

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

VITOR LEONARDO SILVA CUNHA

SÍNTESE DE INIBIDORES POTENCIAIS DE FOSFOFRUTOQUINASE
DE *TRYPANOSOMA BRUCEI* DERIVADOS DE 2,5-ANIDRO-D-
MANITOL

Belo Horizonte – MG

2016

VITOR LEONARDO SILVA CUNHA

**SÍNTESE DE INIBIDORES POTENCIAIS DE FOSFOFRUTOQUINASE
DE *TRYPANOSOMA BRUCEI* DERIVADOS DE 2,5-ANIDRO-D-
MANITOL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Alves

Belo Horizonte – MG

2016

C972s Cunha, Vitor Leonardo Silva.
Síntese de inibidores potenciais de fosfofrutoquinase de *Trypanosoma brucei* derivados de 2,5-anidro-D-manitol / Vitor Leonardo Silva Cunha. – 2016.
260 f. il.

Orientador: Ricardo José Alves.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Doenças parasitárias – Teses. 2. *Trypanosoma brucei* – Teses. 3. Inibidores enzimáticos – Teses. 4. Síntese orgânica medicinal – Teses. I. Alves, Ricardo José. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD:615.19



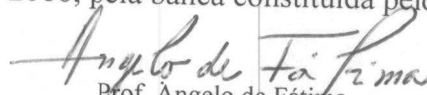
FOLHA DE APROVAÇÃO

Síntese de inibidores potenciais de fosfofrutoquinase de *Trypanosoma brucei* derivados de 2,5-anidro-D-manitol

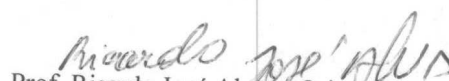
VITOR LEONARDO SILVA CUNHA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de concentração CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS.

Aprovada em 19 de agosto de 2016, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Angelo de Fátima
UFMG


Profa. Renata Barbosa de Oliveira
UFMG


Prof. Ricardo José Alves - Orientador
UFMG

Belo Horizonte, 19 de agosto de 2016.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Ricardo, que, como um verdadeiro mestre, acreditou em meu potencial e continuamente contribuiu com conhecimentos técnicos e discussões filosóficas enriquecedoras na construção do conhecimento científico e do pensamento crítico.

À minha mãe, pelo amor e apoio diários durante a minha caminhada. Ao meu pai, por sempre acreditar em mim. Ao meu irmão Thiago, pelo companheirismo. E a todos os meus muitos familiares que sempre alegram os meus dias.

Ao Lucas, por , desde o primeiro dia que estive no laboratório de Química Farmacêutica, ter me ajudado nos meus trabalhos com extrema boa vontade e bom humor. Ao Flaviano, pela companhia de bancada e pelas inúmeras análises de RMN, sempre feitas com muita boa vontade. À Renata, companheira de mestrado, por compartilhar os diversos momentos nessa caminhada. À Ângela, pelo bom humor e pela estufa cheia de plaquinhas. Aos amigos de laboratório Aline, Bruno, Stefânia, Saulo Braga, Saulo Andrade, Marcela, Dayara, Mara, Luiza, Luan, Thais, Wagner, Inácio, Thiago, e Raquel, que compartilharam momentos de alegria e frustração e fizeram o trabalho no laboratório muito agradável. À professora Renata, pelos ensinamentos em sala de aula e pela participação na organização e fortalecimento do grupo.

A todos meus amigos, em especial Raquel, Sarah e Thales, os amigos do intercâmbio, e as colegas de graduação Georgiane, Ronara, Thalyta, Williane e Nathália, sempre excelentes companheiros e companheiras,

À Juliana Amorim, pela companhia em disciplinas e pelas ajudas em análises, mesmo no fim de semana.

RESUMO

O protozoário *Trypanosoma brucei* é um agente parasitário envolvido na doença do sono (tripanossomíase africana humana), uma infecção endêmica em regiões da África, que possui tratamento limitado, de alta toxicidade e agravado pelo desenvolvimento de resistência aos fármacos disponíveis. Um novo alvo estudado para o tratamento de infecções por *T. brucei* é a enzima glicolítica fosfofrutoquinase, que possui um grau de diferenciação significativo em relação à enzima humana e que é essencial para o parasito. Há relatos de inibidores de fosfofrutoquinase derivados de 2,5-anidro-D-manitol com boa atividade em ensaios *in vitro* contra *T. brucei* (CE_{50} na faixa de 30-35 μ M). Com base nesses inibidores, uma série de análogos dissimétricos substituídos em C-1 e C-6 com o grupo 3,4-diclorobenzamido, 3,4-diclorobenzilamino ou 4-toluenossulfonamido foram planejados e sintetizados. Foram também obtidos derivados assimétricos substituídos em C-1 com o grupo 3,4-diclorobenzamido e em C-6 com o grupo 3,4-diclorobenzilamino ou ciclo-heptilamino. Entre intermediários e produtos finais, foram obtidas 28 substâncias, sendo 10 inéditas, com rendimentos em sua maioria moderados ou bons. Os compostos preparados serão futuramente utilizados em ensaios biológicos para avaliação do sua potencial atividade tripanocida.

Palavras-chave: Doença do sono, *Trypanosoma brucei*, fosfofrutoquinase, 2,5-anidro-D-manitol, inibidores enzimáticos, síntese orgânica medicinal.

ABSTRACT

Trypanosoma brucei is the etiologic agent of the sleeping sickness (human african trypanosomiasis), which is an endemic disease in regions of Africa, and that has limited treatment options of high toxicity and worsened by the development of resistance against the available drugs. A new target that has been studied for the treatment of *T. brucei* infections is the glycolytic enzyme phosphofructokinase, which possess a significant difference in relation to the human analogue and is essential to the parasite survival. There are reported phosphofructokinase inhibitors derived from 2,5-anhydro-D-mannitol that show good activity in *in vitro* assays against *T. brucei* (EC₅₀ ranging between 30 and 35 μM). Based on these inhibitors, a series of disymmetric analogues substituted in C-1 and C-6 with 3,4-dichlorobenzamido, 3,4-dichlorobenzylamino or 4-toluenesulfonamido groups was planned and synthesized. Other asymmetric analogues substituted in C-1 with a 3,4-dichlorobenzamido group and in C-6 with a 3,4-dichlorobenzylamino or cycloheptylamino group were also prepared. Among intermediates and final products, 28 substances were obtained, 10 unpublished, in mostly moderate to good yields. The compounds prepared will be used in biological assays for evaluation of their potential trypanocidal activity.

