



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO DE UMA NOVA SÉRIE DE O-GLICOSÍDEO 2,3-
INSATURADOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E
ATIVIDADE ANTITUMORAL**

Renato Luiz da Silva

Recife

Fevereiro/2015



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO DE UMA NOVA SÉRIE DE O-GLICOSÍDEO 2,3-
INSATURADOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E
ATIVIDADE ANTITUMORAL**

Renato Luiz da Silva

Recife

Fevereiro/2015

Renato Luiz da Silva*

**ESTUDO DE UMA NOVA SÉRIE DE O-GLICOSÍDEO 2,3-
INSATURADOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E
ATIVIDADE ANTITUMORAL**

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Orientador: Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho

***Bolsista FACEPE**

Recife

Fevereiro/2015

Ficha Catalográfica

S586e Silva, Renato Luiz da
Estudo de uma nova série de o-glicosídeo 2,3-insaturados:
síntese, caracterização e atividade antitumoral / Renato Luiz da
Silva. – Recife, 2015.
99 f.: il.

Orientador(a): João Rufino de Freitas Filho.
Dissertação (Programa de Pós-graduação em Química) –
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de
Química, Recife, 2015.
Inclui apêndice(s) e referências.

1. 1,2,4-oxadiazóis 2. Rearranjo de Ferrier 3. O-glicosídeos
2,3-insaturados I. Freitas Filho, João Rufino de, orientador
II. Título

CDD 540

Renato Luiz da Silva

**ESTUDO DE UMA NOVA SÉRIE DE O-GLICOSÍDEO 2,3-
INSATURADOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E
ATIVIDADE ANTITUMORAL**

BANCA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho (DQ-UFRPE)

Orientador

Prof. Dr. Renato Augusto da Silva(UAST/UFRPE)

1º Examinador

Prof. Dr. Clécio de Souza Ramos (DQ-UFRPE)

2º Examinador

Prof.Dr. André Augusto Pimentel Liesen Nascimento (DQ-UFRPE)

Suplente

Dedico este trabalho à minha mãe Joseane e meu irmão Rhennan, que sempre lutaram por mim, por todo amor, dedicação, carinho e companheirismo infalível. Dedico a minha namorada, Vanessa, por sempre me dar forças, por estar ao meu lado, me incentivar, pelo amor, compreensão e por tudo que faz por mim. Dedico a meu pai Rivanildo, minhas irmãs.

AGRADECIMENTOS

Agradeço antes de tudo ao meu Deus, que nunca me abandonou e que me ajudou durante a caminhada.

A minha família, que nunca me abandonou e me deu todo apoio e força na caminhada, em especial a minha amada mãe Joseane Maria, grande guerreira, sem ela eu não estaria aqui, ao meu pai Rivanildo Luiz, ao meu irmão Rhennan Hallysson, que sempre me incentivou, por sempre estarem por perto sempre que precisei, por me apoiar em tudo, por acreditarem no meu potencial e me dá o suporte necessário. As minhas irmãs. E aos demais membros da família, muito obrigado.

Gostaria de agradecer aos amigos pessoais, que estão sempre comigo, haja o que houver, sei que posso contar com eles, Cleiton, Clebson, Antonyony, Adriano, Moises, Bianca, Beatriz, Ismaylly, Italo, Geimson, Ceará, Cleide, Edson, Joana e alguns outros que me fogem a memória.

Ao meu amor, Vanessa Soares, que me ajudou muito a não desistir, pela força, pelo apoio, pela insistência para ir em frente e sempre acreditou que tudo daria certo, pela paciência comigo, muito obrigado meu anjo.

Gostaria de agradecer ao meu orientador Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho, pela oportunidade concedida e a orientação durante o mestrado.

Aos alunos de IC que contribuíram para o trabalho, Leonardo Alexandre, Rodrigo Avelino e Juliana Cosme, sem vocês eu não teria conseguido muito obrigado pelo companheirismo e ajuda nas sínteses. Aos amigos de laboratório e de disciplinas aqui da UFRPE, Anderson, Juliana L., Queila, Felipe Leon, Wagner, Josinete, Mauro, Suelâeny, Adson, Fábio, Edilma, Jucleiton, Mauricelia, Audiceia, Marcilio, Juliana M., e outros que me fogem a memória. Lembrarei para sempre de vocês.

Gostaria de agradecer aos professores que fazem parte da pós-graduação que me auxiliaram no crescimento profissional e no conhecimento, muito obrigado.

Gostaria de agradecer as Centrais Analíticas da UFRPE (CENAPESQ) e UFPE, que me ajudou me fornecendo os IV's e RMN¹³ C e ¹H dos meus compostos. E a FACEPE, pela bolsa concedida.

SUMÁRIO

Resumo	ix
Abstract	x
Lista de Figuras	xi
Lista de Esquemas	xiv
Lista de Tabelas	xv
Lista de Abreviações	xvi
1.0 INTRODUÇÃO	16
1.1 1,2,4-oxadiazóis	16
1.2 Carboidratos	27
1.3 Micro-ondas	35
2.0 OBJETIVOS	39
2.1 Geral	39
2.2 Específicos	39
3.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
3.1 Sínteses das Arilamidoximas	40
3.2 Redução do dietil 1,3-acetonadicarboxilato	44
3.3 Síntese dos bis-1,2,4-oxadiazol	45
3.4 Esterificação do Ácido Cítrico	52
3.5 Síntese dos Tris-1,2,4-oxadiazol	52
3.6 Síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados	56
3.7 Atividade Citotóxica	61
4.0 CONCLUSÃO PARCIAL	62
5.0 PERSPECTIVAS	63
6.0 METODOLOGIA	64

6.1 Materiais empregados	64
6.2 Instrumentos utilizados	64
6.3 Síntese das arilamidoximas	64
6.4 Esterificação do ácido cítrico	65
6.5 Redução do dietil 1,3-acetonadicarboxilato	66
6.6 Síntese dos 1,3-bis(5-aryl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-ol (13a-e)	66
6.7 Síntese dos 1,2,3-tris(5-aryl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-ol (16a-e)	68
6.8 Síntese dos 1,3-bis(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-ona	70
6.9 Síntese dos 6-(1,3-bis(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl)-2-(2-oxopropyl)-3,6-dihidro-2H-piran-3-yl acetato	72
6.10 Atividade citotóxica	75
7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
8.0 APÊNDICES	83

RESUMO

O presente trabalho descreve a síntese e caracterização de 10 novos derivados de bis e tris-1,2,4-oxadiazóis **49a-e** e **53a-e** e novos 5 O-glicosídeos 2,3-insaturados **54a-e**, contendo como aglicona os bis-1,2,4-oxadiazóis. As sete (07) arilamidoximas foram preparadas pelo tratamento das correspondentes arilnitrilas com cloridrato de hidroxilamina em presença de base e sob irradiação de ultrassom para fornecer os compostos **54a-g**. Os produtos **42a-g** foram obtidos em um curto tempo de reação (45-90 min) e com rendimentos moderados e bons (40% - 92%). Os bis e tris-1,2,4-oxadiazóis **50a-e**, **53a-e** e **49a-e** foram sintetizados pelo tratamento das arilamidoximas **42a-e** com o dietil 1,3-acetonadicarboxilato, o citrato de trimetila e o dietil 1,3-propanoldicarboxilato, separadamente, utilizando dois métodos diferentes: uso de irradiação de micro-ondas na presença de carbonato de potássio e aquecimento na ausência de solvente e base. O uso de aquecimento na ausência de solvente, se constituiu um novo método para síntese de bis-1,2,4-oxadiazóis. Os heterocíclicos **49a-e** e **53a-e** foram obtidos com rendimentos moderados (40-65%). Os 1,3-bis(5-aryl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-2-ol (**49a-e**) sofreram rearranjo Ferrier. A reação destes alcoóis, individualmente, com tri-O-acetil-D-glucal **29** forneceu os O-glicosídeos 2,3-insaturados **54a-e**. Nos ensaios de toxicidade sobre a *Artemia salina* estes compostos (**49a-e**) apresentam resultados satisfatórios, alta toxicidade ($DL_{50} < 125 \mu\text{g/mL}$) o que demonstra que são promissores compostos e podem apresentar atividade biológicas vastas e diversas. Os produtos foram caracterizados utilizando os dados analíticos e espectrais (IV, RMN ^1H e ^{13}C) e todos os compostos estão em concordância com a estrutura proposta.

Palavras-chaves: 1,2,4-oxadiazóis, rearranjo de Ferrier, O-glicosídeos 2,3-insaturados.

ABSTRACT

This work includes the synthesis and characterization of some new derivatives of bis or tris-1,2,4-oxadiazoles **49a-e** and **53a-e** and 2,3-unsaturated O-glycosides (**54a-e**) containing as aglycone 1,2,4-oxadiazole. Arylamidoximes are prepared by treating the corresponding aryl nitriles with hydroxylamine hydrochloride in the presence of base afforded the compounds **42a-g** under ultrasonic irradiation. The products **42a-g** were obtained in a short reaction time (45-90 min) with moderate and high yields (40% - 92%). The 1,2,4-oxadiazoles **50a-e**, **53a-e** and **49a-e** were synthesized by treatment of arylamidoximes **42a-g** with diethyl 1,3-acetonedicarboxylate, trimethyl citrate and diethyl 1,3-dicarboxylate-propanol, using two different methods: use of microwave irradiation in the presence of potassium carbonate and heating in the absence of solvent. The use of heating in the absence of solvent constitutes a novel and efficient method for the synthesis of 1,2,3-oxadiazoles. The heterocycles **49a-e** and **53a-e** were obtained in moderate yields (40-65%). The 1,3-bis (5-aryl-1,2,4-oxadiazol-3-yl) propan-2-ol (**49a-e**) were used to carry out Ferrier's rearrangement. Reaction of these alcohols individually with tri-O-acetyl-D-glucal **17** gave the 2,3-unsaturated O-glycosides **54a-e**. In toxicity tests on *Artemia* saline these compounds (**49a-e**) have satisfactory results, high toxicity (LD50 < 125 ug / ml) demonstrating that the compounds are promising and may have broad and diverse biological activity. The products were identified using both analytical and spectral data (IR, ¹H and ¹³C NMR) and all compounds are in full agreement with the proposed structure.

Key words: 1,2,4-oxadiazoles, Ferrier rearrangement, 2,3-O-glycosides unsaturated.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas dos Regioisômeros dos anéis oxadiazóis.....	17
Figura 2: Estruturas dos princípios ativos dos fármacos comercializados e produtos naturais isolados.....	21
Figura 3: Estrutura do composto que apresentou maior inibição a celular tumorais da próstata.....	22
Figura 4: Estrutura geral para os compostos que apresentaram atividade anti-inflamatória e analgésica.....	22
Figura 5: Estrutura do composto com potencial atividade anticâncer para a próstata.	23
Figura 6: Estrutura do composto que apresentou atividade anticâncer.....	23
Figura 7: Estrutura do composto que apresentou potencial atividade antifúngica e antimicrobiana.	24
Figura 8: Estrutura do composto sintetizado que apresentou moderada atividade anticâncer.	25
Figura 9: Compostos que apresentaram atividade neuroprotetora em testes <i>in vitro</i> .	26
Figura 10: Fórmulas estruturais dos compostos que apresentaram propriedades para química dos materiais.....	26
Figura 11: Estruturas de carboidratos naturais.....	27
Figura 12: Porção carboidrato do fármaco Vancomicina.	28
Figura 13: Estrutura do composto (4-NRC).	29
Figura 14: Glicosídeos contendo anel 1,2,3-triazol com atividades frente a glicogênio fosforilase.	29
Figura 15: Composto com atividade frente às enzimas da família GH-47.....	30
Figura 16: Polissacarídeo com atividade gastroprotetora.	31
Figura 17: Espectro eletromagnético.	36
Figura 18: Espectro de infravermelho em KBr do composto 42b	42
Figura 19: Espectro do IV em KBr do dietil – 1,3 – Propanoldicarboxilato.	44
Figura 20: Espectro de IV em KBr para o composto 49b	48
Figura 21: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz) em CDCl ₃ do composto 49b	48
Figura 22: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz) em CDCl ₃ do composto 49b	49

Figura 23: Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do composto 50e	51
Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 do composto 50e	51
Figura 25: Espectro de IV em KBr do composto 53b	54
Figura 26: Espectro de RMN de ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do composto 53b	55
Figura 27: Espectro de IV em KBr do composto 54c	57
Figura 28: Numeração dos carbonos e hidrogênios para caracterização.....	57
Figura 29: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 de 400MHz do composto 54b	58
Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 400MHz do composto 54b	59
Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 300MHz para o composto 53a	83
Figura 32: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 53a	83
Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz composto 53d	84
Figura 34: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 53d	84
Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 53e	85
Figura 36: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 53e	85
Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 53c	86
Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 300MHz para o composto 53c	86
Figura 39: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 49b	87
Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 49b	87
Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 49e	88
Figura 42: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 49d	88
Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 49d	89
Figura 44: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 49c	89
Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 49c	90
Figura 46: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 50a	90
Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 50a	91
Figura 48: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 50b	91
Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 50b	92

Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 50c	92
Figura 51: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 50c	93
Figura 52: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 50d	93
Figura 53: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 50d	94
Figura 54: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 400MHz para o composto 54a	94
Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 100MHz para o composto 54a	95
Figura 56: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 400MHz para o composto 54c	95
Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 100MHz para o composto 54c	96
Figura 58: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 400MHz para o composto 54d	96
Figura 59: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 100MHz para o composto 54d	97
Figura 60: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 400MHz para o composto 54e	97
Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 100MHz para o composto 54e	98

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese de 1,2,4 - oxadiazóis via rota da amidoxima.....	18
Esquema 2: Mecanismo para formação dos 1,2,4 - oxadiazóis a partir de N-óxidos de nitrila.	18
Esquema 3: Síntese de O-glicosídeos 2,3 – insaturados via rearranjo de Ferrier.	32
Esquema 4: Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando K-10 como catalisador.	32
Esquema 5: Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados com TiCl ₃	33
Esquema 6: Rearranjo de ferrier promovido pelo 3,5-ADNB.	33
Esquema 7: Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados utilizando RuCl ₃	34
Esquema 8: Síntese de O-glicosídeos utilizando fosfocloreto de dietila e cloreto de alumínio.	34
Esquema 9: Síntese de O-arilglicosídeos 2,3-insaturados intermediada por energia de micro-ondas.....	35
Esquema 10: Síntese de 1,2,4 - oxadiazol sob irradiação de micro-ondas.....	37
Esquema 11: Síntese das arilamidoximas 42a-g	40
Esquema 12: Mecanismo da Síntese das Arilamidoximas.....	43
Esquema 13: Redução do dietil-1,3-acetonadicarboxilato.	44
Esquema 14: Síntese de β -ceto - 1,2,4 – oxadiazóis.	45
Esquema 15: Síntese dos bis - 1,2,4 - oxadiazóis 49a-f	45
Esquema 16: Mecanismo proposto para a formação dos 1,2,4-oxadiazóis.	47
Esquema 17: Esquema reacional para a síntese dos bis-1,2,4-oxadiazóis.....	50
Esquema 18: Síntese do citrato de trimetila.	52
Esquema 19: Síntese dos compostos 53a-e	53
Esquema 20: Síntese de inéditos O-glicosídeos 2,3-insaturados contendo o anel 1,2,4-oxadiazol.	56
Esquema 21: Síntese de novos O-glicosídeos 2,3-insaturados.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimentos e Tempos para Síntese das Arilamidoximas.....	41
Tabela 2: Ponto de fusão das arilamidoximas sintetizadas.....	42
Tabela 3: Rendimentos das sínteses dos 1,3-bis-1,2,4-oxadiazóis.....	46
Tabela 4: Rendimentos reacionais dos produtos 50a-f purificados.....	50
Tabela 5: Rendimentos reacionais para a síntese dos tri-1,2,4-oxadiazóis.....	53
Tabela 6: Rendimentos dos produtos reacionais na síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados.....	56
Tabela 7: Rendimentos reacionais e proporções entre os diastereoisômeros.....	60
Tabela 8: Percentuais da mortalidade da <i>Artemia salina</i> frente aos 1,2,4-oxadiazóis.	61

LISTA DE ABREVIações

<i>t</i>	Tripleto
<i>q</i>	Quinteto
<i>m</i>	Multiplete
IV	Infravermelho
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
Ar	Arila
<i>s</i>	simpleto
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Duplo de dupleto
Hex	Hexano
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
δ	Deslocamento químico
t.a.	Temperatura Ambiente
DMF	Dimetilformamida
Ph	Fenila
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
DL	Dosagem Letal
DCC	Diciclohexilcarbamida

1.0 INTRODUÇÃO

A síntese orgânica é um caminho para a obtenção de novas moléculas com potenciais atividades biológicas, uma vez que permite a formação de vários substratos com diferenças estruturais. Dentre os mais variados compostos de origem sintética, os heterociclos apresentam grande contribuição na síntese de fármacos¹. Dentre os heterociclos que apresentam contribuição significativa para a produção de novas moléculas com potenciais atividades biológicas destacam-se os 1,2,4-oxadiazóis, heterociclos que apresentam importância na química medicinal, por possuírem atividades tais como: antimicrobiana², neuroprotetora³, anti-inflamatória⁴ antidiabética⁵ entre outras, e os glicosídeos 2,3-insaturados, que também apresentam grande importância na pesquisa farmacêutica, tendo em vista as atividades já relatadas, como, nucleosídeos⁶, antibiótico⁷ e compostos naturais que apresentam atividade biológicas⁸.

1.1 1,2,4 – Oxadiazol.

O anel heterocíclico contendo 2 átomos de carbono, 2 de nitrogênio e um de oxigênio é conhecido como oxadiazol. Este anel heterocíclico foi sintetizado pela primeira vez pelos pesquisadores alemães Tieman e Krüger,

¹ Manegatti, R.; Fraga, M. A. C.; Barreiro, J. E. *Cadernos Temáticos de Química nova na Escola*, n. 3, **2001**.

² Tyrkov, A. G.; Sukhenko, L. T. *Pharm. Chem. J.* **2004**, 38.

³ 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.

⁴ Bezerra, N. M. M.; De Oliveira, S. P.; Srivastava, R. M.; *Il Farmaco*, **2005**, V. 60.

⁵ 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.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2005**, V. 15.

⁶ Moya, P. B.; Cabrera, E. F.; Gomez, G. M.; Peredes, L. M. R. *Carbohydr. Res.* **1998**.

⁷ Williams, N. R.; Wanders, J. D.; *The Carbohydrates Chemistry and Biochemistry*; Academic: New York, NY, **1980**.

⁸ Fraser-Reid, B. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18.

em 1884⁹. Por apresentarem tendências a sofrerem rearranjos e diversas atividades biológicas, esta classe de compostos, motivaram a comunidade científica em seus estudos¹⁰.

Os oxadiazóis possuem 4 formas regioisoméricas, ocorrendo modificações nas posições relativas dos átomos de nitrogênio no heterociclo (Figura 1).

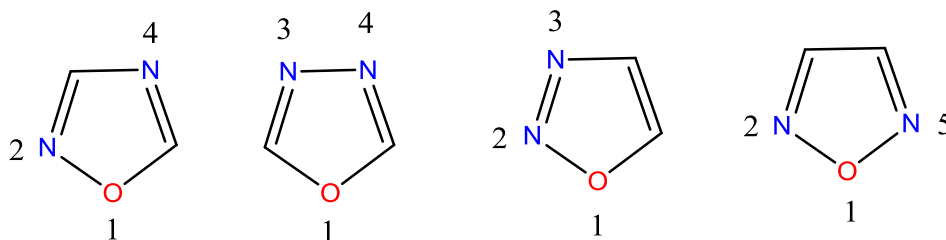


Figura 1 - Estruturas dos Regioisômeros dos anéis oxadiazóis.

Dentre os regioisômeros, neste trabalho realizamos a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis, uma vez que o grupo de pesquisa já trabalha com este heterociclo específico, e devido as diversas metodologias sintéticas dos mesmos, e as suas atividades biológicas já relatadas.

Os 1,2,4 – oxadiazóis podem ser sintetizados via a reação de O-acilação seguida de desidratação entre uma amidoxima e um composto carbonilado ativo como, por exemplo: ésteres, derivados ácidos, ou como opção pode-se utilizar um ativador de carbonila, tal como DCC^{11,12} (Esquema 1). As etapas que envolvem a formação do heterociclo geralmente são de ciclização seguida

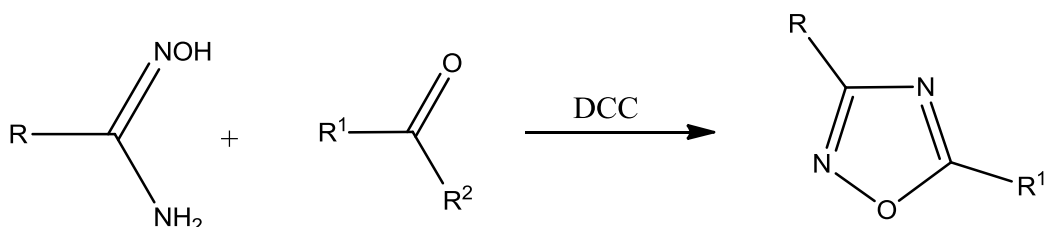
⁹ Tiemann, F.; Krüger, P.; *Ber. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. **1884**, 17, 1685-1698.

¹⁰ Pace, A.; Pierro, A.; *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 4337-4348.

¹¹ Borg, S.; Estenne-Bouthou, G.; Luthman, K; Csöreg, I.; Hesselink, W.; Hackell, U. J. *Org. Chem.* **1995**, 60, 3112-3120.

¹² Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Severo, F. W. A.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis* **2004**, 10, 1589-1594.

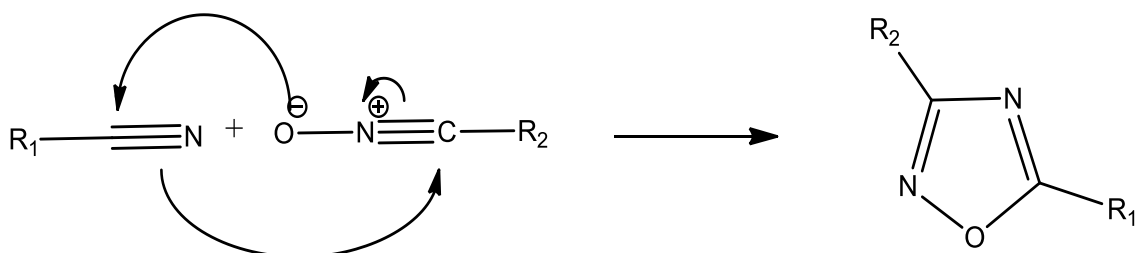
por desidratação para fornecer os anéis¹³. As reações para formação dos anéis heterocíclicos 1,2,4 – oxadiazóis são realizadas em processos que envolvem altas temperaturas¹⁴.



R e R¹ = Alquila ou arila; R² = OH, SH, OR, Cl, SR, CN, OCOR.

Esquema 1: Síntese de 1,2,4 - oxadiazóis via rota da amidoxima.

Outra metodologia relatada na literatura consiste nas reações de cicloadição 1,3 – dipolar para a síntese dos heterociclos a partir dos *N*-óxidos de nitrila com nitrilas¹⁵ (**Esquema 2**).



Esquema 2: Mecanismo para formação dos 1,2,4 - oxadiazóis a partir de *N*-óxidos de nitrila.

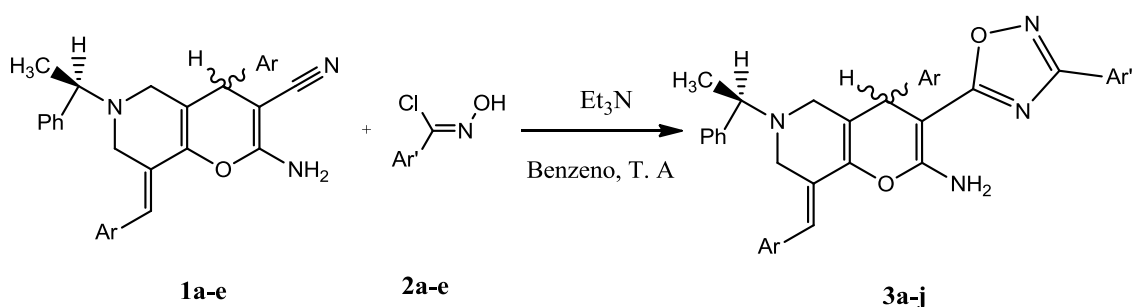
¹³ Augustine, J. K.; Akabote, V.; Hegde, S. G.; Alagarsamy, P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5640.

¹⁴ Hamzé, A.; Hernandez, J. F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68,7316-7321.

¹⁵ Nishiwaki, N.; Kobiros, K.; Hirao, S.; Sawayama, J.; Saigo, K.; Ise, Y.; Okajima, Y.; Ariga, M.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6750-6754.

Um outro procedimento descrito na literatura envolve uma reação “one pot” a partir de aldeídos, nitrilas e a hidroxilamina, estas reações são intermediadas pela irradiação de micro-ondas a 150°C¹⁶.

Em 2012, Almansour e colaboradores¹⁷ relataram a síntese dos compostos **3a-j** partindo-se das respectivas nitrilas **1a-e** e dos óxidos de nitrila clorado **2a-e**, obtendo a série de compostos em tempos que variaram de 7-8 horas, com rendimentos entre 30-37% o grupo utilizou a trietilamina como base e como solvente o benzeno, a reação ocorreu à temperatura ambiente.

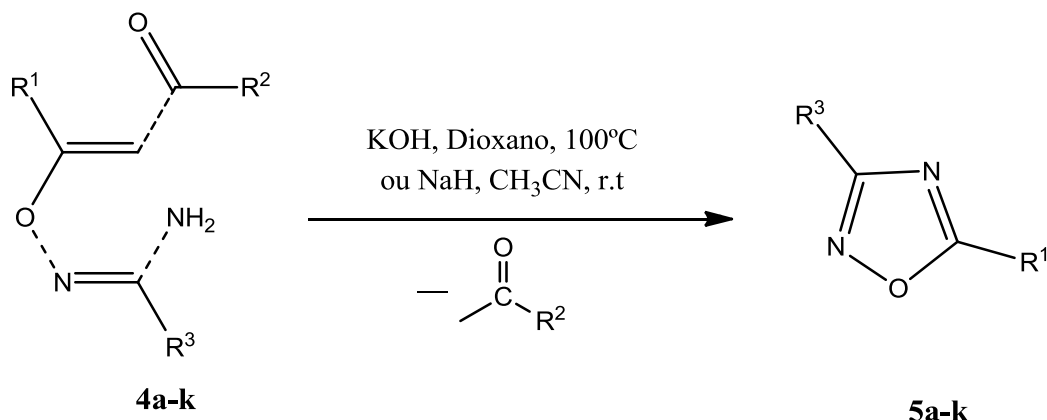


Mais recentemente, Krivak e Zora¹⁸ relataram a síntese de uma série de novos 1,2,4-oxadiazóis, a partir dos intermediários **4a-k**, em dioxano, refluxo a 100°C, e utilizando como base o KOH, e obteve os inéditos 1,2,4-oxadiazóis com rendimentos que variaram entre 0,5-1 hora reacional, com bons rendimentos bons e moderados 48-80%.

¹⁶ Adib, M.; Jahromi, A. H.; Tavoosi, N.; Mahdavi, M.; Bijanzadeh, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2965-2967

¹⁷ Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Arumugam, N.; Sriram, D.; *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, 53, 416-423.

¹⁸ Krivak, A.; Zora, M.; *Tetrahedron*. **2014**. 70, 817-831.



Os 1,2,4-oxadiazóis apresentam diversas atividades biológicas e alguns compostos contendo este núcleo já são utilizados na indústria farmacêutica. Na década de 60, três compostos contendo o anel oxadiazólico ganharam grande importância sintética e comercial, quando três fármacos foram colocados em circulação comercial o lixebina (composto **7**)¹⁹ e oxolamina (composto **8**)²⁰ que apresentam atividade antitussígena e o irrigor (composto **9**)¹⁴ (Figura 2) que apresenta atividade vaso dilatadora de artérias. 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 e colaboradores²¹ de um molusco (*Phidiana militaris*), revelou a presença de alguns compostos contendo este anel heterocíclico, colocando em destaque esta classe de compostos devido as altas toxicidades que as fidianidinas (compostos **9,10**) isoladas apresentaram frente as células tumorais de mamíferos que foram testadas *in vitro*.

¹⁹ Harsanyi, K.; P. Kiss, P.; Korbonits, D.; Malyata, I. R. *Arzneim. Forsch.* **1966**, 16, 615.

²⁰ Eloy, F.; Lenaers, R. *Helv. Chim. Acta* **1966**, 49, 1430.

²¹ 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.

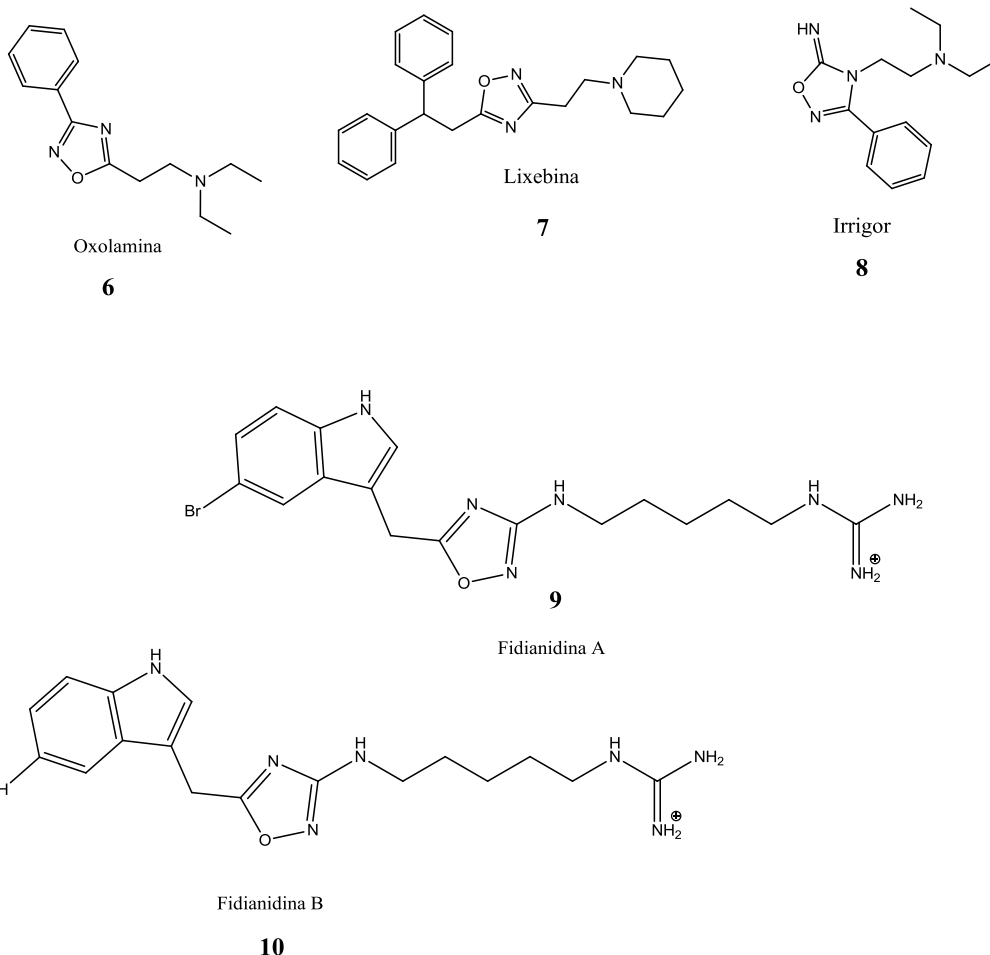


Figura 2: Estruturas dos princípios ativos dos fármacos comercializados e produtos naturais isolados.

Em 2009 Kumar e colaboradores²² relataram a síntese de uma série de 1,2,4-oxadiazóis que apresentaram atividades antitumorais frente a linhagem de células tumorais do pâncreas e da próstata. Adicionalmente, potenciais atividades, o composto **11** (Figura 3) apresentou especificidade e maior inibição antitumoral, sendo este específico para o câncer de próstata.

²² Kumar, D.; Patel, G.; Johnson, E. O.; Shah, K.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2009**. 19. 2739-2741.

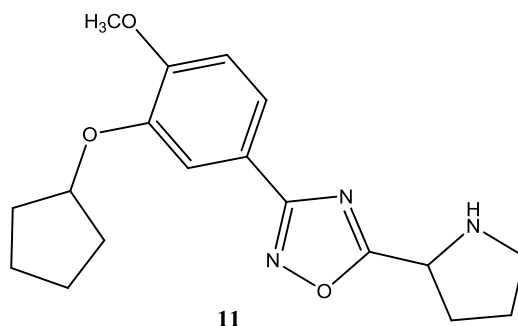


Figura 3: Estrutura do composto que apresentou maior inibição a celular tumorais da próstata.

Farooqui e colaboradores²³ relataram a síntese de uma série de 1,2,4-oxadiazóis contendo uma porção benzílica para-substituída em C-3 e um grupo alquil carbonilado em C-5, a estrutura geral é representada pelo composto **12** (Figura 4), que apresentaram excelentes atividades anti-inflamatórias e analgésica, alguns dos compostos sintetizados pelo grupo, foram igualmente ou mais potente o diclofenaco.

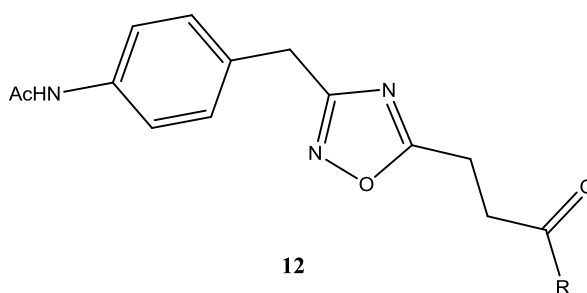


Figura 4: Estrutura geral para os compostos que apresentaram atividade anti-inflamatória e analgésica.

