



**Tese de Doutorado**

**SÍNTESE DE COMPOSTOS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA: 1,2,4-  
OXADIAZÓIS DERIVADOS DE L-AMINOÁCIDOS, E DE TIO-, SELENO- E  
TELURONUCLEOSÍDEOS**

---

**WOLMAR ALÍPIO SEVERO FILHO**

**PPGQ**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2006**

**SÍNTESE DE COMPOSTOS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA:  
1,2,4- OXADIAZÓIS DERIVADOS DE L-AMINOÁCIDOS, E DE TIO-, SELENO- E  
TELURONUCLEOSÍDEOS**

Por

**WOLMAR ALÍPIO SEVERO FILHO**

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química**.

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA A TESE  
**SÍNTESE DE COMPOSTOS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA: 1,2,4-  
OXADIAZÓIS DERIVADOS DE L-AMINOÁCIDOS, E DE TIO-, SELENO- E  
TELURONUCLEOSÍDEOS**

ELABORADA POR:

**Wolmar Alípio Severo Filho**

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM  
QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Celso Camilo Moro – UFRGS

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – UFSM

Prof. Dr. Luciano Dornelles - UNISC

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke – USP-SP

Santa Maria, 15 de dezembro de 2006

*Á Deus que me deu o Dom da  
Vida e me abençoou o saber. Ao mestre  
dos mestres que deu-me forças para chegar  
ao fim do caminho que escolhi...que presenteou-me  
com muitos momentos de vitórias e sucessos. Desta vez te  
busco para agradecer-te por Ter permitido que chegasse aqui, como  
resultado de tanto esforço  
e, com muita vontade de seguir adiante.*

*Á Patrícia, estranho falar assim...*  
*Bítuka, talvez ... Melhor, você, que eu amo.*  
*Essa jornada é uma obra sua, entre muitas dúvidas, escolhemos juntos este ideal. Então está aqui, este título é seu, é meu, é nosso.*  
*Palavras jamais serão suficientes para expressar a minha gratidão por todo o incentivo, carinho, paciência, compreensão, tolerância e amor.*  
*Esta conquista estará nos anais de nossas vidas.*

*A minha mãe,  
que na dimensão efêmera do saber  
e sem ter tido a oportunidade de frequentar a academia, considero  
uma catedrática, título que lhe confiro na qualidade de “notório  
saber”, por ter conduzido praticamente sozinha, com sabedoria a  
educação exemplar de doze filhos, elevando-lhes a auto-estima,  
primando pela cultura da valorização da ética,  
do amor e do respeito.*

*In Memorium*

*Ao meu pai,  
que quis o destino, não tive a  
oportunidade de conhecer. Dedico aqui meu respeito  
pela oportunidade singular de conhecer este mundo  
material, dedico a você todo o meu esforço  
para honrar seu feito..*

*Ao Vitor,  
minha homenagem de agradecimento,  
com palavras sinceras que na presença ou na ausência serviram de  
estímulo para atingir este sonho. Desejo que faça desta minha  
vitória uma luz, para iluminar suas grandes conquistas, que  
permita Deus, assistirei aplaudindo com muito orgulho.*



*Ao Prof. Braga, meus sinceros plurais agradecimentos: científicos, profissionais e humanos. O meu reconhecimento pelos conhecimentos transmitidos, que não foram poucos, pela oportunidade derradeira para vencer esta etapa, a execução deste trabalho e acima de tudo pela grande amizade, fortalecida nestes anos, que culminou com a maior vitória até então na minha vida...simplesmente...muito obrigado.*

## AGRADECIMENTOS

*Aos antigos: Luciano, Helmoz, Elenilson, Cristiano, Diogo, Paulo (Paulinho da Ju) atuais: Márcio (Amarello), Fabricio (Negão), Thiago, Eduardo (Edu), Galetto (Pojo), Graciane (Graci), Jasquer, Priscila (Pry), Diana (Dianeta, Dianoca), Anna (a Russinha), Hugo, Letiére, Marcelo (Cabelo), Paulo (Chitara Nakamura), Anderson, Everton (Mick Jagger), Minéia, Vanessa, colegas e amigos do Laboratório que por quatro anos foram convivência diária, o meu muito obrigado pela amizade, parceria, conversa compreensão e apoio em todos os momentos desse período. É chegada a hora da despedida, mas certamente fica a saudade da convivência e as boas lembranças.*

*Aos amigos do Laboratório do Prof. Gilson: Angélica, Diego, Jesus, Rodrigo, Olga, Flávia, Patrícia, Carol, Paty, Joel e Ricardo pela amizade e companheirismo.*

*Ao amigo, e sempre colega Gilson Zeni e Cris companhias constantes dos inúmeros cafés, regados de muitas informações e desinformações.*

*Aos colegas e amigos do Laboratório do Prof. Cláudio, especialmente a Franciele (Fran) e grande amigo Adriano (Biro).*

*Ao Diogo, um ex-aluno iluminado, amigo exemplar e a Angélica pelo convívio qualificado por esses anos....meu agradecimento especial.*

*Aos colegas e fiéis amigos Luciano Dornelles e Ricardo Schwab, pela participação ativa da construção de parte da ciência que culminou com essa realização...meu muito obrigado.*

*A Dona Eleozara e Seu Carlos Raasch que talvez não esperem, mas são sim participantes ativos e decisivos, também responsáveis por compartilhar com minhas angústias e desta bem sucedida conquista... meu muito obrigada.*

*Ao cumpadre Mano (Floriano) e a cumadre Marga (Margarete) e a adorada Amanda do “Didi”, que são fiéis parceiros e incentivadores de minhas realizações.*

*Também gostaria de compartilhar minha alegria com os queridos parceiros de todas as festas... a Fernanda e Nasci, Sislaine e Fábio...obrigado a vocês, por reconhecerem minha obstinação na busca deste ideal.*

*Ah...aos amigos do futebol...que pacientemente souberam compreender o meu “discreto” decréscimo no desempenho dentro das quatro linhas, pontualmente nos últimos quatro meses, em “alguns treinos” e nas competições.*

*Aos colegas de Departamento de Química e Física da UNISC, que compreenderam minha instabilidade emocional e principalmente minha ausência nestes últimos meses.*

*À minha família e amigos que foram fonte de apoio constante, compreendendo as muitas vezes em que se fez necessária a minha ausência.*

*Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.*

*Aos funcionários, Ademir e Valéria pelo trabalho eficiente frente à Coordenação do PPGQ.*

*À Tia Teresa, pelo bom humor com que sempre agüentou todas as nossas brincadeiras.*

*Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq, CAPES e especialmente a UNISC pelas bolsas e auxílios concedidos.*

*“Sou muito grato às adversidades que apareceram na minha vida,  
pois elas me ensinaram a tolerância, a perseverança e outras  
qualidades, que sem essas diversidades, eu jamais conheceria”*

*Napolean Hill*

## RESUMO

Título: Síntese de compostos com potencial atividade biológica: 1,2,4-oxadiazóis derivados de *L*-aminoácidos e de tio-, seleno- e teluronucleosídeos.

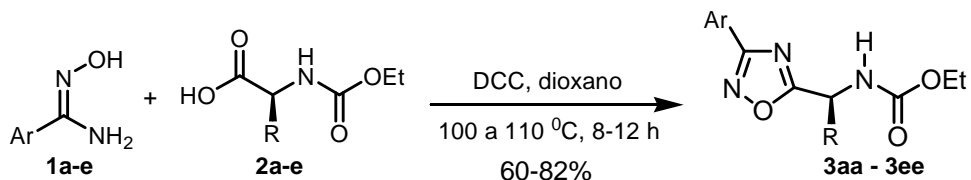
Autor: Wolmar Alípio Severo Filho

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Neste trabalho foram desenvolvidas duas rotas sintéticas: uma para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis, derivados de *L*-aminoácidos e outra aplicada na obtenção de tio-, seleno-, e teluronucleosídeos derivados da uridina. Através de estratégias sintéticas simples, com número reduzido de etapas, obteve-se uma série de compostos heterociclos com elevado potencial para aplicação biológica.

Na obtenção de 1,2,4-oxadiazóis foram empregados cinco aminoácidos de configuração *L*: alanina, fenilalanina, leucina, *S*-benzil cisteína e metionina.

Efetivamente, a preparação dos 1,2,4-oxadiazóis consistiu na reação de arilamidoximas **1a-e**, com os aminoácidos **2 a-e**, sendo que o grupo amino destes *L*-aminoácidos foram protegidos inicialmente com cloroformiato de etila. Com relação a cisteína, o enxofre do grupo tiol foi protegido pelo grupamento benzila. Através da adição de DCC (*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida) e aquecimento a 100-110°C por 8-12 h, ocorreu uma reação de adição nucleofílica à carbonila, com posterior desidratação do intermediário formado e, conseqüente formação dos 1,2,4-oxadiazóis correspondentes **3aa-3ee** (Esquema 1).



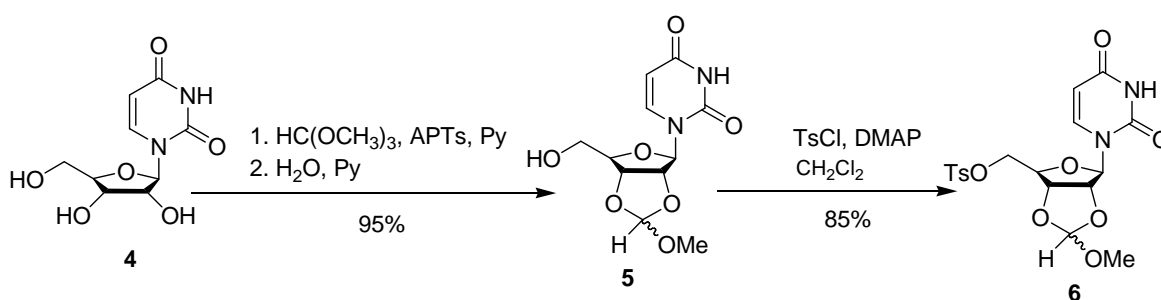
Ar = **a**: Ph, **b**: 4-ClPh, **c**: 4-CH<sub>3</sub>Ph, **d**: 4-CH<sub>3</sub>OPh, **e**: 4-NO<sub>2</sub>Ph

R = **a**: CH<sub>3</sub>, **b**: CH<sub>2</sub>Ph, **c**: CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, **d**: CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>Ph, **e**: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>

### Esquema 1

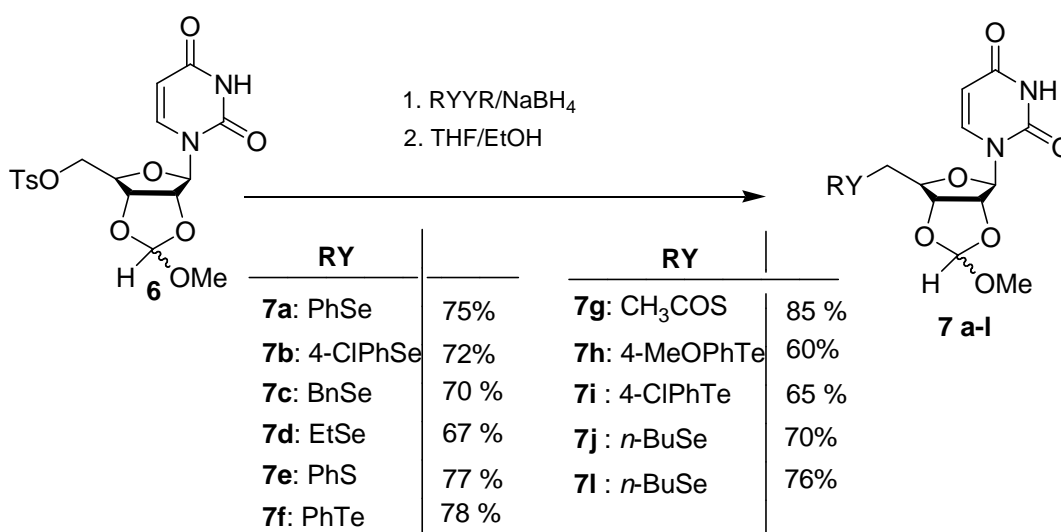
Outra rota sintética explorada foi a obtenção de calcogenonucleosídeos, onde vários nucleófilos contendo enxofre, selênio e telúrio foram empregados em reações de substituição nucleofílica, tendo como substrato o derivado da uridina **6**.

A uridina **4** foi protegida nas posições 2',3' com ortoformiato de trimetila na presença de ácido p-toluenossulfônico/piridina (APTs/Py) em THF, gerando a uridina protegida **5** seguido de tosilção na hidroxila da posição 5', com cloreto de tosilato (TsCl), DMAP, em diclorometano, levando ao nucleosídeo tosilado **6**. (Esquema 2)



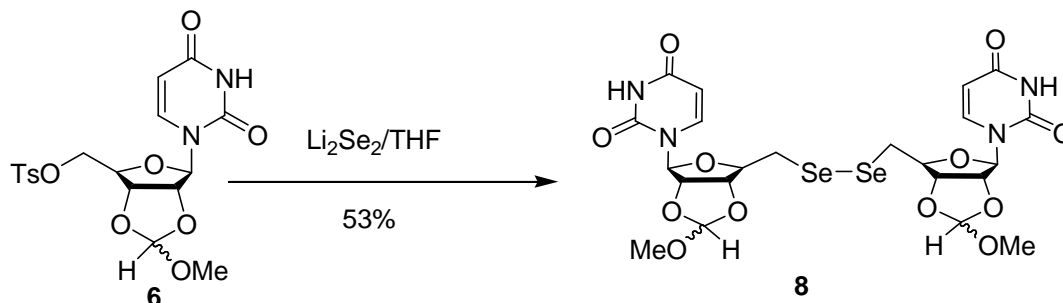
**Esquema 2**

A uridina protegida **6** na posição 2',3' e tosilada na posição 5', foi submetida a reações de substituição nucleofílica, utilizando nucleófilos gerados a partir de dissulfetos, disselenetos e diteluretos por reação com borohidreto de sódio e etanol em THF, com rendimentos de razoáveis a bons, (Esquema 3).



**Esquema 3**

Através de metodologia alternativa foi obtido o disseleneto 2',3'-O-(metoximetilideno)-5'-uridina, empregando super-hidreto e selênio elementar, para obter o disseleneto de lítio, que por uma dupla reação de substituição nucleofílica formou o produto desejado **8**, com rendimento de 53%, (Esquema 4).



**Esquema 4**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Tese de Doutorado  
Santa Maria, Dezembro de 2006

## ABSTRACT

Title: Synthesis of compounds with potential activity biological: 1,2,4-oxadiazoles derived from *L*-aminoacids and sulfur-, selene- and teluronucleosides.

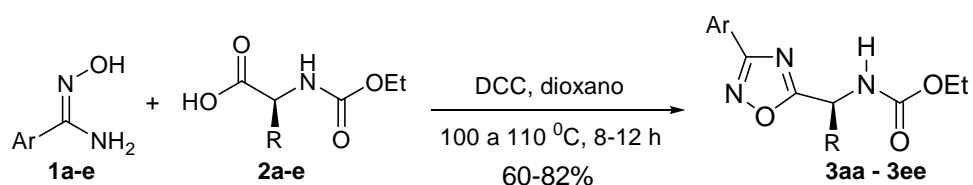
Author: Wolmar Alípio Severo Filho

Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

In this thesis there were developed two synthetic routes: one for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles, derived from *L*-aminoacids and another applied to the attainment of-sulfur, seleno, and teluronucleosides, derived from uridine **4**. Through simple synthetic strategies with a reduced number of stages, a number of heterocycle compounds with high potential for biological were obtained.

In the attainment of 1,2,4-oxadiazoles five aminoacids with configuration *L* were used : alanine, phenylalanine, leucine, S-benzyl cysteine and methionine.

Effectively, the preparation of the 1,2,4-oxadiazoles consisted in the reaction of aryl amidoximes **1a-e** with amino acids **2a-e**, being that the amino group of these *L*-amino acids were initially protected with ethyl chloroformate. In respect to cysteine, the thiol group was protected with a benzyl group. Through the addition of DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) and heating to 100-110°C, for 8-12 hours, a nucleophilic addition reaction to the carbonyl group occurred, followed by dehydration of the resulting intermediate to give the correspondending 1,2,4-oxadiazoles **3aa-ee** (Scheme 1)



Ar = **a**: Ph, **b**: 4-ClPh, **c**: 4-CH<sub>3</sub>Ph, **d**: 4-CH<sub>3</sub>OPh, **e**: 4-NO<sub>2</sub>Ph

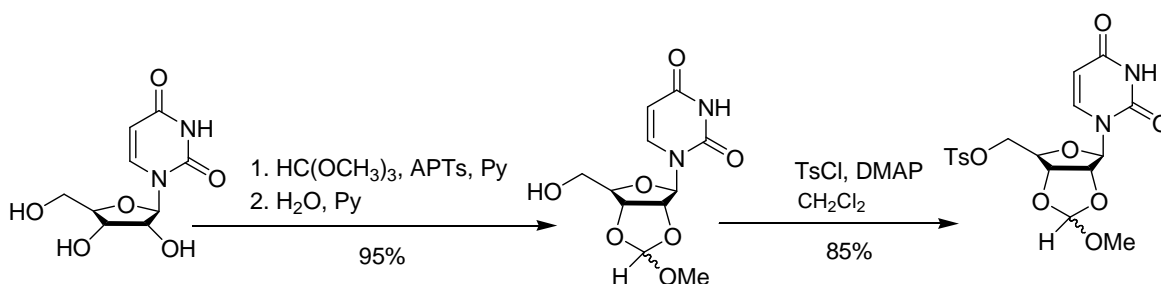
R = **a**: CH<sub>3</sub>, **b**: CH<sub>2</sub>Ph, **c**: CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, **d**: CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>Ph, **e**: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>

**Scheme 1**



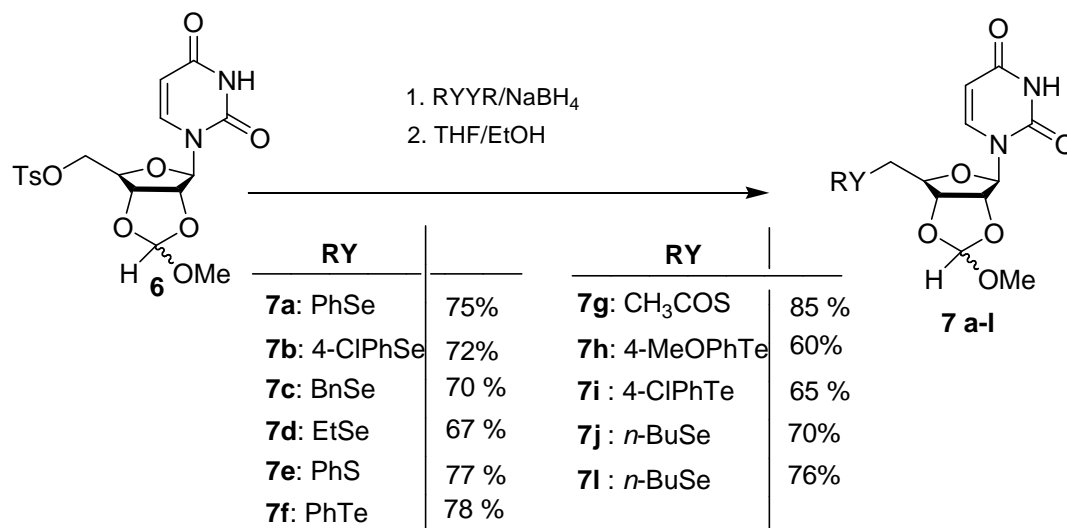
Another synthetic route explored was the obtaining of chalcogenonucleosides, where several nucleophiles containing sulfur, selenium and tellurium were used in nucleophilic substitution reactions, with uridine **6** derivative as substrate.

The uridine **4** was protected in the 2',3' positions with trimethyl orthoformate in the presence of pyridine-*p*-toluenesulfonic acid (APTs/Py) in THF, generating the protected uridine **5** followed by tosylation of hydroxy in position 5', with tosyl chloride (TsCl), DMAP, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, to give the tosylate **6** (Scheme 2).



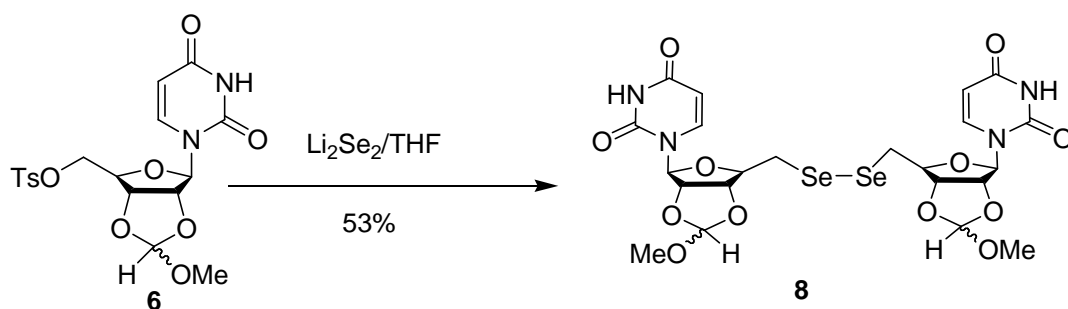
**Scheme 2**

The protected uridine **5** in the position 2' and 3' and tosylate in the position 5', compound **6**, was submitted to nucleophilic substitution reactions, using nucleophile generated from disulfide, diselenide, diteluride by reaction with sodium borohydride and ethanol in THF, with yields reasonable to good yield. (Scheme 3)



**Scheme 3**

Through an alternative methodology the diselenide 2',3'-O-(methoxymethylidene)-5'-uridine **8**, using super-hydride and elemental selenium to obtain the lithium diselenide, which promoted a double nucleophilic substitution to produce the desired product in 53% yield (Scheme 4).



**Scheme 4**

## ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i> .....	iv
<i>Resumo</i> .....	xiii
<i>Abstract</i> .....	xvi
<i>Lista de Tabelas</i> .....	xxiii
<i>Lista de Figuras</i> .....	xxiv
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i> .....	xxvi
<i>Introdução e Objetivos</i> .....	01
<b>Capítulo 1: Revisão da Literatura</b> .....	13
1.1. <i>Introdução</i> .....	14
1.2. <i>Química dos 1,2,4-oxadiazóis</i> .....	15
1.3. <i>Química das amidoximas</i> .....	25
1.4. <i>Química dos nucleosídeos</i> .....	26
1.4.1. <i>Tionucleosídeos</i> .....	28
1.4.2. <i>Selenonucleosídeos</i> .....	29
1.4.3. <i>Outras rotas sintéticas envolvendo nucleosídeos</i> .....	30
<b>Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados</b> .....	38
2.1 <i>Preparação de 1,2,4 – oxadiazóis</i> .....	39
2.1.1. <i>Preparação das amidoximas</i> .....	40
2.1.2. <i>Proteção dos aminoácidos</i> .....	41
2.1.2.1. <i>Proteção do enxofre do grupo tiol do cloridrato de L-cisteína</i> .....	41
2.1.2.2. <i>Proteção do grupo amino dos aminoácidos</i> .....	41
2.1.3. <i>Rota sintética dos 1,2,4-oxadíazóis</i> .....	42
2.1.4. <i>Mecanismo proposto para formação dos 1,2,4- oxadiazóis</i> .....	44
2.1.5. <i>Rendimento e dados físicos dos 1,2,4-oxadiazóis 3aa- 3ee</i> .....	49
2.1.6. <i>Dados espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis 3aa-3ee</i> .....	51
2.2. <i>Preparação dos calcogenonucleosídeos</i> .....	60
2.2.1. <i>Proteção da uridina</i> .....	61
2.2.2. <i>Tosilação da posição 5' da uridina protegida</i> .....	62
2.2.3. <i>Substituição dos grupo tosil por ânions calcogenolatos</i> .....	63
2.2.4. <i>Rendimento dos calcogenonucleosídeos</i> .....	64

2.2.5. Mecanismos propostos para as reações de obtenção dos calcognonucleosídeos.....	66
2.2.6. Dados espectrais dos calcogenosnucleosídeos.....	77
<b>Considerações Finais e Conclusões .....</b>	<b>81</b>
<b>Capítulo 3: Parte Experimental .....</b>	<b>83</b>
3.1. Materiais e Métodos .....	84
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	84
3.1.2. Espectroscopia de Infravermelho.....	84
3.1.3. Ponto de Fusão .....	84
3.1.4. Rota Evaporadores.....	84
3.1.5. Polarímetro.....	85
3.1.6. Solventes e Reagentes .....	85
3.2. Procedimentos Experimentais .....	86
3.2.1. Procedimento para preparação das arilamidoximas 1 a-e.....	86
3.2.2. Procedimento geral para síntese de 1,2,4-oxadiazóis derivados de $\alpha$ -aminoácidos N-protegidos.....	86
3.2.2.1. (S)-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etilcarbamato de etila ( <b>3aa</b> ).....	87
3.2.2.2. (S)-2-fenil-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etilcarbamato de etila ( <b>3ab</b> ).....	87
3.2.2.3. (S)-3-metil-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) butilcarbamato de etila ( <b>3ac</b> ).....	87
3.2.2.4. (R)-2-(benziltio)-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila ( <b>3ad</b> ).....	88
3.2.2.5. (S)-3-(metiltio)-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) propil carbamato de etila ( <b>3ae</b> )....	88
3.2.2.6. (S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila ( <b>3ba</b> ).....	89
3.2.2.7. (S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fenil etil carbamato de etila ( <b>3bb</b> )..	89
3.2.2.8. (S)-1-(3-(4-cloro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metil butil carbamato de etil ( <b>3bc</b> ).....	89
3.2.2.9. (R)-2-(benzil tio)-1-(3-(4-cloro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila ( <b>3bd</b> ).....	90
3.2.2.10. etil(S)-1-(3-(4-cloro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(metiltio) propil carbamato de etila ( <b>3be</b> ).....	90
3.2.2.11. (S)-1-(3-p-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila ( <b>3ca</b> ).....	91
3.2.2.12. (S)-2-fenil-1-(3-p-tolouil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila ( <b>3cb</b> ).....	91
3.2.2.13. (S)-3-metill -1- (3-p-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il) butil carbamato de etila ( <b>3cc</b> ).....	92

3.2.2.14. (R)-2-(benzil tio)-1-(3-p-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3cd).....	92
3.2.2.15. (S)-3-(metil tio)-1-(3-p-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il) propil carbamato de etila (3ce).....	93
3.2.2.16. (S)-1-(3-(4-methoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3da).....	93
3.2.2.17. (S)-1-(3-(4-methoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fenil etil carbamato de etila (3db).....	93
3.2.2.18. (S)-1-(3-(4-metoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metil butil carbamato de etila (3dc).....	94
3.2.2.19. (R)-2-(benzil tio)-1-(3-(4-metoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3dd).....	94
3.2.2.20. (S)-1-(3-(4-metoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(metil tio) propil carbamato de etila (3de).....	95
3.2.2.21. (S)-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ea).....	95
3.2.2.22. (S)-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fenil etil carbamato de etila (3eb).....	95
3.2.2.23. (S)-3-metil-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) butil carbamato de etila (3ec).....	96
3.2.2.24. (R)-2-(benzil tio)-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ed).....	96
3.2.2.25. (S)-3-(metil tio)-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) propil carbamato de etila (3ee).....	97
3.2.3. Preparação do ((3aS,4R,6R,6aS)-6-(2,4-dioxo-3,4-dihidro pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil 4-metil benzenesulfonato(6).....	97
3.2.4. Procedimento geral para preparação dos compostos (7a-f,h-l).....	98
3.2.4.1. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-2-metoxi-6-(fenil selenil metil)-tetra hidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7a).....	99
3.2.4.2. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-6-((4-cloro fenil selenil) metil)-2-metoxi-tetrahidrofuro [3,4-d][1,3] dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7b).....	99
3.2.4.3. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(benzil selenil metil)-2-metoxi-tetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7c).....	99
3.2.4.4. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(etil selenil metil)-2-metoxi-tetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7d).....	100
3.2.4.5. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-2-metoxi-6-(fenil tio metil)-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7e).....	100

3.2.4.6. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-2-methoxi-6-(fenil teluril metil)-tetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ( <b>7f</b> ).....	101
3.2.4.7. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-2-metoxi-6-((4-metoxi fenil teluril) metil)-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ( <b>7h</b> ).....	101
3.2.4.8. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-6-((4-cloro fenil teluril) metil)-2-metoxi-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ( <b>7i</b> ).....	102
3.2.4.9. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(butil selenil metil)-2-metoxi-tetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ( <b>7j</b> ).....	102
3.2.4.10. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(butil teluril metil)-2-metoxi-tetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ( <b>7l</b> ).....	103
3.2.5. Procedimento para preparação do composto ( <b>7g</b> ).....	103
3.2.6. Procedimento para preparação do composto ( <b>8</b> ).....	104
3.2.6.1. 1-((2S,6R)-2-metoxi-6-(metil selenil metil)-tetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ( <b>8</b> ).....	104
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	105
<b>Capítulo 4: Espectros Representativos</b> .....	117
<b>Anexos</b> .....	155

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Rendimentos e dados físicos dos 1,2,4-oxadiazóis <b>3aa-3ee</b> .....	50
<b>Tabela 2</b>	Dados espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis <b>3aa-3ee</b> .....	52
<b>Tabela 3</b>	Rendimento e dados físicos dos calcogenonucleosídeos <b>9a-l</b> .....	64
<b>Tabela 4</b>	Dados espectrais do composto <b>8</b> .....	75
<b>Tabela 5</b>	Dados espectrais dos tio- seleno- e teluronucleosídeos <b>7a-l</b> .....	77

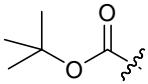
## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Estrutura do AZT.....	02
<b>Figura 2</b>	Estrutura geral dos 1, 2,4-oxadiazóis.....	04
<b>Figura 3</b>	Ácido 3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propiônico, (POPA) 11.....	05
<b>Figura 4</b>	Ribonucleosídeos componentes do RNA.....	07
<b>Figura 5</b>	Exemplos de nucleosídeos minoritários naturais.....	08
<b>Figura 6</b>	Nucleosídeos terapeuticamente úteis.....	08
<b>Figura 7</b>	Nucleosídeos com uso terapêutico no tratamento da AIDS.....	09
<b>Figura 8</b>	Estrutura geral dos calcogenonucleosídeos.....	10
<b>Figura 9</b>	Heterociclos nitrogenados farmacologicamente ativos.....	14
<b>Figura 10</b>	Heterociclos aromáticos nitrogenados.....	15
<b>Figura 11</b>	Método A para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis.....	16
<b>Figura 12</b>	Método B para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis.....	17
<b>Figura 13</b>	Estrutura de pesticidas 3-arilalquenil-1,2,4-oxadiazol.....	24
<b>Figura 14</b>	Estrutura de pesticidas derivados de 1,2,4-oxadiazol.....	24
<b>Figura 15</b>	Agentes antivirais [4-(isoxazolilalcóxi) fenil]-1,2,4-oxadiazóis.....	25
<b>Figura 16</b>	Arilamidoximas.....	26
<b>Figura 17</b>	Agente anti-HIV 2',3'-didehidro-3'-deoxi-etiniltimidina.....	36

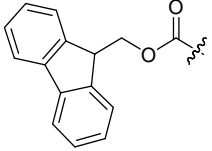


<b>Figura 18</b>	Aminoácidos utilizados, protegidos.....	43
<b>Figura 19</b>	Espectro de infravermelho do composto <b>3bd</b> .....	46
<b>Figura 20</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3bd</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	47
<b>Figura 21</b>	Espectro de de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3bd</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz.....	49
<b>Figura 22</b>	Produtos secundários da reação entre DCC e arilamidoximas.....	51
<b>Figura 23</b>	Espectro de infravermelho do composto <b>7I</b> .....	69
<b>Figura 24a</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7I</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	70
<b>Figura 24b</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7I</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	71
<b>Figura 25</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	72
<b>Figura 26</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>7I</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz.....	73
<b>Figura 27</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>8</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	75
<b>Figura 28</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>8</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz.....	76

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Abreviaturas/ siglas/ Abreviaturas	Significado	Estrutura
$\alpha$	rotação óptica	
$\delta$	deslocamento químico	
AIDS	síndrome de imuno deficiência adquirida	
APTs	ácido p-toluenosulfônico	
ARA-C	<i>D</i> -arabinofuranosilcitidina	
AZT	3'-azido-3'-desoxitimidina	
BOC	<i>tert</i> -butiloxycarbonila	
BOP-Cl	cloreto de bis(2-oxo-3-oxazolinil) fosfínico	
CDI	1,1'-carbonildiimidazol	
d2T	3'- deoxitimidina	
d4T	2',3'- didesidro-2',3'-didesoxitimidina	
DCC	N, N'-díciclohexilcarbodiimida ou 1,3-díciclohexilcarbodiimida	
ddc	2',3'-didesoxictidina	
ddl	2',3'-didesoxiinosina	
DIBAL-H	hidreto de diisobutilalumínio	
DIC	cloreto 2-(dimetilamino) isopropila	
DMAP	4-dimetilaminopiridina	
DMF	dimetilformamida	
DMSO	dimetil sulfóxido	
DNA	ácido desoxiribonucleico	
EDC	Cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida	
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético	

---

Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonila	
HIV	Vírus da imunodeficiência humana	
HMDS	hexametildisilano	
HMPA	hexametilfosforamida	
Hz	Hertz	
IBCF	cloroformiato de isobutila	
INPI	instituto nacional de propriedade industrial	
IPA	álcool isopropílico	
IV	infravermelho	
LIHMDS	hexametildisilano de lítio	
<i>J</i>	constante de acoplamento (Hz)	
KSF	montmorilonita	
MAO	monoamino-oxidase	
NMM	<i>N</i> -metil morfolina	
Nu	nucleófilo	
POPA	ácido 3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propiônico	
ppm	partes por milhão	
pTs	p-tosila	
Py	piridina	
RMN	ressonância magnética nuclear	
RNA	ácido ribonucleico	
TBTU	tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurânio	
TEA	tri-etanolamina	
TFA	ácido trifluor acético	
THF	tetrahidofurano	
TMS	trimetilsilano	
v/v	volume a volume	

---

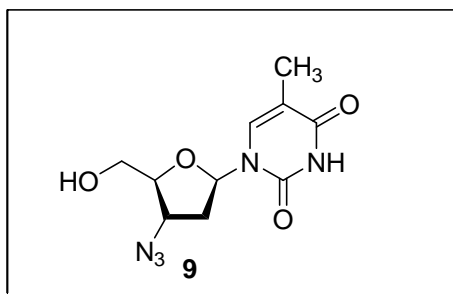


Muitos processos que sustentam a vida no planeta possuem a participação indispensável de compostos heterociclos que estão distribuídos em grande número na natureza. A busca por uma melhor qualidade de vida é almejada por profissionais de diversas áreas. Neste contexto, a Química se faz presente. Mais especificamente, a combinação da Química com a Biologia, Farmácia e Medicina (multidisciplinaridade) teve um avanço acentuado nas últimas décadas.

De maneira geral, os heterociclos sintéticos vêm crescendo exponencialmente, apresentando importantes aplicações farmacêuticas e agroquímicas, entre outras. Um dado interessante é que 85% dos fármacos disponíveis na medicina moderna são de origem sintética. Destes, 62% são heterociclos sendo que 91% contêm nitrogênio, 24% enxofre e 16,5% oxigênio no seu núcleo base.<sup>1</sup>

Um fato que vem reforçar a crescente importância dos heterociclos é a notoriedade da aplicação de alguns representantes desta categoria no combate a doenças que invariavelmente levam a morte de milhares de pessoas.

O AZT **9**, (Figura 1) é, sem dúvida, um dos mais conhecidos anti-HIV, que ilustra exemplarmente as afirmações anteriores.



**Figura 1.** Estrutura do AZT

Em uma abordagem mais comercial, as doenças tropicais, parasitárias, viróticas ou provocadas por protozoários tornaram-se um grande alvo econômico do ponto de vista industrial. Atualmente, as indústrias procuram metodologias de baixo custo e que possam fornecer os produtos em bons rendimentos, e em poucas etapas reacionais.

Paralelamente à pesquisa de caráter industrial, os institutos de pesquisa e pesquisas acadêmicas, têm desenvolvido estudos na busca de alternativas

<sup>1</sup> Barreiro, E. J. ; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, pp. 53-81.

biotecnológicas ou químicas para suprir a demanda de drogas que desempenhem com eficácia o combate a sintomas e agentes transmissores das doenças da era moderna.

Com base na crescente importância da área de síntese de heterociclos, um grande número de reações vêm sendo desenvolvidas, e a preparação de novos compostos tem sido objeto de estudos intensos de vários grupos de pesquisa ao redor do mundo.

Dentre as inúmeras classes de heterociclos que vêm sendo preparados, os compostos orgânicos contendo enxofre, selênio, telúrio surgem como uma importante alternativa, que estimula testes bioquímicos ou farmacológicos. A incorporação do átomo de selênio em moléculas orgânicas permite a preparação de inúmeros compostos, com propriedades já reconhecidas.

Adicionalmente, compostos orgânicos de selênio têm atraído considerável atenção devido ao seu papel central na síntese de um grande número de compostos biologicamente ativos, tais como selenocarboidratos, selenoaminoácidos e selenopeptídeos. O elemento selênio como integrante da dieta, é essencial na nutrição humana, desempenhando funções importantes na prevenção do câncer, imunologia, envelhecimento, reprodução humana bem como em outros processos fisiológicos.<sup>2</sup> De fato, compostos orgânicos de selênio também constituem-se uma classe excepcional de estruturas que desempenham papéis fundamentais em processos biológicos, atuando como importantes compostos terapêuticos, que variam de agentes anti-virais e anti-câncer à suplementos alimentares naturais.<sup>3</sup>

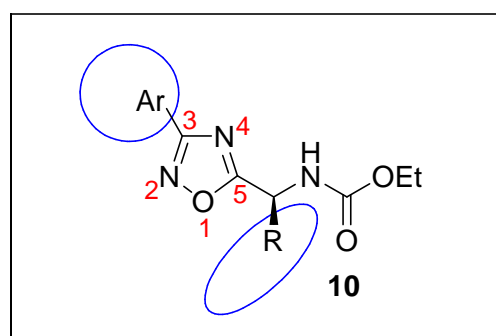
Os oxadiazóis Figura 2, são freqüentemente descritos como bioisómeros de amidas e ésteres. Provocam o aumento hidrolítico<sup>4</sup> e a estabilidade metabólica do

<sup>2</sup> (a) Kryukov, G. V.; Castello, S.; Novoselov, S. V.; Lobanov, A. V.; Zehtab, O.; Guigó, R.; Gladyshev, V. N. *Science* **2003**, *300*, 1439-1443. (b) Clark, L. C.; Combs, G. F.; Turnbull, B. W.; Slate, E. H.; Chalker, D. K.; Chow, J.; Davis, L. S.; Glover, R. A.; Graham, G. F.; Gross, E. G.; Krongrad, A.; Leshner, J. L.; Park, H. K.; Sanders, B. B.; Smith, C. L.; Taylor, J. R. *J. Am. Med. Assoc.* **1996**, *276*, 1957-1996.

<sup>3</sup> (a) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A. In *Selenium in Natural Products Synthesis*, CIS, Inc.: Pennsylvania, **1984**; (b) Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3083-3087 (c) Klayman, D. L.; Günter, W. H. H. In *Organoselenium Compounds: Their Chemistry and Biology*, Wiley-Interscience: New York, **1983**. (d) Shamberger, R. J. *Biochemistry of Selenium*, Plenum Press: New York, **1983**. (e) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs*, **1998**, *56*, 959-965. (f) Mughesh, G.; du Mont, W. -W; Sies, H. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 2125. (g) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 6255-6286.

<sup>4</sup> Carrol, F. I.; Gray, J. L.; Abraham, P.; Kuzemko, M. A.; Lewin, A. H.; Boja, J. W.; Kuhar, M. J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2886-2890.

anel oxadiazólico, favorecem a farmacocinética e desempenho *in vivo*, o qual faz deste heterociclo um importante bloco estrutural para a indústria farmacêutica. Como consequência desta característica, os oxadiazóis causam um grande impacto no programa de descobrimento de drogas, incluindo agonistas muscarínicos,<sup>5</sup> agonistas parciais receptores de benzodiazepina,<sup>6</sup> transportadores de dopamina,<sup>4</sup> antirinovirais,<sup>7,8</sup> aumento da secreção hormonal,<sup>9</sup> e agonista receptor de 5-HT.<sup>10</sup> Também são publicados como inibidores da tirosina quinase,<sup>11</sup> topoisomerase do DNA humano,<sup>12</sup> bem como elastase neutrofilial humana.<sup>13</sup>



**Figura 2.** Estrutura geral dos 1, 2,4-oxadiazóis

<sup>5</sup> Orlek, B. S.; Blaney, F. E.; Brown, F.; Clark, M. S. G.; Hadley, M. S.; Hatcher, J.; Riley, G. J.; Rosenberg, H. E.; Wadsworth, H. J.; Wyman, P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2726-273.

<sup>6</sup> Watjen, F.; Baker, R.; Engelstoff, M.; Herbert, R.; MacLeod, A.; Knight, A.; Merchant, K.; Moseley, J.; Saunders, J.; Swain, C.; Wong, E.; Springer, J. P. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2282-2291.

<sup>7</sup> Diana, G. D.; Volkots, D. L.; Nitz, T. J.; Bailey, T. R.; Long, M. A.; Vescio, N.; Aldous, S.; Pevear, D. C.; Dutko, F. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2421-2436.

<sup>8</sup> Ankersen, M.; Peschke, B.; Hansen, B. S.; Hansen, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1293-1298.

<sup>9</sup> Cheng, C.; Senanayake, C. H.; Bill, T. J.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3738-3741.

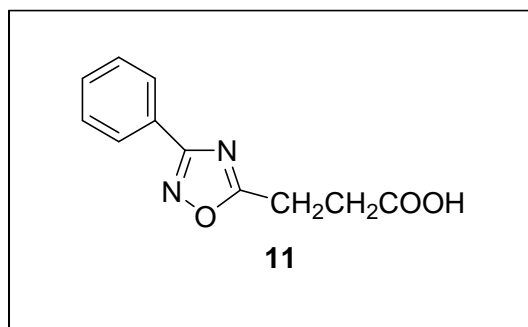
<sup>10</sup> (a) Buchanan, J. L.; Vu, C. B.; Ferry, T. J.; Corpuz, E. G.; Pradeepan, S. G.; Mani, U. N.; Yang, M.; Plake, H. R.; Varkhedkar, V. M.; Lynch, B. A.; MacNeil, I. A.; Loiacono, K. A.; Tiong, C. L.; Holt, D. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2359-2364. (b) Vu, C. B.; Corpuz, E. G.; Merry, T. J.; Pradeepan, S. G.; Bartlett, C.; Bohacek, R. S.; Botfield, M. C.; Eyermann, D. J.; Lynch, B. A.; MacNeil, I. A.; Ram, M. K.; van Schravendijk, M. R.; Violette, S.; Sawyer, T. K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4088-4098. (c) Leite, A. C. L.; Vieira, R. F.; de Faria, A. R.; Wanderley, A. G.; Afiatpour, P.; Ximenes, E. C. P. A.; Srivastava, R. M.; de Oliveira, C. F.; Medeiros, M. V.; Antunes, E.; Brondani, D. J. *Il Farmaco* **2000**, *55*, 719-724.

<sup>11</sup> Rudolph, J.; Theis, H.; Hanke, R.; Endermann, R.; Johannsen, L.; Geschke, F.-U. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 619-626

<sup>12</sup> Ohmoto, K.; Yamamoto, T.; Horiuchi, T.; Imanishi, H.; Odakagi, Y.; Kawabata, K.; Sekioka, T.; Hirota, Y.; Matsuoka, S.; Nakai, H.; Toda, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4927-4929.

<sup>13</sup> Afiatpour, P. P.; Srivastava, R.M.; Oliveira, M.L.; Barreiro, E.J. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1994**, *27*, 1403-1406.

Para ilustrar a representatividade dos heterociclos oxadiazólicos, a Figura 3 mostra que os analgésicos e anti-inflamatórios mais potentes são ácidos propiônicos derivados de 1,2,4-oxadiazóis, como o Ibuprofeno® e Naproxeno®. Um destes ácidos, o ácido 3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propiônico (POPA) **11**, apresenta uma significativa atividade analgésica e anti-inflamatória observada após administração oral.<sup>14</sup> Sua estrutura química pode ser observada na Figura 3.



**Figura 3.** Ácido 3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propiônico, (POPA).**11**

Os 1,2,4-oxadiazóis têm sido sintetizados em solução e sobre suporte sólido,<sup>15</sup> em duas etapas, pela reação de amidoximas e derivados de ácidos carboxílicos.

Na primeira etapa, a amidoxima é O-acilada pelo derivado do ácido carboxílico ativado, o qual pode ser previamente preparado “*in situ*” ativado por vários métodos incluindo cloreto de ácido,<sup>14</sup> ácido fluorídrico,<sup>16</sup> anidridos simétricos,<sup>17</sup> éster ativo,<sup>9</sup> éster com etóxido de sódio,<sup>15</sup> CDI,<sup>18</sup> complexos acil paládio,<sup>19</sup> DCC,<sup>15,20</sup> DIC,<sup>21</sup> EDC,<sup>11,13,15</sup> BOP-Cl,<sup>15</sup> e TBTU.<sup>21</sup> A amidoxima O-acilada pode ser isolada ou sofrer imediatamente uma reação de

<sup>14</sup> Rice, K. D.; Nuss, J. M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 753-755.

<sup>15</sup> Sams, C. K.; Lau, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9359-9362.

<sup>16</sup> (a) Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csöreg, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112-3120. (b) Borg, S.; Vollinga, R. C.; Labarre, M.; Payza, K.; Terenius, L.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4331-4342. (c) Liang, G.-B.; Qian, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2101-2104.

<sup>17</sup> (a) Liang, G. -B.; Feng, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6627-6630. (b) Deegan, T. L.; Nitz, T. J.; Cebzanov, D.; Porco, J. A., Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 209-212.

<sup>18</sup> Young, J. R.; DeVita, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3931-3934.

<sup>19</sup> De Melo, S. J.; Sobral, A. D.; de Lima Lopes, H.; Srivastava, R. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 465-468.

<sup>20</sup> Hébert, N.; Hannah, A. L.; Sutton, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8547-8550.

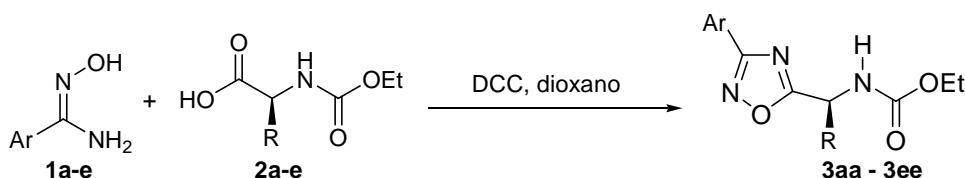
<sup>21</sup> Poulain, R. F.; Tartar, A. L.; Déprez, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1495-1498



ciclodesidratação para formar um anel heterocíclico pelo aquecimento à temperaturas geralmente maiores que 100°C. Técnicas de microondas também têm sido empregadas na síntese destes heterociclos.<sup>22</sup>

A recente publicação de Hernandez<sup>23</sup> sobre a síntese de 1,2,4 oxadiazóis contendo  $\alpha$ - e  $\beta^3$ -aminoácidos partindo do ácido aspártico protegido - Fmoc nos levou a estudar a preparação desta classe de heterociclos contendo um centro quiral.

Então, como parte do nosso crescente interesse em síntese orgânica foram utilizados blocos quirais derivados de  $\alpha$ -aminoácidos,<sup>24</sup> devido à sua fácil aquisição, custo acessível, levando em apenas uma etapa reacional à preparação de 1,2,4-oxadiazóis derivados de  $\alpha$ -aminoácidos quirais N-protetidos (Esquema 1).<sup>25</sup>



Ar = a: Ph, b: 4-ClPh, c: 4-CH<sub>3</sub>Ph, d: 4-CH<sub>3</sub>OPh, e: 4-NO<sub>2</sub>Ph

R = a: CH<sub>3</sub>, b: CH<sub>2</sub>Ph, c: CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, d: CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>Ph, e: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>

### Esquema 1

Levene e Jacobs, em 1909, criaram e introduziram o termo nucleosídeo no vocabulário científico, o qual estava originalmente associado aos ácidos nucléicos, dos quais os nucleosídeos foram obtidos pela primeira vez por

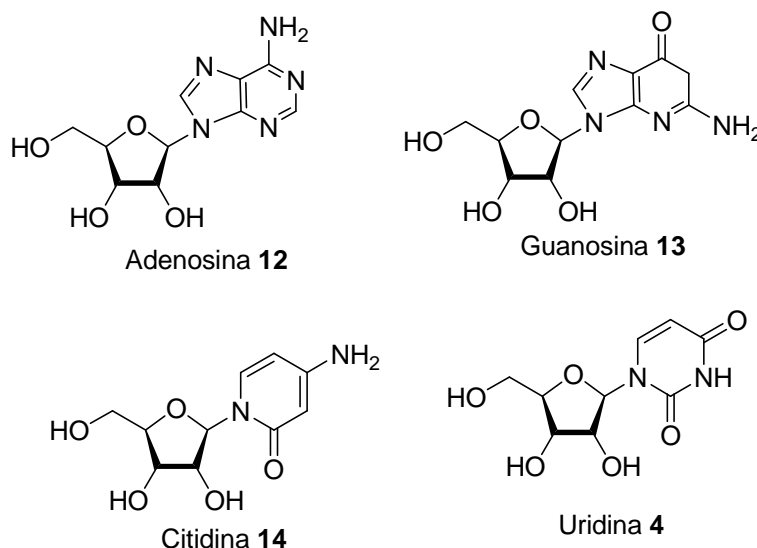
<sup>22</sup> (a) Kaboudin, B.; Navace, K. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2287-2292. (b) Srivastava, R. M.; Seabra, G. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 397-405. (c) Oussaid, B.; Moeini, L.; Martin, B.; Villemin, D.; Garrigues, B. *Synth. Comm.* **1995**, *25*, 1451-1459.

<sup>23</sup> (a) Hamzé, A.; Hernandez, J.-F.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6079-6082. (b) Hamzé, A.; Hernandez, J.-F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7316-7321.

<sup>24</sup> Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Severo Filho, W. A.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis* **2004**, 1589-1594.

<sup>25</sup> (a) Perigaud, C.; Gosselin, G.; Imbach, J. L. *Nucleosides & Nucleotides*, **1992**, *11*, 903-910 (b) Levene, P. A.; Jacobs, W. A. *Chem. Ber.*, **1909**, *42*, 2474-2478 (c) Mizuno, Y. *The Organic Chemistry of Nucleic Acids*; série Studies in Organic Chemistry vol. 24; Elsevier; Amsterdam, **1986**; p 19

hidrólise.<sup>26</sup> Os N-nucleosídeos naturais que constituem os ácidos nucleicos compõem-se de um carboidrato *D*-ribose ou 2-desoxi-*D*-ribose ligado à bases purínicas (N-9) ou pirimidínicas (N-3).<sup>27,28</sup> A hidrólise seletiva, química ou enzimática, de ácidos ribonucleicos (RNA) produz adenosina (**12**), guanosina (**13**), citidina (**14**) e uridina (**4**), ( Figura 4).



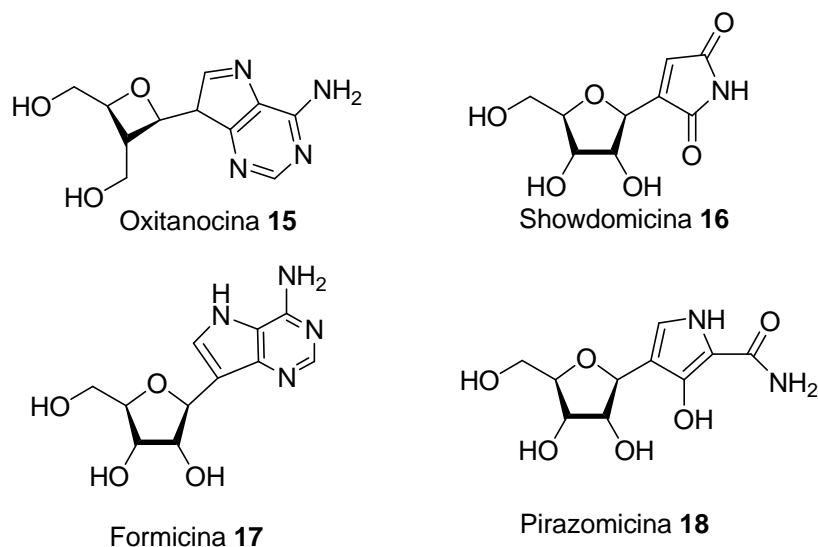
**Figura 4.** Ribonucleosídeos componentes do RNA

Muitos dos nucleosídeos são metabólitos microbianos, alguns com ação antibiótica ou outras atividades biológicas. Alguns exemplos com propriedades biológicas valiosas são a oxitanocina (**15**, anti-HIV), a showdomicina (**16**, antitumoral e antibacteriano), a formicina (**17**, antitumoral) e a pirazomicina (**18**, antiviral),<sup>27 b,c</sup> conforme Figura 5.

<sup>26</sup> Ferreira, V. F.; Soares, M. C.; Souza, M. C. B. V. *Química Nova*, **2001**, *24*, 2, 206-219.

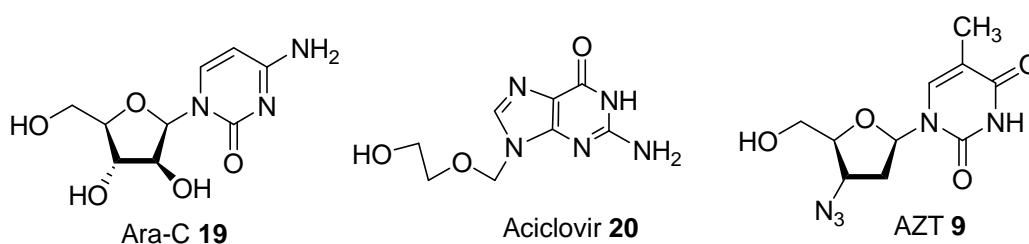
<sup>27</sup> (a) Collins, P.; Ferrier, R. *Monosaccharides - Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*; John Wiley & Sons; London, **1995**. (b) Isono, K. *J. Antibiot.* **1988**, *16*, 1711-1715. (c) Montgomery, J. A. *Antiviral Res.*, **1989**, *12*, 113-131.

<sup>28</sup> Huryn, D. M.; Okabe, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1745-1748.



**Figura 5.** Exemplos de nucleosídeos minoritários naturais

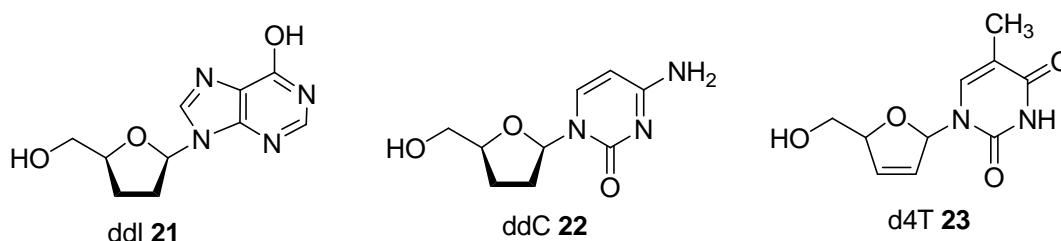
Uma vez que nucleosídeos estão envolvidos nos processos biológicos básicos, alguns análogos sintéticos de nucleosídeos naturais freqüentemente exibem atividades biológicas de grande valor farmacêutico. Normalmente, os nucleosídeos que apresentam maior atividade biológica têm o carbono anomérico (C-1') com configuração  $\beta$ . Alguns exemplos de  $\beta$ -nucleosídeos utilizados clinicamente são: D-arabinofuranosilcitidina (Ara-C, **19**), efetivo contra leucemia mielocítica; Aciclovir (**20**), potente agente anti-herpético, e 3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT (**9**), o composto anti-HIV mais efetivo até hoje,<sup>27</sup> (Figura 6).



**Figura 6.** Nucleosídeos terapeuticamente úteis

A química de nucleosídeos, visando principalmente o desenvolvimento de novas substâncias de aplicação terapêutica, tem mostrado recentemente um grande avanço. Este progresso tem orientado a busca por novos agentes anti-

HIV.<sup>29</sup> Neste sentido, os grupos hidroxilas das posições 3' e 5' dos ribonucleosídeos são indispensáveis para o crescimento da cadeia de DNA, pois atuam como ponto de ligação para a formação da ligação química entre os nucleosídeos. Modificações nestes grupos têm sido os alvos mais freqüentes na busca de novos nucleosídeos. O AZT (**9**) é um nucleosídeo sintético que não possui a hidroxila da posição 3', sendo assim capaz de interromper a elongação da cadeia do DNA.<sup>30</sup> Posteriormente à descoberta da ação anti-HIV do AZT, outros análogos nucleosídicos terapeuticamente úteis no tratamento da AIDS foram desenvolvidos. Como exemplos podem ser citadas: 2',3'-didesoxiinosina (ddl, **21**); 2',3'-didesoxicitidina (ddC, **22**) e a 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxitimidina (d4T, **23**),<sup>25a</sup> (Figura 7)



**Figura 7.** Nucleosídeos com uso terapêutico no tratamento da AIDS

A atividade anti-HIV destes análogos têm estimulado a pesquisa para o desenvolvimento de novos métodos para a síntese de 2',3'-didesoxi e 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxinucleosídeos, bem como para o aprimoramento das rotas sintéticas já existentes para sua obtenção, visando torná-las mais atraentes do ponto de vista econômico-industrial.<sup>31</sup>

Considerando a importância biológica dos compostos nucleosídeos, assim como, dos compostos organocalcogênicos, planejou-se, nesse trabalho, a obtenção de compostos derivados de nucleosídeos contendo na sua cadeia lateral ramificações funcionalizadas com átomos de enxofre, selênio e telúrio. O

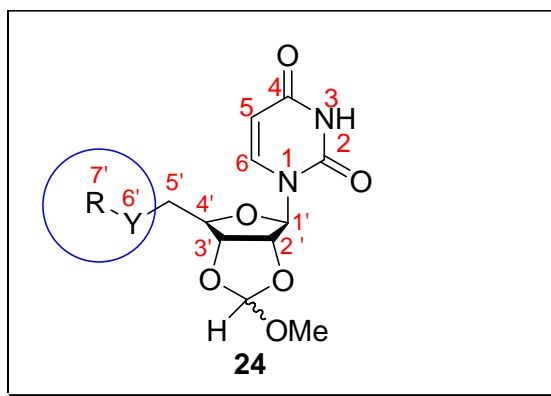
<sup>29</sup> De Clercq, E. *Clin. Microb. Rev.* **1995**, 8, 200-239.

<sup>30</sup> (a) Dueholm, K. L.; Pedersen, E. B. *Synthesis* **1992**, 1-22. (b) Wilson, L. J.; Hager, M. W.; El-Kattan, Y. A.; Liotta, D.C. *Synthesis* **1995**, 1465-1479.

<sup>31</sup> (a) Back, T. G. *Organoselenium Chemistry – A Practical Approach*; Ed. Oxford University Press, New York, **1999**. (b) Silveira, C. C.; Larghi, E. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 327-340.

átomo de calcogênio, uma vez incorporado ao substrato orgânico, confere a este uma série de propriedades específicas<sup>32</sup>, tornando essas espécies úteis à síntese de um grande número de compostos biologicamente ativos. De fato, compostos organocalcogênios constituem-se como uma excepcional classe de estruturas que se apresentam desempenhando papéis fundamentais em processos biológicos, atuando como potenciais compostos terapêuticos, que variam de agentes antivirais e anti-câncer a suplementos alimentares naturais.<sup>3</sup>

Em uma segunda parte do trabalho, planejou-se a preparação de derivados de nucleosídeos<sup>33</sup> contendo um grupamento organocalcogênio em sua estrutura, uma vez que, tanto pela parte organoselênio, bem como do nucleosídeo,<sup>34</sup> conferem um grande potencial biológico e toxicológico, (Figura 8).



**Figura 8.** Estrutura geral dos calcogenonucleosídeos

Como forma de incorporar o grupamento organocalcogênio em nucleosídeos, de modo a formar calcogenonucleosídeo, planejou-se sintetizar uma série de compostos com variação programada de substituintes, utilizando a uridina como substrato e uma diversidade de nucleófilos contendo átomos de enxofre, selênio ou telúrio.

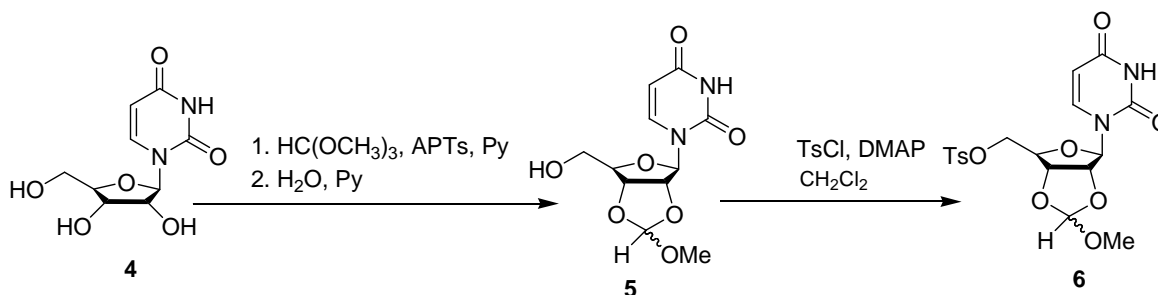
A uridina **4** foi protegida nas posições 2',3', **5** através da reação com ortoformiato de trimetila, ácido p-toluenossulfônico/piridina em THF, formando o

<sup>32</sup> Meoti, F.C.; Stangherlin, G.Z.; Nogueira, C.W.; Rocha, J.B.T. *Environ. Res.* **2004**, *94*, 276-282.

<sup>33</sup> Wnuk, S.F. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 9877-9936.

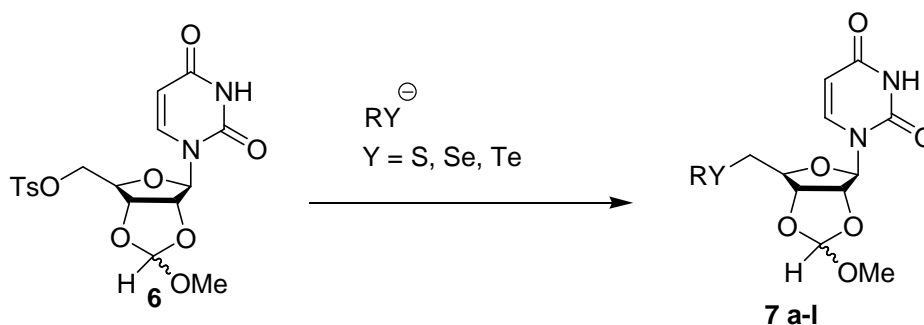
<sup>34</sup> De Souza, M. V. N.; Ferreira, S. B.; Mendonça, J. S.; Costa, M.; Rebello, F. R. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 77-81.

composto **5** que foi tosilado na hidroxila da posição 5' com cloreto de tosilato, DMAP, em diclorometano, formando o composto **6**, (Esquema 2).