Keywords: Sleeping sickness, *Trypanosoma brucei*, phosphofructokinase, 2,5-anhydro-D-mannitol, enzyme inhibitors, medicinal organic synthesis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 –	Distribuição geográfica da DS causada pela subespécie <i>T. b. gambiense</i>	21
Figura 1.2 –	Distribuição geográfica da DS causada pela subespécie <i>T. b. rhodesiense</i>	22
Figura 1.3 –	Ciclo de transmissão da DS envolvendo um hospedeiro humano e a mosca tsé-tsé	23
Figura 1.4 –	Compostos candidatos a fármacos para o tratamento do estágio tardio da DS em fase de estudos clínicos.....	26
Figura 1.5 –	Esquema representativo da via glicolítica nos compartimentos celulares das formas sanguíneas de <i>T. brucei</i>	27
Figura 1.6 –	Mecanismo catalítico proposto por Lavorato e colaboradores para a PFK de <i>T. brucei</i>	28
Figura 1.7 –	Alguns inibidores descritos de PFK de <i>T. brucei</i>	29
Figura 1.8 –	Estrutura do 2,5-AM e da β -D-frutose e de seus análogos fosforilados.....	31
Figura 1.9 –	Principais inibidores de PFK de <i>T. brucei</i> identificados por Claustre <i>et al.</i>	32
Figura 1.10 –	Esquema de síntese dos derivados 21-27 executada por Nowicki e colaboradores (2008).....	34
Figura 2.1 –	Protótipos e análogos propostos para síntese no trabalho.....	35
Figura 3.1 –	Plano de síntese para obtenção dos compostos 35, 36 e 38.....	37
Figura 3.2 –	Plano de síntese para os análogos 34 e 37 propostos.....	38
Figura 4.1 –	Mecanismo de formação de 2,5-AM.....	39
Figura 4.2 –	Mecanismo de acetilação com anidrido acético em piridina.....	41
Figura 4.3 –	Propostas de mecanismo de desacetilação com hidróxido em metanol.....	42
Figura 4.4 –	Padrão de desdobramentos de H-1a/H-6a e H-1b/H-6b no 2,5-AM.....	43
Figura 4.5 –	Mecanismo para a formação do derivado 39.....	45
Figura 4.6 –	Estrutura química de 4-dimetilaminopiridina (DMAP).....	46
Figura 4.7 –	Mecanismo proposto para a conversão de hidroxilas alcoólicas em iodo utilizando-se a mistura trifenílfosfina/iodo/imidazol.....	48
Figura 4.8 –	Mecanismo de formação de cloreto de ácido utilizando-se de cloreto de tionila....	52
Figura 4.9 –	Proposta de mecanismo para a formação de 35 nas condições de Schotten-Baumann.....	54
Figura 4.10 –	Espectro no IV do bruto de reação após elaboração.....	55
Figura 4.11 –	Proposta de mecanismo para a redução da amina secundária pelo borano.....	58
Figura 4.12 –	Espectro de RMN de ^1H da mistura de produtos 46a e 46b isolados na reação (200 MHz, CDCl_3).....	72
Figura 4.13 –	Diagrama de desdobramento para os sinais de H-1a e H-1b no composto 47.....	74
Figura 4.14 –	Expansão dos espectros de RMN de ^{13}C de ciclo-heptilamina e do composto 47 na região de 23 a 40 ppm (200 MHz, CDCl_3).....	75

LISTA DE FIGURAS (conclusão)

Figura 4.15 –	Formação do produto anidro 46c a partir de 46 via reação intramolecular.....	76
Figura 4.16 –	Comparação entre o derivado 47 e um composto análogo do estudo de Nowicki e colaboradores (2008).....	77
Figura 4.17 –	Rotas de síntese avaliadas para a obtenção de 3,4-diclorobenzilamina.....	78
Figura 4.18 –	Espectro de RMN de ¹ H (A) e subespectro DEPT-135 (B) da mistura de 57 e seus produtos de hidrogenólise parcial 57a e 57b (CDCl ₃ , 400 MHz).....	79
Figura 4.19 –	Sequência de etapas para a redução do ácido 3,4-diclorobenzoico com BMS.....	80
Figura 4.20 –	Mecanismo para reação de redução da azida 59 com DTT/TEA.....	82
Figura 4.21 –	Proposta de mecanismo para as etapas iniciais de redução de uma amida primária por borano.....	84
Figura 4.22 –	Esquema de síntese para a obtenção de 34 via aminaçãoredutiva.....	85
Figura 4.23 –	Mecanismo para a redução de azidas orgânicas com trifetilfosfina.....	86
Figura 4.24 –	Espectro no IV do material bruto de reação de obtenção da amina 63.....	87
Figura 4.25 –	Mecanismo para a oxidação do álcool 3,4-diclorobenzoico a aldeído utilizando-se PCC.....	88
Figura 4.26 –	Mecanismo de obtenção de alquil-aminas por aminaçãoredutiva.....	89

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A

Figura A.1 –	Espectro na região do infravermelho de 48.....	158
Figura A.2 –	Espectro de RMN de ^1H de 48 (CDCl_3 , 400 MHz).....	159
Figura A.3 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 48 (CDCl_3 , 100 MHz).....	160
Figura A.4 –	Espectro na região do infravermelho de 17.....	161
Figura A.5 –	Espectro de RMN de ^1H de 17 (D_2O , 200 MHz).....	162
Figura A.6 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 17 (D_2O , 50 MHz).....	163
Figura A.7 –	Espectro na região do infravermelho de 39.....	164
Figura A.8 –	Espectro de RMN de ^1H de 39 ($\text{MeOH}-d_4$, 400 MHz).....	165
Figura A.9 –	Espectro de RMN de ^{13}C de 38 (CDCl_3 , 100 MHz).....	166
Figura A.10 –	Espectro na região do infravermelho de 49.....	167
Figura A.11 –	Espectro de RMN de ^1H de 49 (acetona- d_6 , 200 MHz).....	168
Figura A.12 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 49 (acetona- d_6 , 50 MHz)..	169
Figura A.13 –	Espectro na região do infravermelho de 40.....	170
Figura A.14 –	Espectro de RMN de ^1H de 40 (CDCl_3 , 200 MHz).....	171
Figura A.15 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 40 (CDCl_3 , 50 MHz).....	172
Figura A.16 –	Espectro na região do infravermelho de 41.....	173
Figura A.17 –	Espectro de RMN de ^1H de 41 (D_2O , 200 MHz).....	174
Figura A.18 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 41 (D_2O , 50 MHz).....	175
Figura A.19 –	Espectro na região do infravermelho de 51.....	176
Figura A.20 –	Espectro na região do infravermelho de 35.....	177
Figura A.21 –	Espectro de RMN de ^1H de 35 ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).....	178
Figura A.22 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 35 ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz).	179
Figura A.23 –	Mapa de contornos COSY de 35 ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).....	180
Figura A.24 –	Mapa de contornos HSQC de 35 ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).....	181
Figura A.25 –	Espectro na região do infravermelho de 36a.....	182
Figura A.26 –	Espectro de RMN de ^1H de 36a ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).....	183
Figura A.27 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 36a ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz).....	184
Figura A.28 –	Mapa de contornos COSY de 35 ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz).....	185
Figura A.29 –	Mapa de contornos HMQC de 35 ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz).....	186
Figura A.30 –	Espectro na região do infravermelho de 38.....	187
Figura A.31 –	Espectro de RMN de ^1H de 38 ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).....	188
Figura A.32 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 38 ($\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz)...	189
Figura A.33 –	Espectro na região do infravermelho de 42.....	190
Figura A.34 –	Espectro de RMN de ^1H de 42 ($\text{MeOH}-d_4$, 200 MHz).....	191
Figura A.35 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 42 ($\text{MeOH}-d_4$, 50 MHz)...	192