Kumar e colaboradores²⁴ em 2011, relataram a síntese de uma série de 1,2,4-oxadiazóis, 1,3,4-oxadiazóis e 1,3,4-tiadiazol que apresentaram atividades biológicas, sendo o composto **13** (Figura 5) com o núcleo 1,2,4-

²³ Farooqui, M.; Bora, R.; Patil, C. R.; *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2009**. 44. 794-799.

²⁴ Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A. K.; Chang, K. H.; Shah, K.; *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2011**. 46. 3085-3092.

oxadiazólico teve a melhor taxa de inibição frente as células cancerígenas para o câncer de próstata.

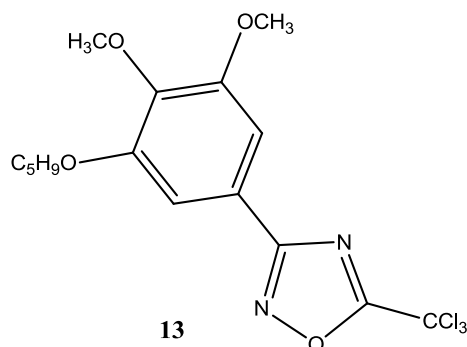


Figura 5: Estrutura do composto com potencial atividade anticâncer para a prostata.

Em 2012 Vujasinovic e colaboradores²⁵, relataram a síntese do composto **14** (Figura 6) que apresentou potencial atividade antitumoral frente às linhagens celulares A549, que são linhagens celulares pulmonares.

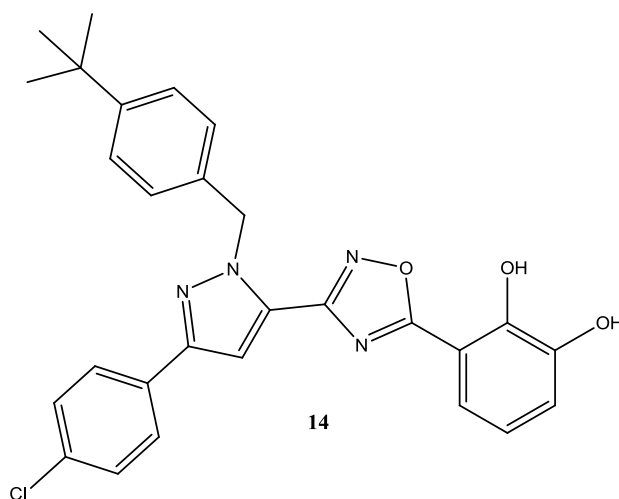


Figura 6: Estrutura do composto que apresentou atividade anticâncer.

²⁵ Vujasinovic, I.; Radicevic, A. P.; Marjeski, K. M.; Brajsa, K.; Bertosa, B.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2012**. Vol. 20. Issue 6. 2101-2110.

Almansour e colaboradores¹⁷ também em 2012, relataram a síntese de uma série de 1,2,4 – oxadiazóis que apresentaram atividade antitumoral frente as linhagens celulares *M. tuberculosis* H37Rv (MTB), estes compostos apresentaram taxas inibitórias menores que os fármacos comercializados testados como padrão positivo, neste estudo os fármacos utilizados como padrões foram a rifampicina e o etambutol.

Em 2013, Dabholkar e Colaboradores²⁶ relataram a síntese de 4 novos compostos que apresentavam um núcleo 1,2,4-oxadiazólico, as moléculas sintetizadas apresentaram potenciais atividade antimicrobianas e antifúngicas, os valores de inibição foram próximos dos valores dos testados para a ampicilina, fármaco utilizado comercialmente, o composto **15**, foi o mais potente e sua estrutura é mostrada abaixo (Figura 7).

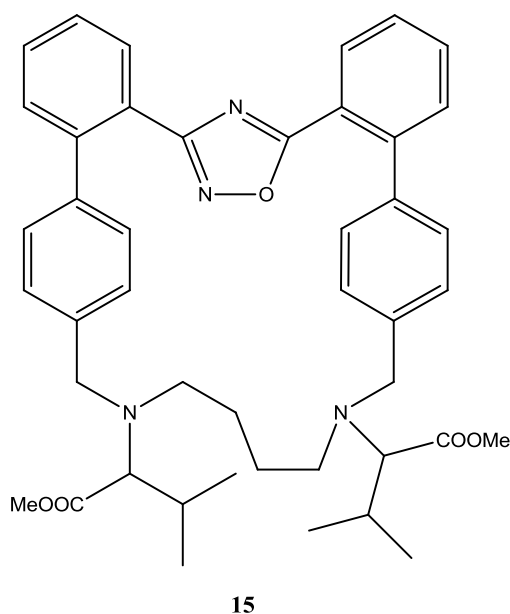
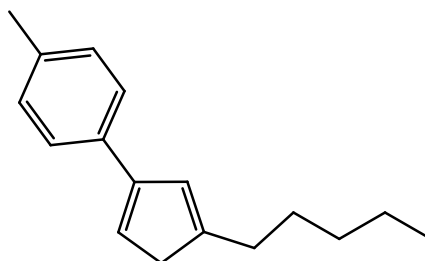


Figura 7: Estrutura do composto que apresentou potencial atividade antifúngica e antimicrobiana.

²⁶ Dabholkar, V. V.; Shinde, N.; Karekar, A.; Naik, P.; *Heterocyclic Letters*. **2013**. Vol. 3. Issue 4. 525-531.

Em 2014, Barros e colaboradores²⁷, relataram a síntese de uma série de 1,2,4-oxadiazol livre de solvente a partir de ácidos carboxílicos e ésteres reagindo com arilamidoximas. Os compostos sintetizados apresentaram moderadas atividades anticancerígenas, frente a linhagem de células HL-60. O composto **16** (Figura 8), apresentou a melhor taxa de inibição contra as células tumorais testada.



16

Figura 8: Estrutura do composto sintetizado que apresentou moderada atividade anticâncer.

Recentemente, Jiang e colaboradores²⁸ propuseram a síntese de uma série de compostos que apresentavam o anel 1,2,4-oxadiazol em sua estrutura. Baseados nas diversas atividades que os compostos isolados do molusco marinho *Phidiana militaris* apresentou, uma série de compostos que apresentavam semelhanças estruturais com a das fidianidinas foram sintetizados (**17,18**) (Figura 9) e apresentaram excelentes atividades neuroprotetoras *in vitro*.

²⁷ Barros, C. J. P.; Souza, Z. C.; Freitas, J. J. R.; Da Silva, P. B. N.; Militão, G. C. G.; Silva, T. G.; Freitas, J. C. R.; Filho, J. R. F.; *J. Chil. Chem. Soc.* **2014**. 59. nº 1 2359-2362.

²⁸ Jiang, C. S.; Fu, Y.; Zhang, L.; Gong, J. X.; Whang, Z. Z.; Xiao, W.; Zhang, H. Y.; Guo, Y. W.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **2015**. 216-220.

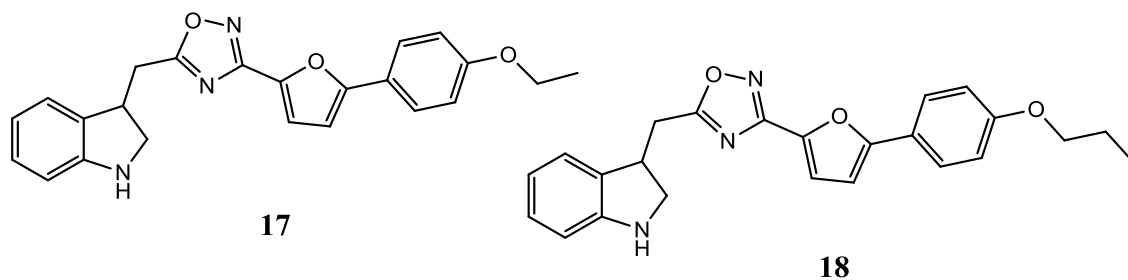


Figura 9: Compostos que apresentaram atividade neuroprotetora em testes *in vitro*.

Na química dos materiais, estes compostos apresentam várias aplicações descritas na literatura, como a relatada por Buscemi e colaboradores, quando seu grupo preparou uma nova série de 1,2,4-oxadiazóis **19a-f** que apresentaram propriedades fotoluminescente²⁹. Parra e colaboradores³⁰, também sintetizaram um composto **20** contendo o anel 1,2,4-oxadiazol que apresentou propriedades para química dos materiais, como cristal líquido (Figura 10).

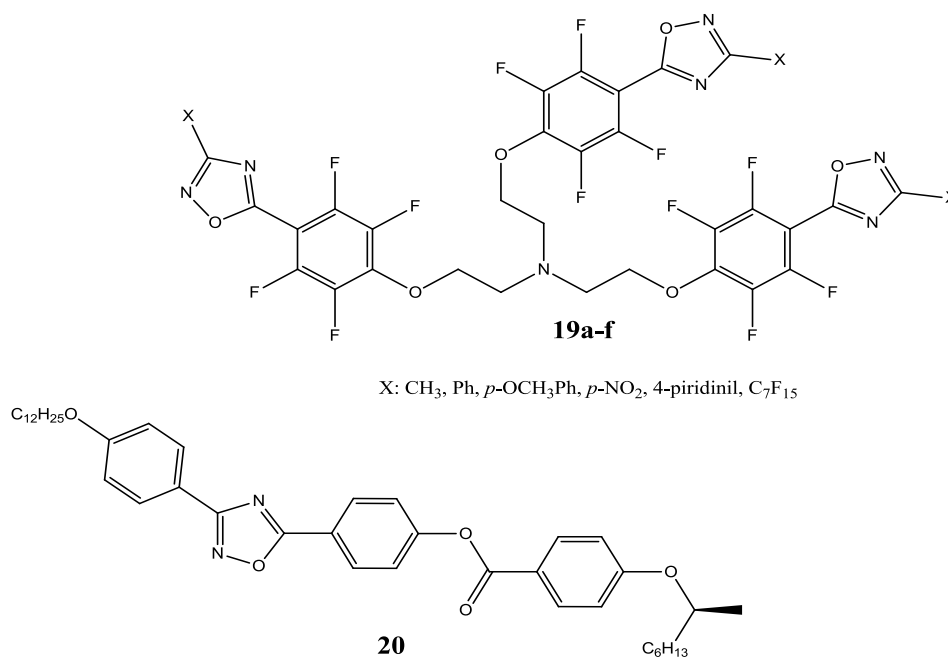


Figura 10: Fórmulas estruturais dos compostos que apresentaram propriedades para química dos materiais.

²⁹ Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P. Vivona, N. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1601.

³⁰ Parra, M. L.; Hidalgo, P. I.; Elgueta, E. Y. *Liq. Cryst.* **2008**, 35, 823.

Além dos 1,2,4-oxadiazóis, outros heterociclos também são de importância para química medicinal devido as suas propriedades farmacológicas e biológicas, incluindo os carboidratos - as macromoléculas orgânicas, as quais pertence a classe dos O-glicosídeos 2,3-insaturados.

1.2 Carboidratos

Carboidratos são as macromoléculas mais abundantes do planeta³¹ e quando associado com as proteínas, os lipídeos e os ácidos nucleicos, são responsáveis pela manutenção e sobrevivência dos seres vivos³². Os carboidratos apresentam diversas funções biológicas nos organismos vivos, entre elas cabe destacar a função energética em animais e a estrutural nos vegetais, realizadas pela glicose (**21**) e a quitina (**22**) (Figura 11).

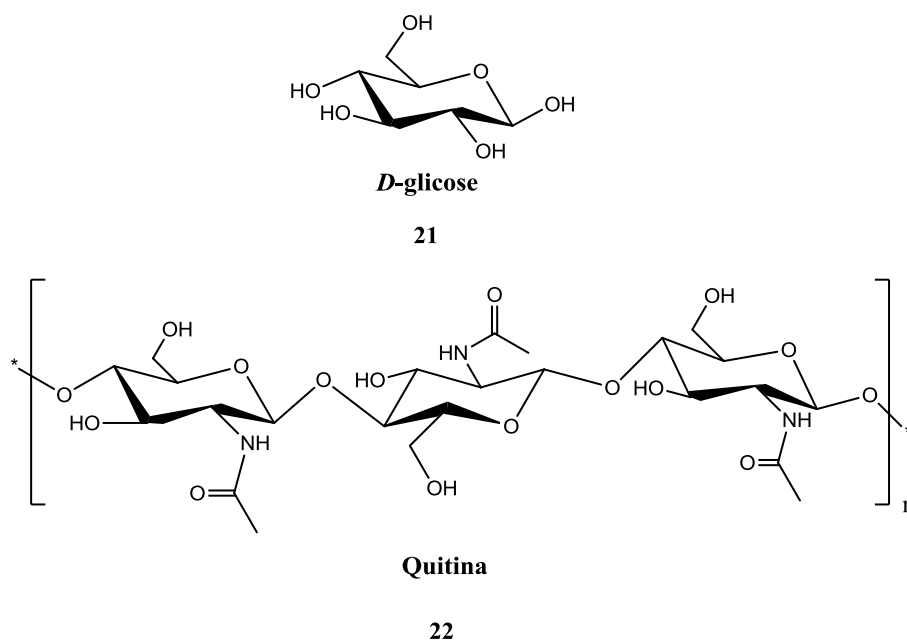


Figura 11: Estruturas de carboidratos naturais.

³¹ De Freitas, J. R. F.; Srivastava, R. M.; Silva, W. J. P; Cottier, L.; Sinou, D. *Carbohydrate Research*, França, **2003**, 338, 673-680.

³² De Freitas, J. C. R.; *Dissertação de Mestrado*, UFPE, **2010**.

Além de serem utilizados pelos organismos vivos para manutenção da vida, os carboidratos apresentam diferentes atividades biológicas, como é o caso da vancomicina (figura 12) e a teicoplanina³³ utilizados na farmácia como antibióticos, sendo extraídos das bactérias *Amycolatopsis orientalis* e *Actinoplanes teichomyceticus*, respectivamente.

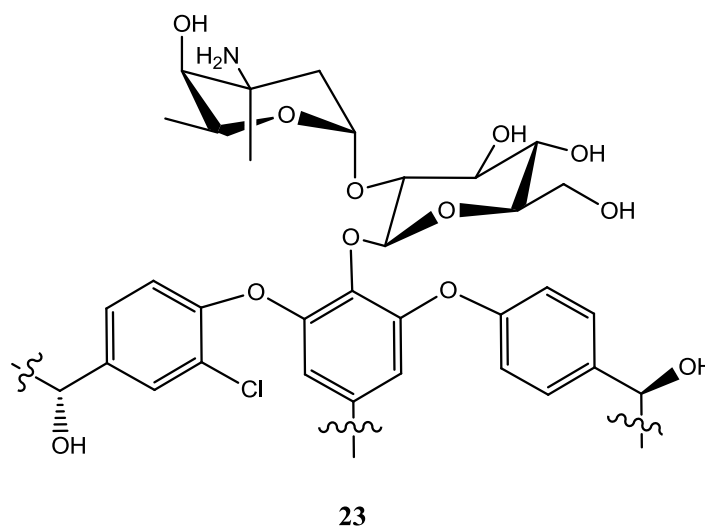


Figura 12: Porção carboidrato do fármaco Vancomicina.

A literatura descreve outras atividades biológicas dos carboidratos como anti-inflamatória³⁴, hipolipidêmica³⁵, analgésica³⁶, entre outras.

Em 2014, Cordeiro e Colaboradores³⁷ relataram a síntese o composto denominado 4-nerolidilcatecol-3'- β -O-glicosídeo **24** (Figura 13), que apresentou potencial atividade antioxidante. Vale ressaltar que a parte aglicona do açúcar

³³ Xavier, N. M.; Rauter, A. P.; *Pure Appl. Chem.* **2012**, Vol. 84, 3, 803–816.

³⁴ Meng, X. B.; Han, D.; Zhang, S. N.; Guo, W.; Cui, J. R.; Li, Z. J.; *Carbohydrate Research*, **2007**, 342, 1169–1174

³⁵ Srivastava, R. M.; Oliveira, F. J. S.; Silva, L. R.; Filho, J. R. F.; Oliveira, S. P.; Lima, V. L. M.; *Carbohydrate Research*, **2001**, 332, 335–340.

³⁶ (a) De Freitas, J. C. R.; *Dissertação de Mestrado*, UFPE, **2010**. (b) Jung, J.-H.; Seo, D.-H.; Ha, S.-J.; Song, M.-C.; Cha, J.; Yoo, S.-H.; Kim, T.-J.; Baek, N.-I.; Baik, M.Y.; Park, C.-S. *Carbohydr. Res.* **2009**.

³⁷ Cordeiro, K. C. F. A.; Rezende, K. R.; Vaz, B. G.; Romão, W.; Liao, L. M.; Gil, E. S.; de Oliveira, V.; *Tetrahedron Letters*. **2014**. Vol. 54. Issue 48. 6656-6659.

é um produto natural, isolado das plantas do gênero *Piper umbellata* e *Piper peltata*.

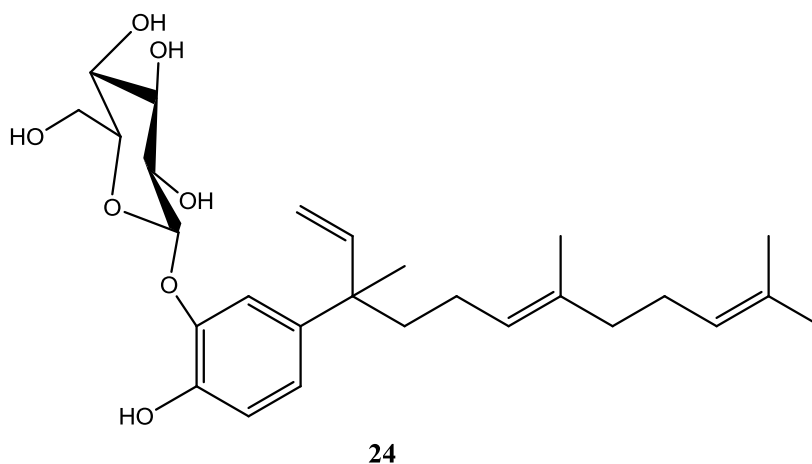


Figura 13: Estrutura do composto (4-NRC).

No trabalho publicado por Goyard e Colaboradores³⁸ é relatada a síntese de uma série de glicosídeos que contém anéis 1,2,3-triazóis, os compostos sintetizados apresentaram moderadas atividades de inibição ao glicogênio fosforilase, os compostos **25** e **26** (Figura 14) apresentaram os melhores valor de IC₅₀.

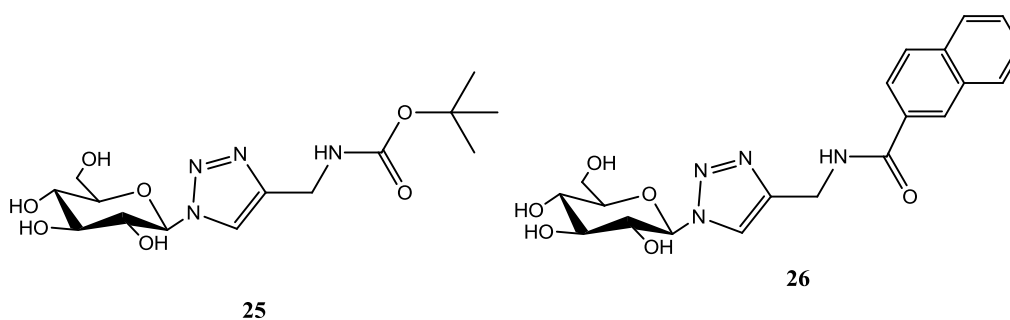
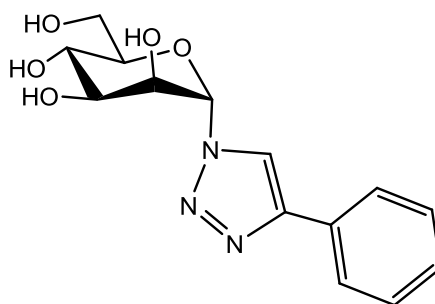


Figura 14: Glicosídeos contendo anel 1,2,3-triazol com atividades frente a glicogênio fosforilase.

³⁸ Goyard, D.; Docsa, T.; Gergely, P.; Praly, J. P.; Vidal, S.; *Carbohydrate Research*. **2015**. Vol. 402, 245–251.

Em pesquisa publicada recentemente, Polakova e colaboradores³⁹ demonstraram a atividade frente a enzima da família GH-47 de açúcares contendo uma porção triazólica e aromática ligado a parte aglicônica do açúcar, o composto **27** (Figura 15) demonstrou maior potencial frente a enzima testada.



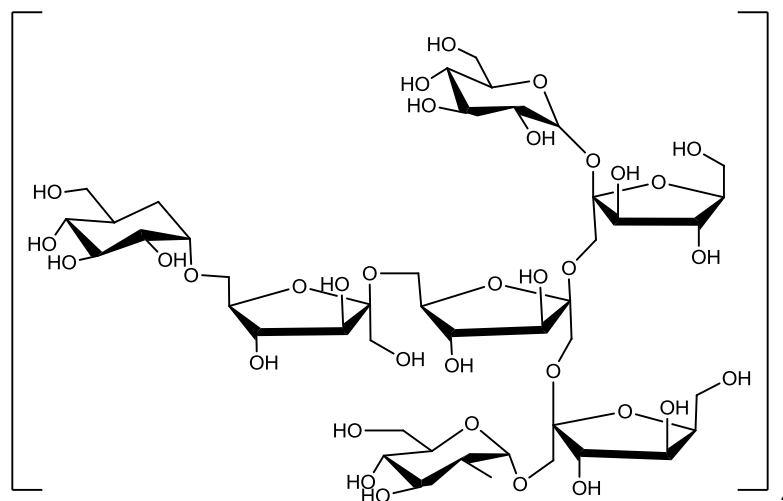
27

Figura 15: Composto com atividade frente às enzimas da família GH-47.

O relato descrito por Malafaia e Colaboradores⁴⁰ em 2015, demonstra a importância que os carboidratos tem na medicina popular e científica. Motivado pelo uso do gênero *Allium ampeloprasum var. porrum* na cultura popular, o grupo extraiu com água quente a partir dos bolbos da planta um polissacarídeo **28** (Figura 16) que apresentou potente atividade frente a células com úlceras gástricas.

³⁹ Polakova, M.; Stanton, R.; Wilson, I. B. H.; Holková, I.; Sesták, S.; Machová, E.; Jandová, Z.; Kona, J.; *Carbohydrate Research*. **2015**.

⁴⁰ Malafaia, C. R. A.; da Silva, B. P.; Tinoco, L. W.; Parente, J. P.; *Carbohydrate Research*. **2015**. Vol. 402, 44–49.



28

Figura 16: Polissacarídeo com atividade gastroprotetora.

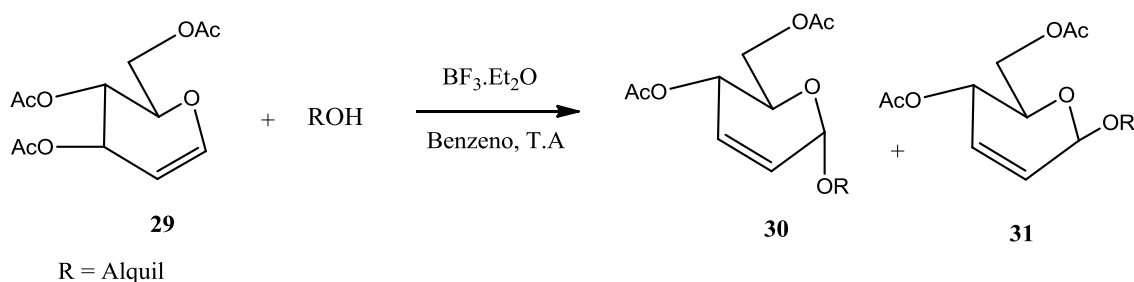
Na literatura são relatadas varias modificações estruturais na síntese de carboidratos, exemplos destas modificações são os aminoaçúcares²¹, açúcares modificados⁴¹, entre outros.

Entre tantas modificações estruturais que podem ser realizadas em carboidratos, uma das que recebem grande atenção da comunidade científica é a glicosidação. Esta reação foi descrita pela primeira vez por Fischer em 1893, quando o mesmo conseguiu após a síntese total da glicose, sintetizar um glicosídeo usando metanol como nucleófilo e HCl como catalisador ácido, levando a formação de diferentes glicosídeos⁴². Com o passar do tempo, vários métodos para a reação de glicosidação foram sendo desenvolvidos e aprimorados, em busca de melhores rendimentos, condições reacionais mais brandas, e maior controle da estereoquímica reacional. Neste sentido, entre os métodos descritos na literatura, o proposto por Ferrier e Prasad (1969) se destaca, pois através de um rearranjo alílico entre um glicol insaturado **29** e um

⁴¹ Tronchet, J. M. J.; Zosimo-Hondolfo, G.; Bernardinelli, G.; Arrizabalaga, R.; Geoffroy, M.; *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, 5, 631.

⁴² Fischer, E. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.* **1893**, 26, 2400.

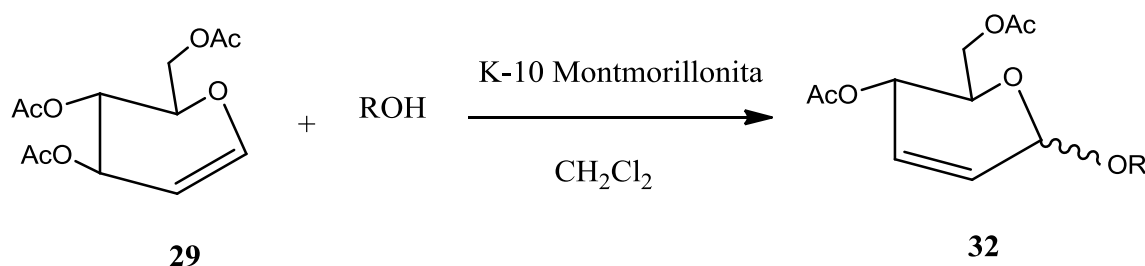
álcool (atuando como nucleófilo) na presença de um ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ levou aos glicosídeos **30** e **31** em bons rendimentos (Esquema 3) ²⁴.



Esquema 3: Síntese de O-glicosídeos 2,3 – insaturados via rearranjo de Ferrier.

Na tentativa de otimizar as condições, buscar melhores rendimentos, condições mais suaves de reação, tempos reacionais mais curtos, melhorar a estereosseletividade reacional, a síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados é de atenção particular dos químicos orgânicos, que estão sempre dispostos a proporem novas metodologias para a síntese desta classe de carboidratos.

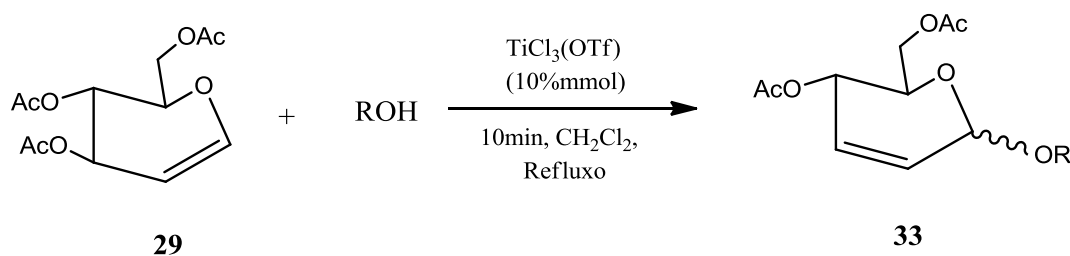
Em 1995 Toshima e Colaboradores⁴³ propuseram uma metodologia eficiente para a síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados, onde utilizaram como catalisador o K-10 Montmorillonita, uma argila ácida, que promoveu o rearranjo alílico de glicais na presença de vários alcoóis (Esquema 4). Além de promover a síntese, a reação ocorreu em condições brandas, e com uma alta seletividade em função do anômero alfa.



Esquema 4: Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando K-10 como catalisador.

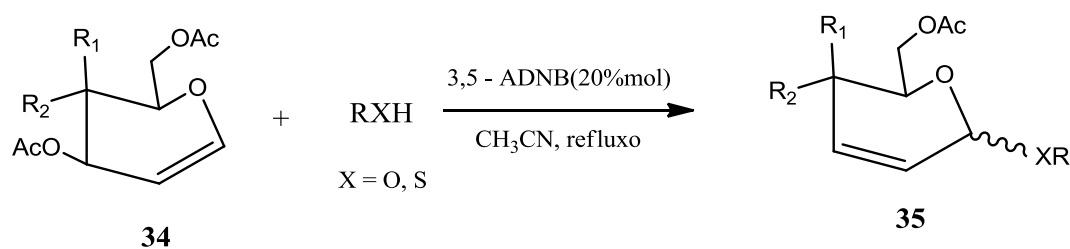
⁴³ Toshima, K.; Ishisuzua, T.; Matsuo, G.; Nakata, M.; *Synlett*. **1995**, 4, 306-308.

Em 2013, Chen e Lin⁴⁴ sintetizaram uma série de glicosídeos 2,3-insaturados, utilizando como catalisador o TiCl_3 , um ácido de Lewis em CH_2Cl_2 , com 10 min e obtiveram bons rendimentos (Esquema 5).



Esquema 5: Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados com TiCl_3 .

Recentemente, Reddy e Satyanarayana⁴⁵ sintetizaram uma série de glicosídeos 2,3 – insaturados, partindo do tri-*O*-acetil-*D*-glucal com diferentes alcoóis, em presença do ácido 3,5-dinitrobenzóico como catalisador, usando como solvente acetonitrila (Esquema 6), e obtiveram rendimentos que variaram de bons a excelentes (81-95%), com boa seletividade enantiomérica.

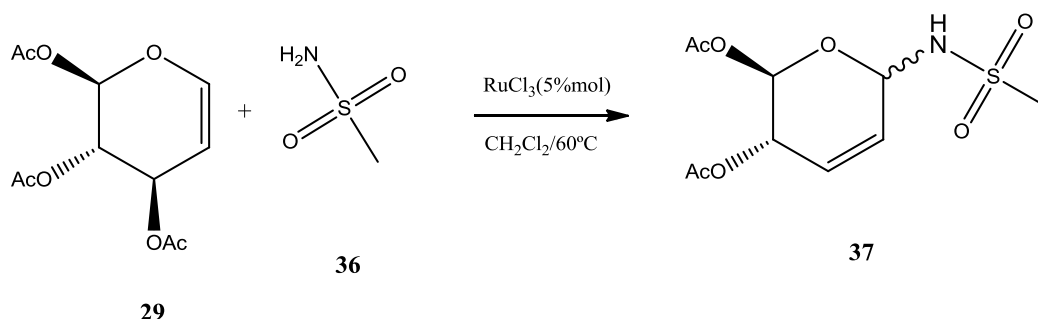


Esquema 6: Rearranjo de ferrier promovido pelo 3,5-ADNB.

⁴⁴ Chen, P.; Lin, L.; *Tetrahedron*. **2013**. 69. 4524-4531.

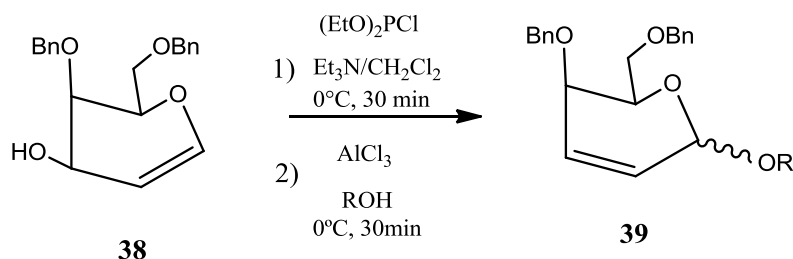
⁴⁵ Reddy, V. S. K.; Satyanarayana, P. V. V.; *Journal of Applied Chemistry*. **2014**. Vol. 7, Issue 7, 44-493.

Utilizando como catalisador o tricloreto de rutênio (RuCl_3), Reddy e Colaboradores⁴⁶ sintetizaram uma série de *N*-glicosídeos 2,3-insaturados partindo do tri-*O*-acetil-*D*-glucal (Esquema 7) como material de partida e obtiveram bons e excelentes rendimentos reacionais, também foi observada também uma boa estereosseletividade na formação do anômero α .



Esquema 7: Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados utilizando RuCl_3 .

Outro exemplo citado na literatura para síntese de glicosídeos 2,3-insaturados, foi publicado recentemente por Chen e Colaboradores⁴⁷, quando os mesmos conseguiram obter os glicosídeos 2,3-insaturados utilizando o cloreto de alumínio (AlCl_3) e o fosfocloreto de dietila, em tempos reacionais de 1h à 0°C (Esquema 8).

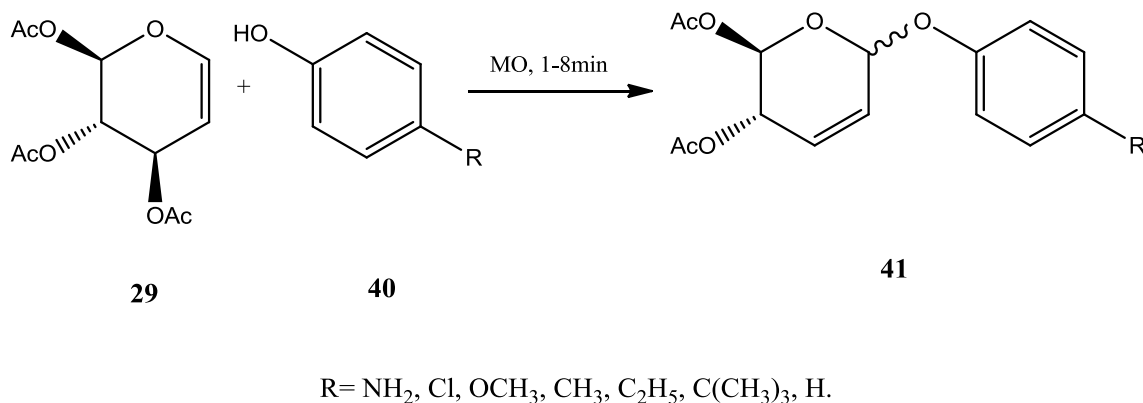


Esquema 8: Síntese de *O*-glicosídeos utilizando fosfocloreto de dietila e cloreto de alumínio.