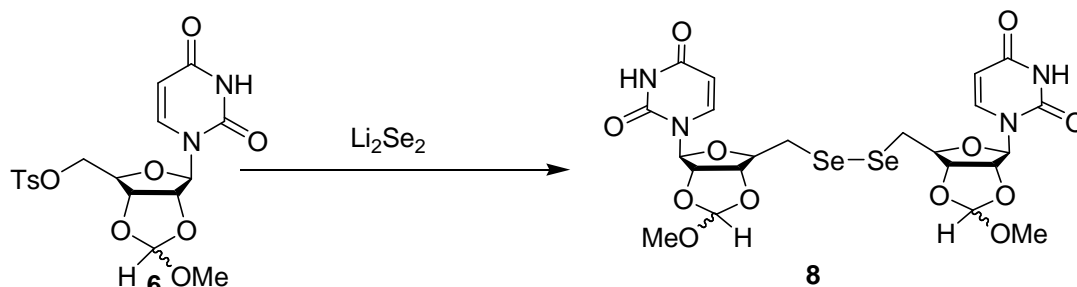
Esquema 2

A uridina protegida na posição 2', 3' e tosilada na posição 5', composto **6**, foi submetida a reações de substituição nucleofílica, utilizando nucleófilos gerados a partir de dissulfetos, disselenetos, diteluretos na presença de boroidreto de sódio e etanol em THF, Esquema 3.



Esquema 3

Por fim, através de metodologia alternativa, explorou-se a obtenção do disseleneto 2', 3'-O-(metoximetilideno)-5'-uridina **8**, empregando super-hidreto e selênio elementar, Esquema 4.

**Esquema 4**

A presente tese está dividida da seguinte forma: no Capítulo 1 será feita uma breve revisão da literatura, abordando os principais avanços e a importância de alguns representantes de cada classe de compostos sintetizados. No Capítulo 2 serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do trabalho; no Capítulo 3, serão descritos os procedimentos experimentais e, no Capítulo 4, relacionar-se-ão alguns espectros representativos.

---

**Capítulo 1**

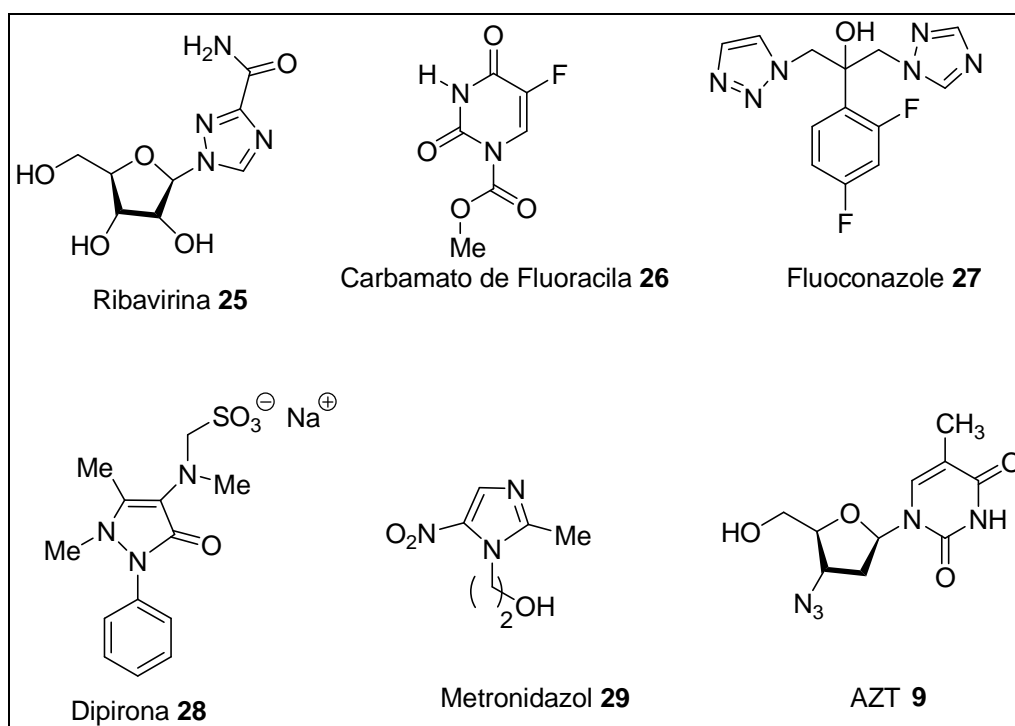
Revisão da Literatura

---



## 1.1. INTRODUÇÃO

Vários compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como atividade antiviral (ribavirina **25**) ; antitumoral (carbamato de fluoracila **26**); antifúngica (fluconazole **27**); antiinflamatória e analgésica (dipirona **28**) ; antiprotozoária (metronidazol **29**), inibidor do HIV (AZT **9**) (Figura 9) <sup>1,2</sup>

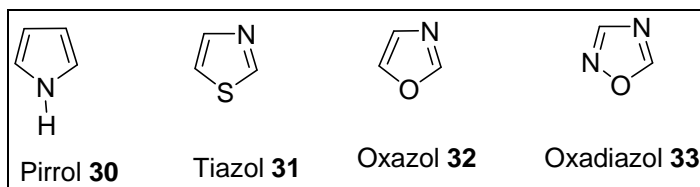


**Figura 9.** Heterociclos nitrogenados farmacologicamente ativos

Os heterocíclicos apresentam uma nomenclatura bastante complexa, devido a diversidade de características inerentes as suas estruturas. A nomenclatura recomendada por Hantzsch-Widman, estabelece hierarquias de prioridades: tais como tipo de heteroátomos, tamanho do anel, tipos de sistema: monocíclico com um único tipo de heteroátomo, monocíclicos com dois tipos de átomos, bicíclicos com dois anéis, sistemas policíclicos, entre outras peculiaridades estruturais.

Os heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros (Figura 10), contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de azol, sendo que o mais simples deles é o pirrol **30**;

mesmo compostos heterocíclicos de cinco membros contendo átomos de enxofre ou oxigênio, adicionalmente a um átomo de nitrogênio, recebem a denominação de azol, sendo chamados, respectivamente, de tiazol<sup>35</sup> **31** e oxazol **32**. A presença de dois átomos de nitrogênio e um átomo de oxigênio caracteriza a classe dos oxadiazóis **33**.



**Figura 10.** Heterociclos aromáticos nitrogenados

Heterociclos bicíclicos, formados por um carboidrato –*D*-ribose ou 2-desoxi-*D*-ribose – ligados a bases purínicas (N-9) ou pirimidínicas (N-3)<sup>36</sup> constituem-se nos N-nucleosídeos, que tem despertado grande interesse no estudo de suas propriedades bioquímicas e farmacológicas.

Dentre a grande variedade de heterocíclcos, os oxadiazóis e os nucleosídeos despontam como classes de compostos com grande potencial de estudo, face a sua semelhança química com moléculas de ocorrência natural.

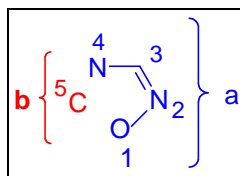
## 1.2. Química dos 1,2,4 –oxadiazóis

São conhecidos dois métodos gerais de obtenção de oxadiazóis<sup>37</sup> que podem ser ilustrados através dos fragmentos **a** e **b** da Figura 11 (Método A) e dos fragmentos **d** e **e** da Figura 12. (Método B)

<sup>35</sup> A. Perigaud, C.; Gosselin, G.; Imbach, J. L.; *Nucleosides & Nucleotides* **1992**, *11*, 903-945; b. Levene, P. A.; Jacobs, W. A.; *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 2474-2479. c. Mizuno, Y.; *The Organic Chemistry of Nucleic Acids; série Studies in Organic Chemistry* vol. 24; Elsevier; Amsterdam **1986**; p 19.

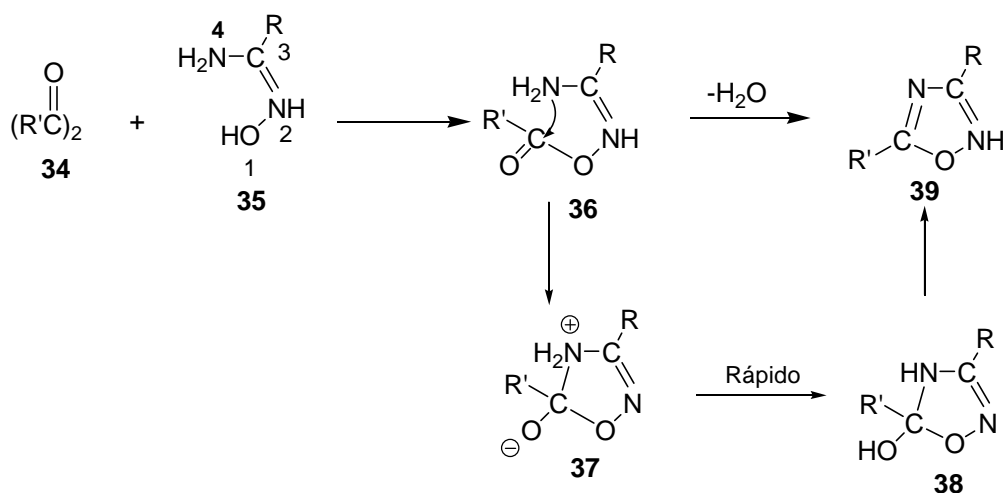
<sup>36</sup> Diana, G. D.; Volkots,, D. L.; Nitz, T. J.; Bailey, T. R.; Long, M. A.; Vescio, N.; Aldous, S.; Pevear, D. C.; Dutko, F. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2421-2436.

<sup>37</sup> Katritzky, A. R., Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Vol. 6, **1984**,UK



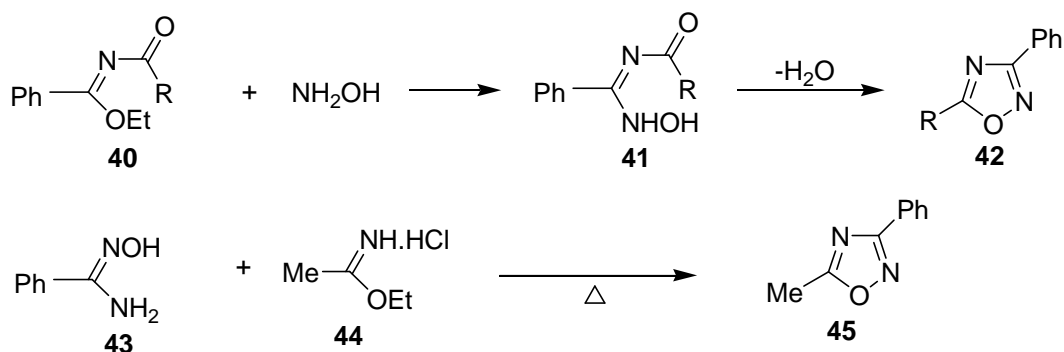
**Figura 11.** Método A para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis

Um exemplo que ilustra as sínteses que seguem a retró síntese mostrada no Método A, Figura 11a obtenção de 1,2,4-oxadiazóis a partir de arilamidoximas, Esquema 5.



**Esquema 5**

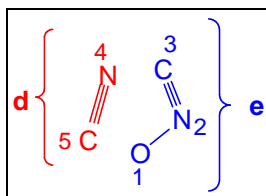
Também seguindo a retró síntese sugerida no Método A do Figura 11, para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis podem ser obtidos a partir de N-acilimino éteres, Esquema 6.



**Esquema 6**

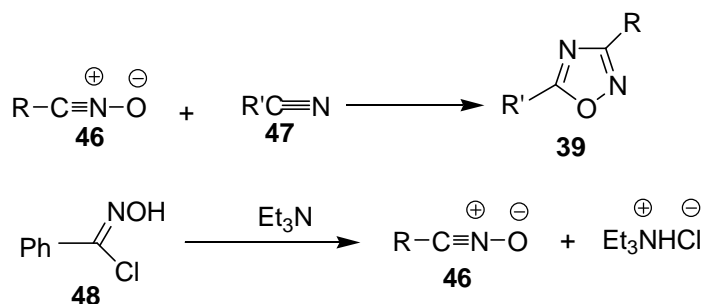
É importante destacar que o C-5 do fragmento **b**, Figura 11 pode ser proveniente de várias classes de compostos, tais como, aldeídos, cloretos de ácidos, anidridos, ésteres, ácidos carboxílicos entre outras, todas com o C-5 com número de oxidação 3<sup>+</sup>.

O Método B representado pela Figura 12 envolve os fragmentos **d** e **e**.



**Figura 12.** Método B para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis

A análise retrossintética dos fragmentos mostrados na Figura 12, podem ser exemplificadas pelas reações do tipo cicloadição 1,3-dipolar, ilustrada através do Esquema 7.



**Esquema 7**

Os dois métodos descritos de formação de anéis 1,2,4-oxadiazóis compreendem 95% das sínteses obtidas com sucesso para essa classe de compostos.

Vários métodos foram desenvolvidos para sintetizar derivados de oxadiazóis. Entre estes destacam-se oxadiazóis contendo o grupo disoxaril, compostos com várias funcionalidades e com propriedades antirivovirais.<sup>38</sup>

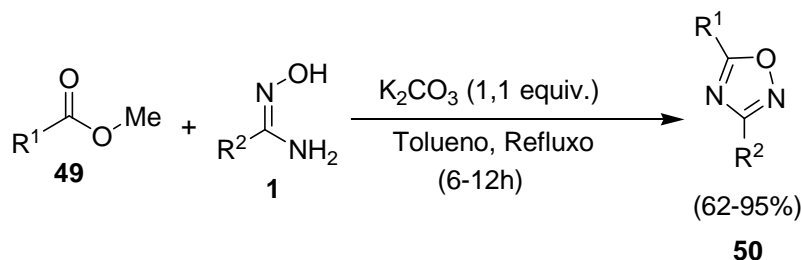
Recentemente, foi dada ênfase para a síntese de oxadiazóis com grupos funcionais ligados nos carbonos C-3 ou C-5 do anel 1,2,4-oxadiazol, que

<sup>38</sup> Melo, S. J.; Sobral, A. D.; Lopes, H. L.; Srivastava, R. M J. *Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 465-468.

constituem uma importante classe de compostos pelo fato de muitos deles possuírem atividades biológicas Sokolov e colaboradores<sup>39</sup> prepararam 1,2,4-oxadiazóis através da reação da lactona 1,4-benzodioxin-2(3H)-ona com amidoximas em um solvente polar aprótico tal como DMSO ou dioxano a 90 - 140°C. Uma síntese geral e eficiente de 1,2,4-oxadiazóis também foi descrita por Buscemi e colaboradores.<sup>40</sup>

A síntese e reação de oxadiazóis litiados foi revisada por Grimmet<sup>41</sup> and Iddon. Outras sínteses de oxadiazóis sob condições de irradiação de microondas também foi estudada por Oussaid e colaboradores<sup>42</sup> e Srivastava e colaboradores.<sup>43</sup>

Amarasinghe e colaboradores<sup>44</sup> descreveram uma conveniente síntese de 1,2,4-oxadiazóis **50** a partir de ésteres e amidoximas, em uma única etapa, usando amidoximas e carbonato de potássio, obtendo rendimentos de 62-95%, Esquema 8.



Esquema 8

Os mesmos autores sintetizaram uma série de bis-1,2,4-oxadiazóis **53** utilizando diésteres, amidoximas e carbonato de potássio, com rendimentos de 40-83%, conforme Esquema 9.

<sup>39</sup> Sokolov, S.D.; Vinogradova, S. M.; Azarevich, O. G. U.S.S.R. SU 1,139, 129 (Cl.C07D271/06) 10 May 1995, Appl. 3,656,147,28 Oct 1983; *Chem. Abstr.*, **1996**, 124, 176108j.

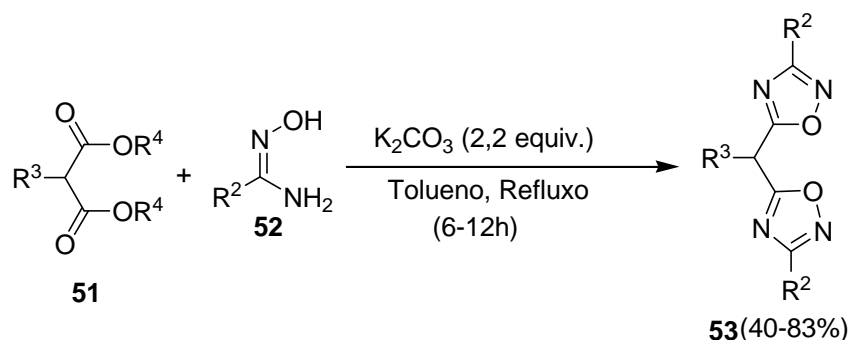
<sup>40</sup> Buscemi, S.; Vivona, N.; Caronna, T., *Synthesis*, **1995**, 917-921, *Chem. Abstr.*, **1995**, 123, 339934w.

<sup>41</sup> Grimmett, M. R.; Iddon, B. *Heterocycles*, **1995**, 41, 525-529.

<sup>42</sup> Oussaid B, Moeini L, Martin B, *Synth Commun*, **1995**, 25(10):1451-1459.

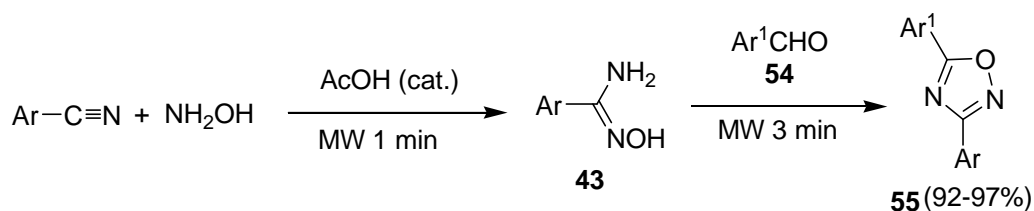
<sup>43</sup> Srivastava, R. M.; Seabra, G. M. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1997**, 8,397-402.

<sup>44</sup> Amarasinghe, K. K.; Maier, M. B.; Srivastava, A.; Gray, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 3629-3631.



Esquema 9

Adib e colaboradores<sup>45</sup> utilizaram metodologia de microondas para obter com excelentes rendimentos uma série de 1,2,4-oxadiazóis **55** em uma única etapa usando três componentes e sem utilização de solvente, Esquema 10.

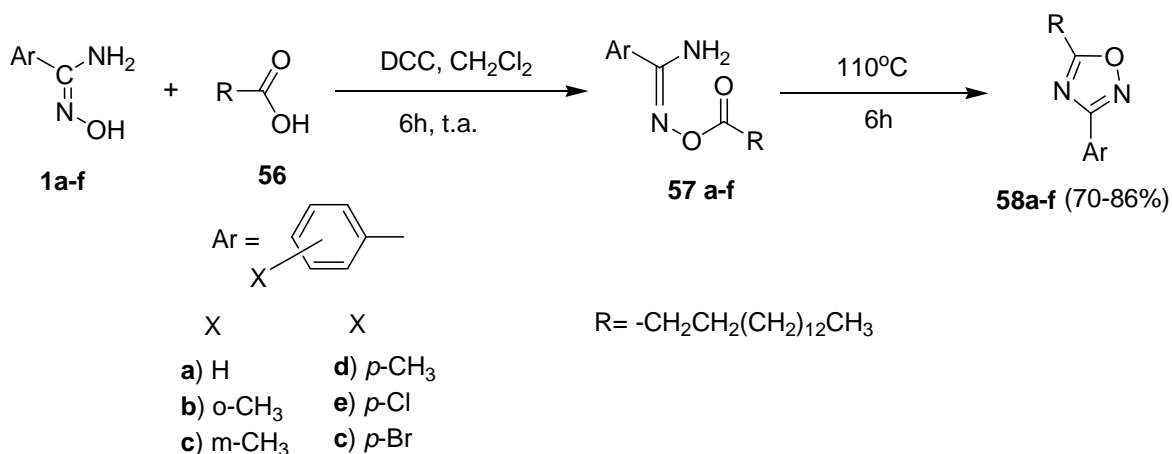


Esquema 10

Srivastava e colaboradores<sup>46</sup>, reportaram recentemente a obtenção de uma série de 3-aryl-5-decapentil-1,2,4-oxadiazóis **60a-f**, em reação envolvendo ácido palmítico **56** e arilamidoximas 1a-f com rendimentos de 70 a 86 %, Esquema 11. Os 1,2,4-oxadiazóis 3,5 substituídos **60a-f** mostraram propriedades equivalentes ao clássico anti-inflamatório Ibuprofen® e também propriedades antitumorais.

<sup>45</sup> Adib, M.; Jahroni, A. J.; Tavoosi, N.; Mahdavi, M. Bijanzadeh, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2965 - 2967.

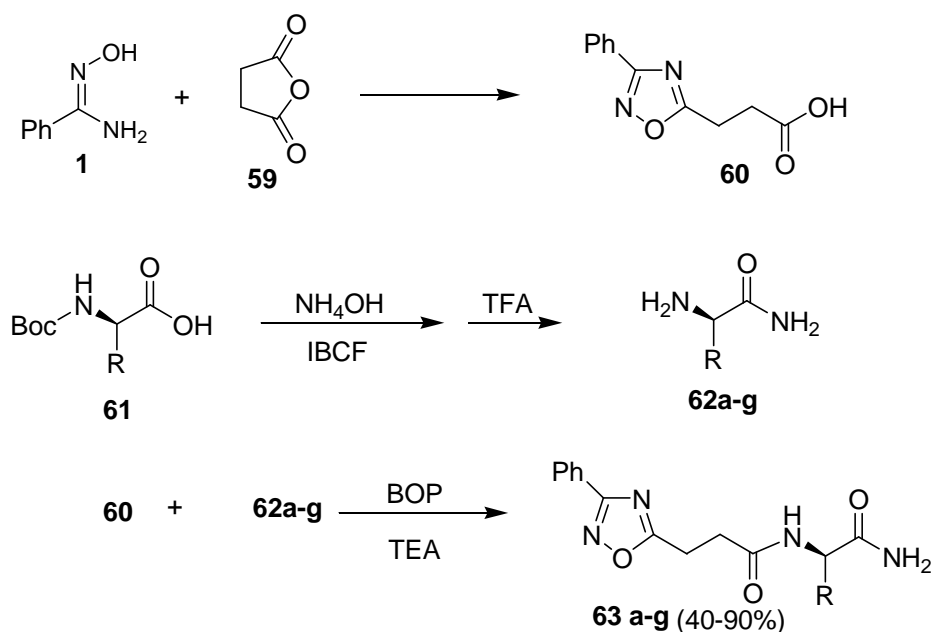
<sup>46</sup> Srivastava, M. R.; Bezerra, N. M. M.; De Oliveira, S. P.; Da Silva, J. R. *II Farmaco* **2006**, *60*, 955 - 960.



### Esquema 11

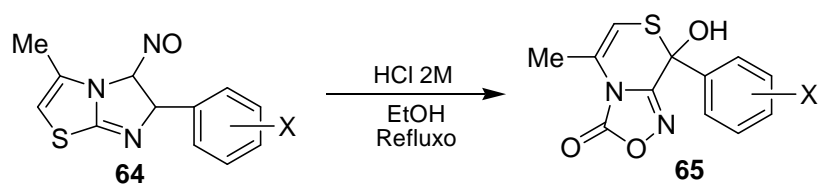
Recentes pesquisas relataram atividade inibidora da monoamino oxidase (MAO) com conseqüente ação antidepressiva. Por outro lado, é comprovado, na literatura, que a melhora das propriedades farmacológicas de certos fármacos é obtida por latenciação. Estes são acoplados a aminoácidos que parecem ter facilidade em penetrar nas células, sem, contudo, serem tóxicos. Estas constatações motivaram Leite e colaboradores<sup>47</sup> a elaborarem uma série de derivados oxadiazóis contendo uma porção aminoácida. O derivado 1,2,4-oxadiazol foi obtido pela condensação da benzamidoxima com o anidrido succínico **59**. O derivado 3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propanóico foi condensado aos aminoácidos fenilalanina, valina e isoleucina em meio básico, usando a DMF (dimetilformamida) como solvente, Esquema 12. Os produtos obtidos foram primeiramente identificados por RMN <sup>1</sup>H e infravermelho e, em seguida, submetidos a um *screening* antimicrobiano, frente a microrganismos Gram positivos e negativos, porém, não foi detectada atividade, os autores pretendem, ainda, realizar testes de atividade anti-inflamatória e mutagênica.

<sup>47</sup> Leite, A. C. L.; Vieira, R. F.; Faria, A. R.; Wanderley, A. G.; Afatpour, P.; Ximenes, E. C. P. A.; Srivastava, R. M.; Oliveira M. V. M.; Antunes, E.; Brondani, D. J.; *Il Fármaco* **2000**, *55*, 719-724.



Esquema 12

Billi e colaboradores<sup>48</sup> descreveram a síntese do composto 8-(4-clorofenil)-8-hidroxi-5-metil-8H-[1,4]tiazino[3,4-c][1,2,4]oxadiazol-3-ona **64**, com rendimento de 70%, partindo do 6-(4-clorofenil)-3-metil-5-nitrosoimidazol [2,1-*b*][1,3] tiazol **65**, por reação com ácido clorídrico e etanol sob refluxo, conforme Esquema 13. Devido à obtenção de uma estrutura nova, a mesma foi submetida a testes *in vitro* de atividades antivirais e antitumorais. Apesar de o composto ter se mostrado inativo contra o HIV, inibiu o crescimento de células tumorais, numa concentração de  $10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>.



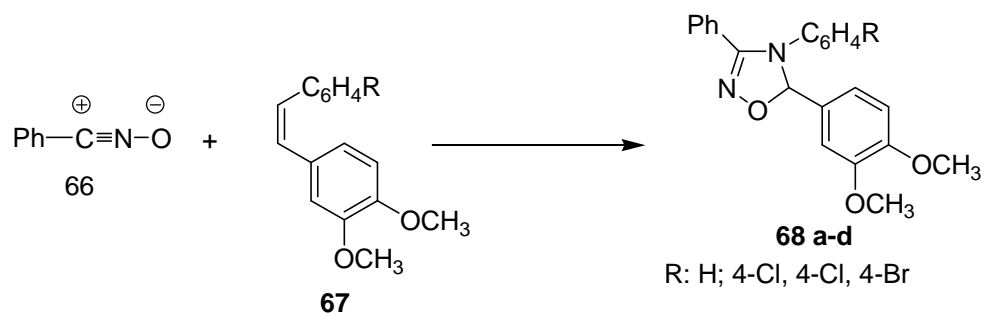
Ar: H; 4-Cl; 4-Me; 4-NO<sub>2</sub>; 4-CN; 4-Ph; 4-Br; 4-F; 4-OCH<sub>3</sub>; 3-OCH<sub>3</sub>; 4-CF<sub>3</sub>; 3-Cl; 3-CH<sub>3</sub>; 3-NO<sub>2</sub>

Esquema 13

<sup>48</sup> Billi, R.; Cosimelli, B.; Spinelli, D. Rambaldi, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5433-5440.



Rai e colaboradores<sup>49</sup> sintetizaram novos compostos heterocíclicos com atividade antifúngica. São as 1,2,4-oxadiazolinas **68 a-d**, as quais são preparadas pela cicloadição do óxido de benzonitrila à 3,4-dimetoxibenzalanilina, realizada à temperatura de 0°C, fazendo-se uso de solventes como o clorofórmio. Os produtos obtidos são cicloadutos, como pode ser observado no Esquema 14.

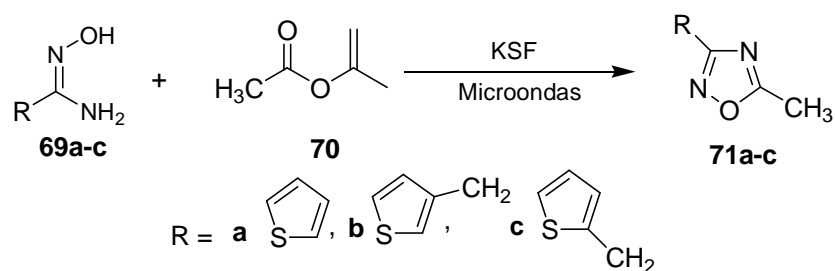


**Esquema 14**

Esses compostos foram testados quanto à sua atividade antifúngica contra *Puccinia striiformis*, *Puccinia recondita*, *Alternaria triticina*, *Alternaria tenuis* e *Pestalotia psidii*, por inibição da germinação de esporos. Todas as 1,2,4-oxadiazolinas **68a-d** Figura 12, testadas, inibiram 100% a germinação de esporos, já à concentração de 250 ppm, salientando-se que foram feitas análises também nas concentrações de 500 e 1000 ppm para cada composto. Observações preliminares confirmaram que a presença de um grupo metoxifenil no composto incrementa sua atividade antifúngica.

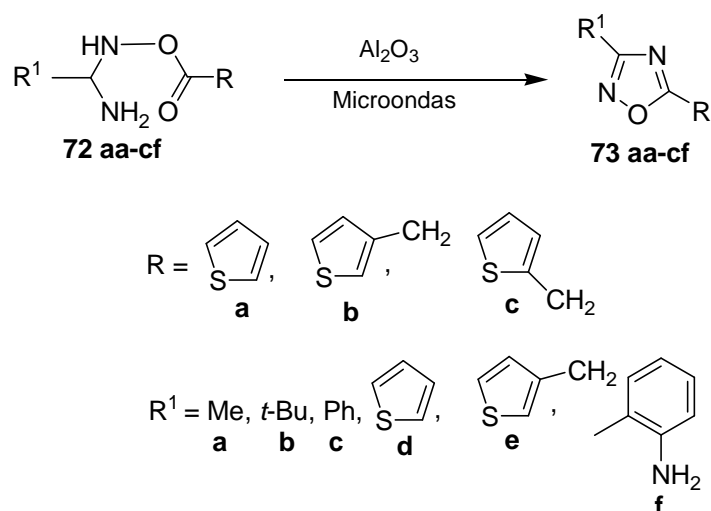
Oussaid e colaboradores<sup>42</sup> e colaboradores descreveram a preparação de 1,2,4-oxadiazóis através de dois métodos: no primeiro, a oxima reage com acetato de isopropenila na presença de KSF (Montmorilonita) sob irradiação de microondas, formando os 1,2,4-oxadiazóis **69a-c** (Esquema 15).

<sup>49</sup> Rai, M.; Kaur, B.; Dhir, B. S. *J. Chem. Soc.*, **1982**, 59, 416-419.



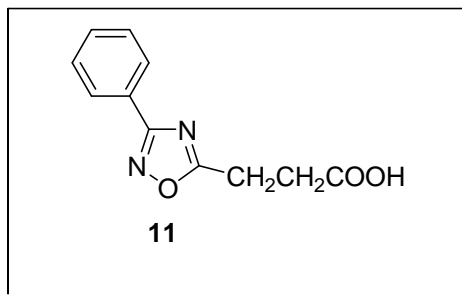
**Esquema 15**

No segundo, a amidoxima O-acilada **72aa-cf** adsorvida em alumina foi irradiada em um forno comercial, obtendo-se os 1,2,4-oxadiazóis **73aa-cf** (Esquema 16).



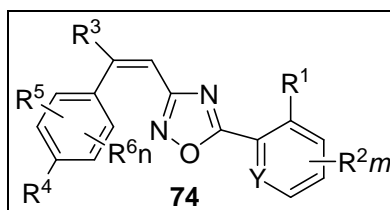
**Esquema 16**

Alguns dos compostos analgésicos e anti-inflamatórios mais potentes são ácidos propiônicos derivados de 1,2,4-oxadiazóis, como o Ibuprofeno® e Naproxeno®. Um destes ácidos, o ácido 3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propiônico (POPA) **11**, apresenta uma significativa atividade analgésica e anti-inflamatória observada após administração oral.<sup>13</sup> Sua estrutura química pode ser observada na Figura 3.

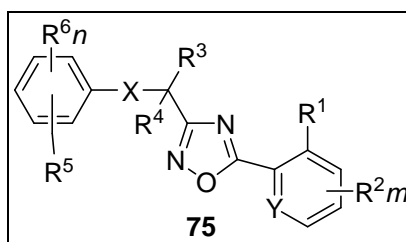


**Figura 3.** Ácido 3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propiônico, (POPA)

Alguns oxadiazóis são utilizados como pesticidas **74** e **75**, especialmente como inseticidas e acaricidas,<sup>50</sup> conforme pode ser visto nas Figuras 13 e 14.



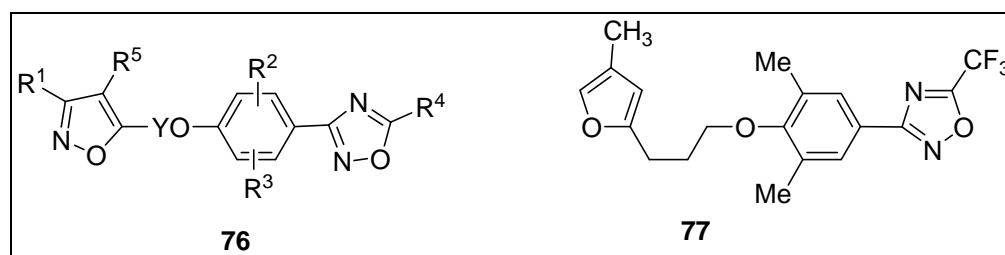
**Figura 13.** Estrutura de pesticidas 3-arylalquenil-1,2,4-oxadiazol



**Figura 14.** Estrutura de pesticidas derivados de 1,2,4-oxadiazol

Os oxadiazóis são ainda utilizados como agentes antivirais<sup>51,52</sup> Na Figura 15, compostos **76** e **77** são mostrados dois importantes exemplos dessa classe farmacológica.

<sup>50</sup> Diana, G. D.; Nitz, T. J. U.S. Pat. 5,464,848 (C1.514-364; C07D413/12), 7 Nov.1995, US Appl. 869,287, 15 Apr. 1992, 34pp; *Chem. Abstr.*, **1996**, 24, 176114h



**Figura 15.** Agentes antivirais [4-(isoxazolilalcóxi) fenil]-1,2,4-oxadiazóis

### 1.3. Química das Amidoximas

Amidoximas são uma classe importante de compostos, os quais têm sido empregados para a síntese de uma variedade de valiosos produtos.<sup>53, 54, 55, 56, 57</sup> A benzamidoxima é conhecida desde 1884 quando Tiemann a sintetizou pela primeira vez.<sup>30</sup> Muitas benzamidoximas possuem atividades biológicas, atuando como tripanossomicidas,<sup>31</sup> tuberculostáticas<sup>58</sup> e hipotensivas.<sup>59, 60</sup> Já foram sintetizadas benzamidoximas halogenadas como também alcoxibenzamidoximas, que possuem um efeito moderado sobre o sistema nervoso central.<sup>61</sup>

Durante os últimos anos, muitas amidoximas foram testadas como fármacos e foram usadas como bactericidas e fungicidas,<sup>62</sup> anestésicos locais,<sup>63</sup> e antagonistas de receptor de fibrinogênio.<sup>64</sup> O N,N-hidroxi derivado da pentamidina foi utilizado para ser mais tóxico que a pentamidina em células alveolares

<sup>51</sup> Aldous, D. J. et al. PCT Int. Appl. WO9531,452 (Cl. C07D403/12), 23 Nov. 1995, US Appl. 242,752, 13 May 1994, 74pp; *Chem. Abstr.*, **1996**, 124, 232462j.

<sup>52</sup> Eloy, F.; Lenaers, R.. *Chem. Rev.* **1962**, 62, 155-183.

<sup>53</sup> Brito, M. B.; Srivastava, R. *J. Chem. Eng.*, **1985**, 30, 131-135.

<sup>54</sup> Srivastava, R. *J. Chem. Eng. Patent*, **1987**, 24, 101-106.

<sup>55</sup> Tiemann, F. *J. Chem. Eng. Patent*, **1984**, 17, 126-129.

<sup>56</sup> Lamb, I. D.; White, A. C. *Asymmetric Synthesis. J. Chem. Soc.*, **1939**, 1253-1257.

<sup>57</sup> Buu-Hoi, N. P. *Experientia*, **1954**, 10, 169-171.

<sup>58</sup> Buu-Hoi, N. P.; Xuong, N. D.; Thang, K. V. *Bull. Soc. Chim. France*, **1954**, 294-302.

<sup>59</sup> Campbell, C. U.S. Patent, **1967**, 3139455.

<sup>60</sup> Szilágyi, G. *Chim. Acad. Sci. Hung.*, **1970**, 66, 439-442.

<sup>61</sup> Bandiera, T.; Albini, F. M.; Albini, E. J. *Heterocycl. Chem.*, **1987**, 24, 1597-1604.

<sup>62</sup> Sindelar, K. *Chem. Commum. Patent*, **1988**, 53, 381.

<sup>63</sup> Middlemiss, D. PCT Int. Appl. WO 9322, 303 (Cl. C07D295/14), 11 Nov 1993, GB Appl. 92/8, 740, 23 Apr **1992**, 74pp; *Chem. Abstr.*, 120: 217732w.

<sup>64</sup> Jones, H. E.. *Toxicology. Chem. Abstr.*, **1993**, 80, 1; 119: 131026m.

isoladas. Benzamidoximas hidroxi substituídas foram testadas para o tratamento de doenças envolvendo a formação de radicais livres.<sup>65</sup>

As arilamidoximas **78** têm sido utilizadas como material de partida em diversas sínteses de compostos heterocíclicos e não heterocíclicos. Sua estrutura química pode ser observada na Figura 16.<sup>66, 67</sup>

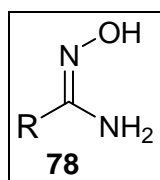
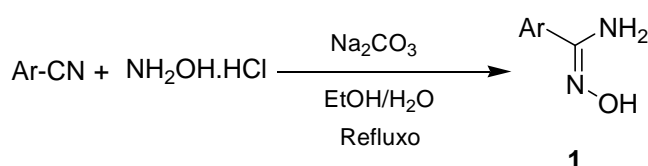


Figura 16. Arilamidoximas

As arilamidoximas **1** podem ser sintetizadas a partir das arilnitrilas correspondentes com cloridrato de hidroxilamina em meio básico, conforme Esquema 17.



Esquema 17

#### 1.4. Química dos Nucleosídeos

Modificações químicas de nucleosídeos de ocorrência natural tem despertado o interesse dos químicos, nestes últimos 30 anos e tem sido revivido extensivamente.<sup>68, 69, 70</sup> Análogos de nucleosídeos apresentam uma diversidade

<sup>65</sup> Srivastava, R.M.;Batista, H.; Antunes, R.,; Thomas, G.; Araújo, C.C.; Longo, R. L.; Magalhães, H.; Leão, M. B. C.; Pavão, A. C.; J. M. Struct. **2003**, 660, 1-13.

<sup>66</sup> Srivastava, R.M. *Química Nova*, **1995**, 18, 303-304.

<sup>67</sup> Moffatt, J. G. *Chemical Transformation of the Sugar Moiety of Nucleosides. In Nucleoside Analogues: Chemistry, Biology, and Medicinal Applications*; Walker, R. T.; De Clerq, E.; Ecktein, F. Eds.; Plenum Press: New York, **1979**; pp. 77-164.

<sup>68</sup> Ueda, T. *Synthesis and Reactionas of Pyrimidine Nucleosides. In Chemistry of Nucleosides and Nucleotides. In Chemistry*; Towsed, L. B. Ed. Plenum Press: New York, **1988**, Vol. I, pp. 1-112.

<sup>69</sup> Srivastava, P. C.; Robins, R. K.; Meyer, R. B., Jr. *Synthesis and Properties of Purine Nucleosides and Nucleotides. Un Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*; Townsend, L. B. Ed.; Plenum Press: New York, **1988**; Vol. I, pp.113-281.

<sup>70</sup> Perigaud, C.; Gosselin, G.; Imbach, J.-L. *Nucleosides Nucleotides* **1992**, 11, 903-945.

de atividades biológicas como antitumorais, antivirais e agentes quimioterápicos.  
71, 72, 73

A química de análogos de nucleosídeos teve o seu interesse aumentado nos últimos anos, após o surgimento do 3'-azido-3'-deoxitimidina (AZT) e análogos do 2',3'-dideoxynucleosídeo que inibem o vírus da imunodeficiência humana (HIV) que causa AIDS.<sup>74, 75, 76</sup>

O número de publicações tem aumentado tremendamente, especialmente artigos de revisão sobre a síntese de nucleosídeos, açúcar fluorados,<sup>77</sup> dideoxynucleosídeos precursores de açúcares,<sup>78</sup> nucleosídeos C-5 substituídos,<sup>79</sup> nucleosídeos carbocíclicos<sup>80</sup> nucleosídeos acíclicos, inclusive tioacilonucleosídeos<sup>81</sup> e a química de nucleosídeos anti-AIDS<sup>82</sup>

Nas últimas cinco décadas inúmeras propostas metodológicas tem sido desenvolvidas, buscando derivados de nucleosídeos, geralmente com o objetivo de obter compostos com propriedades biológicas e invariavelmente medicinais.

<sup>71</sup> MacCoss, M.; Robins, M. J. *Anticancer Pyrimidines, Pyrimidine Nucleosides and Prodrugs*. In *The Chemistry of Antitumor Agents*; Wilman, D. E. V. Ed.; Chapman and Hall: New York, **1990**; pp. 261-298.

<sup>72</sup> Robins, R. K.; Kini, G. D. *Purines and Purine Nucleoside Analogues as Antitumour Agents*. In *The Chemistry of Antitumoral agents*; Wilman, D. E. V. Ed.; Chapman and Hall; New York, **1990**; pp.299-321.

<sup>73</sup> Mitsuya, H.; Matsukura, M.; Broder, S. *Rapid in Vitro Systems for Accessing Activity of Agents Against HTLV-III/LAV*. In *AIDS, Modern Concepts and Therapeutic Challenges*; Broder, S. Ed.; Marcel Dekker: New York, **1987**; pp. 303-333.

<sup>74</sup> Herdewijn, P.; De Clerq, E. *Dideoxynucleoside Analogues as Inhibitors of Replication*. In *Design of Anti-AIDS Drugs*; DE Clerq, E. Ed. Elsevier: Amsterdam, **1990**; pp. 141-174.

<sup>75</sup> (a) Herdewijn, P.; Balzarini, J.; Baba, M.; Pauwels, R.; Van Aerschot, A.; Janssen, G.; De Clerq, E. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2040-2048. (b) Herdewijn, P.; Balzarini, J.; De Clerq, E.; Pauwels, R.; Baba, M.; Broder, S.; Vanderhaeghe, H. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1270-1278.

<sup>76</sup> Herdewijn, P.; Van Aerschot, A.; Kerrremans, L. *Nucleosides Nucleotides* **1989**, *8*, 65-96.

<sup>77</sup> Dueholm, K. L.; Pedersen E. B. *Synthesis* **1992**, 1-22.

<sup>78</sup> Bergstrom, D.; Lin, X.; Wang, G.; Rotstein, D.; Beal, P.; Norrix, K.; Ruth, J. *Synlett* **1992**, 179-188.

<sup>79</sup> Borthwick, A. D.; Biggadike, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 571-623.

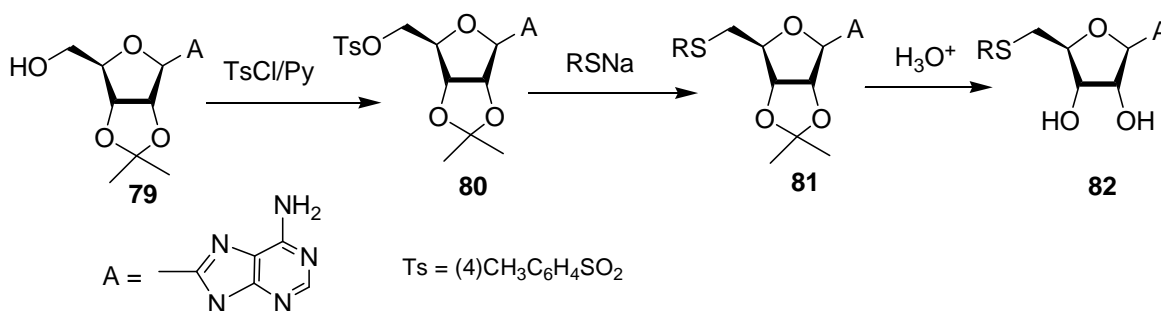
<sup>80</sup> (a) Chu, C. K.; Cutler, S. J. *J. Heterocyclic Chem* **1986**, *23*, 289-319. (b) McGee, D. P. C.; Marin, J. C.; Smee, D. F.; Matthews, T. R.; Verheyden, J. P. H. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1242-1245. (c) Kim, C. U.; Luh, B. Y.; Misco, P. F.; Bronson, J. J.; Hitchcock, M. J. M.; Ghazzouli, I.; Martin, J. C. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1207-1213.

<sup>81</sup> Huryn, D. M.; Okabe, M. *Chem. Rev*, **1992**, *92*, 1745-1768.

<sup>82</sup> (a) Baddiley, J. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1348-1351. (b) Baddiley, J.; Jamieson, G. A. *J. Chem. Soc.* **1954**, 4280-4284. (c) Baddiley, J.; Jamieson, G. A. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1085-1089.

### 1.4.1. Tionucleosídeos

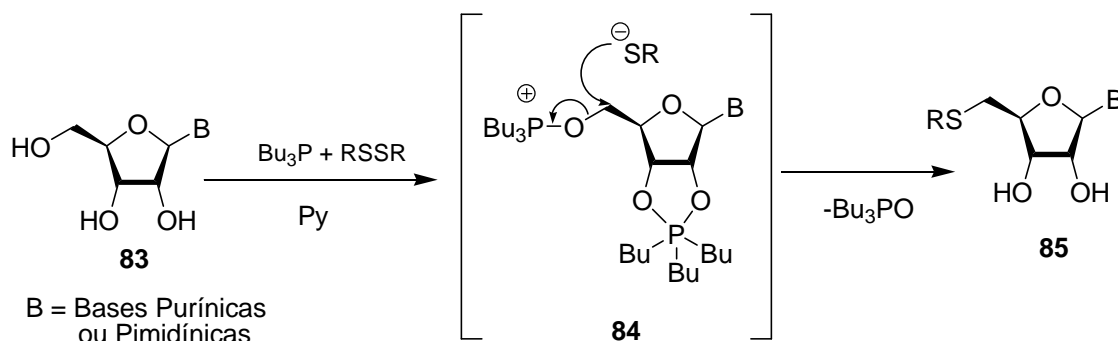
Segue abaixo, a primeira rota geral de síntese de análogos 5' tionucleosídeos modelada pelo procedimento desenvolvido por Baddiley e Jamieson.<sup>83</sup> (Esquema 18).



**Esquema 18**

A rota envolve a proteção das hidroxilas da posição 2', 3' da adenosina usando o grupo isopropilideno para gerar **79**. A ativação da posição 5' de **79** é obtida com cloreto de tosilato, gerando **80**, que após substituição com tiolato de sódio, forma o 5' tioéter **81**; este sofre desproteção do grupo isopropilideno através de hidrólise ácida, gerando tionucleosídeos **82**.

Nakagawa e colaboradores<sup>84</sup> desenvolveram um procedimento de uma etapa para síntese do 5' alquil ou aril tionucleosídeos **85** por reação de nucleosídeos purínicos ou pirimidínicos **83** com dialquil ou diaril dissulfetos. Reações que ocorrem na presença de tributílfosfina em piridina, (Esquema 19).

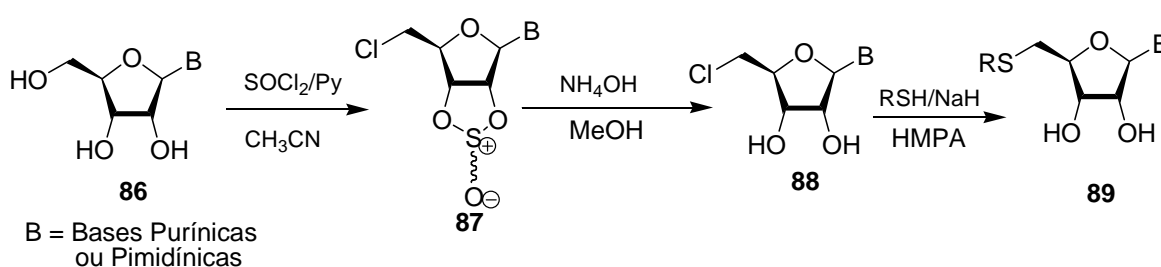


**Esquema 19**

<sup>83</sup> (a) Nakagawa, I.; Hata, T. T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1409-1412. (b) Nagakawa, I; Aki, K; Hata, T. *J. Chem. Soc. Perk. Trans.* **1983**, 1315-1318.

<sup>84</sup> Robins, M. J.; Hanske, F.; Wnuk, S. F.; Kanai, T. *Can. J. Chem.* **1991**, 69, 1468-1474.

Uma rota interessante de síntese de 5' tionucleosídeos foi desenvolvida por Robins e colaboradores,<sup>85</sup> Esquema 20. Nesta proposta, ocorre a obtenção, com alto rendimento de **89** 5'-S--alquil ou aril-5'- tionucleosídeo via 5'-cloro-5'- deoxinucleosídeo **88**. A reação ocorre usando HMPA ou amônia líquida. O tratamento do ribonucleosídeo **86** com cloreto de tionila e piridina em acetonitrila resulta na formação quantitativa do 5-cloro-5'- deoxi 2',3'-O-sulfinilnucleosídeo **87**, que após tratamento com amônia aquosa em solução metanólica produz **66** com 94% de rendimento. A adição de tiloato de sódio, formado pela reação *in situ*, entre tiol e hidreto de sódio, fornece o 5'-tionucleosídeo **89** com rendimento de 86-94%.



Esquema 20

#### 1.4.2. Selenonucleosídeos

Fragmentos contendo organoselênio também têm sido incorporados a nucleosídeos, principalmente para sintetizar compostos com ligação dupla exocíclica entre os carbonos C4' e C5' do açúcar, ou para produzir derivados 2',3'-dideoxi insaturados na posição 2',3', via remoção do grupamento contendo selênio, o que ocorre através do método clássico, conhecido por eliminação redutiva do selenóxido. Chu e colaboradores<sup>86, 87, 88</sup>, Esquema 21, desenvolveram uma síntese altamente estereoseletiva de dideoxinucleosídeos, a nova metodologia empregada usa selênio ou enxofre como substituinte no açúcar precursor.

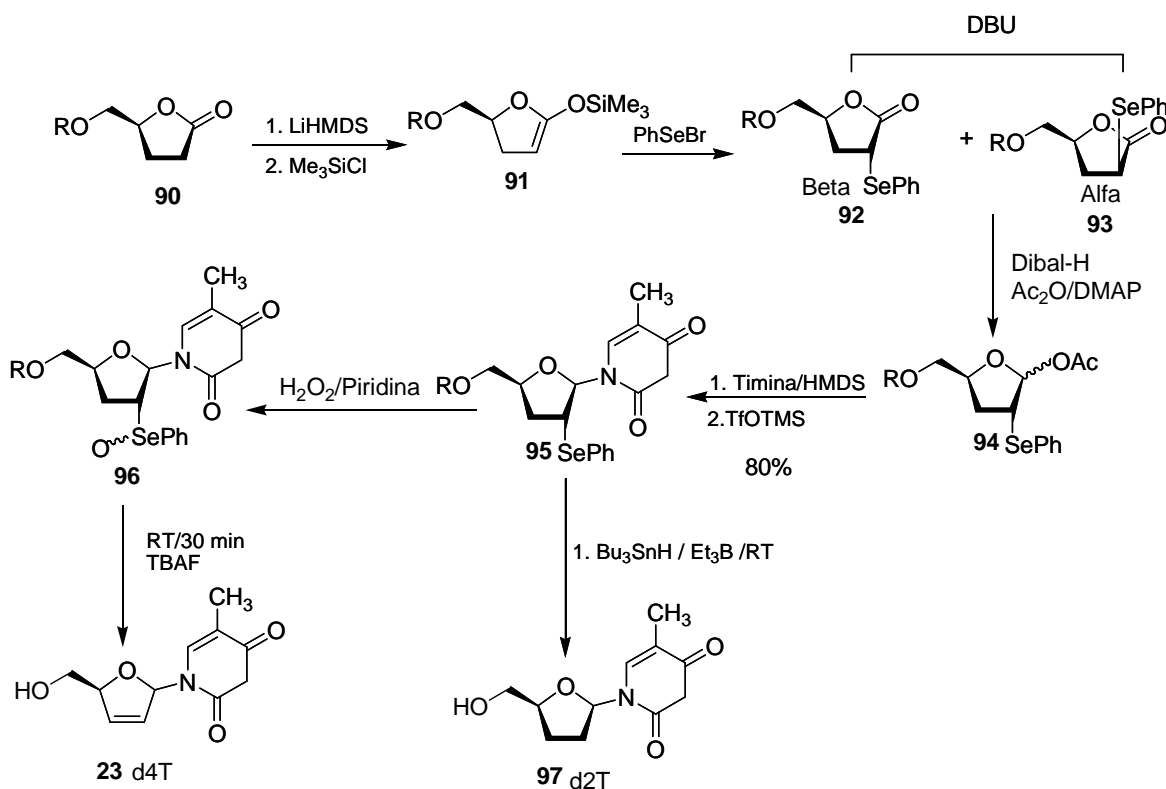
<sup>85</sup> Chu, C.K.; Babu, J. R.; Beach, J. W.; Ahn, S. K.; Huang, H.; Jeong, L.S.; Lee, S.J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1418-1420.

<sup>86</sup> Chu, C. K.; Beach, J. W.; Babu, J. R.; Jeong, H. K.; Ahn, S. K.; Islam, Q.; Lee, S. J.; Chen, Y. *Nucleosides Nucleotides* **1991**, *10*, 423-426.

<sup>87</sup> Beach, J. W.; Kim, H. O.; Jeong, L. S.; Nampali, S.; Islam, Q.; Ahn, S. K.; Babu, J. R.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3887-3894.

<sup>88</sup> Haraguchi, K.; Tanaka, H.; Maeda, H.; H.; Itoh, Y.; Y.; Saito, S.; Miyasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5401-5408





A etapa chave da síntese do d4T **23** é a eliminação oxidativa do grupo selenofenil, que ocorre via intermediário selenóxido **96**, e a posterior desproteção para formar o 3'-deoxi-2',3'-didehidrotimidina d4T **23** com 60% de rendimento. É importante ressaltar que o d4T, Stavudine® é um importante agente anti AIDS e tem ocupado um tempo considerável na pesquisa de metodologias de rotas sintéticas mais atraentes, econômicas e de melhores rendimentos.

#### 1.4.3. Outras rotas sintéticas envolvendo nucleosídeos

Haraguchi e colaboradores tem estudado extensivamente a química sintética de nucleosídeos uracil seleno modificados.<sup>89, 90, 91</sup>

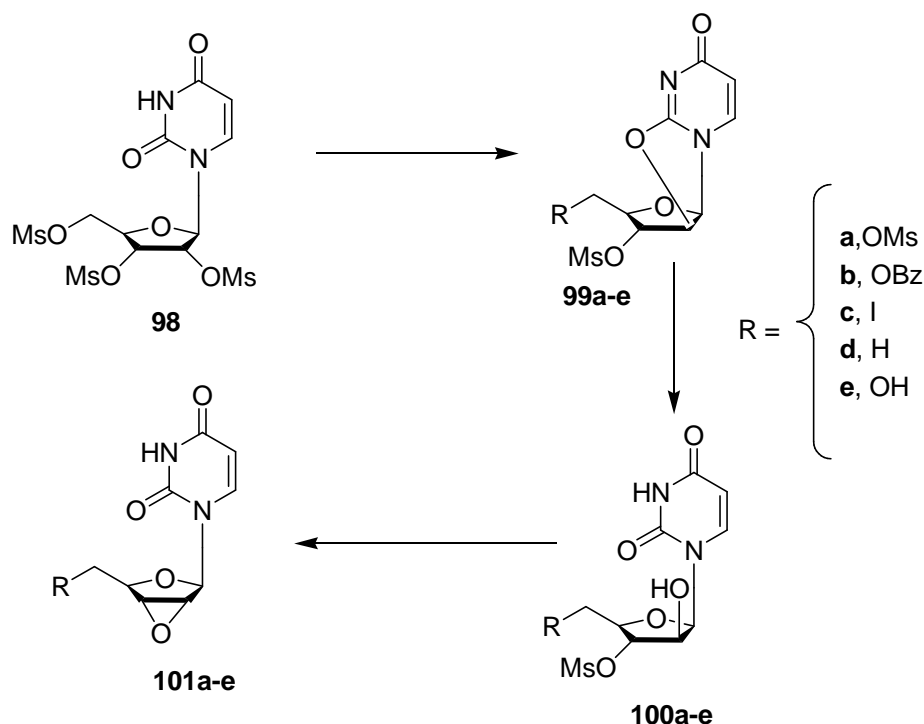
Um método que se mostra com eficiência para preparação de 2', 3'-epóxi nucleosídeos **101a-e** (Esquema 22) foi descrito por Cordigton e colaboradores<sup>92</sup>.

<sup>89</sup> Haraguchi, K.; Tanaka, H.; Haiakawa, H.; Miyasaka, T. *Chem. Lett.* **1988**, 931-934.

<sup>90</sup> Haraguchi, K.; Tanaka, H.; Miyasaka, T. *Synthesis* **1989**, 434-436.

<sup>91</sup> Codington, J. F.; Fecher, R.; Fox, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83,163-167.

Esses epóxidos são usados como importantes intermediários na preparação de compostos com potencial interesse biológico.



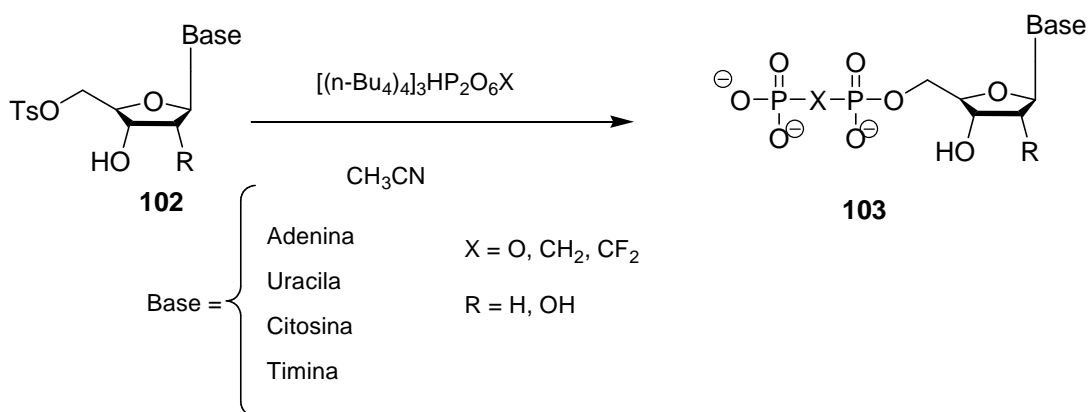
Um grande número de derivados de nucleosídeos contendo grupamento difosfato foram obtidos por Davisson e colaboradores.<sup>93</sup> Os 5'-difosfatos nucleosídeos são compostos centrais em estudos bioquímicos e farmacológicos. Neste trabalho foi produzido um largo repertório de nucleosídeos fosforilados por métodos orgânicos sintéticos ou bioquímicos. O procedimento sintético, envolve a substituição do 5'-O- tosil do nucleosídeo por tris(tetra-n-butilamônio) na forma de fosfato à temperatura ambiente (Esquema 23). O difosfato foi purificado por cromatografia de adsorção sobre celulose ou por cromatografia por troca iônica. É importante ressaltar que existem nucleosídeos fosforilados derivados da uridina, protegidos na forma de patentes e até alguns exemplos produzidos em escala industrial.

Os nucleosídeos tri fosfatados na posição 5' da uridina estão patenteados pelo seu uso no tratamento de doenças pulmonares. PI9810436-5 (Processo para a produção em larga escala de di-(5 tetrafosfato de uridina) e seus sais. A patente

<sup>92</sup> Chen, B-C.; Quinlan, S. L.; Reid, J. G.; Spector, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 729-732.

<sup>93</sup> Davisson, V. J.; Davis, D. R.; Dixit, V. M.; Polter, C. D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1794-1801.

reinvidica propriedade do processo para produção em larga escala do di-(5'-tetrafosfato de uridina) **103** e sais do mesmo. A referida invenção provê novos processos para síntese de dinucleotídeo terapêutico, (5'-tetrafosfato de uridina), e demonstra aplicabilidade para produção de grandes quantidades.



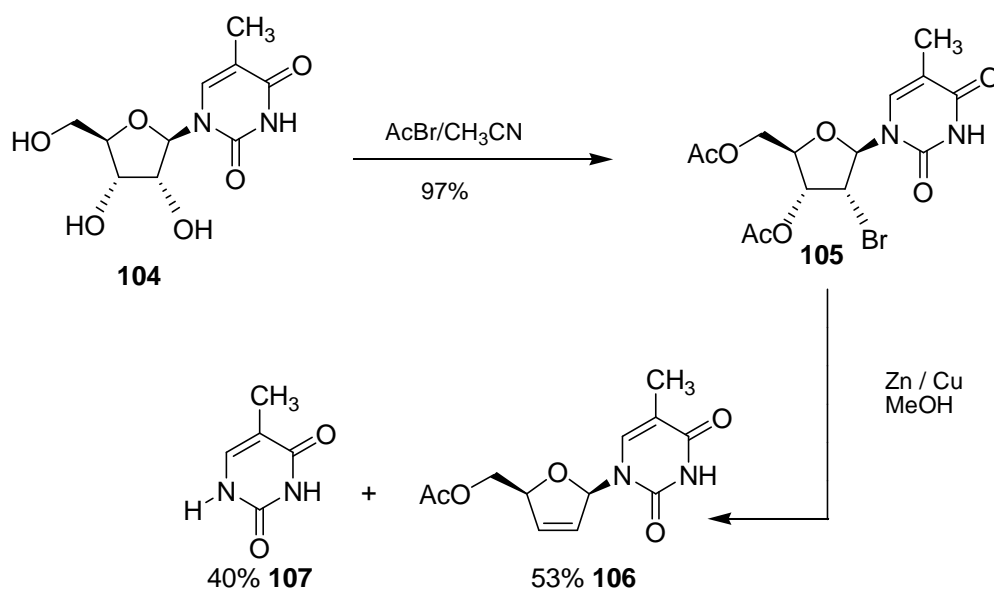
**Esquema 23**

O grande sucesso da quimioterapia empregando derivados de nucleosídeos, AZT **9**, ddl **21**, ddC **22**, entre outros tem estimulado a busca de alternativas que forneçam produtos com valor terapêutico, bons rendimentos e rotas mais eficientes. Um exemplo notável é a diversidade de métodos<sup>94, 95</sup> de obtenção do 1-(2,3-dideoxi-β-D-glicero-pent-2-enofuranosil) timina d4T **23**, Stavudine<sup>®</sup>

Chen e colaboradores<sup>94</sup> reportam que a grande limitação para obtenção do d4T **23**, a partir 5'-metil uridina **104** é a formação paralela da timina **107** como sub-produto, durante a eliminação reductiva do bromoacetato **105**, Esquema 24.

