



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



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

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

**EDILMA ELAYNE DA SILVA**

**Recife/2014**

**EDILMA ELAYNE DA SILVA**

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

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

**ORIENTADOR: Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho**

**Bolsista: CAPES**

**RECIFE/2014**

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

Dissertação avaliada e aprovada pela banca em 31/01/2014

---

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

---

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

---

**Prof. Dr. Clécio de Souza Ramos (DCM-UFRPE)**                      **2º Examinador**

---

**Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira (DCM- UFRPE)**                      **3º Examinador**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mônica Freire Belian (DCM-UFRPE)**                      **4º Examinador**

**Recife/2014**

## AGRADECIMENTOS

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

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

A CAPES, pela bolsa concedida.

## DEDICATÓRIA

Aos importantes: Ademir e Mauricea Silva

## RESUMO

Neste trabalho, é descrito a síntese e caracterização estrutural e biológica de 1,2,4-oxadiazóis que serão utilizados como precursores de glicosídeos 2,1-insaturados. A síntese de arilamidoximas, produtos de partida de interesse que foram obtidos em bons rendimentos (70-92%) quando comparado com resultados já descritos na literatura. Os 1,2,4-oxadiazóis foram sintetizados através da três metodologia (a) aquecimento sem solvente e sem base,(b) irradiação de micro-ondas e (c) refluxo com base e solvente.Os compostos 3-aril-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan-2-ona(**48 a-g**). Os compostos obtidos foram submetido a redução fornecendo os 3-aril-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan-2-ol (**51 a-g**).Os compostos foram testas para verificar a citotoxicidade *in vitro* frente a células tumorais apresentando resultado moderados .Os O-glicosídeos 2,3-insaturados inéditos foram obtidos a partir do Rearranjo de Ferrier do tri-O-acetil-D-glucal(29)com os alcoóis (**51a-d**) em presença de montmorillonita como catalisador,com rendimentos bons (92%-96%) obtendo oito diastereoisômeros .Foi verificada a faixa de toxicidade sobre a *Artemia salina* estes compostos por sua vez obtiveram resultado satisfatório apresentou alta toxicidade para a *Artemia salina* ( $DL_{50} < 125 \mu\text{g/mL}$ ) o que demonstra que são promissores compostos e podem apresentar atividade biológicas vastas e diversas. As estruturas dos compostos obtidos foram elucidadas através de técnicas espectroscópicas convencionais: Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

**Palavras - chave:** Glicosídeos, 1,2,4 oxadiazol, atividades biológicas.

## ABSTRACT

This report describes the synthesis and structural and biological characterization of 1,2,4-oxadiazoles that are used as precursors to 2,1-unsaturated glycosides. Arilamidoximas synthesis, starting materials of interest were obtained in good yields (70-92%) compared with the results already reported. The 1,2,4-oxadiazoles are synthesized by three methods (a) heating without solvent and without a base, (b) microwave irradiation and (c) reflux solvents. Os based compounds and 3-aryl-[1,2,4-oxadiazol-5-yl]-propan-2-one (**48 a-g**) The obtained compounds were subjected to reduction by providing the 3-aryl-[1,2,4-oxadiazol-5-yl]-propan-2-ol (**51 a-g**). Compounds were tested to verify in vitro cytotoxicity against tumor cells showing moderate results. O-glycosides novel 2,3-unsaturated were obtained from the rearrangement Ferrier tri-O-acetyl-D-glucal (**29**) with the alcohols (**51a-d**) in the presence of a catalyst montmorillonite in good yields (92% -96%) to afford eight diastereomers. The range of the brine shrimp toxicity of these compounds in turn obtained satisfactory results showed high toxicity to brine shrimp was observed (LD50 < 125 mg / ml) demonstrating that the compounds are promising and may have broad and diverse biological activity. The structures of the compounds obtained were elucidated by conventional spectroscopic techniques: nuclear magnetic resonance NMR and  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ .

**Key – words:** Glycosides, 1,2,4-oxadiazole, biological activities

## LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1. Isômero 1,2,4-oxadiazol .....</i>	<i>- 16 -</i>
<i>Figura 2. Isômeros dos oxadiazóis .....</i>	<i>- 16 -</i>
<i>Figura 3. Estruturas químicas dos fármacos.....</i>	<i>- 17 -</i>
<i>Figura 4. Reatividade do 1,2,4-oxadiazol.....</i>	<i>- 18 -</i>
<i>Figura 5.Oxadiazóis com propriedades líquido cristalina .....</i>	<i>- 19 -</i>
<i>Figura 6: 1,2,4-oxadiazóis com propriedades líquido iônicos,cristais líquido e fotoluminescentes .....</i>	<i>- 20 -</i>
<i>Figura 7: Compostos bioativos com 1,2,4-oxadiazol .....</i>	<i>- 21 -</i>
<i>Figura 8. Compostos com atividade antitumoral .....</i>	<i>- 22 -</i>
<i>Figura 9. Composto com atividade contra o Tripanosoma cruzi .....</i>	<i>- 23 -</i>
<i>Figura 10.Compostos com aplicações agrícolas .....</i>	<i>- 24 -</i>
<i>Figura 11: Composto 21 e 22 isolado do molusco .....</i>	<i>- 25 -</i>
<i>Figura 12. Diastereoisômeros <math>\alpha</math> e <math>\beta</math> anômeros.....</i>	<i>- 29 -</i>
<i>Figura 13: Reação de glicosidação de Fischer.....</i>	<i>- 30 -</i>
<i>Figura 14.Exemplos de glicosídeos contendo os 1,2,4 oxadiazóis como aglicona.....</i>	<i>- 32 -</i>
<i>Figura 15: Glicosídeos possuindo um triazol como espaçador entre a porção carboidrato e o anel 1,2,4-oxadiazólico.....</i>	<i>- 33 -</i>



## LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1. Rotas de destaque para obtenção do 1,2,4 oxadiazol..... - 26 -**
- Esquema 3: Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados promovida por  $\text{TeBr}_4$  - 31 -**
- Esquema 4: Glicosidação utilizando K10 como catalisador ..... - 33 -**
- Esquema 5: Síntese de glicosídeo 2,3-insaturado contendo como aglicona o 1,2,4- oxadiazol ..... - 34 -**
- Esquema 7: Reação de obtenção da arilamidoximas. .... - 38 -**
- Esquema 8: Reação sobre aquecimento para obtenção do 1,2,4 oxadiazol ..... - 43 -**
- Esquema 9: Estratégia para obtenção do 1,2,4 oxadiazol ..... - 45 -**
- Esquema 10: Proposta mecanística para obtenção dos 1,2,4 oxadiazóis sem base e sem solvente ..... - 50 -**
- Esquema 11: Reação de redução dos compostos 51a-g com  $\text{NaBH}_4$  .. - 51 -**
- Esquema 14: Síntese de glicosídeo 2,3-insaturado contendo como aglicona o 3 -aril-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan-2-ol. .... - 55 -**
- Esquema 15: Hidrolise dos compostos 52a-d ..... - 65 -**

## LISTA DE ESPECTROS

<i>Espectro 1: Espectro de IV em pastilha de KBr do substrato de partida 23f</i> .....	- 39 -
<i>Espectro 2: Espectros de IV em pastilha de KBr do composto 26f .....</i>	- 39 -
<i>Espectro 3: Espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 26f ..</i>	- 40 -
<i>Espectro 4: Espectro de RMN<sup>13</sup>C em (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 26f... -</i> <i>42 -</i>	
<i>Espectro 5: Espectros de IV em Pastilha de KBr do composto 48b.....</i>	- 47 -
<i>Espectro 6: Espectro de RMN<sup>13</sup>C em 300MHz e CDCl<sub>3</sub> do composto 48a ... -</i> <i>48 -</i>	
<i>Espectro 7: Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 300 MHz em CDCl<sub>3</sub> do composto 48c . -</i> <i>49 -</i>	
<i>Espectro 8: Espectro de IV Espectro em pastilha de KBr do composto 51b</i> .....	- 52 -
<i>Espectro 9: Espectro de RMN<sup>13</sup>C de 300MHz em CDCl<sub>3</sub> do composto 51c . -</i> <i>53 -</i>	
<i>Espectro 10 : Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 300MHz em CDCl<sub>3</sub> do composto 51c</i> .....	- 54 -
<i>Espectro 11: Espectros de RMN<sup>13</sup>C de 300MHz em CDCl<sub>3</sub> do composto</i> <i>52b.....</i>	- 56 -
<i>Espectro 12: Espectro de RMN<sup>1</sup>H d de 300MHz em CDCl<sub>3</sub> do composto</i> <i>52a .....</i>	- 58 -

**LISTA DE TABELA**

<b><i>Tabela 1: Síntese de arilamidoximas.....</i></b>	<b>- 38 -</b>
<b><i>Tabela 2: Obtenção do 1,2,4 oxadiazol com diferentes estequiometrias</i></b>	<b>- 44 -</b>
<b><i>Tabela 3: Obtenção do 1,2,4 oxadiazol por diferentes metodologias....</i></b>	<b>- 46 -</b>
<b><i>Tabela 4: Rendimentos das reações de redução .....</i></b>	<b>- 51 -</b>
<b><i>Tabela 5- Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) das amostras em dose única de 25 µg/mL.....</i></b>	<b>- 60 -</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

IV Infravermelho

RMN  $^1\text{H}$  Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN  $^{13}\text{C}$  Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

Ar Arila

K-10 Montmorillonita

$\Delta$  Aquecimento

$\delta$  Deslocamento químico

$J$  Constante de acoplamento

CCD Cromatografia de Camada Delgada

$R_f$  Fator de retenção

dd Duplo duplete

ddd Duplo duplo duplete

s Simpleto

t Tripleto

d Duplete

m Multiplete

## SUMÁRIO

<u>AGRADECIMENTOS .....</u>	<u>III</u>
<u>DEDICATÓRIA.....</u>	<u>IV</u>
<u>RESUMO.....</u>	<u>V</u>
<u>ABSTRACT .....</u>	<u>VI</u>
<u>LISTA DE FIGURAS .....</u>	<u>VII</u>
<u>LISTA DE ESQUEMAS .....</u>	<u>VIII</u>
<u>LISTA DE ESPECTROS .....</u>	<u>IX</u>
<u>LISTA DE TABELA.....</u>	<u>X</u>
<u>LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....</u>	<u>XI</u>
<u>SUMÁRIO.....</u>	<u>XII</u>
<u>CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....</u>	<u>- 16 -</u>
1. 1,2,4-OXADIAZÓIS.....	- 16 -
1.1. APLICAÇÕES DOS 1,2,4 OXADIAZÓIS .....	- 18 -
1.1.1. QUÍMICA DOS MATERIAIS.....	- 19 -
1.1.2 ATIVIDADES BIOLÓGICAS .....	- 20 -
1.1.3. OBTENÇÃO DO 1,2,4 OXADIAZOL .....	- 24 -
1.1.3.1. ISOLADOS DE PRODUTOS NATURAIS .....	- 24 -
1.1.3.2. A PARTIR DE ROTAS SINTÉTICAS .....	- 25 -
1.2. CARBOIDRATOS .....	- 27 -

<u>1.3. OBJETIVOS .....</u>	<u>- 36 -</u>
1.3.1. GERAL .....	- 36 -
1.3.2. ESPECÍFICOS .....	- 36 -
<u>CAPÍTULO 2: RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</u>	<u>- 38 -</u>
2.1.1 OBTENÇÃO DOS PRODUTOS DE PARTIDA.....	- 38 -
2.1.2. SÍNTESE DOS 1,2,4 OXADIAZÓIS .....	- 42 -
2.1.3 SÍNTESE DOS COMPOSTOS GLICOHETEROCÍCLICOS .....	- 55 -
2.2 TESTES BIOLÓGICOS .....	- 58 -
2.2.1 COM OS NÚCLEOS 1,2,4 OXADIAZÓIS.....	- 58 -
2.2.2. TESTES BIOLÓGICOS COM GLICOSÍDEO ( <i>R-S</i> ) 3-ARIL-[1,2,4 -OXADIAZOL-5-IL]- PROPAN- 2,3-DIDESOXI-A-D-ERITRO-HEX-2-ENOPIRANOSÍDEOS.....	- 61 -
<u>CAPÍTULO 3: CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS .....</u>	<u>- 64 -</u>
3.1 CONCLUSÃO .....	- 64 -
3.2 PERSPECTIVAS .....	- 65 -
<u>CAPITULO 4 : PARTE EXPERIMENTAL .....</u>	<u>- 67 -</u>
4.1 MATERIAIS UTILIZADOS .....	- 67 -
4.2 INSTRUMENTOS UTILIZADOS .....	- 67 -
4.3 PROCEDIMENTOS GERAL PARA SÍNTESE DAS ARILAMIDOXIMAS .....	- 68 -
4.4. PROCEDIMENTO GERAL DE PREPARAÇÃO PARA OBTENÇÃO DOS 3-ARIL-[1,2,4 - OXADIAZOL-5-IL]-PROPAN-2-ONA.....	- 68 -
METODOLOGIA A: AQUECIMENTO SEM BASE .....	- 68 -
METODOLOGIA B: AQUECIMENTO EM MICRO-ONDAS.....	- 69 -
METODOLOGIA C: AQUECIMENTO EM REFLUXO COM BASE .....	- 69 -

4.4. PROCEDIMENTO GERAL DE PREPARAÇÃO PARA OBTENÇÃO DOS 3-ARIL-[1,2,4 –  
OXADIAZOL-5-IL]-PROPAN-2-OL; ..... - 71 -

4.4. PROCEDIMENTO GERAL DE PREPARAÇÃO PARA OBTENÇÃO DOS GLICOSÍDEOS (R-  
S)-METIL- 3-ARIL-[1,2,4 –OXADIAZOL-5-IL]-ETIL- 2,3-DIDESOXI-A-D-ERITRO-HEX-2-  
ENOPIRANOSÍDEOS..... - 73 -

ANEXOS: ESPETROS SELECIONADOS..... - 77 -

# CAPÍTULO 1

---

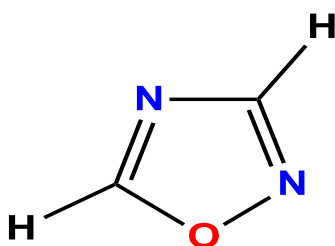
## INTRODUÇÃO e OBJETIVOS



## CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO e OBJETIVOS

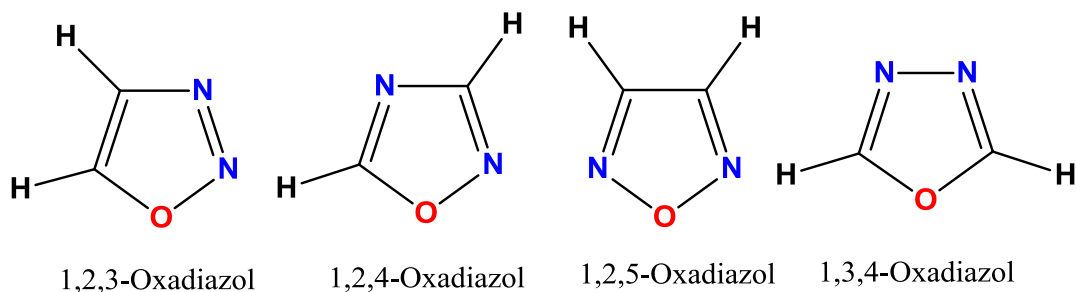
### 1. 1,2,4-Oxadiazóis

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



**Figura 1.** Isômero 1,2,4-oxadiazol

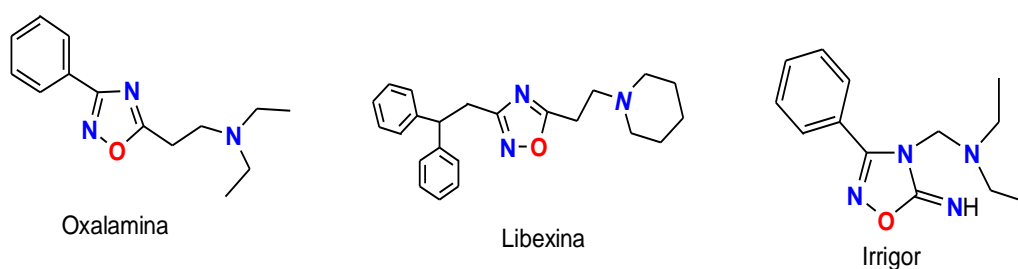
A primeira síntese de 1,2,4-oxadiazóis foi realizada em 1884 por Tiemann e Krüger, os quais nomearam estes heterociclos como furo[ab1]diazóis<sup>1</sup>, devido a sua semelhança com o anel furano. Os oxadiazóis podem ser encontrados em quatro formas regioisoméricas 1,2,4-oxadiazol quando assimetricamente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



**Figura 2.** Isômeros dos oxadiazóis

<sup>1</sup> Tiemann, F.; Krüger, P. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschat.* **1884**, 17, 1685.

Os 1,2,4-oxadiazóis, tornaram-se “popularmente” conhecidos na década de 60 devido a grande comercialização dos fármacos Oxalamina<sup>2</sup>, libexina<sup>3</sup> e Irrigor<sup>2</sup> (Figura 3). Atualmente, são apontados como andaimes privilegiados, isto é, estruturas que são capazes de se ligar a um conjunto diversificado de receptores<sup>4</sup>; desta forma os oxadiazóis constituem uma versátil classe de compostos.



