

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 1,2,4-OXADIAZÓIS E O-
GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS INÉDITOS**

CARLOS JONNATAN PIMENTEL BARROS

RECIFE
2012

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

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 1,2,4-OXADIAZÓIS E O-
GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS INÉDITOS**

CARLOS JONNATAN PIMENTEL BARROS*

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho

*Bolsista CAPES/REUNI

RECIFE
2012

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

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 1,2,4-OXADIAZÓIS E O-
GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS INÉDITOS**

Por: CARLOS JONNATAN PIMENTEL BARROS

Dissertação aprovada em:

__/__/____

Prof^o. Dr. João Rufino de Freitas Filho (DCM-UFRPE)
Orientador/Presidente

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

Prof^o. Dr. Sebastião José de Melo (DCF-UFPE)
Examinador/Externo

Prof^o. Dr. Ricardo Oliveira da Silva (DQF-UFPE)
Examinador/Externo

RECIFE
2012

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. João Rufino de Freitas Filho pela orientação, pelos ensinamentos e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Aos Professores do Departamento de Química, especialmente, Mônica, Bogdan, Celso, Ronaldo, Clécio e Sávio, pela contribuição na minha formação.

Ao técnico do CENAPESQ Jason Kleyton, pelos espectros de IV, ao amigo Rubens Teles, pelos espectros de RMN, e a todos os funcionários do departamento.

Aos amigos do Laboratório de Ecologia e Síntese Orgânica e do Laboratório de Carboidratos e Nucleosídeos: Fábio, Edmilson, Jucleiton, Edilma, Suelâeny, Mirelly, Queila, Nilson, Juliana e Phelipe.

A todos os meus amigos do Departamento de Química.

A Camila, pelo companheirismo e paciência, e a sua família por todo o apoio e torcida.

A minha família, em especial, aos meus pais, Ivonalda e João Carlos, e meu irmão, Gustavo, pelo incentivo, confiança e compreensão.

Aos amigos que sempre torceram por mim: Darlan, Carla, Edinho, Sóstenes, Lânio, Fernandinho, Neto, Gerlânia, Tiago, Juliano, Anderson, Jeielly, Jânio...

A CAPES, pela bolsa concedida.

*Dedico este trabalho a minha mãe,
pelo incentivo decisivo para que eu
pudesse chegar até aqui.*

RESUMO

Neste trabalho, foi descrito a síntese e caracterização de inéditos 1,2,4-oxadiazóis e O-glicosídeos 2,3-insaturados, contendo anel heterocíclico ou unidades terpênicas como aglicona. A síntese de alquil e arilamidoximas foi realizada através de duas metodologias: a primeira consistiu na utilização de irradiação de microondas doméstico, a segunda em banho de ultrassom. As alquil e arilamidoximas **18a-l** foram obtidas com bons rendimentos (40-92%) em tempos reduzidos quando comparado os dois primeiros métodos com os métodos encontrados na literatura. Os novos 1,2,4-oxadiazóis e bis-1,2,4-oxadiazóis foram obtidos através de duas metodologias: em refluxo e por irradiação de microondas. Os 3-aril-5-pentil-1,2,4-oxadiazóis (**46a-f**) foram obtidos a partir do hexanoato de metila e os bis-1,2,4-oxadiazóis 3,3'-aril-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona (**47a-h**), 1,2-diidroxi-1,2-bis[3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano (**48a-h**) e 1,2-bis-(3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etanol (**49a-h**) foram obtidos a partir dos seguintes ésteres, respectivamente: 3-oxoglutarato de dietila, tartarato de dietila e malato de dimetila. Os O-glicosídeos 2,3-insaturados inéditos foram obtidos a partir do Rearranjo de Ferrier do tri-O-acetil-D-glucal com os álcoois: 2-(3-tienil)etanol, geraniol e citronelol. Os glicosídeos obtidos foram submetidos à reação de hidrólise básica e de oxidação alílica. As estruturas compostos obtidos foram elucidadas através de técnicas espectroscópicas convencionais: Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C .

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

ABSTRACT

In this work, we described the synthesis and characterization of novel 1,2,4-oxadiazoles and 2,3-unsaturated glycosides, containing heterocyclic ring or terpene units as aglycone. The synthesis of alkyl and arylamidoximes was carried out using two methods: the first was using household microwave irradiation and the second in ultrasound-bath. The alkyl and arylamidoximes **18a-l** were obtained with good yields and reduced time for the first two methods compared with the methods found in the literature. The new 1,2,4-oxadiazoles and bis-1,2,4-oxadiazoles were obtained by two methods: at reflux and by microwave irradiation. The 3-aryl-5-pentyl-1,2,4-oxadiazoles (**46a-f**) were obtained from methyl hexanoate. The bis-1,2,4-oxadiazoles 3,3'-aryl-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolyl propan-2-one (**47a-h**), 1,2-dihydroxy-1,2-bis [3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-ethane (**48a-h**) and 1,2-bis-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)ethanol (**49a-h**) were obtained from the following esters, respectively: diethyl 3-oxoglutarate, dimethyl malate and diethyl tartarate. The novel 2,3-unsaturated O-glycosides were obtained from the Ferrier rearrangement of tri-O-acetyl-D-glucal with alcohols: 2-(3-thienyl)ethanol, citronellol and geraniol. The glycosides were subjected to reactions of basic hydrolysis and allylic oxidation. The structures of the compounds obtained were elucidated by conventional spectroscopic techniques: Infrared and Magnetic Nuclear Resonance ^1H and ^{13}C .

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Isômeros de Oxadiazóis	02
Figura 2	1,2,4-oxadiazóis com propriedades optoeletrônicas.	04
Figura 3	1,2,4-oxadiazóis como compostos bioativos.	05
Figura 4	1,2,4-oxadiazol com potencial atividade anticâncer.	06
Figura 5	1,2,4-oxadiazóis com atividade inseticida e larvicida.	07
Figura 6	Espectro eletromagnético.	09
Figura 7	Amidoxima usada como pró-droga para amidina.	18
Figura 8	(a) Espectro de IV da nitrila <i>m</i> -BrPhCN e (b) Espectro de IV do 21 composto 18i pela técnica ATR.	21
Figura 9	Espectro de RMN ¹ H do composto 18i . (CDCl ₃ , 300 MHz)	22
Figura 10	Espectro de RMN ¹³ C do composto 18i . (CDCl ₃ , 75 MHz)	23
Figura 11	Espectro de IV do malato de dimetila (45iv) em pastilha de KBr.	30
Figura 12	Espectro de RMN ¹ H do malato de dimetila (45iv). (CDCl ₃ , 300 MHz)	31
Figura 13	Espectro de IV do 3- <i>p</i> -toluil-5-pentil-1,2,4-oxadiazol (46b) em 33 pastilha de KBr.	33
Figura 14	3- <i>p</i> -toluil-5-pentil-1,2,4-oxadiazol (46b).	34
Figura 15	Espectro de RMN ¹ H do 3- <i>p</i> -metoxifenil-5-pentil-1,2,4-oxadiazol 35 (46c). (CDCl ₃ , 300 MHz)	35
Figura 16	Espectro de IV do composto 47b em cristal de KBr.	37
Figura 17	Espectro de RMN ¹ H do composto 47h . (CDCl ₃ , 300 MHz)	37
Figura 18	Espectro de IV do composto 49c pela técnica ATR.	39
Figura 19	Espectro de RMN ¹ H do composto 49c . (CDCl ₃ , 300 MHz)	40
Figura 20	Espectro de RMN ¹³ C do composto 49c . (CDCl ₃ , 75 MHz)	41
Figura 21	Glicosídeos contendo triazol como espaçador.	47
Figura 22	Espectro de IV do composto 75 em pastilha de KBr.	53
Figura 23	Espectro de RMN ¹ H do composto 75 . (CDCl ₃ , 300 MHz)	53
Figura 24	Espectro de RMN ¹³ C do composto 75 . (CDCl ₃ , 75 MHz)	54
Figura 25	Espectro de IV do composto 77a em pastilha de KBr.	56
Figura 26	Espectro de RMN ¹³ C do composto 77a . (CDCl ₃ , 75 MHz)	57

Figura 27	Espectro de RMN ^1H do composto 77a . (CDCl_3 , 300 MHz)	58
Figura 28	Espectro de IV do composto 78b em pastilha de KBr.	59
Figura 29	Espectro de IV com composto 79b em pastilha de KBr.	61
Figura 30	Enona 79b contendo unidade terpênica como aglicona.	64

LISTA DE TABELA

Tabela 1	Síntese de alquil e arilamidoximas.	20
-----------------	-------------------------------------	----

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

IV	Infravermelho
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
Ar	Arila
EtOH	Etanol
MeOH	Metanol
Ph	Fenila
DMF	Dimetilformamida
δ	Deslocamento Químico
DMSO	Dimetilsulfóxido
t.a.	Temperatura Ambiente
Et ₃ N	Trietilamina
s	Simpleto
t	Tripleto
d	Dupleto
m	Multipleteo
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
TLC	Thin Layer Chromatography (cromatografia de camada fina)
Hz	Hertz

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Rota da amidoxima para obtenção de 1,2,4-oxadiazol.	03
Esquema 2	Representação geral da formação da ligação glicosídica.	08
Esquema 3	Síntese de 1,2,4-oxadiazol em sistema sem solvente sob irradiação de microondas.	11
Esquema 4	Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados sob irradiação de microondas.	12
Esquema 5	Síntese de 1,2,4-oxadiazóis mediada por ultrassom.	13
Esquema 6	Síntese de arilamidoximas.	17
Esquema 7	Síntese da tricloroacetoamidoxima (30).	17
Esquema 8	Proposta de síntese das amidoximas.	19
Esquema 9	Síntese de bis-1,2,4-oxadiazol.	26
Esquema 10	Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de β -ceto ésteres.	26
Esquema 11	Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de ácidos carboxílicos.	27
Esquema 12	Síntese de 1,2,4-oxadiazol em água.	28
Esquema 13	Proposta de síntese dos 1,2,4-oxadiazóis e bis-1,2,4-oxadiazóis.	29
Esquema 14	Esterificação do ácido hexanóico.	30
Esquema 15	Síntese de 3-aryl-5-pentil-1,2,4-oxadiazóis (46a-f).	32
Esquema 16	Síntese dos 3,3'-aryl-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona (47a-h).	36
Esquema 17	Síntese dos compostos 48a-h e 49a-h .	38
Esquema 18	Síntese de <i>O</i> -glicosídeos pelo rearranjo de Ferrier.	44
Esquema 19	Glicosidação utilizando montmorillonita K-10 como catalisador.	45
Esquema 20	Síntese de glicosídeo 2,3-insaturado com TeBr ₄ como catalisador.	46
Esquema 21	Síntese de glicosídeo 2,3-insaturado contendo como aglicona o 1,2,4-oxadiazol.	47
Esquema 22	Síntese de glicosídeos com atividade citotóxica.	48
Esquema 23	Síntese de <i>N</i> -glicosídeo tendo o tiofeno como aglicona.	49
Esquema 24	Proposta de síntese do tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal (75).	50
Esquema 25	Proposta de síntese de <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados.	51

Esquema 26	Síntese do tri-O-acetil-D-glucal (75).	52
Esquema 27	Síntese de obtenção de O-glicosídeo 2,3-insaturado.	55
Esquema 28	Influência do catalisador no rearranjo alílico.	55
Esquema 29	Hidrólise básica dos compostos 77a-c .	59
Esquema 30	Reação de oxidação dos compostos 78a-c .	60
Esquema 31	Redução com boro-hidreto de sódio dos bis-1,2,4-oxadiazóis 47a-h .	64

LISTA DE ANEXOS

Espectro 1	Espectro de RMN ^1H do composto 46e . (CDCl_3 , 300 MHz)	97
Espectro 2	Espectro de RMN ^1H do composto 47b . (CDCl_3 , 300 MHz)	98
Espectro 3	Espectro de RMN ^1H do composto 78b . (CDCl_3 , 400 MHz)	99
Espectro 4	Espectro de RMN ^{13}C do composto 78b . (CDCl_3 , 100 MHz)	100

SUMÁRIO

RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	xi
LISTA DE ESQUEMAS	xii
LISTA DE ANEXOS	xiv
CAPÍTULO 1	
INTRODUÇÃO GERAL E OBJETIVOS	02
1.1 - OS 1,2,4-OXADIAZÓIS	02
1.2 - CARBOIDRATOS	07
1.3 - APLICAÇÃO DE MICROONDAS E ULTRASSOM NA SÍNTESE ORGÂNICA	09
1.3.1 - Microondas	09
1.3.2 - Ultrassom	12
1.4 - OBJETIVOS	14
1.4.1 - Objetivo Geral	14
1.4.2 - Objetivos Específicos	14
CAPÍTULO 2	
SÍNTESE DE ALQUIL- E ARILAMIDOXIMAS EMPREGANDO NOVOS MÉTODOS	16
2.1 - INTRODUÇÃO	16
2.2 - PROPOSTA DE SÍNTESE	18
2.3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
2.4 - CONCLUSÃO	23
CAPÍTULO 3	
SÍNTESE DE NOVOS 1,2,4-OXADIAZÓIS A PARTIR DE DIFERENTES ÉSTERES	25
3.1 - INTRODUÇÃO	25
3.2 - PROPOSTA DE SÍNTESE	28
3.3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
	xv

3.3.1 - Síntese dos ésteres hexanoato de metila (45i) e malato de dimetila (45iv)	29
3.3.2 - Síntese de 3-aryl-5-pentil-1,2,4-oxadiazóis (46a-f) a partir do hexanoato de metila (45i)	31
3.3.3 - Síntese de 3,3'-aryl-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona (47a-h) a partir do 3-oxoglutarato de dimetila (45ii)	35
3.3.4 - Síntese de 1,2-diidroxil-1,2-bis[3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano (48a-h) a partir do tartarato de dietila (45iii) e do 1,2-bis-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etanol (49a-h) a partir do malato de dimetila (45iv)	38
3.4 - CONCLUSÃO	41
CAPÍTULO 4	
SÍNTESE DE NOVOS GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS	44
4.1 - INTRODUÇÃO	44
4.2 - PROPOSTA DE SÍNTESE	50
4.2.1 - Síntese do tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -glucal	50
4.2.2 - Síntese de <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados	51
4.3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
4.3.1 - Síntese do tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -glucal	51
4.3.2 - Síntese de <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados	54
4.4 - CONCLUSÃO	61
CAPÍTULO 5	
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	63
5.1 - CONCLUSÕES	63
5.2 - PERSPECTIVAS	64
CAPÍTULO 6	
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	66
6.1 - MATERIAIS EMPREGADOS	66
6.2 - INSTRUMENTOS UTILIZADOS	66
6.3 - PROCEDIMENTOS REALIZADOS	67
6.3.1 - Síntese do tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -glucal (75)	67
6.3.2 - Síntese dos ésteres (45i e 45iv)	68
6.3.3 - Síntese das alquil e arilamidoximas 18a-l	68
6.3.4 - Síntese de 3-aryl-5-pentil-1,2,4-oxadiazóis 46a-f	70

6.3.5 - Síntese de 3,3'-aril-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona 47a-h	72
6.3.6 - Síntese de 1,2-diidroxi-1,2-bis[3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano 48a-h	75
6.3.7 - Síntese de 1,2-bis-(3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etanol 49a-h	77
6.3.8 - Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados	80
6.3.9 - Reação de hidrólise básica	82
6.3.10 - Reação de oxidação	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
ANEXOS	92
ANEXO 1 – ARTIGO PUBLICADO	93
ANEXO 2 – ESPECTROS SELECIONADOS	96

CAPÍTULO 1

CAPITULO 1 – INTRODUÇÃO GERAL E OBJETIVOS

1.1 – OS 1,2,4-OXADIAZÓIS

Os 1,2,4-oxadiazóis são compostos heterocíclicos, com estrutura anelar de cinco membros, que possuem dois átomos de nitrogênio e um de oxigênio e duas ligações duplas, apresentando um pequeno caráter aromático, sendo melhor apresentado como um sistema conjugado.¹ Além do 1,2,4-oxadiazol, outros três isômeros constitucionais são encontrados com esta estrutura (Figura 1).

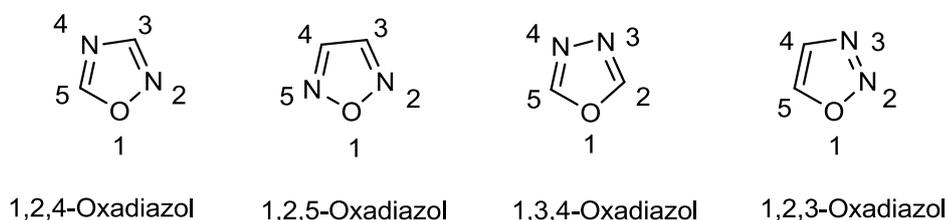


Figura 1: Isômeros de Oxadiazóis.

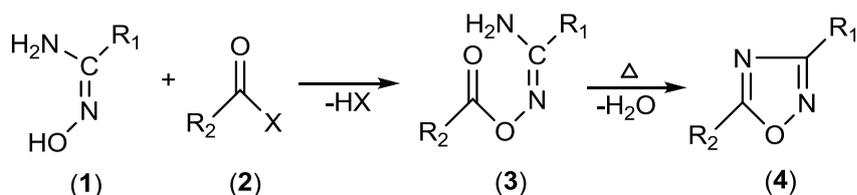
A primeira síntese de 1,2,4-oxadiazóis, que por semelhança ao anel furano foram chamados inicialmente de furo[ab₁]diazoles, foi realizada em 1884 por Tiemann e Krüger.² Porém, o interesse por este composto só se deu a partir da década de 60, principalmente devido à particular tendência dos 1,2,4-oxadiazóis em sofrer rearranjos moleculares. Recentemente, o uso dos 1,2,4-oxadiazóis na química medicinal e de materiais com aplicação tecnológica têm sido um estímulo para os pesquisadores, retratada no crescente número de

¹ Clapp, L. B.; *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R., Ed. Academic Press, New York, **1976**, 20, 65-116.

² Tiemann, F.; Krüger, P. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1884**, 17, 1685.

artigos publicados sobre este heterocíclico. Diversos trabalhos de revisão podem ser encontrados na literatura,³ sendo o mais recente publicado em 2009.^{3c}

Junto com o grande interesse na aplicabilidade dos 1,2,4-oxadiazóis, surgiram diversos métodos para a síntese deste heterocíclico. Uma revisão da literatura publicada por Kayukova^{3b} relata alguns dos métodos utilizados para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-substituídos. Existem duas rotas principais para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis (**4**). Uma é baseada na cicloadição 1,3-dipolar de *N*-óxidos a azometinas, nitrilas e iminoésteres. A outra, mais utilizada, envolve a formação da *O*-acilamidoxima (**3**), pela interação de amidoximas (**1**) com ácidos carboxílicos (**2**) e seus derivados (amidas, cloretos ácidos, ésteres, aldeídos), além de nitrilas e *N*-óxidos, seguido pela ciclodesidratação térmica da *O*-acilamidoxima formada (Esquema 1).^{3c}



Esquema 1: Rota da amidoxima para obtenção de 1,2,4-oxadiazol.

Na reação de amidoximas com ácidos carboxílicos é necessária a utilização de agentes ativadores da carbonila, que através de uma ativação *in situ*, transforma o ácido em um éster intermediário mais reativo. Os agentes de ativação mais utilizados são as carbodiimidas, como a dicicloexilcarbodiimida (DCC), a diisopropilcarbodiimida (DIC) e a 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC). Além desses agentes ativadores, também tem sido

³ a) Hemming, K. J. J. *Journal of Chemical Research*. **2000**, 216, 209-216. b) Kayukova, L. A. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. **2005**, 39, 539-547. c) Pace, A.; Pierro, P. *Organic & Biomolecular Chemistry*. **2009**, 7, 4337-4348.

usado outros ativadores como o 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio tetrafluorborato (TBTU) e o *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI).⁴

Devido às inúmeras aplicações dos 1,2,4-oxadiazóis, principalmente na química medicinal e de materiais, têm-se buscado desenvolver novas metodologias para a síntese desses compostos, com tempos reacionais curtos e bons rendimentos. Algumas dessas metodologias serão discutidas mais adiante.

Para a química de materiais, os 1,2,4-oxadiazóis já mostraram ser bastante úteis. Para a optoeletrônica, os ângulos de ligação do anel 1,2,4-oxadiazólico permitem um menor desvio da linearidade e uma melhor organização molecular na mesofase em comparação com o heterocíclico comumente usado, o 1,2,3-oxadiazol. Alguns 1,2,4-oxadiazóis com propriedades de cristais líquidos⁵ como o composto **5** e líquidos iônicos⁶ como o composto **6** têm sido relatados na literatura (Figura 2). Já em 2006, Buscemi e colaboradores⁷ relataram a síntese dos compostos **7a-f** contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazólico com propriedades fotoluminescentes.

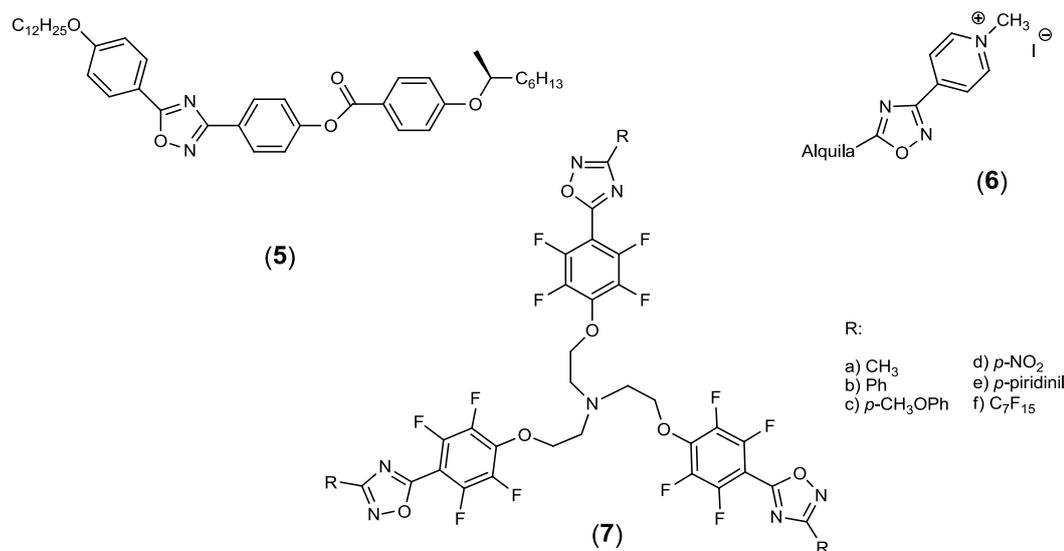


Figura 2 – 1,2,4-oxadiazóis com propriedades optoeletrônicas.

⁴ Poulain, F. R.; Tartar, L. A.; Déprez, B. P. *Tetrahedron Letters*. **2001**, 42, 1495-1498.

⁵ Parra, M.; Hidalgo, P.; Elgueta, E. Y. *Liquid Crystals*. **2008**, 35, 823-832.

⁶ Pibiri, I.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Pierro, P.; Buscemi, S. *Heterocycles*. **2006**, 68, 2653-2661.

⁷ Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Vivona, N. *Journal of Fluorine Chemistry*. **2006**, 127, 1601-1605.

Diversos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos já mostraram ser compostos bioativos. Na literatura recente, é possível encontrar compostos contendo o anel de 1,2,4-oxadiazol com diferentes atividades (Figura 3), por exemplo: anti-asmática (8),⁸ anti-diabética (9),⁹ anti-inflamatória (10),¹⁰ anti-microbial (11),¹¹ anti-tumoral (12),¹² imunossupressora (13)¹³ e neuroprotetora (14)¹⁴

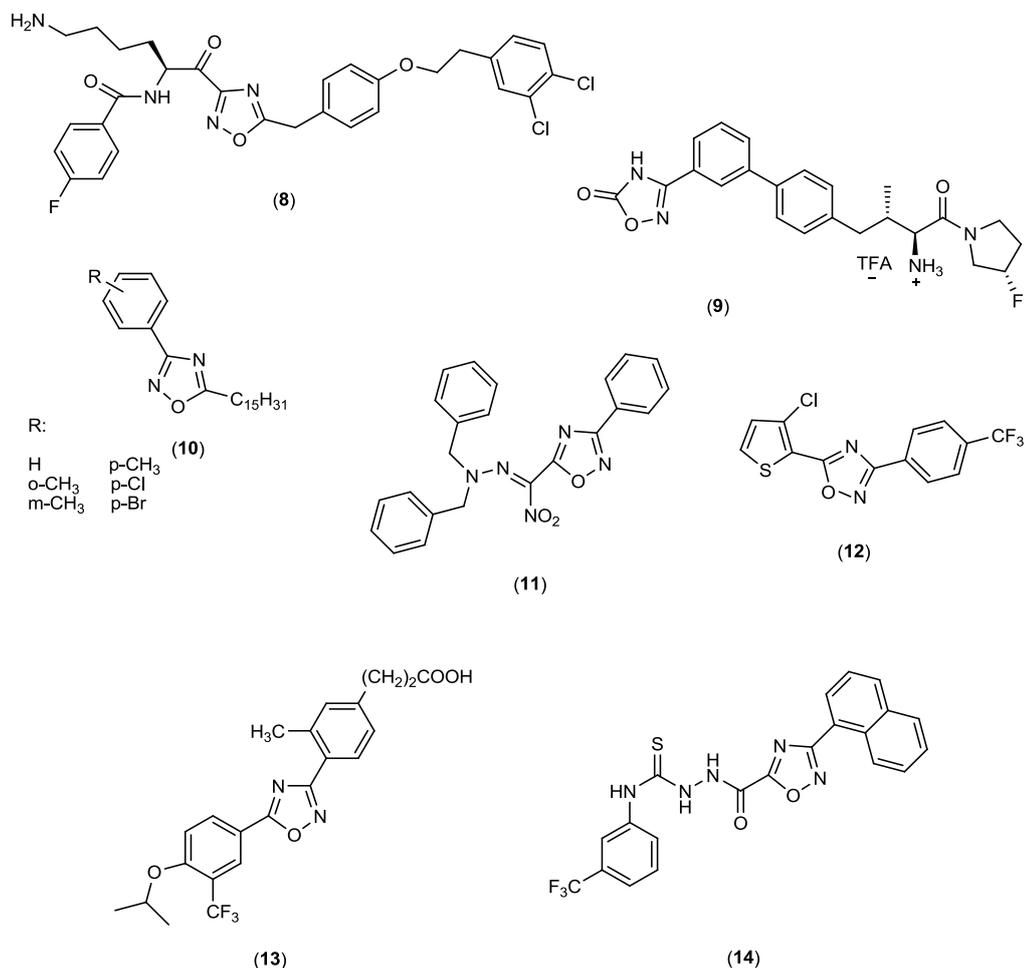


Figura 3 – 1,2,4-oxadiazóis como compostos bioativos.

⁸ 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.

⁹ Xu, J.; Wei, R.; Mathvink, R.; He, J.; Park, Y.-J.; He, H.; Leiting, B.; Lyons, K. A.; Marsilio, F.; Patel, R. A.; Wu, J. K.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2005**, 15, 2533-2536.

¹⁰ Bezerra, N. M. M.; De Oliveira, S. P.; Srivastava, R. M.; Da Silva, J. R. *II Farmaco*. **2005**, 60, 955-960.

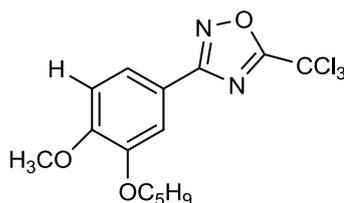
¹¹ Tyrkov, A. G.; Sukhenko, L. T. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. **2004**, 38, 376-378.

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

Uma série de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos com atividade anticâncer foi relatada por Kumar e colaboradores.¹⁵ Neste trabalho, foram sintetizados novos 1,2,4-oxadiazóis e seus bioisosteres, 1,3,4-oxadiazol e 1,3,4-tiadiazol, com potencial ação anticâncer contra um grupo de seis linhas de células cancerosas humanas relacionadas aos cânceres de próstata, de mama e do pâncreas. Uma melhora na atividade pode ser alcançada com a presença de grupos lipofílicos, como triclorometil, na posição C-5 do anel 1,2,4-oxadiazol. A presença de grupos alcóxi em um anel arila é benéfica na posição C-3 em comparação com a posição C-5 do 1,2,4-oxadiazol. Essas características estão presentes no composto **15** (Figura 4) que foi, entre os compostos sintetizados, aquele que apresentou os melhores resultados.



(15)

Figura 4 – 1,2,4-oxadiazol com potencial atividade anticâncer.

Os 1,2,4-oxadiazóis também podem ser utilizados para fins agrícolas. Alguns derivados oxadiazólicos apresentaram atividades acaricida, inseticida (**16**) e fungicida.¹⁶ Em

¹⁵ Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A. K.; Chang, K.-H.; Shah, K. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2011**, 46, 7, 3085-3092.

¹⁶ Yoshihisa, O.; Kazuo, Y.; Masafumi, N.; Akamatsu, M.; Takashi, M.; Fumio, M. *Pesticide Biochemistry and physiology*. **2000**, 66, 92-104.

2009, Neves Filho e colaboradores¹⁷ relataram a atividade larvicida do composto **17** contra larvas L4 de *Aedes aegypti* dos ácidos 3-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il) propiônico (Figura 5).

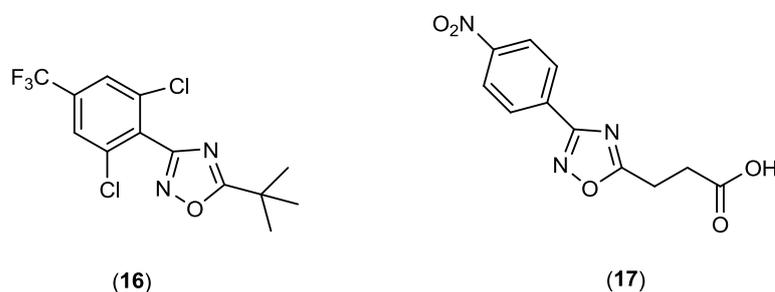


Figura 5 – 1,2,4-oxadiazóis com atividade inseticida e larvicida.

