

PREPARAÇÃO DE 1,2,4-OXADIAZOL: SEQUÊNCIA DIDÁTICA APLICADA EM DISCIPLINA DE SÍNTESE ORGÂNICA NA GRADUAÇÃO

Juliana L. L. Freire Regueira, Jucleiton J. R. de Freitas e João R. de Freitas Filho*

Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 52171-900, Recife – PE, Brasil

Recebido em 22/01/2016; aceito em 16/03/2016; publicado na web em 01/06/2016

PREPARATION OF 1,2,4-OXADIAZOLES: TEACHING-LEARNING SEQUENCE APPLIED TO THE COURSE ON ORGANIC SYNTHESIS IN UNDERGRADUATE STUDIES. 1,2,4-oxadiazoles are used in a wide range of applications, including medicinal chemistry and chemistry of materials. However, this kind of oxadiazoles is not usually prepared in an undergraduate organic teaching laboratory. This work describes a didactic sequence for the preparation of 1,2,4-oxadiazols, mediated by microwave irradiation, employing home-use microwave oven. For the development of this practice, one lecture and one laboratory session were used. At the end of this session, a questionnaire was applied to evaluate the didactic sequence. The conclusion was that this approach can be used for the preparation of 1,2,4-oxadiazoles as a pedagogical practice to make the process of teaching easier and enjoyable.

Keywords: 1,2,4-oxadiazole; microwave; organic synthesis; graduation; didactic sequence.

INTRODUÇÃO

A Química dos 1,2,4-oxadiazóis pode ser utilizada para o ensino de química, com ênfase na química orgânica, visto que os mesmos possuem diversas atividades, quer seja na química de moléculas bioativas,¹⁻¹³ quer seja na química de materiais.¹⁴⁻¹⁸ Sua importância e aplicações possibilitam uma abordagem didática significativa e interessante para o estudante do ensino superior. Ao executar as práticas de preparação de 1,2,4-oxadiazóis, o estudante poderá estabelecer uma relação direta entre a química orgânica e o seu dia a dia. Por outro lado, o ensino da química dos 1,2,4-oxadiazóis na graduação ainda não foi descrita na literatura.

Os 1,2,4-oxadiazóis são heterociclos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio e um de oxigênio. Estes heterociclos apresentam baixo grau de aromaticidade, sendo melhor descritos como sistemas conjugados.¹⁹ Os heteroátomos podem estar organizados de quatro maneiras, na forma de isômero constitucional, conforme Figura 1.

Os 1,2,4-oxadiazóis apresentam diversas atividades biológicas já descritas na literatura, no qual alguns destes compostos exibem acentuadas propriedades farmacológicas.²⁰ Na década de 60, três compostos contendo o anel oxadiazólico ganharam grande importância sintética e comercial quando três fármacos foram colocados em circulação comercial: lixibina²¹ e oxolamina,²² que apresentam atividade antitussígena e o irrigor,²¹ que apresenta atividade vasodilatadora, Figura 2. Depois da comercialização desses fármacos a química desses heterocíclicos atraiu diferentes grupos de pesquisa na busca de desenvolver fármacos mais potentes contendo esse anel heterocíclico. Além dos produtos sintéticos, os anéis 1,2,4-oxadiazólicos também são encontrados em produtos naturais, e

recentemente uma substância obtida por Carbone *et al.*²³ de um molusco (*Phidiana militaris*), revelou a presença de alguns compostos contendo este anel heterocíclico, colocando em destaque esta classe de compostos devido às altas toxicidades que as fidiânidas isoladas apresentaram frente às células tumorais de mamíferos que foram testadas *in vitro*. No tocante à química dos materiais, estes compostos apresentam várias aplicações descritas na literatura, como a relatada por Buscemi *et al.*¹⁶ quando seu grupo preparou uma nova série de 1,2,4-oxadiazóis que apresentaram propriedades fotoluminescente, Figura 2.

Os 1,2,4-oxadiazóis podem ser preparados por diferentes métodos, dentre eles o aquecimento convencional, a irradiação de micro-ondas e ultrassom. Muitas reações são impossíveis de serem realizadas no período de uma ou duas aulas, logo, o uso dos fornos de micro-ondas nos laboratórios de graduação vem se tornando gradativamente uma ferramenta importante para contornar este problema, sendo que reações que levam horas ou requerem temperaturas elevadas podem ser facilmente conduzidas em minutos. Por outro lado, as reações químicas realizadas sob a irradiação por micro-ondas contemplam vários dos princípios da química verde²⁴ e podem vir a trazer uma série de vantagens tanto para a indústria química, quanto para instituições de ensino e pesquisa em química.

A irradiação usando micro-ondas já mostrou ser útil nas diferentes áreas da síntese orgânica e, em uma revisão da literatura realizada por De Souza e Miranda,²⁵ é possível encontrar diversos exemplos da utilização da irradiação de micro-ondas em quatro diferentes áreas da química orgânica: catálise, heterocíclos, produtos naturais e reações sem solvente. Por outro lado, na área de ensino experimental já existem diversos trabalhos que utilizam a irradiação de micro-ondas, por

