



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UMA NOVA SÉRIE
DE HEXOPIRANOSÍDEOS LIGADOS A 1,2,4-
OXADIAZÓIS**

RECIFE – PE

AGOSTO/2012

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

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UMA NOVA SÉRIE
DE HEXOPIRANOSÍDEOS LIGADOS A 1,2,4-
OXADIAZÓIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, em cumprimento às exigências para a obtenção do título de mestre em Química.

Jucleiton José Rufino de Freitas

ORIENTADOR:

Profº Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira

CO-ORIENTADOR:

Profº Dr. João R. de Freitas Filho

RECIFE – PE

AGOSTO/2012

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UMA NOVA SÉRIE DE
HEXOPIRANOSÍDEOS LIGADOS A 1,2,4-OXADIAZÓIS**

DISSERTAÇÃO APROVADA EM:

____/____/____

Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira (DCM-UFRPE)
(Orientador)

Prof. Dr. João R. de Freitas Filho (DCM-UFRPE)
(Co-orientador)

Prof. Dr. Celso de Amorim Câmara (DCM-UFRPE)
Examinador/Interno

Prof. Dr. Clécio Souza Ramos (DCM-UFRPE)
Examinador/Interno

Prof. Dr. Sávio Moita Pinheiro (DQ-UESC)
Examinador/Externo

Prof. Dr. Sebastião José de Melo (DCF-UFPE)
(suplente)

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a Deus, a meus pais João e Veronice,
aos meus irmãos Juliano, Julio, João, Jucarlos e Victoria,
e em especial a minha noiva Queila.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Ronaldo N. de Oliveira e Prof. João R. de Freitas Filho pela orientação, pelos ensinamentos e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Aos Professores do Departamento de Ciências Moleculares, especialmente, Celso, Ronaldo, Clécio, Tânia, Sávio, João pela contribuição na minha formação.

Ao CENAPESQ, pelos espectros de IV, ao DQF-UFPE, pelos espectros de RMN, e a todos os funcionários do departamento.

Aos amigos do Laboratório de Ecoquímica e Síntese Orgânica e do Laboratório de Carboidratos e Nucleosídeos: Fábio, Edmilson, Carlos, Edilma, Mirelly, Queila, Camila, Juliana e Phelipe.

Aos amigos do Laboratório de Compostos Bioativos: Wagner (Seu Boneco), Deivson, Josinete, Moara, Bruna, Patricia, Jeziane, Poliana e Cybele.

A todos os meus amigos do Departamento de Química.

A minha noiva Queila, pelo companheirismo, confiança, incentivo e paciência.

A minha família, em especial, aos meus pais, João Rufino e Veronice, aos meus irmãos, Juliano, Júlio Cesar, João, Jucarlos e Victória, pelo incentivo, confiança e compreensão.

A CAPES, pela bolsa concedida.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	IV
AGRADECIMENTOS.....	V
RESUMO.....	IX
RESUMO GRÁFICO.....	X
ABSTRACT.....	XI
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	XII
LISTA DE ESQUEMAS.....	XIII
LISTA DE FIGURAS.....	XIV
LISTA DE TABELA.....	XV
LISTA DE ANEXOS.....	
CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO.....	16
1.1 OS OXADIZÓIS.....	16
1.2 CARBOIDRATOS	26
CAPÍTULO 1: OBJETIVOS E ESTRATÉGIA SINTÉTICA.....	32
1.1 OBJETIVO GERAL	32
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
CAPÍTULO 3: SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE PARTIDA	419
3.1 Síntese do tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -glucal.....	39
3.2 Síntese de alquil e arilamidoximas.....	39
3.3 Síntese dos 3-aril-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis.....	41
3.3.1 Síntese do 1,2,4-oxadiazol na presença de base a partir do (<i>R,S</i>)-lactato de metila (43a).....	41
3.3.2 Análise espectroscópica dos 1,2,4-oxadiazóis (44a-j).....	44
3.3.3 Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis na ausência de base e solvente.....	47
3.4 Proposta mecanística na síntese de 1,2,4-oxadiazóis.....	50

CAPÍTULO 4: SÍNTESE DE <i>O</i>-GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS.....	54
4.1 Síntese dos (<i>R,S</i>)-1-[3-(<i>aril</i>)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo (46a-j).....	54
4.1.1 Análise espectroscópica dos glicosídeos 2,3-insaturados (46a-j).....	55
4.2 Síntese dos (<i>S</i>)-1-[3-(<i>aril</i>)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo (47a-d).....	58
4.2.1 Análise espectroscópica dos glicosídeos 2,3-insaturados (47a-d).....	58
4.3 Confirmação da proposta mecanística.....	61
4.4 Síntese dos alquil 2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo 48a-f e 49a-d.....	63
4.4.1 Análise espectroscópica dos hidrolisados (48a-f).....	65
4.4.1.1 Análise do composto A.....	65
4.4.1.2 Análise do composto B.....	67
CAPÍTULO 5: CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS.....	71
5.1 Conclusão.....	71
5.2 Perspectivas.....	73
CAPÍTULO 6: PARTE EXPERIMENTAL.....	74
6.1 Procedimentos Gerais e Equipamentos.....	74
6.2 Procedimento geral para preparação das alquil- e arilamidoximas 54a-j.....	74
6.3 Procedimento geral para preparação do tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal (24).....	75
6.4 Procedimento geral para preparação dos 3- <i>aril</i> -5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis 44a-j e 45a-d.....	76
6.4.1 Método A: Procedimento geral para preparação dos 1,2,4-oxadiazóis sob irradiação de micro-ondas (44a-j).....	77
6.4.2 Método B: Procedimento geral para preparação dos 1,2,4-oxadiazóis em refluxo (44a-j).....	77
6.4.2.1 Dados espectroscópicos dos (<i>R,S</i>)-3- <i>aril</i> -5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (41a-j).....	78
6.4.3 Método C: Procedimento geral para preparação dos 1,2,4-oxadiazóis através aquecimento na ausência de base (45a-d).....	86

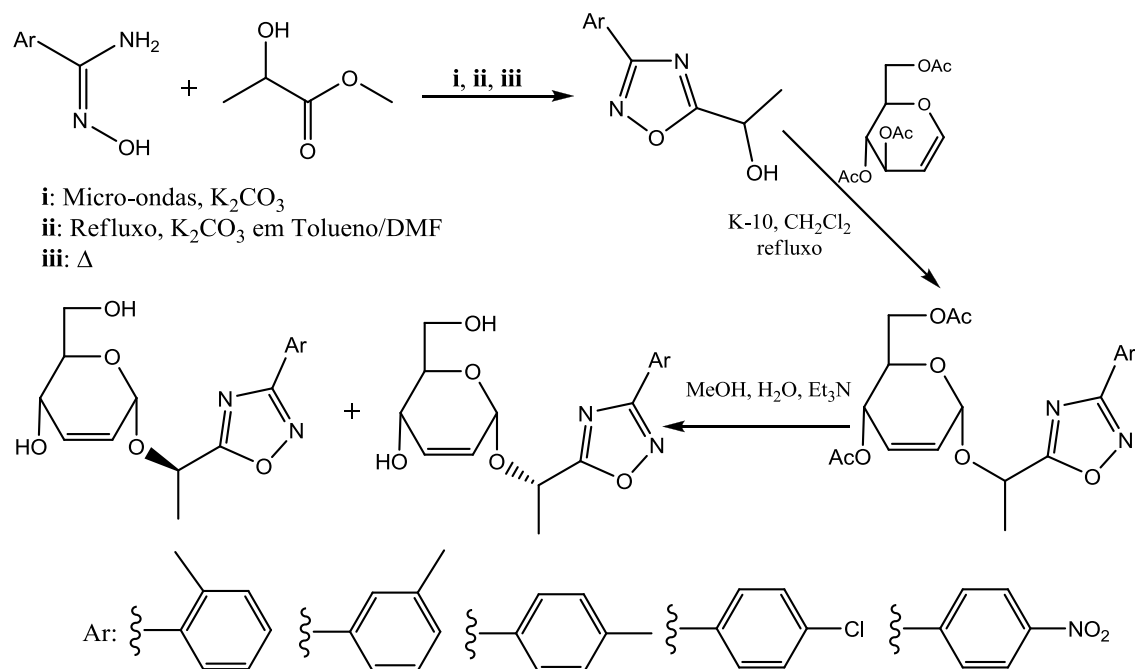
6.4.3.1 Dados espectroscópicos dos (S)-3-aril-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (45a-d).	86
6.5 Procedimento geral para preparação dos glicosídeos 2,3-insaturados (R,S) 46a-j e (S) 47a-j.	89
6.5.1 Dados espectroscópicos dos (R,S)-1-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo (46a-j).	90
6.5.2 Dados espectroscópicos dos (S)-1-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo (47a-d).	99
6.6 Procedimento geral para preparação dos Alquil 2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo 48a-f e 49a-d.	100
CAPÍTULO 7: REFERÊNCIAS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ANEXOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese e caracterização de alguns novos derivados de 1,2,4-oxadiazóis **44a-j** e **45a-d** e *O*-glicosídeos 2,3-insaturados **46a-j**, contendo como aglicona 1,2,4-oxadiazóis. As alquil e arilamidoximas foram preparadas pelo tratamento das correspondentes alquil ou arilnitrilas com cloridrato de hidroxilamina em presença de base e sob irradiação de ultrassom para fornecer os compostos **4a-j**. Os produtos **4a-j** foram obtidos em um curto tempo de reação (15-30 min) e com rendimentos moderados e bons (40% - 92%). Os 1,2,4-oxadiazóis **44a-j** e **45a-d** foram sintetizados pelo tratamento das arilamidoximas **4a-j** com (*R,S*) e (*S*)-lactato de metila **43a-b** utilizando três metodologias diferentes: uso de irradiação de microondas na presença de carbonato de potássio; refluxo em tolueno na presença de carbonato de potássio e aquecimento na ausência de base. O uso de aquecimento na ausência de base, se constituiu um novo método para síntese de 1,2,4-oxadiazóis. Os heterocíclicos **44a-j** e **45a-d** foram obtidos com rendimentos moderados (51-73%). Os 3-*aril*-5-(1-hidroxi-etil) -1,2,4-oxadiazóis **44a-j** foram utilizados para realizar rearranjo Ferrier. A reação destes álcoois, individualmente, com tri-*O*-acetil-D-glucal **24** forneceu os *O*-glicosídeos 2,3-insaturados **46a-j**. Os *O*-glicosídeos foram desacetilados para fornecer doze novos compostos **48a-f** que foram separados por cromatografia fornecendo os produtos puros. Os produtos foram identificados utilizando os dados analíticos e espectrais (IV, RMN ^1H e ^{13}C) e todos os compostos estão em concordância com a estrutura proposta.

Palavras-chave: Amidoximas, 1,2,4-oxadiazóis, glicosídeos 2,3-insaturados.

RESUMO GRÁFICO



ABSTRACT

This work includes the synthesis and characterization of some new derivatives of 1,2,4-oxadiazoles **44a-j** and **45a-d** and 2,3-unsaturated *O*-glycosides (**46a-j**) containing as aglycone 1,2,4-oxadiazole. Alkyl and arylamidoximes are prepared by treating the corresponding alkyl and aryl nitriles with hydroxylamine hydrochloride in the presence of base afforded the compounds **4a-j** under ultrasonic irradiation. The products **4a-j** were obtained in a short reaction time (15-30 min) with moderate and high yields (40% - 92%). The 1,2,4-oxadiazoles **44a-j** and **45a-d** were synthesized by treatment of arylamidoximes **4a-j** with (*R,S*) and (*S*)-methyl lactate **40a-b** using three different methods: use of microwave irradiation in the presence of potassium carbonate; refluxing toluene in the presence of potassium carbonate; heating in the absence of basis. The use of heating in the absence of basis constitutes a novel and efficient method for the synthesis of 1,2,3-oxadiazoles. The heterocycles **44a-j** and **45a-d** were obtained in moderate yields (51-73%). 3-aryl-5-(1-hydroxyethyl)-1,2,4-oxadiazoles **44a-j** were used to carry out Ferrier's rearrangement. Reaction of these alcohols individually with tri-*O*-acetyl-D-glucal **24** gave the 2,3-unsaturated *O*-glycosides **46a-j**. The *O*-glycosides have been deacetylated to provide twelve **48a-f** novel compounds which were separated by chromatography to give pure products. 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: Amidoximes, 1,2,4-oxadiazoles, 2,3-unsaturated *O*-glycosides.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Isômeros dos oxadiazóis	18
Figura 2	Reatividade do 1,2,4-oxadiazol	20
Figura 3	Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis com atividade biológica.	21
Figura 4	1,2,4-Oxadiazol com atividade anti-cancerígena.	22
Figura 5	Produto natural contendo 1,2,4-oxadiazol.	25
Figura 6	Íon oxônio alílico	31
Figura 7	Glicosídeo com atividade biológica	32
Figura 8	Proposta de metodologia.	36
Figura 9	Espectro de IV do 3- <i>p</i> -metoxi-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis 44g	47
Figura 10	Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 do 3- <i>p</i> -metoxi-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis (44g)	48
Figura 11	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do 3- <i>p</i> -metoxi-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis (44g)	49
Figura 12	Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 do composto 46g	58
Figura 13	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do composto 46g	59
Figura 14	Espectro de RMN ^{13}C de 100 MHz em CDCl_3 do composto 47a	61
Figura 15	Espectro de RMN ^1H de 400 MHz em CDCl_3 do composto 47a	62
Figura 16	Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 do composto 53	64
Figura 17	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do composto 53	65
Figura 18	Espectro de IV do alquil 2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo (48d) (composto A)	68
Figura 19	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do alquil 2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo (48d) (composto A)	69
Figura 20	Espectro de IV do alquil 2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo (48d) (composto B)	70
Figura 21	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do alquil 2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo (48d) (composto B)	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Rendimento dos álcoois 44a-j e ponto de fusão.	45
Tabela 2	Variação das condições reacionais (4a,c + 43b).	50
Tabela 3	Rendimentos e rotação específica dos (<i>S</i>)-3-aril-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis 45a-d promovida por aquecimento.	52
Tabela 4	Rendimentos dos glicosídeos 2,3-insaturados 46a-j	57
Tabela 5	P.F., rendimento e o valor de R_f dos compostos 48a-f .	66
Tabela 6	Rotação específica dos compostos 48a-e e 49c-d .	67
Tabela 7	Dados de RMN ^1H para o composto (49c)	72

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

IV	Infravermelho
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
Ar	Arila
[BMIM].OTf	1-Butil-3-metilimidazol triflúor-metanosulfonato
K-10	Montmorillonita
DMF	Dimetilformamida
Δ	Deslocamento químico
DEAD	Azidocarboxilato de dietila
AcOH	Ácido acético
dd	Duplo duplete
ddd	Duplo duplo duplete
s	Simpleto
t	Triplete
d	Duplete
m	Multiplete
sl	Simpleto largo
J	Constante de acoplamento
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
Et_3N	Trietilamina

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Estratégias de obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis	19
Esquema 2	Rearranjo de Boulton-Katritzky (BK)	20
Esquema 3	Síntese de 1,2,4-oxadiazóis contendo a função cetona.	23
Esquema 4	Síntese <i>one-pot</i> de 1,2,4-oxadiazóis.	23
Esquema 5	Síntese de 1,2,4-oxadiazóis mediada por ultrassom.	24
Esquema 6	Síntese de 1,2,4-oxadiazóis em água.	25
Esquema 7	Reação de glicosidação de Fischer.	26
Esquema 8	Rota geral de obtenção do glicosídeo 2,3-insaturado.	27
Esquema 9	Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados promovida por TeBr ₄	28
Esquema 10	Síntese de glicosídeos catalisada por AlCl ₃ .	29
Esquema 11	Mecanismo de glicosídeos promovido por AlCl ₃	29
Esquema 12	Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados sob condições de Mitsunobu	30
Esquema 13	Síntese de glicosídeo contendo um espaçador triazólico.	33
Esquema 14	Proposta para síntese dos (<i>R,S</i>)-1,2,4-oxadiazóis (44a-f).	37
Esquema 15	Proposta para síntese dos (<i>S</i>)-1,2,4-oxadiazóis (45a-f).	37
Esquema 16	Síntese dos <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados (46a-j).	38
Esquema 17	Síntese dos <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados (47a-d).	38
Esquema 18	Reação de hidrólise dos (<i>R,S</i>)-1-[3-(<i>aril</i>)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo	39
Esquema 19	Reação de hidrólise dos (<i>S</i>)-1-[3-(<i>aril</i>)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo	40
Esquema 20	Síntese do tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal (24).	41
Esquema 21	Síntese de amidoxima mediada por ultrassom.	42
Esquema 22	Síntese dos compostos 44a-j utilizando (K ₂ CO ₃) como base.	44
Esquema 23	Nova proposta para síntese dos compostos 45a-f .	50
Esquema 24	Proposta mecanística na racemização do 1,2,4-oxadiazóis.	53
Esquema 25	Mecanismo geral para formação dos 1,2,4-oxadiazóis (45a-f).	54
Esquema 26	Obtenção dos compostos 46a-j a partir de 24 e 44a-j	56
Esquema 27	Síntese dos glicosídeos 2,3-insaturados utilizando os oxadiazóis	60

enantiomericamente puro.

Esquema 28	Síntese de glicosídeo 2,3-insaturados 53	63
Esquema 29	Reação de hidrólise	66

ANEXOS

LISTA DE ESPECTROS

LISTA DE ANEXOS

Espectro 1	Espectro de RMN ^1H C de 300 MHz em CDCl_3 para o composto 44c	117
Espectro 2	Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto 44c	118
Espectro 3	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto 44f	119
Espectro 4	Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto 44f	120
Espectro 5	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto 44e	121
Espectro 6	Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto 44e	122
Espectro 7	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto 46c	123
Espectro 8	Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto 46c	124
Espectro 9	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto 46e	125
Espectro 10	Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto 46e	126
Espectro 11	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto 46i	127
Espectro 12	Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto 46i	128
Espectro 13	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto 46d	129
Espectro 14	Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto 46d	130
Espectro 15	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto A (48e)	131
Espectro 16	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto B (48e)	132
Espectro 17	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto A (48a)	133
Espectro 18	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto B (48a)	134
Espectro 19	Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto A (48f)	135

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO

1.1 Os 1,2,4-oxadiazóis

Os oxadiazóis têm recebido considerável atenção desde o final da década de 50 devido as suas aplicabilidades em diversas áreas. Esta classe de compostos apresenta baixo grau de aromaticidade, devido a sua estrutura anelar possuir três heteroátomos (O, N, N) e duas ligações duplas (CLAPP, 1976). Os primeiros relatos descritos na literatura ocorreram há 128 anos por Tiemann e Krüger, sendo relatada a síntese e caracterização de 1,2,4-oxadiazóis (TIEMANN e KRUGER, 1884).

Na literatura há vários artigos relatando a síntese do 1,2,4-oxadiazol, o interesse neste heterociclo surgiu devido a tendência deste anel sofrer rearranjo molecular. O grande número de publicações na área da Química Medicinal e de Materiais impulsionou o desenvolvimento de novas propostas sintéticas (PACE e PIERRO, 2009). Além do 1,2,4-oxadiazol há relatos de outros três isômeros para esta classe de compostos, sendo os mais mencionados os 1,3,4- e 1,2,5-oxadiazóis (Figura 1).

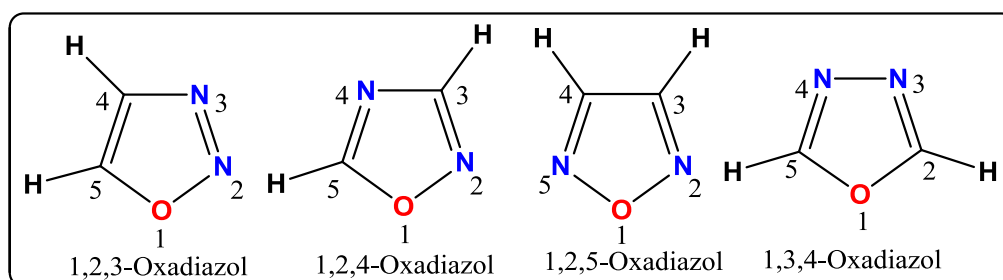
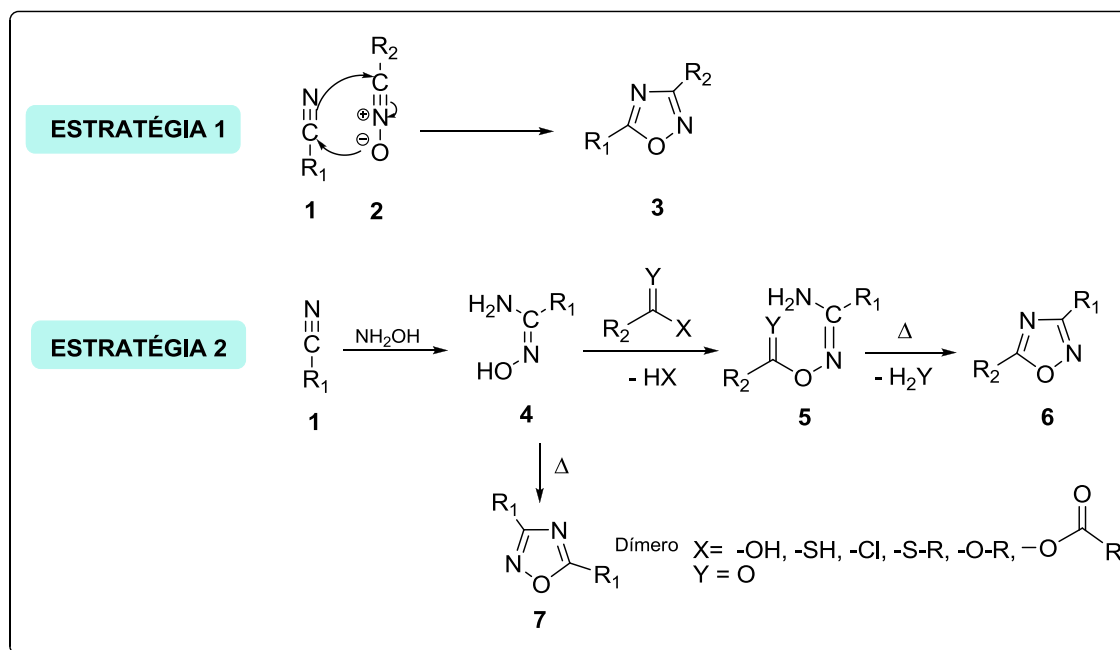


Figura 1 – Isômeros dos oxadiazóis

No último artigo de revisão sobre o tema, os autores generalizam a síntese do 1,2,4-oxadiazol em duas rotas sintéticas gerais e uma síntese “one-pot” (PACE e PIERRO, 2009).

A primeira rota sintética consiste na cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas (**1**) com *N*-óxidos de nitrila (**2**), neste procedimento não ocorre formação de intermediário. A segunda rota consiste na formação da *O*-acilamidoxima, seguido de uma ciclodesidratação. Nesta última etapa podem ser utilizados ácidos carboxílicos e seus derivados: anidridos, cloretos ácidos, ésteres entre outros de acordo com o esquema 1 abaixo (PACE e PIERRO, 2009).



Esquema 1: Estratégias de obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis

Dentre as classes de compostos heterocíclicos contendo anéis de cinco membros, o 1,2,4-oxadiazol é considerado um dos menos aromáticos com índice de aromaticidade de $I_5 = 39$ ou $I_A = 48$. (BIRD, 1992). Por este fato o 1,2,4-oxadiazol pode apresentar tendência para se rearranjar em outros heterociclos mais estáveis.

A reatividade deste núcleo é uma consequência da ligação O- N ser fraca, dos carbonos C(3) e C(5) ter caráter eletrofílico, podendo, a reatividade deste último, ser aumentada pela presença de substituintes retiradores de elétrons. Outras explicações são o caráter nucleofílico do N(4), o caráter ambifílico de N (2), a capacidade do oxigênio de atuar como um 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 2), cuja reatividade depende fortemente do tipo de substituinte, dos reagentes e condições reacionais utilizados.

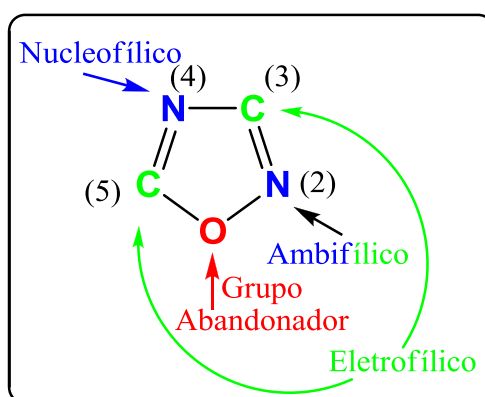
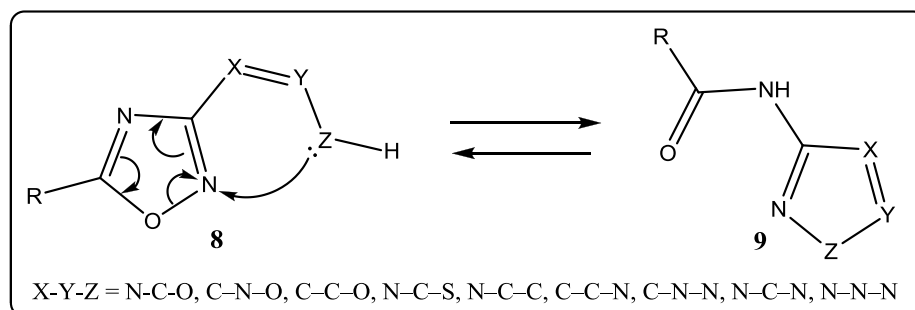


Figura 2 – Reatividade do 1,2,4-oxadiazol

Na figura acima observa-se que o nitrogênio N(2) tem um caráter ambifílico, podendo ser alvo de vários rearranjos intramoleculares, dependendo da cadeia lateral ligada ao carbono C(3). Um rearranjo clássico é conhecido como reação de Boulton-Katritzky (BK), onde dependendo do padrão X-Y-Z da cadeia lateral pode-se transformar um 1,2,4-oxadiazol em outro (esquema 2).



Esquema 2 – Rearranjo de Boulton-Katritzky (BK)

Os 1,2,4-oxadiazóis ganharam grande destaque na síntese orgânica não só pela sua reatividade, mas devido as suas atividades farmacológicas (CLAPP, 1976). Na literatura há relatos de compostos contendo o anel de 1,2,4-oxadiazol com diferentes atividades biológicas

(Figura 3), por exemplo: anti-diabética (**10**) (BENLTIFA et al., 2006), anti-inflamatória (**11**) (BEZERRA et al., 2005), anti-tumoral (**12**) (ZHANG et al., 2005), larvicida e fungicida (**13**) (NEVES FILHO et al., 2009) e anti-cancerígena (**14**) (KUMAR et al., 2009).

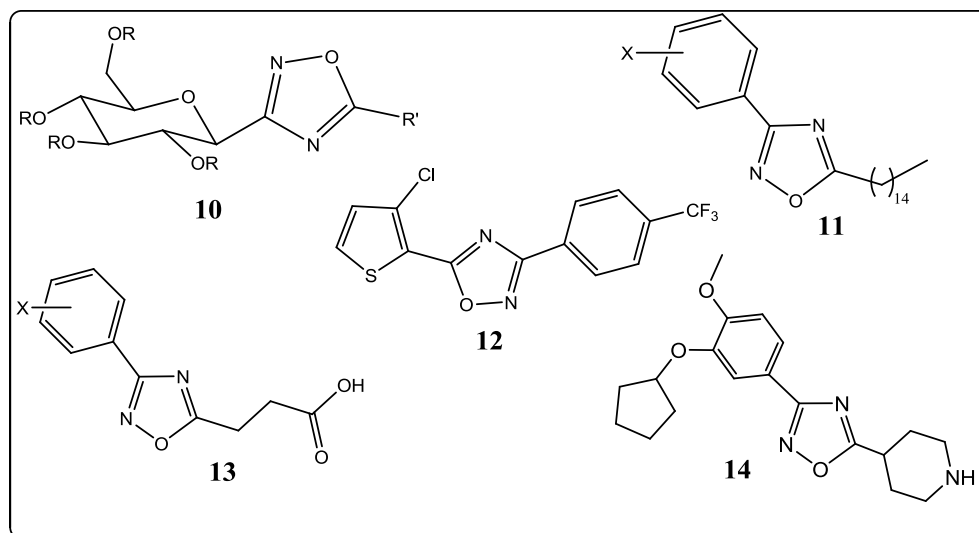


Figura 3 – Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis com atividade biológica.

Kumar e colaboradores recentemente relataram a síntese de novos análogos de 1,2,4-oxadiazóis como potentes agentes anti-cancerígenos (KUMAR et al., 2011). Neste trabalho os autores mencionam que a atividade anti-cancerígena está relacionada aos substituintes em C3 e C5 (Figura 4), observando que para apresentar excelentes resultados foi essencial ter alguns substituintes como ciclopentoxil ou *n*-butoxil ligados ao anel aromático em C3 e piperidin-4-il ou triclorometil em C5. Neste mesmo trabalho os autores realizaram a avaliação de halogêneos lipofílicos como substituintes na posição C5 e seus efeitos e constataram que a atividade foi aumentada quando comparados aos outros compostos da série.

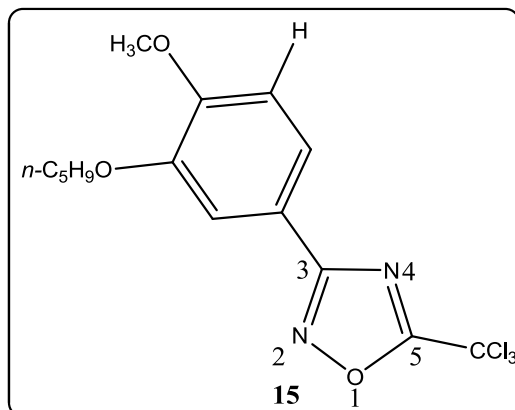
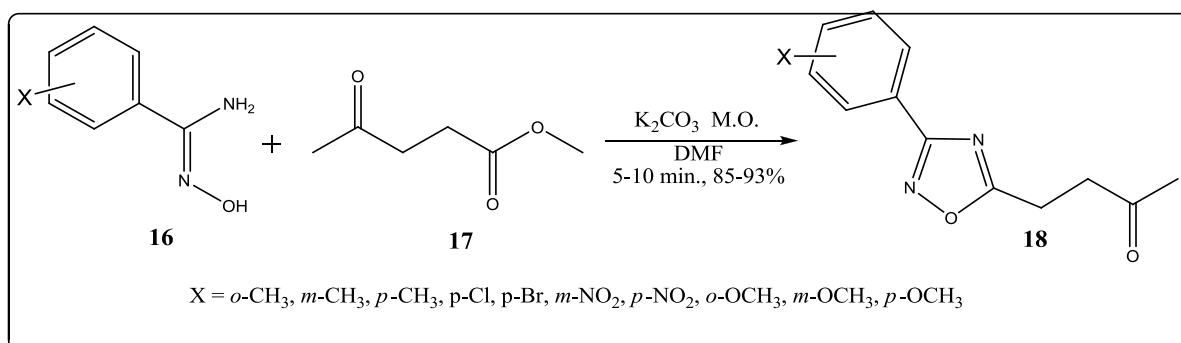


Figura 4 – 1,2,4-oxadiazol com atividade anti-cancerígena.

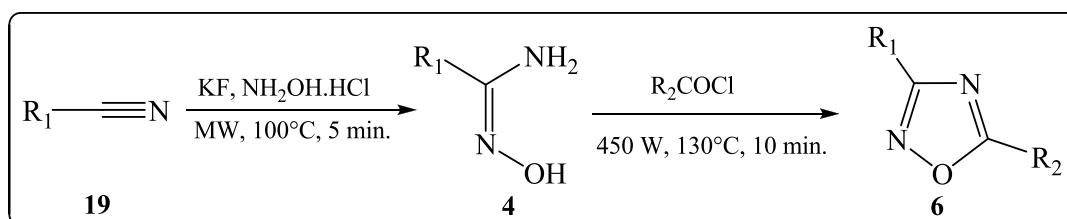
Os 1,2,4-oxadiazóis na química de materiais já mostraram ser bastante úteis (PARRA et al., 2008), uma vez que apresentaram propriedades fotoluminescentes (BUSCEMI et al., 2006), cristal líquido (SHANKER e TSCHIRSKE, 2011) , líquidos iônicos (PIBIRI et al., 2006) entre outras.

O grande avanço da aplicabilidade do heterociclo 1,2,4-oxadiazol acarretou na necessidade de desenvolver novas metodologias sintéticas para obtenção destes heterociclos. O grupo do professor Srivastava tem se destacado no desenvolvimento dessas novas metodologias (SRIVASTAVA et al., 1993). Seus artigos relatam a síntese “one-pot” e essa nova proposta tem demonstrado ser uma metodologia rápida e eficiente na síntese de 1,2,4-oxadiazóis (SRIVASTAVA et al., 1997). Em 2007, Freitas e colaboradores relataram a síntese de uma série de 4-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-butan-2-onas (**18**) (esquema 3). Neste trabalho os autores realizaram a reação entre diferentes amidoximas com o éster levulinato de metila (**17**) em um sistema sem solvente sob irradiação de micro-ondas, esta condição acarretou em um grande aumento na velocidade da reação, diminuindo o tempo reacional para 5 a 10 minutos. Outros pontos de destaque dos autores são as facilidades no isolamento do produto do meio reacional e os excelentes rendimentos obtidos (>90%).



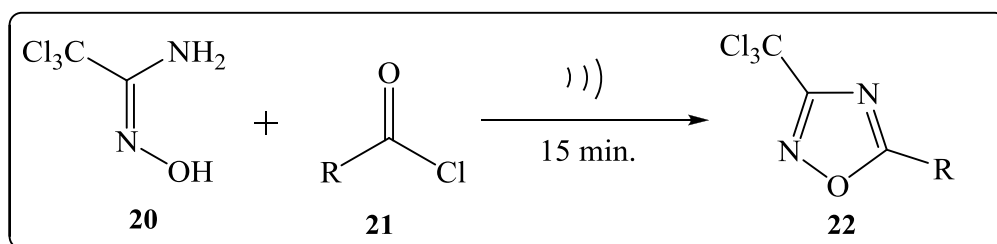
Esquema 3 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis contendo a função cetona.

Dando continuidade na síntese “one-pot” de 1,2,4-oxadiazóis, Rostamizedh e colaboradores (2010) mostram uma nova proposta sintética, que consiste inicialmente na síntese da arilamidoxima partindo de nitrila e cloridrato de hidroxilamina na presença de fluoreto de potássio sob irradiação de micro-ondas. Transcorrido o tempo reacional e sem nenhum tratamento prévio adiciona-se ao recipiente o cloreto de acila, deixando-se novamente sob irradiação de micro-ondas. O fluoreto de potássio (KF) é utilizado com duas finalidades para essas reações, uma é agir como suporte sólido e a outra como uma base forte para promover a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis. Os autores observaram que o KF apresenta capacidade catalítica superior a outros sais na obtenção dos compostos. As vantagens no uso do fluoreto de potássio são devido à sua facilidade de manuseio e de ser removido facilmente do meio reacional (Esquema 4).



Esquema 4 – Síntese one-pot de 1,2,4-oxadiazóis.

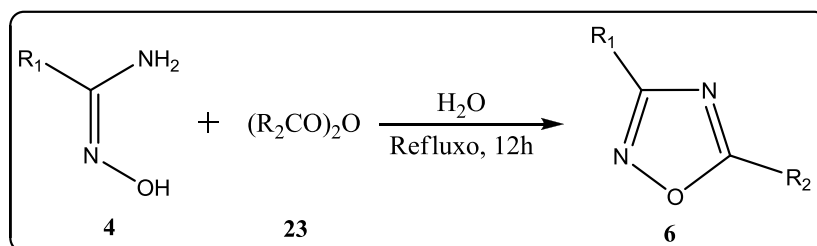
Recentemente, Bretanha e colaboradores (2011) relataram a síntese do 1,2,4-oxadiazol sob irradiação de ultrassom. Neste trabalho os autores relataram a influência do ultrassom na síntese do 1,2,4-oxadiazol e investigaram a influência do solvente na obtenção desse heterociclo. Com a variação de solventes estudados obtiveram um rendimento reacional superior a 76%, sendo os melhores resultados obtidos para o THF (95%). Inicialmente o precursor tricloroacetoamidoxima (**20**) foi sintetizado através da reação entre tricloroacetoamidoxima e hidroxilamina. Os compostos 3-triclorometil-5-aquil(aril)-1,2,4-oxadiazóis (**22**) foram sintetizados a partir da tricloroacetoamidoxima (**20**) e cloretos de acila (**21**), usando acetato de etila como solvente (Esquema 5). Os autores optaram por utilizar o solvente acetato de etila, embora a reação tenha apresentado melhores rendimentos em THF. O acetato de etila foi o melhor solvente na obtenção dos produtos, uma vez que é o mesmo usado na extração, os compostos foram obtidos em um tempo reacional de 15 minutos e com excelentes rendimentos (84-98%).



Esquema 5 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis mediada por ultrassom.

Reações em meio aquoso tem ganhado bastante atenção na síntese orgânica, devido à água ser um solvente abundante, barato e quimicamente ecológico. Recentemente Kaboudin e colaboradores (2011) descreveram um simples e eficiente método na síntese do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído, utilizando água como solvente. Os compostos foram obtidos através da reação entre arilamidoximas (**4**) e anidridos (**23**), sob refluxo durante doze horas (esquema 6). Os rendimentos obtidos foram de moderados a bons (52-93%), esta nova

proposta surge para impulsionar o desenvolvimento de novas metodologias e a continuação do uso desse solvente (água) na síntese de novos 1,2,4-oxadiazóis. As vantagens neste novo método são a facilidade da reação e o fato de ser uma reação limpa, ou seja, enquadrada no conceito de química limpa (SANSEVERINO, 2000).



Esquema 6 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis em água.

Acreditava-se que somente existiam 1,2,4-oxadiazóis sintéticos e que este heterociclos não estavam presente na estrutura de produtos naturais, contudo Carbone e colaboradores (2011) mostraram que esse heterociclo é encontrado em um produto natural marinho. Nesse trabalho os autores conseguiram isolar as Fidianidinas A e B do molusco marinho (*Phidiana militaris*) (Figura 5).