<sup>94</sup> Shiragami, H.; Ineyama, T.; Uchida, Y.; Isawa, K. *Nucleosides & Nucleotides*, **1996**, 15(1-3), 47-58.

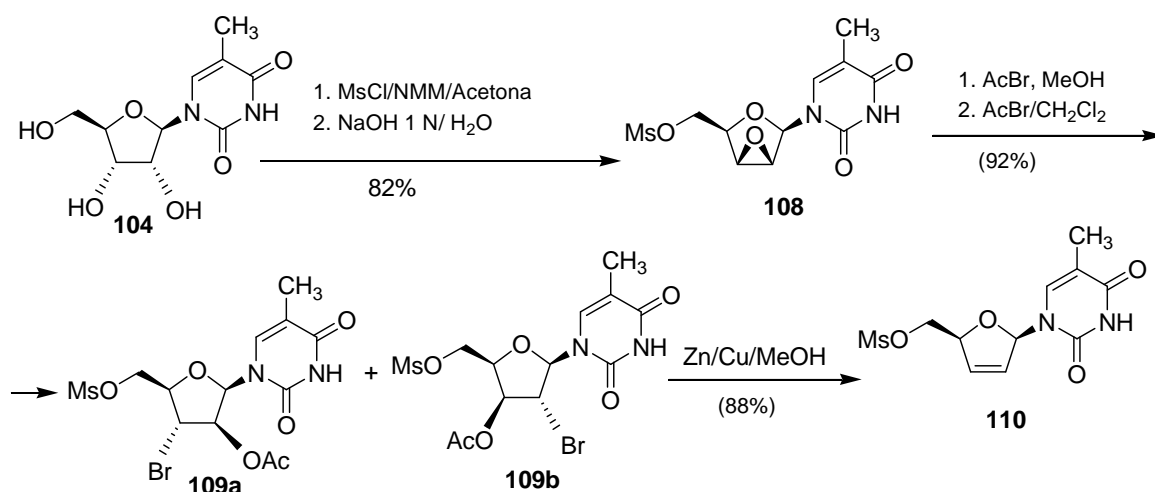
<sup>95</sup> Díaz, Y.; El-Lagdbach, A.; Matheu, M. I.; Castillon, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1501-1505.



### Esquema 24

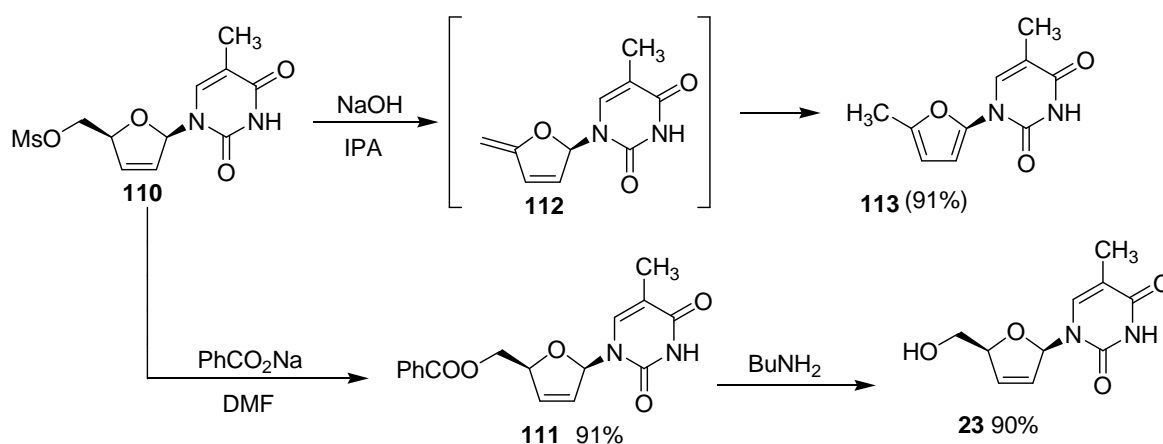
Os mesmos pesquisadores,<sup>94</sup> da indústria de fármacos Bristol Myers Squibb Company, desenvolveram uma estratégia para contornar a eliminação da timina, Esquema 25 e ainda com total controle estereoquímico.

Na estratégia sintética proposta a 5-metiluridina **104** reage inicialmente com cloreto de mesila e N- metilmorfolina em acetona, gerando 2',3',5'-trimesil-5-metil uridina que sob tratamento com solução 1 mol L<sup>-1</sup> de NaOH resulta na formação do do 5'-mesil-2',3'-anidro 5-metil uridina **108**, para um rendimento de 82%. O epóxido **108** foi aberto com brometo de hidrogênio, gerado *in situ* com brometo de acetila e metanol, para fornecer uma mistura de bromo álcool que quando isolado, foi tratado com brometo de acetila formando uma mistura de regisômeros trans-bromoacetatos **109a** e **109b** com rendimento de 92%. Subsequentemente, a redução com zinco de **110a** e **110b** levou a formação do 5'-mesil-d4T com rendimento de 88%.



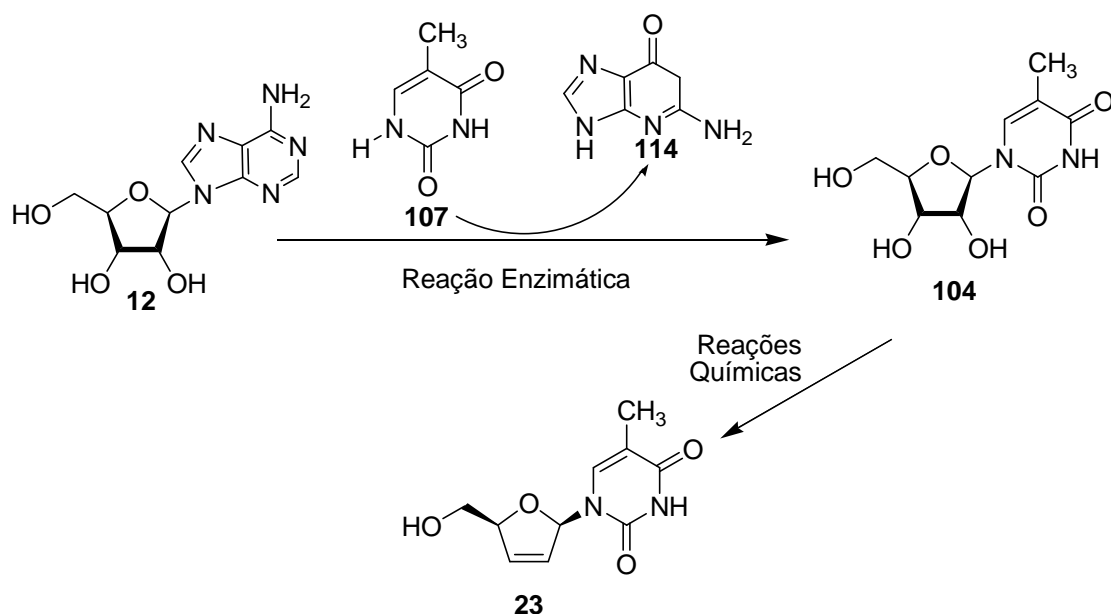
Esquema 25

A remoção do grupamento O-mesila para a obtenção do **23** d4T foi obtida através de reação entre o composto **110** com benzoato de sódio em DMF em meio alcalino, produzindo intermediariamente o 5' benzoil-d4T **111** com 91% de rendimento. A aminólise de **111** com butilamina gerou o d4T **23** com um rendimento de 90%, livre da formação do subproduto timina, Esquema 26.



Esquema 26

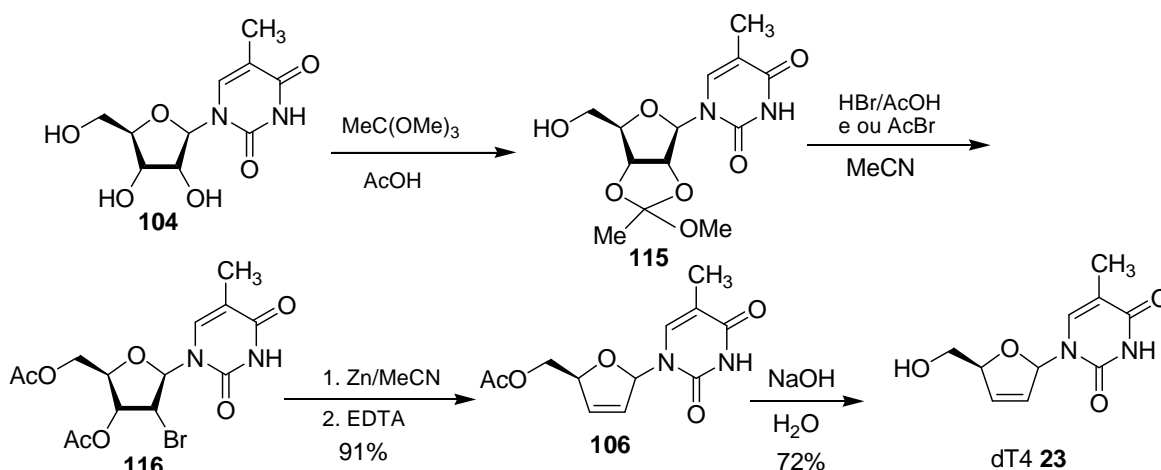
Os pesquisadores dos Laboratórios centrais da Ajinomoto<sup>96</sup>, introduziram uma combinação da transribolização enzimática e síntese química para obter o d4T **23** com 72% de rendimento, em quatro etapas, Esquema 27.



**Esquema 27**

A interessante estratégia além de evitar a formação de sub-produtos ainda utiliza a adenosina **12**, matéria prima abundante e de mais baixo custo que a 5-metiluridina.

A etapa química de síntese (Esquema 28) envolve inicialmente a proteção das hidroxilas das posições 2',3' da metil uridina através de reação com trimetil ortoacetato, em ácido acético a 50 °C por 1 hora. O derivado metoximetilideno **115** foi isolado e o resíduo foi incubado com brometo de acetila, ácido bromídrico e ácido acético, resultando o composto **116**, com 90% de rendimento. A  $\beta$ -eliminação acetoxi-bromo foi obtida em reação com zinco e EDTA em acetonitrila. O acetato d4T **106** foi hidrolisado com NaOH e finalmente purificado para produzir o importante e potente antiviral d4T com 72% de rendimento.



Esquema 28

Muitos trabalhos têm sido desenvolvidos na busca de nucleosídeos modificados para obtenção de compostos com atividade biológica potencial. Mais recentemente Haraguchi e colaboradores<sup>96</sup> publicaram a síntese do promissor agente anti-HIV 2',3'-dideidro-3'-deoxi-etiniltimidina **117** (Figura 17).

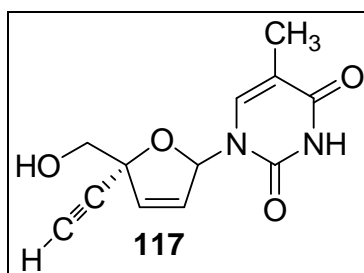
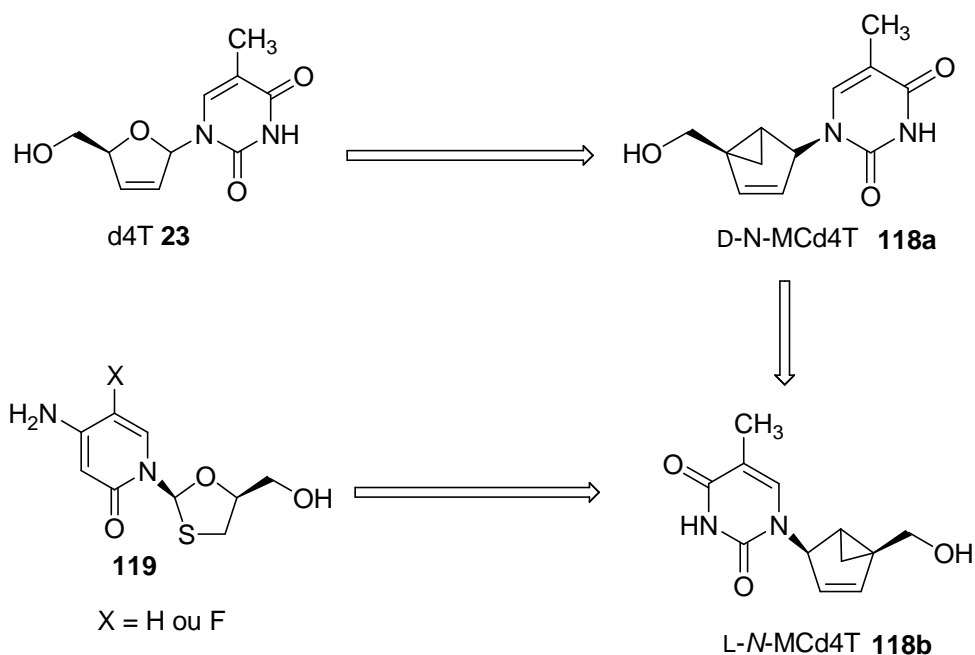


Figura 17. Agente anti-HIV 2',3'-dideidro-3'-deoxi-etiniltimidina

Igualmente Park e colaboradores<sup>97</sup>, propuseram modificações estruturais no d4T **23** e análogos para obtenção do L-N-MCd4T **118b**, um potente agente anti-HIV (Esquema 29).

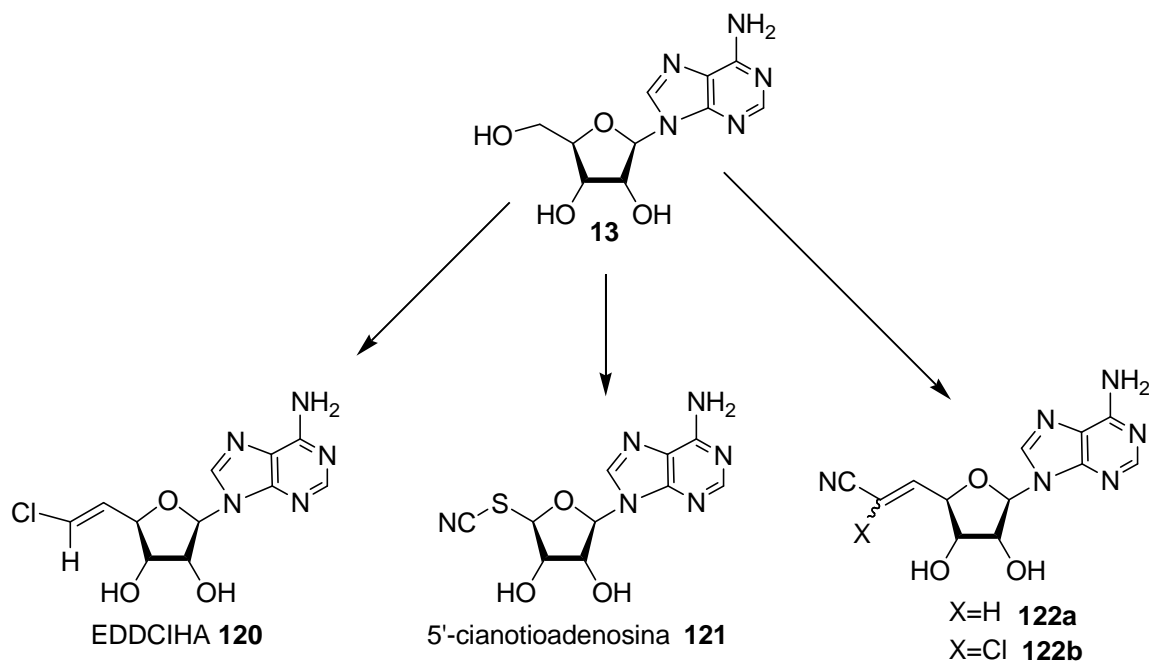
<sup>96</sup> Haraguchi, K.; Sumino, M; Tanaka, H. *J. Org. Chem*, **2006**, 71, 4433-4438.

<sup>97</sup> Park, A-Y.; Moon, H. R.; Kim, K. R.; Chun, M. W.; Jeong, L. S. *Org. Biomol. Chem*, **2006**, 4, 4065-4067.



### Esquema 29

Uma classe de agentes antivirais com propriedades citotóxicas foi recentemente reportada por Guillerm<sup>98</sup> e colaboradores, Esquema 30, obtidos a partir da adenosina.



### Esquema 30

<sup>98</sup> Guillerm, G.; Muzard, M.; Glapski, C.; Pillard, S.; De Clerq, E. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4, 1223-1226.



---

***Capítulo 2***

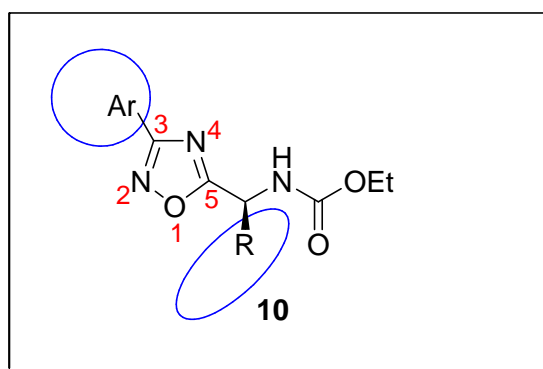
**Apresentação e Discussão dos Resultados**

---

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a preparação dos 1,2,4-oxadiazóis, suas características e dados físico-químicos. Em um segundo momento, serão apresentados e discutidos a síntese e caracterização dos calcogenonucleosídeos, rendimentos, mecanismos e seus dados espectrais.

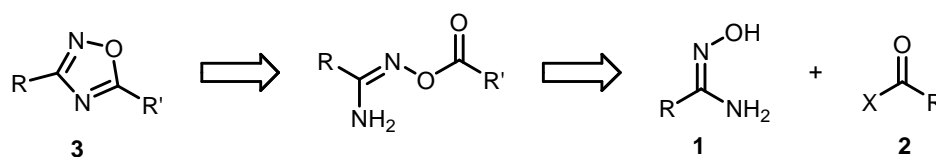
## 2.1. Preparação de 1,2,4-Oxadiazóis

Após extensiva revisão bibliográfica<sup>4-23</sup> sobre procedimentos para obtenção de oxadiazóis (Figura 2) decidiu-se pela estratégia de empregar arilamidoximas para ciclização com aminoácidos ativados e protegidos.



**Figura 2.** Estrutura geral dos 1, 2,4-oxadiazóis

A análise retrossintética do Esquema 31, mostra os precursores dos 1,2,4-oxadiazóis.

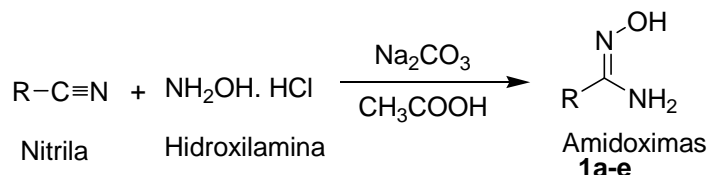


**Esquema 31**

Através de uma análise retrossintética do oxadiazol **3** (Esquema 24), pode-se inferir que a formação do heterociclo oxadiazólico, poderia ser obtido por uma dupla reação de adição nucleofílica, seguida de eliminações entre a arilamidoximas **1** e uma carboxila ativada **2**. A carboxila ativada poderia ser de aminoácidos, convenientemente protegidos em seu grupo  $\text{NH}_2$ .

### 2.1.1. Preparação das amidoximas

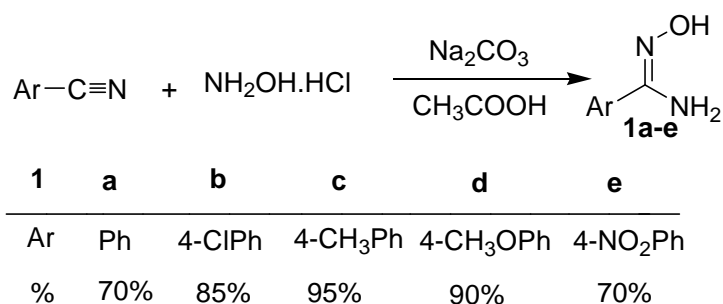
A preparação das amidoximas envolveu a reação entre uma nitrila e hidroxilamina, (Esquema 32) na presença de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H.



**Esquema 32**

A preparação de arilamidoximas **1a-e** leva em consideração o trabalho publicado por Eloy<sup>99</sup> e colaboradores, que emprega reações envolvendo nitrilas na preparação de 1,2,4-oxadiazóis.

Optou-se pelo emprego de amidoximas com grupamento R aromático, derivados de nitrilas aromáticas. Assim as arilamidoximas **1a-e** foram, preparadas pela reação das arilnitrilas com cloridrato de hidroxilamina em presença de carbonato de sódio, conforme Esquema 33. A opção por utilizar uma série, envolvendo o grupamento fenil e fenil 4- substituído, teve como objetivo estudar a influência dos grupos ativantes (4-Me, 4-MeO) e desativantes (4 -Cl e 4-NO<sub>2</sub>) na reatividade das arilnitrilas.



**Esquema 33**

<sup>99</sup> Eloy, F.; Lenaers, R. *Chem. Rev.*, **1962**, 62, 155 -159.

As arilamidoximas: benzamidoxima **a**, 4-clorobenzamidoxima **b**, 4-toluilamidoxima **c**; 4-metoxibenzamidoxima **d** e 4-nitrobenzamidoxima **e** foram obtidas com rendimentos de 70-95%.

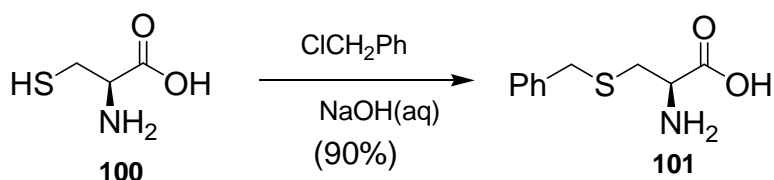
A obtenção das arilamidoximas foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (n-hexano/clorofórmio) 1:1 v/v. Os produtos após recristalizados em água, apresentaram-se como cristais esbranquiçados ou levemente amarelados.

### 2.1.2. Proteção dos aminoácidos

O grupamento amino de todos os aminoácidos foram protegidos. A *L*-cisteína também teve seu grupamento tiol protegido. Estas proteções tiveram por objetivo evitar a competição química durante a reação de ciclização posterior.

#### 2.1.2.1. Proteção do enxofre do grupo tiol do cloridrato de *L*-cisteína

A proteção da *L*-cisteína foi feita, utilizando cloreto de benzila em meio básico, conforme Esquema 34, gerando o grupo tiol protegido.



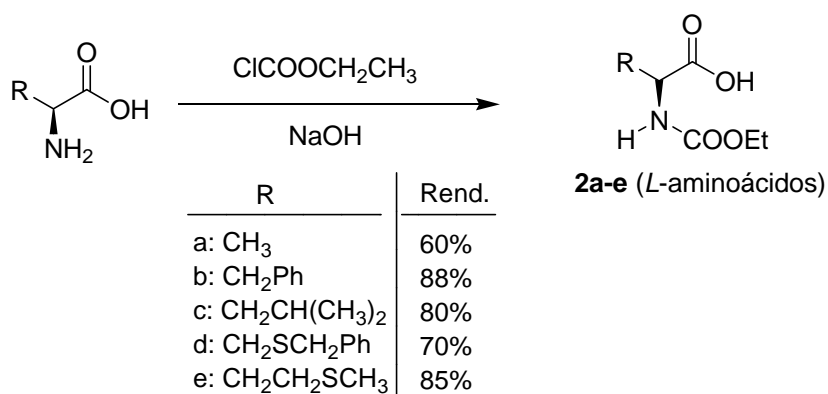
**Esquema 34**

Na proteção do enxofre do grupo tiol da *L*-cisteína, obteve-se um sólido branco com rendimento de 90%.

#### 2.1.2.2. Proteção do grupo amino dos aminoácidos

Os aminoácidos selecionados *L*-alanina; *L*-fenilalanina; *L*-leucina; *L*-S-benzil cisteína e *L*-metionina, foram convenientemente protegidos em seu grupo amino (NH<sub>2</sub>). A proteção do grupo amino dos aminoácidos foi feita através de

método clássico<sup>100</sup>, utilizando cloroformiato de etila em meio básico, formando os aminoácidos protegidos **1-5**, conforme o Esquema 35.



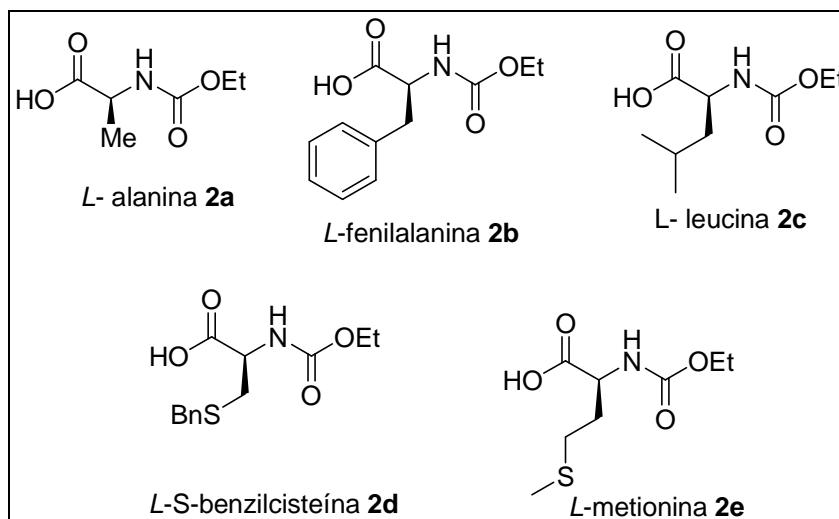
**Esquema 35**

A utilização do cloroformiato de etila como protetor para o grupamento amino (NH<sub>2</sub>) dos aminoácidos foi em virtude de disponibilidade, custo e principalmente por oferecer um bom rendimento na etapa. Outros grupos protetores poderiam ser empregados, tais como BOC, Fmoc, etc.

### 2.1.3. Rota sintética dos 1,2,4-oxadiazóis

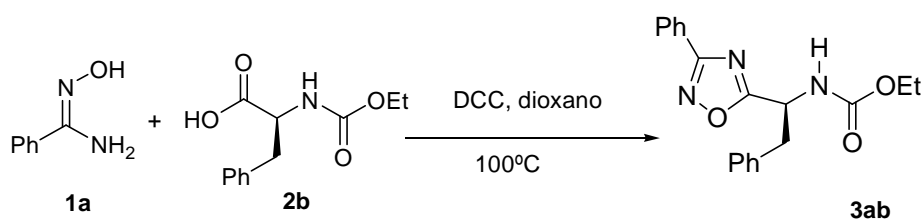
A rota sintética apropriada para preparação dos 1,2,4-oxadiazóis foi aplicada com os aminoácidos protegidos adequadamente, mostrados na Figura 18.

<sup>100</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G.M.; *In Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. ; John Wiley and Sons, New York, **1999**



**Figura 18.** Aminoácidos utilizados, protegidos

Estudos iniciais avaliaram o desempenho da reação usando a arilamidoxima derivada da benzonitrila na reação com *L*-fenilalanina protegida (Esquema 36).



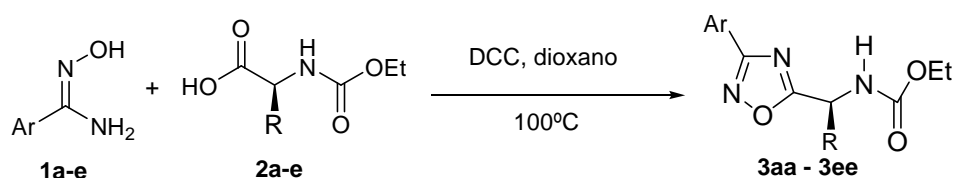
**Esquema 36**

A mistura de ácido carboxílico ativado com N, N' diciclohexilcarbodiimida (DCC) levou à acilação da arilamidoxima empregando dioxano como solvente, produzindo a acilamidoxima que não foi isolada e sofreu imediatamente a reação de ciclodesidratação, por aquecimento a 100°C, durante 8h. Assim, o 1,2,4-oxadiazol **3ab** foi obtido com 73% de rendimento após purificação. O grupo protetor carbamato não foi afetado nas condições reacionais empregadas.

A presente reação foi estendida a uma série de aminoácidos protegidos **2a-e**, com arilamidoximas **1a-e**. Todas as reações foram conduzidas utilizando dioxano como solvente e acompanhadas por cromatografia em camada delgada. Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

A única etapa reacional consistiu na reação de arilamidoximas **1a-e**, com os aminoácidos **2a-e**, sendo que o grupo amino destes *L*-aminoácidos foram protegidos com cloroformiato de etila. Através da adição de DCC, e aquecimento

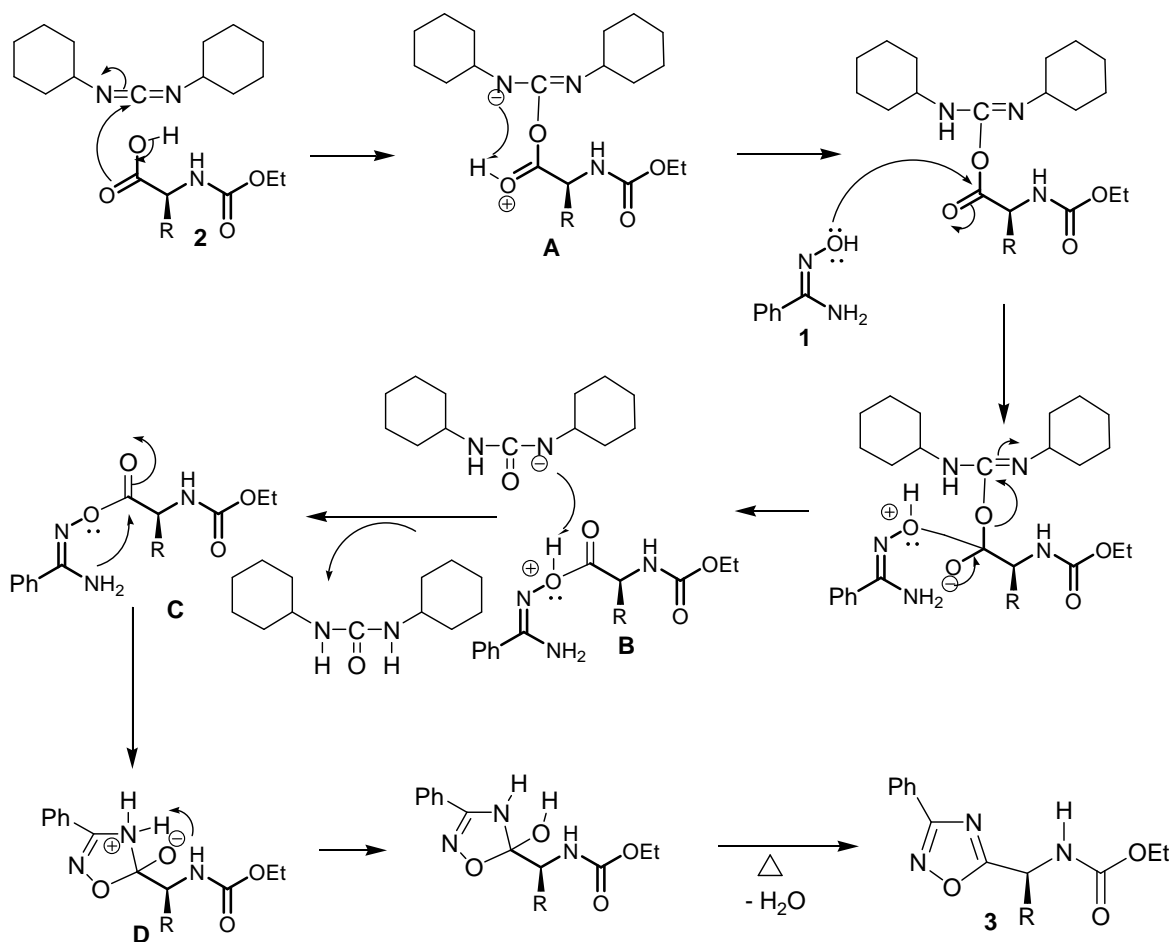
(~100-110°C, 8-12 h), ocorreu uma reação de adição nucleofílica à carbonila, com posterior desidratação do intermediário formado e, conseqüente formação dos 1,2,4-oxadiazóis correspondentes (**3aa-3ee**) conforme pode ser observado na rota sintética mostrada no Esquema 36.



**Esquema 36**

#### 2.1.4. Mecanismo proposto para formação dos 1,2,4- oxadiazóis

Muito embora os mecanismos envolvidos nas etapas intermediárias e final sejam, amplamente conhecidos o Esquema 32, mostra, a título ilustrativo, o provável mecanismo envolvido na rota sintética explorada, Esquema 37.



Esquema 37

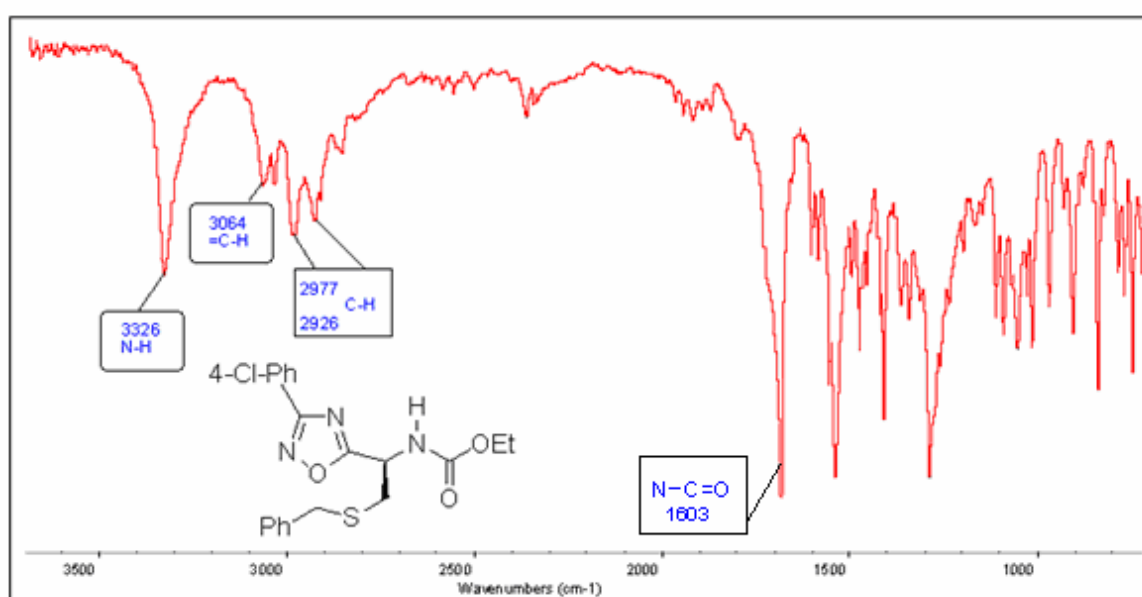
Imaginamos que o mecanismo da reação, inicie com um ataque nucleofílico do oxigênio hidroxílico da arilamidoxima **1** a carboxila do aminoácido **2**, previamente ativada com DCC, uma vez que no caso dessas reações da arilamidoxima o OH é mais nucleofílico que o NH<sub>2</sub>, formando **B** que após sucessivas transferências intramoleculares de hidrogênios, e eliminação de H<sub>2</sub>O (com o auxílio do DCC), levando ao intermediário acilado **C**. O intermediário **C** sofre um ataque nucleofílico do nitrogênio do grupo amina na carboxila, levando a formação de **D**, onde novamente ocorre eliminação de água, levando a formação do heterociclo oxadiazólico **3**.



A seguir serão discutidos, a título representativo os espectros de infravermelho e ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos 1,2,4-oxadiazóis<sup>101</sup>.

Espectros de infravermelho, isoladamente, não se constituem em ferramenta analítica conclusiva na identificação estrutural de compostos orgânicos, mas inegavelmente podem possibilitar inferências sobre estiramentos ou deformações de ligações químicas, que podem concorrer como evidências sobre a estrutura que planejamos preparar.

No espectro de infravermelho do composto **3bd**, o oxadiazol obtido através da reação da *p*-cloro benzamidoxima e do aminoácido *S*- benzilcisteína (Figura 19), entre outras bandas de deformação, observa-se a banda de deformação axial  $3326\text{ cm}^{-1}$ , evidenciando a presença da ligação química N-H. Em  $3064\text{ cm}^{-1}$  constata-se a banda de absorção da ligação =C-H que, juntamente com as bandas em  $1500$  e  $1400\text{ cm}^{-1}$ , comprovam a presença dos anéis aromáticos. A ciclização, formação do 1,2,4-oxadiazol, é evidenciada pela presença da banda de deformação da ligação N-C=O (carbamato) em  $1603\text{ cm}^{-1}$ .

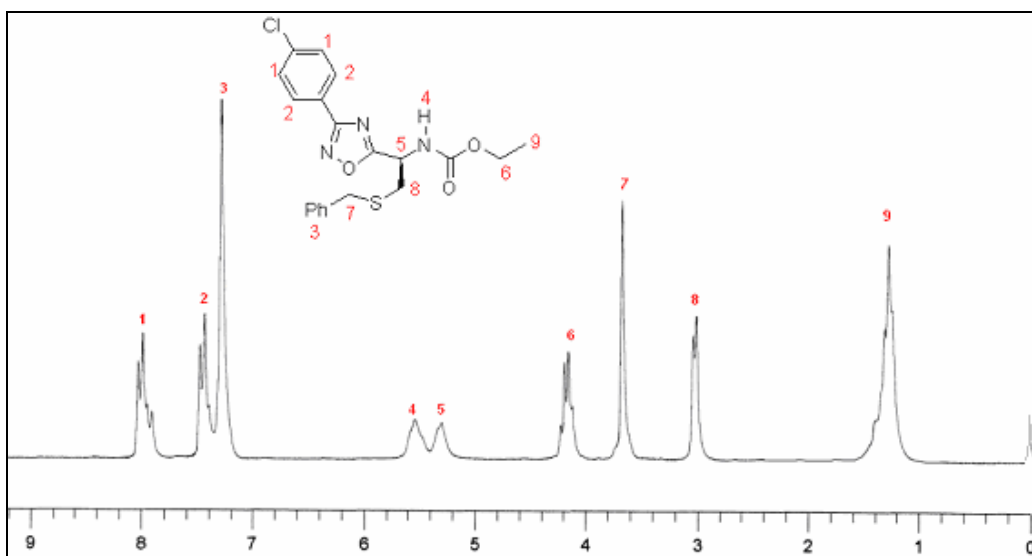


**Figura 19.** Espectro de infravermelho do 1,2,4-oxadiazol **3bd**

<sup>101</sup> Silverstein, R. M., Bassler, G. C., Morrill, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 5a. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **1994**. 387 p.

A utilização de análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio permitiu elucidar a estrutura do composto obtido, confirmando a obtenção dos compostos.

Para exemplificar, será discutida a atribuição dos sinais do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do composto **3bd** (Figura 20).



**Figura 20.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3bd** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 20), observa-se em 8,00 ppm um dubleto com constante de acoplamento  $J = 8,6$  Hz, referente a 2 hidrogênios aromáticos orto ao átomo de cloro, em 7,44 ppm outro dubleto com constante de acoplamento de  $J = 8,6$  Hz, relativo a 2 hidrogênios aromáticos meta ao átomo de cloro. Adicionalmente, na região compreendida entre 7,30 e 7,20 ppm encontra-se um multiplete relativo a 5 hidrogênios aromáticos nas posições orto, meta e para do grupamento benzila (3). Em 5,67 ppm encontra-se um dubleto com constante de acoplamento de  $J = 8,0$  Hz referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (NH). Na região compreendida entre 5,40 e 5,20 ppm observa-se um multiplete de 1 hidrogênio que se encontra entre o anel oxadiazólico e o átomo de nitrogênio. É importante ressaltar que a multiplicidade deste sinal se deve ao fato deste hidrogênio estar vizinho a hidrogênios diastereotópicos. Em 4,16 ppm

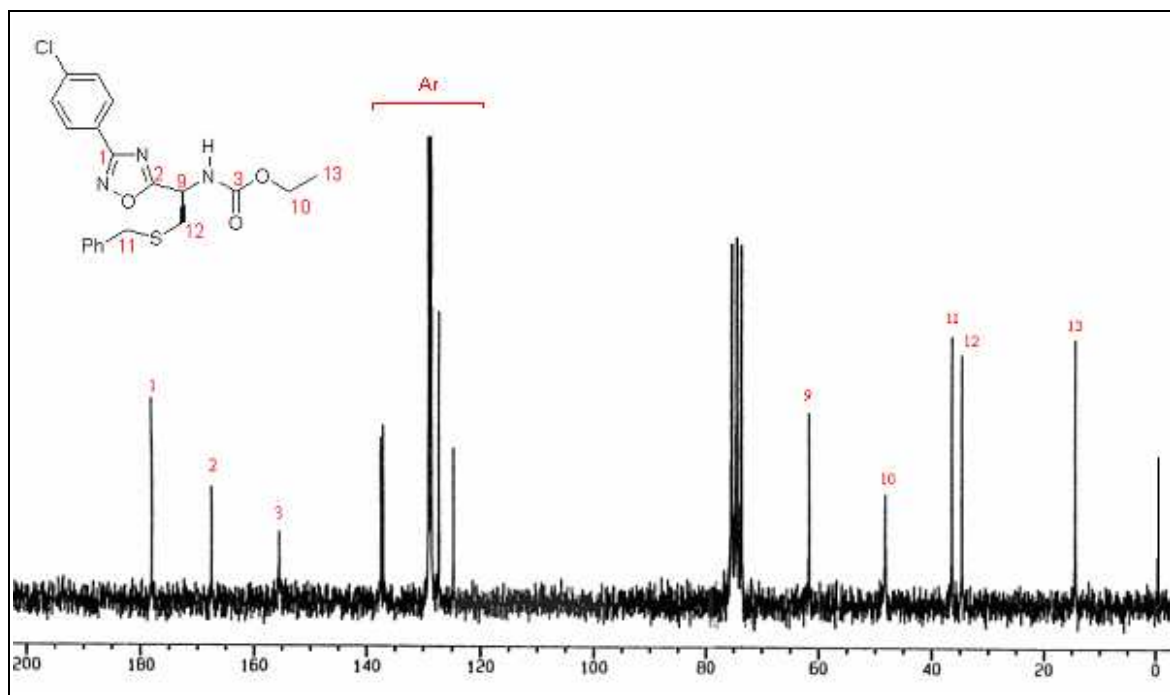
encontra-se um quarteto com constante de acoplamento de  $J= 7,0$  Hz, referente a 2 hidrogênios do grupamento etila. Os 2 hidrogênios do grupo benzila, ligado ao enxofre apresentam um singlete em 3,67 ppm. O outro grupo  $\text{CH}_2$  ligado ao átomo de enxofre é encontrado como dubleto em 3,01 ppm e constante de acoplamento de  $J= 6,0$  Hz. Os 3 hidrogênios do  $\text{CH}_3$  da etila encontram-se em 1,26 ppm na forma de um tripleto e constante de acoplamento de  $J= 7,2$  Hz

Todos os compostos obtidos foram também analisados por ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$ . Assim, como fizemos com a espectrometria de infravermelho e RMN de  $^1\text{H}$ , mostraremos a seguir o emprego desta técnica para identificar o composto **3bd** (Figura 21).

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 21), por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, 16 sinais, conforme o esperado.

A numeração utilizada segue uma ordem arbitrária partindo do campo baixo, menor blindagem, no sentido a campo alto, maior blindagem em relação ao TMS.

Em um deslocamento químico de 178,1 ppm encontra-se carbono C-1, correspondente ao carbono quaternário situado entre os dois átomos de nitrogênio do anel oxadiazólico. Com deslocamento químicos de 167,6 ppm encontra-se o carbono C-2, o outro carbono quaternário do anel oxadiazólico, este ligado a um átomo de nitrogênio e oxigênio. Em 155,6 ppm encontra-se o carbono C-3, sinal referente ao carbono da carbonila do grupamento carbamato.<sup>103</sup> Na região compreendida entre 137,5 e 124,8 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos dos 2 anéis aromáticos. O carbono C-9 relativo ao CH do centro quiral encontra-se 61,7 ppm. O carbono C-10 do  $\text{CH}_2$  da etila encontra-se em 48,3 ppm, de acordo com a literatura consultada. Com deslocamentos químicos de 36,5 e 34,7 ppm encontra-se os 2 carbonos, respectivamente C-11 e C-12, ambos ligados ao átomo de enxofre, coerente com a menor capacidade de desblindagem do enxofre em relação ao oxigênio, numa observação comparativa ao carbono C-10. O sinal do carbono C-13 refere-se ao  $\text{CH}_3$  do etila e encontra-se em 14,4 ppm.



**Figura 21.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3bd** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

É importante ressaltar que os espectros de infravermelho dos demais 1,2,4-oxadiazóis sintetizados, apresentam espectros semelhantes ao exemplo comentado, diferindo apenas na frequência dos sinais devidos a características particulares de cada composto, tais como natureza dos grupamentos, presença de substituintes aromáticos, etc.

Igualmente, os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  são muito semelhantes, sendo que as diferenças de multiplicidade e ou deslocamento químico são efeitos provocados pela vizinhança de cada núcleo de hidrogênio ou carbono.

A numeração empregada não tem nenhuma relação com a numeração da nomenclatura desta classe de compostos, apenas é uma alternativa para situar o leitor.

### 2.1.5. Rendimentos e dados físicos dos 1,2,4-oxadiazóis 3aa-3ee sintetizados

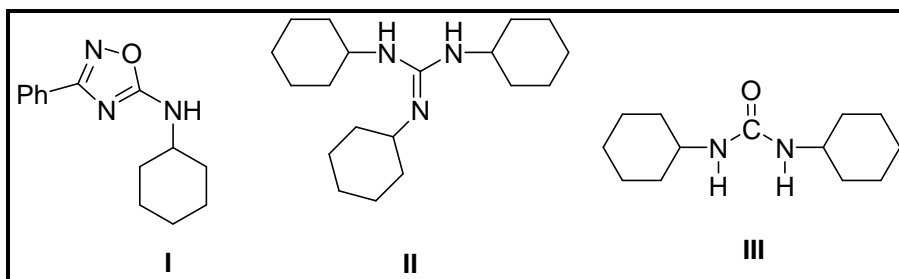
Na Tabela 1, são apresentados os reagentes, tempos reacionais, rendimentos, pontos de fusão e aspectos físicos dos 1,2,4-oxadiazóis sintetizados.

**Tabela 1.** Rendimentos e dados físicos dos 1,2,4-oxadiazóis **3aa-3ee**

Comp.	Ar	R	T (h)	Rend. (%)	PF °C
<b>3aa</b>	Ph	Me	8	73	77-79
<b>3ab</b>	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	9	75	93-94
<b>3ac</b>	Ph	<i>i</i> -Bu	8	76	óleo
<b>3ad</b>	Ph	CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> Ph	8	65	116-118
<b>3ae</b>	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	8	60	59-61
<b>3ba</b>	4-ClPh	Me	8	65	91-92
<b>3bb</b>	4-ClPh	CH <sub>2</sub> Ph	9	82	99-100
<b>3bc</b>	4-ClPh	<i>i</i> -Bu	12	75	óleo
<b>3bd</b>	4-ClPh	CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> Ph	12	80	129-130
<b>3be</b>	4-ClPh	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	10	79	óleo
<b>3ca</b>	4-MePh	Me	8	70	88-89
<b>3cb</b>	4-MePh	CH <sub>2</sub> Ph	8	70	87-89
<b>3cc</b>	4-MePh	<i>i</i> -Bu	10	80	óleo
<b>3cd</b>	4-MePh	CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> Ph	8	72	124-126
<b>3ce</b>	4-MePh	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	8	73	óleo
<b>3da</b>	4-MeOPh	Me	8	60	117-118
<b>3db</b>	4-MeOPh	CH <sub>2</sub> Ph	8	70	95-97
<b>3dc</b>	4-MeOPh	<i>i</i> -Bu	8	64	óleo
<b>3dd</b>	4-MeOPh	CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> Ph	10	73	124-126
<b>3de</b>	4-MeOPh	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	10	70	96-98
<b>3ea</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	Me	8	71	113-114
<b>3eb</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	8	65	102-104
<b>3ec</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	<i>i</i> -Bu	8	73	óleo
<b>3ed</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> Ph	8	60	óleo
<b>3ee</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	8	68	óleo

Os 1,2,4-oxadiazóis, foram purificados por coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila 7:3 v/v. As frações coletadas da coluna foram analisadas através de espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, onde verificou-se, além da formação dos 1,2,4-oxadiazóis, a formação de produtos secundários (5-15%), derivado da reação cruzada entre o DCC e arilamidoximas, 5-ciclohexilamino-3-aryl-1,2,4-oxadiazol **I**, N, N', N''-

ciclohexilguanidina **II** e a N,N'-diclohexil uréia **III**. (Figura 22) de acordo com o trabalho publicado por Tabei e colaboradores.<sup>102</sup>



**Figura 22.** Produtos secundários da reação entre DCC e arilamidoximas

Os produtos obtidos são sólidos ou óleos, à temperatura ambiente, alguns são instáveis e foram armazenados por longo tempo sob refrigeração. Para alguns compostos foi necessário a purificação através de placas preparativas, para remover subprodutos da reação **I-III**.

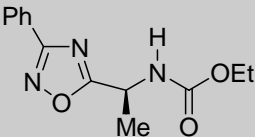
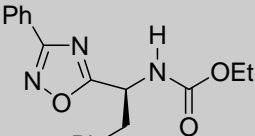
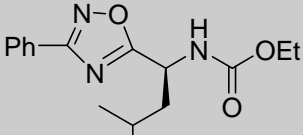
O rendimento de 60 a 82%, pode ser considerado satisfatório, avaliando a possibilidade de formação de produtos secundários, conforme estudos já publicados. Dentre os objetivos traçados, um era verificar a influência dos substituintes ativantes e desativantes do anel aromático das arilamidoximas **1a-e**, no que podemos inferir que não exerceram influência sobre a reatividade e ou rendimento das reações..

#### 2.1.6. Dados espectrais dos 1,2,4 - oxadiazóis 3aa-3ee

Os 1,2,4-oxadiazóis foram caracterizados através de análise dos dados espectrais de Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , como pode ser observado na Tabela 2.

<sup>102</sup> Tabei, K, Kawashima, E. *J. Heterocyclic Chem.* 1986, 23, 1657-1660.

Tabela 2. Dados espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis 3aa-3ee

Produto	IV v (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ= ppm	<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz) δ=ppm
 <chem>CCOC(=O)N[C@@H](C)c1nc(C2=CC=CC=C2)no1</chem> C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> <b>3aa</b>	3304, 2936, 1699, 1681	8,05 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H); 7,40-7,50 (m, 3H); 6,43 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H); 5,10-5,30 (m, 1H); 4,12 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 1,63 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H); 1,19 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H)	179,70; 167,7; 155,60; 130,80 128,30; 126,90; 126,1; 60,90; 44,20; 18,90; 14,00.
 <chem>CCOC(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)c2nc(C3=CC=CC=C3)no2</chem> C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> <b>3ab</b>	3313, 2978, 1694, 1679	8,05 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H); 7,40-7,50 (m, 3H); 7,20-7,30 (m, 3H); 7,13 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 5,78 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); 5,4-5,50 (m, 1H); 4,10 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H); 3,31 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H); 1,19 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H)	178,50; 168,0; 155,60; 134,90; 131,10; 129,30; 129,10; 128,6; 127,30; 126,30; 61,30; 49,60; 39,50; 14,20.
 <chem>CCOC(=O)N[C@@H](C(C)C)c1nc(C2=CC=CC=C2)no1</chem> C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> <b>3ac</b>	3305, 2929, 1699, 1659	8,06 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H); 7,40-7,50 (m, 3H); 5,45 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 4,13 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H); 1,70-1,90 (m, 3H); 1,20 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H); 0,99 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 6H)	179,50; 167,50; 155,70; 130,50; 128,10; 126,80; 126,10; 60,50; 55,00; 34,30; 24,80; 24,00; 13,80.

**Tabela 2.** Dados espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis (cont.)

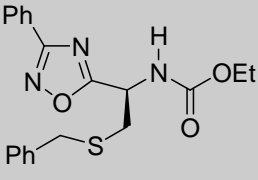
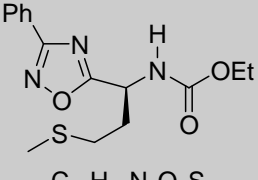
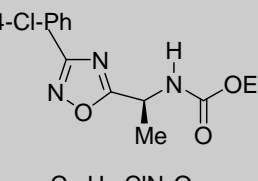
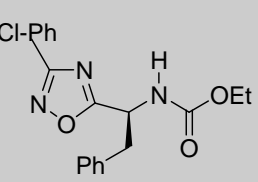
Produto	IV $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) $\delta = \text{ppm}$	$^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) $\delta = \text{ppm}$
 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ <b>3ad</b>	3324, 2926, 1706, 1682	8,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,20-7,30 (m, 5H); 5,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 5,20-5,40 (m, 1H); 4,17 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,03 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H); 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)	177,70; 167,90; 155,60; 136,90; 130,90; 128,50; 128,20; 127,10; 126,80; 126,00; 61,20; 47,90; 35,90; 34,10; 14,10.
 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ <b>3ae</b>	3304, 2929, 1682, 1651	8,06 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,40- 7,50 (m, 3H); 5,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 5,20-5,40 (m, 1H); 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,20-2,40 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,26 (t, $J =$ 6,9 Hz, 3H)	178,7; 168,1; 155,8; 131,2; 128,4; 127,3; 126,3; 61,4; 47,8; 33,0; 29,6; 15,3; 14,3.
 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$ <b>3ba</b>	3305, 2983, 1685, 1675	7,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 6,25 (d, $J =$ 7,8 Hz, 1H); 5,10-5,20 (m, 1H); 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,18 (t, $J =$ 7,0 Hz, 3H)	179,9; 167,0; 155,5; 136,9; 128,7; 128,3; 124,7; 61,0; 53,2; 19,0; 14,1.
 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$ <b>3bb</b>	3318, 2986, 1694, 1641	7,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,20-7,30 (m, 3H); 7,09 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 5,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 4,13 (q, $J =$ 7,1 Hz, 2H); 3,31 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H); 1,23 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H).	178,7; 167,0; 155,6; 136,0; 135,0; 128,8; 128,7; 128,3; 128,2; 126,8; 124,6; 61,0; 49,5; 34,5; 14,1.



Tabela 2. Dados espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis (cont.)

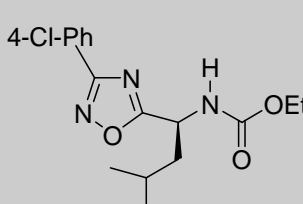
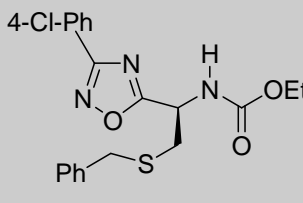
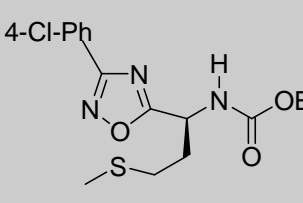
Produto	IV v (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ= ppm	<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz) δ=ppm
 <p>C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> <b>3bc</b></p>	3307, 2930, 1697, 1679	7,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 7,35 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 5,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); 5,00-5,20 (m, 1H); 4,07 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 1,6-1,9 (m, 3H); 1,16 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H); 0,92 (d, , <i>J</i> = 6,4 Hz, 6H)	180,4; 167,9; 153,7; 137,8; 129,6; 129,2; 125,5; 56,2; 43,5; 35,3; 25,9; 25,1; 14,9.
 <p>C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S <b>3bd</b></p>	3326, 2977, 1683, 1641	8,00 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H); 7,44 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H); 7,20-7,30 (m, 5H); 5,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); 5,20-5,40 (m, 1H); 4,16 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 3,67 (s, 2H); 3,01 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H); 1,26 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)	178,1; 167,6; 155,6; 137,5; 137,1; 129,1; 128,8; 128,6; 128,0; 127,4; 124,8; 61,7; 48,3; 36,5; 34,7; 14,4.
 <p>C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S <b>3be</b></p>	3304, 2928, 1694, 1651	8,00 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H); 7,43 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H); 6,39 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 4,17 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 2,62 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 2,20-2,40 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,26 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H)	178,9; 167,0; 155,8; 137,0; 128,7; 128,3; 124,6; 61,2; 47,5; 32,4; 29,5; 15,0; 14,1.

Tabela 2. Dados espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis (cont.)

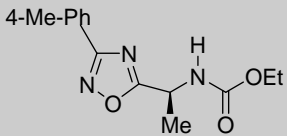
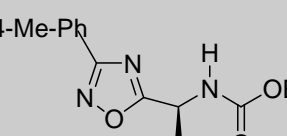
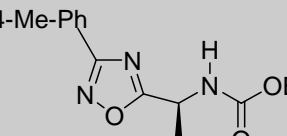
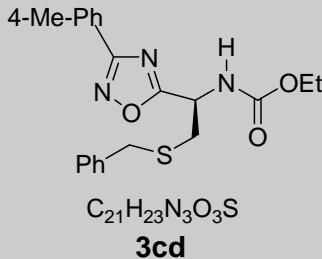
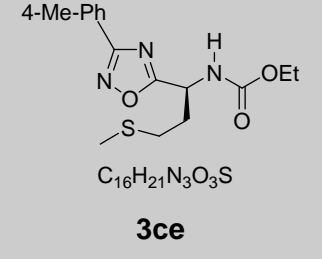
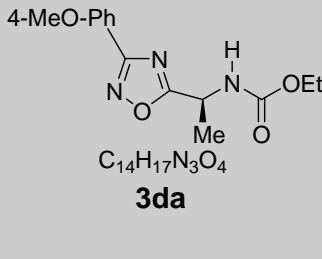
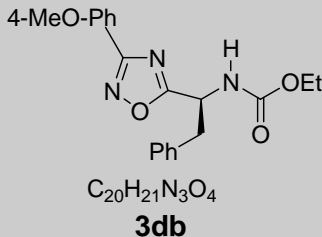
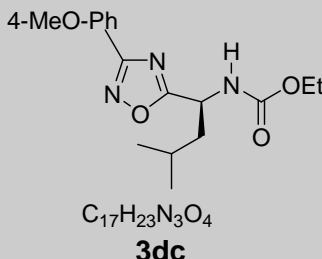
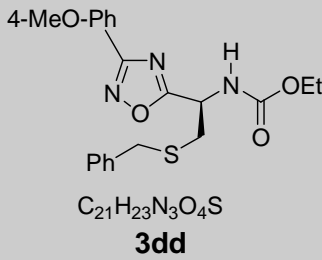
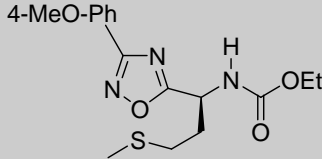
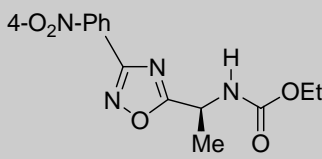
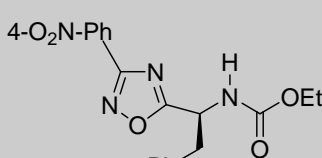
Produto	IV v (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ= ppm	<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz) δ=ppm
 <chem>CCOC(=O)N[C@@H](C)c1nc(C2=CC=C(C)C2)no1</chem> C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> <b>3ca</b>	3290, 2930, 1715, 1656	7,93 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 6,37 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H); 5,10-5,30 (m, 1H); 4,11 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,63 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H); 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)	179,5; 167,8; 155,6; 141,1; 129,1; 127,0; 123,4; 60,9; 44,2; 21,0; 19,1; 14,1.
 <chem>CCOC(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)c2nc(C3=CC=C(C)C3)no2</chem> C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> <b>3cb</b>	3306, 2980, 1690, 1659	7.93 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H); 7.22 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 7,10-7,20 (m, 5H); 6,04 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H); 5,30-5,50 (m, 1H); 4,05 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 3,28 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)	178.3; 167.9; 155.6; 141.2; 135,0; 129,1; 128,9; 128,2; 127,1; 126,9; 123,4; 61,1; 49,6; 39,3; 21,2; 14,1.
 <chem>CCOC(=O)N[C@@H](C(C)C)c1nc(C2=CC=C(C)C2)no1</chem> C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> <b>3cc</b>	3310, 2934, 1697, 1649	7,94 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 7,23 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 6,55 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H); 5,10-5,30 (m, 1H); 4,15 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,50-1,90 (m, 3H); 1,22 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H); 0,95 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 6H)	179,4; 167,6; 155,7; 140,8; 128,9; 126,8; 123,4; 60,6; 46,6; 41,9; 24,2; 24,0; 20,8; 13,9.

Tabela 2. Dados espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis (cont.)

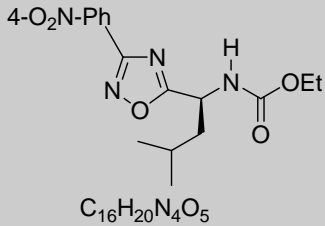
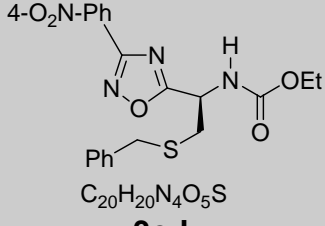
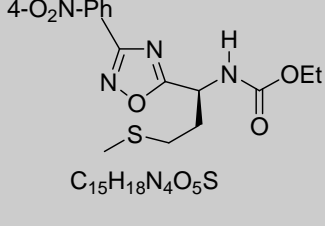
Produto	IV v (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ= ppm	<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz) δ=ppm
 <p> <chem>Cc1ccc(cc1)c2nc3oc(cc3n2)C[C@@H](C)N(C)C(=O)OCC</chem>                      C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S  <b>3cd</b> </p>	3304,2 939, 1692, 1659	7,94 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 7,29 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 7,10-7,20 (m, 5H); 5,84 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 5,30-5,40 (m, 1H); 4,15 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,00 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); 1,25 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)	177,6; 168,2; 155,6; 141,6; 137,0; 129,4; 128,9; 128,7; 128,5; 127,3; 124,8; 61,5; 48,2; 36,3; 34,5; 21,4; 14,4.
 <p> <chem>Cc1ccc(cc1)c2nc3oc(cc3n2)C[C@@H](C)N(C)C(=O)OCC</chem>                      C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S  <b>3ce</b> </p>	3305, 2925, 1702, 1669	7,93 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 7,24 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 6,39 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 4,15 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 2,62 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,10-2,30 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 1,24 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)	178,5; 167,8; 155,8; 141,2; 129,1; 128,5; 127,0; 123,2; 66,5; 51,0; 29,4; 21,1; 14,9; 14,1.
 <p> <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2nc3oc(cc3n2)C[C@@H](C)N(C)C(=O)OCC</chem>                      C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  <b>3da</b> </p>	3302, 2985, 1731, 1691	7,90 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H); 6,87 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 5,80 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 5,00-5,20 (m, 1H); 4,06 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 3,75 (s, 3H); 1,56 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H); 1,16 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H)	179,4; 167,7; 161,8; 155,6; 128,9; 118,8; 114,0; 61,2; 55,1; 44,4; 19,6; 14,3.

