



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

VALENTINA NASCIMENTO E MELO DE OLIVEIRA

**Síntese e atividade biológica de glicoglicero-
heterociclos funcionalizados com 1,2,3-triazol/1,2,4-
oxadiazol**

Recife
2020

VALENTINA NASCIMENTO E MELO DE OLIVEIRA

**Síntese e atividade biológica de glicoglicero-
heterociclos funcionalizados com 1,2,3-triazol/1,2,4-
oxadiazol**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título Doutor em Química.

Área de concentração: Química
Orgânica

Orientador (a): Ronaldo Nascimento de
Oliveira

Coorientador (a): Janaína Versiani dos
Anjos

Recife
2020

Catálogo na fonte
Bibliotecária Monick Raquel Silvestre da S. Portes, CRB4-1217

O48s Oliveira, Valentina Nascimento e Melo de
Síntese e atividade biológica de glicoglicero-heterociclos funcionalizados com 1,2,3-triazol/1,2,4-oxadiazol / Valentina Nascimento e Melo de Oliveira. – 2020.
230 f.: il., fig., tab.

Orientador: Ronaldo Nascimento de Oliveira.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN, Química, Recife, 2020.
Inclui referências e apêndice.

1. Química orgânica. 2. Agentes antineoplásicos. I. Oliveira, Ronaldo Nascimento de (orientador). II. Título.

547 CDD (23. ed.) UFPE- CCEN 2021 - 12

VALENTINA NASCIMENTO E MELO DE OLIVEIRA

**“Síntese e Atividade Biológica de Glicoglicero-Heterocícl
Funcionalizados com 1,2,3-Triazol/1,2,4-Oxadiazol”**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química.

Aprovado em: 31/01/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Ronaldo Nascimento de Oliveira
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Departamento de Química

Profa. Patrícia Lopes Barros de Araújo
Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Engenharia Biomédica

Prof. Celso Amorim Camara
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Departamento de Química

Profa. Ivani Malvestiti
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Departamento de Química Fundamental

Prof. Antônio Rodolfo de Faria
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Departamento de Farmácia

Dedico este trabalho a meu marido, Ronaldo, e a meus filhos, Davi, Tiago e Jonas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores, Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira e Prof.^a Dra. Janaína Versiani dos Anjos, por todo tempo dedicado na resolução dos desafios encontrados ao longo do desenvolvimento da pesquisa.

Aos colaboradores que contribuíram com os resultados das atividades biológicas: antitumoral (Professores Claudia Pessoa e Roberto Nicolete, Universidade Federal do Ceará), antituberculose (Profa Lilian Montenegro, Fiocruz-PE), anti-Zika (Prof Lindomar Pena, Fiocruz-PE).

Aos meus colegas do Laboratório de Síntese Orgânica/UFPE, em particular aos colegas Audrey Nunes, Rodolfo Clementino e Paulo Henrique Miranda.

Agradeço ainda à Cybele Moura, pela grande atenção às orientações e dedicação ao trabalho. E aos colegas do Laboratório de Compostos Bioativos/UFRPE.

Aos professores com quem tive a satisfação de adquirir mais experiência e conhecimentos.

Às centrais analíticas do CENAPESQ/UFRPE e do DQF/UFPE pela prontidão na realização das análises solicitadas.

À CAPES pela concessão da bolsa de estudo.

Às agências de fomento CNPq, FACEPE e CAPES pelo financiamento em todas as etapas da pesquisa.

RESUMO

Neste trabalho foram sintetizadas moléculas quirais inéditas contendo os heterociclos 1,2,3-triazol e 1,2,4-oxadiazol conjugados com um glicero-glicosídeo. Primeiramente sintetizamos o O-glicosídeo 2,3-insaturado a partir do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal e o carbonato de glicerol. O diastereoisômero puro **3a** foi obtido após resolução por cristalização em 32% de rendimento. A parte aglicona carbonato de gliceril foi aberta por adição de azida de sódio, fornecendo os azido-glicero-carboidratos **4a-c**. Reação de **3a** com azida de sódio em mistura DMF:DMSO (1:1) forneceu o azido-açúcar **4a** com rendimento de 92%. Um processo "one-pot" foi empregado para se obter o azido-carboidrato per-acetilado **4c** com 94% de rendimento. O azido-carboidrato totalmente desacetilado **5** foi obtido com tratamento com K₂CO₃ logo após reação com azida de sódio com rendimento de 97%. O azido-carboidrato **4c** foi utilizado em reações de cicloadição 1,3-dipolar com alcinos terminais na presença de Cu₂SO₄/ascorbato de sódio fornecendo derivados 1,2,3-triazólicos **7b-d** em bons rendimentos (64-87%). O substrato remanescente contendo a maior fração de **3a'** e traços dos outros diastereoisômeros, foi submetido ao protocolo de oxidação com periodinano de Dess-Martin para formar o azido-carboidrato **12** em rendimento de 87%, que subsequentemente reagiu com alcinos terminais sob condições de cicloadição 1,3-dipolar (CuAAC) para formar novos derivados triazólicos **18a-e**. Os heterociclos 1,2,3-triazol e 1,2,4-oxadiazol conjugados com um glicero-glicosídeo foram preparados usando duas rotas sintéticas. Primeiro, alcinos terminais contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazol **10a-d** e **14l,m** foram sintetizados e reagidos com o azido-carboidrato **4c** via reação CuAAC para formar os cicloadutos **11a-d** e **17a,b** em bons rendimentos. Na segunda rota, *N*-ciclohexil-oxadiazóis **14a-m** foram preparados e depois *N*-alquilados com brometo propargílico; e estes derivados **15a-m** foram conjugados com azido-carboidrato formando os heterociclos triazol-oxadiazólicos **16a-m**. Um total de aproximadamente setenta compostos foram sintetizados. Entre esses compostos, vinte e seis foram selecionados e testados em linhas de células tumorais humanas e trinta deles testados contra tuberculose. Para linhas de células tumorais humanas foram usadas PC-3 (adenocarcinoma da próstata), HCT-116 (tumor colorretal), SNB-19 (glioblastoma), NCIH-460 (carcinoma pulmonar), SKMEL-103 (melanoma) e AGP-01 (tumor gástrico). Os compostos meta-substituídos testados **14b** (*m*-CH₃) e **14c** (*m*-

Br) foram considerados como tendo índice de seletividade (SI) e mostraram efeitos contra as linhas de células cancerosas SNB-19 (13,62 μM) e PC-3 (21,74 μM). 1,2,4-Oxadiazóis alquinilados **14m**, **15g** e **15k** exibiram os melhores resultados para as atividades antiproliferativas *in vitro* contra NCIH-460. Derivados de bis-heterociclos glucoglicero-1,2,3-triazol-aminometil-1,2,4-oxadiazol **14l,m**, **15a-m**, **16a-m** e **17a,b** foram sintetizados e testados *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), cepas H37Ra e H37Rv. Os derivados de glicoglicero-triazol-oxadiazóis **16e** (10 μM) e **16l** (23,9 μM) foram os compostos antituberculares mais promissores, apresentando um índice de seletividade melhor quando testados para RAW-237 e HepG2.

Palavras-chave: O-Glicosídeo. Glicerol. 1,2,3-Triazol. 1,2,4-Oxadiazol. Anticâncer. Antituberculose.

ABSTRACT

New chiral molecules containing the 1,2,3-triazole and 1,2,4-oxadiazole heterocycles conjugated with a glucosyl glycerol were synthesized. We first synthesized 2,3-unsaturated *O*-glycoside from 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal and glycerol carbonate. Pure diastereoisomer **3a** was obtained after resolution by crystallization with 32% of yield. The portion of glyceryl carbonate aglycone was opened by addition of sodium azide, providing azido glycero-carbohydrates **4a-c**. Reaction of **3a** with sodium azide in DMF:DMSO (1:1) mixture give azido sugar **4a** with 92% of yield. A one-pot protocol was employed to obtain *per*-acetylated azido carbohydrate **4c** (94% yield). Deacetylated azido-carbohydrate **5** was obtained (97% yield) by alkaline treatment with K₂CO₃ immediately after reaction with sodium azide. Then, azido-carbohydrate **4c** was submitted to 1,3-dipolar cycloaddition reaction with terminal alkynes in the presence of Cu₂SO₄/sodium ascorbate providing 1,2,3-triazole **7b-d** derivatives in good yields (64-87%). The remaining substrate containing the largest fraction of **3a'** and traces of the other diastereoisomer **3a** was subjected to Dess-Martin periodinane oxidation protocol to form the azido-carbohydrate **12** in 87% yield, which subsequently reacted with terminal alkynes under 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC) conditions to form new triazole derivatives **18a-e**. The 1,2,3-triazole and 1,2,4-oxadiazole heterocycles conjugated to a glyceryl-glucoside were prepared using two synthetic strategies. First, terminal alkynes containing the 1,2,4-oxadiazole **10a-d** and **14l,m** were synthesized and reacted with azido-carbohydrate **4c** via the CuAAC reaction to form the cycloadducts **11a-d** and **17a,b** in good yields. In the second route, *N*-cyclohexyl oxadiazoles **14a-m** were prepared and then *N*-alkylated with propargyl bromide; and these derivatives **15a-m** were linked to azido-carbohydrate forming the heterocycles triazole-oxadiazoles **16a-m**. A total of seventy compounds were synthesized. Among those compounds, twenty-six were selected and tested on human tumor cell lines and thirty of them tested against tuberculosis. For human tumor cell lines: PC-3 (prostate adenocarcinoma), HCT-116 (colorectal tumor), SNB-19 (glioblastoma), NCIH-460 (lung carcinoma), SKMEL-103 (melanoma) and AGP-01 (gastric tumor). The tested meta-substituted compounds **14b** (*m*-CH₃) and **14c** (*m*-Br) were considered to have selectivity index (SI) and showed effects against SNB-19 (13.62 μM) and PC-3 (21.74 μM) cancer cells lines. Alkynylated 1,2,4-oxadiazoles **14m**, **15g** and **15k** exhibited antiproliferative activities *in vitro*

against NCIH-460. Bis-heterocycle glucoglycero-1,2,3-triazole-aminomethyl-1,2,4-oxadiazole derivatives **14l,m**, **15a-m**, **16a-m**, and **17a,b** were synthesized and tested *in vitro* versus *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) *H37Ra* and *H37Rv* strains. Glucoglycero-triazole-oxadiazole derivatives **16e** (10 μ M) and **16l** (23.9 μ M) were the most promising antitubercular compounds, showing a better selective index than when tested for RAW237 and HepG2.

Keywords: O-glycoside. Glycerol. 1,2,3-Triazole. 1,2,4-Oxadiazole. Anti-cancer. Anti-tuberculosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Compostos 1,2,3-triazólico e 1,2,4-oxadiazólico com atividade antitumoral	19
Figura 2 -	Exemplos de compostos anti-TB contendo o núcleo triazol ou oxadiazol	21
Figura 3 -	Casos de bebês diagnosticados com microcefalia em dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, de abril a novembro de 2015, por semana de nascimento.	22
Figura 4 -	Exemplos de antivirais contendo os heterociclos oxadiazol e triazol.	23
Figura 5 -	Estrutura geral dos C, N e O-glicosídeos.	26
Figura 6 -	Estrutura química geral dos O-glicosídeos 2,3-insaturados.	26
Figura 7 -	Blocos sintéticos derivados do glicerol. Adaptado da ref. 52.	31
Figura 8 -	Sítios reativos do carbonato de glicerol.	32
Figura 9 -	Estruturas químicas dos anéis 4 <i>H</i> -1,2,4-triazol e 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol	34
Figura 10 -	Exemplos de glicolipídios [42] e 1,2,3-triazol-carboidratos [43]	36
Figura 11 -	Isômeros do anel oxadiazólico.	36
Figura 12 -	Fármacos comerciais contendo anel oxadiazol.	37
Figura 13 -	Atividade antiviral de 1,2,3-triazóis e 1,2,4-oxadiazóis contra Hepatite C	41
Figura 14 -	Atividade antiviral de 1,3,4-oxadiazóis e 1,2,4-oxadiazóis contra Dengue	42
Figura 15 -	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) e expansões do composto 4a.	50
Figura 16 -	Espectro de RMN (400 MHz) e expansões do composto 5.	56
Figura 17 -	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) para o composto 12.	57
Figura 18 -	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) e expansões do composto 7a	59
Figura 19 -	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) e expansões do composto 7c.	62

Figura 20 -	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) e expansões do composto 9.	66
Figura 21 -	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) e expansões do composto 10a	68
Figura 22 -	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 10a	69
Figura 23 -	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) e expansões de 11a.	72
Figura 24 -	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 11a.	73
Figura 25 -	Espectro de RMN ^1H em 300 MHz do composto 15k	83
Figura 26 -	Espectro de RMN ^{13}C em 75 MHz do composto 15k	84
Figura 27 -	Espectro de RMN ^1H em 300 MHz para o composto 16k.	87
Figura 28 -	Espectro de RMN ^{13}C em 75 MHz para o composto 16k	87
Figura 29 -	Estrutura química dos produtos 19a-e	90
Figura 30 -	Espectro de RMN ^1H em 300 MHz para o composto 19d	91
Figura 31 -	Espectro de RMN ^{13}C em 75 MHz para o composto 19d.	92
Figura 32 -	Estruturas dos de <i>N</i> -ciclohexil-1,2,4-oxadiazóis 14	93
Figura 33 -	% de Inibição de proliferação celular de 1,2,4-oxadiazóis.	94
Figura 34 -	% de Inibição de proliferação celular de 1,2,4-oxadiazóis 14-16.	96
Figura 35 -	% de Inibição de proliferação celular SKMEL e APG01 de 14-16.	96
Figura 36 -	% de Inibição de proliferação celular NCIH-460 de 14-16.	97

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 -	Estratégia sintética geral	24
Esquema 2 -	Mecanismo geral da reação de O-glicosilação	25
Esquema 3 -	Formação de α e β -O-glicosídeos 2,3-insaturados (mecanismo S _N 1').	27
Esquema 4 -	Mecanismo de síntese estereoseletiva de α -O-glicosídeos 2,3-insaturados a partir do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal.	28
Esquema 5 -	Reação de transesterificação de um triglicerídeo.	31
Esquema 6 -	Rotas sintéticas para obtenção do carbonato de glicerol.	32
Esquema 7 -	Síntese dos diastereoisômeros a partir do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal e do (\pm) carbonato de glicerol (β -anômero não mostrado).	33
Esquema 8 -	Métodos de cicloadição-1,3-dipolar	35
Esquema 9 -	Obtenção do anel 1,2,4-oxadiazol a partir da cicloadição-1,3-dipolar entre iminas e oximas.	38
Esquema 10 -	Esquema geral de obtenção do anel 1,2,4-oxadiazol a partir da cicloadição 1,3-dipolar entre nitrilas e óxido de nitrilas.	39
Esquema 11 -	Obtenção de 1,2,4-oxadiazol a partir da condensação de <i>N</i> -acilamidoximas e <i>O</i> -acilamidoximas.	39
Esquema 12 -	Síntese do derivado glicosídico 3a (derivados β não mostrados)	45
Esquema 13 -	Reação entre o composto 3a e azida de sódio	46
Esquema 14 -	Mecanismo de formação do composto 4a.	48
Esquema 15 -	Estratégias para obtenção dos compostos 4c e 5.	51
Esquema 16 -	Rota sintética para obtenção do composto 12.	52
Esquema 17 -	Protocolo “ <i>one-pot three steps</i> ” para obtenção do composto 7a.	57
Esquema 18 -	Protocolo de obtenção dos compostos 7b-d.	60
Esquema 19 -	Protocolo para obtenção do composto 7e.	63
Esquema 20 -	Protocolo de obtenção do composto 7f.	63

Esquema 21 - Estratégias sintéticas de glicero-carboidratos conjugados com heterociclos	64
Esquema 22 - Protocolo de obtenção do alcino nitrila 8.	64
Esquema 23 - Protocolo para obtenção do composto 9.	65
Esquema 24 - Protocolo para síntese dos compostos 10a e 10b.	67
Esquema 25 - Síntese de glicoglicero-1,2,3-triazol-1,2,4-oxadiazol	69
Esquema 26 - Síntese dos <i>N</i> -ciclohexil-1,2,4-oxadiazóis 14a-m	74
Esquema 27 - Proposta mecanística de formação de 14a	79
Esquema 28 - Síntese de bis-1,2,3-triazol espaçado por 1,2,4-oxadiazol 17a e 17b	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Influência do catalisador na síntese dos compostos 3a e 3b.	46
Tabela 2 -	Influência do solvente na reação de azidação do composto 3a.	47
Tabela 3 -	Otimização da reação de acetilação “ <i>one-pot, two-steps</i> ” de 4c.	51
Tabela 4 -	Otimização da síntese do composto 12.	53
Tabela 5 -	1,2,3-triazóis-glicero-carboidratos-1,2,4-oxadiazóis 11a-d.	70
Tabela 6 -	Otimização da síntese de <i>N</i> -ciclohexil-1,2,4-oxadiazol 14a, 14e, 14f	75
Tabela 7 -	Síntese de 1,2,4-oxadiazóis 14a-m	77
Tabela 8 -	Otimização da reação de <i>N</i> -alquilação para síntese do composto 15e	80
Tabela 9 -	Síntese dos alcinos 1,2,4-oxadiazólicos 15a-m	81
Tabela 10 -	Síntese dos glicoglicero-1,2,3-triazóis/1,2,4-oxadiazóis 16a-m	85
Tabela 11 -	Síntese de glicoglicero-heterociclos cetonas 1,2,3-triazol/1,2,4-oxadiazol 18a-e	89
Tabela 12 -	Inibição de proliferação (%) celular de 1,2,4-oxadiazóis	94
Tabela 13 -	Efeito citotóxico em linhas celulares humanas: valores de CI_{50} (μM) de 14b e 14c	95
Tabela 14 -	Valores de IC_{50} de dados em $\mu g / mL$ (μM) para os compostos 14m, 15g e 15k contra NCIH-460, após 72 horas de tratamento, conforme determinado pelo método MTT. IC - intervalo de confiança de 95%.	97
Tabela 15 -	MIC e CC_{50} contra TB dos compostos 14-17	98
Tabela 16 -	Principais resultados de atividade antituberculose 14-17	101

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	AGENTES ANTITUMORAIS.....	18
1.2	AGENTES CONTRA TUBERCULOSE.....	19
1.3	A PROBLEMÁTICA DO ZIKA VÍRUS.....	21
1.4	PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE POTENCIAIS AGENTES ANTICÂNCER, ANTITUBERCULOSE E ANTIVIRAL.....	23
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	25
2.1	O-GLICOSÍDEOS.....	25
2.1.1	Síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados.....	27
2.1.2	Atividade biológica dos glicosídeos.....	29
2.2	GLICERO-CARBOIDRATOS.....	30
2.3	1,2,3-TRIAZOL-1,4-DISSUBSTITUÍDOS.....	34
2.3.1	Síntese dos 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituídos.....	34
2.3.2	Glicoconjugados 1,2,3-triazólicos.....	35
2.4	1,2,4-OXADIAZÓIS.....	36
2.4.1	Métodos sintéticos de obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis.....	38
2.4.2	Atividades biológicas associadas ao anel 1,2,4-oxadiazol.....	40
2.4.3	Hibridação molecular entre 1,2,4-oxadiazóis, 1,2,3-triazóis e carboidratos.....	42
3	OBJETIVOS.....	44
3.1	OBJETIVO GERAL.....	44
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
4.1	SÍNTESE DOS AZIDO-GLICEROCARBOIDRATOS.....	45

4.1.1	Estratégia para utilização da mistura diastereoisomérica dos derivados glicosídicos (3a) e (3a')	52
4.2	SÍNTESE DOS 1,2,3-TRIAZOL-GLICEROCARBOIDRATOS (7a-f)..	57
4.3	SÍNTESE DE BLOCOS QUIRAIS DE GLICEROCARBOIDRATOS BASEADOS NOS HETEROCÍCLOS 1,2,3-TRIAZOL E 1,2,4-OXADIAZOL.....	64
4.3.1	Síntese dos alcinos oxadiazólicos (10a-b)	64
4.3.2	Síntese de glicero-carboidratos-triazol-oxadiazólicos (11a-d)	69
4.3.3	Síntese de Novos derivados de glicero-carboidratos-1,2,3-triazólicos conjugados com 1,2,4-oxadiazóis	73
4.4.	ATIVIDADE BIOLÓGICA.....	93
4.4.1	Atividade antitumoral	93
4.4.1.1	Derivados de <i>N</i> -ciclohexil-1,2,4-oxadiazoles.....	93
4.4.1.2	Derivados de alquil-N-ciclohexil- e gluco-glicero-triazol-1,2,4-oxadiazóis.....	96
4.4.2	Atividade Antituberculose	98
5	CONCLUSÃO	102
6	PERSPECTIVAS	103
7	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	104
7.1	PROCEDIMENTOS GERAIS.....	104
7.2	EQUIPAMENTOS.....	104
7.3	SÍNTESE DO 1-(4,6-DI-O-ACETIL-2,3-DIDEOXI-- α -D-ERITRO-HEX-2-ENOPIRANOSIL)-(4'S)-1',3'-DIOXOLAN-2'-ONA (3a).....	104
7.4	SÍNTESE DOS 3'-AZIDO-GLICERO-GLICOSÍDEOS-2,3-INSATURADOS (4a, 4c, 5 e 12).....	105

7.5	SÍNTESE DOS GLICERO-CARBOIDRATOS TRIAZÓLICOS (7a-f)...	109
7.6	SÍNTESE DOS ALCINOS 1,2,4-OXADIAZÓIS (10a-d).....	115
7.7	SÍNTESE DOS CICLOADUTOS (11a-d).....	118
7.8	SÍNTESE DOS N-CICLOHEXIL-1,2,4-OXADIAZÓIS (14a-m).....	121
7.9	SÍNTESE DOS ALCINOS 1,2,4-OXADIAZÓLICOS (15a-m).....	127
7.10	SÍNTESE DE GLICOGLICERO-TRIAZOL-OXADIAZÓIS (16a-m).....	134
7.11	SÍNTESE DE BIS-1,2,3-TRIAZOL/1,2,4-OXADIAZÓIS (17a,17b).....	144
7.12	SÍNTESE DE GLICOGLICERO-HETEROCÍCLOS 1,2,3- TRIAZOL/1,2,4-OXADIAZOL (18a-e).....	146
	REFERÊNCIAS.....	151
	APÊNDICE A - ESPECTROS DE RMN ¹H E ¹³C.....	165

1 INTRODUÇÃO

1.1 AGENTES ANTITUMORAIS

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o câncer é a segunda causa de morte no mundo, em 2015 foram 8,8 milhões de casos e estima-se que 9,6 milhões de mortes em 2018 estão relacionadas a esta doença, e 75 milhões viverão com a doença até 2030.

O câncer é um conjunto de doenças caracterizado por crescimento celular descontrolado ou inadequado, fortemente associados ao DNA e defeitos nas proteínas transmissoras de sinais. Por exemplo, em um ciclo celular, as moléculas responsáveis pela regulação e progressão do ciclo são as ciclinas, proteínas assim chamadas devido à natureza de sua produção e degradação; e as enzimas quinases dependentes de ciclina (CDKs) que requerem ligação a uma ciclina para se tornarem cataliticamente competentes (HARTWELL, 1994).

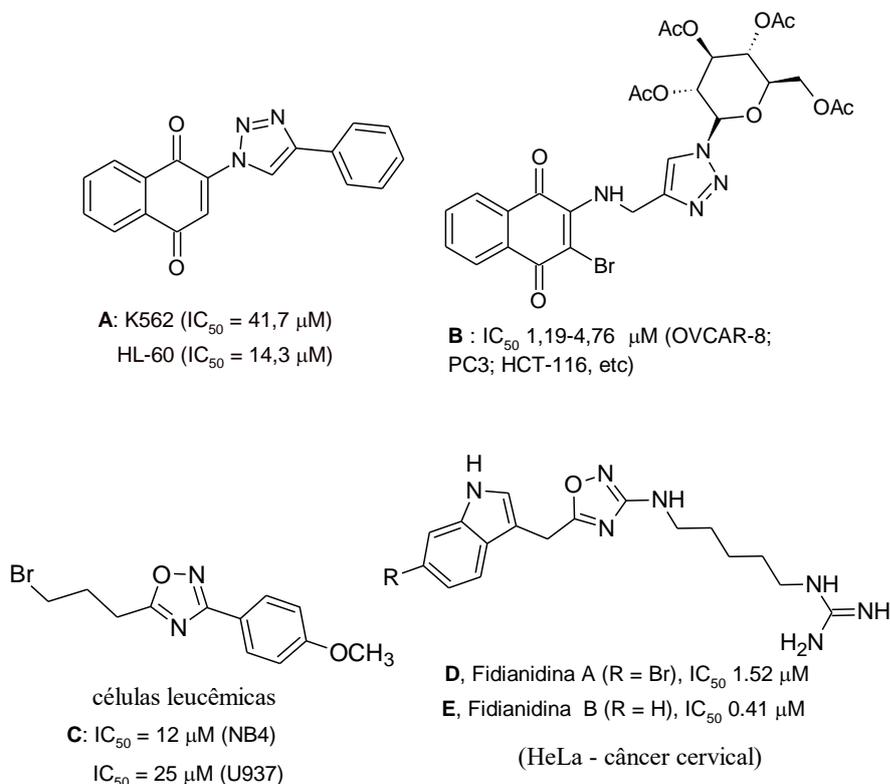
Atualmente, uma terapia combinada de drogas com multi-ação é clinicamente preferida ao tradicional tratamento citotóxico. Apesar dos avanços, pesquisas recentes mostram que vários medicamentos cancerostáticos e quimioterápicos antitumorais estão associados ao baixo índice de seletividade, efeitos colaterais e multirresistência. O atual cenário mostra evidências na necessidade para a descoberta e desenvolvimento de novos compostos com estruturas mais simples com potente atividade antitumoral *in vivo* e diferentes mecanismos de ação (DADMAL, 2018).

Síntese de híbridos de 1,2,3-triazol e 1,4-naftoquinona com atividade antitumoral foram relatados pelo nosso grupo de pesquisa (Figura 1). O composto **A** mostrou citotoxicidade contra células K562 ($IC_{50} = 41 \mu M$) e HL-60 ($IC_{50} = 14 \mu M$) e o composto **B** 0,79 a 2,91 μM contra várias células tumorais, por exemplo OVCAR-8, PC3, HCT-116 (NASCIMENTO, 2011; COULIDIATI, 2015; GONÇALVES, 2016; DA CRUZ, 2014).

MONIOT (2017) verificou que o composto **C**, um derivado 1,2,4-oxadiazólico, apresentou toxicidade contra células leucêmicas NB4 ($IC_{50} = 12 \mu M$) e U937 ($IC_{50} =$

25 μM). CARBONE (2011) identificou que as Fidianidinas A e B, estruturas **D** e **E** (Figura 1), tiveram alta citotoxicidade contra células HeLa ($\text{IC}_{50} = 0,41\text{-}1,52 \mu\text{M}$).

Figura 1 - Compostos 1,2,3-triazólico e 1,2,4-oxadiazólico com atividade antitumoral



Fonte: Compilação da autora (2020)

Segundo SANGSHETTI (2011), híbridos de bisheterociclos 1,2,3-triazol/1,2,4-oxadiazol são poucos descritos na literatura; por exemplo carboidratos conjugados com triazol/oxadiazol são descritos com alguma atividade citotóxica (DOS ANJOS, 2009) e inibidor da enzima glicogênio fosforilase (KUN, 2011).

1.2 AGENTES CONTRA TUBERCULOSE

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), Tuberculose (TB) é uma doença contagiosa, apontada como uma das 10 principais causas de morte pelo mundo. O relatório anual da OMS sobre tuberculose estima que em 2018 a doença tenha atingido cerca de 10 milhões de pessoas, a maior concentração de

casos foi observada nas regiões do Sudeste da Ásia (44%), África (24%) e Pacífico ocidental (18%).

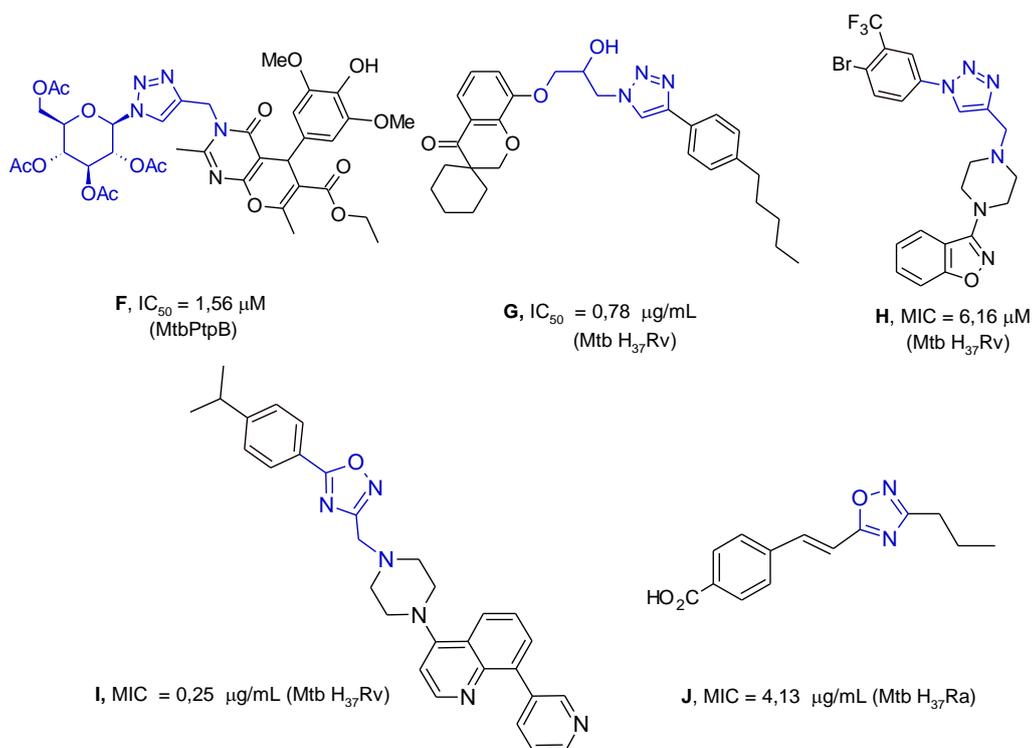
N-heterociclos conjugados são compostos complexos contendo 2 ou mais heterociclos. Bis-heterociclos foram descritos com relação à sua síntese e potencial aplicação em Química Medicinal (GUPTA, 2014). Os glicoconjugados são uma importante classe de biomoléculas e promissora na descoberta de novas drogas. Glicoheterociclos têm recentemente sido considerados por químicos sintéticos como estruturas que podem fornecer uma diversidade de derivados de carboidratos bioativos (VELTER, 2006). A química de carboidratos vem sendo explorada devido a sua estereodiversidade e reatividade, com possíveis modificações estruturais para estudos farmacológicos (LENCI, 2016).

Vários azoles são atualmente usados contra tuberculose multirresistente (MDR-TB) tais como: tioridazina, metronidazol, doxiciclina, tigeciclina, e cotrimoxazol, que é uma combinação de dois agentes antimicrobianos, trimetoprim (TMP) e sulfametoxazol (SMX) (ALSAAD, 2014). Apesar de algum sucesso desses compostos contra MDR-TB, desde a primeira linha dos antibacterianos etambutol e rifampicina, descobertos nos anos 50, tendo atualmente alguma eficácia. Assim, novas entidades químicas emergem por causa da necessidade de encontrar drogas desenvolvidas para suprir esta necessidade.

Os heterociclos contendo os núcleos 1,2,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol estão sendo explorados em estudos biológicos *in vitro* e *in vivo* contra a tuberculose (ZHANG, 2017; THANH, 2019). THANH e colaboradores (2019) mostraram que o composto pirano-pirimidina-1,2,3-triazol **F** atua na inibição competitiva *in vitro* ($IC_{50} = 1,56 \mu M$) da proteína tirosina B (MtbPtpB) contra *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Espirocromona glicero-1,2,3-triazol **G** ($IC_{50} = 0,78 \mu g/mL$) foi eficaz contra a cepa H₃₇Rv (MUTHUKRISHNAN, 2011). Derivados de triazol/indol-piperazina-isoxazol mostrou atividade anti-TB sendo o composto **H** mais ativo (MIC = 6,16 μM) contra cepas MTB H₃₇Rv e duas cepas selvagens isoladas de pacientes com tuberculose (NAIDU, 2016). 1,2,4-Oxadiazol-perperazina-quinolina **I** revelaram potencial antitubercular contra Mtb H₃₇Rv (MIC = 0,25 $\mu g/mL$) (SHRUTHI, 2019). O

1,2,4-oxadiazol **J** teve destaque recente contra cepas Mtb H₃₇Ra com valor de MIC de 4,13 µg/MI (UPARE, 2019).

Figura 2 - Exemplos de compostos anti-TB contendo o núcleo triazol ou oxadiazol



Fonte: Compilação da autora (2020)

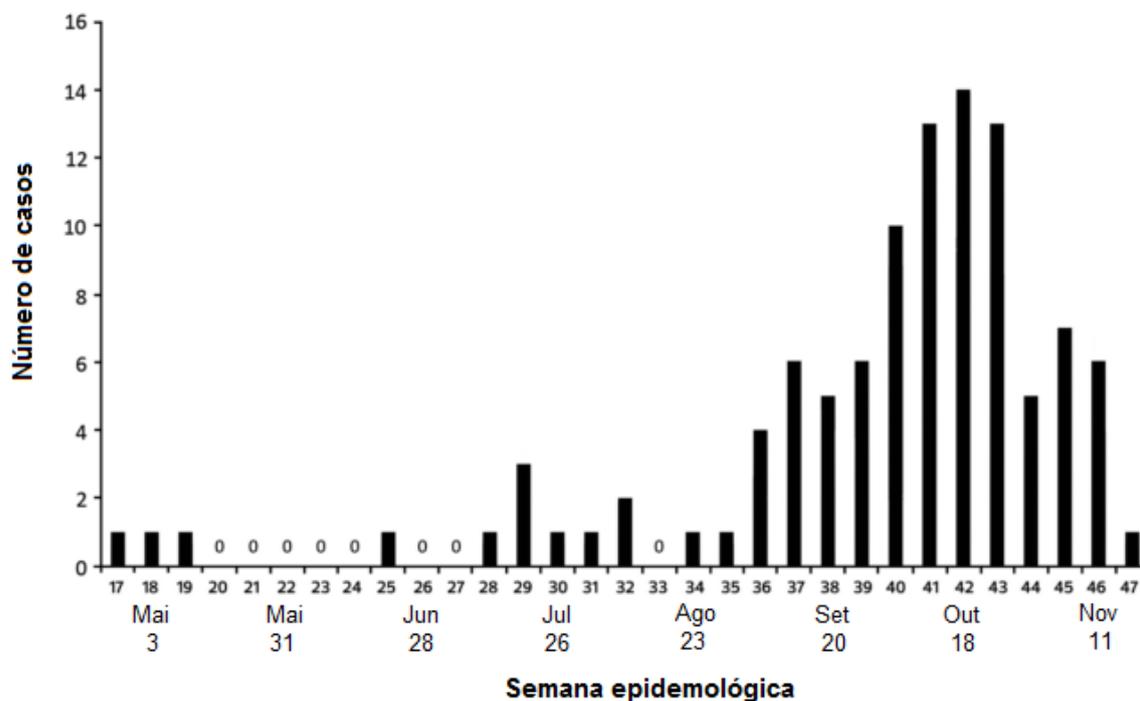
1.3 A PROBLEMÁTICA DO ZIKA VÍRUS

A falta de políticas públicas efetivas para a solução do saneamento básico insuficiente na maioria dos lares brasileiros é um fator determinante na proliferação do mosquito *Aedes Aegypty*, um dos vetores responsáveis pela contaminação humana com os vírus da Dengue, Zika e Chycungunya.

No ano de 2015, houve um aumento alarmante do número de casos de bebês nascidos com microcefalia no Brasil, especialmente na região nordeste. Em decorrência disto, foram conduzidas investigações detalhadas acerca do problema, resultando na associação desta má formação ao vírus da Zika (ZIKV) (Figura 3) (MARTELI, 2016; MENESES, 2017; WANG, 2017). Segundo MLAKAR (2017), Isto

se deve ao fato de o vírus da Zika ser capaz de penetrar a barreira hematoencefálica do feto, interferindo no desenvolvimento do tecido cerebral.

Figura 3 - Casos de bebês diagnosticados com microcefalia em dois hospitais de referência do estado de Pernambuco, de abril a novembro de 2015, por semana de nascimento.



Fonte: MARTELLI (2016)

Outra grave complicação associada ao vírus da Zika foi a síndrome de Guillain-Barré, doença autoimune do sistema nervoso que leva o sistema imunológico a atacar as próprias células nervosas, ocasionando de fraqueza muscular à completa paralização dos quatro membros do doente, nos casos mais severos (IKEJEZIE, 2017).

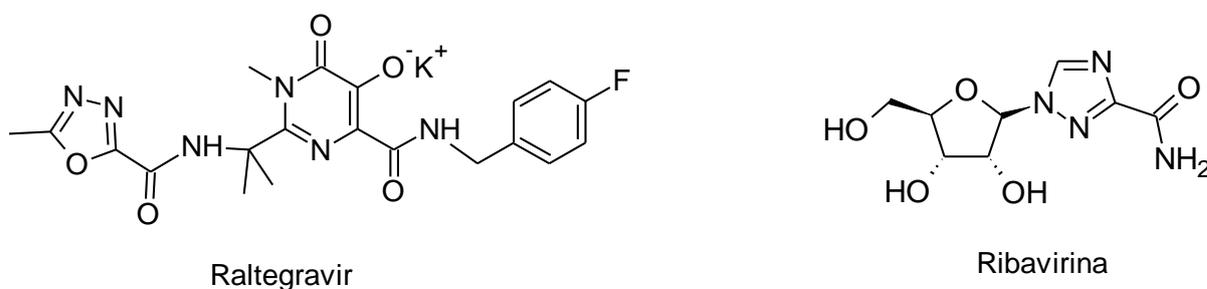
Diante destes fatos é imperativo o desenvolvimento de uma droga que seja capaz de bloquear a ação do vírus já contraído no organismo ou uma vacina, para promover a imunidade da população perante o vírus.

1.4 PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE POTENCIAIS AGENTES ANTICÂNCER, ANTITUBERCULOSE E ANTIVIRAL

O presente trabalho expõe o planejamento e síntese de novos glicoglicero-heterociclos quirais, resultantes da hibridação molecular entre as classes O-glicosídeos, 1,2,3-triazol e 1,2,4-oxadiazol, conectados por uma porção análoga do glicerol. A escolha das classes de compostos que integrariam as moléculas-alvo, levou em conta a diversidade de atividades biológicas atribuídas a estes grupos.

Espera-se que a associação dos dois heterociclos com o carboidrato aponte para uma potencialização da ação biológica, já descrita para estas classes de compostos (ZHOU, 2005). Conforme apontado por BOLDESCU (2017), vários antivirais contêm em sua estrutura compostos heterocíclicos, a citar o Raltegravir, que contém o heterociclo 1,3,4-oxadiazol, usado contra o vírus HIV e a Ribavirina, um agente antiviral de largo espectro, contendo o heterociclo 1,2,4-triazol conjugado com o carboidrato ribose (Figura 4).

Figura 4 - Exemplos de antivirais contendo os heterociclos oxadiazol e triazol.

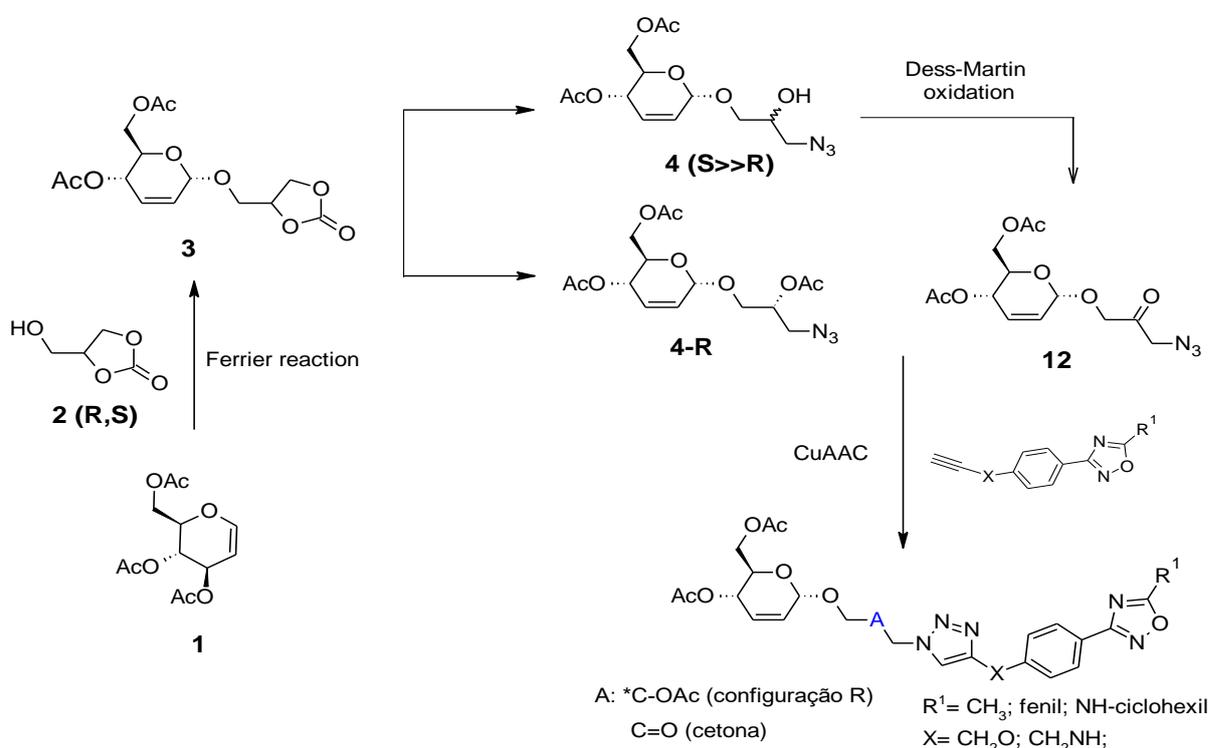


Fonte: A autora (2020)

Nossa proposta é a síntese de glicero-glicosídeos conjugados com os heterociclos 1,2,3-triazol e 1,2,4-oxadiazol. A estratégia sintética consiste primeiramente na reação de Ferrier a partir do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **1** e o carbonato de glicerol **2** (Esquema 1). A partir da mistura de glicosídeos 2,3-insaturados formados, após processo de resolução por cristalização, obtem-se o

diastereoisômero puro **3** (DA COSTA, 2016). A segunda etapa consiste na abertura do carbonato formando o azido-gliceroglicosídeo **4**. Este azido-carboidrato será o ponto de partida para a síntese de glicero-glicosídeos conjugados com os heterociclos 1,2,3-triazol e 1,2,4-oxadiazol (Esquema 1). Três classes de compostos foram sintetizadas: a primeira classe contém os glico-glicero-triazóis; a segunda contém o glico-glicero conjugado com os heterociclos triazol/oxadiazol; e finalmente os glico-glicero-triazóis com a porção glicero oxidada para cetona.

Esquema 1 - Estratégia sintética geral



Diversidade de compostos

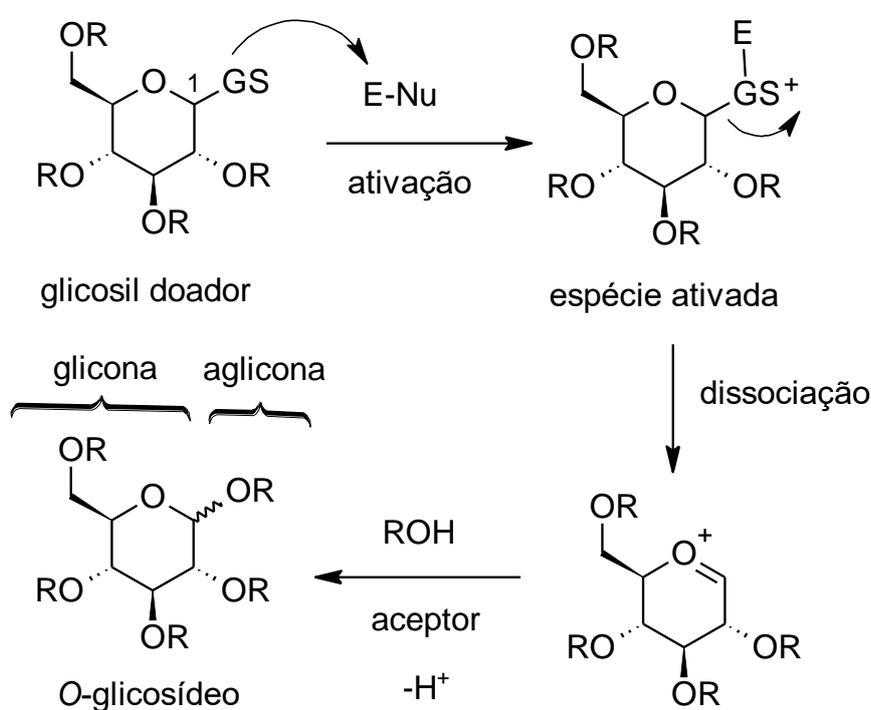
Fonte: A autora (2020)

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O-GLICOSÍDEOS

A reação de glicosilação é um protocolo que permite a ligação entre um doador (carboidrato), contendo um grupo de saída ativado (GS-E⁺) na posição anomérica (C₁), e um aceptor, por exemplo, um álcool para formar os O-glicosídeos (Esquema 2) (RANADE, 2013).

Esquema 2 - Mecanismo geral da reação de O-glicosilação

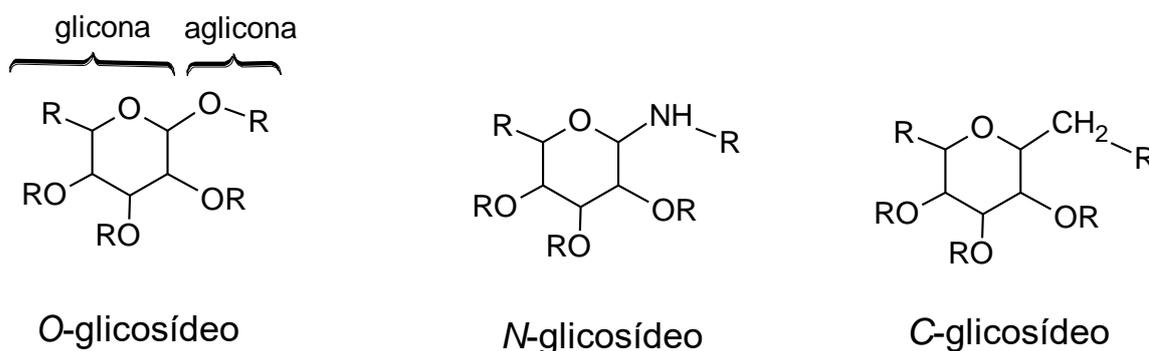


Fonte: a autora (2020)

A partir do trabalho pioneiro de FISCHER (1893), onde a hidroxila ligada ao carbono anomérico é ativada por meio ácido (GS = OH/E-Nu= HX), muitos outros métodos foram desenvolvidos, por exemplo IGARASHI (1977) (C₁-Br / E-Nu= Ag₂CO₃, SnCl₄, etc), HELFERICH (1962) (C₁-OAc / E-Nu= BF₃-Et₂O, FeCl₃, ZnCl₂, etc), SCHMIDT (1980) (C₁-O(C=NH)CCl₃ / E-Nu= TMSOTf), GAREGG (1983) (C₁-SR / E-Nu= NSI/TMSOTf), entre outros.

O-Glicosídeos são carboidratos (glicona) cujo carbono C-1, chamado carbono anomérico, possui um substituinte (aglicona) ligado pelo oxigênio (Figura 5). Caso a ligação entre o substituinte e o carbono anomérico seja realizada pelo átomo de nitrogênio, o glicosídeo é chamado *N*-glicosídeo; sendo o carbono o átomo responsável pela conexão entre aglicona e glicona, o composto será chamado *C*-glicosídeo.

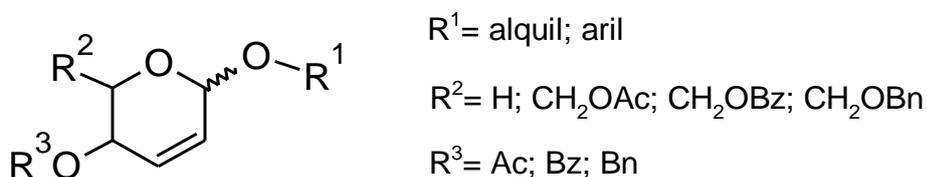
Figura 5 - Estrutura geral dos *C*, *N* e *O*-glicosídeos.



Fonte: a autora (2020)

Dentre os *O*-glicosídeos são destacados neste trabalho os *O*-glicosídeos 2,3-insaturados, obtidos a partir de glicais, os quais apresentam uma ligação dupla entre os carbonos nas posições 2 e 3 de um *O*-glicopiranosídeo insaturado (Figura 6).

Figura 6 - Estrutura química geral dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados.

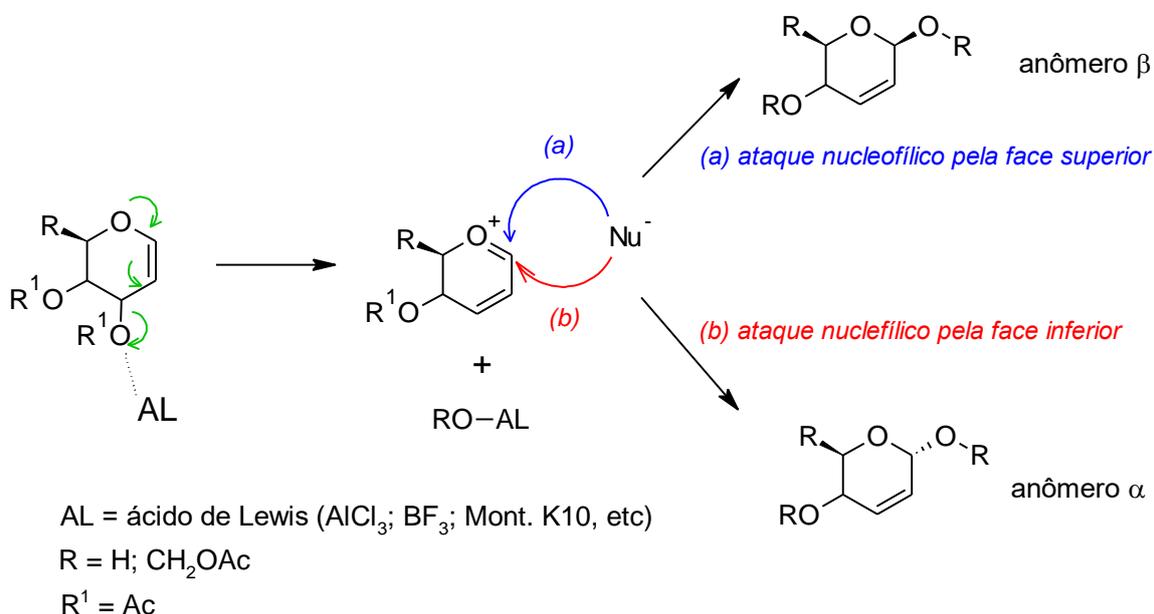


Fonte: A autora (2020)

2.1.1 Síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados

O método sintético de obtenção dos O-glicosídeos-2,3 insaturados é por meio do rearranjo de Ferrier (GÓMEZ, 2013). Nesta síntese um glucal 1,2-insaturado reage com um nucleófilo na presença de um ácido de Lewis, cuja função é catalisar a reação complexando-se com o substituinte ligado ao C-3, ocasionando a saída do grupo e desencadeando o rearranjo da dupla ligação. Este rearranjo pode resultar na formação do intermediário oxônio, que tem o carbono C-1 eletrofílico, susceptível ao ataque de uma espécie nucleofílica (Esquema 3). Podem ocorrer dois caminhos para formação do glicosídeo: o primeiro ocorre com o ataque nucleofílico concomitante com a migração da ligação dupla (mecanismo S_N2'); o segundo mecanismo aceito é por meio da estabilização pela formação do íon oxônio (mecanismo S_N1' , ver Esquema 3). Neste último processo, devido à efeitos estereoeletrônicos da estrutura, o ataque nucleofílico pode ocorrer tanto pela face superior (gerando o β -anômero) quanto pela face inferior (formando o α -anômero).

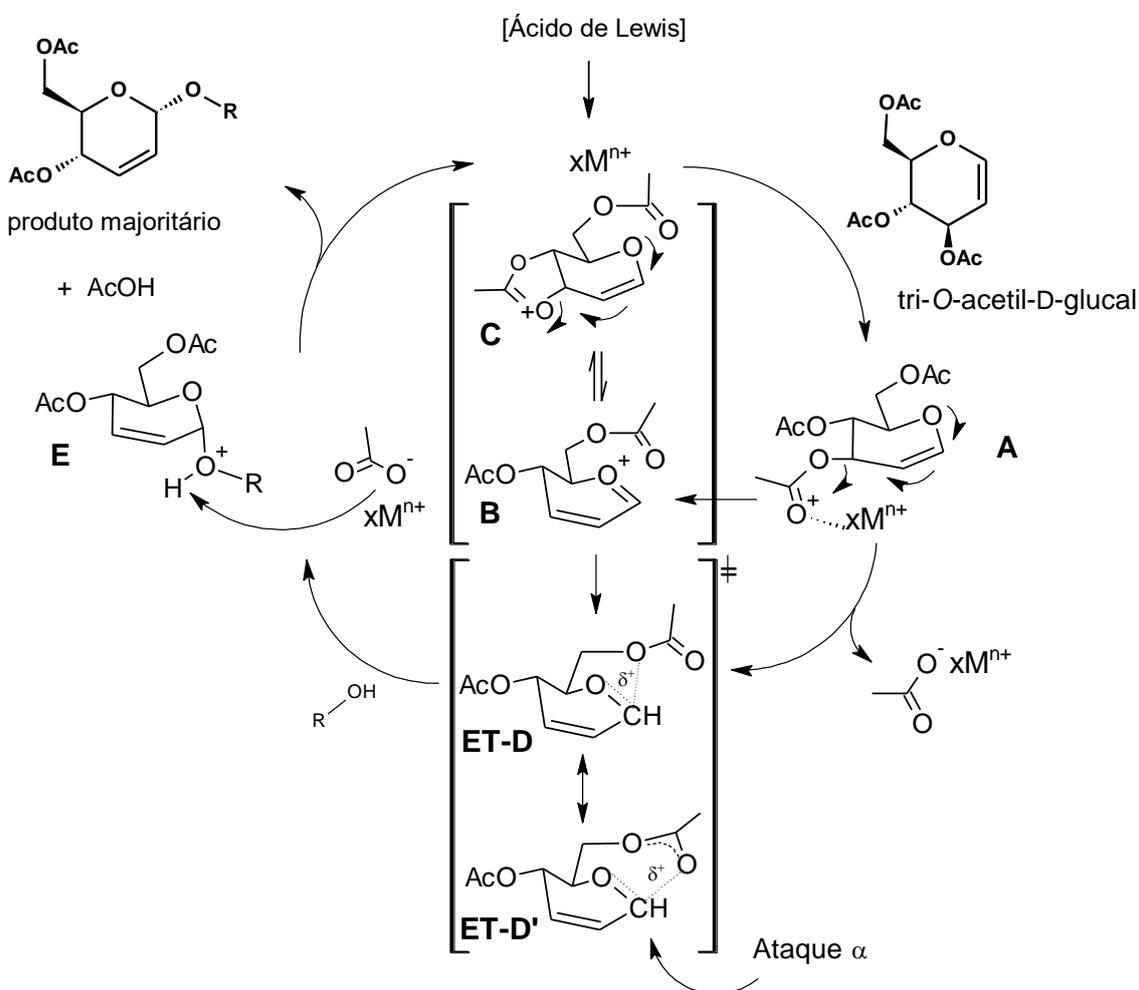
Esquema 3 - Formação de α e β -O-glicosídeos 2,3-insaturados (mecanismo S_N1').



Fonte: A autora (2020)

Na síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados a partir do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal a formação do β -anômero, em geral, é dificultada por efeitos esteroeletônicos. Por exemplo, após complexação do tri-*O*-acetil-D-glucal com o ácido de Lewis, pode ocorrer a estabilização dos intermediários (C e B) via assistência anquimérica pelo grupo *O*-acetil na posição 4 do carboidrato, como mostrado no Esquema 4. A posição 6 pode bloquear a face superior do carbono anomérico via estados de transição (ET-D e ET-D'), assim, tornando o ataque nucleofílico estereoseletivo para a formação do α -anômero (MELO, 2015).

Esquema 4 - Mecanismo de síntese estereoseletiva de α -*O*-glicosídeos 2,3-insaturados a partir do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal.



Fonte: Adaptado de MELO (2015).

2.1.2 Atividade biológica dos glicosídeos

Muitos fármacos utilizam uma ou mais unidades de carboidratos em sua estrutura, na forma de glicosídeos. A presença do glicosídeo pode ser determinante da atividade farmacológica da droga, ou sua presença pode apenas resultar numa melhora na atividade devido a fatores farmacocinéticos (KREN, 2001).

Conforme mencionado pelo Instituto de Glicobiologia de Oxford, estudos realizados na área da glicobiologia molecular conduzem à compreensão do papel dos glicosídeos na atividade biológica. A comparação entre a atividade da aglicona e de seu respectivo glicosídeo permite relacionar a estrutura molecular com a atividade desempenhada, revelando as vantagens, ou desvantagens, dos derivados glicosídicos. Estudos desta natureza possibilitam o planejamento de potenciais fármacos contendo diferentes agliconas em sua estrutura.

A presença de carboidratos numa molécula pode aumentar sua solubilidade em meio aquoso, o que interfere diretamente nas propriedades farmacocinéticas da molécula como sua presença da corrente sanguínea e sua eliminação do corpo. Assim, também é correto afirmar que a hidrofiliabilidade dos glicosídeos é alterada de acordo com a aglicona presente, influenciando, por exemplo, o transporte da molécula através da membrana celular. A presença de longas cadeias carbônicas na aglicona aumenta a permeabilidade na membrana celular, o caráter hidrofóbico atribuído a este tipo de aglicona intensifica as interações com a bicamada lipídica, aumentando o tempo de imersão do composto na membrana celular (BEZERRA, 2005). Esta propriedade pode ser útil quando se deseja impedir a entrada de certos compostos no citoplasma. A molécula previamente imersa na bicamada lipídica teria aí o papel de capturar o composto indesejado e assim, impedir o avanço de seu ciclo de ação.

Segundo CAVALLI (2006) interação de glicosídeos com receptores na superfície da célula possibilita o transporte ativo destas moléculas para o interior da célula, podendo também ser uma maneira de inibir competitivamente a difusão facilitada de compostos indesejados para o interior das células. No caso do tecido

cerebral, o mecanismo de transporte da glicose pode ser uma via de acesso dos glicosídeos para o interior deste tecido em particular (KREN, 2001).

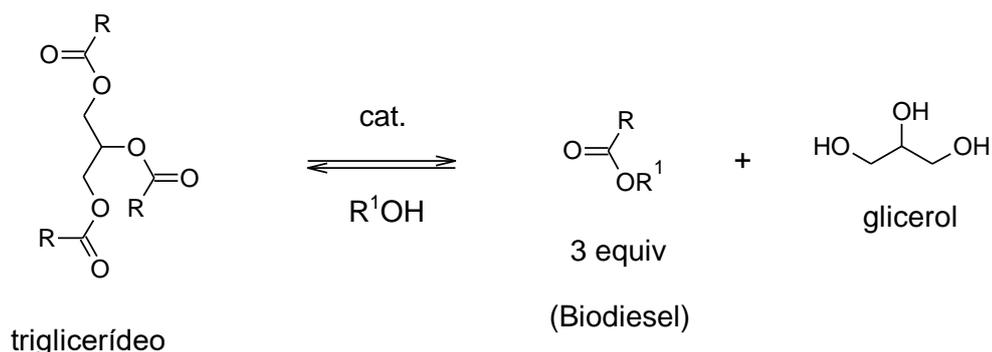
Os carboidratos desempenham papel importante no que se refere a agentes antivirais, principalmente como inibidores enzimáticos. Esta propriedade é verificada pela elevada compatibilidade dos carboidratos em interagir tanto com as proteínas do envoltório viral, bloqueando a interação do vírus com os receptores da célula alvo; como também com os receptores celulares, promovendo um antagonismo competitivo (TYRING, 2005).

Os vírus da dengue, por exemplo, quando são injetados pelo vetor na pele do ser humano, possui como primeiro alvo as células dendríticas. Essas células possuem a função de identificar e capturar antígenos sendo responsáveis pelo início da resposta imune do organismo (CONTI, 2014). Quando o vírus se conecta com as células dendríticas por meio do receptor DC-SIGN (Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin) ele bloqueia a função da célula para ativar os linfócitos T, resultando na disseminação do vírus pelo sistema linfático, alvo final do vírus. O DC-SIGN é um receptor que possui quatro domínios, sendo as lectinas reconhecedoras de carboidratos a parte mais externa, a qual é responsável pela interação com os receptores do envelope viral (ALEN, 2009; AGRELLI, 2019). Compostos que interajam com as glicoproteínas do envoltório viral podem ser potenciais antivirais, visto que impediriam o processo de entrada e, conseqüente, disseminação do vírus.

2.2 GLICERO-CARBOIDRATOS

O 1,2,3-propanotriol, mais conhecido como glicerol, é um triálcool de cadeia aberta oriundo da reação de hidrólise ou da transesterificação de triglicerídeos (Esquema 5). O glicerol é considerado um coproduto da reação de produção do biodiesel, tendo uma produção mundial média que ultrapassa um milhão de toneladas ao ano, sendo matéria-prima para uma série de produtos utilizados industrialmente (CORMA, 2007).

Esquema 5 - Reação de transesterificação de um triglicerídeo.

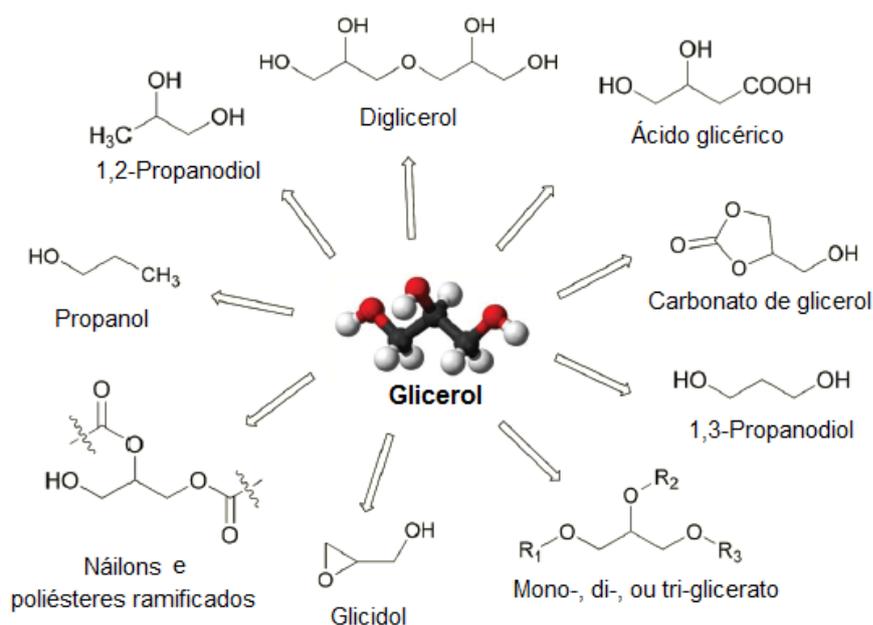


Fonte: A autora (2020)

As propriedades físicas do glicerol tais como, baixa pressão de vapor, alto ponto de ebulição, polaridade semelhante ao DMSO e DMF e alta constante dielétrica, fazem deste álcool um excelente solvente na síntese orgânica; um recente exemplo mostrou aplicação em síntese empregando irradiação de micro-ondas (SONNATI, 2013; GARCÍA, 2014).

Além disto, o glicerol tem despertado o interesse de grupos de pesquisa por apresentar uma estrutura extremamente versátil para a utilização como material de partida em síntese orgânica (Figura 7) (CINTAS, 2014).

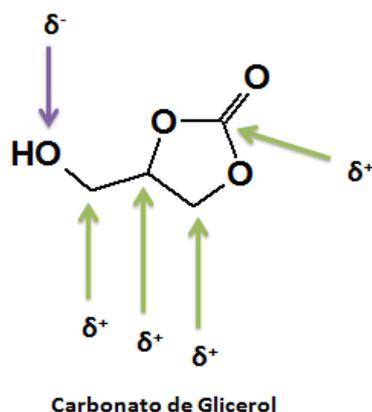
Figura 7- Blocos sintéticos derivados do glicerol.



Fonte: Adaptado de CINTAS (2014)

Dentre os blocos sintéticos derivados do glicerol, será aqui destacado o carbonato de glicerol. O interesse neste composto deve-se, principalmente, a sua versatilidade reacional (Figura 8) (SONNATI, 2013; VILKAUSKAITĖ, 2013).

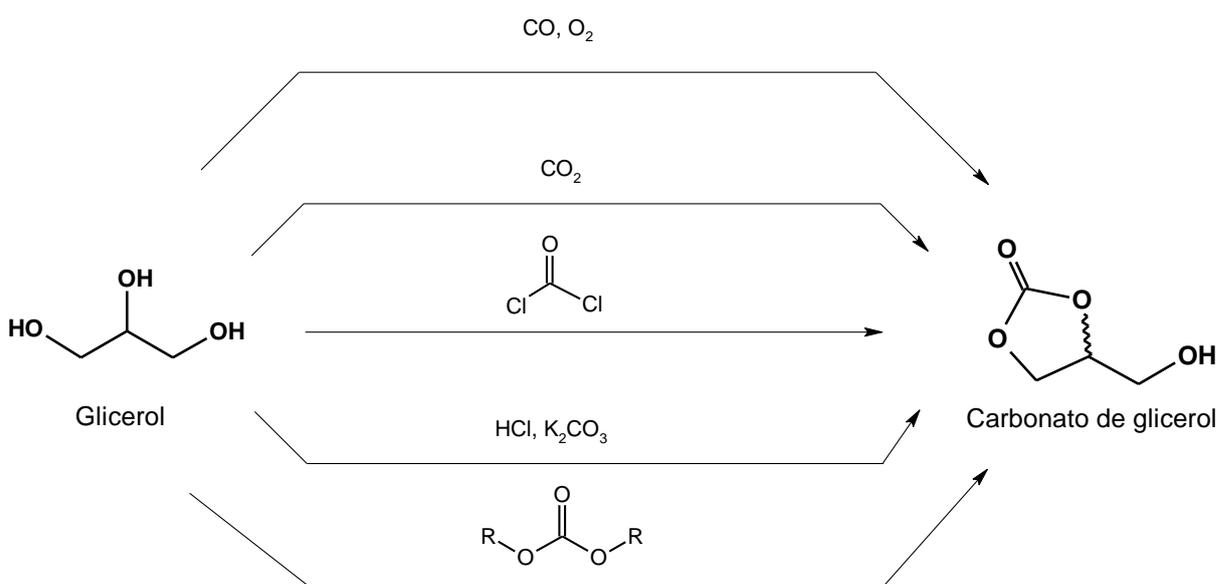
Figura 8 - Sítios reativos do carbonato de glicerol.



Fonte: A autora (2020)

Conforme relatado por GARCÍA (2014), Existem diversas maneiras de se obter o carbonato de glicerol a partir do glicerol (Esquema 6). A reação entre o glicerol e o carbonato de etila foi a rota sintética escolhida para a execução do presente trabalho.

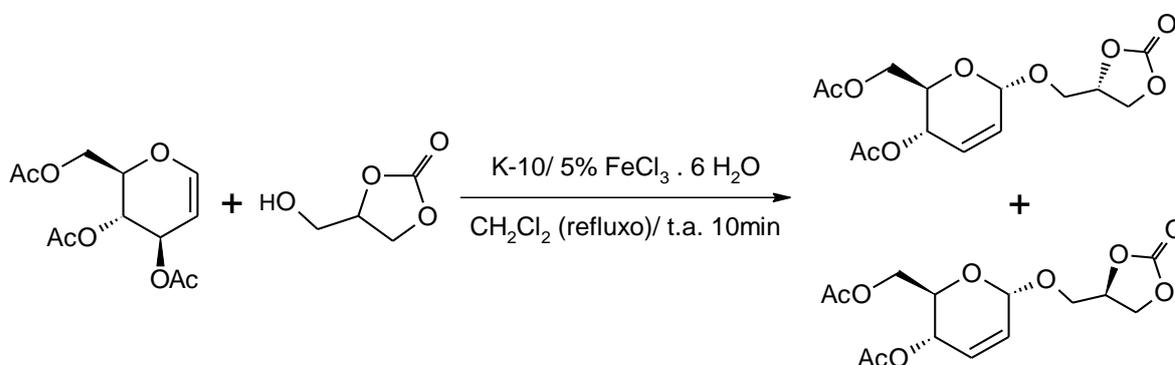
Esquema 6 - Rotas sintéticas para obtenção do carbonato de glicerol.



Diferentemente do glicerol, o carbonato de glicerol apresenta um centro quiral, como não há – até o presente momento – enantioseletividade para esta síntese, o produto obtido apresenta-se na forma de racemato. A resolução desta mistura utilizando lipases é um processo enzimático conhecido, mas este processo tem sido pouco explorado (PALLAVICINI, 1994).

O (\pm) carbonato de glicerol mostra-se um nucleófilo α -seletivo na reação com o 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal via rearranjo de Ferrier, gerando dois diastereoisômeros principais (Esquema 7) (DA COSTA, 2016; GÓMEZ, 2013).

Esquema 7 - Síntese dos diastereoisômeros a partir do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal e do (\pm) carbonato de glicerol (β -anômero não mostrado).



Fonte: A autora (2020)

Um dos diastereoisômeros obtidos na síntese apresenta-se na forma de um cristal incolor, o outro diastereoisômero, todavia, é um óleo. Como consequência disto, foi possível obter um dos diastereoisômeros. A caracterização por cristalografia de raios X determinou a configuração “S” para o centro quiral da porção glicerol (DA COSTA, 2016).

Em termos biológicos, a obtenção deste bloco quiral diastereoisomericamente puro é bastante significativa, visto que pares de estereoisômeros biologicamente ativos podem gerar efeitos diferenciados nos organismos. Por exemplo, um fármaco pode se opor a atividade de seu estereoisômero; como também pode apresentar a mesma atividade, sendo, porém um deles responsável por um efeito colateral indesejado, entre outras situações possíveis (NGUYEN, 2006).

2.3 1,2,3-TRIAZOL-1,4-DISSUBSTITUÍDOS

Os triazóis são heterociclos aromáticos de cinco membros, composto por dois carbonos e três nitrogênios. Existem dois isômeros para o anel triazólico, a depender da disposição dos átomos, o 1,2,4-triazol e o 1,2,3-triazol (Figura 9).

Figura 9 - Estruturas químicas dos anéis 4*H*-1,2,4-triazol e 1*H*-1,2,3-triazol



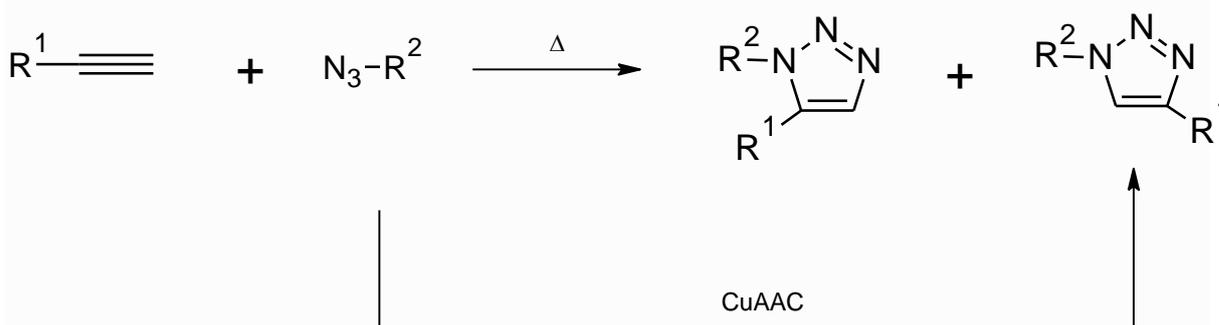
Fonte: A autora (2020)

Os 1,2,3-triazóis tem ganhado especial atenção de grupos de pesquisa na área de síntese de compostos bioativos, devido a grande diversidade de atividades biológicas demonstradas por compostos contendo este heterociclo. Relacionam-se aos derivados 1,2,3-triazólicos atividades como antifúngica (AHER, 2009; DAI, 2015), antiinflamatória (RAO, 2014; ANGAJALA, 2016), antitubercular (MTHUKRISHNAN, 2011), antitumoral (RAO, 2014; POKHODYLO, 2013) e antiviral (ZHOU, 2005).

2.3.1 Síntese dos 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituídos

O anel 1,2,3-triazólico é obtido a partir da cicloadição-1,3-dipolar de Huisgen (1963) entre uma azida e um alcino terminal. O aquecimento dos reagentes é o suficiente para promover a reação, no entanto, este método resulta na formação de dois regioisômeros – 1,4 e 1,5-dissubstituídos (Esquema 8). Para a obtenção regioseletiva do isômero 1,4-dissubstituído, a partir de alcinos terminais, recorre-se aos sais de Cu(I) como catalisador da reação (CuAAC). O grupo de pesquisa dos professores Sharpless e Fokin (2002) demonstraram experimentalmente a eficiência catalítica do sulfato de cobre (II) na presença de ascorbato de sódio.

Esquema 8 - Métodos de cicloadição-1,3-dipolar.



Fonte: A autora (2020)

2.3.2 Glicoconjugados 1,2,3-triazólicos

A conjugação entre o anel 1,2,3-triazólico com carboidratos tem sido alvo sintético de numerosos grupos de pesquisa. O interesse na união dessas duas classes de compostos se deve à versatilidade biológica atribuída aos dois grupos. A hibridização do anel 1,2,3-triazol com heterociclos e carboidratos pode aumentar (ou diversificar) a interação da molécula com receptores biológicos (BOZOROV, 2019).

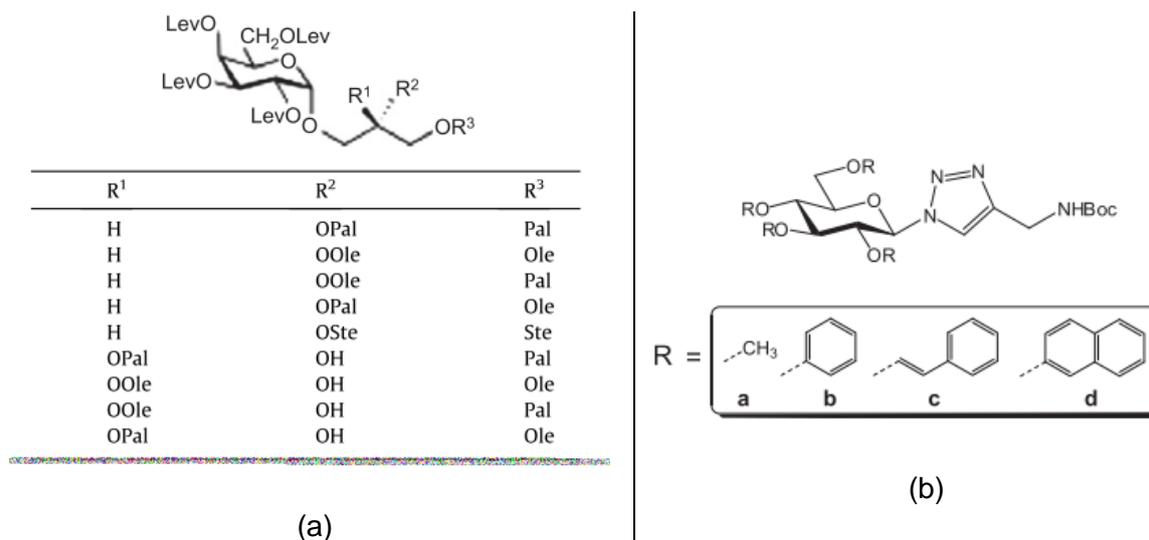
Diversos *N*-glicosídeos 1,2,3-triazólicos foram testados como inibidores da enzima SGLT2, cuja função está associada ao transporte da glicose no organismo, sendo responsável por mais de 90% da glicose reabsorvida nos rins. A maioria dos compostos testados mostraram-se mais eficientes na inibição da enzima do que a Doplaglifoazin, droga atualmente utilizada no controle dos níveis de glicose de portadores de diabetes do tipo II (BAI, 2015).

O estudo da atividade antituberculosa de *O*-glicosídeos 1,2,3-triazólicos conjugados a quinolinas, relata o aumento da atividade biológica devido a presença da porção carboidrato (KUMAR, 2011).

Glicosil-diacilgliceróis a partir de monossacarídeos e complexos oligossacarídeos são os principais constituintes da membrana lipídica de vários tipos de células e são diretamente envolvidos em eventos de reconhecimento celulares (WIECZOREK, 1998). A literatura descreve a síntese de vários glicolipídios. POZSGAY (2011), descobriu que a antigenicidade glicolipídio sintético

BBGL-2 depende da insaturação do componente lipídico, mas é independente da configuração anomérica do carboidrato; além da presença de dois ácidos graxos na parte glicerol (Figura 10). 4-Carbomoil-metil-1-glucosil-1,2,3-triazóis foram sintetizados e testados como inibidores de glicogen fosforilase mostrando resultados moderados contra esta enzima (Figura 10) (GOYARD, 2015).

Figura 10 - Exemplos de glicolipídios e 1,2,3-triazol-carboidratos

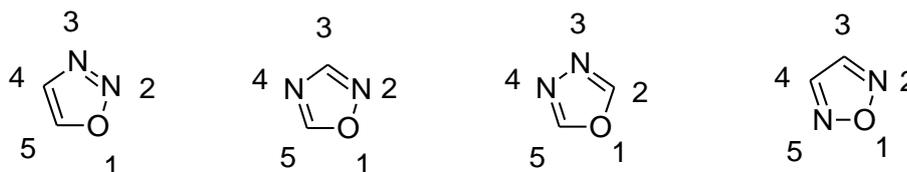


Fonte: (a) POZSGAY (2011); (b) GOYARD (2015)

2.4 1,2,4-OXADIAZÓIS

Os oxadiazóis são uma importante classe de heterociclos aromáticos, que contêm em sua estrutura um oxigênio e dois nitrogênios. Diferentes disposições destes átomos no anel permitem a existência de 4 isômeros para o anel oxadiazólico: 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol e 1,2,5-oxadiazol (Figura 11).

Figura 11 - Isômeros do anel oxadiazólico.

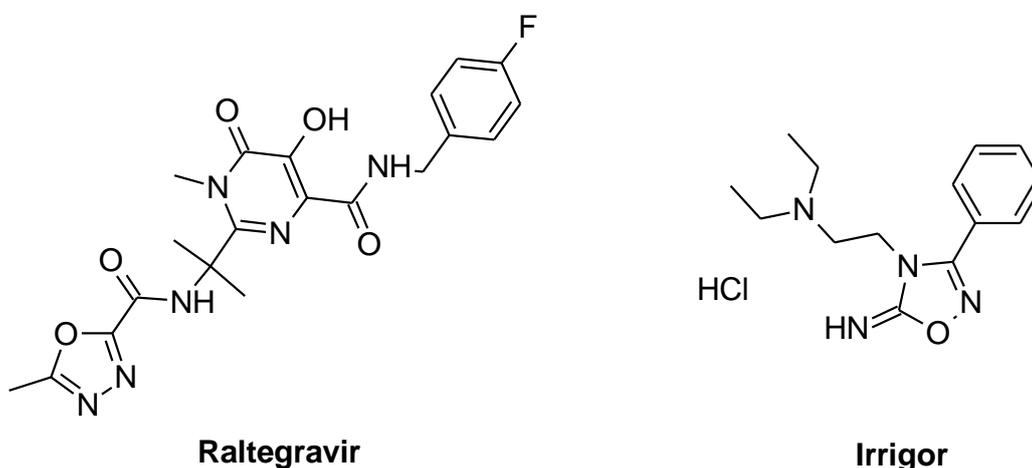


Fonte: A autora (2020)

Este heterocíclico é frequentemente utilizado na indústria farmacêutica, visto que apresentam grande diversidade de atividades biológicas, tais como antibacteriana (SAHIN, 2002; IQBAL, 2017), antifúngica (KARAD, 2017), anti-inflamatória (RATHORE, 2017), analgésica ABD-ELLAH, 2016; DHANSAY, 2016) e antitumoral (KUMAR, 2016).

Encontram-se no mercado algumas drogas que apresentam em sua estrutura o anel oxadiazólico, tais como o Raltegravir, já citado, utilizado no tratamento de infecções pelo HIV-1 (DE CLERCQ, 2010), e o Irrigor, utilizado como vasodilatador (MAFTEI, 2015) (Figura 12).

Figura12 – Fármacos comerciais contendo anel oxadiazol.



Fonte: A autora (2020)

O anel 1,2,4-oxadiazol é descrito por TODRES (2012) como bioisómeros de amidas e ésteres, com elevada estabilidade metabólica e hidrolítica. Esta propriedade é especialmente proveitosa no que se refere à utilização desta classe de compostos em moléculas bioativas, visto que podem substituir grupos biologicamente importantes, porém instáveis. Este é o caso de certos peptídeos, por exemplo, que possuem importante papel em processos biológicos e poderiam atuar farmacologicamente como inibidores de enzima, por exemplo, porém são facilmente hidrolisados por enzimas peptidases, o que inviabiliza o uso destas moléculas para este fim (MAFTEI, 2015).

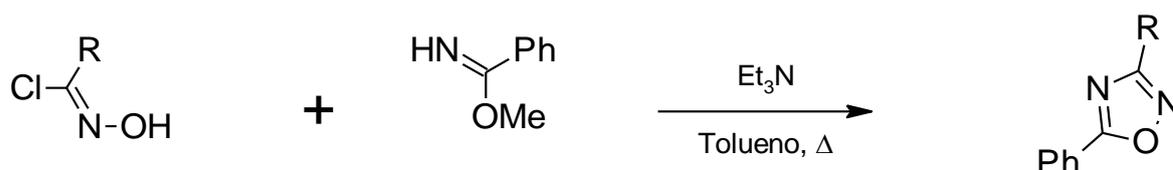
2.4.1 Métodos sintéticos de obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis

Na literatura são descritos diversos métodos de obtenção sintética para os 1,2,4-oxadiazóis, dentre os quais duas estratégias se destacam, correspondendo a cerca de 95% das publicações sintéticas envolvendo a síntese deste heterocíclico (BORA, 2014). O primeiro método é a ciclização de *O*-acilamidoximas e *N*-acilamidoximas e o segundo é a cicloadição-1,3-dipolar entre óxidos de nitrila e nitrilas ou iminas.

a) Cicloadição 1,3-dipolar entre óxido de nitrilas e nitrilas ou iminas

A cicloadição-1,3-dipolar é uma maneira bastante eficiente para formação de anéis de cinco membros. Este tipo de reação é sempre uma estratégia sintética interessante, visto que seu amplo estudo ao longo dos anos permitiu o conhecimento detalhado de seu mecanismo. No caso específico da formação de 1,2,4-oxadiazóis, os óxidos de nitrila, juntamente com as iminas, compõem um sistema [3+2] conveniente para este tipo de reação, que resultam na formação do anel 1,2,4-oxadiazol (Esquema 9) (HACHICHA, 2016).

