



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E ATIVIDADE
BIOLÓGICA DE UMA NOVA SÉRIE DE CARBOIDRATOS
CONTENDO 1,2,4 OXADIAZÓIS COMO AGLICONA**

EDILMA ELAYNE DA SILVA

Recife/2014

EDILMA ELAYNE DA SILVA

**SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E ATIVIDADE
BIOLÓGICA DE UMA NOVA SÉRIES DE
CARBOIDRATOS CONTENDO 1,2,4 OXADIAZÓIS COMO
AGLICONA**

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de pós-graduação em Química como parte dos requisitos a obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal Rural de Pernambuco.

ORIENTADOR: Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho

Bolsista: CAPES

RECIFE/2014

EDILM ELAYNE DA SILVA

**SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E ATIVIDADE
BIOLÓGICA DE UMA NOVA SÉRIES DE
CARBOIDRATOS CONTENDO 1,2,4 OXADIAZÓIS COMO
AGLICONA**

Dissertação avaliada e aprovada pela banca em ___/___/___

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filhos (DCM-UFRPE) Orientador

Prof.Dr. Juliano Carlos Rufino de Freitas (CES-UFCG) 1º Examinador

Prof. Dr. Ronaldo N Oliveira (DCM-UFRPE) 2º Examinador

Prof. Dr. Ronaldo N Oliveira (DCM-UFRPE) 3º Examinador

Recife/2014

AGRADECIMENTOS

Aos professores do programa de pós-graduação em química. Especialmente ao professor *Dr. João Rufino de Freitas Filho* por ser mais que um orientador torna-se um pai quando necessário, um amigo quando preciso e sempre ser um referencial de caráter e humildade.

Aos amigos por todos os momentos compartilhados. Especialmente aqueles que dividem comigo de forma direta esta conquista fazendo parte não só de minha vida acadêmica, mas da minha história de vida.

A CAPES, pela bolsa concedida.

DEDICATÓRIA

Aos importantes: Ademir e Mauricea Silva

RESUMO

Neste trabalho, é descrito a síntese e caracterização estrutural de inéditos 1,2,4-oxadiazóis que serão utilizados como precursores de glicosídeos 2,1-insaturados. A síntese de alquil e arilamidoximas, produtos de partida de interesse foram obtidos em bons rendimentos (70-92%) quando comparado com resultados já descritos na literatura. Os novos 1,2,4-oxadiazóis foram sintetizados através da metodologia de aquecimento sem solvente e sem base, o qual se constitui num método inovador para obtenção dos 1,2,4,oxadiazóis. Os 3-aryl-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan-2-ona (**42a-g**) foram obtidos a partir do acetoacetato de etila por meio de aquecimento durante 4 horas sendo obtidos em rendimento de moderados a bons (15%-88%). Os compostos obtidos foram submetido a redução fornecendo os 3-aryl-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan-2-ol (**45a-g**). Os O-glicosídeos 2,3-insaturados inéditos foram obtidos a partir do Rearranjo de Ferrier do tri-O-acetil-D-glucal com os álcoois(**45a-c**) em presença de montmorillonita como catalisador. As estruturas dos compostos obtidos foram elucidadas através de técnicas espectroscópicas convencionais: Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C . Bem como sua atividades biológicas testadas.

Palavras - chave: Glicosídeos, 1,2,4 oxadiazóis, aquecimento.

ABSTRACT

This report describes the synthesis and structural characterization of novel 1,2,4-oxadiazole to be used as precursors for 2,1-unsaturated glycosides. The synthesis of alkyl and arylamidoximas, starting products of interest were obtained in good yields (70-92%) when compared with the results already reported. The novel 1,2,4-oxadiazole were synthesized using the methodology of heating without solvent and without a base, which constitutes a novel method for obtaining 1,2,4, oxadiazole. The 3-aryl-[1,2,4-oxadiazol-5-yl]-propan-2-one (**42a-g**) were obtained from the ethyl acetoacetate by heating for 4 hours was obtained in moderate yield the good (15% - 88%). The compounds obtained were subjected to reduction by providing the 3-aryl-[1,2,4-oxadiazol-5-yl]-propan-2-ol (**45a-g**). The O-glycosides 2,3-unsaturated were obtained from the rearrangement Ferrier tri-O-acetyl-D-glucal with alcohols (45a-c) in the presence of montmorillonite as catalisador. As structures of the compounds obtained were elucidated by conventional spectroscopic techniques: Infrared and ^1H Nuclear Magnetic Resonance and ^{13}C .

Key words: Glycosides, 1,2,4 oxadiazole, heating

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: <i>Isômero 1,2,4 oxadiazol</i>	- 2 -
Figura 2: <i>Isômeros dos oxadiazóis</i>	- 2 -
Figura 3: <i>Estruturas químicas dos fármacos</i>	- 3 -
Figura 4: <i>Reatividade do 1,2,4 oxadiazol</i>	- 4 -
Figura 5: <i>Oxadiazóis com propriedade líquido cristalina</i>	- 5 -
Figura 6: <i>1,2,4 oxadiazóis com propriedades líquido iônicos, cristais líquido e fotoluminescentes</i>	- 6 -
Figura 7: <i>Compostos bioativos com 1,2,4 oxadiazol</i>	- 7 -
Figura 8: <i>Compostos com atividade anticancerígena</i>	- 8 -
Figura 9: <i>Composto com atividade contra o tripanosoma cruzi</i>	- 9 -
Figura 10: <i>Compostos com aplicações agrícolas</i>	- 9 -
Figura 11: <i>Composto A e B isolado do molusco</i>	- 10 -
Figura 12: <i>Diastereoisômeros α e β anômeros</i>	- 15 -
Figura 13: <i>Reação de glicosidação de Fischer</i>	- 16 -
Figura 14: <i>Glicosídeos acoplados a 1,2,4 oxadiazóis</i>	- 19 -
Figura 15: <i>Éster aceto acetato de etila</i>	- 23 -
Figura 16: <i>Representação de Newman para composto 45c</i>	- 39 -
Figura 17: <i>Glicosídeos possuindo um triazol como espaçador entre a porção carboidrato e o anel 1,2,4-oxadiazólico</i>	- 59 -

LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1:** Rotas de destaque para obtenção do 1,2,4 oxadiazol _____ - 11 -
- Esquema 2:** Síntese de glicosídeos catalisada por $AlCl_3$ _____ - 17 -
- Esquema 3:** Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados promovida por $TeBr_4$.- 18 -
- Esquema 4:** Síntese de 1,2,4 oxadiazóis a partir de β - ceto ésteres_____ - 22 -
- Esquema 5:** Reação de obtenção da aril e aquil amidoximas. _____ - 24 -
- Esquema 6:** Reação sobre aquecimento para obtenção do 1,2,4 oxadiazol - 29
- Esquema 7:** Proposta mecanística para obtenção dos 1,2,4 oxadiazóis sem base e sem solvente _____ - 34 -
- Esquema 8:** Reação de redução com $NaBH_4$ _____ - 35 -
- Esquema 9:** Glicosidação utilizando K10 como catalisador
- Erro! Indicador não definido.**Esquema10:** : Síntese de glicosídeo 2,3-insaturado contendo como aglicona o 1,2,4- oxadiazol _____ -43-**Esquema 11:**
- Síntese de glicosídeo 2,3-insaturado contendo como aglicona o 3 -aril-[1,2,4 – oxadiazol-5-il]-propan-2-ol. _____ -45-**Esquema 12:**
- Hidrolise dos compostos 56a,c _____ -52-

LISTA DE ESPECTROS

- Espectro 1:** Espectro de IV em pastilha de K-Br do substrato de partida **23f**.... - 26 -
- Espectro 2:** Espectros de Iv em pastilha de K-Br do composto **26f** - 26 -
- Espectro 3:** Espectro de RMN¹H aparelho de 300 MHz do composto **26f**.. - 27 -
- Espectro 4:** Espectro de RMN¹³C em CDCl₃ do composto **26f** - 28 -
- Espectro 5:** Espectros de IV em Pastilha de K-Br do composto **42b** - 31 -
- Espectro 6:** Espectro de RMN¹³C em CDCl₃ do composto **42b** - 32 -
- Espectro 7:** Espectro de RMN¹H aparelho de 300 MHz do composto **42b** - 33 -
- Espectro 8:** Espectro de IV Espectro em pastilha de K-Br do composto **45b** ... - 36 -
- Espectro 9:** Espectro de RMN¹³C em CDCl₃ do composto **45c**
- Espectro 10:** Espectro de RMNC em CDCl do composto **45b**
- Espectro 11:** Espectros de RMN¹³C do composto **56c**
- Espectros 12:** Espectro de RMN¹H de 300 MHz do composto **56 a**

LISTA DE TABELA

Tabela 1: Síntese de arile aquil amidoximas	- 25 -
Tabela 2: Obtenção do 1,2,4 oxadiazol com diferentes estequiometrias.....	- 30 -
Tabela 3: Rendimento das reações de redução	- 35 -
Tabela 4: Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) das amostras em dose única de 25 µg/mL.....	-41-

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

IV Infravermelho

RMN ^1H Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ^{13}C Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

Ar Arila

K-10 Montmorillonita

Δ Aquecimento

δ Deslocamento químico

J Constante de acoplamento

CCD Cromatografia de Camada Delgada

R_f Referência frontal

dd Duplo duplete

ddd Duplo duplo duplete

s Simpleto

t Tripleto

d Duplete

m Multipleto

SUMÁRIO

<u>AGRADECIMENTOS.....</u>	<u>III</u>
<u>DEDICATÓRIA.....</u>	<u>IV</u>
<u>ABSTRACT</u>	<u>VI</u>
<u>LISTA DE FIGURAS</u>	<u>VII</u>
<u>LISTA DE ESPECTROS</u>	<u>IX</u>
<u>LISTA DE TABELA</u>	<u>X</u>
<u>LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....</u>	<u>XI</u>
<u>SUMÁRIO</u>	<u>XII</u>
<u>CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</u>	<u>- 2 -</u>
1. 1,2,4 OXADIAZÓIS.....	- 2 -
1.1. APLICAÇÕES DOS 1,2,4 OXADIAZÓIS	- 4 -
1.1.1. QUÍMICA DOS MATERIAIS	- 4 -
1.1.2 ATIVIDADES BIOLÓGICAS.....	- 6 -
1.1.3. FORMAS DE OBTENÇÃO DO 1,2,4 OXADIAZOL.....	- 10 -
1.2. CARBOIDRATOS.....	- 13 -
1.2.1 CARBOIDRATO CONTENDO OS 1,2,4, OXADIAZÓIS COM AGLICONA.....	- 18 -
1.3.OBJETIVOS	- 20 -
1.3.1 GERAL.....	- 20 -
1.3.2 ESPECÍFICOS.....	- 20 -
<u>CAPÍTULO 2: RESULTADOS E DISCUSSÃO</u>	<u>- 22 -</u>
2.1 ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS UTILIZADAS NA SÍNTESE DO 1,2,4,OXADIAZOL	- 22 -
2.1.1 OBTENÇÃO DOS PRODUTOS DE PARTIDA.....	- 23 -

2.1.2. OBTENÇÃO DOS 1,2,4 OXADIAZÓIS.....	- 29 -
---	--------

CAPÍTULO 3: CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS - 51 -

3.1 CONCLUSÃO.....	- 51 -
--------------------	--------

3.2 PERSPECTIVAS	- 51 -
------------------------	--------

CAPITULO 4 : PARTE EXPERIMENTAL - 54 -

4.1 MATERIAIS UTILIZADOS	- 54 -
--------------------------------	--------

4.2 INSTRUMENTOS UTILIZADOS.....	- 54 -
----------------------------------	--------

4.3 PROCEDIMENTO GERAL DE PREPARAÇÃO AS ALQUI E ARILAMIDOXIMAS	- 55 -
--	--------

4.4. PROCEDIMENTO GERAL DE PREPARAÇÃO PARA OBTENÇÃO DOS 3-ARIL-[1,2,4 – OXADIAZOL-5-IL]-PROPAN-2-ONA.....	- 55 -
---	--------

4.4. PROCEDIMENTO GERAL DE PREPARAÇÃO PARA OBTENÇÃO DOS SINTETIZAR OS 3-ARIL-[1,2,4 –OXADIAZOL-5-IL]-PROPAN-2-OL;	- 57 -
---	--------

ANEXOS: ESPETROS SELECIONADOS - 67 -

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO e OBJETIVOS

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO e OBJETIVOS

1. 1,2,4 Oxadiazóis

São chamados de oxadiazóis heterociclos de estrutura rígida com cinco membros que apresentam dois átomos de carbono, dois átomos de nitrogênio e um átomo de oxigênio (Figura 1).

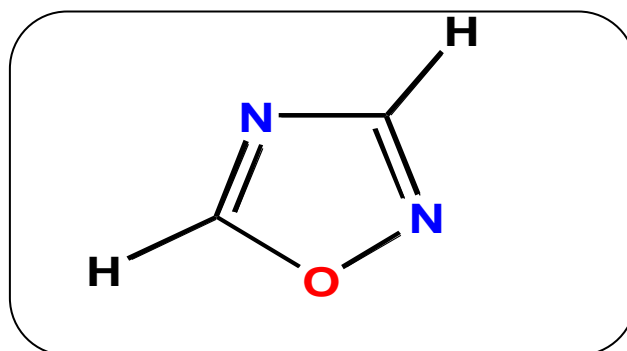


Figura 1: Isômero 1,2,4 oxadiazol

A primeira síntese de 1,2,4-oxadiazóis foi realizada em 1884 por Tiemann e Krüger, os quais nomearam estes heterociclos como furo[ab1]diazóis¹, devido a sua semelhança com o anel furano. Os oxadiazóis podem ser encontrados em quatro formas regioisoméricas 1,2,4 oxadiazol quando assimetricamente substituído; 1,3,4 oxadiazol; 1,2,3 oxadiazol e 1,2,5 oxadiazol sendo este ultimo por sua vez mas difícil de ser encontrado (Figura

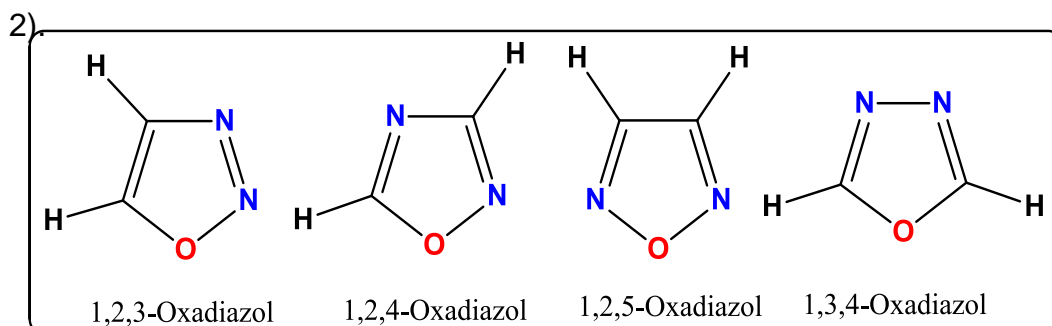


Figura 2: Isômeros dos oxadiazóis

¹ Tiemann, F.; Krüger, P. *Berchte der Deutschen Chemischen Gesellschat*. 1884, 17, 1685.

Tornaram-se “popularmente” conhecidos na década de 60 devido a grande comercialização dos fármacos Oxalamina², libexina³ e Irrigor² (Figura 3). Atualmente, são apontados como andaimes privilegiados, isto é estruturas que são capazes de se ligar a um conjunto diversificado de receptores⁴; constituindo assim um versátil classe de compostos.

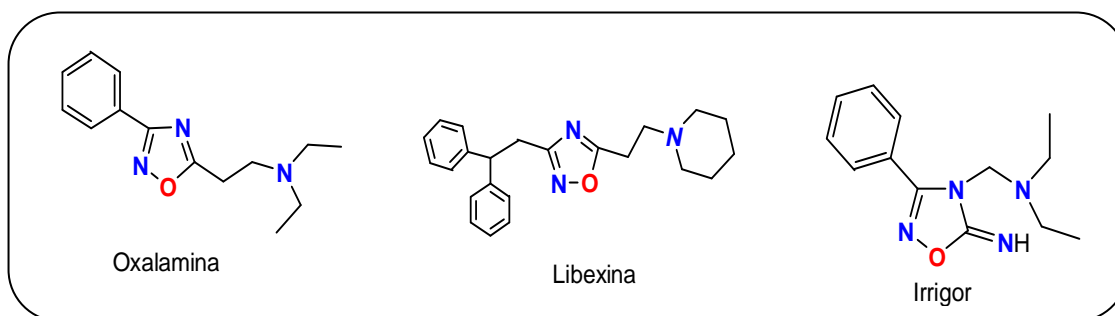


Figura 3: Estruturas químicas dos fármacos

A alta reatividade do 1,2,4 oxadiazol e sua capacidade de rearranjar em outros heterociclos mais estáveis ocorre devido a características únicas da sua estrutura tais como: labilidade da ligação O-N; os carbonos C(3) e C(5) serem eletrófilicos; o carbono C(5) pode ser ainda mais eletrófilico com grupos retiradores como substituintes; o N(4) ter caráter nucleófilico, N(2) ser ambifílico e o oxigênio agir com bom grupo de saída interno e a presença de uma cadeia lateral que possa estar envolvida nos rearranjos intramoleculares. Estas características tornam este heterociclo multifuncional, (Figura 4) cuja reatividade depende fortemente do tipo de substituinte, dos reagentes e condições reacionais⁵.

² Eloy, F. Lenares, R. *Helv. Chim. Acta.* 1966, 49, 1430.

³ Harsanyi, K.; Kiss, P.; Korbonits, D.; Malyata; I. R. *Arzneim Forsch.* 1966, 16, 615.

⁴ Kumar, R. R.; Perumal, S.; Menéndez, J. C.; Yogeessari, P.; Sriram, P. *Bioorg Med. Chem.* 2011, 19, 3444-3450.

⁵ Pace; Andrea e Pierro, Paolla. *Organic e biomoleculare chemistry*, 2009, 08.

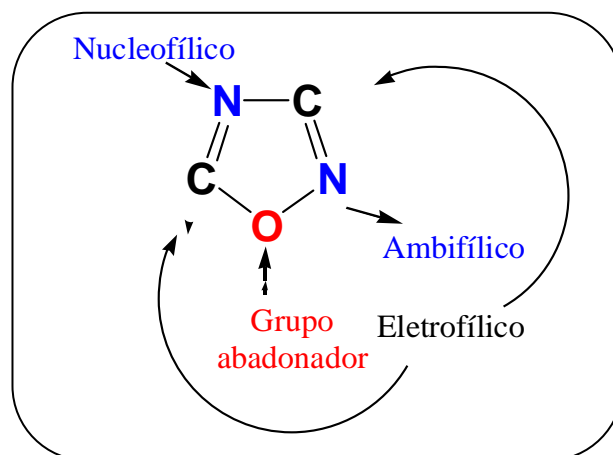


Figura 4: Reatividade do 1,2,4 oxadiazol

1.1. Aplicações dos 1,2,4 oxadiazóis

Este heterociclo é melhor descrito com um sistema conjugado⁶ visto apresentar baixo grau de aromaticidade^{7,8}. O sistema oxadiazólico vem recebendo grande atenção da comunidade científica, pois apresenta inúmeras e diversas atividades registradas na literatura. O registro dos artigos envolvendo o 1,2,4 oxadiazol apresenta real crescimento entre os ano de 2000 a 2011 em diversas área do conhecimento podemos assim destacar duas áreas: química do materiais, química medicinal.

1.1.1. Química dos Materiais

O desenvolvimento de novos materiais com aplicabilidade no cotidiano é o principal objetivo desta área do conhecimento que visa sintetizar, caracterizar e apontar funcionalidades que possam colaborar com avanço tecnológico⁹.

Compostos contendo o núcleo oxadiazólico estão sendo relatados apresentando resultados positivos e com aplicações variadas nesta área do

⁶ Clapp, L. B. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, In.: A.R. Katritzky Ed., Academic Press, New York, 1976 20, 65-116.

⁷ C. V. Bird, C.V. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 1409–1414

⁸ Bird, C.V. *Tetrahedron*, 1992, **48**, 335–340

⁹ Freitas, J.J.R.; Silva, E.E.; Regueira, J.L.L.F.; de Andrade, S.A.; Cavalcante, P.M.M.; Oliveira, R.N. e Freitas Filho, J.R. *Rer. Virtual Quim* 2011.04,06.

conhecimento. Shanker e colaboradores¹⁰ descreveram a síntese e as propriedades líquido-cristalinas de quatro novos 1,2,4-oxadiazóis (1-4) contendo um ou dois ciclo-hexanos na cadeia (Figura 5) assim também com Parra e colaboradores¹¹ relataram a síntese e as propriedades líquido-cristalinas de uma série de 1,2,4-oxadiazóis (5) mesogênicos de cadeia flexível (Figura 5).

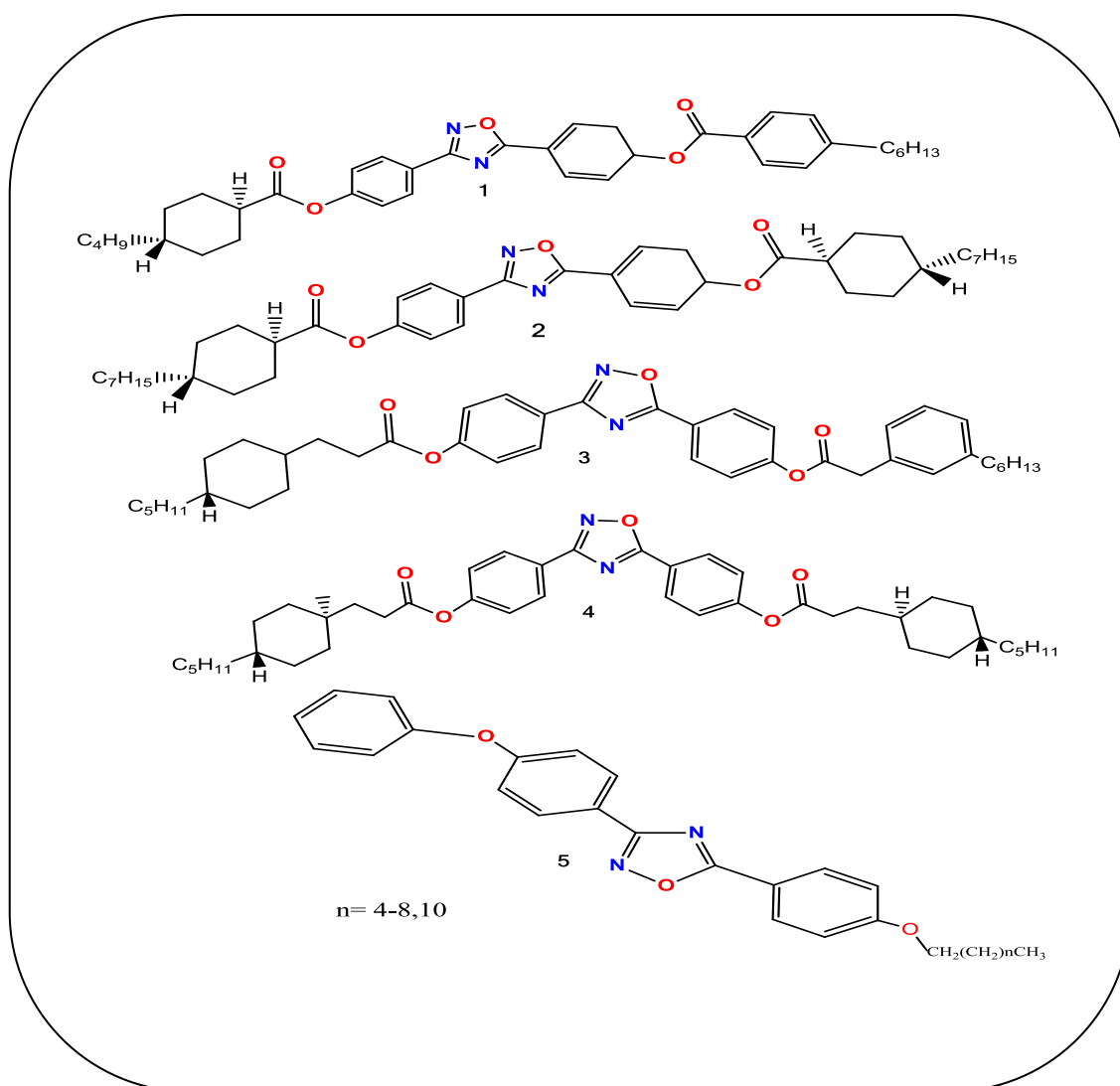


Figura 5: Oxadiazóis com propriedades líquido cristalina

¹⁰ Shanker, G.; Nagaraj, M.; Kocot, A.; Vij, J. K.; Prehm, M.; Tschierske, C. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 1671

¹¹ Parra, M.; Hidalgo, P.; Carrasco, E.; Barbera, J.; Silvino, L. *Liq. Cryst.* **2006**, *33*, 875.