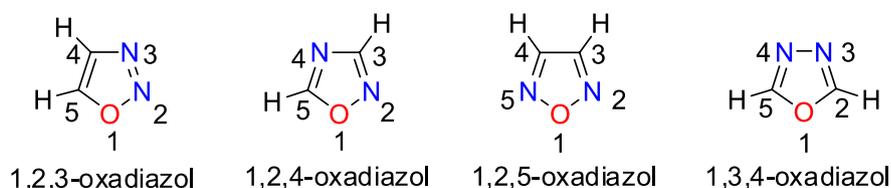


Figura 1. Isômeros dos oxadiazóis

*e-mail: joaoveronice@yahoo.com.br

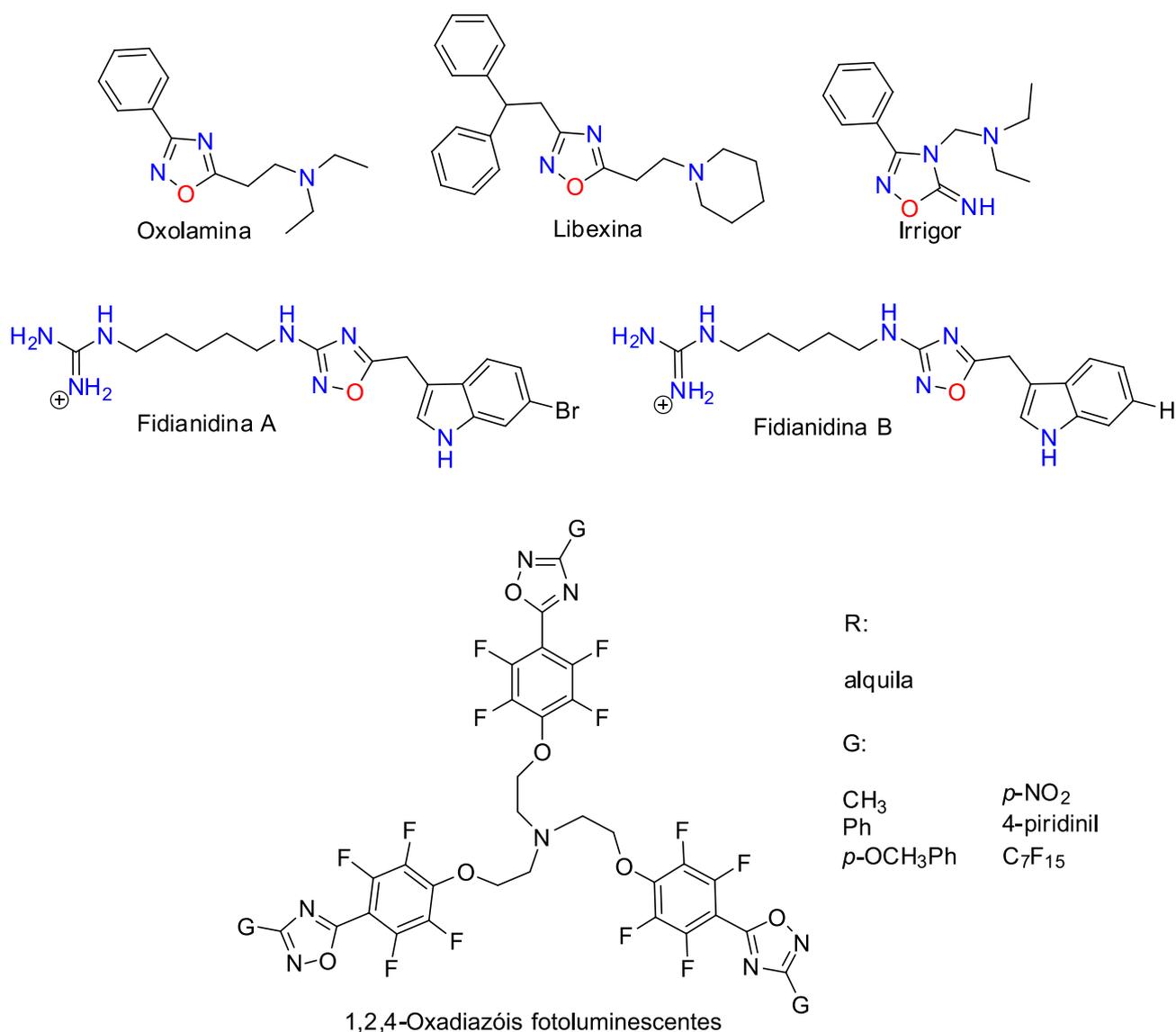


Figura 2. Oxadiazóis com atividades biológicas e propriedades fotoluminescentes

exemplo a nitração do salicilaldeído,²⁶ síntese da fenitoína,²⁷ síntese e hidrólise de azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl.²⁸

Portanto, a utilização da preparação de 1,2,4-oxadiazol como tema estruturador para uma Sequência Didática (SD) em disciplina de Síntese Orgânica pode se tornar uma motivação para a aprendizagem do conteúdo científico, na graduação. Todavia, a sequência didática utilizada neste trabalho foi proposta por Delizoicov e Angotti.²⁹ De acordo com estes autores, Sequência Didática é definido como o recurso utilizado para entrelaçar teoria e prática, sendo composta por três momentos pedagógicos, cujos objetivos são desvendar o problema exposto.^{29,30} O primeiro momento é a problematização, seguido pela organização do conhecimento. No terceiro momento pedagógico retoma-se o problema proposto no primeiro momento da Sequência Didática, para sua reinterpretação à luz do conhecimento científico sistematizado no segundo momento.

De acordo com Pereira e Pires,³¹ as atividades que são planejadas de maneiras sequenciais podem contribuir para a aprendizagem de diversos conteúdos em ciências. Na elaboração de tais atividades é necessário se atentar ao conteúdo a ser ensinado, às características cognitivas dos alunos, à dimensão didática relativa à instituição de ensino, motivação para a aprendizagem, significância do conhecimento a ser ensinado e planejamento da execução da atividade. No planejamento de uma

sequência didática podem ser intercalados diversas estratégias e recursos didáticos, tais como aulas expositivas, demonstrações, sessões de questionamento, solução de problemas, experimentos em laboratório com o auxílio de materiais alternativos, jogos de simulação, atividades, textos, dinâmicas de grupo, fóruns e debates, entre outros.