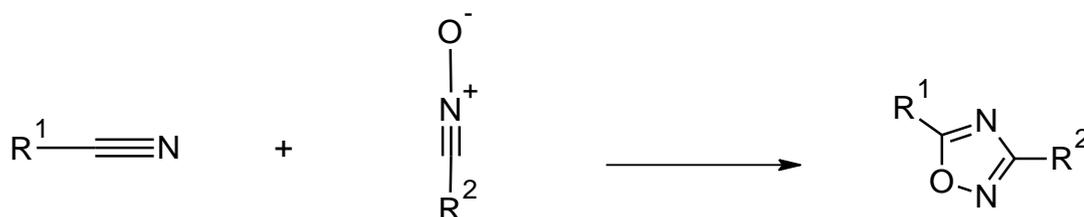
Esquema 9 - Obtenção do anel 1,2,4-oxadiazol a partir da cicloadição-1,3-dipolar entre iminas e oximas.



Fonte: HACHICHA (2016)

Além dos imino-ésteres, nitrilas são igualmente capazes de compor, juntamente com oxido de nitrilas, o sistema [2+3] demandado para a reação de cicloadição-1,3-dipolar (Esquema 10) (NISHIWAKI, 2011; HEMMING, 2001).

Esquema 10 - Esquema geral de obtenção do anel 1,2,4-oxadiazol a partir da cicloadição 1,3-dipolar entre nitrilas e óxido de nitrilas



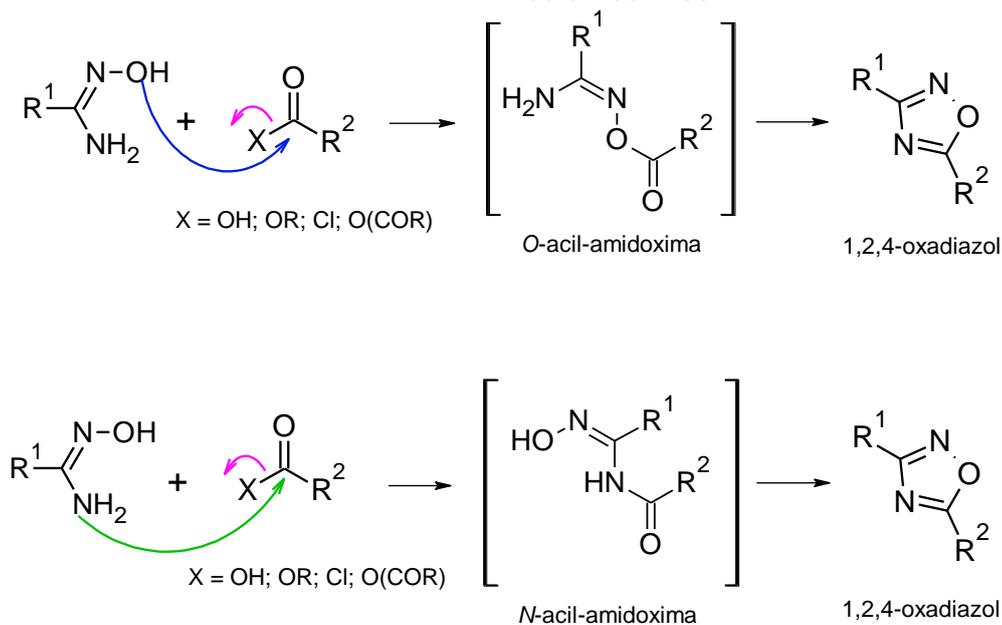
Fonte: HEMMING (2001)

Segundo NISHIWAKI (2011) o mecanismo descrito para esta cicloadição depende dos substituintes R^1 e R^2 , os quais são responsáveis pela determinação/orientação como dipolo ou dipolarófilo.

b) Ciclização de O-acil-amidoximas e N-acil-amidoximas

Tanto as O-acilamidoximas quanto as N-acilamidoximas são adutos oriundos da reação entre amidoximas e ácidos carboxílicos (KARAD, 2017; KUMAR, 2016; KROLENKO, 2016), bem como seus derivados reativos éster (BAYKOV, 2017), cloreto de acila (MOVASSAGH, 2014) e anidridos (KABOUDIN, 2011) (Esquema 11).

Esquema 11 - Obtenção de 1,2,4-oxadiazol a partir da condensação de N-acilamidoximas e O-acilamidoximas.



Fonte: A autora (2020)

2.4.2 Atividades biológicas associadas ao anel 1,2,4-oxadiazol

O anel 1,2,4-oxadiazol é um grupo farmacofórico que vem sendo valorizado na área da síntese de compostos bioativos, em decorrência da sua alta estabilidade metabólica e bioisosterismo com amidas e carboxilatos, conforme mencionado anteriormente. A comunidade científica tem, ao longo dos anos, se empenhado na síntese de novos compostos 1,2,4-oxadiazólicos, com o intuito de estudar seu potencial biológico (BORA, 2014; VAIDYA, 2016). Neste trabalho, foi feito um breve apanhado das últimas publicações acerca deste tema.

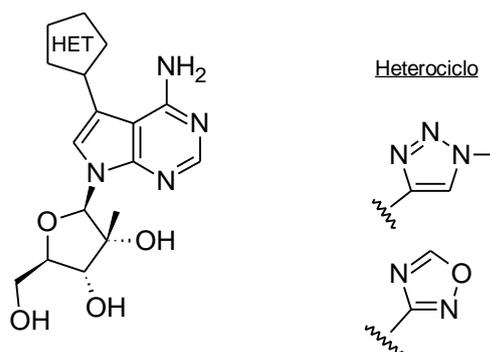
O estudo da atividade antimicrobiana de diversos 3-aryl-5-nitrometil-1,2,4-oxadiazóis e, posteriormente, derivados ω-nitro-1,2,4-oxadiazóis-5-carbaldeídohidrazonas constataram que, dentre os compostos testados, aqueles com estruturas mais conjugadas apresentavam valores mais elevados em sua atividade antimicrobiana. Os melhores agentes antimicrobianos apresentaram MIC na faixa de 3.9-7.8 µg/mL, contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, esses valores são comparáveis à droga de referência gentamicina, cujo valor MIC é de 4.9 µg/mL (TYRKOV, 2004).

O estudo *in vitro* da atividade antitumoral de novos derivados 1,2,4-oxadiazólicos revelou seis compostos capazes de inibir o crescimento de células de câncer cervical humano (HeLa), sendo que cinco deles mostraram atividade superior ao Paclitaxel, usado como droga de referência (KUMAR, 2016). Outro estudo *in vitro*, realizado por MONIOT (2017), investigou atividade antitumoral de novos 1,2,4-oxadiazóis, para diversas linhagens de células de leucemia, bem como câncer de mama, revelando compostos capazes de induzir a apoptose celular numa taxa superior a 80% a uma concentração de 25 µM.

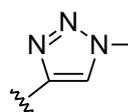
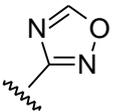
Recentemente, o grupo 1,2,4-oxadiazol vem sendo empregado em testes de atividades antiviral. DI FRANCESCO (2012), fez o estudo da atividade de diversos heterociclos na inibição da enzima HCV NS5B polimerase, responsável pela replicação do vírus da hepatite C (Figura 13). Neste estudo foram sintetizados e testados 1,2,3-triazóis, análogos de bases nucleosídicas e 1,2,4-oxadiazóis. Dos doze compostos testados, três se destacaram, sendo que o mais eficiente deles foi

um derivado 1,2,4-oxadiazólico, cujo IC_{50} foi de $0,5 \mu M$, ainda podendo ser enfatizado que foi o único composto que, além de inibir eficientemente a enzima foi eficaz impedindo a replicação do vírus da hepatite C ($EC_{50} = 1,9 \mu M$). Comparativamente, o 1,2,4-oxadiazol mostrou maior eficiência (Figura 13).

Figura 13 - Atividade antiviral de 1,2,3-triazóis e 1,2,4-oxadiazóis contra Hepatite C



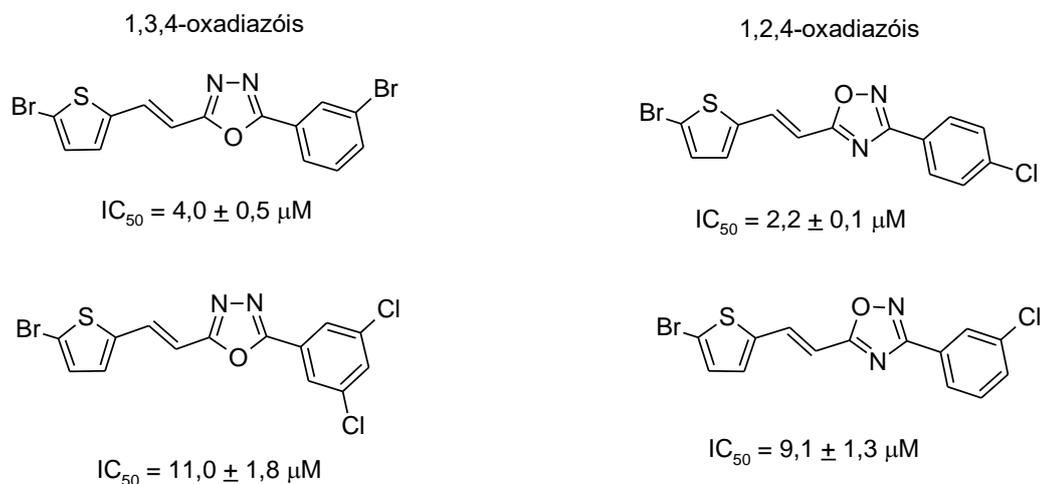
The figure shows a complex chemical structure on the left, which is a nucleoside derivative. It features a ribose sugar with hydroxyl groups at the 2' and 3' positions, attached to a pyrimidine ring system. One of the pyrimidine rings has an amino group (NH_2) and a pentyl group labeled 'HET' attached to it. To the right of this structure is a table comparing the antiviral activity of two heterocyclic rings: 1,2,3-triazole and 1,2,4-oxadiazole. The table lists their IC_{50} values for polymerase inhibition and EC_{50} values for HCV replication.

Heterociclo	Polimerase ($IC_{50} \mu M$)	HCV replicação ($EC_{50} \mu M$)
	8,4	42
	0,5	1,9

Fonte: DI FRANCESCO (2012)

Uma grande preocupação na atualidade é a busca por drogas e/ou vacinas contra os vírus da dengue, zika e chikungunya. BENMANSOUR (2016) fez um estudo da atividade antiviral de diversos 1,3,4 e 1,2,4-oxadiazóis para os quatro sorotipos do vírus da dengue (Denv 1-4) em isolados clínicos de quatro países (Indonésia, Martinica, Trinidad e Senegal). Dos trinta e dois compostos testados, quatro compostos apresentaram eficácia ($EC_{50} < 13 \mu M$) contra os quatro sorotipos do vírus; sendo que destes, dois apresentavam o núcleo 1,2,4-oxadiazólico em sua estrutura (Figura 14).

Figura 14 - Atividade antiviral de 1,3,4-oxadiazóis e 1,2,4-oxadiazóis contra Dengue



Fonte: BENMANSOUR (2016)

Além das atividades descritas, são ainda relacionadas ao anel 1,2,4-oxadiazol um amplo espectro de atividades, tais como, antimalarial (DOS SANTOS FILHO, 2016), antiasmática (PALMER, 2006), antibacteriana (TALE, 2011; PICCIONELLO, 2012), entre tantas outras.

2.4.3 Hibridação molecular entre 1,2,4-oxadiazóis, 1,2,3-triazóis e carboidratos

São encontradas na literatura poucas publicações que descrevem a síntese de compostos contendo ambos heterociclos, 1,2,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol (ROZHKOVA, 2008; YANG, 2008). Existem ainda, resultados de atividade citotóxica de carboidratos conjugados com 1,2,3-triazol/1,2,4-oxadiazol (DOS ANJOS, 2009) e atividade antifúngica (SANGSHETTI, 2009; SANGSHETTI, 2011). Sangshetti (2011) desenvolveram a síntese de novos 1,2,4-oxadiazóis conjugados a 1,2,3-triazóis, dos quais se destacam três compostos cujas atividades antifúngicas foram equivalentes ao miconazol, droga em utilização no mercado.

Oxadiazóis ligados a carboidratos foram reportados como agentes inibidores da enzima glicogenofosforilase, que atua na liberação da glicose fosfatada a partir do glicogênio e, portanto, sua inibição pode ser uma das abordagens para tratamento da diabetes. Os pesquisadores detectaram a relação entre a polaridade

do grupo substituinte do anel 1,2,4-oxadiazólico e a atividade inibitória da molécula. Concluiu-se que a diminuição da polaridade no referido grupo, acarreta um aumento no seu potencial inibitório para a enzima glicogenofosforilase (BENLTIFA, 2006). Por outro lado, outros derivados de C-glicosídeos contendo a função 1,2,4-oxadiazol não mostraram atividade de inibição da enzima glicogenofosforilase (DONNIER-MARÉCHAL, 2015).

A literatura é ainda mais restrita quando o objeto de estudo são compostos contendo, além do anel 1,2,4-oxadiazol, 1,2,3-triazol, e uma porção carboidrato. Dos Anjos e colaboradores realizaram a síntese e estudo do perfil citotóxico para *N*-glicosil-1,2,3- triazóis ligados a 1,2,4-oxadiazóis (DOS ANJOS, 2009). Embora os resultados apresentados pelos autores sejam promissores, esta não é uma área muito explorada pelos grupos de pesquisa na química de compostos bioativos. A escassez de estudos relacionados a este tipo de hibridação de heterociclos enfatiza a necessidade de diversificar e investigar amplamente as possibilidades sintéticas e biológicas para estes compostos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar novos glicoglicero-heterociclos quirais contendo as classes moleculares O-glicosídeo, 1,2,3-triazol e 1,2,4-oxadiazol, conectadas por uma porção análoga do glicerol para avaliação de atividade anticâncer e antituberculosa.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

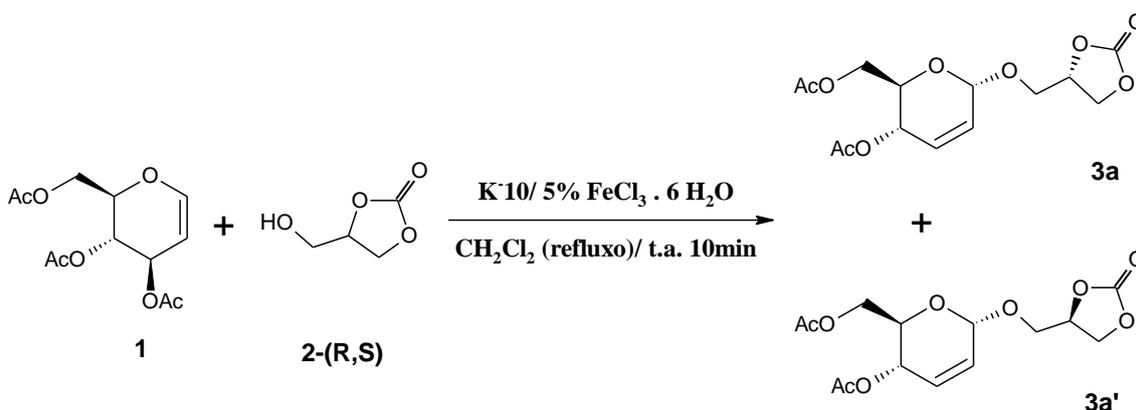
- Sintetizar distereoisômero O-glicosídeo 2,3-insaturado via reação de Ferrier;
- Sintetizar azido-carboidratos através da abertura do ciclocarbonato da aglicona glicerol-carbonato com NaN_3 ;
- Sintetizar os alcinos 1,2,4-oxadiazólicos;
- Obter conjugados de carboidratos com 1,2,3-triazóis;
- Sintetizar os glicoglicero-heterociclos contendo 1,2,3-triazol e 1,2,4-oxadiazol;
- Avaliar atividade biológica antiproliferativa *in vitro*: HCT-116 (cólon), próstata (PC3) e glioblastoma (SNB-19), PC-3 (adenocarcinoma da próstata), HCT-116 (tumor colorretal), NCIH 460 (carcinoma do pulmão), SKMEL-103 (melanoma) e AGP-01 (tumor gástrico);
- Avaliar atividade biológica antituberculose *in vitro*: cepas H37Rv (ATCC 27294) e H37Ra (ATCC 25177)

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE DOS AZIDO-GLICEROCARBOIDRATOS

A rota sintética escolhida inicia-se com a reação entre o 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **1** com o (\pm) carbonato de glicerol **2**, por meio de um rearranjo de Ferrier, para gerar os O-glicosídeos-2,3-insaturados **3a** e **3a'** com α -estereosseletividade (Esquema 12).

Esquema 12 - Síntese do derivado glicosídico **3a** (derivados β não mostrados)



Fonte: A autora (2020)

Para esta síntese foi inicialmente utilizado o BF₃·Et₂O como catalisador, à baixa temperatura (-40 a -20) e presença de peneira molecular 4Å, em refluxo de diclorometano por 10 minutos fornecendo um rendimento de 84% (Tabela 1, entrada 1) (DA COSTA, 2016). Diante da dificuldade nas condições reacionais, como manuseio, temperatura e tratamento pós-reação, foi empregada, como alternativa catalítica, a argila montmorilonita K-10 dopada com 5% de FeCl₃·5H₂O, em refluxo de diclorometano por 10 minutos (tabela 1, entrada 2) (MELO, 2015). O segundo método mostrou eficiência de 94% na síntese dos compostos **3a** e **3a'**, melhorando as condições empregadas, além de não necessitar de tratamento pós-reação, como por exemplo, neutralização (Tabela 1).

Tabela 1 - Influência do catalisador na síntese dos compostos **3a** e **3a'**.

Entrada	Catalisador	Rendimento (%) ^a
1	BF ₃ ·Et ₂ O (0,1 equiv.)	84 (28%) ^b
2	K-10/5% FeCl ₃ ·5H ₂ O (20% p/p)	94 (31%) ^b

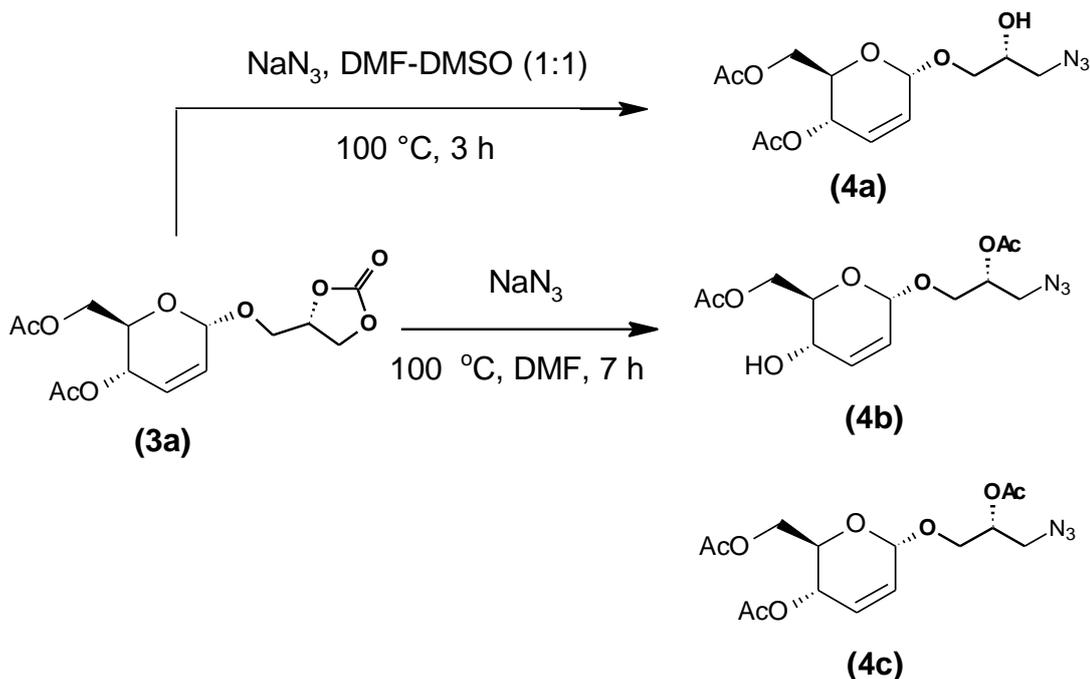
^a Rendimento após coluna cromatográfica.

^b Rendimento após cristalização do diastereoisômero **3a**.

Fonte: A autora (2020)

Após a reação, o material foi filtrado em sílica gel e cristalizado em uma mistura de acetato de etila e hexano para fornecer o produto **3a** em 31% de rendimento.

Na etapa de azidação foram colocados para reagir 1 equivalente do derivado glicosídico **3a** e 2 equivalentes da azida de sódio (NaN₃), DMF e temperatura de 100 °C por 7h (Esquema 13; Tabela 2, entrada 1).

Esquema 13 - Reação entre o composto **3a** e azida de sódio

Fonte: A autora (2020)

Visando diminuir a formação de outros produtos, pensou-se em uma mistura de DMF e DMSO na proporção de 1:1, à temperatura de 100 °C, após 3 h não foi observado material de partida na CCD. Formou-se o composto **4a** em 87% (Tabela 2, entrada 2). Desta forma, a utilização de DMSO para compor a mistura de

solventes evitou o processo de transesterificação. Foi realizado ainda um teste utilizando apenas o DMSO como solvente, porém, mesmo após 7 h de reação, não foi observada conversão satisfatória do material de partida (Tabela 2, entrada 3).

Tabela 2 - Influência do solvente na reação de azidação do composto **3a**.

Entrada	Solvente	Tempo (h)	Rendimento de 4a (%) ^a
1	DMF	7	22
2	DMF/DMSO (1:1)	3	87
3	DMSO	7	ND ^b

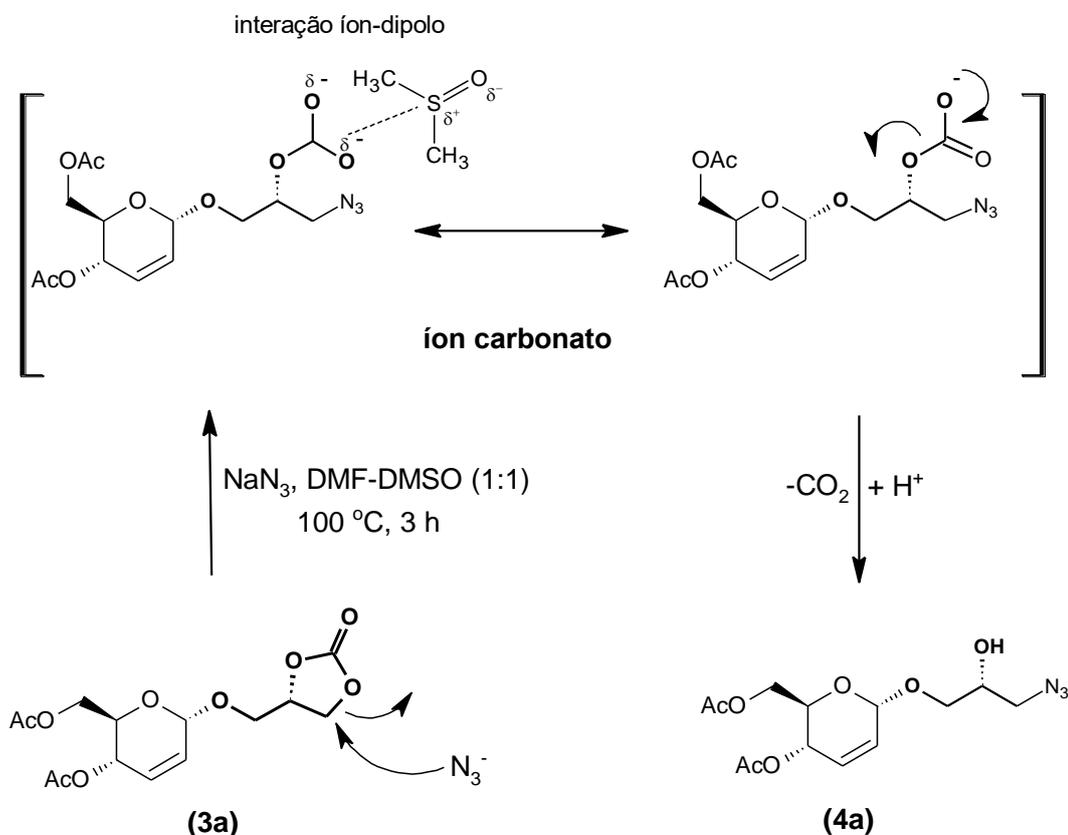
^a Rendimento após coluna cromatográfica.

^b Rendimento não determinado. Muito material de partida presente.

Fonte: A autora (2020)

O DMSO é um solvente conhecido pela solvatação de cátions, no entanto, nesta reação provavelmente ele exerce a função de solvatar o ânion formado (íon carbonato) imediatamente após a abertura do ciclo carbonato do composto **3a** pelo grupo azido (Esquema 14). Este fenômeno é possível, pois o DMSO é capaz de solvatar ânions que apresentam deslocalização de carga (REICHARDT, 2003).

Após abertura do carbonato cíclico pelo ataque nucleofílico do íon azido, há a formação do ânion carbonato, estabilizado por ressonância, o qual é solvatado pelo DMSO até que ocorra a eliminação do CO₂. Somado a isto, tem-se o fato de que o uso da mistura de solventes diminuiu o tempo reacional de 7 h para 3h, isso pode contribuir para a formação de um único produto, considerando-se que não haveria tempo para a reação de transesterificação. Esses dois fatores resultam na formação majoritária do composto **4a**, com rendimento de 87% (Tabela 2, entrada 2; Esquema 14).

Esquema 14 - Mecanismo de formação do composto **4a**.

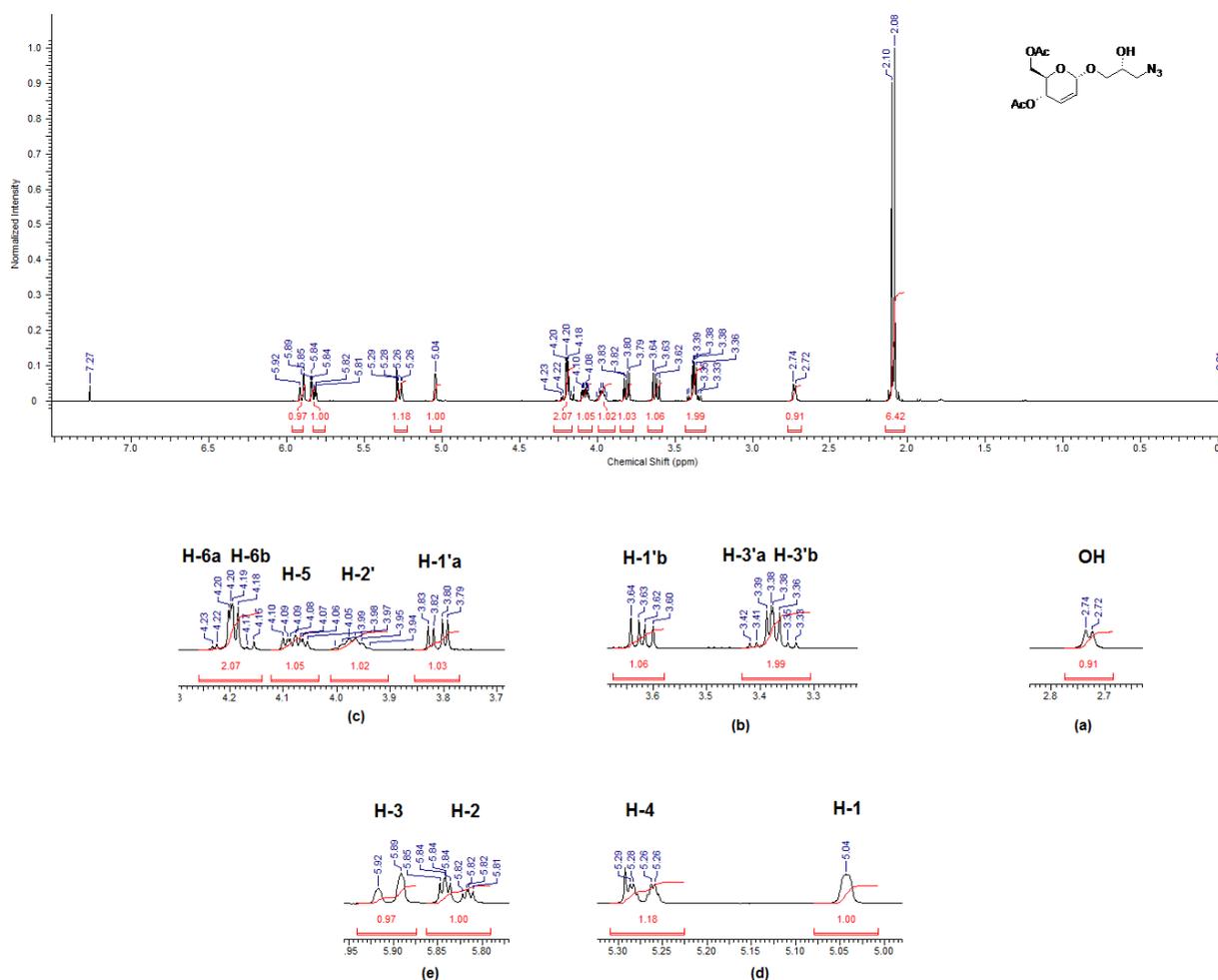
Fonte: A autora (2020)

A Figura 15 mostra o espectro da análise de RMN ¹H em 300 MHz do composto **4a**. Em 2,08 e 2,10 ppm encontram-se dois simpletos, com integração de três hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios das metilas dos dois grupos acila nas posições C-4 e C-6 do carboidrato. Na região de 2,73 ppm, encontra-se o sinal do hidrogênio da hidroxila, um duplete com integração de um hidrogênio e constante de acoplamento vicinal ($J_{\text{OH},\text{H}2'} = 5,1$ Hz), indicando seu acoplamento com o H-2'. Experimento de correlação HSQC confirmou essa informação. Em 3,36 ppm pode ser observado um duplo duplete com integração de um hidrogênio, sendo este sinal pertencente a um hidrogênio diastereotópico (H-3'a), o que justifica a existência de duas constantes de acoplamento: geminal ($J_{3'a,3'b} = 12,4$ Hz) e vicinal ($J_{3'a,2'} = 4,9$ Hz). O sinal seguinte apresenta mesma multiplicidade (duplo duplete) e integração de 1H, com constante de acoplamento geminal ($J_{3'b,3'a} = 12,4$ Hz), que comprova que o sinal pertence ao H-3'b, além da constante de acoplamento vicinal

($J_{3'b,2'} = 6,3$ Hz). Em 3,63 e 3,81 ppm, observa-se uma situação semelhante à descrita, porém, referente ao outro conjunto de hidrogênios diastereotópicos H1'a e H-1'b. Em 3,63 ppm aparece o duplo duplete com integração de um hidrogênio e constantes de acoplamento geminal ($J_{1'a,1'b} = 12,4$ Hz) e vicinal ($J_{1'a,2'} = 6,1$ Hz). E em 3,81 ppm também um duplo duplete, com integração de um hidrogênio e constantes de acoplamento geminal ($J_{1'b,1'a} = 12,4$ Hz) e vicinal ($J_{1'b,2'} = 6,1$ Hz), comprovando que os sinais pertencem aos hidrogênios H-1'a e H1'b. Na região de 3,94 a 4,00 ppm encontra-se um multiplete com integração de um hidrogênio referente ao H-2', o qual possui quatro acoplamentos vicinais ($J_{2',1'a}$, $J_{2',1'b}$, $J_{2',3'a}$, $J_{2',3'b}$), além do acoplamento com o hidrogênio da hidroxila, por este motivo o sinal deste próton é bastante complexo. O sinal seguinte pertence ao H-5 e é um duplete de duplete de duplete em 4,08 ppm, com integração de um hidrogênio três constantes de acoplamento vicinal, sendo elas: acoplamento com H-4 ($J_{H5,H4} = 9,5$ Hz), e duas constantes de acoplamento vicinais com hidrogênios diastereotópicos H-6a e H-6b ($J_{H5,H6a} = 5,3$ Hz e $J_{H5,H6b} = 3,2$ Hz). Em 4,18 ppm um duplo duplete, com integração de um hidrogênio, apresenta constante de acoplamento geminal ($J_{H6a,H6b} = 12,0$ Hz), o que indica que este é um próton diastereotópico, além da constante de acoplamento vicinal ($J_{H6a,H5} = 5,3$ Hz), comprovando se tratar do sinal referente ao próton H-6a. O sinal do H-6b aparece em 4,21 ppm; um duplo duplete com integração de um próton e constantes de acoplamento que ratificam sua identidade: $J_{H6a,H6b} = 12,0$ Hz e $J_{H6b,H5} = 3,2$ Hz. O simpleto largo que se observa em 5,04 ppm, é característico de H-1 de carboidratos α -substituídos. Em 5,27 ppm verifica-se um duplete de duplete de duplete, com integração de um próton, referente ao H-4, com duas constantes de acoplamento vicinal, sendo uma de acoplamento com ângulo diedro próximo à 180° ($J_{H4,H5} = 9,5$ Hz) e a outra um pequeno acoplamento vicinal com $J_{H4,H2} = 2,4$ Hz. Além destas ainda é possível notar a terceira constante de acoplamento, bastante discreta ($J_{H4,H1} = 1,4$ Hz), indicando um acoplamento de longa distância 4J entre o H-4 e o H-1, mostrando que o composto é um α -glicosídeo de configuração *eritro*. Em 5,84 ppm, um aparente duplo tripleto apresenta integração de um hidrogênio. Este sinal refere-se ao H-2, o qual possui uma constante de acoplamento cis ($J_{H2,H3} = 10,2$ Hz), além de duas constantes de acoplamento muito próximas, sendo uma referente ao

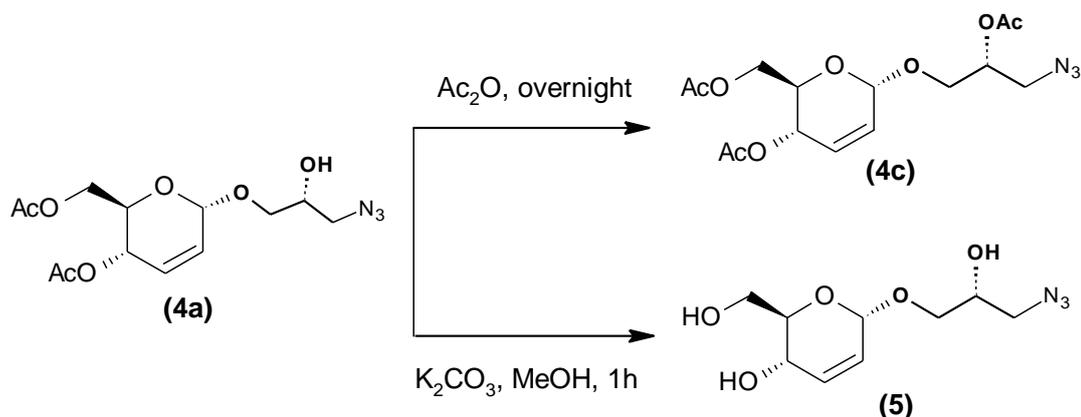
acoplamento alílico ($J_{H_2,H_4} = 2,4$ Hz) e a outra ao acoplamento vicinal existente entre o H-2 e o H-1 ($J_{H_2,H_1} = 2,4$ Hz). O sinal mais deslocado do espectro aparece em 5,91 ppm e pertence ao H-3, apresenta-se na forma de um duplete largo, com integração de um próton e constante de acoplamento típica para hidrogênios cis ($J_{H_3,H_2} = 10,2$ Hz). A identificação inequívoca dos sinais foi possível pelo uso de técnicas de RMN 2D (COSY e HSQC).

Figura 15 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) e expansões do composto **4a**.



Fonte: A autora (2020)

A partir do composto **4a** foram adotadas duas diferentes estratégias utilizando o conceito “*one-pot*” para a obtenção dos azido-glicero-carboidratos **4c** e **5** (Esquema 15).

Esquema 15 - Estratégias para obtenção dos compostos **4c** e **5**.

Fonte: A autora (2020)

Para obtenção do composto **4c** foi empregada a metodologia “*one-pot, two steps*” na qual, após a reação de azidação do composto **3a**, descrita anteriormente (Esquema 13), foi adicionado à mistura 4 equivalentes de anidrido acético à temperatura ambiente. A cinética reacional foi acompanhada por meio de cromatografia em camada delgada (CCD) e mesmo após 20 h, não houve conversão total do material de partida e o produto **4c** foi obtido com rendimento de 63% (Tabela 3, entrada 1). Com o objetivo de tornar a reação mais viável, foi realizado protocolo semelhante, alterando a proporção de anidrido acético para 8 equivalentes. Neste caso, foi observada a conversão completa do material de partida para gerar o produto **4c** após 12 h, à temperatura ambiente, com rendimento de 94% (Tabela 3, entrada 2).

Tabela 3 - Otimização da reação de acetilação “*one-pot, two-steps*” de **4c**.

Entrada	Ac ₂ O (equiv.)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	4	20	63
2	8	12	94

^a Rendimento de **4c** após coluna cromatográfica.

Fonte: A autora (2020)

O composto **5** foi obtido a partir da hidrólise do composto **4a**, o qual foi dissolvido em diclorometano, seguida da adição de metanol e 2 equivalentes de

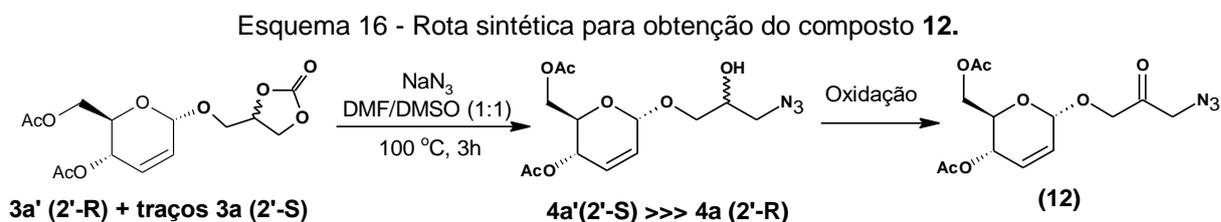
K_2CO_3 , deixando sob agitação por 1 h à temperatura ambiente. Após purificação em coluna cromatográfica, o composto **5** foi obtido com rendimento de 92%.

Foi realizada, ainda, a síntese do composto **5** utilizando protocolo “*one-pot, two steps*”. Neste caso, após o resfriamento da mistura reacional oriunda da síntese do composto **4a**, foram adicionados ao balão de reação 2 equivalentes de K_2CO_3 e metanol, deixando sob agitação por 1 h. Este procedimento gerou o produto desejado com 97% de rendimento global, após purificação, mostrando-se assim, um método mais prático e econômico de sintetizar o composto **5**.

Notamos que este produto se degrada facilmente, sendo extremamente importante seu acondicionamento em freezer, em recipiente hermeticamente fechado. Será visto mais adiante que a melhor utilização deste produto ocorre em procedimentos “*one-pot*”.

4.1.1 Estratégia para utilização da mistura diastereoisomérica dos derivados glicosídicos (**3a**) e (**3a'**)

Após o processo de cristalização realizado para obter o produto **3a** (item 4.1, esquema 12), a mistura restante apresenta-se enriquecida com o diastereoisômero **3a'**, além de pequena quantidade do composto **3a** que não cristalizou, e ainda traços de diastereoisômeros beta. Tentativas de purificação falharam, então foi adotada como estratégia de aproveitamento, a azidação da mistura, com posterior oxidação do grupo álcool dos dois principais diastereoisômeros obtidos nesta etapa (Esquema 16).



Fonte: A autora (2020)

Para obtenção do composto **12**, foi utilizado o piridínio clorocromato (PCC) como reagente oxidante e diclorometano, como solvente. A princípio, foram utilizados 1,5 equivalentes do PCC e a reação teve sua cinética acompanhada por CCD. Para esta proporção de promotor, não foi observada conversão satisfatória do material de partida, mesmo após 48 h de reação (Tabela 4, entrada 1). A proporção de reagente oxidante foi, então, alterada para 3 equivalentes, resultando em maior conversão do material de partida, sendo necessárias 20 h de reação. Após purificação em coluna cromatográfica, o composto **12** foi obtido com 50% de rendimento (Tabela 4, entrada 2). Quando a proporção do PCC foi aumentada para 6 equivalentes, não houve alteração significativa do rendimento reacional (53%), todavia, o tempo de reação foi reduzido para 16 h (Tabela 4, entrada 3).

Foi realizado um teste para obtenção do composto **12**, utilizando piridínio dicromato (PDC) como reagente oxidante. Porém, não há conversão satisfatória do material de partida, além de haver formação de subprodutos visualizados em cromatografia de camada delgada (Tabela 4, entrada 4).

Tabela 4: Otimização da síntese do composto **12**.

Entrada	Promotor	Proporção (equiv.)	Tempo (h)	Extração	Rend. (%) ^a
1	PCC ^c	1,5	48	CH ₂ Cl ₂	ND ^b
2	PCC ^c	3	20	CH ₂ Cl ₂	50
3	PCC ^c	6	16	CH ₂ Cl ₂	53
4	PDC ^d	3	48	----	ND ^b
5	DMP ^e	2	1	Et ₂ O	67
6	DMP ^e	1,5	1	Et ₂ O	61
7	DMP ^e	1,5	1	CH ₂ Cl ₂	87

^a Rendimento após coluna cromatográfica

^b Rendimento não determinado

^c Piridínio clorocromato

^d Piridínio dicromato

^e Dess-Martin periodinano

Fonte: A autora (2020)

Com o objetivo de elevar o rendimento reacional, foi realizada a troca do reagente oxidante por periodinano de Dess-Martin (DMP). Neste procedimento foram dissolvidos 1 equivalente da mistura diastereomérica **4a/4a'** em diclorometano pré-seco em temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 4 equivalentes de bicarbonato de sódio, sob agitação. Após 30 minutos foram adicionados 2 equivalentes do DMP e a mistura foi mantida sob agitação, em temperatura ambiente por 1 hora, quando a conversão do material de partida pode ser verificada por CCD ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1). Após a reação, a mistura reacional foi diluída em éter etílico e a ela foi adicionada, lentamente, uma mistura equivolúmica composta de solução saturada de tiosulfato de sódio, solução saturada de bicarbonato de sódio e água destilada, mantendo sob vigorosa agitação por 1 hora. Passado este tempo, manteve-se a mistura em repouso, resultando na separação em duas fases.

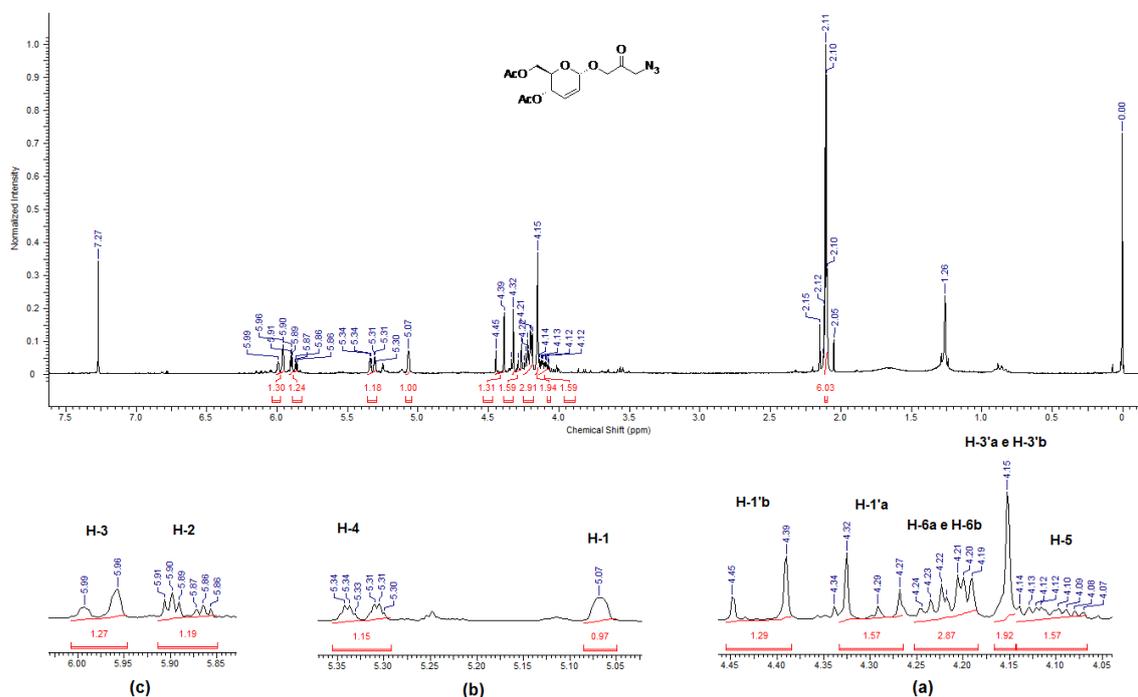
Foi realizada a extração do material orgânico utilizando-se éter etílico (3x15 mL), o que resultou na obtenção do composto **12** com 67% de rendimento (Tabela 4, entrada 5), após purificação em coluna cromatográfica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1).

A diminuição da proporção do DMP para 1,5 equivalentes reduziu o rendimento reacional para 61%, após coluna cromatográfica (Tabela 4, entrada 6). A alteração do solvente éter etílico para diclorometano, resultou numa extração mais eficiente com aumento significativo do rendimento reacional para 87%, após coluna cromatográfica (Tabela 4, entrada 7), sendo assim o melhor método encontrado para a obtenção do composto **12**.

A figura 16 traz o espectro de RMN ^1H em 300 MHz para o composto **12**. Em 2,10 e 2,11 ppm podem ser observados dois simpletos com integração de 3 hidrogênios cada, referentes às duas metilas dos grupos acetil nas posições 4 e 6 do carboidrato. Em 4,11 ppm encontra-se um duplete de duplete de duplete, com integração de um hidrogênio, relativo ao H-5 do carboidrato. Para este próton é possível perceber três constantes de acoplamento vicinal, uma referente ao acoplamento vicinal ($J_{\text{H}_5,\text{H}_4} = 10,0$ Hz), e outras duas constantes de acoplamento vicinais com hidrogênios os diastereotópicos H-6a e H-6b ($J_{\text{H}_5,\text{H}_{6a}} = 5,3$ Hz e $J_{\text{H}_5,\text{H}_{6b}} = 3,0$ Hz). O sinal seguinte, em 4,15 ppm, tem integração de dois prótons e pertence

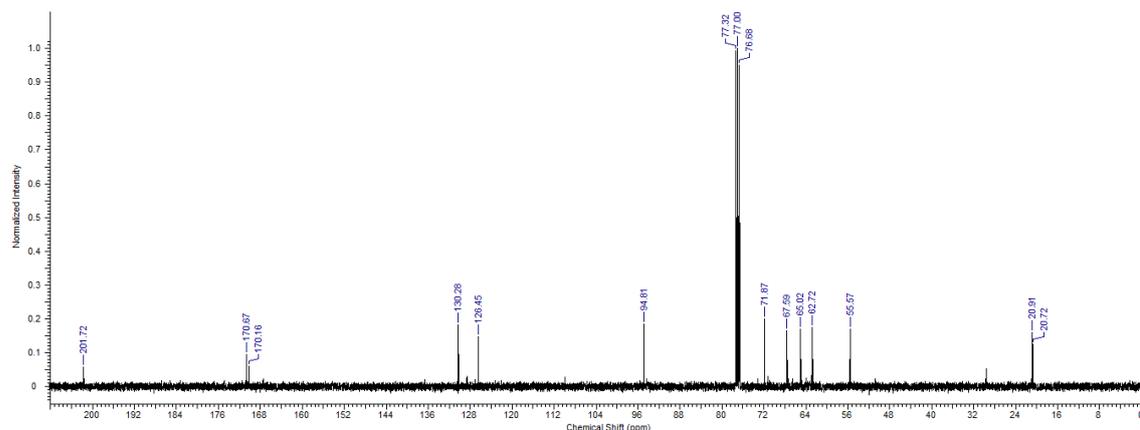
à H-3'a e H-3'b. No composto precursor **4a**, estes dois prótons são diastereotópicos e, como foi dito em sua descrição, aparecem dois diferentes sinais com constantes de acoplamentos geminal e vicinal. No presente espectro, no entanto, o centro quiral vizinho foi removido, encerrando, portanto, a diastereotopicidade entre os prótons H-3'a e H-3'b, o que causa a mudança da multiplicidade do sinal para um simpleto, mostrando a ausência do grupamento CH na posição 2'. Na região de 4,22 ppm, encontra-se um multipletto com integração de dois hidrogênios, referente à H-6a e H-6b. Os hidrogênios H-1'a e H-1'b permanecem diastereotópicos, devido à proximidade que tem com o centro quiral C-1 do carboidrato, por esta razão eles possuem acoplamento geminal gerando um dupletto para cada hidrogênio: sendo um em 4,30 ppm ($J_{H1'a,H1'b} = 17,1$ Hz) e o outro em 4,42 ppm ($J_{H-1'b,H-1'a} = 17,6$ Hz). É importante notar que os sinais de H-3'a, H-3'b, H-1'a e H-1'b apresentam maior deslocamento químico no composto **12** em comparação ao composto **4a**, corroborando a existência do grupo carbonila na posição 2'.

Em 5,07 ppm, aparece o simpleto largo, com integração de um hidrogênio, típico de H-1. Em 5,32 ppm encontra-se um duplo dupletto, com integração de um próton, referente ao H-4, o qual possui uma constante de acoplamento vicinal $J_{H-4,H-5} = 10,0$ Hz e uma pequena constante de acoplamento alílico $J_{H-4,H-2} = 1,8$ Hz. O sinal seguinte aparece em 5,88 ppm, é um duplo tripleto aparente, com integração de um próton. Este sinal pertence ao H-2, que possui constante de acoplamento típica de prótons vinílicos cis ($J_{H-2,H-3} = 10,0$ Hz), além de duas constantes de acoplamento vicinais de valores muito próximos $J_{H-2,H-4} = 2,3$ Hz e $J_{H-2,H-1} = 2,3$ Hz. Em 5,98 ppm observa-se um dupletto largo com integração de um hidrogênio, pertencente ao H-3, o acoplamento cis com o H-2 gera uma constante de acoplamento típica $J_{H3,H2}$ de 10,2 Hz.

Figura 16 - Espectro de RMN (400 MHz) e expansões do composto **12**.

Fonte: A autora (2020)

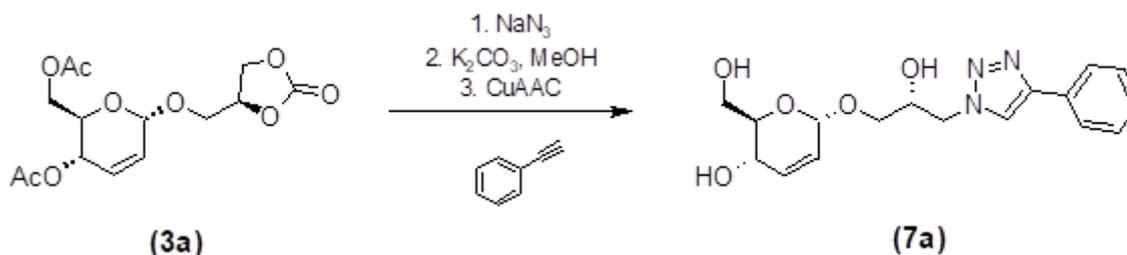
O espectro de RMN ¹³C para o composto **12** é apresentado na figura 17. Em 20,7 e 20,9 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos das metilas. Em 94,8 ppm o sinal característico de C-1. São ainda observados sinais em 55,6 ppm (C-3'), 62,7 ppm (C-6), 65,0 ppm (C-4), 67,6 ppm (C-5), 71,9 ppm (C-1'). É possível notar que o sinal referente à C-2', o qual era encontrado nesta região do espectro (69,6 ppm), não se apresenta, indicando a alteração funcional desta posição. Em 126,4 e 130,3, é possível ver o sinal referente à C-2 e C-3. Os três sinais mais deslocados do espectro, referem-se às carbonilas do composto **12**, sendo os sinais 170,2 e 170,7 ppm pertencentes às carbonilas dos grupos O-acetil e o sinal em 201,7 ppm pertencente à carbonila da posição C-2', comprovando a oxidação deste carbono.

Figura 17 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **12**.

Fonte: A autora (2020)

4.2 SÍNTESE DOS 1,2,3-TRIAZOL-GLICEROCARBOIDRATOS (**7a-f**)

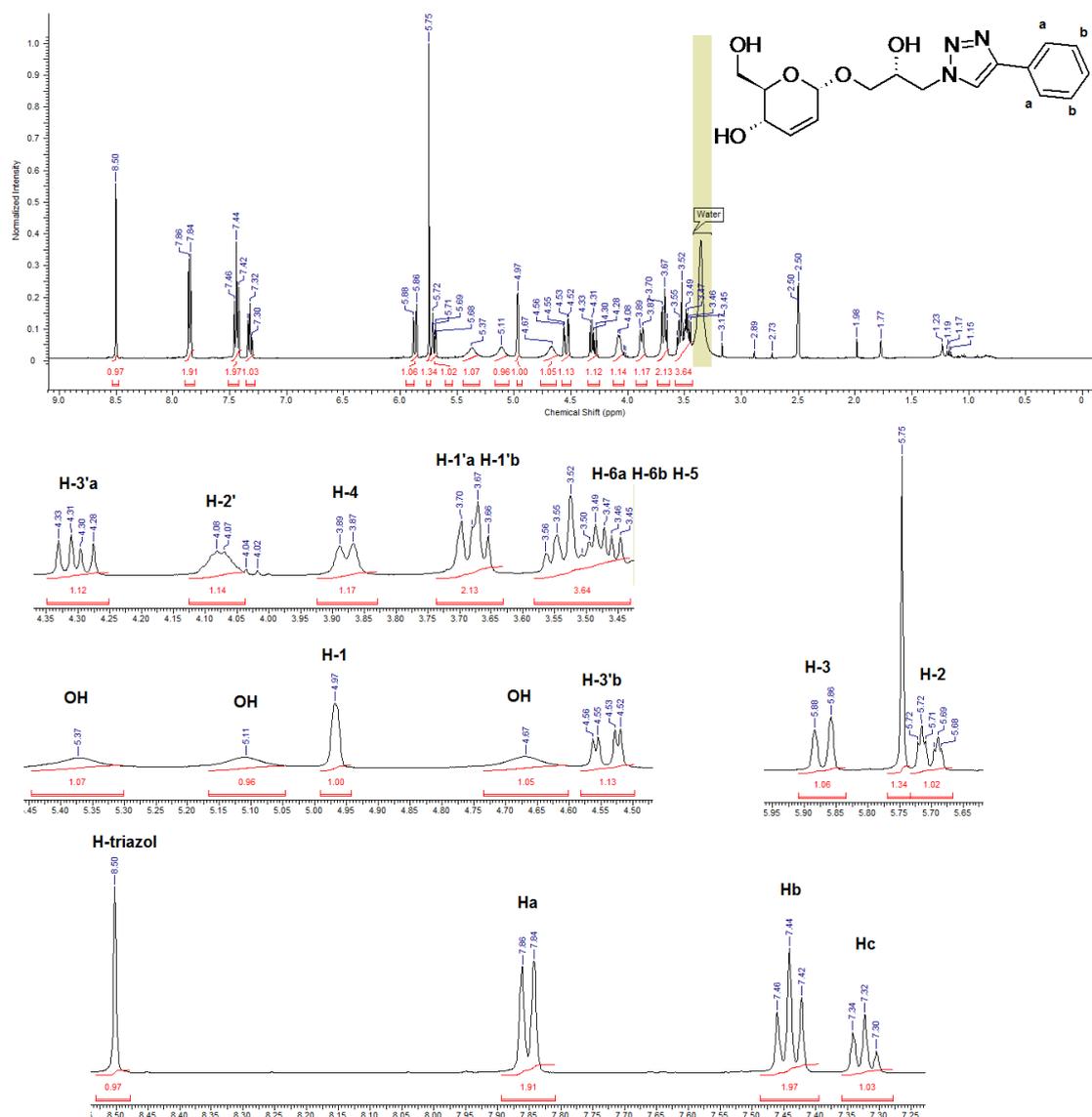
O composto **7a** foi sintetizado por meio de protocolo “*one-pot three steps*”, iniciando-se a sequência de reações com a azidação do composto **3a** para formar o composto **4a**, seguida da desacetilação deste que gera o composto **5**, conforme descrito no item 4.1 (Esquema 15). A esta mistura foram adicionados 0,4 equivalentes de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0,6 equivalentes de ascorbato de sódio e 1,5 equivalentes de fenil acetileno dissolvidos numa mistura 1:1 de água e álcool *terc*-butílico. A reação teve duração de 30 minutos. Após purificação em placa preparativa, o composto **7a** foi obtido com rendimento de 71% para as três etapas (Esquema 17).

Esquema 17 - Protocolo “*one-pot three steps*” para obtenção do composto **7a**.

Fonte: A autora (2020)

Análise de RMN ^1H em 400 MHz gerou o espectro apresentado na figura 18. Observa-se na região entre 3,45 e 3,56 um multipletto, com integração de três

hidrogênios, referente aos prótons H-6a, H-6b e H-5 do carboidrato. O baixo deslocamento químico destes sinais se deve à hidrólise do grupo O-acetil, na posição 6. Na região entre 3,66 e 3,70 encontra-se um multipletto com integração de dois hidrogênios, pertencente à H-1'a e H-1'b. Em 3,88 observa-se o sinal de H-4, um dupletto com integração de um próton e constante de acoplamento vicinal com H-5 ($J_{H-4,H-5} = 8,2$ Hz). Assim como no caso dos sinais de H-5, H-6a e H-6b, o sinal do H-4 encontra-se menos deslocado, graças à saída do grupo O-acetil na posição C-4. Em 4,08 ppm, observa-se um dupletto largo com integração de 2 hidrogênios e constante de acoplamento de 4,70 Hz, referente H-2'. Os dois sinais seguintes, em 4,30 e 4,54 ppm, pertencem aos prótons H-3'a e H-3'b, os quais apresentam constantes de acoplamento geminais ($J_{H-3'a, H-3'b} = 14,1$ Hz e $J_{H-3'b, H-3'a} = 14,0$ Hz) e constantes de acoplamento vicinais ($J_{H-3'a, H-2'} = 8,3$ Hz e $J_{H-3'b, H-2'} = 3,5$ Hz). Atenta-se para o aumento no deslocamento químico destes sinais, devido à proximidade do anel 1,2,3-triazólico. Em 4,67 ppm encontra-se um simpleto largo característico de grupo OH. Em 4,97 ppm aparece o sinal típico de H-1, um simpleto largo. Em 5,11 e 5,37 ppm, encontram-se os dois simpletos largos característicos de hidroxila, referente aos dois grupos OH restantes, comprovando a desacetilação total do composto. Em 5,71 ppm encontra-se o duplo tripleto aparente, referente ao H-2 ($J_{H-2,H-3} = 10,2$ Hz e $J_{H-2,H-4} = 2,3$ Hz e $J_{H-2,H-1} = 2,3$ Hz). Na sequência, em 5,87 ppm, vê-se o sinal referente à H-3, um dupletto com integração de um próton e constante de acoplamento cis ($J_{H-3,H-2} = 10,2$ Hz). Em 7,32, 7,44 e 7,85 Hz, é possível observar os sinais referentes aos três tipos de prótons aromáticos de um anel benzênico mono substituído. O tripleto em 7,32 ppm, tem integração de um hidrogênio e pertence ao hidrogênio aromático Hc da figura 16 ($J_{Hc,Hb} = 7,5$ Hz). O tripleto seguinte, em 7,44 ppm, tem integração de 2 prótons e pertence aos dois hidrogênios aromáticos Hb ($J_{Hb,Hc} = 7,5$ Hz e $J_{Hb,Ha} = 7,5$ Hz). O dupletto em 7,85 ppm pertence aos dois hidrogênios Ha ($J_{Ha,Hb} = 7,5$ Hz), este sinal é o de maior deslocamento químico entre os aromáticos, devido à proximidade ao anel 1,2,3-triazólico. O sinal mais deslocado do espectro é um simpleto em 8,50 ppm, com integração de um próton, pertencente ao próton do anel triazólico, cujo momento de dipolo é bastante elevado.

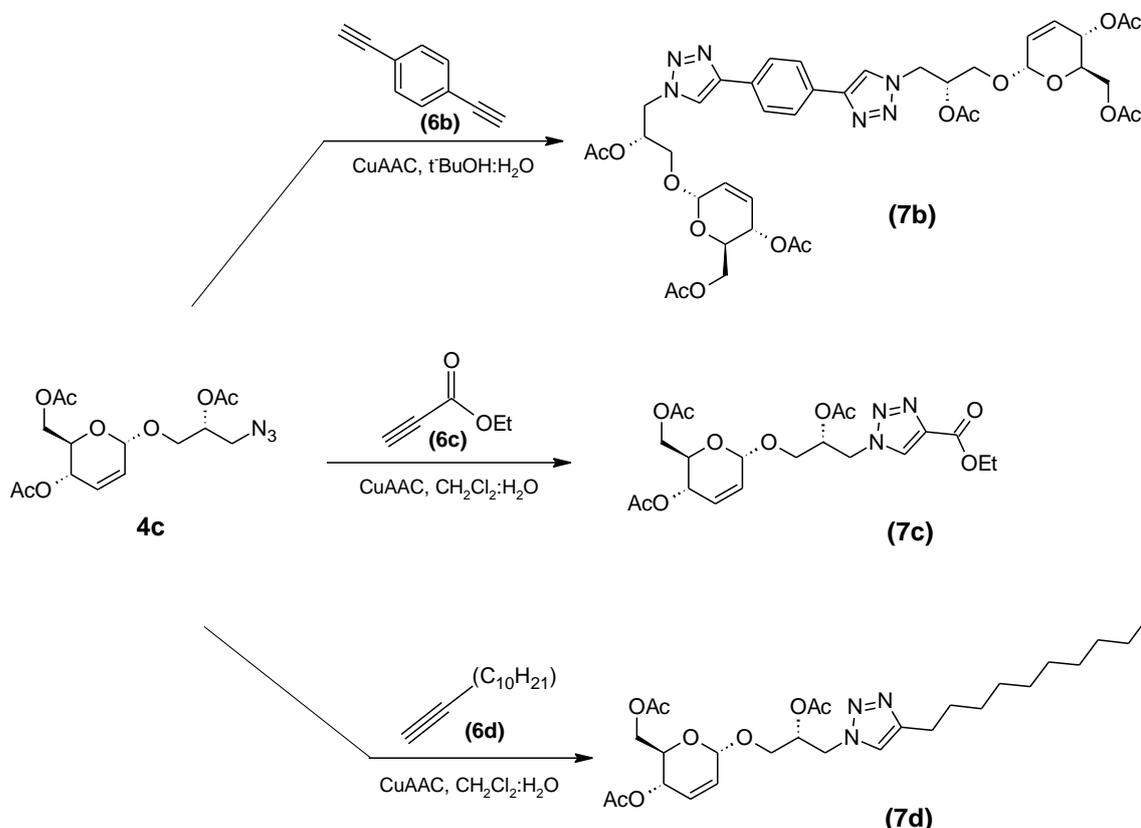
Figura 18 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) e expansões do composto **7a**.

Fonte: A autora (2020)

Visando à síntese de bis-triazóis foi planejado a síntese do composto **7b**. Para isto, foi realizada a reação entre a azida **4c** e o 1,4-dietinil-benzeno **6b**. A reação foi realizada em água e álcool *tert*-butílico (1:1), utilizando CuSO₄·5H₂O e ascorbato de sódio, para catalisar a reação de cicloadição-1,3-dipolar. Neste tipo de reação é comum utilizar-se excesso do alcino, no entanto, nesta reação, em particular, a proporção estequiométrica foi de 2 equivalentes da azida para cada equivalente do alcino. Por esta razão, foi utilizado excesso da azida **4c** (2,28

equivalentes), para garantir a formação do bis-triazol **7b**, o qual foi obtido com rendimento de 64%, na forma de um sólido incolor (Esquema 18).

Esquema 18 - Protocolo de obtenção dos compostos **7b-d**.



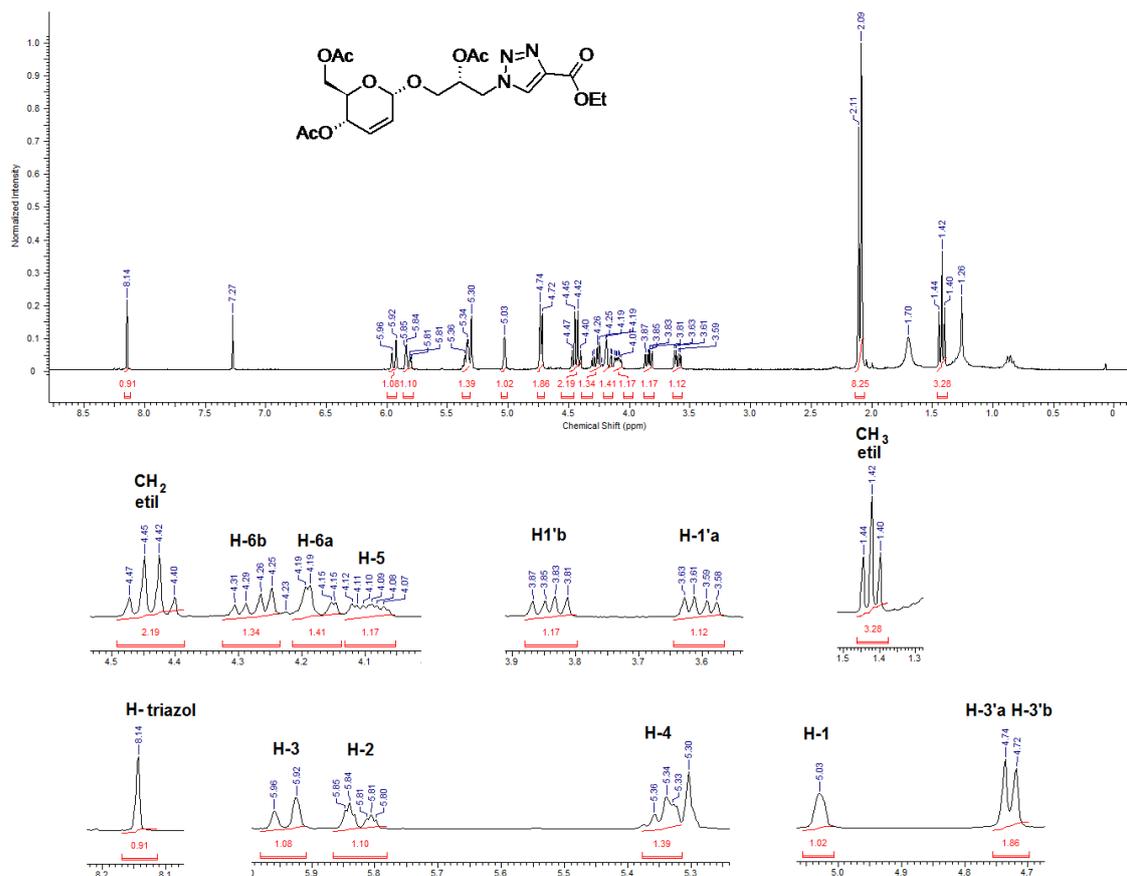
Fonte: A autora (2020)

Com a proposta de aumentar a diversidade molecular das estruturas glicero-carboidrato-triazóis, pensamos na síntese de **7c** e **7d**. Para a obtenção desses dois compostos, foi realizada a reação entre a azida **4c** e os alcinos propiolato de etila e dodecino, respectivamente. Nas duas reações foram utilizados $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e ascorbato de sódio como sistema catalítico; no entanto, o *tert*-butanol foi substituído por diclorometano, pois a solubilidade dos alcinos mostrou-se mais eficiente neste último. Assim, foi empregado um sistema bifásico diclorometano e água na proporção 1:1. A reação ocorreu em 45 minutos e os compostos **7c** e **7d** foram obtidos com rendimento de 85% e 87%, respectivamente (Esquema 18).

A figura 19 mostra o espectro de RMN ^1H em 300 MHz para o composto **7c**. Em 1,42 ppm é visto um tripleto com integração de 3 hidrogênios, referente ao CH_3

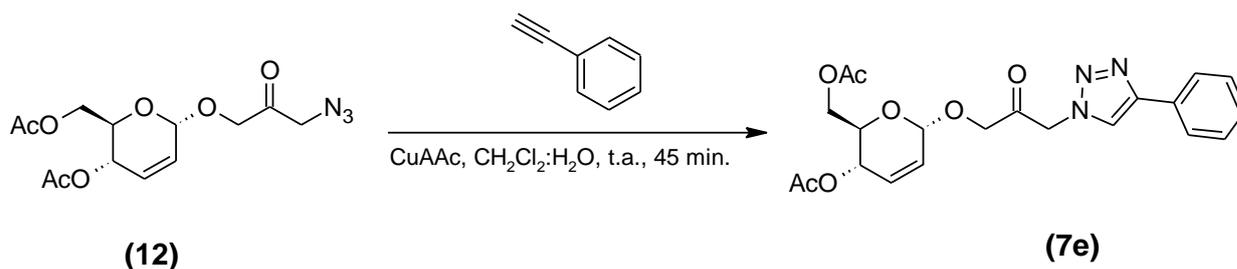
do grupo etila ($J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7,4$ Hz). Em 2,09, 2,09 e 2,11 encontram-se os três simpletos referentes aos três CH_3 dos grupos *O*-acetil. Em 3,60 ppm tem-se um duplo duplete, com integração de um hidrogênio, referente ao H-1'a com constantes de acoplamento geminal ($J_{\text{H-1'a}, \text{H-1'b}} = 10,5$ Hz) e vicinal ($J_{\text{H-1'a}, \text{H-2'}} = 4,7$ Hz). O sinal do H-1'b aparece em 3,84 ppm, também se apresenta na forma de um duplo duplete com a constante de acoplamento geminal ($J_{\text{H-1'b}, \text{H-1'a}} = 10,6$ Hz) e vicinal ($J_{\text{H-1'b}, \text{H-2'}} = 5,8$ Hz). Na região de 4,19 ppm observa-se o sinal característico do H-5, um duplete tripleto aparente com integração de um próton e constante de acoplamento vicinal ($J_{\text{H-5}, \text{H-4}} = 9,4$ Hz), além das duas constantes de acoplamento vicinal com os prótons diastereotópicos H-6a e H-6b, cujos valores são próximos, resultando num sinal com apenas 6 linhas ($J_{\text{H-5}, \text{H-6a}} = 2,8$ Hz e $J_{\text{H-5}, \text{H-6b}} = 2,8$ Hz). Em 4,17 ppm é visto um duplo duplete com integração de um próton, pertencente ao H-6a, o qual possui uma constante de acoplamento geminal ($J_{\text{H-6a}, \text{H-6b}} = 12,1$ Hz) e constante de acoplamento vicinal ($J_{\text{H-6a}, \text{H-5}} = 1,8$ Hz). O sinal seguinte é outro duplo duplete com integração de um hidrogênio relacionado ao H-6b, cuja constante de acoplamento geminal é $J_{\text{H-6b}, \text{H-6a}} = 12,1$ Hz e a constante de acoplamento vicinal é $J_{\text{H-6b}, \text{H-5}} = 5,5$ Hz. Em 4,43 ppm, encontra-se um quarteto com integração de dois hidrogênios, referente ao CH_2 do grupo etila ($J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,1$ Hz). O sinal seguinte, um duplete, em 4,73 ppm, com integração de 2 prótons, pertence aos hidrogênios H-3'a e H-3'b, cujos deslocamentos estão em campo mais baixo devido à proximidade com o anel 1,2,3-triazol ($J_{\text{H-3'a}, \text{H-2'}} = 5,3$ Hz). Em 5,03 ppm é visto o sinal do H-1, um simpleto largo típico. O sinal do H-4 aparece, com multiplicidade de duplo duplete e constante de acoplamento vicinais $J_{\text{H-4}, \text{H-5}} = 8,8$ Hz e $J_{\text{H-4}, \text{H-2}} = 2,9$ Hz. Em 5,83 ppm, observa-se um aparente duplo tripleto com integração de um próton, pertencente ao H-2, com constante de acoplamento cis ($J_{\text{H-2}, \text{H-3}} = 10,6$ Hz) e acoplamento alílico ($J_{\text{H-2}, \text{H-4}} = 2,4$ Hz). O sinal seguinte, um duplete, em 5,93 ppm, com integração de um próton, pertence ao H-3 cuja constante de acoplamento é típica para prótons cis ($J_{\text{H-3}, \text{H-2}} = 10,6$ Hz). Em 8,14 ppm tem-se um simpleto referente ao hidrogênio triazólico, cujo alto deslocamento químico justifica-se pelo elevado momento de dipolo observado para este heterociclo.

Figura 19 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) e expansões do composto **7c**.



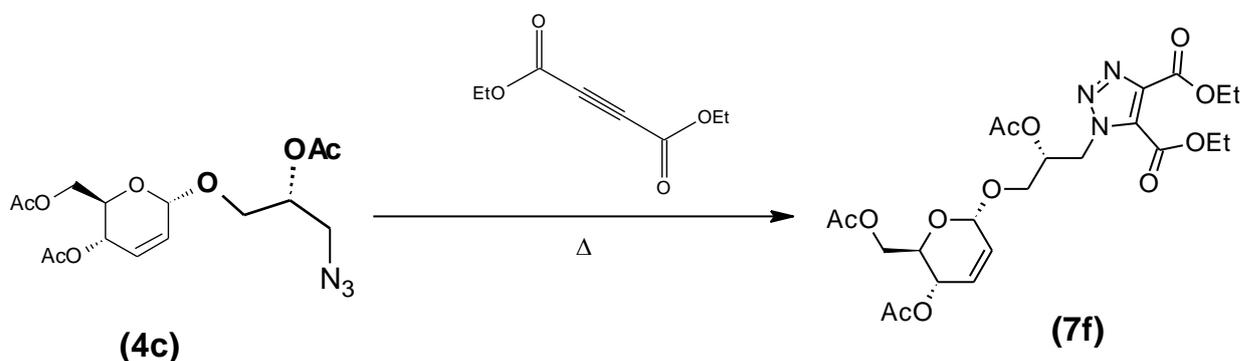
Fonte: A autora (2020)

Na síntese do composto **7e**, promoveu-se a reação entre a azida **12** e o fenil acetileno, empregando o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e ascorbato de sódio para catalisar a reação e, assim como na síntese dos compostos **7c** e **7d**, o *tert*-butanol foi substituído por diclorometano. Além de melhor solubilizar os reagentes, o diclorometano também viabiliza o tratamento pós-reação, devido a sua alta volatilidade a baixa pressão. A reação ocorre em 45 minutos, gerando o composto **7e** com rendimento de 89% após purificação (Esquema 19). Esta síntese será investigada detalhadamente em outro tópico mais a frente.

Esquema 19 - Protocolo para obtenção do composto **7e**.

Fonte: A autora (2020)

O composto **7f** foi obtido a partir da reação entre a azida **4c** e o acetilenodicarboxilato de dietila, sob aquecimento, o produto desejado foi obtido na forma de óleo incolor, com 75% de rendimento, após purificação (Esquema 20).

Esquema 20 - Protocolo de obtenção do composto **7f**.

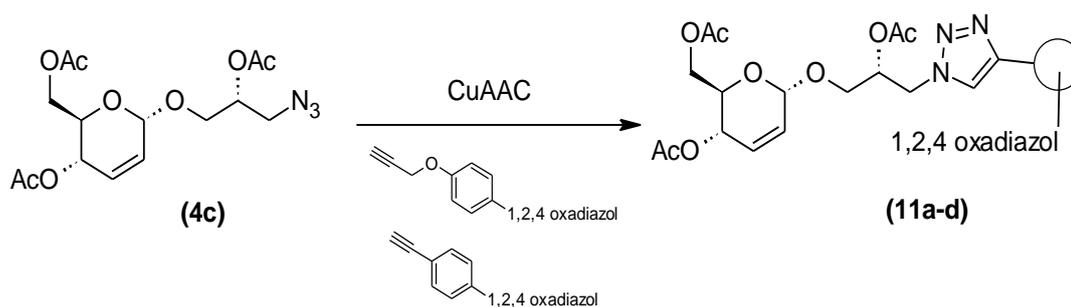
Fonte: A autora (2020)

As estruturas atribuídas aos compostos desta seção foram confirmadas a partir de ^1H e ^{13}C RMN e HRMS (espectrometria de massa de alta resolução). Parte destes dados estão publicados no artigo intitulado "Glycerol carbonate in Ferrier reaction: Access to new enantiopure building blocks to develop glycolipid analogues" (DA COSTA, 2016).

4.3 SÍNTESE DE BLOCOS QUIRAIS DE GLICEROCARBOIDRATOS BASEADOS NOS HETEROCÍCLOS 1,2,3-TRIAZOL E 1,2,4-OXADIAZOL

Para a preparação dos glicoheterociclos baseados nos anéis 1,2,3-triazol e 1,2,4-oxadiazol, pensamos em duas estratégias sintéticas. Primeiramente, a conjugação entre estes heterociclos espaçada pelo anel benzeno, como mostra o esquema 21.

Esquema 21 - Estratégias sintéticas de glicerocarboidratos conjugados com heterociclos

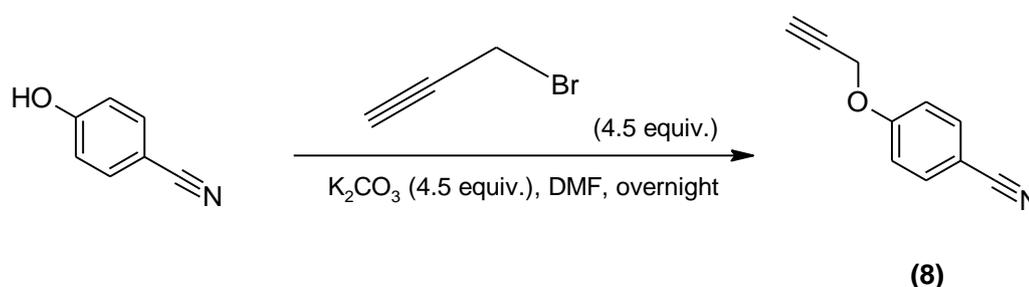


Fonte: A autora (2020)

4.3.1 Síntese dos alcinos oxadiazólicos (10a-b)

Os compostos **10c** e **10d** foram fornecidos pelo Laboratório de Síntese Orgânica da UFPE. Para a síntese dos alcinos **10a** e **10b**, iniciou-se com a alquilação da *para*-hidróxi-benzonitrila. Nesta síntese foi utilizado o K_2CO_3 como base e brometo propargílico, em DMF durante a noite. Após o tratamento do resíduo reacional, foi obtido o propargil arilnitrila (**8**) na forma de um cristal incolor, com 95% de rendimento (Esquema 22).

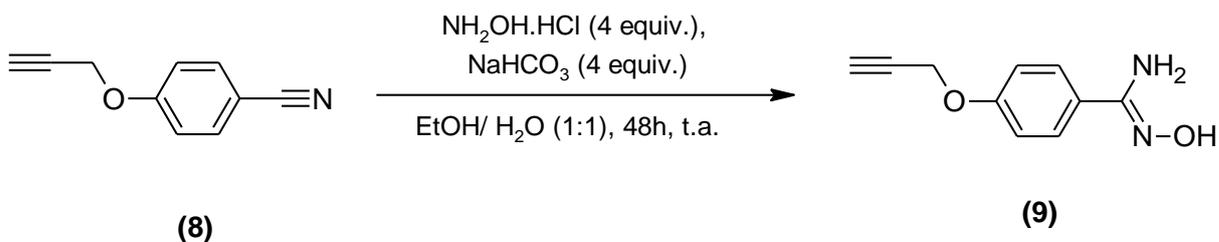
Esquema 22 - Protocolo de obtenção do alcino nitrila **8**.



Fonte: A autora (2020)

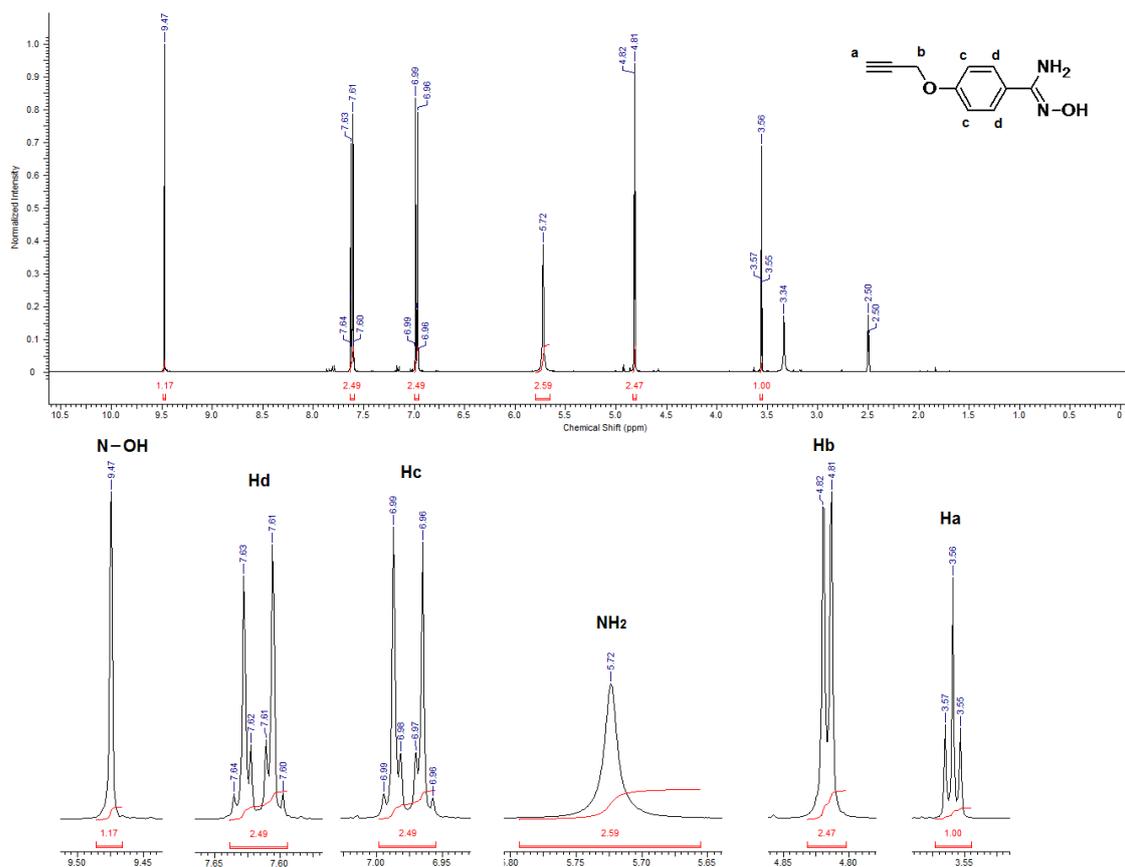
Após a inserção do grupo propargila, segue-se para a conversão do grupo nitrila no grupo amidoxima. Para isto, faz-se reagir o composto **8**, com $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ e bicarbonato de sódio, em etanol e água (1:1). A reação ocorre em temperatura ambiente e teve duração de 48 horas (Esquema 23).

Esquema 23 - Protocolo para obtenção do composto **9**.