Outras propriedades descritas na literatura são líquidos iônicos¹²(6), cristais líquidos¹³(7) e fotoluminescência(8) relatada por Buscemi e colaboradores¹⁴ (Figura 6).

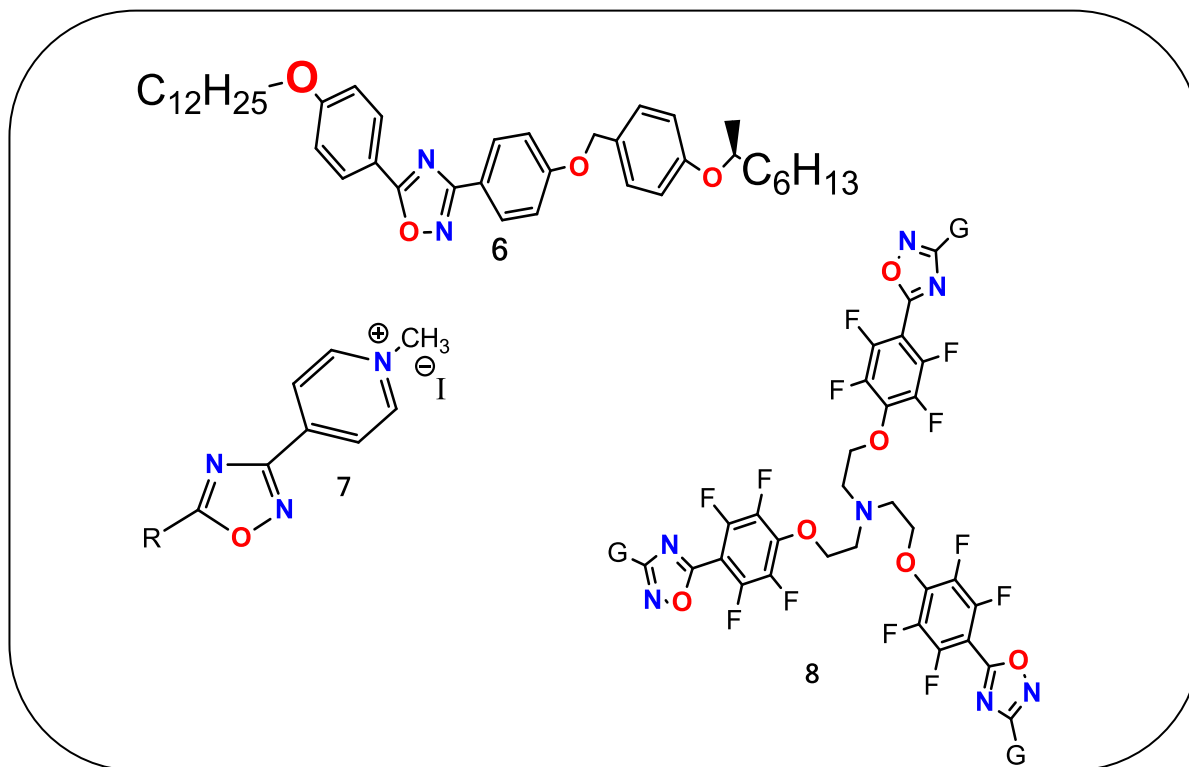


Figura 6: 1,2,4 oxadiazóis com propriedades líquido iônicos, cristais líquido e fotoluminescentes

1.1.2 Atividades Biológicas

Recebem destaque atividades tais como anti-asmática (9)¹⁵, antidiabética (10)¹⁶, anti-inflamatória (11)¹⁷, Antimicrobial (12)¹⁸, antitumoral (13)¹⁹, imunossupressora (14)²⁰ e neuroprotetora (15)²¹ (Figura 7).

¹² Parra, M. L.; Hidalgo, P. I.; Elgueta, E. Y. *Liq. Cryst.* 2008, 35, 823.

¹³ Pibiri, I.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Pierro, P.; Buscemi, S. *Heterocycles* 2006, 68, 2653.

¹⁴ Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P. Vivona, N. *J. Fluorine Chem.* 2006, 127, 1601

¹⁵ Palmer, J. T.; Rydzewski, R. M.; Mendonça, R. V.; Sperandio, D.; Spencer, J. R.; Hirschbein, B. L.; Lohman, J.; Beltman, J.; Nguyen, M.; Liu, L. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2006, 16, 3434-3439.

¹⁶ Xu, J.; Wei, R.; 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, 15, 2533-2536.

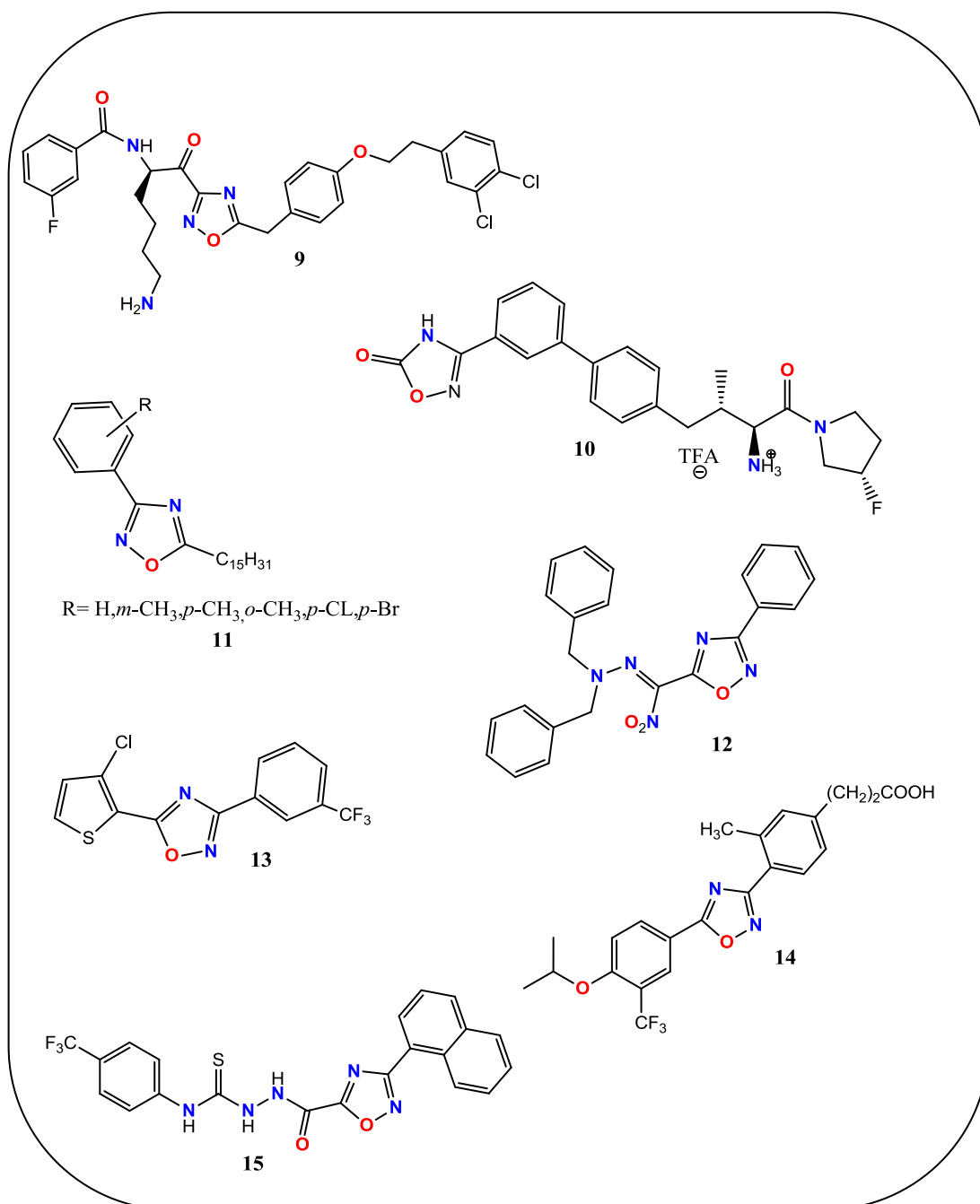


Figura 7: Compostos bioativos com 1,2,4 oxadiazol

¹⁷ Bezerra, N. M. M.; De Oliveira, S. P.; Srivastava, R. M.; Da Silva, J. R. *Il Farmaco*. 2005, 60, 955-960.

¹⁸ Tyrkov, A. G.; Sukhenko, L. T. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2004, 38, 376-378.

¹⁹ Zhang, H. Z.; Kasibhatla, S.; Kuemmerle, J.; Kemnitzer, W.; Ollis-Mason, K.; Qiu, L.; Crogan-Grundy, C.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2005, 48, 5215-5223.

²⁰ Yan, L.; Huo, P.; Doherty, G.; Toth, L.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; Haidu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G. J.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Quackenbush, E.; Wickham, A.; Mandala, S. M. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. 2006, 16, 3679-3683.

²¹ Huhtiniemi, T.; Suuronen, T.; Rinne, V. M.; Wittekindt, C.; Lahtela-Kakonnen, M.; Jarho, E.; Wallén, E. A. A.; Salminen, A.; Poso, A.; Leppänen, J. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2008, 51, 4377-4380.

Kumar e colaboradores²² relataram a síntese de análogos 1,2,4 oxadiazóis com atividade antitumoral. O composto sintetizado tem sua atividade amplificada com presença de grupos lipofílico na posição C-5 do anel 1,2,4,oxadiazólico bem como grupo alcóxi e anel arila na posição C-3 do anel 1,2,4 oxadiazólico. O composto (16) (Figura 8) com esta atribuições foi que melhor apresentou atividade. Mas recentemente em 2012, Khatki e colaboradores²³ relataram a atividade anticancerígena para um serie de compostos (17) atuante contra o câncer de próstata. Observando que a presença de grupos retiradores de elétrons associado ao grupo arila no carbono C-3 do anel oxadiazólico favorece a maior citotoxicidade do composto, quando comparado a doxorrubicina composto utilizado como padrão em frente a células cancerígenas (Figura 8).

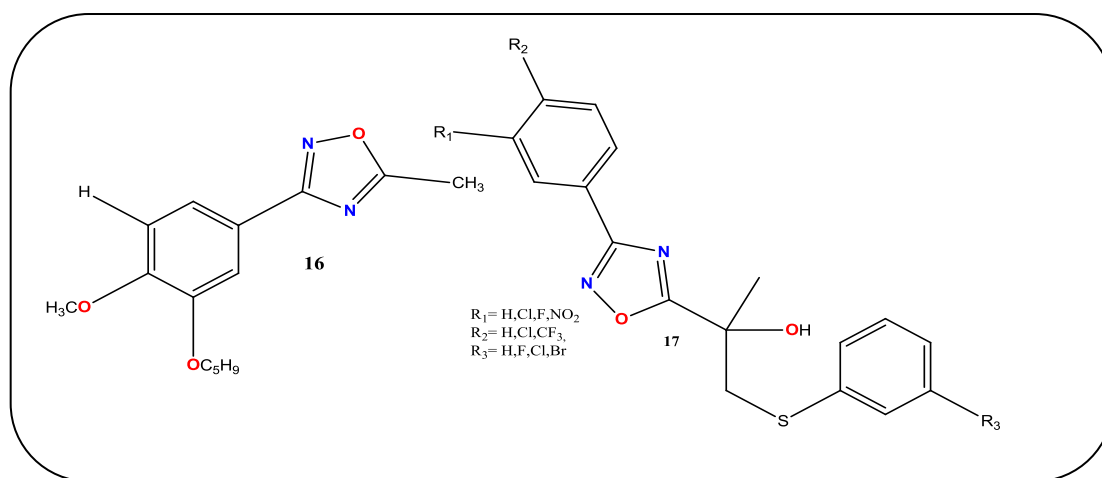


Figura 8: Compostos com atividade antitumoral

Filho e colaboradores²⁴ relataram a síntese e caracterização de um antiparasitário atuante contra o *Trypanosoma cruzi* contendo o núcleo

²² Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A.K.; Kuei-Hua Chang, K.; Shah, K. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2011, 1-8.

²³ Khatik, G.L.; Kaur, J.; Kumar, V.; Tikoo, K.; Nair, V.A; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 1912–1916.

²⁴ Filho, J.M.S.; Leite, A.C.L.; Oliveira, B.G.; Moreira, D.R.M.; Lima, M.S.; Soares, M.B.P.S.; Leite, L.F.C.C.; *Bioorg. Med. Chem.* 17 2009 6682–6691

oxadiazólico (Figura 9), o composto (18) apresenta uma ação efetiva no combate à doença apresentando baixa toxicidade tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

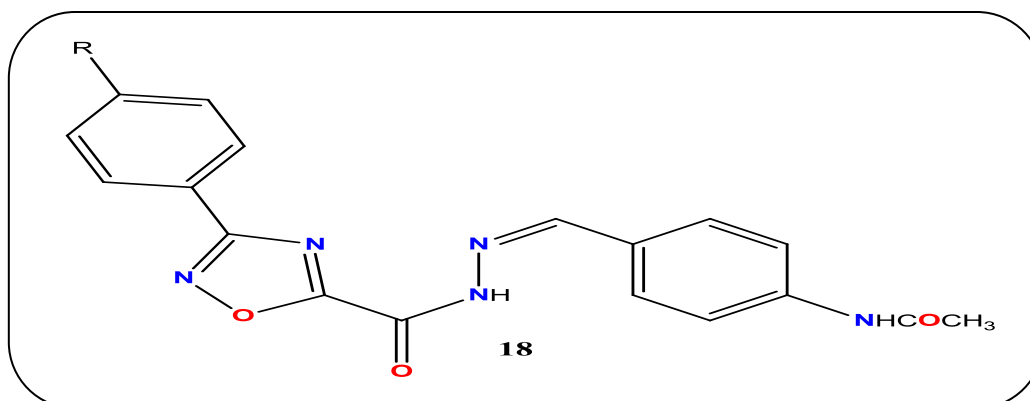


Figura 9: Composto com atividade contra o *Trypanosoma cruzi*

As aplicações destes não se limitam as atividades biológicas de combate a patologias humanas, os mesmo apresentam atividade de interesse agrícola tais como: acaricida, inseticida e fungicida²⁵ (19) bem como também larvicida²⁶ (20) (Figura 10).

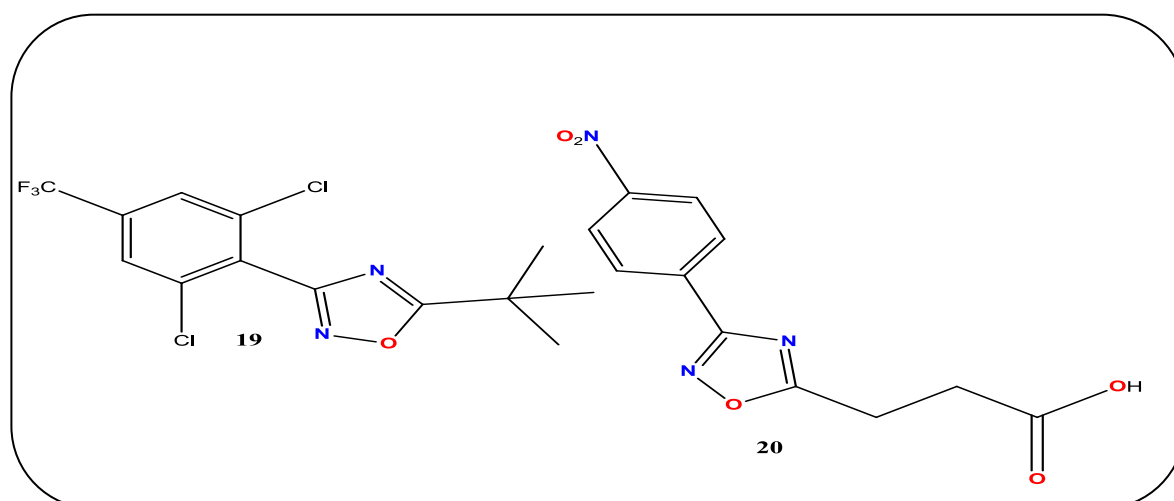


Figura 10: Compostos com aplicações agrícolas

²⁵ Ozeo, Y.; Yagi, K.; Nakamura, M.; Akamatsu, M.; Miyake, T.; Matsumura, F. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2000**, *66*, 92.

²⁶ Filho, R. A. W. N.; da Silva, C. A.; da Silva, C. S. B.; Brustein, V. P.; Navarro, D. M. A. F.; dos Santos, F. A. B.; Alves, L. C.; Cavalcanti, M. G. S.; Srivastava, R. M.; Carneiro-da-Cunha, M. G. C. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 819.

1.1.3. Formas de Obtenção do 1,2,4 Oxadiazol

Em 2012, foi isolado de um molusco *Phidiana militaris* coletado no mar da China substâncias com o núcleo 1,2,4-oxadiazol. O composto extraído do animal marinho apresentou um sistema indólico, ligados através de uma ponte de metileno. Bem como estrutura análoga variando o substituinte na posição *orto* do anel benzênico o que foi esclarecido com a elucidação estrutural desses dois metabólitos por técnicas espectroscópicas. Ambos apresentaram alta citotoxicidade contra linhagens celulares tumorais de mamíferos (glioma de rato C6, Células HeLa- cervicais humanas epiteliais de cancro e Caco-2 - células epiteliais humanas de adenocarcinoma colo retal) em ensaios *in vitro*²⁷. No entanto o rendimento do composto foi entorno de 12% para o composto A (**21**) e 8% para composto B (**22**)(figura 11) há cada 12 indivíduos coletado por mergulho no mar chinês.

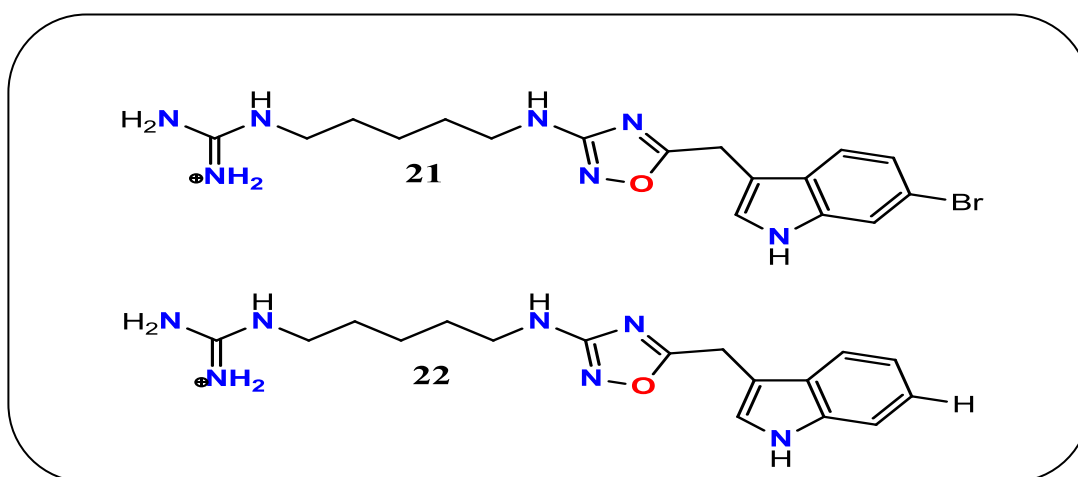
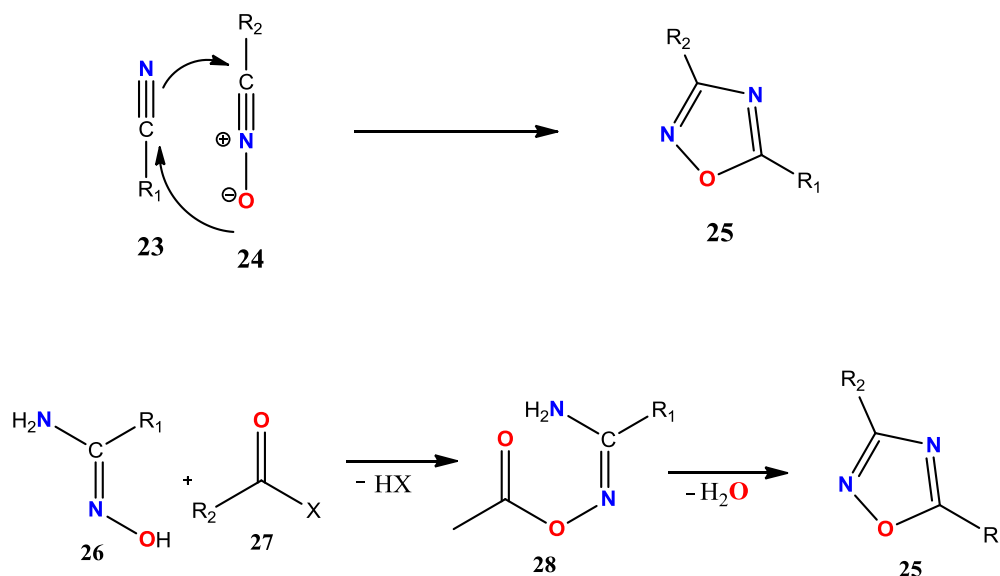


Figura 11: Composto A e B isolado do molusco

²⁷ 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

Desta forma, a necessidade do desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para obtenção destes heterociclos em altos rendimentos e em menor tempo de reação fica evidente; visto à grande importância dos 1,2,4-oxadiazóis na síntese de compostos como aplicações tanto na área de materiais como em química medicinal.