**Tabela 2.** Dados espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis (cont.)

Produto	IV v (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ= ppm	<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz) δ=ppm
 <p>C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> <b>3db</b></p>	3308, 2970, 1686, 1659	7,84 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 6,9-7,1 (m, 5H); 6,80 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 5,76 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 3,96 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 3,64 (s, 3H); 3,16 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H); 1,04 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)	178,1; 167,6; 161,7; 155,6; 135,0; 129,0; 128,9; 128,3; 126,9; 118,7; 113,9; 61,1; 55,0; 49,6; 39,3; 14,2.
 <p>C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> <b>3dc</b></p>	3305, 2934, 1697, 1659	7,99 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H); 6,95 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H); 6,32 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H); 5,10-5,20 (m, 1H); 4,15 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 1,5-1,9 (m, 3H); 1,22 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H); 0,97 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 6H)	179,3; 167,5; 161,5; 155,8; 128,6; 118,6; 113,5; 60,8; 54,7; 46,7; 42,2; 24,2; 23,1; 14,0.
 <p>C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S <b>3dd</b></p>	3310, 2929, 1692, 1663	7,98 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 7,2-7,3 (m, 5H); 6,95 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 5,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 4,15 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,66 (s, 2H); 3,00 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H); 1,21 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)	177,5; 167,9; 161,8; 155,6; 137,1; 128,9; 128,7; 128,4; 127,1; 118,6; 114,1; 61,4; 55,1; 48,1; 36,2; 34,5; 14,3.

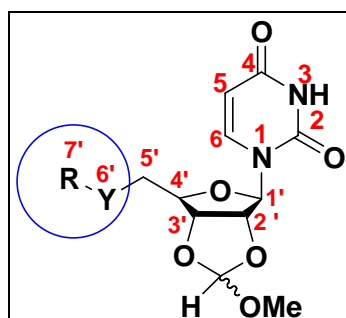
<b>Tabela 2. Dados espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis (cont.)</b>			
Produto	IV v (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ= ppm	<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz) δ=ppm
 <chem>C16H21N3O4S</chem> <b>3de</b>	3296, 2932, 1736, 1679	8,00 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H); 6,97 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H); 6,21 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 4,16 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,63 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 2,20-2,40 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,25 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H)	178,3; 167,6; 161,6; 155,7; 128,7; 118,6; 113,9; 61,1; 55,0; 47,6; 32,7; 29,5; 15,0; 14,2.
 <chem>C13H14N4O5</chem> <b>3ea</b>	3283, 2930, 1726, 1675	8,0-8,2 (m, 4H); 6,06 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H); 5,10-5,20 (m, 1H); 4,08 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 1,60 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H); 1,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)	180,7; 166,4; 155,6; 149,2; 132,2; 128,1; 123,7; 61,2; 50,1; 19,2; 14,2.
 <chem>C19H18N4O5</chem> <b>3eb</b>	3305, 2920, 1695, 1659	8,1-8,3 (m, 4H); 7,10-7,30 (m, 5H); 6,33 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H); 5,40-5,50 (m, 1H); 4,10 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 3,35 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H); 1,15 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H)	179,5; 166,3; 155,5; 149,0; 135,0; 131,9; 128,7; 128,2; 127,9; 126,8; 123,5; 61,0; 53,2; 38,8; 14,0.

**Tabela 2.** Dados espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis (cont.)

<b>Produto</b>	<b>IV v (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ= ppm</b>	<b><sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ=ppm</b>
 <p><b>3ec</b> C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub></p>	3305, 2931, 1696, 1654	8,20-8,40 (m, 4H); 6,28 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H); 5,2-5,3 (m, 1H); 4,15 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 1,60-1,90 (m, 3H); 1,24 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H); 0,96 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 6H)	180,6; 166,3; 155,8; 149,0; 133,2; 128,0; 123,6; 61,0; 46,9; 41,9; 24,2; 21,2; 14,1.
 <p><b>3ed</b> C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S</p>	3305, 2925, 1697, 1659	8,20-8,40(m, 4H); 7,20-7,40 (m, 5H); 5,98 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 5,30-5,40 (m, 1H); 4,13 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,05 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H); 1,26 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)	178,8; 166,6; 155,6; 149,2; 136,9; 132,0; 128,7; 128,4; 128,2; 127,2; 123,8; 61,6; 48,2; 36,3; 34,3; 14,3.
 <p><b>3ee</b> C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S</p>	3305, 2925, 1683, 1649	8,2-8,4 (m, 4H); 6,42 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 5,20-5,40 (m, 1H); 4,17 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 2,69 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 2,20-2,40 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,27 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)	179,7; 166,3; 155,8; 149,0; 132,0; 127,0; 123,7; 61,2; 47,6; 32,3; 29,5; 15,0; 14,1.

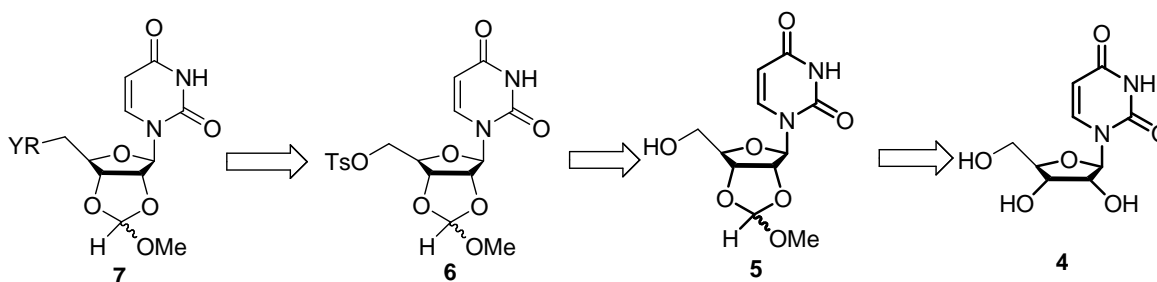
## 2.2. Preparação dos calcogenonucleosídeos

Para a obtenção dos calcogenonucleosídeos, inicialmente protegeu-se a uridina na forma de seu metoxilideno acetal. Posteriormente a hidroxila primária foi transformada em um bom grupo de saída, que sofre substituição nucleofílica com uma série de nucleófilos de calcogênios.



**Figura 8.** Estrutura geral dos calcogenonucleosídeos

A análise retrossintética do Esquema 38, mostra os precursores dos calcogenonucleosídeos.



**Esquema 38**

Através de uma análise retrossintética do calcogenonucleosídeo **7** (Esquema 38), pode-se inferir que o composto **7**, poderia ser obtido por uma substituição nucleofílica, utilizando ânions tiolatos, selenolatos ou teluratos alquílicos ou arílicos sobre **6**. O intermediário **6** seria obtido por uma ativação da hidroxila do carbono 5', por substituição nucleofílica, utilizando cloreto de tosila. E **5** poderia ser obtido por uma dupla reação de adição nucleofílica entre a uridina **4** e

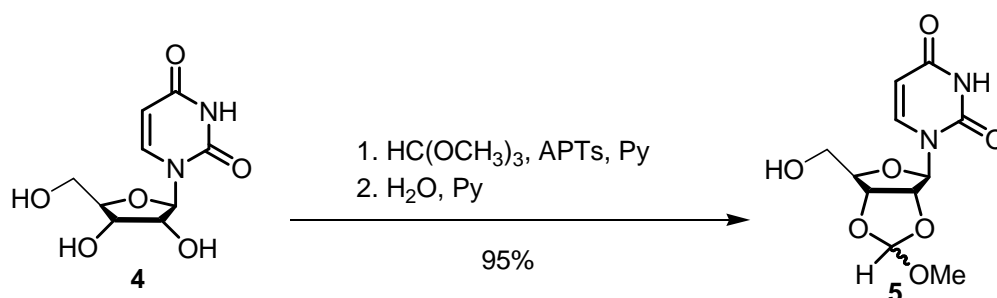
trimetillortoformiato. Efetivamente, as seqüências reacionais desenvolvidas estão nos Esquemas 33,34 e 35.

### 2.2.1. Proteção da uridina

Na busca de modificações estruturais de nucleosídeos, selecionou-se a uridina **6**, com o objetivo de introduzir grupamentos específicos, fundamentalmente no sentido de agregar valor bioquímico que suscite estudos de aplicação dos compostos obtidos em farmacologia ou pesquisas afins. A escolha da uridina, entre outras razões, se deve primeiro por ser acessível comercialmente e apresentar uma estrutura interessante sobre o ponto de vista sintético. Assemelha-se ao bloco básico de inúmeros compostos comercialmente explorados, além de ser estável e apresentar boa solubilidade em solventes orgânicos medianamente polares.

A uridina **4** (Esquema 39) tem na sua estrutura dois heterociclos, um nitrogenado, a uracila e a furanose. Na cadeia furanosídica temos três grupamentos OH, um primário, posição 5' e dois secundários, posições 2' e 3'. Com base em estudos anteriores e publicações recentes, foi estabelecido como alvo a inserção de grupamentos contendo calcogênios em substituição ao OH do álcool primário. A consecução da proposta exigiu a proteção dos OH secundários, para evitar reações indesejadas. A proteção do composto **4** foi conduzida empregando ácido *p*-toluenossulfônico e piridina com adição subsequente de ortoformiato de trimetila. Após 24 horas de agitação a mistura reacional foi tratada com água e piridina, fornecendo **5** em 95% de rendimento. A proteção das hidroxilas secundárias foi conseguida com sucesso, com rendimento de 95% do produto **5**, após lavagem com tolueno, para remoção de traços de sub-produtos da reação. O produto obtido não requer purificação e apresenta-se como um sólido branco, sem cheiro característico e estável, passível de conservação por longo período. O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada até o total consumo do material de partida.



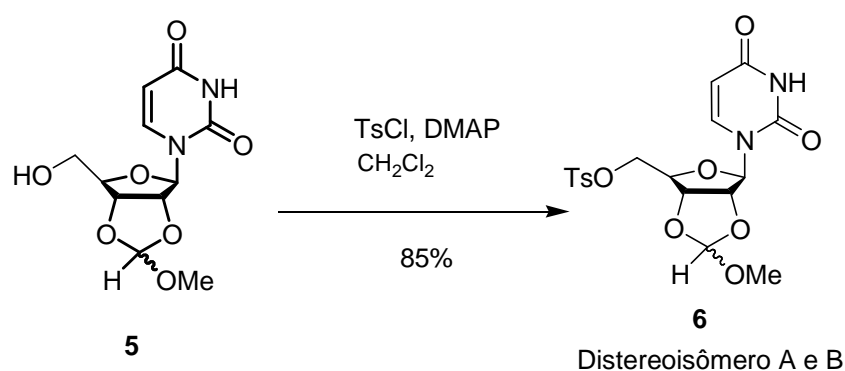


Esquema 39

### 2.2.2. Tosilação da posição 5' da uridina protegida

A estratégia de inserir grupamentos calcogenetos alquílicos ou arílicos na uridina protegida **5**, envolve uma etapa intermediária, pois o grupamento OH é extremamente resistente a reações de substituições. Foi necessário a substituição do grupo OH primário, por um grupamento mais suscetível à substituição nucleofílica futura, seguindo os métodos clássicos deste tipo de reação.

A reação foi conduzida dissolvendo a uridina protegida **5** em diclorometano, seguida da adição de DMAP e, posteriormente, uma solução de cloreto de tosila em diclorometano. A reação ocorreu à temperatura ambiente, atmosfera inerte e, no “quençh” da reação, adicionou-se THF. A solução turva foi filtrada para fornecer o produto **6**, com até 85% do produto bruto, geralmente na forma de dois diastereoisômeros. (Esquema 40).



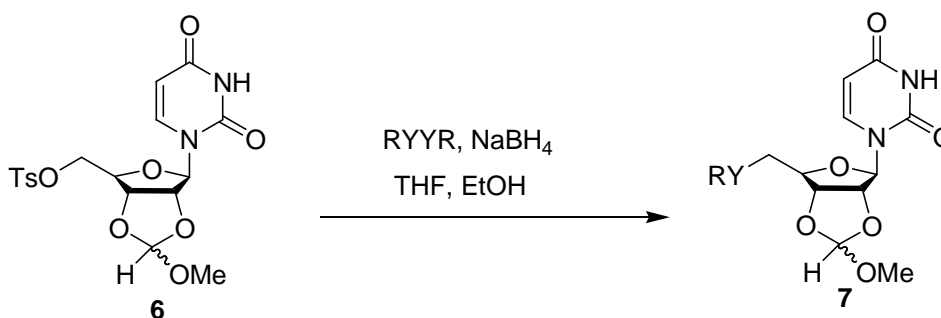
Esquema 40

É importante ressaltar que a bibliografia consultada<sup>93</sup> não faz referências mas, o produto, além da mistura diastereoisomérica, ainda apresentou traços do

material de partida, o que exigiu uma purificação através de coluna cromatográfica, que foi otimizada durante o desenvolvimento do trabalho. A condição ideal obteve-se utilizando um gradiente de hexano/acetato de etila, iniciando com 9:1, removendo o material de partida remanescente. Para arraste do produto, composto **6**, foi necessário eluir com um gradiente 7:3 (v/v) hexano/acetato de etila.

### 2.2.3. Substituição do grupo tosila por ânions calcogenolatos

A substituição do grupo tosila por nucleófilos previamente selecionados, levou à obtenção de onze compostos inéditos e os rendimentos estão mostrados no Esquema 41.



Esquema 41

A reação foi conduzida sob atmosfera inerte. Primeiramente introduziu-se o dicalcogeneto apropriado, seguido NaBH<sub>4</sub> e etanol anidro, após um período de 10 minutos para formação do ânion calcogenolato, adicionou-se a uridina protegida e tosilada dissolvida em THF anidro.

A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas, com acompanhamento por placa cromatográfica. A solução foi filtrada e os solventes foram removidos por rota-evaporação. Uma espuma esbranquiçada foi obtida e após secagem em bomba de alto vácuo resultou em um sólido que foi dissolvido em clorofórmio e extraído com diclorometano e após a remoção do solvente o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano/acetato de etila). Os rendimentos são apresentados no Tabela 3. Os produtos obtidos foram caracterizados através de espectroscopia na região do infravermelho, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, que serão discutidos no decorrer deste capítulo.

### 2.2.4. Rendimento dos calcogenonucleosídeos

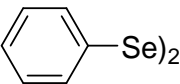
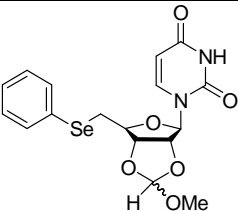
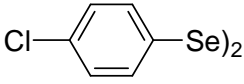
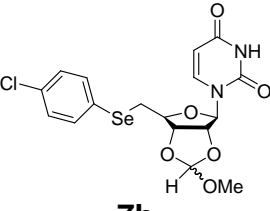
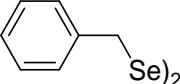
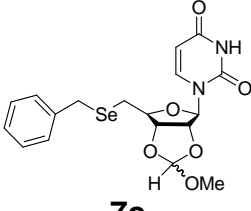
Analisando a Tabela 3, podemos fazer algumas afirmações. Os diferentes calcogenolatos, de enxofre, selênio e telúrio, não apresentaram diferenças significativas quanto ao rendimento das reações.

A presença de R alquílicos ou arílicos nos dicalcogenetos, mesmo grupamentos ativantes e desativantes não mostraram diferenças relevantes na performance da reação.

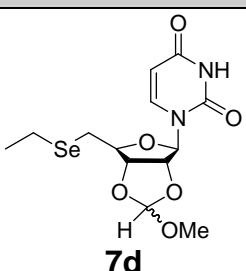
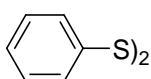
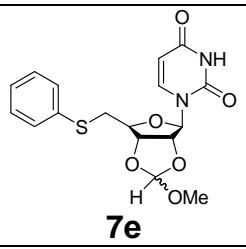
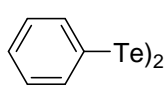
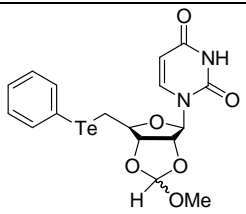
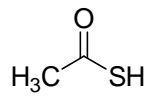
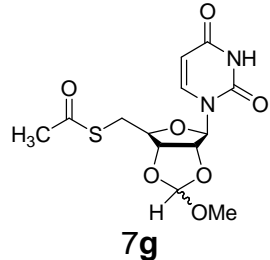
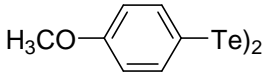
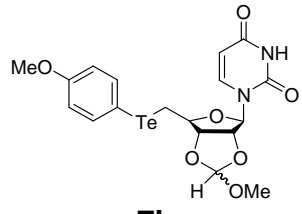
A formação de mistura de diastereoisômeros dificultou a obtenção dos pontos de fusão e rotação óptica dos compostos obtidos.

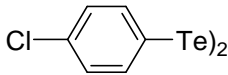
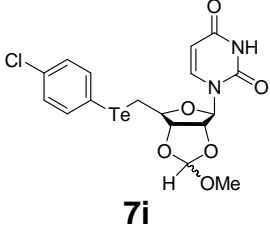
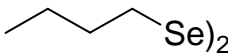
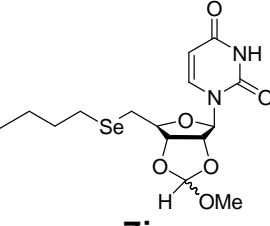
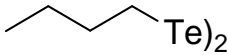
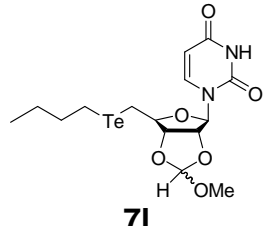
Os dados referentes às características dos produtos, ao tempo reacional e aos rendimentos dos mesmos, estão descritos na Tabela 3.

**Tabela 3.** Rendimento e dados físicos dos calcogenonucleosídeos **9 a-l**

Nucleófilo	Produto	Rend.	Rotação Óptica $[\alpha]_D^{20}$ $\lambda=589\text{ nm } 20^\circ\text{C}$ Cella de 10 dm em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$
	 <b>7a</b>	75%	+19
	 <b>7b</b>	72 %	+23
	 <b>7c</b>	70%	0

**Tabela 3.** Rendimento e dados físicos dos calcogenonucleosídeos **9 a-l** (cont.)

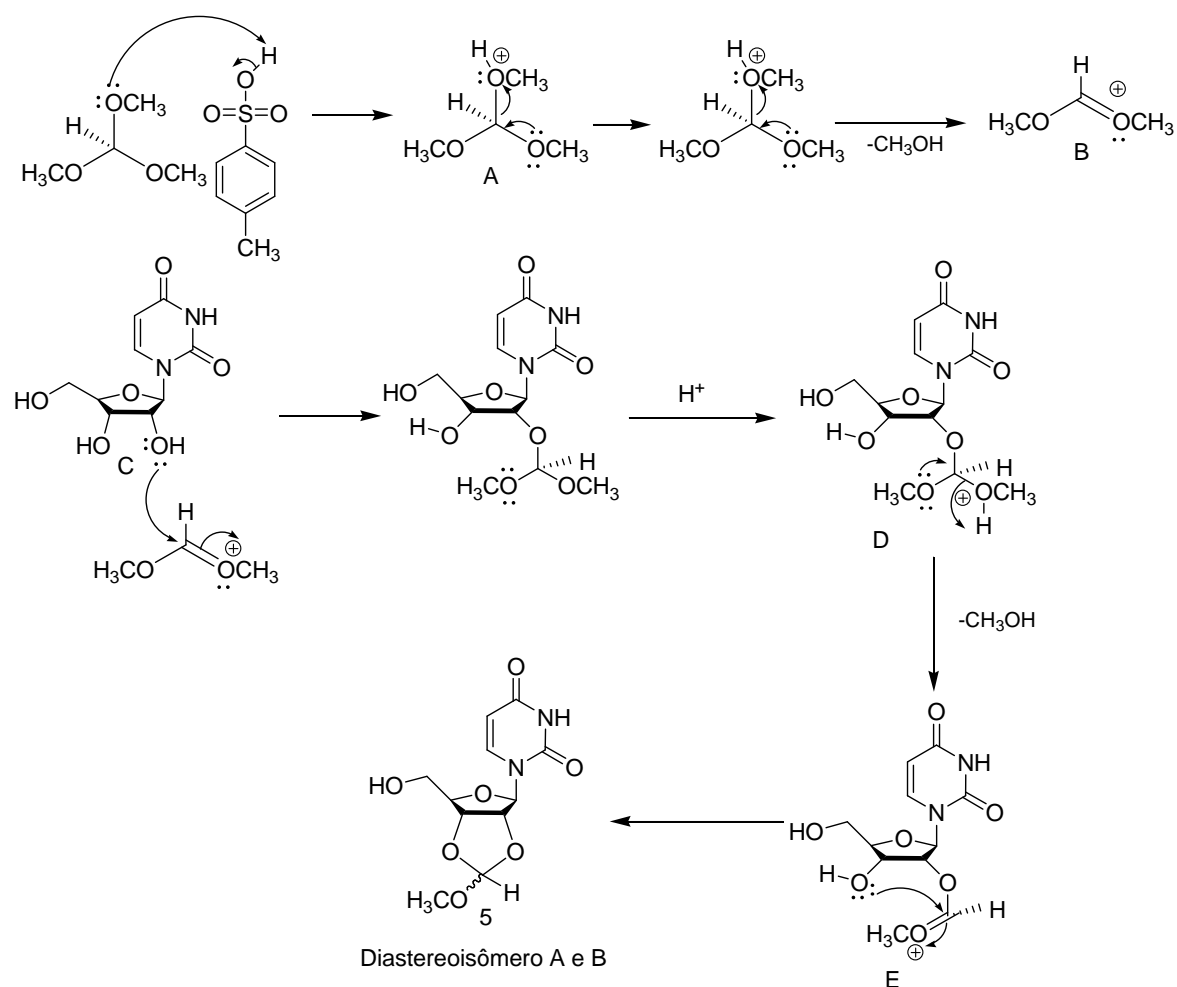
Nucleófilo	Produto	Rend. PF	Rotação Óptica $[\alpha]_D^{20}$ $\lambda=589\text{ nm } 20^\circ\text{C}$ Cella de 10 dm em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Se})_2$	 <b>7d</b>	67%	+9
	 <b>7e</b>	77%	+23
	 <b>7f</b>	78%	+12
	 <b>7g</b>	85%	+1
	 <b>7h</b>	60 %	-2

<b>Tabela 3.</b> Rendimento e dados físicos dos calcogenonucleosídeos <b>9 a-l</b> (cont.)			
Nucleófilo	Produto	Rend.	Rotação Óptica $[\alpha]_D^{20}$ $\lambda=589\text{ nm}$ $20^\circ\text{C}$ Cella de 10 dm em $\text{CH}_2\text{Cl}_2$
	 <b>7i</b>	65%	+5
	 <b>7j</b>	70 %	-3
	 <b>7l</b>	76 %	+1

### 2.2.5. Mecanismo proposto para as reações de obtenção dos calcogenonucleosídeos.

Muito embora os mecanismos envolvidos nas três etapas sejam conhecidos, a título ilustrativo estão sendo mostrados nos Esquema 42 à 44, todas as etapas mecanísticas da proposta explorada.

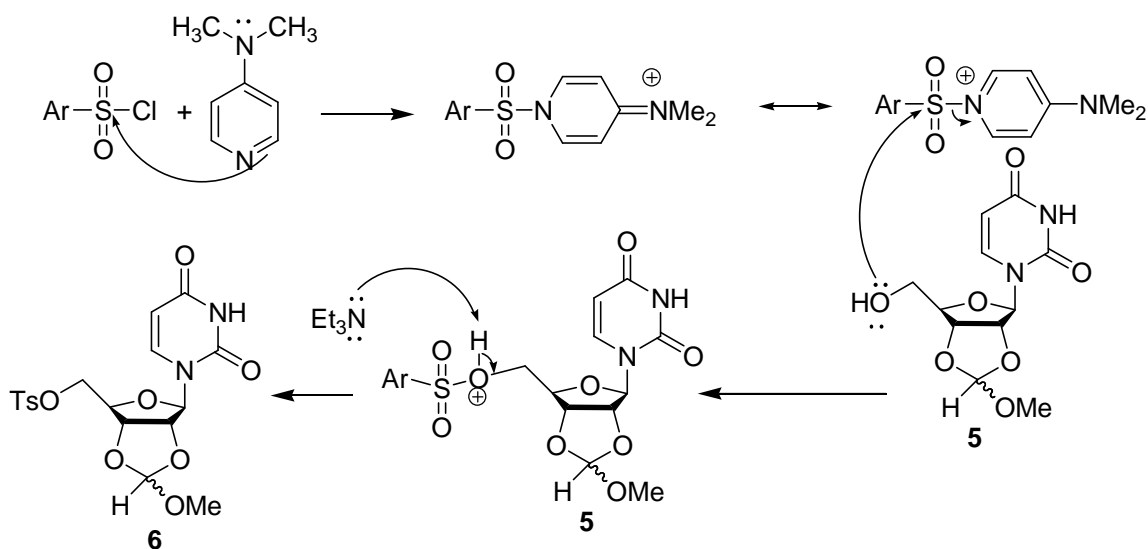
1ª Etapa



Esquema 42

Imaginamos que inicialmente o APTs, transfira um próton a um oxigênio do ortoformiato de trimetila formando **A**, este intermediário elimina metanol, formando **B**, um composto equivalente à carbonílico, protonado, apresenta o átomo de carbono extremamente eletrofílico. O intermediário **B**, sofre um ataque nucleofílico de uma das hidroxilas secundárias da uridina **4**, sendo o intermediário **C** formado deprotonado pela base conjugada do APTs, obtendo **D**, este por sua vez, sofre nova protonação através do aAPT, ativando o carbono no intermediário **E**, que através de nova adição nucleofílica intramolecular da segunda hidroxila forma **F**. Após mais uma deprotonação **F**, produzirá a 2',3' uridina protegida **5** Esquema 42.

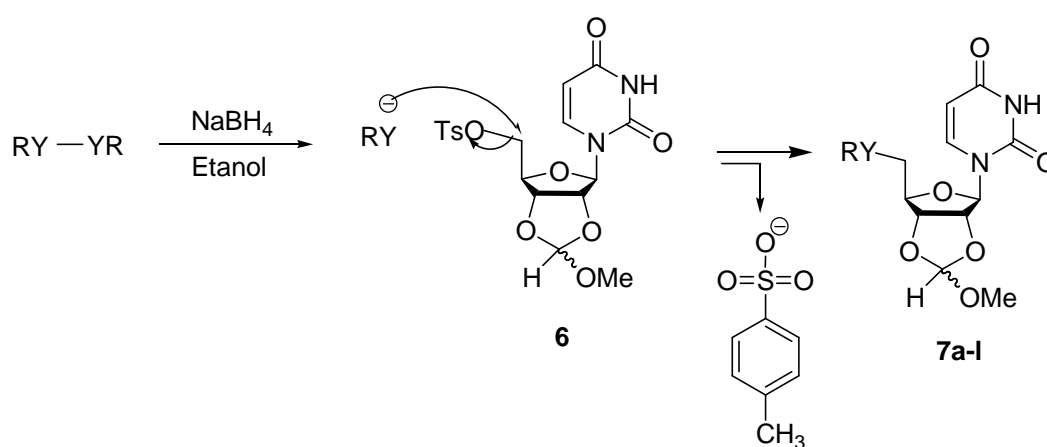
### 2ª Etapa



Esquema 43

É importante observar que o DMAP apresenta  $\text{pK}_a = 9,2$ , portanto menor do que o do álcool  $\text{pK}_a$  próximo de 15, o que evidencia que o DMAP não tem força suficiente para remover o hidrogênio do álcool na etapa inicial. A partir dessas observações sugerimos que o mecanismo de tosilção Esquema 43, inicia-se através do ataque do DMAP ao cloreto de tosil, na seqüência o grupo OH do composto **5** ataca o átomo de enxôfre do intermediário **A**, posteriormente a trietilamina retira o hidrogênio do intermediário **B** para formar o composto **6**.

### 3ª Etapa

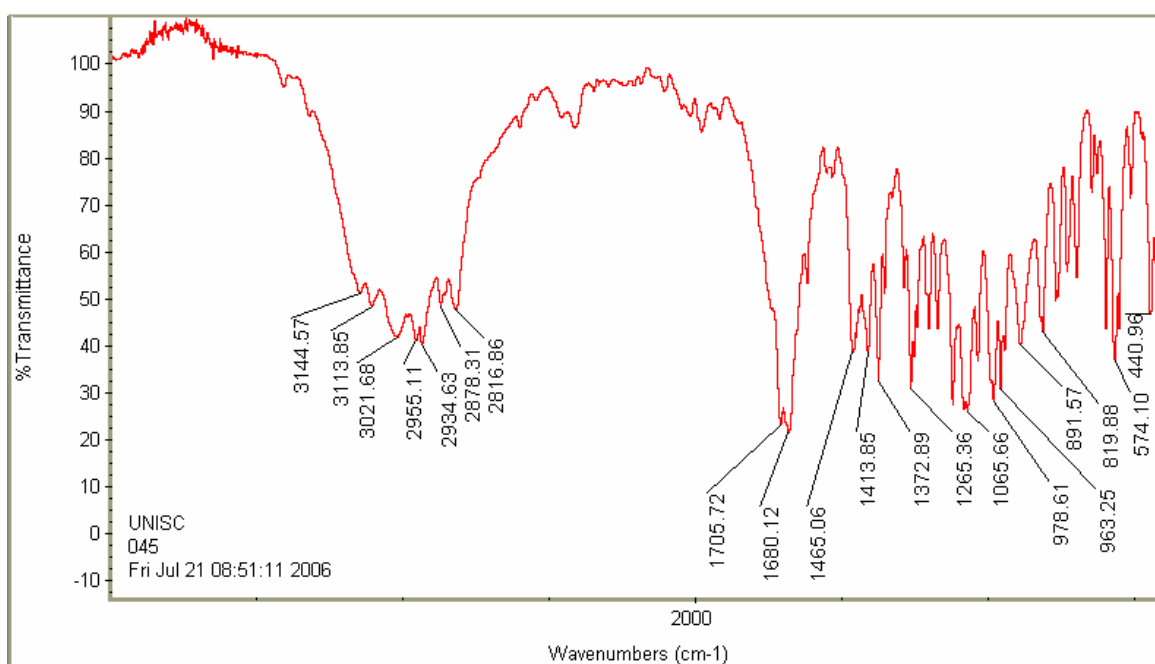


Esquema 44

Na última etapa, o dicalcogeneto RYYR, sofre uma clivagem homolítica provocada pelo boridreto de sódio, gerando dois equivalentes de íon calcogenolato. O ânion gerado, através de uma reação de substituição nucleofílica troca com o grupamento TsO, gerando os calcogenonucleosídeos **7 a-I**. (Esquema 44)

A seguir serão discutidos, a título representativo, os espectros de Infravermelho, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , dos tio- seleno e teluronucleosídeos.

No espectro de infravermelho do composto **7I** (Figura 23), entre outras bandas de deformação, observa-se a banda de deformação axial em  $3144\text{ cm}^{-1}$ , evidenciando a presença da ligação química N-H. Em  $1705$  e  $1680\text{ cm}^{-1}$  podemos afirmar que são referentes às carbonilas do anel uracílico. Em  $3021\text{ cm}^{-1}$ , encontra-se a banda de absorção da ligação  $=\text{C-H}$ , presentes no anel nitrogenado.



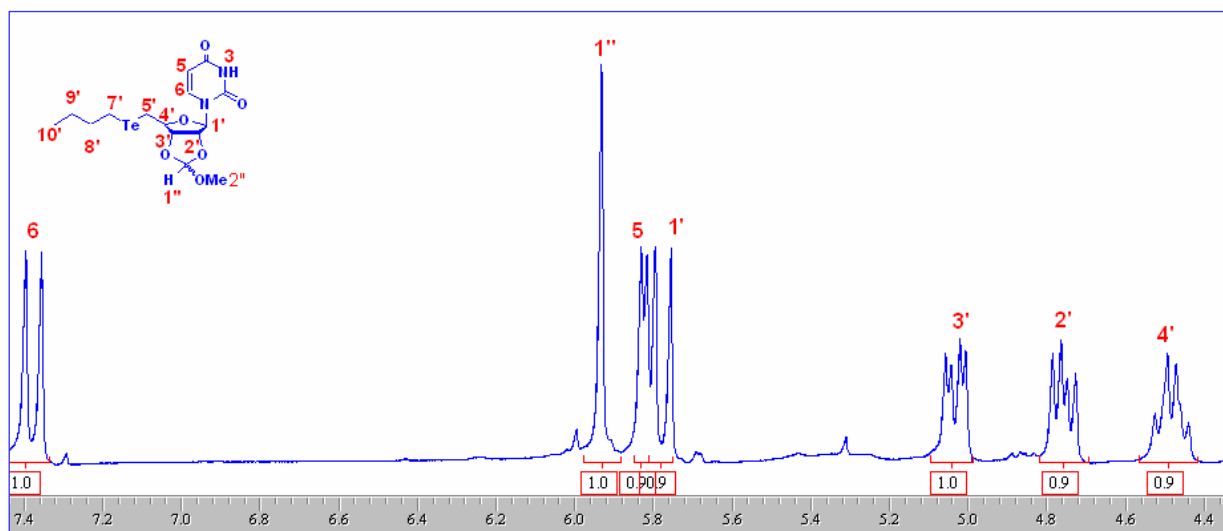
**Figura 23.** Espectro de infravermelho do composto **7I**

As bandas em  $2955$ ,  $2934$ ,  $2878\text{ cm}^{-1}$  juntamente com as bandas da região compreendida entre  $1400$  e  $1100\text{ cm}^{-1}$ , podem ser atribuídas às ligações C-H alquílicos. Outro aspecto que deve ser ressaltado neste tipo de interpretação é a



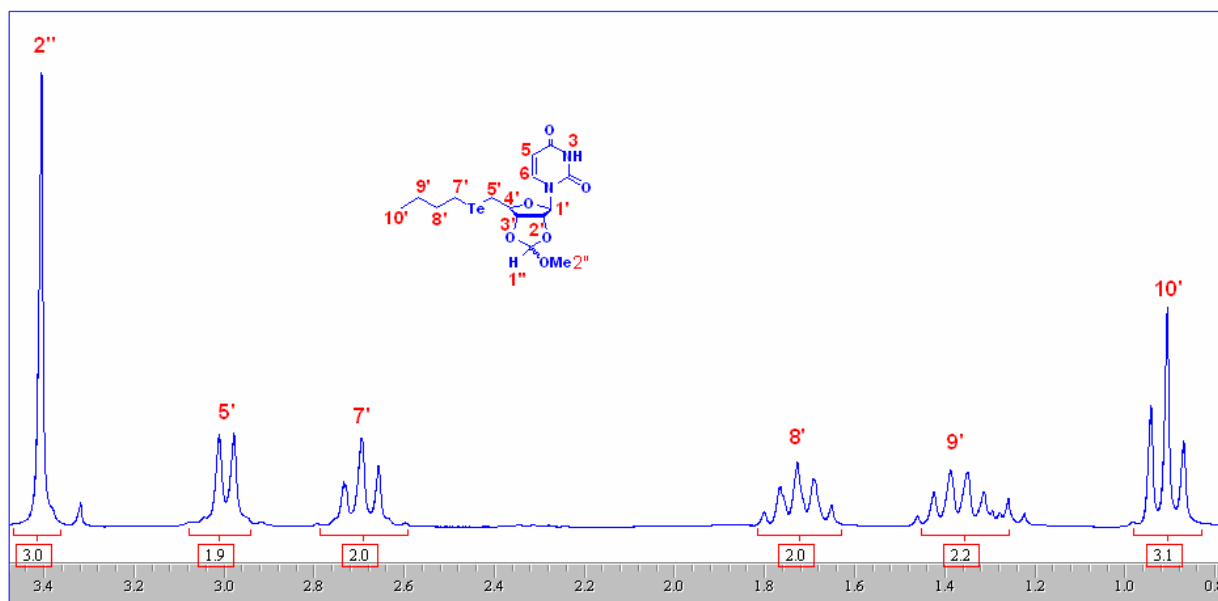
ausência de estiramentos axiais acima de  $3300\text{ cm}^{-1}$ , evidenciando a ausência de qualquer traço de O-H da uridina **6**, junto ao produto final.

A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais no espectro de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  para o composto **7I** (Figura 24).



**Figura 24a.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7I** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

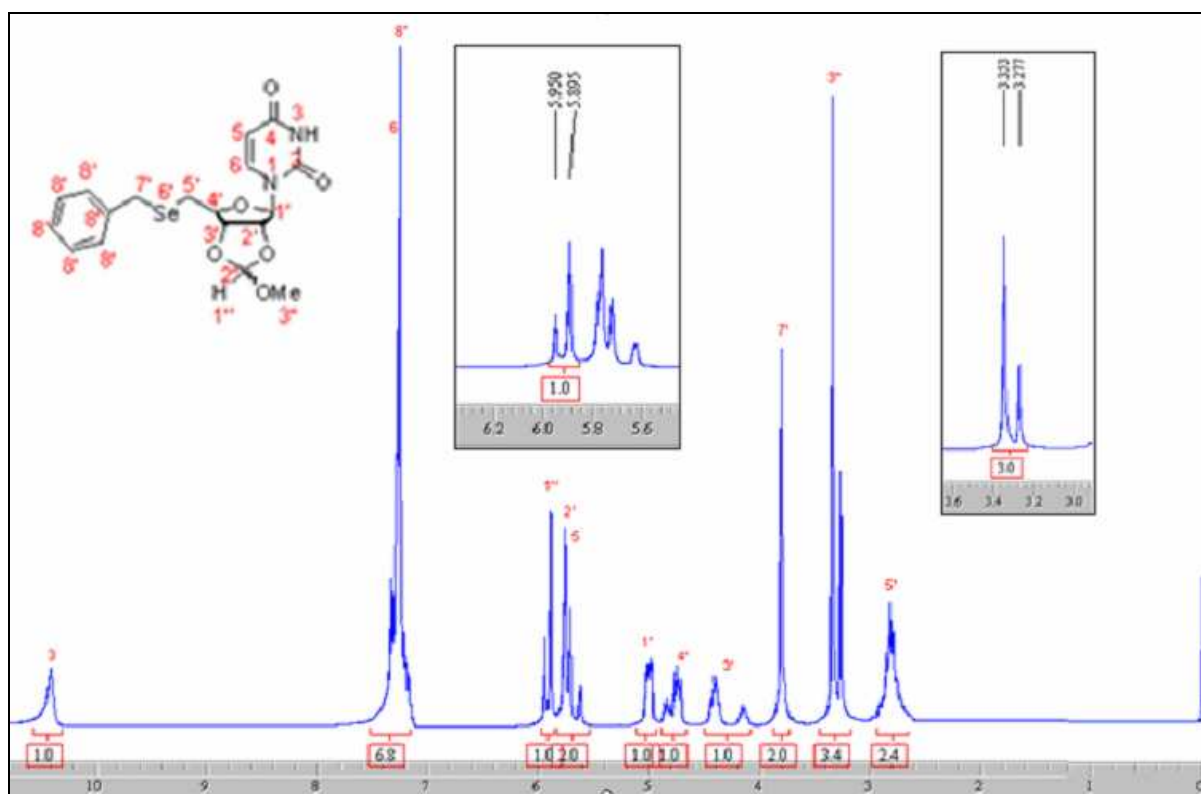
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 24a), observa-se em 7,40 ppm um dubleto com constante de acoplamento de  $J = 8,2\text{ Hz}$  referente ao hidrogênio do carbono C-6 do anel uridínico. Na região compreendida em 6,00 e 5,93 ppm encontra-se dois singletos do hidrogênio do grupamento metínico, evidenciando a natureza diastereoisomérica do composto, originada na reação de proteção da uridina. Em 5,82 ppm encontra-se um dubleto com constante de acoplamento de  $J = 4,0\text{ Hz}$  referente ao hidrogênio ligado ao carbono 5 do anel uracílico. Em 5,78 ppm encontra-se um dubleto com constante de acoplamento de  $J = 8,0\text{ Hz}$  de 1 hidrogênio do heterociclo furanosídico, ligado ao carbono C-2'. O hidrogênio ligado no carbono C-1' em 5,30 ppm encontra-se na forma de um duplo dubleto com constantes de acoplamentos de  $J^1 = 3,0\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 2,8\text{ Hz}$ . Em 4,76 ppm encontra-se outro duplo triplete relativo ao hidrogênio ligado ao carbono C-4' constantes de acoplamentos de  $J^1 = 4,0\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 4,4\text{ Hz}$ . Em 4,48 ppm encontra-se um duplo dubleto, relativo a 1 hidrogênio ligado ao carbono C-3' com constantes de acoplamentos de  $J^1 = 6,6\text{ Hz}$ ,  $J^2 = 4,2\text{ Hz}$ .



**Figura 24b.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7I** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

Na Figura 24b podemos observar os 3 hidrogênios da metoxila ligada ao grupamento metilidênico encontram-se como dois singletos em 3,39 e 3,31 ppm. Em 2,91 ppm aparece um dubleto com constante de acoplamento de  $J = 6,4$  Hz, relativo ao  $\text{CH}_2$  situado entre ao átomo de telúrio e o anel furanosídico. O tripleto encontrado 2,63 ppm, com constante de acoplamento de  $J = 7,2$  Hz, refere-se ao  $\text{CH}_2$ , carbono C-9'. Em 1,65 ppm encontra-se um multipletto do  $\text{CH}_2$  do carbono C-8'. Em 1,35 ppm encontra-se um multipletto relativo a 2 hidrogênios ligados ao carbono C-7'. Encontra-se em 0,90 ppm um tripleto, com constante de acoplamento de  $J = 7,4$  Hz do grupamento metila terminal do substituinte n-butila

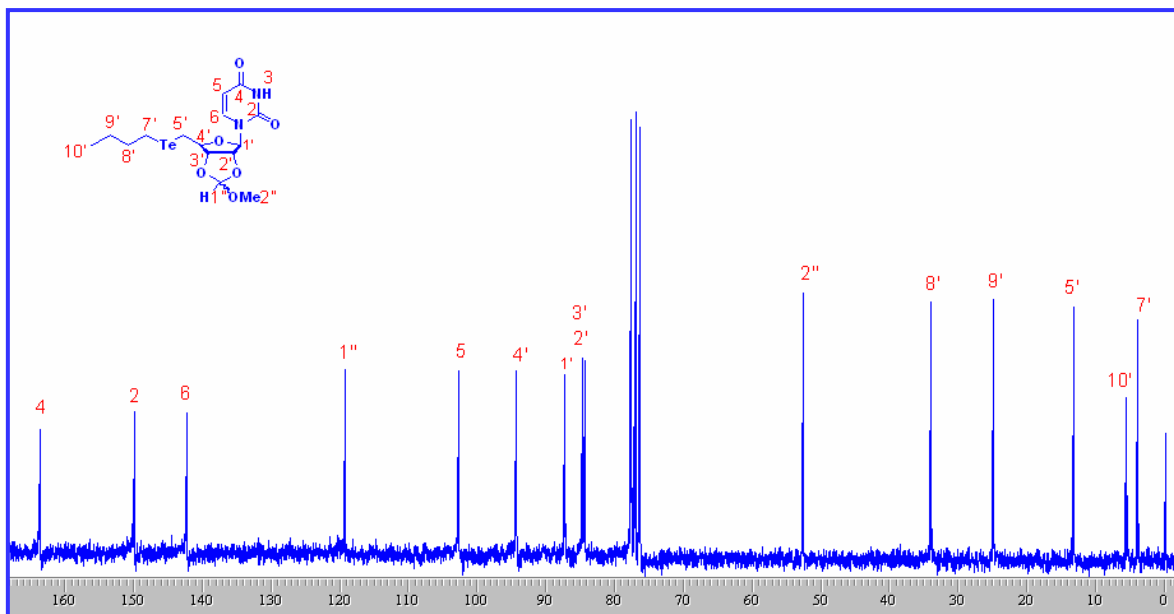
Através do espectro de hidrogênio do composto **7c**, (Figura 25) observa-se a presença de mistura diastereoisomérica, que ocorre na grande maioria dos compostos, fenômeno observado a partir da reação da proteção das hidroxilas secundárias com ortoformiato de trimetila. Observa-se que os hidrogênios 1'' e 3'' têm um desdobramento de sinal que na verdade não é multiplicidade e sim mistura diastereoisomérica, (Figura 25).



**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

Na expansão das regiões entre 6,20 e 5,60 ppm e 3,60 e 3,00 ppm pode-se perceber a presença de diastereoisômero na grande maioria dos calcogenonucleosídeos. O hidrogênio metínico apresenta deslocamento químico de 5,95 e 5,89 ppm, na forma de dois singletos, para o par de diastereoisômeros, enquanto a metoxila ligada ao mesmo carbono, apresenta sinal semelhante em 3,35 e 3,27 ppm.

Todos os compostos obtidos foram analisados mediante ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$ . Apresenta-se a seguir o emprego desta técnica para reconhecer o composto **7I**, (Figura 26).



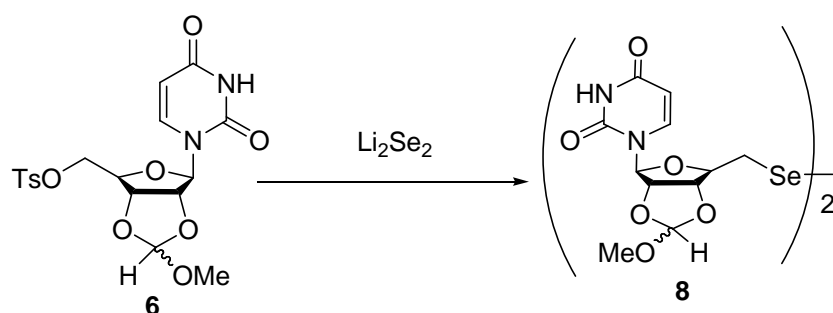
**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7I** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 26), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos carbonos da molécula, totalizando 15 sinais, conforme o esperado.

Em um deslocamento químico de 164,2 ppm o sinal referente ao carbono carbonílico C-4 do anel uracílico, deslocamento químico característico de amidas<sup>36</sup>. Em 150,6 ppm encontra-se o sinal do carbono da outra carbonila do mesmo heterociclo, diferindo da carbonila do C-4 pela vizinhança de 2 átomos de nitrogênio. Em 142,9 ppm encontra-se o sinal do CH vinílico do ciclo nitrogenado, carbono C-6. Em 119,9 ppm o sinal referente ao carbono C-2'' do grupamento metínico, que apresenta um intenso efeito de desblindagem por estar ligado a três átomos de oxigênio. O deslocamento em 103,3 ppm refere-se ao C-5 do anel uracílico. Os sinais em 94,9; 87,9; 85,0 (2C) ppm são respectivamente dos carbonos C-4', C-1', C-2' e C-3', deslocamentos químicos dos quatro carbonos do ciclo furanosídicos. Em 53,2 ppm encontra-se o sinal do carbono da metoxila. Em 34,6 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono C-8' relativo do substituinte n-butila. O sinal em 25,5 ppm refere-se ao carbono C-5' O do  $\text{CH}_2$  situado entre o átomo de telúrio e o heterocíclico furanosídico. O carbono C-9' do  $\text{CH}_2$  intermediário da n-butila encontra-se em 13,9 ppm. Em 6,1 ppm aparece o sinal do carbono do  $\text{CH}_3$  terminal do grupamento n-butila. E o sinal de carbono mais blindado em 4,5 ppm é atribuído ao  $\text{CH}_2$  da n-butila ligado ao átomo de telúrio. O

mesmo fenômeno demonstrado no espectro de  $^1\text{H}$  se repete no espectro de  $^{13}\text{C}$ , o átomo de telúrio exerce um grande efeito de blindagem em núcleos de hidrogênio e carbono.

Através de metodologia alternativa, obteve-se o disseleneto do nucleosídeo estudado, composto **8**, (Esquema 39) com rendimento de 53%, dados espectrais são apresentados na Tabela 4.

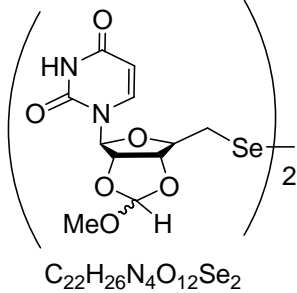


Esquema 39

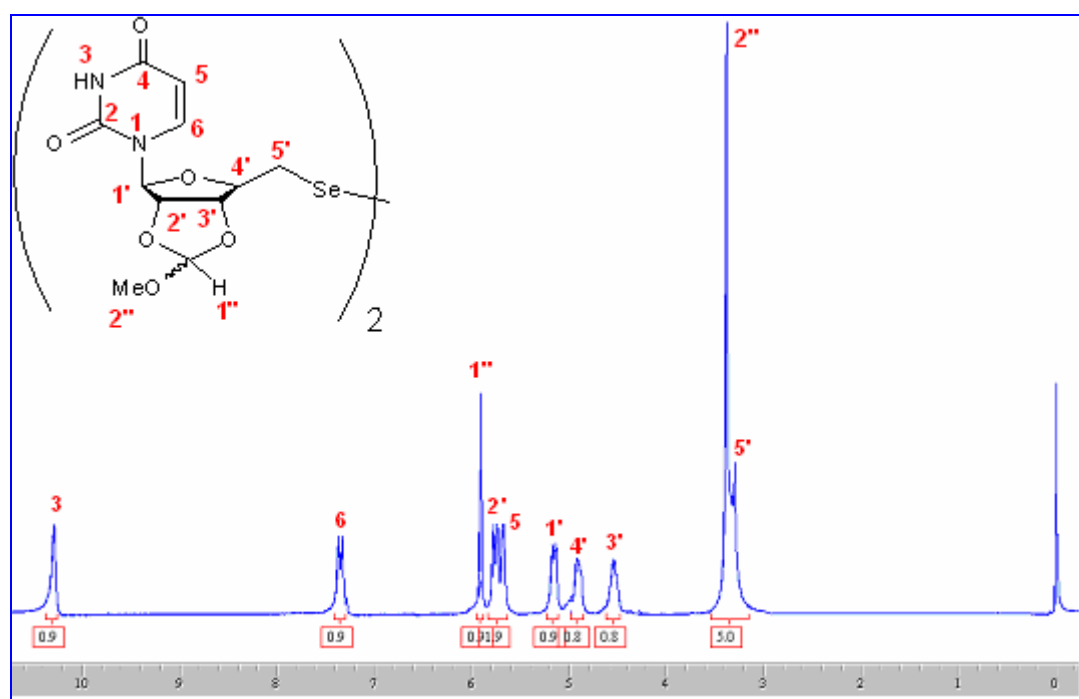
O disseleneto **8** obtido, tem uma importância muito grande, pois espécies desta natureza sofrem clivagem muito facilmente, gerando fragmentos interessantes para testes biológicos. Somado a este fato, a desproteção do grupamento metilideno certamente agregará mais um aspecto positivo ao composto. A presença das duas hidroxilas secundárias agregará ao mesmo, o aumento da sua solubilidade em meio aquoso, o que facilitará seu trânsito no meio celular, predominantemente hidrofílico.

Portanto a obtenção do disseleneto a partir da uridina protegida constitui-se numa avaliação se suas potenciais propriedades bioquímicas.

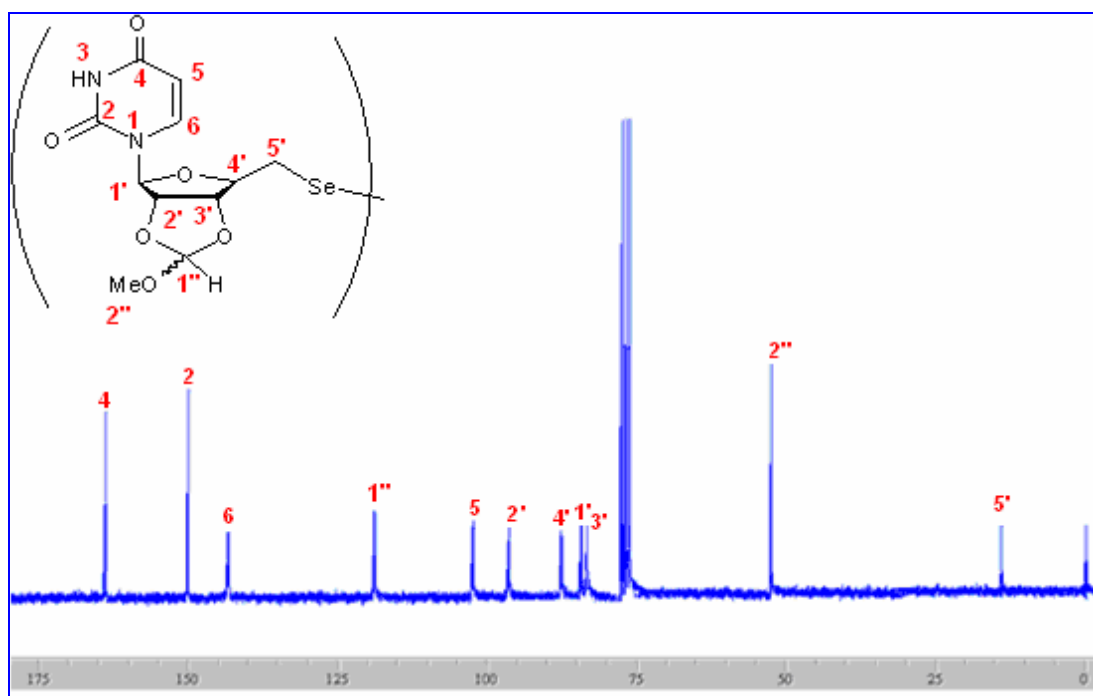
**Tabela 4.** Dados espectrais do composto **8**

Produto	IV $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> / TMS); 200 MHz $\delta$ (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> /TMS); 50 MHz $\delta$ (ppm)
 <chem>C22H26N4O12Se2</chem> <b>8</b>	3175, 3057, 2939, 2832, 1695,1459, 1372, 1270, 1127, 1081, 983, 819.	10,29 (s, 1H), 7,35 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 5,99 e 5,91 (s, 1H), 5,76 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,16 (d, $J$ = 7,0 Hz, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,54 (d, $J$ = 3,6 Hz, 1H), 3,39 e 3,30 (s, 3H), 3,39-3,30 (m, 2H),	163,82;150,10; 143,45;119,07; 102,62; 96,87; 87,94;84,49; 83,64, 52,75; 51,23; 32,17,

Os espectros das Figuras 27 e 28 estão sendo apresentados, apenas para mostrar o sucesso na obtenção do disseleneto **8**, análogos dos selenetos já discutidos neste trabalho. Este composto cujos dados espectrais encontram-se na Tabela 4, apresentam uma grande potencialidade para exploração em investigações bioquímicas.



**Figura 27.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **8** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

O importante é salientar que os espectros de infravermelho dos demais calcogenonucleosídeos, sintetizados neste trabalho, apresentam espectros semelhantes ao exemplo comentado, diferindo apenas na frequência dos sinais devidos a características particulares de cada composto, tais como, a natureza dos grupamentos, e a presença de substituintes aromáticos. Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  são bastante semelhantes, sendo que as pequenas diferenças de multiplicidade e, ou deslocamento químico são devido a influência da vizinhança de cada núcleo de hidrogênio ou carbono.

De acordo com objetivo inicial deste trabalho, sintetizar compostos com perspectivas de investigação de suas propriedades bioquímicas e toxicológicas, é importante afirmar, que o composto 1-((3aS,4R,6S,6aR)-2-metoxi-6-(fenil selenil metil)-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **7a**, já testado quanto a atividade antiinflamatória, apresentou resultados positivos e o composto **8** será igualmente testado.

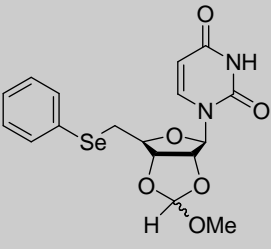
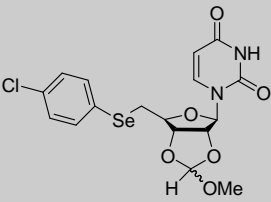
Atento a política da universidade e tendências do país em desenvolvimento da pesquisa em ciência e tecnologia para atender a deficiência que temos na produção de insumos para indústria farmacêutica, a classe dos

calcogenonucleosídeos, obtidas neste trabalho, metodologias e compostos estão sendo encaminhados ao INPI para requerimento de patente.

### 2.2.6. Dados espectrais dos calcogenonucleosídeos

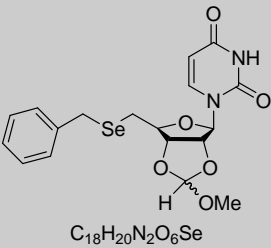
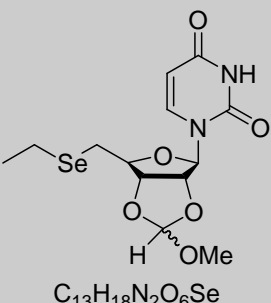
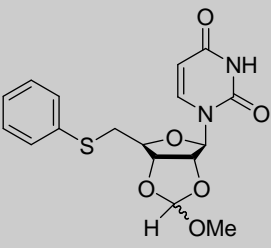
Na Tabela 5 são apresentados os dados espectrais dos calcogenonucleosídeos.

**Tabela 5.** Dados espectrais dos tio- seleno- e teluronucleosídeos **7a-l**

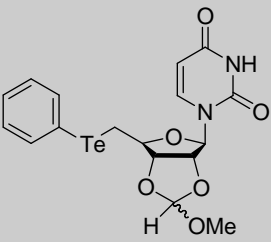
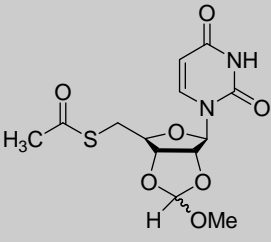
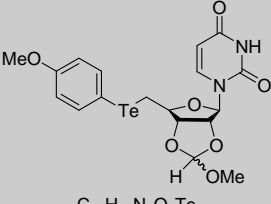
Produto	IV $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ); 200 MHz $\delta$ (ppm)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ); 50 MHz $\delta$ (ppm)
 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Se}$ <b>7a</b>	3170, 3057, 2939, 2832, 1685, 1577	10,42 (s, 1H), 7,56-7,22 (m, 6H), 5,95 e 5,88 (s, 1H), 5,72-5,56 (m, 2H) 5,12-4,87 (m, 2H), 4,48-4,22 (m, 1H), 3,28 e 326 (s, 3H) 3,38-3,26 (m, 2H)	163,91; 149,95; 142,86; 132,81; 128,95; 127,12; 118,81; 116,50 102,37; 95,87; 94,15; 86,66; 84,31; 83,49; 52,33; 51,23; 29,69
 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{Se}$ <b>7b</b>	3175., 3057, 2929, 2842, 1695, 1465,	10,24 (s, 1H), 7,50-7,19 (m, 5H) 5,95 e 5,88 (s, 1H), 5,79-5,55 (m, 2H), 3,31 e 3,29 (s, 3H), 3,47-3,20 (m, 2H),	163,89; 150,07; 143, 02; 134,49; 129,24; 127,19; 119,06; 117,99; 102,73; 96,48; 86,98; 84,46; 83,56; 83,38; 52,69; 51,48; 30,21



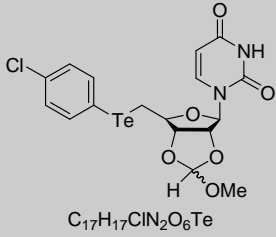
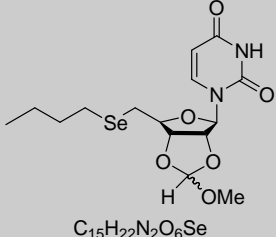
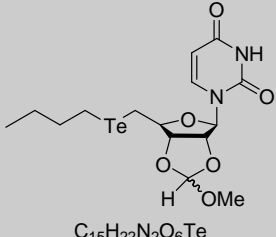
**Tabela 5.** Dados espectrais dos tio- seleno- e teluronucleosídeos **7a-l** (cont.)