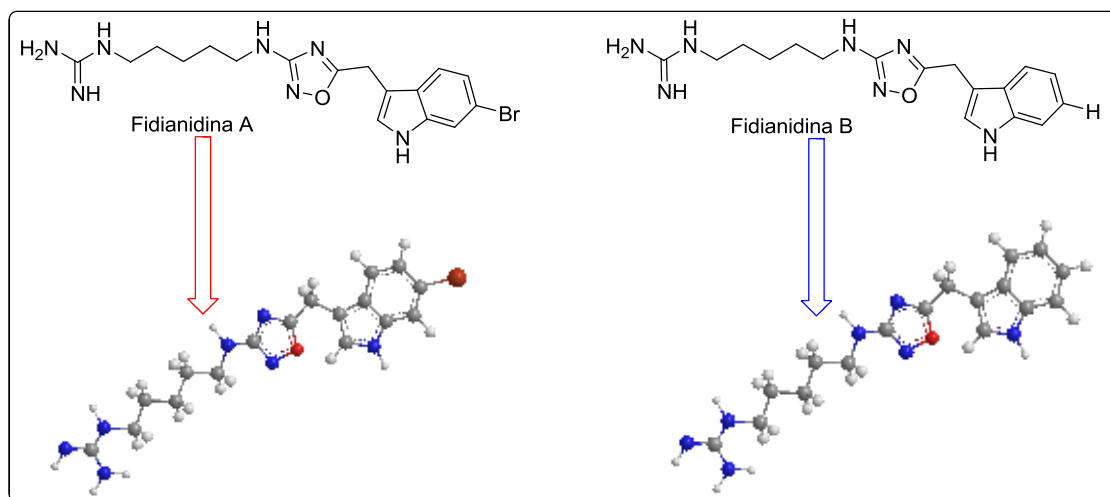


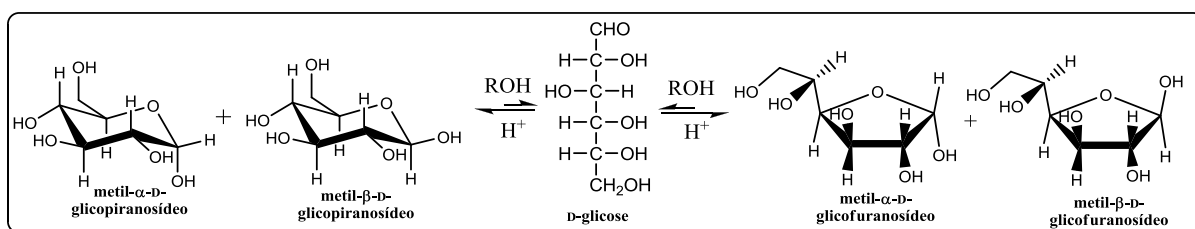
Figura 5 – Produto natural contendo 1,2,4-oxadiazol.

De acordo com a estrutura da fidianidina (**A** e **B**) acima, ela é caracterizada pela presença de um anel 1,2,4-oxadiazol e um sistema indólico, ligados através de uma ponte de metileno e a elucidação desses dois metabólitos foram feitas por técnicas espectroscópicas. Neste mesmo artigo os autores destacaram que as fidianidinas exibem alta citotoxicidade contra tumores em ensaios *in vitro* em células de mamíferos.

Tendo em vista a grande importância deste heterociclo, neste trabalho foi realizada a síntese de uma série de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-disubstituídos, utilizando diferentes metodologias, e posteriormente foram acopladas às estruturas de carboidratos.

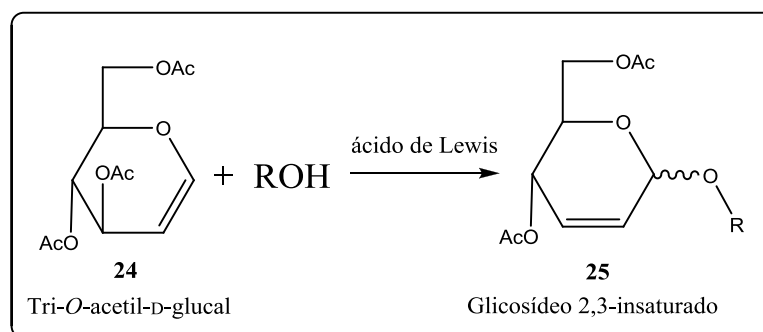
1.2 – CARBOIDRATOS

Os carboidratos, conhecidos também como glicídeos, existem em equilíbrio como anéis hemiacetais com seis ou cinco membros, eles constituem a maior classe de metabólitos primários existentes. Estes compostos são responsáveis por muitas funções biológicas, tais como fonte de energia, reserva de energia e matéria-prima para biossíntese de outras biomoléculas. O pioneiro no uso dessas moléculas na síntese orgânica foi Emil Fischer, em seu artigo de 1893 ele relata a síntese entre a D-glicose e diferentes alcoóis na presença de ácido clorídrico como catalisador. Contudo a reação de glicosidação proposta apresentou pouca eficácia, pois durante a ciclização formou-se anéis de cinco e seis membros além dos enantiômeros α e β de acordo com esquema 7 abaixo (FISCHER, 1893).



Esquema 7 – Reação de glicosidação de Fischer.

Com o passar dos anos novos métodos surgiram, procurando-se obter melhores rendimentos e um melhor controle estereoquímico. Um desses novos métodos tem como precursores os carboidratos contendo insaturações (FERRIER e PRASAD, 1969). Há décadas esta classe de compostos vem ganhando destaque, devido à possibilidade de efetuar uma série de modificações em suas estruturas a fim de se obter um composto estável e quimicamente ativo. Uma das reações envolvendo carboidratos insaturados que vem ganhando grande destaque foi proposta por Ferrier na década de 60, conhecida por Rearranjo Alílico ou de Ferrier. Os glicosídeos 2,3-insaturados (**25**) são preparados pelo rearranjo alílico de glicais (**24**) catalisada por um ácido de Lewis (Esquema 8), apresentando uma estereosseletividade no ataque do C-1 do carboidrato em favor do α -anômero (DE FREITAS FILHO et al., 2001).

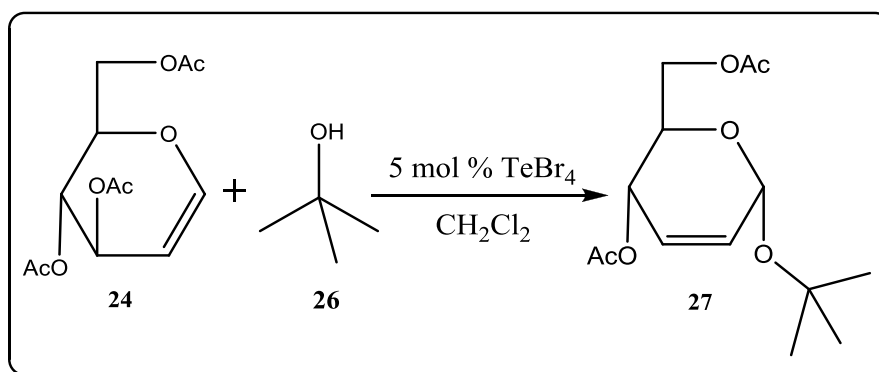


Esquema 8: Rota geral de obtenção do glicosídeo 2,3-insaturado

Os estudos sobre rearranjo de Ferrier foram sendo aperfeiçoados no intuito de fornecer produtos de forma rápida e enantiomericamente puros, por esse fato existe uma grande variedade de artigos com diferentes metodologias na síntese desses compostos. As modificações mais expressivas são a mudança de catalisadores e o uso de novas fontes de energia, como o uso da irradiação de micro-ondas (DE OLIVEIRA et al., 2002).

Recentemente, Menezes et al. (2010) utilizaram como catalisador o TeBr_4 para promover a síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados (esquema 9). 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 a excelentes (70-94%). Outro ponto de destaque é que a reação do glucal (**24**) com *t*-BuOH (**26**) já tinha sido descrita como difícil de ocorrer, contudo o emprego desse catalisador possibilitou a obtenção do glicosídeo 2,3-insaturado (**27**) com bom rendimento reacional (86%) e seletividade anomérica excelente ($\alpha/\beta = 93/7$) de acordo com esquema 4 abaixo.

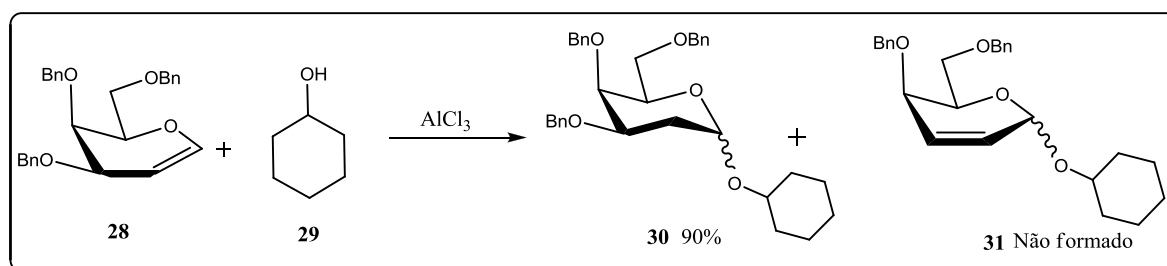


Esquema 9: Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados promovida por TeBr₄.

O uso de novas fontes de energia está bastante difundido na química orgânica sintética, um exemplo é a irradiação de micro-ondas. Esta fonte é bastante utilizada, devido apresentar vários pontos positivos em síntese, tais como diminuição na produção de rejeito, diminuição no tempo reacional e o aumento de rendimento (SANSEVERINO, 2002). O uso da irradiação de micro-ondas para promover o rearranjo de Ferrier vem sendo relatada na literatura (SOWMYA e BALASUBRAMANIAN, 1994).

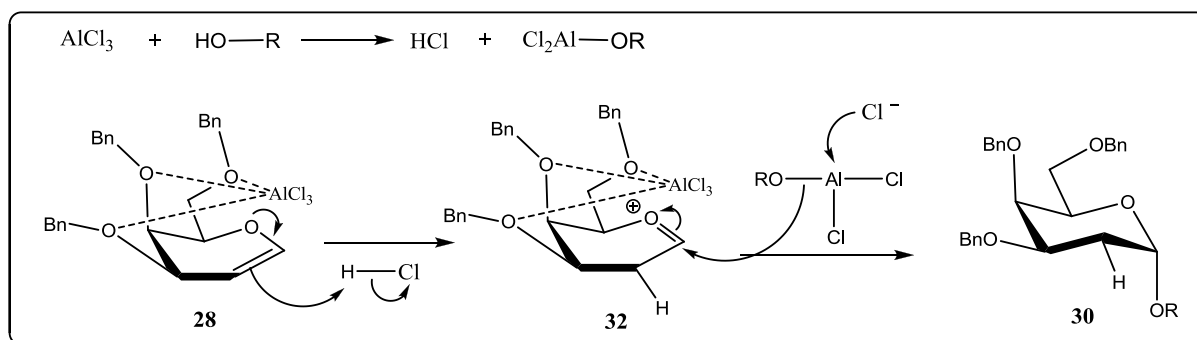
Recentemente, Lin et al. (2011) utilizaram a irradiação de micro-ondas para promover a síntese de α -O-2-deoxiglicosídeo. Neste trabalho os autores discutiram alguns pontos sobre a reação de glicosidação, tais como, os efeitos dos ácidos de Lewis, do nucleófilo, da irradiação de microondas e o estudo mecanístico na seletividade de *endo*-glicol. (LIN et al., 2011). Os autores observaram que o uso da energia de micro-ondas é necessário para aumentar a velocidade de reação e a seletividade na formação do 2-deoxi- α -galactopiranosídeo (**30**), 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 10. Os autores observaram que no uso de outros ácidos de Lewis (FeCl_3 , ZnCl_2 , SnCl_2 e $\text{Eu}(\text{OTf})_3$), ocorria a formação do produto rearranjado (**31**), isso indica que a reação de glicosidação ocorre provavelmente através de duas vias reacionais diferentes: protonação ou rearranjo alílico.



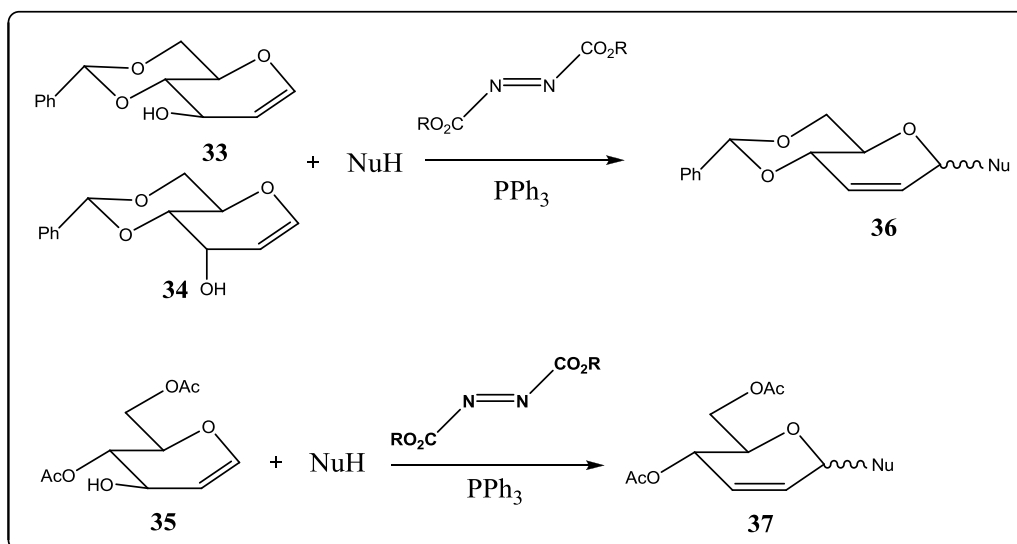
Esquema 10: Síntese de glicosídeos catalisada por AlCl_3

Uma proposta mecanística para formação exclusiva do composto (**30**), utilizando cloreto de alumínio é proposta pelos autores (Esquema 11). Inicialmente o álcool é ativado pelo cloreto de alumínio, formando o alcóxido (nucleofílo). Os átomos de oxigênio dos grupos benzila do 3,4,6-tri-*O*-benzil-D-galactal (**28**) se coordenam com o cloreto de alumínio, na sequência ocorre a protonação pelo cloreto de hidrogênio, formando o íon oxônio (**32**). O intermediário (**32**) então reage com o alcóxido ativado, formando o 2-deoxiglicosídeo (**30**), devido ao impedimento e efeito anômérico ocorre a formação de α -glicosídeo.



Esquema 11 – Mecanismo de glicosídeos promovido por AlCl_3

Recentemente Michigami e Hayashi (2012), relataram a síntese de *O*- e *N*-glicosídeos via rearranjo de Ferrier sob condição reacional de Mitsunobu. No trabalho, os autores utilizaram três D-glicais: o 4,6-*O*-benzilideno D-glucal (**33**); o 4,6-di-*O*-acetil-D-glucal (**35**) e o 4,6-*O*-benzilideno D-alose (**34**), para o estudo da seletividade na síntese de glicosídeos 2,3-insaturados (Esquema 12).



Esquema 12: Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados sob condições de Mitsunobu

Os autores observaram que os melhores resultados tanto em rendimento (83%) como em seletividade (α/β , 75:25), foram para a reação entre o substrato (**33**) e o ácido *p*-nitrobenzóico, em azidocarboxilato de dietila (DEAD) e trifetilfosfina (PPh_3). Quando o composto (**35**) foi utilizado para obtenção dos glicosídeos 2,3-insaturados (**37**), observaram que a seletividade diminuía variando entre $\alpha/\beta = 66:34$ a $52:48$, isto é devido ao grupo 4-*O*-acetil (**35**) na formação do isômero β . Os autores ainda mencionaram que um possível mecanismo é via íon oxonium alílico (**38**) (Figura 6).

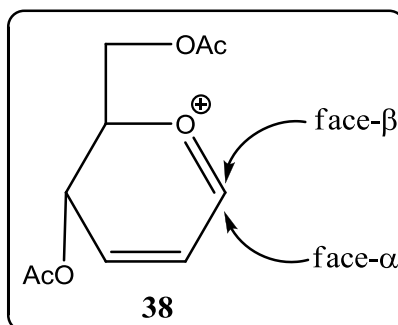


Figura 6 – Íon oxônio alílico

Como foi mencionado anteriormente os glicosídeos 2,3-insaturados são intermediários muito úteis na síntese, contudo a busca de novas metodologias sintéticas para obtenção dessa classe de compostos com alta seletividade tem gerado uma grande preocupação, pois muitas vezes são empregados catalisadores e solventes altamente tóxicos. Na busca por novas metodologias verdes que levem a formação dos glicosídeos 2,3-insaturados em curtos períodos de tempo e livre de solventes orgânicos, Du e Hu (2006) realizaram 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. O ponto de destaque dos autores é que este método é aplicável não só ao rearranjo de Ferrier com o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal e 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal, mas também para a reação com o 3,4-di-*O*-acetil-D-arabinal (DU e HU, 2006).

Recentemente, as reações envolvendo líquidos iônicos à temperatura ambiente têm atraído grande atenção de químicos sintéticos, devido a sua capacidade de atuar como meio de reação verde (CHAKRABORTI, 2009). Guchhait e Misra (2011), também utilizaram líquidos iônicos à temperatura ambiente para promover reações de carboidratos. Esta condição foi aplicada utilizando-se dois diferentes glicais (o tri-*O*-acetil-D-glucal e o tri-*O*-acetil-D-galactal) em reação com diferentes nucleófilos, tais como álcoois e tióis. Os autores relatam

que a metodologia envolvendo líquido iônico ([BMIM].OTf) à temperatura ambiente é bastante atrativa, pois não utiliza produtos químicos perigosos e é de fácil manipulação. Outro ponto destacado pelos autores é que esta reação é razoavelmente rápida, ambientalmente limpa, com alto rendimento e estereoseletividade em favor do anômero α (GUCHHAIT e MISRA, 2011). Portanto, essa condição de reação fornece uma alternativa melhor e mais prática para os procedimentos existentes para essa reação.

Na literatura existem atualmente centenas de relatos sobre este tópico, contudo o interesse nos glicosídeos 2,3-insaturados não é só sintético, mas também farmacológico. Pace e Pierro (2009), relatam que a conjugação de uma molécula de carboidrato aos 1,2,4-oxadiazóis bioativos é importante, devido apresentarem melhores resultados em suas propriedades farmacológicas, por exemplo, o aumento da solubilidade em água. Os primeiros relato dos 1,2,4-oxadiazóis contendo uma porção de carboidrato com atividade biológica, ocorreu na década de 80, por Hennen e Robins (1985). Em seu trabalho, os autores divulgaram o resultado do estudo biológico do composto (**39**) (Figura 7). A substância é um C-glicosídeo, que demonstrou atividade contra a inibição da Leucemia L 1210 e P 388 em cultura celular, como também atividade antiviral com pouca toxicidade celular (HENNEN e ROBINS, 1985).

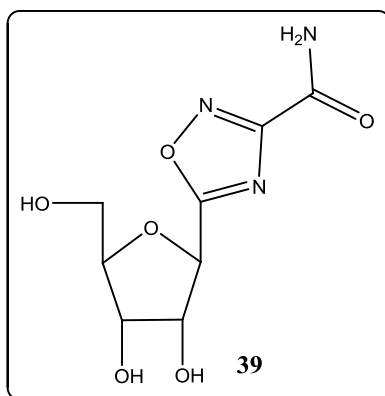
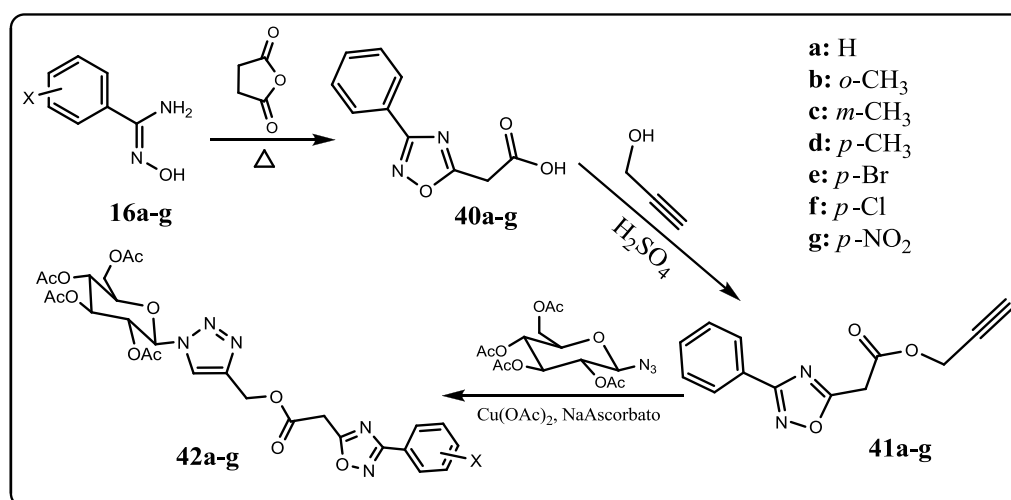


Figura 7 – Glicosídeo com atividade biológica.

Em 2009, dos Anjos e colaboradores relataram a síntese e atividade de glicosídeos possuindo um triazol como espaçador entre a porção carboidrato e o anel 1,2,4-oxadiazólico. Nesse trabalho os autores descrevem a citotoxicidade dos compostos **42a-g** (Esquema 13), os compostos sintetizados mostraram uma inibição de 9-25% no crescimento celular para dois tipos de carcinomas. Os autores destacam que foi observado que compostos com grupo retirador de elétron no anel fenila, como o átomo de bromo (**42e**) e o grupo nitro (**42g**), apresentaram a melhor inibição no crescimento celular.



Esquema 13 – Síntese de glicosídeo contendo um espaçador triazólico.

Na literatura existem poucos artigos que mencionam atividades biológicas dos carboidratos ligados ao 1,2,4-oxadiazol, os únicos trabalhos encontrados foram os mencionados anteriormente. Nesses trabalhos a parte aglicônica liga-se ao C-1 do carboidrato, através da ligação C-, N- glicosídica, contudo não há nenhum relato de atividade biológica quando o tipo de ligação envolvida é O-glicosídica. Através dos exemplos citados, pode se ter uma noção da importância de glicosídeos que contém um heterociclo em sua parte aglicônica.

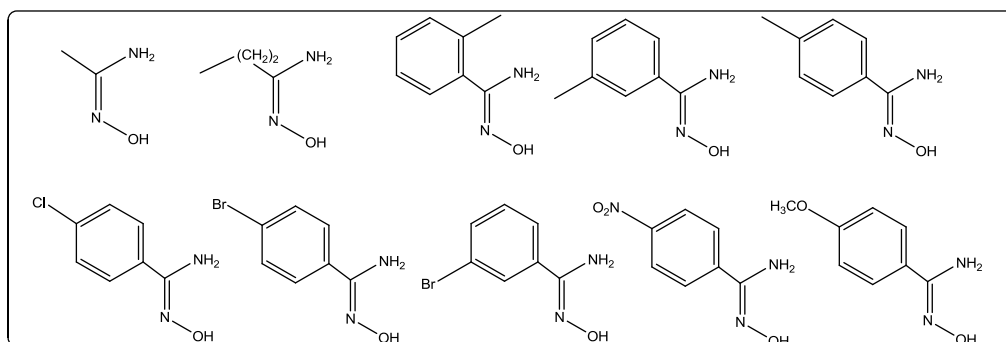
CAPÍTULO 2: OBJETIVOS E ESTRATÉGIA SINTÉTICA

2.1 Objetivo Geral

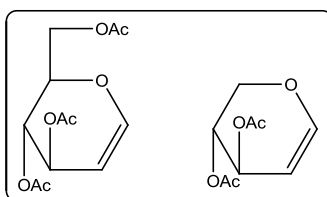
Sintetizar e caracterizar novos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados contendo como aglicona os 1,2,4-oxadiazóis.

2.1.1 Objetivos Específicos

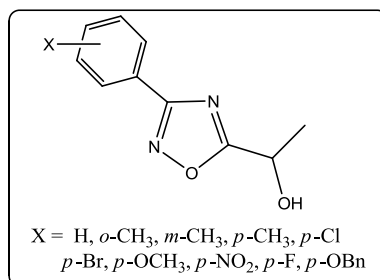
a) Sintetizar alquil- e arilamidoximas;



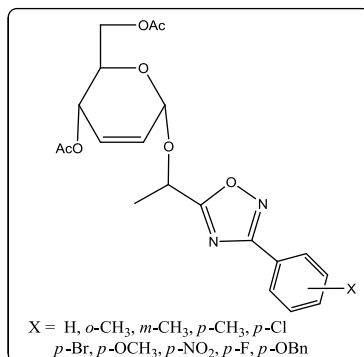
b) Sintetizar o tri-*O*-acetil-D-gliceral e o di-*O*-acetil-D-xilal;



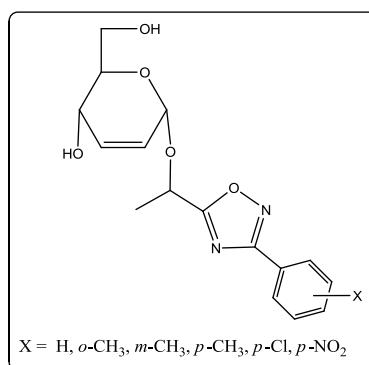
c) Sintetizar os 1,2,4-oxadiazóis a partir do (-)/(±) lactato de metila, por diferentes metodologias;



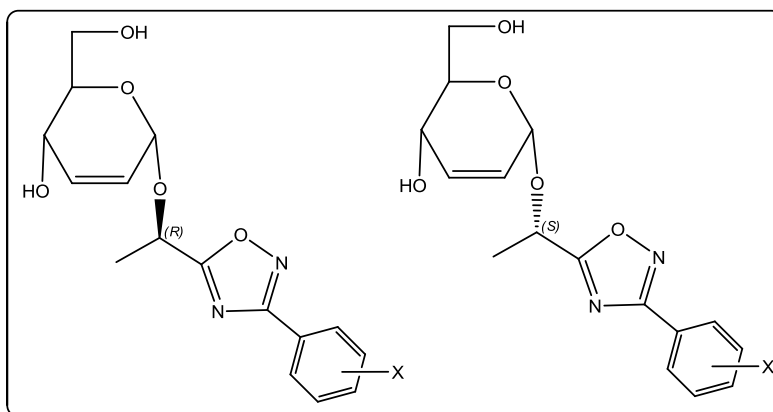
d) Sintetizar novos (*R,S*) e (*S*)-*O*-glicosídeos 2,3-insaturados, contendo como aglicona 1,2,4-oxadiazóis;



e) Sintetizar novos (*R,S*) e (*S*)-alquil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo;



f) Separar os diastereoisômeros (*R*) e (*S*);



g) Elucidar as estruturas químicas pelas técnicas espectroscópicas (IV, RMN ¹H e RMN ¹³C) e análise elementar de todos os novos compostos sintetizados.

2.2 Estratégica Sintética

2.2.1 Síntese de 1,2,4-oxadiazóis

O fluxograma da Figura 8, sumariza as três metodologias que foram utilizadas para a obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis (**41a-j** e **45a-d**): a metodologia de irradiação com forno de micro-ondas doméstico; a metodologia de refluxo e a metodologia de aquecimento sem solvente.

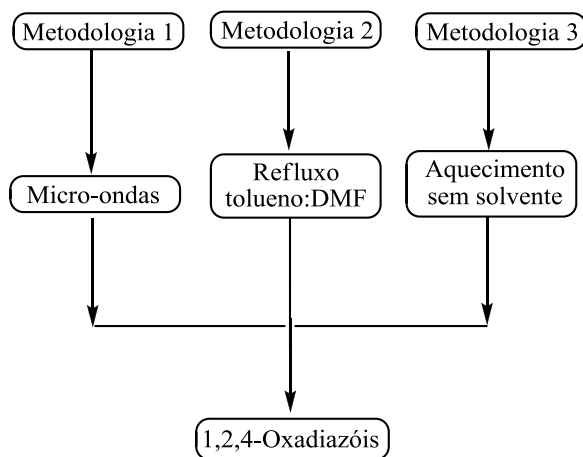
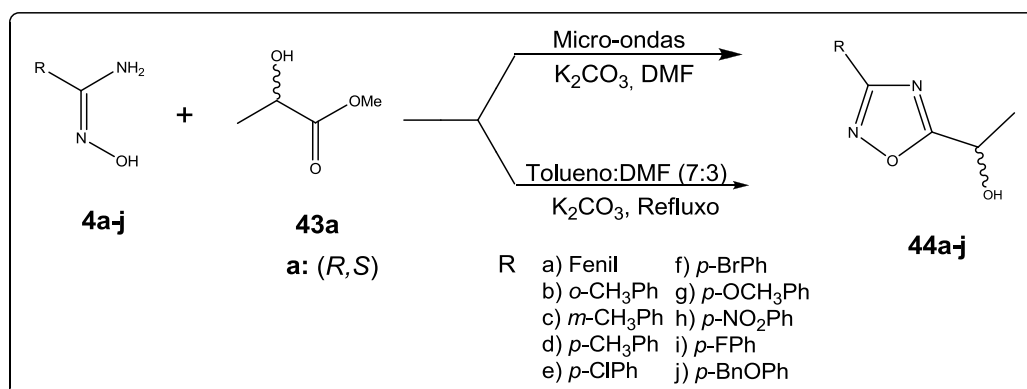


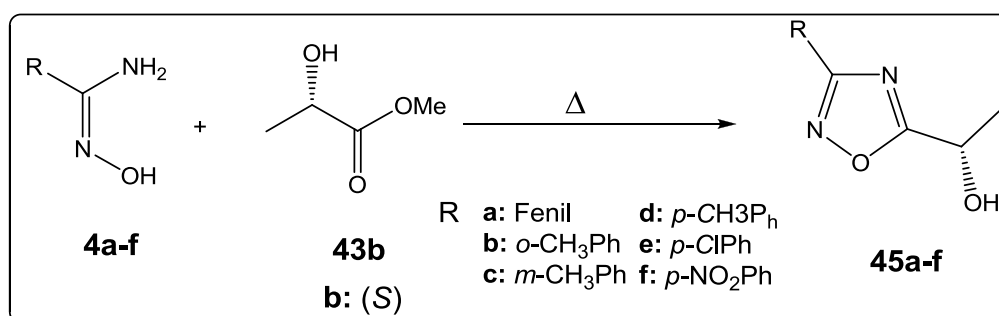
Figura 8 – Proposta de metodologia

Conforme o esquema 14, na metodologia onde se usou o forno de micro-ondas, as arilamidoximas (**4a-j**) reagiram com o (*R,S*)-lactato de metila (**43a**) na presença de carbonato de potássio e traços de dimetilformamida (DMF). No segundo método, os 1,2,4-oxadiazóis (**44a-j**) foram obtidos da reação entre as diferentes arilamidoximas (**4a-j**) com o (*R,S*)-lactato de metila (**43a**), na presença de carbonato de potássio, sob refluxo em um sistema de solvente na proporção de 7:3 de tolueno/DMF.



Esquema 14 – Proposta para síntese dos (R,S)-1,2,4-oxadiazóis (44a-j).

No terceiro método (esquema 15), foi reagidos as arilamidoximas (4a-f) com o (S)-lactato de etila (43b), a condição reacional foi o aquecimento na temperatura média de 110 °C sem uso de solvente, obtendo os compostos (45a-f).



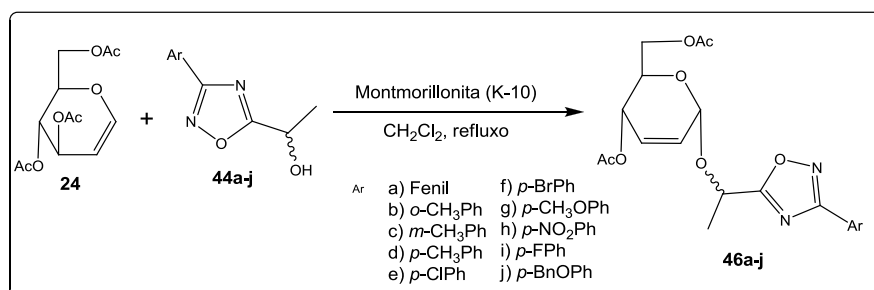
Esquema 15 - Proposta para síntese dos (S)-1,2,4-oxadiazóis (45a-f).

2.2.2 Síntese dos glicosídeos 2,3-insaturados

2.2.2.1 Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados com os (R,S)-3-aryl-5-(2-hidroxi-2-etil)-1,2,4-oxadiazóis racêmicos (44a-j).

A síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados foi realizada a partir do tri-O-acetil-D-glucal (24) e com alcoóis (44a-j). A reação de O-glicosidação foi realizada utilizando o

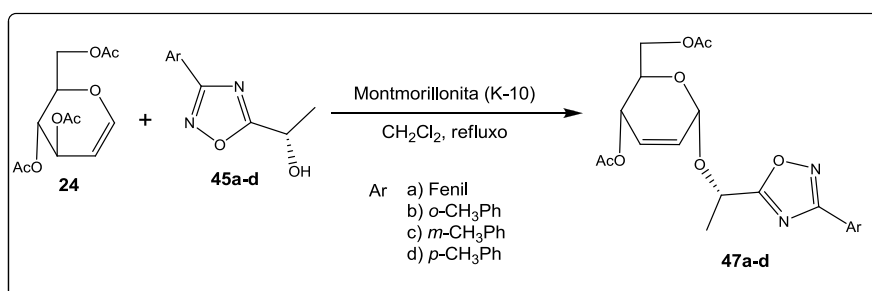
método de Toshima e colaboradores (1995), onde os mesmos utilizaram como catalisador a montmorillonita (K-10) em diclorometano (Esquema 16).



Esquema 16 – Síntese dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados (**46a-j**).

2.2.2.2 Síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados com (*S*)-3-aryl-5-(2-hidroxi-2-etil)-1,2,4-oxadiazóis (**45a-d**).

A síntese dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados foi realizada a partir do tri-*O*-acetil-D-glucal (**24**) e com alcoóis (*S*)-3-aryl-5-(2-hidroxi-2-etil)-1,2,4-oxadiazóis (Ar = Ph, *o*-CH₃Ph, *m*-CH₃Ph, *p*-CH₃Ph) (**45a-d**), empregando a metodologia anterior (TOSHIMA et al., 1995) (Esquema 17).

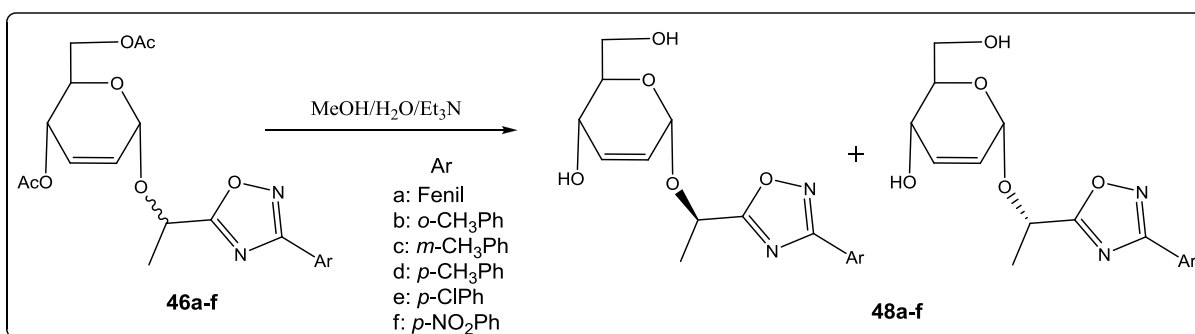


Esquema 17 - Síntese dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados (**47a-d**).

2.2.3 Síntese de alquil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo

2.2.3.1 Síntese de (*R,S*)-alquil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo 48a-e.

A síntese dos (*R,S*)-alquil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**48a-d**) foi realizada através de uma reação de hidrólise dos (*R,S*)-1-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**46**) (Ar = **a**: Ph, **b**: *o*-CH₃Ph, **c**: *m*-CH₃Ph, **d**: *p*-CH₃Ph, **e**: *p*-ClPh, **f**: *p*-NO₂Ph). A reação de hidrólise foi realizada utilizando o método de Fraser-Reid e colaboradores (1970), onde foi utilizado metanol, água e trietilamina na proporção 9:6:1 (Esquema 18). Em seguida os diastereoisômeros obtidos foram separados por cromatografia em camada delgada (ccd).

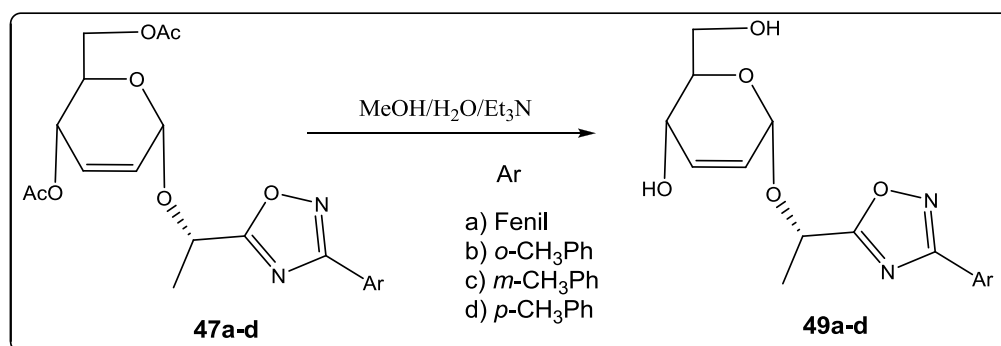


Esquema 18 - Reação de hidrólise dos (*R,S*)-1-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo

2.2.3.1 Síntese de (*S*)-alquil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo 49a-d.

A síntese dos (*S*)-alquil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**49a-d**) foi realizada através da reação de hidrólise dos (*S*)-1-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**47**) (Ar = **a**: Ph, **b**: *o*-CH₃Ph, **c**: *m*-

CH₃Ph, **d**: *p*-CH₃Ph). A reação de hidrólise foi realizada utilizando o método de Fraser-Reid e colaboradores (1970) (Esquema 19).