**Figura 3.** Estruturas químicas dos fármacos

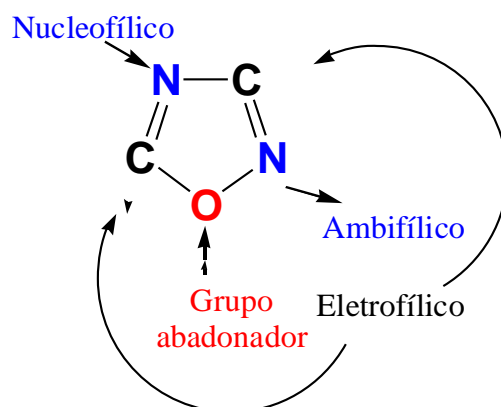
A alta reatividade do núcleo 1,2,4-oxadiazol e sua capacidade de rearranjar em outros heterociclos mais estáveis ocorre devido á características únicas da sua estrutura tais como: labilidade da ligação O-N; os carbonos C(3) e C(5) serem eletrófilicos; o carbono C(5) pode ser ainda mais eletrofilíco com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

<sup>2</sup> Eloy, F. Lenares, R. *Helv. Chim. Acta.* **1966**, 49, 1430.

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

<sup>4</sup> Kumar, R. R.; Perumal, S.; menéndez, J. C. yogeensari, P. Sriram, P. *Bioorg Med. Chem.* **2011**, 19, 3444-3450.

<sup>5</sup> Pace; Andrea e Pierro, Paolla. *Organic e biomoleculare chemistry*, **2009**, 08.



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

### 1.1. Aplicações dos 1,2,4 oxadiazóis

Este heterocíclico é melhor descrito como um sistema conjugado<sup>6</sup> visto que apresentar baixo grau de aromaticidade<sup>7,8</sup>. O sistema oxadiazólico vem recebendo grande atenção da comunidade científica, pois apresenta inúmeras e diversas atividades registradas na literatura. O registro dos artigos envolvendo o 1,2,4-oxadiazol apresenta real crescimento entre os ano de 2000 a 2011 em diversas área do conhecimento, podemos assim destacar duas áreas: química de materiais e química medicinal.

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

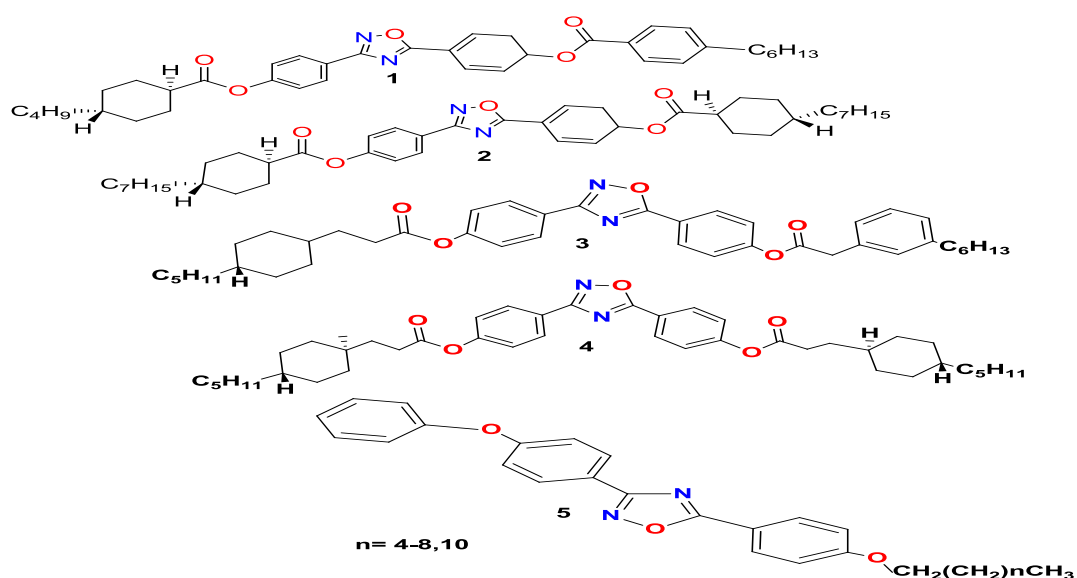
<sup>7</sup> C. V. Bird, C.V. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 1409–1414

<sup>8</sup> Bird, C.V. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 335–340

### 1.1.1. Química dos Materiais

O desenvolvimento de novos materiais com aplicabilidade no cotidiano é o principal objetivo da química dos materiais que visa sintetizar, caracterizar e apontar funcionalidades que possam colaborar com avanço tecnológico<sup>9</sup>.

Compostos contendo o núcleo oxadiazólico vem sendo relatados apresentando resultados animadores e com aplicações variadas nesta área de conhecimento. Shanker e colaboradores<sup>10</sup> descreveram a síntese e as propriedades líquido-cristalinas de quatro novos 1,2,4-oxadiazóis (**1-4**) contendo um ou dois cicloexanos na cadeia (Figura 5) assim também com Parra e colaboradores<sup>11</sup> que também relataram a síntese e as propriedades líquido-cristalinas de uma série de 1,2,4-oxadiazóis (**5**) mesogênicos de cadeia flexível (Figura 5).



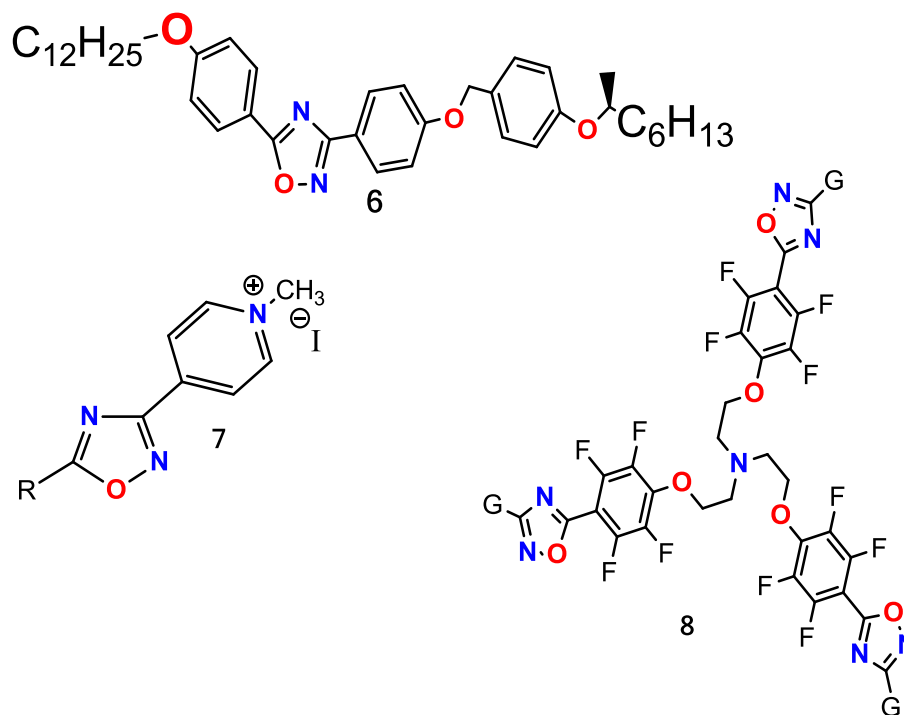
**Figura 5.** Oxadiazóis com propriedades líquido cristalina

<sup>9</sup>Freitas, J.J.R.; Silva, E.E.; Regueira, J.L.L.F.; de Andrade, S.A.; Cavalcante, P.M.M.; Oliveira, R.N. e Freitas Filho, J.R. *Rev. Virtual Quim* **2012**, 04, 06.

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

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

Outras propriedades são descritas na literatura são líquidos iônicos<sup>12</sup>(6), cristais líquidos<sup>13</sup>(7) e fotoluminescência(8) relatada por Buscemi e colaboradores<sup>14</sup> (Figura 6).



**Figura 6:** 1,2,4-oxadiazóis com propriedades líquido iônico, cristais líquido e fotoluminescentes

### 1.1.2 Atividades Biológicas

A literatura apresenta várias atividades biológicas para os oxadiazóis, dentre estas podemos destacar atividades tais como anti-asmática (9)<sup>15</sup>,

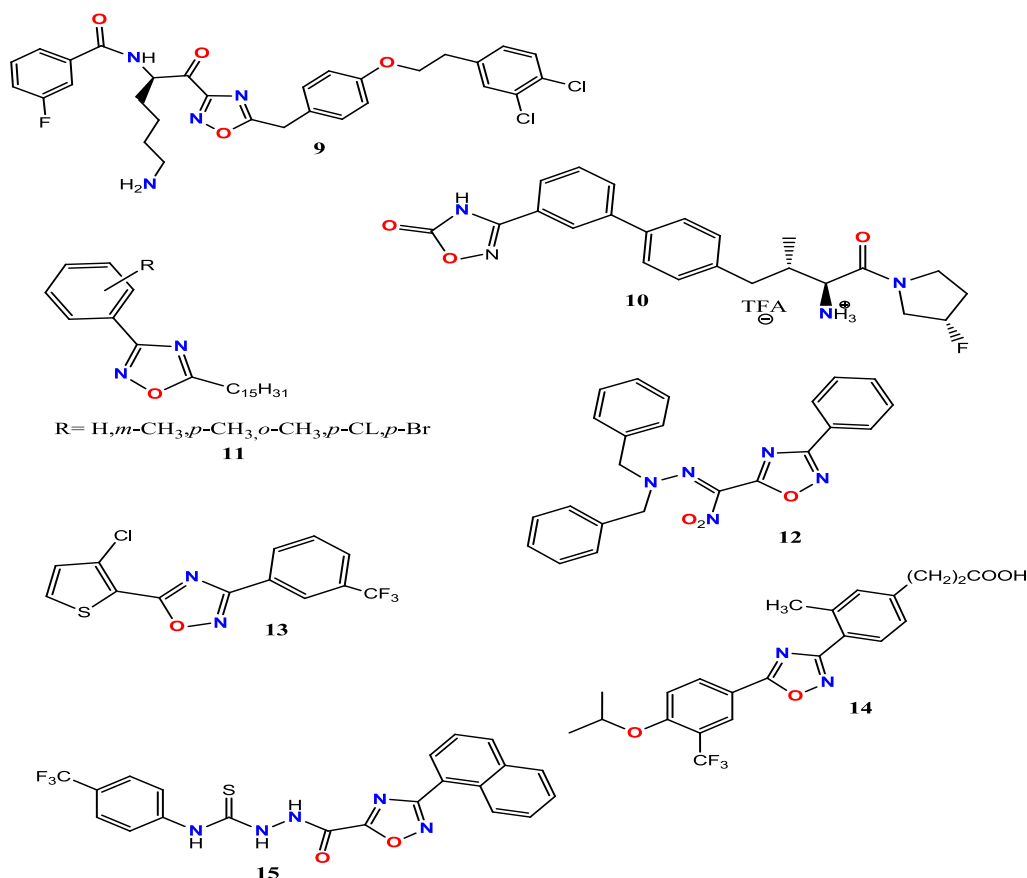
<sup>12</sup> Parra, M. L.; Hidalgo, P. I.; Elgueta, E. Y. *Liq. Cryst.* 2008, 35, 823.

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

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

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

antidiabética (**10**)<sup>16</sup>, anti-inflamatória (**11**)<sup>17</sup>, Antimicrobial (**12**)<sup>18</sup>, antitumoral (**13**)<sup>19</sup>, imunossupressora (**14**)<sup>20</sup> e neuroprotetora (**15**)<sup>21</sup> (Figura 7).



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

<sup>16</sup> Xu, J.; Wei, R.; Mathvink, R.; He, J.; Park, Y.-J.; He, H.; Leiting, B.; Lyons, K. A.; Marsilio, F.; Patel, R. A.; Wu, J. K.; Thornherr, N. A.; Weber, A. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005, 15, 2533-2536. (6)

<sup>17</sup> Bezerra, N. M. M.; De Oliveira, S. P.; Srivastava, R. M.; Da Silva, J. R. *Il Farmaco*. 2005, 60, 955-960. (7)

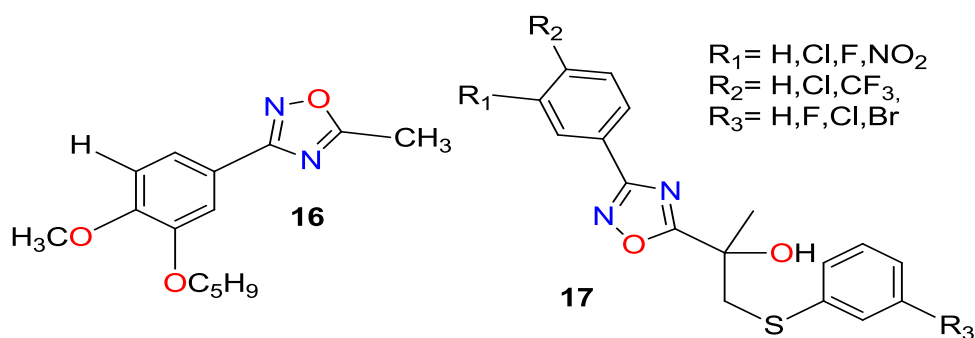
<sup>18</sup> Tyrkov, A. G.; Sukhenko, L. T. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2004, 38, 376-378.

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

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

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

Kumar e colaboradores<sup>22</sup> relataram a síntese de diferentes análogos 1,2,4 oxadiazóis com atividade antitumoral. O composto sintetizado tem sua atividade amplificada com presença de grupos lipofílico na posição C-5 do anel 1,2,4,oxadiazólico bem como grupo alcóxi e anel arila na posição C-3 do anel 1,2,4,oxadiazólico. O composto (16) (Figura 8) com esta atribuições foi que melhor apresentou atividade. Recentemente em 2012, Khatki e colaboradores<sup>23</sup> relataram a atividade anticancerígena para um série de compostos (17) atuante conta o câncer de próstata. Observando que a presença de grupos retiradores de elétrons associado ao grupo arila no carbono C-3 do anel oxadiazólico favorecem a maior citotoxicidade do composto, quando comparado a doxorrubicina composto utilizado como padrão em frente a células cancerígenas (Figura 8).

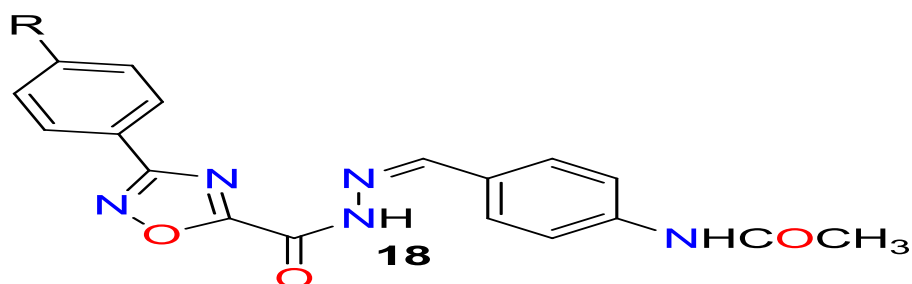


**Figura 8.** Compostos com atividade antitumoral

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

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

Filho e colaboradores<sup>24</sup> relataram a síntese e caracterização de um antiparasitário atuante contra o *Trypanosoma cruzi* contendo o núcleo oxadiazólico (Figura 9), o composto (**18**) apresenta uma ação efetiva no combate à doença apresentando baixa toxicidade tanto *in vitro* quanto *in vivo*.



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

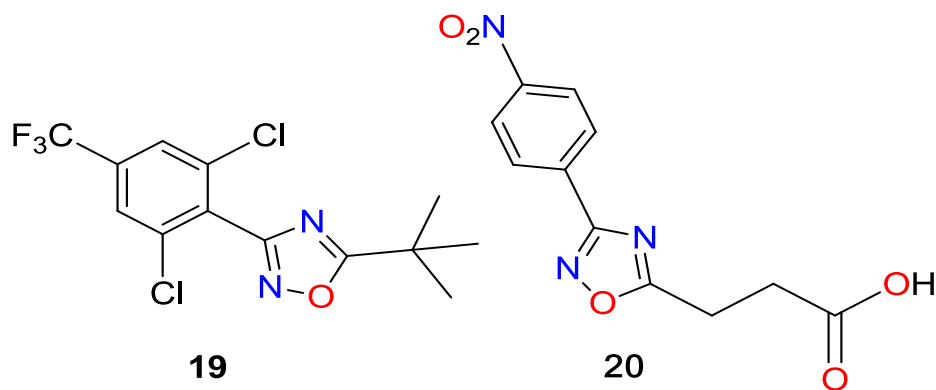
As aplicações destes não se limitam as atividades biológicas de combate a patologias humanas, os mesmo apresentam atividade de interesse agrícola tais como: acaricida, inseticida e fungicida<sup>25</sup> (**19**) bem como também larvicida<sup>26</sup> (**20**) (Figura 10).