⁴⁶ Reddy, T. R.; Chittela, S.; Kashyap, S.; *Tetrahedron*. **2014**. 70. 9224-9229.

⁴⁷ Chen, Y. B.; Wang, H. I.; Lin, Z. P.; Lin, C. H.; Hsieh, M. T.; Chang, H. L.; *Tetrahedron*. **2015**. 71. Issue 2. 350-358.

A utilização da energia de irradiação de micro-ondas para promover as reações orgânicas já é consolidada. Em 1994, Sowmya e Balasubramania⁴⁸, relataram a primeira síntese de O-arilglicosídeos 2,3-insaturados utilizando a irradiação de micro-ondas, com bons rendimentos (Esquema 9).



Esquema 9: Síntese de O-arilglicosídeos 2,3-insaturados intermediada por energia de micro-ondas.

1.3 Micro-ondas

O uso da irradiação de micro-ondas vem durante os últimos anos ganhando espaço na síntese orgânica, devido esta promover reações químicas na ausência de solvente, acarretando em uma síntese limpa, colaborando assim para princípios da química verde. Desde que foi utilizado pela primeira vez em síntese^{49,50} na esterificação e cicloadição por Gedye e Giguere (1986) respectivamente, cresceu a sua importância e utilidade em síntese orgânica.

⁴⁸ Sowmya, S.; Balasubramania, K. K.; *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 2097.

⁴⁹ Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J.; *Tetrahedron Letters*. **1986**, 27, 3, 279-282.

⁵⁰ Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G.; *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27, 41, 4945-4948.

Micro-ondas são definidas como ondas eletromagnéticas que apresentam comprimento de ondas superiores às ondas de infravermelho, mas inferiores as ondas de rádio, apresentando assim comprimentos de onda que variam entre 1cm à 1m, com frequências entre 0,3 e 300 GHz (Figura 17).

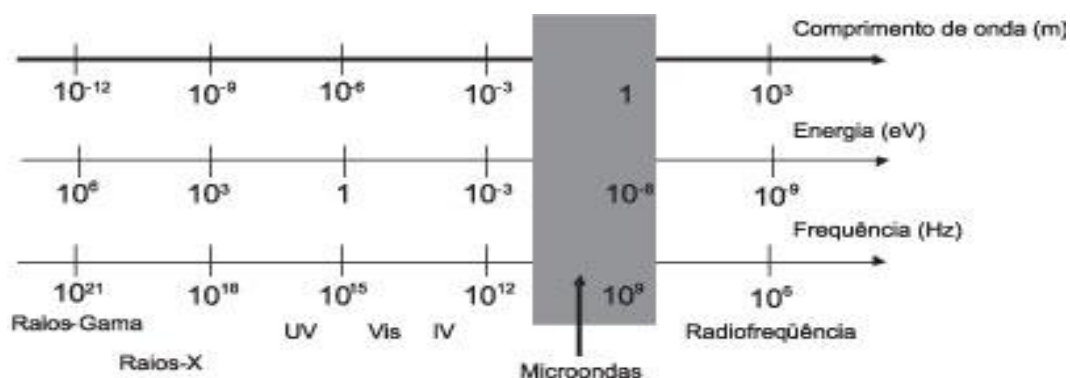


Figura 17: Espectro eletromagnético.

O uso de micro-ondas vem ganhando espaço na química sintética devido promover a redução do tempo reacional e a diminuição de produtos indesejáveis, se comparados às metodologias de refluxo ou aquecimento direto por exemplo. Os efeitos da utilização de micro-ondas, pode ser pensado de três maneira: o efeito térmico, os efeitos específicos e os não térmicos. O aquecimento por aparelho de micro-ondas é conduzido por dois caminhos: polarização dipolar ou condução iônica. Os dipolos ou íons presentes alinham seu campo elétrico com o do campo elétrico de micro-ondas, como o campo é oscilante, as moléculas tenderão a se realinhar ao campo, neste processo, com os choques efetivos vão perdendo calor⁵¹.

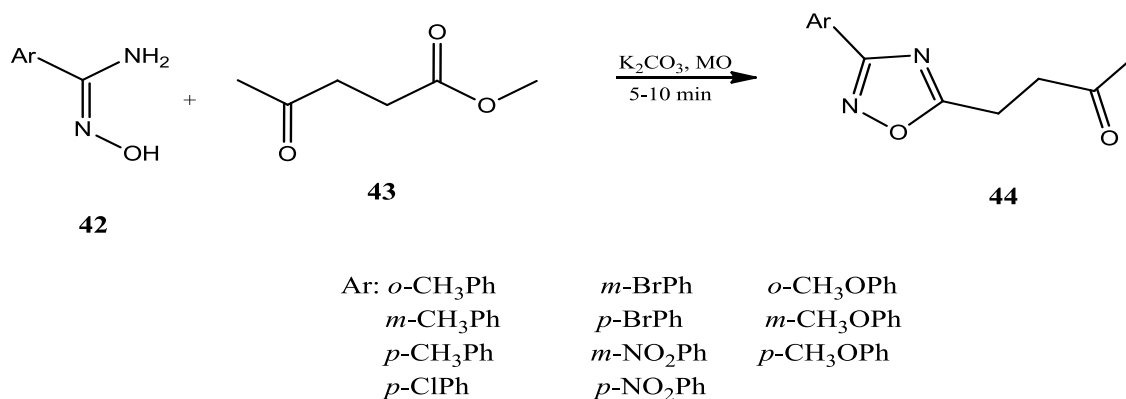
Ao se utilizar a irradiação de micro-ondas podemos associar o efeito térmico ao aumento da cinética da reação, devido as altas temperaturas obtidas, o que é comprovado na equação de Arrhenius $[k=A.exp^{-Ea/RT}]^{52a,b,c,d}$. Os efeitos específicos são de maneira geral aqueles que não são vistos pelo

⁵¹ De Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M.; *Química Nova*, **2011**, 34, 3, 497-506.

⁵² **a)** De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 164. **b)** Kuhnert, N.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1863. **c)** Saillard, R.; Poux, M.; Berlan, J.; Audhuypeaudecerf, M.; *Tetrahedron*. **1995**, 51, 4033; **d)** Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 36.

aquecimento convencional, como superaquecimentos de solventes a pressão atmosférica, e formação de pontos isolados com altas temperaturas, o que mais uma vez favorece a cinética reacional⁵³. Os efeitos não térmicos, são aqueles que não são observados pelos efeitos expostos, sendo assim, ficam atrelados ao número de colisões entre as moléculas, devido ao alinhamento gerado com o campo elétrico das micro-ondas, que constantemente oscila, e outro efeito se dá a uma facilitação na formação do estado de transição que deve ser auxiliado pela interação com o campo elétrico^{54a,b}.

O uso de micro-ondas é bem difundido na área de síntese orgânica, sendo aplicado nas áreas de: catálise, síntese de **heterociclos** e reações sem solvente. Srivastava e colaboradores (2007)⁵⁵ sintetizaram uma série de compostos utilizando a irradiação do forno micro-ondas doméstico, (Esquema 10).



Esquema 10: Síntese de 1,2,4 - oxadiazol sob irradiação de micro-ondas.

⁵³ Chemat, F.; Esveld, E.; *Chem. Eng. Technol.* **2001**, 24, 735; Orrling, K.; Nilsson, P.; Gullberg, M.; Larhed, M.; *Chem. Commun.* **2004**, 790; Zhang, X.; Hayward, D. O.; Mingos, D. M. P.; *Cat. Lett.* **2003**, 88, 33.

⁵⁴ **a)** Loupy, A.; Maurel, F.; Sabati-Gogov, A.; *Tetrahedron* **2004**, 60, 1683; **b)** De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 903.

⁵⁵ de Freitas, J. J. R.; de Freitas, J. C. R.; da Silva, L. P.; de Freitas Filho, J. R.; Kimura; G. Y. V.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6195.

Na literatura existem poucos trabalhos que descrevem a junção entre um açúcar e um heterocíclico 1,2,4 – oxadiazol, neste intuito, e com as amplas atividades biológicas que ambos os grupos apresentam, neste trabalho pretende-se sintetizar uma série de O-glicosídeos 2,3 – insaturados contendo como aglicona uma porção bis-1,2,4-oxadiazol, caracterizar e testar a atividade biológicas destes compostos.

2.0 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Sintetizar, caracterizar e avaliar as atividades biológicas de glicosídeos 2,3-insaturado tendo como aglicona o anel 1,2,4-oxadiazólico.

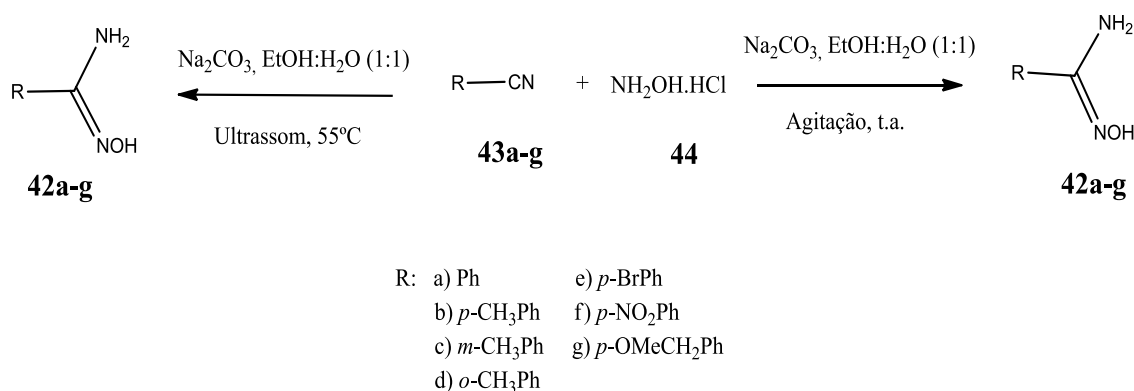
2.2 Específicos

- Sintetizar uma série de arilamidoximas **42a-g** por dois métodos (ultrassom e agitação);
- Sintetizar uma série de bis-1,2,4-oxadiazóis a partir do dietil-1,3-acetonadicarboxilato;
- Sintetizar o dietil-1,3-propanoldicarboxilato;
- Sintetizar uma série de bis-1,2,4-oxadiazóis a partir do dietil -1,3-propanoldicarboxilato;
- Sintetizar uma série inédita de O-glicosídeos 2,3-insaturados contendo o 1,2,4-oxadiazol como aglicona;
- Sintetizar o citrato de trimetila;
- Sintetizar uma série de tris-1,2,4-oxadiazóis, mediada por irradiação de micro-ondas;
- Avaliar a toxicidade para *Artemia salina* dos compostos;
- Caracterizar todos os compostos sintetizados pelas técnicas convencionais: RMN¹H, ¹³C e IV.
- Avaliar a atividade antitumoral dos oxadiazóis e O-glicosídeos sintetizados.

3.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Sínteses das Arilamidoximas

As arilamidoximas **42a-g** foram sintetizadas por dois métodos distintos, sendo elas denominadas de clássica (metodologia A) e a por irradiação de ultrassom (metodologia B). No método clássico as arilnitrilas **43a-g** foram misturadas com o cloridrato de hidroxilamina **44** na presença de carbonato de sódio na temperatura ambiente, numa solução hidroalcoólica por aproximadamente 24 h. No método utilizando a irradiação de ultrassom, as arilnitrilas **43a-g** foram misturadas com cloridrato de hidroxilamina e carbonato de sódio em solução hidroalcoólica, levando a obtenção das arilamidoximas **44a-g** em tempos que variaram de 45-90 min (Esquema 11).



Esquema 11: Síntese das arilamidoximas 42a-g.

Assim, as amidoximas obtidas pelos dois métodos apresentaram rendimentos que variaram de moderados a excelentes, no qual os resultados estão sumarizados na (Tabela 1). De acordo com a tabela 1, é possível observar que no método B os tempos reacionais foram menores, e os rendimentos foram similares quando comparados com os do método A. Quando o material de partida utilizado foi a *o*-toluilnitrila, baixos rendimentos foram observados, (entrada 4, tabela 1), o fato se deve provavelmente a presença do grupo metila na posição orto do anel aromático que impede estericamente o grupo CN devido ao seu volume, o que dificulta o ataque do

nucleófilo ao carbono nitrílico, dificultando assim que a reação se processe, aumentando o tempo e diminuindo o rendimento. .

Tabela 1: Rendimentos e Tempos para Síntese das Arilamidoximas.

Amidoxima	Metodologia Clássica		Metodologia de Ultrassom	
	Rendimento (%)	Tempo (h)	Rendimento (%)	Tempo (min)
42a	80	25	78	60
42b	95	24	90	45
42c	65	24	70	50
42d	41	48	39	90
42e	85	24	90	45
42f	75	24	70	45
42g	60	25	70	50

A formação de todas as arilamidoximas foi caracterizada por espectroscopia de infravermelho. Como exemplo, a estrutura do composto **42b** foi confirmada pela interpretação do espectro de IV, que apresentou as bandas característica das funções presentes nas arilamidoximas. É observada uma banda na região de 3.370 cm^{-1} característica do estiramento da ligação referente ao grupo OH, e uma banda em 3.500 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação do grupo NH_2 da arilamidoxima formada. Além disso, a ausência da banda em 2.240 cm^{-1} que é característico do grupo CN não foi observado (Figura 18).

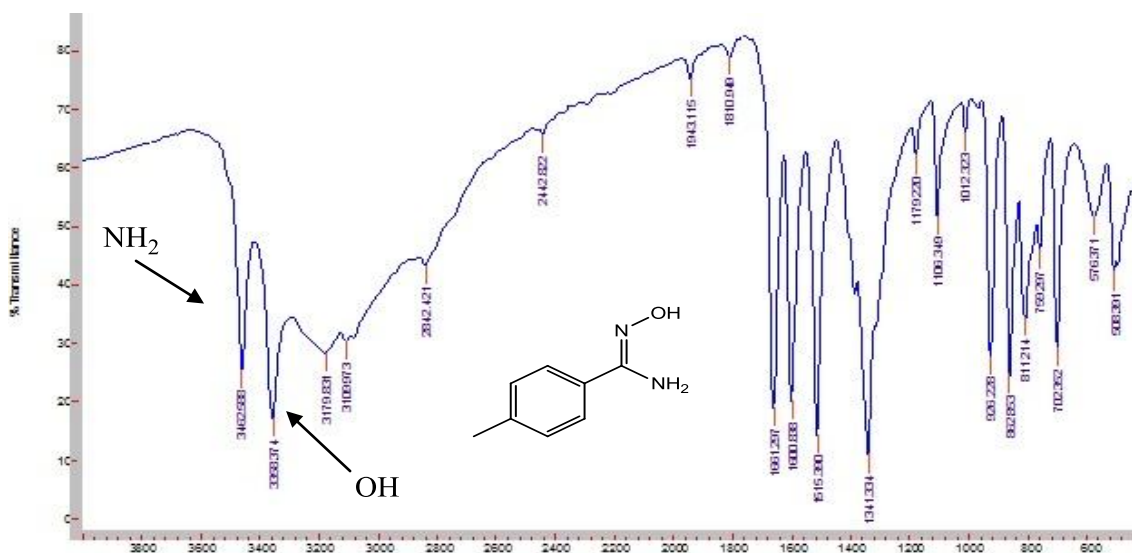


Figura 18: Espectro de infravermelho em KBr do composto **42b**.

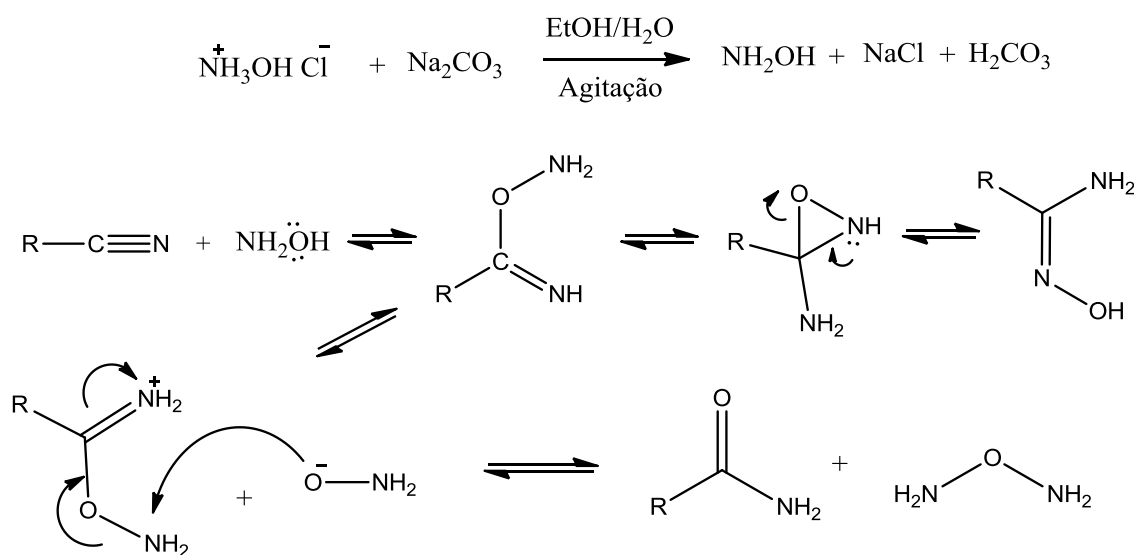
Para auxiliar a caracterização dos compostos, foram feitas também as medições de seus pontos de fusão, os valores dos pontos de fusão estão sumarizados na tabela 2.

Tabela 2: Ponto de fusão das arilamidoximas sintetizadas.

Composto	Ponto de Fusão
42a	66-69°C
42b	135-138°C
42c	85-88°C
42d	115-117°C
42e	135-136°C
42f	176-177°C
42g	77-80°C

Como mostrado na tabela 2, o ponto de fusão dos compostos não variaram acima de 3°C, o que demonstra a pureza dos compostos.

O mecanismo proposto para a reação foi descrito por Srivastava e colaboradores⁵⁶, no qual, o cloridrato de hidroxilamina convertido em hidroxilamina pela ação da base, e após desprotonação atua como nucleófilo da reação, realizando ataque ao carbono eletrofílico da nitrila, que posteriormente por um rearranjo intramolecular cíclico, ataque do grupo amino ao carbono imínico, leva a formação de um intermediário cíclico de três membros, seguido por um rearranjo para fornecer as arilamidoximas (Esquema 12). Observando atentamente o esquema 12, e o mecanismo para a formação das arilamidoximas, podemos observar que a adição excessiva de cloridrato de hidroxilamina, leva a formação de amidas. O que pode ser verificado com a ausência da banda de OH no produto reacional.

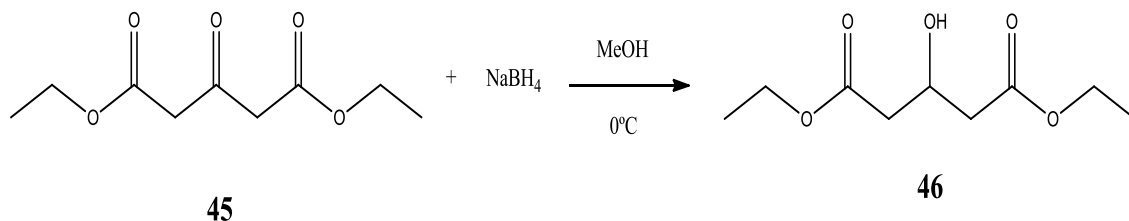


Esquema 12: Mecanismo da Síntese das Arilamidoximas.

⁵⁶ Srivastava, R. M.; Pereira M. C.; Faustino W. W. M.; Coutinho K.; dos Anjos J. V.; Melo S. J.; *Monatshelpte für Chemie*, **2009**, 140, 1319-1324.

3.2 Redução do dietil-1,3-acetonadicarboxilato

O dietil-1,3-propanoldicarboxilato **46** foi sintetizado a partir do dietil – 1,3 – acetonacarboxilato **45**, utilizando e agente redutor o NaBH_4 e o MeOH como solvente (Esquema 13).



Esquema 13: Redução do dietil-1,3-acetonadicarboxilato.

O composto purificado foi obtido em coluna cromatográfica, com rendimento de 70%. A estrutura do composto **46** foi confirmada por espectroscopia de infravermelho (Figura 19), onde percebeu-se uma banda de absorção característica em 3450 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H, o estiramento da ligação C-H de carbonos sp^3 foi observado em 2960 cm^{-1} aproximadamente, e em 1722 cm^{-1} um estiramento referente à ligação C=O da carbonila da porção éster foi verificado.

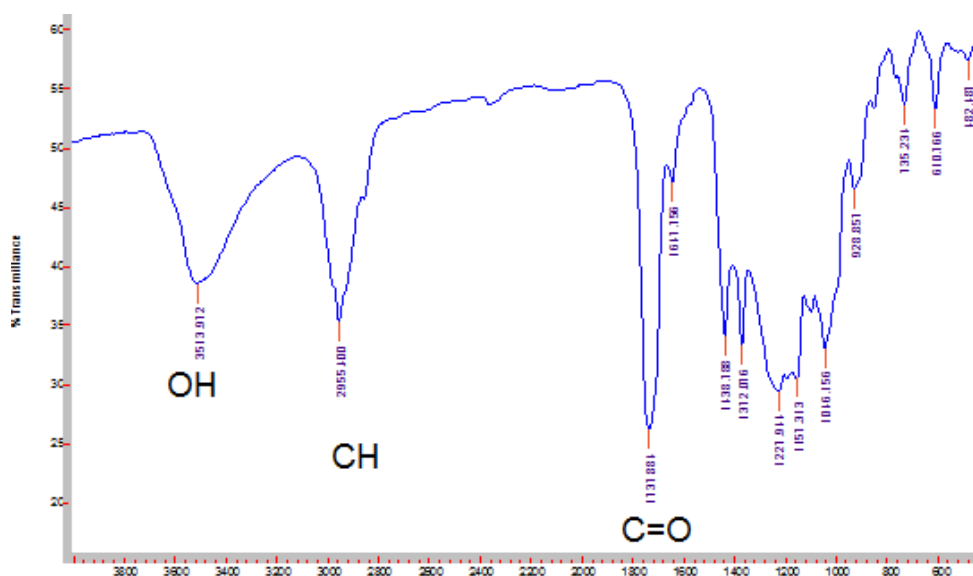
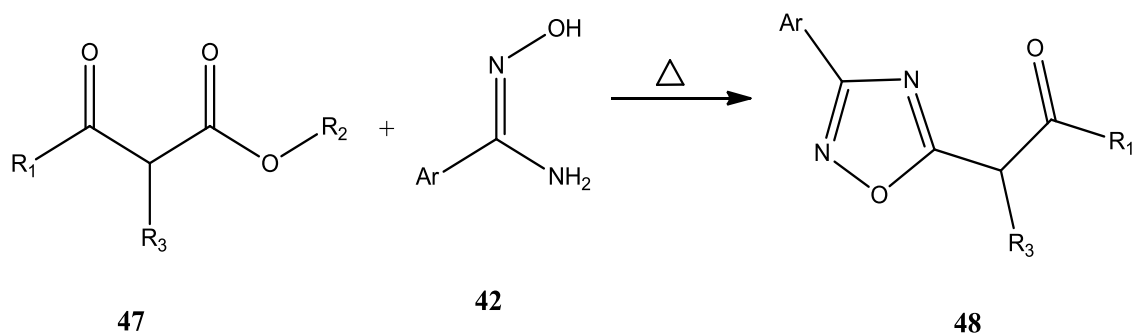


Figura 19: Espectro do IV em KBr do dietil – 1,3 – Propanoldicarboxilato.

3.3 SÍNTESE DOS BIS – 1,2,4 – OXADIAZOL

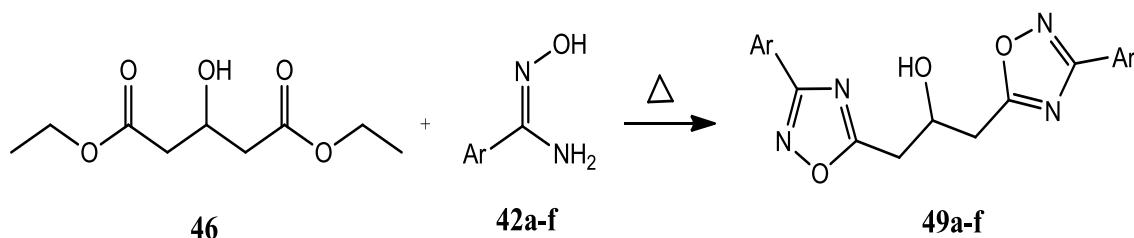
Síntese dos 1,3-bis(5-aryl-1,2,4-oxadiazol-3-il)-propan-2-ol.

Os bis – 1,2,4 – oxadiazóis foram sintetizados pela metodologia proposta por Du e colaboradores em 2007⁵⁷, onde um β -ceto-éster reage com a amidoxima, na ausência de base e sem solvente com aquecimento, energia térmica (**Esquema14**).



Esquema 14: Síntese de β -ceto - 1,2,4 – oxadiazóis.

Neste sentido, as arilamidoximas **42a-f** reagiram com o dietil-1,3-propanoldicarboxilato **46** durante 4 horas levando aos respectivos bis-1,2,4-oxadiazóis **49a-f** (Esquema 15).



Ar: a) Ph, b) *p*-CH₃Ph, c) *m*-CH₃Ph, d) *o*-CH₃Ph, e) *p*-BrPh, f) *p*-NO₂Ph

Esquema 15: Síntese dos bis - 1,2,4 - oxadiazóis **49a-f**.

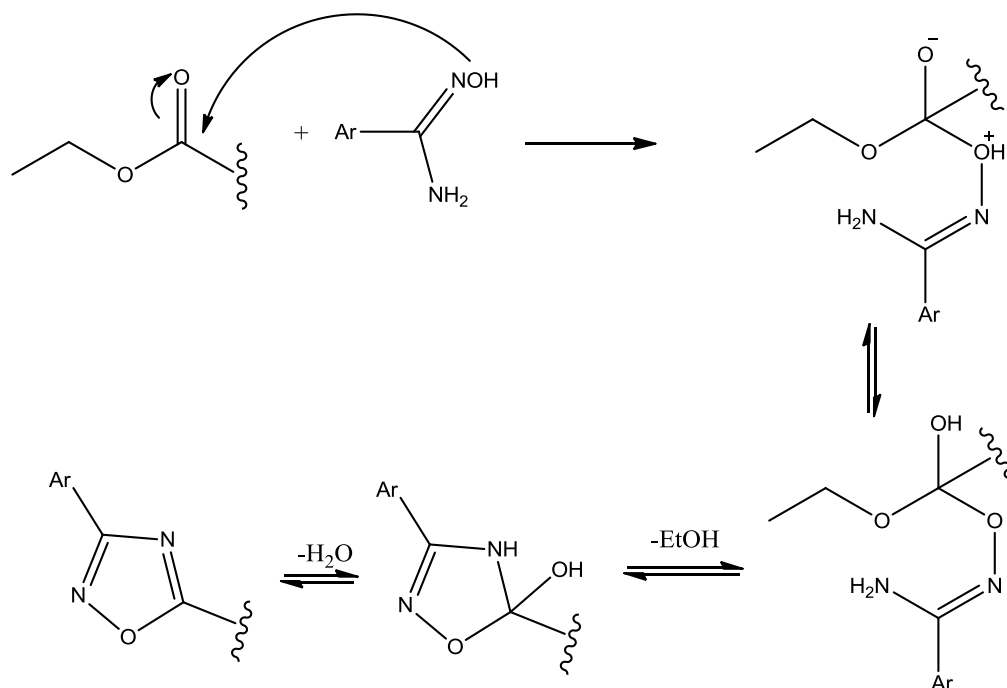
⁵⁷ Du, W.; Truong, Q.; Qi, H.; Guo, Y.; Chobanian, H. R.; Hagmann, W. K.; Hale, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2231.

No total foram sintetizados seis bis-1,2,4-oxadiazóis a partir do dietil-1,3-propanoldicarboxilato, e os rendimentos dos compostos foram calculados após purificação em coluna cromatográfica com sílica gel. Todos os compostos foram obtidos com rendimentos moderados conforme sumarizado na tabela 3.

Tabela 3: Rendimentos das sínteses dos 1,3-bis-1,2,4-oxadiazóis.

Composto	Rendimento (%)
49a	48
49b	55
49c	44
49d	40
49e	50
49f	58

De acordo com a Tabela 3, é possível constatar que o rendimento foi afetado pelo tipo de amidoxima utilizada nesta reação de *O*-acilação seguida de desidratação. Assim, quando a amidoxima contendo o substituinte metila na posição *orto* o bis-oxadiazol **49d** foi obtida com 40% de rendimento (Tabela 1, entrada 4) salienta que o efeito estérico é um fator preponderante nesta reação. Isto é reforçado pela proposta mecanística abaixo, no qual o átomo de oxigênio da arilamidoxima ataca o carbono carbonílico do dietil-1,3-propanoldicarboxilato, e leva a formação do intermediário tetraédrico, que seguido de uma reação intramolecular, ataque do nitrogênio ao carbono tetraédrico formado e eliminação de etanol, leva a estrutura cíclica, que posteriormente passa por um rearranjo de hidrogênio e desidratação intramolecular nos fornecendo os compostos alvos (Esquema 16).



Esquema 16: Mecanismo proposto para a formação dos 1,2,4-oxadiazóis.

Todos os compostos **49a-f** foram elucidados por diferentes técnicas espectroscópicas RMN (¹H, ¹³C) e IV. A caracterização foi feita tendo os picos em comum entre todos os compostos da série. Como exemplo para caracterização tem os espectros do composto **49b**. No espectro de IV desta intermediário é possível verificar uma banda em 3301 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação OH do composto, em 3033 cm⁻¹ observasse uma banda fraca, referente a vibração das ligações C-H de aromáticos, em 2914cm⁻¹ podemos observar uma banda fraca, referente ao estiramento da ligação C-H para carbonos sp³, podemos observar também em 1589cm⁻¹ um estiramento referente as vibrações da ligação C=N do anel oxadiazólico (Figura 20).

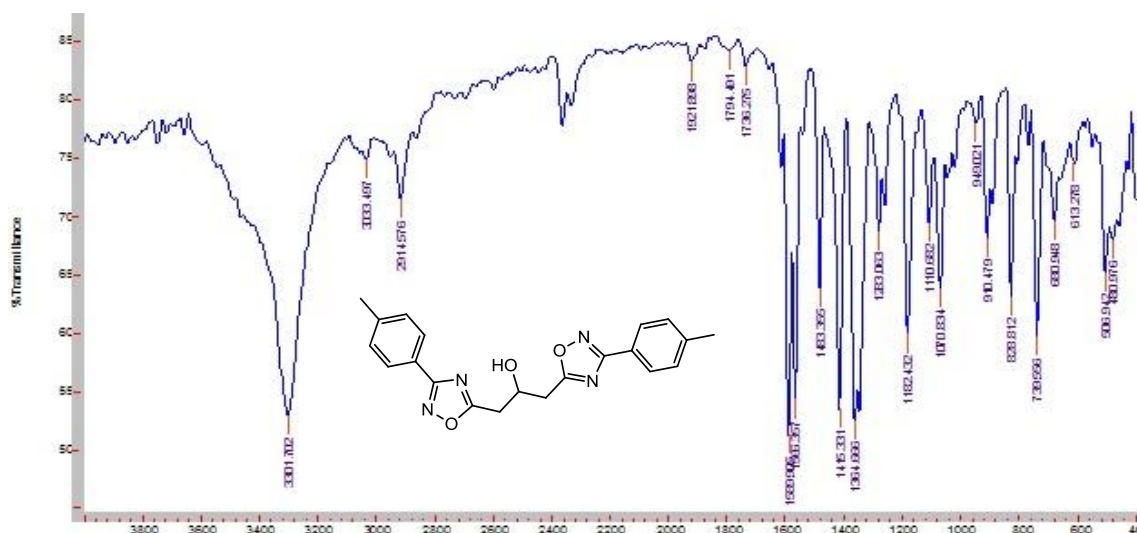


Figura 20: Espectro de IV em KBr para o composto **49b**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **49b** (figura 21), observasse um simpleto em δ 2,33 ppm referente aos hidrogênios das metilas do anel aromático, em δ 3,24 ppm é observado um duplete referente aos hidrogênios do grupo metilenos, em aproximadamente δ 4,00 ppm podemos observar um simpleto referente ao hidrogênio da hidroxila, em δ 4,75 ppm podemos observar um quinteto referente ao hidrogênio metino do composto **49b**, e em δ 7,21 e 7,87 ppm podemos observar dois dupletos referentes aos hidrogênios da porção aromática do compostos.