Mediante o exposto, o presente trabalho teve como objetivo utilizar a química dos 1,2,4-oxadiazóis como tema estruturador de uma Sequência Didática (SD) para ser aplicada em disciplina de Síntese Orgânica a estudantes de graduação. Na elaboração da SD, utilizou-se de várias metodologias diferenciadas, em especial um experimento: a preparação de 1,2,4-oxadiazol mediada por forno de micro-ondas doméstico. A aula experimental teve um papel central na SD e foi desenvolvida no laboratório de ensino de Química Orgânica, desde a montagem do experimento até as observações e discussão dos resultados.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiais

Para a realização dos experimentos da Sequência Didática foi necessário o uso de equipamentos de proteção individual: luvas,

óculos de segurança e jaleco. Como vidrarias e utensílios de laboratório foram utilizados: tubo de vidro pequeno, erlenmeyer, espátulas, placa para cromatografia em camada delgada (CCD), cuba de eluição para CCD ou béquer de 100 mL; pinça, câmara com lâmpada UV, forno de micro-ondas doméstico, balança analítica, pipeta, pisseta. Os reagentes e solventes necessários à síntese foram: arilamidoxima (MM=136 g/mol), acetoacetato de etila; dimetilformamida (DMF); carbonato de potássio (K_2CO_3); água destilada; sistema para eluição de CCD (9:1 diclorometano/acetato de etila) ou 7:3 (hexano/acetato de etila) escolhidos de acordo com a disponibilidade. Benzonitrila (Sigma-Aldrich), cloridrato de hidroxilamina, acetoacetato de etila, carbonato de potássio (K_2CO_3), sulfato de sódio, carbonato de sódio (Na_2CO_3), etanol, sílica, clorofórmio e ácido clorídrico foram adquiridos comercialmente. O acetato de etila, o hexano e o diclorometano foram previamente destilados antes de serem empregados.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos na forma de discos de KBr em um aparelho Varian modelo 640 FTIR. Os espectros de RMN foram obtidos num aparelho Varian modelos Unity Plus (300 MHz para hidrogênio e 75 MHz para carbono-13) e os deslocamentos químicos estão descritos em unidades de ppm a partir da referência (TMS). A reação foi realizada em forno micro-ondas da marca Panasonic, modelo NN-ST341WRUK (850 W e 220 V).

Preparando a amidoxima

Para preparação da benzamidoxima foi proposto o seguinte procedimento experimental, conforme descrito na literatura:³² em um erlenmeyer de 125 mL, adicionou-se 2,0 g de cloridrato de hidroxilamina (29,1 mmol), 2,4 g de carbonato de sódio (29,1 mmol) e 25 mL de água destilada a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se 3,0 g de benzonitrila (29,1 mmol) e 25 mL de etanol. A mistura reacional foi irradiada em banho de ultrassom por 15 minutos a uma temperatura de 55 °C, até o consumo da nitrila. O término da reação foi comprovado por cromatografia em camada delegada (CCD) em sistema de eluição 9:1 (hexano/acetato de etila). Após evaporação do etanol, o produto foi extraído com 50 mL de diclorometano e seco com sulfato de sódio anidro. Posteriormente fez-se uma filtração e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por recristalização em clorofórmio-hexano para fornecer a benzamidoxima em 11,96 g (85% de rendimento). P.F. 79-80 °C (lit.^{33,34} 79-80 °C). A amidoxima foi preparada anteriormente à aula prática, pelos responsáveis pela disciplina.

Preparando o 1,2,4-oxadiazol

Para preparação do 1,2,4-oxadiazol foi proposto o seguinte procedimento experimental: adicionou-se a um vidro de penicilina a benzamidoxima (1,0 mmol), o acetoacetato de etila (1,2 mmol) e 1,0 mmol de K_2CO_3 (carbonato de potássio). Em seguida foi adicionada uma gota de DMF e realizou-se a homogeneização. A mistura reacional foi submetida à irradiação de micro-ondas com um tempo de 7 minutos a uma potência de 10 W. É importante colocar no interior do micro-ondas um erlenmeyer contendo água a fim de evitar o superaquecimento da reação. O término da reação foi comprovado com cromatografia em camada delegada (CCD) em sistema de eluição 7:3 (hexano/acetato de etila) ou 9:1 (diclorometano/acetato de etila). Em seguida realizou-se uma extração 2x de 20 mL com diclorometano e solução de ácido clorídrico 1 mol L⁻¹. A fase orgânica (diclorometano) foi seca com sulfato de sódio anidro. O resíduo da evaporação do diclorometano foi purificado por coluna cromatográfica, tendo como eluente uma mistura de hexano/acetato (9/1). O 3-fenil-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-propan-2-ona foi obtido em rendimento de 88% (0,112 g).

Descrição da metodologia de ensino

Planejamento com o professor de química responsável pela disciplina

Em conjunto com o professor da disciplina de Síntese Orgânica, foram avaliados e definidos os conteúdos do semestre letivo que poderiam ser ensinados a partir do tema 1,2,4-oxadiazol. Posteriormente, planejou-se as aulas expositivas e experimentais, baseando-se na análise retrossintética (polaridade latente, desconexão, síntons, compostos equivalentes e economia de átomos). Todos os planos de aula foram elaborados de acordo com a ementa da disciplina em que a sequência didática proposta neste estudo foi aplicada.

Desenvolvimento de aula expositiva com o emprego de recursos áudio visuais

A primeira atividade proposta consistiu na realização de uma aula expositiva introdutória, com o auxílio de recursos audiovisuais e diversas ilustrações extraídas do livro “Organic Chemistry” de Clayden *et al.*³⁵ sobre o conteúdo de análise retrossintética. A proposta de aula tem seu início com a apresentação de uma imagem de fármacos sobre os 1,2,4-oxadiazóis. A imagem ilustrada na Figura 3 tem como objetivo responder ao questionamento “Por que sintetizar 1,2,4-oxadiazóis em laboratório de ensino?”.