Na literatura são descritas diversas metodologias sintéticas para obtenção destes compostos, no último artigo de revisão do ano de 2012 Freitas Filho e colaboradores⁶ apontadas 31 formas distintas, e destas duas rotas de obtenção sintética recebem destaque, apresentarem robustez, aplicabilidade com uma gama distinta de composto de partida, exibirem fácil purificação com rendimentos consideráveis. Estas são a 1) cicloadição 1,3- dipolar de nitrilas e *N*-óxidos de nitrila; e 2) formação de uma *O*-acilamidoxima seguida da sua desidratação (Esquema 01).



Esquema 1: Rotas de destaque para obtenção do 1,2,4 oxadiazol

A cicloadição 1,3 dipolar de nitrilas e n-óxidos de nitrila foi descrita primariamente por Lenard²⁸ e sua utilização na síntese de oxadiazóis é altamente relevante. Apresenta um sistema de quatro elétrons π ocorrendo de forma concertada a reação entre o dipolo e o dipolarófilo²⁹, sem a formação de intermediário de reação. Por sua vez a rota de obtenção que faz uso da O-acilamidoxima seguida de uma ciclodesidratação na última etapa pode ser utilizados ácidos carboxílicos e seus derivados (amidas, cloretos ácidos, ésteres, aldeídos). Quando se faz dos ácidos carboxílicos é necessário utilizar ativador da carbonila, que através de uma ativação *in situ*, transforma o ácido em um éster intermediário mais reativo. Os agentes de ativação mais utilizados são as carbodiimidas.

Existe assim uma busca constante por estratégias sintéticas que venham fornecer a síntese compostos alvos em bons rendimentos. Assim as metodologias que se coadunam com os princípios de química verde estão sendo desenvolvidas. Relatos da literatura apontam para estratégias que zelam pela diminuição ou não uso de solventes orgânicos, Kaboudin e Malekzadeh³⁰ relataram a síntese usando como solvente a água. Du e colaboradores³¹ sintetizaram na ausência de solvente e de base. Fontes alternativas de fornecimento energético; Freitas e colaboradores³² relataram a síntese de uma longa série de 1,2,4 oxadiazóis obtido por meio do uso do ultrassom, Freitas e

²⁸ Leandri, G. *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind.* **1956**, *14*, 80.

²⁹ Kissane, M.; Maquine, A.R. Asymmetric 1,3 dipolar cycloadditions of acrylamides. *The Journal Royal Chemistry Revisus*, **2010**, *39*, 845-88

³⁰ Kaboudin, B.; Saadati, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2829.

³¹ Du, W.; Truong, Q.; Qi, H.; Guo, Y.; Chobanian, H. R.; Hagmann, W. K.; Hale, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2231

³² Bretanha, L. C.; Teixeira, V. E.; Ritter, M.; Siqueira, G. M.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Freitag, R. A. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 704.

colaboradores³³ obtiveram com o uso do aparelho de micro-ondas. Portanto a síntese de composto tão significativos esta em constante aprimoramento.

1.2. Carboidratos

Encontra-se na literatura diversas definições para estes compostos considerados como os '*Combustíveis da vida*', Entre elas estão:

- ✚ O termo carboidrato descrever uma família de substâncias com fórmula geral $C_x(H_2O)_y$, conhecida também como hidratos de carbono, são definidos quimicamente, como aldoses (poli-hidróxi-aldeídos) ou cetoses (poli-hidróxi-cetonas), pois ao se hidrolisar forma aldeídos ou cetonas poli-hidroxiladas³⁴.
- ✚ Os carboidratos são as macromoléculas mais abundantes na natureza, onde combinando suas funções bioquímicas com as das proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos permitem a manutenção da vida dos organismos vivos³⁵.
- ✚ São compostos gerados nas plantas a partir de uma sequencia de reação denominada fotossíntese, onde é absorvida a energia luminosa pela clorofila, convertendo-se em energia fotoquímica usada no processo de conversão de dióxido de carbono (CO_2) e água (H_2O) em oxigênio (O_2), glicose e outros açúcares³⁶.

³³ Freitas, J.J.R.; Freitas, J.C.R.; Silva, L.P.; Filho, J.R.F.; Kimura, G.Y.V.; Sivastava, R.M. *Tetrahedron Letters* 48 **2007** 6195–6198

³⁴ Nogueira, C.m.; Parmanha, B.R. Farias, P.P. Corrêa, A.G. *Rev. Virtual Quim.* 1, 2, **2009**, 149-159.

³⁵ Lehninger, A.L.; Nelson, D.; Cox, M.M. *Princípios de bioquímica.* **2002** Sarvier, São Paulo.

³⁶ Vollhardt, K.P.C.; Schore, N.E. "*Química Orgânica Estrutura e Função*". trad. Bicca, R.A. Bookman, Porto Alegre, **2004**, p. 924-925.

Carboidratos são moléculas que podem ocorrer como monômeros, dímeros, oligômeros ou polímeros... que desempenham distintas funções em organismos vivos sendo estes intrínsecos aos processos bioquímicos. e.

Alvo de estudos químicos, pois possuem características únicas os carboidratos são encontrados em várias conformações/configurações possíveis em solução aquosa, em condições de temperatura e pressão ambiente (condição-modelo mais próxima do meio biológico) a glicose, por exemplo, pode-se encontrar com a cadeia carbônica aberta ou fechada³⁷. Quando fechada origina anéis hemiacetais de 5 (furanose) ou 6 (piranose) membros; este último podendo apresentar distintas conformações tais como bote, cadeira, bote torcido. A ciclização da cadeia conduz a outro fato relevante que é a quiralidade do carbono, este passar a ser o carbono anômérico, visto originar diastereoisômeros chamados de anômérico α e β (Figura 12).

Na área dos carboidratos deve-se enfatizar a importância do químico alemão Emil Fischer (1852-1919), destacando os seus estudos sobre a composição, configuração, natureza e síntese dos açúcares. Em 1902, ele recebeu o Prêmio Nobel de Química pelo conjunto de seus trabalhos, sendo até hoje o químico mais importante nessa área³¹.

³⁷ Da Silva,C.O. *Rev. Virtual Quim.* |Vol 3| |No. X| |no prelo|

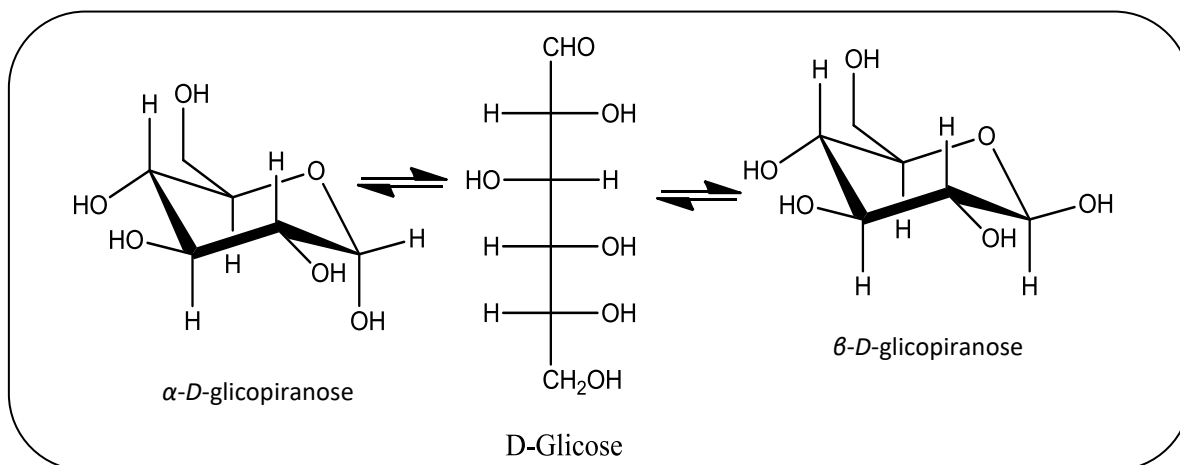


Figura 12: Diastereoisômeros α e β anômeros

Há inúmeros registros na literatura de síntese envolvendo este tipo de compostos como exemplos podem-se citar: a síntese de açúcares modificados³⁸, açúcares de cadeias ramificadas³⁹, dissacarídeos nucleosídeos⁴⁰, dentre outros; nestas sínteses a reação de glicosidação se faz presente.

A glicosidação foi primariamente relatada por Emil Hermann Fischer, onde envolvia glicosídeos simples (exemplo: glicose) e um álcool em presença de ácido clorídrico (HCl) como catalisador para formação de novos glicosídeos substituídos. Mas o aprimoramento da mesma se fez necessário devido à baixa seletividade e especificidade da reação (Figura 13).

³⁸ Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Chen, H.; Xie, X.-Q. *Carbohydrate Research*. **1997**, 301, 167-175.

³⁹ de Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; da Silva, W. J. P.; Cottier, L.; Sinou, D. *Carbohydrate Research*. **2003**, 338, 673-680.

⁴⁰ Efimtseva, E. V.; Kulikova, I. V.; Mikhailov, S. N. *Molecular Biology*. **2009**, 43, 301-312

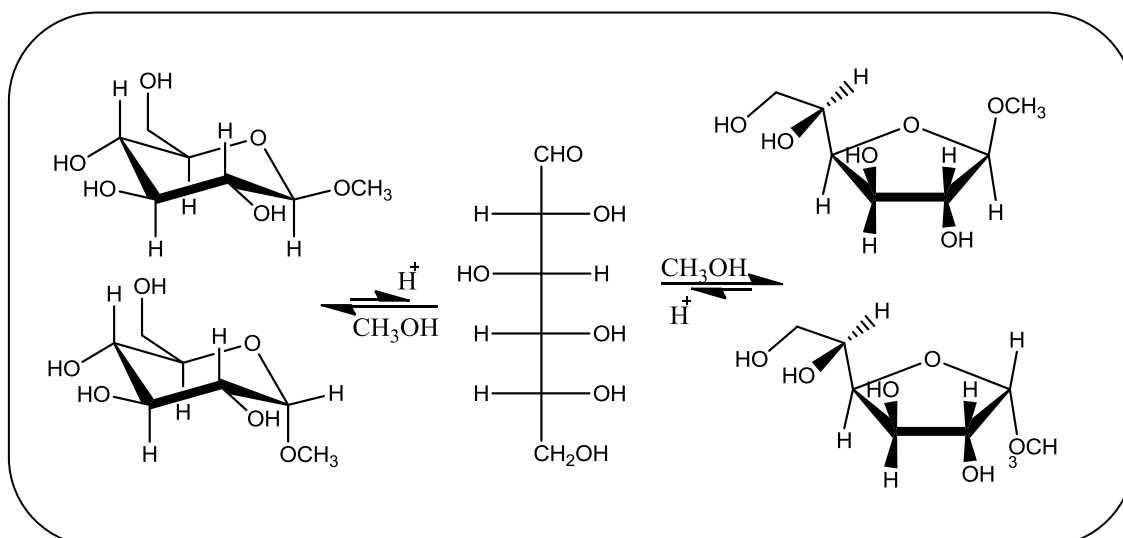


Figura 13: Reação de glicosidação de Fischer

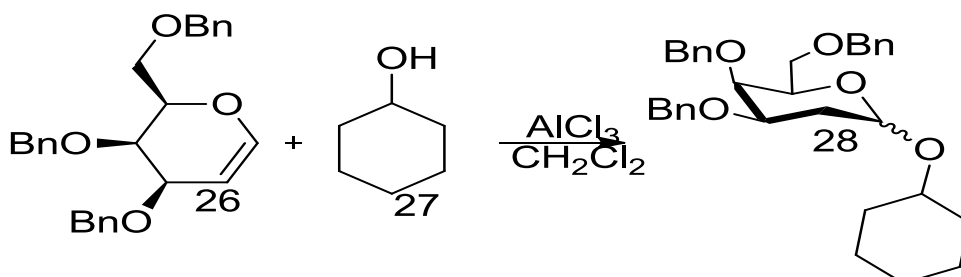
Na busca por aprimoramento da reação de glicosidação o rearranjo alílico de glicais, catalisado por ácido de Lewis, na presença de alcoóis para obtenção de glicosídeos 2,3-insaturados, método conhecido como Rearranjo de Ferrier, recebeu e tem grande destaque pois mostra-se estereosseletivo. Na literatura a registros do uso novas fontes de energia e de novos catalisadores também buscando a seletividade e aprimoramento do rendimento das reações de glicosidação.

Du e Hu⁴¹ relataram a síntese de diferentes O-glicosídeos 2,3-insaturados via rearranjo alílico. Nesta reação os glicosídeos foram obtidos utilizando-se sílica gel como catalisador e sob irradiação de micro-ondas. Esta proposta sintética é eficiente, rápida e limpa, onde os compostos foram obtidos com altos rendimentos e tempo reacional baixo. Lin e colaboradores⁴² também fizeram uso da utilizaram a irradiação de micro-ondas para promover a síntese de α -O-2-deoxiglicosídeo (**26**) observando que o uso da irradiação de micro-ondas é necessário para aumentar a velocidade de reação e a seletividade na

⁴¹ Du, W. T.; Hu, Y. Z. *Synt. Comm.*, **2009** 36, 2035-2046.

⁴² Lin, H. C.; Pan, J. F.; Chen, Y. B.; Lin, Z. P.; Lin, C. H. *Tetrahedron*, **2011** 67, 6362-6368, 2011.

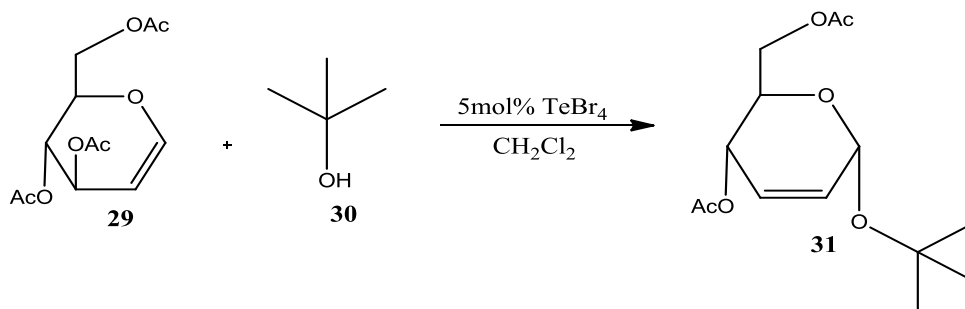
formação do 2-deoxi- α -galactopiranosídeo (**28**) (Esquema 2). Os melhores resultados tanto em rendimento (90 %) como em seletividade (α/β : 8/1) foram para a reação catalisada pelo cloreto de alumínio (AlCl_3).



Esquema 2: Síntese de glicosídeos catalisada por AlCl_3

Freitas e colaboradores⁴³ utilizaram como catalisador o TeBr_4 para promover a síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados (**29**) com *t*-BuOH (**30**) (Esquema 3). Neste trabalho os autores observaram uma alta seletividade anomérica no uso desse catalisador, uma diminuição drástica no tempo reacional (2-30 minutos) e rendimentos de bons (70-94%). Outro ponto de destaque é que a reação do glucal (**29**) com *t*-BuOH (**30**) já tinha sido descrita como difícil de ocorrer, contudo o emprego desse catalisador possibilitou a obtenção do glicosídeo 2,3-insaturado (**31**) com bom rendimento reacional (86%) e seletividade anomérica excelente ($\alpha/\beta = 93\%/7\%$) de acordo com esquema 3.

⁴³ Freitas, J. C. R.; Menezes, P. H. e de Freitas Filho, J. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 2169-2172.



Esquema 3: Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados promovida por TeBr₄

1.2.1 Carboidratos contendo os 1,2,4, oxadiazóis como aglicona

Existem na literatura quatro trabalhos que relatam a associação dos carboidratos com moléculas 1,2,4 oxadiazóis. Dentre estes o sintetizado por Hennen e Robins⁴⁴ (**32**) um que apresentou atividade biológica com inibição para leucemia L 1210 e P 388 em cultura, bem como agiu contra a vaccínia e HSV-2. Anos depois os grupos de pesquisa de Tronchet e colaboradores⁴⁵ (**33,34**) e Cottier e colaboradores⁴⁶ (**35**) relataram também a síntese de moléculas apresentando a junção de carboidratos com o 1,2,4, oxadiazóis como aglicona (Figura 14) em sua maioria o acoplamento dos grupos foi feito por meio de uma ligação C- glicosídeo. Srivastava e colaboradores^{47,48} também relataram a síntese de glicosídeos acoplados ao 1,2,4 oxadiazóis via ligação O- glicosídeo.

⁴⁴ Hennen, W. J.; Robins, R. K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1747.

⁴⁵ Tronchet, J. M. J.; Zosimo-Hondolfo, G.; Bernardinelli, G.; Arrizabalaga, R.; Geoffroy, M.; *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, 5, 631.

⁴⁶ Cottier, L.; Faure, R.; Descostes, G.; Srivastava, R. M.; *Heterocycles*, **1990**, 31, 230.

⁴⁷ Srivastava, R. M.; De Freitas, J. R. F.; Da Silva, M. J.; Souto, S. C. M.; Carpenter, G. B.; Faustino, W. M.; *Tetrahedron*, 60, **2004**, 10761-10769.

⁴⁸ Dos Anjos, J. V.; Sinou, D.; Melo, S. J.; Srivastava, R. M. *Carbohydrate research*, **2007**, 342, 2440-2449.

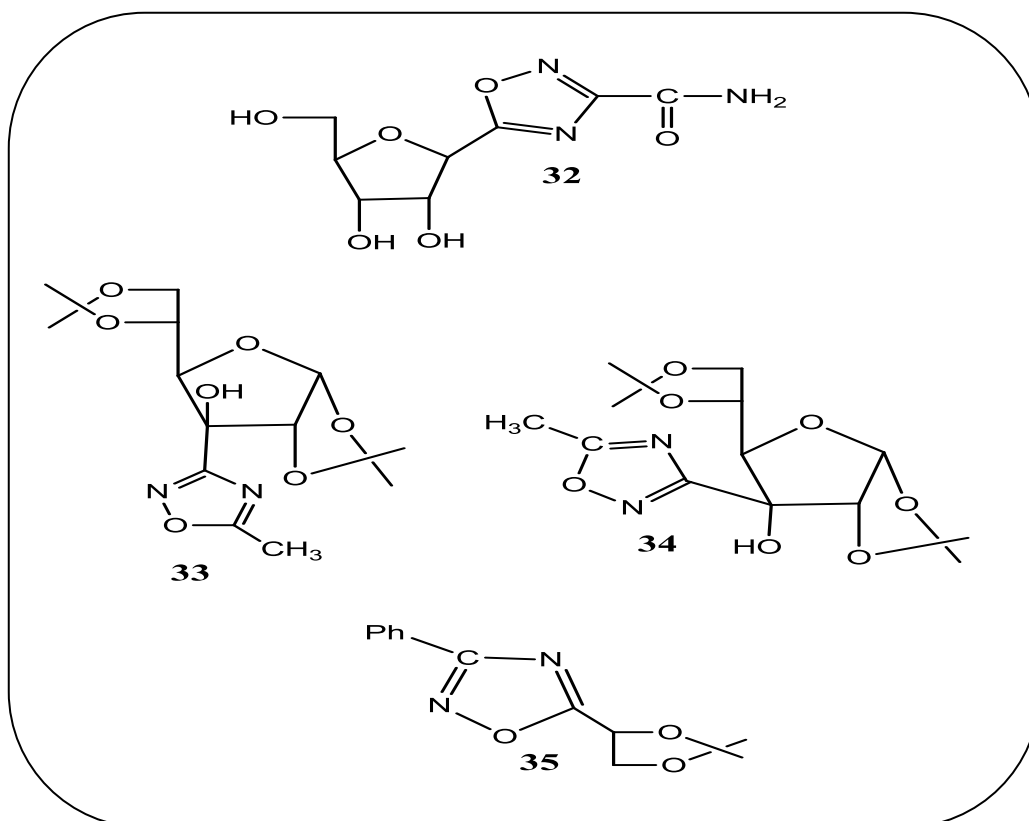


Figura 14: Exemplos de glicosídeos contendo os 1,2,4 oxadiazóis como aglicona

Diante do exposto é possível se concluir que apresenta-se uma proposta sintética viável a síntese de composto que associem os 1,2,4 oxadiazóis com os glicosídeo 2,3 insaturado por meio da ligação O-glicosídica com perspectivas de apresentar atividades biológicas de interesse bem como aumentar assim a solubilidade do 1,2,4 oxadiazol e por sua vez possível fármaco terá uma maior solubilidade o que acarretara na melhor eficiência do mesmo.

1.3. Objetivos

1.3.1. Geral

Sintetizar e caracterizar um séries de inéditos carboidratos contendo 1,2,4 oxadiazol com aglicona.

1.3.2. Específicos

- ✚ Sintetizar os precursores de partida aril e aquil amidoximas;
- ✚ Sintetizar os 3-aril-[1,2,4 –oxadiazol-5-il]-propan-2-ona;
- ✚ Sintetizar os 3-aril-[1,2,4 –oxadiazol-5-il]-propan-2-ol;
- ✚ Sintetizar os glicosídeos 2,3-insaturados;
- ✚ Elucidar a estrutura e caracterizar os compostos obtidos por meio de IV, RMN¹H e ¹³C;
- ✚ Realizar testes de atividade biológica dos compostos;

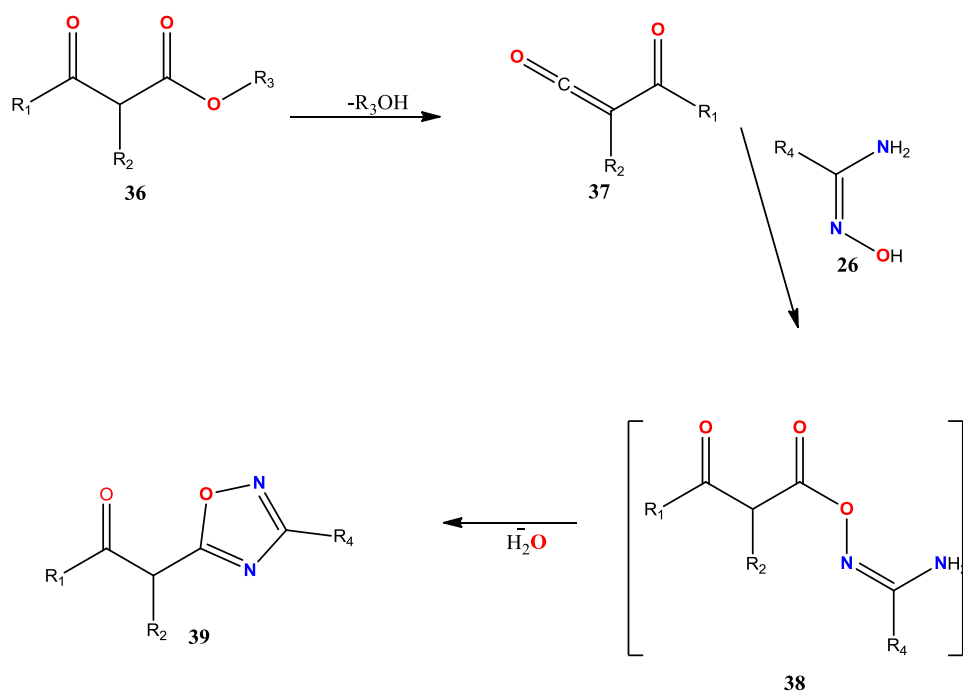
CAPÍTULO 2

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CAPÍTULO 2: RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1 Estratégias sintéticas utilizadas na síntese do 1,2,4-oxadiazol

O desenvolvimento de novas metodologias para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis tem sido bastante explorada, entre estas Du e colaboradores²⁸ apresentaram uma síntese *one-pot* “limpa” de uma série de 5- β -ceto-1,2,4-oxadiazol 3-substituídos(**39**) por aquecimento de um β -ceto éster (**36**) e uma amidoxima (**26**), sem solvente e sem adição de base, passando por um intermediário acil ceteno (Esquema 2). A mistura foi aquecida de 120-140 °C por 2-4 horas e os produtos foram obtidos em bons e excelentes rendimentos (69-98%).