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (continuação)

Figura A.36 –	Mapa de contornos COSY de 42 (MeOH- <i>d</i> ₄ , 200 MHz).....	193
Figura A.37 –	Mapa de contornos HMQC de 42 (MeOH- <i>d</i> ₄ , 200 MHz).....	194
Figura A.38 –	Espectro na região do infravermelho de 52a.....	195
Figura A.39 –	Espectro de RMN de ¹ H de 52a (CDCl ₃ , 200 MHz).....	196
Figura A.40 –	Espectro de RMN de ¹³ C e subspectro DEPT-135 de 52a (CDCl ₃ , 50 MHz)....	197
Figura A.41 –	Espectro na região do infravermelho de 53.....	198
Figura A.42 –	Espectro de RMN de ¹ H de 53 (acetona- <i>d</i> ₆ , 200 MHz).....	199
Figura A.43 –	Espectro de RMN de ¹³ C e subspectro DEPT-135 de 53 (acetona- <i>d</i> ₆ , 50 MHz)..	200
Figura A.44 –	Mapa de contornos COSY de 53 (acetona- <i>d</i> ₆ , 200 MHz).....	201
Figura A.45 –	Mapa de contornos HSQC de 53 (acetona- <i>d</i> ₆ , 200 MHz).....	202
Figura A.46 –	Espectro na região do infravermelho de 54.....	203
Figura A.47 –	Espectro de RMN de ¹ H de 54 (acetona- <i>d</i> ₆ , 200 MHz).....	204
Figura A.48 –	Espectro de RMN de ¹³ C e subspectro DEPT-135 de 54 (acetona- <i>d</i> ₆ , 50 MHz)..	205
Figura A.49 –	Espectro na região do infravermelho de 43.....	206
Figura A.50 –	Espectro de RMN de ¹ H de 43 (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz).....	207
Figura A.51 –	Espectro de RMN de ¹³ C e subspectro DEPT-135 de 43 (MeOH- <i>d</i> ₄ , 50 MHz)...	208
Figura A.52 –	Mapa de contornos COSY de 43 (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz).....	209
Figura A.53 –	Mapa de contornos HMQC de 43 (MeOH- <i>d</i> ₄ , 100 MHz).....	210
Figura A.54 –	Espectro na região do infravermelho de 44.....	211
Figura A.55 –	Espectro de RMN de ¹ H de 44 (D ₂ O, 200 MHz).....	212
Figura A.56 –	Espectro de RMN de ¹³ C e subspectro DEPT-135 de 44 (D ₂ O, 50 MHz).....	213
Figura A.57 –	Espectro na região do infravermelho de 45.....	214
Figura A.58 –	Espectro de RMN de ¹ H de 45 (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz).....	215
Figura A.59 –	Espectro de RMN de ¹³ C e subspectro DEPT-135 de 45 (MeOH- <i>d</i> ₄ , 100 MHz).	216
Figura A.60 –	Mapa de contornos COSY de 45 (MeOH- <i>d</i> ₄ , 200 MHz).....	217
Figura A.61 –	Mapa de contornos HSQC de 45 (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz).....	218
Figura A.62 –	Espectro na região do infravermelho de 46.....	219
Figura A.63 –	Espectro de RMN de ¹ H de 46 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	220
Figura A.64 –	Espectro de RMN de ¹³ C e subspectro DEPT-135 de 46 (CDCl ₃ , 50 MHz).....	221
Figura A.65 –	Mapa de contornos COSY de 46 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	222
Figura A.66 –	Mapa de contornos HMQC de 46 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	223
Figura A.67 –	Espectro na região do infravermelho de 47.....	224
Figura A.68 –	Espectro de RMN de ¹ H de 47 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	225
Figura A.69 –	Espectro de RMN de ¹³ C de 47 (CDCl ₃ , 100 MHz).....	226
Figura A.70 –	Mapa de contornos COSY de 47 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	227
Figura A.71 –	Mapa de contornos HMQC de 47 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	228
Figura A.72 –	Espectro na região do infravermelho de 46c.....	229

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (conclusão)

