



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MATO GROSSO DO SUL**  
**UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE DOURADOS**  
**CURSO DE QUÍMICA INDUSTRIAL**  
**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**



**ISABELA MAZARIM DA COSTA**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS CARBOXAMIDAS  
E 1,3,4-OXADIAZOL-N-SUBSTITUÍDO A PARTIR DO ÁCIDO  
GÁLICO.**

**DOURADOS**

**2016**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MATO GROSSO DO SUL**  
**UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE DOURADOS**  
**CURSO DE QUÍMICA INDUSTRIAL**  
**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**ISABELA MAZARIM DA COSTA**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS CARBOXAMIDAS  
E 1,3,4-OXADIAZOL-N-SUBSTITUÍDO A PARTIR DO ÁCIDO  
GÁLICO.**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado ao Curso de Química Industrial da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química Industrial, sob orientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anelise Samara Nazari Formagio.

**DOURADOS**

**2016**

C872s Costa, Isabela Mazarim da  
Síntese e caracterização dos derivados carboxamidas e 1,3,4-oxadiazol-*N*-  
substituído a partir do ácido gálico / Isabela Mazarim da Costa. Dourados,  
MS: UEMS, 2016.

37p. ; 30cm

Monografia (Graduação) – Química Industrial – Universidade Estadual de  
Mato Grosso do Sul, 2016.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Anelise Samara Nazari Formagio.

1. Síntese e caracterização 2. Ácido gálico 3. Carboxamidas e oxadiazóis I.  
Título.

CDD 23.ed. 547

**Isabela Mazarim da Costa**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS CARBOXAMIDAS  
E 1,3,4-OXADIAZOL-N-SUBSTITUÍDO A PARTIR DO ÁCIDO  
GÁLICO.**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado ao Curso de Química Industrial da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química Industrial, sob orientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anelise Samara Nazari Formagio.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anelise Samara Nazari Formagio**

---

**Prof. Dr. Alex Haroldo Jeller**

---

**Raquel Oliveira Nascimento de Freitas**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus pais, Pedro Luiz e Maria Lucilene.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora Aparecida pelo dom da vida, por sempre me darem forças para continuar na caminhada e alcançar meus objetivos.

Agradeço à minha mãe Maria Lucilene da Costa, ao meu pai Pedro Luiz da Costa, à minha irmã Mariana Mazarim da Costa e ao meu namorado Paulo Henrique Ternovoe Nepomuceno, pelo carinho, pela paciência, por todas as ajudas e por estarem sempre apoiando minhas escolhas.

Agradeço à Professora Anelise Samara Nazari Formagio pela atenção, orientação, disciplina e por cada conhecimento transmitido durante as aulas ministradas e durante o período de realização deste trabalho.

Agradeço à querida Hariana, minha fiel companheira de laboratório que não mediu esforços para me ajudar. Muito Obrigada por cada conselho, cada opinião, por disponibilizar tempo para ir ao laboratório de dia, de noite, nos finais de semana e nos feriados.

Agradeço à Raquel Oliveira que me auxiliou nos experimentos, sempre com muita atenção comigo e dedicação ao trabalho no laboratório.

Agradeço à todos os amigos do laboratório e a todos os familiares que, de alguma forma, me ajudaram na realização deste trabalho.

## RESUMO

O ácido gálico é um composto fenólico largamente encontrado na natureza, como em ervas, folhas de chá, plantas, frutas e flores. Esse composto tem sido muito estudado por pesquisadores de todo o mundo, devido as propriedades farmacológicas que apresenta, bem como antioxidante, anticancerígena, anti-inflamatória e antimicrobiana. O ácido gálico foi isolado da planta *S. terebinthifolius* em estudos prévios do nosso grupo de pesquisa, e, a partir dessas pesquisas, foi possível desenvolver trabalhos com os derivados dessa substância, tais como a série dos derivados 1,3,4-oxadiazol-substituído e unidades de carbohidrazidas, por serem considerados agentes antitumorais. Visando a importância dessas substâncias, este trabalho tem como objetivo sintetizar e caracterizar derivados carboxamidas e 1,3,4-oxadiazol-*N*-substituído via ácido gálico. A síntese das carboxamidas foi realizada formando, primeiramente, um éster a partir do ácido gálico para posterior reação com aminas, as quais foram hidrazina, etilenodiamina e pirrolidina. Para a síntese do 1,3,4-oxadiazol-*N*-substituído, utilizou-se uma amina, mais especificamente a 1-metil-piperazina. O a faixa de rendimento obtido foi de 30 – 74%, sendo que as substâncias sintetizadas são inéditas. Todas as substâncias sintetizadas foram caracterizadas por dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e foi possível confirmar a formação das mesmas.

**Palavras-chave:** Síntese, ácido gálico, carboxamidas, oxadiazol.

## ABSTRACT

Gallic acid is a phenolic compound widely found in nature, such as in herbs, tea leaves, plants, fruits and flowers. This compound has been much studied for researches around the world, due to the pharmacological properties that it presents, such as antioxidant, anticancer, anti-inflammatory and antimicrobial. The Gallic acid was isolated from the *S. terebinthifolius* plant in previous studies of our research group, and for these studies, it was possible to develop researches with derivatives of this substance, such as the 1,3,4-oxadiazol-substituted and carbohydrazide units, because they are considered antitumor agents. Aiming the importance of these substances, this work has the objective to synthesize and characterize carboxamides and 1,3,4-oxadiazole-*N*-substituted derivatives via gallic acid. The synthesis of the carboxamides was performed by first forming an ester by the gallic acid, for further reaction with amines, which ones were hydrazine, ethylenediamine and pyrrolidine. For the synthesis of 1,3,4-oxadiazole-*N*-substituted an amine, more specifically 1-methylpiperazine, was used. The yield range obtained was 30 - 74%, and the synthesized substances are unpublished. All compounds were characterized by  $^1\text{H}$  and by  $^{13}\text{C}$  NMR datas and it was possible to confirm the formation of them.

**Key words:** Synthesis, gallic acid, carboxamides, oxadiazole.

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura química do ácido gálico. ....	12
<b>Figura 2</b> - Exemplos de compostos derivados do ácido gálico. ....	13
<b>Figura 3</b> - Isômeros de oxadiazol. 1,2,4-oxadiazol (1); 1,2,3-oxadiazol (2); 1,3,4-oxadiazol (3); 1,2,5-oxadiazol (4). ....	14
<b>Figura 4</b> - CCD da substância galoil hidrazida (3), em CHCl <sub>3</sub> /MeOH 30%, revelada com vapor de iodo. ....	24
<b>Figura 5</b> - CCD comparativa do metil galato (2) (esquerda) e da galoil <i>N</i> -etil-amino-carboxamida (4) (direita), em CHCl <sub>3</sub> /MeOH 30%, revelada com vapor de iodo. ....	24
<b>Figura 6</b> - CCD da substância galoil <i>N</i> -pirrol-carboxamida (5), em CHCl <sub>3</sub> /MeOH 30%, revelada com vapor de iodo. ....	25
<b>Figura 7</b> - CCD da substância 5-(3,4,5-tri-hidroxifenil)-2-tio-1,3,4-oxadiazol (6), em CHCl <sub>3</sub> /MeOH 30%, revelada com vapor de iodo. ....	28
<b>Figura 8</b> - CCD comparativa da galoil hidrazida (3) e 1,3,4-oxadiazol (6) com a substância (1,3,4)-oxadiazolil-2-tio- <i>N</i> -substituído, em CHCl <sub>3</sub> /MeOH 30%, reveladas com vapor de iodo. ....	29

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> - Rota sintética para as carboxamidas derivadas do ácido gálico.....	16
<b>Esquema 2</b> - Rota sintética para os derivados 1,3,4-oxadiazol- <i>N</i> -substituído via ácido gálico. .....	18
<b>Esquema 3</b> – Proposta mecanística para o derivado 3,4,5-tri-hidroxibenzoato de metila ou metil galato (2). .....	20
<b>Esquema 4</b> – Proposta mecanística para o derivado 3,4,5-tri-hidroxifenil- <i>N</i> -amino-carboxamida ou galoil hidrazida (3).....	23
<b>Esquema 5</b> – Proposta mecanística para o derivado 5-(3,4,5-tri-hidroxifenil)-2-tio-1,3,4-oxadiazol (6).....	27
<b>Esquema 6</b> – Proposta mecanística para o derivado 5-[3,4,5-tri-hidroxifenil]-3-[ <i>N</i> -metil-piperazina]-(1,3,4)-oxadiazolil-2-tio (7).....	28

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ (300,06 MHz/75,5 MHz, DMSO) para a substância (2). .....	22
<b>Tabela 2:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ (300,06 MHz/75,5 MHz, DMSO; CD <sub>3</sub> OD; CDCl <sub>3</sub> ) para as substâncias 3-5. ....	25
<b>Tabela 3:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ (300,06 MHz/75,5 MHz, DMSO) para as substâncias 6 e 7. ....	30