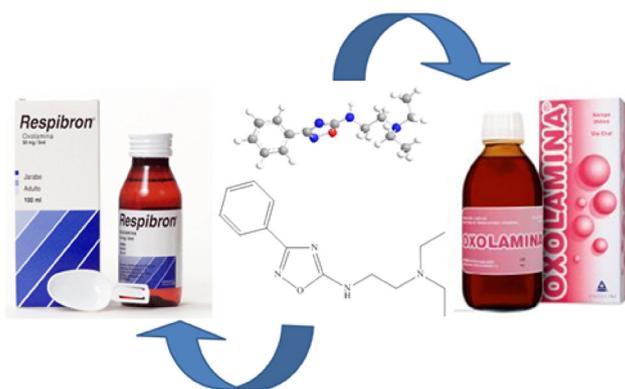


Figura 3. Parte introdutória do material proposto pelo estudante bolsista na SD para a aula expositiva

Desenvolvimento do roteiro de aula prática

A partir da atividade experimental intitulada “Preparando 1,2,4-oxadiazol mediada por forno de micro-ondas doméstico” e da permissão do professor, buscou-se uma maneira de transportar para os estudantes o conhecimento científico do experimento didaticamente. Para isso, desenvolveu-se um roteiro de aula prática em que foi proposta a análise retrossintética do composto a ser obtido. No roteiro, além do procedimento experimental, encontram-se questões abertas para resolução pelos estudantes e posterior socialização das respostas com discussão acerca das disparidades e semelhanças entre as respostas e o conhecimento científico, sendo essa discussão mediada pelo professor.

Elaboração da Sequência Didática

A SD contemplou quatro aulas de cinquenta minutos, no contexto da disciplina de Síntese Orgânica. Para iniciar a problematização proposta aos estudantes, em um primeiro momento foi apresentada uma imagem (Figura 3) sobre os 1,2,4-oxadiazóis. Em seguida, propôs-se uma discussão sobre os possíveis benefícios ao preparar 1,2,4-oxadiazol. Após a discussão com os estudantes, o conhecimento científico sobre o assunto foi abordado. Nesta etapa,

utilizou-se como estratégia de ensino a confecção de mapas conceituais pelos estudantes. No terceiro momento foi desenvolvida a prática de preparação do 1,2,4-oxadiazol e a discussão dos resultados observados durante o experimento, correlacionando-os à aula teórica. Neste momento da SD, utilizou-se da escrita de relatório como estratégia de ensino.

Avaliação dos resultados da aplicação da sequência didática

A avaliação dos resultados foi realizada através da construção de mapas conceituais após aula expositiva, relatório escrito, seminário, questionário ao término da aula prática e prova teórico-práticas. No questionário foram abordadas questões sobre alguns conceitos envolvidos na aula prática e a interação entre a aula teórica e prática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na primeira aula da sequência didática, os autores do trabalho fizeram o seguinte questionamento para os estudantes: "Por que preparar 1,2,4-oxadiazóis em laboratório de ensino de química orgânica?". Diante do questionamento aplicado aos estudantes e da análise das suas respostas foi possível averiguar as concepções dos estudantes no que diz respeito à química dos 1,2,4-oxadiazóis e suas habilidades de formular hipóteses, interpretar, analisar e compreender a temática. Além das observações discutidas na presente análise, foram identificados os conceitos: experimentos, reação química e substâncias com propriedades distintas, que, por estarem bem definidos na estrutura cognitiva dos estudantes, foram utilizados como subsunção na presente sequência didática. Em seguida houve uma breve introdução sobre o tema abordado. Neste momento mencionou-se a importância e aplicações dos 1,2,4-oxadiazóis como moléculas

bioativas.³⁶ Para auxiliar a explicação, a imagem contendo exemplos dessas moléculas foi apresentada (Figura 3). Ainda nesse momento, foi mostrada aos estudantes a molécula-alvo que se pretendia preparar no laboratório (Figura 4).

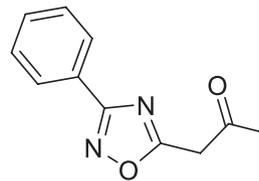
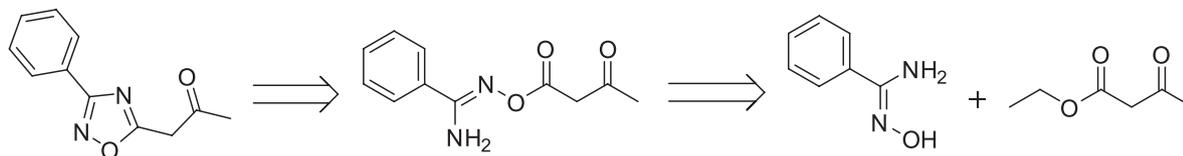


