

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LUCAS LOPARDI FRANCO

Síntese de *N*-glicosilssulfonamidas, de Aza-açúcares Derivados de *N*-Acetilglicosamina e D-Glicose e Tentativa de Síntese de Inibidores Potenciais de Quitinases.

Orientador: Professor José Dias de Souza Filho

Coorientador: Professor Ricardo José Alves

Belo Horizonte – MG

2015

UFMG/ICEx/DQ1088^a

T.495^a

Lucas Lopardi Franco

Síntese de *N*-glicosilssulfonamidas, de Aza-açúcares Derivados de *N*-Acetilglicosamina e D-Glicose e Tentativa de Síntese de Inibidores Potenciais de Quitinases.

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências - Química

Belo Horizonte

2015

F814s Franco, Lucas Lopardi
2015 Síntese de n-glicosilssulfonamidas, de aza-açúcares
T derivados de n-acetilglicosamina e d-glicose e
tentativa de síntese de inibidores potenciais de
quitinases [manuscrito] / Lucas Lopardi Franco. 2015.
[xxiii], 241 f. : il.

Orientador: José Dias de Souza Filho.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química Orgânica - Teses 2. Inibidores
enzimáticos - Teses 3. Síntese orgânica - Teses 4.
Glicose - Síntese - Teses 5. Sulfonamidas - Teses I.
Souza Filho, José Dias de, Orientador II. Título.

CDU 043



"Síntese de N-glicosilssulfonamidas, de Aza-açúcares Derivados de N-Acetilglicosamina e D-Glicose e Tentativa de Síntese de Inibidores Potenciais de Quitinases"

Lucas Lopardi Franco

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. José Dias de Souza Filho - Orientador
UFMG

Prof. Ricardo José Alves - Coorientador
UFMG/FAFAR

Prof. Rosemeire Brondi Alves
UFMG

Prof. Jarbas Magalhães Resende
UFMG

Prof. Marcelo Siqueira Valle
UFSJ

Prof. José Augusto Ferreira Perez Villar
UFSJ

Belo Horizonte, 08 de julho de 2015.

Este trabalho foi desenvolvido sob orientação do professor José Dias de Souza Filho e coorientação do professor Ricardo José Alves

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Paulo Roberto e Lais Mary, que têm como objetivo de vida a promoção da alegria de seus próximos, sempre se fazendo presentes, dando todo o suporte e incentivo para o desenvolvimento desse trabalho. Amo vocês !

À Ana Paula, por estar presente em cada pequeno momento do meu dia a dia, vibrando nos momentos de alegria, dando apoio nos momentos mais difíceis, sempre com amor e incentivo. Cada “pedra no caminho” se tornou mais leve em sua companhia.

Ao meu irmão Franklin por todo carinho e parceria.

A toda minha família, que mesmo de longe sempre se fez presente.

Ao professor Ricardo José Alves, meu pai acadêmico, que abriu as portas do grupo para mim, sempre presente com conselhos importantes para a vida profissional e pessoal. Obrigado pela amizade, boa convivência e orientações !

Ao professor José Dias de Souza Filho, que aceitou essa orientação prontamente. Obrigado por toda a convivência e principalmente por todos os ensinamentos e suporte.

Às professoras Renata e Thais, por todo o suporte fornecido no laboratório.

À Stefânia, que foi a responsável pela minha ambientação inicial no laboratório, e que esteve presente durante todos esses quatro anos de trabalho, contribuindo com discussões científicas e sempre disposta a ajudar no que fosse preciso.

Ao grande Saulo Andrade, por todas as discussões que tivemos durante os anos de convivência, tanto profissional como descontraídas.

À Marcelinha, por tornar nossos dias mais “doces”, como o seu café.

À Maralise, por toda a amizade e colaborações.

Ao amigos Flaviano e Dayara, agradeço por todas as pelotices do dia a dia !

Ao Saulo, Bruno, Zina, Luiza e Aline por toda a amizade e alegria proporcionada nessa jornada.

Aos demais amigos do laboratório: Raquel, Carol, Inácio, Luan, Matheus, Ana Luiza, Geovana, Bárbara, Aninha, Talita, Jéssica, Lorena, Larissa, Flávia, Ana Bárbara, Mariana, Ayeska, Kênia, Lalá...

Ao Vítor, Wagner e Mário pela contribuição direta nesse trabalho.

Ao Eduardo, pelas conversas no “café de cada dia”.

À Debinha, pela amizade incondicional que se tornou muito forte durante esses quatro anos !

À Vanessa Gregório e ao Bruno Christiano, pela amizade e alegria.

Aos professores Rosimeire Brondi e Jarbas Magalhães, por todos os ensinamentos.

Aos demais professores do Departamento de Química, pelas disciplinas lecionadas, pelos seminários ministrados e por todas as conversas e orientações.

Aos funcionários do Departamento de Química e da Faculdade de Farmácia, por toda a dedicação.

Aos amigos da UFMG: Gisele, Alan, Marina, Gabriel, Felipe Medeiros, Eufrásia, Filipe.

Ao Celso (Juninho), por todo o companheirismo de muitos anos.

Aos meus amigos de longa data.

À FAPEMIG, CAPES e CNPq, pela bolsa e suporte financeiro fornecidos.

*Toda vez que falta luz,
o invisível nos salta os olhos*
(Humberto Gessinger)

RESUMO

Na química medicinal as enzimas de patógenos, como fungos ou bactérias, são consideradas bons alvos moleculares para o desenvolvimento de novos fármacos e, nesse contexto, a sua inibição pode promover a atividade farmacológica desejada por meio da perturbação de seus processos metabólicos, levando a sua morte. No caso de doenças genéticas, o processo de inibição enzimática pode ser aplicado para restaurar o equilíbrio do metabolismo. Existem diversas enzimas que possuem carboidratos como substrato que vêm sendo exploradas como alvos moleculares, como as exoglicosidases, endoglicosidases e glicosiltransferases. Nesta tese, dividida em dois capítulos, se teve como objetivo a síntese de inibidores potenciais de glicosidases. No primeiro capítulo foram sintetizadas vinte *N*-glicosilssulfonamidas, derivadas de D-glicose e *N*-acetilglicosamina, substâncias consideradas uma nova classe de compostos bioativos. Quatro dos derivados planejados são naftalênicos e esses foram obtidos, inicialmente, na forma de uma mistura anomérica $\alpha:\beta$ (~1:3), da qual o anômero β foi obtido por recristalização, mas esse procedimento resultou na obtenção desses derivados com rendimentos significativamente inferiores. Dessa maneira, foi realizado um estudo de métodos para obtenção desses derivados com melhores rendimentos, tendo sido desenvolvido um novo método para obtenção de *N*-glicosilssulfonamidas naftalênicas, com rendimentos satisfatórios. Esse capítulo também incluiu um estudo de oxidação de C-1 em *N*-glicosilssulfonamidas, com a finalidade de obtenção de *N*-glicosilssulfonilimas, substâncias análogas ao PUGNAc, um protótipo amplamente estudado e relatado na literatura como inibidor enzimático. O segundo capítulo consistiu em um estudo para obtenção de um pseudo-dissacarídeo derivado de um aza-açúcar. Inicialmente foi realizada a tentativa de síntese de um aza-açúcar derivado de *N*-acetilglicosamina por uma rota de doze etapas a partir do cloridrato de glicosamina. O insucesso na tentativa de inversão de configuração de um intermediário na quinta etapa dessa síntese impediu a continuidade dessa rota. Foi então realizado um novo planejamento para obtenção de aza-açúcares a partir de D-manitol, que resultou na obtenção de um aza-açúcar. Também foram efetuados diversos estudos a partir dos intermediários preparados do D-manitol, para obtenção de diastereoisômeros desse aza-açúcar. Com vistas à obtenção do pseudo-dissacarídeo planejado foi efetuado um estudo modelo de glicosilação do ciclo-hexanol por condição de Koenigs-Knorr,

com quatro doadores de glicosila, haletos derivados de D-glicosamina, juntamente com a avaliação da utilização de três diferentes promotores de glicosilação, triflato de prata, carbonato de prata e brometo de mercúrio/óxido de mercúrio. Por fim, foram realizadas tentativas de glicosilação do aza-açúcar nas condições otimizadas no estudo modelo, sem sucesso.

Palavras-Chave: Inibição enzimática, *N*-glicosilssulfonamidas, D-glicose, *N*-acetilglicosamina, D-manitol, aza-açúcares, pseudo-dissacarídeo.

ABSTRACT

In Medicinal Chemistry the enzymes of pathogens like fungi or bacteria are considered good molecular targets for the development of new drugs and the inhibition of these enzymes can result in pharmacological action through the perturbation of metabolic processes of these organisms, eventually leading to their death. In the case of genetic diseases, the enzyme inhibitors can be used to restore metabolic equilibrium. Several enzymes like exoglycosidases, endoglycosidases and glycosyltransferases use carbohydrates as substrate. This thesis is composed of two chapters and the main objective is the synthesis of potential glycosidase inhibitors. In the first chapter the synthesis of twenty D-glucose and *N*-acetylglucosamine-based *N*-glycosylsulfonamides was described. These compounds are considered a new class of bioactive compounds. Four of the designed derivatives are naphthalene sulfonamides, which were obtained initially as anomeric mixtures $\alpha:\beta$ (-1:3), from which the pure β anomer was isolated by crystallization, although in low yields. After some studies a new method for the synthesis of *N*-glycosylsulfonamides was developed, allowing the preparation of the naphthalene derivatives in good yields. In this chapter the oxidation at C-1 of the *N*-glycosylsulfonamides was studied in order to obtain the corresponding *N*-sulfonylglycosylimines, analogues of PUGNAC, a well known enzymatic inhibitor. In the second chapter, are described the studies aiming at the synthesis of an aza-sugar-derived pseudo-disaccharide. Initially, the synthesis of an aza-sugar from D-glucosamine hydrochloride, in twelve steps, was attempted. However, due to difficulties encountered in the inversion of the configuration at C-5 of a key intermediate, this approach was abandoned. Thus the synthesis of another aza-sugar from D-mannitol was undertaken. The intermediates were also used in a study aimed at the obtention of diastereoisomers of the synthesized aza-sugar. In connection with the synthesis of the pseudo-disaccharide, a model glycosylation reaction of cyclohexanol with four glucosamine-derived glycosyl halides, using the Koenigs-Knorr conditions, was performed. Three glycosylation promoters were evaluated, namely, silver triflate, silver carbonate and mercuric bromide/mercuric oxide. Finally, a few unsuccessful attempts were made to synthesize an aza-sugar-derived pseudo-disaccharide.

Keywords: enzymatic inhibition, *N*-glycosylsulfonamides, D-glucose, *N*-acetylglucosamine, D-mannitol, aza-sugars, pseudo-disaccharide.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	XIII
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	XVII
CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	XIX
RESUMO	XX
ABSTRACT	XXII
CAPÍTULO 1	1
Síntese de <i>N</i> -Glicosilssulfonamidas Derivadas de <i>N</i> -Acetilglicosamina e D-Glicose, Tentativas de Síntese de <i>N</i> -glicosilssulfonilimas e Avaliação de Suas Atividades Antifúngicas	1
1. INTRODUÇÃO.....	2
1.1. Inibição enzimática	3
1.2. A importância dos carboidratos na química medicinal.....	5
1.3. <i>N</i> -acetilglicosamina	5
1.4. Fungos.....	6
1.5. Parede celular fúngica – Quitina.....	11
1.6. Inibição de hexosaminidases e quitinases.....	11
1.7. Pseudo-sacarídeos	15
1.8. Síntese de pseudo-dissacarídeos	15
2. OBJETIVOS.....	18
2.1. Objetivo geral	18
2.2. Objetivos específicos	18
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
3.1. Análise retrossintética.....	20
3.2. Preparação dos intermediários-chave 25 e 26	21
3.3. Síntese de <i>N</i> -glicosilssulfonamidas 1-10	26
3.4. Novos métodos para obtenção de <i>N</i> -glicosilssulfonamidas.....	29
3.4.1. Método 2: Síntese de <i>N</i> -glicosilssulfonamidas utilizando BF ₃ .Et ₂ O como catalisador	30
3.4.2. Método 3: Condição de glicosilação 1	32

SUMÁRIO (continuação)

3.4.3.	Método 4: Condição de glicosilação 2	33
3.4.4.	Método 5: Obtenção do sal de amônio	34
3.5.	Síntese de 11-20 pelo método de Zémplen	35
3.6.	Caracterizações das <i>N</i> -glicosilssulfonilaminas 1-20	36
3.7.	Tentativas de obtenção de <i>N</i> -glicosilssulfonilaminas a partir da oxidação de C-1	40
3.8.	Ensaio biológicos	43
4.	CONCLUSÃO.....	46
5.	PARTE EXPERIMENTAL.....	47
5.1.	Materiais e métodos gerais	47
5.2.	Procedimentos.....	48
5.2.1.	Síntese de 1,2,3,4,6-penta- <i>O</i> -acetil- β -D-glicopiranosose (21)	48
5.2.2.	Síntese de 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranosose (22)	49
5.2.3.	Síntese de brometo de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- α -D-glicopiranosila (23).....	50
5.2.4.	Síntese de cloreto de 2-acetamido-1,2-didesoxi-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil- α -D-glicopiranosila (24)	51
5.2.5.	Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-1-azido-1-desoxi- β -D-glicopiranosose (25).....	52
5.2.6.	Síntese de 2-acetamido-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-1-azido-1,2-didesoxi- β -D-glicopiranosose (26).....	53
5.2.7.	Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-1-desoxi- β -D-glicopiranosilamina (27)	54
5.2.8.	Síntese de 2-acetamido-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-1,2-didesoxi- β -D-glicopiranosilamina (28)	55
5.2.9.	Síntese de 2-acetamido-2-desoxi-1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-D-glicopiranosose (29) ...	56
5.2.10.	Preparação do sais de amônio 30 e 31	57
5.2.11.	Síntese das <i>N</i> -glicosilssulfonamidas 1-10	58
5.2.12.	Procedimento geral para o Método 1.....	58
5.2.13.	Procedimento geral para o Método 2.....	58
5.2.14.	Procedimento geral para o Método 3.....	59
5.2.15.	Procedimento geral para o Método 4.....	59
5.2.16.	Procedimento geral para o Método 5.....	60
5.2.17.	Método de Zémplen para obtenção das <i>N</i> -glicosilssulfonamidas 11-20	60

SUMÁRIO (continuação)

5.2.18. Tabelas dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e constantes de acoplamento (J) dos compostos 1-20	61
CAPÍTULO 2	
Síntese de Aza-açúcares Para o Estudo da Síntese de Pseudo-dissacarídeos	69
6. INTRODUÇÃO	70
6.1. Inibição enzimática – carga x forma	70
6.2. Aza-açúcares disponíveis no mercado	71
6.3. Aza-açúcares com anel de cinco membros: “alcaloides pirrolidínicos”	72
7. OBJETIVOS	75
7.1. Objetivo geral	75
7.2. Objetivos específicos	75
8. RESULTADOS E DISCUSSÃO	77
8.1. Síntese do intermediário VI	79
8.2. Tentativas de obtenção de VIII	79
8.3. Síntese dos aza-açúcares derivados de D-manitol.	83
8.3.1. Preparação da dicetona 33	84
8.3.2. Síntese de 47	89
8.3.3. Preparação dos intermediários 50-52 para síntese dos aza-açúcares 53-56	93
8.3.4. Tentativas de inversão de configuração de 32 para obtenção de 48	103
8.3.5. Preparação do intermediário 42 para tentativa de obtenção de 47-49	104
8.3.6. Síntese de 2,5-anidro-D-manitol 46 a partir de D-glicosamina	110
8.3.7. Preparação dos aceptores de glicosila 68 e 69	111
8.3.8. Estudo da glicosilação do clíco-hexanol com diferentes doadores de glicosila derivados de D-glicosamina e promotores de glicosilação pelo método de Koenigs-Knorr	113
8.3.9. Estudo da síntese de um pseudo-dissacarídeo contendo uma unidade aza-açúcar	116
8.3.10. Perspectivas	119
9. CONCLUSÃO	120
10. PARTE EXPERIMENTAL	122
10.1. Materiais e métodos gerais	122

SUMÁRIO (continuação)

10.2.	Procedimentos	122
10.2.1.	Síntese de 1,3:4,6-di- <i>O</i> -benzilideno- <i>D</i> -manitol (32).....	122
10.2.2.	Síntese de 1,3:4,6-di- <i>O</i> -benzilideno- <i>D</i> - <i>treo</i> -2,5-hexodiulose (33)	123
10.2.3.	Síntese de 1,3:4,6-di- <i>O</i> -benzilideno-2,5-di- <i>O</i> -metanossulfonil- <i>D</i> -manitol(34)..	125
10.2.4.	Síntese de 1,3:4,6-di- <i>O</i> -benzilideno-2,5-di- <i>O</i> - <i>p</i> -toluenossulfonil- <i>D</i> -manitol(35)	126
10.2.5.	Síntese de 1,3:4,6-di- <i>O</i> -benzilideno-2,5-di- <i>O</i> -trifluorometanossulfonil- <i>D</i> -manitol(36)	127
10.2.6.	Síntese de 1,3:4,6-di- <i>O</i> -benzilideno-2- <i>O</i> -metanossulfonil- <i>D</i> -manitol (42)	128
10.2.7.	Síntese de 2-azido-2-desoxi-1,3:4,6-di- <i>O</i> -benzilideno- <i>D</i> -glucitol (43)	129
10.2.8.	Síntese de 5-azido-5-desoxi-1,3:4,6-di- <i>O</i> -benzilideno- <i>L</i> - <i>xilo</i> -2-hexulose (44)	130
10.2.9.	Síntese de 1,3:4,6-di- <i>O</i> -benzilideno-5- <i>O</i> -metanossulfonil- <i>D</i> - <i>arabino</i> -2-hexulose (44)	130
10.2.10.	Síntese de 2,5-didesoxi-2,5- <i>N</i> -benzilimino-1,3:4,6-di- <i>O</i> -benzilideno- <i>L</i> -iditol	131
10.2.11.	Síntese de 2,5-didesoxi-2,5-imino-1,3:4,6-di- <i>O</i> -benzilideno- <i>L</i> -iditol (50)	133
10.2.12.	Síntese de 2,5-didesoxi-2,5- <i>N</i> -metilimino-1,3:4,6-di- <i>O</i> -benzilideno- <i>L</i> -iditol	134
10.2.13.	Síntese de iodeto de 2,5-didesoxi-2,5- <i>N</i> - <i>N</i> -dimetilimínio-1,3:4,6-di- <i>O</i> -benzilideno- <i>L</i> -iditol (52).....	135
10.2.14.	Síntese de cloreto de 2,5-didesoxi-imínio- <i>L</i> -iditol (53).....	136
10.2.15.	Síntese de cloreto de 2,5-didesoxi- <i>N</i> -metilimínio- <i>L</i> -iditol (54).....	137
10.2.16.	Síntese de cloreto de 2,5-didesoxi- <i>N</i> - <i>N</i> -dimetilimínio- <i>L</i> -iditol (55).....	137
10.2.17.	Síntese de cloreto de 2,5-didesoxi- <i>N</i> -benzilimínio- <i>L</i> -iditol (56)	138
10.2.18.	Síntese de 1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-2,5-anidro- <i>D</i> -manitol (65).....	140
10.2.19.	Síntese de 2,5-anidro- <i>D</i> -manitol (46).....	140
10.2.20.	Síntese de 2,5-didesoxi- <i>N</i> -benzilimino-1-6-bis- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildimetilsilil- <i>L</i> -iditol	141
10.2.21.	Síntese de 2,5-didesoxi- <i>N</i> -benzilimino-1- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildimetilsilil- <i>L</i> -iditol	142
10.2.22.	Síntese de 2,5-didesoxi-1,6-bis- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildimetilsilil- <i>D</i> -manitol (69)	143
10.2.23.	2-(2-carboxibenzamido)-2-desoxi- <i>D</i> -glicopiranosose (61)	143
10.2.24.	1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β - <i>D</i> -glicopiranosose (62).....	144
10.2.25.	1-cloro-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-1,2-desoxi-2-ftalimido- β - <i>D</i> -glicopiranosose (58).....	145
10.2.26.	1-bromo-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-1,2-desoxi-2-ftalimido- β - <i>D</i> -glicopiranosose (66)	146
10.2.27.	2-(2-dicloroacetamido)-2-desoxi- <i>D</i> -glicopiranosose (63)	147

SUMÁRIO (continuação)

10.2.28. 1-cloro-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-dicloroacetamido-1,2-desoxi- α -D-glicopiranosose .	150
10.2.29. 2-(benziloxycarbonilamino)-2-desoxi-D-glicopiranosose (60)	151
10.2.30. 1-Cloro-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-(benziloxycarbonilamino)-1,2-desoxi- α -D-glicopiranosose (57).....	152
10.2.31. 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glicopiranosideo de ciclo-hexila...	151
10.2.32. 2-desoxi-2-acetamido- β -D-glicopiranosideo de ciclo-hexila (70)	151
10.3. Tabelas com dados dos espectros de RMN	152
10.3.1. Tabelas da série dos intermediários 32-36 e 42-45	153
10.3.2. Tabelas da série das pirrolidinas 47, 50-52	157
10.3.3. Tabelas de 46, 53-56	158
10.3.4. Tabelas de 68, 68B e 69	159
10.3.5. Tabelas com dados de RMN de 58, 59, 66, 66B e 67	161
11. REFERÊNCIAS	162
ANEXOS	168

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Gráfico das proporções relativas de alvos moleculares descritos na literatura (Figura adaptada).....	3
Figura 1.2. Processos de inibição enzimática competitiva e não competitiva (Figura adaptada). ...	4
Figura 1.3. Proposta de mecanismo de clivagem enzimática da ligação <i>O</i> -glicosídica. A: com inversão de configuração; B: com retenção de configuração.	4
Figura 1.4. A. Estrutura química do sialil Lewis ^x ; B. Fórmula estrutural parcial do ácido hialurônico	6
Figura 1.5. Fórmula estrutural de agentes antifúngicos comerciais.	7
Figura 1.6. Fórmula estrutural da caspofungina.	10
Figura 1.7. Fórmula estrutural parcial da quitina.	11
Figura 1.8. Fórmula estrutural do PUGNAc.....	12
Figura 1.9. Interação enzima \times substrato e enzima \times PUGNAc.	12
Figura 1.10. Esquema de síntese do PUGNAc.	13
Figura 1.11. Fórmula estrutural geral de <i>N</i> -glicosilssulfonamidas.....	14
Figura 1.12. Fórmulas estruturais da acarbose e de dois pseudo-dissacarídeos sintéticos.	15

LISTA DE FIGURAS (continuação)

Figura 1.13. Representação geral para doadores e aceptores de glicosila.....	16
Figura 1.14. Esquema de síntese de um trissacarídeo contendo uma unidade de D-glicosamina..	17
Figura 1.15. Esquema de síntese de um pseudo-dissacarídeo não natural.	17
Figura 2.1. Fórmulas estruturais dos dissacarídeos planejados.	18
Figura 2.2. Fórmulas estruturais das <i>N</i> -glicosilssulfonamidas planejadas.	18
Figura 2.3. Esquema geral da oxidação para obtenção de <i>N</i> -glicosilssulfoniliminas.....	19
Figura 2.4. Esquema geral de glicosilação por condição de Koenigs-Knorr.	19
Figura 3.1. Numeração geral dos carboidratos.	20
Figura 3.2. Análise retrossintética para obtenção dos dissarídeos planejados a partir de <i>N</i> -glicosilssulfonamidas.	21
Figura 3.3. Plano de síntese das <i>N</i> -glicosilssulfonamidas.	21
Figura 3.4. Rota de síntese para preparação dos intermediários-chave 25 e 26	21
Figura 3.5. Efeitos estéricos e eletrônicos em haletos derivados de <i>N</i> -acetilglicosamina.....	23
Figura 3.6. A. Interação eletrônica entre anômeros α e β em haletos de glicosila. B. Estabilização em haletos de glicosila α pelo efeito anomérico.....	23
Figura 3.7. Espectros no infravermelho de 21 , 23 e 25	24
Figura 3.8. Espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial de 25 (CDCl_3 , 200 MHz).....	25
Figura 3.9. Esquema de síntese de 1-10 a partir de 25 e 26	26
Figura 3.10. A. Ressonância dos cloreto de naftalenossulfonila; B. Anomerização de glicosilaminas	27
Figura 3.11. Sistemas de acoplamentos de H-1 em β - <i>N</i> -glicosilssulfonamidas e α - <i>N</i> -glicosilssulfonamidas.	28
Figura 3.12. A. Espectro de RMN de ^1H parcial da mistura anomérica $\alpha:\beta$ (~1:3) de 9 ; B. Espectro de RMN de ^1H parcial de 9 na forma anomérica pura (β); C. Espectro de RMN de ^1H de 9 na forma anomérica pura (β) (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	29
Figura 3.13. Esquema de síntese utilizando o método 2 e mecanismo simplificado.	30
Figura 3.14. Mecanismo proposto para obtenção do produto de hidrólise de 29	31
Figura 3.15. Análise retrossintética para obtenção de <i>N</i> -glicosilssulfonamidas por condições clássicas de glicosilação de fenóis.....	31
Figura 3.16. Esquemas de síntese utilizando o método 3.....	32
Figura 3.17. Produtos de hidrólise obtido pelo método 3.....	33
Figura 3.18. Esquema de síntese utilizando o método 4.	33
Figura 3.19. Esquema de síntese de <i>N</i> -glicosilssulfonamidas utilizando o método 5.	34
Figura 3.20. Proposta mecanística para a formação de 31 e 32	34
Figura 3.21. Esquema de síntese para obtenção das <i>N</i> -glicosilssulfonamidas 11-20	35
Figura 3.22. Espectro no infravermelho de 4	36

LISTA DE FIGURAS (continuação)

Figura 3.23. Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C e subespectro parcial DEPT 135 de 4 (CDCl_3 , 400 MHz).....	37
Figura 3.24. Espectro no infravermelho de 14	38
Figura 3.25. Espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C e subespectro 14 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	39
Figura 3.26. Rota de síntese simplificada do PUGNAc e derivados.....	40
Figura 3.27. A. Mecanismo geral para oxidação de álcoois; B. Proposta de mecanismo para oxidação de <i>N</i> -glicosilssulfonamidas.	40
Figura 3.28. Mecanismo proposto para a reação indesejada possível para derivados de <i>N</i> -acetilglicosamina.	41
Figura 3. 29. Fórmulas moleculares dos pseudo-dissacarídeos.....	45
Figura 5.1. Numeração das substâncias 1-20	61
Figura 6.1. Estruturas da <i>D</i> -glicose, nojirimicina e 1-desoxinojirimicina.	70
Figura 6.2. Propostas de interação enzimática: (A) enzima <i>x</i> substrado; (B) enzima <i>x</i> aza-açúcar.	71
Figura 6.3. Fórmulas estruturais do miglitol e do miglustat.....	71
Figura 6.4. Fórmulas estruturais do análogo fluorado do miglitol e da isofagomina.	72
Figura 6.5. Estruturas da DMDP e ADMDP.....	73
Figura 6.6. Estruturas de isômeros de DMDP e ADMDP sintetizados por Tsou e colaboradores.	73
Figura 6.7. Rota de síntese de um aza-açúcar potente inibidor de <i>N</i> -acetil- β -hexosaminidases... 74	74
Figura 7.1. Fórmula estrutural do pseudo-dissacarídeo I.	75
Figura 7.2. Fórmula estrutural do aza-açúcar II.	75
Figura 7.3. Esquema de síntese da glicosilação de III por meio da condição de Koenigs-Knorr. 76	76
Figura 8.1. Análise retrossintética para obtenção do pseudo-dissacarídeo planejado I.	77
Figura 8.2. Análise retrossintética para obtenção do aza-açúcar derivado de <i>N</i> -acetilglicosamina.	78
Figura 8.3. Rota de síntese do aza-açúcar adequadamente funcionalizado para glicosilação (III).	78
Figura 8.4. Numeração utilizada nesse trabalho.....	79
Figura 8.5. Esquema de síntese do intermediário VI	79
Figura 8.6. Esquema das tentativas de obtenção de um intermediário com inversão de configuração em C-5 a partir de VI	80
Figura 8.7. Esquema de síntese para tentativa de obtenção de VIII pelo método adaptado de Appel.	81
Figura 8.8. Proposta para o insucesso nas reações para inversão da estereoquímica de VI	81
Figura 8.9. Fórmulas estruturais geral para os novos pseudo-dissacarídeos planejados.....	82
Figura 8.10. Possíveis aza-açúcares pirrolidínicos a partir do <i>D</i> -manitol.....	82
Figura 8.11. Intermediários derivados de <i>D</i> -manitol planejados para síntese de aza-açúcares.	82

LISTA DE FIGURAS (continuação)

Figura 8.12. Numeração utilizada nesse trabalho.....	83
Figura 8.13. Análise retrossintética para obtenção dos aza-açúcares a partir de D-mantol.	83
Figura 8.14. Esquema geral para obtenção dos diastereoisômeros 47-49	84
Figura 8.15. Esquema de síntese para obtenção de 34 e 35	84
Figura 8.16. Esquema de síntese de 33 e propostas mecanísticas para cada reação.	85
Figura 8.17. Fórmulas estruturais dos subprodutos 33B e 33C e proposta mecanística para formação de 33C	86
Figura 8.18. Proposta de ciclização de 33 em sua forma hemiacetálica.	87
Figura 8.19. Espectro na região do infravermelho de 33	88
Figura 8.20. Espectro de RMN de ^1H , de ^{13}C e subespectro DEPT 135 parcial de 33 (CDCl_3 , 200 MHz).....	88
Figura 8.21. Esquema de síntese de 47	89
Figura 8.22. Fórmulas estruturais do D-manitol, L-iditol, mecanismo SN_2 e simetria da pirrolidina 47	90
Figura 8.24. Proposta mecanística para formação de 47 por condição de aminação reductiva.	91
Figura 8.25. Espectro na região do infravermelho de 47	92
Figura 8.26. Espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C e subespectro DEPT 135 parcial de 47 (CDCl_3 , 400 MHz).....	93
Figura 8.27. Mapa de contornos HSQC parcial de 47 (CDCl_3 , 400 MHz).	93
Figura 8.28. Análise retrossintética para obtenção de aza-açúcares da série 1S;1'S.....	94
Figura 8.29. Esquema de síntese dos intermediários 51 e 52	94
Figura 8.30. Espectro de RMN de ^1H de 51 (CDCl_3 , 400 MHz) e de 52 ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz). 95	
Figura 8.31. Espectro de RMN de ^{13}C de 51 (CDCl_3 , 100 MHz) e de 52 ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz). 96	
Figura 8.32. Esquema de síntese para obtenção de 53-56	96
Figura 8.33. Espectro no infravermelho de 56	97
Figura 8.34. Espectro de RMN de ^1H , de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 56 (metanol- d_4 , 400 MHz).....	98
Figura 8.35. Mapa de contornos COSY parcial de 56 (400 MHz, metanol- d_4).	98
Figura 8.36. Mapa de contornos HSQC parcial de 56 (400 MHz, metanol- d_4).	99
Figura 8.37. Espectro de RMN de ^1H , de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da base livre 56 (metanol- d_4 , 400 MHz).....	99
Figura 8.38. Espectro de RMN de ^1H , de ^{13}C e subespectro DEPT 135 parcial de 53 (metanol- d_4 , 400 MHz).....	100
Figura 8.39. Espectro de RMN de ^1H , de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da base livre 53 (metanol- d_4 , 400 MHz).	101
Figura 8.40. Esquema de síntese para tentativas de preparação dos intermediários 37 , 40 e 41 . 103	
Figura 8.41. Esquema de síntese para tentativa de obtenção de 37 ou 41	103
Figura 8.42. Esquema de síntese para obtenção de 42	104

LISTA DE FIGURAS (continuação)

Figura 8.43. Esquema de síntese para obtenção de aza-açúcares a partir de 42	105
Figura 8.44. Expansão do sinal de H-2 do espectro de RMN de ¹ H, (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) e constantes de acoplamento ³ <i>J</i> de H-2 de 43	106
Figura 8.45. Proposta de ciclização por aminação reductiva para formação de 50 ou 50'	107
Figura 8.46. Esquema de síntese de 44C	108
Figura 8.47. Espectros de RMN de ¹ H, de ¹³ C e subspectro DEPT 135 parcial da mistura de 50(44) e 50(47)	108
Figura 8.48. Esquema de síntese para obtenção de aza-açúcares a partir de 45	109
Figura 8.49. Esquema de síntese de 46	110
Figura 8.50. Proposta de mecanismo para formação de 46 a partir de D-glicosamina.	110
Figura 8.51. Análise retrossintética da glicosilação e fórmulas estruturais dos aceptores 68 e 69	111
Figura 8.52. Esquema de síntese do acceptor de glicosila 68	111
Figura 8.53. Esquema de síntese para o acceptor de glicosila 69	112
Figura 8.54. Esquema geral do estudo da glicosilação do ciclo-hexanol nas condições de Koenigs-Knorr.	113
Figura 8.55. Esquema de síntese para preparação dos doadores de glicosilação 24 , 57-59	114
Figura 8.56. Esquema geral das reações de glicososilação do ciclo-hexanol.....	114
Figura 8. 57. Esquema de síntese do haleto de glicosila 66	115
Figura 8. 58. Esquema de síntese do glicosídeo 70	116
Figura 8.59. Esquema da tentativa de glicosilação de 66 com 68 promovida por Ag ₂ CO ₃	117
Figura 8.60. Produto de hidrólise obtido na condição de glicosilação de 66 com 68	117
Figura 8.61. Esquema das tentativas de obtenção de pseudo-dissacarídeos a partir de 68	118
Figura 8.62. Proposta do impedimento estérico gerado pelos grupos TBDMS.	119
Figura 8.63. Estereoquímica das hidroxilas livres de 69 em relação aos grupos protetores TBDMS.	119
Figura 8.64. Esquema geral para obtenção de novos aza-açúcares.	119
Figura 10.1. Subprodutos obtidos na síntese de 47	132
Figura 10. 2. Sistema de numeração para os intermediários 32-36 e 42-45	153
Figura 10. 3. Sistema de numeração para as pirrolidinas 47 , 50-52	157
Figura 10. 4. Sistema de numeração para 46 , 53-56	158
Figura 10. 5. Sistema de numeração utilizado para 68 , 68B e 69	159
Figura 10. 6. Sistema de numeração utilizado para 58 , 59 , 66 , 66B e 67	161

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1. Constantes de inibição (K_i) em μM do PUGNAc, de seu derivado e análogos em ensaio realizado contra cepa de <i>Aspergillus niger</i>	13
Tabela 1.2. Inibição de quitinases fúngicas pela alosamidina e valores de K_i	14
Tabela 3.1. Tempos de reação e rendimentos para 1-10	27
Tabela 3.2. Análise comparativa dos métodos utilizados.....	35
Tabela 3.3. Estudo de oxidação realizado com as <i>N</i> -glicosilssulfonamidas 3 e 8	42
Tabela 3.3. Estudo de oxidação realizado com as <i>N</i> -glicosilssulfonamidas 3 e 8 (continuação)..	43
Tabela 3.4. Avaliação das atividades antifúngicas de 1-20 na concentração de $500 \mu\text{g mL}^{-1}$. Resultados em % de inibição frente a cepas de <i>Candida sp</i> e <i>Cryptococcus sp</i>	44
Tabela 3. 5. Avaliação das concentrações inibitória mínima (CIM) das substâncias 7, 9 e 13 frente a cepas de <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>C. gatti</i>	45
Tabela 5.1. Condições utilizadas para obtenção de 21	48
Tabela 5.2. Condições utilizadas para obtenção de 22	49
Tabela 5.3. Condições utilizadas para obtenção de 23	50
Tabela 5.4. Condições utilizadas para obtenção de 24	51
Tabela 5.5. Condições utilizadas para obtenção de 25	52
Tabela 5.6. Dados do espectro de RMN de ^1H de 25	53
Tabela 5.7. Dados do espectro de RMN de ^{13}C de 25	53
Tabela 5.8. Condições utilizadas para obtenção de 26	54
Tabela 5.9. Dados do espectro de RMN de ^1H de 26	54
Tabela 5.10. Dados do espectro de RMN de ^{13}C de 26	55
Tabela 5.11. Condições utilizadas para obtenção de 27	55
Tabela 5.12. Condições utilizadas para obtenção de 28	56
Tabela 5.13. Condições utilizadas para obtenção de 29	56
Tabela 5.14. Condições utilizadas para obtenção de 30 e 31	57
Tabela 5.15. Condições utilizadas para obtenção de 1-10	58
Tabela 5.5. Condições utilizadas para obtenção de 11-20	61
Tabela 5.17. Rendimentos dos compostos 11-20	61
Tabela 5.18. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de 1-5 e suas multiplicidades.	62
Tabela 5.19. Constantes de acoplamento (J em Hz) de 1-5	63
Tabela 5.20. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de 1-5	63
Tabela 5.21. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de 6-10 e suas multiplicidades.	64
Tabela 5.22. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de 6-10 e suas multiplicidades (continuação).	64
Tabela 5.23. Constantes de acoplamento (J em Hz) de 6-10	65
Tabela 5.24. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de 6-10	65
Tabela 5.25. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de 6-10 (continuação).	65

LISTA DE TABELAS (continuação)

Tabela 5.26. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de 11-15 e suas multiplicidades.	65
Tabela 5.27. Constantes de acoplamento (J em Hz) de 11-15	66
Tabela 5.28. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de 11-15	66
Tabela 5.29. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de 16-20 e suas multiplicidades.	67
Tabela 5.30. Constantes de acoplamento (J em Hz) de 16-20	68
Tabela 5.31. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de 16-20	68
Tabela 6.1. Ensaio enzimáticos dos aza-açúcares A-H.	74
Tabela 8.1. Resultados obtidos nas reações de oxidação de 32	86
Tabela 8.2. Estudo para obtenção de 33 e 33C pelo método 3.	86
Tabela 8.3. Deslocamentos químicos (δ) de ^1H comparativos entre 53 e 56 sua forma de cloridrato e base livre (metanol- d_4 , 400 MHz).	102
Tabela 8.4. Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C comparativos entre 53 e 56 sua forma de cloridrato e base livre (metanol- d_4 , 400 MHz).	102
Tabela 8.5. Estudo da otimização para obtenção de 42 como produto majoritário.	106
Tabela 8.6. Estudo comparativo de f.f. e poder rotatório específico entre os produtos obtidos.	109
Tabela 8.7. Estudo para obtenção de aza-açúcares via intermediário 45	110
Tabela 8.8. Estudo de otimização para obtenção de 68 e 68B	113
Tabela 8.9. Resultados do estudo de glicosilação do ciclo-hexanol com os doadores 24-57-59 e promotores AgOTf, Ag ₂ CO ₃ e HgBr ₂ /HgO.	116
Tabela 8.10. Eficiência comparativa dos doadores de glicosila 58 e 66 na glicosilação do ciclo-hexanol.	117
Tabela 10.1. Condições utilizadas para obtenção de 32	123
Tabela 10. 2. Condições utilizadas para obtenção de 33	124
Tabela 10. 3. Condições utilizadas para obtenção de 34	126
Tabela 10. 4. Condições para obtenção de 35	127
Tabela 10.5. Condições para preparação de 36	128
Tabela 10. 6. Condição para obtenção de 42	129
Tabela 10. 7. Condição para obtenção de 43	130
Tabela 10. 8. Condição para preparação de 43	131
Tabela 10.9. Condição para obtenção de 45	132
Tabela 10. 10. Condições para obtenção de 47	132
Tabela 10. 11. Condição para preparação de 50	134
Tabela 10.12. Condição para preparação de 51	135
Tabela 10. 13. Condição de preparação para 52	136
Tabela 10. 14. Condição para síntese de 53	137
Tabela 10. 15. Condição para síntese de 54	138

LISTA DE TABELAS (continuação)

Tabela 10. 16. Condição para síntese de 55	138
Tabela 10.17. Condição para síntese de 56	139
Tabela 10. 18. Condições para síntese de 65	140
Tabela 10.19. Condição para síntese de 46	141
Tabela 10.20. Condição para síntese de 68	142
Tabela 10.21. Condição para síntese de 68B	143
Tabela 10.22. Condição para síntese de 69	144
Tabela 10.23. Condição para preparação de 61	144
Tabela 10. 24. Condição para preparação de 62	145
Tabela 10. 25. Condição para preparação de 58	146
Tabela 10. 26. Condição para preparação de 66	147
Tabela 10.27. Condição para preparação de 63	148
Tabela 10.28. Condição para preparação de 59	149
Tabela 10.29. Condição para preparação de 60	149
Tabela 10.30. Condição para preparação de 57	150
Tabela 10.31. Condição para preparação de 67	151
Tabela 10.32. Condição para preparação de 67	151
Tabela 10.33. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) para 32-35 e suas multiplicidades.	153
Tabela 10.34. Constantes de acoplamento (J em Hz) de 32-35	153
Tabela 10.35. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de 32-35	154
Tabela 10.36. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) 36, 42-45 e suas multiplicidades.	154
Tabela 10.37. Constantes de acoplamento (J em Hz) de 36, 42-45	155
Tabela 10.38. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de 36, 42-45	155
Tabela 10.39. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de 47, 50-52 e suas multiplicidades.	156
Tabela 10.40. Constantes de acoplamento (J em Hz) de 47, 50-52	156
Tabela 10.41. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de 47, 50-52	157
Tabela 10.42. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de 46, 53-56 e suas multiplicidades.	157
Tabela 10.43. Constantes de acoplamento (J em Hz) de 46, 53-56	157
Tabela 10.44. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de 46, 53-56	158
Tabela 10.45. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de 68, 68B e 69	159
Tabela 10.46. Constantes de acoplamento (J em Hz) de 68, 68B e 69	159
Tabela 10.47. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de 68, 68B e 69	160
Tabela 10.48. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de 58, 59, 66, 66B e 67	161
Tabela 10.49. Constantes de acoplamento (J em Hz) de 58, 59, 66, 66B e 67	161

LISTA DE TABELAS (continuação)

Tabela 10.50. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de **58, 59, 66, 66B e 67**..... 161

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AcCl	Cloreto de acetila
Ac ₂ O	Anidrido Acético
AcONa	Acetato de sódio
AcOH	Ácido acético
AgOTf	Triflato de prata
AIBN	Azobisisobutironitrila
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
COSY	Espectroscopia de correlação (do inglês: "Correlation Spectroscopy")
d	Dupleto
Dd	Dupleto duplo
Ddd	Duplo dupleto duplo
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno
DEPT	Intensificação por transferência de polarização sem distorção
DIAD	Azodicarboxilato de dietila (do inglês "Diethyl azodicarboxylate")
DI	Dupleto largo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dt	Dupleto triplo
eqM	Equivalente Molar
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
F.F.	Faixa de fusão
F.M.	Fórmula molecular
HMQC	Correlação Heteronuclear de Ligações Múltiplas (do inglês: "Heteronuclear Multiple Quantum Coherence")
HSQC	Correlação Heteronuclear de Simples Quantum ((do inglês: "Heteronuclear Simple Quantum Coherence")
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
lit.	Literatura
M	Multiplete
M	Molar
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
M.M.	Massa molar
mmol	Milimol
μM	Micromolar
Ms	Mesila
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS (continuação)

ND	Não determinado
NHS	<i>N</i> -hidroxisuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
OMS	Organização Mundial de Saúde
p/v	Peso por volume
PCC	Clorocromato de piridínio
Pd/C	Paládio 10% (p/p) em carvão ativado
PEG	Polietilenoglicol
PIDA	Diacetato de iodofenila (do inglês “phenyliodine diacetate”)
ppm	Partes por milhão
p/p	Peso por peso
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
δ	Deslocamento químico
sl	Simpleto largo
t	Tripleto
ta	Tripleto aparente
t.a.	Temperatura ambiente
TBAB	Brometo de tetrabutílamônio (do inglês “tetrabutylammonium bromide”)
TBDMS	<i>Terc</i> -butildimetilsilila
td	Tripleto duplo
THF	Tetraidrofurano
TMS	Trimetilsilano
Ts	Tosila
v	Deformação axial
$\bar{\nu}$	Número de onda
v/v	Volume por volume

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste trabalho é descrito um estudo para a síntese de pseudo-dissacarídeos, inibidores potenciais de quitinases, e está dividido em dois capítulos: (i) Síntese de *N*-glicosilssulfonamidas derivadas de D-glicose e *N*-acetilglicosamina, substâncias de grande interesse biológico e tentativas de síntese de *N*-glicosilssulfoniliminas, inibidores potenciais de hexosaminidases, substâncias que poderiam servir de substrato para a síntese de dissacarídeos de interesse biológico; (ii) 1. Síntese de aza-açúcares, inibidores potenciais de glicosidases. 2. Estudo da glicosilação do ciclo-hexanol com diferentes haletos de glicosila derivados de *N*-acetilglicosamina, que serviu como modelo para o estudo da obtenção de pseudo-dissacarídeos.

CAPÍTULO 1

Síntese de *N*-Glicosilssulfonamidas Derivadas de *N*-Acetilglicosamina e D-Glucose, Avaliação de Sua Atividade Antifúngica e Tentativas de Síntese de *N*-glicosilssulfonilimas

1. INTRODUÇÃO

A química medicinal é uma área multidisciplinar, mais especificamente, uma área de interseção entre a química orgânica sintética e ciências farmacêuticas, além de envolver diversas outras áreas que estão diretamente relacionadas com o planejamento racional de fármacos para a síntese de substâncias bioativas e, conseqüentemente, o desenvolvimento de novos fármacos.¹

Esse processo envolve a busca e o desenvolvimento de novos fármacos com base no conhecimento de um alvo biológico.¹ Dessa forma, a maioria dos fármacos consiste em substâncias orgânicas de massa molar menor que 600 g mol^{-1} , que normalmente atuam por inibição ou ativação das funções de uma biomolécula específica, como, por exemplo, uma proteína. Esta interação resulta em um benefício terapêutico.¹ No seu sentido mais básico, o planejamento de novos fármacos envolve a síntese de substâncias, que em sua concepção, possuem um equilíbrio adequado entre forma e carga para interagir com o alvo molecular.^{1,2}

Existem diversos alvos moleculares estudados para aplicação potencial de fármacos. Neste contexto, as enzimas constituem um dos principais alvos estudados. Atualmente, as proporções dos alvos descritos na literatura mostram que os alvos enzimáticos representam em torno de 47% do total. (Figura 1.1, página 3).³

As enzimas são, em sua maioria, proteínas, e são responsáveis pela catálise de mais de cinco mil tipos de reações bioquímicas.⁴ Essas catálises proporcionam uma redução na energia de reação e podem acelerar a conversão de um substrato em produto em até alguns milhões de vezes.⁵ A importância da utilização de enzimas como alvos moleculares pode ser relacionada a uma série de vantagens. Sua inibição pode matar um patógeno ou corrigir problemas metabólicos, por outro lado, a relação de interação da enzima com o alvo é altamente específica, o que pode reduzir efeitos colaterais. Atualmente, existem muitos modelos enzimáticos para o estudo da relação entre estrutura e atividade, o que também facilita o seu uso como alvo.

Alvos moleculares

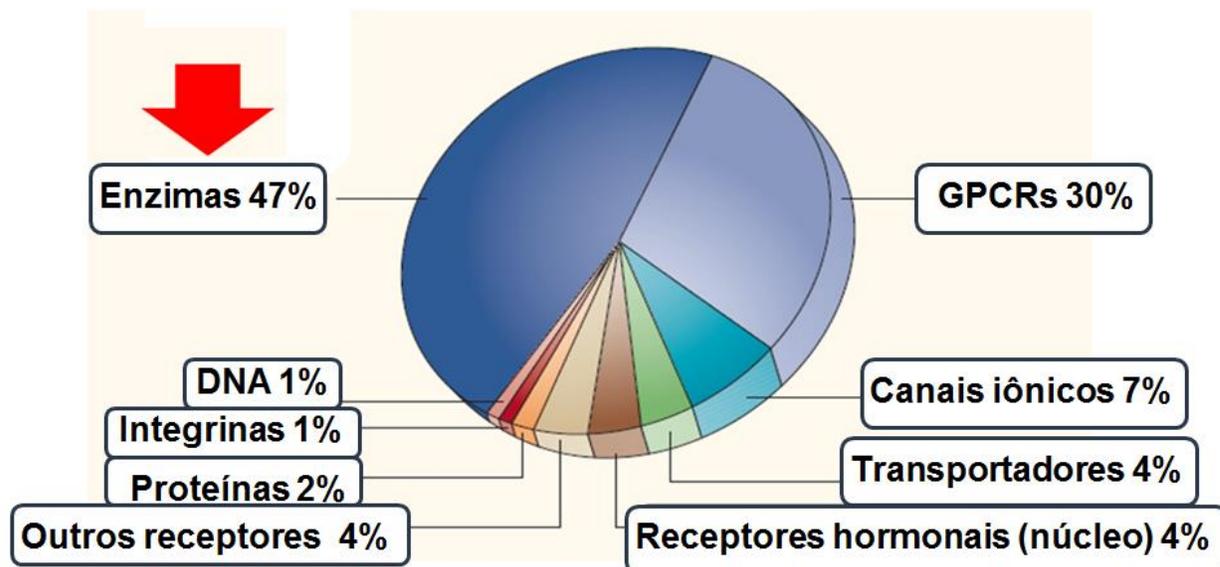


Figura 1.1. Gráfico das proporções relativas de alvos moleculares descritos na literatura (Figura adaptada).³

1.1. Inibição enzimática

A inibição enzimática é um processo de bloqueio que ocorre através da ligação de uma espécie enzimática com uma molécula inibidora. Essa interação pode ser competitiva, na qual, a ligação do inibidor ao sítio ativo da enzima é dependente de parâmetros, como a concentração relativa do substrato e do inibidor, além da força de interação enzima-substrato \times enzima-inibidor. No entanto, essa inibição também pode ser não competitiva, que consiste na modificação da forma da enzima, por consequência da sua ligação com a substância inibidora, como por exemplo, a ligação em um sítio alostérico.^{4,6} Os processos de inibição competitiva e não competitiva estão ilustrados na Figura 1.2 (página 4).

Esses processos podem ser naturais dos organismos e representam um papel importante para a ativação ou desativação enzimática em catálises bioquímicas envolvidas no metabolismo.^{4,6} Na química medicinal, as enzimas são amplamente estudadas como alvos moleculares e, nesse aspecto, a inibição de uma enzima de um patógeno, como um fungo ou bactéria, pode promover a atividade desejada por meio da perturbação de seus processos metabólicos e, conseqüentemente,

levar a sua morte. No caso de doenças genéticas, o processo de inibição enzimática pode ser aplicado para inibir enzimas em desequilíbrio.

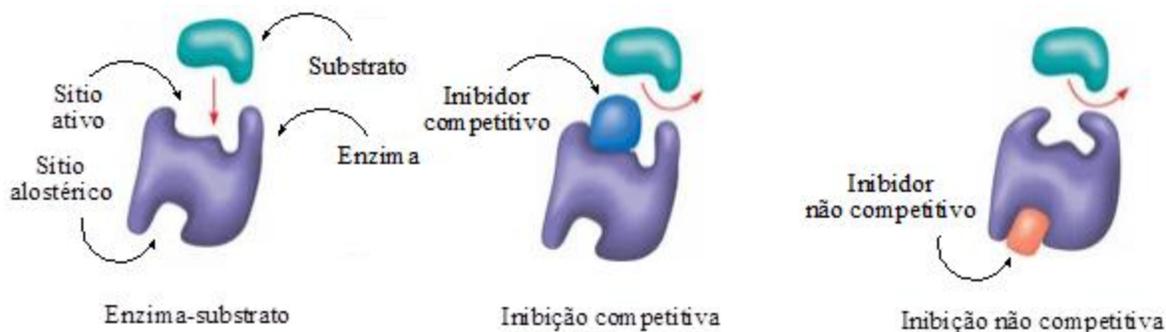


Figura 1.2. Processos de inibição enzimática competitiva e não competitiva (Figura adaptada).⁴

Dentre os diferentes alvos enzimáticos, podem ser citados as exoglicosidases, endoglicosidases e glicosiltransferases, que possuem carboidratos como substrato. Na Figura 1.3 (A) está ilustrado um mecanismo da clivagem enzimática da ligação *O*-glicosídica, com inversão de configuração e na Figura 1.3 (B) com retenção de configuração.

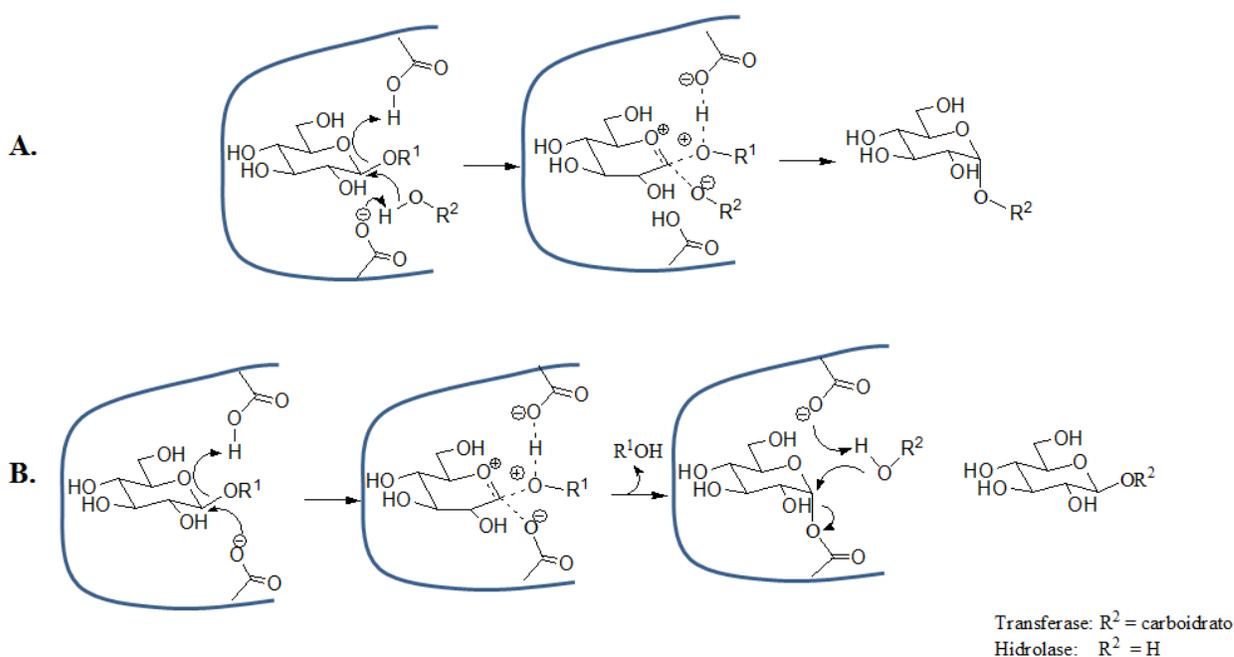


Figura 1.3. Proposta de mecanismo de clivagem enzimática da ligação *O*-glicosídica. **A.** com inversão de configuração; **B.** com retenção de configuração.

1.2. A importância dos carboidratos na química medicinal

A importância dos carboidratos como fonte de energia e como componente estrutural da parede celular de diversos organismos é bastante reconhecida.⁷ Atualmente, é conhecido que os carboidratos são também encontrados como constituintes de diversas proteínas (glicoproteínas) e lipídeos (glicolipídeos), presentes em ambientes intra- e extracelulares. Tais compostos são denominados glicoconjugados. A participação dos glicoconjugados em processos de reconhecimento e adesão celular é de grande relevância em diversas condições fisiológicas e patológicas, tais como a manutenção da integridade de tecidos, o rolamento de leucócitos em processos inflamatórios, processos de metástase e infecções.⁷

Diferentes enzimas e proteínas transportadoras estão envolvidas na biossíntese e no processamento de oligo- e polissacarídeos, como amido, glicogênio (fontes de energia), ácido teicóico, peptidoglicanas (constituintes de parede celular bacteriana), quitina, 1,3- e 1,6- α -D-glicanas, D-mananas (constituintes de parede celular fúngica), gangliosídeos (componentes de membrana celular de células). Assim, a interferência no funcionamento das enzimas e proteínas transportadoras tem profunda influência na biologia dos organismos afetados, com implicações que podem ter importância terapêutica. Tal interferência pode ser ocasionada por defeitos genéticos, geralmente relacionados à não expressão, ou à expressão de forma defeituosa da enzima ou proteína transportadora.^{7,8} Uma forma de interferência nesse processo é o uso de inibidores enzimáticos ou de transportadores. Nesse sentido, a síntese e a avaliação de derivados de carboidratos como inibidores enzimáticos ou como inibidores do transporte de carboidratos, principalmente derivados de D-glicose, tem sido objeto de pesquisa de diversos grupos.⁹⁻¹⁴

1.3. N-acetilglicosamina

A N-acetil-D-glicosamina, também conhecida como N-acetilglicosamina, é um monossacarídeo análogo de D-glicose contendo um grupo acetamido em C-2. Essa substância está presente em grande diversidade na natureza e é um constituinte de oligossacarídeos encontrados em grupos sanguíneos,¹⁵ bem como é um componente do tetrassacarídeo sialil Lewis^x (Figura 1.4 A, página 6), encontrado na superfície de leucócitos, sendo de grande importância no reconhecimento

celular em processos inflamatórios. Além disso, o sialil Lewis^x também é encontrado no esperma humano e tem uma relação direta com o processo de fertilização, por ser responsável pelo reconhecimento celular do óvulo.¹⁶ Também é componente do ácido hialurônico (Figura 1.4 B), um biopolímero formado pelo ácido glicurônico e a *N*-acetilglicosamina, que está presente no líquido sinovial, humor vítreo e colágeno, sendo de grande importância nas articulações e na elasticidade e hidratação da pele.¹⁷

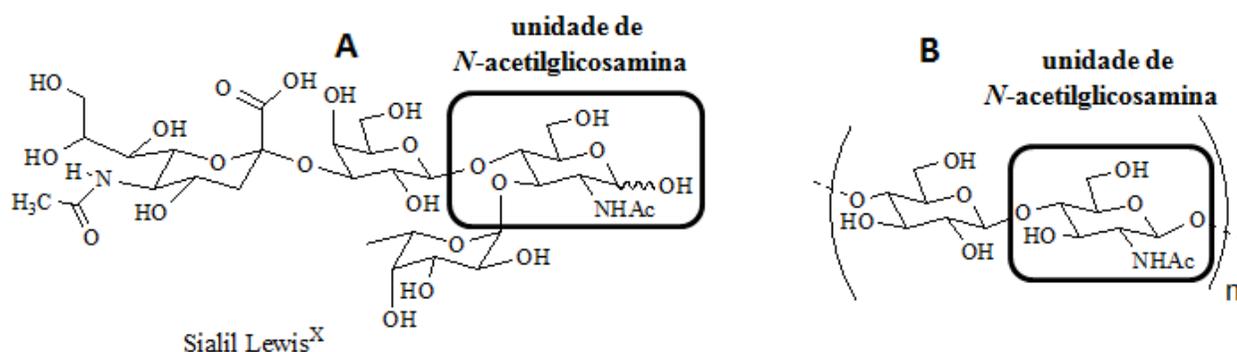


Figura 1.4. A. Estrutura química do sialil Lewis^x; B. Fórmula estrutural parcial do ácido hialurônico.

Outro exemplo da alta relevância da *N*-acetilglicosamina é sua presença em glicoproteínas, às quais estão acopladas via ligação β -glicosídica aos aminoácidos serina ou treonina, portanto, estão diretamente envolvidas em processos de reconhecimento e invasão celular, além de eventos de sinalização celular.¹⁸

Além do mais, a *N*-acetilglicosamina é uma precursora biossintética do ácido siálico (*N*-acetilmuramínico)¹⁹ e está presente na quitina, um polímero de cadeia linear constituído por unidades de *N*-acetilglicosamina unidas por ligações β -1,4, sendo um constituinte importante da parede celular fúngica, exoesqueleto de artrópodes e crustáceos.²⁰

1.4. Fungos

Os fungos são micro-organismos causadores de uma série de infecções denominadas micoses, que atingem tanto a superfície da pele, tais como dermatofitoses e onicomicoses, quanto regiões mais profundas, como candidíases e aspergiloses.²¹ As micoses superficiais geralmente não são graves e são tratadas com eficiência, enquanto que as profundas são de difícil tratamento e podem levar ao óbito.²² O aumento da incidência destas infecções causadas por fungos oportunistas tem

como alguns fatores o aumento de pacientes imunocomprometidos (quimioterapia antitumoral, transplantados, portadores de SIDA ou diabéticos) ou submetidos a algum tipo de estresse.²³

A terapia antifúngica apresenta diversos fatores agravantes, sendo o tratamento de infecções fúngicas geralmente realizado de forma empírica, sem o diagnóstico específico do fungo causador, devido a dificuldades relacionadas aos testes de susceptibilidade e problemas de diagnóstico. Neste contexto, o arsenal terapêutico de fármacos antifúngicos é relativamente restrito, quando comparado ao de fármacos antimicrobianos.²³

Atualmente, existem quatro classes principais de antifúngicos em uso clínico (Figura 1.5): os polienos, representada pelo antibiótico anfotericina B, a dos azóis, representada pelo cetoconazol; a das alilaminas, representada pela terbinafina; a das fluoropirimidinas, representadas pela 5-fluorocitosina.

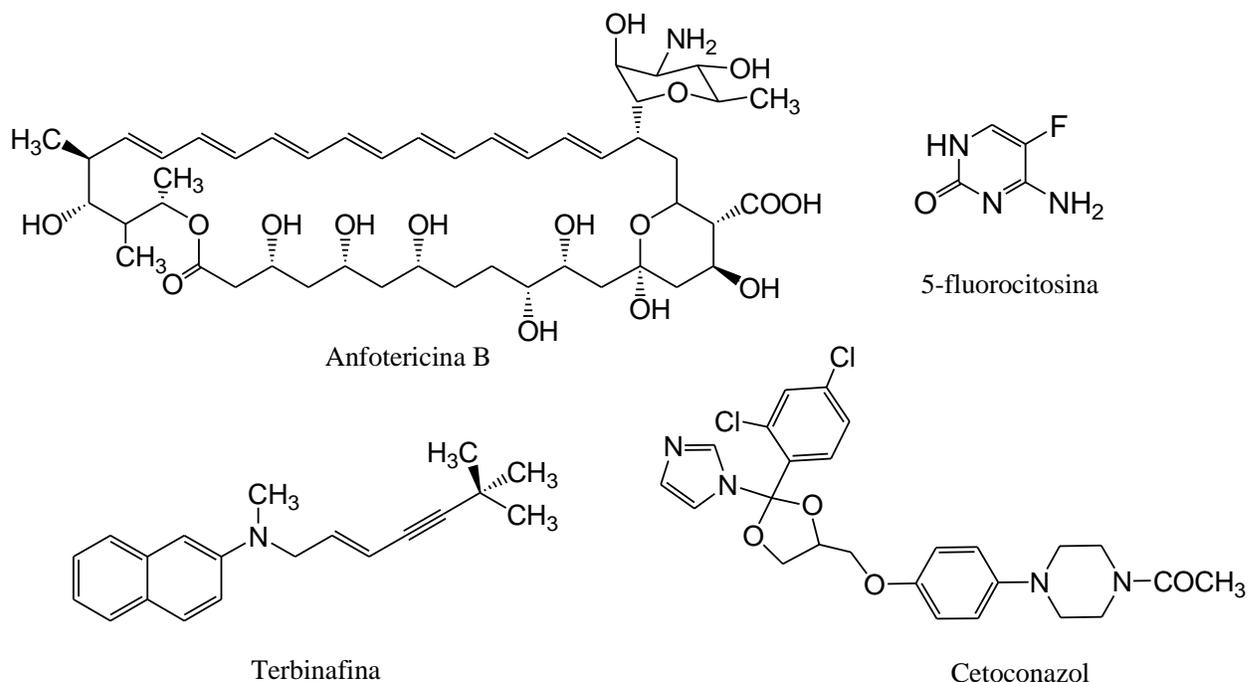


Figura 1.5. Fórmula estrutural de agentes antifúngicos comerciais.

As três primeiras classes citadas têm como alvo a síntese do ergosterol, o maior esterol da membrana plasmática do fungo, ou uma interação forte com o ergosterol como um receptor.²³

Os polienos, como a anfotericina B, são fungicidas de amplo espectro, sendo utilizados clinicamente como antifúngicos sistêmicos ou tópicos. Eles interagem com o ergosterol, inserindo-se na membrana plasmática do fungo e como resultado, alteram a permeabilidade da membrana pela ligação não covalente entre os mesmos, formando poros que causam o extravasamento dos componentes plasmáticos e morte celular.²⁴ Esses patógenos podem causar processos oxidativos, que podem contribuir para sua ação fungicida. Esses fármacos apresentam uma maior afinidade para o ergosterol fúngico do que para o colesterol, sendo menos tóxicos para as células de mamíferos,²² mas, apesar disso, existem ainda efeitos colaterais importantes, como, por exemplo, lesão renal grave causada pelo uso da anfotericina B.²⁵

Os azóis, como o cetoconazol, são fungistáticos de origem sintética e de amplo espectro, abrangendo a maioria das leveduras e fungos filamentosos, além de alguns patógenos emergentes como o *Trichosporon sp.* Esses fármacos atuam na biossíntese do ergosterol inibindo a atividade da enzima 14- α -esterol desmetilase (também denominada P-450_{DM}, por ter como grupo prostético o citocromo P-450), reduzindo a formação de ergosterol e acumulando lanosterol e outros esteróis, que interferem na estrutura da membrana plasmática, o que as tornam mais vulneráveis às deteriorações. Esses compostos se ligam ao átomo de ferro presente no grupo prostético da enzima impedindo que esse exerça sua ação catalítica.²⁴ Os azóis também alteram a atividade de várias enzimas ligadas à membrana, tais como aquelas associadas ao transporte de nutrientes e à síntese de quitina.²⁵

A terbinafina, representante da classe das alilaminas, é um inibidor não competitivo reversível de esqualenoepoxidase, interagindo com um bolso lipofílico adjacente ao sítio ativo enzimático.²⁴ Essa enzima, juntamente com a (2,3)-oxidoesqualenociclase, é responsável pela ciclização do esqualeno, para produzir o lanosterol, precursor do ergosterol. A diminuição do ergosterol e acumulação do esqualeno afeta a estrutura da membrana e sua função, como a troca de nutrientes.²⁵

A 5-fluorocitosina, representante da classe das fluoropirimidinas, tem espectro limitado de atividade e um potencial tóxico significativo. A resistência à fluorocitosina é constatada em terapia, principalmente por espécies de *Candida sp.* Este fármaco é utilizado principalmente em combinação com a anfotericina B em meningite criptocócica e em casos de candidíase disseminada.²⁶ É também utilizada como um agente simples para o tratamento de

cromblastomicose e micoses do trato urinário. A 5-fluorocitosina é um pró-fármaco não pertencente à classe dos inibidores da biossíntese de esterol. Sua ação é interferir na biossíntese de ácidos nucleicos dos fungos sensíveis, após ser convertida em 5-fluorouracila, substituindo a uracila por 5-fluorouracila no RNA do fungo.^{24,25} Este fármaco também é um potente inibidor da via *timidilato sintase*, cujo metabólito é o 5-fluorodesoxi-uridina monofosfato, interferindo na síntese de DNA do fungo.²⁴

Apesar de extremamente úteis no tratamento de micoses, alguns efeitos colaterais dos fármacos antifúngicos são graves, como a lesão renal irreversível, que pode ser causada pela anfotericina B, além de distúrbios hormonais causados pelo cetoconazol, que apresentam efeitos teratogênicos em cobaias. Assim, para melhorar o perfil farmacológico da anfotericina B e amenizar os efeitos tóxicos indesejáveis, têm sido desenvolvidas técnicas, em que essa substância é utilizada em formulações ricas em lipídeos, tais como lipossomas (Ambisome ®),^{24,27} lipídeos complexos (Abelcet ®), e dispersões coloidais (Amphocil/Amphotech ®).^{25,26} Entretanto, tais formas farmacêuticas tem sua utilidade limitada devido ao seu elevado custo.

Para os azóis, uma limitação potencial é a interação com outros fármacos, como, por exemplo, antiácidos, o que pode resultar em consequências clínicas adversas. Uma das interações conduz à diminuição da concentração plasmática do azol, associada a sua baixa absorção ou diminuição de seu metabolismo. Isto ocorre no tratamento com antiácidos, que elevam o pH do trato gastrointestinal e diminuem a solubilidade dos azóis. Um segundo tipo de interação pode conduzir a uma toxicidade inesperada de outro fármaco usado concomitantemente com o azol, devido à habilidade dos azóis de inibirem o metabolismo mediado pelo sistema citocromo P-450, o que acarreta em um aumento no nível plasmático do fármaco por este metabolismo e pode resultar em concentrações circulantes tóxicas.²⁶

Outro problema relacionado ao uso de fármacos antifúngicos é o desenvolvimento de resistência pelos micro-organismos. A resistência aos polienos é associada à alteração dos lipídeos de membrana, particularmente os esteróis.²⁵ Uma alternativa que está em uso terapêutico é a utilização de equinocandinas, como por exemplo, a caspofungina (Figura 1.6, página 10), que é o melhor representante da classe das equinocandinas. Trata-se de um peptídeo cíclico semissintético, que inibe de maneira não competitiva a enzima β (1,3)-D-glicana sintase na biossíntese de β -(1,3)-D-glicanas, polissacarídeos, indispensáveis à integridade da parede celular

do fungo.^{28,29} Devido ao seu lançamento relativamente recente, ainda não se têm relatos de seus efeitos colaterais relevantes.

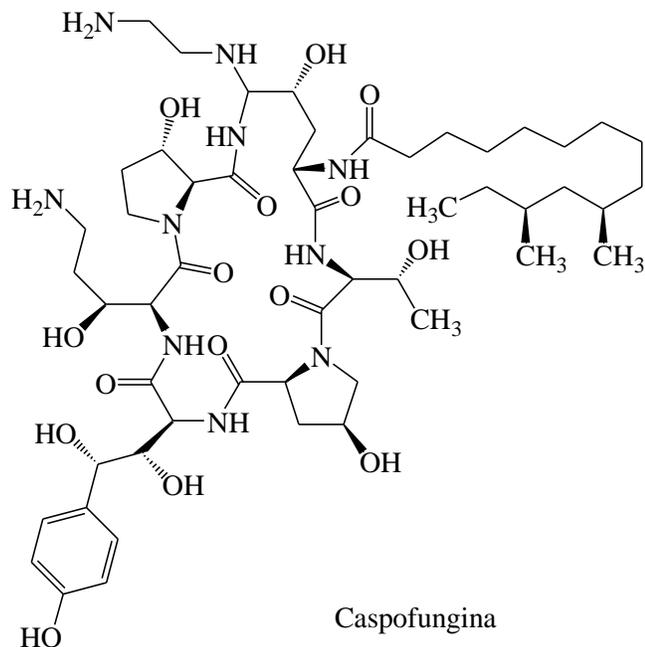


Figura 1.6. Fórmula estrutural da caspofungina.

Dessa forma, a busca pelo desenvolvimento de novos fármacos antifúngicos é extremamente necessária, principalmente fármacos que atuem por mecanismos distintos daqueles existentes no arsenal terapêutico atual, pois permite o uso em associação com outros antifúngicos, evitando ou reduzindo o risco de resistência dos micro-organismos. Assim, outros alvos moleculares podem ser explorados almejando o desenvolvimento de novos fármacos antifúngicos. Uma das estratégias na investigação de substâncias como potenciais antifúngicos, consiste na exploração de inibidores de enzimas que atuam na biossíntese de parede celular de fungos. Essas enzimas são as hexosaminidases, que reconhecem normalmente unidades monoméricas de carboidratos e quitinases, que reconhecem unidades di- ou trissacarídicas.

1.5. Parede celular fúngica – Quitina

A quitina é um polímero de cadeia linear constituída por unidades de *N*-acetilglicosamina unidas por ligações glicosídicas β -1,4 (Figura 1.7), sendo um constituinte importante da parede celular dos fungos.

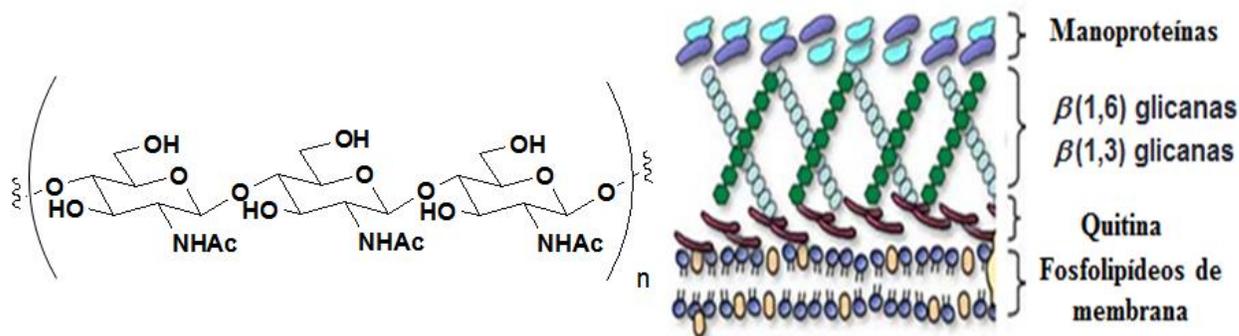


Figura 1.7. Fórmula estrutural parcial da quitina (Figura adaptada).³⁰

Diversas enzimas estão envolvidas em sua biossíntese, algumas delas são as quitinases e as hexosaminidases. As quitinases quebram ligações glicosídicas internas do polímero de quitina,³⁰ as hexosaminidases quebram ligações glicosídicas a partir de extremidades não redutoras da quitina, liberando unidades de *N*-acetilglicosamina.³¹ No processo de crescimento fúngico, essas enzimas possuem uma atividade intensa, pois a quitina é continuamente modificada durante esse processo. Desse modo, tais enzimas são excelentes alvos para o desenvolvimento de novos antifúngicos.²²

1.6. Inibição de hexosaminidases e quitinases

Os inibidores de hexosaminidases relatados na literatura são, de um modo geral, monossacarídeos derivados ou análogos de *N*-acetilglicosamina.²² Um importante precursor dessa série é o PUGNAc, (Figura 1.8, página 12) sintetizado por Vasella e colaboradores,^{32,33} amplamente citado na literatura por sua relevante atividade como inibidor de *N*-acetilglicosaminidases.³²⁻³⁴

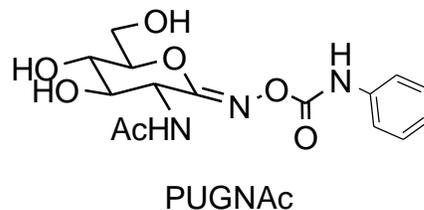


Figura 1.8. Fórmula estrutural do PUGNAC.

O mecanismo de ação do PUGNAC se deve à sua grande afinidade com hexosaminidases, pois o carboidrato contendo C-1 com hibridização sp^2 proporciona uma interação enzimática capaz de mimetizar o estado de transição da enzima com o seu substrato natural. (Figura 1.9).³²

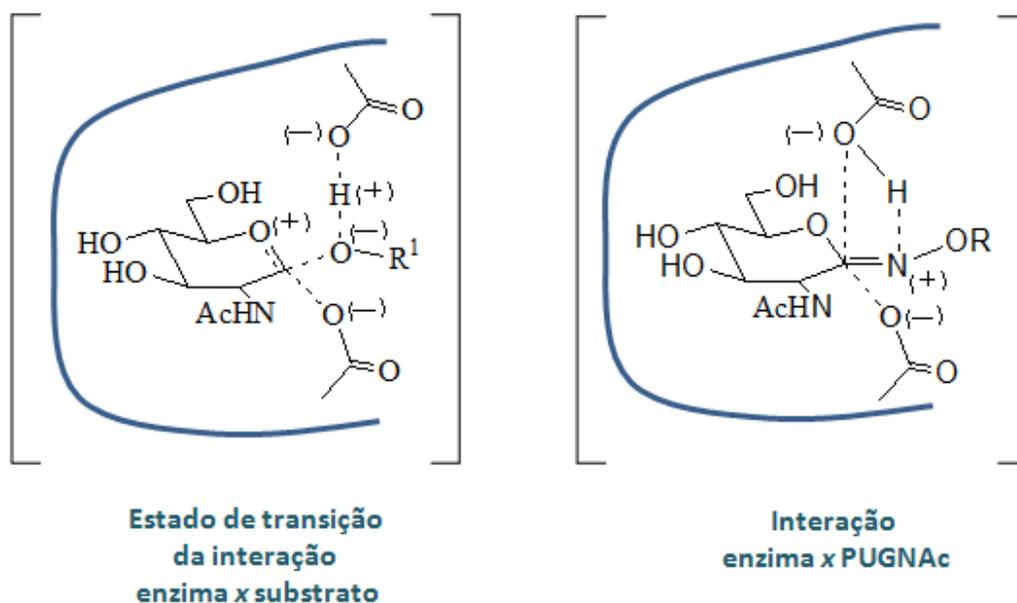
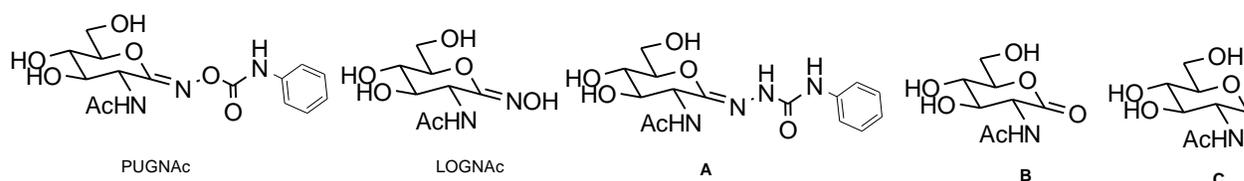


Figura 1.9. Proposta da interação enzima x substrato e enzima x PUGNAC.

Além disso, foi também proposto que o grupamento fenila do PUGNAC possui uma importância significativa para as interações com a enzima.^{34,35} Na Tabela 1.1 (página 13) estão relatados os resultados de um ensaio enzimático realizado com o PUGNAC, um derivado e alguns análogos frente a uma hexosaminidase do fungo *Aspergillus niger*.

Tabela 1.1. Constantes de inibição (Ki) em μM do PUGNAc, de seu derivado e análogos em ensaio realizado contra cepa de *Aspergillus niger*.

Substâncias	PUGNAc	LOGNAc	A	B	C
Ki(μM)	6	9,3	0,5	73	1000



Observa-se que o PUGNAc, o LOGNAc e o análogo **A** apresentaram um alto poder de inibição para hexosaminidase, já os análogos **B** e **C** apresentaram significativamente menores atividades inibitórias. No caso de **C** (inativo), uma hipótese seria a inexistência da hibridização sp^2 no carbono anomérico, o que resultou na inatividade dessa substância.

Um estudo sistemático do estado da arte de compostos potenciais antifúngicos mostra que derivados e análogos da *N*-acetilglicosamina contendo carbono anomérico hibridizado sp^2 podem interferir em processos de biossíntese da parede celular de fungos, impedindo seu crescimento e acelerando processos celulares destrutivos.³²

O PUGNAc foi sintetizado por Vasella e colaboradores³² e a sua síntese mais moderna foi relatada em 2000, por Vasella e Moha.³³ Consiste em uma rota com sete etapas, a partir do cloridrato de glicosamina. Na quarta etapa é realizada a formação da oxima em C-1 pela reação de cloridrato de hidroxilamina e piridina em metanol sob refluxo, em seguida é realizada a reciclização do carboidrato por oxidação com NBS/DBU. Por fim, é realizado o tratamento com isocianato de fenila e posterior desacetilação, Figura 1.10.

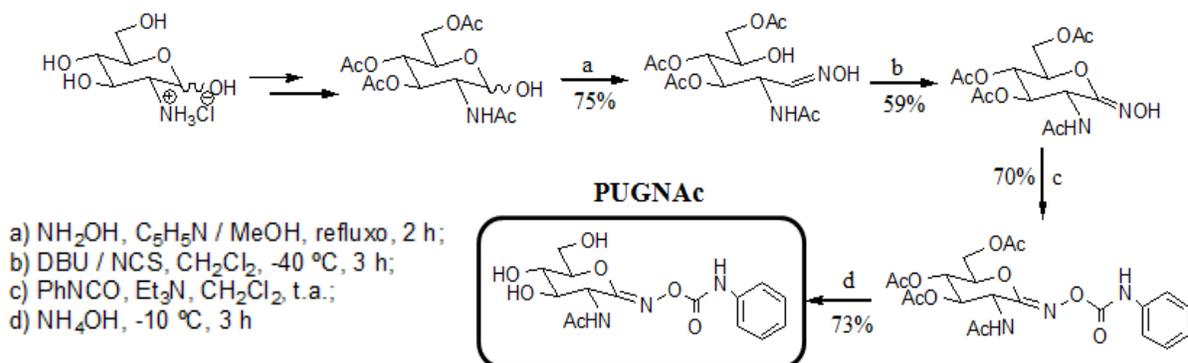


Figura 1.10. Esquema de síntese do PUGNAc.

Outra classe de compostos bioativos é das *N*-glicosilssulfonamidas (Figura 1.11), que são derivados sacarídicos, nos quais a hidroxila anomérica é substituída por um grupo sulfonamido. Além disso, existem relatos de sua utilização como bioisómeros de *N*-glicosilamidas em peptídeos e proteínas.¹¹ A síntese dessa classe de substâncias é de grande interesse e tem sido relatada por diversos grupos, inclusive o nosso.^{9,11,13,14,36,37}

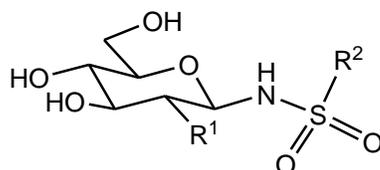
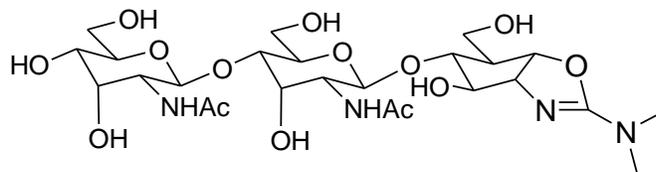


Figura 1.11. Fórmula estrutural geral de *N*-glicosilssulfonamidas.

É possível encontrar diversos relatos na literatura sobre substâncias de origem natural ou sintética, que apresentam atividade inibitória de quitinases ou hexosaminidases de fungos.¹² Os inibidores de quitinase são, em geral, di- ou trissacarídeos derivados de *N*-acetilglicosamina ou *N*-acetilalosamina, sendo a alosamidina um pseudo-trissacarídeo de origem natural, um dos mais potentes inibidores de quitinases. Estão representados na Tabela 1.2 alguns valores da constante de inibição (K_i) de ensaios enzimáticos de alosamidina frente às enzimas de alguns fungos e a fórmula estrutural da alosamidina.

Tabela 1.2. Inibição de quitinases fúngicas pela alosamidina e valores de K_i .

Fungo	Constante de inibição/ μM
<i>Candida albicans</i>	0,23
<i>Streptomyces griseus</i>	3,7
<i>Mucor rouxii</i>	6,4



Alosamidina

Do ponto de vista sintético, o desenvolvimento de inibidores de hexosaminidases é mais atraente do que o de inibidores de quitinase, dada a sua menor complexidade estrutural.²

1.7. Pseudo-sacarídeos

Os pseudo-dissacarídeos são substâncias de origem natural ou sintética que possuem um análogo de monossacarídeo em pelo menos uma de suas unidades. A similaridade dessas substâncias com determinados substratos enzimáticos pode permitir sua atividade inibitória. Um exemplo é a acarbose, fármaco utilizado no tratamento de *diabetes mellitus* e dois pseudo-dissacarídeos sintéticos relatados por Carvalho e Haine (Figura 1.12), que apresentaram atividade antiviral.³⁸ Essas substâncias possuem em sua estrutura unidades glicosídicas ligadas por um átomo de nitrogênio, que são semelhantes a porções dos substratos endógenos, clivadas pelas glicosidases, e, dessa maneira, bloqueiam o processamento e a formação de carboidratos essenciais à biossíntese da proteína GP 120, e, conseqüentemente, alteram a composição da superfície do vírus e interrompem seu ciclo de vida na célula.

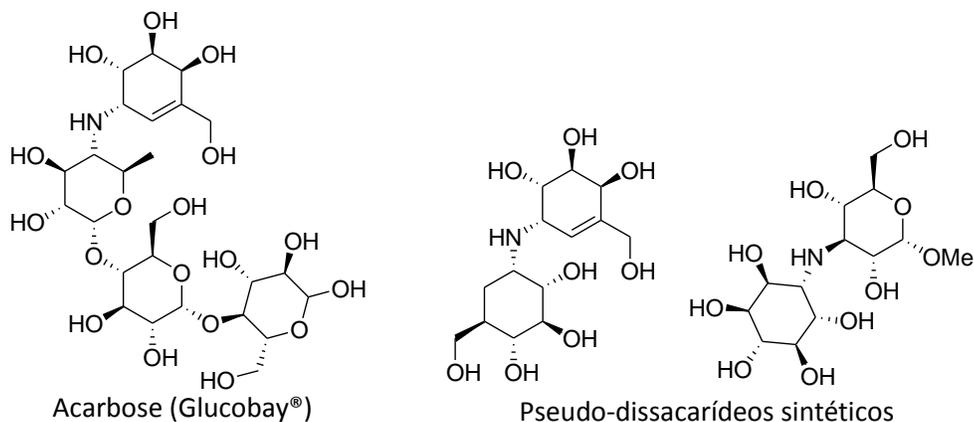


Figura 1.12. Fórmulas estruturais da acarbose e de dois pseudo-dissacarídeos sintéticos.

As unidades que compõem os dissacarídeos e pseudo-dissacarídeos são fundamentais para a sua aplicação como inibidores enzimáticos. Geralmente as enzimas possuem uma interação muito específica com cada carboidrato. Assim, as glicosidases interagem com derivados ou análogos de glicose, as galactosidases com análogos ou derivados de galactose, dentre outros.

1.8. Síntese de pseudo-dissacarídeos

A síntese de di-, tri-, oligossacarídeos e pseudo-dissacarídeos, de uma forma geral, envolve um doador de glicosila, que é a unidade eletrofílica, e um aceptor de glicosila, que é o reagente

nucleofílico. Para esse tipo de reação normalmente se utiliza um promotor de glicosilação. Na Figura 1.13 está ilustrado a análise retrossintética para obtenção de dissacarídeos.

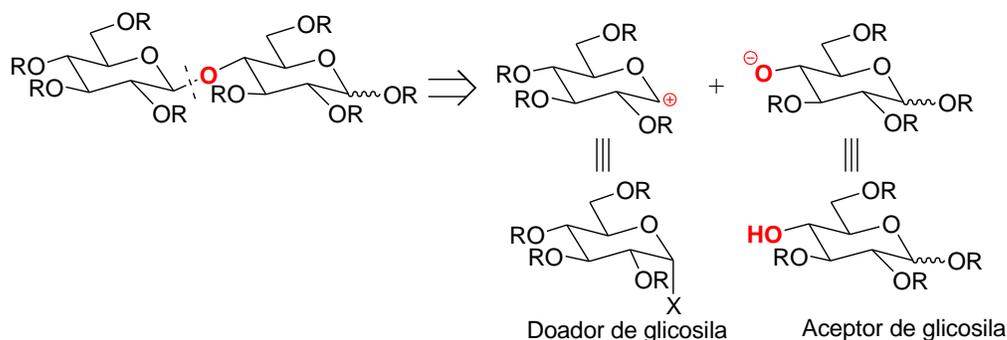


Figura 1.13. Representação geral para doadores e aceptores de glicosila.

Existem várias condições relatadas na literatura para a síntese de pseudo-dissacarídeos. Dentre elas, a reação de Koenigs-Knorr é a condição mais clássica, que consiste na utilização de um haleto de glicosila, sendo promovida por sais de prata ou de mercúrio.^{39,40}

De uma forma geral, as condições de glicosilação possuem como principal desafio o controle da estereoquímica do carbono anomérico. As glicosilações envolvendo unidades de *N*-acetilglicosamina possuem uma particularidade adicional, pois embora existam relatos de sucesso na utilização de haletos de glicosila contendo o grupo acetamido em C-2 como doadores,⁴⁰ a participação anquimérica desse grupo muitas vezes impede ou reduz de forma significativa a síntese do produto desejado devido à formação de um íon oxazolínio pouco reativo.^{38,41,42} Com base nisso, a investigação de doadores adequados vem sendo amplamente explorada. Uma estratégia é a utilização de doadores contendo grupos em C-2 menos reativos, que, após a etapa de glicosilação, podem ser convertidos no grupo acetamido, como por exemplo, os grupos ftalimido, tricloroetoxicarbonila, benziloxicarbonila, triclorometil-carbamato ou azido.^{38,43-46} Um exemplo desse tipo de estratégia sintética foi relatado no trabalho de Zhu & Bons,⁴⁶ que realizaram a síntese de um trissacarídeo contendo uma unidade de *N*-acetilglicosamina, promovida por triflato de prata, com o doador contendo o grupo triclorometil-carbamato em C-2 (Figura 1.14, página 17).

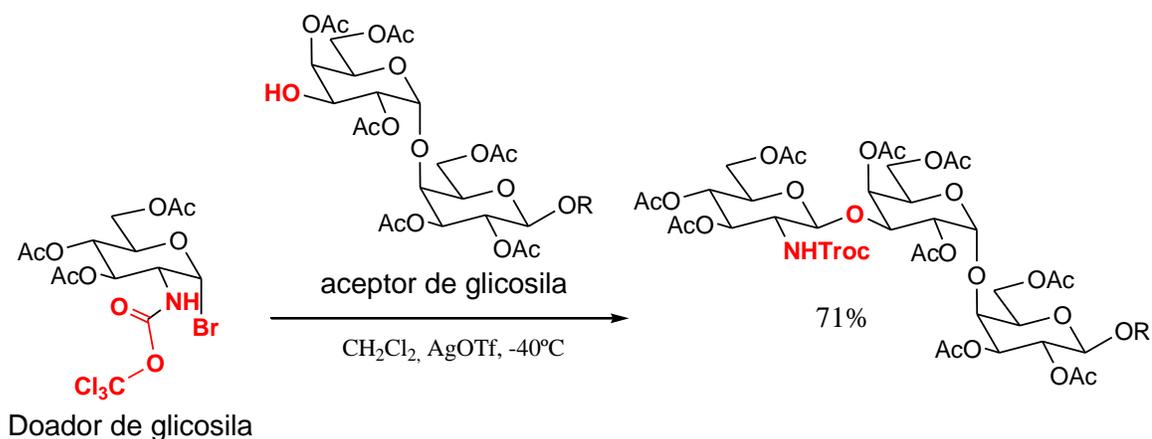


Figura 1.14. Esquema de síntese de um trissacarídeo contendo uma unidade de D-glicosamina.

Quando a ligação entre a unidade sacarídica e a pseudo-sacarídica não é feita por meio da glicosilação, outras técnicas são utilizadas. Como exemplo pode-se citar a síntese de um dos pseudo-dissacarídeos sintetizado por Carvalho e Haines (Figura 1.12, página 15), que tem como etapa chave de ligação entre as duas unidades a aminação redutiva, conforme mostrado na Figura 1.15.

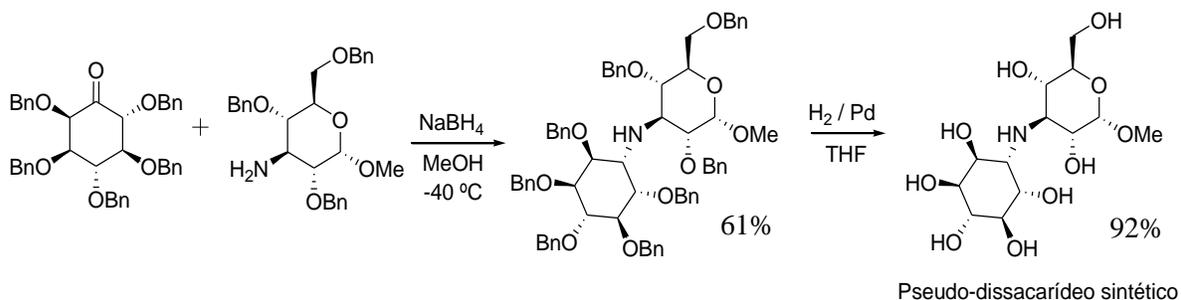


Figura 1.15. Esquema de síntese de um pseudo-dissacarídeo não natural.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Com base no exposto, objetivou-se, inicialmente, a síntese de dois dissacarídeos, um inibidor potencial de glicosidases, derivado de D-glicose e outro potencial inibidor de quitinases, derivado de *N*-acetilglicosamina. As fórmulas estruturais dessas substâncias estão apresentadas na Figura 2.1.

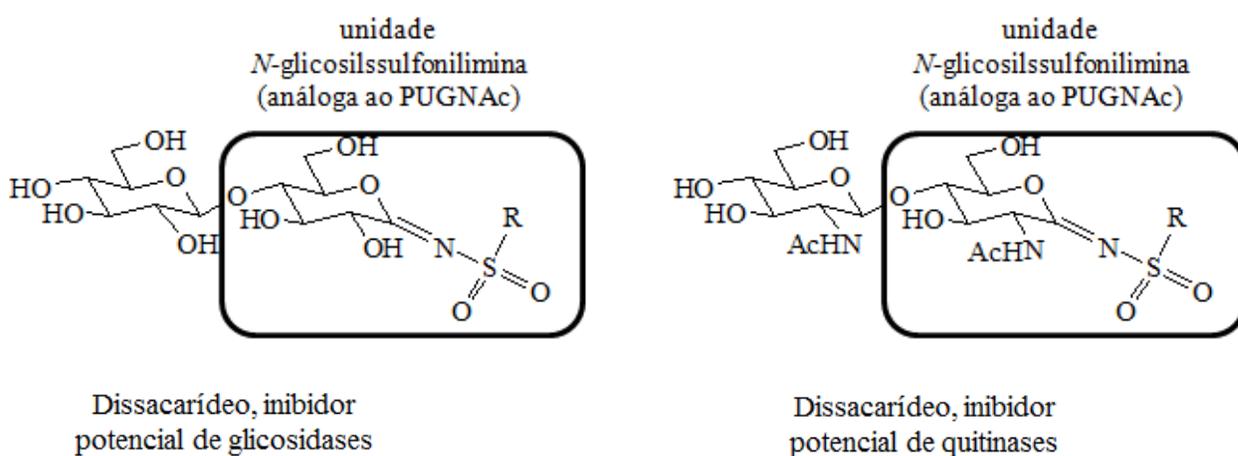


Figura 2.1. Fórmulas estruturais dos dissacarídeos planejados.

2.2. Objetivos específicos

A) Síntese e avaliação da atividade antifúngica de vinte derivados de *N*-glicosilssulfonamidas (Figura 2.2), sendo doze deles inéditos (**4, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 17-20**).

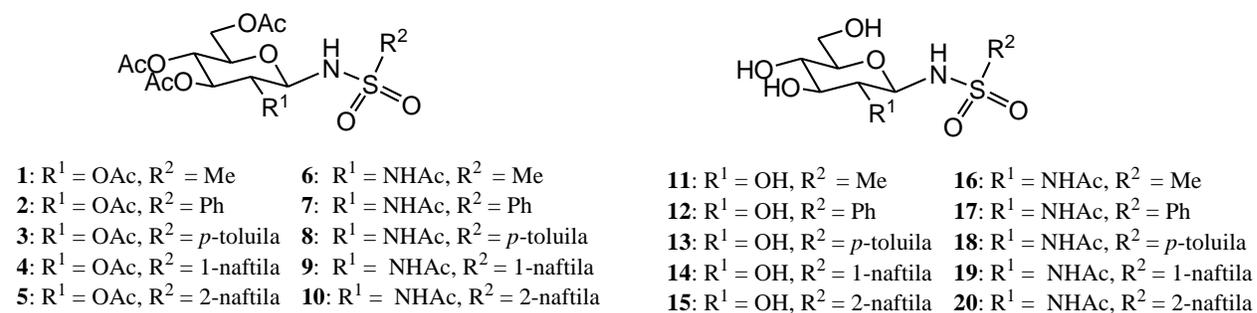


Figura 2.2. Fórmulas estruturais das *N*-glicosilssulfonamidas planejadas.

B) O estudo da oxidação do carbono anomérico de *N*-glicosilssulfonamidas, para a obtenção de *N*-glicosilssulfoniliminas (Figura 2.3).

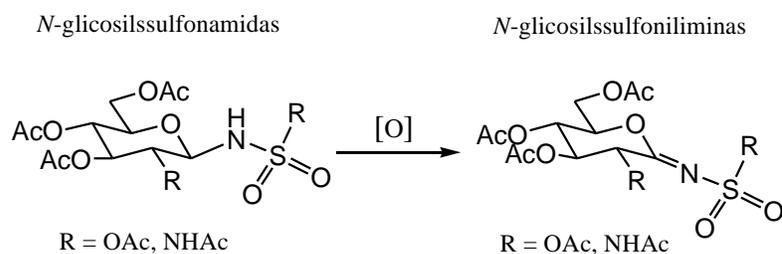


Figura 2.3. Esquema geral da oxidação para obtenção de *N*-glicosilssulfoniliminas.

C) A glicosilação de *N*-glicosilssulfoniliminas por condição de Koenigs-Knorr, para obtenção dos dissacarídeos planejados (Figura 2.4).

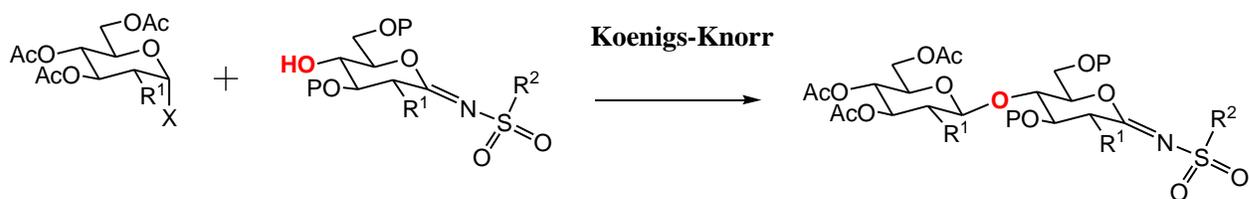


Figura 2.4. Esquema geral da glicosilação por condição de Koenigs-Knorr.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para facilitar as discussões deste capítulo, na Figura 3.1 é apresentado o sistema de numeração utilizado em todas as discussões.

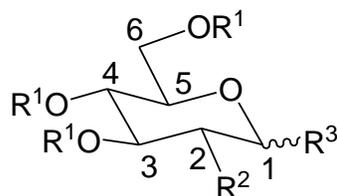


Figura 3.1. Numeração geral dos carboidratos.

3.1. Análise retrossintética

Uma das unidades que compõe os dissacarídeos planejados são as *N*-glicosilssulfoniliminas, substâncias análogas ao PUGNAc. A análise retrossintética ilustrada na Figura 3.2 permitiu o planejamento de uma rota de síntese inédita para essas substâncias, por meio da oxidação do carbono anomérico de *N*-glicosilssulfonamidas. O PUGNAc e seus derivados, sintetizados por Vasella e Moha,³³ foram obtidos por uma rota de síntese diferente, a partir de uma oxima, conforme relatado na Fiugra 1.10 (página 13).

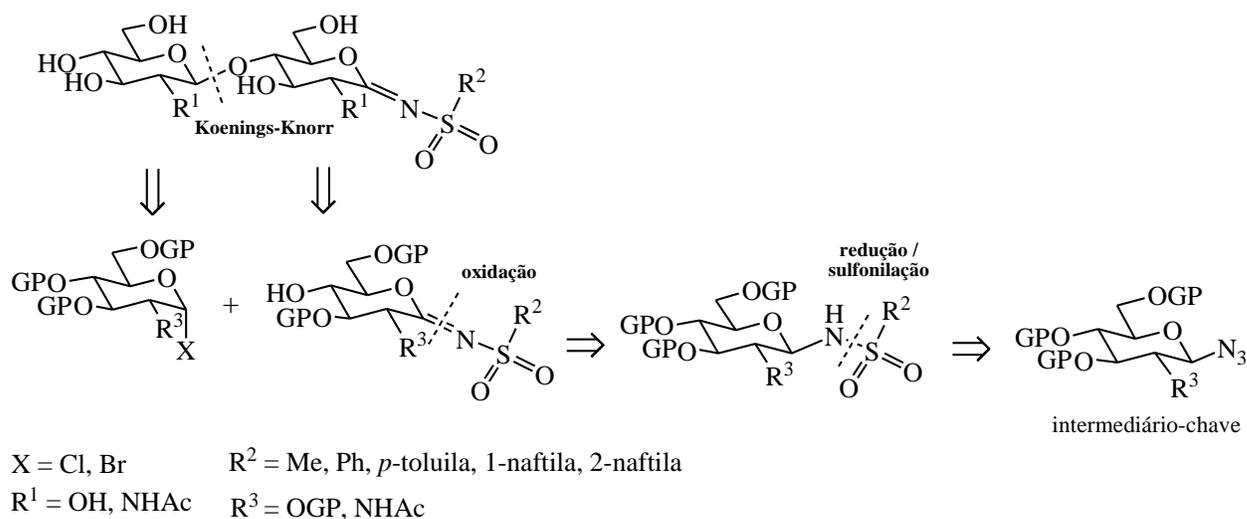
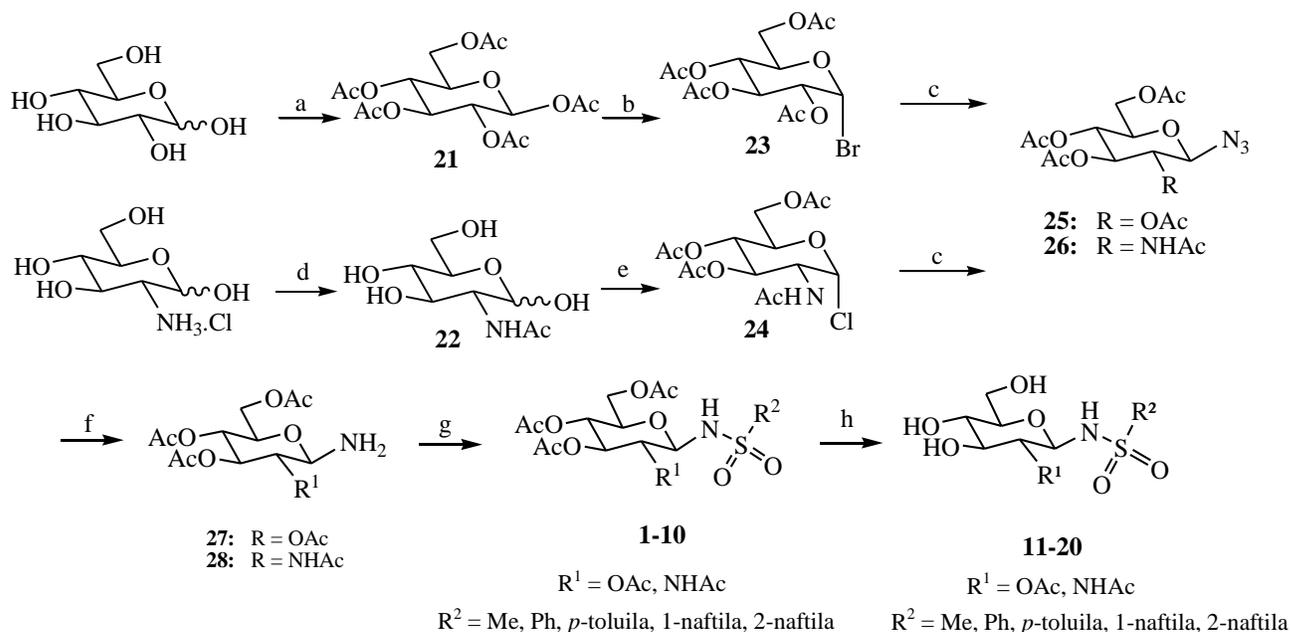


Figura 3.2. Análise retrossintética para obtenção dos dissarídeos planejados a partir de *N*-glicosilssulfonamidas.

As *N*-glicosilssulfonamidas **1-20** podem ser obtidas a partir de dois intermediários chave, **25** e **26**, derivados de D-glicose e *N*-acetilglicosamina, conforme estratégia sintética já utilizada pelo nosso grupo em um trabalho prévio de Butera e colaboradores.¹³ A rota de síntese planejada para preparação das vinte *N*-glicosilssulfonamidas está apresentada na Figura 3.3.

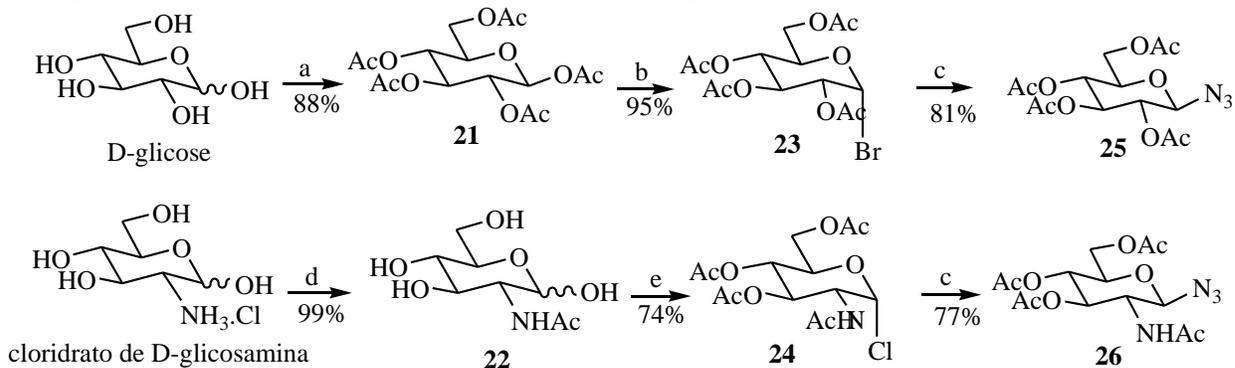


a) AcONa/Ac₂O ; 100 °C b) HBr/AcOH, CH₂Cl₂ ; 0 °C; c) NaN₃, H₂O/Acetona ; t.a.; d) 1.KOH, MeOH, 2. Ac₂O ; t.a. e) AcCl ; t.a. f) H₂, Pd/C 10 %, THF ; t.a. g) Cloreto de sulfonila adequado, piridina ; t.a. h) MeONa/MeOH ; 0 °C

Figura 3.3. Plano de síntese das *N*-glicosilssulfonamidas.

3.2. Preparação dos intermediários-chave **25** e **26**

O esquema de síntese de **25** e **26**, está mostrado na Figura 3.4.



a) AcONa/Ac₂O, 100 °C; b) HBr/AcOH, CH₂Cl₂, 0 °C; c) NaN₃, H₂O/acetona, t.a.; d) KOH, Ac₂O, t.a. e) AcCl, t.a.

Figura 3.4. Rota de síntese para preparação dos intermediários-chave **25** e **26**.

Para obtenção de **25**, primeiramente o intermediário **21** foi preparado por meio da peracetilação de D-glicose com anidrido acético e acetado de sódio sob aquecimento. Em seguida, esse derivado foi convertido no brometo de glicosila **23**, por reação com brometo de hidrogênio em ácido acético/diclorometano. Posteriormente, esse haleto foi tratado com azida de sódio em solução de acetona/H₂O, para obtenção de **25**.^{13,47,48} Os haletos de glicosila são intermediários bastante utilizados em síntese de glicosídeos, sendo os brometos de glicosila os mais utilizados, pois são mais reativos do que os cloretos e mais estáveis que os respectivos iodetos.

O derivado azido **26** foi preparado a partir do cloreto de glicosila **24**. Esse cloreto de glicosila foi preparado pela técnica descrita por Heidlas e colaboradores,⁴⁷ pela reação de **22** com cloreto de acetila em sistema vedado. Inicialmente, foi realizada a peracetilação de **22**, que gera HCl *in situ*, o que desencadeia uma segunda reação. Como o grupo acetoxila de C-1 no intermediário peracetilado é o mais reativo, ocorre a protonação de sua carbonila, gerando o íon oxônio, com a perda de CH₃COOH, seguida pela formação do cloreto de glicosila **24** na forma anomérica α . Estrategicamente é mais interessante a utilização do cloreto de *N*-acetilglicosamina em comparação ao brometo, pelo fato de o primeiro possuir um balanço entre reatividade e estabilidade mais eficiente para derivados de *N*-acetilglicosamina,⁴⁹ pois como o bromo é um átomo mais volumoso do que o cloro, a interação estérica do bromo com o grupo acetamido de C-2 é maior (Figura 3.5, página 23). Outro fator importante é a eletronegatividade. Como o grupo acetamido exerce um efeito eletronegativo menor do que o grupo acetila (do derivado **23**), o íon oxônio formado pela hidrólise do haleto de glicosila é mais estável em derivados de *N*-acetilglicosamina (Figura 3.5, página 23). Dessa forma os brometos de *N*-acetilglicosaminina são ainda mais reativos do que em outros brometos de glicosila. Esses dois efeitos, estérico e eletrônico, colaboram para que o brometo de *N*-acetilglicosamina seja menos estável do que o respectivo cloreto (**24**). Essas interações estão mostradas na Figura 3.5 (página 23).⁵⁰

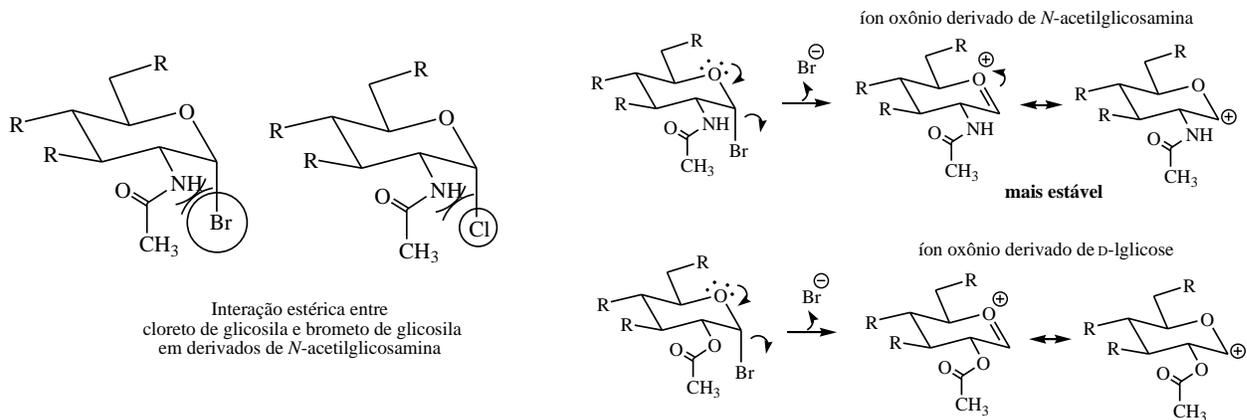


Figura 3.5. Efeitos estéricos e eletrônicos em haletos derivados de *N*-acetilglicosamina.