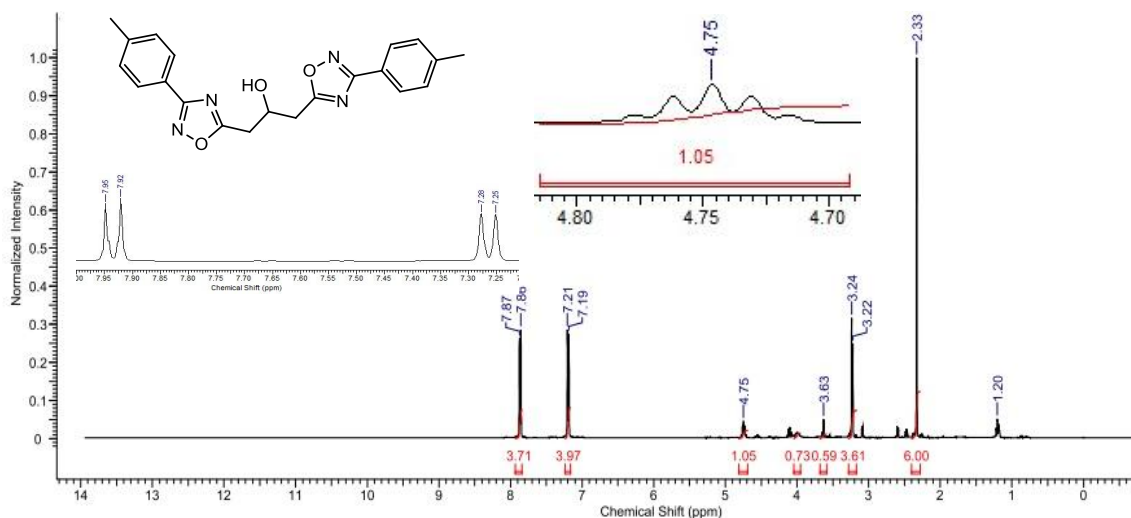


Figura 21: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 do composto **49b**.

No espectro de RMN de ^{13}C para o composto **49b** (figura 22), é possível observar em δ 21,56 ppm o sinal referente ao carbono da metila (CH_3) ligada ao anel aromático, em δ 33,47 ppm podemos observar o sinal referente ao CH_2 metilênico do composto **49b**, em δ 66,07 ppm, o sinal referente ao carbono quaternário que está ligado a hidroxila, na região compreendida entre δ 123,50 – 144,72 ppm, r os sinais referentes aos carbonos do anel aromático e em δ 168,18 e 176,43 ppm podemos observar os carbonos do anel heterocíclico.

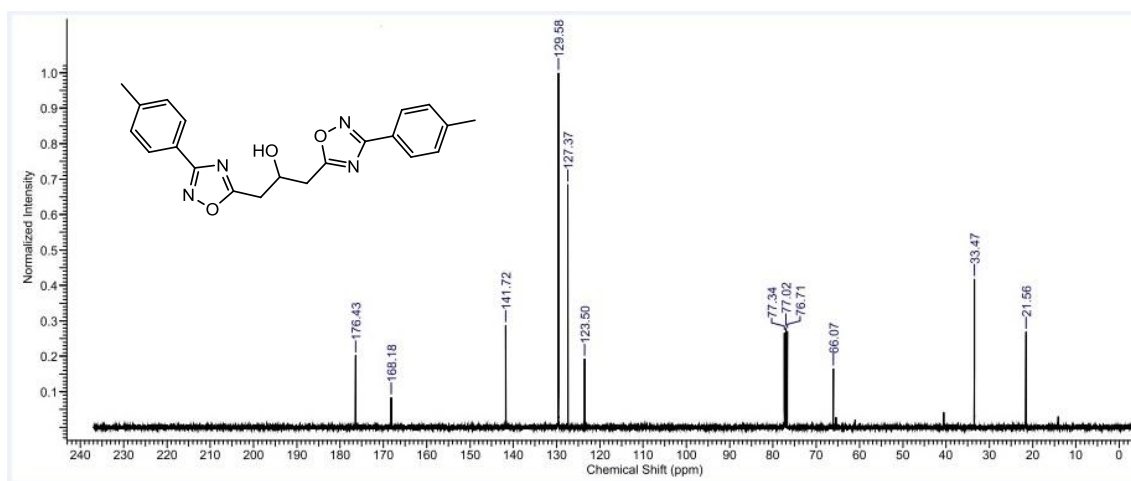
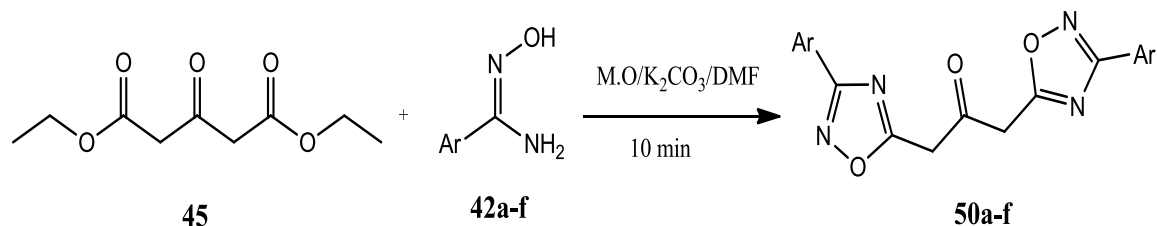


Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 do composto **49b**.

Síntese dos 1,3-bis(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-ona.

Os bis-1,2,4-oxadiazóis **50a-f**, foram sintetizados a partir das arilamidoximas **42a-f**, reagindo com o dietil 1,3-acetonadicarboxilato **45** e K_2CO_3 e uma gota de DMF sob a irradiação de micro-ondas (Esquema 17).



Ar: a) Ph, b) *p*-CH₃Ph, c) *m*-CH₃Ph, d) *o*-CH₃Ph, e) *p*-BrPh, f) *p*-NO₂Ph

Esquema 17: Esquema reacional para a síntese dos bis-1,2,4-oxadiazóis.

Os bis-1,2,4-oxadiazóis foram obtidos em curtos tempos reacionais. Os compostos **50a-f** foram obtidos com rendimentos moderados, como é sumarizado na tabela 4. A estrutura dos compostos sintetizados foi caracterizada pelas técnicas espectroscópicas convencionais, RMN¹H e ¹³C.

Tabela 4: Rendimentos reacionais dos produtos **50a-f** purificados.

Composto	Rendimento (%)
50a	55
50b	50
50c	51
50d	45
50e	60
50f	40

No espectro de RMN de ¹H do composto **50e** (Figura 23) podemos observar um simpleto em δ 2,58 ppm, com integração para 4 hidrogênios, referentes aos hidrogênios metilênicos do composto, em δ 7,55 ppm podemos observar um duplete, com integração para 4 hidrogênios, referente aos hidrogênios aromáticos H¹, e em δ 7,87 ppm podemos observar com integração para 4 hidrogênio, os átomos de hidrogênio H² do anel aromático.

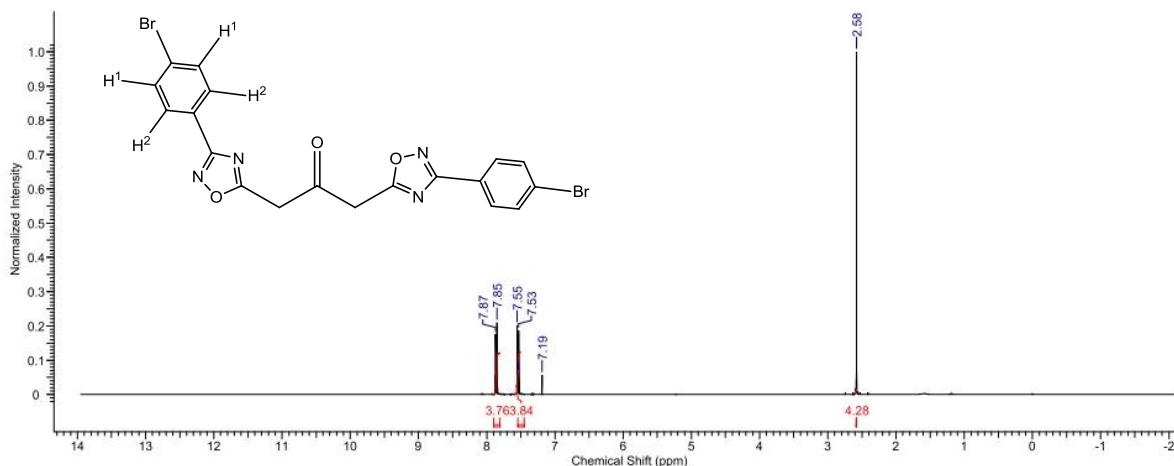


Figura 23: Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do composto **50e**.

No espectro de RMN ^{13}C do mesmo composto (Figura 24), podemos observar com δ 12,37 ppm o carbono metilênico, com δ 125,64-132,13 ppm observamos os carbonos do anel aromático, em 167,69 ppm podemos observar o carbono C-3 do anel oxadiazólico e em δ 176.14 podemos observar o carbono C-5 do anel heterociclo.

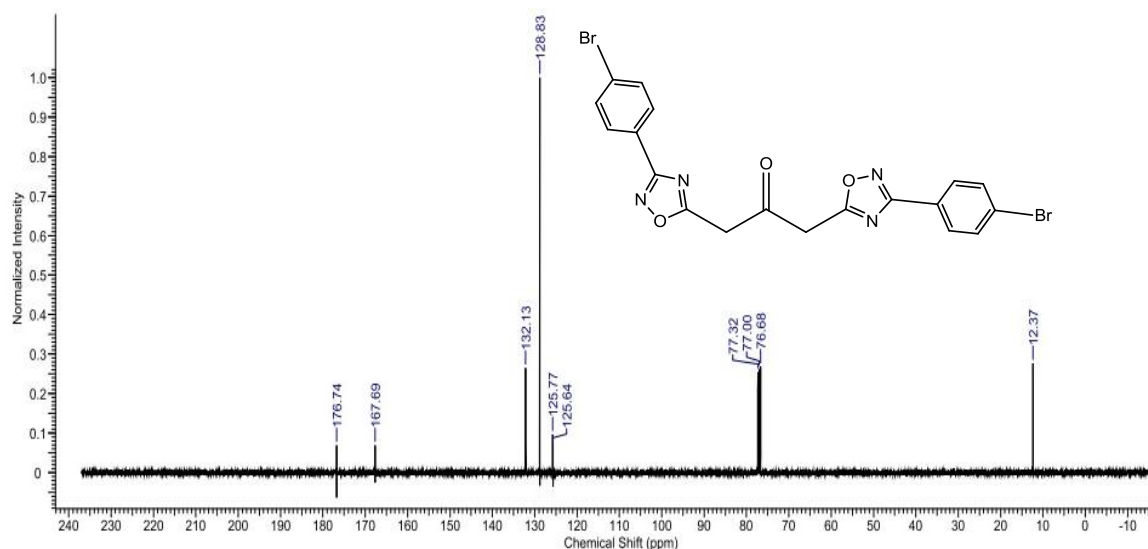
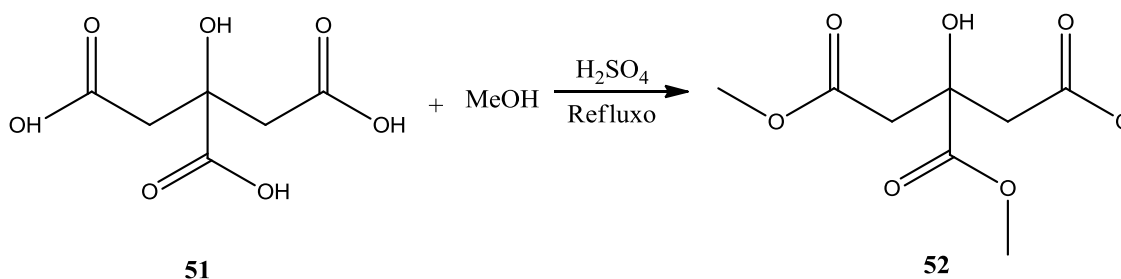


Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 do composto **50e**.

Todos os compostos desta série foram caracterizados pelas técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C .

3.4 ESTERIFICAÇÃO DO ÁCIDO CÍTRICO

O composto **52** foi preparado através da metodologia descrita por Fischer e Speier em 1895, na qual o ácido cítrico **51** é submetido à reação de esterificação em solução metanólica catalisado por ácido sulfúrico⁵⁸ (Esquema 18).



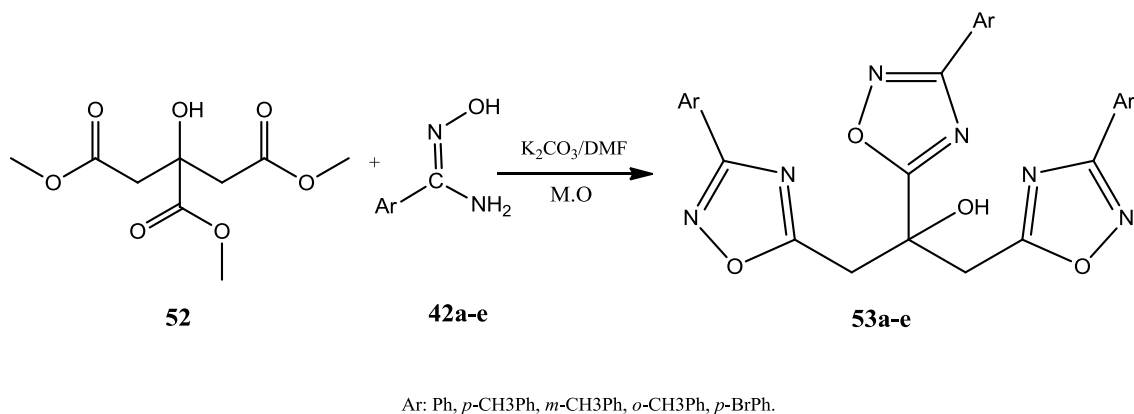
Esquema 18: Síntese do citrato de trimetila.

O composto **52** foi obtido com rendimento de 70% na forma um sólido branco, de ponto de fusão 71-72°C, como o mesmo é comercial, verificou junto aos fornecedores e foi observada uma pequena variação em relação ao ponto de fusão do comercial, apresentando variação de 3°C.

3.5 SÍNTESE DOS TRIS-1,2,4-OXADIAZOL

Os tri-1,2,4-oxadiazóis **53a-e** foram sintetizados a partir do citrato de trimetila **51**, com as respectivas arilamidoximas **42a-e**, utilizando carbonato de potássio como catalisador e mediado por irradiação de forno em micro-ondas (Esquema 19).

⁵⁸ McMurry, J.; Química Orgânica. 1997. v.2, cap. 21, p. 772.



Esquema 19: Síntese dos compostos **53a-e**.

Esta reação foi realizada segundo metodologia proposta por Srivastava e Colaboradores³². Os compostos foram obtidos em tempos reacionais curtos, aproximadamente 10 minutos, apresentaram-se na forma de sólidos e semi-sólidos e com rendimentos moderados (Tabela 5).

Tabela 5: Rendimentos reacionais para a síntese dos tri-1,2,4-oxadiazóis.

Composto	Rendimento (%)
53a	52
53b	65
53c	57
53d	45
53e	60

Como mostrou a tabela 4 entrada 4, é possível constatar que o rendimento é variado quando há mudanças das amidoximas utilizadas, quando o substrato tem um grupo metila na posição *orto* o rendimento observado novamente foi o menor.

Na análise do espectro de IV do composto **53b** apresentou uma banda larga na região de 3450 cm⁻¹ estiramento referente a vibração da ligação OH

do álcool terciário, bandas pequenas em aproximadamente de 3000 cm^{-1} e 2900 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C-H de carbonos sp^2 do anel aromático e sp^3 dos grupo metilênicos vizinhos ao carbono quaternário também são observadas, uma banda de absorção em 1591 cm^{-1} também é observada, sendo esta característica da vibração da ligação C=N (Figura 25).

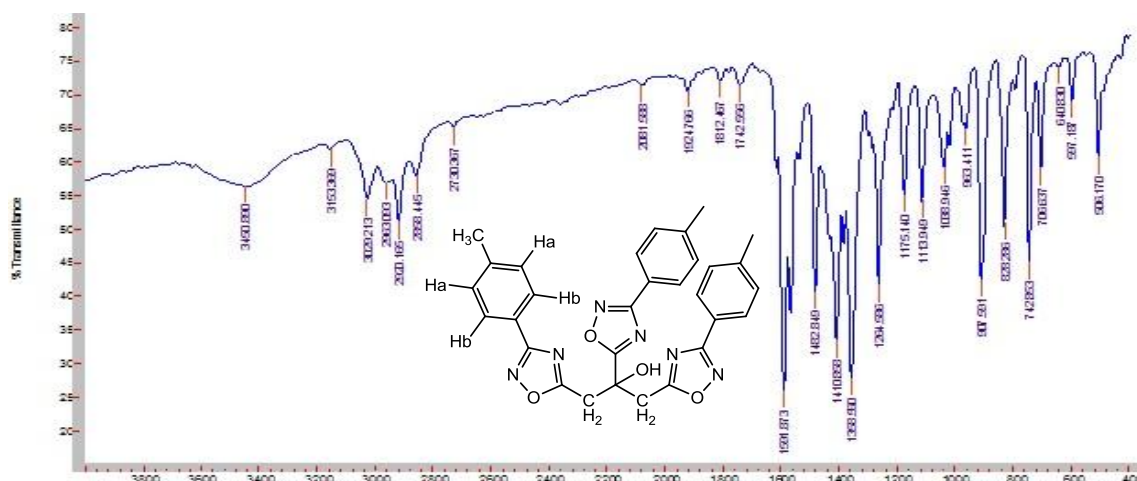


Figura 25: Espectro de IV em KBr do composto **53b**.

No espectro de RMN de ^1H do mesmo composto, podemos observar um simpleto em δ 2,39 ppm referente aos hidrogênios das metilas do anel aromático, observamos também um outro simpleto em δ 2,62 ppm referente aos hidrogênios metilênicos vizinhos ao carbono quaternário, observamos também dois dupletos, um em δ 7,30 aproximadamente (Ha) e um em δ 7,90 (Hb) aproximadamente, referente aos hidrogênios aromáticos, sendo os mais blindados os distantes ao anel oxadiazólico e os mais desblindados os mais próximos ao anel oxadiazólico, que já é característico para a região aromática (Figura 26).

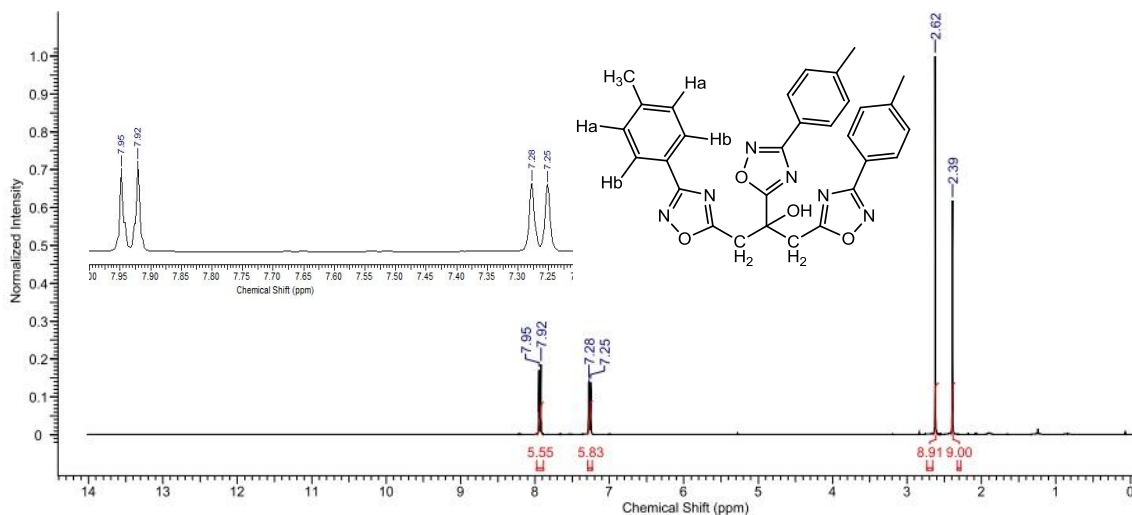


Figura 26: Espectro de RMN de ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do composto **53b**.

No espectro de RMN ^{13}C do mesmo composto, podemos observar os picos das metilas do anel aromático em campo mais alto δ 12,38 ppm, e o pico dos carbonos metilênicos em δ 21,55 ppm, também os picos dos carbonos aromáticos na região de δ 123-141 ppm aproximadamente, e os picos dos carbonos do heterociclo em δ 168 ppm, para o C-3 do anel oxadiazólico e em δ 176 ppm para o C-5 do anel heterocíclico (Figura 27).

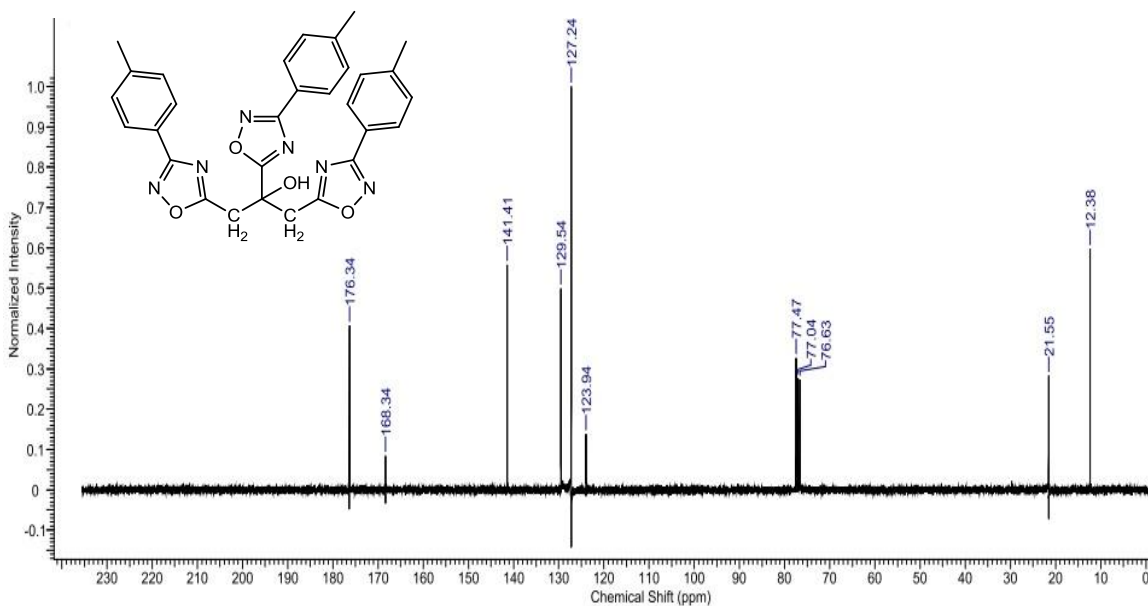
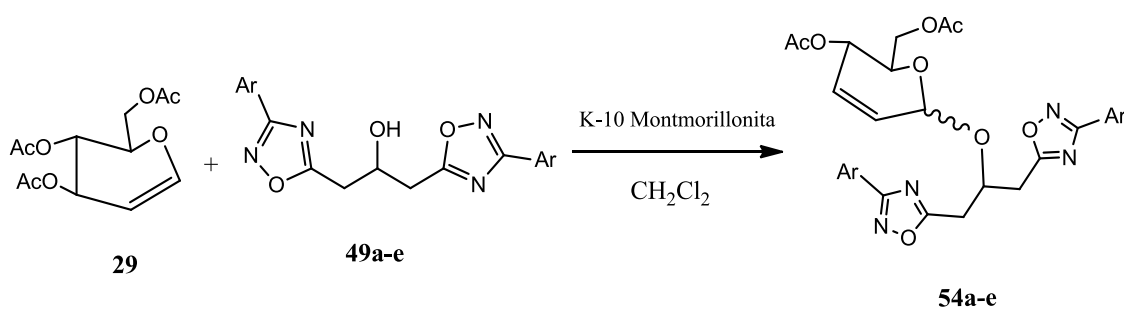


Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 do composto **53b**.

3.6 Síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados

A síntese dos compostos **54a-e** foi feita utilizando a metodologia proposta por Toshima e colaboradores⁴³ em 1995. Os inéditos O-glicosídeos 2,3-insaturados foram preparados a partir da reação de glicosidação do tri-O-acetil-*D*-glucal **29**, com 5 diferentes alcoóis que apresentam em sua estrutura dois anéis 1,2,4-oxadiazólicos **49a-e**, a reação envolve condições brandas de temperatura com refluxo, CH₂CH₂ como solvente e K-10 como catalisador (Esquema 20).



Esquema 20: Síntese de inéditos O-glicosídeos 2,3-insaturados contendo o anel 1,2,4-oxadiazol.

Todos os compostos foram obtidos com rendimentos moderados a bons que variaram de 42-66% em tempos de aproximadamente 3 horas como é mostrado abaixo tabela 6.

Tabela 6: Rendimentos dos produtos reacionais na síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados.

Composto	Rendimento (%)
54a	61
54b	66
54c	55
54d	60
54e	42

No espectro de IV do composto **54c** (Figura 27), podemos observar uma banda em 1741cm⁻¹, referentes ao estiramento da ligação C=O da carbonila presente na porção carboidrato do composto, em 1593cm⁻¹ podemos observar

o estiramento referente as ligação C=N do anel 1,2,4-oxadiazólico da parte aglicona do composto. Podemos também observar os picos referente ao anel aromático em 840 cm^{-1} e 908 cm^{-1} .

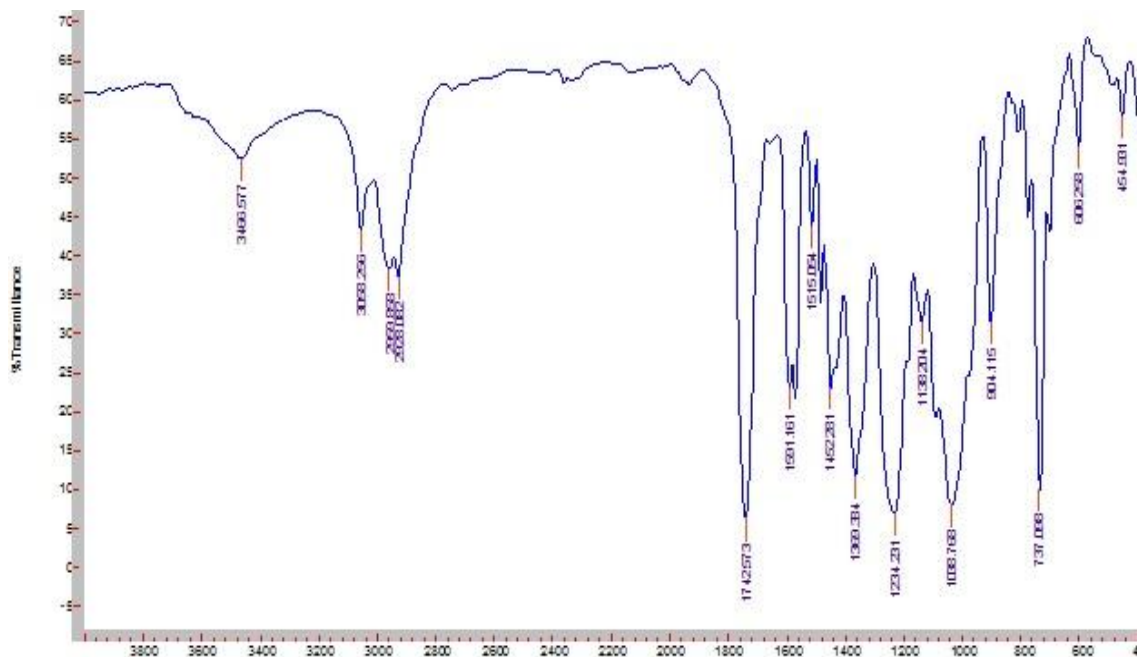


Figura 27: Espectro de IV em KBr do composto **54c**.

Todos os compostos foram elucidados através da espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C . O esquema de numeração dos carbonos e hidrogênios para caracterização segue o padrão abaixo descrito (Figura 28).

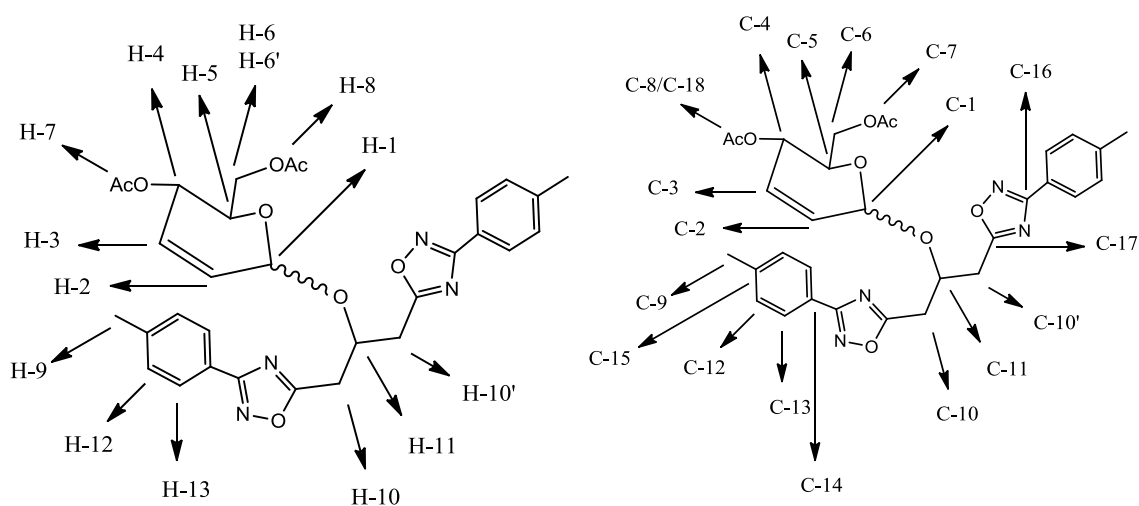


Figura 28: Numeração dos carbonos e hidrogênios para caracterização.

Como exemplo, temos o espectro de RMN de ^1H do composto **54b** (Figura 29), onde observasse dois simpletos em δ 2,04 e 2,07 ppm referentes as metilas do grupo acetil da porção açúcar H-7 e H-8, em δ 2,42 ppm observasse um simpleto referente aos hidrogênios da metila da porção benzílica H-9, em δ 3,53 e 3,42 observasse os prótons referentes a H-10 e H-10', em δ 4,20 ppm observasse os hidrogênios H-5, H-6 e H-6', devido a semelhança de ambiente químico os sinais apareceram sobrepostos, em δ 4,89 ppm observasse um quinteto, referente ao hidrogênio H-11, em δ 5,27 ppm observasse um duplete referente a H-4, em δ 5,30 ppm observasse um simpleto referente ao H-1, em δ 5,67 e 5,85 ppm observasse dois dupletos referentes aos hidrogênios vinílicos H-2 e H-3, em δ 3,71 ppm observasse um duplete referentes aos hidrogênios aromáticos H-12, e em δ 7,97 observasse um duplo duplete referente aos hidrogênios aromáticos H-13.

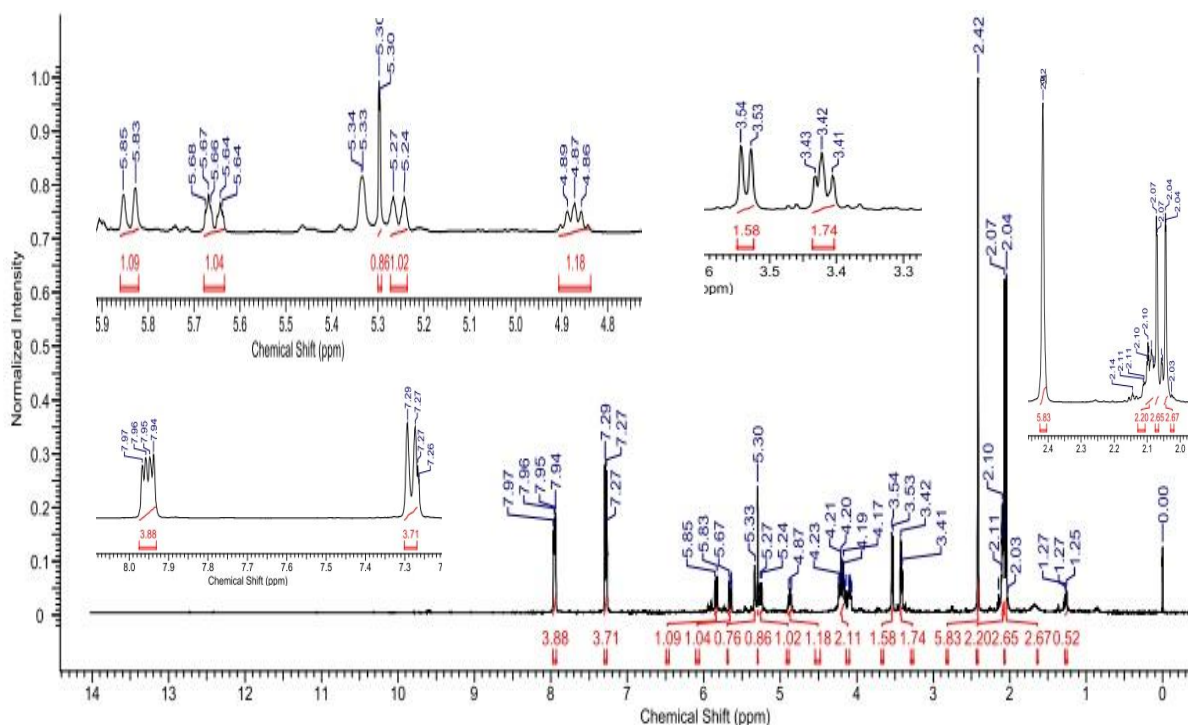


Figura 29: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 de 400MHz do composto **54b**.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **54b** (Figura 30), podemos observar em δ 20,23 e 20,41 ppm os carbonos das metilas do grupo acetil da porção açúcar C-7 e C-8, em δ 21,08 ppm podemos observar o carbono das metilas da porção aromática C-9, em δ 31,33 e 32,27 ppm podemos observar os carbonos metilênicos C-10 e C-10', em δ 62,55 ppm podemos observar o carbono C-6 da porção carboidrato da molécula, em δ 64,48 ppm podemos observar o sinal referente ao carbono C-5, em δ 66,86 ppm podemos observar o carbono C-4, em δ 94,82 ppm podemos observar o carbono quiral do composto C-1, em δ 123,18 e 126,37 ppm podemos observar os sinais referentes aos carbonos vinílicos C-2 e C-3, na região compreendida entre δ 126,82-141,19 ppm podemos observar os carbonos do anel aromático C-12, C-13, C-14, C-15, em δ 167,86 ppm podemos observar o carbono C-16 pertencente ao anel oxadiazólico na região característica, bem como em δ 175,66 ppm podemos observar o outro sinal do carbono do anel oxadiazólico, e em δ 170,20 ppm podemos observar o sinal referente ao carbono C-18 do grupo carbonila da porção carboidrato da molécula.