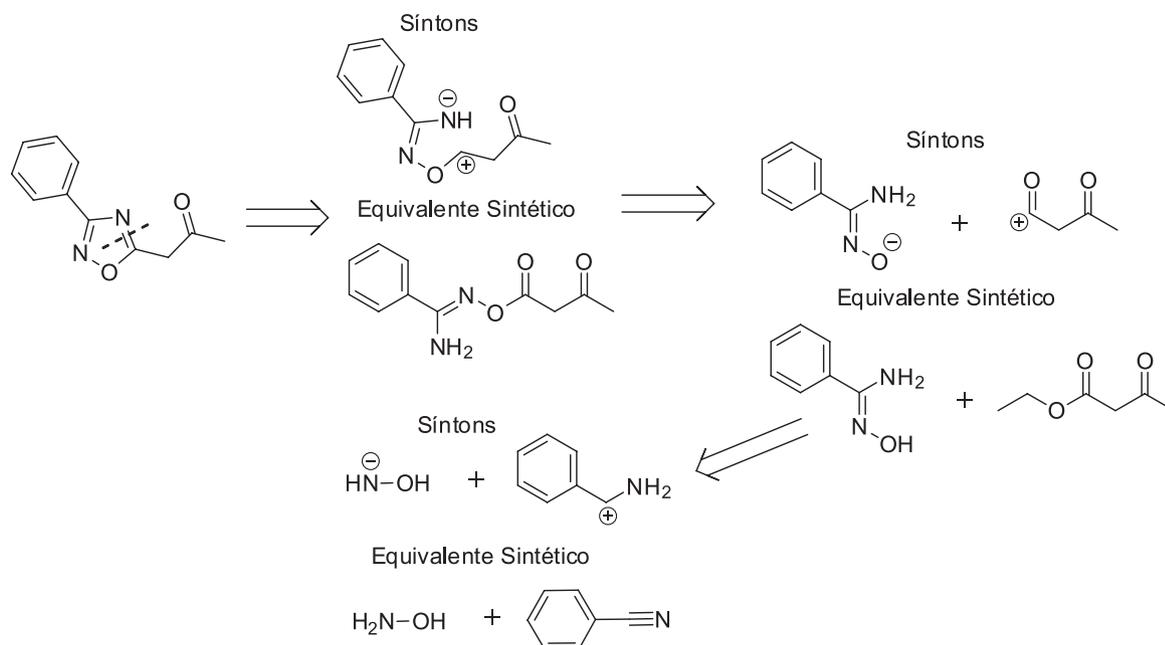
Figura 4. Molécula alvo

O segundo momento da SD consistiu em esboçar uma análise retrossintética do composto objeto de estudo (esquema 1) levando-se em conta a arquitetura molecular e os desafios individuais sintéticos.

A abordagem retrossintética consistiu basicamente em transformar a estrutura da molécula-alvo em uma sequência de estruturas progressivamente mais simples, clivando esta em seções conhecidas como síntons (fragmentos da molécula instáveis que não são encontrados de forma isolada, mas apenas combinados) (Esquema 2). Neste momento, os conceitos de polaridade latente (carga parcial que cada átomo da molécula possui) do 1,2,4-oxadiazol pôde ser discutido em uma aula expositiva dialogada e, em seguida, foram propostas as desconexões para a molécula-alvo. Cada uma das etapas do retrocesso é representada por uma seta dupla (\rightleftharpoons), enquanto o símbolo (----) é desenhado sobre a ligação quebrada na molécula-alvo. Cada um dos síntons possíveis é convertido em um composto real conhecido, o equivalente sintético. A análise é repetida com os reagentes de cada etapa da retrossíntese até que os materiais iniciais prontamente disponíveis sejam obtidos.



Esquema 1. Análise retrossintética geral para preparação de 1,2,4-oxadiazol



Esquema 2. Análise retrossintética de 1,2,4-oxadiazol

Ainda neste momento, a partir da retróssíntese foi preciso pensar em moléculas disponíveis comercialmente ou mesmo que possam ser sintetizadas, que poderiam gerar esses mesmos síntons. Em seguida foi proposto um esquema reacional para preparação do 1,2,4-oxadiazol desejado (esquema 3).

No final da aula e com a finalidade de reforçar o conhecimento foram elaborados mapas conceituais como estratégia de ensino, que teve como objetivo permitir que os estudantes esquematizassem como proceder diante do problema de como preparar determinado composto. Diante dos mapas construídos pelos estudantes foi possível perceber que eles não consideraram muito a proposta de montar os esquemas na forma de um mapa conceitual utilizando caixas de texto. Todos os estudantes esquematizaram o conhecimento na forma de texto e/ou em tópicos. Alguns estudantes discorreram muito bem sobre os objetivos da análise retróssintética. Como exemplo, destaca-se a fala do estudante A1 “o estudo de uma análise retróssintética pode ser realizado para nortear o planejamento teórico que proponha a melhor ou mais acessível rota sintética para determinada síntese”. Pela fala do estudante, percebe-se que as atividades anteriores contribuíram para a construção do conhecimento científico de forma efetiva.

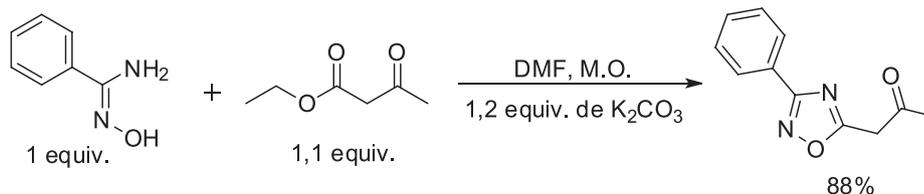
No terceiro momento da sequência didática aplicou-se a aula prática experimental sobre a preparação de 1,2,4-oxadiazol. Para facilitar a execução do experimento, dividiram-se seis estudantes em três bancadas contendo cada grupo, duas pessoas. Todos os materiais necessários para a realização da prática já se encontravam devidamente preparados e separados sobre as bancadas. Neste momento, os estudantes pesaram os reagentes, homogeneizaram a

mistura conforme procedimento experimental e colocaram no forno de micro-ondas por 7 a 9 minutos.