Estudos relatados por Edward e Kabayama^{51,52} indicam um favorecimento na obtenção de haletos de glicosila na forma anomérica α em relação à β devido à uma maior estabilidade do anômero α , pois não existe a repulsão entre os pares de elétrons livres do halogênio em C-1 com o oxigênio do anel piranosídico (Figura 3.6 A). Uma explicação mais moderna, relatada por Jurasiti & Cuevas,⁵³ se baseia na teoria dos orbitais moleculares, que propõe uma interação pela deslocalização dos pares de elétrons livres do oxigênio do anel piranosídico com o orbital sigma antiligante C-X no anômero α , que aumenta sua estabilidade (Figura 3.6 B).

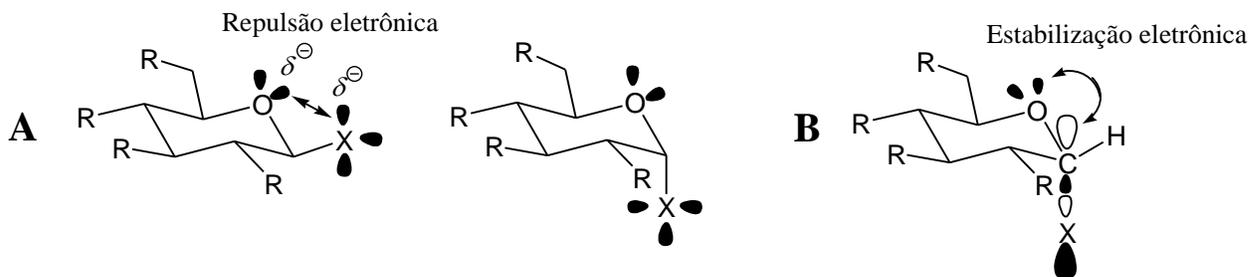


Figura 3.6. A: Interação eletrônica entre anômeros α e β em haletos de glicosila. **B:** Estabilização em haletos de glicosila α pelo efeito anomérico.

Por meio desse procedimento foi possível obter **25** e **26** com rendimentos globais de 68% e 56%, respectivamente, em três etapas de síntese. A interconversão dos grupos funcionais pode ser avaliada pela comparação dos espectros no infravermelho. Para ilustração, serão apresentados os espectros dos compostos da série D-glico, **21**, **23** e **25** (Figura 3.7, página 24).

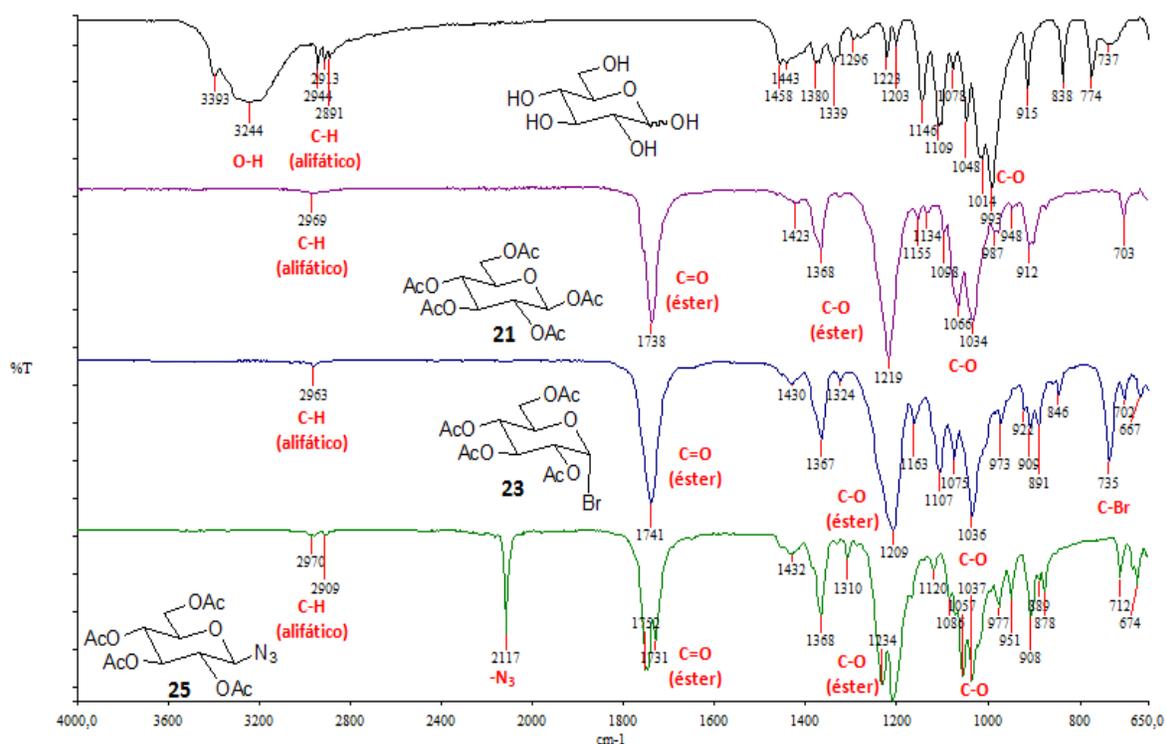


Figura 3.7. Espectros no infravermelho de **21**, **23** e **25**.

Observa-se, no espectro no infravermelho de D-glicose, uma banda larga em 3244 cm⁻¹, correspondente ao estiramento O-H. Essa banda não foi mais detectada no espectro do derivado peracetilado **21**, pois não possui hidroxilas livres. Pode ser observado nesse espectro uma banda em 1738 cm⁻¹, relativo ao estiramento da ligação C=O (éster), bem como uma banda em 1219 cm⁻¹, típica do estiramento da ligação C-O de ésteres, o que indica o sucesso na peracetilação da D-glicose. Pode-se observar ainda no espectro do brometo de glicosila (**23**), uma banda em 735 cm⁻¹, atribuída ao estiramento da ligação C-Br. A principal evidência da obtenção de **25** é a banda em 2117 cm⁻¹, típica de estiramento de grupo azido.

Os derivados azido **25** e **26** tiveram todos os seus sinais de RMN de ¹H e de ¹³C atribuídos com auxílio dos mapas de contornos COSY e HMQC. Para ilustração, na Figura 3.8 (página 25) estão mostrados os respectivos espectros de RMN de ¹H, de ¹³C e subspectro DEPT 135 parcial.

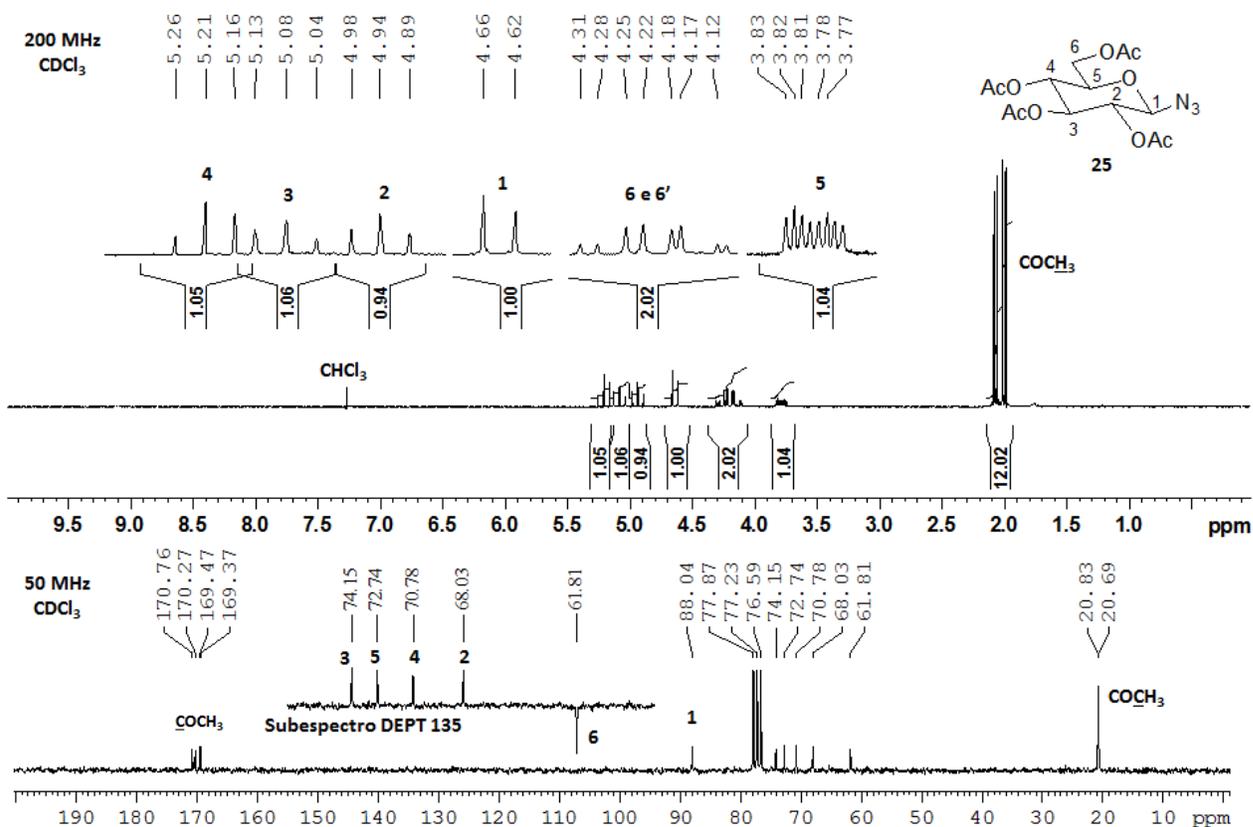


Figura 3.8. Espectros de RMN de ¹H (a 200 MHz), de ¹³C e subspectro DEPT 135 parcial (a 50 MHz) de **25** (CDCl₃).

Entre δ 5,26 e δ 4,89, podem-se observar os três tripletos referentes a H-3, H-4 e H-2, que são hidrogênios de carbonos ligados a oxigênio de éster e, por isso, são os mais desblindados da substância. Em δ 4,64 observa-se um duplete correspondente a H-1. Dois dupletos duplos distorcidos (efeito teto), muito próximos, em δ 4,26 e δ 4,15, referentes a H-6 e H-6' respectivamente, e um duplo duplete duplo em δ 3,80, característico de H-5, que possui três constantes de acoplamento diferentes, uma com H-6, uma com H-6' e uma com H-4. Os quatro simpletos entre δ 2,08 e δ 1,99, são referentes aos doze hidrogênios do tipo COCH₃ dos grupos acetilas. No espectro de RMN de ¹³C de **25**, pode-se observar quatro sinais entre δ 170,76 e δ 169,37, correspondentes às carbonilas do grupo acetila, em δ 88,04 o sinal do carbono anomérico (C-1) e entre δ 74,15 e δ 61,81 os sinais referentes à C-2-C-5. Entre δ 20,83 e δ 20,69 estão os sinais referentes aos carbonos do tipo COCH₃ dos grupos acetilas. Os dados de RMN completos de **47** estão relatados na parte experimental (página 52).

3.3. Síntese de *N*-glicosilssulfonamidas 1-10

Os derivados azido **25** e **26** foram convertidos nas respectivas glicosilaminas **27** e **28**, por hidrogenação em fase heterogênea catalisada com paládio adsorvido em carvão ativo. Em seguida as sulfonamidas **1-10** foram obtidas por reação das aminas **27** e **28** com os cloretos de sulfonila correspondentes.¹³ A conversão direta de **27** ou **28** nas sulfonamidas foi realizada com a finalidade de se evitar a anomerização desses intermediários, que é comum em carboidratos, que possuem um substituinte no carbono anomérico, capaz de se equilibrar em formas anoméricas $\alpha:\beta$, além da forma aldeídica (cadeia aberta), entre outras formas de ciclização. O esquema de síntese está apresentado na Figura 3.9 e os rendimentos e tempos de reação estão relatados na Tabela 3.1 (página 27), respectivamente.

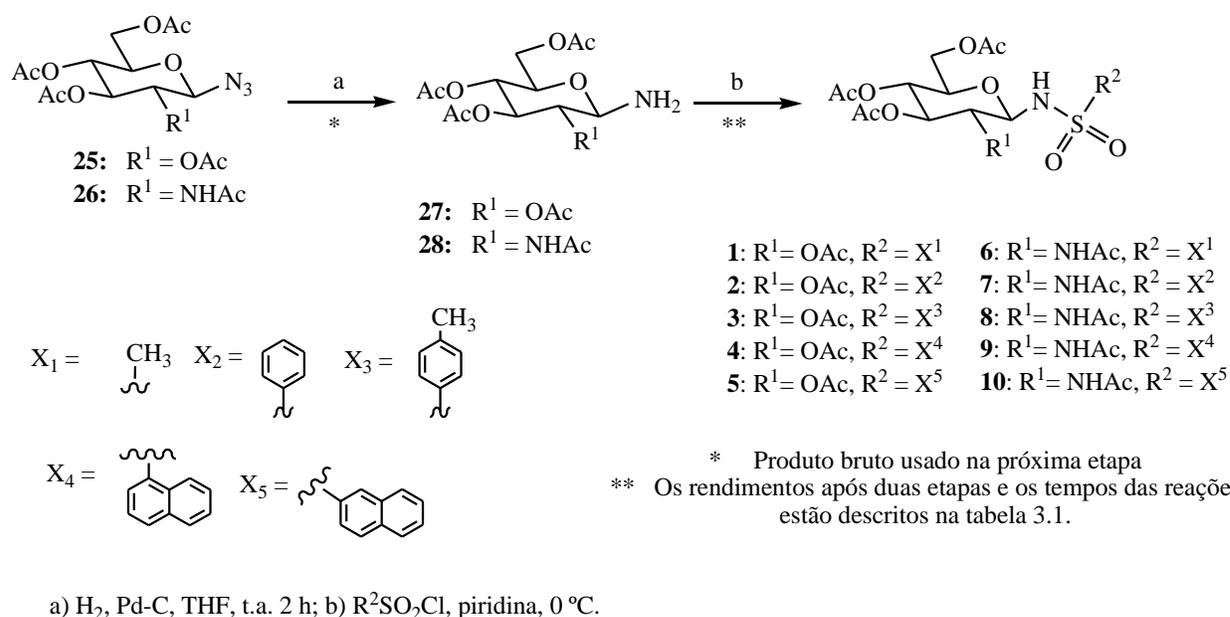


Figura 3.9. Esquema de síntese de **1-10** a partir de **25** e **26**.

Tabela 3.1. Tempos de reação e rendimentos para 1-10.

Compostos	R ²	Tempo de reação / h	Rendimentos (%)
1	metila	2	74
2	fenila	2	79
3	<i>p</i> -toluila	2	81
4	1-naftila	4	33
5	2-naftila	5	44
6	metila	2	75
7	fenila	2	82
8	<i>p</i> -toluila	2	79
9	1-naftila	5	40
10	2-naftila	4	45

Pode-se observar que, para a obtenção dos derivados naftalênicos **4**, **5**, **9** e **10**, foram necessárias quatro a cinco horas de reação, tempos superiores aos dos demais derivados. Além disso, esses compostos foram obtidos com rendimentos inferiores a 50%. Já é relatada na literatura a baixa reatividade de cloretos de 1-naftalenossulfonila, por questões estéricas.⁵⁴ Como neste trabalho os derivados **5** e **10** foram obtidos com maior tempo de reação e baixos rendimentos e o reagente cloreto de 2-naftalenossulfonila tem um menor impedimento estérico em relação ao cloreto de 1-naftalenossulfonila, também foi proposto que a baixa reatividade desses derivados é devida, em parte, a efeitos eletrônicos, pela possibilidade de formação de um híbrido de ressonância contendo um carbocátion benzílico (Figura 3.10 A). Essa baixa reatividade dos cloretos de naftalenossulfonila permitiu a anomerização de **27** e **28** durante as reações (Figura 3.10 B).

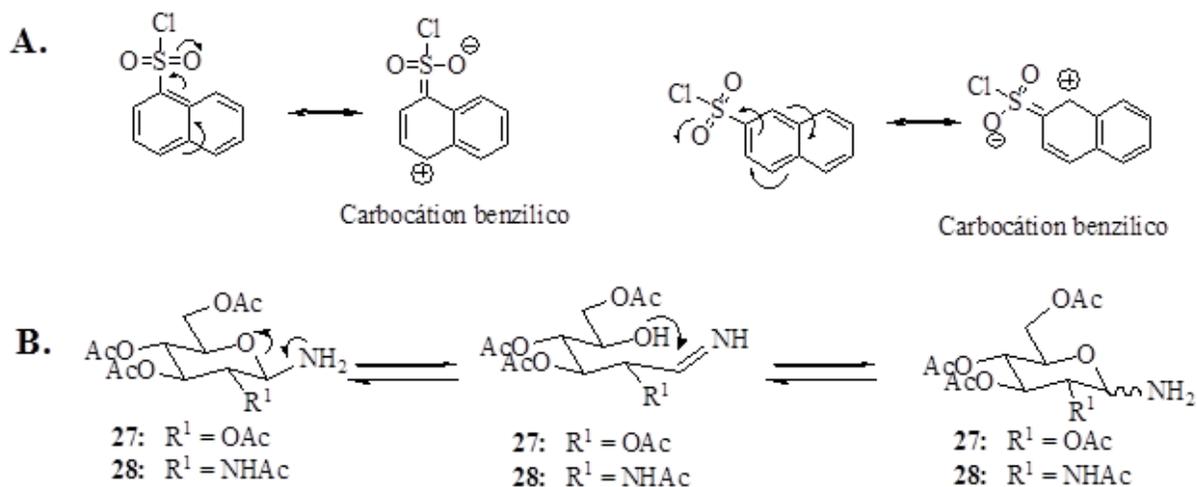


Figura 3.10. A. Ressonância dos cloretos de naftalenossulfonila; B. Anomerização de glicosilaminas.

No experimento de RMN de ^1H de β -*N*-glicosilssulfonamidas, comumente se observa o sinal referente ao hidrogênio H-1 como um tripleto, pois esse hidrogênio possui acoplamento vicinal com o NH da sulfonamida e com o H-2, com constantes de acoplamento muito próximas. Segundo Karplus, quando a constante de acoplamento de H-1 com H-2 possui valores entre 8 e 10 hertz, trata-se de um acoplamento *trans*-diaxial, dessa forma pode-se considerar que o glicosídeo observado trata-se de um β -glicosídeo. Se esse acoplamento possuir um valor em torno de 5 hertz, trata-se de um acoplamento do tipo *cis* (com H-1 em equatorial), e provavelmente o glicosídeo observado trata-se de um α -glicosídeo.⁵⁵ Os sistemas de acoplamento de β -glicosídeos e α -glicosídeos estão mostrados na Figura 3.11.

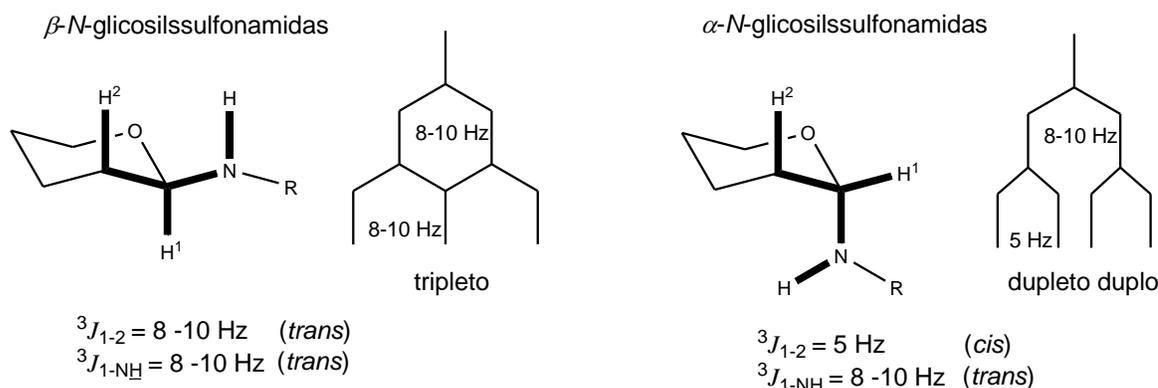


Figura 3.11. Sistemas de acoplamentos de H-1 em β -*N*-glicosilssulfonamidas e α -*N*-glicosilssulfonamidas.

As *N*-glicosilssulfonamidas **4**, **5**, **9** e **10** foram obtidas, inicialmente, como misturas anoméricas α : β (~1:3). Isso foi observado nos espectros de RMN de ^1H dessas substâncias. Como exemplo, na Figura 3.12 A (página 29), está ilustrada a expansão do espectro da mistura anomérica **9** (β) e **9'** (α). Em δ 5,34, observa-se um duplete duplo correspondente a H-1 da α -*N*-glicosilssulfonamida **9'**, com constantes de acoplamento $^3J_{1-2} = 5,2 \text{ Hz}$ (*cis*) e $^3J_{1-\text{NH}} = 9,6 \text{ Hz}$ (*trans*). Em δ 4,93 o tripleto referente a H-1 da β -*N*-glicosilssulfonamida **9**, com constante de acoplamento $^3J_{1-2} = 9,6 \text{ Hz}$ (*trans*) e $^3J_{1-\text{NH}} = 9,6 \text{ Hz}$ (*trans*). Foi possível a purificação dessas misturas por recristalização nos quatro casos (**4**, **5**, **9** e **10**). Dessa forma, foram obtidos os derivados desejados em sua forma anomérica pura (β), como está mostrado na expansão do espectro de RMN de ^1H de **9** (Figura 3.12 B, página 30). Em δ 4,91 se observa o sinal referente a H-1, com $^3J_{1-2} = 9,6 \text{ Hz}$ e na Figura 3.12 C está o respectivo espectro completo (página 29). Os

rendimentos dos derivados naftalênicos foram todos inferiores a 50%, valores significativamente abaixo dos demais derivados sintetizados.

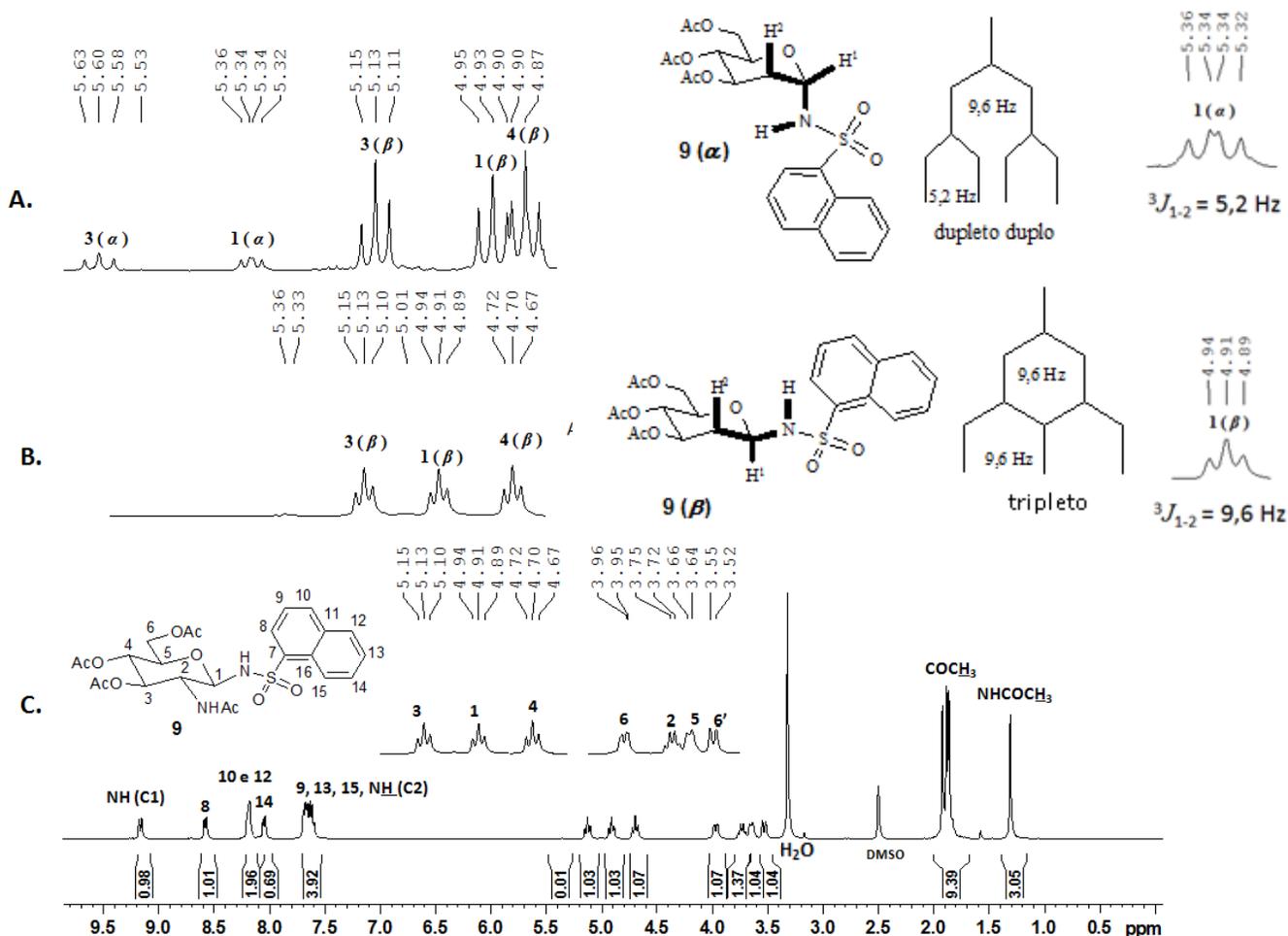


Figura 3.12. A. Espectro de RMN de ^1H parcial da mistura anomérica $\alpha:\beta$ (~1:3) de **9**; B. Espectro de RMN de ^1H parcial de **9** na forma anomérica pura (β); C. Espectro de RMN de ^1H de **9** na forma anomérica pura (β) (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

Com a finalidade de melhorar os rendimentos das *N*-glicosilssulfonamidas naftalênicas foram planejadas novas tentativas de síntese por outros métodos.

3.4. Novos métodos para obtenção de *N*-glicosilssulfonamidas

Tendo em vista os problemas encontrados na síntese das *N*-glicosilssulfonamidas naftalênicas, outros métodos de síntese foram investigados.

3.4.1. Método 2: Síntese de *N*-glicosilssulfonamidas utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalisador

Colinas e colaboradores⁵⁶ relataram uma nova condição para obtenção de *N*-glicosilssulfonamidas por meio da reação de uma sulfonamida com o respectivo derivado peracetilado de carboidrato (D-glicose, D-galactose, D-manose, entre outros), catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Esse método, denominado método 2, foi avaliado neste trabalho, a partir de reações dos derivados peracetilados de D-glicose e *N*-acetilglicosamina com a *p*-toluenossulfonamida e 2-naftalenossulfonamida. O esquema de síntese e o mecanismo proposto estão apresentados na Figura 3.13.

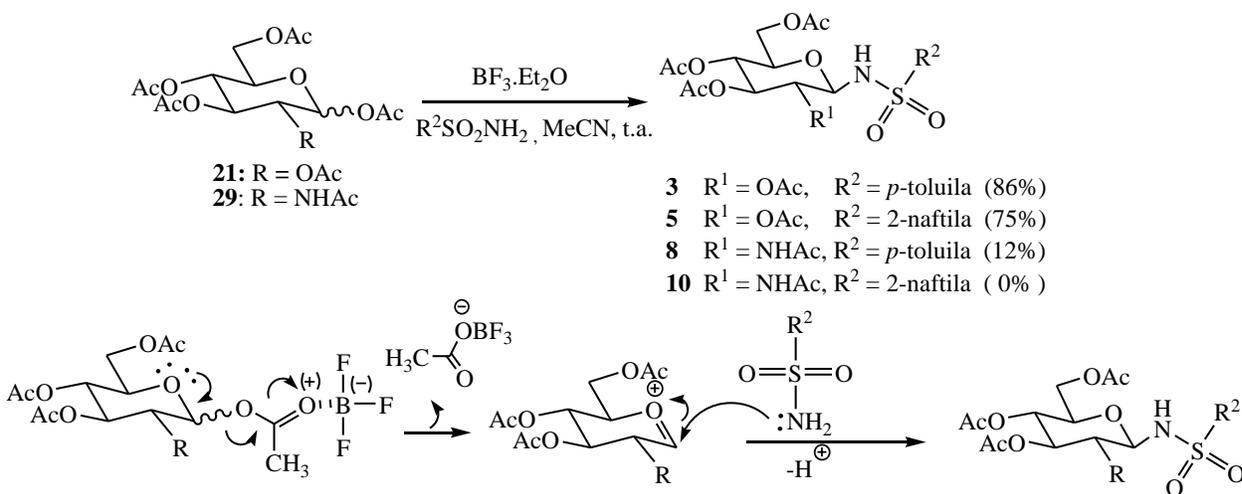


Figura 3.13. Esquema de síntese utilizando o método 2 e mecanismo simplificado.

A maior reatividade do grupo acetoxila de C-1 é proposta por sua maior reatividade. Forma-se o íon oxônio e, em seguida, ocorre a formação da sulfonamida desejada por questões estéricas (anômero β para D-glicose e D-galactose e o anômero α para D-manose).⁵⁶ Os derivados de D-glicose **3** e **5** foram obtidos com rendimentos de 87% e 75%, respectivamente, mas o derivado **8** foi obtido com rendimento de 12% e o composto **10** não foi obtido por esse método. Os reagentes *p*-toluenossulfonamida e 2-naftalenossulfonamida foram recuperados em grandes proporções em ambos os casos (75% e 91% respectivamente). A proposta para explicar a ineficiência desse método para derivados de *N*-acetilglicosamina é a participação do grupo acetamido de C-2, que poderia levar à formação de um íon oxazolínio, pouco reativo.⁵⁷ Após elaboração e purificação,

foi obtido o produto de hidrólise em C-1. O mecanismo proposto está apresentado na Figura 3.14.

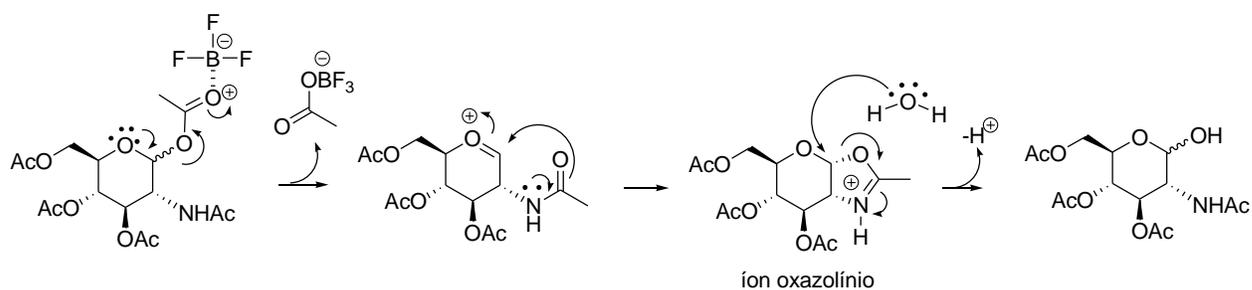


Figura 3.14. Mecanismo proposto para obtenção do produto de hidrólise de **29**.

Com a limitação do método 2 para derivados de *N*-acetilglicosamina, planejou-se a obtenção de *N*-glicosilssulfonamidas por meio de condições clássicas de glicosilação de fenóis, nesse tipo de condição existe uma inversão entre o eletrófilo e o nucleófilo utilizados. A condição de S_N2 a partir de haletos de glicosila poderia permitir a obtenção dos anômeros β puros. A análise retrossintética está apresentada na Figura 3.15.

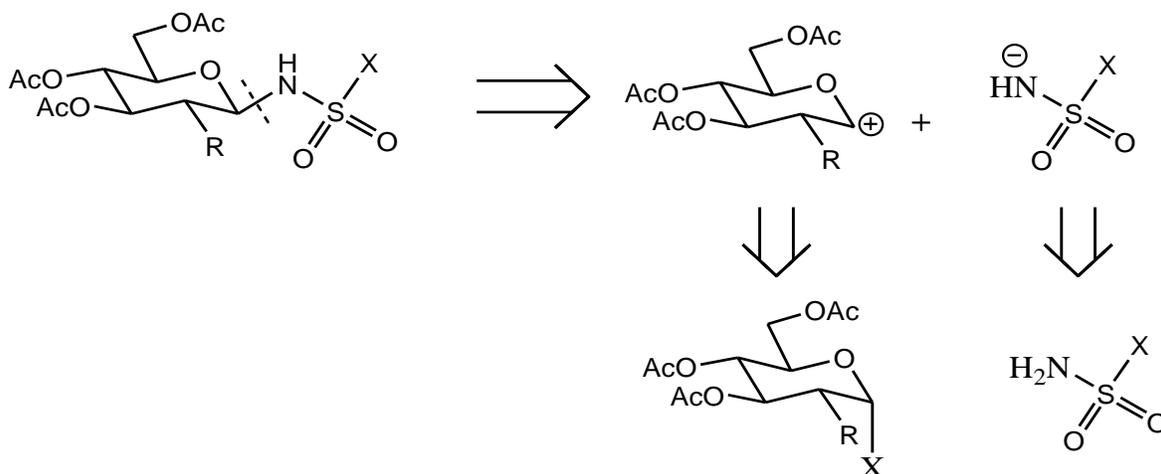


Figura 3.15. Análise retrossintética para obtenção de *N*-glicosilssulfonamidas por condições clássicas de glicosilação de fenóis.

Foram utilizadas condições de glicosilação de fenóis com haletos de glicosila descritas na literatura e nomeadas de métodos 3 e 4, respectivamente.

3.4.2. Método 3: Condição de *N*-glicosilação 1^{58,59}

A primeira condição de *N*-glicosilação avaliada, foi a reação por transferência de fase,^{58,59} que consiste em uma condição de reação com dois solventes imiscíveis, como CH₂Cl₂ e água. É utilizado um transferidor de fase, geralmente um sal de amônio quaternário, como carreador do ânion para a fase orgânica, e uma base. Neste trabalho, foram utilizados os haletos de glicosila **23** ou **24** como eletrófilos, brometo de tetrabutilamônio como transferidor de fase e a sulfonamida adequada como nucleófilo. Na condição utilizando solução aquosa de NaOH 10%, observou-se uma rápida degradação dos haletos de glicosila. Foi possível a obtenção de **3** e **5**, porém, os rendimentos foram apenas de 18% e 10% respectivamente. Os derivados naftalênicos não foram obtidos. Substituiu-se a base utilizada por carbonato de potássio (solução aquosa de K₂CO₃ 5%), com a finalidade de aumentar a resistência dos haletos no meio reacional. Houve um aumento significativo dos rendimentos de **3** e **5**, mas não foi possível a obtenção dos derivados naftalênicos desejados. Os esquemas de síntese estão apresentados na Figura 3.16.

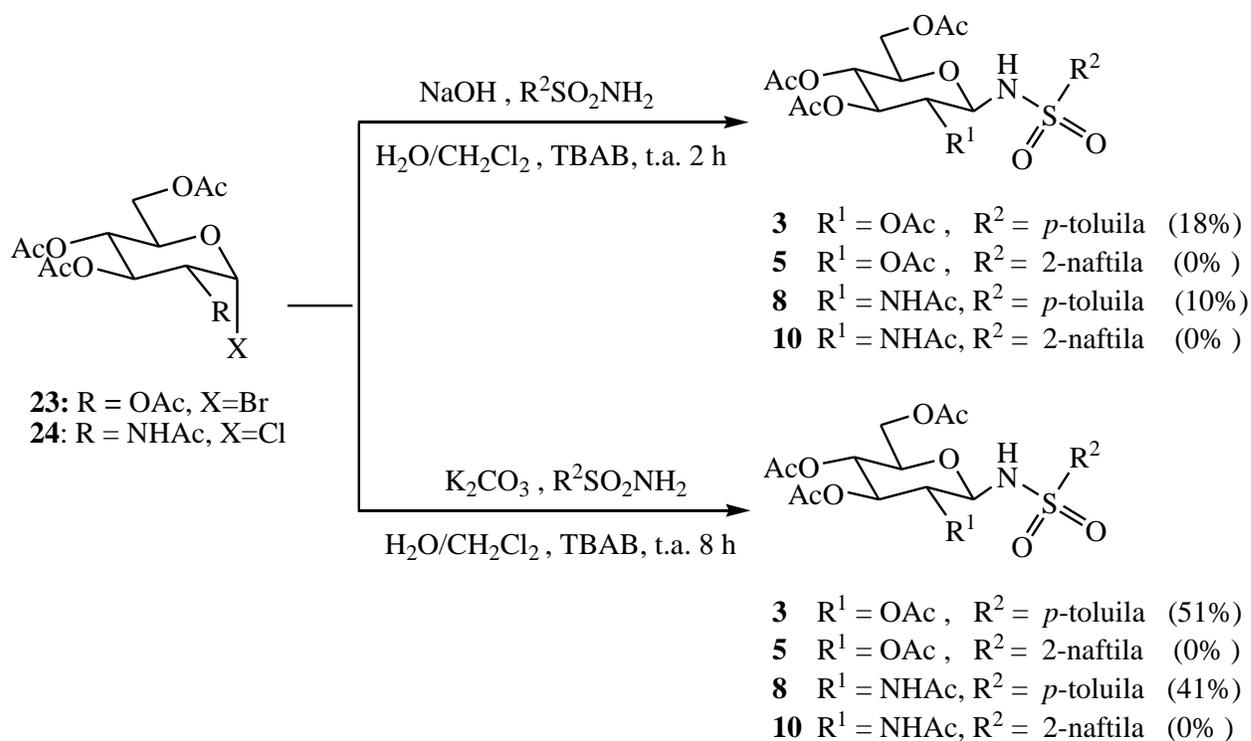


Figura 3.16. Esquemas de síntese utilizando o método 3.

Esse método não se mostrou interessante, pois a grande reatividade dos haletos de glicosila **23** e **24** conduziu à degradação do material de partida, formando o produto de hidrólise correspondente. Embora as *N*-glicosilssulfonamidas **3** e **8** tenham sido obtidas com rendimentos satisfatórios, não foi possível a obtenção dos derivados **5** e **10**, provavelmente pela menor reatividade dessas sulfonamidas por questões estéricas.

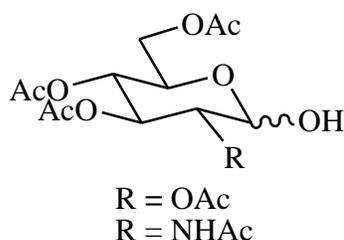


Figura 3.17. Produtos de hidrólise obtido pelo método 3.

3.4.3. Método 4: Condição de *N*-glicosilação ⁶⁰

Outro método avaliado foi uma condição clássica de glicosilação de fenóis em MeCN anidro e carbonato de potássio em fase heterogênea, com a utilização de PEG₄₀₀₀.⁶⁰ Neste método, o PEG atua solvatando o cátion e aumentando o poder da base. Essa condição poderia reduzir a degradação dos haletos de glicosila, por se tratar de um sistema anidro. Esse procedimento foi estudado a partir dos haletos de glicosila **23** e **24**, com as sulfonamidas adequadas para obtenção de **3**, **5**, **8** e **10**. O esquema de síntese está representado na Figura 4.16.

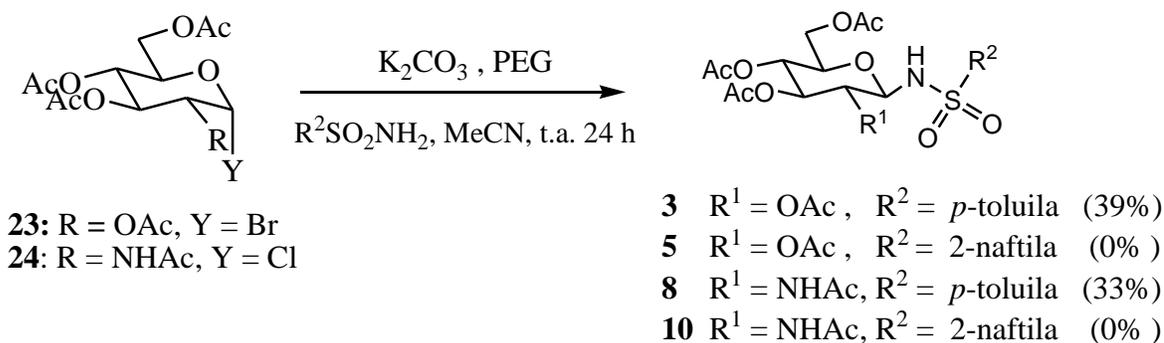


Figura 3.18. Esquema de síntese utilizando o método 4.

Esse método foi ainda menos interessante do que o método 3, pois os rendimentos para síntese de **3** e **8** foram inferiores aos rendimentos obtidos pelos outros métodos, com maiores tempos de

reação. O mesmo problema de degradação foi observado nesse processo, o que impediu a obtenção de **5** e **10**. Uma hipótese que pode explicar isso, é a menor solubilidade do carbonato de potássio, pois nessa condição foi utilizado em fase heterogênea.

3.4.4. Método 5: Obtenção do sal de amônio

Considerando que a baixa reatividade dos cloretos de naftalenossulfonila levou à anomerização das glicosilaminas **27** e **28** pelo método 1, foi planejada uma alteração no referido método. A modificação, denominada método 5, consistiu na conversão de **25** e **26** nos sais de amônio correspondentes **30** e **31**, por hidrogenação dos respectivos derivados azidos (**25** e **26**), na presença de ácido *p*-toluenossulfônico, seguida da reação daqueles com os respectivos cloretos de sulfonila em diclorometano, com adição gradual de trietilamina. Os sais de amônio **30** e **31** são obtidos como anômeros β , puros, tanto pelo fato de os precursores azido serem de configuração β , bem como pelo fato de que a protonação previne a anomerização. Além disso, sais de amônio adotam preferencialmente a posição β , pelo efeito anomérico reverso.⁶¹ A adição gradual de trietilamina levaria à formação de pequenas quantidades de amina livre, que reagiria mais rapidamente com os cloretos de sulfonila, proporcionalmente em excesso no meio. Com essa modificação, finalmente foi possível obter *N*-glicosilssulfonamidas na forma anomérica β com bons rendimentos. Como esperado, as sulfonamidas **3** e **8** também foram obtidas com rendimentos comparáveis àqueles obtidos pelo método 1. O esquema de síntese está representado na Figura 3.17.

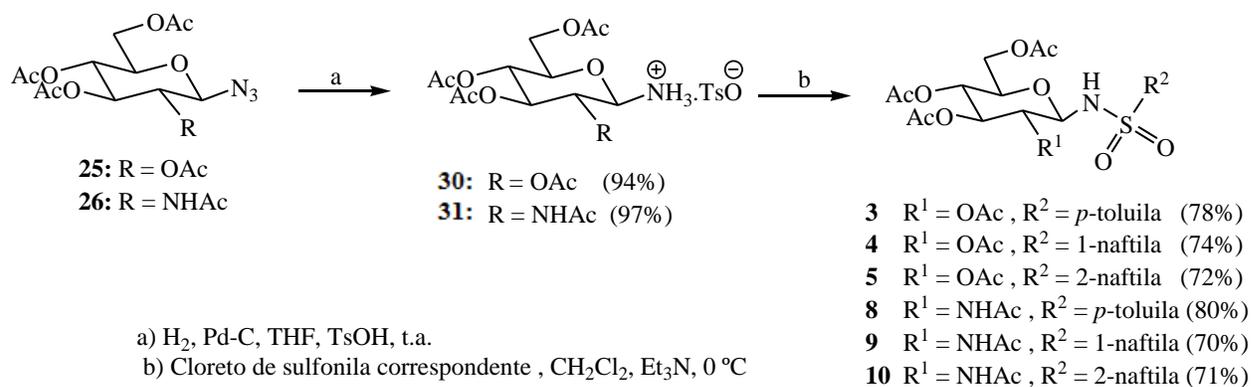


Figura 3.19. Esquema de síntese de *N*-glicosilssulfonamidas utilizando o método 5.

Os mecanismos propostos para formação dos sais de amônio β (**30** e **31**) estão apresentados na Figura 3.20.

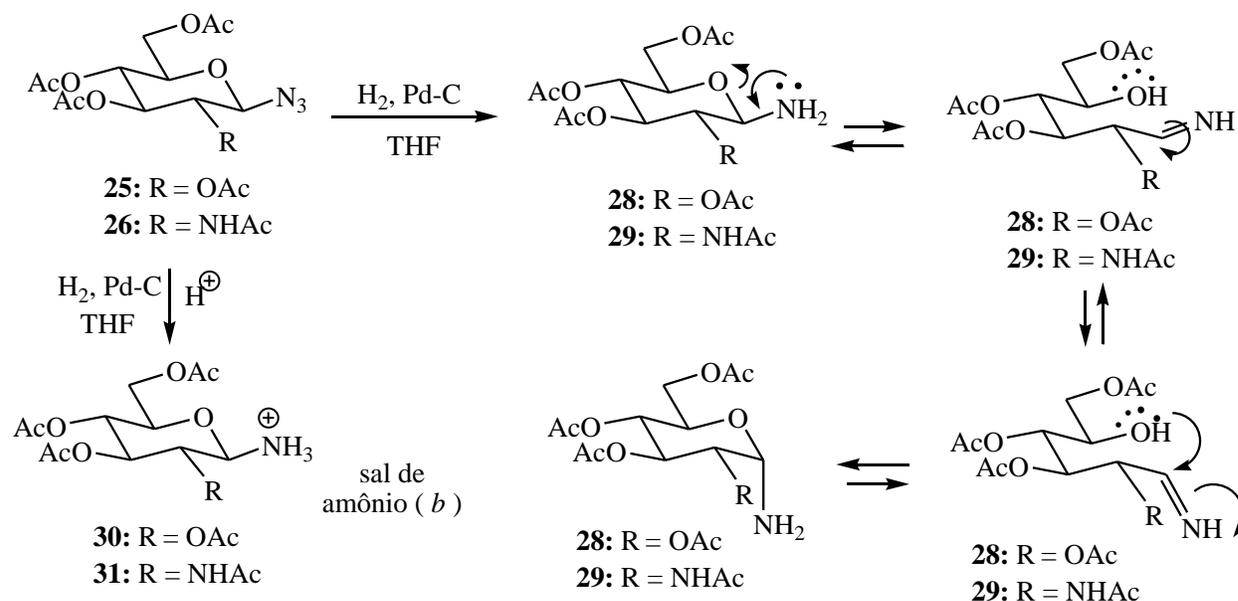


Figura 3.20. Propostas mecanísticas para as formações de **31** e **32**.

A comparação dos resultados obtidos dos cinco métodos estudados está sumariada na Tabela 3.2.

Tabela 3.2. Análise comparativa dos métodos utilizados.

Métodos	Tempo de reação / h	5 (%)	10 (%)
1 - Glicosilamino	2-5	44	45
2 - BF ₃ .Et ₂ O	24	75	-
3- Transferência de fase	8	-	-
4 - PEG ₄₀₀₀	24	-	-
5 - Sal de amônio	5	72	71

O novo procedimento desenvolvido durante esse trabalho para a síntese de *N*-glicosilssulfonamidas, denominado método 5, resultante da modificação do método 1, permitiu a síntese de *N*-glicosilssulfonamidas naftalênicas com rendimentos significativamente superiores.

3.5. Síntese de 11-20 pelo método de Zémplen^{62,63}

A desacetilação das *N*-glicosilssulfonamidas **1-10** permitiu a obtenção de seus respectivos derivados desacetilados **11-20** por meio do método de Zémplen,^{62,63} que consiste em uma metodologia suave de desproteção por transesterificação com metóxido de sódio em metanol. O esquema de síntese está apresentado na Figura 3.21.

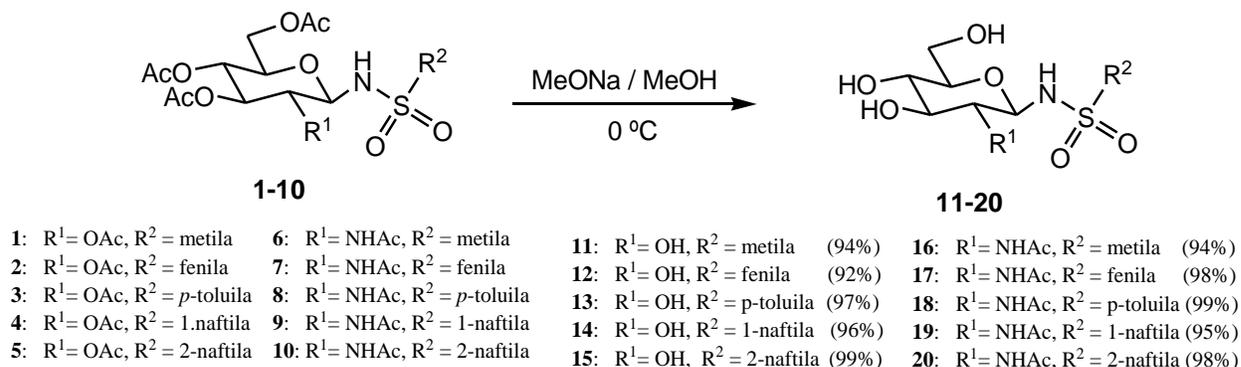


Figura 3.21. Esquema de síntese para obtenção das *N*-glicosilssulfonamidas **11-20**.

Todas as *N*-glicosilssulfonamidas desacetiladas **11-20** foram obtidas por essa metodologia com rendimentos superiores a 92%, inclusive para os derivados de *N*-acetilglicosamina, contendo a amida em C-2, que resistiu à condição utilizada.

3.6. Caracterizações das *N*-glicosilssulfonilaminas 1-20

Todas as *N*-glicosilssulfonilaminas obtidas foram caracterizadas por faixa de fusão, poder rotatório específico (experimentos realizados à temperatura de 22 °C), espectroscopia no infravermelho, espectrometria de RMN de ¹H, de ¹³C e subespectro DEPT 135. As atribuições dos sinais de RMN de ¹H e ¹³C foram realizadas com auxílio dos mapas de contornos COSY e HMQC. Os respectivos dados estão apresentados na parte experimental (página 47). Como exemplo, serão apresentadas as caracterizações das *N*-glicosilssulfonamidas inéditas **4** (peracetilada) e **14** (desacetilada).

No espectro no infravermelho de **4** pode ser observada uma banda na região de 3370 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N-H de C-1 (sulfonamida), em 1743 cm^{-1} uma banda característica do estiramento da ligação C=O (éster); em 1367 e 1169 cm^{-1} bandas referentes aos estiramentos da ligação S=O, uma banda atribuída para estiramentos da ligação C-O em 1034 cm^{-1} . Também se pode observar uma banda em 1210 cm^{-1} relativo ao estiramento da ligação C-O de ésteres.

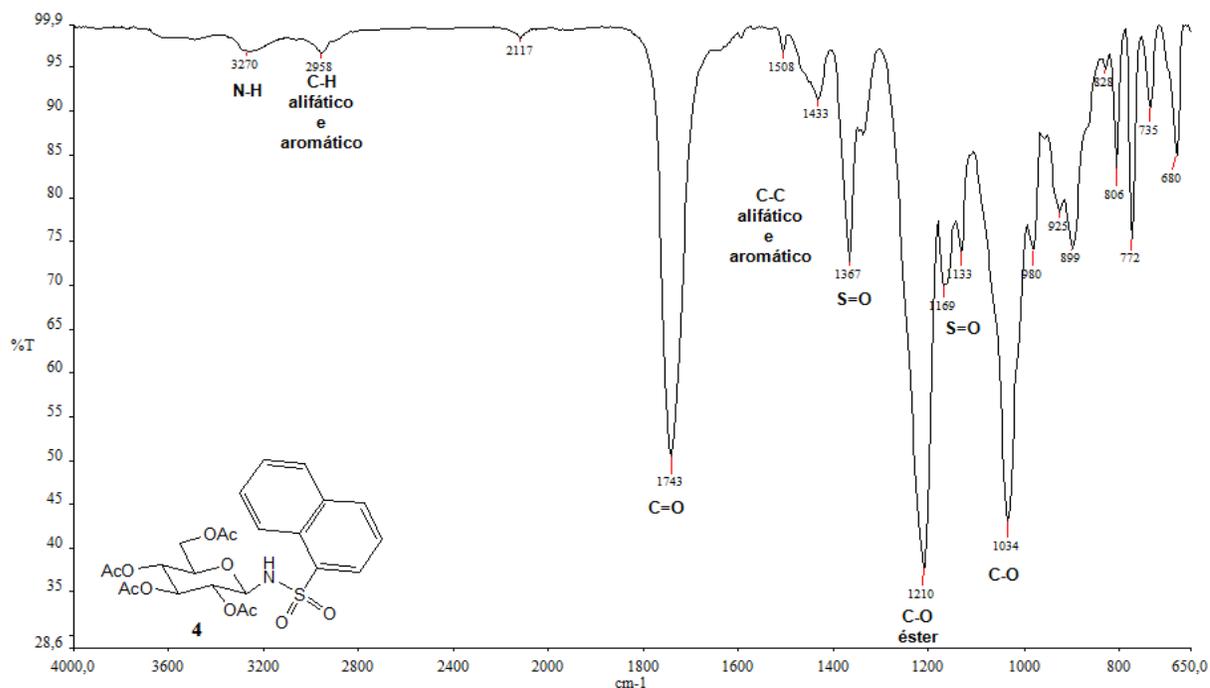


Figura 3.22. Espectro no infravermelho de **4**.

No espectro de RMN de ^1H de **4** podem-se observar sinais referentes aos hidrogênio naftalênicos e ao NH de C-1 entre δ 8,56 e δ 7,15. O sinal do hidrogênio ligado ao carbono anomérico foi observado em δ 4,93, um tripleto com constante de acoplamento $^3J_{1-2} = 9,3\text{ Hz}$. Entre δ 5,15 e δ 4,66 podem-se observar os sinais de H-2, H-3, e H-4 (três tripletos) e em δ 3,56 o duplo duplo duplo, característico de H-5. Entre δ 2,0 e δ 1,9 observam-se os quatro simpletos referentes aos doze hidrogênios do tipo COCH_3 . Nos espectros de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 parcial de **4** podem-se observar, entre δ 170 e δ 169, quatro sinais referentes às carbonilas do grupo acetila, entre δ 136 e δ 124 os sinais referentes aos carbonos naftalênicos. Foram observados, também, o sinal referente ao carbono anomérico em δ 82,58, entre δ 77,30 e δ 61,47 os sinais de C-2-C-6 e entre δ 20 e δ 19 os quatro sinais referentes a COCH_3 (Figura 3.23, página 38).

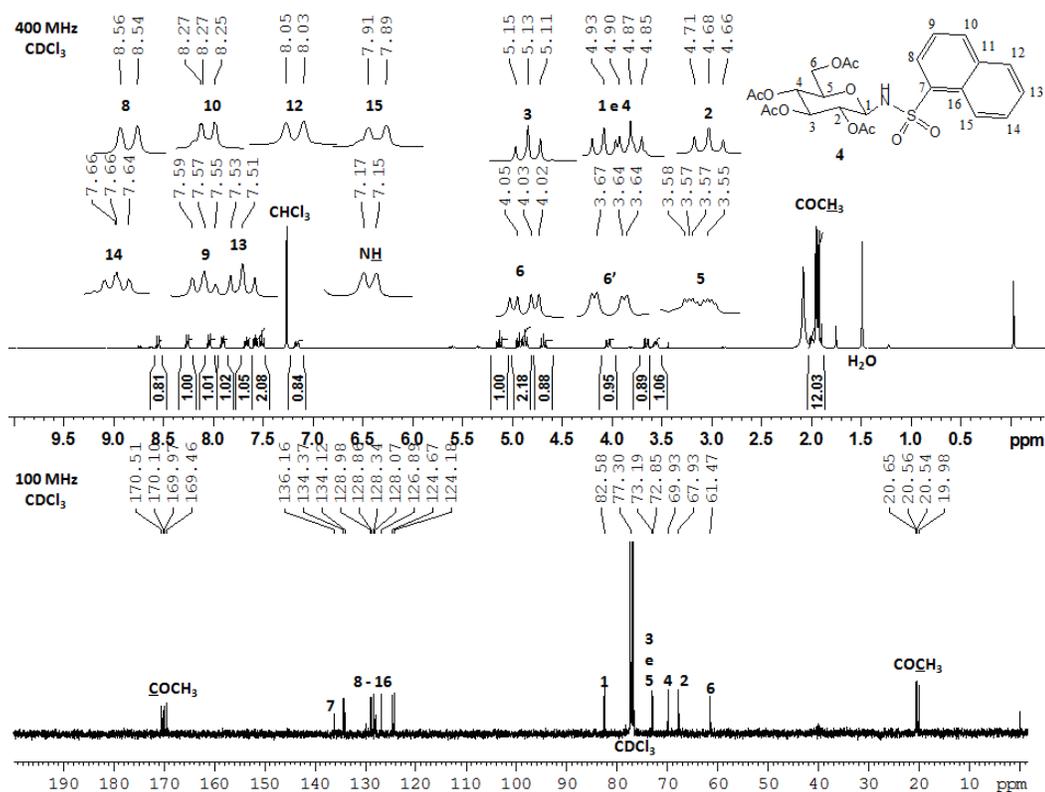


Figura 3.23. Espectro de RMN de ¹H (a 400 MHz), de ¹³C e subspectro parcial DEPT 135 (a 100 MHz) de **4** (CDCl₃).

Os dados de RMN completos de **47** estão relatados na parte experimental (página 63).

No espectro no infravermelho de **14** pode-se observar uma banda larga em 3269 cm⁻¹, característica dos estiramentos das ligações O-H e N-H. Aliado a isto não são observadas as duas bandas típicas de carboidratos peracetilados, em torno de 1740 cm⁻¹ (estiramento da ligação C=O de éster) e 1200 cm⁻¹ (estiramento da ligação C-O de éster), o sugere o sucesso na obtenção de **14** (Figura 3.24, página 39).

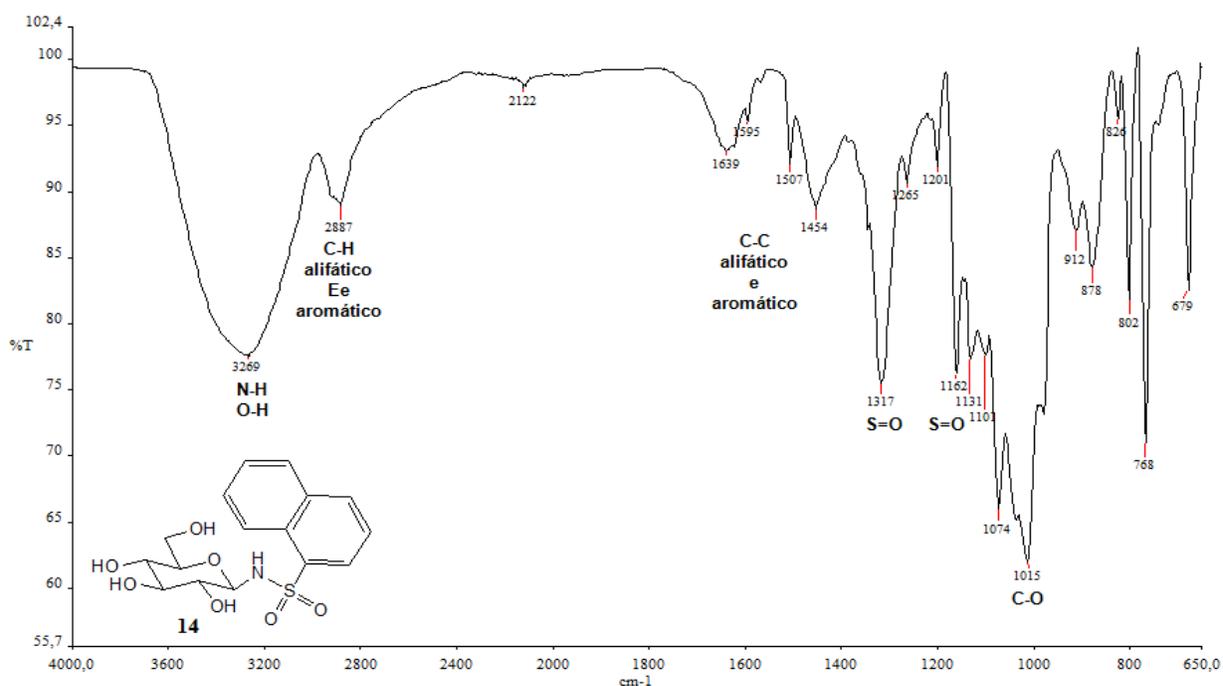


Figura 3.24. Espectro no infravermelho de **14**.

Na comparação dos espectro de RMN de ^1H de **4** e **14**, podem-se observar, no segundo, a presença dos sinais em δ 5,99 e δ 4,83, correspondentes aos hidrogênios das hidroxilas livres de **14** (com $^3J = 5$ Hz, típico de O-H). Não são observados os sinais referentes aos hidrogênios COCH_3 , o que sugere a desacetilação de **4**, com obtenção de **14**. Pois todos os demais sinais são coerentes com essa substância. Na comparação do espectro de RMN de ^{13}C de **4** com **14** não são observados, no segundo, os sinais na região de δ 170 (carbonila de éster), bem como os sinais de COCH_3 , em torno de δ 20. Todos os sinais observados são coerentes com **14**, o que confirma a sua obtenção, conforme apresentado na Figura 3.25 (página 40).

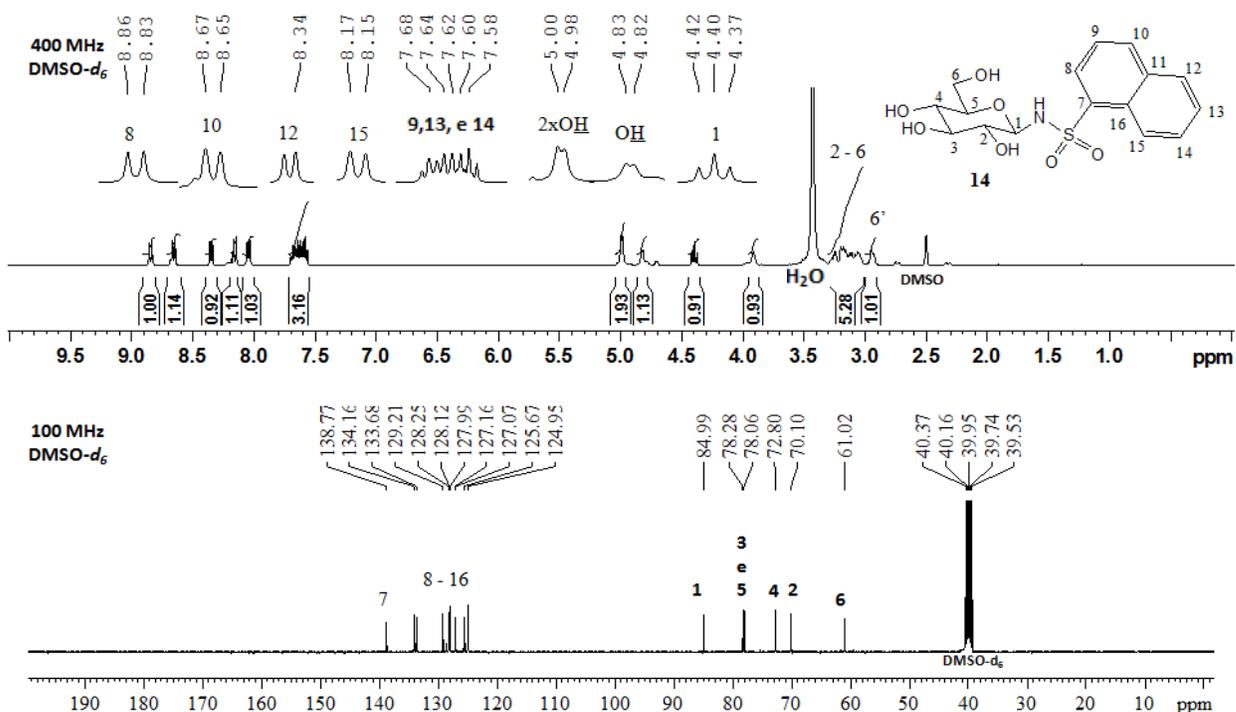


Figura 3.25. Espectros de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C (a 100 MHz) de **14** ($\text{DMSO-}d_6$).

Os dados de RMN completos de **47** estão relatados na parte experimental (página 65).

3.7. Tentativas de obtenção de *N*-glicosilssulfoniliminas a partir da oxidação de C-1

Como já relatado, o PUGNac e seus derivados foram sintetizados por uma rota que consiste na formação de uma oxima como intermediário chave, conforme ilustrado no esquema simplificado da Figura 3.26.³³

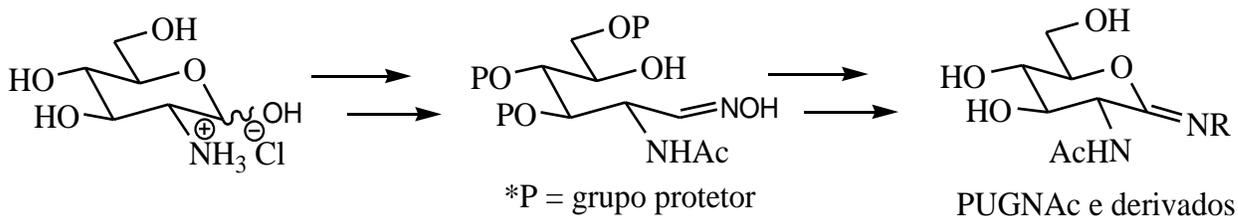


Figura 3.26. Rota de síntese simplificada do PUGNac e derivados.

Neste trabalho, a nova rota de síntese proposta para a série de análogos do PUGNac (*N*-glicosilssulfoniliminas) teve como etapa chave a oxidação inédita de C-1 em *N*-

glicosilssulfonamidas. Para um estudo inicial dessa reação, foram selecionadas condições clássicas de oxidação de álcoois a cetonas. Esse estudo foi realizado com os derivados **3** e **8**. O mecanismo geral da oxidação de álcoois e a proposta mecanística para essa oxidação em *N*-glicosilssulfonamidas estão apresentados na Figura 3.27.

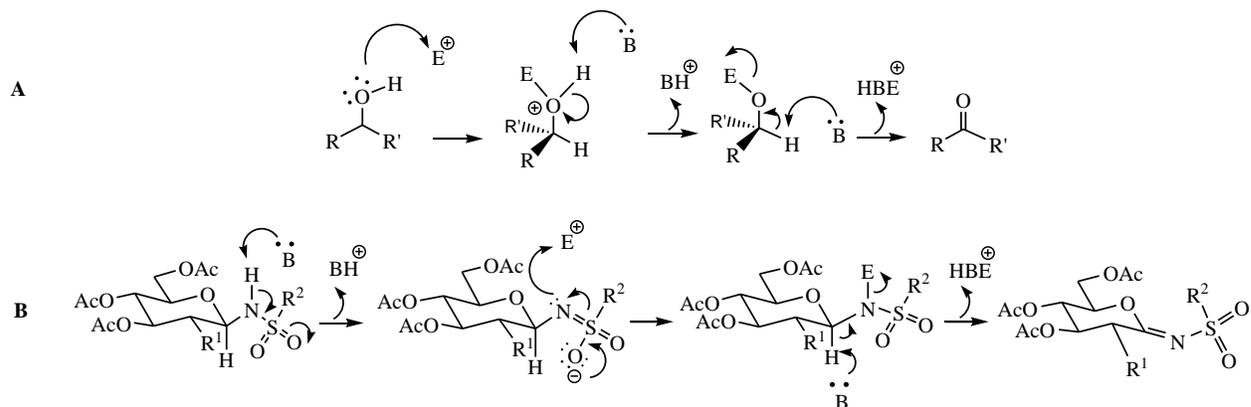


Figura 3.27. A. Mecanismo geral para oxidação de álcoois; B. Proposta de mecanismo para oxidação de *N*-glicosilssulfonamidas.

O derivado de *N*-acetilglicosamina **8** contém um grupo acetamido em C-2, que poderia gerar uma reação indesejada, conforme ilustrado na Figura 3.28.

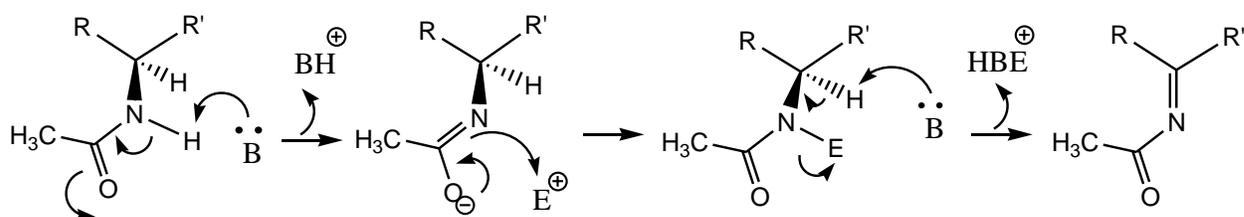


Figura 3.28. Mecanismo proposto para a reação indesejada possível para derivados de *N*-acetilglicosamina.

Como os derivados de *D*-glicose não possuem o grupo acetamido em C-2, a utilização do derivado **3** em paralelo a **8** também serviu como monitoramento desse possível problema.

Nenhuma condição avaliada promoveu a oxidação planejada em C-1. A condição de Jones, que consiste na utilização de óxido crômico e ácido sulfúrico, para formação, *in situ*, de ácido

crômico, conduziu à degradação completa dos materiais de partida, provavelmente por se tratar de uma condição drástica. Nas demais condições utilizadas, os materiais de partida **3** e **8** foram recuperados após elaboração e purificação com proporções superiores a 80% (Tabela 3.3). Com base nesses resultados, foram selecionadas outras condições de oxidação, como a condição relatada por Muramashi e colaboradores,⁶⁴ que promoveram a formação de iminas a partir de aminas por catálise com complexo de rutênio, ou a condição relatada por Fan e colaboradores, que realizaram a síntese de sulfoniliminas, a partir de sulfonamidas com diacetato de iodofenila (PIDA) e iodo molecular.⁶⁵ Outro método investigado foi a oxidação radicalar com AIBN/NBS.⁶⁶ Foram realizadas também adaptações de métodos, como alterações de temperatura ou aumento da quantidade equimolar de catalisadores em relação aos métodos descritos na literatura, mas em nenhuma condição de oxidação estudada foi possível a obtenção das *N*-glicosilssulfoniliminas planejadas. Todos os resultados estão relatados na Tabela 3.3.

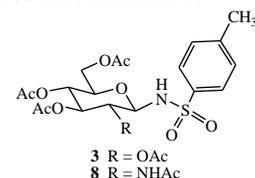


Tabela 3.3. Estudo de oxidação realizado com as *N*-glicosilssulfonamidas **3** e **8**.⁶⁴⁻⁷²

Oxidante	Solvente	Temperatura / °C	Tempo de reação	Resultado
KBrO ₃	THF / H ₂ O	t. a.	48 h	Recuperação do m. p.
CrO ₃	THF / H ₂ O	60	48 h	Recuperação do m. p.
		t.a.	48 h	
		60	48 h	
CrO ₃ / H ₂ SO ₄ (Jones)	Acetona	0	8 h	Degradação do m. p.
PCC	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24 h	Recuperação do m. p.
Benzoquinona	EtOH	Refluxo	8 dias	Recuperação do m. p.
DDQ	MeCN	Refluxo	24 h	Recuperação do m. p.
(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	MeCN	t.a.	48 h	Recuperação do m. p.
		Refluxo	30 h	
I ₂ , K ₂ CO ₃	THF / H ₂ O	t.a.	36 h	Recuperação do m. p.
		50	24 h	
RuCl ₂ (PPh ₃) ₃ , <i>tert</i> -BuOOH PIDA	Benzeno	t. a.	72 h	Recuperação do m. p.
		t.a.	24 h	
	CH ₂ Cl ₂	Refluxo	24 h	Recuperação do m. p.

Tabela 3.3. Estudo de oxidação realizado com as *N*-glicosilssulfonamidas **3** e **8** (continuação).

Oxidante	Solvente	Temperatura / °C	Tempo de reação	Resultado
PIDA, DBU	Tolueno	t.a.	72 h	Recuperação do m. p.
		80	24 h	Produto de hidrólise
PIDA, I ₂	AcOEt	t.a.	30 h	Recuperação do m. p.
		50	24 h	
DBU, I ₂	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24 h	Recuperação do m. p.
AIBN / NBS	Benzeno	Refluxo	24 h	Recuperação do m. p.
*NaOH, I ₂	H ₂ O	t.a.	6 h	Recuperação do m. p.

* Esse estudo foi realizado com os derivados desacetilados **13** e **18** (solubilidade em água).

Todas as tentativas de oxidação foram monitoradas por CCD e, após a elaboração, os produtos brutos foram purificados por recristalização ou cromatografia em camada de sílica (CCS). Os materiais recuperados foram confirmados após avaliação por espectroscopia no infravermelho, faixa de fusão e espectrometria de RMN de ¹H e de ¹³C. Na condição com PIDA e DBU sob aquecimento foram obtidos os respectivos produtos de hidrólise em C-1.

3.8. Ensaios biológicos

As substâncias **11-20**, em que os carboidratos apresentam as hidroxilas livres, são inibidores enzimáticos potencias, ao passo que os derivados peracetilados **1-10**, precursores sintéticos daqueles, seriam pró-fármacos, isto é, substâncias inativas *per se* que seriam ativadas *in vivo* por processos enzimáticos, no caso, pela ação de esterases. De fato, há vários relatos na literatura em que derivados peracetilados de carboidratos apresentam atividade *in vivo* superior à dos derivados correspondentes desacetilados.⁷³⁻⁷⁵ Isto tem sido atribuído ao fato de que os derivados acetilados, mais lipofílicos, atravessariam mais facilmente as membranas celulares e, uma vez no interior das células, seriam convertidos nos seus respectivos derivados hidroxilados ativos pela ação de esterases.

A avaliação da atividade antifúngica de todas as substâncias foi realizada frente às cepas de cinco espécies de *Candida sp.* e duas espécies de *Cryptococcus sp.*, (Tabela 3. 4, página 45). O itraconazol, um antifúngico utilizado na clínica médica, foi utilizado como padrão.

Tabela 3. 4. Avaliação das atividades antifúngicas de **1-20** na concentração de 500 µg mL⁻¹. Resultados em % de inibição frente a cepas de *Candida sp* e *Cryptococcus sp*.

Compostos	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. Krusei</i>	<i>C. neoformans</i>	<i>C. gattii</i>
1	16,0	37,1	46,2	21,3	17,3	17,8
2	24,7	58,2	30,0	5,5	19,1	51,1
3	18,9	50,1	26,8	4,7	23,4	52,1
4	16,2	42,1	29,9	25,8	46,5	52,4
5	3,2	55,8	39,3	51,2	24,5	46,1
6	32,5	41,2	43,8	54,1	46,7	46,9
7	50,9	76,3	72,3	83,3	74,0	55,1
8	20,5	43,7	43,5	22,1	66,8	31,2
9	68,7	64,0	72,2	77,6	42,9	75,0
10	4,0	0,0	37,3	44,8	31,9	48,6
11	28,9	24,5	35,2	24,0	66,8	31,2
12	39,2	66,6	52,2	42,7	1,8	44,8
13	41,3	67,4	29,6	79,2	0,0	0,0
14	48,6	56,5	54,2	18,8	0,0	0,0
15	23,5	13,3	21,1	8,2	24,5	46,1
16	29,1	9,5	45,8	26,4	0,0	0,0
17	12,6	32,9	30,0	41,5	41,5	52,6
18	32,5	57,5	22,4	25,8	0,0	30,1
19	37,4	54,2	20,5	25,8	25,8	19,1
20	30,7	39,9	51,3	41,5	67,5	47,9
*Itraconazol	90,8	80,1	94,4	85,5	92,2	87,6

* Controle positivo dos ensaios realizados.

Em destaque estão demarcados os resultados com resultado de inibição superior a 70%.

Como se pode observar, o itraconazol apresentou atividade antifúngica superior a todas as *N*-glicosilssulfonamidas sintetizadas, mas os derivados **7**, **9** e **13** apresentaram porcentagem de inibição superior a 70% para pelo menos uma cepa fúngica, sendo que o derivado **7**, interessante, apresentou atividade para quatro cepas diferentes. Os resultados dos ensaios de CIM estão relatados na Tabela 3. 5.

Tabela 3. 5. Avaliação das concentrações inibitória mínima (CIM) das substâncias **7**, **9** e **13** frente a cepas de *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. neoformans*, *C. gatti*.

Compostos	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. neoformans</i>	<i>C. gatti</i>
7	>500	500	>500	>500	-
9	-	>500	>500	-	>500
13	-	-	>500	-	-

Com base nestes resultados, pode-se propor que nenhuma das vinte substâncias dessa série possui atividade significativa frente às cepas testadas, no entanto, isso não descarta a possibilidade de seu potencial como um inibidor enzimático, pois isto pode ser relacionado também com questões de farmacocinética. Mas a inibição enzimática *per se* pode resultar em um novo protótipo para o desenvolvimento de inibidores potenciais.

Além disso, o interesse biológico nessa classe de compostos ainda é grande, pois, como já foi discutido, a bioatividade de *N*-glicosilssulfonamidas vêm sendo amplamente estudada, com diversos relatos de suas atividades, como atividade anti-inflamatória, antibacteriana e sua utilização como bioisótero em *N*-glicosilamidas em peptídeos e proteínas.^{9,11,13,14,36}

Como não foi possível a obtenção de *N*-glicosilssulfoniliminas e as *N*-glicosilssulfonamidas não apresentaram atividades antifúngicas nos ensaios avaliados, planejou-se a síntese de um aza-açúcar, potente inibidor de hexosaminidases,⁷⁶ por uma nova rota. Esse aza-açúcar serviria também como material de partida para a síntese de pseudo-dissacarídeos, potenciais inibidores de quitinases. Figura 3.29.

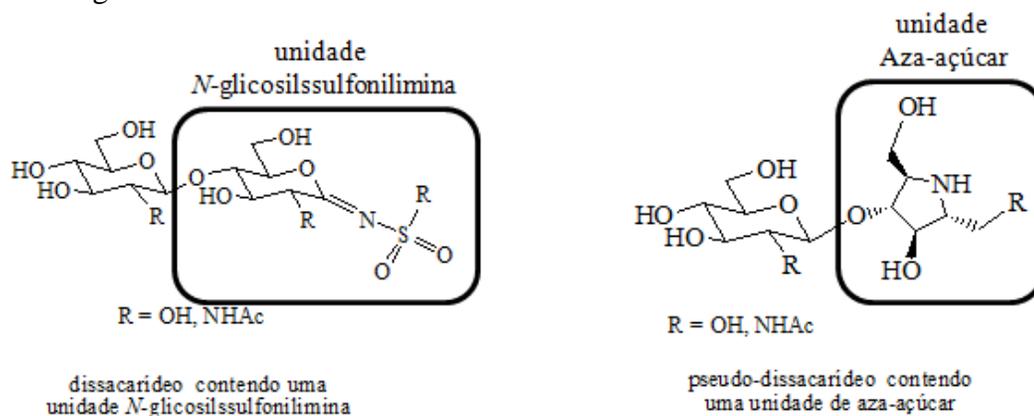


Figura 3.29. Fórmulas moleculares dos dissacarídeos e pseudo-dissacarídeos planejados.

Esse assunto será abordado no capítulo dois desta tese.

4. CONCLUSÃO

Foram sintetizadas vinte *N*-glicosilssulfonamidas derivadas de D-glicose e *N*-acetilglicosamina, dez peracetiladas **1-10** e os respectivos correspondentes desacetilados **11-20**, sendo doze delas inéditas: **4, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 17-20**.

Embora essas substâncias não tenham apresentado atividade antifúngica nos ensaios realizados, isso não descarta a possibilidade de aplicação como um potencial de inibidor enzimático, uma vez que a atividade no micro-organismo envolve outros fatores mais complexos, como a farmacocinética, mas é importante a avaliação de inibição enzimática dessas substâncias pela possibilidade do desenvolvimento de um novo protótipo para os estudos. Existe ainda um grande interesse biológico nessa classe, pois *N*-glicosilssulfonamidas têm se apresentado como uma classe de compostos bioativos em diversos relatos na literatura.

Neste trabalho, também foi realizado um estudo para obtenção de *N*-glicosilssulfonamidas naftalênicas em sua forma anomérica β com bons rendimentos. Pelo método 1, todas as substâncias planejadas foram obtidas, mas com baixos rendimentos para os derivados naftalênicos (**4, 5, 9 e 10**). Embora o método 2 tenha possibilitado a obtenção de *N*-glicosilssulfonamidas com um número reduzido de etapas, ele não se mostrou eficiente para derivados de *N*-acetilglicosamina. A utilização das condições clássicas de glicosilação de fenóis (métodos 3 e 4) foi interessante, mas não permitiu a obtenção de derivados naftalênicos. Um novo procedimento, denominado no presente trabalho de método 5, resultante de modificação do método 1, permitiu a obtenção das *N*-glicosilssulfonamidas naftalênicas com rendimentos significativamente superiores àqueles obtido com o método 1, sendo, portanto, um novo procedimento para a obtenção de glicosilssulfonamidas.

Além do mais, foi realizado um estudo de oxidação de *N*-glicosilssulfonamidas e, dentro de todas as condições avaliadas, não foi possível a obtenção de *N*-glicosilssulfoniliminas. Como nenhuma *N*-glicosilssulfonamida sintetizada apresentou atividade antifúngica nos ensaios avaliados e não foi possível a obtenção das *N*-glicosilssulfoniliminas, como proposto, planejou-se a substituição da unidade *N*-glicosilssulfonilimina do dissacarídeo por uma unidade aza-açúcar, potente inibidor de hexosamidases, tema que será abordado no capítulo 2.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Materiais e métodos gerais

Os reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos das empresas Sigma Aldrich ou Merck. Os solventes utilizados neste trabalho foram obtidos comercialmente das empresas F. Maia, Synth e Merck. Todos os solventes foram previamente destilados e tratados segundo procedimentos descritos na literatura.^{77,78}

Os materiais sintetizados neste trabalho foram caracterizados pelas seguintes técnicas: faixa de fusão, poder rotatório específico, espectrometria de RMN, espectroscopia na região do infravermelho, para atribuição estrutural e de suas propriedades físico-químicas.

As faixas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF 301 (Laboratório de Química Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, UFMG) e não foram corrigidas.

Os espectros no infravermelho foram obtidos em aparelho Spectrum One, Perkin-Elmer com sistema ATR (Laboratório de Química Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, UFMG).

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram registrados em aparelhos Bruker Avance DPX-200 e Bruker Avance DRX-400 do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução – LAREMAR, do Departamento de Química, ICEX, UFMG. Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano (TMS) ou o sinal do respectivo solvente. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. Para processar os espectros utilizaram-se os programas BRUKER TOPSPIN 2.1 e 3.1.

A numeração atribuída aos átomos de hidrogênio e carbono de todas as estruturas químicas presentes neste trabalho foi realizada para facilitar a identificação dos sinais nos espectros; não há nenhuma correlação com a nomenclatura IUPAC. O cálculo das constantes de acoplamento (J) foi realizado no próprio programa Topspin.

A evolução das reações foi acompanhada por cromatografia em camada delgada de sílica (CCD) com 0,25 mm de espessura de sílica (sílica gel 60G Merck) utilizando-se como revelador vapor de iodo, solução etanólica de ninidrina 0,3% p/v, solução etanólica de ácido sulfúrico 15% v/v. As purificações por cromatografia em coluna de sílica (CCS) foram realizadas com sílica gel 60 (0,063-0,200 mm/70-230 mesh Merck).

5.2. Procedimentos

5.2.1. Síntese de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- β -D-glicopirranose (**21**)

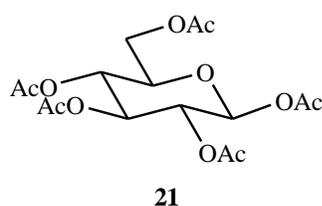


Tabela 5.1. Condições utilizadas para obtenção de **21**.

Reagentes	Quantidade	MM /g mol ⁻¹	n /mmol	eqM
D-glicose	5g	180,06	27,77	1
AcONa	4g	82,03	48,76	1,75
Ac ₂ O*	25 mL	102,09	264,47	9,52

* densidade: 1,082 g mL⁻¹

Em um gral de vidro, foram triturados 4 g de acetado de sódio e 5 g de D-glicose. Transferiu-se o material para um balão de fundo redondo de 250 mL e adicionaram-se 25 mL de Ac₂O. A mistura foi mantida sob agitação magnética e aquecimento de 100°C por 3 horas. O monitoramento da reação foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD – Hexano: AcOEt 6:4). O produto bruto foi vertido em um bquer contendo cerca de 20 g de gelo pilado e mantido sob agitação magnética por cerca de 1 hora. O precipitado branco formado foi filtrado e recristalizado em EtOH. Foram obtidos 9,5 g de **21** (88%). Além disso, quantidades adicionais foram preparadas pelo mesmo procedimento.

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₁₆H₂₂O₁₁

Massa Molar: 390,12 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 129,1-129,8 °C (observado); 131 – 132 °C (literatura)⁴⁸

IV($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2969 (C-H); 1738 (C=O), 1219 (C-O, éster), 1034 (C-O). Espectro no **Anexo 1**, página 197.

5.2.2. Síntese de 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopirranose (**22**)

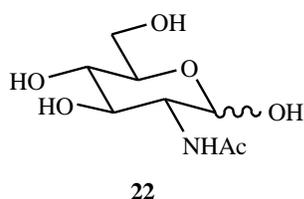


Tabela 5.2. Condições utilizadas para obtenção de **22**

Reagentes	quantidade	MM /g mol ⁻¹	n /mmol	eqM
Cloridrato de glicosamina	5 g	215,05	23,25	1
KOH	1,33 g	55,96	23,73	1,02
Ac ₂ O*	4 mL	102,09	35,27	1,56

* densidade: 1,082 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 250 mL foram adicionados 1,33 g de hidróxido de potássio em 50 mL de metanol e a mistura foi mantida sob agitação magnética por cerca de cinco minutos até a completa solubilização. Em seguida, foram adicionados 5 g de cloridrato de glicosamina e após cerca de 10 minutos adicionaram-se 4 mL de anidrido acético. A mistura foi mantida sob agitação magnética por cerca de 1 hora. O monitoramento da reação foi feito por CCD (AcOEt: MeOH 1:1). O precipitado branco formado foi filtrado a vácuo e lavado com metanol gelado. Foram obtidos 3,92 g de **22** (98%). Quantidades adicionais foram preparadas pelo mesmo procedimento.

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₈H₁₅NO₆

Massa Molar: 221,09 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 209,1-211,4 °C (observado); 211°C (literatura)⁴⁸

IV($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3320 (OH), 2968 (C-H); 1625 (C=O amida). Espectro no **Anexo 1**, página 197.

5.2.3. Síntese de brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glicopiranosila (23)

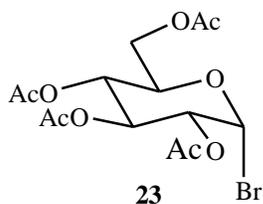


Tabela 5.3. Condições utilizadas para obtenção de 23.

Reagentes	quantidade	MM /g mol ⁻¹	n /mmol	eqM
21	4 g	390,12	10,25	1
HBr/Ac ₂ O* (HBr/AcOH)	9 mL / 41 mL	81 / 102,09	-	-

* densidade: 1,082 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foi preparada uma solução de HBr/AcOH pela adição, gota a gota, com o auxílio de um funil de adição, de 9 mL de solução aquosa de HBr (48% p/v) em 41 mL de anidrido acético a 0 °C (banho de gelo) sob agitação magnética. O monitoramento da reação foi feito por CCD (Hexano:AcOEt 7:3). A mistura foi vertida em um béquer contendo cerca de 20 g de gelo pilado e foram feitas três extrações com 20 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com duas frações de 20 mL de solução saturada de NaHCO₃ e duas frações de 20 mL de água. Em seguida, a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ e filtrada. Foram obtidos 3,95 g (94%) de um sólido branco. O produto bruto foi utilizado na etapa seguinte. Quantidades adicionais foram preparadas pelo mesmo procedimento.

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₉O₉Br

Massa Molar: 411,02 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 85,5-87,2 °C (observado); 86-89 °C (literatura)⁴⁸

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2963 (C-H alifático); 1738 (C=O éster). Espectro no **Anexo 1**, página 198.

5.2.4. Síntese de cloreto de 2-acetamido-1,2-didesoxi-3,4,6-tri-*O*-acetil- α -D-glicopiranosila (24)

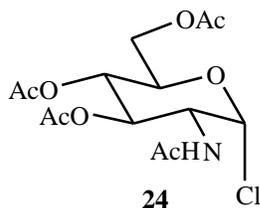


Tabela 5.4. Condições utilizadas para obtenção de **24**.

Reagentes	quantidade	MM /g mol ⁻¹	n /mmol	eqM
22	2 g	221,09	5,47	1
AcCl*	5 mL	78,5	70,70	13

* densidade: 1,11 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 2 g de **22**. O frasco foi vedado com septo de borracha sob atmosfera de nitrogênio e o material foi mantido a -15 °C (banho de gelo, acetona e NaCl). Com auxílio de seringa graduada, foram adicionados 5 mL de cloreto de acetila e a mistura foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por 48 horas. Em seguida, abriu-se o sistema, adicionaram-se 20 mL de CH₂Cl₂ e o material foi colocado, posteriormente, lavou-se essa fase orgânica com 20 mL de água destilada. Na sequência a fase orgânica resultante foi lavada com três frações de 15 mL solução saturada NaHCO₃ e com uma fração de 20 mL de solução satura de NaCl. Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se até a obtenção de cerca de 4 mL de solução (10% do volume). Adicionaram-se 20 mL de Et₂O e, com um auxílio de um bastão de vidro, foi feito um início de cristalização. O sistema foi vedado e deixado em repouso no freezer por cerca de doze horas. Em seguida, filtrou-se o sólido obtido. Foram obtidos 2,44 g de **24** (74%). Quantidades adicionais foram preparadas pelo mesmo procedimento.

Aspecto: Sólido marrom claro

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₀ClNO₈

Massa Molar: 365,09 g mol⁻¹

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3240 (N-H); 3027 (C-H alifático); 1737 (C=O, éster); 1641 (C=O, amida). Espectro no **Anexo 1**, página 198.

5.2.5. Síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-azido-1-desoxi- β -D-glicopiranosose (**25**)

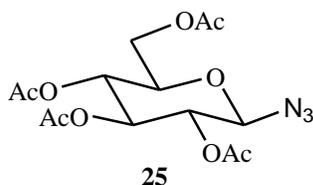


Tabela 5.5. Condições utilizadas para obtenção de **25**.

Reagentes	quantidade	MM /g mol ⁻¹	n /mmol	eqM
23	2 g	411,02	4,86	1
NaN ₃	632 mg	65,01	9,72	2

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 632 mg de azida de sódio em 5 mL de água destilada e verteu-se outra solução contendo 2 g **23** em 15 mL de acetona. A nova solução acetona/H₂O foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 3 horas. O monitoramento da reação foi feito por CCD (Hexano:ACOEt 6:4). Removeu-se a acetona sob fluxo de ar comprimido e foi observado a formação de um precipitado branco que foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada. Foram obtidos 1,48 g de **25** (77%). Quantidades adicionais foram preparadas pelo mesmo procedimento.

Aspecto: Sólido branco (agulhas brancas)

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₉O₉N₃

Massa Molar: 373,11 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 128,9-130,1 °C (observado); 129-130°C (literatura)⁷⁹

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2909, 2970 (C-H, alifático), 2117 (-N₃); 1732 (C=O, éster). Espectro no **Anexo 1**, página 199.

RMN: Tabela 5.5. e 5.6. Espectros no **Anexo 1**, página 182.

Tabela 5.6. Dados do espectro de RMN de ¹H de **25**.

Atribuição	δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J / Hz
H-1	4,64	d	1	9,3
H-2	4,94	t	1	9,3
H-3	5,21	t	1	9,3
H-4	5,08	t	1	9,3
H-5	3,80	ddd	1	4,8 (³ J ₅₋₆), 2,2 (³ J _{5-6'})
H-6	4,26	dd	1	12,32 (² J _{6-6'}), 4,8 (³ J ₆₋₅)
H-6'	4,15	dd	1	12,32 (² J _{6'-6}), 2,2 (³ J _{6'-5})
OCOCH ₃	2,08, 2,05, 2,01, 1,99	s	12	-

Tabela 5.7. Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **25**.

Atribuição	δ (ppm)	Número de carbonos
C-1	88,04	1
C-2	68,03	1
C-3	74,15	1
C-4	70,78	1
C-5	72,74	1
C-6	61,81	1
$\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$	170,76, 170, 26, 169,46 e 169,36	4
$\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$	20,83 e 20,69	4

5.2.6. Síntese de 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-1-azido-1,2-didesoxi- β -D-glicopiranosose (**26**)

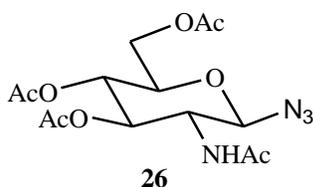


Tabela 5.8. Condições utilizadas para obtenção de **26**.

Reagentes	quantidade	MM /g mol ⁻¹	n /mmol	eqM
24	250 mg	365,09	0,68	1
NaN_3	88 mg	65,01	1,36	2

Foram obtidos 1,93 g de **26** (77%) pelo mesmo método realizado para **25**. Quantidades adicionais foram obtidas pelo mesmo procedimento.

Aspecto: Sólido branco (agulhas brancas)

Fórmula Molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_9\text{N}_3$

Massa Molar: 372,13 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 131,9-133,1 °C (observado); 130-132°C (literatura)⁷⁹

IV($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3392 (N-H); 2944 (C-H); 2104 (-N₃); 1742 (C=O de éster); 1661 (C=O amida).

Espectro no **Anexo 1**, página 199.

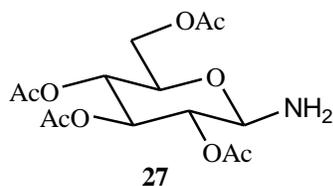
RMN: Tabela 5.8 e 5.9. Espectros no **Anexo 1**, página 185.

Tabela 5.9. Dados do espectro de RMN de ^1H de **26**.

Atribuição	δ (ppm)	Multiplicidade	Integral	J / Hz
H-1	4,81	d	1	9,1
H-2	3,98-3,79	m	1	-
H-3	5,27	t	1	9,1
H-4	5,07	t	1	9,1
H-5	3,98-3,79	m	1	-
H-6	4,25	dd	1	12,1 ($^2J_{6-6'}$), 4,1 ($^3J_{6-5}$)
H-6'	4,13	d	1	12,1 ($^2J_{6-6}$)
$\underline{\text{CH}}_3$	2,15, 2,07, 2,00, 1,95	s	12	-
$\underline{\text{NH}}$	6,35	d	1	9,0

Tabela 5.10. Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **26**.

Atribuição	δ (ppm)	Número de carbonos
C-1	88,51	1
C-2	54,14	1
C-3	74,00	1
C-4	68,39	1
C-5	72,32	1
C-6	62,08	1
$\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$	170,86	3
$\text{NH}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$	169,48	1
$\text{O}\underline{\text{C}}\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$	20,75	3
$\text{NH}\underline{\text{C}}\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$	23,30	1

5.2.7. Síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-desoxi- β -D-glicopiranosilamina (27)**Tabela 5.11.** Condições utilizadas para obtenção de **27**.

Reagentes	quantidade	MM /g mol ⁻¹	n /mmol	eqM
25	744 mg	373,11	1,99	1
H ₂	atmosfera	2	-	-
Pd-C	75 mg	-	-	0,1 % p/p

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 744 mg de **25** (2 mmol), 75 mg de Pd-C (10% p/p) em 5 mL de THF anidro. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente em atmosfera de hidrogênio por cerca de 3 horas. O monitoramento da reação foi feito por CCD (AcOEt 100%). Após observação do consumo do material de partida, filtrou-se e removeu-se o solvente em evaporador rotatório. Foram obtidos 692 mg de um sólido branco que foi diretamente utilizado na próxima etapa de síntese (considera-se 100% de rendimento). Quantidades adicionais foram preparadas pelo mesmo procedimento.

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₁O₉N

Massa Molar: 347,12 g mol⁻¹

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3411 (NH₂); 2955 (C-H, alifático); 1749 (C=O de éster). Espectro no **Anexo 1**, página 200.

5.2.8. Síntese de 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-1,2-didesoxi- β -glicopiranosilamina (**28**)

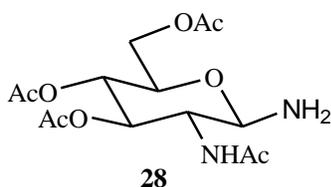


Tabela 5.12. Condições utilizadas para obtenção de **28**.

Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
25	240 mg	372,13	0,64	1
H ₂	atmosfera	2	-	-
Pd-C	24 mg	-	-	0,1 % p/p

Foram obtidos 219 mg de **28** (considera-se 100% de rendimento) pelo mesmo método utilizado para **27**. Quantidades adicionais foram preparadas pelo mesmo procedimento.

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₂O₈N₂

Massa Molar: 346,14 g mol⁻¹

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3333 (-NH₂); 2948 (C-H, alifático); 1738 (C=O de éster); 1655 (C=O, amida). Espectro no **Anexo 1**, página 200.

5.2.9. Síntese de 2-acetamido-2-desoxi-1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-glicopirranose (**29**)

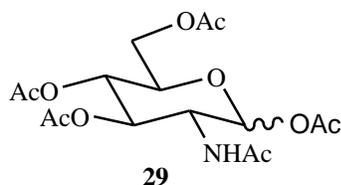


Tabela 5.13. Condições utilizadas para obtenção de **29**.

Reagentes	quantidade	MM /g mol ⁻¹	n /mmol	eqM
22	5g	221,09	22,61	1
Ac ₂ O*	21 mL	102,09	226,1	10

*densidade: 1,082 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 250 mL foram adicionados 5 g de **22** em 42 mL de piridina anidra e manteve-se o material sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 10 minutos. Em seguida, foram adicionados 21 mL de Ac₂O. Acoplou-se o balão em um condensador de refluxo e manteve-se o material sob agitação magnética a 100 °C por cerca de 5 horas. O monitoramento da reação foi feito por CCD (AcOEt 100%). Após observação do consumo completo do material de partida o excesso de piridina foi removido sob fluxo de ar comprimido e à pasta acastanhada escura resultante foram adicionados 30 mL CH₂Cl₂ e lavou-se com três frações de 20 mL de solução HCl 6 mol.L⁻¹. A fase orgânica resultante foi lavada com duas frações de 20 mL água destilada, 2 frações de 20 mL solução saturada de NaHCO₃ e uma fração de 15 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Foram obtidos 3,51 g de **29** (64%). Quantidades adicionais foram preparadas pelo mesmo procedimento.

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₁₆H₂₃NO₁₀

Massa Molar: 389,13 g mol⁻¹

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2969 (C-H, alifático); 1735 (C=O de éster). Espectro no **Anexo 1**, página 201.

5.2.10. Preparação do sais de amônio **30** e **31**

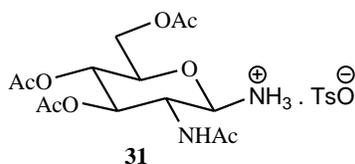
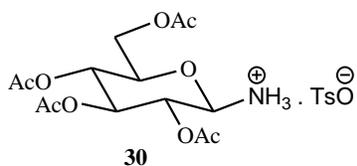


Tabela 5.14. Condições utilizadas para obtenção de **30** e **31**.

Reagentes	quantidade	MM /g mol ⁻¹	n /mmol	eqM
25 ou 26	100 mg	372,13 ou 373,11	0,27	1
H ₂	atmosfera	2	-	-
TsOH	47 mg	172,2	0,27	1

Em um balão de 100 mL foram adicionados 0,27 mmol de **25** ou **26**, 10% p/p de Pd-C e 0,3 mmol de TsOH em 5 mL de THF anidro. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente em atmosfera de hidrogênio por cerca de 3 horas. O monitoramento da reação foi feito por CCD (AcOEt 100%). Após observação do consumo do material de partida, o material foi filtrado e o THF foi removido em evaporador rotatório. O sólido branco obtido (**30** ou **31**) foi diretamente usado na etapa seguinte.

Sal de amônio **30**

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₁H₂₉NO₁₂S

Massa Molar: 519,14 g mol⁻¹

IV($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3358 (O-H e N-H), 2940 (C-H, alifático e aromático); 1739 (C=O de éster), 1490-1365 (C-H, alifático e aromático), 1330 e 1160 (S-O), 1212 (C-O éster), 1056 (C-O).

Espectro no **Anexo 1**, página 201.

Sal de amônio **31**

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₁H₃₀N₂O₁₁S

Massa Molar: 518,16g mol⁻¹

IV($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3344 (O-H e N-H), 2959 (C-H, alifático e aromático); 1743 (C=O de éster), 1667 (C=O, amida), 1531-1186 (C-H, alifático e aromático), 1366 e 1124 (S-O), 1216 (C-O éster), 1010 (C-O).

Espectro no **Anexo 1**, página 202.

5.2.11. Síntese das *N*-glicosilssulfonamidas 1-10

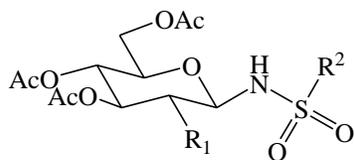


Tabela 5.15. Condições utilizadas para obtenção de **1-10**.

Reagentes	quantidade	MM /g mol ⁻¹	n /mmol	eqM
27 ou 28	100 mg	346,14 ou 347,12	0,29	1
R ² SO ₂ Cl	-	-	0,72	2,5

- | | |
|---|---|
| 1: R ¹ = OAc ; R ² = Me | 6: R ¹ = NHAc ; R ² = Me |
| 2: R ¹ = OAc ; R ² = Ph | 7: R ¹ = NHAc ; R ² = Ph |
| 3: R ¹ = OAc ; R ² = <i>p</i> -toluila | 8: R ¹ = NHAc ; R ² = <i>p</i> -toluila |
| 4: R ¹ = OAc ; R ² = 1-naftalenossulfonila | 9: R ¹ = NHAc ; R ² = 1-naftalenossulfonila |
| 5: R ¹ = OAc ; R ² = 2-naftalenossulfonila | 10: R ¹ = NHAc ; R ² = 2-naftalenossulfonila |

5.2.12. Procedimento geral para o Método 1

Em balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 0,28 mmol de **27** ou **28** e 0,84 mmol do cloreto de sulfonila correspondente (R²SO₂Cl) em 3 mL de piridina anidra. O material reagente foi mantido sob agitação magnética a 0 °C (banho de gelo) por 2-5 h (monitoramento por CCD). Após o consumo completo do material de partida, foi adicionada uma solução de HCl 6 mol L⁻¹, gota a gota, até pH = 1 a 0 °C. Para os produtos **2-5** e **7-10** foi observada a formação de um precipitado branco que foi filtrado. Para os produtos **1**, e **6** fez-se a extração da fase aquosa com três frações de 15 mL de CH₂Cl₂ e a fase orgânica resultante foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Os produtos brutos obtidos foram purificados por recristalização em metanol para **2, 3, 4, 5, 7, 8, 9** e **10** e coluna cromatográfica para **1** e **6** (Hexano:AcOEt 8:2). Os resultados e rendimentos estão relatados em resultados e discussão do capítulo 1.

5.2.13. Procedimento geral para o Método 2

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 0,28 mmol de **23** ou **29** e 0,56 mmol da sulfonilamida adequada (RSO₂NH₂) em 3 mL de MeCN anidra. O material foi mantido

sob agitação magnética a 0 °C e foram adicionados, gota a gota, 0,6 mL de BF₃.Et₂O. Em seguida, manteve-se agitação magnética à temperatura ambiente por 24 h. Removeu-se o solvente e foram adicionados 20 mL de CH₂Cl₂. Lavou-se a fase orgânica com três frações de 10 mL de solução saturada de NaHCO₃ e duas frações de 10 mL de água destilada. A fase orgânica resultante foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi coluna cromatográfica (Hexano:AcOEt 8:2). Os resultados e rendimentos estão relatados em resultados e discussão do capítulo 1.

5.2.14. Procedimento geral para o Método 3

Em um balão de 50 mL foram solubilizados 0,28 mmol de **23** ou **24** em 3 mL de CH₂Cl₂, em seguida foi adicionado uma solução contendo 0,31 mmol de RSO₂NH₂ (sulfonamida adequada), 1,42 mmol de K₂CO₃ e 0,014 mmol de TBAB em 3 mL de H₂O destilada. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 8 horas. Após a observação por CCD do consumo completo do material de partida, adicionaram-se mais 10 mL de CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com três frações de 15 mL de H₂O destilada, secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi purificado por coluna cromatográfica (Hexano:AcOEt 8:2). Os resultados e rendimentos estão relatados em resultados e discussão do capítulo 1.

5.2.15. Procedimento geral para o Método 4

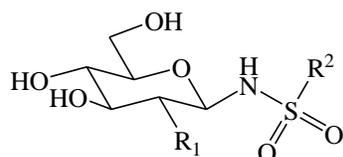
Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 0,1 g de **23** ou **24** (0,28 mmol) em 5 mL de MeCN anidra e, em seguida, foram adicionados 0,57 mmol de 1-naftalenossulfonamida ou 2-naftalenossulfonamida, 0,196 g de K₂CO₃ (1,42 mmol) e 0,056 g de PEG 4000 (0,014 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas. O monitoramento da reação foi feito por CCD (AcOEt 100%). Após observação do consumo completo do material de partida o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (Hexano:AcOEt 1:1). Os resultados e rendimentos estão relatados em resultados e discussão do capítulo 1.

5.2.16. Procedimento geral para o Método 5

Em balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 0,28 mmol **30** ou **31** e 0,84 mmol de cloreto de sulfonila correspondente (RSO_2Cl) em 3 mL de THF anidro. A mistura foi mantida sob agitação magnética a 0 °C (banho de gelo). A cada 30 minutos, foi adicionada uma solução de 0,1 mmol de Et_3N em 0,5 mL de THF, totalizando 0,4 mmol de Et_3N , no intervalo de 2 horas. O material foi mantido sob agitação magnética a 0°C por cerca de 3 horas adicionais no total de 5 horas. Após observação do consumo do material de partida, o solvente foi removido em evaporador rotatório e foram adicionados 20 mL de CH_2Cl_2 . Extraíu-se essa fase orgânica com três frações de 20 mL de água destilada. Em seguida, a fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi purificado por coluna cromatográfica (Hexano:AcOEt 8:2). Os resultados e rendimentos estão relatados em resultados e discussão do capítulo 1.

5.2.17. Método de Zémplen para obtenção das *N*-glicosilssulfonamidas **11-20**

Tabela 5.5. Condições utilizadas para obtenção de **11-20**.



Reagentes	quantidade	eqM
1 – 10	100 mg	1
MeONa/MeOH	solução 1 M	-

1: $\text{R}^1 = \text{OAc}$; $\text{R}^2 = \text{Me}$

2: $\text{R}^1 = \text{OAc}$; $\text{R}^2 = \text{Ph}$

3: $\text{R}^1 = \text{OAc}$; $\text{R}^2 = p\text{-toluila}$

4: $\text{R}^1 = \text{OAc}$; $\text{R}^2 = 1\text{-naftalenossulfonila}$

5: $\text{R}^1 = \text{OAc}$; $\text{R}^2 = 2\text{-naftalenossulfonila}$

6: $\text{R}^1 = \text{NHAc}$; $\text{R}^2 = \text{Me}$

7: $\text{R}^1 = \text{NHAc}$; $\text{R}^2 = \text{Ph}$

8: $\text{R}^1 = \text{NHAc}$; $\text{R}^2 = p\text{-toluila}$

9: $\text{R}^1 = \text{NHAc}$; $\text{R}^2 = 1\text{-naftalenossulfonila}$

10: $\text{R}^1 = \text{NHAc}$; $\text{R}^2 = 2\text{-naftalenossulfonila}$

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foi adicionado 0,5 mmol da *N*-glicosilssulfonamida (**1-10**) em 2 mL de uma solução previamente preparada de MeONa em MeOH anidro (1 mol L^{-1}) a 0 °C e manteve-se sob agitação magnética a 0 °C por cerca de 30 minutos. Após observação por CCD do consumo completo do material de partida, promoveu-se a neutralização do meio com resina ácida Amberlite IRA 120. Em seguida a resina foi removida por filtração e a solução foi e

concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi recristalizado em isopropanol. Os rendimentos de **11-20** estão relatados na Tabela 5..

Tabela 5.17. Rendimentos dos compostos **11-20**.

Substâncias	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Rendimento (%)	94	92	97	96	99	94	98	99	95	98

5.2.18. Tabelas dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e constante de acoplamentos (J) dos compostos 1-20

Os assinalamentos dos sinais de **1-20** foram realizados conforme numeração mostrada na Figura 5.1.

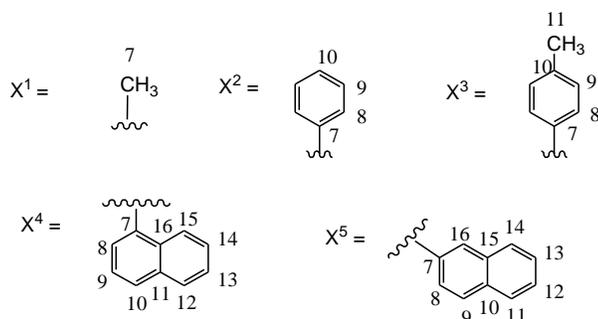
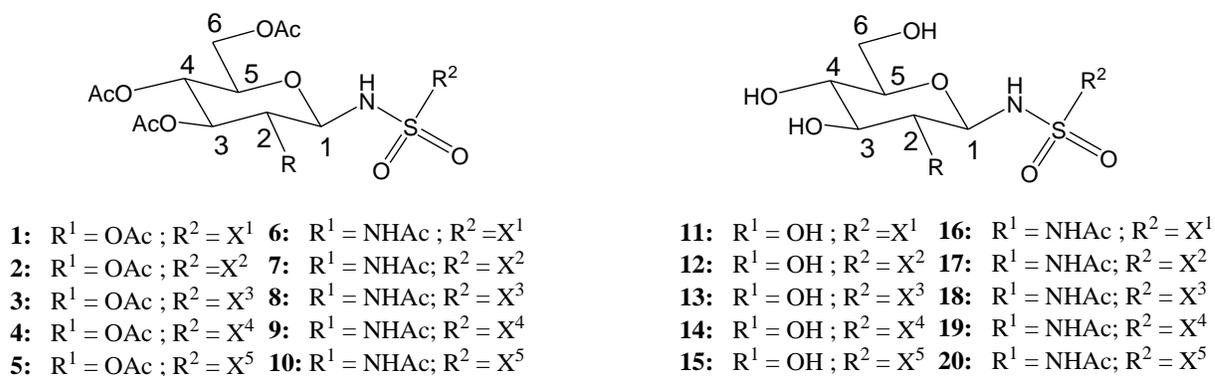


Figura 5.1. Numeração das substâncias **1-20**.

Tabela 5.18. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de **1-5** e suas multiplicidades.