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

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

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





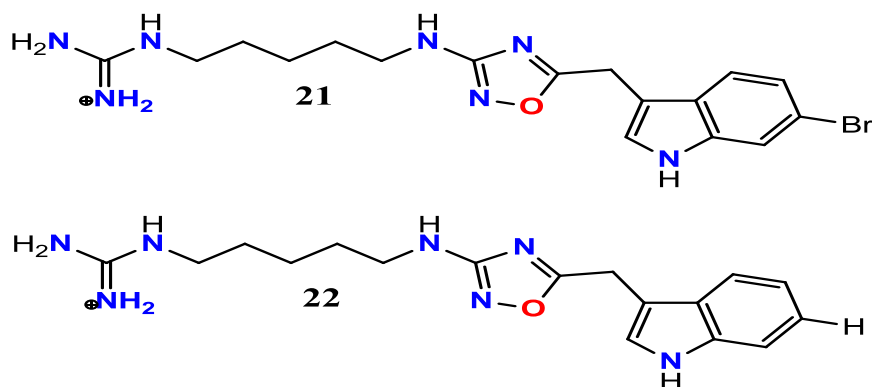
**Figura 10.** Compostos com aplicações agrícolas

### 1.1.3. Obtenção do 1,2,4 Oxadiazol

#### 1.1.3.1. Isolados de produtos naturais

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

<sup>27</sup> Carbone, M.; Li, Y.; Irace, C.; Mollo, E.; Castelluccio, F.; di Pascale, A.; Cimino, G.; Santamaria, R.; Guo, Y.-W.; Gavagnin, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2516

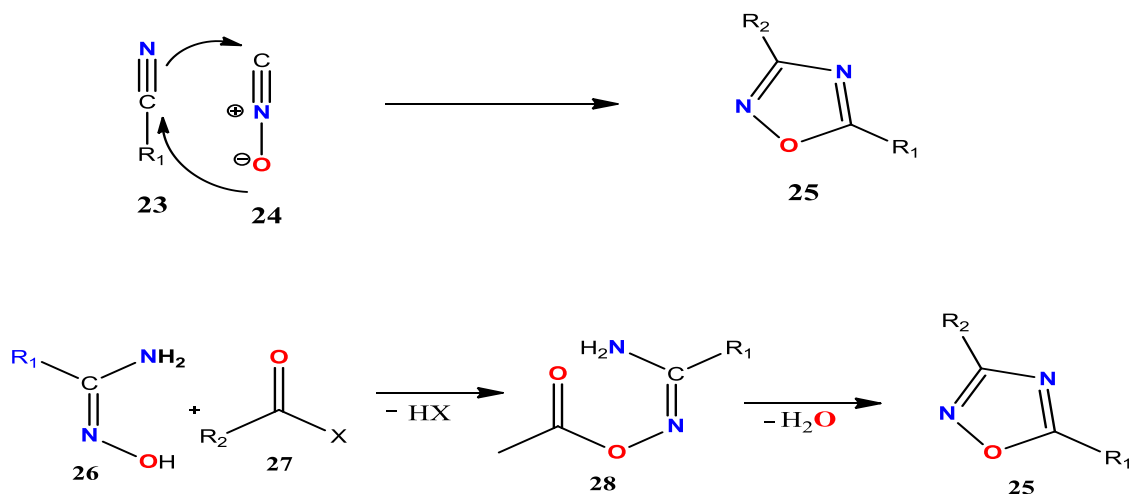


**Figura 11:** Composto 21 e 22 isolado do molusco

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

### 1.1.3.2. A partir de rotas sintéticas

Na literatura são descritas diversas metodologias sintéticas para obtenção destes compostos, no último artigo de revisão do ano de 2012 Freitas Filho e colaboradores<sup>6</sup> apontadas 31 formas distintas, e destas duas rotas de obtenção sintética recebem destaque, devido sua robustez, aplicabilidade com uma gama distinta de composto de partida, exibirem fácil purificação com rendimentos consideráveis. Estas são a 1) cicloadição 1,3- dipolar utilizando nitrilas e *N*-óxidos de nitrila; e 2) formação de uma *O*-acilamidoxima seguida da sua desidratação (Esquema 01).



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

A cicloadição 1,3 dipolar de nitrilas e n-óxidos de nitrila foi descrita primariamente por Lenard<sup>28</sup> e sua utilização na síntese de oxadiazóis é altamente relevante. Apresenta um sistema de quatro elétrons  $\pi$  ocorrendo de forma concertada a reação entre o dipolo e o dipolarófilo<sup>29</sup>, sem a formação de intermediário de reação. Por sua vez a rota de obtenção que faz uso da O-acylamidoxima seguida de uma ciclodesidratação na última etapa podem ser utilizados ácidos carboxílicos e seus derivados (amidas, cloretos ácidos, ésteres, aldeídos). Quando se faz uso dos ácidos carboxílicos é necessário utilizar ativador de carbonila, que através de uma ativação *in situ*, transforma o ácido em um éster intermediário mais reativo. Os agentes de ativação mais utilizados são as carbodiimidas.

<sup>28</sup> Leandri, G. *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind.* **1956**, *14*, 80.

<sup>29</sup> Kissane, M; Maquine, A.R. Asymmetric 1,3 dipolar cycliadditions of acrylamides. *The journal Royal chemistry Revius*, **2010**, *39*, 845-88

Existe assim uma busca constante por estratégias sintéticas que venham fornecer a síntese compostos alvos em bons rendimentos. Assim as metodologias que se coadunam com os princípios de química verde estão sendo desenvolvidas. Relatos da literatura apontam para estratégias que zelam pela diminuição ou não uso de solventes orgânicos, Kaboudin e Malekzadeh<sup>30</sup> relataram a síntese usando como solvente a água. Du e colaboradores<sup>31</sup> sintetizaram na ausência de solvente e de base. Fontes alternativas de fornecimento energético; Freitas e colaboradores<sup>32</sup> relataram a síntese de um longa série de 1,2,4 oxadiazóis obtido por meio do uso do ultrassom, Freitas e colaboradores<sup>33</sup> obtiveram com o uso do aparelho de micro-ondas. Portanto a síntese de composto tão significativos esta em constante aprimoramento.

## 1.2. Carboidratos

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

- ✚ O termo carboidrato descrever uma família de substâncias com fórmula geral  $C_x(H_2O)_y$ , conhecida também como hidratos de carbono, são definidos quimicamente, como aldoses (poli-hidróxi-aldeídos) ou cetoses (poli-hidróxi-cetonas), pois ao se hidrolisar forma aldeídos ou cetonas poli-hidroxiladas<sup>34</sup>.
- ✚ Os carboidratos são as macromoléculas mais abundantes na natureza, onde combinando suas funções bioquímicas com as

---

<sup>30</sup> Kaboudin, B.; Saadati, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2829.

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

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

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

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

das proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos permitem a manutenção da vida dos organismos vivos<sup>35</sup>.

- ✚ São compostos gerados nas plantas a partir de uma sequência de reação denominada fotossíntese, onde é absorvida a energia luminosa pela clorofila, convertendo-se em energia fotoquímica usada no processo de conversão de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e água (H<sub>2</sub>O) em oxigênio (O<sub>2</sub>), glicose e outros açúcares<sup>36</sup>.

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

Alvo de estudos químicos, pois possuem características únicas, os carboidratos são encontrados em várias conformações/configurações possíveis em solução aquosa, em condições de temperatura e pressão ambiente (condição-modelo mais próximo do meio biológico) a glicose, por exemplo, pode-se encontrar com a cadeia carbônica aberta ou fechada<sup>37</sup>. Quando fechada origina anéis hemiacetais de 5 (furanose) ou 6 (piranose) membros; este último podendo apresentar distintas conformações tais como bote, cadeira, bote torcido. A ciclização da cadeia conduz a outro fato relevante que é a quiralidade do carbono, este passar a ser o carbono anômérico, visto originar diastereoisômeros chamados de anômérico  $\alpha$  e  $\beta$  (Figura 12).

Na área dos carboidratos deve-se enfatizar a importância do químico alemão Emil Fischer (1852-1919), destacando os seus estudos sobre a

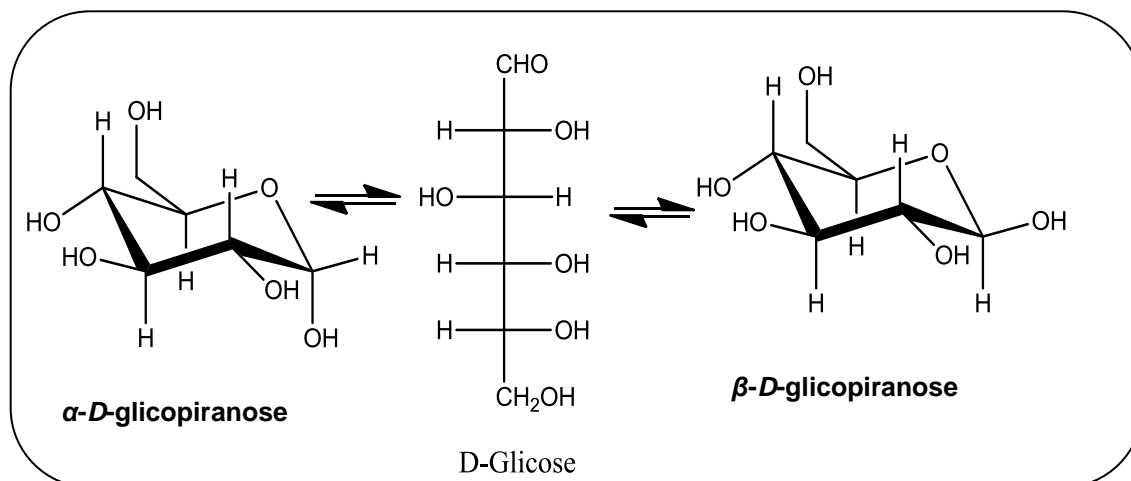
---

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

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

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

composição, configuração, natureza e síntese dos açúcares. Em 1902, ele recebeu o Prêmio Nobel de Química pelo conjunto de seus trabalhos, sendo até hoje o químico mais importante nessa área<sup>31</sup>.



**Figura 12.** Diastereoisômeros  $\alpha$  e  $\beta$  anômeros

Há inúmeros registros na literatura de síntese envolvendo este tipo de compostos como exemplos podem-se citar: a síntese de açúcares modificados<sup>38</sup>, açúcares de cadeias ramificadas<sup>39</sup>, dissacarídeos nucleosídeos<sup>40</sup>, dentre outros; nestas sínteses a reação de glicosidação se faz presente.

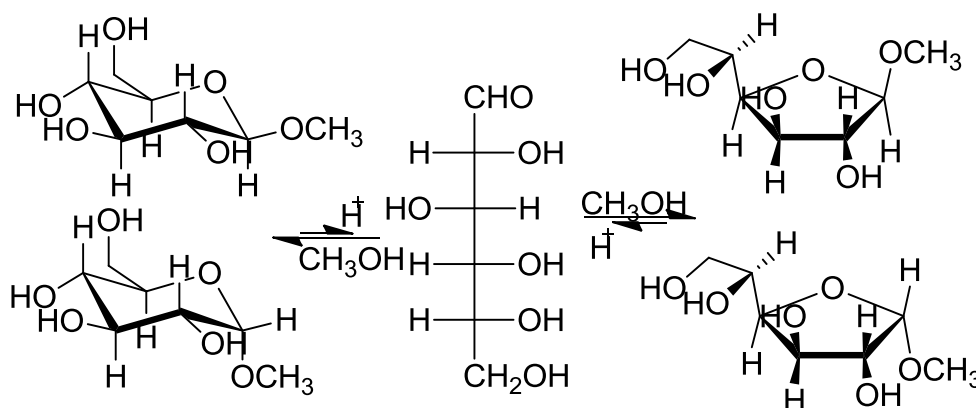
A glicosidação foi primariamente relatada por Emil Hermann Fischer, onde envolvia glicosídeos simples (exemplo: glicose) e um álcool em presença de ácido clorídrico (HCl) como catalisador para formação de novos glicosídeos

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

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

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

substituídos. Mas o aprimoramento da mesma se fez necessário devido à baixa seletividade e especificidade da reação (Figura 13).



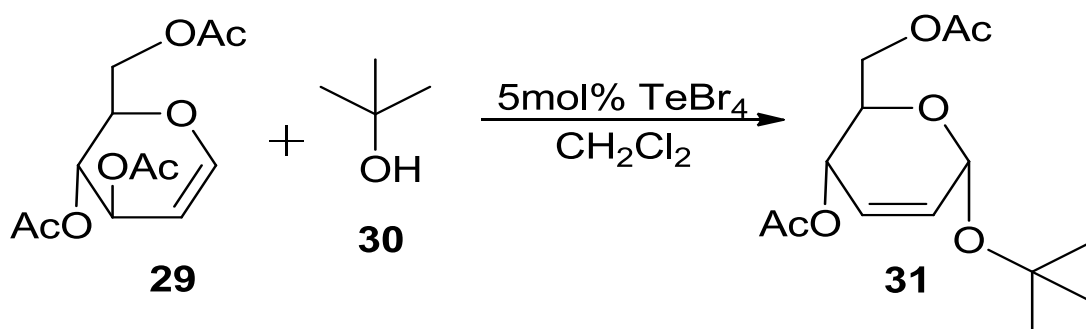
**Figura 13:** Reação de glicosidação de Fischer

Na busca por aprimoramento da reação de glicosidação o rearranjo alílico de glicais, catalisado por ácido de Lewis, na presença de alcoóis para obtenção de glicosídeos 2,3-insaturados, método conhecido como Rearranjo de Ferrier, recebeu e tem grande destaque, pois se mostra estereosseletivo. Na literatura a registros do uso novas fontes de energia e de novos catalisadores também buscando a seletividade e aprimoramento do rendimento das reações de glicosidação. Du e Hu<sup>41</sup> relataram a síntese de diferentes O-glicosídeos 2,3-insaturados via rearranjo alílico. Nesta reação os glicosídeos foram obtidos utilizando-se sílica gel como catalisador e sob irradiação de micro-ondas. Freitas e colaboradores<sup>42</sup> utilizaram como catalisador o TeBr<sub>4</sub> para promover a síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados (**29**) com *t*-BuOH (**30**) (Esquema 3).

<sup>41</sup> DuU, WT. Hu, YZ.: *Synt. Comm.*, **2009** 36, 2035-2046.

<sup>42</sup> Freitas, J. C. R ; Menezes, P. H. e de Freitas Filho, J. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 2169-2172.

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



**Esquema 2:** Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados promovida por  $\text{TeBr}_4$

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

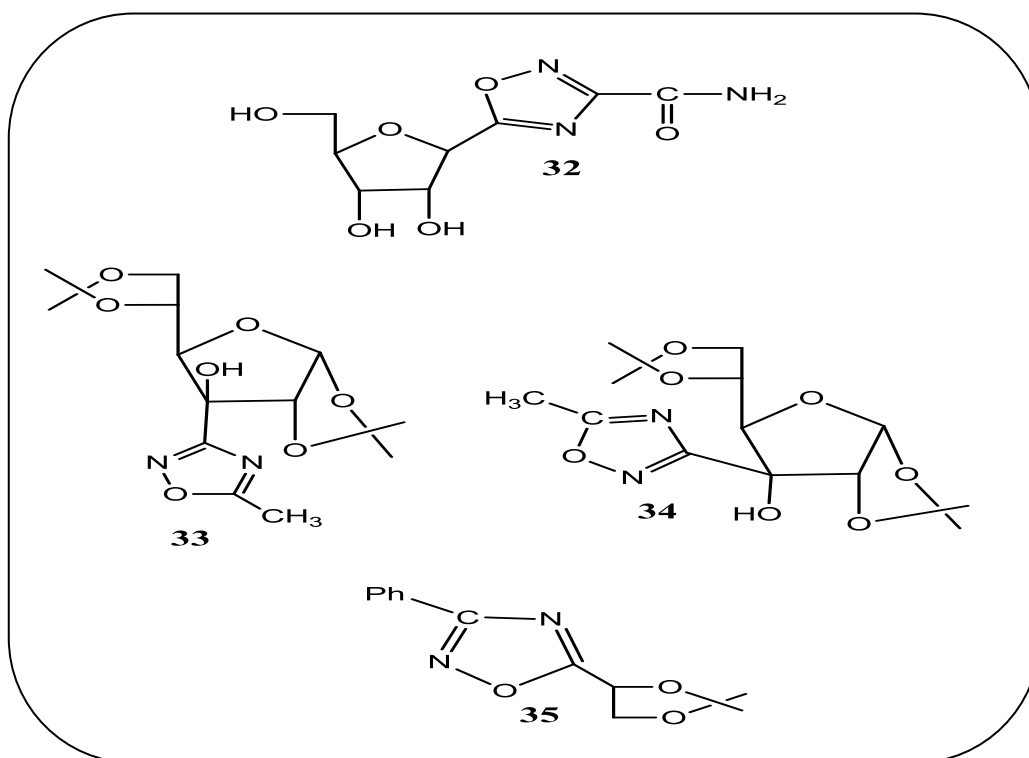
Existem na literatura quatro trabalhos que relatam a associação dos carboidratos com moléculas 1,2,4 oxadiazóis. Dentre estes o sintetizado por Hennen e Robins<sup>43</sup> (**32**) um que apresentou atividade biológica com inibição para leucemia L 1210 e P 388 em cultura, bem como agiu contra a vaccínia e HSV-2. Anos depois os grupos de pesquisa de Tronchet e colaboradores<sup>44</sup>

<sup>43</sup> Hennen, W. J.; Robins, R. K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1747.

<sup>44</sup> Tronchet, J. M. J.; Zosimo-Hondolfo, G.; Bernardinelli, G.; Arrizabalaga, R.; Geoffroy, M.; *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, 5, 631.



(33,34) e Cottier e colaboradores<sup>45</sup>(35) relataram também a síntese de moléculas apresentando a junção de carboidratos com o 1,2,4-oxadiazóis como aglicona (Figura 14) em sua maioria o acoplamento dos grupos da aglicona foi feito por meio de uma ligação C-glicosídica. Srivastava e colaboradores<sup>46,47</sup> também relataram a síntese de glicosídeos acoplados ao 1,2,4-oxadiazóis via ligação O-glicosídica.