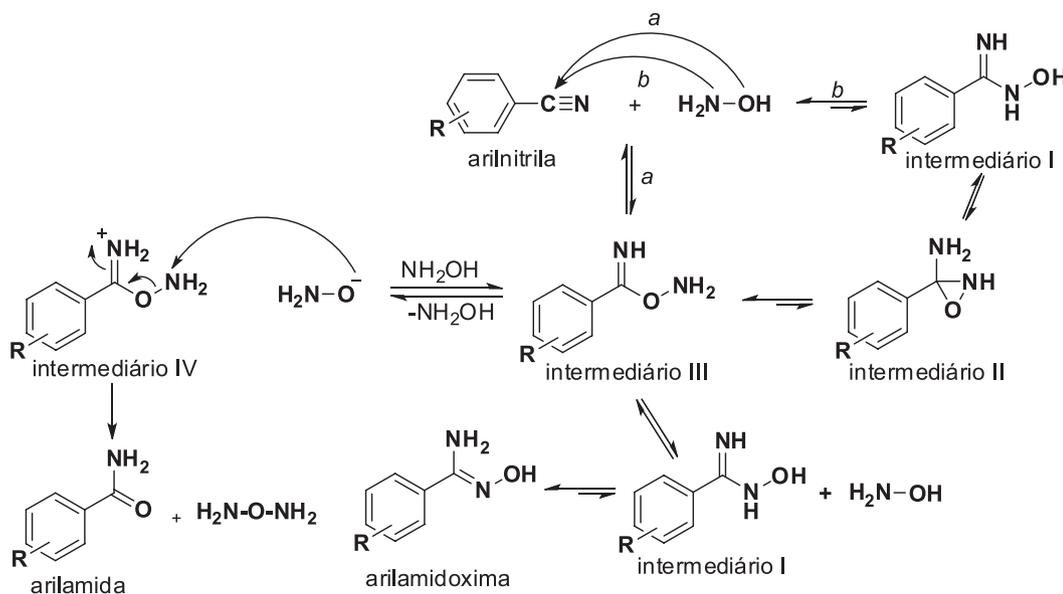
Conforme a proposta investigativa da SD, foi estudado o mecanismo de obtenção do reagente arilamidoxima, no qual o oxigênio da hidroxilamina realiza um ataque nucleofílico no carbono polarizado positivamente da nitrila, formando um intermediário que sofre rearranjos intramoleculares até chegar à estrutura da arilamidoxima, Esquema 4. Ao propor o mecanismo de obtenção da amidoxima foram revisados conceitos de estabilidade de reagentes, ácidos e bases de Brønsted, funções orgânicas.

O término da reação de obtenção do 1,2,4-oxadiazol e a realização da cromatografia em camada delgada permitiu a revisão de conteúdos como: polaridade, cromatografia, solubilidade e fator de retenção. Ainda nesse momento foi proposto e discutido o mecanismo de obtenção do 1,2,4-oxadiazol. O mecanismo de reação proposto para a formação do 1,2,4-oxadiazol é mostrado no Esquema 5. Inicialmente, a remoção do próton ácido de I com uma base adequada cria um anion no átomo de oxigênio, e este ataca a carbonila de II e fornece uma espécie instável tetraédrica III com subsequente perda de etanol para fornecer IV. Posteriormente o composto IV é convertido no V pela abstração do próton de IV e quebra da ligação N-H, com o par de elétrons migrando para o átomo de nitrogênio. Em seguida, este intermediário é ciclizado para fornecer VI, que sofre eliminação da água por aquecimento (intermediário VII e VIII) para produzir 1,2,4-oxadiazol objeto do estudo.

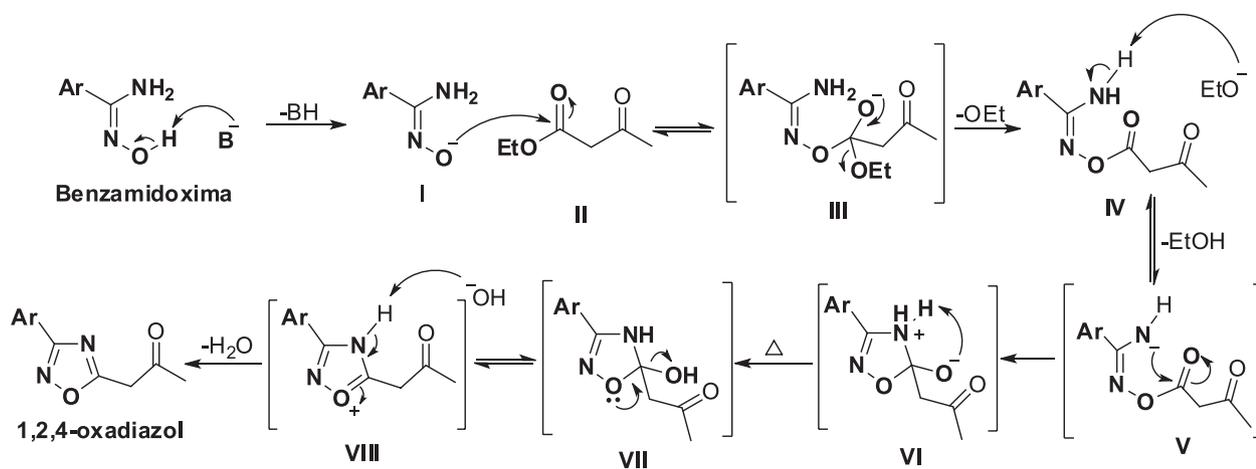
Dando continuidade, o composto obtido foi analisado por técnicas de infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. Inicialmente foram analisados os espectros



Esquema 3. Proposta de reação para obtenção do 1,2,4-oxadiazol



Esquema 4. Mecanismo de reação para preparação de amidoxima



Esquema 5. Mecanismo de reação para formação do 1,2,4-oxadiazol

de infravermelho da amidoxima e do 1,2,4-oxadiazol obtido. A comparação dos espectros de IV do composto de partida (amidoxima) e do produto obtido permitiu avaliar as mudanças estruturais. O composto de partida apresentou bandas de absorção em 3360 e 3460 cm^{-1} , correspondentes aos ν_s do grupo NH_2 e uma banda de absorção em 3237 cm^{-1} referente ao grupo OH, o que não foi observado no espectro composto obtido. No decorrer da análise do espectro de infravermelho foram trabalhados os conceitos de número de onda, frequência, vibração, estiramento simétrico e não simétrico, deformação angular, deformação axial.

Em um momento posterior foram analisados e discutidos os espectros de RMN dos compostos sintetizados. No espectro de RMN ^{13}C aparece um sinal na região de δ 199 ppm referente ao carbono da carbonila e os sinais em δ 173 ppm e δ 168 ppm correspondem aos carbonos do anel oxadiazólico. No decorrer da análise do espectro de ressonância magnética nuclear hidrogênio e de carbono-13 foram abordados os conceitos de estados de spin, momento magnéticos nucleares, deslocamento, multiplicidade, constante de acoplamento, solvente, equivalência química, ambiente químico, campo baixo, campo alto, blindagem, desblindagem, desdobramento e anisotropia magnética.