## SUMÁRIO

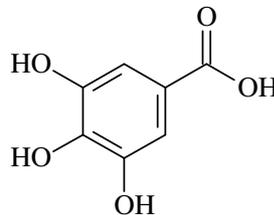
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
1.1	O ácido gálico .....	12
1.2	Características de compostos heterocíclicos da classe dos oxadiazóis .....	13
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
2.1	Objetivo geral.....	15
2.2	Objetivos específicos .....	15
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>16</b>
3.1	Síntese dos novos compostos derivados do ácido gálico .....	16
3.1.1	Síntese dos derivados carboxamidas.....	16
3.1.2	Síntese dos derivados heterocíclicos da classe dos oxadiazóis.....	18
3.2	Caracterização dos compostos sintetizados.....	19
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
4.1	Obtenção dos derivados carboxamidas e 1,3,4 oxadiazol –N-substituído .....	20
4.1.1	Obtenção e caracterização do metil galato .....	20
4.1.2	Obtenção e caracterização dos derivados carboxamidas.....	22
4.1.3	Obtenção e caracterização dos derivados heterocíclicos da classe dos oxadiazóis.....	27
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 O ácido gálico

O ácido gálico (ácido 3,4,5-tri-hidroxi-benzoico), é um composto fenólico, (Figura 1) largamente encontrado em algumas plantas, na sua forma livre ou como um componente dos taninos (NIKOLIĆ et al., 2011), bem como em caroços de uva, folhas de chá, casca de carvalho, noqueira, sumagre, ervas, frutas e em algumas flores (MAURYA, NANDAKUMAR e DEVASAGAYAM, 2010; DIANAT, AKBARI E BADA VI, 2013; BARCELO et al., 2014).

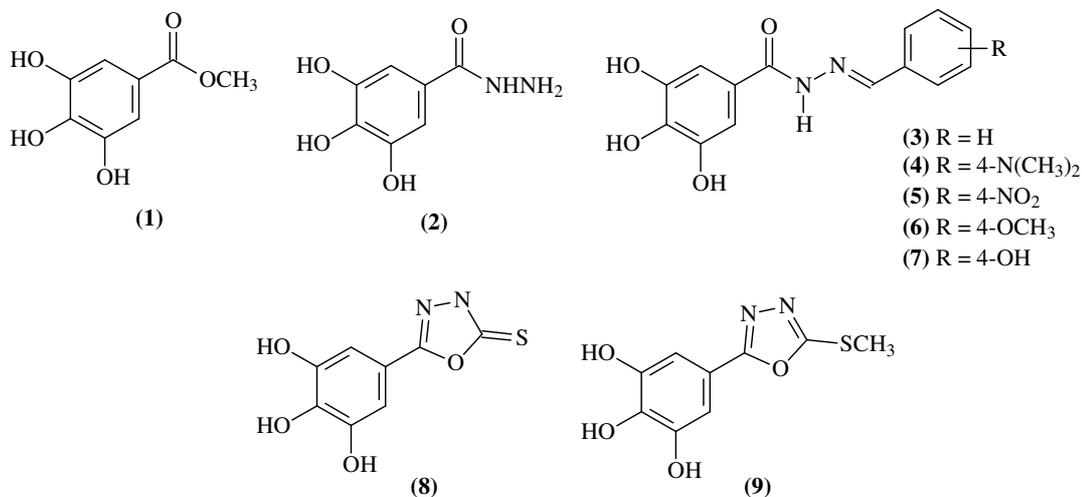
**Figura 1** - Estrutura química do ácido gálico.



Fonte: Próprio autor

Tem despertado o interesse de muitos pesquisadores devido às atividades farmacológicas que possui, as quais destacam-se: atividade antioxidante, anticancerígena, antimicrobiana e anti-inflamatória (SHAHRZAD et al., 2001; SOONG E BARLOW, 2005; FARBOOD et al., 2013; NAYEEM et al., 2016). É um poderoso antioxidante por possuir um alto grau de hidroxilação em sua estrutura química, podendo atuar no sequestro de espécies reativas, como o radical hidroxila ( $\cdot\text{OH}$ ) (SOUZA et al., 2007; ROCKENBACH, 2008).

Em estudos prévios do nosso grupo de pesquisa, foi possível isolar o ácido gálico da planta *S. terebinthifolius* e estudá-lo em relação ao seu potencial biológico. Esse estudo, também direcionou nosso grupo a desenvolver derivados a partir dessa substância, visto que, esses derivados, apresentam funções antitumorais (SILVA et al., 2015). A série dos derivados 1,3,4-oxadiazol-substituído e unidades de carbohidrazidas (**Figura 2**), foram sintetizados, por Silva et al. (2015), a partir do ácido gálico, a fim de, testar suas atividades biológicas.

**Figura 2** - Exemplos de compostos derivados do ácido gálico.

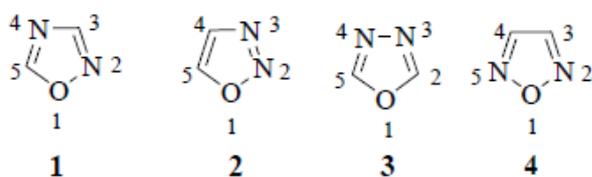
Fonte: SILVA et al., 2015.

Segundo Silva *et al.* (2015), a introdução de galoil hidrazidas *N'*-(substituídas)-arilideno nos derivados (3–7) mostraram uma atividade antitumoral moderada, enquanto que os derivados 2-metiltio- e 2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-5-ilo (8 e 9) aumentaram a inibição de proliferação de células cancerígenas. O composto metil galato (1) e o galoil hidrazida (2) apresentaram-se como agentes com atividade antiproliferativa, visto que mostraram valores de  $IC_{50} < 5,54 \mu\text{M}$  contra todas as linhas de células tumorais testadas. Os compostos (1, 2, 8 e 9) também, mostraram-se com efeito de inibição contra câncer de ovário (OVCAR-3), com  $IC_{50} \leq 0,89 \mu\text{M}$ .

## 1.2 Características de compostos heterocíclicos da classe dos oxadiazóis

Os oxadiazóis são compostos heterocíclicos, que contêm em sua estrutura: dois átomos de nitrogênio, um de oxigênio e dois carbonos, constituindo assim um anel de cinco membros. Seus isômeros são conhecidos (FREITAS *et al.*, 2012; OLIVEIRA, 3013; CUNHA e AGUIAR, 2015), os quais estão representados na **Figura 3**.

**Figura 3** - Isômeros de oxadiazol. 1,2,4-oxadiazol (1); 1,2,3-oxadiazol (2); 1,3,4-oxadiazol (3); 1,2,5-oxadiazol (4).



Fonte: OLIVEIRA, 2013.

Os oxadiazóis fazem parte das bases de Mannich, compostos altamente reativos que podem ser transformados em numerosos outros compostos, conferindo grande importância na síntese de heterocíclicos e aminoálcoois para a produção de fármacos (NARVÁEZ e FERREIRA, 1983). São encontrados naturalmente como vitaminas, metabolitos ativos de vegetais, hormônios e em neurotransmissores em animais (TEIXEIRA *et al.*, 2014).

Dentre eles, o isômero 1,3,4-oxadiazol apresenta propriedades químicas e biológicas bastante importantes, tais como as propriedades anticancerígena (OLIVEIRA, 2013), antioxidante (SILVA, 2010), antifúngica, antibactericida (HOLLA, GONSALVES e SHENOY, 2000), analgésica, anti-inflamatória, diurética, relaxante muscular e dentre outras (NARVÁEZ e FERREIRA, 1983).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Sintetizar os derivados carboxamidas e 1,3,4-oxadiazol *N*-substituído a partir do ácido gálico.

### 2.2 Objetivos específicos

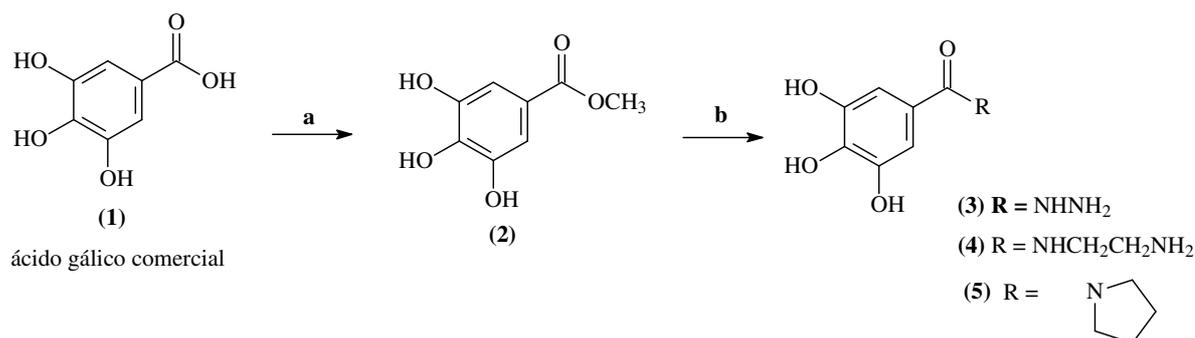
- Modificação estrutural do metil galato em derivados 3,4,5-tri-hidroxifenil-carboxamidas e 5-(3,4,5-tri-hidroxifenil)-2-tio-1,3,4-oxadiazol-*N*-substituído.
- Caracterização estrutural por dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Síntese dos novos compostos derivados do ácido gálico

##### 3.1.1 Síntese dos derivados carboxamidas

A rota dos derivados carboxamidas sintetizados, os reagentes e as condições e os respectivos rendimentos, estão representados no **Esquema 1**.