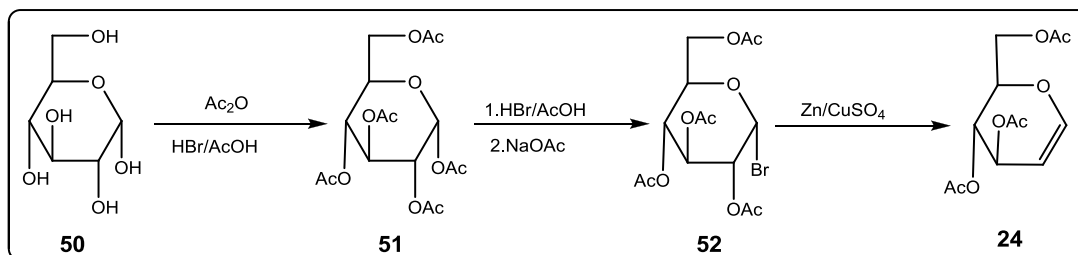
Esquema 19 - Reação de hidrólise dos (S)-1-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi-α-D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo

CAPÍTULO 3: RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE PARTIDA

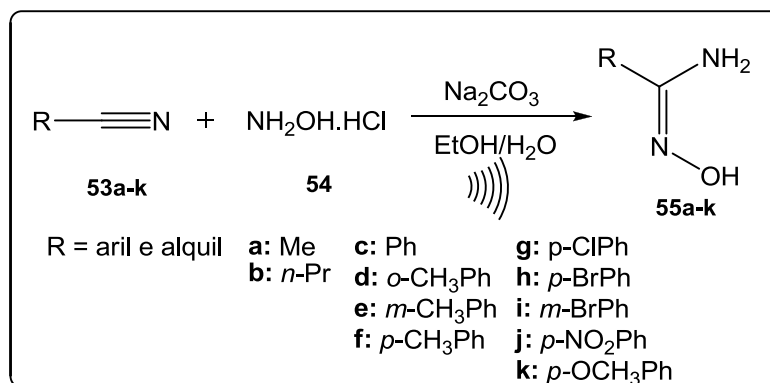
3.1.1 Síntese do tri-*O*-acetil-D-glucal

O tri-*O*-acetil-D-glucal (**24**) foi obtido através da acetilação da D-glicose (**50**) para penta-*O*-acetil- α -D-glicose (**51**), que foi transformada em 1-bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glicopirranose (**52**) a partir de uma solução de anidrido acético/HBr, o excesso de HBr foi neutralizado com acetato de sódio. Em seguida, o composto (**52**) foi tratado com zinco em pó em suspensão de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, água, ácido acético e acetato de sódio, para fornecer o composto **24** desejado (Esquema 20).



3.1.2 Síntese de alquil e arilamidoximas

Inicialmente realizou-se a síntese de diferentes alquil- e arilamidoximas (**55a-k**), pelo tratamento de alquil e arilnitrila (**53a-k**) com cloridrato de hidroxilamina (**54**) na presença de carbonato de sódio, sob irradiação ultrassom (BARROS, 2012) (Esquema 21).



Esquema 21 – Síntese de amidoxima mediada por ultrassom.

Esta nova proposta sintética acarretou na redução drástica do tempo reacional e os produtos finais (**55a-k**) foram obtidos em bons rendimentos (40-92%) quando comparados com o método clássico (30-89%). O uso dessa nova fonte de energia na síntese de amidoximas mostrou-se bastante eficaz, tendo em vista as grandes vantagens na utilização deste novo método, esta metodologia segue os princípios da química limpa.

A diminuição no tempo reacional e os melhores rendimentos encontrados para estas reações acontecem devido ao processo de cavitação gerado pela energia de ultrassom. Neste processo são geradas violentas implosões em curtas regiões, onde a temperatura atinge 5000°C e pressão de 1000 atm (BRETANHA, *et al.* 2011), tais condições contribuíram para as vantagens desta nova proposta sintética.

Barros e colaboradores 2011, observaram que o composto (**55d**) com o substituinte *o*-toluyl foi obtido em menor rendimento pelas duas metodologias utilizadas, contudo ocorreu um aumento no rendimento quando a irradiação de ultrassom foi utilizada. Os rendimentos foram baixos, possivelmente, devido ao impedimento estérico do grupo metila na posição *o*-substituída do anel. Outro ponto de destaque desta nova metodologia é o aumento drástico no rendimento reacional quando a energia de ultrassom é utilizada para o substituinte *p*-nitro

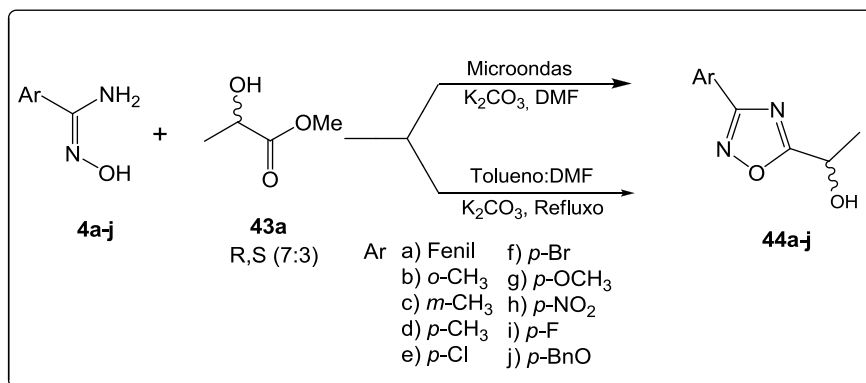
(**55j**), para este grupo retirador de elétrons houve um acréscimo de 58% no rendimento final (BARROS et al., 2011). Realizou-se pelo mesmo procedimento a síntese de arilamidoxima com o substituinte *p*-metóxi (**55k**), contudo os rendimentos utilizando-se a energia de ultrassom não foram satisfatórios, tendo em vista a baixa solubilidade desta nitrila em etanol. Ao realizar-se a CCD observou-se que não houve o consumo total do produto de partida.

3.2 SÍNTESE DOS 3-ARIL-5-(1-HIDROXI-ETIL)-1,2,4-OXADIAZÓIS

Uma vez preparada as amidoximas realizou-se a síntese do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído utilizando-se três metodologias diferentes. As três metodologias consistiram em reagir as arilamidoximas (**4a-j**) com o (*R,S*)- e (*S*)-lactato de metila (**43a,b**), sendo as duas primeiras metodologias utilizando carbonato de potássio (K_2CO_3) como base, e a terceira metodologia consistiu em obter os 1,2,4-oxadiazóis na ausência de base, sem utilização de solvente e sob aquecimento.

3.2.1 Síntese do 1,2,4-oxadiazol na presença de base a partir do (*R,S*)-lactato de metila (**43a**)

A síntese do 3-aril-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis (**44a-j**) foi realizada através da reação entre as arilamidoximas (**4a-j**) e com uma mistura isomérica na proporção 7:3 (*R,S*)-lactato de metila (**43a**) em diferentes condições (Esquema 22). A rotação específica observada para o éster foi de $[\alpha]_D = -3,2^\circ$, sendo a da literatura de $[\alpha]_D = -8,1^\circ$.



Esquema 22 – Síntese dos compostos **44a-j** utilizando (K₂CO₃) como base.

Nas duas primeiras metodologias utilizou-se uma base (K₂CO₃) que tem como finalidade remover o hidrogênio ácido da ligação O-H da amidoxima, e assim, aumentar a velocidade de reação. Das duas metodologias utilizadas, a primeira forneceu os produtos em menor tempo reacional, com duração entre três a quatro minutos. Outro ponto de destaque dessa reação é que os rendimentos reacionais são excelentes e a utilização de irradiação de micro-ondas segue uma química ambientalmente limpa. O DMF é um solvente polar aprótico que é utilizado na reação para aumentar a velocidade da reação, na metodologia de micro-ondas utiliza-se apenas uma gota do DMF, por esse fato é considerada uma síntese limpa (FREITAS et al., 2007). A reação em micro-ondas doméstico mesmo apresentando bons resultados foi posteriormente descartada, devido existir na literatura relatos de que este tipo de protocolo não apresenta reprodutibilidade dos experimentos quando são utilizados outros micro-ondas domésticos. A explicação para este fato é que o aquecimento não homogêneo e a variação de temperatura nestes experimentos acarreta na formação do composto 3,5-aryl-1,2,4-oxadiazol (**7**), devido ao provável homo-acoplamento térmico de duas moléculas de arilamidoxima, influenciando no rendimento final em algumas sínteses (LEITE *et al.*, 1989).

Tendo em vista as desvantagens apresentadas anteriormente, realizou-se a síntese do 1,2,4-oxadiazol 3,5-disubstituído utilizando uma nova metodologia, esta consistiu na

modificação de uma já descrita na literatura (BRETANHA *et al.*, 2009). A modificação foi necessária devido à baixa solubilidade de algumas amidoximas em tolueno, por este fato utilizou-se um sistema 7:3 tolueno/DMF. O uso deste sistema de solventes afetou nos resultados obtidos, pois houve uma melhora nos rendimentos reacionais. Nessa nova metodologia os compostos (**44a-j**) foram obtidos em maior tempo reacional de 8 a 12 horas, contudo não ocorreu a formação do 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazol (**7**).

As duas metodologias analisadas anteriormente possibilitaram a formação dos alcoóis (**44a-j**), mostrando-se bastante semelhantes, tendo em vista que os rendimentos em alguns casos estão bem próximos, conforme sumarizado na tabela 1.

Tabela 1: Rendimento dos álcoois **44a-j** e ponto de fusão.

Entrada	Compostos	Metodologia 1		Metodologia 2		
		Rend. (%)	Tempo (min)	Rend. (%)	Tempo (h)	P.f. (°C) ^a
1	44a	71	4	70	12	Óleo
2	44b	58	3	N.R.	12	Óleo
3	44c	61	4	66	12	Óleo
4	44d	73	3	72	12	Óleo
5	44e	70	3,30	68	12	87-88
6	44f	69	3,30	63	12	91-92
7	44g	70	4,30	66	12	83-84
8	44h	64	4	51	12	132-133
9	44i	68	3	N.R.	12	Óleo
10	44j	72	3,30	N.R.	12	100-101

N.R.: Não realizada por falta dos reagentes **44b,i,j**; ^a: Recristalização em Hexano

De acordo com a tabela 1, observou-se que o uso de amidoximas com grupos retiradores de elétrons, metodologia 2, diminui o rendimento reacional (entrada 8), isto ocorre por causa da deslocalização de carga promovida pelo grupo retirador *p*-nitro que ocasionará na diminuição da nucleofilicidade na molécula da amidoxima. Para o composto com o substituinte *o*-toluil (**44b**) foi obtido em menor rendimento (58%) nesta metodologia, devido ao impedimento estérico do grupo metila *o*-substituído no anel.

Os compostos **44a-d, i** foram obtidos na forma de óleo e o **44e-h, j** como sólidos, sendo recristalizados em *n*-hexano. O mecanismo para a formação do 1,2,4-oxadiazol a partir de arilamidoximas, ésteres e também de ácidos é semelhante ao descrito por Freitas *et al.* (2007).

As estruturas dos 1,2,4-oxadiazóis foram comprovadas através dos espectros de infravermelho, de RMN ^{13}C e RMN ^1H e análise elementar.

3.2.2 Análise espectroscópica dos 1,2,4-oxadiazóis (**44a-j**)

Nos espectros de infravermelho dos compostos (**44a-j**), foram observadas bandas características dos grupos funcionais presentes nos compostos sintetizados. Na região de 3289 cm^{-1} apareceu a banda de estiramento referente à ligação O-H, entre $3103\text{-}3033\text{ cm}^{-1}$, foram observados estiramentos das ligações C—H do anel aromático. Em $2871\text{-}2848\text{ cm}^{-1}$, foram observados os estiramentos assimétricos de C—H alifático. Os estiramentos atribuídos à ligação C=N, característicos do anel oxadiazol, foram encontrados na região compreendida entre $1596\text{-}1575\text{ cm}^{-1}$. Ainda, para o composto (**44g**) foi observada uma banda intensa na região 1124 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação C-O (Figura 9).

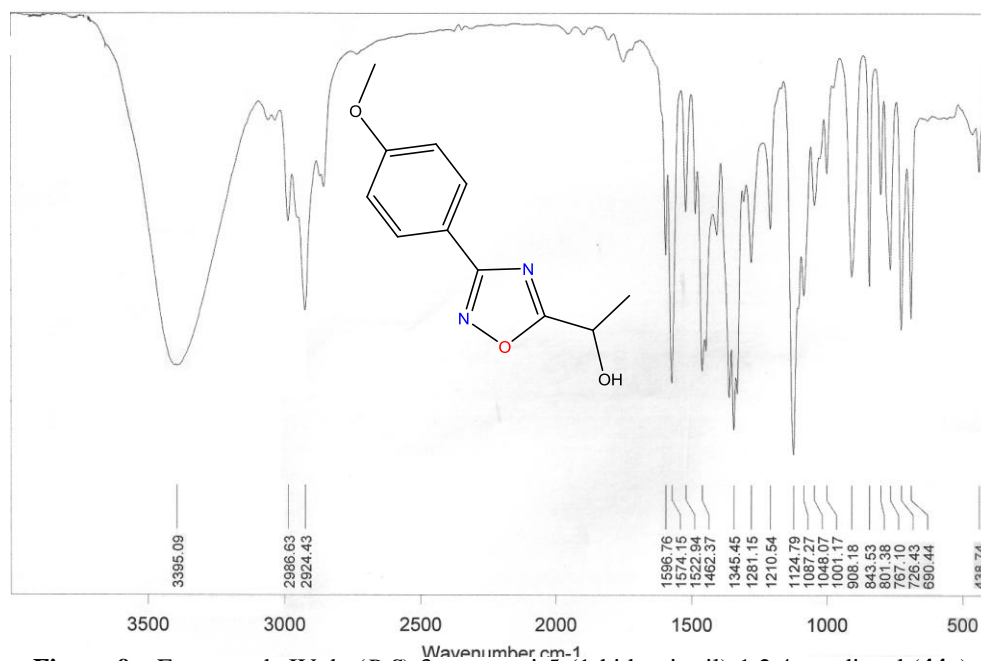


Figura 9 – Espectro de IV do (R,S)-3-*p*-metoxi-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (**44g**)

Os espectros de RMN ¹³C dos compostos (**44a-j**) estão de acordo com as estruturas propostas. Para o composto 3-*p*-metoxifenil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (**44g**) foi observado um sinal na região próxima a 21,0 ppm, atribuído à metila alifática (**C-2'**) de acordo com a figura 7. Para este composto (**44g**), que possui uma metoxila ligada ao anel aromático, foi observado um sinal adicional a 55,3 ppm (**OCH₃**). Em 63,21 ppm, foi observado o sinal atribuído ao carbono **C-1'** da cadeia lateral presente no 1,2,4-oxadiazol (**44g**). Os sinais característicos de carbonos aromáticos apareceram para o composto (**44g**) entre 110-162 ppm (114,24 **C3''** e **C5''**, 118,61 **C1''**, 129,07 **C2''** e **C6''** e 161,99 **C4''**). Finalmente, entre 167 e 180 ppm, aproximadamente, foram observados os sinais correspondentes a **C-3** e **C-5** do anel oxadiazol (Figura 10).

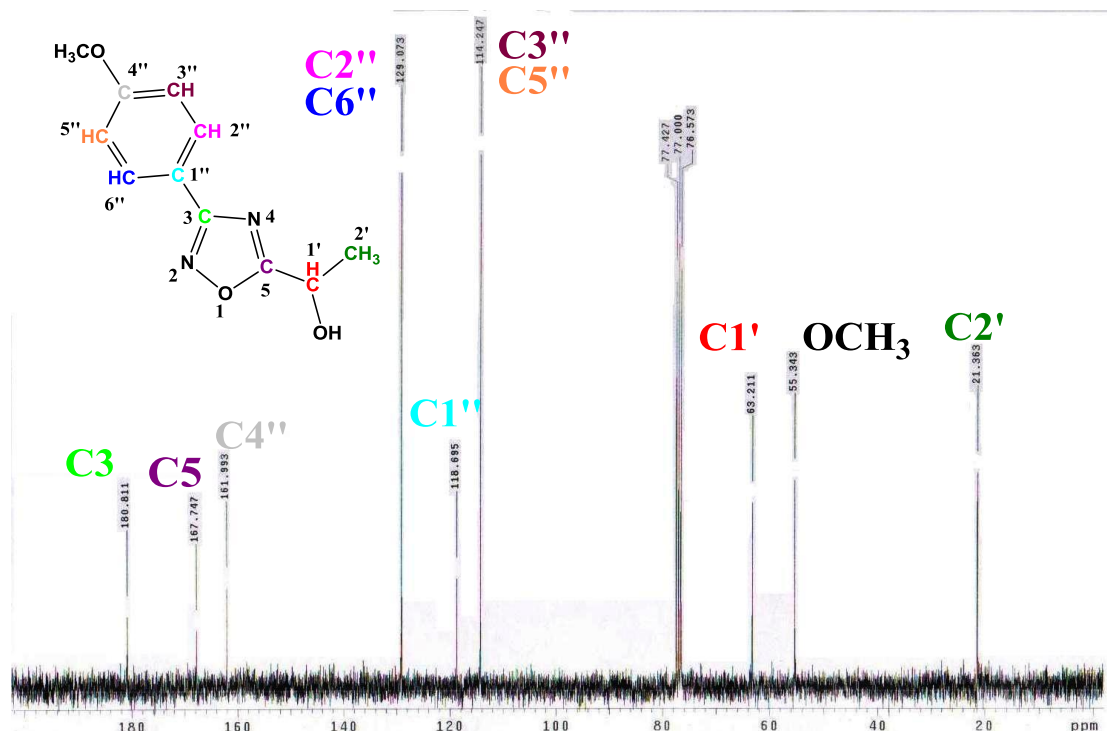


Figura 10 – Espectro de RMN ¹³C de 75 MHz em CDCl₃ do (R,S)-3-*p*-metoxi-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (**44g**)

Com relação aos espectros de RMN ¹H, foi observado um duplete em torno de 1,69 ppm com constante de acoplamento $J_{2',1'} = 6,9$ Hz, referente ao sinal da metila (**H-2'**) terminal da cadeia lateral que acopla com **H-1'**. O hidrogênio em **H-1'** aparece como quarteto na região 5,09-5,16 ppm com constante de acoplamento $J_{1',2'} = 6,9$ Hz. Para o composto 3-*p*-metoxifenil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (**44g**) foram observados na região entre 8,01 e 6,99 ppm correspondente aos hidrogênios aromáticos (**H-2''** e **H-6''**, **H-3''** e **H-5''**) dois dupletos com constante de acoplamento $J_{Ar} = 9,0$ Hz, para os outros compostos a faixa ficou entre 6,96-8,32 ppm com pequenas modificações no sinal (δ , 3J), de acordo com a substituição do anel aromático. Para os compostos (**44b-d**) foi observado um simpleto referente à metila substituída no anel aromático em torno de 2,4 ppm; e para o composto (**44g**) um simpleto referente à metoxila (**-OCH₃**) em 3,80 ppm (Figura 11).

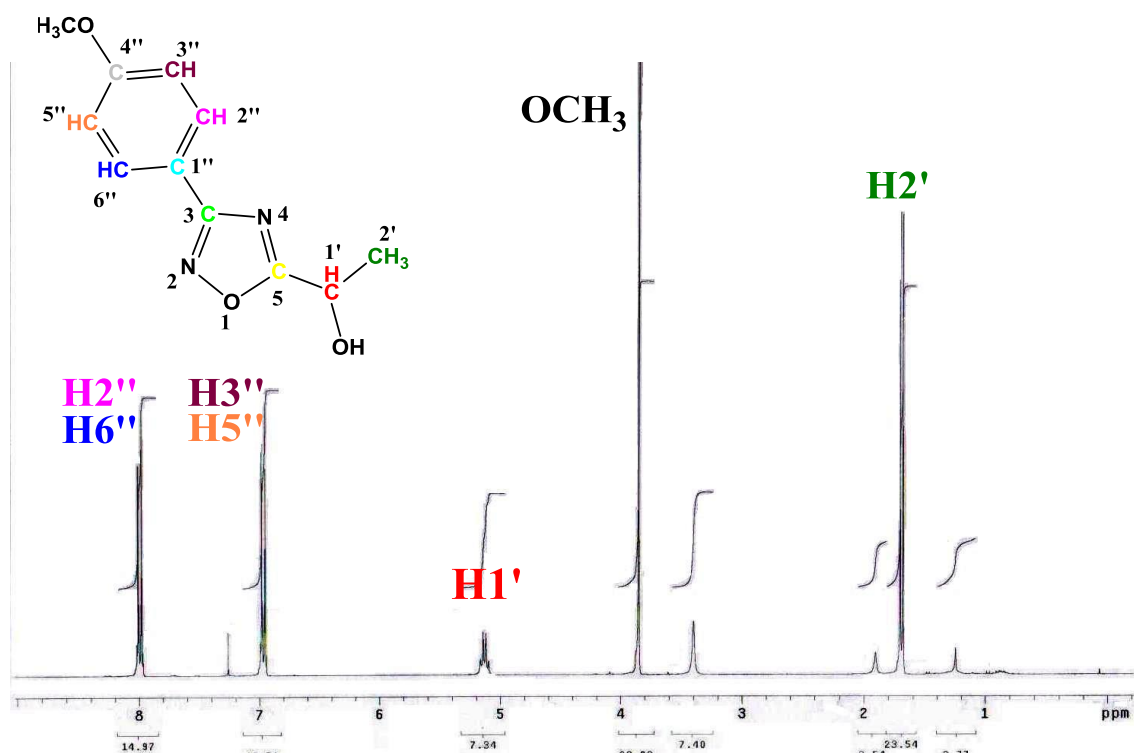
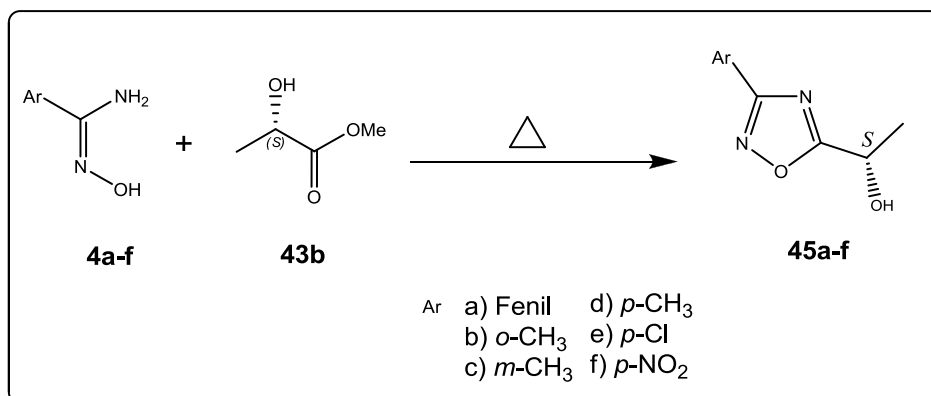


Figura 11 – Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do *(R,S)*-3-*p*-metoxi-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (**44g**)

Após a elucidação estrutural de todos os compostos obtidos utilizando-se as duas metodologias citadas anteriormente, realizou-se o desenvolvimento de uma nova proposta sintética (metodologia 3), na ausência de base (K_2CO_3).

3.2.3 Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis na ausência de base e solvente

No intuito de desenvolver novas metodologias na síntese de 1,2,4-oxadiazóis, utilizou-se aquecimento (em banho de óleo) livre de base e solvente para promover a síntese dos (*S*)-3-*aril*-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis (**45a-f**). Na literatura não há relatos no uso de ésteres α -hidroxi (**43**) sob estas condições para realizar a síntese de 1,2,4-oxadiazóis. A nova metodologia consistiu em reagir as arilamidoximas (**4a-f**) com (*S*)-lactato de etila (**43b**), sob aquecimento e sem utilização de solvente, de acordo com esquema 23 abaixo.



Esquema 23 – Nova proposta para síntese dos compostos **45a-f**.

Realizou-se um estudo preliminar para avaliar as melhores condições reacionais para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis (**45a-f**), os parâmetros estudados foram temperatura, tempo e quantidade de substratos de acordo com a tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Variação das condições reacionais (**4a,c** + **43b**).

Reação	Razão	Condições		Amidoxima	Rendimento
	4:43b (mmol)	Temperatura (°C)	Tempo (h)		(%)
1	0,5:1	130-145	6	a	20
				c	23
2	0,5:1	130-145	4	a	23
				c	25
3	0,5:1	110	6	a	38
				c	44
4	1:0,5	110	4	a	45
				c	54
5	1:0,5	110	20	a	47
				c	50
6	1:0,5	95-100	20	a	45
				c	61

Conforme tabela 3, a primeira reação apresentou baixo rendimento, tendo em vista que houve a formação do composto 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazol (**7**). O 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazol se apresenta na forma de sólido cristalino e R_f aproximadamente em 0,8 (CHCl₃). Para estes

compostos são observados no espectro de infravermelho bandas de estiramentos das ligações C—H do anel aromático em torno de 3022-2920 cm^{-1} e os estiramentos atribuídos à ligação C=N, característicos do anel oxadiazol, foram encontrados na região compreendida entre 1594-1575 cm^{-1} . Com relação aos espectros de RMN ^1H , os sinais são observados na região característica de compostos aromáticos entre 8,5-7,0 ppm, a variação dos sinais nesta região irá depender do substituinte.

Para evitar a formação do dímero (**7**) reduziu-se o tempo reacional (reação 2), contudo o rendimento reacional permaneceu quase inalterado. Altas temperaturas favoreceram a formação do composto 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazol (**7**). Outra explicação para os baixos rendimentos é que o éster utilizado apresenta ponto de ebulição de 144-145 °C, causando possíveis perdas por evaporação.

Na terceira reação foi reduzida a temperatura para 110°C, ocorreu uma melhora no rendimento reacional (tabela 2), contudo observou-se que não ocorreu o consumo total do reagente limitante (amidoxima). Outro ponto que foi constatado é que para as arilamidoximas (*p*-nitro-amidoxima e *p*-cloro-amidoxima), com ponto de fusão alto, mostraram baixos rendimentos (< 20%) em comparação com outras amidoximas com ponto de fusão menores (benzoamidoxima, *p*-toluilamidoxima, *m*-toluilamidoxima). As amidoximas quando estão fundidas reagem melhor, pois no estado líquido ocorre um aumento no número de choques efetivos ou colisões.

Tendo em vista a formação de uma grande quantidade do composto 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazol (**7**) nas duas tentativas anteriores (reação 1-2), realizou-se a inversão nas quantidades de reagentes colocando-se a amidoxima em excesso. Na reação 4 a temperatura foi mantida em 110 °C e o tempo reacional foi reduzido para quatro horas, nessas condições foi observado uma melhora no rendimento reacional. Para verificar se ocorreria uma melhora

nos rendimentos, a reação foi deixada por cerca de 20 horas, contudo os rendimentos foram quase semelhantes (reação 5). Os melhores resultados encontrados após várias otimizações do método foi para a reação 6, neste caso a temperatura foi reduzida para 95-100°C, o rendimento encontrado para os compostos (**45a-d**) foi entre 45-61% de acordo com a tabela 3, sendo o melhor rendimento (61%) para o substituinte contendo uma metila na posição *meta* (**45c**).

Tabela 3 – Rendimentos e rotação específica dos (S)-3-aryl-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis **45a-d** promovida por aquecimento.

Entrada	Compostos	Rotação Específica ^a $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}}$	Rend. (%) ^b
1	45a	-7,0°	54
2	45b	-8,9°	45
3	45c	-8,4°	61
4	45d	-10,8°	56

^a Solvente CHCl₃, c = 1,00 g/mL; ^b Rendimentos para condição do experimento 6;

** Os compostos **45e,f** foram obtidos com rendimento menor que <20%.

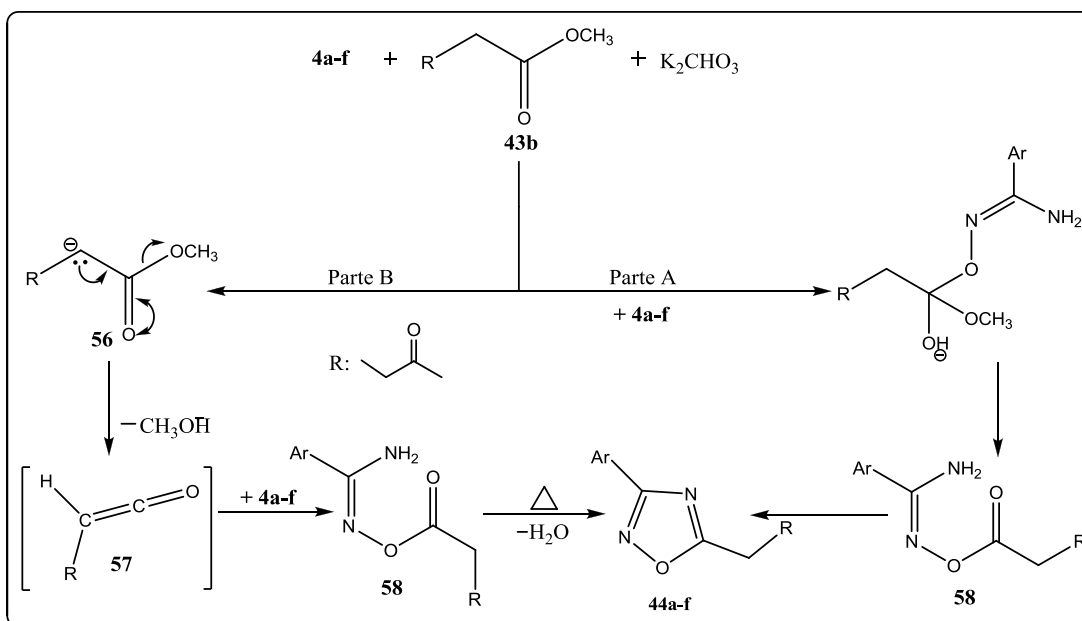
Após a síntese dos compostos por esta nova metodologia observou-se que não ocorreu a racemização dos compostos (**45a-d**), isto foi constatado na síntese dos glicosídeos 2,3-insaturados, que será discutido no próximo capítulo.

3.2.4 Proposta mecanística na síntese de 1,2,4-oxadiazóis

Há relatos na literatura de dois possíveis mecanismos para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-disubstituídos (FREITAS et al., 2007). Freitas e colaboradores relatam dois tipos de mecanismos, um via ceteno e o outro via ataque a carbonila. Existem na literatura

algumas discussões sobre o mecanismo para formação deste heterociclo, mas não há dados concretos sobre o mesmo.

Ao analisar o mecanismo via ceteno proposto na literatura e através de alguns resultados experimentais obtidos, pode-se sugerir que o mecanismo para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis não segue este caminho. Como o éster apresenta um hidrogênio ácido (α -carbonila) o carbonato de potássio (K_2CO_3) utilizado irá remover o hidrogênio ácido do composto (**43b**) formando a espécie carbânion (**56**), seguido pela eliminação do ânion metóxi e formação do ceteno (**57**). O intermediário (**57**) reage com a amidoxima (**4a-f**) através de uma condensação formando o composto (**58**), em seguida ocorre uma ciclodesidratação fornecendo os 1,2,4-oxadiazóis (**44a-f**) de acordo com esquema 24 abaixo.

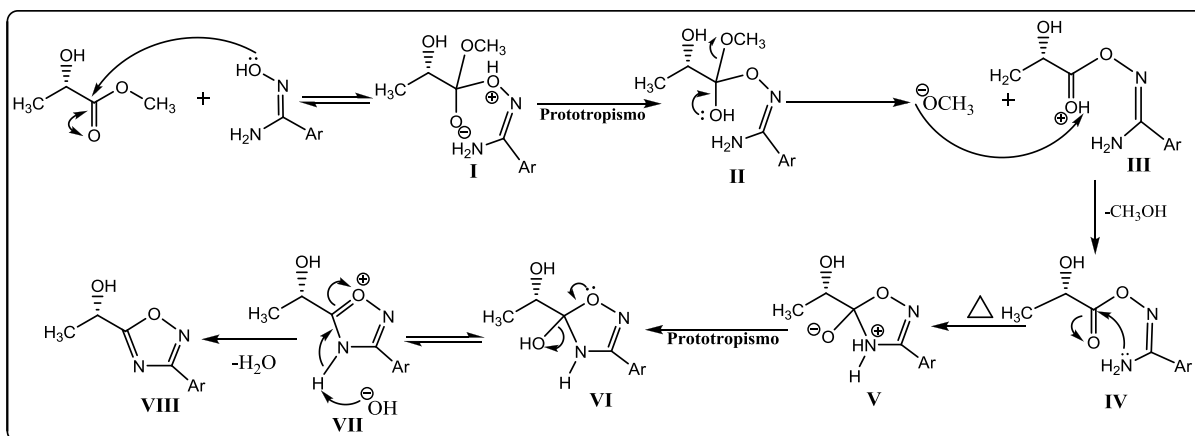


Esquema 24 – Proposta mecanística na racemização do 1,2,4-oxadiazóis.

Nas reações para obtenção dos heterociclos foram utilizados tanto o éster (*R,S*)-lactato de metila como o (*S*)-lactato de metila com excesso enantiomérico (98%). De acordo com o mecanismo proposto na literatura o carbonato de potássio vai remover o hidrogênio ácido α -carbonila, formando a espécie carbânion (**56**). Como o éster utilizado foi (*S*)-lactato de metila

que tem como centro quiral o carbono α , é esperado que após a remoção do hidrogênio ácido a molécula perca a quiralidade (**56**). Sendo assim, espera-se obter o 1,2,4-oxadiazol na sua forma racêmica, mas isso não foi constatado, pois os compostos apresentaram rotação específica. Outro indício experimental é através da análise do RMN ^1H e de ^{13}C do 1-[3-(*p*-NO₂)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, relatada no próximo capítulo, neste espectro observa-se que através da expansão o composto não sofre racemização. Estes resultados preliminares dão indícios de que o mecanismo não deva seguir via formação de ceteno, contudo se faz necessário mais testes experimentais variando condições reacionais, substrato.

Tendo em vista estas observações, foi proposto um novo mecanismo para síntese dos (*S*)-3-*aril*-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis (**45a-f**).



Esquema 25 – Mecanismo geral para formação dos 1,2,4-oxadiazóis (**45a-f**).

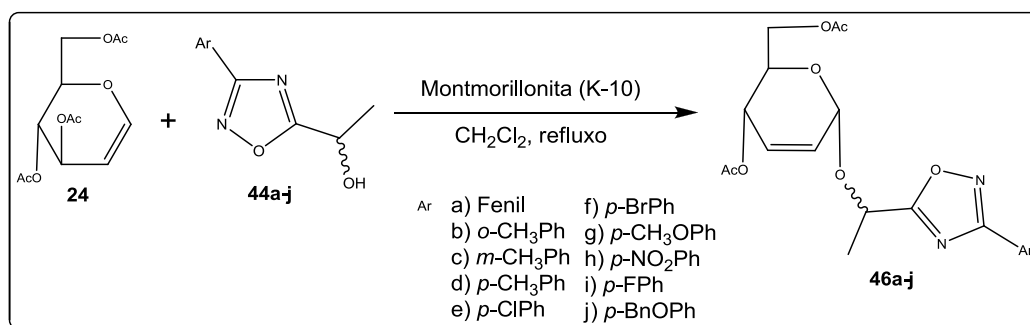
Nesta nova proposta mecanística o oxigênio da amidoxima realiza o ataque nucleofílico na carbonila do éster, formando a espécie tetraédrica (I), esta estrutura sofre prototropismo formando o intermediário (II). Na restauração da dupla ligação C=O há eliminação do grupo metoxila e formação da amidoxima *O*-acilada (IV). O sistema é aquecido e ocorre um ataque nucleofílico intramolecular para formação do intermediário V. Em seguida

através da transferência de próton intermolecular (prototropismo) ocorre a formação do composto (VI). Em altas temperaturas, há a saída de uma molécula de água e formação da dupla ligação entre N-4 e C-5 e, portanto do anel do 1,2,4-oxadiazol (VIII).

3.3 SÍNTESE DE O-GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS

3.3.1 Síntese dos (R,S)-1-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (46a-j)

Inicialmente preparou-se os precursores, o tri-O-acetil-D-glucal (**24**) e os 1,2,4-oxadiazóis racêmicos (**44a-j**). O tri-O-acetil-D-glucal foi sintetizado a partir da D-glicose, sendo obtido com rendimento de 85%. A reação de glicosidação entre o tri-O-acetil-D-glucal (**24**) e os álcoois (R,S)-3-aril-5-(2-hidroxi-2-etil)-1,2,4-oxadiazóis (**44a-j**) obtidos no capítulo anterior, foi realizada utilizando como catalisador a montmorillonita K-10 em diclorometano pré-seco, sob refluxo na temperatura de 45°C de acordo com o esquema 26, fornecendo os compostos (**46a-j**) (TOSHIMA *et al.*, 1995).



Esquema 26 – Obtenção dos compostos **46a-j** a partir de **24** e **44a-j**

Na literatura é relatado que para a condição utilizada para obtenção dos glicosídeos 2,3-insaturados ocorre o favorecimento do α -anômero, os compostos obtidos foram purificados em cromatografia em coluna eluindo em um sistema de *n*-hexano/acetato de etila na proporção de 9:1, sendo obtidos em bons rendimentos entre 86 a 91% e tempo reacional variando de 2,5-3 horas, de acordo com a tabela 4.

Tabela 4: Rendimentos dos glicosídeos 2,3-insaturados **46a-j**

Compostos	Rendimento (%)	Tempo (h)
46a	86	2,5
46b	87	3
46c	89	2,5
46d	87	2,5
46e	87	2,5
46f	91	2,5
46g	87	2,5
46h	86	3
46i	88	3
46j	87	3

Após purificação em cromatográfica, os compostos foram submetidos a análises espectroscópicas, onde as técnicas usadas foram IV, RMN ^1H e ^{13}C .

3.3.2 Análise espectroscópica dos glicosídeos 2,3-insaturados (46a-j)

Nos espectros de infravermelho dos compostos (**46a-j**), foram observadas bandas características dos grupos funcionais presentes nos compostos sintetizados. Na região entre $2871\text{-}2848\text{ cm}^{-1}$, foram observados os estiramentos assimétricos de C—H alifático, os estiramentos da ligação C=O na região de $1741\text{-}1710\text{ cm}^{-1}$ do grupo OAc ligados ao anel piranosídico. Ainda, para os compostos (**46a-j**) foi observada uma banda na região $1610\text{-}1570\text{ cm}^{-1}$ referente ao estiramento da ligação C=C do anel piranosídico e uma banda em $1243\text{-}1165\text{ cm}^{-1}$ atribuída a estiramento da ligação C-O.