1.2 – CARBOIDRATOS

Considerados como os ‘*Combustíveis da vida*’, os carboidratos são as macromoléculas mais abundantes na natureza, suas funções bioquímicas combinadas com as das proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos permitem a manutenção da vida dos organismos vivos.^{18a,b} Durante muito tempo, acreditava-se que os carboidratos desempenhavam apenas as funções energéticas e estruturais. Mas, com o avanço das pesquisas, verificaram-se as várias ações biológicas desses compostos. Este fato justifica o crescente aumento das pesquisas envolvendo essas moléculas.

Atualmente, a literatura descreve um grande volume de trabalhos publicados referentes aos carboidratos, estando relacionados a vários tópicos que envolvem a química

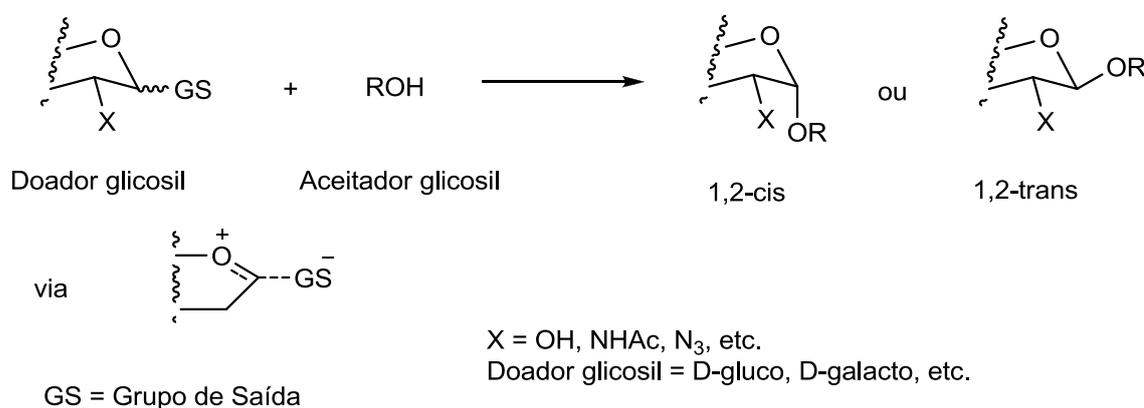
¹⁷ Neves Filho, R. A. W. N.; Silva, C. A.; Silva, C. S. B.; Brustein, V. P.; Navarro, D. M. A. F.; Santos, F. A. B.; Alves, L. C.; Cavalcanti, M. G. S.; Srivastava, R. M.; Carneiro da Cunha, M. G. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. **2009**, 57, 8, 819-825.

¹⁸ a) Lehninger, A.L.; Nelson, D.; Cox, M.M. *Princípios de bioquímica*. Sarvier, São Paulo, **2002**; b) Voet, D.; Voet, J.G.; Pratt, C. *Fundamentos de bioquímica*. Artmed, Porto Alegre, **2000**.

orgânica, como exemplos podem-se citar: a síntese de açúcares modificados¹⁹, açúcares de cadeias ramificadas²⁰, dissacarídeos nucleosídeos²¹, dentre outros.

Uma das etapas mais empregadas para modificações estruturais nos carboidratos é a reação de glicosidação. O método pioneiro foi desenvolvido por Fischer:^{22a,b} após a síntese total da glucose, ele demonstrou as propriedades únicas da função hemiacetal pela reação de condensação, catalisada por ácido clorídrico (HCl), com metanol para fornecer o correspondente metil glicosídeo. Novos métodos surgiram ao longo dos anos, procurando-se obter melhores rendimentos e um controle estereoquímico desta reação. Dentre eles, destaca-se 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.²³

Alguns desafios são encontrados nas reações de glicosidação, como pode ser observado através do esquema 2, entre eles: a estereosseletividade para ligações glicosídicas 1,2-*cis* e 1,2-*trans*, proteção e desproteção de grupos hidroxílicos em moléculas doadoras e aceitadoras, formação de ligação glicosídica específica e especificidade estrutural.²⁴



Esquema 2 – Representação geral da formação da ligação glicosídica.

¹⁹ Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Chen, H.; Xie, X.-Q. *Carbohydrate Research*. **1997**, 301, 167-175.

²⁰ de Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; da Silva, W. J. P.; Cottier, L.; Sinou, D. *Carbohydrate Research*. **2003**, 338, 673-680.

²¹ Efimtseva, E. V.; Kulikova, I. V.; Mikhailov, S. N. *Molecular Biology*. **2009**, 43, 301-312.

²² a) Fischer, E. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1893**, 26, 2400. b) Fischer, E. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1895**, 28, 1145.

²³ Ferrier, R. J.; Prasad, N. J. *Journal of the Chemical Society C-Organic*. **1969**, 570.

²⁴ Hanessian, S.; Lou, B. *Chemical Reviews*. **2000**, 100, 4443-4463.

1.3 – APLICAÇÃO DE MICROONDAS E ULTRASSOM NA SÍNTESE ORGÂNICA

1.3.1 MICROONDAS

As microondas são radiações eletromagnéticas não ionizantes, com frequência entre 0,3 e 300 GHz, que corresponde a comprimentos de onda de 1cm a 1m. No espectro eletromagnético, encontram-se entre a região de infravermelho e as radiofrequências (Figura 6).²⁵

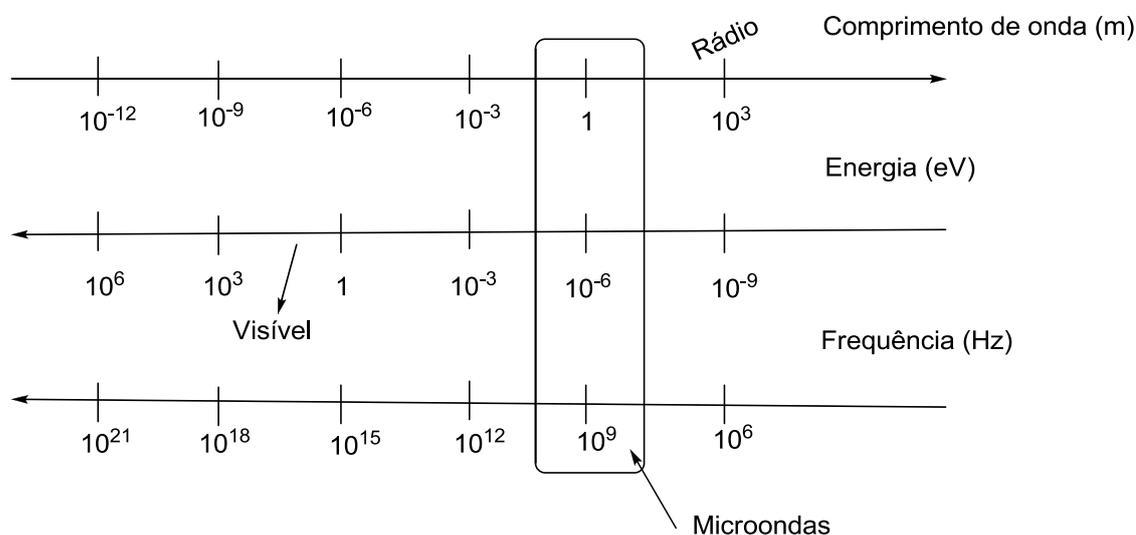


Figura 6 – Espectro eletromagnético.

Os primeiros trabalhos sobre a utilização de forno de microondas doméstico em síntese orgânica datam de 1986.^{26,27} Desde então, um crescente número de trabalhos sobre a utilização da irradiação de microondas em reações orgânicas é encontrado na literatura. Isso

²⁵ Loupy, A. Em *Microwave in Organic Synthesis*. WileyVCH, Weinheim, 2002.

²⁶ Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J.; *Tetrahedron Letters*. 1986, 27, 279.

²⁷ Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Letters*. 1986, 27, 4945-4958.

se deve, principalmente, a algumas vantagens observadas sobre o aquecimento convencional. Por exemplo, maiores taxas de aquecimento, transferência direta da energia para a amostra, aumento na velocidade da reação, maiores rendimentos, maior seletividade e redução da formação de produtos colaterais, são algumas das vantagens já relatadas na literatura.²⁸

O aquecimento dielétrico por microondas pode ser entendido através de dois mecanismos principais: a polarização dipolar e a condução iônica. As microondas, assim como toda radiação eletromagnética, podem ser divididas em um componente campo elétrico e um componente campo magnético. Quando o sistema reacional é exposto a irradiação de microondas, os dipolos ou íons presentes no meio reacional tendem a se alinhar ao campo elétrico aplicado. Como o campo elétrico na frequência de 2,45 GHz oscila $4,9 \times 10^9$ vezes por segundo, ocorrerão colisões e fricção molecular que serão responsáveis pela perda de energia sob a forma de calor.²⁹

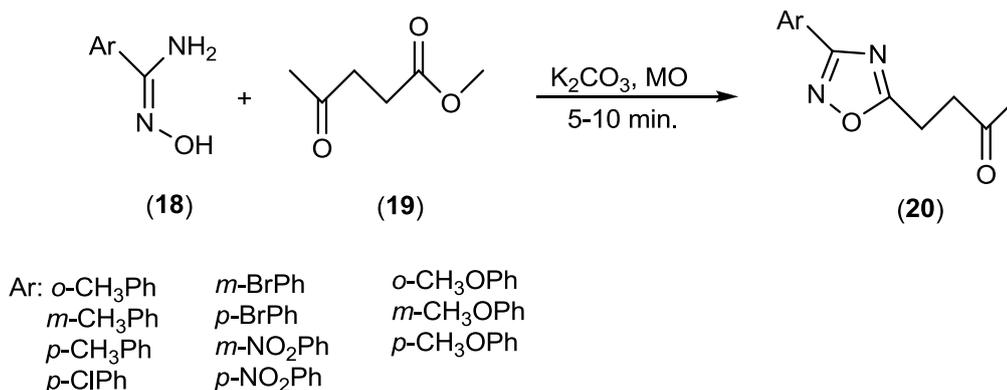
As microondas já mostraram ser úteis nas diferentes áreas da síntese orgânica, e em uma revisão da literatura realizada por de Souza e Miranda²⁹ é possível encontrar diversos exemplos da utilização da irradiação de microondas em quatro diferentes áreas da química orgânica: catálise, heterocíclon, produtos naturais e reações sem solvente.

Em 2007, de Freitas e colaboradores³⁰ relataram a síntese de uma série de 4-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-butan-2-onas (**20**), a partir do éster derivado do ácido levulínico (**19**) com arilamidoximas (**18**), na presença de carbonato de potássio, em sistema sem solvente e sob irradiação de microondas em aparelho doméstico (Esquema 3). Os produtos foram obtidos com bons rendimentos (85-93%) em um tempo reacional mais curto, de 5 a 10 minutos, comparado com o método convencional, 18 horas de reação.

²⁸ Sanseverino, A. M. *Química Nova*, **2002**, 25, 4, 660-667.

²⁹ De Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. *Química Nova*. **2011**, 34, 3, 497-506.

³⁰ De Freitas, J. J. R.; de Freitas, J. C. R. da Silva, L. P.; de Freitas Filho, J. R.; Kimura, G. Y. V.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron Letters*. **2007**, 48, 2829-2832.



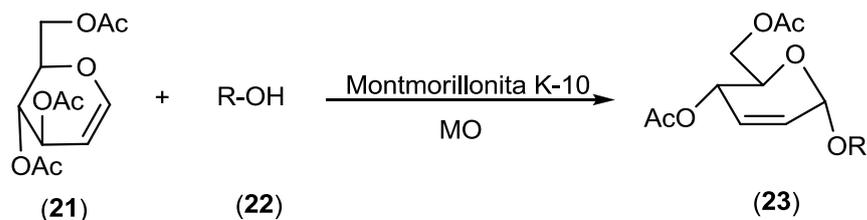
Esquema 3 – Síntese de 1,2,4-oxadiazol em sistema sem solvente sob irradiação de microondas.

Recentemente, foi relatada a síntese *one-pot* de 1,2,4-oxadiazóis a partir de diferentes nitrilas, na presença de cloridrato de hidroxalmina e fluoreto de potássio, como catalisador e suporte sólido, sob irradiação de microondas por 5 minutos, para a formação da respectiva amidoxima, seguido da adição de um cloreto ácido e uma nova irradiação de microondas por 10 minutos.³¹

A síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturado em um sistema sem solvente sob irradiação de microondas foi descrita por Oliveira e colaboradores.³² Os autores partiram do tri-*O*-acetil-D-glucal (**21**) e diferentes álcoois (**22**), na presença de montmorillonita K-10 como catalisador, para obter os glicosídeos 2,3-insaturados desejados (**23**) com rendimentos entre 71 – 87%, em um tempo reacional curto (Esquema 4).

³¹ Rostamizadeh, S.; Ghaieni, H. R.; Aryan, R.; Amani, A. M. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 494-497.

³² De Oliveira, R. N.; de Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron Letters*. **2002**, 43, 2141-2143.



R: Ciclohexil

Esquema 4 – Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados sob irradiação de microondas.

1.3.2 ULTRASSOM

A frequência característica de ultrassom está na faixa de 20 kHz a 1 MHz, com frequências de 2 a 10 MHz correspondendo à região de alta frequência. Estas frequências são bem maiores que a faixa de sensibilidade do ouvido humano, que está no intervalo de 20 Hz a 20 kHz.³³

Na propagação das ondas ultrassônicas é realizado um movimento periódico que cria ciclos de compressão e expansão. Na compressão a pressão é positiva, já durante a expansão a pressão é negativa. Este ciclo é característico do fenômeno de cavitação. A bolha de cavitação cresce com os ciclos periódicos de compressão e expansão até atingir um tamanho crítico e ao atingir este tamanho, ela implode liberando uma grande quantidade de pressão e calor em pontos localizados do líquido e em curto período de tempo. Nesta região de alta temperatura e pressão é que as reações químicas ocorrem. Estima-se que a temperatura alcançada no interior da cavidade durante a implosão seja cerca de 5500 °C e a pressão em torno de 500 atm. Algumas vantagens conhecidas do ultrassom em reações químicas são a redução do tempo de reação, aumento de rendimento e diminuição da quantidade de reagentes.^{34,35}

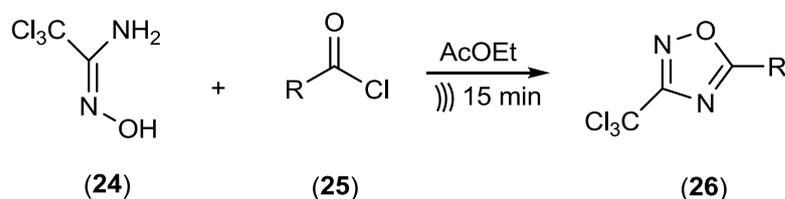
³³ Mason, T. J.; Lorimer, J. P. *Applied Sonochemistry: The Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*. Wiley VCH, **2002**.

³⁴ Crum, L. A. *Ultrasonics Sonochemistry*. **1995**, 2, 2, S147-S152.

³⁵ Martines, M. A. U.; Davolos, M. R.; Júnior, M. J. *Química Nova*. **2000**, 23, 2, 251-256.

Diversas revisões da literatura podem ser encontradas sobre o uso de ultrassom na química. Em 1997, Mason³⁶ publicou uma revisão sobre o uso de ultrassom em química orgânica sintética, onde é possível encontrar exemplos da aplicação de ultrassom na ativação de metais, síntese enzimática, reações de transferência de fase, etc. Já em 2001, Török e colaboradores³⁷ revisaram o uso de ultrassom envolvido apenas em síntese assimétrica.

Recentemente, Bretanha e colaboradores³⁸ relataram a síntese de 1,2,4-oxadiazóis sobre irradiação de ultrassom. Os 1,2,4-oxadiazóis (**26**) foram sintetizados a partir de cloretos de acila (**25**) e da tricloroacetoamidoxima (**24**), usando acetato de etila como solvente (Esquema 5). O tempo reacional foi de 15 minutos e os produtos foram obtidos com excelentes rendimentos (84-98%).



R: alquila, arila

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

³⁶ Mason, T. J. *Chemical Society Reviews*. **1997**, 26, 443-451.

³⁷ Török, B.; Balázsik, K.; Felföldi, K.; Bartók, M. *Ultrasonics Sonochemistry*. **2001**, 8, 191-200.

³⁸ Bretanha, L. C.; Teixeira, V. E.; Ritter, M.; Siqueira, G. M.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Freitag, R. A. *Ultrasonics Sonochemistry*. **2011**, 18, 704-707.

1.4 - OBJETIVOS

1.4.1 – Geral

Sintetizar e caracterizar inéditos 1,2,4-oxadiazóis, bis-1,2,4-oxadiazóis e *O*-glicosídeos 2,3-insaturados, contendo anéis heterocíclicos ou unidades terpênicas como aglicona.

1.4.2 – Específicos

- a) Sintetizar alquil e arilamidoximas por diferentes metodologias;
- b) Sintetizar o tri-*O*-Acetil-*D*-glucal;
- c) Sintetizar uma nova série de 1,2,4-oxadiazóis a partir do hexanoato de metila;
- d) Realizar a síntese de três novas séries de bis-1,2,4-oxadiazóis a partir dos ésteres 3-oxoglutarato de dietila, malato de dimetila e tartarato de dietila;
- e) Sintetizar novos *O*-glicosídeos, tendo como aglicona unidades terpênicas (citronelol e geraniol);
- f) Sintetizar novos *O*-glicosídeos, contendo tiofeno como aglicona;
- g) Elucidar as estruturas, configuração e conformação pelos métodos usuais (IV, RMN ¹H e RMN ¹³C);

CAPÍTULO 2

CAPITULO 2 – SINTESE DE ALQUIL E ARILAMIDOXIMAS EMPREGANDO NOVOS MÉTODOS

2.1 – INTRODUÇÃO

As amidoximas são uma classe de compostos importantes de fórmula geral $RC(=NOH)NH_2$, onde o grupo R pode ser tanto um grupo alquila como um grupo arila. A síntese de amidoxima foi relatada inicialmente por Tiemann em 1884.³⁹ A função amidoxima pode ser considerada como um grupo amida onde o átomo de oxigênio da carbonila foi substituído por um grupo isonitroso. Devido a sua importância, tanto como precursor na síntese de heterocíclicos (principalmente 1,2,4-oxadiazóis) como devido a algumas atividades biológicas encontradas, diversos métodos de preparação de amidoximas podem ser encontrados na literatura.^{40,41}

Em um trabalho recente, Srivastava e colaboradores⁴² relatam a síntese das arilamidoximas (**18a-j**) a partir de cloridrato de hidroxalamina (**28**) e várias arilnitrilas (**27a-j**), na presença de bicarbonato de sódio (Esquema 6). A reação foi realizada a temperatura ambiente e bons rendimentos foram obtidos. Porém, um tempo reacional relativamente longo é necessário, variando de 20 horas até 3 dias dependendo do grupo substituinte no anel aromático.

³⁹ Tiemann, F.; *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1884**, 17, 126.

⁴⁰ Eloy, F; Lenaers, R. *Chemical Reviews*. **1962**, 62, 155-181.

⁴¹ Srivastava, R. M.; Brinn, I. M.; Machuca-Herrera, J. O.; Faria, H. B.; Carpenter, G. B.; Andrade, D.; Venkatesh, C. G.; Morais, L. P. F. *Journal of Molecular Structure*. **1997**, 406, 159-167.

⁴² Srivastava, R. M.; Pereira, M. C.; Faustino, W. W. M.; Coutinho, K.; dos Anjos, J. V.; de Melo, S. J. *Monatshefte für Chemie*. **2009**, 140, 1319-1324.

farmacológicas interessantes também foram encontradas nas últimas décadas, por exemplo, as amidoximas mostraram atividades bactericida, fungicida⁴⁶ e anestésica local.⁴⁷ As amidoximas também podem ser usadas como pró-drogas para amidinas contra pneumonia por *Pneumocystis carinii* (Figura 7).⁴⁸

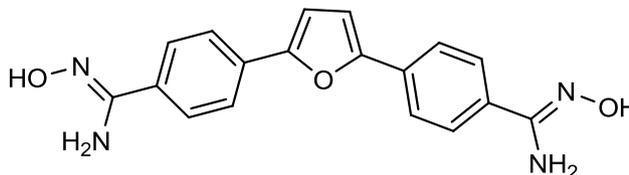


Figura 7 – Amidoxima usada como pró-droga para amidina.

Diante da importância das amidoximas, resolveu-se propor novas metodologias sintéticas, mais rápidas e eficientes em relação as já propostas na literatura, para a obtenção de alquil e arilamidoximas empregando irradiação de ultrassom e microondas.

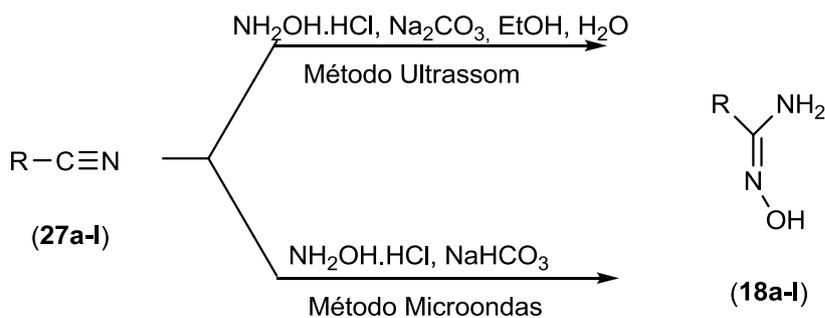
2.2 – PROPOSTA DE SÍNTESE

As alquil e arilamidoximas (**18a-l**) foram preparadas empregando duas novas metodologias. A primeira metodologia consistiu em reagir diferentes nitrilas (**27a-l**) com o cloridrato de hidroxalmina na presença de carbonato de sódio, em banho de ultrassom. A segunda consistiu em reagir as nitrilas (**27a-l**) com o cloridrato de hidroxalmina e bicarbonato de sódio sob influência de irradiação de microondas (Esquema 8).

⁴⁶ Bandiera, T.; Albini, F. M.; Albine, E. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1987**, 24, 1597.

⁴⁷ Sindelar, K.; Sedivy, Z.; Hrubantova, M.; Valchár, M.; Metysová, J.; Protiva, M. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. **1988**, 53, 381.

⁴⁸ Boykin, D. W.; Kumar, A.; Hall, J. E.; Bender, B. C.; Tidwell, R. R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **1996**, 6, 3017-3020.



R:

a) Me	f) <i>o</i> -CH ₃ Ph	l) <i>p</i> -OCH ₃ Ph
b) <i>n</i> -Pr	g) <i>p</i> -ClPh	
c) Ph	h) <i>p</i> -BrPh	
d) <i>p</i> -CH ₃ Ph	i) <i>m</i> -BrPh	
e) <i>m</i> -CH ₃ Ph	j) <i>p</i> -NO ₂ Ph	

Esquema 8 – Proposta de síntese das amidoximas.

2.3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diferentes alquil e arilamidoximas (**18a-l**) foram preparadas pelo tratamento de alquil e arilnitrila com cloridrato de hidroxilamina na presença de base, fornecendo os compostos **18a-l** (Esquema 8), sob irradiação de ultrassom e microondas. A reação foi monitorada por TLC. Em ambos os casos, os produtos finais foram obtidos em bons rendimentos e tempo reacional reduzido quando comparado com os métodos encontrados na literatura (Tabela 1). Convém destacar que ao utilizar a metodologia de microondas e irradiação de ultrassom, alguns princípios da química limpa são levados em consideração, como: o uso de solventes e auxiliares seguros e a busca pela eficiência de energia.

Tabela 1 – Síntese de alquil e arilamidoximas.

	Nitrila	Produtos	Método da Literatura		Método Microondas		Método Ultrassom	
			Tempo (horas)	Rend (%)	Tempo (min)	Rend (%)	Tempo (min)	Rend (%)
1	MeCN	18a ^a	24	79	- ^e	- ^e	30	81
2	<i>n</i> -PrCN	18b ^a	24	64	- ^e	- ^e	30	72
3	PhCN	18c ^b	20	80	15	75	15	85
4	<i>p</i> -CH ₃ PhCN	18d ^b	72	89	15	82	15	92
5	<i>m</i> -CH ₃ PhCN	18e ^b	72	89	15	80	15	90
6	<i>o</i> -CH ₃ PhCN	18f ^b	20	31	15	45	30	40
7	<i>p</i> -ClPhCN	18g ^b	24	73	15	80	30	88
8	<i>p</i> -BrPhCN	18h ^b	24	79	15	78	30	91
9	<i>m</i> -BrPhCN	18i ^c	- ^f	- ^f	- ^e	- ^e	30	75
10	<i>p</i> -NO ₂ PhCN	18j ^d	5	30	15	81	30	88
11	<i>p</i> -CH ₃ OPhCN	18l ^b	24	86	15	74	- ^e	- ^e

^aReferência 49; ^bReferência 42; ^cReferência 50; ^dReferência 41; ^eNão foi feito; ^fNão disponível.

De acordo com informações contidas na tabela 1, observa-se que a reação em ultrassom é eficiente tanto para alquilnitrilas (entradas 1 e 2), como para arilnitrilas (entradas 3-10). O tempo de reação foi de 15 ou 30 minutos, dependendo da nitrila utilizada. Já a reação em forno de microondas doméstico foi realizada em 15 minutos, sendo eficiente para as arilnitrilas utilizadas (entradas 3-8, 10 e 11). Apenas o composto **18f** foi obtido em rendimento baixo pelas duas metodologias utilizadas, ressaltando que em comparação ao método da literatura⁴² houve um acréscimo no rendimento. O baixo rendimento na obtenção

⁴⁹ Dolbier, R.; Burkholder, C. R.; Meadebielle, M. *Journal of Fluorine Chemistry*. **1999**, 95, 127-130.

⁵⁰ Augustine, J. K.; Akabote, V.; Hegde, S. G.; Alagarsamy, P.; *Journal of Organic Chemistry*. **2009**, 74, 5640-5643.

do composto **18f** se dá provavelmente devido ao impedimento estérico ocasionado pelo substituinte metila na posição *orto* (entrada 6). O mecanismo de formação dos compostos (**18a-l**) e as geometrias otimizadas de alguns desses compostos estão descritas na literatura.⁴²

As estruturas foram confirmadas pelos espectros de infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos obtidos.

Comparando os espectros de infravermelho da nitrila *m*-BrPhCN (Figura 8a) e da correspondente amidoxima **18i** (Figura 8b), é possível observar o desaparecimento da banda em 2240 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $\text{C}\equiv\text{N}$. Além disso, observa-se o aparecimento de uma banda na região de 3400 cm^{-1} referente aos estiramentos simétrico e assimétrico do grupo NH_2 e na região de 3200 cm^{-1} referente ao grupo OH. Em 1660 cm^{-1} , observa-se a banda referente aos estiramentos simétricos e assimétricos da ligação $\text{C}=\text{N}$ (Figura 8b).

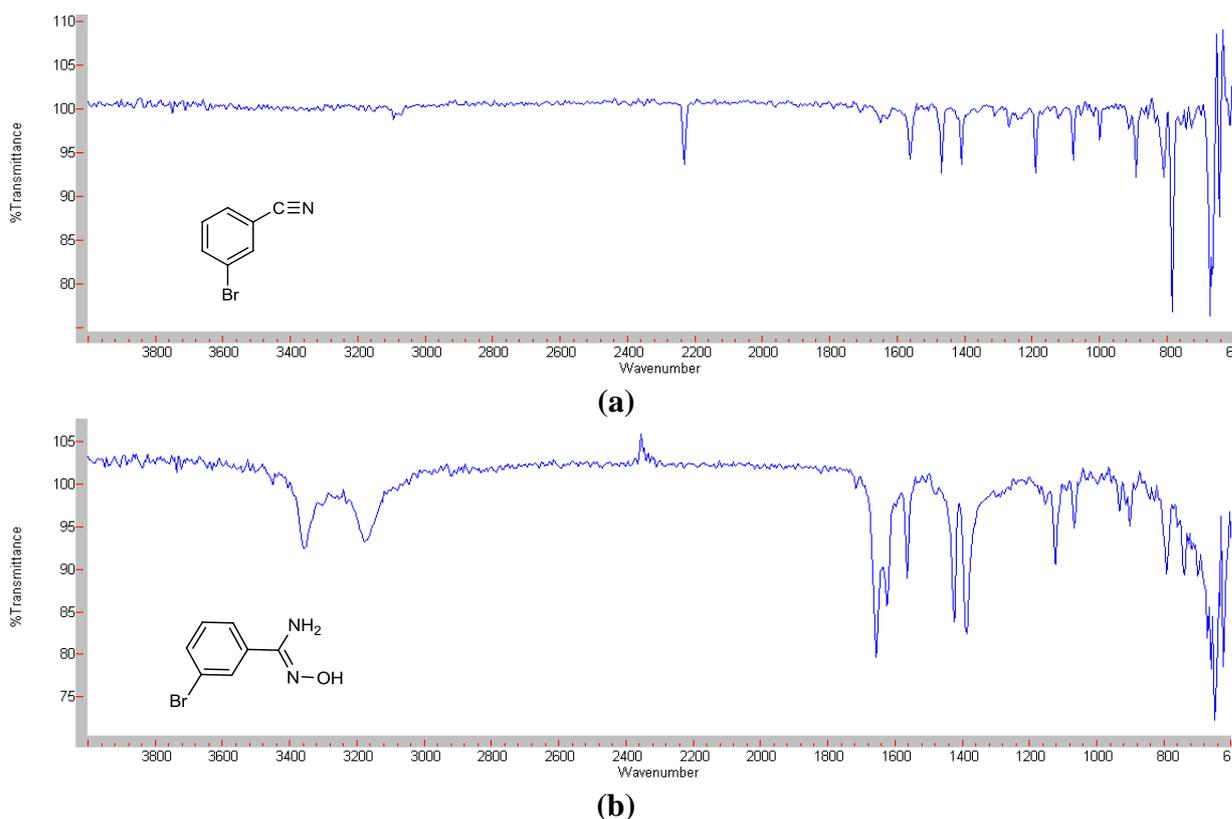
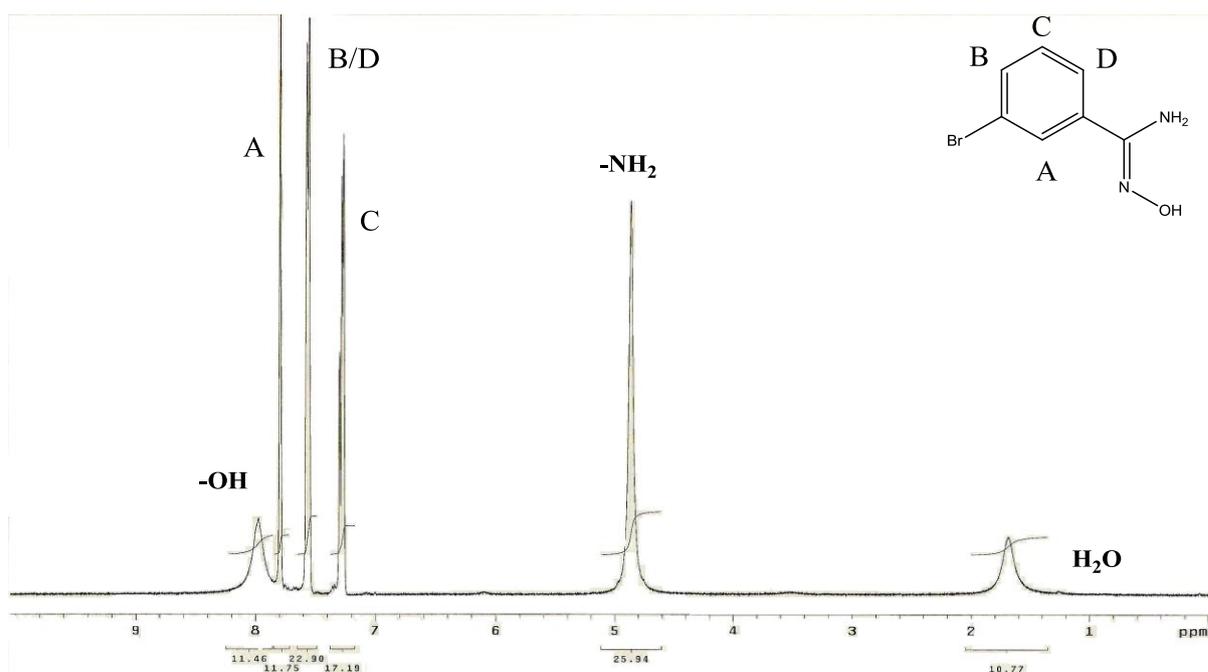


Figura 8 – (a) Espectro de IV da nitrila *m*-BrPhCN e (b) Espectro de IV do composto **18i** pela técnica ATR.