*Reagentes e condições:* (a) MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, refluxo, 48 h, 74%; (3-b) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, refluxo, 72 h, 70,1%; (4-b) NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 90-120°C, 24 h, 30%; (5-b) C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NH, 80-90°C, 24 h, 30,4%;

**Esquema 1-** Rota sintética para as carboxamidas derivadas do ácido gálico.

##### 3.1.1.1 Obtenção do 3,4,5-tri-hidroxibenzoato de metila (2)

O composto (2) (3,4,5-tri-hidroxibenzoato de metila ou metil galato) foi formado a partir de solução com 2,0 g de ácido gálico comercial (1) (Ácido 3,4,5-tri-hidroxibenzóico) com 100 mL de metanol, onde adicionou-se 20 gotas de ácido sulfúrico concentrado. A solução foi mantida sob refluxo e agitação por aproximadamente 48 h. Após esse tempo de reação, a mistura foi neutralizada com uma solução de bicarbonato de sódio 10% e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila, a qual foi seca com sulfato de sódio anidro. Após a filtração do agente secante, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo (VOGEL, 1978). A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), tendo como fase estacionária a sílica gel, como eluente, uma solução de CHCl<sub>3</sub>/MeOH 30% e como revelador, vapor de iodo.

### 3.1.1.2 Obtenção do 3,4,5-tri-hidroxifenil-*N*-amino-carboxamida (3)

Obteve-se o composto (3) (3,4,5-tri-hidroxifenil-*N*-amino-carboxamida ou galoil hidrazida) através da reação de 2,97 mmol do derivado (2) com 48,2 mmol de hidrazina hidratada, em meio de etanol, sob refluxo por aproximadamente 72 h. O precipitado formado foi filtrado em funil de Bücher e lavado com etanol. Também, realizou-se placas cromatográficas de CCD durante e após a reação, tendo como eluente, uma solução de CHCl<sub>3</sub>/MeOH 30%, e como revelador, vapor de iodo.

### 3.1.1.3 Obtenção do 3,4,5-tri-hidroxifenil-*N*-etil-amino-carboxamida (4)

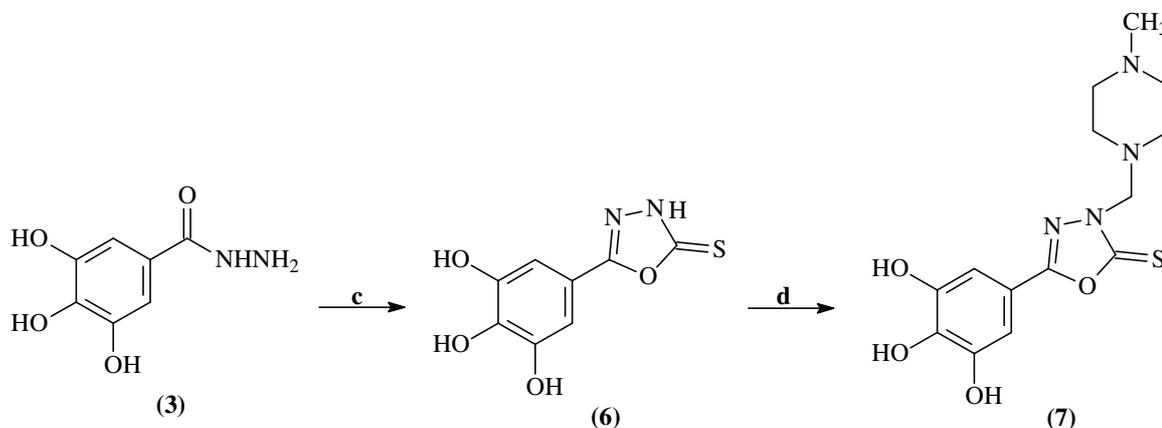
A partir de 2 mmol do derivado (2) em reação com 12 mmol de etilenodiamina, obteve-se o composto (4) (3,4,5-tri-hidroxifenil-*N*-etil-amino-carboxamida ou galoil *N*-etil-amino-carboxamida), de modo que, a reação foi mantida a uma faixa de temperatura de 90 - 120°C, por aproximadamente 24h. Posteriormente, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. Acompanhou-se a reação por meio de CCD, com eluente CHCl<sub>3</sub>/MeOH 30% e utilizando vapor de iodo como revelador.

### 3.1.1.4 Obtenção do 3,4,5-tri-hidroxifenil-*N*-pirrol-carboxamida (5)

A obtenção do composto (5) (3,4,5-tri-hidroxifenil-*N*-pirrol-carboxamida ou galoil *N*-pirrol-carboxamida) ocorreu por meio da reação de 2 mmol do derivado (2) em 12 mmol de pirrolidina, em uma faixa de temperatura de 80 - 90°C, por aproximadamente 24h. Após o término da reação, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo para obter a substância de interesse. Realizou-se CCD para acompanhar a reação, utilizando como eluente uma solução de CHCl<sub>3</sub>/MeOH 30% e revelando-a em vapor de iodo.

### 3.1.2 Síntese dos derivados heterocíclicos da classe dos oxadiazóis

A rota dos oxadiazóis sintetizados a partir do derivado (3) (3,4,5-tri-hidroxifenil-*N*-amino-carboxamida), estão representados no **Esquema 2**.



*Reagentes e condições:* (c) CS<sub>2</sub>/KOH, EtOH, refluxo, 48 h, acidificado com HCl diluído, 52%; (d) CH<sub>2</sub>O 37%, 1-metil-piperazina, EtOH, refluxo, 24 h, 57,1%.

**Esquema 2** - Rota sintética para os derivados 1,3,4-oxadiazol-*N*-substituído via ácido gálico.

O composto (6) (5-(3,4,5-tri-hidroxifenil)-2-tio-1,3,4-oxadiazol) foi obtido a partir de uma solução de 1 mmol do composto (3) (3,4,5-tri-hidroxifenil-*N*-amino-carboxamida) em etanol à 0°C, sob agitação. Em seguida, adicionou-se 5 mmol de CS<sub>2</sub> e 1 mmol de hidróxido de potássio (KOH). Submeteu-se a solução resultante em refluxo a uma faixa de temperatura de 85-90°C, por aproximadamente 48 h. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo e o resíduo foi dissolvido em água e acidificado com uma solução diluída de HCl. Em seguida, extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila, a qual foi seca com sulfato de sódio anidro e, após a filtração do secante, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo.

Obteve-se o composto (7) (3-[*N*-metil-piperazina]-(1,3,4)-oxadiazolil-2-tio) pela reação de 0,5 mmol do composto (6), em etanol, com 3,0 mmol de uma solução de formaldeído a 37% e 0,5 mmol de 1-metil-piperazina. A solução foi submetida a refluxo, em, aproximadamente 60°C, por 24 h. Após esse tempo, a solução foi mantida em agitação por 1 h a 0°C e em seguida, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo.

As reações foram acompanhadas por CCD, tendo como fase estacionária sílica gel e, como eluente, uma solução de CHCl<sub>3</sub>/MeOH 30%.

### **3.2 Caracterização dos compostos sintetizados**

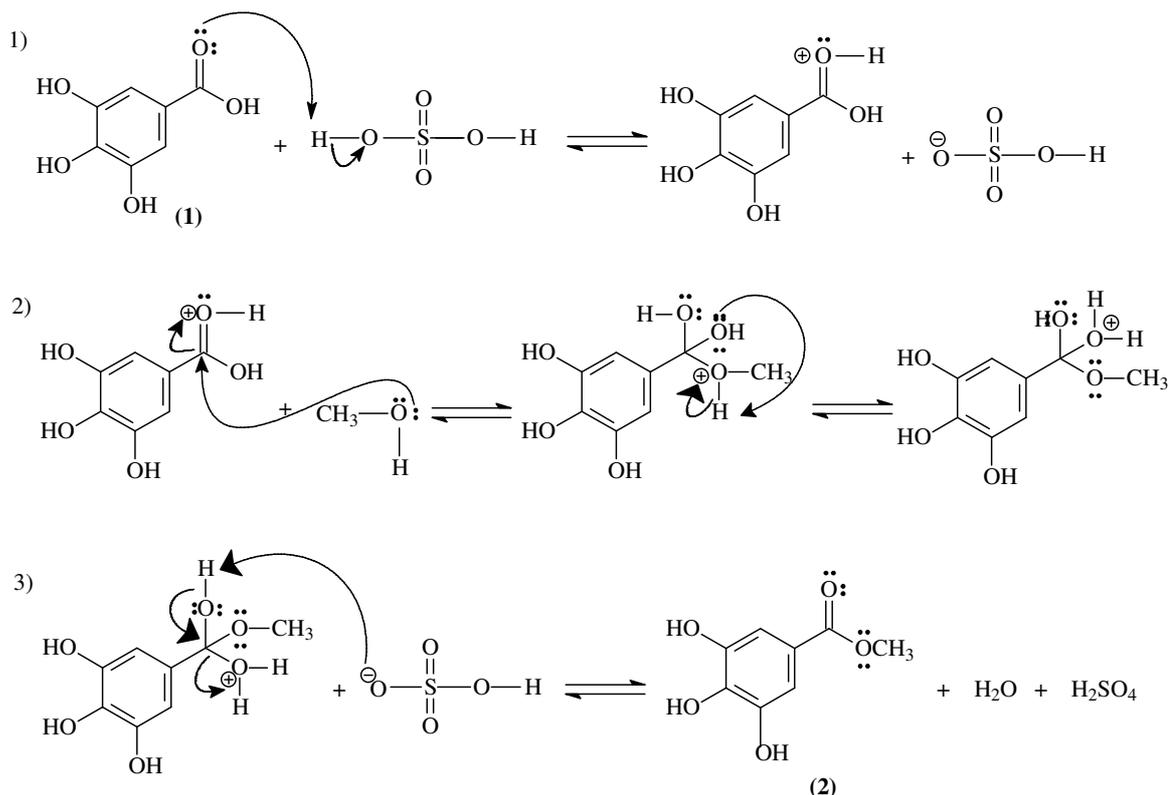
A caracterização dos derivados foi realizada por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  com sistema Varian.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Obtenção dos derivados carboxamidas e 1,3,4 oxadiazol -N-substituído