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

O presente trabalho relata a síntese de serie de novos 1,2,4, oxadiazóis a partir do β -ceto éster acetoacetato de etila (**40**) (Figura 14) na presença de

diferentes amidoximas. Sobre aquecimento 100°C por aproximadamente 3 horas.

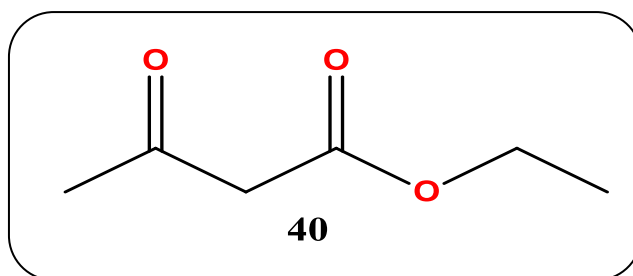


Figura 15: Éster aceto acetato de etila

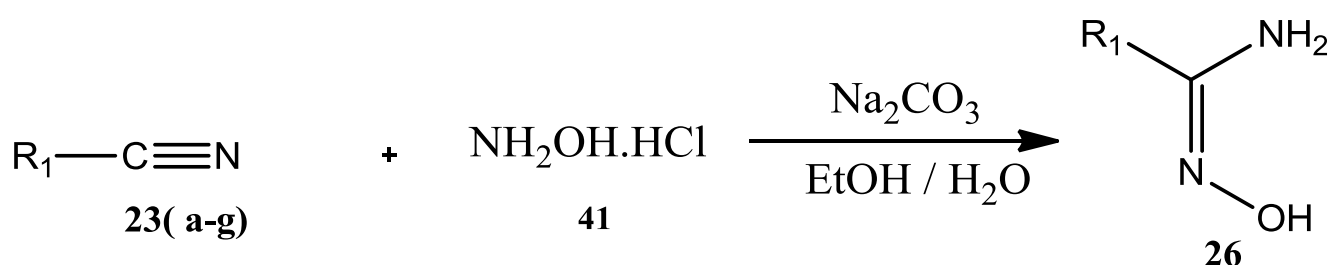
2.1.1 Obtenção dos produtos de partida

A obtenção do β -ceto-éster passa primariamente por uma reação de condensação de Claisen que consiste na reação entre dois ésteres formando na presença de base forte um β -ceto-éster ou β -dicetona. O processo de condensação de Claisen gera ésteres com relação 1,3 dicarbonila.

Na estrutura do composto (40) apresenta duas carbonilas em posições alfa e beta em relação ao terceiro oxigênio da estrutura este não carbonílico. Grupos carbonilas possuem uma química muito rica, um dos fatores é a polarização parcial do carbono que favorece os ataques nucleofílico no mesmo além de fatores com menor comprimento de ligação entre o C=O e labilidade associada à mesma. O grupo metileno entre as duas carbonilas mostra-se reativo podendo sofrer reações como a halogenação, alquilação ou acilação. Apresenta o equilíbrio de tautomerismo pode ser encontrado na forma cetona ou enólica. Mesmo apresenta-se líquido, com ponto de ebulição de 180,4 °C, odor adocicado lembrando rum. Com aplicabilidade na indústria química e

alimentícia. O éster aceto acetato de etila foi obtido comercialmente por ser de baixo custo apresentando viabilidade à obtenção em frete a síntese.

A metodologia faz o uso da rota da amidoxima como produto de partida. Na obtenção deste produto fez uso de diferentes nitrilas (**23**) com o cloridrato de hidroxilamina (**41**) na presença de carbonato de sódio, por metodologias diferentes forneceu o composto de partida alvo com rendimentos bons quando comparado à literatura (Esquema 5).



R1 = (a)Ph; (b)*m*-CH₃; (c) *p*-CH₃; (d) *o*-CH₃; (e) *p*-NO₂; (f) *m*-Br; (g) *p*-Cl

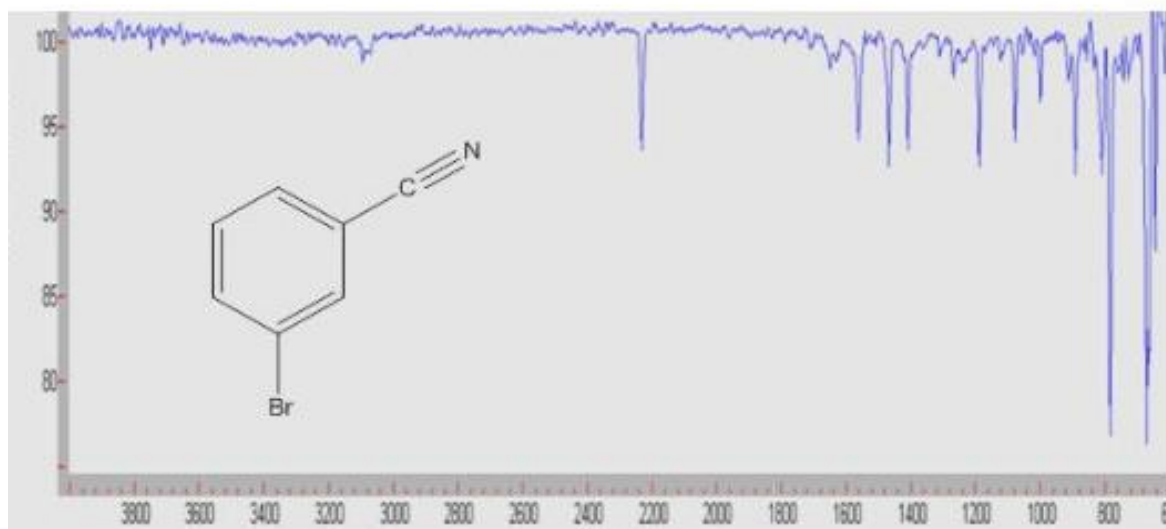
Esquema 5: Reação de obtenção da aril e aquir amidoximas.

A tabela 01 mostra que na síntese apenas o composto (**26d**) foi obtido em rendimento baixo, ressaltando que em comparação ao método da literatura houve um acréscimo no rendimento. Provavelmente devido ao impedimento estérico ocasionado pelo substituinte metila na posição *orto* (entrada 4).

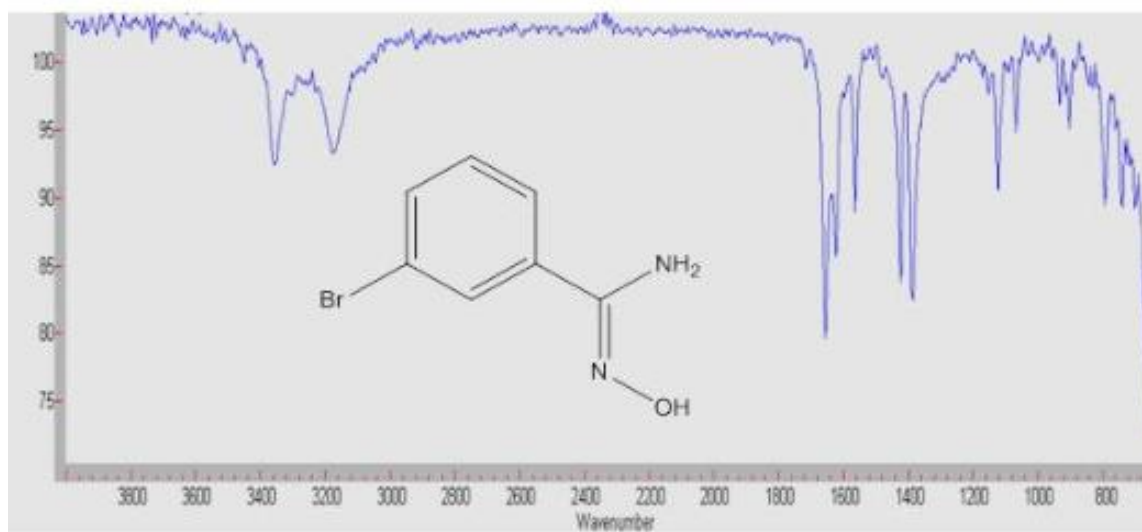
Tabela 1: Síntese de arile aquil amidoximas

Nitrilas	Produtos	Rendimentos
PhCN (23a)	26a	90%
<i>p</i> -CH ₃ PhCN (23b)	26b	85%
<i>m</i> - CH ₃ PhCN (23c)	26c	92%
<i>o</i> -CH ₃ PhCN (23d)	26d	70%
<i>p</i> -NO ₂ PhCN (23e)	26e	85%
<i>m</i> -BrPhCN (23f)	26f	86%
<i>p</i> -ClPhCN (23g)	26g	91%

As estruturas dos compostos foram elucidadas através dos espectros de infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C. No espectro de infravermelho, quando se compara o espectro do substrato de partida (Espectro 1) com o espectro do produto obtido (Espectro 2) é possível verificar o desaparecimento do pico em 2200 cm⁻¹ característico de C≡N, e aparecimento das bandas de absorções em 3400 cm⁻¹ referentes aos estiramentos simétricos do grupo NH₂ e a banda de absorção do grupo OH em 3211 cm⁻¹, a ligação C=N em 1653 cm⁻¹ e em 850 cm⁻¹ que corresponde à ligação N-O.

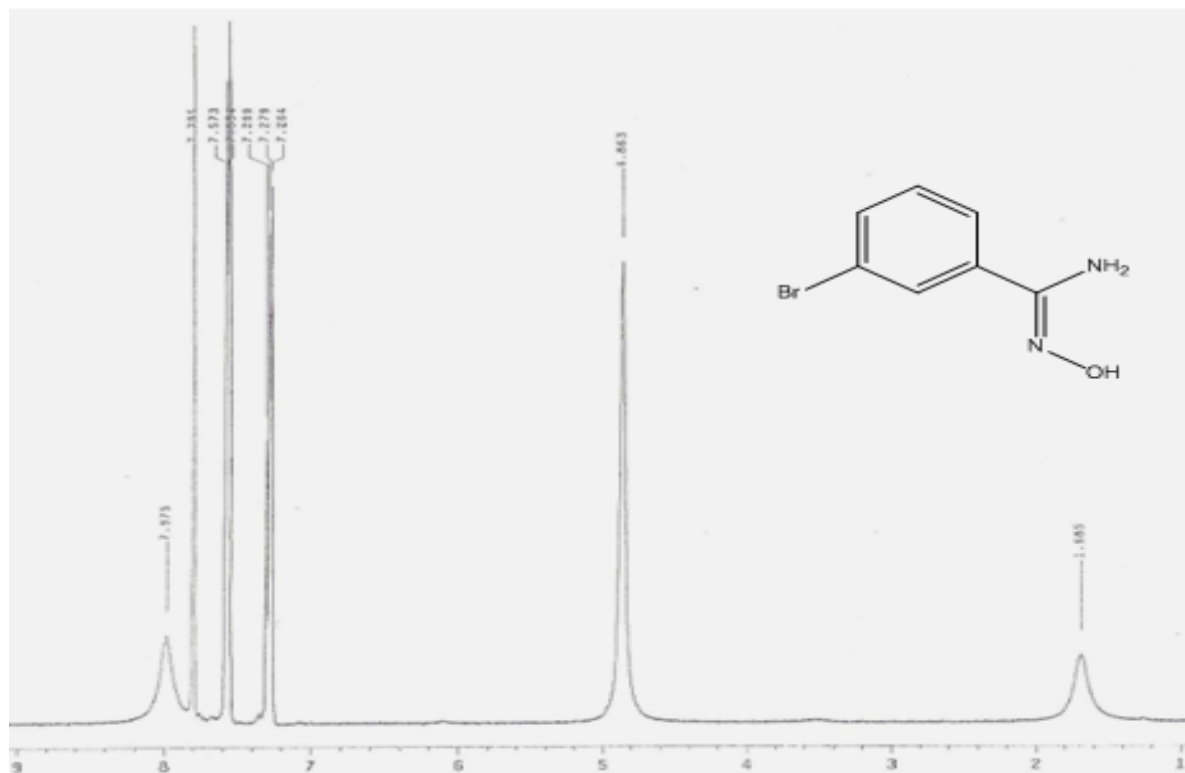


Espectro 1: Espectro de IV em pastilha de KBr do substrato de partida **23f**



Espectro 2: Espectros de IV em pastilha de KBr do composto **26f**

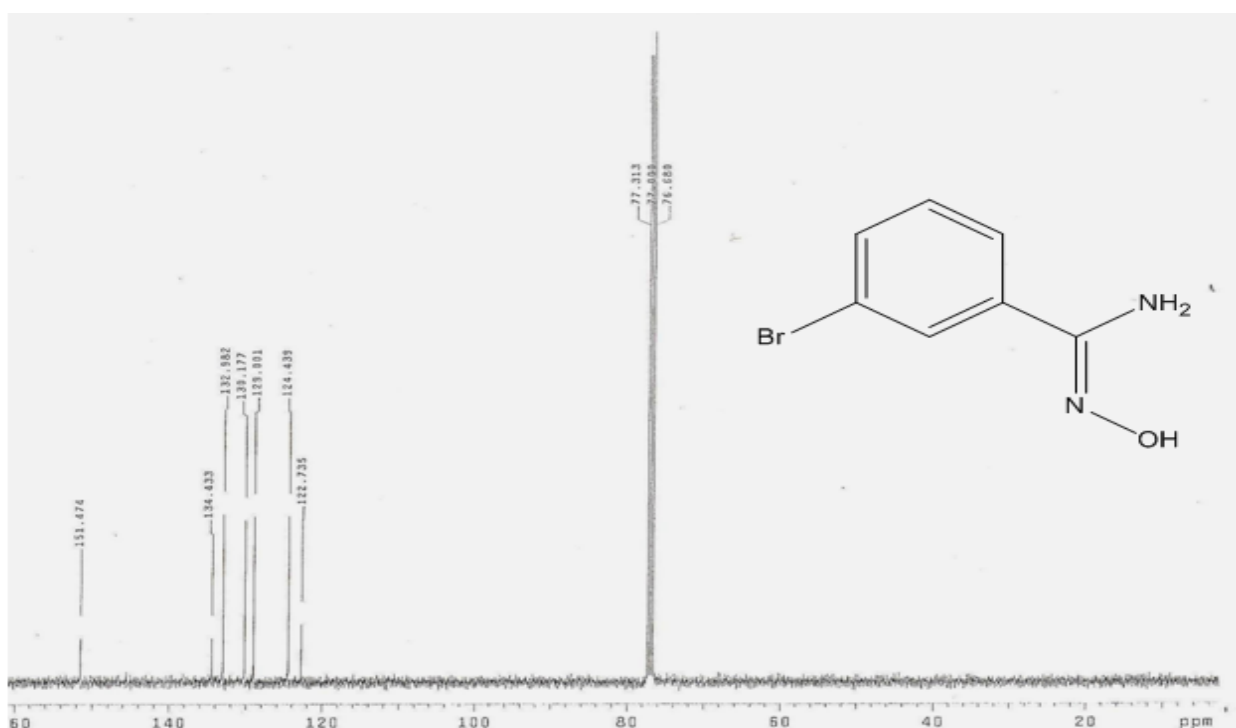
Para confirmação e elucidação dos produtos sintetizados foram realizados os espectros de RMN ^1H e RMN de ^{13}C . No espectro de RMN ^1H da (Espectro 3) realizado em um aparelho de 300 MHz, fazendo uso do solvente clorofórmio-*d* (CDCl_3).



Espectro 3: Espectro de RMN¹H em CDCl³ do composto **26f**

A análise espectral do composto verificou na região δ 4,90 ppm um sinal referente aos prótons do grupo NH₂. O próton do grupo OH aparece na região δ 8,00 ppm, devido á presença do sistema conjugado da amidoxima. Este sistema conjugado gera um efeito anisotrópico na mesma direção do campo magnético externo aplicado. Os prótons aromáticos aparecem na região entre δ 7,20 e δ 7,76 ppm. Os dois prótons *para* substituídos em relação ao bromo (Br) aparecem como um multipeto na região de δ 7,20 – δ 7,36 ppm, os dois prótons *orto* substituídos em relação ao bromo(Br) aparecem como um multipeto na região de δ 7,58 – δ 7,76 ppm. O deslocamento destes prótons e justificado porque geram um espectro de segunda ordem por serem quimicamente equivalentes (o mesmo deslocamento químico) mais não são magneticamente equivalentes (apresentam constantes de acoplamentos(J) diferentes). Já para o espectro de RMN ¹³C do composto **26f** (Espectro 4)

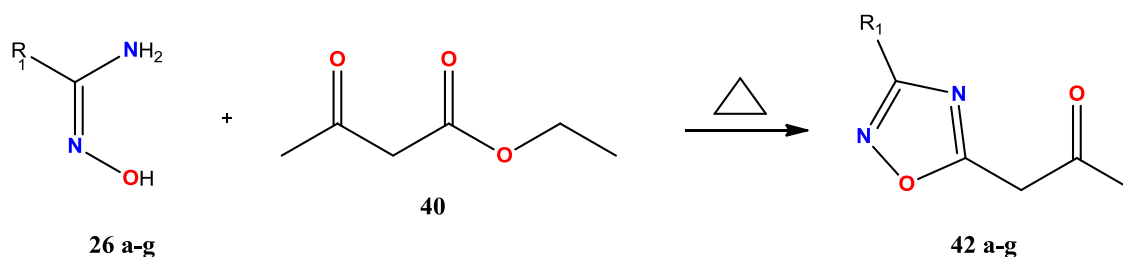
constatamos que os sete sinais dos carbonos aparecem devidamente em suas regiões esperadas. Sinais característicos de carbonos aromáticos 1-7 aparecem entre δ 120,0 – δ 138,0 ppm. Os carbonos 1 e 4 ligados a grupos retiradores de elétrons, como o bromo, por efeito de campo e o grupo amidoxima por hiperconjugação aparecem na região mais desblindados, ou seja, no campo baixo do espectro. Quando comparado o espectro de RMN ^{13}C do produto de partida registrado na literatura com o composto obtido (**26f**) é possível verificar uma mudança no deslocamento químico do carbono 1. Isto está de acordo com o esperado, devido a mudança de hibridização do carbono 1 de sp para sp^2 . Consequentemente uma variação no deslocamento de campo alto para campo baixo $\delta = 149,8$ ppm.



Espectro 4: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **26f**

2.1.2. Síntese dos 1,2,4 oxadiazóis

Utilizando o subtrato de partida (**26 a-g**) na presença do β -ceto éster aceto acetato de etila (**40**) sobre aquecimento (Esquema 6) na ausência de base e solvente durante 3 horas, os compostos alvos (**42 a-g**) foram sintetizados com rendimentos variando entre 15%-88%. O processo de purificação ocorre em aproximadamente 48 horas apontando assim para necessidade do aprimoramento da metodologia. Visto que a síntese preza por uma química limpa; da síntese a obtenção final do composto alvo.



R1= (a) Ph; (b) *m*-CH₃; (c) *p*-CH₃; (d) *o*-CH₃; (e) *p*-NO₂; (f) *m*-Br; (g) *p*-Cl

Esquema 6: Reação sobre aquecimento para obtenção do 1,2,4 oxadiazol

Para viabilização das condições reacionais foram otimizadas as estequiometria utilizadas considerando a volatilização do éster, devido ao meio reacional ser aberto, e visando manter o composto de partida como agente limitante da reação por ser conhecido e por ser possível acompanhar seu consumo por CCD (cromatografia de camada delgada) foram acrescido diferentes excesso estequiométrico para o éster. A observação da reação com as estequiometrias modificada geram os dados que podem ser observado na tabela 02. Onde estão relacionados os rendimentos obtidos com as modificações das condições reacionais.

Tabela 2: Obtenção do 1,2,4 oxadiazol com diferentes estequiometrias

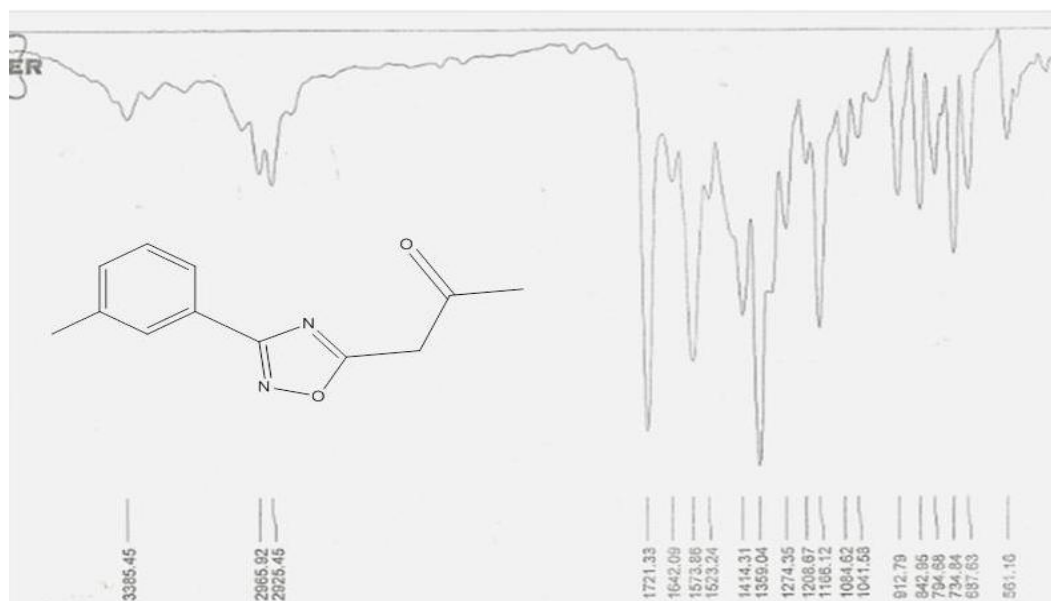
Produto	Metodologia de Aquecimento		
	<i>Estequiometria</i> A 1:2	<i>Estequiometria</i> B 1,1 : 1,2	<i>Estequiometria</i> C 1,1 : 1,5
42a	88%	59%	71%
42b	74%	44%	63%
42c	60%	58%	83%
42d	—	43%	55%
42e	69%	75%	82%
42f	—	55%	61%
42g	30%	50%	15%

A metodologia “A” embora satisfatória no quesito rendimento, apresentou sérios problemas de purificação. Nesta metodologia no final da reação restava uma quantidade do éster muito grande, atribuindo a este fato a dificuldade no processo de purificação. Esta metodologia foi descartada e prosseguiu-se utilizando a metodologia “B” que apresentou uma redução no rendimento obtido, mas de um modo geral o processo de purificação (separação) ocorreu, mas rapidamente, sem dificuldade. Assim julgamos que o acréscimo de éster era o caminho para maiores rendimentos com boa purificação por isso partimos para metodologia “C”, esta por sua vez,

apresentou rendimentos satisfatórios com purificação do composto também ocorrendo de forma satisfatória.