Figura A.73 –	Espectro de RMN de ^1H de 46c (CDCl_3 , 400 MHz).....	230
Figura A.74 –	Subespectro DEPT-135 de 46c (CDCl_3 , 100 MHz).....	231
Figura A.75 –	Mapa de contornos COSY de 46c (CDCl_3 , 400 MHz).....	232
Figura A.76 –	Mapa de contornos HSQC de 46c (CDCl_3 , 400 MHz).....	233
Figura A.77 –	Expansões do mapa de contornos HMBC de 46c (CDCl_3 , 400 MHz).....	234
Figura A.78 –	Espectro na região do infravermelho de 57.....	235
Figura A.79 –	Espectro de RMN de ^1H de 57 (CDCl_3 , 200 MHz).....	236
Figura A.80 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 57 (CDCl_3 , 50 MHz).....	237
Figura A.81 –	Espectro na região do infravermelho de 58.....	238
Figura A.82 –	Espectro de RMN de ^1H de 58 (CDCl_3 , 200 MHz).....	239
Figura A.83 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 58 (CDCl_3 , 50 MHz).....	240
Figura A.84 –	Espectro na região do infravermelho de 59.....	241
Figura A.85 –	Espectro de RMN de ^1H de 59 (CDCl_3 , 200 MHz).....	242
Figura A.86 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 59 (CDCl_3 , 50 MHz).....	243
Figura A.87 –	Espectro na região do infravermelho de 61.....	244
Figura A.88 –	Espectro de RMN de ^1H de 61 ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz).....	245
Figura A.89 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 61 ($\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz)...	246
Figura A.90 –	Espectro na região do infravermelho de 60.....	247
Figura A.91 –	Espectro de RMN de ^1H de 60 (CDCl_3 , 200 MHz).....	248
Figura A.92 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 60 (CDCl_3 , 50 MHz).....	249
Figura A.93 –	Espectro na região do infravermelho de 62.....	250
Figura A.94 –	Espectro de RMN de ^1H de 62 (CDCl_3 , 200 MHz).....	251
Figura A.95 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 62 (CDCl_3 , 50 MHz).....	252
Figura A.96 –	Espectro na região do infravermelho de 64.....	253
Figura A.97 –	Espectro de RMN de ^1H de 64 (CDCl_3 , 400 MHz).....	254
Figura A.98 –	Espectro de RMN de ^{13}C e de 64 (CDCl_3 , 100 MHz).....	255
Figura A.99 –	Espectro na região do infravermelho de 34.....	256
Figura A.100 –	Espectro de RMN de ^1H de 34 (CDCl_3 , 400 MHz).....	257
Figura A.101 –	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 34 (CDCl_3 , 100 MHz).....	258
Figura A.102 –	Mapa de contornos COSY de 34 (CDCl_3 , 400 MHz).....	259
Figura A.103 –	Expansões do mapa de contornos HSQC de 34 (CDCl_3 , 400 MHz).....	260

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 –	Estrutura química e mecanismo de ação dos principais fármacos utilizados no tratamento da DS.....	24
Tabela 1.2 –	Protocolos de tratamento para os diferentes estágios da DS e para as diferentes subespécies causadoras da infecção.....	25
Tabela 1.3 –	Principais inibidores de PFK de <i>T. brucei</i> avaliados por Brimacombe <i>et al.</i> e dados de inibição enzimática e atividade <i>in vitro</i>	30
Tabela 1.4 –	Principais inibidores de PFK de <i>T. brucei</i> avaliados por Niwicki <i>et al.</i> e dados de inibição enzimática e atividade <i>in vitro</i>	33
Tabela 4.1 –	Dados comparativos referentes à caracterização dos compostos dissimétricos sintetizados no trabalho.....	62
Tabela 4.2 –	Condições e rendimentos obtidos em diferentes tentativas de tosilação de 17.....	64
Tabela 4.3 –	Dados comparativos referentes à caracterização por RMN de ¹ H dos compostos aromáticos derivados do ácido 3,4-diclorobenzoico sintetizados.....	92
Tabela 4.4 –	Dados comparativos referentes à caracterização por RMN de ¹³ C dos compostos aromáticos derivados do ácido 3,4-diclorobenzoico sintetizados.....	93
Tabela 4.5 –	Dados comparativos referentes à caracterização por RMN de ¹ H dos compostos assimétricos derivados do 2,5-AM sintetizados no trabalho (H1-H4).....	95
Tabela 4.6 –	Dados comparativos referentes à caracterização por RMN dos compostos assimétricos derivados do 2,5-AM sintetizados (H5-H6b e C1-C6).....	96
Tabela 6.1 –	Dados do espectro no infravermelho de 48.....	102
Tabela 6.2 –	Dados de RMN de ¹ H de 48 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	102
Tabela 6.3 –	Dados de RMN de ¹³ C de 48 (CDCl ₃ , 100 MHz).....	103
Tabela 6.4 –	Dados do espectro no infravermelho de 17.....	104
Tabela 6.5 –	Dados de RMN de ¹ H de 17 (D ₂ O, 200 MHz).....	104
Tabela 6.6 –	Dados de RMN de ¹³ C de 17 (D ₂ O, 50 MHz).....	104
Tabela 6.7 –	Dados do espectro no infravermelho de 39.....	105
Tabela 6.8 –	Dados de RMN de ¹ H de 39 (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz).....	105
Tabela 6.9 –	Dados de RMN de ¹³ C de 39 (MeOH- <i>d</i> ₄ , 100 MHz).....	106
Tabela 6.10 –	Dados do espectro no infravermelho de 49.....	107
Tabela 6.11 –	Dados de RMN de ¹ H de 49 (acetona- <i>d</i> ₆ , 200 MHz).....	107
Tabela 6.12 –	Dados de RMN de ¹³ C de 49 (acetona- <i>d</i> ₆ , 50 MHz).....	107
Tabela 6.13 –	Dados do espectro no infravermelho de 40.....	108
Tabela 6.14 –	Dados de RMN de ¹ H de 40 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	108
Tabela 6.15 –	Dados de RMN de ¹³ C de 40 (CDCl ₃ , 50 MHz).....	109
Tabela 6.16 –	Dados do espectro no infravermelho de 41.....	109

LISTA DE TABELAS (continuação)