#### 4.1.1 Obtenção e caracterização do metil galato

A reação de esterificação para a formação do metil galato (2), ocorre conforme mecanismo ilustrado no **Esquema 3**.



**Esquema 3** – Proposta mecanística para o derivado 3,4,5-tri-hidroxibenzoato de metila ou metil galato (2).

Esse mecanismo reacional é chamado de reação de Fischer, em que ocorre uma reação de esterificação por adição nucleofílica e posterior eliminação, catalizada por ácido em átomos de carbono acil (SOLOMONS e FRYHLE, 2011).

O ácido sulfúrico concentrado foi utilizado como catalisador da reação para conferir a protonação do oxigênio da carbonila do ácido carboxílico na primeira etapa, de forma a aumentar a densidade de carga positiva sobre o carbono do grupo carbonila e assim, garantir a adição nucleofílica ao átomo de carbono acil pelo oxigênio do álcool na segunda etapa. Na terceira etapa, o ácido é regenerado restabelecendo a ligação da carbonila e eliminando uma molécula de água para formar o éster (SOLOMONS e FRYHLE, 2011).

Essa reação é mantida sob refluxo com o intuito de acelerar o processo e evitar que o solvente, e/ou os reagentes, sejam evaporados durante o processo.

Para finalizar a reação e obter o produto desejado, realiza-se um processo de neutralização do ácido do meio reacional com uma solução de bicarbonato de sódio 10%, de característica básica.

Após o ajuste de pH, realiza-se uma extração líquido-líquido com a finalidade de separar a fase orgânica (a qual estará presente o produto desejado) da fase aquosa. Para essa etapa utiliza-se acetato de etila como solvente extrator do produto desejado e a água.

O metil galato e o acetato de etila são compostos de baixa polaridade e que possuem interação dipolo induzido em suas moléculas, de modo que, os dois ficarão juntos na mesma fase. O uso da água no meio tem como finalidade auxiliar na separação das fases, visto que, essa substância tem alta polaridade e ligações de hidrogênio.

Ao extrair a fração orgânica por várias passagens de solvente (acetato), adiciona-se sulfato de sódio ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), um sal solúvel em água, como agente secante. Seu objetivo é retirar a quantidade de água residual da fração orgânica pelo aumento da polaridade do meio.

Durante o andamento e após o término da reação, foram feitas placas de cromatografia em camada delgada (CCD), como pode ser observado na **Figura 4**, para acompanhar a formação do produto desejado, nesse caso, o metil galato.

**Figura 4** - CCD da substância metil galato (2), em  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  30%, revelada com vapor de iodo.



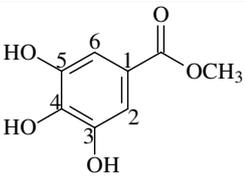
Fonte: Próprio autor.

A cromatografia em camada delgada é uma técnica de adsorção líquido-sólido que têm como finalidade, promover a separação de componentes de uma mistura pela diferença de afinidade deles pela fase estacionária, que, nesse caso, foi a sílica gel (DEGANI, CASS e VIEIRA, 1998). Na **Figura 4**, foi possível observar a formação do galato de metila pela diferença de afinidade observada entre as substâncias (1) (ácido gálico) e (2) (metil galato),

com a fase estacionária. O parâmetro mais importante a ser observado nessa técnica é o fator de retenção ( $R_f$ ), o qual é avaliado pela razão entre a distância percorrida pela substância de interesse e a distância percorrida pela fase móvel (eluente) (DEGANI, CASS e VIEIRA, 1998). De acordo com esse parâmetro, foi possível observar a formação do produto de interesse (**2**), de modo que este se apresentou com um  $R_f$  diferente, indicado pela seta vermelha na **Figura 4**, quando comparado ao  $R_f$  da substância (**1**).

A confirmação da esterificação para o metil galato (**2**) foi obtida pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Os dados obtidos pelos espectros estão apresentados na **Tabela 1**.

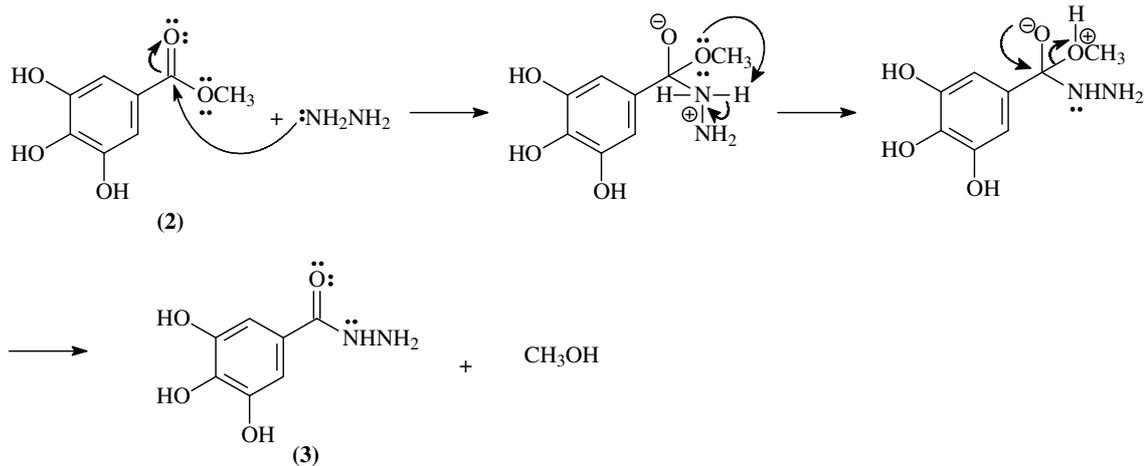
**Tabela 1:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (300,06 MHz/75,5 MHz, DMSO) para a substância (**2**).

		
C/H	$\delta_{\text{H}}$ (mult.; J= Hz)	$\delta_{\text{C}}$
1	-	120,0
2/6	6,98 (s, 2H)	107,5
3/5	-	146,4
4	-	138,7
C=O	-	166,4
OCH <sub>3</sub>	3,74 (s, 3H)	52,7
OH	9,39 (sl)	-

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , evidenciou-se a presença de sinais em  $\delta_{\text{H}}$  3,74, correspondente a um singlete com integral para três hidrogênios oximetilênicos, em  $\delta_{\text{H}}$  6,98, atribuído a um singlete com integral para dois hidrogênios de anel aromático e, em  $\delta_{\text{H}}$  9,39, referente à hidroxila. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , essa substância foi caracterizada pela presença de sinais de carbonos aromáticos em  $\delta_{\text{C}}$  120,0 (C-1),  $\delta_{\text{C}}$  107,5 (C-2/6),  $\delta_{\text{C}}$  146,4 (C-3/5) e  $\delta_{\text{C}}$  138,7 (C-4). Os sinais atribuídos ao carbono da carbonila (C=O) e ao carbono oximetilênico (OCH<sub>3</sub>) apresentaram  $\delta_{\text{C}}$  166,4 e 52,7, respectivamente.

#### 4.1.2 Obtenção e caracterização dos derivados carboxamidas

A proposta mecanística para a formação das carboxamidas desejadas, usando aminas alifáticas e uma cíclica como nucleófilos ao grupo carbonila, foi visualizada conforme o mecanismo apresentado no **Esquema 4**.



**Esquema 4** – Proposta mecanística para o derivado 3,4,5-tri-hidroxifenil-*N*-amino-carboxamida ou galoil hidrazida (3).

A proposta de mecanismo para a formação de amidas ocorre em uma única etapa, de modo que, há uma adição nucleofílica pelos elétrons desemparelhados do nitrogênio das aminas, ao carbono acil e, por fim, uma eliminação de um álcool.

Amidas podem ser preparadas de várias maneiras, bem como, iniciando-se por cloretos de acila, anidridos de ácidos, ésteres, ácidos carboxílicos e sais de carboxalatos. As reações mais favoráveis para a obtenção desses compostos são por meio de cloretos de acilas e de ésteres, de modo que estes são fáceis de serem preparados e por terem em suas estruturas bons grupos de saída (SOLOMONS e FRYHLE, 2011).