Os espectros de RMN ^{13}C dos compostos (**46a-j**) estavam de acordo com as estruturas propostas (Figura 12). Para o composto **46g** na região próxima a 67,4 ppm, foi observado um sinal atribuído ao carbono C-5 do anel piranosídeo, o carbono da ligação glicosídica C-1 apresentou dois sinais um na região de 94,5 ppm e o outro 93,4 ppm. Esses dois sinais são referente aos diastereoisômeros, isso mostra que os compostos são uma mistura de isômeros. Os carbonos insaturados C-2 e C-3 do carboidrato apareceram na região próxima a 126,5 e 130,5 ppm, respectivamente, foram observados ainda sinais na região de 179 ppm do carbono

referente a carbonila do grupo OAc (Figura 12). Para os sinais referentes à parte aglicônica observou-se um sinal na região próxima a 19,21 ppm, atribuído à metila alifática (**C-2'**), para este composto aparece um sinal adicional em 55,36 ppm, referente a metoxila (**OCH₃**). O carbono **C-1''** da cadeia lateral presente em **C-5'** do 1,2,4-oxadiazol mostrou-se 68,73 ppm. Os sinais característicos de carbonos aromáticos apareceram para o composto **46g** entre 110,0-162,0 ppm (114,24 **C3'''** e **C5'''**, 118,61 **C1'''**, 129,07 **C2'''** e **C6'''** e 161,99 **C4'''**). Finalmente, entre 167,0 e 170,0 ppm, aproximadamente, foram observados os sinais correspondentes a **C-3'** e **C-5'** do anel oxadiazólico. Os sinais no RMN ¹³C estão duplicados devido à mistura isomérica.

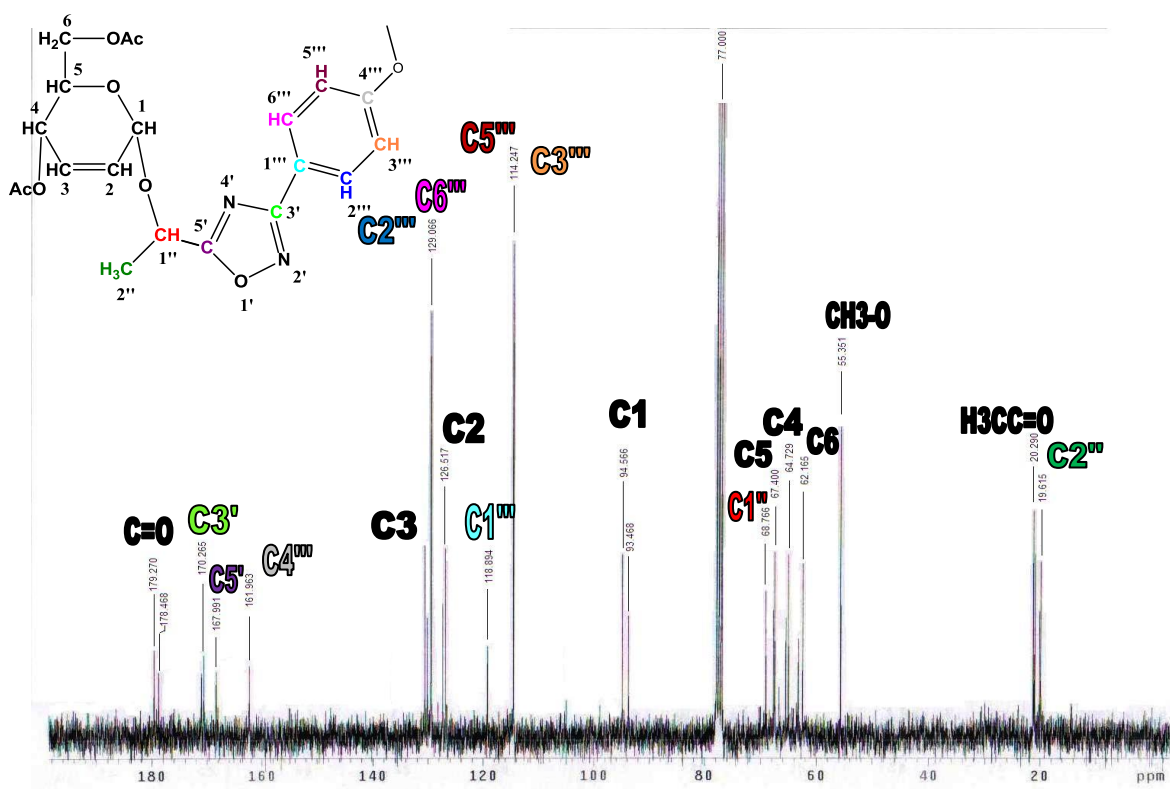


Figura 12- Espectro de RMN ¹³C de 75 MHz em CDCl₃ do composto **46g**

Com relação aos espectros de RMN ¹H (figura 13) do composto (**46g**), em δ 5,97 ppm apareceu um duplete com $J_{3,2} = 10,2$ Hz, referente ao acoplamento do próton de H-3 com o H-2, em δ 5,87 ppm apareceu um duplete de duplete de duplete referente aos acoplamento de H-2 com H-3, H-1 e H-4 com constante de acoplamento $J_{2,3} = 10,2$ Hz, com $J_{2,1} = 2,7$ Hz e $J_{2,4} = 1,5$ Hz, respectivamente. Em δ 5,33 apareceu duplete de duplete referente ao acoplamento H-4 com H-5 e H-3, com constante de acoplamento $J_{4,5} = 9,6$ Hz, $J_{4,3} = 3,3$ Hz, respectivamente.

Os hidrogênios H-6, H-6' e H-5 apareceram como multipletos na região entre δ 4,25-4,14 ppm. Na região de δ 2,06 e 1,97 ppm apareceu dois simpletos referente às metilas dos grupos acetatos (OAc) do anel piranosídeo. O hidrogênio anomérico apareceu na região de δ 5,11 ppm como simpleto, os hidrogênios referentes a metila (**H-2''**) da parte aglicônica apareceram como um duplete na região de δ 1,69 ppm, referente ao acoplamento de **H-2''** com **H-1''**, com constante de $J_{2,1} = 6,9\text{Hz}$.

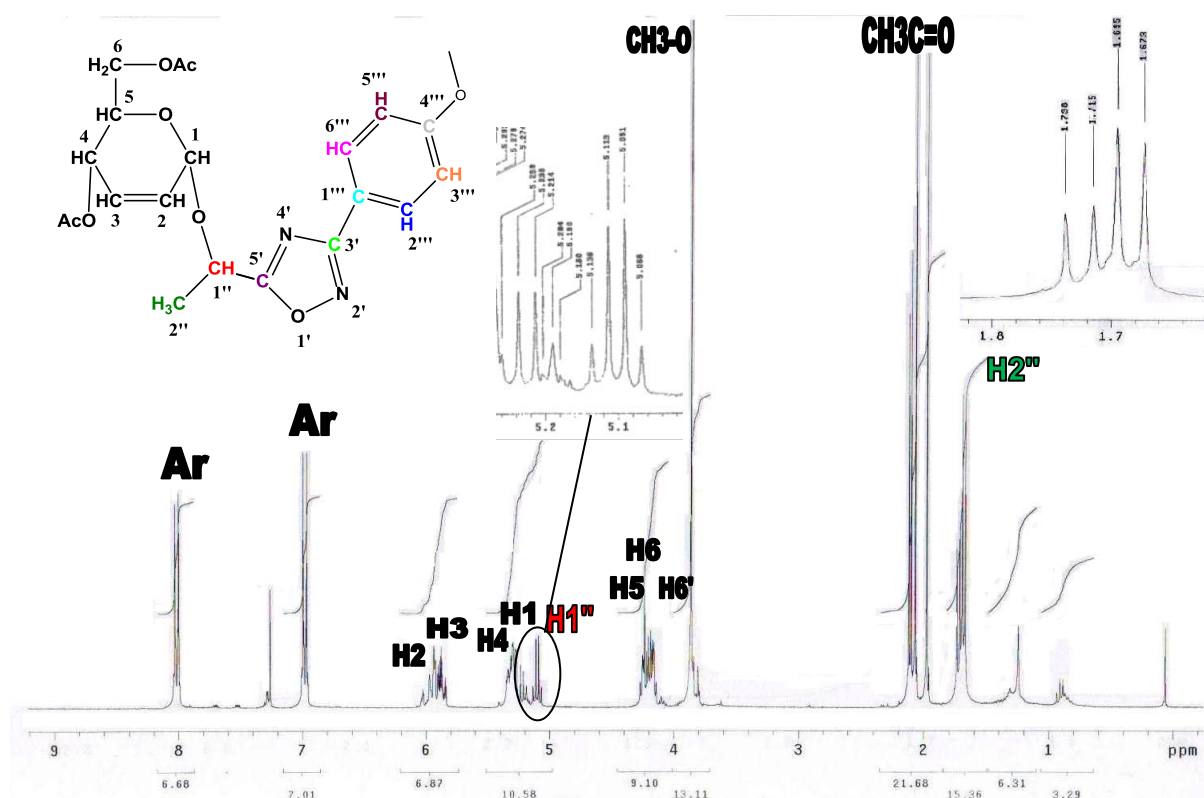
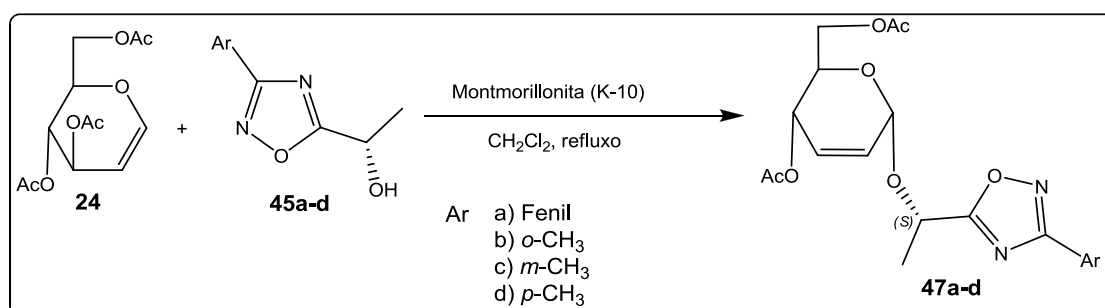


Figura 13 - Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do composto **46g**

Ao analisar os espectros de RMN ^1H dos compostos (**46a-j**) desta série, percebe-se o desdobramento dos sinais da metila **H-2''** na faixa de deslocamento δ 1,74-1,69 ppm. Este fato ocorreu, pois o primeiro éster (**43a**) utilizado neste trabalho tratava-se de uma mistura isomérica na proporção 7:3, esta informação foi confirmada através da análise da rotação específica do éster comparando posteriormente com o $[\alpha]_D$ do éster da literatura (tópico anterior).

3.3.2 Síntese dos (S)-1-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (47a-d)

Tendo em vista o problema surgido com o éster isomérico realizou-se a reação de glicosidação entre o tri-O-acetil-D-glucal (**24**) e os álcoois (S)-3-aril-5-(2-hidroxi-2-etil)-1,2,4-oxadiazóis (**45a-d**) conforme o esquema 27. Após purificação em coluna os compostos (**47a-d**) foram obtidos com rendimentos semelhantes aos descritos anteriormente na tabela 4.



Esquema 27 – Síntese dos glicosídeos 2,3-insaturados utilizando os oxadiazóis enantiomericamente puro.

3.3.4 Análise espectroscópica dos glicosídeos 2,3-insaturados (47a-d)

Os espectros de RMN ¹³C dos compostos (**47a-d**) estavam de acordo com as estruturas propostas (Figura 14). Para o composto (**47a**) foi observado na região próxima a 67,17 ppm, foi observado um sinal atribuído ao carbono C-5 do anel piranosídeo e o carbono da ligação glicosídica C-1 apresentou dois sinais na região de 94,43 e 93,19 ppm. Esses dois sinais são observados, pois um dos substratos inicial (éster) utilizado na síntese do 1,2,4-oxadiazóis é um produto vendido comercialmente com e.e. de 98%, sendo assim o menor (93,19 ppm) sinal refere-se ao enantiômero (*R*). Os carbonos C-2 e C-3 do carboidrato apareceram na região próxima a 129,42 e 130,11 ppm, respectivamente, foram observados ainda sinais na

região de 179,47 ppm do carbono da carbonila do grupo OAc (Figura 15). Para a parte aglicônica foi observado um sinal na região próxima a 19,44 ppm, atribuído à metila alifática (**C-2''**). O carbono **C-1''** do 1,2,4-oxadiazol mostrou-se 68,61 ppm, os sinais característicos de carbonos aromáticos apareceram para o composto **47a** entre 126,40-131,22 ppm [131,18 (**C4'''**); 128,75 (**C3'''** e **C5'''**); 127,33 (**C2'''** e **C6'''**); 126,43 (**C1'''**). Finalmente, entre 170,46 e 168,18 ppm, aproximadamente, foram observados os sinais correspondentes a **C-3'** e **C-5'** do anel oxadiazol.

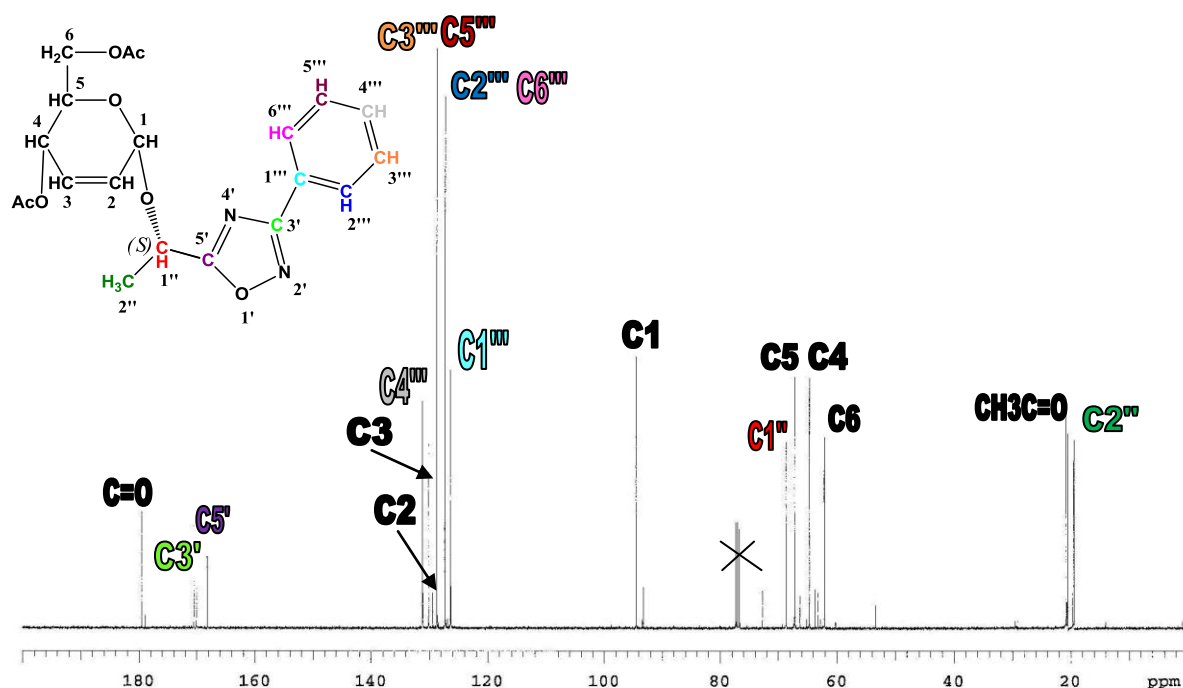


Figura 14- Espectro de RMN ^{13}C de 100 MHz em CDCl_3 do composto **47a**

Com relação aos espectros de RMN ^1H (Figura 15) do composto (**47a**), em δ 5,94 ppm apareceu um duplete com $J_{3,2} = 10,4$ Hz, referente ao acoplamento do próton de H-3 com o H-2, em δ 5,85 ppm apareceu um duplete de duplete de duplete referente ao acoplamento de H-2 com H-3, H-1 e H-4 com constante de acoplamento de $J_{2,3} = 10,8$ Hz, $J_{2,1} = 5,6$ Hz e $J_{2,4} = 2,8$ Hz, respectivamente. Em δ 5,34 apareceu um multiplete referente ao acoplamento de H-4 com

H-5 e com H-3. Os hidrogênios H-6, H-6' e H-5 apareceram como um multipeto na região entre δ 4,24-4,13 ppm. Na região de δ 2,03 e 1,94 ppm apareceu dois simpletos referente às metilas dos grupos acetatos (OAc) do anel piranosídeo. O hidrogênio anomérico apareceu na região de δ 5,25 ppm como simpleto, os hidrogênios referente à metila (**H-2''**) da parte aglicônica apareceram como um dupeto na região de δ 1,67 ppm, referente ao acoplamento de **H-2''** com **H-1''**, com constante de $J_{2,1'} = 6,4$ Hz.

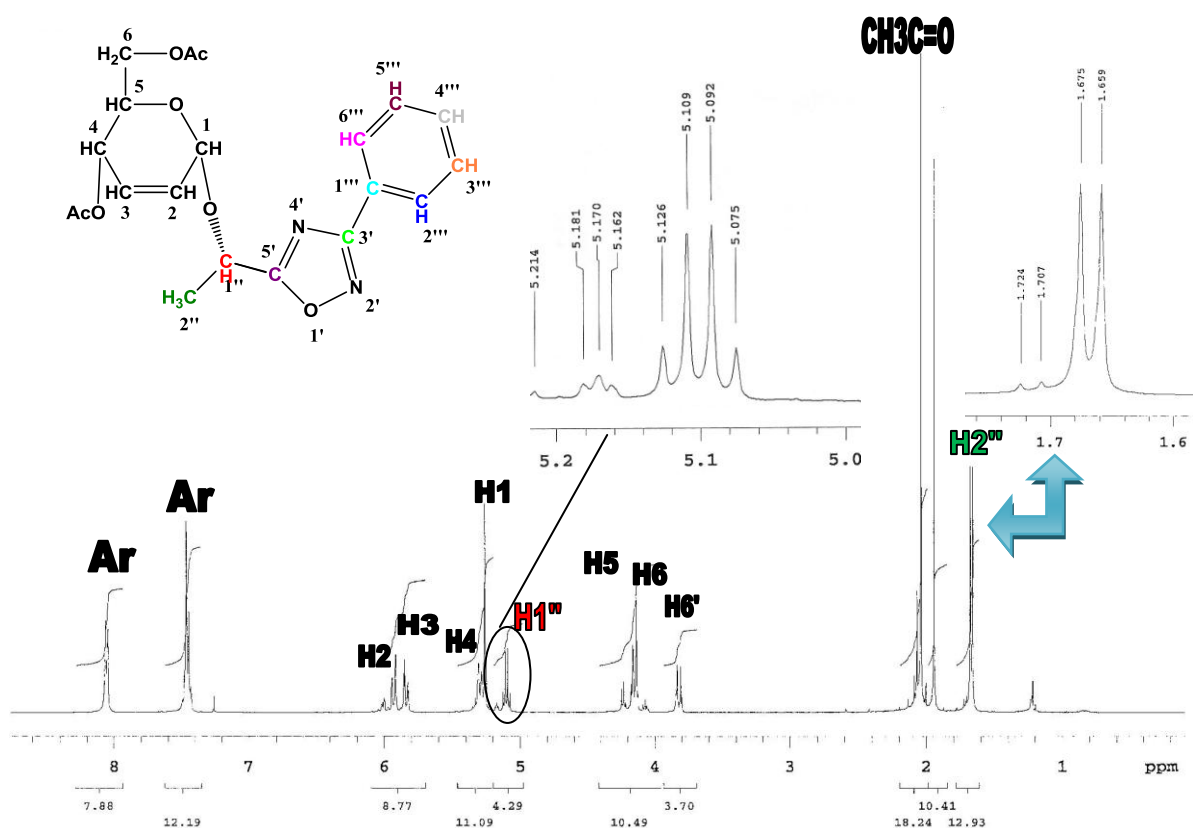
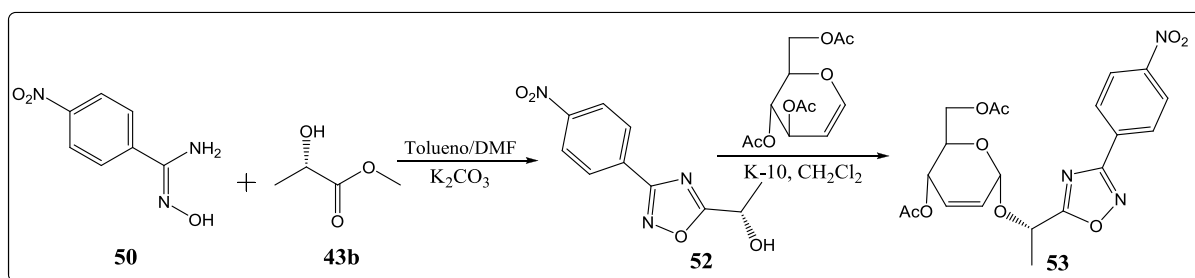


Figura 15- Espectro de RMN ^1H de 400 MHz em CDCl_3 do composto **47a**

3.3.5 Confirmação da proposta mecanística

No capítulo anterior, foi mencionado através de alguns resultados preliminares que não ocorria a racemização do éster utilizando carbonato. Por este fato realizou-se um novo teste experimental no intuito de se obter mais uma evidência experimental de que o mecanismo não ocorre via ceteno. Inicialmente realizou-se a síntese de 1,2,4-oxadiazol utilizando a *p*-nitro amidoxima (**50**) e (*S*)-lactato de metila (**43b**) com excesso enantiomérico de 98% (SIGMA-ALDRICH). No mecanismo via ceteno da literatura é mostrado que o carbonato de potássio é o responsável por remover o hidrogênio ácido do éster formando em seguida o ceteno. Sabendo deste fato realizou-se a síntese utilizando excesso da base, esta reação foi realizada em refluxo em tolueno/DMF (7:3). O composto foi purificado (**52**) e em seguida foi usado na reação de glicosidação com o tri-*O*-acetil-D-glucal. O glicosídeo 2,3-insaturado (**53**) foi purificado em cromatografia em coluna e posteriormente realizado o RMN ^1H .



Esquema 28 – Síntese de glicosídeo 2,3-insaturados **53**

Com relação ao espectro de RMN ^{13}C (Figura xx) do 1-[3-(*p*- NO_2)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (**53**), observa-se que os carbonos não aparecem duplicados como foi observado no espectro anterior do composto **46g** (figura 12, pag. 56), isto vem mostrar outro indício de que os compostos não sofrem racemização.

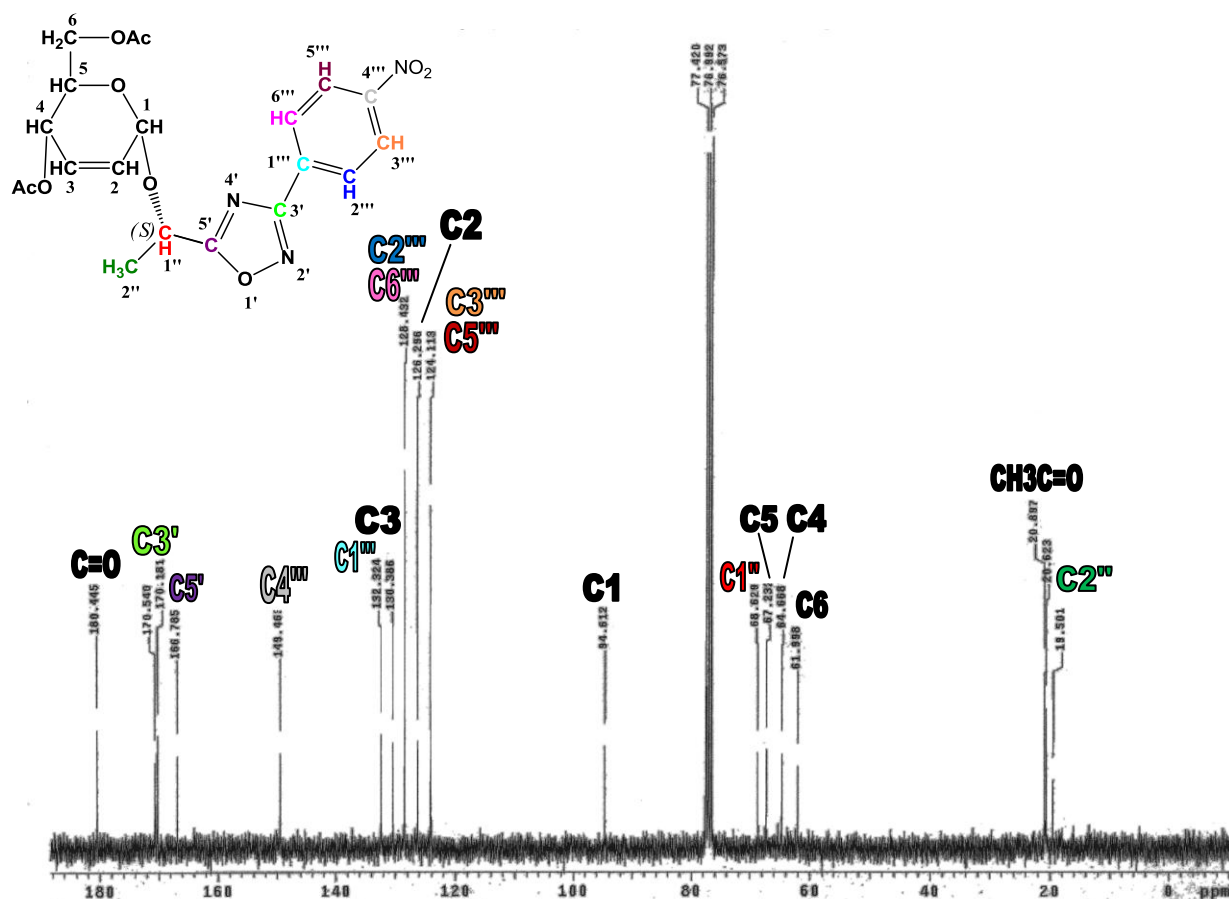
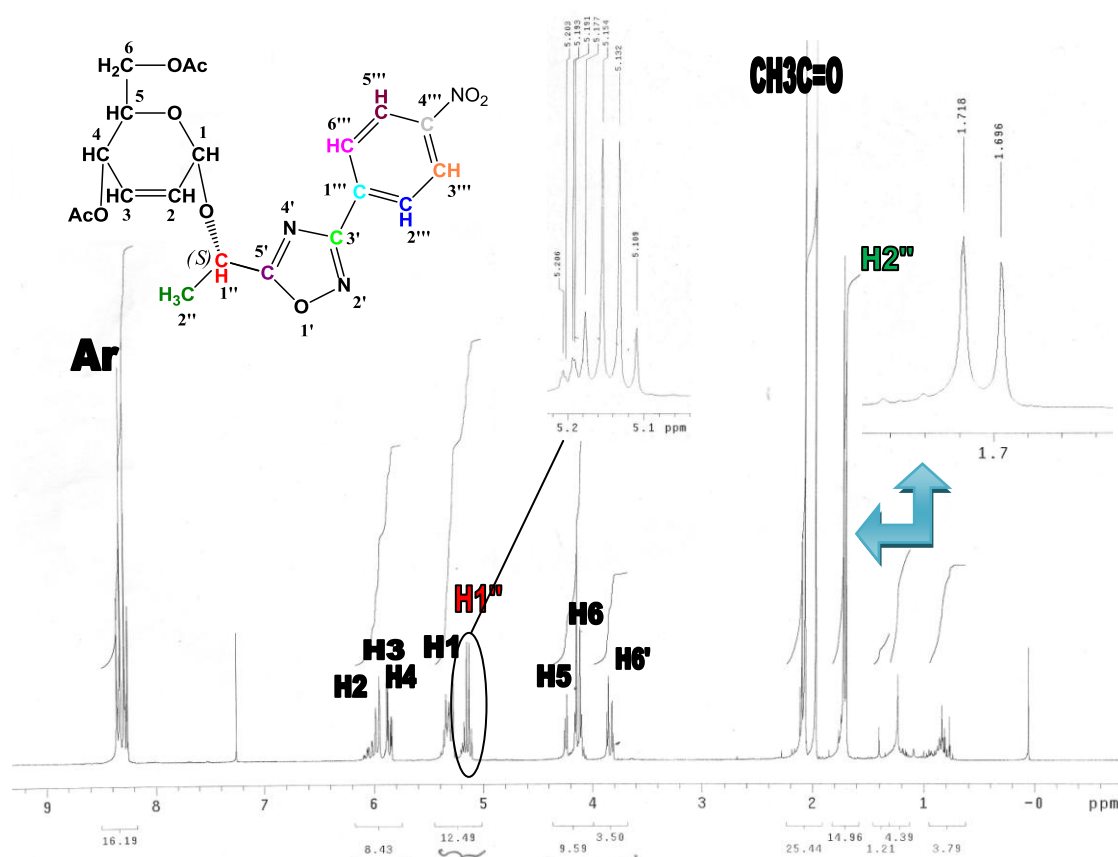


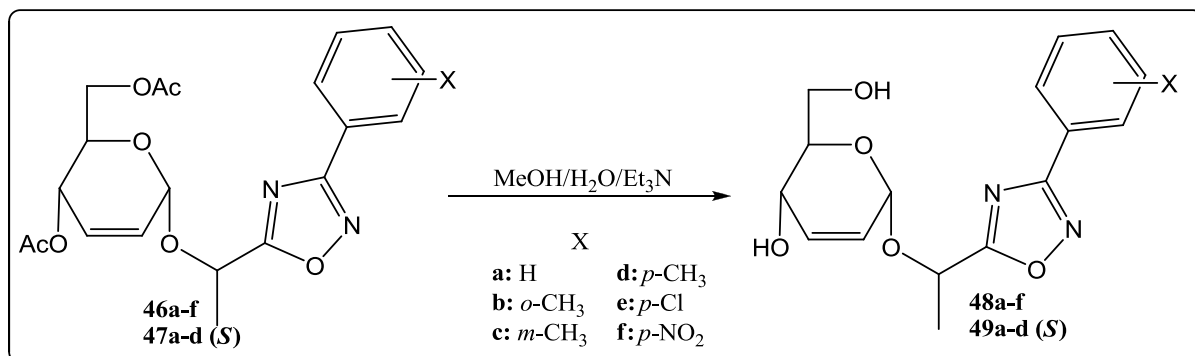
Figura 16 - Espectro de RMN ¹³C de 75 MHz em CDCl₃ do composto 53

Com relação ao espectro de RMN ¹H (Figura 17) do composto (53), observa-se que os hidrogênios referentes à metila (**H-2''**) da parte aglicônica apareceram como um duplete na região de δ 1,71 ppm, referente ao acoplamento de **H-2''** com **H-1''**, com constante de $J_{2,1'} = 6,6$ Hz, a descrição dos outros sinais está na parte experimental. Ao analisar o espectro deste composto não é observado sinal duplicado da metila como segue o padrão dos outros compostos (46a-j), isto vem mostrar outro indício de que os compostos não sofrem racemização.



3.3.6 Síntese dos alquil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (48a-f) e (49a-d)

A hidrólise básica através de um sistema de metanol: água: trietilamina na proporção 9:6:1 dos compostos **46a-f** e **47a-d** forneceu os compostos **48a-f** e **49a-d** (Esquema 29). A metodologia empregada para obtenção dos compostos **48a-f** e **49a-d** foi similar a de Fraser-Reid e colaboradores (1970), apenas apresentando como diferença a proporção do sistema metanol: água: trietilamina, onde Fraser-Reid utilizou 5:4:1.



Esquema 29- Reação de hidrólise dos compostos **46a-f** e **47a-d**

Os compostos **48a-f** foram obtidos com rendimentos excelentes e algumas propriedades físicas estão contidas na tabela 6, destacando o rendimento do substituinte *p*-CH₃ que foi quase quantitativo. Os compostos **48a** e **48b** estão sendo recristalizados para obter seus pontos de fusão.

Como os compostos são uma mistura de diastereoisômeros, ao separá-los em cromatografia em camada delgada obteve-se dois compostos, o composto **A** e o composto **B**. Onde o composto A apresenta maior R_f e o composto B menor R_f, de acordo com a tabela 5.

Tabela 5: P.F., Rendimento e o valor de R_f dos compostos **48a-f**.

Composto	Rendimento (%)	Tempo (h)	Ponto de Fusão (°C) ^a		R _f ^b	
			A	B	A	B
a	82	2,5	SR	SR	0,212	0,151
b	85	3	SR	SR	0,192	0,144
c	89	3	102	103-104	0,196	0,121
d	97	2,5	125-126	122-123	0,237	0,152
e	90	3	119-120	109-110	0,215	0,138

SC: Sendo recristalizado ^a Éter/Hexano. ^b CH₂Cl₂: EtOAc (8:2).

Com os diastereoisômeros **48a-e** e os compostos **49c-d** purificados, foi realizada a análise de rotação específica, os dados encontra-se descrito na tabela 6.

Tabela 6: Rotação específica dos compostos **48a-e** e **49c-d**.

Alquil 2,3-didesoxi- α -D- <i>eritro</i> - hex-2-enopiranosídeo	48a-e Composto A	49a-e Composto B
	[α] _D	
a	NR	NR
b	4,8°	6,02°
c	76,99°	8,04°
d	49,31°	5,88°
e	104,03°	27,77°

NR: Não realizado

Os dados da tabela 6 vêm mostrar indícios de que o composto B é o isômero (*S*), pois os valores da rotação específica para os compostos **48c** e **49c** estão próximo, mas será necessário analisar o RMN ^1H para confirmar a estrutura.

3.3.7 Análise espectroscópica dos hidrolisados (48a-f)

Como foi mencionado anteriormente, os compostos tratam-se de uma mistura de diastereoisômeros, onde foi obtido dois espectros de infravermelho e dois de ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

3.3.7.1 Análise do composto A

Nos espectros de infravermelho dos compostos (**48c**), foram observadas bandas características dos grupos funcionais presentes nos compostos sintetizados (figura 18). Na região em 3405 um banda larga referente a ligação O-H, entre 2918-2870 cm^{-1} foram observados os estiramentos assimétricos de C—H alifático. Ainda, para os compostos (**48a-f**) foi observada uma banda na região 1615-1590 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=C do anel piranosídico e uma banda em 1103-1045 cm^{-1} atribuída a estiramento da ligação C-O.

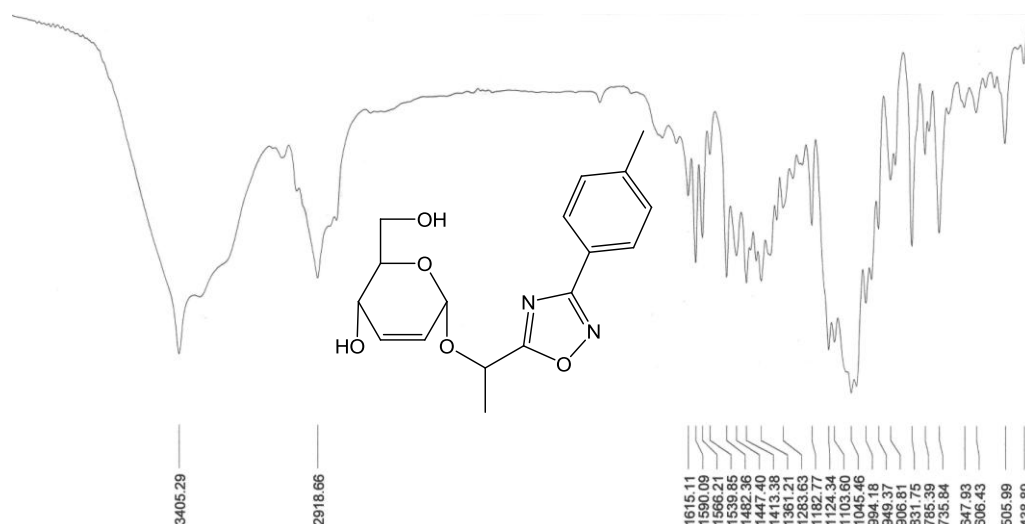


Figura 18 - Espectro de IV do alquil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (**48c**) (composto A)

Com relação aos espectros de RMN ^1H do composto (**48c**) (composto A), em δ 6,02 ppm apareceu um duplete com $J_{3,2} = 10,2$ Hz, referente ao acoplamento do próton de H-3 com o H-2, em δ 5,81 ppm apareceu um multipeto referente ao acoplamento de H-2 com H-3, H-2 e H-4. Em δ 4,28 multipeto referentes ao acoplamento de H-4 com H-5 e H-4 com H-3. Os hidrogênios H-6, H-6' e H-5 apareceram com multipetos na região entre δ 3,86-3,65 ppm. O próton anomérico apareceu na região de δ 5,35 ppm como simpleto, os prótons referentes à metila (**H-2''**) da parte aglicônica apareceram como um duplete na região de δ 1,70 ppm e constante de acoplamento $J_{2',1'} = 6,6$ Hz. Para o espectro abaixo mostrou um sinal largo em δ 3,13 ppm referente ao hidrogênio da ligação OH e um simpleto em 2,40 referente ao substituinte metila da região aromática.

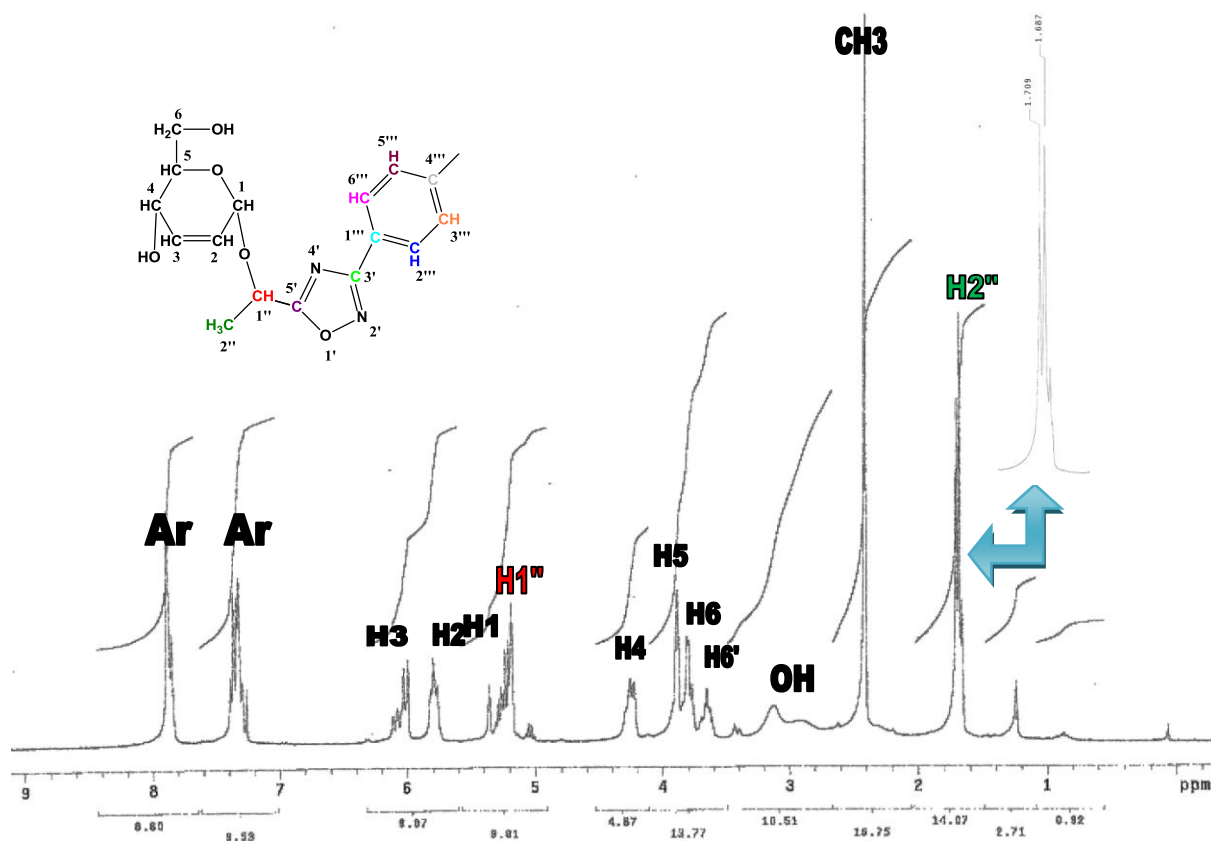


Figura 19 - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do alquil 2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**48c**)
(composto A)

3.3.7.2 Análise do composto B

Nos espectros de infravermelho dos compostos (**48c**), foram observadas bandas características dos grupos funcionais presentes nos compostos sintetizados (figura 19). Na região em 3239 um banda larga referente à ligação O-H, entre 2990-2905 cm^{-1} foram observados os estiramentos assimétricos de C—H alifático. Ainda, para os compostos (**48a-f**) foi observada uma banda na região 1592-1479 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=C do anel piranosídico e uma banda em 1111-1057 cm^{-1} atribuída a estiramento da ligação C-O.