Fonte: A autora (2020)

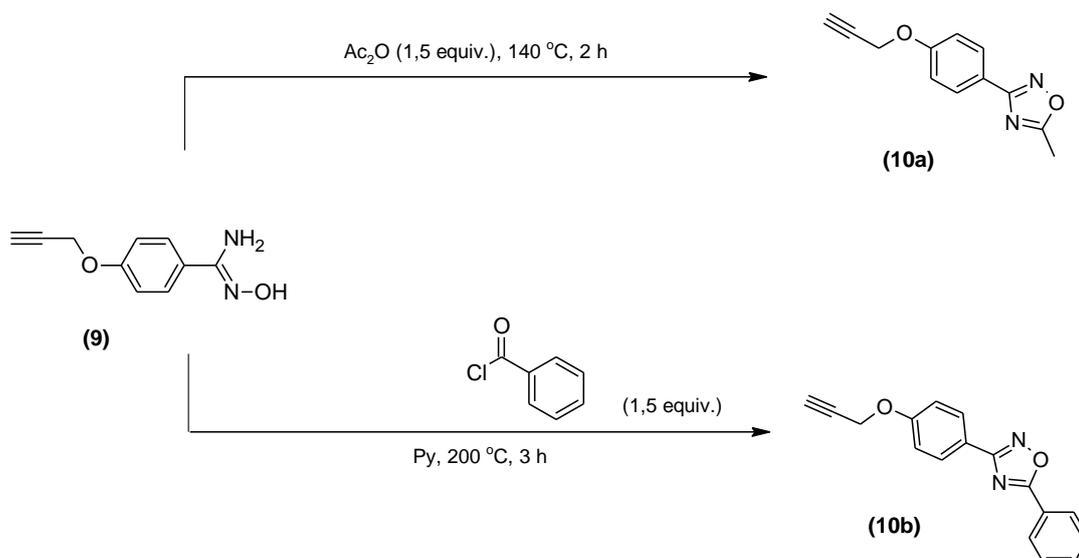
Na figura 20 apresenta-se o espectro do ^1H em 400 MHz (DMSO- d_6) para o composto **9**. Em 3,56 ppm, aparece um tripleto com integração de um próton, referente ao hidrogênio acetilênico H_a . Observa-se o acoplamento entre este próton e o H_b , o que se deve ao efeito anisotrópico existente, resultando num acoplamento à longa distância (J_4), o que justifica a pequena constante de acoplamento encontrada ($J_{a,b} = 2,4$ Hz). O sinal seguinte, um duplete em 4.81 ppm, refere-se justamente ao CH_2 aqui chamado de H_b ($J_{\text{H}_b,\text{H}_a} = 2,8$ Hz). Em 5,72 ppm, é visto um simpleto largo com integração de dois hidrogênios característico de amina primária. Em 6,97 ppm e 7,61 ppm, encontra-se os dois conjuntos de sinais dos prótons aromáticos característicos de sistema para-substituído. Ambos apresentam multiplicidade duplete de duplete de duplete com uma constante de acoplamento orto ($J_{\text{H}_c,\text{H}_d} = 9,0$ Hz e $J_{\text{H}_d,\text{H}_c} = 9,0$ Hz) e duas constantes de acoplamento com valores próximos, referentes ao acoplamento meta e para ($J_{\text{H}_c,\text{H}_c'} = J_{\text{H}_c,\text{H}_d'} = 2,4$ Hz e $J_{\text{H}_d,\text{H}_d'} = J_{\text{H}_d,\text{H}_c'} = 2,4$ Hz). Em 9,47 ppm, um simpleto com integração de um próton, refere-se ao hidrogênio do grupo oxima do composto **9**.

Figura 20 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) e expansões do composto **9**.

Fonte: A autora (2020)

De posse do composto **9**, prosseguiu-se para a síntese dos oxadiazóis **10a** e **10b**. Para a síntese do composto **10a** utilizou-se o método de ciclização térmica, aquecendo a 140 °C o composto **9** e anidrido acético por 2 horas (Esquema 24). O produto desejado foi obtido na forma de cristal incolor com 80% de rendimento, após purificação.

A tentativa inicial de utilizar ciclização térmica entre os reagentes **9** e cloreto de benzoila (BzCl) para a síntese do composto **10b** não foi bem sucedida devido à formação de diversos subprodutos. Assim, o composto **9** e o cloreto de benzoila foram levados à reagir em refluxo de piridina seca, por 3 horas (Esquema 24). Após purificação, o composto **10b** foi obtido como um cristal incolor com 84% de rendimento.

Esquema 24 - Protocolo para síntese dos compostos **10a** e **10b**.

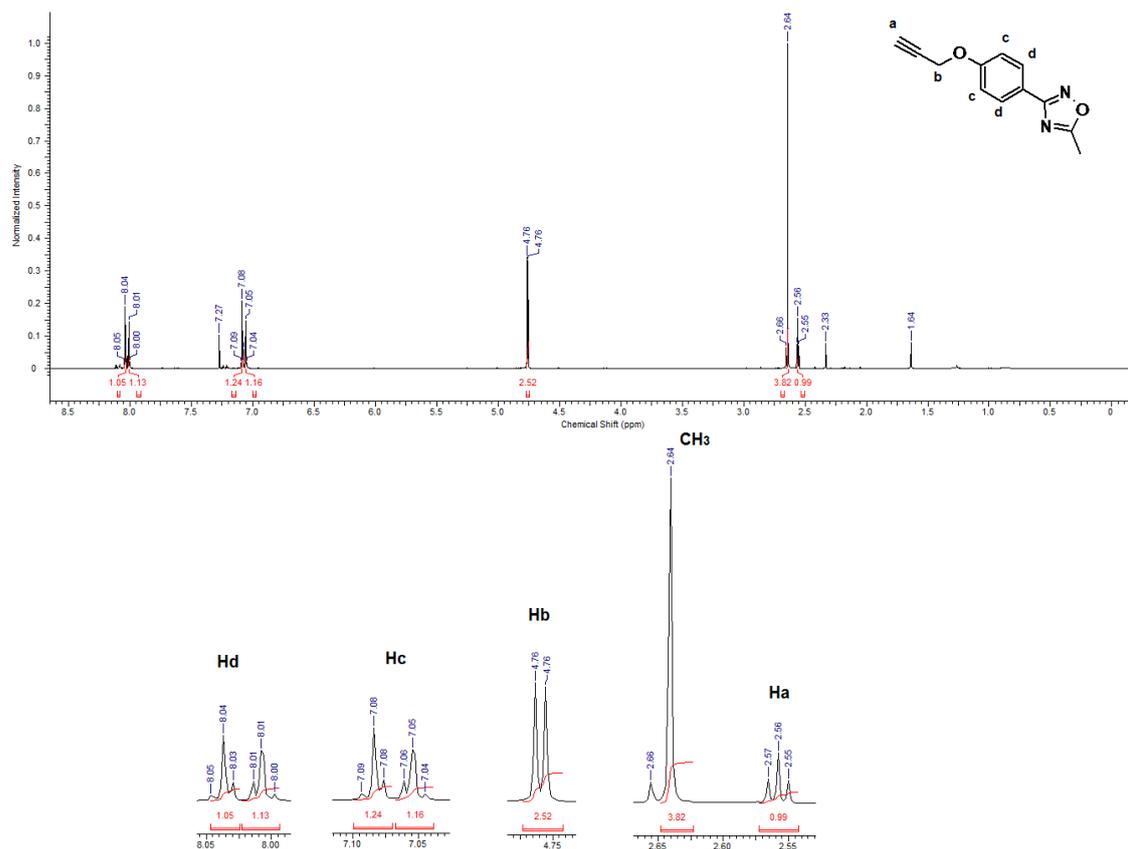
Fonte: A autora (2020)

Na figura 21 pode ser observado o espectro de RMN ^1H em 300 MHz do composto **10a**. Ao comparar o presente espectro ao apresentado para o composto **9**, é possível perceber o desaparecimento dos sinais referentes aos prótons do grupo amino (NH_2) e do grupo oxima (N-OH). Além do aparecimento de um simpleto em 2,63 ppm, com integração de 3 prótons, referente à metila incorporada na reação de formação do anel 1,2,4-oxadiazólico.

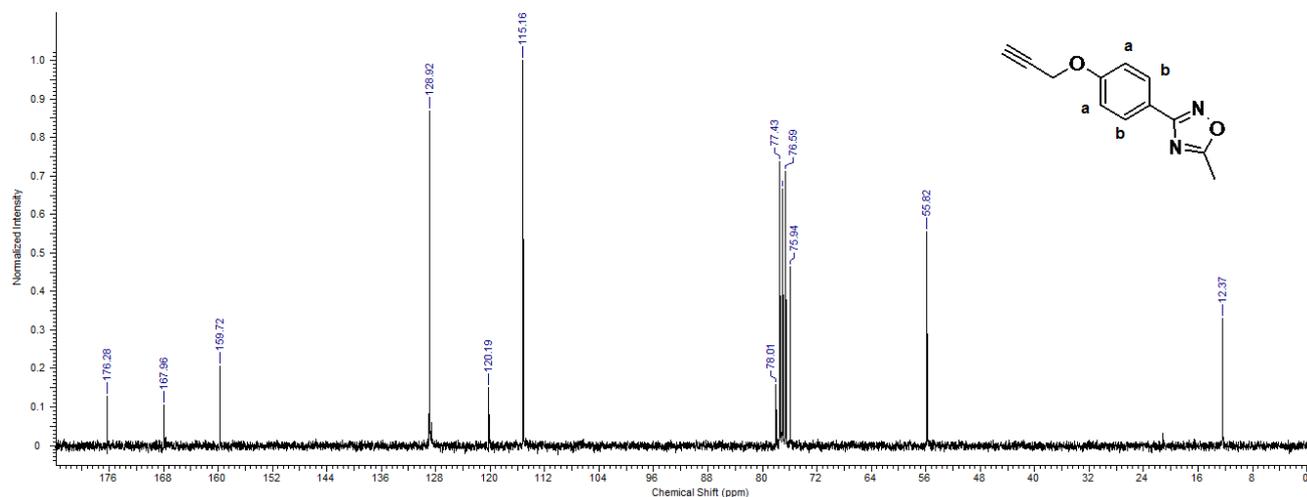
O espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para o composto **10a** é mostrado a seguir, na figura 22. Como pode ser observado, em 12,4 ppm, tem-se o sinal referente ao CH_2 vicinal ao acetileno. Em 55,8 ppm, observa-se o sinal referente a metila incorporada com a formação do anel 1,2,4-oxadiazólico. Os dois sinais relativos aos carbonos acetilênicos aparecem em 75,9 e 78,0 ppm. Em 115,2 ppm, observa-se um sinal referente aos dois carbonos aromáticos denominados C-a na figura. Em 120,2 ppm, é possível ver o sinal que representa o carbono aromático ligado ao oxigênio. E em 128,9 ppm, outro sinal referente a dois carbonos aparece, neste caso, representando os carbonos aqui chamados de C-b. Na região de 159,7 ppm tem-se os sinais do carbono aromático ligado ao anel oxadiazólico. Os sinais dos carbonos C-3 e C-5 do anel 1,2,4-oxadiazol, aparecem

em 168,0 e 176,3 ppm, confirmando a presença deste heterocíclico na estrutura do composto **10a**.

Figura 21 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) e expansões do composto **10a**.



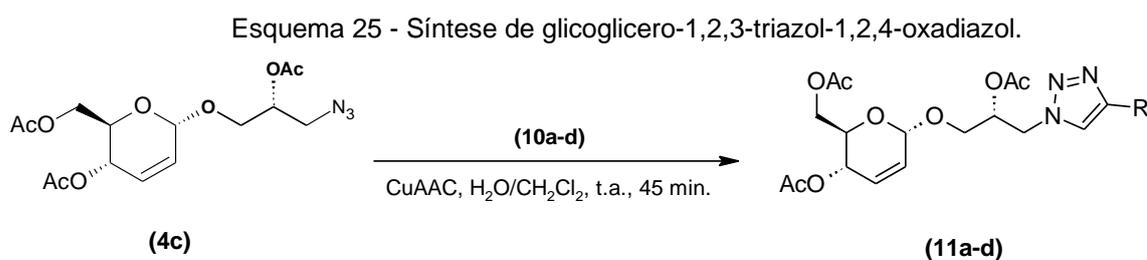
Fonte: A autora (2020)

Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **10a**.

Fonte: A autora (2020)

4.3.2 Síntese de glicero-carboidratos-triazol-oxadiazólicos (11a-d)

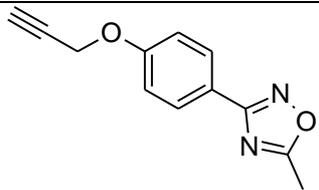
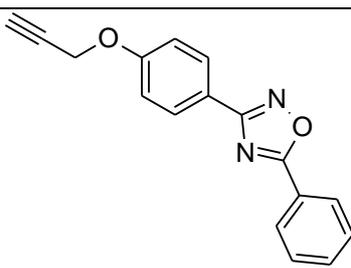
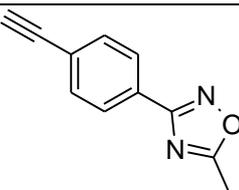
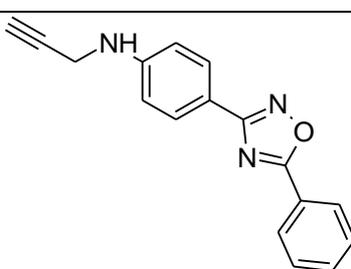
Para a síntese dos compostos **11a-d** fez-se reagir a azida **4c** com os alcinos **10a-d** à temperatura ambiente por 45 minutos. Para catalisar a reação foi utilizado $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e ascorbato de sódio, em uma mistura de água e diclorometano (1:1) (Esquema 25).



Fonte: A autora (2020)

Na tabela 5 encontram-se as estruturas dos alcinos oxadiazólicos **10a-d** e os rendimentos obtidos para cada um dos produtos formados com a azida **4c**.

Tabela 5 - 1,2,3-triazóis-glicerocarboidratos-1,2,4-oxadiazóis **11a-d**.

Alcinos	Produtos	Rendimentos (%) ^a
 <p>10a</p>	11a	64
 <p>10b</p>	11b	70
 <p>10c</p>	11c	69
 <p>10d</p>	11d	70

^a rendimento após coluna cromatográfica

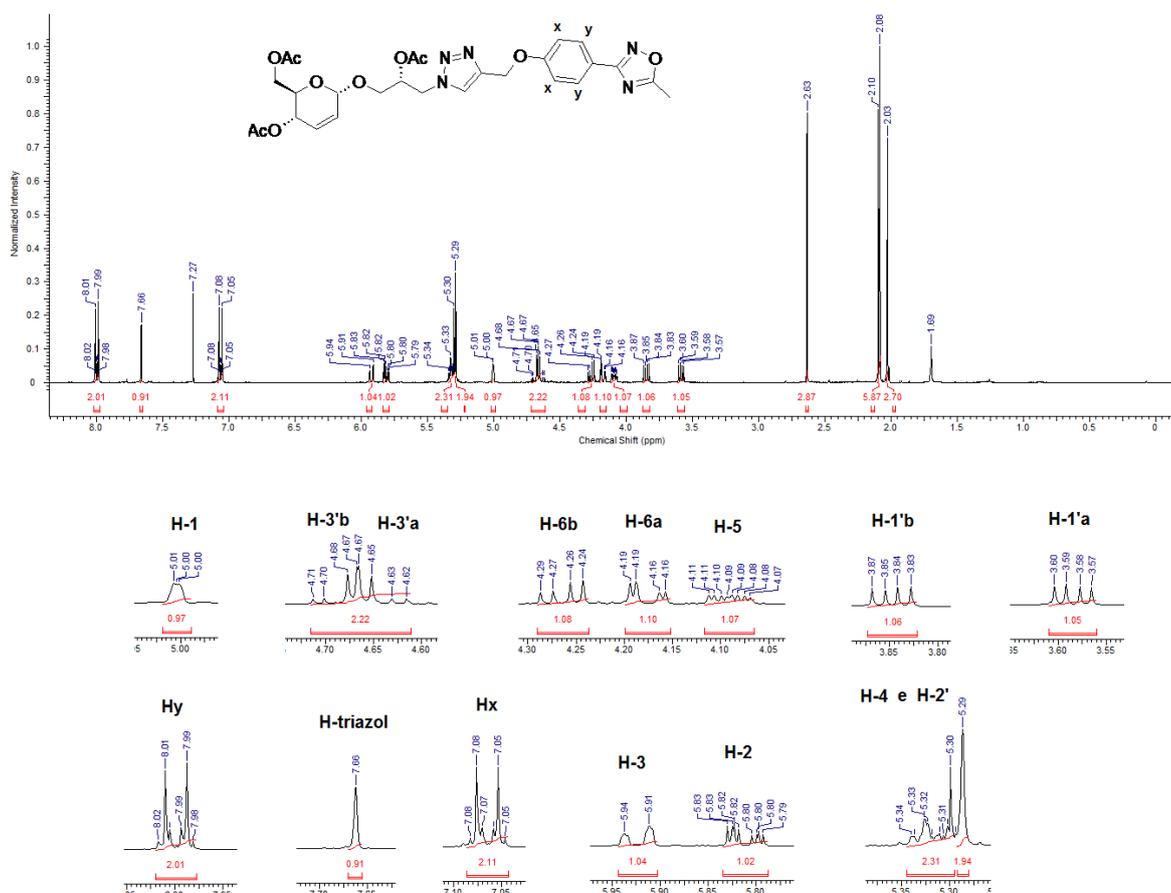
Fonte: A autora (2020)

Na figura 23 observa-se o espectro de RMN ¹H em 400 MHz do composto **11a**. Em 2,03, 2,08 e 2,10 ppm, estão localizados 3 simpletos com integração de três hidrogênios cada, referentes às metilas dos grupos acetil. O simpleto com

integração de três prótons encontrado em 2,63 ppm, pertence à metila ligada ao anel 1,2,4-oxadiazol. Cujos momento de dipolo é alto, resultando no maior deslocamento químico para esta metila. Em 3,58 e 3,84 ppm encontram-se dois duplos dupletos, com integração de um hidrogênio cada e constantes de acoplamento geminal ($J_{H-1'a,H-1'b}=J_{H-1'b,H-1'a}= 11,0$ Hz) e vicinal ($J_{H-1'a,H-2'}=J_{H-1'b,H-2'}= 5,9$ Hz) idênticas, estes sinais referem-se aos prótons diastereotópicos H-1'a e H-1'b, respectivamente. Em 4,09 ppm, observa-se um duplo duplo de duplo de duplo, com integração de um próton, referente ao H-5 ($J_{H-5,H-4}= 9,8$, $J_{H-5,H-6a}= 5,1$ e $J_{H-5,H-6b}= 2,3$ Hz). Em 4,18 ppm, um duplo duplo com integração de um hidrogênio representa o H-6a, com constante de acoplamento geminal ($J_{H-6a,H-6b}= 12,1$ Hz) e vicinal ($J_{H-6a,H-5}= 2,3$ Hz). O sinal referente ao H-6b encontra-se em 4,27, um duplo duplo com integração de um próton e constante de acoplamento geminal ($J_{H-6b,H-6a}= 12,1$ Hz) e vicinal ($J_{H-6b,H-5}= 5,1$ Hz). O sinal seguinte, um duplo duplo com integração de um hidrogênio, refere-se ao H-3'a, cujas constantes de acoplamento geminal e vicinal são, respectivamente, 14,5 e 6,2 Hz. Outro duplo duplo aparece na sequência, em 4,69 ppm, representando o H-3'b, cujas constantes de acoplamento são: $J_{H-3'b,H-3'a}= 14,1$ Hz e $J_{H-3'b,H-2'}=4,3$ Hz. Em 5,00 ppm, tem-se o simpleto largo característico de H-1. Em 5,29 ppm, observa-se um simpleto com integração de dois prótons, o qual refere-se ao CH₂ ligado ao C-4 do anel 1,2,3-triazólico. No composto **10a**, como mostrado na figura 21, o sinal para este CH₂ é um duplo, pois os referidos prótons acoplavam com o próton acetilênico, graças ao efeito anisotrópico verificado. Este acoplamento deixa de existir quando ocorre a formação do anel triazol, e assim, o sinal para a ser um simpleto. Na região entre 5,30 e 5,34 ppm, encontra-se um multipletto com integração de dois hidrogênios, o qual refere-se ao H-2' e ao H-4. O sinal seguinte, um duplo de duplo de duplo com integração de um hidrogênio, em 5,81 ppm, refere-se ao H-2 ($J_{H-2,H-3}= 10,2$ Hz, $J_{H-2,H-1}= 2,7$ Hz e $J_{H-2,H-4}= 1,9$ Hz). Em 5,92 ppm, tem-se um duplo com integração de um próton, com constante de acoplamento de 10,2 Hz, o que indica que o sinal pertence ao H-3. Em 7,07 ppm, encontra-se um duplo tripleto aparente, com integração de dois prótons e constantes de acoplamento de 9,0 e 1,7 Hz, referente aos prótons do anel aromático aqui chamados de Hx. Em 7,66 observa-se um simpleto com integração de um hidrogênio, representando o próton triazólico, cujo

deslocamento químico é bastante elevado, devido ao alto momento de dipolo exercido pelo anel 1,2,3-triazol. Em 8,00 ppm, outro duplo tripleto aparente é visto, representando os dois prótons aromáticos Hy ($J_{H_y, H_x} = 9,0$ Hz e $J_{H_x, H_x'} = 1,9$ Hz).

Figura 23 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) e expansões de **11a**.

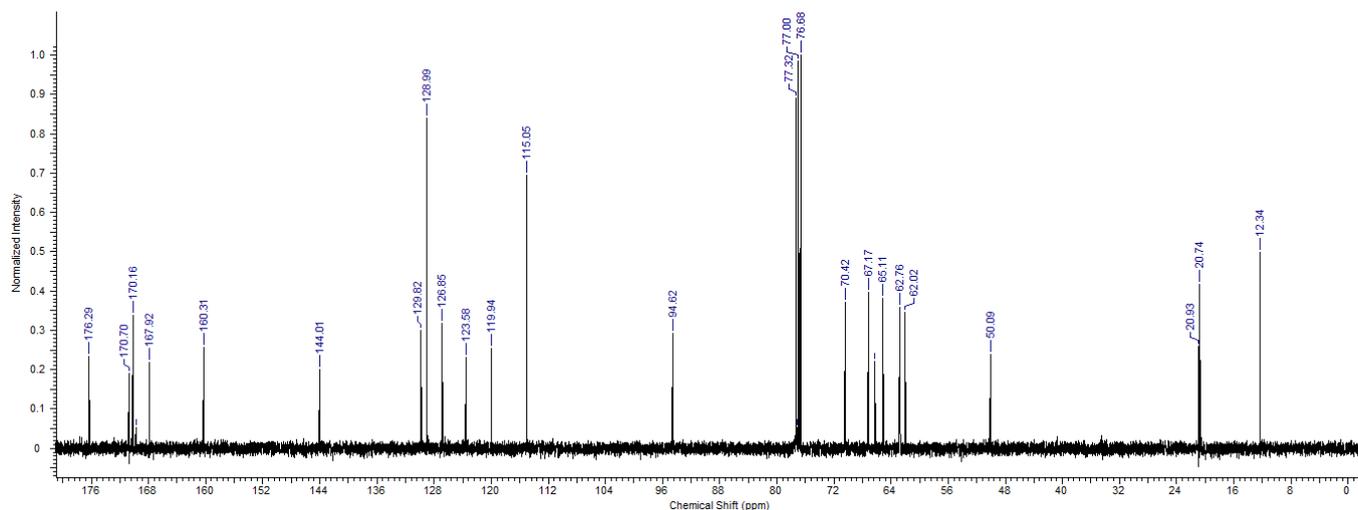


Fonte: A autora (2020)

A figura 24 traz o espectro de RMN ^{13}C em 100 MHz do composto **11a**. Em 12,3, 20,7, 20,8 e 20,9, encontram-se os sinais referentes aos carbonos das metilas presentes na estrutura do composto **10a**. Em 50,1, 62,0, 62,8, 65,1, 66,3, 67,2 e 70,4 observam-se os sinais referentes aos carbonos da porção glicerol (C-1', C-2' e C-3'), além do carbono do grupo CH_2 ligado a posição 4 do anel triazólico e os C-4, C-5 e C-6 do carboidrato. Em 94,6, vê-se o sinal típico de C-1. Os sinais

referentes aos carbonos aromáticos e carbonos vinílicos encontram-se em 115,0; 119,9; 123,6; 126,8; 129,0 e 129,8 ppm. Os sete sinais seguintes, correspondem aos carbonos triazólicos (144,0 e 160,3 ppm), aos carbonos oxadiazólicos (167,9 e 176,3 ppm) e às carbonilas (169,7; 170,2 e 176,3 ppm).

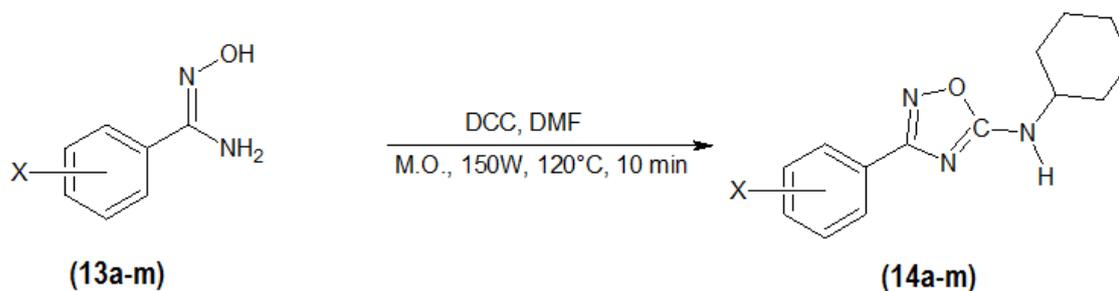
Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **11a**.



Fonte: A autora (2020)

4.3.3 Síntese de Novos derivados de glicero-carboidratos-1,2,3-triazólicos conjugados com 1,2,4-oxadiazóis

Foi desenvolvido pelo grupo de pesquisa uma metodologia sintética eficiente para a síntese de arilamidoximas **13a-m** a partir da reação entre arilnitrilas e $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ utilizando Na_2CO_3 em etanol, empregando energia de ultrassom (BARROS, 2011). Desta forma, foram sintetizados os compostos **13a-m**, a partir dos quais a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis **14a-m** utilizando irradiação de micro-ondas foi realizada e esta metodologia publicada (DE OLIVEIRA, 2018) (Esquema 26).

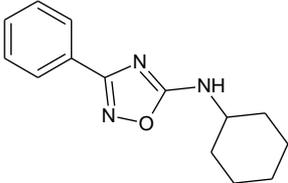
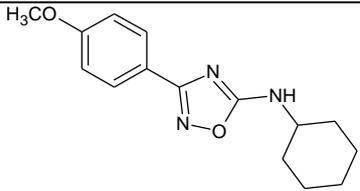
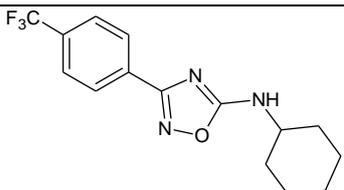
Esquema 26 - Síntese dos *N*-ciclohexil-1,2,4-oxadiazóis **14a-m**

Fonte: A autora (2020)

Iniciamos nosso estudo com a reação entre benzoamidoxima **13a** (1 equiv) e 1,1 equiv de DCC (diciclohexilcarbodiimida). A reação foi realizada em condições isentas de solventes a 150 °C, utilizando aquecimento convencional em banho de óleo por 4 h (entrada 1, Tabela 6) ou FMWI (Focused microwave irradiation) por 15 min (entrada 2), produzindo 40 ou 35% de **14a**, respectivamente. Em um segundo experimento com FMWI, gotas de DMF foram adicionadas e a reação foi agitada a 120 °C por 10 min, produzindo 1,2,4-oxadiazol **14a** com um rendimento de 56% (entrada 3). Em contraste com o trabalho relatado por Kawashima (1986), o rendimento de **14a** foi aumentado quando foram utilizados 2 equivalentes de DCC (68%, entrada 4).

Para investigar os efeitos no substrato, foram controlados os seguintes parâmetros: quantidades de DCC, temperatura e tempo reacional. Dimetilformamida (DMF, 0,5 mL), 100 mg (0,602 mmol) da amidoxima **13k** (*p*-OCH₃) e 137 mg (0,665 mmol, 1,1 equiv) de DCC foram misturados a 80 °C sob irradiação de micro-ondas focalizada (150 W) por 10 min para fornecer **14k** com um rendimento de 23% (entrada 5, Tabela 6). Os tempos adicionais de 15 ou 20 min, sob esta condição, não melhoraram os rendimentos. A temperatura foi aumentada para 100 °C (150 W) por 15 min e proporcionou **14k** com um rendimento de 38% (entrada 6). Para melhorar o rendimento, foram utilizados 1,5 equiv de DCC e a temperatura ajustada para 120 °C (150 W). O composto **14k** foi obtido com um rendimento moderado de 55% após 15 min sob irradiação por micro-ondas (entrada 7). Quando dois equivalentes de DCC foram usados, o rendimento aumentou para 66% (entrada 8).

Tabela 6 - Otimização da síntese de *N*-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol **14a**, **14e**, **14f**

Entrada	Produto	Temperatura (°C) / 150 W	Tempo (min)	Rend. % ^{a,b} (equiv DCC)
1		150 (banho de óleo)	240	40 (1.1) ^c
2	14a	150	15	35 (1.1) ^c
3		120	10	56 (1.1)
4		120	10	68 (2.0)
5		80	10	23 (1.1) ^d
6		100	15	38 (1.1) ^d
7		120	15	55 (1.5)
8	14k	120	10	66 (2.0)
9		110	15	54 (1.1) ^d
10		120	10	73 (1.5)
11		130	10	69 (1.5)
12	14h	120	10	55 (2.0)

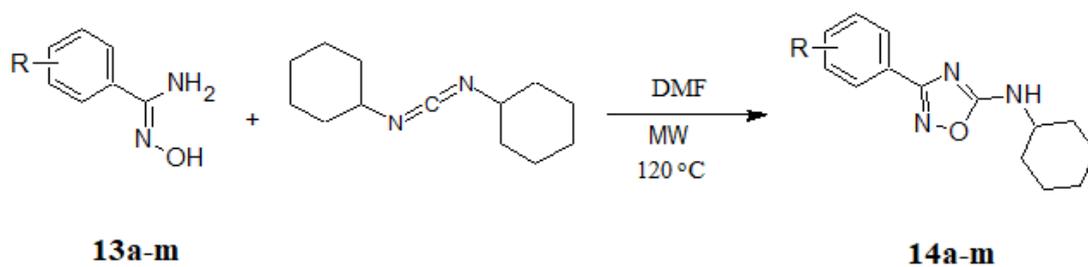
^a Condições de reação: arilamidoximas **13a,h,k** (1 mmol), DDC (de 1,1 a 2,0 mmol), DMF (0,5 mL), 80-130 °C, FMWI por 10-15 min. Todas as reações foram realizadas em tubo selado; ^b Rendimento de produtos isolados; ^c sem solvente; ^d Segundo a CCD, a arilamidoxima não foi completamente consumida.

Fonte: A autora (2020)

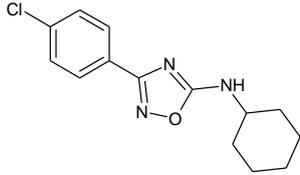
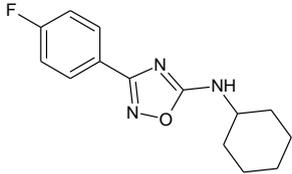
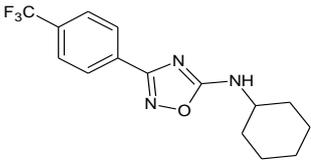
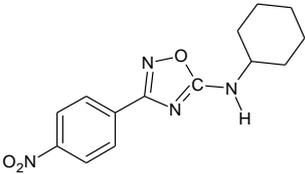
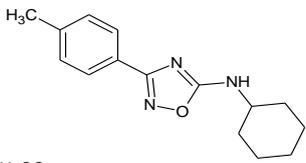
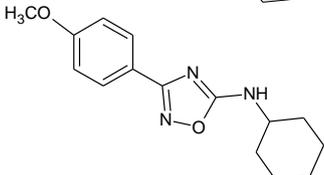
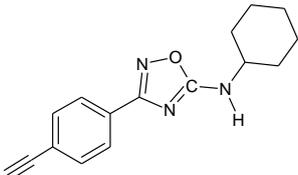
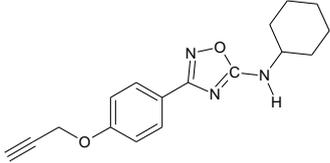
Em seguida, a arilamidoxima **13h** contendo o grupo retirador de elétrons *p*-CF₃ foi escolhida para reagir com 1,1 equiv de DCC. Começamos a uma temperatura de 110 °C por 15 min para obter **14h** com um rendimento de 54% (entrada 9). A condição ideal para esta reação foi obtida usando 1,5 equiv de DCC a uma temperatura de 120 °C em DMF, produzindo 73% do composto **14h** (entrada 10). Temperaturas mais altas (130 °C) ou mais DCC não melhoraram o rendimento, resultando em rendimentos de 69% (entrada 11) e 55% (entrada 12), respectivamente.

Observamos que diferentes porções de DCC alteraram os resultados. Primeiro, quando 1,1 equiv de DCC foram usados, resultou em uma reação incompleta, com rendimentos de baixos a moderados: **14a** = 56% (entrada 3, Tabela 6); **14b** = 47% (não mostrado); **14h** = 54% (entrada 9); **14i** = 40% (não mostrado). Por outro lado, quando 1,5 equiv de DCC foram usados para preparar **14h**, houve aumento do rendimento (73%, entrada 10). Em geral, as tentativas de melhorar os rendimentos das arilamidoximas com grupos retiradores usando 2 equiv de DCC falharam, os rendimentos foram: **14h** = 55% (entrada 12, Tabela 6); **14e** = 78% (Tabela 7); **14f** = 63% (Tabela 7); **14g** = 53% (Tabela 7). Para o composto **14a**, e os compostos com os grupos doadores de elétrons **14j** e **14k**, foi observada uma melhora nos rendimentos (Tabela 7).

Sob as condições otimizadas de reação [1,5 ou 2,0 equivale a DCC, 120 °C, DMF, 10-15 min (ver a Tabela 6, entradas 4, 8 e 10)], os derivados de 1,2,4-oxadiazóis **14a-i** foram sintetizados com rendimentos satisfatórios de 61% a 81%. Os resultados estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis **14a-m**

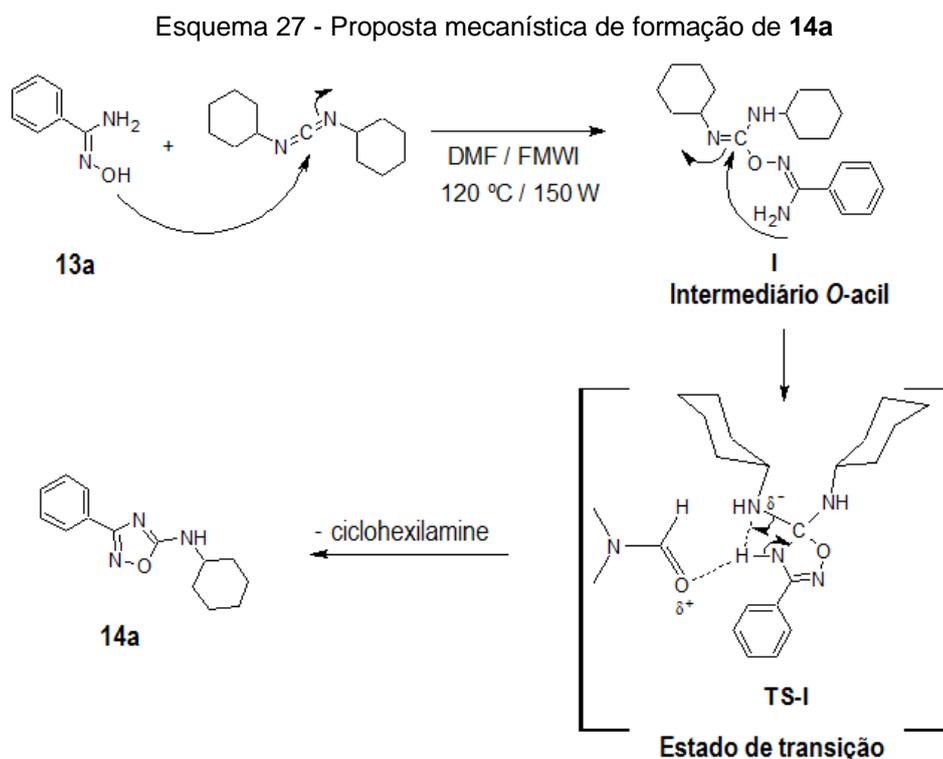
Compostos	Estruturas	Ponto fusão °C (Lit.)	Rend. % ^{a,b} (Tempo/min) 1.5 equiv DCC	Rend. % ^{a,b} (tempo/min) 2 equiv DCC
14a		124-126 (119-121) ^c	62 (10)	68 (10)
14b		108-110	61 (10)	58 (10)
14c		110-112	81 (10)	75 (10)
14d		nd	76	—
14e		190-191 (186-187) ^c	81 (10)	78 (10)

14f		188-189 (176-178) ^c	71 (10)	63 (10)
14g		122-124	67 (10)	53 (10)
14h		165-167	73 (10)	55 (10)
14i		nd	63	–
14j		142-144 (138-140) ^c	47 (10)	62 (10)
14k		107-109 (112-114) ^d	55 (15)	66 (10)
14l		131-133	–	63
14m		119-121	–	70

^a Condições de reação: arilamidoxima 1 (1 mmol), DDC (1,5 ou 2,0 mmol), DMF (0,5 mL), 120 °C, FMWI por 10-15 min. Todas as reações foram realizadas em um tubo selado; ^b Rendimento de produtos isolados; ^c DÜRÜST (2008); ^d ISPIKOUDI (2010).

Fonte: A autora (2020)

A partir dos resultados experimentais, foi proposto um mecanismo plausível para essa reação (Esquema 27). O intermediário **I** foi formado pela adição nucleofílica de benzoamidoxima **13a** à ciclohexilcarbodiimida (DCC). A formação do estado de transição **TS-I** foi acelerada usando o DMF como um solvente aprótico polar de alta constante dielétrica e, portanto, mais suscetível aos efeitos das micro-ondas (KAPPE, 2008). Sob estas condições, a transferência de prótons e a subsequente eliminação de ciclohexilamina foram mediadas pelo solvente (Esquema 27). Esse mecanismo proposto concorda com os resultados mostrados na Tabela 7. Os grupos retiradores de elétrons (*p*-Cl, *p*-Br, *p*-F, *p*-CF₃) contribuíram para aumentar os rendimentos de 67 a 81%, enquanto os doadores de elétrons (*p*-OCH₃, *p*-CH₃, *m*-CH₃), foram observados rendimentos moderados (61-66%).



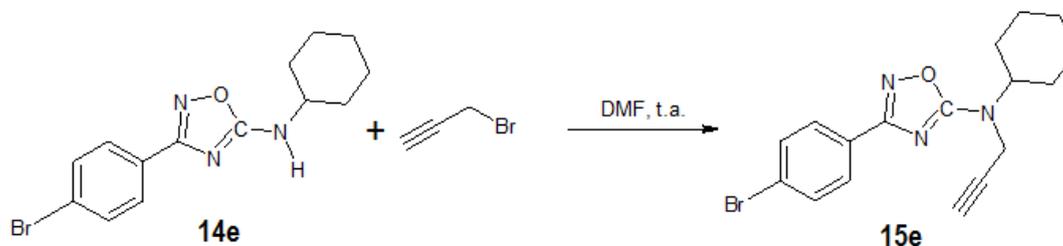
Fonte: A autora (2020)

As estruturas atribuídas dos compostos **14a-k** foram confirmadas a partir de ¹H e ¹³C RMN e HRMS (espectrometria de massa de alta resolução). Estes dados

estão publicados no artigo intitulado “Focused microwave irradiation-assisted synthesis of *N*-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazole derivatives with antitumor activity” (DE OLIVEIRA, 2018). Os compostos **14l,m** são inéditos na literatura e seus espectros estão descritos na parte experimental.

Após preparar os *N*-ciclohexil-oxadiazóis **14a-i**, promoveu-se a *N*-alquilação destes compostos utilizando brometo propargílico em meio básico e DMF como solvente, a temperatura ambiente. Inicialmente, para esta síntese, foi utilizado 1 equivalente de K_2CO_3 e 2 equivalentes do brometo propargílico. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por até 72 horas, gerando rendimento reacional máximo de 31% (Tabela 8, entradas 1-3). O aumento do número de equivalentes da base ou do brometo propargílico não representou melhora na obtenção do produto desejado (entradas 4-6). Então, foi feita a substituição da base por *t*-BuOK (1 equivalente), fazendo reagir com 2 equivalentes do brometo propargílico em temperatura ambiente, por 2 horas, o produto foi obtido com 93% de rendimento, após coluna cromatográfica (Tabela 8, entrada 8). O aumento no tempo de reação não alterou significativamente o rendimento (entrada 9).

Tabela 8 - Otimização da reação de *N*-alquilação para síntese do composto **15e**



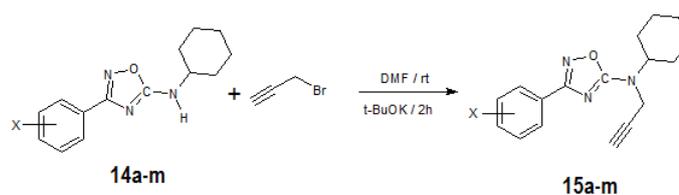
Entrada	Base (equiv)	BrCH ₂ C≡CH (equiv)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	K ₂ CO ₃ (1.0)	2	12	26
2	K ₂ CO ₃ (1.0)	2	24	29
3	K ₂ CO ₃ (1.0)	2	72	31

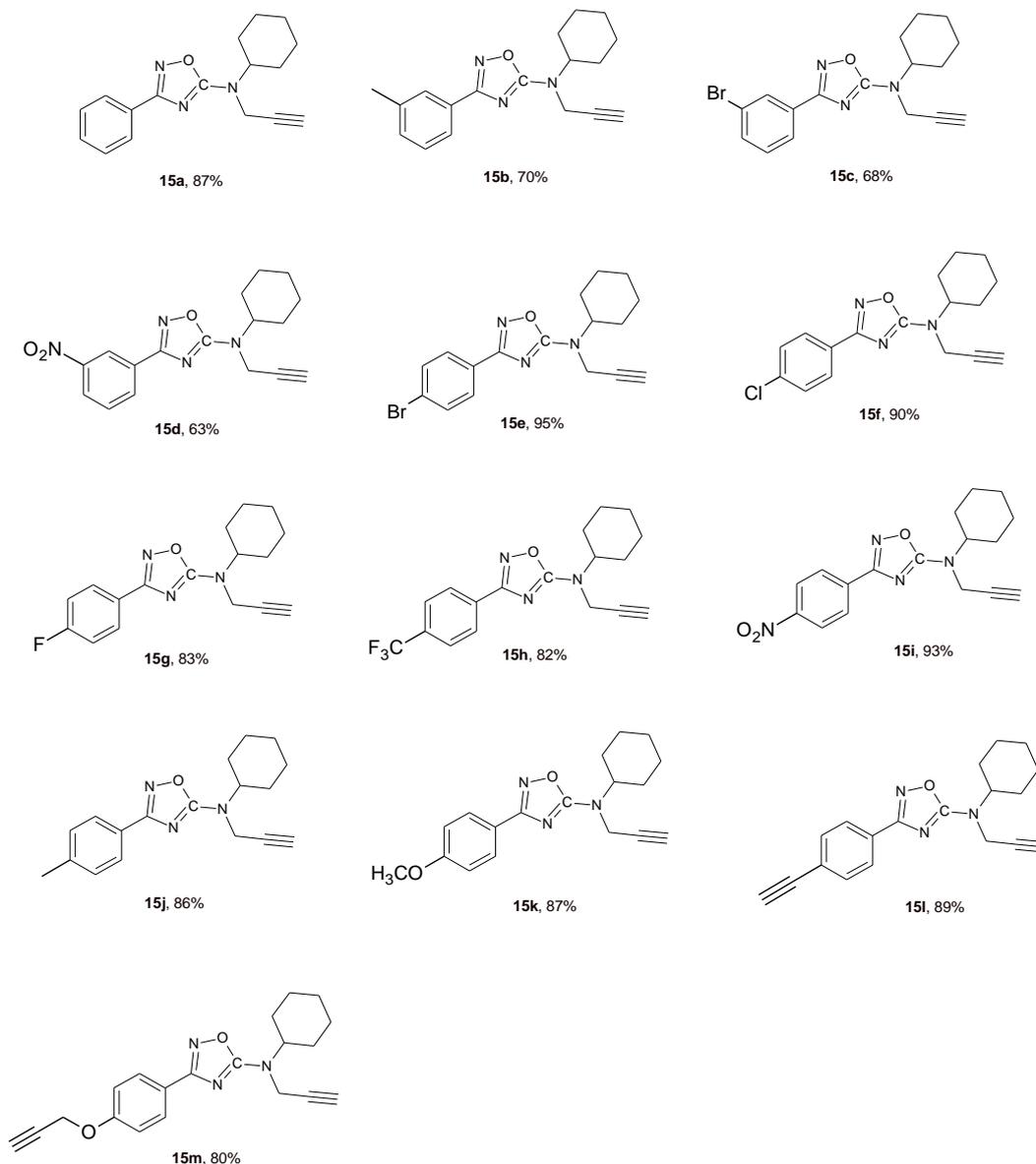
4	K ₂ CO ₃ (2.0)	2	12	30
5	K ₂ CO ₃ (2.0)	2	24	28
6	K ₂ CO ₃ (2.0)	4	24	30
7	<i>t</i> -BuOK (1.0)	2	1	53
8	<i>t</i>-BuOK (1.0)	2	2	93
9	<i>t</i> -BuOK (1.0)	2	4	95

Fonte: A autora (2020)

A metodologia sintética otimizada (tabela 8, entrada 8) foi empregada na síntese dos derivados **15a-m**, a partir dos compostos **14a-m**, com rendimentos reacionais de 63-95% após purificação cromatográfica (Tabela 9). Foram preparados, ainda, os derivados **15l** e **15m**, ambos com duas porções de alcino terminal para posterior obtenção de bistriazóis (Tabela 9).

Tabela 9 - Síntese dos alcinos 1,2,4-oxadiazólicos **15a-m**



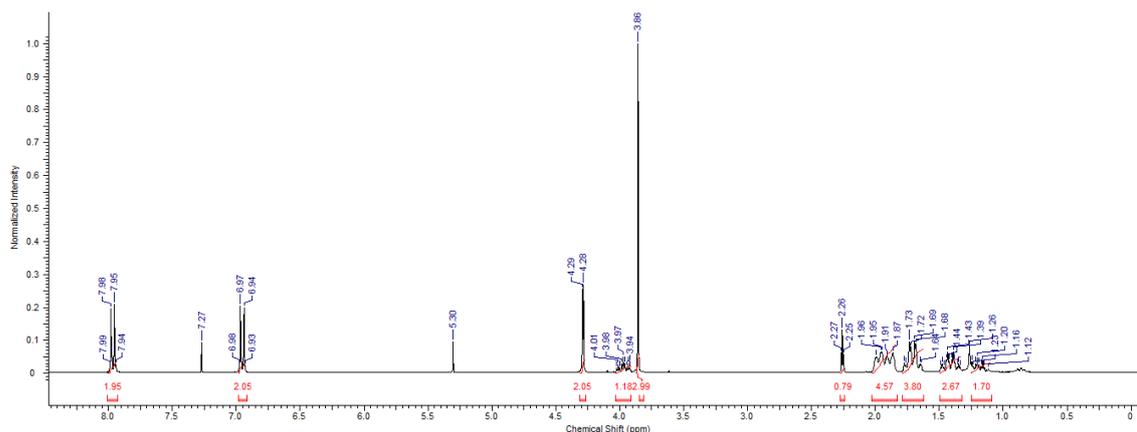


Fonte: A autora (2020)

A figura 25 apresenta o espectro de RMN ^1H em 300 MHz do composto **15k**. Na região de alto campo, entre 1,12 e 1,99 ppm, observam-se complexos multipletos referentes aos prótons do anel ciclohexil. Em 2,26 ppm, está localizado um tripleto com integração de um hidrogênio e constante de acoplamento de 2,3 Hz, característica do acoplamento J_4 do próton acetilênico. O sinal seguinte, um simpleto com integração de três prótons em 3,86 ppm, refere-se ao grupo metóxi. Em 3,97 ppm, há um sinal composto por oito linhas, referente ao próton do anel

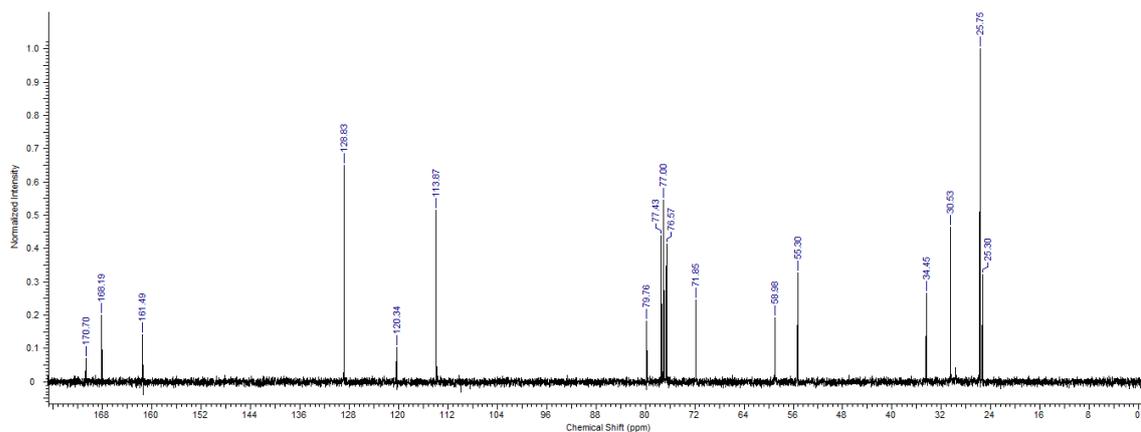
ciclohexil geminal ao nitrogênio ($J_{Ax-Ax} = 11.7$ Hz e $J_{Ax-Eq} = 3.5$ Hz). Em 4,28 ppm, encontra-se um duplete de dois prótons, com constante de acoplamento de 2,4Hz, pertencente ao CH₂ do grupo propargil. Em 6,96 e 7,96 ppm, localizam-se dois multipletos com integração de dois prótons cada, referentes aos hidrogênios aromáticos do sistema para-substituído.

Figura 25 - Espectro de RMN ¹H em 300 MHz do composto **15k**.



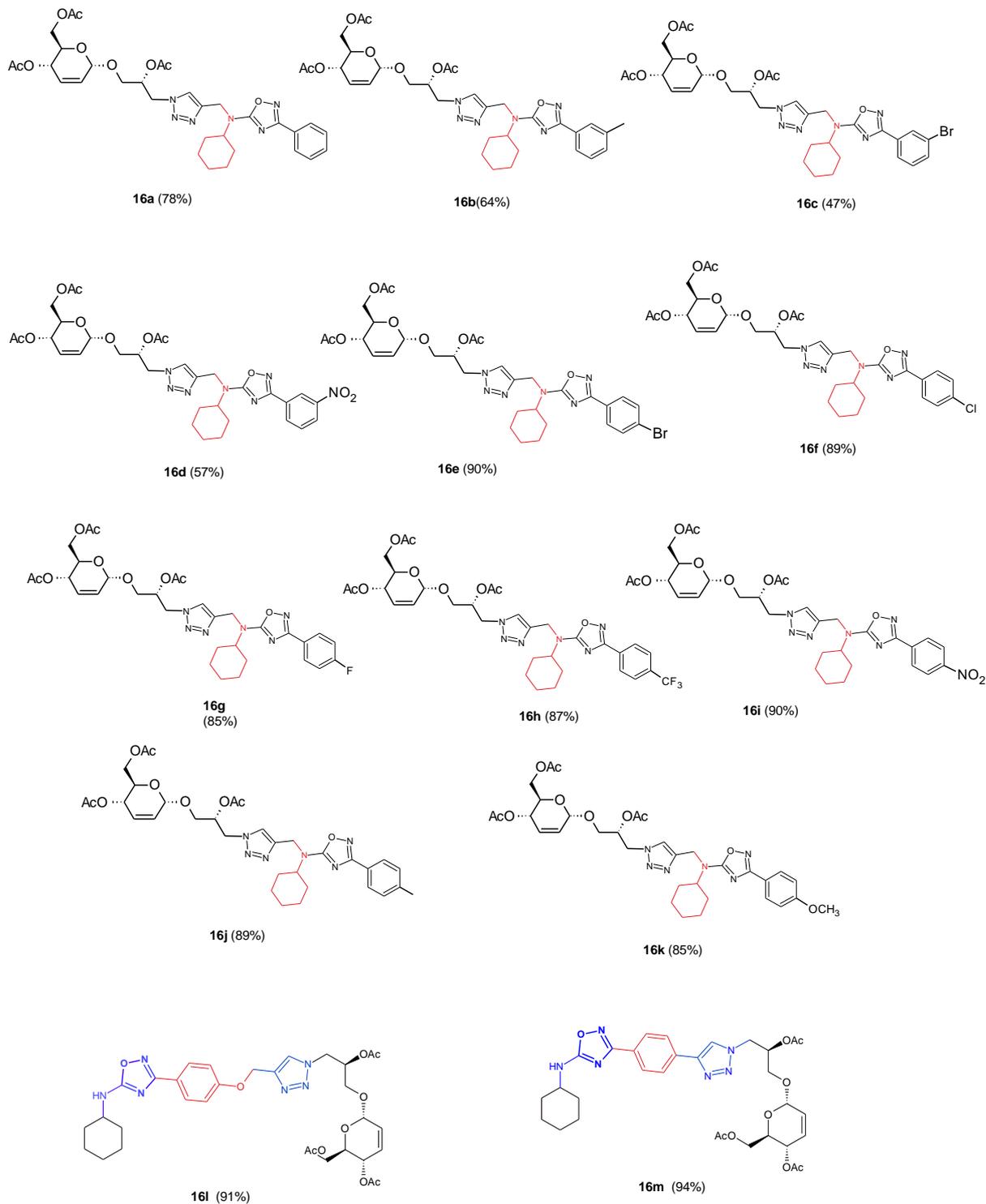
Fonte: A autora (2020)

Na figura 26 é possível ver o espectro de RMN ¹³C em 75 MHz do composto **15k**. Entre 25,3 e 55,3 ppm estão localizados os sinais referentes aos carbonos do anel ciclohexil, além do CH₃ do grupo metóxi. Em 59,0 está o sinal referente ao CH₂ do grupo propargil, seguido dos dois sinais pertencentes aos carbonos do alcino, em 71,8 e 79,8 ppm. Em 113,9, 120,3 e 128,8 ppm estão os sinais referentes aos carbonos meta, para e orto em relação ao grupo metóxi, respectivamente. O sinal pertencente ao carbono ipso-OCH₃ é encontrado em 161,5 ppm. Por fim, localizam-se os sinais dos carbonos do anel oxadiazólico, em 168,2 e 170,7 ppm.

Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto **15k**

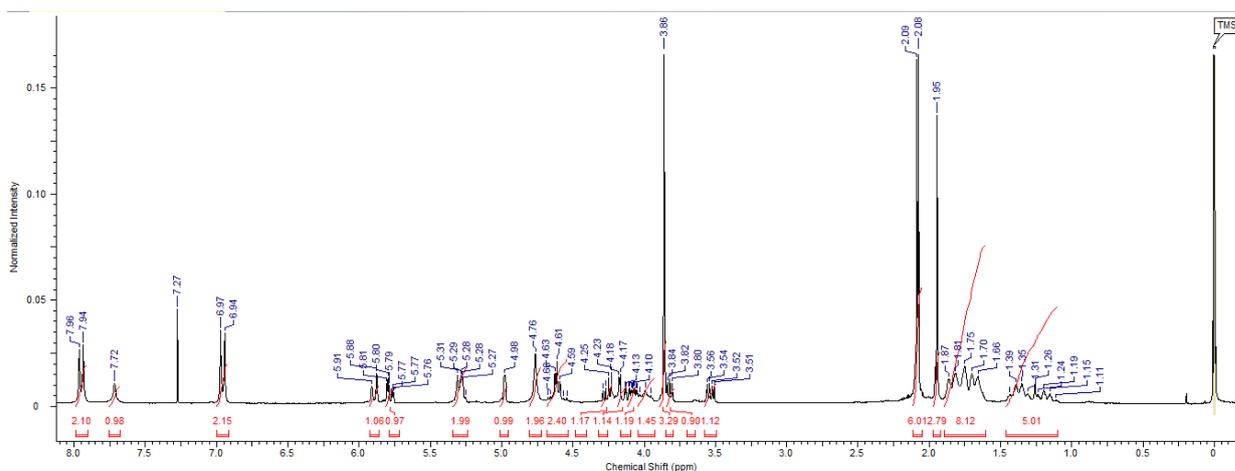
Fonte: A autora (2020)

Os alcinos **14l-m** e **15a-k** foram empregados na reação de cicloadição CuAAC com o azido-açúcar **4c**, resultando na obtenção de uma variedade de glicoglicero-heterociclos. As reações foram realizadas em uma mistura de diclorometano e água (1:1), utilizando $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como catalisador e ascorbato de sódio como agente redutor. Após 45 minutos sob atmosfera inerte e temperatura ambiente, foram obtidos os produtos **16a-m** com rendimentos de 47-94% (Tabela 10).

Tabela 10 - Síntese de glicoglicero-triazol-oxadiazóis **16a-m**

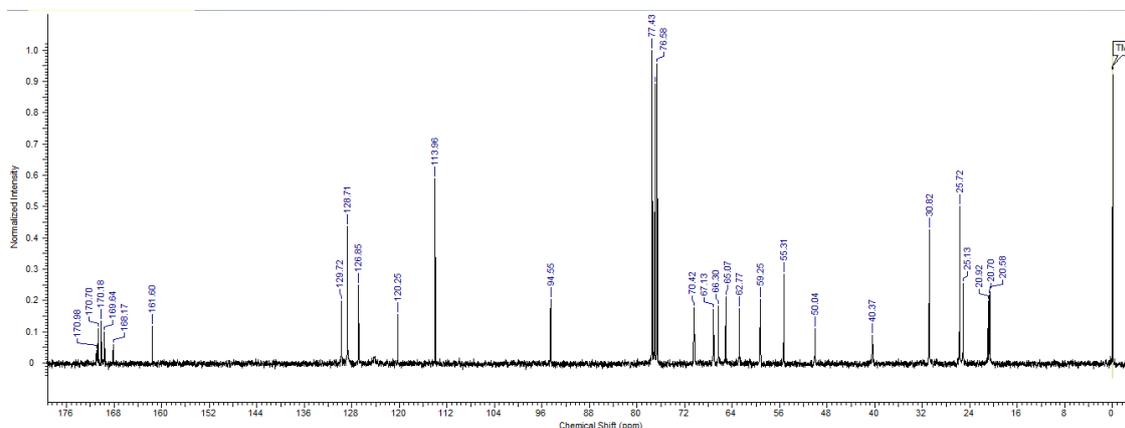
Fonte: A autora (2020)

A figura 27 mostra o espectro de RMN ^1H a 300 MHz do composto **16k**. Entre 1,11 e 1,87 ppm, encontram-se multipletos referentes a dez hidrogênios do ciclohexil. Em 1,95, 2,08 e 2,09 ppm, são observados três simpletos com integração de três prótons cada, referentes às metilas dos grupos acetila. Em 3,53 ppm, está localizado um duplo duplete com integração de um próton, referente ao H-3'a ($J_{\text{H-3'a,H3'b}} = 10.5$ e $J_{\text{H-3'a,H-2'}} = 4.7$ Hz). Na sequência está outro duplo duplete referente ao H-3'b ($J_{\text{H-3'b,H3'a}} = 10.6$ e $J_{\text{H-3'b,H-2'}} = 5.3$ Hz). Em 3,86 ppm, é visto um simpleto com integração de três prótons, referente ao CH_3 do grupo metóxi, com deslocamento mais elevado devido ao efeito de conjugação com o anel aromático. O sinal seguinte é um multiplete com integração de um hidrogênio, entre 3,95 e 4,03 ppm, referente ao CH do ciclohexil. Em 4,07 ppm, observa-se um duplete de duplete de duplete, referente ao H-5 do carboidrato ($J_{\text{H-5,H-4}} = 9,4$ Hz, $J_{\text{H-5,H-6a}} = 5,3$ Hz e $J_{\text{H-5,H-6b}} = 2,4$ Hz). Em 4,15 ppm, há um duplo duplete, referente ao H-6a ($J_{\text{H-6a,H-6b}} = 12,3$ Hz e $J_{\text{H-6a,H-5}} = 2,9$ Hz). Em 4,26 ppm, é encontrado outro duplo duplete, referente ao H-6b ($J_{\text{H-6a,H-6b}} = 12,4$ Hz e $J_{\text{H-6a,H-5}} = 5,9$ Hz). Em 4,58 ppm, está localizado um duplo duplete referente ao H-1'a ($J_{\text{H-1'a,1'b}} = 14,7$ Hz e $J_{\text{H-1'a,H-2'}} = 7,0$ Hz). Em 4,64 ppm, tem-se outro duplo duplete, pertencente ao H-1'b ($J_{\text{H-1'b,H1'a}} = 14,7$ Hz e $J_{\text{H-1'b,H-2'}} = 4,7$ Hz). O sinal seguinte é um simpleto com integração de dois prótons, referente ao $\text{CH}_2 - \text{N}$. O simpleto largo típico do H-1 é visto em 4,98 ppm, seguido de um multiplete, em 5,28-5,31 ppm, com integração de dois hidrogênios, referente ao H-4 e H-2'. Na sequência, em 5,78 ppm, está localizado um aparente duplo tripleto pertencente ao H-3 ($J_{\text{H-3,H-2}} = 10,0$ Hz e $J_{\text{H-3,H-4}} = 2,3$ Hz). Em 5,89 ppm, há um duplete com integração de um próton, referente ao H-2 ($J_{\text{H-2,H-3}} = 10,5$ Hz). Os sinais dos hidrogênios aromáticos são característicos do sistema para-substituído; dois dupletos encontrados em 6,95 e 7,95 ppm, com integração de dois prótons cada ($J = 8,8$ Hz). Finalmente, em 7,72 ppm, observa-se o simpleto referente ao hidrogênio triazólico.

Figura 27 - Espectro de RMN ^1H em 300 MHz para o composto **16k**.

Fonte: A autora (2020)

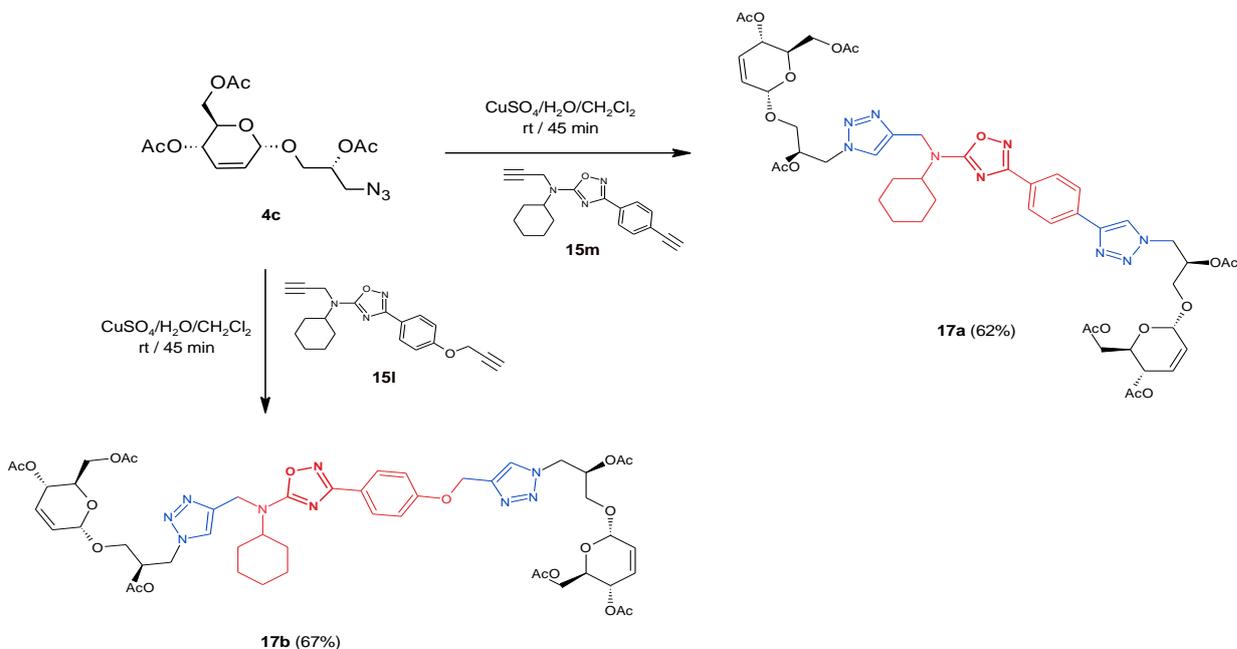
Na figura 28 é apresentado o espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do composto **16k**. São encontrados os sinais referentes às três metilas dos grupos acetil em 20,6, 20,7 e 20,9 ppm. Entre 25,1 e 70,4 ppm, estão os sinais referentes aos carbonos do ciclohexil, além dos carbonos C-4, C-5, C-6, C-1', C-2' e C-3'. O sinal em 55,3 ppm, refere-se ao carbono do grupo metóxi. Em 94,6 ppm, é possível observar o sinal característico do C-1 da porção carboidrato. Entre 114,0 e 129,7 ppm estão localizados os sinais dos carbonos aromáticos, bem como C-2 e C-3 do carboidrato. Os sinais dos dois carbonos do anel 1,2,3-triazol encontram-se em 161,6 ppm. Finalmente, em 168,2, 169,6, 170,2, 170,7 e 171,0 ppm é possível ver os sinais das três carbonilas dos grupos acetil, além dos dois carbonos do anel oxadiazólico.

Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C em 75 MHz para o composto **16k**.

Fonte: A autora (2020)

O azido-açúcar **4c** foi condensado com os alquinos **15l** e **15m** para fornecer bis-triazóis, tendo como espaçador anéis *N*-ciclohexil-(1,2,4-oxadiazol)-aromáticos. Os bis-triazóis **17a** e **17b** foram obtidos com rendimentos de 62 e 67%, respectivamente (Esquema 28).

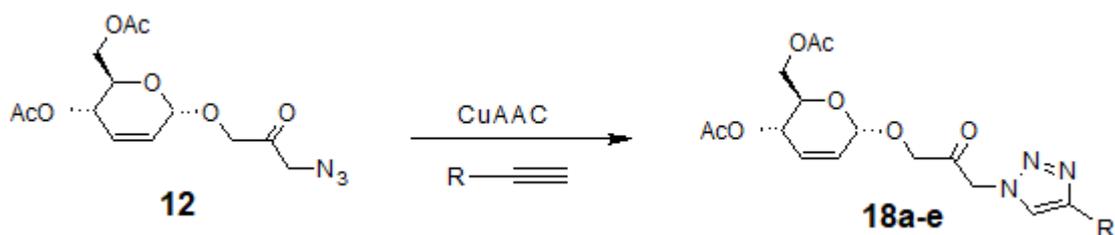
Esquema 28 - Síntese de bis-1,2,3-triazol/1,2,4-oxadiazol **17a** e **17b**.



Fonte: A autora (2020)

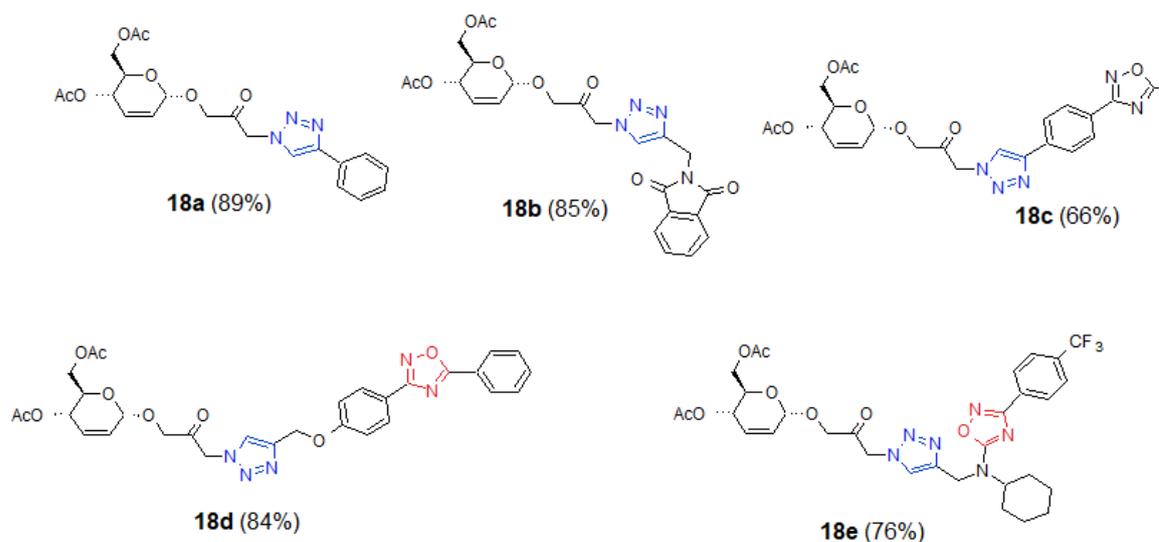
A fim de aumentar a diversidade molecular dos glicoglicero-heterociclos, foram realizadas reações entre o azido-açúcar **12** e os alcinos: fenilacetileno, *N*-propargil-ftalimida, **10b**, **10c** e **15h** (Tabela 11).

Empregando protocolo deste trabalho ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /ascorbato de sódio/ $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /t.a./45 min) foram obtidos os derivados de triazolil-glicoglicero **18a-e** (66-89%).

Tabela 11 - Síntese de glicoglicero-heterociclos 1,2,3-triazol/1,2,4-oxadiazol **18a-e**

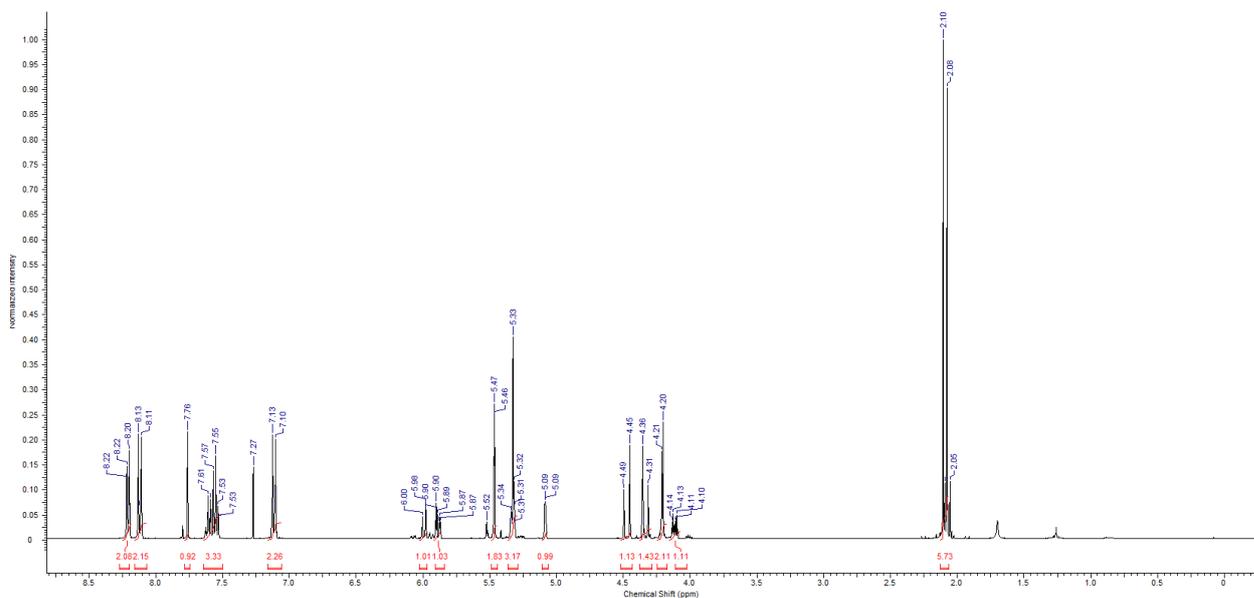
Entrada	Alcino Terminal	Produto	Rendimento ^a (%)
1		18a	89
2		18b	85
3		18c	66
4		18d	84
5		18e	76

Fonte: A autora (2020)

Figura 29 - Estrutura química dos compostos **18a-e**

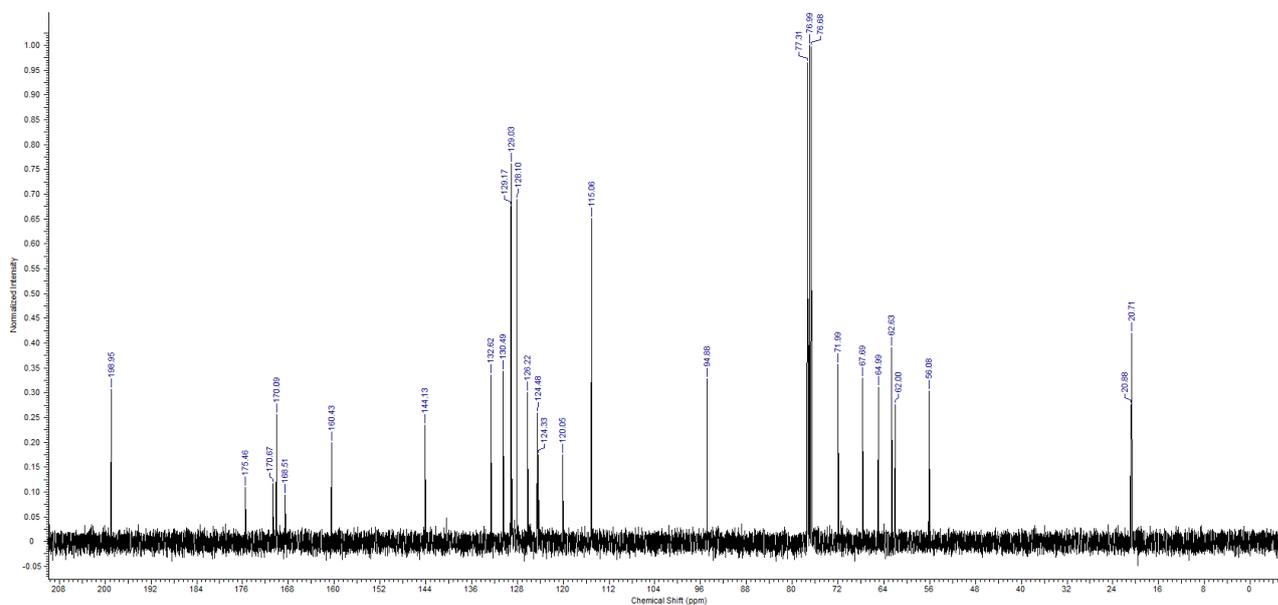
Fonte: A autora (2020)

A figura 30 mostra o espectro de RMN ^1H a 300 MHz do composto **18d**. Em 2,08 e 2,11 ppm, estão localizados dois simpletos com integração de 3 prótons cada, referentes às duas metilas da molécula. Em 4,11 ppm, observa-se um duplete de duplete de duplete, referente ao H-5 do carboidrato ($J_{\text{H-5,H-4}} = 9,4$ Hz, $J_{\text{H-5,H-6a}} = 4,2$ Hz). O simpleto largo típico do H-1 é visto em 5,09 ppm, seguido de um multiplete referente ao H-4 entre 5,31 e 5,35 ppm. Em 5,33 e 5,47 ppm, notam-se dois simpletos com integração de dois hidrogênios cada; estes sinais são referentes aos dois grupos CH_2 encontrados na molécula. Na sequência, em 5,89 ppm, está localizado um aparente duplo tripleto pertencente ao H-3 ($J_{\text{H-3,H-2}} = 10,6$ Hz e $J_{\text{H-3,H-4}} = 2,3$ Hz). Em 6,00 ppm, há um duplete com integração de dois prótons, referente ao H-2 ($J_{\text{H-2,H-3}} = 10,6$ Hz). Os sinais dos hidrogênios aromáticos são multipletos encontrados em 7,10-7,14 ppm (dois prótons), 7,52-7,62 ppm (três prótons), 8,11-8,15 ppm (dois prótons) e 8,20-8,22 ppm (dois prótons). Em 7,77 ppm observa-se o simpleto referente ao hidrogênio triazólico com alto deslocamento químico, condizente com o elevado momento dipolar deste grupo.

Figura 30 - Espectro de RMN ^1H em 300 MHz para o composto **18d**.

Fonte: A autora (2020)

Na figura 31 é apresentado o espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do composto **18d**. São encontrados os sinais referentes às duas metilas da molécula em 20,7 e 20,9 ppm. Em 56,1, 62,0, 62,6, 65,0, 67,7 e 72,0, são observados os sinais que pertencem aos carbonos C-4, C-5 e C-6 da porção carboidrato; C-1' e C-3' da porção glicerol; além do CH_2 ligado ao anel triazólico. Em 94,9 ppm, é possível observar o sinal característico do C-1 da porção carboidrato. Entre 115,1 e 132,6 ppm estão localizados os sinais dos carbonos aromáticos, bem como C-2 e C-3 do carboidrato. Os sinais dos dois carbonos do anel 1,2,3-triazol encontram-se em 144,1 e 160,4 ppm. Em 168,5, 170,1, 170,7 e 175,5 ppm é possível ver os sinais das duas carbonilas dos grupos acetil, além dos dois carbonos do anel oxadiazólico. Por fim, o sinal referente à carbonila em C-2' é encontrado em 199,0 ppm.

Figura 31 - Espectro de RMN ^{13}C em 75 MHz para o composto **18d**.

Fonte: A autora (2020)

As estruturas atribuídas dos compostos **15-18** foram confirmadas a partir de RMN ^1H e ^{13}C . Estes espectros estão no Anexo 1.

4.4 ATIVIDADE BIOLÓGICA

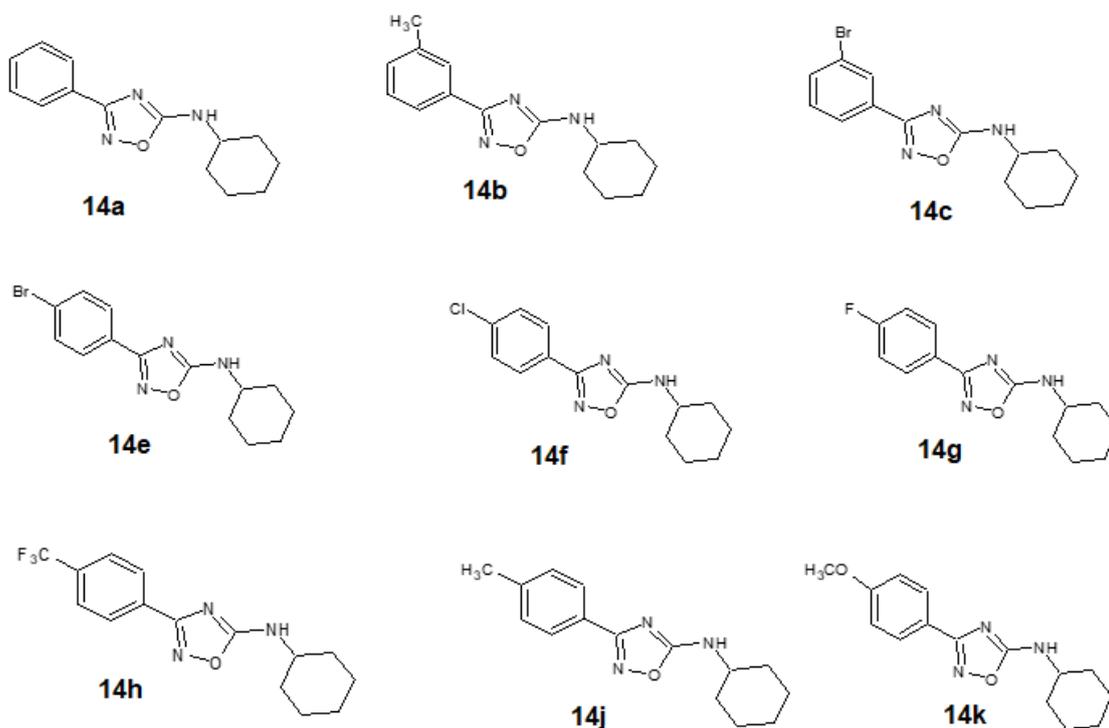
4.4.1 Atividade antitumoral

4.4.1.1 Derivados de *N*-ciclohexil-1,2,4-oxadiazóis

1,2,4-Oxadiazóis são descritos como heterociclos que mimetizam peptídeos, por exemplo devido a fatores como bioisosterismo de éster e amida, com uma vasta aplicação biológica, incluindo atividade antitumoral (SAHA, 2013).

Os oxadiazóis **14a-c**, **14e-h** e **14j,k** mostrados na Figura 32 foram submetidos a testes preliminares *in vitro* em três culturas de células tumorais humanas: carcinoma HCT-116 (cólon), próstata (PC3) e glioblastoma (SNB-19), utilizando ensaio de viabilidade celular – MTT {brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil tetrazolium]} (SKEHAN, 1990).

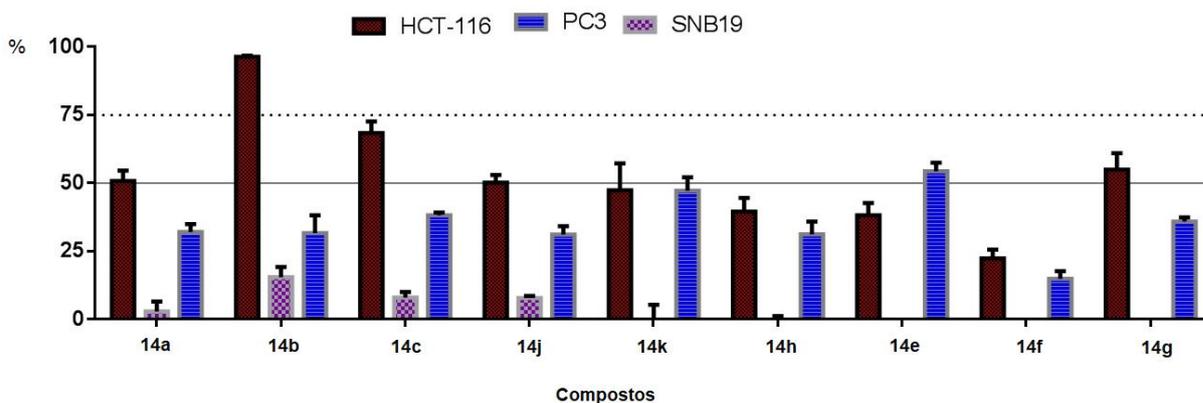
Figura 32 - Estruturas dos de *N*-ciclohexil-1,2,4-oxadiazóis **14**



Fonte: A autora (2020)

Em geral, os resultados foram de baixa a moderada atividade para as linhagens HCT-116 e PC-3, com exceção aos compostos **14b** e **14c**, com dados acima de 50% de inibição da proliferação celular (Figura 33 e Tabela 12).

Figura 33 - % de Inibição de proliferação celular de 1,2,4-oxadiazóis **14**



Fonte: A autora (2020)

Os resultados são apresentados na Tabela 12, como porcentagem de inibição da célula de proliferação para os compostos **14a-i** contra as três linhas de células tumorais após 72 h de tratamento, conforme determinado pelo método MTT.

Tabela 12 - Inibição de proliferação (%) celular de 1,2,4-oxadiazóis.