O espectro de RMN ^1H do composto **18i** (Figura 9) mostrou na região δ 4,90 ppm um sinal referente aos prótons do grupo NH_2 . O hidrogênio do grupo OH aparece na região δ 8,00 ppm, que indica a natureza ácida desse hidrogênio. Os hidrogênios aromáticos aparecem na região entre δ 7,20 e δ 7,76 ppm. O hidrogênio H-A aparece como um tripleto na região de 7,80 ppm. Os hidrogênios H-B e H-D aparecem como um multipletto na região de 7,50 ppm e 7,60 ppm. O hidrogênio H-C aparece como um multipletto na região de 7,20 ppm e 7,36 ppm.



O espectro de RMN ^{13}C também está de acordo com a estrutura do composto (Figura 10). Os sinais característicos de carbonos aromáticos aparecem entre δ 122,0 – δ 135,0 ppm. Enquanto que o carbono ligado aos átomos de nitrogênio e ao anel aromático (C-1) apresentou um sinal em δ 151,5 ppm.

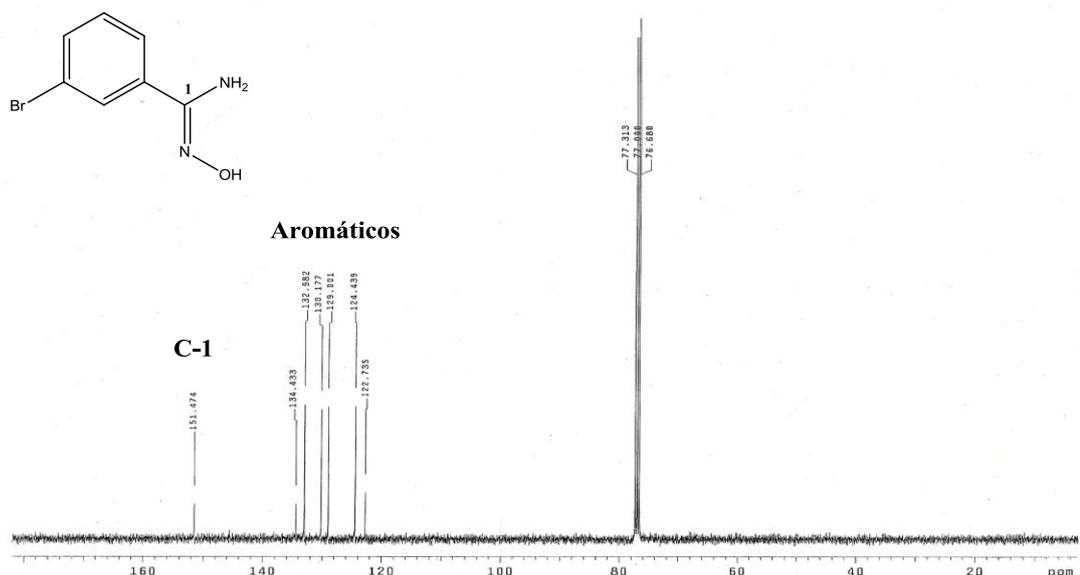


Figura 10 – Espectro de RMN ¹³C do composto **18i**. (CDCl₃, 75 MHz)

Os dados para os compostos **18a-l** estão de acordo com os dados relatados previamente: **18a-b**⁴⁹, **18c-h,l**⁴², **18i**⁵⁰ e **18j**⁴¹.

2.4 – CONCLUSÃO

Neste capítulo foi descrito novas metodologias para a obtenção de diferentes alquil e arilamidoximas. Os métodos empregados mostraram ser eficientes, uma vez que o tempo reacional foi reduzido quando comparado ao método convencional. Os rendimentos obtidos foram melhores que os encontrados na literatura. No primeiro método, as amidoximas foram obtidas em um tempo de 15 – 30 minutos com o auxílio da irradiação de ultrassom. Já no segundo método, a reação foi realizada em um forno de microondas doméstico e os produtos foram obtidos em um tempo reacional de 15 minutos.

CAPÍTULO 3

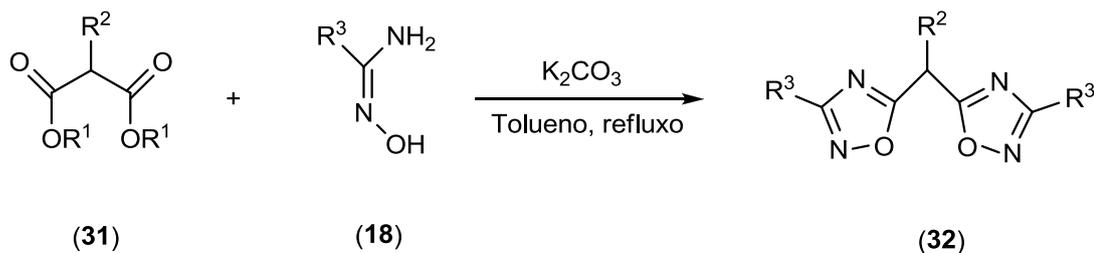
CAPÍTULO 3 – SÍNTESE DE NOVOS 1,2,4-OXADIAZÓIS A PARTIR DE DIFERENTES ÉSTERES

3.1 INTRODUÇÃO

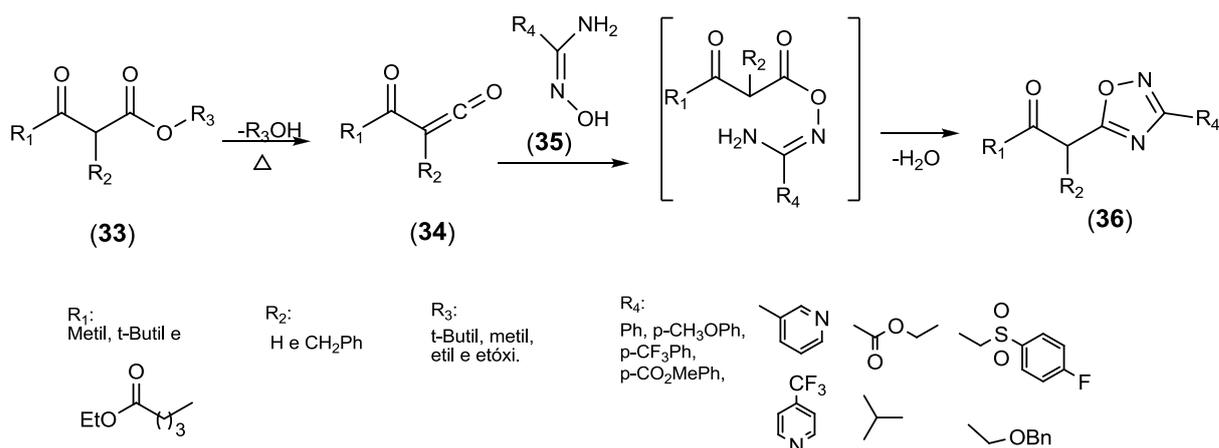
Como já foi citado, os 1,2,4-oxadiazóis são compostos com potenciais atividades farmacológicas. Em 2006, Bezerra e colaboradores¹⁰ relataram a síntese de uma série de 1,2,4-oxadiazóis (**10**) possuindo uma longa cadeia hidrocarbônica na posição C-5 derivada do ácido palmítico (Figura 3, página 6). Os compostos relatados mostraram possuir uma atividade antiinflamatória semelhante a da aspirina. Segundo os autores, o aumento na hidrofobicidade permite que os compostos penetrem mais rapidamente nas células, e as deixe mais lentamente, o que contribui com uma melhor atividade antiinflamatória.

O desenvolvimento de novas metodologias para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis tem sido bastante explorada, entre elas, a síntese *one-pot* tem se mostrado uma metodologia rápida e eficiente. Em 2006, Amarasinghe e colaboradores⁵¹ relataram a síntese de 1,2,4-oxadiazóis empregando a condensação de diferentes ésteres com amidoximas (**18**), na presença de carbonato de potássio (K_2CO_3), sob refluxo em tolueno. O tempo reacional foi variado de 6 à 12 horas e os 1,2,4-oxadiazóis foram obtidos em bons rendimentos (62-95%). Este método também foi empregado para obter uma variedade de bis-1,2,4-oxadiazóis (**32**), utilizando como ésteres (**31**) o malonato de dietila e o malonato de dimetila, com rendimento variando de 40% a 83% (Esquema 9).

⁵¹ Amarasinghe, K. K. D.; Maier, M. B.; Srivastava, A.; Gray, J. L. *Tetrahedron Letters*. **2006**, 47, 3629-3631.

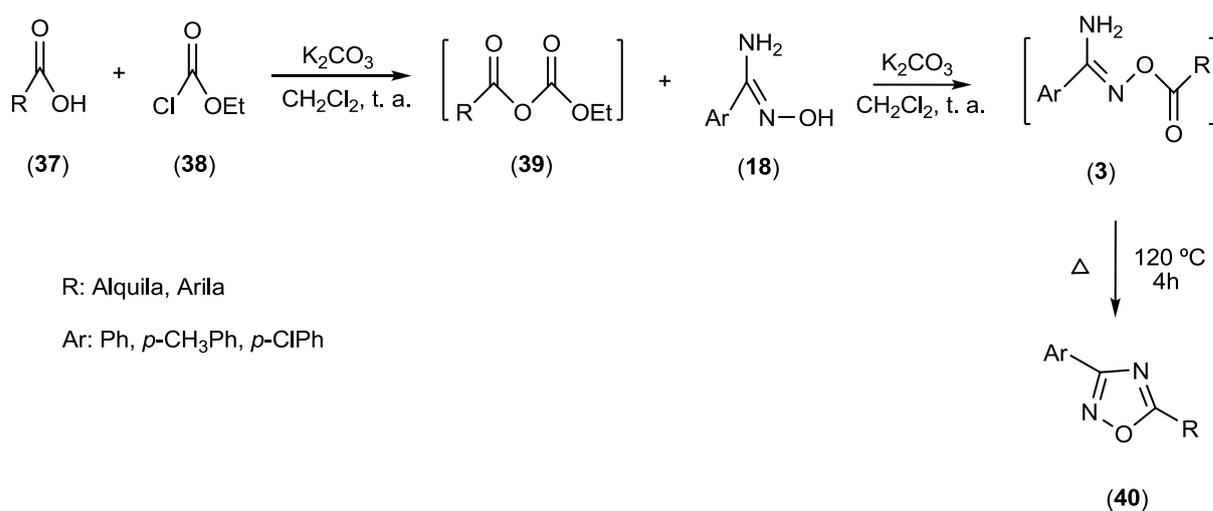
R¹: Metil, etil.R²: H, Benzil.R³: Alquila, Arila.**Esquema 9** – Síntese de bis-1,2,4-oxadiazol.

Em 2007, Du e colaboradores⁵² apresentaram uma síntese *one-pot* “limpa” de uma série de 5-β-ceto-1,2,4-oxadiazol 3-substituídos (**36**) por aquecimento de um β-ceto éster (**33**) e uma amidoxima (**35**), sem solvente e sem adição de base, passando por um intermediário acil ceteno (**34**) (Esquema 10). A mistura foi aquecida de 120-140 °C por 2-4 horas e os produtos obtidos em bons e excelentes rendimentos (69-100%).

**Esquema 10** – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de β-ceto ésteres.

⁵² Du, W.; Truong, Q.; Qi, H.; Guo, Y.; Chobanian, H. R.; Haggmann, W. K.; Hale, J. J. *Tetrahedron Letters*. **2007**, 48, 2231-2235.

Em 2009, Neves Filho e colaboradores⁵³ relataram a síntese *one-pot* de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos (**40**) a partir de diferentes ácidos carboxílicos (**37**) e arilamidoximas (**18**) na presença de cloroformiato de etila (**38**) e carbonato de potássio, via um anidrido (**39**) e a *O*-acilamidoxima (**3**) como intermediários. Os produtos foram obtidos com bons rendimentos (75-93%) em um tempo reacional de 7 horas (Esquema 11). Este procedimento também se mostrou adequado para a obtenção de bis-1,2,4-oxadiazóis.

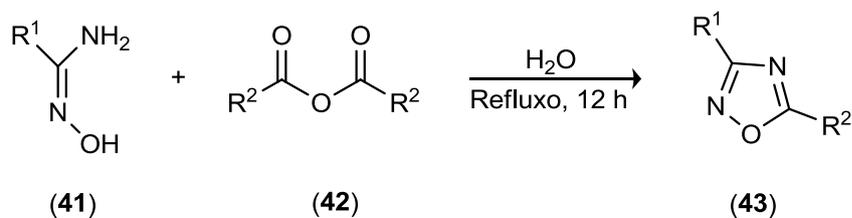


Esquema 11 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de ácidos carboxílicos.

Mais recentemente, Kaboudin e Malekzadeh⁵⁴ relataram a síntese de 1,2,4-oxadiazóis (**43**) em água via reação de amidoximas (**41**) com diferentes anidridos (**42**). A reação é realizada na ausência de base e em refluxo por 12 horas (Esquema 12). Os rendimentos obtidos variaram de 35% a 93%.

⁵³ Neves Filho, R. A. W.; Bezerra, N. M. M.; Guedes, J. M.; Srivastava, R. M. *Journal of the Brazilian Chemistry Society*. **2009**, 20, 7, 1365-1369.

⁵⁴ Kaboudin, B.; Malekzadeh, L. *Tetrahedron Letters*. **2011**, 52, 48, 6424-6426.



R¹: Arila, Alquila

R²: Ph, *p*-CH₃Ph, *n*-C₅H₁₁.

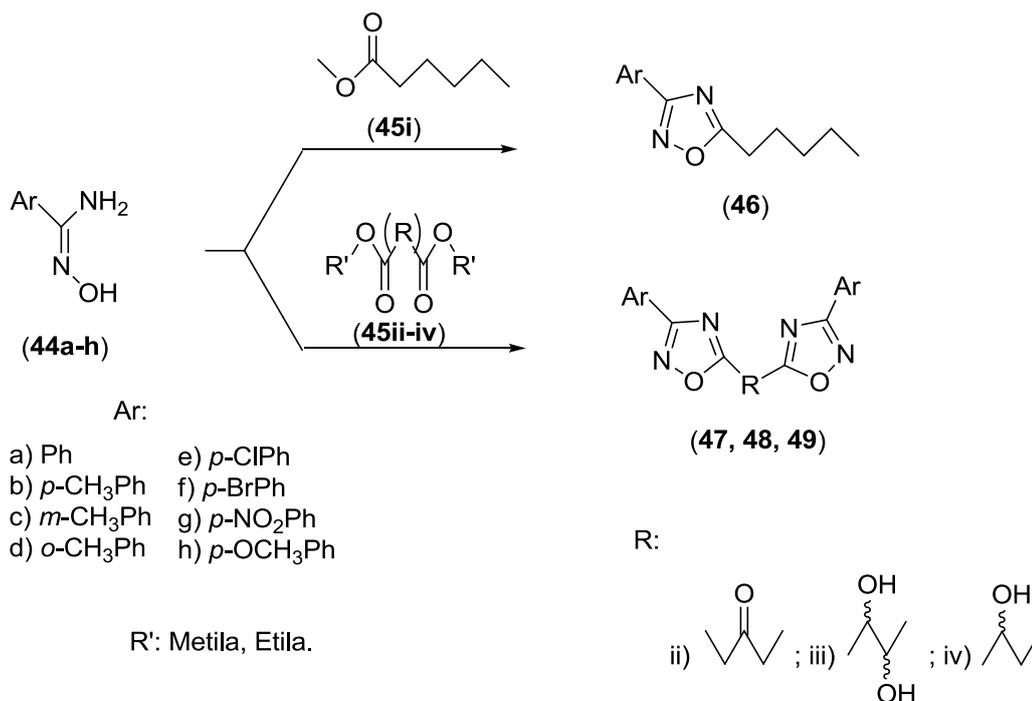
Esquema 12 – Síntese de 1,2,4-oxadiazol em água.

Neste trabalho, é relatada a síntese de três novas séries de bis-1,2,4-oxadiazóis, a partir dos ésteres 3-oxoglutarato de dietila, malato de dimetila e tartarato de dietila com diferentes amidoximas. Além disso, uma série de 1,2,4-oxadiazol contendo uma cadeia lateral de 5 carbonos na posição C-5 foi obtida a partir do hexanoato de metila.

3.2 PROPOSTA DE SÍNTESE

Inicialmente, os ésteres hexanoato de metila (**45i**) e malato de dimetila (**45iv**) foram sintetizados a partir dos respectivos ácidos: ácido hexanóico e ácido málico. A metodologia consistiu em reagir cada ácido separadamente com metanol em presença de ácido sulfúrico como catalisador.

Dois métodos foram utilizadas para a obtenção do 1,2,4-oxadiazol (**46**) e dos bis-1,2,4-oxadiazóis (**47**, **48**, **49**): o método de refluxo e o método de irradiação com forno de microondas doméstico (Esquema 13). No primeiro método, as diferentes arilamidoximas (**44a-h**) foram reagidas com os respectivos ésteres (**45iii-iv**), na presença de carbonato de potássio, sob refluxo em dimetilsulfóxido (DMSO) e tolueno, na proporção de 1:1. No método empregando irradiação de microondas, as arilamidoximas (**44a-h**) reagiram com os ésteres (**45i-ii**), na presença de carbonato de potássio e uma gota de dimetilformamida (DMF).

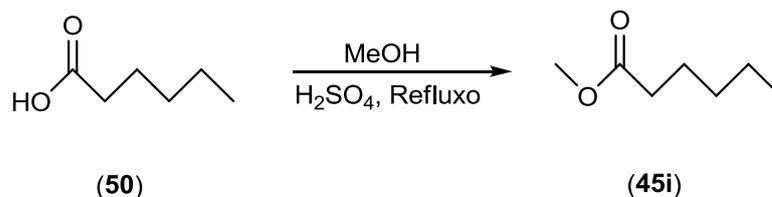


Esquema 13 – Proposta de síntese dos 1,2,4-oxadiazóis e bis-1,2,4-oxadiazóis.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1 Síntese dos ésteres hexanoato de metila (45i) e malato de dimetila (45iv)

O hexanoato de metila (45i) foi obtido através da esterificação entre o ácido hexanóico (50) e metanol em presença do ácido sulfúrico como catalisador (Esquema 14), para fornecer o produto 45i com 78% de rendimento. A comparação dos espectros de IV do composto de partida e do produto obtido (ácido-éster) permitiu avaliar as mudanças estruturais. No caso do composto de partida percebe-se uma banda larga do grupo OH na região de 3300-3500 cm⁻¹, o que não se observou no espectro do composto obtido (45i).



Esquema 14 – Esterificação do ácido hexanóico.

O malato de dimetila (**45iv**) foi obtido a partir do ácido málico através da mesma metodologia utilizada para obtenção do composto **45i**. A esterificação completa do composto de partida foi comprovada através dos espectros de IV e RMN de ^1H . No espectro de infravermelho (Figura 11), observa-se uma banda na região de 3502 cm^{-1} característica do grupo hidroxila. O estiramento da ligação O-H de ácidos carboxílicos geralmente apresentam uma banda muito larga em $3400\text{-}2400\text{ cm}^{-1}$, enquanto que o estiramento da ligação C=O aparece como uma banda larga em $1730\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$. Porém, no espectro da figura 11 observa-se uma banda em 1735 cm^{-1} , característico de estiramento da ligação C=O de ésteres alifáticos normais.⁵⁵

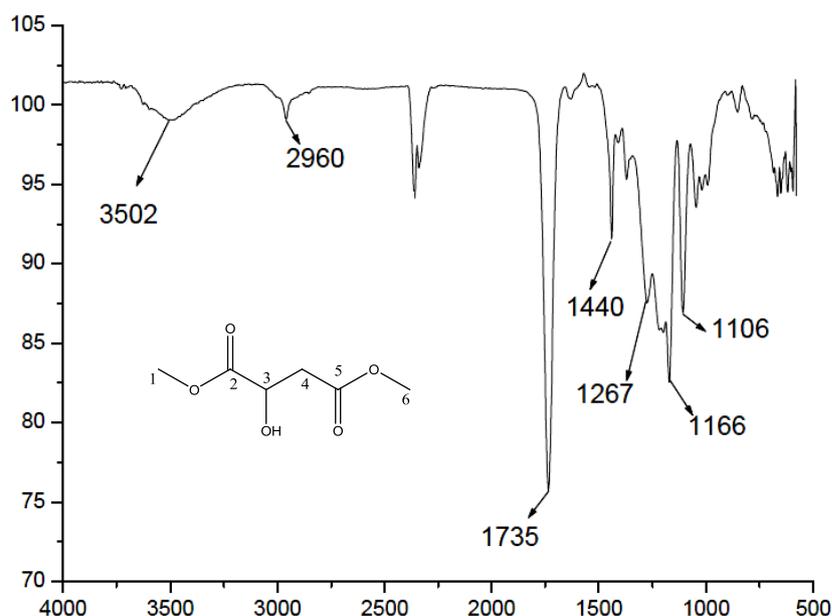


Figura 11 – Espectro de IV do malato de dimetila (**45iv**) em pastilha de KBr.

⁵⁵ Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. Introdução à Espectroscopia, trad. da 4. ed. norte-americana. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

O espectro de RMN ^1H (Figura 12) do composto **45iv** apresenta um singlete largo em δ 4,75 ppm, referente ao hidrogênio do grupo OH. O hidrogênio carbonílico H-3 aparece como um duplo dubleto em δ 4,40 ppm. Os sinais na região de δ 2,70 ppm são referentes aos hidrogênio H-4 e H-4'. Os hidrogênios das metilas aparecem como dois sinpletos em δ 3,63 ppm (H-1) e δ 3,54 ppm (H-6).

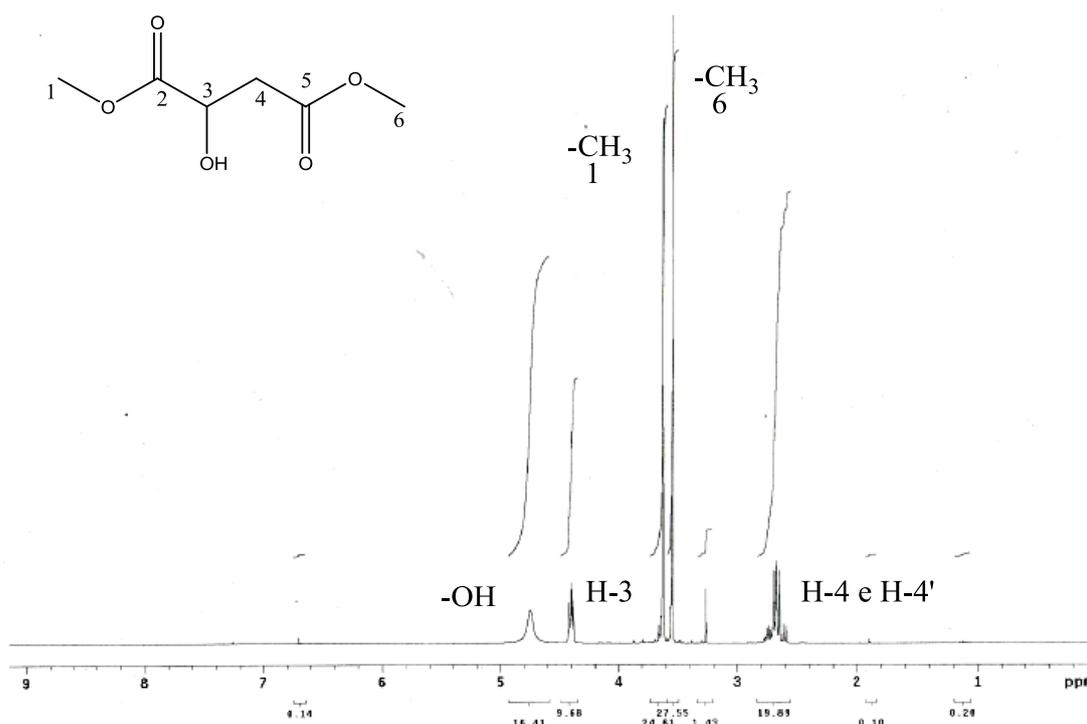
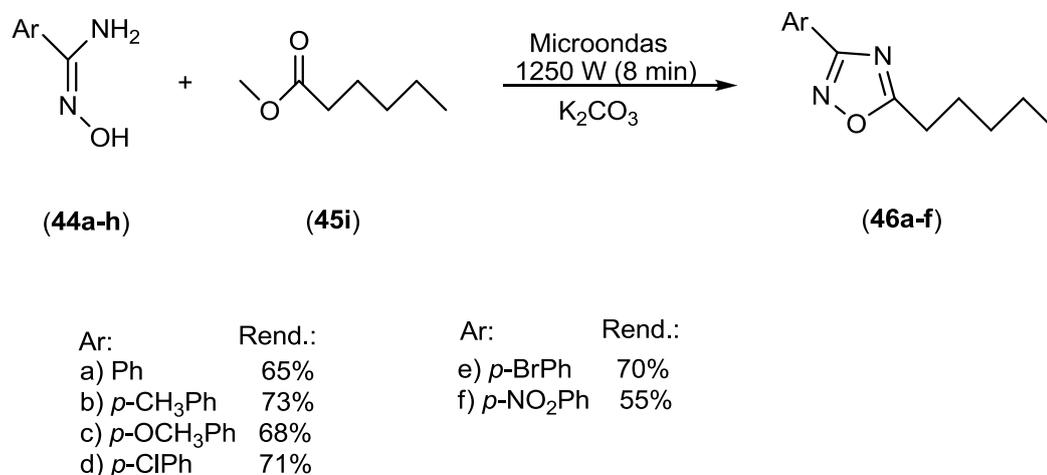


Figura 12 – Espectro de RMN ^1H do malato de dimetila (**45iv**). (CDCl_3 , 300 MHz)

3.3.2 Síntese de 3-aryl-5-pentil-1,2,4-oxadiazóis (**46a-f**) a partir do hexanoato de metila (**45i**)

A síntese dos 3-aryl-5-pentil-1,2,4-oxadiazóis (**46a-f**) foi realizada em forno de microondas doméstico a partir das arilamidoximas (Ar: fenil, *p*-toluil, *p*-clorofenil, *p*-metoxifenil, *p*-bromofenil, *p*-nitrofenil), respectivamente, com hexanoato de metila na presença de K_2CO_3 , sem utilização de solvente (esquema 15). O tempo de reação foi de 8

minutos. O mecanismo de formação de **46a-f** a partir de arilamidoximas, éster e também de ácidos foi descrito por Srivastava e colaboradores.³⁰



Esquema 15 - Síntese de 3-aryl-5-pentil-1,2,4-oxadiazóis (46a-f).

O uso de aparelho de microondas doméstico, em detrimento ao uso de aparelhos dedicados à irradiação de microondas, pode levar a uma imprecisão dos resultados alcançados, uma vez que neste equipamento não existe o monitoramento da temperatura do meio reacional, além da não homogeneidade da irradiação de microondas.²⁹ Porém, a utilização de forno de microondas doméstico mostrou ser eficiente na obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis **46a-f**. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (55-73%) em um tempo reacional curto.

As estruturas dos compostos **46a-f** foram comprovadas através dos espectros de infravermelho, de RMN ¹³C e RMN ¹H e análise elementar.