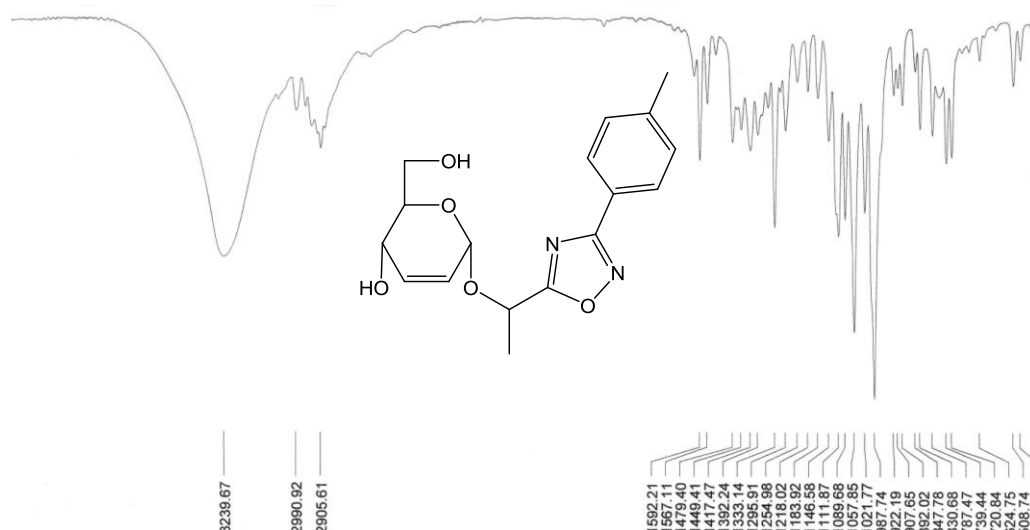


Figura 20 - Espectro de IV do alquil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (**48c**) (composto B)

Com relação aos espectros de RMN ^1H do composto (**48c**) (composto B), em δ 6,00 ppm apareceu um duplete com $J_{3,2} = 10,2$ Hz, referente ao acoplamento do próton de H-3 com o H-2, em δ 5,74 ppm apareceu um multipeto referente ao acoplamento de H-2 com H-3, H-2 com H-1 e H-2 com H-4 com com constante de acoplamento de $J_{2,3} = 10,2$ Hz, com $J_{2,1} = 5,7$ Hz e $J_{2,4} = 2,1$ Hz, respectivamente. Em δ 4,22 duplete referentes com constante de acoplamento $J = 9,0$ Hz, os hidrogênios H-6, H-6' e H-5 apareceram com multipeto na região entre δ 3,71-3,65 ppm. O próton anomérico apareceu na região de δ 5,17 ppm como simpleto, os prótons referente à metila (**H-2''**) da parte aglicônica apareceram como um duplete na região de δ 1,66 ppm, referente ao acoplamento de **H-2''** com **H-1''**, com constante de $J_{2',1'} = 6,9$ Hz. Para o espectro abaixo apareceu dois sinais largo em δ 3,2 e 2,8 ppm referente aos hidrogênios da ligação OH e um simpleto em 2,39 referente ao substituinte metila da região aromática.

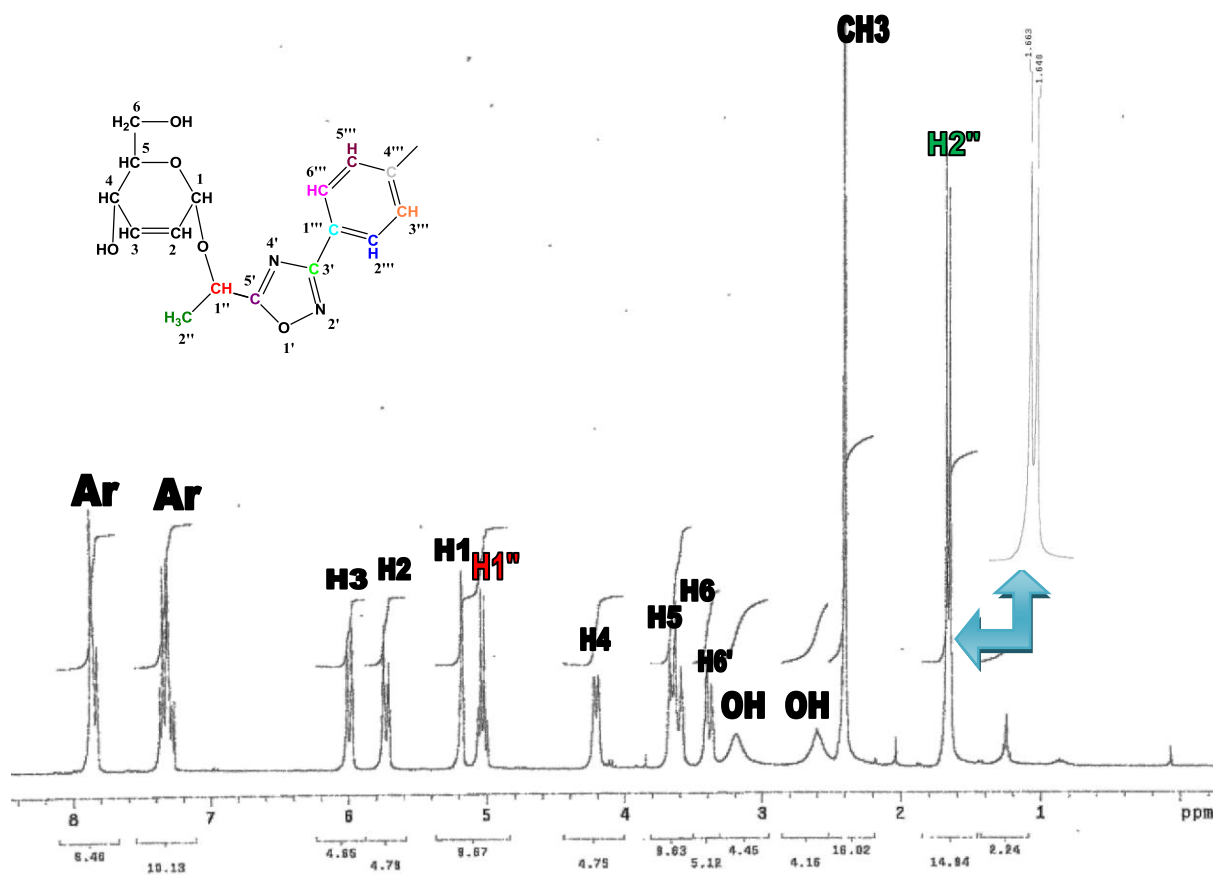
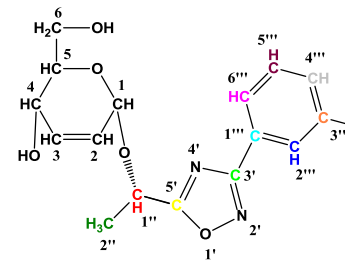
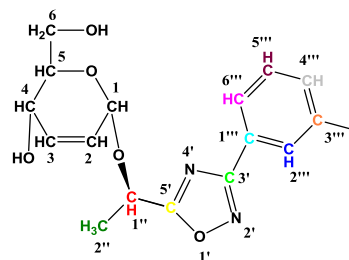


Figura 21- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do alquil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**48c**) (composto B).

Os sinais de RMN ^1H para o 1-[3-(*m*-Toluid)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**48c**) estão descrito na tabela 7. Comparando o composto A e B, observa-se que o deslocamento químico para hidrogênio anomérico (H-1) está em torno de δ 5,35 para o composto A e δ 5,17 para o composto B, os demais sinais encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 7 – Dados de RMN ^1H para o composto (**49c**)

COMPOSTO	Anel Piranosídeo						Aglicona			
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6 + 6'	H-1''	H-2''	CH ₃	Ar
A	5,35 (sl)	5,81 (m)	6,02 (d) $J_{3,2}=10,2$ Hz	4,25 (d) $J=9,3$ Hz	3,86 (m)	3,65 (m)	5,28 (q) $J_{1,2}= 6,6$ Hz	1,7 (d) $J_{2,1}= 6,6$ Hz	2,40 (s)	7,88 (d, 2H, $J=10,2$ Hz, H-2''' e H-6''' , Ph-H), 7,38 (m, 2H, H-3''' e H-4''' , Ph-H)
B	5,17 (sl)	5,74 (ddd) $J_{2,3}=10,2$ Hz	6,00 (d) $J_{3,2}=10,2$ Hz	4,22 (d) $J=9,0$ Hz	3,68 (m)	3,39 (m)	5,06 (q) $J_{1,2}= 6,9$ Hz	1,66 (d) $J_{2,1}= 6,9$ Hz	2,39 (s)	7,86 (d, 2H, $J=10,2$ Hz, H-2''' e H-6''' , Ph-H), 7,36 (m, 2H, H-3''' e H-4''' , Ph-H)

Determinado em CDCl_3

CÁPITULO 4: CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

4.1 Conclusão

Neste trabalho, inicialmente foi realizada a síntese de diferentes alquil- e arilamidoximas (**44a-j**) através de diferentes metodologias: agitação a temperatura ambiente por 20 h (método convencional) e irradiação de ultrassom (nova metodologia). Na nova metodologia empregou-se a energia de ultrassom, onde a mesma mostrou ser eficiente, pois o tempo reacional foi reduzido, quando comparado com o método convencional, já descrito na literatura. As alquil e arilamidoximas foram obtidas com rendimentos de moderados a bons (40-91%).

Em um segundo momento, foram sintetizados os (*R,S*)-3-aril-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis (**44a-j**) e (*S*)-3-aril-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis (**45a-d**). Para a síntese desses compostos foram utilizadas três metodologias: irradiação usando micro-ondas doméstico, refluxo em tolueno e aquecimento (na ausência de base e solvente), sendo a última uma nova proposta na síntese de α -hidroxi-1,2,4-oxadiazóis. Dessas metodologias a de irradiação de microondas mostrou ser bastante eficiente, em relação ao tempo e rendimento, sendo o tempo reacional reduzido e os rendimentos bons ou moderados. A terceira metodologia utilizando aquecimento na ausência de base e solvente mostrou ser uma proposta eficaz, contudo essa metodologia precisa ser otimizada.

Novos dez *O*-glicosídeos 2,3-insaturados foram sintetizados, através do rearranjo de ferrier do tri-*O*-acetil- β -glucal com diferentes 1,2,4-oxadiazóis [o (*R,S*)-3-aril-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis (**44a-j**) e o (*S*)-3-aril-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis (**45a-d**)]. Os glicosídeos 2,3-insaturados foram obtidos em bons rendimentos (86-91%), submetidos

posteriormente a uma reação de hidrólise básica para obtenção dos diastereoisômeros **48a-f** e **49a-d**. Ao total foram obtidos 12 novos alquil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (**48a-f**), os espectros de RMN ^1H para os compostos **49a-d** estão sendo realizados para ser comparados com os compostos (**48a-f**). A rotação específica para o 1-[3-(*m*-Toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (**48c**) e (**49c**) mostra indício de que o composto B é o isômero (*S*), tendo em vista que a rotação entre o composto B e o isômero (*S*) é de $8,04^\circ$ e $7,08^\circ$, respectivamente.

4.2 Perspectivas

1. Realizar as análises espectroscópicas dos glicosídeos 2,3-insaturados (**47b-d**);
2. Realizar as análises espectroscópicas dos hidrolisados (Composto A e B) (**48a-f**);
3. Realizar as análises espectroscópicas dos hidrolisados (**49a-d**);
4. Comparar os espectros de RMN ^1H dos compostos (**48a-f**) com os (*S*)-(**49a-d**) e determinar qual a configuração dos diastereoisômeros.
5. Realizar a avaliação biológica dos compostos sintetizados.

CÁPITULO 5: PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Procedimentos Gerais e Equipamentos

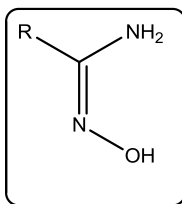
Os reagentes e solventes foram utilizados na sua forma comercial, P.A., dos fornecedores Merck, Aldrich, Cinética e Vetec. O hexano e o acetato de etila foram destilados em sistema com coluna de Vigreux. O diclorometano anidro utilizado nas reações foi seco através de refluxo em cloreto de cálcio, seguido de destilação.

O acompanhamento das reações foi feito através de cromatografia em camada delgada (CCD), onde utilizou-se cromatofolhas de sílica-gel com placas de espessura de 0,20 mm, contendo indicador fluorescente F₂₅₄, da Macherey/Nagel (Düren, Alemanha). Para revelação dos compostos foi utilizada luz UV com $\lambda = 254$ nm, cuba contendo sistema de H₂SO₄/EtOH e/ou vapores de iodo. Para cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel 60 (Merck, 70-230 mesh).

Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier foram obtidos com o equipamento Varian modelo 640 FTIR. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram obtidos nos equipamentos da Varian modelos Unitty Plus (300 MHz para hidrogênio e 75 MHz para carbono) e UNMRS (400 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono), usando solventes deuterados e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os valores de deslocamento químico (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

O forno de microondas doméstico utilizado foi da Consul modelo CMS18OBBNA, 220V/1250W/2450MHz.

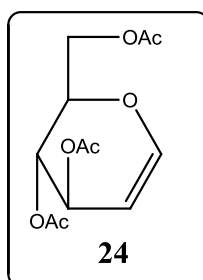
5.2 Procedimento geral para preparação das alquil- e arilamidoximas 54a-j



Em um frasco de vidro de 10 mL a nitrila (1 mmol) foi dissolvida em 5 mL de álcool etílico. Separadamente, em outro frasco de vidro, foi dissolvido em 5 mL de água 3 mmol de cloridrato de hidroxilamina e 1,5 mmol de carbonato de sódio. Essa solução foi adicionada à primeira e o meio reacional foi levado ao banho de ultrassom de 15 a 30 minutos em temperatura de 55 °C, até o desaparecimento da nitrila, visualizada através de cromatografia em camada delgada (CCD), em sistema hexano/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 recrystalizado 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 Na₂SO₄. Após uma filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto purificado por cristalização em clorofórmio. Os produtos 18a-j foram obtidos com moderados a bons rendimentos (40-92%).

5.3 Procedimento geral para preparação do tri-*O*-acetil-D-glucal (24)



Em um balão de fundo redondo de 500 mL, preparou-se uma suspensão de D-glicose (1,0 g) em anidrido acético (3,6 g) adicionando 1,0 g de 31% HBr/AcOH à 0 °C, sob agitação vigorosa durante 1 hora. A solução de 1,0 g de 31% HBr/AcOH foi obtida adicionando vagarosamente ácido bromídrico 48% (0,5 mL) em anidrido acético (2,0 mL).

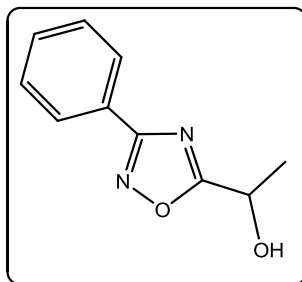
A mistura reacional foi adicionado 6,0 g de 31% HBr/AcOH (3,0 mL de HBr 48% em 12,0 mL de Ac₂O) sob agitação vigorosa, à 0 °C deixando durante 12 horas. Em seguida o excesso de HBr foi neutralizado acrescentando acetato de sódio anidro (2,0 g).

Em um béquer de 250 mL foi preparado uma suspensão de sulfato de cobre pentahidratado (0,315 g) e zinco (9,4 g) em solução de água (10,0 mL) e ácido acético (15,0 mL), com acetato de sódio trihidratado (9,4 g), em seguida a solução do balão reacional foi vertida para o béquer deixando em sob agitação vigorosa por 3 horas.

Através de uma filtração remova o sólido, primeiramente lavando com acetato de etila (100,0 mL) e depois com água (100,0 mL). Na fase orgânica do filtrado adicione uma solução saturada de bicarbonato de sódio (100,0 mL) para neutralizar o pH e realize a extração, e depois uma solução saturada de cloreto de sódio (50,0 mL) para retirar as impurezas inorgânicas, e repita o procedimento da extração, depois adicione sulfato de sódio.

O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o tri-*O*-acetil-D-glucal (61). O produto foi purificado através de coluna cromatográfica com sistema hexano/AcOEt (9:1). Foi obtido um óleo incolor com $R_f = 0,7$ (CH₂Cl₂/AcOEt, 9:1) e com um rendimento de 87%.

5.4 Procedimento geral para preparação dos 3-*aril*-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazóis (44a-j) e (45a-d)



5.4.1 Método A: Procedimento geral para preparação dos 1,2,4-oxadiazóis sob irradiação de micro-ondas (44a-j):

Em um tubo de penicilina foi adicionado o lactato de metila **43a** (1,0 mmol), arilamidoximas (1,58 mmol) e K_2CO_3 (0,85 mmol) e traços de DMF, este foi bem misturado com uma espátula e levado para forno de micro-ondas doméstico (potência de 100%, 650 W) por 10 minutos e depois resfriado. Após a reação, foi realizada uma cromatografia contendo uma coluna de sílica gel e eluída com *n*-hexano:acetato de etila (9:1). As frações com o composto foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida.

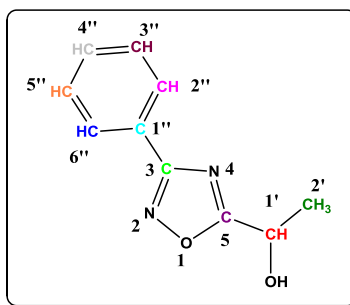
5.4.2 Método B: Procedimento geral para preparação dos 1,2,4-oxadiazóis em refluxo (44a-j)

Em um balão de fundo redondo com condensador de refluxo e um Dean-Stark como armadilha, adicionou arilamidoxima (5 mmol) e éster (7,5 mmol). Em seguida foram dissolvidos em tolueno : DMF (9:1, v / v) (80 mL). Em seguida, o carbonato de potássio (6 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada sob refluxo, durante 8h. A reação foi diluída com acetato de etila (40 mL) e água (40 mL). A fase orgânica foi lavada com solução 1M de ácido clorídrico (40 mL), salmoura (40 mL) e secado com sulfato de sódio anidro. O

solvente foi removido sob pressão reduzida e material bruto foi purificado por cristalização ou cromatografia em coluna com n-hexano:acetato de etila (9:1).

5.4.2.1 Dados espectroscópicos dos (*R,S*)-3-aryl-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (41a-j).

(*R,S*)-3-Fenil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (44a)



Rendimento: 71%

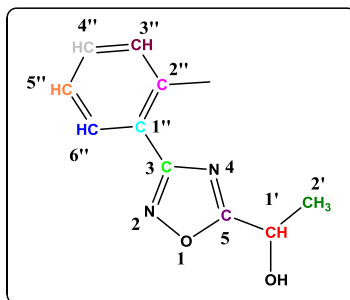
Característica: óleo.

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3415 (O-H), 2926 (C-H), 1593, 1352, 1129, 688 cm^{-1}

RMN¹³C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) 180,95 (C-3); 168,11 (C-5); 131,37 (C-4''); 128,87 (C-3'' e C-5''); 127,46 (C-2'' e C-6''); 126,33 (C-1''); 63,3 (C-1'); 21,44 (C-2').

RMN¹H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) 8,09-8,04 (m, 2H, H-2'' e H-6'', Ph-H); 7,50-7,44 (m, 3H, H-3'', H-4'' e H-5'', Ph-H); 5,16 (q, 1H, $J_{1,2'} = 6,6$ Hz, H-1'); 3,00 (s, 1H, O-H); 1,69 (d, 3H, $J_{2,1'} = 6,6$ Hz, H-2').

(*R,S*)-3-*o*-Toluil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (44b)



Rendimento: 58%

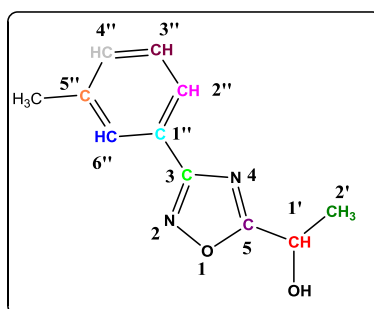
Característica: óleo.

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3407 (O-H), 2917 (C-H), 1580, 1339, 1138, 727 cm^{-1} .

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 179,97 (C-3); 168,62 (C-5); 138,23 (C-1''); 131,37 (C-2''); 130,70 (C-6''); 130,05 (C-5''); 125,96 (C-3''); 125,64 (C-4''); 63,23 (C-1'); 22,02 (C-2'); 21,37 (CH₃).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,97 (d, 1H, H-6'', $J = 8,0$ Hz Ph-H); 7,50-7,44 (m, 3H, H-3'', H-4'' e H-5'', Ph-H); 5,16 (q, 1H, $J_{1,2} = 6,8$ Hz, H-1'); 3,00 (s, 1H, O-H); 1,69 (d, 3H, $J_{2,1} = 6,8$ Hz, H-2').

(R,S)-3-*m*-Toluil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (44c)



Rendimento: 71%

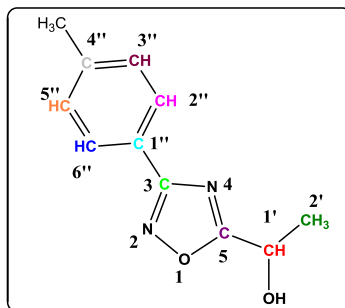
Característica: óleo.

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3394 (O-H), 2957 (C-H), 1569, 1338, 1115, 749 cm^{-1} .

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,04 (**C-3**); 168,11 (**C-5**); 138,65 (**C-6''**); 132,12 (**C-5''**); 128,75 (**C-1''**); 127,95 (**C-3''**); 126,06 (**C-4''**); 124,52 (**C-2''**); 63,15 (**C-1'**); 21,32 (**C-2'**); 21,25 (CH₃).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 7,86 (m, 2H, **H-2''** e **H-6''**, Ph-H), 7,35 (m, 2H, **H-3''** e **H-4''**, Ph-H); 5,18-5,11 (q, 1H, $J_{1,2}=6,6$ Hz, **H-1'**); 3,70 (s, 1H, O-H); 2,40 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,71 (d, 3H, $J_{2,1}=6,6$ Hz, **H-2'**).

(R,S)-3-*p*-Toluil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (44d)



Rendimento: 73%

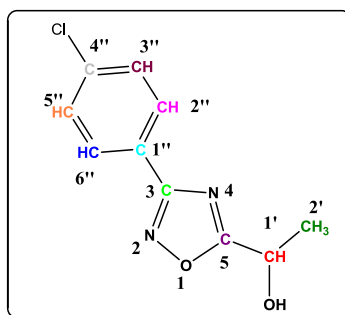
Característica: óleo.

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3289 (O-H), 2957 (C-H), 1580, 1339, 1112, 767 cm^{-1} .

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,01 (**C-3**); 167,99 (**C-5**); 141,71 (**C-4''**); 129,54 (**C-3''** e **C-5''**); 127,32 (**C-2''** e **C-6''**); 123,34 (**C-1''**); 63,11 (**C-1'**); 21,50 (**C-2'**). 21,29 (CH₃).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 7,86 (d, $J=8,4$ Hz, 2H, **H-2''** e **H-6''**, Ph-H), 7,35 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, 2H, **H-3''** e **H-5''**, Ph-H); 5,18-5,11 (q, 1H, $J_{1,2'}=6,9$ Hz, **H-1'**); 3,85 (s, 1H, O-H); 2,39 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,72 (d, 3H, $J_{2',1'}=6,6$ Hz, **H-2'**).

(*R,S*)-3-*p*-Clorofenil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (44e)



Rendimento: 70%

Característica: sólido amarelo.

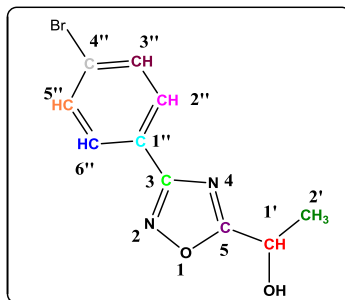
Ponto de Fusão: 87-88 °C.

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3297 (O-H), 2957 (C-H), 1563, 1407, 1124, 837 cm⁻¹.

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,21 (**C-3**); 167,29 (**C-5**); 137,54 (**C-4''**); 129,20 (**C-3''** e **C-5''**); 128,73 (**C-2''** e **C-6''**); 124,73 (**C-1''**); 63,22 (**C-1'**); 21,36 (**C-2'**).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,02 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, **H-2''** e **H-6''**, Ph-H), 7,47 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, **H-3''** e **H-5''**, Ph-H); 5,16 (q, 1H, $J_{1,2'}=6,6$ Hz, **H-1'**); 3,15 (s, 1H, O-H); 1,72 (d, 3H, $J_{2',1'}=6,6$ Hz, **H-2'**).

(*R,S*)-3-*p*-Bromofenil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (44f)



Rendimento: 69%

Característica: sólido branco.

Ponto de Fusão: 91-92 °C.

Análise elementar (C₁₀H₉BrN₂O₂.1/8H₂O, 270,23 g/mol)

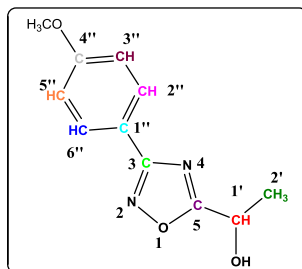
	%C	%H	%N
- Calculado:	44,25	4,05	10,32
- Encontrado:	44,35	3,99	10,64

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3291 (O-H), 2916 (C-H), 1607, 1396, 1132, 744 cm⁻¹.

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,16 (C-3); 167,44 (C-5); 132,17 (C-3'' e C-5''); 128,95 (C-2'' e C-6''); 125,96 (C-1''); 125,27 (C-4''); 63,29 (C-1'); 21,43 (C-2').

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 7,96-7,93 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, H-2'' e H-6'', Ph-H); 7,63-7,60 (d, 2H $J=8,4$ Hz, H-3'' e H-5'', Ph-H); 5,19 (q, 1H, $J_{1,2}=6,9$ Hz, H-1'); 2,8 (s, 1H, O-H); 1,72 (d, 3H, $J_{2,1}=6,9$ Hz, H-2').

(R,S)-3-p-Metoxifenil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (44g)



Rendimento: 70%

Característica: sólido branco.

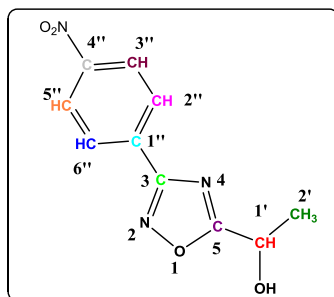
Ponto de Fusão: 83-84 °C.

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3291 (O-H), 2940 (C-H), 1741, 1610, 1370, 1243 cm^{-1} .

RMN¹³C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) 180,81 (C-3); 167,74 (C-5); 161,99 (C-4''); 129,07 (C-2'' e C-6''); 118,69 (C-1''); 114,24 (C-3'' e C-5''); 63,21 (C-1'); 55,34 (OCH_3); 21,36 (C-2').

RMN¹H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) 8,01-7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-2'' e H-6'', Ph-H), 6,99-6,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 5,16-5,09 (q, 1H, $J_{1,2} = 6,9$ Hz, H-1'); 3,85 (s, 3H, CH_3 -O-Ph); 3,39 (s, 1H, O-H); 1,69 (d, 3H, $J_{2,1} = 6,9$ Hz, H-2').

(R,S)-3-*p*-Nitrofenil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (44h)



Rendimento: 64%

Característica: sólido amarelo.

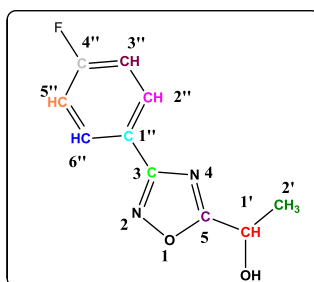
Ponto de Fusão: 132-133 °C.

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3328 (O-H), 2957 (C-H) , 1523, 1331, 1129, 858, 710 cm^{-1}

RMN¹³C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) 181,73 (C-3); 166,65 (C-5); 149,51 (C-4''); 132,27 (C-1''); 128,47 (C-2'' e C-6''); 124,13 (C-3'' e C-5''); 63,33 (C-1'); 21,45 (C-2').

RMN¹H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) 8,35 (d, $J=8,7$ Hz, 2H, H-3'' e H-5'', Ph-H), 8,25 (d, $J=9,0$ Hz, 2H, H-2'' e H-6'', Ph-H); 5,20 (q, 1H, $J_{1,2'}=6,9$ Hz, H-1'); 2,86 (s, 1H, O-H); 1,75 (d, 3H, $J_{2',1'}=6,6$ Hz, H-2').

(R,S)-3-*p*-Flúorfenil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (44i)



Rendimento: 68%

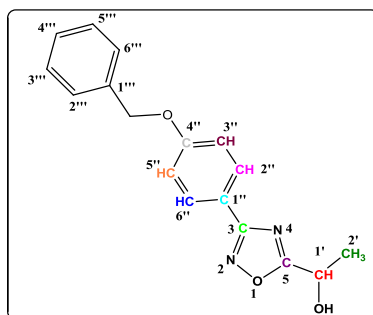
Característica: óleo.

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3407 (O-H), 2980 (C-H) , 1615, 1615, 1245, 1129, 850 cm^{-1} .

RMN¹³C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) 181,14 (C-3); 167,27 (C-5); 162,95 (C-4''); 129,68 (C-2'' e C-6''); 122,51 (C-1''); 116,23 (C-3'' e C-5''); 63,22 (C-1'); 21,37 (C-2').

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,17-8,01 (tt, $J = 3,0$ $J = 9,0$ Hz, 2H, **H-2''** e **H-6''**, Ph-H), 7,18-7,09 (tt, $J = 3,0$ $J = 9,0$ Hz, 2H, **H-3''** e **H-5''**, Ph-H); 5,19-5,12 (q, $J_{1,2'} = 6,6$ Hz, 1H, **H-1'**); 3,28(s, 1H, O-H); 1,68 (d, 3H, $J_{2,1'} = 6,6$ Hz, **H-2'**).

(*R,S*)-3-*p*-Benzil-*O*-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (44j)



Rendimento: 72%

Característica: sólido.

Análise elementar (C₁₇H₁₆N₂O₃·1/8H₂O, 298,37 g/mol)

	%C	%H	%N
- Calculado:	68,17	6,35	9,36
- Encontrado:	68,41	6,39	9,73

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3420 (O-H), 2990 (C-H) , 1602, 1230, 1007, 710 cm⁻¹.

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 180,76 (**C-3**); 167,27 (**C-5**); 161,17 (**C-4''**); 136,29 (C-1'''); 129,11 (C-3''' e C-5'''); 128,64 (C-4'''); 128,16 (C-2''' e C-6'''); 127,48 (**C-2''** e **C-6''**); 118,95 (**C-1''**); 115,11 (**C-3''** e **C-5''**); 70,01 (CH₂ do OBn); 63,25 (**C-1'**); 21,38 (**C-2'**).

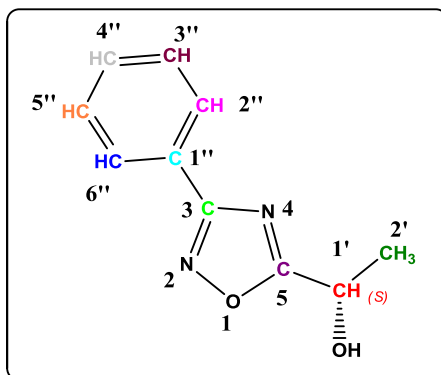
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,03-7,98 (tt, $J = 3,0$ $J = 9,0$ Hz, 2H, **H-2''** e **H-6''**, Ph-H), 7,43 (m, 5H, BnO); 7,07-7,04 (tt, $J = 3,0$ $J = 9,0$ Hz, 2H, **H-3''** e **H-5''**, Ph-H); 5,11 (s, 2H, H₂C-Ph); 5,19-5,12 (q, $J_{1,2'} = 6,6$ Hz, 1H, **H-1'**); 3,18(s, 1H, O-H); 1,71 (d, 3H, $J_{2,1'} = 6,6$ Hz, **H-2'**).

5.4.3 Método C: Procedimento geral para preparação dos 1,2,4-oxadiazóis através aquecimento na ausência de base (45a-d)

Em um tubo de ensaio adicionou o éster (0,5 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 e posteriormente resfriado. Após a reação, foi realizada uma cromatografia contendo uma coluna de sílica gel e eluída com *n*-hexano : acetato de etila (9:1). As frações contendo o composto desejado foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida.

5.4.3.1 Dados espectroscópicos dos (S)-3-aryl-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (45a-d).

(S)-3-Fenil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (45a)



Rendimento: 54%

Característica: óleo.

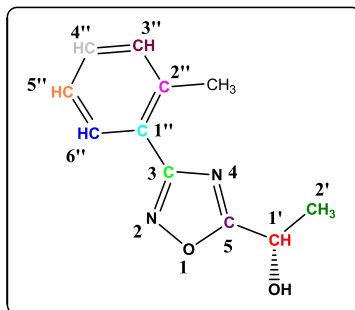
Rotação Específica: $[\alpha]_D = -7,0$

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3350 (O-H), 2923 (C-H), 2853 (C-H), 1594, 1473, 1359, 1122, 901, 691 cm^{-1}

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,02 (C-3); 168,34 (C-5); 131,37 (C-4''); 128,87 (C-3'' e C-5''); 127,46 (C-2'' e C-6''); 126,32 (C-1''); 63,30 (C-1'); 21,40 (C-2').

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,09-8,05 (m, 2H, H-2'' e H-6'', Ph-H); 7,54-7,44 (m, 3H, H-3'', H-4'' e H-5'', Ph-H); 5,19 (q, 1H, $J_{1'2'} = 6,6$ Hz, H-1'); 2,60 (s, 1H, O-H); 1,72 (d, 3H, $J_{2'1'} = 6,6$ Hz, H-2').

(S)-3-*o*-Toluil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (45b)



Rendimento: 45%

Característica: óleo.

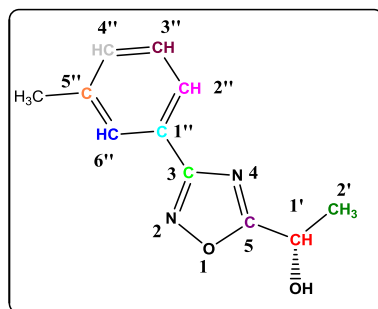
Rotação Específica: $[\alpha]_{\text{D}} = -8,9$

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3383 (O-H), 2986 (C-H), 1574, 1461, 1344, 1124, 907, 726 cm^{-1} .

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,06 (C-3); 168,09 (C-5); 138,65 (C-1''); 132,11 (C-2''); 128,72 (C-6''); 127,93 (C-5''); 126,05 (C-3''); 124,50 (C-4''); 63,11 (C-1'); 21,28 (C-2'); 21,23 (CH₃).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 7,86 (m, 1H, **H-6''**, Ph-H); 7,37-7,26 (m, 3H, **H-3''**, **H-4''** e **H-5''**, Ph-H); 5,18 (q, 1H, $J_{1,2} = 6,9$ Hz, **H-1'**); 3,16 (s, 1H, O-H); 2,39 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,69 (d, 3H, $J_{2,1} = 6,9$ Hz, **H-2'**).

(S)-3-*m*-Toluil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (45c)



Rendimento: 61 %

Característica: óleo.

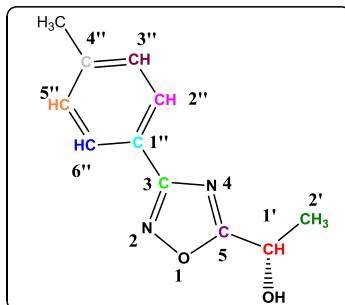
Rotação Específica: $[\alpha]_D = -8,4$

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3337 (O-H), 2985 (C-H), 2854 (C-H), 1596, 1461, 1344, 1123, 906, 725 cm⁻¹.

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 180,91 (**C-3**); 168,19 (**C-5**); 138,69 (**C-6''**); 132,14 (**C-5''**); 128,79 (**C-1''**); 128,00 (**C-3''**); 126,16 (**C-4''**); 124,57 (**C-2''**); 63,31 (**C-1'**); 21,42 (**C-2'**); 21,30 (CH₃).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 7,89 (m, 2H, **H-2''** e **H-6''**, Ph-H), 7,39 (m, 2H, **H-3''** e **H-4''**, Ph-H); 5,18-5,12 (q, 1H, $J_{1,2} = 6,6$ Hz, **H-1'**); 3,70 (s, 1H, O-H); 2,41 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,72 (d, 3H, $J_{2,1} = 6,6$ Hz, **H-2'**).

(S)-3-*p*-Toluil-5-(1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol (45d)



Rendimento: 56%

Característica: óleo.

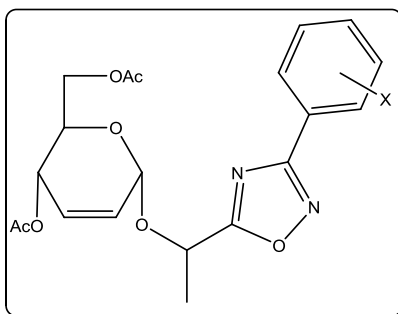
Rotação Específica: $[\alpha]_D = -10,8$

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3379 (O-H), 2924 (C-H), 1591, 1482, 1359, 1125, 906, 770 cm^{-1} .