Compostos	HCT-116 (100 μ M)	PC-3 (25 μ M)	SNB-19 (25 μ M)
14a	50.8	32.0	2.9
14b	96.3	31.6	15.4
14c	68.3	38.1	7.8
14e	38.2	54.3	--
14f	22.3	14.9	--
14g	54.9	35.8	--
14h	39.5	31.2	--
14j	50.1	31.1	7.8
14k	47.4	47.2	--

Fonte: A autora (2020)

De acordo com os resultados, os compostos **14b** e **14c** apresentaram um perfil de concentração dependente para células HCT-116 quando a concentração mais alta (100 μM) foi aplicada. Posteriormente, foram realizados testes com essas três linhagens, sendo incluída células B16F10 (melanoma), para determinar a concentração mínima necessária para inibir 50% da proliferação celular dos compostos **14b,c** (Tabela 13).

Tabela 13 - Efeito citotóxico em linhas celulares humanas: valores de CI_{50} (μM) de **14b** e **14c**.

Compostos	HCT 116	PC-3	SNB-19	B16F10	L929
14b	25.35 (23.35-27.35)	~ 48.37 (46.37-50.37)	13.62 (11.62-15.62)	34.39 (32.39-36.39)	22.19 (20.19-24.19)
14c	34.4 (32.4-36.4)	21.74 (19.74-23.74)	35.71 (33.71-37.71)	35.88 (33.88-37.88)	31.06 (29.06-33.06)
Dox	0.21 (0.16-0.29)	0.76 (0.59-0.93)	0.41 (0.21-0.47)	1.35 (1.13-1.61)	1.72 (1.58-1.87)

DOX: doxorubicina. IS = CI_{50} L929/ CI_{50} célula tumoral

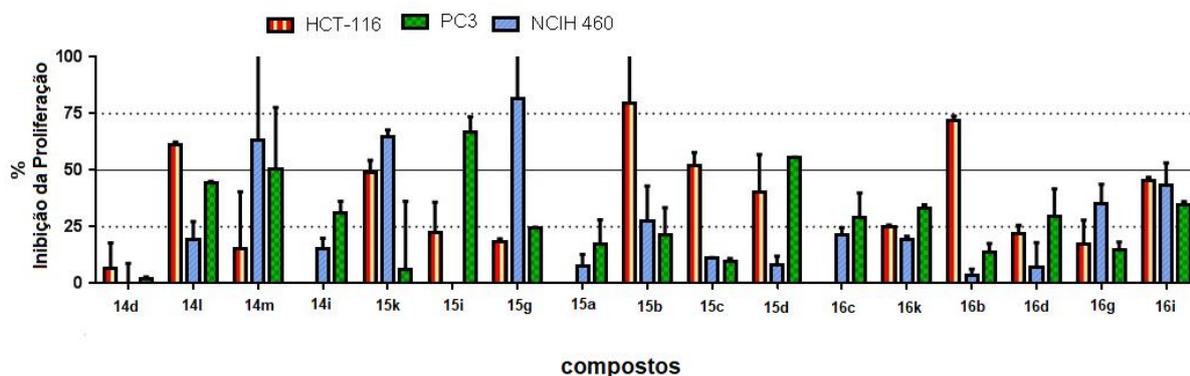
Fonte: A autora (2020)

A estimativa da IC_{50} dos compostos foi então testada usando o método MTT após 72 h de incubação contra o HCT-116 devido à melhor ação citotóxica demonstrada nesta linhagem. A doxorubicina foi usada como controle positivo. A Tabela 13 mostra os valores para a determinação do CI_{50} contra os tumores HCT-116 (tumor do cólon), PC-3 (câncer de próstata), SNB-19 (glioblastoma), B16F10 (melanoma) e a referência L929 (fibroblasto de camundongo). Os compostos meta-substituídos testados **14b** (*m*-CH₃) e **14c** (*m*-Br) foram considerados como tendo melhor índice de seletividade (IS) e mostraram efeitos contra as células cancerígenas SNB-19 (13,62 μM ; IS = 1,63) e PC-3 (21,74 μM ; IS = 1,43).

4.4.1.2 Derivados de alquinil-*N*-ciclohexil- e gluco-glicero-triazol-1,2,4-oxadiazóis

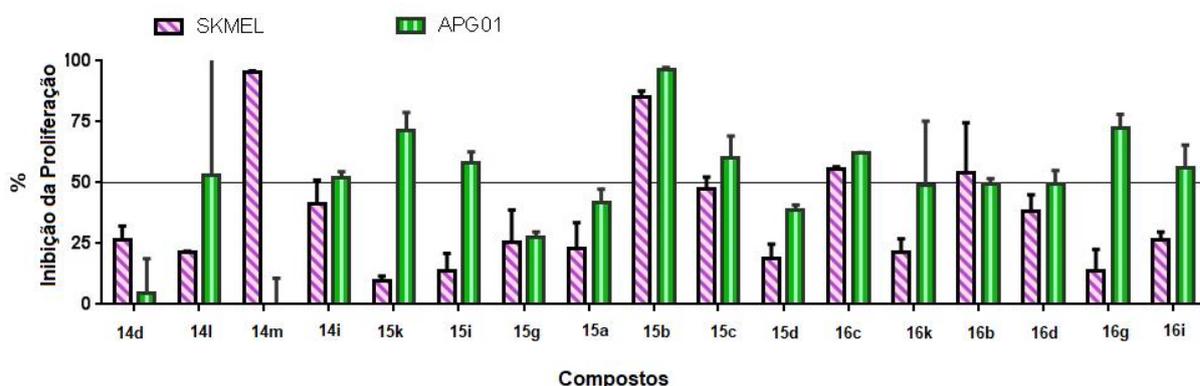
Um total de 17 compostos depois de sintetizados foram selecionados (Figura 34 e 35) e testados para 5 linhagens de células tumorais humanas (concentração de 25 μ M): PC-3 (adenocarcinoma da próstata), HCT-116 (tumor colorretal), NCIH 460 (carcinoma do pulmão), SKMEL-103 (melanoma) e AGP-01 (tumor gástrico). As células foram cedidas pelo National Cancer Institute (EUA) e cultivadas em meio RPMI 1640. Os compostos foram capazes de inibir o crescimento celular. Chamamos atenção para os compostos que inibiram acima de 50% da proliferação celular, pois foram qualificados para o ensaio de determinação de IC50 (concentração inibitória de 50% do crescimento celular) (Figuras 34,35).

Figura 34 - % de Inibição de proliferação celular de 1,2,4-oxadiazóis **14-16**.



Fonte: A autora (2020)

Figura 35 - % de Inibição de proliferação celular SKMEL e APG01 de **14-16**.



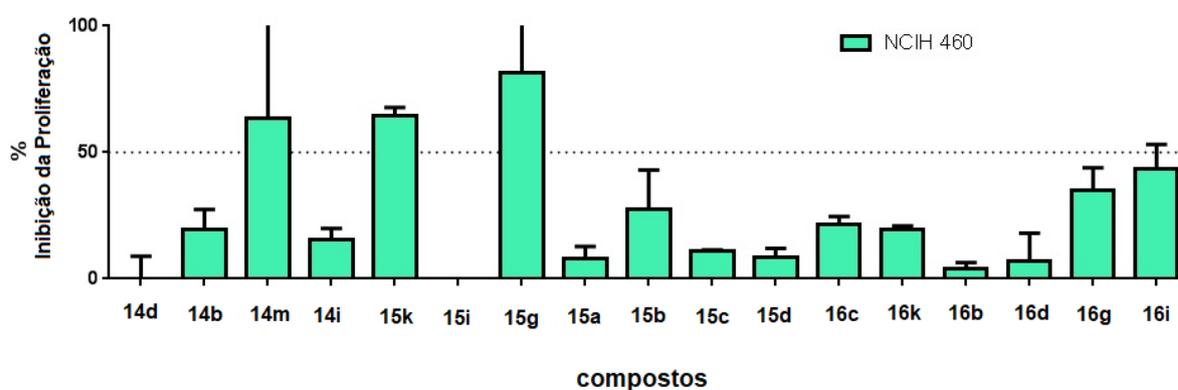
Fonte: A autora (2020)

Os dados da Tabela 14 são apresentados como valores de IC50 em μ g/mL ou μ M para os compostos **14m**, **15g** e **15k** contra as células tumorais NCIH-460

(carcinoma de pulmão), após 72 horas de tratamento, conforme determinado pelo método MTT. Os compostos **15g** e **15k** mostraram excelente atividade contra NCIH-460.

Concentramos nossa atenção nas células NCIH-460, porque há alguns dados da literatura que relacionam casos de câncer de pulmão e tuberculose. De acordo com a Figura 36 e Tabela 14, os compostos **14m**, **15g** e **15k** expressam melhor inibição da proliferação celular (Figura 36).

Figura 36 - % de Inibição de proliferação celular NCIH-460 de **14-16**.



Fonte: A autora (2020)

Tabela 14 - Valores de IC₅₀ de dados em µg/mL ou µM para os compostos **14m**, **15g** e **15k** contra NCIH-460, após 72 horas de tratamento, conforme determinado pelo método MTT. IC - Intervalo de confiança de 95%.

Compostos	14m	15g	15k	Dox
Estruturas				
IC ₅₀ (µg/mL)	5,30	1,16	1,00	0,08
IC ₅₀ (µM)	17,82	3,87	3,21	0,15

Fonte: A autora (2020)

Derivados de propargilamina, como a pargilina e a resagilina, são conhecidos por sua atividade antitumoral (mama humana) (LEE, 2012) e contra a doença de Parkinson (LUTSENKO, 2019), respectivamente. Em nossos resultados, dos derivados de propargilamina, compostos **15g** e **15k**, mostraram maior atividade antiproliferativa para células do carcinoma de pulmão (NCIH-460) (Tabela 14).

Os estudos biológicos antitumoral foram realizados no Laboratório de Oncologia Experimental, Núcleo de Pesquisa em Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará sob a supervisão dos Professores Claudia Pessoa e Roberto Nicolete.

4.4.2 Atividade Antituberculose

Os compostos **14-17** foram avaliados contra as cepas de *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) e *M. tuberculosis* H37Ra (ATCC 25177) utilizando metodologia adequada (PALOMINO, 2002; SANCHOTENE, 2008; ORME, 2001). A concentração mínima inibitória (MIC) foi determinada ($\mu\text{g/mL}$) e a rifampicina e o etambutol foram usados como compostos de referência. Os resultados da MIC dos compostos sintetizados juntamente com os fármacos de referência estão descritos na Tabela 15.

Tabela 15 - MIC e CC_{50} contra TB dos compostos **14-17**

Compostos	MM g mol^{-1}	Cepas		CC_{50} ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		IS ($\text{CC}_{50}/\text{MIC}$)	
		(MIC, $\mu\text{g mL}^{-1}$)		RAW	HepG2	$(\text{CC}_{50}\text{RAW}/\text{H}_{37}\text{Rv})$	$(\text{CC}_{50}\text{HepG2}/\text{H}_{37}\text{Rv})$
		H ₃₇ Ra	H ₃₇ Rv				
14l	267.32	32	32	19.82	54.20	0.61	1.69
14m	297.15	32	32	38.28	118.70	1.29	3.7
15a	281.35	≥ 64	≥ 64	32.13	108.60	0.5	1.69
15b	295.38	≥ 64	16	25.89	44.38	0.80	1.38
15c	360.25	≥ 64	32	31.77	53.45	0.90	1.67
15d	326.35	≥ 64	≥ 64	34.18	45.48	0.53	0.71
15e	360.25	32	32	15.67	101.80	0.48	3.18

15f	315.80	32	16	15.12	41.26	0.47	1.28
15g	299.34	64	64	20.92	41.08	0.32	0.64
15h	349.35	64	16	38.32	61.89	1.19	1.93
15i	326.35	≥ 64	≥ 64	26.74	43.73	0.41	0.68
15j	295.38	64	≥ 64	17.57	91.93	0.27	1.43
15k	311.38	≥ 64	64	27.96	72.54	0.46	1.13
15l	305.37	nd	≥ 64	13.11	27.95	0.20	0.43
15m	335.40	64	≥ 64	100.7	> 200	1.57	3.12
16a	652.69	16	16	28.61	19.91	1.78	1.24
16b	666.72	≥ 64	≥ 64	46.38	39.20	0.72	0.61
16c	-	nd	nd	nd	nd	nd	nd
16d	697.69	≥ 64	≥ 64	100.4	> 200	1.56	3.12
16e	731.59	4	8	39.11	47.63	9.77	11.90
16f	687.14	≥ 64	64	35.54	46.91	0.55	0.73
16g	670.68	≥ 64	≥ 64	31.48	28.80	0.49	0.45
16h	720.69	≥ 64	≥ 64	64.11	81.40	1.00	1.67
16i	697.69	≥ 64	≥ 64	80.22	> 200	1.25	3.12
16j	666.72	8	16	45.32	36.78	5.66	4.59
16k	682.72	16	32	86.32	141.20	0.25	1.24
16l	668.69	16	16	33.28	99.46	2.08	6.21
16m	638.67	≥ 64	≥ 64	16.29	79.84	0.25	1.24
17a	1048.06	≥ 64	≥ 64	116.70	11.79	1.82	0.18
17b	1078.08	≥ 64	≥ 64	> 200	47.02	3.12	0.73
4a	329.30	≥ 64	≥ 64	106.3	> 200	1.66	3.12
Rifampicina	822.9	0.062	0.125	80.39	175.90	643.12	1407.20
Etambutol	204.3	1	1	> 400	> 400	400.0	400.0

nd: não determinado.

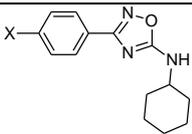
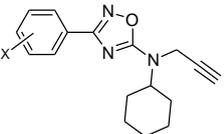
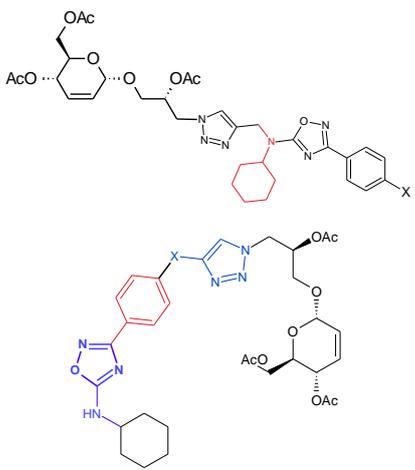
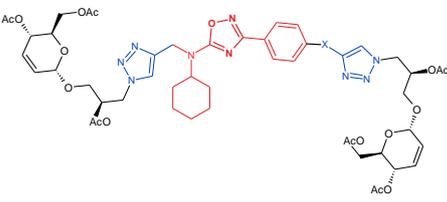
Fonte: A autora (2020)

Os melhores resultados estão destacados na Tabela 16. É possível observar uma relação estrutura com a atividade biológica. Os oxadiazóis **14l** e **14m** mostraram baixa atividade contra tuberculose (TB) e baixo índice de seletividade

(IS). A série de alquinos-oxadiazóis **15** também tiveram baixa atividade contra TB, excessão para os compostos **15b,f,h**, mas todos os compostos mostraram baixo IS. Em geral, os glicoglicero-triazol-oxadiazóis **16** apresentaram melhores resultados contra o MbtH₃₇Rv com destaque para os compostos **16e**, **16j** e **16m**, inclusive com melhor índice de seletividade. Entre os compostos **16l** e **16m**, o composto **16l** contendo o espaçador Aril-OCH₂ apresentou melhor resultado. Os bis-triazóis **17a** e **17b** não tiveram bons resultados tanto para atividade anti-TB quanto seu IS. Comparativamente ao azido-açúcar **4a** as modificações estruturais aumentaram a atividade biológica. Apesar dos compostos sintetizados não apresentarem melhores resultados do que os padrões de referência, novas entidades químicas devem ser descobertas devido a multirresistência dessas cepas.

O estudo biológico contra a tuberculose foi realizado no Departamento de Imunologia, Instituto Aggeu Magalhães (Fiocruz-PE) sob a supervisão da Dra. Lilian Maria Lapa Montenegro.

Tabela 16 - Principais resultados de atividade antituberculose **14-17**

Composto	Cepas (MIC, $\mu\text{g mL}^{-1}$)			CC ₅₀ ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		IS (CC ₅₀ /MIC)		
	X	H ₃₇ Ra	H ₃₇ Rv	RAW	HepG2	(CC ₅₀ RAW/ H ₃₇ Rv)	(CC ₅₀ HepG2/ H ₃₇ Rv)	
	14l	C≡CH	32	32	19.82	54.20	0.61	1.69
	14m	OCH ₂ C≡CH	32	32	38.28	118.70	1.29	3.7
	15a	H	≥ 64	≥ 64	32.13	108.60	0.5	1.69
	15b	<i>m</i> -CH ₃	≥ 64	32	25.89	44.38	0.80	1.38
	15f	<i>p</i> -Cl	32	16	15.12	41.26	0.47	1.28
	15h	<i>p</i> -CF ₃	64	32	38.32	61.89	1.19	1.93
	15m	<i>p</i> -OCH ₂ C≡CH	≥ 64	64	100.7	> 200	1.57	3.12
	16a	H	16	16	28.61	19.91	1.78	1.24
	16e	Br	4	8	39.11	47.63	9.77	11.90
	16j	CH ₃	8	16	45.32	36.78	5.66	4.59
	16k	OCH ₃	16	32	86.32	141.20	0.25	1.24
	16l	Aril-OCH ₂	16	16	33.28	99.46	2.08	6.21
	16m	-	≥ 64	≥ 64	16.29	79.84	0.25	1.24
	17a	-	≥ 64	≥ 64	116.70	11.79	1.82	0.18
	17b	Aril-OCH ₂	≥ 64	≥ 64	> 200	47.02	3.12	0.73

IS: Índice de seletividade relativo à cepa H₃₇Rv.

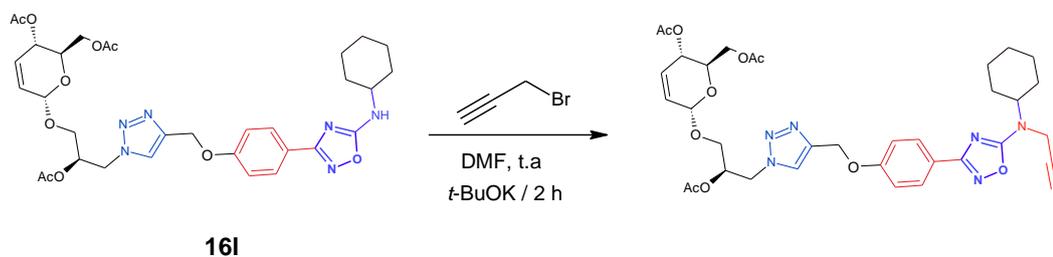
Fonte: A autora (2020)

5 CONCLUSÃO

Moléculas quirais foram sintetizadas contendo os heterociclos 1,2,3-triazol e 1,2,4-oxadiazol conjugados com glicero-carboidratos. Após preparo do carbonato de glicerol **2-(R,S)** e reação deste com tri-O-acetil-D-glucal **1** via protocolo de Ferrier modificado, adição de azida de sódio forneceu os azido-glicero-carboidratos **4a,c** em bons rendimentos 87-94%. O azido-carboidrato **12** foi preparado via oxidação de Dess-Martin com 87% de rendimento. Estes azido-carboidratos **4a**, **4c** e **12**, foram empregados em reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por sais de cobre (CuAAC). Os alcinos utilizados contendo a porção heterocíclica 1,2,4-oxadiazol foram preparados fornecendo uma diversidade de alcinos inéditos **15a-m**. Desta forma a síntese dos adutos gerou uma biblioteca de novos compostos bis-heterocíclico triazólico/oxadiazólico **16a-m**, **17a,b** contendo uma porção glicero-carboidrato. Foram realizadas atividades biológicas antitumoral e antituberculose. Foi observado que alguns alcinos-oxadiazólicos **14m**, **15g** e **15k** tiveram considerável atividade antitumoral contra células NCIH-460 (carcinoma de pulmão). No entanto foram pouco ativas contra tuberculose e apresentaram baixo índice de seletividade frente as células RAW e HepG2. Por outro lado, os compostos **16a**, **16e**, **16j** e **16m** mostraram melhores resultados contra tuberculose, inclusive com bons índices de seletividade para **16e,j**. Algumas dessas entidades químicas podem ser promissores protótipos para futuros estudos de modificação estrutural e biológico *in vitro* e *in vivo* mais avançados.

6 PERSPECTIVAS

- Estudos biológicos *in vivo* para antituberculose dos melhores resultados *in vitro*. Estudos *in vivo* dos compostos **16a**, **16e**, **16j**, **16k** e **16m** contra tuberculose estão em andamento em parceria com Dra. Lilian Montenegro do Instituto Aggeu Magalhães/UFPE – Fiocruz/PE.
- Modificação estrutural do compostos **16i** para glicero-carboidrato-1,2,3-triazol-1,2,4-oxadiazol *N*-propargila, com o objetivo de testar uma possível atividade combinada: antitumoral (carcinoma pulmonar) e antituberculose.



7 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

7.1 PROCEDIMENTOS GERAIS

Os reagentes comerciais e solventes utilizados nas reações foram adquiridos pela Sigma-Aldrich e Dinâmica. As reações foram acompanhadas por meio de cromatografia em camada delgada (CCD), eluídas em soluções de hexano e acetato de etila nas proporções de 7:3 ou 1:1. Para a revelação dos carboidratos, foi ainda utilizada solução 10% (v/v) de ácido sulfúrico em etanol.

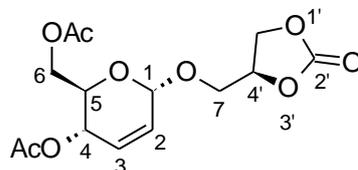
7.2 EQUIPAMENTOS

Os espectros de RMN foram realizados no aparelho Varian Mercury (300 MHz ou 400 MHz para ^1H e 75 MHz ou 100 MHz para ^{13}C), localizado na Central Analítica DQF-UFPE, utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetil sulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) como solvente. Os pontos de fusão dos compostos foram medidos em aparelho Mel-Temp/ Electrothermal, modelo 1002D localizado no Laboratório de Síntese Orgânica DQF-UFPE. As rotações específicas foram medidas em equipamento Anton Paar, modelo MCP200, localizado no Laboratório de Síntese de Compostos Bioativos da UFRPE, e a concentração expressa em g/100 mL ou g/mL, sendo o $[\alpha]_D^{25}$ expresso em grau.cm².g⁻¹. As análises de Massa de Alta Resolução foram realizadas em equipamento MicromassLC-MS/ESI(-)TOF Modelo Xevo G2-XS Qtof Waters localizado na Central Analítica CENAPESQ-UFRPE.

7.3 SÍNTESE DO 1-(4,6-DI-O-ACETIL-2,3-DIDEOXI-- α -D-ERITRO-HEX-2-ENOPIRANOSIL)-(4'S)-1',3'-DIOXOLAN-2'-ONA (**3a**)

Em um balão de reação foram dissolvidos 1,50 g (5,56 mmol) de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal (**1**) em 10 mL de CH_2Cl_2 (pré-seco em CaCl_2). Em banho de gelo, foram adicionados, lentamente, 300 mg (20% m/m) de montmorilonita K10-(5% $\text{FeCl}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) (MELO, 2015). Em seguida, foram adicionados 976 mg (8,27 mmol) do carbonato de glicerol (**2**). A mistura foi, então, mantida em refluxo por 10 minutos. O resíduo foi filtrado usando sílica gel e o solvente evaporado a baixa pressão, gerando 1,69 g da mistura de isômeros (**3a**) e (**3b**). O produto **3a** foi

obtido por meio de cristalização, utilizando uma mistura de acetato de etila-hexano. Foram obtidos 0,56 g do diastereoisômero puro (**3a**) (DA COSTA, 2016).

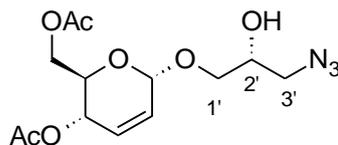


Rendimento = 31% (0.56 g); cristal incolor; PF = 116-118 °C; $[\alpha]_D^{25} = + 50$ (c 0.1 g/100 mL, CH₂Cl₂); $R_f = 0.23$ (hexano/AcOEt, 1:1). $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3466, 2907, 1792, 1742, 1373, 1231, 1033, 772. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 3.70 (dd, 1H, $J_{7a,7b} = 11.2$ e $J_{7a,4'} = 3.9$ Hz, H-7a), 4.00-4.06 [m, 2H, H-5 e H-7b (dd, 1H, $J_{7b,7a} = 11.2$ e $J_{7b,4'} = 3.9$ Hz)], 4.19 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = 12.3$ e $J_{6a,5} = 4.9$ Hz, H-6a), 4.22 (dd, 1H, $J_{6b,6a} = 12.3$ e $J_{6b,5} = 2.9$ Hz, H-6b), 4.36 (dd, 1H, $J = 8.5$ e 8.3 Hz, H-5'a), 4.52 (dd, 1H, $J = 8.5$ e 8.3 Hz, H-5'b), 4.85-4.89 (m, 1H, H-4'), 5.05 (sl, 1H, H-1), 5.29 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 9.7$, $J_{4,2} = 2.7$ e $J_{4,3} = 1.2$ Hz, H-4), 5.79 (aparente dt, 1H, $J_{2,3} = 10.2$ e $J_{2,1} = 2.7$ Hz, H-2), 5.91 (dd, 1H, $J_{3,2} = 10.2$ e $J_{3,4} = 1.2$ Hz, H-3). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 20.7 (CH₃), 20.8 (2CH₃), 62.6 (C-6), 64.9 (C-4), 66.0 (C-5'), 67.2 (C-7), 67.3 (C-5), 74.6 (C-4'), 94.5 (C-1), 126.5 (C-2), 130.0 (C-3), 154.6 (OCOO), 170.2 e 170.6 (OAc).

7.4 SÍNTESE DOS 3'-AZIDO-GLICERO-GLICOSÍDEOS-2,3-INSATURADOS (**4a**, **4c**, **5** e **12**)

Composto **4a** - Síntese do 1'-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(3'-azido-3'-deoxi)-sn-glicerol

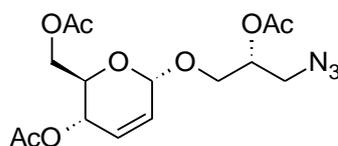
100 mg (0,30 mmol) do composto **3a** foram dissolvidos em 1 mL de uma mistura DMF-DMSO = 1:1. Em seguida foram adicionados 39,5 mg (0,60 mmol) de azida de sódio e a mistura foi mantida sob agitação e ao abrigo da luz à 100°C por 3h. Ao término da reação, foi realizada a extração do produto utilizando acetato de etila (3 x 10 mL). À fase orgânica foi adicionado Na₂SO₄ anidro e posteriormente filtrado. O solvente foi evaporado à baixa pressão. Após purificação em coluna cromatográfica (hexano/AcOEt, 1:1), foram obtidos 92 mg do composto **4a**.



Rendimento = 87 % (92 mg); óleo incolor; $[\alpha]_D^{25} = +60$ (*c* 0.1 g/100 mL, CH₂Cl₂); $R_f = 0.52$ (hexano/AcOEt, 1:1). **IV** cm^{-1} : 3473, 2929, 2103, 1742, 1372, 1240, 1043, 607. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.73 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, OH), 3.36, (dd, 1H, *J* = 12.4 e 4.9 Hz, H-3'a), 3.40 (dd, 1H, *J* = 12.4 e 6.3 Hz, H-3'b), 3.63 (dd, 1H, *J* = 10.5 e 6.1 Hz, H-1'a), 3.81 (dd, 1H, *J* = 10.5 e 3.9 Hz, H-1'b), 3.98 (m, 1H, H-2'), 4.08 (ddd, 1H, *J* = 9.5, 5.3 e 3.2 Hz, H-5), 4.18 (dd, 1H, *J* = 12.0 e 5.3 Hz, H-6a), 4.21 (dd, 1H, *J* = 12.0 e 3.2 Hz, H-6b), 5.04 (sl, 1H, H-1), 5.27 (ddd, 1H, *J* = 9.5, 2.4 e 1.4 Hz, H-4), 5.84 (dt aparente, 1H, *J* = 10.2 e 2.4 Hz, H-2), 5.91 (dl, 1H, *J* = 10.2 Hz, H-3). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**: δ 20.7, 20.9, 53.3, 63.0, 65.1, 67.3, 69.6, 70.7, 95.1, 127.1, 129.5, 170.1, 170.9.

Composto 4c - Síntese do 1'-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(2'-O-acetil-3'-azido-3'-deoxy)-sn-glicerol

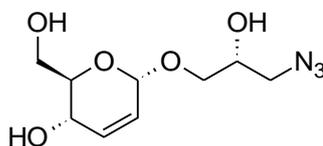
100 mg (0,30 mmol) do composto **3a** foram dissolvidos em 1 mL de uma mistura 1:1 de DMF e DMSO. Em seguida foram adicionados 39,5 mg (0,60 mmol) de azida de sódio e a mistura foi mantida sob agitação e ao abrigo da luz à 100 °C por 3h. O aquecimento foi então desligado e, após a mistura atingir a temperatura ambiente, foram adicionados 0,23 mL (2,40 mmol) de anidrido acético e proceguiu-se a agitação durante a noite em temperatura ambiente. Ao término da reação, a mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de NaHCO₃, em seguida procedeu-se uma extração utilizando-se acetato de etila (3 x 10 mL). Após purificação em coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila, 1:1), foram obtidos 106 mg do composto **4c**.



Rendimento = 94% (106 mg); óleo incolor; $R_f = 0.73$ (hexano/AcOEt, 1:1); $[\alpha]_D^{25} = +40$ (c 0.1 g/100 mL, CH_2Cl_2). **IV** cm^{-1} : 3466, 2933, 2101, 1732, 1373, 1233, 1043, 606. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.06 (s, 3H, CH_3), 3.42 (dd, 1H, $J = 13.2$ e 5.8 Hz, $\text{H}3'a$), 3.49 (dd, 1H, $J = 13.2$ e 4.5 Hz, $\text{H}3'a$), 3.60 (dd, 1H, $J = 10.4$ e 5.2 Hz, $\text{H}1'a$), 3.85 (dd, 1H, $J = 10.4$ e 5.8 Hz, $\text{H}1'b$), 4.00 (ddd, 1H, $J = 9.7, 5.1$ e 2.7 Hz, $\text{H}5$), 4.12 (dd, 1H, $J = 12.2$ e 2.7 Hz, $\text{H}6a$), 4.20 (dd, 1H, $J = 12.2$ e 5.1 Hz, $\text{H}6b$), 4.98 (sl, 1H, $\text{H}1$), 5.07-5.14 (m, 1H, $\text{H}2'$), 5.25 (dq aparente, 1H, $J = 9.7$ e 1.8 Hz, $\text{H}4$), 5.75 (ddd, 1H, $J = 10.3, 2.1$ e 1.8 Hz, $\text{H}2$), 5.85 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz, $\text{H}3$). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 20.5 (3 CH_3), 20.8, 50.6, 62.7, 65.0, 66.4, 67.0, 70.9, 94.4, 126.9, 129.4, 169.9, 170.0, 170.5.

Composto 5 - Síntese do 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(3'-azido-3'-deoxi)-sn-glicerol

Primeiro foi realizada a azidação de 100 mg (0,30 mmol) do composto **3**, empregando o método descrito no item 6.4.1. Foi realizada uma extração utilizando água e acetato de etila (3x 10 mL). À fase orgânica foi adicionado Na_2SO_4 anidro, foi feita uma filtração simples e o solvente foi removido à baixa pressão. Ao resíduo foi adicionado 2 mL de metanol e 83 mg (0,60 mmol) de K_2CO_3 . Após 1h sob agitação em temperatura ambiente, a mistura foi filtrada utilizando-se sílica gel e o produto foi purificado em coluna cromatográfica (AcOEt/MeOH, 9:1). O produto foi obtido com 97% de rendimento.

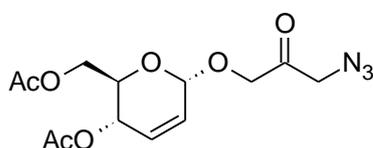


Rendimento = 97% (72 mg); óleo amarelado; $R_f = 0.30$ (AcOEt); $[\alpha]_D^{25} = +40$ (c 0.1 g/100 mL, MeOH). **RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 3.19 (dd, 1H, $J = 12.9$ e 6.5 Hz, $\text{H}1'a$), 3.28 (dd, 1H, $J = 12.9$ e 3.6 Hz, $\text{H}1'b$), 3.38-3.51 (m, 3H, $\text{H}2'$, $\text{H}6a$ e $\text{H}6b$), 3.67-3.56 (m, 2H, $\text{H}3'a$ e $\text{H}3'b$), 3.87-3.78 (m, 2H, $\text{H}4$ e $\text{H}5$), 4.63 (sl, 1H,

OH), 4.92 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-1), 5.07 (sl, 1H, OH), 5.28 (sl, 1H, OH), 5.65 (dt aparente, 1H, $J = 10.0$ e 2.4 Hz, H-2), 5.84 (dd, 1H, $J = 10.0$ e 1.8 Hz, H-3). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6):** δ 53.6 (C-3'), 60.8 (C-6), 62.2 (C-4), 68.9 (C-1'), 69.4 (C-5), 72.8 (C-2'), 93.7 (C-1), 125.2 (C-2), 134.6 (C-3). ESI-HRMS calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 268.0898$; encontrado = 268.0803.

Composto 12 - Síntese do 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(3'-azido-3'-deoxi)-propan-2'-ona

Para a síntese do composto **12** foi dissolvido 329 mg (1 mmol, 1 equiv.) da mistura diastereomérica **4a** e **4a'** em 2 mL de diclorometano pré-seco, em temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 336 mg (4 mmol, 4 equiv.) de bicarbonato de sódio, sob agitação. Após 30 minutos, foram adicionados 636 mg (1,5 mmol, 1,5 equiv.) do Periodinano de Dess-Martin (DMP) e a mistura foi mantida sob agitação, em temperatura ambiente por 1 hora, quando a conversão do material de partida pode ser verificada por CCD ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1). Após a reação, a mistura reacional foi diluída em 2 mL de diclorometano e à ela foi adicionada, lentamente, uma mistura contendo uma solução saturada de tiosulfato de sódio, solução saturada de bicarbonato de sódio e água destilada (1:1:1). Esta mistura foi mantida sob vigorosa agitação por 1 hora, resultando na separação em duas fases. Foi realizada a extração do material orgânico utilizando-se diclorometano (3x 15 mL). O material foi purificado em coluna cromatográfica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1), resultando na obtenção de 285 mg (87%) do composto **12**.



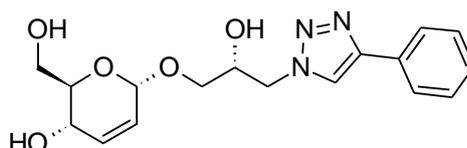
Rendimento = 87% (285 mg); óleo incolor; $R_f = 0.82$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1); $[\alpha]_D^{25} = +91$ (0.104 g/100 mL, CH_2Cl_2). **RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/300$ MHz)** δ (ppm): 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 4.11 (DDD, 1H, $j = 10.0, 5.3$ e 3.0 Hz, H-5), 4.15 (s, 2H, CH_2), 4.22 (m, 2H, H-6a e H-6b), 4.30 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz, H-1'a), 4.42 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz,

H-1'b), 5.07 (sl, 1H, H-1), 5.32 (dd, 1H, J= 10.0 e 1.8 Hz, H-4), 5.88 (dt aparente, 1H, J= 10.0 e 2.3 Hz, H-2), 5.98 (d, 1H, J= 10.5 Hz, H-3). **RMN ¹³C (CDCl₃/75 MHz)** δ (ppm): 20.7, 20.9, 55.6, 62.7, 65.0, 67.6, 71.9, 94.8, 126.4, 130.3, 170.2, 170.7, 201.7. **ESI-HRMS** calculado para C₁₃H₁₇N₃O₇Na [M+Na]⁺ :350.0953; encontrado: 350.0958.

7.5 SÍNTESE DOS GLICERO-CARBOIDRATOS TRIAZÓLICOS (7a-f)

Composto 7a - Síntese do 1'-O-(2,3-dideoxy-α-D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(3'-deoxy)-4-(fenil)-1,2,3-triazol-1-il-sn-glicerol

One-pot. etapa 1) Em um tubo Schlenk, foi realizada a reação de azidação de 100 mg (0,3 mmol) do composto (3), utilizando-se o método descrito no item 6.4.1. Etapa 2) A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, a ela foi adicionado 1 mL de metanol e 83 mg (0,6 mmol) de K₂CO₃, formando o composto 5. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1h. Etapa 3) Em um outro tubo Schlenk, sob atmosfera inerte, foram adicionados 3 mL de uma mistura 1:1 de terc-BuOH e água, 45 mg (0,18 mmol) de CuSO₄·5H₂O, 53 mg (0,27 mmol) de ascorbato de sódio e 46 mg (0,45 mmol) de fenil acetileno. Esta mistura foi transferida, por meio de canulação, para o primeiro tubo Schlenk, contendo o composto (5) sob atmosfera inerte. A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos. O produto foi purificado em placa preparativa, utilizando uma mistura de 50% de acetato de etila em hexano. Foi necessário eluir a placa 5 vezes para que o produto estivesse completamente separado de outros componentes da mistura. O produto final foi obtido com rendimento global de 71% após as 3 etapas.

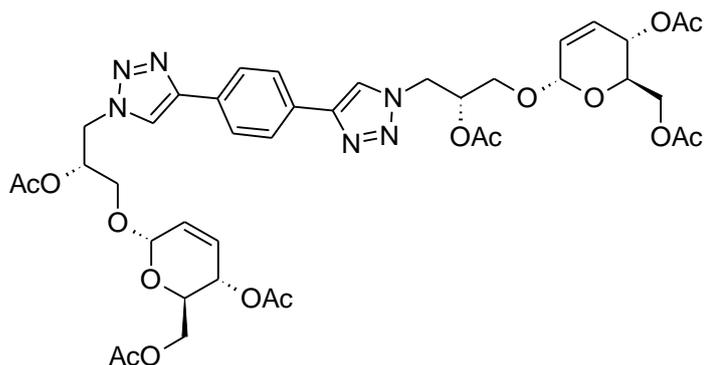


Rendimento = 71 % (74 mg); óleo incolor; R_f = 0.1 (hexano/AcOEt = 1:1, eluída 5 vezes). [α]_D²⁵ = + 30 (c 0.1 g/100 mL, MeOH). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)**: δ

3.45-3.56 (m, 3H, H6a, H6b, H-5), 3.66-3.70 (m, 2H, H-1'a, H-1'b), 3.88 (d, 1H, J= 8.2 Hz, H-4), 4.08 (dl, 1H, J= 4.7 Hz, H-2'), 4.30 (dd, 1H, J= 14.1 e 8.3 Hz, H-3'a), 4.54 (dd, 1H, J= 14.0 e 3.5 Hz, H-3'b), 4.67 (sl, 1H, OH), 4.97 (sl, 1H, H-1), 5.11 (sl, 1H, OH), 5.37 (sl, 1H, OH), 5.71 (dt aparente, 1H, J= 10.2 e 2.3 Hz, H-2), 5.87 (d, 1H, J= 10.2 Hz, H-3), 7.32 (t, 1H, J= 7.5 Hz, H-Ar), 7.44 (t, 2H, J= 7.5 Hz, H-Ar), 7.85 (d, 2H, J= 7.5Hz, H-Ar), 8.50 (s, 1H, H-5'_{triazol}). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆):** δ 53.3 (C-3'), 60.8 (C-6), 62.3 (C-4), 68.4 (C-1'), 69.6 (C-5), 72.9 (C-2'), 93.8 (C-1), 122.3 (C-5'_{triazol}), 125.1, 125.2 (C-Ar), 127.7, 128.8, 130.9 (C-Ar), 134.7, 146.0 (C-4'_{triazol}). ESI-HRMS calculado para C₁₇H₂₂N₃O₅Na [M+Na]⁺ = 370.1367; encontrado = 370.1219.

Composto 7b - Síntese do 4,4'-[(1,4-fenileno)-bis(1'-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(2'-acetil-3'-deoxi)]-di-1H-1,2,3-triazol-1-il-sn-glicerol

Em um tubo Schlenk, sob atmosfera inerte, foram adicionados 2 mL de água, 14 mg (0,056 mmol) de CuSO₄·5H₂O, 17 mg (0,084 mmol) de ascorbato de sódio e 9 mg (0,070 mmol) do 1,4-dietinilbenzeno. Esta mistura foi transferida, por meio de canulação, para outro tubo Schlenk, contendo 58 mg (0,160 mmol) do composto **4c** solubilizado em 2 mL de álcool terc-butilico sob atmosfera inerte. A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 2 h. Ao término da reação, o solvente foi evaporado à baixa pressão e procedeu-se uma extração com água e acetato de etila (3x 10 mL). O produto foi purificado em coluna cromatográfica em hexano/AcOEt (1:1), aumentando a polaridade até atingir 100% de acetato de etila.

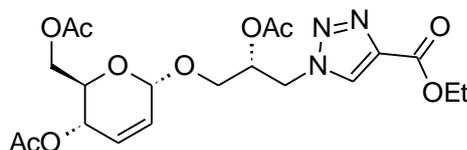


Rendimento = 64% (74 mg); sólido incolor; PF= 110-111 °C; $R_f = 0.3$ (AcOEt); $[\alpha]_D^{25} = +130$ (c 0.1 g/100 mL, CH₂Cl₂). **IV** cm^{-1} : 3103, 2928, 1742, 1375, 1233, 1044, 606. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 2.08 (s, 6H, CH₃), 2.11 (s, 12H, CH₃), 3.64 (dd, 2H, J= 10.6 e 4.7 Hz, H-1'a), 3.89 (dd, 2H, J= 10.6 e 5.9 Hz, H-1'b), 4.14 (ddd, 2H, J= 9.4, 5.2 e 2.4 Hz, H-5), 4.19 (dd, 2H, J= 12.4 e 2.4 Hz, H6a), 4.28 (dd, 2H, J= 12.4 e 5.2 Hz, H-6b), 4.72-4.73 (m, 4H, H-3'a e H-3'b), 5.05 (sl, 2H, H-1), 5.33 (d, 2H, J= 9.4 Hz, H-4), 5.37-5.41 (m, 2H, H-2'), 5.85 (dt aparente, 2H, J= 10.5 e 1.7 Hz, H-2), 5.95 (d, 2H, J= 10.5 Hz, H-3), 7.87 (s, 2H, H-5' triazol), 7.91 (s, 4H, H-Ar). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**: δ 20.7, 20.8, 20.9, 50.1, 62.8, 65.1, 66.3, 67.2, 70.5, 94.7, 110.0, 120.5, 126.2, 126.9, 129.8, 130.2, 147.5, 169.9, 170.2, 170.8. ESI-HRMS calculado para C₄₀H₄₉N₆O₁₆ [M+Na]⁺: 891.3013; encontrado: 891.3011.

Composto 7c - Síntese do 1'-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxy- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(2'-acetil-3'-deoxi-[4-(etoxi-carbonil)]-1H-1,2,3-triazol-1-il-sn-glicerol

Em um tubo Schlenk, sob atmosfera inerte, foram adicionados 2 mL de água, 68 mg (0,272 mmol) de CuSO₄·5H₂O, 80,8 mg (0,408 mmol) de ascorbato de sódio e 66 mg (0,68 mmol) do propionato de etila. Esta mistura foi transferida, por meio de canulação, para outro tubo Schlenk, contendo 168 mg (0,45 mmol) do composto **4c** solubilizado em 2 mL de diclorometano sob atmosfera inerte. A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 45 minutos. Ao término da reação, o solvente foi evaporado à baixa pressão e procedeu-se uma extração com água e acetato de etila (3x 15 mL). O produto foi purificado em coluna

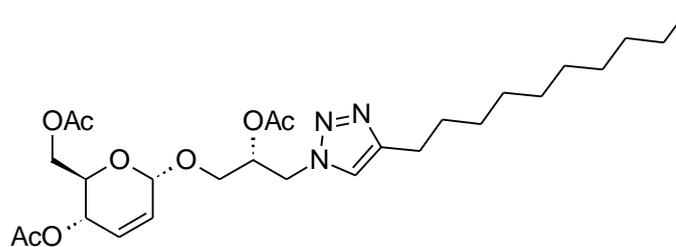
cromatográfica em hexano/AcOEt (1:1). Após purificação, foram obtidos 178,6 mg do produto **7c**.



Rendimento = 85% (178.6 mg); óleo amarelo; $R_f = 0.22$ (hexano/AcOEt, 1:1 → AcOEt). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.42 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3 etil), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 3.60 (dd, 1H, $J = 10.5$ e 4.7 Hz, CH_2 glicerol), 3.84 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 5.8 Hz, CH_2 glicerol), 4.09 (ddd, 1H, $J = 9.4$ e 2.8 Hz, H-5), 4.17 (dd, 1H, $J = 12.1$ e 1.6 Hz, H-6), 4.27 (dd, 1H, $J = 12.1$ e 5.5 Hz, H-6'), 4.43 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 4.73 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz, CH_2), 5.03 (sl, 1H, H-1), 5.34 (dd, 1H, $J = 8.8$ e 2.9 Hz, H-4), 5.83 (dt aparente, 1H, $J = 10.6$ e 2.4 Hz, H-2), 5.93 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-3), 8.14 (sl, 1H, H-5' triazol). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 14.2, 20.7, 20.8, 20.9, 29.6, 50.4, 61.4, 62.8, 65.1, 66.0, 67.2, 70.1, 94.6, 126.8, 128.4, 129.8, 160.6, 169.7, 170.2, 170.7.

Composto 7d - Síntese do 1'-O-(4,6-Di-O-acetil-2,3-dideoxy- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(2'-acetil-3'-deoxi-[4-(n-decil)]-1,2,3-triazol-1-il-sn-glicerol

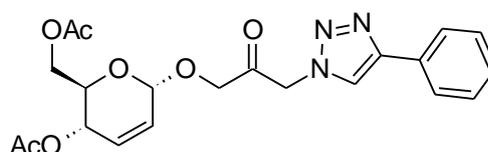
Em um tubo Schlenk, sob atmosfera inerte, foram adicionados 2,0 mL de água, 49,5 mg (0,198 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 58.8 mg (0,297 mmol) de ascorbato de sódio e 82,2 mg (0,495 mmol) do fenil acetileno. Esta mistura foi transferida, por meio de canulação, para outro tubo Schlenk, contendo 122 mg (0,33 mmol) do composto **4c** solubilizado em 2,0 mL de diclorometano sob atmosfera inerte. A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 45 minutos. Ao término da reação, o solvente foi evaporado à baixa pressão e procedeu-se uma extração com água e acetato de etila (3x 10 mL). O produto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano/AcOEt, 1:1), obtendo-se 155,1 mg (87% de rendimento) do produto desejado.



Rendimento 87%; óleo incolor, $R_f = 0,53$ (Hexano/AcOEt,1:1). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 0.88 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.30 (m, 12H, 6 CH_2), 1.66 (m, 4H, 2 CH_2), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.71 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, CH_2), 3.58 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 4.7 Hz, H-1'a), 3.86 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 5.1 Hz, H-1'b), 4.10 (ddd, 1H, $J = 9.8, 4.7$ e 2.4 Hz, H-5), 4.18 (dd, 1H, $J = 12.1$ e 2.7 Hz, H-6a), 4.27 (dd, 1H, $J = 12.2$ e 5.1 Hz, H-6b), 4.57 (dd, 1H, $J = 14.4$ e 6.3 Hz, H-3'a), 4.64 (dd, 1H, $J = 14.5$ e 4.7 Hz, H-3'b), 5.02 (sl, 1H, H-1), 5.29-5.33 (m, 2H, H-2' e H-4), 5.83 (ddd, 1H, $J = 10.2, 2.6$ e 2.0 Hz, H-2), 5.93 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, H-3), 7.30 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 14.1, 20.7, 20.8, 20.9, 22.6, 25.6, 29.2, 29.3, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 31.9, 49.8, 62.8, 65.1, 66.5, 67.2, 69.6, 70.7, 94.7, 121.3 127.0, 129.8 148.7, 169.8, 170.2, 170.7.

Composto 7e - Síntese do 1'-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxy- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(3'-deoxi-[4-(fenil)]-1H-1,2,3-triazol-1-il-propan-2'-ona

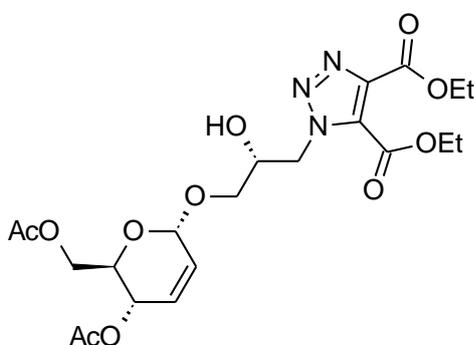
Em um tubo Schlenk, sob atmosfera inerte, foram adicionados 1,5 mL de água, 30 mg (0,12 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 35,6 mg (0,18 mmol) de ascorbato de sódio e 30,6 mg (0,3 mmol) do fenil acetileno. Esta mistura foi transferida, por meio de canulação, para outro tubo Schlenk, contendo 64 mg (0,2 mmol) do composto **12** solubilizado em 1,5 mL de diclorometano sob atmosfera inerte. A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 45 minutos. Ao término da reação, o solvente foi evaporado à baixa pressão e procedeu-se uma extração com água e acetato de etila (3x 10 mL). O produto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano/AcOEt, 1:1), obtendo-se 76,2 mg do produto **7e**.



Rendimento: 89% (76.2 mg); óleo amarelo; $R_f = 0.13$ (hexano/AcOEt, 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 4.12 (m, 1H, H-5), 4.21 (d, 2H, $J = 4.1$ Hz, H-6a e H-6b), 4.34 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz, H-1'a), 4.49 (d, 1H, $J = 17$ Hz, H-1'b), 5.09 (sl, 1H, H-1), 5.33 (dd, 1H, $J = 9.4$ e 1.7 Hz, H-4), 5.48 (sl, 2H, H-1'a e H-1'b), 5.89 (dt aparente, 1H, $J = 9.9$ e 2.3 Hz, H-2), 5.99 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-3), 7.43 (m, 3H, H-Ar), 7.84 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-Ar), 7.90 (s, 1H, H-triazol). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 20.7, 20.9, 29.6, 56.1, 62.6, 65.0, 67.6, 71.9, 94.9, 121.3, 125.7, 126.3, 128.3, 128.8, 130.2, 130.4, 148.2, 170.2, 170.8, 199.2.

Composto 7f - Síntese do 4,5-bis-(etoxicarbonil)-1'-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(3'-azido-3'-deoxi)-1H-1,2,3-triazol-1-il-sn-glicerol

Em um tubo Schlenk, sob atmosfera inerte, foram adicionados 2 mL de água, 45 mg (0,18 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 53,5 mg (0,27 mmol) de ascorbato de sódio e 76,5 mg (0,45 mmol) do dietil acetilenodicarboxilato. Esta mistura foi transferida, por meio de canulação, para outro tubo Schlenk, contendo 100 mg (0,3 mmol) do composto **4a** solubilizado em 2 mL de diclorometano sob atmosfera inerte. A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 45 minutos. Ao término da reação, o solvente foi evaporado à baixa pressão e, então, foi realizada uma extração com água e acetato de etila (3x 15 mL). O produto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano/AcOEt, 1:1), obtendo-se 112,4 mg do produto **7f**.



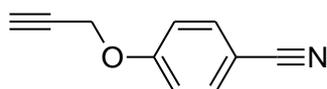
Rendimento = 75% (112.4 mg); óleo incolor; $R_f = 0.23$ (hexano/AcOEt, 1:1). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 1.40 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.41 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 3.60 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 5.8 Hz, H-1'a), 3.86 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 4.3 Hz, H-1'b), 4.10 (m, 1H, H-5), 4.20 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H-6a), 4.21 (s, 1H, H-6b), 4.26 (m, 1H, H-2'), 4.42 (q, 2H, $J = 4.3$ Hz, CH_2), 4.46 (q, 2H, $J = 4.3$ Hz, CH_2), 4.73 (dd, 1H, $J = 14.1$ e 7.4 Hz, H-3'a), 4.80 (dd, 1H, $J = 14.0$ e 4.3 Hz, H-3'b), 5.04 (sl, 1H, H-1), 5.28 (ddd, 1H, $J = 9.8, 3.1$ e 2.0 Hz, H-4), 5.82 (dt aparente, 1H, $J = 10.6$ e 2.3 Hz, H-2), 5.92 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-3). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 13.8, 14.1, 20.7, 20.9, 52.4, 61.8, 62.9, 63.0, 65.1, 67.4, 69.4, 70.3, 95.1, 127.0, 129.6, 131.1, 140.0, 158.9, 160.0, 170.1, 170.7.

7.6. SÍNTESE DOS ALCINOS 1,2,4-OXADIAZÓIS (10a-d)

A síntese dos *1,2,4-oxadiazóis acetilênicos 10a-b* é descrita a seguir. Os *1,2,4-oxadiazóis acetilênicos 10c-d* foram fornecidos pela Profa Janaina Versiani.

Composto 8 - Síntese da 4-(prop-2-in-1-ilóxi)benzonitrila

Em um balão de 50 ml, foram dissolvidos 1,190 g (10 mmol) da 4-hidroxi-benzonitrila em 10 mL de DMF seco. Em seguida foram acrescentados 6,210 g (45 mmol) de K_2CO_3 . Manteve-se a mistura sob agitação por 5 minutos e então, foram adicionados 5,355 g (45 mmol) do brometo propargílico. A mistura reacional foi mantida sob agitação durante a noite a temperatura ambiente. Ao término da reação, foi adicionado gelo no balão de reação para a precipitação do produto. Proceguiu-se com uma filtração à vácuo, seguida de recristalização, obtendo-se 1,492 g do produto desejado.

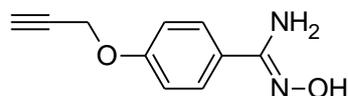


Rendimento 95% (1.495 g); cristal incolor; PF = 110-111°C; $R_f = 0.5$ (hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 2.56 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, CH), 4.74 (d, 2H,

$J = 3.0 \text{ Hz, CH}_2$), 7.04 (m, 2H, H-Ar), 7.60 (m, 2H, H-Ar). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)**: δ 55.7, 76.2, 76.3, 104.7, 115.4, 118.7, 133.7, 160.4. (LYKAKIS, 2011)

Composto 9 - Síntese da N'-hidroxi-4-(prop-2-in-1-ilóxi)benzenocarboximidamida

Em um balão de 250 ml, foram dissolvidos 1,573 g (10,02 mmol) do composto **8** em 100 ml de etanol. Em um béquer foram adicionados 100 mL de água destilada e em seguida foram dissolvidos 3,367 g (40,08 mmol) de NaHCO_3 e 2,786 g (40,08 mmol) do cloridrato de hidroxilamina. Esta mistura foi adicionada ao balão contendo o composto **8**. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 48 horas. O etanol foi evaporado à baixa pressão e o produto foi extraído da fase aquosa utilizando-se acetato de etila (3x 60 mL). Após a evaporação do solvente, obteve-se 1,652g do produto após cristalização ou mistura metanol-diclorometano.

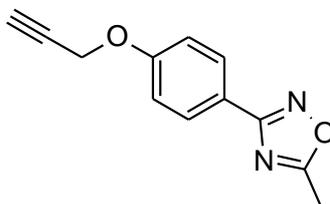


Rendimento 87% (1.652g) Lit. = 60% (YUTA, 2018); cristal incolor; PF = 159-161 °C; $R_f = 0.34$ (hexano/AcOEt, 1:1). **RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)**: δ 3.56 (t, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz, CH}$), 4.81 (d, 2H, $J = 2.8 \text{ Hz, CH}_2$), 5.72 (sl, 2H, NH_2), 6.97 (dd, 2H, $J = 9.0$ E 2.4 Hz, H_{Ar}), 7.61 (dd, 2H, $J = 9.0$ E 2.4 Hz, H_{Ar}), 9.47 (s, 1H, NOH). **RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)**: δ 55.4, 78.2, 79.1, 114.4, 126.5, 126.6, 150.5, 157.7. Dados de acordo com a literatura (YUTA, 2018).

Composto 10a - Síntese do 5-metil-3-[4-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol

Em um balão de 25 mL, foram adicionados 190 mg (1 mmol) do composto **9** e 153 mg (1,5 mmol) do anidrido acético. A mistura foi mantida sob agitação magnética, a 200 °C, por 2 horas. Ao término da reação, foi realizada uma extração ácido/base,

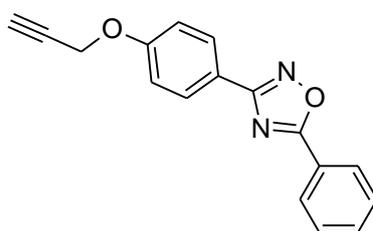
utilizando solução saturada de NaHCO_3 e acetato de etila. Obteve-se 171,5 mg do produto após cristalização em metanol e água.



Rendimento 90% (117.5 mg); cristal incolor; PF = 53-55 °C; R_f = 0.8 (hexano/AcOEt, 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 2.55 (t, 1H, J = 2.4 Hz, CH), 2.63 (s, 3H, CH_3), 4.75 (d, 2H, J = 2.1 Hz, CH_2), 7.06 (dd, 2H, J = 8.7 e 2.4 Hz, H_{Ar}), 8.01 (dd, 2H, J = 8.7 e 2.4 Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 12.4, 55.8, 75.9, 78.0, 115.2, 120.2, 122.1, 128.7, 128.9, 159.7, 168.0, 176.3.

Composto 10b - Síntese do 5-fenil-3-[4-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol

Em um balão de 50 mL foram adicionados 217 mg (1,14 mmol) do composto **9**, 320 mg (2,28 mmol) de cloreto de benzoíla e 8 mL de piridina seca. A mistura foi mantida sob agitação à 200 °C por 3 horas. Após o término da reação, a mistura reacional foi vertida num béquer contendo gelo. Em seguida foi adicionada solução de HCl 37% para a neutralização da piridina. Após a precipitação do produto, foi feita uma filtração à vácuo. O sólido foi colocado num béquer contendo solução saturada de NaHCO_3 por 1 hora e o produto foi novamente filtrado e cristalizado em metanol e água, obtendo-se 264 mg do produto desejado.



Rendimento 84% (264 mg); cristal incolor; PF = 122-123 °C; R_f = 0.56 (hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 2.56 (t, 1H, J = 2.4 Hz, CH), 4.77 (d, 2H, J = 2.4 Hz, CH_2), 7.10 (dd, 2H, J = 9.4 e 2.4 Hz, H-Ar), 7.58 (m, 3H, H-Ar), 8.14 (dd, 2H, J = 8.8 e 1.8 Hz, H-Ar), 8.21 (m, 2H, H-Ar). **RMN ^{13}C (75 MHz,**

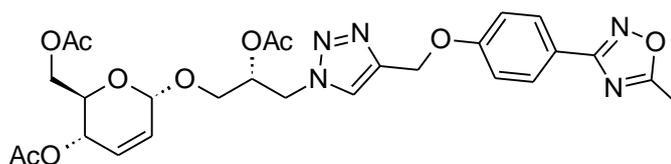
CDCl₃): δ 55.8, 76.0, 78.0, 115.1, 120.3, 124.3, 128.1, 129.0, 129.1, 132.6, 159.8, 168.5, 175.5.

7.7 SÍNTESE DOS CICLOADUTOS (11a-d)

Em um tubo Schenk, sob atmosfera inerte, foram adicionados água, 0,4 mol % de CuSO₄·5H₂O (em relação ao alcino), 0,6 mol % de ascorbato de sódio (em relação ao alcino) e 1,5 equivalentes do 1,2,4-oxadiazóis acetilênicos. Esta mistura foi transferida, por meio de canulação, para outro tubo Schenk, contendo o composto **4c** solubilizado em diclorometano sob atmosfera inerte. A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 45 minutos. Ao término da reação, o solvente foi evaporado à baixa pressão e procedeu-se uma extração com água e acetato de etila. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica em hexano/AcOEt (1:1).

Composto 11a - 1'-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxy- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(2'-acetil-3'-deoxi-[4-(5-metil-3-[4-(metil-óxi)fenil]-1,2,4-oxadiazolil)]-1H-1,2,3-triazol-1-il-sn-glicerol

Foram utilizados 197 mg (0,53 mmol) do composto **6** e 170 mg (0,79 mmol) do alcino **10a**. Após purificação, foram obtidos 198 mg do produto desejado.

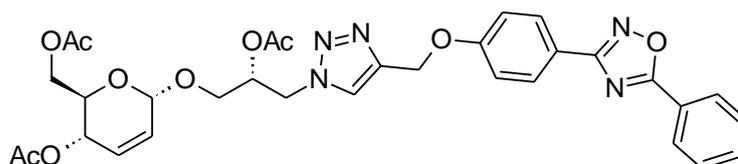


Rendimento = 64% (198 mg); óleo incolor; R_f = 0.26 (Hexano/AcOEt, 1:1); $[\alpha]_D^{25} = +45$ (c 0.001 g/mL, CH₂Cl₂). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 2.03 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.63 (s, 3H, CH₃ oxadiazol), 3.58 (dd, 1H, J= 11.0 e 5.9 Hz, H-1'a), 3.84 (dd, 1H, J= 11.0 e 5.9 Hz, H-1'b), 4.09 (ddd, 1H, J=9.8, 5.1 e 2.3 Hz, H-5), 4.18 (dd, 1H, J= 12.1 e 2.3 Hz, H-6a), 4.27 (dd, 1H, J= 12.1 e 5.1 Hz, H-6b), 4.84 (dd, 1H, J= 14.5 e 6.2 Hz, H-3'a), 4.69 (dd, 1H, J= 14.1 e 4.3 Hz, H-3'b), 5.00 (sl, 1H, H-1), 5.29 (s, 2H, CH₂), 5.30-5.34 (m, 2H, H-4 e H-2'), 5.81 (ddd, 1H,

$J = 10.2, 2.7$ e 1.9 Hz, H-2), 5.92 (d, 1H, $J = 10.2$, H-3), 7.07 (dt aparente, 2H, $J = 9.0$ e 1.7 Hz, H-Ar), 7.66 (s, 1H, H_{triazol}), 8.00 (dt aparente, 2H, $J = 9.0$ e 1.9 Hz, H-Ar). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 12.3, 20.7, 20.8, 20.9, 50.1, 62.0, 62.8, 65.1, 66.3, 67.2, 70.4, 94.6, 115.0, 119.9, 123.6, 126.8, 129.0, 129.8, 144.0, 160.3, 167.9, 169.7, 170.2, 170.7, 176.3.

Composto 11b - 1'-O-[4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxy- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil]-[2'-acetil-3'-deoxi]-[4-(5-fenil-3-[4-(metil-óxi)fenil]-1,2,4-oxadiazolil)]-1H-1,2,3-triazol-1-il-sn-glicerol

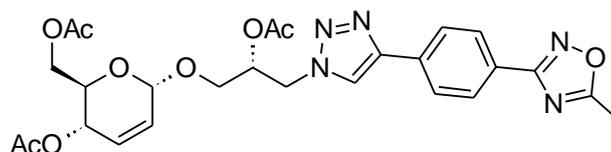
Foram utilizados 200 mg (0,54 mmol) do composto **4c** e 223,3 mg (0,81 mmol) do alcino **10b**. Após purificação, foram obtidos 245 mg do composto **11b**.



Rendimento = 70%; óleo incolor; $R_f = 0.22$ (Hexano/AcOEt, 1:1); $[\alpha]_D^{25} = +45$ (c 0.001 g/mL, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 3.60 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 4.7 Hz, H-1'a), 3.86 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 5.1 Hz, H-1'b), 4.10 (ddd, 1H, $J = 9.8, 5.0$ e 2.3 Hz, H-5), 4.19 (dd, 1H, $J = 12.1$ e 2.3 Hz, H-6a), 4.28 (dd, 1H, $J = 12.1$ e 5.5 Hz, H-6b), Sinal do H-3'a e H-3'b?, 5.02 (sl, 1H, H-1), 5.31 (s, 2H, CH_2), 5.30-5.35 (m, 2H, H-4 e H-2'), 5.82 (dt aparente, 1H, $J = 10.2$ e 2.0 Hz, H-2), 5.93 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-3), 7.11 (dt aparente, 2H, $J = 9.0$ e 2.8 Hz, H_{Ar}), 7.55 (m, 2H, H-Ar), 7.61 (m, 1H, H-Ar), 7.68 (s, 1H, H_{triazol}), 8.13 (dt aparente, 2H, $J = 9.0$ e 2.7 Hz, H_{Ar}), 8.21 (m, 2H, H-Ar). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 14.2, 20.7, 20.9, 50.1, 62.1, 62.8, 65.1, 66.3, 67.2, 70.4, 94.6, 115.1, 120.1, 123.6, 124.3, 126.7, 128.1, 129.1, 129.2, 129.8, 132.7, 144.0, 160.4, 168.5, 169.7, 170.2, 170.7, 175.5.

Composto 11c - 1'-O-(4,6-Di-O-acetil-2,3-dideoxy- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(2'-acetil-3'-deoxi-[4-(5-metil-3-[4-fenil]-1,2,4-oxadiazolil)]-1H-1,2,3-triazol-1-il-sn-glicerol

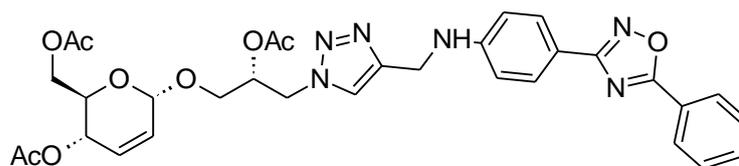
Foram utilizados 80 mg (0,22 mmol) do composto **6** e 60,7 mg (0,33 mmol) do alcino **10c**. Após purificação, foram obtidos 84 mg do produto desejado.



Rendimento = 69% (84 mg); óleo amarelo; R_f = 0.1 (hexano/AcOEt, 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.66 (s, 3H, CH_3), 3.63 (dd, 1H, J = 10.6 e 4.7 Hz, H-1'a), 3.88 (dd, 1H, J = 10.5 e 5.3 Hz, H-1'b), 4.11 (ddd, 1H, J = 9.4, 5.3 e 2.3 Hz, H-5), 4.18 (dd, 1H, J = 12.3 e 2.3 Hz, H-6a), 4.27 (dd, 1H, J = 11.8 e 5.2 Hz, H-6b), 4.71-4.76 (m, 2H, H-3'a e H-3'b), 5.04 (sl, 1H, H-1), 5.31 (dd, 1H, J = 9.9 e 1.8 Hz, H-4), 5.34-5.41 (m, 1H, H-2'), 5.83 (aparente dt, 1H, J = 10.0 e 2.4 Hz, H-2), 5.94 (d, 1H, J = 10.0 Hz, H-3), 7.91 (sl, 1H, H-triazol), 7.95 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H-Ar), 8.12 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H-Ar). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 12.4, 20.7, 20.9, 50.2, 62.8, 65.1, 66.3, 67.2, 70.4, 94.7, 121.0, 126.0, 126.5, 126.9, 127.9, 129.8, 132.9, 147.1, 168.0, 169.8, 170.2, 170.7, 176.6.

Composto 11d - 1'-O-(4,6-Di-O-acetil-2,3-dideoxy- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-(2'-acetil-3'-deoxi-[4-(5-fenil-3-[4-(metilamina)fenil]-1,2,4-oxadiazolil)]-1H-1,2,3-triazol-1-il-sn-glicerol

Foram utilizados 80 mg (0,215 mmol) do composto **6** e 89 mg (0,323 mmol) do Alcino **10d**. Após purificação, foram obtidos 97 mg do produto desejado.

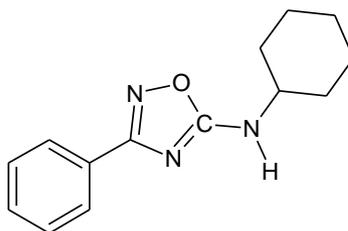


Rendimento 70% (97 mg); óleo amarelo, $R_f = 0.2$ (Hexano/AcOEt, 1:1); $[\alpha]_D^{25} = +25$ (c 0.001 g/mL, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 2.00 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 3.57 (dd, 1H, $J = 10.5$ e 5.8 Hz, CH_2 glicerol), 3.82 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 5.9 Hz, CH_2 glicerol), 4.08 (ddd, 1H, $J = 9.9$, 5.2 e 2.9 Hz, H-5), 4.19 (dd, 1H, $J = 12.4$ e 3.0 Hz, H-6a), 4.25 (dd, 1H, $J = 12.3$ e 5.3 Hz, H-6b), 4.55 (sl, 2H, N – CH_2), 4.62 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-3'a), 4.64 (s, 1H, H-3'b), 5.00 (sl, 1H, H-1), 5.32 (m, 2H, H-4 e H-2'), 5.80 (dt aparente, 1H, $J = 10.0$ e 2.3 Hz, H-2), 5.92 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-3), 6.74 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, NH), 7.57 (m, 6H, H_{Ar} e $\text{H}_{\text{triazol}}$), 8.00 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.20 (dd, 2H, $J = 8.8$ e 1.8 Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 20.7, 20.8, 21.0, 39.4, 50.1, 62.7, 65.1, 66.3, 67.1, 70.4, 76.8, 77.1, 77.2, 77.5, 94.6, 112.8, 116.2, 124.5, 126.8, 128.1, 128.9, 129.0, 129.8, 132.5, 149.7, 168.8, 169.8, 170.2, 170.8, 175.1.

7.8 SÍNTESE DOS N-CICLOHEXIL-1,2,4-OXADIAZÓIS (**14a-m**)

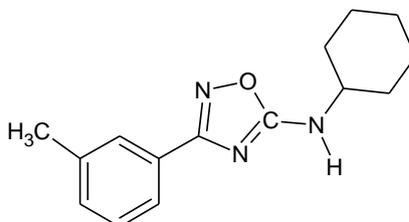
Para a síntese dos compostos **14a-m**, 1 mmol de amidoxima (**13a-m**) foi dissolvido em 0,5 mL de DMF seco, seguido da adição de DCC. Foram utilizados 1,5 mmol do DCC, quando o substituinte do anel aromático era um grupo retirador de elétrons; e 2 mmol, quando o substituinte era um grupo doador de elétrons. A reação ocorreu em 10 min sob irradiação focalizada de micro-ondas, a 150 W de potência e 120 °C. Ao término da reação, foi realizada a filtração de subprodutos sólidos, realizando uma lavagem com acetato de etila. Após a evaporação dos solventes a baixa pressão, a mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica, utilizando hexano e acetato de etila (7:3) como sistema eluente.

Composto 14a - N-Ciclohexil-3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina



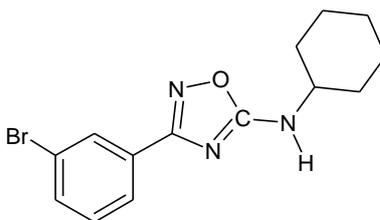
Rendimento = 68% (165,3 mg), cristal incolor. Dados espectroscópicos compatíveis com a literatura. (DÜRÜST, 2008).

Composto 14b - N-Ciclohexil-3-(3-metil-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina



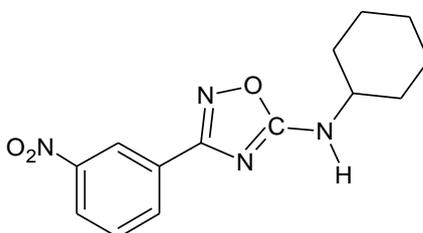
Rendimento = 61% (156 mg), cristal incolor, PF = 108-110 °C, RF = 0.8 (Hexano/AcOEt, 7:3) **RMN ¹H (CDCl₃/300 MHz)** δ (ppm): 1.19-1.49, 1.64-1.69, 1.75-1.81, 2.09-2.13 (m, 10 H, H ciclohexil), 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.66-3.75 (m, 1H, CH ciclohexil), 5.12 (d, 1H, J= 7.8 Hz, NH), 7.29-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.78-7.82 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ¹³C (CDCl₃/75 MHz)** δ (ppm): 21.3, 24.6 (2C), 25.3, 33.2 (2C), 52.8, 124.3, 127.5, 127.7, 128.5, 131.5, 138.3, 168.5, 170.5. **ESI-HRMS** calculado para C₁₅H₁₉N₃O [M+H]⁺: 258.16009 ; encontrado: 258.1690.

Composto 14c - N-Ciclohexil-3-(3-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina



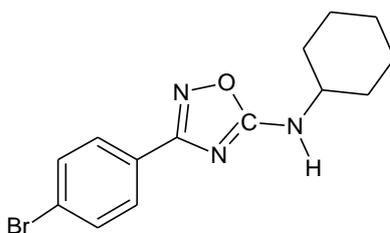
Rendimento = 81% (260 mg), cristal incolor, PF = 110-112 °C. RF = 0.8 (Hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ¹H (CDCl₃/300 MHz)** δ (ppm): 1.21-1.49, 1.63-1.81, 2.09-2.13 (m, 10H, H ciclohexil), 3.61-3.74 (m, 1H, H ciclohexil), 5.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 7.30-7.34 (m, 1H, H_{Ar}), 7.58-7.61 (m, 1H, H_{Ar}), 7.92-7.95 (m, 1H, H_{Ar}), 8.82 (m, 1H, H_{Ar}). **RMN ¹³C (CDCl₃/75 MHz)** δ (ppm): 24.6 (2C), 25.3, 33.2 (2C), 53.0, 122.6, 125.7, 129.7, 130.1, 130.2, 133.6, 167.3, 170.6. **ESI-HRMS** calculado para C₁₄H₁₆N₃OBr [M+H]⁺: 322.0549 ; encontrado: 322.0653.

Composto 14d - N-Ciclohexil-3-(3-nitro)-1,2,4-oxadiazol-5-amina



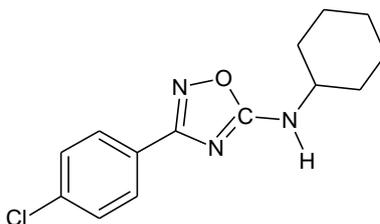
Rendimento = 76% (219 mg), cristal incolor. Dados espectroscópicos compatíveis com a literatura. (ISPIKOUDI, 2010).

Composto 14e - N-Ciclohexil-3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina



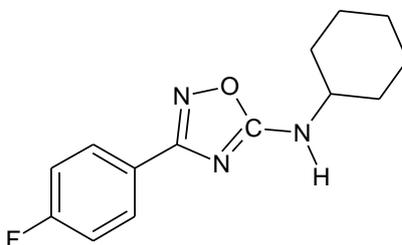
Rendimento = 81% (261 mg), cristal incolor. Dados espectroscópicos compatíveis com a literatura. (DÜRÜST, 2008).

Composto 14f - N-Ciclohexil-3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina



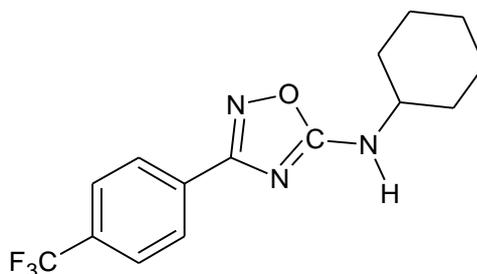
Rendimento = 71% (197 mg), cristal incolor. Dados espectroscópicos compatíveis. (DÜRÜST, 2008).

Composto 14g - N-Ciclohexil-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina



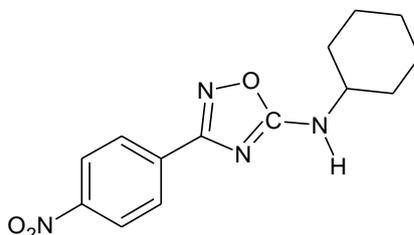
Rendimento = 67% (175 mg), cristal incolor, PF = 122-124 °C, RF = 0.8 (Hexano/ AcOEt, 7:3). **RMN ¹H (CDCl₃/300 MHz)** δ (ppm): 1.20-1.49, 1.64-1.69, 1.76-1.81, 2.09-2.14 (m, 10H, H ciclohexil), 3.66-3.76 (m, 1H, H ciclohexil), 5.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 7.10-7.16 (m, 2H, H_{Ar}), 7.97-8.02 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ¹³C (CDCl₃/75 MHz)** δ (ppm): 24.6, 25.3, 33.2, 52.9, 115.7 (d, *orto* *J*_{C-F} = 22 Hz), 123.9, 129.3 (d, *meta* *J*_{C-F} = 8.1 Hz), 165.9 and 162.6 (d, *ipso* *J*_{C-F} = 250.9 Hz), 167.5, 170.5. **ESI-HRMS** calculado para C₁₄H₁₆N₃OF [M+H]⁺: 262.1350 ; encontrado: 262.1348.

Composto 14h - N-Ciclohexil-3-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina



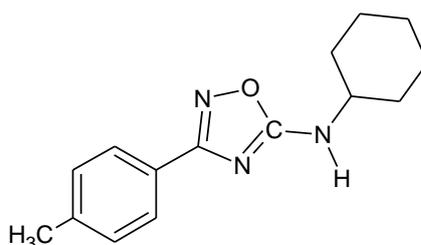
Rendimento = 73% (227 mg), cristal incolor, PF = 165-167 °C, RF = 0.8 (Hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ¹H (CDCl₃/300 MHz)** δ (ppm): 1.19-1.49, 1.64-1.81, 2.09-2.13 (m, 10H, H ciclohexil), 3.67-3.75 (m, 1H, H ciclohexil), 5.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}). **RMN ¹³C (CDCl₃/75 MHz)** δ (ppm): 24.6 (2C), 25.3, 33.2 (2C), 53.0, 122.5, 125.2, 125.5 (2C), 127.5 (2C), 131.2, 132.6, 167.4, 170.7. **ESI-HRMS** calculado para C₁₅H₁₆N₃OF₃ [M+H]⁺: 312.1318 ; encontrado: 312.1419.

Composto 14i - N-Ciclohexil-3-(4-nitro)-1,2,4-oxadiazol-5-amina



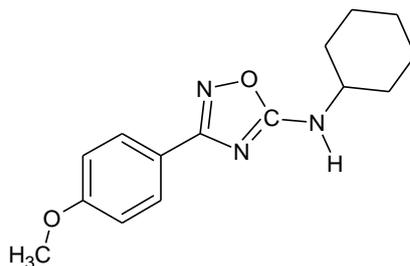
Rendimento = 63% (181,5 mg), sólido amarelo. Dados espectroscópicos compatíveis. (ISPIKOUDI, 2010).

Composto 14j - N-Ciclohexil-3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina



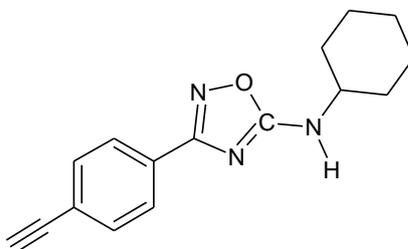
Rendimento = 68% (175 mg), cristal incolor. Dados espectroscópicos compatíveis. (DÜRÜST, 2008).

Composto 14k - N-Cyclohexyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



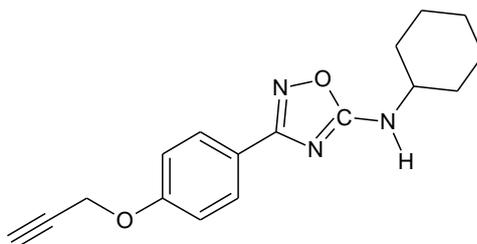
Rendimento = 66% (180,5 mg), cristal incolor. Dados espectroscópicos compatíveis (DÜRÜST, 2008).

Composto 14l - N-Cyclohexyl-3-(4-ethynylbenzene)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento = 63% (168 mg), cristal incolor, PF = 131-133 °C. R_f = 0.7 (Hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$)** δ : 1.15-1.50; 1.61-1.81; 2.07-2.12 (m, 10H, ciclohexil), 3.18 (s, 1H, CH), 3.69 (m, 1H, CH ciclohexil), 5.28 (d, 1H, J = 8.2 Hz, NH), 7.56 (m, 2H, H_{Ar}), 7.96 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$)** δ : 24.6, 25.3, 33.2, 52.9, 78.9, 83.2, 124.4, 127.1, 127.9, 132.3, 167.8, 170.6. **ESI-HRMS** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.1444 ; encontrado: 268.1444

Composto 14m - N-Cyclohexyl-3-(4-phenoxy-1-propyne)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

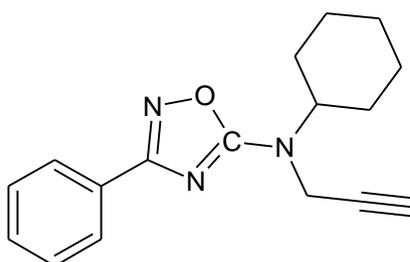


Rendimento = 70% (208 mg), cristal incolor, PF = 119-121 °C, R_f = 0.6 (Hexano/AcOEt, 7:3). **RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$)** δ : 1.19-1.49; 1.61-1.68; 1.73-1.8; 2.05-2.12 (m, 10H, ciclohexil), 2.54 (t, 1H, J = 2.3 Hz, CH), 3.68 (m, 1H, CH ciclohexil), 4.74 (d, 2H, J = 2.3 Hz, CH_2), 5.26 (d, 1H, J = 8.2 Hz, NH), 7.03 (m, 2H, H_{Ar}), 7.94 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$)** δ : 24.6, 25.3, 33.2, 52.8, 55.8, 75.8, 78.1, 115.0, 121.1, 128.7, 159.4, 168.0, 170.4. **ESI-HRMS** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298.1550 ; encontrado: 298.1549

7.9 SÍNTESE DOS ALCINOS 1,2,4-OXADIAZÓLICOS (15a-m)

Para a síntese dos alcinos oxadiazólicos **15a-m**, foi dissolvido 0.5 mmol do oxadiazol (**14a-m**) em 0,5 mL DMF seco, seguidos da adição de 0.5 mmol de *t*-butóxido de potássio. Foram então, adicionados 1 mmol de brometo propargílico e a mistura foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente por 2 horas. Decorrido este tempo a mistura reacional foi filtrada, lavada com diclorometano e os solventes foram evaporados à baixa pressão. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica utilizando hexano e diclorometano (2:8) como sistema eluente.

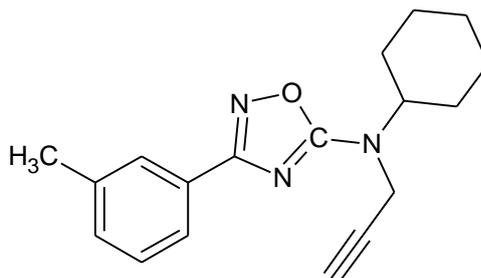
Composto 15a - N-cyclohexyl-3-phenyl-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 87% (122 mg), Cristal incolor, PF= 112-115 °C, R_f = 0,36 (hexano/ CH_2Cl_2 , 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)**: δ 1.11-1.26, 1.34-1.50, 1.65-1.78, 1.87-2.01 (m, 10H, ciclohexil), 2.27 (t, 1H, J = 2.4 Hz, CH), 3.98 (dddd, 1H, $J_{\text{Ax-Ax}}$ = 11.7 e $J_{\text{Ax-Eq}}$ = 3.5 Hz, N – CH), 4.30 (d, 2H, J = 2.4 Hz, CH_2), 7.42-7.48 (m, 3H, H_{Ar}), 8.01-8.04 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)**: δ 25.3, 25.7 (2C), 30.5 (2C), 34.5,

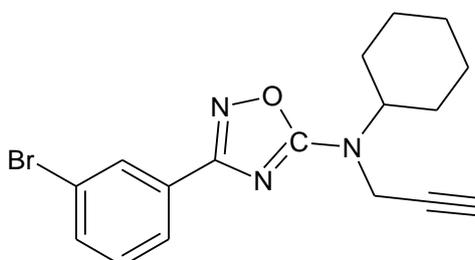
59.0, 71.9, 79.7, 127.3 (2C), 127.8, 128.5 (2C), 130.6, 168.5, 170.9. **ESI-HRMS** calculado para $C_{17}H_{19}N_3O$ $[M+H]^+$: 282.1601; encontrado: 282.1606.