Nos espectros de infravermelho, foram observadas bandas características dos grupos funcionais presentes nos compostos sintetizados. Em 3033 cm⁻¹, foram observados estiramentos referentes às ligações C—H do anel aromático; já na região em 2958-2931 cm⁻¹, foram observados os estiramentos assimétricos de C—H alifáticos. Em 2871 cm⁻¹, foram

observados os estiramentos simétricos de C—H alifático. Os estiramentos atribuídos às ligações C=N, característico do anel oxadiazol, foram encontrados em 1591 cm^{-1} . Ainda, para o composto **46f** foi observada uma banda intensa na região 1531 cm^{-1} , atribuída à deformação axial assimétrica do grupamento NO_2 . Na figura 13 pode ser observado o espectro de IV do composto **46b**.

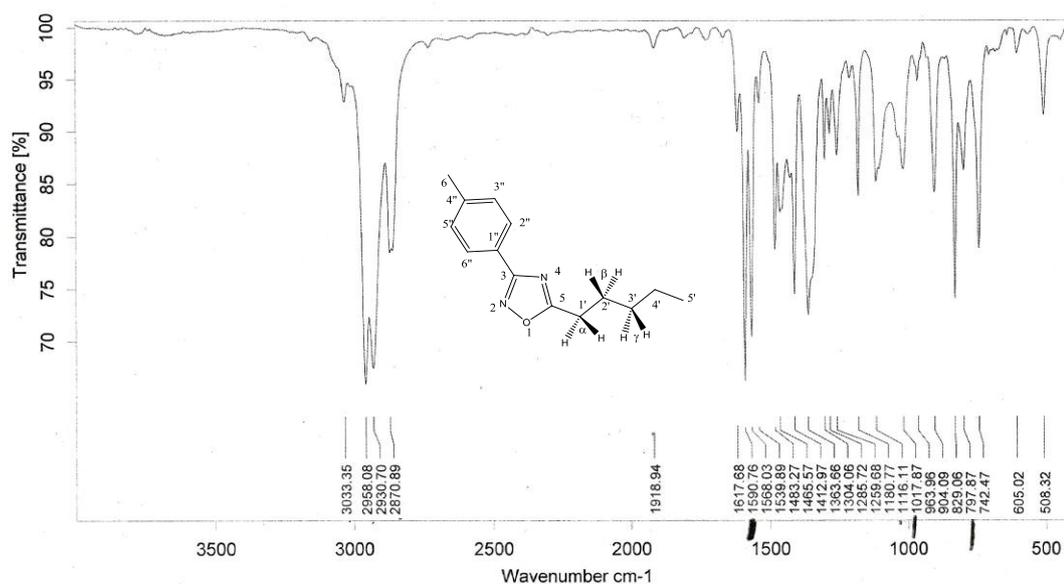


Figura 13 – Espectro de IV do 3-*p*-toluol-5-pentil-1,2,4-oxadiazol (**46b**) em pastilha de KBr.

Os espectros de RMN ^{13}C dos compostos **46a-f** estão de acordo com as estruturas propostas. Na região próxima a 14,0 ppm, foi observado um sinal atribuído à metila alifática (C-5'). Já para os compostos **46b** (Figura 14) e **46c**, que possuem uma metila (C-6) aromática, foi observado um sinal adicional em 21,0 ppm para o composto **46b** e 21,6 ppm para o composto **46c**. Na região compreendida entre 26,0-32,0 ppm, foram observados os sinais atribuídos aos metilenos da cadeia lateral presente em C-5 dos 1,2,4-oxadiazóis. Os sinais característicos de carbonos aromáticos apareceram entre 120,0-145,0 ppm. Finalmente, em

165,0 e 178,0 ppm, aproximadamente, foram observados os sinais correspondentes a C-3 e C-5 do anel oxadiazólico.

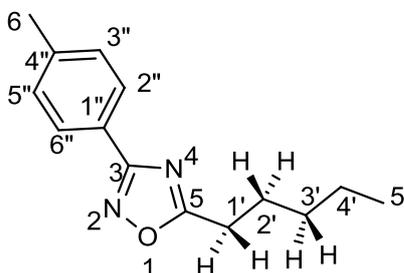


Figura 14 - 3-*p*-toluil-5-pentil-1,2,4-oxadiazol (**46b**).

Os espectros de RMN ^1H dos compostos **46a-f** estão de acordo com as estruturas propostas. O espectro do composto **46c** (Figura 15) mostra um tripleto referente aos hidrogênios da metila terminal (C-5') da cadeia lateral em δ 0,91 ppm. Os hidrogênios metilênicos, em C-3' e C-4', aparecem como um multipletto na região de δ 1,40 ppm. Os hidrogênios em C-2' aparecem como um sinal na região de δ 1,86 ppm, enquanto que os hidrogênios em C-1' aparecem como um tripleto em δ 2,92 ppm. Os hidrogênios metílicos do grupo metóxi aparecem como um simpleto em δ 3,88 ppm. Na região compreendida entre δ 6,90-8,20 ppm, foram observados os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos.

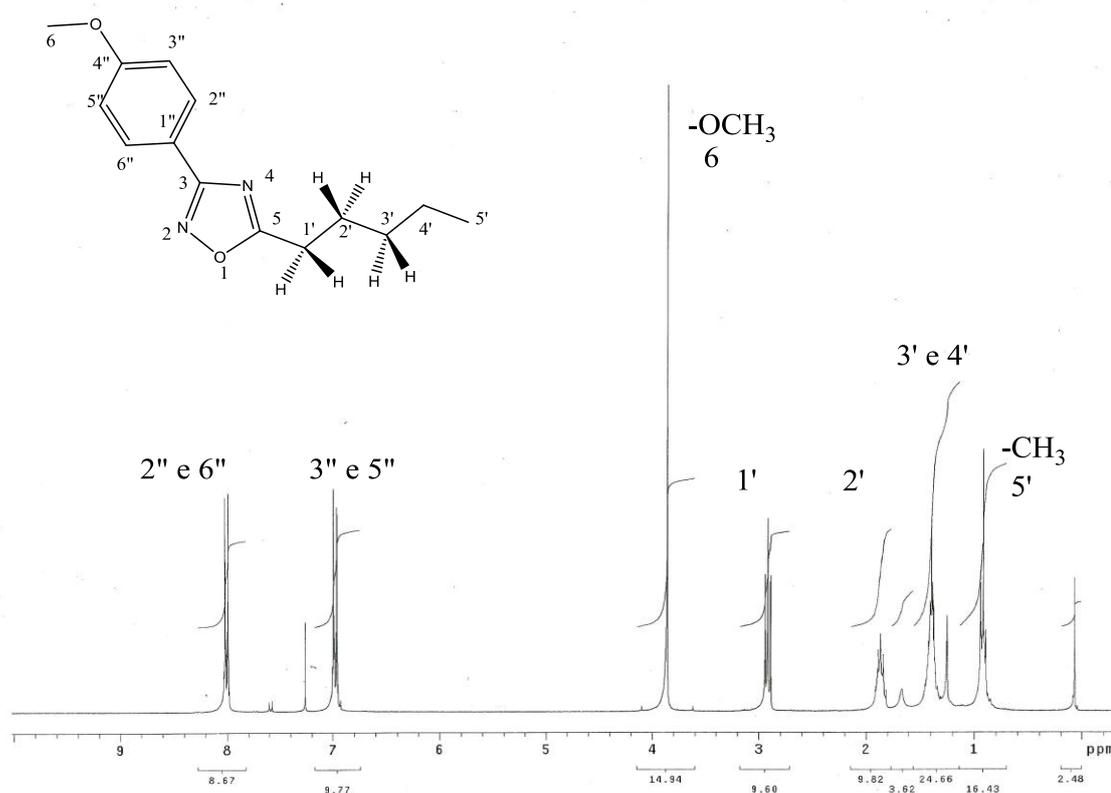
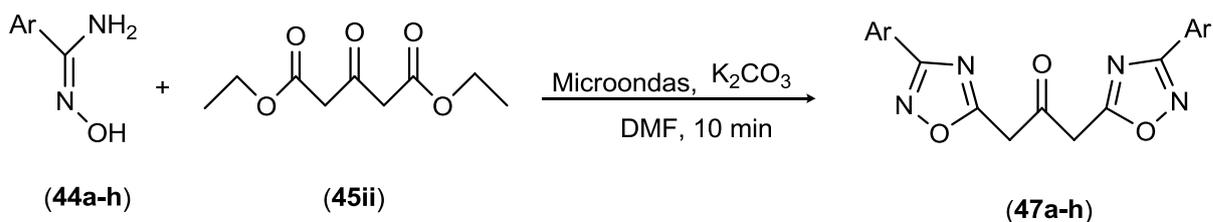


Figura 15 - Espectro de RMN ^1H do 3-*p*-metoxifenil-5-pentil-1,2,4-oxadiazol (**46c**). (CDCl_3 , 300 MHz)

Os dados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos **46a-f** se encontram no procedimento experimental.

3.3.3 Síntese de 3,3'-aril-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona (**47a-h**) a partir do 3-oxoglutarato de dietila (**45ii**)

A obtenção dos bis-1,2,4-oxadiazóis **47a-h** foi mediada por forno de microondas doméstico, consistindo em reagir as amidoximas **44a-h**, respectivamente, com o 3-oxoglutarato de dietila (**45ii**) na presença de K_2CO_3 e uma gota de DMF (Esquema 16).



Ar:	Rendimento:	Ar:	Rendimento:
a) Ph	91%	e) <i>p</i> -ClPh	48%
b) <i>p</i> -CH ₃ Ph	55%	f) <i>p</i> -BrPh	80%
c) <i>m</i> -CH ₃ Ph	68%	g) <i>p</i> -NO ₂ Ph	37%
d) <i>o</i> -CH ₃ Ph	57%	h) <i>p</i> -OCH ₃ Ph	51%

Esquema 16 – Síntese dos 3,3'-*aryl*-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona (**47a-h**).

Pode-se observar que a obtenção dos bis-1,2,4-oxadiazóis **47a-h** mediada por forno de microondas doméstico é uma metodologia eficiente, uma vez que os produtos foram obtidos com rendimentos variando de moderados a bons (37-91%) e o tempo reacional foi de apenas 10 minutos.

As estruturas dos compostos **47a-h** obtidos foram elucidadas pela análise dos espectros de infravermelho e RMN ¹H e ¹³C.

Nos espectros de infravermelho desses compostos foram observadas as bandas características dos grupos funcionais presentes. Na região de 3010 cm⁻¹ foram observados as bandas referentes aos estiramentos das ligações C-H do anel aromático; já na região entre 2923 – 2917 cm⁻¹ foram observados os estiramentos assimétricos de C-H alifáticos. Em 2853 – 2848 cm⁻¹ foram observados os estiramentos simétricos de C-H alifáticos. Os sinais em 1605-1592 cm⁻¹ foram atribuídos aos estiramentos da ligação C=N. A carbonila apareceu em 1750 cm⁻¹. Para o composto **47g** foi observada uma banda intensa na região de 1525 cm⁻¹, atribuída à deformação axial assimétrica do grupo NO₂. Na figura 16 pode ser observado o espectro de IV do composto **47b**.

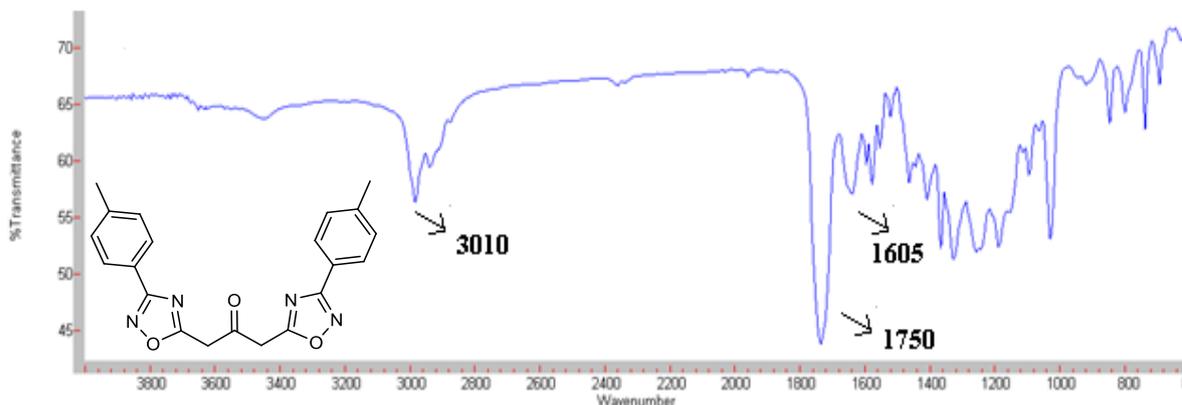


Figura 16 – Espectro de IV do composto **47b** em cristal de KBr.

Com relação aos espectros de RMN ^1H foi observado um singlete em δ 2,55 ppm, referente ao hidrogênio metilênico vizinho a carbonila. Na região compreendida entre δ 6,95 – 8,30 ppm, foram observados os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, com pequenas variações na multiplicidade, de acordo com a substituição. Na região de δ 2,26 ppm foi observado um simpleto referente a metila do anel aromático para os compostos **47b-d**. Já para o composto **47h** foi observado um simpleto em δ 3,80 ppm referente ao grupo metoxila (Figura 17).

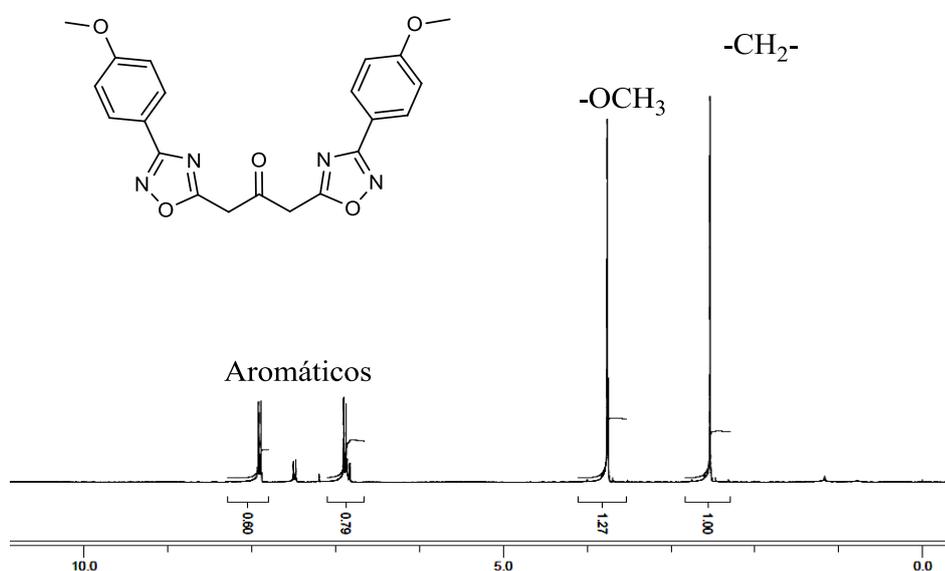
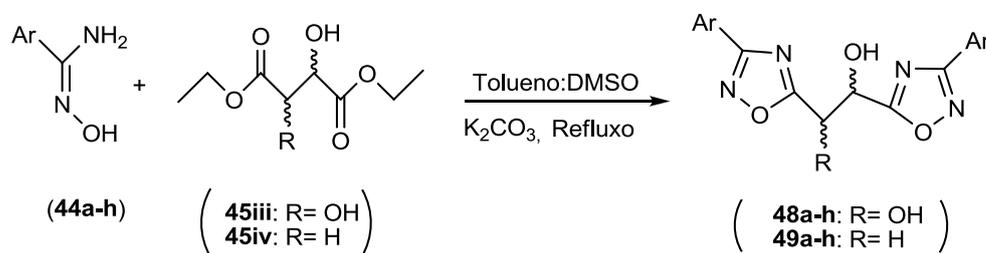


Figura 17 – Espectro de RMN ^1H do composto **47h**. (CDCl_3 , 300 MHz)

3.3.4 Síntese de 1,2-diidroxi-1,2-bis[3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano (**48a-h**) a partir do tartarato de dietila (**45iii**) e do 1,2-bis-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etanol (**49a-h**) a partir do malato de dimetila (**45iv**)

Os bis-1,2,4-oxadiazóis **48a-h** e **49a-h** foram sintetizados pelo método em refluxo (Esquema 17). Os ésteres utilizados foram, respectivamente, o 2*S*,3*S*-tartarato de dietila e 2*R*,3*R*-tartarato de dietila (**45iii**) e o (*R,S*)-malato de dimetila (**45iv**) que reagiram com as amidoximas (**44a-h**) na presença de K₂CO₃ em refluxo em Tolueno:DMSO na proporção de 1:1.



48a-h: R= OH

Ar:	Rendimento
a) Ph	37%
b) p-CH ₃ Ph	26%
c) m-CH ₃ Ph	35%
d) o-CH ₃ Ph	20%

49a-h: R= H

Ar:	Rendimento
e) p-ClPh	37%
f) p-BrPh	34%
g) p-NO ₂ Ph	49%
h) p-OCH ₃ Ph	52%

Ar:	Rendimento
a) Ph	43%
b) p-CH ₃ Ph	78%
c) m-CH ₃ Ph	57%
d) o-CH ₃ Ph	36%
e) p-ClPh	70%
f) p-BrPh	42%
g) p-NO ₂ Ph	51%
h) p-OCH ₃ Ph	75%

Esquema 17 – Síntese dos compostos **48a-h** e **49a-h**.

O tempo reacional foi de 6 horas e os rendimentos obtidos foram de moderados a bons (20-78%). As estruturas dos compostos **48a-h** e **49a-h** obtidos foram elucidadas pela análise dos espectros de infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C.

No espectro de IV foram observadas as bandas características dos grupos funcionais presentes nos compostos sintetizados. Na região entre 3018-3033 cm⁻¹, foram observados os

estiramentos das ligações C—H do anel aromático; já na região compreendida entre 2920-2917 cm^{-1} , foram observados os estiramentos assimétricos de C—H alifáticos. Em 2850-2848 cm^{-1} , foram observados os estiramentos simétricos de C—H alifático. Os estiramentos atribuídos à ligação C=N, característico do anel oxadiazol, foram encontrados na região compreendida entre 1590-1557 cm^{-1} . O grupo hidroxila apareceu em 3326 cm^{-1} . Na figura 18 pode ser observado o espectro de IV do composto **49c**.

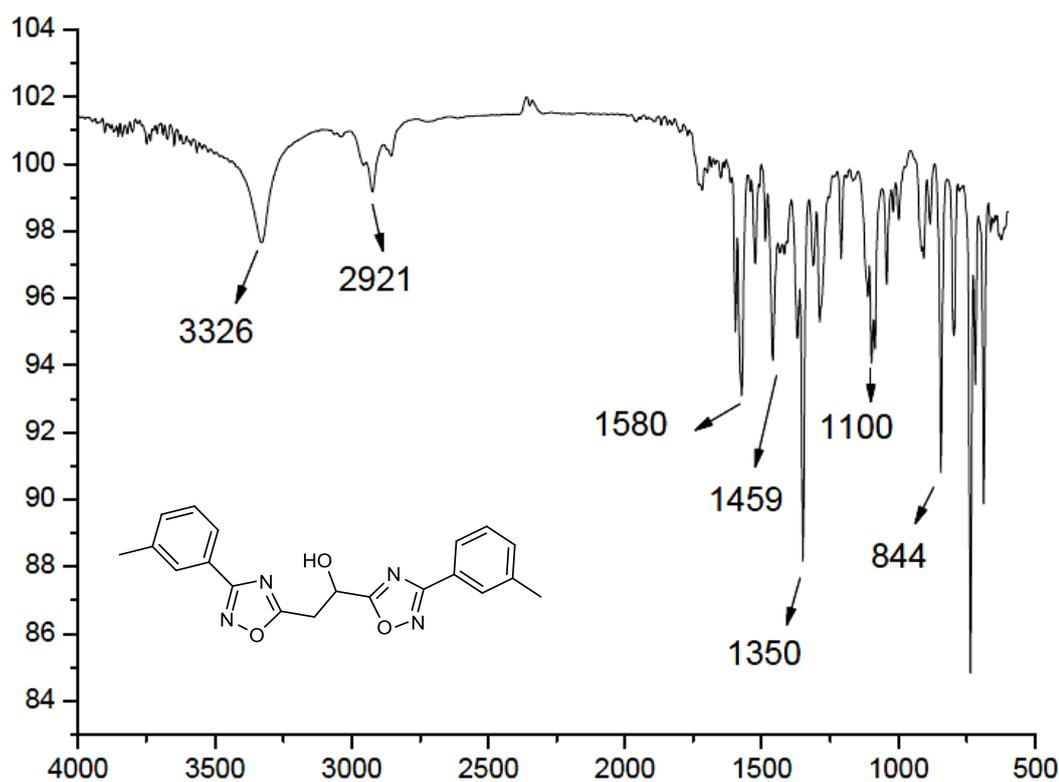


Figura 18 – Espectro de IV do composto **49c** pela técnica ATR.

Os espectros de RMN ^1H dos compostos **49a-h** estão de acordo com as estruturas propostas. O espectro do composto **49c** (Figura 19) mostra um tripleto, referente ao acoplamento do hidrogênio do grupo metino com os hidrogênios metilênicos vizinhos, em δ 5,63 ppm. Os hidrogênios metilênicos aparecem como um duplete, devido ao acoplamento

com o hidrogênio metínico, em de δ 3,72 ppm. Os hidrogênios do grupo metila aparecem como um sinpleto em δ 2,42 ppm. Na região compreendida entre δ 7,10-8,00 ppm, foram observados os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos.

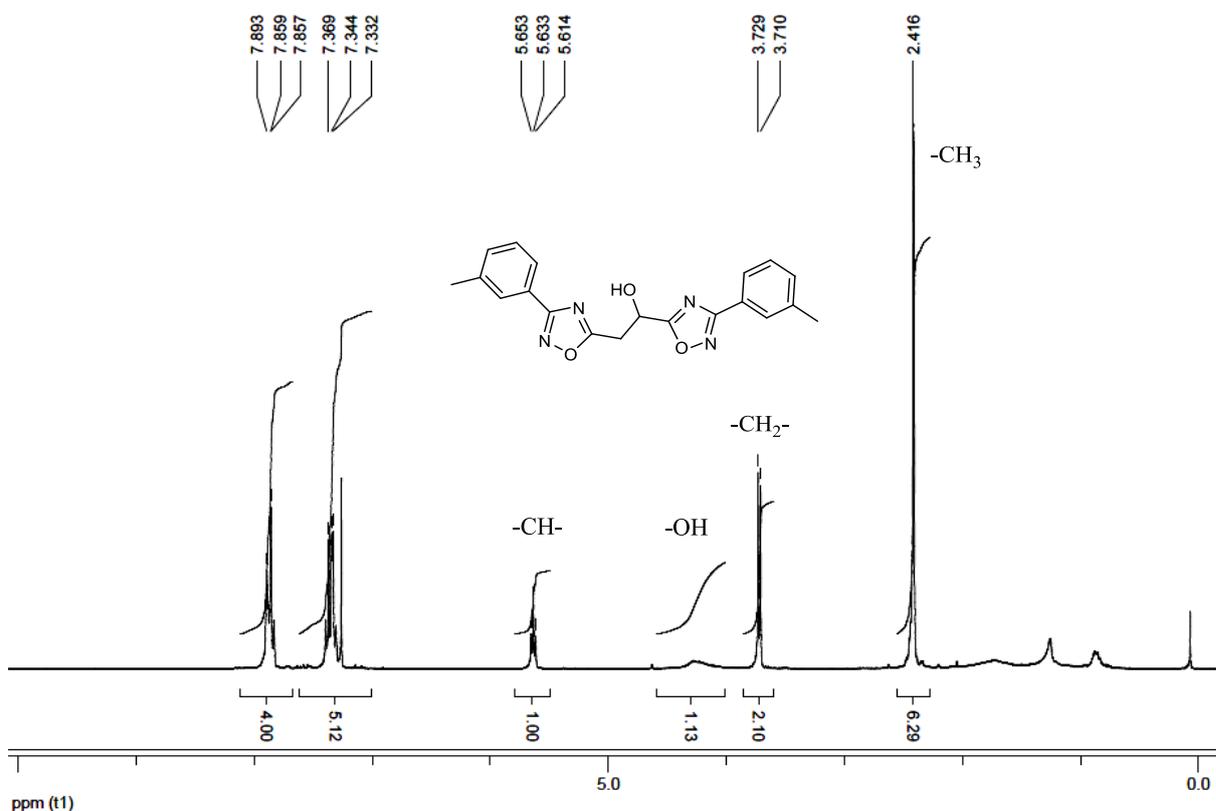


Figura 19 – Espectro de RMN ^1H do composto **49c**. (CDCl_3 , 300 MHz)

No espectro de RMN ^{13}C do composto **49c** (Figura 20) foi observado em 21,3 ppm um sinal atribuído ao carbono metílico. O sinal em 32,2 ppm é referente ao carbono metilênico e o carbono do grupo metina aparece em 64,2 ppm, devido a ligação com o grupo hidroxila. Os sinais característicos de carbonos aromáticos apareceram entre 124,0-138,0 ppm. Na região entre 174,8 e 178,0 ppm, foram observados os sinais correspondentes aos carbonos do anel oxadiazólico.

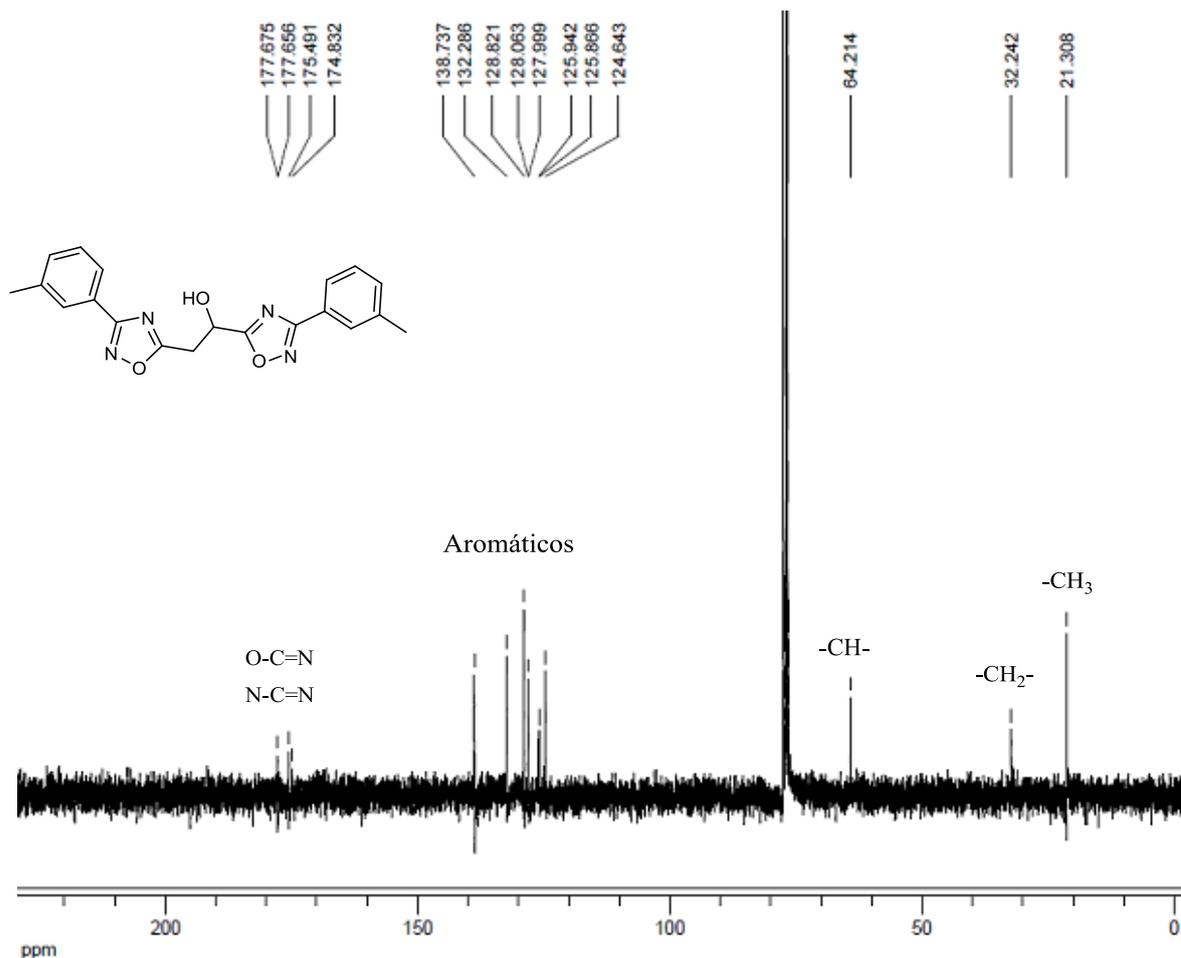


Figura 20 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **49c**. (CDCl₃, 75 MHz)

3.4 CONCLUSÃO

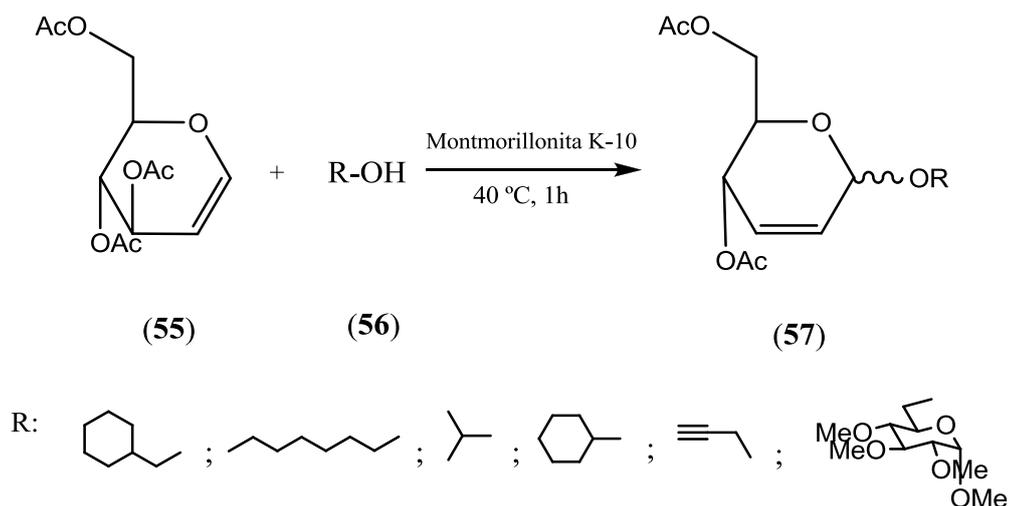
Neste capítulo foram descritas as sínteses de seis 1,2,4-oxadiazóis e vinte e quatro bis-1,2,4-oxadiazóis inéditos. A partir do hexanoato de metila, foram sintetizados seis 1,2,4-oxadiazóis inéditos com cadeia lateral de cinco carbonos em C-5, promovido por irradiação de microondas. Já a partir dos ésteres 3-oxoglutarato de dietila, tartarato de dietila e malato de dimetila, foram sintetizados vinte e quatro bis-1,2,4-oxadiazóis inéditos. Para a síntese desses compostos, foram utilizadas duas metodologias, uma em refluxo e outra em microondas doméstico. A metodologia em microondas mostrou ser bastante eficiente, cuja vantagem foi a

diminuição do tempo reacional, em relação ao método em refluxo, obtendo-se os produtos 1,2,4-oxadiazólicos em bons e moderados rendimentos.