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,04 (C-3); 167,96 (C-5); 141,67 (C-4''); 129,51 (C-3'' e C-5''); 127,29 (C-2'' e C-6''); 123,32 (C-1''); 63,02 (C-1'); 21,46 (C-2'). 21,24 (CH₃).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 7,86 (d, $J=8,4$ Hz, 2H, H-2'' e H-6'', Ph-H), 7,17 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, 2H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 5,09-5,02 (q, 1H, $J_{1,2}=6,6$ Hz, H-1'); 3,85 (s, 1H, O-H); 2,30 (s, 3H, H₃C-Ph); 1,66 (d, 3H, $J_{2,1}=6,6$ Hz, H-2').

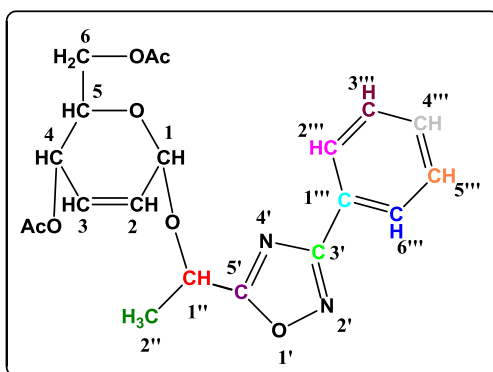
5.5 Procedimento geral para preparação dos glicosídeos 2,3-insaturados (*R,S*) 46a-j e (*S*) 47a-j



Em um balão de fundo redondo de 100 mL foi dissolvido o composto **24** (1 mmol) em diclorometano seco (30mL), em seguida foi adicionado o álcool racêmico **44a-j** e **45a-d** (1,5 mmol) e montmorillonite (30% p/p de **24**) à 0°C, deixando agitar por 5 minutos. Em seguida o balão foi colocado sob refluxo a 45 °C por um tempo entre 1,5 a 3 horas. Após o término da reação a mistura foi filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Depois o produto foi purificado em cromatografia em coluna no sistema de 9:1 *n*-hexano:acetato de etila.

5.5.1 Dados espectroscópicos dos (*R,S*)-1-[3-(*aril*)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (46a-j).

(R,S)-1-[3-(Fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (46a)



Rendimento: 86%

Característica: óleo.

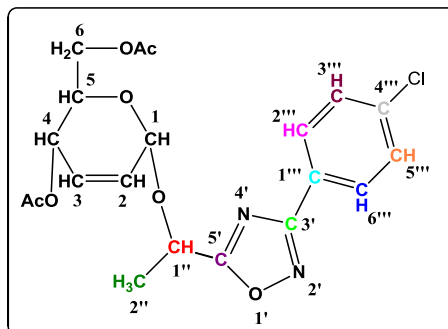
Infravermelho (KBr) ν_{max} 2935, 2366, 1750, 1580, 1370, 1221, 1038, 697 cm^{-1} .

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 179,47 (C=O, OAc); 170,46 (**C-3'**); 168,18 (**C-5'**); 131,32 (**C-4'''**); 130,26 (C-3); 128,87 (**C-3'''** e **C-5'''**); 127,48 (**C-6'''** e **C-2'''**); 126,96 (C-2); 126,49 (**C-**

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 179,39 (C=O, OAc); 170,67 (C-3'); 168,29 (C-5'); 141,70 (C-4'''); 130,22 (C-3); 129,56 (C-5''' e C-3'''); 127,39 (C-6''' e C-2'''); 126,99 (C-2); 123,62 (C-1'''); 94,57 (C-1); 68,77 (C-1''); 67,22 (C-5); 65,18 (C-4); 62,17 (C-6); 20,92 (CH₃,OAc); 19,82 (C-2'').

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ 7,97(d, 2H, *J*= 8,1 Hz, H-2''' e H-6'', Ph-H); 7,29 (d, 2H, *J*= 8,1Hz, H-3''' e H-5''', Ph-H); 5,97-5,93 (d, 1H, *J*_{3,2}= 10,2 Hz, H-3); 5,88 (ddd, 1H, *J*_{2,3}=10,2 Hz, *J*_{2,1}=2,7 Hz, *J*_{2,4}=1,5 Hz, H-2,); 5,34 (dd, 1H, *J*_{4,5}=9,0 Hz, *J*_{4,3}=1,8 Hz, H-4); 5,28 (s, 1H, H-1); 5,17 (q, 1H, *J*_{1,2}= 6,9Hz, H-1''); 4,24 (m, 2H, H-6); 4,17 (m, 1H, H-5); 2,09 (s, 3H, OAc); 2,05 (s, 3H, OAc); 1,96 (s, 3H, CH₃Ph); 1,71 (d, 3H, *J*_{2',1'}= 6,9Hz, H-2'').

(*R,S*)-1-[3-(*p*-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi-α-*D*-eritro-hex-2-enopiranosídeo (46e)



Rendimento: 87%

Característica: óleo.

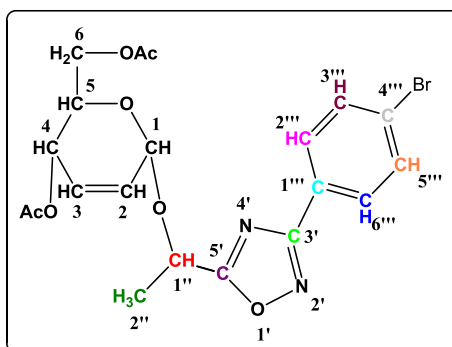
Infravermelho (KBr) ν_{max} 2926, 1750, 1602, 1379, 1230, 1029 cm⁻¹.

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 179,79 (C=O, OAc); 170,21 (C-3'); 167,54 (C-5'); 137,49 (C-4'''); 130,30 (C-3); 129,21 (C-3''' e C-5'''); 128,75 (C-6''' e C-2'''); 126,87 (C-2); 126,41 (C-

1''') 94,57 (C-1); 68,68 (**C-1''**); 67,43 (C-5); 65,18 (C-4); 62,93 (C-6), 20,95 (CH₃,OAc), 19,60 (**C-2''**).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,03 (d, $J=8,1$ Hz, 2H, **H-2'''** e **H-6'''**, Ph-H); 7,48 (d, $J=8,1$ Hz, 2H, **H-3'''** e **H-5'''**, Ph-H); 5,96 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2$ Hz, H-3); 5,87 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,2$ Hz, $J_{2,1}=3,6$ Hz, $J_{2,4}=1,8$ Hz, H-2); 5,35 (dd, 1H, $J_{4,5}=9,0$ Hz, $J_{4,3}=1,8$ Hz, H-4), 5,28 (s, 1H, H-1); 5,12 (q, 1H, $J_{1,2}=6,9$ Hz, **H-1''**); 4,25 (m, 2H, H-6); 4,20-4,14 (m, 1H, H-5); 2,11 (s, 3H, OAc); 2,06 (s, 3H, OAc); 1,70 (d, 3H, $J_{2',1'}=6,9$ Hz, **H-2''**).

(R,S)-1-[3-(p-Bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeos (46f)



Rendimento: 91%

Característica: óleo.

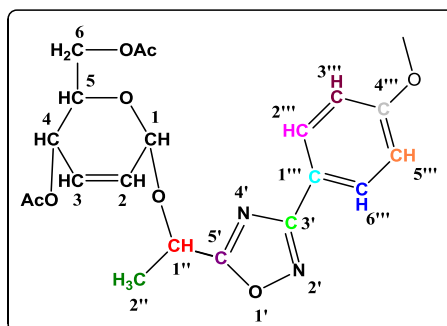
Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3189, 2970, 2875, 1640, 1165, 1045, 855 cm⁻¹.

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 179,79 (C=O, OAc); 170,21 (**C-3'**); 167,54 (**C-5'**); 137,49 (C-4'''); 130,30 (C-3); 129,21 (**C-3'''** e **C-5'''**); 128,75 (**C-6'''** e **C-2'''**); 126,87 (C-2); 126,41 (**C-**

$1''''$) 94,57 (C-1); 68,68 (**C-1''**); 67,43 (C-5); 65,18 (C-4); 62,93 (C-6), 20,95 (CH₃,OAc), 19,60 (**C-2''**).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 7,97 (d, $J=8,4$ Hz, 2H, **H-3'''** e **H-5'''**, Ph-H), 7,64 (d, $J=8,4$ Hz, 2H, **H-2'''** e **H-6'''**, Ph-H); 5,98 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2$ Hz, H-3); 5,87 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,2$ Hz, $J_{2,1}=5,7$ Hz, H-2); 5,34 (d, 1H, $J_{4,5}=9,9$ Hz, H-4), 5,27 (s, 1H, H-1); 5,13 (q, 1H, $J_{1,2}=6,9$ Hz, **H-1''**); 4,26 (m, 2H, H-6); 4,14 (m, 1H, H-5); 2,07 (s, 3H, OAc); 1,98 (s, 3H, OAc); 1,70 (d, 3H, $J_{2',1'}=6,9$ Hz, **H-2''**).

(R,S)-1-[3-(p-Metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (46g)



Rendimento: 87%

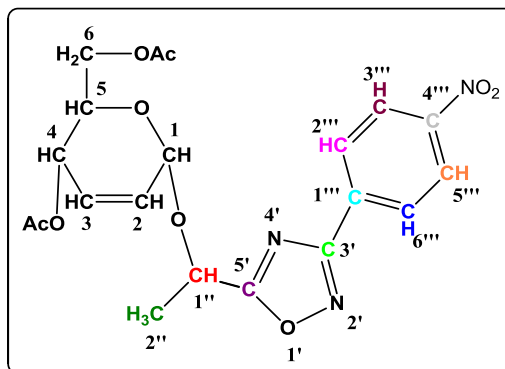
Característica: óleo.

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3289, 2970, 2875, 1610, 1138, 1029, 850 cm⁻¹.

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 179,27 (C=O, OAc); 170,67 (**C-3'**); 167,99 (**C-5'**); 161,96 (C-4'''); 130,22 (C-3); 129,06 (**C-6'''** e **C-2'''**); 126,51 (C-2); 118,89 (**C-1'''**); 114,24 (**C-3'''** e **C-5'''**); 94,56 (C-1); 68,76 (**C-1''**); 67,4 (C-5); 64,73 (C-4); 62,16 (C-6), 55,35 (O-CH₃); 20,29 (CH₃,OAc); 19,61 (**C-2''**).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,03 (d, $J=9,0$ Hz, 2H, **H-2'''** e **H-6'''**, Ph-H), 6,99 (d, $J=9,0$ Hz, 2H, **H-3'''** e **H-5'''**, Ph-H); 5,97 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2$ Hz, H-3); 5,87 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,2$ Hz, $J_{2,1}=2,7$ Hz, $J_{2,4}=1,5$ Hz, H-2); 5,33 (dd, 1H, $J_{4,5}=9,6$ Hz, $J_{4,3}=3,3$ Hz, H-4), 5,27 (s, 1H, H-1); 5,11 (q, 1H, $J_{1',2'}=6,9$ Hz, **H-1''**); 4,25 (m, 2H, H-6); 4,21-4,14 (m, 1H, H-5); 3,86 (s, 3H, CH₃-O-Ph); 2,06 (s, 3H, OAc); 1,97 (s, 3H, OAc); 1,73 (d, 3H, $J_{2',1'}=6,9$ Hz, **H-2''**).

(*R,S*)-1-[3-(*p*-Nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeos (46h)



Rendimento: 86%

Característica: óleo.

Análise elementar (C₂₀H₂₁N₃O₉.1/4H₂O, 451,63 g/mol)

	%C	%H	%N
- Calculado:	53,69	4,73	9,39
- Encontrado:	53,14	5,10	9,29

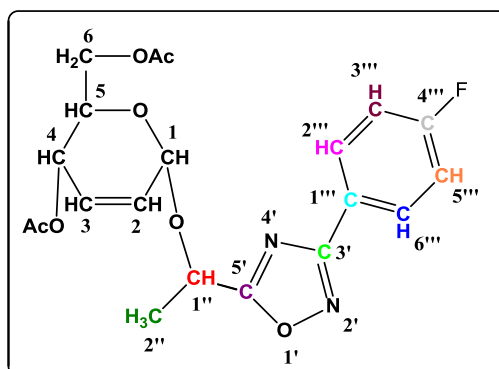
Infravermelho (KBr) ν_{\max} 2939, 1724, 1532, 1239, 1038, 749 cm⁻¹.

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 180,44 (C=O, OAc); 170,54 (**C-3'**); 166,78 (**C-5'**); 149,46 (C-4'''); 132,32 (**C-1'''**); 130,38 (C-3); 128,43 (**C-6'''** e **C-2'''**); 126,29 (C-2); 124,11 (**C-3'''** e **C-**

5'''); 94,61 (C-1); 68,63 (**C-1''**); 67,23 (C-5); 64,66 (C-4); 61,99 (C-6), 20,89 (CH₃, OAc); 19,5 (**C-2''**).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,36 (d, 2H, $J=9,3$ Hz, **H-3'''** e **H-5'''**, Ph-H); 8,29 (d, $J=9,3$ Hz, 2H, **H-2'''** e **H-6'''**, Ph-H); 5,98 (d, 1H, $J_{3,2}=9,9$ Hz H-3); 5,87-5,84 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,2$, $J_{2,1}=5,4$ Hz e $J_{2,4}=2,1$ Hz, H-2); 5,34 (m, 1H, H-4), 5,28 (s, 1H, H-1); 5,11 (q, 1H, $J_{1',2'}=6,9$ Hz, **H-1''**); 4,25 (m, 1H, H-6); 3,86 (m, 2H, H-5); 2,06 (s, 3H, OAc); 1,97 (s, 3H, OAc); 1,71 (d, 3H, $J_{2',1'}=6,9$ Hz, **H-2''**).

(R,S)-1-[3-(p-Flúorfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (46i)



Rendimento: 88%

Característica: óleo.

Análise elementar (C₂₀H₂₁FN₂O₇, 420,13 g/mol)

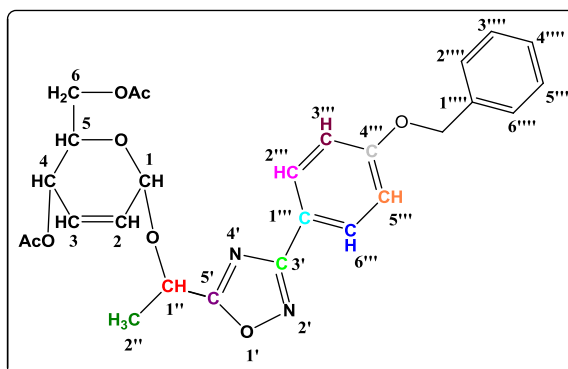
	%C	%H	%N
- Calculado:	57,14	5,04	6,66
- Encontrado:	56,41	5,04	6,54

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 2939, 1724, 1532, 1239, 1038, 749 cm⁻¹.

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 179,79 (C=O, OAc); 170,60 (**C-3'**); 167,50 (**C-5'**); 166,28 (**C-4'''**); 130,30 (C-3); 129,71 (**C-6'''** e **C-2'''**); 126,43 (C-2); 116,23 (**C-3'''** e **C-5'''**); 94,58 (C-1); 68,70 (**C-1''**); 67,42 (C-5); 64,7 (C-4); 62,90 (C-6), 20,92 (CH₃,OAc), 19,57 (**C-2''**).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,10 (m, 2H, **H-2'''** e **H-6'''**, Ph-H); 7,19 (m, 2H, **H-3'''** e **H-5'''**, Ph-H); 5,98-5,94 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2\text{Hz}$, H-3); 5,87-5,84 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,2$, $J_{2,1}=6,0\text{Hz}$ e $J_{2,4}=2,1\text{Hz}$, H-2); 5,35 (m, 1H, H-4), 5,30 (s, 1H, H-1); 5,12 (q, 1H, $J_{1,2}=6,6\text{Hz}$, **H-1''**); 4,26 (m, 1H, H-5); 4,17(m, 2H, H-6); 2,06 (s, 3H, OAc); 1,97 (s, 3H, OAc); 1,70 (d, 3H, $J_{2,1'}=6,6\text{Hz}$, **H-2''**).

(R,S)-1-[3-(p-Benzil-O-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (46j)



Rendimento: 87%

Característica: óleo.

Análise elementar (C₂₇H₂₈N₂O₈·1/8H₂O, 510,43 g/mol)

	%C	%H	%N
- Calculado:	63,47	5,87	5,48
- Encontrado:	63,15	6,42	5,20

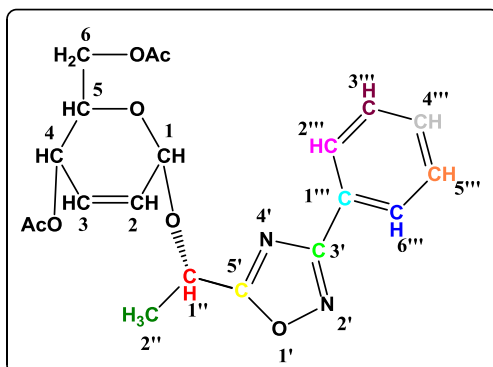
Infravermelho (KBr) ν_{\max} 2926, 1750, 1615, 1370, 1243, 1029, 749 cm^{-1} .

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 179,29 (C=O, OAc); 172,60 (**C-3**); 167,54 (**C-5**); 161,15 (**C-4''**); 136,35 (C-1'''); 130,24 (C-3); 129,11 (C-3'''' e C-5'''); 128,65 (C-2'''' e C-6'''); 128,16 (C-4'''); 127,50 (**C-2'''** e **C-6'''**); 127,00 (C-2); 126,51 (C-4''); 118,95 (**C-1'''**); 115,12 (**C-3'''** e **C-5'''**); 94,57 (C-1); 70,04 (**C-1''**); 65,19 (C-5); 64,7 (C-4); 62,18 (C-6), 20,95 (CH₃, OAc); 19,63 (**C-2''**).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,03 (d, $J=8,7$ Hz, 2H, **H-2''** e **H-6''**, Ph-H), 7,43 (m, 5H, OCH₂-Ph); 7,08-7,05 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, **H-3''** e **H-5''**, Ph-H); 5,94 (d, 1H, $J_{3,2} = 10,2$ Hz, H-3); 5,90 (ddd, 1H, $J_{2,3} = 10,2$, $J_{2,1} = 5,7$ Hz e $J_{2,4} = 1,8$ Hz, H-2); 5,35 (m, 1H, H-4), 5,28 (s, 1H, H-1); 5,12 (s, 2H, CH₂ (OBn)); 5,19-5,12 (q, $J_{1',2'} = 6,6$ Hz, 1H, **H-1''**); 4,25 (m, 1H, H-6); 4,18 (m, 2H, H-5); 2,07 (s, 3H, OAc); 1,98 (s, 3H, OAc); 1,71 (d, 3H, $J_{2',1'} = 6,6$ Hz, **H-2''**).

5.5.2 Dados espectroscópicos dos (S)-1-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (47a-d).

(S)-1-[3-(Fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (47a)



Rendimento: 86%

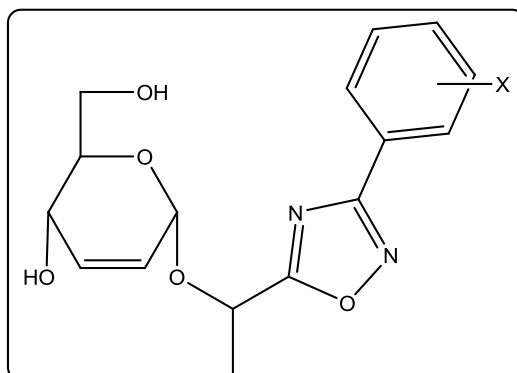
Característica: sólido cristalino.

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 179,47 (C=O, OAc); 170,46 (C-3'); 168,18 (C-5'); 131,18 (C-4'''); 129,42 (C-2); 128,87 (C-3''' e C-5'''); 127,33 (C-6''' e C-2'''); 126,43 (C-1'''); 126,29 (C-2); 94,43 (C-1); 68,61 (C-1''); 67,17 (C-5); 64,68 (C-4); 62,11 (C-6), 20,77 (CH₃,OAc); 19,44 (C-2'').

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,07 (m, 2H, H-2''' e H-6'', Ph-H); 7,48 (m, 3H, H-3'', H-4'' e H-5'', Ph-H); 5,94-5,91 (d, 1H, $J_{3,2}=10,4$ Hz, H-3); 5,85 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,8$ Hz, $J_{2,1}=5,6$ Hz, $J_{2,4}=2,8$ Hz, H-2); 5,34 (m, 1H, H-4); 5,25 (s, 1H, H-1); 5,12 (q, 1H, $J_{1,2}=6,8$ Hz, H-1''); 4,24 (m, 2H, H-6); 4,13 (m, 1H, H-5); 2,03 (s, 3H, OAc); 1,94 (s, 3H, OAc); 1,67 (d, 3H, $J_{2,1'}=6,9$ Hz, H-2'').

Outras substâncias em análise

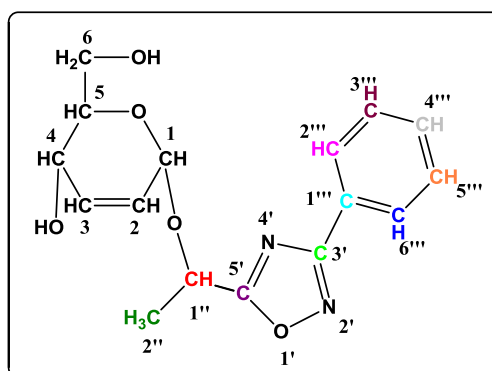
5.6 Procedimento geral para preparação dos Alquil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (48a-f) e (49a-d).



Em balão de 125mL (0,15g, 0,47 mmol) dos compostos **46a-f** e **47a-d**, separadamente, foi dissolvido em sistema de metanol: água: trietilamina (9:6:1) e deixado sob agitação por um tempo de 4 horas, sendo o término da reação comprovado por cromatografia em camada delgada em um sistema de acetato de etila: diclorometano (2 : 8). O solvente do produto obtido foi evaporado a pressão reduzida e submetido a uma purificação pela cromatografia em coluna de sílica gel em um sistema de acetato de etila: hexano (6 : 4), obtendo assim o produto com rendimento quantitativo. Os detalhes de cada compostos são descritos abaixo.

5.6.1 Dados espectroscópicos dos (R) e (S)-1-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeos

1-[3-(Fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2- enopiranosídeo (48a)



Rendimento: 82%

Característica: sólido.

Composto A

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3407, 2987, 1594, 1025, 718 cm^{-1} .

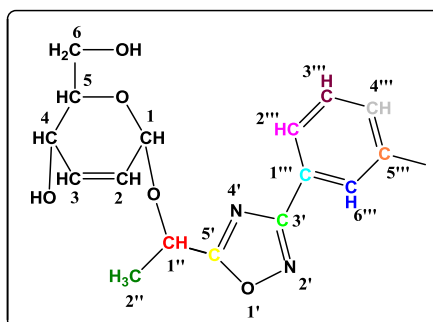
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,08 (m, 2H, **H-2'''** e **H-6'''**, Ph-H); 7,54 (m, 3H, **H-3'''**, **H-4'''** e **H-5'''**, Ph-H); 6,03 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2$ Hz, H-3); 5,83 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,2$ Hz, $J_{2,1}=2,3$ Hz, $J_{2,4}=2,1$ Hz, H-2); 5,27 (q, 1H, $J_{1',2'}=6,9$ Hz, **H-1'**); 5,20 (s, 1H, H-1); 4,27 (d, 1H, $J_{4,5}=9,0$ Hz, H-4); 3,90-3,70 (m, 3H, H-5 e H-6); 2,96 (largo, 1H, O-H); 2,81 (largo, 1H, O-H); 1,71 (d, 3H, $J_{2'',1''}=6,9\text{Hz}$, **H-2''**).

Composto B

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3352, 2906, 1597, 1221, 1114, 721 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,06 (d, 2H, $J=7,8$ Hz, **H-2'''** e **H-6'''**, Ph-H); 7,48 (m, 3H, **H-3'''**, **H-4'''** e **H-5'''**, Ph-H); 6,02 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2$ Hz, H-3); 5,76 (d, 1H, $J_{2,3}=10,2$ Hz, H-2); 5,19 (s, 1H, H-1); 5,07 (q, 1H, $J_{1',2'}=6,6$ Hz, **H-1'**); 4,23 (d, 1H, $J_{4,5}=8,7$ Hz, H-4); 3,69-3,58 (m, 3H, H-5 e H-6); 3,04 (largo, 1H, O-H); 2,51 (largo, 1H, O-H); 1,67 (d, 3H, $J_{2'',1''}=6,6\text{Hz}$, **H-2''**).

1-[3-(*m*-Toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (48c)



Rendimento: 85%

Característica: sólido.

Composto A

Rotação Específica: $[\alpha]_D = + 76,99^\circ$

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3406, 2916, 1595, 1462, 1026, 749 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 7,88 (d, 2H, $J=10,2$ Hz, **H-2'''** e **H-6'''**, Ph-H), 7,38 (m, 2H, **H-3'''** e **H-4'''**, Ph-H); 6,02 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2$ Hz, H-3); 5,81 (m, 1H, H-2); 5,28 (q, 1H, $J_{1,2}=6,6$ Hz, **H-1''**), 5,35 (s, 1H, H-1); 4,25 (d, 1H, $J=9,3$ Hz, H-4), 3,86-3,65 (m, 3H, H-5 e H-6); 3,12 (largo, 1H, OH); 2,91 (largo, 1H, O-H); 2,40 (s, 3H, CH₃Ph); 1,7 (d, 3H, $J_{2,1}=6,6$ Hz, **H-2'**).

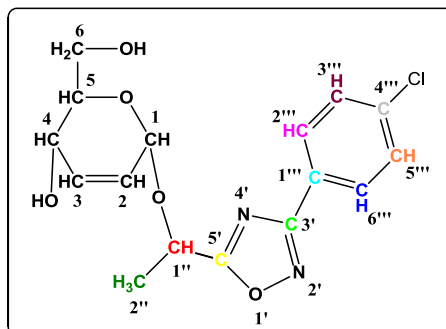
Composto B

Rotação Específica: $[\alpha]_D = + 8,04^\circ$

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3276, 2979, 1597, 1097, 1042, 749 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 7,86 (d, 2H, $J=10,2$ Hz, **H-2'''** e **H-6'''**, Ph-H), 7,36 (m, 2H, **H-3'''** e **H-4'''**, Ph-H); 6,02 (d, 1H, $J=10,2$ Hz, H-3); 5,74-5,69 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,2$ Hz, $J_{2,1}=5,7$ Hz, $J_{2,4}=2,1$ Hz, H-2); 5,17 (s, 1H, H-1); 5,06 (q, 1H, $J_{1,2}=6,9$ Hz, **H-1''**); 4,22 (d, 1H, $J=9,0$ Hz, H-4), 3,68-3,75 (m, 3H, H-5 e H-6); 3,19 (largo, 1H, OH); 2,6 (largo, 1H, O-H); 2,39 (s, 3H, CH₃Ph); 1,66 (d, 3H, $J_{2,1}=6,9$ Hz, **H-2'**).

1-[3-(*p*-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (48e)



Rendimento: 97%

Característica: sólido.

Composto A

Rotação Específica: $[\alpha]_D = +104,03^\circ$

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3282, 2917, 1594, 1379, 1230, 1101, 719 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) 8,02 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz **H-2'''** e **H-6'''**, Ph-H); 7,47 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, **H-3'''** e **H-5'''**, Ph-H); 6,05 (d, 1H, $J_{3,2} = 10,2$ Hz, H-3); 5,79 (dd, 1H, $J_{2,3} = 8,1$ Hz, $J_{2,1} = 2,1$ Hz, H-2); 5,21 (s, 1H, H-1); 5,08 (q, 1H, $J_{1,2} = 5,4$ Hz, **H-1'**); 4,24 (d, 1H, $J_{4,5} = 9,0$ Hz, H-4); 3,70-3,47 (m, 2H, H-5 e H-6); 2,31 (largo, 1H, OH); 2,03 (largo, 1H, OH); 1,69 (d, 3H, $J_{2,1} = 5,4$ Hz, **H-2''**).

Composto B

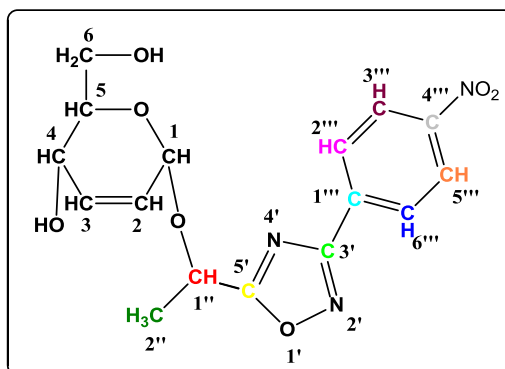
Rotação Específica: $[\alpha]_D = +27,77^\circ$

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3396, 2918, 1602, 1379, 1118, 743 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) 8,04 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz **H-2'''** e **H-6'''**, Ph-H); 7,47 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, **H-3'''** e **H-5'''**, Ph-H); 6,04 (d, 1H, $J_{3,2} = 10,2$ Hz, H-3); 5,83 (ddd, 1H, $J_{2,3} = 9,9$ Hz, $J_{2,1} = 5,4$ Hz, $J_{2,4} = 2,4$ Hz, H-2); 5,26 (q, 1H, $J_{1,2} = 6,9$ Hz, **H-1'**); 5,21 (s, 1H, H-1); 4,29 (d, 1H,

$J_{4,5} = 9,0$ Hz, H-4); 3,92-3,77 (m, 2H, H-5 e H-6); 2,20 (largo, 1H, OH); 1,73 (d, 3H, $J_{2,1'} = 6,9$ Hz, **H-2''**).

1-[3-(*p*-Nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeos (48f)



Rendimento: 90%

Característica: óleo.

Composto A

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3296, 2922, 1530, 1239, 1023, 710 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,35 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, **H-3'''** e **H-5'''**, Ph-H); 8,28 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H, **H-2'''** e **H-6'''**, Ph-H); 6,05 (d, 1H, $J_{3,2} = 9,9$ Hz H-3); 5,80-5,75 (ddd, 1H, $J_{2,3} = 10,2$, $J_{2,1} = 5,1$ Hz e $J_{2,4} = 2,1$ Hz, H-2); 5,22 (s, 1H, H-1); 5,12 (q, 1H, $J_{1,2} = 6,6$ Hz, **H-1'**); 4,23 (d, 1H, $J_{4,5} = 8,7$ Hz, H-4), 3,71-3,47 (m, 3H, H-5 e H-6); 2,51 (largo, 1H, OH); 2,11 (largo, 1H, OH); 1,70 (d, 3H, $J_{2,1'} = 6,6$ Hz, **H-2''**).

Composto B

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3317, 2919, 1528, 1349, 1046, 709 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,36 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, **H-3'''** e **H-5'''**, Ph-H); 8,30 (d, $J=9,0$ Hz, 2H, **H-2'''** e **H-6'''**, Ph-H); 6,06 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2$ Hz H-3); 5,84-5,77 (m, 1H, H-2); 5,22 (s, 1H, H-1); 5,12 (q, 1H, $J_{1,2}=6,9$ Hz, **H-1'**); 4,30 (m, 1H, H-4), 3,70-3,60 (m, 3H, H-5 e H-6); 2,32 (largo, 1H, OH); 1,72 (d, 3H, $J_{2,1}=6,9$ Hz, **H-2''**).

CÁPITULO 6: REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUGUSTINE, J. K.; AKABOTE, V.; HEGDE, S. G.; ALAGARSAMY, P., PTSA-ZnCl(2): An Efficient Catalyst for the Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles from Amidoximes and Organic Nitriles. *J. Org. Chem.*, 74, 5640-5643, 2009.

BARROS, C. J. P. Dissertação de Mestrado – PGQ - Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2012.

BARROS, C. J. P.; FREITAS, J. J. R.; FREITAS FILHO, J. R.; OLIVEIRA, R. N. Synthesis of amidoximes using an efficient and rapid ultrasound method. *J. Chil. Chem. Soc.*, 56, 721-722, 2011.

BENLTIFA, M.; VIDAL, S.; FENET, B.; MSADDEK, M.; GOEKJIAN, P. G.; PRALY, JP.; BRUNYANSZKI, A.; DOCSA, T.; GERGELY, P. In search of glycogen phosphorylase inhibitors: 5-substituted 3-C-glucopyranosyl-1,2,4-oxadiazoles from beta-D-glucopyranosyl cyanides upon cyclization of O-acylamidoxime intermediates. *Eur. J. Org. Chem.*, 4242-4256, 2006.

BEZERRA, N. M. M.; DE OLIVEIRA, S. P.; SRIVASTAVA, R. M.; DA SILVA, J. R. Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties. *II Farmaco.*, 60, 955-960, 2005.

BRETANHA, L. C.; TEIXEIRA, V. E.; RITTER, M.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W.; PEREIRA, C. M. P. e FREITAG, R. A, et. al. Ultrasound promoted synthesis of 3 trichloromethyl-5-alkyl(aryl)-1,2,4-oxadiazoles, *Ultrasonics Sonochemistry*, 18, 3, 704-707, 2011.

BRETANHA, L. C.; VENZKE, D.; CAMPOS, P. T.; DUARTE, A.; MARTINS, M. A. P.; SIQUEIRA, G. M.; FREITAG, R. A. Preparation of trichloroacetoamidoxime in aqueous media and application in one pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles. *ARKIVOC* (xii), 1-7, 2009.

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. Fluor.Chem.*, 127, 1601-1605, 2006.

CARBONE, M. ; LI, Y. IRACE, C.; MOLLO, E.; CASTELLUCCIO, F. PASCALE, A. D.; CIMINO, G.; SANTAMARIA, R.; GUO, Y. E 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.*, 13, 10, 2011.

CHAKRABORTI, AK, RAHA, ROY S. On Catalysis by Ionic Liquids, *J. Am. Chem. Soc.* 131, 6902-6903, 2009.

CLAPP, L. B. *Adv. Heterocycl. Chem.*, A.R. Katritzky, Ed., Academic Press, New York, 20, 65-116, 1976.

DA SILVA, C. O. Efeito Anomérico em Carboidratos: Fatos e Hipóteses. *Rev. Virtual Quim.*, 3, 4, 235-246, 2011.

DE FREITAS, J. R., SRIVASTAVA, R. M., SORO, Y. COTTIER, L. DESCOTES, G. Synthesis of new 2,3-unsaturated O-glycosides through ferrier rearrangement, *J. Carb. Chem.*, 20, 7-8, 561-568, 2001.

DE OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. e SRIVASTAVA, R. M. Microwave-induced synthesis of 2,3-unsaturated O-glycosides under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* 43, 2141-2143, 2002.

DOLBIER, WR.; BURKHOLDER, CR.; MEÂDEBIELLE, M. Syntheses of 2-(bromodifluoromethyl)benzoxazole and 5-(bromodifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazoles, *J. Fluor. Chem.*, 95, 127-130, 1999.

DOS ANJOS, J. V.; FILHO, R. A. W. N.; NASCIMENTO, S. C.; SRIVASTAVA, R. M.; MELO, S. J. e SINOUE, D. Synthesis and cytotoxic profile of glycosyl-triazole linked to 1,2,4-oxadiazole moiety at C-5 through a straight-chain carbon and oxygen atoms. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 3571-3576, 2009.

DU, WT. and HU, YZ. Microwave-Enhanced Ferrier Reaction: A Facile Synthesis of 2,3-Unsaturated-O-Glycosides Under Solvent-Free Conditions. *Synt. Comm.*, 36, 2035-2046, 2009.

FERRIER, R. J.; PRASAD, N. Synthesis of 2,3-Dideoxy- α -D-Erythro-Hex-2-Enopyranosides from Tri-*O*-Acetyl-D-Glucal. *J. Chem. Soc. C-Org.* 570, 1969.

FILHO, R. A. W. N.; SILVA, C. A.; SILVA, C. S. B.; BRUSTEIN, V. P.; NAVARRO, D. M. A. F.; SANTOS, F. A. B.; ALVES, L. C.; CAVALCANTI, M. G. S.; SRIVASTAVA, R. M. AND CARNEIRO DA-CUNHA, M. G. Improved Microwave-Mediated Synthesis of 3-(3-Aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propionic Acids and Their Larvicidal and Fungal Growth Inhibitory Properties, *Chem. & Pharm. Bull.*, 57, 8, 819-825, 2009.

FISCHER, E. Ueber die Glucoside der Alkohole. *Ber.* 26, 2400–2412, 1893.

FRASER-REID, B.; MCLEAN, A.; USHERWOOD, E. W. e YUNKER, M. Pyranosiduloses. II. The synthesis and properties of some alkyl 2,3-dideoxy-2-enopyranosid-4-uloses. *Can. J. Chem.* 48, 2877, 1970.

FREITAS, J. C. R. ; MENEZES, P. H. e DE FREITAS FILHO, J. R. Stereoselective Synthesis of 2,3-unsaturated-O-Glycosides promoted by TeBr₄. *J. Braz. Chem. Soc.* 21, 11, 2169-2172, 2010.

FREITAS, J. J. R.; FREITAS, J. C. R.; DE FREITAS, L. P. S.; FREITAS FILHO, J. R.; KIMURA, G. Y. V. E 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.*, 48, 6195–6198, 2007.

GUCHHAIT, G. and MISRA, A. K. Environmentally Benign Synthesis of 2,3-Unsaturated Glycopyranosides in Task-Specific Ionic Liquid, *Catal. Lett.* 141, 925–930, 2011.

HENNEN, W. J.; ROBINSs, R. K. Synthesis of 5-(β -D-ribofuranosyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide. *J. Heteroc. Chem.*, 22, 1747, 1985.

KABOUDIN, B. e MALEKZADEH, L., Organic reactions in water: an efficient method for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles in water, *Tetrahedron Lett.*, 52, 48, 6424-6426, 2011.

KUMAR, D., PATEL, G., JOHNSON, E.O., SHAH, K., Synthesis and anticancer activities of novel 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, 2009.

KUMAR, D.; PATEL, G.; CHAVERS, A. K.; CHANG, K.; SHAH, K. Synthesis of novel 1,2,4-oxadiazoles and analogues as potential anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 3085-3092, 2011.

LEITE, L. F. C. D.; SRIVASTAVA, R. M.; CAVALCANTI, A. P., Thermal Reactions of Arylamidoximaes , *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 98, 203-210, 1989.