Atribuições	1 (DMSO- d_6)	2 (CDCl ₃)	3 (acetona- d_6)	4 (CDCl ₃)	5 (CDCl ₃)
H-1	4,95 t	4,88 t	4,97 t	4,90 t	5,00-4,85 m
H-2	4,86-4,78 m	4,82 t	4,87 t	4,68 t	5,00-4,85 m
H-3	5,36 t	5,26 t	5,27 t	5,13 t	5,26 t
H-4	4,86-4,78 m	4,98 t	4,84 t	4,87 t	5,00-4,85 m
H-5	4,15-4,03 m	3,69 ddd	3,93-3,86 m	3,57 ddd	3,72-3,66 m
H-6	4,15-4,03 m	4,11 dd	4,02 dd	4,04 dd	4,08 dd
H-6'	4,15-4,03 m	3,90 dd	3,80 dd	3,66 dd	3,84 dd
N-H (C-1)	8,45 d	5,74 d	7,52 d	6,17 d	5,74-5,70 m
CH ₃	2,02-1,88(4 s)	2,04-1,91 (4 s)	1,91-1,78 (4 s)	2,06-1,81 (4 s)	2,0-1,88 (4 s)
H-7	2,96 s	-	-	-	-
H-8	-	7,88 d	7,73 d	*8,55 d	*7,98-7,81 m
H-9	-	7,50 t	7,31 d	*7,57 t	*7,98-7,81 m
H-10	-	7,57 t	-	*8,26 d	-
H-11	-	-	2,36 s	-	*7,68-7,58 m
H-12	-	-	-	*8,04 d	*7,98-7,81 m
H-13	-	-	-	*7,51 t	*7,68-7,58 m
H-14	-	-	-	*7,66 t	*7,98-7,81 m
H-15	-	-	-	*7,90 d	-
H-16	-	-	-	-	8,45 s

* Intercambiáveis

Tabela 5.19. Constantes de acoplamento (J em Hz) de **1-5**.

J	1 (DMSO- d_6)	2 (CDCl ₃)	3 (acetona- d_6)	4 (CDCl ₃)	5 (CDCl ₃)
J_{1-2}	9,6	9,8	9,7	9,3	-
J_{1-NH}	9,8	9,2	9,7	9,9	-
J_{2-3}	8,4	9,2	9,7	9,3	9,2
J_{3-4}	8,5	9,2	9,7	9,3	9,2
J_{4-5}	-	9,2	9,7	9,3	-
J_{5-6}	-	3,8	3,9	3,8	4,1
$J_{5-6'}$	-	2,8	2,5	3,1	2,4
$J_{6-6'}$	-	12,2	12,2	12,1	12,2

Tabela 5.20. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de **1-5**.

Atribuições	1 (DMSO- d_6)	2 (CDCl ₃)	3 (acetona- d_6)	4 (CDCl ₃)	5 (CDCl ₃)
C-1	81,63	83,05	83,12	82,58	83,09
C-2	67,95	68,26	68,86	67,93	68,33
C-3	72,64	73,61	73,67	73,19	73,68
C-4	69,97	70,25	71,03	69,93	70,39
C-5	71,70	72,69	73,52	72,85	72,71
C-6	61,72	61,82	62,41	61,47	61,79
OCOCH ₃	169,95	170,74	170,33	170,51	170,99
OCOCH ₃	20,47	20,79	20,38	20,65	20,73
-Ar-CH ₃	-	-	21,15	-	-
-SO ₂ CH ₃	42,75	-	-	-	-
Ar	-	141,43-127,23	143,80-127,64	134,72-124,18	138,21-122,52

Tabela 5.21. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de **6-10** e suas multiplicidades.

Atribuições	6 (DMSO- d_6)	7 (acetona- d_6)	8 (acetona- d_6)	9 (CDCl ₃)	10 (DMSO- d_6)
H-1	4,81-4,71 m	5,02-4,96 m	4,97 t	4,91 t	4,97 ta
H-2	3,83-3,78 m	3,96 t	4,12-3,90 m	3,77-3,71 m	3,79-3,71 m
H-3	5,13 t	5,27 t	5,26 t	5,13 t	5,15 t
H-4	4,81-4,71 m	4,88 t	4,88 t	4,70 t	4,68 t
H-5	3,83-3,78 m	3,83-3,77 m	3,86-3,74 m	3,67-3,63 m	3,79-3,71 m
H-6	4,11 dd	4,08 dd	4,12-3,90 m	3,97 dd	3,96 dd
H-6'	4,07 dd	3,81 d	4,12-3,90 m	3,54 d	3,64 d
NH(C-1)	8,29 sl	7,67-7,57 m	7,51 d	8,66 d	8,96 sl
NH(C-2)	8,00 d	7,67-7,57 m	7,23 d	7,89-7,58 m	8,12 d
OCOCH ₃	1,98-1,86 (3 s)	1,97-1,88 (3 s)	2,01-1,89(3 s)	1,92-1,82 (3 s)	1,95-1,77 (3 s)
NHCOCH ₃	1,88 s	1,75 s	1,71 s	1,31 s	1,64 s
H-7	2,94 s	-	-	-	-
H-8	-	7,89 d	7,78 d	8,61 d	*8,07-8,02 m
H-9	-	7,67-7,57 m	7,35 d	*7,89-7,58 m	*7,85 d
H-10	-	7,67-7,57 m	-	*8,34-8,31 m	-

* Intercambiáveis

Tabela 5.22. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de **6-10** e suas multiplicidades (continuação).

Atribuições	6 (DMSO- d_6)	7 (acetona- d_6)	8 (acetona- d_6)	9 (CDCl ₃)	10 (DMSO- d_6)
H-11	-	-	2,35 s	-	*7,72-7,60 m
H-12	-	-	-	-	*8,07-8,02 m
H-13	-	-	-	*7,89-7,58 m	*7,72-7,60 m
H-14	-	-	-	*8,14 d	*7,91 d
H-15	-	-	-	*7,89-7,58 m	-
H-16	-	-	-	-	8,46 s

* Intercambiáveis

Tabela 5.23. Constantes de acoplamento (J em Hz) de **6-10**.

J	6 (DMSO- d_6)	7 (acetona- d_6)	8 (acetona- d_6)	9 (CDCl ₃)	10 (DMSO- d_6)
J_{1-2}	-	9,7	9,7	9,6	-
J_{1-NH}	-	-	9,6	9,7	-
J_{2-3}	9,8	9,7	9,7	9,6	9,5
J_{2-NH}	9,6	-	9,7	-	9,5
J_{3-4}	9,8	9,7	9,8	9,6	9,5
J_{4-5}	-	9,7	9,8	9,6	9,5
J_{5-6}	3,9	4,2	-	3,8	3,9
$J_{5-6'}$	-	-	-	-	-
$J_{6-6'}$	11,8	12,2	-	12,5	12,2

Tabela 5.24. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de **6-10**.

Atribuições	6 (DMSO- d_6)	7 (acetona- d_6)	8 (acetona- d_6)	9 (CDCl ₃)	10 (DMSO- d_6)
C-1	83,19	84,21	84,31	82,06	82,53
C-2	52,65	53,69	53,78	52,64	52,56
C-3	73,51	74,56	74,43	72,86	72,93
C-4	68,88	68,40	69,39	68,15	68,16
C-5	72,41	73,52	73,43	71,83	71,86
C-6	62,28	62,65	62,63	61,50	61,63
OCOCH ₃	20,84	20,38	20,42	22,13	22,51
NHCOCH ₃	23,12	22,65	22,77	20,27	20,14

Tabela 5.25. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de **6-10** (continuação).

Atribuições	6	7	8	9	10
	(DMSO- d_6)	(acetona- d_6)	(acetona- d_6)	(CDCl ₃)	(DMSO- d_6)
O <u>C</u> OCH ₃	170,41	170,99	171,00	169,79	169,71
NH <u>C</u> OCH ₃	169,77	169,84	169,83	169,04	169,19
-Ar- <u>C</u> H ₃	-	-	21,17	-	-
-SO ₂ <u>C</u> H ₃	43,25	-	-	-	-
Ar	-	143,36-127,62	143,58-127,69	137,00-124,36	139,34-127,67

Tabela 5.26. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de **11-15** e suas multiplicidades.

Atribuições	11	12	13	14	15
	(DMSO- d_6)	(acetona- d_6)	(acetona- d_6)	(DMSO- d_6)	(CDCl ₃)
H-1	4,50 t	4,37 t	4,34 d	4,40 t	4,45 d
H-2	3,18-2,98 m	3,05-2,98 m	3,08-2,92 m	3,41-2,85 m	3,18-2,97 m
H-3	3,71-3,66 m	3,16 t	3,35-3,31 m	3,41-2,85 m	3,31-3,25 m
H-4	3,41-3,36 m	3,05-2,98 m	3,22-3,14 m	3,41-2,85 m	3,20-2,82 m
H-5	3,18-2,98 m	3,05-2,98 m	3,08-2,92 m	3,41-2,85 m	3,48-3,41 m
H-6	3,18-2,98 m	3,05-2,98 m	3,08-2,92 m	3,41-2,85 m	3,20-2,82 m
H-6'	3,18-2,98 m	3,05-2,98 m	3,08-2,92 m	3,41-2,85 m	3,20-2,82 m
N- <u>H</u> (Cl)	7,96 d	8,48 d	8,41 sl	8,34 d	8,57 sl
<u>O</u> H	5,01-4,98 m, 4,24-4,18 m e 4,90 d	4,97 sl, 4,83 sl e 4,06 sl	5,04-5,01 m, 4,93- 4,91 m e 4,17- 4,15 m	4,99 d, 4,81 d e 3,93 d	5,03-4,99 m e 4,86-4,84 m
H-7	2,97 s	-	-	-	-
H-8	-	7,89 d	7,76 d	8,84 d	8,14 d
H-9	-	7,52 t	7,29 d	*7,69-7,49 m	7,69-7,49 m
H-10	-	7,55 t	-	*8,66 d	-
H-11	-	-	2,40 s	-	7,69-7,49 m
H-12	-	-	-	*7,69-7,49 m	*8,02 t
H-13	-	-	-	*7,69-7,49 m	*8,02 t
H-14	-	-	-	*8,34 d	7,95 d
H-15	-	-	-	*8,16 d	-
H-16	-	-	-	-	8,55 s

* Intercambiáveis

Tabela 5.27. Constantes de acoplamento (J em Hz) de **11-15**.

J	11	12	13	14	15
	(DMSO- d_6)	(acetona- d_6)	(acetona- d_6)	(CDCl ₃)	(CDCl ₃)
J_{1-2}	8,9	9,1	9,1	9,2	8,8
J_{1-NH}	9,0	9,2	-	8,9	-
J_{2-3}	-	9,2	-	-	-
J_{3-4}	-	9,2	-	-	-
J_{4-5}	-	-	-	-	-
J_{5-6}	-	-	-	-	-
$J_{5-6'}$	-	-	-	-	-
$J_{6-6'}$	-	-	-	-	-

Tabela 5.28. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de **11-15**.

Atribuições	11	12	13	14	15
	(DMSO- d_6)	(acetona- d_6)	(acetona- d_6)	(CDCl ₃)	(CDCl ₃)
C-1	84,66	84,76	84,88	84,99	84,79
C-2	70,12	69,82	69,90	70,10	69,79
C-3	78,23	78,01	78,15	78,28	78,10
C-4	72,18	72,25	72,37	72,80	72,29
C-5	77,43	77,55	77,65	78,06	77,55
C-6	61,09	60,82	60,93	61,02	60,79
-Ar- <u>C</u> H ₃	-	-	21,10	-	-
-SO ₂ <u>C</u> H ₃	43,28	-	-	-	-
Ar	-	142,84-126,80	142,20-127,05	138,77-124,95	140,00-123,16

Tabela 5.29. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de **16-20** e suas multiplicidades.

Atribuições	16 (DMSO- d_6)	17 (DMSO- d_6)	18 (piridina- d_5)	19 (DMSO- d_6)	20 (CDCl ₃)
H-1	4,34 t	4,48 d	5,40 d	4,25 d	4,58 d
H-2	3,11-3,04 m	3,34-3,01 m	4,39-4,11 m	3,51-2,92 m	3,57-3,01 m
H-3	3,53-3,42 m	3,34-3,01 m	4,69-4,63 m	3,51-2,92 m	3,57-3,01 m
H-4	3,40-3,23 m	3,34-3,01 m	4,39-4,11 m	3,51-2,92 m	3,57-3,01 m
H-5	3,40-3,23 m	3,34-3,01 m	3,91-3,86 m	3,51-2,92 m	3,57-3,01 m
H-6	3,71 dd	3,34-3,01 m	4,39-4,11 m	3,51-2,92 m	3,57-3,01 m
H-6'	3,40-3,23 m	3,34-3,01 m	4,39-4,11 m	3,51-2,92 m	3,57-3,01 m
NHCOCH ₃	1,78 s	1,66 s	1,74 s	1,55 s	1,60 s
O-H	5,08-5,03 m,	5,03 sl; 4,28-4,22 d	5,91-4,96 sl	5,07 sl; 4,79 sl e	4,93 d; 4,21 t
	4,59 t			4,01 sl	
N-H (C-1)	7,84 d	8,39 sl	10,25 sl	8,87 sl	8,43-8,40 m
N-H (C-2)	7,81 d	7,81 d	9,18 d	7,52-7,41 m	7,85 d
H-7	2,92 s	-	2,17 s	-	-
H-8	-	7,81 d	8,19 d	8,23 d	8,14 d
H-9	-	7,55 t	7,21-7,19 m	*7,52-7,41 m	*7,69-7,57 m
H-10	-	7,48 t	-	*7,91-7,88 m	-
H-11	-	-	-	-	*7,69-7,57 m
H-12	-	-	-	*7,91-7,88 m	*8,03 t
H-13	-	-	-	*7,52-7,38 m	*8,03 t
H-14	-	-	-	*7,52-7,38 m	7,76 d
H-15	-	-	-	*7,52-7,38 m	-
H-16	-	-	-	-	8,47 s

* Intercambiáveis

Tabela 5.30. Constantes de acoplamento (J em Hz) de **16-20**.

J	16 (DMSO- d_6)	17 (DMSO- d_6)	18 (DMSO- d_6)	19 (DMSO- d_6)	20 (DMSO- d_6)
J_{1-2}	8,8	9,0	9,1	8,7	8,9
J_{1-NH}	8,8	-	-	-	-
J_{2-3}	-	-	-	-	-
J_{2-NH}	-	8,9	8,8	-	9,1
J_{3-4}	-	-	-	-	-
J_{4-5}	-	-	-	-	-
J_{5-6}	9,1	-	-	-	-
$J_{5-6'}$	-	-	-	-	-
$J_{6-6'}$	11,9	-	-	-	-

Tabela 5.31. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de **16-20**.

Atribuições	16 (DMSO- <i>d</i> ₆)	17 (DMSO- <i>d</i> ₆)	18 (DMSO- <i>d</i> ₆)	19 (DMSO- <i>d</i> ₆)	20 (DMSO- <i>d</i> ₆)
C-1	84,66	83,71	85,53	83,44	83,62
C-2	54,36	54,90	56,27	55,05	54,81
C-3	78,53	78,29	79,58	78,06	78,22
C-4	70,79	70,25	71,70	70,09	70,21
C-5	74,78	74,53	76,64	75,19	74,38
C-6	61,27	60,86	62,03	60,60	60,75
NHCOCH ₃	169,64	170,16	171,46	169,06	169,74
NHCOCH ₃	23,15	23,02	22,92	22,33	22,80
-Ar-CH ₃	-	-	20,84	-	-
-SO ₂ CH ₃	-	-	-	-	-
Ar	-	142,44-126,85	142,54-127,37	133,73 – 124,42	139,44-122,91

Os espectros de RMN e no infravermelho das substâncias sintetizadas nesse capítulo estão ilustrados no **Anexo 1**, página 168.

CAPÍTULO 2

Síntese de Aza-açúcares Para o Estudo da Síntese de Pseudo-dissacarídeos

6. INTRODUÇÃO

Os aza-açúcares, também conhecidos como imino-açúcares ou iminossacarídeos, são análogos de carboidratos, mas com um átomo de nitrogênio substituindo o oxigênio do anel. São comumente encontrados em componentes de plantas e são responsáveis por muitas das atividades terapêuticas relacionadas em fitoterápicos.⁸⁰ O primeiro aza-açúcar descrito foi a nojirimicina (NJ), isolado de bactérias do gênero *Streptomyces* em 1967.⁸¹ Mais tarde, em 1976, o análogo 1-desoxinojirimicina (DJN), foi isolado de folhas de amoras.⁸² A estrutura da D-glicose e o desses dois aza-açúcares: NJ e DJN estão ilustradas na Figura 6.1.

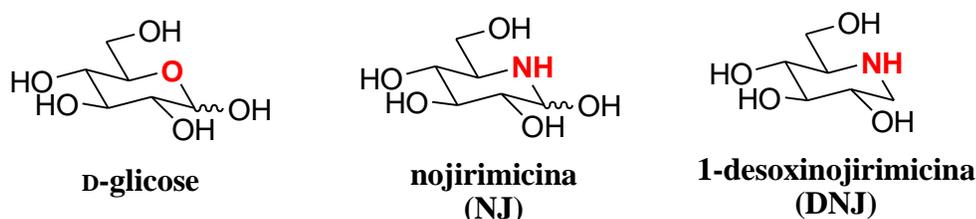


Figura 6.1. Estruturas da D-glicose, nojirimicina e 1-desoxinojirimicina.

Essas substâncias são inibidores de glicosidases e possuem atividade antibacteriana, antidiabética e antiviral.⁸³

6.1. Inibição enzimática – carga \times forma

Um aspecto importante na investigação da cinética enzimática é a relação da interação da enzima \times substrato com o pH do meio biológico. Essa dependência do pH, muitas vezes está relacionada com a presença de grupos ionizáveis no substrato ou na enzima. Dessa forma, o equilíbrio entre forma e carga é de grande importância para o processo de interação enzimática.⁸⁴ A formação da ligação iônica entre a enzima e o inibidor pode ocorrer pela interação da enzima com a forma neutra desse inibidor, que posteriormente é protonado no meio, ou a enzima se liga a um inibidor já ionizado.⁸⁵

Em um estudo realizado por Dale e colaboradores sobre a interação enzima \times inibidor utilizando o aza-açúcar 1-desoxinojirimicina e β -D-glicosidases, foi proposto que existe a protonação do nitrogênio piperidínico antes da interação enzimática, dessa forma, o inibidor se liga à enzima já

protonado.⁸⁶ A proposta para inibição enzimática por aza-açúcares é que esse tipo de substância, pela possibilidade de protonação do nitrogênio no meio biológico, é capaz de simular o estado de transição enzima \times substrato com grande eficiência,⁷⁶ conforme ilustrado na Figura 6.2.

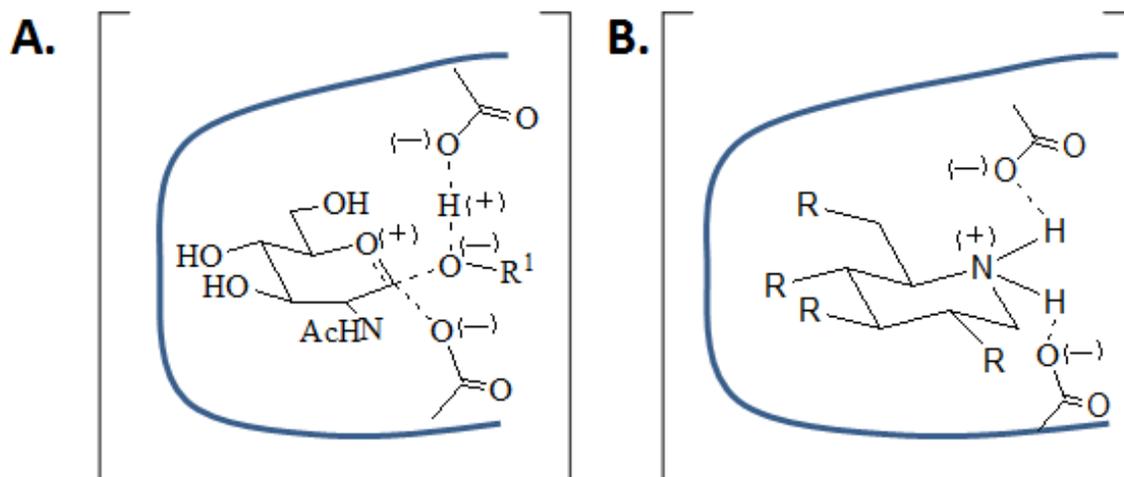


Figura 6.2. Propostas de interação enzimática: (A) enzima \times substrato; (B) enzima \times aza-açúcar (Figura adaptada).⁷⁶

6.2. Aza-açúcares disponíveis no mercado

Existem dois análogos modificados da DJN que atualmente são utilizados como fármacos, a *N*-hidroxi-etil-1-desoxinojirimicina (miglitol - Glyset[®]), usada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II, que atua através da inibição de alfa-glicosidases, impedindo a hidrólise de polissacarídeos e reduzindo a hiperglicemia,⁸⁷ e a *N*-butil-desoxinojirimicina (miglustat - Zavesca[®]), usada para o tratamento da doença de Gaucher, que atua por meio da inibição de uma enzima chamada β -glicocerebrosidase, que promove a hidrólise de glicoceramida, reduzindo assim o acúmulo de ceramidas no organismo.⁸⁸ As estruturas do miglitol e miglustat estão ilustradas na Figura 6.3.

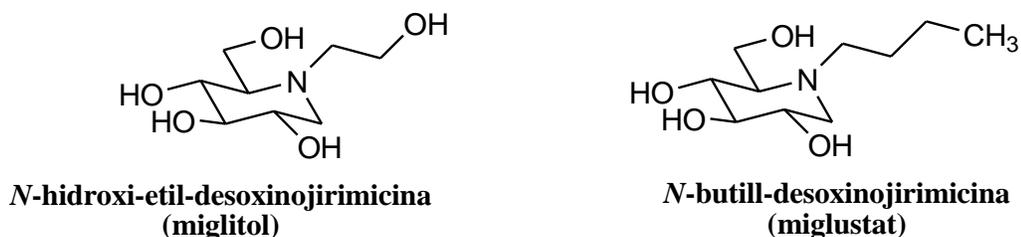


Figura 6.3. Fórmulas estruturais do miglitol e do miglustat.

Existem estudos avançados para aplicação do miglitol como fármaco antioxidante e para o tratamento de hiperlipidemia.³⁷ Outro estudo interessante relacionado a essa substância é a utilização de um análogo monofluorado, sintetizado em cinco etapas a partir do miglitol, que apresentou inibição enzimática cerca de cinco vezes mais potente frente a uma α -glicosidase e com uma toxicidade inferior ao miglitol.⁸⁹ Outro aza-açúcar de uso terapêutico é a isofagomina, uma substância cuja síntese e atividade biológica foram relatadas em 2002 e que atualmente está em testes pré-clínicos para o tratamento da doença de Gaucher.⁹⁰ As estruturas químicas do análogo monofluorado do miglitol e da isofagomina estão apresentadas na Figura 6.4.

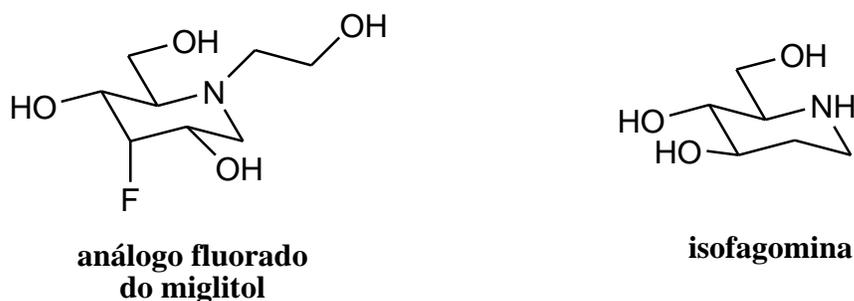


Figura 6.4. Fórmulas estruturais do análogo fluorado do miglitol e da isofagomina.

6.3. Aza-açúcares com anel de cinco membros: “alcaloides pirrolidínicos”

Os aza-açúcares de cinco membros, também chamados de alcaloides pirrolidínicos, têm recebido uma atenção especial por sua grande diversidade e versatilidade de aplicações biológicas, além de promissores potenciais terapêuticos.^{91,92} Já existem relatos na literatura de aza-açúcares pirrolidínicos com inibição seletiva de glicosidades que apresentaram potencial aplicação para o tratamento de desordens como: diabetes, câncer, infecções virais (inclusive AIDS), osteoartrite, dentre outros.⁹³⁻⁹⁷ Algumas dessas substâncias podem ser encontradas em produtos naturais, como a (2*R*,5*R*)-di-hidroximetil-(3*R*,4*R*)-di-hidroxipirrolidina (DMDP), um reconhecido inibidor de glicosidases, que teve sua síntese descrita em 1985.⁹⁸ Em contraste, um análogo 1-aminodesoxi-DMDP (ADMDP) é uma substância não natural, obtido através de síntese, o qual foi descrito pela primeira vez em 1997.⁹⁹ Ambos compostos são inibidores de β -glicosidases e a ADMDP possui também atividade descrita contra osteoartrite, bem como antiviral.^{100,101} As estruturas dessas substâncias estão apresentadas na Figura 6.5 (página 73).

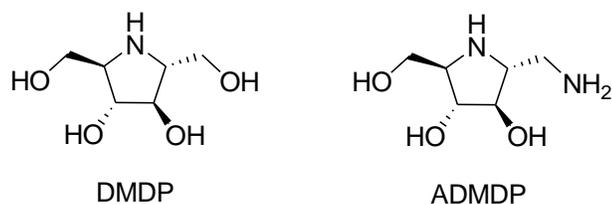


Figura 6.5. Estruturas da DMDP e ADMDP.

Existem diversos estudos relatando a importância dos centros assimétricos dessa classe de substâncias na atividade biológica, portanto, a relação entre estrutura e atividade é fundamental neste sentido, sendo que diastereoisômeros podem aumentar ou reduzir significativamente o processo de inibição enzimática. Em um trabalho realizado por Tsou e colaboradores,¹⁰² foram sintetizados isômeros do DMDP e ADMDP, tendo sido realizados ensaios de inibição enzimática com as enzimas: α -glicosidase, β -glicosidase, α -manosidase e β -hexosaminidases.¹⁰¹ As estruturas das substâncias estão apresentadas na Figura 6.6 e os valores de CI_{50} estão listados na Tabela 6.1.

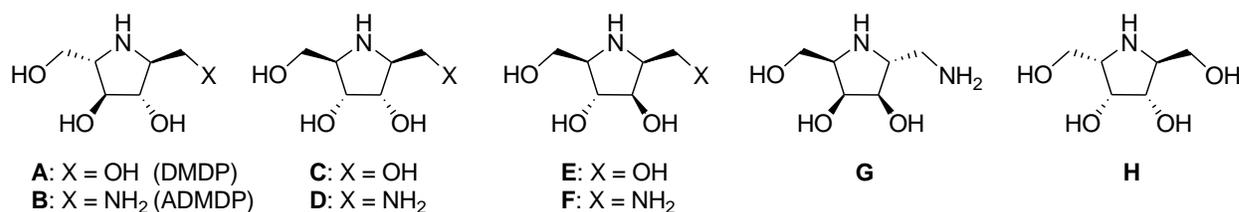


Figura 6.6. Estruturas de isômeros de DMDP e ADMDP sintetizados por Tsou e colaboradores.

Tabela 6.1. Ensaios enzimáticos dos aza-açúcares A-H.

Enzimas	$CI_{50} / \mu M$							
	A	B	C	D	E	F	G	H
α -glicosidase	32	-	16	-	2,6	-	-	64
β -glicosidase	131	-	93	-	21	-	-	76
α -manosidase ^a	-	-	52	-	98	-	32	94
β -hexosaminidases ^a	-	-	-	-	220	-	-	-
β -hexosaminidases ^b	ND	-	ND	-	ND	-	-	ND
β -hexosaminidases ^c	ND	-	ND	-	ND	-	-	ND

α -glicosidase: *Bacillus stearotherophilus*

β -glicosidase: amêndoas

glicosidases: feijão^a, rim bovino^b, placenta humana^c

É possível observar uma forte influência da estereoisomeria e da modificação de grupos funcionais na atividade enzimática. Assim, a síntese e investigação biológica de análogos aza-açúcares pirrolidínicos de DMDP e ADMDP vem sendo cada vez mais explorada.

Um importante aza-açúcar inibidor de *N*-acetil- β -hexosaminidases foi relatado por Liu e colaboradores.⁷⁶ A rota de síntese dessa pirrolidina está apresentada na Figura 6.7.

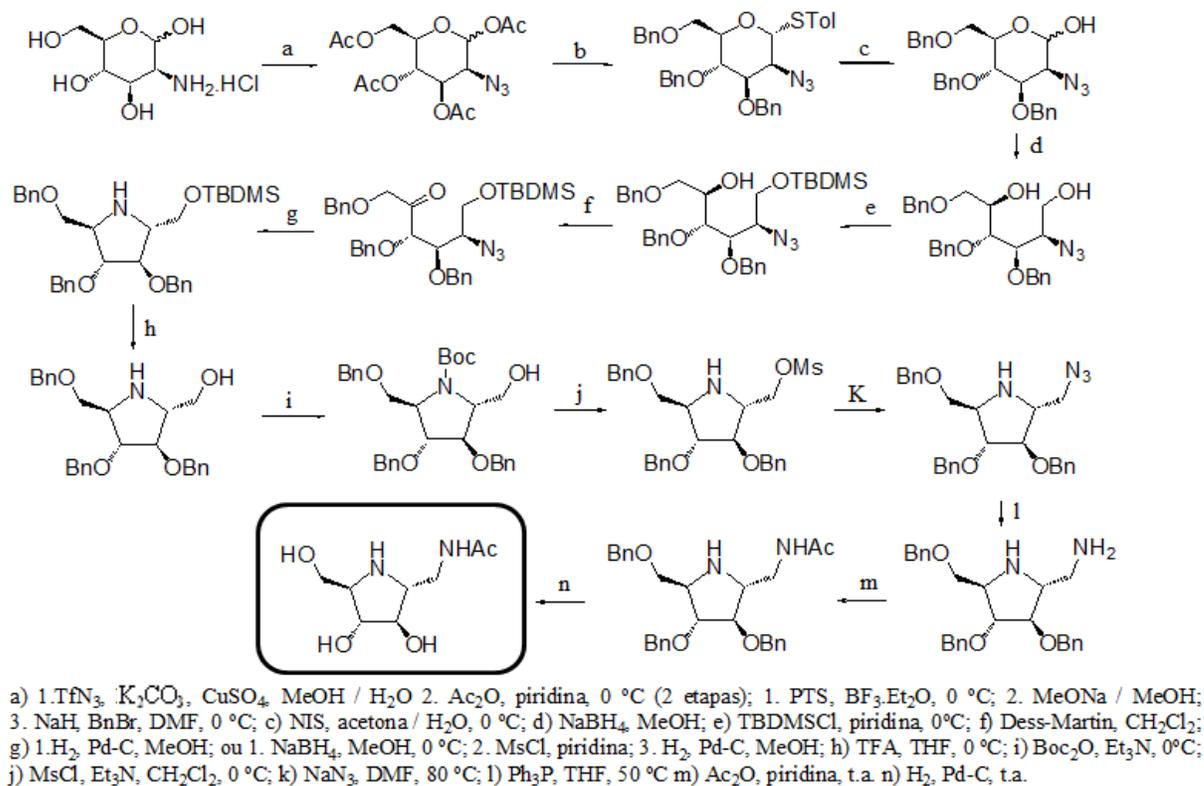


Figura 6.7. Rota de síntese de um aza-açúcar potente inibidor de *N*-acetil- β -hexosaminidases.

Dessa maneira, nesta etapa do trabalho foi proposta a síntese do aza-açúcar sintetizado por Liu e colaboradores por uma rota de síntese inédita, a partir do cloridrato de glicosamina. Esse aza-açúcar é um potente inibidor de hexosaminidases, que também poderia ser utilizado na obtenção de pseudo-dissacarídeos, potenciais inibidores de quitinases.

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo geral

Com base no exposto, o objetivo geral pretendido nesse capítulo, foi a síntese do pseudo-dissacarídeo (**I**), derivado de um aza-açúcar, potencial inibidor de quitinase, conforme apresentado na Figura 7.1.

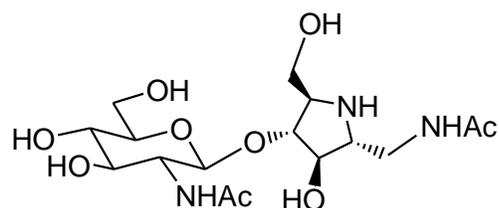
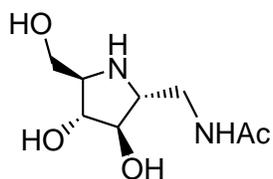


Figura 7.1. Fórmula estrutural do pseudo-dissacarídeo **I**.

7.2. Objetivos específicos

A) Sintetizar o aza-açúcar (**II**), um inibidor potente de hexosaminidase, por uma rota de síntese inédita, de doze etapas, a partir do cloridrato de D-glicosamina. Esse aza-açúcar teve sua síntese descrita por Liu e colaboradores⁷⁶ a partir de D-manosamina, por uma rota com 19 etapas de síntese.



II

Figura 7.2. Fórmula estrutural do aza-açúcar **II**.

B) Glicosilar o aza-açúcar **II** (adequadamente funcionalizado em **III**) com um haleto de glicosila derivado de *N*-acetilglicosamina, por condição de Koenigs-Knorr, para obtenção do pseudo-dissacarídeo **I**, Figura 7.3.



Figura 7.3. Esquema de síntese da glicosilação de **III** por meio da condição de Koenigs-Knorr.

8. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio da análise retrossintética apresentada na Figura 8.1, foi planejada a síntese do pseudo-dissacarídeo derivado de um aza-açúcar.

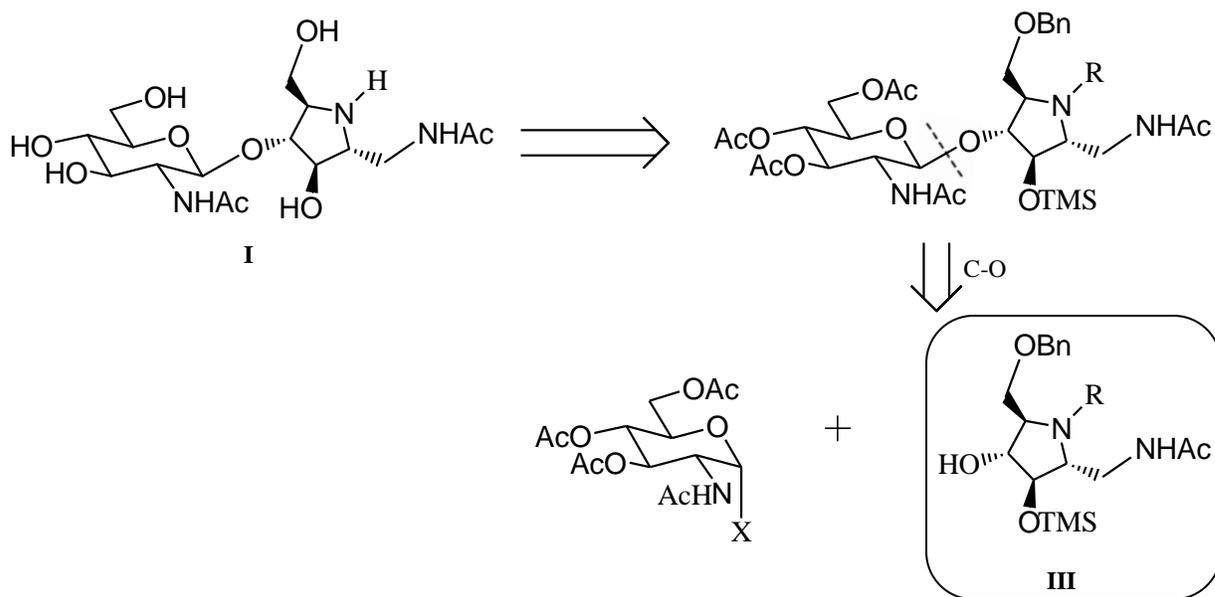


Figura 8.1. Análise retrossintética para obtenção do pseudo-dissacarídeo planejado **I**.

A síntese do aza-açúcar derivado de *N*-acetilglicosamina **III**, corretamente funcionalizado para glicosilação foi planejada a partir da análise retrossintética apresentada na Figura 8.2.

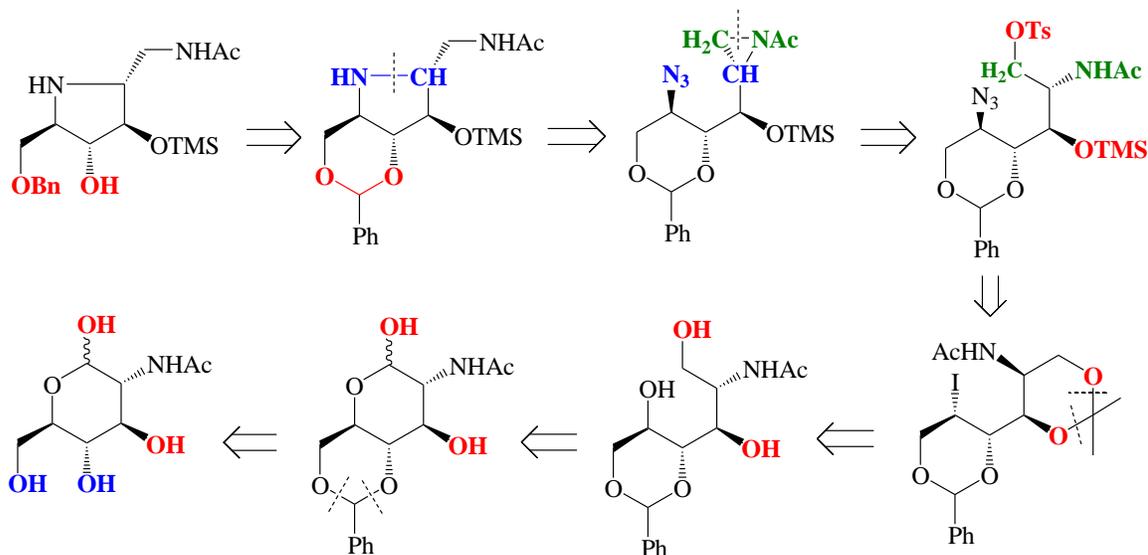


Figura 8.2. Análise retrossintética para obtenção do aza-açúcar derivado de *N*-acetilglicosamina.

Por meio dessa análise retrossintética foi planejada a rota de síntese do aza-açúcar **III**, adequadamente funcionalizado para glicosilação, conforme apresentado na Figura 8.3.

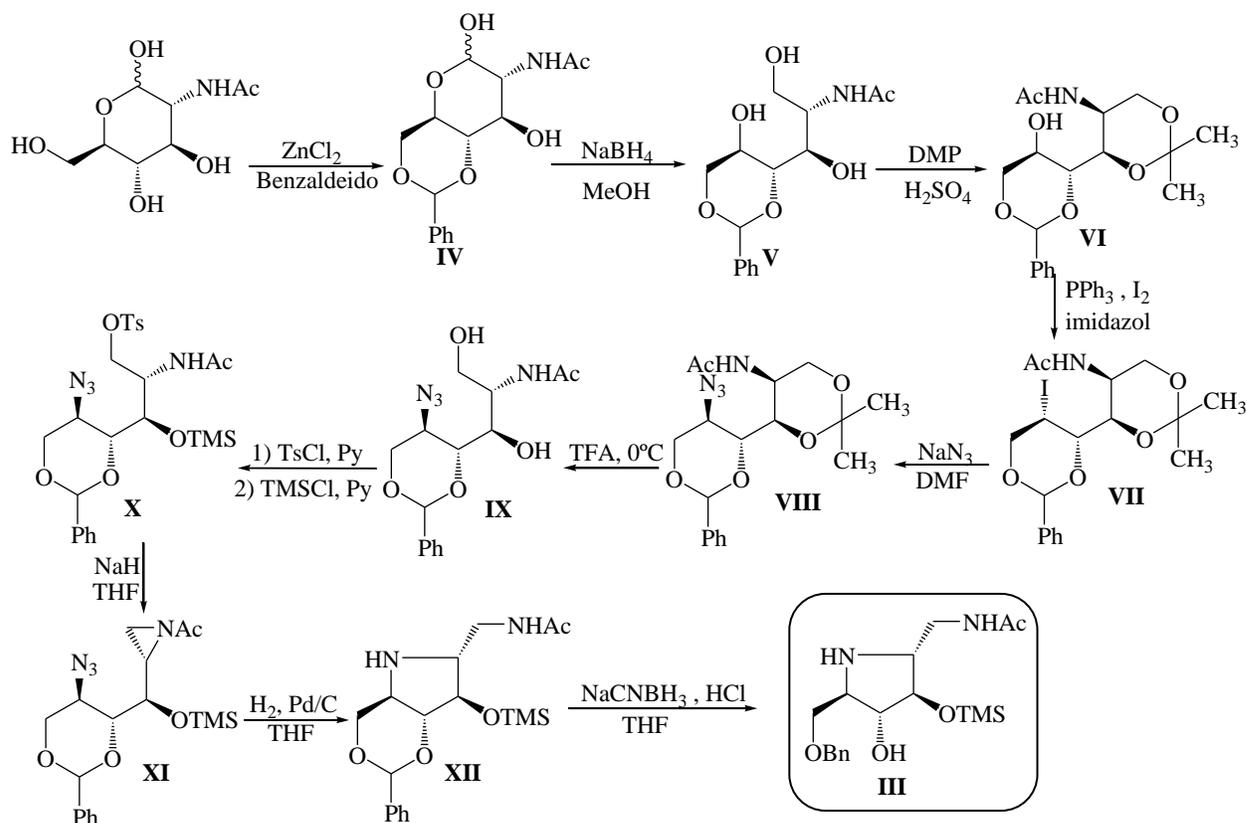


Figura 8.3. Rota de síntese do aza-açúcar adequadamente funcionalizado para glicosilação (**III**).

O pseudo-dissacarídeo **I** (Figura 8.1, página 77) seria, então, obtido pela reação de **III** com um doador de glicosila adequado. Com o objetivo da síntese do pseudo-dissacarídeo **I** foi realizado um estudo de glicosilação do clico-hexanol com quatro diferentes haletos de glicosila derivados de *N*-acetilglicosamina e três diferentes promotores de glicosilação como modelo, por condição de Koenigs-Knorr, que será apresentado oportunamente.

Para facilitar a discussão deste capítulo, na Figura 8.4 está apresentado o sistema de numeração utilizado.

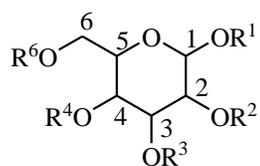


Figura 8.4. Numeração utilizada nesse trabalho.

8.1. Síntese do intermediário VI

Para a síntese do pseudo-dissacarídeo **I** foi planejada, inicialmente, a preparação do acetal-propilideno **VI**, a partir do cloridrato de D-glicosamina, por condições já descritas na literatura,¹⁰³ conforme apresentado na Figura 8.5.

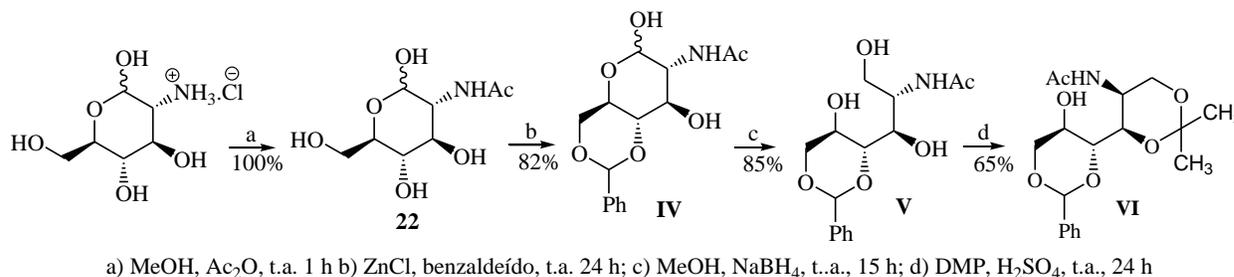


Figura 8.5. Esquema de síntese do intermediário VI.

Na primeira etapa, a *N*-acetilglicosamina foi preparada com rendimento quantitativo. Na segunda etapa o acetal-benzilideno **IV** foi preparado por reação de **22** com benzaldeído catalisada por cloreto de zinco, que em seguida, foi convertido no álcool **V**, por redução do aldeído de C-1 (carbono anomérico na forma de um hemi-acetal) com boroidreto de sódio. As hidroxilas de C-1 e C-3 do álcool foram protegidas na forma do acetal propilideno **VI**, por reação com 2,2-dimetoxipropano catalisada por ácido sulfúrico. O intermediário **VI** foi obtido em quatro etapas de síntese, com rendimento global de 45%. Os espectros de RMN de **V** e **VI** estão apresentados no **Anexo 2** (página 199)

8.2. Tentativas de obtenção de VIII

O intermediário **VIII**, contendo o grupo azido em C-5 com retenção de configuração original de **VI**, foi planejado pela dupla inversão da configuração de C-5, por meio da preparação de um intermediário com inversão de configuração, que poderia ser obtido pelos métodos de Mitsunobu,⁷⁹ Garegg¹⁰⁴ ou Appel.^{105,106} O esquema das tentativas de síntese está apresentado na Figura 8.6 (página 80).

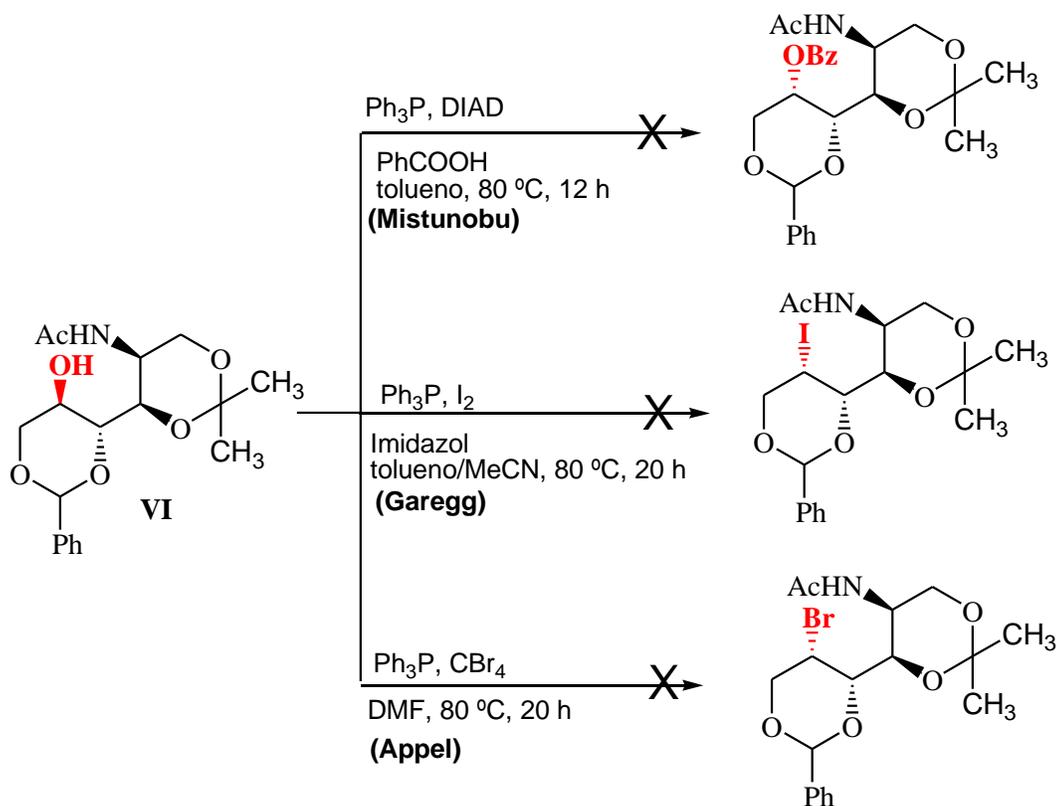


Figura 8.6. Esquema das tentativas de obtenção de um intermediário com inversão de configuração em C-5 a partir de **VI**.

Houve insucesso em todas as tentativas de síntese do intermediário com inversão de configuração a partir de **VI**. Nas duas primeiras condições (Mitsunobu ou Garegg), o material de partida foi recuperado com proporções superiores a 80 %. Na condição de Appel foi observada a degradação completa do material de partida. A proposta para a degradação do material nessa condição foi a ausência de uma base no meio. Foi planejado uma adaptação desse método, na presença de imidazol, o esquema de síntese está na Figura 8.7.

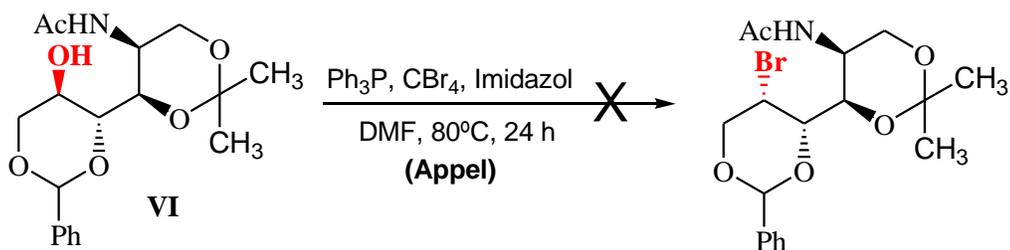


Figura 8.7. Esquema de síntese para tentativa de obtenção de **VIII** pelo método adaptado de Appel.

Embora a presença da base (imidazol) tenha evitado a degradação de **VI**, também não houve sucesso na reação. O material de partida foi recuperado (76%). As duas hipóteses para o

insucesso nesta etapa em todas as condições avaliadas foram a possível alta energia necessária para atingir o estado de transição da reação, pois o produto seria formado com um substituinte em axial na cadeira (Figura 8.8 A) e o possível impedimento estérico gerado na espécie contendo o sal de fosfônio com o grupo substituinte R¹, conforme mostrado na Figura 8.8 B.

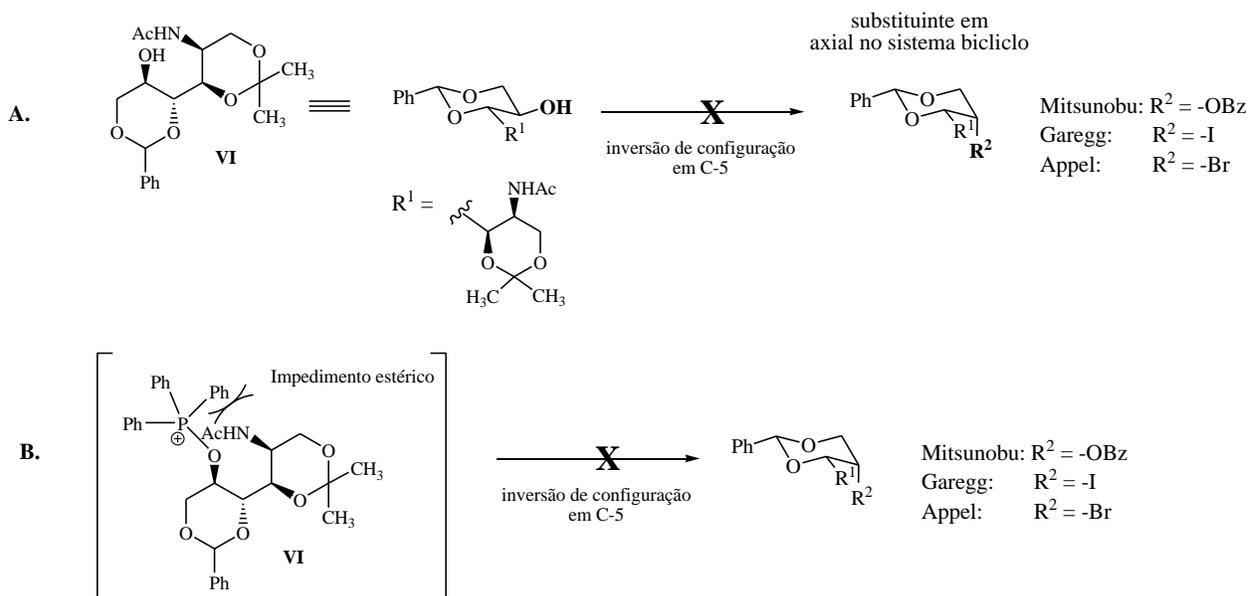


Figura 8.8. Proposta para o insucesso nas reações para inversão da estereoquímica de VI.

Com base nestes resultados, essa rota de síntese foi abandonada. Foi então planejada a substituição do aza-açúcar II (derivado da *N*-acetilglicosamina) por dois novos derivados, um aza-açúcar derivado de *D*-manitol e o 2,5-anidro-*D*-manitol, que adequadamente protegidos, poderiam ser usados na síntese de pseudo-dissacarídeos inibidores potenciais de quitinases. As fórmulas estruturais gerais desses pseudo-dissacarídeos estão mostradas na Figura 8.9.

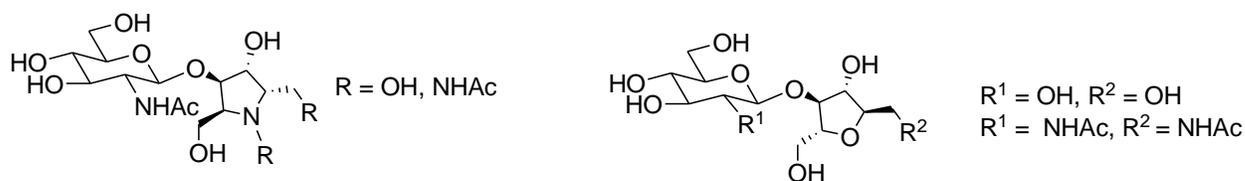


Figura 8.9. Fórmulas estruturais geral para os novos pseudo-dissacarídeos planejados.

Além disso, foi também planejada a síntese de aza-açúcares a partir de *D*-manitol, com diferentes estereoquímicas na posição 1 e 1', conforme mostrado na Figura 8.10 (página 82).

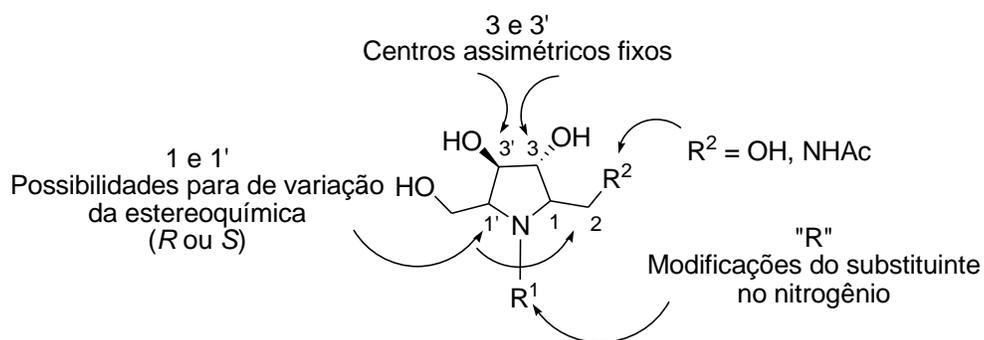


Figura 8.10. Possíveis aza-açúcares pirrolidínicos a partir do D-manitol.

Para a obtenção de todos os aza-açúcares planejados foi proposta a preparação de treze intermediários diacetais-benzilidenos a partir de D-manitol, conforme apresentado na Figura 8.11.

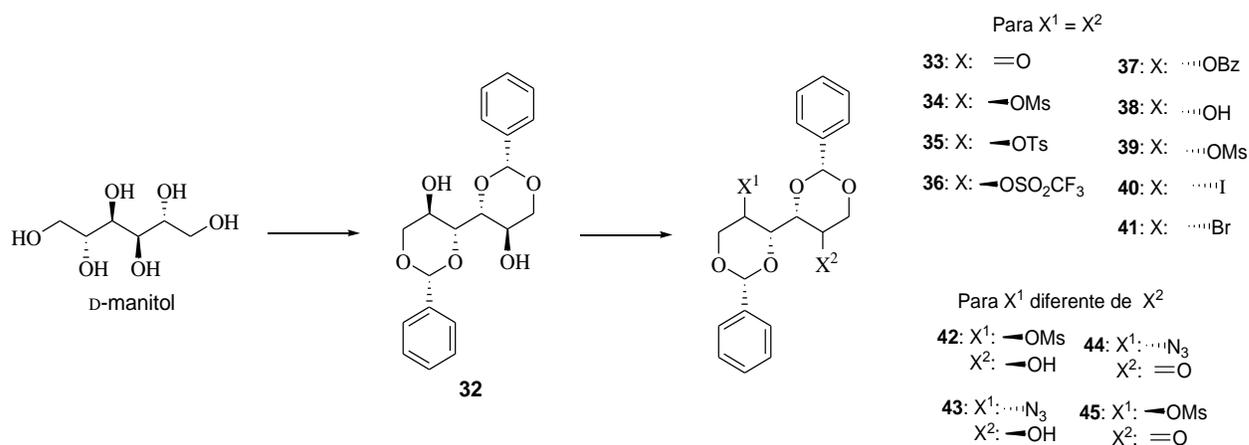


Figura 8.11. Intermediários derivados de D-manitol planejados para síntese de aza-açúcares.

Para facilitar a discussão deste tópico, na Figura 8.12 está apresentada a numeração utilizada.

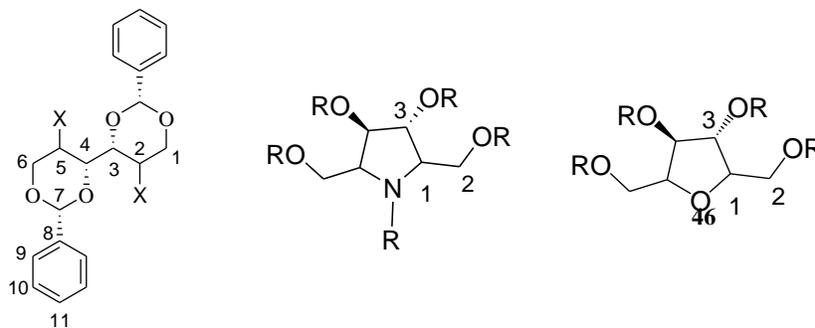


Figura 8.12. Numeração utilizada nesse trabalho.

8.3. Síntese dos aza-açúcares derivados de D-manitol.

Para obtenção desses novos pseudo-dissacarídeos, foi planejada uma nova rota sintética de aza-açúcares a partir de D-manitol, conforme apresentado na análise retrossintética da Figura 8.13.

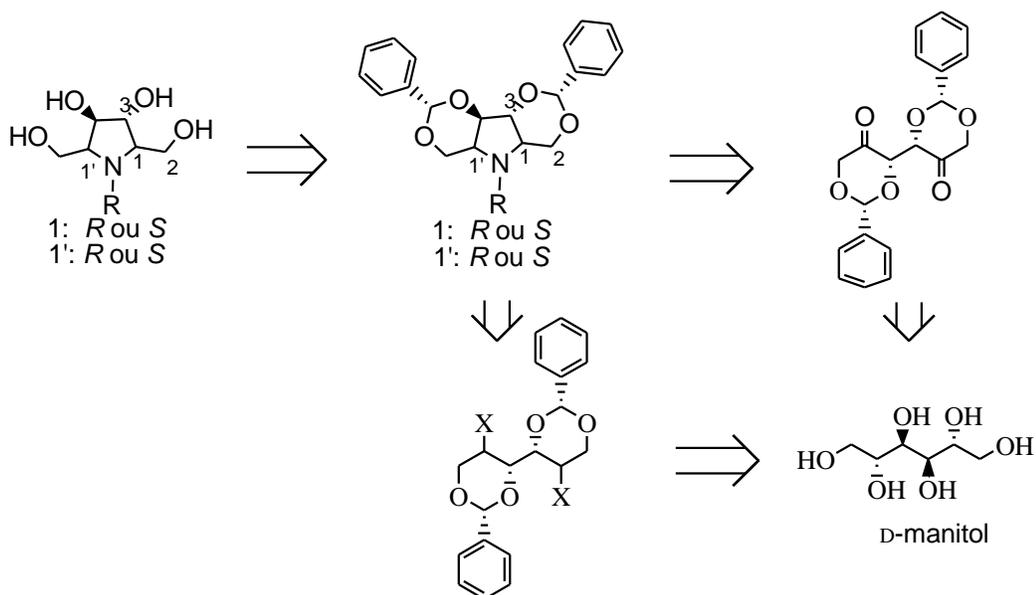


Figura 8.13. Análise retrossintética para obtenção dos aza-açúcares a partir de D-mantol.

Os intermediários **33-45** podem ser usados para preparação de três diferentes pirrolidinas (diastereoisômeros), conforme ilustrado no esquema da Figura 8.14.

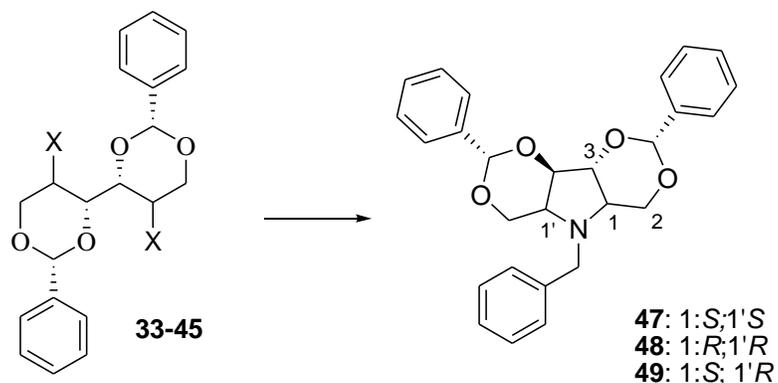
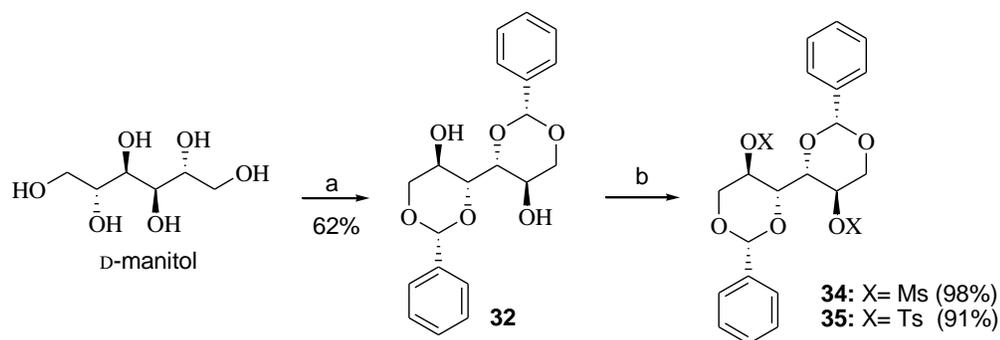


Figura 8.14. Esquema geral para obtenção dos diastereoisômeros **47-49**.

A pirrolidina **47** pode ser preparada por duas diferentes rotas já relatadas na literatura.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ A primeira consiste na preparação do diacetal-benzilideno **32** e posterior funcionalização das

hidroxilas livres de C-2 e C-5 na forma do di-mesilado **34** ou di-tosilado **35**, conforme apresentado na Figura 8.15.



a) PhCHO, H₂SO₄, DMSO, t.a. 24 h; b) MsCl (**34**) ou TsCl (**35**), piridina, 0°C, 6 h, t.a.

Figura 8.15. Esquema de síntese para obtenção de **34** e **35**.

Na primeira etapa dessa rota foi feita uma modificação no método original relatado na literatura,¹⁰⁷ que consistiu na alteração do modo de purificação para recristalização em sistema de acetona/H₂O. Isso proporcionou um aumento significativo do rendimento de 12% (relatado) para 62% (obtido). Os detalhes das sínteses e caracterizações desses intermediários estão relatados na parte experimental (página 127) e seus espectros de RMN e na região do infravermelho estão no **Anexo 2** (página 207).

8.3.1. Preparação da dicetona **33**^{110, 111}

A segunda rota constituiu na conversão de **32** na dicetona **33**, por meio da oxidação das hidroxilas de C-2 e C-5. Nicolau e colaboradores já relataram a síntese de **33** com periodinana de Dess-Martin.¹¹⁰ Esse método também foi utilizado neste trabalho, bem como, outras duas metodologias de oxidação utilizando reagentes mais econômicos, a saber o PIDA, um derivado do reagente de Dess-Martin, e o método de oxidação de Albright & Goldman,¹¹² que consiste em uma técnica de oxidação utilizando DMSO ativado com anidrido acético. O esquema de síntese e as propostas mecanísticas para cada reação estão apresentadas na Figura 8.16 (página 86).

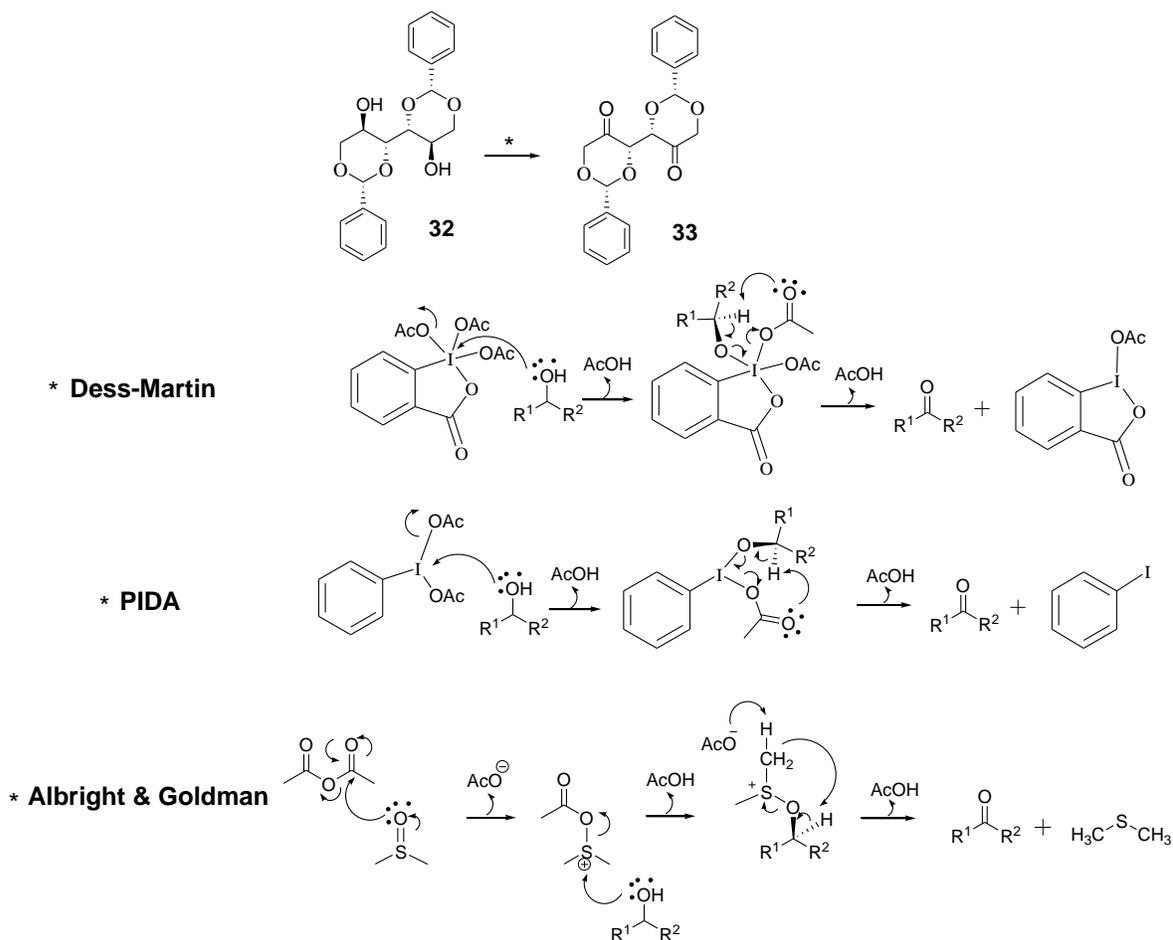


Figura 8.16. Esquema de síntese de **33** e propostas mecanísticas para cada reação.

Na utilização dos métodos citados, foi obtido um subproduto **33B**, que é o produto resultante da mono-oxidação de **32**. No método 3 também foi obtido outro subproduto, o **33C**, e a proposta mecanística para sua obtenção está apresentada na Figura 8.17.

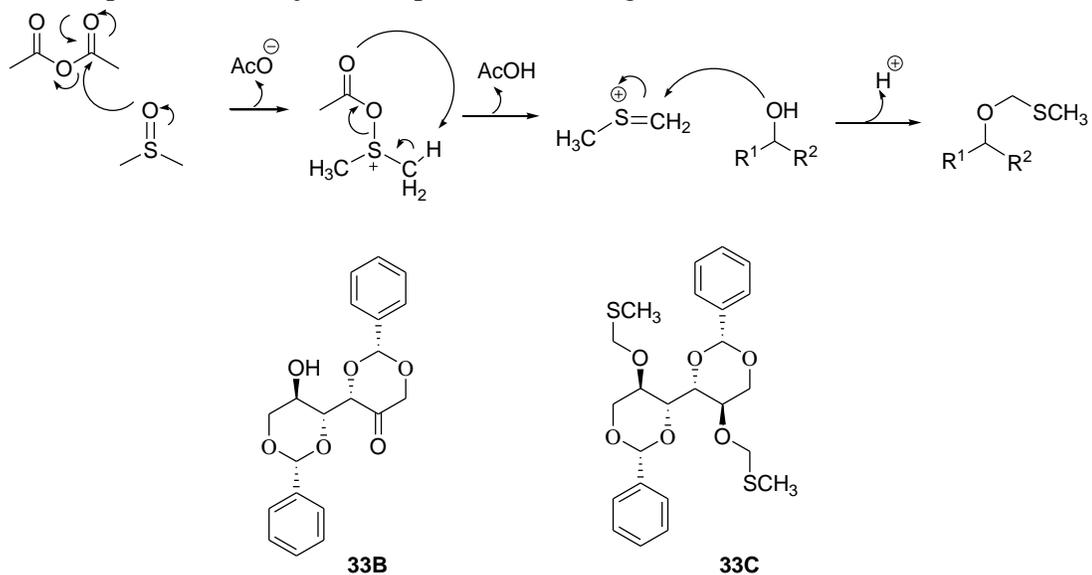


Figura 8.17. Fórmulas estruturais dos subprodutos **33B** e **33C** e proposta mecanística para formação de **33C**.

Os resultados obtidos nas condições de oxidação de **32** estão relatados na Tabela 8.1.

Tabela 8.1. Resultados obtidos nas reações de oxidação de **32**.

Métodos	Reagente	Solvente	Tempo de reação / h	Temperatura/ °C	33 (%)	33B (%)	33C (%)
1	Dess-Martin*	CH ₂ Cl ₂	10	Refluxo	82	11	-
2	PIDA*	CH ₂ Cl ₂	15	Refluxo	45	8	-
3	Ac ₂ O / DMSO	-	24	t.a.	42	10	31

*As fórmulas moleculares desses reagentes estão ilustradas na Figura 8.16, página 86.

Pelo método 1, conforme relatado por Nicolau e colaboradores,¹¹⁰ **33** pode ser obtido com rendimentos superiores a 80%. O mesmo procedimento realizado no método 2, com PIDA, proporcionou a obtenção de **33**, mas os subprodutos formados durante esta reação (iodo benzeno e outros derivados do PIDA) possuem um fator de retenção (em CCD e CCS) próximo ao do produto obtido, o que dificultou o processo de purificação.

Utilizando o método 3, foram obtidos três produtos, **33**, **33B** e **33C**. A proporção de **33:33C** foi de ~1:0,7. Portanto, realizou-se um estudo comparativo com variações de temperatura no método 3, para fins de melhoria dos rendimentos obtidos. Os resultados estão apresentados na Tabela 8.2.

Tabela 8.2. Estudo para obtenção de **33** e **33C** pelo método 3.

Temperatura (°C)	Tempo de reação / h	33 (%)	33B (%)	33C (%)
0	36	45	-	36
t.a.	36	46	-	29
*60	36	56	-	22

* condição favorável a formação de **33**.

A dicetona **33** pode ser obtida por meio de uma adaptação do método, com rendimentos satisfatórios, sob aquecimento. Foi observado que **33** não se apresentava na forma de uma dicetona, mas sim na forma de um hidrato que é capaz de ciclizar formando um hemiacetal, conforme mostrado no mecanismo proposto da Figura 8.4 (página 88).

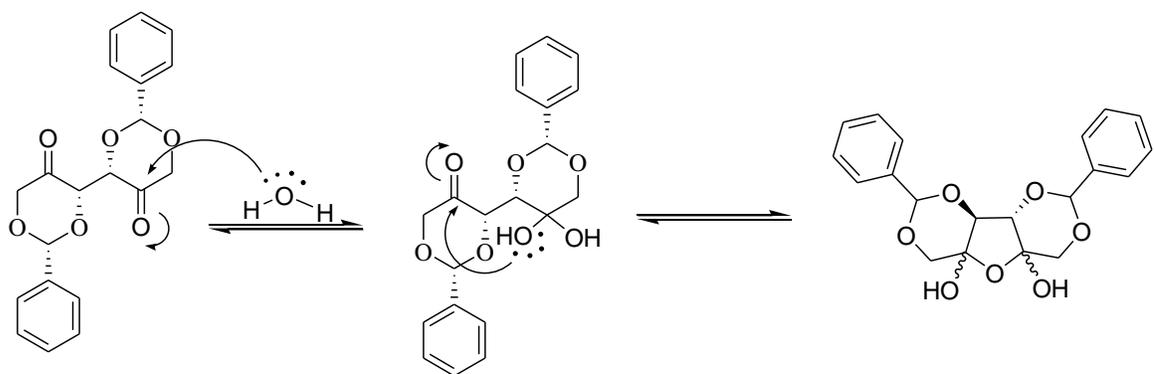


Figura 8.18. Proposta de ciclização de **33** em sua forma hemiacetálica.

Este resultado pode ser verificado através de seu espectro no infravermelho, Figura 8.19 A banda referente ao estiramento da carbonila em 1722 cm^{-1} foi observada com baixa intensidade, além de uma banda do estiramento da ligação O-H, referente à substância em sua forma hemiacetálica, o que sugere a ocorrência de equilíbrio entre as duas formas.

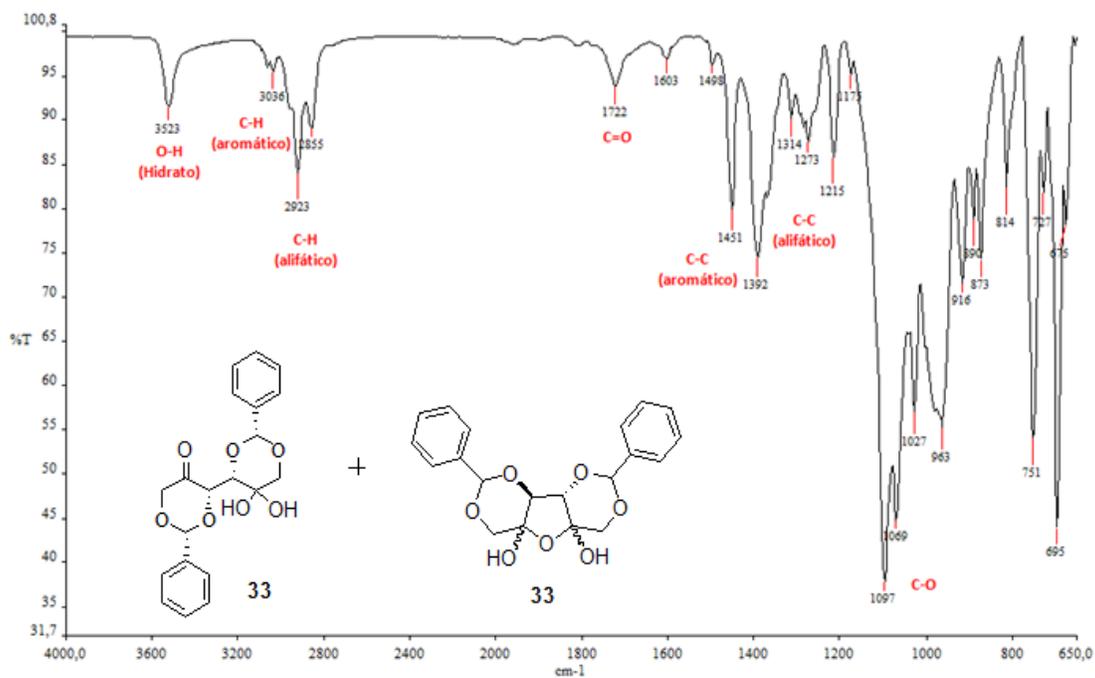


Figura 8.19. Espectro na região do infravermelho de **33**.

O mesmo também foi observado nas caracterizações por RMN de **33**, conforme apresentado na Figura 8.20 (página 89).

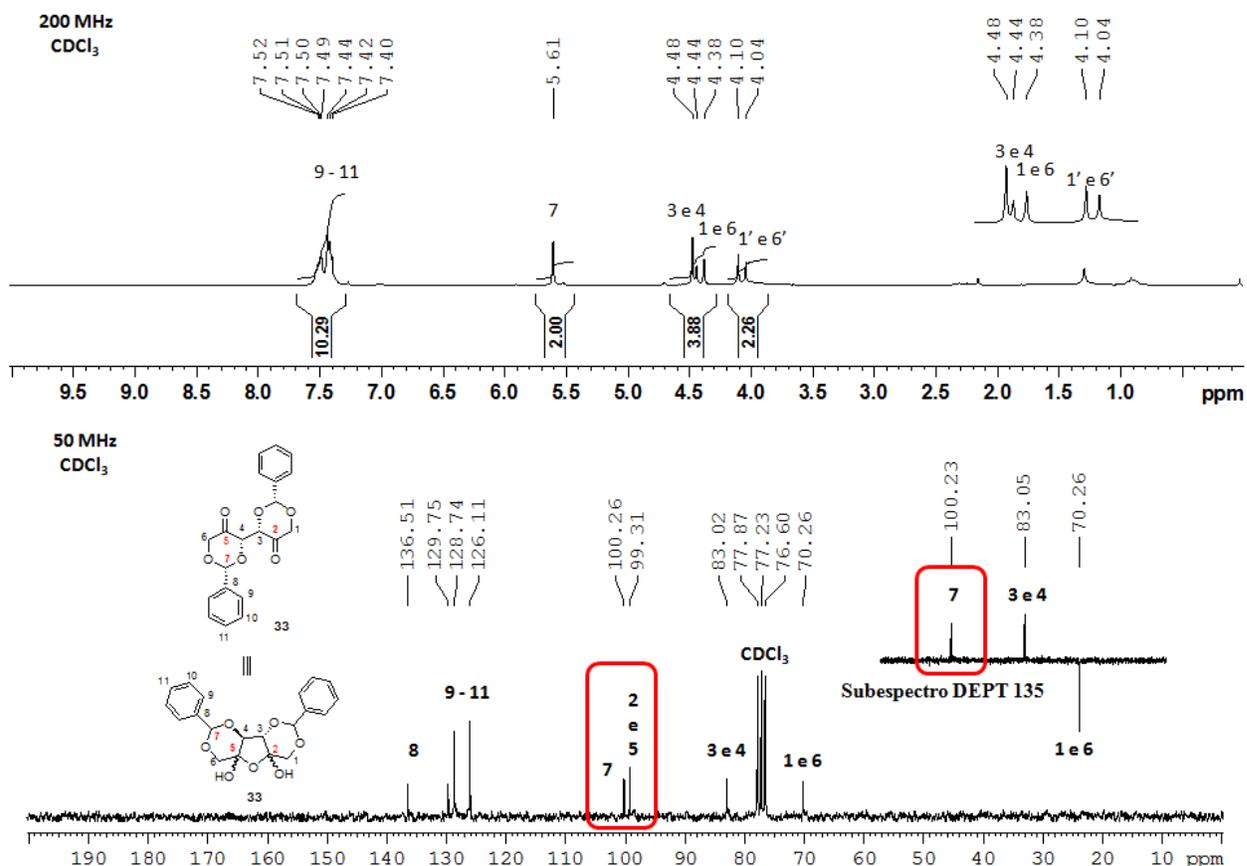


Figura 8.20. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (50 MHz) de **33** (CDCl_3).

Observaram-se no espectro de RMN de ^1H , os sinais dos hidrogênios aromáticos na região de δ 8 e δ 7, um sinal em δ 5,61 correspondente a H-7, dois dupletos em δ 4,41 e δ 4,07 referentes aos quatro hidrogênios diastereotópicos (H-1 e H-6). Em 4,48 um simpleto largo atribuído a H-3 e H-4. No espectro de RMN de ^{13}C se observam dois sinais em δ 100,26 e δ 99,31, região típica de acetais, mas o sinal em δ 99,31 não foi observado no subspectro de DEPT 135, isso indica que não se trata de um carbono ligado a hidrogênio. Todos esses indícios sugerem que **33** foi obtido na forma de um hemi-acetal. Este fato não comprometeu as reações posteriores, pois, de uma forma geral, carbonilas em formas de hidratos comportam-se similarmente a uma cetona comum. Os dados de RMN completos de **47** estão relatados na parte experimental (página 154).

8.3.2. Síntese de 47

A pirrolidina **47** foi preparada por duas rotas planejadas, conforme apresentado no esquema da Figura 8.21.^{107-109,111}

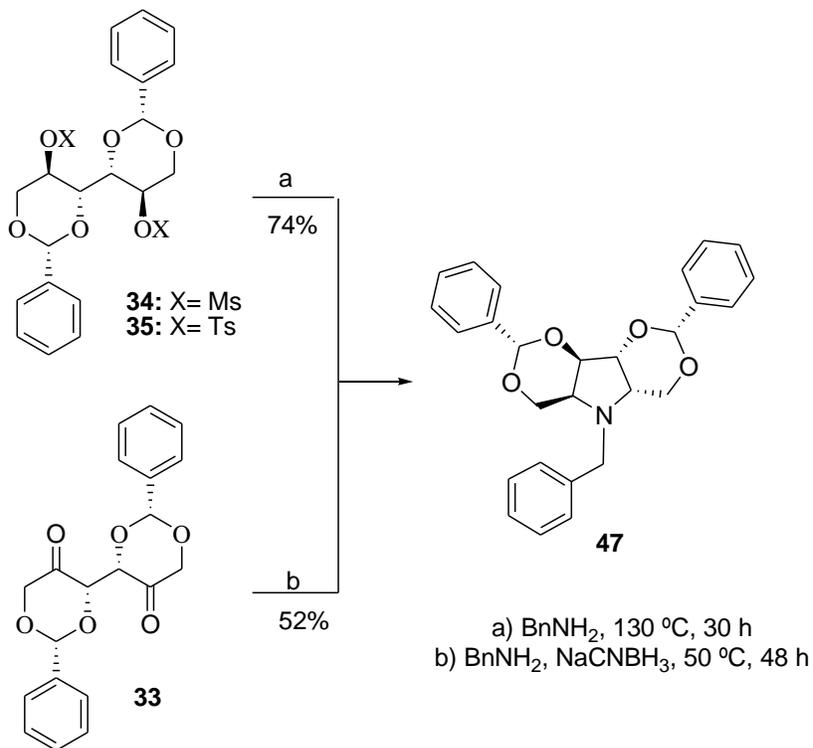


Figura 8.21. Esquema de síntese de **47**.

Durante o processo de ciclização por S_N2 (condição a), utilizou-se benzilamina como solvente. Mesmo em excesso, não se observou a formação de nenhum outro produto (produto di-substituído ao invés de um produto de ciclização), devido às características cinéticas da reação intramolecular. Além disso, não se observou uma diferença significativa na utilização do derivado tosilado ou mesilado nessa condição. Neste método este aza-açúcar pode ser formado pela dupla inversão de configuração dos dois centros assimétricos próximos ao nitrogênio. Esses centros são invertidos em relação ao seu material de partida, D-manitol. Essa nova configuração é similar à do diastereoisômero do D-manitol, chamado L-iditol. Essa pirrolidina **47** possui um eixo de simetria C₂. Uma operação de simetria repete a mesma estrutura. As fórmulas estruturais do D-manitol, L-iditol e da pirrolidina **47** estão apresentadas na Figura 8.22 (página 91).

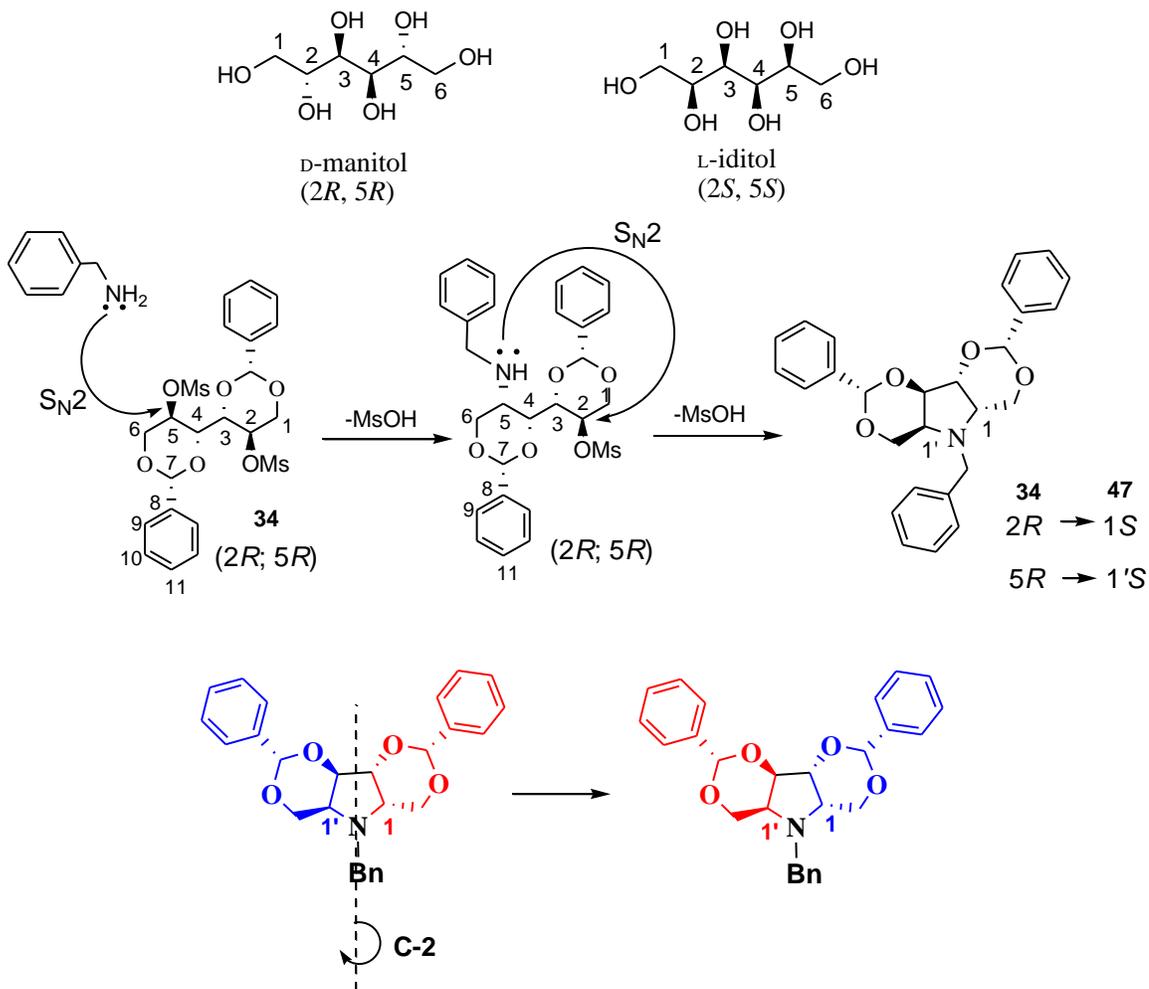


Figura 8.22. Fórmulas estruturais do D-manitol, L-idoitol, mecanismo S_N2 e simetria da pirrolidina **47**

Na condição de aminação reductiva (condição b), embora houvesse a possibilidade de formação de outros diastereoisômeros, foi obtido apenas produto **47**. A hipótese para esse resultado pode ser a aproximação equatorial do agente redutor (NaCNBH_3), favorável em relação à aproximação axial, conforme apresentado no mecanismo proposto da Figura 8.24 (página 91).

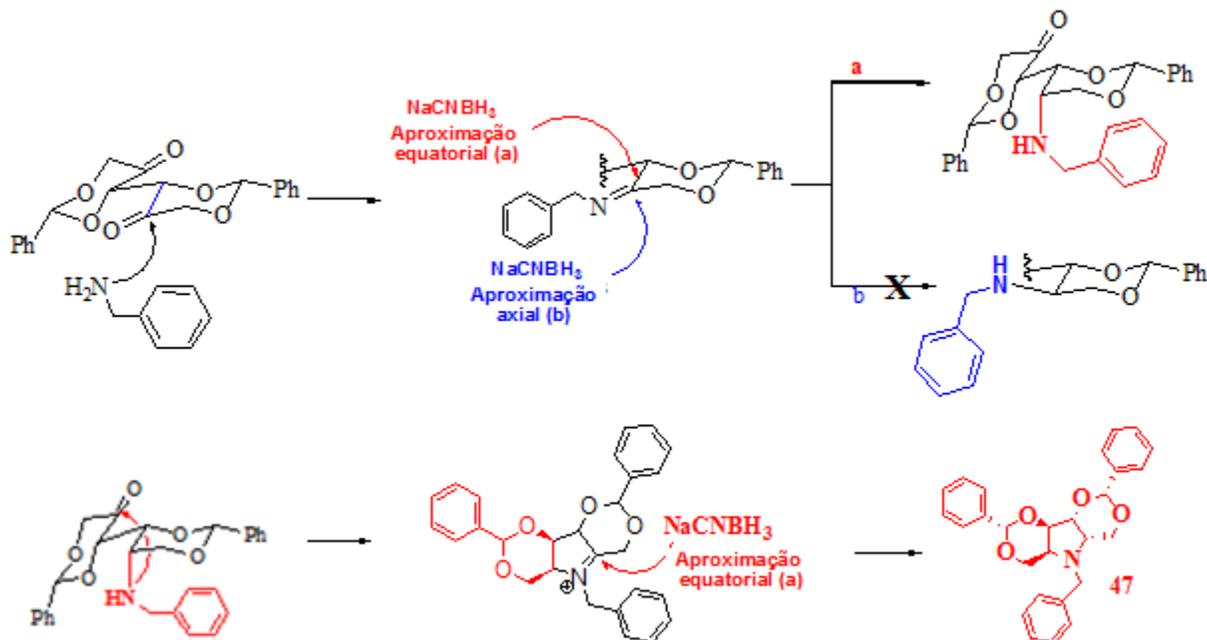


Figura 8.24. Proposta mecanística para formação de **47** por condição de aminação redutiva.

No espectro no infravermelho de **47** (Figura 8.25) pode-se observar bandas entre 3000 cm⁻¹ e 2853 cm⁻¹ referentes aos estiramentos da ligação C-H (aromático e alifático). Entre 1494 cm⁻¹ e 1242 cm⁻¹ as bandas atribuídas aos estiramentos C-C (aromático e alifático). Em 1215 cm⁻¹ uma banda referente ao estiramento da ligação C-N (nitrogênio terciário) e entre 1119 cm⁻¹ e 983 cm⁻¹ bandas típicas do estiramento da ligação C-O.

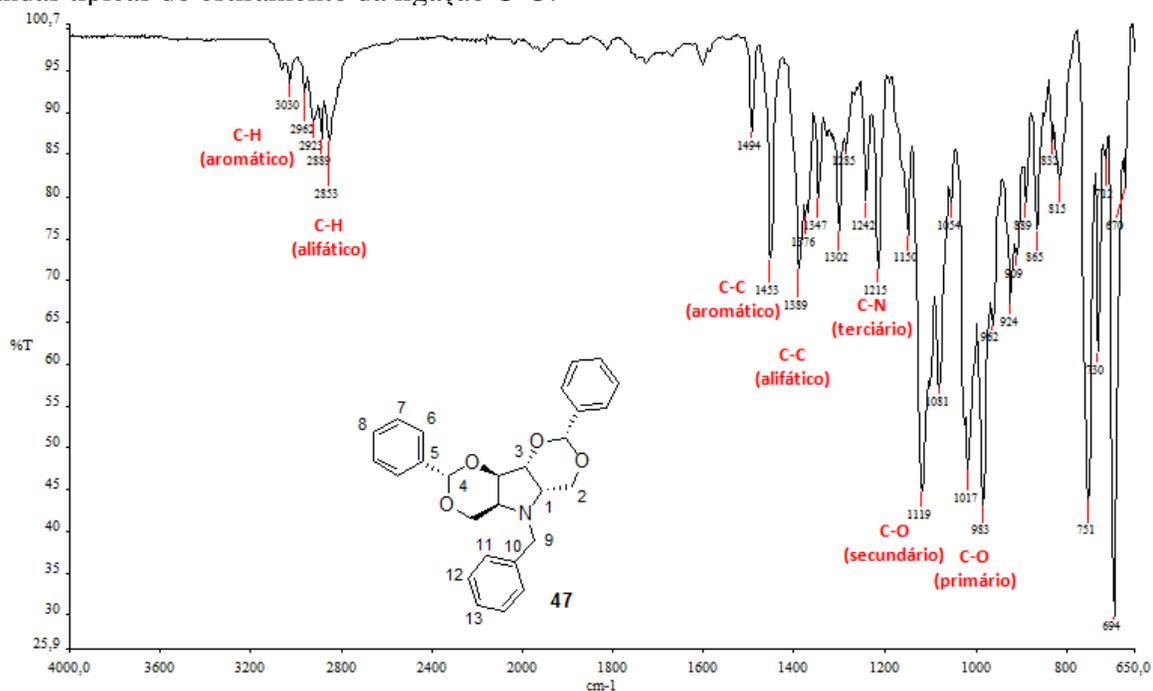


Figura 8.25. Espectro na região do infravermelho de **47**.

Como a pirrolidina **47** possui o eixo C₂, era esperado que os seus espectros de RMN apresentassem um padrão simétrico, (Figura 8.26). Nos espectros de RMN de ¹H observaram-se os sinais pertencentes ao núcleo pirrolidínico entre δ 4,5 e δ 3,5, com integrais compatíveis. Se observam os sinais desdobrados de H-9 e H-9' (diastereotópicos), com a constante de acoplamento geminal ²J_{9,9'} = 12,5 Hz. O duplete referente à H-9 foi observado em δ 4,47 e o de H-9' em δ 4,07. Entre δ 8 e δ 7 foram observados os sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos (H-6-H-8 e H-11-H-13).

Nos espectros de RMN de ¹³C e subspectro DEPT 135 parcial (Figura 8.26) de **47**, pode-se observar ainda mais claramente o padrão simétrico, C-1 e C-1' em δ 57,94, C-2 e C-2' em δ 67,07 e C-3 e C-3' em δ 79,69. O sinal em δ 52,08 foi atribuído à C-9 e em δ 99,96 um sinal referente aos acetais (C-4 e C-4'). Os sinais dos carbonos C-5-C-8 e C-10-13 foram observados entre δ 142 e δ 126. A atribuição inequívoca de **47** foi auxiliada pelo mapa de contornos HSQC, cuja expansão está apresentada na Figura 8.27 (página 93).

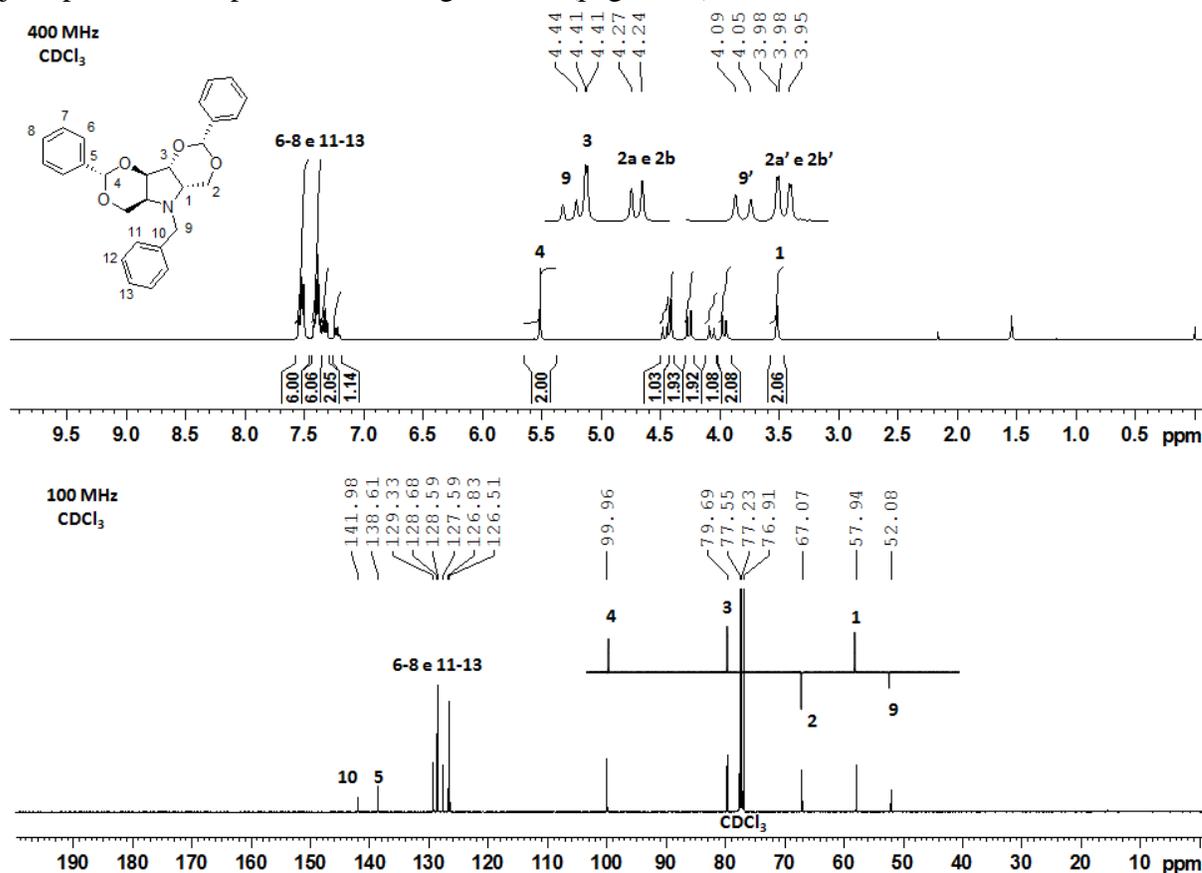


Figura 8.26. Espectros de RMN de ¹H (400 MHz), de ¹³C e subspectro DEPT 135 parcial (100 MHz) de **47** (CDCl₃).

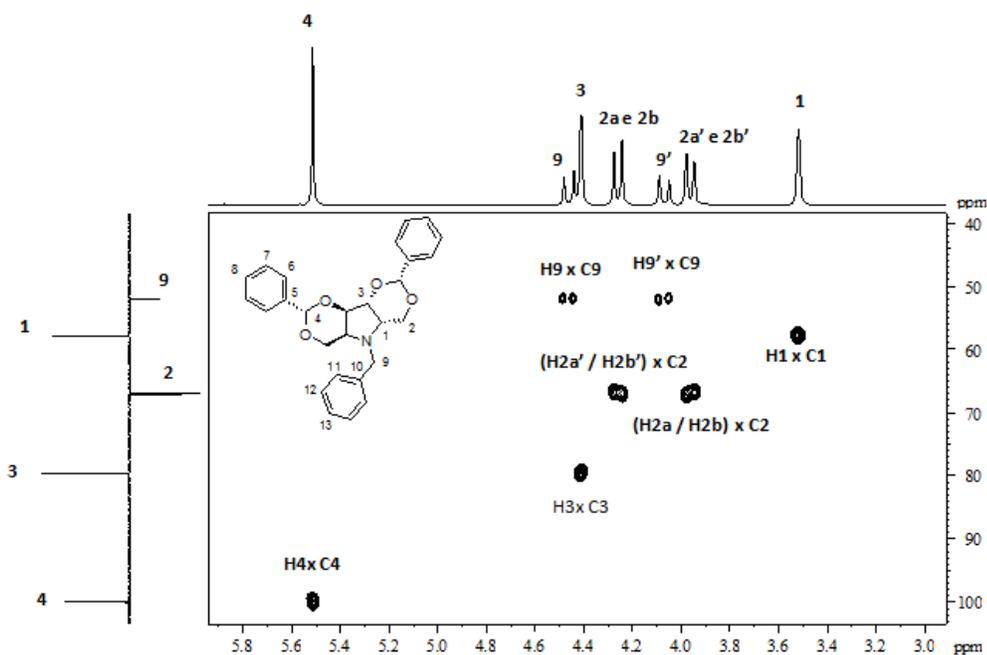


Figura 8.27. Mapa de contornos HSQC parcial de **47** (CDCl_3 , 400 MHz).

Os dados de RMN completos de **47** estão relatados na parte experimental (página 156).

8.3.3. Preparação dos intermediários **50-52** para síntese dos aza-açúcares **53-56**

O intermediário **47** foi utilizado na síntese de todos os aza-açúcares da série 1(*S*); 1'(*S*): **53-56**, planejado conforme apresentado na Figura 8.28.

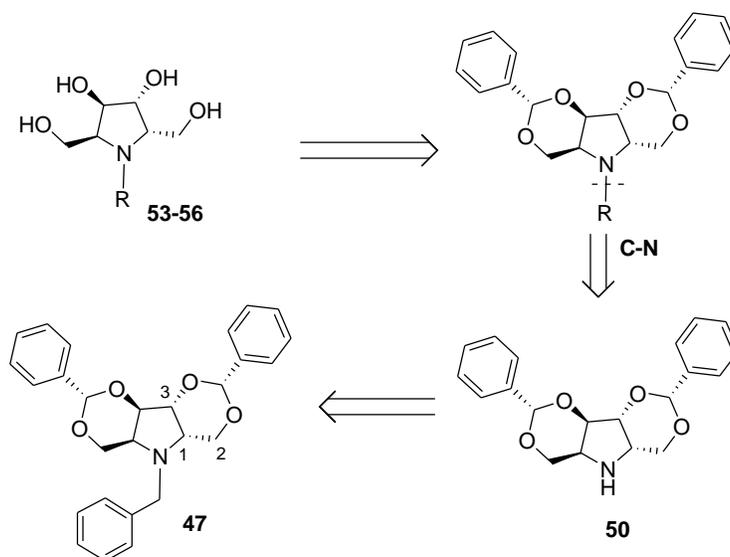


Figura 8.28. Análise retrossintética para obtenção de aza-açúcares da série 1(*S*);1'(*S*).

Com base nessa análise, realizou-se a sequência do trabalho para obtenção de todos os aza-açúcares **53-56**. Primeiramente, prepararam-se os intermediários **51** e **52**, conforme mostrado no esquema de síntese da Figura 8.29.

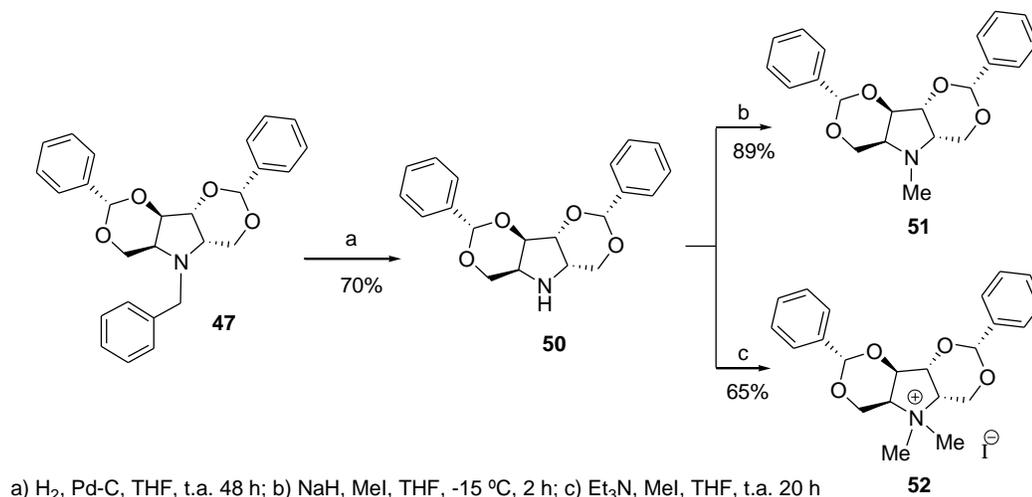


Figura 8.29. Esquema de síntese dos intermediários **51** e **52**.

Apesar da possível sensibilidade de diacetais-benzilidenos sob condição de hidrogenólise, foi possível a preparação da pirrolidina **50** sob baixa pressão de hidrogênio, com rendimento médio de 70% e recuperação de cerca de 20 % do material de partida.

Além disso, modificou-se a condição de síntese para a obtenção de **51** e **52**. Para **51**, foi utilizado NaH em baixa temperatura (-15 °C), nessa condição ocorre a formação do íon amideto. A adição equimolar de MeI (1,2 equivalentes molares) contribuiu para a formação seletiva do produto mono-metilado. Para **52**, foi utilizado um excesso de MeI em temperatura ambiente (t.a.), maior tempo de reação e a catálise foi promovida por uma base mais fraca (não ocorre formação do íon amideto, que é mais reativo). Essa condição de reação favoreceu a obtenção de **52** como produto majoritário. Além do mais, nessa condição **51** foi obtido como um subproduto (cerca de 20 %). Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C de **51** e **52** puderam ser comparados, conforme mostrado nas Figuras 8.30 e 8.31 (página 96), respectivamente.

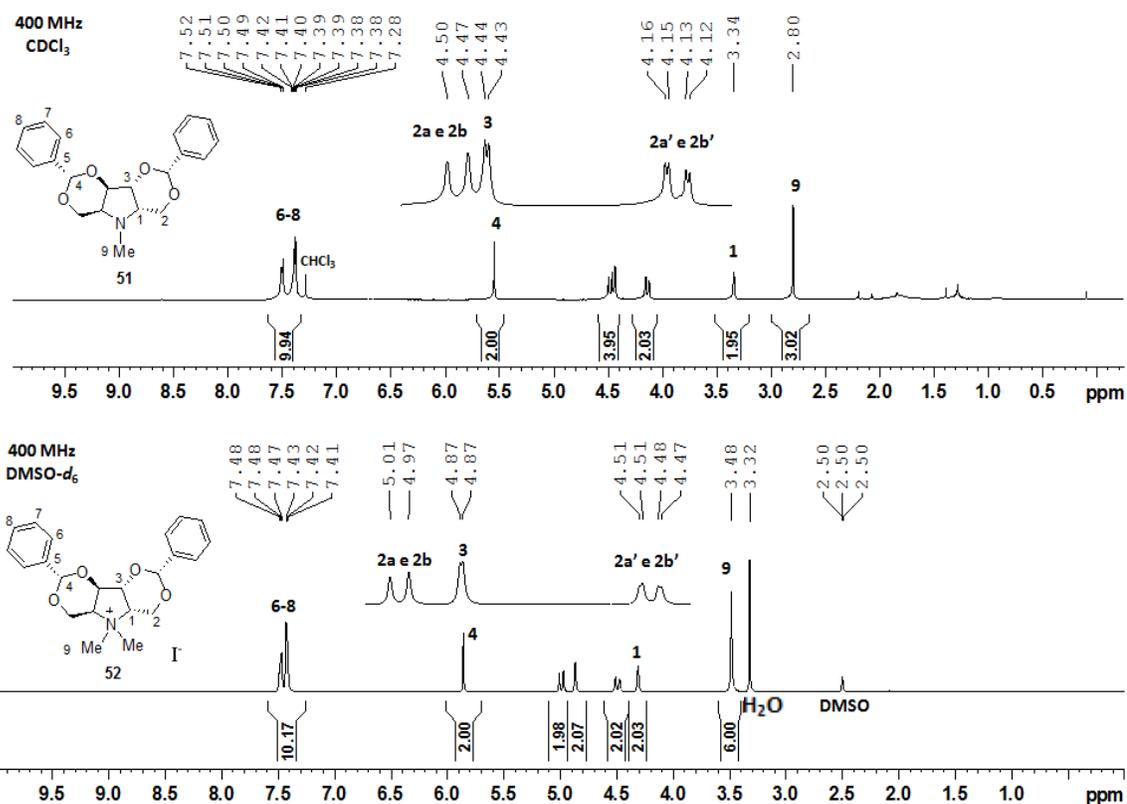


Figura 8.30. Espectro de RMN de ^1H de **51** (CDCl_3 , 400 MHz) e de **52** ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).

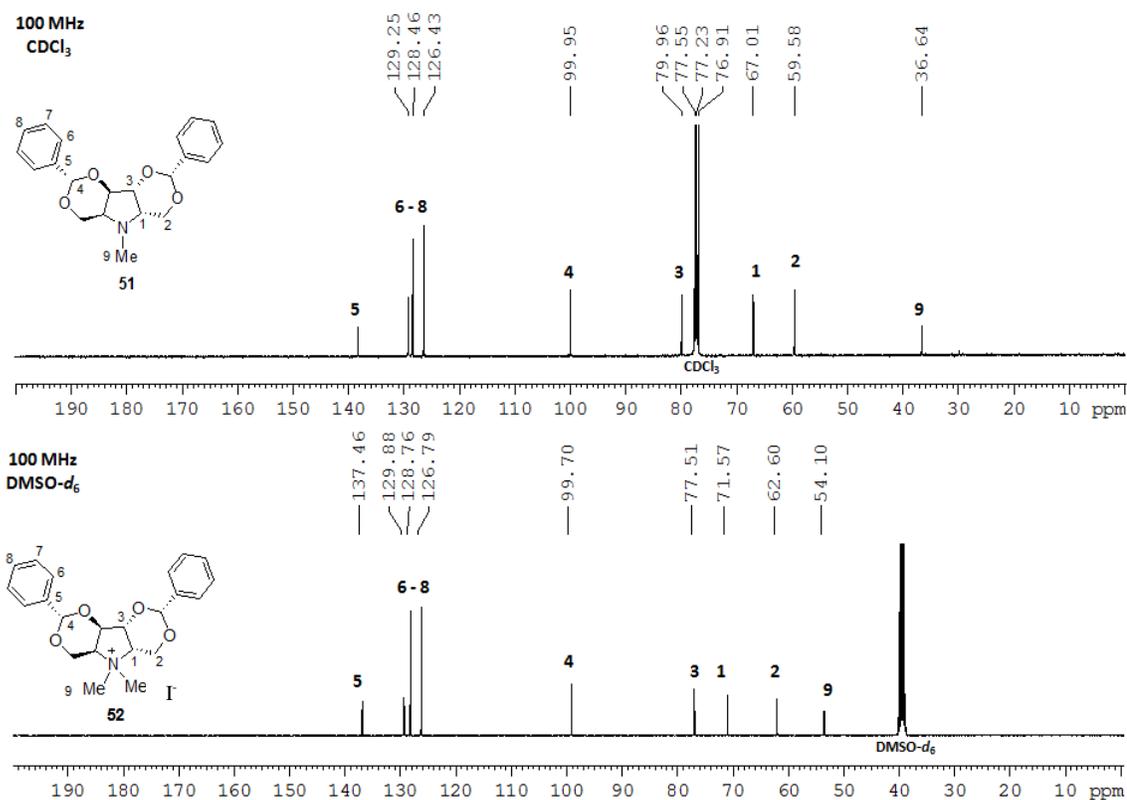


Figura 8.31. Espectro de RMN de ^{13}C de **51** (CDCl_3 , 100 MHz) e de **52** ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz).