Tabela 6.17 –	Dados de RMN de ^1H de 41 (D_2O , 200 MHz).....	110
Tabela 6.18 –	Dados de RMN de ^{13}C de 41 (D_2O , 50 MHz).....	110
Tabela 6.19 –	Dados do espectro no infravermelho de 51.....	111
Tabela 6.20 –	Dados do espectro no infravermelho de 35.....	112
Tabela 6.21 –	Dados de RMN de ^{13}C de 35 ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).....	112
Tabela 6.22 –	Dados de RMN de ^{13}C de 35 ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz).....	113
Tabela 6.23 –	Dados do espectro no infravermelho de 36a.....	114
Tabela 6.24 –	Dados de RMN de ^1H de 36a ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).....	114
Tabela 6.25 –	Dados de RMN de ^{13}C de 36a ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz).....	115
Tabela 6.26 –	Dados do espectro no infravermelho de 38.....	116
Tabela 6.27 –	Dados de RMN de ^1H de 38 ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).....	116
Tabela 6.28 –	Dados de RMN de ^{13}C de 38 ($\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz).....	117
Tabela 6.29 –	Dados do espectro no infravermelho de 42.....	118
Tabela 6.30 –	Dados de RMN de ^1H de 42 ($\text{MeOH-}d_4$, 200 MHz).....	118
Tabela 6.31 –	Dados de RMN de ^{13}C de 42 ($\text{MeOH-}d_4$, 50 MHz).....	118
Tabela 6.32 –	Dados do espectro no infravermelho de 52a.....	120
Tabela 6.33 –	Dados de RMN de ^1H de 52a (CDCl_3 , 200 MHz).....	120
Tabela 6.34 –	Dados de RMN de ^{13}C de 52a (CDCl_3 , 50 MHz).....	120
Tabela 6.35 –	Dados do espectro no infravermelho de 53.....	121
Tabela 6.36 –	Dados de RMN de ^1H de 53 (acetona- d_6 , 200 MHz).....	121
Tabela 6.37 –	Dados de RMN de ^{13}C de 53 (acetona- d_6 , 50 MHz).....	122
Tabela 6.38 –	Dados do espectro no infravermelho de 54.....	122
Tabela 6.39 –	Dados de RMN de ^1H de 54 (acetona- d_6 , 200 MHz).....	123
Tabela 6.40 –	Dados de RMN de ^{13}C de 54 (acetona- d_6 , 50 MHz).....	123
Tabela 6.41 –	Dados do espectro no infravermelho de 43.....	124
Tabela 6.42 –	Dados de RMN de ^1H de 43 ($\text{MeOH-}d_4$, 400 MHz).....	124
Tabela 6.43 –	Dados de RMN de ^{13}C de 43 ($\text{MeOH-}d_4$, 50 MHz).....	125
Tabela 6.44 –	Dados do espectro no infravermelho de 44.....	126
Tabela 6.45 –	Dados de RMN de ^1H de 44 (D_2O , 200 MHz).....	126
Tabela 6.46 –	Dados de RMN de ^{13}C de 44 (D_2O , 50 MHz).....	126
Tabela 6.47 –	Dados do espectro no infravermelho de 45.....	127
Tabela 6.48 –	Dados de RMN de ^1H de 45 ($\text{MeOH-}d_4$, 400 MHz).....	128
Tabela 6.49 –	Dados de RMN de ^{13}C de 45 ($\text{MeOH-}d_4$, 100 MHz).....	128
Tabela 6.50 –	Dados do espectro no infravermelho de 46.....	129
Tabela 6.51 –	Dados de RMN de ^1H de 46 (CDCl_3 , 400 MHz).....	130
Tabela 6.52 –	Dados de RMN de ^{13}C de 46 (CDCl_3 , 50 MHz).....	131
Tabela 6.53 –	Dados do espectro no infravermelho de 46c.....	132

LISTA DE TABELAS (conclusão)

Tabela 6.54 –	Dados de RMN de ^1H de 46c (CDCl_3 , 400 MHz).....	133
Tabela 6.55 –	Dados de RMN de ^{13}C de 46c (CDCl_3 , 100 MHz).....	133
Tabela 6.56 –	Dados do espectro no infravermelho de 47.....	134
Tabela 6.57 –	Dados de RMN de ^1H de 47 (CDCl_3 , 400 MHz).....	134
Tabela 6.58 –	Dados de RMN de ^{13}C de 47 (CDCl_3 , 50 MHz).....	135
Tabela 6.59 –	Dados do espectro no infravermelho de 57.....	136
Tabela 6.60 –	Dados de RMN de ^1H de 57 (CDCl_3 , 200 MHz).....	136
Tabela 6.61 –	Dados de RMN de ^{13}C de 57 (CDCl_3 , 50 MHz).....	137
Tabela 6.62 –	Dados do espectro no infravermelho de 58.....	138
Tabela 6.63 –	Dados de RMN de ^1H de 58 (CDCl_3 , 200 MHz).....	138
Tabela 6.64 –	Dados de RMN de ^{13}C de 58 (CDCl_3 , 50 MHz).....	138
Tabela 6.65 –	Dados do espectro no infravermelho de 59.....	139
Tabela 6.66 –	Dados de RMN de ^1H de 59 (CDCl_3 , 200 MHz).....	140
Tabela 6.67 –	Dados de RMN de ^{13}C de 59 (CDCl_3 , 50 MHz).....	140
Tabela 6.68 –	Dados do espectro no infravermelho de 61.....	141
Tabela 6.69 –	Dados de RMN de ^1H de 61 ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz).....	141
Tabela 6.70 –	Dados de RMN de ^{13}C de 61 ($\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz).....	141
Tabela 6.71 –	Dados do espectro no infravermelho de 60.....	143
Tabela 6.72 –	Dados de RMN de ^1H de 60 (CDCl_3 , 200 MHz).....	143
Tabela 6.73 –	Dados de RMN de ^{13}C de 60 (CDCl_3 , 50 MHz).....	143
Tabela 6.74 –	Dados do espectro no infravermelho de 62.....	144
Tabela 6.75 –	Dados de RMN de ^1H de 62 (CDCl_3 , 200 MHz).....	145
Tabela 6.76 –	Dados de RMN de ^{13}C de 62 (CDCl_3 , 50 MHz).....	145
Tabela 6.77 –	Dados do espectro no infravermelho de 64.....	147
Tabela 6.78 –	Dados de RMN de ^1H de 64 (CDCl_3 , 200 MHz).....	147
Tabela 6.79 –	Dados de RMN de ^{13}C de 64 (CDCl_3 , 50 MHz).....	148
Tabela 6.80 –	Dados do espectro no infravermelho de 34.....	149
Tabela 6.81 –	Dados de RMN de ^1H de 34 (CDCl_3 , 400 MHz).....	150
Tabela 6.82 –	Dados de RMN de ^{13}C de 34 (CDCl_3 , 50 MHz).....	151

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	21
1.1 Doença do sono.....	21
1.2 A enzima fosfofrutoquinase de <i>T. brucei</i> como alvo molecular.....	26
1.3 Inibidores derivados de 2,5-anidro-D-manitol.....	30
2 OBJETIVOS.....	35
3 PLANO DE SÍNTESE.....	37
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	39
4.1 Síntese dos derivados dissimétricos 35, 36 e 38.....	39
4.1.1 <u>Obtenção de 2,5-anidro-D-manitol (17)</u>	39
4.1.2 <u>Obtenção de 2,5-anidro-1,6-di-O-p-toluenossulfonil-D-manitol (39)</u>	44
4.1.3 <u>Obtenção de 2,5-anidro-1,6-didesoxi-1,6-diiodo-D-manitol (49)</u>	47
4.1.4 <u>Obtenção de 2,5-anidro-1,6-diazido-1,6-didesoxi-D-manitol (40)</u>	49
4.1.5 <u>Obtenção de 1,6-diamino-2,5-anidro-1,6-didesoxi-D-manitol (41)</u>	50
4.1.6 <u>Obtenção de cloreto de 3,4-diclorobenzoíla (51)</u>	51
4.1.7 <u>Obtenção de 2,5-anidro-1,6-bis[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1,6-didesoxi-D-manitol (35)</u>	53
4.1.8 <u>Obtenção de di-p-toluenossulfonato de 2,5-anidro-N,N'-1,6-bis(3,4-diclorobenzil)-1,6-didesoxi-D-manitol-1,6-diamônio (36a)</u>	57
4.1.9 <u>Obtenção de 2,5-anidro-1,6-didesoxi-1,6-bis[(p-toluenossulfonil)amino]-D-manitol (38)</u>	60
4.2 Síntese dos derivados assimétricos 34 e 47.....	63
4.2.1 <u>Obtenção de 2,5-anidro-1-O-p-toluenossulfonil-D-manitol (42)</u>	63
4.2.2 <u>Obtenção de 3,4,6-tri-O-acetil-2,5-anidro-1-desoxi-1-iodo-D-manitol (52a)</u>	65
4.2.3 <u>Obtenção de 2,5-anidro-1-O-metanossulfonil-D-manitol (53)</u>	66
4.2.4 <u>Obtenção de 2,5-anidro-1-azido-1-desoxi-D-manitol (43)</u>	67
4.2.5 <u>Obtenção de 1-amino-2,5-anidro-1-desoxi-D-manitol (44)</u>	68
4.2.6 <u>Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1-desoxi-D-manitol</u>	69
4.2.7 <u>Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1-desoxi-6-O-p-toluenossulfonil-D-manitol (46)</u>	70