LIN, H. C.; PAN, J. F.; CHEN, Y. B.; LIN, Z. P.; LIN, C. H. Stereoselective glycosylation of endo-glycals by microwave- and AlCl_3 -assisted catalysis. *Tetrahedron*, 67, 6362-6368, 2011.

MICHIGAMI, K. e HAYASHI, M. *O*- and *N*-Glycosidation of D-glycals using Ferrier rearrangement under Mitsunobu reaction conditions. Application to *N*-nucleoside synthesis. *Tetrahedron*, 68, 1092-1096, 2012.

OLIVEIRA, R. N. Dissertação de Mestrado – DQF –Universidade Federal de Pernambuco, 2002.

PACE, A. e PIERRO, P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles. *Org. Biomol. Chem.*, 7, 4337–4348, 2009.

PARRA, M. L., M.; HIDALGO, P. I.; SOTO-BUSTAMANTE, E. A.; BARBERA, J. ELGUETA, E. Y. e TRUJILLO-ROJO, V. H. Novel chiral calamitic liquid crystalline oxadiazoles as ferroelectric materials. *Liquid Crystals.*, 35, 823-832, 2008.

PIBIRI, I.; PACE, A.; BUSCEMI, S.; VIVONA, N. and MALPEZZI, L.; Designing Fluorous Domains. Synthesis of a Series of Pyridinium Salts Bearing a Perfluoroalkylated Azole Moiety, *Heterocycles*, 68, 2, 307-321, 2006.

ROSTAMIZADEH, S.; GHAIENI, H. R.; ARYAN, R. e AMANI, A. M., Clean One-Pot Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles under Solvent-Free Conditions Using Microwave Irradiation and Potassium Fluoride as Catalyst and Solid Support. *Tetrahedron*, 66, 494-497, 2010.

SANSEVERINO, A. M., Síntese Orgânica Limpa, *Quim. Nova*, 23, 1, 102-107, 2000.

SANSEVERINO, A. M., Microondas em síntese Orgânica, *Quim. Nova*, 25, 4, 660-667, 2002.

SHANKER, G.; TSCHIERKE, C. Synthesis of non-symmetrically substituted 1,2,4-oxadiazole derived liquid crystals, *Tetrahedron*, 67, 8635-8638, 2011.

SOWMYA, S. e BALASUBRAMANIAN, K. K. Microwave-induced Ferrier Rearrangement *Synth. Commun.* 24, 2097, 1994.

SRIVASTAVA, R. M. e SEABRA, G. M. Preparation and reactions of 3-[3-(aryl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl] propionic acids. *J. Braz. Chem. Soc.* 8, 4, 1997.

SRIVASTAVA, R. M.; BRINN, I. M.; MACHUCA-HERRERA, J. O.; FARIA, H. B.; CARPENTER, G. B.; ANDRADE, D.; VENKATESH, C. G.; DE MORAIS, L. P. F. Benzamidoximes: structural, conformational and spectroscopic studies. I. *J. Mol. Struct.*, 406, 159, 1997.

SRIVASTAVA, R. M.; DA SILVA, A. J. C. N. e DE OLIVEIRA, M. L. Synthesis 5,5'-(1,2-ethanediyl)-bis[3-(Aryl)-1,2,4-Oxadiazoles] and 3-[3-(Aryl)-1,2,4-Oxadiazol-5-yl] Propionic Acids. *J. Braz. Chem. Soc.* 4, 2, 1993.

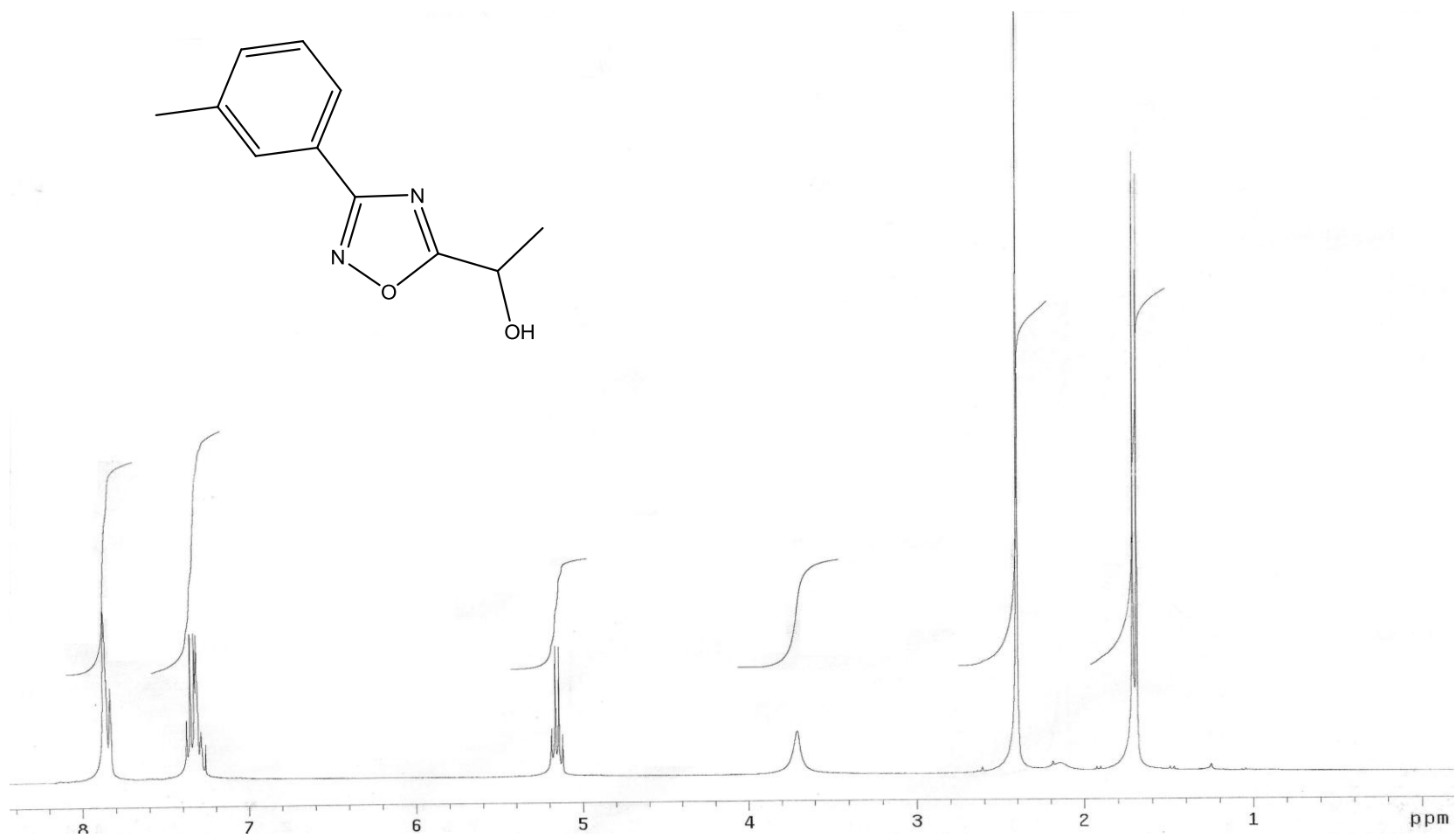
SRIVASTAVA, R. M.; PEREIRA, M. C.; FAUSTINO, W. W. M.; COUTINHO, K.; DOS ANJOS, J. V.; DE MELO, S. J., Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes. *Monatsh. Chem.*, 140, 1319-1324, 2009.

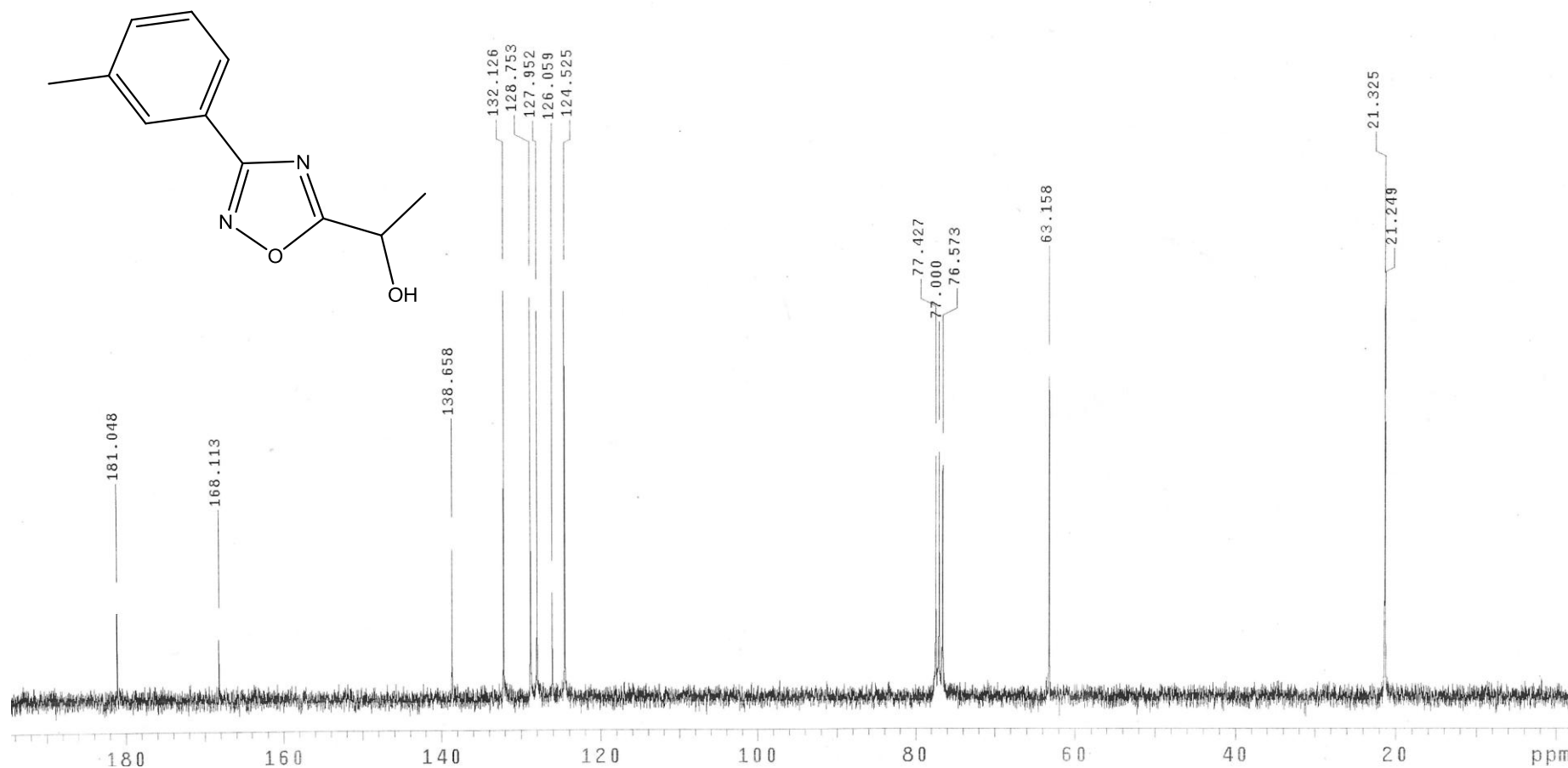
TIEMANN, F.; KRÜGER, P. Ueber Amidoxime und Azoxime, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 17, 1685-1698, 1884.

TOSHIMA, K.; ISHIZUKA, T.; MATSUO, G.; NAKATA, M. Practical Glycosidation Method of Glycols Using Montmorillonite K-10 as an Environmentally Acceptable and Inexpensive Industrial Catalyst. *Synlett.*, 4, 306, 1995.

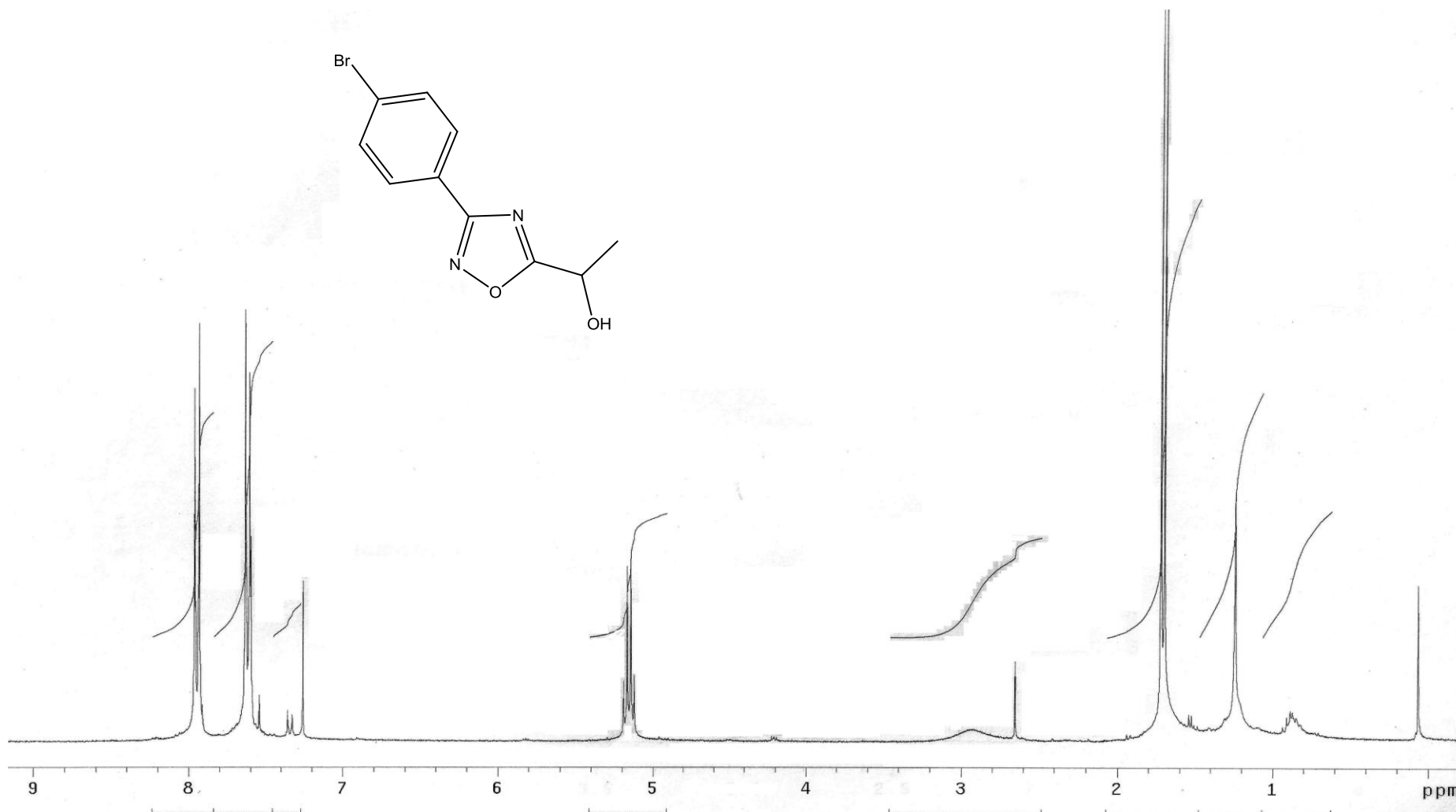
ZHANG, H. Z.; KASIBHATLA, S.; KUEMMERLE, J.; KEMNITZER, W.; OLLIS-MASON, K.; QIU, L.; CROGAN-GRUNDY, C.; TSENG, B.; DREWE, J.; CAI, S. X. *J. Med. Chem.*, 48, 5215-5223, 2005.

7: APÊNDICES – ESPECTROS SELECONADOS

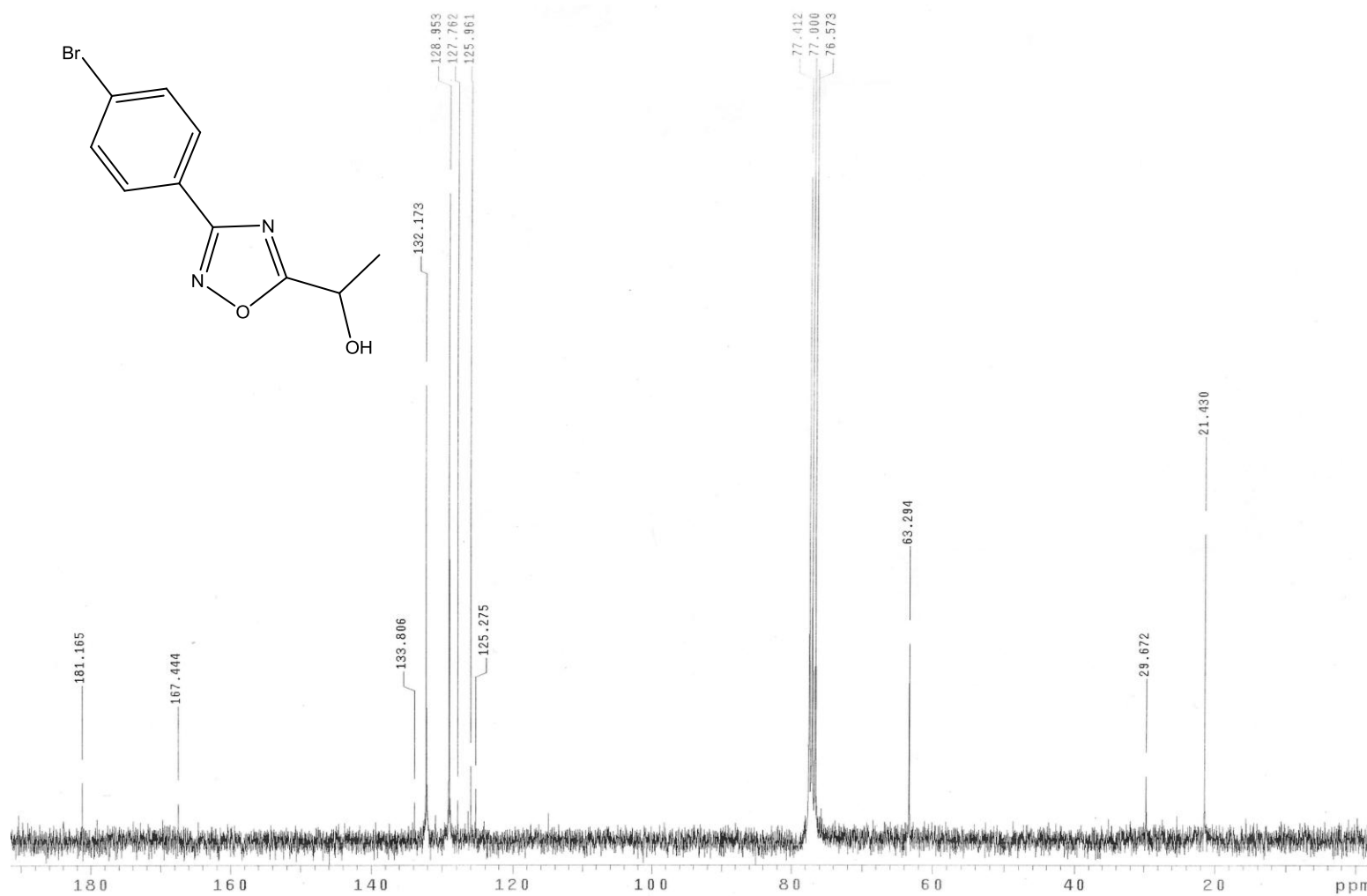


Espectro 1 - Espectro de RMN ^1H de 300MHz em CDCl_3 para o composto **44c**.

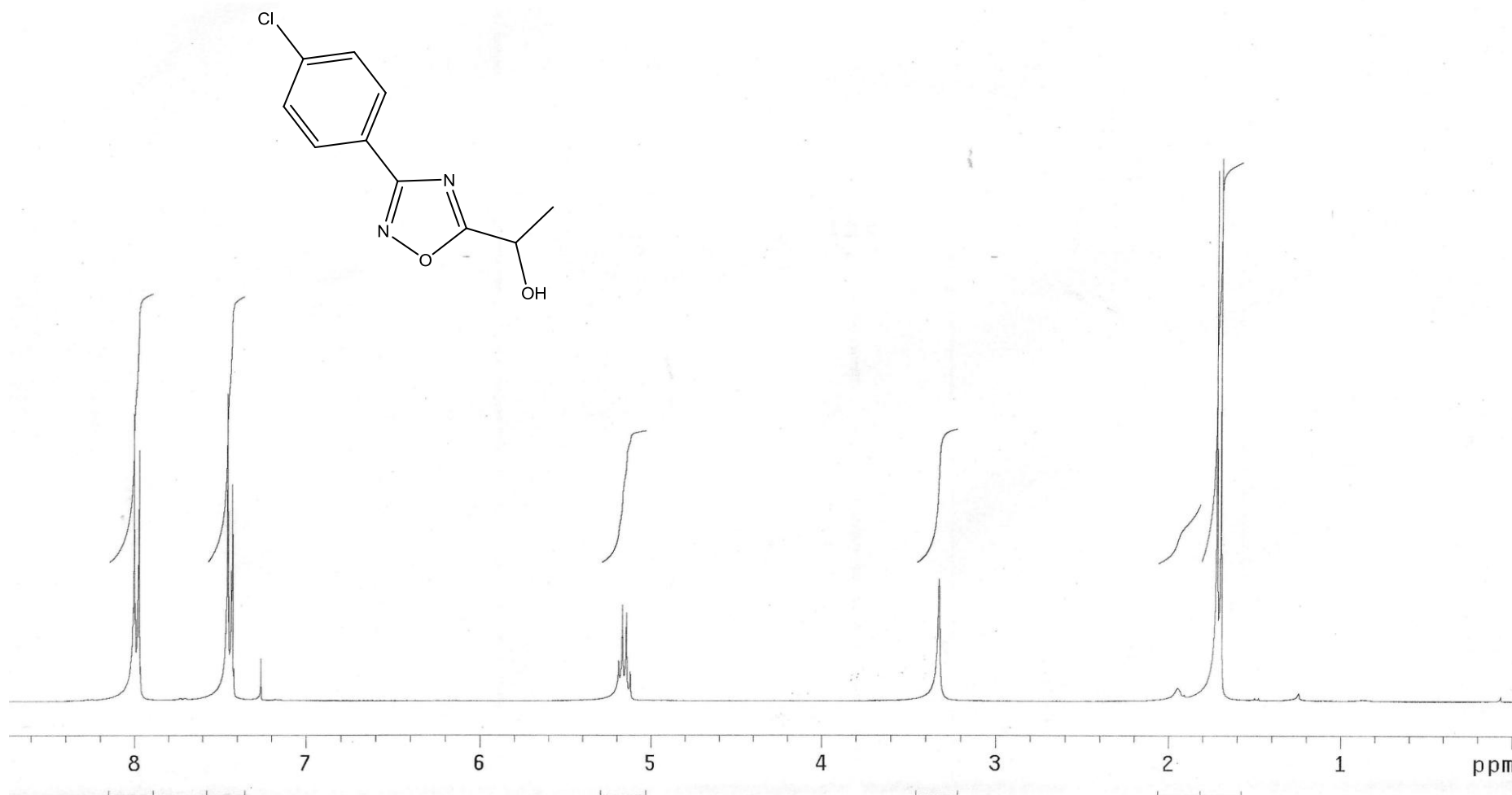
Espectro 2 - Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto **44c**.



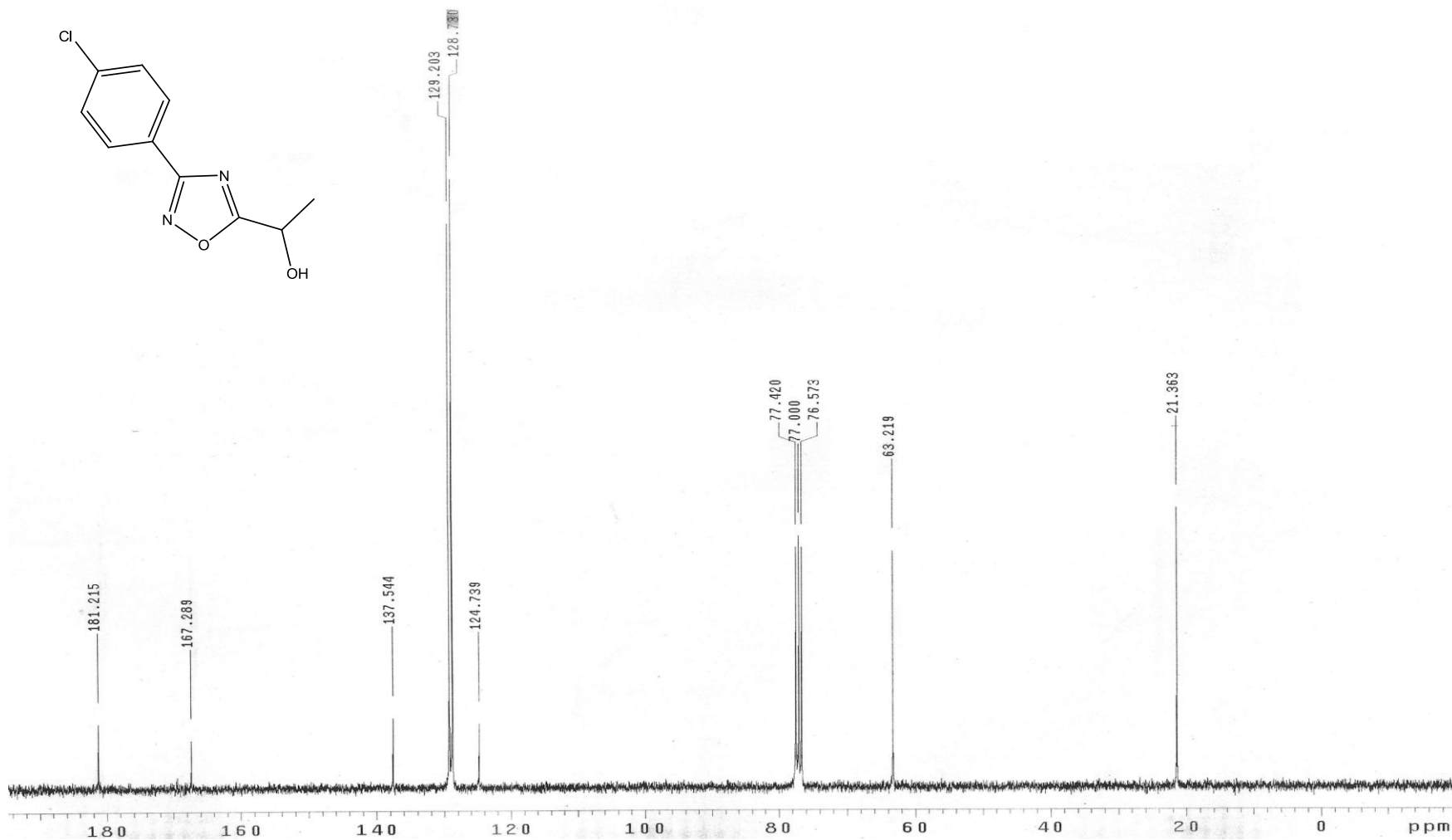
Espectro 3 - Espectro de RMN ^1H de 300MHz em CDCl_3 para o composto **44f**.



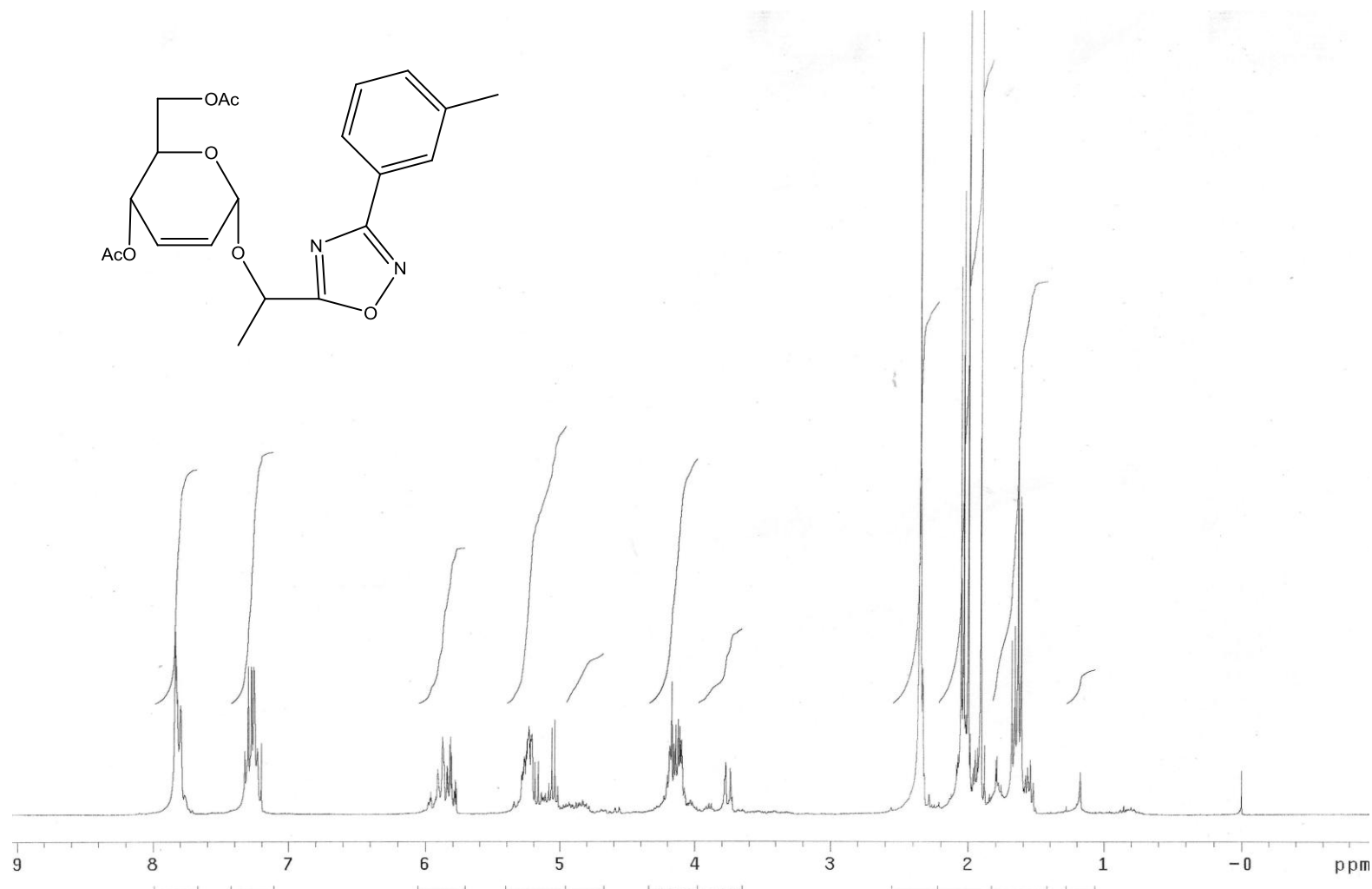
Espectro 4 - Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto **44f**.



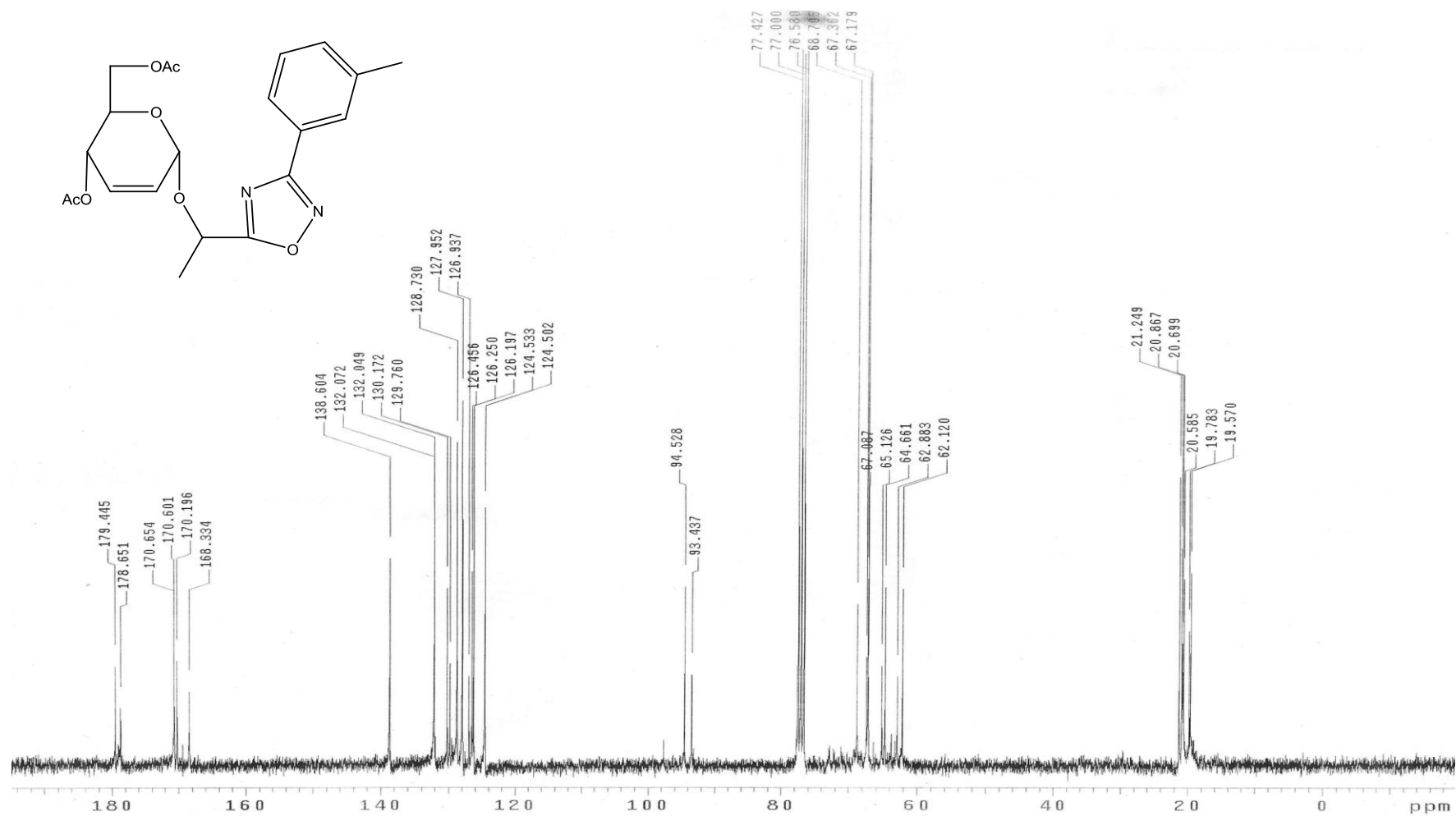
Espectro 5 - Espectro de RMN ^1H de 300MHz em CDCl_3 para o composto **44e**