Observou-se que, em ambos os compostos, os sinais dos hidrogênios H-1, H-2 e H-3 nos espectros de **51** as ressonâncias são mais blindadas se comparadas a **52**. Isso ocorre devido ao efeito retirador de elétrons do nitrogênio quaternário de **52**, que pode ser observado mais nitidamente na avaliação dos sinais dos hidrogênios H-9, com os deslocamentos químicos em δ 2,8 com integral para três hidrogênios em **51** e δ 3,84 com integral para seis hidrogênios para **52**, respectivamente. No espectro de RMN de ^{13}C , a diferença mais nítida foi também de C-9, observado em δ 36,64 para **51** e δ 54,10 para **52**.

Os aza-açúcares **53-56** foram obtidos por remoção dos acetais benzilidenos de **47**, **50-52**, por catálise ácida, conforme mostrado na Figura 8.32.

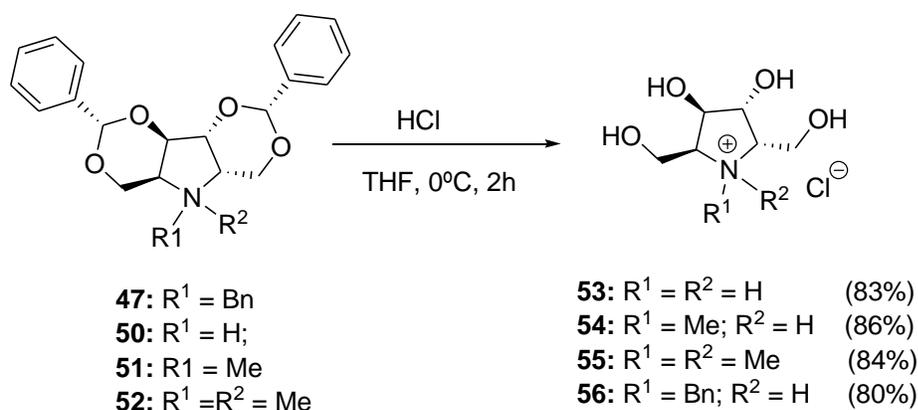


Figura 8.32. Esquema de síntese para obtenção de **53-56**.

Por meio dessa metodologia, todos os aza-açúcares planejados (**53-56**) foram obtidos com rendimentos superiores a 80%, na forma de cloridrato, sendo **54** e **55** inéditos. Como ilustração, será apresentada a caracterização de **56** por espectroscopias no infravermelho e de RMN.

No espectro no infravermelho de **56** as bandas mais importantes estão em 3352 cm^{-1} , referentes aos estiramentos da ligação O-H e N-H, e em $\sim 2800\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$, correspondente ao estiramento do tipo N-H, presente em sais de amônio, (Figura 8.33, página 97). Essas bandas não foram observadas no espectro de infravermelho de **47**.

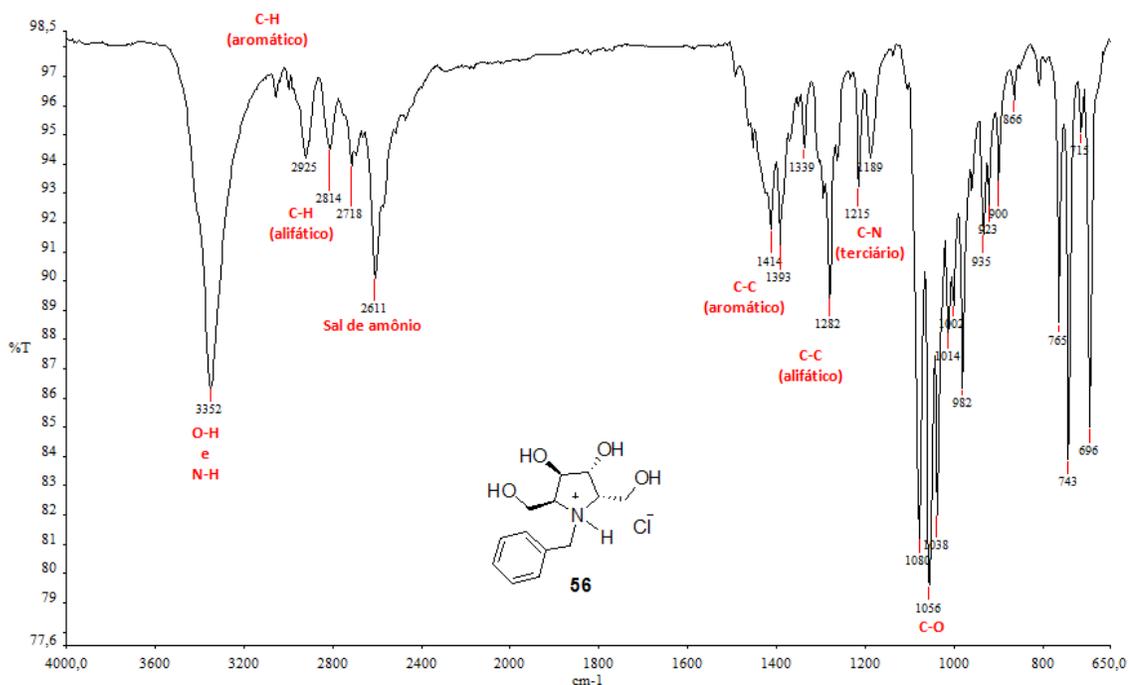


Figura 8.33. Espectro no infravermelho de **56**.

Nos espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C e subespectro DEPT 135 parcial de **56**, **Figura 8.34** (página 98), foi observado um padrão assimétrico, que permitiu a observação de todos os sinais dos carbonos. A hipótese, nesse caso, seria que o sal de amônio fixa a estrutura e isso foi responsável pela assimetria visualizada no espectro. O assinalamento de todos os sinais de **56** foi auxiliado pelos mapas de contornos COSY e HSQC, **Figura 8.35** e **8.36** (páginas 98 e 99). Com a finalidade de verificar se o padrão simétrico seria observado no espectro de **56** na sua forma de base livre, foi realizado um novo experimento, com a solubilização de **56** em solução de MeONa em metanol- d_4 (**Figura 8.37**, página 99). Nesse caso, como esperado, foi observado um padrão de espectro simétrico, mas foram observados sinais, tanto de ^1H como de ^{13}C mais desblindados para **56** na forma de base livre do que para **56** na forma de cloridrato, devido a existência de campo elétrico no último.

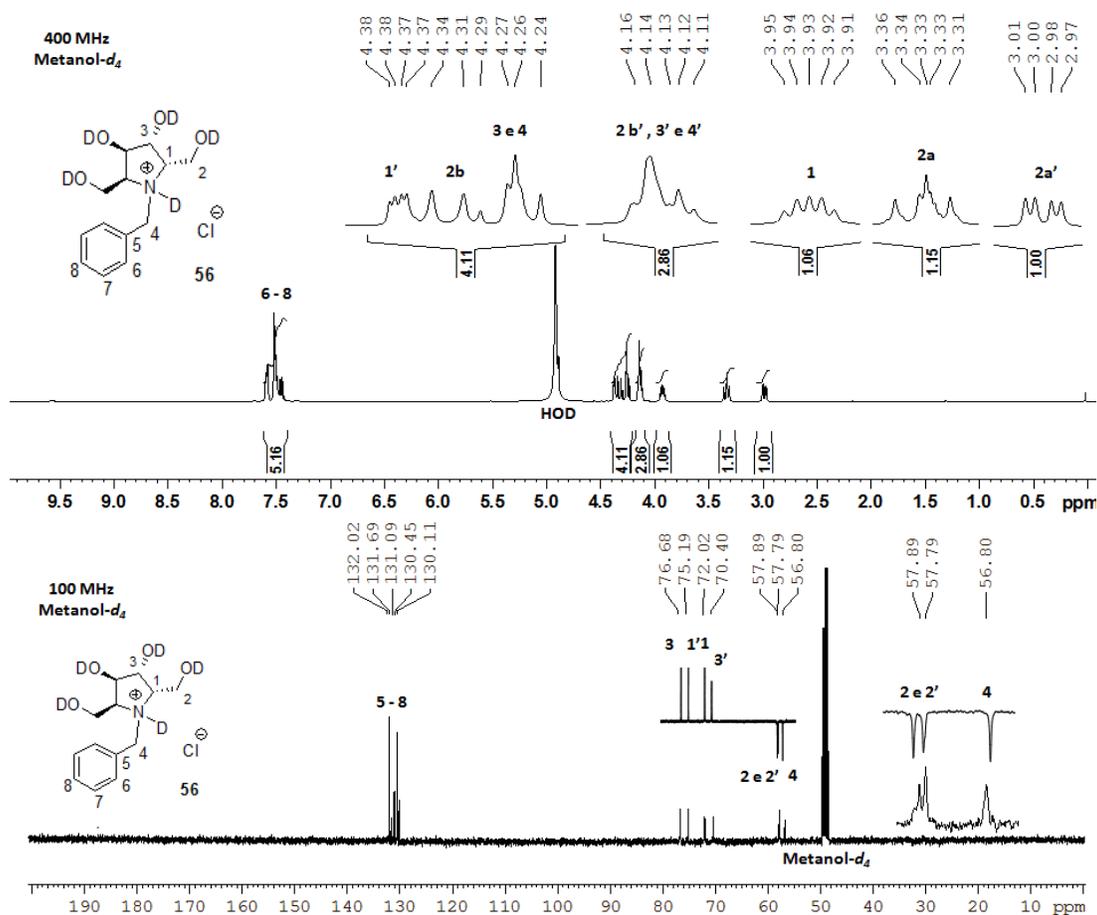


Figura 8.34. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 (a 100 MHz) de **56** (metanol- d_4).

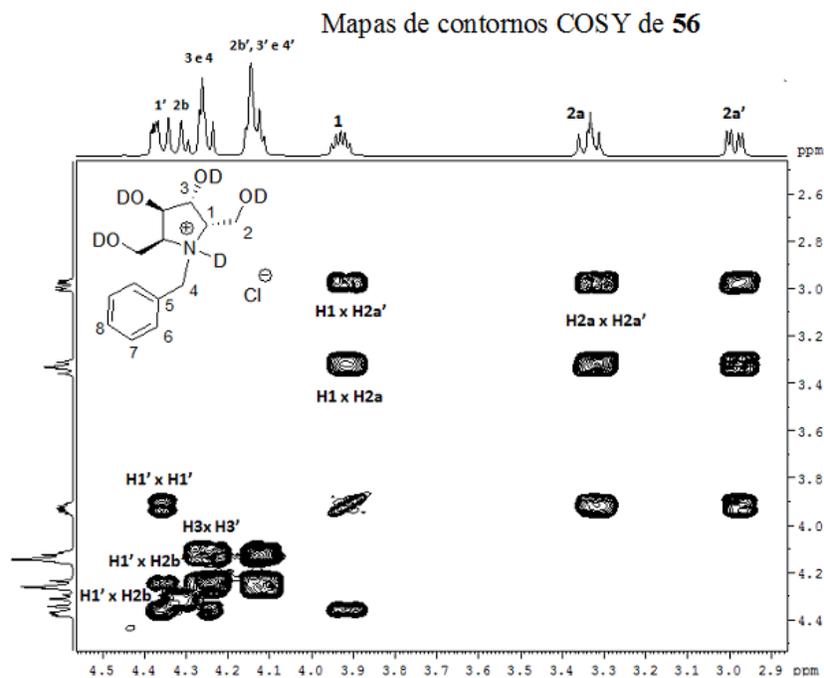


Figura 8.35. Mapa de contornos COSY parcial de **56** (metanol- d_4 , 400 MHz).

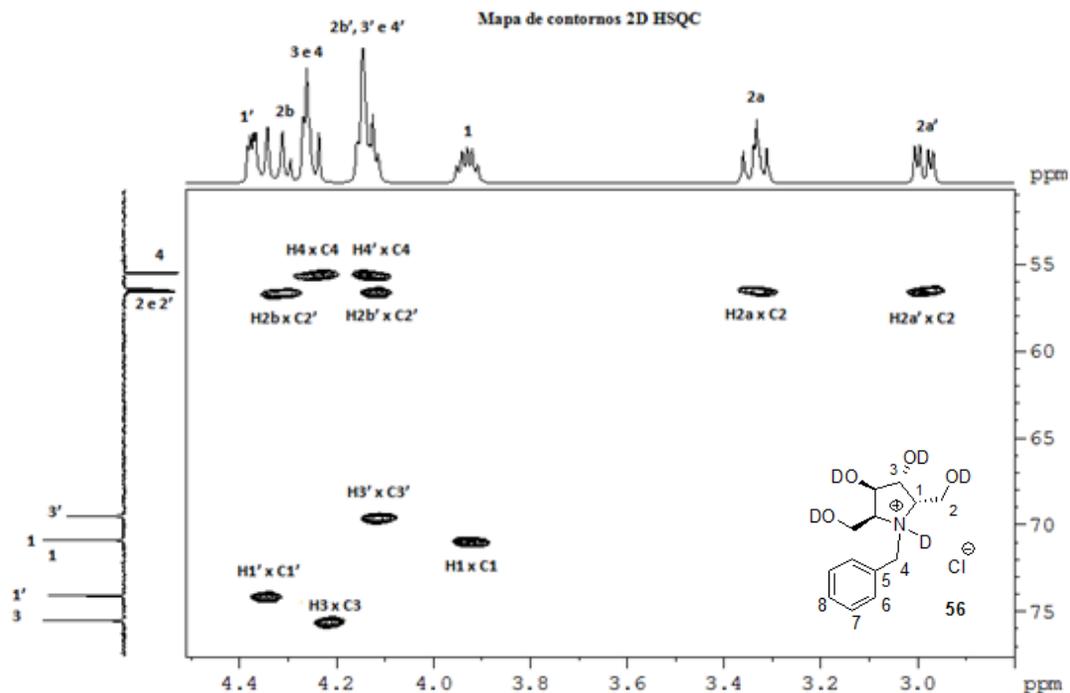


Figura 8.36. Mapa de contornos HSQC parcial de **56** (metanol- d_4 , 400 MHz).

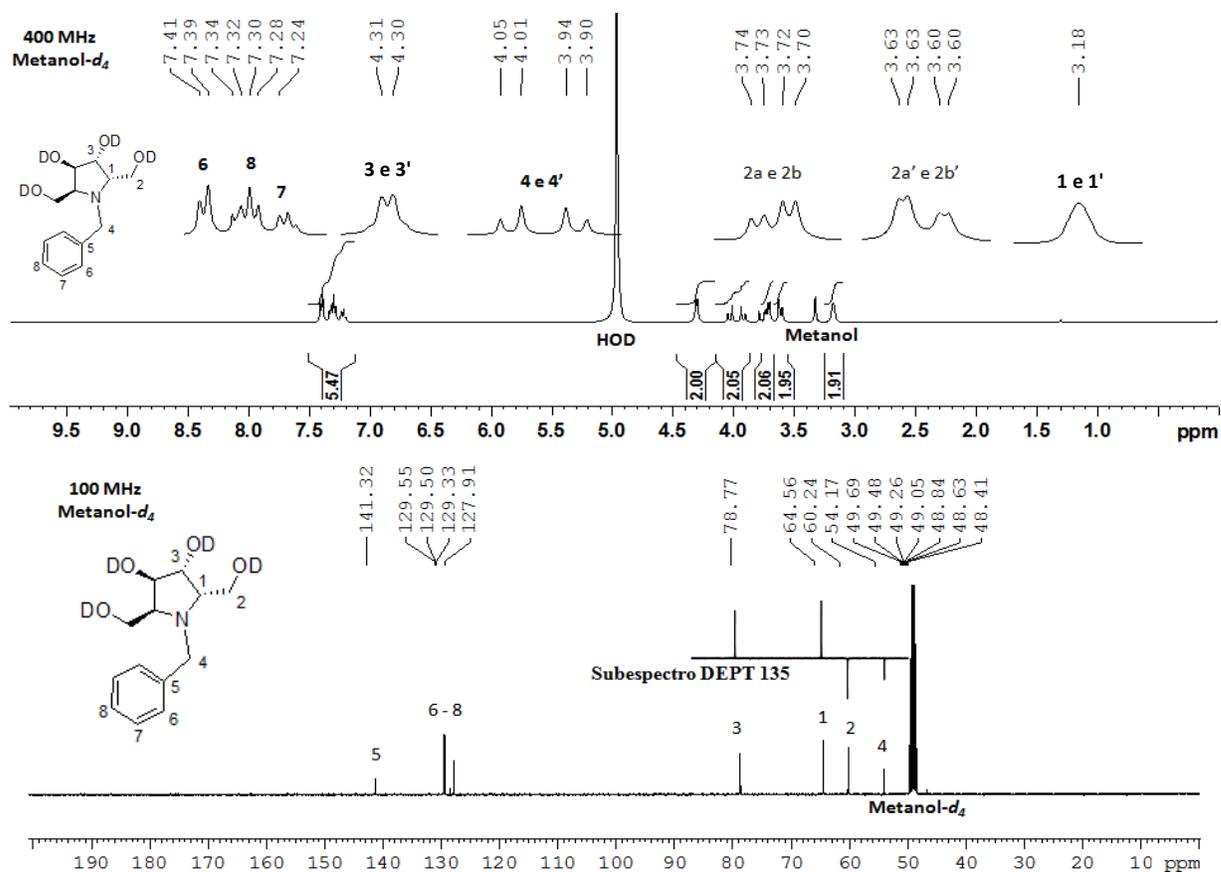


Figura 8.37. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 (a 100 MHz) da base livre **56** (metanol- d_4).

Com a finalidade de aprofundarmos um pouco mais na avaliação desse resultado, foi feita uma análise comparativa dos espectros RMN de ^1H e de ^{13}C para **53**, na forma de cloridrato com os seus respectivos espectros na forma de base livre Figuras 8.38 e 8.39). Nas Tabelas 8.3 e 8.4 (páginas 101 e 102) estão apresentados todos os resultados (**53** e **56**). Em destaque estão os sinais que foram observados em menor δ para a base livre do que para o respectivo cloridrato.

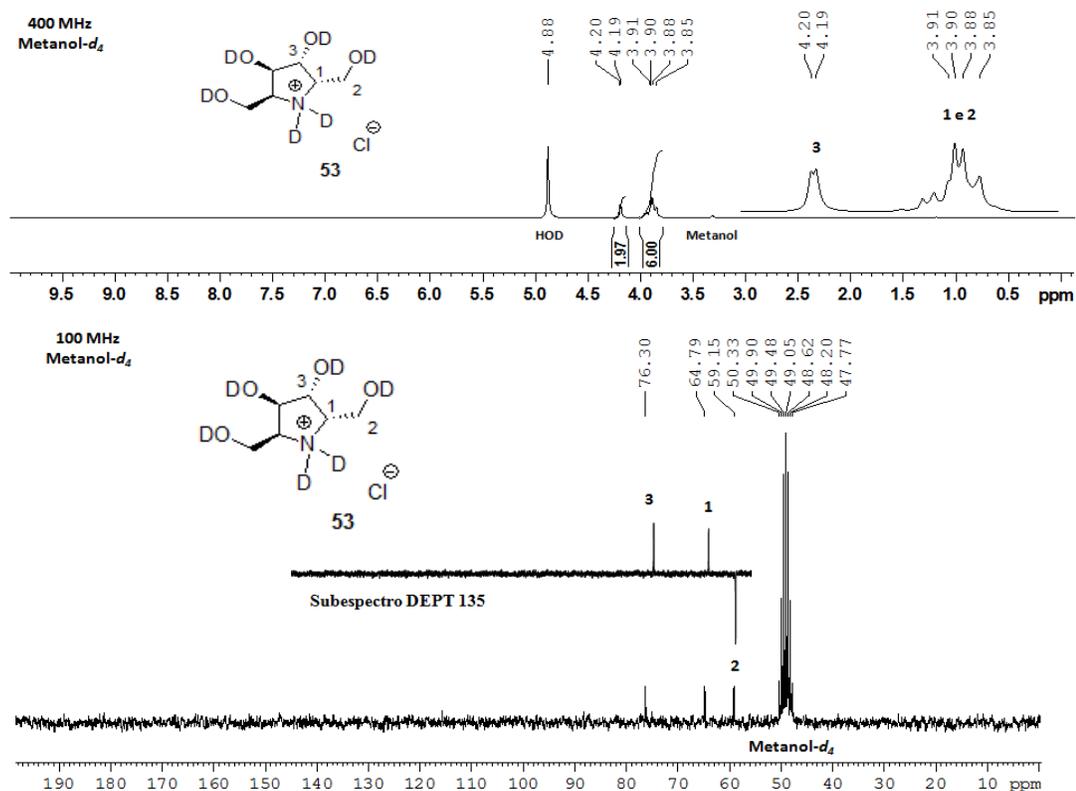


Figura 8.38. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subespectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de **53** (metanol- d_4).

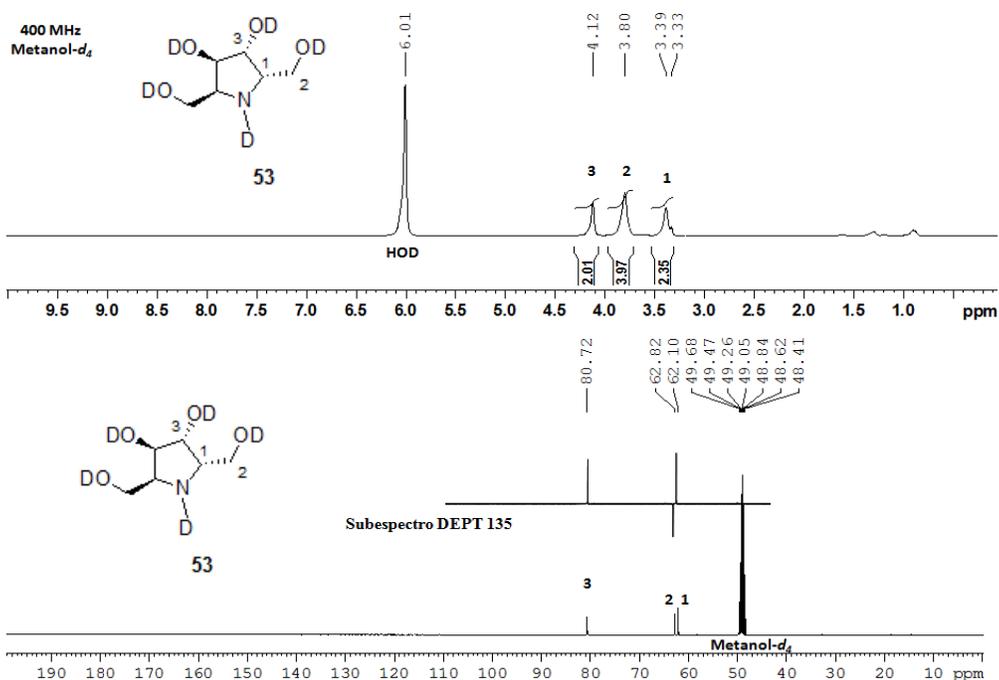


Figura 8.39. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 (100 MHz) da base livre **53** (metanol- d_4).

Tabela 8.3. Deslocamentos químicos (δ) de ^1H comparativos entre **53** e **56** sua forma de cloridrato e base livre (metanol- d_4 , 400 MHz).

Sinais	δ (ppm) 53 (HCl)	δ (ppm) 53 (base livre)	δ (ppm) 56 (HCl)	δ (ppm) 56 (base livre)
H-1	3,93–3,83 (m)	3,40-3,31 (m)	3,96-3,90 (m)	3,18 (sl)
H-1'	3,93–3,83 (m)	3,40-3,31 (m)	4,33 (dd)	3,18 (sl)
H-2a	3,93–3,83 (m)	3,80 (sl)	3,33 (dd)	3,72 (dd)
H-2a'	3,93–3,83 (m)	3,80 (sl)	2,99 (dd)	3,61 (dd)
H-2b	3,93–3,83 (m)	3,80 (sl)	4,34-4,29 (m)	3,72 (dd)
H-2b'	3,93–3,83 (m)	3,80 (sl)	4,16-4,11 (m)	3,61 (dd)
H-3	4,21-4,18 (m)	4,12 (sl)	4,29-4,24 (m)	4,31-4,30 (m)
H-3'	4,21-4,18 (m)	4,12 (sl)	4,16-4,11 (m)	4,31-4,30 (m)
H-4	-	-	4,29-4,24 (m)	4,04 (d)
H-4'	-	-	4,16-4,11 (m)	3,92 (d)
H-6	-	-	7,46-7,52 (m)	7,39 (d)
H-7	-	-	7,46-7,52 (m)	7,30 (t)
H-8	-	-	7,46-7,52 (m)	7,24 (t)

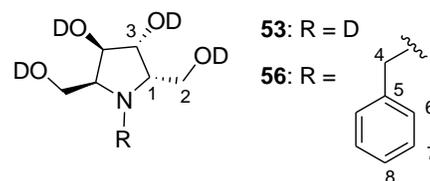
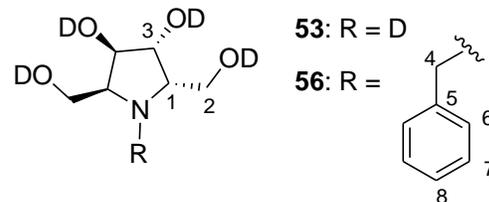


Tabela 8.4. Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C comparativos entre **53** e **56** sua forma de cloridrato e base livre (metanol- d_4 , 400 MHz).

Sinais	δ (ppm) 53 (HCl)	δ (ppm) 53 (base livre)	δ (ppm) 56 (HCl)	δ (ppm) 56 (Base livre)
C-1	64,79	62,10	72,02	64,56
C-1'	64,79	62,10	75,19	64,56
C-2	59,15	62,82	57,89	60,24
C-2'	59,15	62,82	57,79	60,24
C-3	76,30	80,72	76,68	78,77
C-3'	76,30	80,72	70,40	78,77
C-4	-	-	56,80	54,17
C-5-8	-	-	130,11-132,02	127,91-141,92



Os espectros de **53** e **56** na forma de base livre foram obtidos a partir dos cloridratos com uma solução de MeONa em metanol- d_4 .

Por meio de uma análise comparativa pode-se avaliar que ocorreram dois fenômenos diferentes. Um deles foi o efeito retirador de elétrons gerado pelo nitrogênio protonado. Sobre este efeito, todos os hidrogênios de ^1H de **53** foram observados em menor δ para a sua forma de base livre, do que em sua forma de cloridrato, mas no mesmo procedimento realizado para **56**, foram observados que alguns sinais (H-2a', H-3 e H-3') têm um maior valor de deslocamento químico (δ) para a base livre do que os sinais correspondentes no cloridrato, fato que contradiz com a explicação do efeito da eletronegatividade. A proposta para isso foi a existência de outro fator que esteja atuando em paralelo, que é o efeito de campo elétrico. As substâncias estudadas possuem seus próprios sistemas eletrônicos e isso fica mais evidenciado quando existe a presença de cargas nas substâncias avaliadas. Isso pode gerar um efeito de campo elétrico que “blinda” átomos em relação às mesmas substâncias em sua forma não iônica. Essa foi a proposta de explicação para o ocorrido com os hidrogênios H-2a, H-3 e H-3'.

No experimento de ^{13}C o efeito de campo elétrico, que contrapõe ao efeito da eletronegatividade. Isso foi ainda mais evidente, pois, em ambos os casos (para **53** e **56**), os carbonos C-2, C-2', C-3 e C-3' foram mais blindados para as substâncias na forma de cloridrato, do que em sua forma de base livre.

Os dados de RMN completos de **53** e **56** estão relatados na parte experimental (página 157).

8.3.4. Tentativas de inversão de configuração de 32 para obtenção de 48

Assim como a pirrolidina **47** proporcionou a obtenção dos aza-açúcares de configuração 1:*S*;1'*S*, o seu diastereoisômero **48** (estrutura na Figura 8.14, página 83) pode proporcionar a obtenção da série 1:*R*;1'*R*. Isso foi planejado por meio da inversão da configuração das hidroxilas de C-2 e C-5 em **32**, para promoção de ciclização, que poderia ser feito via reação de Mitsunobu,⁷⁹ Garegg¹⁰⁴ ou Appel.^{105,106} O mesmo problema encontrado na inversão de configuração na quinta etapa do trabalho. Não foi possível a obtenção dos intermediários **37**, **40** e **41** que seriam utilizados para a sequência de síntese de formação de **48**, em todas as condições avaliadas foi recuperado o material de partida **32** após a elaboração e purificação. Isso reforça a hipótese da alta energia necessária para atingir o estado de transição, pelo fato de os produtos propostos possuírem dois substituintes em posição axial no biciclo. O esquema de síntese está mostrado na Figura 8.40.

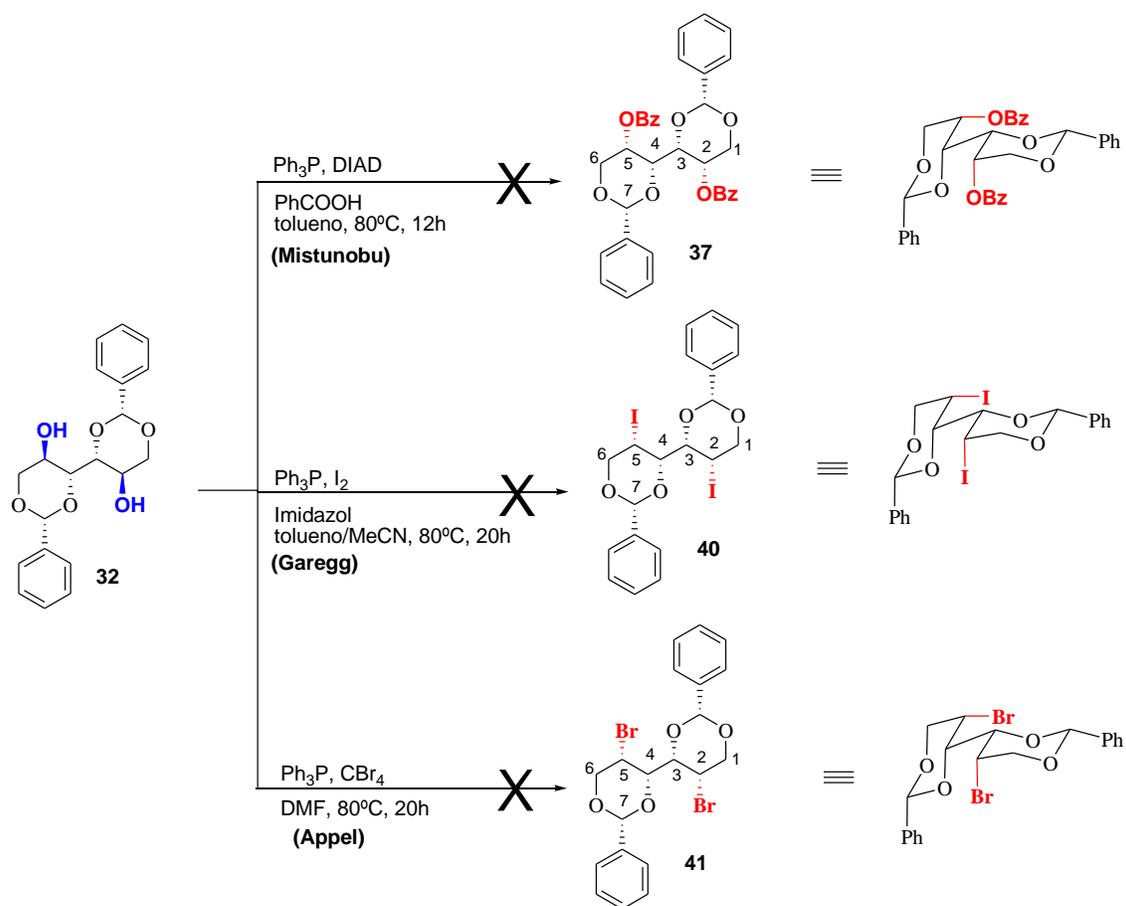
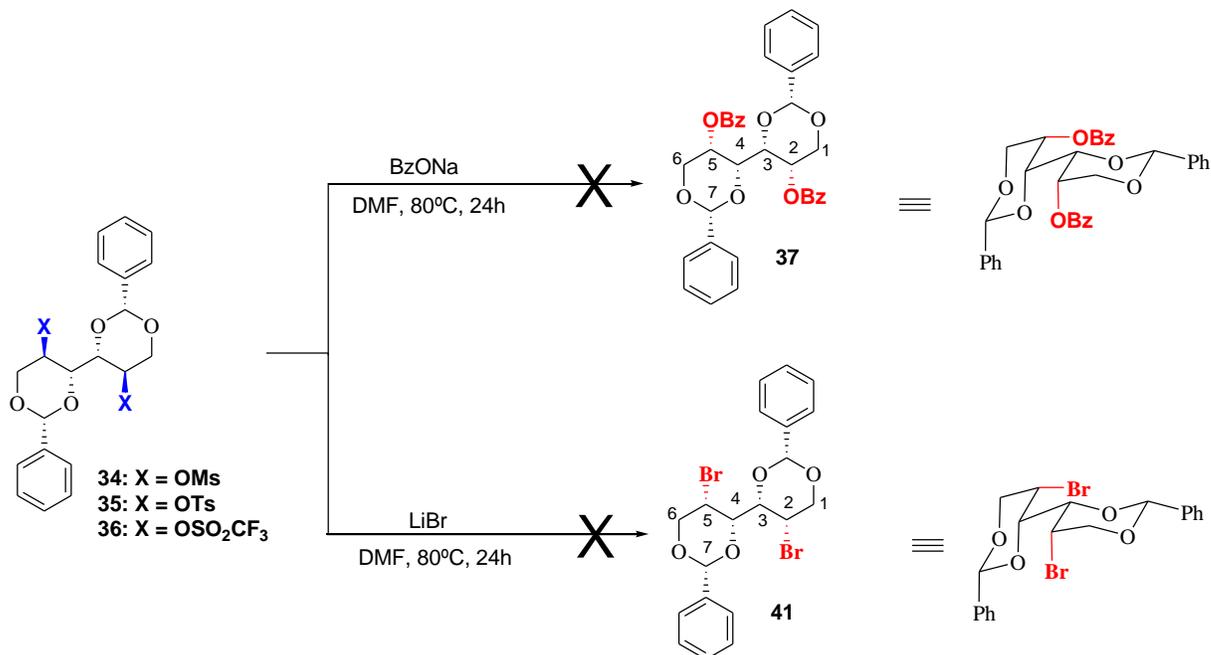


Figura 8.41. Esquema de síntese para tentativas de preparação dos intermediários **37**, **40** e **41**.

Mesmo com os insucessos para a inversão de configuração nas condições anteriores, decidimos explorar a possibilidade obtenção diastereoisômeros de **32** por S_N2 , conforme apresentado na Figura 8.40.



Não foi possível a obtenção de **37** ou **41** em nenhuma dessas condições. Após elaboração, os materiais de partida **34** ou **35** foram recuperados com rendimentos superiores a 90 %. A utilização de **36** baseou-se no conceito de que o grupo trifluorometanossulfonila seria um melhor grupo abandonador, sendo que isso poderia permitir a obtenção dos produtos desejados pela redução da energia necessária para atingir o estado de transição, mas o resultado foi a degradação completa do material de partida nas duas condições avaliadas. Isso impossibilitou a inversão de configuração de C-2 e C-5 a partir do intermediário **32**, para a obtenção de **48** nas condições empregadas.

8.3.5. Preparação do intermediário **42** para tentativa de obtenção de **47-49**

O produto mono-mesilado **42** foi preparado com a finalidade de se avaliar a possibilidade de obtenção de outros diastereoisômeros por uma nova rota de síntese, conforme o esquema da Figura 8.42. Os resultados do estudo de otimização da mono-mesilação de **32** estão apresentados na Tabela 8.5.

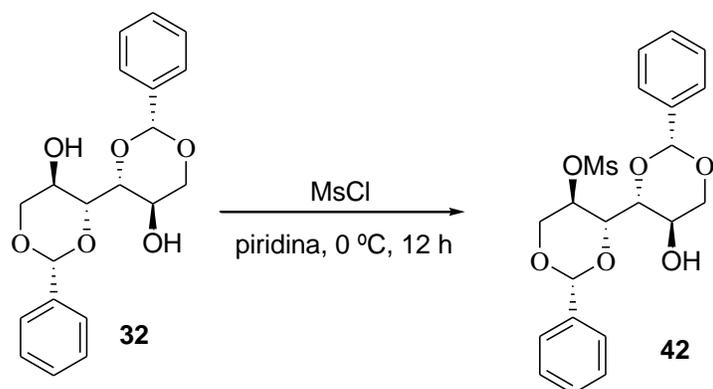


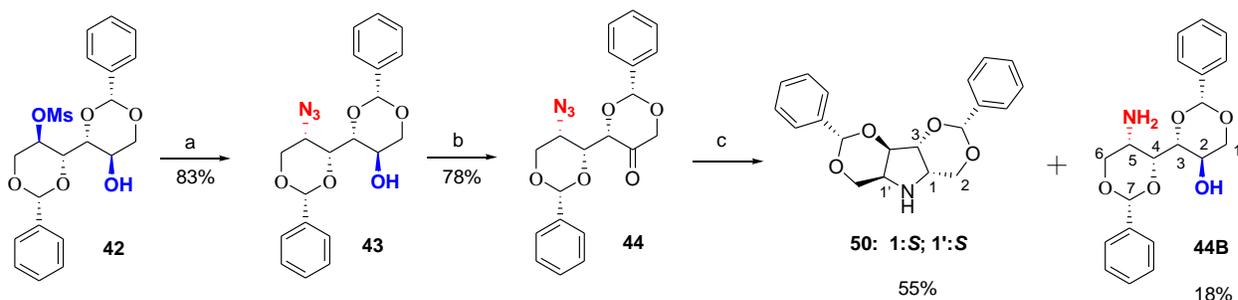
Figura 8.42. Esquema de síntese para obtenção de **42**.

Tabela 8.5. Estudo da otimização para obtenção de **42** como produto majoritário.

	Estequiometria utilizada de MsCl	Recuperação de 32 (%)	34 (%)	42 (%)
	1,5	0	46	28
	1,2	10	41	35
	1,0	12	38	40
*	0,8	25	15	52
	0,5	55	-	22

* Condição favorável para mono-mesilação de **32**.

Mesmo com formação de **34** (di-mesilado) e recuperação de **32**, a melhor condição para mono-mesilação foi com utilização de 0,8 equivalente molar de MsCl, condição que permitiu a obtenção de **42** com 52 %. Esse produto mono-mesilado foi utilizado como material de partida de uma nova rota de síntese planejada para tentativa de obtenção de diastereoisômeros dos aza-açúcares **53-56** (Figura 8.43).



a) NaN_3 , DMSO, 140°, 30 h; b) Dess-Martin, CH_2Cl_2 , refluxo, 12 h; c) H_2 , Pd-C, 48 h

Figura 8.43. Esquema de síntese para obtenção de aza-açúcares a partir de **42**.

Na primeira tentativa de síntese de **43** utilizou-se a condição clássica de reação de metanossulfonatos com azida de sódio em DMF e aquecimento a 80 °C,¹¹³ mas após elaboração e purificação foi confirmada a recuperação do material de partida com proporção de 92%. Foi planejada uma modificação desse método, alterando o solvente por DMSO (solubilização mais eficiente da azida de sódio) e aquecimento em 140 °C. Após 40 horas de reação houve o consumo completo do material de partida (avaliação por CCS), e após elaboração e purificação confirmou-se a obtenção de **43** com 83%.

No espectro no infravermelho as principais evidências da substituição do grupo mesila pelo azido são a presença de uma banda na região de 2100 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação N=N=N do grupo azido e a ausência das duas principais bandas dos estiramentos da ligação de SO₂, em torno de 1300 cm⁻¹ e 1100 cm⁻¹ (Espectro no **Anexo 2**, página 228).

O intermediário **43** foi obtido pela inversão da configuração da estereoquímica de C-2 do material de partida mono-mesilado (**42**). Esse produto possui estereoquímica similar ao carboidrato glucitol e não possui mais um padrão simétrico. Isso pode ser confirmado por meio dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C (página 207). No espectro de RMN de ¹H, foi observado um duplete triplo em δ 3,47, com integral para um hidrogênio, correspondente a H-5. Isso ocorre porque a constante de acoplamento (³J) entre H-5 e H-4 é muito próxima da constante de acoplamento entre H-5 e H-6 (³J = 9,6 Hz, *trans*). Como H-5 possui uma constante de acoplamento diferente com H-6' (³J = 4,6 Hz, *cis*) o sinal se desdobrou na forma do duplete triplo (Figura 8.44).

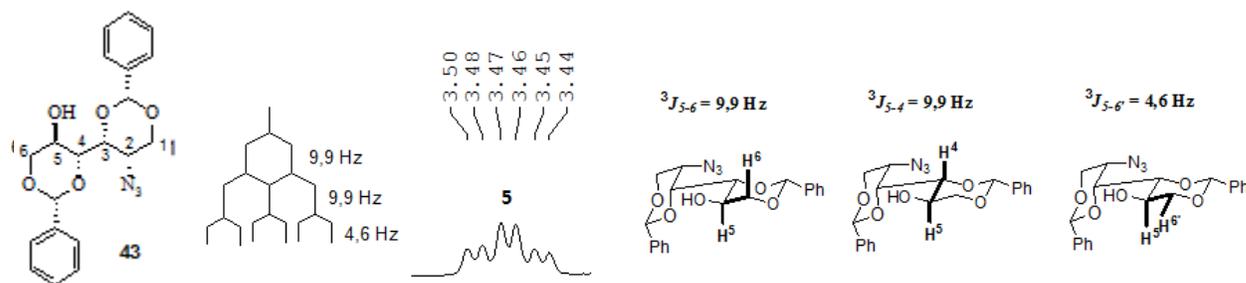


Figura 8.44. Expansão do sinal de H-5 do espectro de RMN de ¹H, (DMSO-*d*₆, 400 MHz) e constantes de acoplamento (³J) de H-5 de **43**.

O sinal de H-2 pode ser observado na forma de um multiplete entre δ 4,17 e δ 4,03 (Espectro na página 207).

O plano para obtenção de outros diastereoisômeros a partir de **42** se baseou no conceito de que o íon iminíio formado na etapa de ciclização por aminação redutiva (a partir de **44**) poderia ser reduzido, com formação de pelo menos dois diastereoisômeros diferentes **50**, 1(*S*); 1'(*S*) e **50'**, 1(*S*) e 1'(*R*), conforme mostrado na Figura 8.45.

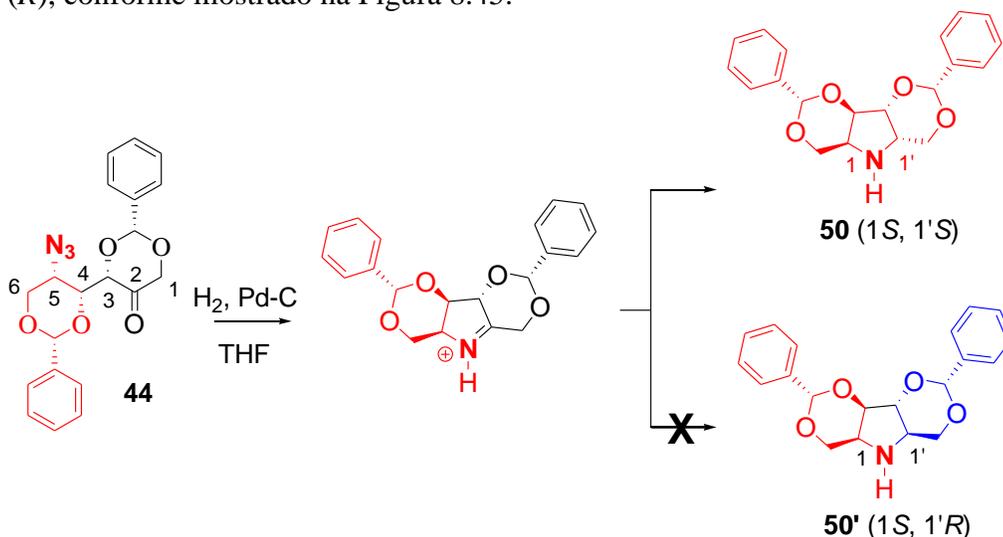


Figura 8.45. Proposta de ciclização por aminação redutiva para formação de **50** ou **50'**.

O resultado experimental foi a obtenção de um único diastereoisômero, a pirrolidina **50**. Para confirmação inequívoca dessa estereoquímica foi realizado um estudo comparativo com **50** obtido por hidrogenólise a partir de **47**, que possui estereoquímica conhecida. O mesmo estudo foi realizado com **44B** e um produto sintetizado pela hidrogenação de **43**, também com estereoquímica conhecida, denominado de **44C**. Foi realizado um estudo de RMN de ¹H, de ¹³C e subespectro DEPT 135 da mistura de **50** de estereoquímica conhecida, obtido a partir de **47**, chamado de **50(47)**, e do produto obtido por essa rota de síntese, a partir de **44**, chamado de **50(44)**. O mesmo experimento foi realizado para **44B** x **44C**. O esquema de síntese de **44C** está apresentado na Figura 8.46 e os resultados estão relatados na Tabela 8.6. Os espectros de RMN de ¹H, de ¹³C e subespectro DEPT 135 da mistura **50(47)** x **50(44)** estão ilustrados na Figura 8.47 (página 108).

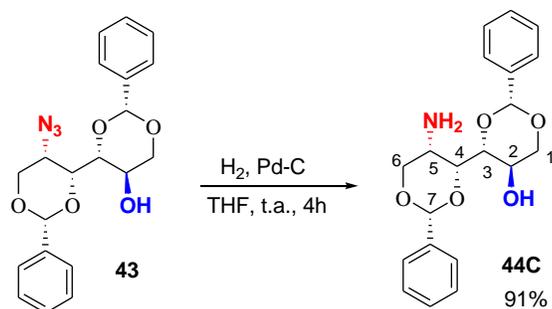


Figura 8.46. Esquema de síntese de **44C**.

Tabela 8.6. Estudo comparativo de f.f. e poder rotatório específico entre os produtos obtidos.

Experimentos	50 (44)	50 (47)	Literatura ¹¹⁴	44B	44C
Faixa de fusão / °C	124,6-126,5	126,4-128,2	130	181,8-183,4	184,1-185,4
$[\alpha]_D^{22}$	+7,3° (CHCl ₃)	+7,6° (CHCl ₃)	+7,7° (CHCl ₃)	-5,8° (CH ₂ Cl ₂)	-5,5° (CH ₂ Cl ₂)

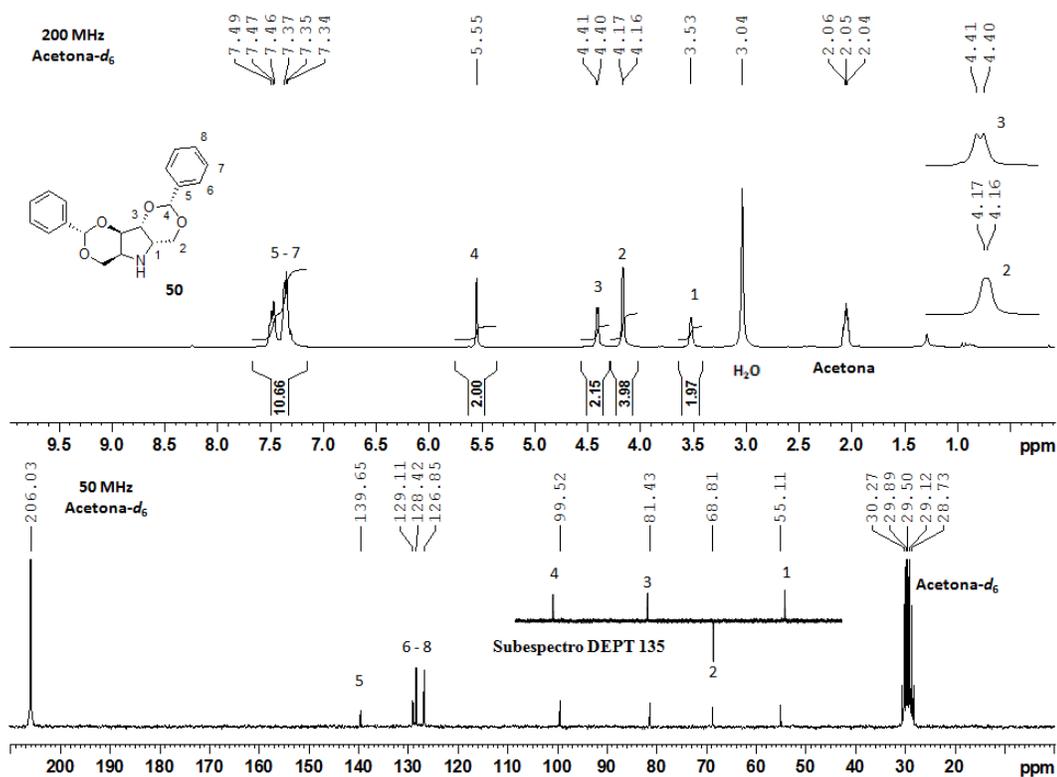


Figura 8.47. Espectros de RMN de ¹H, de ¹³C e subspectro DEPT 135 parcial da mistura de **50(44)** e **50(47)**.

O mesmo procedimento foi realizado para **44B** e **44C** e o resultado foi similar.

O intermediário **42** também foi oxidado com o reagente de Dess-Martin, para formação da cetona **45**, na expectativa de se realizar a aminação redutiva a baixa temperatura e obtenção da amina **57**. Em seguida, poderia ser promovida a ciclização por aquecimento, o que levaria a um

diastereoisômero inédito, **49** (estrutura na Figura 8.14, página 84) . Mas nas condições a 0 °C ou à temperatura ambiente o produto obtido foi simplesmente aquele da redução da carbonila de **45**, o álcool **42**. Assim, realizou-se uma tentativa com aquecimento a 60 °C, mas obteve-se diretamente o produto de ciclização **47**. O esquema de síntese está ilustrado na Figura 8.48 e os resultados estão apresentados na Tabela 8.7.

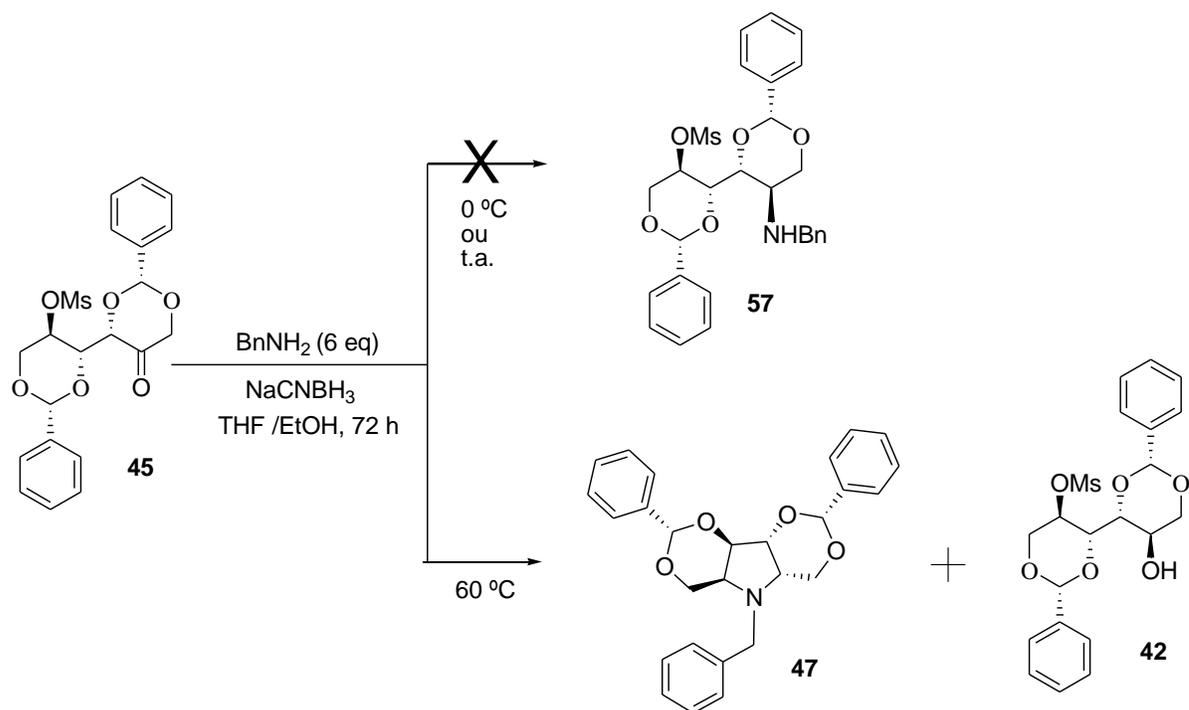


Figura 8.48. Esquema de síntese para obtenção de aza-açúcares a partir de **45**.

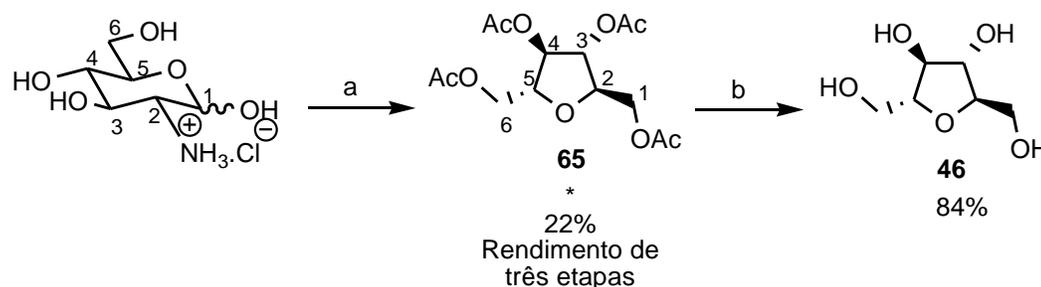
Tabela 8.7. Estudo para obtenção de aza-açúcares via intermediário **45**.

Temperatura / °C	Tempo de reação / h	42 (%)	47 (%)
0	72	70	-
t.a.	72	74	-
60	72	37	34

Para confirmação da estereoquímica do produto obtido foi realizado o mesmo estudo comparativo relatado para **50** (faixa de fusão, poder rotatório específico e análises por RMN). Todos os resultados foram compatíveis com **47**.

8.3.6. Síntese de 2,5-anidro-D-manitol **46** a partir de D-glicosamina¹¹⁵

Conforme relatado no plano de síntese, o 2,5-anidro-D-manitol **46** foi planejado para sua adequada funcionalização para os estudos de glicosilação com vistas à obtenção de um pseudo-dissacarídeo, bem como sua utilização nos ensaios de inibição enzimática para uma avaliação comparativa com os aza-açúcares **53-56**. A sua rota de síntese está ilustrada na Figura 8.49.



a) 1. NaNO_2 , HCl , H_2O , 0°C , 5 h; 2. NaBH_4 , t.a., 24 h; 3. Ac_2O , piridina, t.a., 12 h; b) MeONa/MeOH , 0°C , 3 h

Figura 8.49. Esquema de síntese de **46**.

O 2,5-anidro-D-manitol **46** foi preparado a partir do cloridrato de D-glicosamina por procedimento descrito na literatura,¹¹⁵ conforme mecanismo proposto na Figura 8.50.

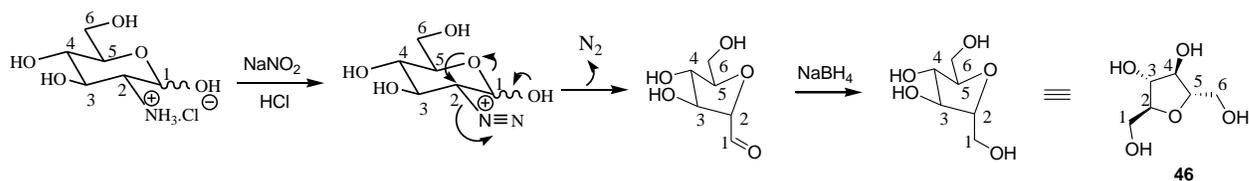


Figura 8.50. Proposta de mecanismo para formação de **46** a partir de D-glicosamina.

Para fins de purificação, **46** foi convertido no derivado peracetilado correspondente (**65**) que é facilmente separado dos sais por extração. A remoção dos grupos protetores por metanólise forneceu **46** puro com rendimento global de 17% (quatro etapas). Os maiores detalhes desse procedimento estão relatados na parte experimental (página 139).

8.3.7. Preparação dos aceptores de glicosila **68** e **69**

A glicosilação para obtenção de pseudo-dissacarídeos consiste na reação de um doador de glicosila (eletrófilo) com um aceptor de glicosila (nucleófilo). Os aceptores de glicosila planejados **68** e **69**, derivados, respectivamente, do aza-açúcar **56** e do 2,5-anidro-D-manitol **46** foram preparados por meio da proteção das hidroxilas primárias com *tert*-butildimetilsilila (Figura 8.51). Esses substratos possuem duas hidroxilas livres, mas considerando as suas simetrias, o efeito estérico da mono-glicosilação e por condições de reação sem excesso do doador de glicosila, consideramos que não havia necessidade da proteção de uma das hidroxilas livres.

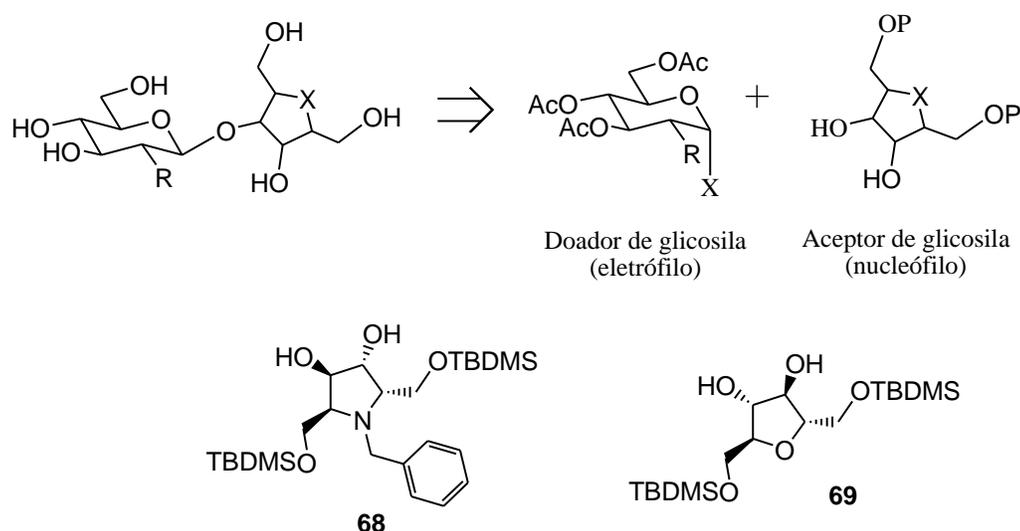


Figura 8.51. Análise retrossintética da glicosilação e fórmulas estruturais dos aceptores **68** e **69**.

O aceptor de glicosila **68** foi preparado a partir do aza-açúcar **56**, conforme apresentado no esquema de síntese da Figura 8.52.

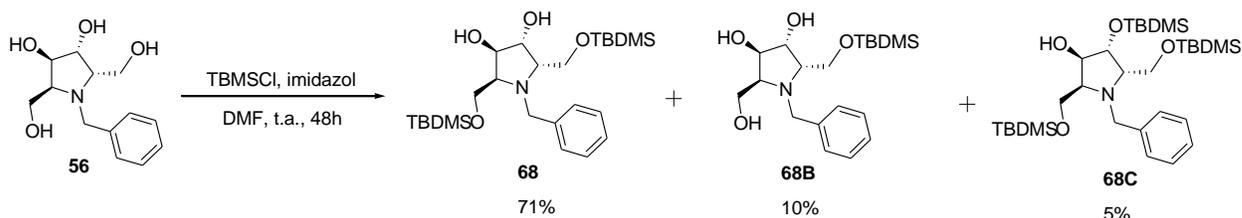


Figura 8.52. Esquema de síntese do aceptor de glicosila **68**.

O grupo protetor *tert*-butildimetilsilila foi escolhido por ser um grupo volumoso, assim, em tese, existiria uma maior seletividade para a proteção das hidroxilas primárias de **56**, mas durante a

preparação foram obtidos dois subprodutos, um mono-sililado **68B** e um tri-sililado **68C**. As condições de sililação de **56** foram otimizadas, pois o produto **68** foi planejado para sua utilização como acceptor de glicosila no estudo da síntese de pseudo-dissacarídeos, mas o subproduto **68B** poderia ser utilizado para funcionalização da outra hidroxila primária e preparação de outros derivados aza-açúcares contendo um grupo acetamido, a partir de **56**. Os resultados estão apresentados na Tabela 8.8.

Tabela 8.8. Estudo de otimização para obtenção de **68** e **68B**.

	Equivalência molar de TBDMSCl	Recuperação de 56 (%)	68 (%)	68B (%)	68C (%)
	1	55	-	25	-
*	1.2	26	10	45	-
	1.5	15	30	32	-
	2	-	55	22	-
**	2.5	-	71	10	5
	3	-	68	5	11

* Condição otimizada para preparação de **68B** ** Condição otimizada para preparação de **68**.

A mesma condição otimizada para **68** foi utilizada para a obtenção de **69**, derivado di-sililado do 2,5-anidro-D-manitol **46**, que foi obtido com 50% de rendimento, conforme apresentado na Figura 8.53.

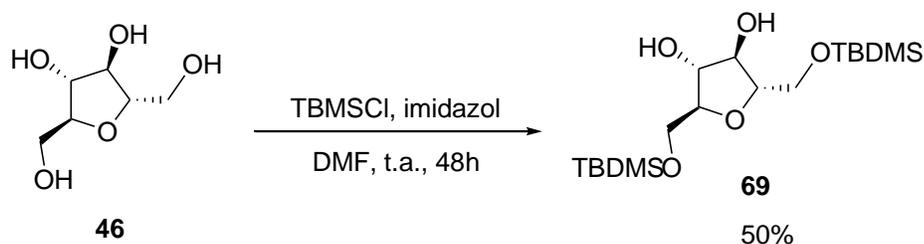


Figura 8.53. Esquema de síntese para o acceptor de glicosila **69**.

Os espectros no infravermelho e de RMN de **68** e **69** e de **68B** estão mostrados no **Anexo 2** (RMN nas páginas: 218-220 e IV nas páginas 234 e 235).

59 foi selecionado por conter grupos retiradores de elétrons em C-2, que podem reduzir ou impedir a formação do íon oxazoliníco, em analogia ao grupo tricloroacetamido, e posteriormente pode ser convertido no grupo acetamido por redução.^{118,119} Todos os haletos de glicosila (**24**, **57-59**) foram preparados por procedimentos descritos na literatura.^{13,47,116-120} O esquema geral da preparação desses doadores de glicosila está mostrado na Figura 8.55.

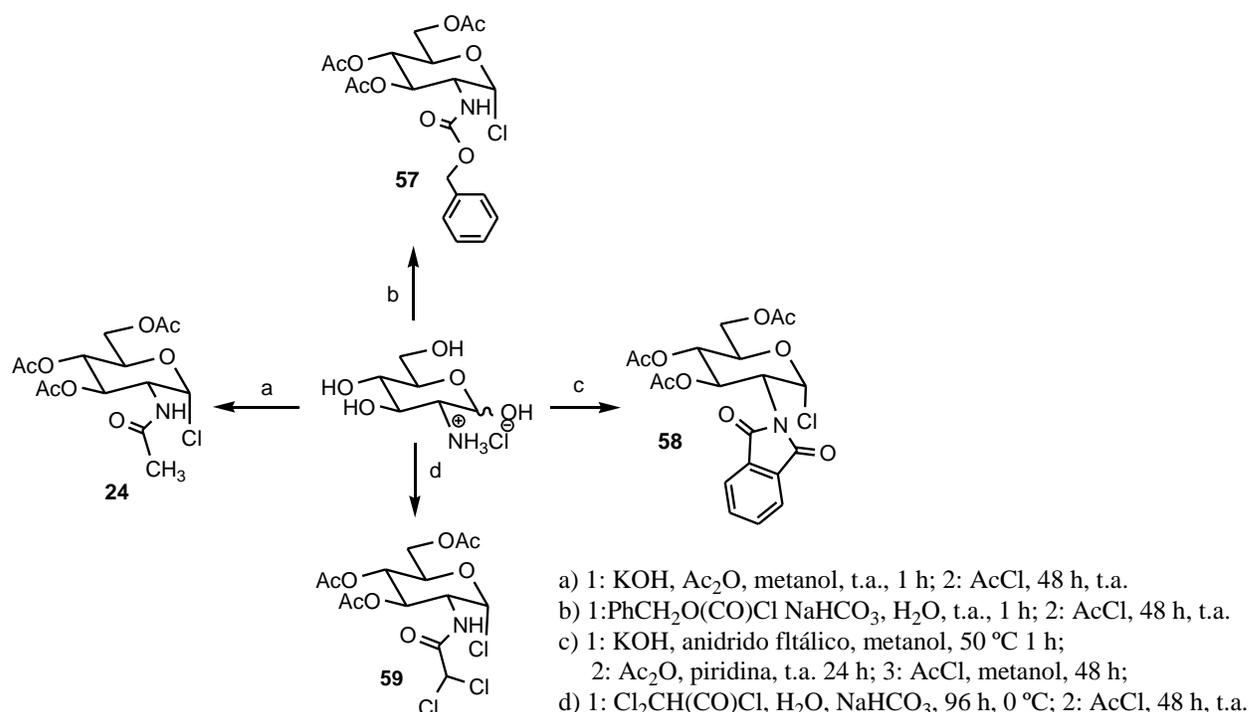


Figura 8.55. Esquema de síntese para preparação dos doadores de glicosilação **24**, **57-59**.

Maiores detalhes sobre a preparação desses haletos estão relacionados na parte experimental (página 127). Esses quatro haletos de glicosila foram utilizados na glicosilação do ciclo-hexanol, conforme apresentado na Figura 8.56.

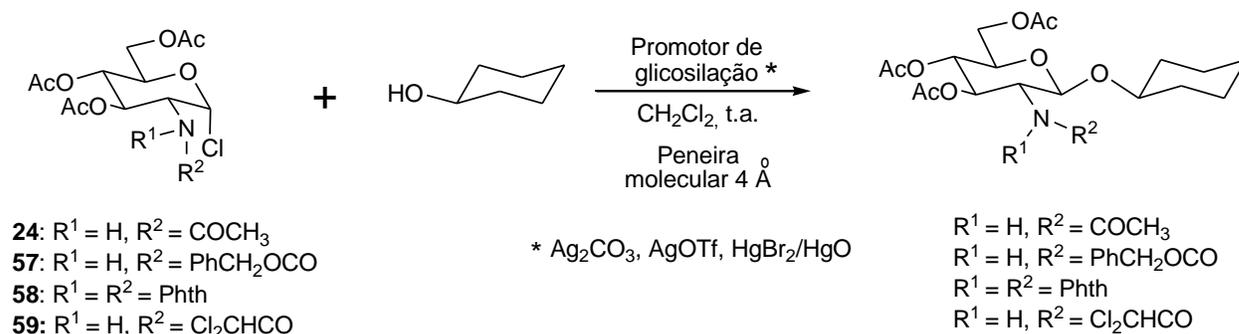


Figura 8.56. Esquema geral das reações de glicosilação do ciclo-hexanol.

As reações de glicosilação foram efetuadas nas condições apresentadas na Tabela 8.9.^{40, 121-123} O haleto de glicosila **58** foi o único que possibilitou a glicosilação do ciclo-hexanol, e o carbonato de prata foi o promotor mais eficiente. Os demais haletos de glicosila avaliados não atuaram como doadores nas condições utilizadas, levando, invariavelmente, aos produtos de hidrólise dos haletos.

Tabela 8.9. Resultados do estudo de glicosilação do ciclo-hexanol com os doadores **24-57-59** e promotores AgOTf, Ag₂CO₃ e HgBr₂/HgO.*

Doadores	AgOTf		Ag ₂ CO ₃		HgBr ₂ / HgO (0,33:1)	
	Rendimento (%)	Tempo de reação / h	Rendimento (%)	Tempo de reação / h	Rendimento (%)	Tempo de reação / h
24	-	24	-	24	-	24
57	-	24	-	24	-	24
58	44	6	58	50 min	39	15
59	-	24	-	24	-	24

* Todas as reações foram realizadas à temperatura ambiente, com 1,5 equivalente de ciclo-hexanol, 6 equivalentes do promotor (1,9 equivalente de HgBr₂ e 6 de HgO), com peneira molecular 4 Å e com tempos máximos de reação de 24 h.

Com o objetivo de avaliar a influência do halogênio em C-1, foi também realizado a reação de glicosilação do ciclo-hexanol com o brometo de glicosila **66**,¹²⁴ preparado conforme mostrado na Figura 8.57.

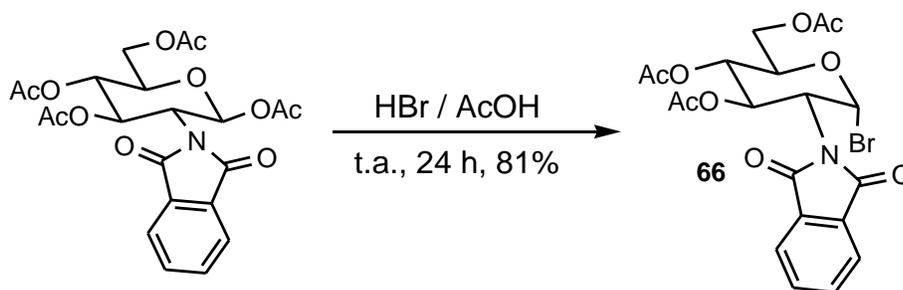


Figura 8. 57. Esquema de síntese do haleto de glicosila **66**.

O resultado do estudo comparativo é mostrado na Tabela 8.10 (página 116).

Tabela 8.10. Eficiência comparativa dos doadores de glicosila **58** e **66** na glicosilação do ciclo-hexanol.*

Doadores	AgOTf		Ag ₂ CO ₃		HgBr ₂ / HgO (0,33:1)	
	Rendimento (%)	Tempo de reação / h	Rendimento (%)	Tempo de reação	Rendimento (%)	Tempo de reação / h
58	44	6	58	50 min	39	15
66	64	5	65	55 min	52	16

* Todas as reações foram realizadas à temperatura ambiente, com 1,5 equivalente de ciclo-hexanol, 6 equivalentes do promotor (1,9 equivalente de HgBr₂ e 6 de HgO), com peneira molecular 4 Å e com tempos máximos de reação de 24 h.

Como se pode observar, o rendimento das reações de glicosilação do ciclo-hexanol com o brometo de glicosila **66** por reação de Koenigs-Knorr foi superior para os três promotores avaliados. Mais uma vez o carbonato de prata foi o promotor mais eficiente. Para exemplificar a conhecida eficiência da utilização do grupo ftalimido em C-2 para a obtenção do derivado acetamido correspondente,^{44, 119} o glicosaminídeo **67** foi convertido no *N*-acetilglicosaminídeo de ciclo-hexila **70** (Figura 8. 58), que atuou como acceptor de glicosilação em estudo de biossíntese de *Nod factors*, moléculas contendo derivados oligossacarídeos de *N*-acetilglicosamina.¹²⁵

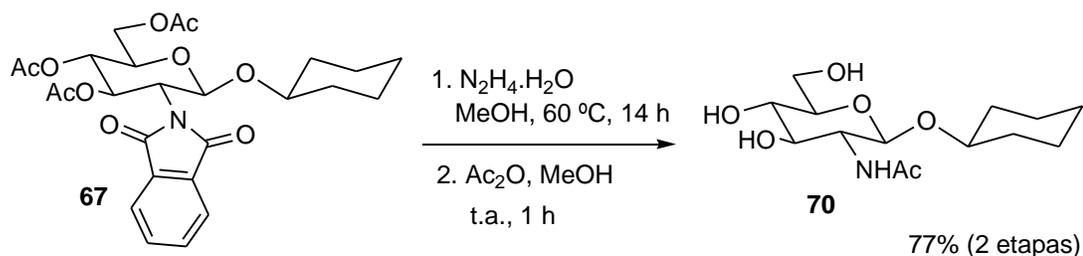


Figura 8. 58. Esquema de síntese do glicosídeo **70**.

8.3.9. Estudo da síntese de um pseudo-dissacarídeo contendo uma unidade aza-açúcar

Com base nos resultados do estudo modelo, selecionou-se a condição com carbonato de prata como promotor, para glicosilação do doador de glicosila **66** com o acceptor de glicosila **68** para a síntese do pseudo-dissacarídeo contendo uma unidade de aza-açúcar (Figura 8.59, página 117).

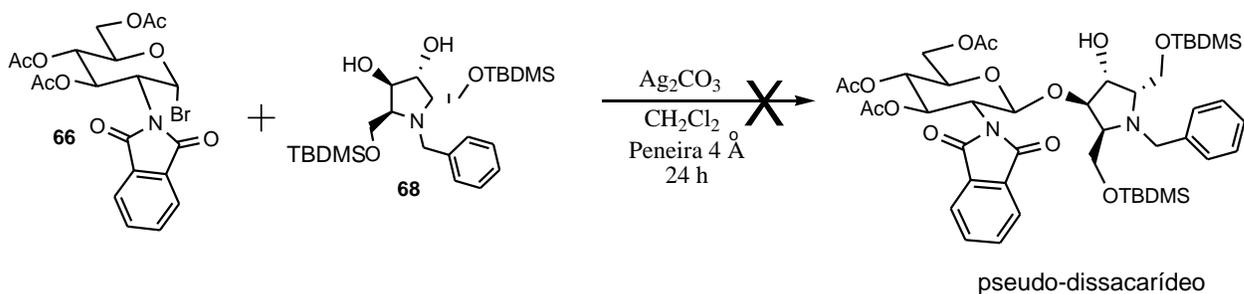


Figura 8.59. Esquema da tentativa de glicosilação de **66** com **68** promovida por Ag_2CO_3 .

Embora o estudo modelo tenha proporcionado a obtenção do glicosídeo **67** em cerca de 1 hora de reação, na tentativa de glicosilação do doador **66** com o acceptor **68** não foi formado o pseudo-dissacarídeo desejado. Após cerca de 24 horas elaborou-se a reação e o produto bruto foi purificado por CCS. O material de partida **68** foi recuperado (87%) e foi obtido o produto de hidrólise de **66**, nomeado **66B** (Figura 8.60), com rendimento de 90% que foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho e espectrometria de RMN de ^1H e de ^{13}C .

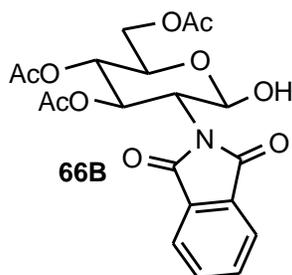


Figura 8.60. Produto de hidrólise obtido na condição de glicosilação de **66** com **68**.

O mesmo experimento foi realizado com os dois promotores utilizados no estudo modelo: AgOTf e HgBr_2/HgO e os resultados foram semelhantes. Foi feita também uma modificação do método, alterando o solvente para 1,2-dicloroetano e temperatura a $90\text{ }^\circ\text{C}$ (refluxo), mas após 24 horas, o resultado foi similar. Por fim para avaliar se o problema encontrado nessa glicosilação poderia ter relação com efeitos estéricos de C-2 do doador selecionado, realizou-se uma nova tentativa de glicosilação do acceptor **68** com um novo doador, o haleto **23**, nas condições otimizadas do estudo modelo, mas os resultados foram semelhantes. Os esquemas dessas tentativas de glicosilação estão apresentados na Figura 8.61 (página 118).

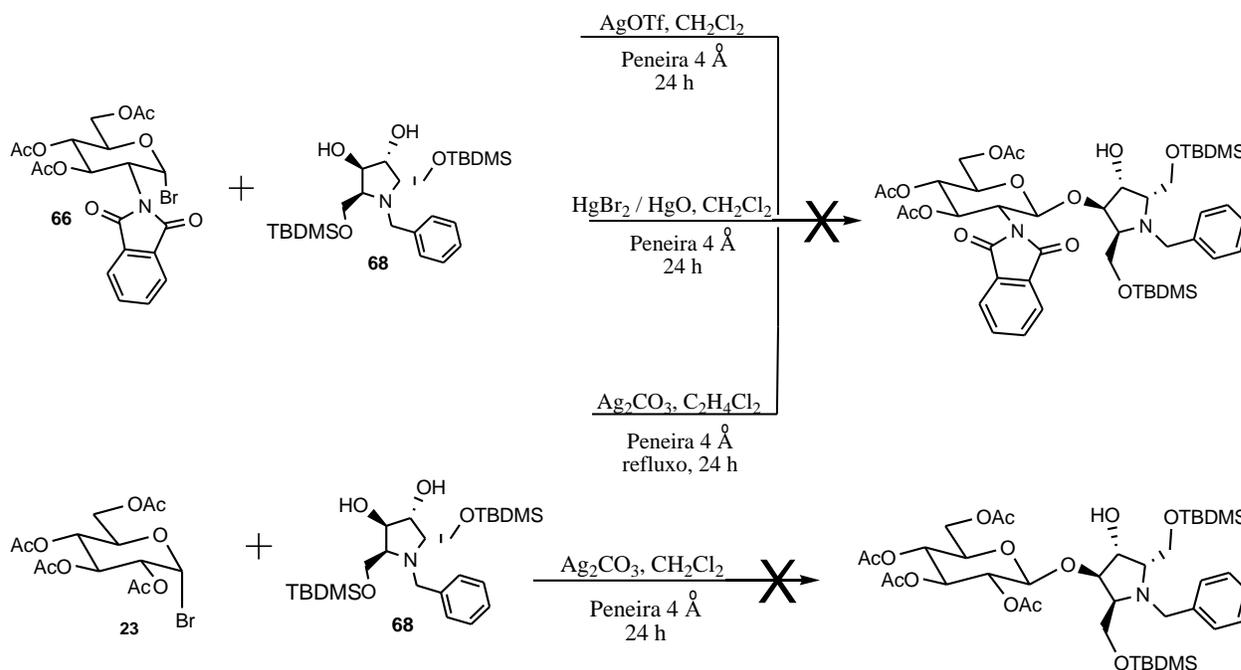


Figura 8.61. Esquema das tentativas de obtenção de pseudo-dissacarídeos a partir de **68**.

Como a glicosilação de **68** não foi possível, mesmo com a utilização do haleto **23** derivado de D-glicose, foi proposto que o problema nessa reação seria o impedimento estérico causado pelos grupos TBDMS, que são *cis* em relação às hidroxilas livres de **68**, conforme ilustrado na Figura 8.62.

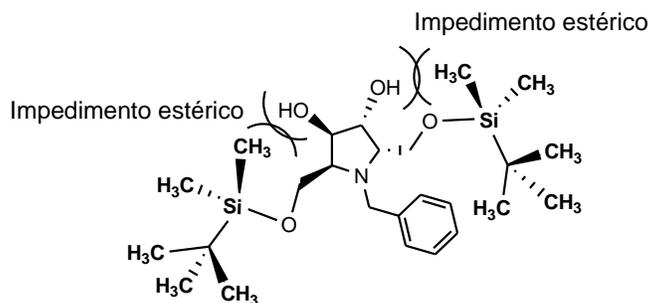


Figura 8.62. Proposta do impedimento estérico gerado pelos grupos TBDMS.

Uma proposta para resolver o problema estérico desse substrato seria a substituição de seus grupos protetores (TBDMS) por grupos menos volumosos, como trimetilsilila, benzoíla ou acetila.

A glicosilação do acceptor **69** provavelmente seria mais viável do que a de **68**, uma vez que seus grupos hidroxila se apresentam *trans* em relação aos grupos protetores (Figura 8.63). Mas não foi possível a realização desse experimento no prazo do trabalho.

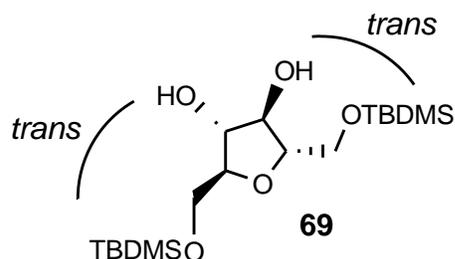


Figura 8.63. Estereoquímica das hidroxilas livres de **69** em relação aos grupos protetores TBDMS.

8.3.10. Perspectivas

A partir de **56** ou **68B** existe a possibilidade de se obter uma nova classe de aza-açúcares inéditos, inibidores potenciais de *N*-acetilglicosaminidases, contendo um grupo acetamido, conforme mostrado no esquema geral da Figura 8.64.

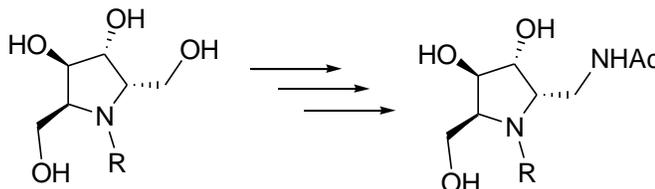


Figura 8.64. Esquema geral para obtenção de novos aza-açúcares.

A glicosilação do acceptor **69** e a substituição dos grupos protetores do acceptor **68** por grupos menos volumosos, como benzoíla, acetila ou trimetilsilila, poderão permitir a obtenção de pseudo-dissacarídeos, inibidores potenciais de quitinases.

9. CONCLUSÃO

Este trabalho consistiu em um estudo de síntese de pseudo-dissacarídeos derivados de aza-açúcares. Primeiramente foi planejada a síntese de um aza-açúcar derivado de *N*-acetilglicosamina, que seria sintetizado por uma rota inédita a partir do cloridrato de glicosamina em um total de doze etapas. O insucesso na etapa de inversão de configuração da hidroxila do intermediário acetal propilideno impediu a continuidade dessa síntese, de forma que foi planejada a obtenção de aza-açúcares a partir de *D*-manitol. Foram sintetizados quatro aza-açúcares, (**53-56**), sendo dois deles inéditos (**54** e **55**), derivados de *D*-manitol, por três diferentes rotas de síntese. O 2,5-anidro-*D*-manitol **46** foi obtido para uma avaliação comparativa com os aza-açúcares como inibidor enzimático, bem como para sua utilização na síntese de pseudo-dissacarídeos. Foi realizado também um estudo para obtenção de outros diastereoisômeros dos aza-açúcares **53-56**, a partir de intermediários do *D*-manitol. Mas não houve possibilidade de inversão de configuração das hidroxilas nos intermediários. A única pirrolidina obtida foi com a mesma configuração dos aza-açúcares preparados inicialmente, fato confirmado por avaliação comparativa de faixa de fusão, poder rotatório específico e avaliação por RMN de ^1H e de ^{13}C da mistura com o produto de estereoquímica conhecida. Outro trabalho contemplado neste capítulo foi um estudo modelo da glicosilação do ciclo-hexanol na condição de Koenigs-Knorr. Foram avaliados quatro haletos (**24**, **57-59**) como doadores de glicosila e três diferentes promotores, AgOTf , Ag_2CO_3 e HgBr_2/HgO . O derivado **58** foi o único haleto que atuou como doador de glicosila e o promotor Ag_2CO_3 foi o mais eficiente. Com o objetivo de se avaliar a influência do halogênio em C-1 realizou-se um estudo comparativo da glicosilação do ciclo-hexanol com o cloreto de glicosila **58** e o brometo de glicosila **66**. Os rendimentos foram, em geral, 10% superiores para o derivado bromado, e o carbonato de prata mais uma vez foi o promotor mais eficiente. Com base nesses resultados foi realizada a tentativa de glicosilação do acceptor **68** (derivado aza-açúcar adequadamente funcionalizado para glicosilação) com o doador **66**, e carbonato de prata como promotor, mas não foi possível a obtenção do pseudo-dissacarídeo nas condições avaliadas. A hipótese para justificar isso foi o impedimento estérico gerado pelo grupo TBDMS, que apresentam as hidroxilas *cis* em relação aos grupos protetores. Para confirmação se o problema era a natureza do doador ou do acceptor, foi realizada uma nova tentativa de glicosilação de **68**, com o doador **23**, derivado de *D*-glicose, mas também com insucesso, o que

reforça a hipótese dos problemas estéricos relacionados a **68**. Por fim foi preparado o 2,5-anidro-manitol **46**, para sua utilização nas avaliações biológicas comparativas com os aza-açúcares, bem como sua possibilidade de utilização como novo aceptor de glicosilação para síntese de um pseudo-dissacarídeo, pois suas hidroxilas se apresentam *trans* em relação aos grupos protetores, o que pode reduzir os problemas estéricos encontrados para **68**.

10. PARTE EXPERIMENTAL

10.1. Materiais e métodos gerais

Todos os materiais e métodos utilizados estão relatados na parte experimental do **capítulo 1** (página 47).

10.2. Procedimentos

10.2.1. Síntese de 1,3:4,6-di-*O*-benzilideno-*D*-manitol (**32**)

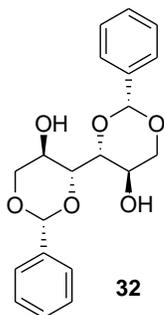


Tabela 10.1. Condições utilizadas para obtenção de **32**.^{114, 126, 127}

Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
D-manitol	5 g	182,07	27,46	1
PhCHO ^{*a}	10 mL	106,04	96,11	3,5
H ₂ SO ₄ ^{*b}	2,5 mL	97,96	46,68	1,7

^{*a} densidade: 1,04 g mL⁻¹; ^{*b} densidade: 1,84 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 250 mL foram adicionados 5 g de *D*-manitol em uma solução previamente preparada de DMSO/benzaldeído 4:1 (v/v); contendo 40 mL de DMSO e 10 mL de benzaldeído. A mistura foi deixada sob agitação magnética a 0 °C (banho de gelo) e, com o auxílio de um funil de adição, foram adicionados, gota a gota, 2,5 mL de H₂SO₄. Após a adição o banho de gelo foi removido e deixou-se o material sob agitação magnética a temperatura ambiente por cerca de 20 horas. Após observação do consumo completo do material de partida (CCD – AcOEt:MeOH 9:1), a solução foi vertida em um béquer de 500 mL contendo cerca de 10 g de gelo pilado e 100 mL de água destilada. O material branco leitoso formado foi mantido em repouso por cerca de 2 horas à temperatura ambiente. O sólido branco formado foi filtrado e lavado com éter de petróleo e H₂O destilada. Em seguida foi solubilizado em acetona (a quente) e, à essa solução, adicionou-se água destilada, gota a gota, até observação de turvação. Manteve-

se o sistema vedado em repouso no freezer por cerca de 15 horas. O novo precipitado branco formado foi filtrado e foram obtidos 6,01 g de **32** (62%). Maiores quantidades de **32** foram preparadas pela mesma técnica.

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₀H₂₂O₆

Massa Molar: 358,14 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 178,2-179,7 °C (observado) ; 173 – 174 °C¹²⁷

[α]_D²² -9,42 (c 1,0, acetona); -9,82 (lit.: c 1,0, acetona)¹²⁷

IV(ν/cm⁻¹): 3478 (O-H), 3066 (C-H, aromático), 2979-2858 (C-H alifático), 1495-1364 (C-C, aromático), 1364-1229 (C-C, alifático), 1070 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 224.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 200.

10.2.2. Síntese de 1,3:4,6-di -*O*-benzilideno-*D*-*treo*-2,5-hexodiulose (**33**)

A obtenção do intermediário **33** foi estudada por três diferentes métodos a partir de **32**, os resultados estão apresentados na Tabela 4.3 (parte experimental). Todas as reações foram conduzidas a 50 °C com 100 mg de **32**.

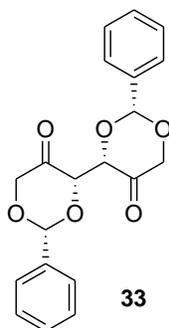
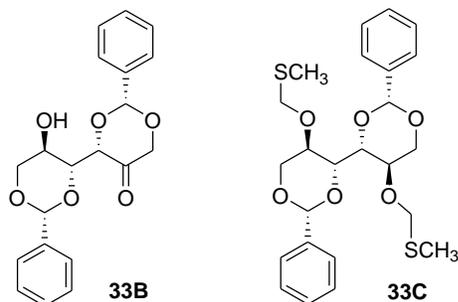


Tabela 10. 2. Condições utilizadas para obtenção de **33**.^{110,112}

Métodos	Reagentes	MM / g mol ⁻¹	Solvente	Tempo de reação
1	Dess-Martin	424,14	CH ₂ Cl ₂	10h
2	PIDA / I ₂	321,97 / 253,81	CH ₂ Cl ₂	15h
3	Ac ₂ O / DMSO	102,03 / 78,01	-	24h

Além da dicetona **33**, o subproduto **33B** também foi obtido nas três condições e o subproduto **33C** foi obtido na condição de Albright & Goldman (Ac₂O /DMSO).



Os maiores detalhes desses resultados estão apresentados no tópico nos resultados e discussão (página 84).

Método 1

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 100 mg de **32** em 3 mL de CH₂CH₂ anidro, tendo-se observado a formação de uma solução turva. A essa solução foram adicionados 474 mg do reagente de Dess-Martin. O material foi mantido sob refluxo e agitação magnética por cerca de 10 horas. Após observação do consumo completo do material de partida (CCD – Hexano:AcOEt 7:3) foi feita uma filtração e a solução obtida foi concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto resultante foi purificado por CCS (Hexano:AcOEt 9:1). Foram obtidos 81 mg de **47** (82%).

Método 2

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 100 mg de **32** (0,3 mmol) em 3 mL de CH₂Cl₂ anidro, tendo-se observado a formação de uma solução turva. À essa solução foram adicionados 387 mg de PIDA (1,2 mmol) e 76 mg de I₂ (0,3 mmol). O material foi mantido sob refluxo e agitação magnética por cerca de 15 horas. Após observação do consumo completo do material de partida (CCD: Hexano:AcOEt 7:3), o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto bruto resultante foi purificado por CCS (Hexano:AcOEt 9:1). Foram obtidos 45 mg de **33** (45 %) e 8 mg de **33B** (8 %).

Método 3

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados, gota a gota, 1,7 mL de anidrido acético em 9 mL de DMSO anidro a 0 °C e a solução foi mantida sob agitação magnética. Após cerca de 10 minutos, essa solução foi aquecida a 50 °C e adicionou-se, gota a gota, com o auxílio de um funil de adição, uma solução contendo 100 mg de **32** em 9 mL de DMSO anidro. A solução amarelo límpida foi mantida sob agitação magnética a 50 °C por 30 horas. Após observação do consumo completo do material de partida (CCD – Hexano:AcOEt 7:3), verteram-se 30 mL de CH₂Cl₂ e lavou-se essa fase orgânica com duas frações de água destilada, três frações de solução saturada de NaHCO₃ e uma solução saturada de NaCl. A fase orgânica final foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto resultante foi purificado por CCS (Hexano:AcOEt 9:1). Foram obtidos 56 mg de **33** (56 %) e 29 mg de **33C** (22 %).

33
Aspecto: Sólido branco
Fórmula Molecular: C₂₀H₁₈O₆
Massa Molar: 354,11 g mol⁻¹
F.F.: 185,1–185,8 °C (observado); 184-186 °C⁽¹¹⁰⁾
 $[\alpha]_D^{22}$ -73,2 (c 1,0, CH₂CH₂); -73,2 (lit.: c 1,0, CH₂Cl₂)(110)
IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3523 (O-H, hidrato), 3036 (C-H, aromático), 2932 (C-H, alifático), 1722 (C=O), 1451-1273 (C-C aromático e alifático), 1097 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 224.
RMN: **Anexo 2**, página 201.

33B
Aspecto: Sólido branco
Fórmula Molecular: C₂₀H₂₀O₆
Massa Molar: 356,13 g mol⁻¹
F. F.: 181,5-183,0 °C
 $[\alpha]_D^{22}$ -55,5 (c 1,0, acetona)
IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3479 (O-H), 3064-2857 (C-H, aromático e alifático), 1704 (C=O), 1494-1223 (C-C, aromático e alifático), 1099-958 (C-O). Espectro **Anexo 2**, página 225.
RMN: **Anexo 2**, página 201.

33C
Aspecto: Sólido branco
Fórmula Molecular: C₂₄H₃₀O₆S₂
Massa Molar: 478,15 g mol⁻¹
F.F.: 156,3-158,1 °C
 $[\alpha]_D^{22}$ +33,8 (c 1,0, CH₂Cl₂)
IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3055-2988 (C-H, aromático e alifático), 1455-1245 (C-C, aromático e alifático), 1099-979 (C-O). Espectro **Anexo 2**, página 225.
RMN: **Anexo 2**, página 202.

10.2.3. Síntese de 1,3;4,6-di-O-benzilideno-2,5-di-O-metanossulfonil-D-manitol (**34**)^{128,129}

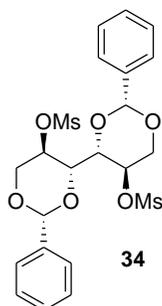


Tabela 10. 3. Condições utilizadas para obtenção de **34**.

Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
32	500 mg	358,14	1,39	1
MsCl*	636 mg	113,95	5,58	4

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram solubilizados 500 mg de **32** em 5 mL de piridina anidra. Em seguida a solução foi mantida sob agitação magnética a 0 °C (banho de gelo) e foi adicionado 1,2 mL de cloreto de mesila (636 mg). Manteve-se o material sob agitação magnética a 0 °C (banho de gelo), por cerca de 6 horas. Após observação do consumo completo do material de partida (CCD: Hexano:AcOEt 6:4), o material foi vertido em uma cápsula de porcelana e a piridina foi removida sob fluxo de ar comprimido. À pasta acastanhada resultante foram adicionados 30 mL de CH₂Cl₂ e lavou-se essa fase orgânica com três frações de 20 mL de solução de HCl 3 mol L⁻¹, uma fração de 20 mL de solução saturada de NaHCO₃ e uma fração de 20 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica resultante foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 704 mg de **34** (98%). Maiores quantidades de **34** foram preparadas pela mesma técnica.

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₂H₂₆O₁₀S₂

Massa Molar: 514,09 g mol⁻¹

Faixa de Fusão: 180,3-183,1°C (observado); 184°C (literatura)¹²⁹

$[\alpha]_D^{22}$ -16,3 (*c* 0,6, CHCl₃); -18 (lit.: *c* 0,6, CHCl₃)¹²⁹

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3033 (C-H aromático), 2940 (C-H, alifático), 1458-1283 (C-C aromático e alifático), 1312 e 1172 (S=O). 1095 e 1020 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 226.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 203.

10.2.4. Síntese de 1,3:4,6-di-*O*-benzilideno-2,5-di-*O*-*p*-toluenossulfonil-D-manitol (**35**)¹²⁹

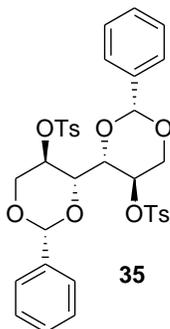


Tabela 10. 4. Condições para obtenção de **35**.

Reagentes	quantidade	MM / g mol. ⁻¹	n / mmol	eqM
32	500 mg	358,14	1,39	1
TsCl	1,056 g	189,98	5,56	4

Foram obtidos 846 mg de **35** (91%) pelo mesmo procedimento utilizado para preparação de **34**.

Maiores quantidades de **35** foram obtidas pelo mesmo método.

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₃₄H₃₄O₁₀S₂

Massa Molar: 666,16 g mol⁻¹

Faixa de Fusão: 84,0-85,2 °C

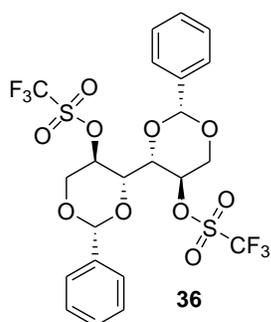
$[\alpha]_D^{22}$ -12,8 (c 1,0, CH₂Cl₂).

IV(ν / cm⁻¹):3021-2858 (C-H, alifático e aromático), 1590-1312 (C-C, alifático e aromático), 1362 e 1175 (S=O), 1077 e 958 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 226.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página204.

10.2.5. Síntese de 1,3:4,6-di-*O*-benzilideno-2,5-di-*O*-trifluorometanossulfonil-D-manitol (**36**)

Tabela 10.5. Condições para preparação de **36**.



Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
3	200 mg	358,14	0,56	1
C ₂ F ₆ O ₅ S ₂ ^{*a}	378 mg	282,14	1,34	2,4
Piridina ^{*b}	133 mg	79,10	1,68	3

^{*a} densidade: 1,67 g mL⁻¹ ; ^{*b} densidade: 0,98 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 200 mg de **32** em uma solução previamente preparada contendo CH₂Cl₂ anidro e 0,14 mL de piridina anidra. Em seguida a solução foi mantida sob agitação magnética a -78 °C (gelo seco em AcOEt) e adicionou-se, gota a gota, 0,23 mL de anidrido trifluorometanossulfônico. O material foi mantido sob agitação magnética a -78 °C por cerca de 8 horas. Após observação do consumo completo do material de partida (CCD: Hexano:AcOEt 6:4), o material foi vertido em uma cápsula de porcelana e a piridina foi removida sob fluxo de ar comprimido. À pasta acastanhada resultante foram adicionados 30 mL de CH₂Cl₂ e lavou-se a fase orgânica com três frações de 20 mL de solução de HCl 1 mol L⁻¹, uma fração de 20 mL de solução saturada de NaHCO₃ e uma fração de 20 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica resultante foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 104 mg de **36** (60 %).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₂H₂₀F₆O₁₀S₂

Massa Molar: 622,04 g mol⁻¹

Faixa de Fusão: 82,1-84,0 °C

$[\alpha]_D^{22}$ -27,3 (c 1,0, CH₂Cl₂).

IV(ν / cm⁻¹): 3085-2862 (C-H, aromático e alifático), 1453-1245 (C-C, aromático e alifático), 1334 e 1137 (S=O), 1055-984 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 228.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 206.

10.2.6. Síntese de 1,3;4,6-di-*O*-benzilideno-2-*O*-metanossulfonil-D-manitol (**42**)

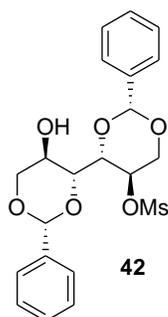


Tabela 10. 6. Condição para obtenção de **42**.

Reagentes	quantidade	MM (g mol ⁻¹)	n (mmol)	eqM
32	100 mg	358,14	0,28	1
MsCl*	26 mg	113,95	0,22	0,8

* densidade: 1,48 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foi solubilizado 1 g de **32** em 5 mL de piridina anidra, em seguida a solução foi mantida sob agitação magnética a 0 °C (banho de gelo) e foram adicionados 18μL de cloreto de mesila (26 mg) com auxílio de um pipetador automático. O material foi mantido sob agitação magnética a 0 °C por cerca de 10 horas. O material foi vertido em uma cápsula de porcelana e a piridina foi removida sob fluxo de ar comprimido. A pasta resultante foi incorporada em sílica em purificada por CCS (Hexano 6:4 AcOEt). Foram obtidos 62 mg de **42** (51%). As condições estudadas para otimização desse método estão relatadas na parte experimental (página 104).

Aspecto: Óleo incolor

Fórmula Molecular: C₂₁H₂₄O₈S

Massa Molar: 622,04 g mol⁻¹

$[\alpha]_D^{22}$ -20 (c 1,0, CH₂Cl₂).

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3508 (O-H), 3033-2855 (C-H aromático e alifático), 1470-1291 (C-C, aromático e alifático), 1349 (S=O), 1177 (S=O), 1071-998 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 227.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 206.

10.2.7. Síntese de 2-azido-2-desoxi-1,3:4,6-di-O-benzilideno-D-glucitol (**43**)

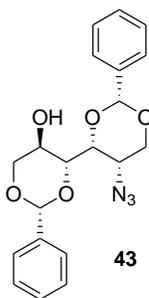


Tabela 10. 7. Condição para obtenção de **43**

Reagentes	quantidade	MM (g mol ⁻¹)	n (mmol)	eqM
42	100 mg	436,12	0,23	1
NaN ₃	300 mg	65	4,6	20

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 100 mg de **42** em 2 mL de DMSO anidro. Em seguida, adicionaram-se 300 mg de NaN₃ e a suspensão foi mantida sob agitação magnética a 140 °C por cerca de 20 horas. Gradativamente a suspensão foi se tornando uma solução amarelada límpida. Após observação do consumo completo do material de partida (CCD: Hexano 6:4 AcOEt), o excesso de DMSO foi removido sob fluxo de ar por ventilação (ar comprimido) e, ao produto bruto, adicionaram-se 2 mL de água destilada. Manteve-se o material na geladeira por cerca de 10 horas. O precipitado branco formado foi filtrado. Foram obtidos 72 mg de **43** (83%).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₀H₂₁N₃O₅

Massa Molar: 383,15 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 208,8-211,1°C

$[\alpha]_D^{22}$ -5,45 (c 1,0, acetona)

IV($\bar{\nu}$ / cm⁻¹): 3330 (O-H), 3009-2857 (C-H, alifático e aromático), 2112 (N₃), 1503-1261 (C-C, aromático e alifático), 1088 e 1022 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 228.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 207.

10.2.8. Síntese de 5-azido-5-desoxi-1,3;4,6-di-*O*-benzilideno-*L*-xilo-2-hexulose (**44**)

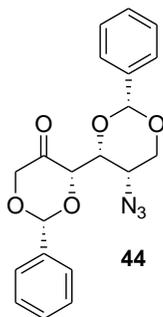


Tabela 10. 8. Condição para preparação de **44**.¹¹⁰

Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
43	50 mg	383,15	0,13	1
Dess-Martin	111 mg	424,14	0,26	2

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 50 mg de **43** em 2 mL de CH₂Cl₂ anidro, em seguida foram adicionados 111 mg do reagente de Dess-Martin. A suspensão foi mantida sob agitação magnética e refluxo por cerca de 12 horas. Após observação do consumo completo do material de partida (CCD: Hexano 7:3 AcOEt) foi feita uma filtração e a solução obtida foi concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto resultante foi purificado por CCS (Hexano:AcOEt 9,5:0,5). Foram obtidos 39 mg de **43** (78%).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₀H₁₉N₃O₅

Massa Molar: 381,13 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 215,4-217,1°C

$[\alpha]_D^{22}$ -34,45° (c 1,0, CH₂Cl₂)

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3045-2865 (C-H, aromático e alifático), 2113 (N₃), 1745 (C=O), 1402-1290 (C-C, alifático e aromático), 1109 e 998 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 228.

RMN: Espectros no **Anexo 2**, página 208.

10.2.9. Síntese de 1,3:4,6-di-*O*-benzilideno-5-*O*-metanossulfonil-*D*-arabino-2-hexulose (**44**)

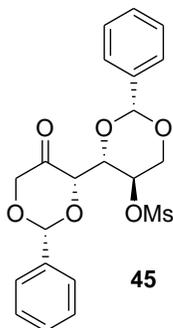


Tabela 10.9. Condição para obtenção de **45**.¹¹⁰

Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
42	50 mg	436,12	0,13	1
Dess-Martin	97 mg	424,14	0,26	2

Foram obtidos O intermediário **45** foi preparado pelo mesmo procedimento utilizado para **44**.
Foram obtidos 36 mg de **45** (72%).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₁H₂₂O₈S

Massa Molar: 434,10 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 195,5-198,4 °C

$[\alpha]_D^{22}$ -27,27 (*c* 1,0, CH₂Cl₂)

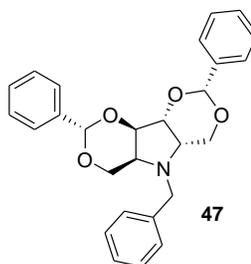
IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3459 (O-H), 3032-2850 (C-H aromático e alifático), 1738 (C=O), 1454-1293 (C-C, aromático e alifático), 1363 e 1177 (S=O), 1092 e 967 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 229.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 209.

10.2.10. Síntese de 2,5-didesoxi-2,5-*N*-benzilimino-1,3:4,6-di-*O*-benzilideno-L-*iditol* (**47**)

Tabela 10. 10. Condições para obtenção de **47**.

Métodos	Reagentes	MM / g mol ⁻¹	Solvente	Tempo	Temperatura
5	BnNH ₂	107,07	-	30 h	130 °C
6	BnNH ₂ / NaCNBH ₃	107,07 / 63,02	THF / EtOH	48 h	50 °C



A obtenção do intermediário **47** foi estudada por dois diferentes métodos a partir de **34** ou **35** para o método 5 e a partir de **33** para o método 6. Por meio do método 5 foi obtido a pirrolidina **47** como único produto, com rendimento de 74%. Na condição de aminaçãõ reductiva (método 6) foram obtidos outros subprodutos além do produto desejado, mas embora fosse possível a formação de outros diastereoisômeros, o único produto de ciclizaçãõ obtido foi **47**. Os maiores detalhes desses resultados estão relatados em resultados e discussãõ (página 89). As estruturas dos dois subprodutos obtidos estão ilustradas na Figura 10.1 (página 132).

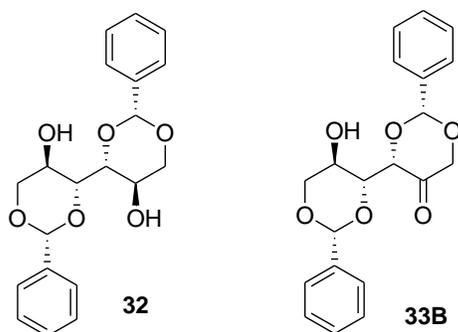


Figura 10.1. Subprodutos obtidos na síntese de **47**.

Método 5: Ciclização por substituição nucleofílica (S_N2)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 1,4 mmol de **34** ou **35** em 2 mL de $BnNH_2$ e manteve-se a solução sob agitação magnética a 130 °C, por cerca de 30 horas. Após observação do consumo completo do material de partida por CCD (Hexano:AcOEt 7:3), o material foi vertido em uma cápsula de porcelana e o excesso de benzilamina foi removido por fluxo de ar. À pasta acastanhada obtida foram adicionados 30 mL de CH_2Cl_2 e lavou-se a fase orgânica com uma fração de 30 mL de água destilada, três frações de 20 mL de HCl 3 mol L^{-1} e 20 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica resultante foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto resultante foi purificado por CCS (Hexano:AcOEt 9:1) ou recristalização em EtOH. Foram obtidos 312 mg de **47** no processo de purificação por CCS (74%) e 216 mg no processo de purificação por recristalização (52%).

Método 6: Ciclização por aminação redutiva

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram solubilizados 50 mg de **33** em 2 mL de uma solução THF/EtOH (1:1). Em seguida foram adicionados 90 mg de $BnNH_2$ e 35 mg de $NaCNBH_3$ e a solução foi mantida sob agitação magnética a 50 °C por cerca de 48 horas. Após 48 horas o solvente foi removido no evaporador rotatório e o produto bruto foi purificado por CCS (CCD: Hexano:AcOEt 9:1). Foram obtidos 42 mg de **47** (70%), 4 mg de **33B** (8%) e 8 mg de **32** (15%).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₇H₂₇NO₄

Massa Molar: 429,19 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 114,9-116,2°C (observado), 110 °C (literatura)¹⁰⁸

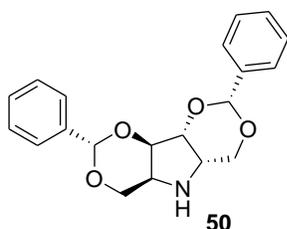
[α]_D²² +88 (c 1,0, CH₂Cl₂); +90 (lit.: c 1,0, CH₂Cl₂)¹⁰⁸

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3030-2989 (C-H, alifático e aromático), 1504-1288 (C-C, alifático e aromático), 1215 (C-N), 1119 e 998 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 229.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 210.

10.2.11. Síntese de 2,5-didesoxi-2,5-imino-1,3:4,6-di-*O*-benzilideno-*L*-iditol (**50**)

Tabela 10. 11. Condição para preparação de **50**.



Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
47	100 mg	429,19	0,23	1
H ₂	saturação	2	-	-
Pd-C	10 mg	-	-	0,1 (10% p/p)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 100 mg de **47** em 2 mL de THF anidro e, em seguida, foram adicionados 10 mg de Pd-C. O sistema foi primeiramente acondicionado sob atmosfera de nitrogênio e, em seguida, promoveu-se a saturação com hidrogênio. O material foi deixado sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 48 horas. A reação foi acompanhada por CCD (Hexano:AcOEt 6:4). Fez-se a filtração do Pd-C com papel de filtro de 8 μM e a solução obtida foi concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto resultante foi purificado por CCS (Hexano:AcOEt 6:4). Foram obtidos 56 mg de **50** (71%). Foram recuperados cerca de 20 mg de **47** no processo de purificação (20%, não houve conversão completa).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₀H₂₁NO₄

Massa Molar: 339,15 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 128,5-129,8°C (observado), 130°C (literatura)¹¹⁴

[α]_D²² +7,27 (c 1,41, CHCl₃), +7,7° (lit.: c 1,41, CHCl₃)¹¹⁴

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3340 (N-H), 3035-2854 (C-H, aromático e alifático), 1513-1240 (C-C, aromático e alifático), 1214 (C-N), 1112 e 998 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 230.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 211.

10.2.12. Síntese de 2,5-didesoxi-2,5-N-metilimino-1,3:4,6-di-O-benzilideno-L-iditol (**51**)

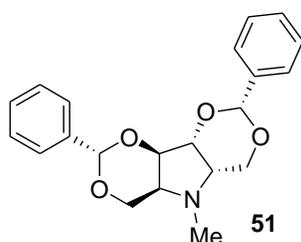


Tabela 10.12. Condição para preparação de **51**

Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n /mmol	eqM
50	50 mg	339,15	0,15	1
MeI ^{a*}	41 mg	141,94	0,29	1,2
NaH ^{b*}	7 mg (12 mg)	23,99	0,30	2

^{a*} densidade: 2,27 g mL⁻¹; ^{b*} NaH: 60 % em óleo mineral

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 50 mg de em 2 mL de THF anidro e a solução foi deixada sob agitação magnética a -15 °C (banho de gelo e acetona). Após cerca de 10 minutos, adicionaram-se 12 mg de NaH (60 % em óleo mineral) e deixou-se o material sob agitação magnética a -15 °C por cerca de 30 minutos. Em seguida foram adicionados 18 μ L de MeI com um auxílio de uma pipeta automática. O material foi mantido sob agitação magnética a 0 °C (banho de gelo) e atmosfera de nitrogênio por cerca de 2 horas. Após observação do consumo completo do material de partida (CCD - Hexano:AcOEt 1:1), o solvente foi removido sob fluxo de ar comprimido e adicionou-se água destilada, gota a gota, até a formação de um precipitado branco que foi filtrado. Foram obtidos 46 mg de **51** (90 %).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₁H₂₃NO₄

Massa Molar: 353,16 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 109,5-111,1 °C

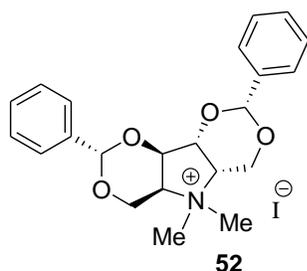
$[\alpha]_D^{22}$ +51 (c 1,0, CH₂Cl₂)

IV($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3038-2856 (C-H, aromático e alifático), 1497-1253 (C-C aromático e alifático), 1212 (C-N), 1089-967 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 230.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 211.

10.2.13. Síntese de iodeto de 2,5-didesoxi-2,5-*N,N*-dimetilimínio-1,3:4,6-di-*O*-benzilideno-*L*-iditol (**52**)

Tabela 10. 13. Condição de preparação para **52**.



Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
50	50 mg	339,15	0,15	1
MeI ^{a*}	64 mg	141,94	0,45	3
Et ₃ N ^{b*}	61 mg	101,12	0,60	6

^{a*} densidade: 2,27 g mL⁻¹; ^{b*} densidade: 0,726 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 50 mg de **50** em 2 mL de THF anidro e a solução foi deixada sob agitação magnética a -15 °C (banho de gelo e acetona). Após cerca de 10 minutos adicionaram-se, com um auxílio de uma pipeta automática, 80 μL de Et₃N e 28 μL de MeI. O material foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 3 horas. Após observação do consumo completo do material de partida (CCD: Hexano:AcOEt 1:1), o solvente foi removido sob fluxo de ar comprimido e o produto bruto foi purificado por CCS (Hexano:AcOEt 6:4). Foram obtidos 35 mg de **52** (65 %) e 11 mg de **51** (20 %).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₂H₂₆NO₄

Massa Molar: 368,18 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 119,2-122,1 °C

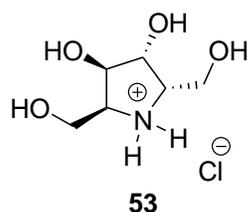
$[\alpha]_D^{22} +56,3$ (c 1,0, DMSO)

IV($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3035-2856 (C-H, aromático e alifático), 1493-1241 (C-C aromático e alifático), 1212 (C-N), 1085-957 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 231.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 212.

10.2.14. Síntese de cloreto de 2,5-didesoxi-imínio-L-iditol (**53**)

Tabela 10. 14. Condição para síntese de **53**.



Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
50	50 mg	339,15	0,15	1
HCl	4 gotas	35,97	-	-

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram solubilizados 50 mg de **50** em 2 mL de THF a 0 °C (banho de gelo) e, sem seguida, foram adicionadas quatro gotas de HCl concentrado (12 mol L⁻¹). O banho de gelo foi removido e o material foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 2 horas. Após observação do consumo completo do material de partida (CCD – Hexano:AcOEt 7:3) e formação de um precipitado, foi feita uma filtração e lavagem com acetona (gelada) e foram obtidos 24 mg de **53** (83 %).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₆H₁₄ClNO₄

Massa Molar: 199,06 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 182,5-184,2 °C

$[\alpha]_D^{22} +16,5$ (c 0,5, metanol)

IV($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3551 (N-H e O-H), 2392 (N-H, sal de amônio), 1422-1250 (C-C, alifático), 1264 9C-N), 1089-1028 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 231.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 213.

10.2.15. Síntese de cloreto de 2,5-didesoxi-N-metilímínio-L-iditol (54)

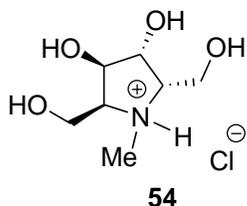


Tabela 10. 15. Condição para síntese de **54**.

Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
51	50 mg	353,16	0,14	1
HCl	4 gotas	35,97	-	-

Foram obtidos 26 mg de **54** (86%) pelo mesmo procedimento utilizado para preparação de **53**.

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₇H₁₆ClNO₄

Massa Molar: 213,07 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 232,0-234,2°C

$[\alpha]_D^{22}$ -90 (c 0,5, metanol)

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3225 (O-H, N-H), 2950 (C-H, alifático), 1405-1243 (C-C, alifático), 1053 (C-O).

Espectro no **Anexo 2**, página 232.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 214.

10.2.16. Síntese de cloreto de 2,5-didesoxi-N,N-dimetilímínio-L-iditol (55)

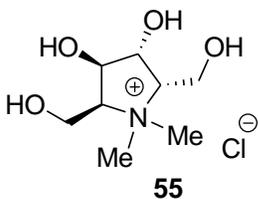


Tabela 10. 16. Condição para síntese de **55**.

Reagentes	quantidade	MM (g mol ⁻¹)	n (mmol)	eqM
52	50 mg	368,19	0,14	1
HCl	4 gotas	35,97	-	-

Foram obtidos 21 mg de **54** (84%) pelo mesmo procedimento utilizado para preparação de **53**.

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₈H₁₈NO₄

Massa Molar: 192,12 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 201,5-203,5°C (degradação)

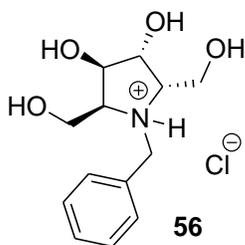
[α]_D²²: -76 (c 0,5, metanol)

IV($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3377 (O-H, N-H), 2973 (C-H, alifático), 1456-1286 (C-C, alifático), 1286 (C-N), 1120 e 979 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 232.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 215.

10.2.17. Síntese de cloreto de 2,5-didesoxi-N-benzilímínio-L-iditol (**56**)

Tabela 10.17. Condição para síntese de **56**.



Reagentes	quantidade	MM (g mol ⁻¹)	n (mmol)	eqM
47	50 mg	358,14	0,14	1
HCl	4 gotas	35,97	-	-

Para síntese de **56** foi aplicado procedimento semelhante ao utilizado para **53**. Após observação do consumo completo do material de partida (CCD – Hexano:AcOEt 7:3) e formação de um precipitado, foi feita uma filtração e foram obtidos 41 mg de **56** (54%). Um método alternativo de purificação foi realizado por CCS (CH₂Cl₂:MeOH 9:1) com rendimento de (80%).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₁₃H₂₀ClNO₄

Massa Molar: 289,11 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 132,2-133,8 °C

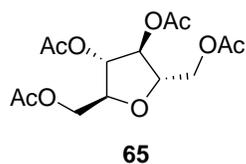
[α]_D²²: +8,8 (c 0,5, metanol)

IV($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3552 (O-H e N-H), 2995-2814 (C-H aromático e alifático), 2611 (sal de amônio), 1502-1282 (C-C, aromático e alifático), 1215 (C-N), 1088-1038 (C-O). Espectro no **Anexo 2** 233.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 215.

10.2.18. Síntese de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2,5-anidro-D-manitol (**65**)¹¹⁵

Tabela 10. 18. Condições para síntese de **65**.



	Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
1.	cloridrato de	16 g	215,05	75	1
	NaNO ₂	15 g		220	3
	HCl	12 mL		-	
2.	NaBH ₄	3,6 g	37,83	75	1
3.	Ac ₂ O*	42 mL	102,1	450	6

* densidade: 1,08 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 250 mL foram solubilizados 16 g de cloridrato de glicosamina em 150 mL de água destilada. Manteve-se a solução sob agitação magnética a 0 °C (banho de gelo) seguindo-se à adição de 15 g de NaNO₂ em 3 porções de 5 g. Em seguida, com o auxílio de um funil de adição, foram adicionados 12 mL de HCl concentrado (12 m L⁻¹), gota a gota. A solução foi mantida sob agitação magnética a 0 °C por cerca de 5 horas. O monitoramento foi realizado com revelador ninidrina positivo *x* negativo. Após 5 horas neutralizou-se o meio à pH = 7 por adição de solução NaOH 10 mol L⁻¹. Em seguida, foram adicionadas três porções contendo 1,2 g de NaBH₄ a cada a cada 10 minutos e manteve-se o material sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 24 h. Após esse período, o excesso de água foi removido por ventilação e à pasta amarela resultante foram adicionados 85 mL de piridina e 42 mL de Ac₂O. Manteve-se a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 15 horas. O excesso de piridina foi removido sob fluxo de ar comprimido e adicionaram-se 50 mL de CH₂Cl₂. Lavou-se então uma vez com 30 mL de água destilada, três vezes com 30 mL de solução HCl 3 mol L⁻¹, uma vez com 30 mL de solução saturada de NaHCO₃ e uma vez com 30 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica resultante foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 5,28 g de **65** (22% - rendimento de três etapas).

Aspecto: Óleo amarelo

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₀O₉

Massa Molar: 332,11 g mol⁻¹

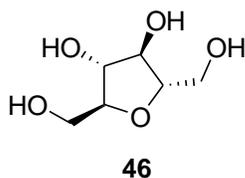
Faixa de fusão: (óleo)

IV($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2974-2853 (C-H, alifático), 1735 (C=O, éster), 1436-1368 (C-C, alifático), 1213 (C-O, éster), 1031 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 233.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 217.

10.2.19. Síntese de 2,5-anidro-D-manitol (**46**)

Tabela 10.19. Condição para síntese de **46**.



Reagentes	quantidade	MM (g mol ⁻¹)	n (mmol)	eqM
65	1 g	332,11	3,01	1
MeONa/MeONa	-	-	-	-

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 3,01 mmol de **65** em 15 mL de uma solução previamente preparada de MeONa 1 mol L⁻¹ em MeOH anidro à 0 °C e manteve-se sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 2 horas. Após observação por CCD do consumo completo do material de partida promoveu-se a neutralização do meio com resina ácida IRA Amberlite 120, (pH = 7). Em seguida a resina foi removida por filtração e a solução foi e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 415 mg de **46** (84%).

Aspecto: Óleo amarelo

Fórmula Molecular: C₆H₁₂O₅

Massa Molar: 164,06 g mol⁻¹

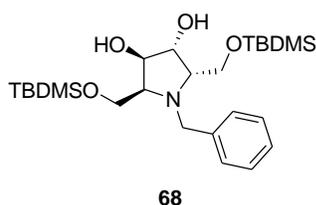
Faixa de fusão: (óleo)

IV($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3289 (O-H), 2923-2854 (C-H, alifático), 1456-1252 (C-C, alifático), 1036 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 234.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 218.

10.2.20. Síntese de 2,5-didesoxi-N-benzilimino-1-6-bis-O-*tert*-butildimetilsilil-L-íditol (68)

Tabela 10.20. Condição para síntese de **68**.



Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
56	50 mg	289,11	0,17	1
TBDMSCl	65 mg	150,06	0,43	2,5
Imidazol	58 mg	68,08	0,85	5

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 50 mg de **56** e 29 mg de imidazol em 2 mL de DMF anidro e manteve-se a mistura sob agitação magnética por cerca de 20 minutos a 0 °C (banho de gelo). Em seguida adicionaram-se 32 mg de cloreto de *tert*-butildimetilsilila e manteve-se a solução sob agitação magnética à temperatura ambiente por 48 horas. A reação foi monitorada por CCD (CH₂Cl₂:MeOH 8:2). Após 48 horas removeu-se o excesso de DMF sob fluxo de ar comprimido e a pasta amarelada resultante foi purificada por CCS (Hexano:ACOEt 1:1). Foram obtidos 48 mg de **68** (71%). Os detalhes para otimização dessa condição estão relatados em resultados e discussão (página 112).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₅H₂₇NO₄Si₂

Massa Molar: 481,30 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 119,1-122,2 °C

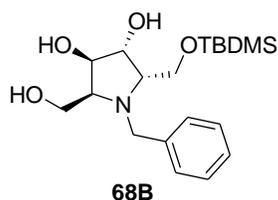
[α]_D²² +17,35 (c 0,5 metanol)

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3412 (O-H), 2993-2857 (C-H, aromático e alifático), 1472-1361 (C-C, aromático e alifático), 1253 e 831 (C-Si), 1207 (C-N), 1067 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 234.

RMN: Espectros no **Anexo 2**, página 218.

10.2.21. Síntese de 2,5-didesoxi-*N*-benzilimino-1-*O*-*tert*-butildimetilsilil-L-iditol (68B)

Tabela 10.21. Condição para síntese de **68B**



Reagentes	quantidade	MM (g mol ⁻¹)	n (mmol)	eqM
56	50 mg	289,11	0,17	1
TBDMSCl	32 mg	150,06	0,21	1,2
Imidazol	29 mg	68,08	0,42	2,5

Para síntese de **68B** foi aplicado procedimento semelhante ao utilizado para **68**. Os maiores detalhes para otimização desse resultado estão relatados em resultados e discussão (página 115).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₁₉H₃₃NO₄Si

Massa Molar: 367,22 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 124,5-127,2°C

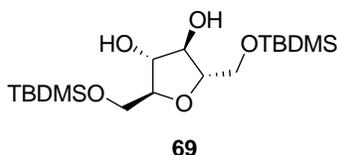
$[\alpha]_D^{22}$ +29,44 (c 0,5 metanol)

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3421 (O-H), 3028-2856 (C-H, aromático e alifático), 1604-1361 (C-C, aromático e alifático), 1252 e 832 (C-Si), 1208 (C-N), 1065 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 235.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 219.

10.2.22. Síntese de 2,5-dideoxi-1,6-bis-*O*-*tert*-butildimetilsilil-D-manitol (69)¹³⁰

Tabela 10.22. Condição para síntese de **69**.



Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
46	50 mg	164,06	0,3	1
TBDMSCl	112 mg	150,06	0,75	2,5
Imidazol	102 mg	68,08	1,5	5

Foram obtidos 56 mg de **69** (50%) pelo mesmo procedimento utilizado para preparação de **68**.

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₁₉H₃₃NO₄Si

Massa Molar: 367,22 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 44,2-45,5 °C (observado); 40-42 °C (literatura)¹³⁰

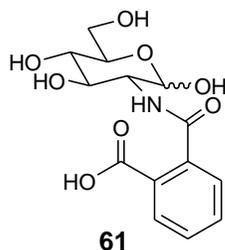
[α]_D²² +25° (c 0.4 CHCl₃, observado); +19° (c 0.4 CHCl₃, literatura)¹³⁰

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3295 (O-H), 2997-2856 (C-H, alifático), 1441-1264 (C-C, alifático), 1249 e 834 (C-Si), 1041 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 235.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 220.

10.2.23. 2-(2-carboxibenzamido)-2-desoxi-D-glicopiranosose (**61**)¹³¹

Tabela 10.23. Condição para preparação de **61**.



Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
cloridrato de glicosamina	2 g	215,05	9,3	1
anidrido ftálico	2,753 g	148,02	18,6	2
KOH	1,042 g	45	18,6	2

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foi solubilizado 1,042 g de KOH em 10 mL de MeOH. Em seguida foram adicionados 2 g de cloridrato de glicosamina e manteve-se sob agitação magnética por cerca de 20 minutos. Em sequência adicionaram-se 2,752 g de anidrido ftálico (previamente triturado) e a mistura foi mantida sob agitação magnética a 50 °C por cerca de 30 min. Após observação do consumo completo do material de partida por CCD (AcOEt:MeOH 7:3) e da formação de um precipitado branco, fez-se a filtração e lavagem com MeOH gelado. O sólido resultante foi recristalizado em EtOH. Foram obtidos 2,98 g de **61** (98%).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₇NO₈

Massa Molar: 327,09 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 182,5-183,7 °C (observado), 186-187°C (literatura)¹³¹

[α]_D²² +81,8° (c 0,5, H₂O, observado); +84° (c 0,5, H₂O, literatura)¹³¹

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3277 (O-H e NH), 3094-2843 (C-H, alifático e aromático), 1712 (C=O, ácido), 1616 (C=O, amida), 1580-1247 (C-C), 1030 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 236.

10.2.24. 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glicopirranose (62)¹³¹

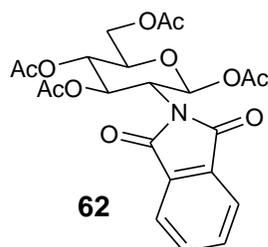


Tabela 10. 24. Condição para preparação de **62**.

Reagentes	quantidade	MM (g mol ⁻¹)	n (mmol)	eqM
61	1 g	327,09	4,22	1
Ac ₂ O*	3,9 g (3,6 mL)	102,1	50,61	12

* densidade: 1,08 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foi preparada uma solução de Ac₂O / piridina anidra (1:2 v/v – 3,6 mL de Ac₂O : 7,2 mL de piridina) a 0 °C. Em seguida foi adicionado 1 g de **61** e manteve-se a suspensão sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 24 horas. Gradativamente a suspensão leitosa foi se tornando uma solução amarelo clara. Após observação do consumo completo do material de partida por CCD (Hexano:AcOEt 1:1), o excesso de piridina foi removido por fluxo de ar comprimido e, em seguida, o material foi colocado a 0 °C (banho de gelo) e fez-se a adição de solução de HCl 6 mol L⁻¹ até pH = 1. Foi observada a formação de um precipitado branco que foi filtrado. Esse material (sólido pastoso) foi recristalizado em Et₂O. Foram obtidos 1,14 g de **62** (78%).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₂₂H₂₃NO₁₁

Massa Molar: 477,13 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 131,1-131,8 °C (observado); 131 °C (literatura)¹³¹

[α]_D²² +98,2° (c 0,5, CHCl₃, observado); +98° (c 0,5, CHCl₃, literatura)¹³¹

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2949 (C-H, alifático e aromático), 1744 e 1718 (C=O), 1539-1149 (C-C, alifático e aromático), 1212 (C-O, éster), 1011 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 236.

10.2.25. 1-cloro-3,4,6-tri-*O*-acetil-1,2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glicopiranosose (**58**)

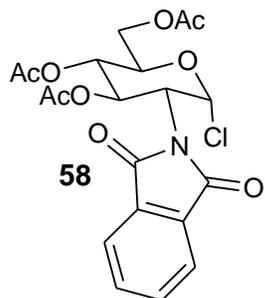


Tabela 10. 25. Condição para preparação de **58**.

Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
62	400 mg	477,13	0,84	1
AcCl ^{*a}	0,95 mL	78,5	13,44	16
MeOH ^{*b}	0,14 mL	32	3,36	4

^{*a} densidade: 1,11 g mL⁻¹ ; ^{*b} densidade: 0,79 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 400 mg de **62** em 1mL de AcCl a -15 °C (banho de gelo e acetona). O sistema foi completamente vedado sob atmosfera de N₂ e mantido sob agitação magnética por cerca de 10 minutos. Com o auxílio de uma seringa, foram adicionados 0,14 mL de MeOH e manteve-se o material em sistema vedado sob agitação magnética por cerca de 40 h. Após esse tempo, o sistema foi aberto e foram adicionados cerca de 25 mL de CH₂Cl₂ e extraiu-se essa solução orgânica com duas frações de 20 mL de H₂O destilada, 2 frações de 20 mL de solução saturada de NaHCO₃ e uma fração de 20 mL de uma solução saturada de NaCl. A fase orgânica resultante foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 258 mg de **58** na forma de um óleo incolor (68%).

Aspecto: Óleo incolor

Fórmula Molecular: C₂₀H₂₀ClNO₉

Massa Molar: 497,03 g mol⁻¹

Faixa de fusão: (óleo)

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2940 (C-H, alifático e aromático), 1745 e 1717 (C=O, carbamato e éster), 1539-1121 (C-C, alifático e aromático), 1213 (C-O, éster), 1010 (C-O), 722 (C-Cl). Espectro no **Anexo 2**, página 237.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 221.

10.2.26. 1-bromo-3,4,6-tri-*O*-acetil-1,2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glicopirranose (**66**)

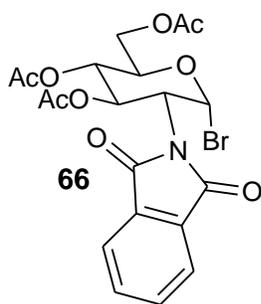


Tabela 10. 26. Condição para preparação de **66**.

Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
62	400 mg	477,13	0,84	1
Ac ₂ O* ^a	4,5 mL	102,1	-	-
HBr* ^b	1 mL	81	-	-

*^a densidade: 1,08 g mL⁻¹ ; *^b HBr: solução 48% (p/p)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foi preparada uma solução de HBr/AcOH, pela adição, gota a gota, com o auxílio de um funil de adição, de 1 mL de solução de HBr em 4,5 mL de Ac₂O a 0 °C (banho de gelo). Em seguida foram adicionados 400 mg de **62** e o sistema foi completamente vedado e mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente, por cerca de 24 horas. Após observação do consumo completo do material de partida por CCD (Hexano 7:3 AcOEt), foram adicionados 25 mL de CH₂Cl₂ e extraiu-se essa solução orgânica com duas frações de 20 mL de H₂O destilada, 2 frações de 20 mL de solução saturada de e solução saturada de NaCl. A fase orgânica resultante foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 337 mg de **66** (81%).

Aspecto: Óleo incolor

Fórmula Molecular: C₂₀H₂₀BrNO₉

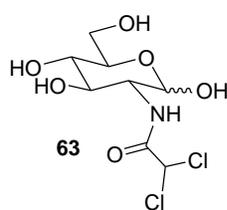
Massa Molar: 497,03 g mol⁻¹

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2960 (C-H, alifático e aromático), 1744 e 1718 (C=O), 1539-1149 (C-C, alifático e aromático), 1212 (C-O, éster), 1038 (C-O), 718 (C-Br). Espectro no **Anexo 2**, página 236.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 220.

10.2.27. 2-(2-dicloroacetamido)-2-desoxi-D-glicopirranose (63)

Tabela 10.27. Condição para preparação de **63**.



Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
cloridrato de glicosamina	1 g	215,05	4,65	1
Et ₃ N ^{*a}	1,3 mL	101,1	9,3	2
Cl ₂ CHCOCl ^{*b}	0,45 mL	145,91	4,65	1

^{*a} densidade: 0,73 g mL⁻¹ ; ^{*b} densidade: 1,53 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 1 g de cloridrato de glicosamina em 10 mL de MeOH anidro e 1,3 mL de Et₃N. Manteve-se sob agitação magnética a 0 °C (banho de gelo) por cerca de 10 minutos. Em seguida, com o auxílio de um funil de adição, foi adicionado, gota a gota, 0,45 mL de Cl₂CHCOCl. A mistura foi mantida sob agitação magnética a 0 °C por 4 dias. Após a observação do consumo do material de partida (AcOEt:MeOH 7:3) o solvente foi removido no evaporador rotatório e o produto bruto foi purificado por CCS (AcOEt:MeOH 8:2). Foi obtido 1,035 g de **63** (77 %).

Aspecto: Sólido branco

Fórmula Molecular: C₈H₁₃Cl₂NO₆

Massa Molar: 289,01 g mol⁻¹

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3280 (O-H e N-H), 3090-2887 (C-H alifático), 1667 (C=O) 1414-1206 (C-C, alifático), 1011 e 1019 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 237.

10.2.28. 1-cloro-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-dicloroacetamido-1,2-desoxi- α -D-glicopirranose (59)

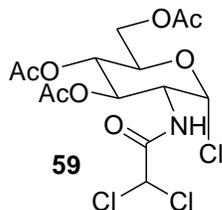


Tabela 10.28. Condição para preparação de **59**.

Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
63	100 mg	289,01	0,35	1
AcCl	0,3 mL	78,5	4,2	12

* densidade: 1,11 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 100 mg de **63** em 0,3mL de AcCl. O material foi mantido em sistema vedado e agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 48 h. Após a observação do consumo do material de partida (AcOEt 100%), foram adicionados 15 mL de CH₂Cl₂, e lavou-se essa fase orgânica com uma fração de 10 mL de H₂O destilada, duas frações de 10 mL de solução saturada de NaHCO₃ e solução saturada de NaCl. A fase orgânica resultante foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 78 mg de **59** (52%).

Aspecto: Óleo incolor

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₈Cl₃NO₈

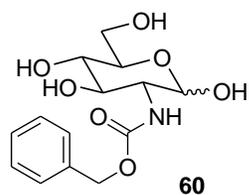
Massa Molar: 433,01 g mol⁻¹

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3318 (N-H), 3023-2955 (C-H alifático), 1742 (C=O, éster) 1714 (C=O, amida), 1431-1119 (C-C, alifático), 1038 (C-O), 811 (C-Cl). Espectro no **Anexo 2**, página 238.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 222.

10.2.29. 2-(benziloxicarbonilamino)-2-desoxi-D-glicopirranose (60)

Tabela 10. 29. Condição para preparação de **60**



Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
cloridrato de glicosamina	12g	215,05	55,8	1
NaHCO ₃	6,3 g	37,83	167,4	3
CBzCl*	32 mL	170,59	223,2	3

* densidade: 1,19 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 250 mL foram solubilizados 12 g de cloridrato de glicosamina em 50 mL de H₂O destilada. A essa solução, adicionou-se, sob agitação magnética, uma solução contendo 6,3 g de NaHCO₃ em 65 mL de água. Após a evolução de todo o gás, adicionaram-se 32 mL de cloroformato de benzila ao sistema, que foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de uma hora. Após observação do consumo do material de partida por CCD (AcOEt:MeOH 8:2) e observação da formação de um precipitado branco, filtrou-se e lavou-se o sólido com uma mistura de clorofórmio e água 1:1 e posteriormente com clorofórmio. Foram obtidos 10,76 g de **60** (79%).

Aspecto: Sólido Branco

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₉NO₇

Massa Molar: 313,12 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 194,8-198 °C (degradação)

$[\alpha]_D^{22}$ +44° (c 1,0, piridina); +73° (lit.:c 1,0, piridina)¹³²

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3299 (O-H e N-H), 2993 (C-H alifático e aromático), 1678 (C=O) 1545-1171 (C-C, alifático e aromático), 1013 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 239.

10.2.30. 1-Cloro-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-(benziloxicarbonilamino)-1,2-desoxi- α -D-glicopiranosose (57)

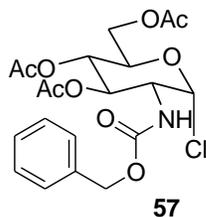


Tabela 10.30. Condição para preparação de **57**.

Reagentes	quantidade	MM / g mol ⁻¹	n / mmol	eqM
60	4g	313,12	12,7	1
AcCl*	13,3 mL	78,5	188	15

* densidade: 1,11 g mL⁻¹

Foram obtidos 3,83 g de **57** (57%) pelo mesmo procedimento utilizado para preparação de **59**.

Aspecto: Sólido Branco

Fórmula Molecular: C₂₀H₂₄ClNO₉

Massa Molar: 457,11 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 108,8-110 °C

$[\alpha]_D^{22}$ +106 (c 1,0, CHCl₃).

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3330 (N-H), 3033-2958 (C-H alifático e aromático), 1741 (C=O, éster e carbamato) 1529-1114 (C-C, alifático e aromático), 1025 (C-O), 737 (C-Cl). Espectro no **Anexo 2**, página 239.

10.2.31. 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glicopiranosideo de ciclo-hexila (67)

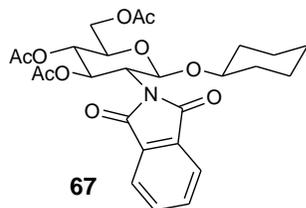


Tabela 10. 31. Condição para preparação de **67**.

Reagentes	quantidade	MM (g mol ⁻¹)	n (mmol)	eqM
66	50 mg	497,03	0,1	1
Cicloexanol*	20 mg	100,16	0,2	2
Ag ₂ CO ₃	166 mg	275,75	0,6	6
Peneira 4 A°	100 mg	-	0,2	2 (p/p)

* densidade: 0,96 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados 50 mg de **66** em 2 mL de CH₂Cl₂ anidro contendo cerca de 100 mg de peneira molecular 4 Å a 0 °C (banho de gelo). Em seguida foram adicionados 20 mg de ciclo-hexanol e 166 mg de Ag₂CO₃ e manteve-se o material sob agitação magnética e atmosfera de N₂ à temperatura ambiente (em sistema protegido da luz) por cerca de 1 hora. Após observação do consumo completo do material de partida por CCD (Hexano:AcOEt 1:1), filtrou-se o material e concentrou-se a solução resultante em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi purificado por CCS (Hexano:AcOEt 7:3). Foram obtidos 34 mg de **67** (65%). O produto **67** foi obtido em um estudo modelo de glicosilação, que está relatado nos resultados e discussão do capítulo 2.

Aspecto: Sólido Branco

Fórmula Molecular: C₂₆H₃₁NO₁₀

Massa Molar: 517,19 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 148,8-150,4 °C

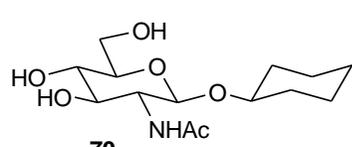
$[\alpha]_D^{22} +56$ (c 1,0, CHCl₃).

IV($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3330 (N-H), 3033-2958 (C-H alifático e aromático), 1741 (C=O, éster e carbamato) 1529-1114 (C-C, alifático e aromático), 1025 (C-O), 737 (C-Cl). Espectro no **Anexo 2**, página 240.

RMN: Espectro no **Anexo 2**, página 223.

10.2.32. 2-desoxi-2-acetamido- β -D-glicopiranosideo de ciclo-hexila (**70**)

Tabela 10. 32. Condição para preparação de **67**.

	Reagentes	quantidade	MM (g mol ⁻¹)	n (mmol)	eqM
 <p>70</p>	67	60 mg	517,19	0,12	1
	N ₂ H ₄ .H ₂ O (80%)*	0,4 mL	50,06	0,46	8
	Ac ₂ O**	0,01 mL	102,1	0,13	1,1

* densidade: 1,032 g mL⁻¹ ** densidade: 1,08 g mL⁻¹

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 60 mg de **9** (0,11 mmol) em 2 mL de metanol e manteve-se sob agitação magnética a 0 °C por cerca de 5 minutos. Em seguida foi adicionado 0,4 mL de hidrato de hidrazina (80%) e manteve-se a solução sob agitação a 60 °C por

cerca de 14 horas. O solvente e o excesso de hidrato de hidrazina foram removidos em evaporador rotatório por co-destilação com etanol. O produto bruto resultante foi solubilizado em 2 mL de metanol a 0 °C e adicionou-se 0,01 mL de anidrido acético. Manteve-se a agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 1 hora. Em seguida o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto bruto resultante foi recristalizado em metanol. Foram obtidos 27 mg de **10** (77%).

Aspecto: Sólido Branco

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₄N₆O₆

Massa Molar: 303,35 g mol⁻¹

Faixa de fusão: 133,5-135,6 °C (solvente – metanol), (lit.: 136-137 °C)¹³³

[α]_D²² +34° (c 1,0, metanol); +37,5° (lit.: c 1,0, metanol)¹³³

IV($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3032 (O-H), 2931 (C-H, alifático), 1649 (C=O, amida), 1407-1263 (C-C, alifático), 1011 (C-O). Espectro no **Anexo 2**, página 240.

10.3. Tabelas com dados dos espectros de RMN

10.3.1. Tabelas da série dos intermediários 32-36 e 42-45

Para as atribuições dos intermediários **32-36** e **42-45** foi utilizado um sistema de numeração arbitrário, conforme apresentado na Figura 10.2.

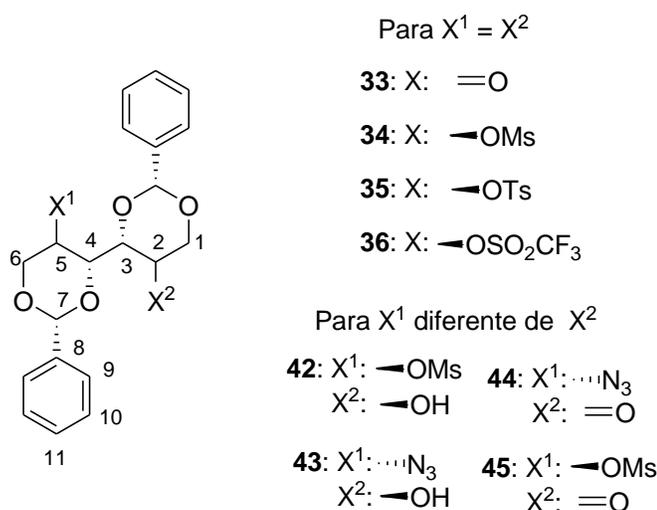


Figura 10.2. Sistema de numeração para os intermediários **32-36** e **42-45**.

Tabela 10.33. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) para **32-35** e suas multiplicidades.

Atribuições	32 (acetona- d_6)	33 (CDCl ₃)	33B (acetona- d_6)	33C (acetona- d_6)	34 (DMSO- d_6)	35 (CDCl ₃)
H-1	4,26 dd	4,41 d	4,30-4,24 m	4,51 dd	4,55 dd	3,89-3,68 m
H-1'	3,70-3,60 m	4,08 d	4,61 dd	3,70 ta	4,01 ta	3,89-3,68 m
H-2	4,25-4,07 m	-	4,10 dt	4,19-4,05 m	4,96 dt	4,75-4,67 m
H-3	4,25-4,07 m	4,48-4,44 m	3,69 t	4,19-4,05 m	4,36 d	4,36-4,28 m
H-4	4,25-4,07 m	4,48-4,44 m	4,67 d	4,19-4,05 m	4,36 d	4,36-4,28 m
H-5	4,25-4,07 m	-	-	4,19-4,05 m	4,96 dt	4,75-4,67 m
H-6	4,26 dd	4,44 d	4,30-4,24 m	4,51 dd	4,55 dd	3,89-3,68 m
H-6'	3,70-3,60 m	4,08 d	4,44 d	3,70 ta	4,01 ta	3,89-3,68 m
H-7	5,55 s	5,61 s	5,54 s	5,57 s	5,77 s	5,04 s
H-7'	5,55 s	5,61 s	6,28 s	5,57 s	5,77 s	5,04 s
H-9	7,50-7,33 m	7,52-7,48 m	7,32-7,51 m	7,34-7,54 m	7,56-7,38 m	7,36 sl
H-10	7,50-7,33 m	7,52-7,48 m	7,32-7,51 m	7,34-7,54 m	7,56-7,38 m	7,36 sl
H-11	7,50-7,33 m	7,52-7,48 m	7,32-7,51 m	7,34-7,54 m	7,56-7,38 m	7,36 sl
X ¹	4,64 sl (OH)	- (C=O)	- (C=O)	4,77 e 4,84 d (CH ₂)	3,28 s (OMs)	7,75 d (14) e 7,16 d (13)
X ²	4,64 sl (OH)	- (C=O)	5,08 s (OH)	2,22 s (CH ₃); X ¹ =X ²	3,28 s (OMs) X ¹ =X ²	2,27 s (CH ₃); X ¹ =X ²

Tabela 10.34. Constantes de acoplamento (J em Hz) de **32-35**.

J	32 (acetona- d_6)	33 (CDCl ₃)	33B (acetona- d_6)	33C (acetona- d_6)	34 (DMSO- d_6)	35 (CDCl ₃)
$J_{1-1'}$	10,8	11,2	12,4	10,1	12,1	-
J_{1-2}	4,2	-	8,1	8,8	9,2	-
$J_{1'-2}$	-	-	3,6	-	4,1	-
J_{2-3}	-	-	8,1	-	9,2	-
J_{3-4}	-	-	-	-	-	-
J_{4-5}	-	-	-	-	9,2	-
J_{5-6}	4,2	-	-	8,8	9,2	-
$J_{5-6'}$	-	-	-	-	4,1	-
$J_{6-6'}$	10,8	11,2	11,8	10,1	12,1	-

Tabela 10.35. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de **32-35**.

Atribuições	32 (acetona- d_6)	33 (CDCl ₃)	33B (acetona- d_6)	33C (acetona- d_6)	34 (DMSO- d_6)	35 (CDCl ₃)
C-1	71,87	70,26	71,15	69,59	68,66	68,59
C-2	60,07	99,31	60,01	65,61	67,12	67,01
C-3	79,43	83,02	81,15	77,51	75,29	74,64
C-4	79,43	83,02	81,52	77,51	75,29	74,64
C-5	60,07	99,31	205,05	65,61	67,12	67,01
C-6	71,87	70,26	73,71	69,59	68,66	68,59
C-7	101,33	100,23	99,02 ; 101,19	101,37	101,63	100,23
C-8	139,50	136,51	138,62; 138,92	138,93	137,85	136,80
C-9	126,80	126,11	129,42-126,78	126,77	126,82	132,82-126,28
C-10	128,34	128,74	129,42-126,78	128,46	128,60	132,82-126,28
C-11	128,91	129,75	129,42-126,78	129,10	129,49	132,82-126,28
X ¹	-	-	-	72,06(<u>C</u> H ₂); 13,73(<u>C</u> H ₃)	37,69 (OMs)	145,77 (12); 132,821- 126,28 21,18 (<u>C</u> H ₃)
X ²	-	-	-	X ¹ =X ²	37,69(OMs)	X ¹ =X ²

Tabela 10.36. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) **36, 42-45** e suas multiplicidades.

Atribuições	36 (CDCl ₃)	42 (DMSO- d_6)	43 (acetona- d_6)	44 (acetona- d_6)	44B (acetona- d_6)	45 (acetona- d_6)
H-1	4,61 dd	4,33-4,13 m	5,76 dd	4,22 dd	4,24-3,12 m	4,72-3,79 m
H-1'	3,99 ta	4,02-3,84 m	4,17-4,03 m	4,03-3,82 m	4,24-3,12 m	4,72-3,79 m
H-2	4,34 dt	4,82-4,71 m	4,17-4,03 m	3,36-3,32 m	4,24-3,12 m	4,72-3,79 m
H-3	4,21 d	4,51-4,42 m	4,76 t	4,40-4,44 m	4,24-3,12 m	5,14-5,14 m
H-4	4,21 d	4,33-4,13 m	4,47 dd	4,40-4,44 m	4,24-3,12 m	5,14-5,14 m
H-5	4,34 dt	3,65-3,57 m	3,43 dt	-	4,24-3,12 m	-
H-6	4,61 dd	4,02-3,84 m	4,01 ta	3,74-3,63 m	4,24-3,12 m	4,72-3,79 m
H-6'	3,99 ta	4,02-3,84 m	3,95 dd	4,03-3,82 m	4,24-3,12 m	4,72-3,79 m
H-7	5,58 s	5,55 s	5,68 s	5,74 s	5,51 s	5,76 s
H-7'	5,58 s	5,67 s	5,68 s	5,61 s	5,63 s	5,72 s
H-9	7,39-7,62 m	7,32-7,51 m	7,36-7,49 m	7,38-7,68 m	7,50-7,35 m	7,65-7,47 m
H-10	7,39-7,62 m	7,32-7,51 m	7,36-7,49 m	7,38-7,68 m	7,50-7,35 m	7,65-7,47 m
H-11	7,39-7,62 m	7,32-7,51 m	7,36-7,49 m	7,38-7,68 m	7,50-7,35 m	7,65-7,47 m
X ¹	-	5,52 sl (<u>O</u> H)	4,17-4,03 m (<u>O</u> H)	-(C=O)	4,24-3,12 m (<u>N</u> H ₂)	-(C=O)
X ²	-	3,29 (OMs)	-(N ₃)	-(N ₃)	4,24-3,12 m (<u>O</u> H)	3,26 s(OMs)

Tabela 10.37. Constantes de acoplamento (J em Hz) de **36**, **42-45**.

J	36 (CDCl ₃)	42 (DMSO- d_6)	43 (acetona- d_6)	44 (acetona- d_6)	44B (acetona- d_6)	45 (acetona- d_6)
$^2J_{1-1'}$	11,6	-	9,8	11,3	-	-
$^3J_{1-2}$	9,5	-	4,4	8,9	-	-
$^3J_{1'-2}$	3,1	-	-	-	-	-
$^3J_{2-3}$	9,5	-	4,8	-	-	-
$^3J_{3-4}$	-	-	4,8	-	-	-
$^3J_{4-5}$	9,5	-	9,9	-	-	-
$^3J_{5-6}$	9,5	-	9,9	-	-	-
$J_{5-6'}$	3,1	-	4,6	-	-	-
$J_{6-6'}$	11,6	-	10,4	-	-	-

Tabela 10.38. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de **36**, **42-45**.

Atribuições	36 (CDCl ₃)	42 (DMSO- d_6)	43 (acetona- d_6)	44 (acetona- d_6)	44B (acetona- d_6)	45 (acetona- d_6)
C-1	72,26	68,19	71,15	66,89	71,30	66,36
C-2	67,68	67,47	56,05	54,34	60,89	68,00
C-3	77,86	77,91	78,82	77,23	79,28	82,82
C-4	77,86	79,43	79,43	79,43	82,62	76,53
C-5	67,68	59,21	62,07	203,92	47,18	203,44
C-6	72,26	71,87	72,41	68,66	72,81	75,68
C-7	102,18	100,75	101,19; 102,92	99,31; 101,73	101,71; 100,38	100,0; 97,94
C-8	135,89	-	139,10	136,93; 136,65	138,81; 138,48	137,68
C-9	126,42	129,31-126,50	129,31-126,72	129,63-126,39	129,26-126,68	129,56-126,87
C-10	128,55	129,31-126,50	129,31-126,72	129,63-126,39	129,26-126,68	129,56-126,87
C-11	129,75	129,31-126,50	129,31-126,72	129,63-126,39	129,26-126,68	129,56-126,87
X ¹	117,50	(OH)	-	-	-	-
	(SO ₂ CF ₃); $J = 318$ Hz					
X ²	X ¹ = X ²	37,98 (OMs)	-	-	-	37,78 (OMs)

10.3.2. Tabelas da série das pirrolidinas 47, 50-52.

Para atribuição das pirrolidinas 47, 50-52 foi utilizado um sistema de numeração arbitrário, conforme apresentado na Figura 10.3.

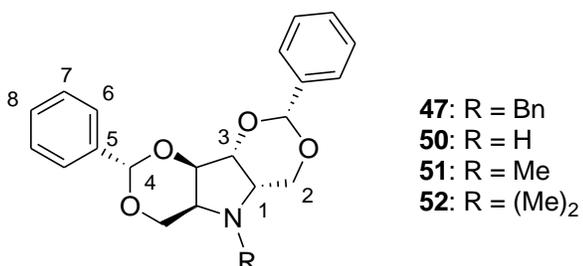


Figura 10.3. Sistema de numeração para as pirrolidinas 47, 50-52.

Tabela 10.39. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de 47, 50-52 e suas multiplicidades.

Atribuições	47 (CDCl ₃)	50 (acetona- <i>d</i> ₆)	51 (acetona- <i>d</i> ₆)	52 (DMSO- <i>d</i> ₆)
H-1	3,51 sl	3,53 sl	3,34 d	4,31 d
H-2	3,96 dd e 4,26 d	4,16 sl	4,14 dd e 4,48 d	4,50 dd e 4,99 d
H-3	4,41 d	4,40 d	4,44 d	4,87 d
H-4	5,52 s	5,55 s	5,55 s	5,86 s
H-6-H-8	7,54-7,32 m	7,55-7,31 m	7,52-7,28 m	7,48-7,41 m
R	4,07 d e 4,45 d (9); 7,54-7,31 m (11-13)	-	2,28 s (CH ₃)	3,48 s (2xCH ₃)

Tabela 10.40. Constantes de acoplamento (J em Hz) de 47, 50-52.

J	47	50	51	52
³ J_{1-2}	2,1	-	1,6	1,7
³ $J_{1-2'}$	-	-	-	-
² $J_{2-2'}$	12,5	-	12,2	12,1
³ J_{1-3}	-	-	-	-
³ $J_{3-3'}$	1,7	2,0	1,9	1,8

Tabela 10.41. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de **47**, **50-52**.

Atribuições	47 (CDCl ₃)	50 (acetona- <i>d</i> ₆)	51 (acetona- <i>d</i> ₆)	52 (DMSO- <i>d</i> ₆)
C-1	57,94	55,11	59,58	71,57
C-2	67,07	68,81	67,01	62,60
C-3	79,69	81,43	79,96	77,51
C-4	99,96	99,52	99,95	99,70
C-5	138,61	139,65	139,46	137,46
C-6	129-33-126-51	126,85	126,46	126,79
C-7	129-33-126-51	128,42	128,46	128,76
C-8	129-33-126-51	129,11	129,25	129,80
R	52,08 (9); 141,98-126,51 (10-13)	-	36,64 (<u>CH</u> ₃)	54,10 (2x <u>CH</u> ₃)

10.3.3. Tabelas de **46**, **53-56**

Para atribuição de **46** e dos aza-açúcares **53-56** foi utilizado um sistema de numeração arbitrário, conforme apresentado na Figura 10.4.

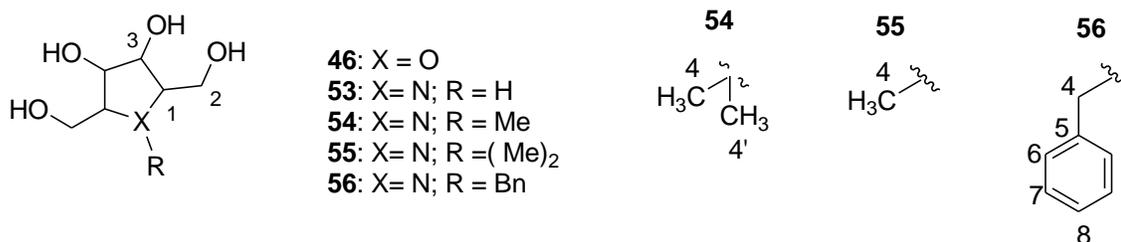


Figura 10.4. Sistema de numeração para **46**, **53-56**.

Tabela 10.42. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de **46**, **53-56** e suas multiplicidades.

Atribuições	46 (DMSO- <i>d</i> ₆)	53 (metanol- <i>d</i> ₄)	54 (metanol- <i>d</i> ₄)	55 (metanol- <i>d</i> ₄)	56 (metanol- <i>d</i> ₄)
H-1	3,75-3,37 m	3,83-3,93 m	4,26-4,01 m	4,22-4,02 m	4,38 dd e 3,96-3,90 m
H-2a	3,75-3,37 m	3,83-3,93 m	4,26-4,01 m	4,22-4,02 m	3,33 dd
H-2a'	3,75-3,37 m	3,83-3,93 m	4,26-4,01 m	4,22-4,02 m	2,99 dd
H-2b	3,75-3,37 m	3,83-3,93 m	4,26-4,01 m	4,22-4,02 m	4,34-4,29 m
H-2b'	3,75-3,37 m	3,83-3,93 m	4,26-4,01 m	4,22-4,02 m	4,16-4,11 m
H-3	3,75-3,37 m	4,21-4,18 m	4,26-4,01 m	4,22-4,02 m	4,29-4,24 m e 4,16-4,11 m
R	4,55 sl (<u>OH</u>)	-	2,71 s (<u>CH</u> ₃)	3,38 s (2x <u>CH</u> ₃)	4,29-4,24 m e 4,16-4,11 m (4); 7,52-7,46 m (6-8)

Tabela 10.43. Constantes de acoplamento (J em Hz) de **46**, **53-56**.

J	46 (DMSO- d_6)	53 (metanol- d_4)	54 (metanol- d_4)	55 (metanol- d_4)	56 (metanol- d_4)
$^3J_{1-2a}$	-	-	-	-	3,6
$^3J_{1-2a'}$	-	-	-	-	8,7
$^3J_{1'-2b}$	-	-	-	-	-
$^3J_{1'-2b'}$	-	-	-	-	-
$^2J_{2a-2a'}$	-	-	-	-	12,1
$^3J_{1-3}$	-	-	-	-	-
$^3J_{3-3'}$	-	-	-	-	-

Tabela 10.44. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de **46**, **53-56**.

Atribuições	46 (DMSO- d_6)	53 (metanol- d_4)	54 (metanol- d_4)	55 (metanol- d_4)	56 (metanol- d_4)
C-1	77,71	64,79	74,69	74,76	72,02
C-1'	77,71	64,79	74,69	74,76	75,19
C-2	63,72	59,15	56,56	56,63	57,89
C-2'	63,72	59,15	56,56	56,63	57,79
C-3	84,28	76,30	80,71	80,75	76,68
C-3'	84,28	76,30	80,71	80,75	70,40
R	-	-	33,90 (4)	52,02 (4 e 4')	56,80 (4); 132,02-130,11 (5-8)

10.3.4. Tabelas de **68**, **68B** e **69**

Para atribuição de intermediários **68**, **68B** e de **69** foi utilizado um sistema de numeração arbitrário, conforme apresentado na Figura 10.5.

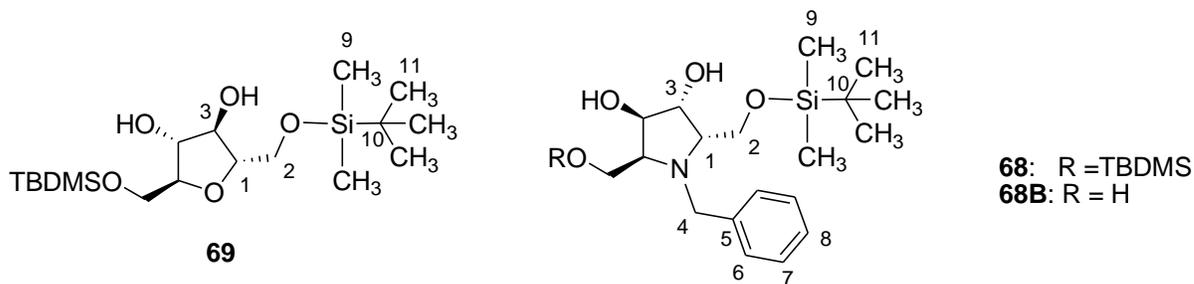


Figura 10.5. Sistema de numeração utilizado para **68**, **68B** e **69**.

Tabela 10.45. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de **68**, **68B** e **69**.

Atribuições	68	68B	69
	(DMSO- d_6)	(metanol- d_4)	(CDCl ₃)
H-1	3,17-3,16 m	3,33-3,23 m	4,22-3,61 m
H-1'	3,17-3,16 m	3,10-3,03 m	4,22-3,61 m
H-2a	3,81 dd	3,83 dd	4,22-3,61 m
H-2a'	3,65 dd	3,71 dd	4,22-3,61 m
H-2b	3,81 dd	3,65 dd	4,22-3,61 m
H-2b'	3,65 dd	3,56 dd	4,22-3,61 m
H-3	4,41-3,92 m	4,19 t	4,69-4,55 m
H-3'	4,41-3,92 m	4,44 t	4,69-4,55 m
H-4	4,11 d	4,03 d	-
H-4'	4,98 d	3,98 d	-
H-6	7,45-7,31 m	7,38 d	-
H-7	7,45-7,31 m	7,30 t	-
H-8	7,45-7,31 m	7,24 t	-
H-9	0,10 s	0,13 s	0,13 s
H-9'	0,07 s	0,11 s	0,13 s
H-11	0,85 s	0,88 s	0,92 s

Tabela 10.46. Constantes de acoplamento (J em Hz) de **68**, **68B** e **69**.

J	68	68B	69
	(DMSO- d_6)	(metanol- d_4)	(CDCl ₃)
³ J_{1-2a}	8,4	8,1	-
³ $J_{1-2a'}$	4,2	3,9	-
³ $J_{1'-2b}$	8,4	8,1	-
³ $J_{1'-2b'}$	4,2	3,8	-
² $J_{2-2'}$	12,4	11,7	-
³ J_{1-3}	-	8,2	-
³ $J_{1'-3'}$	-	8,2	-
³ $J_{3-3'}$	-	8,2	-
³ $J_{4-4'}$	14,2	13,5	-

Tabela 10.47. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de **68**, **68B** e **69**.

Atribuições	68 (DMSO- d_6)	68B (metanol- d_4)	69 (CDCl $_3$)
C-1	64,77	65,92 (1), 63,65 (1')	79,80
C-2	62,56	61,35 (2), 60,84 (2')	65,23
C-3	78,54	78,55 (3), 78,38 (3')	88,61
C-4	54,68	54,45	-
C-5	141,55	141,35	-
C-6-8	129-24-127,77	129,43-127,94	-
C-9	-5,23	-5,31 e -5,36	-5,60 e -5,71
C-10	19,01	19,02	18,34
C-11	26,53	26,53	25,79

10.3.5. Tabelas com dados de RMN de **58**, **59**, **66**, **66B** e **67**

Para atribuição de **58**, **59**, **66**, **66B** e **67** foi utilizado um sistema de numeração arbitrário, conforme apresentado na Figura 10.6.

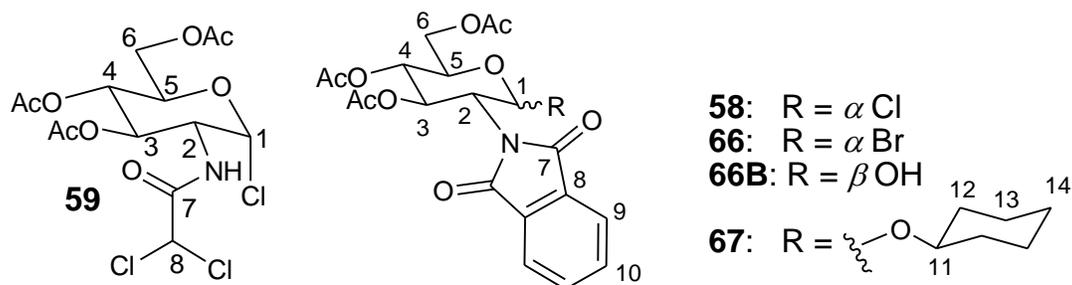


Figura 10.6. Sistema de numeração utilizado para **58**, **59**, **66**, **66B** e **67**.

Tabela 10.48. Deslocamentos químicos de hidrogênio (δ em ppm) de **58**, **59**, **66**, **66B** e **67**.

Atribuições	58 (CDCl ₃)	59 (CDCl ₃)	66 (CDCl ₃)	66B (CDCl ₃)	67 (CDCl ₃)
H-1	6,12 d	6,88 d	6,26 d	5,64 d	5,42 d
H-2	4,25-4,01 m	4,48-4,44 m	4,39-4,20 m	4,39-4,14 m	4,33-3,57 m
H-3	5,41 t	5,44 t	6,55 t	5,88 t	5,77 t
H-4	5,08 t	5,40-5,17 m	5,27 t	5,17 t	5,13 t
H-5	4,25-4,01 m	5,40-5,17 m	4,39-4,20 m	3,97-3,91 m	4,35-3,52 m
H-6	4,67 dd	4,52 dd	4,70 dd	4,39-4,14 m	4,35-3,52 m
H-6'	4,99 dd	4,14 dd	4,11 dd	4,39-4,14 m	4,35-3,52 m
COCH ₃	2,10-1,85 m	2,07, 2,06 e	2,10, 2,07 e	2,10, 2,04 e	2,07, 2,00 e
H-8	-	2,05 s 5,93 s	2,04 s	1,86 s	1,83 s
H-9 e H-10	7,71-7,64 m	-	7,86-7,71 m	7,89-7,70 m	7,82-7,74 m
H-11	-	-	-	-	4,35-3,52 m
H-12-H-14	-	-	-	-	1,57-1,02 m

Tabela 10.49. Constantes de acoplamento (J em Hz) de **58**, **59**, **66**, **66B** e **67**.

J	58 (CDCl ₃)	59 (CDCl ₃)	66 (CDCl ₃)	66B (CDCl ₃)	67 (CDCl ₃)
³ J_{1-2}	3,0	3,2	3,4	8,2	9,6
³ J_{2-3}	9,2	-	9,4	9,2	9,8
³ J_{3-4}	9,2	-	9,5	9,2	9,8
³ J_{4-5}	9,5	-	9,6	9,2	9,7
³ J_{5-6}	3,1	3,6	3,7	-	-
³ $J_{5-6'}$	3,2	3,1	3,2	3,0	-
² $J_{6-6'}$	11,4	11,8	11,5	12,1	-

Tabela 10.50. Deslocamentos químicos de carbono (δ em ppm) de **58**, **59**, **66**, **66B** e **67**.

Atribuições	58	59	66	66B	67
C-1	90,31	92,37	91,2	92,62	96,54
C-2	52,61	54,18	53,47	56,01	54,81
C-3	69,99	71,02	70,85	71,99	77,65
C-4	66,86	66,74	67,67	68,92	69,17
C-5	69,23	69,62	70,04	70,53	70,62
C-6	61,89	61,03	62,20	62,08	62,54
C-7	*	-	*	-	169,08
C-8	*	65,64	*	-	132,15
C-9	123,57	-	124,44	123,66	123,53
C-10	134,46	-	135,19	134,37	134,27
C-11-C-13	-	-	-	-	30,87-22,74
COCH ₃	20,74, 20,50	20,67, 20,58	21,69, 21,44	20,75, 20,62	20,74, 20,61
COCH ₃	*	*	*	-	171,12

* foi realizado apenas o experimento de subspectro DEPT 135 (substâncias descritas).

11. REFERÊNCIAS

- 1 Madsen, U., *et al.*, *Textbook of Drug Design and Discovery*, **2002**.
- 2 Cohen, N. C.; *Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design*, **1996**.
- 3 Hopkins, A. G. G.; *Nature*, **2002**, *1*, 727.
- 4 Schomburg, I. E. A. *Nucleic Acids Research*, **2013**, *41*, 764.
- 5 Radzicka, A.; Wolfenden, R., *Science*, **1995**, *267*, 900.
- 6 Jaeger, K., Eggert, T.; *Current Opinion in Biotechnology*, **2004**, *15*, 305.
- 7 Nelson, D. L.; Michael, L. C.; *Lehninger Principles of Biochemistry*. New York: W. H. Freeman and company, ISBN 4^a ed, **2004**.
- 8 Horch, M., *et al.*, *Pharmacology & Therapeutics*, **1997**, *76*, 187.
- 9 Nogueira, *et al.*, *Revista Virtual de Quimica*, **2009**, *1*, 149.
- 10 Colinas, A. P.; *Current Organic Chemistry*, **2012**, *16*, 1670.
- 11 Crespo, R. *et al.*; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, *20*, 6469.
- 12 Shrivastava, A., *et al.*, *Lipids*, **2013**, *48*, 597.
- 13 Butera, P. A., *et al.*, *Quimica Nova*, **2009**, *30*, 1267.
- 14 Ribeiro, J. P., *et al.*, *Comptes Rendus Chimie*, **2011**, *14*, 96.
- 15 Harvey, L. E. A.; *Molecular Cell Biology*, 4^a ed, New York, **2000**.
- 16 Clark, G. F.; *Hum. Reprod.*, **2013**, *28*, 566.
- 17 Fraser, J. R. E., *et al.*, *Journal of Internal Medicine*, **1997**, *242*, 27.
- 18 Carvalho, I. V.; *Química Nova*, **2008**, *31*, 1027.
- 19 Saxon, E. A.; *Journal of American Chemical Society*, **2002**, *124*, 12893.
- 20 Majeti, N. V. K. R; *Reactive and Functional Polymers*, **2000**, *46*, 1.
- 21 Vicente, M. F. *et al.*, *Clinical Microbiology and Infection*, **2003**, *9*, 15.
- 22 Horsch, M. *et al.*, *Pharmacology Therapeutics*, **1997**, *18*, 187.

- 23 Ruiz-herrera, J.; San-blas, G.; *Current Drug Targets – Infectious Disorders*, **2003**, 3, 77.
- 24 Behr, J. B.; *Current Medicinal Chemistry*, **2003**, 2, 2.
- 25 Georgopapadokou, N. H.; *Current Opinion in Microbiology*, **1998**, 1, 547.
- 26 Dismukes, W. E.; *Clinical Infectious Diseases*, **2000**, 30, 301.
- 27 De marie, S. J. R.; Bakker-Woundenberg, I. A. J. M.; *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **1994**, 33, 907.
- 28 Letscher-Bru & Herbrecht, R.; *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **2003**, 51, 513.
- 29 Leonhardt, W. *et al.*, *European Journal of Clinical Investigation*, **1994**, 24, 45.
- 30 Andersen, *et al.*, *Natural Product Reports*, **2005**, 22, 563.
- 31 Cohen-Kupiec, R.; Chet, I.; *Current Opinion in Biotechnology*, **1998**, 9, 270.
- 32 Beer, D., *et al.*, *Helvetica Chimica Acta*, **1990**, 73, 19.
- 33 Mohan, H; Vasella, A.; *Helvetica Chimica Acta*, **2000**, 83, 114.
- 34 Vasella, A.; *Chemical Communications*, **2006**, 42, 4372.
- 35 Scaffidi, A.; *et al.*, *Carbohydrate Research*, **2008**, 343, 2744.
- 36 Colinas, P. A.; *Current Organic Chemistry*, **2012**, 16, 1670.
- 37 Shrivastava, A., *et al.*, *Lipids*, **2013**, 48, 597.
- 38 Carvalho, I; Haines, A. H.; *Química Nova*, **2000**, 23, 37.
- 39 Koenigs, W. & Knorr E.; *Chemische Berichte.*; **1901**, 34, 957.
- 40 Carvalho, I; *et al.*, *Carbohydrate Research*; **2003**, 338, 1039.
- 41 Manger, I. D.; Rademacher, T. W.; Dwek, R. A.; *Biochemistry* **1992**, 31, 10724.
- 42 Cai, Y; *et al.*, *Organic Letters*, **2005**, 7, 4021.
- 43 Sarkar, S.; Sucheck, S. J.; *Carbohydrate Research*; 2011, 346, 393.
- 44 Gening M. L. *et al.*, *Carbohydrate Research*, **2007**, 342, 567.
- 45 Maggi, A & Madsen, R.; *European Journal of Organic Chemistry*, 2013, 13, 2683.
- 46 Zhu, T.; Boons, G. J.; *Angewandte Chemie International Edition*, **1999**, 38, 3494.
- 47 Heidlas, J. E. *et al.*; *Journal of Organic Chemistry*, **1992**, 57, 146.

- 48 Vogel, A. I.; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **1992**.
- 49 Horton, D.; *Organic Syntheses*, **1973**, 5, 1.
- 50 Osawa, T.; *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **1960**, 8, 597.
- 51 Edward, J. T.; *Chem. Ind.* **1955**, 36, 1102.
- 52 Kabayama, M. A.; Patterson, D.; *Canadian Journal of Chemistry*, **1958**, 36, 563.
- 53 Jurasiti, E.; Cuevas, G.; *The Anomeric Effect*, **1995**.
- 54 Manger, I. D.; *et al.*, *Biochemistry*, **1992**, 31, 10724.
- 55 Karplus, M.; *Journal of American Chemical Society*, **1963**, 18, 2870.
- 56 Colinas, A. P.; *et al.*, *Synthesis*, **2009**, 24, 4143.
- 57 Hough, L. & Taha, M. I.; *Journal of American Chemical Society*, **1956**, 10, 2042.
- 58 Starks, C. M.; *Journal of American Chemical Society*, **1971**, 19, 195.
- 59 Dullenkopf, E. A., *et al.*, *Carbohydrate Research*, **1996**, 135.
- 60 Chupakina, T. A., *et al.*, *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **2004**, 30, 334.
- 61 Manger, I. D.; Rademacher, T. W.; Dwek, R. A.; *Biochemistry*, **1992**, 31, 10724.
- 62 Perrin, C. L. *Pure and Applied Chemistry*, **1995**, 67, 719.
- 63 Figueiredo, R. C., *et al.*, *Quimica Nova*, **2009**, 32, 2128.
- 64 Murahashi, S. I; *et al.*; *Journal of Organic Chemistry*, **1985**, 9, 613.
- 65 Fan, R., *et al.*, *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72, 8994.
- 66 Huang, C. C.; *et al.*, *Journal of Polymer Science*, **2006**, 44, 4875.
- 67 Tojo, G. *Basic Reaction in Organic Synthesis*, **2006**.
- 68 Liu, L.; Floreancing, P. E.; *Organic Letters*, **2010**, 12, 4686.
- 69 Akermark, B.; *et al.*, *Journal of Organic Chemistry*, **1994**, 59, 5729.
- 70 Mathew, A.; *et al.*, *International Research Journal of Pure & Applied Chemistry*, **2012**, 3, 196.

- 71 Rogers H. R.; Mcdermott, J. X.; Whitesides, G. M.; *Journal of Organic Chemistry*, **1975**, *40*, 3577.
- 72 Singh, S.; *et al.*, *Indian Journal of Chemistry*, **2005**, *18*, 561.
- 73 Liardini, M. C. F.; *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1975**, *18*, 1159.
- 74 Barthel, S. R.; *et al.*, *Biol. Chem.*; **2011**, *289*, 21717.
- 75 Malicdan, M. C. V; *et al.*; *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 2689.
- 76 Liu, J., *et al.*, *Journal of Organic Chemistry*, **2004**, *69*, 6273.
- 77 Williams, D. B. G., Lawton, M.; *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 8351.
- 78 Ferreira, V. F., *Quimica Nova*, **1992**, *15*, 348.
- 79 Zhang, Z. X. E. A.; *et al.*, *Tetraehdron Letters*, **2011**, *52*, 3802.
- 80 Watson, A. A.; *et al.*, *Phytochemistry*, **2001**, *56*, 265.
- 81 Inouye, S.; *et al.*, *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 2125.
- 82 Nash, R. J.; *et al.*, *Future Medicinal Chemistry*, **2011**, *3*, 1513.
- 83 Ishida, N.; *et al.*, *The Journal of Antibiotics*, **1967**, *20*, 66.
- 84 Nelson, D. L.; Michael, L. C.; *Lehninger Principles of Biochemistry*. New York: W. H. Freeman and company, ISBN 4^a ed, **2005**.
- 85 Sinnot M. L.; *Chemical Reviews*, **1990**, *90*, 1171.
- 86 Dale, M. P.; *et al.*, *Biochemistry*, **1985**, *24*, 3530.
- 87 Aoki, C. *et al.*, *Journal of Pharmacological Science*, **2012**, *120*, 121.
- 88 Dewek, R. A.; *et al.*, *Nature Review Drug Discovery*, **2002**, *1*, 65.
- 89 Prell, E.; Csuk, R.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2009**, *19*, 5673.
- 90 Dewek, R. A.; *et al.*, *Nature Review Drug Discovery*, **2002**, *1*, 65.
- 91 Compain, P.; Martin, O. R.; *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2003**, *3*, 541.
- 92 Winchester, B.; Fleet, G. W. J.; *Glycobiology*, **1992**, *2*, 199.

- 93 Anzeveno, P. B.; *et al.*, *Journal of Organic Chemistry*, **1989**, *54*, 2539.
- 94 Fenouillet, E.; Papandreou, M. J.; Jones, I. M; *Virology*, **1997**, *231*, 89.
- 95 Woynaroska, A. B.; *et al.*, *Anticancer Research*, **1992**, *12*, 161.
- 96 Goss, P. E; *et al.*, *Clinical Cancer Research*, **1999**, *21*, 412.
- 97 Karpas, A.; *et al*, *Proceedings of the national academy of sciences*, **1988**, *85*, 9229.
- 98 Fleet, G. W. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron Letters*, **1985**, *26*, 1469.
- 99 Wrodnigg, T. M.; Stutz, A. E.; Withers, S. G. *Tetraedron letters*, **1997**, *38*, 5463.
- 100 Wrodnigg, T. M.; *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,**2004**, *12*, 3485.
- 101 Liang, P. H.; *et al.*, *European Journal of Chemical Biology*, **2006**, *7*, 165.
- 102 Tsou, E. L.; *et al.*, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 93.
- 103 Morin, C. *Carbohydrate Research*, **1984**, *128*, 345.
- 104 Sameulsson, B.; *Journal of Chemical Society*, **1980**, 2866.
- 105 Appel, R.; *Angewandte Chemie*, **1975**, *14*, 801.
- 106 Roper, K. A.; *et al.*, *Bielstein Journal of Organic Chemistry.*, **2011**, *7*, 1648.
- 107 Sinclair, H. B.; *Carbohydrate Research*, **1970**, *12*, 150.
- 108 Nasi, R.; Pinto, B. M.; *Carbohydrate Research*, **2006**, *341*, 2305.
- 109 Senthilkumar, P. M.; Aravind, A.; Baskaran, S.; *Tetraedron Letters*, **2007**, *48*, 1175.
- 110 Nicolau, K. C.; *et al.*, *Journal of American Chemical Society*, **1995**, *117*, 10239.
- 111 Zou, W.; Szarek, W. A. *Carbohydrate Research*, **1993**, *242*, 311.
- 112 Albright, J. D.; Goldman, L.; *Journal of American Chemical Society*, **1967**, *10*, 2416.
- 113 Eyrmedan, N. A.; *et al.*, *New Journal of Chemistry.*, **2010**, *34*, 1153.
- 114 Masaki, Y. *et al.*, *Thetraedron Letters*, **1992**, *33*, 5089.
- 115 Lei, Z.; *et al.*, *Tetraedron*, **2000**, *11*, 2899.
- 116 Janiak, A. M.; *et. al.*; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,**2003**, *11*, 1653.
- 117 Sarkar, S.; Sucheck, S. J. *Carbohydrate Research*, **2011**, *346*, 393.

- 118 Maggi, A. M. R. *European Journal of Organic Chemistry*; **2013**, *13*, 2683.
- 119 Virlovet, M.; *et al.*, *Adved Synthesis and Catalysis.*, **2010**, 352, 2657.
- 120 Blater, G.; Beau, J. M.; Jacquinet, J. C.; *Carbohydrate Research*, **1994**, *260*, 189.
- 121 Daly, R.; Scanlan, E. M; *Organic Biomolecular Chemistry*, **2013**, *11*, 8452.
- 122 Pazynina, G.; *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 8011.
- 123 Rho, Y. S; *et al.*, *synth. commun.*, **2004**, *34*, 3497.
- 124 Bajula, G.; *et. al.*, *Journal of Chemical Society*; **1960**, 904, 4678.
- 125 Kamst, E.; *et al.*, *Carbohydrate Research.*,**1999**, *321*, 176.
- 126 Sinclair, H. B.; *Carbohydrate research*, **1969**, *12*, 150.
- 127 Garneau, S.; *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2004**, *12*, 6473.
- 128 Senthilkumar, P. M.; *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 1175.
- 129 Ramarao, A. V.; *et al.*, *Journal of Chemical Society*, **1993**, *11*, 1255.
- 130 Haslegrave, J. A; *et al.*, *Tetraedron Letters*, **1979**, *24*, 2279.
- 131 Hirano, S.; *Carbohydrate Research*, 1971, *16*, 229.
- 132 Janiak, M. A.; *et al.*, *Bioorganic & medicinal chemistry*, **2013**, *11*, 1653.
- 133 Cai, Y.; *et al.*, *Organic Letters*, **2005**, *7*, 4021.

ANEXOS

Anexo 1. Espectros de RMN e no infravermelho do capítulo 1

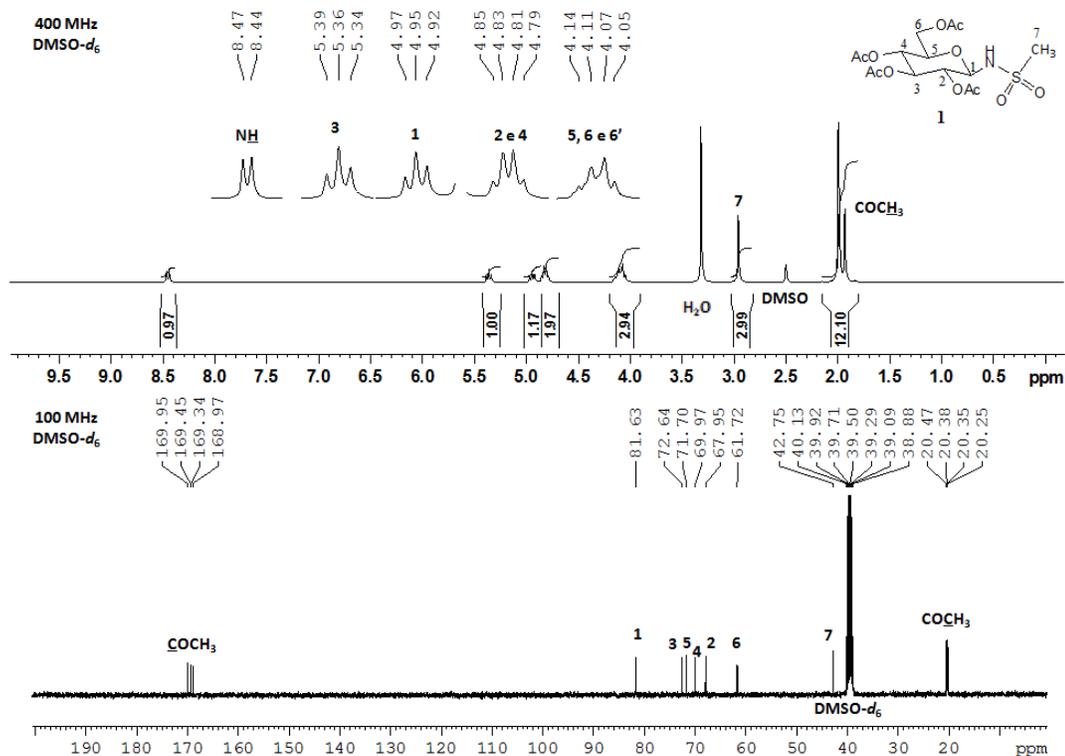


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz) e de ^{13}C (a 100 MHz) de **1** ($\text{DMSO-}d_6$).

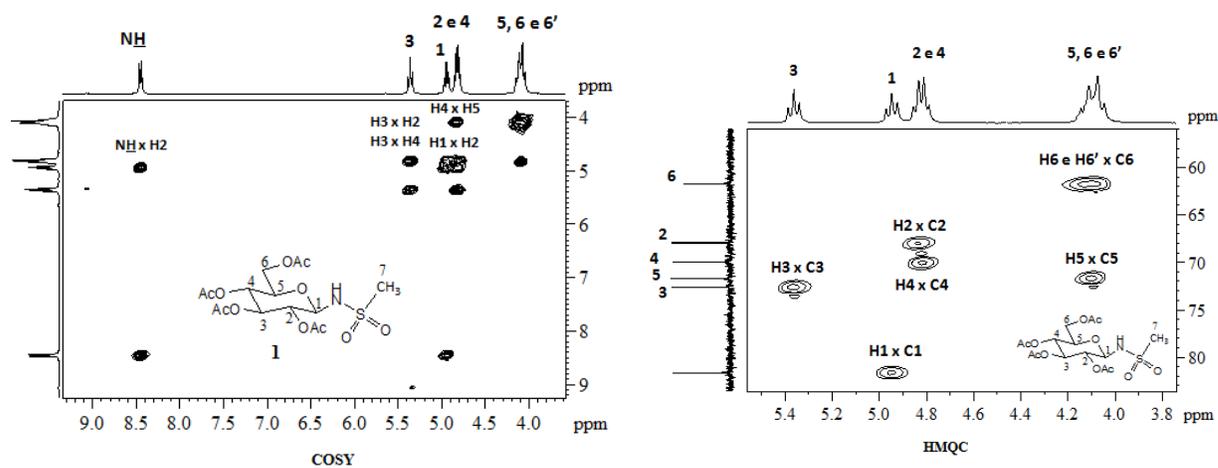


Figura 2. Mapas de contornos COSY e HMQC parciais de **1** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).

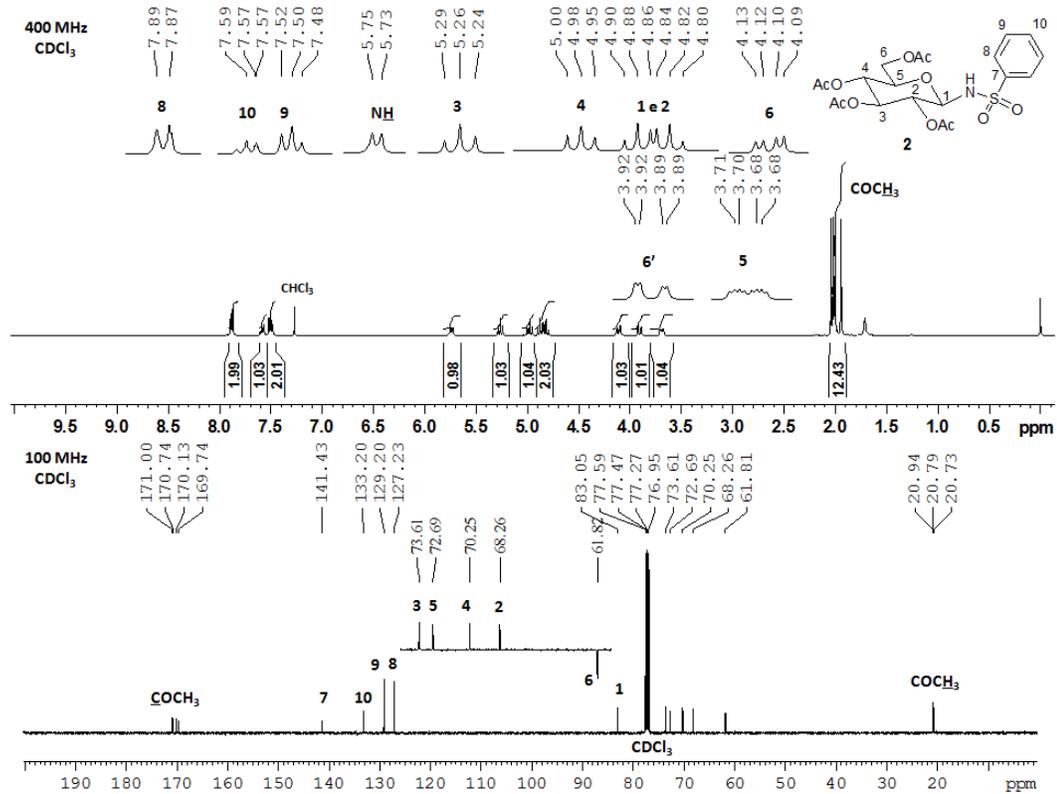


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de **2** (CDCl_3).

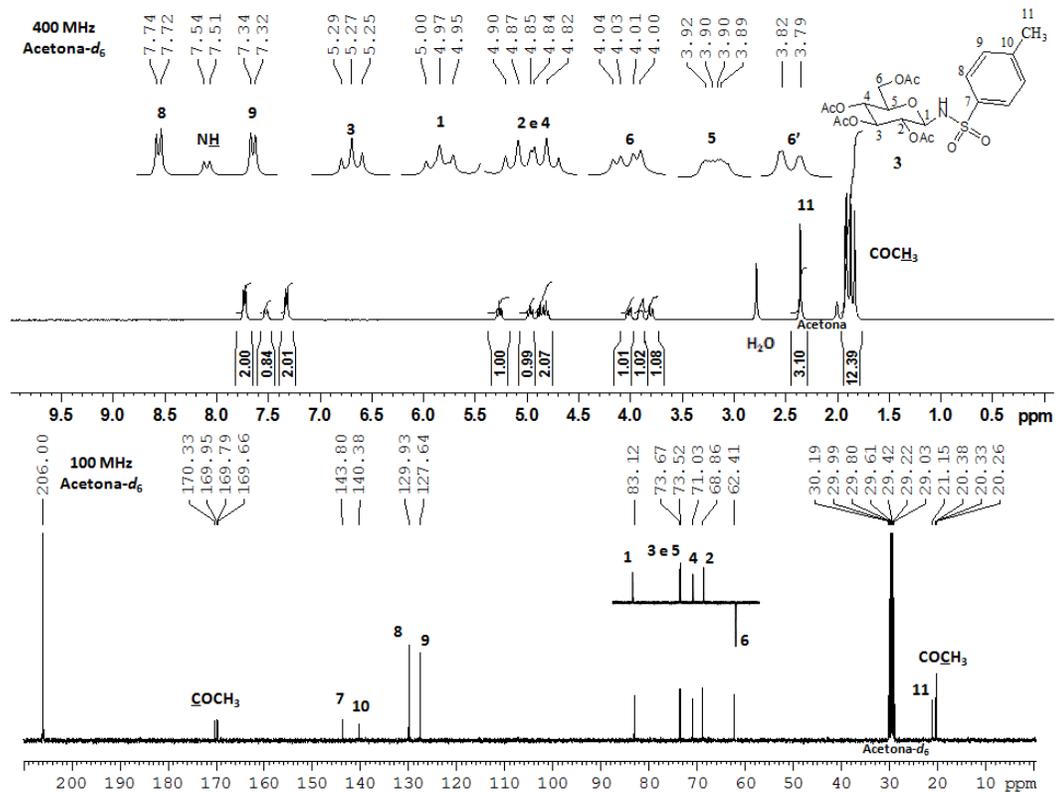


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de **3** (acetona- d_6).

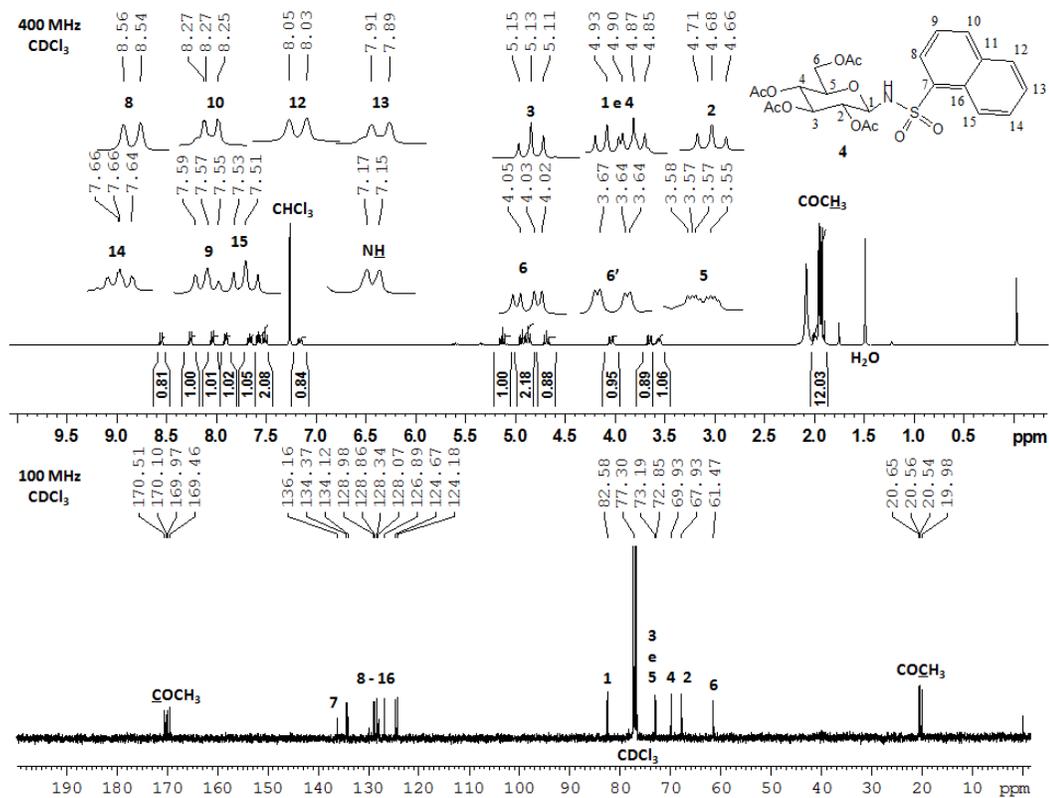


Figura 5. Espectro de RMN de ¹H (a 400 MHz), de ¹³C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de 4 (CDCl₃).

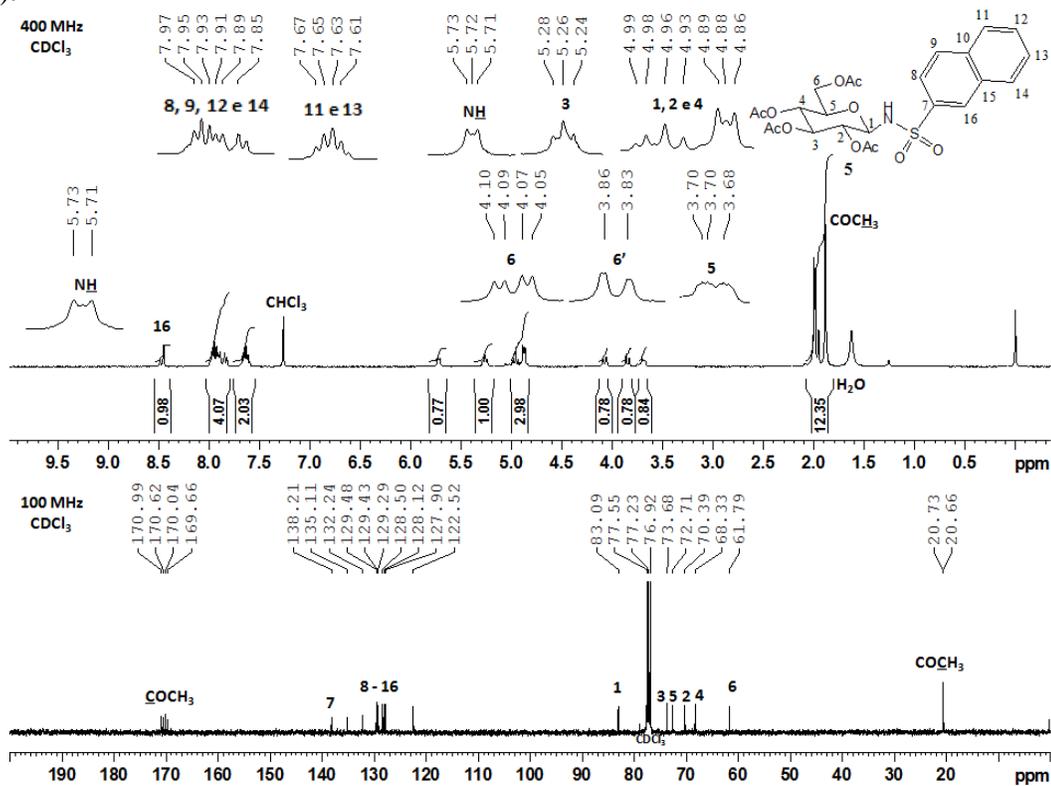


Figura 6. Espectro de RMN de ¹H (a 400 MHz), de ¹³C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de 5 (CDCl₃).

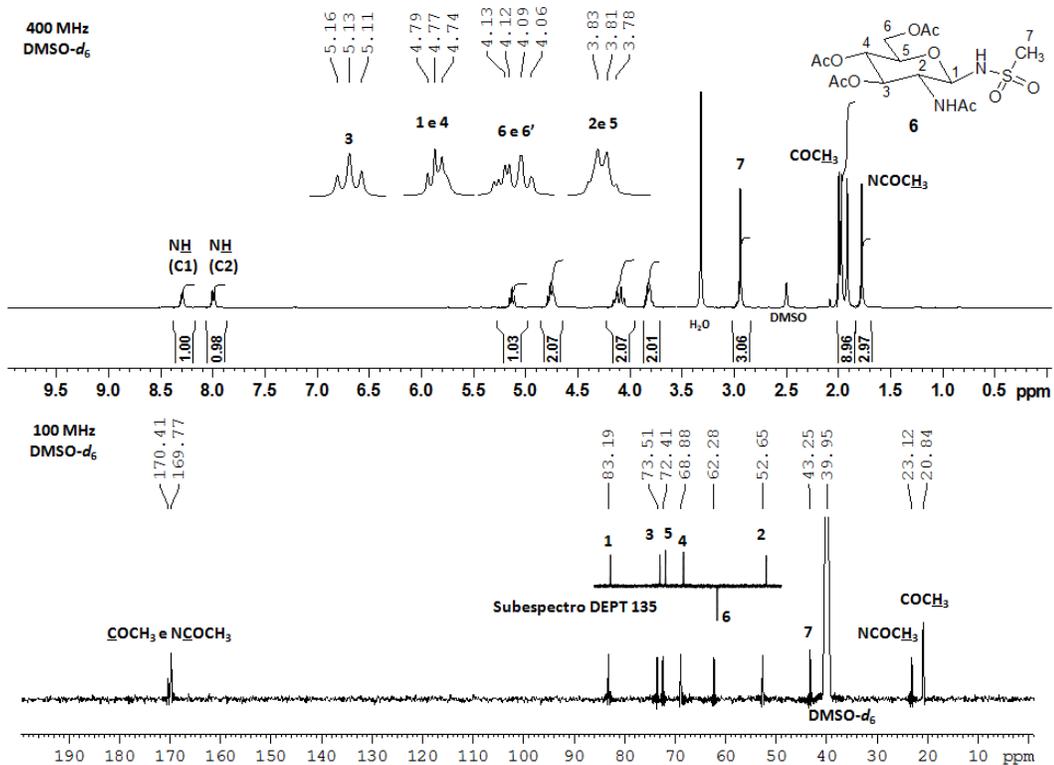


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de **6** (DMSO- d_6).

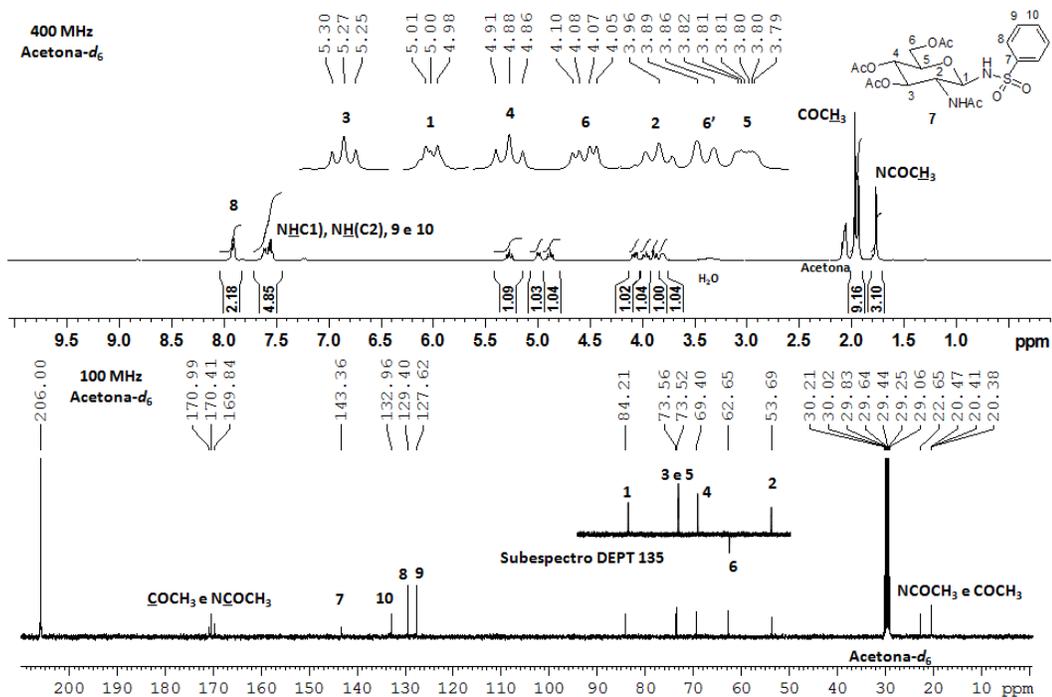


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de **7** (acetona- d_6).

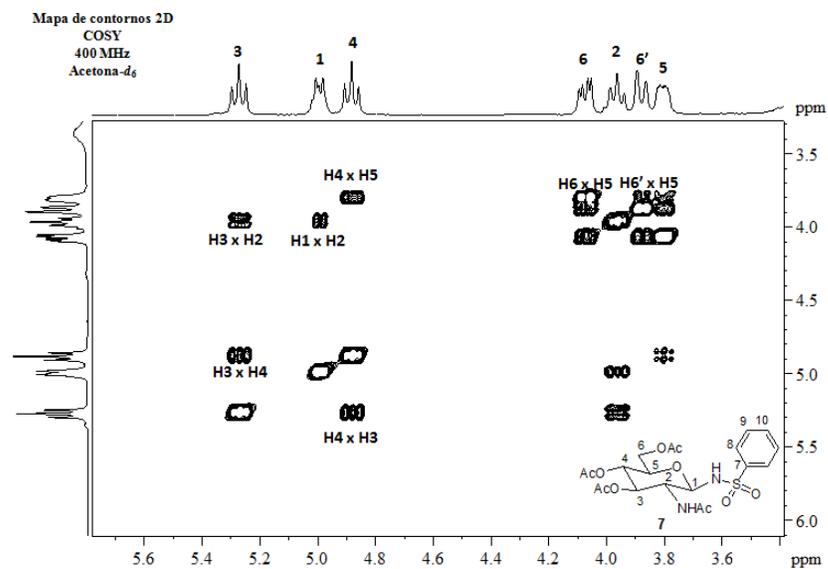


Figura 9. Mapas de contornos COSY parcial de **7** (acetona- d_6 , 400 MHz).

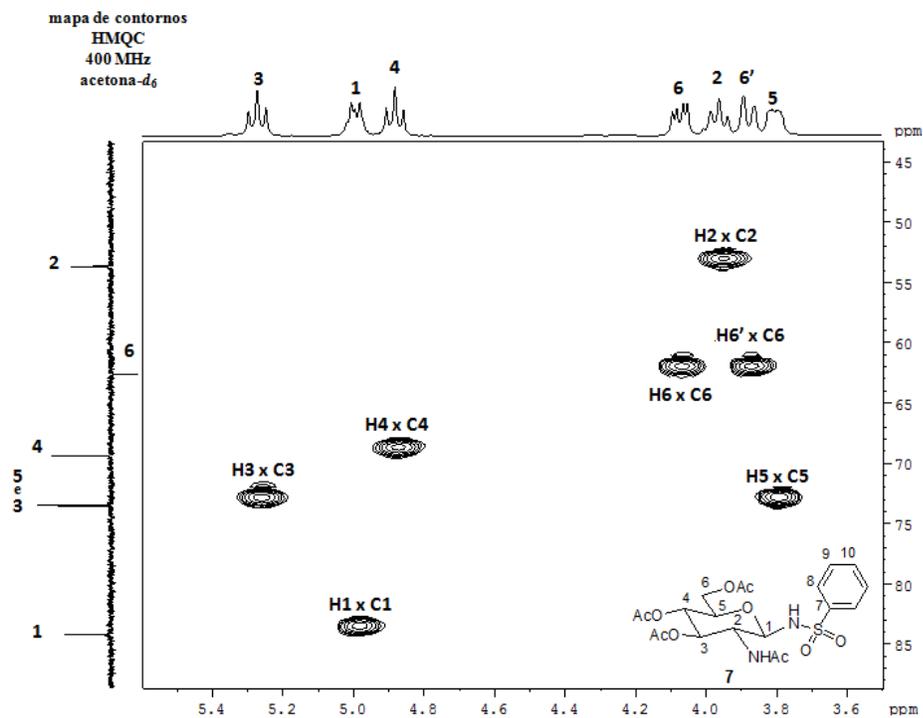


Figura 10. Mapas de contornos 2D HMQC parcial de **7** (acetona- d_6 , 400 MHz).

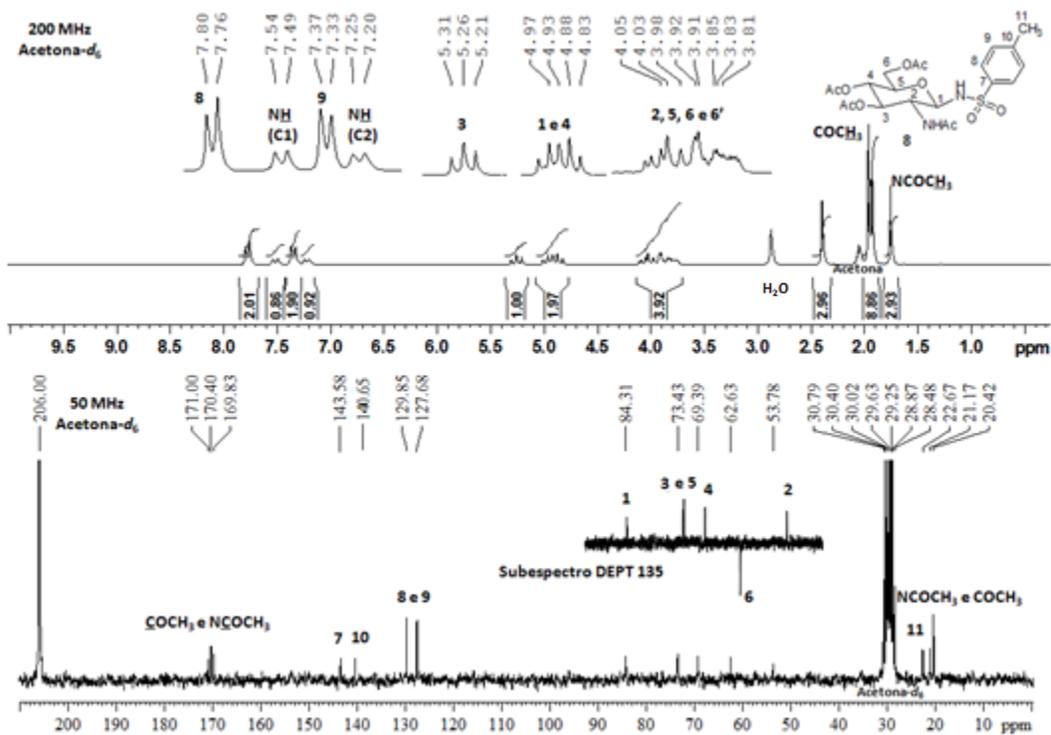


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (a 200 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (a 50 MHz) de **8** (acetona- d_6).

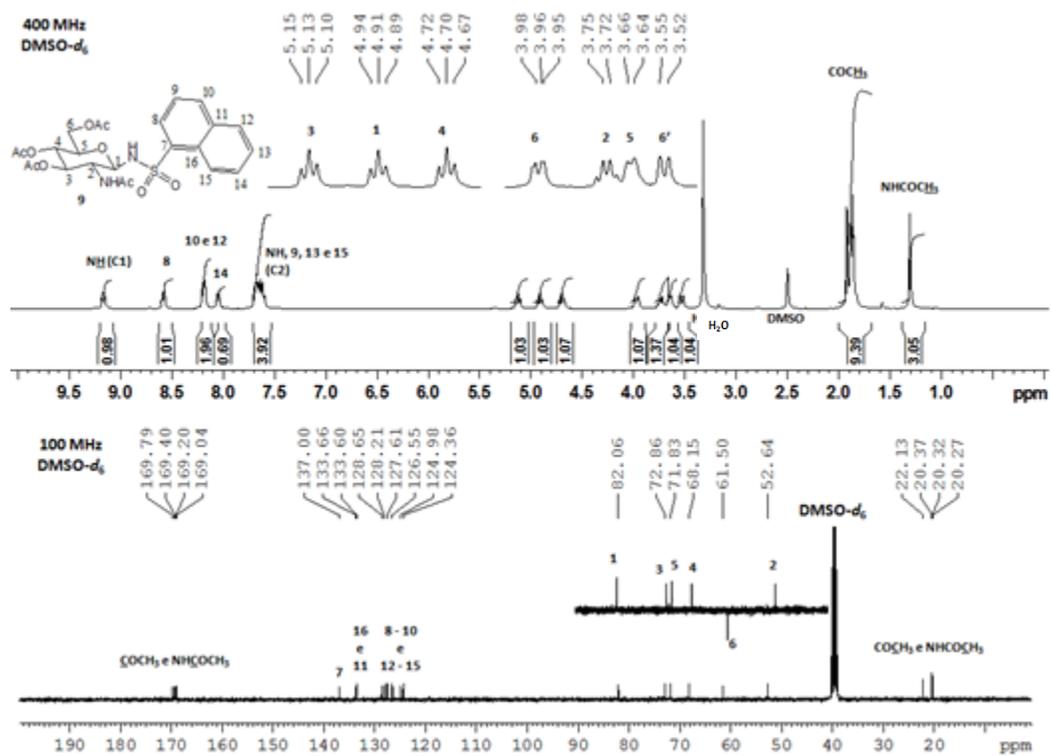


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de **9** (acetona- d_6).

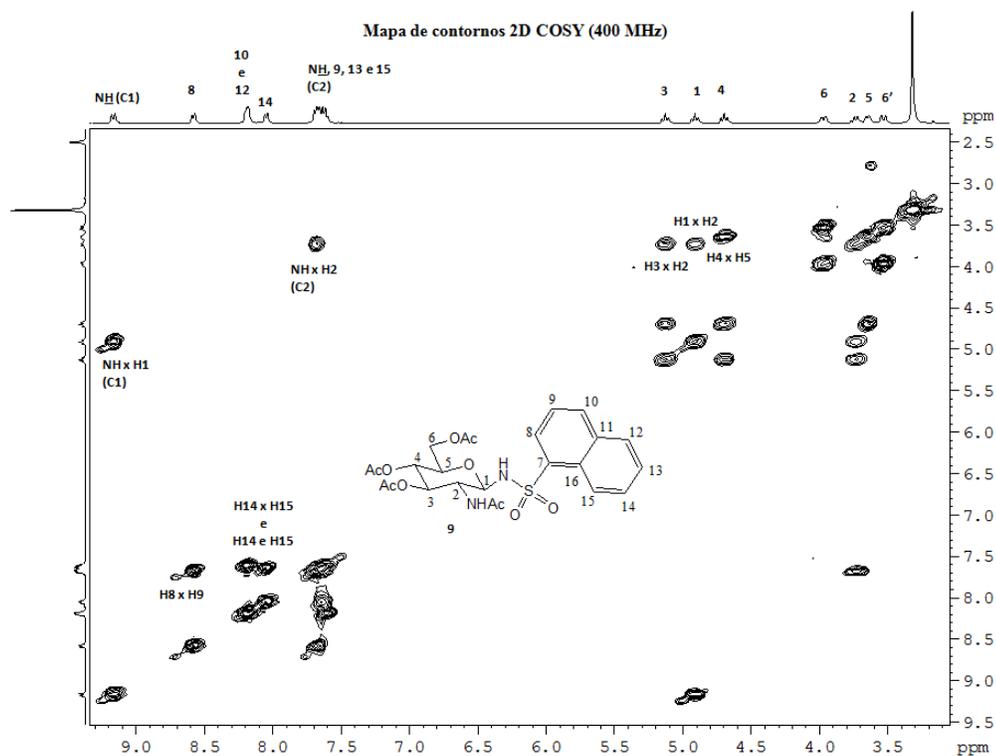


Figura 13. Mapas de contornos COSY de 9 (DMSO- d_6 , 400 MHz).

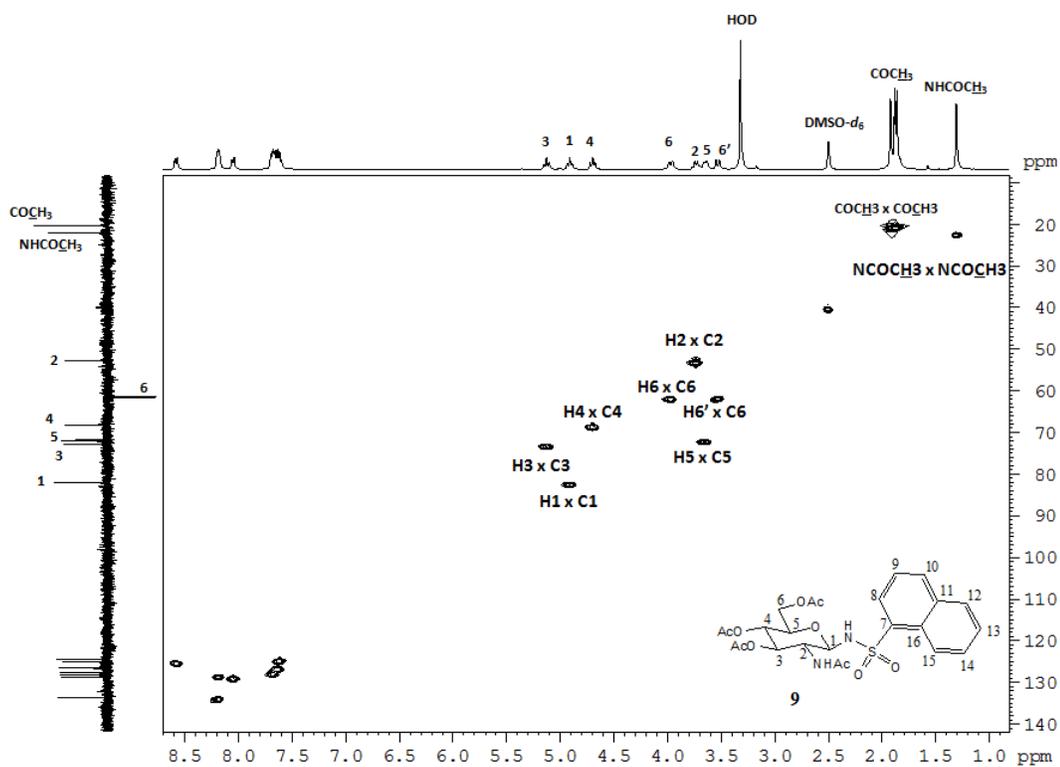


Figura 14. Mapas de contornos HMQC de 9 (DMSO- d_6 , 400 MHz).

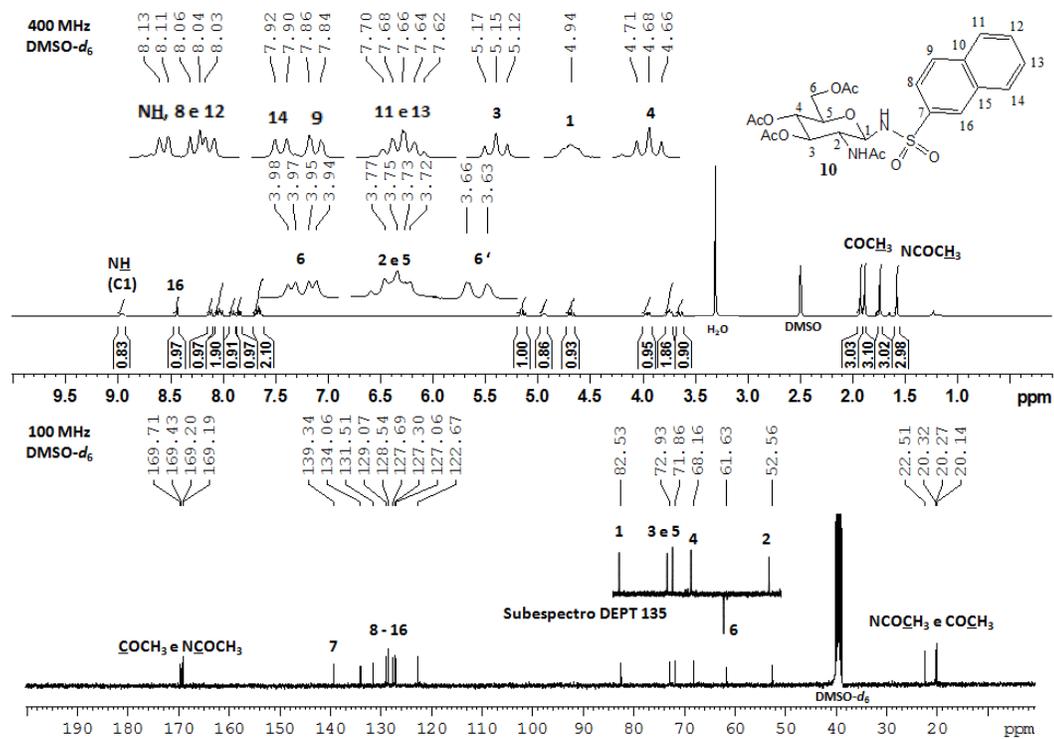


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de **10** ($\text{DMSO}-d_6$).

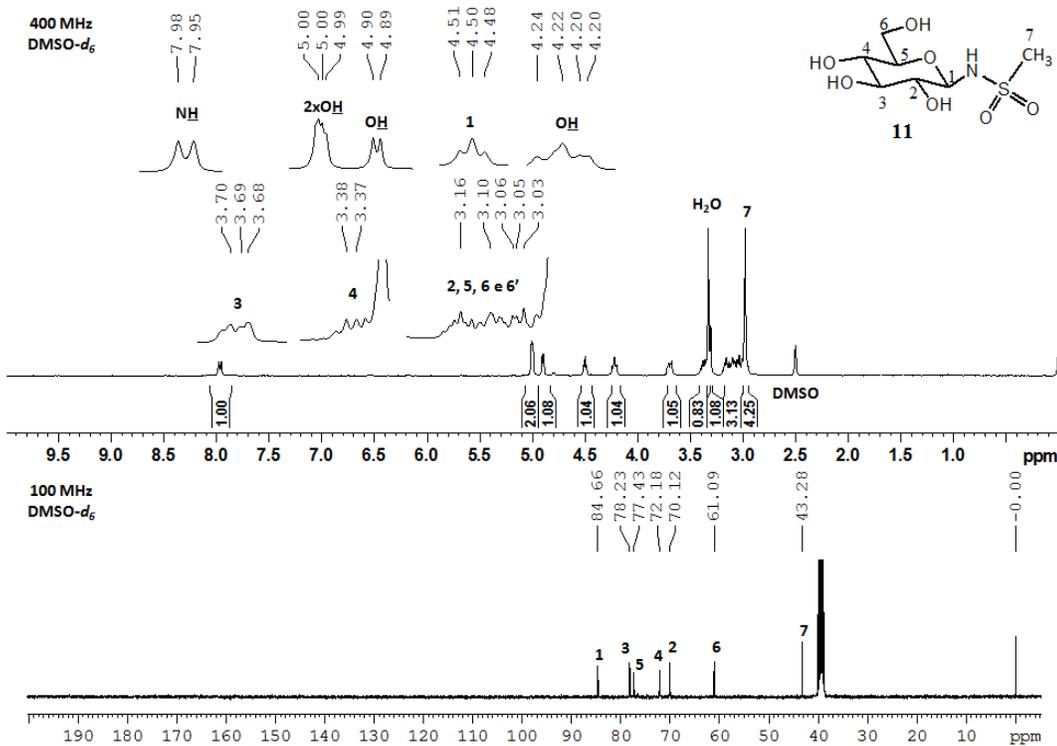


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz) e de ^{13}C (a 100 MHz) de **11** ($\text{DMSO}-d_6$).

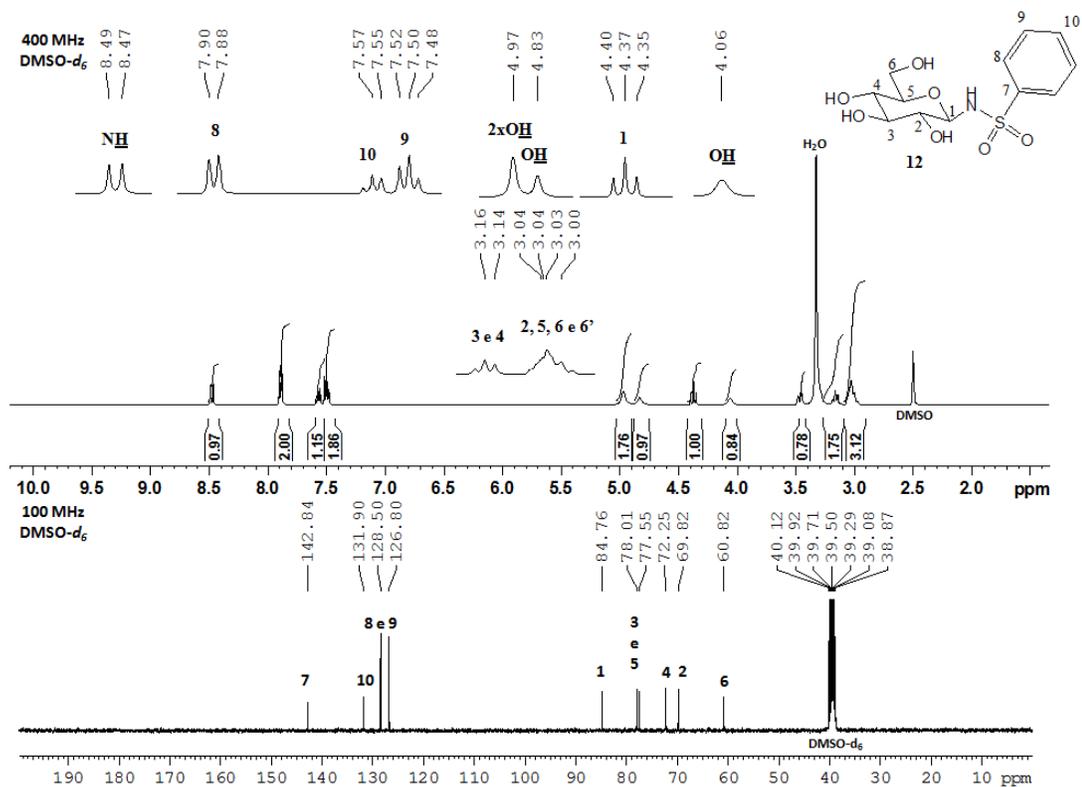


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz) e de ^{13}C (a 100 MHz) de **12** (DMSO- d_6).