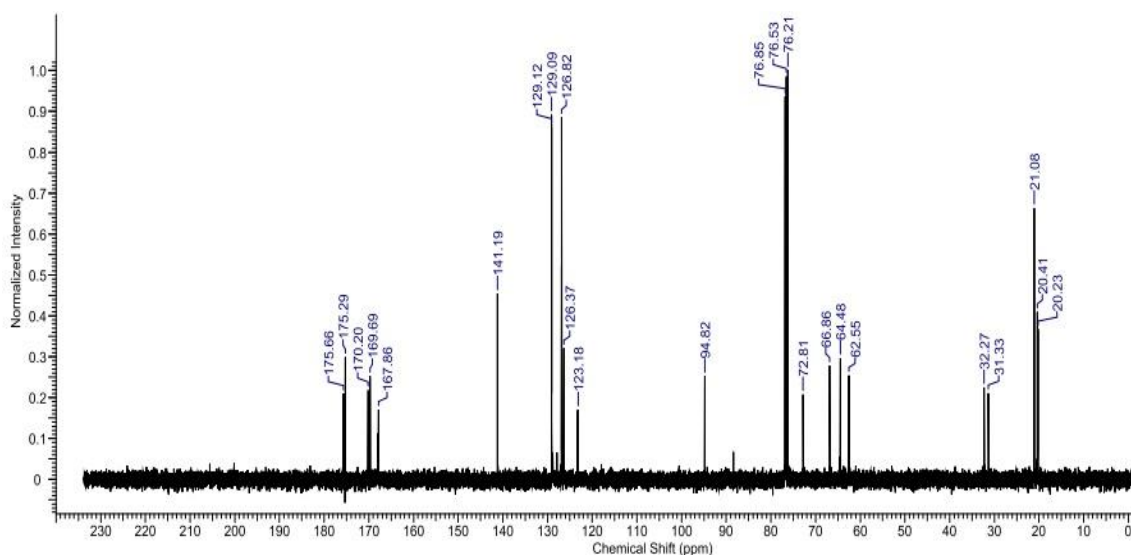
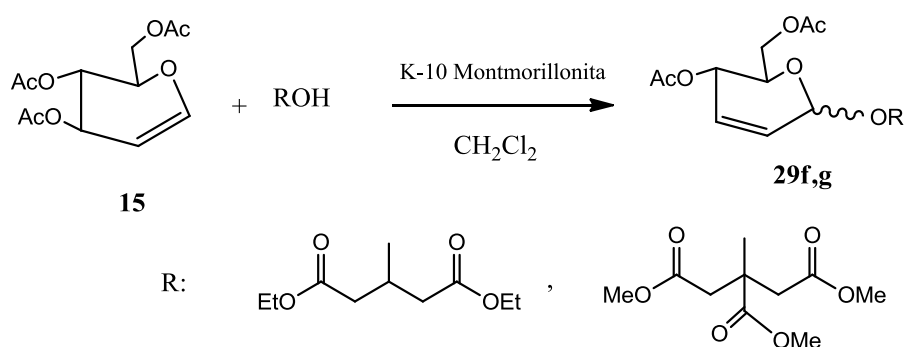


Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 400MHz do composto **54b**.

Seguindo a mesma lógica e os sinais comuns, os demais compostos da série foram caracterizados.

Além dos novos O-glicosídeos 2,3-insaturados contendo o anel heterocíclico na parte aglicona, mais dois carboidratos foram sintetizados, utilizando o dietil 1,3-propanoldicarboxilato (**46**) e o citrato de trimetila (**52**) e o tri-O-acetil-D-glucal (**29**) em CH₂Cl₂ seco, K-10 como catalisador em refluxo, para formar os compostos **54f** e **54g** conforme mostra o esquema abaixo (Esquema 21).



Esquema 21: Síntese de novos O-glicosídeos 2,3-insaturados.

Os compostos foram sintetizados e obtidos com rendimentos moderados conforme é mostrado na tabela 7.

Tabela 7: Rendimentos reacionais e proporções entre os diastereoisômeros.

Compostos	Rendimentos(%)
54f	68
54g	51

Os dois novos glicosídeos 2,3-insaturados foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C.

3.7. Atividade Citotóxica

A citotoxicidade dos 1,2,4-oxadiazóis (**49a-e**) sintetizados, foram avaliadas frente a *Artemia salina*. McLaughlin e colaboradores^{59a,b} relataram que a citotoxicidade dos compostos frente a *Artemia salina* tem relação com a atividade antitumoral, e que este bioensaio pode ser efetuado como um teste preliminar para posteriores teste de atividades antitumorais. O percentual de mortalidade dos compostos frente a *Artemia salina* foi calculado após 24 horas e os resultados estão sumarizados na tabela 7.

Tabela 8: Percentuais da mortalidade da *Artemia salina* frente aos 1,2,4-oxadiazóis.

COMPOSTOS					
	49a	49b	49c	49d	49e
Concentração(µg/mL)	Mortalidade(%)				
2,5	6,6	60	6,6	6,6	6,6
5	33,3	66,6	30	23,3	23,3
10	46,6	80	40	33,3	53,3

Tendo em vista os resultados dos testes frente à *Artemia salina*, podemos observar que o composto **49b** foi o mais citotóxico levando em consideração a porcentagem de microcrustáceos mortos para este teste, mas todos os compostos apresentaram boas taxas de mortalidade, nos levando a crer que os compostos podem vir a apresentar boas atividades biológicas em outros bioensaios.

⁵⁹ a) MCLAUGHLIN, J. L. Methods in plant biochemistry, v. 6. Londres: Academic Press, 1991. b) Freitas, L. A. B.; Estudo fitoquímico e atividade biológica das raízes, folhas, caules e frutos de *Piper caldense* C. DC. (PIPERACEAE). 2014. 79f. Monografia – Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.

4.0 CONCLUSÃO

O presente trabalho descreve a síntese de uma série de arilamidoximas **42a-g** utilizando dois métodos: a) agitação e b) irradiação de ultrassom. Ambas as metodologias se mostraram eficiente na síntese dos compostos de partida, fornecendo rendimentos de moderados a excelentes (**39-95%**).

Foi realizada a esterificação do ácido cítrico pela metodologia proposta por Fischer, fornecendo o produto **27** com **70%** de rendimento.

A redução dietil 1,3 – acetonadicarboxilato **45** para fornecer o dietil – 1,3 – acetonadicarboxilato **46**, com rendimento de **70%**.

Foram obtidos seis novos bis – 1,2,4 – oxadiazóis e mais seis bis-1,2,4-oxadiazóis, com rendimentos moderados, que variaram de **40-65%**. Também foram realizadas as sínteses de 1,2,3 – tris – 1,2,4 oxadiazóis, sendo estes obtidos com rendimentos moderados (**45-65%**). Os compostos foram caracterizados pelas técnicas convencionais de IV, RMN ^1H e ^{13}C .

Foram realizadas as sínteses de sete novos O-glicosídeos 2,3-insaturados, com rendimentos moderados de (**42-66%**). Também foram realizadas a caracterização dos inéditos O-glicosídeos 2,3-insaturados por RMN de ^1H e de ^{13}C .

Foram realizadas as atividades citotóxicas de 5 novos 1,2,4-oxadiazóis frente a *Artemia salina*, onde todos os compostos levaram a óbito ao menos 6,6% dos microcrustáceos com concentrações de 2,5 $\mu\text{g/mL}$, o que demonstra que os compostos apresentam potenciais para testes em outros bioensaios.

5.0 PERSPECTIVAS

- Estabelecer a proporção entre os diastereoisômero $\alpha:\beta$;
- Realizar teste de atividade antitumoral dos compostos sintetizados.

6.0 METODOLOGIA

6.1 Materiais empregados

Os reagentes e solventes utilizados foram obtidos comercialmente da Sigma Aldrich, Merck, Cinética e Vetec. Os solventes como hexano e acetato de etila foram inicialmente destilados para processos de purificação em coluna, e para o diclorometano anidro foi usado o cloreto de cálcio como agente secante. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), onde foi utilizada placa de sílica gel, contendo indicador de fluorescência F₂₅₄, da Maycherey/Nagel (Düren, Alemanha). Os reveladores para as placas foram a luz ultravioleta 254nm, ácido sulfúrico:etanol (5%) e os vapores de iodo. Nas colunas cromatográficas foi utilizada sílica gel 60 (Merck, 70-230 mesh).

6.2 Instrumentos utilizados

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um equipamento Varian modelo 640 FTIR. Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram obtidos no equipamento Varian models Unity Plus (300 e 400 MHz e 75 e 100MHz) respectivamente, usando clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente e trimetilsilano (TMS) como padrão interno. O equipamento de micro-ondas foi da Panasonic, modelo NN-ST341WRUK (850W e 220V). O equipamento de ultrassom foi da Unique, modelo USC-1400A (40 KHz e 220V).

6.3 Sínteses das arilamidoximas (42a-g)

As sínteses das arilamidoximas foram realizadas por dois métodos: método **A** por agitação e a método **B** por irradiação de ultrassom, em ambos as equivalências foram iguais, modificando apenas o tipo de energia fornecida e o tempo reacional. Em um erlenmeyer foram adicionadas 0,002 mol das arilnitrilas (**43a-g**), e solubilizado em 20 mL EtOH. Em outro erlenmeyer foram adicionados 0,006 mol do cloridrato de hidroxilamina (**44**) e 0,003 mol de carbonato de sódio e foram solubilizados em 20mL de água destilada. A solução aquosa preparada foi adicionada a solução alcoólica contendo as

arilnitrilas e foi levada para agitação magnética por 24 horas aproximadamente a temperatura ambiente de 30°C (**Esquema 1**). Após o tempo decorrido, a formação do produto foi acompanhada por CCD com sistema de eluição 1:1 (Clorofórmio: hexano). Depois de verificado o consumo do reagente e a formação do produto, o etanol foi removido a pressão reduzida no rotaevaporador, e observou-se a formação de duas fases, uma aquosa e a outra podendo ser um precipitado ou um óleo. Quando precipitado o produto foi filtrado a vácuo e recristalizado em clorofórmio e/ou clorofórmio:EtOH. Quando um óleo foi observado fez-se necessária partição com Acetato de Etila (3x 20 mL). Após a partição, coletou-se a fase orgânica e secou-se a mesma com sulfato de sódio anidro e filtrou-se, o acetato foi removido a pressão reduzida no rotaevaporador, restando um sólido, o mesmo foi recristalizado em clorofórmio e/ou clorofórmio:EtOH.

6.4 Esterificação do ácido cítrico

5g (0,026mol) de ácido cítrico foram solubilizados em 180mL de metanol. Posteriormente levou-se em mistura a banho de gelo (0°C) e adicionou-se vagorosamente 1mL de H₂SO₄ e em seguida a mistura reacional foi aquecida em refluxo por 4 horas. Após 4 horas de refluxo, uma alíquota foi analisada por cromatografia em camada delgada (CCD), eluída em sistema 9:1(CH₂Cl₂: Hex). Após verificação do consumo do material de partida e formação do produto, reduziu-se a quantidade de solvente no rotaevaporador e neutralizou-se o resíduo com solução de NaOH (5 mol/L), verificando o ponto de neutralização por papel indicador de pH. Após a neutralização, realizou-se a extração com acetato de etila (3x 20mL), e em um funil de separação a fase orgânica foi separada da fase aquosa, e depois adicionou-se sulfato de sódio anidro para secar a fase orgânica. Após a filtração, o acetato foi removido a pressão reduzida em um rotaevaporador e o produto foi obtido um sólido esbranquiçado.

6.5 Redução do dietil – 1,3 – acetonadicarboxilato (46)

Em um balão de fundo redondo 3g (0,0148mol) do dietil-1,3-acetonadicarboxilato foram solubilizados em MeOH (40mL). Após a solubilização, a mistura foi colocada em banho de gelo (0°C) e, sob agitação, vagorosamente adicionou-se 0,48g (0,0129 mmol) de NaBH₄. Após 40 min uma alíquota foi analisada por meio placa de CCD com sistema de eluição 9:1 (CH₂Cl₂:Hex), e verificou-se o consumo do reagente e a formação do produto. Após o interrompimento da reação, o metanol foi retirado a pressão reduzida no rotaevaporador, o resíduo sólido foi tratado com solução saturada de NaCl e extraído com acetato de etila (3x 20mL), e a fase orgânica foi coletada e secada com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se a mistura, o acetato de etila foi removido a pressão reduzida e o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, sistema 8:2 (Hex:AcOEt), o solvente foi removido no rotaevaporador e o composto **46** foi obtido.

Composto **49**: Dietil-1,3-Propan-2-oldicarboxilato:

Líquido amarelado, com rendimento: **70%**

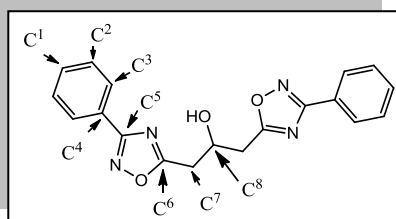
IV (KBr): 3467, 2967, 2852, 1722.

6.6 Síntese dos 1,3-bis-(5-aryl-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol (49a-f)

Em um frasco de vidro (7mL) foi adicionada uma mistura de dietil-1,3-propanoldicarboxilato (0,49mmol) e as arilamidoximas **42a-e** (1mmol), e foram levados a aquecimento (120-130°C) por 4 horas. Depois de ocorrido o tempo, fez-se placa de CCD (sistema de eluição 8:2, Hex:AcOEt) e verificou-se o termino da reação. Em seguida, os produtos foram purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, sistema de eluição 9:1 Hex:AcOEt, o solvente foi removido no rotaevaporador e os compostos 13a-e foram obtidos.

Composto 49a: 1,3-bis-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol.

Semi-sólido amarelo, foi obtido com rendimento de **48%**.

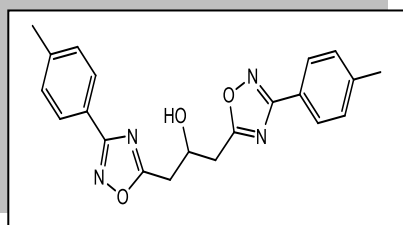


RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): 3,11 (*d*, 4H, CH_2 , $J = 6\text{Hz}$), 3,68 (*s*, 1H, OH), 4,80 (*q*, 1H, $J=6\text{Hz}$ e $J=9\text{Hz}$), 7,58 (*d*, 6H, CH aromático, $J = 6\text{Hz}$), 7,89 (*m*, 4H, CH aromático).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : C^7 -33,46, C^8 -66,00, C^1 -125,23, C^2 -126,01, C^3 -128,91, C^4 -129,20, C^6 -167,53, C^5 -177,16.

Composto 49b: 1,3-bis-(5-*p*-toluil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol.

Semi-sólido amarelo, foi obtido com **55%** de rendimento.



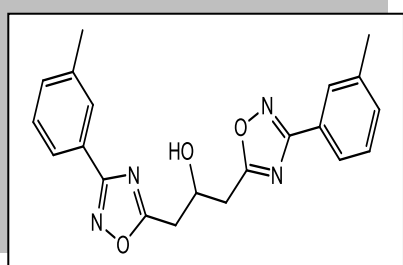
IV (KBr): 3301, 3033, 2914, 1589, 1566, 739 cm^{-1} .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 2,33 (*s*, 6H, CH_3), 3,24 (*d*, 4H, CH_2 , $J=6\text{Hz}$), 4 (*s*, 1H, OH), 4,75 (*q*, 1H, CH, $J=6\text{Hz}$ e $J=9\text{Hz}$), 7,21 (*d*, 4H, CH aromático, $J=3\text{Hz}$), 7,87 (*d*, 4H, CH aromático, $=6\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 21,56, 33,47, 66,07, 123,50, 127,37, 129,58, 141,72, 168,18, 176,43.

Composto 49c: 1,3-bis-(5-*m*-toluil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol.

Semi-sólido amarelo, foi obtido com rendimento de **44%**.

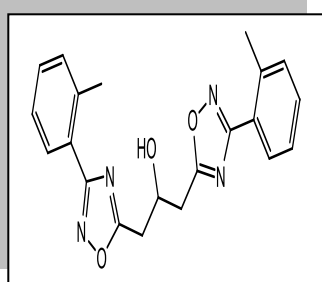


RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 2,34 (*s*, 6H, CH_3), 3,25 (*d*, 4H, CH_2 , $J=3\text{Hz}$), 4 (*s*, 1H, OH), 4,78 (*q*, 1H, CH, $J=6\text{Hz}$ e $J=9\text{Hz}$), 7,30 (*m*, 4H, CH aromático), 7,80 (*d*, 4H, CH aromático, $J=9\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 21,31, 33,49, 66,07, 124,57, 126,16, 127,98, 128,79, 132,15, 138,69, 168,29, 176,50.

Composto 49d: 1,3-bis-(5-o-toluil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol.

Semi-sólido amarelo, foi obtido com rendimento de **40%**.

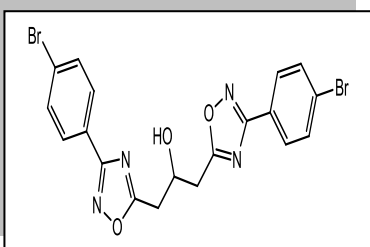


RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 2,55 (s, 6H, CH_3), 3,26 (d, 4H, CH_2 , $J=3\text{Hz}$), 4,00 (s, 1H, OH), 4,76 (q, 1H, CH, $J=6\text{Hz}$ e $J=9\text{Hz}$), 7,34 (m, 6H, CH aromático), 7,90 (d, 2H, $J=6\text{Hz}$)

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 21,15, 33,34, 66,08, 125,57, 125,99, 130,03, 130,75, 131,43, 138,25, 168,70, 175,55.

Composto 49e: 1,3-bis-(5-p-Bromofenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol.

Semi-sólido amarelo, foi obtido com rendimento de **50%**.



RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 3,25 (d, 4H, CH_2 , $J=3\text{Hz}$), 4,78 (q, 1H, CH, $J=6\text{Hz}$ e $J=9\text{Hz}$), 7,41 (d, 4H, CH aromático, $J=6\text{Hz}$), 7,99 (d, 4H, CH aromático, 6Hz).

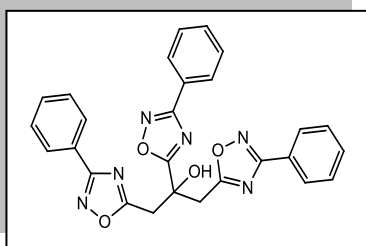
RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 33,50, 66,06, 126,31, 127,42, 128,87, 131,35, 168,18, 176,60.

6.7 Síntese dos 1,2,3-tris-(5-aril-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol (53a-e).

Em um frasco de vidro (7mL) foram adicionados 1mmol do citrato de trimetila, 3,3 mmol das arilamidoximas (**42a-e**) e 2mmol de carbonato de potássio. Adicionou-se uma gota de DMF e homogeneizou-se a mistura reacional. Em seguida levou-se a mesma para o forno de micro-ondas onde a mesma foi deixada por 10 min. Ao fim do tempo decorrido, fez-se placa CCD do produto reacional, em sistema Hex:AcOEt (8:2), para verificar o término da mesma. Verificado o término, o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, com sistema de eluição Hex:AcOEt 85:15.

Composto 53a: 1,2,3-tris-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol.

Semi-sólido branco, foi obtido com rendimento de **52%**.



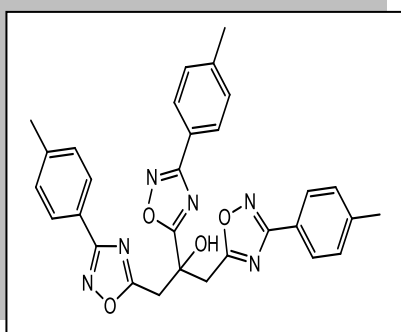
IV (KBr): 3450, 3066, 2925, 1595, 722 cm^{-1} .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 2,63 (s, 9H, CH_2), 7,48 (dd, 9H, Hb e Hc), 8,06 (d, 6H, $J = 4\text{Hz}$, Ha).

RMN ^{13}C δ (75MHz, CDCl_3) δ : 12,40, 126,78, 127,31, 128,83, 131,11, 168,36, 176,63.

Composto 53b: 1, 2, 3-tris-(5-*p*-toluil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol.

Sólido branco foi obtido com rendimento de **65%**, P.F = 82°C.

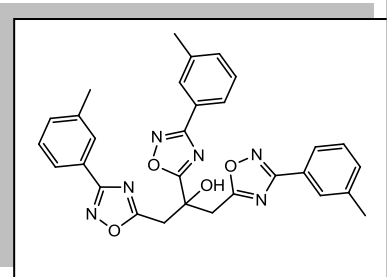


RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 2,39 (s, 9H, CH_3), 2,62 (s, 9H, CH_2), 7,28 (d, 6H, Hb, $J=9\text{Hz}$), 7,95 (d, 6H, Ha, $J=9\text{Hz}$).

RMN ^{13}C δ : 12,38, 21,55, 123,94, 127,24, 129,54, 141,41, 168,34, 176,34.

Composto 53c: 1,2,3-tris-(5-*m*-toluil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-propan-2-ol.

Semi-sólido branco, foi obtido com rendimento de **57%**.



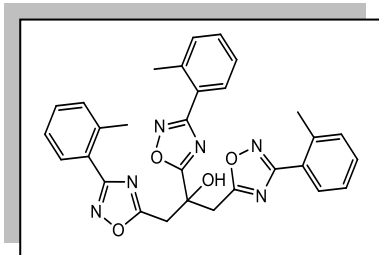
IV (KBr): 3451, 3053, 2923, 1581, 739 cm^{-1} .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 2,40 (s, 9H, CH_3), 2,62 (s, 9H, CH_2), 7,37 (m, 6H, H – Arom), 7,95 (d, 6H, H – Arom, $J=9\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3): 12,38, 21,30, 124,42, 126,61, 127,88, 128,75, 131,90, 138,62, 168,43, 176,43.

Composto **53d**: 1,2,3-tris-(5-*o*-toluolil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol.

Semi-sólido branco, foi obtido com rendimento de **45%**.

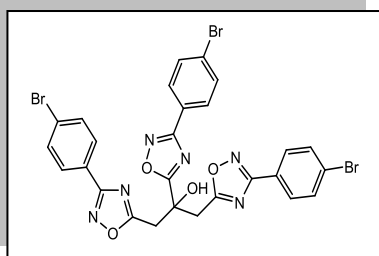


RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 2,61 (s, 16H, CH_3), 2,64 (s, 4H, CH_2), 7,31 (m, 9H, H – Arom), 7,96 (d, 3H, H – Arom, $J=9\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3): 12,38, 21,30, 124,42, 126,61, 127,88, 128,75, 131,90, 138,62, 168,43, 176,43.

Composto **53e**: 1,2,3-tris-(5-*p*-Bromofenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol.

Sólido branco foi obtido com rendimento de **52%**, P.F = 85°C.



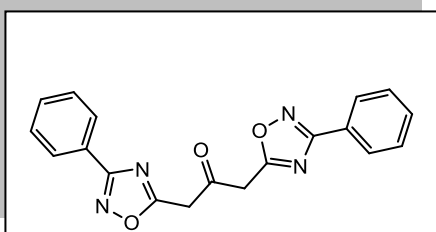
IV (KBr): 3435, 2926, 1594, 741 cm^{-1} .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 2,64 (s, 4H, CH_2), 7,62 (d, 6H, $J = 9\text{Hz}$), 7,93 (d, 6H, $J = 9\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 12,40, 109,99, 125,66, 128,82, 132,13, 167,67, 176,76.

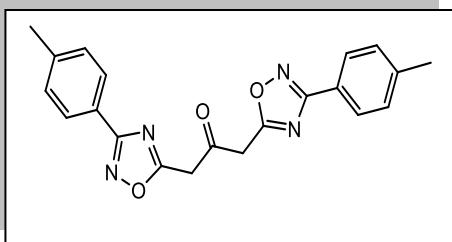
6.8 Síntese dos 1,3-bis-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-ona 50a-e.

Em um frasco de vidro (7mL) foram adicionados 0,49mmol do dietil 1,3-acetonadicarboxilato, 1,20mmol das arilamidoximas (**42a-e**) e 1mmol de carbonato de potássio. Adicionou-se 1 gota de DMF, homogeneizou-se a mistura reacional e a mesma foi levada ao forno micro-ondas durante o período de 10 min. Decorrido 10 min, fez-se a placa de CCD do produto reacional, em sistema Hex:AcOEt (7:3) para comprovação do término da reação. Após o término o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, com sistema de eluição Hex:AcOEt (9:1).

Composto 50a: 1,3-bis-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-ona.

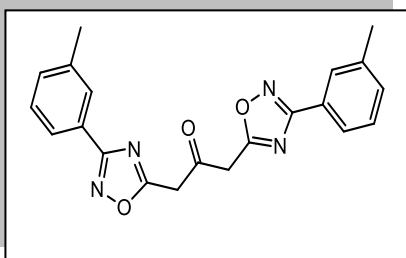
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ : 2,65 (s, 4H, CH₂), 7,49 (dd, 6H, CH, $J=6$ Hz, $J=3$ Hz), 8,05 (dd, 6H, CH, $J=6$ Hz, $J=3$ Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 12,38, 126,81, 127,32, 128,83, 131,09, 168,38, 176,50.

Composto 50b: 1,3-bis-(3-*p*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-ona.

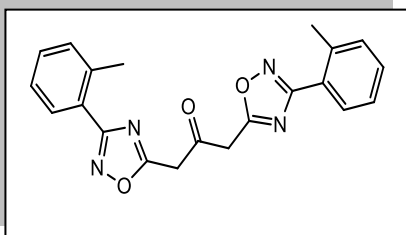
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ : 2,32 (s, 6H, CH₃), 2,55 (s, 4H, CH₂), 7,21 (d, 4H, CH, $J=6$ Hz), 7,88 (d, 4H, CH, $J=6$ Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 12,36, 21,52, 123,99, 127,24, 129,53, 141,39, 168,37, 176,32.

Composto 50c: 1,3-bis-(3-*m*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-ona.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ : 2,40 (s, 6H, CH₃), 2,62 (s, 4H, CH₂), 7,35 (m, 4H, CH, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz), 7,80 (d, 2H, CH, $J=6$ Hz), 7,81 (s, 2H, CH).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 12,39, 21,30, 124,44, 126,64, 127,89, 128,75, 131,88, 138,63, 168,47, 176,42.

Composto 50d: 1,3-bis-(3-*o*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-propan-2-ona.

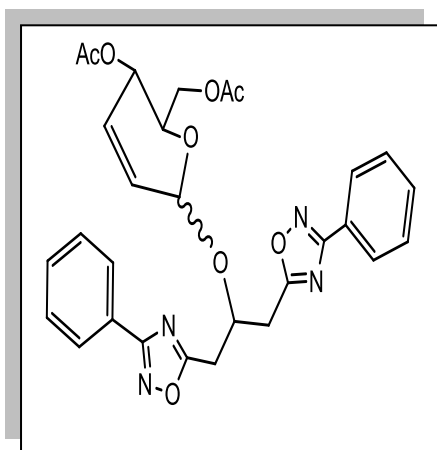
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ : 2,61 (s, 6H, CH₃), 2,64 (s, 4H, CH₂), 7,35 (m, 6H, CH), 7,96 (d, 2H, CH, $J=9$ Hz).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 12,09, 22,08, 125,93, 126,06, 129,92, 130,47, 131,33, 138,13, 168,92, 175,45.

6.9 Síntese dos 6-(1,3-bis(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il) propan-2-il)-2-(2-oxopropyl)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilacetato (54a-g).

Em um erlenmeyer de 125mL foram adicionados 0,27mmol dos alcoóis (49a-g) e solubilizado em 30mL de diclorometano seco. Em seguida, foram adicionados 0,18mmol do tri-*O*-acetil-*D*-glucal no mesmo erlenmeyer que continha o álcool. Posteriormente foi adicionado sulfato de sódio anidro a mistura reacional. Procedeu-se a filtração da mesma e a 0°C adicionou vagarosamente a Montmorilonita K-10 (30%, peso/peso de **29**). A mistura reacional foi levada ao banho de óleo e deixou-se refluxar por 3 horas. A reação foi acompanhada por placa de CCD, em sistemas Hex:AcOEt (7:3). Após verificado o término da reação, a mistura reacional foi filtrada e o solvente removido a baixa pressão. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna com sílica gel, utilizando o sistema de eluição Hex:AcOEt (9:1).

Composto **54a**: ((2*R*,3*S*)-3-acetoxi-6-((1,3-bis(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)oxi)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)methyl acetato.

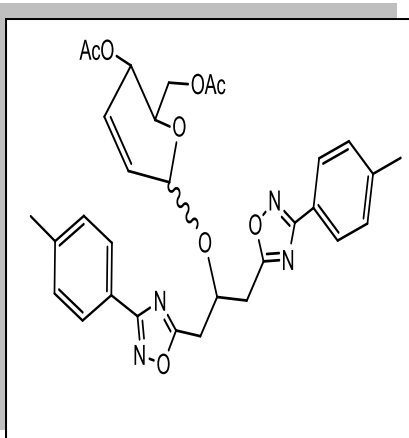


IV (KBr): 2958, 2859, 1741cm⁻¹.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 2,05(s, 6H, CH₃, H-8 e H-8'), 3,45 (d, 2H, CH₂, H-10, *J*= 8Hz), 3,55 (d, 2H, CH₂, H-10', *J*=8Hz), 4,13 (dd, 2H, CH₂, H6 e H6', *J*=8Hz), 4,21 (d, 1H, CH, H-5, *J*=8Hz), 4,89 (q, 1H, CH, H-11, *J*=12Hz e *J*=8Hz), 5,27 (d, 1H, CH, H4, *J*=12Hz), 5,35 (s, 1H, CH, H-1), 5,68 (d, 1H, CH, H-2, *J*=8Hz), 5,86 (d, 1H, CH₃, *J*=8Hz), 7,50 (d, 6H, CH, H-9 e H-12, *J*=8Hz), 8,08 (m, 4H, CH, H-13).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃) δ: 20,22 C-7, 20,40 C-8, 31,32 C-10, 32,26 C-10', 59,89 C-6, 62,55 C-4, 64,47 C-5, 66,87 C-11, 94,82 C-1, 126,04 C-2, 126,33 C-3, 126,89 C-15, 128,39 C-12, 129,16 C-13, 130,85 C-14, 167,87 e 169,68 C-16, 170,18 e 170,64 C-18, 175,83 e 175,48 C-17.

Composto 54b: ((2*R*,3*S*)-3-acetoxi-6-((1,3-bis(3-*p*-toluyl-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)oxi)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)methyl acetato.

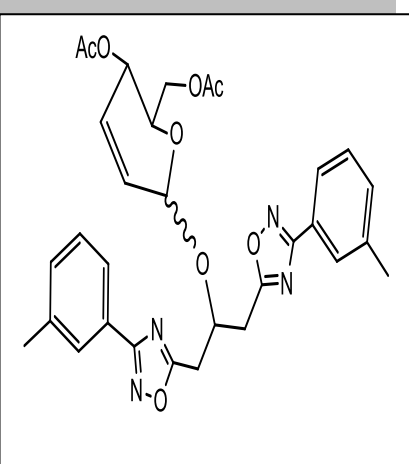


IV (KBr): 3036, 2924, 1742, 1592 cm^{-1} .

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ : 2,04 (s, 3H, CH₃, H-8), 2,07 (s, 3H, CH₃, H-8'), 2,42 (s, 6H, CH₃, H-9), 3,40 (d, 2H, CH₂, H-10, $J=8\text{Hz}$), 3,54 (d, 2H, CH₂, H-10', $J=8\text{Hz}$), 4,20 (m, 3H, CH₂ e CH, H-6, H-6', H-5), 4,89 (q, 1H, CH, H-11, $J=8\text{Hz}$ e $J=12\text{Hz}$), 5,27 (d, 1H, CH, H-4, $J=12\text{Hz}$), 5,30 (s, 1H, CH, H-1), 5,67 (d, 1H, CH, H-2, $J=8\text{Hz}$), 5,85 (d, 1H, CH, H-3, $J=8\text{Hz}$), 7,29 (d, 4H, CH, H-12, $J=8\text{Hz}$), 7,97 (dd, 4H, CH, H-13, $J=8\text{Hz}$).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃) δ : 20,23 C-7, 20,41 C-8, 21,08 C-9, 31,33 C-10, 32,27 C-10', 62,55 C-6, 64,48 C-4, 66,86 C-5, 72,81 C-11, 94,82 C-1, 123,18 C-3, 126,37 C-2, 126,82 C-15, 129,09 C-12, 129,12 C-13, 141,19 C-14, 167,86 C-16, 169,69 C-18, 170,20 C-18', 175,29 C-17.

Composto 54c: ((2*R*,3*S*)-3-acetoxi-6-((1,3-bis(3-*m*-toluyl-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)oxi)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)methyl acetato.

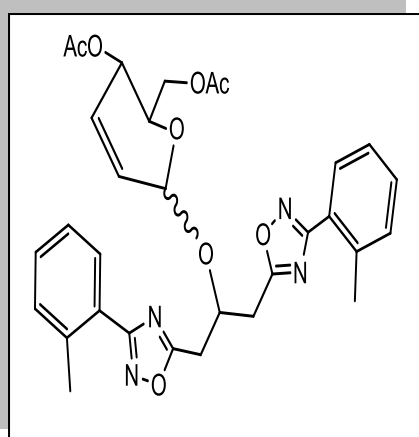


IV (KBr): 3055, 294, 1742, 1575 cm^{-1} .