SUMÁRIO (Continuação)

<u>4.2.8 Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-6-ciclo-heptilamino-1,6-didesoxi-D-manitol (47)</u>	72
<u>4.2.9 Obtenção de 2,5-anidro-6-[(3,4-diclorobenzil)amino]-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1,6-didesoxi-D-manitol (34)</u>	77
<u>4.2.10 Dados comparativos referentes à caracterização dos compostos aromáticos 57-61 e 64</u>	91
<u>4.2.11 Dados comparativos referentes à caracterização dos compostos assimétricos 34, 42-47, 52a, 53 e 62</u>	94
5 CONCLUSÃO	97
6 PARTE EXPERIMENTAL	98
6.1 Procedimentos gerais	98
6.1.1 Poder rotatório específico ($[\alpha]_D$)	98
6.1.2 Faixa de fusão (F.F.)	98
6.1.3 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)	98
6.1.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	98
6.1.5 Cromatografia em camada delgada de sílica (CCD)	99
6.1.6 Cromatografia em coluna de sílica (CCS)	99
6.1.7 Purificação de solventes e reagentes	99
6.1.8 Reveladores em CCD	101
6.2 Procedimentos de síntese	101
6.2.1 Obtenção de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2,5-anidro-D-manitol (48)	101
6.2.2 Obtenção de 2,5-anidro-D-manitol (17)	103
6.2.3 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-di-O-p-toluenossulfonil-D-manitol (39)	104
6.2.4 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-didesoxi-1,6-diiodo-D-manitol (49)	106
6.2.5 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-diazido-1,6-didesoxi-D-manitol (40)	107
6.2.6 Obtenção de 1,6-diamino-2,5-anidro-1,6-didesoxi-D-manitol (41)	109
6.2.7 Obtenção de cloreto de 3,4-diclorobenzoíla (51)	110
6.2.8 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-bis[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1,6-didesoxi-D-manitol (35)	111

SUMÁRIO (Continuação)

6.2.9	<u>Obtenção de di-<i>p</i>-toluenossulfonato de 2,5-anidro-<i>N,N'</i>-1,6-bis(3,4-diclorobenzil)-1,6-didesoxi-<i>D</i>-manitol-1,6-diamônio (36a)</u>	113
6.2.10	<u>Obtenção de 2,5-anidro-1,6-bis[(<i>p</i>-toluenossulfonil)amino]-1,6-didesoxi-<i>D</i>-manitol (38)</u>	115
6.2.11	<u>Obtenção de 2,5-anidro-1-<i>O-p</i>-toluenossulfonil-<i>D</i>-manitol (42)</u>	117
6.2.12	<u>Obtenção de 3,4,6-tri-<i>O</i>-acetil-2,5-anidro-1-desoxi-1-iodo-<i>D</i>-manitol (52a)</u>	119
6.2.13	<u>Obtenção de 2,5-anidro-1-<i>O</i>-metanossulfonil-<i>D</i>-manitol (44)</u>	120
6.2.14	<u>Obtenção de 2,5-anidro-1-azido-1-desoxi-<i>D</i>-manitol (43)</u>	123
6.2.15	<u>Obtenção de 1-amino-2,5-anidro-1-desoxi-<i>D</i>-manitol (44)</u>	125
6.2.16	<u>Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1-desoxi-<i>D</i>-manitol (45)</u>	126
6.2.17	<u>Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1-desoxi-6-<i>O-p</i>-toluenossulfonil-<i>D</i>-manitol (49)</u>	129
6.2.18	<u>Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-6-cicloheptilamino-1,6-didesoxi-<i>D</i>-manitol (47)</u>	131
6.2.19	<u>Obtenção de álcool 3,4-diclorobenzílico (57)</u>	135
6.2.20	<u>Obtenção de metanossulfonato de 3,4-diclorobenzila (58)</u>	137
6.2.21	<u>Obtenção de 1-azidometil-3,4-diclorobenzeno (59)</u>	139
6.2.22	<u>Obtenção de 3,4-diclorobenzamida (61)</u>	140
6.2.23	<u>Obtenção de 3,4-diclorobenzilamina (60)</u>	142
6.2.24	<u>Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-6-azido-1,6-didesoxi-<i>D</i>-manitol (62)</u>	144
6.2.25	<u>Obtenção de 2,5-anidro-6-amino-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1,6-didesoxi-<i>D</i>-manitol (63)</u>	146
6.2.26	<u>Obtenção de 3,4-diclorobenzaldeído (64)</u>	146
6.2.27	<u>Obtenção de 2,5-anidro-6-[(3,4-diclorobenzil)amino]-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1,6-didesoxi-<i>D</i>-manitol (34)</u>	148

SUMÁRIO (Conclusão)

REFERÊNCIAS.....	152
APÊNDICE A: ESPECTROS NO INFRAVERMELHO E DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	157

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$[\alpha]_D$	Poder rotatório específico
®	Marca registrada
2,5-AM	2,5-anidro-D-manitol
Å	Ângstrom
ACN	Acetonitrila
ADP	Difosfato de adenosina
ATP	Trifosfato de adenosina
BMS	Borano complexado ao sulfeto de dimetila
Boc	<i>Terc</i> -butoxicarbonila
<i>c</i>	Concentração em g/100 mL
CAM	Molibdato Cérico Amoniacal
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica
CE ₅₀	Concentração de inibidor que produz 50% de resposta em ensaio com células
CI ₅₀	Concentração inibitória de 50% da atividade enzimática
cm	Centímetro
cm ⁻¹	Centímetro recíproco
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
dd	Dupleto duplo
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIPEA	Diisopropiletilamina
dm	decímetro
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DS	Doença do sono
DTT	DL-Ditiotreitol