**Figura 14.** Exemplos de glicosídeos contendo os 1,2,4-oxadiazóis como aglicona

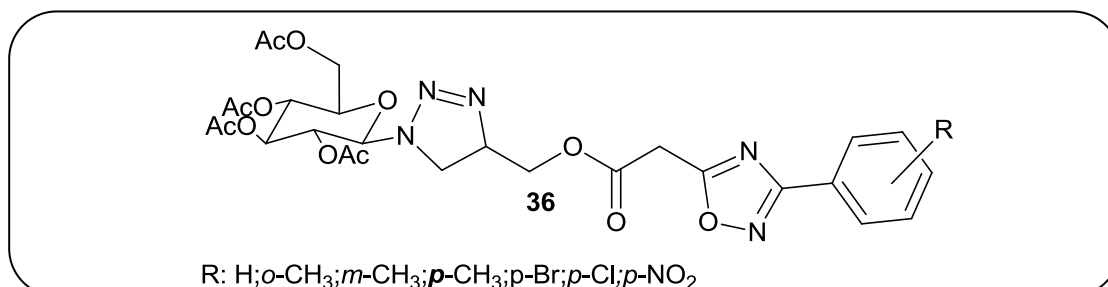
Os compostos sintetizados mostraram uma inibição de 9-25% no crescimento celular para dois tipos de carcinomas. Em 2007 Anjos e

<sup>45</sup> Cottier, L.; Faure, R.; Descostes, G.; Srivastava, R. M.; *Heterocycles*, **1990**, 31, 230.

<sup>46</sup> Srivastava, R. M.; De Freitas, J. R. F.; Da Silva, M. J.; Souto, S. C. M.; Carpenter, G. B.; Faustino, W. M.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10761-10769.

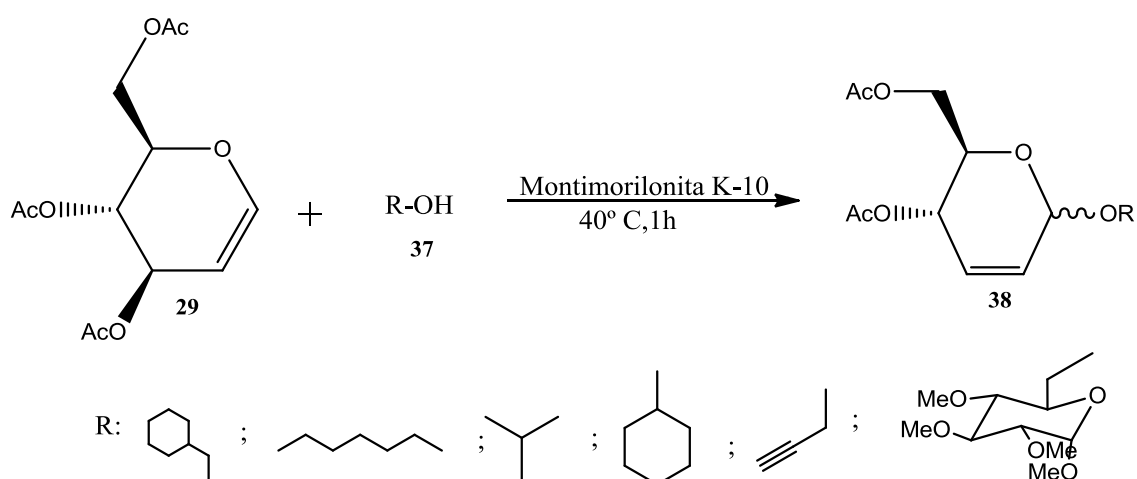
<sup>47</sup> Dos Anjos, J. V.; Sinou, D.; Melo, S. J.; Srivastava, R. M. *Carbohydrate research*, **2007**, 342, 2440-2449.

colaboradores<sup>48</sup> relataram atividade citotóxica dos compostos glicosídeos possuindo um triazol como espaçador entre a porção carboidrato e o anel 1,2,4-oxadiazólico(36) ( Figura 15).



**Figura 15:** Glicosídeos possuindo um triazol como espaçador entre a porção carboidrato e o anel 1,2,4-oxadiazólico.

Uma rota sintética para obtenção dos glicoheterocíclicos foi relatada por Toshima e colaboradores<sup>48</sup> (Esquema 4). Esta apresenta um método de obtenção por O-glicosidação de glicais (29), utilizando uma argila ácida, montimorillonita K- 10, como catalisador.

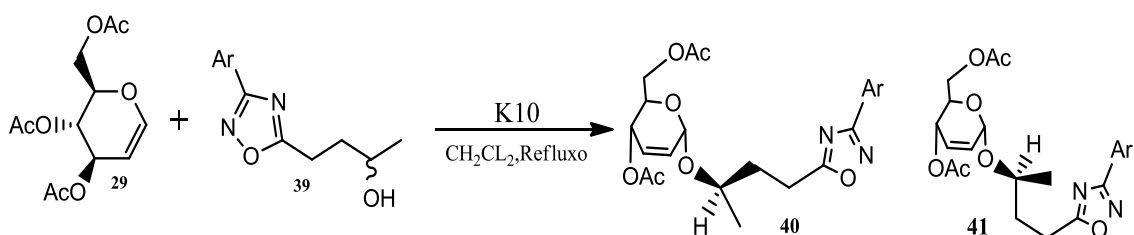


**Esquema 3:** Glicosidação utilizando K10 como catalisador

<sup>48</sup> Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Synlett*. **1995**, 306-308

Uso do montmorillonita K10 destaca-se por ser um catalisador de baixo custo, ambientalmente aceitável e de eficiência comprovada. Os produtos (**38**) foram obtidos em bons rendimentos (83-94%) o catalisador age como um ácido de Lewis, aceitando os pares de elétrons provenientes dos oxigênios do glicol este fato favorece seletividade do anômero  $\alpha$  e em condição reacional branda.

A aplicação desta metodologia para síntese de glicosídeos contendo a parte aglicona os heterocíclico oxadiazolico foi registrada pela primeira vez por Srivastava e colaboradores<sup>47</sup>. Estes relataram a síntese de *O*-enopiranosídeos contendo na parte aglicônica o anel 1,2,4-oxadiazólico (Esquema 5). Os produtos foram obtidos como uma mistura diastereoisomérica em bons rendimentos (53-92%). E após uma hidrólise básica, os diastereoisômeros são separados por cromatografia em coluna e suas estruturas são elucidadas por difração de raios-X e testes biológicos para atividade hipolipidêmica dos compostos apresentaram resultados promissores, pois os níveis de triglicerídeos e colesterol plasmático de camundongos apresentou diminuição e ocorreu um aumento do colesterol HDL.



Ar: Ph; *o*-CH<sub>3</sub>Ph; *p*-CH<sub>3</sub>Ph; *m*-CH<sub>3</sub>Ph; *p*-ClPh

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

Os hidratos de carbono ligados a produto com características cíclicas formam um conjunto de compostos que demonstram ser importantes tendo uma ampla gama de efeitos biológico<sup>49</sup> Os exemplos citados demonstram quão importante é a combinação da parte carboidrato com um heterocíclico na parte aglicônica. Diante do exposto podemos concluir que, uma proposta sintética viável, é a síntese de compostos que associem os 1,2,4 oxadiazóis com os glicosídeo 2,3-insaturado por meio da ligação O-glicosídica com perspectivas de apresentar atividades biológicas de interesse bem como aumentar assim a solubilidade do 1,2,4 oxadiazol e por sua vez possível fármaco terá uma maior solubilidade o que acarretará na maior eficiência do mesmo.

---

<sup>49</sup> Timmons, S.T.; Thorson, J.S. *Current Opinion in Chemical Biology* **2008**, 12:297–305.

## 1.3. Objetivos

### 1.3.1. Geral

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

### 1.3.2. Específicos

- ✚ Sintetizar os precursores de partida arilmidoximas;
- ✚ Sintetizar os 3-aril-[1,2,4 –oxadiazol-5-il]-propan-2-ona;
- ✚ Sintetizar os 3-aril-[1,2,4 –oxadiazol-5-il]-propan-2-ol;
- ✚ Sintetizar os glicosídeos 2,3-insaturados;
- ✚ Elucidar a estrutura e caracterizar os compostos obtidos por meio de IV, RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup> C;
- ✚ Realizar testes de atividade biológica frente a células tumorais e teste de citotoxicidade frete a microcrustáceos dos compostos;

## CAPÍTULO 2

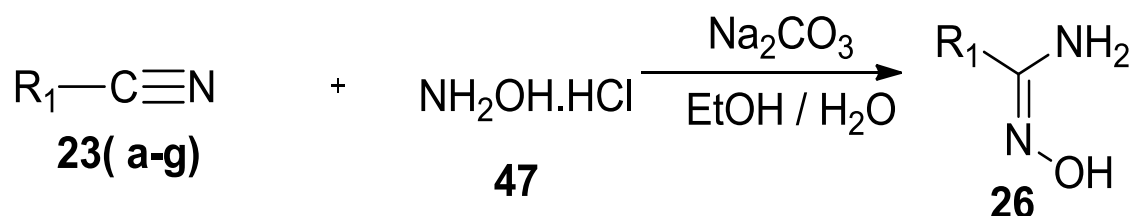
---

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

## CAPÍTULO 2: RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.1.1 Obtenção dos produtos de partida

A metodologia faz o uso da rota da amidoxima como produto de partida. Na obtenção deste produto fez uso de diferentes nitrilas (**23**) com o cloridrato de hidroxilamina (**47**) na presença de carbonato de sódio, por metodologias diferentes forneceu o composto de partida alvo com rendimentos bons (Esquema 7).



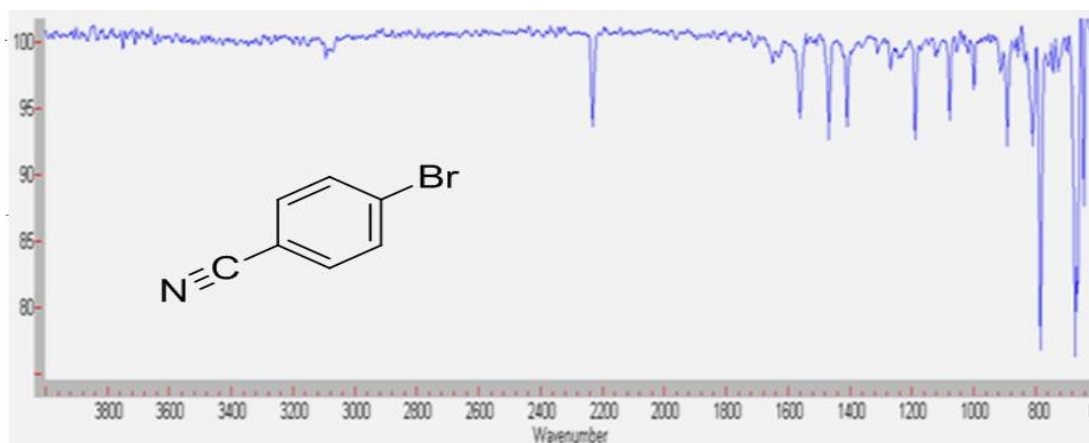
R<sub>1</sub> = (a) Ph; (b) m-CH<sub>3</sub>; (c) p-CH<sub>3</sub>; (d) o-CH<sub>3</sub>; (e) p-NO<sub>2</sub>; (f) p-Br; (g) p-Cl

**Esquema 5:** Reação de obtenção da arilamidoximas.

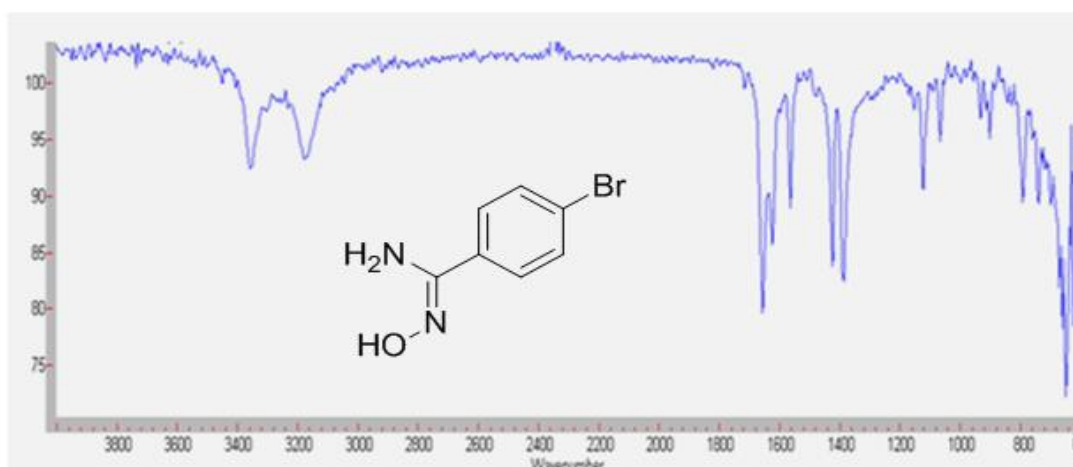
**Tabela 1:** Síntese de arilamidoximas

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

As estruturas dos compostos foram elucidadas através dos espectros de infravermelho e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . No espectro de infravermelho, quando se compara o espectro do substrato de partida (Espectro 1) com o espectro do produto obtido (Espectro 2) é possível verificar o desaparecimento do pico em  $2200\text{ cm}^{-1}$  característico de  $\text{C}\equiv\text{N}$ , e aparecimento das bandas de absorções em  $3400\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos simétricos do grupo  $\text{NH}_2$  e a banda de absorção do grupo  $\text{OH}$  em  $3211\text{ cm}^{-1}$ , a ligação  $\text{C}=\text{N}$  em  $1653\text{ cm}^{-1}$  e em  $850\text{ cm}^{-1}$  que corresponde à ligação  $\text{N}-\text{O}$ .



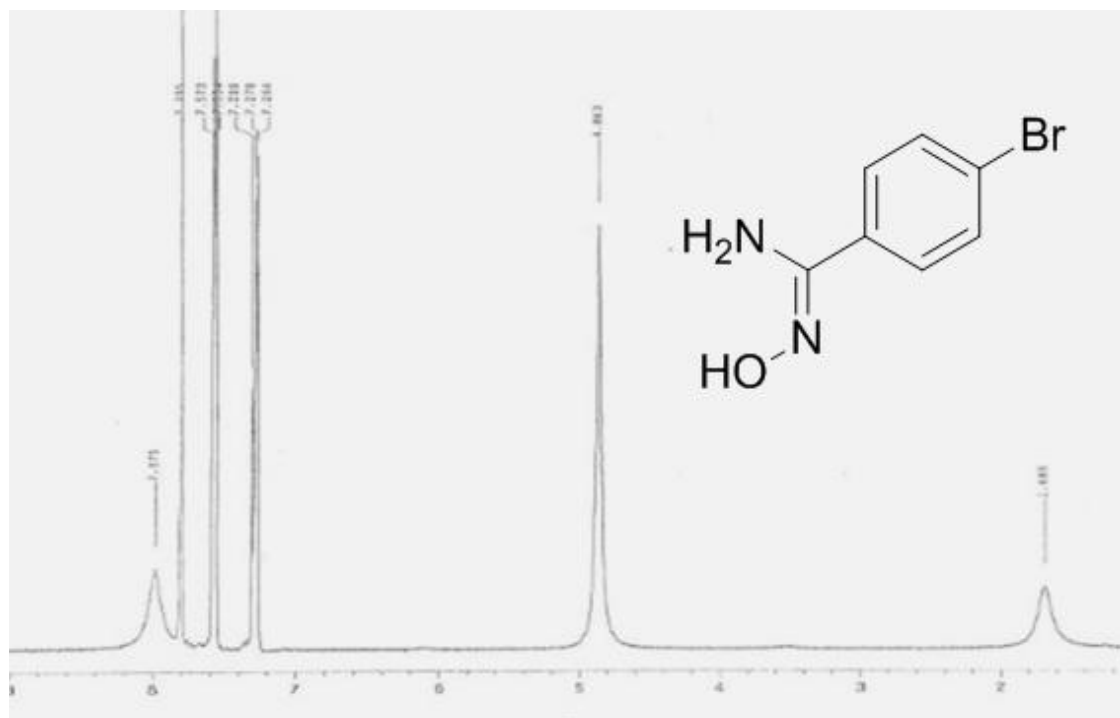
**Espectro 1:** Espectro de IV em pastilha de KBr do substrato de partida **23f**



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



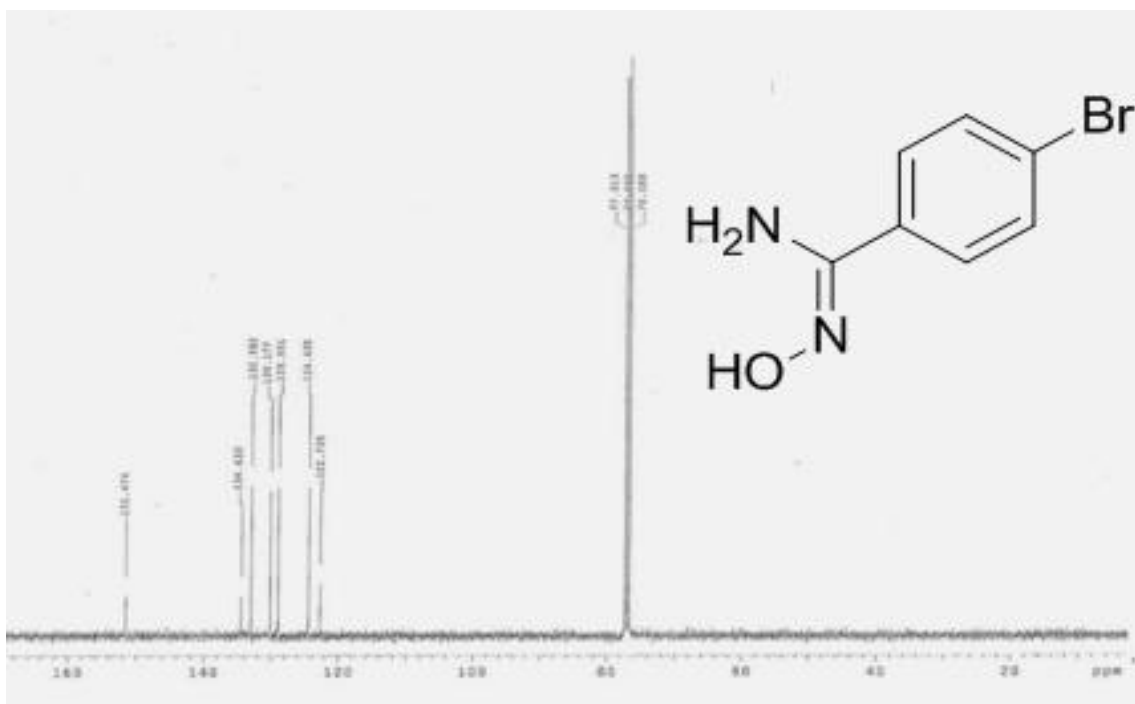
Para confirmação e elucidação dos produtos sintetizados foram realizados os espectro de RMN  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN  $^1\text{H}$  da (Espectro 3) realizado em um aparelho de 300 MHz, fazendo uso do solvente clorofórmio-*d* ( $\text{CDCl}_3$ ).