CAPÍTULO 4

Novas metodologias vêm sendo desenvolvidas para a síntese de glicosídeos 2,3-insaturados, onde tem se buscado a utilização de diferentes ácidos de Lewis como catalisadores, reações eficientemente mais limpas e com tempos reacionais curtos. Um exemplo foi o já citado trabalho de Oliveira e colaboradores,³² que obtiveram *O*-glicosídeos 2,3-insaturados com o auxílio de irradiação de microondas.

Em 1995, Toshima e colaboradores⁵⁶ apresentaram uma metodologia para a *O*-glicosidação de glicais (**55**) utilizando como catalisador uma argila ácida, montmorillonita K-10, que se destaca por ser um catalisador ambientalmente aceitável e de baixo custo. Foram utilizados diferentes alcoóis (**56**), e a argila mostrou ser um catalisador eficiente, fornecendo os produtos (**57**) em bons rendimentos (83-94%), com elevada seletividade do anômero α e em condição reacional branda (Esquema 19).



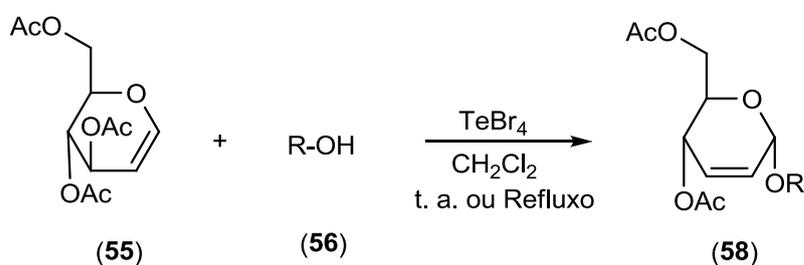
Esquema 19 – Glicosidação utilizando montmorillonita K-10 como catalisador.

Recentemente, Freitas e colaboradores⁵⁷ realizaram a síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados (**58**) utilizando como catalisador o tetrabrometo de telúrio(IV). Os produtos foram

⁵⁶ Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Synlett*. **1995**, 4, 306-308.

⁵⁷ Freitas, J. C. R.; de Freitas, J. R.; Menezes, P. H. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. **2010**, 21, 11, 2169-2172.

obtidos com bons rendimentos (70-94%) e elevada seletividade do anômero α (Esquema 20). O catalisador também mostrou ser eficiente tanto para reação a temperatura ambiente, como em refluxo.



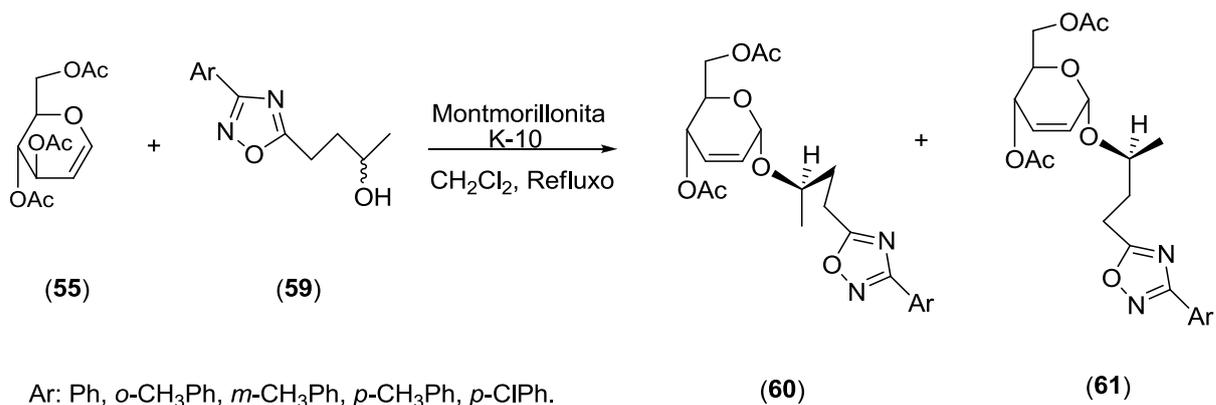
R: Alquila, Arila.

Esquema 20 – Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados com TeBr_4 como catalisador.

Uma grande variedade de compostos pode ser ligado aos carboidratos para formar glicosídeos 2,3-insaturados. Cada aglicona agrega uma particularidade ao glicosídeo. Neste trabalho, será dado um enfoque aos heterocíclicos de cinco membros (tiofeno e 1,2,4-oxadiazol) e a unidades terpênicas como aglicona.

Em 2004, Srivastava e colaboradores⁵⁸ relataram a síntese de *O*-enopiranosídeos contendo na parte aglicônica o anel 1,2,4-oxadiazólico. Os produtos (**60** e **61**) foram obtidos como uma mistura diastereoisomérica em bons rendimentos (53-92%), e após uma hidrólise básica, os diastereoisômeros foram separados por cromatografia em coluna e tiveram suas estruturas elucidadas por difração de raios-X (Esquema 21).

⁵⁸ Srivastava, R. M.; de Freitas Filho, J. R.; da Silva, M. J.; Souto, S. C. M.; Carpenter, G. B.; Faustino, W. M. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 10761-10769.



Esquema 21 – Síntese de glicosídeo 2,3-insaturado contendo como aglicona o 1,2,4-oxadiazol.

Em 2007, dos Anjos e colaboradores⁵⁹ relataram a síntese de quatro diferentes tipos de 1,2,4-oxadiazóis contendo um grupo terminal acetilênico. Estes oxadiazóis foram colocados para reagir com uma variedade de azidoglicosídeos via uma cicloadição [3+2] catalisada por cobre. Foram obtidos glicosídeos apresentando um espaçador triazol entre o carboidrato e o anel 1,2,4-oxadiazólico, com bons rendimentos. Alguns dos compostos obtidos podem ser vistos na figura 21.

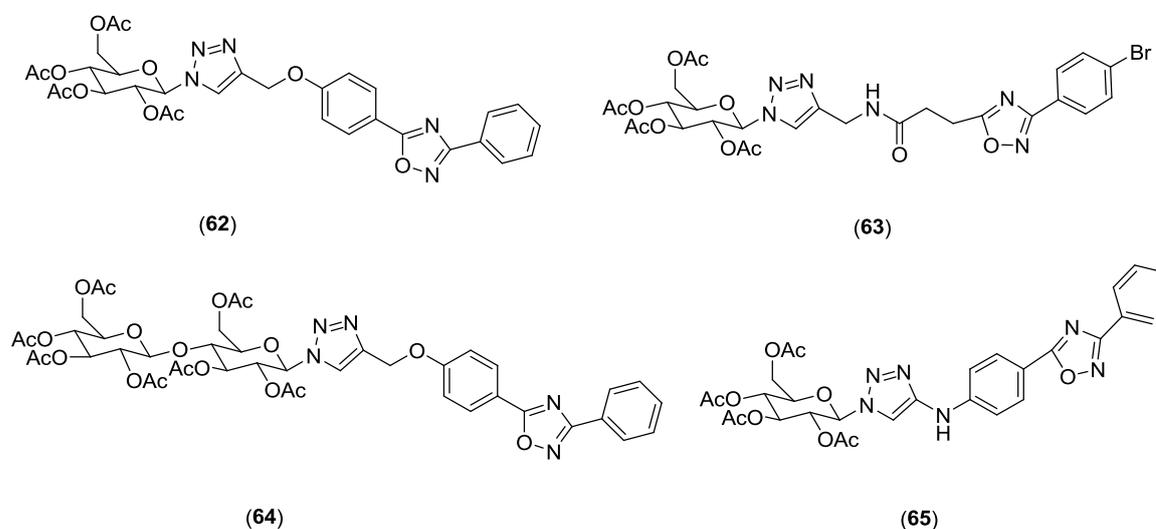
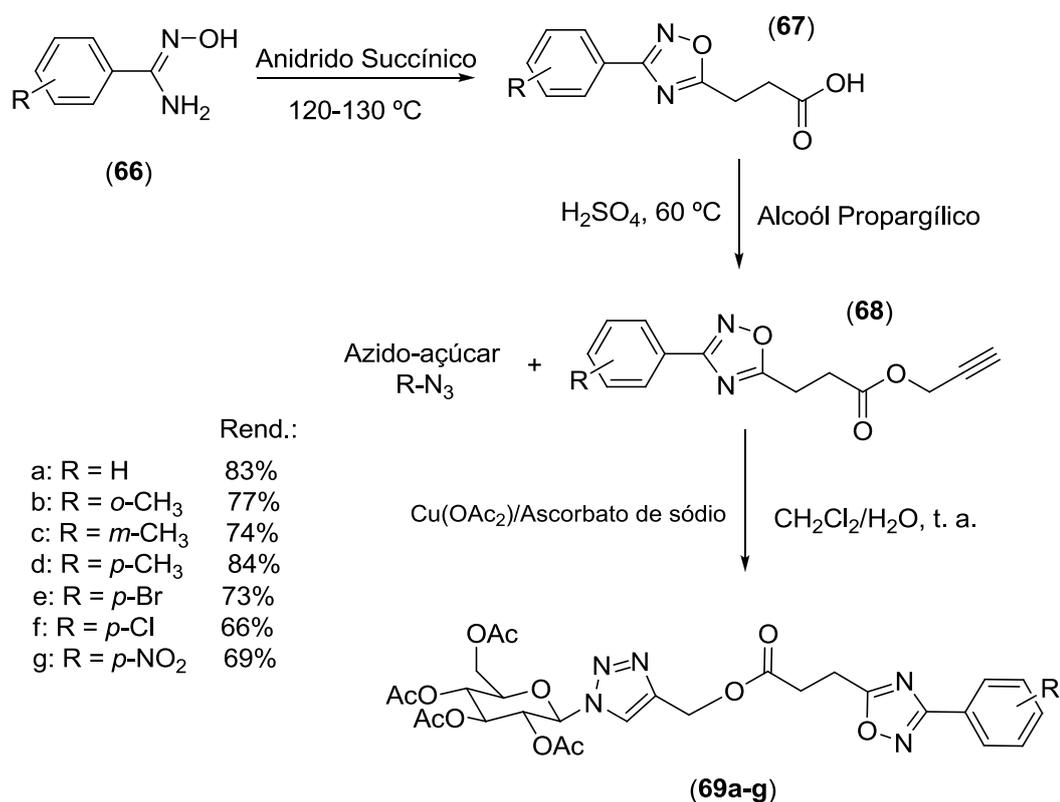


Figura 21 – Glicosídeos contendo triazol como espaçador.

⁵⁹ dos Anjos, J. V.; Sinou, D.; de Melo, S. J.; Srivastava, R. M. *Carbohydrate Research*. **2007**, 342, 2440-2449.

Dando continuidade ao seu estudo sobre glicosídeos possuindo um triazol como espaçador entre a porção carboidrato e o anel 1,2,4-oxadiazólico, dos Anjos e colaboradores⁶⁰ relataram recentemente a atividade citotóxica dos compostos **69a-g** (Esquema 22). Os compostos sintetizados mostraram uma inibição de 9-25% no crescimento celular para dois tipos de carcinomas. Foi observado que compostos com grupo retirador de elétrons no anel fenila, como o átomo de bromo e o grupo nitro, apresentaram a melhor inibição no crescimento celular.



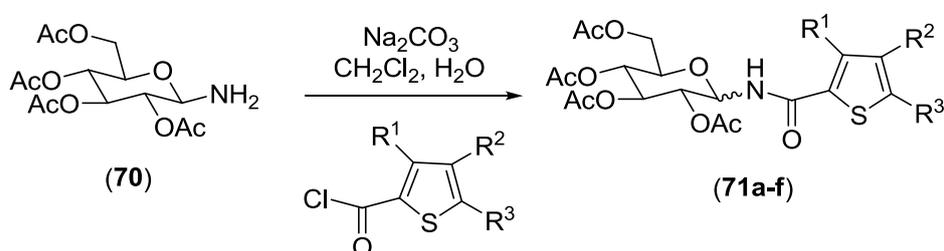
Esquema 22 – Síntese de glicosídeos com atividade citotóxica.

Outro exemplo de heterocíclico utilizado como aglicona é o tiofeno. Em 2006, Rawe e colaboradores⁶¹ descreveram a síntese de *N*-glicosídeo-tiofeno-2-carboxamidas (**71a-f**) a

⁶⁰ dos Anjos, J. V.; Neves Filho, R. S. W.; do Nascimento, S. C.; Srivastava, R. M.; de Melo, S. J.; Sinou, D. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2009**, 44, 3571-3576.

⁶¹ Rawe, S. L.; Doyle, D.; Zaric, V.; Rozas, I.; McMahon, K.; Tosin, M.; Bunz, H. M.; Murphy, E. P.; O'Boyle, K. M.; Murphy, P. V. *Carbohydrate Research*. **2006**, 341, 1370-1390.

partir da glicopiranosilamina protegida (**70**) e do cloreto ácido derivado do tiofeno (Esquema 23). Neste trabalho, também foi relatado o efeito dos compostos obtidos sobre o crescimento de diversos tipos celulares.



Rend.:

a: R ¹ = Br, R ² = H, R ³ = H	88%
b: R ¹ = Me, R ² = H, R ³ = H	41%
c: R ¹ = H, R ² = Br, R ³ = H	88%
d: R ¹ = H, R ² = H, R ³ = Br	92%
e: R ¹ = H, R ² = H, R ³ = Me	73%
f: R ¹ = H, R ² = H, R ³ = Et	91%

Esquema 23 – Síntese de *N*-glicosídeo tendo o tiofeno como aglicona.

Os exemplos citados demonstram quão importante é a combinação da parte carboidrato com um heterocíclico na parte aglicônica. Este trabalho, tem como interesse a obtenção de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados possuindo anéis heterocíclicos como aglicona. Além disso, também é realizado um estudo sobre a obtenção de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados contendo como aglicona unidades terpênicas. Uma vez que na literatura não é relatado nenhum trabalho que trata da obtenção de glicosídeos contendo unidades terpênicas como aglicona, e os terpenos são uma classe importante de compostos, apresentando funções essenciais na manutenção da estabilidade de membrana, transporte de elétrons, glicosilação de proteínas e na regulação do desenvolvimento celular.⁶² Importantes atividades farmacológicas

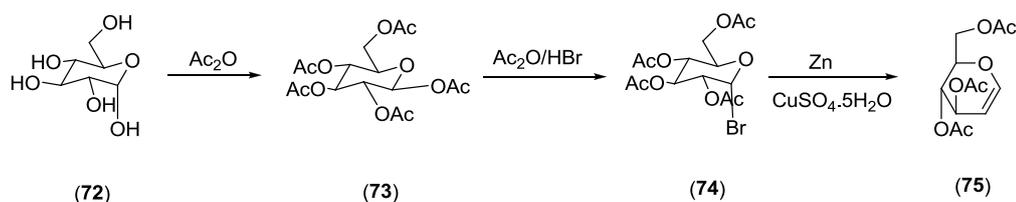
⁶² McCaskill, D.; Croteau, R. *Trends in Biotechnology*. **1998**, 16, 349-355.

também são atribuídas aos terpenos como, por exemplo, anti-tumoral,⁶³ ativadoras da proteína quinase A,⁶⁴ bloqueadoras dos canais de cálcio,⁶⁵ antioxidante,⁶⁶ hipolipidêmica⁶⁷ e antimicrobiana.⁶⁸

4.2 PROPOSTA DE SÍNTESE

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

O tri-*O*-acetil-D-glucal (**75**) foi obtido através da acetilação da D-glicose (**72**) para dar penta-*O*-acetil- α -D-glicose (**73**), que foi transformada em 1-bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glicose (**74**) a partir de uma solução de anidrido acético e HBr. Em seguida, o tetra-*O*-acetil-D-bromoglicopiranosídeo foi tratado em suspensão de zinco em pó com CuSO₄.5H₂O, água, ácido acético e acetato de sódio anidro, para fornecer o composto **75** desejado (Esquema 24).⁶⁹



Esquema 24 – Proposta de síntese do tri-*O*-acetil-D-glucal (**75**).

⁶³ Srivastava, R. M.; Morais, L. P. F.; Catanho, M. T. J. A.; Souza, G. M. L.; Seabra, G. M.; Simas, A. M.; Rodrigues, M. A. L. *Heterocyclic Communication*. **2000**, 6, 35-41.

⁶⁴ Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2001**, 9, 1911-1921.

⁶⁵ Liebgott, T.; Miollan, M.; Berchadsky, Y.; Drieu, K.; Culcasi, M.; Pietri, S. *Basic Research in Cardiology*. **2000**, 95, 368-377.

⁶⁶ Wang, G. J.; Wu, X. C.; Lin, Y. L.; Ren, J.; Shum, A. Y.; Wu, Y. Y.; Chen, C. F. *European Journal of Pharmacology*. **2002**, 445, 239-245.

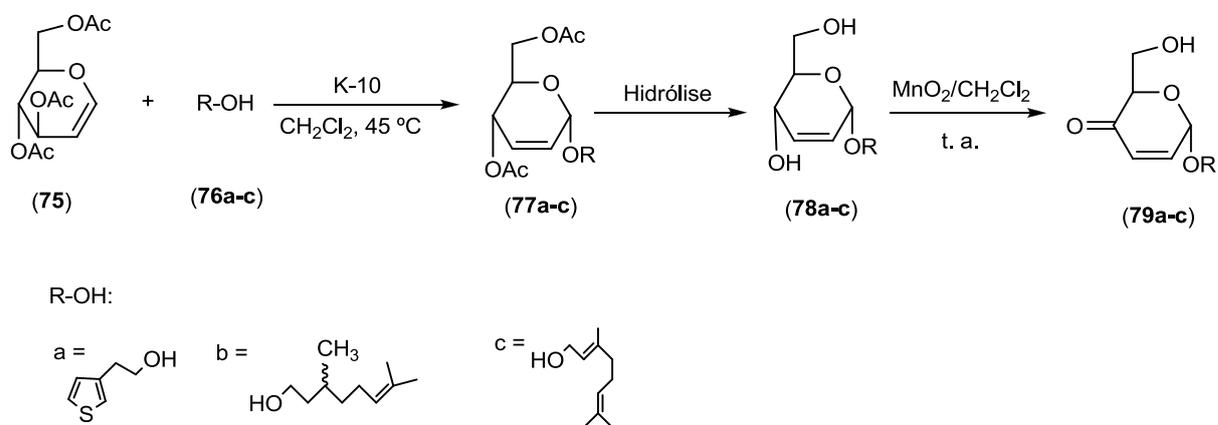
⁶⁷ Silva, R. M.; Santos, F. A.; Rao, V. S. N.; Maciel, M. A. M.; Pinto, A. C. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. **2001**, 3, 452-456.

⁶⁸ Torres, L. M.; Gamberini, M. T.; Roque, N. F.; Lima-Landman, M. T.; Souccar, C.; Lapa, A. J. *Phytochemistry*. **2000**, 55, 617-619.

⁶⁹ Shull, B. K.; Wu, Z.; Koreeda, M. *Journal of Carbohydrate Chemistry*. **1996**, 15(8), 955-964.

4.2.2 Síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados

Para a síntese dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados partimos do tri-*O*-acetil-D-glucal (**75**) e dos seguintes alcoóis: 2-(3-tienil)etanol (**76a**), citronelol (**76b**) e geraniol (**76c**). A reação de *O*-glicosidação foi realizada utilizando o método de Toshima e colaboradores.⁵³ Os glicosídeos obtidos (**77a-c**) foram então hidrolisados empregando um método já descrito na literatura,⁷⁰ fornecendo os compostos **78a-c**, que foram oxidados com MnO₂ e as enonas **79a-c** foram obtidas (Esquema 25).



Esquema 25 – Proposta de síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados.

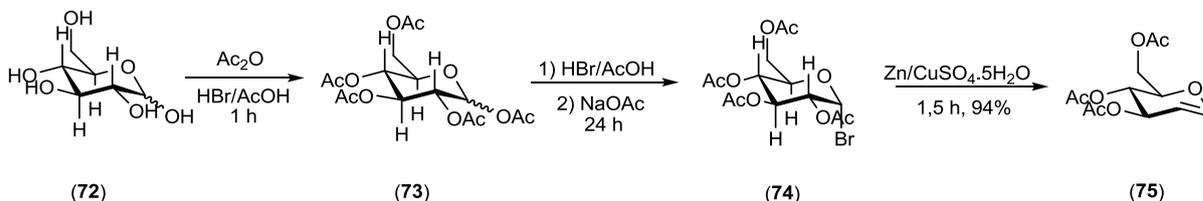
4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.3.1 Síntese do tri-*O*-acetil-D-glucal (**75**)

Por se tratar de um reagente de custo elevado, decidiu-se obter o tri-*O*-acetil-D-glucal (**75**) a partir da D-glicose, seguindo o procedimento desenvolvido por Shull e colaboradores.⁶⁹

⁷⁰ Fraser-Reid, B.; Mclean, A.; Usherwood, E. W.; Yunker, M. *Canadian Journal of Chemistry*. **1970**, 48, 2877.

Inicialmente os grupos hidroxilas presentes na D-glicose (**72**) foram acetilados em meio ácido levando ao composto **73**, seguido da bromação com AcOH/HBr do carbono anomérico para fornecer o acetobromo α -D-glicose (**74**). Por fim, um complexo de Zn/CuSO₄.5H₂O foi adicionado para fornecer o composto **75** com rendimento de 94% (Esquema 26).



Esquema 26 – Síntese do tri-*O*-acetil-D-glucal (**75**).

A estrutura do composto **75** foi confirmada através dos espectros de infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C.

O espectro de infravermelho forneceu informações acerca dos grupos funcionais presentes na estrutura do composto **75** (Figura 22). Foi observada a ausência da banda forte referente ao estiramento da ligação O-H na região de 3350 cm⁻¹ e a presença da banda referente ao estiramento do grupo carbonila em 1738 cm⁻¹, concluindo-se que a D-glicose teve todos os seus grupos hidroxilas acetilados. Na região de 1649 cm⁻¹ foi possível observar o estiramento axial da ligação C=C.

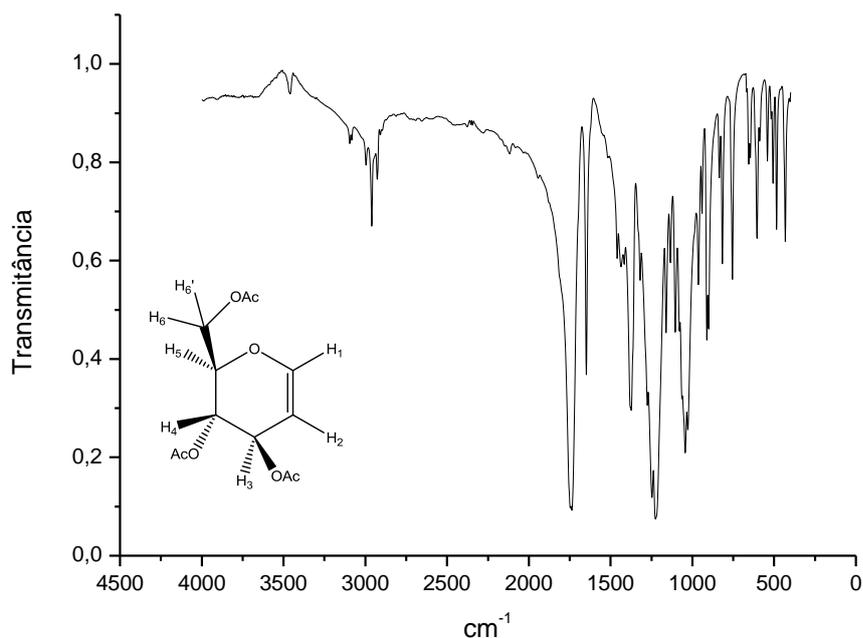


Figura 22 – Espectro de IV do composto **75** em pastilha de KBr.

No tocante ao espectro de RMN ^1H , observa-se na região de δ 2,02-2,07 ppm três simpletos correspondentes aos hidrogênios dos três grupos $-\text{OAc}$. Os hidrogênios olefínicos H-1 e H-2 apresentaram sinais, respectivamente, na região de δ 6,45 ppm e δ 5,35 ppm. Na figura 23, observa-se a atribuição dos demais hidrogênios do tri-*O*-acetil-D-glucal (**75**).

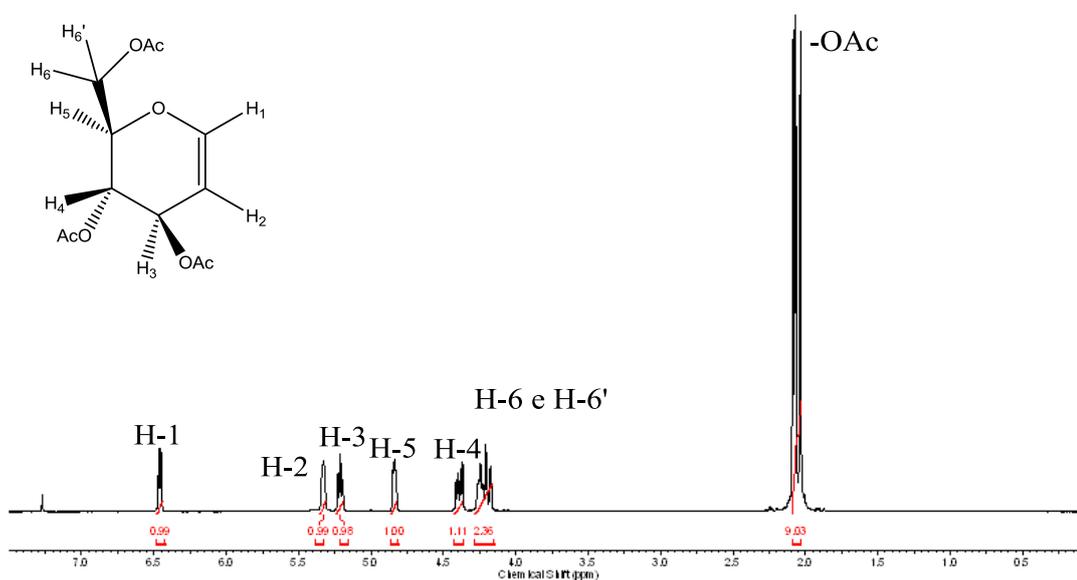


Figura 23 – Espectro de RMN ^1H do composto **75**. (CDCl_3 , 300 MHz)

No espectro de RMN ^{13}C do composto **75**, observa-se na região de δ 171,3-169,8 ppm três sinais referentes aos carbonos carbonílicos. Em δ 145,2 ppm e δ 98,5 ppm verifica-se a presença dos sinais referentes aos carbonos olefínicos, respectivamente, C-2 e C-1. Os sinais na região de δ 20,6-20,9 ppm são referentes aos carbonos das metilas ligadas a carbonila. Os demais carbonos e seus respectivos sinais podem ser observados na figura 24.