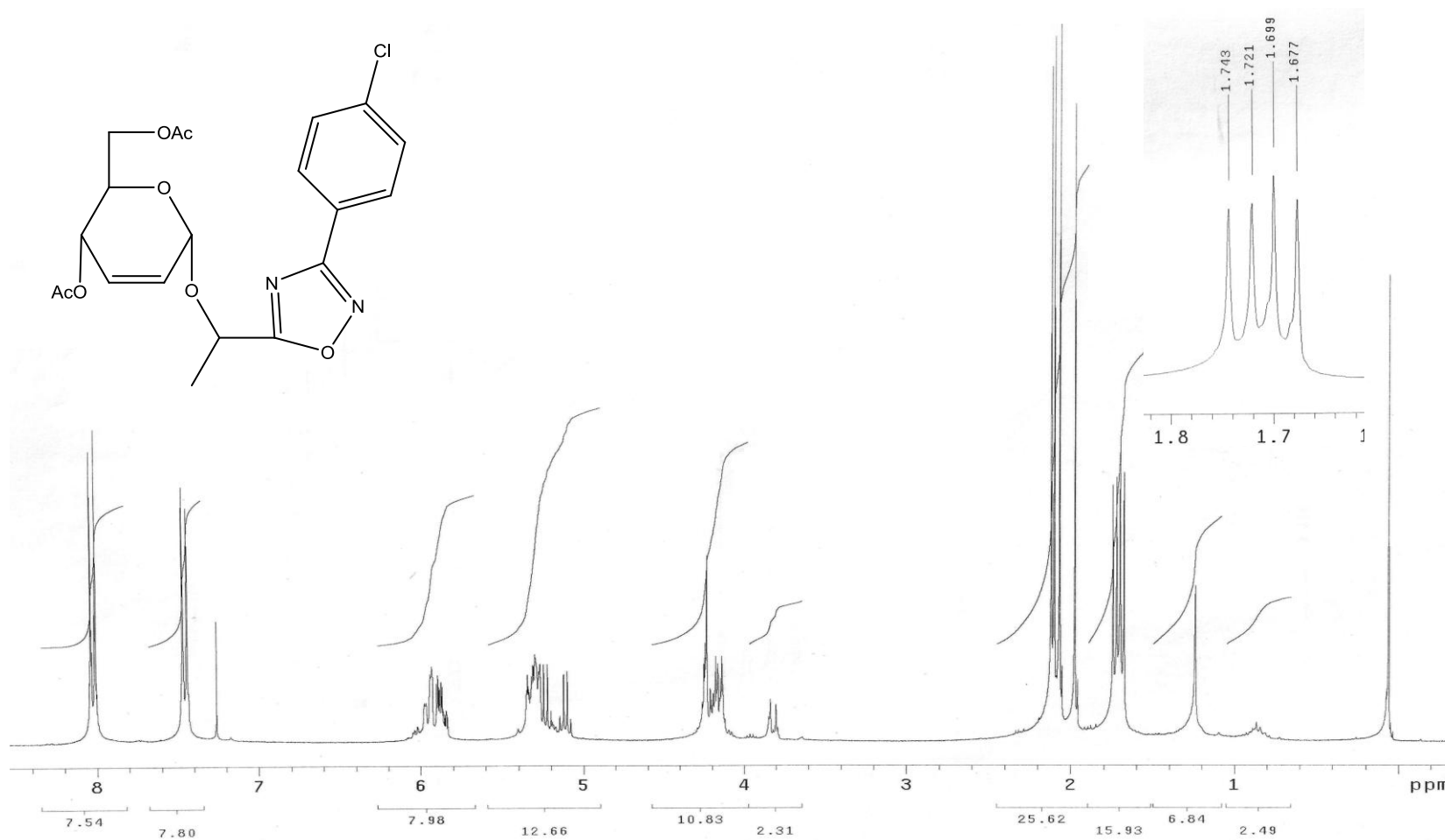


Espectro 6 - Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto **44e**

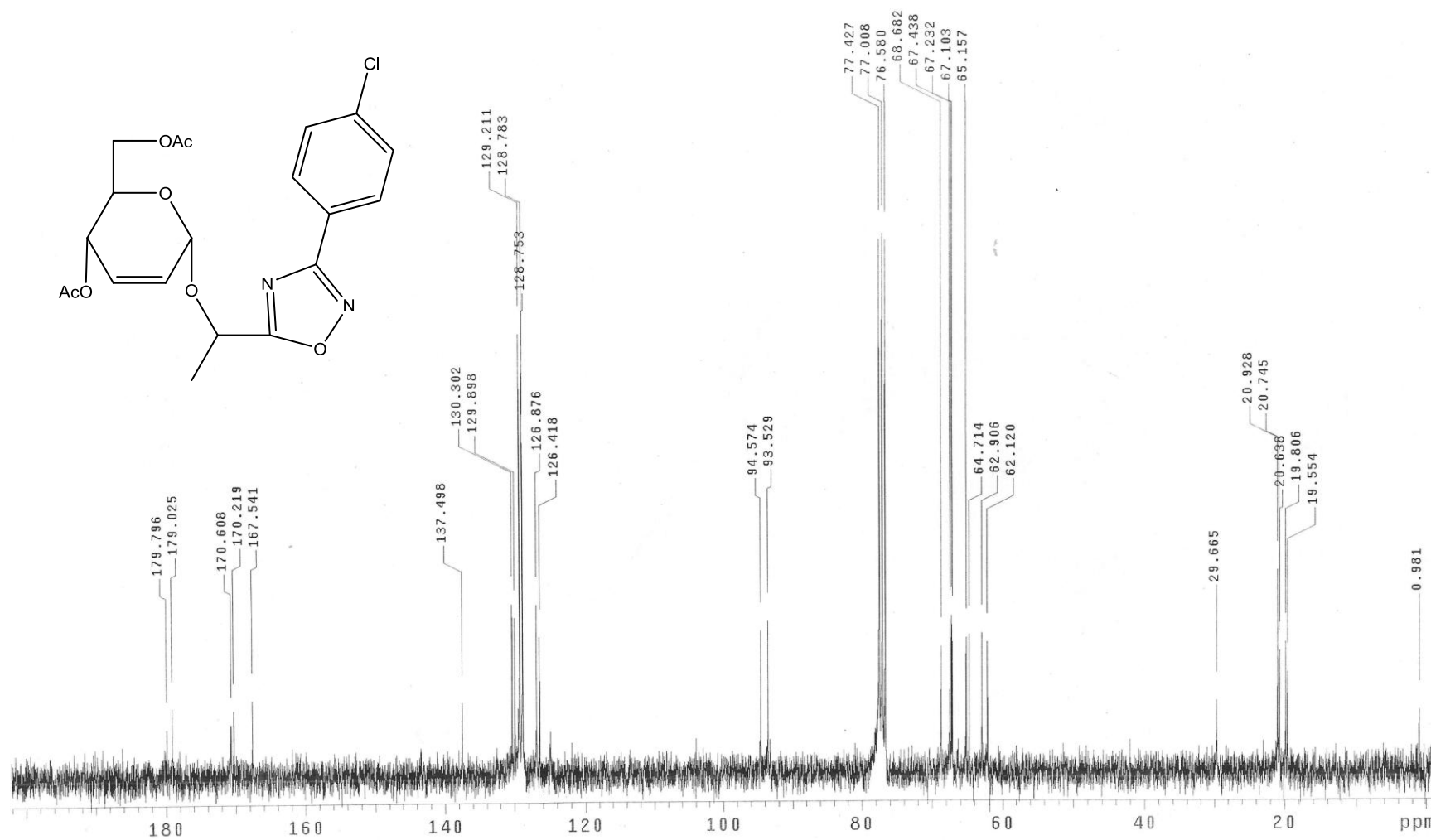


Espectro 7 - Espectro de RMN ^1H de 300MHz em CDCl_3 para o composto **46c**

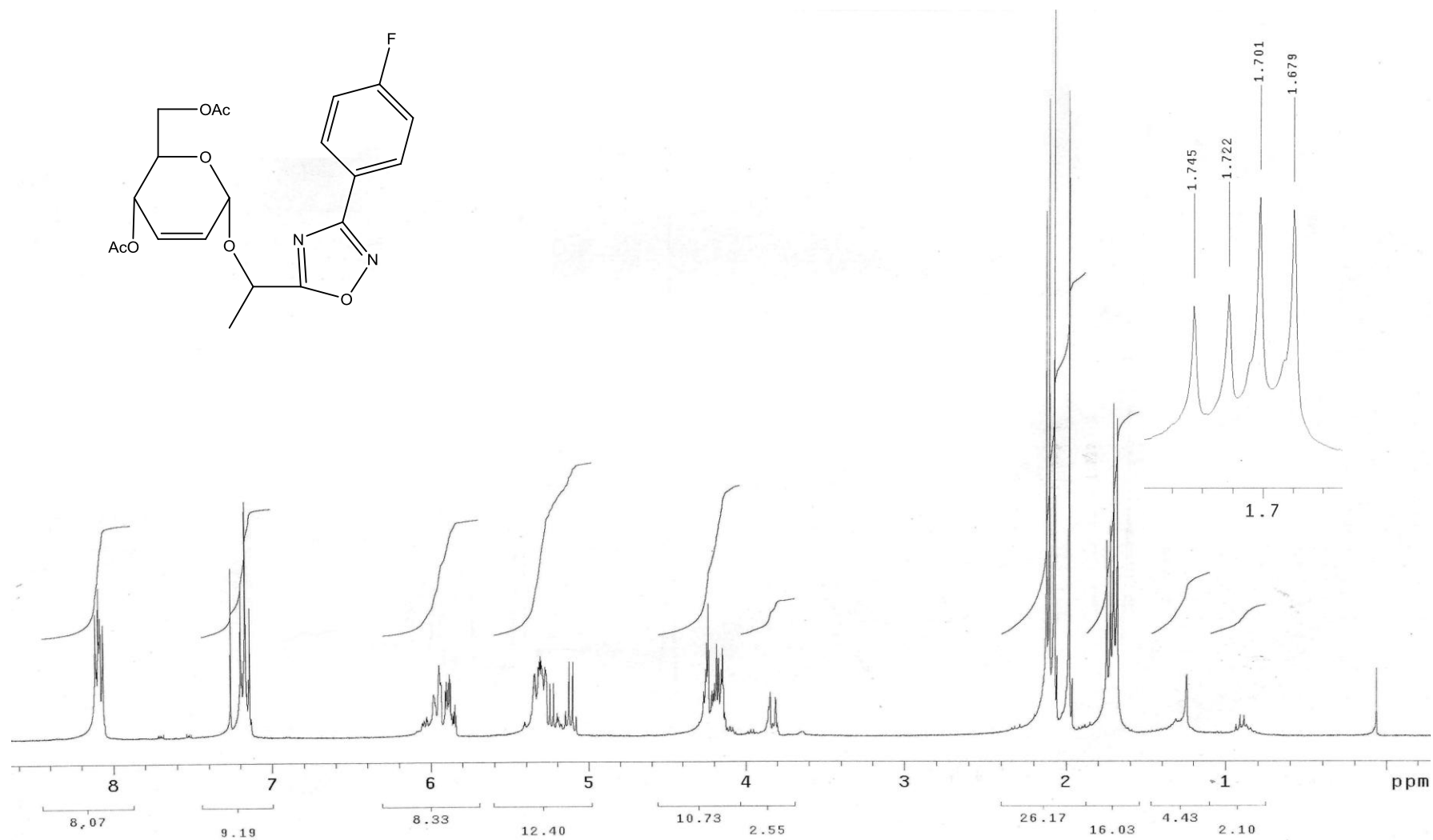


Espectro 8 - Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto **46c**

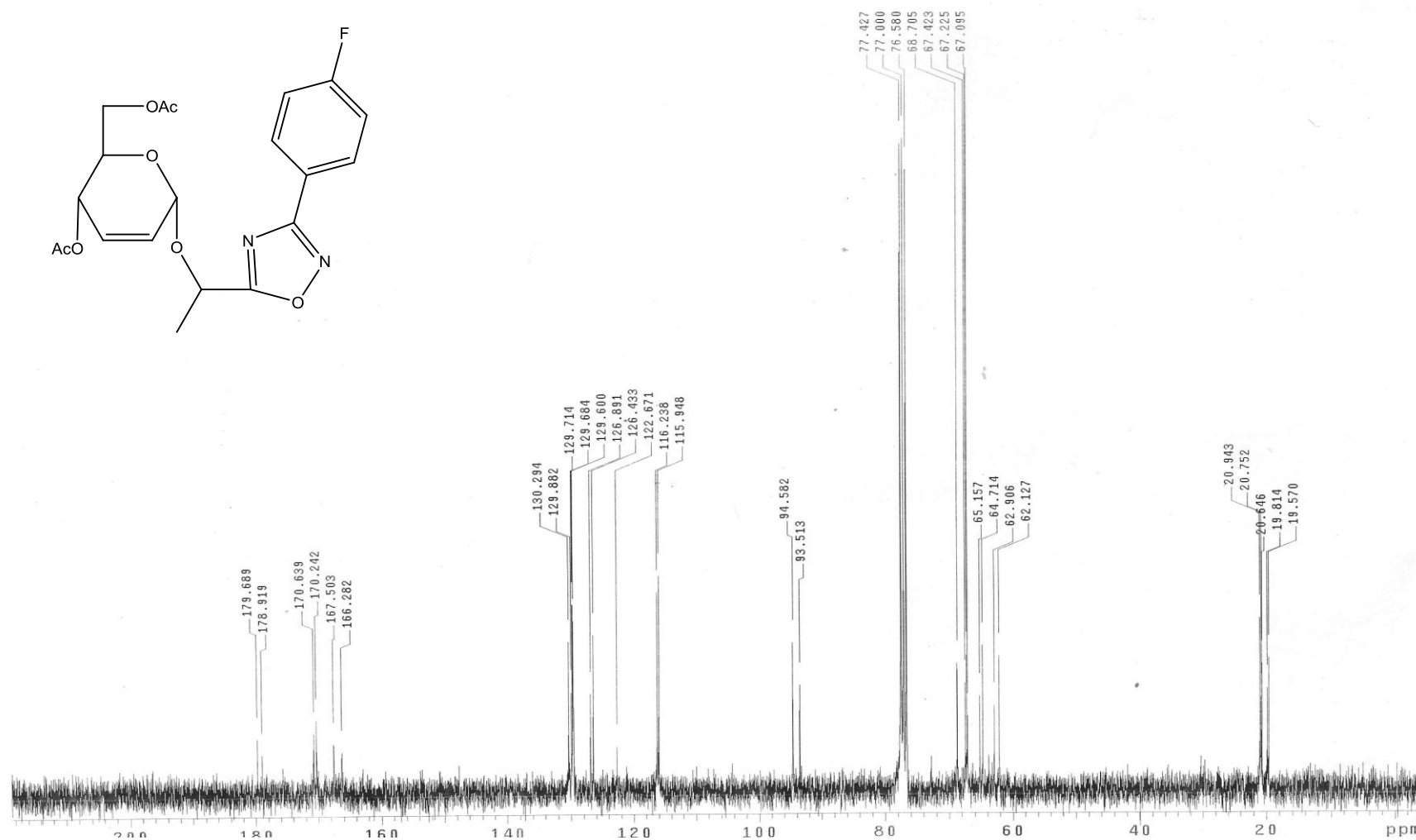
Espectro 9 - Espectro de RMN ^1H de 300MHz em CDCl_3 para o composto **46e**



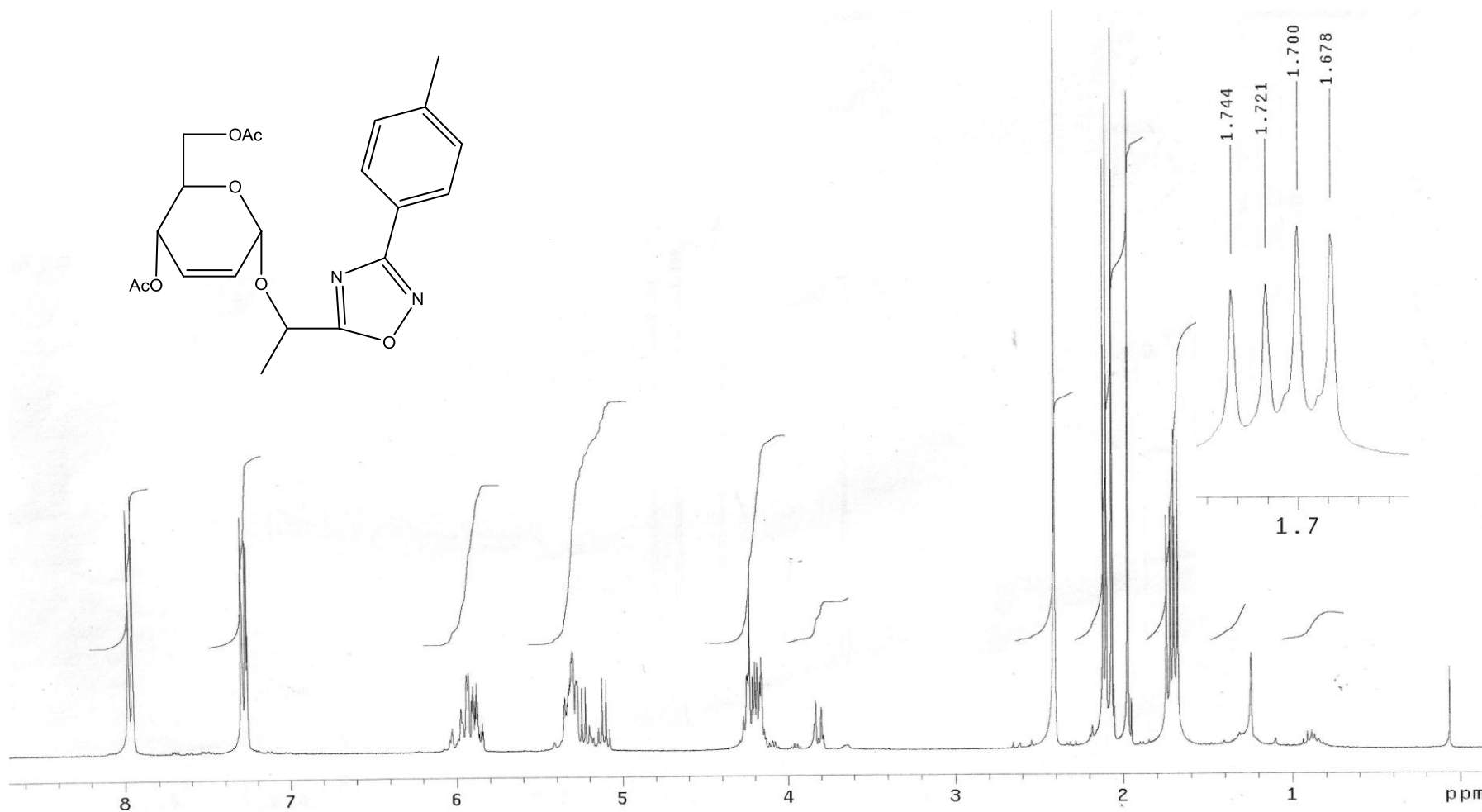
Espectro 10 - Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto **46e**



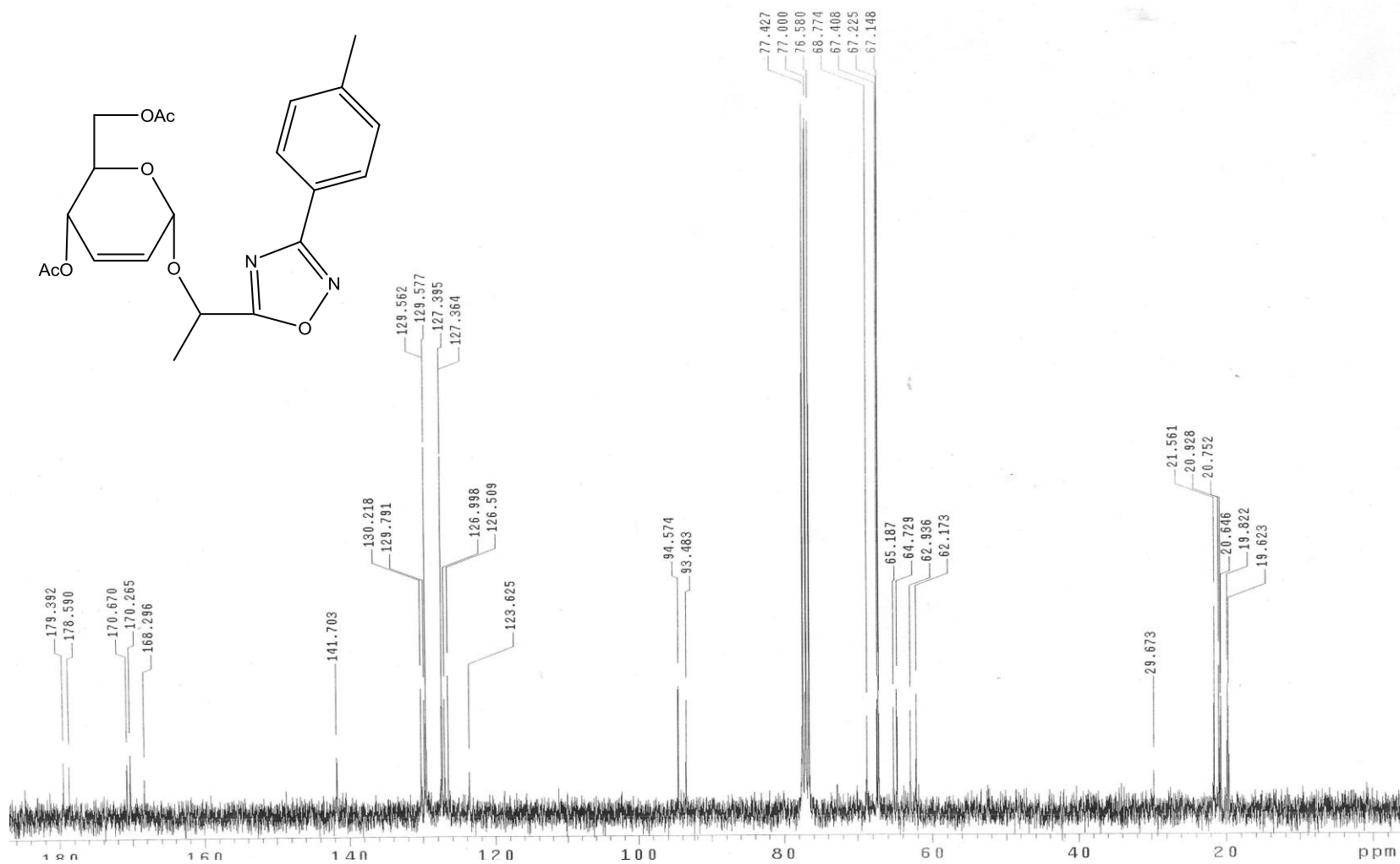
Espectro 11 - Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto **46i**

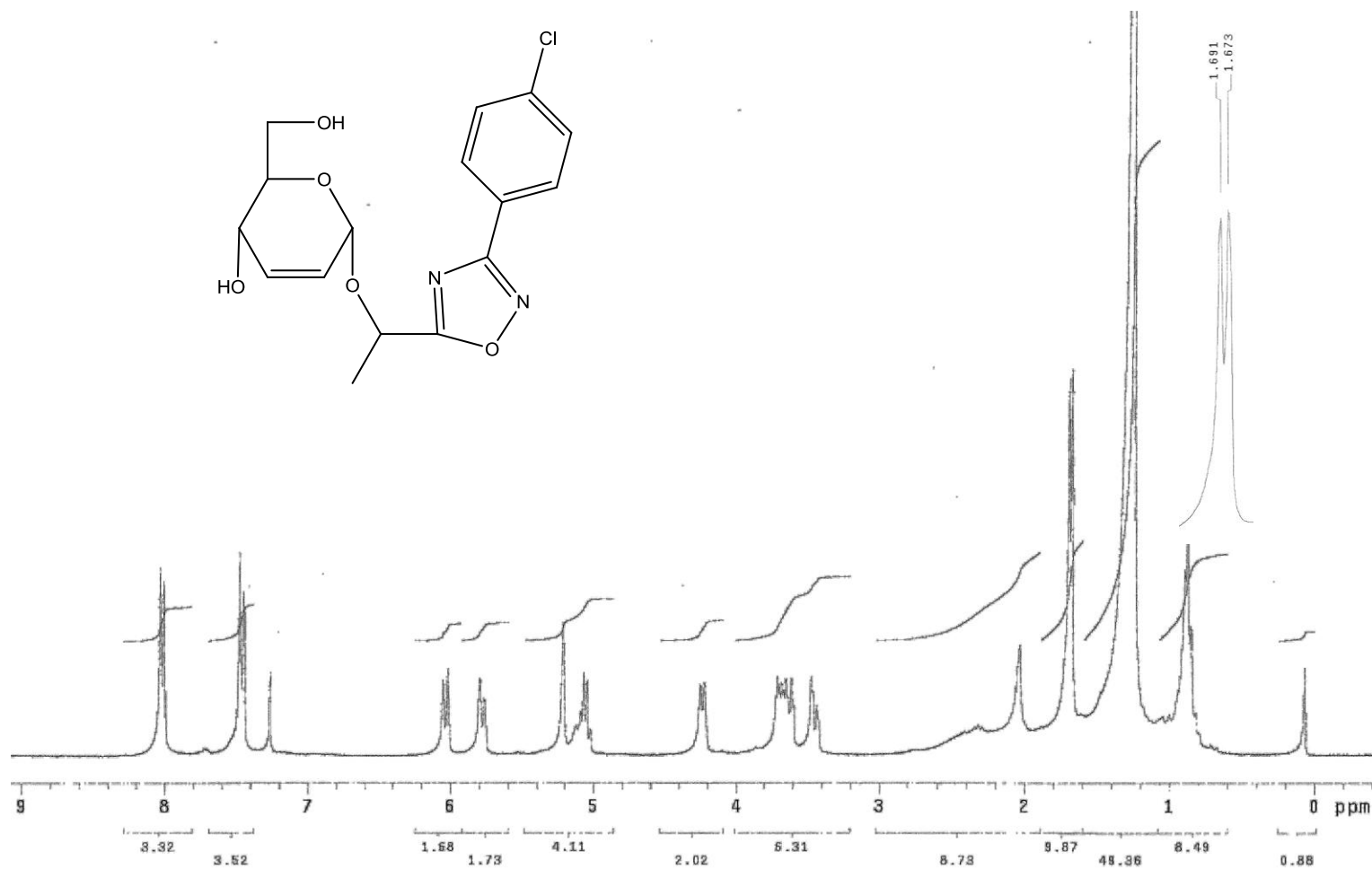


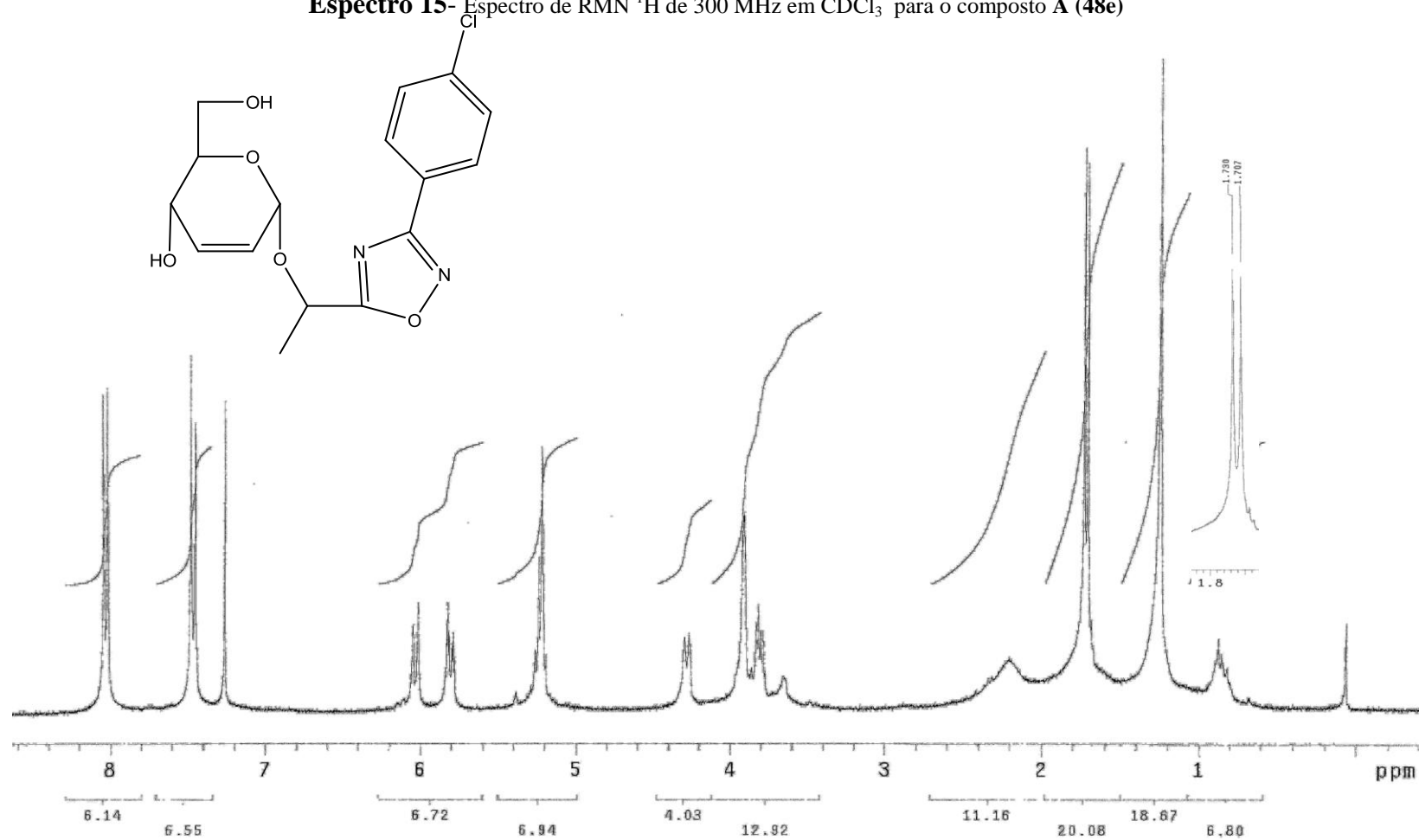
Espectro 12 - Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto **46i**



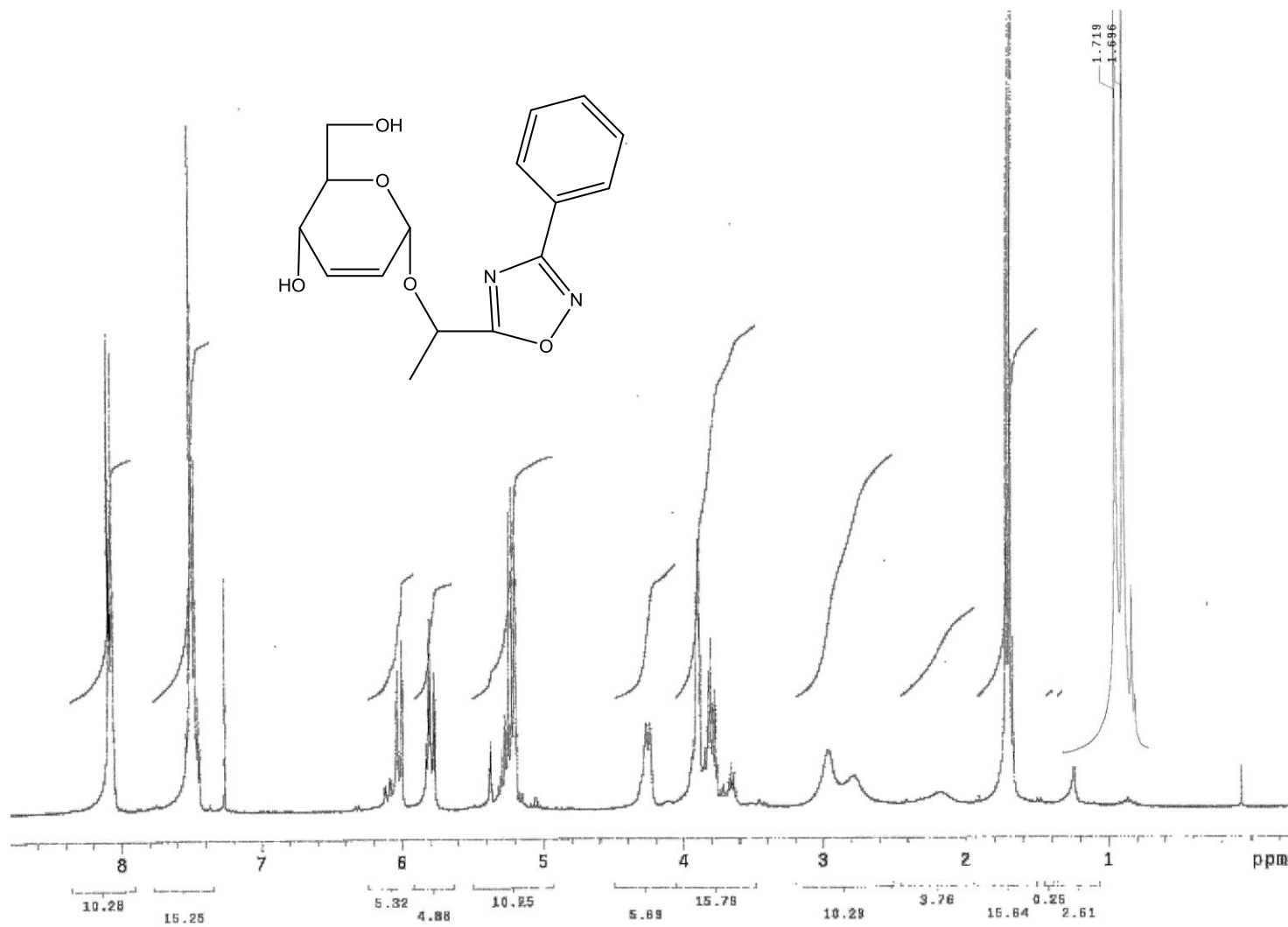
Espectro 13 - Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto **46d**

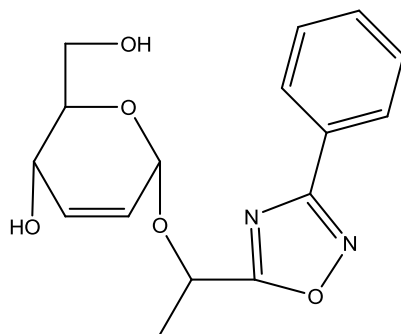


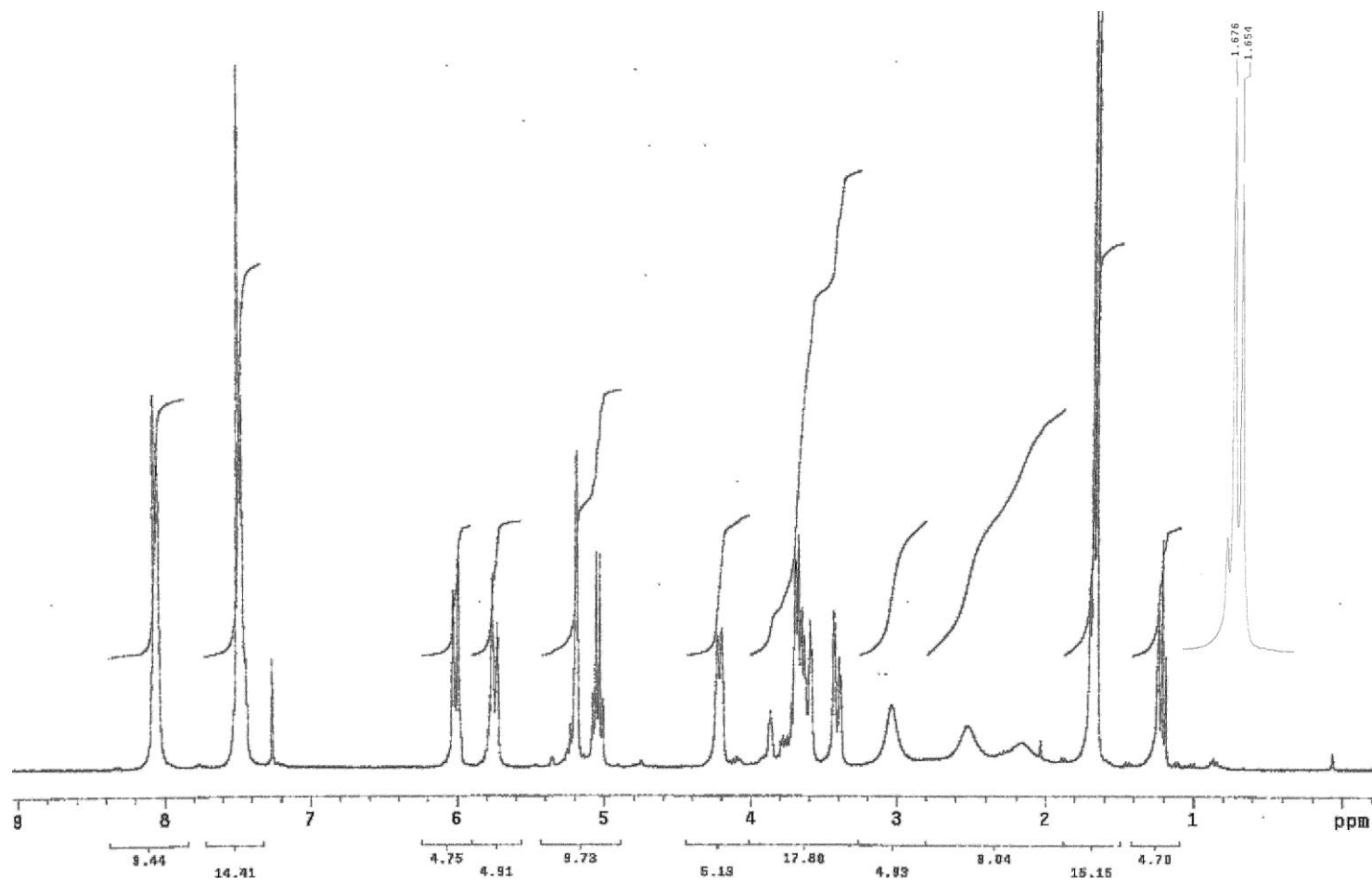
Espectro 14 - Espectro de RMN ^{13}C de 75 MHz em CDCl_3 para o composto **46d**

Espectro 15- Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto **A (48e)**

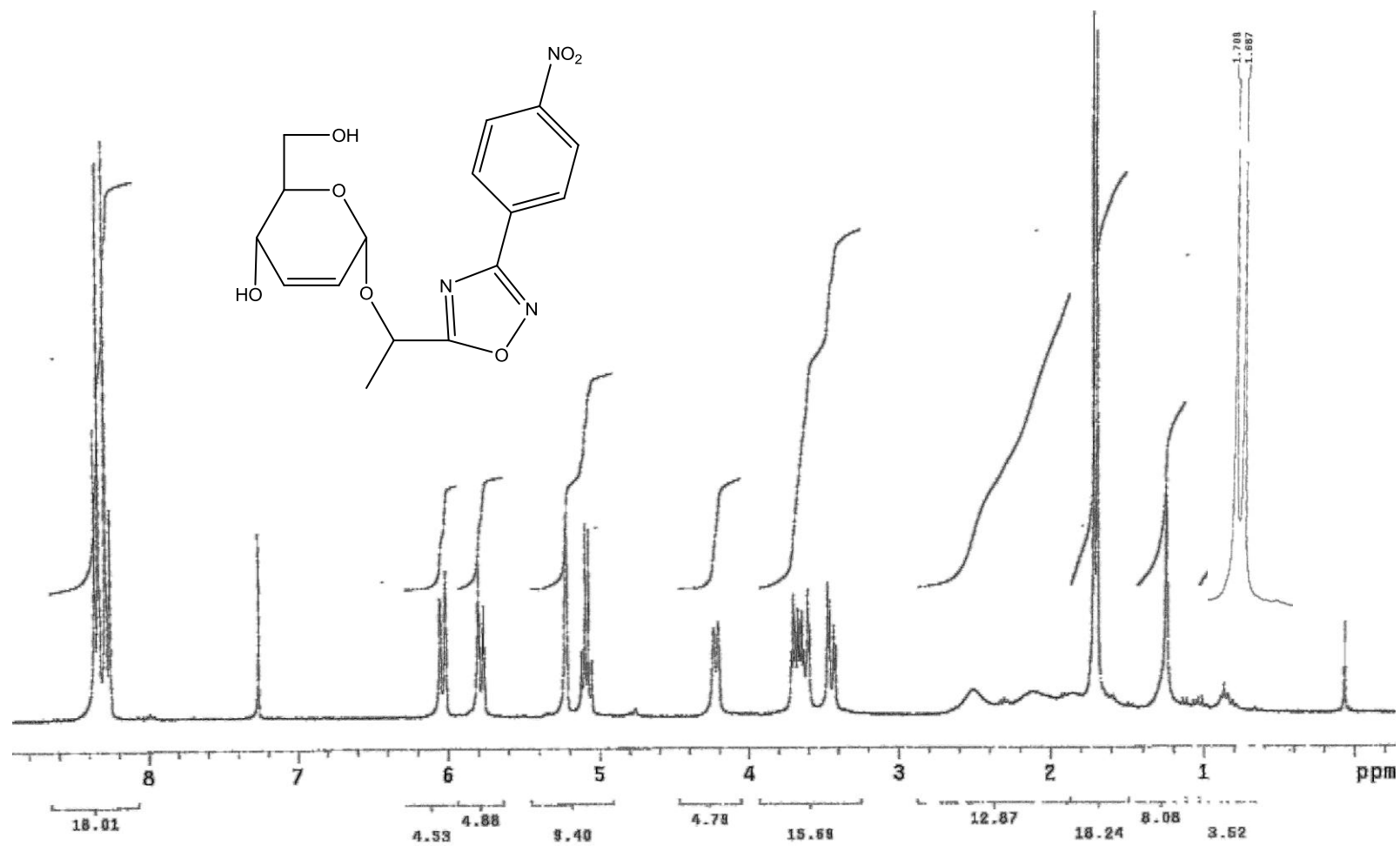
Espectro 16 - Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto **B (48e)**



Espectro 17 - Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto **A (48a)**



Espectro 18 - Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto **B** (48a)



Espectro 19 - Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 para o composto A (48f)

8: APÊNDICES: ARTIGOS SUBMETIDOS, ARTIGOS PUBLICADOS