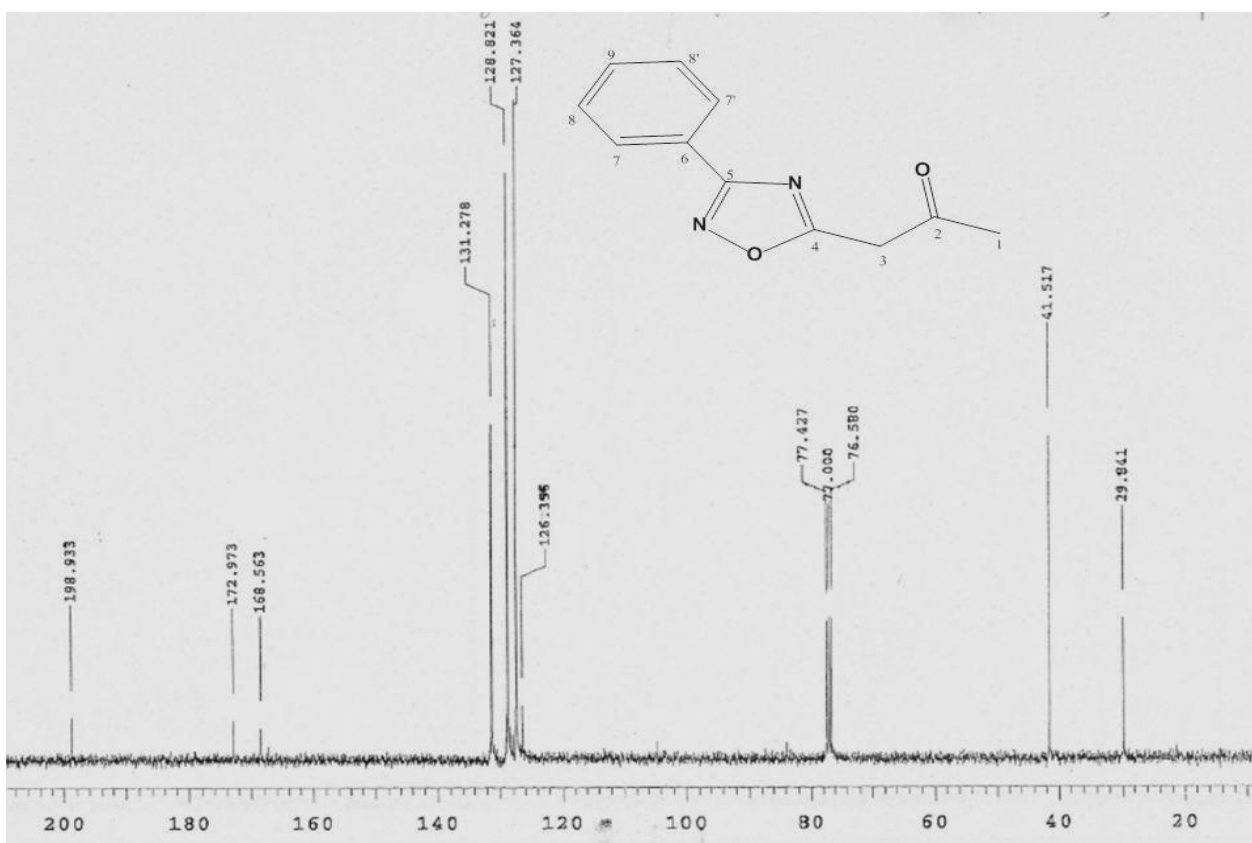
A caracterização deste composto foi realizado por meio das técnicas espectroscópicas de infravermelho, RMN ^{13}C e ^1H .

No espectro de infravermelho do composto **42b** (Espectro 5) é possível observar o estiramento em 1.166 cm^{-1} referente a ligação C-N. O estiramento da ligação C-O normalmente aparece em 1.200 cm^{-1} no entanto devido a conjugação do oxigênio com o anel esta banda de absorção que dá a ligação características de dupla ligação ela é movida para uma maior energia aparecendo em 1.359 cm^{-1} . Em 1.573 cm^{-1} podemos observar a absorção da ligação C=N bem como C=C que por serem estiramento fracos aparecem sobreposto justificando assim o alargamento da banda de absorção. O estiramento agudo e forte de carbonila em 1.721 cm^{-1} característica de ligação C=O. A absorção em 2.965 cm^{-1} característica da ligação C-H sp^3 .



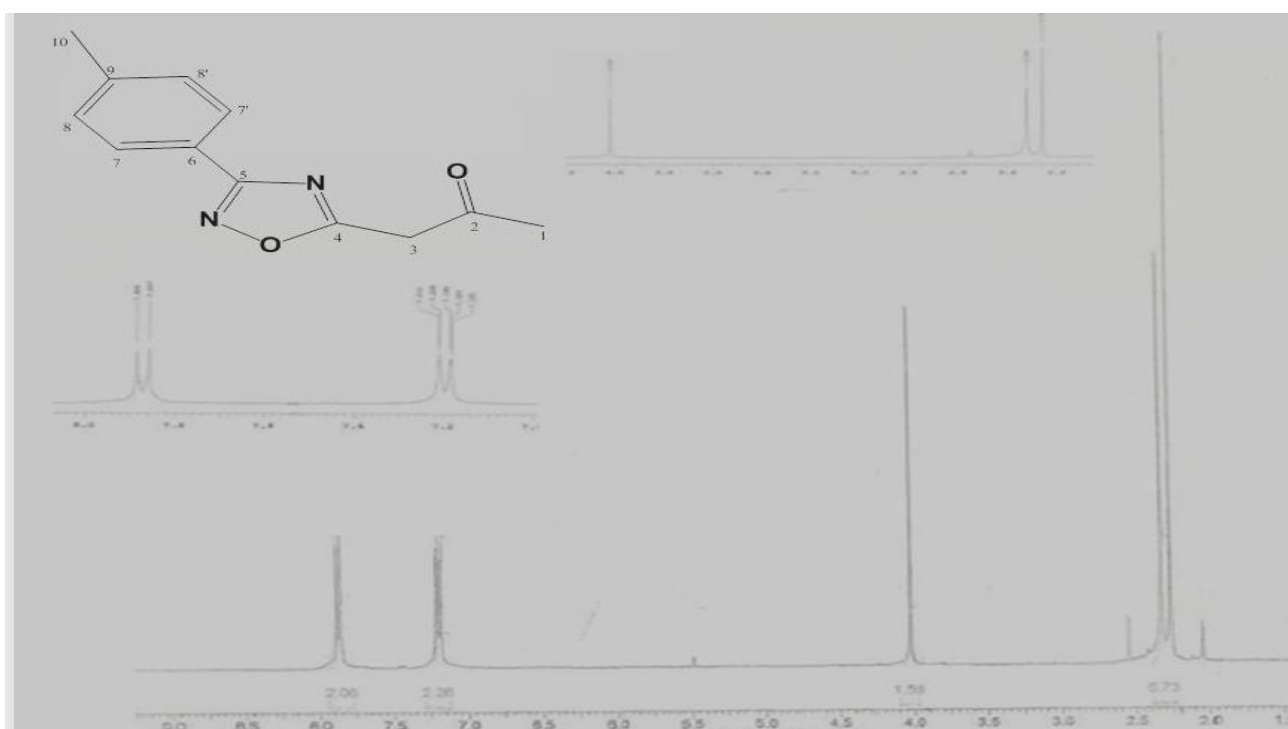
Espectro 5: Espetros de IV em Pastilha de KBr do composto **42b**

Por sua vez a análise do espectro de RMN¹³C do composto (**42a**) mostrou os nove núcleos com deslocamento dentro do esperado como podemos observar no espectro 6. Sinais característicos de carbonos aromáticos aparecem entre δ 126,3 – δ 131,2 ppm. Os carbonos do anel oxadiazólico **C-4** em δ 168,5 ppm e **C-5** δ 172,97 ppm estão deslindados, apresentam uma forte interação com grupos eletronegativos. O **C-2** possui o δ 198,93 ppm por ser um carbono de carbonila. O carbono **C-3** esta na região δ 41,51 ppm, típica de carbono sp e o **C-1** em campo alto com δ 21,50 em ppm.



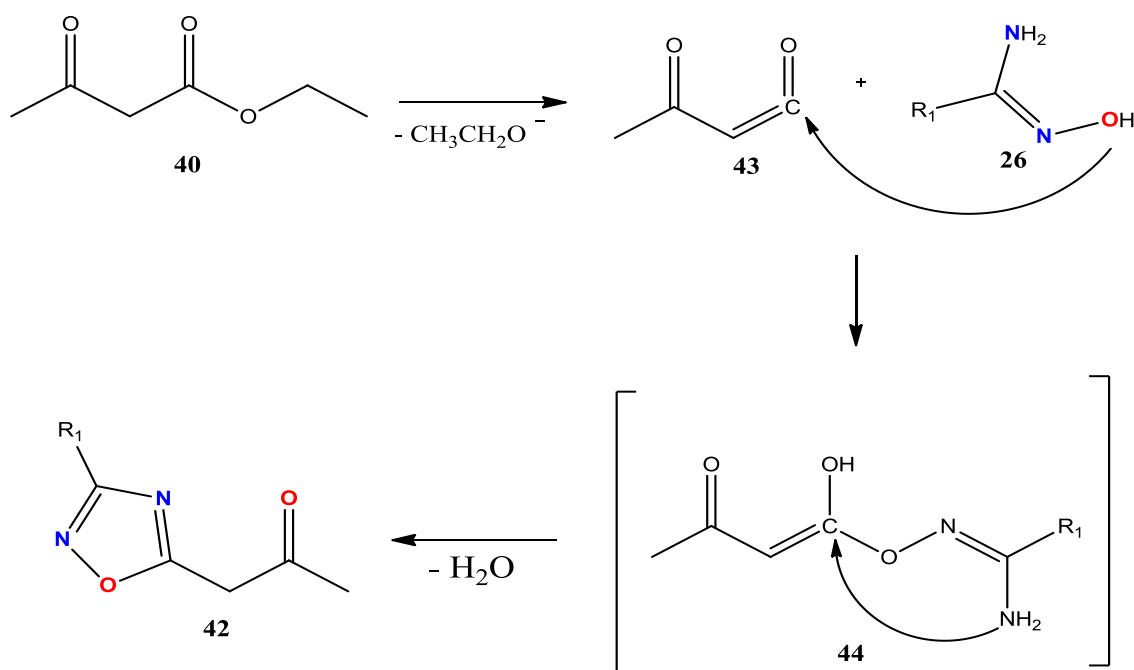
Espectro 6: Espectro de RMN¹³C em 300MHz e CDCl₃ do composto **42a**

A Análise do RMN ^1H (Espectro 7) veio a ratificar a estrutura do composto **42c**. Em campo alto do espectro são observados três singletos: o mais protegido em δ 2,26 ppm foi atribuído ao hidrogênios da metila H-1; aquele em δ 2,32 ppm foi atribuído ao H-10 da metila próxima ao anel aromático e o mais desblindado em δ 4.10 ppm corresponde ao hidrogênios metilênicos H-3. Os singletos das metilas apresentaram integrações para três hidrogênios cada e o hidrogênio metilênico para dois. Na região dos aromáticos observa-se o deslocamento de hidrogênios do sistema AA'BB', apresentando um dubleto em δ 7,87 ppm com integração para dois hidrogênios correspondentes a H-7 cuja constante de acoplamento é $J^3 = 8,1\text{Hz}$; estes hidrogênios acoplam com H-8 que aparecem como duplo dubleto em δ 7,20 ppm com integração para dois hidrogênios e constantes de acoplamento $J^3 = 8,1\text{Hz}$. Observa-se que H-8 possui outra constante de acoplamento com H-7 com valor de $J^6 = 0,9\text{Hz}$, indicando que estes hidrogênios são quimicamente equivalentes, mas magneticamente diferentes



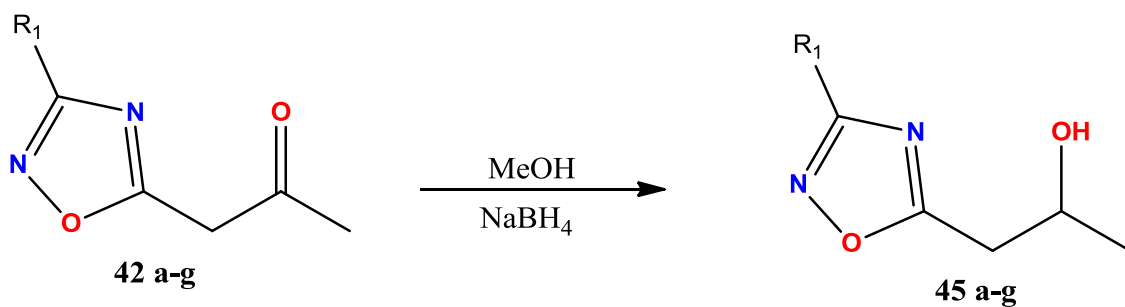
Espectro 7: Espectro de RMN ^1H de 300 MHz do composto **42c**

O mecanismo (Esquema 7) de obtenção proposto para os 1,2,4-oxadiazóis já reportado na literatura por Freitas Filho e colaboradores²⁸ bem como por Du e colaboradores³⁰ a grande viabilidade da formação do ceteno. Este mecanismo sem base e sem solvente envolve a eliminação de um grupo alcóxi decorrente do aquecimento que posteriormente e possivelmente sofrerá um ataque na forma ceteno por parte dos pares de elétrons livre do oxigênio da amidoxima ao núcleo, mas duro do sitio reacional do ceteno. Assim ocorre a perda de água a formação do intermediário o-acil ceteno que viabilizara um ataque intramolecular nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio ao carbono da carbonila alfa ocorrendo assim a ciclização e formação do núcleo oxadiazólico de interesse.



Esquema 7: Proposta mecanística para obtenção dos 1,2,4 oxadiazóis sem base e sem solvente

Obtendo os compostos (**42 a-g**) foi dada continuidade ao projeto para obtenção dos novos intermediário de reação estes apresentando agora a função álcool. Para isso foi realizado reações de redução mostra o esquema 3 abaixo:



R1= (a) Ph; (b) *m*-CH₃; (c) *p*-CH₃; (d) *o*-CH₃; (e) *p*-NO₂; (f) *p*-Br; (g) *p*-Cl

Esquema 8: Reação de redução dos compostos **42a-g** com NaBH₄

A obtenção dos compostos ocorreu com rendimentos bons (Tabela 3) e todos se apresentam na forma de um óleo amarelado.

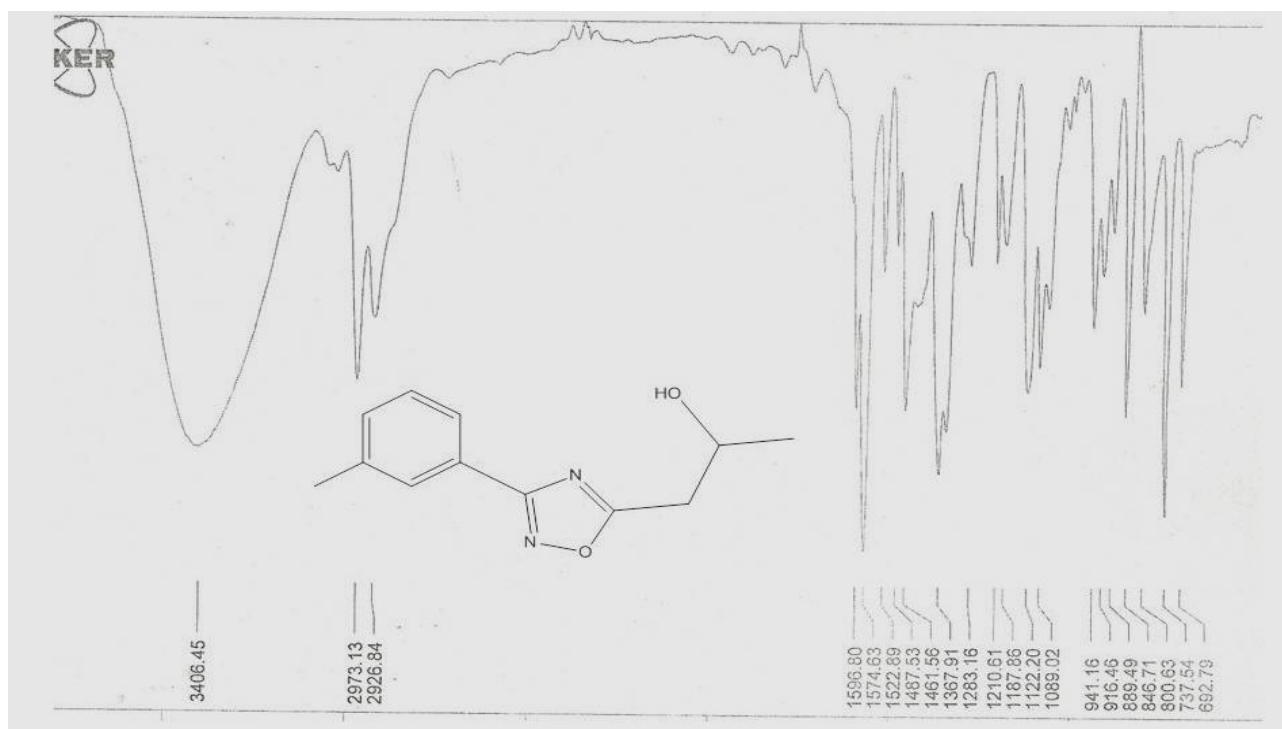
Tabela 3: Rendimento das reações de redução

PRODUTO	REDIMENTO %
45a	88%
45b	80%
45c	75%
45d	72%
45e	64%
45f	64%

45g

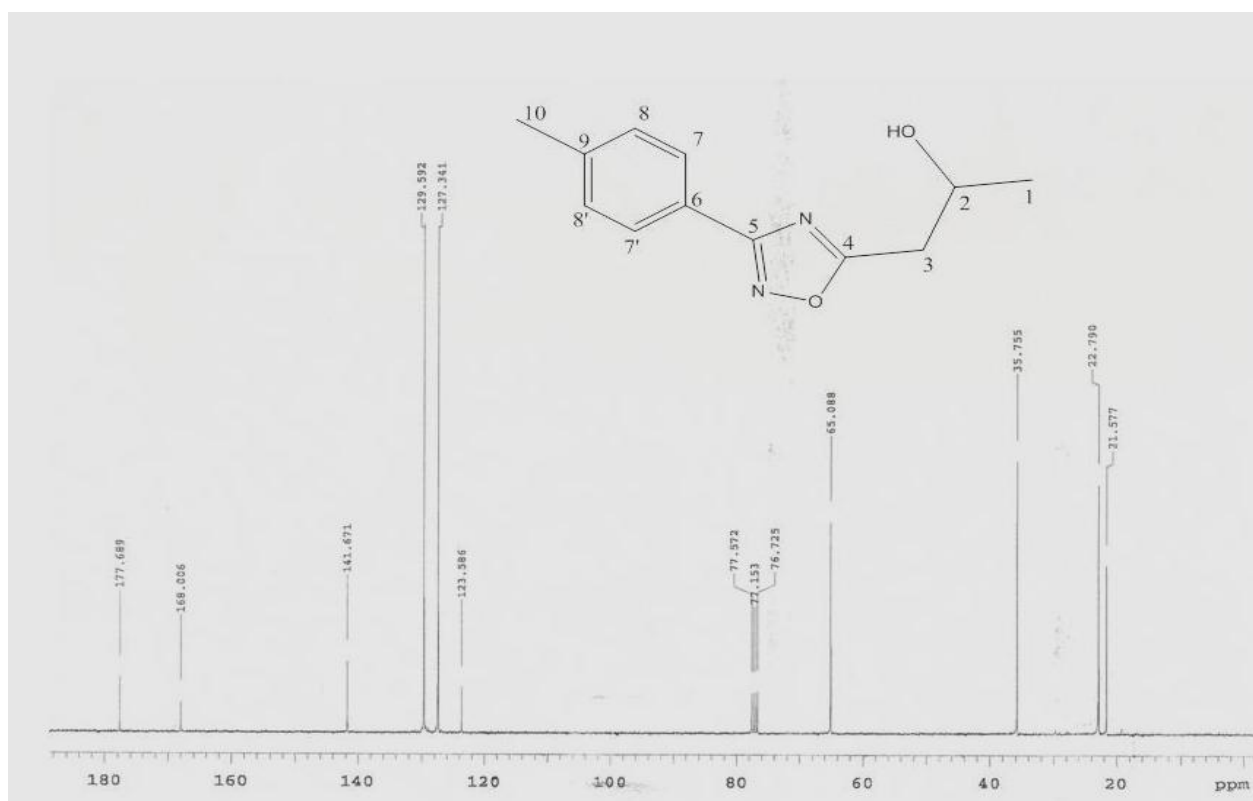
83%

A elucidação estrutural destes novos composto também fez uso da técnica espectroscópica de infravermelho, (Espectro 8) que prioriza a identificação de grupos funcionais e nesta foi possível verificar o aparecimento da banda larga de estiramento característica de álcool em 3.406 cm^{-1} e o desaparecimento da banda característica carbonila em 1.700 cm^{-1} . Em 1.596 cm^{-1} podemos observar a absorção da ligação C=N. O estiramento da ligação C-O normalmente aparece em 1.367 cm^{-1} com já citado devido a interação do oxigênio com o anel esta banda de absorção que dá a ligação características de dupla ligação ela e movida para uma maior energia. O estiramento da ligação C-N em 1.367 cm^{-1} . A absorção em 2.973 cm^{-1} característica da ligação C-H sp^3 .