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ : 2,04 (s, 3H, CH₃, H-8), 2,07 (s, 3H, CH₃, H-8'), 2,42 (s, 6H, CH₃, H-9), 3,42 (d, 2H, CH₂, H-10, $J=8\text{Hz}$), 3,56 (d, 2H, CH₂, H-10', $J=8\text{Hz}$), 4,20 (m, 3H, CH₂ e CH, H-6, H-6' e H-5), 4,89 (q, 1H, CH, H-11, $J=8\text{Hz}$ e $J=12\text{Hz}$), 5,27 (d, 1H, CH, H-4, $J=8\text{Hz}$), 5,30 (s, 1H, CH, H-1), 5,67 (d, 1H, CH, H-2, $J=12\text{Hz}$), 5,86 (d, 1H, CH, H-3, $J=12\text{Hz}$), 7,37 (m, 4H, CH, H-12, H-13), 7,63 (d, 2H, CH, $J=8\text{Hz}$), 7,88 (s, 2H, CH).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃) δ : 20,84 C-8, 20,84 C-7, 31,36 C-9, 32,30 C-10, 33,00 C-10', 62,54 C-15, 64,47 C-12, 66,88 C-13, 72,81 C-11, 94,81 C-1, 124,03 C-3, 123,85 C-2, 128,31 C-12, 128,42 C-12, 131,62 C-15, 138,61 C-13, 167,98 e 168,08 C-14 e C-14', 169,68 e 170,18 C-18 e C-18', 175,37 e 175,73 C-16 e C-16'.

Composto 54d: ((2*R*,3*S*)-3-acetoxi-6-((1,3-bis(3-*o*-toluyl-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)oxi)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)methyl acetato.

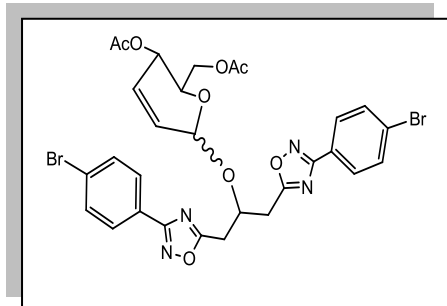


IV (KBr): 3058, 2959, 1742, 1591 cm⁻¹.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 2,05 (s, 3H, CH₃, H-8), 2,07 (s, 3H, CH₃, H-8'), 2,63 (s, 6H, CH₃, H-9), 3,45 (d, 2H, CH₂, H-10, *J*=8Hz), 3,57 (d, 2H, CH₂, H-10', *J*=8Hz), 4,20 (m, 3H, CH₂ e CH, H-6, H-6' e H-5), 4,90 (q, 1H, CH, H-11, *J*=8Hz, *J*=12Hz), 5,28 (d, 1H, CH, H-4, *J*=12Hz), 5,29 (s, 1H, CH, H-1), 5,69 (d, 1H, CH, H-2, *J*=12Hz), 5,87 (d, 1H, CH, H-3, *J*=12Hz), 7,33 (d, 4H, CH, H-12 e H-13, *J*=8Hz), 7,41 (t, 2H, CH, H-15, *J*=8Hz), 8,01 (t, 2H, CH, H-12, *J*=8Hz).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃) δ: 20,22 C-7, 20,41 C-8, 21,72 C-9, 31,19 C-10, 32,14 C-10', 62,53 C-6, 64,49 C-4, 66,86 C-5, 72,79 C-11, 94,76 C-1, 125,24 C-3, 125,53 C-2, 129,16 C-12, 129,48 C-15, 129,58 C-12', 130,20 C-14, 130,95 C-14, 137,15 C-13', 168,45 C-17, 168,52 C-17', 169,97 C-18, 170,17 C-18', 174,42 C-16, 174,76 C-16'.

Composto 54e: ((2*R*,3*S*)-3-acetoxi-6-((1,3-bis(3-*p*-bromofenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)oxi)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)methyl acetato.

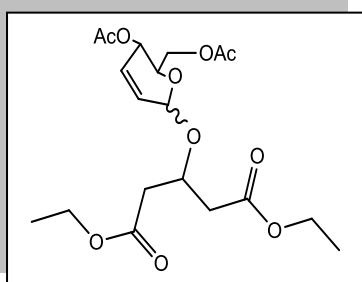


IV (KBr): 3059, 2981, 1741, 1571 cm⁻¹.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 2,06 (s, 3H, CH₃, H-8), 2,07 (s, 3H, CH₃, H-8'), 3,44 (d, 2H, CH₂, H-10, *J*=8Hz), 3,54 (d, 2H, CH₂, H-10', *J*=8Hz), 4,22 (m, 3H, CH e CH, H-6, H-6', H-5), 4,87 (q, 1H, CH, H-11, *J*=8Hz e *J*=12Hz), 5,28 (d, 1H, CH, H-4, *J*=12Hz), 5,30 (s, 1H, CH, H-1), 5,67 (d, 1H, CH, H-3, *J*=8Hz), 5,87 (d, 1H, CH, H-2, *J*=8Hz), 7,63 (d, 4H, CH, H-12, *J*=8Hz), 7,95 (dd, 4H, CH, H-13, *J*=4Hz e *J*=12Hz).

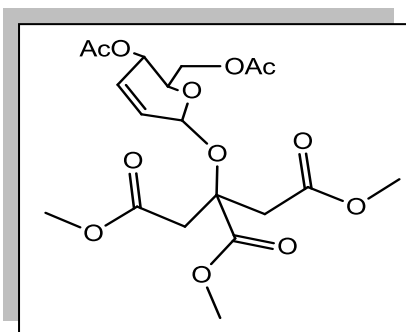
RMN¹³C (100MHz, CDCl₃) δ: 20,22 C-7, 20,41 C-8, 31,30 C-10, 32,22 C-10', 62,51 C-6, 64,45 C-4, 66,93 C-5, 72,70 C-11, 94,82 C-1, 124,92 C-3, 125,46 C-2, 126,18 C-15, 128,41 C-12, 129,32 C-13, 131,73 C-14, 167,18 C-16, 167,28 C-16', 169,95 C-18, 170,14 C-18', 175,67 C-17, 175,99 C-17'.

Composto **54f**: dietil 3-(((5*S*,6*R*)-5-acetoxi-6-(acetoximetil)-5,6-dihidro-2H-pyran-2-yl)oxy)pentanodioato.



IV (KBr): 2955, 1737 cm^{-1} .

Composto **54g**: trimetil 2-(((5*S*,6*R*)-5-acetoxi-6-(acetoximetil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-il)oxi)propano-1,2,3-tricarboxilato.



IV (KBr): 2955, 1741 cm^{-1} .

6.10 Atividade citotóxica

Os ovos de *Artemia salina* foram colocados para eclodirem em solução de sal marinho, e iluminação artificial. Decorridas 24 horas de eclosão, 10 larvas foram adicionadas em tubos de ensaio contendo soluções dos 1,2,4-oxadiazóis de concentrações que variaram de 100 à 2,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ em DMSO, todas estando em triplicatas. Para grupo controle uma triplicata de solução de sal marinho e DMSO foi preparada.

7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Manegatti, R.; Fraga, M. A. C.; Barreiro, J. E. A importância da síntese de fármacos. *Cadernos Temáticos de Química nova na Escola*, **2001**, 3, 16-22.

Tyrkov, A. G.; Sukhenko, L. T.; Synthesis and Antimicrobial Activity of Substituted Nitro-1,2,4-oxadiazole-5-carbaldehyde Hydrazones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **2004**, 38, 7, 376-378.

Huhtiniemi, T.; Suuronen, T.; Rinne, V. M.; Wittekindt, C.; Lahtela-Kakkonen, M.; Jarho, E.; Wallén, E. A. A.; Salminen, A.; Poso, A.; Leppänen, J. Oxadiazole-carbonylaminothioureas as SIRT1 and SIRT2 Inhibitors. *J. Med. Chem.*, **2008**, 51 (15), 4377–4380.

Bezerra, N. M. M.; De Oliveira, S. P.; Srivastava, R. M.; Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties. *Il Farmaco*, **2005**, V. 60, p. 955-960.

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.; Discovery of potent and selective phenylalanine based dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2005**, V. 15, P. 2533-2536.

Borrachero-Moya, P.; Cabrera-Escribano, F.; Gómez-Guillén, M.; Paredes-León, M. R.; Synthesis of 4-(4,6-di-O-benzyl-2,3-dideoxy- β -D-erythro-hex-2-enopyranosyl) pyrazoles from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal. *Carbohydr. Res.*, **1998**, 308, 181.

Williams, N. R.; Wanders, J. D.; *The Carbohydrates Chemistry and Biochemistry*; Academic: New York, NY, **1980**, p. 761.

Fraser-Reid, B. Some progeny of 2,3-unsaturated sugars - they little resemble grandfather glucose: ten years later. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, 18, 347-354.

Tiemann, F.; Krüger, P. Ueber Amidoxime und Azoxime. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1984**, 17, 1685-1698.

Pace, A.; Pierro, A.; The new era of 1,2,4-oxadiazoles. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 4337-4348.

Borg, S.; Estenne-Bouthou, G.; Luthman, K; Csöreg, I.; Hesselink, W.; Hackell, U. Synthesis of 1,2,4-Oxadiazole-, 1,3,4-Oxadiazole-, and 1,2,4-Triazole-Derived Dipeptidomimetics *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3112-3120.

Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Severo, F. W. A.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis*, **2004**, 10, 1589-1594.

¹³ Augustine, J. K.; Akabote, V.; Hegde, S. G.; Alagarsamy, P.; PTSA-ZnCl₂: An Efficient Catalyst for the Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles from Amidoximes and Organic Nitriles. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74 (15), pp 5640–5643.

Hamzé, A.; Hernandez, J. F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7316-7321.

Nishiwaki, N.; Kobiro, K.; Hirao, S.; Sawayama, J.; Saigo, K.; Ise, Y.; Okajima, Y.; Ariga, M.; *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 6750-6754.

Adib, M.; Jahromi, A. H.; Tavoosi, N.; Mahdavi, M.; Bijanzadeh, H. R. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2965-2967.

Harsanyi, K.; P. Kiss, P.; Korbonits, D.; Malyata, I. R. [The synthesis of an antitussive action derivative of 1,2,4-oxadiazole, 3-(2,2-diphenylethyl)-5-(2-piperidinoethyl)-1,2,4-oxadiazole. *Arzneim. Forsch.*, **1966**, 16, 615.

Krivrak, A.; Zora, M.; *Tetrahedron*. **2014**. 70, 817-831.

Eloy, F.; Lenaers, R. Synthèse d'amino-oxadiazoles - 1, 2, 4 *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. Structure and Cytotoxicity of Phidianidines A and B: First Finding of 1,2,4-Oxadiazole System in a Marine Natural Product. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2516.

Kumar, D.; Patel, G.; Johnson, E. O.; Shah, K.; Synthesis and anticancer activities of novel 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2009**, 19, 2739-2741.

Farooqui, M.; Bora, R.; Patil, C. R.; Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of novel 3-(4-acetamido-benzyl)-5-substituted-1,2,4-oxadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 44, 794-799.

Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A. K.; Chang, K. H.; Shah, K.; Synthesis of novel 1,2,4-oxadiazoles and analogues as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, 46, 3085-3092.

Vujasinovic, I.; Radicevic, A. P.; Marjeski, K. M.; Brajsa, K.; Bertosa, B.; Synthesis and biological validation of novel pyrazole derivatives with anticancer activity guided by 3D-QSAR analysis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2012**, Vol. 20, Issue 6, 2101-2110.

Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Arumugam, N.; Sriram, D.; *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, 53, 416-423.

Dabholkar, V. V.; Shinde, N.; Karekar, A.; Naik, P.; Chemistry of novel biphenyl cyclic 3, 5-disubstituted 1, 2, 4-oxadiazoles derivatives- their synthesis and microbial evaluation. *Heterocyclic Letters*, **2013**, Vol. 3, Issue 4, 525-531.

Barros, C. J. P.; Souza, Z. C.; Freitas, J. J. R.; Da 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. *J. Chil. Chem. Soc.*, **2014**, 59, nº 1, 2359-2362.

Jiang, C. S.; Fu, Y.; Zhang, L.; Gong, J. X.; Whang, Z. Z.; Xiao, W.; Zhang, H. Y.; Guo, Y. W.; Synthesis and biological evaluation of novel marine-derived indole-based 1,2,4-oxadiazoles derivatives as multifunctional neuroprotective agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2015**, 216-220.

Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P. Vivona, N. Synthesis of fluorinated first generation starburst molecules containing a triethanolamine core and 1,2,4-oxadiazoles. *J. Fluorine Chem.*, **2006**, 127, 1601.

Parra, M. L; Hidalgo, P. I.; Elgueta, E. Y. Synthesis and mesomorphic properties of oxadiazole esters derived from (*R*)-2-octanol,]

(S)-2-*n*-octyloxypropanol and (2S,3S)-2-chloro-3-methylpentanol. *Liq. Cryst.*, **2008**, 35, 823.

De Freitas, J. R. ; Srivastava, R. M. ; Silva, W. J. P; Cottier, L.; Sinou, D. Synthesis of new branched-chain amino sugars. *Carbohydrate Research*, França, **2003**, 338, 673-680.

De Freitas, J. C. R.; Aplicação de reagentes de telúrio na síntese de oligosídeos 2,3-insaturados e da (+/-)-massoialactona. 2010, 159 f. Dissertação de Mestrado, UFPE, Recife **2010**.

Xavier, N. M.; Rauter, A. P.; Environmentally friendly approaches to the synthesis of new antibiotics from sugars. *Pure Appl. Chem.* **2012**, Vol. 84, No. 3, pp. 803–816.

Meng, X. B.; Han, D.; Zhang, S. N.; Guo, W.; Cui, J. R.; Li, Z. J.; Synthesis and anti-inflammatory activity of N-phthalimidomethyl 2,3-dideoxy- and 2,3-unsaturated glycosides. *Carbohydrate Research*, **2007**, 342, 1169–1174.

Srivastava, R. M.; Oliveira, F. J. S.; Silva, L. R.; Filho, J. R. F.; Oliveira, S. P.; Lima, V. L. M.; Synthesis and hypolipidemic activity of N-phthalimidomethyl tetra-*O*-acyl- α -*D*-mannopyranosides. *Carbohydrate Research*, **2001**, 332, 335–340.

(a) De Freitas, J. C. R.; *Dissertação de Mestrado*, UFPE, **2010**. (b) Jung, J.-H; Seo, D.-H.; Ha, S.-J.; Song, M.-C.; Cha, J.; Yoo, S.-H; Kim, T.-J; Baek, N.-I; Baik, M.Y; Park, C.-S.; *Carbohydr. Res.*, **2009**.

Cordeiro, K. C. F. A.; Rezende, K. R.; Vaz, B. G.; Romão, W.; Liao, L. M.; Gil, E. S.; de Oliveira, V.; Biosynthesis and antioxidant activity of 4-NRC- β -glycoside. *Tethaedron Letters*, **2014**, Vol. 54, Issue 48, 6656-6659.

Goyard, D.; Docsa, T.; Gergely, P.; Praly, J. P.; Vidal, S.; Synthesis of 4-amidomethyl-1-glucosyl-1,2,3-triazoles and evaluation as glycogen phosphorylase inhibitors. *Carbohydrate Research*, **2015**, Vol. 402, 245–251.

Polakova, M.; Stanton, R.; Wilson, I. B. H.; Holková, I.; Sesták, S.; Machová, E.; Jandová, Z.; Kona, J.; 'Click chemistry' synthesis of 1-(α -D-mannopyranosyl)-1,2,3-triazoles for inhibition of α -mannosidases. *Carbohydrate Research*. **2015**. Disponível em: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008621515000178.

Malafaia, C. R. A.; da Silva, B. P.; Tinoco, L. W.; Parente, J. P.; Structural characterization and gastroprotective property of a novel glucofructan from *Allium ampeloprasum* var. *porrum*. *Carbohydrate Research*, **2015**, Vol. 402, 44–49.

Tronchet, J. M. J.; Zosimo-Hondolfo, G.; Bernardinelli, G.; Arrizabalaga, R.; Geoffroy, M.; *J. Amidoximes α -hidroxylées dérivées de sucres*. *Carbohydr. Chem.*, **1986**, 5, 631-645.

Fischer, H. E. Ueber die Glycoside der Alkohole. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1893**, 3, 26, 2400-2412.

Ferrier, R. J.; Prasad, N. J. Unsaturated carbohydrates. Part IX. Synthesis of 2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides from tri-O-acetyl-D-glucal. *Journal of the Chemical Society C-Organic*, 1969, 570-575.

Toshima, K.; Ishisuzua, T.; Matsuo, G.; Nakata, M.; *Synlett*, **1995**, 4, 306-308.

Chen, P.; Lin, L.; An efficient procedure for the synthesis of 2,3-unsaturated O-glycosides: $\text{TiCl}_3(\text{OTf})$ as the catalyst for type I Ferrier rearrangement. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 4524-4531.

Reddy, V. S. K.; Satyanarayana, P. V. V.; Ferrier Rearrangement of tri-O-acetyl-D-glycals in the Presence of 3, 5-Dinitrobenzoic acid. *IOSR Journal of Applied Chemistry*, **2014**, Vol. 7, Issue 7, 44-493.

Reddy, T. R.; Chittela, S.; Kashyap, S.; Ruthenium trichloride catalyzed synthesis of 2,3-unsaturated-N-glycosides via Ferrier azaglycosylation. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 9224-9229.

Chen, Y. B.; Wang, H. I.; Lin, Z. P.; Lin, C. H.; Hsieh, M. T.; Chang, H. L.; Stereoselective glycosylation of D-galactals by diethyl phosphorochloridite- and

AlCl₃-assisted Ferrier rearrangement. *Tetrahedron*, **2015**, 71. Issue 2, 350–358.

Sowmya, S.; Balasubramania, K. K.; *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 2097.

Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J.; The use of microwave ovens for rapid organic synthesis *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27, 3, 279-282.

Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G.; Application of Commercial Microwave Oven to Organic Synthesis *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27, 41, 4945-4948.

De Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M.; Irradiação de micro-ondas aplicada à síntese orgânica: uma história de sucesso no Brasil. *Química Nova*, **2011**, 34, 3, 497-506.

a) De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; *Chem. Soc. Rev.*, 2005, 34, 164; b) Kuhnert, N.; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 1863; c) Saillard, R.; Poux, M.; Berlan, J.; Audhupeaudecerf, M.; *Tetrahedron*. 1995, 51, 4033; d) Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 36.

a) Chemat, F.; Esveld, E.; Microwave Super-Heated Boiling of Organic Liquids: Origin, Effect and Application. *Chem. Eng. Technol.* **2001**, 24, 735-744; b) Orrling, K.; Nilsson, P.; Gullberg, M.; Larhed, M.; An efficient method to perform milliliter-scale PCR utilizing highly controlled microwave thermocycling. *Chem. Commun*, **2004**, 790-791.

a) Loupy, A.; Maurel, F.; Sabati-Gogov, A.; Improvements in Diels–Alder cycloadditions with some acetylenic compounds under solvent-free microwave-assisted conditions: experimental results and theoretical approaches. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1683-1691. b) De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; Selectivity in Organic Synthesis Under Microwave Irradiation. *Curr. Org. Chem.*, **2004**, 8, 903.

De Freitas, J. J. R.; de Freitas, J. C. R.; da Silva, L. P.; de Freitas Filho, J. R.; Kimura; G. Y. V.; Srivastava, R. M. Microwave-induced one-pot synthesis of 4-[3-(aryl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-butan-2-ones under solvent free conditions. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6195.

Srivastava, R. M.; Pereira M. C.; Faustino W. W. M.; Coutinho K.; dos Anjos J. V.; Melo S. J.; Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes. *Monatshelpte für Chemie*, **2009**, 140, 1319-1324.

Du, W.; Truong, Q.; Qi, H.; Guo, Y.; Chobanian, H. R.; Hagmann, W. K.; Hale, J. J. A one-pot synthesis of 3-substituted-5-carbonylmethyl-1,2,4-oxadiazoles from β -keto esters and amidoximes under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2231.

McMurry, J.; *Química Orgânica*, **1997**, v.2, cap. 21, p. 772.

a) MCLAUGHLIN, J. L. *Methods in plant biochemistry*, v. 6. Londres: Academic Press, 1991. b) Freitas, L. A. B.; Estudo fitoquímico e atividade biológica das raízes, folhas, caules e frutos de *Piper caldense* C. DC. (PIPERACEAE). 2014. 79f. Monografia – Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.

8. APÊNDICES

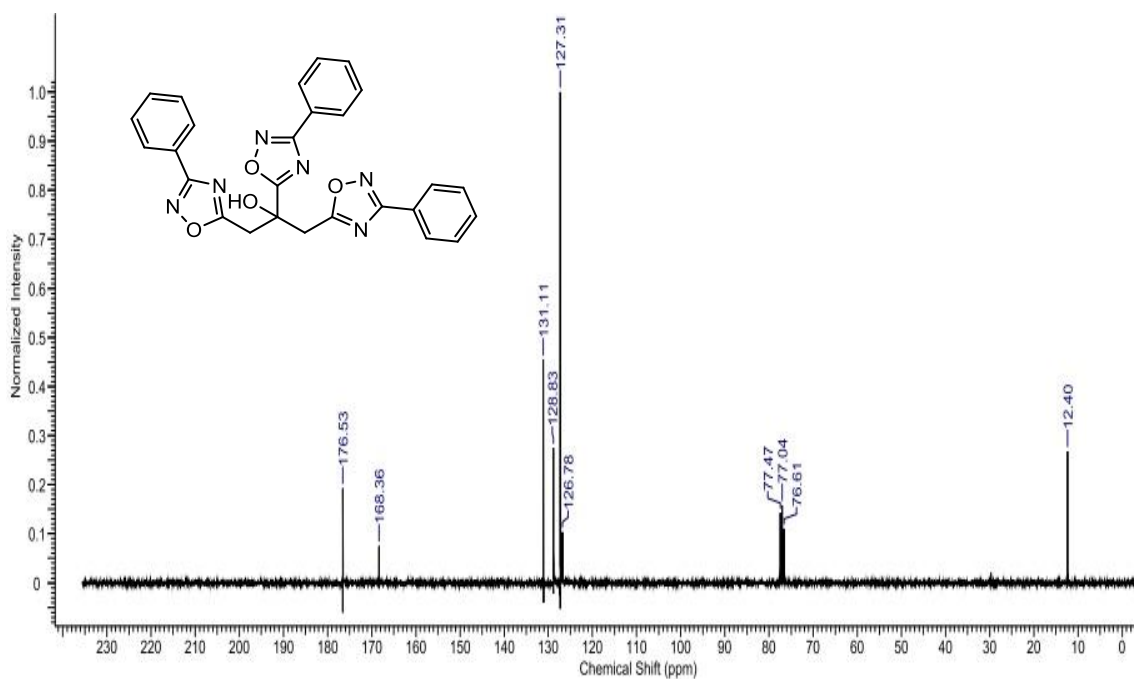


Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 300MHz para o composto 53a.

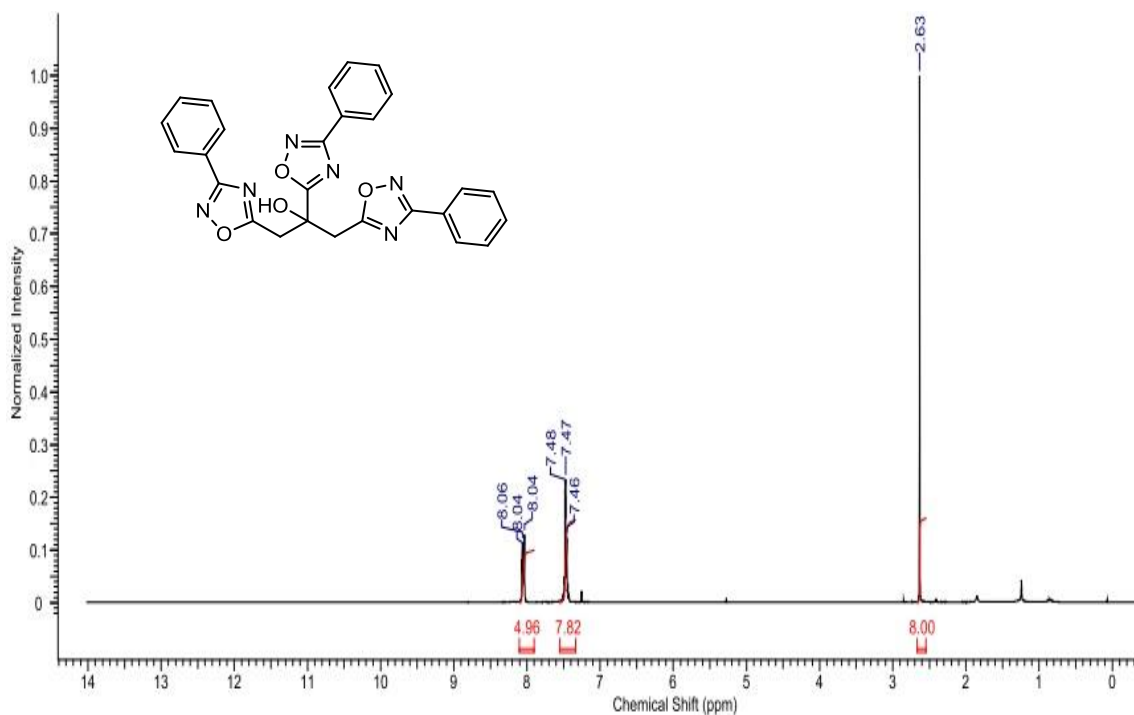


Figura 32: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 53a.

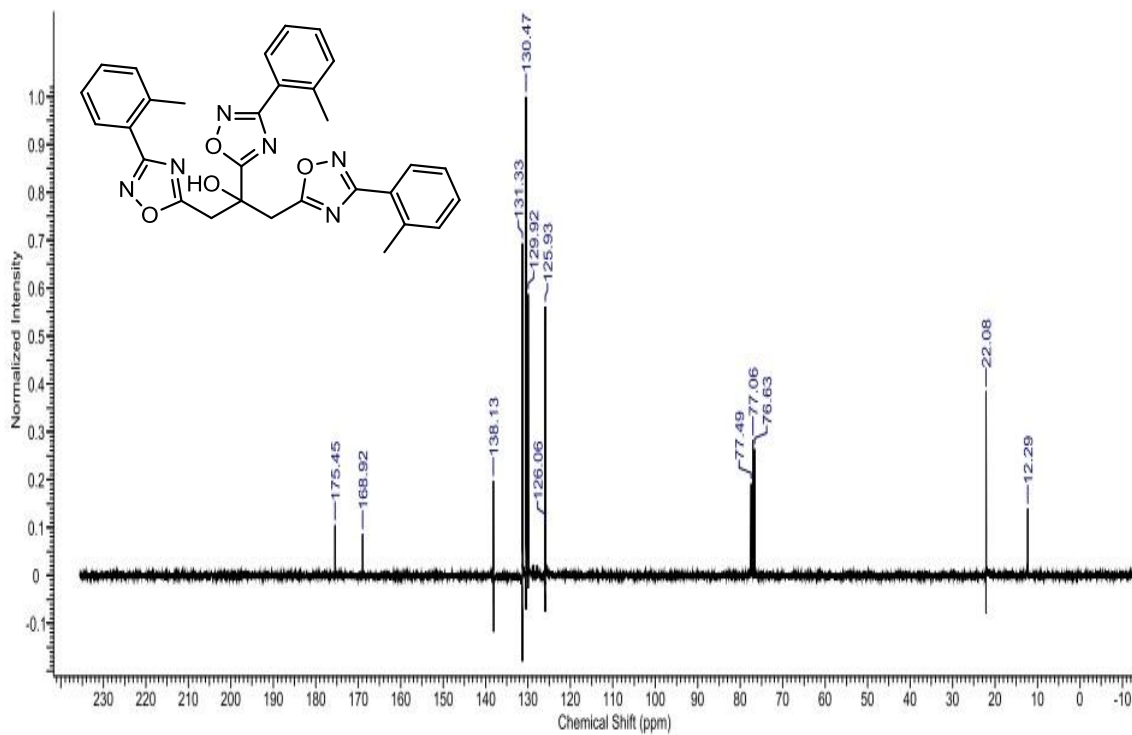


Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz composto 53d.

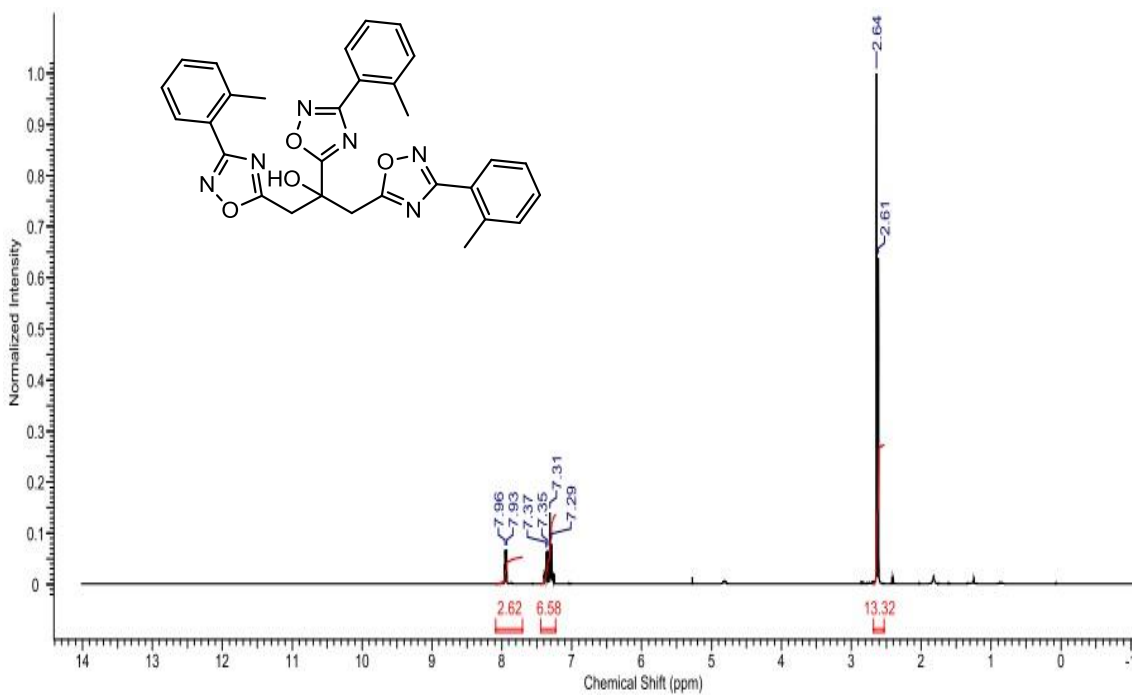


Figura 34: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 53d.

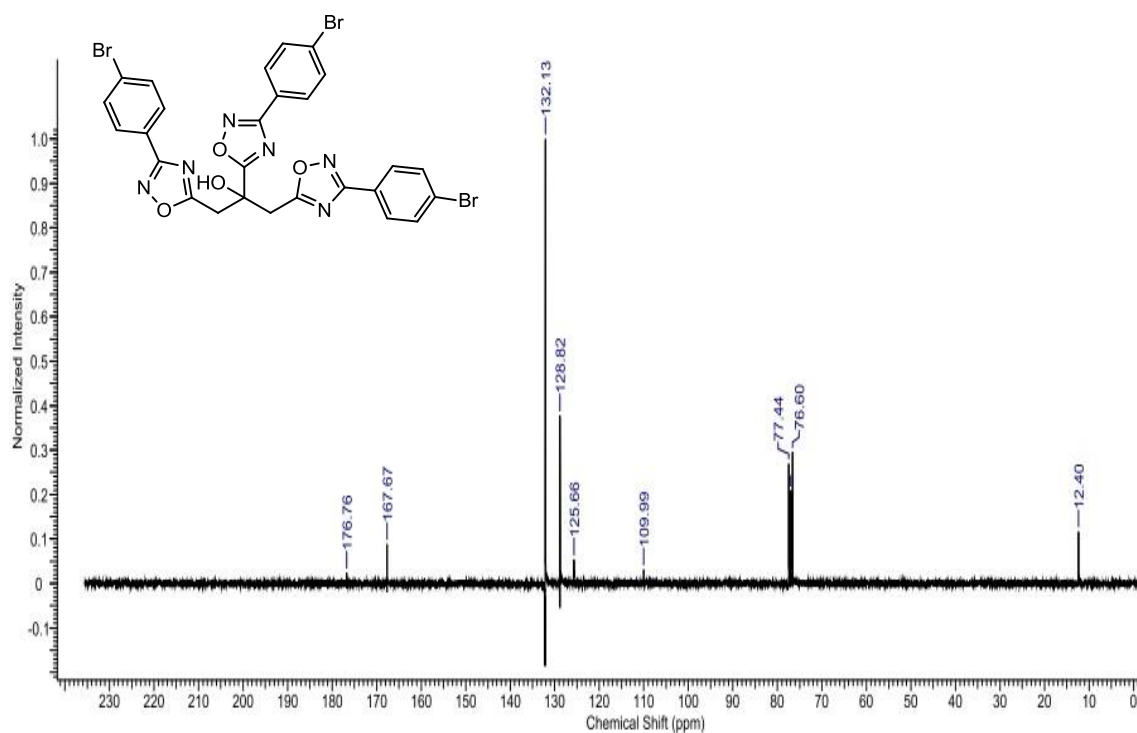


Figura 35: Espectro de RMN de ¹³C em CDCl₃ de 75MHz para o composto 53e.