A reação de obtenção de amidas por ácidos carboxílicos não é favorável, devido à baixa reatividade do íon carboxilato em relação à reação de substituição nucleofílica. Além disso, essa reação, normalmente, não ocorre em solução aquosa e de acordo com o mecanismo dessa reação haveria eliminação de água no meio (SOLOMONS e FRYHLE, 2011).

Para as reações de aminólise de ésteres conforme o **Esquema 1**, utilizou-se como solvente o etanol para a obtenção do composto **(3-b)** e, para a formação dos compostos **(4-b, e 5-b)**, utilizou-se a amina do processo como solvente e o reagente do meio. Esse último procedimento foi feito com o intuito de diminuir o tempo de reação.

Todas as reações de obtenção das carboxamidas foram acompanhadas com CCD, as quais estão representadas nas **Figuras 5, 6 e 7**.

**Figura 4** - CCD da substância galoil hidrazida (3), em  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  30%, revelada com vapor de iodo.

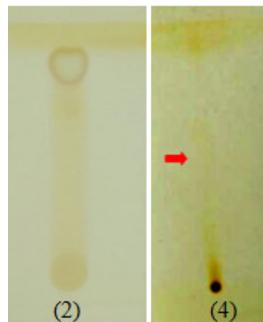


Fonte: Próprio autor.

A confirmação do produto desejado, ou seja, da galoil hidrazida (3) foi evidenciada pela diferença de afinidade do metil galato (2) e da substância em questão (3) com a fase estacionária. A diferença de  $R_f$  entre elas foi evidenciada pela formação de alos diferentes na CCD. A seta vermelha na **Figura 5** indica o alo da galoil hidrazida (3).

De acordo com a **Figura 6** também foi possível observar a formação da substância desejada, a galoil *N*-etil-amino-carboxamida (4), indicada pela seta vermelha, visto que a diferença de  $R_f$  foi evidenciada com a substância comparativa, o metil galato (2).

**Figura 5** - CCD comparativa do metil galato (2) (esquerda) e da galoil *N*-etil-amino-carboxamida (4) (direita), em  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  30%, revelada com vapor de iodo.



Fonte: Próprio autor.

A formação da substância galoil *N*-pirrol-carboxamida (5) pode ser observada pela CCD de comparação com a substância metil galato (2), pela diferença de  $R_f$  entre elas. Evidenciou-se a presença da substância (5) no alo indicado pela seta vermelha.

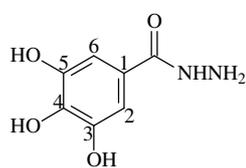
**Figura 6** - CCD da substância galoil *N*-pirrol-carboxamida (5), em  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  30%, revelada com vapor de iodo.



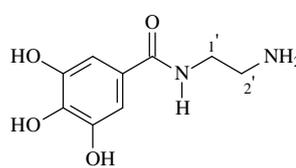
Fonte: Próprio autor.

A atribuição dos valores de deslocamentos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **3-5** encontra-se na **Tabela 2**.

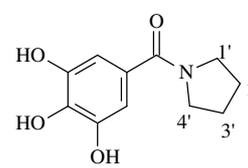
**Tabela 2:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (300,06 MHz/75,5 MHz, DMSO;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $\text{CDCl}_3$ ) para as substâncias 3-5.



Galoil hidrazida (**3**)



Galoil *N*-etil-amino-carboxamida (**4**)



Galoil *N*-pirrol-carboxamida (**5**)

C/H	$\delta_{\text{H}}$ (mult.; J= Hz)	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$ (mult.; J= Hz)	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$ (mult.; J= Hz)	$\delta_{\text{C}}$
1	-	123,6	-	112,2	-	129,43
2/6	6,86 (s, 2H)	106,3	6,84 (s, 2H)	105,6	6,81 (s, 2H)	109,58
3/5	-	146,8	-	146,3	-	146,42
4	-	136,6	-	138,4	-	139,5
C=O	-	162,0	-	167,1	-	167,4
$\text{OCH}_3$	-	-	-	-	-	-
OH	9,32 (sl)	-	-	-	-	-
$\text{NH}_2$	4,40 (sl)	-	-	-	-	-
1'	-	-	3.36 (t, J= 5.1 Hz)	41.9	3,58 - 3,63 (m)	46,18
2'	-	-	2.74 (t, J= 5.1 Hz)	42.2	2,14 - 1,80 (m)	25,85
3'	-	-	-	-	2,14 - 1,80 (m)	23,90
4'	-	-	-	-	3,58 - 3,63 (m)	46,45

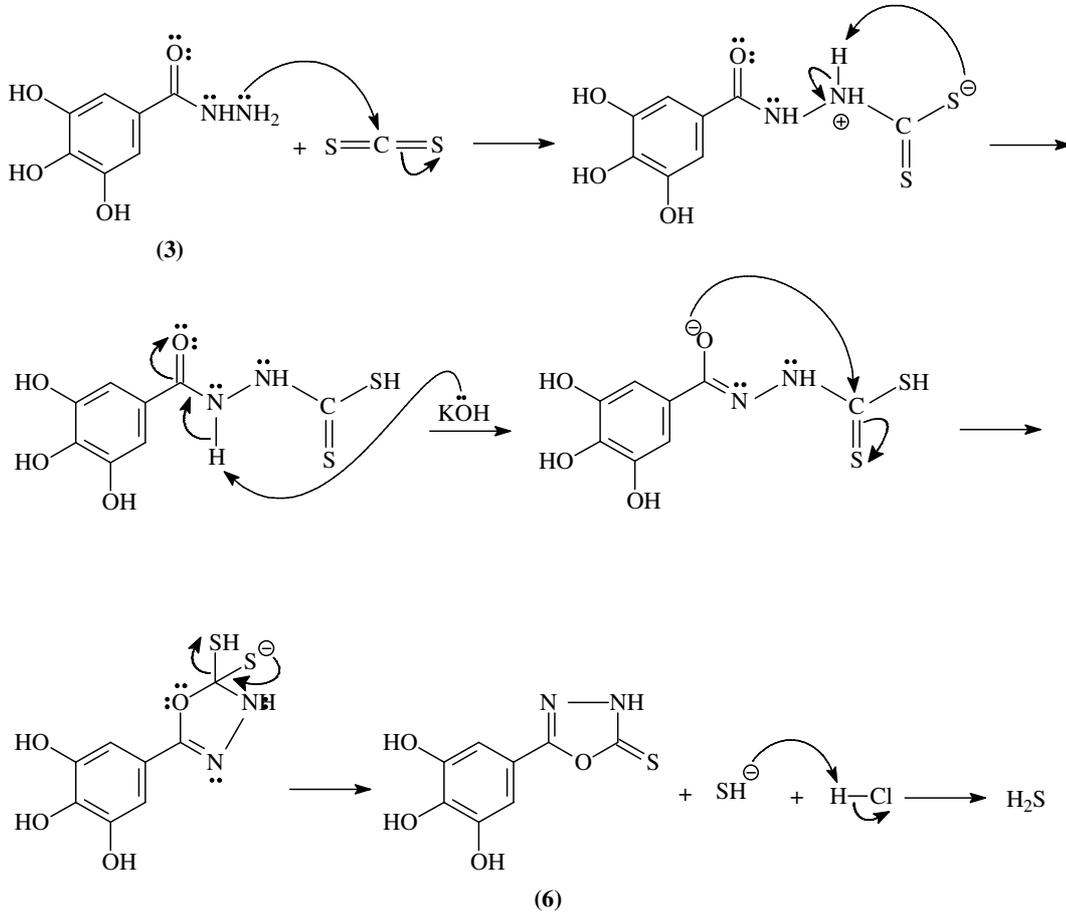
A formação da substância galoil hidrazida (**3**) foi confirmada pelos dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , pela ausência de hidrogênio e carbono oximetilênico na região de deslocamento em  $\delta_{\text{H}} 3$  e em  $\delta_{\text{C}} 50$ , para os espectros de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , respectivamente.

A confirmação da formação da substância galoil *N*-etil-amino-carboxamida (**4**) foi feita pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que apresentou sinais de dois tripletos referentes aos grupos de hidrogênios metilênicos H-1' e H-2' em  $\delta_{\text{H}} 3,36$  e  $2,74$ , respectivamente. Estes grupos aparecem em  $\delta_{\text{C}} 41,9$  (C-1') e  $42,2$  (C-2') nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ . O sinal de carbonila do grupo amida foi observado em  $\delta_{\text{C}} 167,1$ .

Para a confirmação da substância galoil *N*-pirrol-carboxamida (**5**) foi feita pela análise de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , pela evidência de sinais de hidrogênio e carbono metilênicos. No espectro de  $^1\text{H}$ , os sinais nas regiões de  $\delta_{\text{H}} 3,58 - 3,63$  (H-1'/4') e de  $2,14 - 1,80$  (H-2'/3'), como multipletos. No espectro de  $^{13}\text{C}$ , sinais próximos a  $\delta_{\text{C}} 50$  (C-1' e C-4'), mostram carbonos ligados a um átomo eletronegativo e sinais em  $\delta_{\text{C}} 25,85$  (C-2') e  $23,90$  (C-3'), indicam a presença de carbonos metilênicos.