**Espectro 3:** Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **26f**

A análise espectral do composto verificou na região  $\delta$  4,90 ppm um sinal referente aos prótons do grupo  $\text{NH}_2$ . O próton do grupo OH aparece na região  $\delta$  8,00 ppm, devido á presença do sistema conjugado da amidoxima. Este sistema conjugado gera um efeito anisotrópico na mesma direção do campo magnético externo aplicado. Os prótons aromáticos aparecem na região entre  $\delta$  7,20 e  $\delta$  7,76 ppm. Os dois prótons *meta* substituídos em relação ao bromo (Br) aparecem como um multipeto na região de  $\delta$  7,20 –  $\delta$  7,36 ppm, os dois prótons *ortho* substituídos em relação ao bromo (Br) aparecem como um

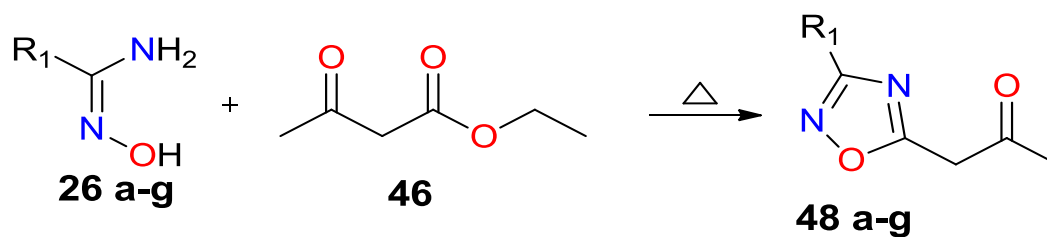
multiplete na região de  $\delta$  7,58 –  $\delta$  7,76 ppm. O deslocamento destes prótons é justificado porque geram um espectro de segunda ordem por serem quimicamente equivalentes (o mesmo deslocamento químico) mais não são magneticamente equivalentes (apresentam constantes de acoplamentos ( $J$ ) diferentes). Já para o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 26f (Espectro 4) constatamos que os sete sinais dos carbonos aparecem devidamente em suas regiões esperadas. Sinais característicos de carbonos aromáticos 1-7 aparecem entre  $\delta$  120,0 –  $\delta$  138,0 ppm. Os carbonos 1 e 4 ligados a grupos retiradores de elétrons, como o bromo, por efeito de campo e o grupo amidoxima por hiperconjugação aparecem na região mais desblindados, ou seja, no campo baixo do espectro. Quando comparado o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do produto de partida registrado na literatura com o composto obtido (26f) é possível verificar uma mudança no deslocamento químico do carbono 1. Isto está de acordo com o esperado, devido a mudança de hibridização do carbono 1 de  $sp$  para  $sp^2$ . Conseqüentemente uma variação no deslocamento de campo alto para campo baixo  $\delta = 149,8$  ppm.



**Espectro 4:** Espectro de RMN<sup>13</sup>C em (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **26f**

### 2.1.2. Síntese dos 1.2.4 oxadiazóis

Utilizando o subtrato de partida (**26a-g**) na presença do  $\beta$ -ceto éster aceto acetato de etila (**46**) sobre aquecimento (Esquema 8) na ausência de base e solvente durante 3 horas, os compostos alvos (**48a-g**) foram sintetizados com rendimentos variando entre 15%-88%. O processo de purificação ocorre em aproximadamente 48 horas apontando assim para necessidade do aprimoramento da metodologia. Visto que a síntese preza por uma química limpa; da síntese a obtenção final do composto alvo.



R<sub>1</sub>= (a) Ph; (b) *m*-CH<sub>3</sub>; (c) *p*-CH<sub>3</sub>; (d) *o*-CH<sub>3</sub>; (e) *p*-NO<sub>2</sub>; (f) *p*-Br; (g) *p*-Cl

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

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

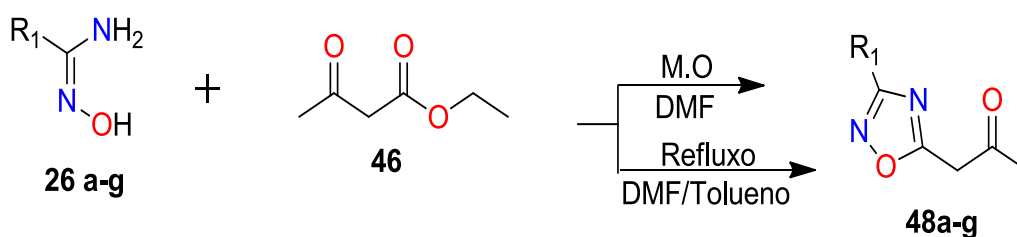
**Tabela 2:** Obtenção do 1,2,4 oxadiazol com diferentes estequiometrias

Produto	Metodologia de Aquecimento		
	<i>Estequiometria</i>	<i>Estequiometria</i>	<i>Estequiometria</i>
	A 1:2	B 1,1 : 1,2	C 1,1 : 1,5
<b>48a</b>	88%	59%	71%
<b>48b</b>	74%	44%	63%
<b>48c</b>	60%	58%	83%
<b>48d</b>	—	43%	55%
<b>48e</b>	69%	75%	82%
<b>48f</b>	—	55%	61%
<b>48g</b>	30%	50%	15%

A estequiometria “A” embora satisfatória no quesito rendimento, apresentou sérios problemas de purificação. Nesta ao final da reação uma quantidade do éster muito grande continua presente, atribuindo a este fato a dificuldade no processo de purificação. Prossegui-se utilizando a estequiometria “B” que apresentou uma redução no rendimento obtido, mas de um modo geral o processo de purificação (separação) ocorreu, mas rapidamente, sem dificuldade. Assim julgamos que o acréscimo de éster era o caminho para maiores rendimentos com boa purificação por isso partimos para

estequiometria "C", esta por sua vez, apresentou rendimentos satisfatórios com purificação do composto também ocorrendo de forma satisfatória.

A síntese dos compostos (**48a-g**) também fez uso da metodologia de refluxo e a irradiação de micro-ondas como podemos observar no (Esquema 9).



R<sub>1</sub> = ( a ) Ph; ( b ) *m*-CH<sub>3</sub>; ( c ) *p*-CH<sub>3</sub>; ( d ) *o*-CH<sub>3</sub>; ( e ) *p*-NO<sub>2</sub>; ( f ) *p*-Br; ( g ) *p*-Cl

### Esquema 7: Estratégia para obtenção do 1,2,4 oxadiazol

A síntese com irradiação de micro-onda se sobressai quando observamos questões como: o tempo reacional que são 8 minutos; uso de solventes, visto que se faz uso apenas de uma gota de DMF gerando assim o mínimo de rejeito, e rendimento reacional que se mostra satisfatório como pode ser visto na tabela 3.

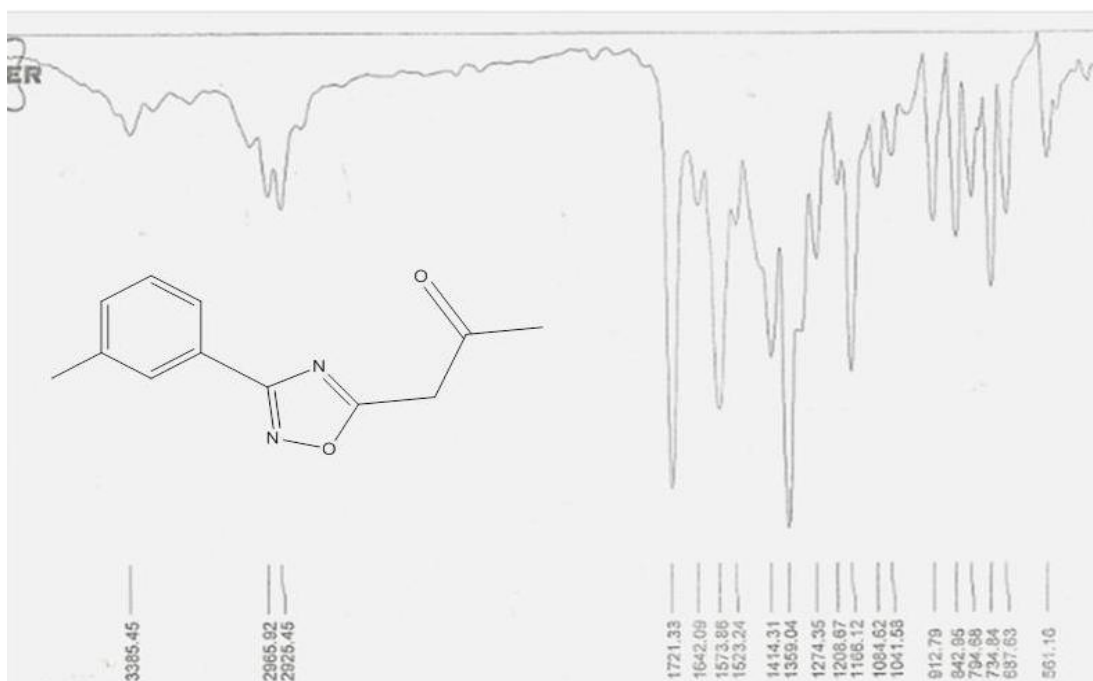
**Tabela 3:** Obtenção do 1,2,4 oxadiazol por diferentes metodologias

Produto	Metodologia			
	Micro-ondas		Refluxo	
	<i>Tempo</i>	<i>Rendimento</i>	<i>Tempo</i>	<i>Rendimento</i>
<b>48a</b>	8 minutos	57%	30 horas	88%
<b>48b</b>	8 minutos	62%	30 horas	60%
<b>48c</b>	8 minutos	75%	30 horas	63%
<b>48d</b>	8 minutos	—	30 horas	55%
<b>48e</b>	8 minutos	78%	30 horas	43%
<b>48f</b>	8 minutos	83%	30 horas	45%
<b>48g</b>	8 minutos	48%	30 horas	42%

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

No espectro de infravermelho do composto 48b (Espectro 5) é possível observar o estiramento em  $1.166\text{ cm}^{-1}$  referente a ligação C-N. O estiramento da ligação C-O normalmente aparece em  $1.200\text{ cm}^{-1}$  no entanto devido a conjugação do oxigênio com o anel esta banda de absorção que dá a ligação características de dupla ligação ela é movida para uma maior energia aparecendo em  $1.359\text{ cm}^{-1}$ . Em  $1.573\text{ cm}^{-1}$  podemos observar a absorção da ligação C=N bem como C=C que por serem estiramento fracos aparecem sobrepostos justificando assim o alargamento da banda de absorção. O

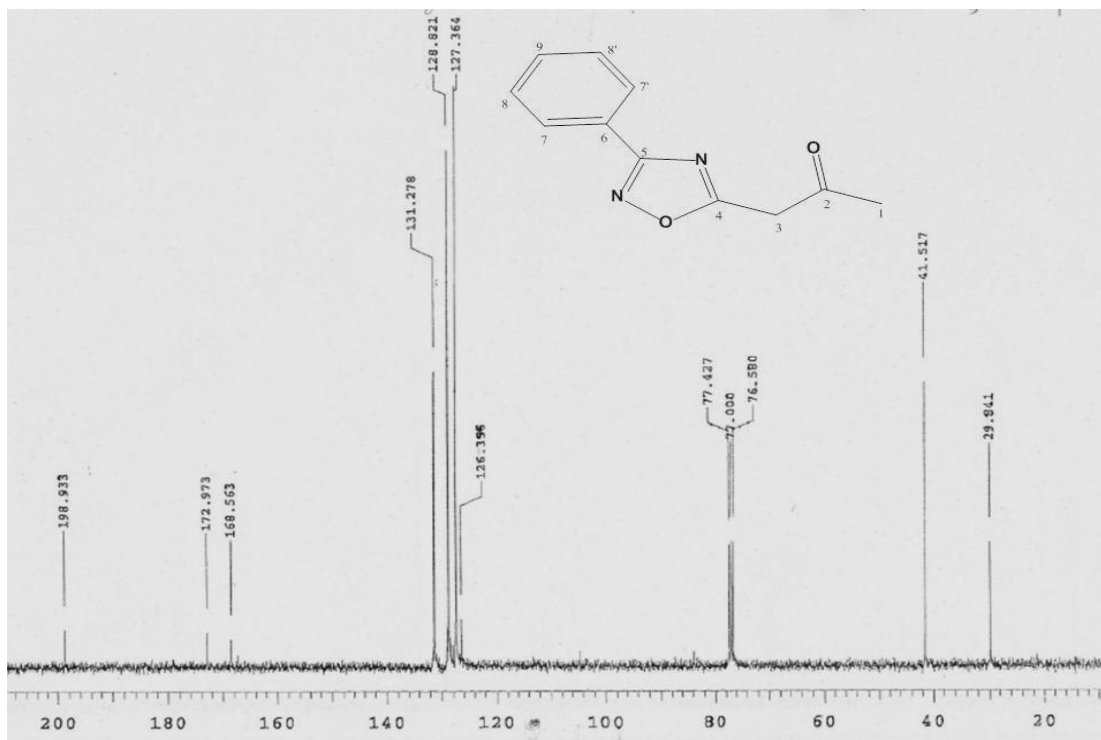
estiramento agudo e forte de carbonila em  $1.721\text{ cm}^{-1}$  característica de ligação C=O. A absorção em  $2.965\text{ cm}^{-1}$  característica da ligação C-H  $sp^3$ .



**Espectro 5:** Espectros de IV em Pastilha de KBr do composto **48b**

Por sua vez a análise do espectro de RMN<sup>13</sup>C do composto (**48a**) mostrou os nove núcleos com deslocamento dentro do esperado como podemos observar no espectro 6. Sinais característicos de carbonos aromáticos aparecem entre  $\delta$  126,3 –  $\delta$  131,2 ppm. Os carbonos do anel oxadiazólico C-4 em  $\delta$  168,5 ppm e C-5  $\delta$  172,97 ppm estão deslindados, apresentam uma forte interação com grupos eletronegativos. O C-2 possui o  $\delta$  198,93 ppm por ser um carbono de carbonila. O carbono C-3 esta na região  $\delta$  41,51 ppm, típica de carbono  $sp^3$  e o C-1 em campo alto com  $\delta$  21,50 em ppm.