Espectro 8: Espectro de IV Espectro em pastilha de KBr do composto **45b**

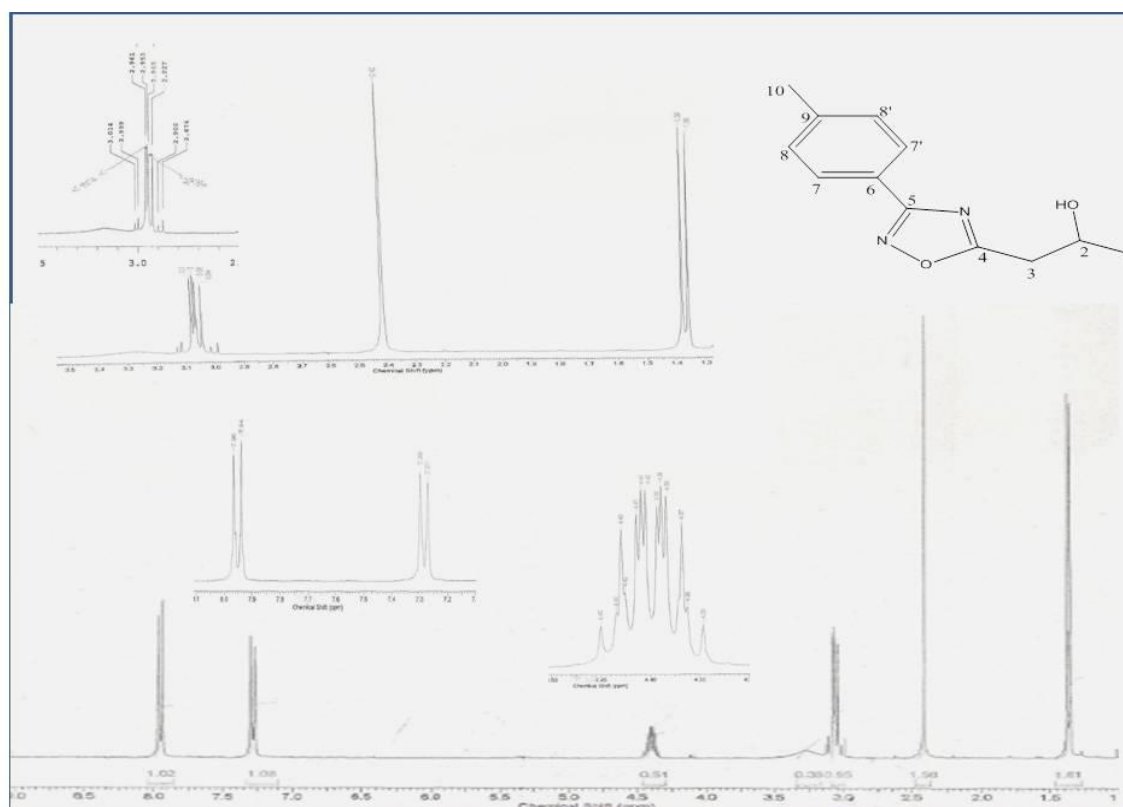
No RMN¹³C foram observados os núcleos esperados ratificando a estrutura, com seus respectivos deslocamento químico (Espectros 9). Sinais característicos de carbonos aromáticos aparecem entre δ 123,0 – δ 141,0 ppm. Os carbonos do anel oxadiazolico **C-4** em δ 177,68 ppm e **C-5** δ 168,00 ppm. O **C-2** possui o δ 65,08 ppm por ser ligado diretamente ao álcool. O carbono **C-3** esta na região δ 35,75 ppm, típica de carbono sp² o mesmo menos blindado que o carbono **C-1** que esta em δ 21,57 ppm e **C-10** δ 22,79 ppm.



Espectro 9: Espectro de RMN¹³C em CDCl₃ do composto **45c**

A análise espectral do RMN¹H (Espectro 10) do composto verificou em campo alto do espectro um duplete referente ao hidrogênio metilénico que acoplam com H-2 e apresenta uma constante de acoplamento $J= 6,3\text{Hz}$. Em seguida é observados um simpletos em δ 2,42 ppm foi atribuído ao hidrogênios da metila próxima ao anel aromático; na região dos aromáticos observa-se o deslocamento de hidrogênios do sistema AA'BB', apresentando um duplete em

δ 7,16 ppm com integração para dois hidrogênios correspondentes a H-7 cuja constante de acoplamento é $J = 8,1\text{Hz}$; estes hidrogênios acoplam com H-8 que aparecem como duplo dubleto em δ 7,84 ppm com integração para dois hidrogênios e constantes de acoplamento $J = 8,1\text{Hz}$. Observa-se que H-8 possui outra constante de acoplamento com H-7 com valor de $^4J = 1,5\text{ Hz}$, indicando que estes hidrogênios são quimicamente equivalentes, mas magneticamente diferentes. Por sua vez em δ 4,3 ppm apresenta um sinal complexo, visto ter integração para um hidrogênio e possivelmente apresentasse acoplando com hidrogênios diastereotópicos desdobrando em dubletos com cada um deles, assim apresentando um perfil de sexteto mas é melhor definido com multipeto.



Espectro 10: Espectro de RMN ^1H de 300 MHz do composto **45c**

A molécula apresenta centro assimétrico e os hidrogênios na posição três são diastereotópicos, sendo assim eles não são equivalentes, ou seja, observa-se um dubleto para cada um deles. Observando a estrutura ao longo da ligação do C-2 e C-3 na conformação de Newman (figura 15), a de energia, mas baixa é a primeira. Verifica-se que H-3a está *anti* a H-2, dessa forma ocorre maior sobreposição orbitalar entre eles, o acoplamento é mais forte e a constante de acoplamento é maior, atribuindo-se, assim, o dubleto em 2.94 ppm com $J = 7,5\text{Hz}$ a H-3a; já H-3b esta *gauche* a H-2 e a sobreposição é menor então a constante de acoplamento é menor, atribuindo-se assim o sinal em 2.95 ppm com $J=5.4\text{Hz}$.

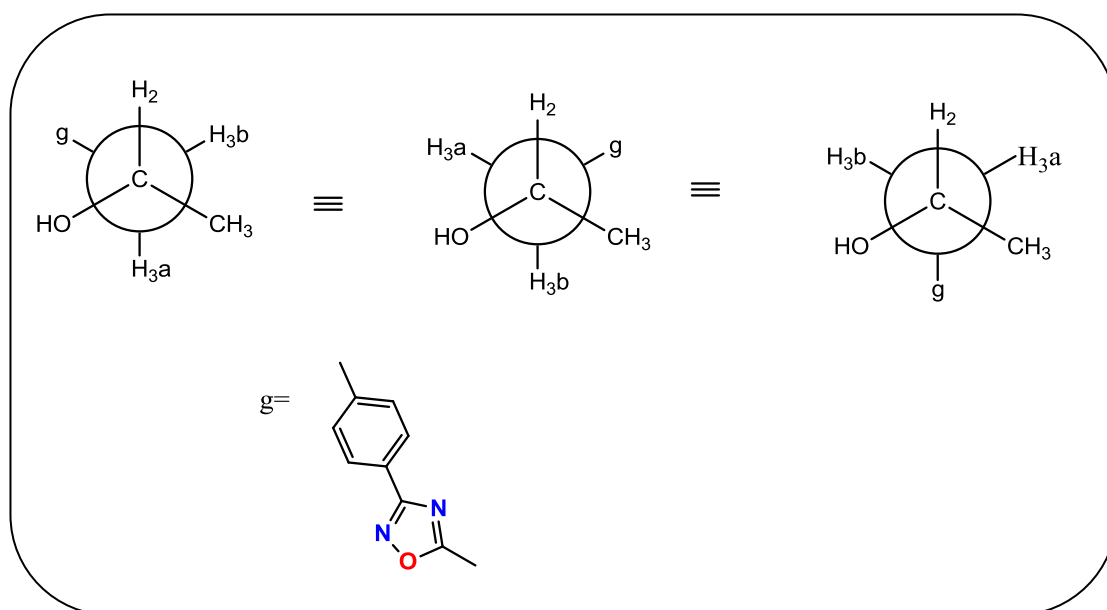


Figura 16: Representação de Newman para composto **45c**

2.1.2 Testes biológicos com 1,2,4 Oxadiazóis

Compostos contendo o núcleo oxadiazolico da série **42 a-g** e **45 a-g** foram submetidos a teste biológico para verificação da citotoxicidade *in vitro* dos mesmos frente a células tumorais - HT29 (carcinoma de cólon - humano), HL60 (leucemia promielocítica) e NCI H-292 (câncer de pulmão- humano). Pois como registrado na literatura diversos compostos contendo o 1,2,4 oxadiazol apresentam atividade biológica.

O teste a qual foram submetidos os compostos seguiu a metodologia estabelecida por Mosman⁴⁹ esta permite de forma rápida concluir a capacidade citotóxica dos compostos. É uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas⁵⁰.

Para que os compostos estudados sejam considerados inibidores do crescimento tumoral a porcentagem mínima de inibição adequada é de 50%.

A escala de intensidade é utilizada para avaliar o potencial citotóxico das amostras: Amostras sem atividade (1 a 20% de inibição), com pouca atividade (inibição de crescimento celular variando de 20 a 50%), com atividade moderada (inibição de crescimento celular variando de 50 a 70%) e com muita atividade (inibição de crescimento variando de 70 a 100%).

⁴⁹ MOSSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, 65: 55-63, **1983**.

⁵⁰ BERRIDGE, M. V., TAN, A. S., McCOY, K. D., WANG, R. The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays that Use Tetrazolium Salts. *Biochemica*, 4: 14-19, **1996**.

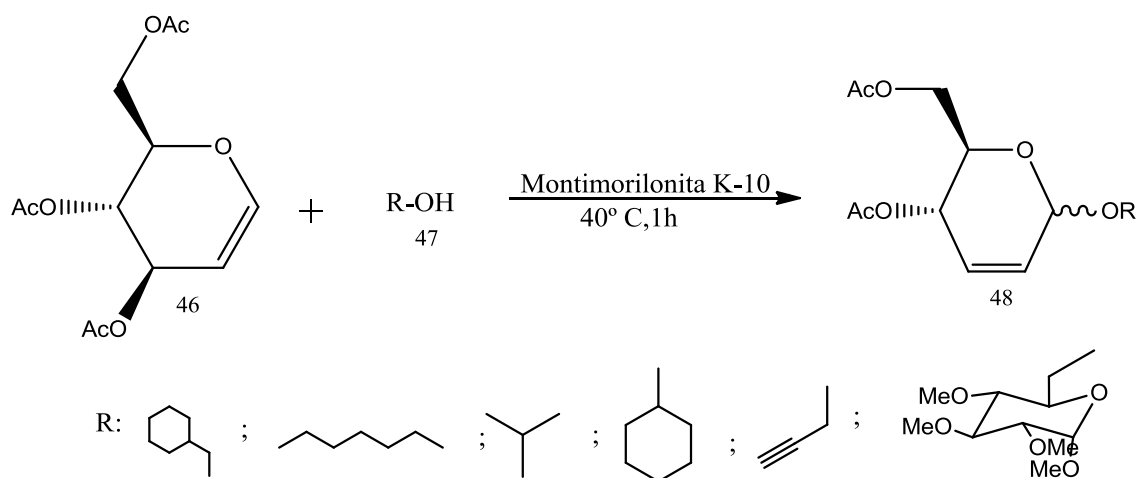
Do total das amostras testadas, algumas obtiveram atividade antitumoral inferiores ao percentual que possam ser considerados inibidores de crescimento de células tumorais. Frente as células HL60 a inibição do crescimento celular demonstra ser de pouca a atividade moderada principalmente quando se trata do composto **42c**. Conclui-se também que a redução da função cetona para a função álcool não favoreceu a atividade registrada frente a células HL60. Contudo quando passamos a observar isoladamente os resultados frente a células NCI H-292, passamos a ter uma atividade constante para ambas às funções orgânicas o que se repete frente a células- HT29. Assim como podemos observar na tabela 4 os compostos testados de forma preliminar para avaliação do potencial antitumoral *in vitro* destes indicaram que houve baixa a moderada atividade antitumoral frente às linhagens utilizadas na concentração especificada.

Tabela 4 - Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) das amostras em dose única de 25 µg/mL

	<i>HT29</i>		<i>NCI</i>		<i>HL60</i>	
	% inibição	erro	% inibição	erro	% inibição	erro
42 a	18,6	2,4	25,4	4,6	62,5	4,9
42b	8,2	2,1	57,1	3,2	50,0	1,5
42c	32,1	1,8	39,0	8,3	84,8	12,3
42f	0	0	29,2	2,5	26,1	0,3
45 a	16,7	1,6	24,0	1,2	0	0
45b	18,4	2,0	14,3	3,6	0	0
45c	15,7	5,1	12,2	3,06	0	0

2.1.3 Síntese dos compostos glicoheterocíclicos

Uma rota sintética para obtenção dos glicoheterocíclicos e a relatada na literatura por Toshima e colaboradores⁵¹ (esquema 9). Esta apresenta um método de obtenção por O-glicosidação de glicais (**46**), utilizando uma argila ácida, montmorillonita K-10, como catalisador.

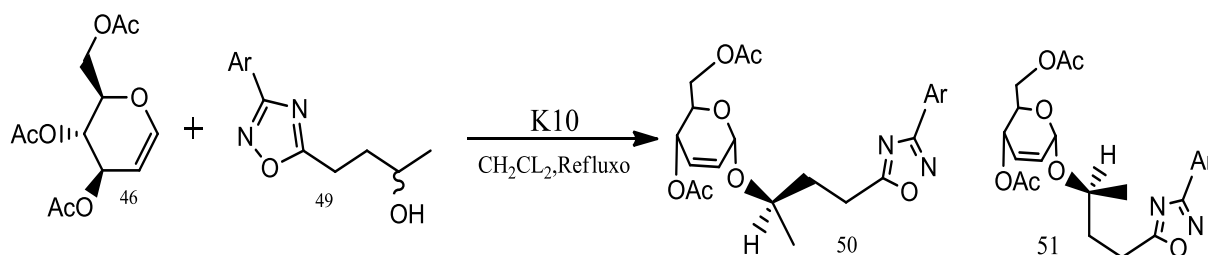


Esquema 9: Glicosidação utilizando K10 como catalisador

O uso da montmorillonita K10 destaca-se por ser um catalisador de baixo custo, ambientalmente aceitável e de eficiência comprovada. Os produtos (**48**) foram obtidos em bons rendimentos (83-94%) o catalisador age como um ácido de Lewis, aceitando os pares de elétrons provenientes dos oxigênios do glicol este fato favorece a seletividade do anômero α e em condição reacional branda.

⁵¹ Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Synlett*. **1995**, 4, 306-308

A aplicação desta metodologia para síntese de glicosídeos contendo a parte aglicona os heterocíclico oxadiazolico foi registrada pela primeira vez por Srivastava e colaboradores⁴⁷. Estes relataram a síntese de O-enopiranosídeos contendo na parte aglicônica o anel 1,2,4-oxadiazólico (Esquema 10). Os produtos foram obtidos como uma mistura diastereoisomérica em bons rendimentos (53-92%). E após uma hidrólise básica, os diastereoisômeros são separados por cromatografia em coluna e suas estruturas são elucidadas por difração de raios-X e teste biológicos para atividade hipolipidêmica dos compostos apresentaram resultados promissores, pois os níveis de triglicerídeos e colesterol plasmático de camundongos apresentou diminuição e ocorreu um aumento do colesterol HDL.



Ar: Ph;*o*-CH₃Ph;*p*-CH₃Ph;*m*-CH₃Ph;*p*-ClPh

Esquema 10: Síntese de glicosídeo 2,3-insaturado contendo como aglicona o 1,2,4- oxadiazol

Em 2007 Anjos e colaboradores⁴⁸ relataram atividade citotóxica dos compostos glicosídeos possuindo um triazol como espaçador entre a porção carboidrato e o anel 1,2,4-oxadiazólico (Figura 17). Os compostos sintetizados mostraram uma inibição de 9-25% no crescimento celular para dois tipos de

carcinomas. Os exemplos citados demonstram quão importante é a combinação da parte carboidrato com um heterocíclico na parte aglicônica.

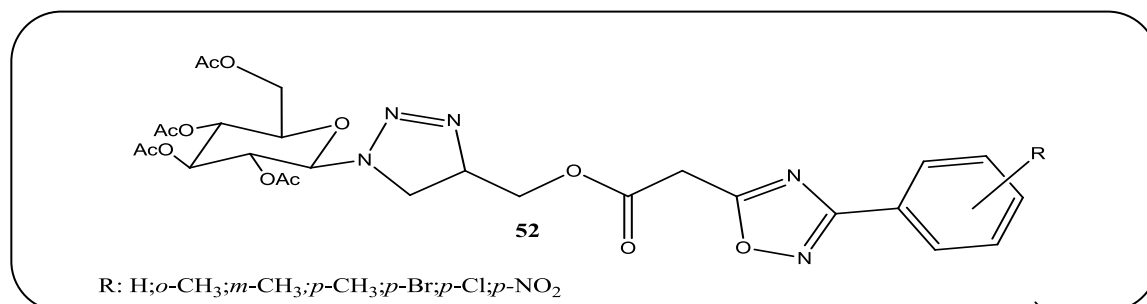


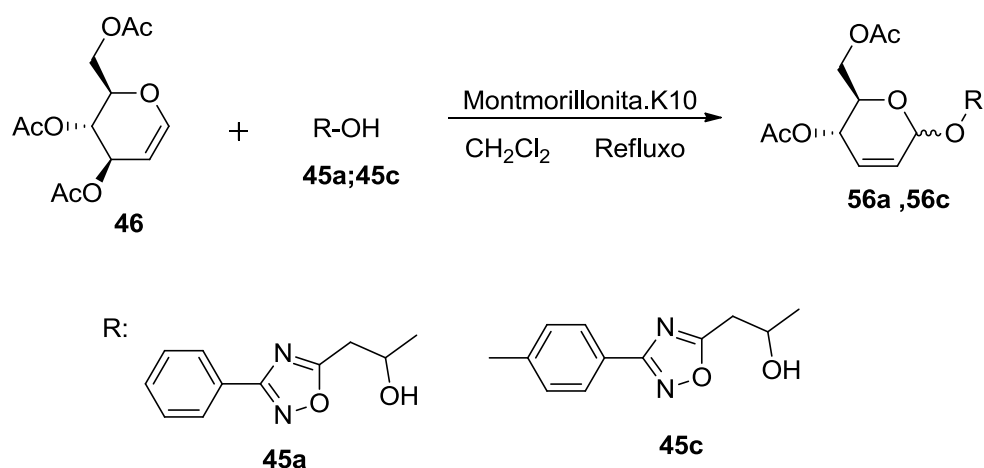
Figura 17: Glicosídeos possuindo um triazol como espaçador entre a porção carboidrato e o anel 1,2,4-oxadiazólico.

Os hidratos de carbono ligados a produto com características cíclicas formam um conjunto de compostos que demonstram ser importantes tendo uma ampla gama de efeitos biológico⁵². Assim a síntese de glicosídeos 2,3 insaturados tendo como aglicona a função 1,2,4 oxadiazol fez uso dos seguintes produtos de partida: o tri-*O*-acetil-D-glucal (46) e os 3-*aril*-[1,2,4 – oxadiazol-5-il]-propan-2-ol (45). A associação de diferentes alcoóis a porção de açúcares são muitas vezes crucial para a atividade biológica e alterações sutis no glicosilação produto pode transformar, potencializar ou otimizar propriedades farmacológicas⁵³.

A reação de glicosidação entre o tri-*O*-acetil-D-glucal (46) e o respectivo álcool (56a,56c) foi realizada em CH₂Cl₂ seco, na presença de montmorilonita K-10 como catalisador, sob refluxo (Esquema 11). Os compostos 56a e 56c foram obtidos em um tempo reacional de 3 horas, com bons rendimentos: 96% e 93%, respectivamente.

⁵² Timmons,S.T.;Thorson,J.S. *Current Opinion in Chemical Biology* **2008**, 12:297–305.

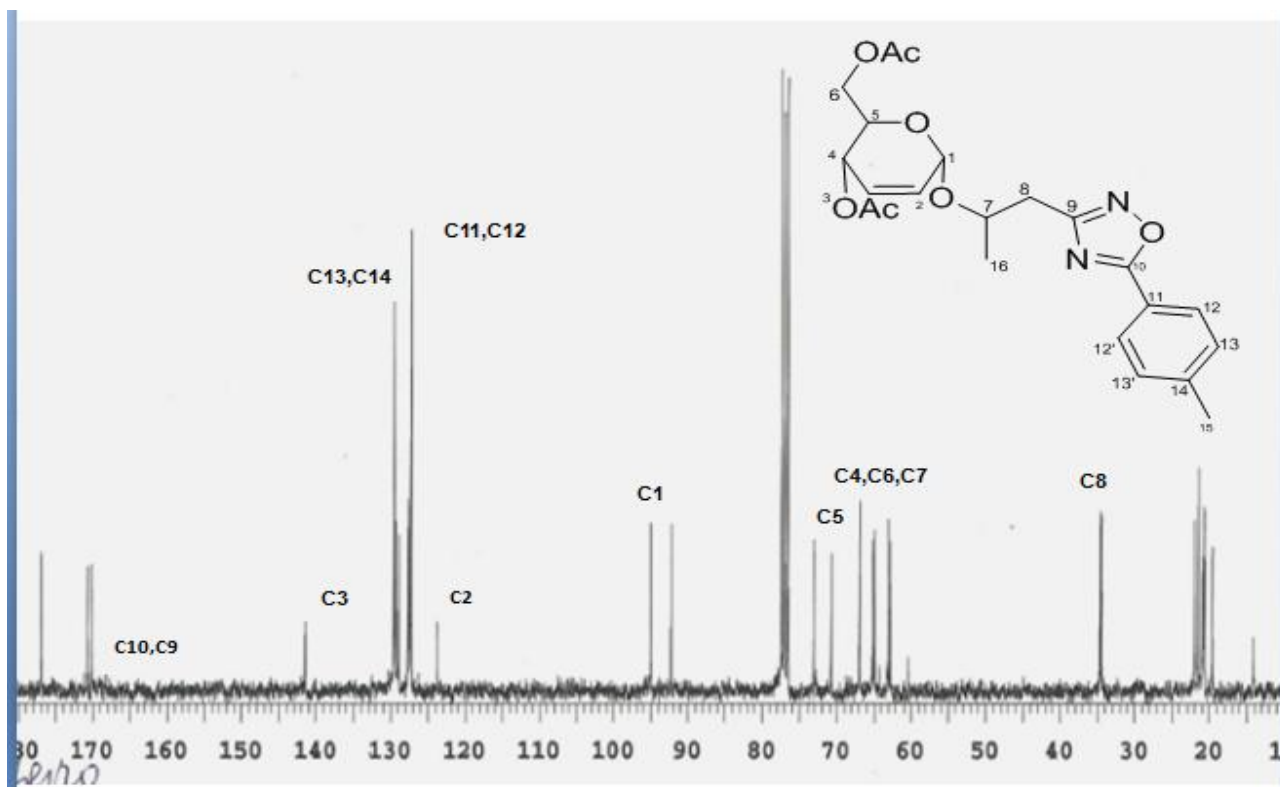
⁵³ Kivrak,A.Zora,M. *Tetrahedron* **70**, **2014**, 817e831



Esquema 11: Síntese de glicosídeo 2,3-insaturado contendo como aglicona o 3 -aril-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan-2-ol.