### 4.1.3 Obtenção e caracterização dos derivados heterocíclicos da classe dos oxadiazóis

A proposta mecanística para a obtenção dos derivados (1,3,4)-oxadiazolil-2-tio (**6**) e N-substituído (**7**) pode ser visualizada pelos **Esquemas 5 e 6**, respectivamente.



**Esquema 5** – Proposta mecanística para o derivado 5-(3,4,5-tri-hidroxifenil)-2-tio-1,3,4-oxadiazol (**6**).

A etapa de acidificação após todos os reagentes serem consumidos, é necessária para que se promova a interação intramolecular do composto, de modo que o íon  $SH^-$  que será eliminado forme com o  $H^+$  do  $HCl$ , o ácido sulfídrico  $H_2S$ , estabilizando a reação e formando o composto desejado.

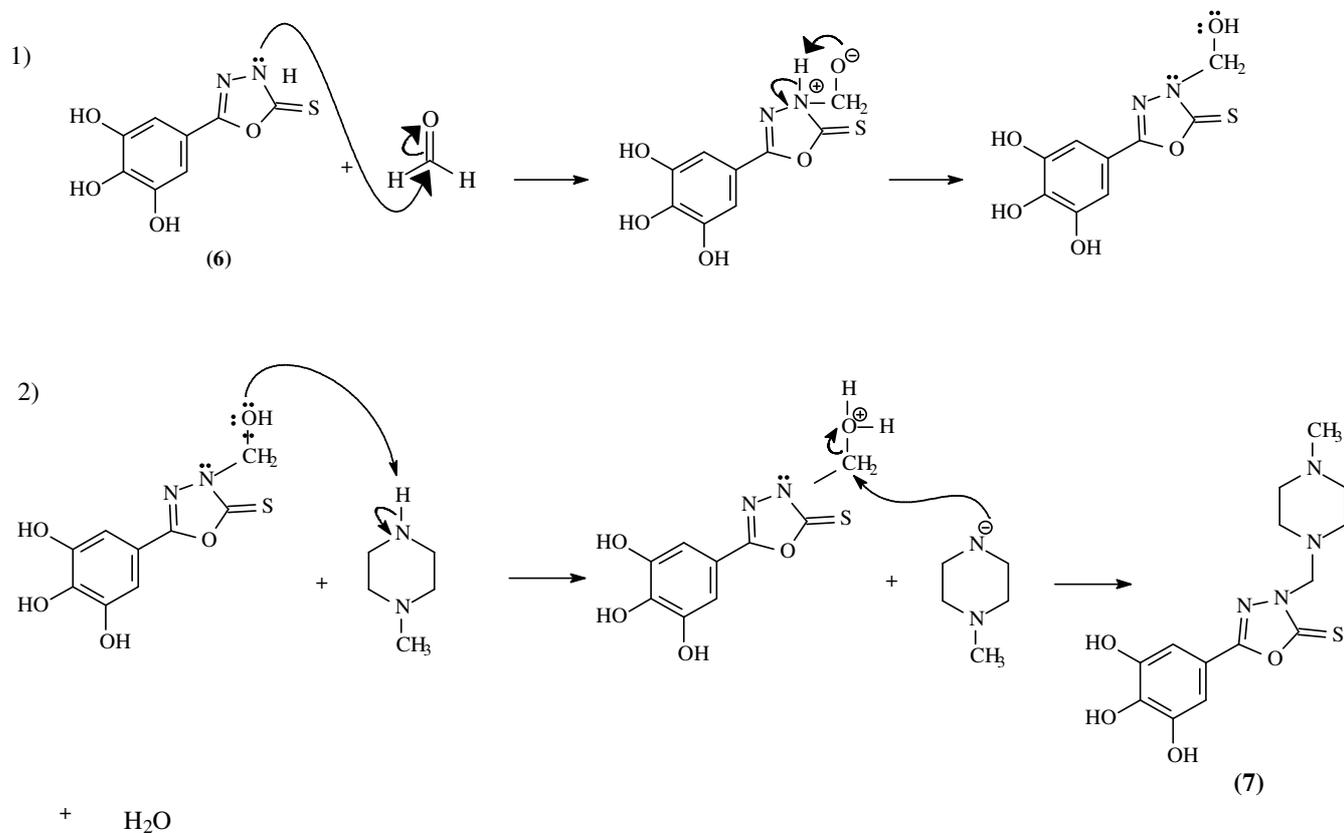
A reação de formação da substância 5-(3,4,5-tri-hidroxifenil)-2-tio-1,3,4-oxadiazol (**6**), foi acompanhada por CCD, de modo que, esta (indicada pela seta vermelha) apresentou um  $R_f$  diferente da substância comparativa, a galoil hidrazida (**3**).

**Figura 7** – CCD da substância 5-(3,4,5-tri-hidroxifenil)-2-tio-1,3,4-oxadiazol (6), em  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  30%, revelada com vapor de iodo.



Fonte: Próprio autor.

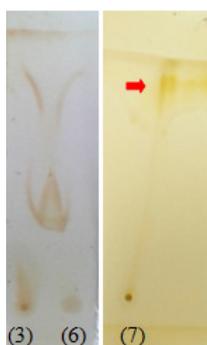
Na proposta mecanística exemplificada no **Esquema 6**, a primeira etapa consiste em uma adição nucleofílica dos pares de elétrons do nitrogênio, do grupo oxadiazol, ao carbono acil do formaldeído. Na segunda etapa, também ocorre uma reação de adição nucleofílica ao carbono acil que foi agrupado, visto que, este possui uma maior densidade de carga positiva devido aos átomos captadores de elétrons próximos a ele (N, N e O).



**Esquema 6** – Proposta mecanística para o derivado 5-[3,4,5-tri-hidroxifenil]-3-[N-metil-piperazina]-(1,3,4)-oxadiazolil-2-tio (7).

Essa reação também foi acompanhada por CCD, a qual está exemplificada na **Figura 8**. A diferença de  $R_f$  entre a substância de partida, que para essa síntese foi a 5-(3,4,5-tri-hidroxifenil)-2-tio-1,3,4-oxadiazol (**6**), também foi observada, sendo possível observar a formação da substância 5-[3,4,5-tri-hidroxifenil]-3-[*N*-metil-piperazina]-(1,3,4)-oxadiazolil-2-tio (**7**) no alo indicado pela seta vermelha.

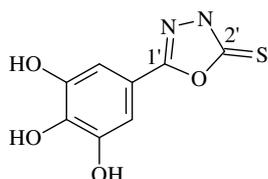
**Figura 8** – CCD comparativa da galoil hidrazida (**3**) e 1,3,4-oxadiazol (**6**) com a substância (1,3,4)-oxadiazolil-2-tio-*N*-substituído, em  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  30%, reveladas com vapor de iodo.



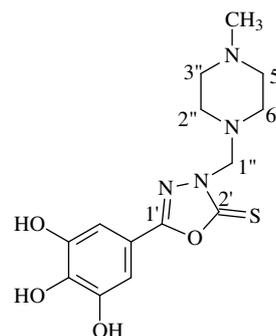
Fonte: Próprio autor.

A obtenção das substâncias (1,3,4)-oxadiazolil-2-tio (**6** e **7**) foi evidenciada pela presença dos sinais na região de  $\delta_C$  180,0 e 163,0 referentes aos carbonos C-2'' e C-1'', no espectro de RMN de  $^{13}C$ , evidenciando a formação do anel heterocíclico, conforme **Tabela 3**.

**Tabela 3** - Dados de RMN de  $^1H$  e de  $^{13}C$  (300,06 MHz/75,5 MHz, DMSO) para as substâncias (**6**) e (**7**).



5-(3,4,5-trihidroxifenil)-2-tio-1,3,4-oxadiazol (**6**)



(1,3,4)-oxadiazolil-2-tio-*N*-substituído (**7**)

C/H	$\delta_H$ (mult.; J= Hz)	$\delta_C$	$\delta_H$ (mult.; J= Hz)	$\delta_C$
1	-	112,2	-	124,93
2/6	6,84 (s, 2H)	105,6	6,84 (s, 2H)	110,38
3/5	-	146,3	-	149,22
4	-	138,4	-	136,25
1'	-	164,7	-	161,73
2'	-	175,8	-	177,82
1''	-	-	5,24 (s)	68,82
2''/6''	-	-	3,71 (t, J=5, 1Hz)	45,90
3''/5''	-	-	2,58 (t, J=5, Hz)	54,0
N-CH <sub>3</sub>	-	-	2,37 (s)	46,20

A formação da substância 5-[3,4,5-tri-hidroxifenil]-3-[*N*-metil-piperazina]-2-tio-(1,3,4)-oxadiazol (**7**) conforme ilustrado no **Esquema 2**, foi evidenciado pelo espectro de RMN de  $^1H$  que apresentou sinais de dois tripletos referentes aos hidrogênios metilênicos H-2''/H-6'' e H-3''/H-5'' em  $\delta_H$  3,71 (t, J=5,1) e 2,58 (t, J=5,1), respectivamente e pela presença dos sinais em  $\delta_H$  3,20 (sl) referente ao hidrogênio metilênico H-1'' e do sinal em  $\delta_H$  2,37 (s) correspondente ao hidrogênio metílico N-CH<sub>3</sub>. O espectro de RMN de  $^{13}C$  desta substância apresentou sinais em  $\delta_C$  45,9 (C-2''/C-6''; CH<sub>2</sub>), 54,0 (C-3''/C-5''; CH<sub>2</sub>) e em  $\delta_C$  46,2 (N-CH<sub>3</sub>) confirmando a *N*-substituição do anel heterocíclico.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as metodologias propostas para a síntese de derivados carboxamidas e de 1,3,4-oxadiazol *N*-substituído, foi possível obtê-los em em uma faixa de rendimento de 30-74%.