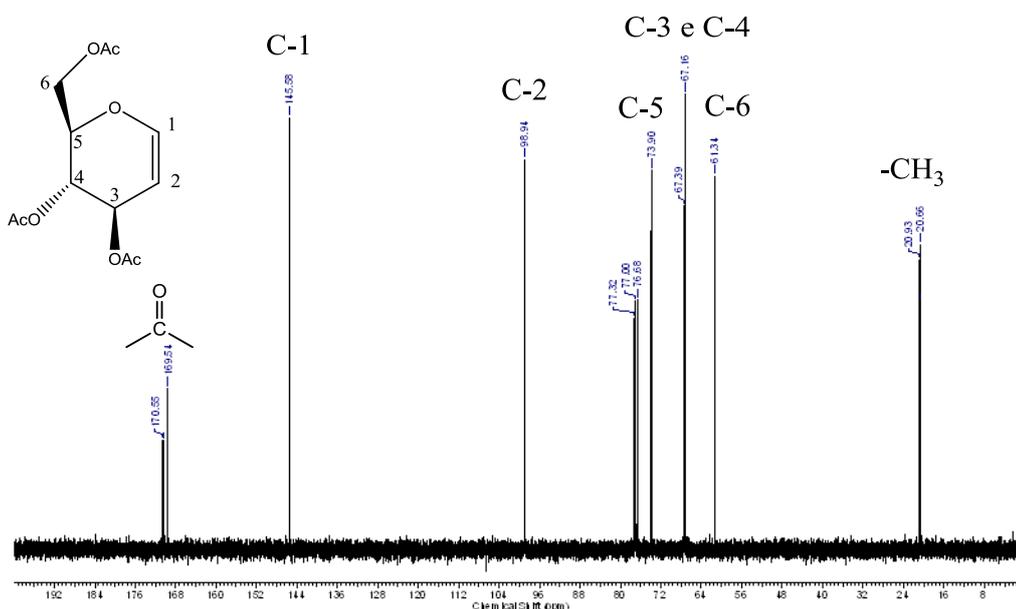
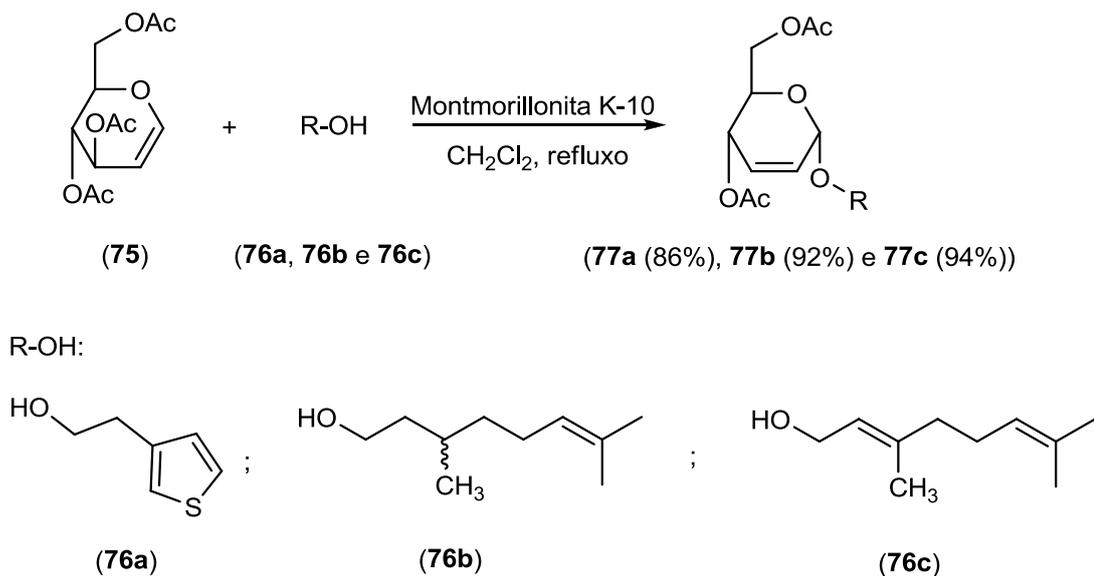


Figura 24 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **75**. (CDCl₃, 75 MHz)

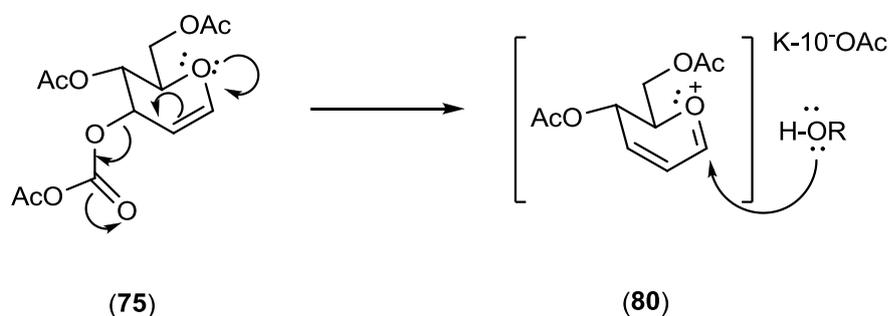
4.3.2 Síntese dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados

A reação de glicosidação entre o tri-*O*-acetil-D-glucal (**75**) e o respectivo álcool (**76a-c**) foi realizada em CH₂Cl₂ seco, na presença de montmorilonita K-10 como catalisador, sob refluxo (Esquema 27). Os compostos **77a-c** foram obtidos em um tempo reacional de 3 horas, com bons rendimentos: 86%, 92% e 94%, respectivamente.



Esquema 27 – Síntese de obtenção de *O*-glicosídeo 2,3-insaturado.

O catalisador utilizado funciona como um ácido de Lewis, aceitando os pares de elétrons provenientes dos oxigênios do glicál **75** (Esquema 28). A ligação C-O, localizada no C-3, fica mais vulnerável a quebra que as demais. No ato da quebra, uma reestruturação molecular alílica forma possivelmente a espécie alílica oxônio **80**. Esta espécie complexa com o ácido de Lewis favorecendo o anômero α .



Esquema 28 – Influência do catalisador no rearranjo alílico.

Os produtos **77a-c** foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho e RMN ^1H e ^{13}C .

No espectro de infravermelho do composto **77a** foram observadas na região de 3101 cm^{-1} os picos de absorção referentes aos estiramentos das ligações C—H do anel heteroaromático (Figura 25). Na região de $2926 - 2870\text{ cm}^{-1}$ foram observados os estiramentos simétricos e assimétricos de C-H alifático, os estiramentos referente às carbonilas dos grupos OAc do anel piranosídico apareceram na região de 1740 cm^{-1} .

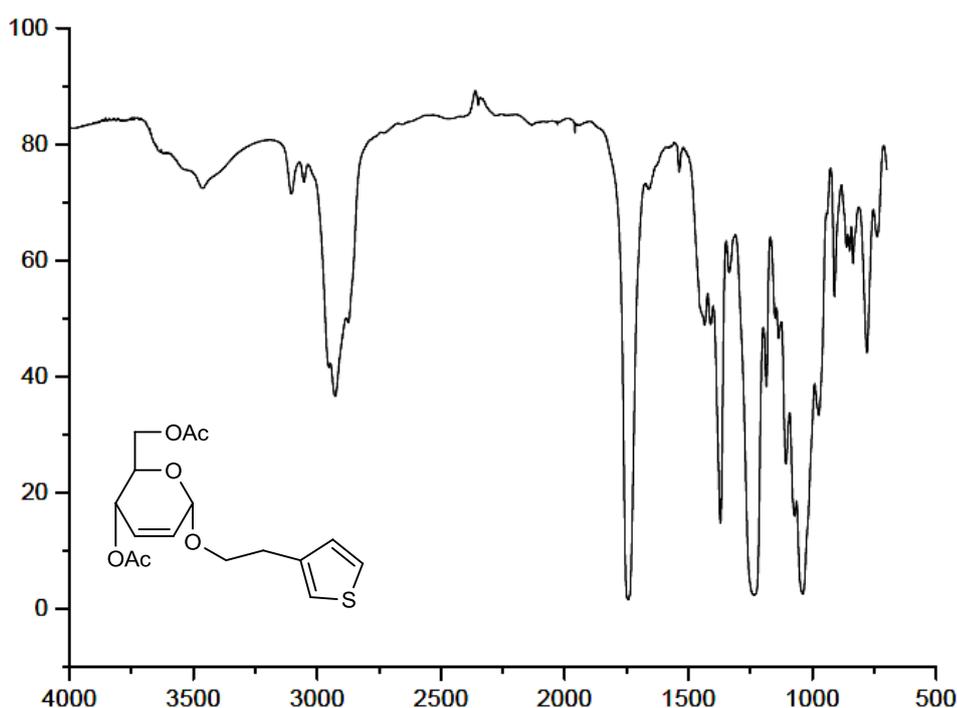


Figura 25 – Espectro de IV do composto **77a** em pastilha de KBr.

Com relação ao espectro de RMN ^{13}C foi observado um sinal na região de $\delta 72,7\text{ ppm}$ referente ao carbono C-5 do anel piranosídeo, já o carbono da ligação glicosídica C-1 apresentou dois sinais na região de $\delta 95,0\text{ ppm}$, devido a presença do anômero β . Os carbonos C-2 e C-3 do carboidrato aparecem na região de $\delta 125$ e 129 ppm , respectivamente, enquanto que os carbonos das carbonilas dos grupos OAc apareceram na região de $\delta 170,0\text{ ppm}$. Os sinais na região de $30,0\text{ ppm}$ e $64,0\text{ ppm}$ correspondem, respectivamente, aos grupos

metilênicos C-8 e C-7. Os carbonos C-9, C-10, C-11 e C-12 do anel do tiofeno aparecem, respectivamente, em δ 139, 121, 125 e 128 ppm (Figura 26).

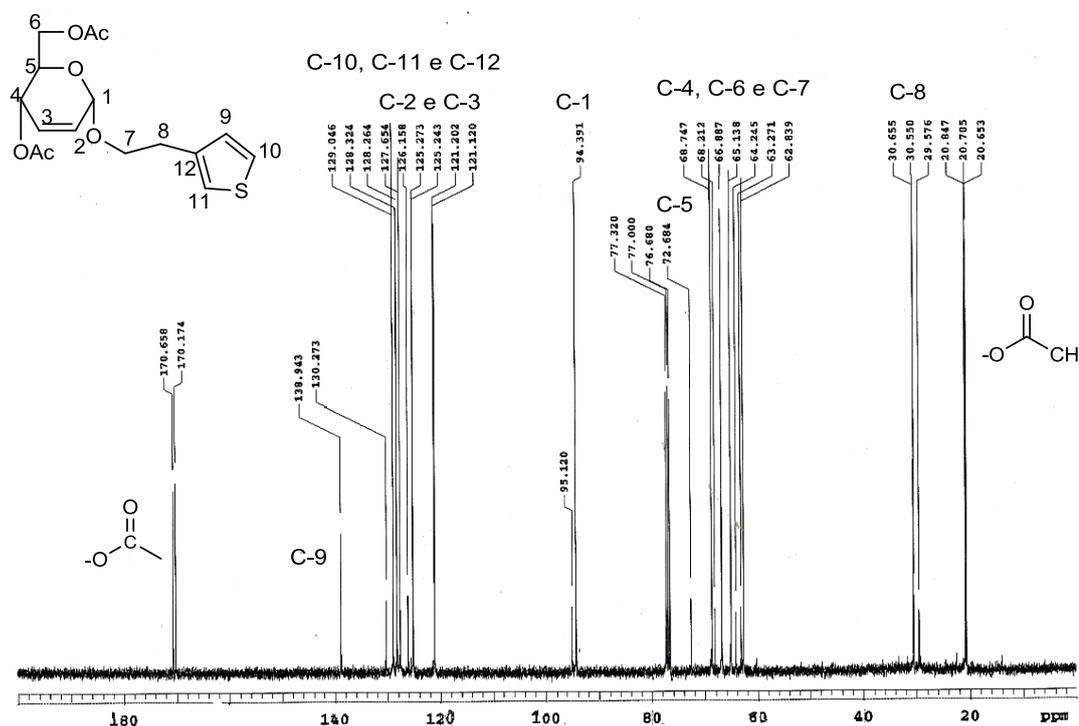


Figura 26 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **77a**. (CDCl_3 , 75 MHz)

O espectro de RMN ^1H do composto **77a** mostrou um simpleto largo em δ 4,95 ppm referente ao hidrogênio anomérico (Figura 27). Em δ 5,81 ppm aparece um duplete referente ao acoplamento do hidrogênio H-3 com o H-2, em δ 5,72 ppm aparece outro duplete referente ao acoplamento de H-2 com o H-3. Os hidrogênios referentes às metilas dos grupos OAc do anel piranosídeo aparecem como dois simpletos na região de δ 2,00 e 1,98 ppm. Com relação à parte aglicônica, os sinais em δ 2,87 ppm e δ 3,92 ppm correspondem aos grupo metileno H-8 e H-7, respectivamente, já os picos referentes aos hidrogênios aromáticos H-10, H-11 e H-9 aparecem na região de δ 7,17 ppm, 6,95 ppm e 6,89 ppm, respectivamente.

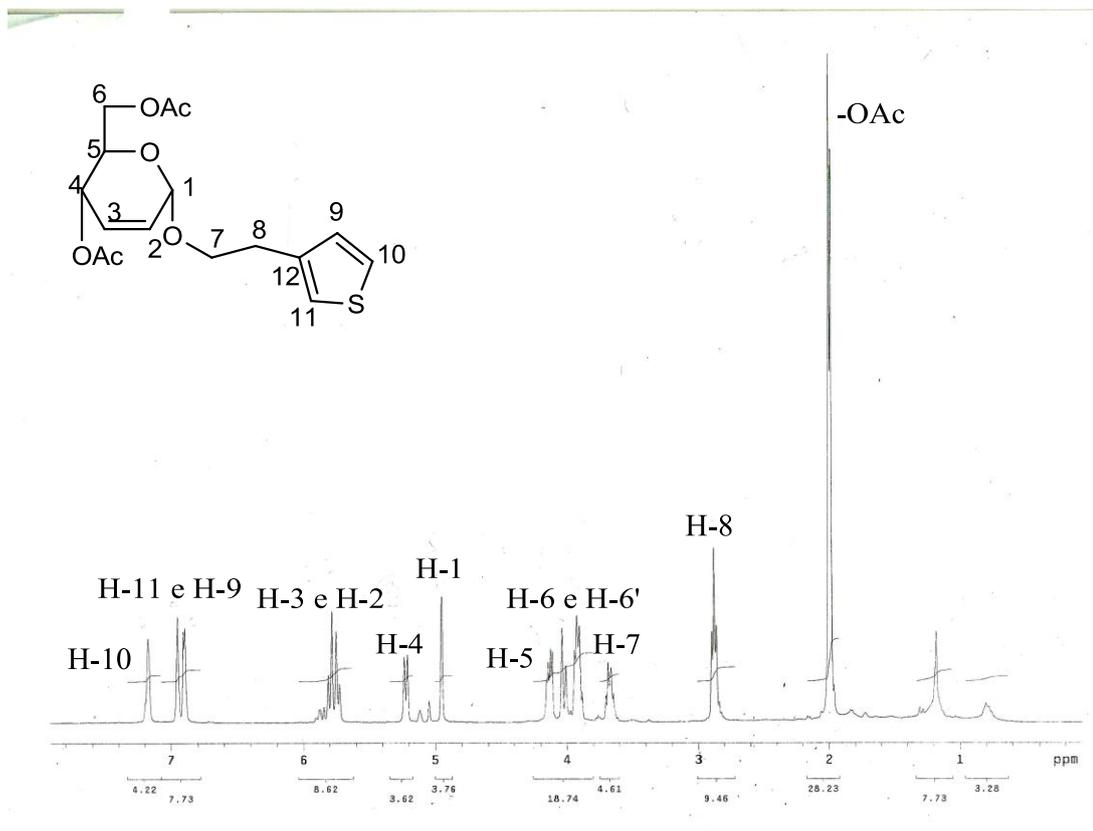
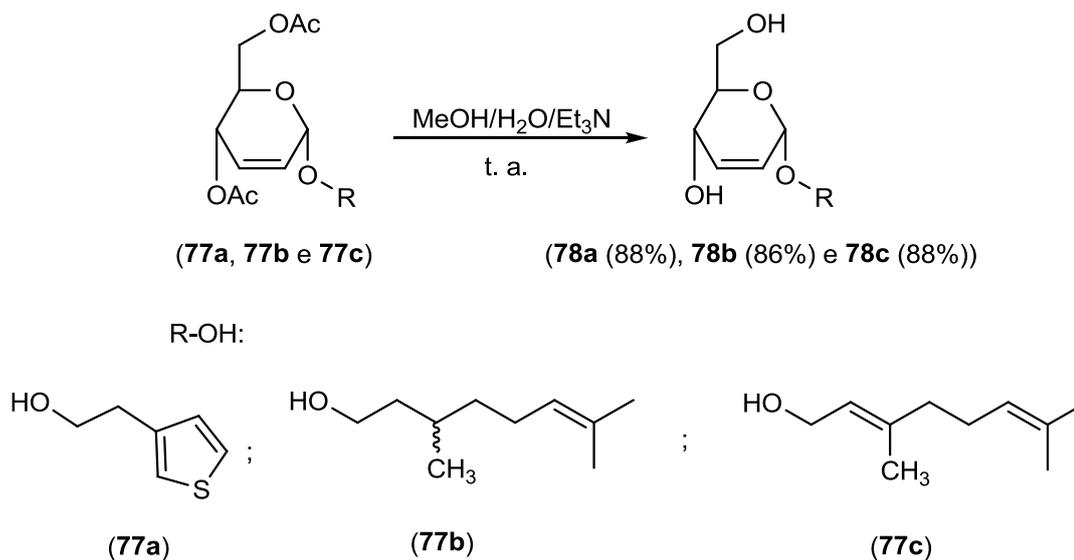


Figura 27 – Espectro de RMN ^1H do composto **77a**. (CDCl_3 , 300 MHz)

Os compostos **77a-c** foram submetidos a uma hidrólise básica em um sistema de metanol:água:triethylamina na proporção de 9:6:1 (Esquema 29). Esta reação foi realizada utilizando o método de Fraser-Reid e colaboradores.⁷⁰ Os produtos **78a-c** foram obtidos em rendimento de 88 %, 86% e 88%, respectivamente, em um tempo de reação de 3 horas.



Esquema 29 – Hidrólise básica dos compostos **77a-c**.

A obtenção dos compostos **78a-c** foi confirmada através das análises de IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C . No espectro de IV (Figura 28) foi observado o desaparecimento da banda em 1740 cm^{-1} , referente aos estiramentos das carbonilas dos grupos OAc do anel piranosídico, e o surgimento de uma banda forte e larga na região de 3400 cm^{-1} , comprovando a substituição dos grupos OAc pelos grupos hidroxila. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto **78b** encontram-se em anexo.

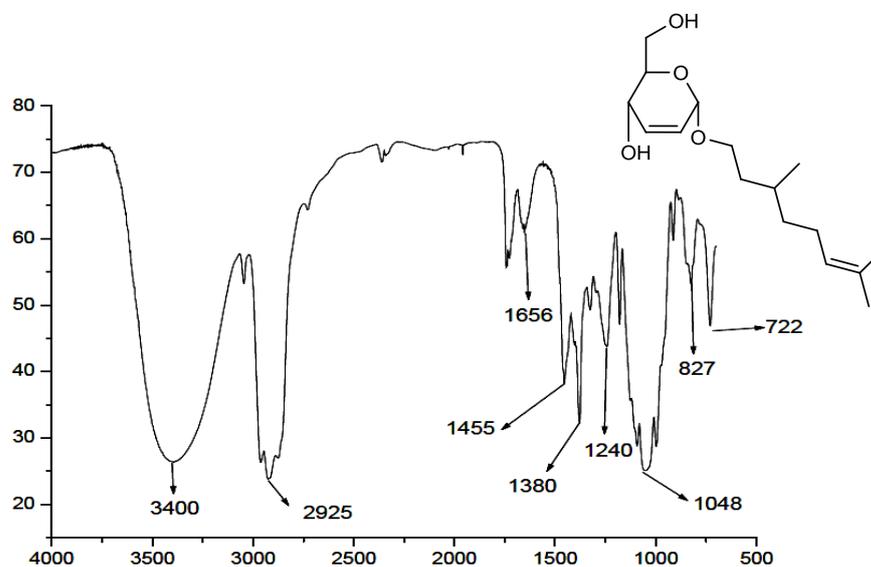
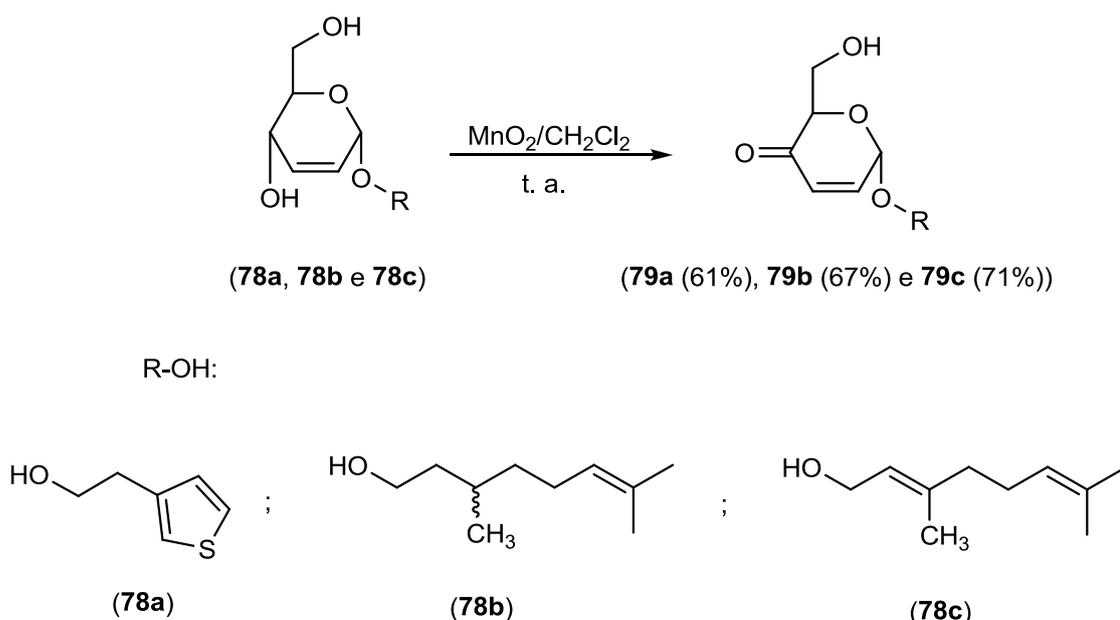


Figura 28 – Espectro de IV do composto **78b** em pastilha de KBr.

Os compostos **78a-c** foram submetidos a uma oxidação alílica utilizando-se dióxido de manganês, de acordo com metodologia já descrita na literatura⁷¹ para obtenção das enonas **79a-c** com rendimento de 61%, 67% e 71%, respectivamente (Esquema 30). A obtenção de hexenuloses é importante, pois esses são precursores versáteis na síntese de aminoaçúcares e outros carboidratos, uma vez que possuem duas regiões químicas susceptíveis às reações de adições, uma na porção cetona e outra na parte olefínica da molécula.



Esquema 30 – Reação de oxidação dos compostos **78a-c**.

As estruturas dos compostos **79a-c** foram analisadas pelas técnicas espectroscópicas de IV e RMN ¹H e ¹³C. Com relação aos espectros de IV (Figura 29), na região de 2948-2838 cm⁻¹ foram observados os estiramentos simétricos e assimétricos de C-H alifático, a presença de uma banda na região de 1658 cm⁻¹ é devido ao estiramento da carbonila α,β -insaturada. A região de 3577 cm⁻¹ apresenta uma banda forte e larga, característica dos estiramentos da ligação O-H.

⁷¹ Fraser-Reid, B.; Mclean, A.; Usherwood, E. W. *Journal of the American Chemical Society*. **1969**, 91, 5392.

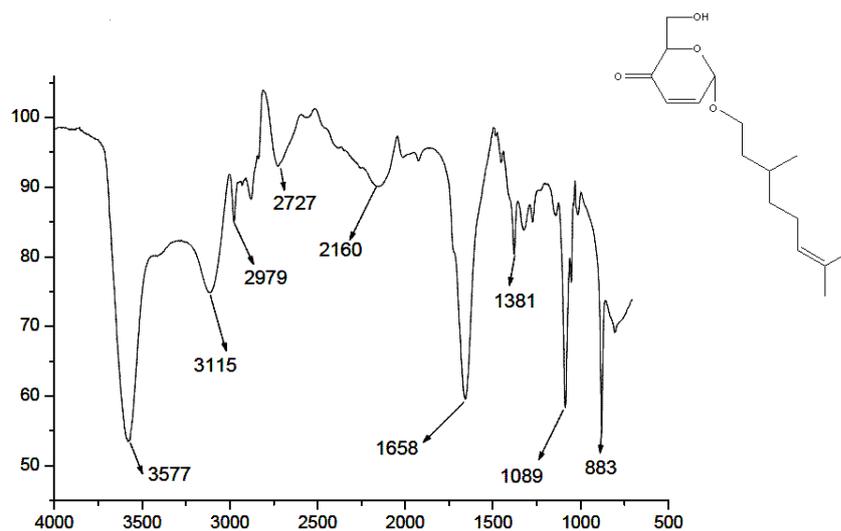


Figura 29 – Espectro de IV com composto **79b** em pastilha de KBr.

4.4 CONCLUSÃO

Neste capítulo foram descritas as sínteses de novos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados a partir do tri-*O*-acetil-*D*-glucal. Os alcoóis utilizados para a reação de glicosidação foram o 2-(3-tienil)etanol, e os monoterpenos, citrionelol e geraniol. A reação de glicosidação foi realizada por metodologia já descrita na literatura, utilizando montmorilonita K-10 como ácido de Lewis e CH₂Cl₂ como solvente. Os glicosídeos obtidos foram submetidos a uma reação de hidrólise básica. Em seguida, foi realizada uma reação de oxidação alílica utilizando-se dióxido de manganês, para a obtenção das correspondentes enonas em bons rendimentos.

CAPÍTULO 5

CAPÍTULO 5 – CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5.1 CONCLUSÕES

Neste trabalho, foi realizada a síntese de diferentes alquil e arilamidoximas, intermediários na síntese de 1,2,4-oxadiazóis, através de duas novas metodologias. Os métodos empregados, irradiação por forno de microondas doméstico e ultrassom, mostraram ser eficientes, pois o tempo reacional foi reduzido, quando comparado com o método convencional, já descrito na literatura. As alquil e arilamidoximas foram obtidas com rendimentos (40%-92%) melhores que os encontrados na literatura.

Em um segundo momento, foram sintetizados trinta novos 1,2,4-oxadiazóis: seis novos 3-aryl-5-pentil-1,2,4-oxadiazóis, oito 3,3'-aryl-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona, oito 1,2-diidroxil-1,2-bis[3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano e oito 1,2-bis-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etanol. Para a síntese desses compostos foram utilizadas duas metodologias, uma em refluxo e outra em microondas doméstico. A metodologia em microondas mostrou ser bastante eficiente, em relação ao tempo e rendimento, pois o tempo reacional foi reduzido, quando comparado com a metodologia por refluxo e os rendimentos obtidos foram de bons a moderados (20%-91%).

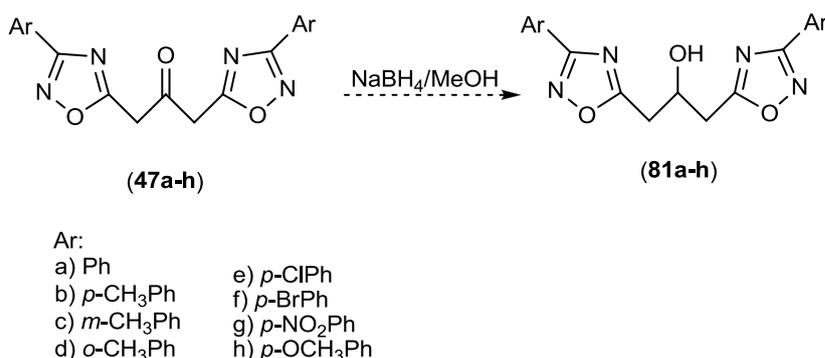
Com o objetivo de se obter novos compostos com atividade biológica em potencial, novos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados foram sintetizados, através do Rearranjo de Ferrier do tri-*O*-acetil-D-glucal com diferentes alcoóis: 2-(3-tienil)-etanol, citrionelol e geraniol. Os glicosídeos obtidos foram submetidos a uma reação de hidrólise básica, seguida por uma reação de oxidação alílica, para obtenção de correspondente hexenulose.

5.2 PERSPECTIVAS

Como perspectiva para este trabalho deseja-se:

1- Realizar a redução com boroidreto de sódio dos bis-1,2,4-oxadiazóis **47a-h** para a obtenção dos respectivos alcoóis (**81a-h**).

2- Utilização dos álcoois (**81a-h**) e os compostos **49a-h** para obter novos O-glicosídeos 2,3-insaturados a partir da reação com **75** (esquema 31).



Esquema 31 – Redução com boro-hidreto de sódio dos bis-1,2,4-oxadiazóis **47a-h**.

3 - Separar e elucidar a estrutura e conformação dos compostos obtidos **79b**, por difração de raios-X (**Figura 30**).

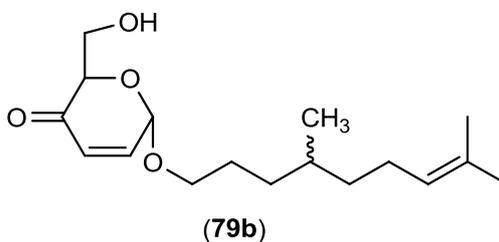


Figura 30 – Enona **79b** contendo unidade terpênica como aglicona.

3- Usar o O-glicosídeos 2,3-insaturados tendo como aglicona álcool 2-(3-tienil)-etanol e reagir com platina.

4- Realizar testes de atividades biológicas para todos os compostos sintetizados.

CAPÍTULO 6

CAPÍTULO 6 – PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.1 MATERIAIS EMPREGADOS

Os reagentes e solventes foram obtidos dos fornecedores Merck, Aldrich, Cinética e Vetec. O hexano e o acetato de etila foram destilados antes do seu uso em 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 (TLC), onde utilizamos cromatofolhas de sílica-gel, contendo indicador fluorescente F₂₅₄, da Macherey/Nagel (Düren, Alemanha). Para revelação dos compostos foi utilizada luz ultravioleta, cuba contendo sistema de H₂SO₄/EtOH e/ou vapores de iodo. Para cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel 60 (Merck, 70-230 mesh).

6.2 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 ¹³C 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 CDCl₃ como solvente e tetrametilsilano (TMS) ou o sinal residual do solvente como padrão interno de referência. O analisador elementar utilizado foi o CHNS-O AE CE INSTRUMENTS EA 1110.

O forno de microondas doméstico utilizado foi da marca Cònsul modelo CMS18OBBNA, 220V/1250W/2450MHz. O ultrassom utilizado foi o modelo UltraCleaner 1400A da Unique, de frequência 40KHz.

6.3 PROCEDIMENTOS REALIZADOS

6.3.1 Síntese do tri-*O*-acetil-*D*-glucal (75)⁶⁹

Em um balão de fundo redondo de 500 mL, foi preparada uma suspensão de *D*-glicose (10,0 g, 55,5 mmol) em anidrido acético (36,0 g, 353,0 mmol) adicionando 10,0 g de 31% HBr/AcOH à 0 °C, sob agitação durante 1 hora. Esta solução foi preparada adicionando vagarosamente ácido bromídrico 48% (5,0 mL) em anidrido acético (20,0 mL).