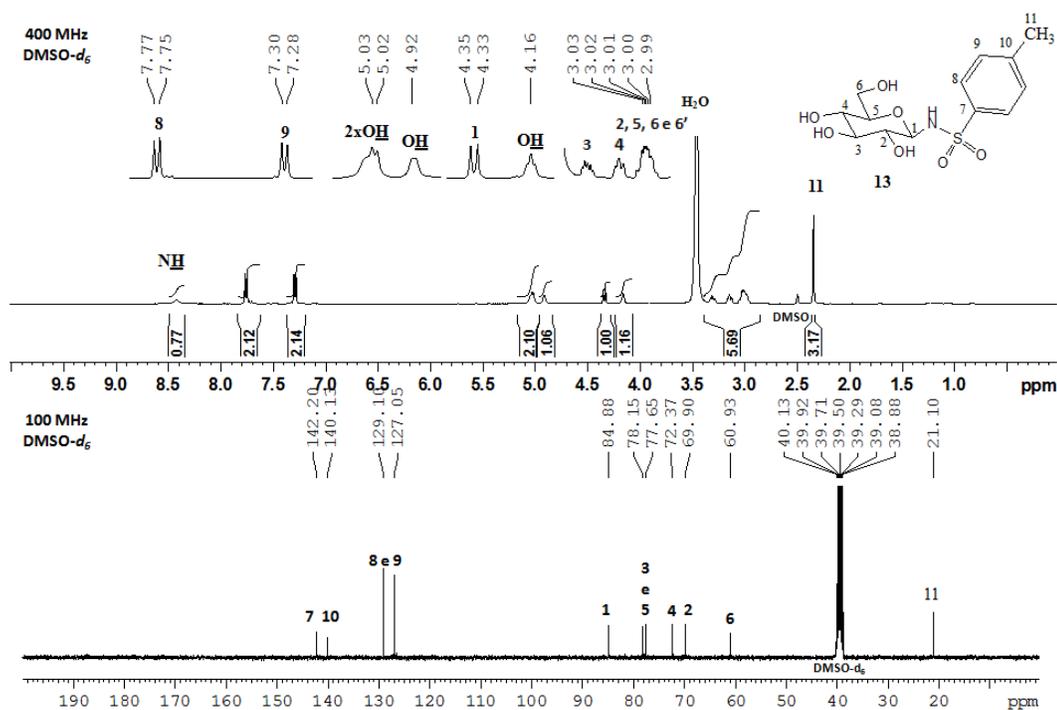


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz) e de ^{13}C (a 100 MHz) de **13** (DMSO- d_6).

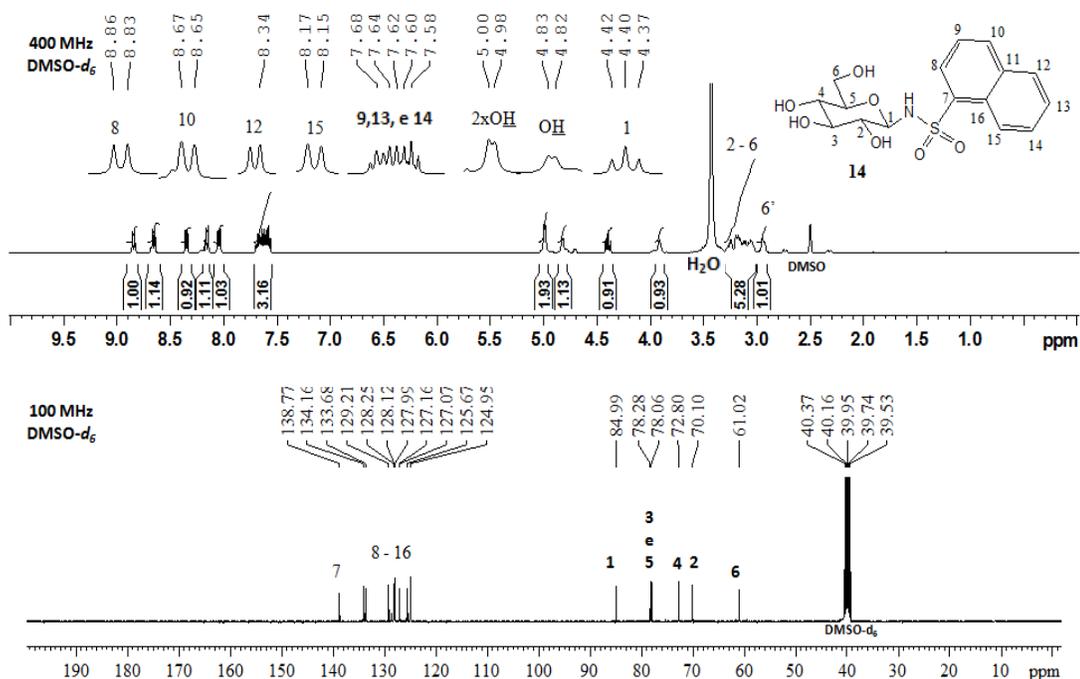


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz) e de ^{13}C (a 100 MHz) de **14** (DMSO- d_6).

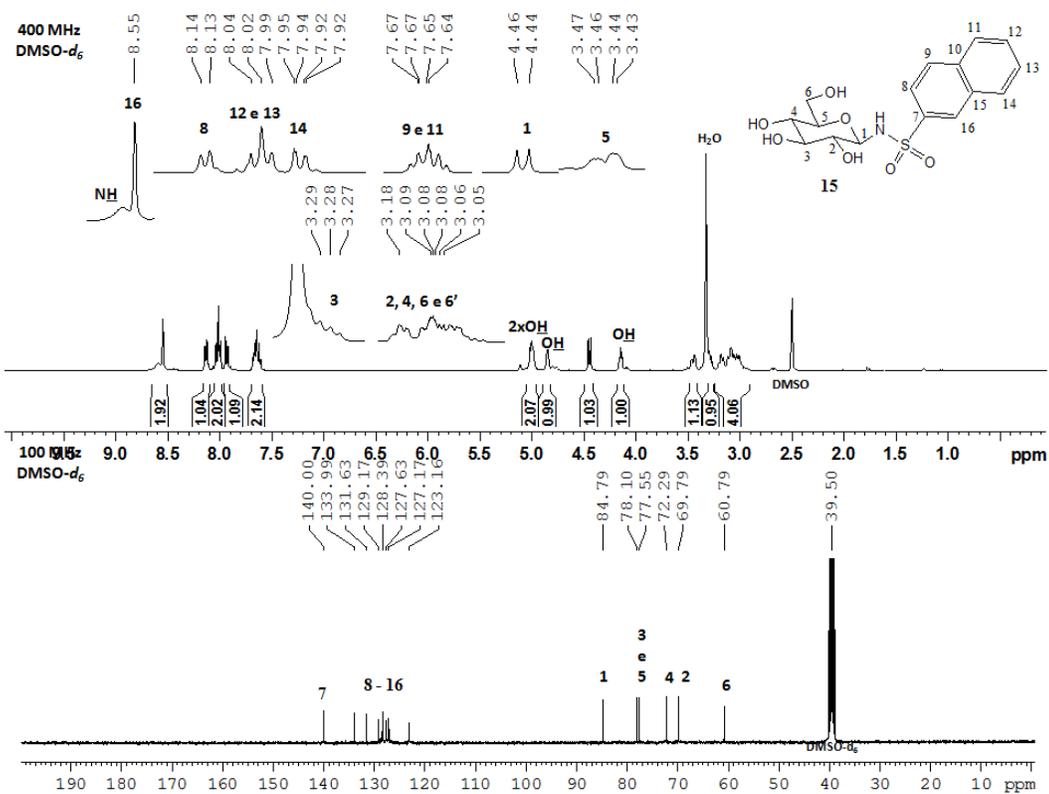


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz) e de ^{13}C (a 100 MHz) de **15** (DMSO- d_6).

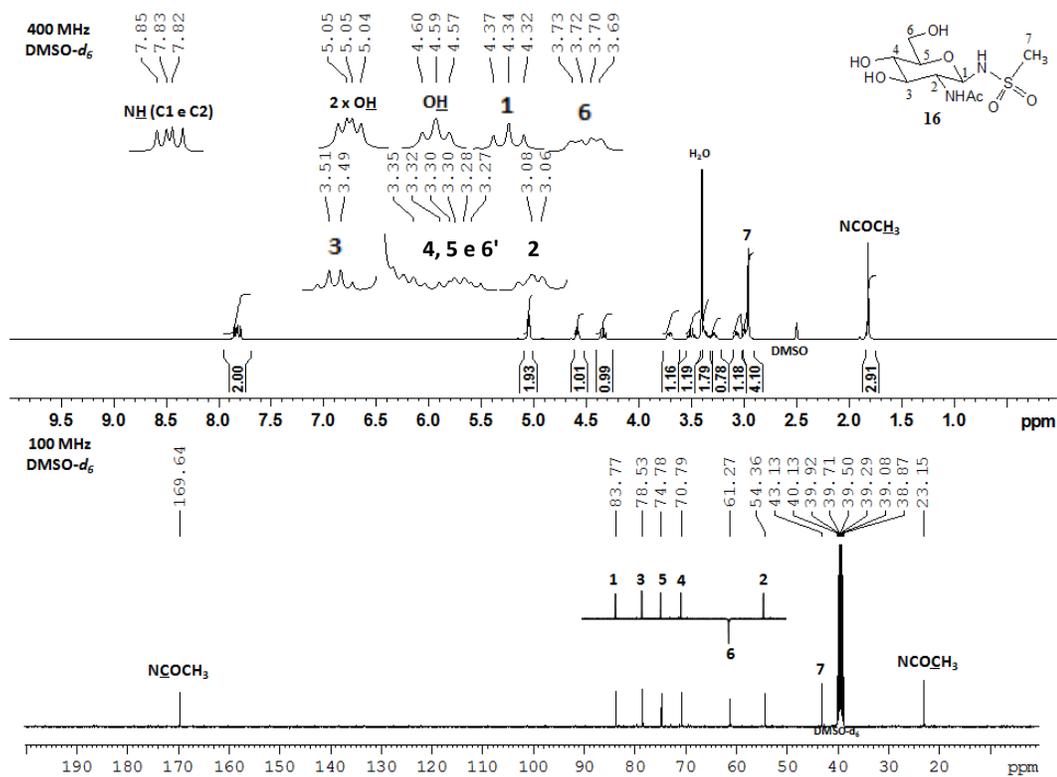


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de **16** ($\text{DMSO}-d_6$).

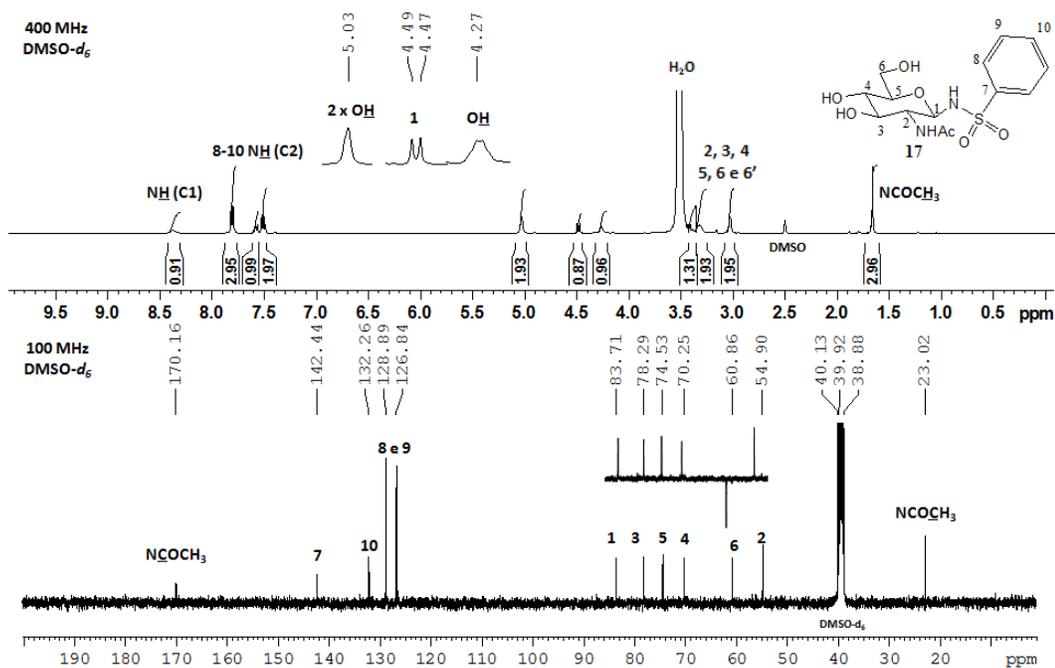


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de **17** ($\text{DMSO}-d_6$).

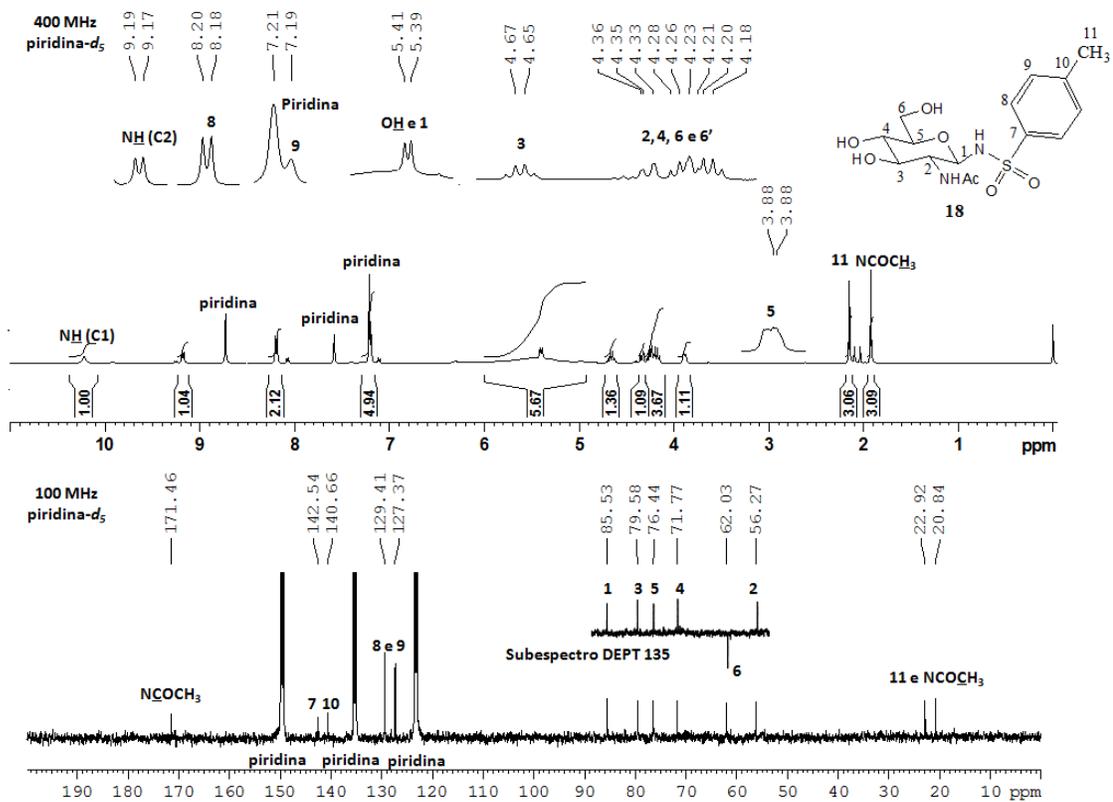


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de **18** (piridina- d_5).

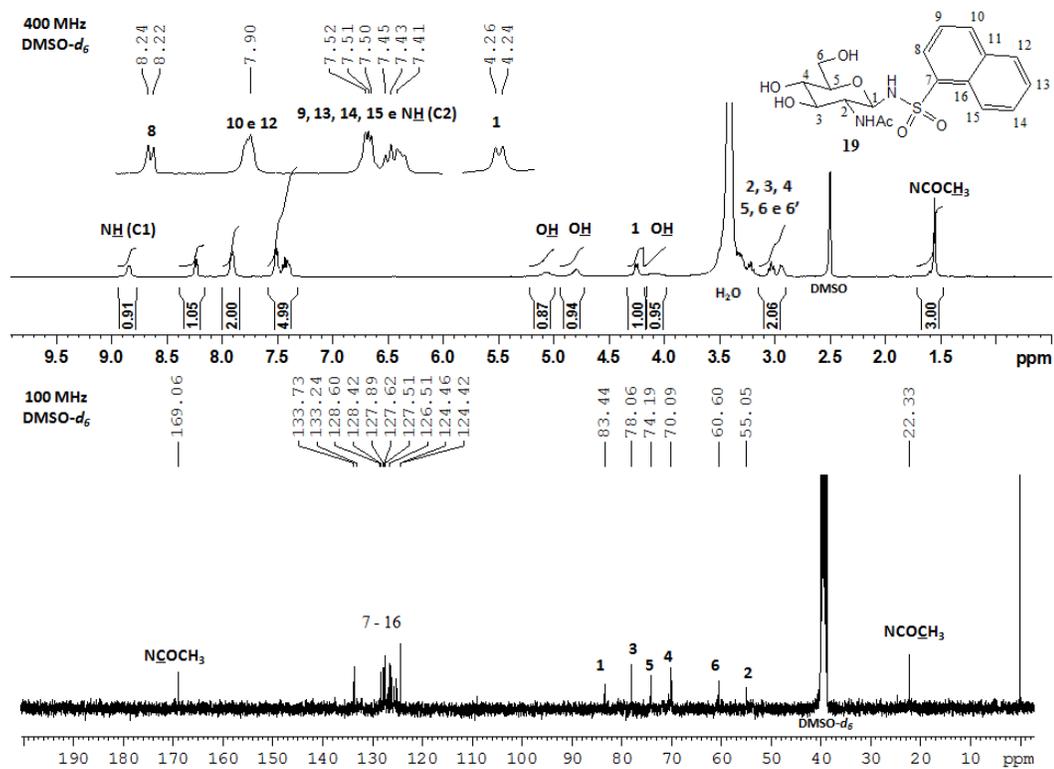


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz) e de ^{13}C (a 100 MHz) de **19** (DMSO- d_6).

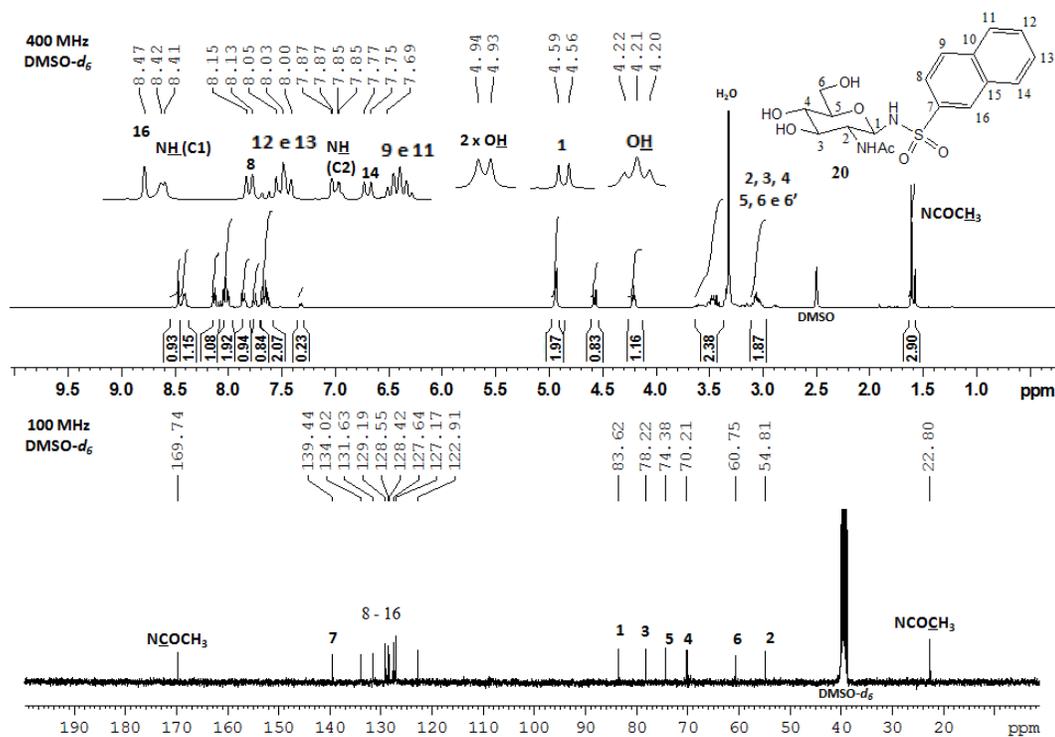


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H (a 400 MHz) e de ¹³C (a 100 MHz) de **20** (DMSO-*d*₆).

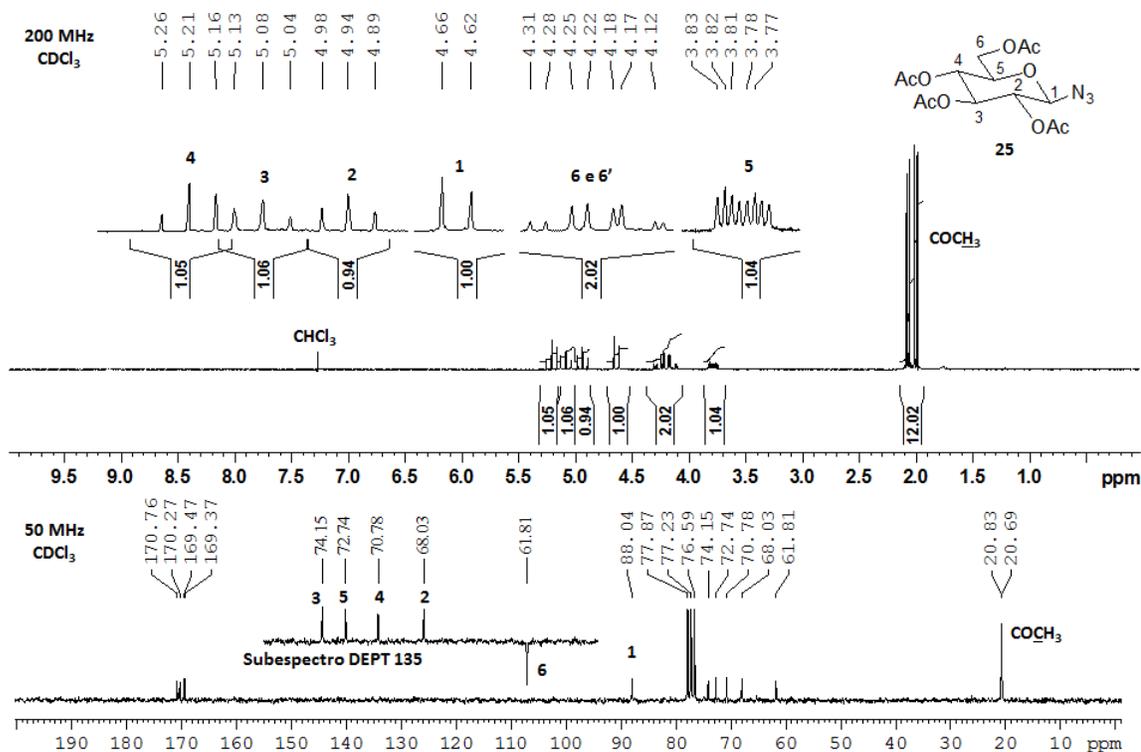


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H (a 200 MHz), de ¹³C e subspectro DEPT 135 parcial (a 50 MHz) de **25** (CDCl₃).

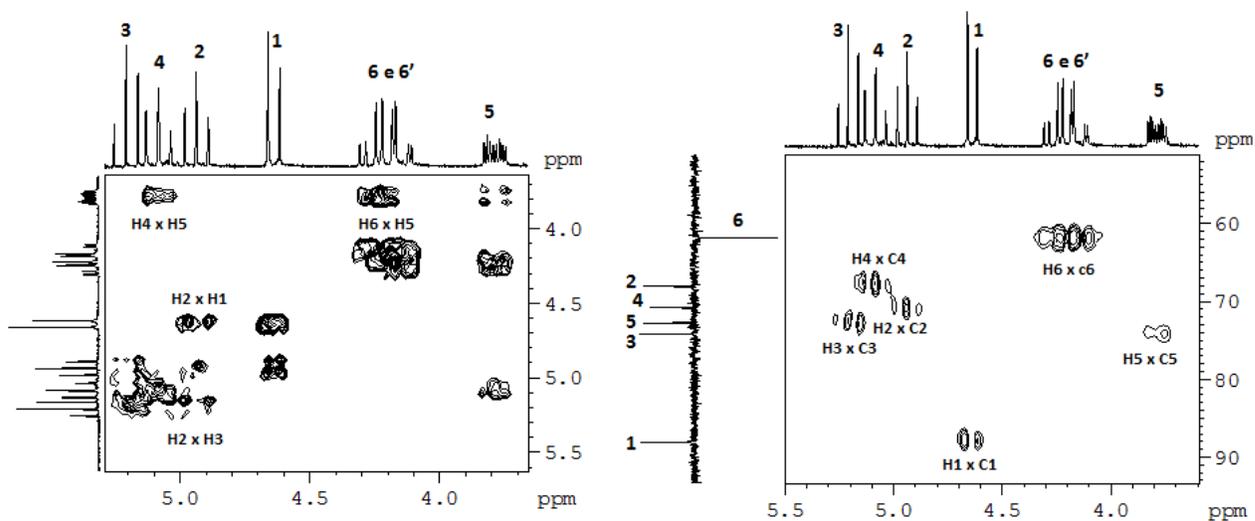


Figura 28. Mapas de contornos COSY e HMBC parciais de **25** (CDCl_3 , 200 MHz).

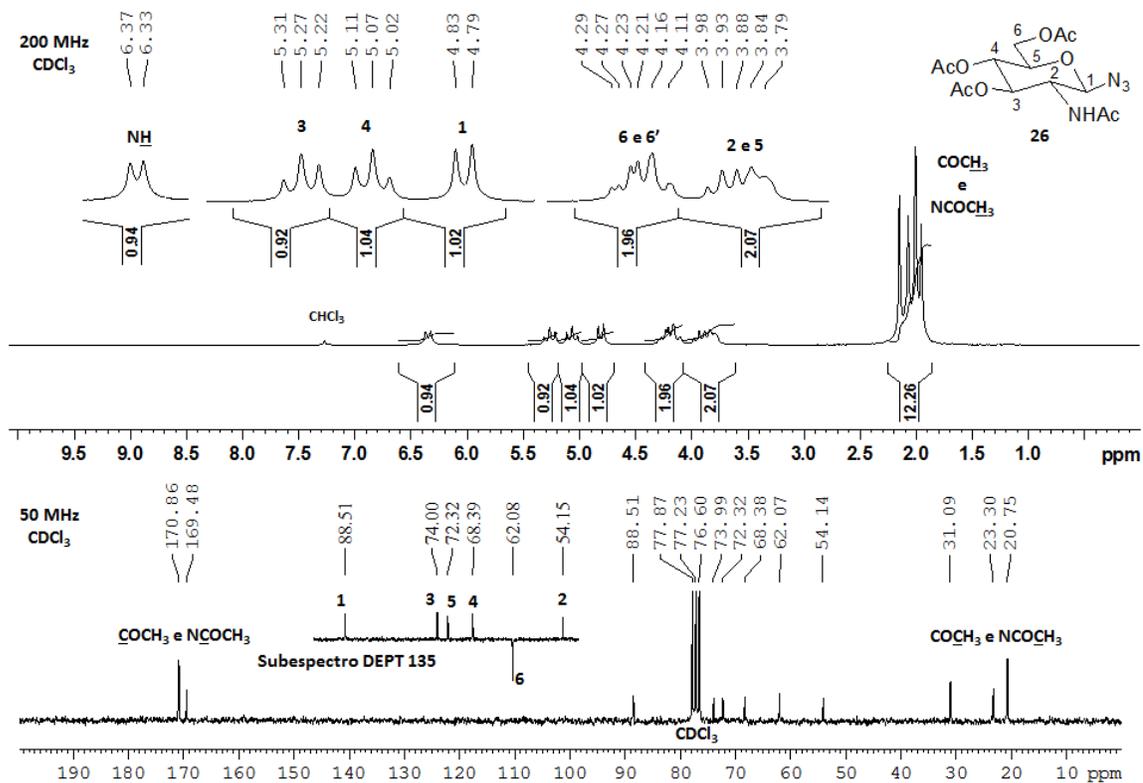


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H (a 200 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (a 50 MHz) de **26** (CDCl_3)

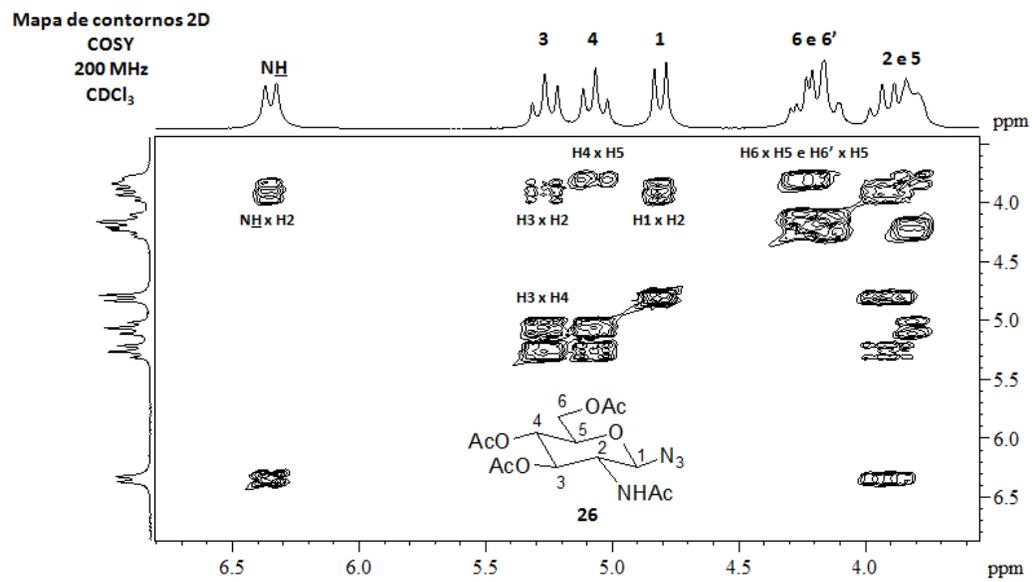


Figura 30. Mapas de contornos COSY parcial de **26** (CDCl₃, 200 MHz).

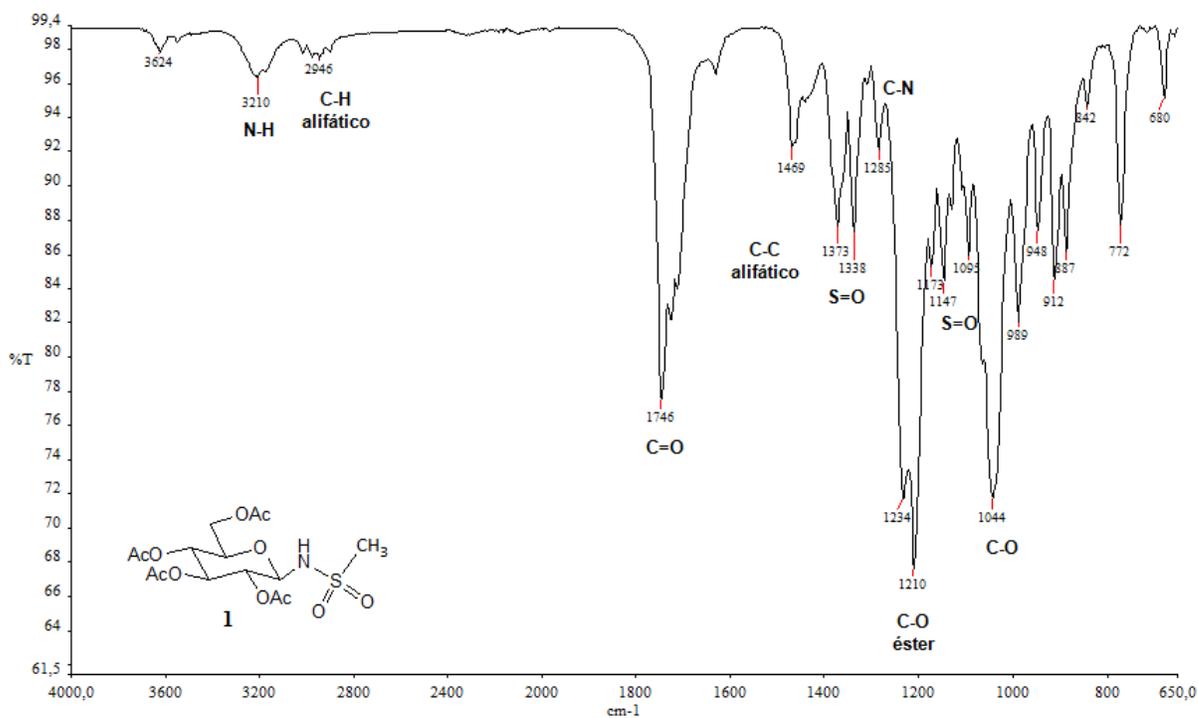


Figura 31. Espectro no infravermelho de 1.

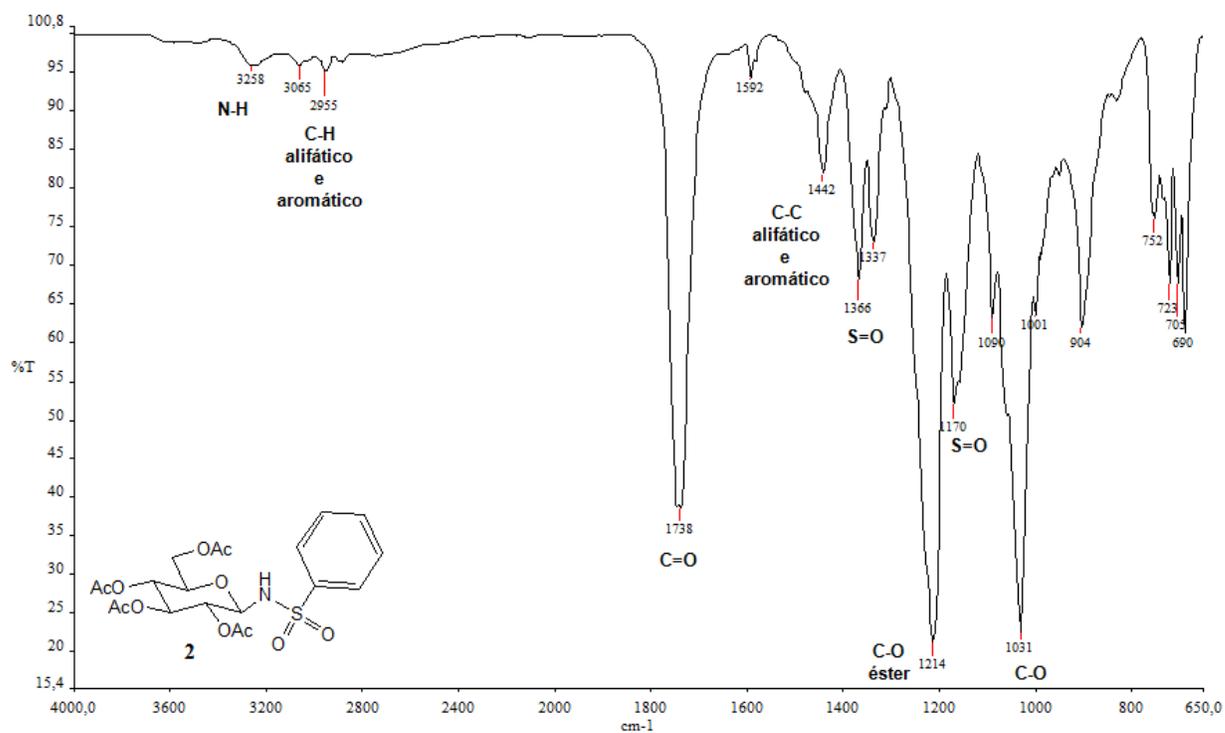


Figura 32. Espectro no infravermelho de 2.

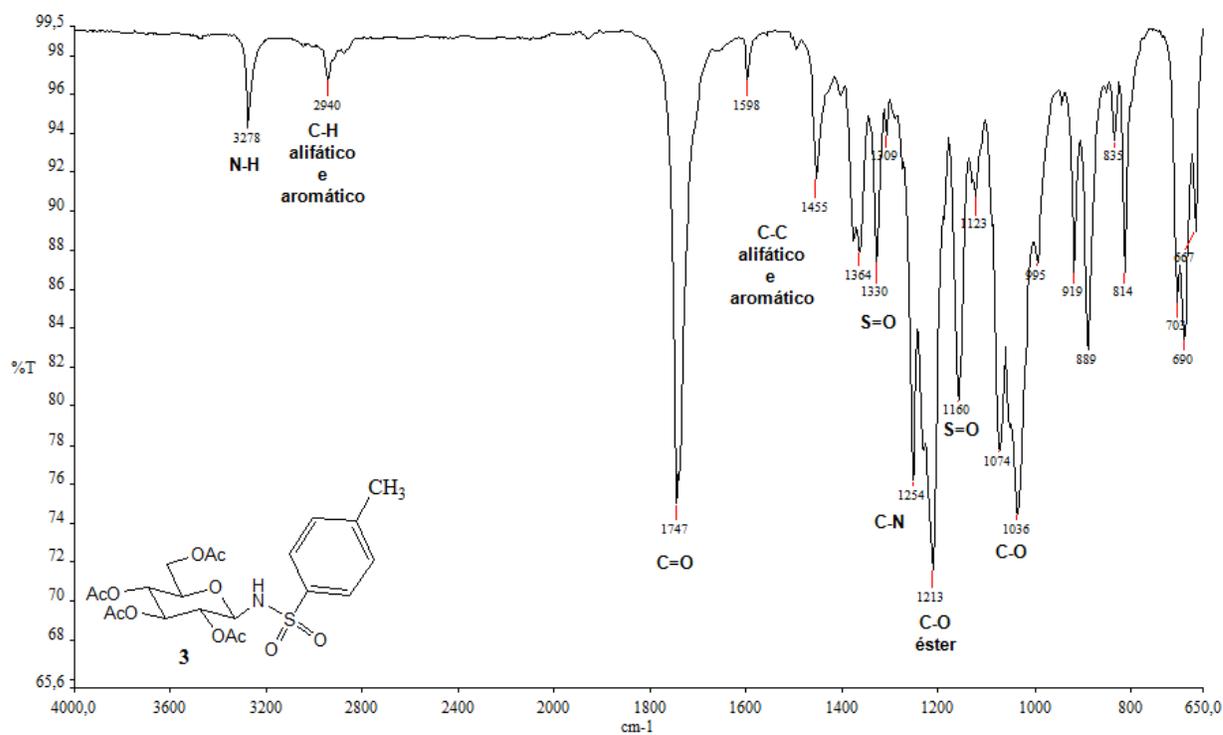


Figura 33. Espectro no infravermelho de 3.

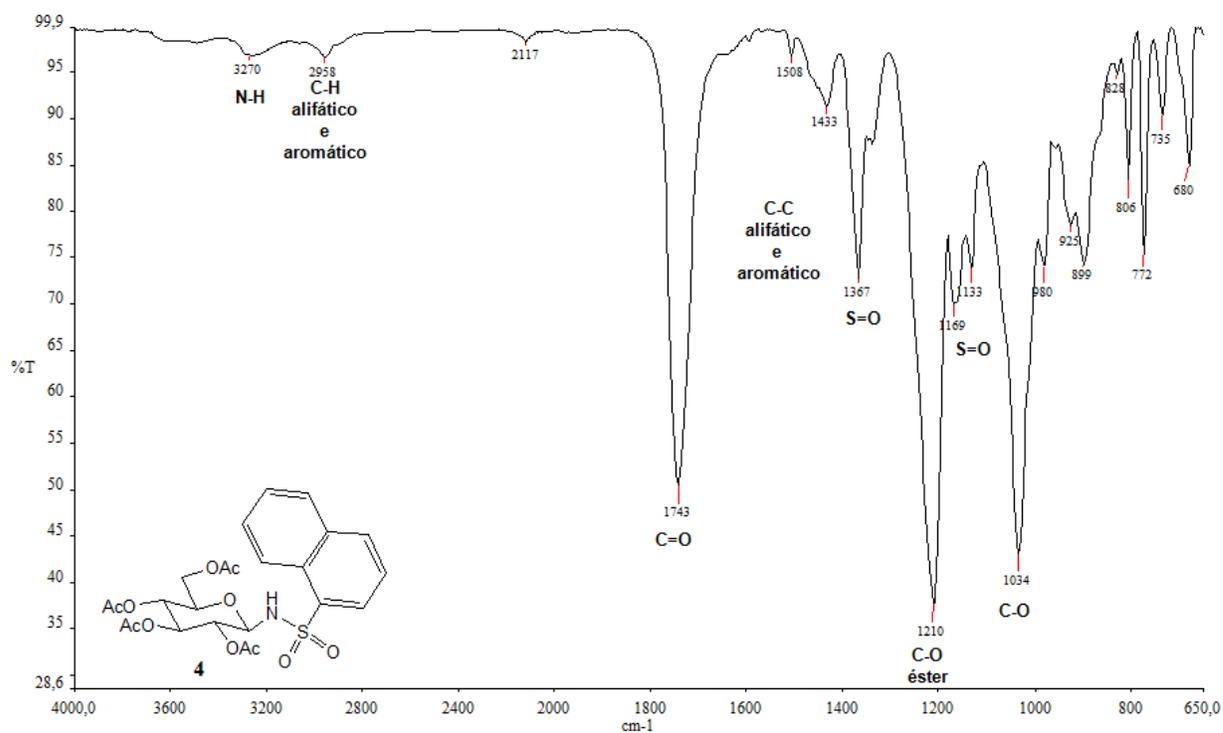


Figura 34. Espectro no infravermelho de 4.

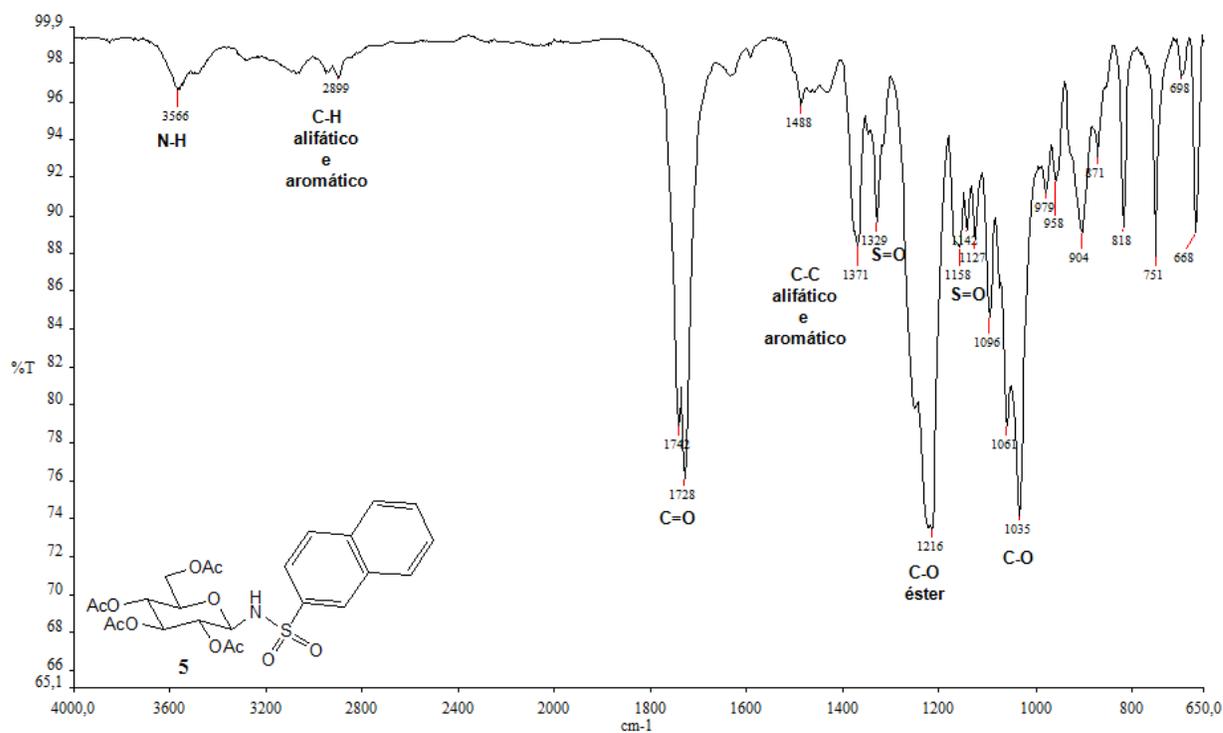


Figura 35. Espectro no infravermelho de 5.

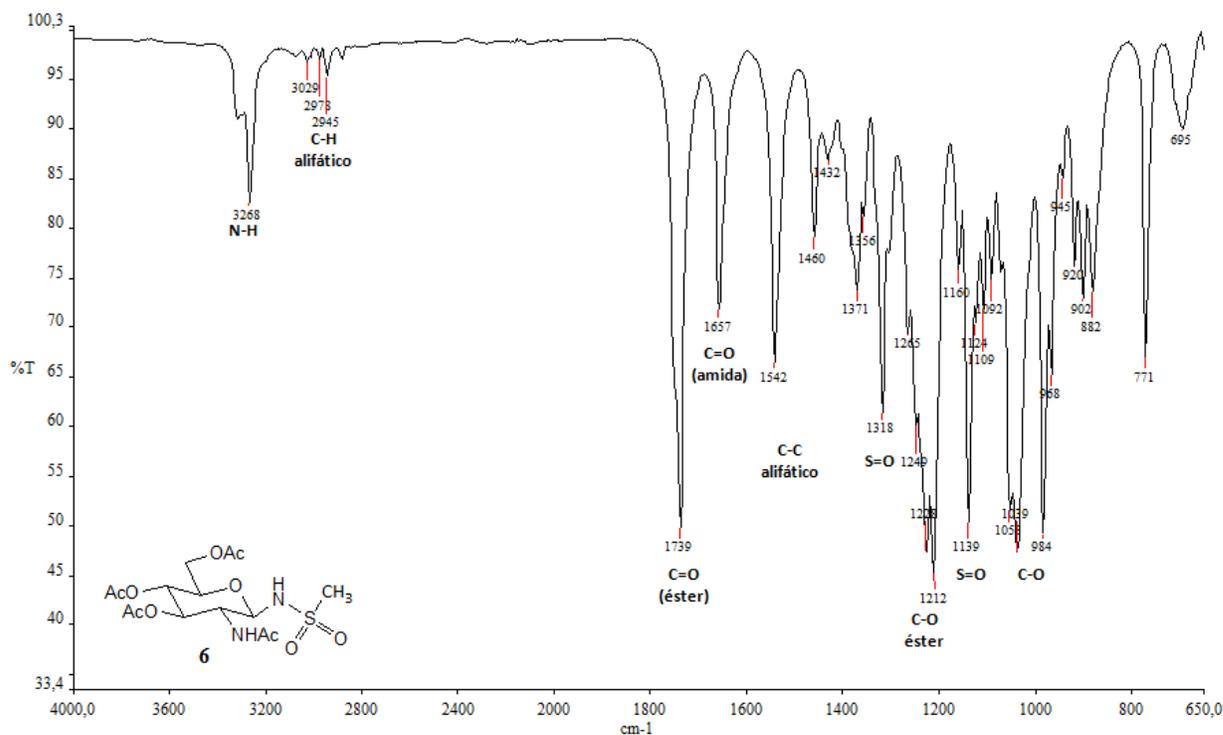


Figura 36. Espectro no infravermelho de 6.

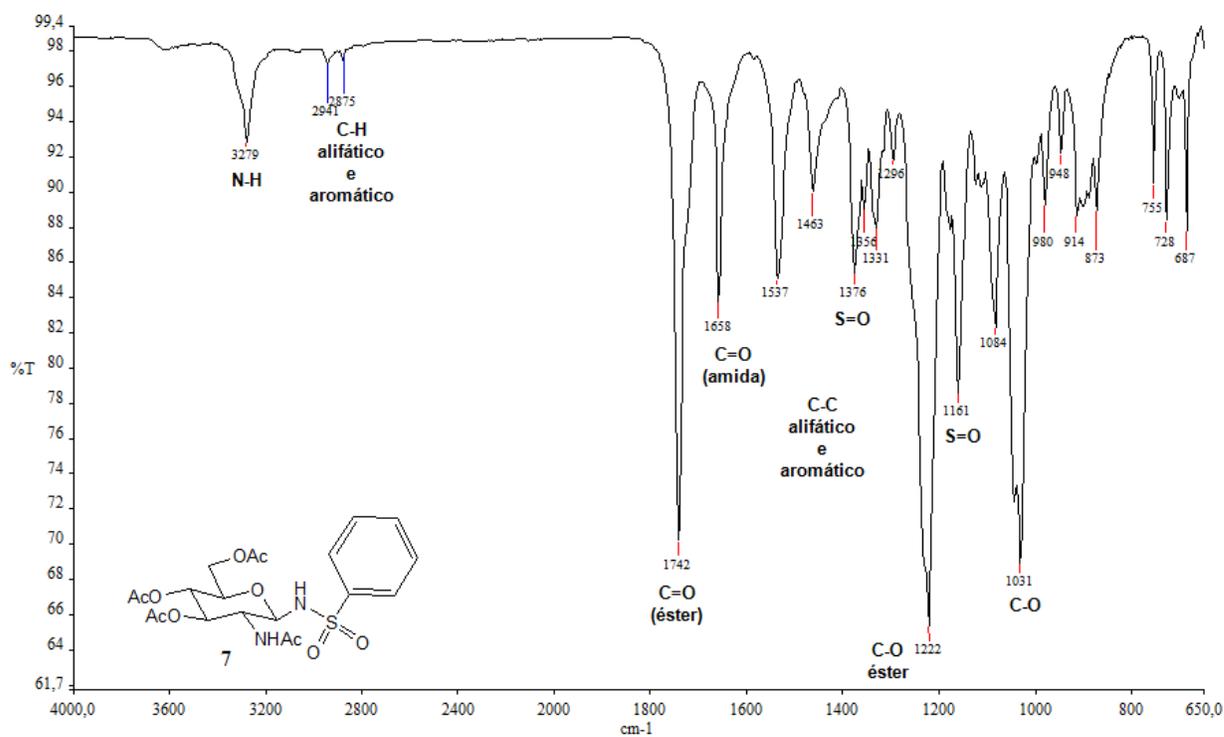


Figura 37. Espectro no infravermelho de 7.

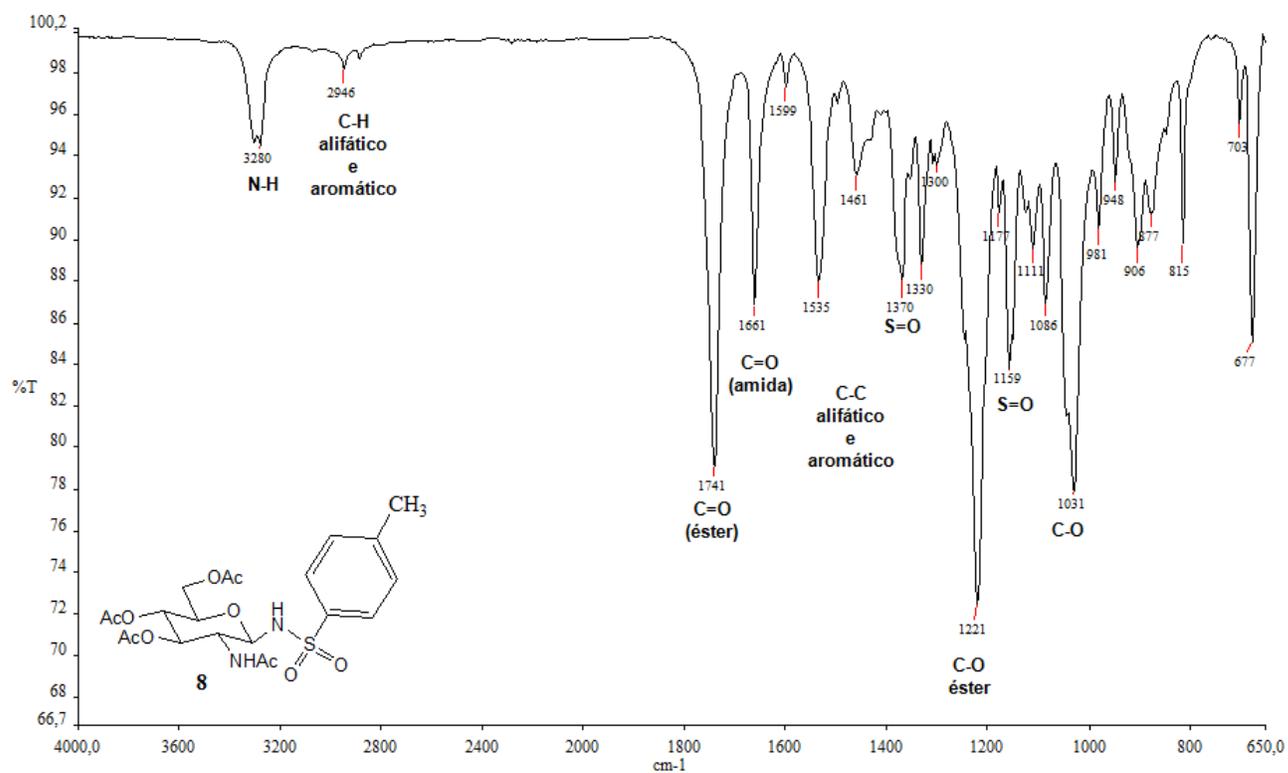


Figura 38. Espectro no infravermelho de 8.

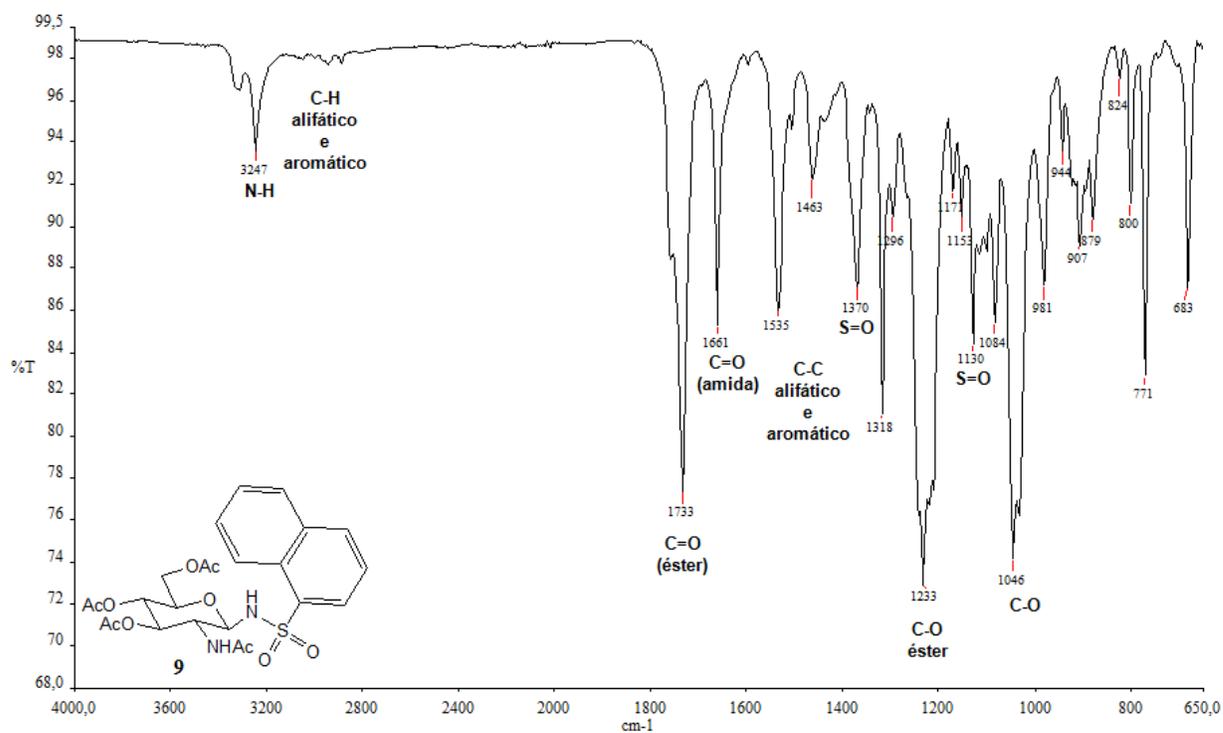


Figura 39. Espectro no infravermelho de 9.

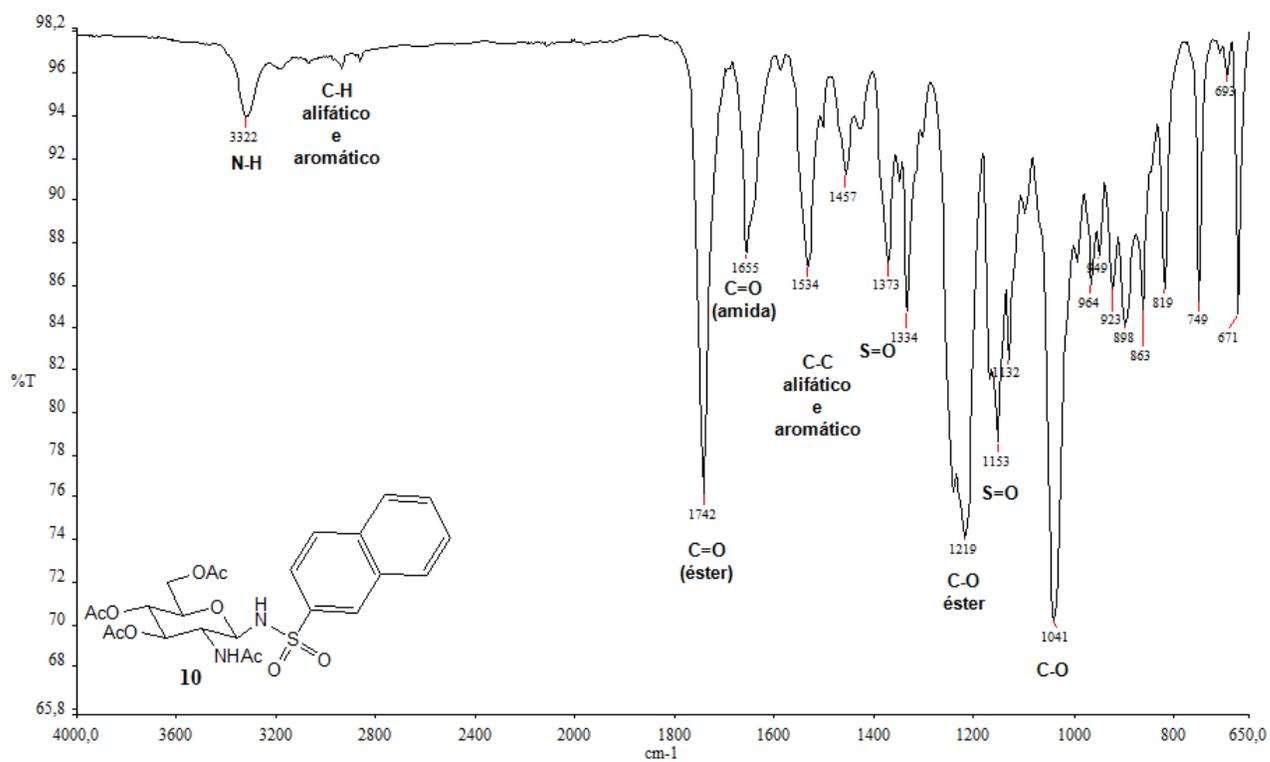


Figura 40. Espectro no infravermelho de 10.

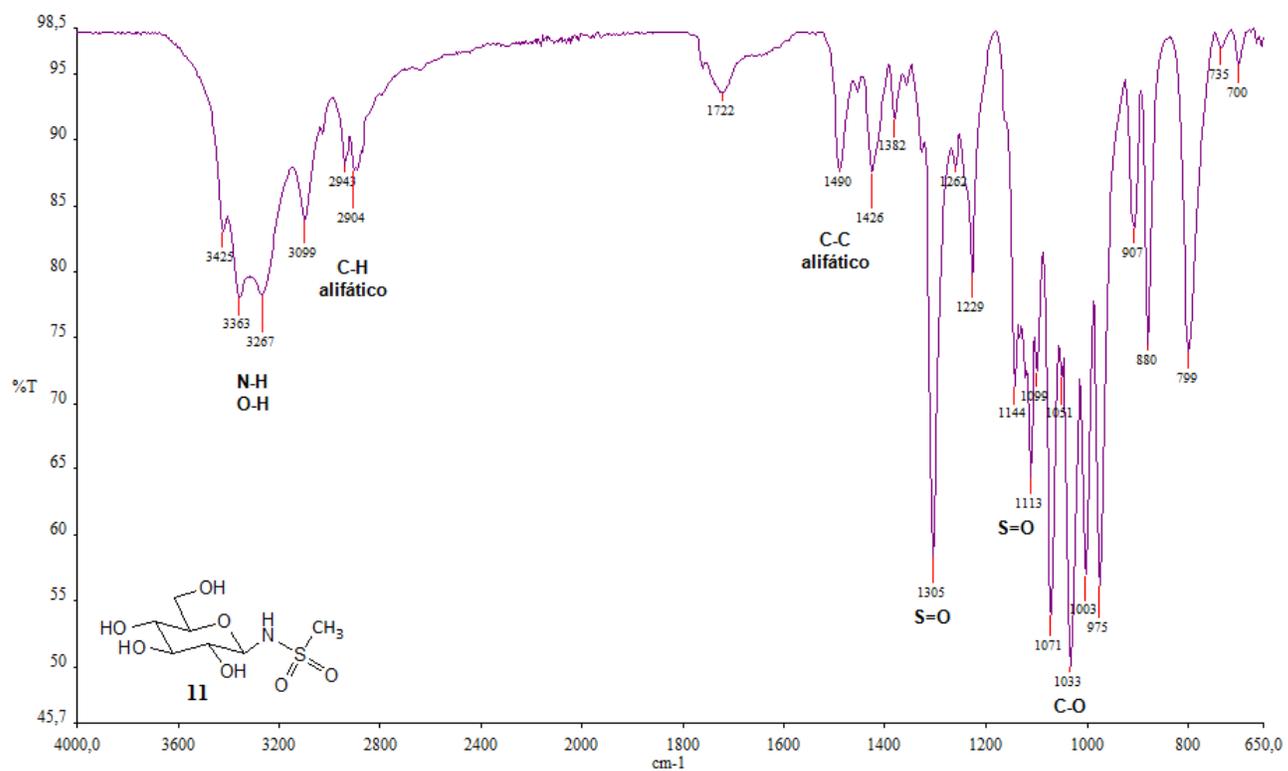


Figura 41. Espectro no infravermelho de 11.

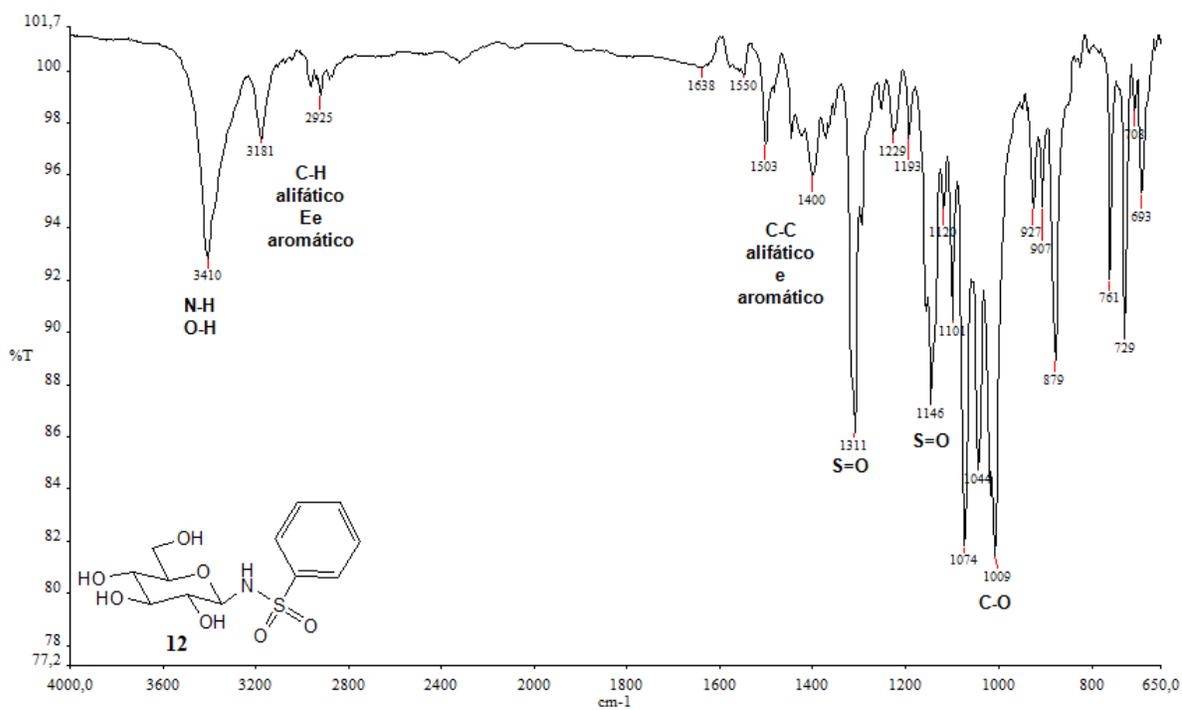


Figura 42. Espectro no infravermelho de 12.

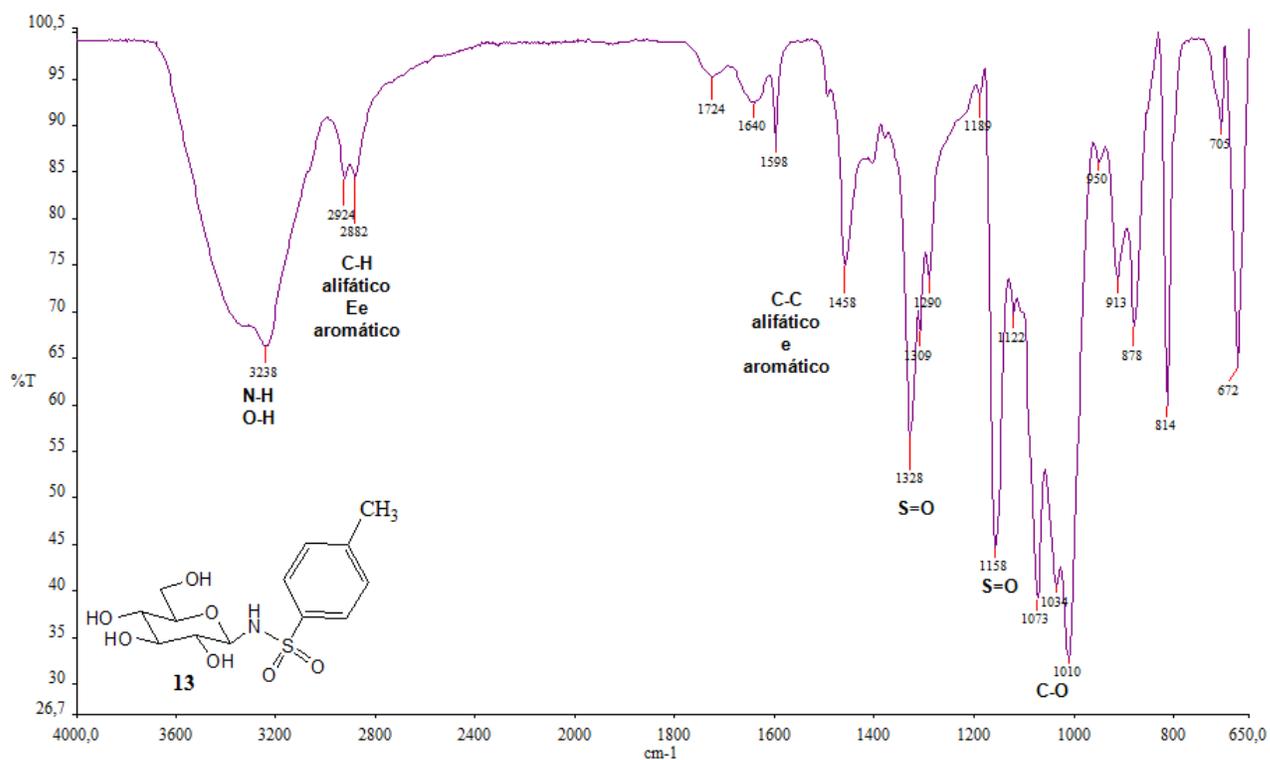


Figura 43. Espectro no infravermelho de 13.

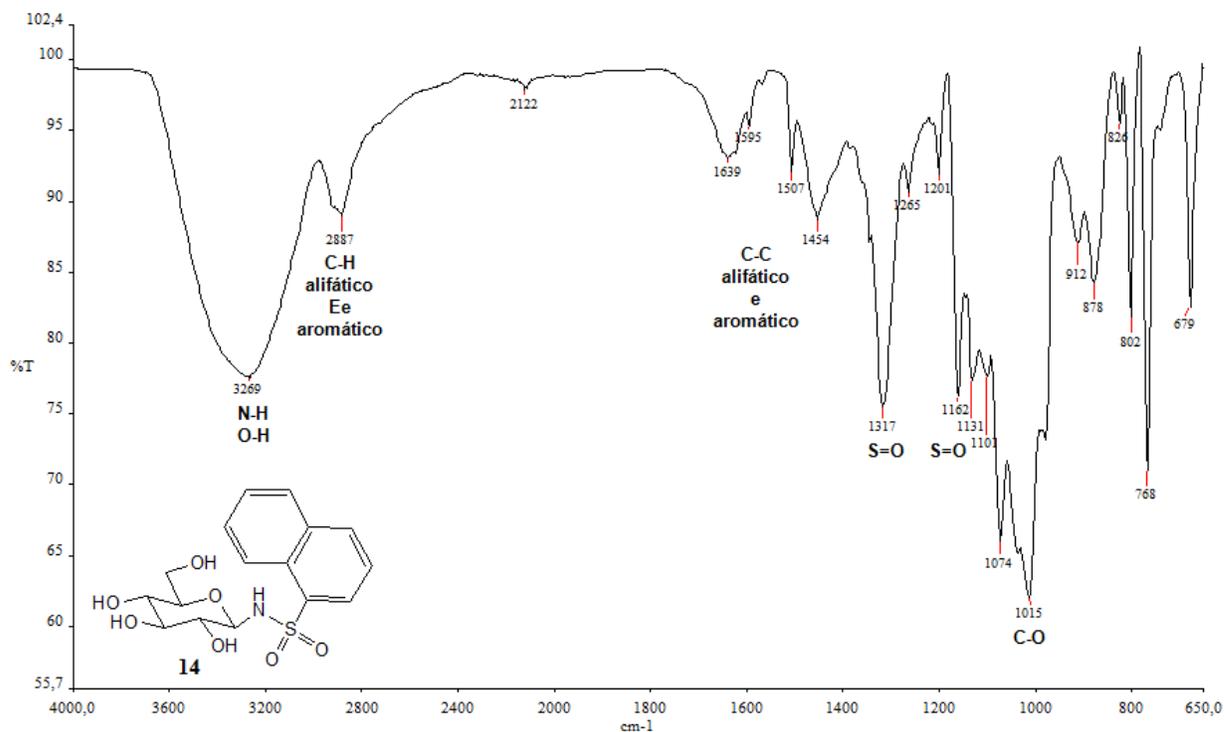


Figura 44. Espectro no infravermelho de 14.

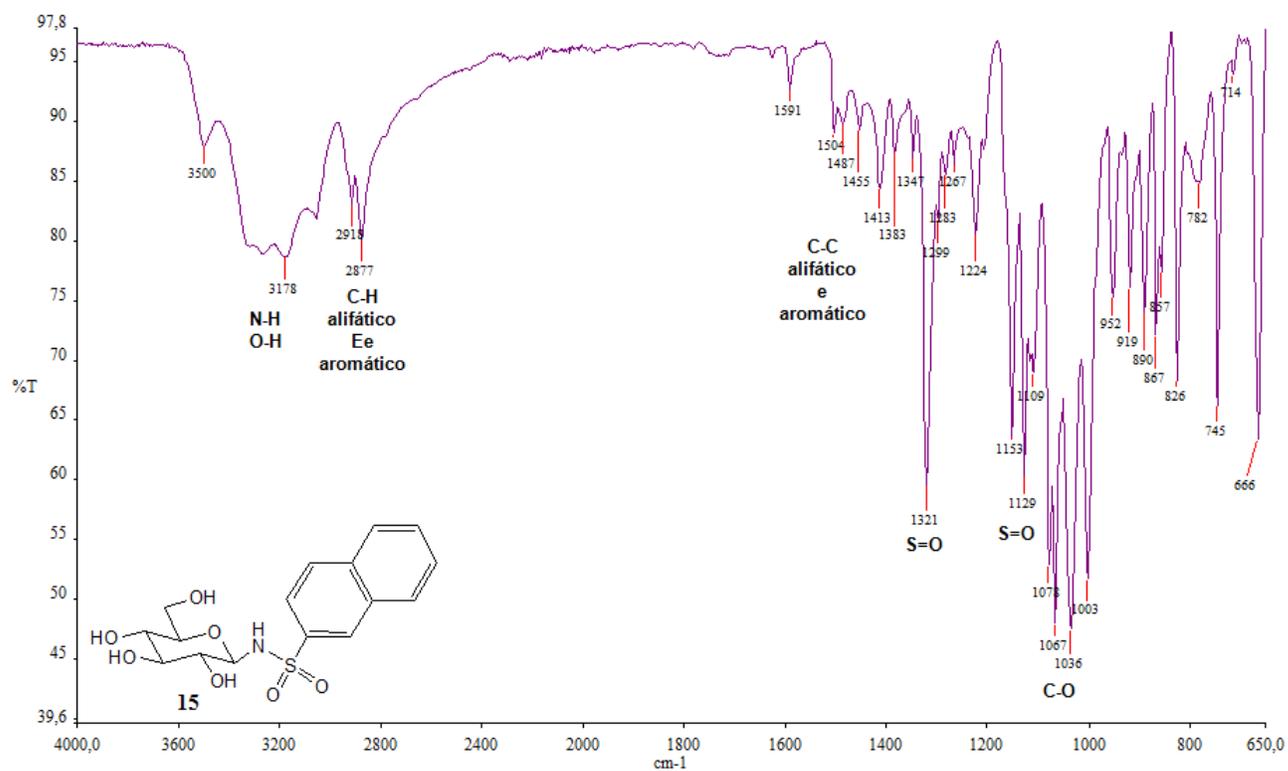


Figura 45. Espectro no infravermelho de 15.

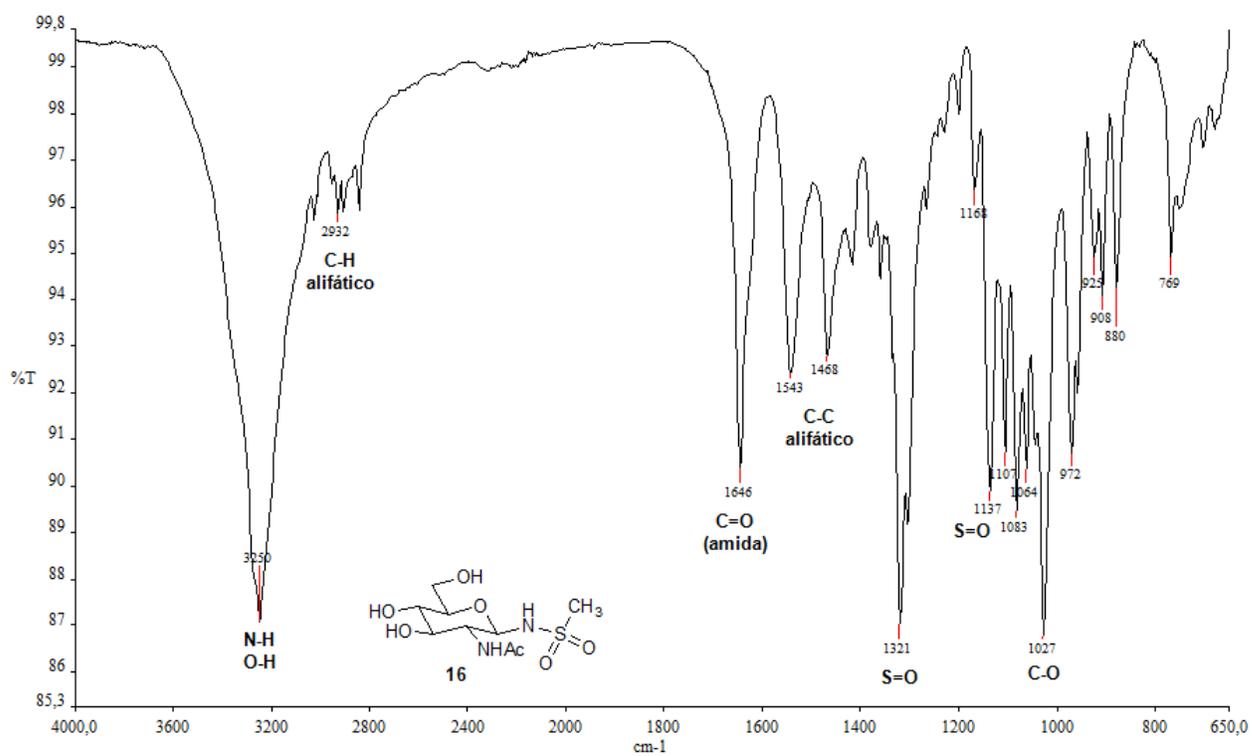


Figura 46. Espectro no infravermelho de 16.

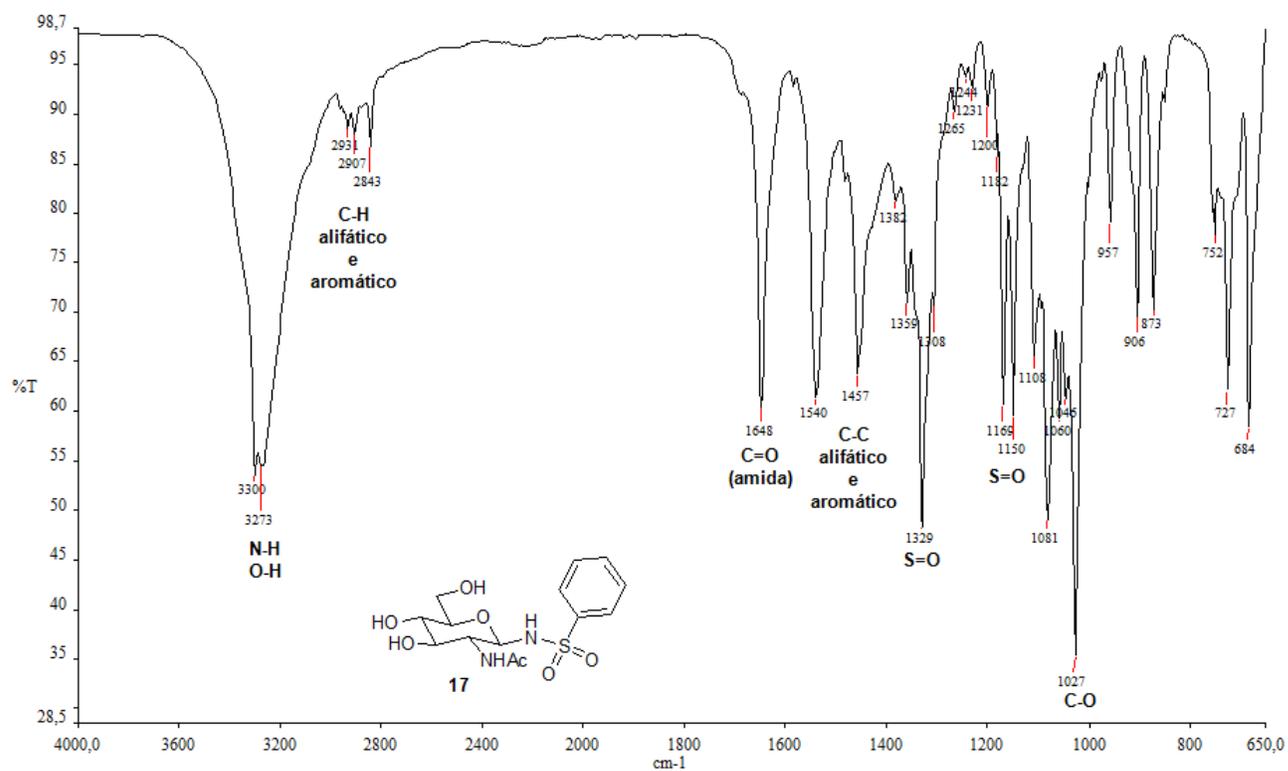


Figura 47. Espectro no infravermelho de 17.

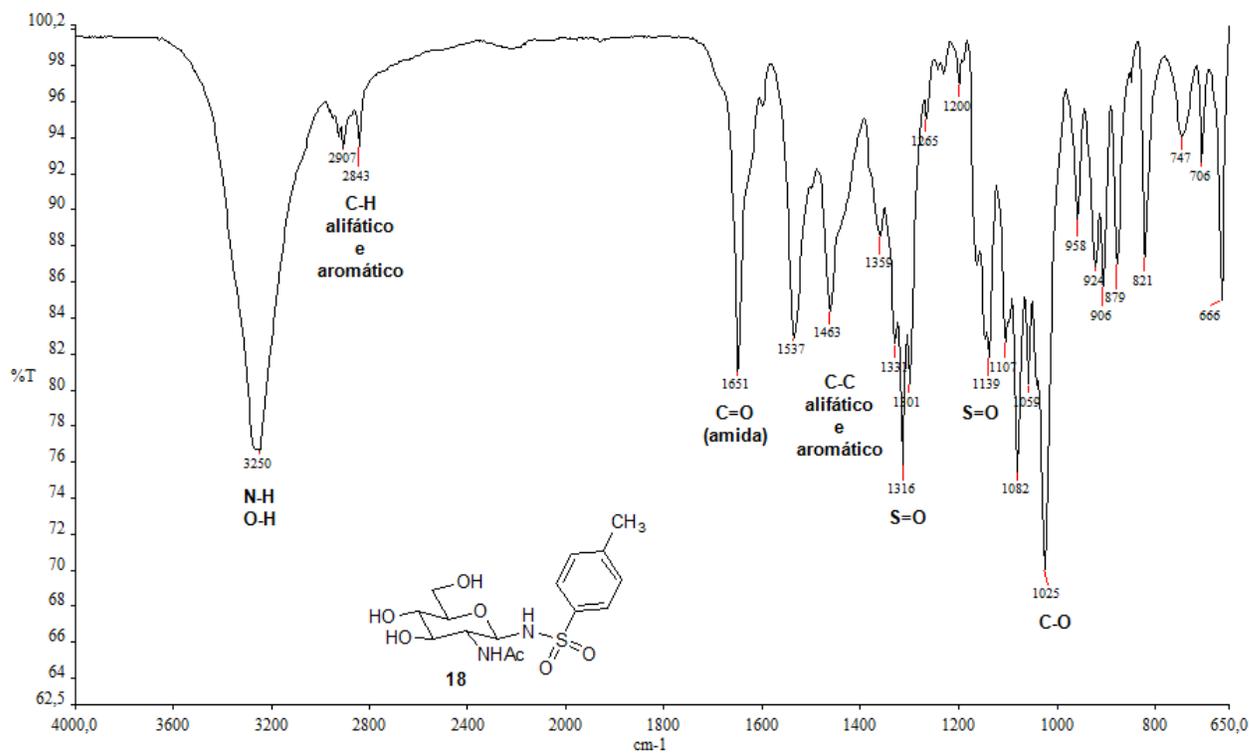


Figura 48. Espectro no infravermelho de 18.

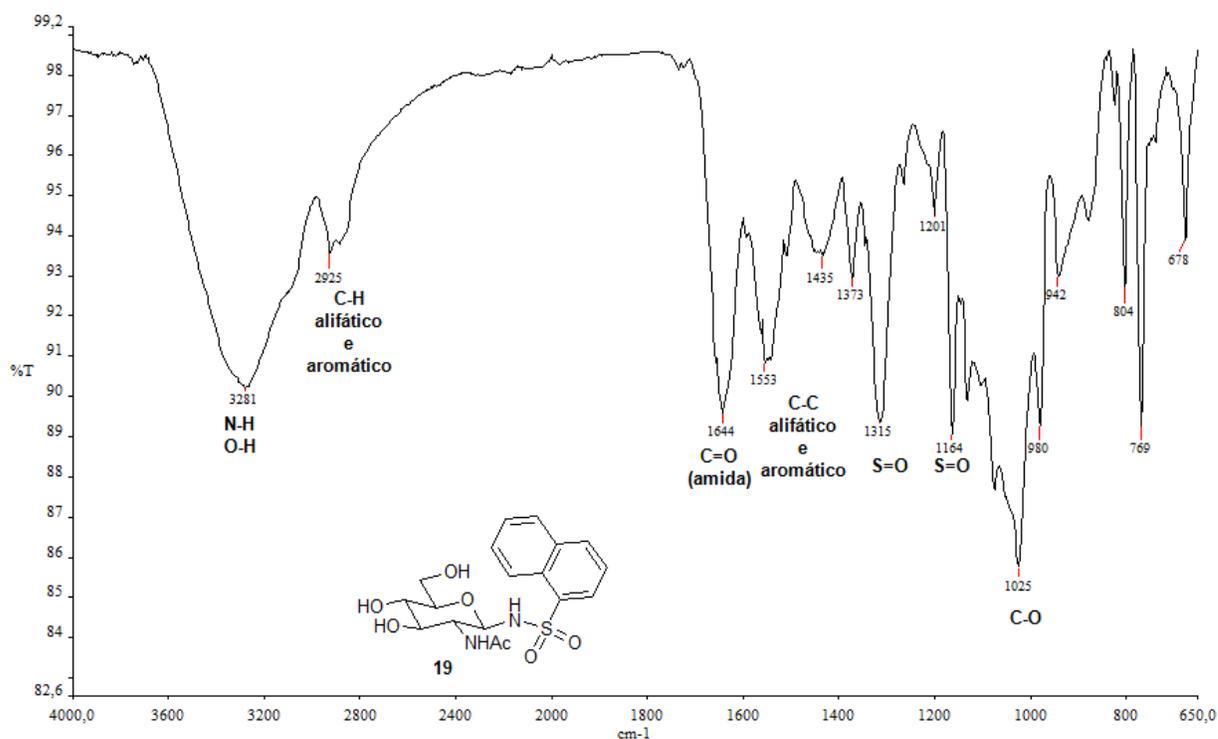


Figura 49. Espectro no infravermelho de 19.

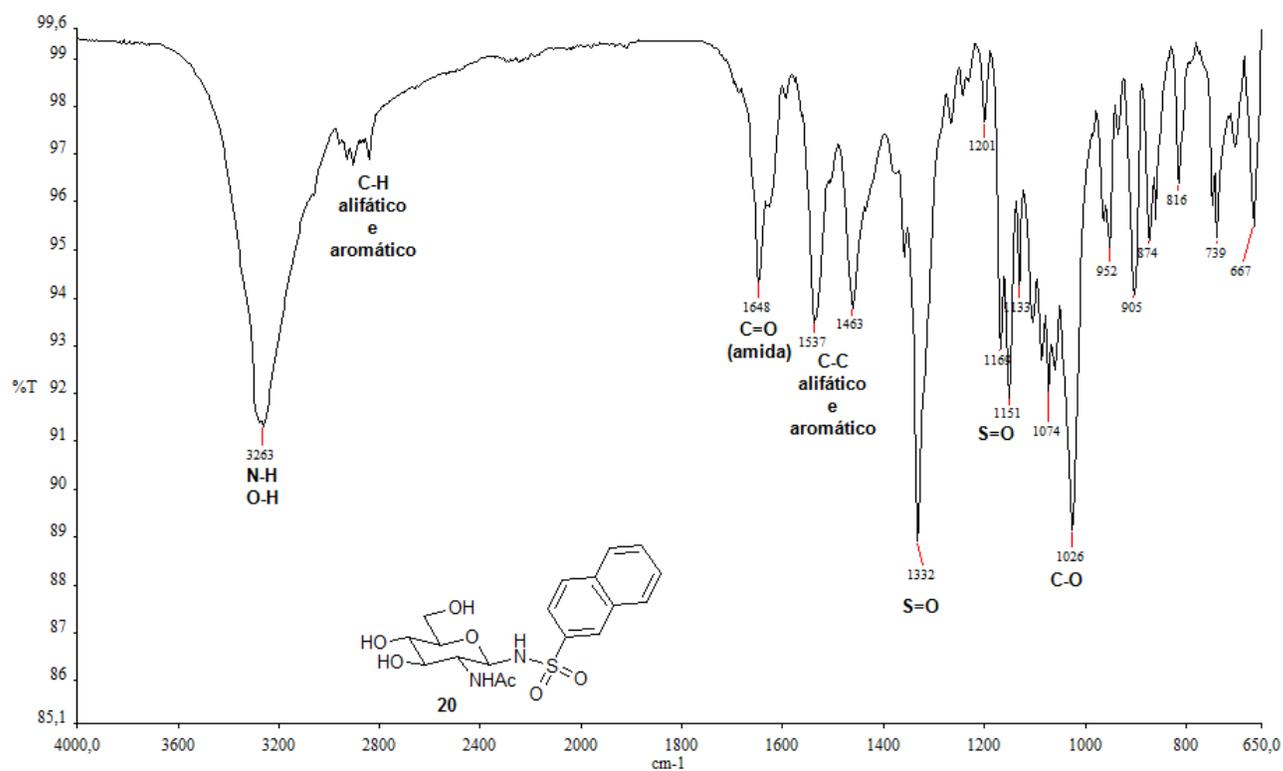


Figura 50. Espectro no infravermelho de 20.

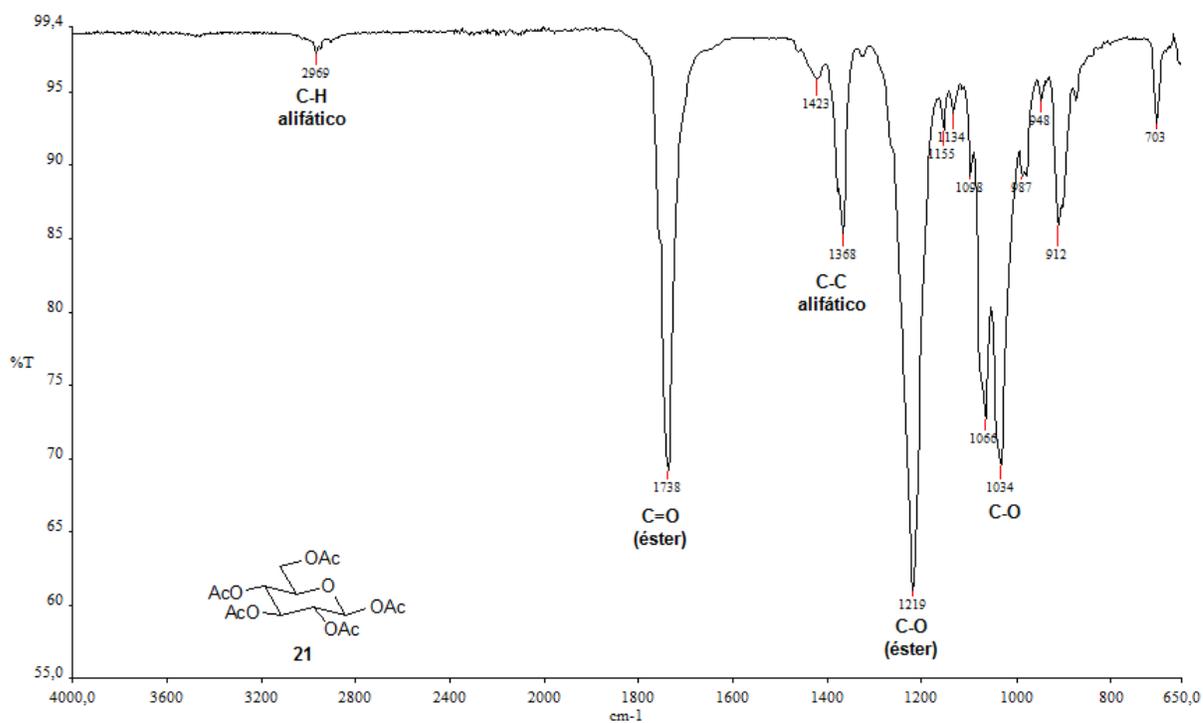


Figura 51. Espectro no infravermelho de 21.

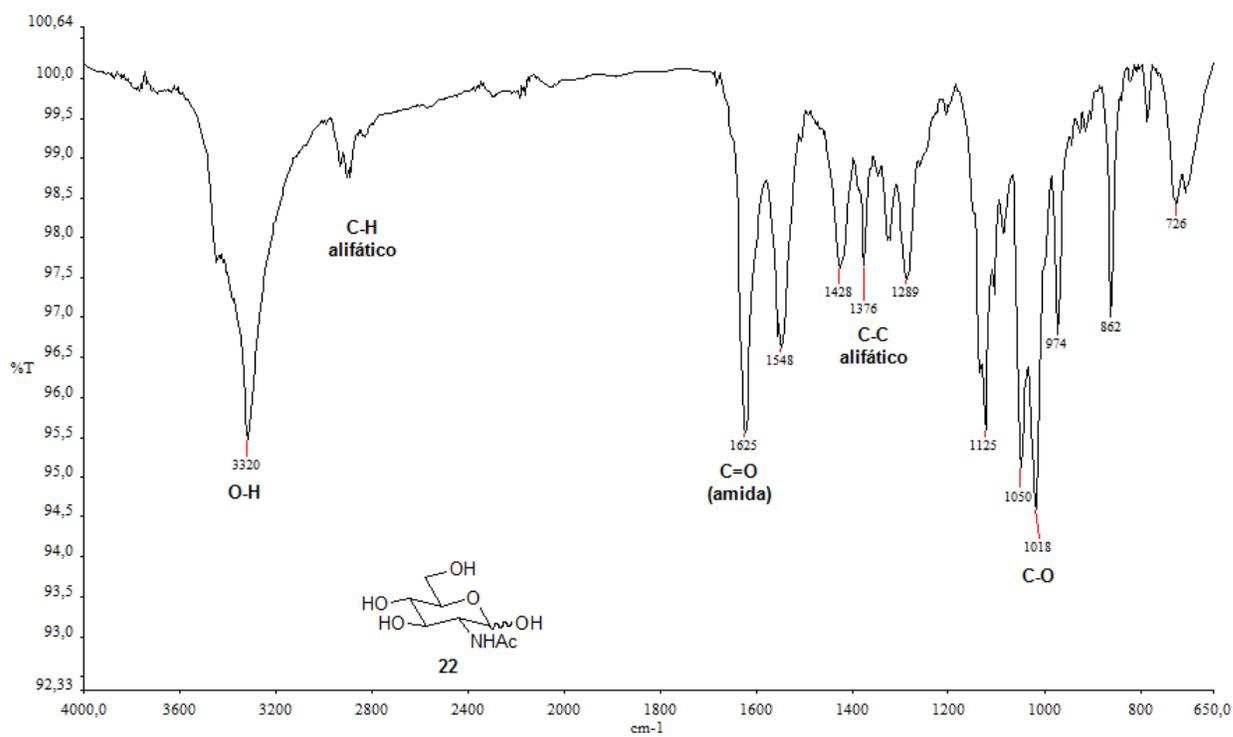


Figura 52. Espectro no infravermelho de 22.

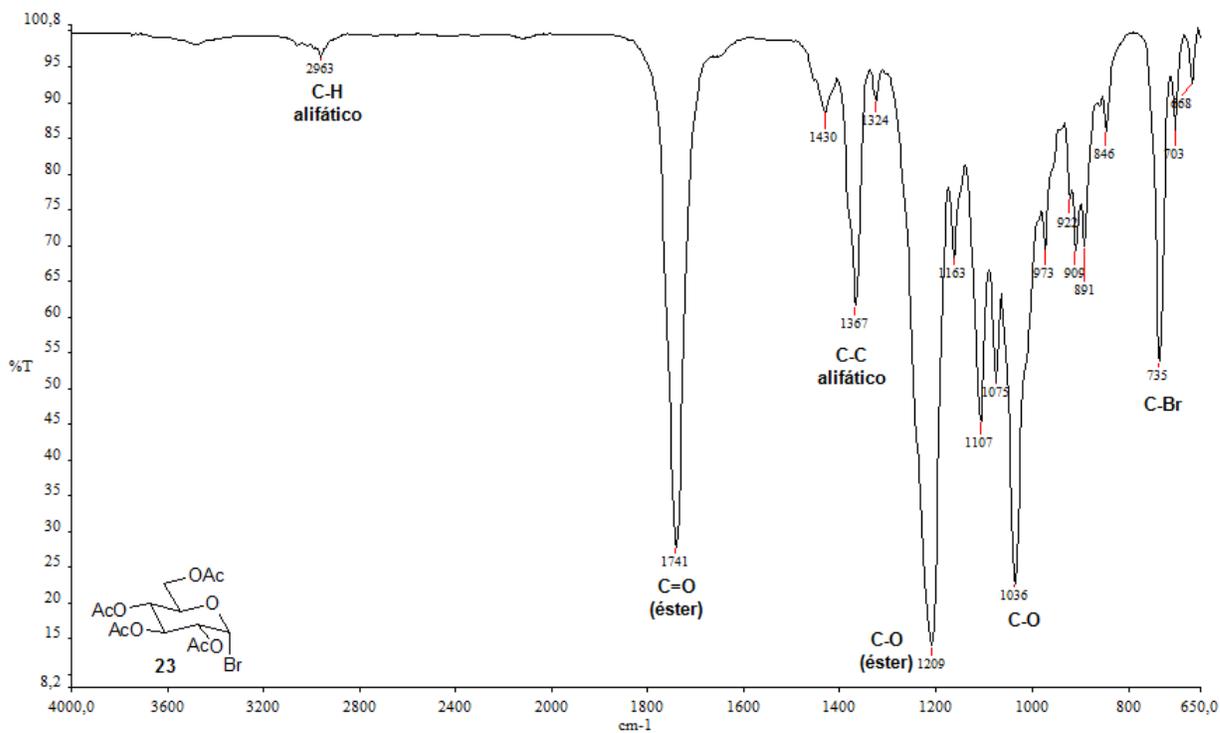


Figura 53. Espectro no infravermelho de 23.

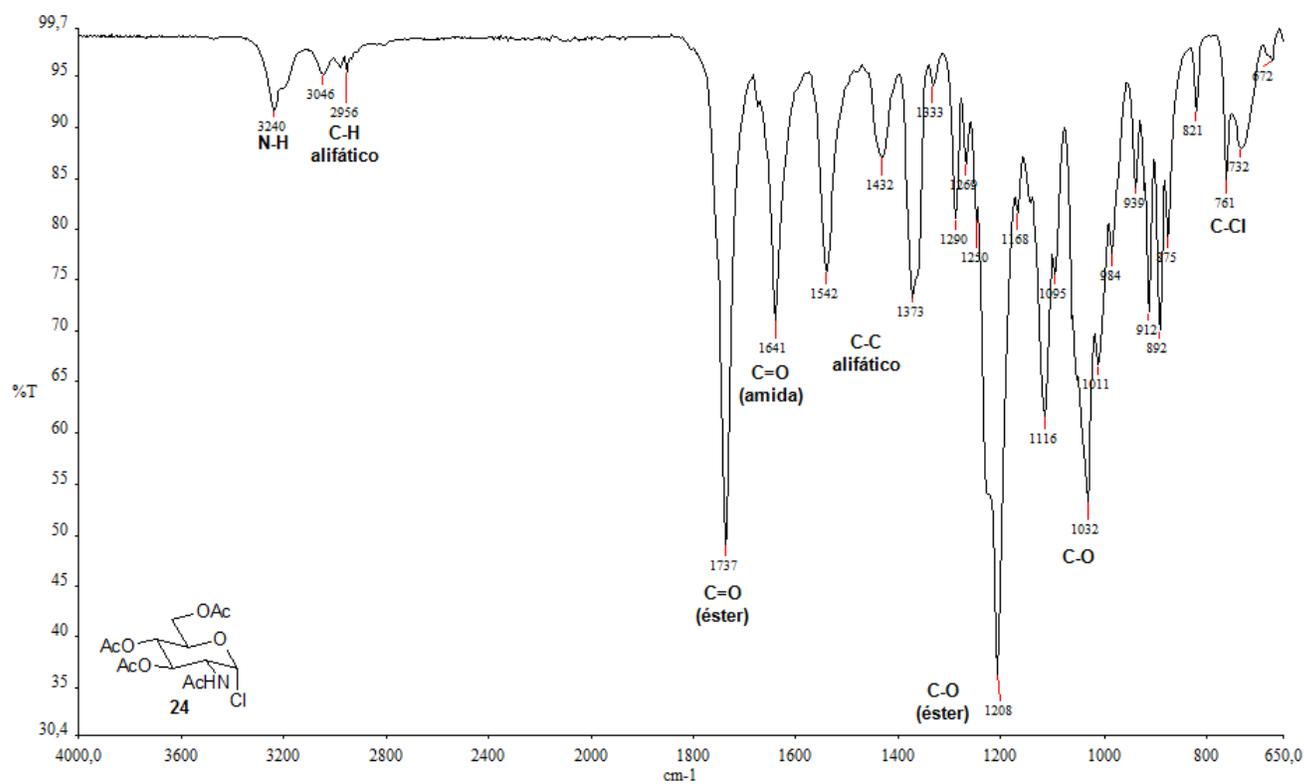


Figura 54. Espectro no infravermelho de 24.

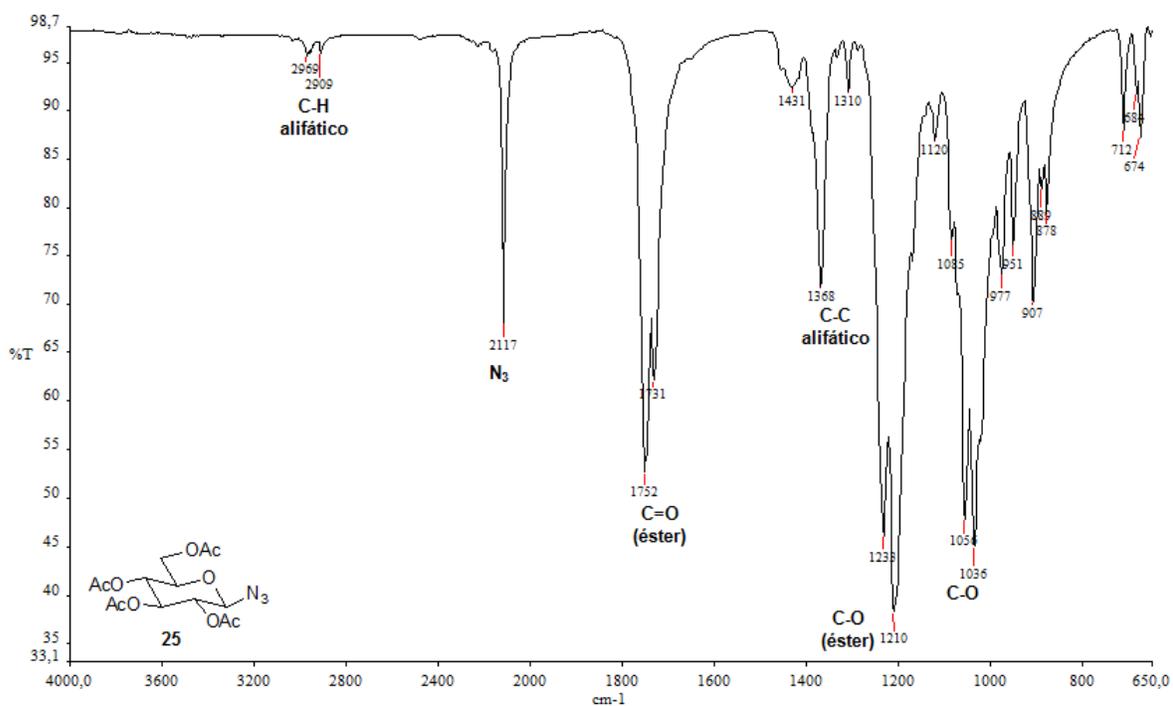


Figura 55. Espectro no infravermelho de 25.

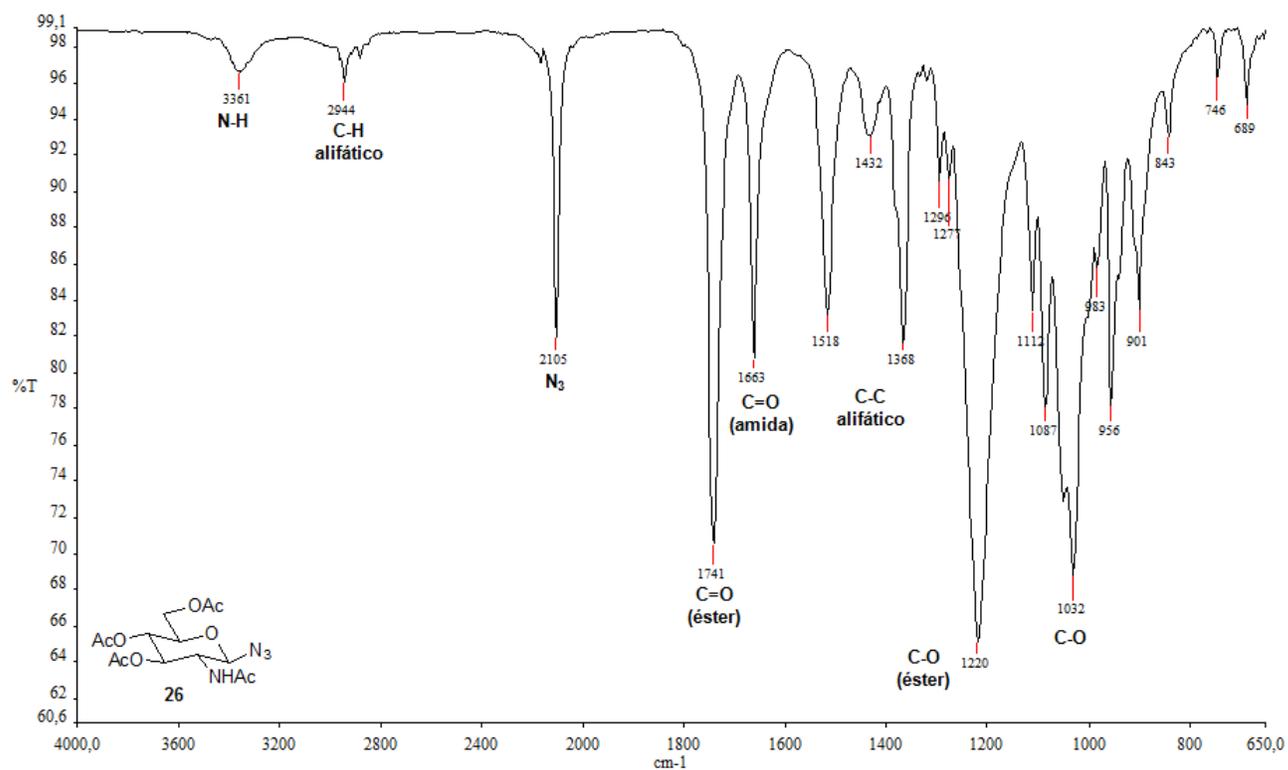


Figura 56. Espectro no infravermelho de 26.

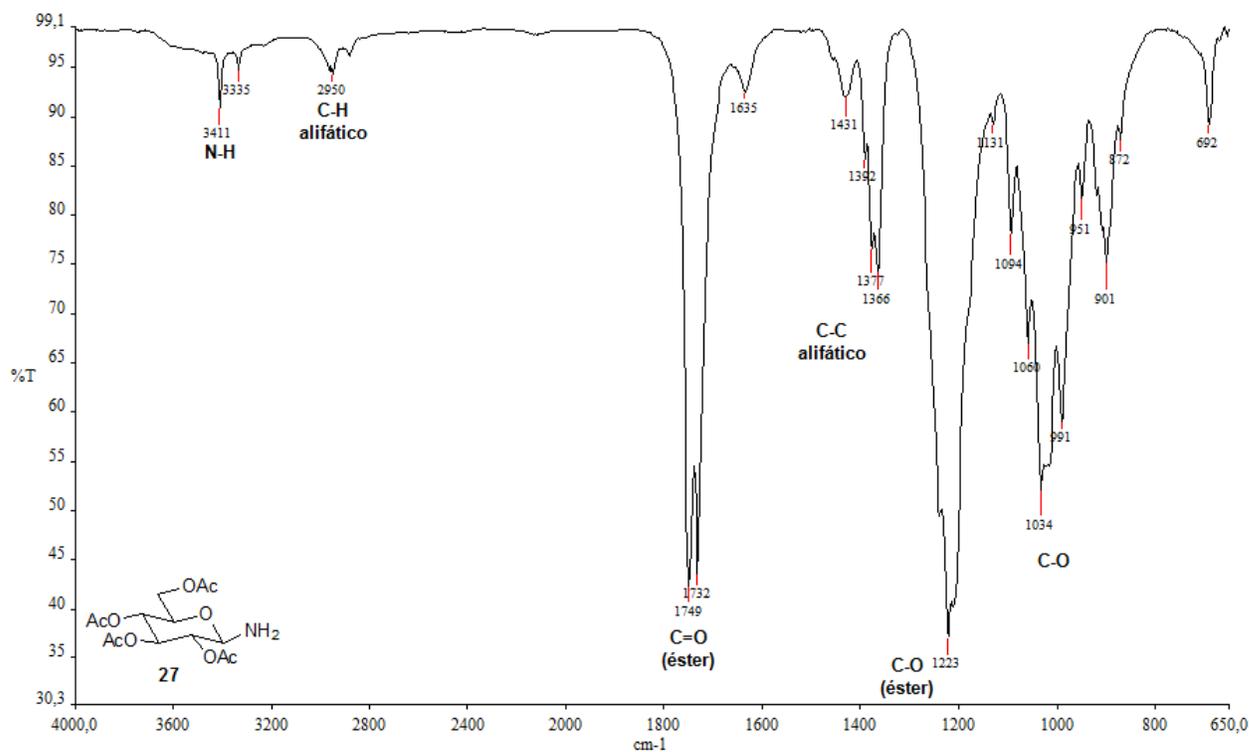


Figura 57. Espectro no infravermelho de 27.