Foi possível controlar a formação das substâncias por meio de CCD, observando em todas elas a diferença de  $R_f$ . Além disso, pode-se comprovar a formação dos compostos obtidos pelos dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . No entanto, não foi possível comparar os dados de RMN obtidos com a literatura, visto que as substâncias estudadas nesse trabalho são inéditas.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARCELO, J. M.; GUIEB, M.; VENTURA, A.; NACINO, A.; PINASEN, H.; VIERNES, L.; YODONG, T.; ESTRADA, B. L.; VALDEZ, D.; BINWAG, T. Antibacterial, prooxidative and genotoxic activities of gallic acid and its copper and iron complexes against *Escherichia coli*. **Asia Pacific Journal of Multidisciplinary Research**, v. 2, n. 6, p. 45-56, 2014.

CUNHA, F. S.; AGUIAR, A. P. de. Síntese e bioatividade de 1,2,4-oxadiazóis. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2509-2530, 2015.

DEGANI, A. L. G.; CASS, Q. B.; VIEIRA, P. C. Cromatografia. **Química Nova na Escola**, n. 7, 1998.

DIANAT M., AKBARI G., BADAVIDI M. Antidysrhythmic effects of gallic acid on CaCl<sub>2</sub> - induced arrhythmia in rat. **International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences**, v. 2, n. 6, p. 686-689, 2013.

FARBOOD, Y.; SARKAKI, A.; HASHEMI, S.; MANSOURI, M. T.; DIANAT, M. The effects of gallic acid on pain and memory following transient global ischemia/reperfusion in Wistar rats. **Avicenna Journal of Phytomedicine**, v. 3, n. 4, p. 329-340, 2013.

FREITAS, J. J. R.; SILVA, E. E.; REGUEIRA, J. L. L. F.; ANDRADE, S. A. de; CALVALCANTE, P. M. M.; OLIVEIRA, R. N.; FREITAS FILHO, J. R. 1,2,4-Oxadiazóis: Síntese e aplicações. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, p. 670-691, 2012.

HOLLA, B. S.; GONSALVES, R.; SHENOY, S. Synthesis and antibacterial studies of a new series of 1,2-bis(1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethanes and 1,2-bis(4-amino-1,2,4-triazol-3-yl)ethanes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, p. 267-271, 2000.

MAURYA, D. K.; NANDAKUMAR, N.; DEVASAGAYAM, T. P. A. Anticancer property of gallic acid in A549, a human lung adenocarcinoma cell line, and possible mechanisms. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v.48, n. 1, p. 85-89, 2011.

NARVÁEZ, A. J. R. de; FERREIRA, E. I. F. Aplicação das bases de Mannich no campo de desenvolvimento de fármacos. **Química Nova**, 1983.

NAYEEM, N.; SMB, A.; SALEM, H.; AHEL-ALFQY, S. Gallic acid: A promising lead molecule for drug development. **Journal of Applied Pharmacy**, v. 8, n. 213, p. 1-4, 2016.

NIKOLIĆ, G.; VESELINOVIĆ, A.; MITIĆ, Ž.; ŽIVANOVIĆ, S. HPLC-DAD Study of gallic acid autoxidation in alkaline aqueous solutions and the influence of Mg(II) ion. **Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš**, v. 28, n. 4, p. 219-224, 2011.

OLIVEIRA, C. S. de. **Síntese, caracterização e atividade antimicrobiana de compostos heterocíclicos da classe 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol derivados de N-acilhidrazonas**. 167f. Tese (Doutorado) – UFPB/CCEN. João Pessoa, 2013.

ROCKENBACH, I. I. **Compostos fenólicos, ácidos graxos e capacidade antioxidante do bagaço da vinificação de uvas tintas (*Vitis vinifera L.* e *Vitis labrusca L.*)**. 112 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências dos Alimentos) – Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Santa Catarina, 2008.

SHAHRZAD, S.; AOYAGI, K.; WINTER, A.; KOYAMA, A.; BITSCH, I. Human nutrition and metabolism—research communication. **The Journal of Nutrition**, v. 22, n. 3166, p. 1207-1210, 2001.

SILVA, F. A. N. **Avaliação antioxidante de 3,5-dimetil isoxazol, pirazóis e tiazóis utilizando o método ORAC (Capacidade de Absorção de Radicais Oxigênio)**. 94 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2010.

SILVA, M. M. da; COMIN, M.; DUARTE, T. S.; FOGGIO, M. A.; CARVALHO, J. E. de, VIEIRA, M. do C.; FORMAGIO, A. S. N. Synthesis, antiproliferative activity and molecular properties predictions of galloyl derivatives. **Molecules**, v. 20, p. 5360-5373, 2015.

SOLOMONS, T. W. G; FRYHLE, C. B. **Organic chemistry**. 10<sup>th</sup> ed. United States of America: John Wiley & Sons, Inc., 2011, p. 797-806.

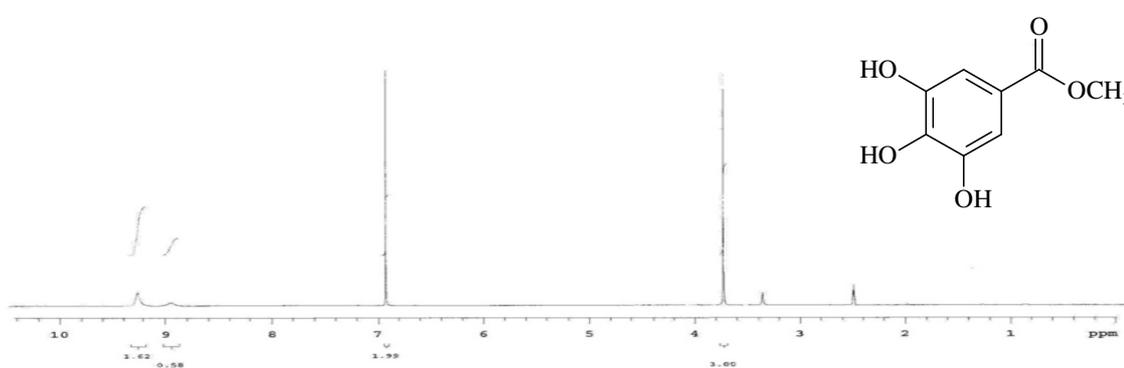
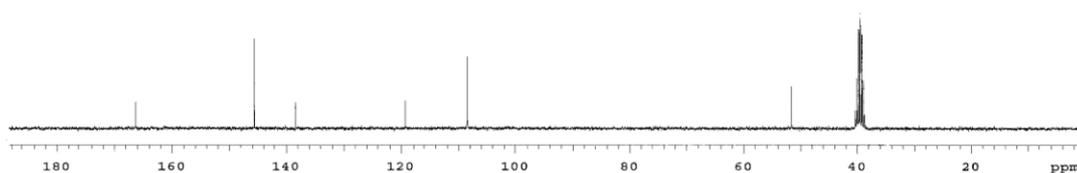
SOONG, Y-Y; BARLOW, P. J. Quantification of gallic acid and ellagic acid from longan (*Dimocarpus longan Lour.*) seed and mango (*Mangifera indica L.*) kernel and their effects on antioxidant activity. **Food Chemistry**, n. 97, p. 524-530, 2005.

SOUSA, C. M. de M.; SILVA, H. R. e; VIEIRA-JR., G. M.; AYRES, M. C. C.; COSTA, C. L. S. da; ARAÚJO, D. S.; CAVALCANTE, L. C. D.; BARROS, E. D. S.; ARAÚJO, P. B. de M.; BRANDÃO, M. S.; CHAVES, M. H. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 351-355, 2007.