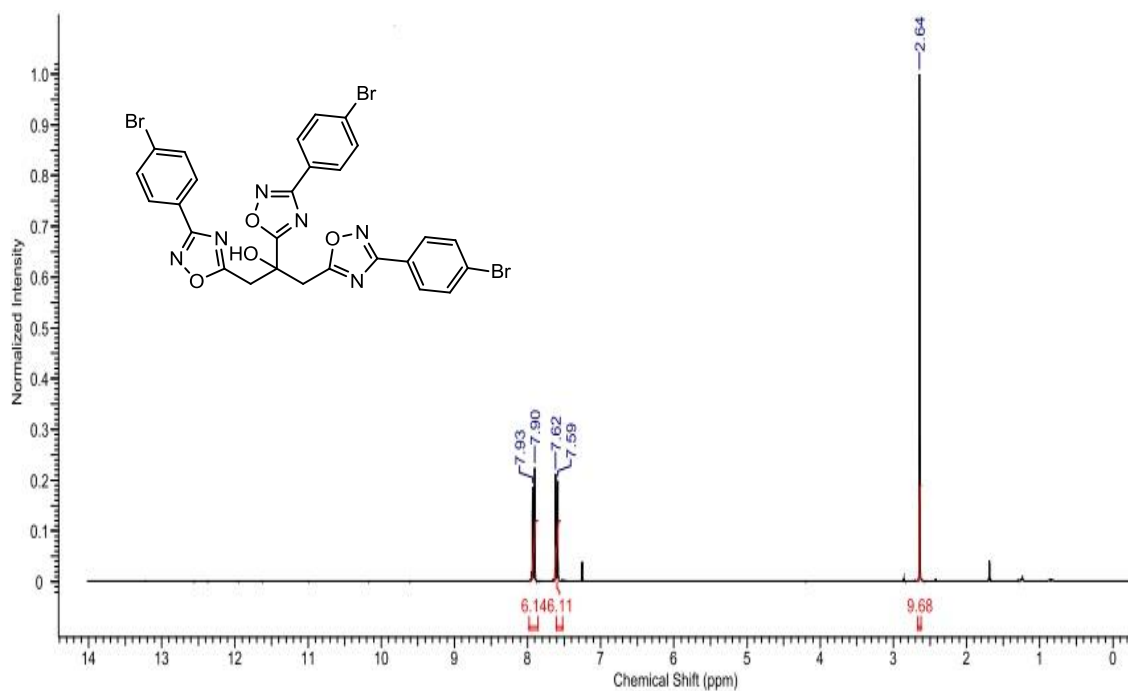


Figura 3628: Espectro de RMN de ¹H em CDCl₃ de 300MHz para o composto 53e.

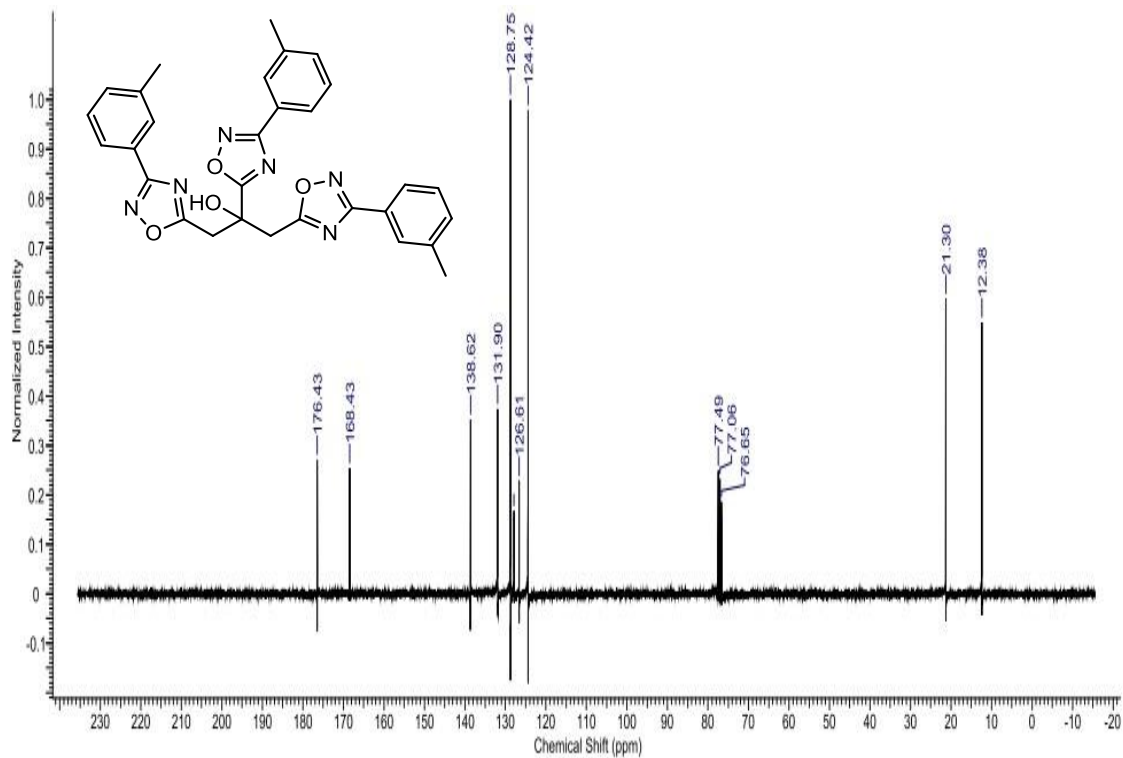


Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto **53c**.

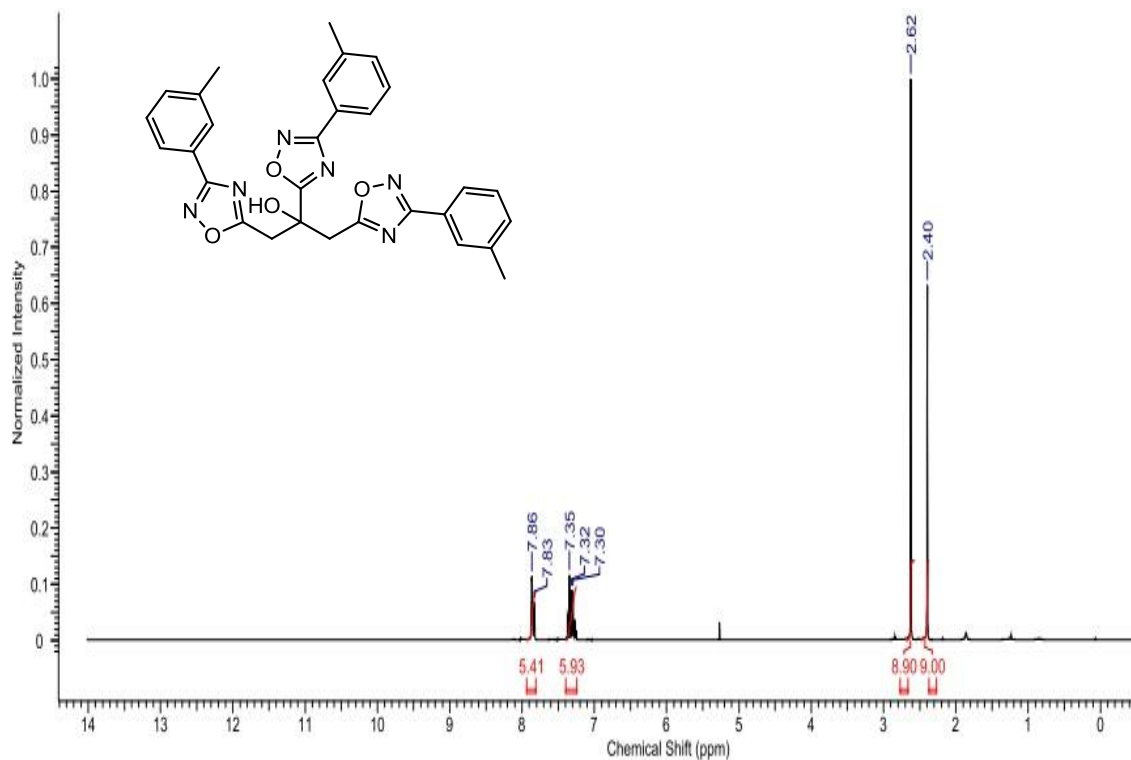


Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 300MHz para o composto **53c**.

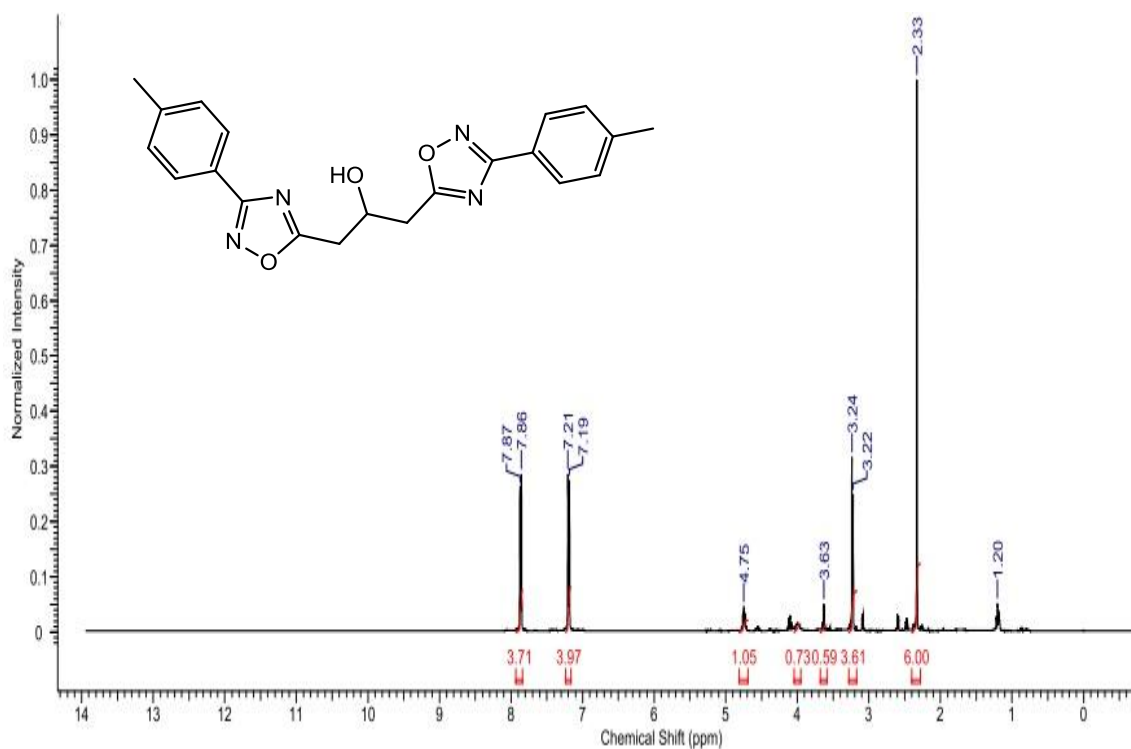


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 49b.

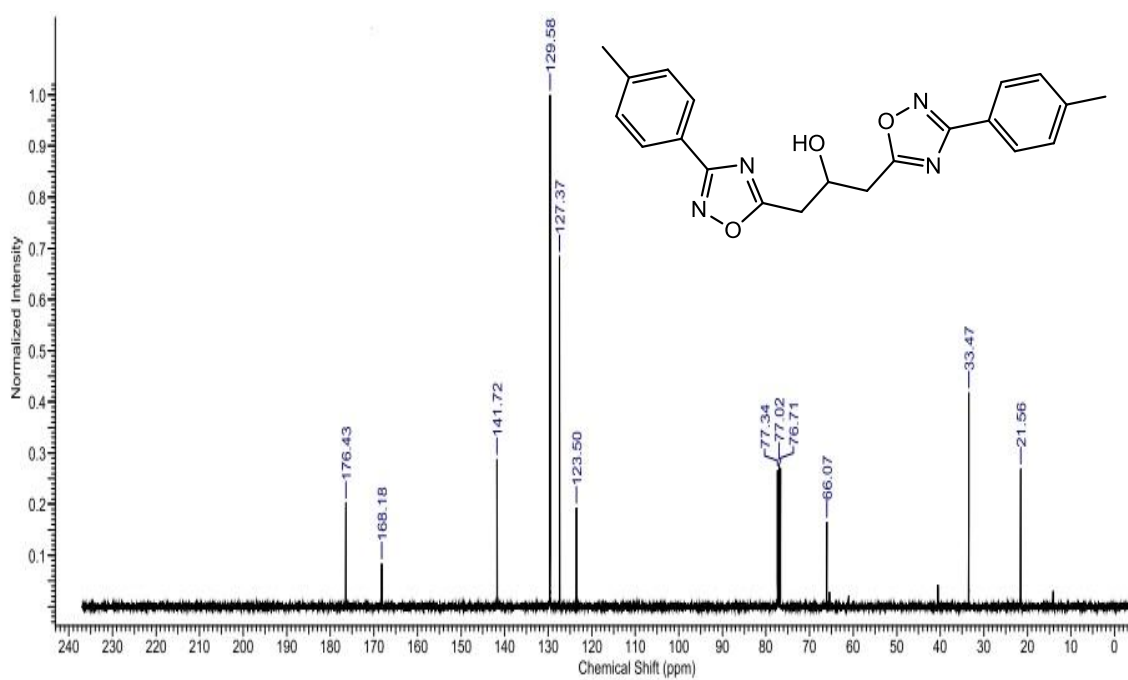


Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 49b.

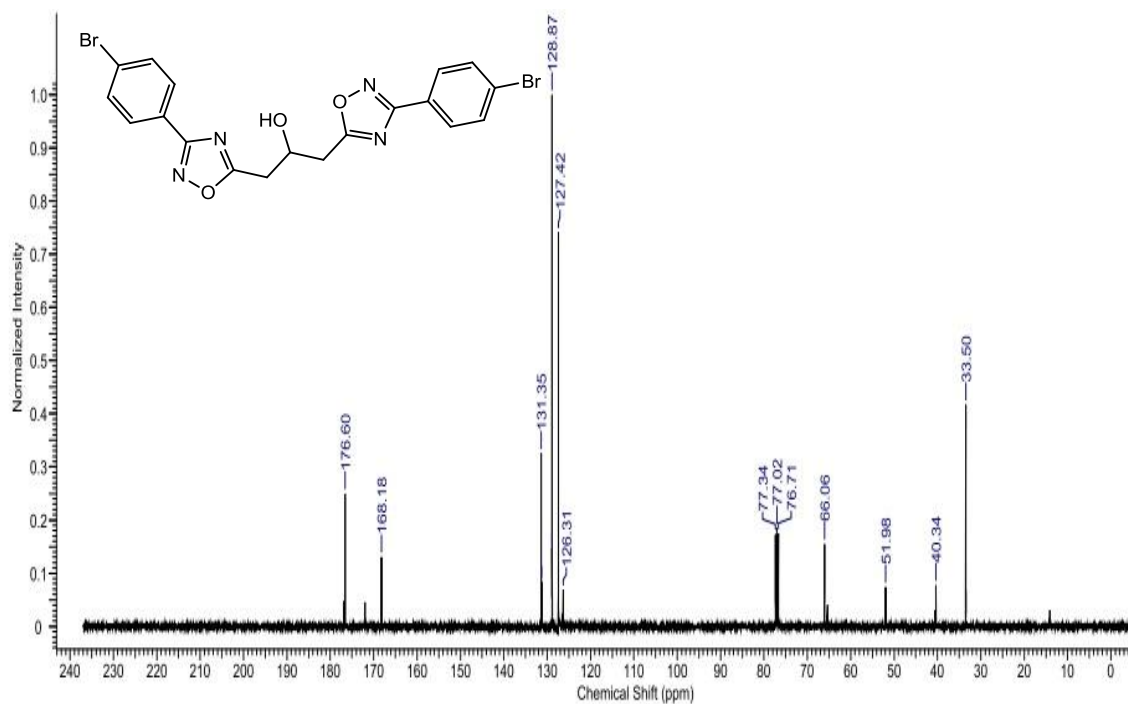


Figura 41: Espectro de RMN de ¹³C em CDCl₃ de 75MHz para o composto 49e.

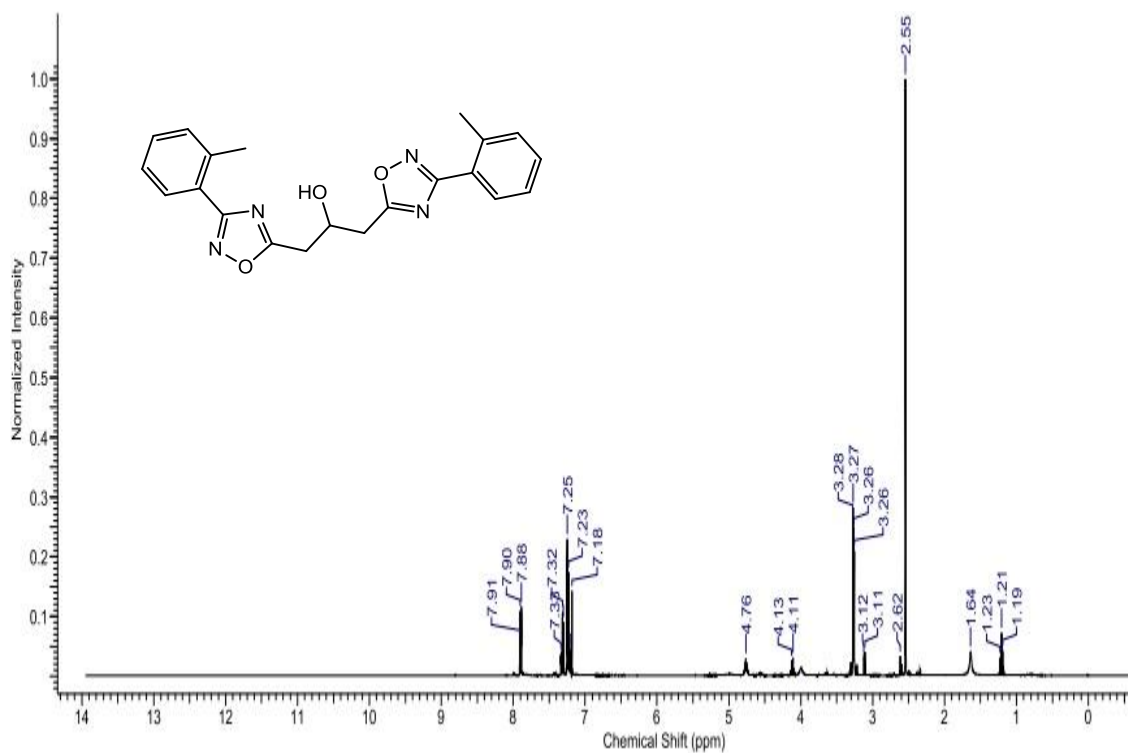


Figura 4230: Espectro de RMN de ¹H em CDCl₃ de 300MHz para o composto 49d.

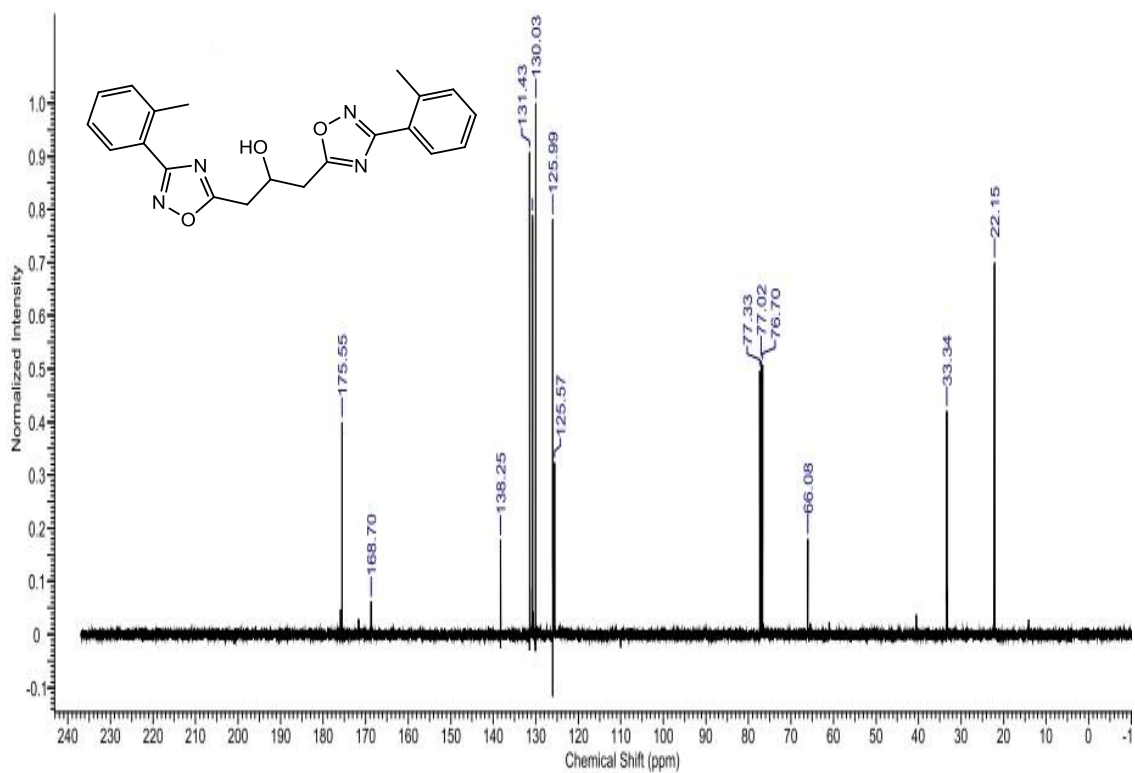


Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 49d.

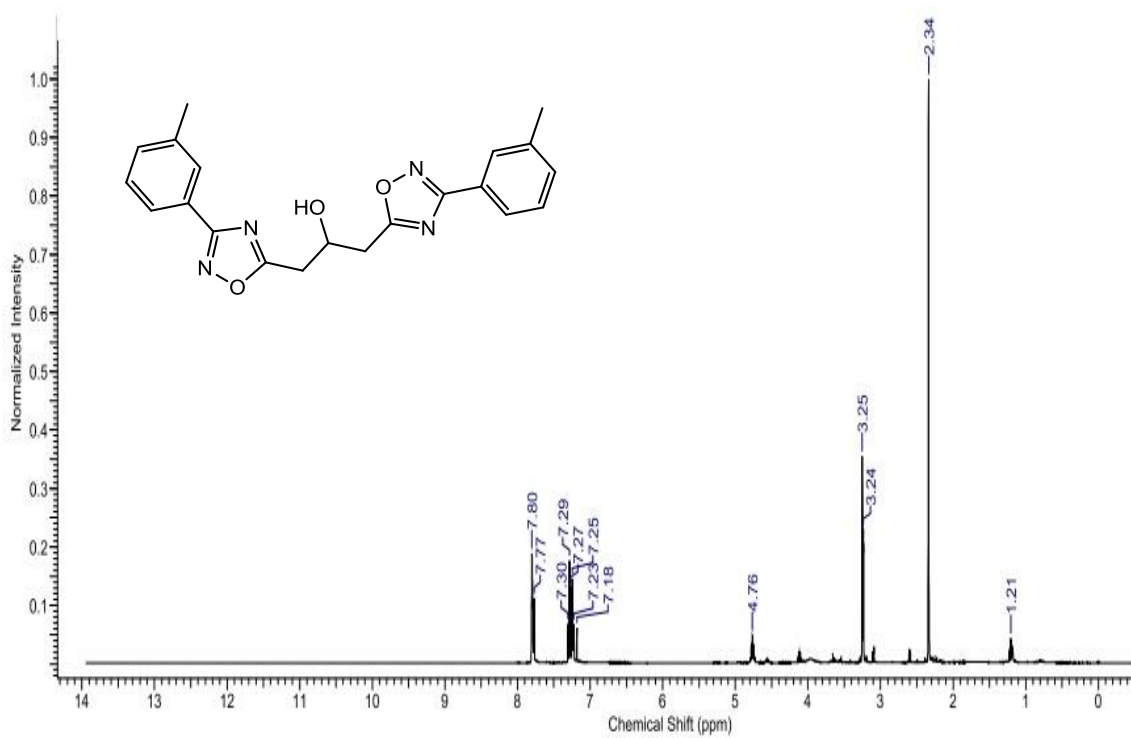


Figura 44: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 49c.

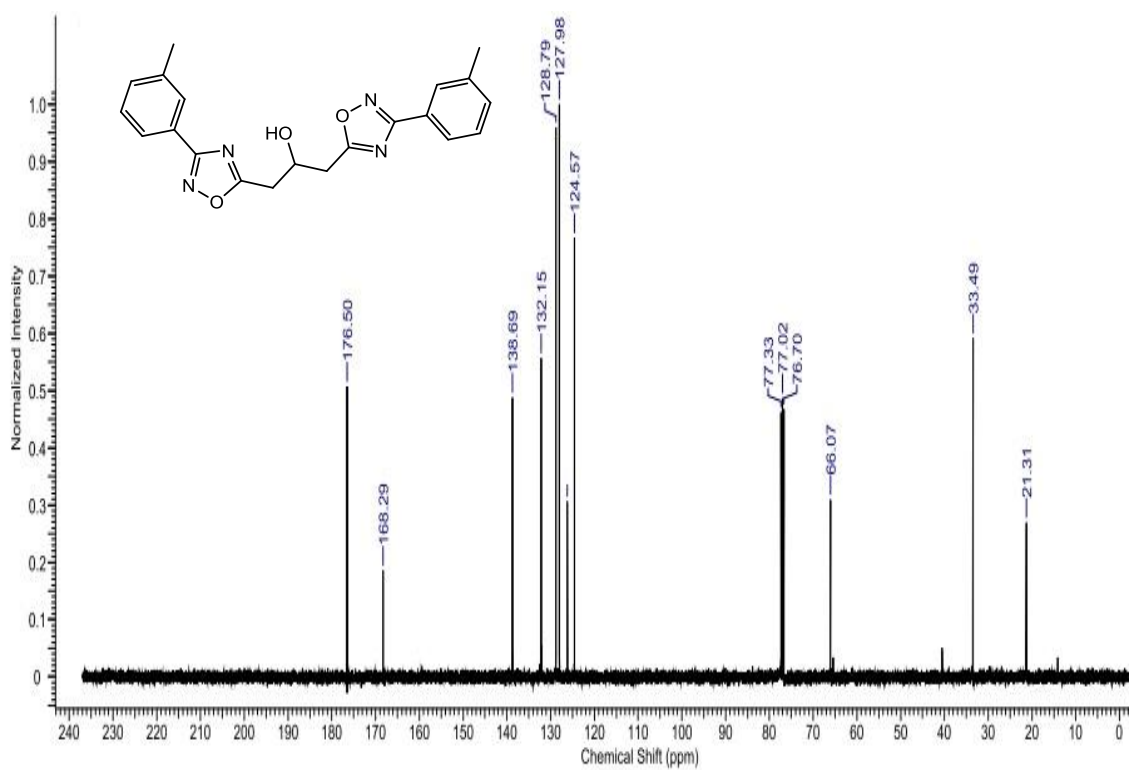


Figura 45: Espectro de RMN de ¹³C em CDCl₃ de 75MHz para o composto 49c.

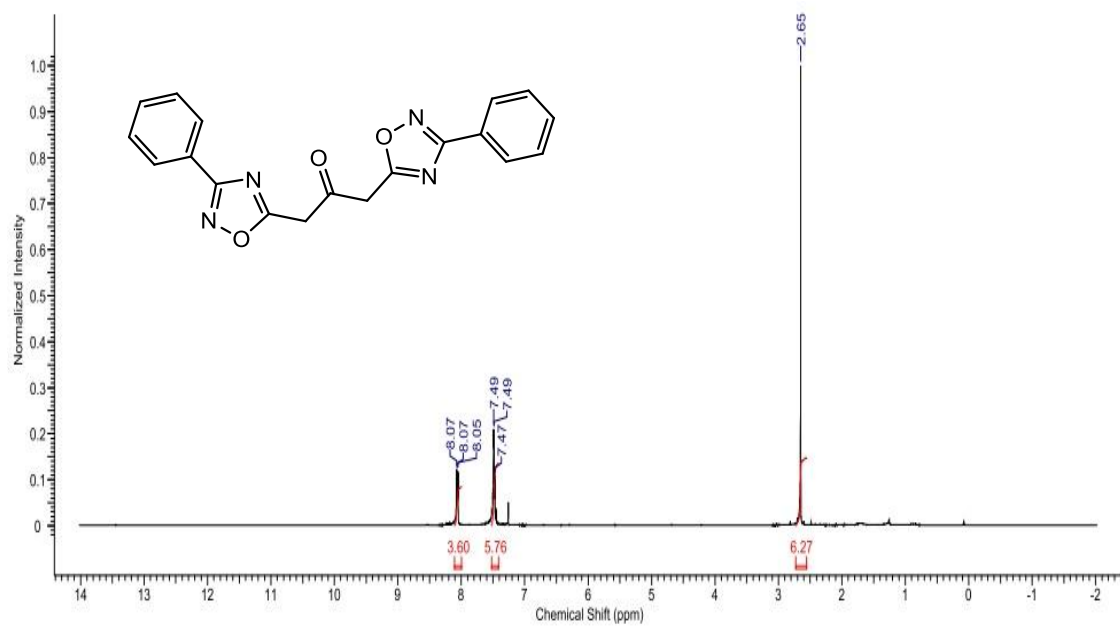


Figura 4631: Espectro de RMN de ¹H em CDCl₃ de 300MHz para o composto 50a.

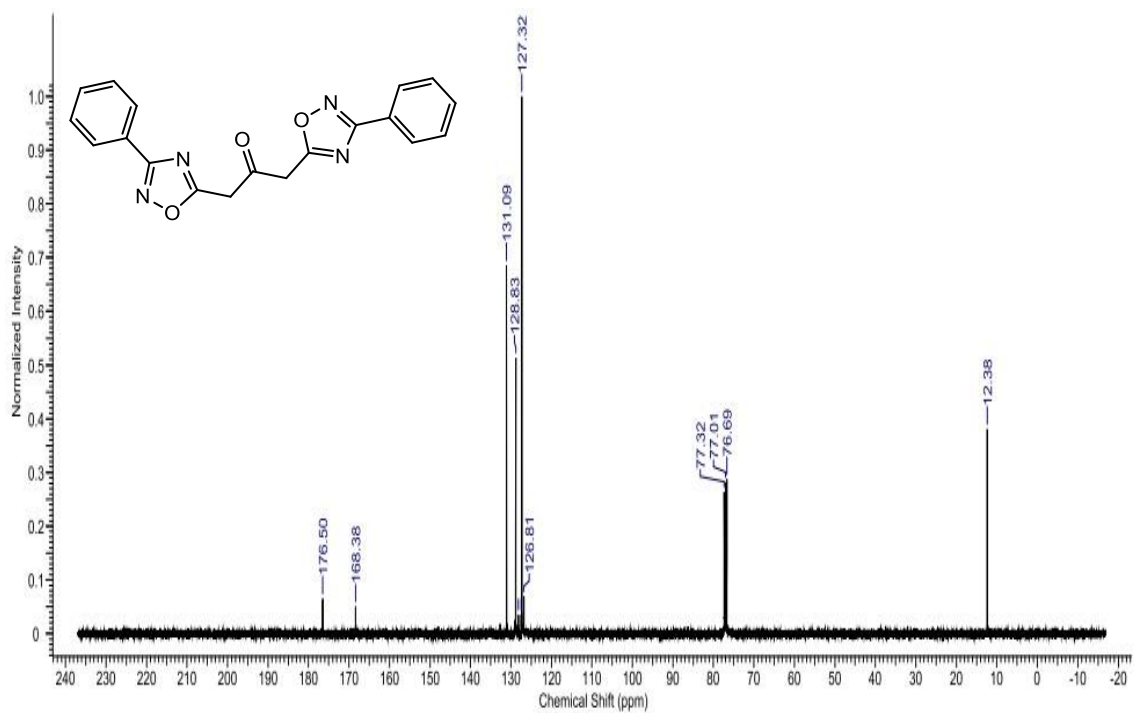


Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 50a.

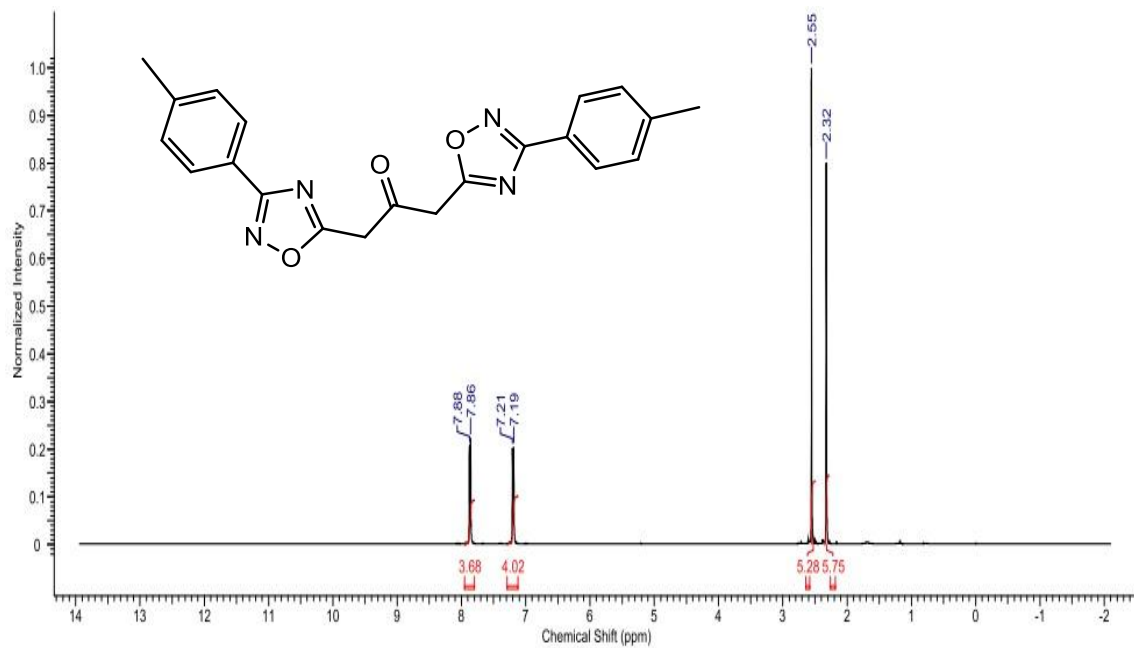


Figura 32: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 50b.