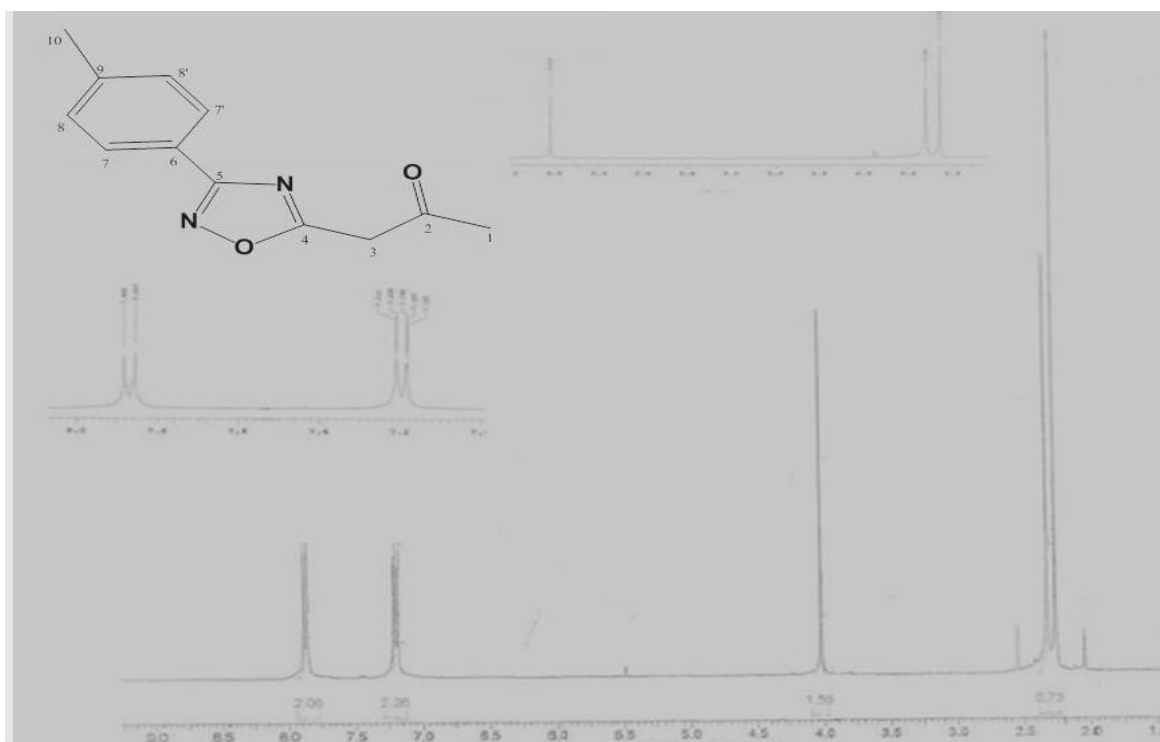


**Espectro 6:** Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  em 300MHz e  $\text{CDCl}_3$  do composto

#### 48a

A análise do RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 7) veio a ratificar a estrutura do composto 48c. Em campo alto do espectro são observados três singletos: o mais protegido em  $\delta$  2,26 ppm foi atribuído ao hidrogênios da metila H-1; aquele em  $\delta$  2,32 ppm foi atribuído ao H-10 da metila próxima ao anel aromático e o mais deslindado em  $\delta$  4.10 ppm corresponde ao hidrogênios metilênicos H-3. Os simpletos das metilas apresentaram integrações para três hidrogênios cada e o hidrogênio metilênico para dois. Na região dos aromáticos observa-se o deslocamento de hidrogênios do sistema AA'BB', apresentando um dubleto em  $\delta$  7,87 ppm com integração para dois hidrogênios correspondentes a H-7 cuja constante de acoplamento é  $J^3 = 8,1\text{Hz}$ ; estes hidrogênios acoplam com H-8 que aparecem como duplo dubleto em  $\delta$  7,20

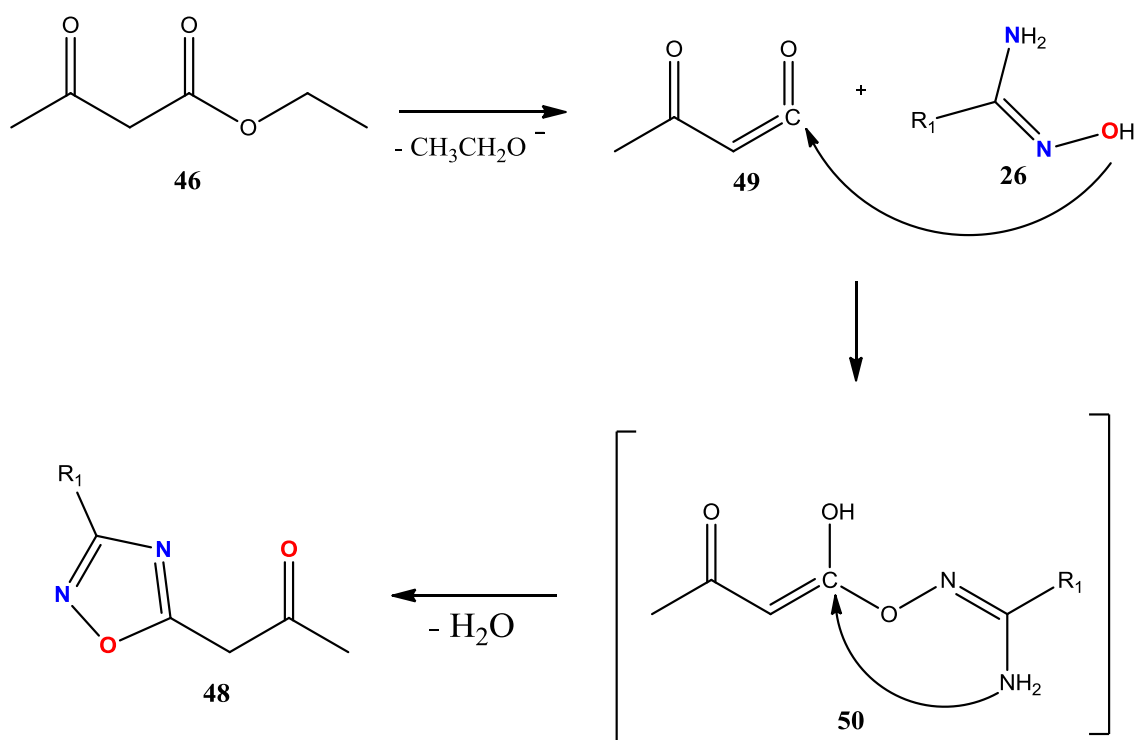
ppm com integração para dois hidrogênios e constantes de acoplamento  $J^3 = 8,1\text{Hz}$ . Observa-se que H-8 possui outra constante de acoplamento com H-7 com valor de  $J^6 = 0,9\text{Hz}$ , indicando que estes hidrogênios são quimicamente equivalentes, mas magneticamente diferentes



**Espectro 7:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 300 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do composto **48c**

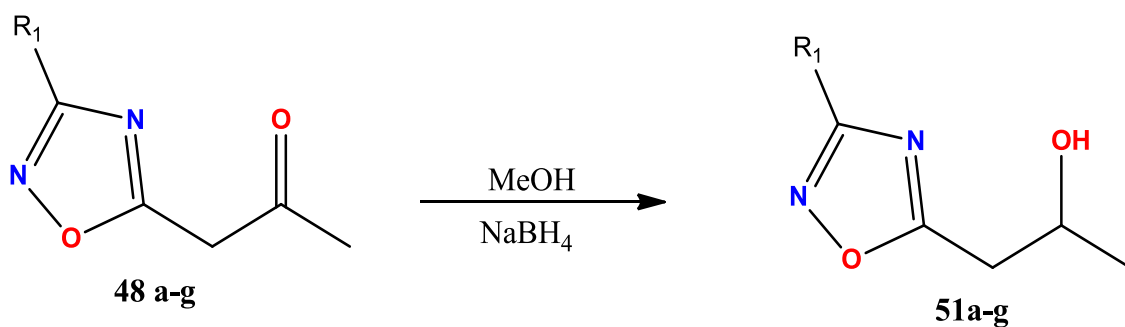
O mecanismo (Esquema 10) de obtenção proposto para os 1,2,4-ozadiazóis já reportado na literatura por Freitas Filho e colaboradores<sup>28</sup> bem como por Du e colaboradores<sup>30</sup> a grande viabilidade da formação do ceteno. Este mecanismo sem base e sem solvente envolve a eliminação de um grupo alcóxi decorrente do aquecimento que posteriormente sofrerá um ataque na forma ceteno por parte dos pares de elétrons livre do oxigênio da amidoxima ao núcleo, mas duro do sítio reacional do ceteno. Assim ocorre a perda de água a formação do intermediário O-acil ceteno que viabilizara um ataque

intramolecular nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio ao carbono da carbonila alfa ocorrendo assim a ciclização e formação do núcleo oxadiazólico de interesse.



**Esquema 8:** Proposta mecanística para obtenção dos 1,2,4 oxadiazóis sem base e sem solvente

Obtendo os compostos (48 a-g) foi dada continuidade ao projeto para obtenção dos novos intermediário de reação estes apresentando agora a função álcool. Para isso foi realizado reações de redução mostra o esquema 11 abaixo:



R1= (a) Ph; (b) *m*-CH<sub>3</sub>; (c) *p*-CH<sub>3</sub>; (d) *o*-CH<sub>3</sub>; (e) *p*-NO<sub>2</sub>; (f) *p*-Br; (g) *p*-Cl

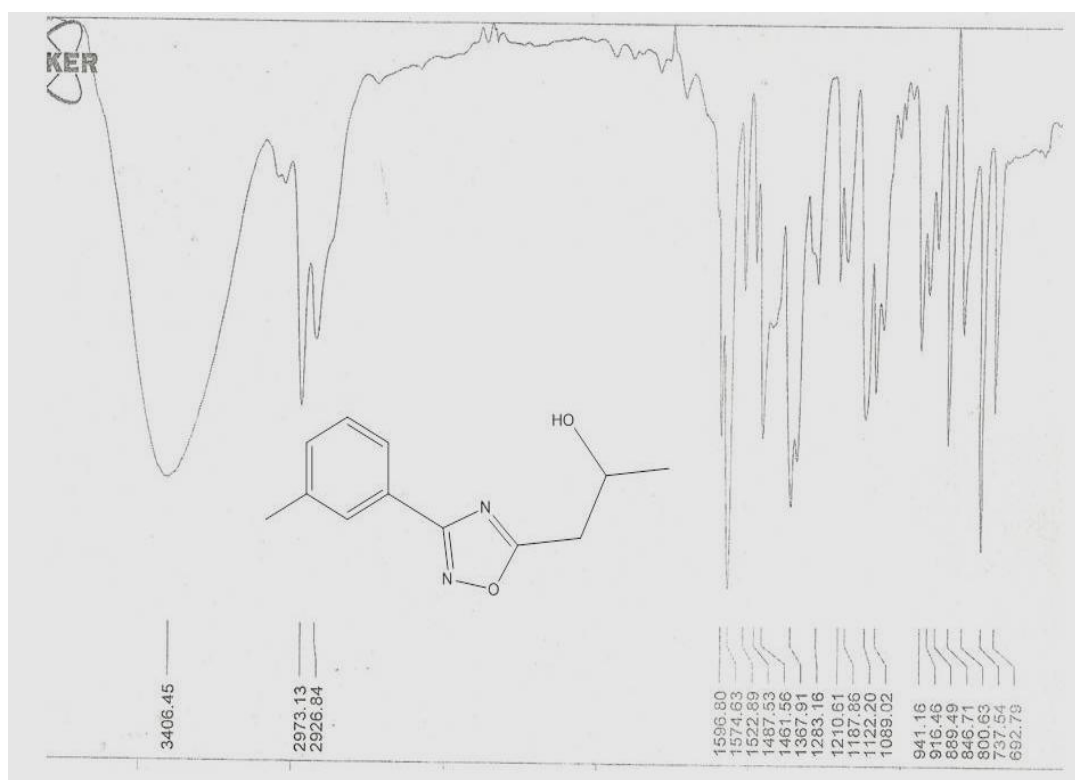
**Esquema 9:** Reação de redução dos compostos 51a-g com NaBH<sub>4</sub>

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

**Tabela 4:** Rendimentos das reações de redução

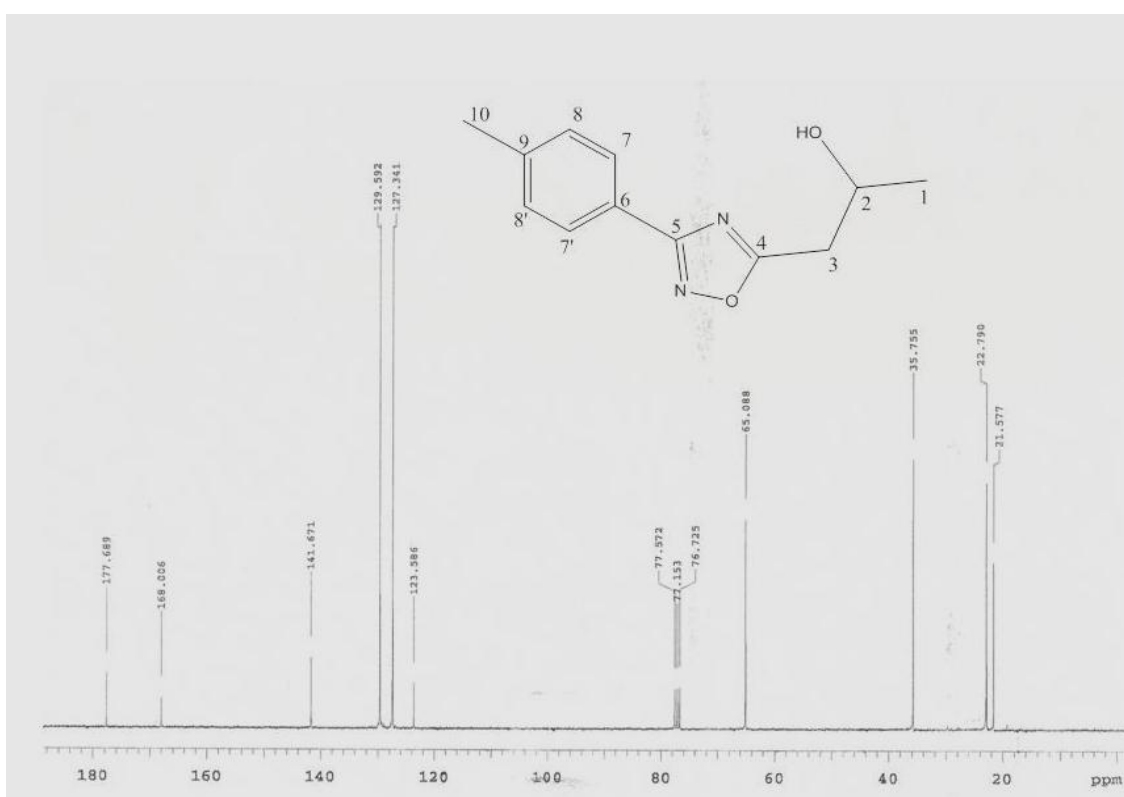
PRODUTO	REDIMENTOS %
<b>51a</b>	88%
<b>51b</b>	80%
<b>51c</b>	75%
<b>51d</b>	72%
<b>51e</b>	64%
<b>51f</b>	64%
<b>51g</b>	83%

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



**Espectro 8:** Espectro de IV Espectro em pastilha de KBr do composto **51b**

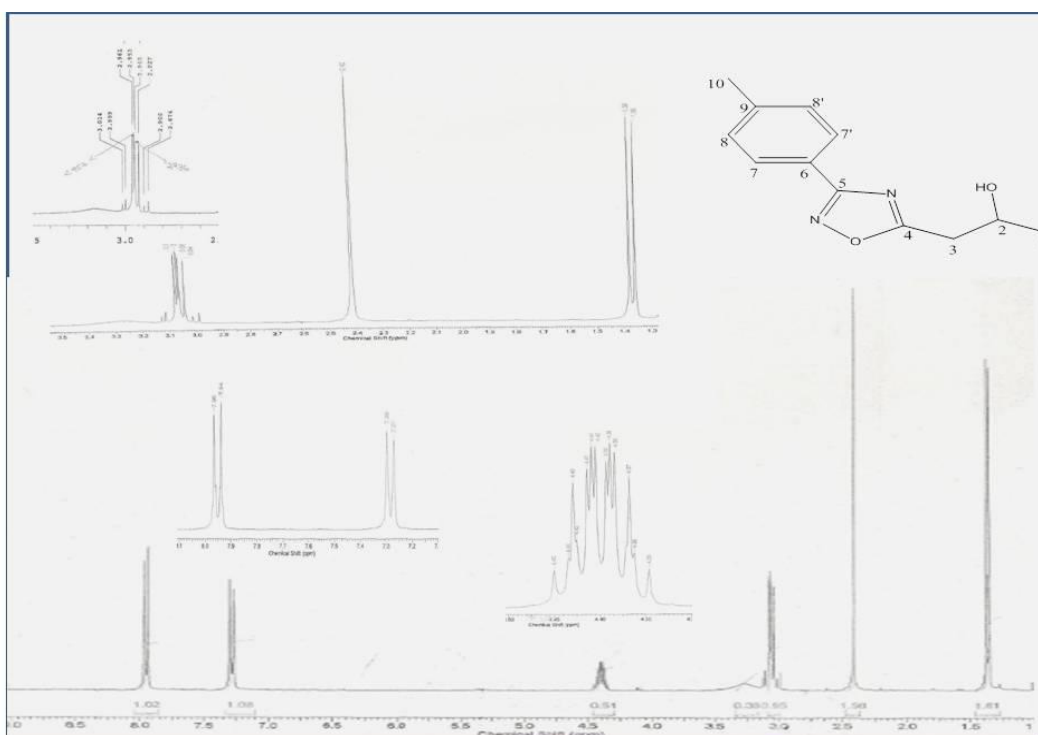
No RMN<sup>13</sup>C foram observados os núcleos esperados ratificando a estrutura, com seus respectivos deslocamento químico (Espectros 9). Sinais característicos de carbonos aromáticos aparecem entre  $\delta$  123,0 –  $\delta$  141,0 ppm. Os carbonos do anel oxadiazolico C-4 em  $\delta$  177,68 ppm e C-5  $\delta$  168,00 ppm. O C-2 possui o  $\delta$  65,08 ppm por ser ligado diretamente ao álcool. O carbono C-3 esta na região  $\delta$  35,75 ppm, típica de carbono sp<sup>3</sup> o mesmo menos blindado que o carbono C-1 que esta em  $\delta$  21,57 ppm e C-10  $\delta$  22,79 ppm.



