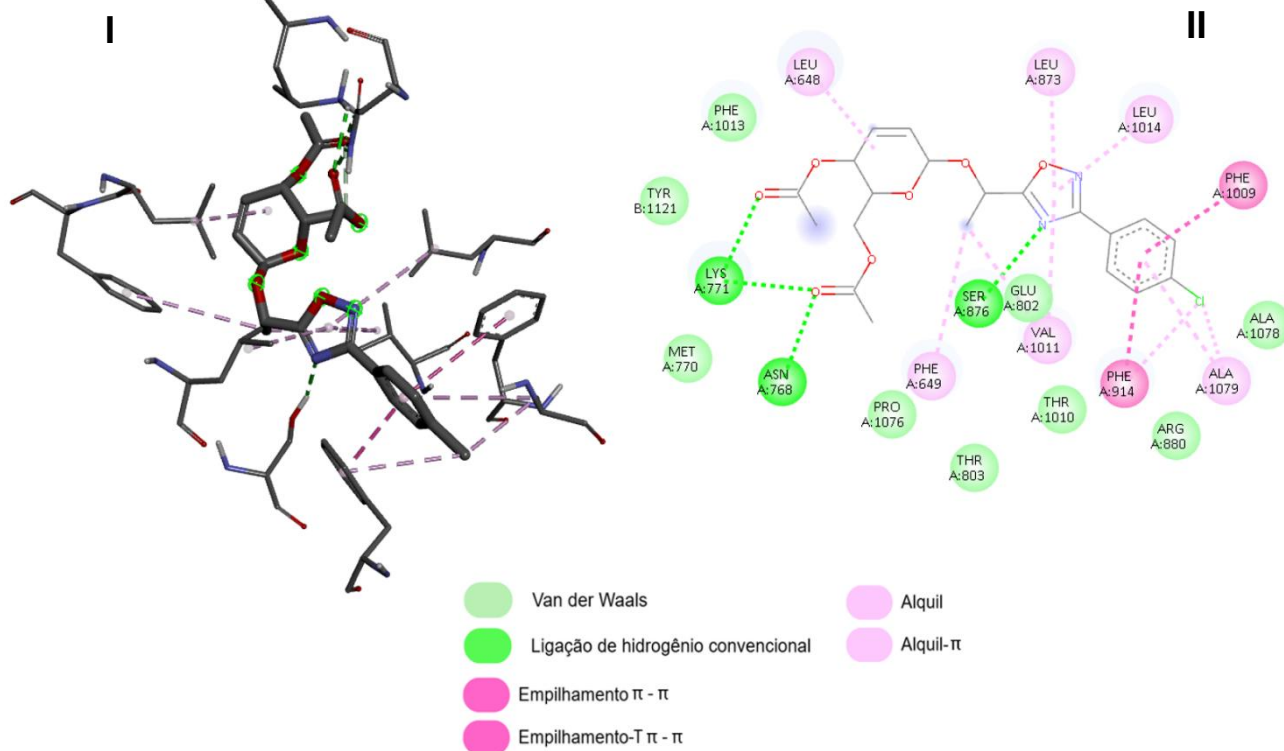
Fonte: Autora, 2025.

Figura 24: Interação do complexo XOR-ligante do composto **59c** em 3D (I) e 2D (II).



Fonte: Autora, 2025.

Figura 25: Interação do complexo XOR-ligante do composto **59d** em 3D (I) e 2D (II).



Fonte: Autora, 2025.