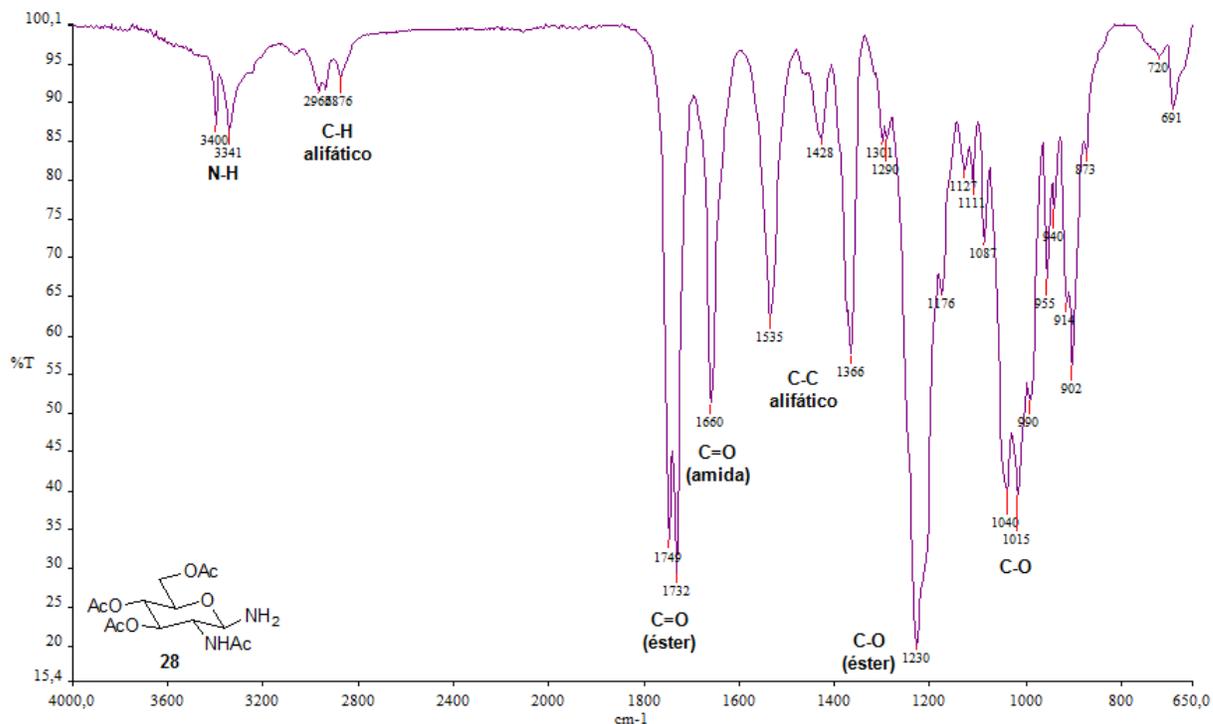


Figura 58. Espectro no infravermelho de 28.

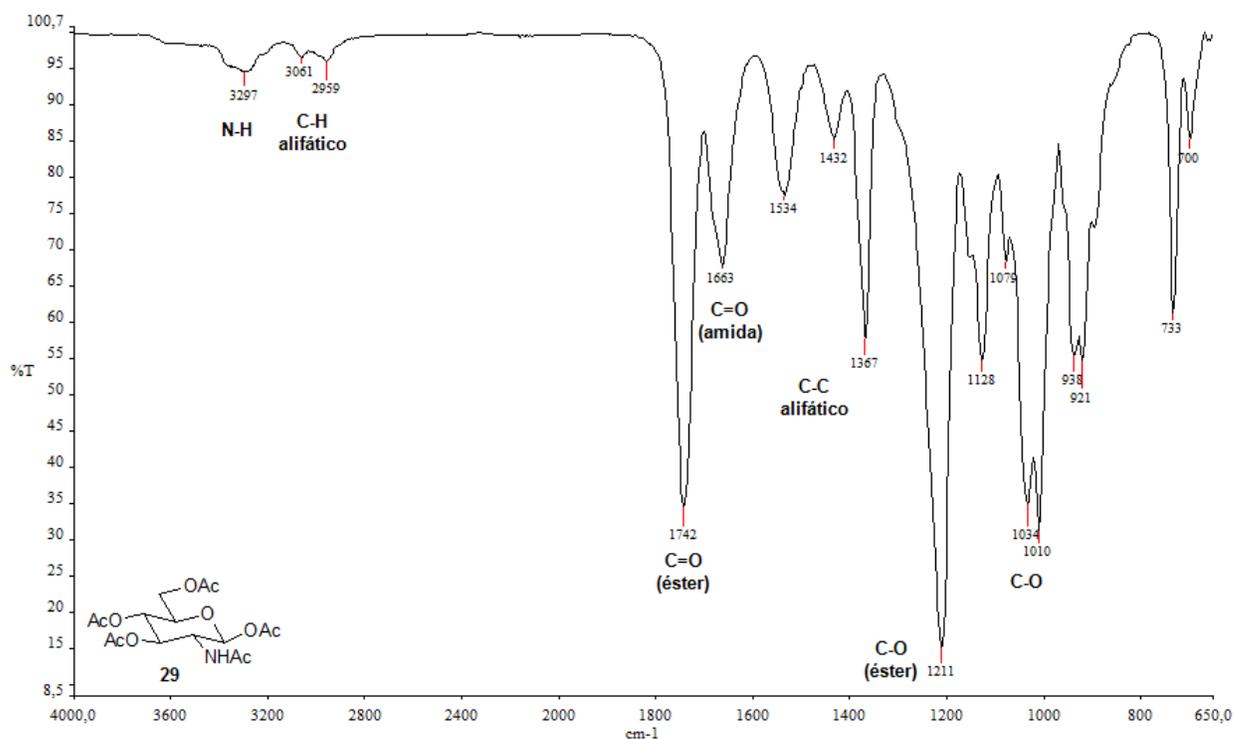


Figura 59. Espectro no infravermelho de 29.

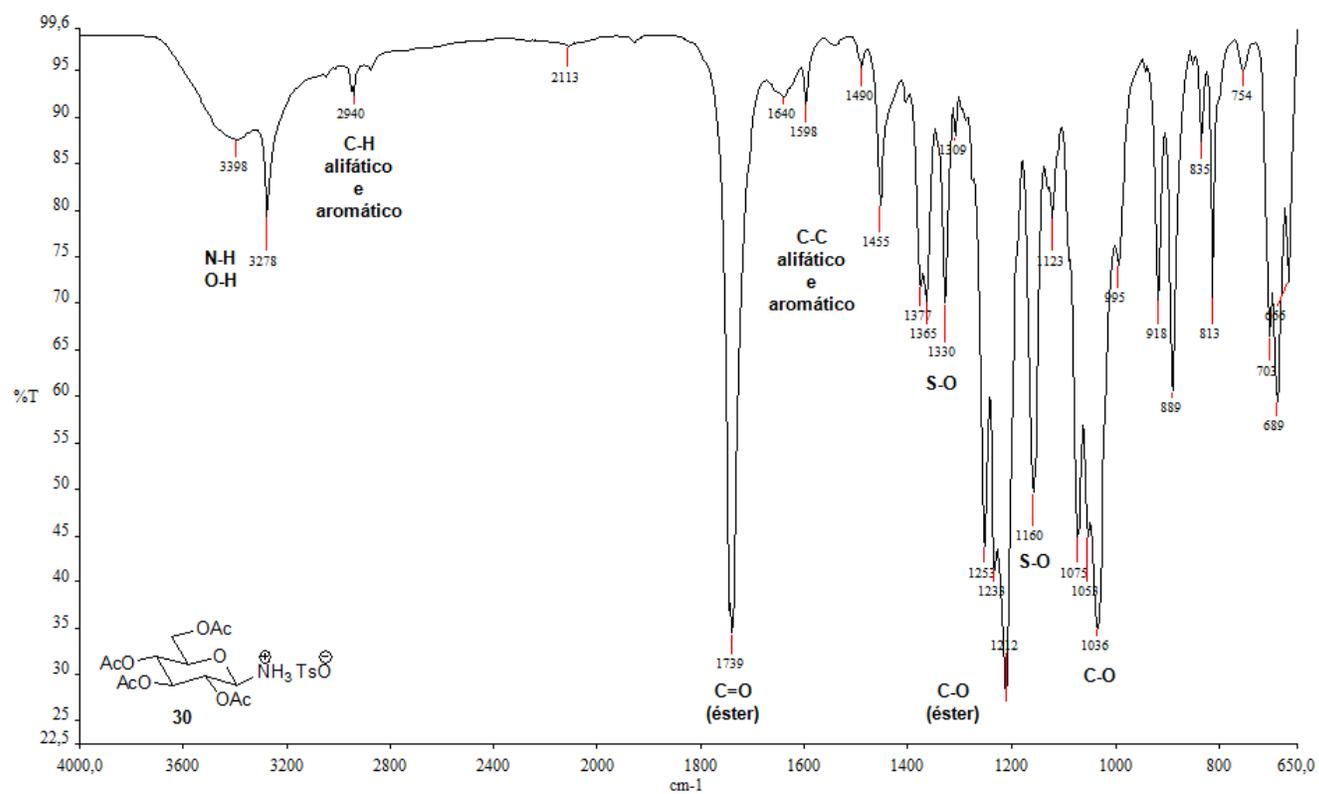


Figura 60. Espectro no infravermelho de 30.

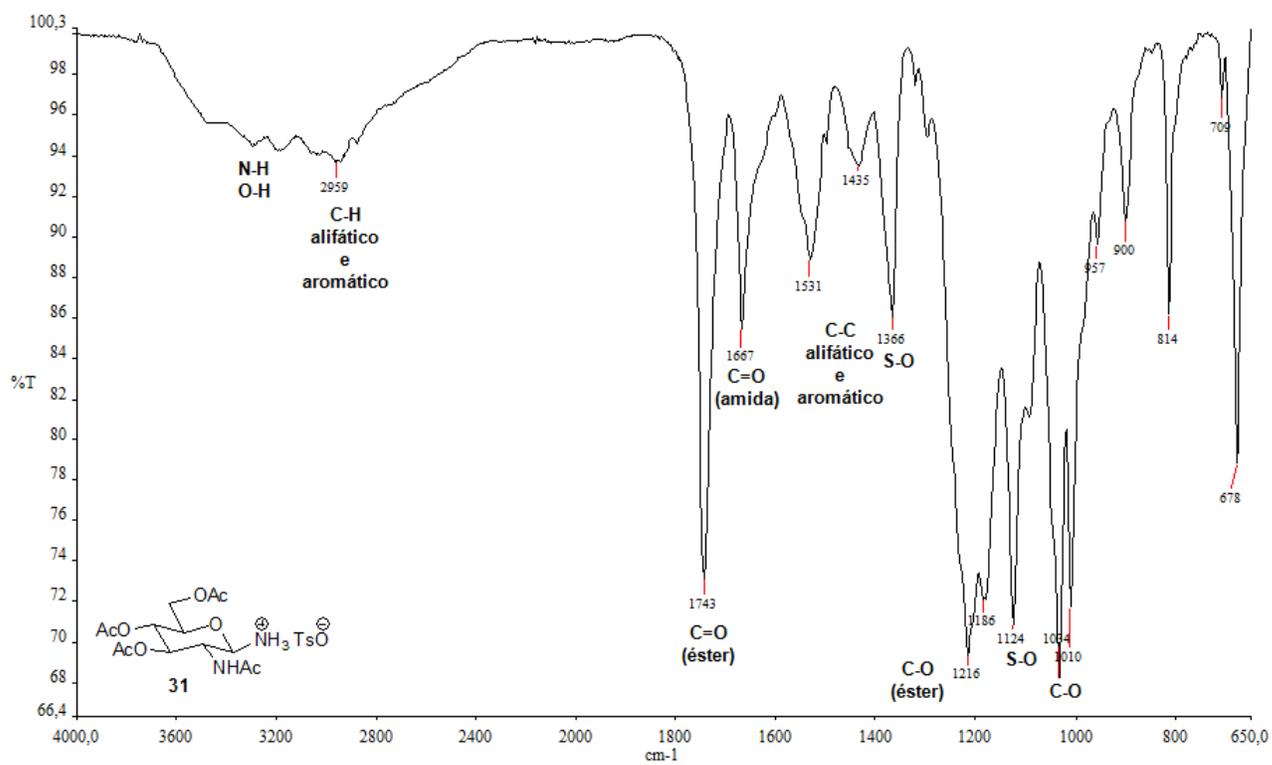


Figura 61. Espectro no infravermelho de 31.

Anexo 2. Espectros de RMN e no infravermelho do capítulo 2

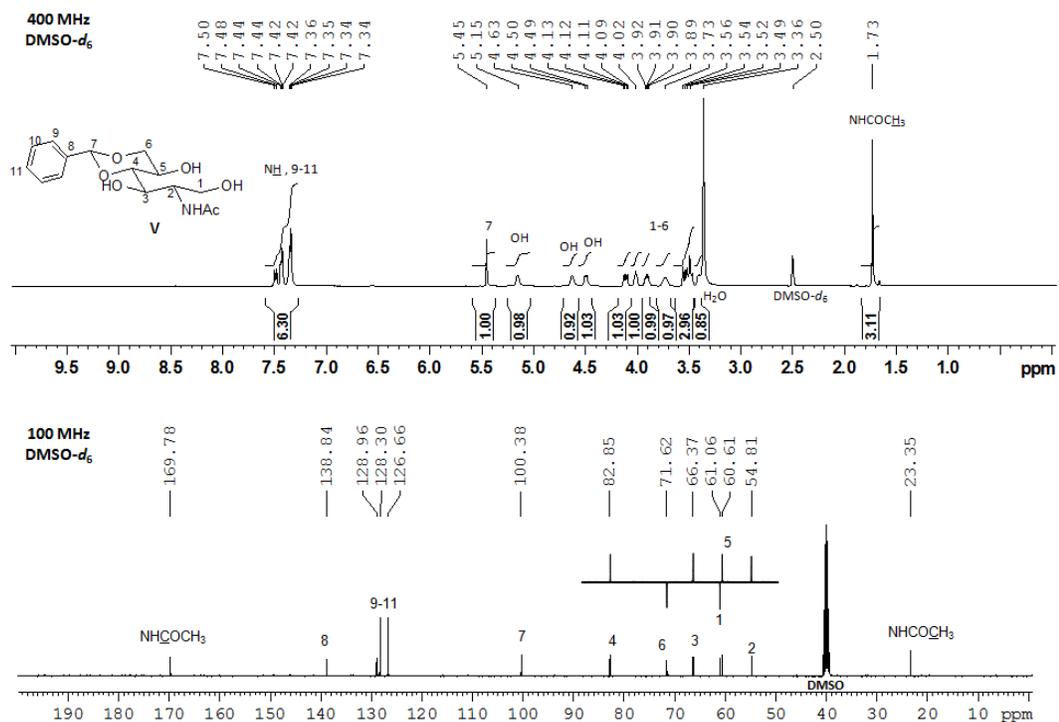


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT parcial (a 100 MHz) de V (DMSO-d₆, 100 MHz).

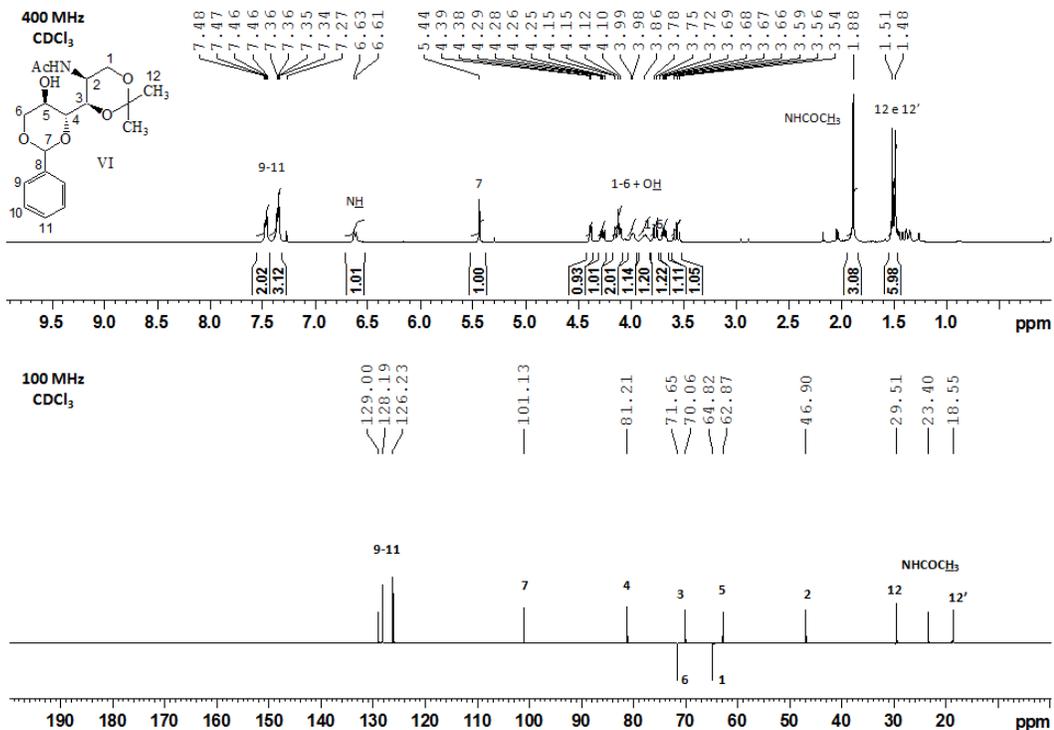


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT parcial (a 100 MHz) de VI (CDCl₃, 100 MHz).

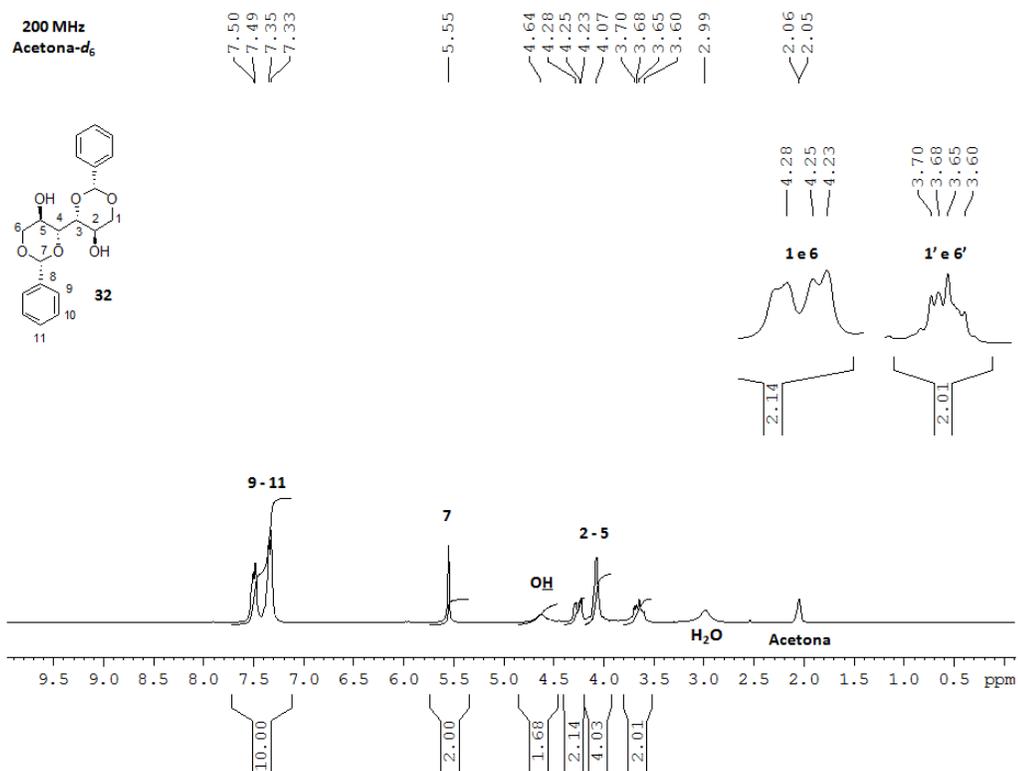


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H de **32** (acetona- d_6 , 100 MHz).

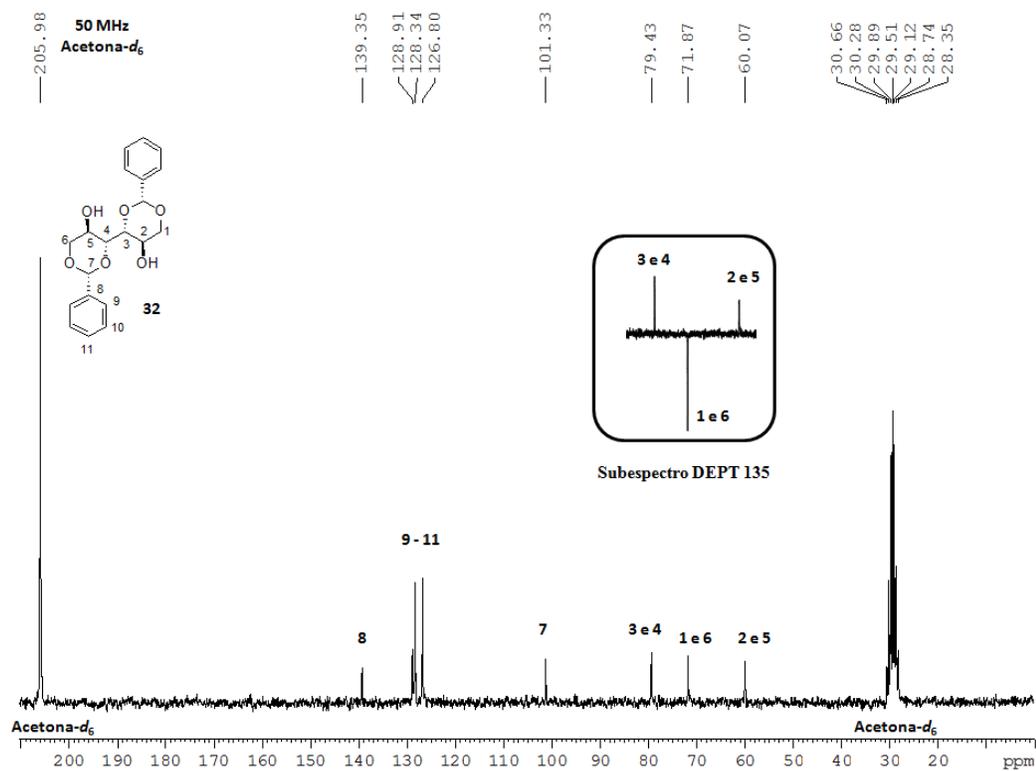


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT parcial 135 de **32** (acetona- d_6 , 100 MHz).

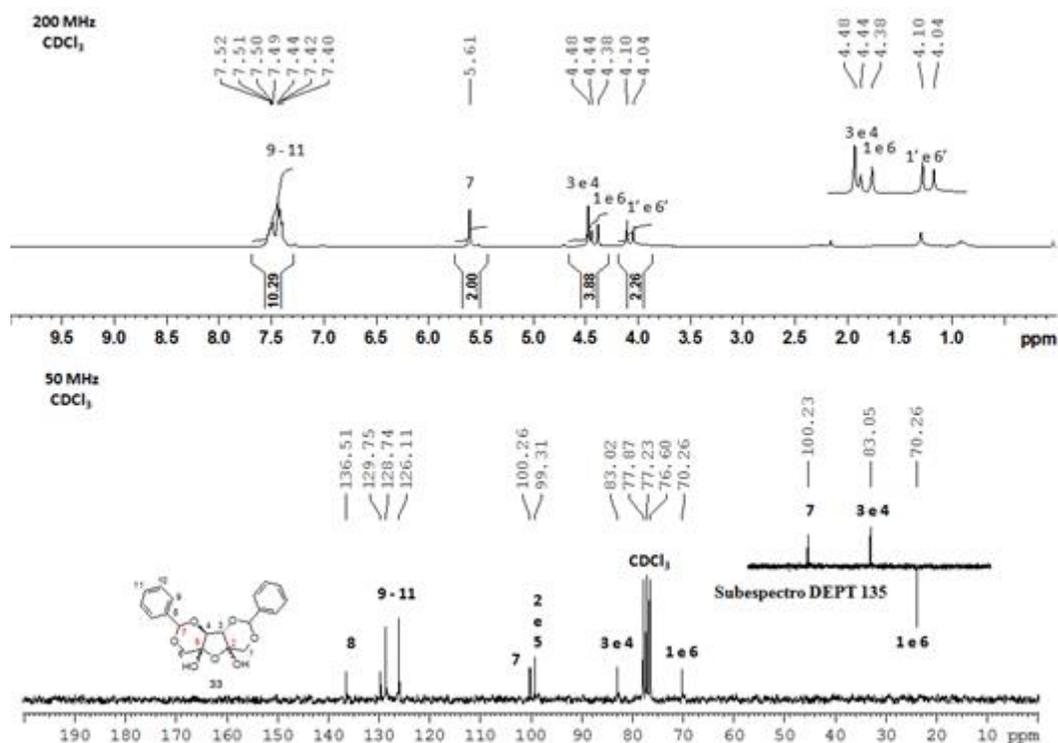


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H (a 200 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de **33** (CDCl_3).

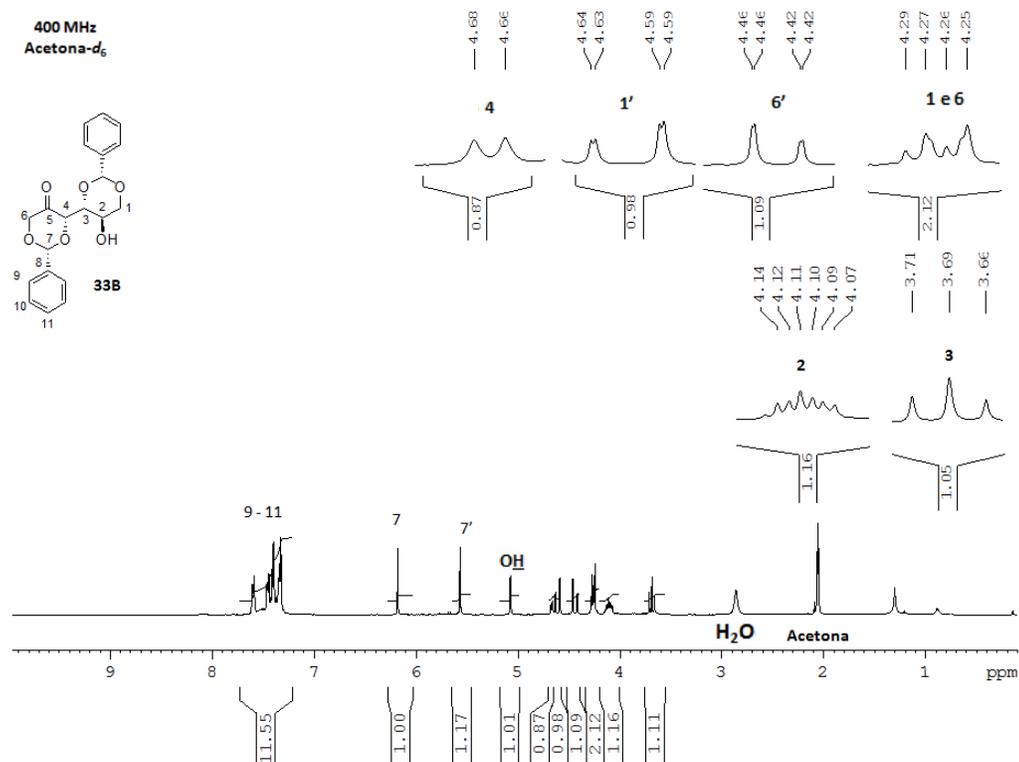


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H de **33B** (acetona- d_6 , 100 MHz).

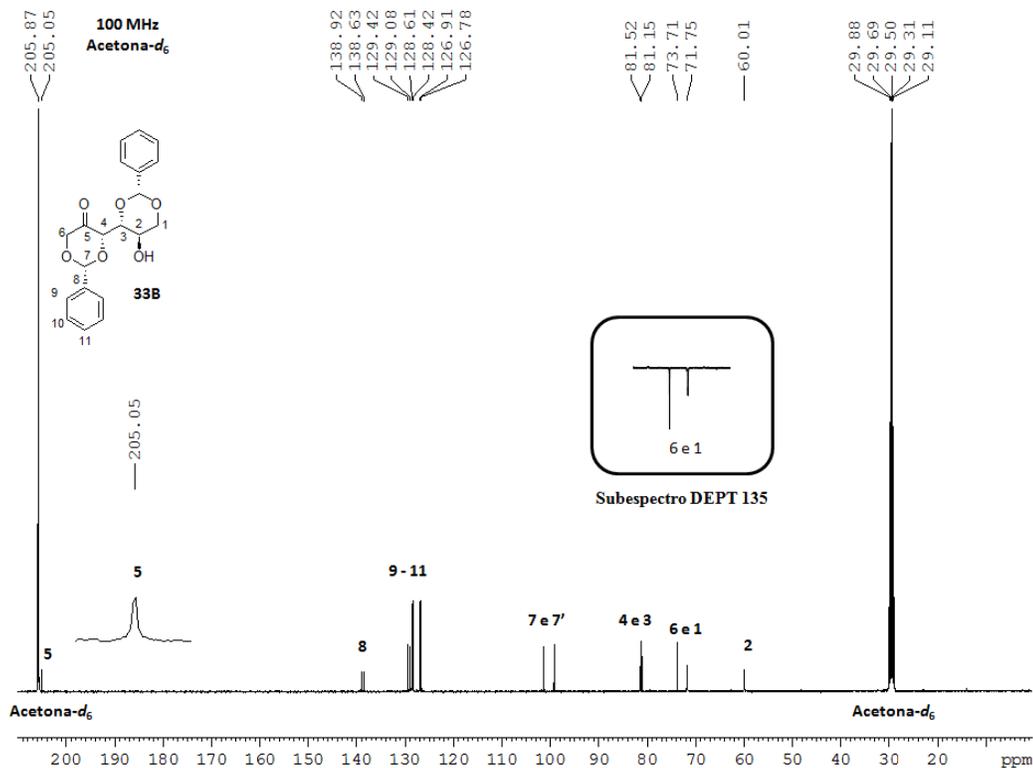


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial de **33B** (acetona- d_6 , 100 MHz).

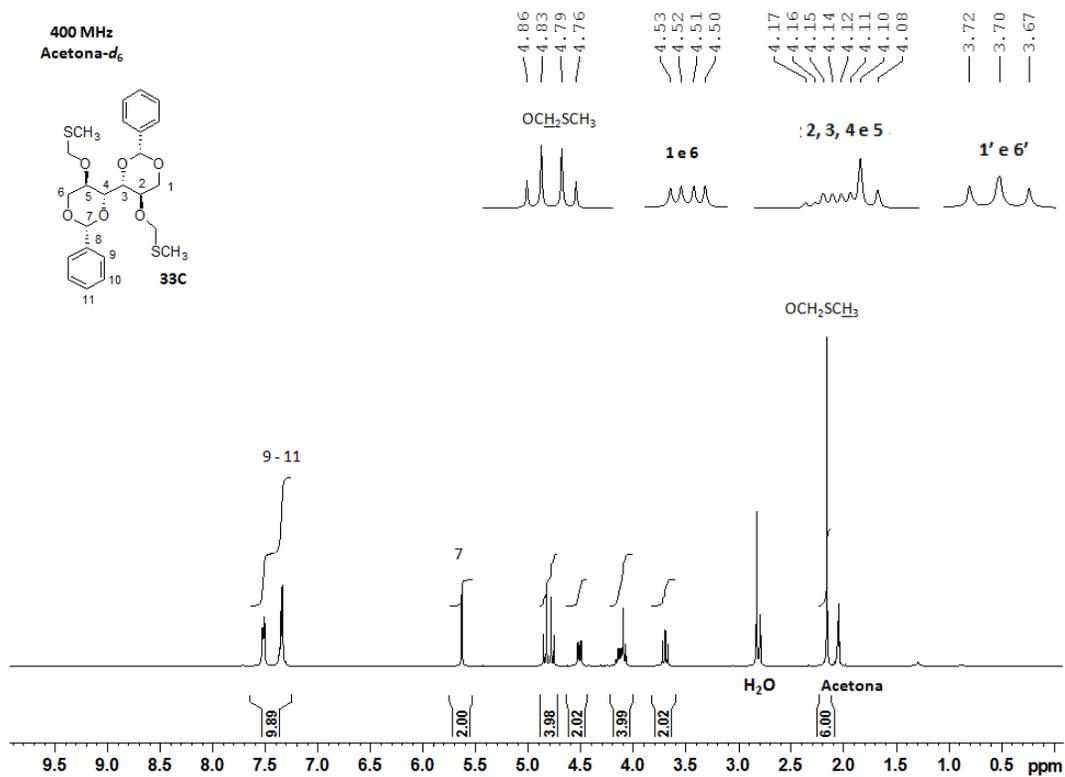


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H de **33C** (acetona- d_6 , 400 MHz).

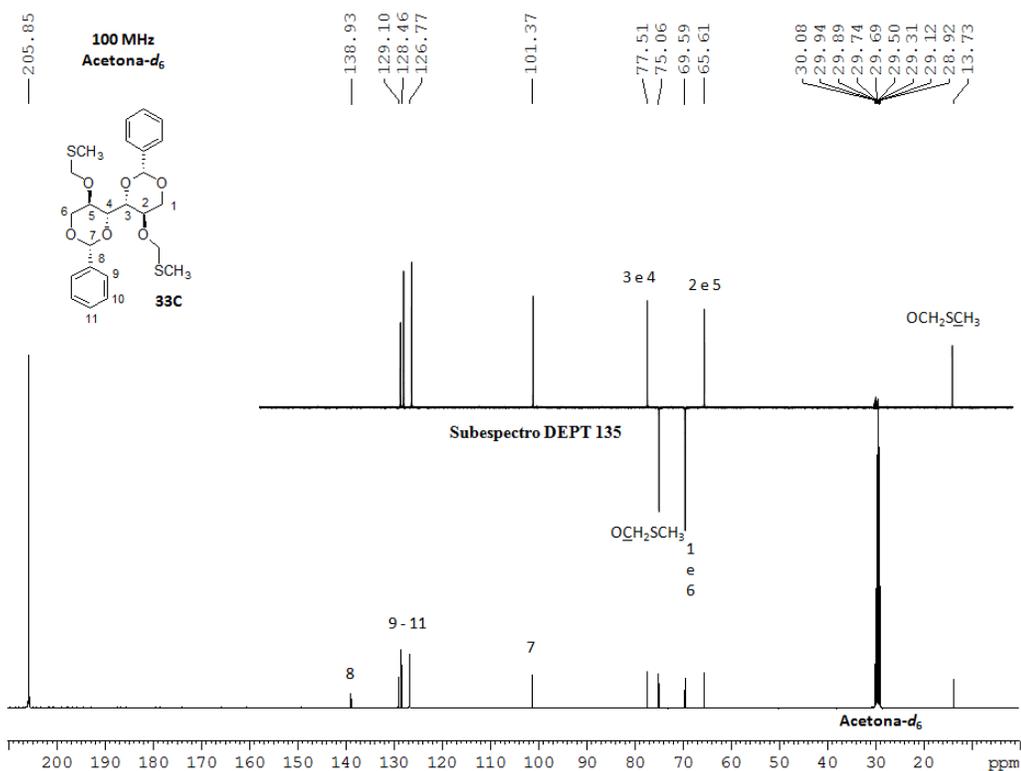


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial de **33C** (acetona- d_6 , 100 MHz).

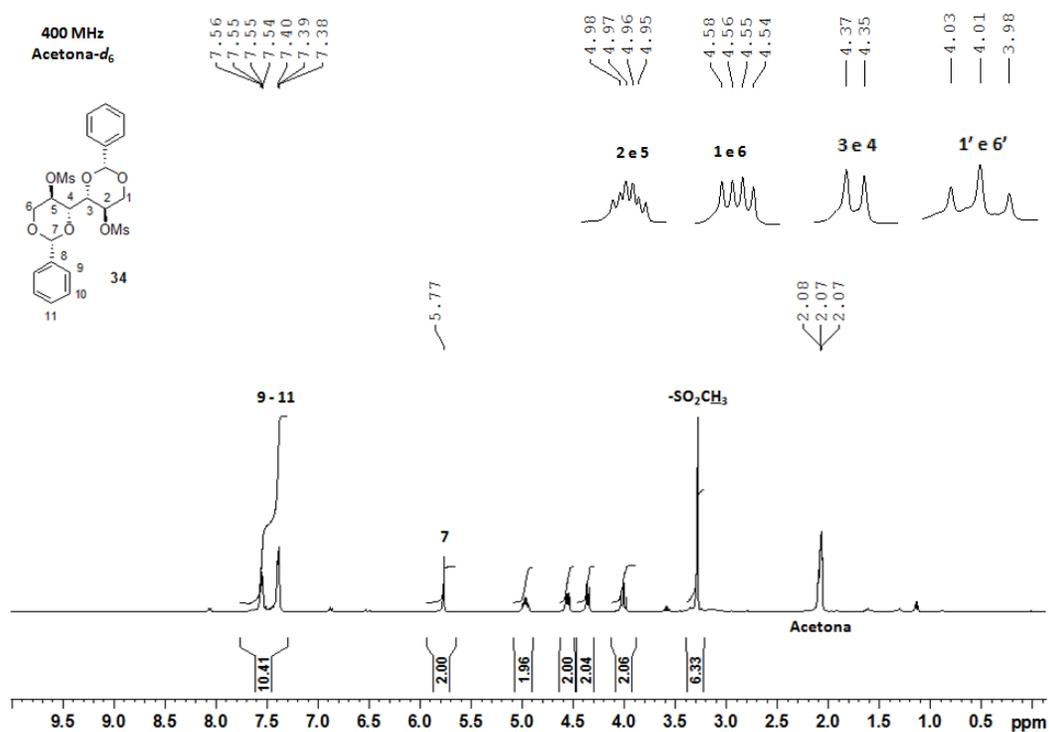


Figura 71. Espectro de RMN de ^1H de **34** (acetona- d_6 , 400 MHz).

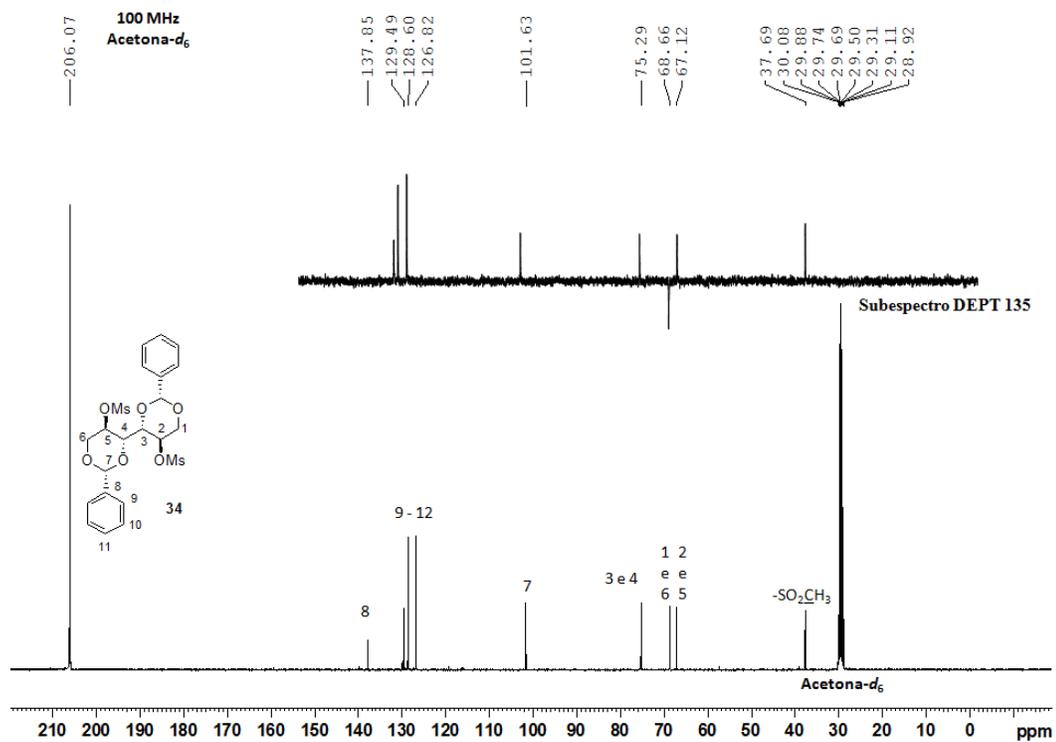


Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial de **34** (acetona- d_6 , 100 MHz).

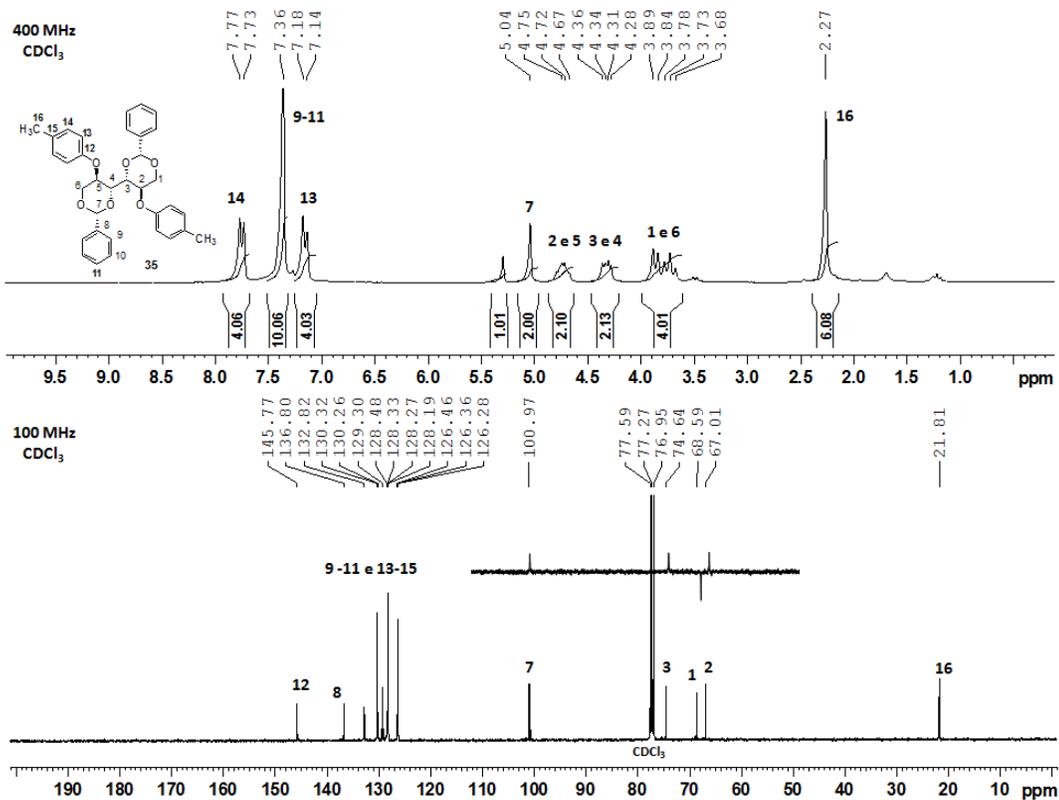


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz), de ^{13}C e subspectro DEP parcialT 135 (a 100 MHz) de **35** (CDCl₃).

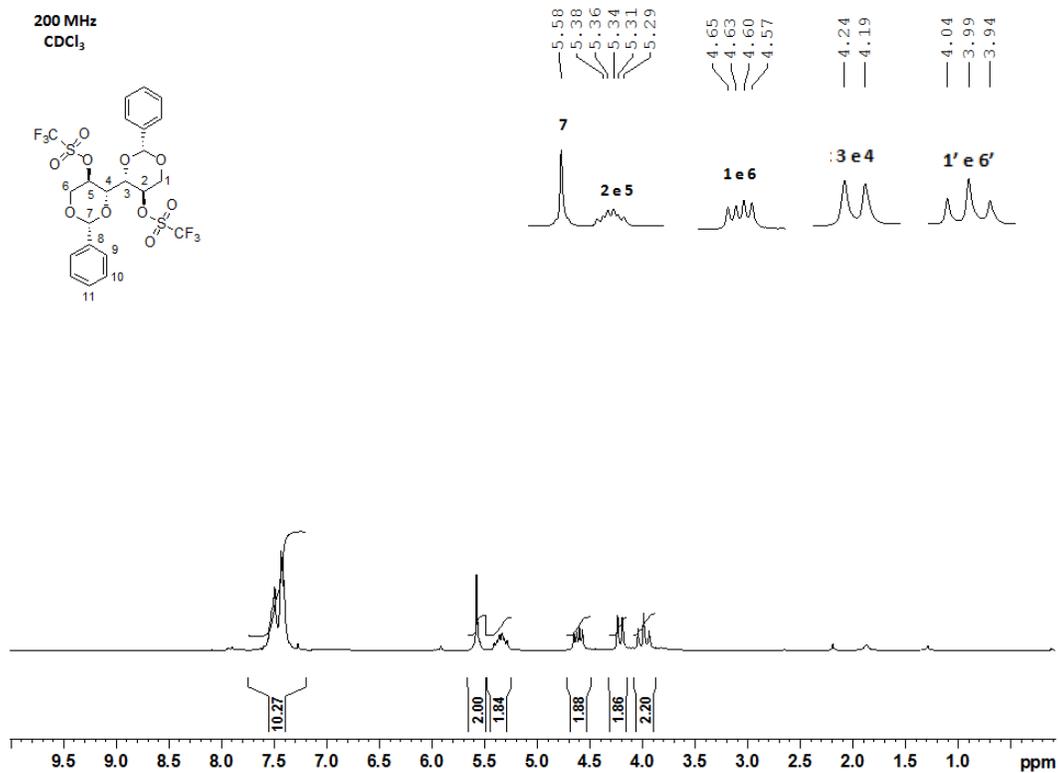


Figura 74. Espectro de RMN de ¹H de **36** (CDCl₃, 200 MHz).

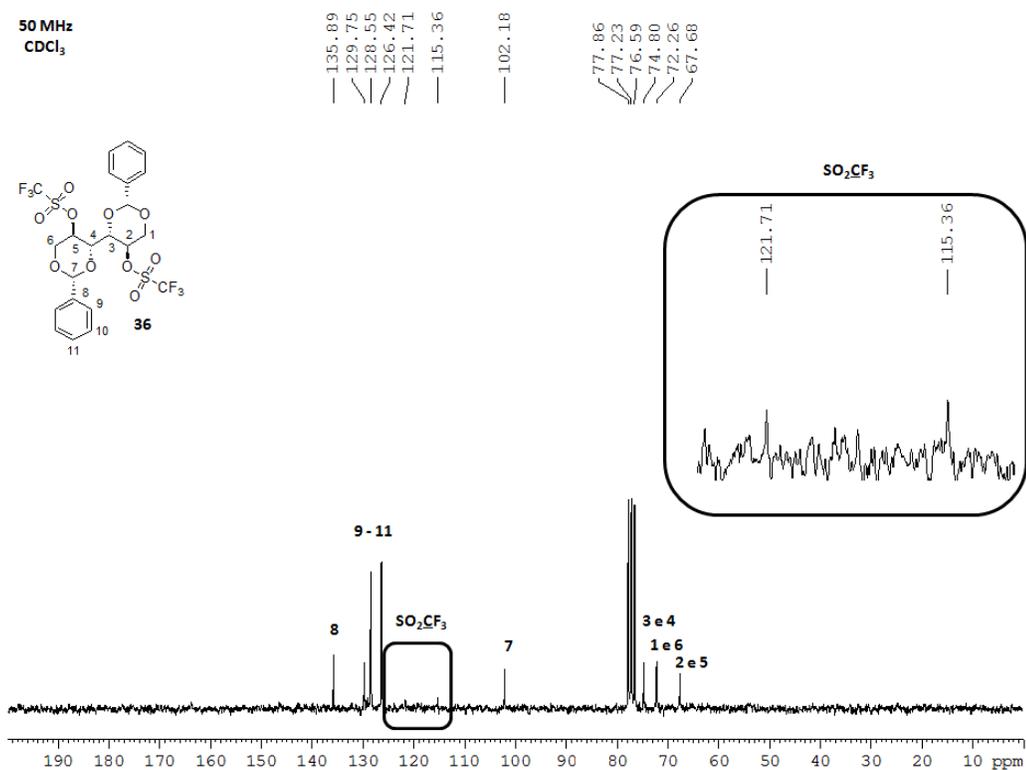


Figura 75. Espectro de RMN de ¹³C e subspectro DEPT 135 parcial de **36** (CDCl₃, 50 MHz).

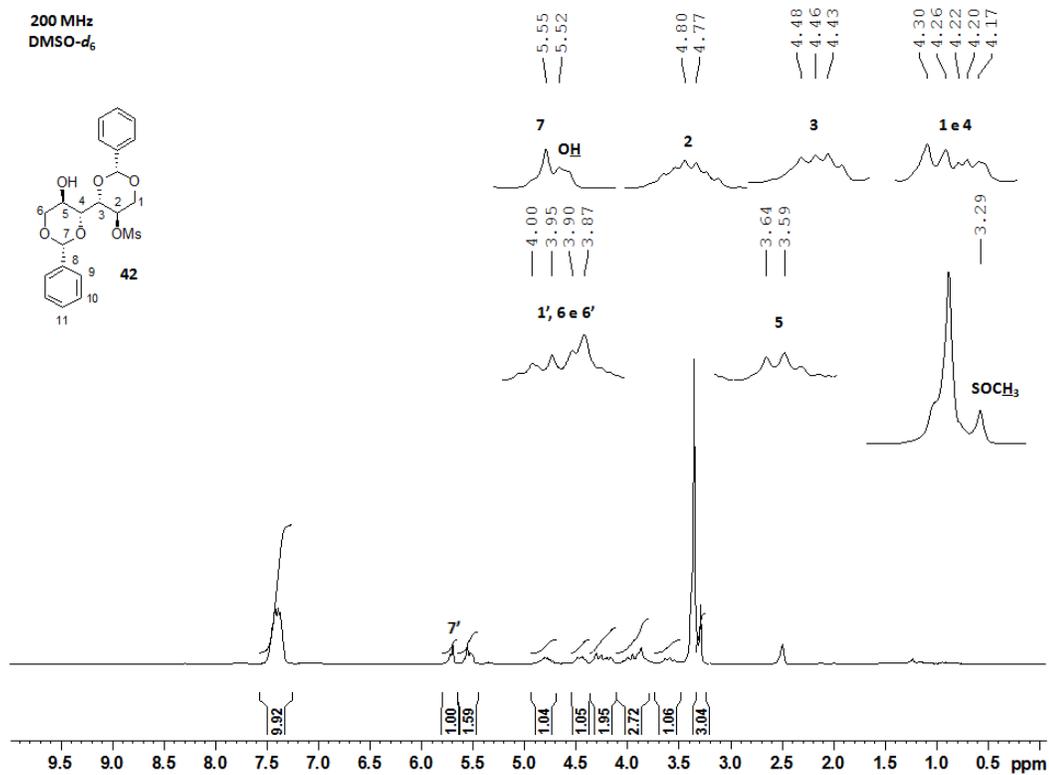


Figura 76. Espectro de RMN de ¹H de **42** (CDCl₃, 200 MHz).

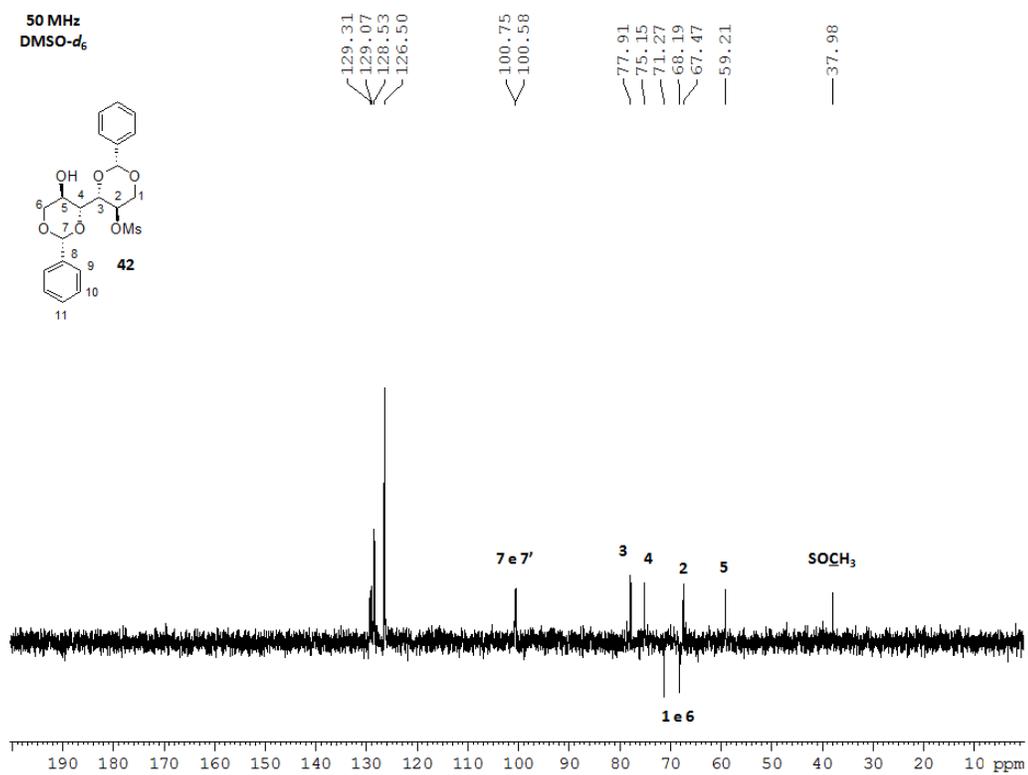


Figura 77. de RMN de DEPT 135 de **42** (CDCl₃, 50 MHz).

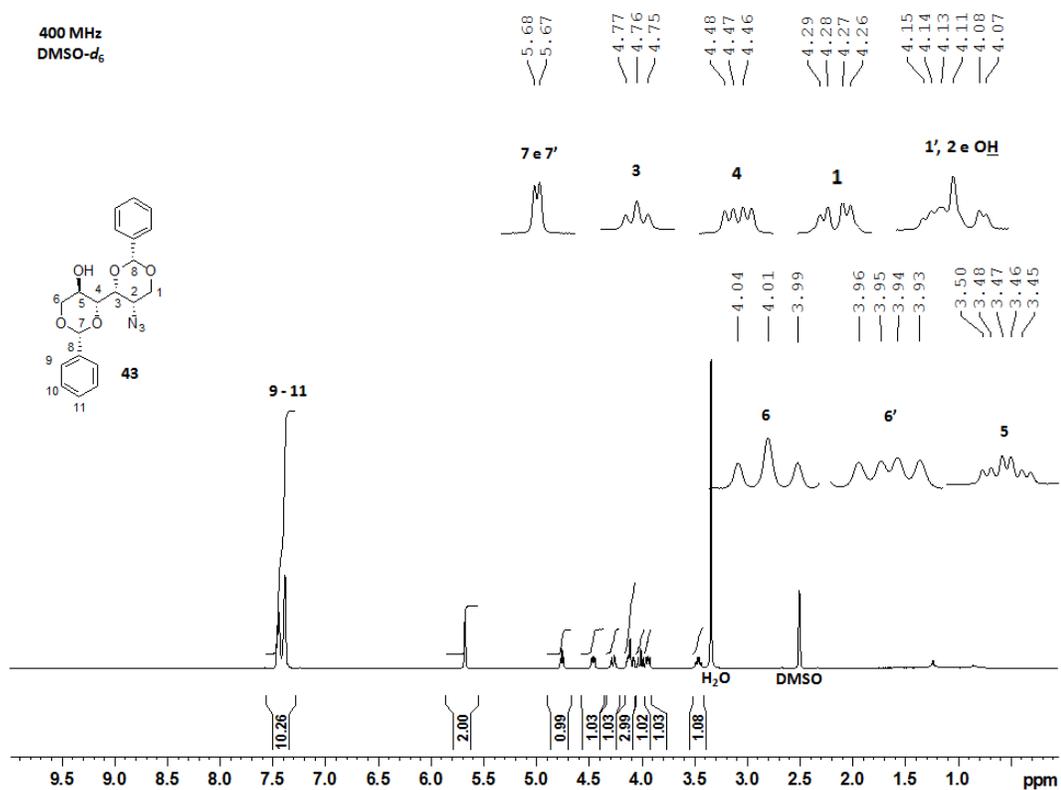


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H de **43** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

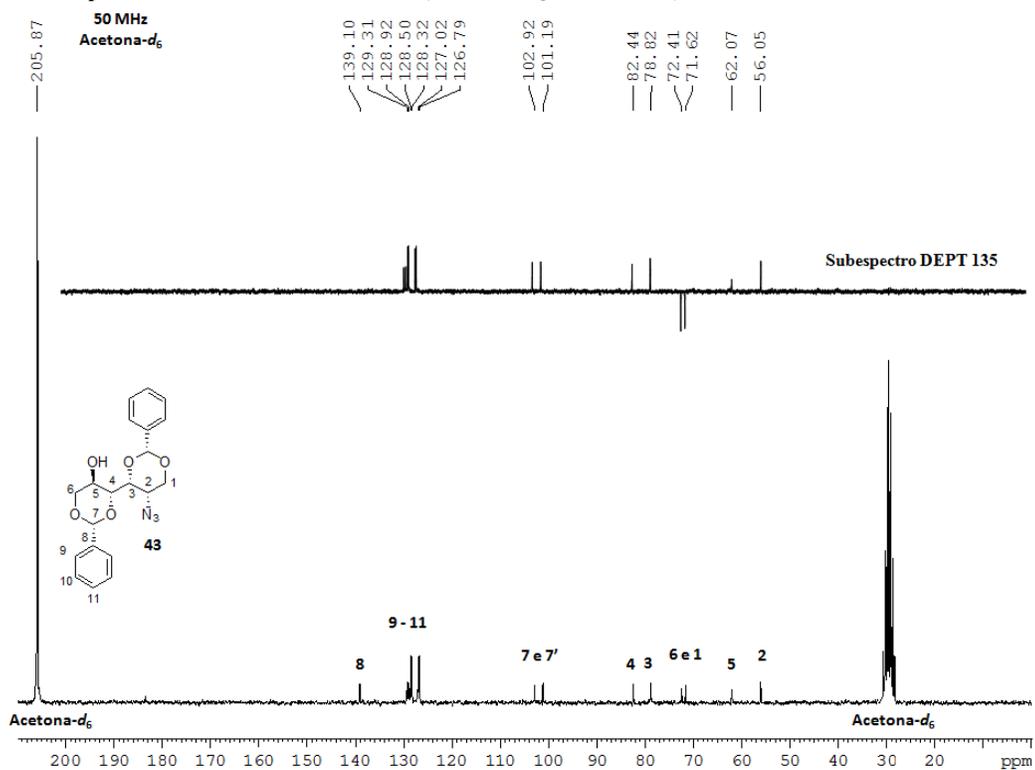


Figura 79. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **43** (acetona- d_6 , 50 MHz).

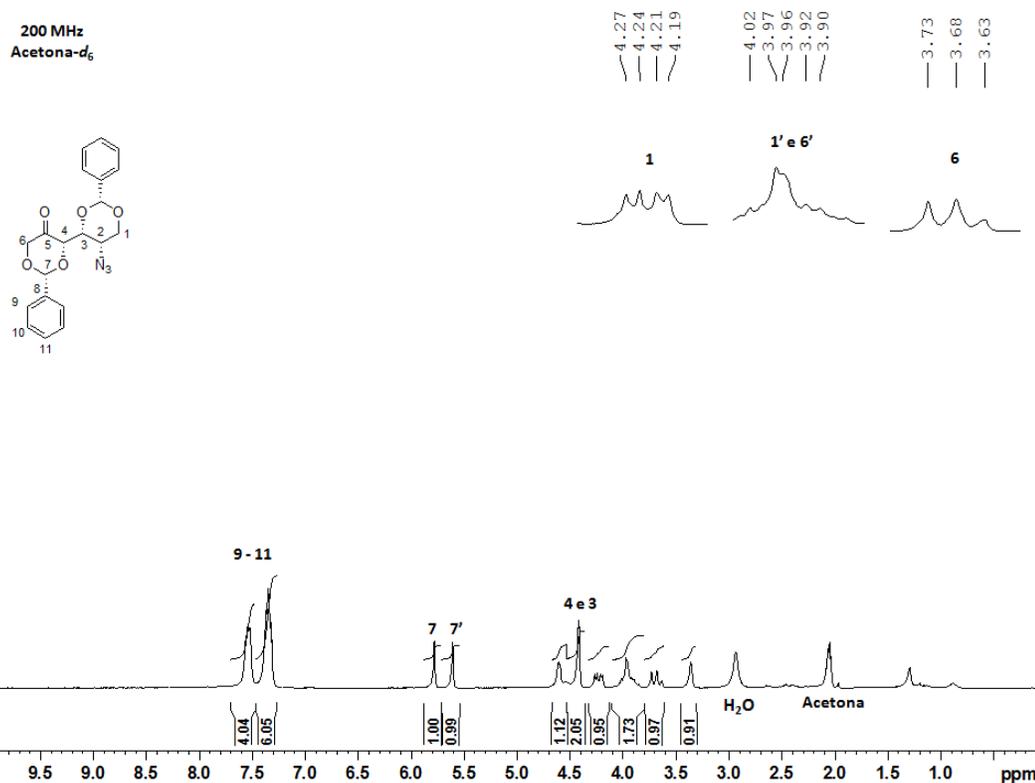


Figura 80. Espectro de RMN de ^1H de **44** (acetona- d_6 , 200 MHz).

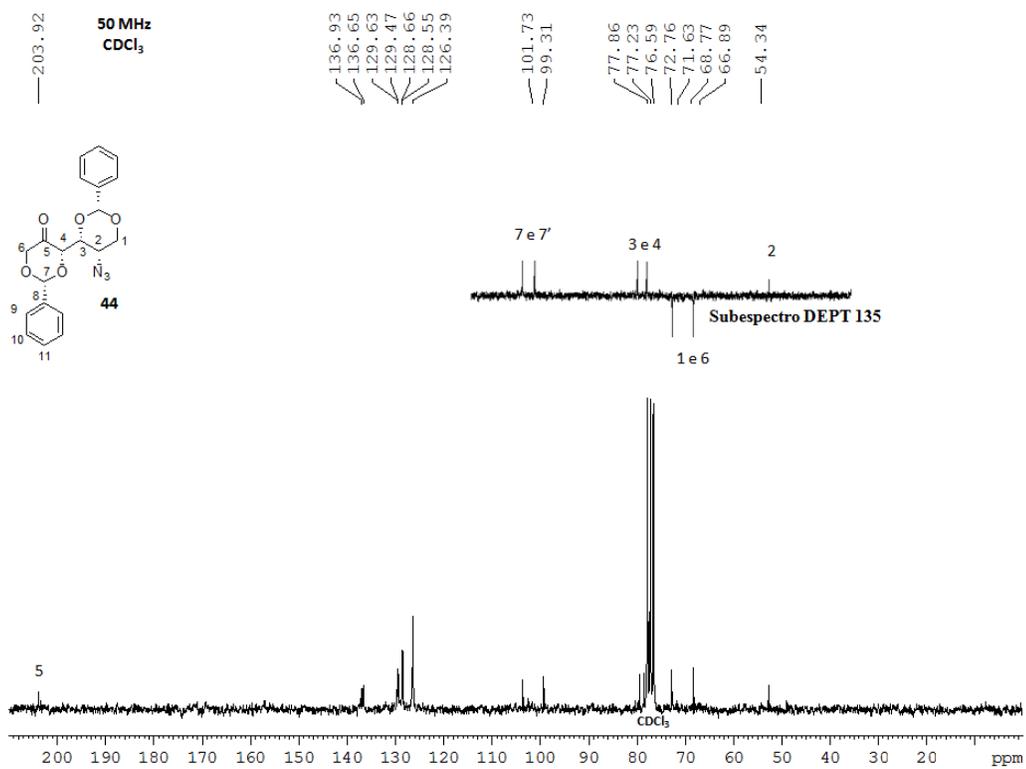


Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 parcial de **44** (CDCl_3 , 50 MHz).

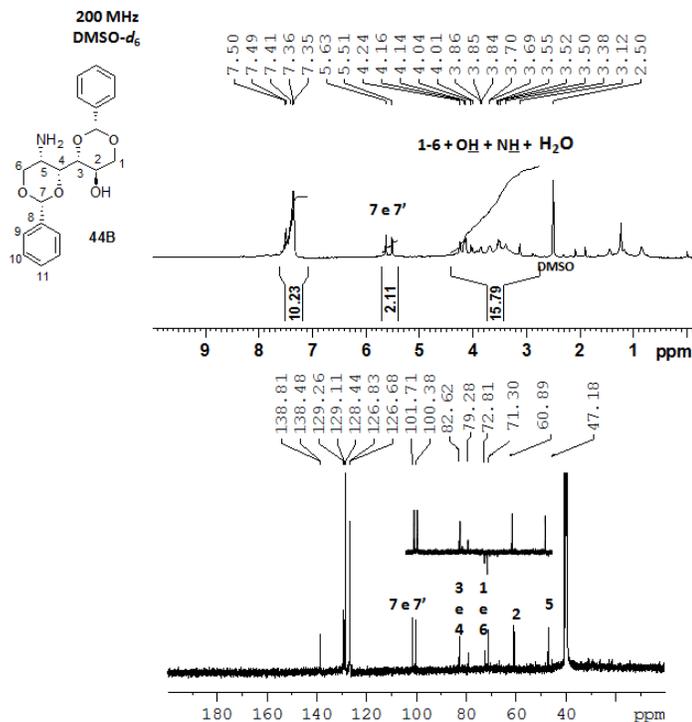


Figura 82. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz), de ^{13}C e subspectro DEPT 135 parcial (50 MHz) de **44B** (DMSO- d_6).

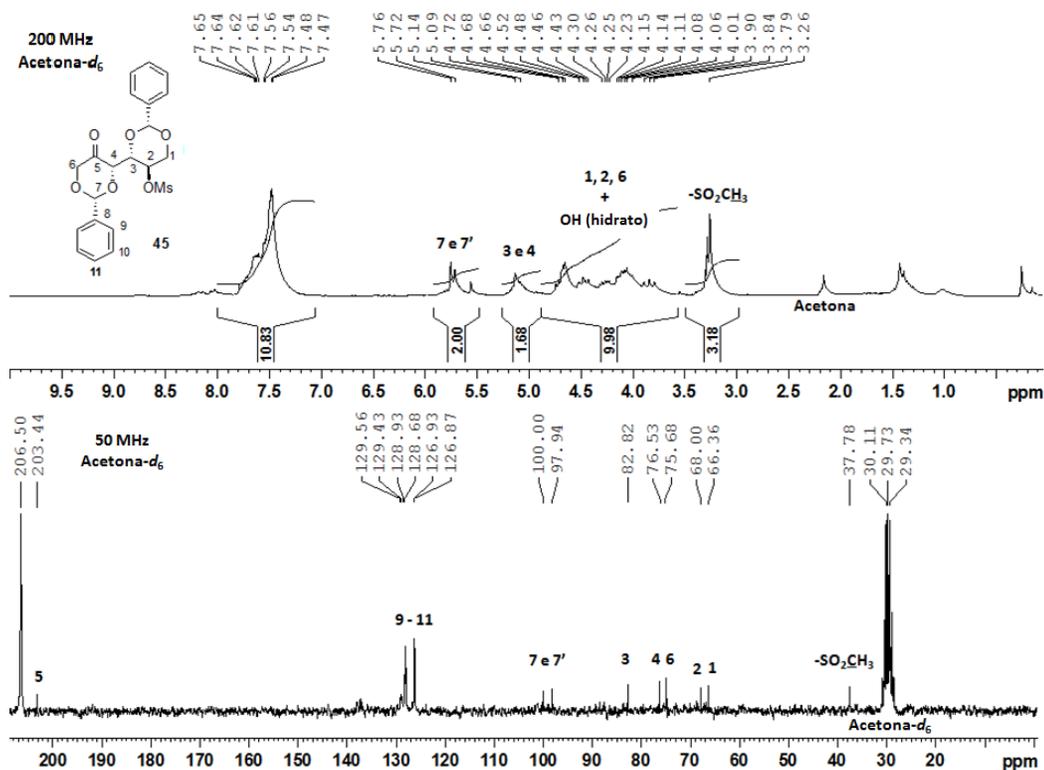


Figura 83. Espectro de RMN de ^1H (a 200 MHz) e de ^{13}C (a 50 MHz) de **45** (acetona- d_6).

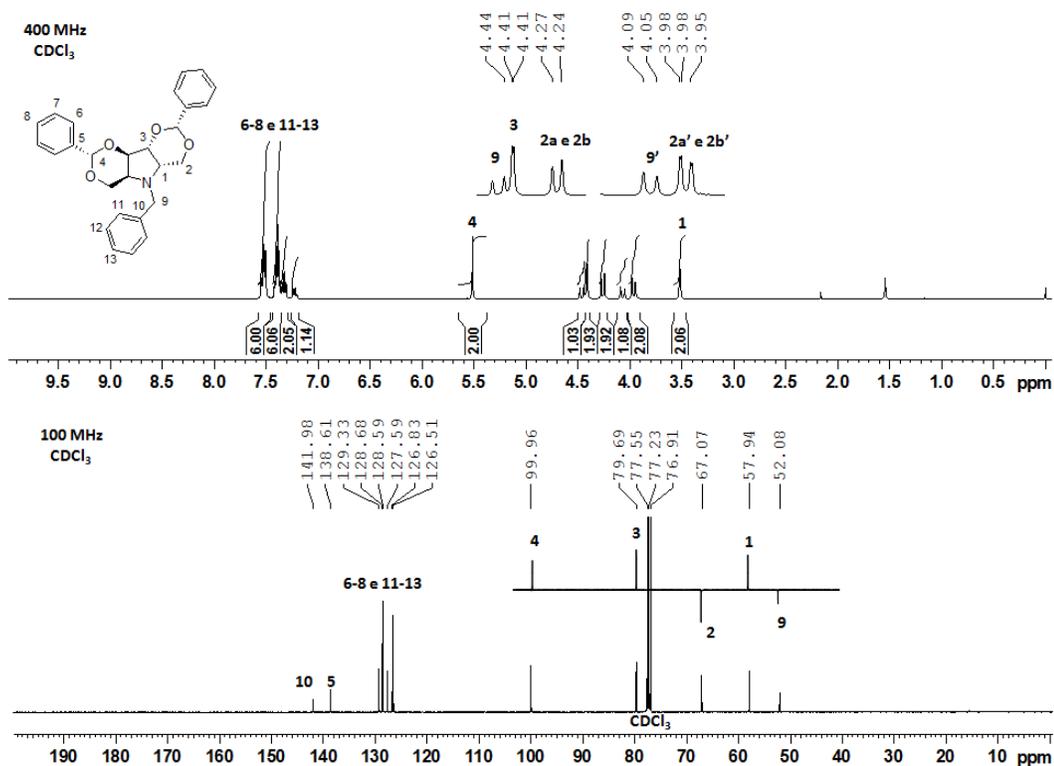


Figura 84. Espectro de RMN de ¹H (a 400 MHz), de ¹³C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de **47** (CDCl₃).

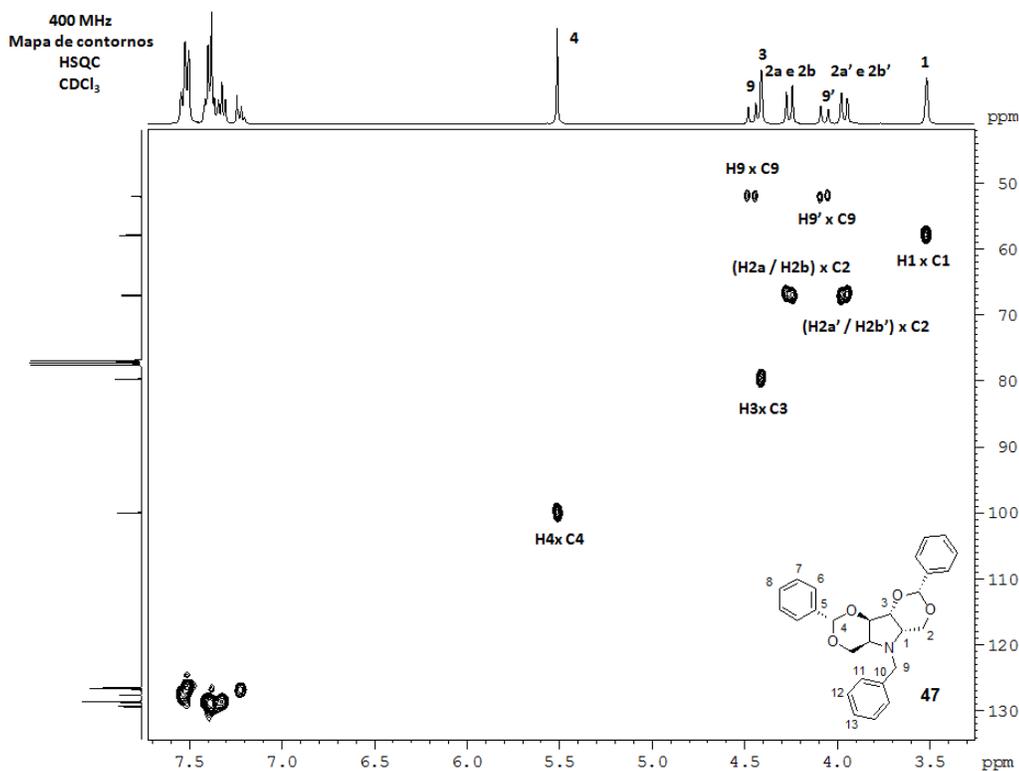


Figura 85. Mapa de contornos HSQC de **47** (400 MHz, CDCl₃).

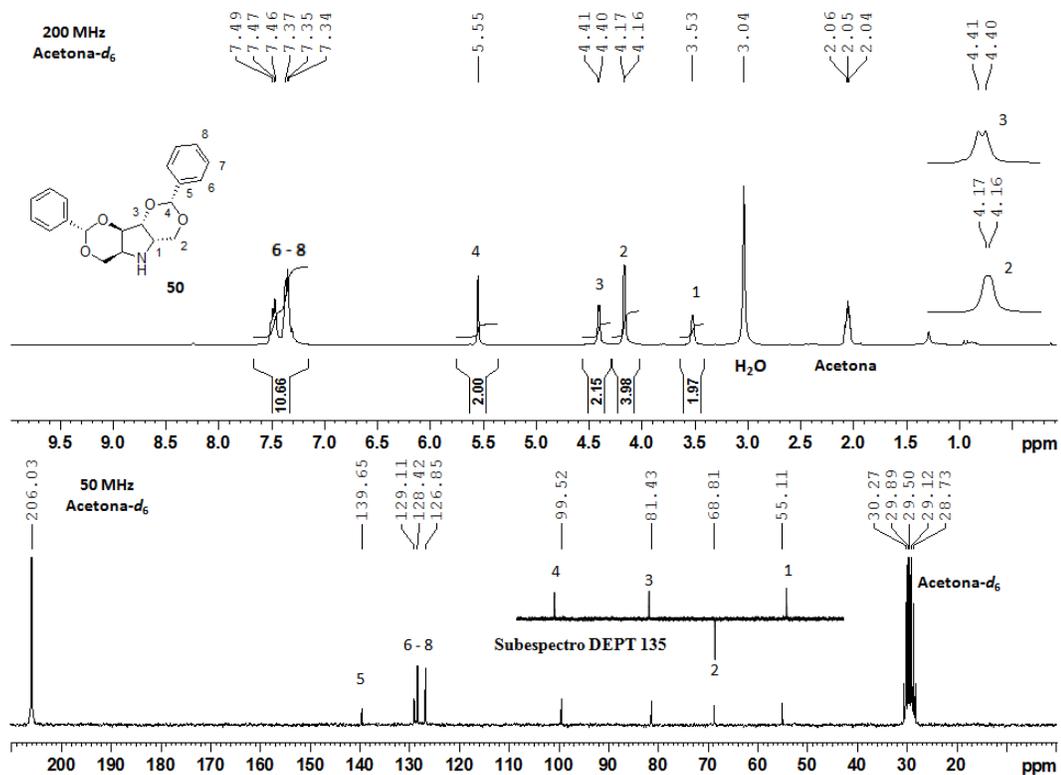


Figura 86. Espectro de RMN de ¹H (a 400 MHz), de ¹³C e subspectro DEPT 135 parcial (a 100 MHz) de **50** (acetona-d₆).

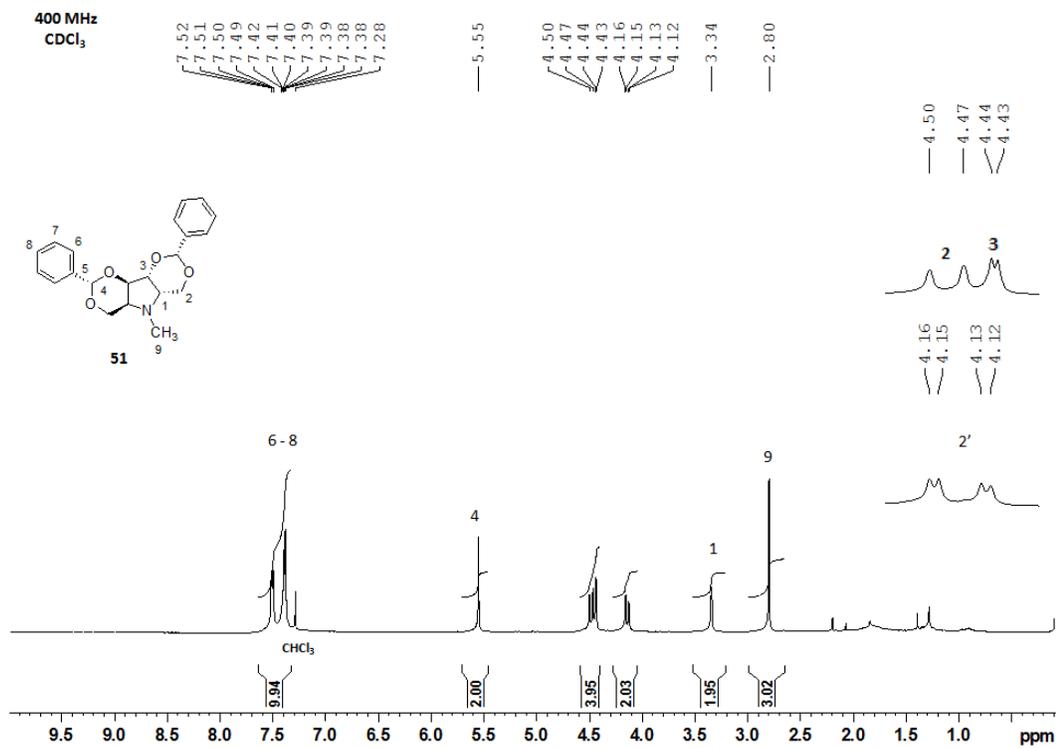


Figura 87. Espectro de RMN de ¹H de **51** (CDCl₃, 400 MHz).

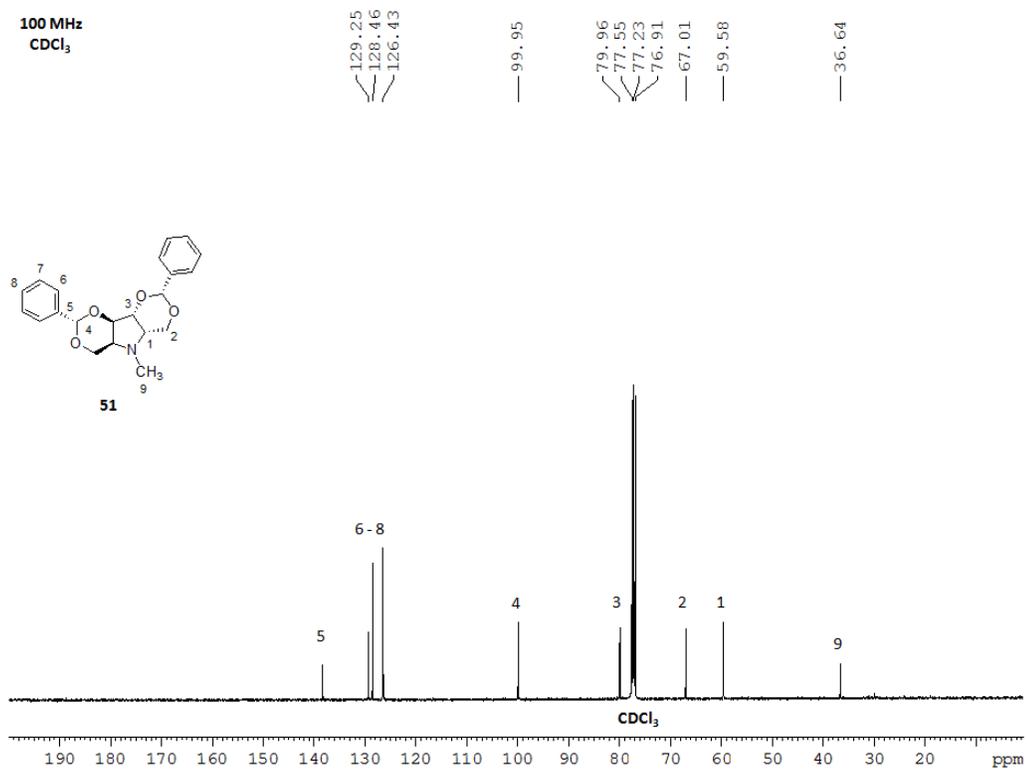


Figura 88. Espectro de RMN de ¹³C de **51** (CDCl₃, 100 MHz).

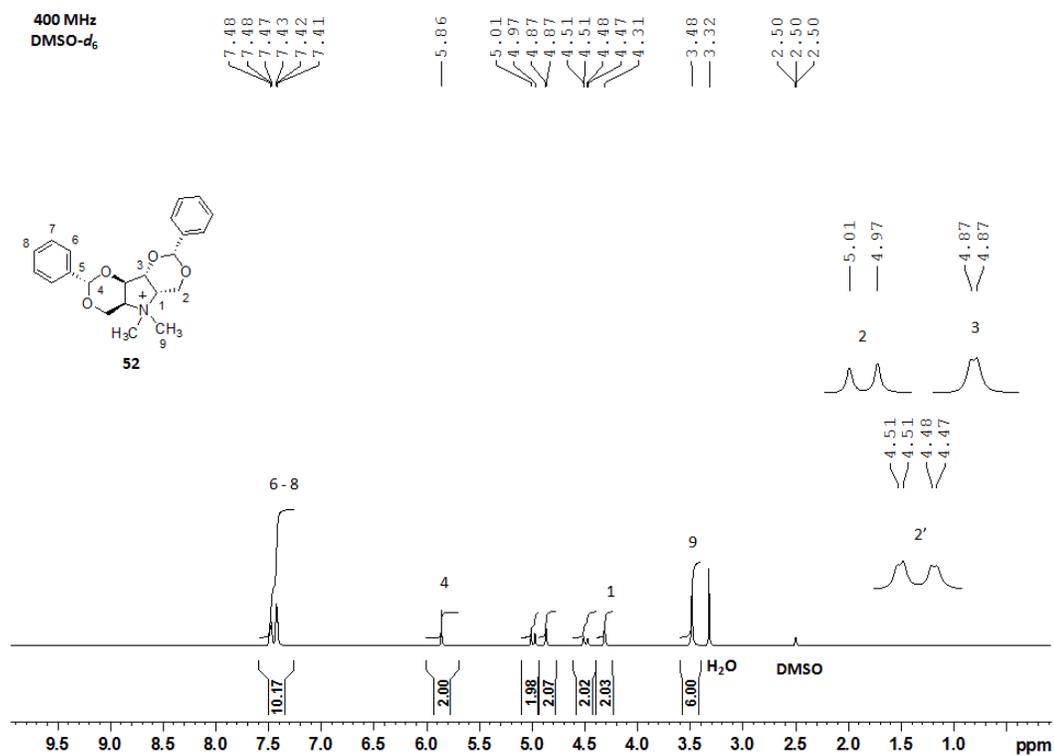


Figura 89. Espectro de RMN de ¹H de **52** (DMSO-d₆, 400 MHz).

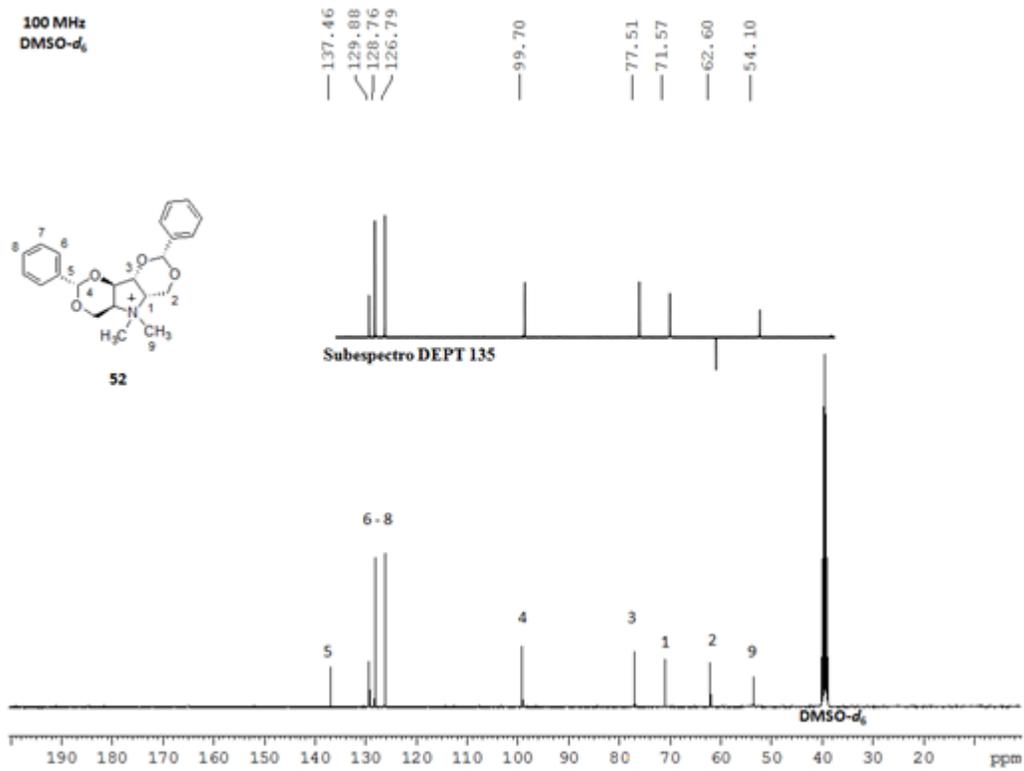


Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT parcial 135 de **52** (DMSO- d_6 , 100 MHz).

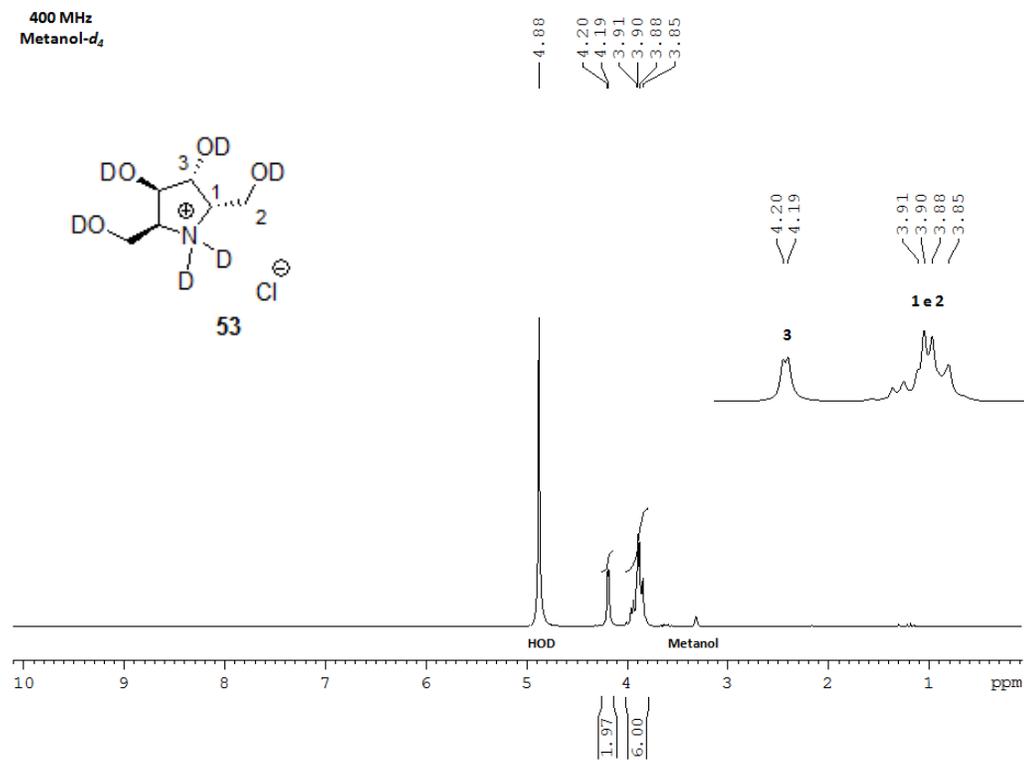


Figura 91. Espectro de RMN de ^1H de **53** (metanol- d_4 , 400 MHz).

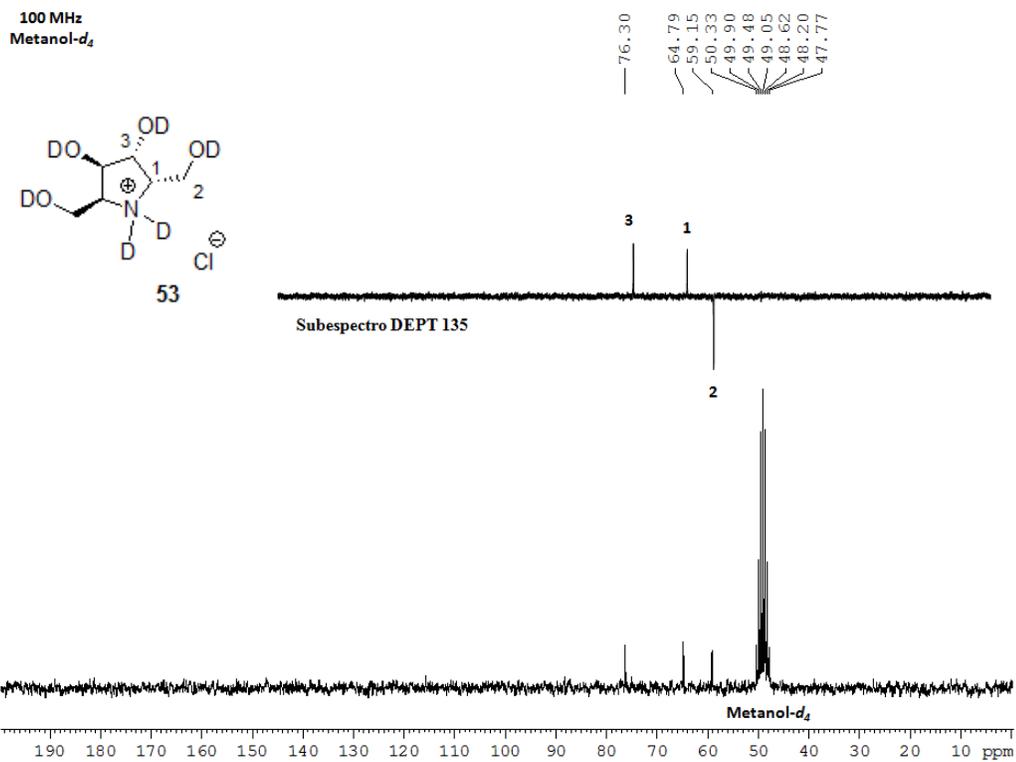


Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 parcial de **53** (metanol- d_4 , 100 MHz).

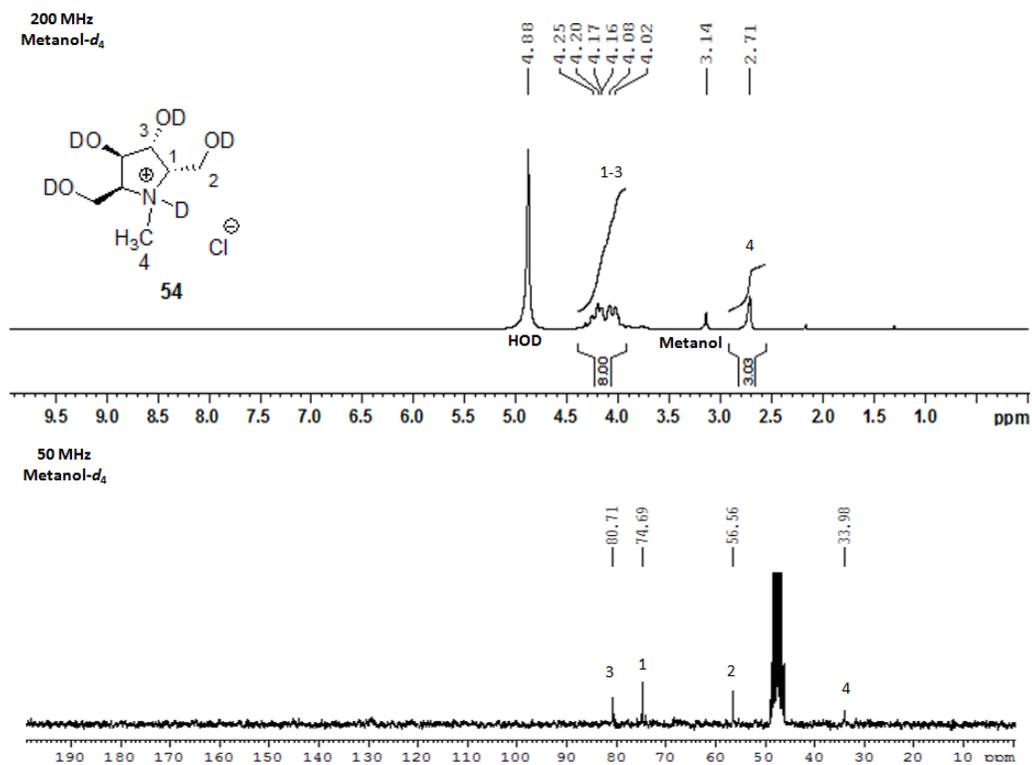


Figura 93. Espectro de RMN de ^1H (a 200 MHz) e de ^{13}C (a 50 MHz) de **54** (metanol- d_4).

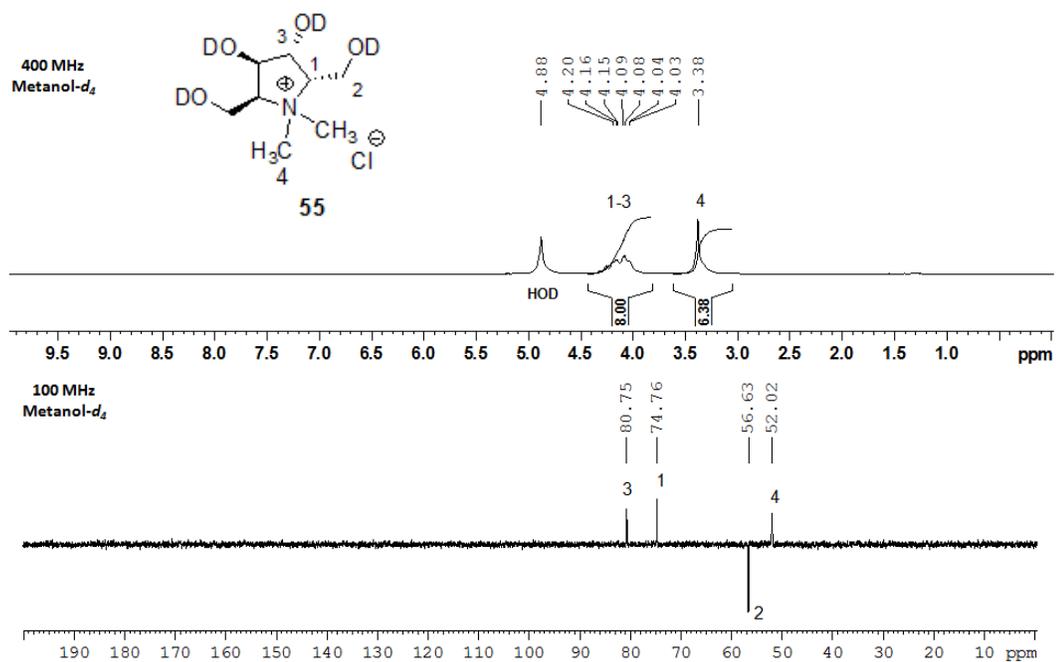


Figura 94. Espectro de RMN de ^1H (a 400 MHz) e subspectro DEPT 135 (a 100 MHz) de **55** (metanol- d_4).

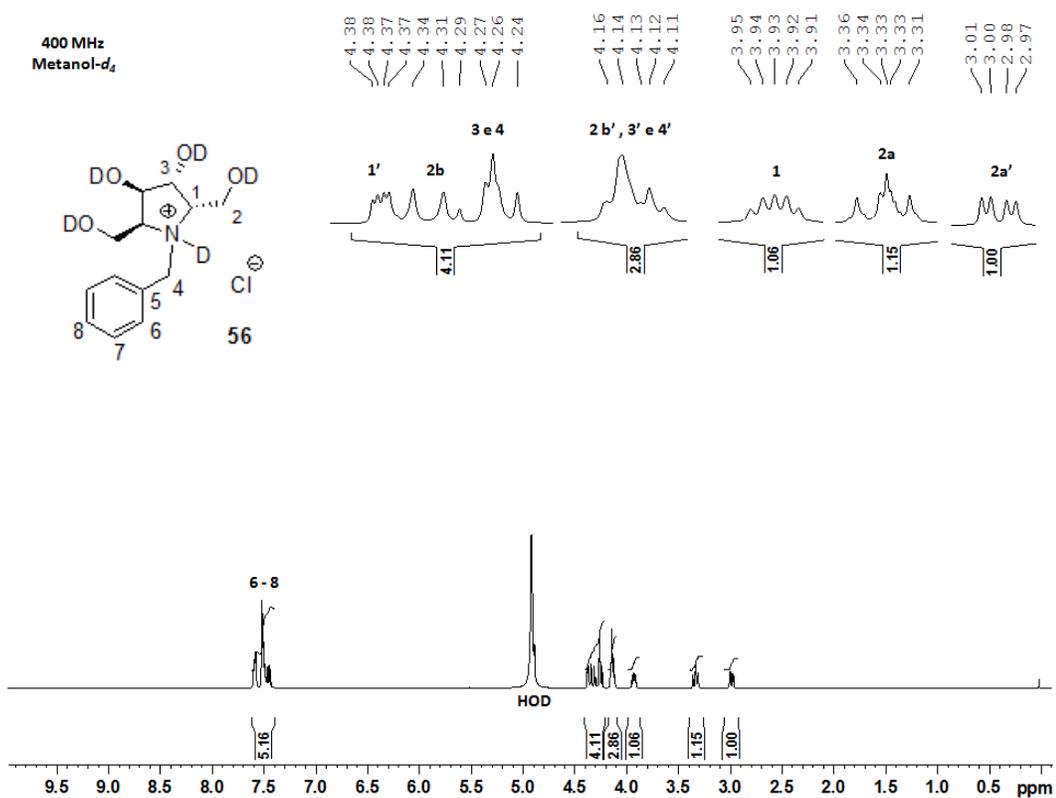


Figura 95. Espectro de RMN de ^1H de **56** (metanol- d_4 , 400 MHz).

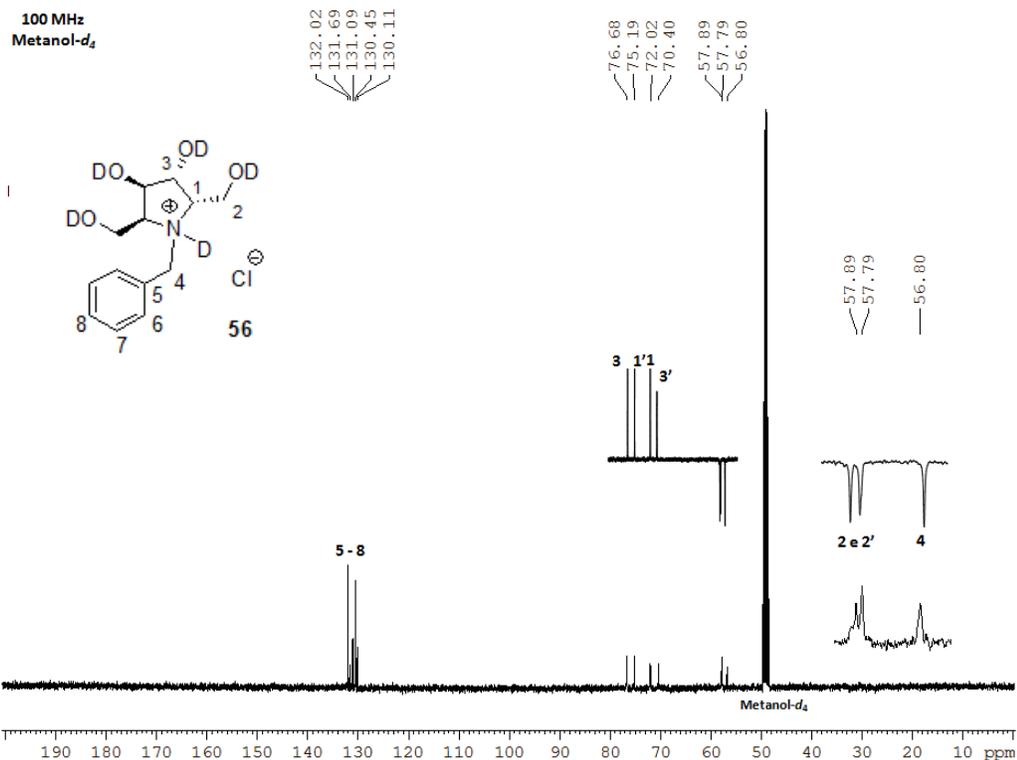


Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT parcial 135 de **56** (metanol- d_4 , 100MHz).

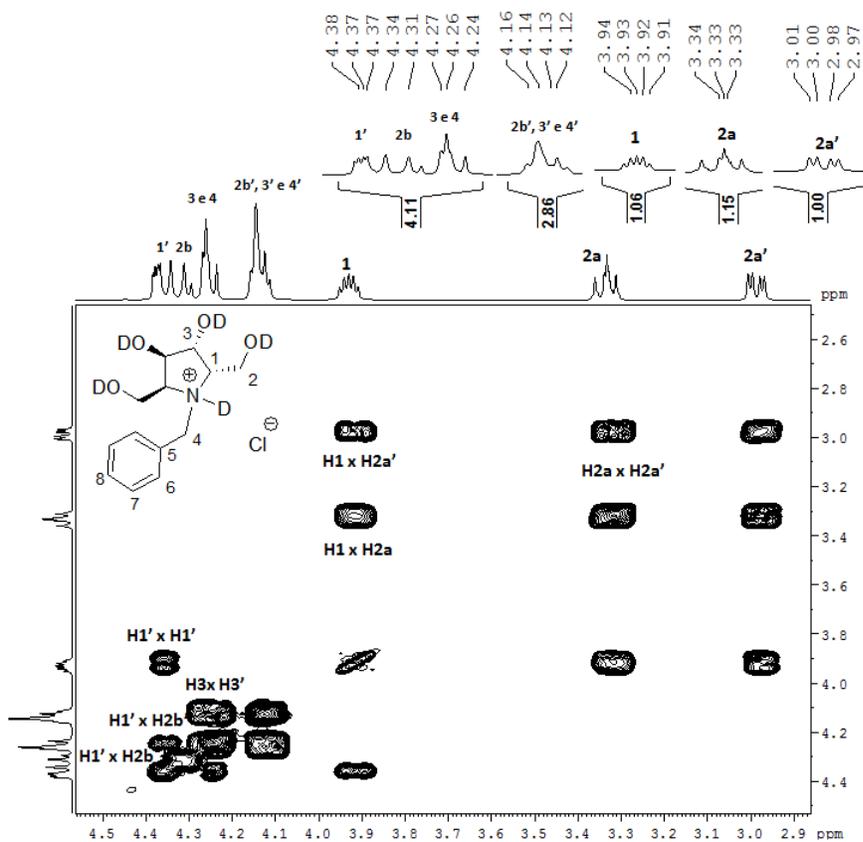


Figura 97. Mapa de contornos COSY parcial de **56** (metanol- d_4 , 400 MHz).

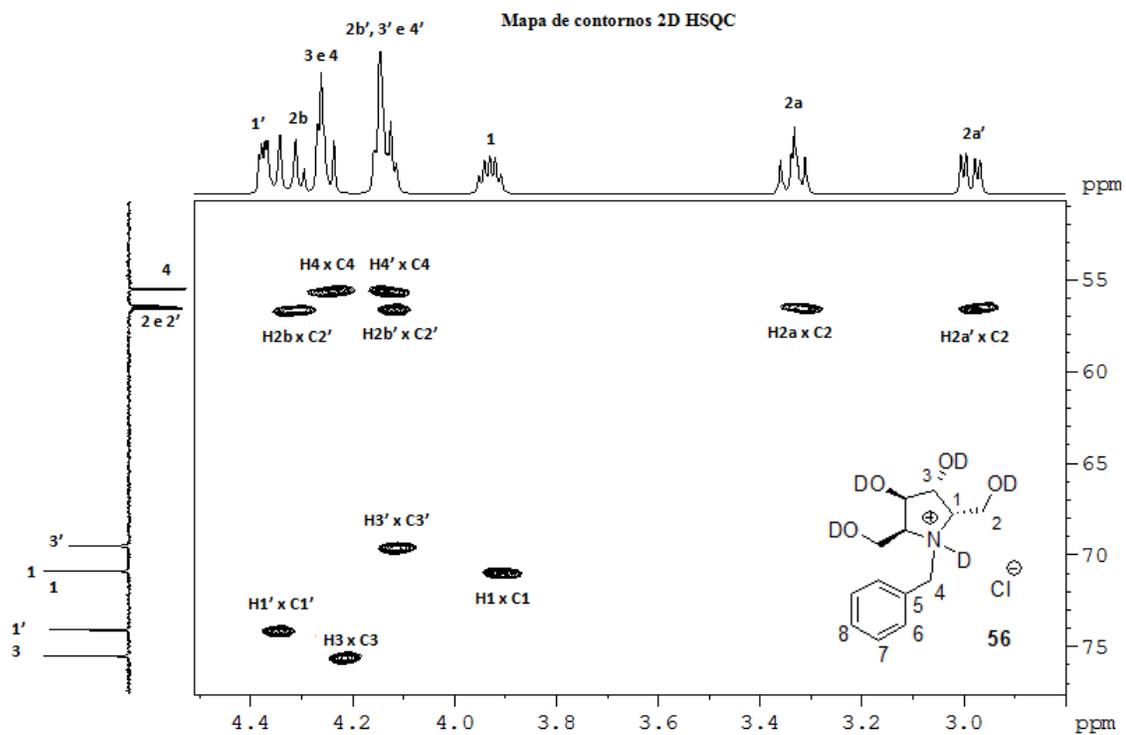


Figura 98. Mapa de contornos HSQC parcial de **56** (metanol- d_4 , 400 MHz).

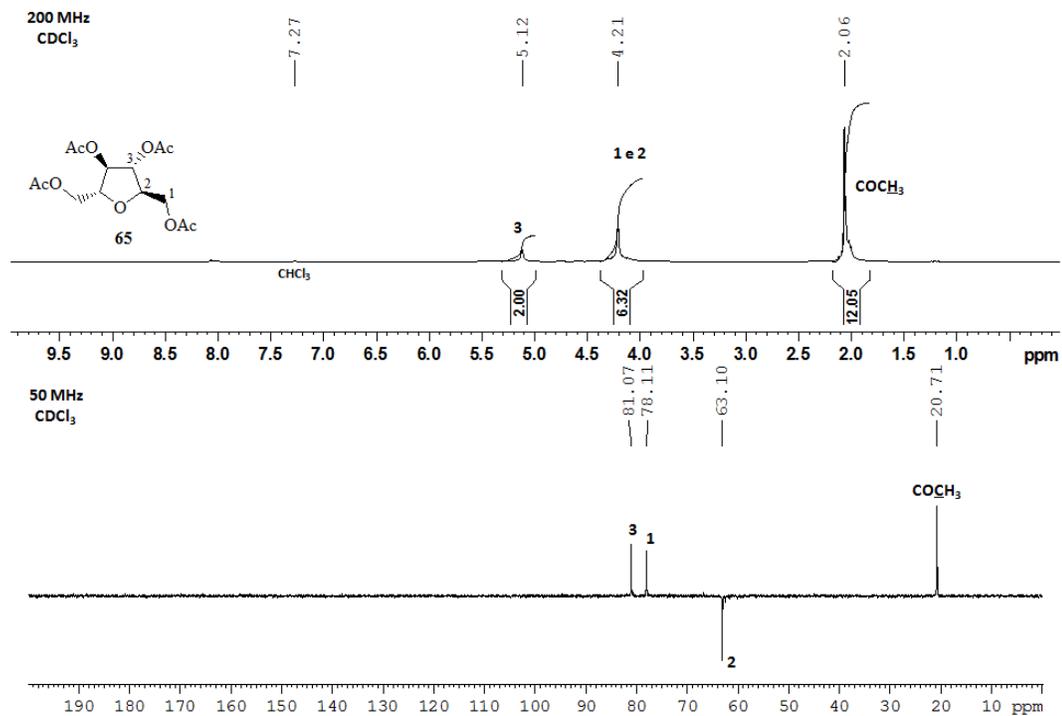


Figura 99. Espectro de RMN de ^1H e subspectro DEPT 135 de **65** (CDCl_3 , 200 MHz).

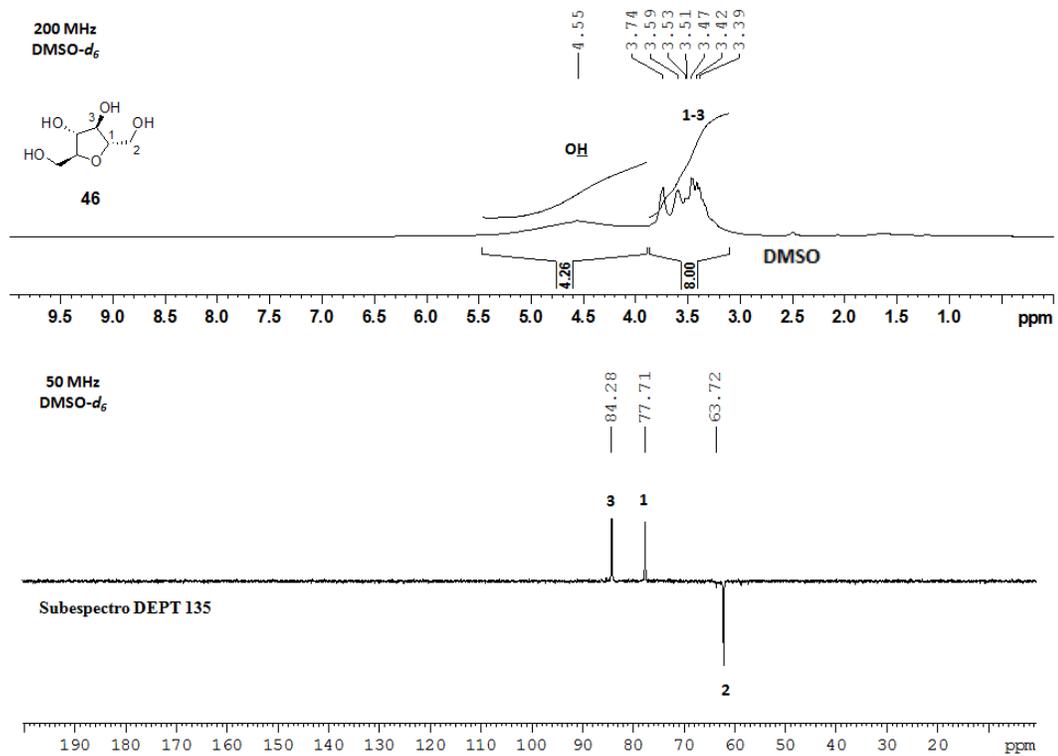


Figura 102. Espectro de RMN de ^1H (a 200 MHz) e subespectro DEPT 135 parcial (a 50 MHz) de **46** (DMSO- d_6).