Devido ao produto da reação ser um diastereoisômero a obtenção do composto alvo ocorreu em forma de uma mistura de dois produtos o que acarretou em duplicidade de sinais que se justifica pelo fato de moléculas com grupos diastereotópicos serem quimicamente diferentes e apresentarem-se em diferentes deslocamentos químicos. O espectro de RMN¹³C observado a duplicidade de sinais devido à mistura dos compostos (Espectro 11). Em campo alto o sinal do carbono das carbonilas dos grupos OAc bem como os carbonos do anel oxadiazolico **C9** e **C10** em δ 170,4 e 168,3 ppm. Sinais característicos de carbonos aromáticos **C11,C12,C13,C14** aparecem entre δ 127,0 – δ 129,0 ppm. Os carbonos vinílicos do carboidrato **C2** e **C3** aparecem na de δ 123,8 ppm, δ 141,5 ppm. Com dois sinais na região de δ 95,0 e 92,3 ppm encontra-se o carbono da ligação glicosídica **C1**, fato este justificado pela presença do anômero β . Por sua vez em campo baixo ao carbono do anel piranosídeo **C5** com δ 73,1 ppm e δ 70,8 ppm. Os carbonos do carboidrato **C4,C6** e **C7** com δ 66,99 ppm, δ 65,2 ppm e δ 63,11 ppm respectivamente.

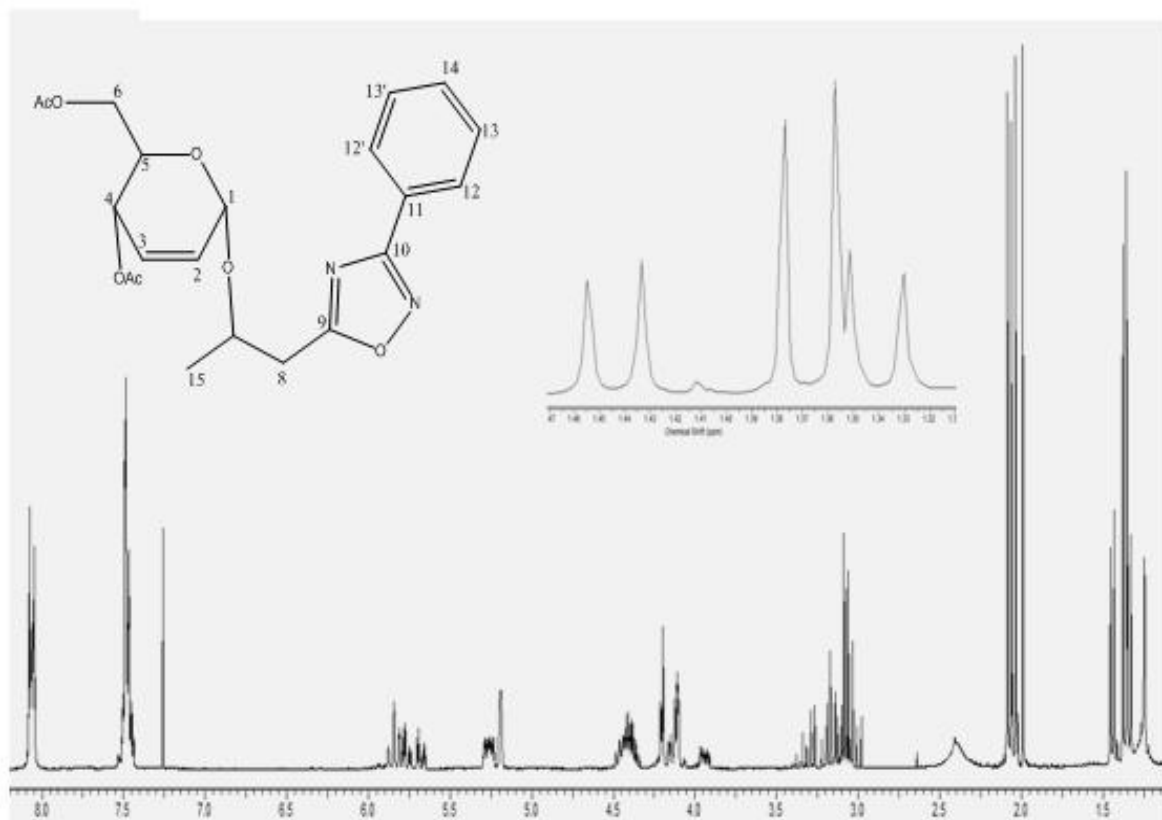
Por fim o **C8** na esta na região δ 34,6 ppm, típica de carbono sp^2 o mesmo menos blindado que os carbono do grupo OAc.



Espectro 11: Espectros de RMN¹³C do composto 56c

O espectro de RMN¹H a 300 MHz para a mistura de dois produtos (Espectro 12) foi possível verificar em δ 2,0 e 2,1 ppm dois simples os hidrogênios das metilas do grupo OAc do anel piranosídeo. O simpleto largo em δ 5,1 ppm referente ao hidrogênio anomérico H-1. Em δ 5,82 ppm um par dubleto referente ao acoplamento de H-3 com H-2, por sua vez em δ 5,73 ppm outro dubleto referente ao acoplamento de H-2 com H-3. A constante de acoplamento $J=9,5\text{Hz}$. Em δ 8,1 e 7,5 podemos observar os prótons aromáticos apresentando multipletos com integração para 3 hidrogênio e 4 hidrogênios respectivamente. Por sua vez o δ 5,27 referentes a H-4 possui um constante de acoplamento com H-5 de $J=6,7$. Em δ 4,22 o prótons H6 e H-6' com esperado dubleto de dubleto com acoplamento germinal de $^2J= 1,74$. O

próton H-8 com δ 3,95 apresenta um par de duplos dupletos com $^2J_{ab}= 14$ e $^3J_{ac}=5,9$ Hz referente ao acoplamento com H-7 característico do acoplamento germinal diastereotópicos em sistemas alifáticos acíclicos. Na região de δ 1,30-1,45 ppm observamos o grupo metila da aglicona que aparece na forma de dupletos, um em 1,35 ppm com $J= 6$ Hz e outro em 1,45 ppm também com $J=6$ Hz, na proporção 5:5 este fato ratifica o fato do composto um diastereoisômero.



Espectros 12: Espectro de RMN ¹H de 300 MHz do composto 56 a

2.1.4 Testes biológicos com glicosídeo (*R-S*) 3-*aril*-[1,2,4 -oxadiazol-5-*il*]-*propan- 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeos*.

As toxicidades dos compostos (**56 a,c**) foram testados em larvas de *Artemia salina*. Uma espécie de microcrustáceo da ordem Anostraca, utilizada neste trabalho como bioindicador de toxicidade. Se alimenta basicamente de bactérias, algas unicelulares, pequenos protozoários e detritos dissolvidos no meio. O camarão de água salgada ensaio tem sido usado como um ensaio conveniente e rápido para descobrir novos compostos citotóxicos⁵⁴. O teste de toxicidade sobre a *Artemia salina* (TAS) é um ensaio biológico amplamente utilizado devido ser rápido, confiável, de baixo custo e por ter demonstrado uma boa correlação com várias atividades biológicas⁵⁵ tais como: antitumoral^{56,57}, contra o *Trypanosoma cruzi*⁵⁸, antibacteriana⁵⁹, antifúngico⁶⁰. Em geral, extratos com alta toxicidade para *Artemia salina* (DL50 < 200 μ g/mL) apresentam alto potencial para estas atividades.

O teste a qual foram submetidos os compostos seguiu a metodologia estabelecida por Costa⁶¹ no qual de dez larvas de *Artemia salina* foram transferidas para tubos de ensaios contendo água artificial do mar e o extrato etanólico, em três diferentes concentrações cada uma em triplicata constituindo

⁵⁴ Machado, S.L.; Santos, I.V.; Costa, N.F.; Filho, B.P.D.; Sarragiotto, M.H. *Acta. Sci. Technol.* **2005**. v27, n2 p107.

⁵⁵ Meyer B.N, Ferrigini N.R, Putnan J.E, Jacobsen LB, Nichols DE, McLaughlin JL **1982**. *Planta Med* 45:31.

⁵⁶ McLaughlin JL, Chang CJ, Smith DL **1991**. "Studies in Natural Product Chemistry". Amsterdam: Elsevier, p. 383-409

⁵⁷ McLaughlin JL, Chang CJ, Smith DL **1993**. Nova York: Kinghorn & Balandrini, p. 112-137

⁵⁸ Dolabela MF **1997**. *Naturais substancias* Minas Gerais, 130p

⁵⁹ Brasileiro BG, Pizziolo VR, Raslan DS, Jamal CM, Silveira D **2006**. *Rev Bras Cienc Farm* 42: 195-202

⁶⁰ Magalhães AF, Tozzi AMGA, Santos CC, Serrano DR, Zanotti-Magalhães EM, Magalhães EG, Magalhães LA **2007**.: biological activities. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98: 713-718.

⁶¹ Costa, E.S.S.; Dolabella, M.F.; Póvoa, M.M.; Oliveira, D.S.; Muller, A.H. **2009**. *Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn.* 19(4).

um ensaio, este ensaio foi realizado três vezes. A contagem dos animais mortos e vivos foi realizada após 24 h. Utilizou se o método Probitos de análise para obtenção das DL50 e respectivos intervalos de confiança. A dose letal (DL50), que corresponde à concentração mínima que provoca 50% de mortalidade das larvas, portanto por se trata de um teste dose-resposta o mesmo visa estabelecer a faixa da dose mínima que servirá de base pra fechamento das determinações precisas posteriores.

Os compostos (**56a,c**) obtiveram resultado satisfatório apresentou alta toxicidade para a *Artemia salina* (DL50 < 125 µg/mL) o que demonstra que são promissores compostos e podem apresentar atividade biológicas vastas e diversas.

CAPÍTULO 3

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

CAPÍTULO 3: CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

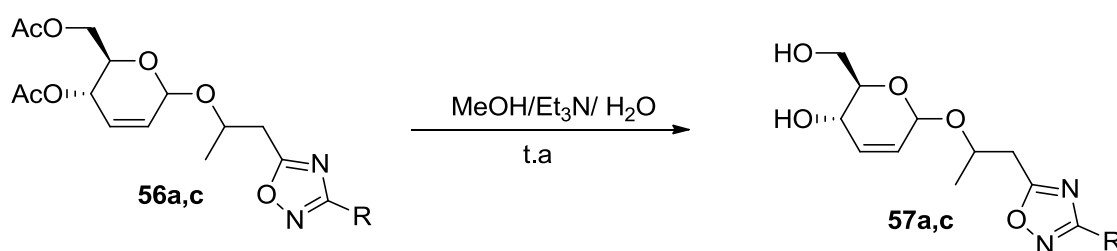
3.1 Conclusão

Neste trabalho, foi realizada a síntese de diferentes alquil e arilamidoximas, intermediários na síntese de 1,2,4-oxadiazóis. As alquil e arilamidoximas foram obtidas com rendimentos (70%-92%) melhores que os encontrados na literatura. Em um segundo momento, foram sintetizados sete novos 1,2,4-oxadiazóis: 3-aril-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan-2-ona(**42a-g**),fazendo uso da metodologia de aquecimento sem presença de base ou solvente, o método utilizado apresenta-se eficaz no aspecto tempo e rendimento pois o tempo quando é comparado com metodologia tais com refluxo o mesmo é reduzido e os rendimentos são de moderado a bons(15%-88%). No entanto exige observação criteriosa nas proporções estequiométricas que implicam diretamente no sucesso da reação. Outros sete intermediários de reação foram sintetizados a partir da redução em meio heterogêneo dos compostos (64%-88%) obtendo assim novos 3-aril-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan-2-ol(**45a-g**). Que assim com os compostos (**42a-g**) obtiveram sua estrutura elucidada através das técnicas espectroscópicas de IV, RMN¹H e ¹³C. Os compostos foram testas frente a células tumorais a apresentaram de pouca a moderada atividade. Por fim foi acoplado ao tri-O-acetil-D-glucal aos compostos **45** e síntese seguiu a metodologia de Toshima com rendimentos bons de (93-96%) e os compostos obtidos (**56 ac**) foram caracterizados e foi verificada sua toxicidade frente a *Artemia salina* (DL50 < 125 µg/mL) mostram assim serem promissores compostos com atividade biológica.

3.2 Perspectivas

Como perspectiva deste trabalho deseja-se:

- ✚ Submeter os compostos (**56 a-c**) a hidrólise por meio da metodologia de Fraser-Reid e colaboradores⁶² (Esquema 12) visando a obtenção dos compostos (**57 a-c**).



Esquema 12: Hidrolise dos compostos 56a,c

- ✚ Separar os diastereoisômeros obtidos caracterizando por meio das técnicas espectroscópicas de IV, RMN¹H e ¹³C determinando sua rotação específica e configuração absoluta por realizar raio X dos cristais.
- ✚ Realizar testes de atividade biológica de todos os compostos obtidos.

⁶² Fraise-reid,B;McLean,A.;Ushewoob,E.W.;Yunker,M. *Can.J.Chem*,**1970**,48,10,2877.

CAPÍTULO 4

PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO 4 : PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Materiais utilizados

Em geral utilizou reagentes e solventes na sua forma comercial, P.A., dos fornecedores Merck, Aldrich, Vetec e Cinética, sem nenhuma purificação adicional (só quando mencionado), como foi o caso dos solventes hexano e acetato de etila que indicavam presença de agentes contaminantes, entretanto os mesmos foram purificados através da destilação em sistema com coluna de Vigreux

O acompanhamento das reações foi feito através de cromatografia em camada delgada (CCD), onde utilizamos cromatofolhas de sílica-gel, contendo indicador fluorescente F_{254} , da Macherey/Nagel (Düren, Alemanha). Para revelação dos compostos foi utilizada luz ultravioleta, cuba contendo sistema de $H_2SO_4/EtOH$ e/ou vapores de iodo. Para cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel 60 (Merck, 70-230 mesh).

4.2 Instrumentos utilizados

Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier foram obtidos com o equipamento Varian modelo 640 FTIR. Os espectros de RMN de 1H e de ^{13}C foram obtidos nos equipamentos da Varian modelos Unity Plus (300 MHz para hidrogênio e 75 MHz para carbono) e VNMRS (400 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono), usando $CDCl_3$ como solvente ou o sinal residual do solvente como padrão interno de referência. Os valores de deslocamento químico (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as

constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Os pontos de fusão dos compostos foram realizados no aparelho PFM II da BioSan.

4.3 Procedimento geral de preparação as alqui e arilamidoximas

Em um pote de penicilina, a nitrila (1 mmol) foi dissolvida em 5 mL de álcool etílico. Separadamente, em outro recipiente de penicilina, foram dissolvidos 3 mmol de cloridrato de hidroxalamina e 1,5 mmol de carbonato de sódio em 5 mL de água. Esta solução aquosa foi adicionada a solução alcoólica contendo a nitrila e o meio reacional foi levado a agitação por aproximadamente 24 horas, até o consumo total da nitrila, acompanhado através de cromatografia em camada delgada (CCD), em sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$ (9:1)

Após verificar o término da reação, o etanol foi evaporado e duas fases são formadas, a fase aquosa e o produto insolúvel em água, podendo ser um óleo ou um sólido. Quando sólido, o precipitado é filtrado e recristalizado em clorofórmio e/ou etanol. Quando o produto formado é um óleo, é realizada uma extração com acetato de etila (2 x 10mL), à fase orgânica é adicionado Na_2SO_4 . Após uma filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto purificado por cristalização em clorofórmio. Os produtos **26a-g** foram obtidos com moderados a bons rendimentos (70%-92%).

4.4. Procedimento geral de preparação para obtenção dos 3-aryl-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-propan-2-ona.

Em um pote de pelicilina adicionou o éster (1,5 mmol) e arilamidoxima (1,0 mmol), estes foram misturados e levados para o banho de óleo em temperatura entre 95-110°C. O recipiente foi deixado em aquecimento durante

4 horas. Após a reação, foi realizada uma cromatografia em camada delgada (CCD), em sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$ (9:1)

Os produtos **42a-g** foram obtidos com rendimentos moderados a bons (15%-88%).

✚ Composto: 3-fenil-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-propan-2-ona (**42a**)

Característica: Sólido amarelado obtido com 88% de rendimento.

R_f: 0,80

IV (KBr): 2926, 1714, 1363, 1164 cm^{-1}

RMN¹³ C (75 MHz, CDCl₃): δ 198,93(C-2); 172,97(C-5); 168,56(C-4); 131,27(C-9) 128,82(C-8); 127,36(C-7); 126,35(C-6); 41,51(C-3); 29,84(C-1).

RMN¹H(300 MHz,CDCl₃): δ 8,10-8,04 (m, 2H, H7e H-8II, Ph-H), 7,53-7,47 (m, 3H, H-9II, H-4 e H-5, Ph-H), 4,10 (s, 2H, CH₂), 2,33(s,3H,CH₃).

✚ Composto: 3-*p*-toluolil-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-propan-2-ona (**42b**)

Característica: Sólido amarelado obtido com 74% de rendimento.

R_f: 0,72

IV (KBr): 2924, 1720,1592, 1361, 1169 cm^{-1}

RMN¹³ C (75 MHz, CDCl₃): δ 199,01(C-2); 172,79(C-5); 168,54(C-4); 141,63(C-6); 129,48(C-7); 127,27(C-8); 123,50(C-9); 41,50(C-3); 29,82(C-10); 21,34(C-1).

RMN¹H(300 MHz,CDCl₃): δ 8,00-7,78 (d, 2H, $J=8,1$ Hz H7,); 7,21-7,18 (d, 2H, $J=8,1$ Hz H8);4,10 (s, 2H, CH₂), 2,32(s,3H,CH₃);2,25(s.3H,CH₃).

✚ Composto: 3-*m*-toluolil-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-propan-2-ona (**42c**)

Característica: Sólido amarelado obtido com 83% de rendimento.

R_f: 0,85

IV (KBr): 2965, 1721,1732, 1359, 1166 cm^{-1}

RMN¹³ C (75 MHz, CDCl₃): δ 198,91(C-2); 172,87(C-5); 168,63 (C-4); 132,04(C-9) 138,19(C-10), 128,46(C-6); 127,89 (C-8); 126,18(C-7); 41,50(C-3); 29,81(C-11); 21,23(C-1).

RMN¹H(300 MHz,CDCl₃): δ 8,00-7,88 (d, 2H, $J=8,7$ Hz H7,); 7,40-7,28 (m, 3H, $J=8,7$ Hz); 4,10 (s, 2H, CH₂), 2,42(s,3H,CH₃); 2,35(s.3H,CH₃).

✚ Composto: 3-*p*-cloro-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan-2-ona (**42f**)

Característica: Sólido amarelo obtido com 50% de rendimento.

R_f: 0,84

IV (KBr): 2927, 1719, 1366, 1159 cm⁻¹

RMN¹³ C (75 MHz, CDCl₃): δ 198,75(C-2); 173,18(C-5); 167,81 (C-4); 129,36(C-9) 128,87(C-10), 124,46(C-6); 127,89 (C-8); 126,18(C-7); 41,49(C-3); 29,90(C-11); 21,40(C-1).

RMN¹H(300 MHz,CDCl₃): δ 8,00-7,88 (d, 2H, $J=8,7$ Hz H7,); 7,40-7,28 (m, 3H, $J=8,7$ Hz); 4,10 (s, 2H, CH₂), 2,42(s,3H,CH₃); 2,35(s.3H,CH₃).

4.4. Procedimento geral de preparação para obtenção dos 3-aril-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan-2-ol;

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foi dissolvido o composto **42a-g** (1 mmol) em Metanol (15mL), em seguida foi adicionado o agente redutor boridreto de sódio à 0°C, deixando agitar por 30 minutos. Após o término da reação o solvente evaporado sob pressão reduzida. Em seguida a reação foi tratada com água (40 ml) e acetato de etila (40 mL) A fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e material bruto foi cromatografia em coluna. Os produtos obtidos apresentaram rendimentos bons (64%-88%).

✚ Composto: 3-fenil-[1,2,4 –oxadiazol-5-il]-propan-2-ol (**45a**)

Característica: óleo amarelado obtido com 88% de rendimento.

R_f: 0,55

IV (KBr): 3406, 2973, 1595, 1367, 1117 cm⁻¹

RMN¹³ C (75 MHz, CDCl₃): δ 178,12(**C-5**); 168,24(**C-4**); 131,56(**C-9**)
129,13(**C-8**); 127,67(**C-7**); 126,65(**C-6**); 65,36(**C-2**);36,05(**C-3**) 23,07(**C-1**).

RMN¹H(300 MHz,CDCl₃): δ 8,03-7,99 (m, 2H, H7e H-8II, Ph-H), 7,48-7,39 (m, 3H, H-9II, H-4 e H-5, Ph-H), 4,40 (m, 1H, CH), 3,41(Banda larga referente ao H Alcoólico),3,08-2,95(m, 2H, CH₂);1,32(S, 3H, CH₃);1,30(S, 3H, CH₃).

✚ Composto: 3-*p* toluil-[1,2,4 –oxadiazol-5-il]-propan-2-ol (**45b**)

Característica: óleo amarelado obtido com 80% de rendimento.

R_f: 0,42

IV (KBr): 3406, 2973, 1580, 1363, 1114 cm⁻¹

RMN¹³ C (75 MHz, CDCl₃): δ 177,11(**C-5**); 167,42(**C-4**); 141,09(**C-9**)
129,13(**C-8**); 129,02(**C-7**); 126,76(**C-6**); 64,52(**C-2**);35,19(**C-3**) 22,79(**C-10**)21,57(**C-1**).

RMN¹H(300 MHz,CDCl₃): δ 7,84- 7,82 (d, 2H,*J*=8,1Hz), 7,18-7,15 (d, 2H,*J*=8,1), 4,40 (m, 1H, CH), 3,2(Banda larga referente ao H Alcoólico),3,08-2,95(m, 2H, CH₂);1,32(S, 3H, CH₃);1,30(S, 3H, CH₃).

✚ Composto: 3-*m*-toluil-[1,2,4 –oxadiazol-5-il]-propan-2-ol (**45c**)

Característica: óleo amarelado obtido com 75% de rendimento.

R_f: 0,60

IV (K-Br): 3406, 2973, 1596, 1367, 1122 cm⁻¹

RMN¹³ C (75 MHz, CDCl₃): δ 177,68(C-5); 168,00(C-4); 141,67(C-9) 129,59(C-8); 127,34(C-7); 123,58(C-6); 65,08(C-2); 35,75(C-3) 22,79(C-10) 21,57(C-1).