Composto 15b - N-cyclohexyl-3-(3-methylphenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento=70% (104 mg), óleo incolor, $R_f = 0.78$ (Hexano/ CH_2Cl_2 , 2:8). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 1.11-1.26, 1.35-1.50, 1.65-1.78, 1.86-2.01 (m, 10H, ciclohexil), 2.27 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, CH), 2.42 (s, 3H, CH_3), 3.99 (dddd, 1H, $J_{Ax-Ax} = 11.8$ Hz e $J_{Ax-Eq} = 3.5$ Hz, N – CH), 4.30 (d, 2H, $J = 2.3$ Hz, CH_2), 7.26 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H para-oxadiazol), 7.33 (dd, 1H, $J = 7.6$ e 7.0 Hz, H meta-oxadiazol), 7.82 (m, 2H, H orto-oxadiazol). **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 21.3, 25.3, 25.7 (2C), 30.5 (2C), 34.4, 59.0, 71.9, 79.7, 124.4, 127.6, 127.8, 128.4, 131.4, 138.2, 168.6, 170.8. **ESI-HRMS** calculado para $C_{18}H_{21}N_3O$ $[M+H]^+$: 296.1757; encontrado: 296.1758.

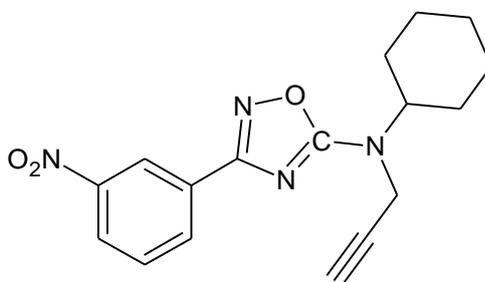
Composto 15c - 3-(3-bromophenyl)-N-cyclohexyl-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 68% (123 mg), óleo incolor, $R_f = 0.4$ (Hexano/ CH_2Cl_2 , 1:1). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 1.11-1.26, 1.35-1.50, 1.64-1.78, 1.87-1.99 (m, 10H, ciclohexil),

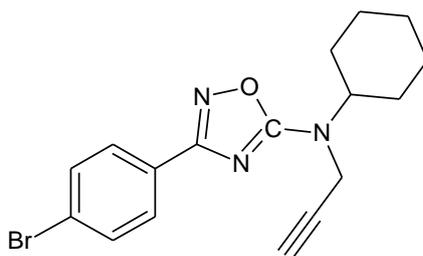
2.27 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, CH), 3.98 (dddd, 1H, $J_{\text{Ax-Ax}} = 11.8$ Hz e $J_{\text{Ax-Eq}} = 3.5$ Hz, N – CH), 4.28 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, CH_2), 7.31 (dd, 1H, $J = 8.2$ e 7.7 Hz, H meta-oxadiazol), 7.58 (m, 1H, H para-oxadiazol), 7.95 (dd, 1H, $J = 8.8$ e 1.2 Hz, H orto-oxadiazol), 8.18 (s, 1H, H orto-oxadiazol). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 25.3, 25.7 (2C), 30.5 (2C), 34.5, 59.1, 72.0, 79.5, 122.6, 125.8, 129.8, 130.1, 130.3, 133.6, 167.4, 171.0. **ESI-HRMS** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OBr}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.0706; encontrado: 360.0701.

Composto 15d - N-cyclohexyl-3-(3-nitrophenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



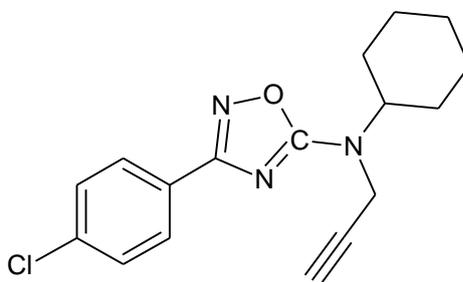
Rendimento= 63% (102 mg), óleo incolor, $R_f = 0.4$ (Hexano/ CH_2Cl_2 , 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.12-1.27, 1.36-1.51, 1.66-1.79, 1.89-2.01 (m, 10H, ciclohexil), 2.29 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, CH), 4.00 (dddd, 1H, $J_{\text{Ax-Ax}} = 11.7$ Hz e $J_{\text{Ax-Eq}} = 3.5$ Hz, N – CH), 4.30 (d, 2H, $J = 2.9$ Hz, CH_2), 7.63 (dd, 1H, $J = 8.2$ e 7.6 Hz, H meta-oxadiazol), 8.30-8.37 (m, 2H, H orto-oxadiazol e H para-oxadiazol), 8.87 (dd, 1H, $J = 2.3$ e 1.8 Hz, H orto-oxadiazol). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 25.2, 25.7 (2C), 30.5 (2C), 34.5, 59.2, 72.1, 110.0, 122.4, 125.2, 129.6, 129.7, 132.9, 148.4, 166.8, 171.2.

Composto 15e - 3-(4-bromophenyl)-N-cyclohexyl-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



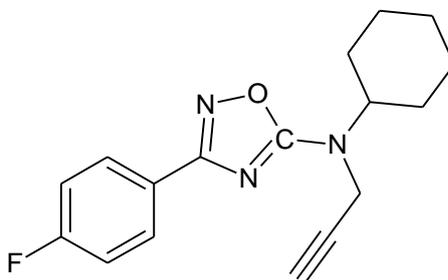
Rendimento= 95% (171 mg), cristal incolor, PF=72-75 °C, $R_f = 0.92$ (Hexano/ CH_2Cl_2 , 1:9). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.12-1.26; 1.35-1.49; 1.65-1.78; 1.87-2.00 (m, 10H, ciclohexil), 2.27 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, CH), 3.97 (dddd, 1H, $J_{\text{Ax-Ax}} = 12.3$ Hz e $J_{\text{Ax-Eq}} = 3.5$ Hz, N – CH), 4.28 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, CH_2), 7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 7.90 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 25.3, 25.7, 30.5, 34.5, 59.1, 72.0, 79.5, 125.1, 126.8, 128.8, 131.8, 167.8, 171.0. **ESI-HRMS** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.0706; encontrado: 360.0708.

Composto 15f - 3-(4-chlorophenyl)-N-cyclohexyl-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



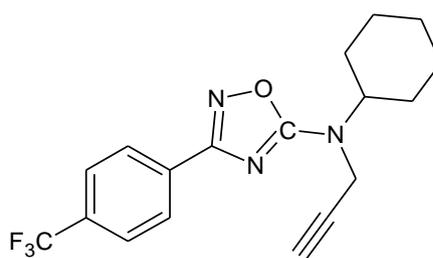
Rendimento= 90% (142 mg), cristal incolor, PF=62-64 °C, $R_f = 0.68$ (Hexano/ CH_2Cl_2 , 2:8). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.11-1.26; 1.34-1.49; 1.65-1.78; 1.87-2.00 (m, 10H, ciclohexil), 2.27 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, CH), 3.97 (dddd, $J_{\text{Ax-Ax}} = 11.7$ Hz e $J_{\text{Ax-Eq}} = 3.5$ Hz, N – CH), 4.28 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, CH_2), 7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.96 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 25.3, 25.8, 30.5, 34.5, 59.1, 72.0, 79.6, 128.6, 128.8, 136.7, 167.7, 171.0. **ESI-HRMS** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 316.1211; encontrado: 316.1215.

Composto 15g - N-cyclohexyl-3-(4-fluorophenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 83% (124 mg), óleo incolor, $R_f = 0.4$ (Hexano/ CH_2Cl_2 , 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.11-1.26; 1.34-1.49; 1.64-1.78; 1.87-2.00 (m, 10H, ciclohexil), 2.27 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, CH), 3.97 (dddd, 1H, $J_{\text{Ax-Ax}} = 12.3$ Hz e $J_{\text{Ax-Eq}} = 3.5$ Hz, N – CH), 4.28 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, CH_2), 7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 8.02 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 25.3, 25.7, 30.5, 34.5, 59.1, 71.9, 79.6, 115.6 (d, 2C, $J = 21.9$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar-orto}}$), 124.0 (d, 1C, $J = 3.5$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar-para}}$), 129.4 (d, 2C, $J = 9.3$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar-meta}}$), 328.5 (d, 1C, $J = 250.9$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar- ipso}}$), 167.6, 170.9. **ESI-HRMS** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.1507; encontrado: 300.1507.

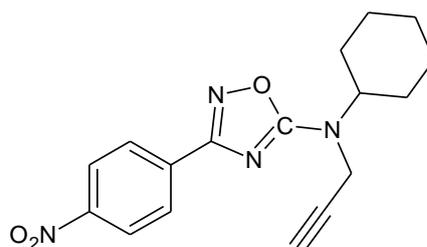
Composto 15h - N-cyclohexyl-N-(prop-2-yn-1-yl)-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 82% (144 mg), cristal incolor, $\text{PF} = 53-56$ °C, $R_f = 0.81$ (Hexano/ CH_2Cl_2 , 2:8). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.12-1.26; 1.35-1.50; 1.63-1.79; 1.88-2.00 (m, 10H, ciclohexil), 2.28 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, CH), 3.99 (dddd, 1H, $J_{\text{Ax-Ax}} = 11.7$ Hz e $J_{\text{Ax-Eq}} = 3.5$ Hz, N – CH), 4.30 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, CH_2), 6.7 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 8.15 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 25.3, 25.7, 30.5, 34.6, 59.2, 72.1, 79.4, 125.5, 125.5, 127.6, 129.3, 131.3, 132.1, 132.5, 167.4,

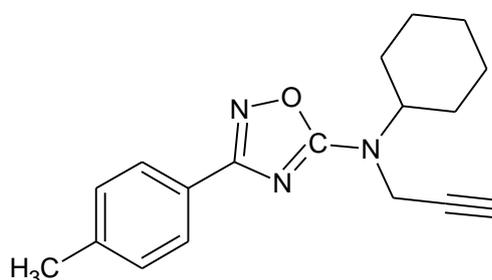
171.1. **ESI-HRMS** calculado para $C_{18}H_{18}N_3OF_3$ $[M+H]^+$: 350.1475; encontrado: 350.1477.

Composto 15i - N-cyclohexyl-3-(4-nitrophenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento=93% (152 mg), cristal incolor, PF=104-105 °C, $R_f = 0.4$ (Hexano/ CH_2Cl_2 , 1:1). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 1.13-1.27; 1.35-1.49; 1.66-1.79; 1.88-2.00 (m, 10H, ciclohexil), 2.29 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, CH), 3.98 (dddd, 1H, $J_{Ax-Ax} = 11.7$ Hz e $J_{Ax-Eq} = 3.5$ Hz, N – CH), 4.30 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, CH_2), 8.20 (m, 2H, H_{Ar}), 8.29 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 25.2, 25.7, 30.5, 34.6, 59.3, 72.2, 79.3, 123.8, 128.2, 133.9, 149.1, 166.9, 171.2. **ESI-HRMS** calculado para $C_{17}H_{18}N_4O_3$ $[M+H]^+$: 327.1452 ; encontrado: 327.1451.

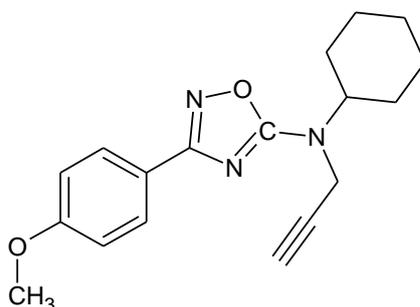
Composto 15j - N-cyclohexyl-3-(4-methylphenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 86% (127 mg), óleo incolor, $R_f = 0.56$ (Hexano/ CH_2Cl_2 2:8). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 1.11-1.26; 1.34-1.49; 1.64-1.78; 1.87-2.00 (m, 10H, ciclohexil), 2.26 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, CH), 2.40 (s, 3H, CH_3), 3.98 (dddd, 1H, $J_{Ax-Ax} = 11.8$ Hz e J_{Ax-}

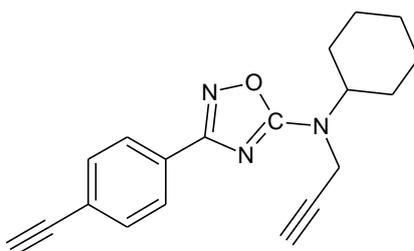
$E_q = 3.6$ Hz, N – CH), 4.29 (d, 2H, $J = 2.3$ Hz, CH_2), 7.24 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 7.91 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 21.5, 25.3, 25.7, 29.7, 30.5, 34.4, 59.0, 71.9, 97.3, 125.0, 127.2, 129.2, 170.8. **ESI-HRMS** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296.1757; encontrado: 296.1758

Composto 15k - N-cyclohexyl-3-(4-methoxyphenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



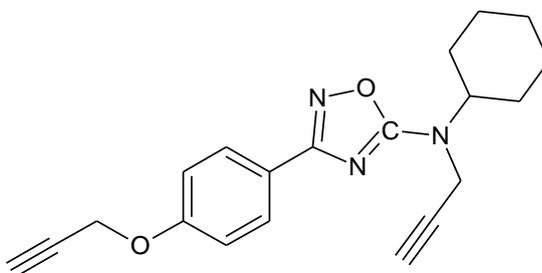
Rendimento= 87% (140 mg), Cristal incolor, PF= 88-89 °C, $R_f = 0.34$ (Hexano/ CH_2Cl_2 , 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.12-1.26; 1.34-1.49; 1.64-1.78; 1.87-1.99 (m, 10H, ciclohexil), 2.26 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, CH), 3.86 (s, 3H, CH_3), 3.97 (dddd, 1H, $J_{\text{Ax-Ax}} = 11.7$ Hz e $J_{\text{Ax-Eq}} = 3.5$ Hz, N – CH), 4.28 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, CH_2) 6.96 (m, 2H, H_{Ar}), 7.96 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 25.3, 25.8, 30.5, 34.4, 55.3, 59.0, 71.8, 79.8, 113.9, 120.3, 128.8, 161.5, 168.2, 170.7. **ESI-HRMS** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312.1707 ; encontrado: 312.1705

Composto 15l - N-cyclohexyl-3-(4-ethynylphenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento=89% (136 mg), cristal incolor, PF= 87-89 °C, R_f = 0.45 (Hexano/ CH_2Cl_2 , 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.11-1.26; 1.34-1.49; 1.64-1.77; 1.87-1.99 (m, 10H, ciclohexil), 2.27 (t, 2H, J = 2.4 Hz, CH), 3.18 (dddd, 1H, $J_{\text{Ax-Ax}}$ = 11.7 Hz e $J_{\text{Ax-Eq}}$ = 3.5 Hz, N – CH), 4.28 (d, 2H, J = 2.4 Hz, CH_2), 7.56 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.99 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 25.2, 25.7, 30.5, 34.5, 59.1, 72.0, 78.8, 79.5, 83.2, 127.1, 128.1, 132.2, 167.8, 170.9. **ESI-HRMS** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 306.1601 ; encontrado: 306.1598.

Composto 15m - N-cyclohexyl-N-(prop-2-yn-1-yl)-3-[4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine



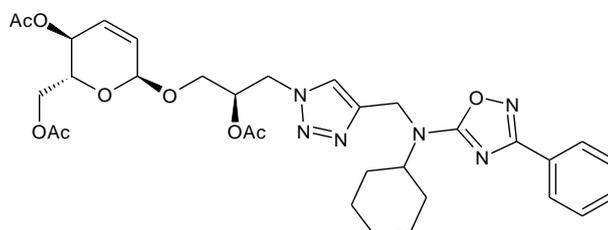
Rendimento= 80% (134 mg), Sólido branco, PF = 82-85 °C, R_f = 0.6 (Hexano/ CH_2Cl_2 , 2:8). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.12-1.26, 1.35-1.48, 1.64-1.78, 1.87-1.99 (m, 10H, H ciclohexil), 2.26 (t, 1H, J = 2.3 Hz, CH), 2.54 (t, 1H, J = 2.4 Hz, CH), 3.97 (dddd, 1H, $J_{\text{Ax-Ax}}$ = 11.7 Hz e $J_{\text{Ax-Eq}}$ = 3.5 Hz, N – CH), 4.28 (d, 2H, J =2.4 Hz, CH_2), 4.74 (d, 2H, J = 2.4 Hz, CH_2), 7.03 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.98 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 25.3, 25.8 (2C), 30.5 (2C), 34.5, 55.8, 59.0, 71.9, 75.8, 78.1, 79.7, 114.8 (2C), 121.3, 128.8 (3C), 159.4, 168.1. **ESI-HRMS** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 336.1706; encontrado: 336.1711.

7.10 SÍNTESE DE GLICOLICERO-TRIAZOL-OXADIAZÓIS (**16a-m**)

Para sintetizar os compostos **16a-m**, foi promovida a reação de cicloadição entre o composto **4c** e os alcinos **15a-m**. Em um tubo schlenker, sob atmosfera inerte, foram adicionados 1,5 ml de água destilada, 0,09 mmol de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0,135 mmol de ascorbato de sódio e 0,3 mmol do alcino. Esta mistura foi canulada

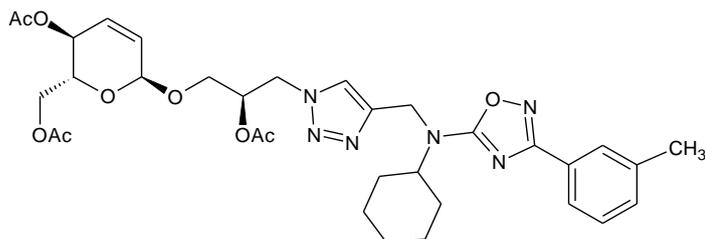
para outro tubo schlenker, onde 74,2 mg (0,2 mmol) da azida **4c** encontravam-se dissolvidos em 1,5 ml de diclorometano. A mistura reacional foi mantida sob agitação em temperatura ambiente e atmosfera inerte por 45 minutos, sendo constatado o término da reação por meio de cromatografia em camada delgada. Os solventes foram evaporados a baixa pressão e a mistura foi purificada em coluna cromatográfica utilizando como sistema eluente uma mistura equivolúmica de hexano e acetato de etila.

Composto 16a - N-cyclohexyl-N-[1-(1'-O-(4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glycerol-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-amine



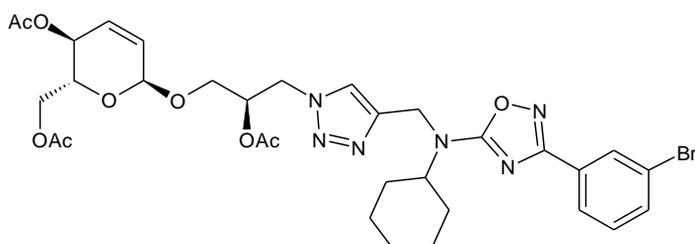
Rendimento= 78% (102 mg), óleo incolor, $R_f = 0,25$ (Hexano/ AcOEt, 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.16-1.44, 1.64-1.95 (m, 10H, ciclohexil), 1.94 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 3.53 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 4.7 Hz, H-3'a), 3.82 (dd, 1H, $J = 10.5$ e 5.8 Hz, H-3'b), 3.96-4.02 (m, 1H, CH – N), 4.07 (ddd, 1H, $J = 9.4$, 5.3 e 2.4 Hz, H-5), 4.14 (dd, 1H, $J = 12.3$ e 2.4 Hz, H-6a), 4.26 (dd, 1H, $J = 12.3$ e 5.3 Hz, H-6b), 4.58 (dd, 1H, $J = 14.1$ e 6.5 Hz, H-1'a), 4.64 (dd, 1H, $J = 14.0$ e 4.1 Hz, H-1'b), 4.78 (s, 2H, CH_2 – N), 4.98 (sl, 1H H-1), 5.27-5.31 (m, 1H, H-2'), 5.30 (s, 1H, H-4), 5.78 (dt aparente, $J = 9.9$ e 3.0 Hz, H-3), 5.89 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-2), 7.42-7.48 (m, 3H, H_{Ar}), 7.71 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Triazol}}$), 8.00-8.03 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 20.6, 20.7, 20.9, 25.1, 25.7 (2C), 30.8 (2C), 40.4, 50.1, 59.3, 62.8, 65.1, 66.3, 67.1, 70.4, 94.6, 124.1, 126.8, 127.1 (2C), 127.8, 128.6 (2C), 129.7, 130.7, 145.0, 168.4, 169.6, 170.2, 170.7, 171.1. **ESI-HRMS** calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 653.2929; found: 653.2932.

Composto 16b - N-cyclohexyl-N-[1-(1'-O-(4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glycerol-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 64% (85 mg), óleo incolor, $R_f = 0.47$ (Hexano/ AcOEt, 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.15-1.40, 1.66-1.87 (m, 10H, H ciclohexil), 1.94 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 3.53 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 4.7 Hz, H-3'a), 3.83 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 5.3 Hz, H-3'b), 3.99 (m, 1H, CH – N), 4.07 (ddd, 1H, $J = 9.1, 5.3$ e 2.4 Hz, H-5), 4.14 (dd, 1H, $J = 12.4$ e 2.4 Hz, H-6a), 4.26 (dd, 1H, $J = 12.3$ e 5.3 Hz, H-6b), 4.57 (dd, 1H, $J = 14.7$ e 7.1 Hz, H-1'a), 4.64 (dd, 1H, $J = 14.0$ e 4.7 Hz, H-1'b), 4.77 (s, 2H, CH_2 – N), 4.97 (sl, 1H, H-1), 5.27-5.32 (m, 2H, H-4 e H-2'), 5.78 (dt aparente, 1H, $J = 9.9, 2.4$ e 2.4 Hz, H-3), 5.89 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-2), 7.30 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{Ar}), 7.70 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Triazol}}$), 7.80 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 20.6, 20.7, 20.9, 21.3, 25.1, 25.7 (2C), 30.8 (2C), 40.4, 50.0, 59.2, 62.8, 65.1, 66.3, 67.1, 70.4, 94.6, 124.1, 124.3, 126.8, 127.6, 128.5, 129.7, 131.5, 138.3, 145.1, 168.6, 169.6, 170.1, 170.7, 171.1. **ESI-HRMS** calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 667.3086; found: 667.3083

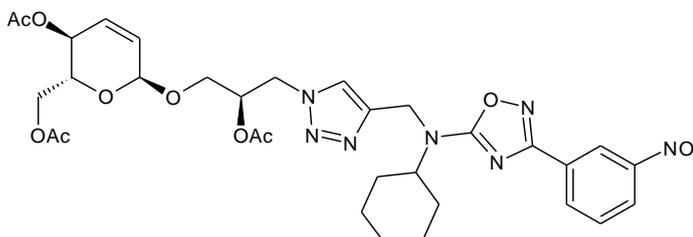
Composto 16c - N-ciclohexil-N-[1-(1'-O-(4,6-Di-O-acetil-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosil)-(2'-acetil-3'-deoxy-sn-gliceryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(3-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 47% (147 mg), óleo incolor, $R_f =$ (Hexano/ AcOEt, 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.16-1.43, 1.65-1.87 (m, 10H, H ciclohexil), 1.96 (s, 3H, CH_3), 2.08

(s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 3.54 (dd, 1H, J= 10.9 e 4.7 Hz, H-3'a), 3.83 (dd, 1H, J= 10.9 e 5.6 Hz, H-3'b), 3.97-4.03 (m, 1H, CH – N), 4.08 (ddd, 1H, J= 9.6, 5.2 e 2.3 Hz, H-5), 4.15 (dd, 1H, J= 12.4 e 2.3 Hz, H-6a), 4.26 (dd, 1H, J= 12.4 e 5.2 Hz, H-6b), 4.59 (dd, 1H, J= 14.3 e 6.4 Hz, H-1'a), 4.64 (dd, 1H, J= 14.4 e 4.4 Hz, H-1'b), 4.77 (s, 2H, CH₂), 4.99 (sl, 1H, H-1), 5.28-5.32 (m, 2H, H-2' e H-4), 5.78 (ddd, 1H, J= 10.0, 2.6 e 2.1 Hz, H-3), 5.90 (d, 1H, J= 10.3 Hz, H-2), 7.32 (dd, 1H, J= 8.0 e 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.60 (ddd, 1H, J= 11.2, 2.0 e 0.8 Hz, H_{Ar}), 7.68 (s, 1H, H_{Triazol}), 7.94 (dt aparente, 1H, J= 7.9, 1.2 e 1.2 Hz, H_{Ar}), 8.16 (dd, 1H, J= 2.0 e 1.5 Hz, H_{Ar}). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 20.6, 20.7, 20.9, 25.1, 25.7 (2C), 30.8 (2C), 40.4, 50.1, 59.4, 62.8, 65.1, 66.3, 67.1, 70.4, 94.6, 122.6, 124.0, 125.6, 126.8, 129.7, 129.8, 130.2 (2C), 133.7, 144.9, 167.3, 169.6, 170.2, 170.7, 171.2. **ESI-HRMS** calcd for C₃₂H₃₉BrN₆O₉ [M+H]⁺: 731.2034; found: 731.2033.

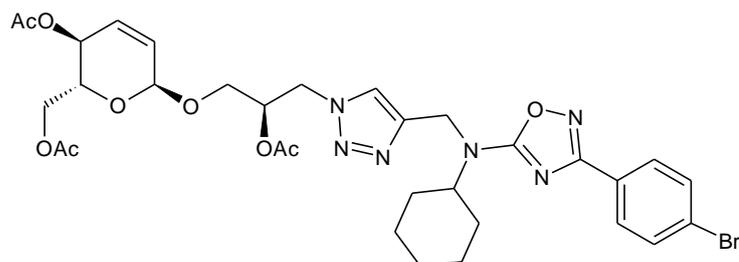
Composto 16d - N-ciclohexil-N-[1-(1'-O-(4,6-Di-O-acetil-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-gliceryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 57% (79 mg), óleo incolor, R_f = 0.52 (Hexano/ AcOEt, 1:1). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 1.17-1.46, 1.66-1.89 (m, 10H, H ciclohexil), 1.98 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 3.56 (dd, 1H, J= 11.2 e 4.7 Hz, H-3'a), 3.85 (dd, 1H, J= 11.2 e 5.9 Hz, H-3'b), 3.99-4.03 (m, 1H, CH – N), 4.07 (ddd, 1H, J= 12.3, 5.3 e 2.9 Hz, H-5), 4.15 (dd, 1H, J= 12.3 e 2.9 Hz, H-6a), 4.25 (dd, 1H, J= 12.4 e 5.3 Hz, H-6b), 4.59 (dd, 1H, J=14.7 e 7.1 Hz, H-1'a), 4.65 (dd, 1H, J= 14.7 e 4.7 Hz, H-1'b), 4.79 (s, 2H, CH₂ – N), 4.99 (sl, 1H, H-1), 5.29 (m, 2H, H-2' e H-4), 5.79 (dt aparente, 1H, J= 10.0, 2.4 e 2.3 Hz, H-3), 5.90 (d, 1H, J= 9.9 Hz, H-2), 7.65 (dd, 1H, J= 7.9 e 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.69 (s, 1H, H_{Triazol}), 8.31-8.36 (m, 2H, H_{Ar}), 8.85-8.86 (m, 1H, H_{Ar}). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 20.6, 20.7, 20.9, 25.1, 25.7 (2C), 30.8 (2C), 40.5, 50.1, 59.6, 62.8, 65.1, 66.4, 67.2, 70.4, 94.6, 122.3, 123.9, 125.2, 126.8,

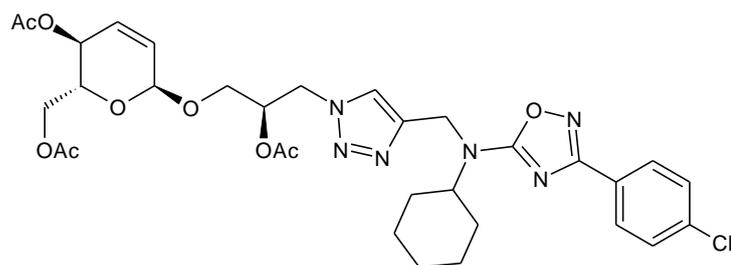
129.7, 129.8, 132.8, 144.6, 148.5, 166.8, 169.6, 170.2, 170.7, 171.4. **ESI-HRMS** calcd para $C_{32}H_{39}N_7O_{11}$ $[M+H]^+$: 698.2780; encontrado: 698.2783.

Composto 16e - N-ciclohexyl-N-[1-(1'-O-(4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



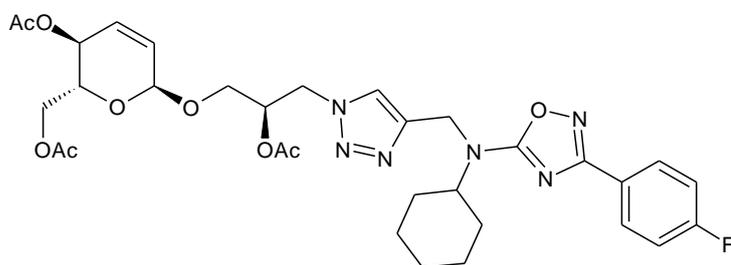
Rendimento= 90% (132 mg), cristal incolor, PF = 72-75 °C, R_f = 0.4 (Hexano/AcOEt, 1:1). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 1.15-1.43, 1.66-1.87 (m, 10H, H ciclohexil), 1.95 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 3.54 (dd, 1H, J = 10.6 e 4.7 Hz, H-3'a), 3.83 (dd, 1H, J = 10.5 e 5.3 Hz, H-3'b), 3.91-4.03 (m, 1H, CH ciclohexil), 4.08 (ddd, 1H, J = 9.4, 5.3 e 2.3 Hz, H-5), 4.15 (dd, 1H, J = 12.4 e 2.4 Hz, H-6a), 4.26 (dd, 1H, J = 12.3 e 5.3 Hz, H-6b), 4.57 (dd, 1H, J = 14.1 e 6.4 Hz, H-1'a), 4.64 (dd, 1H, J = 14.1 e 4.1 Hz, H-1'b), 4.76 (s, 2H, CH_2 - N), 4.98 (sl, 1H, H-1), 5.25-5.32 (m, 2H, H-4 e H-2'), 5.78 (dt aparente, 1H, J = 9.9 e 2.3 Hz, H-3), 5.90 (d, 1H, J = 10.0 Hz, H-2), 7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 7.76 (s, 1H, H triazol), 7.89 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 20.6, 20.7, 20.9, 25.1, 25.7 (2C), 30.8 (2C), 40.4, 50.0, 59.4, 62.8, 65.1, 66.3, 67.1, 70.4, 94.6, 124.0, 125.2, 126.8, 128.7 (2C), 129.8, 131.8 (2C), 144.9, 167.7, 169.6, 170.2, 170.7, 171.2. **ESI-HRMS** calcd for $C_{32}H_{39}BrN_6O_9$ $[M+H]^+$: 731.2034; found: 731.2037.

Composto 16f - N-ciclohexyl-N-[1-(1'-O-(4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 89% (122 mg), óleo incolor, $R_f = 0.4$ (Hexano/ AcOEt, 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.16-1.44, 1.67-1.87 (m, 10H, H ciclohexil), 1.95 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 3.54 (dd, 1H, $J = 11.2$ e 4.7 Hz, H-3'a), 3.83 (dd, 1H, $J = 11.1$ e 5.3 Hz, H-3'b), 3.96-4.03 (m, 1H, CH ciclohexil), 4.07 (ddd, 1H, $J = 9.4, 5.3$ e 1.7 Hz, H-5), 4.15 (dd, 1H, $J = 12.3$ e 1.8 Hz, H-6a), 4.26 (dd, 1H, $J = 12.3$ e 5.3 Hz, H-6b), 4.58 (dd, 1H, $J = 14.1$ e 6.4 Hz, H-1'a), 4.64 (dd, 1H, $J = 14.7$ e 4.7 Hz, H-1'b), 4.77 (s, 2H, $\text{CH}_2 - \text{N}$), 4.99 (sl, 1H, H-1), 5.26-5.32 (m, 2H, H-4 e H-2'), 5.79 (dt aparente, 1H, $J = 10.6$ e 1.7 Hz, H-3), 5.90 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-2), 7.42 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.69 (s, 1H, H triazol), 7.95 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 20.6, 20.7, 20.9, 25.1, 25.7 (2C), 30.8 (2C), 40.4, 50.1, 59.4, 62.8, 65.1, 66.3, 67.2, 70.5, 94.6, 124.0, 126.3, 126.8, 128.5 (2C), 128.9 (2C), 129.8, 136.8, 144.9, 167.6, 169.6, 170.2, 170.7, 171.2. **ESI-HRMS** calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_6\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 687.2540; found: 687.2539.

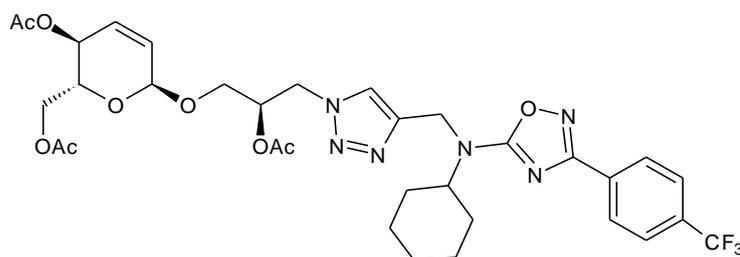
Composto 16g - N-ciclohexil-N-[1-(1'-O-(4,6-Di-O-acetil-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetil-3'-deoxy-sn-gliceryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 85% (114 mg), óleo incolor, $R_f = 0.4$ (Hexano/ AcOEt, 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.16-1.39, 1.67-1.87 (m, 10H, H ciclohexil), 1.95 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 3.54 (dd, 1H, $J = 11.2$ e 4.7 Hz, H-3'a), 3.83 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 5.3 Hz, H-3'b), 3.94-4.03 (m, 1H, CH ciclohexil), 4.07 (ddd, 1H,

J= 9.9, 5.3 e 2.3 Hz, H-5), 4.15 (dd, 1H, J= 12.3 e 2.9 Hz, H-6a), 4.26 (dd, 1H, J= 12.3 e 5.3 Hz, H-6b), 4.58 (dd, 1H, J= 14.1 e 6.4 Hz, H-1'a), 4.64 (dd, 1H, J= 14.1 e 4.7 Hz, H-1'b), 4.77 (s, 2H, CH₂ – N), 4.99 (sl, 1H, H-1), 5.26-5.32 (m, 2H, H-4 e H-2'), 5.79 (dt aparente, 1H, J= 9.9 e 2.3 Hz, H-3), 5.90 (d, 1H, J= 10.6 Hz, H-2), 7.11-7.16 (m, 2H, H_{Ar}), 7.68 (s, 1H, H_{triazol}), 7.99-8.04 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 20.6, 20.7, 20.9, 25.1, 25.7 (2C), 30.8 (2C), 40.4, 50.0, 59.4, 62.8, 65.1, 66.3, 67.2, 70.4, 94.6, 115.7 (d, 2C J= 22.0 Hz, C_{Ar} orto), 123.9, 124.0 (d, 1C, J= 6.8 Hz, C_{Ar} para), 126.8, 129.2 (d, 2C J= 8.1 Hz, C_{Ar} meta), 129.8, 145.0, 164.3 (d, 1C, J= 250.8 Hz, C_{Ar} ipso), 167.6, 169.6, 170.2, 170.7, 171.2. **ESI-HRMS** calcd for C₃₂H₃₉FN₆O₉ [M+H]⁺: 671.2835; found: 671.2835.

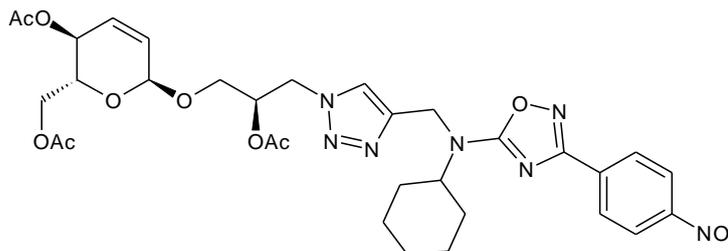
Composto 16h - N-ciclohexil-N-[1-(1'-O-(4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 87% (125 mg), óleo incolor, R_f = 0.5 (Hexano/ AcOEt, 1:1). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 1.15-1.44, 1.65-1.88 (m, 10H, H ciclohexil), 1.95 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 3.55 (dd, 1H, J= 10.6 e 4.7 Hz, H-3'a), 3.84 (dd, 1H, J= 10.5 e 5.3 Hz, H-3'b), 3.96-4.03 (m, 1H, CH ciclohexil), 4.07 (ddd, 1H, J= 9.9, 5.2 e 2.9 Hz, H-5), 4.15 (dd, 1H, J= 11.8 e 2.4 Hz, H-6a), 4.25 (dd, 1H, J= 12.3 e 5.3 Hz, H-6b), 4.58 (dd, 1H, J= 14.1 e 6.4 Hz, H-1'a), 4.64 (dd, 1H, J= 14.7 e 4.7 Hz, H-1'b), 4.78 (s, 2H, CH₂ – N), 4.98 (sl, 1H, H-1), 5.26-5.31 (m, 2H, H-4 e H-2'), 5.78 (dt aparente, 1H, J= 10.6 e 3.0 Hz, H-3), 5.90 (d, 1H, J= 9.9 Hz, H-2), 7.68 (s, 1H, H_{triazol}), 7.71 (d, 2H, J= 8.2 Hz, H_{Ar}), 8.14 (d, 2H, J= 8.2 Hz, H_{Ar}). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 20.6, 20.7, 20.9, 25.1, 25.7 (2C), 30.8 (2C), 40.5, 50.0, 59.5, 62.8, 65.1, 66.4, 67.1, 70.4, 94.6, 122.0, 123.9, 125.5 (q, 1C, J= 4.6 Hz, CF₃),

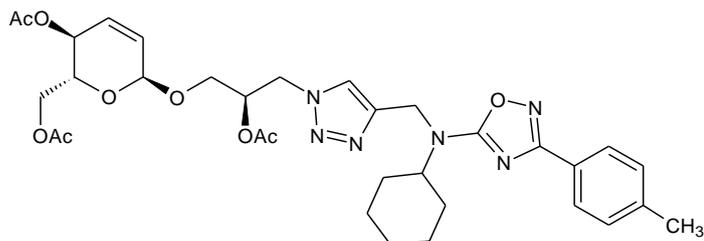
126.8, 127.5 (2C), 129.8, 131.3, 132.7, 144.8, 167.4, 169.6, 170.1, 170.7, 171.3.
ESI-HRMS calculado para $C_{33}H_{39}N_6O_9$ $[M+H]^+$: 721.2803; encontrado: 721.2799.

Composto 16i - N-ciclohexyl-N-[1-(1'-O-(4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



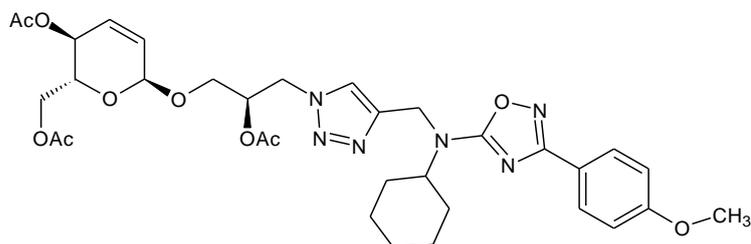
Rendimento= 90% (125 mg), óleo incolor, $R_f = 0.3$ (Hexano/ AcOEt, 1:1). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 1.15-1.45, 1.66-1.88 (m, 10H, H ciclohexil), 1.97 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 3.56 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 4.7 Hz, H-3'a), 3.84 (dd, 1H, $J = 11.1$ e 5.3 Hz, H-3'b), 3.97-4.03 (m, 1H, CH ciclohexil), 4.07 (ddd, 1H, $J = 11.7$, 4.7 e 2.3 Hz, H-5), 4.15 (dd, 1H, $J = 12.3$ e 2.3 Hz, H-6a), 4.25 (dd, 1H, $J = 11.8$ e 5.3 Hz, H-6b), 4.58 (dd, 1H, $J = 14.6$ e 7.0 Hz, H-1'a), 4.65 (dd, 1H, $J = 14.1$ e 4.1 Hz, H-1'b), 4.78 (s, 2H, $CH_2 - N$), 4.99 (sl, 1H, H-1), 5.26-5.33 (m, 2H, H-4 e H-2'), 5.79 (dt aparente, 1H, $J = 10.0$ e 2.3 Hz, H-3), 5.90 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-2), 7.68 (s, 1H, H triazol), 8.19 (m, 2H, H_{Ar}), 8.30 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 20.6, 20.7, 20.9, 25.1, 25.7 (2C), 30.7 (2C), 40.5, 50.1, 59.6, 62.7, 65.1, 66.4, 67.1, 70.4, 94.6, 123.8 (3C), 126.8, 128.1 (2C), 129.8, 133.8, 144.6, 149.2, 166.8, 169.6, 170.1, 170.7, 171.4. **ESI-HRMS** calcd for $C_{32}H_{39}N_7O_{11}$ $[M+H]^+$: 698.2780; found: 698.2781.

Composto 16j - N-ciclohexyl-N-[1-(1'-O-(4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 89% (118 mg), óleo incolor, $R_f = 0.4$ (Hexano/ AcOEt, 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 0.72-0.99, 1.22-1.46 (m, 10 H, H ciclohexil), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3), 1.65 (s, 3H, CH_3), 1.97 (s, 3H, CH_3), 3.09 (dd, 1H, $J = 10.5$ e 4.6 Hz, H-3'a), 3.39 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 5.3 Hz, H-3'b), 3.51-3.60 (m, 1H, CH – N), 3.64 (ddd, 1H, $J = 9.2, 5.3, 2.0$ Hz, H-5), 3.72 (dd, 1H, $J = 11.9$ e 2.0 Hz, H-6a), 3.82 (dd, 1H, $J = 11.9$ e 5.3 Hz, H-6'b), 4.13 (dd, 1H, $J = 14.5$ e 6.6 Hz, H-1'a), 4.20 (dd, 1H, $J = 14.5$ e 4.6 Hz, H-1'b), 4.33 (s, 2H, CH_2), 4.54 (sl, 1H, H-1), 4.78-4.86 (m, 2H, H-4 e H-2'), 5.34 (dt aparente, 1H, $J = 9.8, 2.7$ e 2.0 Hz, H3), 5.46 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, H-2). **(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):** δ 7.31 (d, 2H, $J = 7.90$ Hz, H_{Ar}), 7.80 (d, 2H, $J = 7.90$ Hz, H_{Ar}), 8.08 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 20.6, 20.7, 20.9, 21.5, 25.1, 25.7 (2C), 30.8 (2C), 40.4, 50.0, 59.2, 62.8, 65.1, 66.3, 67.1, 70.4, 94.6, 124.1, 125.0, 126.9, 127.1 (2C), 129.3 (2C), 129.7, 141.1, 145.1, 168.4, 169.6, 170.2, 170.7, 171.0. **ESI-HRMS** calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 667.3086; found: 667.3088.

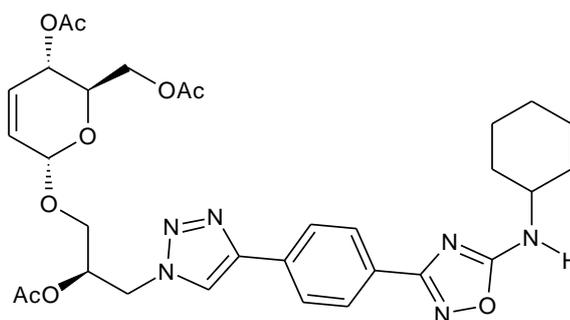
Composto 16k - N-ciclohexil-N-[1-(1'-O-(4,6-Di-O-acetil-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetil-3'-deoxy-sn-gliceryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 85% (116 mg), óleo incolor, $R_f = 0.3$ (Hexano/ AcOEt, 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.11-1.43, 1.66-1.87 (m, 10H, H ciclohexil), 1.95 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 3.53 (dd, 1H, $J = 10.5$ e 4.7 Hz, H-3'a), 3.83 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 5.3 Hz, H-3'b), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.95-4.03 (m, 1H, CH ciclohexil), 4.07 (ddd, 1H, $J = 9.4, 5.3$ e 2.4 Hz, H-5), 4.15 (dd, 1H, $J = 12.3$ e 2.9 Hz,

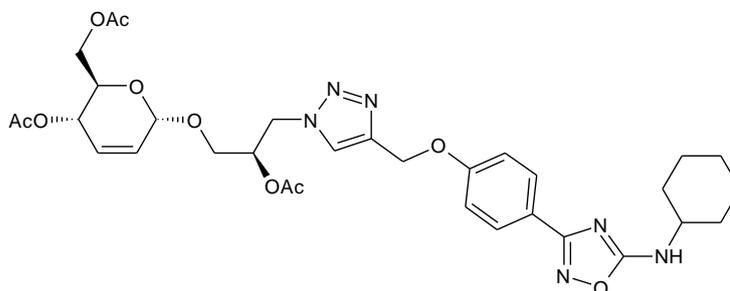
H-6a), 4.26 (dd, 1H, J= 12.4 e 5.9 Hz, H-6b), 4.58 (dd, 1H, J= 14.7 e 7.0 Hz, H-1'a), 4.64 (dd, 1H, J= 14.7 e 4.7 Hz, H-1'b), 4.76 (s, 2H, CH₂ – N), 4.98 (sl, 1H, H-1), 5.28-5.31 (m, 2H, H-4 e H-2'), 5.78 (dt aparente, 1H, J= 10.0 e 2.3 Hz, H-3), 5.89 (d, 1H, J= 10.5 Hz, H-2), 6.95 (d, 2H, J= 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.72 (s, 1H, H_{triazol}), 7.95 (d, 2H, J= 8.9 Hz, H_{Ar}). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 20.6, 20.7, 20.9, 25.1, 25.7 (2C), 30.8 (2C), 40.4, 50.0, 55.3, 59.2, 62.8, 65.1, 66.3, 67.1, 70.4, 94.6, 114.0 (2C), 120.2, 126.8, 128.7 (2C), 129.7, 161.6, 168.2, 169.6, 170.2, 170.7, 171.0. **ESI-HRMS** calcd for C₃₃H₄₂N₆O₁₀ [M+H]⁺: 683.3035; found: 683.3035.

Composto 16l - N-ciclohexyl-3-[4-1'-O-(4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 91% (110 mg), sólido incolor, PF = 135-138 °C, R_f = 0.2 (Hexano/AcOEt, 1:1). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 1.18-1.51, 1.63-1.82 (m, 10H, H ciclohexil), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 6H, 2CH₃), 3.64 (dd, 1H, J= 10.6 e 4.7 Hz, H-3'a), 3.70-3.76 (m, 1H, CH ciclohexil), 3.89 (dd, 1H, J= 10.6 e 5.9 Hz, H-3'b), 4.11 (ddd, 1H, J= 9.4, 5.3 e 2.4 Hz, H-5), 4.19 (dd, 1H, J= 12.3 e 2.4 Hz, H-6a), 4.27 (dd, 1H, J= 12.3 e 5.3 Hz, H-6b), 4.69 (dd, 1H, J= 14.1 e 8.9 Hz, H-1'a), 4.75 (dd, 1H, J= 14.1 e 4.7 Hz, H-1'b), 5.04 (sl, 1H, H-1), 5.24 (d, 1H, J= 8.2 Hz, N – H), 5.30-5.42 (m, 2H, H-4 e H-2'), 5.84 (dt aparente, 1H, J= 10.6 e 2.4 Hz, H-3), 5.94 (d, 1H, J= 10.6 Hz, H-2), 7.89 (s, 1H, H_{triazol}), 7.91 (d, 2H, J= 8.2 Hz, H_{Ar}), 8.30 (d, 2H, J= 8.2 Hz, H_{Ar}). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 20.7, 20.8, 20.9, 24.6 (2C), 25.3, 33.2 (2C), 50.1, 52.9, 62.8, 65.1, 66.4, 67.2, 70.5, 94.7, 120.8, 125.8 (2C), 126.9, 127.5, 127.7 (2C), 129.8, 132.5, 147.4, 168.0, 169.8, 170.2, 170.6, 170.7. **ESI-HRMS** calcd for C₃₁H₃₈N₆O₉ [M+H]⁺: 639.2773; found: 639.2774.

Composto 16m - N-cyclohexyl-3-[4-1'-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1H-1,2,3-triazol-4-ylmethoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine



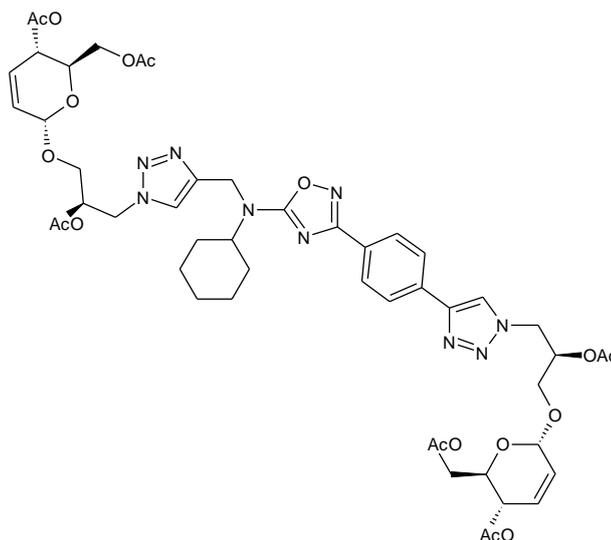
Rendimento= 94% (126 mg), óleo incolor, $R_f = 0,3$ (Hexano/AcOEt, 1:1). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.18-1.48, 1.63-1.80 (m, 10H, H ciclohexil), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 3.58 (dd, 1H, $J = 10.8$ e 4.9 Hz, H-3'a), 3.63-3.72 (m, 1H, CH – N), 3.84 (dd, 1H, $J = 10.9$ e 5.9 Hz, H-3'b), 4.09 (ddd, 1H, $J = 9.4$, 5.0 e 2.4 Hz, H-5), 4.18 (dd, 1H, $J = 12.0$ e 2.7 Hz, H-6a), 4.27 (dd, 1H, $J = 12.1$ e 5.3 Hz, H-6b), 4.64 (dd, 1H, $J = 14.4$ e 6.2 Hz, H-1'a), 4.68 (dd, 1H, $J = 14.4$ e 4.7 Hz, H-1'b), 5.00 (sl, 1H, H-1), 5.18 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, N – H), 5.28 (s, 2H, CH_2), 5.30-5.35 (m, 2H, H-2' e H-4), 5.81 (dt aparente, 1H, $J = 10.3$, 4.7 e 2.6 Hz, H-3), 5.92 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz, H-2), 7.01-7.04 (m, 2H, H_{Ar}), 7.65 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7.91-7.94 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 20.7, 20.8, 20.9, 24.6 (2C), 25.3, 33.2, 50.1, 52.8, 62.0, 62.8, 65.1, 66.3, 67.2, 70.4, 94.6, 114.8, 120.9, 123.6, 126.9, 128.8, 129.8, 144.1, 160.0, 168.0, 169.8, 170.2, 170.4, 170.7. **ESI-HRMS** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 669.2879; found: 669.2877.

7.11 SÍNTESE DE BIS-1,2,3-TRIAZOL/1,2,4-OXADIAZÓIS (17a,17b)

Para a síntese dos bistriazóis **17a** e **17b** foram adicionados em um tubo schlenker, sob atmosfera inerte, 2 ml de água destilada, 0,12 mmol de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0,18 mmol de ascorbato de sódio e 0,2 mmol do alcino. Esta mistura foi canulada para outro tubo schlenker, onde se encontrava 0,5 mmol da azida **4c** dissolvida em 2 ml de diclorometano. A mistura reacional foi mantida sob agitação em temperatura ambiente e atmosfera inerte por 45 minutos, sendo constatado o término da reação por meio de cromatografia em camada delgada. Os solventes

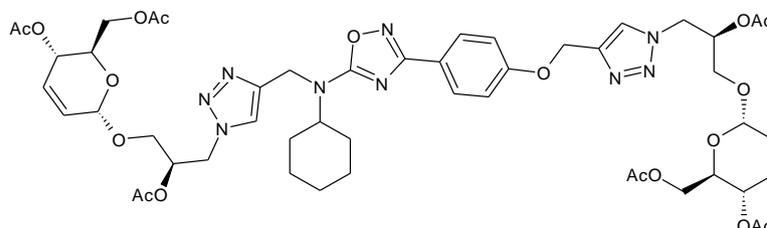
foram evaporados a baixa pressão e a mistura foi purificada em coluna cromatográfica utilizando como sistema eluente acetato de etila.

Composto 17a - N-cyclohexyl-N-[4,4'-[(1,4-Phenylene)-bis(1'-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy)-di-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)]methyl-sn-glyceryl-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento= 62% (130 mg), óleo incolor, $R_f = 0,6$ (AcOEt). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.16-1.43, 1.55-1.88 (m, 10H, H ciclohexil), 1.96 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 6H, 2 CH_3), 2.11 (s, 6H, 2 CH_3), 3.64 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 4.5 Hz, H-3'b), 3.83 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 5.3 Hz, H-3'a), 3.89 (dd, 1H, $J = 10.5$ e 5.3 Hz, H-3'b), 4.00 (m, 1H, CH – N), 4.08 (ddd, 1H, $J = 10.0$, 5.3 e 2.3 Hz, H-5a), 4.13 (ddd, 1H, $J = 9.4$, 4.1 e 2.3 Hz, H-5b), 4.19 (dd, 1H, $J = 12.9$ e 2.3 Hz, H-6a), 4.23-4.30 (m, 3H, H-6a e 2 H-6b), 4.58 (dd, 1H, 14.1 e 6.5 Hz, H-1'a), 4.64 (dd, 1H, $J = 14.1$ e 4.7 , H-1'b), 4.72 (dd, 2H, $J = 5.9$ e 3.0 Hz, H-1'a e H-1'b), 4.78 (s, 2H, $\text{CH}_2 - \text{N}$), 4.98 (sl, 1H, H-1a), 5.05 (sl, 1H, H-1b), 5.26-5.42 (m, 4H, 2 H-4 e 2H-2'), 5.78 (dt ap, 1H, $J = 10.6$ e 1.7 Hz, H-3), 5.85 (dt ap, 1H, $J = 10.5$ e 2.3 Hz, H-3), 5.89 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, H-2), 5.95 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-2), 7.71 (s, 1H, H triazol), 7.90 (s, 1H, H triazol), 7.91-7.93 (m, 2H, H_{Ar}), 8.07-8.10 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 25.1, 25.7 (2C), 30.8 (2C), 40.4, 50.0, 50.1, 59.4, 62.8 (2C), 65.0, 65.1, 66.3 (2C), 67.1, 67.2, 70.4, 70.5, 94.6, 94.7, 120.9, 124.1, 125.8 (2C), 126.8, 126.8, 127.5, 127.7 (2C), 129.7, 129.8, 132.6, 144.9, 147.3, 168.0, 169.6, 169.8, 170.2 (2C), 170.7, 170.7, 171.1. **ESI-HRMS** calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{61}\text{N}_9\text{O}_{17}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1048,4258$; encontrado: 1048,4268.

Composto 17b - N-ciclohexyl-N-[4,4'-[(1,4-Phenylene)-bis(1'-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy)-di-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)] methoxyphenyl-sn-glycerol-1,2,4-oxadiazol-5-amine



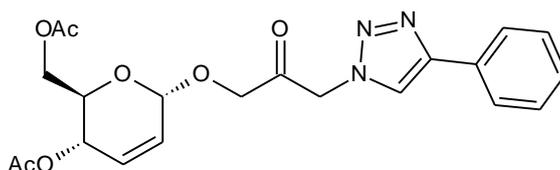
Rendimento= 67% (144,5 mg), óleo incolor, $R_f = 0,5$ (AcOEt). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 1.15-1.43, 1.66-1.86 (m, 10H, H ciclohexil), 1.95 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 3.53 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 4.7 Hz, H-3'a), 3.59 (dd, 1H, $J = 10.6$ e 4.7 Hz, H-3'a), 3.82 (dd, 1H, $J = 5.2$ e 2.3 Hz, H-3'b), 3.85 (dd, 1H, $J = 5.9$ e 1.8 Hz, H-3'b), 4.05-4.30 (m, 7H, CH – N, 2 H-5, 2 H-6^a e 2 H-6b), 4.59-4.62 (m, 2H, 2 H-1'a), 4.65-4.68 (m, 2H, 2 H-1'b), 4.76 (s, 2H, CH_2 – N), 4.98 (sl, 1H, H-1), 5.01 (sl, 1H, H-1), 5.27 (s, 2H, CH_2 – O), 5.27-5.33 (m, 4H, 2 H-4 e 2 H-2'), 5.76-5.83 (m, 2H, 2 H-3), 5.87-5.95 (m, 2H, 2 H-2), 7.03 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.68 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7.69 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7.94 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 25.1, 25.7, 30.8, 50.0, 50.1, 59.3, 62.0, 62.8, 65.1, 66.2, 66.3, 67.1, 67.2, 70.4, 94.5, 94.6, 114.8, 120.9, 123.6, 124.0, 126.8, 128.8, 129.7, 129.8, 145.1, 160.1, 168.0, 169.6, 169.7, 170.2, 170.7, 171.0. **ESI-HRMS** calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{63}\text{N}_9\text{O}_{18}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1078.4364; found: 1073.4364.

7.12 SÍNTESE DE GLICOLICERO-HETEROCÍCLOS 1,2,3-TRIAZOL/1,2,4-OXADIAZOL (18a-e)

Para a síntese dos compostos **18a-e**, foi promovida a reação de cicloadição entre o composto **12** (azida oxidada) e os alcinos fenilacetileno, N-propargil-ftalimida, **10b**, **10c** e **15h**. Em um tubo schlenker, à temperatura ambiente e

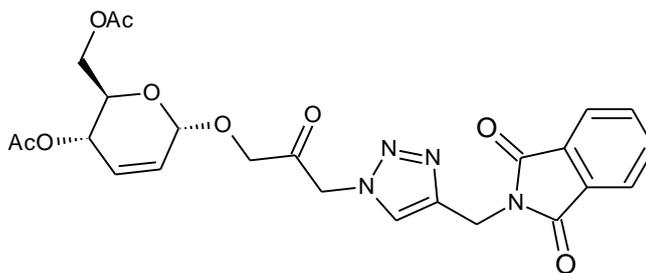
atmosfera inerte, foram adicionados 1 ml de água destilada, 0,068 mmol de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0,101 mmol de ascorbato de sódio e 0,225 mmol do alcino, mantidos sob constante agitação. Esta mistura foi canulada para outro tubo schlenker, onde 50 mg (0,15 mmol) da azida **12** encontravam-se dissolvidos em 1 mL de diclorometano. A mistura reacional foi mantida sob agitação em temperatura ambiente e atmosfera inerte por 45 minutos, sendo constatado o término da reação por meio de CCD. Os solventes foram evaporados a baixa pressão e a mistura foi purificada em coluna cromatográfica utilizando como sistema eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila, 9:1.

Composto 18a - 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-[3'-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3'-deoxi]-propan-2'-ona



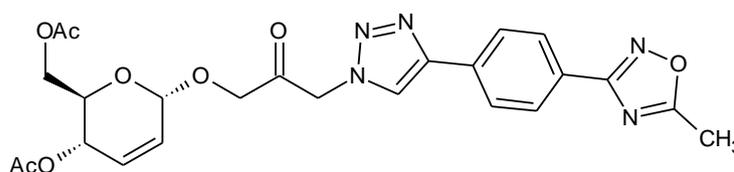
Rendimento = 89% (57mg), óleo incolor, RF = 0,12 (Hexano/AcOEt, 1:1), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +50$ (0.1 g/100 mL). **RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/300 \text{ MHz}$)** δ (ppm): 2.08 (s, 3H, CH), 2.11 (s, 3H, CH_3), 4.09-4.15 (m, 3H, H-5, H-6a e H-6b), 5.09 (sl, 1H, H-1), 5.33 (ddd, 1H, H-4), 5.48 (s, 2H, CH_2), 5.89 (dt aparente, 1H, H-3), 5.99 (dd, 1H, H-2), 7.32-7.38 (m, 1H, H_{Ar}), 7.41-7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.81-7.86 (m, 2H, H_{Ar}), 7.89 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$). **RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3/75 \text{ MHz}$)** δ (ppm): 20.7, 20.9, 56.1, 62.6, 65.0, 67.7, 72.0, 94.9, 121.2, 125.8 (2C), 126.3, 128.3, 128.8 (2C), 130.3, 130.5, 148.2, 170.1, 170.7, 199.1.

Composto 18b - 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-[3'-(4-N-methylphthalimide-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3'-deoxi]-propan-2'-ona



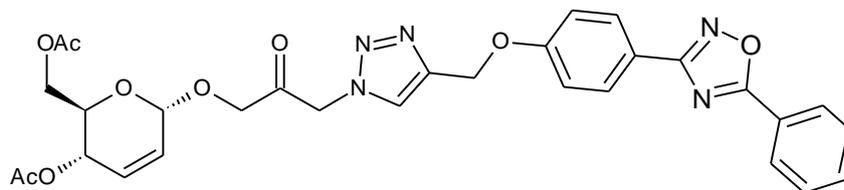
Rendimento = 85% (65.5 mg), sólido branco, RF = 0.32 (Hexano/AcOEt, 3:7), $[\alpha]_D^{25} = +30$ (0.1 g/100 mL). **RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$)** δ (ppm): 2.06 (t, 3H, CH_3), 2.10 (t, 3H, CH_3), 4.09 (ddd, 1H, $J = 9.4, 4.7$ e 3.5 Hz, H-5), 5.01 (s, 2H, CH_2), 5.06 (sl, 1H, H-1), 5.31 (ddd, 1H, $J = 9.4, 3.0, 1.2$ Hz, H-4), 5.40 (s, 2H, CH_2), 5.87 (dt aparente, 1H, $J = 9.9$ e 2.4 Hz, H-3), 5.96 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-2), 7.69-7.74 (m, 2H, H_{Ar}), 7.73 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7.81-7.86 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$)** δ (ppm): 20.7, 20.9, 32.9, 56.0, 62.6, 65.0, 67.6, 71.9, 94.8, 123.4 (2C), 124.6, 126.3, 130.4, 132.0, 134.0, 134.1 (2C), 143.1, 167.6, 170.1, 170.7, 198.9.

Composto 18c - 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-3'-{4-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-3'-deoxi)-propan-2'-ona



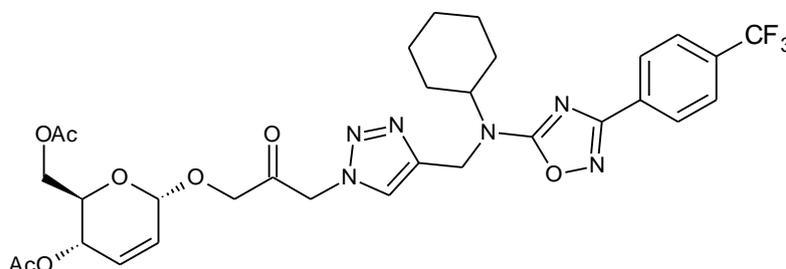
Rendimento = 66% (51 mg), sólido branco, PF = 125-127 °C, RF = 0.19 (Hexano/AcOEt, 1:1), $[\alpha]_D^{25} = +38$ (0.104 g/100 mL). **RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$)** δ (ppm): 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 4.11-4.15 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 4.22-4.23 (m, 2H, H-6a e H-6b), 4.37 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz, H-1'a), 4.51 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H-1'b), 5.11 (sl, 1H, H-1), 5.34 (ddd, 1H, $J = 9.4, 3.1$ e 1.5 Hz, H-4), 5.51 (d, 2H, $J = 2.3$ Hz, CH_2), 5.90 (ddd, 1H, $J = 10.2, 4.7$ e 2.8 Hz, H-3), 6.00 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, H-2), 7.96-7.99 (m, 2H, H_{Ar}), 7.98 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Triazol}}$), 8.13-8.15 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$)** δ (ppm): 12.4, 20.7, 20.9, 56.2, 62.6, 65.0, 67.7, 72.0, 94.9, 121.9, 126.1 (2C), 126.2, 126.5, 127.9 (2C), 130.6, 132.9, 147.4, 168.0, 170.2, 170.8, 176.6, 199.0.

Composto 18d - 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-3'-{4-[4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenoxy]methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-3'-deoksi-propan-2'-ona



Rendimento = 84% (76 mg), sólido branco, PF = 136-138 °C, RF = 0.12 (Hexano/AcOEt, 1:1), $[\alpha]_D^{25} = +32.5$ (0.2 g/100 mL). **RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ** (ppm): 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 4.11 (ddd, 1H, $J = 9.4, 4.2\text{ Hz}$, H-5; 2H, H-6, H-6'), 5.09 (sl, 1H, H-1), 5.31-5.35 (m, 1H, H-4), 5.33 (s, 2H, CH_2), 5.47 (s, 2H, CH_2), 5.89 (dt aparente, 1H, $J = 10.6$ e 2.3 Hz , H-3), 6.00 (d, 1H, $J = 10.6\text{ Hz}$, H-2), 7.10-7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52-7.62 (m, 3H, H_{Ar}), 7.77 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 8.11-8.15 (m, 2H, H_{Ar}), 8.20-8.22 (m, 2H, H_{Ar}). **RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$) δ** (ppm): 20.7, 20.9, 56.1, 62.0, 62.6, 65.0, 67.7, 72.0, 94.9, 115.1 (2C), 120.0, 124.3, 124.5, 126.2, 128.1 (2C), 129.1 (2C), 129.2 (2C), 130.5, 132.6, 144.1, 160.4, 168.5, 170.1, 170.7, 175.5, 199.0.

Composto 18e - N-ciclohexil-N-[1-(1'-O-(4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosil)-(propan-2'-onyl)-3'-deoxy)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine



Rendimento = 76% (77 mg), sólido branco, PF = 166-168 °C, RF = 0.5 (Hexano/AcOEt, 1:1), $[\alpha]_D^{25} = +35$ (0.2 g/100 mL). **RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ** (ppm): 1.17-1.43, 1.67-1.88 (m, 10H, $\text{H}_{\text{ciclohexil}}$), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, CH_3),

3.98-4.04 (m, 1H, H_{CICLOHEXIL}), 4.09 (DDD, 1H, J= 9.7, 8.2 e 3.8 Hz, H-5), 4.18 (d, 2H, J= 4.1 Hz, CH₂), 4.30 (d, 1H, J= 17.0 Hz, H-1'a), 4.44 (d, 1H, J= 17.0 Hz, H-1'b), 4.82 (s, 2H, CH₂), 5.06 (sl, 1H, H-1), 5.31 (ddd, 1H, J= 9.7, 3.2 e 1.8 Hz, H-4), 5.41 (d, 2H, J= 0.5 Hz, CH₂), 5.86 (dt aparente, 1H, J= 10.5, 4.4 e 2.1 Hz, H-3), 5.97 (dd, 1H, J= 11.5 e 1.2 Hz, H-2), 7.71 (d, 2H, J= 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.76 (s, 1H, H_{Triazol}), 8.14 (d, 2H, J= 7.9 Hz, H_{Ar}). **RMN ¹³C (CDCl₃/75 MHz) δ (ppm):** 20.7, 20.9, 25.1, 25.8 (2C), 30.8 (2C), 40.6, 56.1, 59.5, 62.6, 65.0, 67.7, 72.0, 94.9, 124.8, 125.5 (q, 1C, J= 3.8 Hz, CF₃), 126.2, 127.5 (2C), 130.5 (2C), 131.3, 132.2, 132.6, 145.0, 167.4, 170.1, 170.6, 171.4, 198.9.

REFERÊNCIAS

Abd-Allah, H. S.; Abdel-Aziz, M.; Shoman, M. E.; Beshr, E. A. M.; Kaoud, T. S.; Ahmed, A.-S. F. F.; Novel 1,3,4-oxadiazole/oxime hybrids: Synthesis, docking studies and investigation of anti-inflammatory, ulcerogenic liability and analgesic activities. *Bioorg. Chem.*, **2016**, vol. 69, 48-63.

Agrelli, A.; de Moura, R. R.; Crovella, S.; Brandão, L. A. C.; ZIKA virus entry mechanisms in human cells. *Infect. Genet. Evol.*, **2019**, vol. 69, 22–29.

Aher, N. G.; Pore, V. S.; Mishra, N. N.; Kumar, A.; Shukla, P. K.; Sharma, A.; Bhat, M. K.; Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, vol. 19, 3, 759-763.

Alen, M. M. F.; Kaptein, S. J. F.; Burghgraeve, T.; Balzarini, J.; Neyts, J.; Schols, D.; Antiviral activity of carbohydrate-binding agents and the role of DC-SIGN in dengue virus infection. *Virology*, **2009**, vol. 387, 67-75.

Alsaad, N.; Wilffert, B.; van Altena, R.; de Lange, W. C. M.; van der Werf, T. S.; Kosterink, J. G. W.; Alffenaar, J.-W. C.; Potential antimicrobial agents for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, **2014**, vol. 43, 884–897.

Angajala, K. K.; Vianala, S.; Macha, R.; Raghavender, M.; Thupurani, M. K.; Pathi, P. J.; Synthesis, anti-inflammatory, bactericidal activity and docking studies os novel 1,2,3-triazoles derived from ibuprofen using click chemistry. *Springerplus*, **2016**, vol. 5: 423 (DOI: 10.1186/s40064-016-2052-5).

Bai, S.-T.; Xiong, D.-C.; Niu, Y.; Wu, Y.-F.; Ye, X.-S.; Synthesis of novel N-glycoside derivatives via CuSCN-catalyzed reactions and their SGLT2 inhibition activities. *Tetrahedron*, **2015**, vol. 71, 4909-4919.

Barros, C. J. P.; de Freitas, J. J. R.; de Oliveira, R. N.; de Freitas Filho, J. R. Synthesis of amidoximes using an efficient and rapid ultrasound method. *J. Chil. Chem. Soc.*, **2011**, vol. 56, 721-722.

Baykov, S.; Sharonova, T.; Shetnev, A.; Rozhkov, S.; Kalinin, S.; Smirnov, A. V.; The first one-pot ambient-temperature synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and carboxylic acid esters. *Tetrahedron*, **2017**, vol.73, 945-951.

Bentifa, M.; Vidal, S.; Fenet, B.; Msaddek, M.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Brunyánszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P.; In Search of Glycogen Phosphorylase inhibitors: 5-substituted 3-C-glucopyranosyl-1,2,4-oxadiazoles from β -D-Glucopyranosyl Cyanides upon cyclization of O-acylamidoxime intermediates. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, vol. 18, 4242-4256.

Benmansour, F.; Eydoux, C.; Querat, G.; De Lamballerie, X.; Canard, B.; Alvarez, K.; Guilhermot, J.-C.; Barral, K.; Novel 2-phenyl-5-[(E)-2-(thiophen-2-yl)ethenyl]-1,3,4-oxadiazole and 3-phenyl-5-[(E)-2-(thiophen-2-yl)ethenyl]-1,2,4-oxadiazole derivatives as dengue virus inhibitors targeting NS5 polymerase. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, vol. 109, 146-156.

Bezerra, N. M. M.; De Oliveira, S. P.; Srivastava, R. M.; Da Silva, J. R.; Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties. *Il Farmaco*, **2005**, vol. 60, 11-12, 955-960.

Boldescu, V.; Behnam, M. A. M.; Vasilakis, N.; Klein, C. D. Broad-spectrum agents for flaviviral infections: dengue, Zika and beyond. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2017**, vol. 16, 565-586.

Bora, R. O.; Dar, B.; Pradhan, V.; Farooqui, M.; [1,2,4]-oxadiazoles: Synthesis and biological applications. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2014**, vol.14, 355-369.

Bozorov, K.; Zhao, J.; Aisa, H. A.; 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: a recent overview. *Bioorg. Med. Chem.*, **2019**, vol. 27, 35-11-3531.

Carbone, M.; Li, Y.; Irace, C.; Mollo, E.; Castelluccio, F.; Pascale, A. D.; Cimino, G.; Santamaria, R.; Guo, Y.-W.; Gavagnin, M.; Structure and Cytotoxicity of Phidianidines A and B: First Finding of 1,2,4-Oxadiazole System in a Marine Natural Product. *Org. Lett.*, **2011**, vol. 13, 2516–2519.

Cavalli, R. C.; Baraldi, C. O.; Cunha, S. P.; Transferência placentária de drogas. *Ver. Bras. de Ginecol. Obstet.*, **2006**, vol. 28, 9, 557-564.

Cintas, P.; Tagliapietra, S.; Gaudino, E. C.; Palmisanoc, G.; Cravotto, G.; Glycerol: a solvent and a building block of choice for microwave and ultrasound irradiation procedures. *Green Chem.*, **2014**, vol. 16, 1056-1065.

Conti, B. J.; Santiago, K. B.; Sforcin, J. M.; Células dendríticas: mini-revisão. *Biosaúde*, **2014**, vol. 16, 1, 28-33.

Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A.; Chemical routes for the transformation of biomass into chemicals. *Chem. Rev.*, **2007**, vol. 107, 2411-2502.

Coulidiati, T. H.; Dantas, B. B.; Faheina-Martins, G. V.; Gonçalves, J. C. R.; Nascimento, W. S.; Oliveira, R. N.; Camara, C. A.; Oliveira, E. J.; Lara, A.; Gomes, E. R.; Araujo, D. A. M.; Distinct Effects of Novel Napthoquinone-Based Triazoles in Human Leukaemic Cell Lines. *J. Pharm. Pharmacol.*, **2015**, vol. 67, 1682–1695.

Da Costa, P. L. F.; Melo, V. N.; Guimarães, B. M.; Schuler, M.; Pimenta, V.; Rollin, P.; Tatibouët, A.; de Oliveira, R. N.; Glycerol carbonate in ferrier reaction: Access to new enantiopure building blocks to develop glyco-glycerolipid analogues. *Carbohydr. Res.*, **2016**, vol. 436, 1-10.

da Cruz, E. H. G.; Hussene, C. M. B.; Dias, G. G.; Diogo, E. B. T.; de Melo, I. M. M.; Rodrigues, B. L.; da Silva, M. G.; Valença, W. O.; Camra, C. A.; de Oliveira, R. N.; de Paiva, Y. G.; Goulart, M. O. F.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; da Silva Jr., E. N. 1,2,3-Triazole-, arylamino- and thio-substituted 1,4-naphthoquinones: Potent antitumor activity, electrochemical aspects, and bioisosteric replacement of C-ring-modified lapachones. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, vol. 22, 1608–1619.

Dadmal, T. L.; Appalanaidu, K.; Kumbhare, R. M.; Mondal, T.; Ramaiah, M. J.; Bhadra, M. P.; Synthesis and biological evaluation of triazole and isoxazole-tagged benzothiazole/benzoxazole derivatives as potent cytotoxic agents. *New J. Chem.*, **2018**, vol. 42, 15546-15551.

Dai, Z. C.; Chen, Y. F.; Zhang, M.; Li, S. K.; Yang, T. T.; Shen, L.; Wang, J. X.; Qian, S. S.; Zhu, H. L., Ye, Y. H.; Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole phenylhydrazone derivatives. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, vol 13, 2, 477-486.

De Clercq E.; Antiretroviral drugs. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2010**, vol. 10, 507-515.

de Oliveira, V. N. M.; dos Santos, F. G.; Ferreira, V. P. G.; Araújo, H. M.; Pessoa, C. Ó; Nicolete, R.; de Oliveira, R. N.; Focused microwave irradiation-assisted synthesis of *N*-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazole derivatives with antitumor activity. *Synth Commun.*, **2018**, 48, 2522–2532.

Dewangan, D.; Verma, V. S.; Nakhate, K. T.; Tripathi, D. K.; Kashyap, P.; Dhongade, H.; Synthesis, characterization and screening for analgesic and anti-inflammatory activities of new 1,3,4-oxadiazole derivatives linked to quinazolin-4-one ring. *Med. Chem. Res.*, **2016**, vol. 25, 2143-2154.

Di Francesco, M. E.; Avolio, S.; Pompei, M.; Pesci, S.; Monteagudo, E.; Pucci, V.; Giuliano, C.; Fiore, F.; Rowley, M.; Summa, V.; Synthesis and antiviral properties of novel 7-heterocyclic substituted 7-deaza-adenine nucleoside inhibitors of hepatitis C NS5B polymerase. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, vol. 20, 4801-4811.

Donnier-Maréchal, M.; Goyard, D.; Folliard, V.; Gergely, P.; Praly, J.-P.; Vidal, S. 3-Glucosylated 5-amino-1,2,4-oxadiazoles: synthesis and evaluation as glycogen phosphorylase inhibitors. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, vol. 11, 499-503.

dos Anjos, J. V.; Neves Filho, R. A. W.; Nascimento, S. C.; Srivastava, R. M.; de Melo, S. J.; Sinou, D.; Synthesis and cytotoxic profile of glycosyl-triazole linked to 1,2,4-oxadiazole moiety at C-5 through a straight-chain carbon and oxygen atoms. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, vol. 44, 3571–3576.

dos Santos Filho, J. M.; Silva, D. M. A. Q.; Macedo, T. S.; Teiveira, H. M. P.; Moreira, D. R. M.; Challal, S.; Wolfender, J.-L.; Queiroz, E. F.; Soares, M. B. P.; Conjugation of *N*-acylhydrazone and 1,2,4-oxadiazole leads to the identification of active antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, vol. 24, 5693-5701.

dos Anjos, J. V.; Neves Filho, R. A. W.; do Nascimento, S.; C.; Srivastava, R. M.; de Melo, S. J.; Sinou, D.; Synthesis and cytotoxic profile of glycosil-triazole linked to 1,2,4-oxadiazole moiety at C-5 through a straight-chain carbon and oxygen atoms. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, vol. 44, 3571-3576.

Dürüst, Y.; Yildirim, M. Aycan, A. An efficient one-pot synthesis of 5-(substituted amino)-1,2,4-thia- and -oxa-diazoles. *J. Chem. Res.*, **2008**, 235-239.

Dürüst, Y.; Yildirim, M. Aycan, A. An efficient one-pot synthesis of 5-(substituted amino)-1,2,4-thia- and -oxa-diazoles. *J. Chem. Res.*, **2008**, 235-239.

Fischer, E. Ueber die Glucoside der Alkohole. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, vol. 26, 2400–2412.

García, J. I.; García-Marín, H.; Pires, E.; Glycerol based solvents: synthesis, properties and applications. *Green Chem.*, **2014**, vol. 16, 1007-1033.

Garegg, P. J.; Henrichson, C.; Norberg, T. A reinvestigation of glycosidation reactions using 1-thioglycosides as glycosyl donors and thiophilic cations as promoters. *Carbohydr. Res.*, **1983**, vol. 116, 162-165.

Gómez, A. M.; Lobo, F.; Uriel, C.; López, J. C.; Recent developments in the Ferrier rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 7221-7262.

Goncalves, J. C. R.; Couliadiati, T. H.; Monteiro, A. L.; Carvalho-Gonçalves, L. C. T.; Valenc,a, W. O.; Oliveira, R. N.; Camara, C. A.; Araujo, D. A. M. Antitumoral Activity of Novel 1,4-Naphthoquinone Derivative Involves L-Type Calcium Channel Activation in Human Colorectal Cancer Cell Line. *J. Appl. Biomed.*, **2016**, vol. 14, 229–234.

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

Gupta, P. K.; Hussain, M. K.; Asad, M.; Kant, R.; Mahar, R.; Shuklac, S. K.; Hajela, K.; A metal-free tandem approach to prepare structurally diverse N-heterocycles:

synthesis of 1,2,4-oxadiazoles and pyrimidinones. *New J. Chem.*, **2014**, vol. 38, 3062-3070.

Hachicha, M.; Balti, M.; Jallol, I.; Efrat, M. L.; 1,3-Dipolar cycloaddition of aryl nitrile oxides to imidates: Synthesis of novel 1,2,4-oxadiazole derivatives. *Chemistry Africa: A Journal of the Tunisian Chemical Society*, **2016**, vol. 18, 68-72.

Hartwell, L. H.; Kastan, M. B.; Cell cycle control and cancer. *Science*, **1994**, vol. 266, 1821-1828.

Helferich, B.; Zirner, J.; Zur Synthese von Tetraacetyl-hexosen mit freiem 2-Hydroxyl. Synthese einiger Disaccharide. *Chem. Ber.* **1962**, vol. 95, 2604-2611.

Hemming, K.; Recent developments in the synthesis, chemistry and applications of the fully unsaturated 1,2,4-oxadiazoles. *J. Chem. Res. (S)*, **2001**, 209-216.

Huisgen, R.; Kinetics and mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions. *Angewandte Chemie Int. Ed.*, **1963**, vol. 2, 11, 633-645.

Igarashi, K.; The Koenigs-Knorr reaction. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1977**, vol. 34, 243-283.

Ikejezie, J.; Shapiro, C. N.; Kim, J.; Chiu, M. Almiron, M; Ugarte, C.; Espinal, M. A.; Aldighieri, S.; Zika virus transmission – region of the Americas, May 15, 2015 – December 15, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **2017**, vol. 66, 12, 329-334.

Iqbal, K.; Jamal, Q.; Iqbal, J.; Afreen, M. S.; Sandhu, M. Z. A.; Dar, E.; Farooq, Mushtaq, M. F.; Arshad, N.; Iqbal, M. M.; Synthesis of N-substituted acetamide derivatives of azinane-bearing 1,3,4-oxadiazole nucleus and screening for antibacterial activity. *Trop. J. Pharm. Res.*, **2017**, vol. 16, 2, 429-437.

Ispikoudi, M.; Amvrazis, M.; Kontogiorgis, C.; Koumbis, A. E.; Litinas, K. E.; Hadjipavlou-Litina, D.; Fylaktakidou, K. C.; Convenient synthesis and biological profile of 5-amino-substituted 1,2,4-oxadiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, vol. 45, 5635-5645.

Kaboudin, B.; Malekzadeh, L.; Organic reactions in water: an efficient method for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles in water. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, vol. 52, 6424-6426.

Kappe, C. O.; Microwave dielectric heating in synthetic organic chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, vol. 37, 1127-1139.

Karad, S. C.; Purohit, V. B.; Thummar, R. P.; Vaghasiya, B. K.; Kamani, K. D.; Thakor, P.; Thakkar V. R.; Thakkar, S. S.; Ray, A.; Raval, D. K.; Synthesis and biological screening of novel 2-morpholinoquinoline nucleus clubbed with 1,2,4-oxadiazole motifs. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, vol. 126, 894-909.

Kawashima, E.; Tabei, K.; Reaction of benzamide oxime with DCC. *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, vol. 23, 1657-1660.

Kren, V.; Martínková, L.; Glycosides in medicine: "The role of glycosidic residue in biological activity". *Curr. Med. Chem.*, **2001**, vol. 8, 1303-1328.

Krolenko, K. Y.; Vlasov, S. V.; Zhuravel, I. A.; Synthesis and antimicrobial activity of 5-(1H-1,2,3-triazol-4yl)-1,2,4-oxadiazole derivatives. *Chem. Heterocycl Compd.*, **2016**, vol. 52, 10, 823-830.

Kumar, K. K.; Seenivasan, S. P.; Kumar, V.; Das, T. M.; Synthesis of quinoline coupled [1,2,3]-triazoles as a promising class of anti-tuberculosis agents. *Carbohydr. Res.*, **2011**, vol. 346, 14, 2084-2090.

Kumar, A. K. A.; Nair, K. B.; Bodke, Y. D.; Sambasivam, G.; Bhat, K. G.; Design, synthesis, and evaluation of the anticancer properties of a novel series of carboxamides, sulfonamides, ureas, and thioureas derivatives from 1,2,4-oxadiazol-3-ylmethyl-piperazin-1-yl substituted with pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives. *Monatsh. Chem.*, **2016**, vol. 147, 2221-1134.