Os estudantes se mostraram motivados a entender como estava ocorrendo a reação realizada por eles e puderam perceber que os 1,2,4-oxadiazóis, assim como as amidoximas, são sistemas conjugados e exibem fluorescência. Isso ficou evidenciado após aplicação da amostra na placa de cromatografia em camada delgada, eluição em sistema de 7:3 (hexano/acetato de etila) ou 9:1 (diclorometano/acetato de etila) e visualização em câmara de luz ultravioleta. Convém destacar que na placa de CCD foram aplicados três pontos: o primeiro da arilamidoxima usada, o segundo da mistura (amidoxima mais produto da reação) e, finalmente, o terceiro do produto da reação. O término da reação foi atingido quando houve o consumo total da arilamidoxima.

Durante todas as atividades propostas, os estudantes foram avaliados quanto ao questionamento feito, elaboração de mapas conceituais, questionário aplicado ao final da atividade experimental, relatório escrito e realização de prova teórico-práticas. No que diz respeito aos relatórios, pode-se concluir que os estudantes demonstraram satisfação em realizar a síntese de um composto que tem potencial em atividade biológica e, mais ainda, frisaram que foi bom vivenciar as etapas de um processo sintético. Eles destacaram também a importância da química verde quando se pensa em sintetizar um composto. Por outro lado, os estudantes foram avaliados no momento em que houve uma discussão sobre as respostas dadas ao questionário relacionado ao experimento, por exemplo: “Analisando o produto obtido e visando-se a sua retró síntese, em que fragmentos ela poderia ser clivada?: De quais reagente devemos partir para obter os fragmentos que formam os

1,2,4-oxadiazóis? Que relação existe entre R₁ e uma reação?: Quais as evidências reacionais observadas?: Tratando-se a Diels-Alder de uma cicloadição, o valor da EA não é sempre 100%? No caso da preparação do 1,2,4-oxadiazol também é 100%? Explique.”

No primeiro tipo de pergunta, os estudantes foram convidados a identificar o local de clivagem, dado um produto final, ou molécula alvo. Aqui, os alunos tiveram de considerar todas as reações que aprenderam na disciplina de Síntese Orgânica e em todas as disciplinas de Química Orgânica ministradas anteriormente.

Com relação à segunda pergunta, os estudantes foram convidados a identificar o(s) melhor(es) material(is) de partida necessário(s) para gerar o produto desejado. Inicialmente os alunos propuseram a rota sintética de preparação do 1,2,4-oxadiazol e em seguida montaram o roteiro experimental. No roteiro constavam todos os produtos de partida a serem usados, bem como a quantidade de cada produto.

A terceira pergunta está relacionada com o término da reação e, para respondê-la, os estudantes leram um texto sobre cromatografia e fizeram a correlação entre a teoria e à aula prática.

Finalmente, a última pergunta do questionário abordou questões da Química Verde e os estudantes concluíram que, ao preparar o 1,2,4-oxadiazol, este foi obtido num contexto da Química Verde, pois não houve uso de solvente. Ao sintetizar o 3-fenil-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-propan-2-ona deu-se ainda um enfoque às métricas em Química Verde, como o conceito de economia de átomos e do factor *E*. A partir da determinação clássica do rendimento da reação os estudantes podem discutir a economia de átomos, o factor *E* e analisarem a “verdura” da reação em relação a estes parâmetros.

Finalizando, com a realização das aulas, os seis estudantes foram capazes de relacionar adequadamente os conceitos teóricos e práticos durante a apresentação dos resultados na forma de seminários, de mapas conceituais construídos, de relatórios escritos, bem como na realização de prova teórico-práticas, comparando criticamente seus resultados com os demais grupos. Por outro lado, o experimento proposto na SD poderá ser facilmente reproduzido de forma imediata como parte integrante de disciplinas experimentais de química orgânica, uma vez que emprega procedimentos simples, rápidos e de fácil execução, vidrarias e equipamentos comuns em um laboratório de química, possibilitando, assim, uma discussão sobre o ensino da química de heterociclos, sobre uso de micro-ondas para promover reações químicas e sobre Química verde, que são temas em destaque no meio científico.

CONCLUSÃO

A utilização das diferentes atividades didáticas propostas na sequência didática (leitura de textos, questionários, mapas conceituais,

seminários e experimento) foi importante, pois teve a finalidade de promover uma maior integração entre a teoria e a prática no desenvolvimento de conceitos, e se mostrou promissora durante sua aplicação com estudantes do ensino superior, pois os mesmos puderam obter um maior envolvimento pessoal com as atividades, sentiram-se mais confiantes e recompensados, o que se constituiu em um fator motivador e incentivador de novas aprendizagens.

Os resultados obtidos com a aplicação da SD demonstraram que a preparação de 1,2,4-oxadiazol a partir da benzoamidoxima é um experimento simples e de fácil execução, que abrange conceitos importantes, como síntese orgânica, retrosíntese, heterociclos, cromatografia e Química Verde, e pode ser aplicado em qualquer laboratório de Ensino de Química Orgânica. As condições envolvidas são brandas e o isolamento do produto sólido é realizado de maneira simples, bem como sua caracterização por ponto de fusão, infravermelho e RMN ^1H e ^{13}C . O experimento foi realizado em microescala, oferecendo maior segurança no manuseio pelos estudantes, menor custo operacional e menor geração de resíduos.

Ao final da aplicação da Sequência Didática, os estudantes foram capazes de relacionar adequadamente os conceitos teóricos e práticos a eles apresentados durante a elaboração de mapas conceituais, a escrita de relatório, a apresentação de seminário e a realização de provas teórico-práticas.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Procedimentos experimentais e caracterização da arilamidoxima e do 1,2,4-oxadiazol, Tabela 1S, espectros de IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C , questionários aplicados aos estudantes e mapas conceituais construídos pelos estudantes estão disponíveis em <http://quimicanova.sbq.org.br>, em formato .pdf com acesso livre.