Produto	IV $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ); 200 MHz $\delta$ (ppm)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ); 50 MHz $\delta$ (ppm)
 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Se}$ <b>7c</b>	3175, 3062 2934, 2837, 1690, 1459,	$\delta = 10,41$ (s 1H), 7,37-7,26 (m, 6H), 5,90 e 5,77 (s, 1H), 5,77 (m, 2H), 5,00 (dd, $J^1 = 3$ Hz, $J^2 = 2,8$ Hz, 1H), 4,87-4,72 (m, 1H), 4,45-4,11 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,35 e 3,27(s, 3H), 2,93-2,79 m, 2H),	163,78; 149,88; 142,41; 138,49;128,61; 128,30; 128,20, 126,63; 118,92; 102,45; 94,68; 86,39; 84,00; 83,43; 52,41; 52,33; 27,49; 25,62
 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Se}$ <b>7d</b>	3175, 3057, 2934, 2837, 1690, 1465,	10,21 (d, 1H), 7,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,99 e 5,97 (s, 1H), 5,80- 5,52 (m, 2H), 5,17-4,92 (m, 2H), 3,32 e 3,30 (s, 3H), 3,40- 3,30 (m, 2H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,63 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)	163,68;149,97; 142,00; 118,09; 102,79; 94,86; 93,27;87,10; 85,87; 83,94; 51,46; 18,49; 15,57
 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ <b>7e</b>	3175, 3062 2934, 2837, 1679, 1450	10,49 (s, 1H), 7,41-7,17 (m, 6H), 5,94 e 5,87 (s, 1H), 6,84-5,56 (m, 2H), 5,12- 5,00 (m, 1H), 4,93 ( dd, $J^1 = 3,6\text{Hz}$ , $J^2 = 3,8$ Hz, 1H), 4,44-4,18 (m, 1H), 3,27 e 3,23 (s, 3H), 3,32-3,27(m, 2H),	163,91; 149,92; 142,92; 134,70; 129,68;129,60; 128,70; 126,29; 118,68, 102,18; 95,89; 85,96; 84,08; 82,93; 52,17, 51,07, 35,91

**Tabela 5.** Dados espectrais dos tio- seleno- e teluronucleosídeos **7a-l** (cont.)

Produto	IV $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ); 200 MHz $\delta$ (ppm)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ); 50 MHz $\delta$ (ppm)
 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Te}$ <b>7f</b>	3170, 3057, 2944, 2832, 1690, 1459,	9,94 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,27-7,14 (m, 4H), 5,96 e 5,89 (s, 1H), 5,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,05 (dd, $J^1 = 2,6$ Hz, $J^2 = 2,6$ Hz, 1H), 4,81 (dd, $J^1 = 4$ Hz, $J^2 =$ 2,6Hz, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 3,30 e 3,27(s, 3H), 3,32-3,15 (m, 2H)	163,71; 149,94;142,67; 138,53; 138,53; 129;84;127,89; 119;08; 110,86; 102;59; 95,52; 87,63; 84,55; 72,91; 61,00; 52,51; 12,46
 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ <b>7g</b>	1660, 1450, 1374, 1269,	10,41 (s, 1H) 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,96 e 5,90 (s, 1H), 5,78 (d, $J =$ 7,8 Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J^1 = 1,8$ Hz, $J^2 = 2,0$ Hz, 1H), 4,94-4,76 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,36 e 3,30 (s, 3H) 3,30-3,27 (m, 2H), 2,37 (s, 3H),	194,60;163,91, 149,98; 142,90;118,81; 102,38 95,81;85,97; 84,14; 82,90; 52,38; 31,17;30,34
 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{Te}$ <b>7h</b>	3180, 3057, 2939, 2842, 1695, 1460,	7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J =$ 8Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,96 e 5,89 (s, 1H), 5,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H) 5,70 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H) 5,05 ( dd, $J^1 = 2,2$ Hz, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J^1 = 4,0$ Hz, $J^2 = 4,2$ Hz, 1H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,31 e 3,29 (s, 3H) 3,24-3,04 (m, 2H)	163,84; 159,65; 149,90; 142,65; 140,99; 118, 85, 114, 96; 102,39, 99,63, 95,348, 87,71, 84,40; 62,1 54,92, 52,32; 11,62

**Tabela 5.** Dados espectrais dos tio- seleno- e teluronucleosídeos **7a-l** (cont.)

Produto	IV $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ); 200 MHz $\delta$ (ppm)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ); 50 MHz $\delta$ (ppm)
 <p><b>7i</b> <math>\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{Te}</math></p>	3170, 3057, 2944, 2837, 1695, 1475	10,46 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,96 e 5,89 (s, 1H), 5,71 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 4$ Hz, 1H) 5,08 (dd, $J^1 = 1,8$ Hz, $J^2 = 1,8$ Hz, 1H), 4,81 (dd, $J^1 = 4,0$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz, 1H), 3,30 e 3,24 (s, 3H), 3,32-3,16 (m, 2H)	163,84; 149,91; 142, 88; 139,86; 139,00; 134,23; 129,21; 129,21; 118,88; 108,28; 102,38; 95,76; 87,66; 84,40; 52,37, 28,12; 11,71
 <p><b>7j</b> <math>\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Se}</math></p>	3144, 3113, 3021, 2955, 2934, 2878, 1705, 1680, 1465	10,39 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H) 6,00 e 5,93 (s, 1H) 5,80 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,06 (dd, $J^1 = 2, 6$ Hz, $J^2 = 2,6$ Hz, 1H), 4,85 (dd, $J^1 = 4,0$ Hz, $J^2 = 4,2$ Hz, 1H), 4,47 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 3,39 e 3,31 (s, 3H), 2,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 2, 63 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,37 (m, 2H) 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)	163,84; 149,92; 142, 46; 118,98; 102, 45; 94,74; 86,64; 84,14; 83,50, 52,43, 32,87, 25,69; 24,51; 22,68; 13,33
 <p><b>7l</b> <math>\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Te}</math></p>	3144, 3118, 3021, 2960, 2939, 2868, 2811, 1705, 1680, 1459	10,39 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,00 e 5,93 (s, 1H) 5,82 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 5,30 (dd, $J^1 = 3,0$ Hz, $J^2 = 2,8$ Hz, 1H), 4,76 (dd, $J^1 = 4,0$ Hz, $J^2 = 4,4$ Hz, 1H), 4,48 (q, $J^1 = 6,6$ Hz, $J^2 = 4,2$ Hz 1H), 3,39 e 3,31(s, 3H), 2,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 2, 63 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H)	164,29; 150,60; 142, 95; 119, 92; 103,34; 94,98; 87,92; 86,01 85,02 53,21; 34,63; 25,54 13,91; 6,19; 4,53

---

Considerações Finais e Conclusões

---

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente às reações estudadas.

A atuação ao longo do curso de doutorado deu-se, primordialmente, acerca do desenvolvimento da química de compostos com perspectivas de aplicação. Uma das frentes de pesquisa esteve centrada no desenvolvimento de uma nova classe de compostos derivados de aminoácidos, matéria-prima disponível, com custo relativamente barato, abundante e subprodutos com passivo ambiental mínimo. Buscou-se, principalmente, o acesso a novos compostos com potencialidade para testes em sistema biológicos.

Dessa forma, desenvolveu-se uma série de 1,2,4-oxadiazóis derivados de *L*- aminoácidos em uma estratégia sintética flexível, permitindo o acesso a vários compostos inéditos.

Uma outra linha de atuação esteve focada na preparação de novos nucleosídeos, modificação estrutural da uridina, através do alongamento da cadeia lateral, pela introdução de fragmentos contendo enxofre, selênio e telúrio, compostos que pela sua semelhança estrutural com AZT, d4T, showdomicina, ribavirina e aciclovir entre outros fármacos clássicos, o novo grupamento introduzido receberá estudos específicos frente a ensaios biológicos.

Aminoácidos, peptídeos ou outros esqueletos carbônicos que contenham um fragmento organosselênio em sua estrutura, têm sido citados freqüentemente em publicações recentes com inúmeras citações positivas quanto a sua utilidade e possível aplicabilidade em diferentes patologias. Há registros recentes de encaminhamentos de pedidos de patentes em órgãos competentes na Europa e EUA.

Dessa forma, uma pequena biblioteca de novos compostos bioorgânicos contendo enxofre, selênio e telúrio foi preparada, em uma rota sintética simples e eficiente, através de uma reação de substituição nucleofílica entre um dicalcogeneto e um derivado da uridina.

Por fim, convém destacar que, além de avaliação de seu potencial em sistemas biológicos, essa classe de compostos apresenta uma estrutura bastante interessante, permitindo modificações estruturais que ampliem o espectro de aplicação dos produtos descobertos.

Cabe ressaltar que o trabalho apresentado nesta tese resultou na produção de dois artigos, um que foi publicado no Synthesis 2004 (Anexos) e o outro que será submetido a periódico internacional.

Conclusivamente, neste trabalho desenvolvemos duas novas rotas sintéticas que produziram 25 novos 1,2,4-oxadiazóis e 12 calcogenonucleosídeos inéditos, mas ambas as metodologias são versáteis, podendo ser empregadas para preparação de um grande número de compostos, confirmando os objetivos iniciais.

Os 1,2,4-oxadiazóis estão sendo testados quanto a suas propriedades anti-fúngicas, com resultados positivos.

Igualmente os calcogenonucleosídeos, através de ensaios do composto **7a**, que foi testado quanto a atividade antiinflamória, também apresentou resultados positivos, o que foi determinante para o encaminhamento ao INPI, solicitando depósito de patente (Anexos). A patente requerida, reivindica propriedade intelectual sobre a metodologia, e direitos sobre os produtos descobertos.

---

**Capítulo 3**

Parte Experimental

---

### **3.1. Materiais e métodos**

#### **3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz, respectivamente (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) utilizando como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$  como solvente; colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multipleteo, s= singleto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J), expressa em Hertz (Hz).

#### **3.1.2. Espectroscopia no Infravermelho**

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados na forma de filme líquido e pastilha de KBr, com filme de poliestireno de 0,05 mm de espessura na absorção de  $1601\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se Espectrômetro Nicollet, Magna 550, de janela espectral de  $4000$  a  $600\text{ cm}^{-1}$  (departamento de Química e Física – UNISC)

#### **3.1.3. Ponto de Fusão**

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em aparelho MQAPF-301, não aferido.

#### **3.1.4. Rota-evaporadores**

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;



- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacumbrand modelo RD 4,3 m<sup>3</sup>/ h.

### 3.1.5. Polarímetro

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em polarímetro Perkin Elmer 341, com lâmpada de sódio com precisão de 0,05 graus, em cubeta de 10 dm= 1cm de comprimento. Os experimentos foram realizados no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre.

### 3.1.6. Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>103</sup> Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona, e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano, clorofórmio e acetonitrila foram destilados sob pentóxido de fósforo e armazenados sob peneira molecular. Tolueno foi destilado sob sódio metálico e etanol foi seco com óxido de cálcio.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

---

<sup>103</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Em Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, **1996**

## 3.2. Procedimentos Experimentais

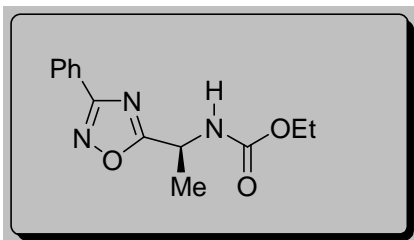
### 3.2.1. Procedimento para preparação das arilamidoximas 1 a-e

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, adicionaram-se 75 mmol (5,21g) de cloridrato de hidroxilamina; 37,5 mmol (3,975g) de carbonato de sódio e, posteriormente, 20 mL de água deionizada. Em seguida, agitou-se manualmente o conteúdo do balão até que a efervescência cessasse completamente. Adicionou-se, então, ao balão, 20 mL de etanol e 100 mmol de arilnitrila na formação das arilamidoximas **1 a-e**. Logo após, refluxou-se a mistura até se observar a formação de cristais esbranquiçados no condensador, o que ocorre em cerca de meia hora. Continuou-se o refluxo por mais dez minutos, confirmando-se, após este período, a formação da arilamidoxima através de cromatografia em camada delgada (n-hexano/clorofórmio, 1:1). Removeu-se o solvente da mistura no evaporador rotatório, obtendo-se um material pastoso, ao qual se adicionaram 15 mL de água deionizada. A mistura repousou durante uma noite em refrigerador, formando duas fases, uma aquosa e outra sólida. A fase sólida separada, foi dissolvida em água deionizada e a mistura foi, então, levada ao refrigerador novamente, onde repousou por mais uma noite, para cristalização da arilamidoxima. Filtrou-se os cristais obtidos, deixando-os em dessecador para remoção da água residual.

### 3.2.2. Procedimento geral para síntese de 1,2,4-oxadiazóis derivados de $\alpha$ -aminoácidos N-protegidos

Em um balão de 50 mL, equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado 2,2 mmol de N,N'-diciclohexilcarbodiimida a uma solução do aminoácido apropriado N-protegido 2, 2 mmol e 2 mmol de arilamidoxima em 20 mL de dioxano seco. A mistura reacional foi aquecida sob agitação a 100-110°C pelo tempo de 8 a 12 horas. Após esse tempo o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado através de coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila 70:30 v/v) e posteriormente placa preparativa.

**3.2.2.1. (S)-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etilcarbamato de etila (3aa)**

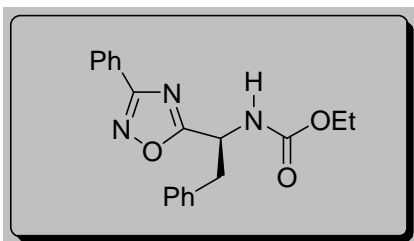


Preparado de acordo com **3.2.2**

Rendimento: PE: 77-79°C;  $[\alpha]_D^{20} = -64$  (c 0,5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Calculado C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> : C, 59,76; H, 5,79; N, 16,08. Experimental: C, 59,84; H, 5,66;

N, 15,99; IV (cm<sup>-1</sup>): 3304, 2936, 1699, 1681; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta = 8,05$  (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,40-7,50 (m, 3H); 6,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 5,10-5,30 (m, 1H); 4,12 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,19 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta = 179,7$ ; 167,7; 155,6; 130,8; 128,3; 126,9; 126,1; 60,9; 44,2; 18,9; 14,0

**3.2.2.2. (S)-2-fenil-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etilcarbamato de etila (3ab)**

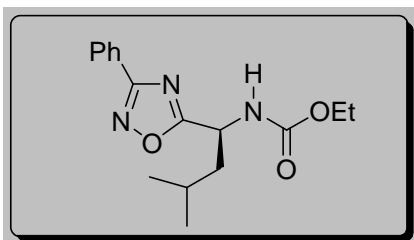


Preparado de acordo com **3.2.2**

Rendimento: PF: 93-94°C;  $[\alpha]_D^{20} = +2$  (c 0,6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Calculado C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> : C, 67,64; H, 5,68; N, 12,46 Experimental: C, 67,51; H, 5,65; N, 12,33; IV (cm<sup>-1</sup>): 3313, 2978, 1694, 1679; <sup>1</sup>H

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta = 8,05$  (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,40-7,50 (m, 3H); 7,20-7,30 (m, 3H); 7,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 5,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 5,40-5,50 (m, 1H); 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,31 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H); 1,19 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta = 178,5$ ; 168,0; 155,6; 134,9; 131,1; 129,3; 129,1; 128,6; 127,3; 126,3; 61,3; 49,6; 39,5; 14,2

**3.2.2.3. (S)-3-metil-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) butilcarbamato de etila (3ac)**

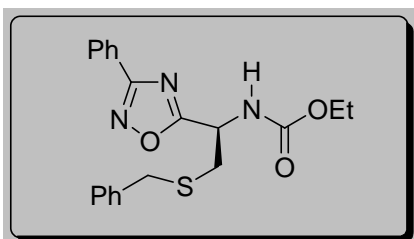


Preparado de acordo com **3.2.2**

óleo  $[\alpha]_D^{20} = -46$  (c 0,65, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Calculado C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 63,35; H, 6,98; N, 13,85 Experimental: C, 63,37; H, 6,99; N, 13,91; IV

( $\text{cm}^{-1}$ ): 3305, 2929, 1699, 1659;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 8,06 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H); 7,40-7,50 (m, 3H); 5,45 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 4,13 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H); 1,70-1,90 (m, 3H); 1,20 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H); 0,99 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 179,5; 167,5; 155,7; 130,5; 128,1; 126,8; 126,1; 60,5; 55,0; 34,3; 24,8; 24,0; 13,8

### 3.2.2.4. (*R*)-2-(benziltio)-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ad)



Preparado de acordo com 3.2.2

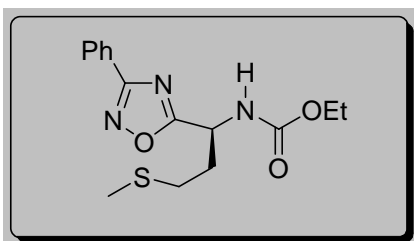
PF: 116-118°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -25 (c 0.6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

Calculado  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : C, 62,64; H, 5,52; N, 10,96 Experimental: C, 62,81; H, 5,62; N, 11,02;

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3324, 2926, 1706, 1682;  $^1\text{H}$  RMN

( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 8,06 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,46 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H); 7,20-7,30 (m, 5H); 5,60 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H); 5,20-5,40 (m, 1H); 4,17 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,03 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 2H); 1,27 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 177,7; 167,9; 155,6; 136,9; 130,9; 128,5; 128,2; 127,1; 126,8; 126,0; 61,2; 47,9; 35,9; 34,1; 14,1

### 3.2.2.5. (*S*)-3-(metiltio)-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) propil carbamato de etila (3ae)



Preparado de acordo com 3.2.2

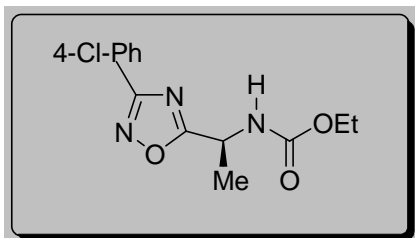
PF: 59-61°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -34 (c 0.65,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

Calculado  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : C, 56,06; H, 5,96; N, 13,07 Experimental: C, 56,12; H, 5,99; N, 13,11;

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3304, 2929, 1682, 1651;  $^1\text{H}$  RMN

( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 8,06 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 2H); 7,40-7,50 (m, 3H); 5,75 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H); 5,20-5,40 (m, 1H); 4,17 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H); 2,62 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 2,20-2,40 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,26 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 178,7; 168,1; 155,8; 131,2; 128,4; 127,3; 126,3; 61,4; 47,8; 33,0; 29,6; 15,3; 14,3

**3.2.2.6. (S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ba)**



Preparado de acordo com **3.2.2**

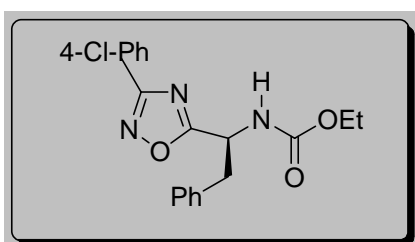
PF: 91-92°C;  $[\alpha]_D^{20} = -67$  (c 0,6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

Calculado C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> : C, 52,80; H, 4,77; N, 14,21 Experimental: C, 52,94; H, 4,87; N, 14,36;

IV (cm<sup>-1</sup>): 3305, 2983, 1685, 1675; <sup>1</sup>H RMN

(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta = 7,91$  (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 5,10-5,20 (m, 1H); 4,10 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta = 179,9$ ; 167,0; 155,5; 136,9; 128,7; 128,3; 124,7; 61,0; 53,2; 19,0; 14,1

**3.2.2.7. (S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fenil etil carbamato de etila (3bb)**



Preparado de acordo com **3.2.2**

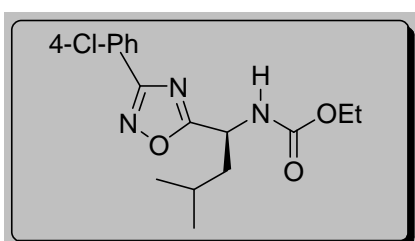
PF: 99-100°C;  $[\alpha]_D^{20} = -38$  (c 0,55, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

Calculado C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> : C, 61,38; H, 4,88; N, 11,30 Experimental: C, 61,65; H, 4,96; N, 11,48;

IV (cm<sup>-1</sup>): 3318, 2986, 1694, 1641; <sup>1</sup>H RMN

(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta = 7,98$  (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,20-7,30 (m, 3H); 7,09 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 5,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 4,13 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,31 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H); 1,23 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta = 178,7$ ; 167,0; 155,6; 136,0; 135,0; 128,8; 128,7; 128,3; 128,2; 126,8; 124,6; 61,0; 49,5; 34,5; 14,1

**3.2.2.8. (S)-1-(3-(4-cloro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metil butil carbamato de etila (3bc)**



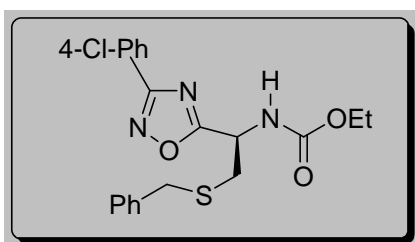
Preparado de acordo com **3.2.2**

Óleo;  $[\alpha]_D^{20} = -41$  (c 0,6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Calculado

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 56,89; H, 5,97; N, 12,44

Experimental: C, 56,77; H, 6,03; N, 12,31; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3307, 2930, 1697, 1679;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,90 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,35 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 5,43 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 5,00-5,20 (m, 1H); 4,07 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 1,60-1,90 (m, 3H); 1,16 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H); 0,92 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 180,4; 167,9; 153,7; 137,8; 129,6; 129,2; 125,5; 56,2; 43,5; 35,3; 25,9; 25,1; 14,9

### 3.2.2.9. (R)-2-(benzil tio)-1-(3-(4-cloro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3bd)



Preparado de acordo com 3.2.2

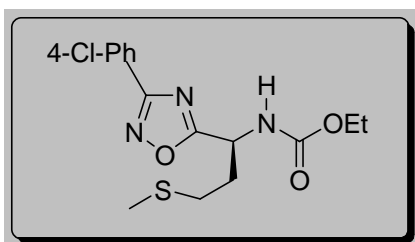
PF: 129-130°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = -29 (c 0,6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

Calculado  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 57,48; H, 4,82; N, 10,05 Experimental: C, 57,66; H, 4,98; N, 10,12;

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3326, 2977, 1683, 1641;  $^1\text{H}$  RMN

( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 8,00 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H); 7,44 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H); 7,20-7,30 (m, 5H); 5,67 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 5,20-5,40 (m, 1H); 4,16 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 3,67 (s, 2H); 3,01 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2H); 1,26 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 178,1; 167,6; 155,6; 137,5; 137,1; 129,1; 128,8; 128,6; 128,0; 127,4; 124,8; 61,7; 48,3; 36,5; 34,7; 14,4

### 3.2.2.10. etil(S)-1-(3-(4-cloro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(metiltio) propil carbamato de etila (3be)



Preparado de acordo com 3.2.2

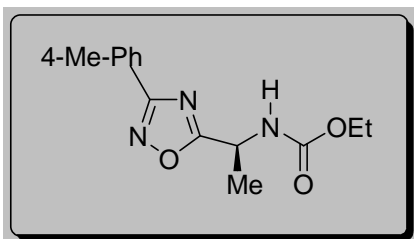
Óleo;  $[\alpha]_D^{20}$  = -44 (c 0,55,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); Calculado

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 50,63; H, 5,10; N, 11,81

Experimental: C, 50,44; H, 4,97; N, 11,52; IV

( $\text{cm}^{-1}$ ): 3304, 2928, 1694, 1651;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 8,00 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H); 7,43 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H); 6,39 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 4,17 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 2,62 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 2,20-2,40(m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,26 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 178,9; 167,0; 155,8; 137,0; 128,7; 128,3; 124,6; 61,2; 47,5; 32,4; 29,5; 15,0; 14,1

**3.2.2.11. (S)-1-(3-*p*-toluyl-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ca)**

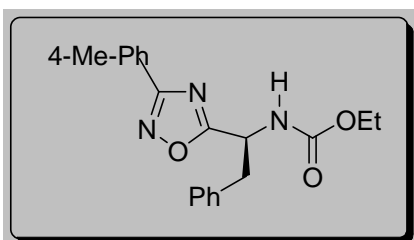


Preparado de acordo com **3.2.2**

PF: 88-89°C;  $[\alpha]_D^{20} = -13$  (c 0,6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  
 Calculado C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 61,08; H, 6,22; N, 15,26  
 Experimental: C, 60,99; H, 6,14; N, 14,89;  
 IV (cm<sup>-1</sup>): 3290, 2930, 1715, 1656; <sup>1</sup>H RMN

(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta =$  7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 5,10-5,30 (m, 1H); 4,11 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,17 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta =$  179,5; 167,8; 155,6; 141,1; 129,1; 127,0; 123,4; 60,9; 44,2; 21,0; 19,1; 14,1

**3.2.2.12. (S)-2-fenil-1-(3-*p*-tolouil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3cb)**

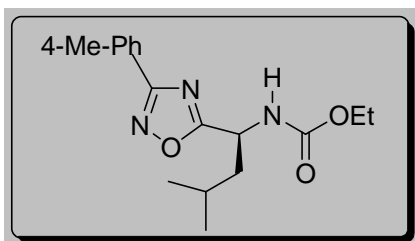


Preparado de acordo com **3.2.2**

PF: 87-89°C;  $[\alpha]_D^{20} = -32$  (c 0,65, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  
 Calculado C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 68,36; H, 6,02; N, 11,96  
 Experimental: C, 68,39; H, 6,04; N, 11,99;

IV (cm<sup>-1</sup>): 3306, 2980, 1690, 1659; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta =$  7,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 7,22 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 7,10-7,20 (m, 5H); 6,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 5,3-5,5 (m, 1H); 4,05 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,28 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,17 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta =$  178,3; 167,9; 155,6; 141,2; 135,0; 129,1; 128,9; 128,2; 127,1; 126,9; 123,4; 61,1; 49,6; 39,3; 21,2; 14,1

**3.2.2.13. (S)-3-metil-1-(3-*p*-toluol-1,2,4-oxadiazol-5-il) butil carbamato de etila (3cc)**



Preparado de acordo com **3.2.2**

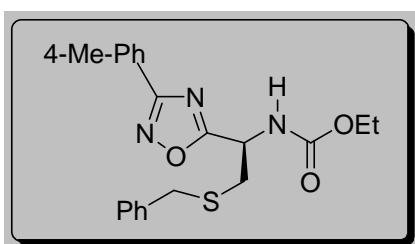
Óleo;  $[\alpha]_D^{20} = -39$  (c 0,7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Calculado

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 64,33; H, 7,30; N, 13,24

Experimental: C, 64,35; H, 7,33; N, 13,25; IV

(cm<sup>-1</sup>): 3310, 2934, 1697, 1649; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta =$  7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 5,10-5,30 (m, 1H); 4,15 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,4 (s, 3H); 1,50-1,90 (m, 3H); 1,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H); 0,95 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta =$  179,4; 167,6; 155,7; 140,8; 128,9; 126,8; 123,4; 60,6; 46,6; 41,9; 24,2; 24,0; 20,8; 13,9

**3.2.2.14. (R)-2-(benzil tio)-1-(3-*p*-toluol-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3cd)**



Preparado de acordo com **3.2.2**

PF: 124-126°C;  $[\alpha]_D^{20} = -34$  (c 0,5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

Calculado C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 63,45; H, 5,83; N,

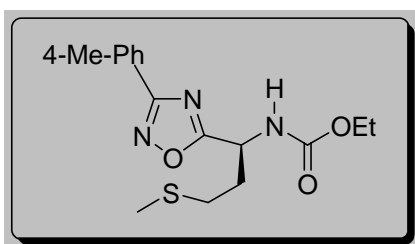
10,57 Experimental: C, 63,88; H, 5,96; N, 10,63;

IV (cm<sup>-1</sup>): 3304,2939, 1692, 1659; <sup>1</sup>H RMN

(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta =$  7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,10-7,20 (m, 5H); 5,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 5,30-5,40 (m, 1H); 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta =$  177,6; 168,2; 155,6; 141,6; 137,0; 129,4; 128,9; 128,7; 128,5; 127,3; 124,8; 61,5; 48,2; 36,3; 34,5; 21,4; 14,4



**3.2.2.15. (S)-3-(metil tio)-1-(3-*p*-toluol-1,2,4-oxadiazol-5-il) propil carbamato de etila (3ce)**

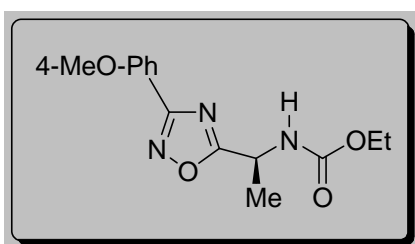


Preparado de acordo com **3.2.2**

Óleo;  $[\alpha]_D^{20} = -48$  (*c* 0,65, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Calculado C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 57,29; H, 6,31; N, 12,53  
Experimental: C, 57,50; H, 6,46; N, 12,71; IV

(cm<sup>-1</sup>): 3305, 2925, 1702, 1669; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta =$  7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 4,15 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,62 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,10-2,30 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta =$  178,5; 167,8; 155,8; 141,2; 129,1; 18,5; 127,0; 123,2; 66,5; 51,0; 29,4; 21,1; 14,9; 14,1

**3.2.2.16. (S)-1-(3-(4-metoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3da)**

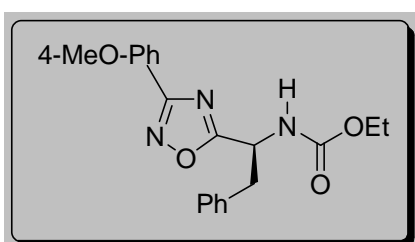


Preparado de acordo com **3.2.2**

PF: 117-118°C;  $[\alpha]_D^{20} = -34$  (*c* 0,5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Calculado C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 57,72; H, 5,88; N, 14,42  
Experimental: C, 57,94; H, 5,99; N, 14,75; IV (cm<sup>-1</sup>): 3302, 2985, 1731, 1691; <sup>1</sup>H RMN

(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta =$  7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 5,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 5,0-5,2 (m, 1H); 4,06 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,75 (s, 3H); 1,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,16 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta =$  179,4; 167,7; 161,8; 155,6; 128,9; 118,8; 114,0; 61,2; 55,1; 44,4; 19,6; 14,3

**3.2.2.17. (S)-1-(3-(4-metoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fenil etil carbamato de etila (3db)**

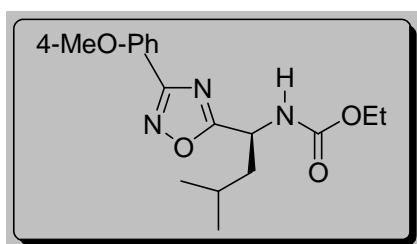


Preparado de acordo com **3.2.2**

PF: 95-97°C;  $[\alpha]_D^{20} = -60$  (*c* 0,7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Calculado C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 65,38; H, 5,76; N,

11,44 Experimental: C, 65,12; H, 5,34; N, 11,15; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3308, 2970, 1686, 1659;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,84 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 6,90-7,10 (m, 5H); 6,80 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 5,76 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 3,96 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 3,64 (s, 3H); 3,16 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 2H); 1,04 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 178,1; 167,6; 161,7; 155,6; 135,0; 129,0; 128,9; 128,3; 126,9; 118,7; 113,9; 61,1; 55,0; 49,6; 39,3; 14,2

**3.2.2.18. (S)-1-(3-(4-metoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metil butil carbamato de etila (3dc)**

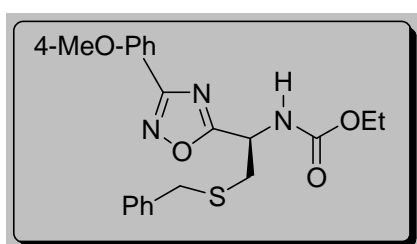


Preparado de acordo com **3.2.2**

Óleo;  $[\alpha]_D^{20}$  = -42 (c 0,6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); Calculado  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 61,25; H, 6,95; N, 12,60  
Experimental: C, 61,28; H, 7,01; N, 12,74; IV

( $\text{cm}^{-1}$ ): 3305, 2934, 1697, 1659;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,99 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H); 6,95 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H); 6,32 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H); 5,10-5,20 (m, 1H); 4,15 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 1,50-1,90 (m, 3H); 1,22 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 3H); 0,97 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 179,3; 167,5; 161,5; 155,8; 128,6; 118,6; 113,5; 60,8; 54,7; 46,7; 42,2; 24,2; 23,1; 14,0

**3.2.2.19. (R)-2-(benzil tio)-1-(3-(4-metoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3dd)**

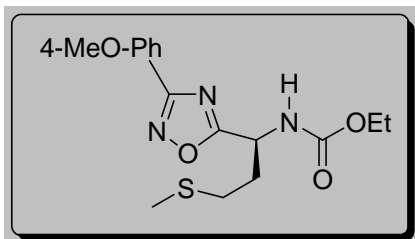


Preparado de acordo com **3.2.2**

PF: 124-126°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = -22 (c 0,7,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); Calculado  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : C, 61,00; H, 5,61; N, 10,16  
Experimental: C, 60,87; H, 5,49; N, 10,03; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3310, 2929, 1692, 1663;  $^1\text{H}$  RMN

( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,98 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,20-7,30 (m, 5H); 6,95 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 5,93 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 4,15 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,66 (s, 2H); 3,00 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2H); 1,21 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 177,5; 167,9; 161,8; 155,6; 137,1; 128,9; 128,7; 128,4; 127,1; 118,6; 114,1; 61,4; 55,1; 48,1; 36,2; 34,5; 14,3

**3.2.2.20. (S)-1-(3-(4-metoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(metil tio) propil carbamato de etila (3de)**



Preparado de acordo com **3.2.2**

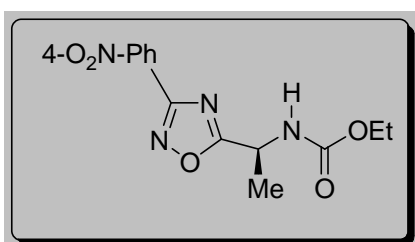
PF: 96-98°C;  $[\alpha]_D^{20} = -47$  (c 0,4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

Calculado C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 54,68; H, 6,02; N, 11,96 Experimental: C, 54,83; H, 6,26; N, 12,14;

IV (cm<sup>-1</sup>): 3296, 2932, 1736, 1679; <sup>1</sup>H RMN

(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta = 8,00$  (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 6,97 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 6,21 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 4,16 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,63 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 2,20-2,40 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,25 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta = 178,3$ ; 167,6; 161,6; 155,7; 128,7; 118,6; 113,9; 61,1; 55,0; 47,6; 32,7; 29,5; 15,0; 14,2

**3.2.2.21. (S)-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ea)**



Preparado de acordo com **3.2.2**

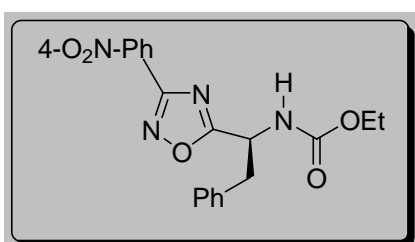
PF: 113-114°C;  $[\alpha]_D^{20} = -38$  (c 0,7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

Calculado C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 50,98; H, 4,61; N, 18,29 Experimental: C, 51,11; H, 4,85; N, 18,50;

IV (cm<sup>-1</sup>): 3283, 2930, 1726, 1675; <sup>1</sup>H RMN

(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta = 8,00$ -8,20 (m, 4H); 6,06 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 5,10-5,20 (m, 1H); 4,08 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 1,60 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,16 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta = 180,7$ ; 166,4; 155,6; 149,2; 132,2; 128,1; 123,7; 61,2; 50,1; 19,2; 14,2

**3.2.2.22. (S)-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fenil etil carbamato de etila (3eb)**



Preparado de acordo com **3.2.2**

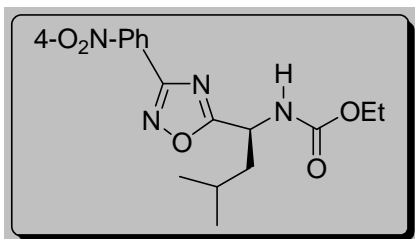
PF: 102-104°C;  $[\alpha]_D^{20} = -2$  (c 0,5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

Calculado C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 59,68; H, 4,74; N, 14,65 Experimental: C, 59,55; H, 4,53; N, 14,48;

IV (cm<sup>-1</sup>): 3305, 2920, 1695, 1659; <sup>1</sup>H RMN

(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$ = 8,10-8,30 (m, 4H); 7,1-7,3 (m, 5H); 6,33 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H); 5,40-5,50 (m, 1H); 4,10 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 3,35 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2H); 1,15 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$ = 179,5; 166,3; 155,5; 149,0; 135,0; 131,9; 128,7; 128,2; 127,9; 126,8; 123,5; 61,0; 53,2; 38,8; 14,0

**3.2.2.23. (S)-3-metil-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) butil carbamato de etila (3ec)**

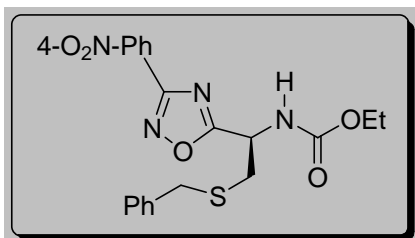


Preparado de acordo com 3.2.2

Óleo;  $[\alpha]_D^{20}$  = -32 (c 0,5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Calculado C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 55,17; H, 5,79; N, 16,08  
Experimental: C, 55,32; H, 5,89; N, 16,20; IV (cm<sup>-1</sup>): 3305, 2931, 1696, 1654; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>,

200 MHz)  $\delta$ = 8,20-8,40 (m, 4H); 6,28 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H); 5,20-5,30 (m, 1H); 4,15 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 1,6-1,9 (m, 3H); 1,24 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H); 0,96 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 6H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$ = 180,6; 166,3; 155,8; 149,0; 133,2; 128,0; 123,6; 61,0; 46,9; 41,9; 24,2; 21,2; 14,1

**3.2.2.24. (R)-2-(benzil tio)-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ed)**

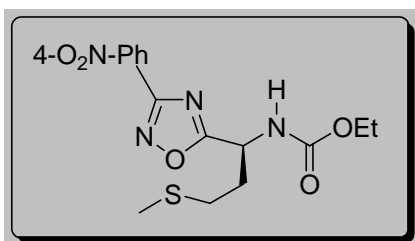


Preparado de acordo com 3.2.2

Óleo;  $[\alpha]_D^{20}$  = -14 (c 0,5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Calculado C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: C, 56,06; H, 4,70; N, 13,08  
Experimental: C, 56,23; H, 4,89; N, 13,20; IV (cm<sup>-1</sup>): 3305, 2925, 1697, 1659; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>,

200 MHz)  $\delta$ = 8,20-8,40 (m, 4H); 7,20-7,40 (m, 5H); 5,98 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H); 5,30-5,40 (m, 1H); 4,13 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,05 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 2H); 1,26 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$ = 178,8; 166,6; 155,6; 149,2; 136,9; 132,0; 128,7; 128,4; 128,2; 127,2; 123,8; 61,6; 48,2; 36,3; 34,3; 14,3

### 3.2.2.25. (S)-3-(metil tio)-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) propil carbamato de etila (3ee)

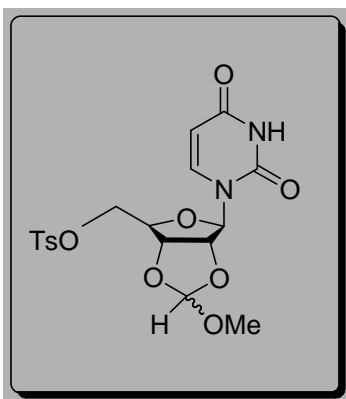


Preparado de acordo com 3.2.3

Óleo;  $[\alpha]_D^{20} = -18$  (c 0,45, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Calculado: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: C, 49,17; H, 4,95; N, 15,29  
Experimental: C, 49,34; H, 4,87; N, 15,16; IV

(cm<sup>-1</sup>): 3305, 2925, 1683, 1649; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta =$  8,20-8,40 (m, 4H); 6,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 5,20-5,40 (m, 1H); 4,17 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,69 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,2-2,4 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta =$  179,7; 166,3; 155,8; 149,0; 132,0; 127,0; 123,7; 61,2; 47,6; 32,3; 29,5; 15,0; 14,1

### 3.2.3. Preparação do ((3aS,4R,6R,6aS)-6-(2,4-dioxo-3,4-dihidro pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil 4-metil benzenosulfonato(6)



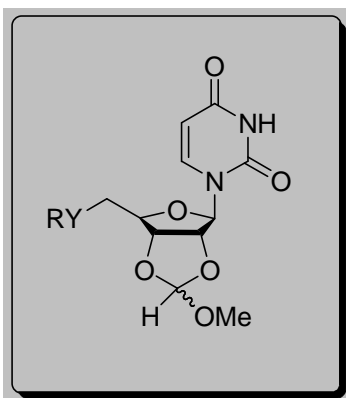
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foram dissolvidos 1,22 g de uridina (5 mmol) e 0,125 g de ácido *p*-toluenosulfônico-piridina (0,5 mmol). A mistura reacional foi agitada em THF à temperatura ambiente. Foi adicionado 2,65 g de ortoformiato de trimetila (25 mmol) gota a gota, via seringa, e a solução foi agitada por 2 horas. Água 0,5 mL foi então adicionada. Após 30 minutos adicionou-se

0,5 mL de piridina. O solvente foi removido sob vácuo, obtendo-se um sólido branco com 85% de rendimento. O sólido seco, após secagem em bomba de vácuo, foi dissolvido em 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> em um balão de duas bocas, adicionando-se 0,78 g de 4-DMAP (6,5 mmol) e 1,15 g de cloreto de tosila (6,0 mmol) em 10 mL em solução de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. A mistura reacional foi agitada por 24 horas, 60 mL de THF foram adicionados e o precipitado resultante foi removido por filtração. A solução foi concentrada como uma espuma, dissolvida em 100 mL de CHCl<sub>3</sub>, e lavada com 3 porções de 20 mL de solução aquosa de

bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>), a 5%. A fase orgânica foi seca sob sulfato sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). A solução foi concentrada para um rendimento de 2,1 g (95%) de uma espuma branca.

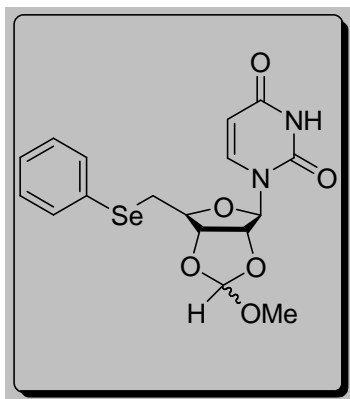
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Para os diastereoisômeros A e B 9,20 (1, s, H3), 7,86 (2, d, *J*=8,3 Hz), (Fenil H), 4,71 (2, d, *J* = 8,3 Hz, Fenil H), 7,30 (1, d, *J*= 8,0 Hz H6), 6,04, 5,98 (1, s, acetal), 5,81 (1, d, *J*= 8,0 Hz, H5), 5,78 (1, d, *J*= 2,2 Hz, H1'), 5,00 (2, m, H2', H3'), 4,59 (1, m, H4'), 4,38 (2, m, H5', H5''), 3,46, 3,39 (3, s, OCH<sub>3</sub>), 2,52 (3, s, CH<sub>3</sub>).

### 3.2.4. Procedimento geral para preparação dos compostos (7a-f,h-l)



Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se, 1,38 mmol NaBH<sub>4</sub> à uma solução de 0,55 mmol do dicalcogeneto apropriado em THF (4 mL). Após, 2 mL de etanol foi então adicionado, gota a gota, e a solução transparente formada foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse tempo, adicionou-se lentamente uma solução de 1 mmol do nucleosídeo tosilado em 1 mL de THF. Agitou-se à temperatura ambiente por 24 horas. Adicionou-se 10 mL de uma solução aquosa de cloreto de amônio (NH<sub>4</sub>Cl) e extraiu-se com 3 x 15 mL diclorometano CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As fases orgânicas combinadas foram secas sob sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e os solventes foram removidos sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se inicialmente com hexano e, posteriormente, com uma mistura v/v (9,5:0,5), (9:1), (8:2) de hexano:acetato de etila e, para eluição do produto, com uma mistura v/v de 7:3 de hexano: acetato de etila. O produto foi caracterizado por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, IV.

**3.2.4.1. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-2-metoxi-6-(fenil selenil metil)-tetra hidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7a)**

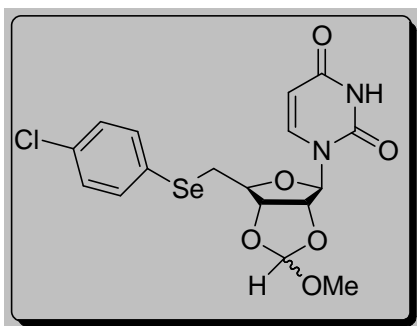


Preparado de acordo com **3.2.4**

(Rend.75%) RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, ppm) δ = 10,42 (s, 1H), 7,56-7,22 (m, 6H), 5,95 e 5,88 (s, 1H), 5,72-5,56 (m, 2H) 5,12-4,87 (m, 2H), 4,48-4,22 (m, 1H), 3,28 e 3,26 (s, 3H) 3,38-3,26 (m, 2H) <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, ppm), 163,91; 149,95; 142,86; 132,81; 128,95; 127,12; 118,81; 116,50 102,37; 95,87; 94,15; 86,66; 84,31; 83,49; 52,33; 51,23;

29,69, IV= 3170, 3057, 2939, 2832, 1685, 1577, 1454, 1378, 1270, 1121, 1075.

**3.2.4.2. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-6-((4-cloro fenil selenil) metil)-2-metoxi-tetrahidrofuro [3,4-d][1,3] dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7b)**

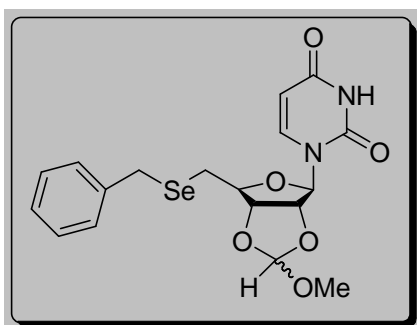


Preparado de acordo com **3.2.4**

(Rend. 72%) RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, ppm) δ = 10,24 (s, 1H), 7,50-7,19 (m, 5H) 5,95 e 5,88 (s, 1H), 5,79-5,55 (m, 2H), 3,31-3,29 (s, 3H), 3,47-3,20 (m, 2H), <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,50 MHz, ppm), 163,89; 150,07; 143, 02; 134,49; 129,24;

127,19; 119,06; 117,99; 102,73; 96,48; 86,98; 84,46; 83,56; 83,38; 52,69; 51,48; 30,21, IV(cm<sup>-1</sup>) 3175., 3057, 2929, 2842, 1695, 1465, 1378, 1275, 1127, 1081.

**3.2.4.3. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(benzil selenil metil)-2-metoxi-tetrahidrofuro [3,4-d] [1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7c )**

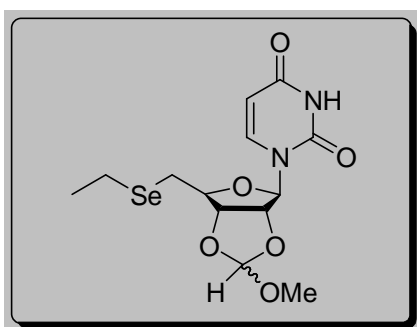


Preparado de acordo com **3.2.4**

(Rend. 70%) RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, ppm) δ = 10,41 (s 1H), 7,37-7,26 (m, 6H), 5,90 e 5,77 (s, 1H), 5,77 (m, 2H), 5,00 (dd, J<sup>1</sup> = 3 Hz, J<sup>2</sup> = 2,8 Hz, 1H), 4,87-4,72 (m, 1H), 4,45-4,11 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,35 e 3,27(s, 3H), 2,93-2,719 m,

2H),  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, ppm) 163,78; 149,88; 142, 41; 138,49;128,61; 128,30; 128,20, 126,63; 118,92; 102,45; 94,68; 86,39; 84,00; 83,43; 52,41; 52,33; 27,49; 25,62,  $\text{IV}(\text{cm}^{-1})$  3175, 3062 2934, 2837, 1690, 1459, 1372, 1270, 1121, 1070, 978.

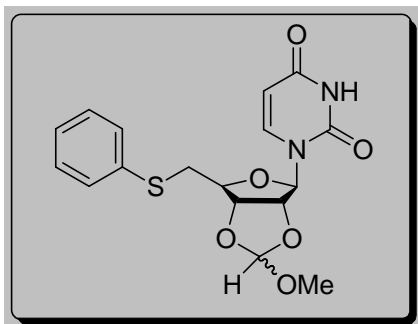
**3.2.4.4. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(etil selenil metil)-2-metoxi-tetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7d)**



Preparado de acordo com 3.2.4

(Rend. 67%) RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz, ppm)  $\delta$  = 10,21 (d, 1H), 7,37 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 5,99 e 5,97 (s, 1H), 5,80- 5,52 (m, 2H), 5,17-4,92 (m, 2H), 3,32 e 3,30 (s, 3H), 3,40- 3,30 (m, 2H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,63 (q,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 1,40 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 3H),  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, ppm) 163,68;149,97;142,00; 118,09; 102,79; 94,86; 93,27;87,10; 85,87; 83,94; 51,46; 18,49; 15,57;  $\text{IV}(\text{cm}^{-1})$  3175, 3057, 2934, 2837, 1690, 1465, 1378, 1275, 1070.

**3.2.4.5. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-2-metoxi-6-(fenil tio metil)-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7e)**

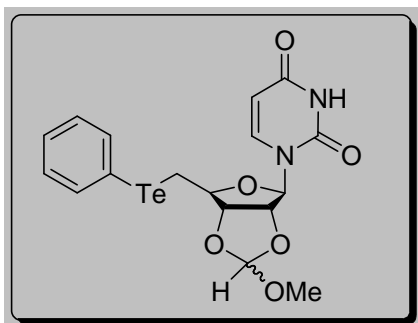


Preparado de acordo com 3.2.4

(Rend. 77%) RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz, ppm)  $\delta$  = 10,49 (s, 1H), 7,41-7,17 (m, 6H), 5,94 e 5,87 (s, 1H), 6,84-5,56 (m, 2H), 5,12- 5,00 (m, 1H), 4,93 (dd,  $J^1$  = 3,6Hz,  $J^2$  = 3,8 Hz, 1H), 4,44-4,18 (m, 1H), 3,27 e 3,23 (s, 3H), 3,32-3,27(m, 2H),  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, ppm) 163,91; 149,92; 142, 92; 134,70; 129,68;129,60; 128,70; 126,29; 118,68, 102,18; 95,89; 85,96; 84,08; 82,93; 52,17, 51,07, 35,91,  $\text{IV}(\text{cm}^{-1})$  3175, 3062 2934, 2837,1679, 1450, 1374, 1269, 1116, 1069.



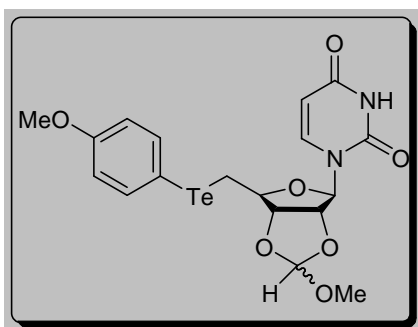
**3.2.4.6. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-2-metoxi-6-(fenil teluril metil)-tetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7f)**



Preparado de acordo com 3.2.4

(Rend. 78%) RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, ppm) δ = 9,94 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,27-7,14 (m, 4H), 5,96 e 5,89 (s, 1H), 5,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J*<sup>1</sup> = 2,6 Hz, *J*<sup>2</sup> = 2,6 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J*<sup>1</sup> = 4 Hz, *J*<sup>2</sup> = 2,6 Hz, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 3,30 e 3,27 (s, 3H), 3,32-3,15 (m, 2H), <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, ppm) 163,71; 149,94; 142,67; 138,53; 138,53; 129,84; 127,89; 119,08; 110,86; 102,59; 95,52; 87,63; 84,55; 72,91; 61,00; 52,51; 12,46, IV IV (cm<sup>-1</sup>) 3170, 3057, 2944, 2832, 1690, 1459, 1383, 1265, 1075, 983.

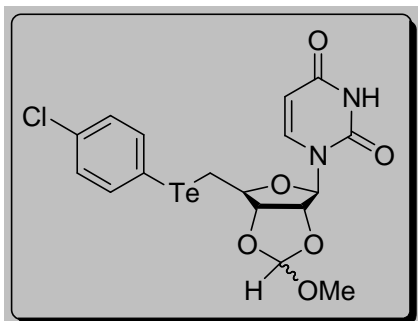
**3.2.4.7. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-2-metoxi-6-((4-metoxi fenil teluril) metil)-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7h)**



Preparado de acordo com 3.2.4

(Rend. 60%) RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, ppm) δ = 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,96 e 5,89 (s, 1H), 5,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H) 5,70 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H) 5,05 (dd, *J*<sup>1</sup> = 2,2 Hz, *J*<sup>2</sup> = 2,4 Hz, 1H), 4,80 (dd, *J*<sup>1</sup> = 4,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 4,2 Hz, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,31 e 3,29 (s, 3H) 3,24-3,04 (m, 2H), <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, ppm) 163,84; 159,65; 149,90; 142,65; 140,99; 118,85; 114,96; 102,39; 99,63; 95,348; 87,71; 84,40; 62,10; 54,92; 52,32; 11,62 IV IV (cm<sup>-1</sup>) 3180, 3057, 2939, 2842, 1695, 1460, 1378, 1270, 1116, 1081, 988, 814.

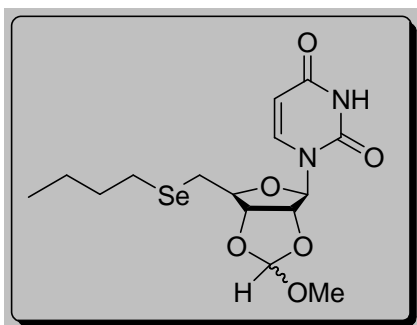
**3.2.4.8. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-6-((4-cloro fenil teluril) metil)-2-metoxi-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7i)**



Preparado de acordo com **3.2.4**

(Rend. 65%) RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, ppm) δ = 10,46 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H) 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,96 e 5,89 (s, 1H), 5,71 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 4 Hz, 1H) 5,08 (dd, *J*<sup>1</sup> = 1,8 Hz, *J*<sup>2</sup> = 1,8 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J*<sup>1</sup> = 4,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 6,8 Hz, 1H), 3,30 e 3,24 (s, 3H), 3,32-3,16 (m, 2H), <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, ppm) 163,84; 149,91; 142, 88; 139,86; 139,00; 134,23; 129,21; 129,21; 118,88; 108,28; 102,38; 95,76; 87,66; 84,40; 52,37, 28,12; 11,71, IV IV(cm<sup>-1</sup>) 3170, 3057, 2944, 2837, 1695, 1475, 1383, 1265, 1121, 1081, 1009, 973.

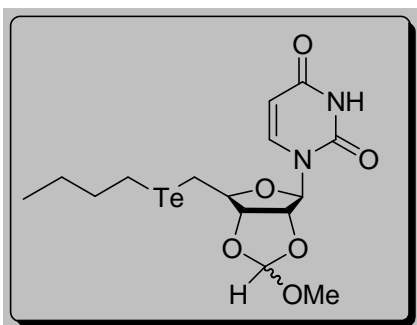
**3.2.4.9. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(butil selenil metil)-2-metoxi-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7j)**



Preparado de acordo com **3.2.4**

(Rend 70%) RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, ppm) δ = 10,39 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H) 6,00 e 5,93 (s, 1H) 5,80 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J*<sup>1</sup> = 2, 6 Hz, *J*<sup>2</sup> = 2,6 Hz, 1H), 4,85 (dd, *J*<sup>1</sup> = 4,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 4,2 Hz, 1H), 4,47 (q, *J* = 6 Hz, 1H), 3,39 e 3,31 (s, 3H), 2,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2, 63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,37 (m, 2H) 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, ppm) 163,84; 149,92; 142, 46; 118,98; 102, 45; 94,74; 86,64; 84,14; 83,50, 52,43, 32,87, 25,69; 24,51; 22,68; 13,33, IV(cm<sup>-1</sup>) 3144, 3113, 3021, 2955, 2934, 2878, 2186, 1705, 1680,1465, 1413, 1372, 1265, 1065, 978.

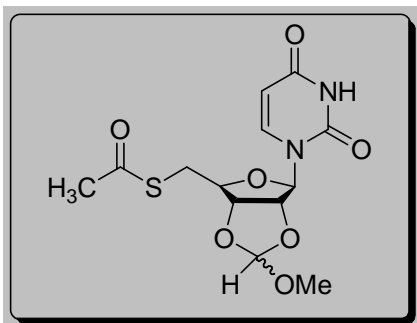
**3.2.4.10. 1-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(butil teluril metil)-2-metoxi-tetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7l)**



Preparado de acordo com **3.2.4**

(Rend 76%) RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz, ppm)  $\delta$  = 10,39 (s, 1H), 7,40 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 6,00 e 5,93 (s, 1H) 5,82 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 1H), 5,78 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H) 5,30 (dd,  $J^1$  = 3,0 Hz,  $J^2$  = 2,8 Hz, 1H), 4,76 (dd,  $J^1$  = 4,0 Hz,  $J^2$  = 4,4 Hz, 1H), 4,48 (q,  $J^1$  = 6,6 Hz,  $J^2$  = 4,2 Hz 1H), 3,39 e 3,31 (s, 3H), 2,91 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 2 H), 2,63 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,90 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H),  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, ppm) 164,29; 150,60; 142,95; 119,92; 103,34; 94,98; 87,92; 85,02 53,21; 34,63; 25,54 13,91; 6,19; 4,53, IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3144, 3118, 3021, 2960, 2939, 2868, 2811, 1705, 1680, 1459, 1413, 1372, 1270, 1065, 947.

**3.2.5. Procedimento para preparação do composto (7g)**

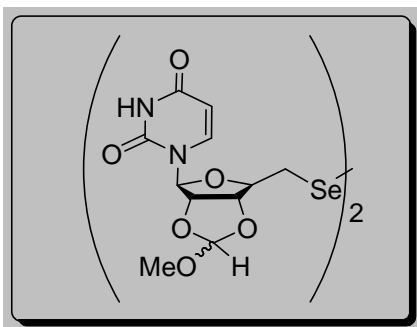


Em um balão de duas bocas, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 76 mg de ácido tiol acético (1,00 mmol), à 15 mL de solução de KOH 0,067 mol  $\text{L}^{-1}$ , em de etanol anidro. Após, adicionou-se 1 mmol do composto **6**. A mistura reacional permaneceu sob agitação durante 24 horas. Após esse tempo, evaporou-se o solvente e o produto bruto obtido foi cromatografado em coluna flash, eluindo-se inicialmente com hexano e, posteriormente, com uma mistura (9,5:0,5), (9:1), (8:2) v/v de hexano:acetato de etila e, para eluir o produto, uma mistura v/v de 7:3 de hexano: acetato de etila. O produto foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e IV.

### 3.2.6. Procedimento para preparação do composto (8)

Em um balão de duas bocas, à temperatura ambiente e sob atmosfera de Argônio, adicionou-se 0,0948 g de  $\text{Se}^0$  (1,20 mmol) em 7 mL de THF. Após foi adicionado, gota a gota, 1,2 mL de superidreto de lítio (1,2 mmol) à solução. Deixou-se o sistema reagir por 30 minutos e após adicionou-se, gota a gota de **6**, (1 mmol) 0,440g, dissolvido em 5 mL de THF. Deixou-se o sistema agitando à temperatura ambiente, por 24 horas. Após extraíram-se inicialmente em solução de cloreto de amônio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), 3x15 mL e diclorometano. Evaporou-se o solvente e o produto bruto obtido foi cromatografado em coluna flash, eluindo-se inicialmente com hexano, e posteriormente, com uma mistura (9,5:0,5), (9:1), (8:2) v/v de hexano:acetato de etila e para eluir o produto, com uma mistura de 7:3 de hexano: acetato de etila. O produto foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e IV.

#### 3.2.6.1. 1-((2S,6R)-2-metoxi-6-(metil selenil metil)-tetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (8)



(Rend. 53 %) RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz, ppm)  $\delta$  = 10,29 (s, 1H), 7,35 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,99 e 5,91 (s, 1H), 5,76 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,16 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,54 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H), 3,39 e 3,30 (s, 3H), 3,39-3,30 (m, 2H),  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, ppm) 163,82; 150,10; 143,45; 119,07; 102,62; 96,87; 87,94; 84,49; 83,64, 52,75; 51,23; 32,17, IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3175, 3057, 2939, 2832, 1695, 1459, 1372, 1270, 1127, 1081, 983, 819.

---

Referências Bibliográficas

---

1. Barreiro, E. J. ; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, pp. 53-81.
  
2. (a) Kryukov, G. V.; Castello, S.; Novoselov, S. V.; Lobanov, A. V.; Zehtab, O.; Guigó, R.; Gladyshev, V. N. *Science* **2003**, *300*, 1439-1443. (b) Clark, L. C.; Combs, G. F.; Turnbull, B. W.; Slate, E. H.; Chalker, D. K.; Chow, J.; Davis, L. S.; Glover, R. A.; Graham, G. F.; Gross, E. G.; Krongrad, A.; Lesher, J. L.; Park, H. K.; Sanders, B. B.; Smith, C. L.; Taylor, J. R. *J. Am. Med. Assoc.* **1996**, *276*, 1957-1996.
  
3. (a) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A. *In Selenium in Natural Products Synthesis*, CIS, Inc.: Pennsylvania, **1984**; (b) Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3083-3087. (c) Klayman, D. L.; Günter, W. H. H. *In Organoselenium Compounds: Their Chemistry and Biology*, Wiley-Interscience: New York, **1983**. (d) Shamberger, R. J. *Biochemistry of Selenium*, Plenum Press: New York, **1983**. (e) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs*, **1998**, *56*, 959-965. (f) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 2125-2128. (g) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 6255-6286.
  
4. Carrol, F. I.; Gray, J. L.; Abraham, P.; Kuzemko, M. A.; Lewin, A. H.; Boja, J. W.; Kuhar, M. J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2886-2890.
  
5. Orlek, B. S.; Blaney, F. E.; Brown, F.; Clark, M. S. G.; Hadley, M. S.; Hatcher, J.; Riley, G. J.; Rosenborg, H. E.; Wadsworth, H. J.; Wyman, P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2726-273.
  
6. Watjen, F.; Baker, R.; Engelstoff, M.; Herbert, R.; MacLeod, A.; Knight, A.; Merchant, K.; Moseley, J.; Saunders, J.; Swain, C.; Wong, E.; Springer, J. P. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2282-2291.

7. Diana, G. D.; Volkots,, D. L.; Nitz, T. J.; Bailey, T. R.; Long, M. A.; Vescio, N.; Aldous, S.; Pevear, D. C.; Dutko, F. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2421-2436.
8. Ankersen, M.; Peschke, B.; Hansen, B. S.; Hansen, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1293-1298.
9. Cheng, C.; Senanayake, C. H.; Bill, T. J.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3738-3741.
10. a) Buchanan, J. L.; Vu, C. B.; Ferry, T. J.; Corpuz, E. G.; Pradeepan, S. G.; Mani, U. N.; Yang, M.; Plake, H. R.; Varkhedkar, V. M.; Lynch, B. A.; MacNeil, I. A.; Loiacono, K. A.; Tiong, C. L.; Holt, D. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2359-2364. (b) Vu, C. B.; Corpuz, E. G.; Merry, T. J.; Pradeepan, S. G.; Bartlett, C.; Bohacek, R. S.; Botfield, M. C.; Eyermann, D. J.; Lynch, B. A.; MacNeil, I. A.; Ram, M. K.; van Schravendijk, M. R.; Violette, S.; Sawyer, T. K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4088-4098. (c) Leite, A. C. L.; Vieira, R. F.; de Faria, A. R.; Wanderley, A. G.; Afiatpour, P.; Ximenes, E. C. P. A.; Srivastava, R. M.; de Oliveira, C. F.; Medeiros, M. V.; Antunes, E.; Brondani, D. J. *Il Farmaco* **2000**, *55*, 719-724.
11. Rudolph, J.; Theis, H.; Hanke, R.; Endermann, R.; Johannsen, L.; Geschke, F.-U. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 619-626
12. Ohmoto, K.; Yamamoto, T.; Horiuchi, T.; Imanishi, H.; Odakagi, Y.; Kawabata, K.; Sekioka, T.; Hirota, Y.; Matsuoka, S.; Nakai, H.; Toda, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4927-4929.
13. Afiatpour, P. P.; Srivastava, R.M.; Oliveira, M.L.; Barreiro, E.J. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1994**, *27*, 1403-1406.
14. Rice, K. D.; Nuss, J. M.; *Bioorg. Med. Chem.. Lett.* **2001**, *11*, 753-755.

15. Sams, C. K.; Lau, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9359-9362.
16. (a) Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csöreg, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112-3120. (b) Borg, S.; Vollinga, R. C.; Labarre, M.; Payza, K.; Terenius, L.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4331-4342. (c) Liang, G.-B.; Qian, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2101-2104.
17. (a) Liang, G. -B.; Feng, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6627-6630. (b) Deegan, T. L.; Nitz, T. J.; Cebzanov, D.; Porco, J. A., Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 209-212.
18. Young, J. R.; DeVita, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3931-3934.
- 19 De Melo, S. J.; Sobral, A. D.; de Lima Lopes, H.; Srivastava, R. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 465-468.
20. Hébert, N.; Hannah, A. L.; Sutton, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8547-8550.
21. Poulain, R. F.; Tartar, A. L.; Déprez, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1495-1498.
22. (a) Kaboudin, B.; Navace, K. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2287-2292. (b) Srivastava, R. M.; Seabra, G. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 397-405. (c) Oussaid, B.; Moeini, L.; Martin, B.; Villemin, D.; Garrigues, B. *Synth. Comm.* **1995**, *25*, 1451-1459.
23. (a) Hamzé, A.; Hernandez, J.-F.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6079-6082. (b) Hamzé, A.; Hernandez, J.-F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7316-7321.



24. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Severo Filho, W. A.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis* **2004**, 1589-1594.
25. (a) Perigaud, C.; Gosselin, G.; Imbach, J. L. *Nucleosides & Nucleotides*, **1992**, 11, 903-910 (b) Levene, P. A.; Jacobs, W. A. *Chem. Ber.*, **1909**, 42, 2474-2478. (c) Mizuno, Y. *The Organic Chemistry of Nucleic Acids*; série Studies in Organic Chemistry vol. 24; Elsevier; Amsterdam, **1986**; p 19
26. Ferreira, V. F.; Soares, M. C.; Souza, M. C. B. V. *Química Nova*, **2001**, 24, 2, 206-219
27. (a) Collins, P.; Ferrier, R. *Monosacharides - Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*; John Wiley & Sons; London, **1995**. (b) Isono, K. *J. Antibiot.* **1988**, 16, 1711-1715. (c). Montgomery, J. A. *Antiviral Res.*, **1989**, 12, 113-131.
28. Huryn, D. M.; Okabe, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1745-1748.
29. De Clercq, E. *Clin. Microb. Rev.* **1995**, 8, 200-239.
30. (a) Dueholm, K. L.; Pedersen, E. B. *Synthesis* **1992**, 1-22. (b) Wilson, L. J.; Hager, M. W.; El-Kattan, Y. A.; Liotta, D.C. *Synthesis* **1995**, 1465-1479.
31. (a) Back, T. G. *Organoselenium Chemistry – A Practical Approach*; Ed. Oxford University Press, New York, **1999**. (b) Silveira, C. C.; Larghi, E. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 327-340.
32. Meoti, F.C.; Stangherlin, G.Z.; Nogueira, C.W.; Rocha, J.B.T. *Environ.Res.* **2004**, 94, 276-282.
33. Wnuk, S.F. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 9877-9936.

34. De Souza, M. V. N.; Ferreira, S. B.; Mendonça, J. S.; Costa, M.; Rebello, F. R. *Quimica Nova* **2005**, *28*, 77-81.
35. A. Perigaud, C.; Gosselin, G.; Imbach, J. L. *Nucleosides & Nucleotides* **1992**, *11*, 903-945; b. Levene, P. A.; Jacobs, W. A.; *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 2474-2479. c. Mizuno, Y.; *The Organic Chemistry of Nucleic Acids; série Studies in Organic Chemistry* vol. 24; Elsevier; Amsterdam **1986**; p 19.
36. Diana, G. D.; Volkots,, D. L.; Nitz, T. J.; Bailey, T. R.; Long, M. A.; Vescio, N.; Aldous, S.; Pevear, D. C.; Dutko, F. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2421-2436.
37. Katritzky, A. R., Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Vol. 6, **1984**, UK
38. Melo, S. J.; Sobral, A. D.; Lopes, H. L.; Srivastava, R. M *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 465-468.
39. Sokolov, S.D.; Vinogradova, S. M.; Azarevich, O. G. U.S.S.R. SU 1,139, 129 (Cl.C07D271/06) 10 May 1995, Appl. 3,656,147,28 Oct 1983; *Chem. Abstr.*,**1996**, *124*, 176108j.
40. Buscemi, S.; Vivona, N.; Caronna, T. *Synthesis*, **1995**, 917-921, *Chem.Abstr.*, **1995**, *123*, 339934w
41. Grimmett, M. R.; Iddon, B. *Heterocycles*, **1995**, *41*, 525-529.
42. Oussaid B, Moeini L, Martin B, *Synth Commun*,**1995**, *25*(10):1451-1459.
43. Srivastava, R. M.; Seabra, G. M. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1997**, *8*, 397-402.

44. Amarasinghe, K. K.; Maier, M. B.; Srivastava, A.; Gray, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3629 -3631.
45. Adib, M.; Jahroni, A. J.; Tavoosi, N.; Mahdavi, M. Bijanzadeh, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2965-2967.
46. Srivastava, M. R.; Bezerra, N. M. M.; De Oliveira, S. P ; Da Silva, J. R. *IL Farmaco* **2006**, *60*, 955 – 960.
47. Leite, A. C. L.; Vieira, R. F.; Faria, A. R.; Wanderley, A. G.; Afatpour, P.; Ximenes, E. C. P. A.; Srivastava, R. M.; Oliveira M. V. M.; Antunes, E.; Brondani, D. J.; *Il Fármaco* **2000**, *55*, 719-724.
48. Billi, R.; Cosimelli, B; Spinelli, D; Rambaldi, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5433-5440.
49. Rai, M.; Kaur, B.; Dhir, B. S. *J. Chem. Soc.*,**1982**, *59*, 416-419.
50. Diana, G. D.; Nitz, T. J. U.S. Pat. 5,464,848 (C1.514-364; C07D413/12), 7 Nov.1995, US Appl. 869,287, 15 Apr. 1992, 34pp; *Chem. Abstr.*, **1996**, *24*, 176114h.
51. Aldous, D. J. et al. PCT Int. Appl.WO9531,452 (Cl.C07D403/12), 23 Nov.1995, US Appl. 242,752,13 May 1994, 74pp; *Chem. Abstr.*, **1996**, *124*, 232462j.
52. Eloy, F.; Lenaers, R.. *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 155-183.
53. Brito, M. B.; Srivastava, R. *J. Chem. Eng.*, **1985**, *30*, 131-135.
54. Srivastava, R. *J. Chem. Eng. Patent*, **1987**, *24*, 101-106.

55. Tiemann, F. *J. Chem. Eng. Patent*, **1984**, 17, 126-129.
56. Lamb, I. D.; White, A. C. *Asymetric Synthesis. J. Chem. Soc.*, **1939**, 1253-1257.
57. Buu-Hoi, N. P. *Experientia*, **1954**, 10, 169-171.
58. Buu-Hoi, N. P.; Xuong, N. D.; Thang, K. V.. *Bull. Soc. Chim. France*, **1954**, 294-302.
59. Campbell, C. U.S. Patent, **1967**, 3139455.
60. Szilágyi, G. *Chim. Acad. Sci. Hung.*, **1970**, 66, 439-442.
61. Bandiera, T.; Albin, F. M.; Albin, E. J. *Heterocycl. Chem.*, **1987**, 24, 1597-1604.
62. Sindelar, K. *Chem. Commum. Patent*, **1988**, 53, 381-386.
63. Middlemiss, D. et al. PCT Int. Appl. WO 9322, 303 (Cl.C07D295/14), 11Nov 1993, GB Appl. 92/8, 740, 23 Apr **1992**, 74pp; *Chem. Abstr.*, 120: 217732w.
64. Jones, H. E. *Toxicology. Chem. Abstr.*, **1993**, 80, 1; 119: 131026m.
65. Srivastava, R.M.; Batista, H.; Antunes, R.,; Thomas, G.; Araújo, C.C.; Longo, R. L.; Magalhães, H.; Leão, M. B. C.; Pavão, A. C.; *J. M. Struct.* **2003**, 660, 1-13.
66. Srivastava, R.M. *Química Nova*, **1995**, 18, 303-304.

67. Moffatt, J. G. *Chemical Transformation of the Sugar Moiety of Nucleosides. In Nucleoside Analogues: Chemistry, Biology, and Medicinal Applications*; Walker, R. T.; De Clerq, E.; Eckstein, F. Eds.; Plenum Press: New York, **1979**; pp. 77-164.
68. Ueda, T. *Synthesis and Reactionas of Pyrimidine Nucleosides. In Chemistry of Nucleosides and Nucleotides. In Chemistry*; Towsed, L. B. Ed.; Plenum Press: New York, **1988**, Vol. I, pp. 1-112.
69. Srivastava, P. C.; Robins, R. K.; Meyer, R. B., Jr. *Synthesis and Properties of Purine Nucleosides and Nucleotides. Un Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*; Townsend, L. B. Ed.; Plenum Press: New York, **1988**; Vol. I, pp.113-281.
70. Perigaud, C.; Gosselin, G.; Imbach, J.-L. *Nucleosides Nucleotides* **1992**, 11, 903-945.
71. MacCoss, M.; Robins, M. J. *Anticancer Pyrimidines, Pyrimidine Nucleosides and Produgs. In The Chemistry of Antitumor Agents*; Wilman, D. E. V. Ed.; Chapman and Hall: New York, **1990**; pp. 261-298.
72. Robins, R. K.; Kini, G. D. *Purines and Purine Nucleoside Analogues as Antitumour Agents. In The Chemistry of Antitumoral agents*; Wilman, D. E. V. Ed.; Chapman and Hall; New York, **1990**; pp. 299-321.
73. Mitsuya, H.; Matsukura, M.; Broder, S. *Rapid in Vitro Systems for Acessing Activity of Agents Against HTLV-III/LAV. In AIDS, Modern Concepts and Therapeutic Challenges*; Broder, S. Ed.; Marcel Dekker: New York, **1987**; pp. 303-333.

74. Herdewijn, P.; De Clerq, E. *Dideoxynucleoside Analogues as Inhibitors of Replication. In Design of Anti-AIDS Drugs*; De Clerq, E. Ed. Elsevier: Amsterdam, **1990**; pp. 141-174.
75. (a) Herdewijn, P.; Balzarini, J.; Baba, M.; Pauwels, R.; Van Aerschot, A.; Janssen, G.; De Clerq, E. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2040-2048. (b) Herdewijn, P.; Balzarini, J.; De Clerq, E.; Pauwels, R.; Baba, M.; Broder, S.; Vanderhaeghe, H. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1270-1278.
76. Herdewijn, P.; Van Aerschot, A.; Kerrremans, L. *Nucleosides Nucleotides* **1989**, *8*, 65-96.
77. Dueholm, K. L.; Pedersen E. B. *Synthesis* **1992**, 1-22.
78. Bergstrom, D.; Lin, X.; Wang, G.; Rotstein, D.; Beal, P.; Norrix, K.; Ruth, J. *Synlett* **1992**, 179-188.
79. Borthwick, A. D.; Biggadike, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 571-623.
80. (a) Chu, C. K.; Cutler, S. J. *J. Heterocyclic Chem* **1986**, *23*, 289-319. (b) McGee, D. P. C.; Marin, J. C.; Smee, D. F.; Matthews, T. R.; Verheyden, J. P. H. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1242-1245. (c) Kim, C. U.; Luh, B. Y.; Misco, P. F.; Bronson, J. J.; Hitchcock, M. J. M.; Ghazzouli, I.; Martin, J. C. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1207-1213.
81. Huryn, D. M.; Okabe, M. *Chem. Rev*, **1992**, *92*, 1745-1768.
82. (a) Baddiley, J. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1348-1351. (b) Baddiley, J.; Jamieson, G. A. *J. Chem. Soc.* **1954**, 4280-4284. (c) Baddiley, J.; Jamieson, G. A. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1085-1089.

83. (a) Nakagawa, I.; Hata, T. T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1409-1412. (b) Nagakawa, I.; Aki, K.; Hata, T. *J. Chem. Soc. Perk. Trans.* **1983**, 1315-1318.
84. Robins, M. J.; Hanske, F.; Wnuk, S. F.; Kanai, T. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1468-1474.
85. Chu, C.K.; Babu, j. R.; Beach, J. W.; Ahn, S. K.; Huang, H.; Jeong, L.S.; Lee, S.J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1418-1420.
86. Chu, C. K.; Beach, J. W.; Babu, J. R.; Jeong, H. K.; Ahn, S. K.; Islam, Q.; Lee, S. J.; Chen, Y. *Nucleosides Nucleotides* **1991**, *10*, 423-426.
87. Beach, J. W.; Kim, H. O.; Jeong, L. S.; Nampali, S.; Islam, Q.; Ahn, S. K.; Babu, J. R.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3887-3894.
88. Haraguchi, K.; Tanaka, H.; Maeda, H.; H.; Itoh, Y.; Y.; Saito, S.; Miyasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5401-5408.
- 89 Haraguchi, K.; Tanaka, H.; Haiakawa, H.; Miyasaka, T. *Chem. Lett.* **1988**, 931-934.
90. Haraguchi, K; Tanaka, H.; Miyasaka, T. *Synthesis* **1989**, 434-436.
91. Codington, J. F.; Fecher, R.; Fox, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*,163-167.
92. Chen, B-C.; Quinlan, S. L.; Reid, J. G.; Spector, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 729-732.
93. Davisson, V. J.; Davis, D. R.; Dixit, V. M.; Polter, C. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1794-1801.

94. Shiragami, H.; Ineyama, T.; Uchida, Y.; Isawa, K. *Nucleosides & Nucleotides*, **1996**, 15(1-3), 47-58.
95. Díaz, Y.; El-Lagdbach, A.; Matheu, M. I.; Castillon, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1501-1505.
96. Haraguchi, K.; Sumino, M; Tanaka, H. *J. Org. Chem*, **2006**, 71, 4433-4438.
97. Park, A-Y.; Moon, H. R.; Kim, K. R.; Chun, M. W.; Jeong, L. S. *Org. Biomol. Chem*, **2006**, 4, 4065-4067.
98. Guillerm, G.; Muzard, M.; Glapski, C.; Pillard, S.; De Clerq, E. *J. Med. Chem*, **2006**, 49, 4, 1223-1226.
99. Eloy, F.; Lenaers, R. *Chem. Rev.* , **1962**, 62, 155 -159
100. Greene, T. W.; Wuts, P. G.M.; *In Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. ; John Wiley and Sons, New York, **1999**.
101. Silverstein, R. M., Bassler, G. C., Morrill, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 5a. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **1994**. 387 p.
102. Tabei, K.; Kawashima, E. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1657-1660.
103. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Em Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Ed. Pergamon Press, New York, **1996**.

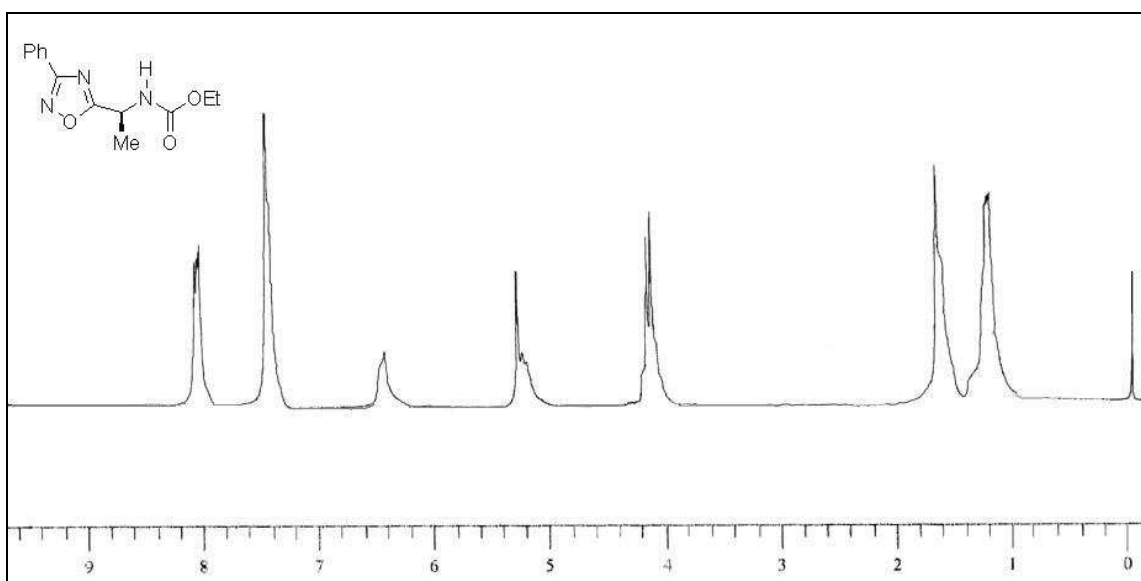


---

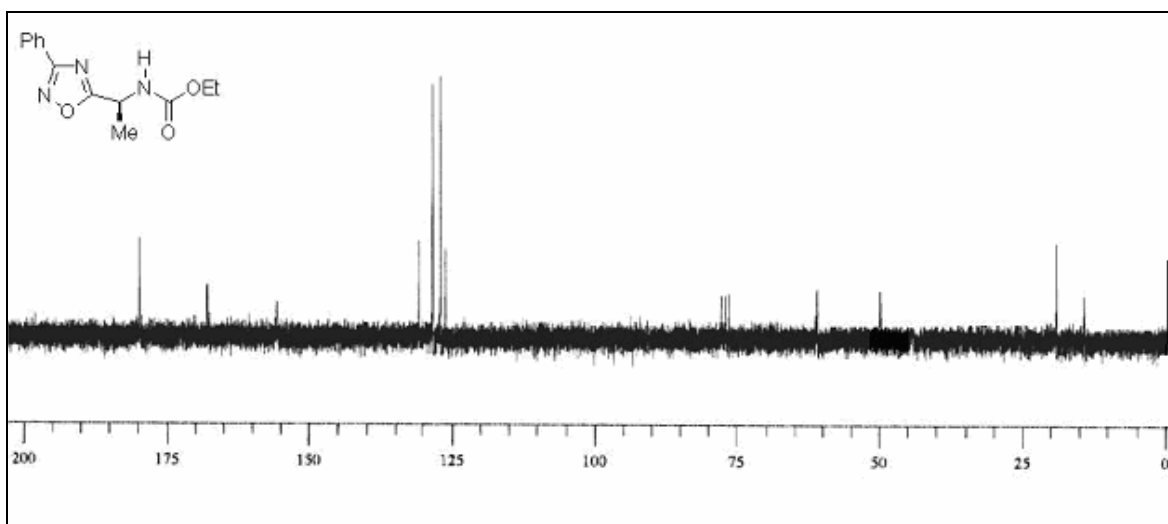
**Capítulo 4**

Espectros Representativos

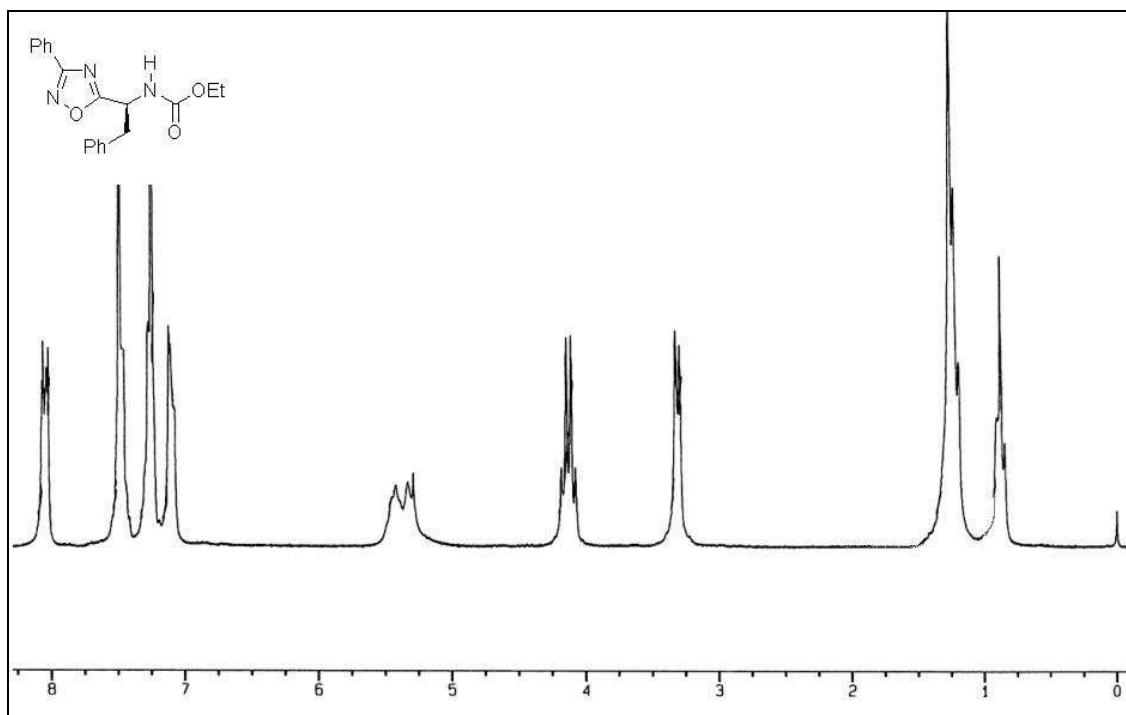
---



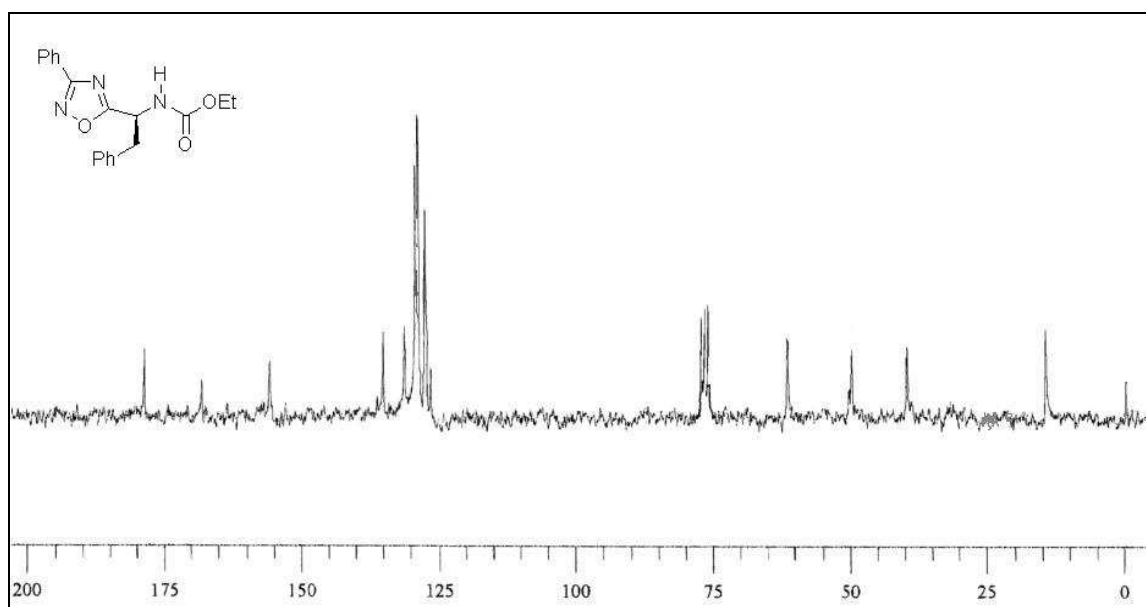
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3aa** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



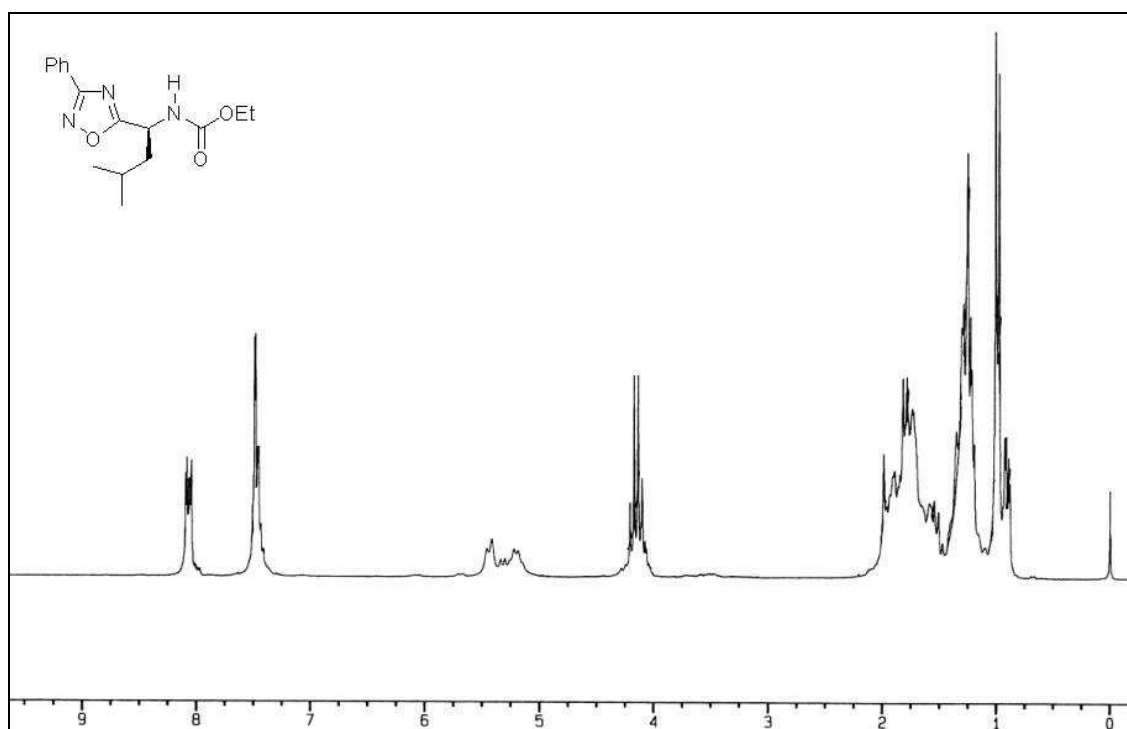
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3aa** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



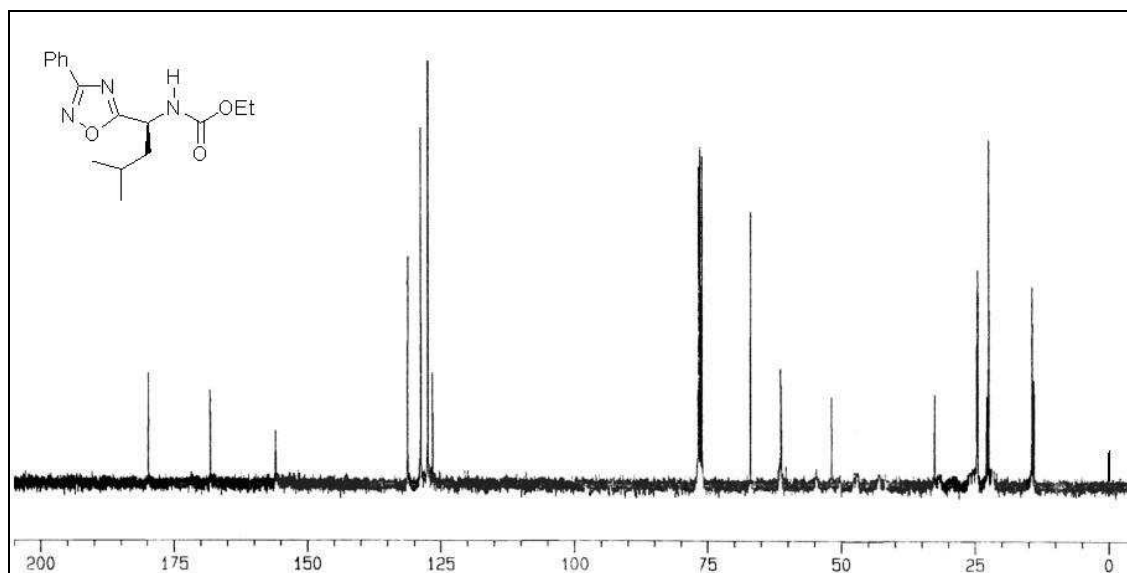
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3ab** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



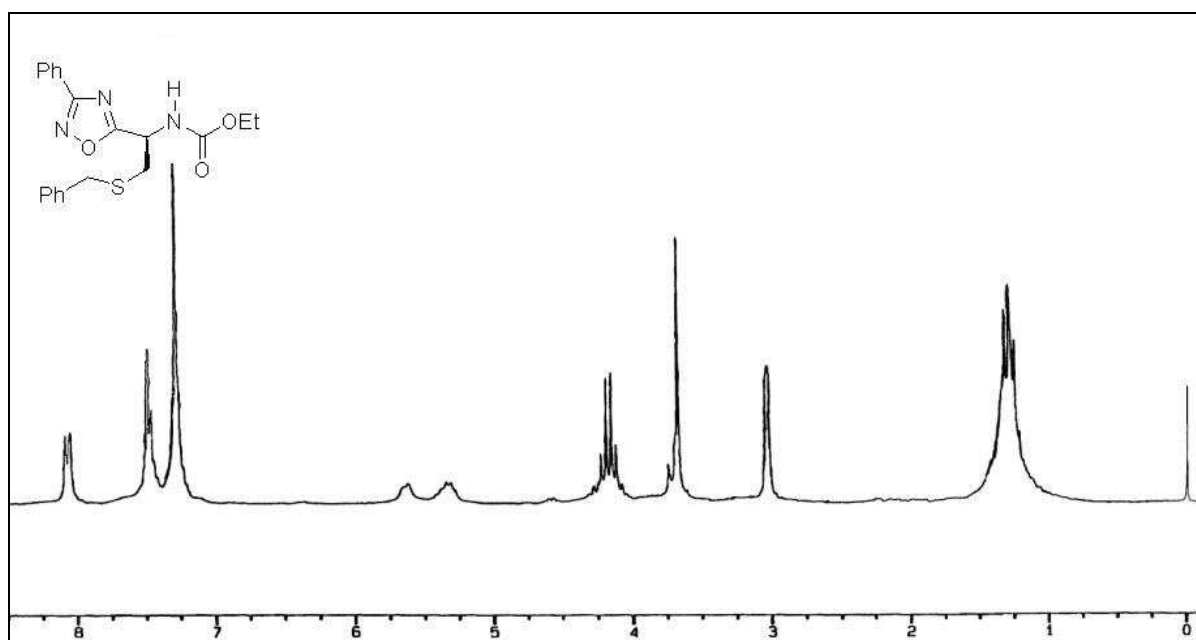
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3ab** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



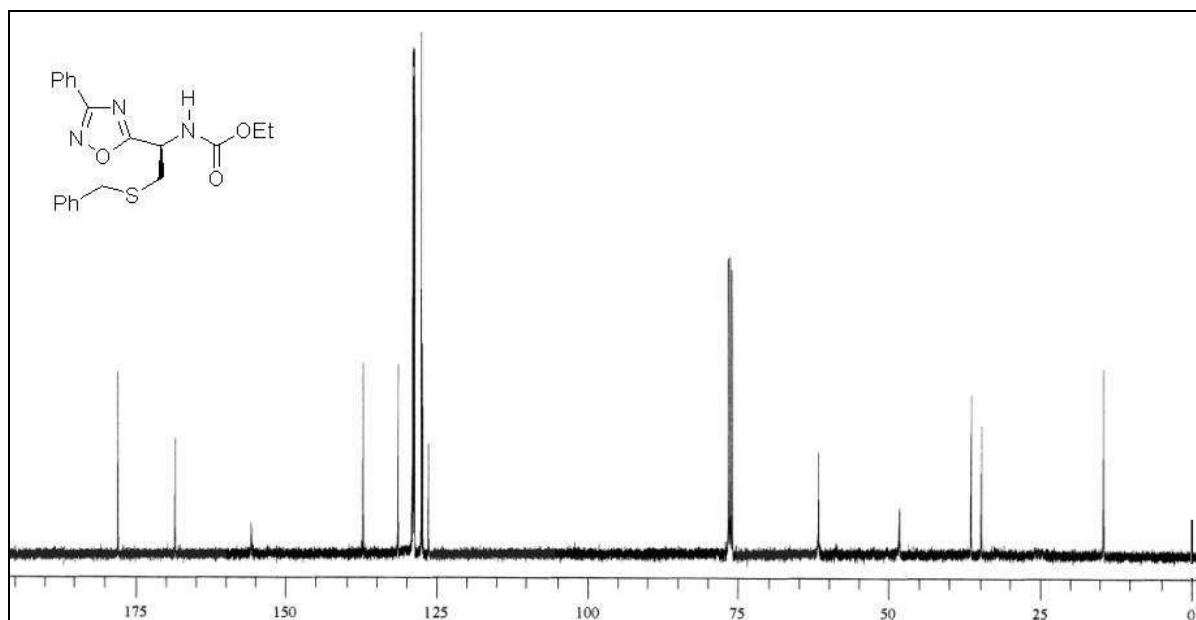
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3ac** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



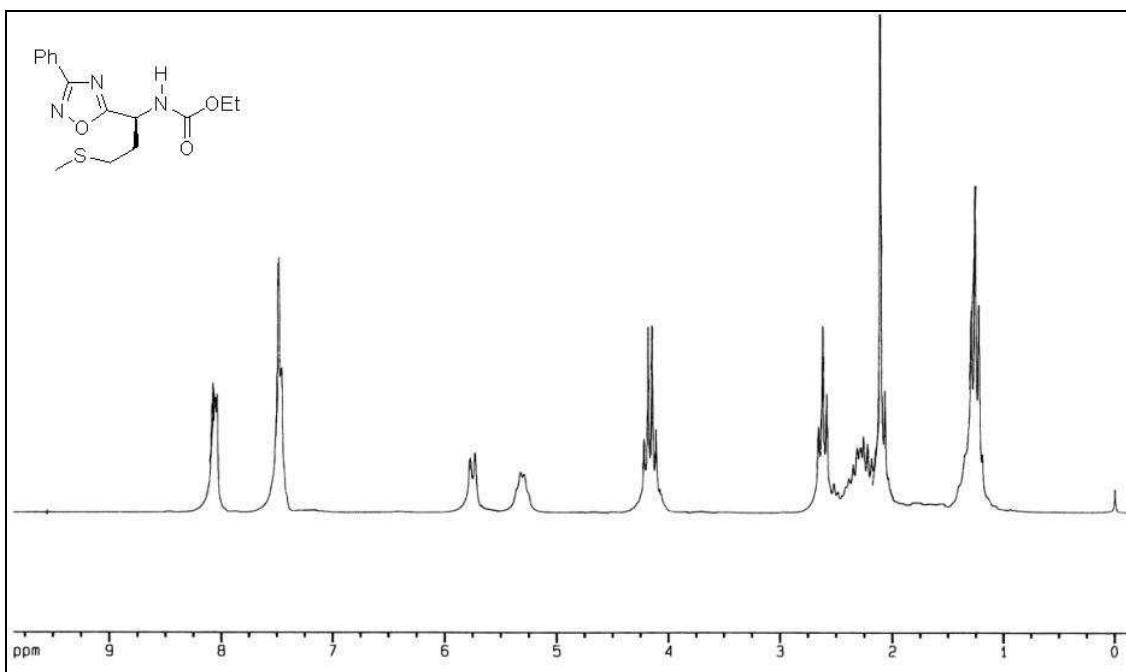
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3ac** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



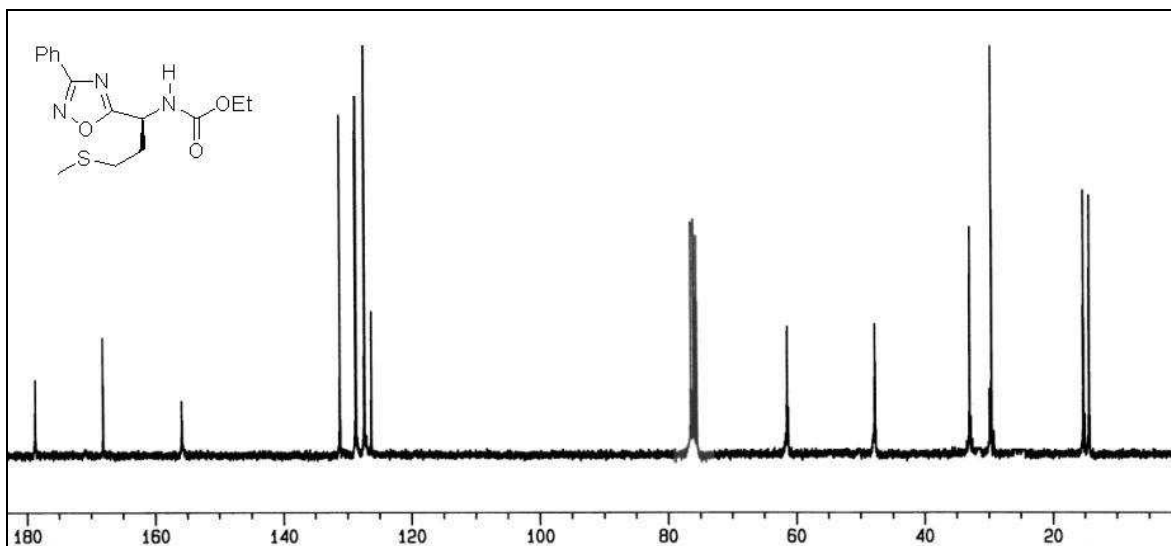
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3ad** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



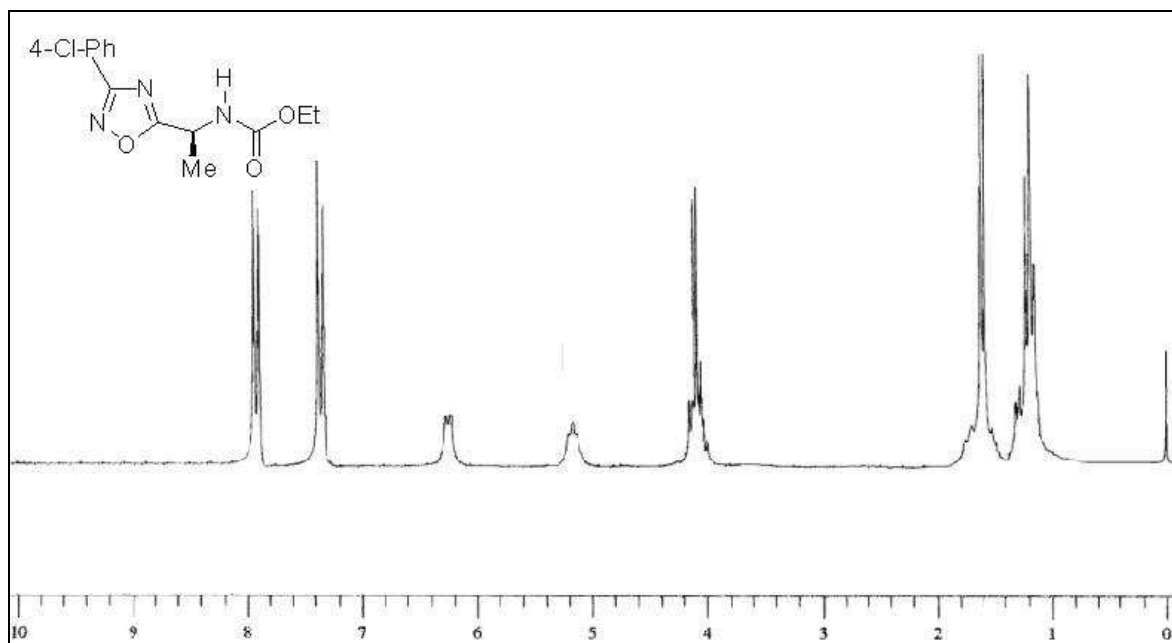
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3ad** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



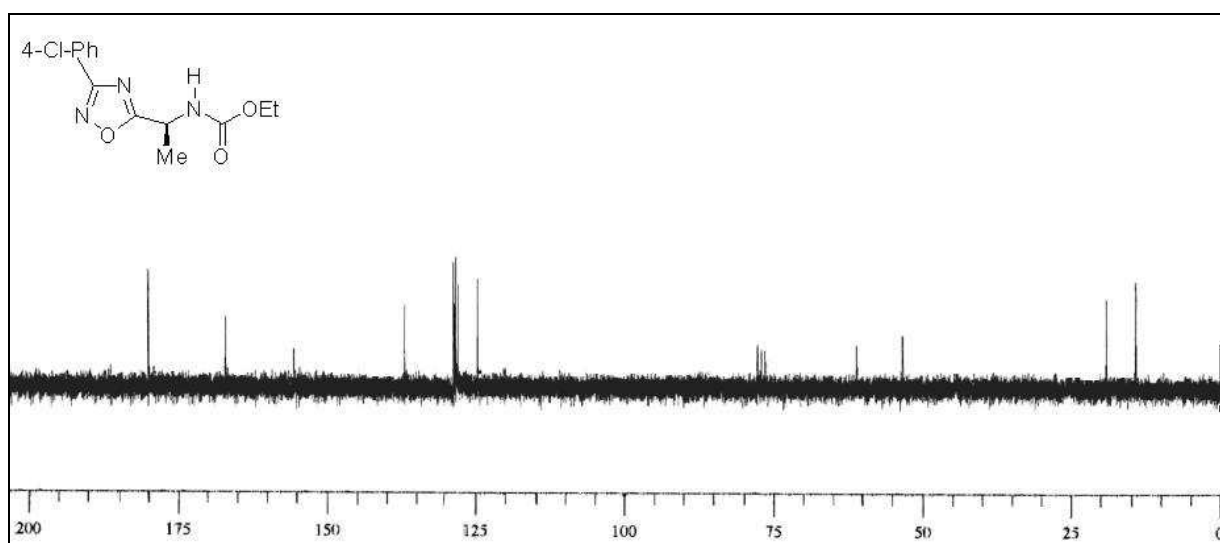
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3ae** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



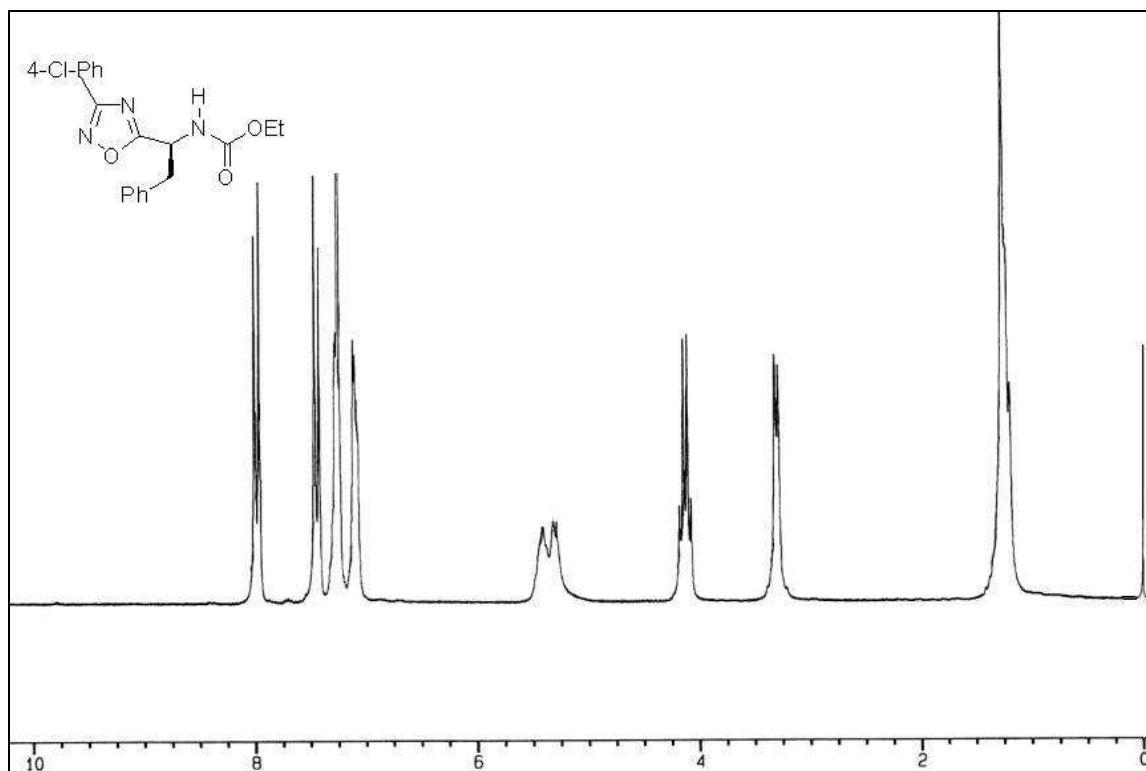
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3ae** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



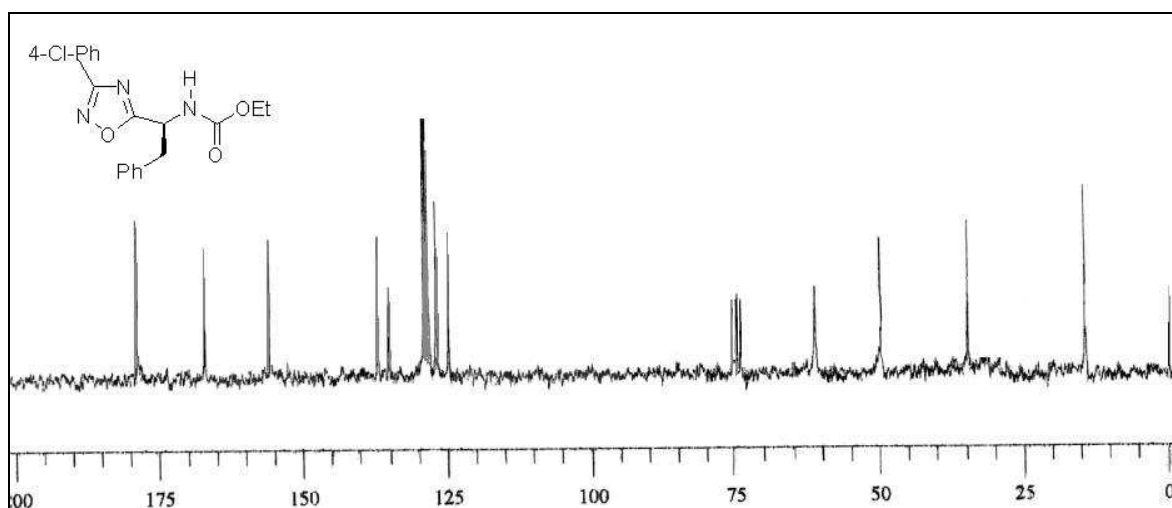
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3ba** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3ba** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

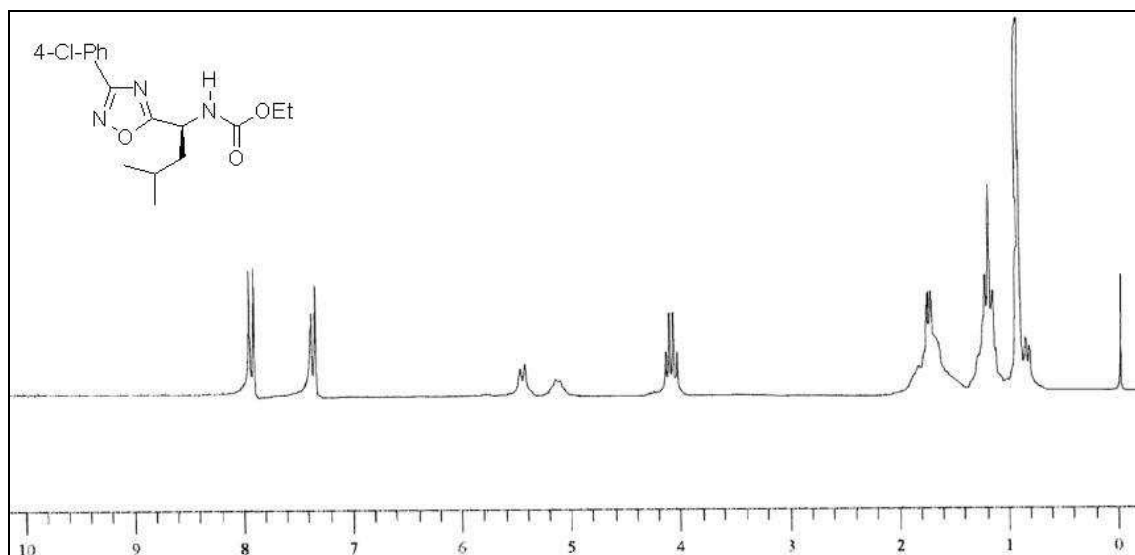


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3bb** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

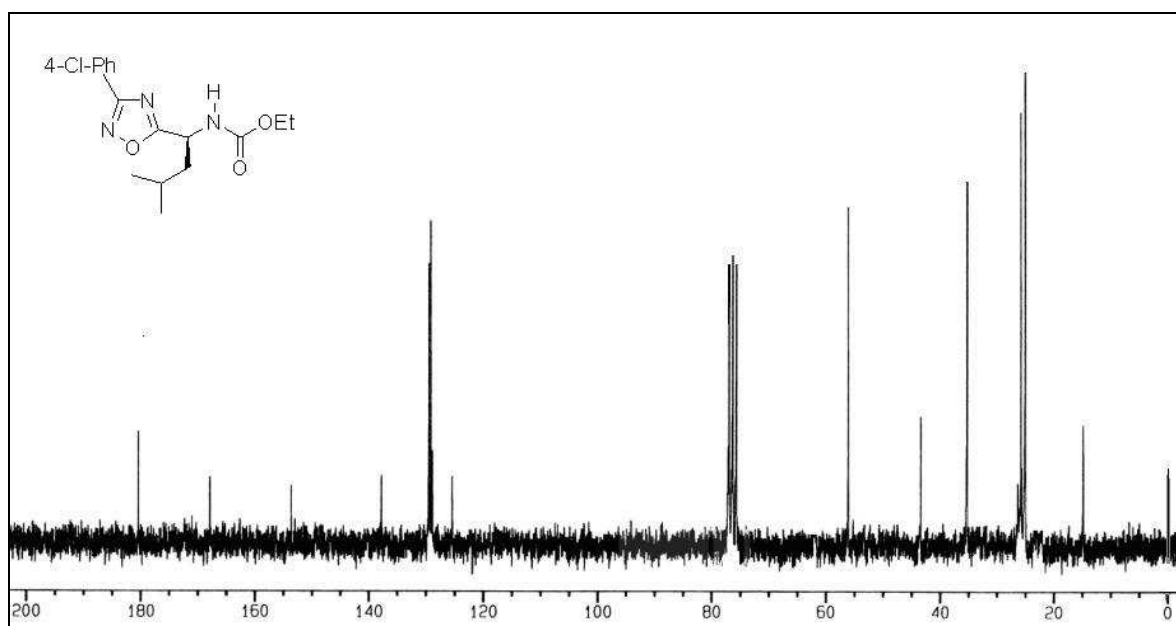


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3bb** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

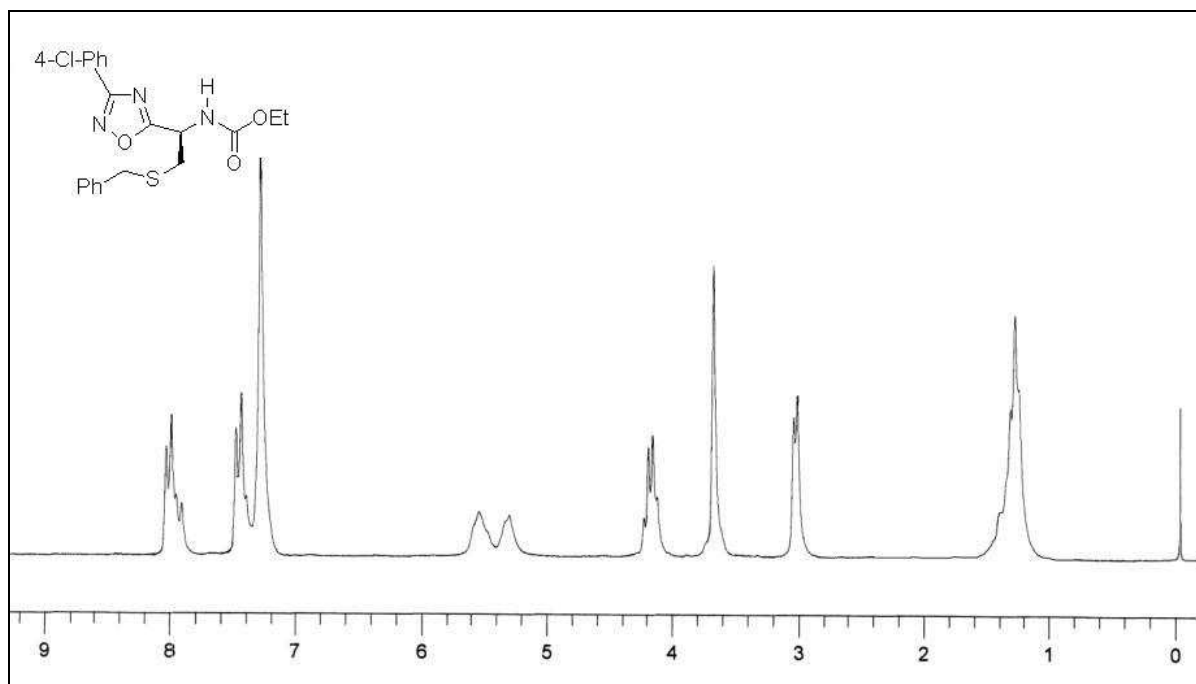




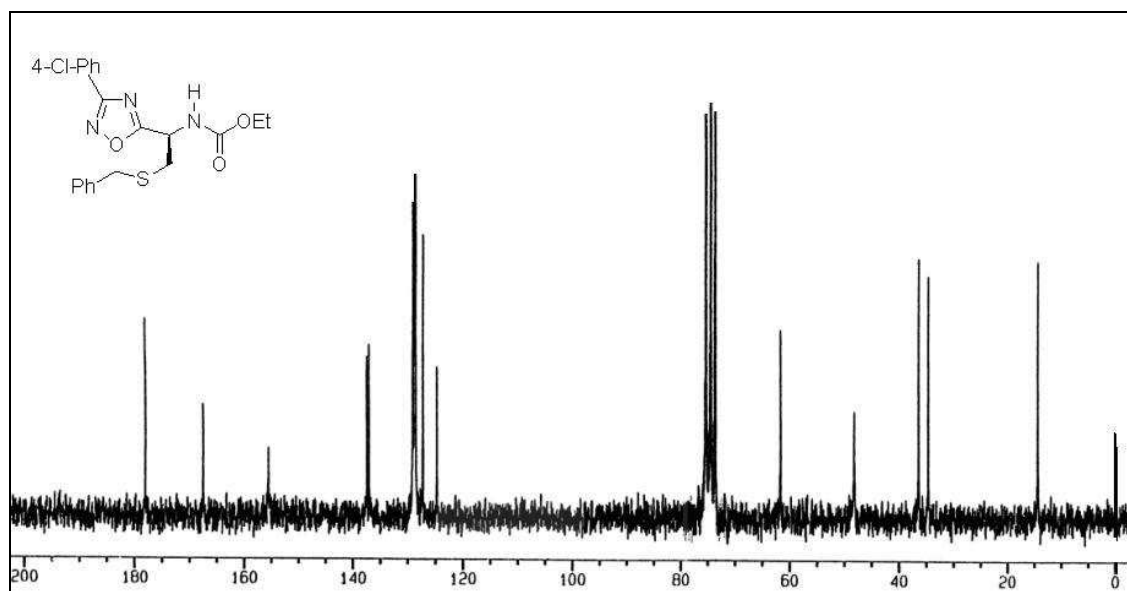
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3bc** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



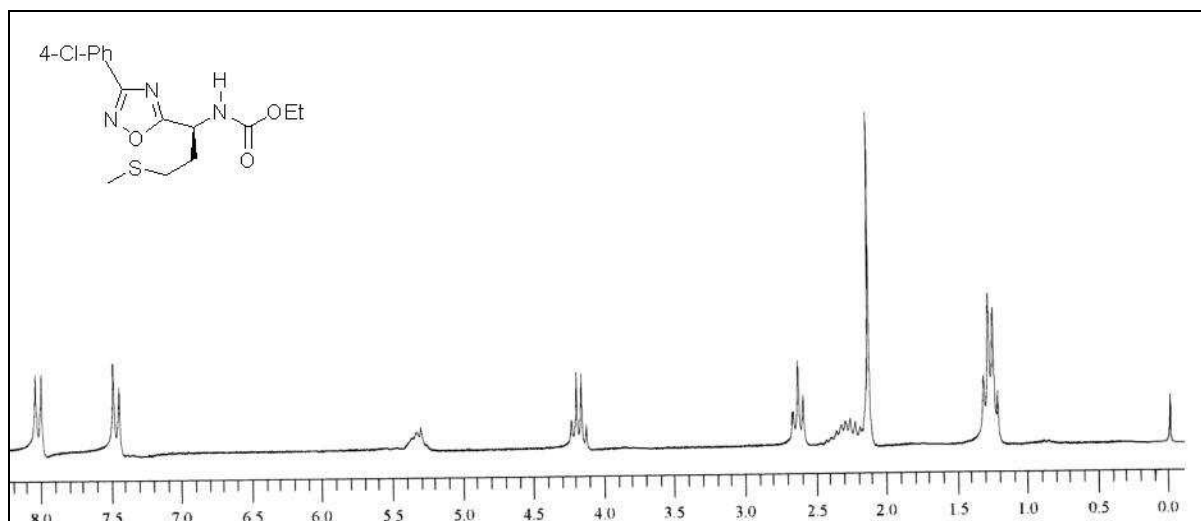
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3bc** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



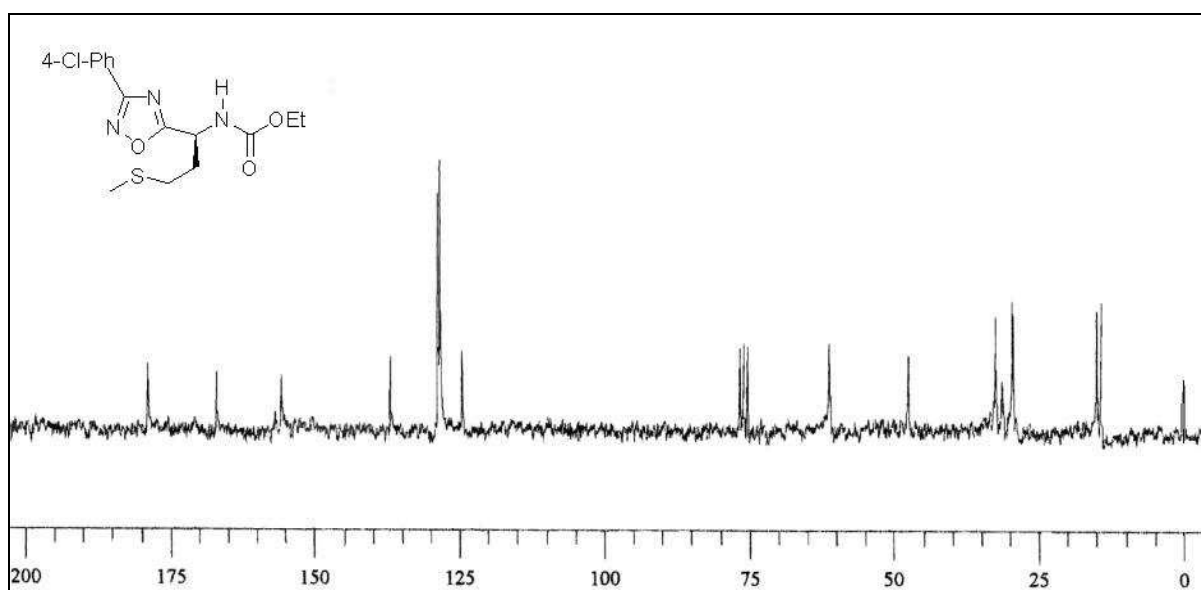
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3bd** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



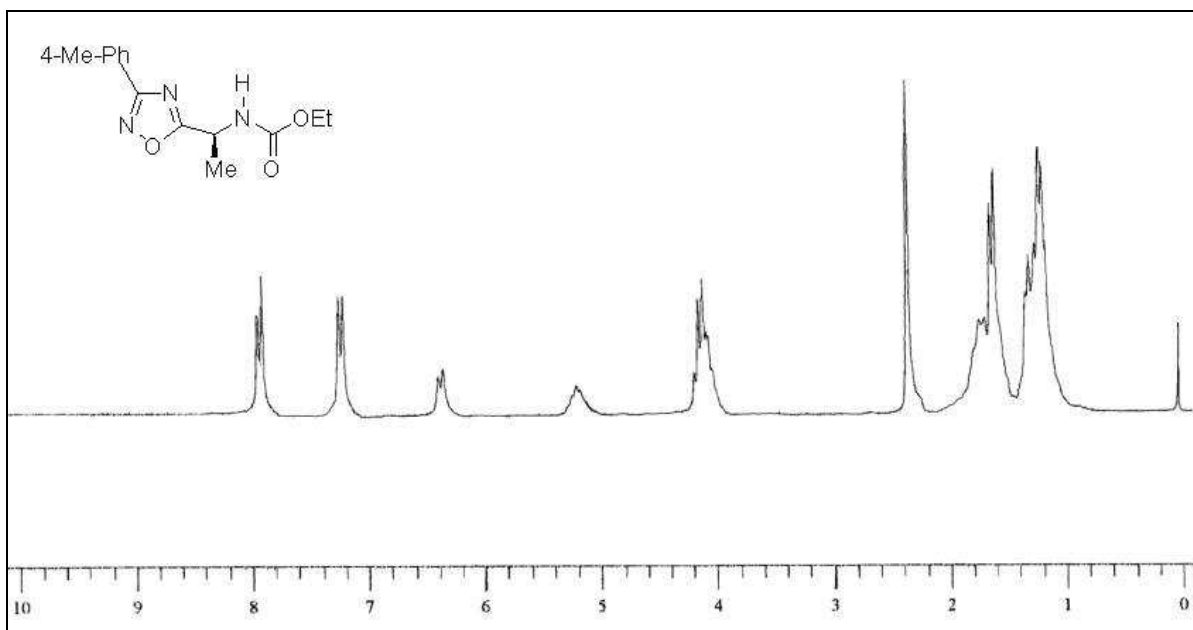
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3bd** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



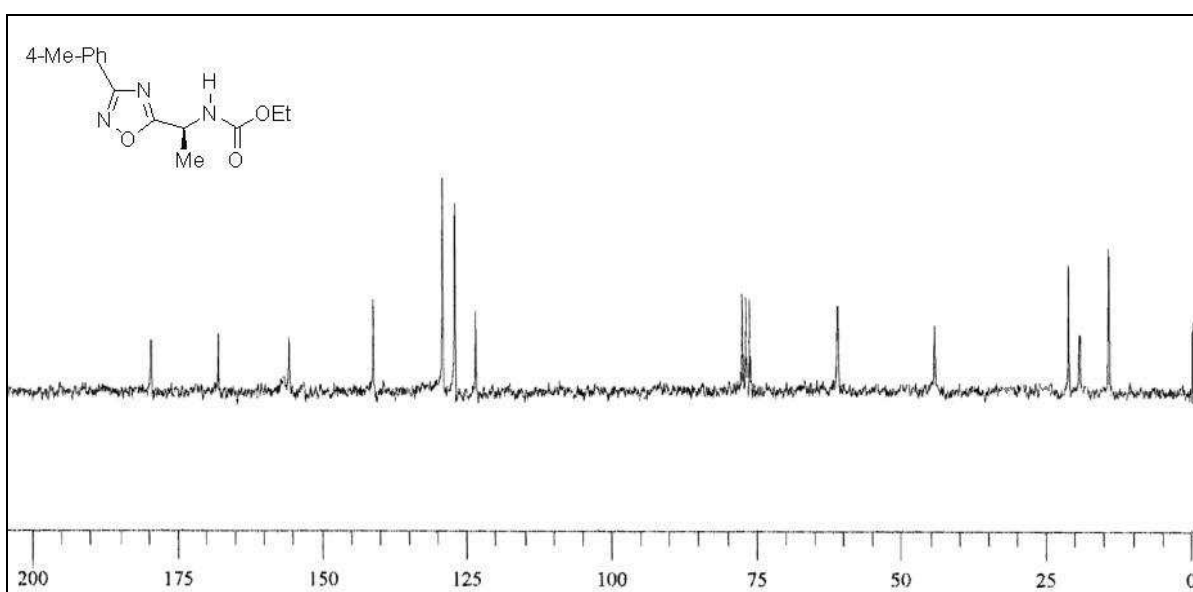
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3be** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