Kun, S.; Nagy, G. Z.; Tóth, M.; Czece, L.; Nhien, A. N. V.; Docsa, T.; Gergely, P.; Charavgi, M.-D.; Skourti, P. V.; Chrysina, E. D.; Patonay, T.; Somsák, L.; Synthesis of variously coupled conjugates of D-glucose, 1,3,4-oxadiazole, and 1,2,3-triazole

for inhibition of glycogen phosphorylase. *Carbohydr. Res.*, **2011**, vol. 346, 1427–1438.

Lee, H. T.; Jung, K. H.; Kim, S. K.; Choi, M. R.; Chai, Y. G.; Effects of pargyline on cellular proliferation in human breast cancer cells. *Mol. Cell Toxicol.*, **2012**, vol. 8, 393-399.

Lenci, E.; Menchi, G.; Trabocchi, A.; Carbohydrates in diversity-oriented synthesis: challenges and opportunities. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, vol. 14, 808-825.

Lutsenko, K.; Hagenow, S.; Affini, A.; Reiner, D.; Stark, H.; Rasagiline derivatives combined with histamine H₃ receptor properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2019**, vol. 29, 126612.

Lykakis, I. N.; Efe, C.; Gryparis, C.; Stratakis, M.; PH₃PauNTf₂ as a superior catalyst for the selective synthesis of 2H-Chromenes: Application to the concise synthesis of benzopyran natural products. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, vol.12, 2334-2338.

Maftai, C. V.; Fodor, E.; Jones, P. G.; Daniliuc, C. G.; Franz, M. H.; Kelter, G.; Fiebig, H. H.; Tamm, M.; Neda, I.; Novel bioactive 1,2,4-oxadiazole natural product analogs. Synthesis, structural analysis and potential antitumor activity. *Rev. Roum. Chim.*, **2015**, vol. 60, 1, 75-83.

Martelli, C. M. T.; Microcephaly in infants, Pernambuco state, Brasil, 2015. *Emerg. Infect. Dis.*, **2016**, vol. 22, 6, 1090-1093.

Melo, V. N.; Dantas, W. M.; Camara, C. A.; de Oliveira, R. N.; Synthesis of 2,3-Unsaturated Alkynyl O-Glucosides from Tri-O-acetyl-D-glucal using Montmorillonite K-10/Iron(III) Chloride hexahydrate. *Synthesis*, **2015**, vol. 47, 3529-3541.

Meneses, J. A.; Ishigami, A. C.; Mello, L. M.; Albuquerque, L. L.; Brito, C. A. A.; Cordeiro, M. T.; Pena, L. J.; Lessons Learned at the epicenter of Brazil's congenital Zika epidemic: evidence from 87 confirmed cases. *Clin. Infect. Dis.*, **2017**, vol. 64, 1302-1308.

Mlakar, J.; Korva, M.; Tul, N.; Popovic, M.; Poljšak-Prijatelj, M.; Mraz, J.; Kolenc, M.; Rus, K. R.; Vipotnik, T. V.; Vodušek, V. F.; Vizjak, A.; Pižem, J.; Petrovec, M.;

Županc, T. A.; Zika virus associated with microcephaly. *N. Engl. J. Med.*, **2017**, vol. 374, 951-958.

Moniot, S.; Forgone, M.; Lucidi, A.; Hailu, G. S.; Nebbioso, A.; Carafa, V.; Baratta, F.; Altucci, L.; Giacche, N.; Passeri, D.; Pellicciari, R.; Mai, A.; Steegborn, C.; Rotili, D.; Development of 1,2,4-Oxadiazoles as Potent and Selective Inhibitors of the Human Deacetylase Sirtuin 2: Structure–Activity Relationship, X-ray Crystal Structure, and Anticancer Activity. *J. Med. Chem.*, **2017**, vol. 60, 2344–2360.

Movassagh, B.; Talebsereshki, F.; Mild and efficient one-pot synthesis of 3,5-dissubstituted 1,2,4-oxadiazoles from nitriles mediated by K_2CO_3 . *Synth. Commun.*, **2014**, vol. 44, 188-194.

Muthukrishnan, M.; Mujahid, M.; Yogeewari, P.; Sriram, D.; Syntheses and biological evaluation of new triazole-spirochromone conjugates as inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, vol. 52, 2387-2389.

Naidu, K. M.; Srinivasarao, S.; Agnieszka, N.; Ewa, A. K.; Kumar, M. M. K.; Sekhar, K. V. G. C.; Seeking potent anti-tubercular agents: Design, synthesis, anti-tubercular activity and docking study of various ((triazole/indole)-piperazin-10yl/1,4-diazepan-1-yl)benzo[d]isoxazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, vol. 26, 2245-2250.

Nascimento, W. S.; Camara, C. A.; de Oliveira, R. N.; Synthesis of 2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,4-naphthoquinones conjugates from 2-azido-1,4-naphthoquinone and terminal alkynes. *Synthesis*, **2011**, vol. 20, 3220-3224.

Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C.; Chiral drugs. An Overview. *Int. J. Biomed. Sci.*, **2006**, vol. 2, 2, 85-100.

Nishiwaki, N.; Kobiro, K.; Hirao, S.; Sawayama, J.; Saigo, K.; Ise, Y.; Okajima, Y.; Ariga, M.; Inverse electron-demand 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide with common nitriles leading to 3-functionalized 1,2,4-oxadiazoles. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, vol. 9, 6750-6754.

Orme, I.; Search for new drugs for treatment of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemoth.*, **2001**, vol. 47, 1943-1946.

Pallavicini, M.; Valoti, J. E.; Villa, L.; Piccolo, O.; Lipase-Catalyzed Resolution of Glycerol 2,3-Carbonate. *J. Org. Chem.*, **1994**, vol. 59, 1751-1754.

Palmer, J. T.; Rydzewski, R. M.; Mendonça, R. V.; Sperandio, D.; Spencer, J. R.; Hirschbein, B. L.; Beltman, J.; Nguyen, M.; Liu, L.; Design and synthesis of selective keto-1,2,4-oxadiazole-based trypsin inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, vol.16, 13, 3434-3439.

Palomino, J.; Martin, A.; Camacho, M.; Guerra, H.; Swings, J.; Portaels, F.; Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemoth.*, **2002**, vol. 46, 2720–2722.

Piccioneo, P. A.; Musumeci, R.; Cocuzza, C.; Fortuna, C. G.; Guarcello, A.; Pierro, P.; Pace, A.; Synthesis and preliminary antibacterial evaluation of Linezolid-like 1,2,4-oxadiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, vol. 50, 441-448.

Pokhodylo, N.; Shyyka, O.; Matlychuck, V.; Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives and evaluation of their anticancer activity. *Sci. Pharm.*, **2013**, vol. 81, 663-676.

Pozsgay, V.; Kubler-Kielb, J.; Coxon, B.; Marques, A.; Robbins, J. B.; Schneerson, R.; Synthesis and antigenicity of BBGL-2 glycolipids of *Borrelia burgdorferi*, the causative agent of Lyme disease. *Carbohydr. Res.*, **2011**, vol. 346, 1551-1563.

Ranade, S. C.; Demchenko, A. V.; Mechanism of Chemical Glycosylation: Focus on the Mode of Activation and Departure of Anomeric Leaving Groups. *J. Carbohydr. Chem.*, **2013**, vol. 32, 1-43.

Rao, S. P.; Kurumurthy, C.; Veeraswamy, B.; Kumar, S. G.; Poornachandra, Y.; Kumar, G. C.; Vasamsetti, S. B.; Kotamraju, S.; Narsaiah, B.; Synthesis of novel 1,2,3-triazole substituted-N-alkyl/aryl nitrene derivatives, their anti-inflammatory and anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, vol. 80, 184-191.

Rathore, A.; Sudhakar, R.; Ahsan, M. J.; Ali, A.; Subbarao, N.; Jadav, S. S.; Umar, S.; Yar, M. S.; In vivo anti-inflammatory activity and docking study of newly synthesized benzimidazole derivatives bearing oxadiazole and morpholine rings. *Bioorg. Chem.*, **2017**, vol. 70, 107-117.

Reichardt, C.; in: Solvents and solvent effects in organic chemistry. *WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*. **2003**, third ed.

Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Cycloaddition process: Cooper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, vol. 41, 2596-2599.

Rozhkov, V. Y.; Batog, L. V.; Struchkova, M. I.; Synthesis of 1,2,4-oxadiazole-pyrrole-and 1,2,3-triazole-substituted (1,2,3-triazol-1-yl)furazans. *Mendeleev Commun.*, **2008**, vol. 18, 161-163.

Saha, R.; Tanwar, O.; Marella, A.; Alam, M. M.; Akhter, M. Recent Updates on Biological Activities of Oxadiazoles. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2013**, vol. 13, 1027-1046.

Sahin, G.; Palaska, E.; Ekizoglu, M.; Ozalp, M.; Synthesis and antimicrobial activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Il Farmaco*, **2002**, vol. 57, 7, 539-542.

Sanchotene, K. O.; von Groll, A.; Ramos, D.; Scholante, A. B.; Honscha, G.; Valença, M.; Scaini, C. J.; Silva, P. E. A.; Comparative evaluation of the Nitrate Reductase Assay and the Resazurin Microtiter Assay for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis against first line anti-tuberculosis drugs. *Braz. J. Microbiol.*, **2008**, vol. 39, 16-20.

Sangshetti, J. N.; Nagawade, R. R.; Shinde, D. B.; Synthesis of novel 3-(1-(1-substituted piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one as antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, vol. 19, 3564-3567.

Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B.; Synthesis of some novel 3-(1-(1-substituted piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-substituted phenyl-1,2,4-oxadiazoles as antifungal agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, vol. 46, 1040-1044.

Schmidt, R. R.; Michel, D.-C.J. Facile Synthesis of α - and β -O-Glycosyl Imidates; Preparation of Glycosides and Disaccharides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1980**, v.19, 731-732.

Shruthi T.G., Eswaran, S.; Shivarudraiah, P.; Narayanan, S.; Subramanian, S.; Synthesis, antituberculosis studies and biological evaluation of new quinoline derivatives carrying 1,2,4-oxadiazole moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2019**, vol. 29, 97-102.

Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J. T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M. R. New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1990**, vol. 82, 1107–1112.

Sonnati, M. O.; Amigoni, S.; Givenchy, E. P. T.; Darmanin, T.; Choulet, O.; Guittard, F.; Glycerol carbonate as a versatile building block for tomorrow: synthesis, reactivity, properties and applications. *Green Chem.*, **2013**, vol. 2, 283-306.

Tale, R.H.; Rodge, A.H.; Keche, A.P.; Hatnapure, G.D.; Padole, P.R.; Gaikwad, G.S.; Turkar, S.S.; Synthesis and anti-bacterial, antifungal activity of novel 1,2,4-oxadiazole. *J. Chem. Pharm. Res.*, **2011**, vol. 3, 496-505.

Thanh, N. D.; Hai, D. S.; Ha, N. T. T.; Tung, D. T.; Le, C. T.; Van, H. T. K.; Toan, V. N.; Toan, D. N.; Dang, L. H.; Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of 1,2,3-1*H*-triazoles having 4*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine as potential *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2019**, vol. 29, 164-171.

Todres, Z. V.; Chalcogenadiazoles: Chemistry and Applications. CRC Press – Taylor & Francis Group, Boca Raton-FL/USA, **2012**, 32-33.

Tyring, S. K. Antiviral agents, vaccines and immunotherapies. CRC press, 2005, USA.

Tyrkov, A. G.; Sukhenko, L. T.; Synthesis and antimicrobial activity of substituted nitro-1,2,4-oxadiazole-5-carbaldehyde hydrazones. *Pharm. Chem. J.*, **2004**, vol. 38, 7, 30-32.

Upare, A. A.; Gadekar, P. K.; Sivaramakrishnan, H.; Naik, N.; Khedkar, V. M.; Sarkar, D.; Choudhari, A.; Roopan, S. M.; Design, synthesis and biological evaluation of (E)-5-styryl-1,2,4-oxadiazoles as anti-tubercular agents. *Bioorg. Chem.*, **2019**, vol. 86, 507-512.

Vaidya, A.; Jain, S.; Jain, P.; Jain, P.; Tiwari, N.; Jain, R.; Jain, R.; Jain, A. K.; Agrawal, R. K.; Synthesis and biological activities of oxadiazole derivatives: a review. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2016**, vol. 16, 825-845.

Velter, I.; Ferla, B. L.; Nicotra, F. Carbohydrate-Based Molecular Scaffolding. *J. Carbohydr. Chem.*, **2006**, vol. 25, 97-138.

Vilkauskaitė, G.; Krikstolaitytė, S.; Paliulis, O.; Rollin, P.; Tatibouët, A.; Sackus, A.; Use of tosylated glycerol carbonate to access *N*-glycerylated aza-aromatic species. *Tetrahedron*, **2013**, vol. 69, 18, 3721-3727.

Wang, J. Z.; Guo, X. H.; Xu, D. G.; Anatomical, animal, and cellular evidence for Zika-induced pathogenesis of fetal microcephaly. *Brain Dev.*, **2017**, vol. 39, 294-297.

Wieczorek, E.; Thiem, J. ; Preparation of modified glycosyl glycerol derivatives by glycal rearrangement. *Carbohydr. Res.*, **1998**, vol. 307, 263-270.

World Health Organization: <http://www.who.int/cancer/en/> (accessado em dezembro de 2019).

World Health Organization: <https://www.who.int/tb/en/> (accessado em outubro, 2019).

World Health Organization - Global Tuberculosis Report (2019): https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (accessado em outubro, 2019).

Yang, D.-B.; Liu, F.-M.; Xu, F.; Yang, C.; Ye, J.-W.; Shen, S.-W.; Zhou Y.-L.; Li, W.; Synthesis and structure characterization of new 1,2,4-oxadiazolo[4,5-d]-1,5-benzothiazepines derivatives containing 2-phenyl-1,2,3-triazole through 1,3-dipolar cycloaddition reaction. *Mol. Divers.*, **2008**, vol. 12, 103-109.

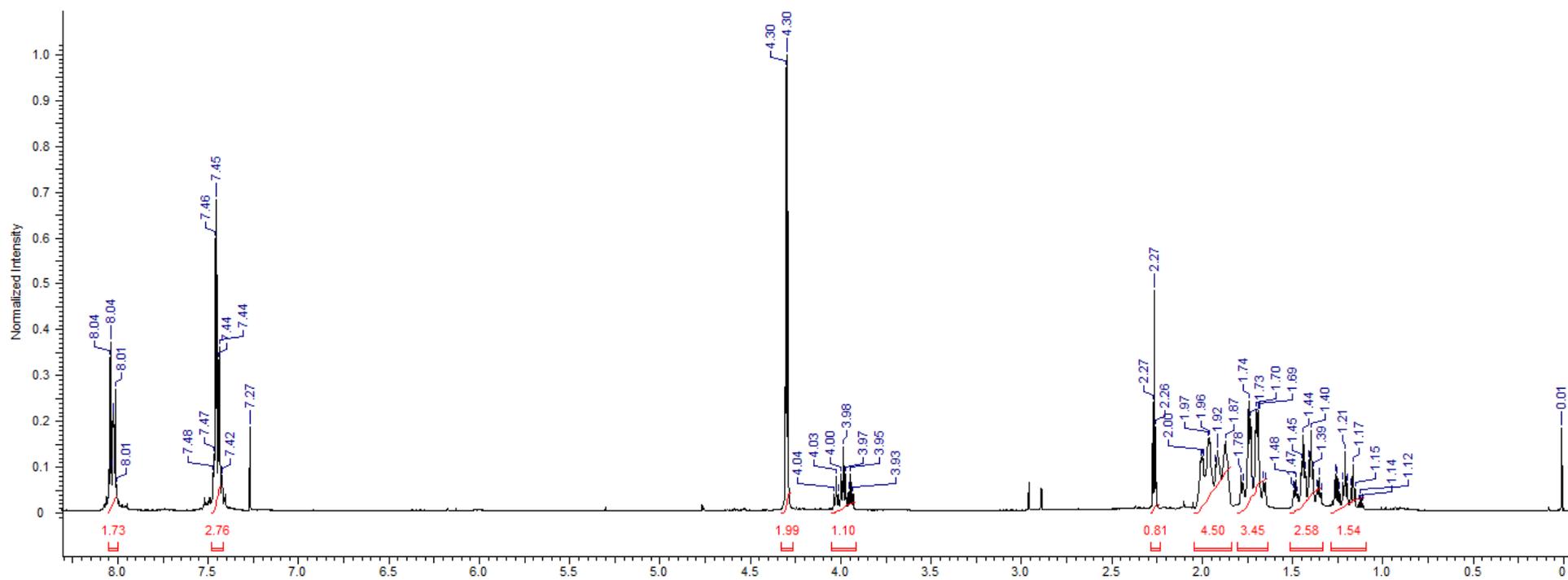
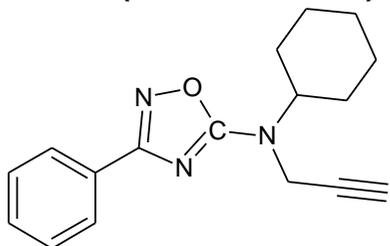
Yuta Naro, Nicholas Ankenbruck, Meryl Thomas, Yaniv Tivon, Colleen M. Connelly, Laura Gardner, Alexander Deiters; Small Molecule Inhibition of MicroRNA miR-21

Rescues Chemosensitivity of Renal-Cell Carcinoma to Topotecan. *J. Med. Chem.*, **2018**, vol. 61, 5900-5909.

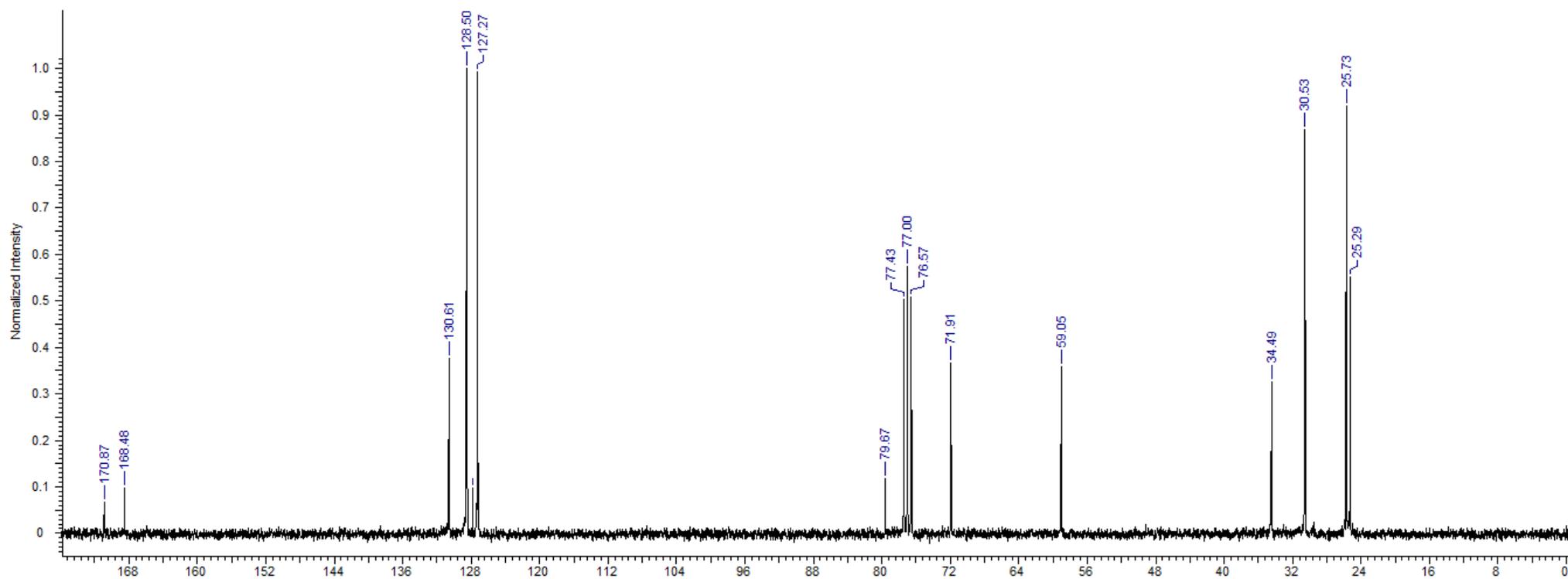
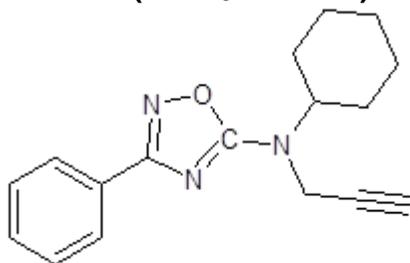
Zhang, S.; Xu, Z.; Gao, C.; Ren, Q.-C.; Chang, L.; Lv, Z.-S.; Feng, L.-S.; Triazole derivatives and their anti-tubercular activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, vol. 138, 501-513.

Zhou, L.; Amer, A.; Korn, M.; Burda, R.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Kern, E. R.; Torrence, P. F.; Synthesis and antiviral activities of 1,2,3-triazole functionalized thymidines: 1,3-dipolar cycloaddition for efficient regioselective diversity generation. *Antivir. Chem. Chemoth.*, **2005**, vol. 16, 375-383.

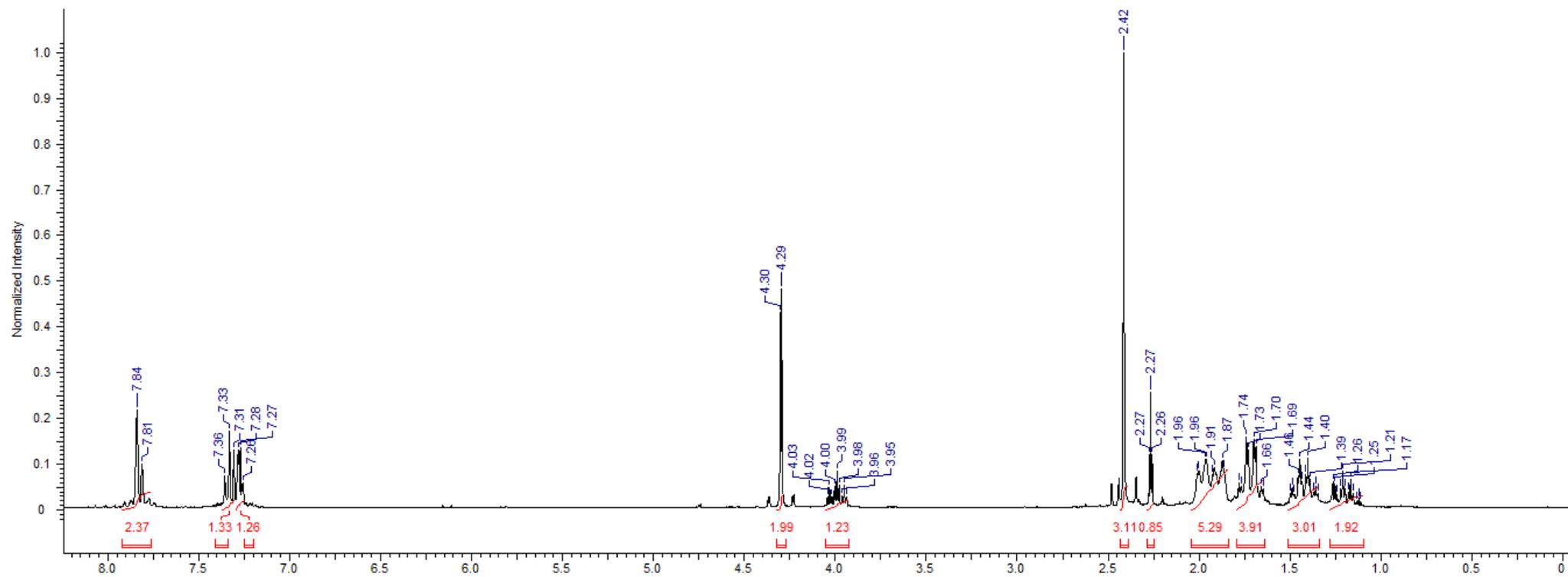
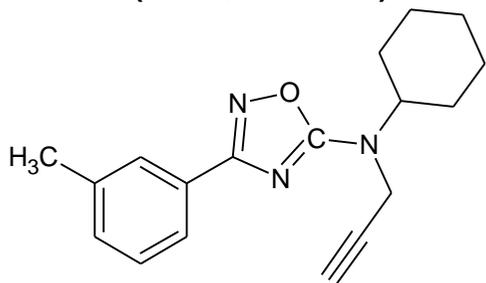
< <https://www.bioch.ox.ac.uk/glycob/>>, Acessado em 08/05/2017.

APÊNDICE A - ESPECTROS DE RMN ^1H E ^{13}C **Composto 15a:** *N*-ciclohexyl-3-phenyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amineRMN ^1H (CDCl₃/ 300 MHz)

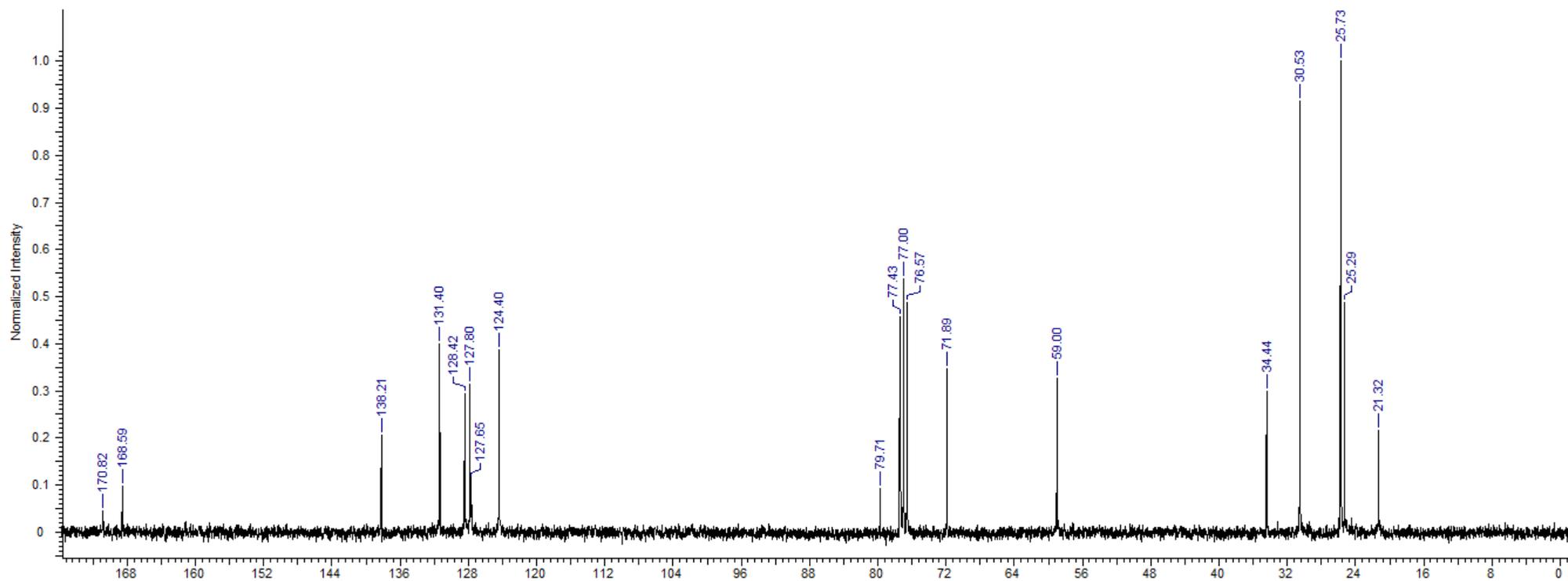
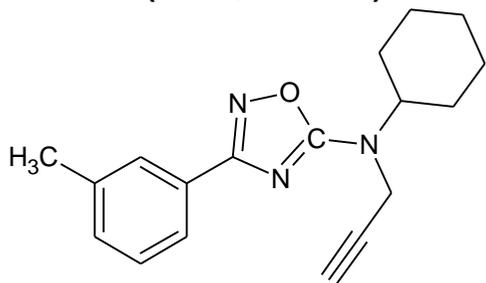
Composto 15a: *N*-cyclohexyl-3-phenyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



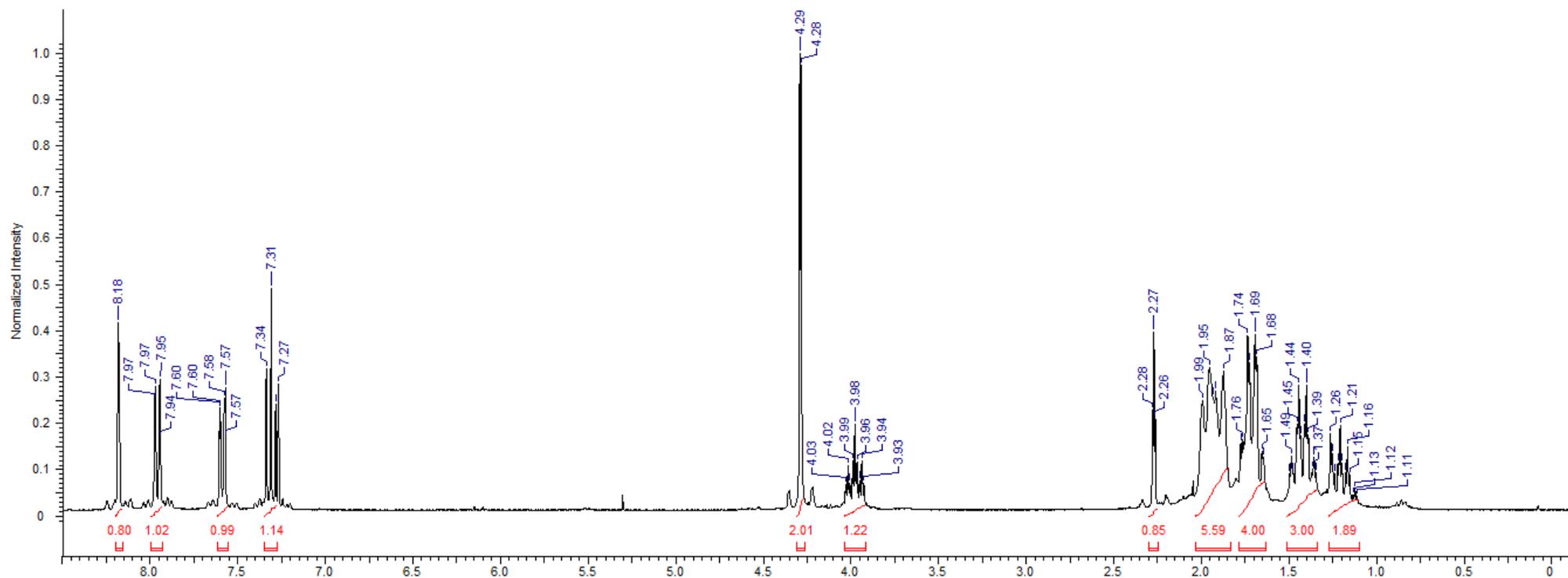
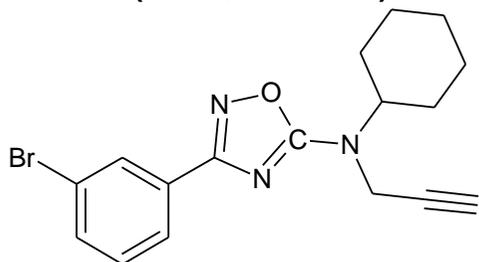
Composto 15b: *N*-cyclohexyl-3-(3-methylphenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)



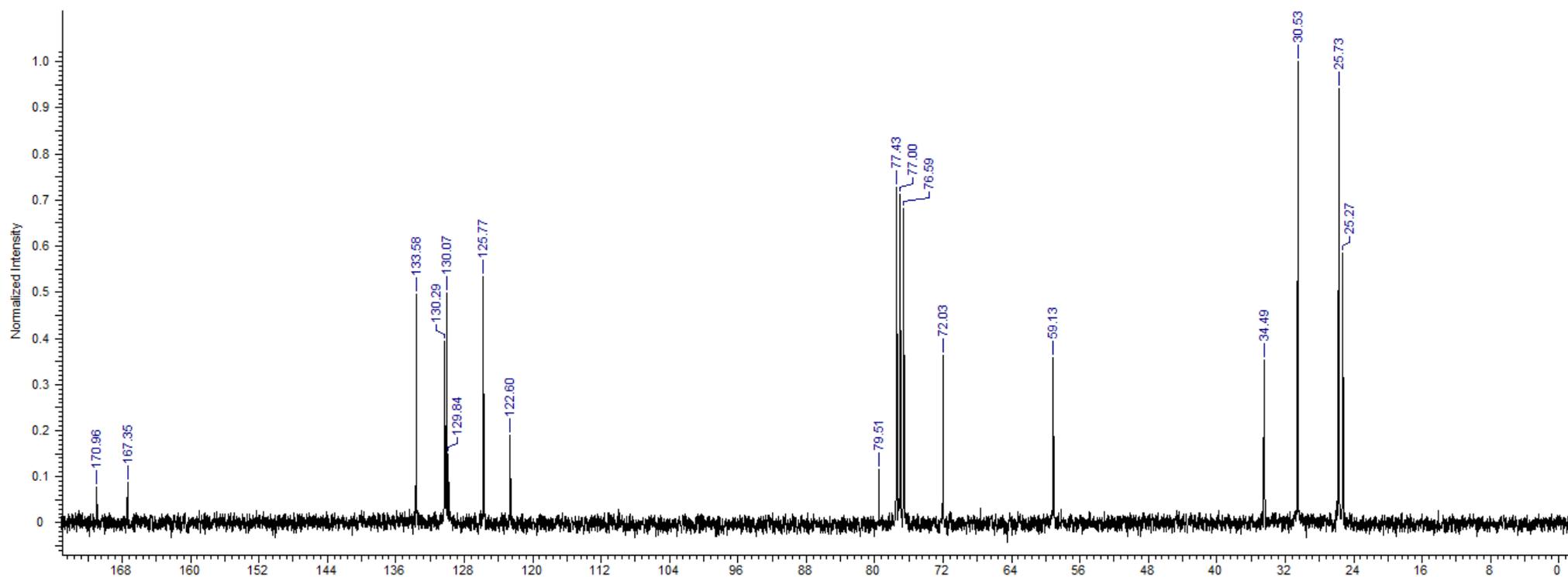
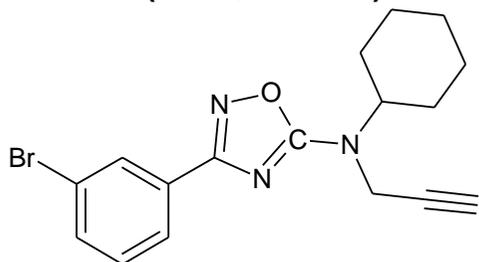
Composto 15b: *N*-cyclohexyl-3-(3-methylphenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



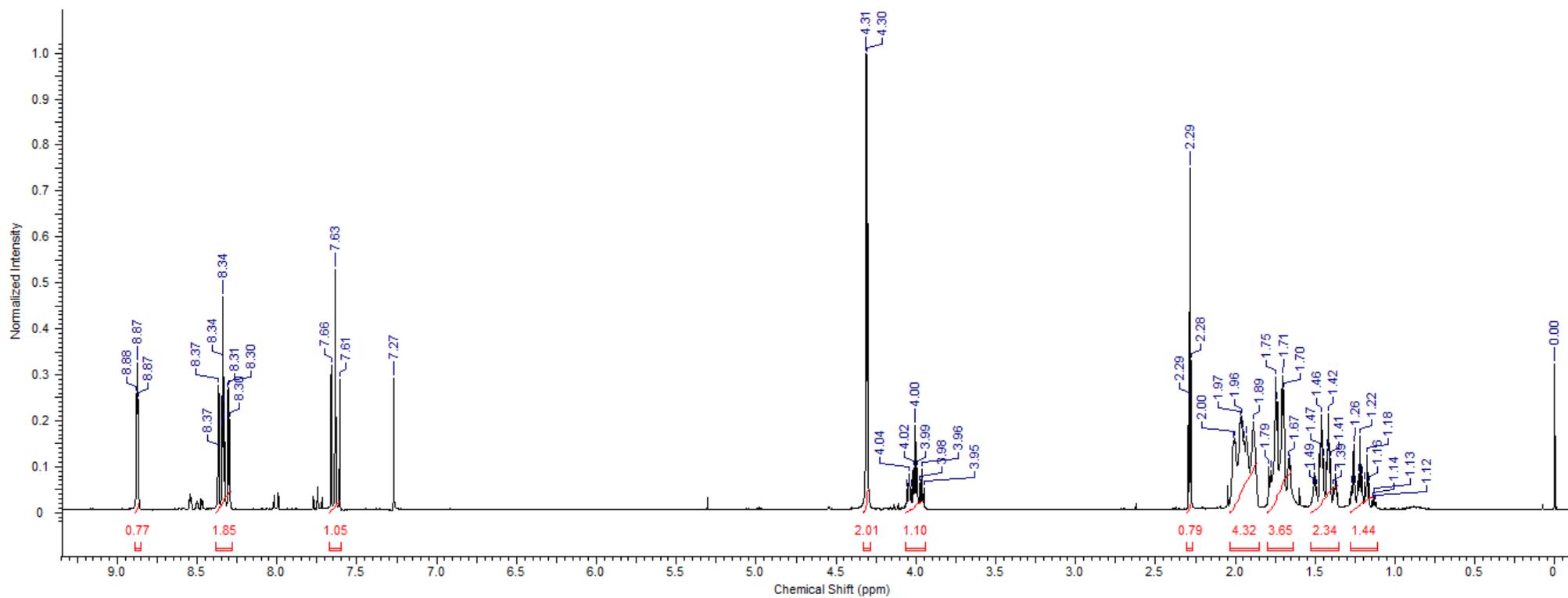
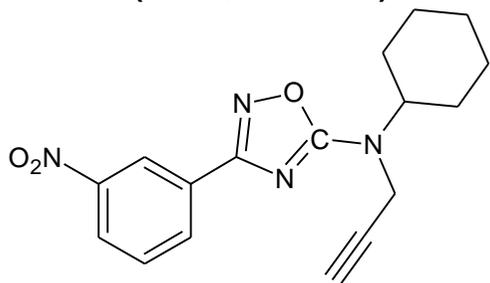
Composto 15c: 3-(3-bromophenyl)-*N*-cyclohexyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)



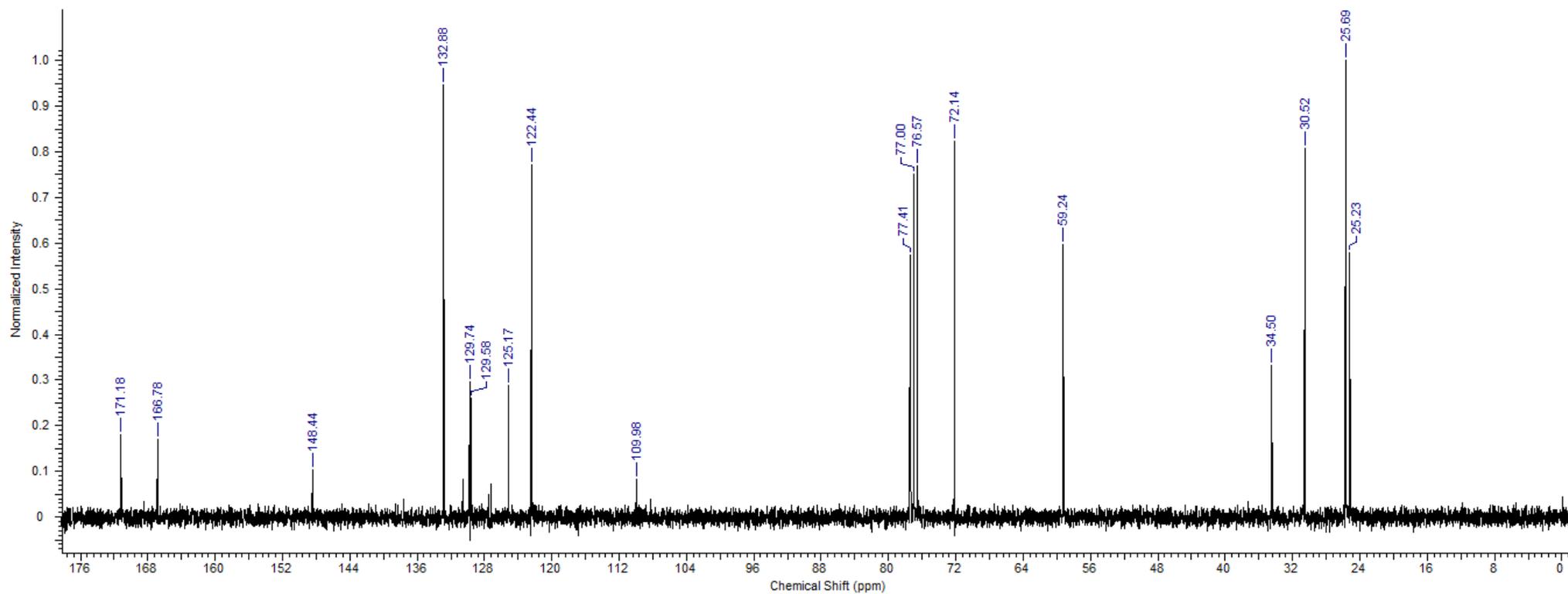
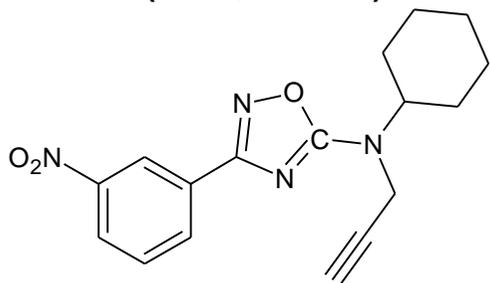
Composto 15c: 3-(3-bromophenyl)-*N*-cyclohexyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



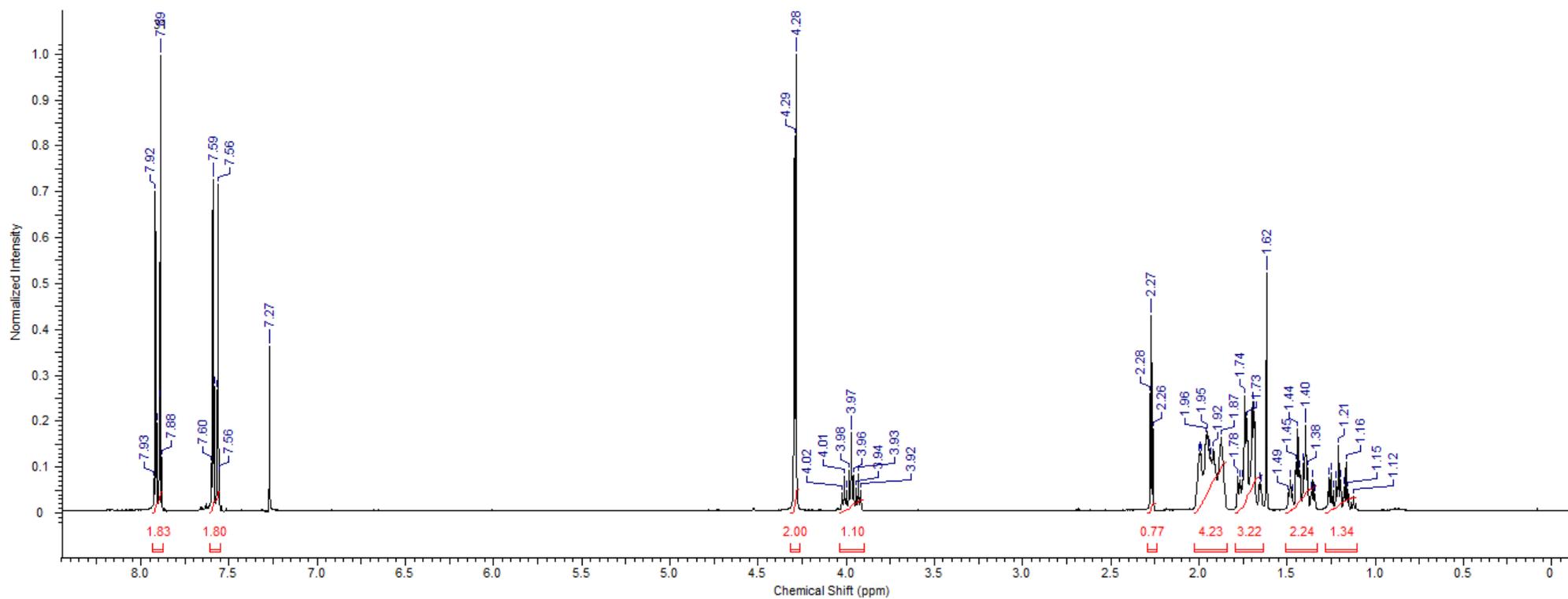
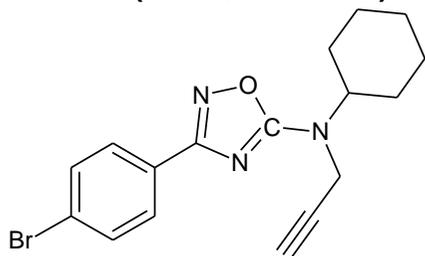
Composto 15d: *N*-cyclohexyl-3-(3-nitrophenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)



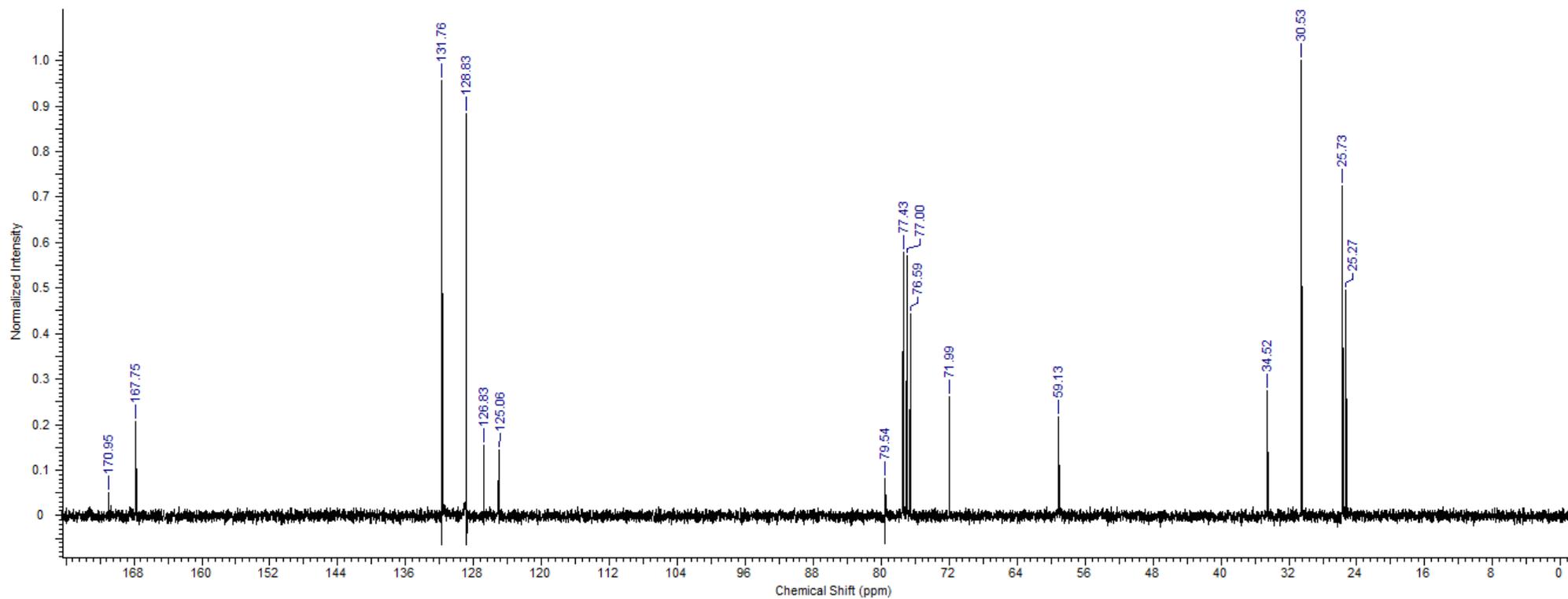
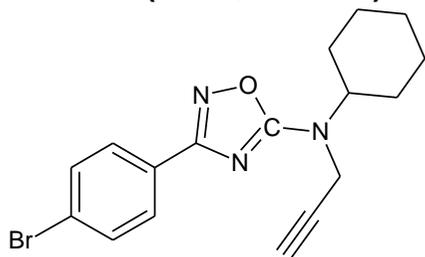
Composto 15d: *N*-cyclohexyl-3-(3-nitrophenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^{13}C (CDCl_3 /75 MHz)



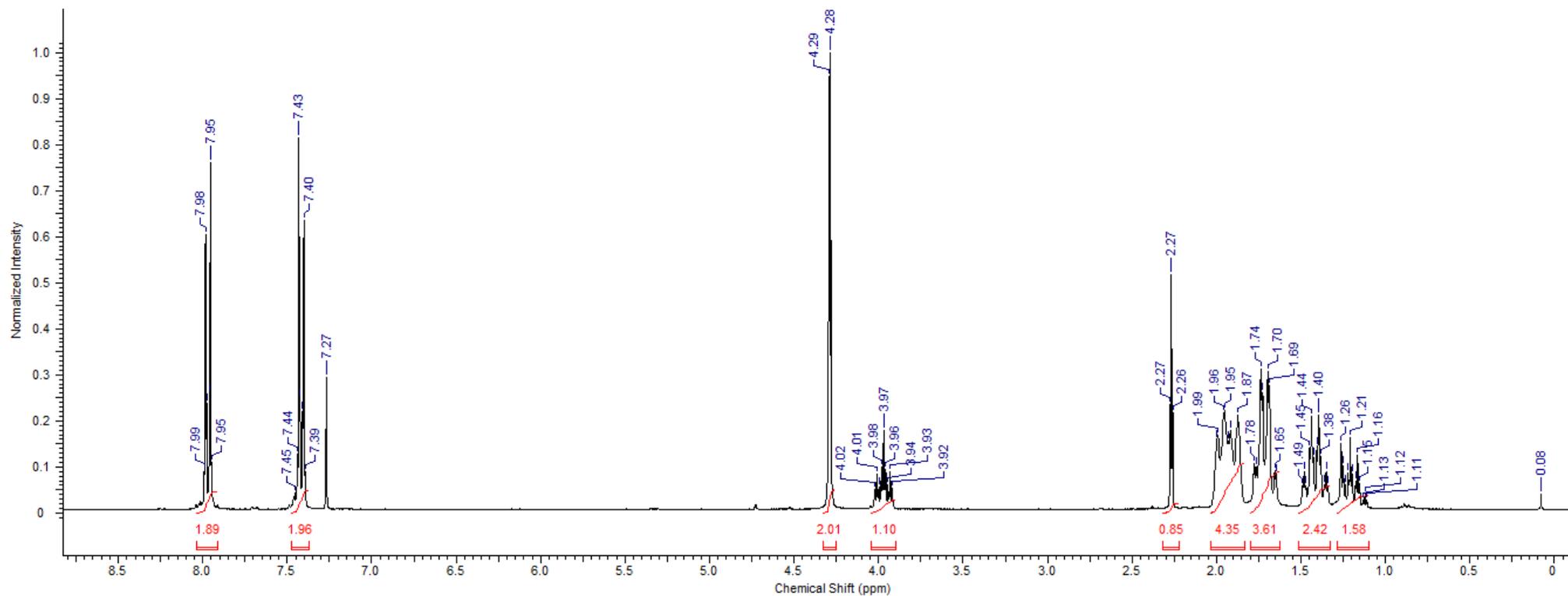
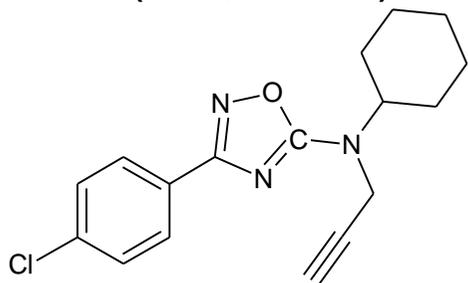
Composto 15e: 3-(4-bromophenyl)-*N*-cyclohexyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)



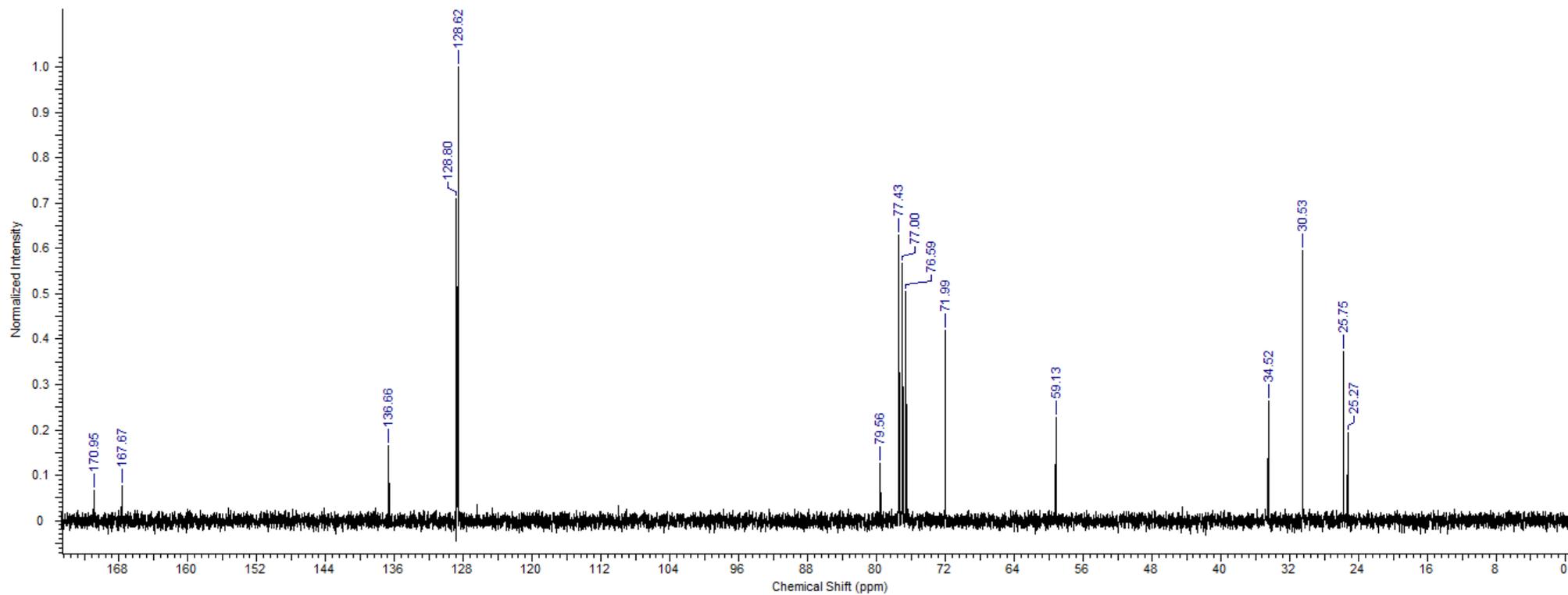
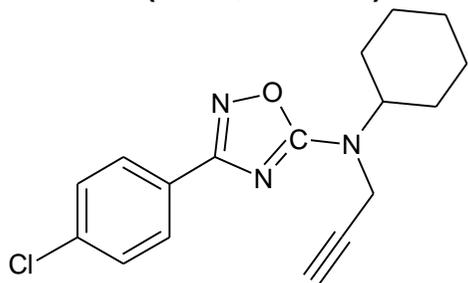
Composto 15e: 3-(4-bromophenyl)-*N*-cyclohexyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^{13}C (CDCl₃/ 75 MHz)



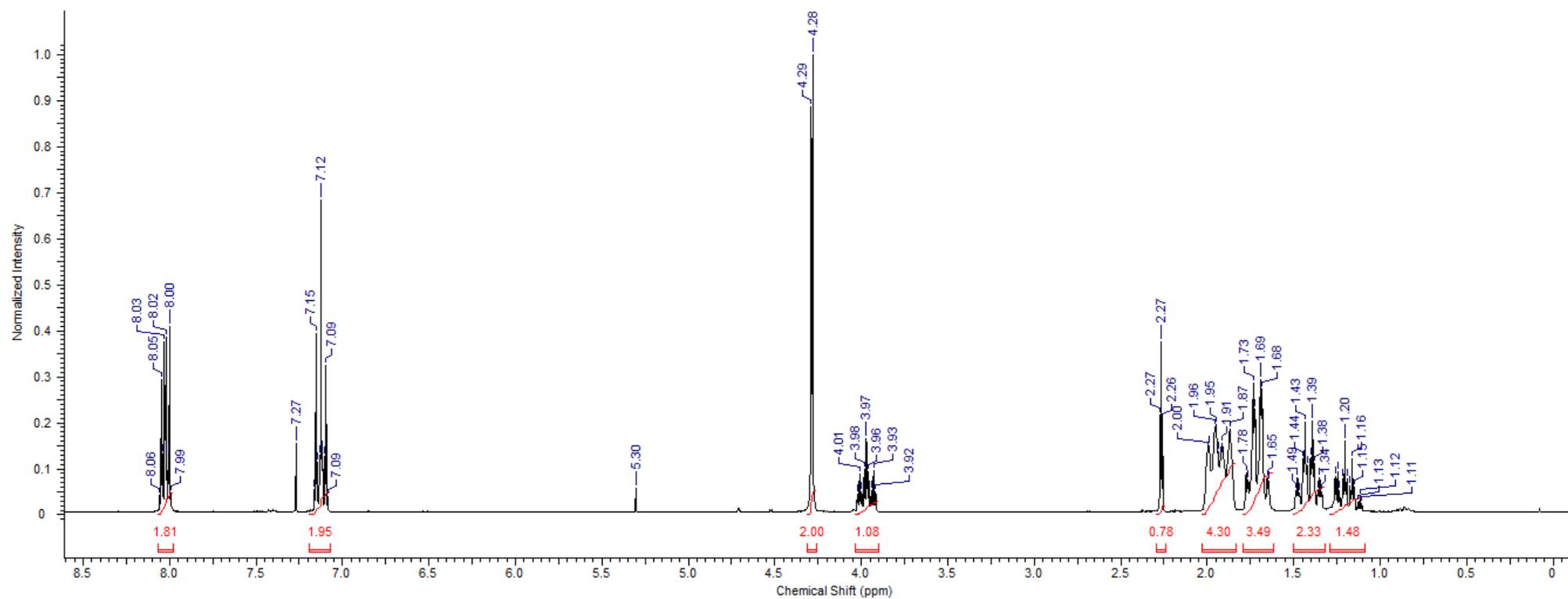
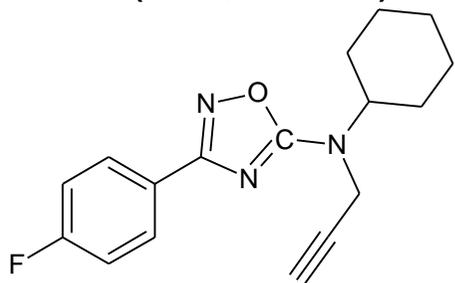
Composto 15f: 3-(4-chlorophenyl)-*N*-cyclohexyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)



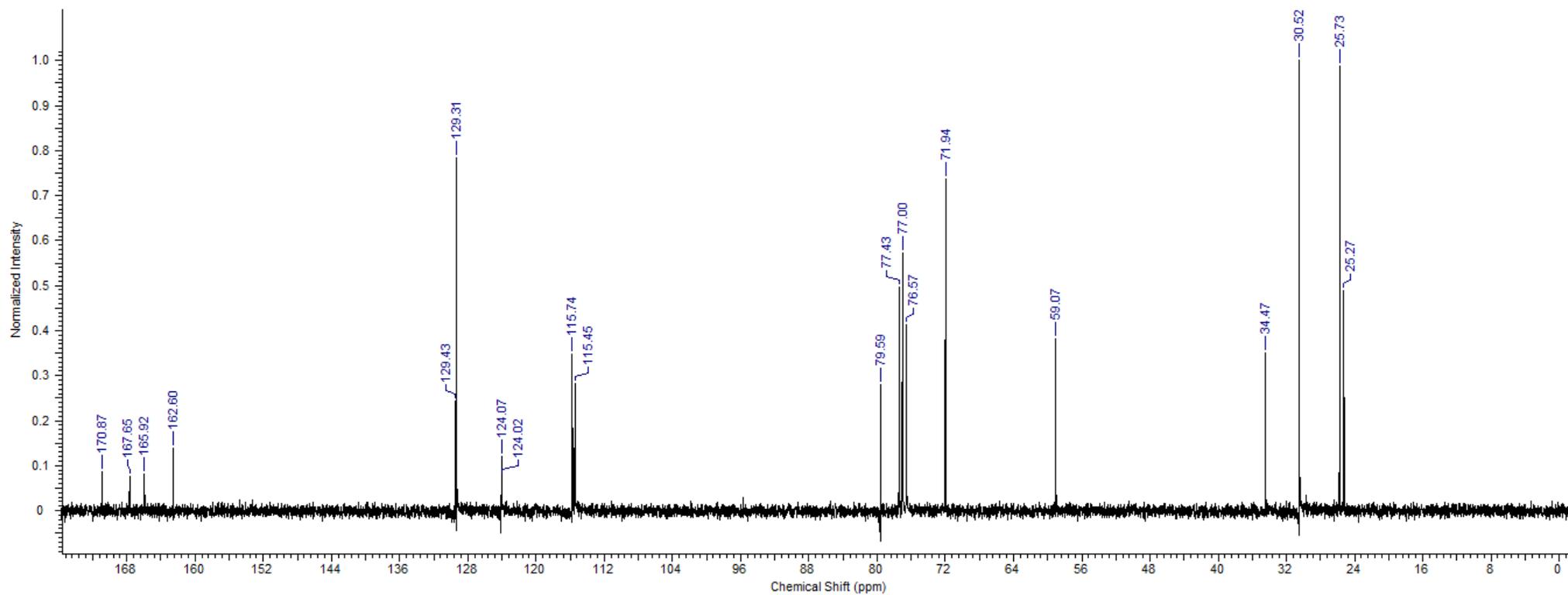
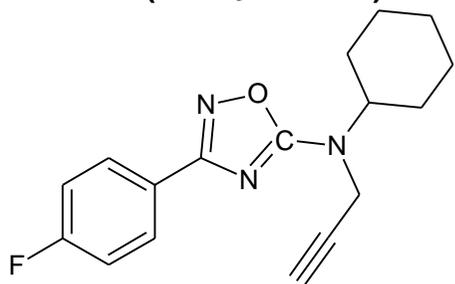
Composto 15f: 3-(4-chlorophenyl)-*N*-cyclohexyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



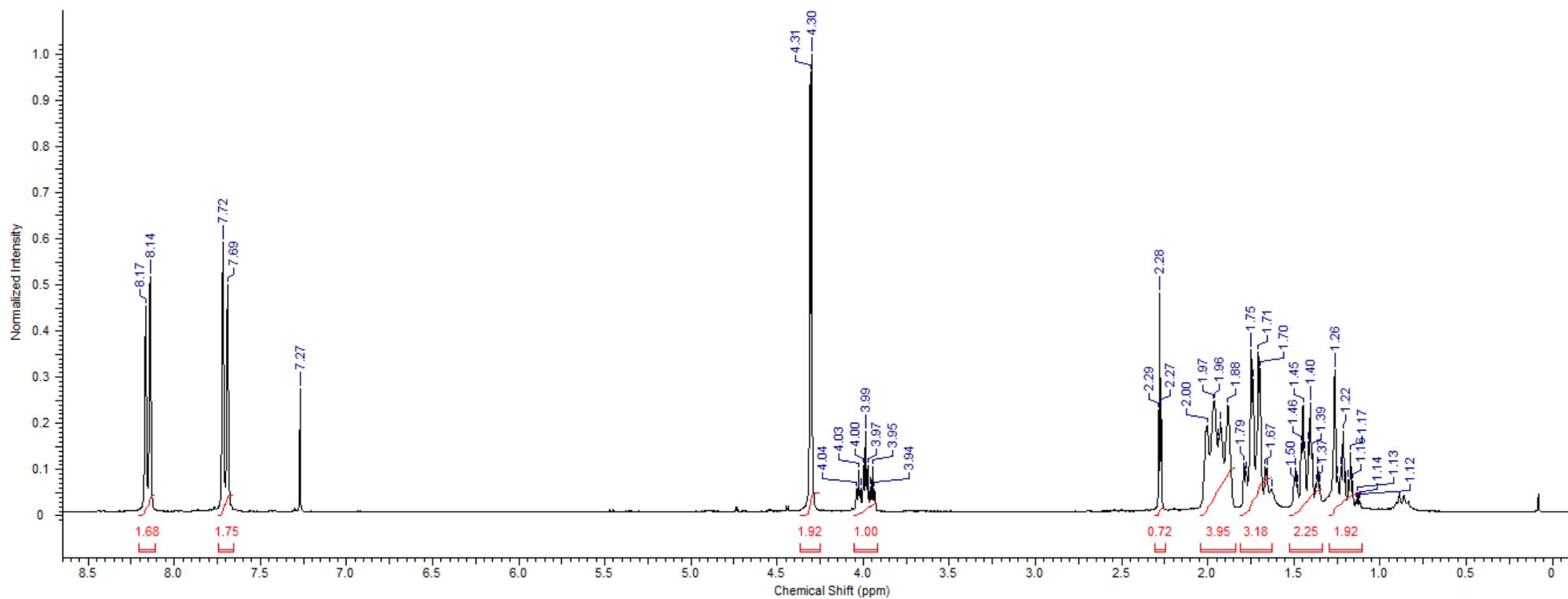
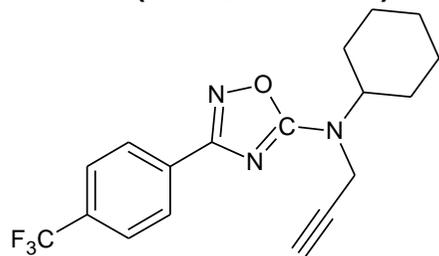
Composto 15g: *N*-cyclohexyl-3-(4-fluorophenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)



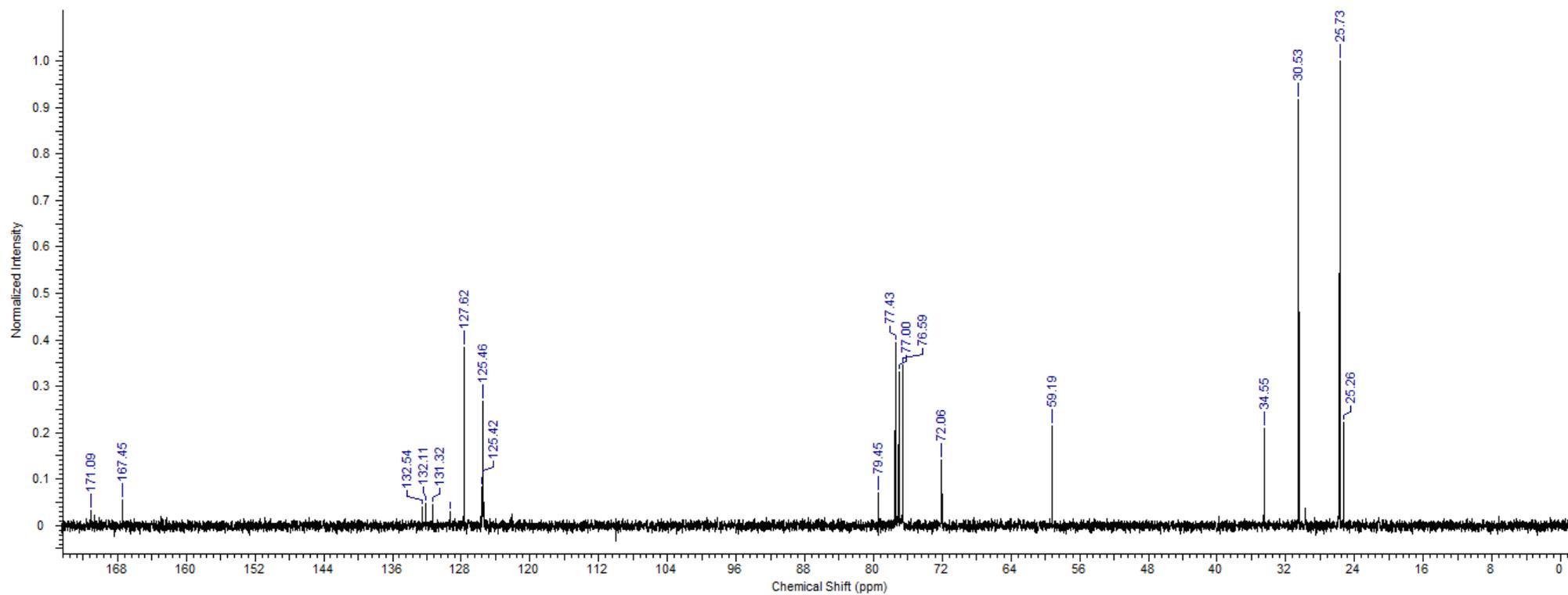
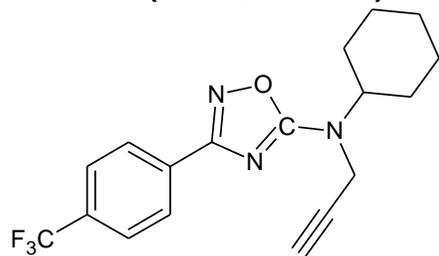
Composto 15g: *N*-cyclohexyl-3-(4-fluorophenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



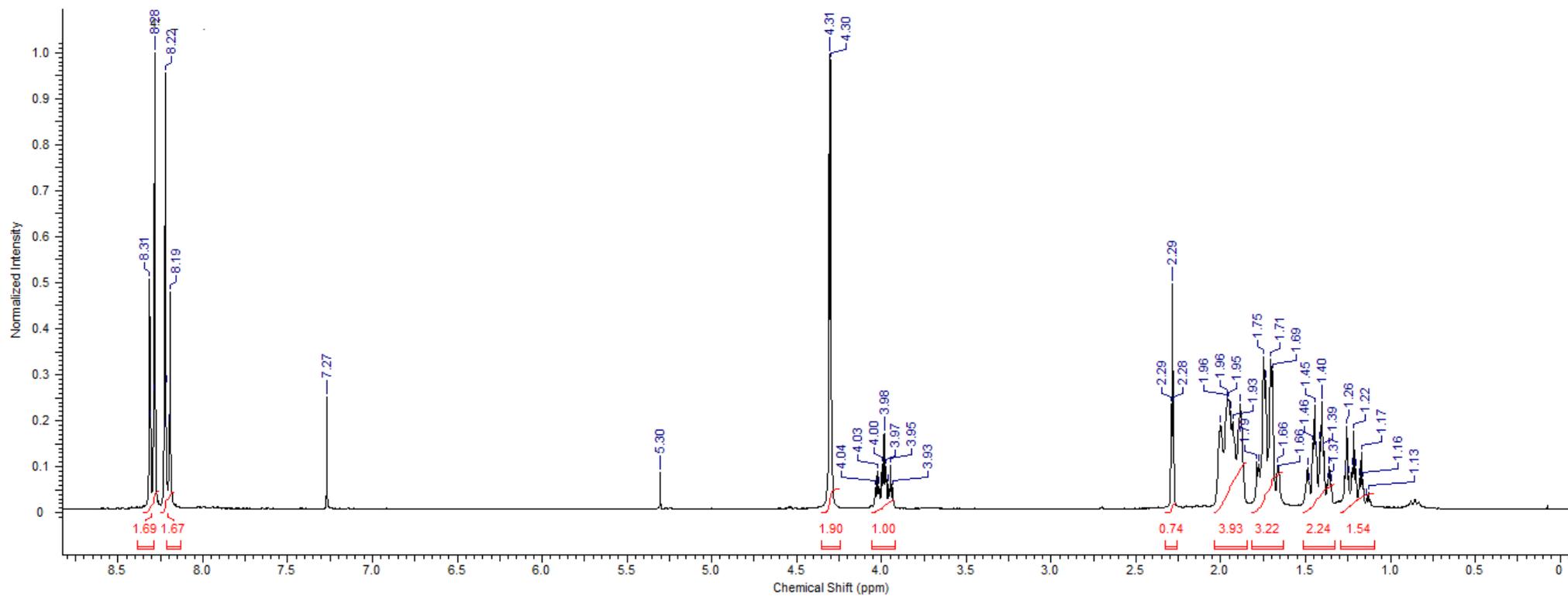
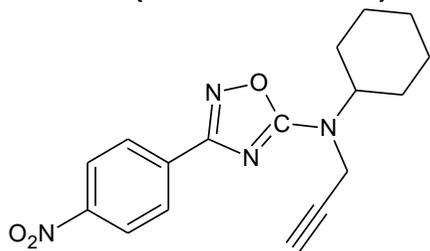
Composto 15h: *N*-cyclohexyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)



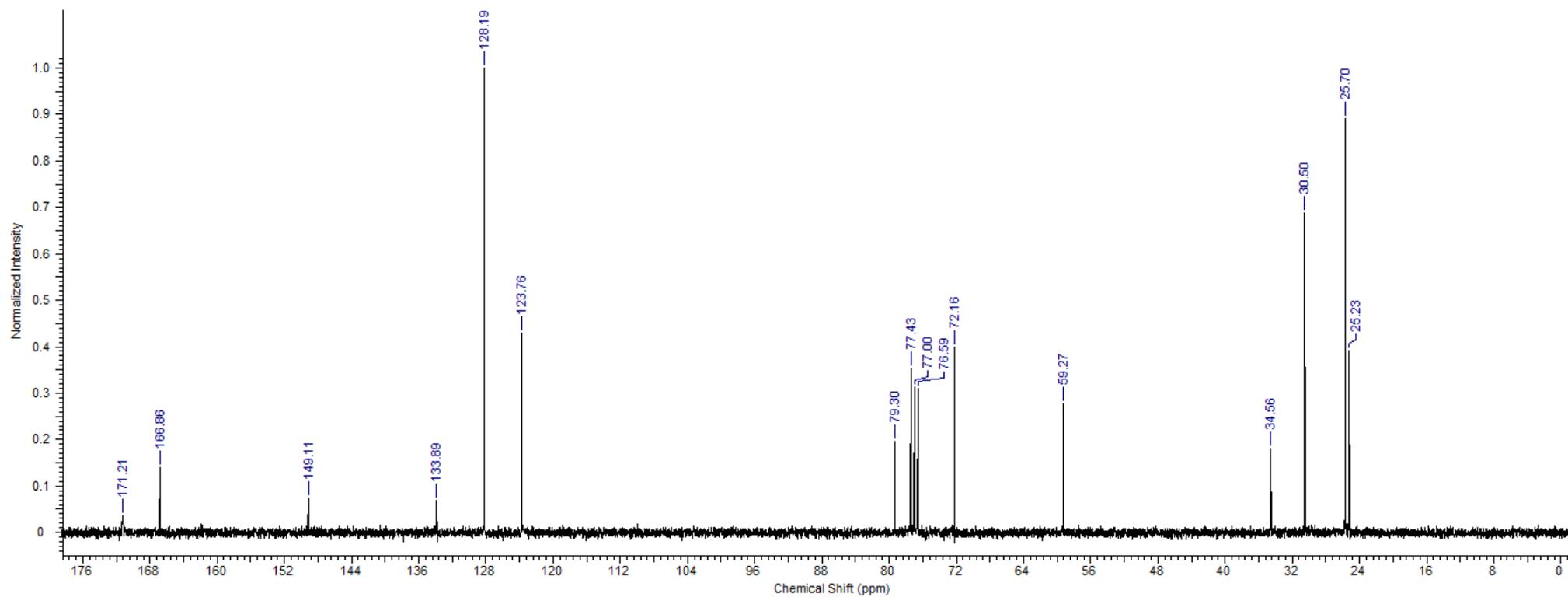
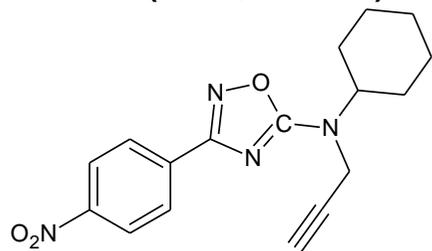
Composto 15h: *N*-cyclohexyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^{13}C (CDCl $_3$ / 75 MHz)



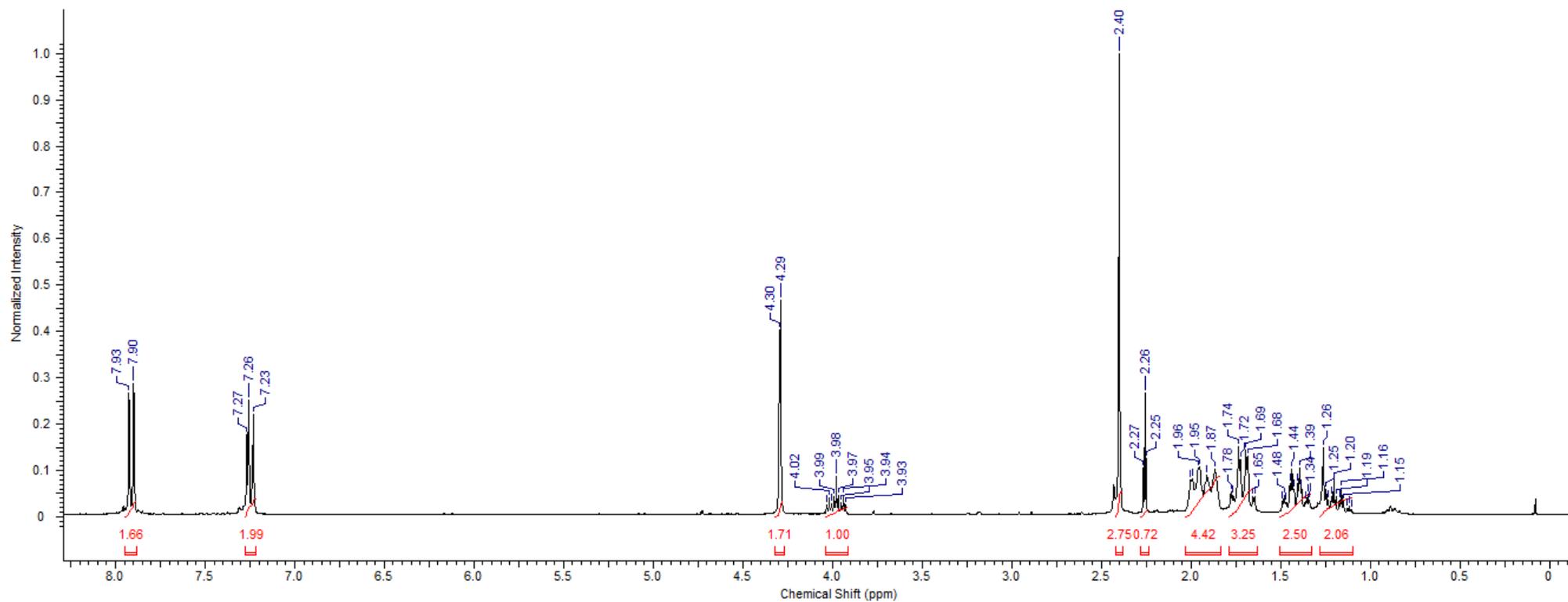
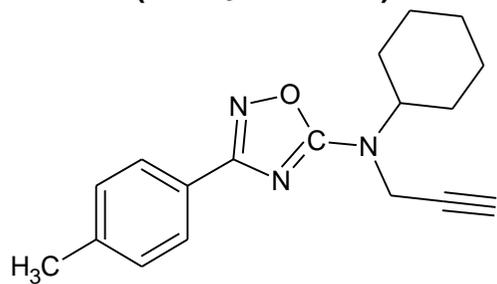
Composto 15i: *N*-cyclohexyl-3-(4-nitrophenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)



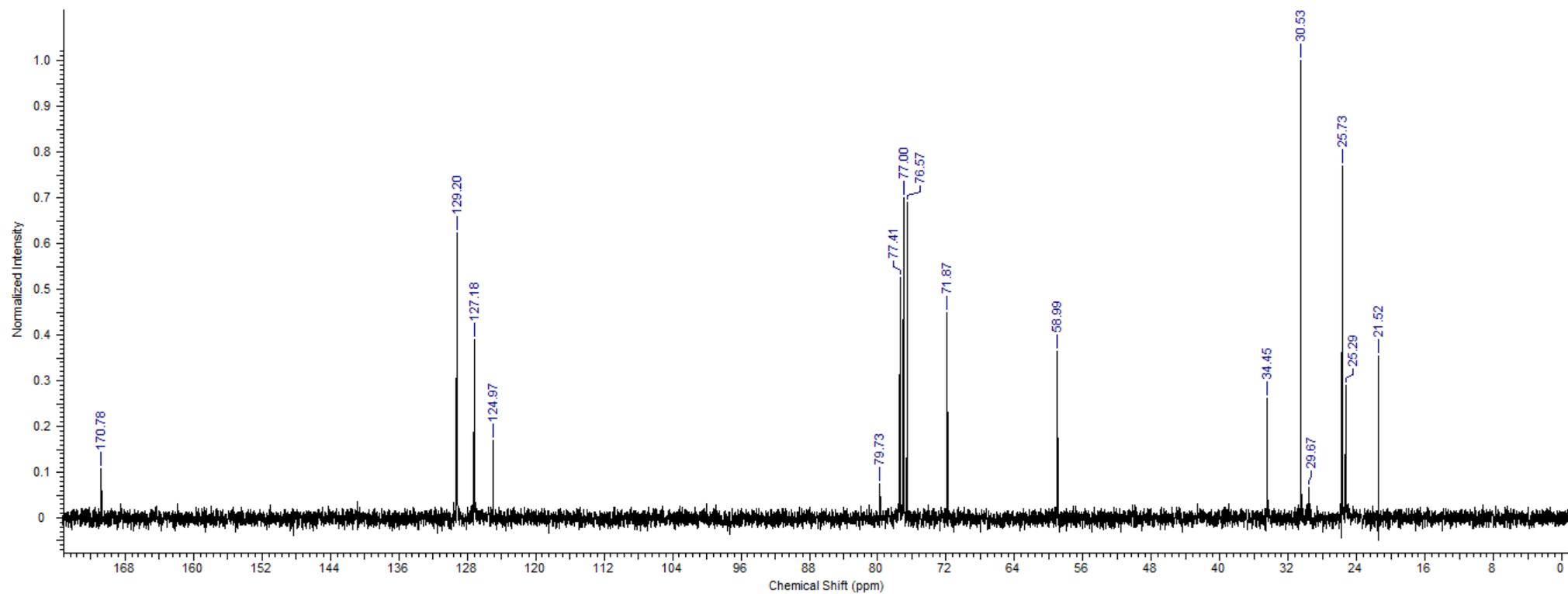
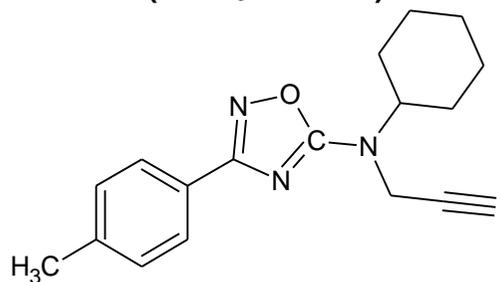
Composto 15i: *N*-cyclohexyl-3-(4-nitrophenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^{13}C (CDCl $_3$ / 75 MHz)