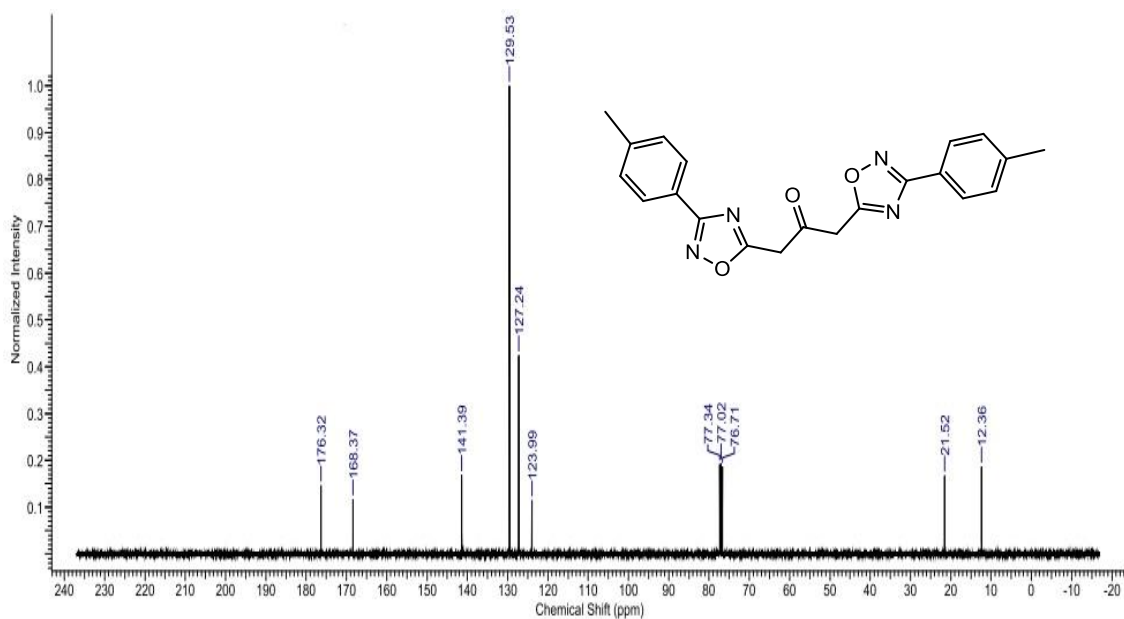


Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto **50b**.

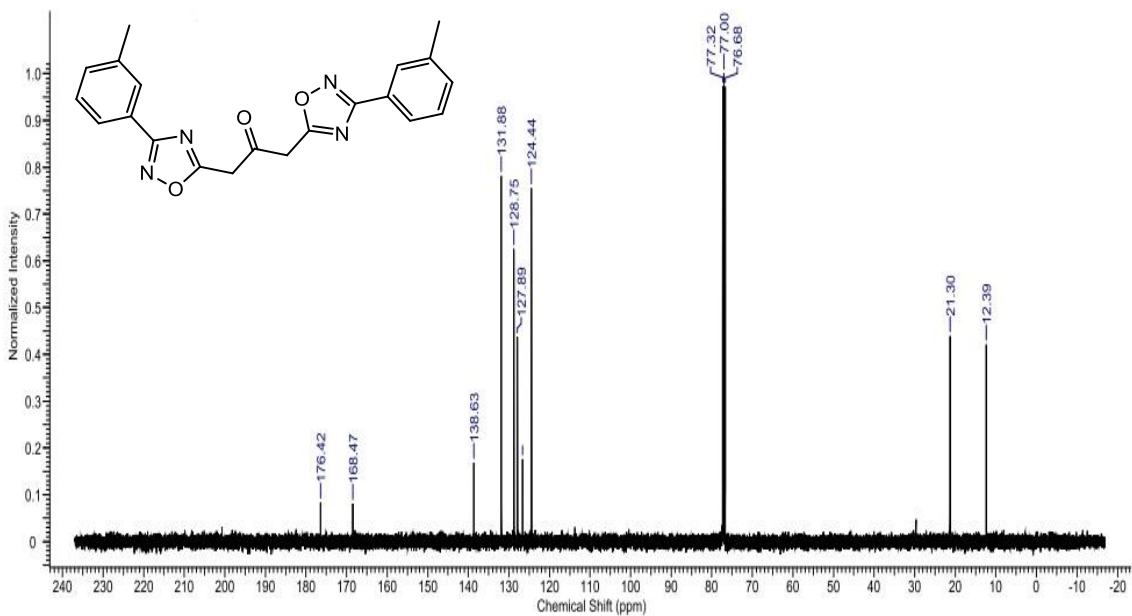


Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto **50c**.

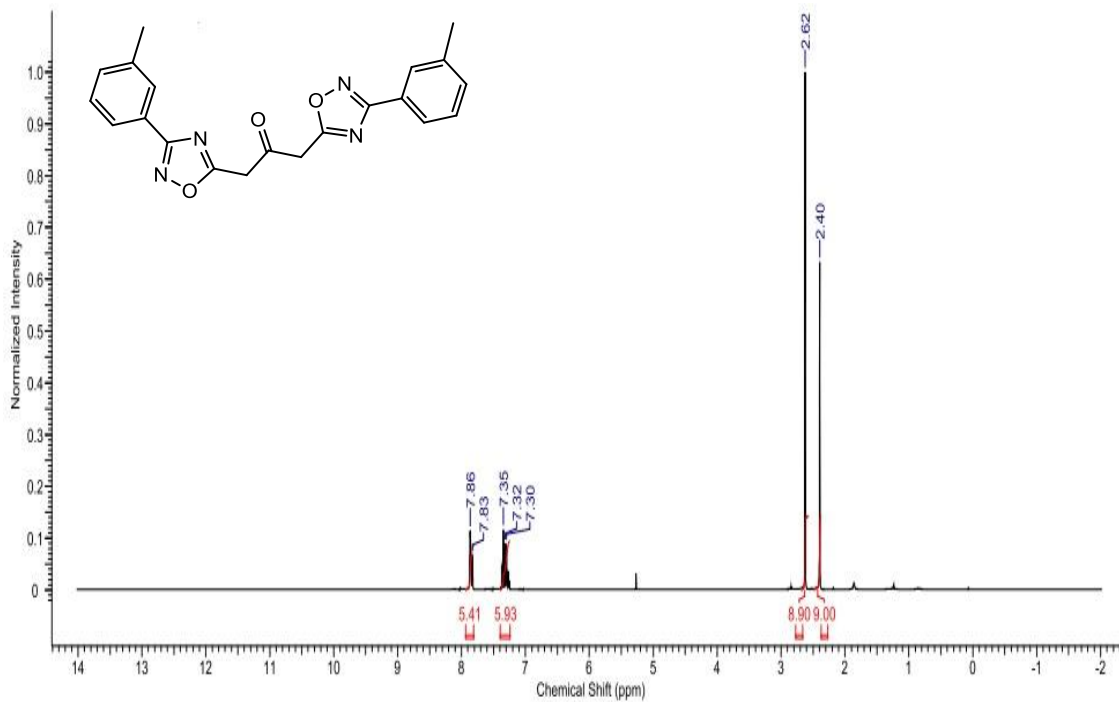


Figura 331: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto 50c.

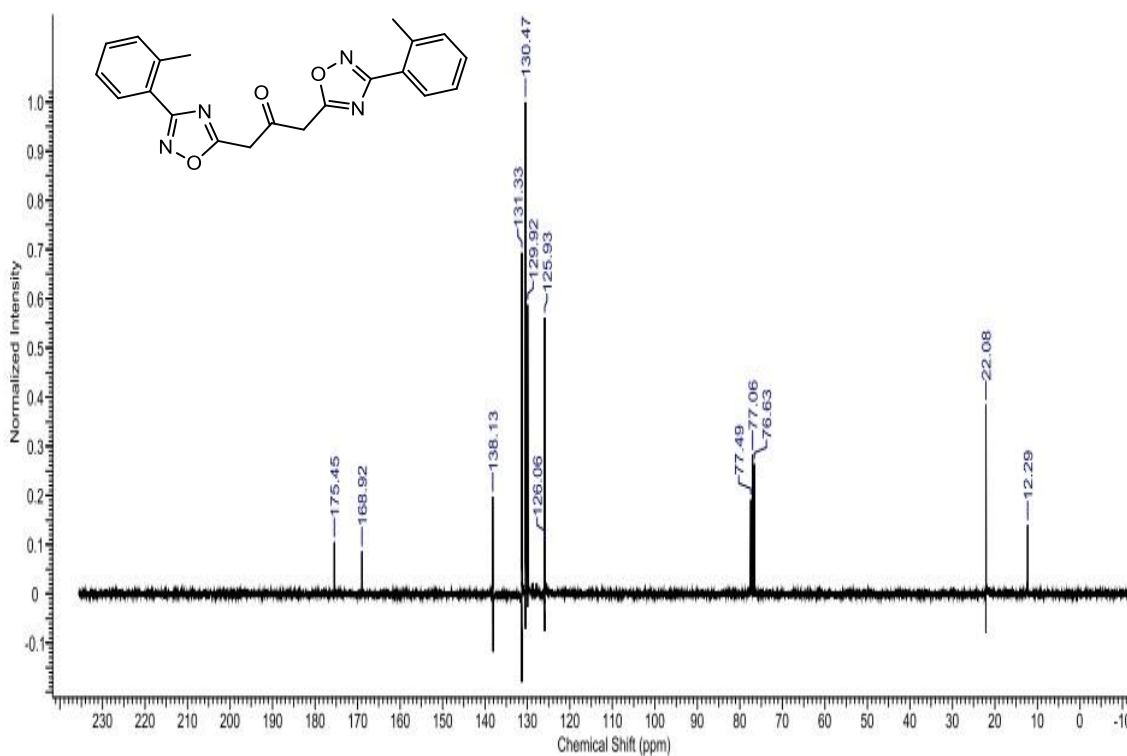


Figura 342: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 75MHz para o composto 50d.

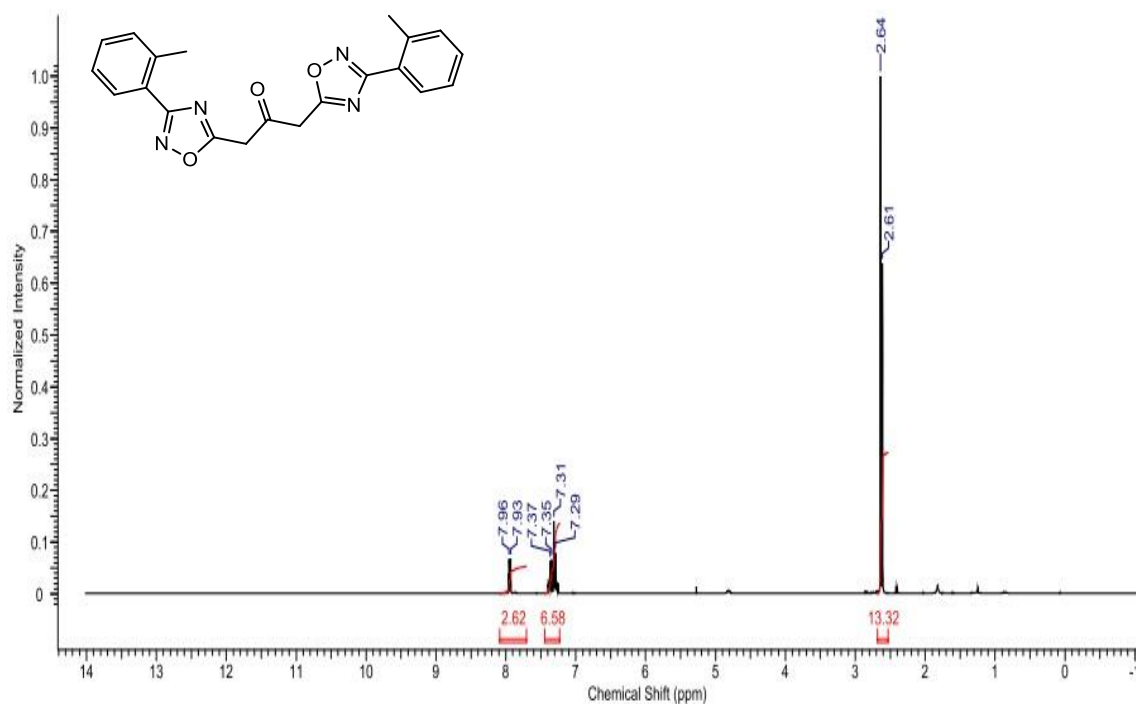


Figura 53: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 300MHz para o composto **50d**.

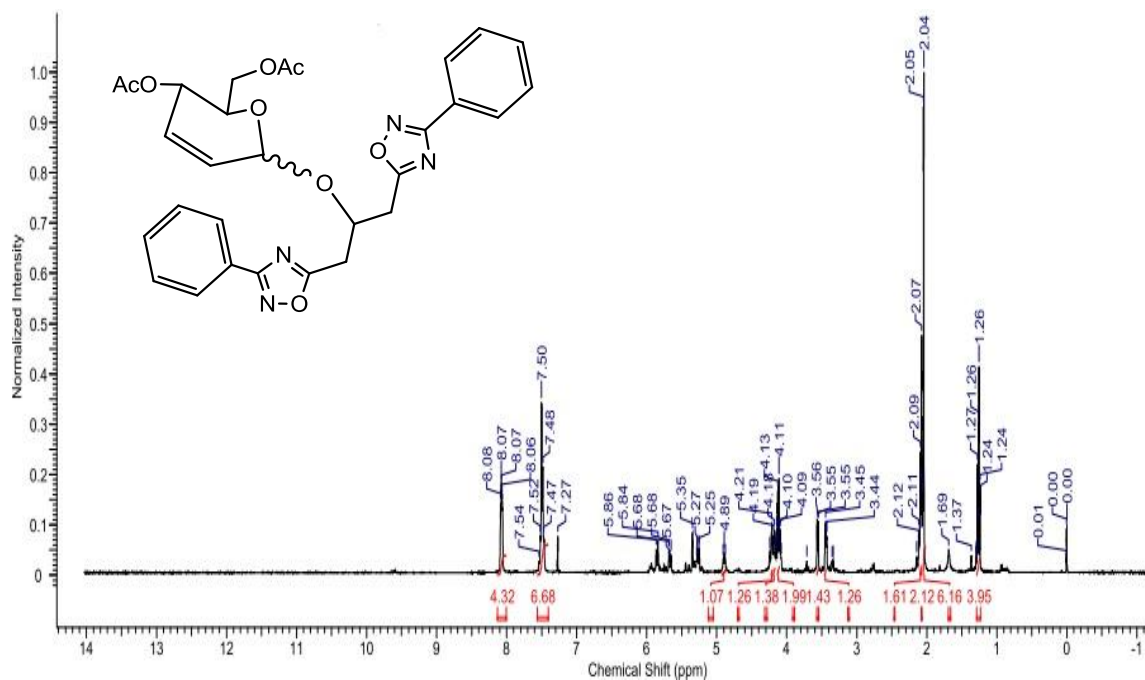


Figura 54: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 400MHz para o composto **54a**.

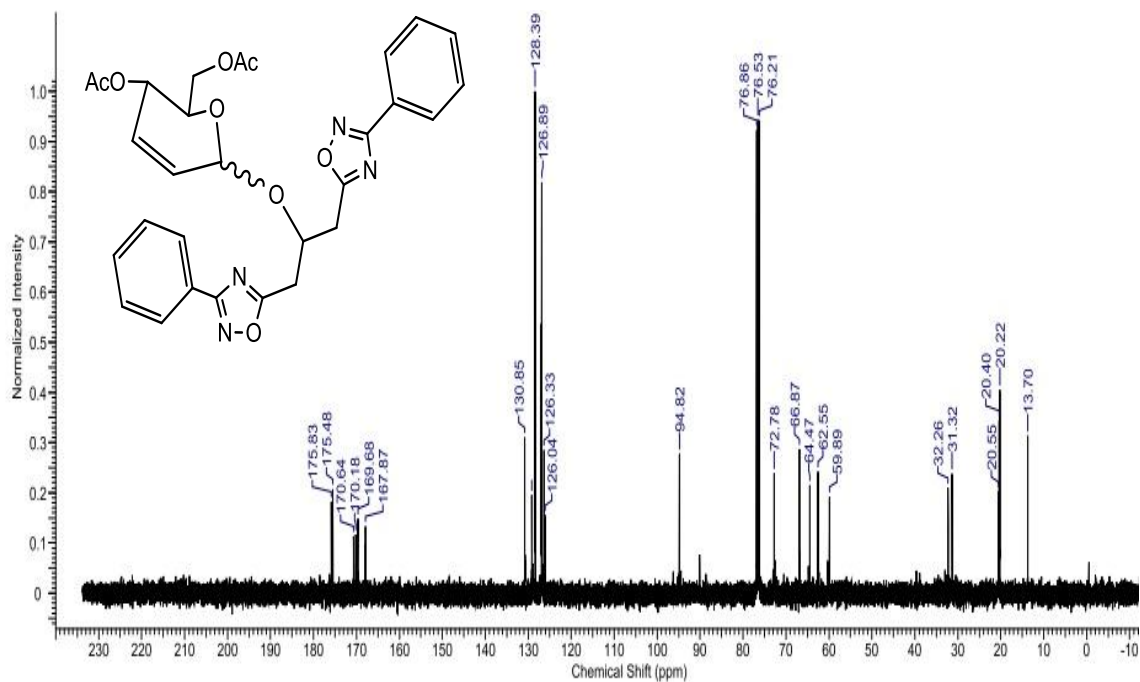


Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 100MHz para o composto 54a.

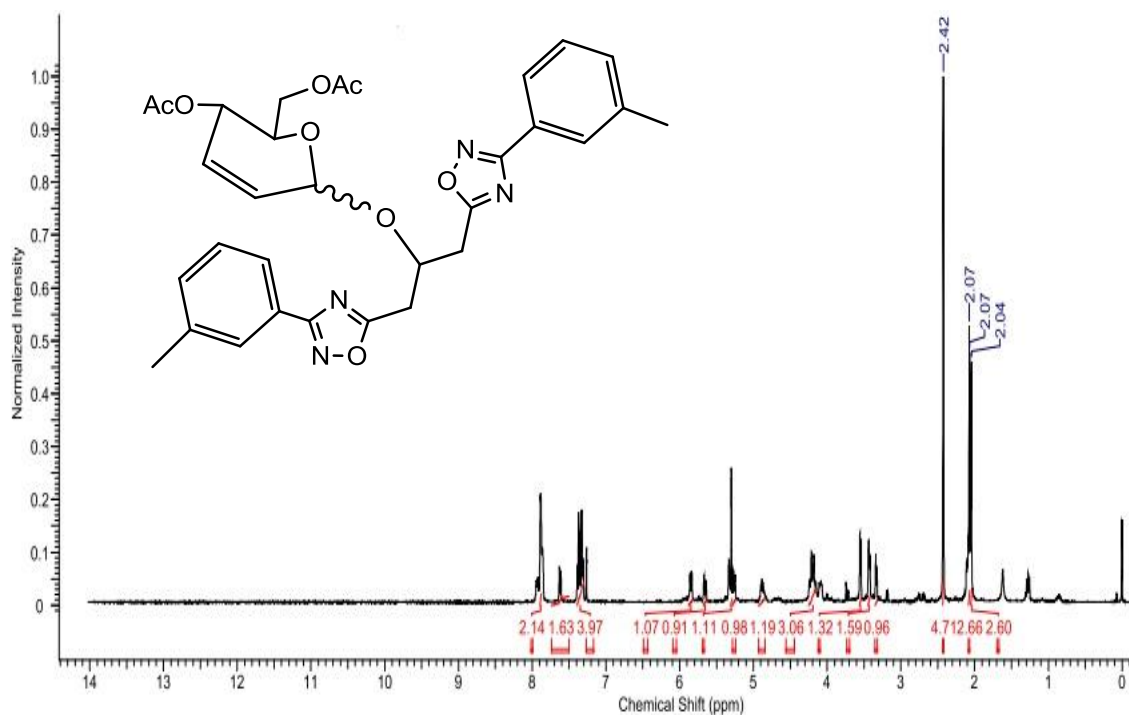


Figura 56: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 400MHz para o composto 54c.

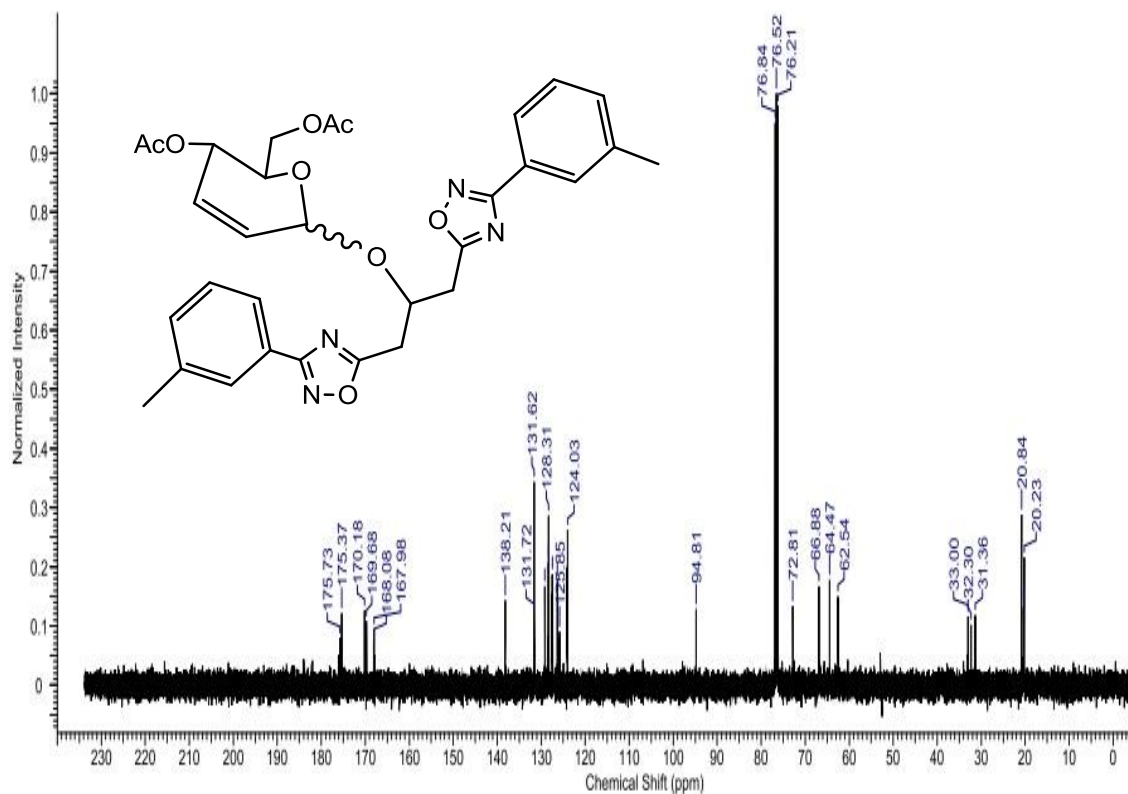


Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 100MHz para o composto 54c.

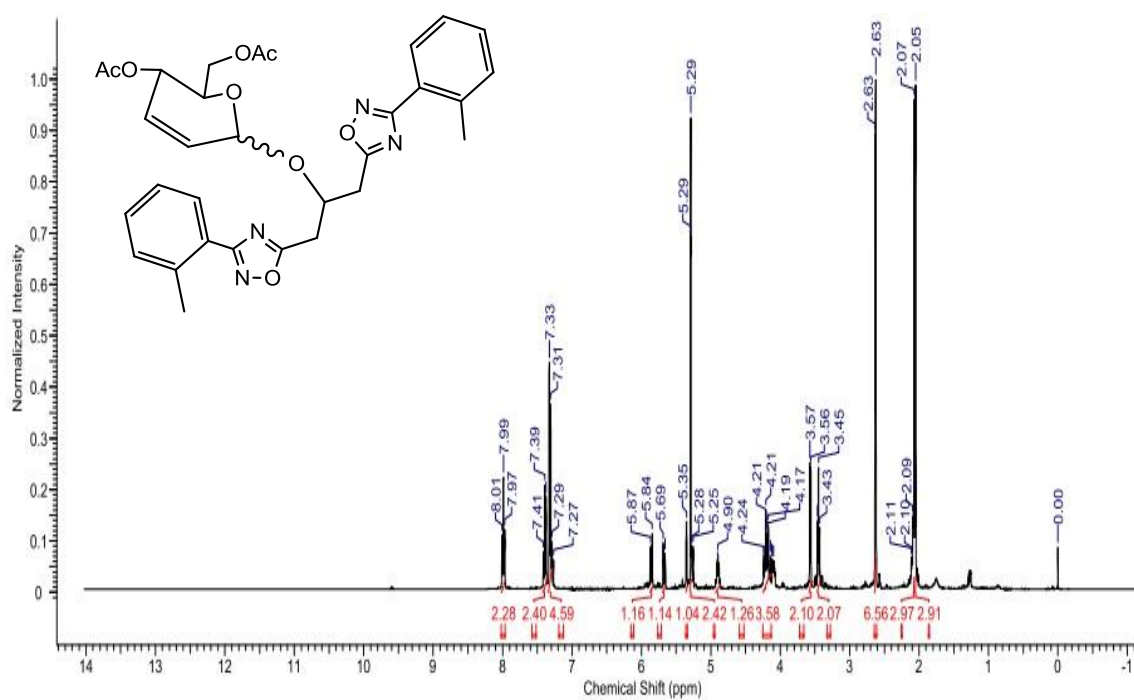


Figura 58 : Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 400MHz para o composto 54d.

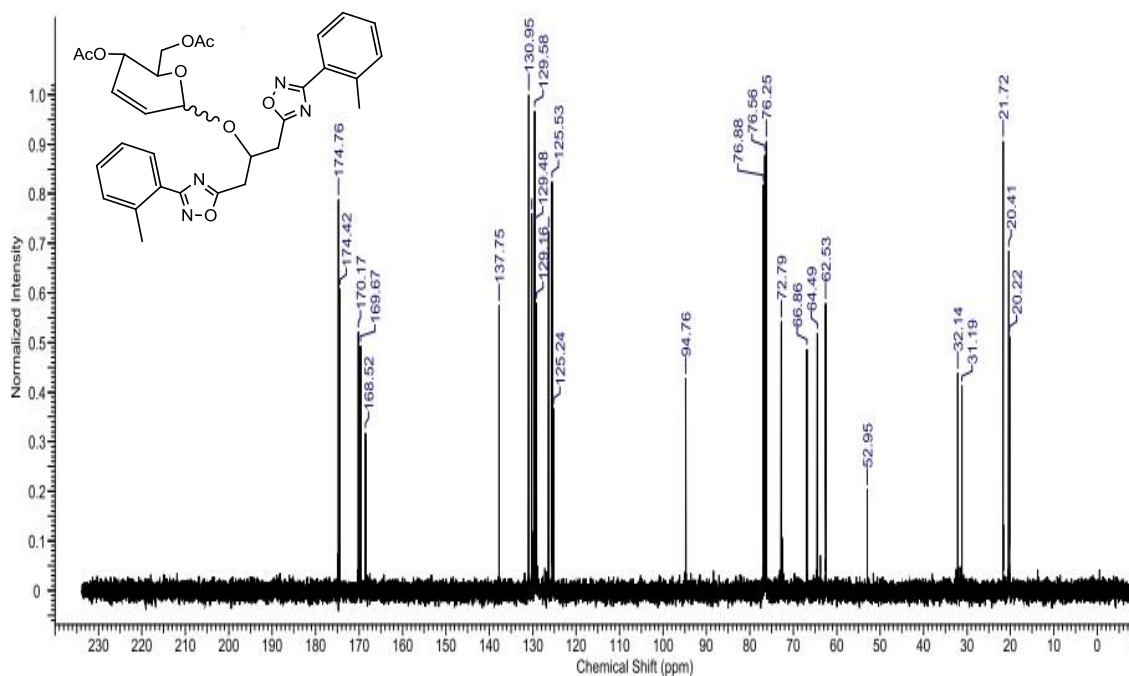


Figura 59: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 100MHz para o composto 54d.

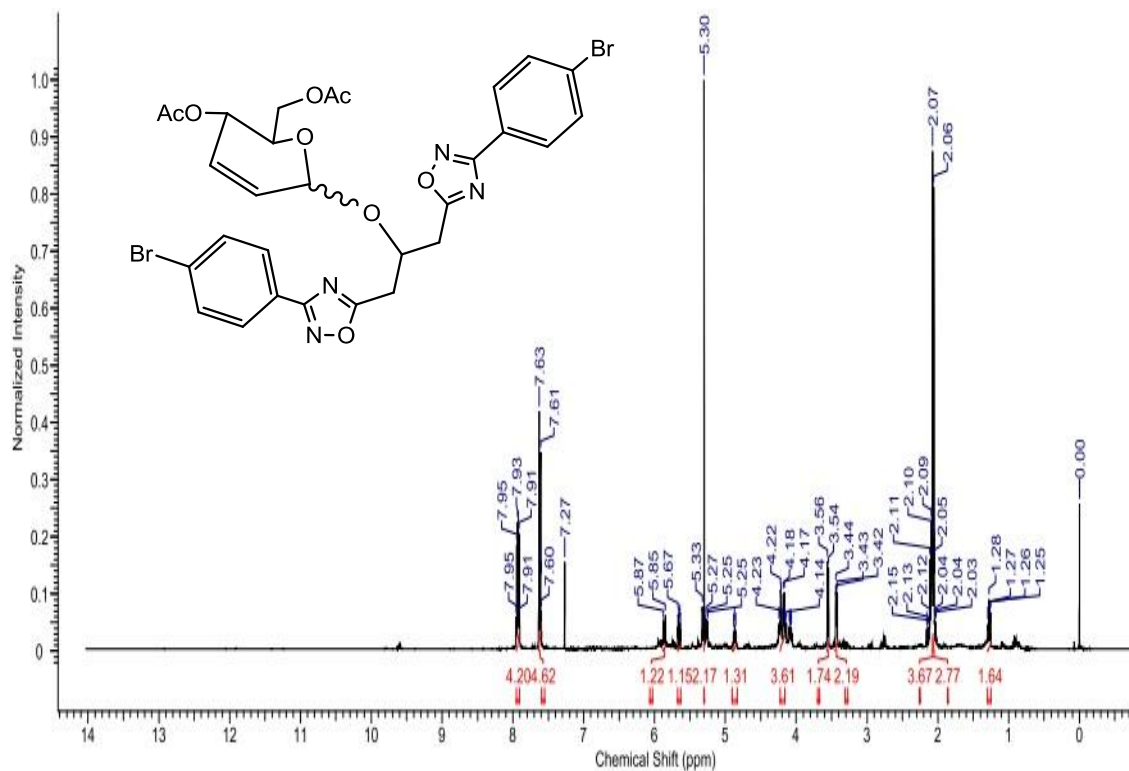


Figura 60: Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de 400MHz para o composto 54e.

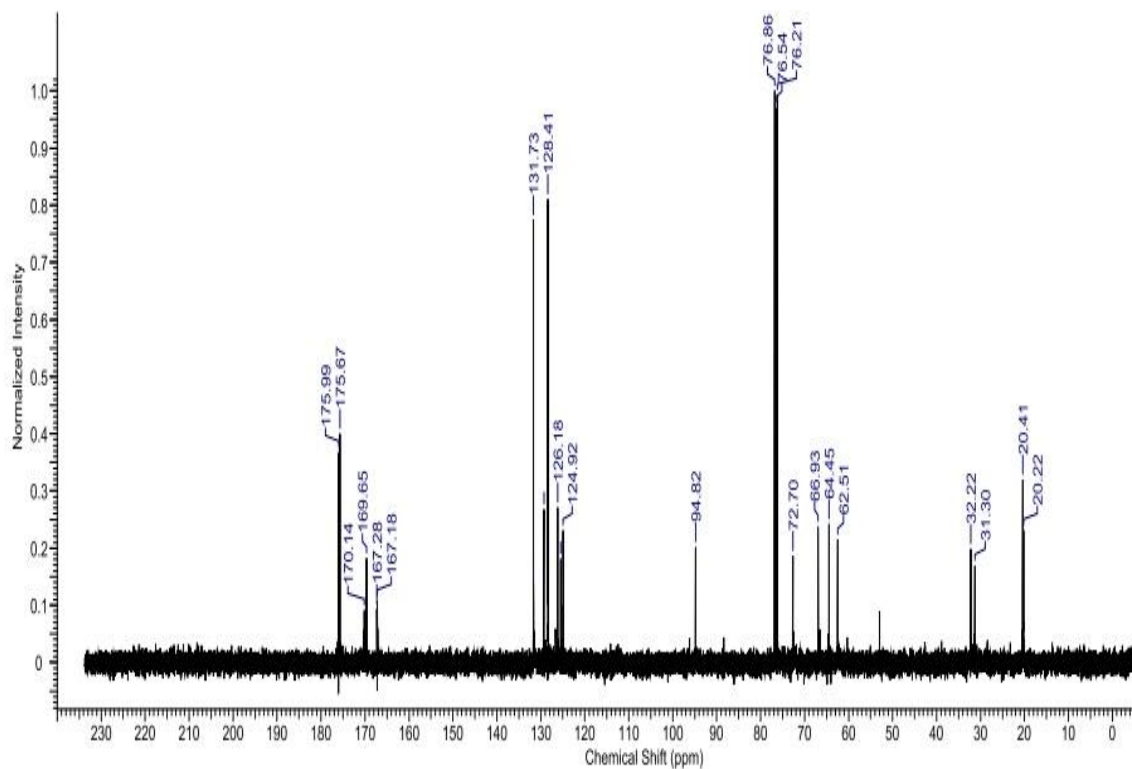


Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 de 100MHz para o composto 54e.