RMN¹H(300 MHz, CDCl₃): δ 7,84- 7,82 (d, 2H, $J=8,1$ Hz), 7,18-7,15 (d, 2H, $J=8,1$), 4,40 (m, 1H, CH), 3,0 (Banda larga referente ao H Alcoólico); 2,35 (s, 3H, CH₃); 1,26-1,24 (d, 2H, $^3J=6,3$ Hz CH₃).

4.4. Procedimento geral de preparação para obtenção dos glicosídeos (R-S) 3-*aryl*-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan- 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeos.

A um balão de fundo redondo (125 mL) foi adicionado o tri-*O*-acetil-D-glucal **46** (1 mmol), os alcoóis **45** (1,5 mmol) e 30 mL de CH₂Cl₂ anidro. O meio reacional foi adicionado a temperatura de 0 °C a Montmorilonita K-10 (30%). A mistura foi deixada em refluxo por 3 horas, sendo a reação acompanhada por CCD em sistema CH₂Cl₂:AcOEt (9:1). Após a reação a mistura foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando um sistema eluente de hexano:AcOEt (9:1).

(R-S)3-*aryl*-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan- 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeos

Característica: óleo amarelado obtido com 96% de rendimento.

R_f: 0,61

IV (K-Br): 2926, 1743, 1368, 1231, 1032, 722 cm⁻¹

RMN¹³ C (75 MHz, CDCl₃): δ 177,24 9 (C=O,OAc),170,75(**C-10**);
168,27(**C9**);131,29(**C-3**)129,34(**C-14**);128,84(**C-13**); 127,64(**C11**) ; 127,42(**C12**)
126,46(**C-2**);95,05 e 92,32(**C1**);73,12(**C5**);67,00(**C-4**);65,26(**C-6**);63,11(**C-7**);
34,45(**C-8**);20,86 (CH₃ e OAc).

RMN¹H(300 MHz,CDCl₃): δ 8,1 (m, 3H,*J*=6,0Hz), 7,5(m, 4H,*J*=6,0Hz);
5,8(d, 1H, H2 e H3 *J*=9,5Hz); 5,2 (m, 1H, H-4), 5,1(s, 1H, H-1); 4,5(m, 1H, H-5);
4,2(dd,2H,H6 eH6'*J*=1,74);4,0(m,1H,H-7);3,2(ddd,1H,H-8);2,1(s,3H,OAc); 1,3
(d,3H,CH₃ da aglicona,*J*=6,0Hz)

**✚ (R-S)3-*p*-toluil-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan- 2,3-didesoxi- α -D-eritro-
hex-2-enopiranosídeos**

Característica: óleo amarelado obtido com 93% de rendimento.

R_f: 0,59

IV (K-Br): 2926, 1743, 1368, 1231, 1032, 722 cm⁻¹

RMN¹³ C (75 MHz, CDCl₃): δ 177,01(C=O,OAc),170,74(**C-10**);
168,27(**C9**);141,51(**C-3**)129,57(**C-14**);128,99(**C-13**); 127,55(**C11**) ; 127,30(**C12**)
123,85(**C-2**);95,05 e 92,32(**C1**);73,15(**C5**);66,99(**C-4**);65,26(**C-6**);63,11(**C-7**);
34,45(**C-8**);20,86 (CH₃ e OAc).

RMN¹H(300 MHz,CDCl₃): δ 7,9 (d, 2H,*J*=8,1Hz), 7,3(d, 2H,*J*=8,10Hz);
5,8(d, 1H, H2 e H3 *J*=10 Hz); 5,3 (m, 1H, H-4), 5,1(s, 1H, H-1); 4,2(m, 1H, H-5);
4,2(dd,2H,H6 eH6'*J*=1,74);3,9(m,1H,H-7);3,2(ddd,1H,H-8);2,4 (s,3H,CH₃ anel
aromático);2,1(s,3H,OAc); 1,4 (d,3H,CH₃ da aglicona,*J*=6,0Hz)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tiemann, F.; Krüger, P. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1884**, 17, 1685.
2. Eloy, F. Lenares, R. *Helv. Chim. Acta.* **1966**, 49, 1430.
3. Harsanyi, K.; Kiss, P.; Korbonits, D.; Malyata, I. R. *Arzneim Forsch*, **1966**, 16, 615.
4. Kumar, R. R.; Perumal, S.; Menéndez, J. C.; Yogeesnari, P.; Sriram, P. *Bioorg Med. Chem*, **2011**, 19, 3444-3450.
5. Pace, Andrea e Pierro, Paolla. *Organic e biomoleculare chemistry*, **2009**, 08.
6. Clapp, L. B. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, In.: A.R. Katritzky Ed., Academic Press, New York, **1976** 20, 65-116.
7. Freitas, J. J. R.; Silva, E. E.; Regueira, J. L. L. F.; de Andrade, S. A.; Cavalcante, P. M. M.; Oliveira, R. N. e Freitas Filho, J. R. *Rer. Virtual Quim* **2012**. 04, 06.
8. Shanker, G.; Nagaraj, M.; Kocot, A.; Vij, J. K.; Prehm, M.; Tschierske, C. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, 22, 1671
9. Parra, M.; Hidalgo, P.; Carrasco, E.; Barbera, J.; Silvino, L. *Liq. Cryst.* **2006**, 33, 875.
10. Parra, M. L.; Hidalgo, P. I.; Elgueta, E. Y. *Liq. Cryst.* **2008**, 35, 823.
11. Pibiri, I.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Pierro, P.; Buscemi, S. *Heterocycles* **2006**, 68, 2653.
12. Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P. Vivona, N. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1601
13. Palmer, J. T.; Rydzewski, R. M.; Mendonça, R. V.; Sperandio, D.; Spencer, J. R.; Hirschbein, B. L.; Lohman, J.; Beltman, J.; Nguyen, M.; Liu, L. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2006**, 16, 3434-3439.

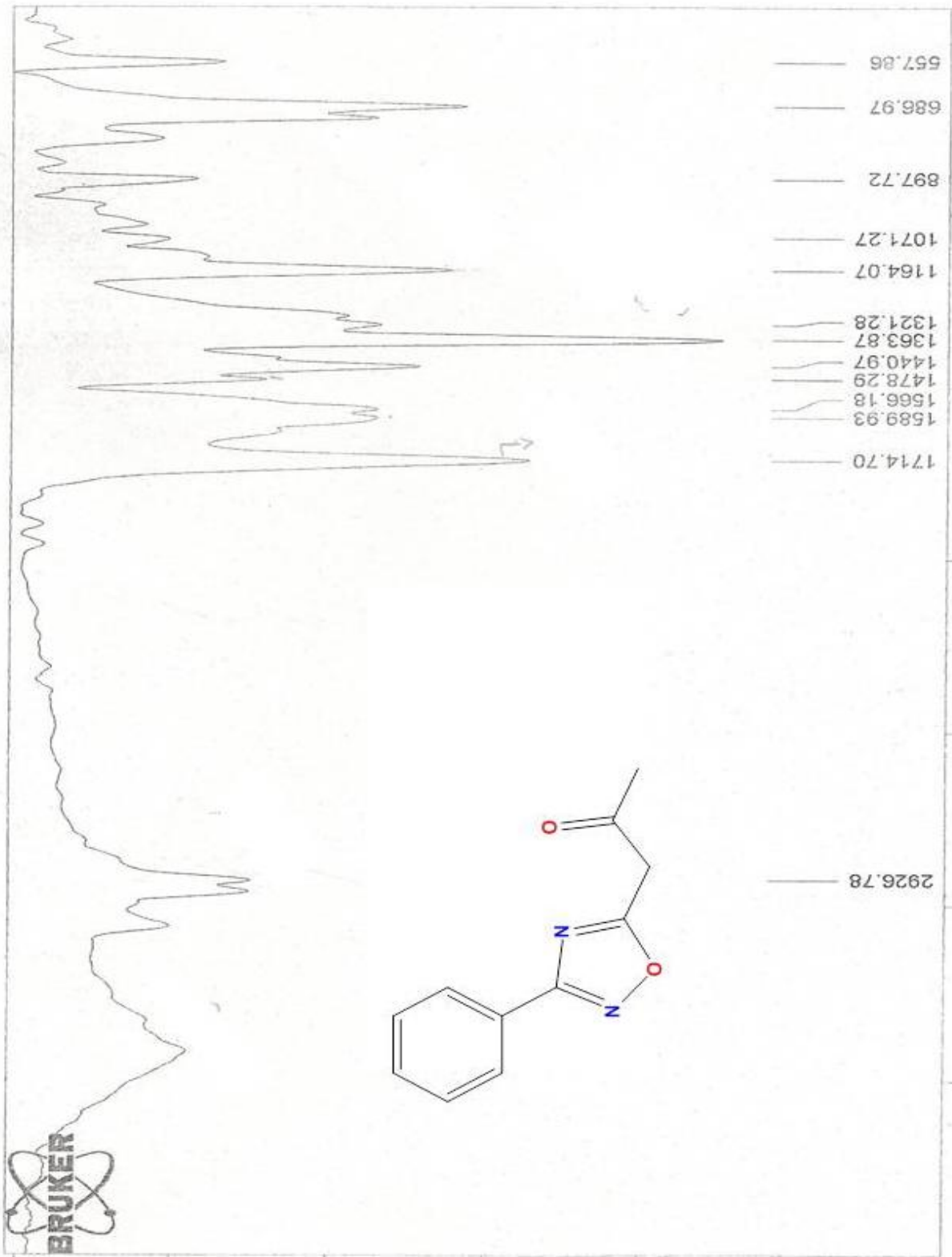
14. Xu, J.; Wei, R.; Mathvink, R.; He, J.; Park, Y.-J.; He, H.; Leiting, B.; Lyons, K. A.; Marsilio, F.; Patel, R. A.; Wu, J. K.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2005**, 15, 2533-2536.
15. Bezerra, N. M. M.; De Oliveira, S. P.; Srivastava, R. M.; Da Silva, J. R. // *Farmaco*. **2005**, 60, 955-960.
16. Tyrkov, A. G.; Sukhenko, L. T. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. **2004**, 38, 376-378.
17. Zhang, H. Z.; Kasibhatla, S.; Kuemmerle, J.; Kemnitzer, W.; Ollis-Mason, K.; Qiu, L.; Crogan-Grundy, C.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2005**, 48, 5215-5223.
18. Yan, L.; Huo, P.; Doherty, G.; Toth, L.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; Haidu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G. J.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Quackenbush, E.; Wickham, A.; Mandala, S. M. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. **2006**, 16, 3679-3683.
19. Huhtiniemi, T.; Suuronen, T.; Rinne, V. M.; Wittekindt, C.; Lahtela-Kakonen, M.; Jarho, E.; Wallén, E. A. A.; Salminen, A.; Poso, A.; Leppänen, J. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2008**, 51, 4377-4380.
20. Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A. K.; Kuei-Hua Chang, K.; Shah, K. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 1-8.
21. Khatik, G. L.; Kaur, J.; Kumar, V.; Tikoo, K.; Nair, V. A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1912–1916.
22. Filho, J.M.S.; Leite, A.C.L.; Oliveira, B.G.; Moreira, D.R.M.; Lima, M.S.; Soares, M.B.P.S.; Leite, L.F.C.C.; *Bioorg. Med. Chem.* 17 **2009** 6682–6691
23. Ozeo, Y.; Yagi, K.; Nakamura, M.; Akamatsu, M.; Miyake, T.; Matsumura, F. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2000**, 66, 92.

24. Filho, R. A. W. N.; da Silva, C. A.; da Silva, C. S. B.; Brustein, V. P.; Navarro, D. M. A. F.; dos Santos, F. A. B.; Alves, L. C.; Cavalcanti, M. G. S.; Srivastava, R. M.; Carneiro-da-Cunha, M. G. C. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 819.
25. 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
26. Leandri, G. *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind.* **1956**, *14*, 80.
27. Kissane, M; Maquine, A.R. Asymmetric 1,3 dipolar cycloadditions of acrylamides. *The journal Royal chemistry Revius*, 2010,39,845-88¹
- 28 Kaboudin, B.; Saadati, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2829.
- 29.Du, W.; Truong, Q.; Qi, H.; Guo, Y.; Chobanian, H. R.; Hagmann, W. K.; Hale, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2231
30. Bretanha, L. C.; Teixeira, V. E.; Ritter, M.; Siqueira, G. M.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Freitag, R. A. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 704.
- 31.Freitas;J.J.R;Freitas,J.C.R.;Silva,L.P.;Filho,J.R.F;Kimura,G.Y.V;Sivastava,R. M. *Tetrahedron Letters* **48** **2007** 6195–6198
- 32.Nogueira,C.m.;Parmanha,B.R.Farias,P.P.Corrêa,A.G. *Rev. Virtual Quim.* **1**,**2**,**2009**,149-159.
- 33.Lehninger, A.L.; Nelson, D.; Cox, M.M. *Princípios de bioquímica.* **2002** Sarvier, São Paulo
- 34.Vollhardt, K.P.C.; Schore, N.E. “*Química Orgânica Estrutura e Função*”. trad. Bicca, R.A. Bookman, Porto Alegre, **2004**, p. 924-925.
- 35.Da Silva,C.O. *Rev. Virtual Quim.* |Vol 3| |No. X| |no prelo|
- 36.Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Chen, H.; Xie, X.-Q. *Carbohydrate Research.* **1997**, *301*, 167-175.

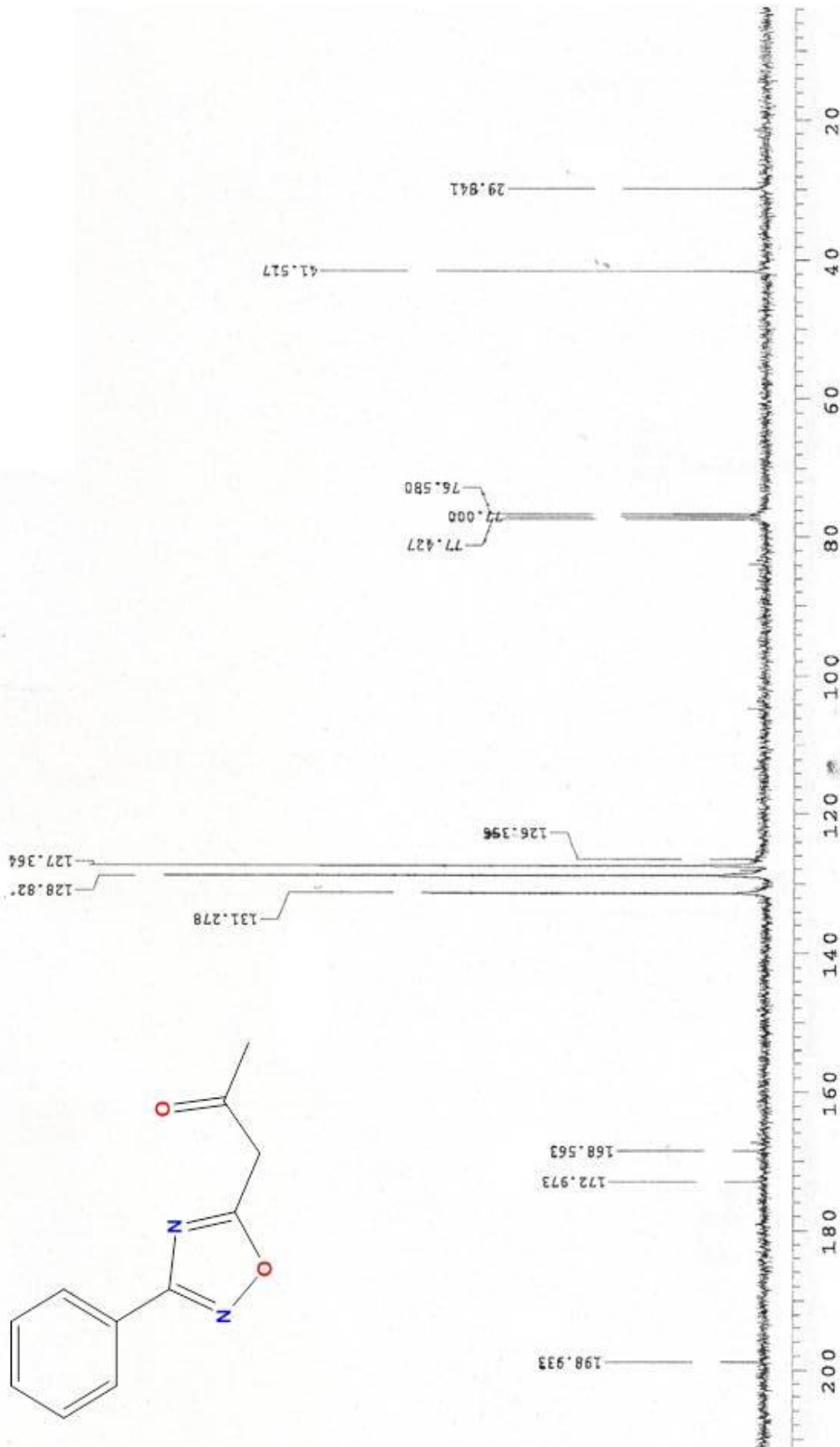
- 37.de Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; da Silva, W. J. P.; Cottier, L.; Sinou, D. *Carbohydrate Research*. **2003**, 338, 673-680.
- 38.Efimtseva, E. V.; Kulikova, I. V.; Mikhailov, S. N. *Molecular Biology*. **2009**, 43, 301–312
- 39.DuU, WT. Hu, YZ.:*Synt. Comm.*,**2009** 36, 2035-2046.
- 40.Lin, H. C.; Pan, J. F.; Chen, Y. B.; Lin, Z. P.; Lin, C. H. *Tetrahedron*,**2011** 67, 6362-6368.
- 41.Freitas, J. C. R ; Menezes, P. H. e de Freitas Filho, J. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 2169-2172.
- 42.Hennen, W. J.; Robins, R. K.; *J. Heterocycl. Chem.***1985**, 22, 1747.
- 43.Tronchet, J. M. J.; Zosimo-Hondolfo, G.; Bernardinelli, G.; Arrizabalaga, R.; Geoffroy, M.; *J. Carbohydr. Chem.* **1986**,5,631.
- 44.Cottier, L.; Faure, R.; Descostes, G.; Srivastava, R. M.; *Heterocycles*, **1990**,31, 230.
- 45.Srivastava, R. M.; De Freitas, J. R. F.; Da Silva, M. J.; Souto, S. C. M.; Carpenter, G. B.; Faustino, W. M.; *Tetrahedron*, 60, **2004**,10761-10769.
- 46.Dos Anjos,J.V; Sinou,D;Melo,S.J;Srivastava,R.M. *Carbohydrate research*,**2007**,342,2440-2449.
- 47.Fraise-reid,B;McLean,A.;Ushewoob,E.W.;Yunker,M.
Can.J.Chem,**1970**,48,10,2877

ANEXOS

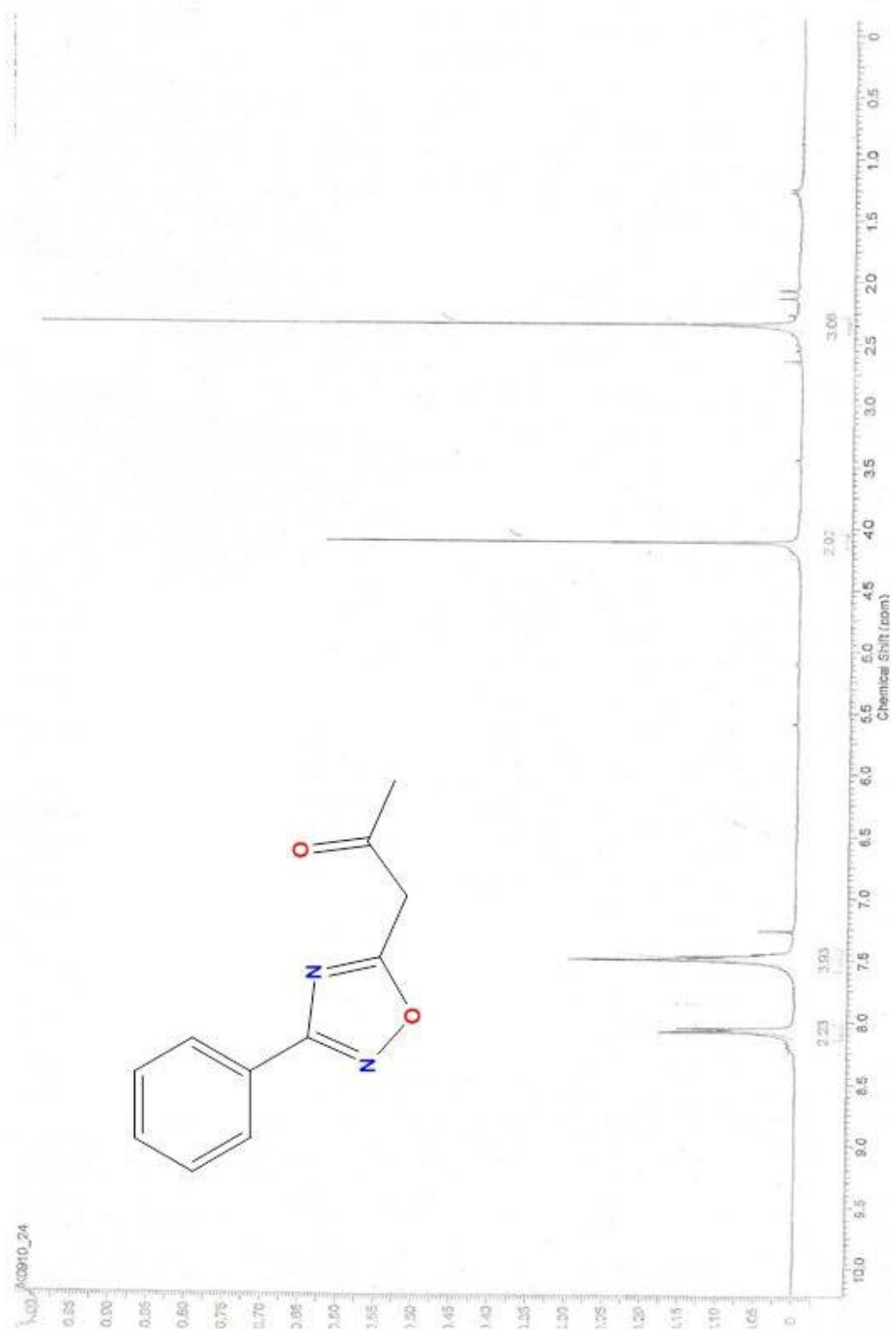
ANEXOS: ESPETROS SELECIONADOS



Espectro 11: Espectro de IV Espectro em pastilha de K-Br do composto **42a**



Espectro 12: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 42.



Espectro 13: Espectro de RMN ^1H aparelho de 300 MHz do composto **42a**