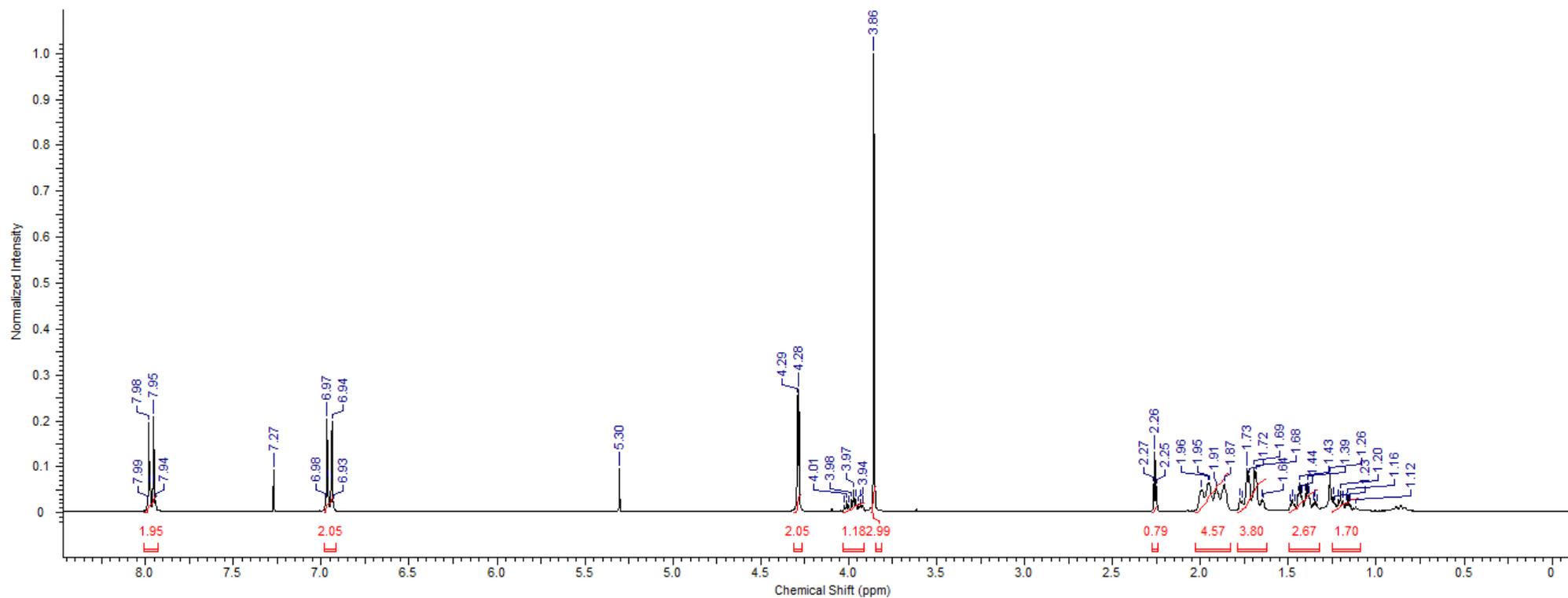
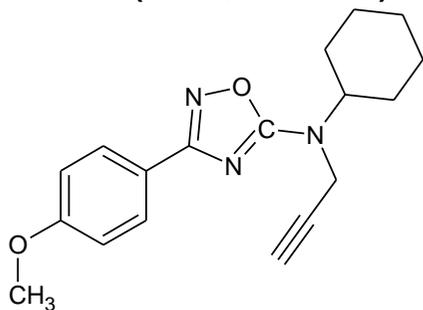
Composto 15j: *N*-cyclohexyl-3-(4-methylphenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)



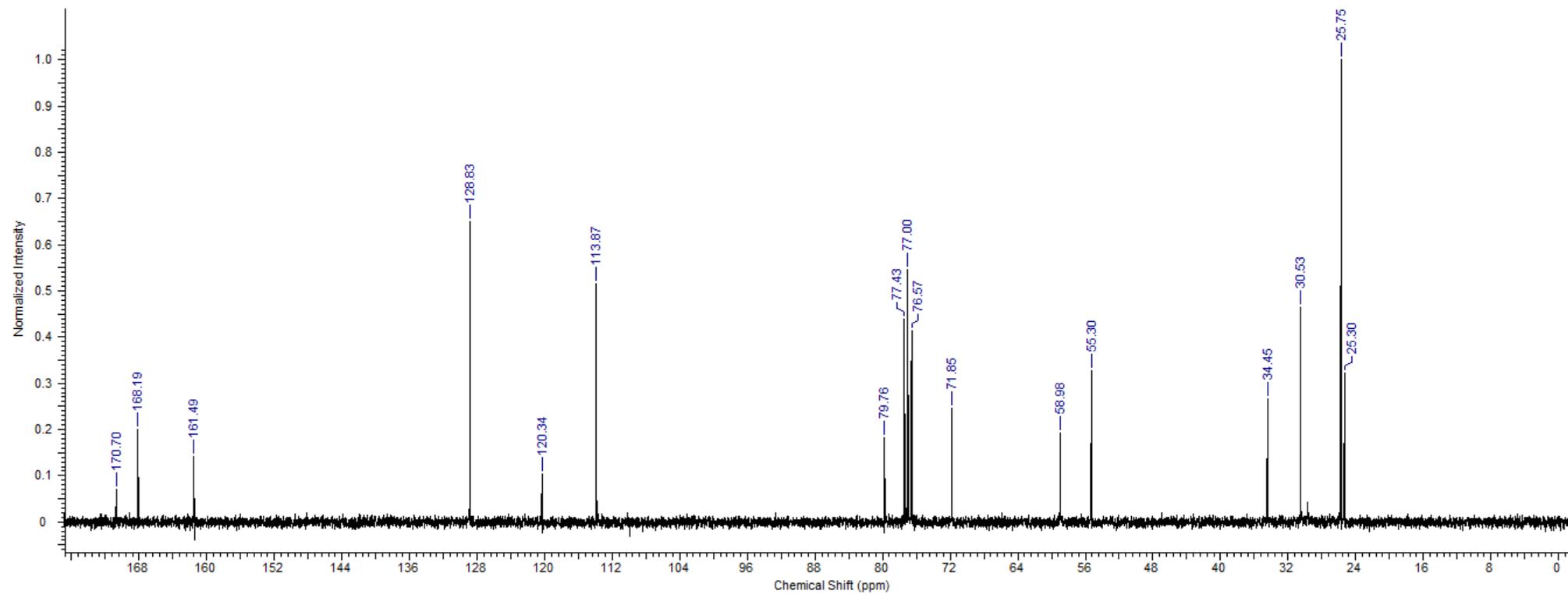
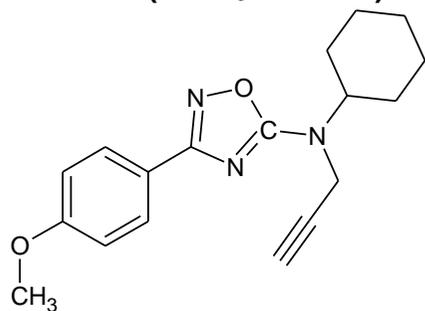
Composto 15j: *N*-cyclohexyl-3-(4-methylphenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^{13}C (CDCl $_3$ / 75 MHz)



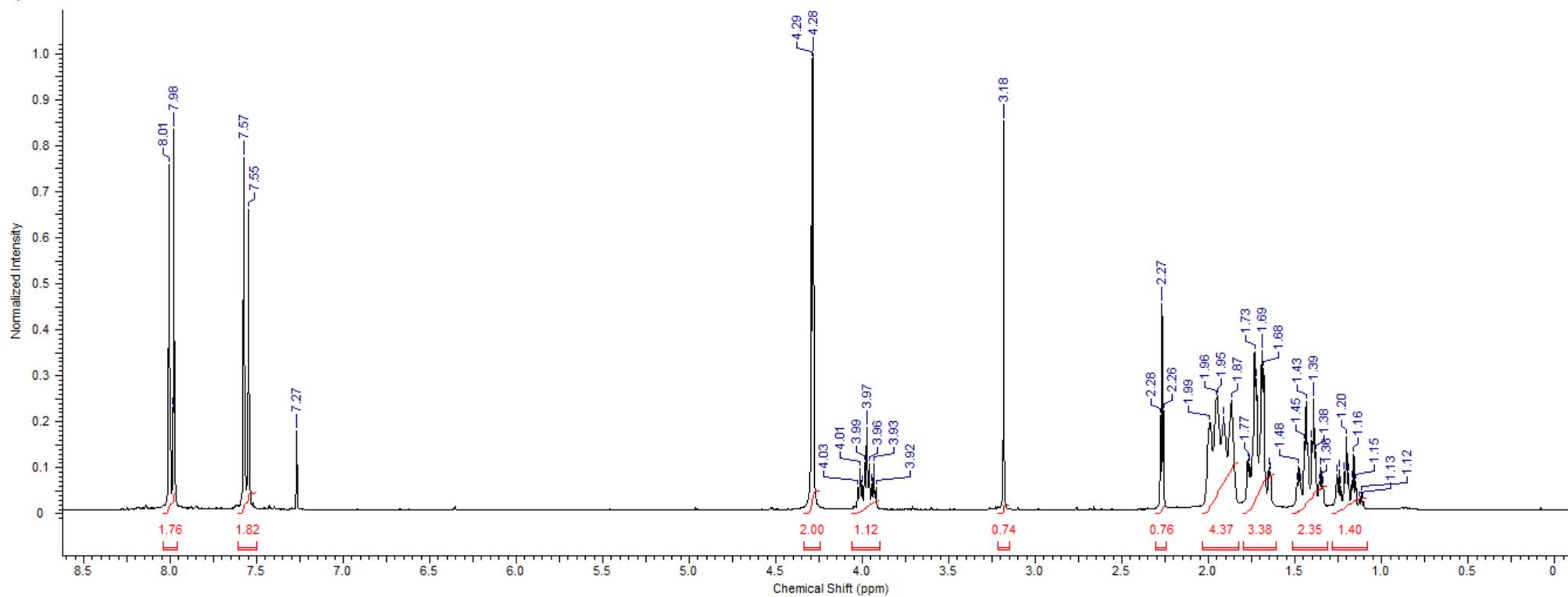
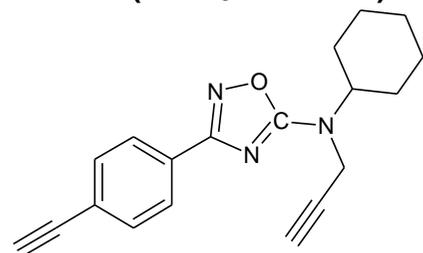
Composto 15k: *N*-cyclohexyl-3-(4-methoxyphenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)



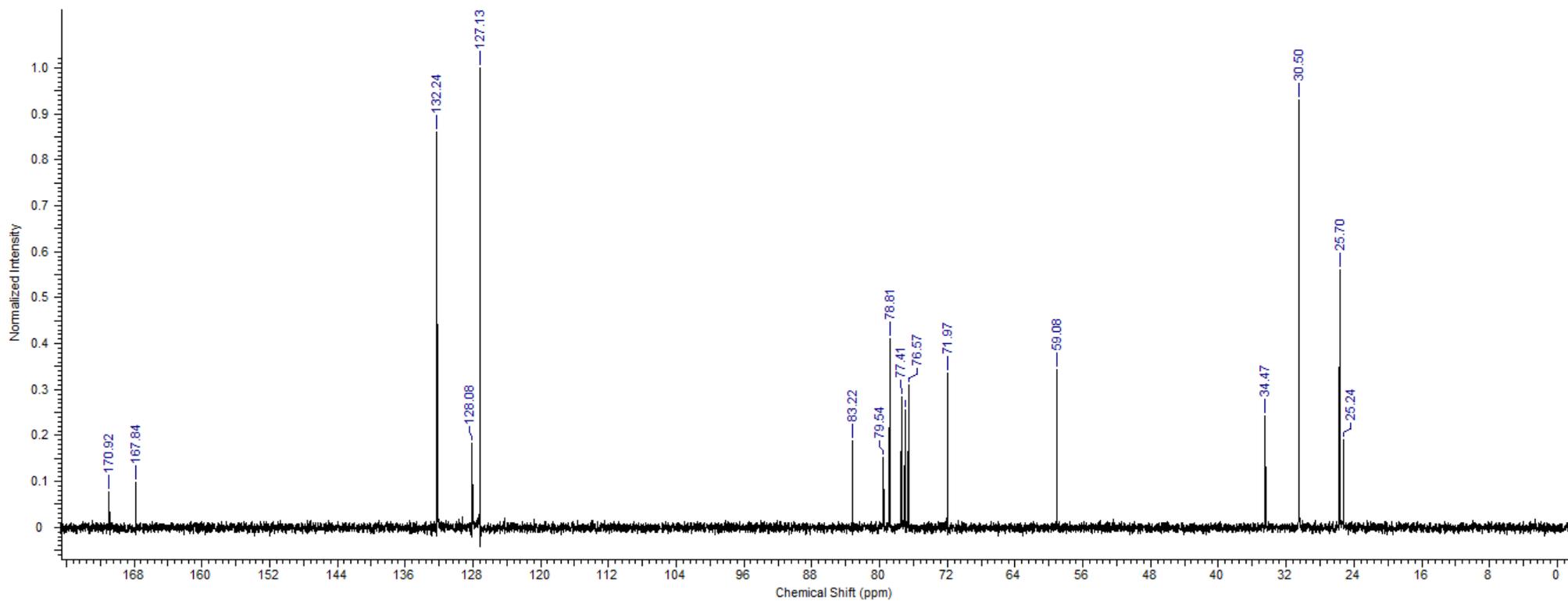
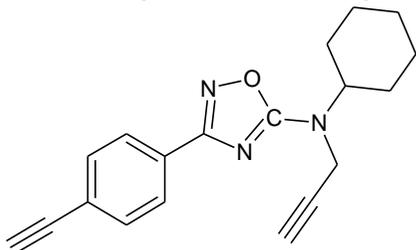
Composto 15k: *N*-cyclohexyl-3-(4-methoxyphenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^{13}C (CDCl $_3$ / 75 MHz)



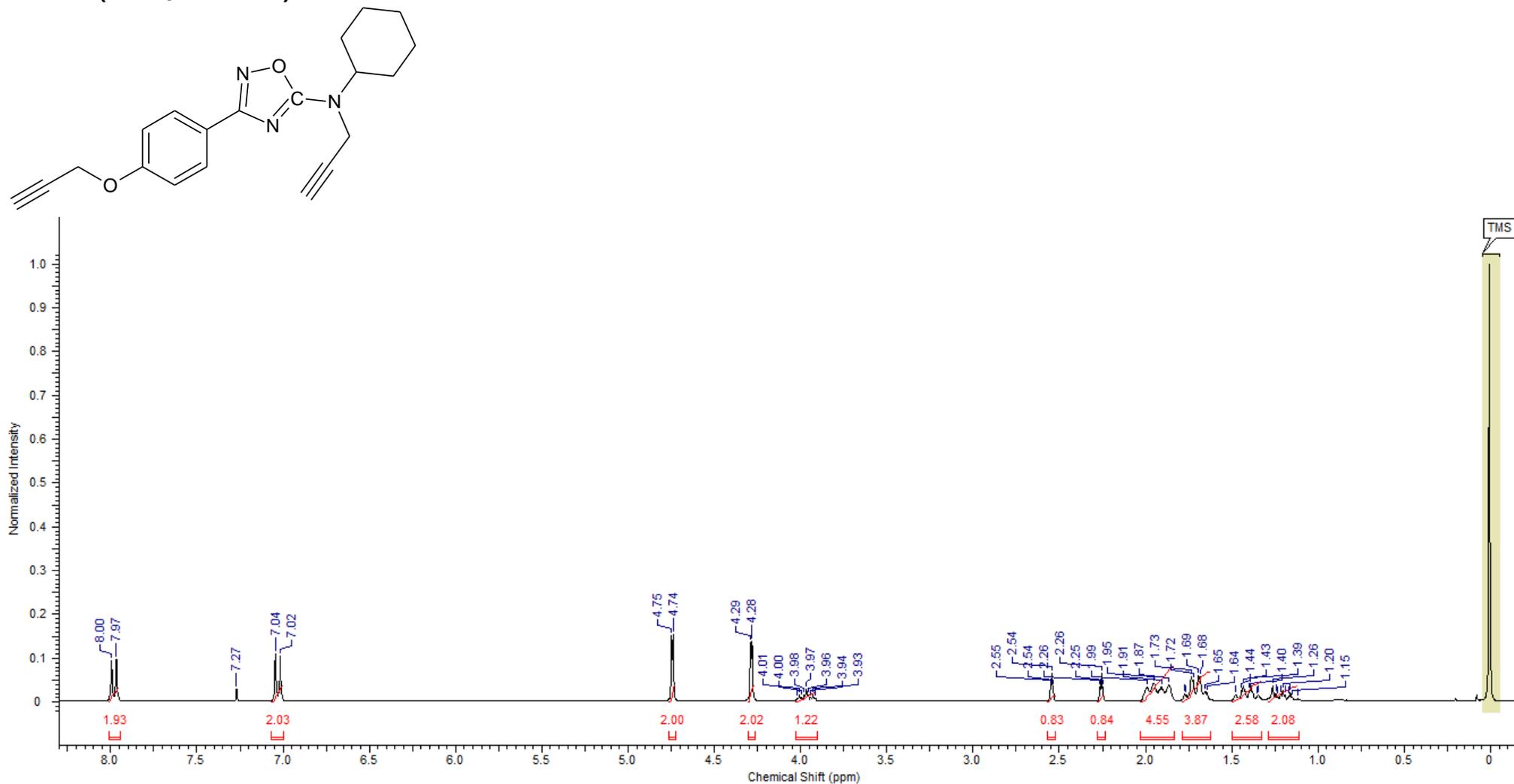
Composto 15: *N*-cyclohexyl-3-(4-ethynylphenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)



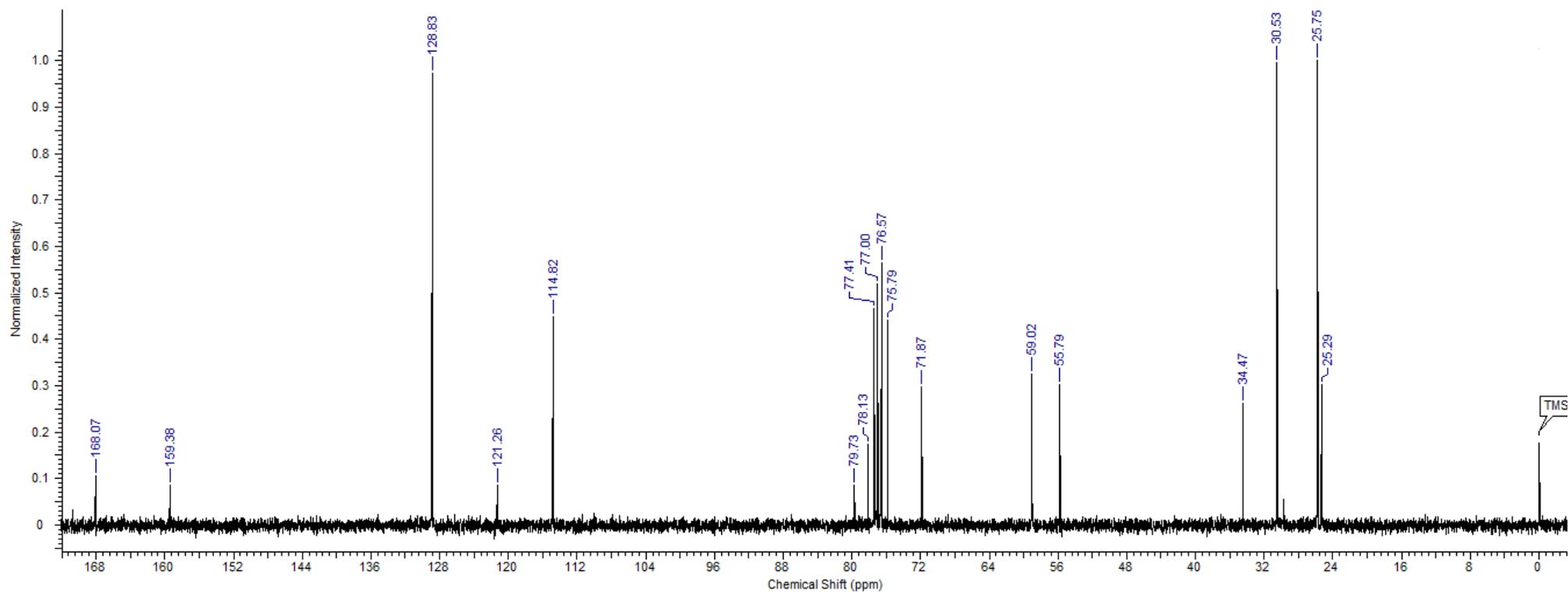
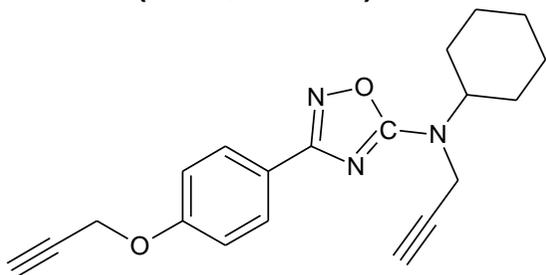
Composto 15: *N*-cyclohexyl-3-(4-ethynylphenyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



Composto 15m: *N*-cyclohexyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-3-[4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)

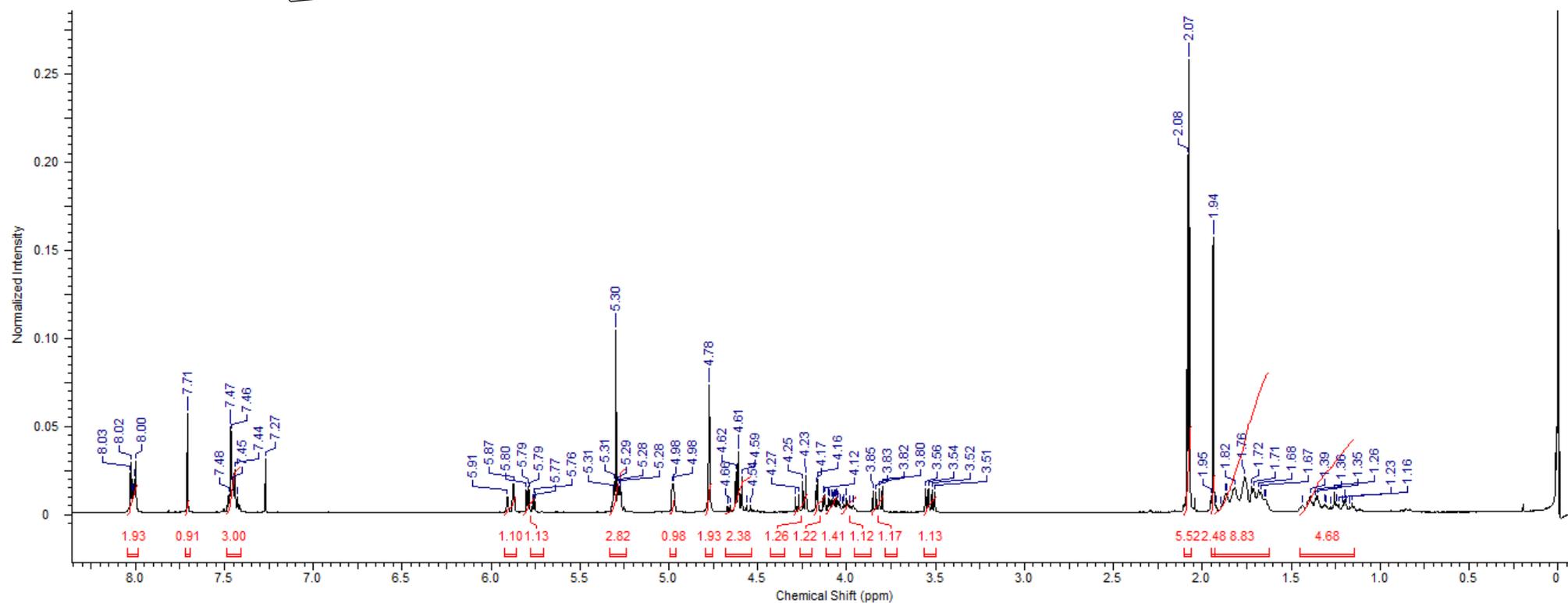
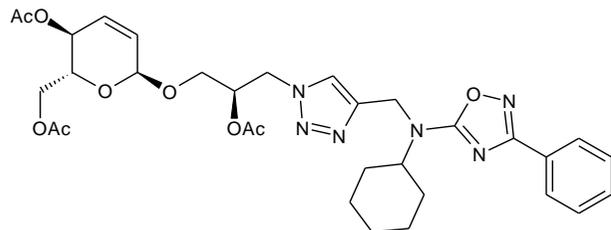


Composto 15m: *N*-cyclohexyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-3-[4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine
RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



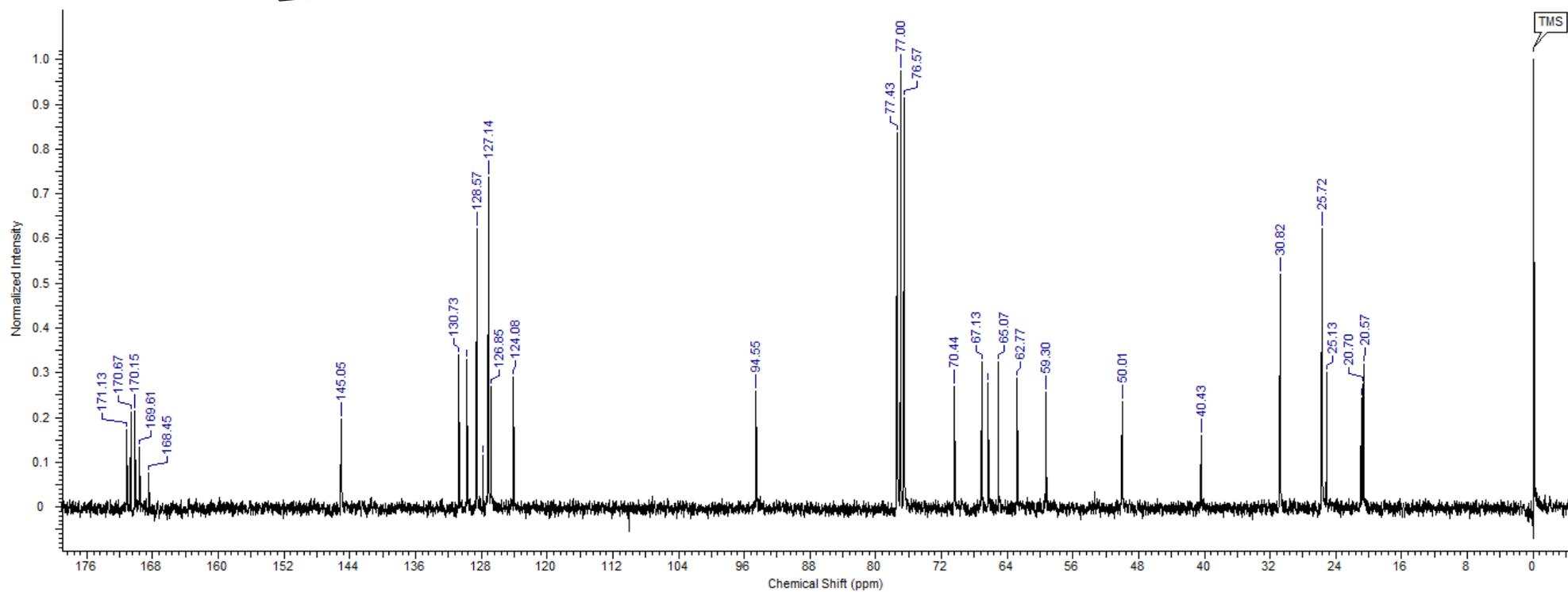
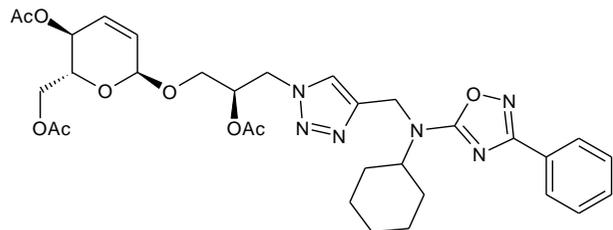
Composto 16a: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl₃/ 300 MHz)



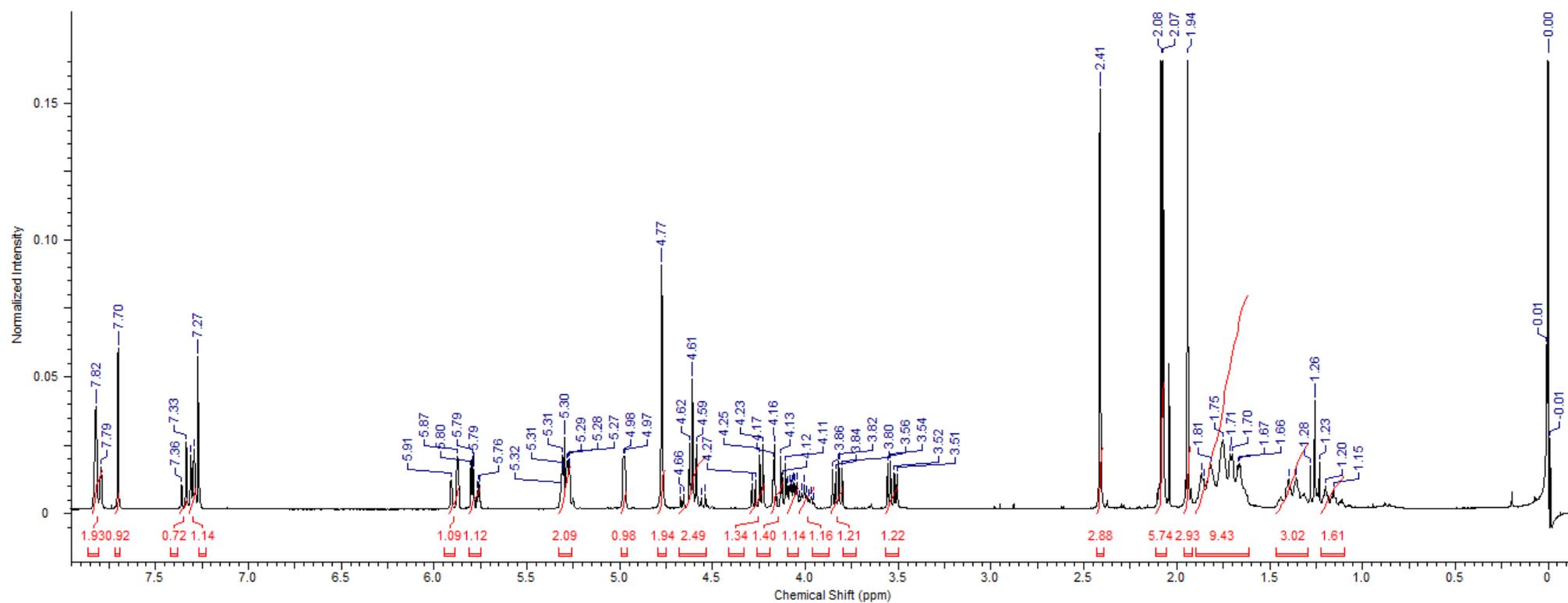
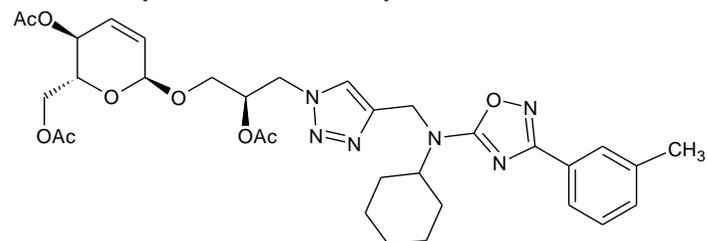
Composto 16a: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



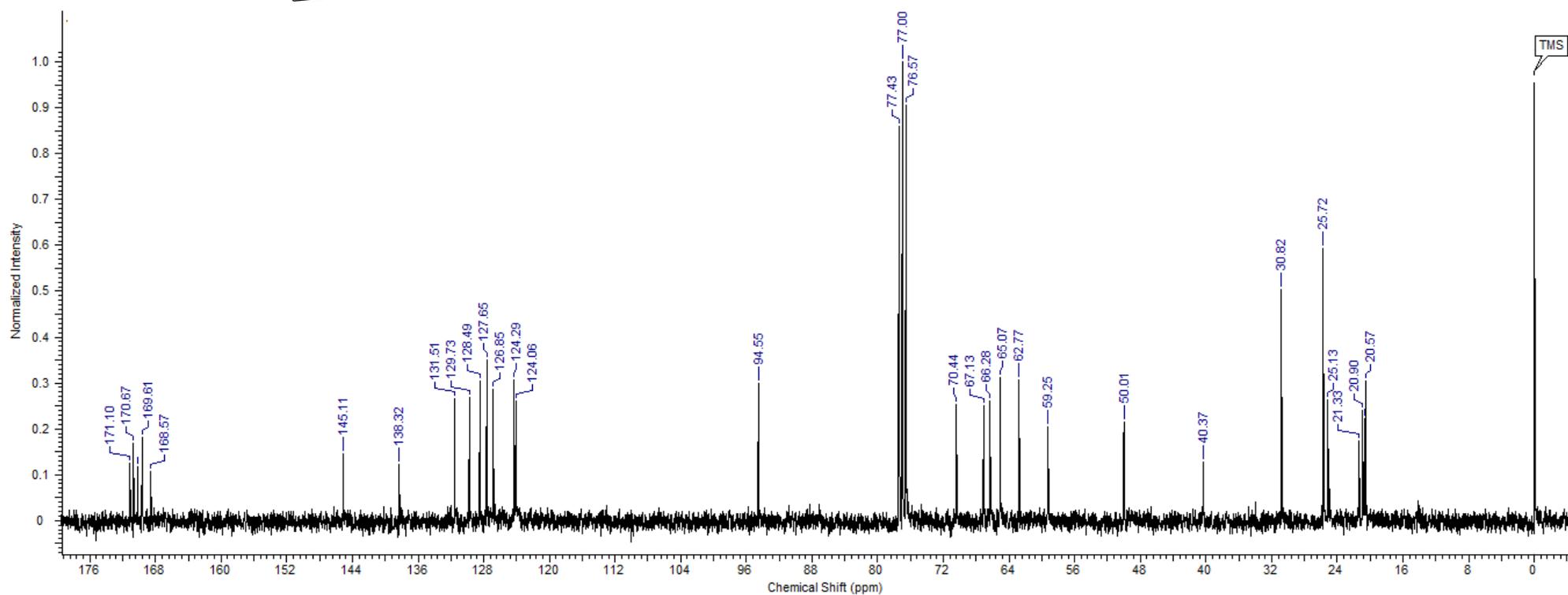
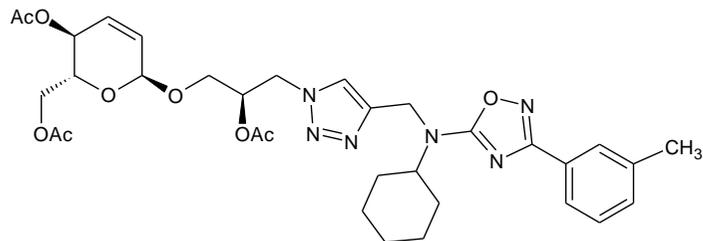
Composto 16b: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl₃/ 300 MHz)



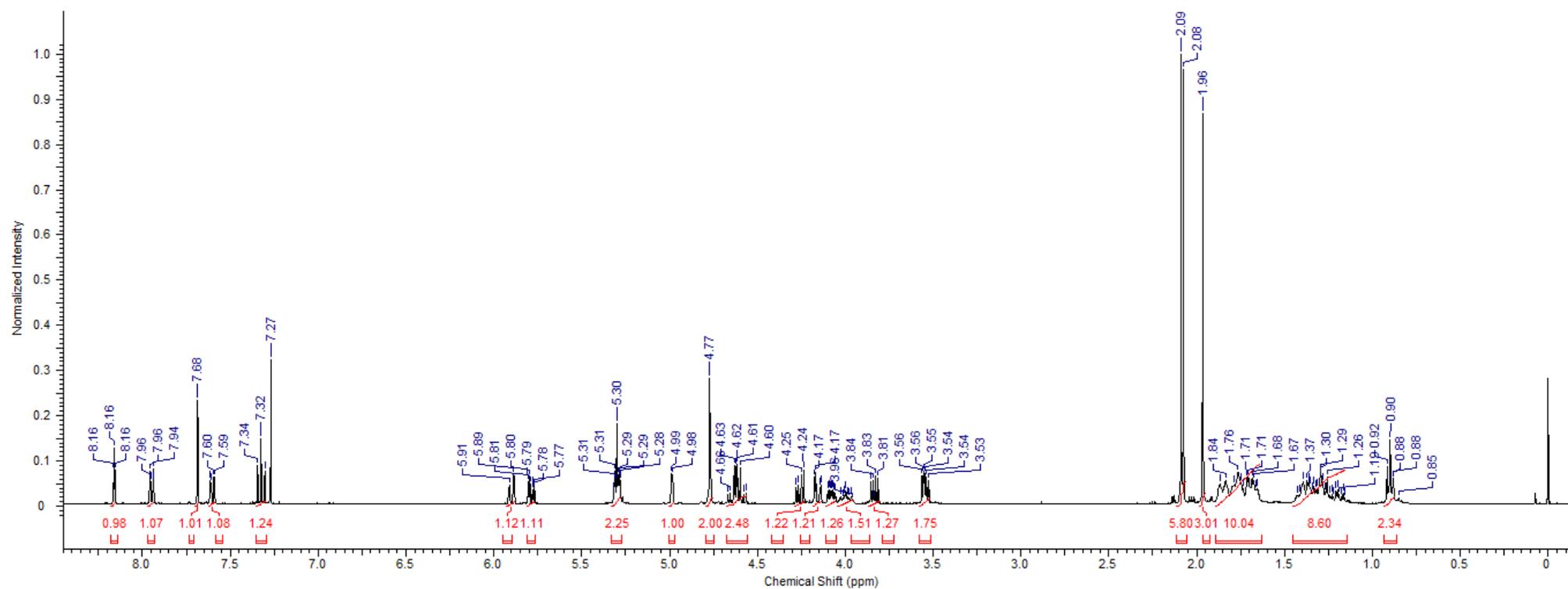
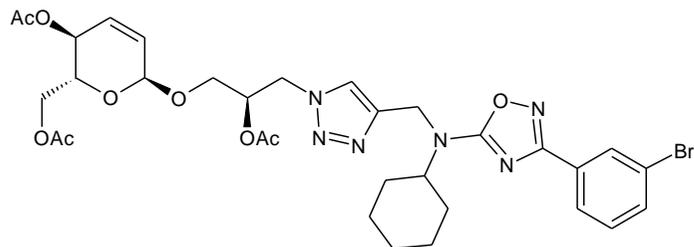
Composto 16b: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl₃/ 75 MHz)



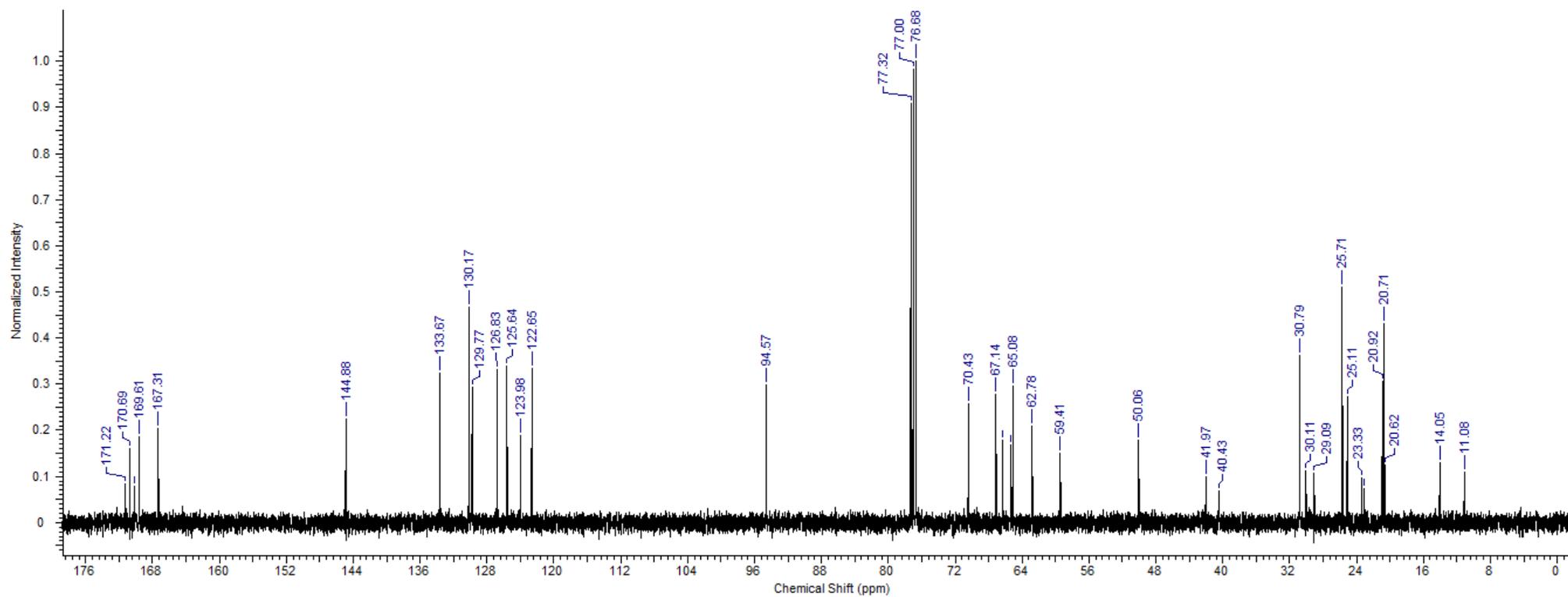
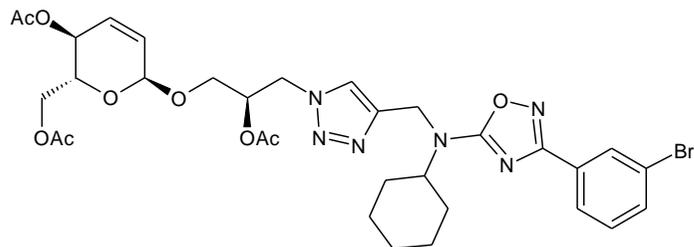
Composto 16c: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(3-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl₃/ 300 MHz)



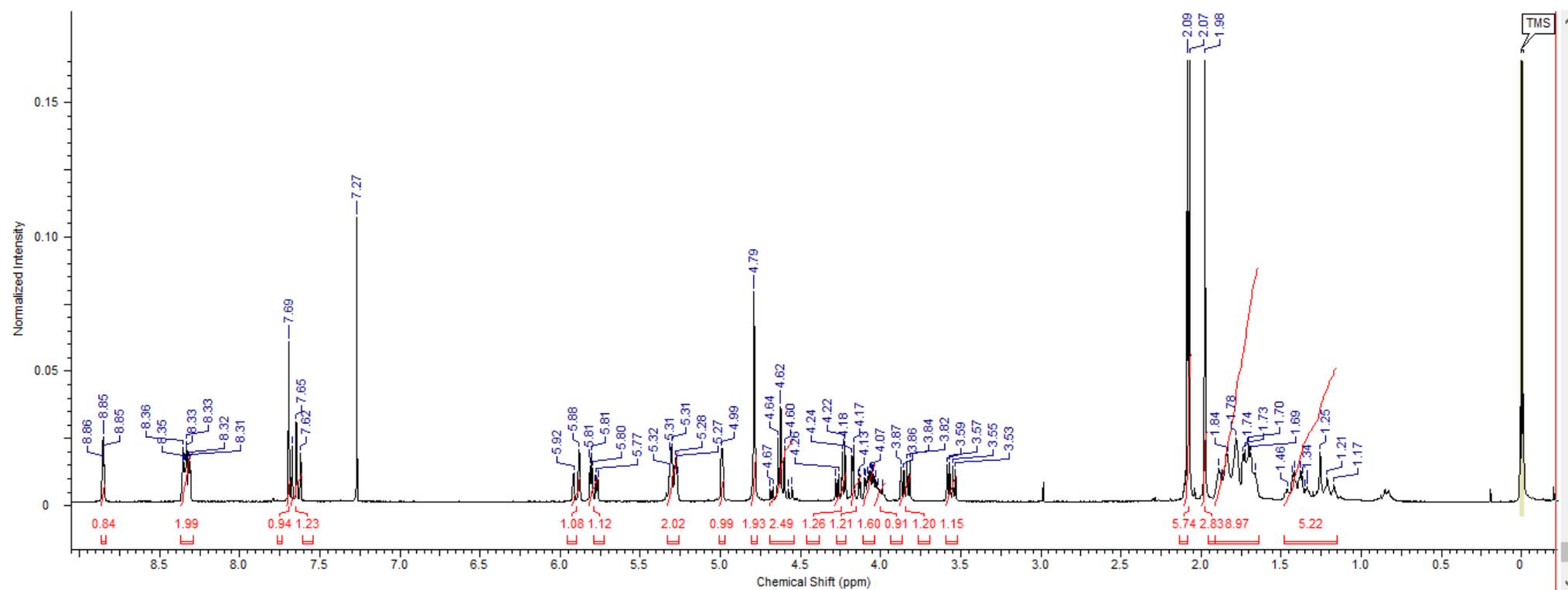
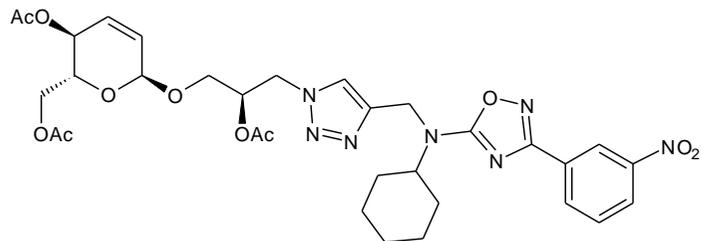
Composto 16c: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(3-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl₃/ 75 MHz)



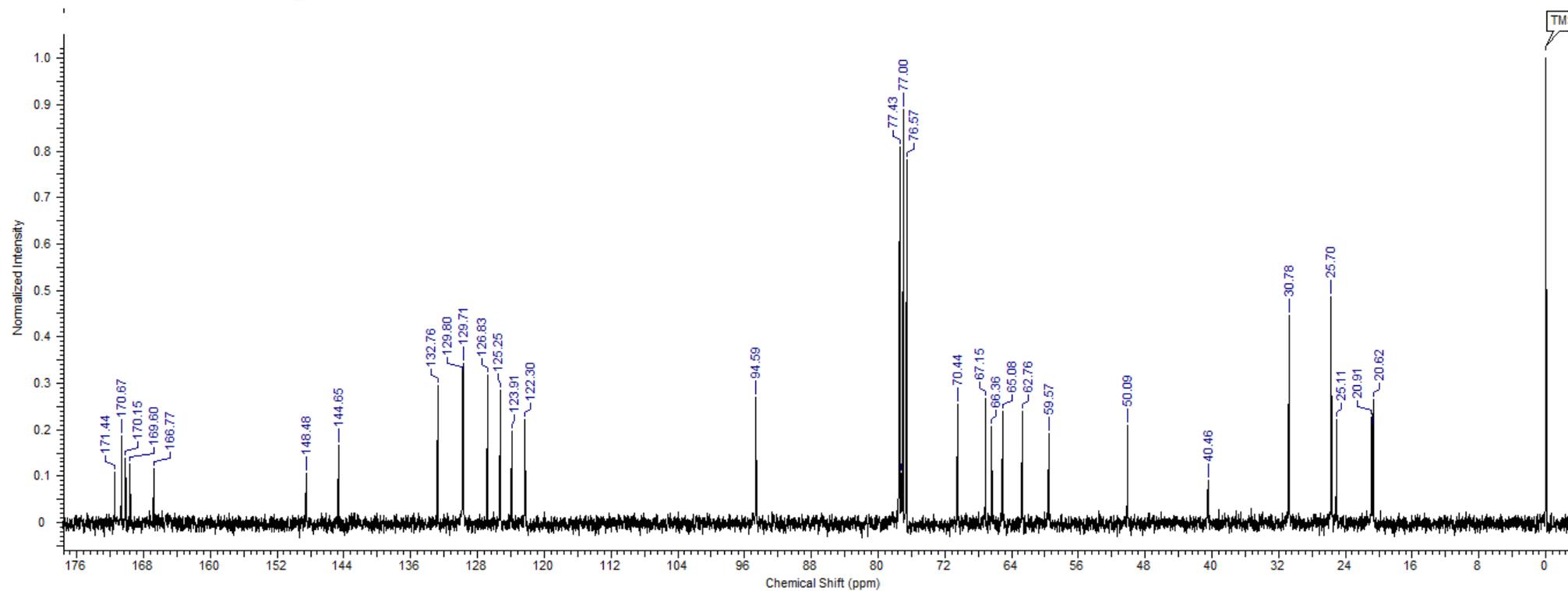
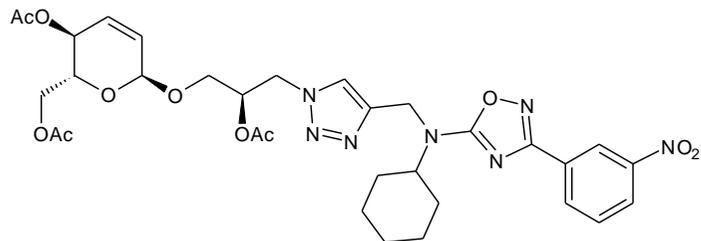
Composto 16d: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl₃/ 300 MHz)



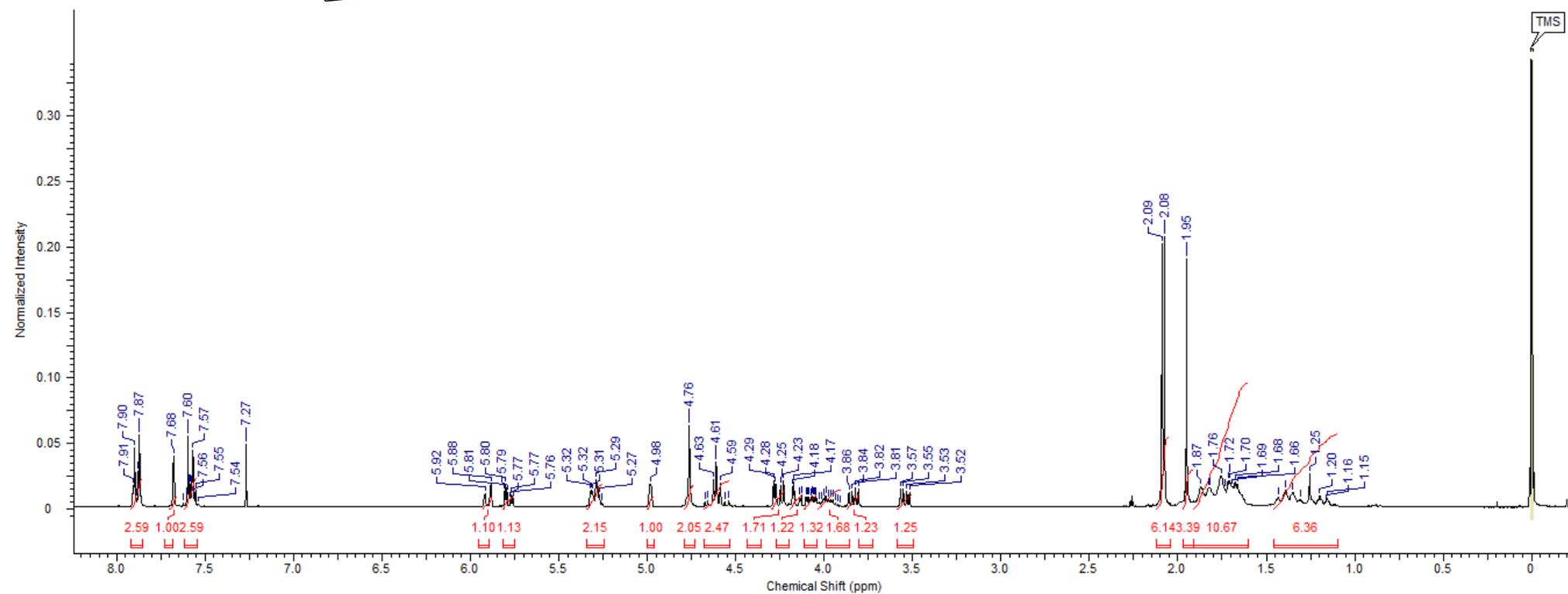
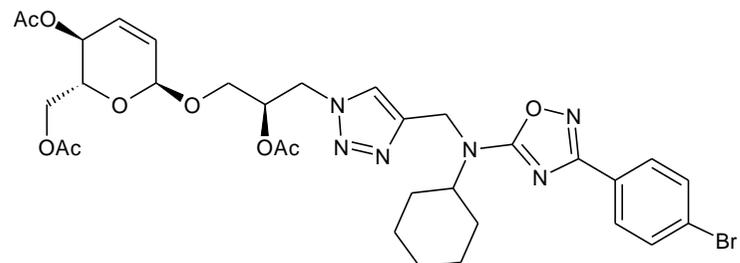
Composto 16d: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl₃/ 75 MHz)



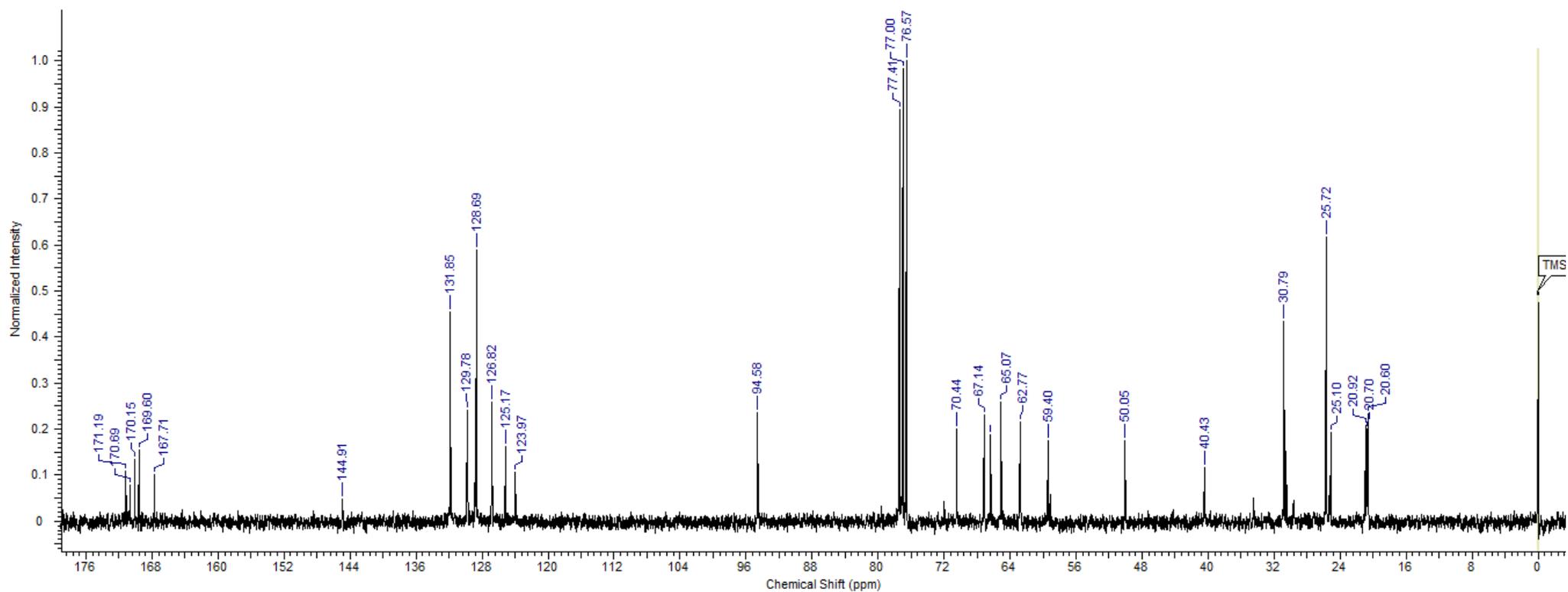
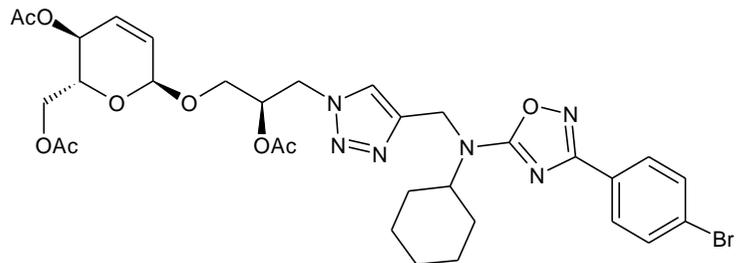
Composto 16e: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl₃/ 300 MHz)



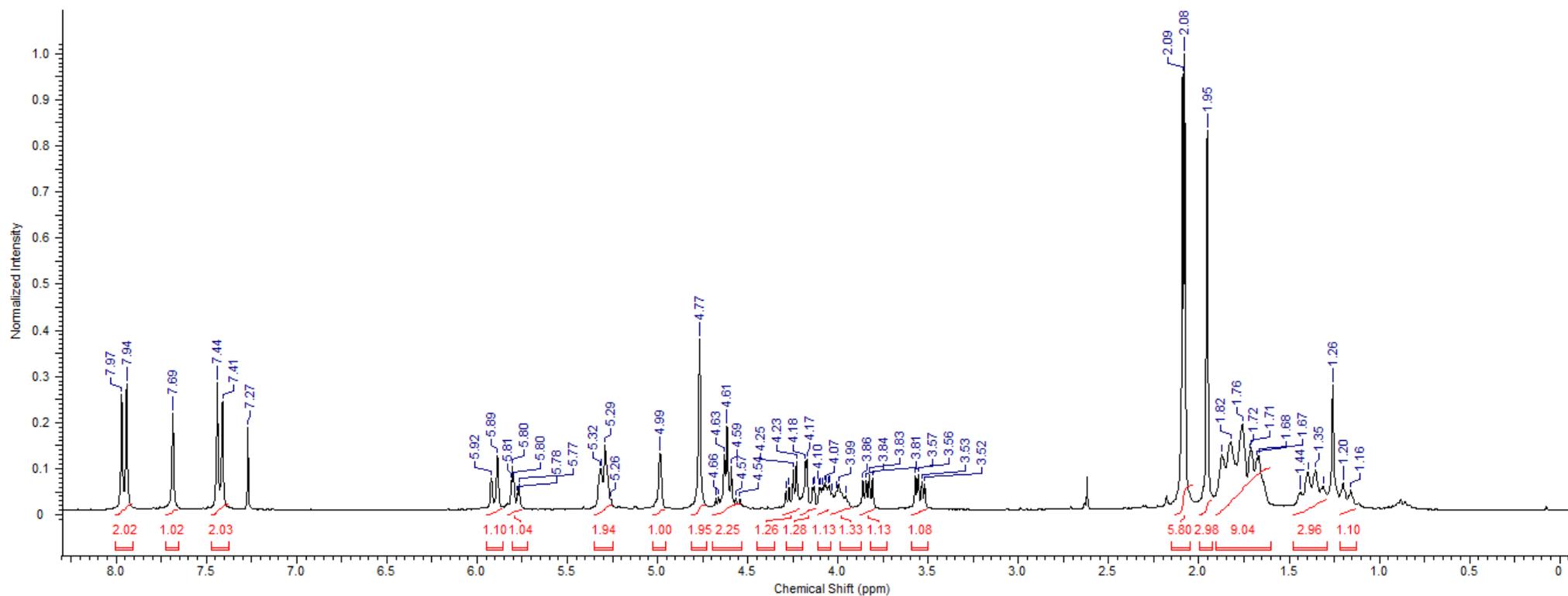
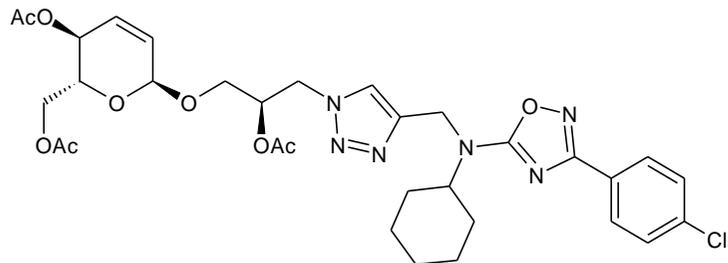
Composto 16e: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



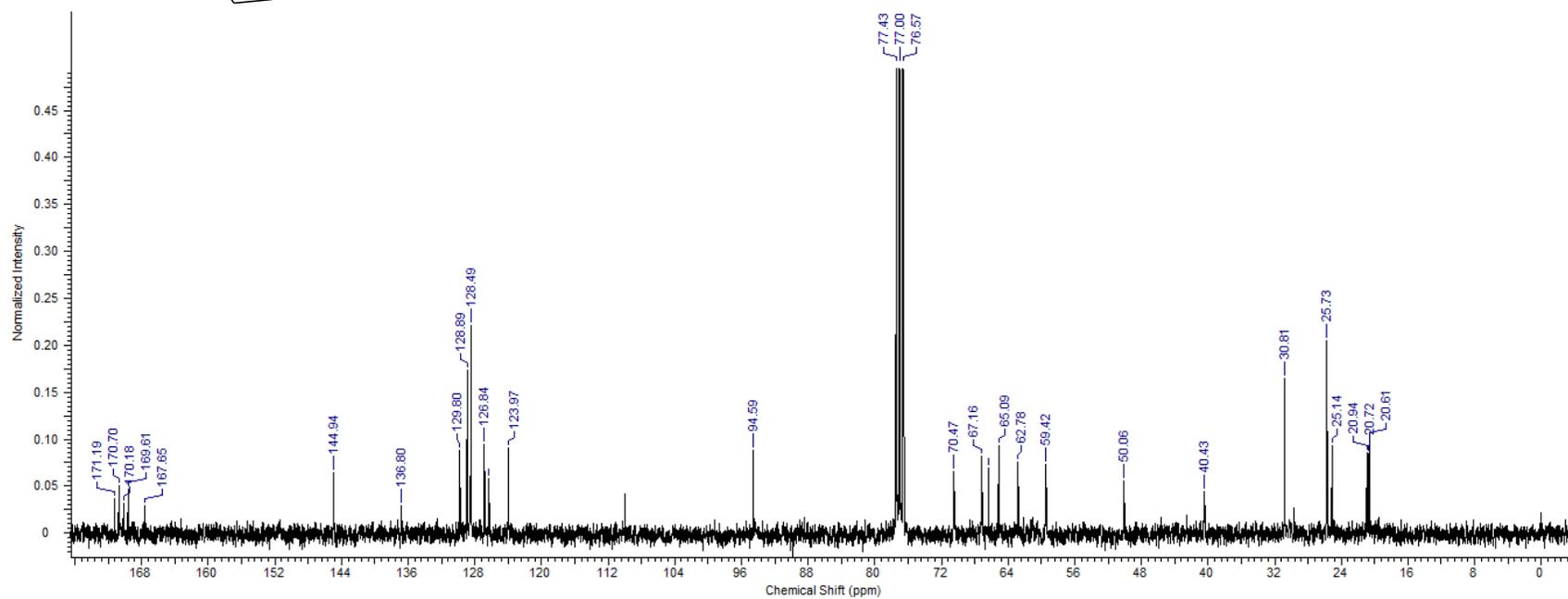
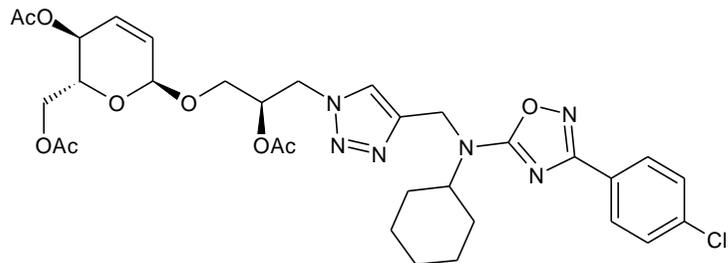
Composto 16f: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl₃/ 300 MHz)



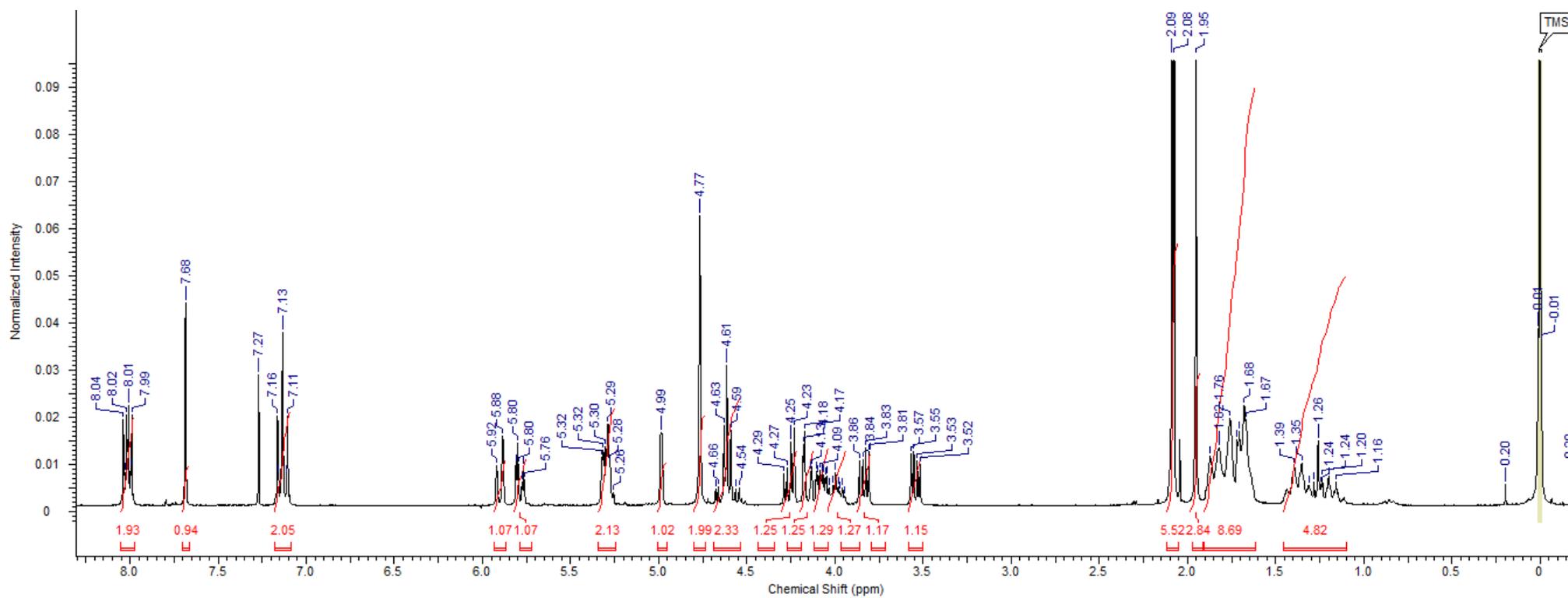
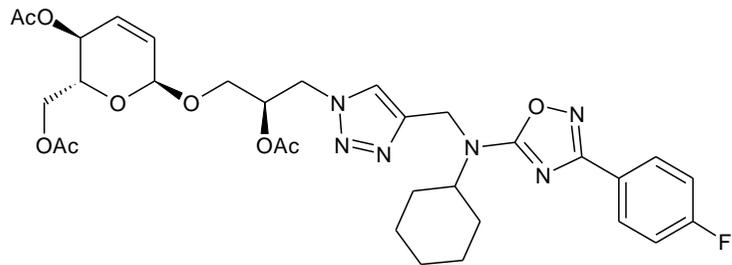
Composto 16f: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-*sn*-glyceryl-1-*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl₃/ 75 MHz)



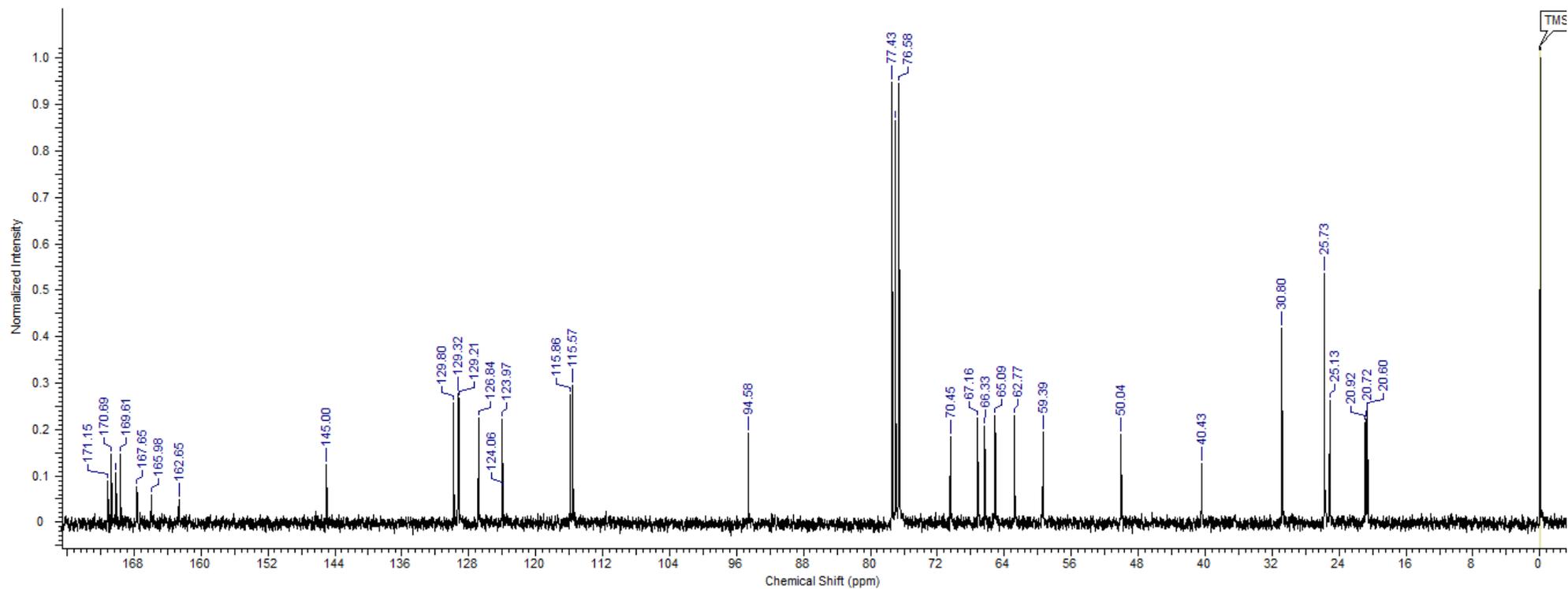
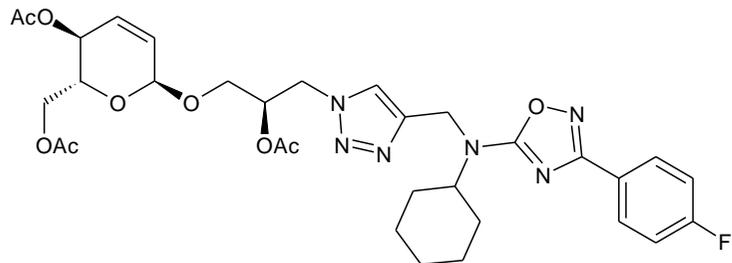
Composto 16g: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl₃/ 300 MHz)



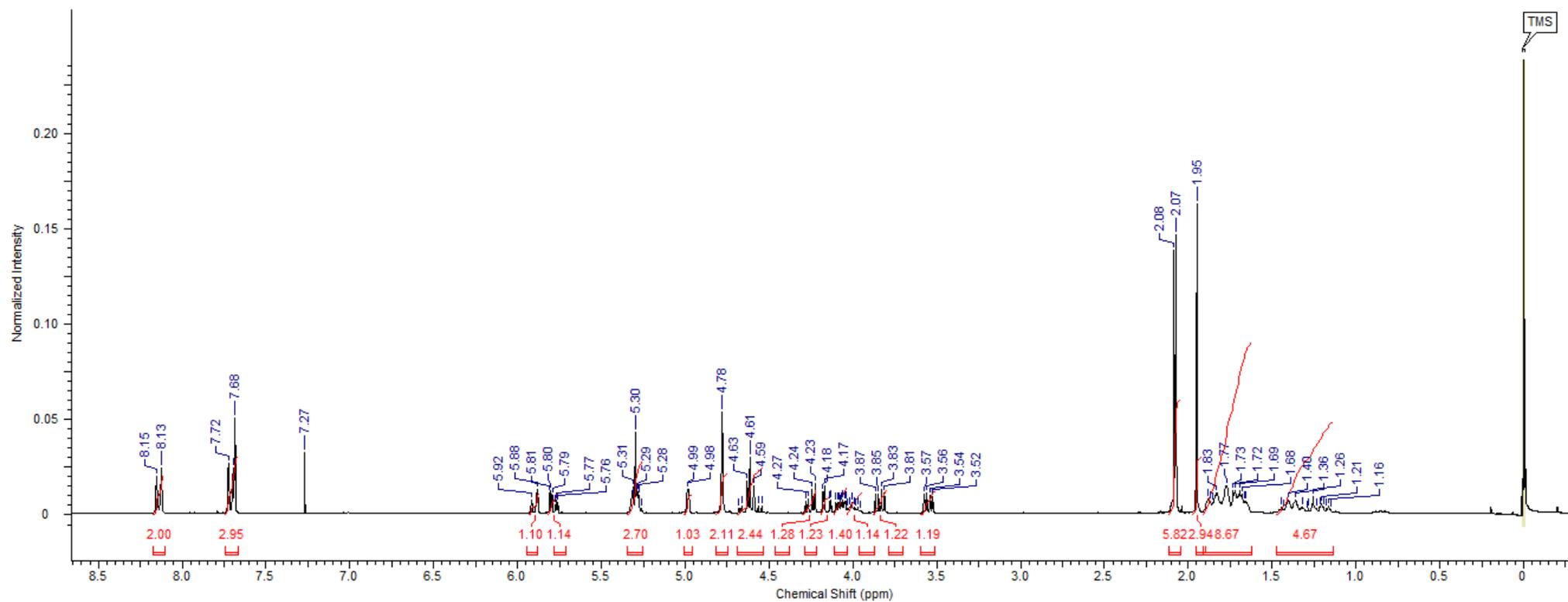
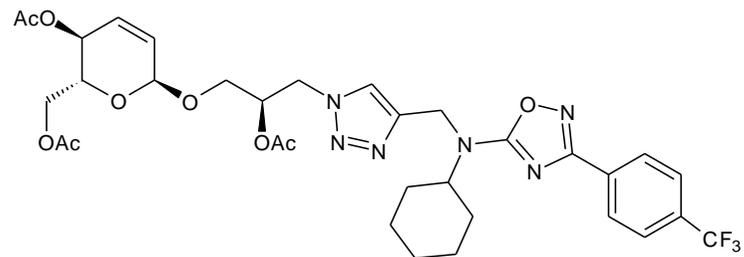
Composto 16g: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



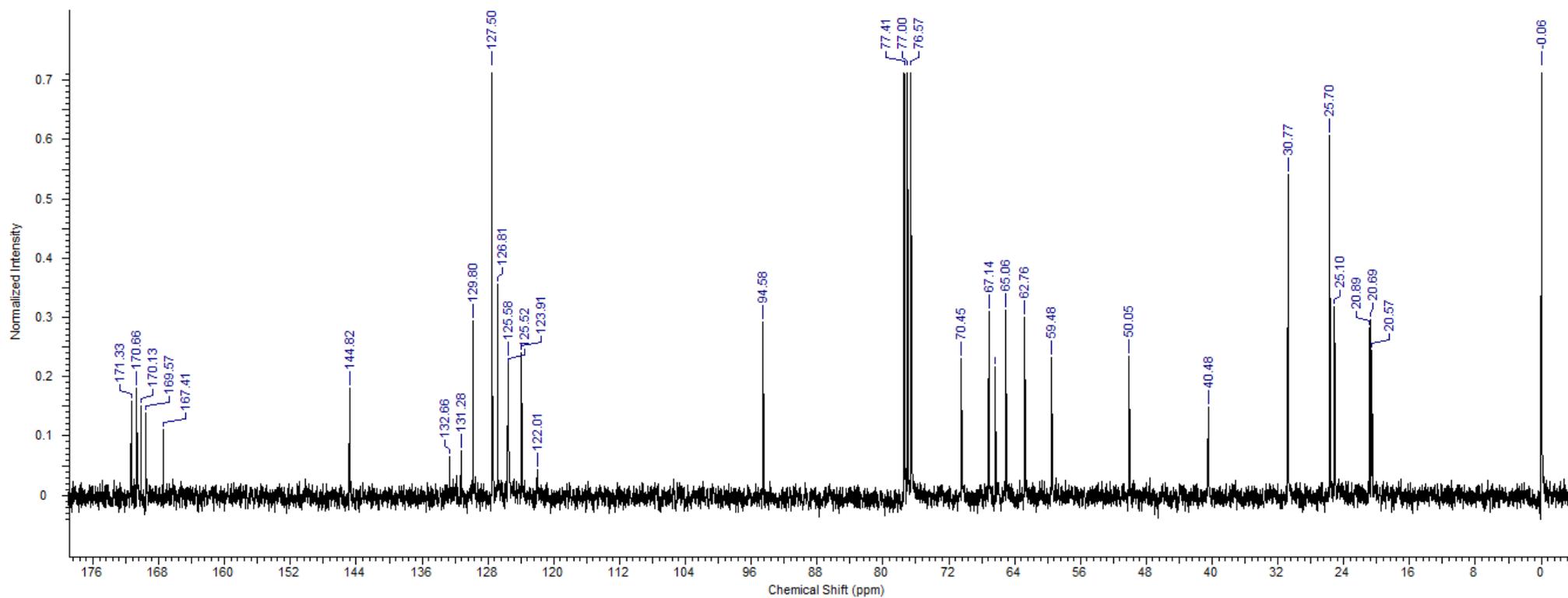
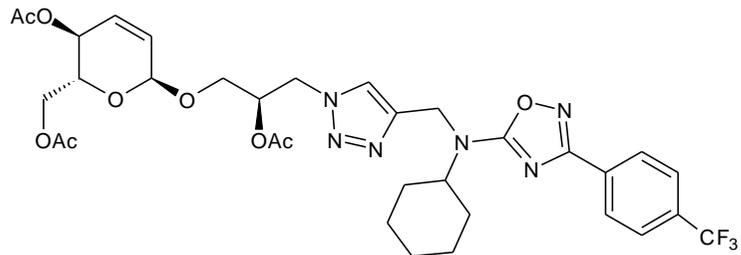
Composto 16h: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)



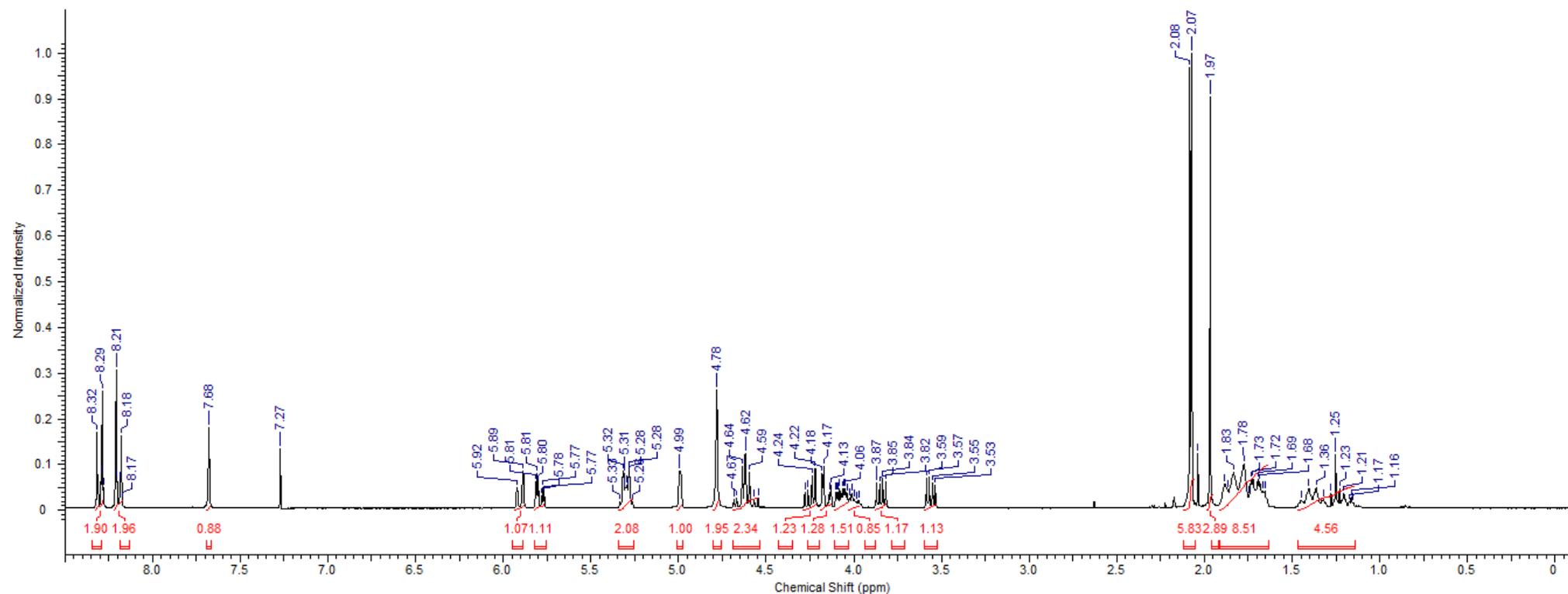
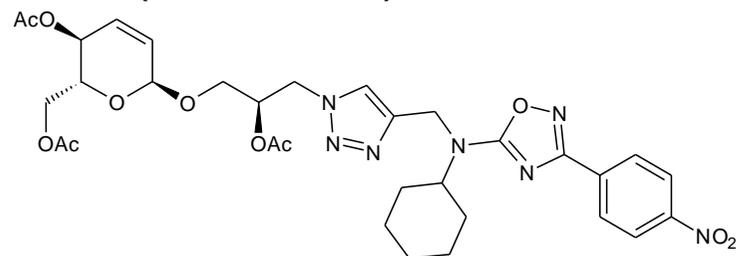
Composto 16h: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl₃/ 75 MHz)