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS (continuação)

EDAC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
F.F.	Faixa de Fusão
F.M.	Fórmula molecular
g	Gramas
GM	Monossialogangliosídeo
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
K_i	Constante de inibição
L	Litro
m	Multiplete
M.M.	Massa Molar
m/v	Massa por volume
mg	Miligrama
MHz	Mega-Hertz
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmol	Milimol
mol L^{-1}	Mol por litro
°C	Grau Celsius
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCC	Clorocromato de piridínio
PFK	Fosfofrutoquinase
ppm	Partes por milhão
PyK	Piruvato quinase
Rf	Fator de retenção

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS (conclusão)

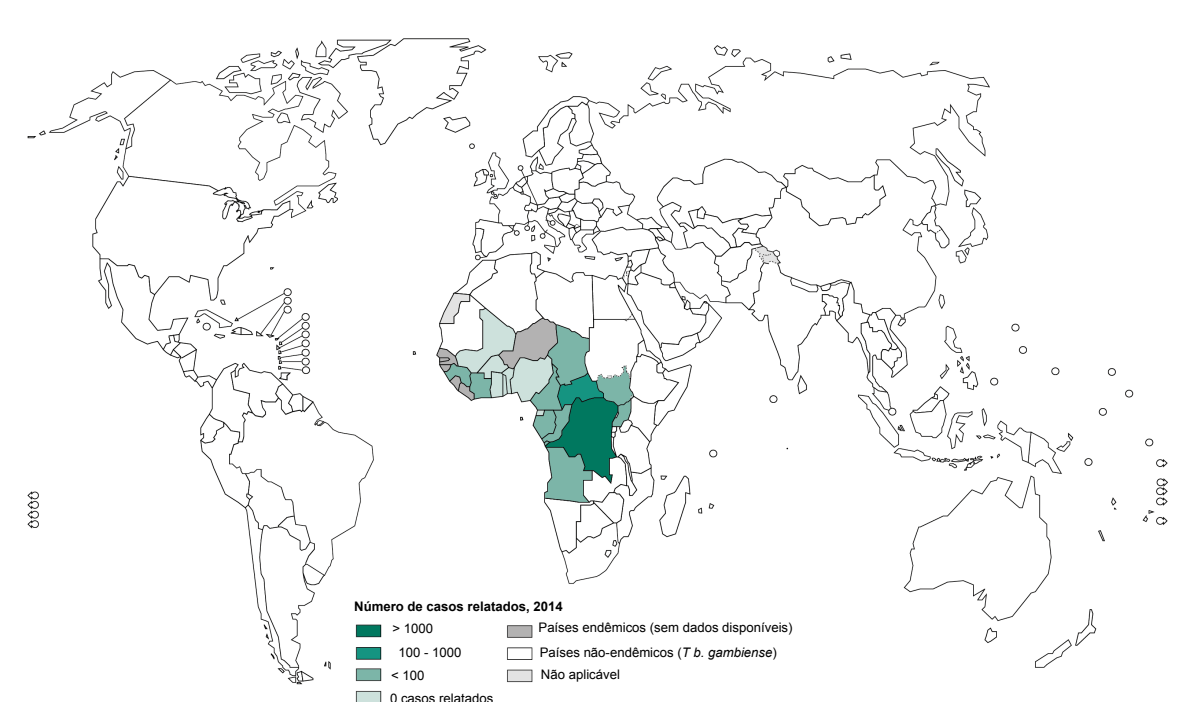
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
sa	Simpleto aparente
sl	Simpleto largo
S _N 2	Substituição nucleofílica bimolecular
SNC	Sistema Nervoso Central
t	Tripleto
t. a.	Temperatura ambiente
ta	Tripleto aparente
TBACl	Cloreto de tetrabutilamônio
tda	Tripleto duplo aparente
TEA	Trietilamina
TEMPO	<i>N</i> -oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetra-hidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UV	Ultravioleta
δ	Deslocamento químico
Δ	Aquecimento
μL	Microlitro
μM	Micromolar

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença do sono

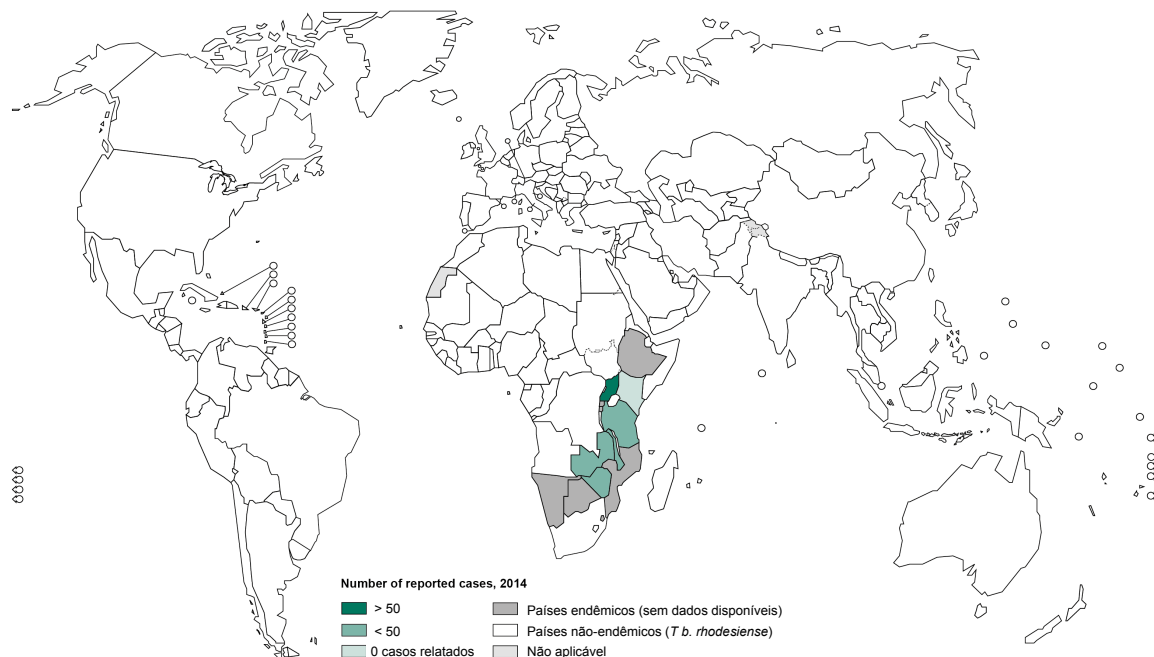
As tripassomíases são um grupo de doenças causadas por protozoários do gênero *Trypanosoma*. A doença do sono (DS), ou tripanossomíase africana humana, é causada pela espécie *Trypanosoma brucei*, sendo duas subespécies patogênicas ao homem: *T. b. gambiense* e *T. b. rhodesiense* (SUTHERLAND *et al.*, 2015). A doença foi primeiramente descrita no século XIV e é considerada endêmica no continente africano. A infecção por *T. b. gambiense* concentra-se na região central e oeste da África, é responsável por 98% dos casos relatados de DS e possui caráter crônico. Já a infecção por *T. b. rhodesiense* concentram-se na região leste e sul africana, possui caráter agudo e é considerada uma zoonose, sendo o homem um hospedeiro acidental (FRANCO *et al.*, 2014). A distribuição geográfica da DS para as duas subespécies pode ser observada nas Figuras 1.1 e 1.2.