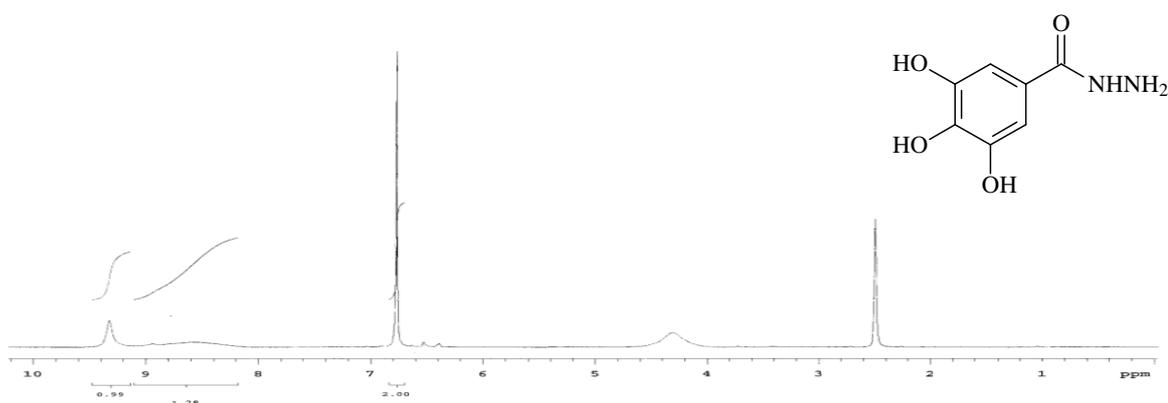
TEIXEIRA, W. K. O.; PEREIRA, B. Á.; BAREÑO, V. D. de O.; GONÇALVES, H. de A.; COSTA, A.; FLORES, A. F. C. Síntese de novos 2-(1H-pirazol-5-il)-1,3,4-oxadiazóis. **XVII Encontro de Pós-Graduação**, 2014.

VOGEL, A.; **Vogel's Practical organic chemistry**, 3 ed., p. 843, 1978.

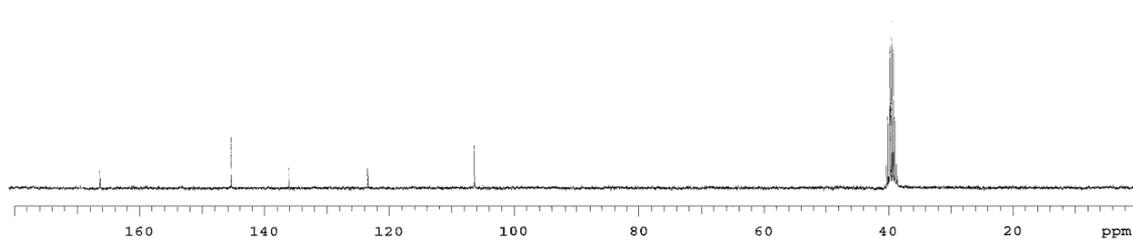
## ANEXO

Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  das substâncias sintetizadas**Figura 9** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do galato de metila.**Figura 10** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,45 MHz, DMSO- $d_6$ ) do galato de metila.

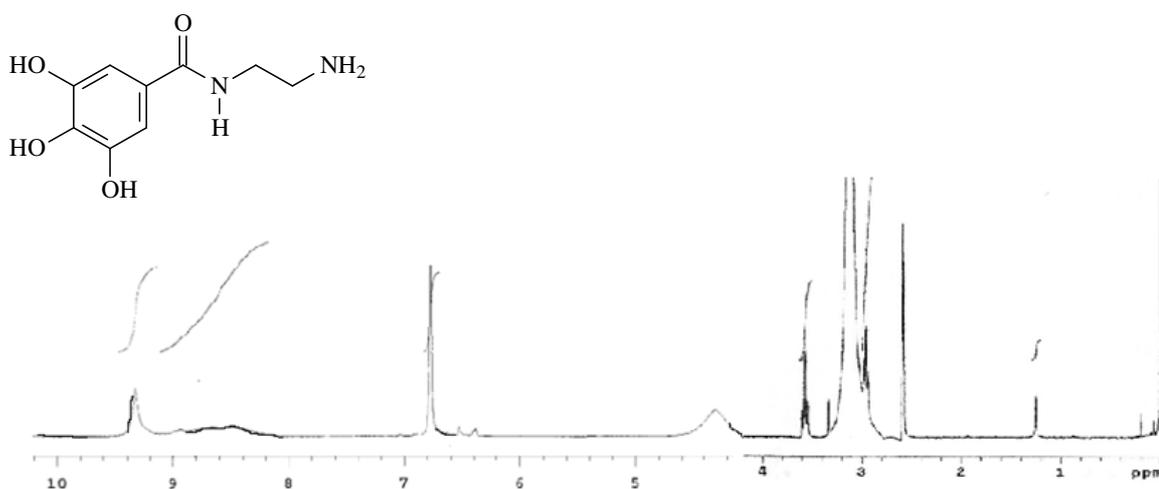
**Figura 11** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ) do derivado galoil hidrazida.



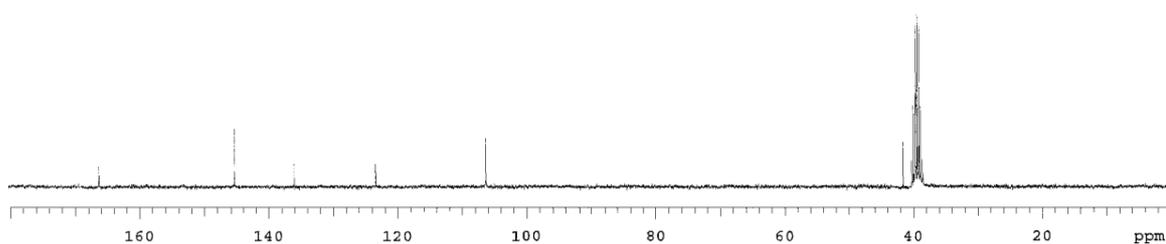
**Figura 12** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,45 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ) do derivado galoil hidrazida.



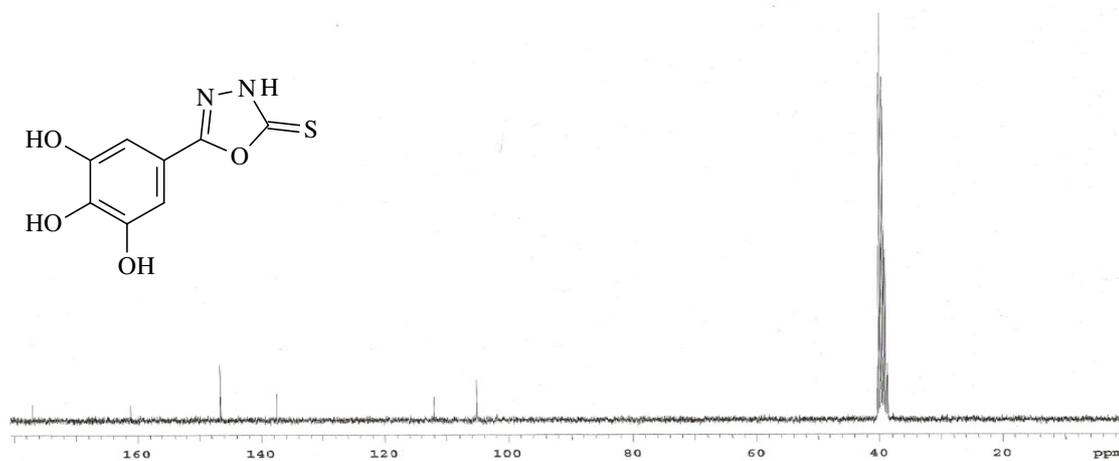
**Figura 13** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ) do derivado galoil *N*-etilamino-carboxamida.



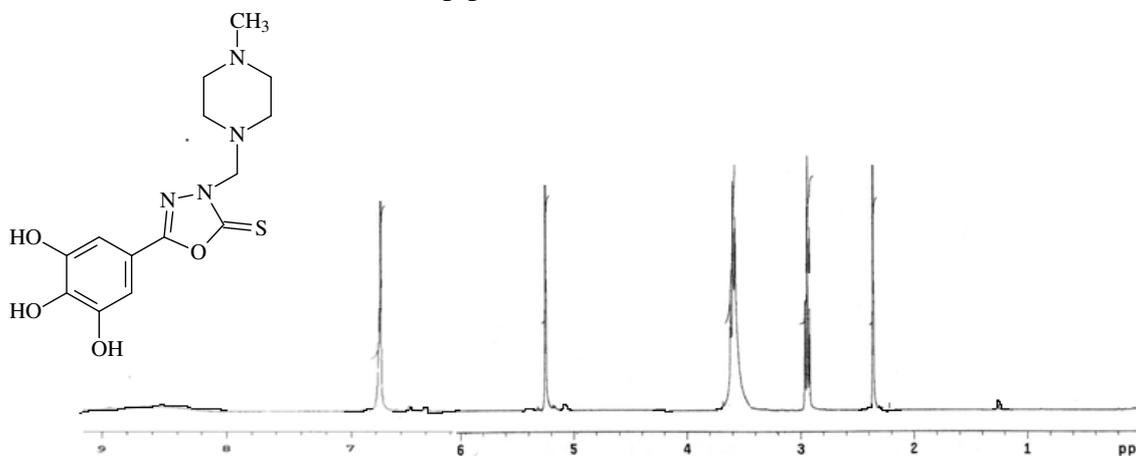
**Figura 14** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,45 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ) do galoil *N*-etilamino-carboxamida.



**Figura 15** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,45 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ) do derivado 5-(3,4,5-trihidroxifenil)-2-tio-1,3,4-oxadiazol .



**Figura 16** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ) do derivado 5-galoil-3-[*N*-metil-piperazina]-2-tio-(1,3,4-oxadiazol).



**Figura 17** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,45 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ) do 5-galoil-3-[*N*-metil-piperazina]-2-tio-(1,3,4-oxadiazol).