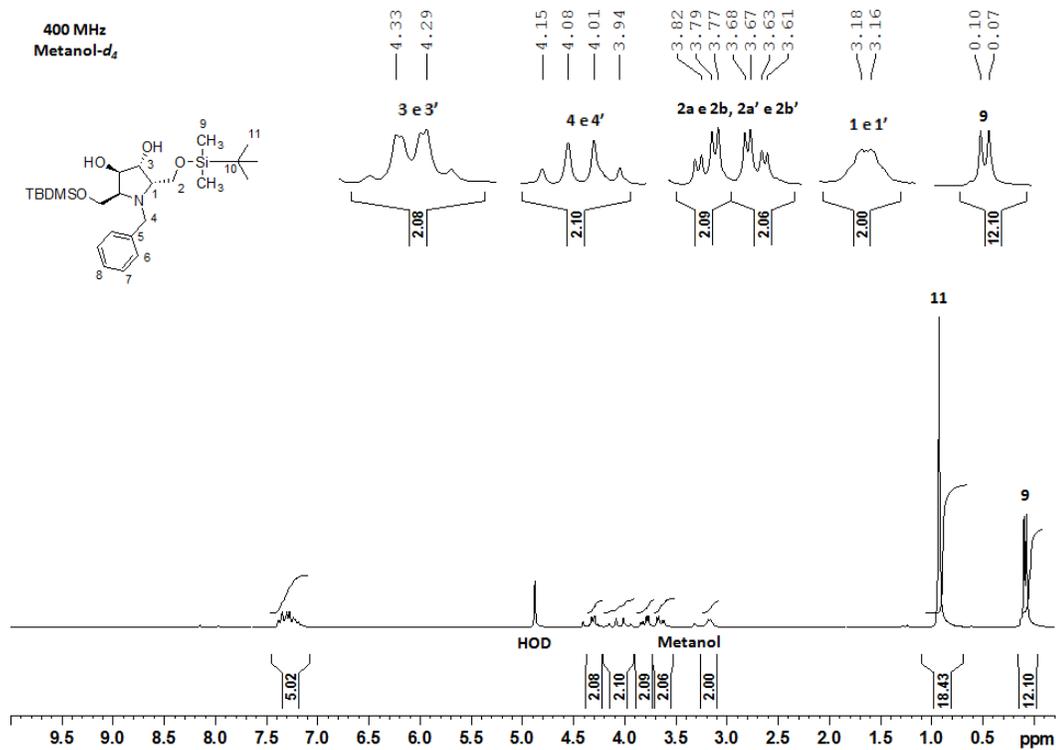


Figura 103. Espectro de RMN de ^1H **68** (400 MHz, metanol- d_4).

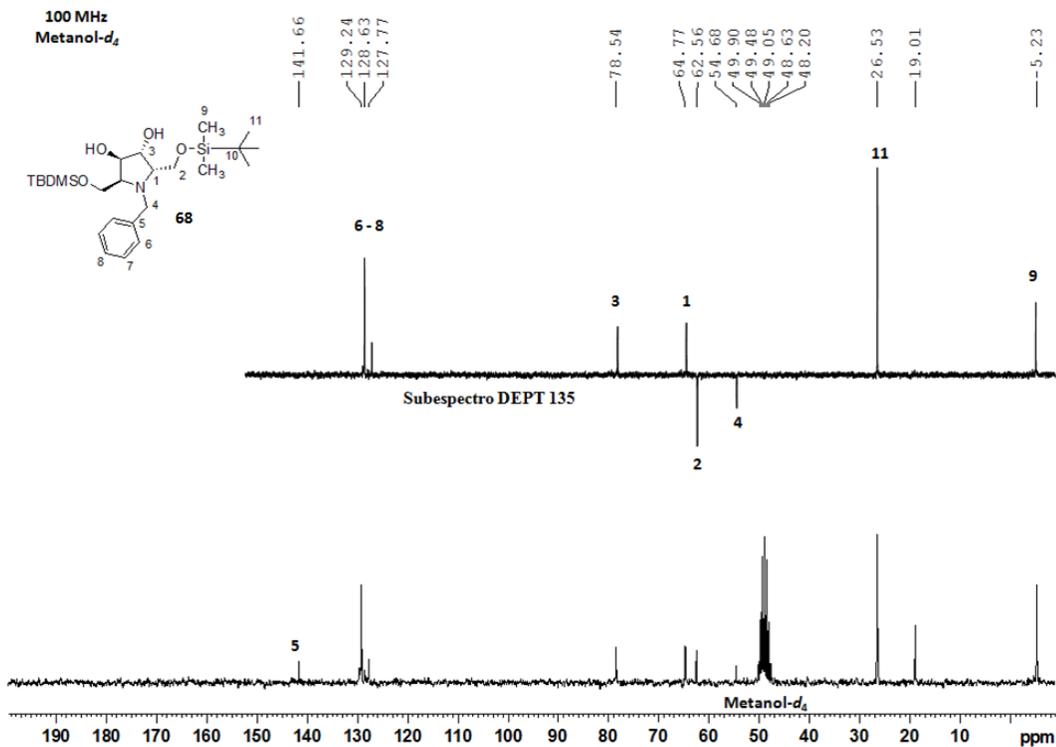


Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 de **68** (100 MHz, metanol- d_4).

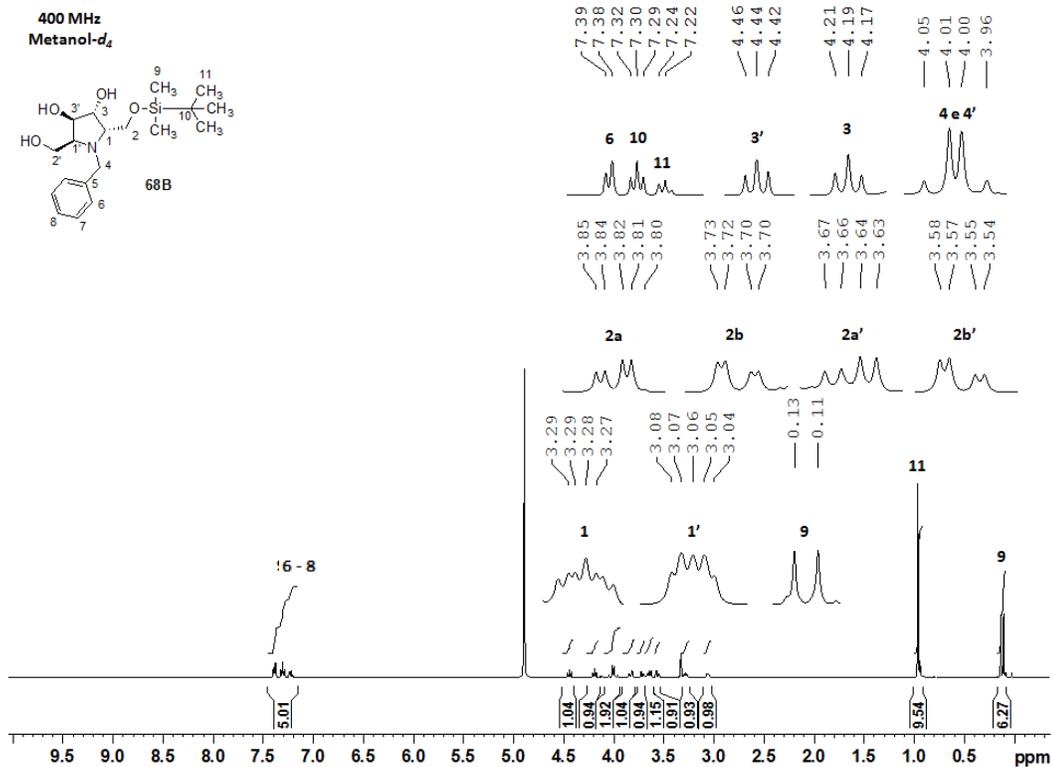


Figura 105. Espectro de RMN de ^1H de **68B** (metanol- d_4 , 400 MHz).

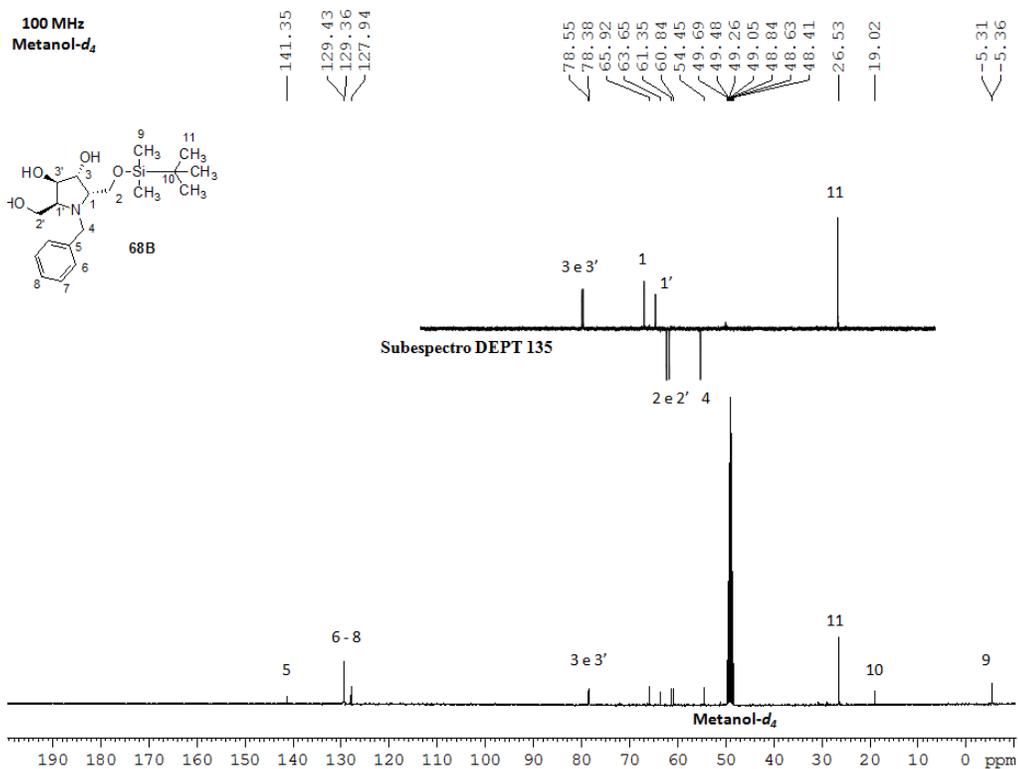


Figura 106. Espectro de RMN de ^1H de **68B** (metanol- d_4 , 100 MHz).

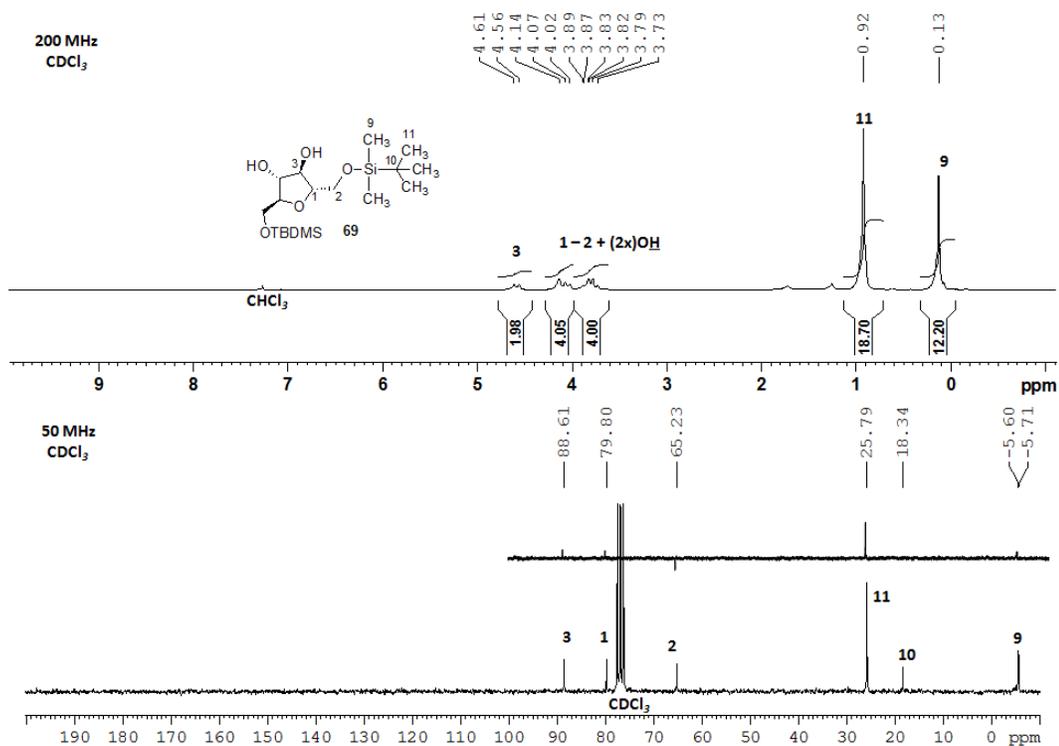


Figura 107. Espectro de RMN de ^1H (a 200 MHz), de ^{13}C e subespectro DEPT parcial 135 (a 50 MHz) de **69** ($\text{DMSO}-d_6$).

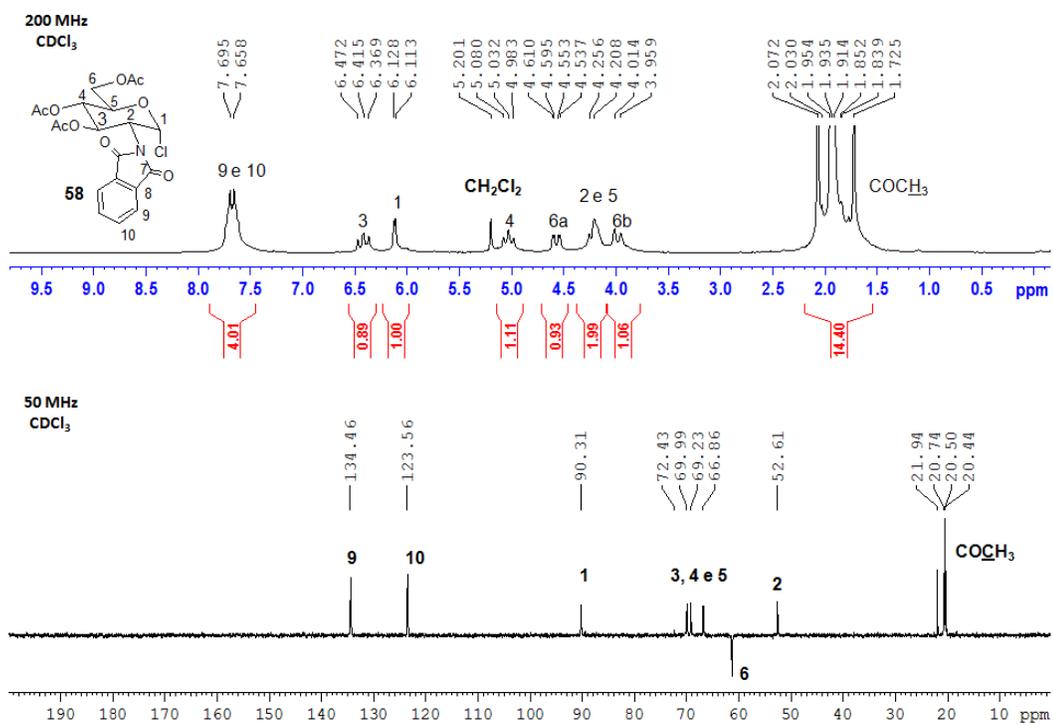


Figura 108. Espectro de RMN de 1H (a 200 MHz) e subspectro DEPT 135 (a 50 MHz) de **58** ($CDCl_3$).

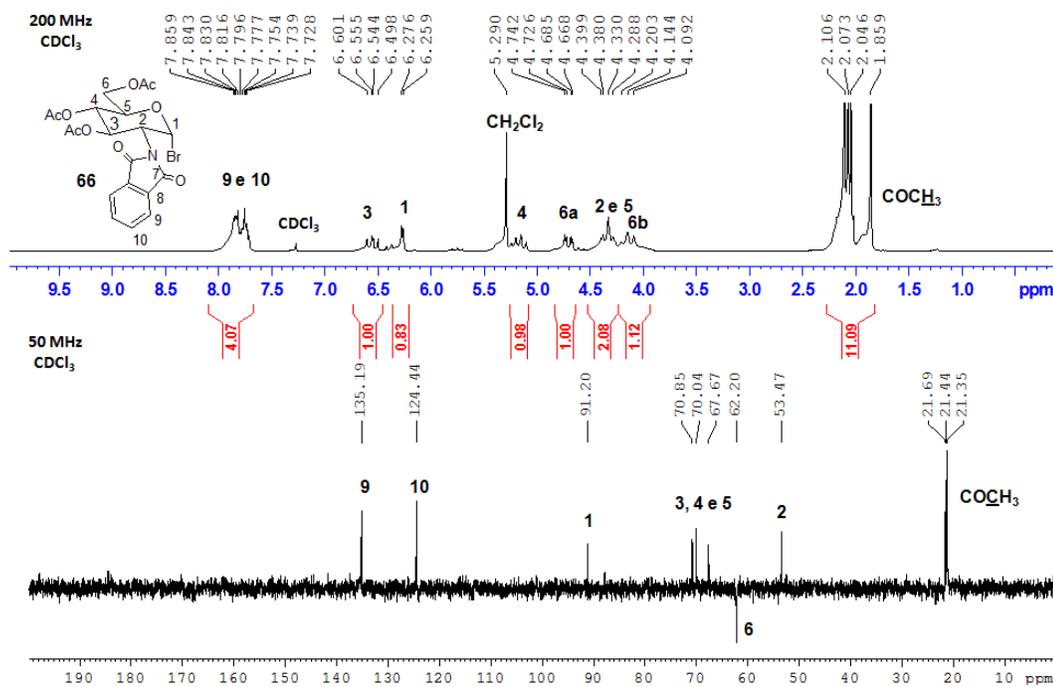


Figura 109. Espectro de RMN de 1H (a 200 MHz) e subspectro DEPT 135 (a 50 MHz) de **66** ($CDCl_3$).

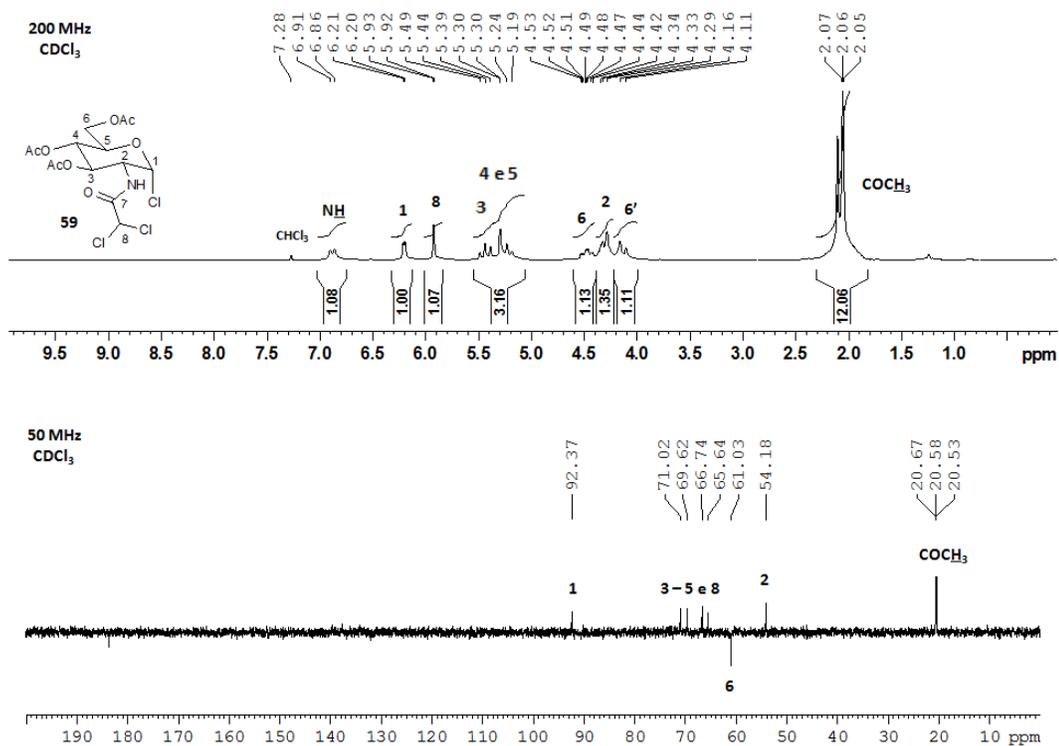


Figura 110. Espectro de RMN de ¹H (a 200 MHz) e subspectro DEPT 135 (a 50 MHz) de **59** (CDCl₃).

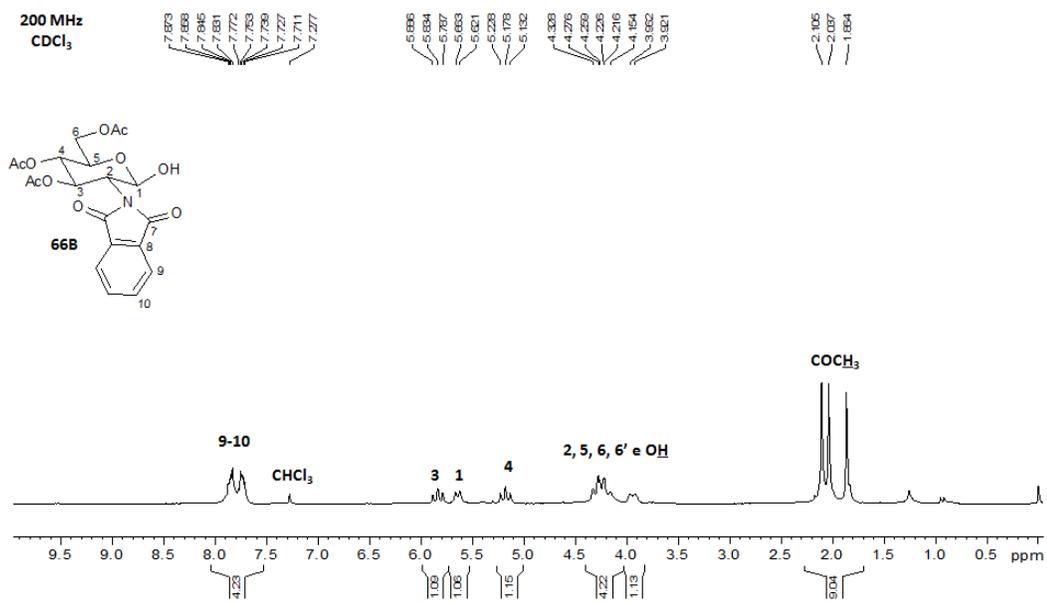


Figura 111. Espectro de RMN de ¹H de **66B** (CDCl₃, 200 MHz).

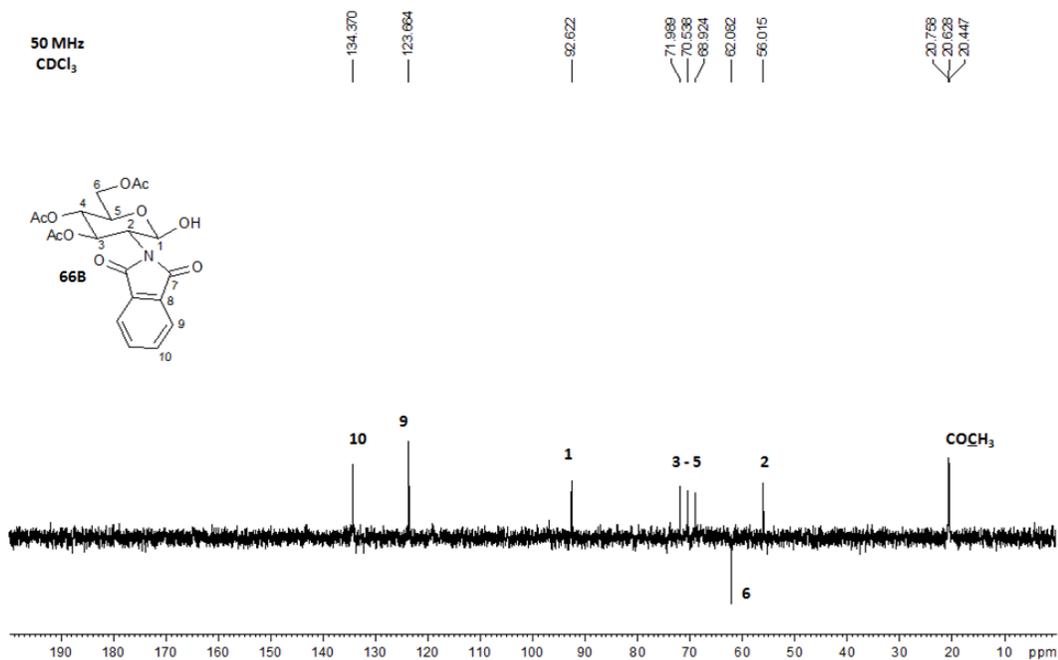


Figura 112. Espectro de RMN de ¹³C de **66B** (CDCl₃, 50 MHz).

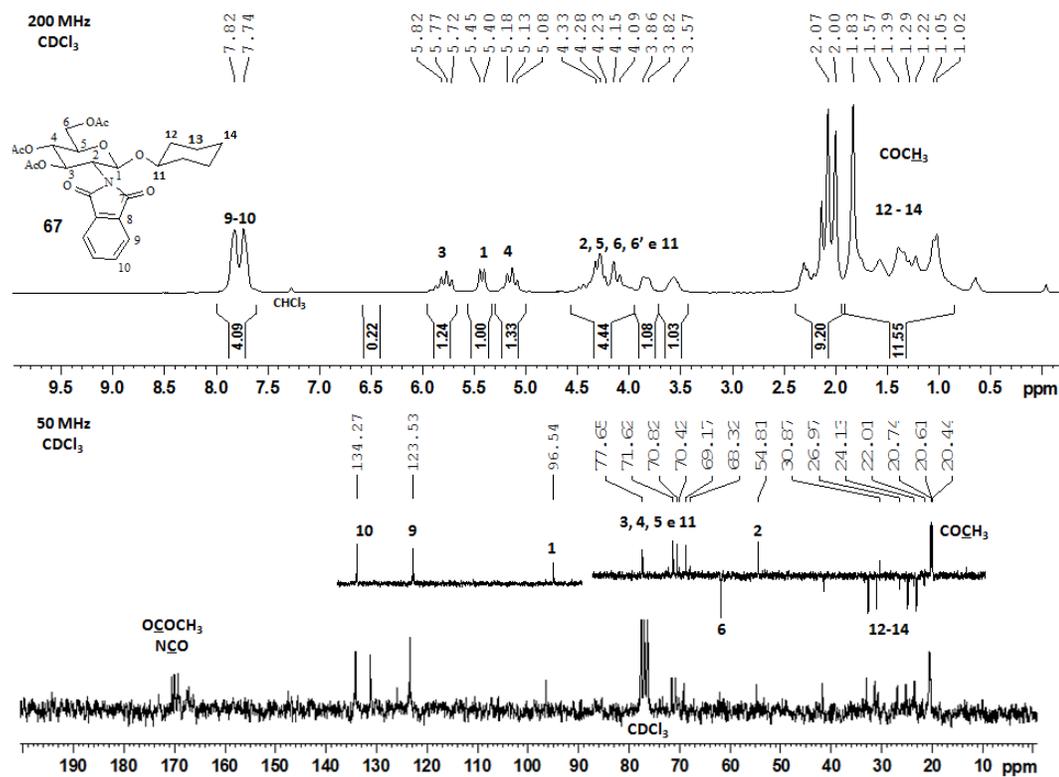


Figura 113. Espectro de RMN de ¹H (a 200 MHz), de ¹³C e subspectro DEPT parcial 135 (a 50 MHz) de **67** (CDCl₃).

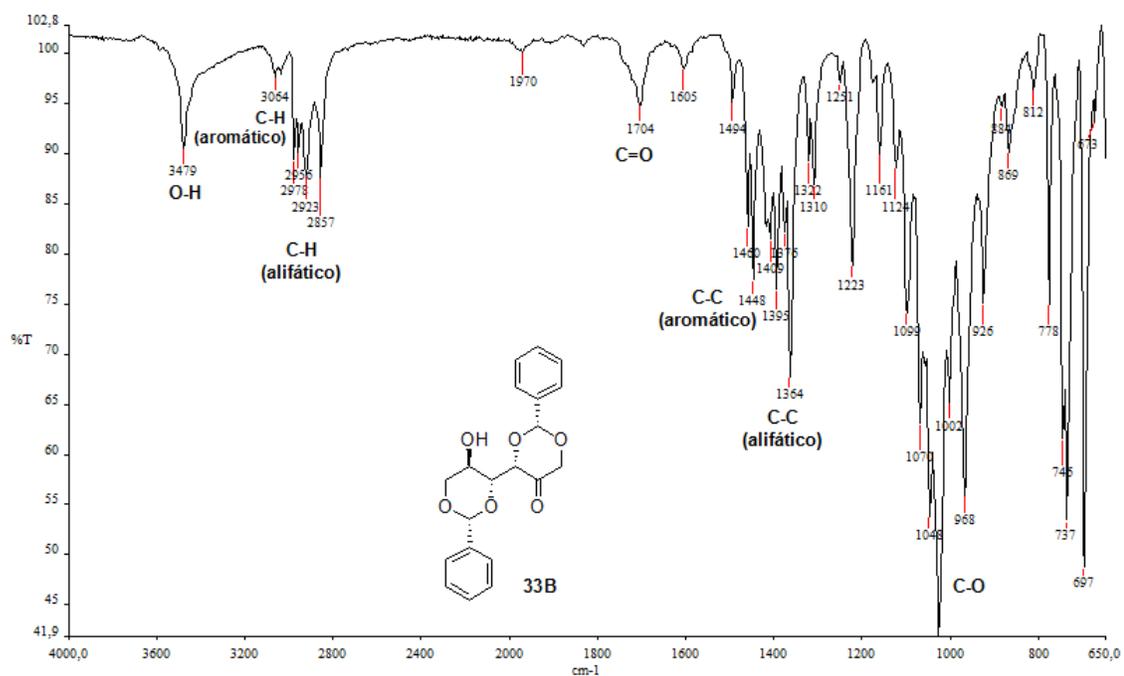


Figura 116. Espectro no infravermelho de 33B.

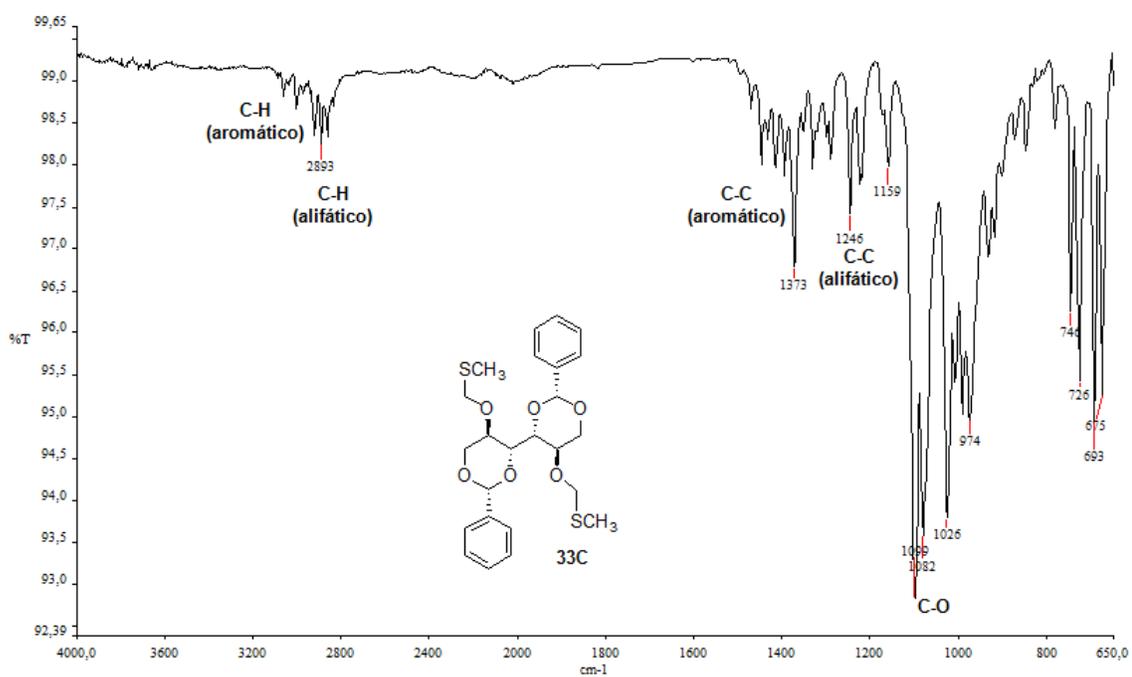


Figura 117. Espectro no infravermelho de 33C.

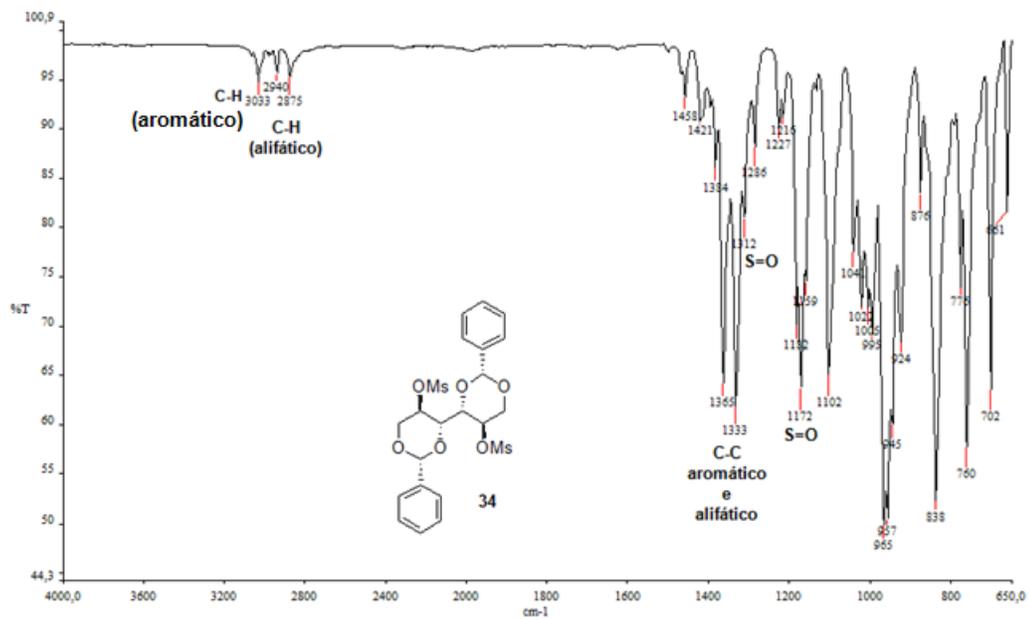


Figura 118. Espectro no infravermelho de 34.

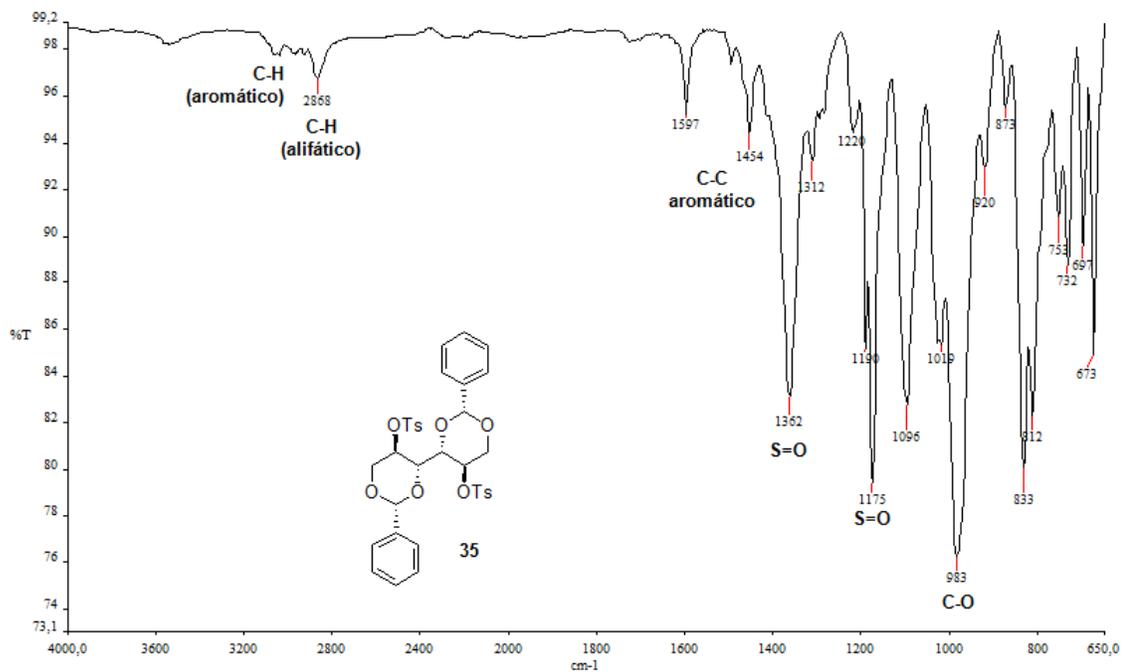


Figura 119. Espectro no infravermelho de 35.

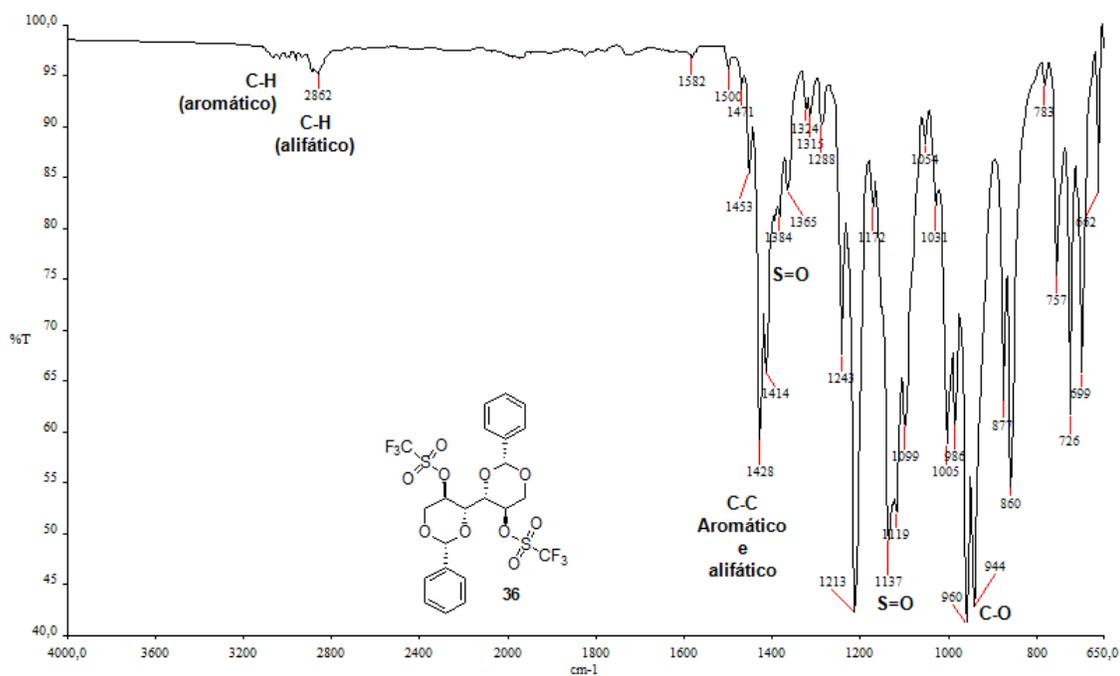


Figura 120. Espectro no infravermelho de **36**.

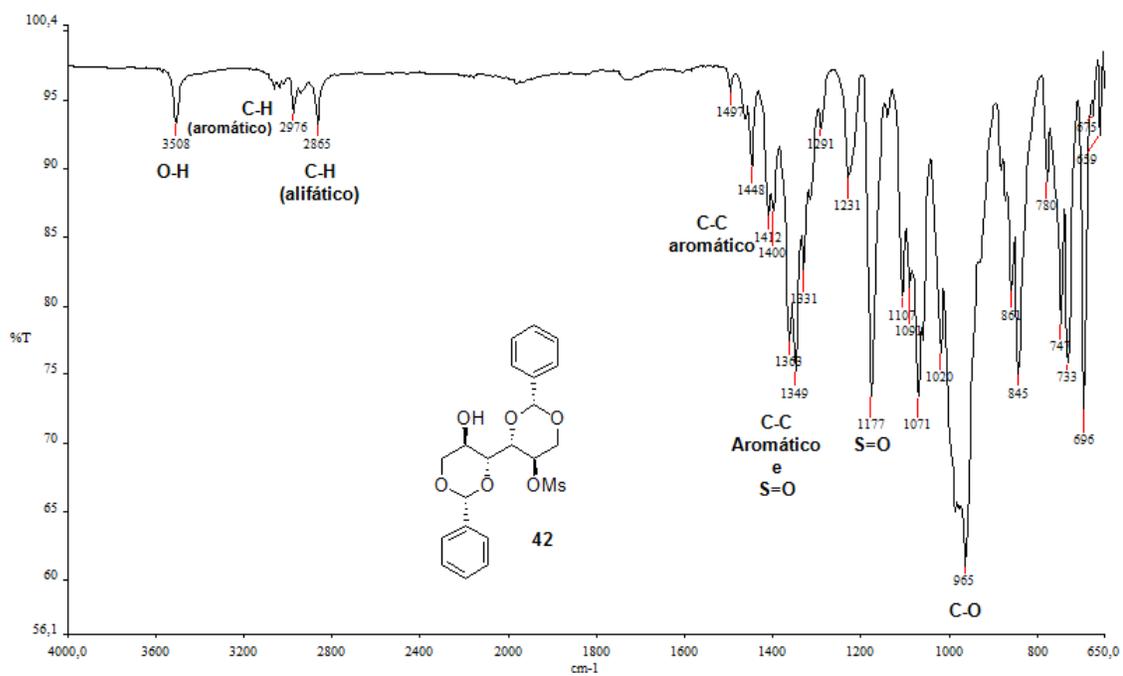


Figura 121. Espectro no infravermelho de **42**.

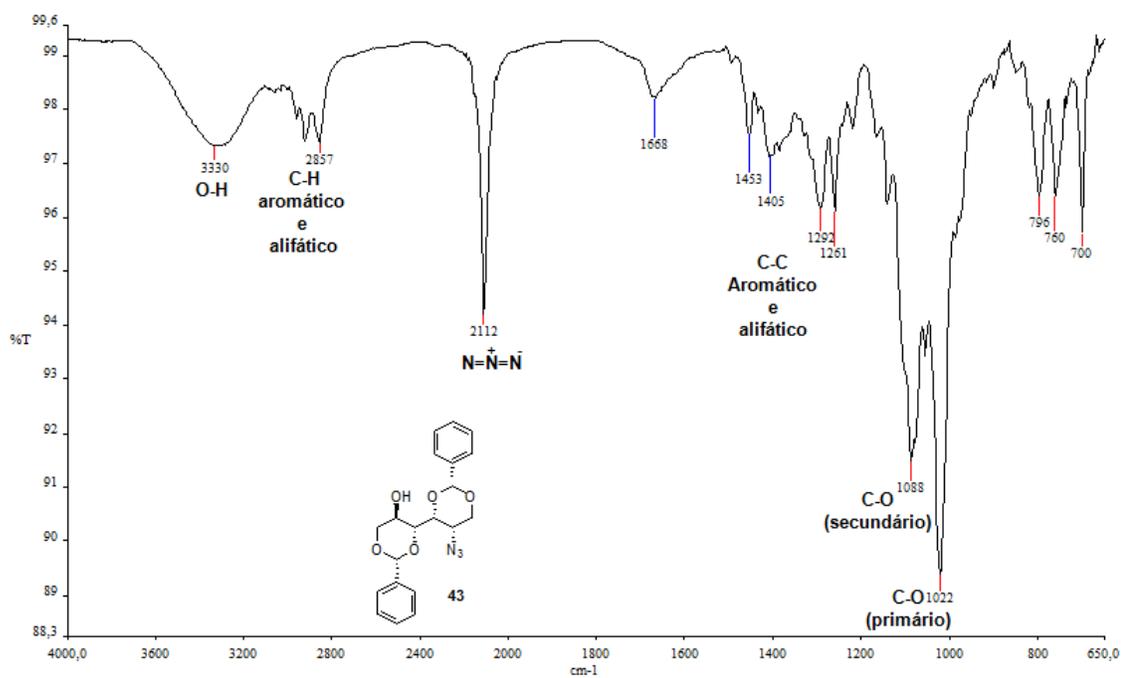


Figura 122. Espectro no infravermelho de 43.

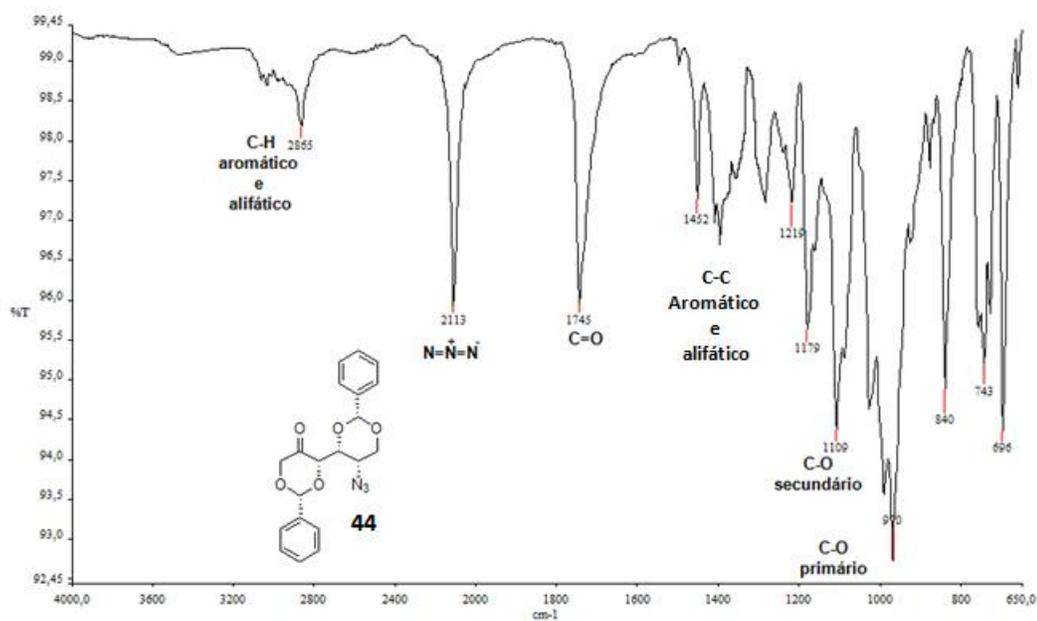


Figura 123. Espectro no infravermelho de 44.

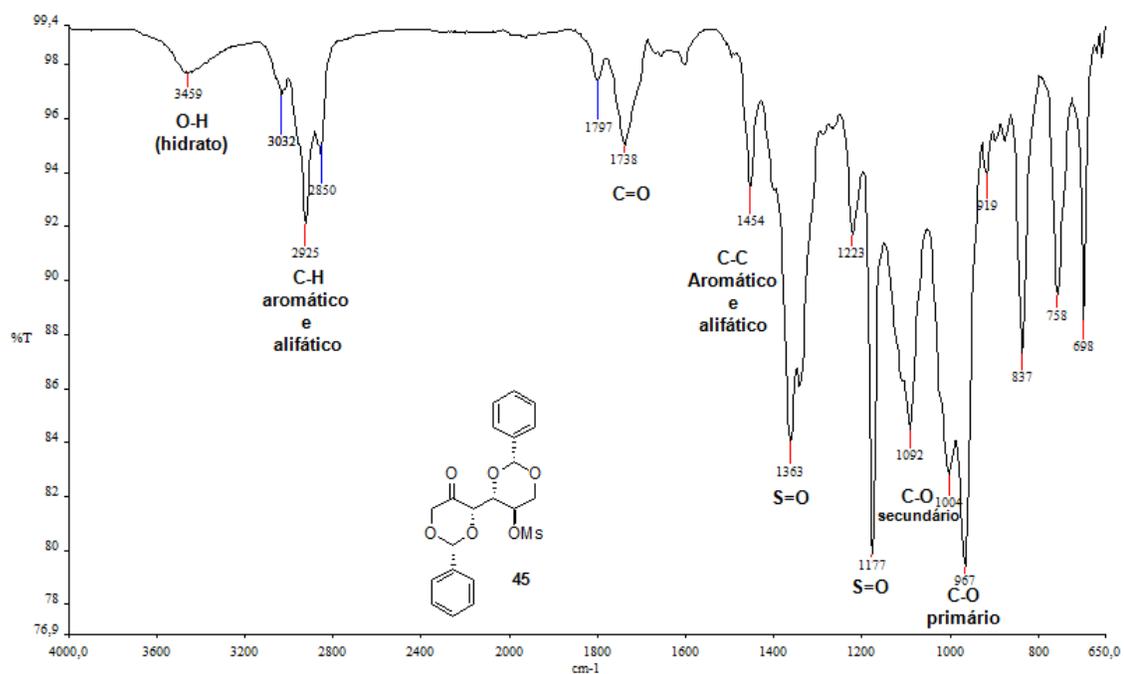


Figura 124. Espectro no infravermelho de 45.

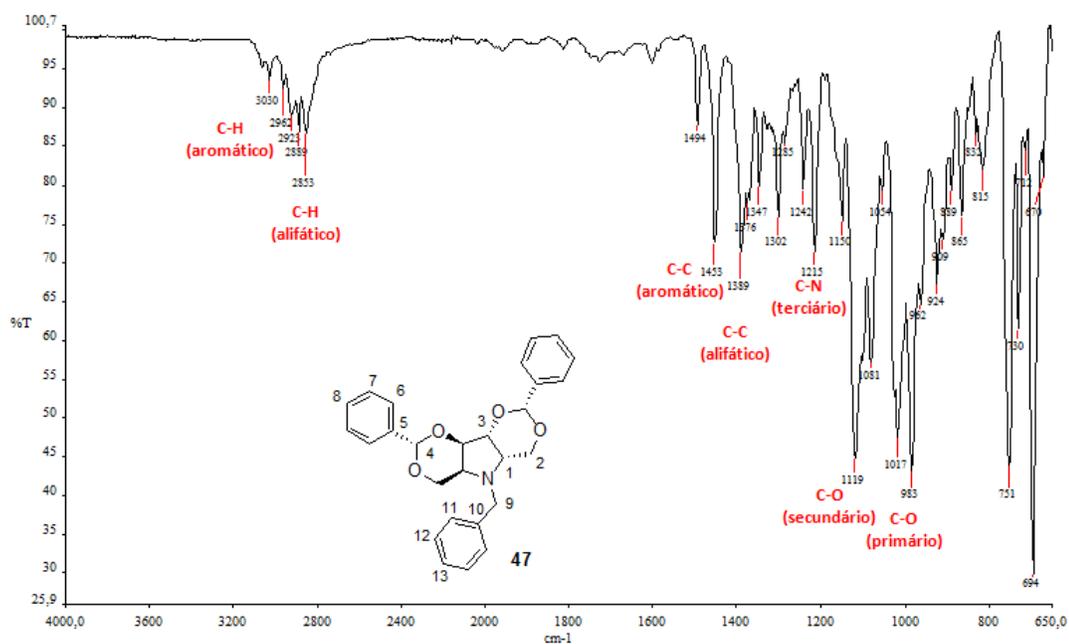


Figura 125. Espectro no infravermelho de 47.

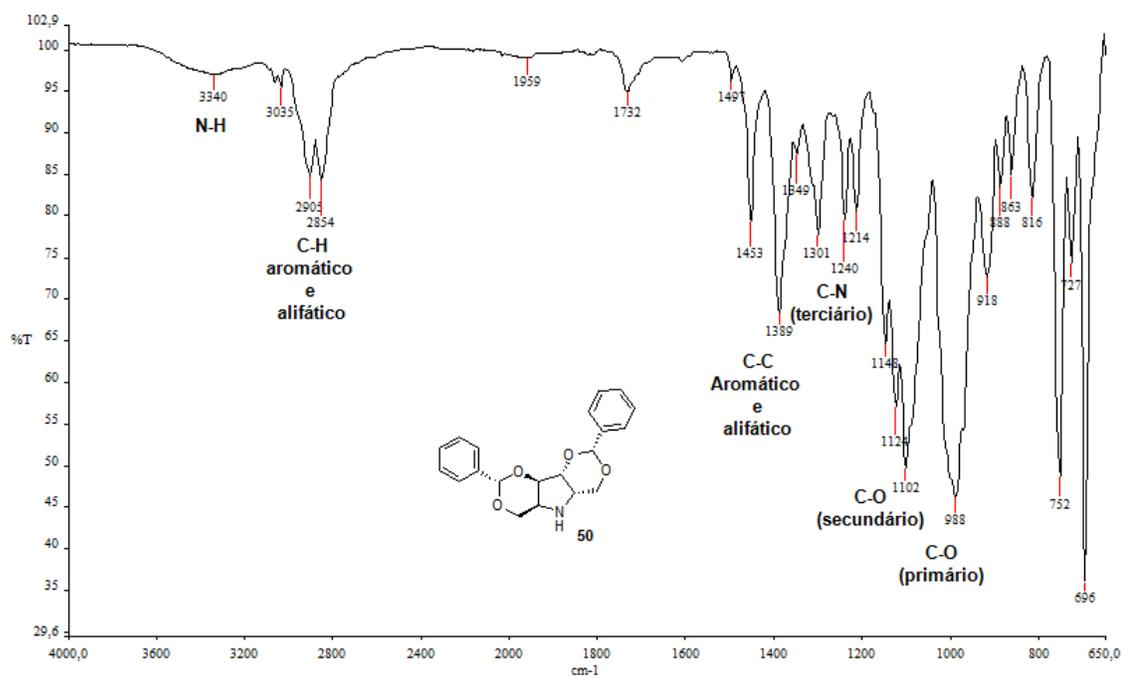


Figura 126. Espectro no infravermelho de 50.

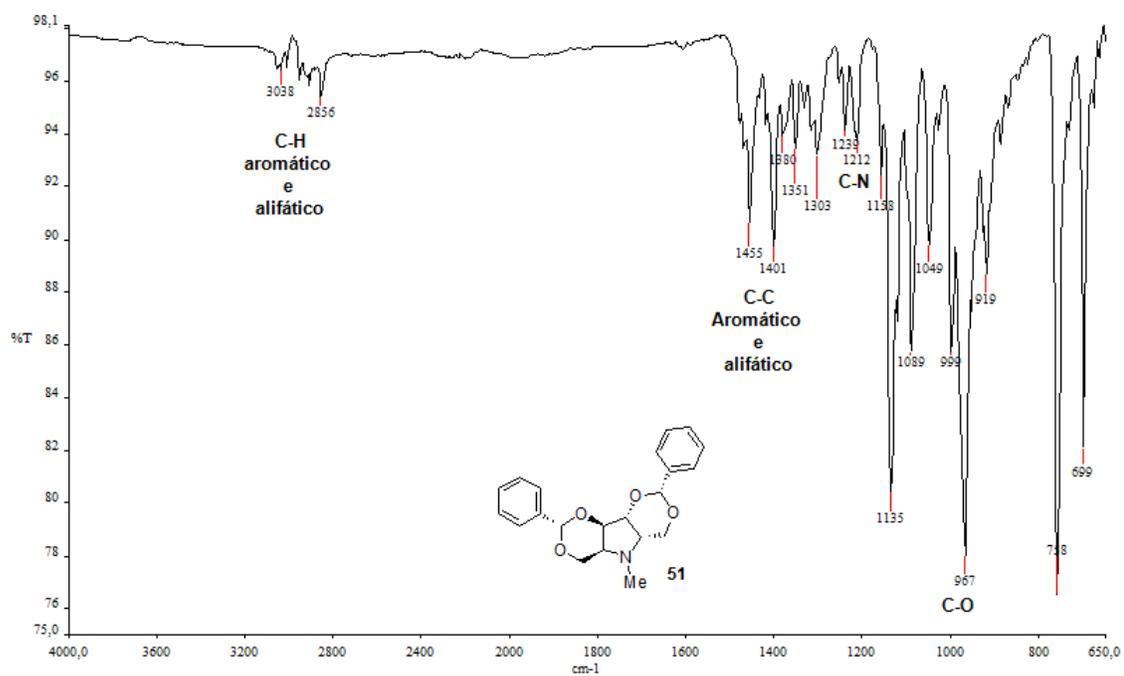


Figura 127. Espectro no infravermelho de 51.

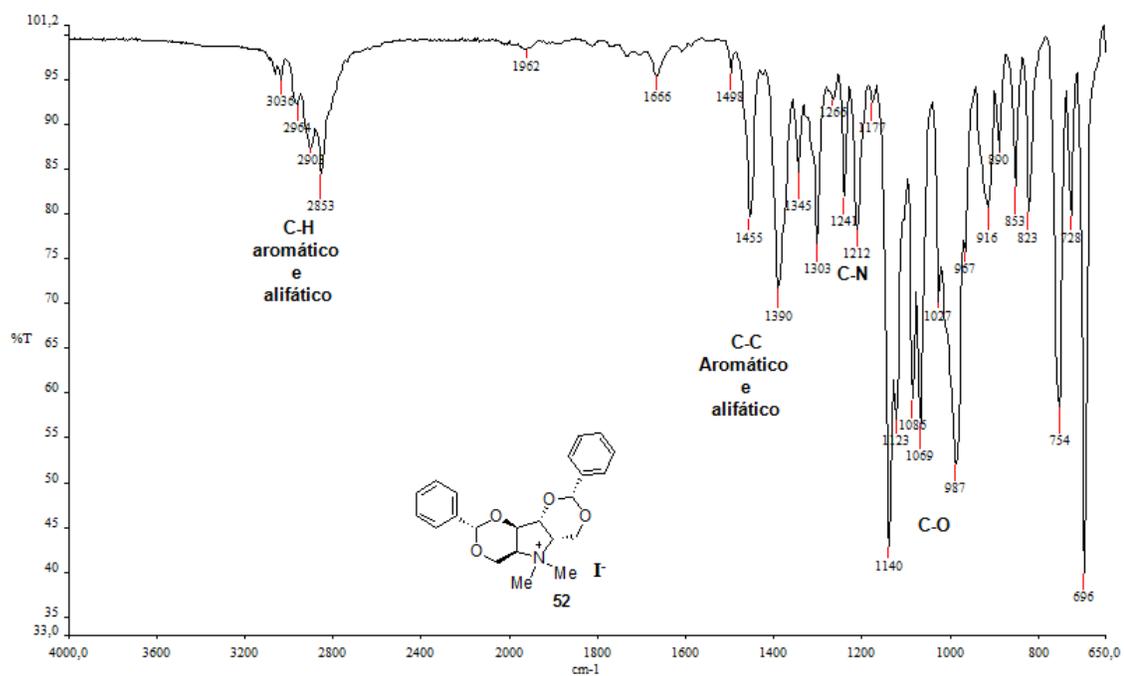


Figura 128. Espectro no infravermelho de **52**.

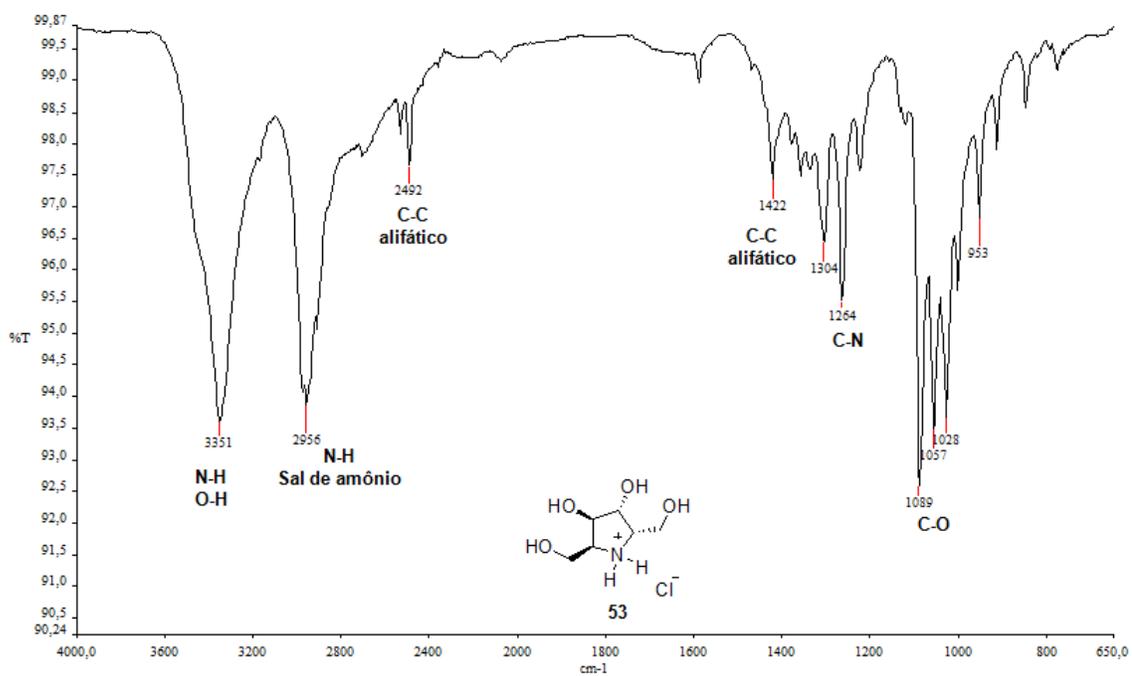


Figura 129. Espectro no infravermelho de **53**.

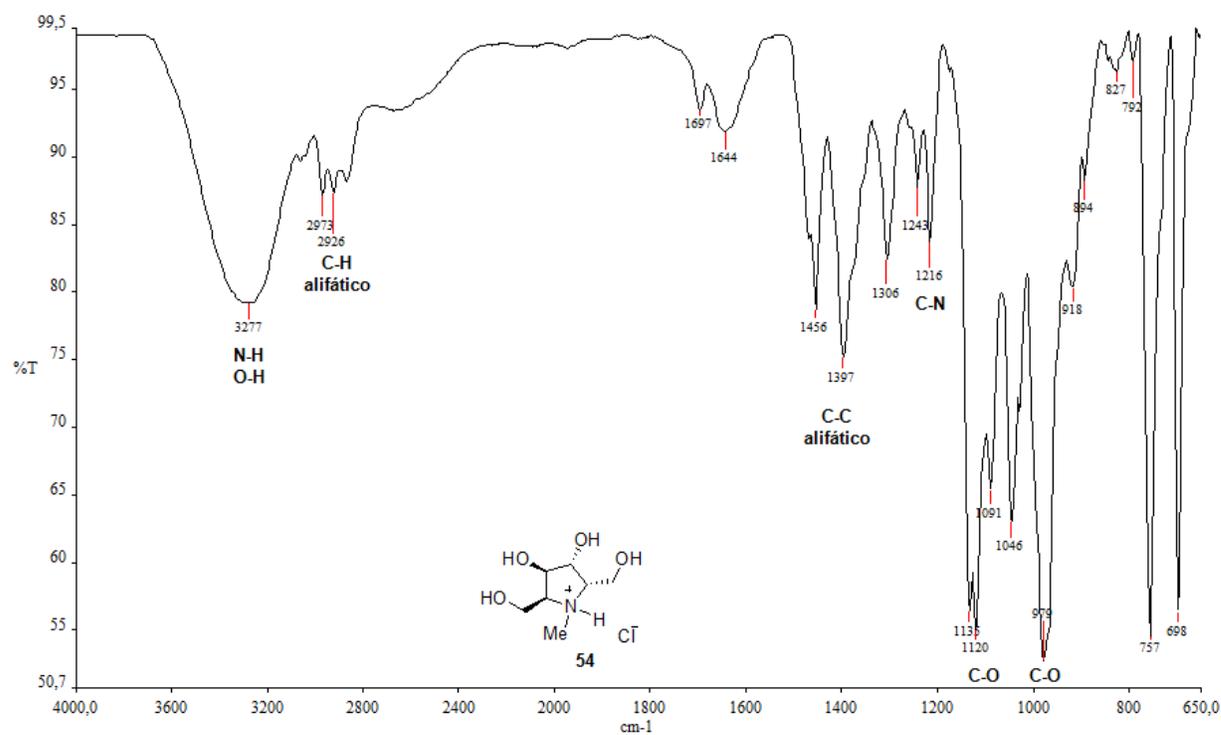


Figura 130. Espectro no infravermelho de 54.

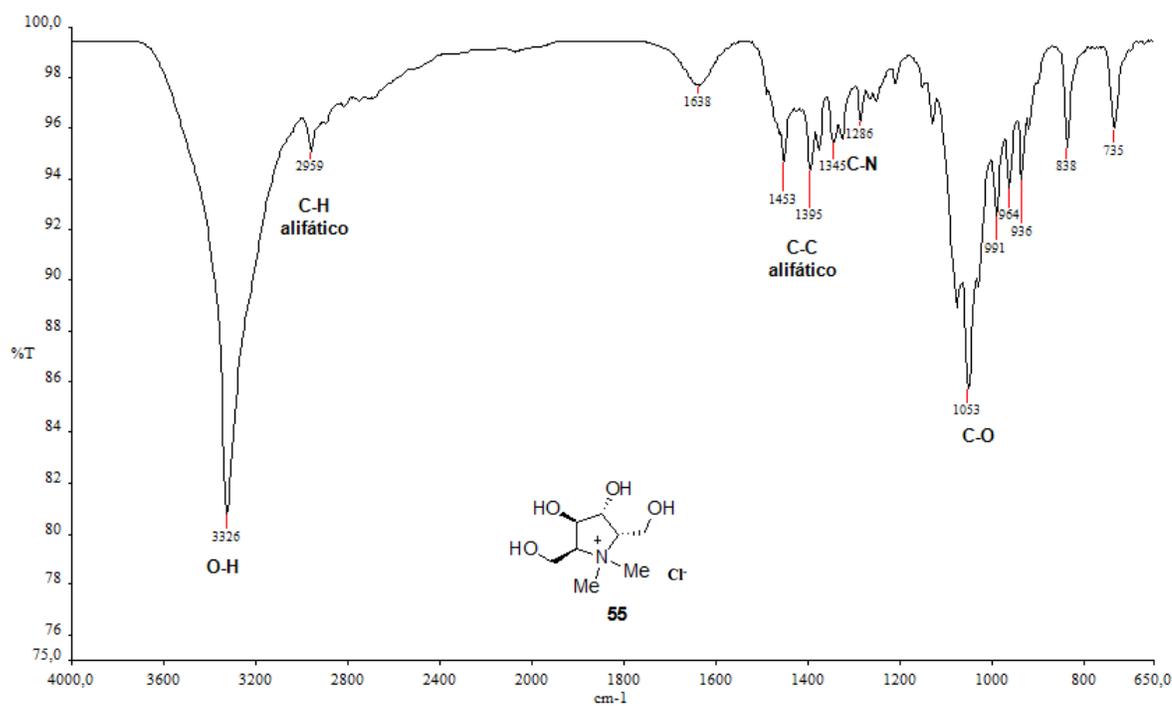


Figura 131. Espectro no infravermelho de 55.

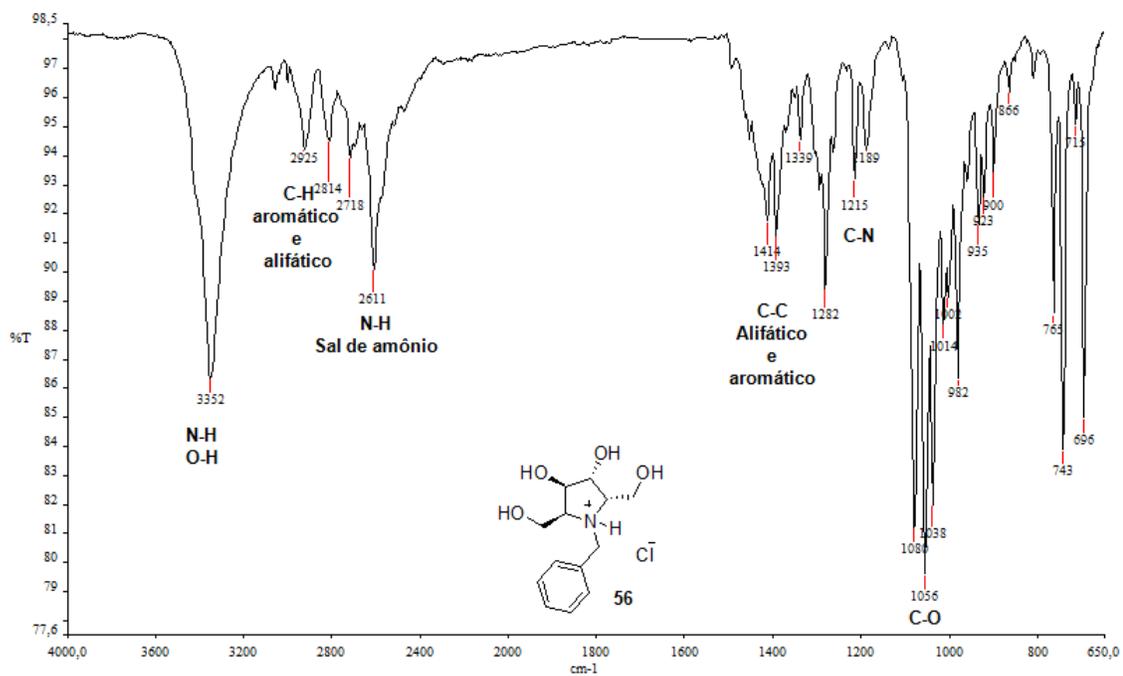


Figura 132. Espectro no infravermelho de 56.

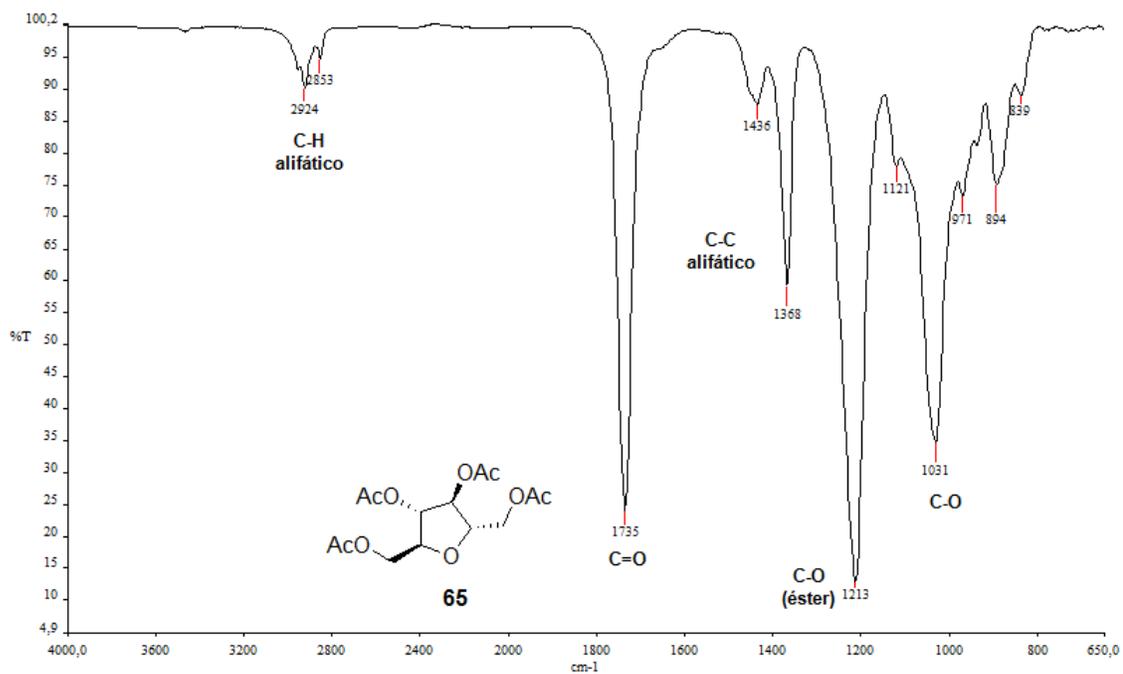


Figura 133. Espectro no infravermelho de 65.

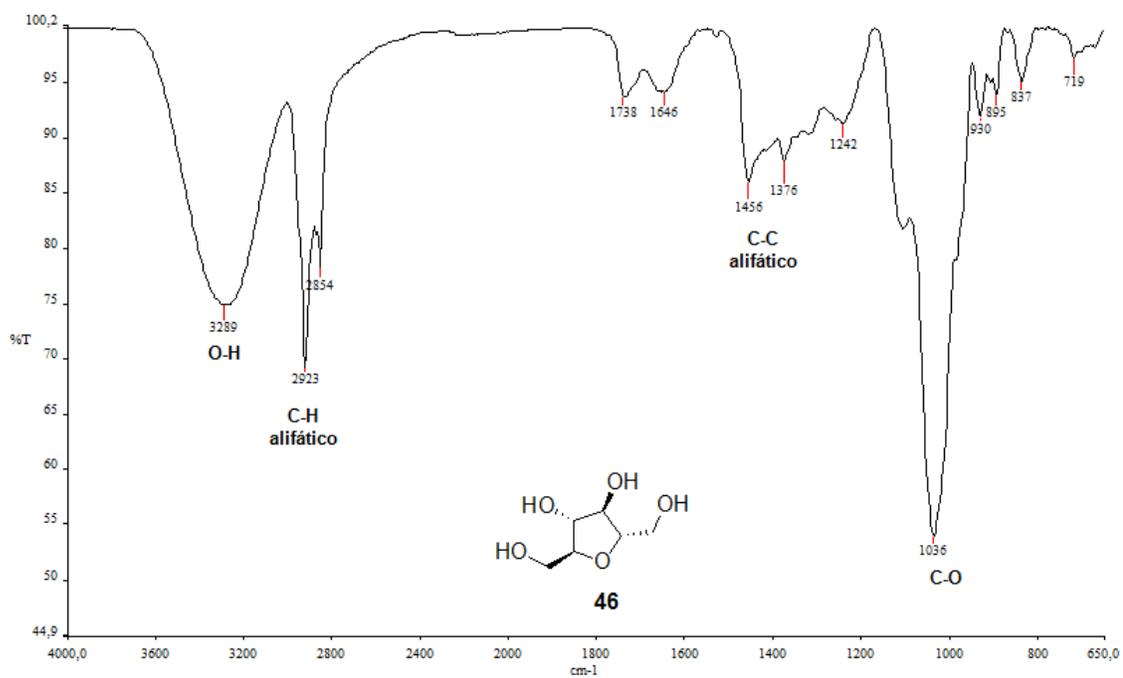


Figura 134. Espectro no infravermelho de 46.

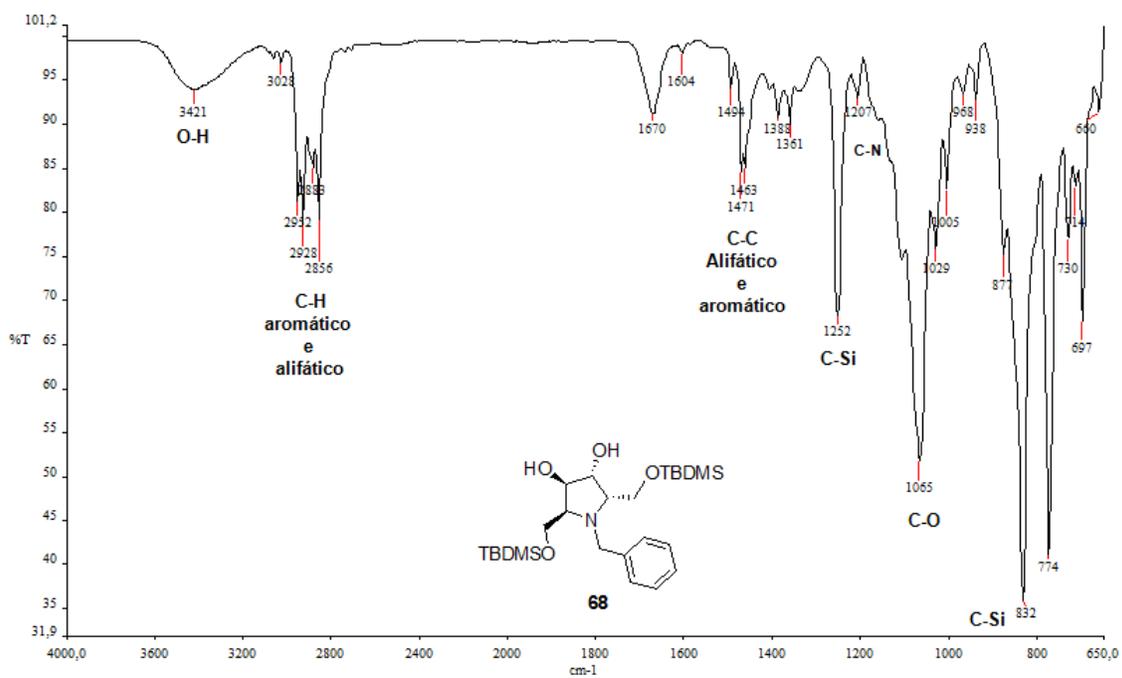


Figura 135. Espectro no infravermelho de 68.

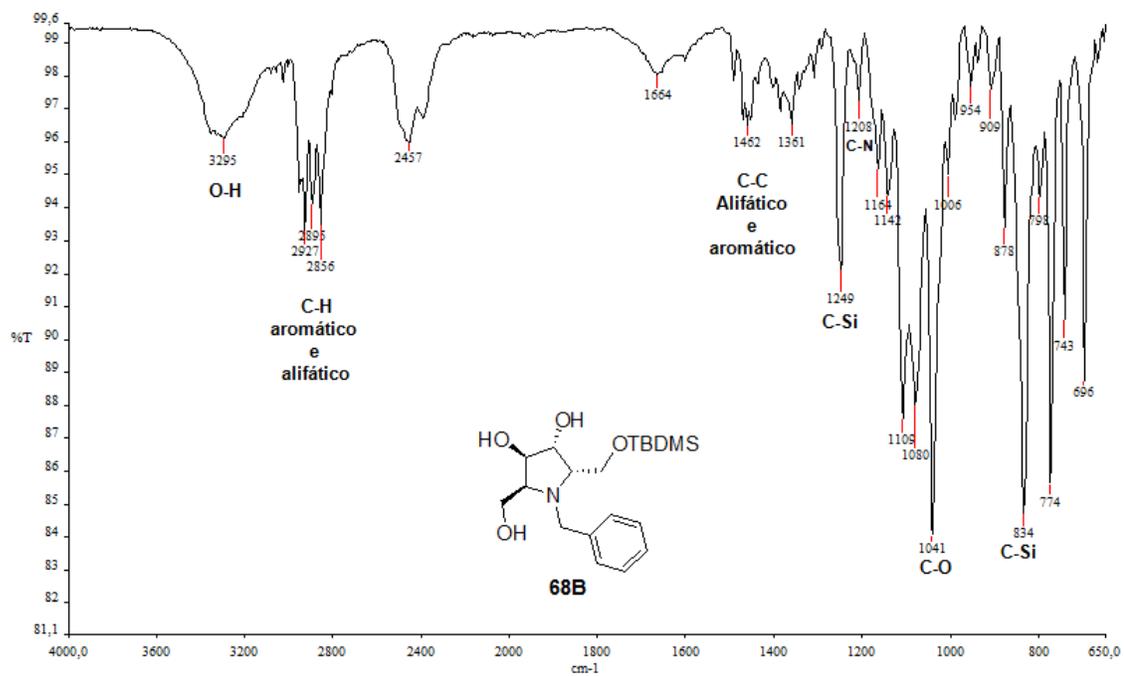


Figura 136. Espectro no infravermelho de **68**.

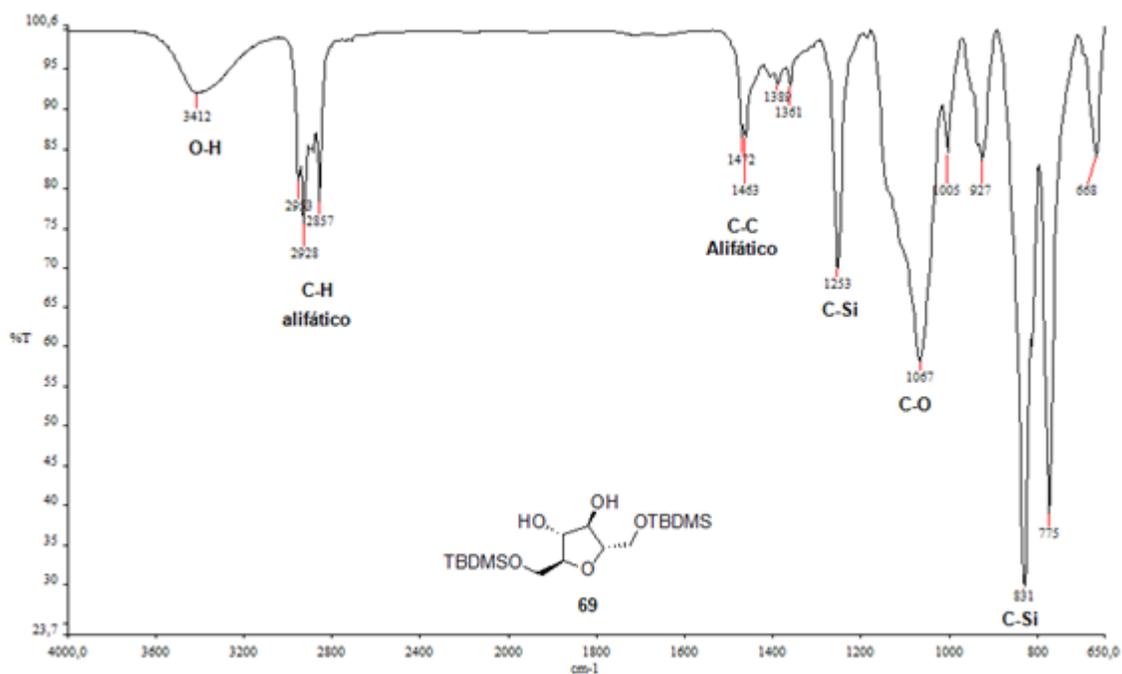


Figura 137. Espectro no infravermelho de **69**.

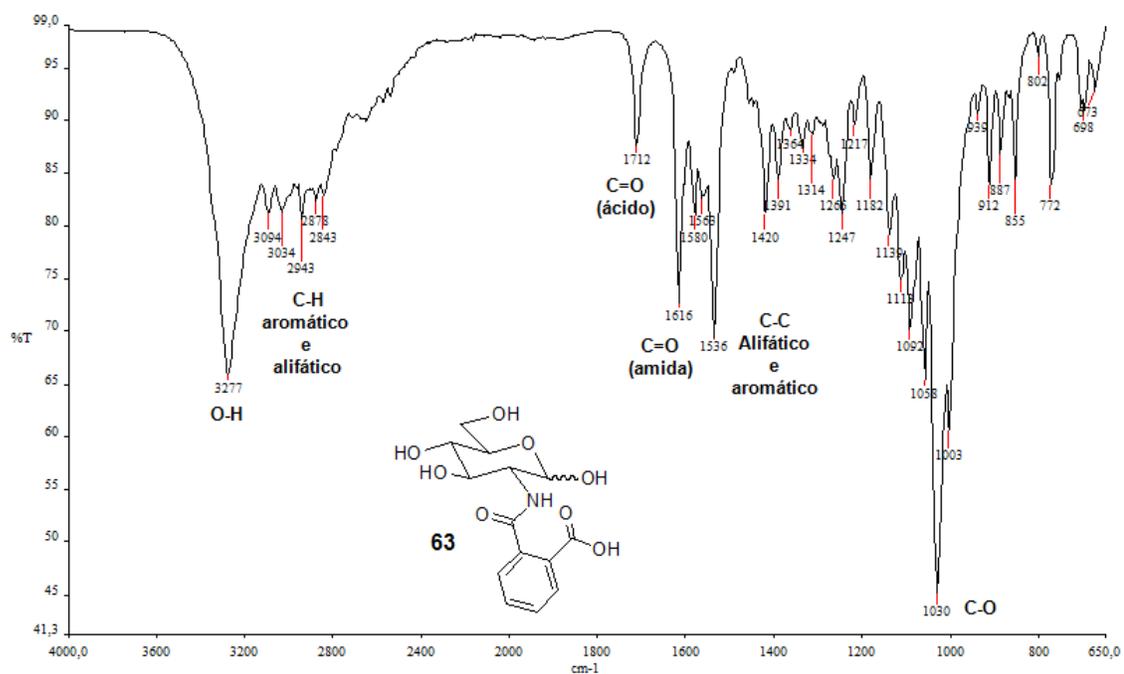


Figura 138. Espectro no infravermelho de **63**.

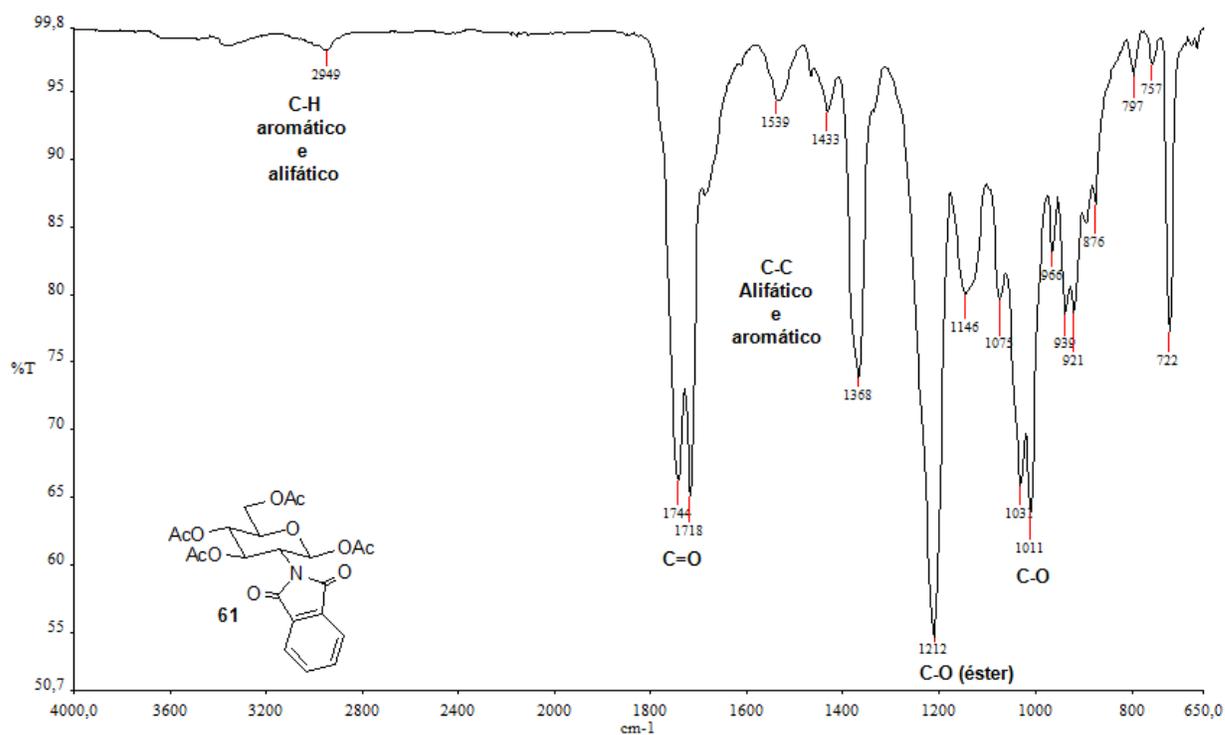


Figura 139. Espectro no infravermelho de **61**.

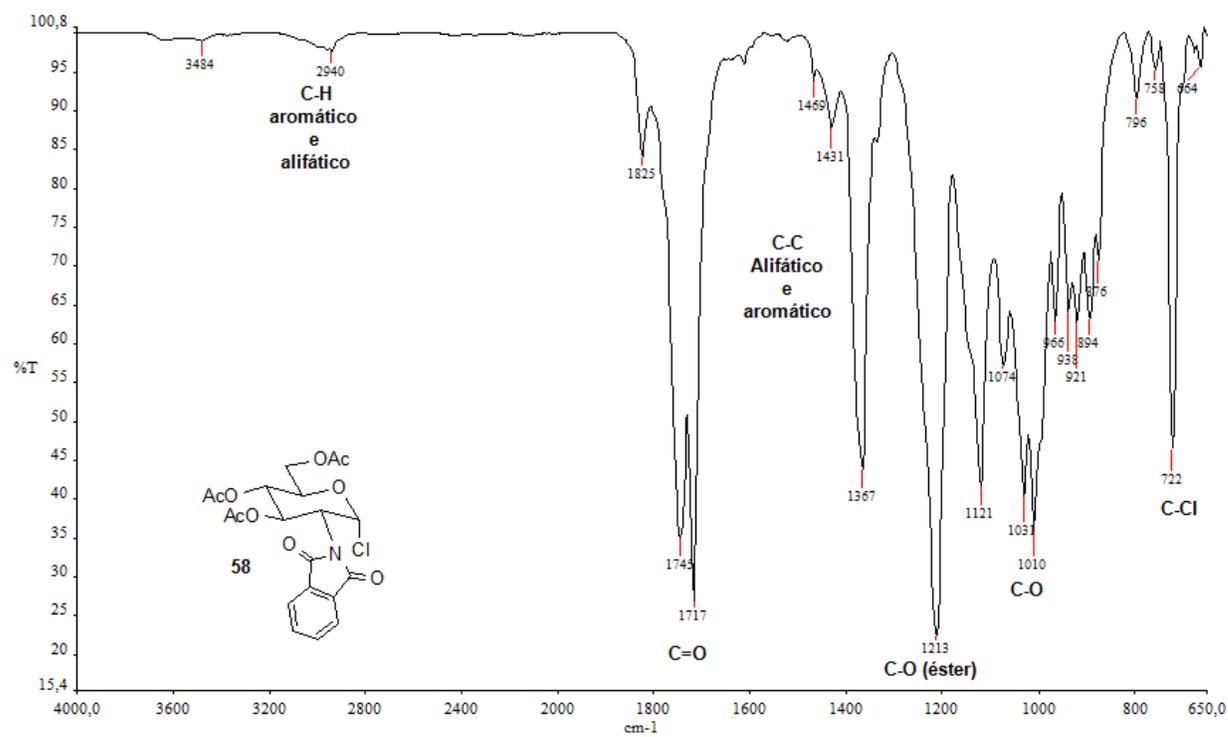


Figura 140. Espectro no infravermelho de **58**.

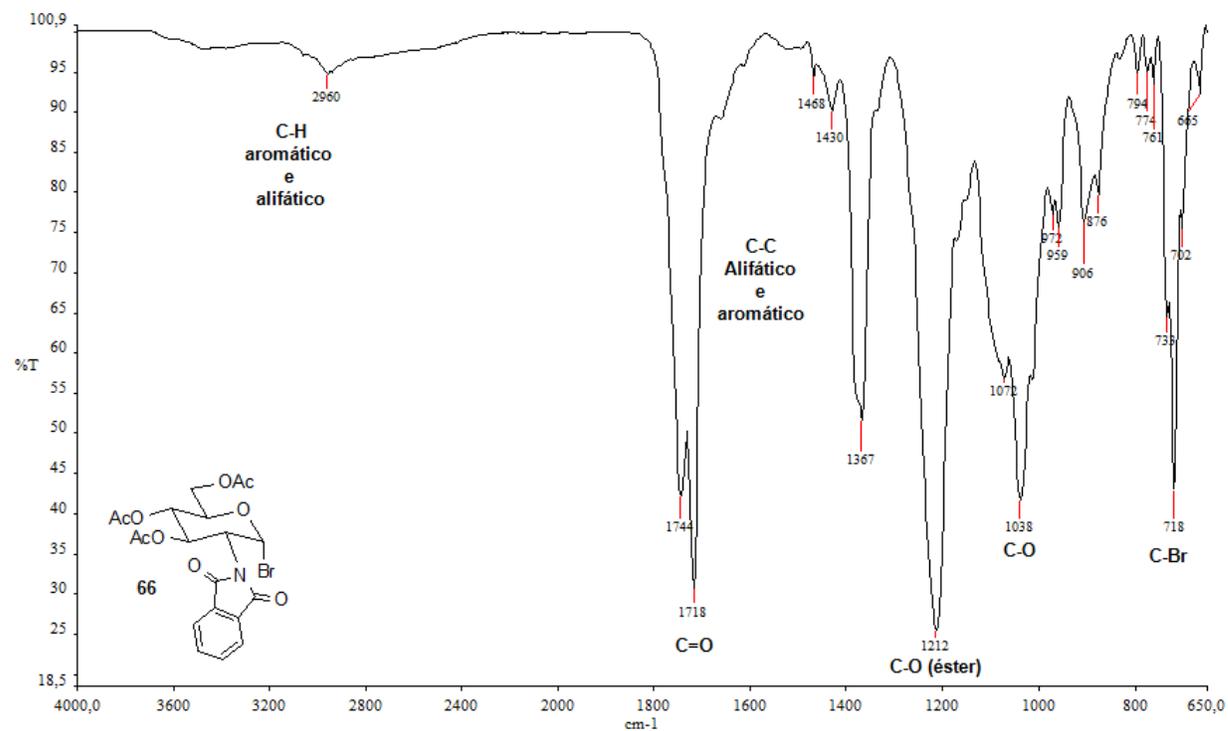


Figura 141. Espectro no infravermelho de **66**.

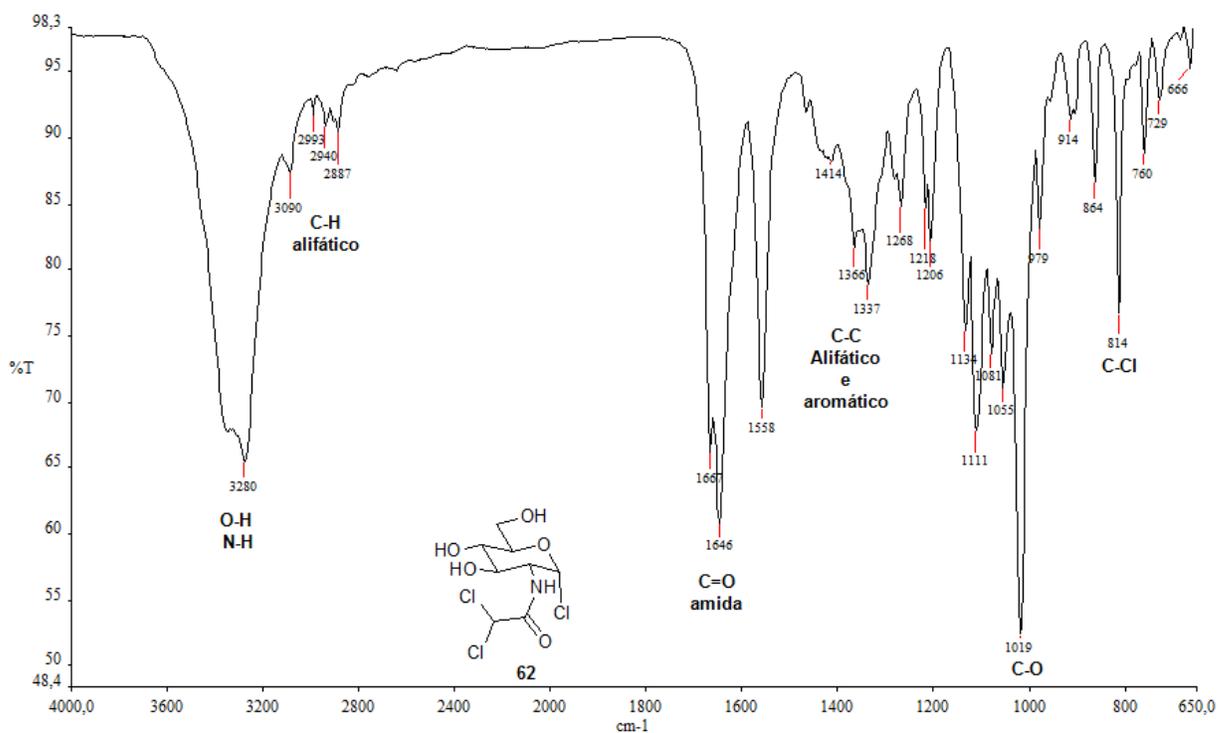


Figura 142. Espectro no infravermelho de 62.

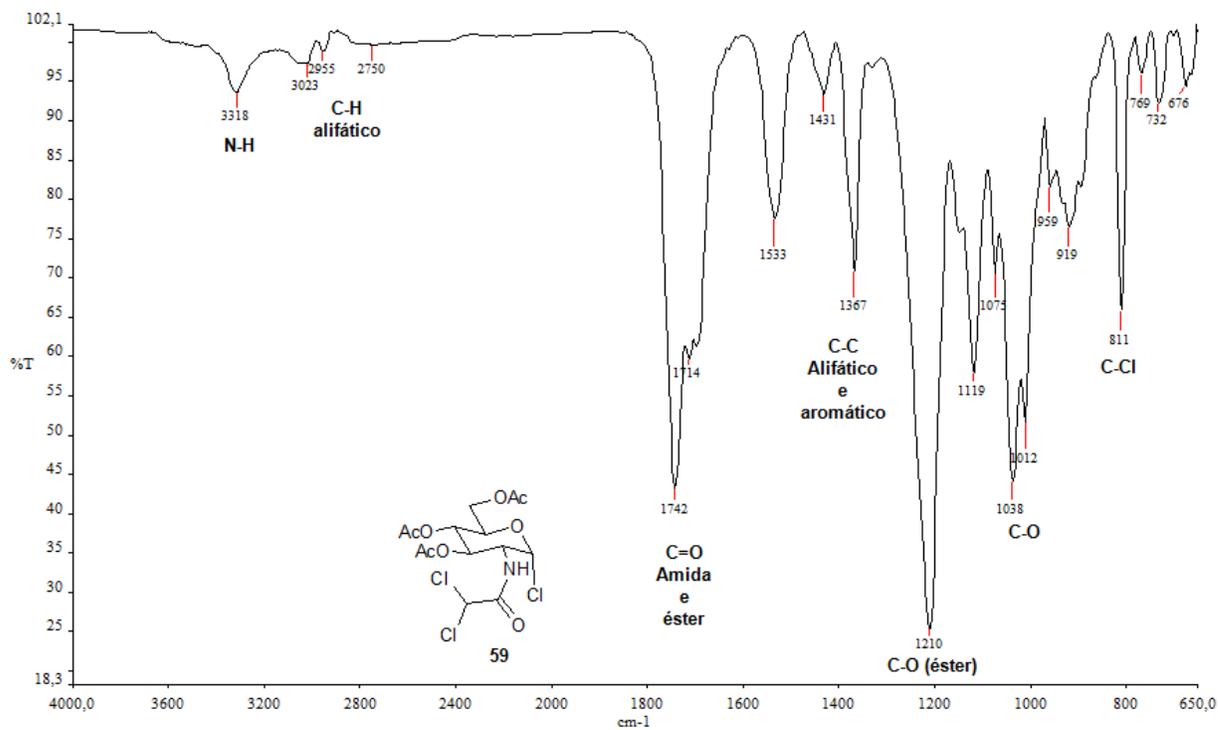


Figura 143. Espectro no infravermelho de 59.

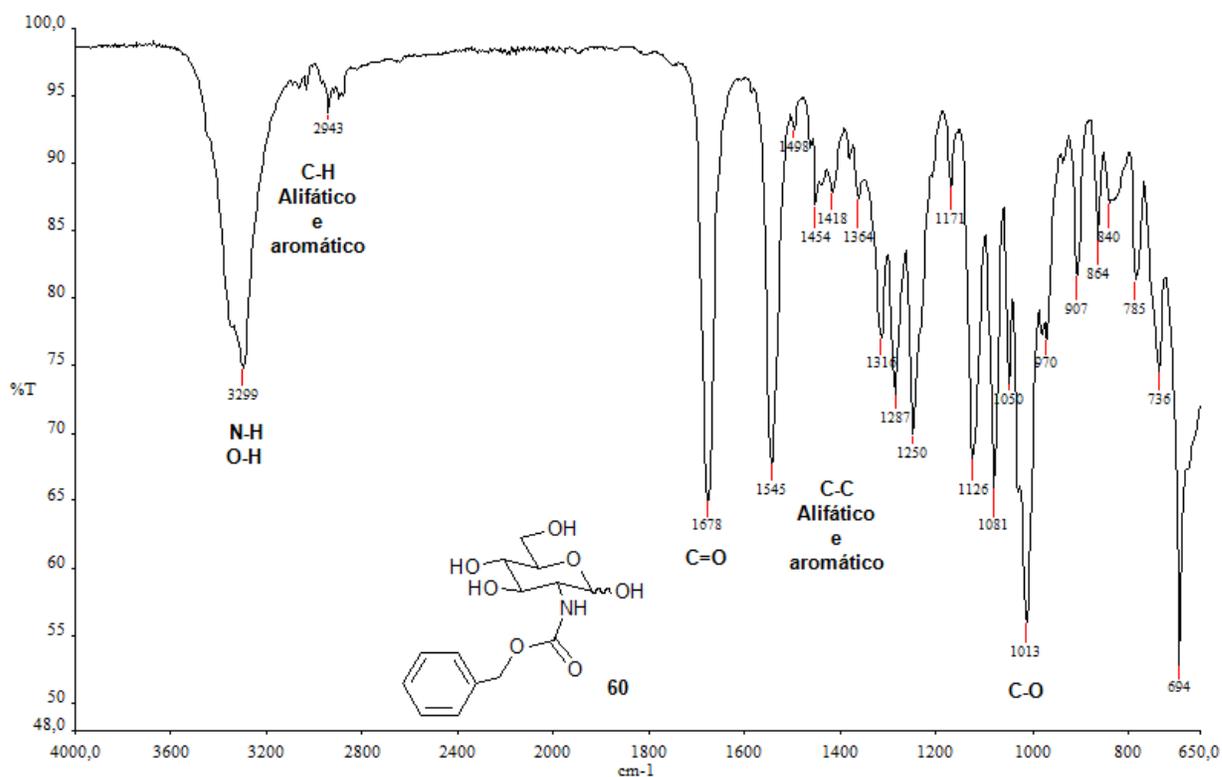


Figura 144. Espectro no infravermelho de 60.

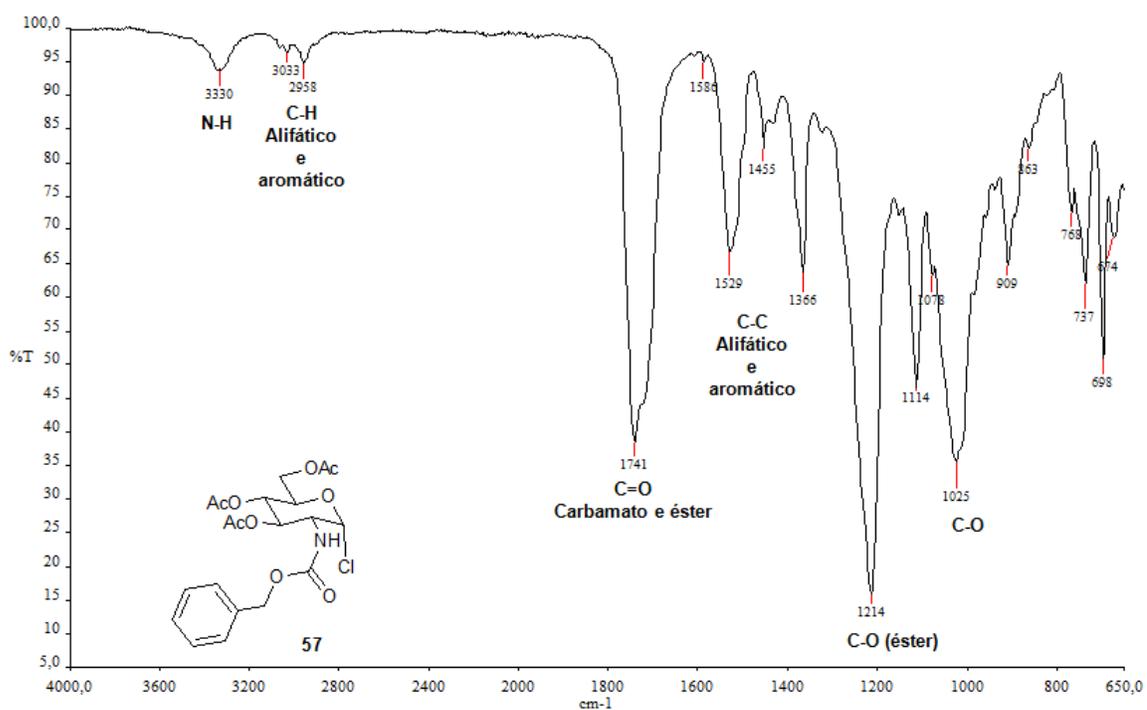


Figura 145. Espectro no infravermelho de 57.

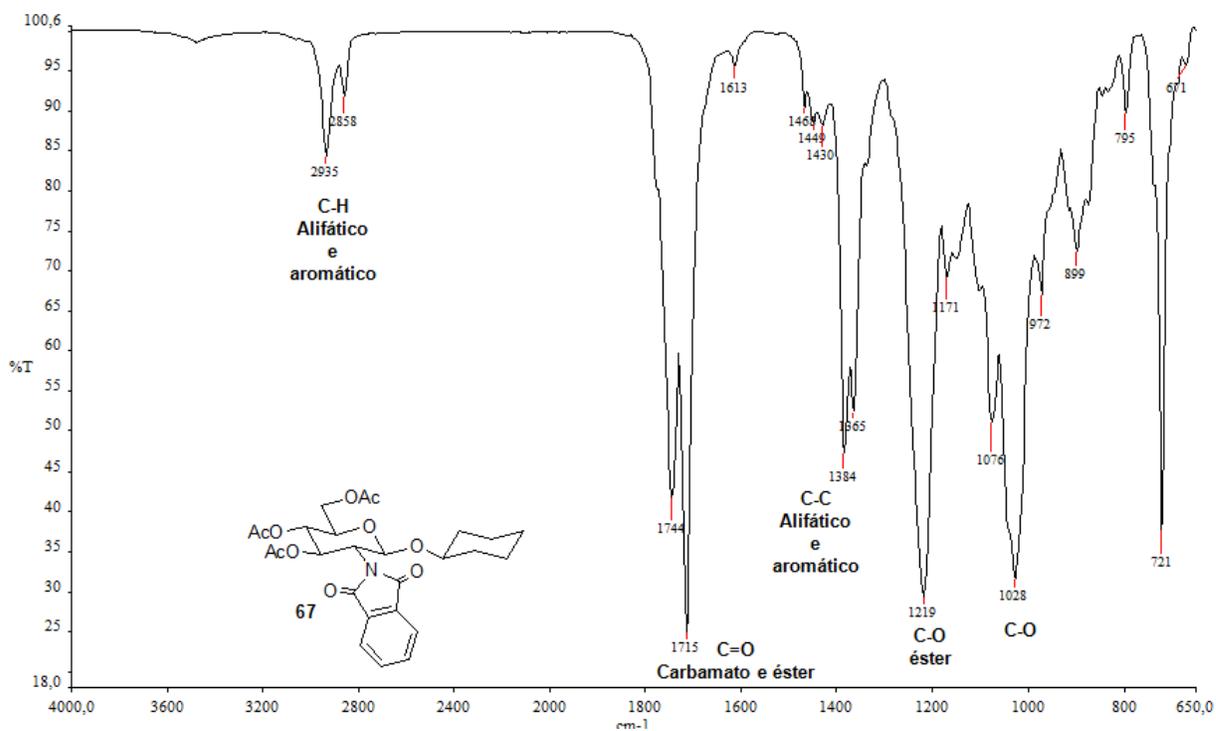


Figura 146. Espectro no infravermelho de **67**.

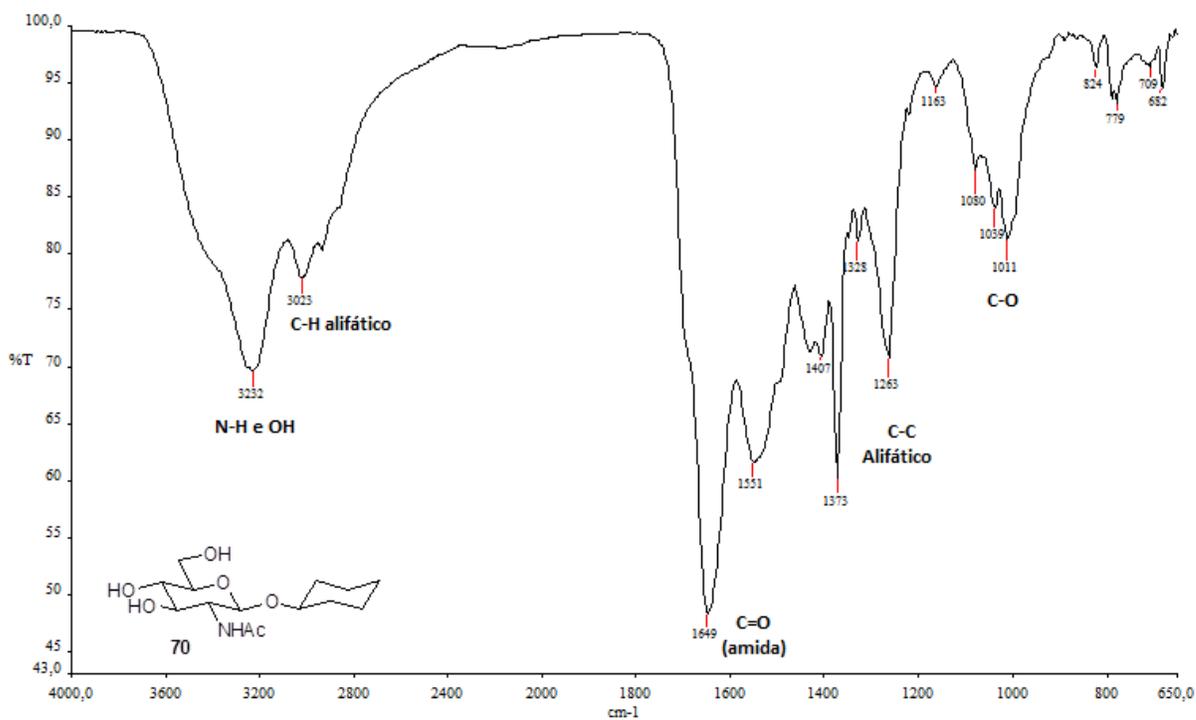


Figura 147. Espectro no infravermelho de **70**.

*Tem gente que passa a vida inteira
travando uma inútil luta com os galhos,
sem saber que é lá no tronco
que está o coringa do baralho*
(Raul Seixas)