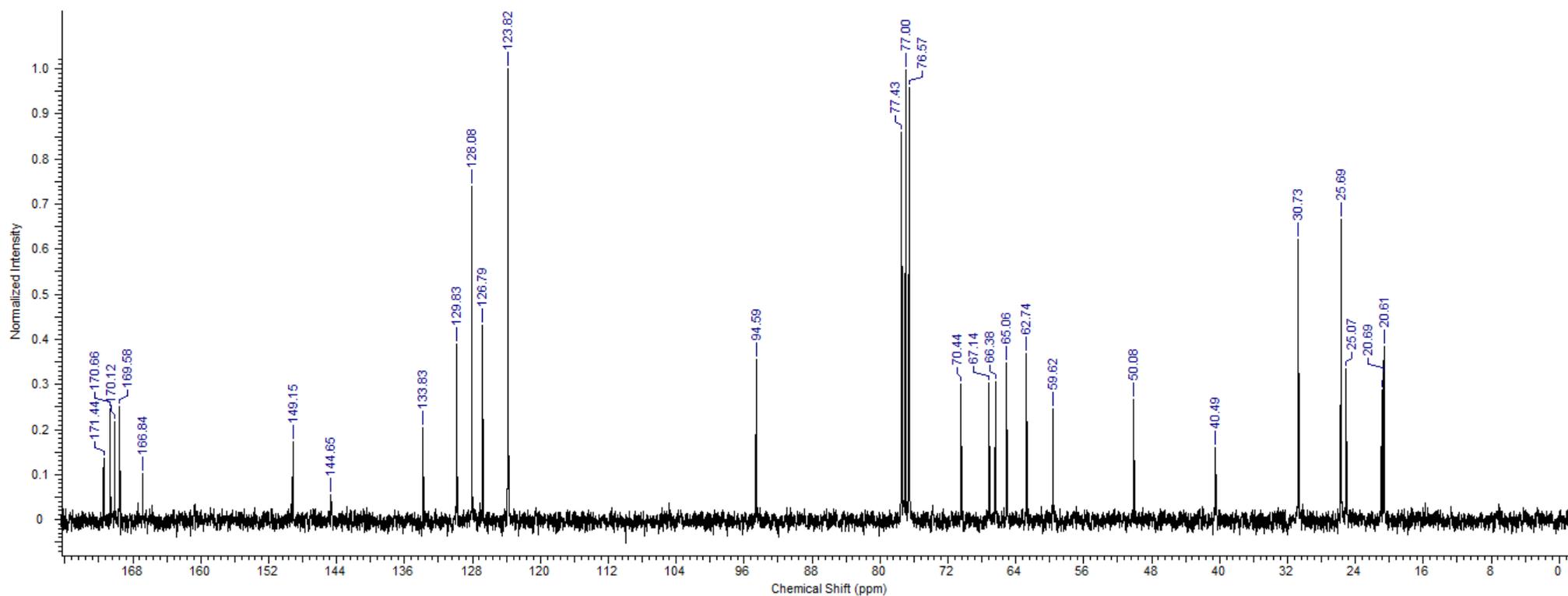
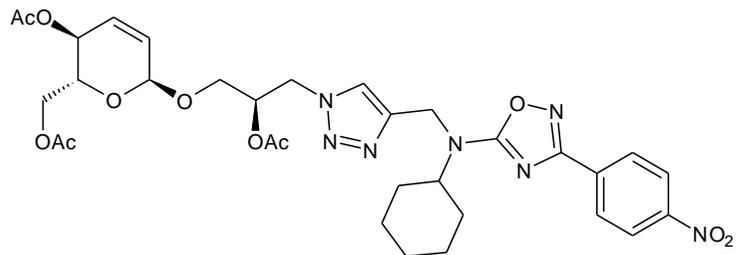
Composto 16i: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl₃/ 300 MHz)



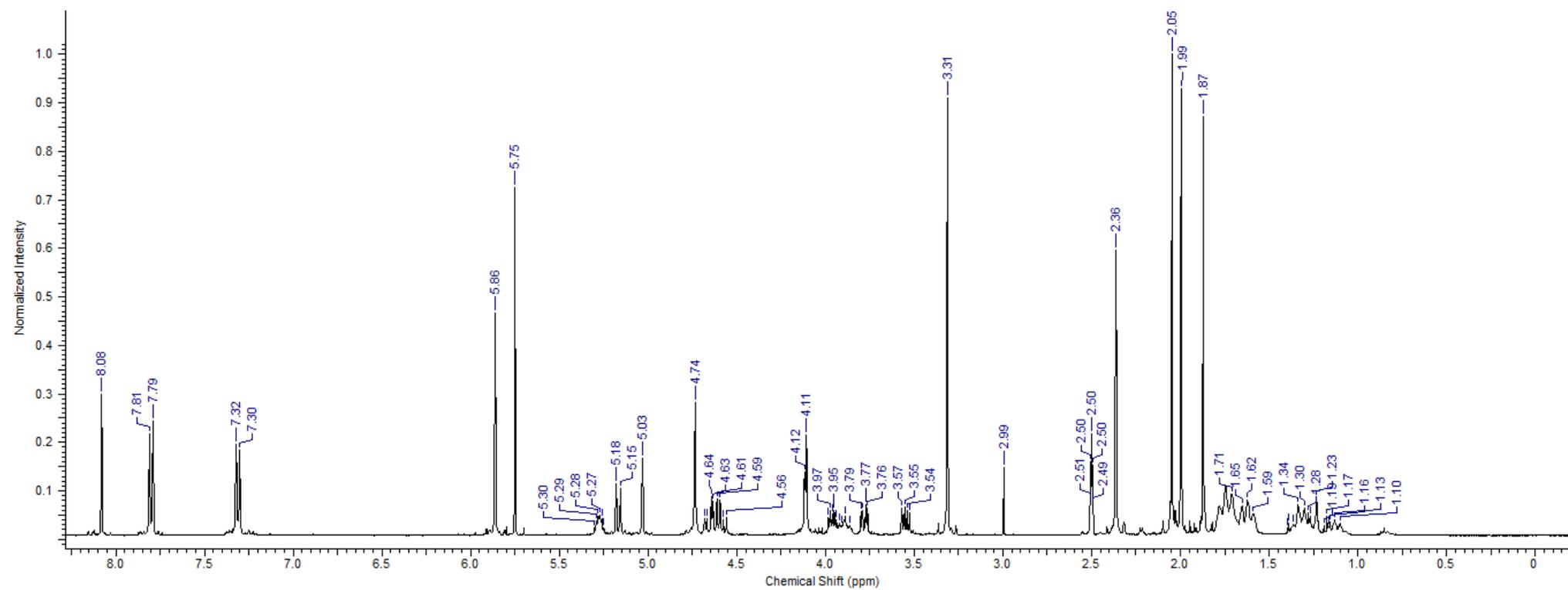
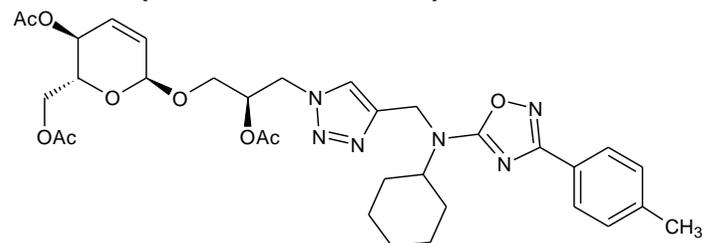
Composto 16i: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl $_3$ / 75 MHz)



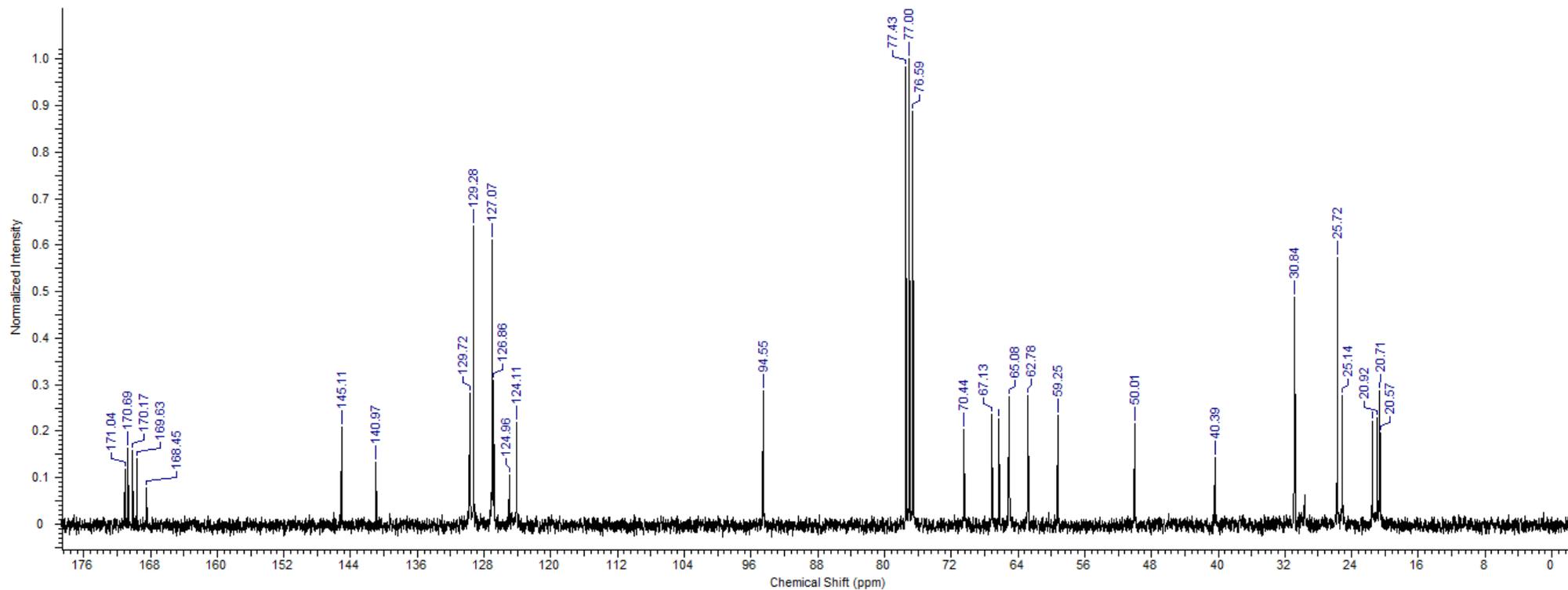
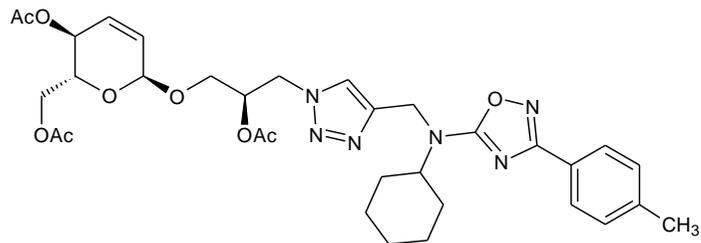
Composto 16j: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (DMSO- d_6 300 MHz)



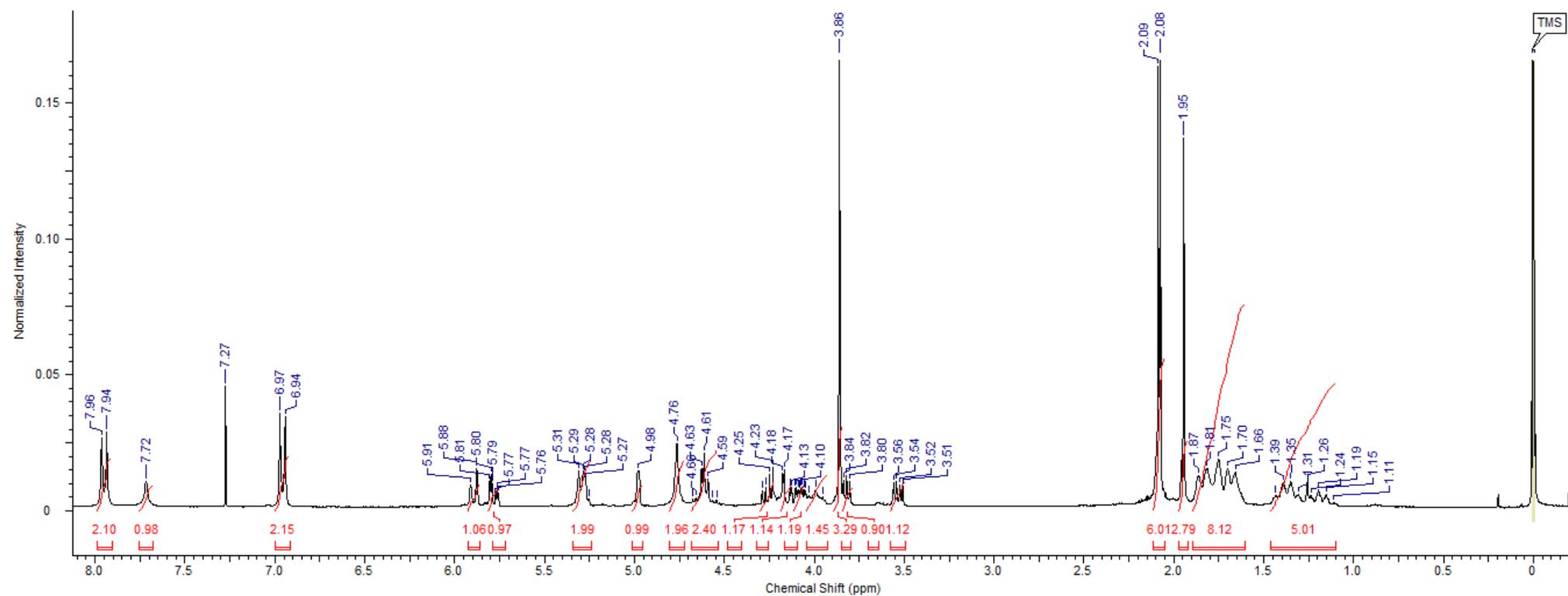
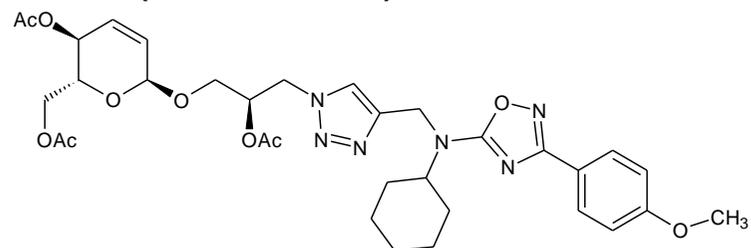
Composto 16j: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



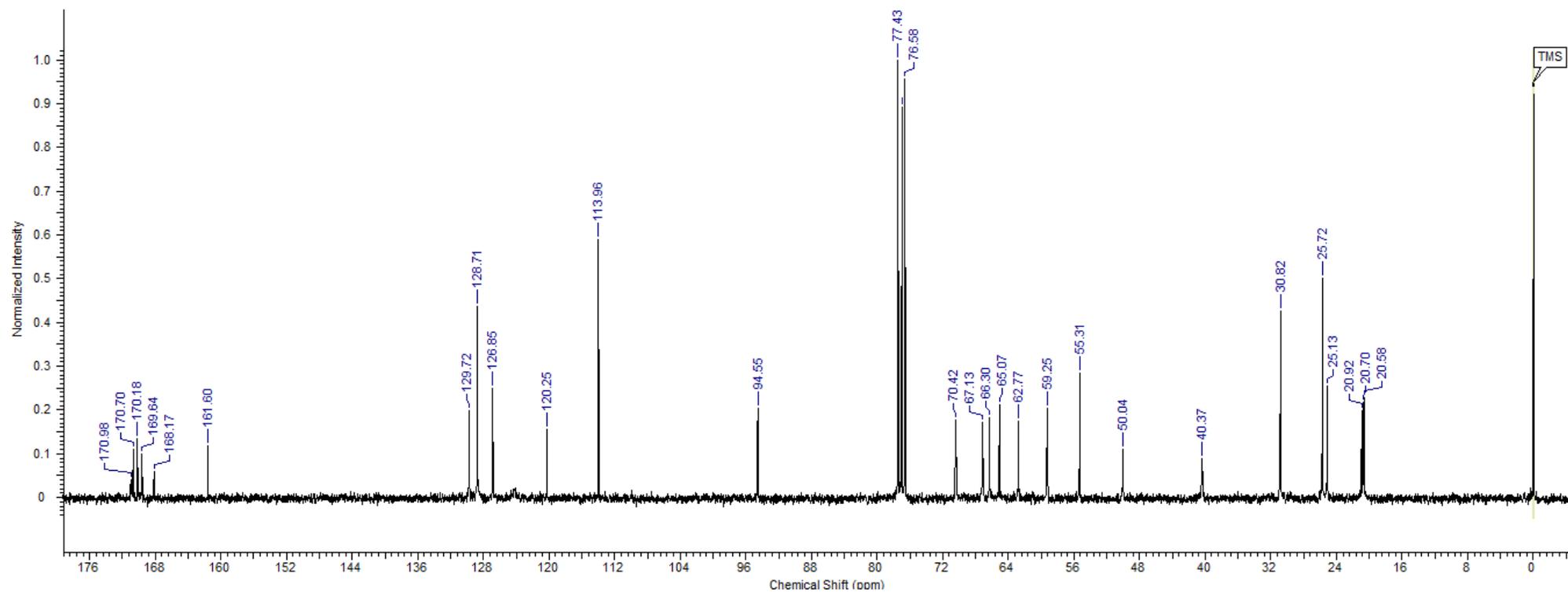
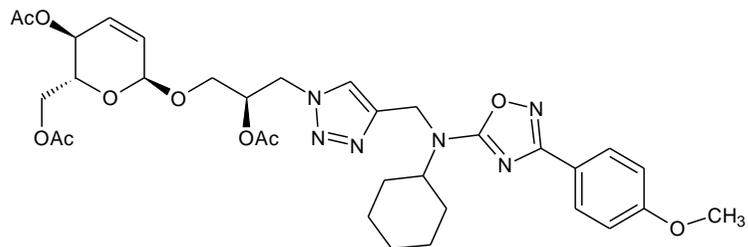
Composto 16k: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl₃/ 300 MHz)



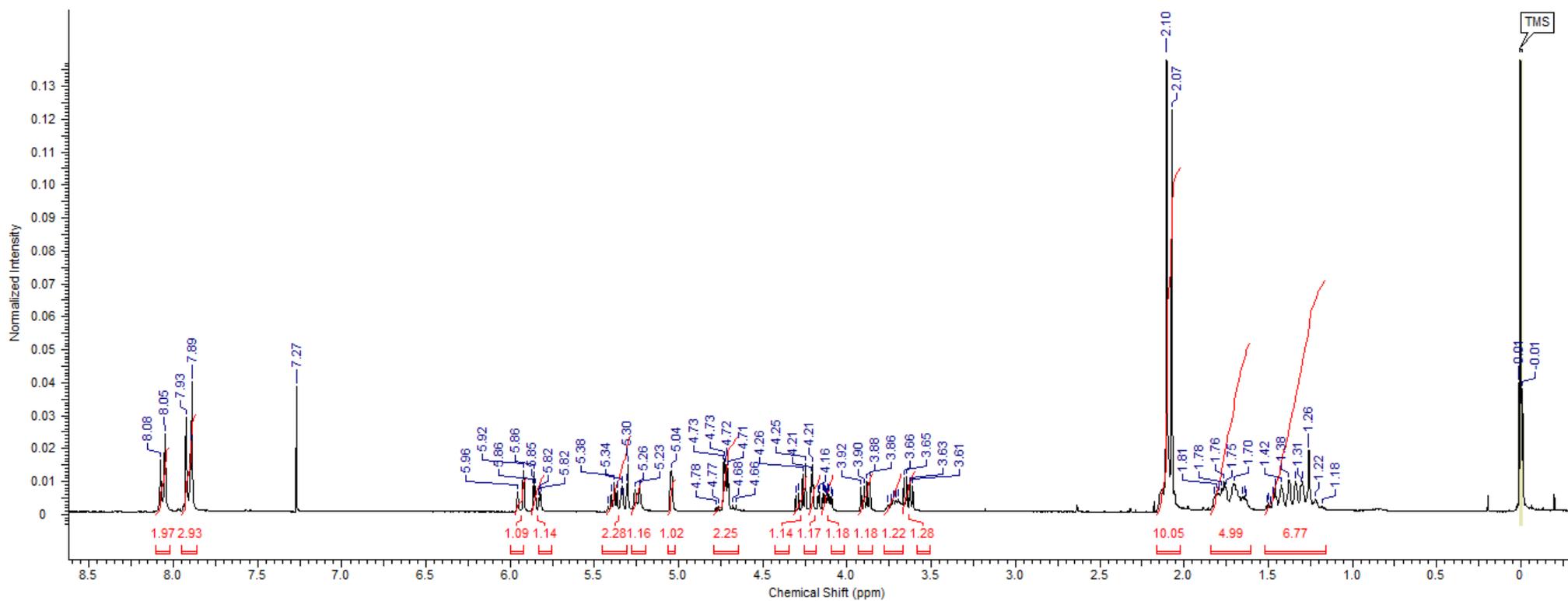
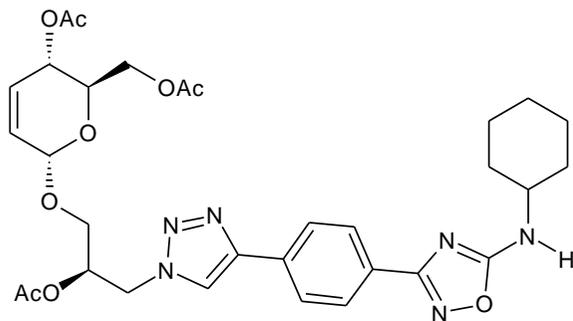
Composto 16k: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl₃/ 75 MHz)



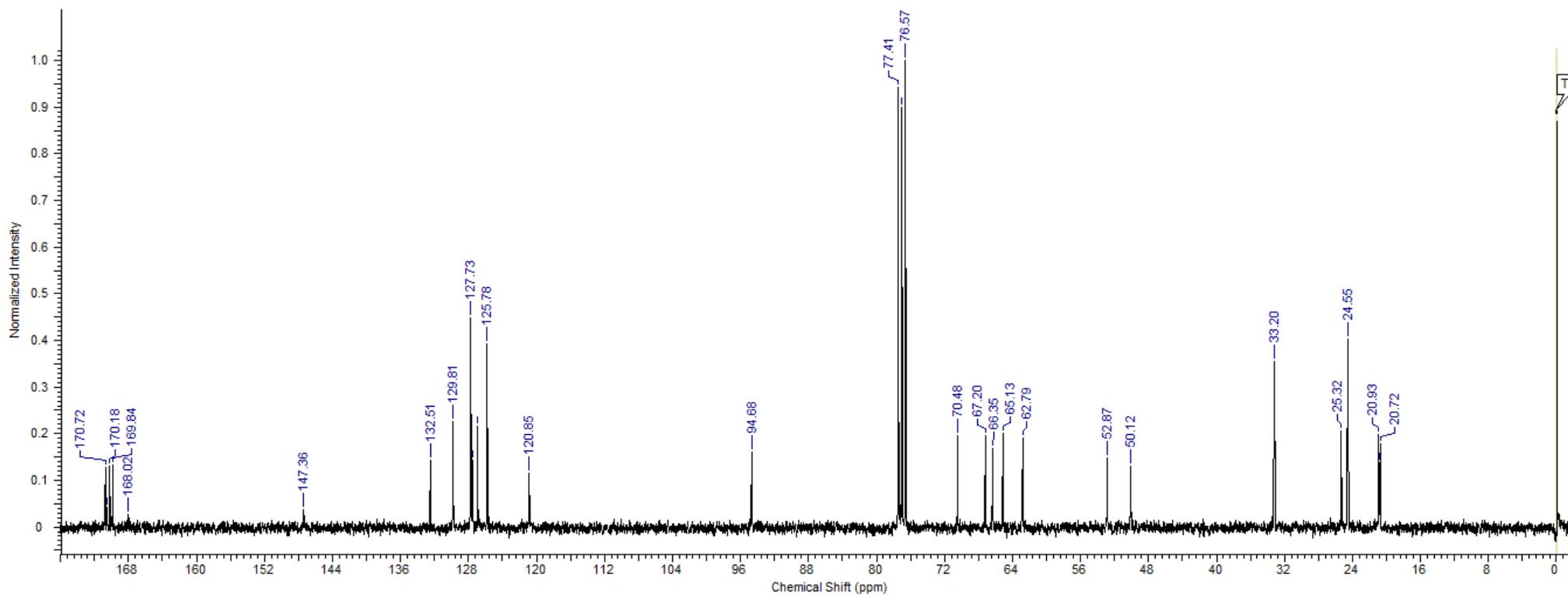
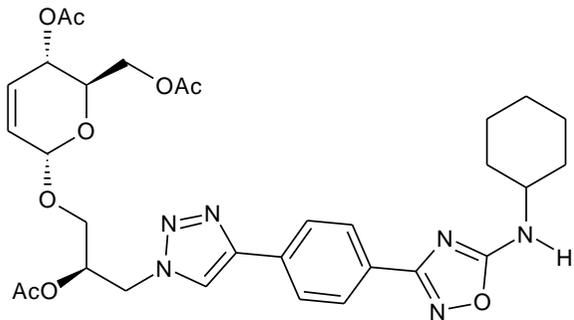
Composto 16i: *N*-cyclohexyl-3-[4-1'-O-(4,6-Di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl $_3$ / 300 MHz)



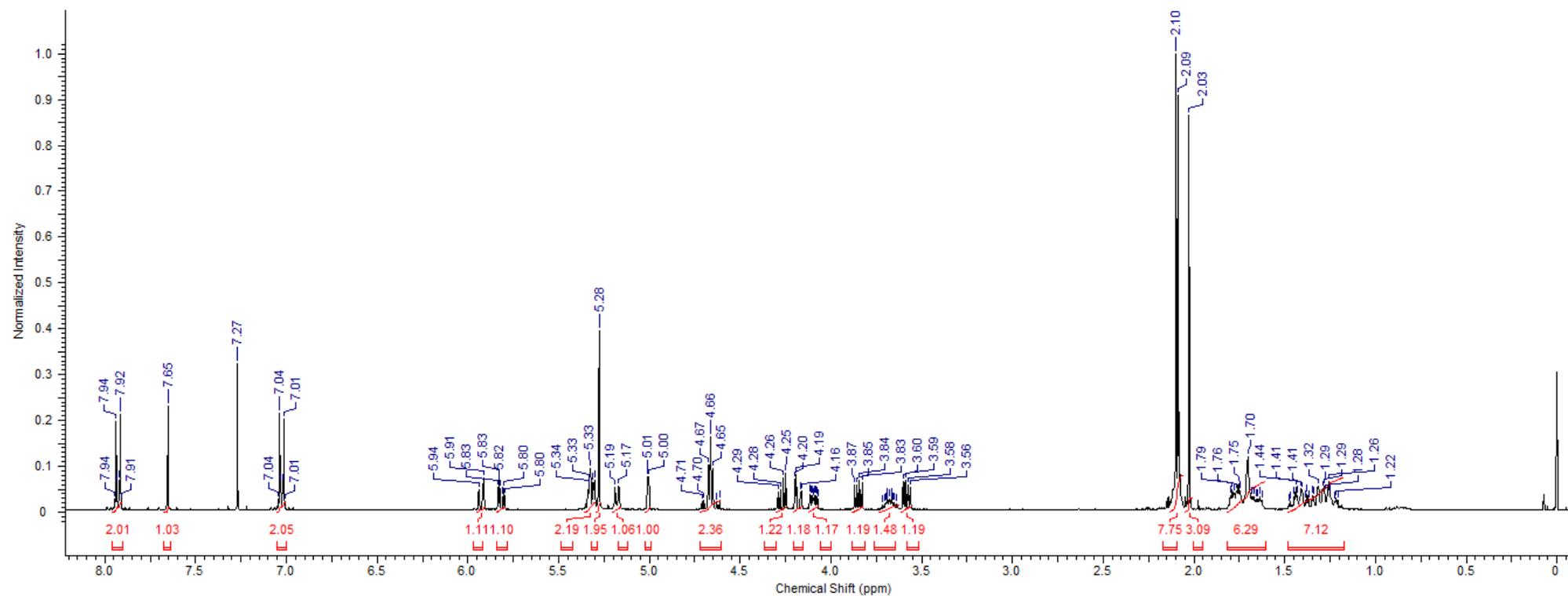
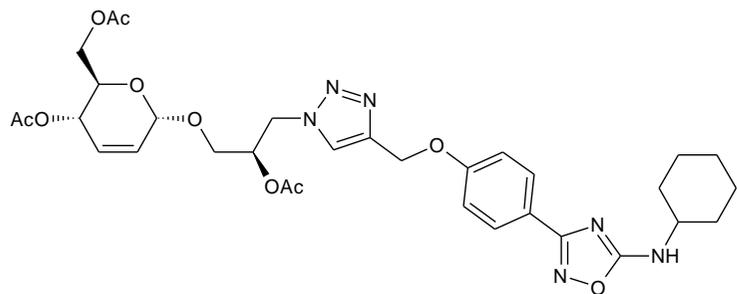
Composto 16l: *N*-cyclohexyl-3-[4-1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



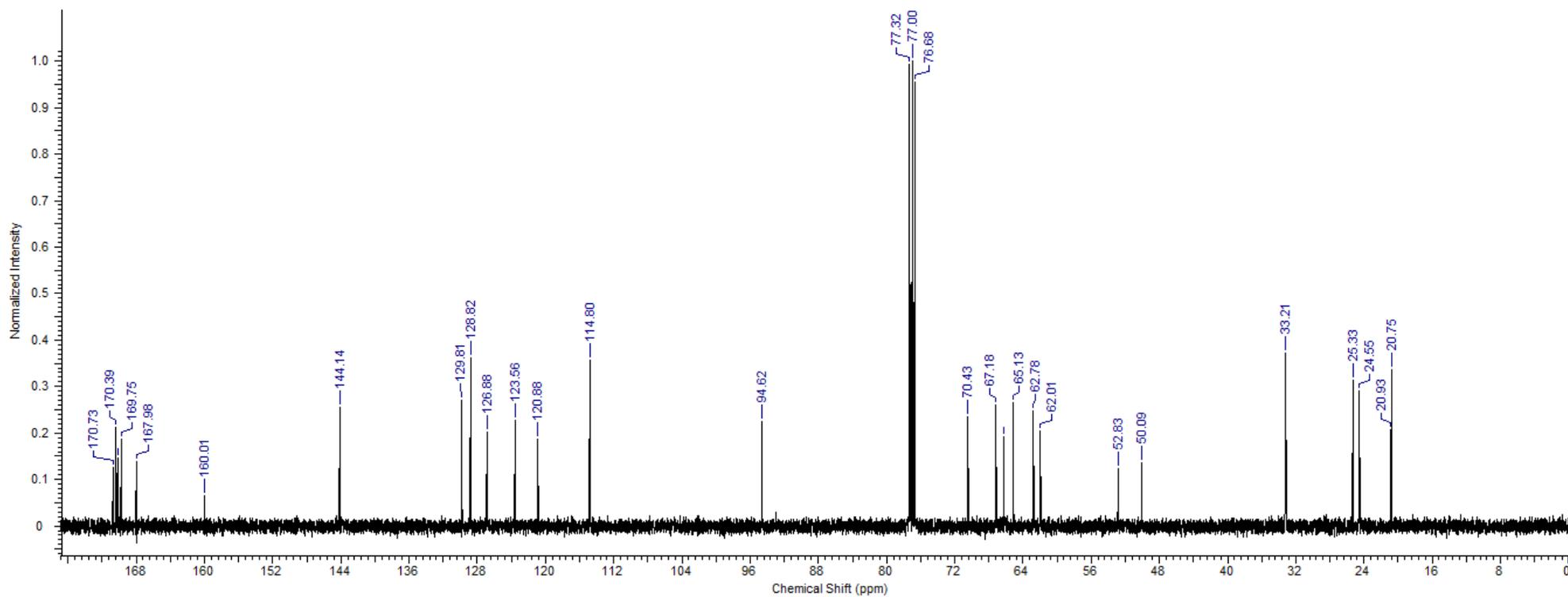
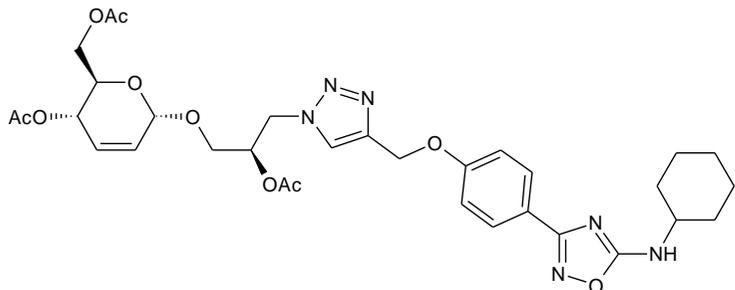
Composto 16m: *N*-cyclohexyl-3-[4-1'-*O*-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1*H*-1,2,3-triazol-4-ylmethoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl₃/ 300 MHz)



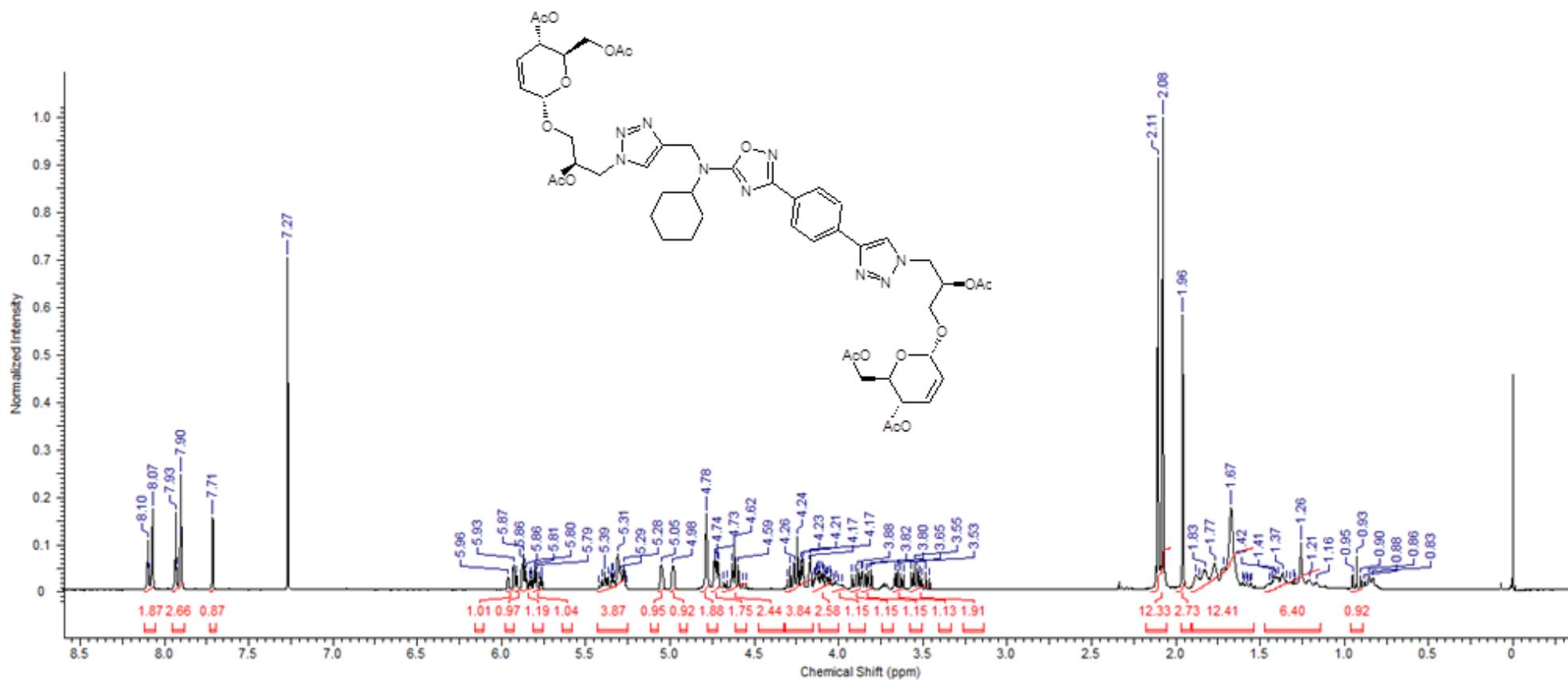
Composto 16m: *N*-cyclohexyl-3-[4-1'-*O*-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy-sn-glyceril-1*H*-1,2,3-triazol-4-ylmethoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



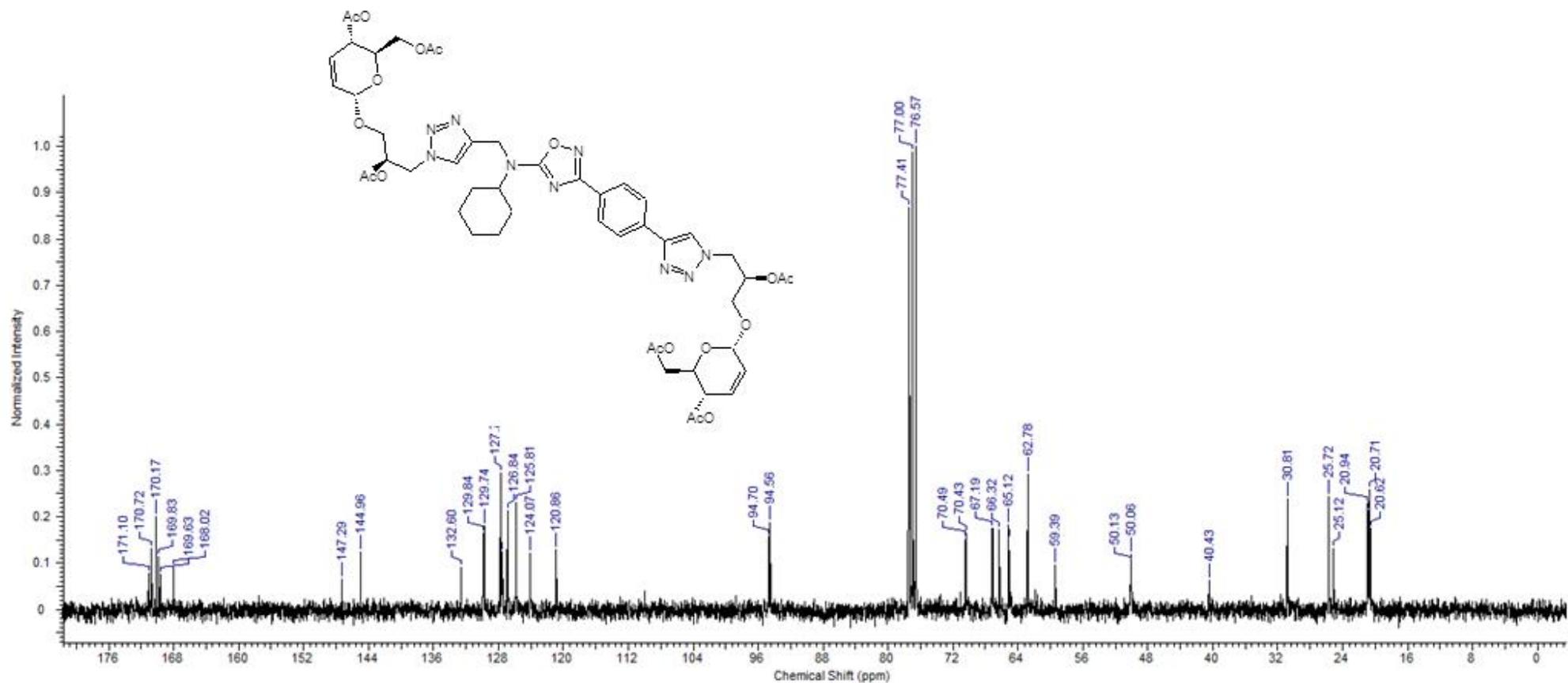
Composto 17a: *N*-cyclohexyl-*N*-[4,4'-[(1,4-Phenylene)-bis(1'-*O*-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy)-di(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)]methyl-sn-glycerol-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl $_3$ / 300 MHz)



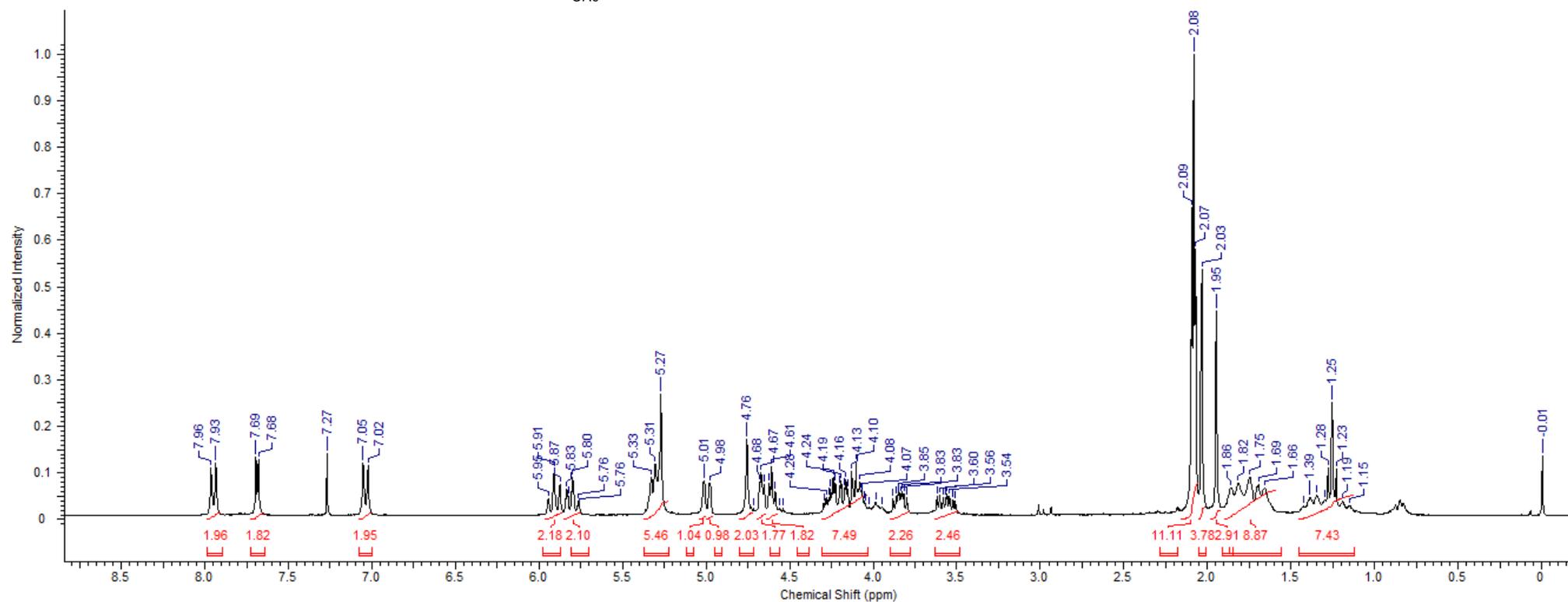
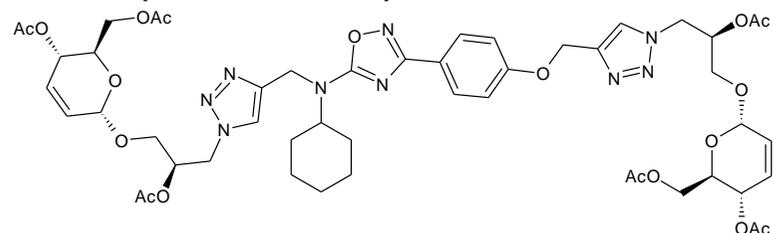
Composto 17a: *N*-cyclohexyl-*N*-[4,4'-[(1,4-Phenylene)-bis(1'-*O*-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy)-di(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl))]methyl-sn-glycerol-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



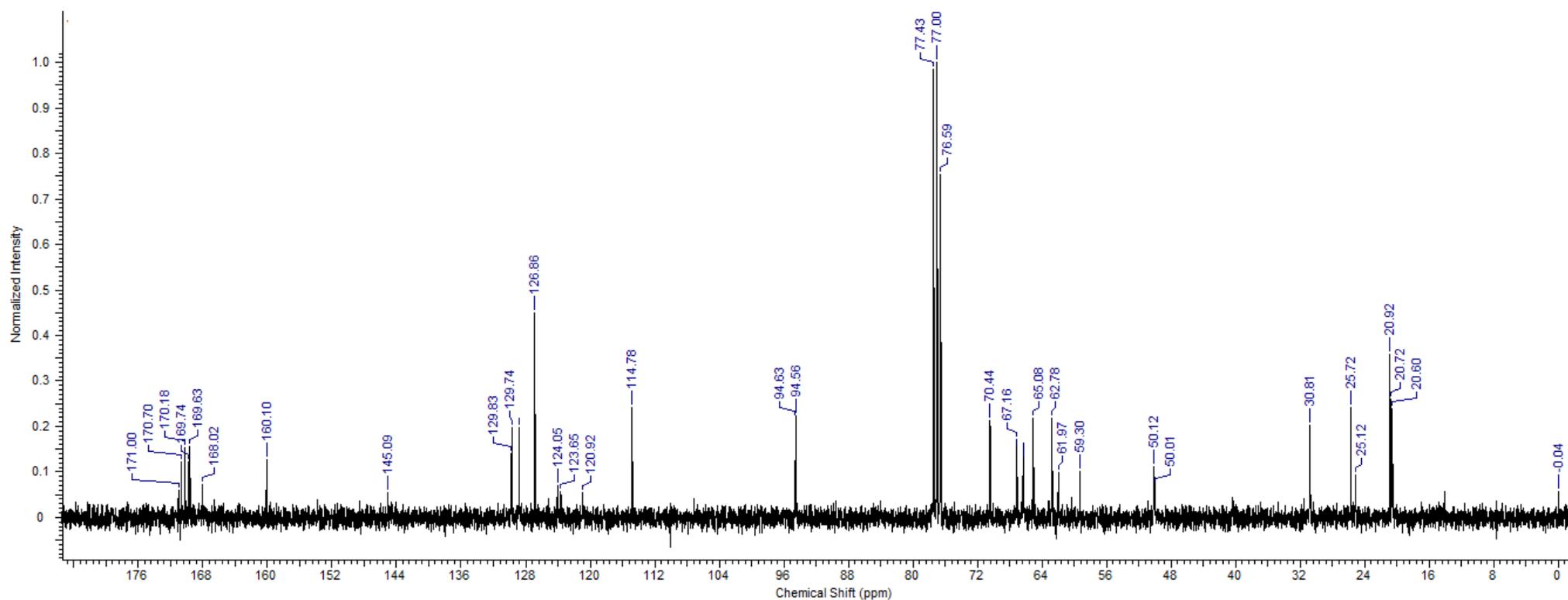
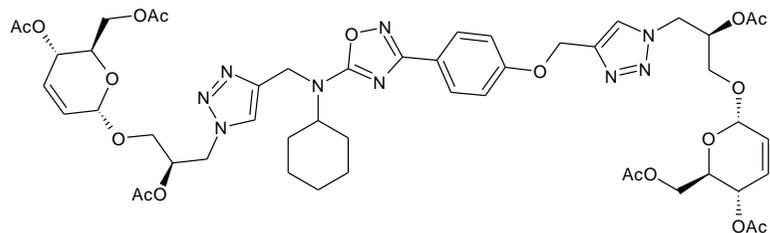
Composto 17b: *N*-cyclohexyl-*N*-[4,4'-[(1,4-Phenylene)-bis(1'-*O*-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy)-di(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)] methoxyphenyl-*sn*-glyceryl-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl $_3$ / 300 MHz)

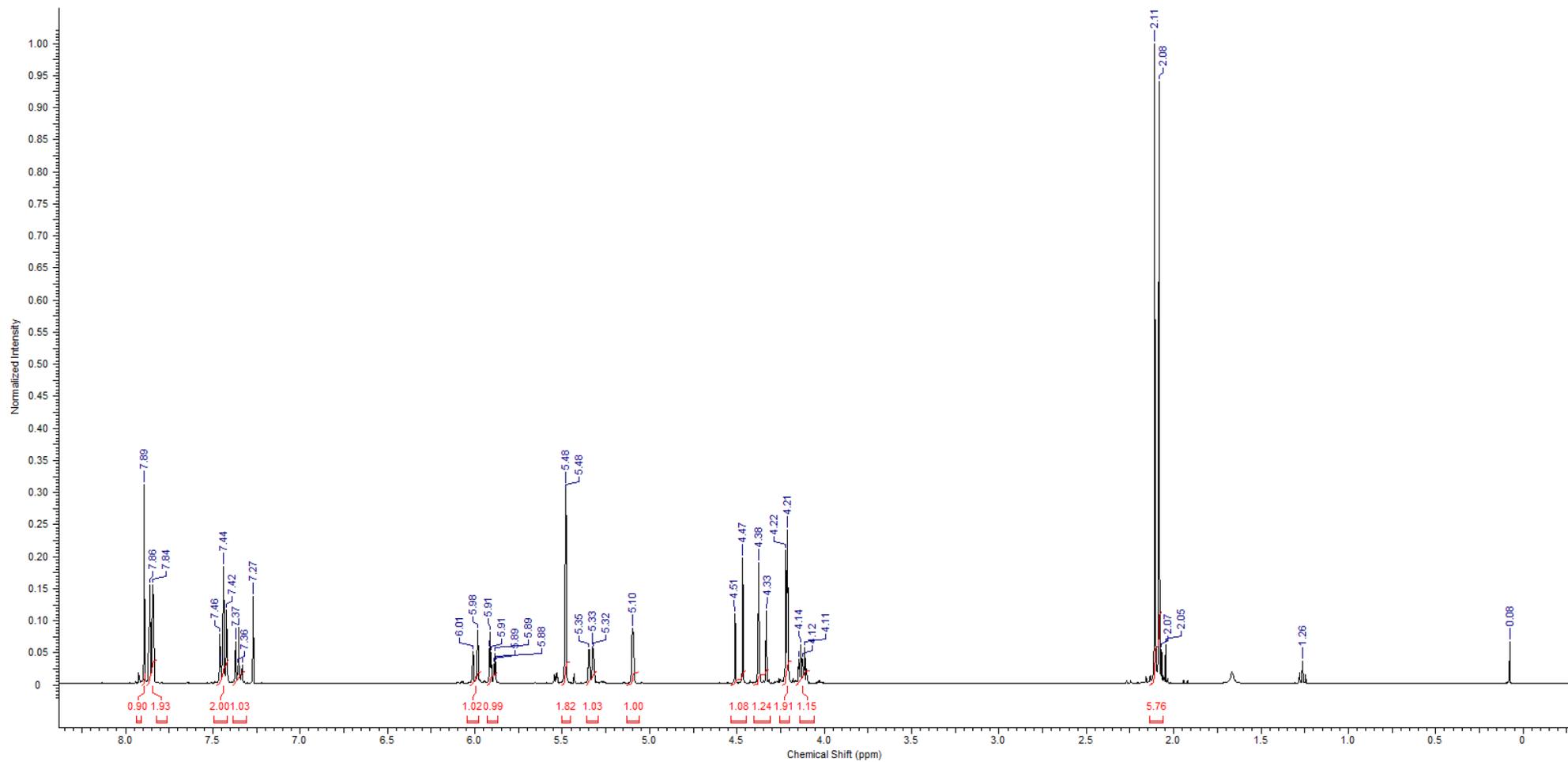
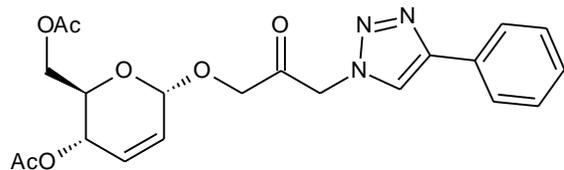


Composto 17b: *N*-cyclohexyl-*N*-[4,4'-[(1,4-Phenylene)-bis(1'-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(2'-acetyl-3'-deoxy)-di(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl))] methoxyphenyl-*sn*-glyceryl-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl₃/ 75 MHz)

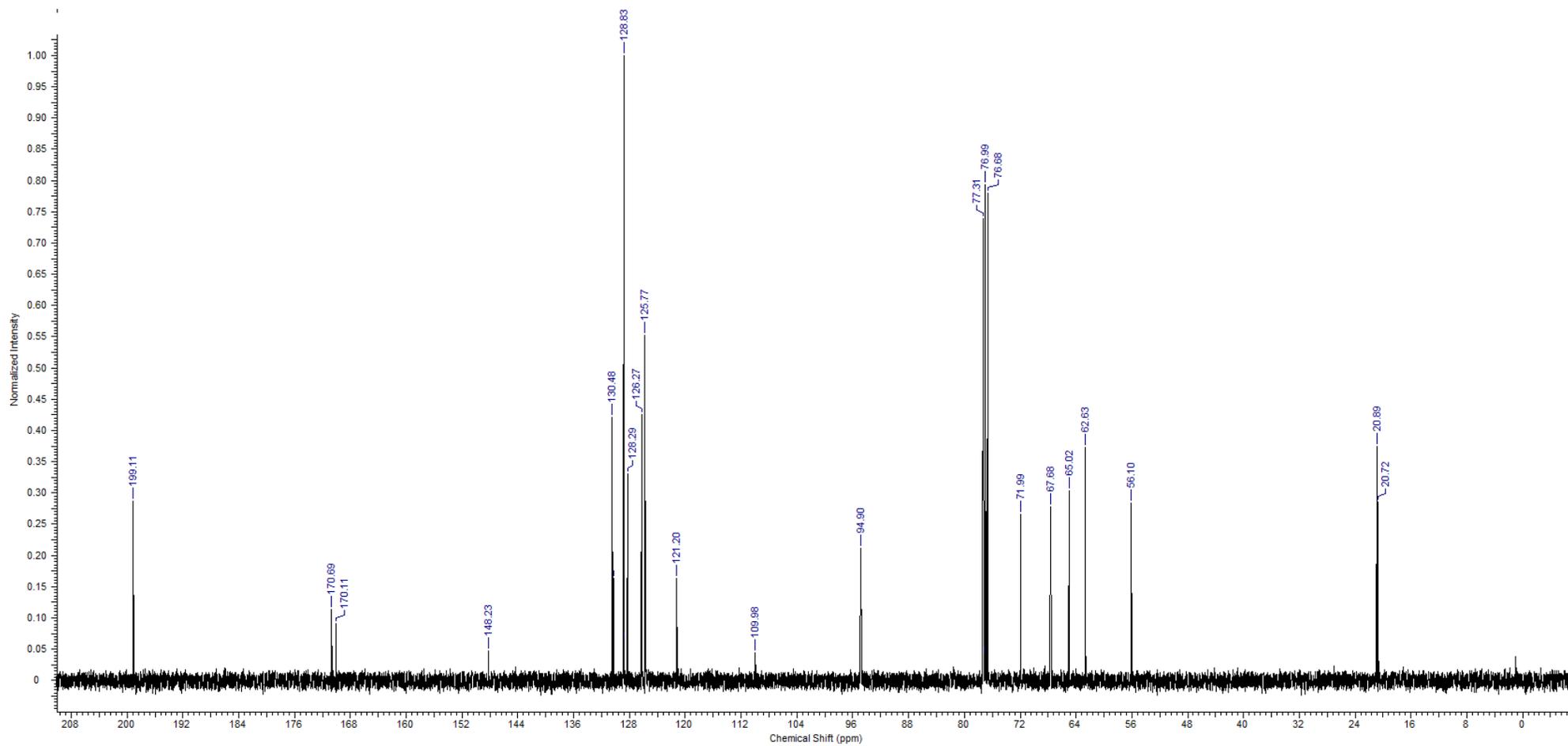
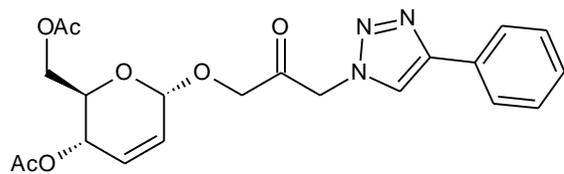


Composto 18a: 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-[3'-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3'-deoksi]-propan-2'-ona
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)

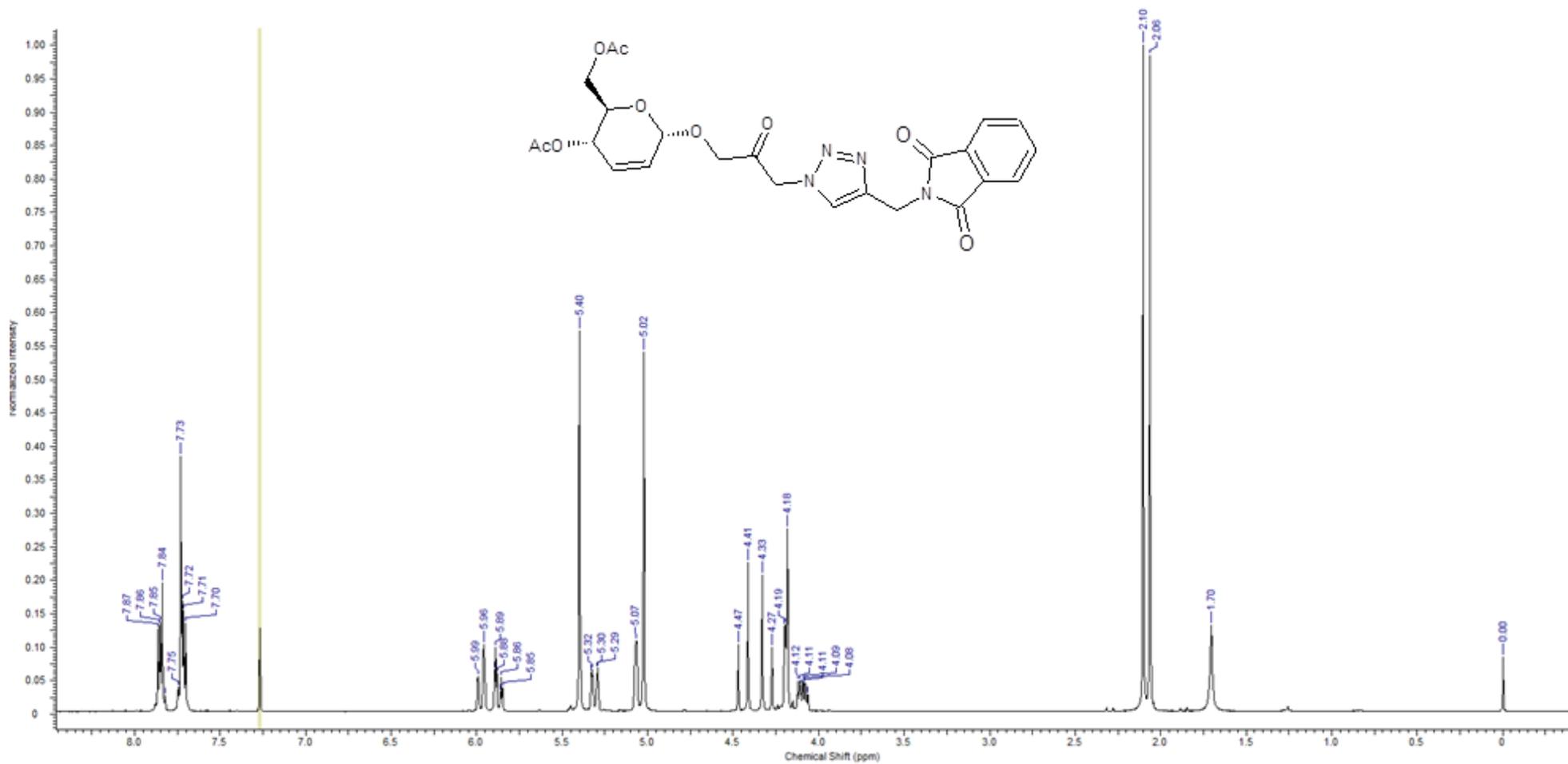


Composto 18a: 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-[3'-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3'-deoksi]-propan-2'-ona

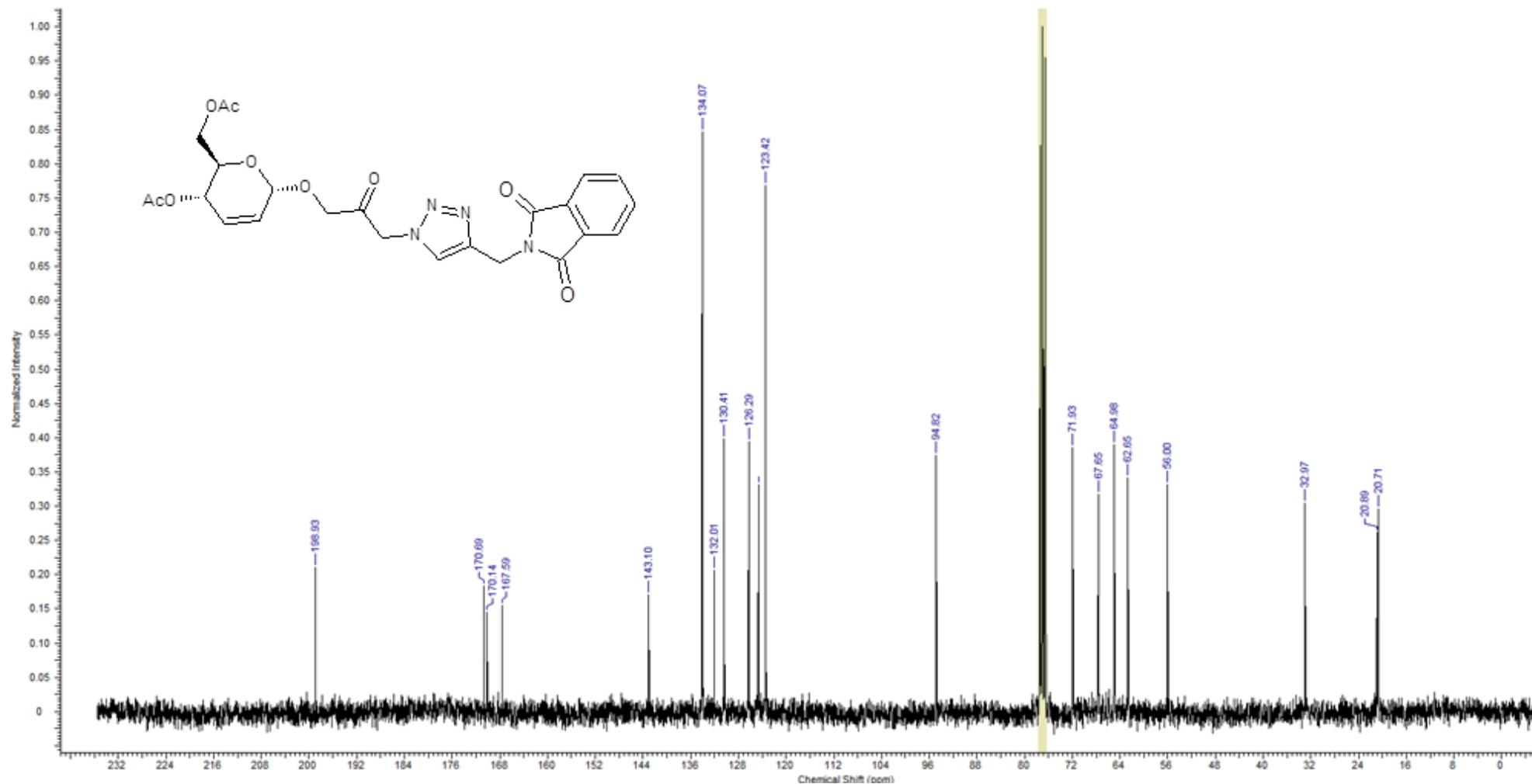
RMN ^{13}C (CDCl $_3$ / 75 MHz)



Composto 18b: 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-[3'-(4-N-methylphthalimide-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3'-deoxy]-propan-2'-ona
RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)

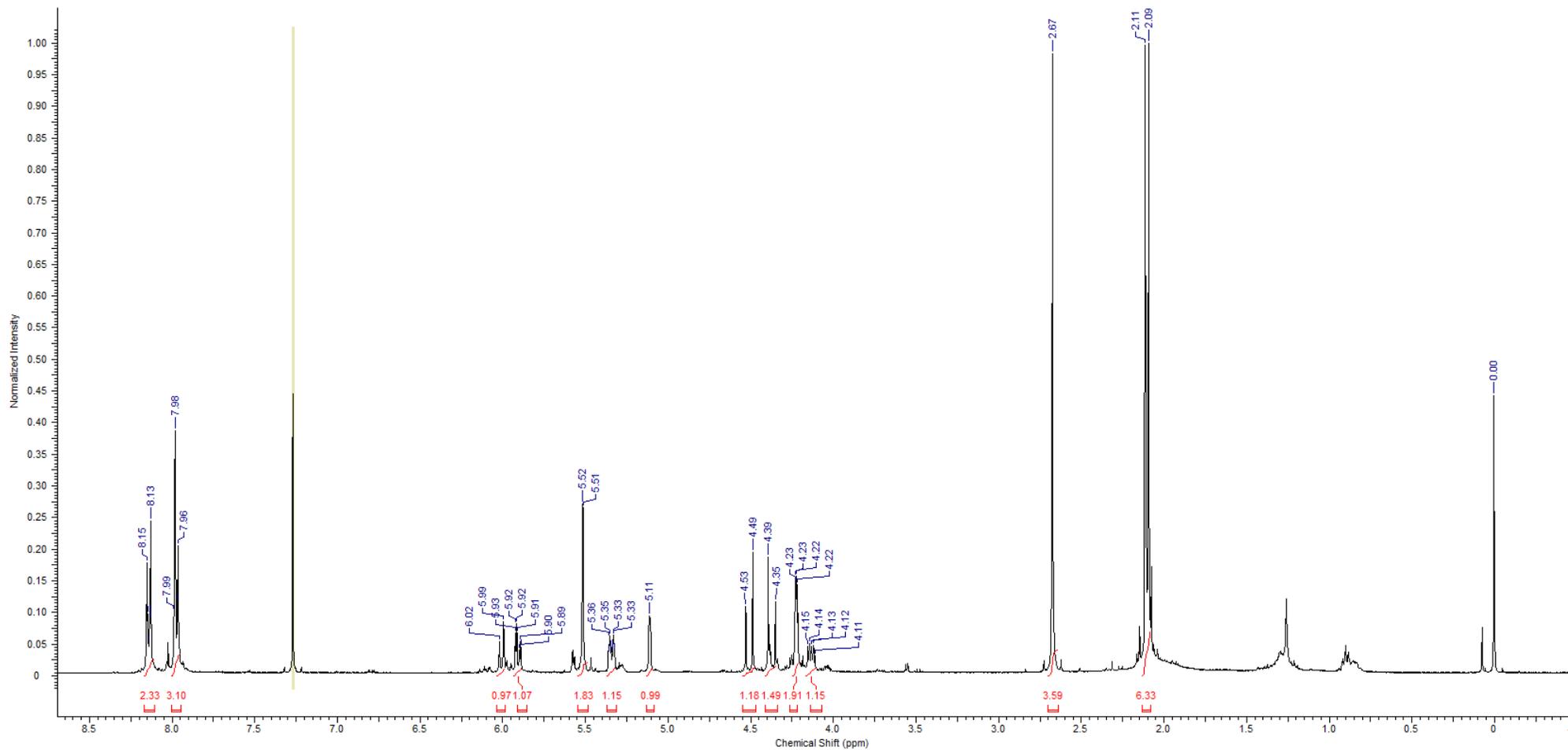
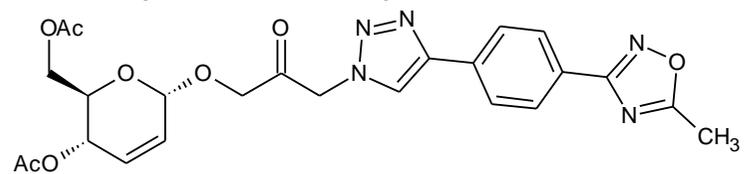


Composto 18b: 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-[3'-(4-N-methylphthalimide-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3'-deoxy]-propan-2'-ona
RMN ^{13}C (CDCl₃/ 75 MHz)



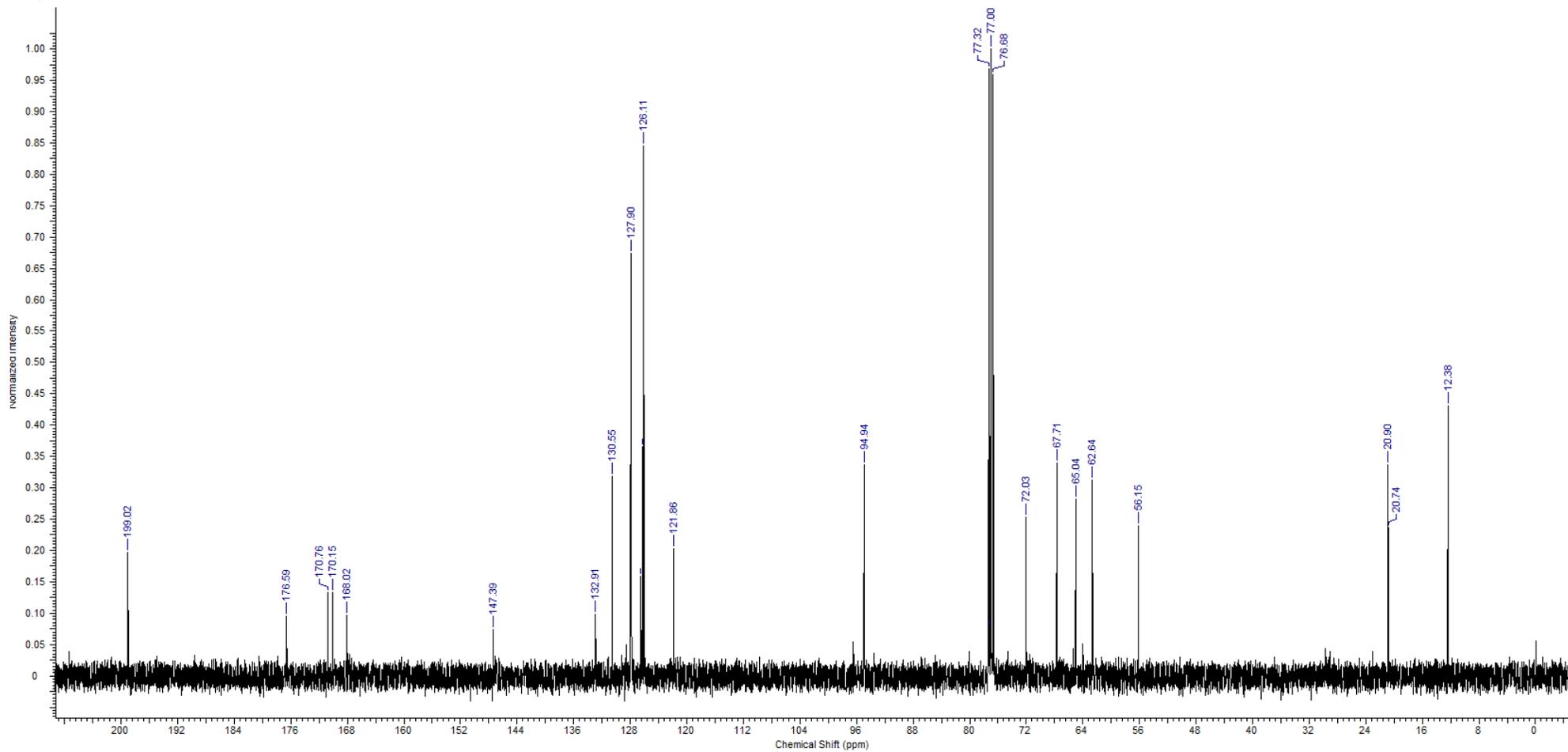
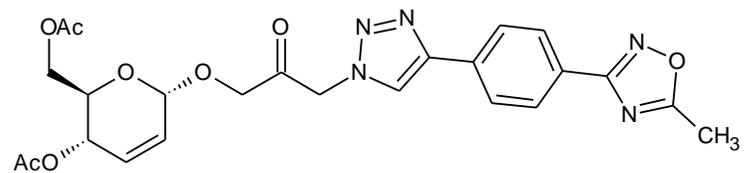
Composto 18c: 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-3'-{4-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-3'-deoxi}-propan-2'-ona

RMN ^1H (CDCl $_3$ / 300 MHz)



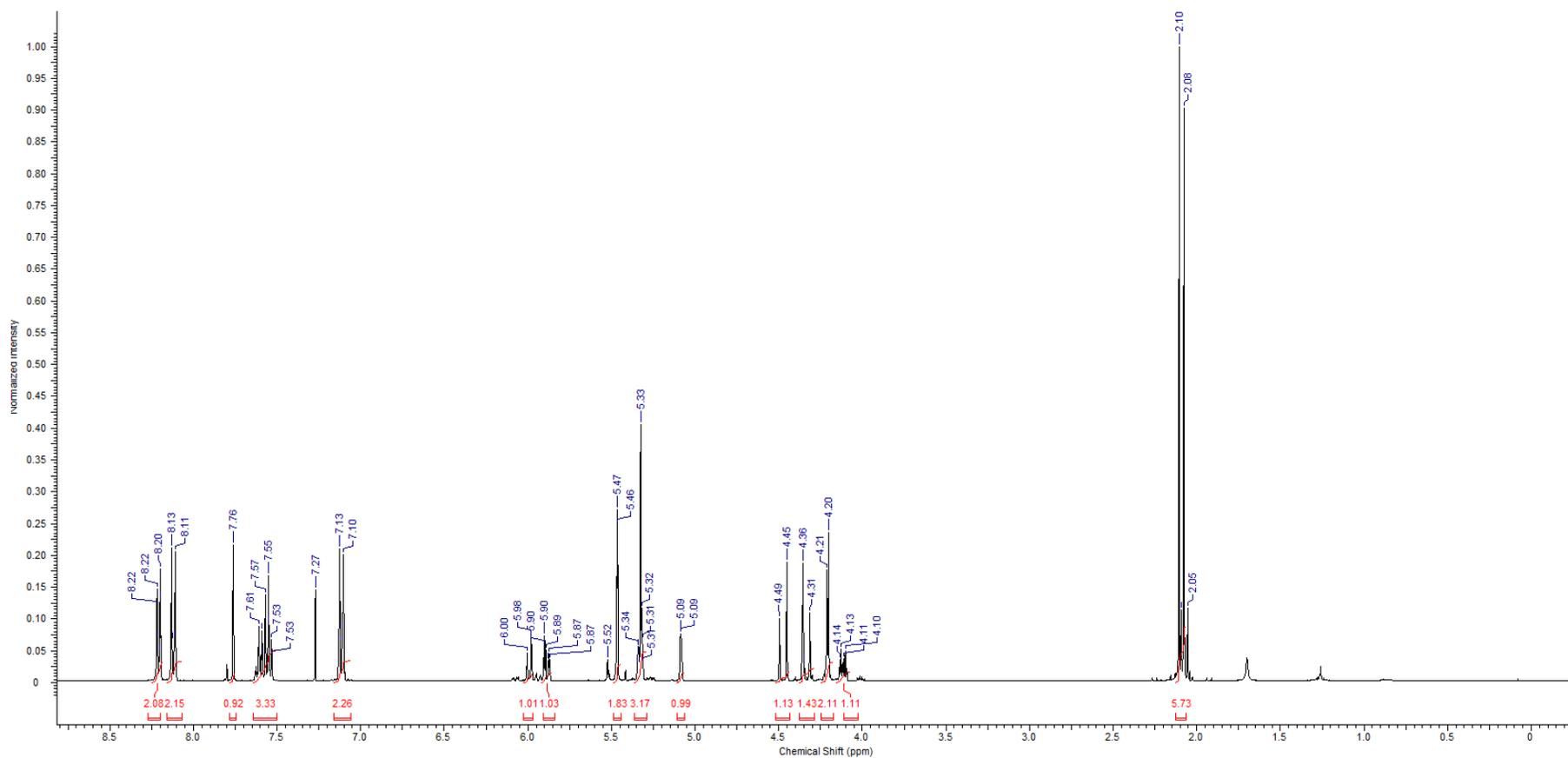
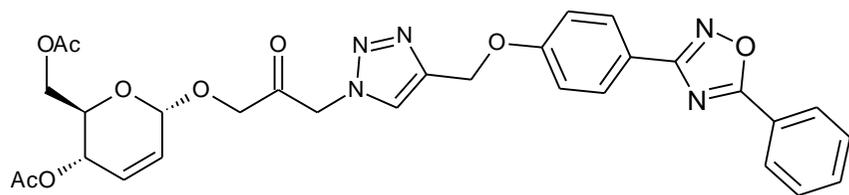
Composto 18c: 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-3'-{4-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-3'-deoksi}-propan-2'-ona

RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)



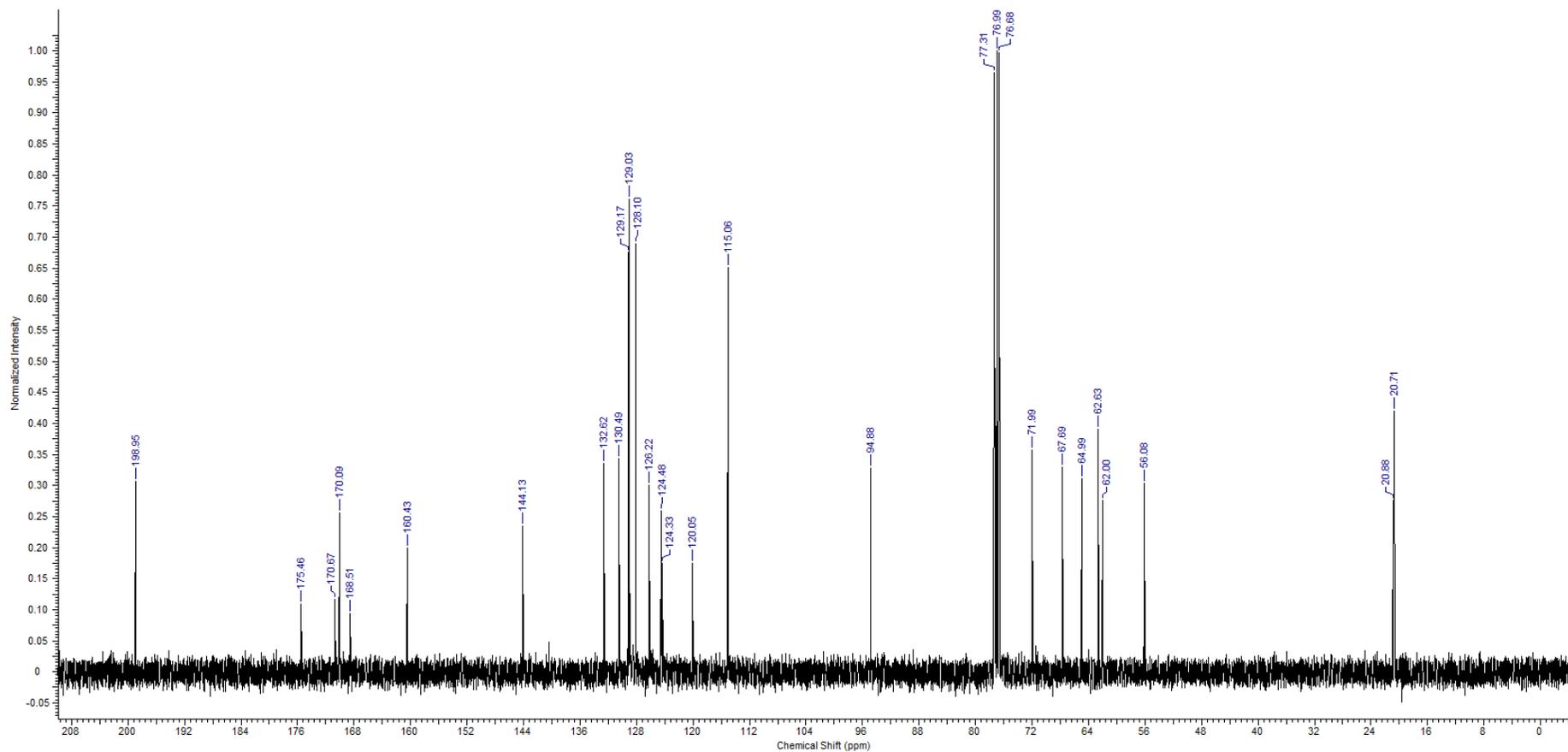
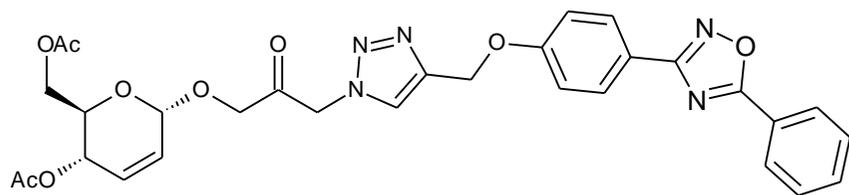
Composto 18d: 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-3'-{4-[4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenoxy]methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-3'-deoxy-propan-2'-ona

RMN ^1H (CDCl₃/ 300 MHz)



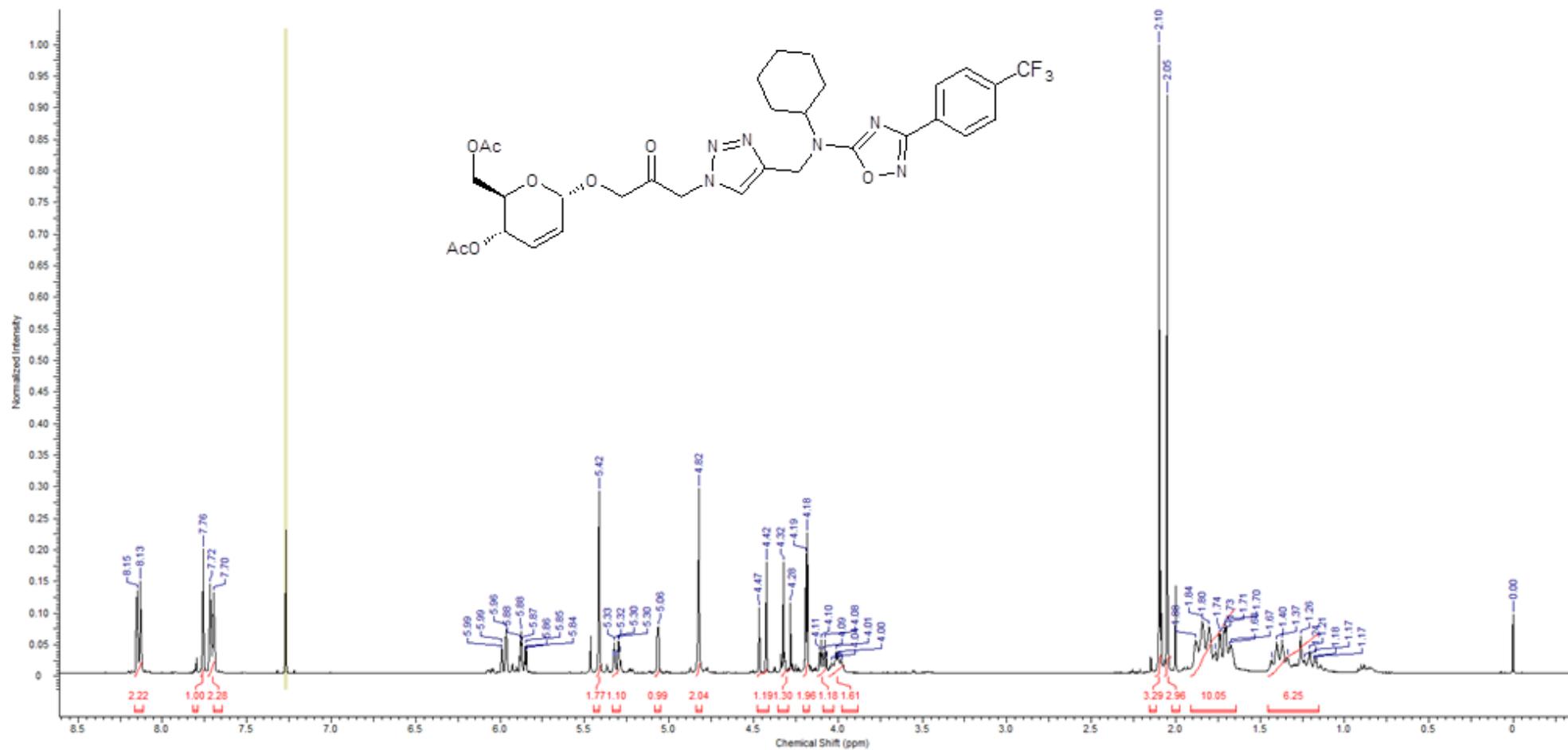
Composto 18d: 1'-O-(2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosil)-3'-{4-[4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenoxy]methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-3'-deoxy-propan-2'-ona

RMN ^{13}C (CDCl $_3$ / 75 MHz)



Composto 18e: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -*D*-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(propan-2'-onyl)-3'-deoxy)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^1H (CDCl_3 / 300 MHz)



Composto 18e: *N*-cyclohexyl-*N*-[1-(1'-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -*D*-erythro-hex-2-enopyranosyl)-(propan-2'-onyl)-3'-deoxy)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-amine

RMN ^{13}C (CDCl_3 / 75 MHz)