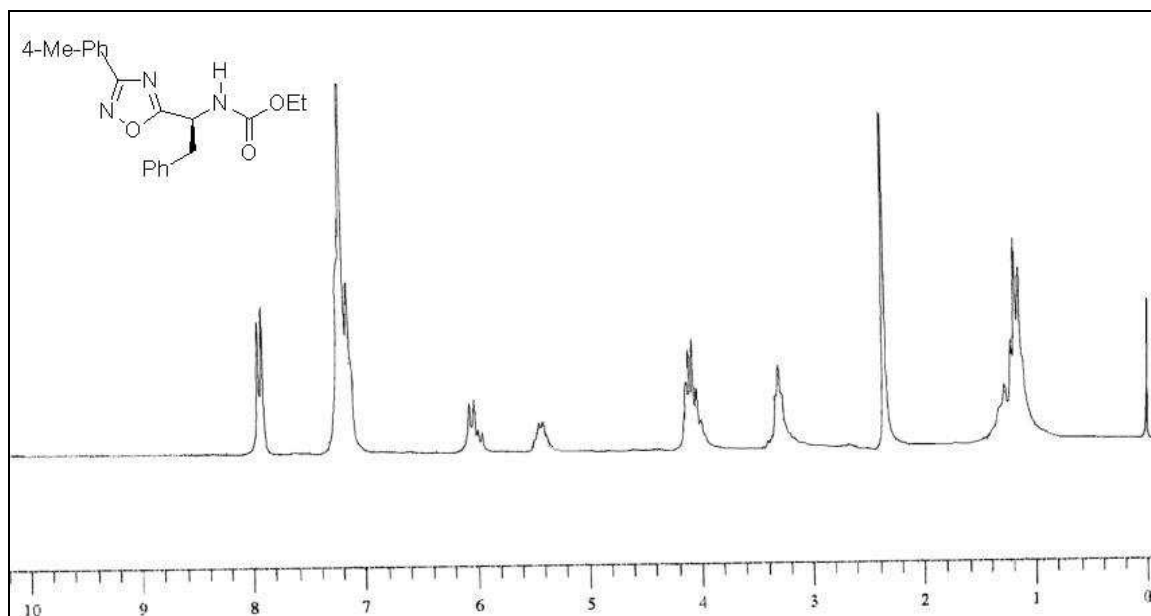
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3be** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



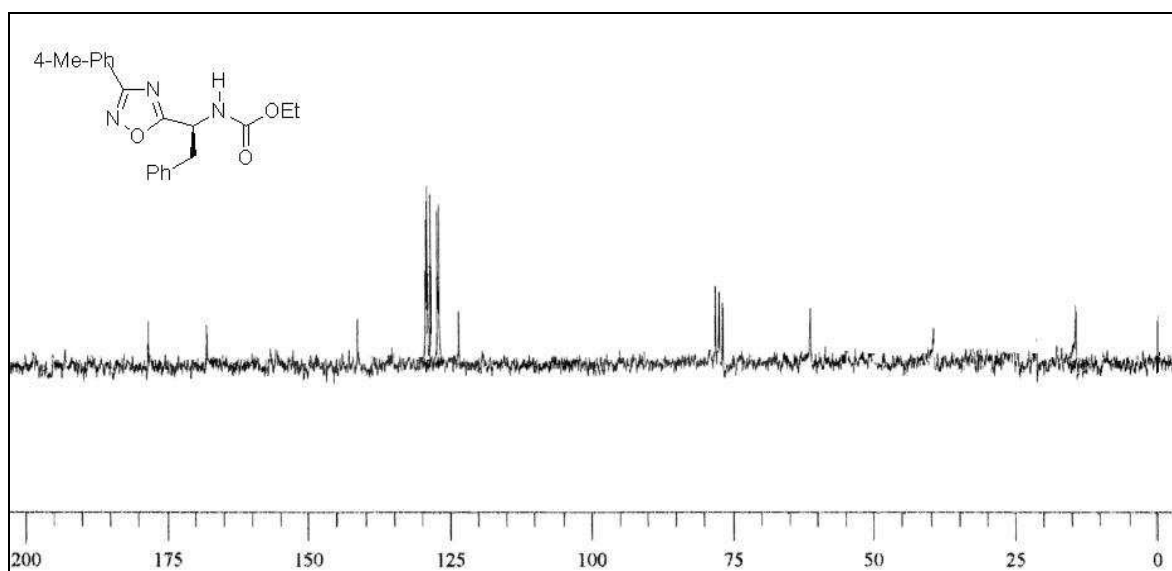
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3ca** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



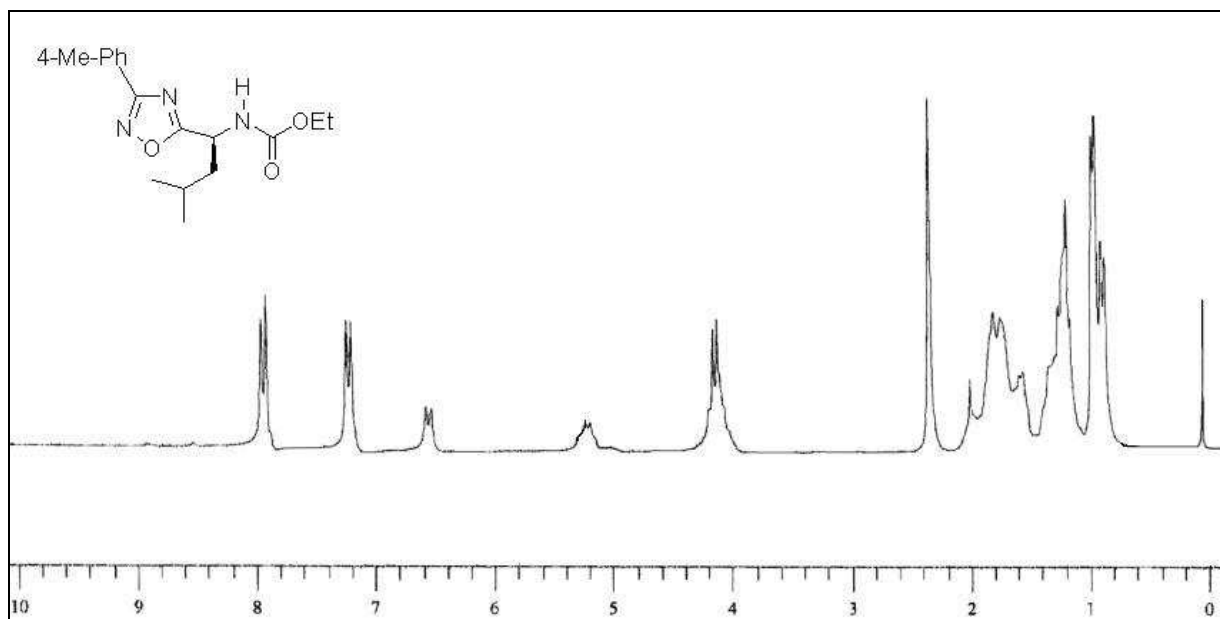
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3ca** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



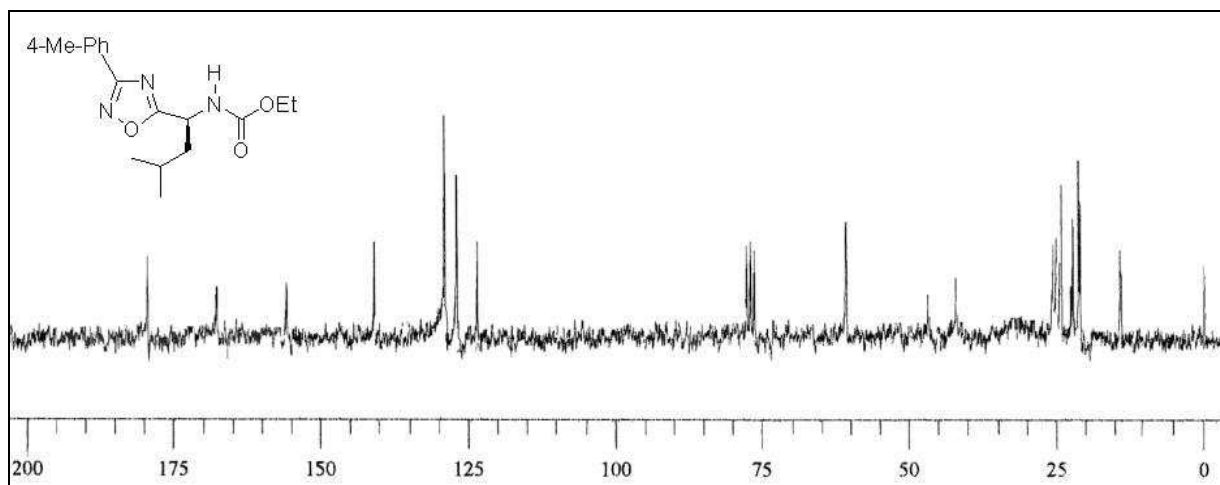
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3cb** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



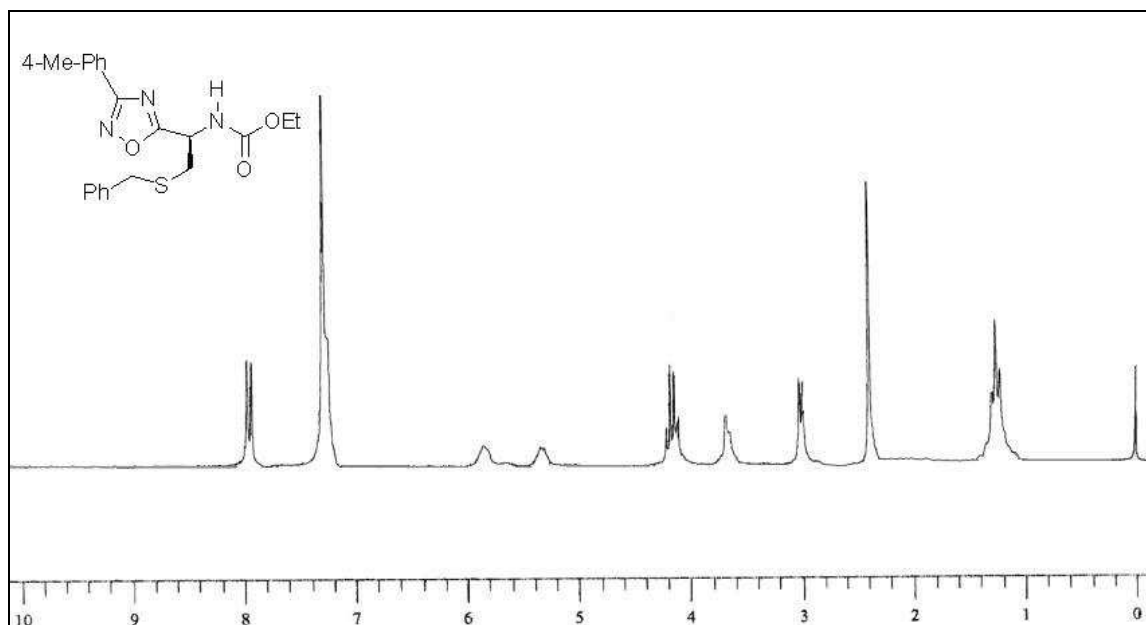
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3cb** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



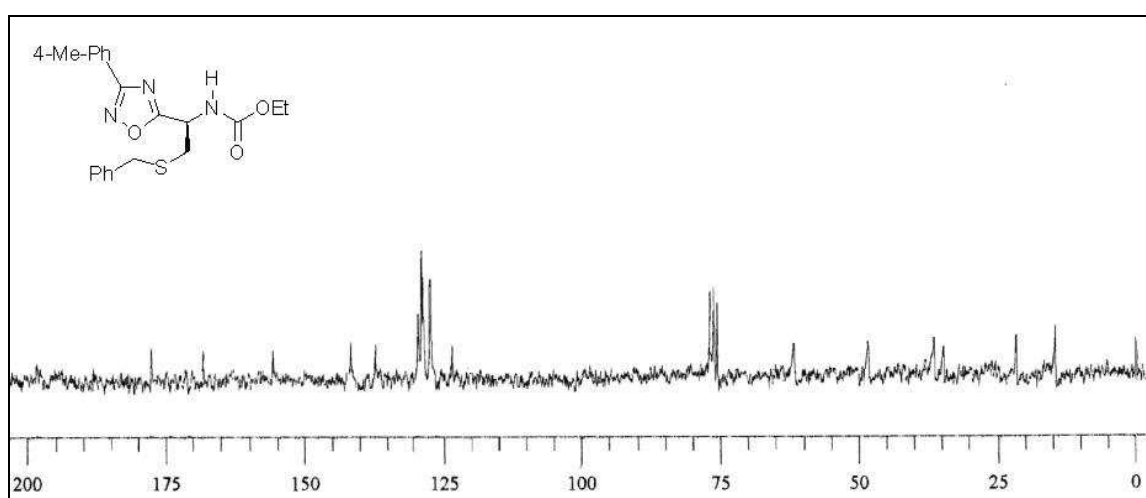
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3cc** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



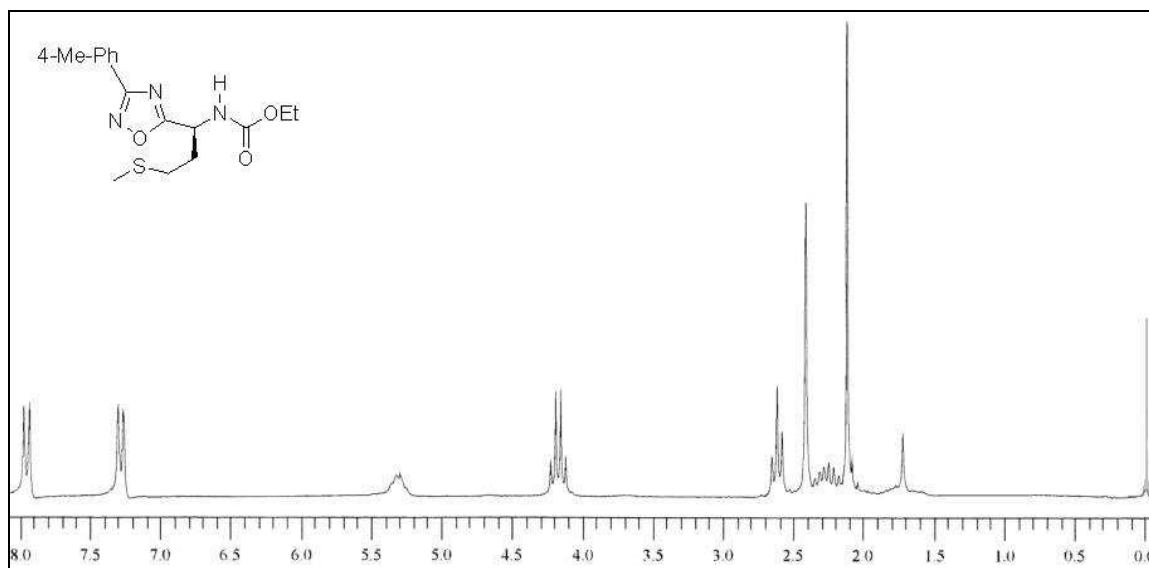
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3cc** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



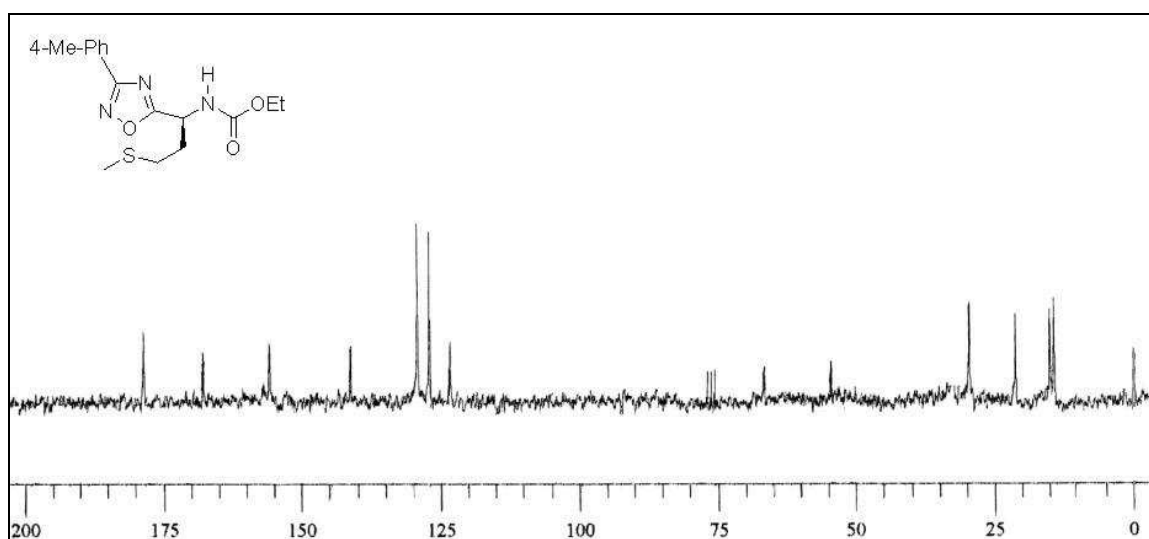
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3cd** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3cd** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

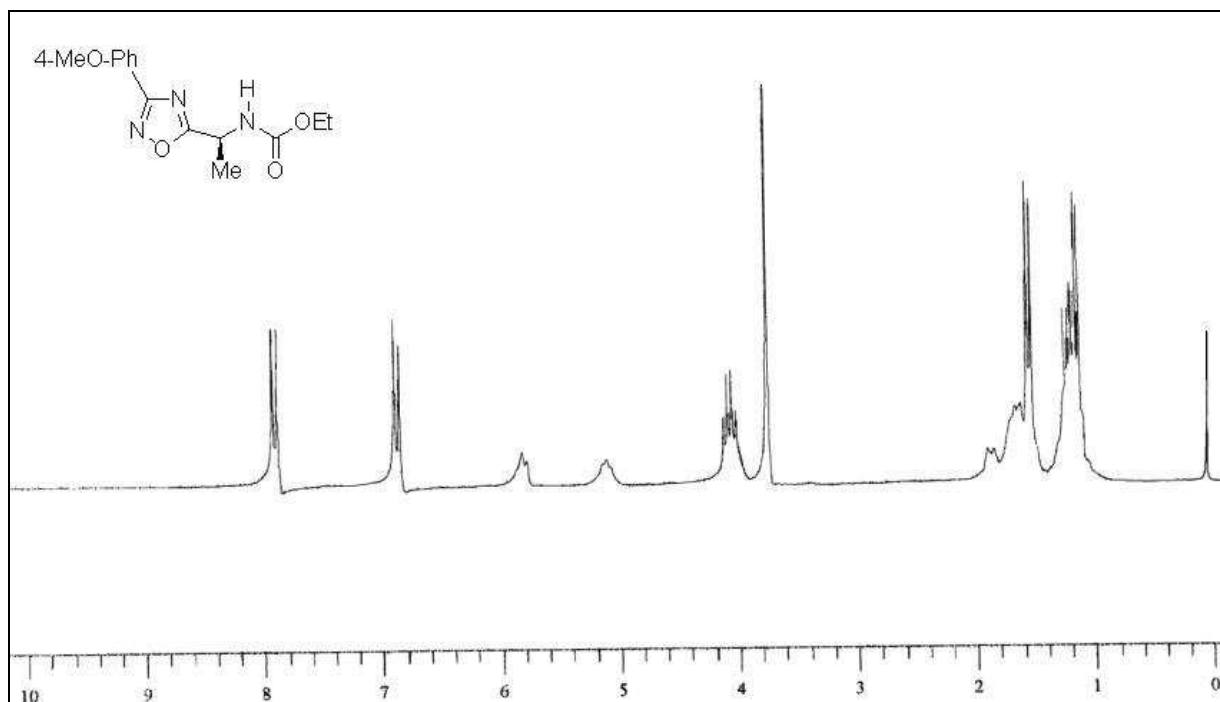


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3ce** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

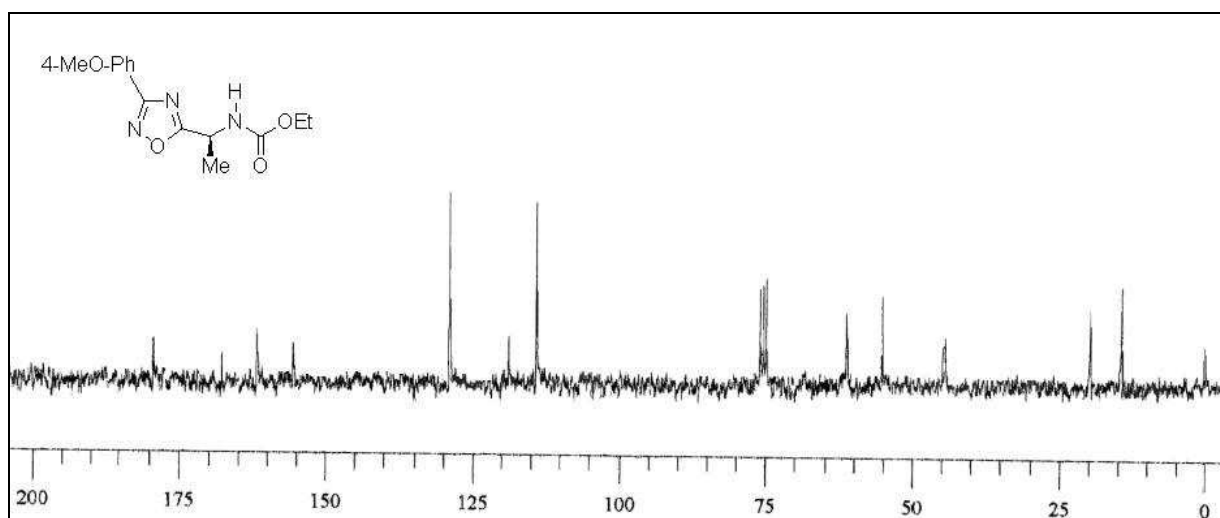


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3ce** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

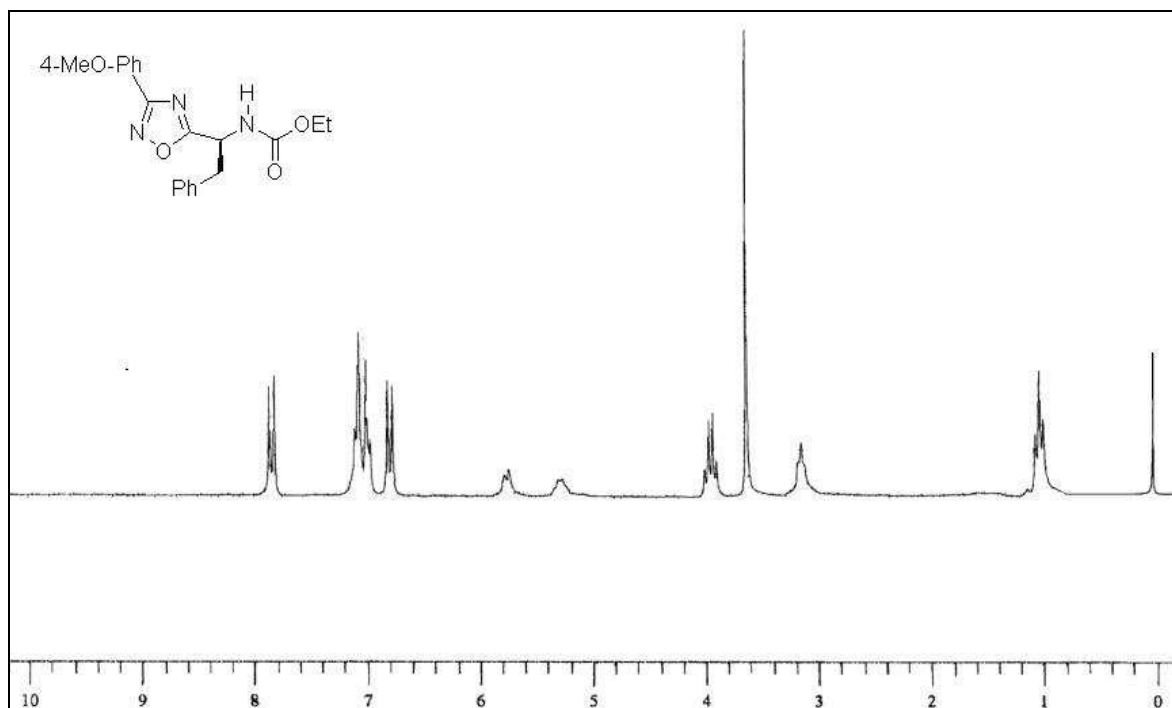




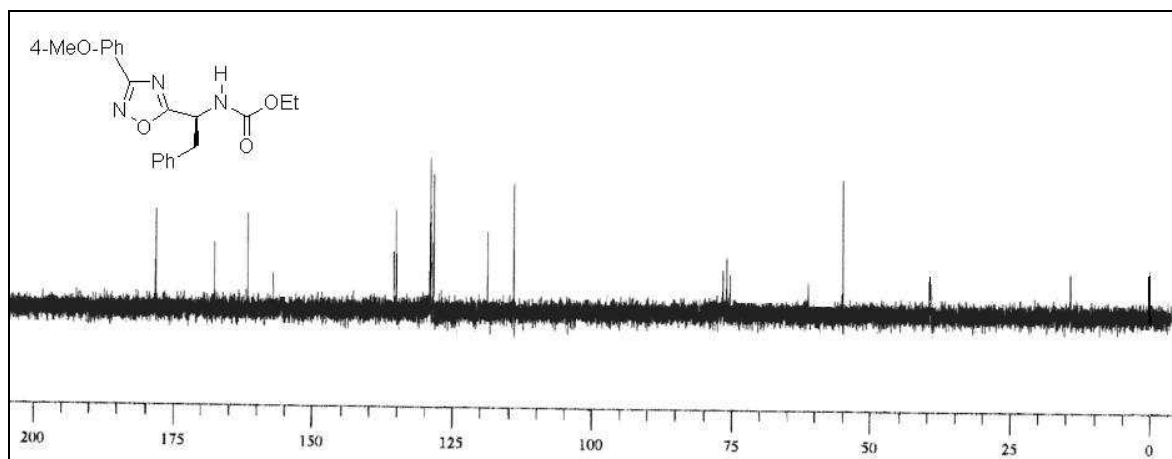
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3da** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



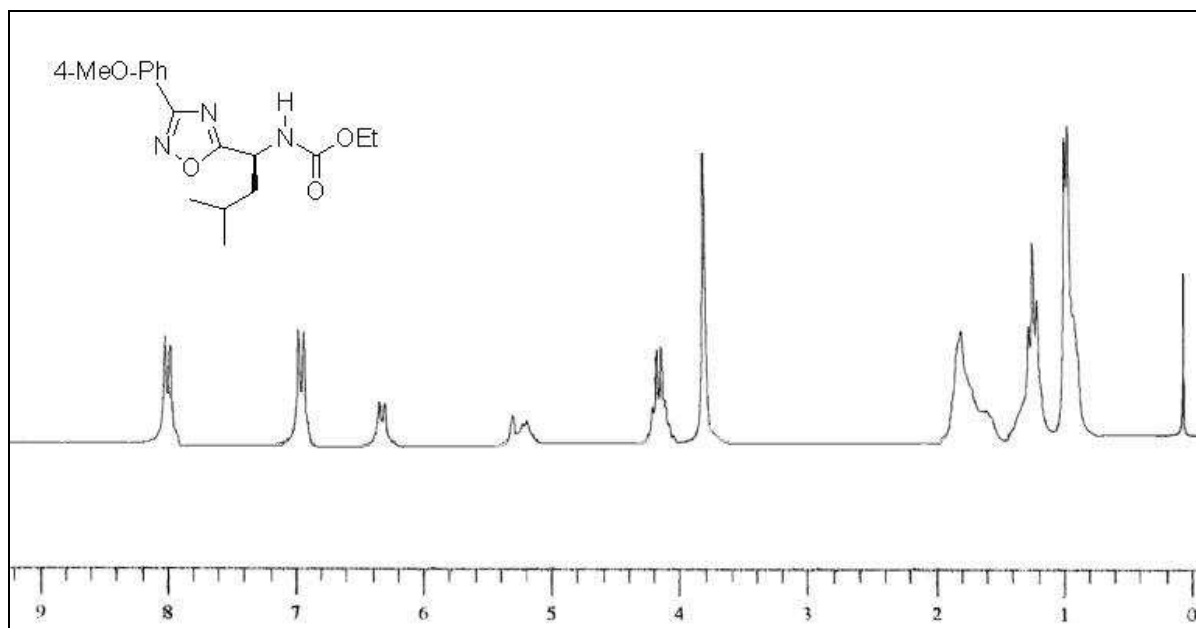
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3da** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



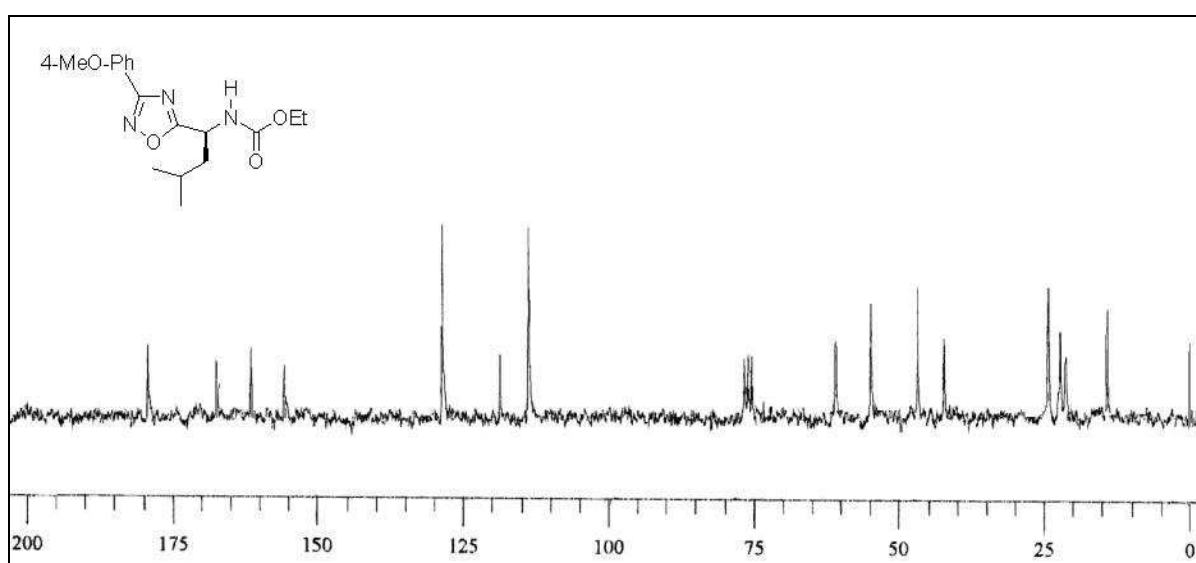
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3db** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



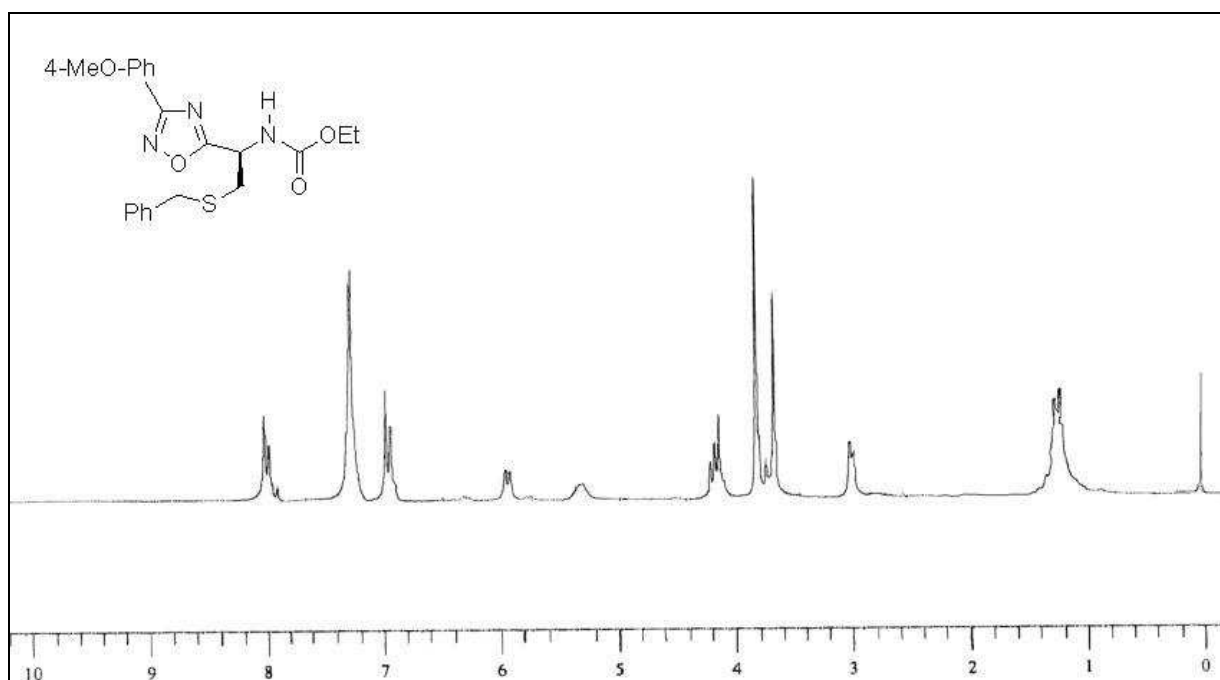
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3db** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



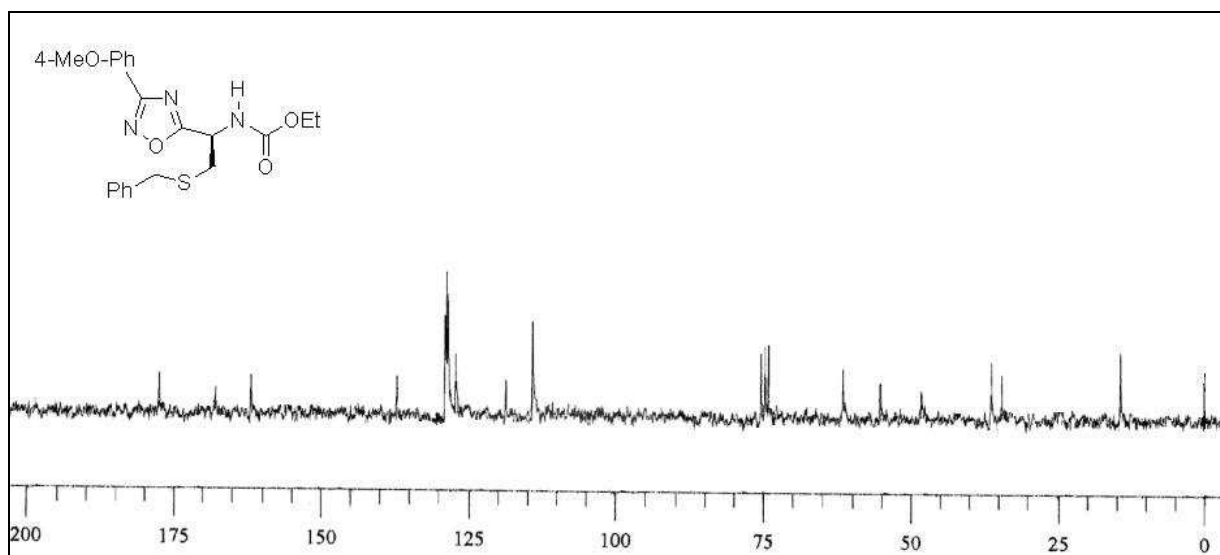
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3dc** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



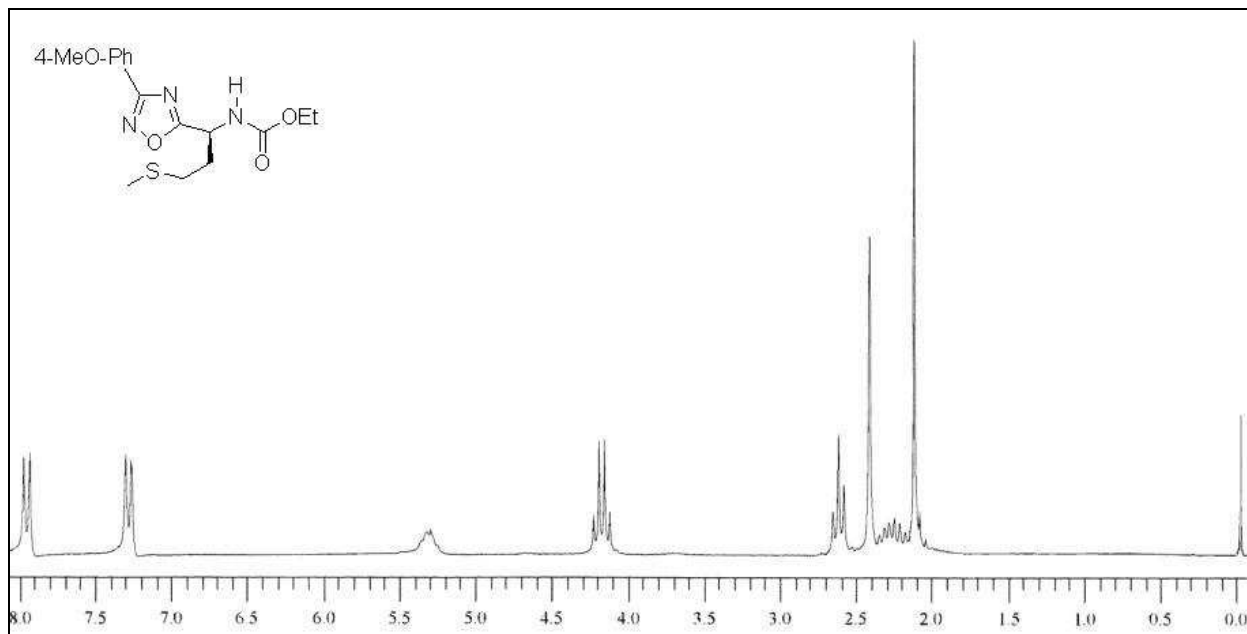
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3dc** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



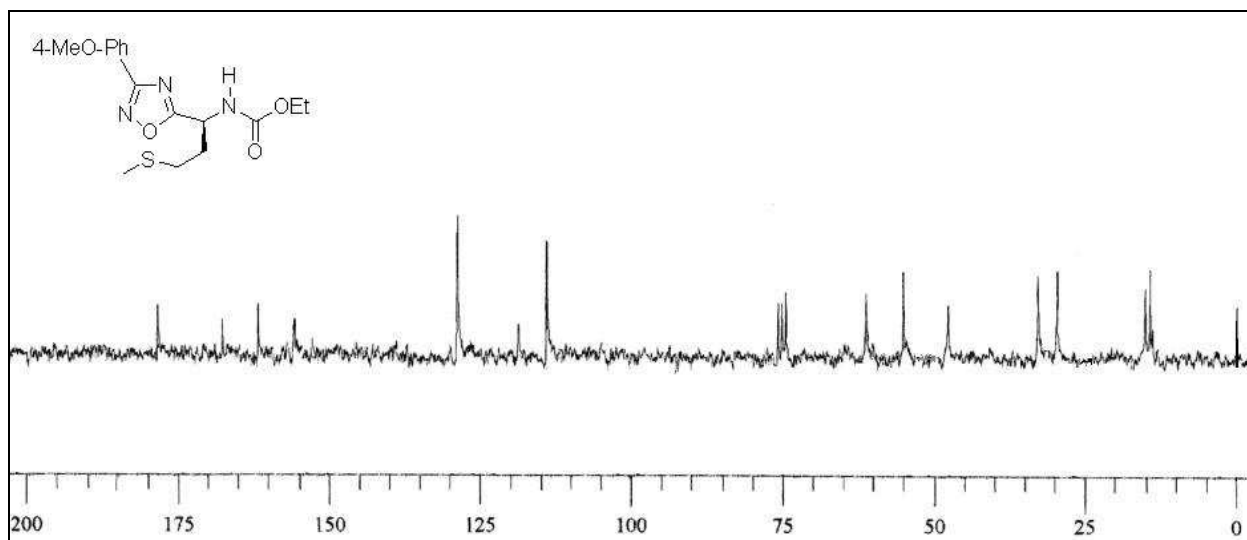
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3dd** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



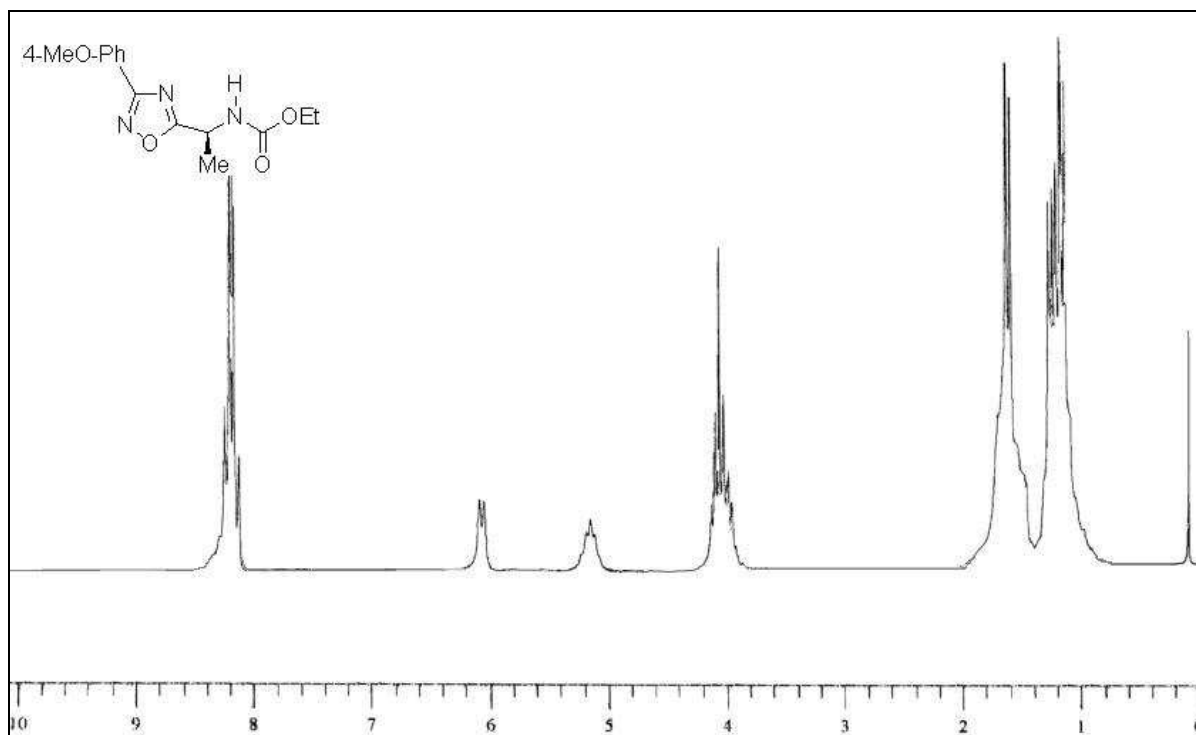
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3dd** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



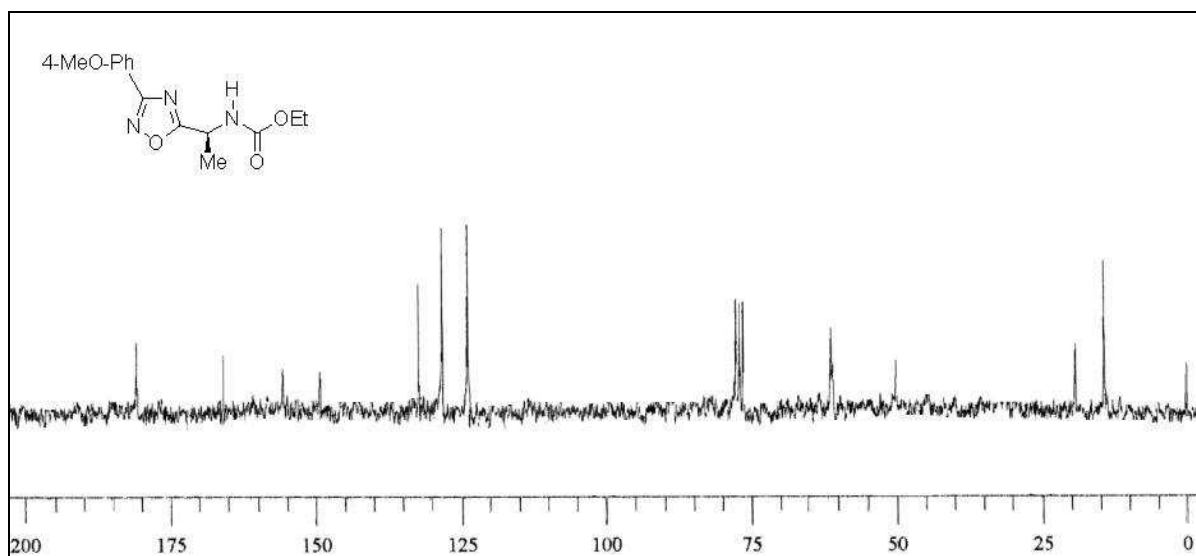
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3de** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



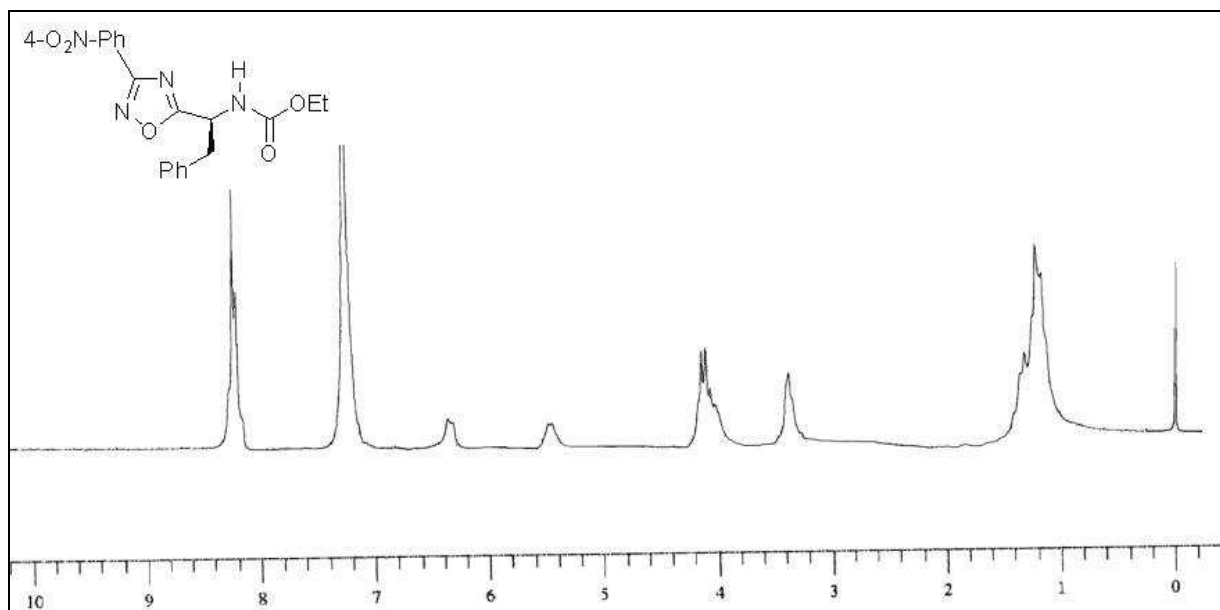
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3de** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



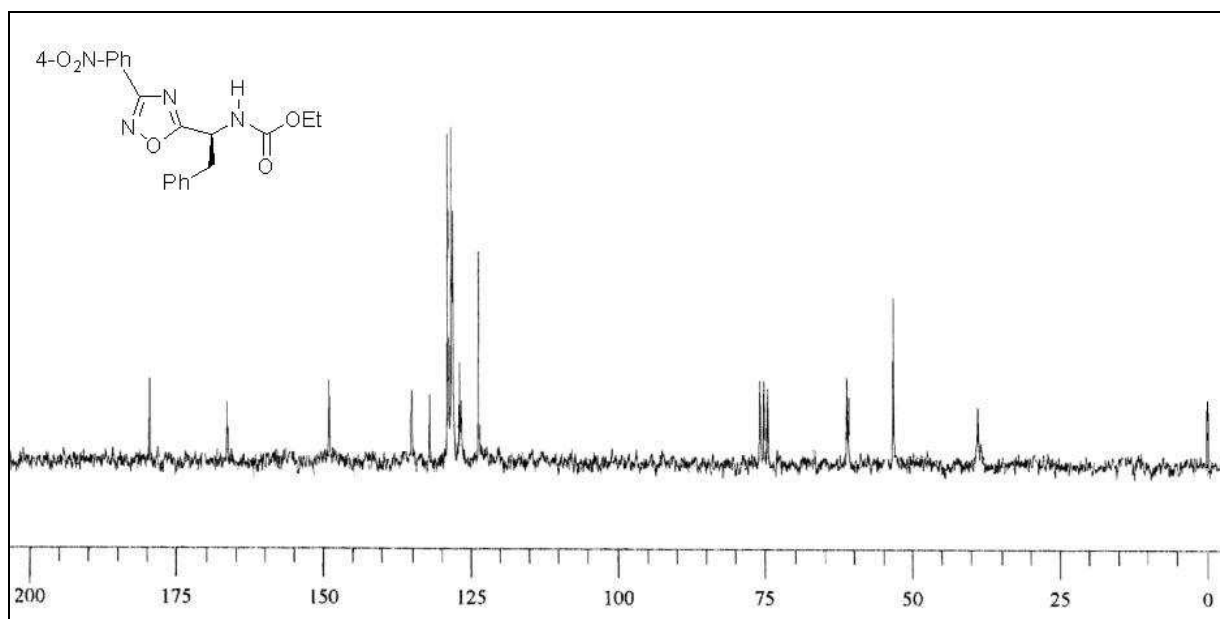
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3ea** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



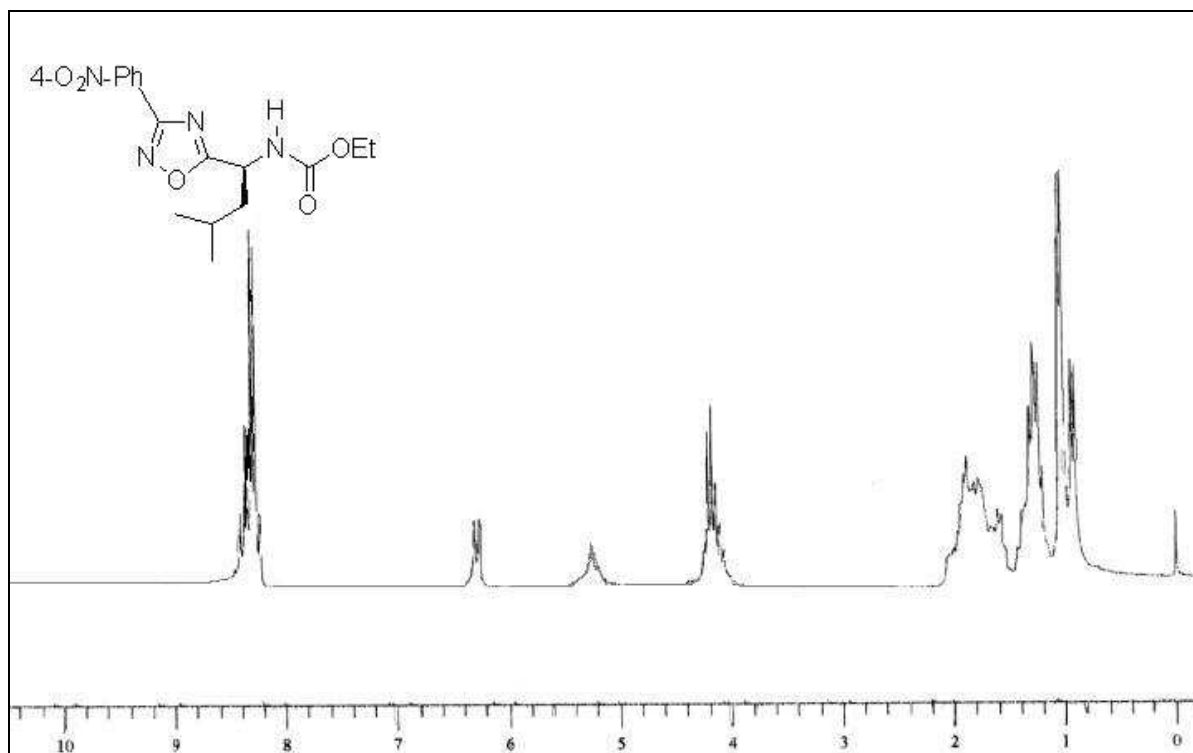
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3ea** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



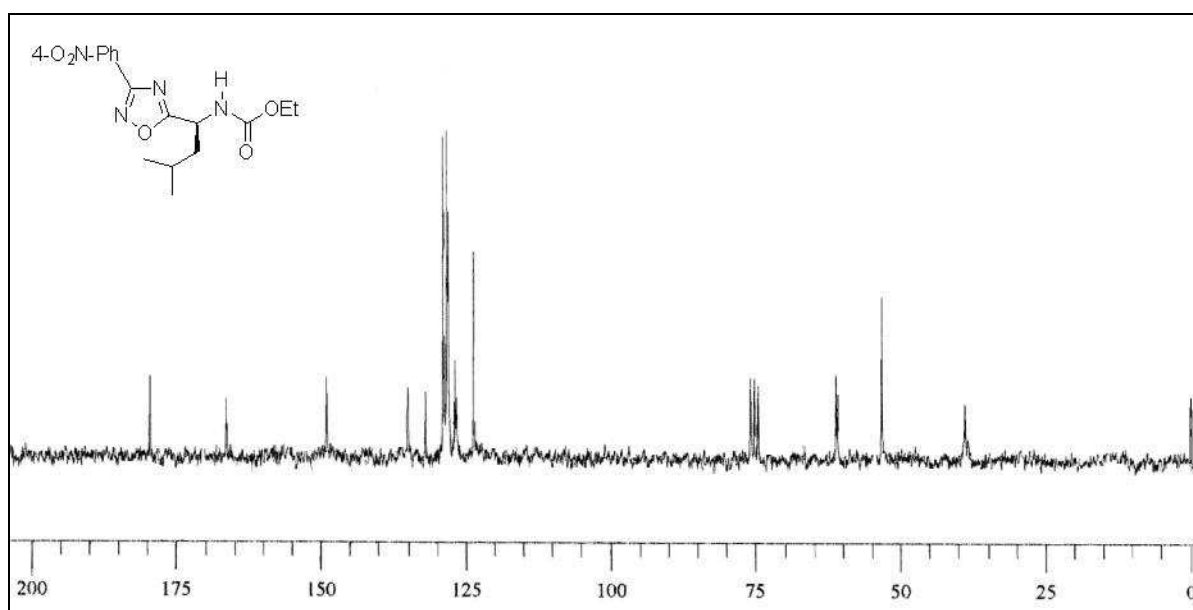
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3eb** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3eb** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

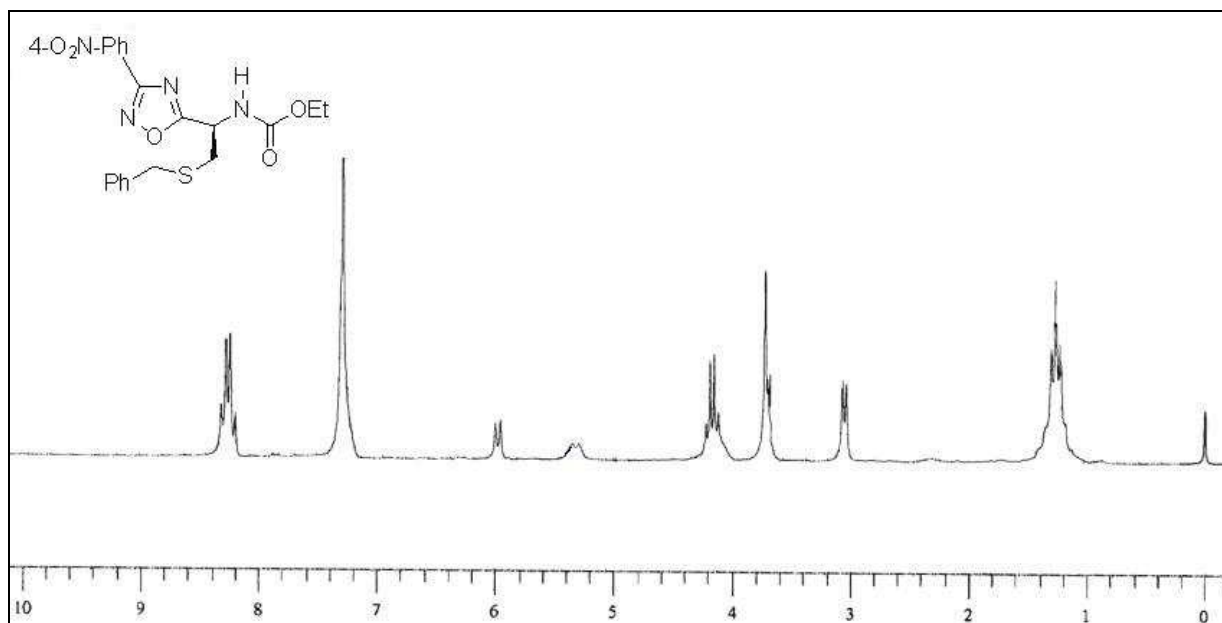


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3ec** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

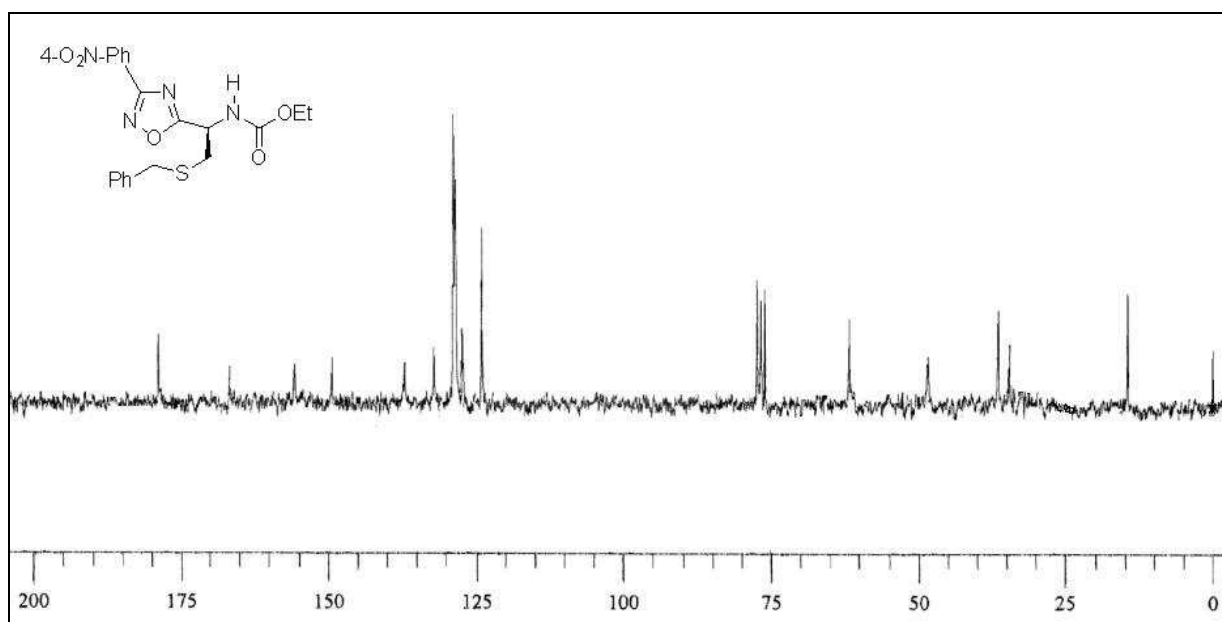


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3ec** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

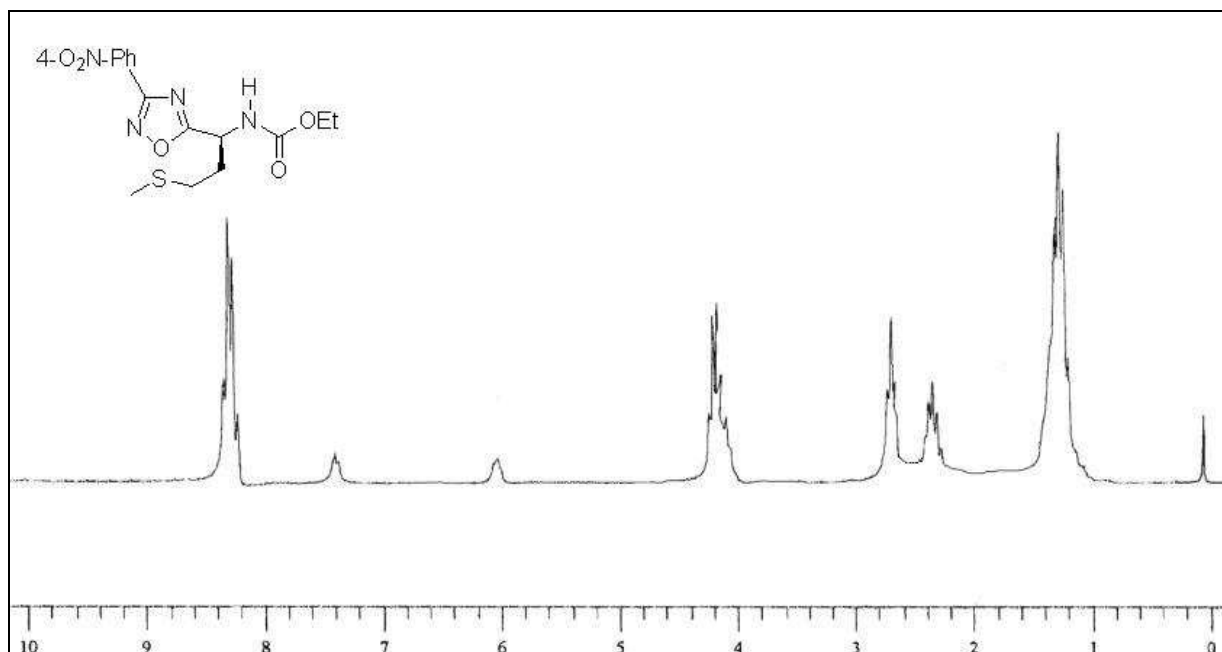




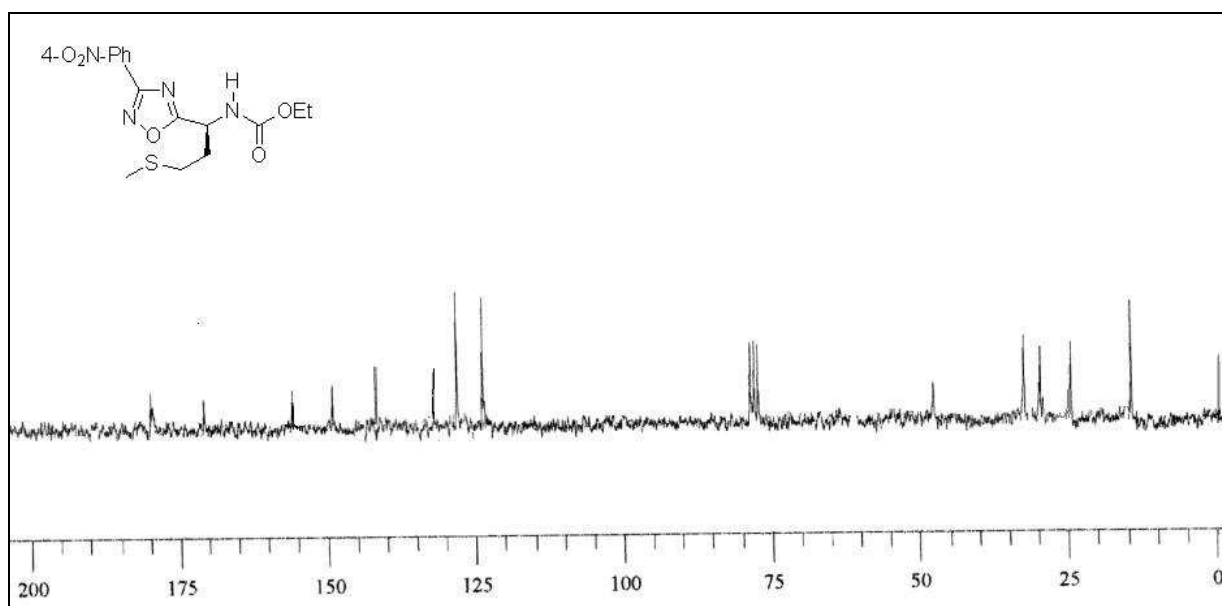
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3ed** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