**Espectro 9:** Espectro de RMN<sup>13</sup>C de 300MHz em CDCl<sub>3</sub> do composto **51c**

A análise espectral do RMN<sup>1</sup>H (Espectro 10) do composto verificou em campo alto do espectro um duplete referente ao hidrogênio metilénico que acoplam com H-2 e apresenta uma constante de acoplamento  $J= 6,3$ Hz. Em seguida é observado um simpleto em  $\delta$  2,42 ppm foi atribuído ao hidrogênios da metila próxima ao anel aromático; na região dos aromáticos observa-se o

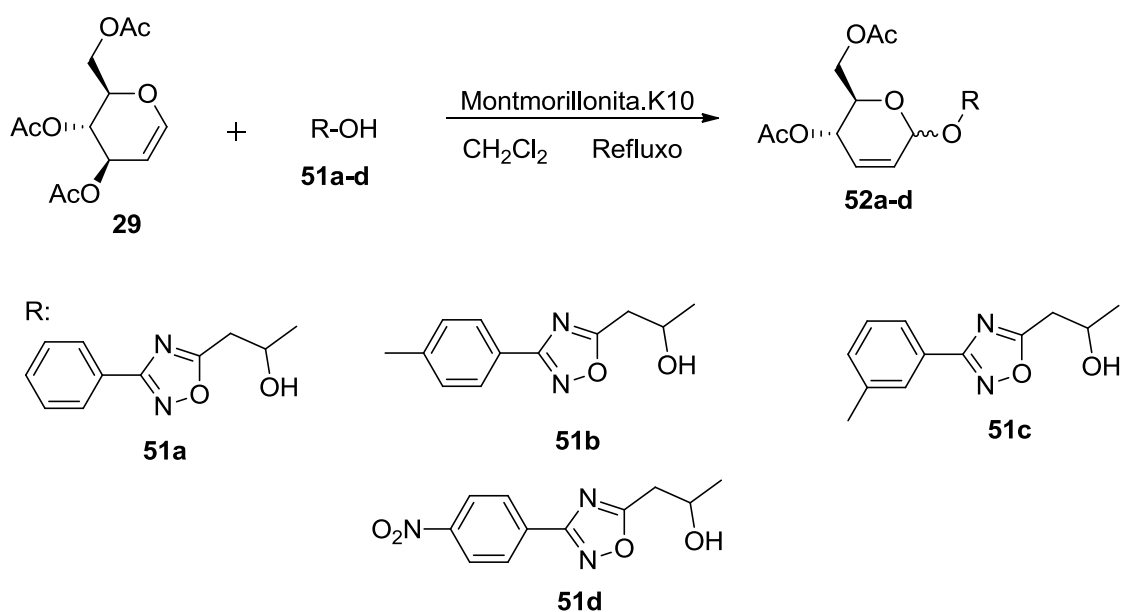
deslocamento de hidrogênios do sistema AA'BB', apresentando um dubleto em  $\delta$  7,16 ppm com integração para dois hidrogênios correspondentes a H-7 cuja constante de acoplamento é  $J = 8,1\text{Hz}$ ; estes hidrogênios acoplam com H-8 que aparecem como duplo dubleto em  $\delta$  7,84 ppm com integração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



**Espectro 10** : Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 300MHz em  $\text{CDCl}_3$  do composto **51c**

### 2.1.3 Síntese dos compostos glicoheterocíclicos

A reação de glicosidação entre o tri-*O*-acetil-D-glucal (**29**) e o respectivo álcool (**51a-d**) foi realizada em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, na presença de montmorillonita K-10 como catalisador, sob refluxo (Esquema 14). Os compostos (**52 a-d**) foram obtidos em um tempo reacional de 3 horas, com bons rendimentos: 93% -96%.

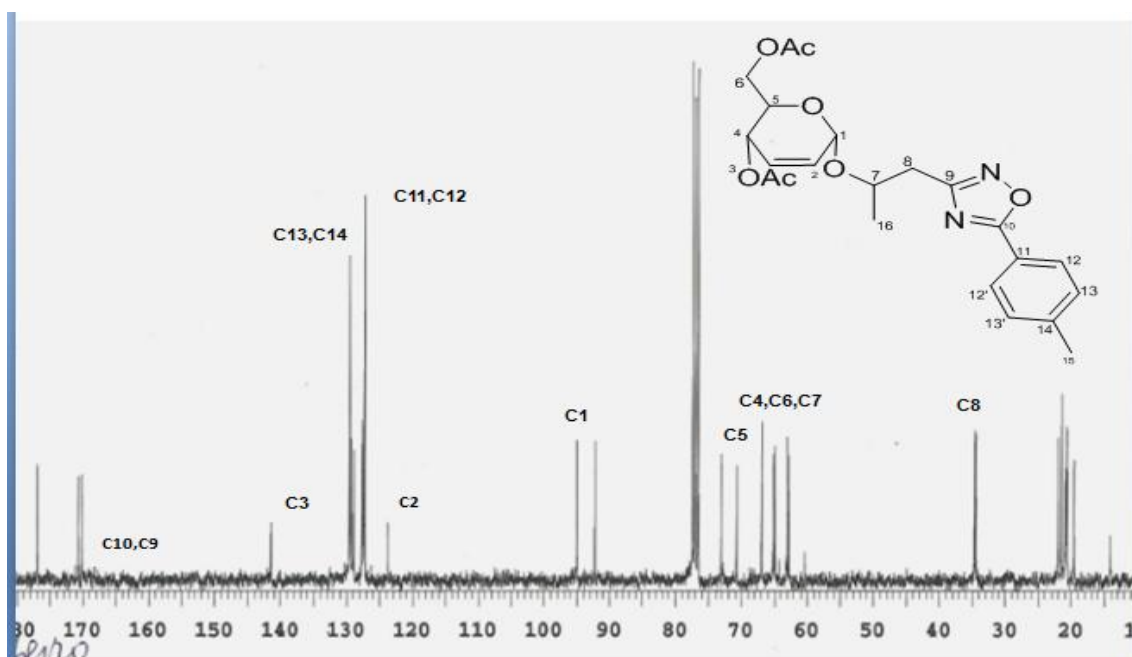


**Esquema 10:** Síntese de glicosídeo 2,3-insaturado contendo como aglicona o 3 -aril-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan-2-ol.

Devido ao produto da reação ser um diastereoisômero a obtenção do composto alvo ocorreu em forma de uma mistura de dois produtos o que acarretou em duplicidade de sinais que se justifica pelo fato de moléculas com grupos diastereotópicos serem quimicamente diferentes e apresentarem-se em diferentes deslocamentos químicos. O espectro de RMN<sup>13</sup>C observado a duplicidade de sinais devido à mistura dos compostos (Espectro 11). Em campo alto o sinal do carbono das carbonilas dos grupos OAc bem como os



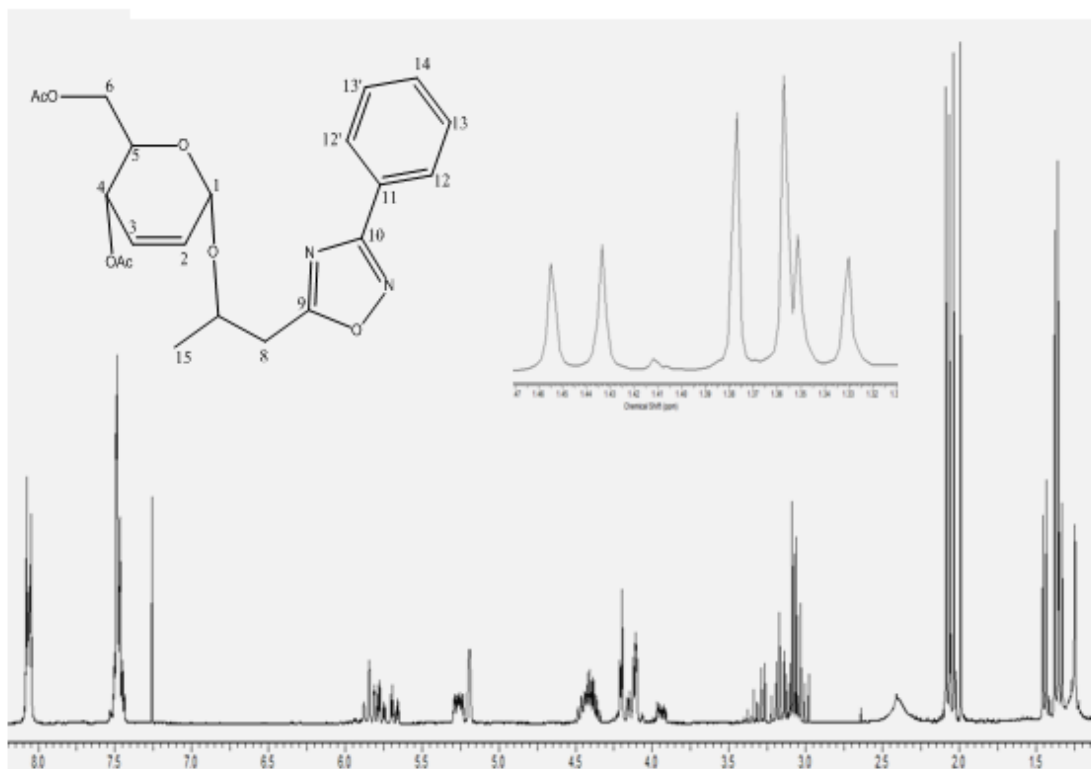
carbonos do anel oxadiazolico C9 e C10 em  $\delta$  170,4 e 168,3 ppm. Sinais característicos de carbonos aromáticos C11,C12,C13,C14 aparecem entre  $\delta$  127,0 –  $\delta$  129,0 ppm. Os carbonos vinílicos do carboidrato C2 e C3 aparecem na de  $\delta$  123,8 ppm,  $\delta$  141,5 ppm. Com dois sinais na região de  $\delta$  95,0 e 92,3 ppm encontra-se o carbono da ligação glicosídica C1, fato este justificado pela presença do anômero  $\beta$ . Por sua vez em campo baixo ao carbono do anel piranosídeo C5 com  $\delta$  73,1 ppm e  $\delta$  70,8 ppm. Os carbonos do carboidrato C4,C6 e C7 com  $\delta$  66,99 ppm,  $\delta$  65,2 ppm e  $\delta$  63,11 ppm respectivamente. Por fim o C8 na esta na região  $\delta$  34,6 ppm, típica de carbono  $sp^3$  o mesmo menos blindado que os carbono do grupo OAc.



### Espectro 11: Espectros de RMN $^{13}C$ de 300MHz em $CDCl_3$ do composto **52b**

O espectro de RMN $^1H$  a 300 MHz para a mistura de dois produtos (Espectro 12) foi possível verificar em  $\delta$  2,0 e 2,1ppm dois simpletos os hidrogênios das metilas do grupo OAc do anel piranosídeo. O simpleto largo

em  $\delta$  5,1 ppm referente ao hidrogênio anomérico H-1. Em  $\delta$  5,82 ppm um par de duplos dupletos referente ao acoplamento de H-3 com H-2, por sua vez em  $\delta$  5,73 ppm outro duplo duplo referente ao acoplamento de H-2 com H-3. A constante de acoplamento  $J=9,5\text{Hz}$ . Em  $\delta$  8,1 e 7,5 podemos observar os prótons aromáticos apresentando multipletos com integração para 3 hidrogênio e 4 hidrogênios respectivamente. Por sua vez o  $\delta$  5,27 referentes a H-4 possui uma constante de acoplamento com H-5 de  $J=6,7$ . Em  $\delta$  4,22 o próton H6 e H-6' com esperado duplo duplo com acoplamento germinal de  $^2J= 1,74$ . O próton H-8 com  $\delta$  3,95 apresenta um par de duplos dupletos com  $^2J_{ab}= 14$  e  $^3J_{ac}=5,9$  Hz referente ao acoplamento com H-7 característico do acoplamento germinal diastereotópicos em sistemas alifáticos acíclicos. Na região de  $\delta$  1,30-1,45 ppm observamos o grupo metila da aglicona que aparece na forma de dupletos, um em 1,35 ppm com  $J= 6\text{Hz}$  e outro em 1,45 ppm também com  $J=6\text{Hz}$ , na proporção 5:5 este fato ratifica o fato do composto um diastereoisômero.



**Espectro 12:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 300MHz em  $\text{CDCl}_3$  do composto **52a**

## 2.2 Testes biológicos

### 2.2.1 Com os núcleos 1,2,4 Oxadiazóis

Compostos contendo o núcleo oxadiazólico da série 48a-f e 51a-c foram submetidos a teste biológico para verificação da citotoxicidade *in vitro* dos mesmos frente a células tumorais - HT29 (carcinoma de cólon - humano), HL60 (leucemia promielocítica) e NCI H-292 (câncer de pulmão- humano). Pois como registrado na literatura diversos compostos contendo o 1,2,4 oxadiazol apresentam atividade biológica.

O teste a qual foram submetidos os compostos seguiu a metodologia estabelecida por Mosman<sup>50</sup> esta permite de forma rápida concluir a capacidade citotóxica dos compostos. É uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas<sup>51</sup>.

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

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

Do total das amostras testadas, algumas obtiveram atividade antitumoral inferiores ao percentual que possam ser considerados inibidores de crescimento de células tumorais. Frente as células HL60 a inibição do crescimento celular demonstra ser de pouca a atividade moderada principalmente quando se trata do composto 48c. Conclui-se também que a redução da função cetona para a função álcool não favoreceu a atividade registrada frente a células HL60. Contudo quando passamos a observar isoladamente os resultados frente a células NCI H-292, passamos a ter uma

---

<sup>50</sup> MOSSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, 65: 55-63, **1983**.

<sup>51</sup> BERRIDGE, M. V., TAN, A. S., McCOY, K. D., WANG, R. The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays that Use Tetrazolium Salts. *Biochemica*, 4: 14-19, **1996**.

atividade constante para ambas às funções orgânicas o que se repete frente a células- HT29. Assim como podemos observar na tabela 5 os compostos testados de forma preliminar para avaliação do potencial antitumoral *in vitro* destes indicaram que houve baixa a moderada atividade antitumoral frente às linhagens utilizadas na concentração especificada.

**Tabela 5-** Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) das amostras em dose única de 25 µg/mL

	<b>HT29</b>		<b>NCI</b>		<b>HL60</b>	
	<b>% inibição</b>	<b>erro</b>	<b>% inibição</b>	<b>erro</b>	<b>% inibição</b>	<b>erro</b>
<b>48 a</b>	18,6	2,4	25,4	4,6	62,5	4,9
<b>48b</b>	8,2	2,1	57,1	3,2	50,0	1,5
<b>48c</b>	32,1	1,8	39,0	8,3	84,8	12,3
<b>48f</b>	0	0	29,2	2,5	26,1	0,3
<b>51 a</b>	16,7	1,6	24,0	1,2	0	0
<b>51b</b>	18,4	2,0	14,3	3,6	0	0
<b>51c</b>	15,7	5,1	12,2	3,06	0	0

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

As toxicidades dos compostos (**52a-d**) foram testados em larvas de *Artemia salina*. Uma espécie de microcrustáceo da ordem Anostraca, utilizada neste trabalho como bioindicador de toxicidade. Se alimenta basicamente de bactérias, algas unicelulares, pequenos protozoários e detritos dissolvidos no meio. O camarão de água salgada ensaio tem sido usado como um ensaio conveniente e rápido para descobrir novos compostos citotóxicos<sup>52</sup>. O teste de toxicidade sobre a *Artemia salina* (TAS) é um ensaio biológico amplamente utilizado devido ser rápido, confiável, de baixo custo e por ter demonstrado uma boa correlação com várias atividades biológicas<sup>53</sup> tais como: antitumoral<sup>54,55</sup>, contra o *Trypanosoma cruzi*<sup>56</sup>, antibacteriana<sup>57</sup>, antifúngico<sup>58</sup>. Em geral, extratos com alta toxicidade para *Artemia salina* (DL50 < 200  $\mu$ g/mL) apresentam alto potencial para estas atividades.

---

<sup>52</sup> Machado, S.L.; Santos, I.V.; Costa, N.F.; Filho, B.P.D.; Sarragiotto, M.H. Acta. Sci. Technol. **2005**. v27, n2p107.

<sup>53</sup> Meyer B.N, Ferrigini N.R, Putnan J.E, Jacobsen LB, Nichols DE, McLaughlin JL **1982**. *Planta Med* 45:31.

<sup>54</sup> McLaughlin JL, Chang CJ, Smith DL **1991**. "Studies in Natural Product Chemistry". Amsterdam: Elsevier, p. 383-409

<sup>55</sup> McLaughlin JL, Chang CJ, Smith DL **1993**. Nova York: Kinghorn & Balandrini, p. 112-137

<sup>56</sup> Dolabela MF **1997**. *Naturais substancias* Minas Gerais, 130p

<sup>57</sup> Brasileiro BG, Pizzolo VR, Raslan DS, Jamal CM, Silveira D **2006**. *Rev Bras Cienc Farm* 42: 195-202

<sup>58</sup> Magalhães AF, Tozzi AMGA, Santos CC, Serrano DR, Zanotti-Magalhães EM, Magalhães EG, Magalhães LA **2007**.: biological activities. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98: 713-718.

O teste a qual foram submetidos os compostos seguiu a metodologia estabelecida por Costa<sup>59</sup> no qual de dez larvas de *Artemia salina* foram transferidas para tubos de ensaios contendo água artificial do mar e o extrato etanólico, em três diferentes concentrações cada uma em triplicata constituindo um ensaio, este ensaio foi realizado três vezes. A contagem dos animais mortos e vivos foi realizada após 24 h. Utilizou-se o método Probitos de análise para obtenção das DL<sub>50</sub> e respectivos intervalos de confiança. A dose letal (DL<sub>50</sub>), que corresponde à concentração mínima que provoca 50% de mortalidade das larvas, portanto por se trata de um teste dose-resposta o mesmo visa estabelecer a faixa da dose mínima que servirá de base pra fechamento das determinações precisas posteriores.

Os compostos (**52a-d**) obtiveram resultado satisfatório apresentou alta toxicidade para a *Artemia salina* (DL<sub>50</sub> < 125 µg/mL) o que demonstra que são promissores compostos e podem apresentar atividades biológicas vastas e diversas.