À mistura reacional foi adicionado 60,0 g de 31% HBr/AcOH (total de 5,3 mol equivalente de HBr) sob agitação vigorosa a 0 °C, o sistema foi deixado em agitação por uma noite. Em seguida, o excesso de HBr foi neutralizado acrescentando acetato de sódio anidro (20,0 g, 243,8 mmol) ao meio reacional.

Separadamente foi preparada uma suspensão de sulfato de cobre pentahidratado (3,15 g, 12,62 mmol) e zinco em pó (126,0 g, 1,927 mol) em solução aquosa (100,0 mL) de ácido acético (150,0 mL) contendo acetato de sódio triidratado (94,5 g, 694,7 mmol). Essa suspensão foi então adicionada à mistura resultante da neutralização e deixada sob agitação por 6 horas.

O sólido foi removido através de filtração à vácuo, lavado primeiro com acetato de etila (1000 mL) e depois com água (1000 mL). Na fase orgânica do filtrado foi adicionado uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1000 mL) e realizada a extração, em seguida a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de cloreto de sódio (500 mL), e seca com Na₂SO₄.

Por fim, 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 $R_f = 0,7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1) e com bom rendimento (87%).

6.3.2 Síntese dos ésteres (**45i** e **45iv**)

Os ésteres **45i** e **45iv** foram obtidos por esterificação dos respectivos ácidos, ácido hexanóico (7,0 g, 0,06 mol) e ácido DL-málico (7,0 g, 0,052 mol), em metanol (180,0 mL) na presença de ácido sulfúrico (0,7 mL para **45i** e 1,4 mL para **45iv**) como catalisador. O meio reacional foi deixado em refluxo por 4 horas. Em seguida, o excesso de metanol foi destilado. Ao chegar à temperatura ambiente (25 °C), a mistura reacional foi diluída em água e extraída com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL), e em seguida foi seca em Na_2SO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida, e os produtos foram obtidos como um óleo amarelado.

6.3.3 Síntese das alquil e arilamidoximas **18a-l**

Os compostos **18a-l** foram sintetizados através de duas metodologias. O método **A** foi realizado com o auxílio de um banho de ultrassom e o método **B** foi realizado com irradiação de microondas doméstico.

Método A: Em um pequeno recipiente de vidro, a nitrila (1 mmol) foi dissolvida em 5 mL de álcool etílico. Separadamente, em outro recipiente de vidro, foram dissolvidos 3 mmol de cloridrato de hidroxalmina 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 ao banho de ultrassom de 15 a 30 minutos em temperatura de 55 °C, até o consumo total da nitrila, acompanhado através de cromatografia em camada delgada (CCD), em sistema hexano:AcOEt (9:1).

Após interrompimento da reação, o etanol foi evaporado e duas fases foram observadas: a fase aquosa e o produto insolúvel em água, podendo ser um óleo ou um sólido. Quando sólido, o precipitado foi filtrado e recristalizado em clorofórmio e/ou etanol. Quando o produto formado foi um óleo, foi realizada uma extração com acetato de etila (2 x 10 mL), à fase orgânica foi adicionado Na₂SO₄. Após uma filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cristalização em clorofórmio. Os produtos **18a-j** foram obtidos com bons rendimentos (40-92%).

Método B: Em um pequeno recipiente de vidro foi adicionado 1mmol de nitrila, 3mmol de cloridrato de hidroxalamina, 3mmol de bicarbonato de sódio e uma gota de DMF. Esse sistema foi bem misturado e levado ao forno de microondas doméstico (potência de 100%) por 15 minutos. Após o interrompimento da reação o meio reacional foi dissolvido em 20 mL de acetato de etila e lavado com água (2 x 20 mL). A fase orgânica foi separada da fase aquosa e depois submetida à secagem com Na₂SO₄. Após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi recristalizado em clorofórmio e/ou etanol. Os compostos **18c-h**, **18j** e **18l** foram obtidos com rendimentos entre 45-82%.

6.3.4 Síntese de 3-aryl-5-pentil-1,2,4-oxadiazóis 46a-f

Uma mistura de hexanoato de metila (1,0 mmol), arilamidoxima (1,58 mmol) e K_2CO_3 (0,85 mmol) foi triturada e colocada em um tubo de fundo chato, seguido por irradiação em forno de microondas doméstico (100% de potência, 650 W) por 8 minutos e depois resfriada a temperatura ambiente. Depois, o composto foi isolado e purificado em uma coluna de sílica gel e eluída com *n*-hexano: acetato de etila (9:1). Por fim, o solvente foi removido sob pressão reduzida para obtenção dos 3-aryl-5-pentil-1,2,4-oxadiazóis (**46a-f**).

Composto **46a**: 3-fenil-5-pentil-1,2,4-oxadiazol:

Semi-sólido, foi obtido com rendimento: 65%.

IV (KBr): 3068, 2917, 2848, 1596, 1025, 721 cm^{-1} .

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10-8,04 (m, 2H, H-2'' e H-6'', Ph-H), 7,53-7,47 (m, 3H, H-3'', H-4'' e H-5'', Ph-H), 2,66-2,64 (t, 2H, J 7,3 Hz, H-1'), 1,62 (q, J 7,2 Hz, 2H, H-2'); 1,25 (m, 4H, H-3' e H-4'); 0,87 (t, J 6,9 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178,0 (C-3); 165,0 (C-5), 131,5 (C-1''); 129,5 (C-3'' e C-5''); 129,1 (C-4''); 127,7 (C-2'' e C-6''); 32,0 (C-1'); 31,2 (C-2'); 30,2 (C-3'); 23,2 (C-4'); 14,0 (CH_3).

Análise calculada $C_{13}H_{16}ON_2$: C, 72.13%; H, 7.46%; N, 12.95%. Análise Encontrada: C, 72.08%; H, 7,19 %; N, 12.65%.

Composto **46b**: 3-*p*-toluil-5-pentil-1,2,4-oxadiazol:

Semi-sólido, foi obtido com rendimento: 73%.

IV (KBr): 3033, 2958, 2879, 1590, 1017, 797 cm^{-1} .

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97-7,94 (d, J 9,0 Hz, 2H, H-2'' e H-6'', Ph-H), 7,28-7,26 (d, J 9,0 Hz, 2H, H-3'' e H-5'', Ph-H), 2,94-2,89 (t, 2H, J 7,2 Hz, H-1'), 2,40 (s, 3H, CH_3 -Ph); 1,62 (q, J 7,2 Hz, 2H, H-2'); 1,40-1,25 (m, 4H, H-3' e H-4'); 0,91 (t, J 6,9 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 179,0 (C-3); 168,5 (C-5); 141,8 (C-1''); 129,8 (C-4''); 127,6 (C-3'' e C-5''); 124,3 (C-2'' e C-6''); 32,0 (C-1'); 31,2 (C-2'); 30,2 (C-3'); 23,2 (C-4'); 14,0 (CH_3).

Análise calculada $C_{14}H_{18}ON_2$: C, 73.01%; H, 7.88%; N, 12.16%. Análise Encontrada: C, 72.48%; H, 7,93 %; N, 12.01%.

Composto 46c: 3-*p*-metoxifenil-5-pentil-1,2,4-oxadiazol:

Semi-sólido, foi obtido com rendimento: 68%.

IV (KBr): 3067, 2957, 2860, 1590, 1031, 798 cm^{-1} .

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02-7,99 (tt, J 2,7 Hz, J 9,0 Hz, 2H, H-2'' e H-6'', Ph-H), 7,00-6,96 (tt, J 2,7 Hz, J 9,0 Hz, 2H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 3,88 (s, 3H, CH_3 -O-Ph); 2,94-2,89 (t, 2H, J 7,5 Hz, H-1'), 1,86 (q, J 7,5 Hz, 2H, H-2'); 1,44-1,24 (m, 4H, H-3' e H-4'); 0,91 (t, J 6,9 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178,9 (C-3); 168,3 (C-5); 162,2 (C-4''); 129,3 (C-1''); 119,6 (C-2'' e C-6''); 114,5 (C-3'' e C-5''); 32,0 (C-1'); 31,2 (C-2'); 30,2 (C-3'); 23,2 (C-4'); 21,5 (CH_3 O-Ph); 14,0 (CH_3).

Análise calculada $C_{14}H_{18}O_2N_2$: C, 68.27%; H, 7.37%; N, 11.37%. Análise Encontrada: C, 68.01%; H, 7,50 %; N, 11.39%.

Composto 46d: 3-*p*-clorofenil-5-pentil-1,2,4-oxadiazol:

Semi-sólido, foi obtido com rendimento: 71%.

IV (KBr): 3070, 2957, 2871, 1594, 1015, 784 cm^{-1} .

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95-7,92 (d, 2H, J 9,0 Hz, H-2'' e H-6''), 7,62-7,60 (d, J 9,0 Hz, 2H, H-3'' e H-5''), 2,93-2,90 (t, 2H, J 7,5 Hz, H-1'), 1,86 (q, J 7,5 Hz, 2H, H-2'); 1,44-1,28 (m, 4H, H-3' e H-4'); 0,91 (t, J 6,9 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 179,4 (C-3); 167,8 (C-5); 137,6 (C-1''); 129,5 (C-4''); 129,0 (C-3'' e C-5''); 125,7 (C-2'' e C-6''); 32,0 (C-1'); 31,2 (C-2'); 30,2 (C-3'); 23,2 (C-4'); 14,0 (CH_3).

Análise calculada $C_{13}H_{15}ClON_2$: C, 62.26%; H, 6.03%; N, 11.17%. Análise Encontrada: C, 62.41%; H, 6.13 %; N, 11.29%.

Composto 46e: 3-*p*-bromofenil-5-pentil-1,2,4-oxadiazol:

Semi-sólido, foi obtido com rendimento: 70%.

IV (KBr): 3060, 2957, 2859, 1588, 1012, 744 cm^{-1} .

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96-7,92 (tt, J 2,4 Hz, J 8,7 Hz, 2H, H-2'' e H-6'', Ph-H), 7,63-7,58 (tt, J 2,4 Hz, J 8,7 Hz, 2H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 2,95-2,90 (t, 2H, J 7,8 Hz, H-1'),

1,88 (q, J 7,8 Hz, 2H, H-2'); 1,44-1,31 (m, 4H, H-3' e H-4'); 0,91 (t, J 6,6 Hz, 3H, CH₃).
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 179,5 (C-3); 167,8 (C-5); 132,4 (C-1''); 129,2 (C-3'' e C-5''); 129,0 (C-2'' e C-6''); 125,7 (C-4''); 32,0 (C-1'); 31,2 (C-2'); 30,2 (C-3'); 23,2 (C-4'); 14,0 (CH₃).

Análise calculada C₁₃H₁₅BrON₂ : C, 52.90%; H, 5.12%; N, 9.49%. Análise Encontrada: C, 52.82%; H, 5.08 %; N, 9.23%.

Composto **46f**: 3-*p*-nitrofenil-5-pentil-1,2,4-oxadiazol:

Semi-sólido, foi obtido com rendimento: 55%.

IV (KBr): 3103, 2957, 2859, 1575, 1531, 1014, 724 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,35-8,29 (tt, J 2,1 Hz, J 9,0 Hz, 2H, H-2'' e H-6'', Ph-H), 8,25-8,22 (tt, J 2,1 Hz, J 9,0 Hz, 2H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 2,95-2,92 (t, 2H, J 7,5 Hz, H-1'), 1,87 (q, J 7,5 Hz, 2H, H-2'); 1,44-1,30 (m, 4H, H-3' e H-4'); 0,90 (t, J 6,9 Hz, 3H, CH₃).
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 179,4 (C-3); 167,8 (C-5); 137,6 (C-1''); 129,5 (C-4''); 129,0 (C-3'' e C-5''); 125,7 (C-2'' e C-6''); 32,0 (C-1'); 31,2 (C-2'); 30,2 (C-3'); 23,2 (C-4'); 14,0 (CH₃).

Análise calculada C₁₃H₁₅O₂N₃ : C, 59.76%; H, 5.79%; N, 16.08%. Análise Encontrada: C, 60.01%; H, 5.61 %; N, 16.03%.

6.3.5 Síntese de 3,3'-aril-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona 47a-h

Uma mistura de 3-oxoglutarato de dimetila (0,72 mmol), arilamidoxima (1,58 mmol), K₂CO₃ (0,85 mmol) e uma gota de DMF, foi colocada em um tubo de fundo chato e triturada, seguida por irradiação em forno de microondas doméstico (100% de potência, 650 W) por 10 minutos e depois resfriado a temperatura ambiente. O meio reacional foi diluído em acetato de etila (20 mL) e água (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução de salmoura (20 mL), água (20 mL) e secado com Na₂SO₄. Após uma filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi isolado e purificado em uma coluna de sílica gel, eluída com hexano: acetato de etila (9:1).

Composto 47a: 3,3'-fenil-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona:

Semi-sólido, rendimento: 90,5%.

IV (KBr): 3026, 2915, 2840, 1728, 1610, 788 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,08-8,01 (m, 4H, H-2'' e H-6'', Ph-H), 7,50-7,43 (m, 6H, H-3'', H-4'' e H-5'', Ph-H), 2,58 (s, 4H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 196 (C=O); 176 (C-3); 169 (C-5); 131 (C-4'); 129 (C-2' e C-6'); 127 (C-3' e C-5'); 125 (C-1'); 14 (CH_2).

Composto 47b: 3,3'-*p*-toluil-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona:

Semi-sólido, rendimento: 54,6%.

IV (KBr): 3030, 2928, 2850, 1745, 1610, 789 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,99-7,96 (d, 4H, J 8,1 Hz, H-2'' e H-6'', Ph-H), 7,31-7,29 (d, 4H, J 8,1 Hz, H-3'' e H-5'', Ph-H), 2,43 (s, 6H, CH_3 -Ph); 2,66 (s, 4H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 197 (C=O); 176 (C-3); 168 (C-5); 142 (C-4'); 130 (C-2' e C-6'); 129 (C-3' e C-5'); 123 (C-1'); 22 (CH_3); 14 (CH_2).

Composto 47c: 3,3'-*m*-toluil-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona:

Semi-sólido, rendimento: 67,5%.

IV (KBr): 3030, 2923, 2845, 1738, 1610, 789 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (m, 4H, d, J = 8,7 Hz, Ph-H), 7,33 (m, 4H, Ph-H), 2,41 (s, 6H, CH_3 -Ph); 2,64 (s, 4H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 197 (C=O); 177 (C-3); 169 (C-5); 144 (C-3'); 138 (C-1'); 131 (C-4'); 129 (C-6'); 128 (C-5'); 125 (C-2'); 21 (CH_3); 15 (CH_2).

Composto 47d: 3,3'-*o*-toluil-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona:

Semi-sólido, rendimento: 57,0%.

IV (KBr): 3030, 2923, 2845, 1738, 1610, 789 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,98 (2H, dd, J 9,0 Hz e 2,1 Hz, Ph-H), 7,43-7,34 (m, 6H, Ph-H), 2,24 (s, 6H, CH_3 -Ph); 2,60 (s, 4H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 197 (C=O); 174 (C-3); 169 (C-5); 135 (C-2'); 134 (C-6'); 131 (C-4'); 129 (C-3'); 125 (C-1'); 119 (C-5'); 19 (CH_3); 14 (CH_2).

Composto 47e: 3,3'-*p*-clorofenil-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona:

Semi-sólido, rendimento: 47,8%.

IV (KBr): 3018, 2920, 2853, 1740, 1603, 796 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,02-7,95 (tt, J 2,7 Hz, J 9,0 Hz, 4H, H-2'' e H-6'', Ph-H), 7,45-7,36 (tt, J 2,7 Hz, J 9,0 Hz, 4H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 2,56 (s, 4H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 197 (C=O); 176 (C-3); 169 (C-5); 136 (C-4'); 128 (C-3' e C-5'); 127 (C-2' e C-6'); 123 (C-1'); 14 (CH_2).

Composto 49f: 3,3'-*p*-bromofenil-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona:

Semi-sólido, rendimento: 80,2%.

IV (KBr): 3025, 2926, 2853, 1728, 1604, 790 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,95-7,90 (tt, J 2,7 Hz, J 9,0 Hz, 4H, H-2'' e H-6'', Ph-H), 7,40-7,33 (tt, J 2,7 Hz, J 9,0 Hz, 4H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 2,56 (s, 4H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 197 (C=O); 176 (C-3); 169 (C-5); 130 (C-2' e C-6'); 128 (C-3' e C-5'); 125 (C-1' e C-4'); 14 (CH_2).

Composto **49g**: **3,3'-*p*-nitrofenil-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona**:

Semi-sólido, rendimento: 37,4%.

IV (KBr): 3030, 2928, 2854, 1728, 1600, 1525, 790 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,05-7,98 (tt, J 2,7Hz, J 9,0Hz, 4H, H-2'' e H-6'', Ph-H), 7.33-7.25 (tt, J 2,7Hz, J 9,0 Hz, 4H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 2.56 (s, 4H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 198 (C=O); 176 (C-3); 169 (C-5); 149 (C-4'); 130 (C-1', C-2' e C-6'); 124 (C-3' e C-5'); 14 (CH_2).

Composto **49h**: **3,3'-*p*-metoxifenil-5,5'-bis-1,2,4-oxadiazolil propan-2-ona**:

Semi-sólido, rendimento: 51,3%.

IV (KBr): 3028, 2923, 2851, 1740, 1603, 798 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,92-7,89 (tt, J 2,7 Hz, J 9,0 Hz, 4H, H-2'' e H-6'', Ph-H), 6,90-6,87 (tt, J 2,7 Hz, J 9,0 Hz, 4H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 3,76 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-O-Ph}$); 2,53 (s, 4H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 197 (C=O); 176 (C-3); 169 (C-5); 162 (C-4'); 131 (C-2' e C-6'); 117 (C-1', C-3' e C-5'); 55 ($-\text{OCH}_3$); 14 (CH_2).

6.3.6 Síntese de 1,2-diidroxi-1,2-bis[3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano **48a-h**

A um balão de fundo redondo (25 mL), acoplado com condensador de refluxo e um Dean-Stark, foi adicionado a arilamidoxima (5 mmol) e o tartarato de dimetila (2,3 mmol). Em seguida foram adicionados 10 mL de um sistema de solvente tolueno:DMSO (1:1, v/v). Posteriormente, o carbonato de potássio (6,0 mmol) foi adicionado e o meio reacional deixado em agitação, sob refluxo por 6 horas. Após o interrompimento da reação, verificada por CCD (hexano:AcOEt, 7:3), o meio reacional foi diluído em acetato de etila (20 mL) e água (20

mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução de salmoura (20 mL), água (20mL) e secado com Na₂SO₄. Após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado em uma coluna de sílica gel, eluída com hexano: acetato de etila (9:1).

Composto **48a**: **1,2-diidroxi-1,2-bis[3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano**:

Semi-sólido, rendimento: 37,2%.

IV (KBr) : 3375, 3118, 2915, 2843, 1618, 780 cm⁻¹.

Composto **48b**: **1,2-diidroxi-1,2-bis[3-*p*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano**:

Semi-sólido, rendimento: 25,5%.

IV (KBr) : 3380, 3113, 2924, 2850, 1640, 787 cm⁻¹.

Composto **48c**: **1,2-diidroxi-1,2-bis[3-*m*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano**:

Semi-sólido, rendimento: 35,4%.

IV (KBr) : 3370, 3119, 2923, 2847, 1635, 779 cm⁻¹.

Composto **48d**: **1,2-diidroxi-1,2-bis[3-*o*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano**:

Semi-sólido, rendimento: 19,6%.

IV (KBr) : 3383, 3114, 2917, 2840, 1624, 775 cm⁻¹.

Composto **48e**: **1,2-diidroxi-1,2-bis[3-*p*-clorofenil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano**:

Semi-sólido, rendimento: 37,4%.

IV (KBr) : 3340, 3115, 2922, 2847, 1620, 788 cm⁻¹.

Composto **48f**: **1,2-diidroxi-1,2-bis[3-*p*-bromofenil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano**:

Semi-sólido, rendimento: 33,9%.

IV (KBr) : 3370, 3119, 2924, 2850, 1644, 790 cm^{-1} .

Composto **48g**: **1,2-diidroxi-1,2-bis[3-*p*-nitrofenil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano**:

Semi-sólido, rendimento: 48,6%.

IV (KBr) : 3390, 3115, 2917, 2853, 1622, 788 cm^{-1} .

Composto **48h**: **1,2-diidroxi-1,2-bis[3-*p*-metoxifenil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-etano**:

Semi-sólido, rendimento:

81,4%. IV (KBr) : 3345, 3114, 2917, 2850, 1619, 785 cm^{-1} .

6.3.7 Síntese de 1,2-bis-(3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etanol 49a-h

A um balão de fundo redondo (25 mL), acoplado com condensador de refluxo e um Dean-Stark, foi adicionado a arilamidoxima (5 mmol) e o malato de dimetila (2,3 mmol). Em seguida, foi adicionado 10 mL de um sistema de solvente tolueno:DMSO (1:1, v/v). Posteriormente, o carbonato de potássio (6,0 mmol) foi adicionado e o meio reacional deixado em agitação, sob refluxo por 6 horas. A reação foi monitorada por CCD (hexano:AcOEt, 7:3). Em seguida o meio reacional foi diluído em acetato de etila (20 mL) e água (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução de salmoura (20 mL), água (20 mL) e seca com Na_2SO_4 . Após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado em uma coluna de sílica gel, eluída com hexano: acetato de etila (9:1).

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

Semi-sólido, rendimento: 43,1%.

IV (KBr) : 3360, 3018, 2920, 2850, 1590 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,10-8,04 (m, 4H, H-2'' e H-6'', Ph-H); 7,60-7,53 (m, 6H, H-3'', H-4'' e H-5'', Ph-H); 5,60 (t, 1H, CH); 4,20 (sl, 1H, OH); 3,73 (d, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 177 (C-3 e C-3'); 175 (C-5); 174 (C-5'); 131 (C-4''); 129 (C-2'' e C-6''); 128 (C-3'' e C-5''); 126 (C-1''); 64 (CH); 32 (CH_2).

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

Semi-sólido, rendimento: 78,4%.

IV (KBr) : 3370, 3020, 2919, 2848, 1563 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,90-7,98 (m, 4H, H-2'' e H-6'', Ph-H); 7,25-7,32 (m, 4H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 5,64 (t, 1H, CH); 4,25 (sl, 1H, OH); 3,74 (d, 2H, CH_2); 2,38 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 176 (C-3 e C-3'); 174 (C-5 e C-5'); 142 (C-4''); 130 (C-2'' e C-6''); 128 (C-3'' e C-5''); 125 (C-1''); 68 (CH); 33 (CH_2); 21 (CH_3).

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

Semi-sólido, rendimento: 56,5%.

IV (KBr) : 3380, 3019, 2918, 2844, 1560 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,85-7,89 (m, 4H, H-5'' e H-6'', Ph-H); 7,33-7,37 (m, 4H, H-2'' e H-4'', Ph-H); 5,63 (t, 1H, CH); 4,19 (sl, 1H, OH); 3,72 (d, 2H, CH_2); 2,42 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 177 (C-3 e C-3'); 174 (C-5 e C-5'); 138 (C-3''); 132 (C-1''); 128 (C-4''); 127 (C-5'' e C-6''); 124 (C-2''); 64 (CH); 32 (CH_2); 21 (CH_3).

Composto 49d: 1,2-bis-(3-*o*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etanol:

Semi-sólido, rendimento: 36,3%. I

V (KBr) : 3375, 3030, 2920, 2848, 1588 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,89-7,95 (m, 4H, H-4'' e H-6'', Ph-H); 7,38-7,46 (m, 4H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 5,59 (t, 1H, CH); 4,47 (sl, 1H, OH); 3,71 (d, 2H, CH₂); 2,37 (s, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 177 (C-3 e C-3'); 174 (C-5 e C-5'); 135 (C-2''); 133 (C-6''); 131 (C-4''); 129 (C-3''); 126 (C-1''); 119 (C-5''); 62 (CH); 31 (CH₂); 20 (CH₃).

Composto 49e: 1,2-bis-(3-*p*-clorofenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etanol:

Semi-sólido, rendimento: 69,7%.

IV (KBr) : 3360, 3022, 2920, 2840, 1561cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,82-7,90 (m, 4H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 7,34-7,40 (m, 4H, H-2'' e H-6'', Ph-H); 5,63 (t, 1H, CH); 4,25 (sl, 1H, OH); 3,74 (d, 2H, CH₂). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 176 (C-3 e C-3'); 174 (C-5 e C-5'); 136 (C-4''); 130 (C-3'' e C-5''); 128 (C-2'' e C-6''); 125 (C-1''); 68 (CH); 33 (CH₂).

Composto 49f: 1,2-bis-(3-*p*-bromofenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etanol:

Semi-sólido, rendimento: 42,1%;.

IV (KBr) : 3380, 3018, 2920, 2850, 1590cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,83-7,90 (m, 4H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 7,32-7,43 (m, 4H, H-2'' e H-6'', Ph-H); 5,62 (t, 1H, CH); 4,19 (sl, 1H, OH); 3,72 (d, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 176 (C-3 e C-3'); 174 (C-5 e C-5'); 136 (C-4''); 130 (C-2'' e C-6''); 128 (C-3'' e C-5''); 124 (C-1''); 67 (CH); 33 (CH₂).

Composto **49g**: **1,2-bis-(3-*p*-nitrofenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etanol**:

Semi-sólido, rendimento: 50,6%.

IV (KBr) : 3380, 3033, 2917, 2848, 1557 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,60-8,68 (m, 4H, H-2'' e H-6'', Ph-H); 8,38-8,43 (m, 4H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 5,62 (t, 1H, CH); 4,19 (sl, 1H, OH); 3,72 (d, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 176 (C-3 e C-3'); 174 (C-5 e C-5'); 149 (C-4''); 132 (C-1''); 129 (C-2'' e C-6''); 124 (C-3'' e C-5''); 68 (CH); 33 (CH₂).

Composto **49h**: **1,2-bis-(3-*p*-metoxifenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etanol**:

Semi-sólido, rendimento: 74,6%.

IV (KBr) : 3385, 3034, 2916, 2850, 1559 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,96-8,02 (m, 4H, H-2'' e H-6'', Ph-H); 7,00-7,07 (m, 4H, H-3'' e H-5'', Ph-H); 5,62 (t, 1H, CH); 4,19 (sl, 1H, OH); 3,87 (s, 6H, OCH₃); 3,72 (d, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 176 (C-3 e C-3'); 174 (C-5 e C-5'); 162 (C-4''); 130 (C-2'' e C-6''); 119 (C-1''); 117 (C-3'' e C-5''); 67 (CH); 60 (OCH₃); 33 (CH₂).

6.3.8 Síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados

A um balão de fundo redondo (125 mL) foi adicionado o tri-*O*-acetil-*D*-glucal **75** (1 mmol), os alcoóis **76a-c** (1,5 mmol) e 30 mL de CH₂Cl₂ anidro. O meio reacional foi adicionado a temperatura de 0 °C a Montmorilonita K-10 (30% p/p de 22). A mistura foi deixada em refluxo por 3 horas, sendo a reação acompanhada por CCD em sistema CH₂Cl₂:AcOEt (9:1). Após a reação a mistura foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando um sistema eluente de hexano:AcOEt (9:1).

Composto **77a**: **Tiofen-3-etil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo**:

Rendimento 86%, óleo.

IV (KBr): 3101, 2926, 2870, 1740 cm^{-1} .

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,6; 138,9; 129,0; 128,3; 127,6; 125,2; 121,1; 95,0; 72,7; 68,7; 64,0; 62,8; 30,0.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,17 (d, 1H, H-10), 6,95 (s, 1H, H-11), 6,89 (d, 1H, H-9), 5,81 (m, 1H, H-3), 5,72 (m, 1H, H-2), 5,23 (m, 1H, H-4), 4,95 (s, 1H, H-1), 4,15 (m, 1H, H-5), 4,00 (d, 2H, H-6), 3,92 (t, 2H, H-8), 2,87 (t, 2H, H-8), 2,02 (s, 3-H, OAc), 1,98 (s, 3H, OAc).

Composto **77b**: **Citronelil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo**:

Rendimento 92%, óleo.

IV (KBr): 3101, 2926, 2870, 1740, 1656, 1455, 1380 cm^{-1} .

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,6; 131,2; 129,0; 125,2; 124,6; 95,0; 72,7; 68,7; 62,8; 61,1; 39,8; 37,2; 29,2; 25,5; 19,3; 17,5.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 5,90 (m, 1H, H-3), 5,78 (m, 1H, H-2), 5,22 (m, 1H, H-4), 4,89 (s, 1H, H-1), 4,80 (t, 1H, H-12), 4,10 (m, 1H, H-5), 3,98 (d, 2H, H-6), 3,65 (m, 2H, H-7), 2,00 (s, 3-H, OAc), 1,97 (m, 2H, H-11), 1,90 (s, 3H, OAc), 1,67 (s, 6H, H-15 e H-16), 1,59 (m, 2H, H-8), 1,36 (m, 1H, H-9), 1,17 (m, 2H, H-10), 0,89 (d, 3H, H-14).

Composto **77c**: **Geranil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo**:

Rendimento 94%, óleo.

IV (KBr): 3101, 2926, 2870, 1740, 1667, 1446, 1380 cm^{-1} .

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,6; 139,4; 131,6; 129,0; 125,2; 123,8; 123,1; 95,0; 72,7; 68,7; 62,8; 59,1; 39,4; 26,2; 25,6; 17,5; 16,2.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,90 (m, 1H, H-3), 5,79 (m, 1H, H-2), 5,64 (s, 1H, H-8), 5,31 (m, 1H, H-8), 5,14 (m, 1H, H-4), 4,95 (s, 1H, H-1), 4,28 (m, 1H, H-5), 4,13 (m, 2H, H-7), 4,01 (d, 2H, H-6), 2,23 (s, 3-H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc), 2,01 (m, 2H, H-11), 1,97 (m, 2H, H-10), 1,60 (s, 3H, H-16), 1,52 (s, 3H, H-15), 1,19 (s, 3H, H-14).