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

- Palmer, J. T.; Rydzewski, R. M.; Mendonca, R. V.; Sperandio, D.; Spencer, J. R.; Hirschbein, B. L.; Lohman, J.; Beltman, J.; Nguyen, M.; Liu, L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3434.
- Xu, J.; Wei, L.; Mathvink, R.; He, J.; Park, Y. J.; He, H.; Leiting, B.; Lyons, K. A.; Marsilio, F.; Patel, R. A.; Wu, J. K.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2533.
- Bezerra, N. M. M.; de Oliveira, S. P.; Srivastava, R. M.; da Silva, J. R.; *Il Farmaco* **2005**, *60*, 955.
- Tyrkov, A. G.; Sukhenko, L. T.; *Pharm. Chem. J.* **2004**, *38*, 376.
- Leite, A. C. L.; Vieira, R. F.; De Faria, A. R.; Wanderley, A. G.; Afiatpour, P.; Ximenes, E. C. P. A.; Srivastava, R. M.; De Oliveira, C. F.; Medeiros, M. V.; Antunes, E.; Brondani, D. J.; *Il Farmaco* **2000**, *55*, 719.
- Haugwitz, R. D.; Martinez, A. J.; Venslavsky, J.; Angel, R. G.; Maurer, B. V.; Jacobs, G. A.; Narayanan, V. L.; Cruthers, L. R.; Szanto, J.; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1234.
- Zhang, H.-Z.; Kasibhatla, S.; Kuemmerle, J.; Kemnitzer, W.; Ollis-Mason, K.; Qiu, L.; Crogan-Grundy, C.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X.; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5215.
- Yan, L.; Huo, P.; Doherty, G.; Toth, L.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G.-J.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Quackenbush, E.; Wickham, A.; Mandala, S. M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3679.
- Huhtiniemi, T.; Suuronen, T.; Rinne, V. M.; Wittekindt, C.; Lahtela-Kakonnen, M.; Jarho, E.; Wallén, E. A. A.; Salminen, A.; Poso, A.; Leppänen, J.; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4377.
- Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A. K.; Chang, K.-H.; Shah, K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3085.
- Vujasinović, I.; Paravić-Radičević, A.; Mlinarić-Majerski, K.; Brajša, K.; Bertoša, B.; *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2101.
- Ozeo, Y.; Yagi, K.; Nakamura, M.; Akamatsu, M.; Miyake, T.; Matsu-mura, F.; *Pestic. Biochem. Physiol.* **2000**, *66*, 92.
- Filho, R. A. W. N.; Da Silva, C. A.; Da Silva, C. S. B.; Brustein, V. P.; Navarro, D. M. A. F.; Dos Santos, F. A. B.; Alves, L. C.; Cavalcanti, M. G. S.; Srivastava, R. M.; Carneiro-Da-Cunha, M. G. C.; *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 819.
- Parra, M. L.; Hidalgo, P. I.; Elgueta, E. Y.; *Liq. Cryst.* **2008**, *35*, 823.
- Pibiri, I.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Pierro, P.; Buscemi, S.; *Heterocycles* **2006**, *68*, 2653.
- Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Vivona, N. J.; *Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1601.
- Parra, M.; Hidalgo, P.; Carrasco, E.; Barbera, J.; Silvino, L.; *Liq. Cryst.* **2006**, *33*, 875.
- Shanker, G.; Nagaraj, M.; Kocot, A.; Vij, J. K.; Prehm, M.; Tschierske, C.; *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 1671.
- Clapp, L. B. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., ed.; Academic Press, New York, 1976, vol. 20, pp. 65-116.
- Jochims, J. C. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. D., eds.; Elsevier Science: Oxford, **1996**, *4*, 179.
- Harsanyi, K.; P. Kiss, P.; Korbonits, D.; Malyata, I. R.; *Arzneim. Forsch.* **1966**, *16*, 615.
- Eloy, F.; Lenaers, R.; *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1430.
- Carbone, M.; Li, Y.; Irace, C.; Mollo, E.; Castelluccio, F.; di Pascale, A.; Cimino, G.; Santamaria, R.; Guo, Y.-W.; Gavagnin, M.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2516.
- Corrêa, A. G.; Zuin, V. G.; *Química Verde: Fundamentos e Aplicações*, EdUFSCar: São Carlos, 2009.
- De Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M.; *Quim. Nova* **2011**, *34*, 497.
- Teixeira, E. F.; dos Santos, A. P. B.; Bastos, R. S.; Pinto, A. C.; Kümm-merle, A. E.; Coelho, R. R.; *Quim. Nova* **2010**, *33*, 1603.
- Konrath, E.; Piedade, M.; Eifler-Lima, V. L.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 1887.
- Silvio Cunha, S.; dos Santos Filho, R. F.; Riatto, V. B.; Dourado, G. A. A.; *Quim. Nova* **2013**, *36*, 190.
- Delizoicov, D.; Angotti, J. A.; *Metodologia do ensino de Ciências*, 2ª ed., Cortez: São Paulo, 1994.
- Delizoicov, D.; Angotti, J. A.; Pernambuco, M. M.; *Ensino de Ciências: fundamentos e métodos*, Cortez: São Paulo, 2007.
- Pereira, S. A.; Pires, X. D.; *Investigação em Ensino de Ciências* **2012**, *17*, 385.
- Barros, C. J. P.; Freitas, J. J. R.; Freitas Filho, J. R.; Oliveira, R. N.; *J. Chil. Chem. Soc.* **2011**, *56*, 721.
- Tiemann, F.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 126.
- Tiemann, F.; Krüger, P.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1685.
- Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc.: New York, 2001.
- Maftai, C. V.; Fodor, E.; Jones, P. J.; Franz, M. H.; Kelter, G.; Fiebig, H.; Ion Neda, I.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2202.