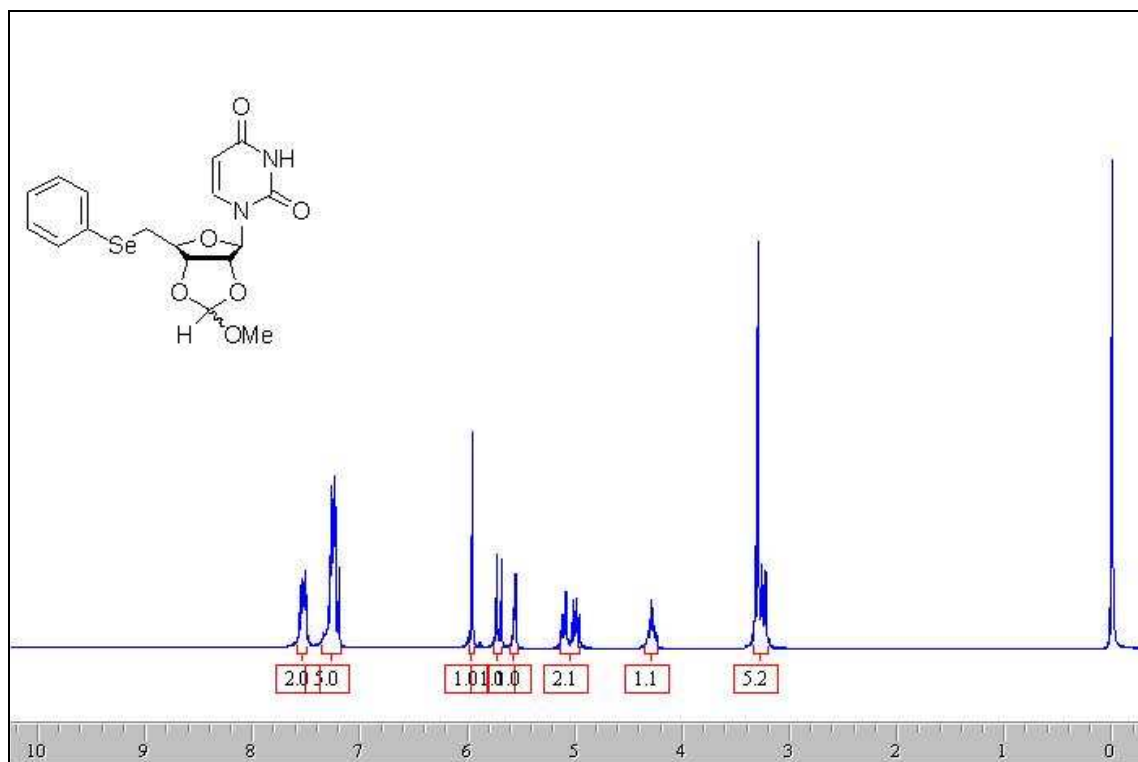
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3ed** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



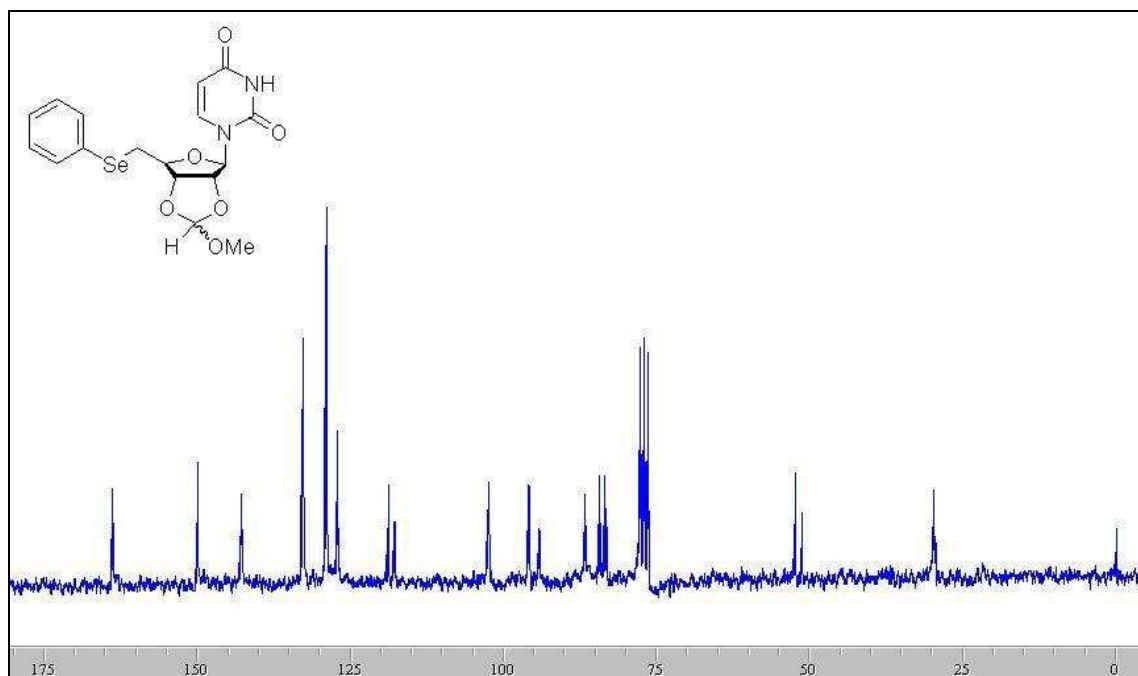
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3ee** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



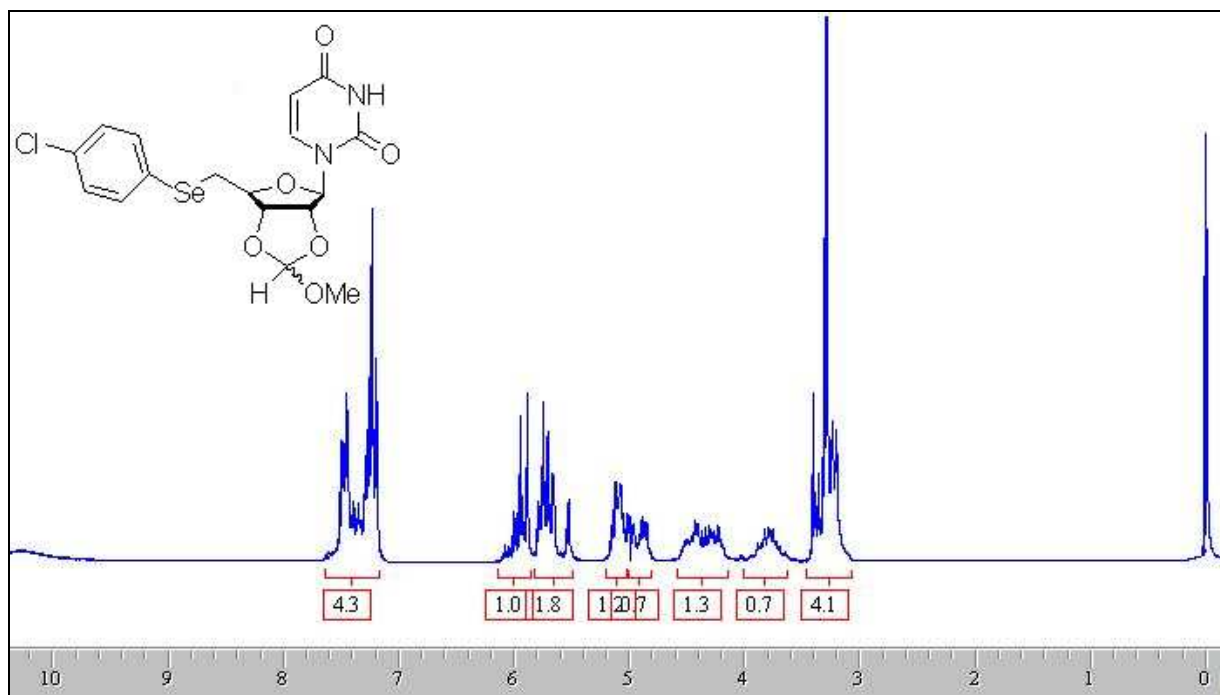
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3ee** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



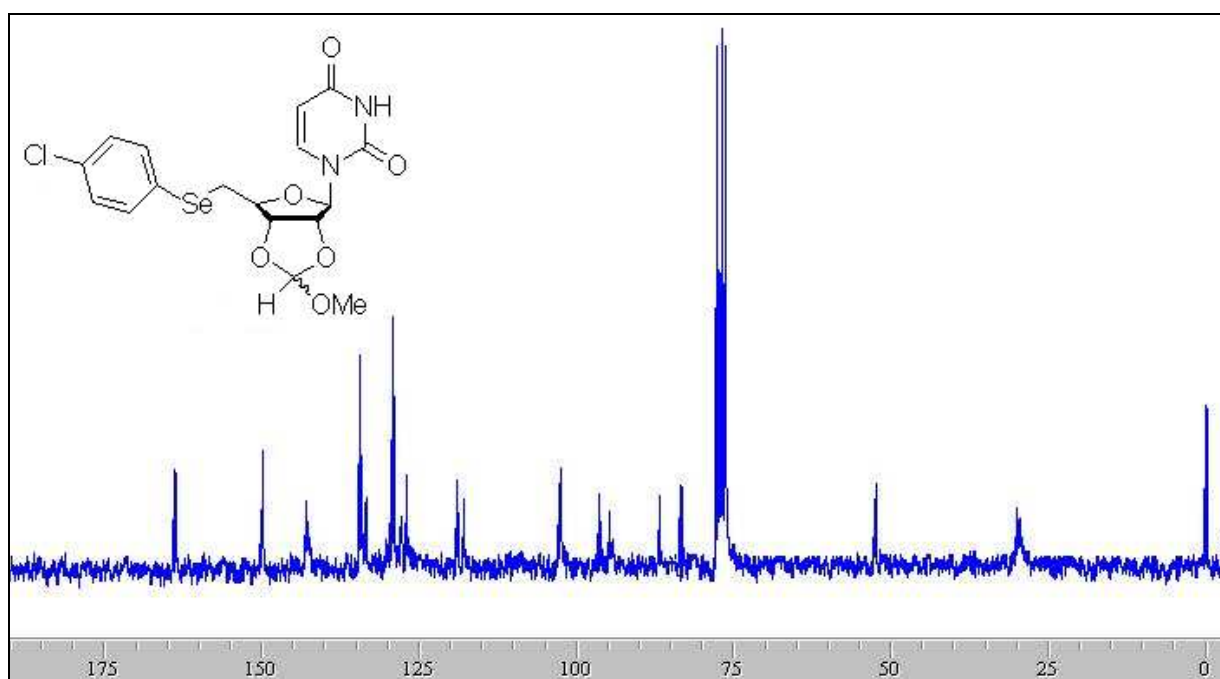
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



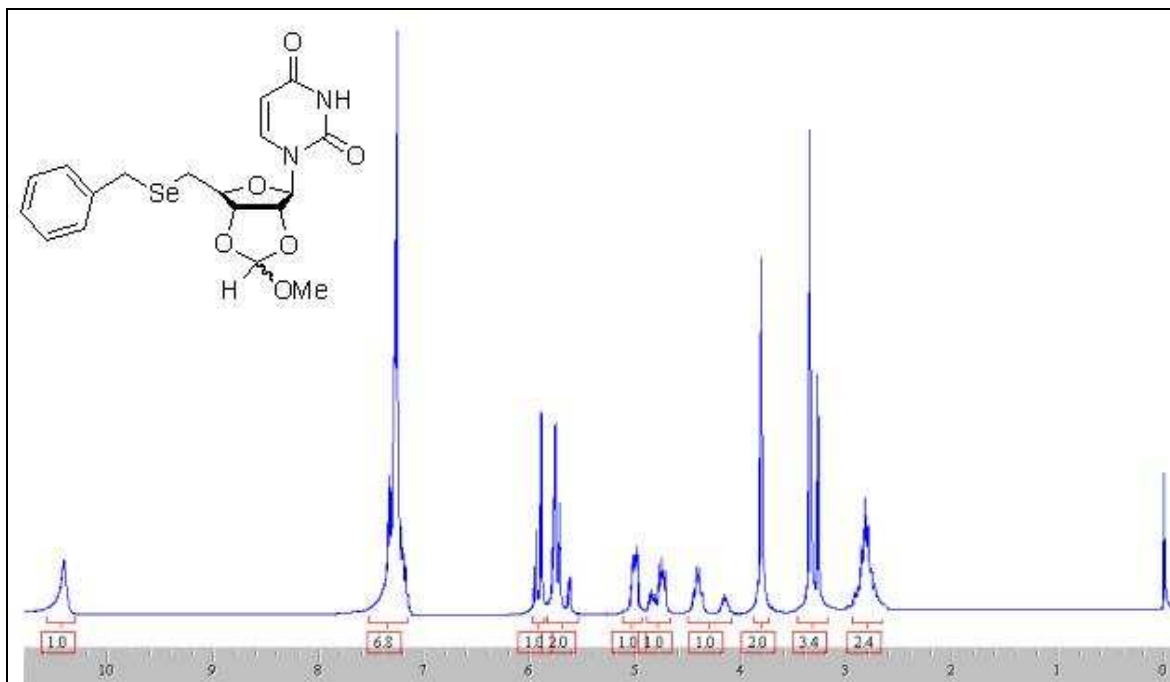
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



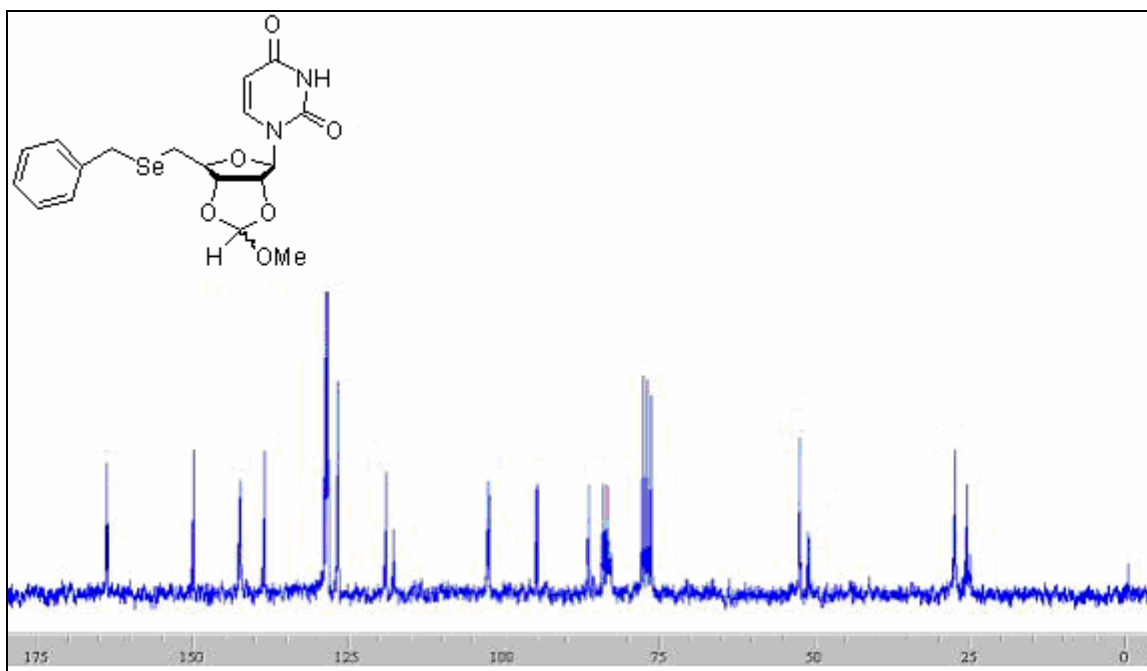
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



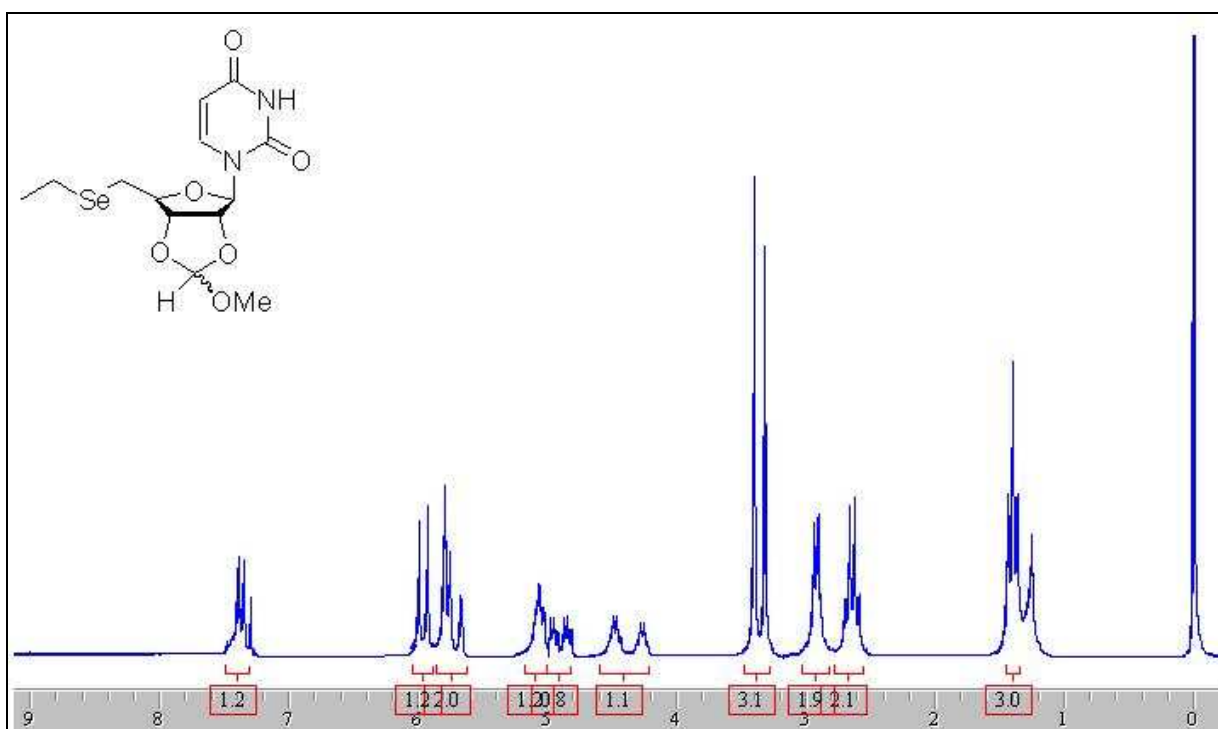
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



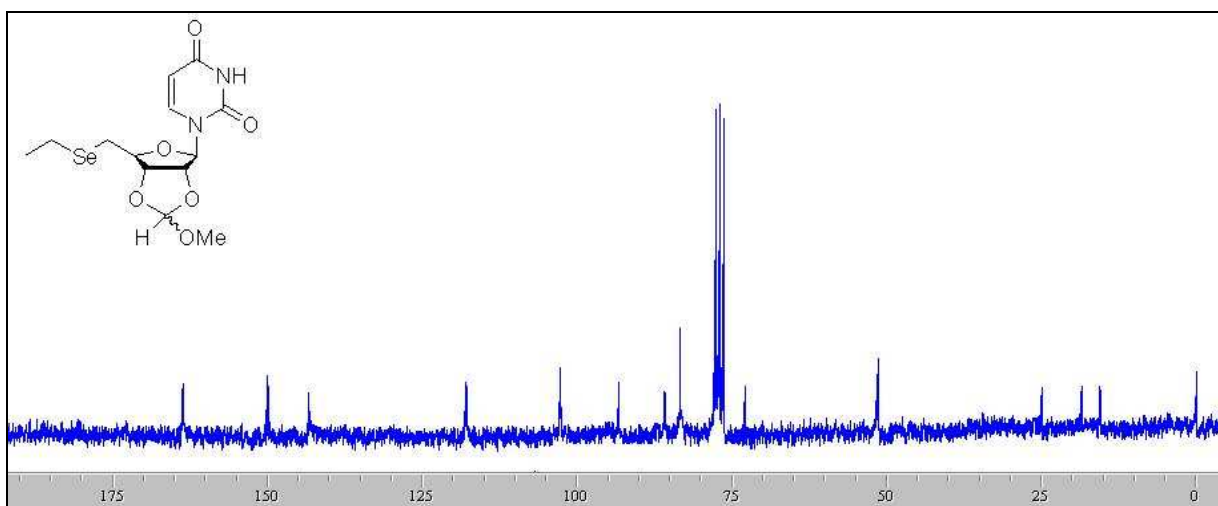
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



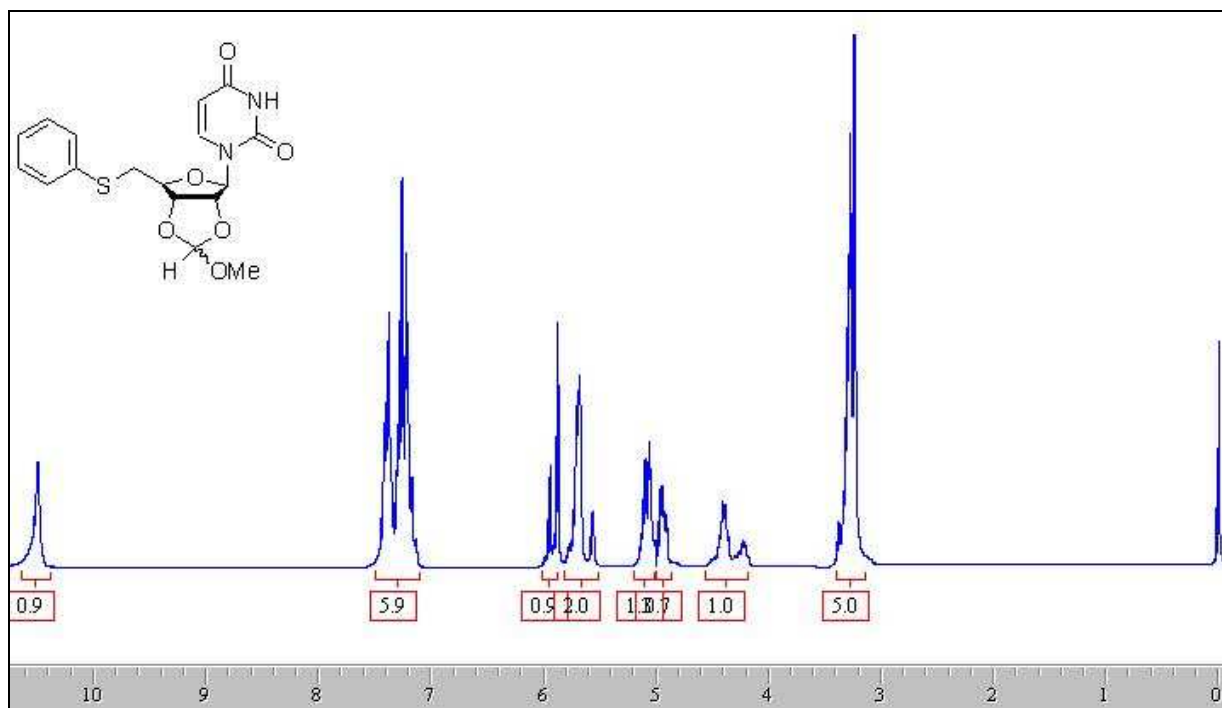
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



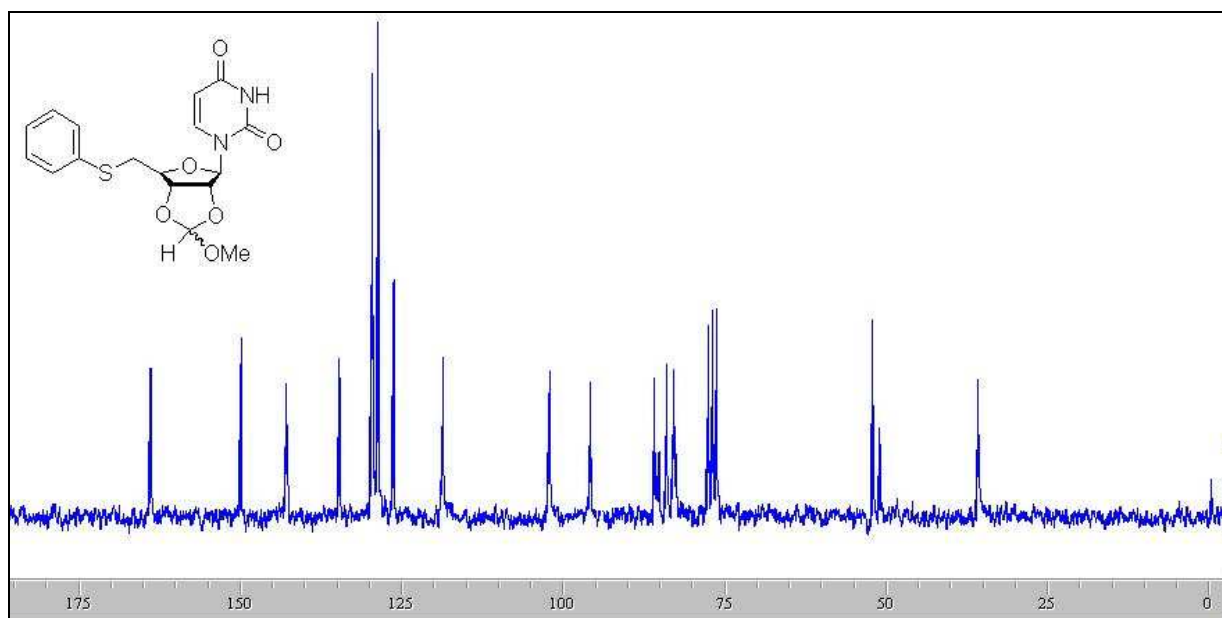
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



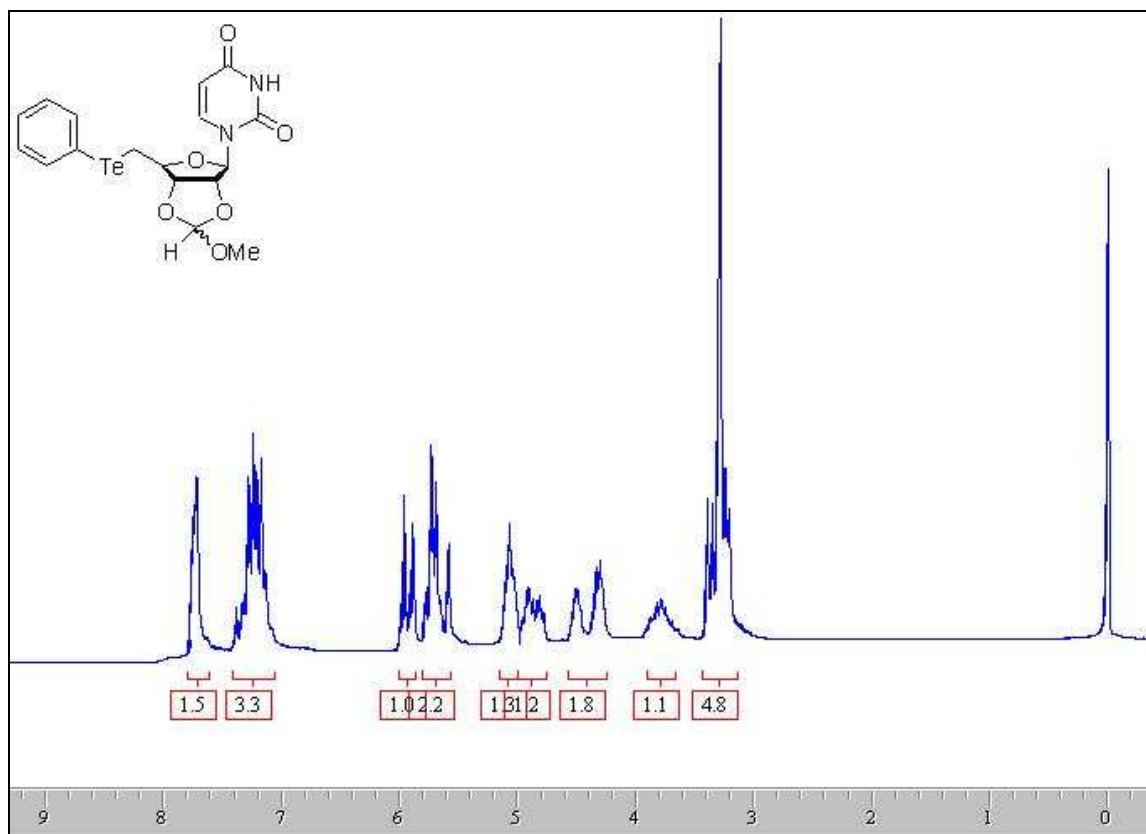
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7d** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



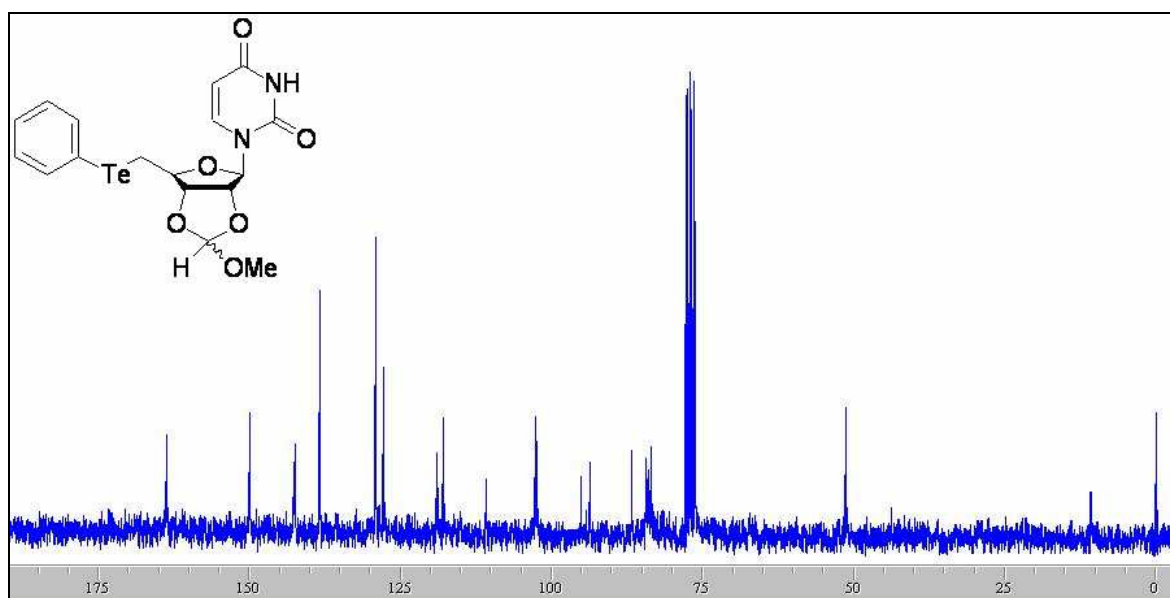
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **7e** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **7e** em CDCl<sub>3</sub> a 50 MHz

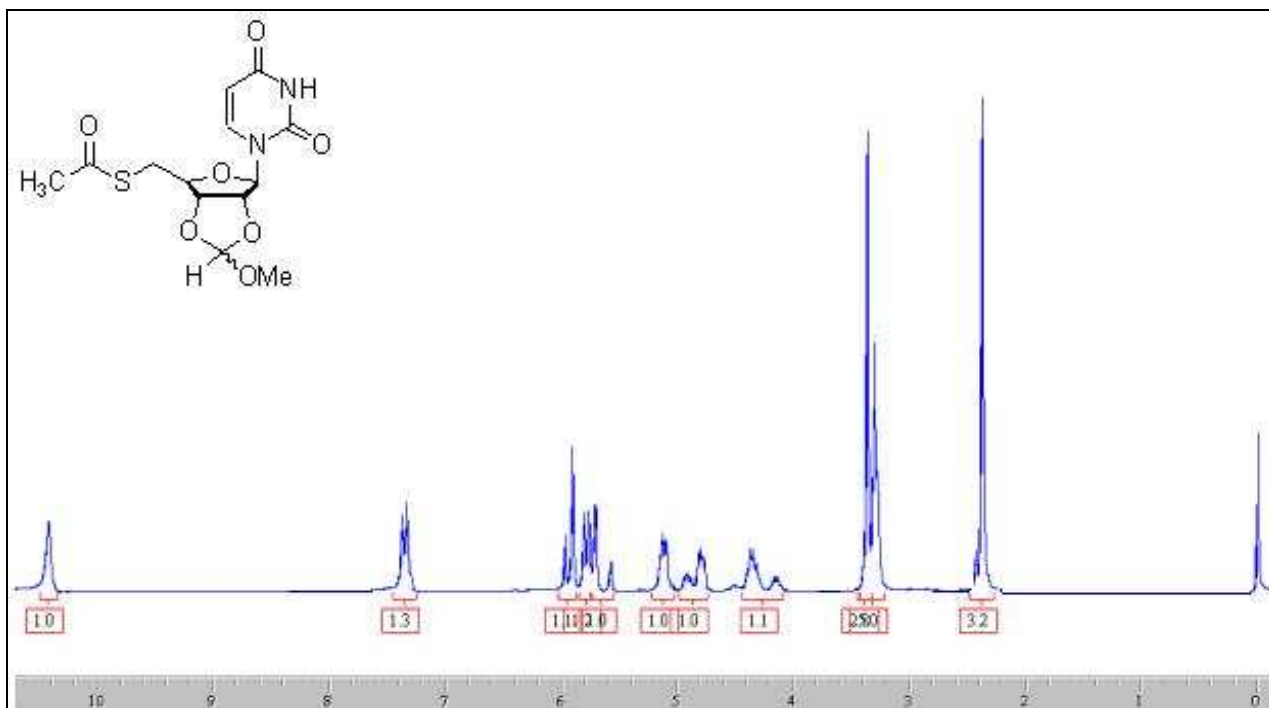


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7f** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

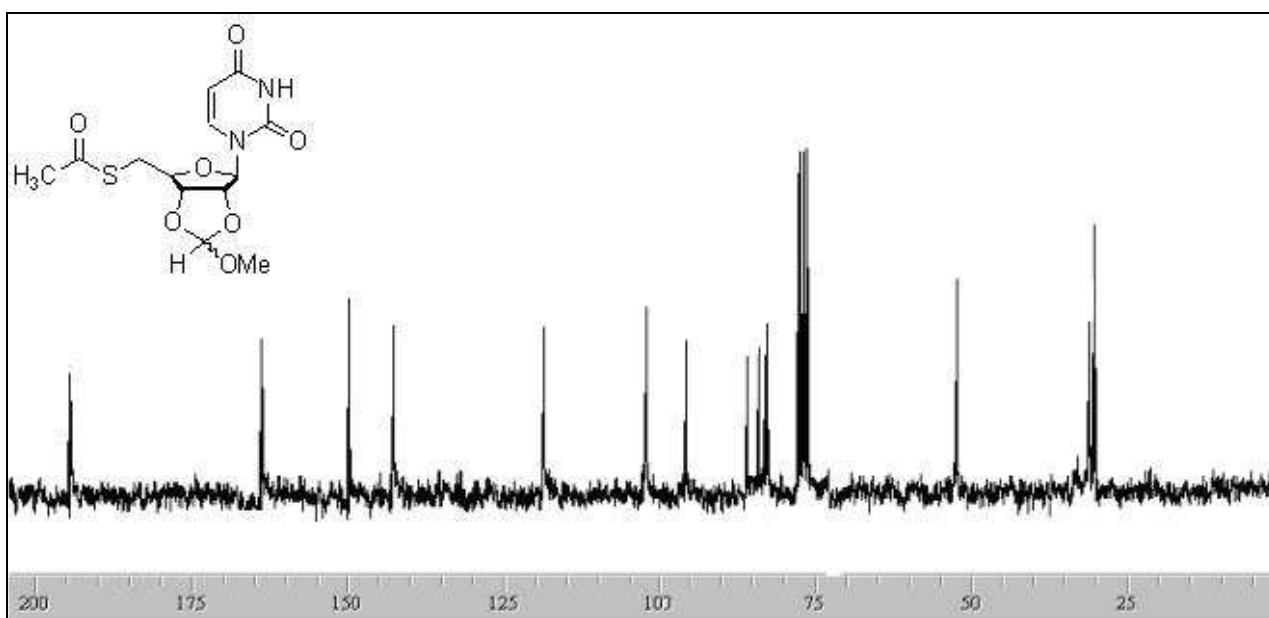


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7f** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

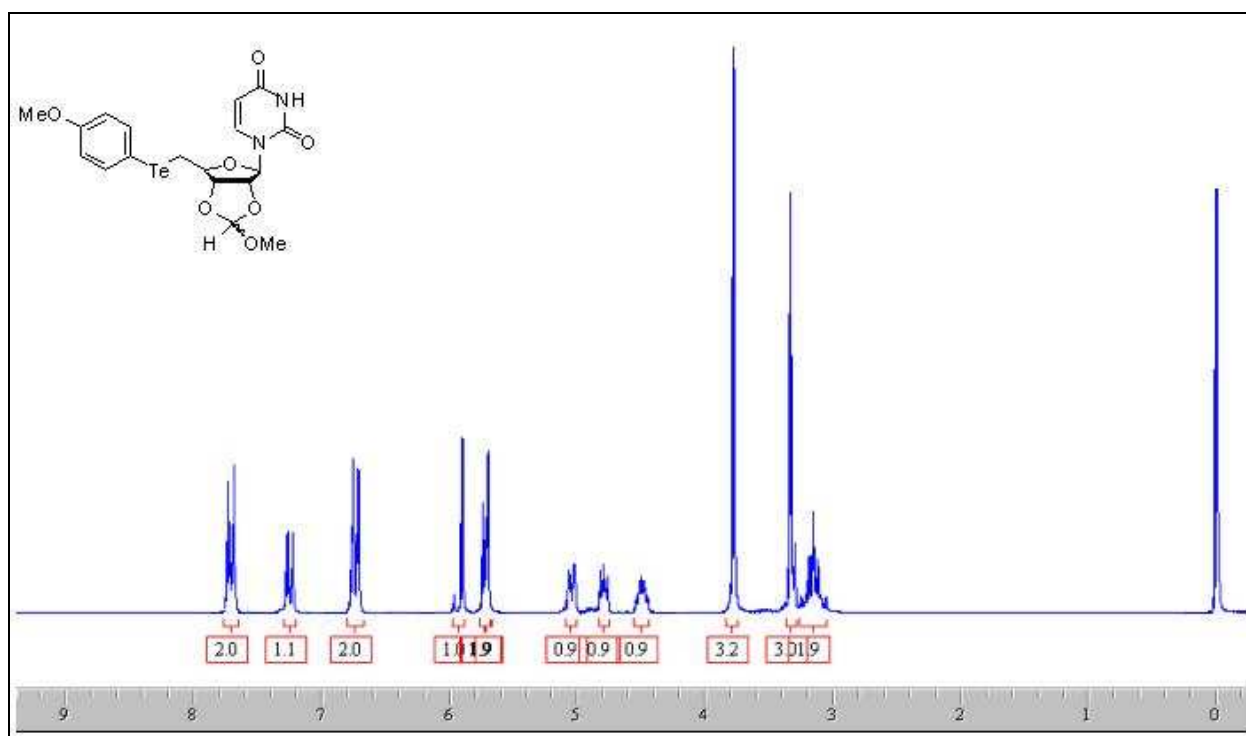




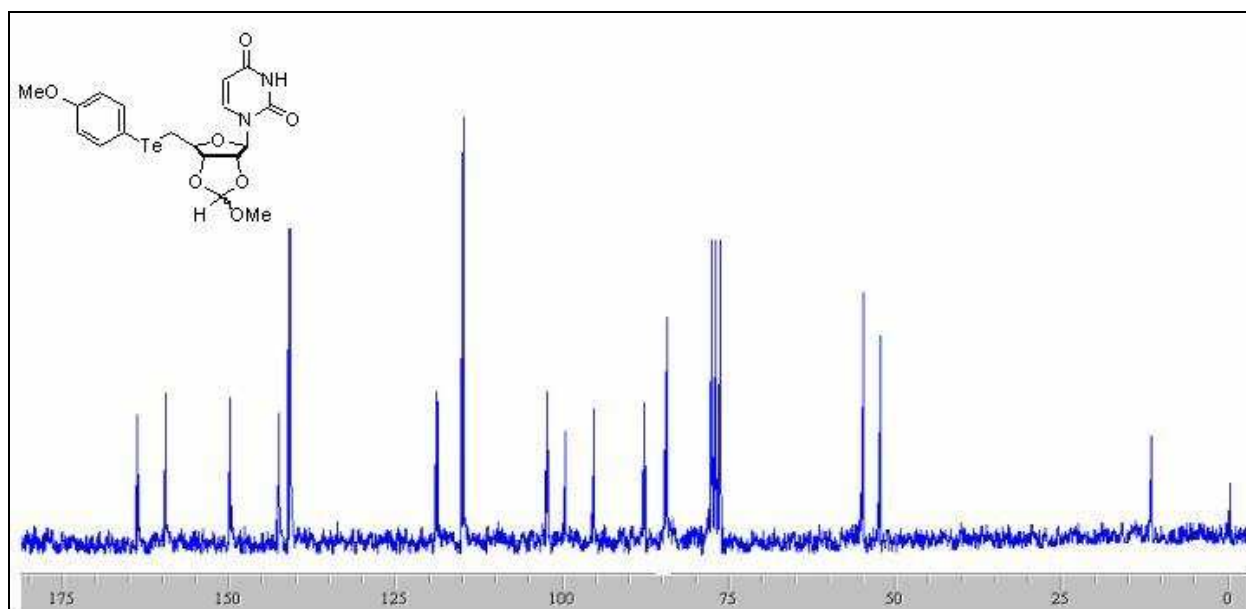
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7g** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



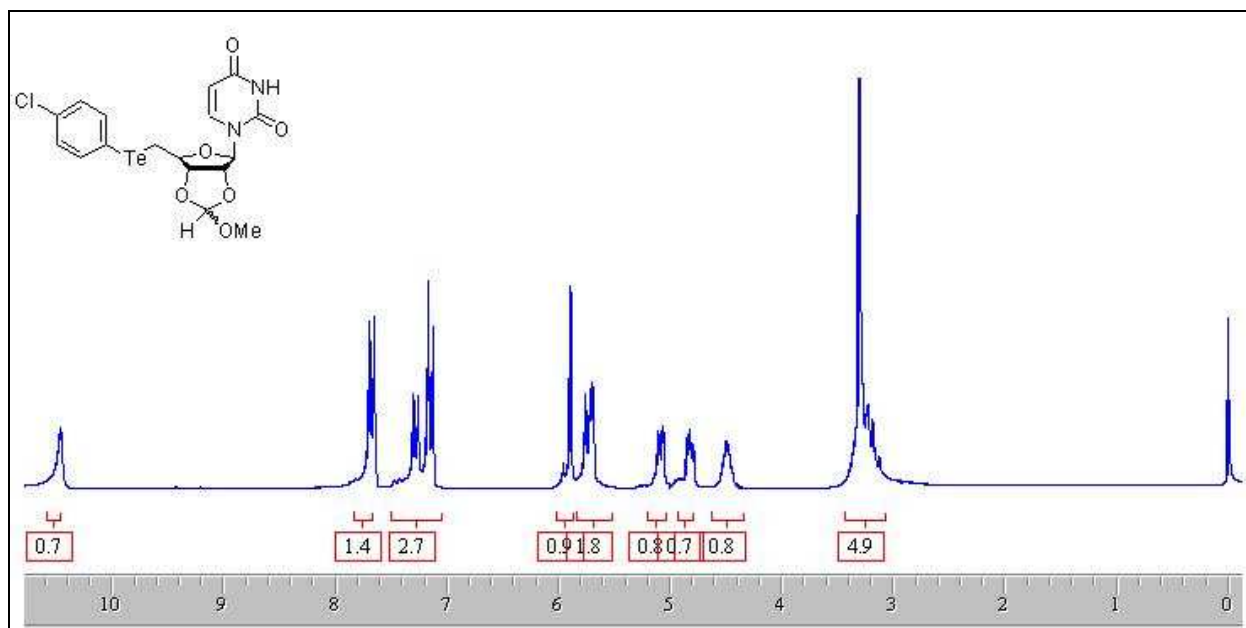
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7g** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



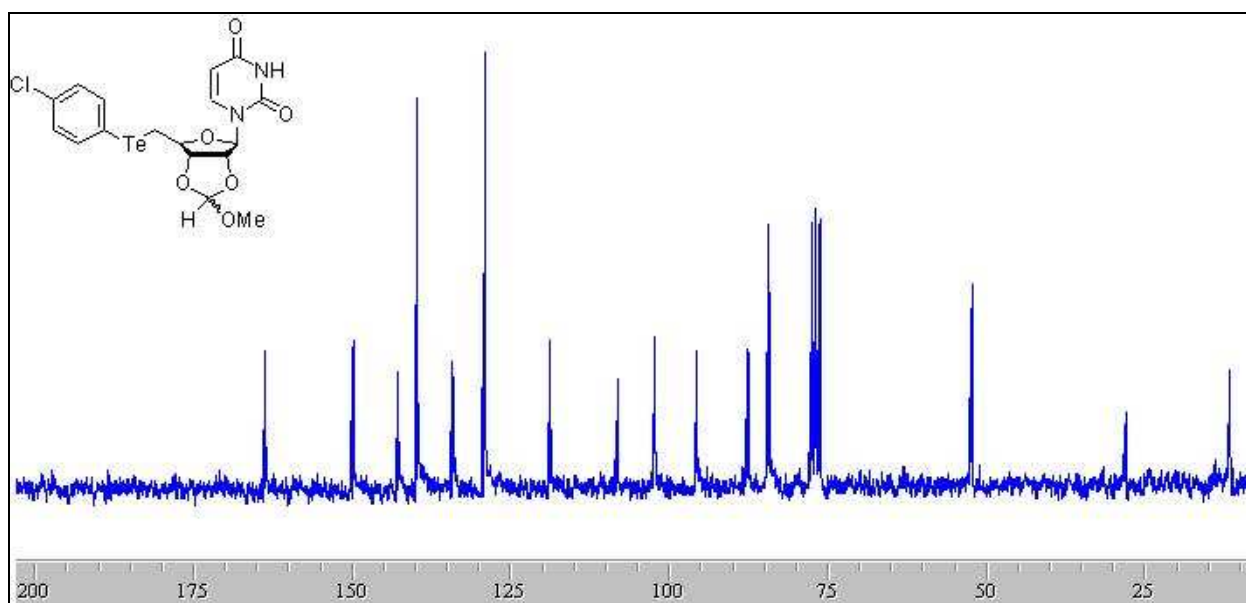
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7h** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



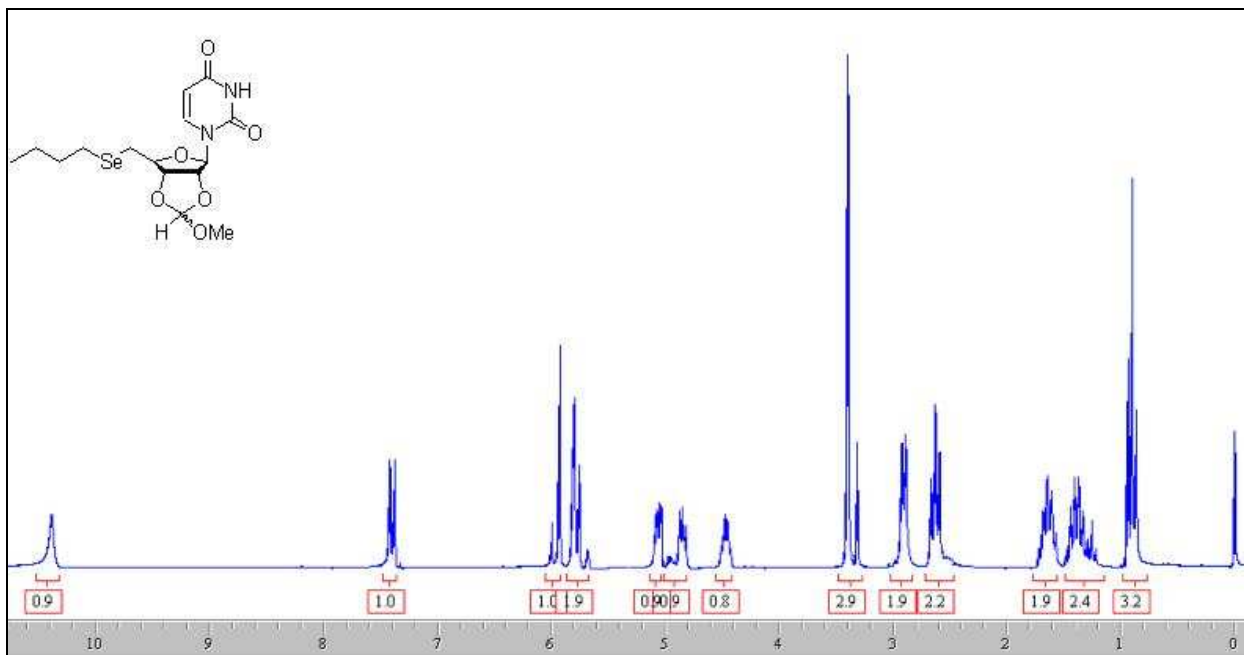
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7h** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



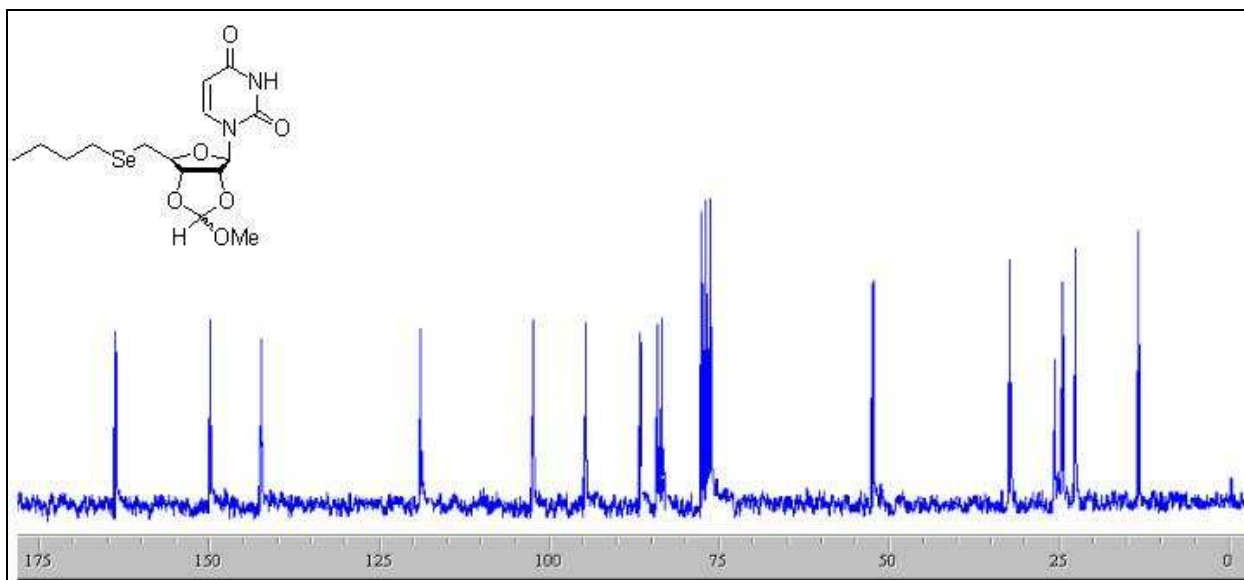
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7i** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



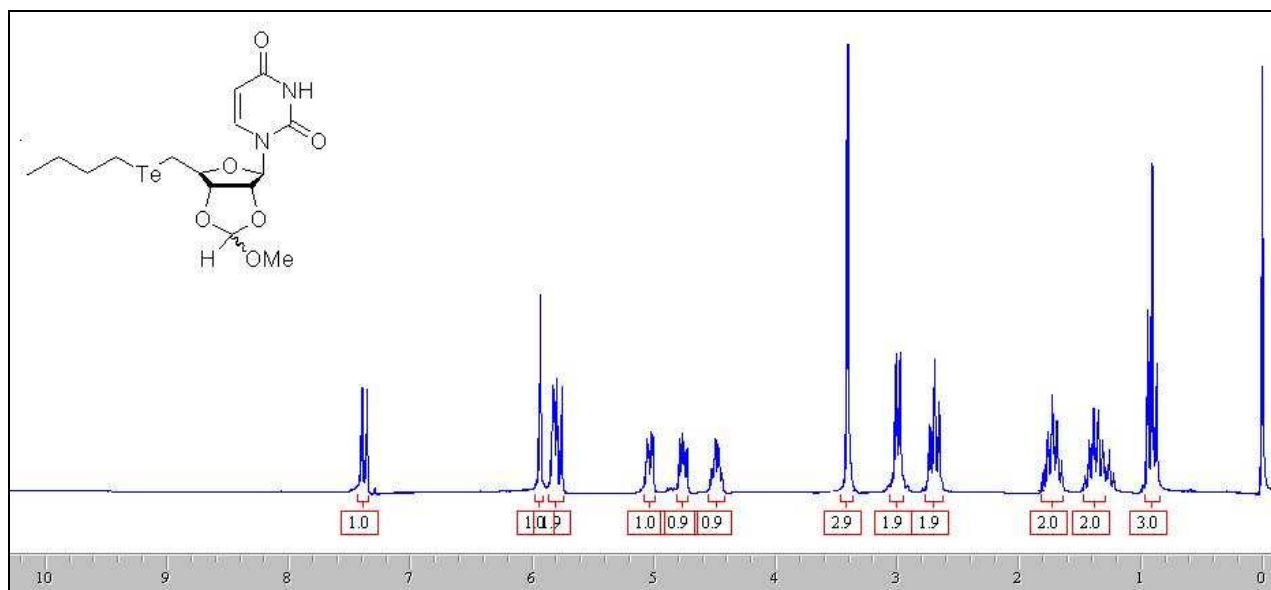
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7i** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



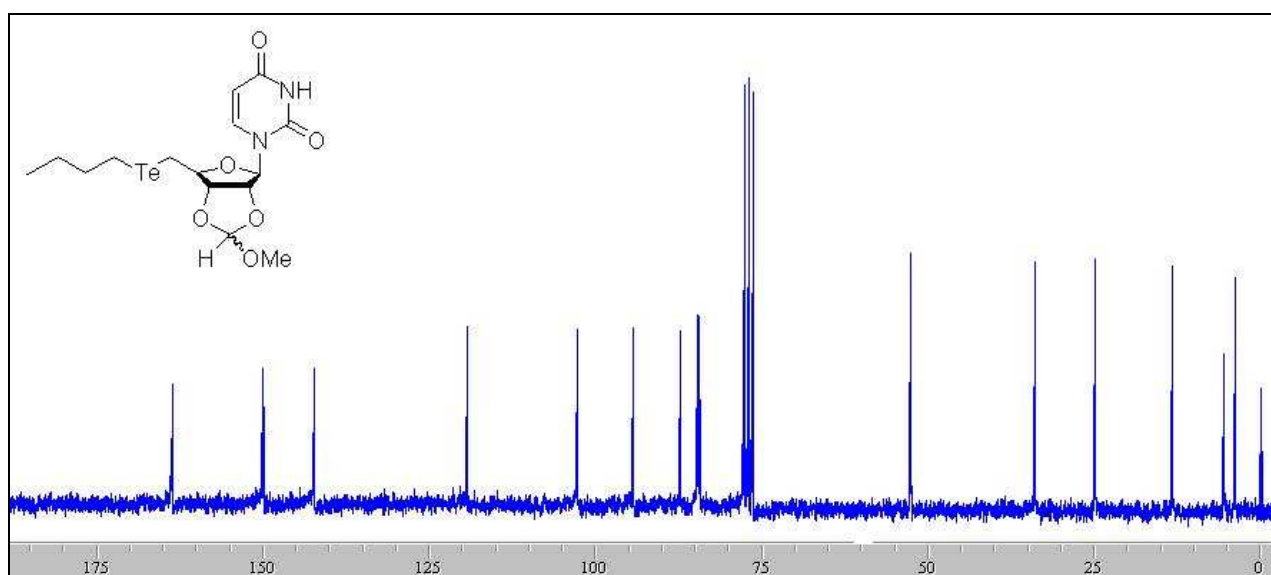
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7j** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



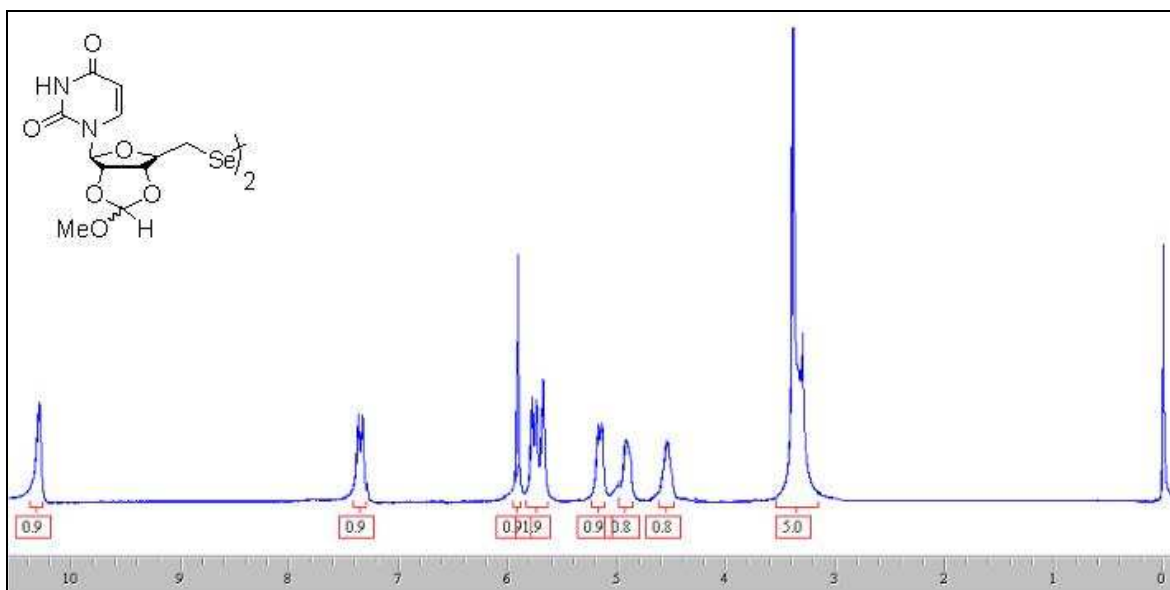
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7j** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



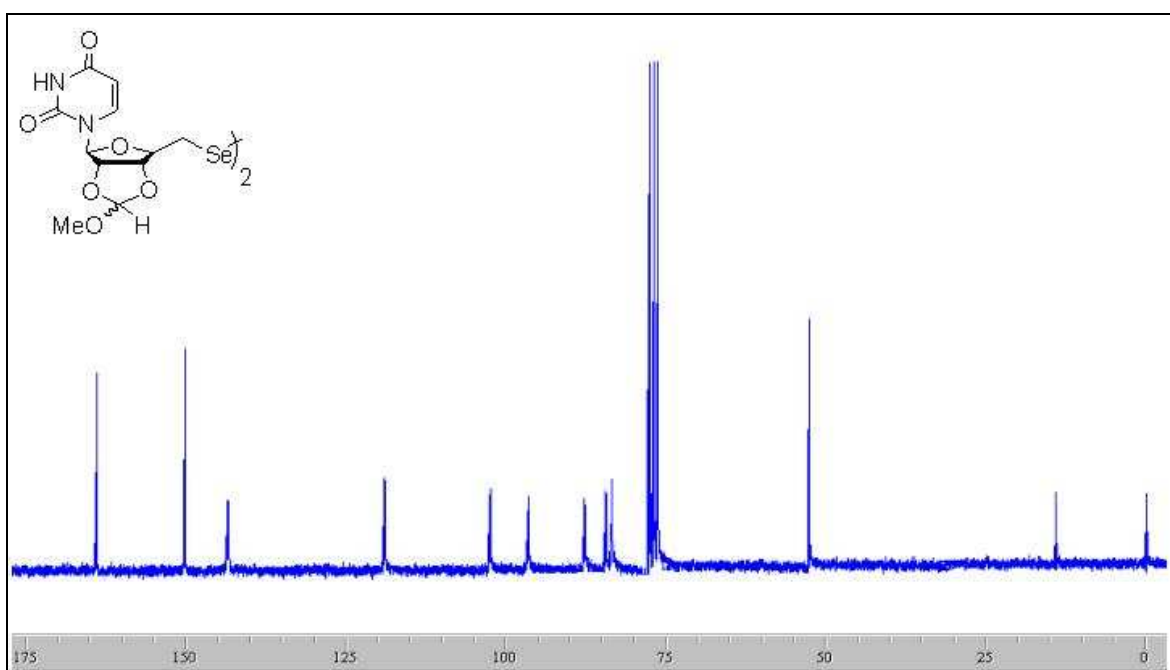
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7I** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7I** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