6.3.9 Reação de hidrólise básica

Aos compostos **78a-c** foi adicionado, separadamente, uma mistura de metanol:água:triethylamina (9:6:1) e deixado sob agitação por 3 horas. O produto foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel num sistema hexano:AcOEt (7:3).

Composto **78a**: **Tiofen-3-etil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo**:

Rendimento 88%, óleo.

IV (KBr): 3400 (OH), 3101, 2926, 2870 cm^{-1} .

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 141,0; 135,8; 130,4; 127,1; 126,5; 122,3; 96,0; 74,0; 69,8; 66,0; 64,0; 32,0.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,35 (dd, 1H, arom.), 7,16 (m, 1H, arom.), 7,0 (d, 1H, arom.), 5,88 (ddd, 1H, H-3), 5,66 (ddd, 1H, H-2), 4,96 (s, 1H, H-1), 4,13 (d, 1H, H-6'), 4,06 (d, 2H, H-6), 3,99 (dt, 2H, H-8), 3,70 (m, 4H, H-4, H-5, 2 (OH)); 3,67 (dt, 1H, OCH_2) 2,91 (dt, 2H, H-8).

Composto **78b**: **Citronelil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo**:

Rendimento 86%, óleo.

IV(KBr): 3400 (OH), 2934, 2886, 1630, 1453, 1374 cm^{-1} .

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 132,1; 129,4; 125,2; 123,2; 95,6; 72,7; 66,7; 63,2; 61,0; 39,8; 37,2; 30,0; 25,0; 19,3; 17,5;. RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 5,83 (m, 1H, H-3), 5,84 (m, 1H, H-2), 5,20 (m, 1H, H-4), 4,89 (s, 1H, H-1), 4,81 (t, 1H, H-12), 4,12 (m, 1H, H-5), 4,02 (d, 2H, H-6), 3,65 (m, 2H, H-7), 1,97 (m, 2H, H-11), 1,67 (s, 6H, H-15 e H-16), 1,57 (m, 2H, H-8), 1,36 (m, 1H, H-9), 1,17 (m, 2H, H-10), 0,89 (d, 3H, H-14).

Composto **78c**: **Geranil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo**:

Rendimento 80%, óleo.

IV(KBr): 3430 (OH), 2929, 2870, 1645, 1450, 1360 cm^{-1} .

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 139,4; 131,6; 130,0; 125,2; 124,2; 123,1; 95,1; 72,5; 68,7; 62,8; 59,0; 40,2; 26,2; 24,3; 17,5; 16,2;. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,89 (m, 1H, H-3), 5,80 (m, 1H, H-2), 5,64 (s, 1H, H-8), 5,31 (m, 1H, H-8), 5,15 (m, 1H, H-4), 4,95 (s, 1H, H-1), 4,30 (m, 1H, H-5), 4,17 (m, 2H, H-7), 4,01 (d, 2H, H-6), 2,01 (m, 2H, H-11), 1,97 (m, 2H, H-10), 1,60 (s, 3H, H-16), 1,52 (s, 3H, H-15), 1,19 (s, 3H, H-14).

6.3.10 Reação de Oxidação

Para cada 1,58 mmol dos compostos **79a-c** foi adicionado, separadamente, 50 mL de CH_2Cl_2 anidro e 61,0 mmol de MnO_2 ativado. O meio reacional foi deixado por uma noite em agitação, em seguida, o material foi filtrado em papel de filtro quantitativo para reter o dióxido de manganês. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto cristalizado.

Composto **79a**: **Tiofen-3-etil 2,3-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosíd-4-ulose**:

Rendimento 61%, óleo.

IV (KBr): 3423 (OH), 3101, 2926, 2870, 1678 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

Composto **79b**: **Citronelil 2,3-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulose**:

Rendimento 67%, óleo.

IV (KBr): 3434 (OH), 2953, 2890, 1665 (C=O), 1434, 1376 cm^{-1} .

Composto **79c**: **Geranil 2,3-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulose**:

Rendimento 71%, óleo. IV(KBr): 3430 (OH), 2929, 2870, 1670 (C=O), 1450, 1360 cm^{-1} .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Clapp, L. B.; *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R., Ed. Academic Press, New York, **1976**, 20, 65-116.
- [2] Tiemann, F.; Krüger, P. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1884**, 17, 1685.
- [3] a) Hemming, K. J. J. *Journal of Chemical Research*. **2000**, 216, 209-216. b) Kayukova, L. A. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. **2005**, 39, 539-547. c) Pace, A.; Pierro, P. *Organic & Biomolecular Chemistry*. **2009**, 7, 4337-4348.
- [4] Poulain, F. R.; Tartar, L. A.; Déprez, B. P. *Tetrahedron Letters*. **2001**, 42, 1495-1498.
- [5] Parra, M.; Hidalgo, P.; Elgueta, E. Y. *Liquid Crystals*. **2008**, 35, 823-832.
- [6] Pibiri, I.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Pierro, P.; Buscemi, S. *Heterocycles*. **2006**, 68, 2653-2661.
- [7] Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Vivona, N. *Journal of Fluorine Chemistry*. **2006**, 127, 1601-1605.
- [8] 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.
- [9] Xu, J.; Wei, R.; Mathvink, R.; He, J.; Park, Y.-J.; He, H.; Leiting, B.; Lyons, K. A.; Marsilio, F.; Patel, R. A.; Wu, J. K.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2005**, 15, 2533-2536.
- [10] Bezerra, N. M. M.; De Oliveira, S. P.; Srivastava, R. M.; Da Silva, J. R. *II Farmaco*. **2005**, 60, 955-960.
- [11] Tyrkov, A. G.; Sukhenko, L. T. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. **2004**, 38, 376-378.
- [12] 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.

- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A. K.; Chang, K.-H.; Shah, K. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2011**, 46, 7, 3085-3092.
- [16] Yoshihisa, O.; Kazuo, Y.; Masafumi, N.; Akamatsu, M.; Takashi, M.; Fumio, M. *Pesticide Biochemistry and physiology*. **2000**, 66, 92-104.
- [17] Neves 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.; Carneiro da Cunha, M. G. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. **2009**, 57, 8, 819-825.
- [18] a) Lehninger, A.L.; Nelson, D.; Cox, M.M. *Princípios de bioquímica*. Sarvier, São Paulo, **2002**; b) Voet, D.; Voet, J.G.; Pratt, C. *Fundamentos de bioquímica*. Artmed, Porto Alegre, **2000**.
- [19] Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Chen, H.; Xie, X.-Q. *Carbohydrate Research*. **1997**, 301, 167-175.
- [20] de Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; da Silva, W. J. P.; Cottier, L.; Sinou, D. *Carbohydrate Research*. **2003**, 338, 673-680.
- [21] Efimtseva, E. V.; Kulikova, I. V.; Mikhailov, S. N. *Molecular Biology*. **2009**, 43, 301-312.
- [22] a) Fischer, E. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1893**, 26, 2400. b) Fischer, E. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1895**, 28, 1145.

- [23] Ferrier, R. J.; Prasad, N. J. *Journal of the Chemical Society C-Organic*. **1969**, 570.
- [24] Hanessian, S.; Lou, B. *Chemical Reviews*. **2000**, 100, 4443-4463.
- [25] Loupy, A. Em *Microwave in Organic Synthesis*. WileyVCH, Weinheim, **2002**.
- [26] Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J.; *Tetrahedron Letters*. **1986**, 27, 279.
- [27] Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Letters*. **1986**, 27, 4945-4958.
- [28] Sanseverino, A. M. *Química Nova*, **2002**, 25, 4, 660-667.
- [29] De Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. *Química Nova*. **2011**, 34, 3, 497-506.
- [30] De Freitas, J. J. R.; de Freitas, J. C. R. da Silva, L. P.; de Freitas Filho, J. R.; Kimura, G. Y. V.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron Letters*. **2007**, 48, 2829-2832.
- [31] Rostamizadeh, S.; Ghaieni, H. R.; Aryan, R.; Amani, A. M. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 494-497.
- [32] De Oliveira, R. N.; de Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron Letters*. **2002**, 43, 2141-2143.
- [33] Mason, T. J.; Lorimer, J. P. *Applied Sonochemistry: The Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*. Wiley VCH, **2002**.
- [34] Crum, L. A. *Ultrasonics Sonochemistry*. **1995**, 2, 2, S147-S152.
- [35] Martines, M. A. U.; Davolos, M. R.; Júnior, M. J. *Química Nova*. **2000**, 23, 2, 251-256.
- [36] Mason, T. J. *Chemical Society Reviews*. **1997**, 26, 443-451.
- [37] Török, B.; Balázsik, K.; Felföldi, K.; Bartók, M. *Ultrasonics Sonochemistry*. **2001**, 8, 191-200.
- [38] Bretanha, L. C.; Teixeira, V. E.; Ritter, M.; Siqueira, G. M.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Freitag, R. A. *Ultrasonics Sonochemistry*. **2011**, 18, 704-707.
- [39] Tiemann, F.; *Ber*. **1884**, 17, 126.

- [40] Eloy, F; Lenaers, R. *Chemical Reviews*. **1962**, 62, 155-181.
- [41] Srivastava, R. M.; Brinn, I. M.; Machuca-Herrera, J. O.; Faria, H. B.; Carpenter, G. B.; Andrade, D.; Venkatesh, C. G.; Morais, L. P. F. *Journal of Molecular Structure*. **1997**, 406, 159-167.
- [42] Srivastava, R. M.; Pereira, M. C.; Faustino, W. W. M.; Coutinho, K.; dos Anjos, J. V.; de Melo, S. J. *Monatshefte für Chemie*. **2009**, 140, 1319-1324.
- [43] Bretanha, L. C.; Venzke, D.; Campos, P. T.; Duarte, A.; Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Freitag, R. A.; *Arkivoc*. **2009**, xii, 1-7.
- [44] Lamb, L. D.; White, A. C. *Journal of the Chemical Society*. **1939**, 1253.
- [45] Buu-Hoi, N. P.; Welsch, M.; Xuong, N. D.; Thang, K.V. *Experientia*. **1954**, 10, 169.
- [46] Bandiera, T.; Albini, F. M.; Albine, E. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1987**, 24, 1597.
- [47] Sindelar, K.; Sedivy, Z.; Hrubantova, M.; Valchár, M.; Metysová, J.; Protiva, M. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. **1988**, 53, 381.
- [48] Boykin, D. W.; Kumar, A.; Hall, J. E.; Bender, B. C.; Tidwell, R. R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **1996**, 6, 3017-3020.
- [49] Dolbier, R.; Burkholder, C. R.; Meâdebielle, M. *Journal of Fluorine Chemistry*. **1999**, 95, 127-130.
- [50] Augustine, J. K.; Akabote, V.; Hegde, S. G.; Alagarsamy, P.; *Journal of Organic Chemistry*. **2009**, 74, 5640-5643.
- [51] Amarasinghe, K. K. D.; Maier, M. B.; Srivastava, A.; Gray, J. L. *Tetrahedron Letters*. **2006**, 47, 3629-3631.
- [52] Du, W.; Truong, Q.; Qi, H.; Guo, Y.; Chobanian, H. R.; Hagmann, W. K.; Hale, J. J. *Tetrahedron Letters*. **2007**, 48, 2231-2235.

- [53] Neves Filho, R. A. W.; Bezerra, N. M. M.; Guedes, J. M.; Srivastava, R. M. *Journal of the Brazilian Chemistry Society*. **2009**, 20, 7, 1365-1369.
- [54] Kaboudin, B.; Malekzadeh, L. *Tetrahedron Letters*. **2011**, 52, 48, 6424-6426.
- [55] Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. *Introdução à Espectroscopia*, trad. 4. ed. norte-americana. São Paulo: Cengage Learning, **2010**.
- [56] Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Synlett*. **1995**, 4, 306-308.
- [57] Freitas, J. C. R.; de Freitas, J. R.; Menezes, P. H. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. **2010**, 21, 11, 2169-2172.
- [58] Srivastava, R. M.; de Freitas Filho, J. R.; da Silva, M. J.; Souto, S. C. M.; Carpenter, G. B.; Faustino, W. M. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 10761-10769.
- [59] dos Anjos, J. V.; Sinou, D.; de Melo, S. J.; Srivastava, R. M. *Carbohydrate Research*. **2007**, 342, 2440-2449.
- [60] dos Anjos, J. V.; Neves Filho, R. S. W.; do Nascimento, S. C.; Srivastava, R. M.; de Melo, S. J.; Sinou, D. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2009**, 44, 3571-3576.
- [61] Rawe, S. L.; Doyle, D.; Zaric, V.; Rozas, I.; McMahon, K.; Tosin, M.; Bunz, H. M.; Murphy, E. P.; O'Boyle, K. M.; Murphy, P. V. *Carbohydrate Research*. **2006**, 341, 1370-1390.
- [62] McCaskill, D.; Croteau, R. *Trends in Biotechnology*. **1998**, 16, 349-355.
- [63] Srivastava, R. M.; Morais, L. P. F.; Catanho, M. T. J. A.; Souza, G. M. L.; Seabra, G. M.; Simas, A. M.; Rodrigues, M. A. L. *Heterocyclic Communication*. **2000**, 6, 35-41.
- [64] Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2001**, 9, 1911-1921.
- [65] Liebgott, T.; Miollan, M.; Berchadsky, Y.; Drieu, K.; Culcasi, M.; Pietri, S. *Basic Research in Cardiology*. **2000**, 95, 368-377.

- [66] Wang, G. J.; Wu, X. C.; Lin, Y. L.; Ren, J.; Shum, A. Y.; Wu, Y. Y.; Chen, C. F. *European Journal of Pharmacology*. **2002**, 445, 239-245.
- [67] Silva, R. M.; Santos, F. A.; Rao, V. S. N.; Maciel, M. A. M.; Pinto, A. C. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. **2001**, 3, 452-456.
- [68] Torres, L. M.; Gamberini, M. T.; Roque, N. F.; Lima-Landman, M. T.; Souccar, C.; Lapa, A. J. *Phytochemistry*. **2000**, 55, 617-619.
- [69] Shull, B. K.; Wu, Z.; Koreeda, M. *Journal of Carbohydrate Chemistry*. **1996**, 15(8), 955-964.
- [70] Fraser-Reid, B.; Mclean, A.; Usherwood, E. W.; Yunker, M. *Canadian Journal of Chemistry*. **1970**, 48, 2877.
- [71] Fraser-Reid, B.; Mclean, A.; Usherwood, E. W. *Journal of the American Chemical Society*. **1969**, 91, 5392.

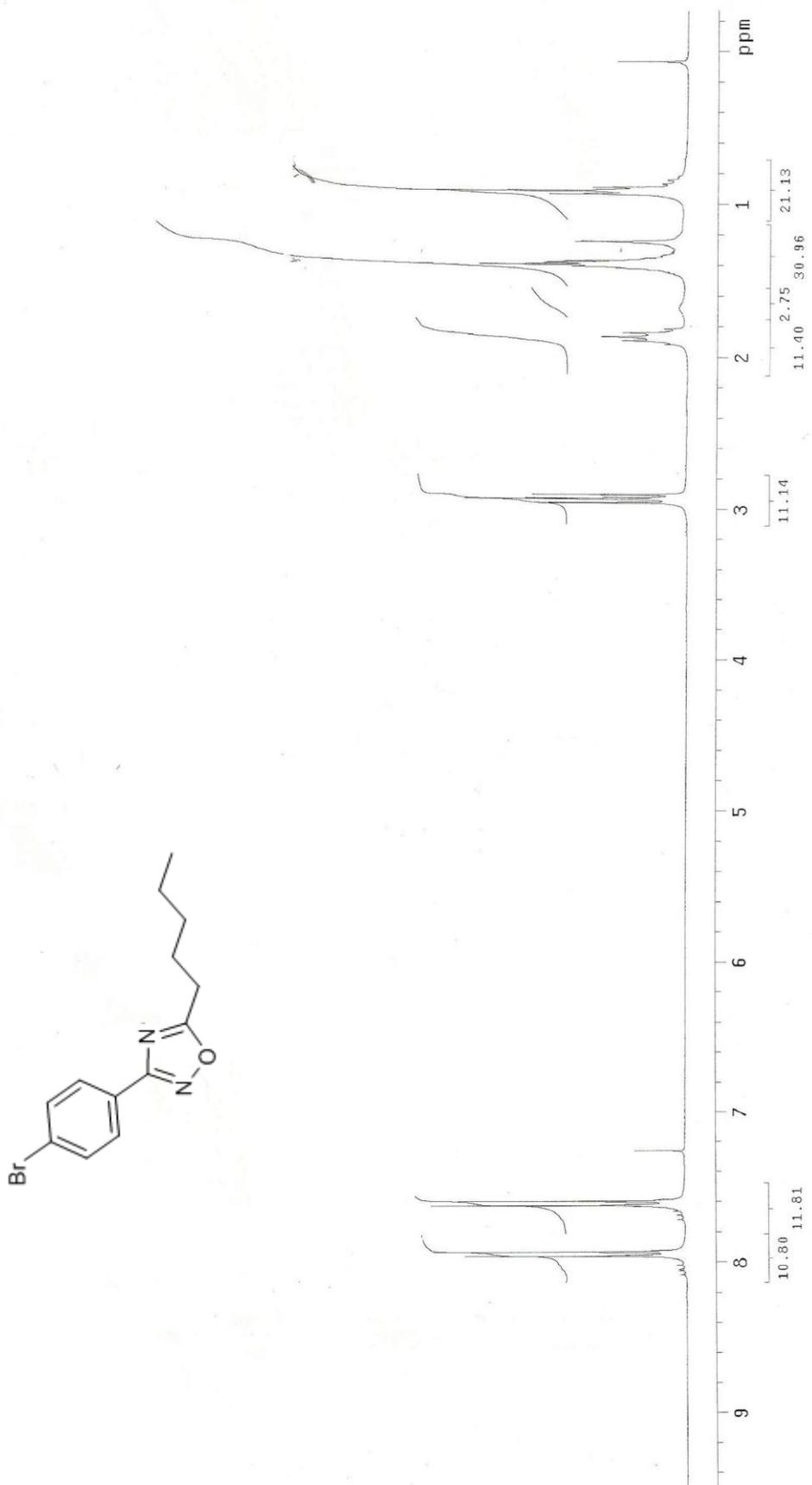
ANEXOS

ANEXO 1

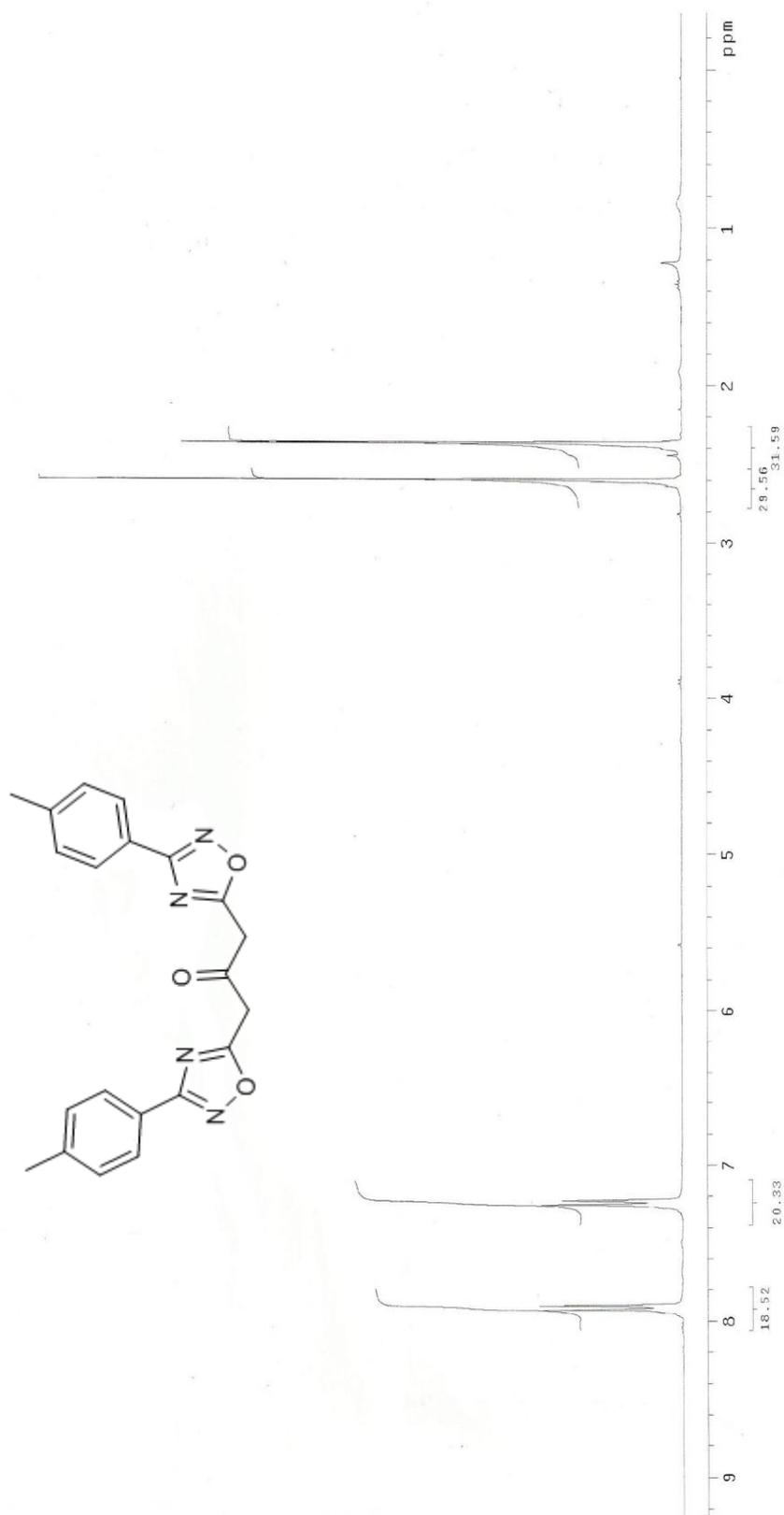
ARTIGO PUBLICADO

ANEXO 2

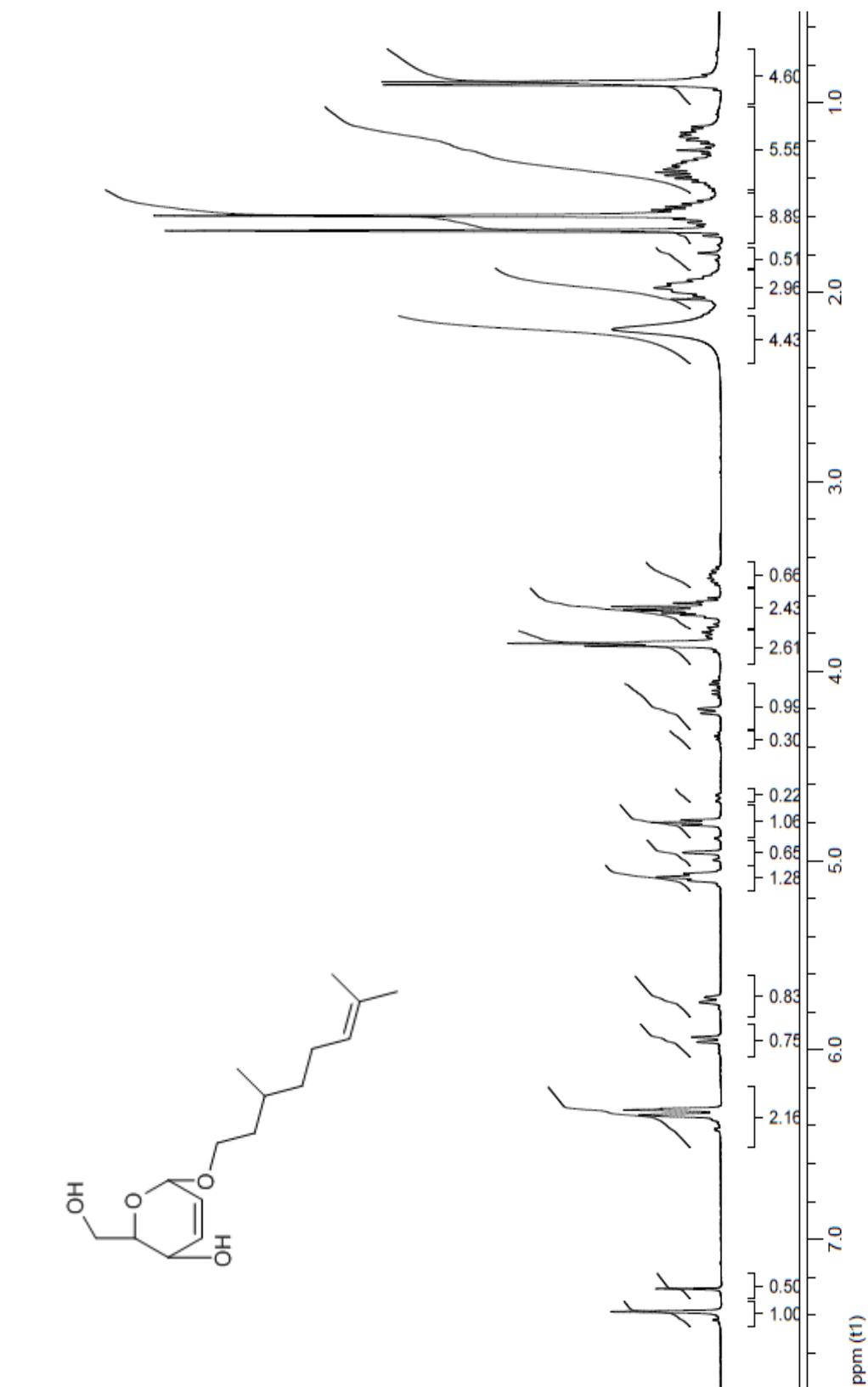
ESPECTROS SELECCIONADOS



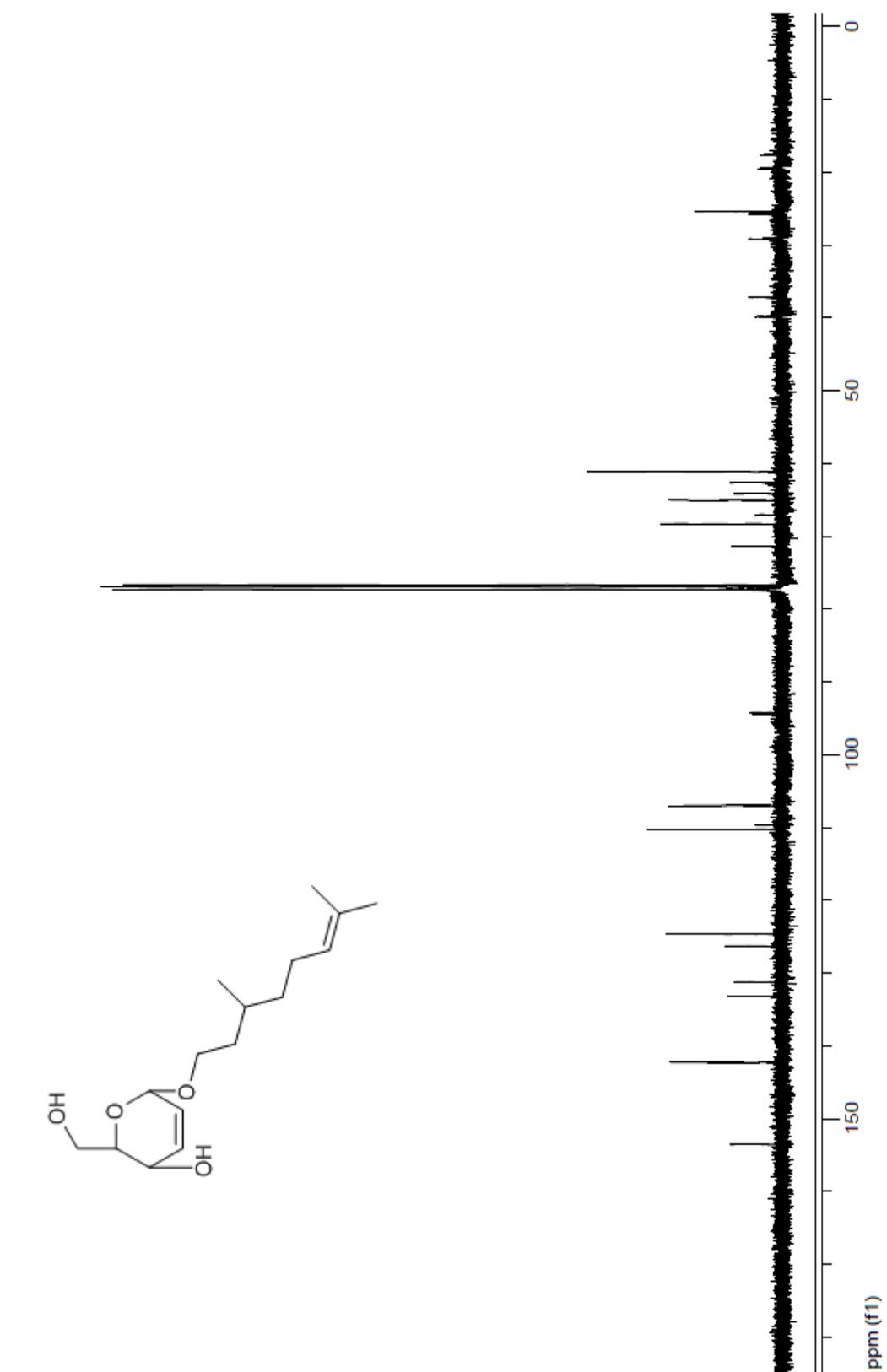
Espectro 1 - Espectro de RMN ¹H do composto **46e**. (CDCl₃, 300 MHz)



Espectro 2 - Espectro de RMN ^1H do composto **47b**. (CDCl_3 , 300 MHz)



Espectro 3 - Espectro de RMN ¹H do composto **78b**. (CDCl₃, 400 MHz)



Espectro 4 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **78b**. (CDCl_3 , 100 MHz)