---

<sup>59</sup> Costa, E.S.S.; Dolabella, M.F.; Póvoa, M.M.; Oliveira, D.S.; Muller, A.H. **2009**. *Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn.* 19(4).

## CAPÍTULO 3

---

### CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS



## CAPÍTULO 3: CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

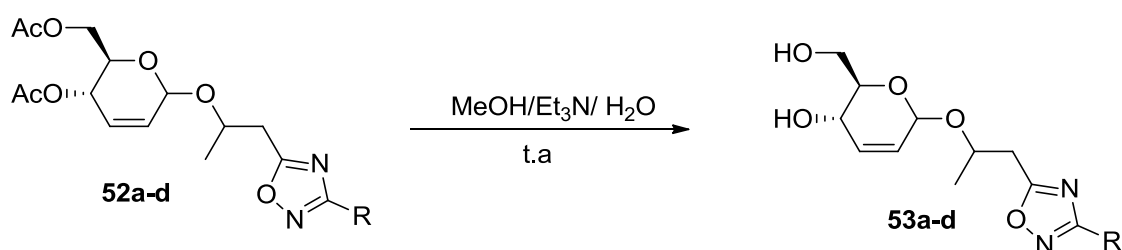
### 3.1 Conclusão

Neste trabalho, foi realizada a síntese de diferentes arilamidoximas, para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis. As arilamidoximas foram obtidas com rendimentos (70%-92%) melhores que os encontrados na literatura. Após a síntese das arilamidoximas, foram sintetizados sete 1,2,4-oxadiazóis: 3-aril-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-propan-2-ona (**48a-g**), fazendo uso de três metodologias (a) aquecimento sem presença de base ou solvente, (b) irradiação de micro-ondas e (c) refluxo com base e solvente. O método "A" utilizado apresenta-se eficaz no aspecto tempo e rendimento, pois o tempo quando é comparado com metodologias tais com refluxo o mesmo é reduzido e os rendimentos são de moderado a bons (15%-88%). Por sua vez a Metodologia "B" destaca-se por produzir quantidade mínima de rejeitos os rendimentos serem bons (48%-83%) e o tempo reacional ser de 8 minutos. Outros sete intermediários de reação foram sintetizados a partir da reação de redução dos compostos (64%-88%) obtendo assim novos 3-aril-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-propan-2-ol (**51a-g**). Os compostos (**48a-g**) e (**51a-g**) tiveram suas estruturas elucidadas através das técnicas espectroscópicas de IV, RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Também foi realizado testes *in vitro* para verificação da citotoxicidade a células tumorais os quais apresentaram de pouca a moderada atividade. Por fim foi acoplado ao tri-O-acetil-D-glucal aos compostos (**51a-d**) e síntese seguiu a metodologia de Toshima com rendimentos bons (93-96%) e os compostos obtidos (**52a-d**) foram caracterizados e foi testado sua citotoxicidade frente à *Artemia salina* (DL50 < 125 µg/mL), os quais mostraram ser promissores compostos com atividade biológica.

### 3.2 Perspectivas

Como perspectiva deste trabalho deseja-se:

- ✚ Submeter os compostos (**52 a-d**) a hidrólise por meio da metodologia de Fraser-Reid e colaboradores<sup>60</sup> (Esquema 15) visando a obtenção dos compostos (**53 a-d**).



**Esquema 11:** Hidrolise dos compostos **52a-d**

- ✚ Separar os diastereoisômeros obtidos caracterizando por meio das técnicas espectroscópicas de IV, RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C determinando sua rotação específica e configuração absoluta por realizar raios-X dos cristais.

<sup>60</sup> Fraiser-reid, B; McLean, A.; Ushewoob, E.W.; Yunker, M. *Can. J. Chem.*, **1970**, 48, 10, 2877.

# CAPÍTULO 4

---

## PARTE EXPERIMENTAL

## CAPITULO 4 : PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 Materiais utilizados

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

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

### 4.2 Instrumentos utilizados

Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier foram obtidos com o equipamento Varian modelo 640 FTIR. Os espectros de RMN de  $^1H$  e de  $^{13}C$  foram obtidos nos equipamentos da Varian modelos Unity Plus (300 MHz para hidrogênio e 75 MHz para carbono) e VNMRS (400 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono), usando  $CDCl_3$  como solvente ou o sinal residual do solvente como padrão interno de referência. Os valores de deslocamento químico ( $\delta$ ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz). Os pontos de fusão dos compostos foram realizados no aparelho PFM II da BioSan.

### 4.3 Procedimentos geral para síntese das arilamidoximas

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

Após verificar o término da reação, o etanol foi evaporado e duas fases são formadas, a fase aquosa e o produto insolúvel em água, podendo ser um óleo ou um sólido. Quando sólido, o precipitado é filtrado e recristalizado em clorofórmio e/ou etanol. Quando o produto formado é um óleo, é realizada uma extração com acetato de etila (2 x 10mL), à fase orgânica é adicionado  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após uma filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto purificado por cristalização em clorofórmio. Os produtos 26a-g foram obtidos com moderados a bons rendimentos (70%-92%).

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

#### *Metodologia A: Aquecimento sem base*

Em um frasco de penicilina adicionou o éster (1,5 mmol) e arilamidoxima (1,0 mmol), estes foram misturados e levados para o banho de óleo em temperatura entre 95-110°C. O recipiente foi deixado em aquecimento durante 4 horas. Após a reação, foi realizada uma cromatografia em camada delgada

(CCD), em sistema  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$  (9:1). Os produtos 48a-g foram obtidos com rendimentos moderados a bons (15%-88%).

#### *Metodologia B: Aquecimento em micro-ondas*

Em um frasco de penicilina adicionou o éster (1,5 mmol) e arilamidoxima (1,0 mmol), estes foram misturados e levados para a irradiação de micro-ondas acrescentando uma gota de DMF. O recipiente foi deixado em aquecimento durante 8 minutos, na potencia máxima 650 W. Após a reação, foi realizada uma cromatografia em camada delgada (CCD), em sistema  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$  (9:1). Os produtos 48a-g foram obtidos com rendimentos moderados a bons (48%-83%).

#### *Metodologia C: Aquecimento em refluxo com base*

Em um balão de fundo redondo com condensador de refluxo e um Dean-Stark como armadilha, adicionou arilamidoxima (1,0 mmol), solubilizando está em 5 ml de DMF. Posteriormente carbonato de potássio (6 mmol) foi adicionado junto do tolueno 30 ml e o éster (1,5 mmol). O conteúdo foi agitado sob refluxo, durante 30h. Após a reação está 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. Os produtos 48a-g foram obtidos com rendimentos moderados a bons (42%-88%).

✚ Composto: 3-fenil-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-propan-2-ona (**48a**)

**Característica:** Sólido amarelado obtido com 88% de rendimento.

**R<sub>f</sub>:** 0,80

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

**RMN<sup>13</sup> C ( 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  198,93(C-2); 172,97(C-5); 168,56(C-4); 131,27(C-9) 128,82(C-8); 127,36(C-7); 126,35(C-6); 41,51(C-3); 29,84(C-1).

**RMN<sup>1</sup>H(300 MHz,CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8,10-8,04 (m, 2H, H7e H-8ll, Ph-H), 7,53-7,47 (m, 3H, H-9ll, H-4 e H-5, Ph-H), 4,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,33(s,3H,CH<sub>3</sub>).

✚ Composto: 3-*p*-toluil-[1,2,4 –oxadiazol-5-il]-propan-2-ona (**48b**)

**Característica:** Sólido amarelado obtido com 74% de rendimento.

**R<sub>f</sub>:** 0,72

**IV (KBr):** 2924, 1720,1592, 1361, 1169 cm<sup>-1</sup>

**RMN<sup>13</sup> C ( 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  199,01(C-2); 172,79(C-5); 168,54(C-4); 141,63(C-6); 129,48(C-7); 127,27(C-8); 123,50(C-9); 41,50(C-3); 29,82(C-10); 21,34(C-1).

**RMN<sup>1</sup>H(300 MHz,CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8,00-7,78 (d, 2H, *J*=8,1 Hz H7,); 7,21-7,18 (d, 2H, *J*=8,1 Hz H8);4,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,32(s,3H,CH<sub>3</sub>);2,25(s.3H,CH<sub>3</sub>).

✚ Composto: 3-*m*-toluil-[1,2,4 –oxadiazol-5-il]-propan-2-ona (**48c**)

**Característica:** Sólido amarelado obtido com 83% de rendimento.

**R<sub>f</sub>:** 0,85

**IV (KBr):** 2965, 1721,1732, 1359, 1166 cm<sup>-1</sup>

**RMN<sup>13</sup> C ( 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  198,91(C-2); 172,87(C-5); 168,63 (C-4); 132,04(C-9) 138,19(C-10), 128,46(C-6); 127,89 (C-8); 126,18(C-7); 41,50(C-3); 29,81(C-11); 21,23(C-1).

**RMN<sup>1</sup>H(300 MHz,CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8,00-7,88 (d, 2H, *J*=8,7 Hz H7,); 7,40-7,28 (m, 3H, *J*=8,7 Hz); 4,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,42(s,3H,CH<sub>3</sub>); 2,35(s.3H,CH<sub>3</sub>).

✚ Composto: 3-*p*-cloro-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-propan-2-ona (**48g**)

**Característica:** Sólido amarelo obtido com 50% de rendimento.

**R<sub>f</sub>:** 0,84

**IV (KBr):** 2927, 1719, 1366, 1159 cm<sup>-1</sup>

**RMN<sup>13</sup> C ( 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 198,75(C-2); 173,18(C-5); 167,81 (C-4); 129,36(C-9) 128,87(C-10), 124,46(C-6); 127,89 (C-8); 126,18(C-7); 41,49(C-3); 29,90(C-11); 21,40(C-1).

**RMN<sup>1</sup>H(300 MHz,CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,00-7,88 (d, 2H, *J*=8,7 Hz H<sub>7</sub>,); 7,40-7,28 (m, 3H, *J*=8,7 Hz); 4,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,42(s,3H,CH<sub>3</sub>); 2,35(s.3H,CH<sub>3</sub>).

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

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

✚ Composto: 3-fenil-[1,2,4-oxadiazol-5-il]-propan-2-ol (**51a**)

**Característica:** óleo amarelado obtido com 88% de rendimento.

**R<sub>f</sub>:** 0,55

**IV (KBr):** 3406, 2973, 1595, 1367, 1117 cm<sup>-1</sup>



**RMN<sup>13</sup> C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  178,12(C-5); 168,24(C-4); 131,56(C-9) 129,13(C-8); 127,67(C-7); 126,65(C-6); 65,36(C-2);36,05(C-3) 23,07(C-1).

**RMN<sup>1</sup>H(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8,03-7,99 (m, 2H, H7e H-8ll, Ph-H), 7,48-7,39 (m, 3H, H-9ll, H-4 e H-5, Ph-H), 4,40 (m, 1H, CH), 3,41(Banda larga referente ao H Alcoólico),3,08-2,95(m, 2H, CH<sub>2</sub>);1,32(S, 3H, CH<sub>3</sub>);1,30(S, 3H, CH<sub>3</sub>).

✚ Composto: 3-*p*-toluol-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan-2-ol (**51b**)

**Característica:** óleo amarelado obtido com 80% de rendimento.

**R<sub>f</sub>:** 0,42

**IV (KBr):** 3406, 2973, 1580, 1363, 1114 cm<sup>-1</sup>

**RMN<sup>13</sup> C ( 75MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  177,11(C-5); 167,42(C-4); 141,09(C-9) 129,13(C-8); 129,02(C-7); 126,76(C-6); 64,52(C-2);35,19(C-3) 22,79(C-10)21,57(C-1).

**RMN<sup>1</sup>H(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,84- 7,82 (d, 2H,*J*=8,1Hz), 7,18-7,15 (d, 2H,*J*=8,1), 4,40 (m, 1H, CH), 3,2(Banda larga referente ao H Alcoólico),3,08-2,95(m, 2H, CH<sub>2</sub>);1,32(S, 3H, CH<sub>3</sub>);1,30(S, 3H, CH<sub>3</sub>).

✚ Composto: 3-*m*-toluol-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-propan-2-ol (**51c**)

**Característica:** óleo amarelado obtido com 75% de rendimento.

**R<sub>f</sub>:** 0,60


**IV (K-Br):** 3406, 2973, 1596, 1367, 1122 cm<sup>-1</sup>

**RMN<sup>13</sup> C ( 75MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  177,68(C-5); 168,00(C-4); 141,67(C-9) 129,59(C-8); 127,34(C-7); 123,58(C-6); 65,08(C-2);35,75(C-3) 22,79(C-10)21,57(C-1).

**RMN<sup>1</sup>H(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,84- 7,82 (d, 2H,*J*=8,1Hz), 7,18-7,15 (d, 2H,*J*=8,1), 4,40 (m, 1H, CH), 3,0(Banda larga referente ao H Alcoólico);2,35(s, 3H, CH<sub>3</sub>);1,26-1,24(d, 2H, <sup>3</sup>*J*=6,3Hz CH<sub>3</sub>).

#### 4.4. Procedimento geral de preparação para obtenção dos glicosídeos (*R-S*)-Metil- 3-*aril*-[1,2,4 -oxadiazol-5-il]-etil- 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeos.

Em um balão de fundo redondo (125 mL) foi adicionado o tri-*O*-acetil-D-glucal (**29**) (1 mmol), os alcoóis (**51a-d**) (1,5 mmol) e 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. O meio reacional foi adicionado a temperatura de 0 °C a Montmorilonita K-10 (30%). A mistura foi deixada em refluxo por 3 horas, sendo a reação acompanhada por CCD em sistema CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:AcOEt (9:1). Após a reação a mistura foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando um sistema eluente de hexano:AcOEt (9:1).

 (*R-S*)-1-metil-3-[3-*fenil*-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeos( **52 a**)


**Característica:** óleo amarelado obtido com 96% de rendimento.

**R<sub>f</sub>:** 0,61

**IV (K-Br):** 2926, 1743, 1368, 1231, 1032, 722 cm<sup>-1</sup>

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

**RMN<sup>1</sup>H(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8,1 (m, 3H,  $J=6,0$ Hz), 7,5(m, 4H,  $J=6,0$ Hz); 5,8(d, 1H, H2 e H3  $J=9,5$ Hz); 5,2 (m, 1H, H-4), 5,1(s, 1H, H-1); 4,5(m, 1H, H-5); 4,2(dd, 2H, H6 e H6'  $J=1,74$ ); 4,0(m, 1H, H-7); 3,2(ddd, 1H, H-8); 2,1(s, 3H, OAc); 1,3 (d, 3H, CH<sub>3</sub> da aglicona,  $J=6,0$ Hz)

 (R-S)-1-metil-3-[3-*p*-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeos (**52b**)


**Característica:** óleo amarelado obtido com 93% de rendimento.

**R<sub>f</sub>:** 0,59

**IV (K-Br):** 2926, 1743, 1368, 1231, 1032, 722 cm<sup>-1</sup>

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

**RMN<sup>1</sup>H(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,9 (d, 2H,  $J=8,1$ Hz), 7,3(d, 2H,  $J=8,10$ Hz); 5,8(d, 1H, H2 e H3  $J=10$  Hz); 5,3 (m, 1H, H-4), 5,1(s, 1H, H-1); 4,2(m, 1H, H-5); 4,2(dd, 2H, H6 e H6'  $J=1,74$ ); 3,9(m, 1H, H-7); 3,2(ddd, 1H, H-8); 2,4 (s, 3H, CH<sub>3</sub> anel aromático); 2,1(s, 3H, OAc); 1,4 (d, 3H, CH<sub>3</sub> da aglicona,  $J=6,0$ Hz)

 (R-S)-1-metil-3-[3-*m*-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeos (**52c**)

**Característica:** óleo amarelado obtido com 94% de rendimento.

**R<sub>f</sub>:** 0,62

**RMN <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 170,72(C-10); 170,23(C9);132,98(C-3)129,57(C-14);128,67(C-13); 127,89(C11) ; 127,89(C12) 123,85(C-2);94,87 e 94,17(C1);72,65(C5);66,99(C-4);65,26(C-6);63,11(C-7);29,78(C-8);20,88 (CH<sub>3</sub> e OAc).

**RMN<sup>1</sup>H(300 MHz,CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,8 (d, 2H,*J*=7,9Hz), 7,4(d, 2H,*J*=8,0Hz); 5,8(d, 1H, H2 e H3 *J*=10 Hz); 5,2 (d, 1H, H-4), 5,0(s, 1H, H-1); 4,2(m, 1H, H-5); 4,2(dd,2H,H6 eH6'*J*=1,74);3,7( m,1H,H-7);3,5 (ddd,1H,H-8);2,4 (s,3H,CH<sub>3</sub> anel aromático);2,1(s,3H,OAc); 1,4 (d,3H,CH<sub>3</sub> da aglicona,*J*=6,0Hz)

✚ *R-S*)-1-metil-3-[3-*p*-nitro-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeos(**52d**)

**Característica:** óleo amarelado obtido com 92% de rendimento.

**R<sub>f</sub>:** 0,60

**RMN<sup>1</sup>H(300 MHz,CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,9 (d, 2H,*J*=8,1Hz), 7,3(d, 2H,*J*=8,10Hz); 5,9(d, 1H, H2 e H3 ); 5,4 (m, 1H, H-4), 5,1(s, 1H, H-1); 4,9(m, 1H, H-5); 3,9( m,1H,H-7);2,0(s,3H,OAc)

---

## ANEXOS

---

## ANEXOS: ESPETROS SELECIONADOS