Figura 1.1 – Distribuição geográfica da DS causada pela subespécie *T. b. gambiense*



Fonte: (OMS, 2014).

Figura 1.2 – Distribuição geográfica da DS causada pela subespécie *T. b. rhodesiense*

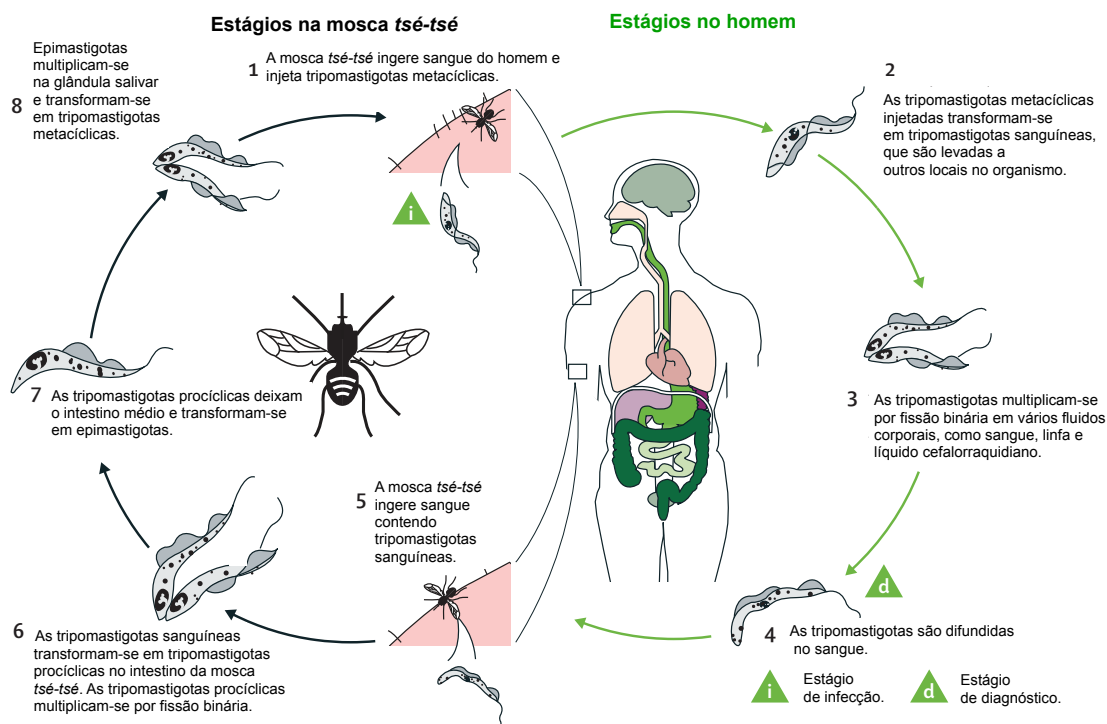


Fonte: (OMS, 2014).

A infecção, apesar de ter sido bem controlada na década de 60, ressurgiu nos anos 80 e 90 e exigiu da Organização Mundial da Saúde (OMS) atenção especial. A implantação de programas de controle reduziu significativamente a incidência de DS, e desde 2009 são reportados menos de 10.000 novos casos por ano (FRANCO *et al.*, 2014).

O ciclo de transmissão da doença (**Figura 1.3**) envolve um vetor, a mosca do gênero *Glossina* conhecida comumente como mosca *tsé-tsé*. Quando uma mosca infectada pica o humano hospedeiro, o tripanossoma multiplica-se e espalha-se a diversos órgãos pela corrente sanguínea, podendo alcançar o sistema nervoso central (SNC). Quando o vetor então se alimenta de sangue em um hospedeiro infectado, os parasitas são ingeridos na forma de tripomastigotas sanguíneas e alcançam o intestino médio do inseto. Os parasitas então passam por uma série de transformações anatômicas e bioquímicas complexas, resultando em formas tripomastigotas metacíclicas altamente infectantes nas glândulas salivares (KENNEDY, 2013; OBERLE *et al.*, 2010).

Figura 1.3 – Ciclo de transmissão da DS envolvendo um hospedeiro humano e a mosca tsé-tsé

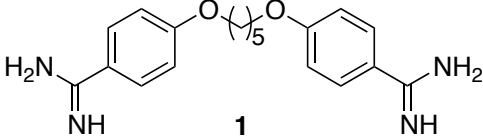
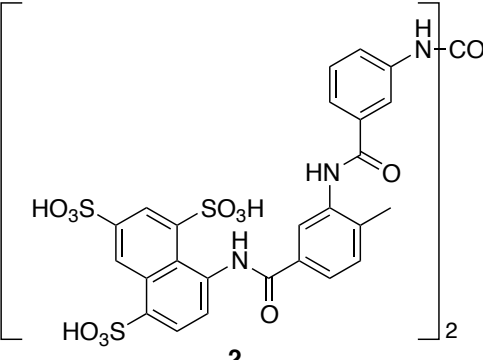
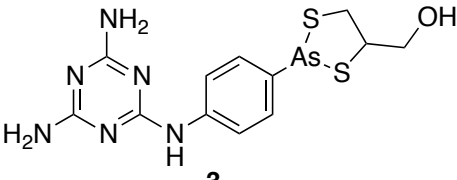
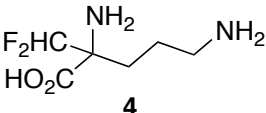
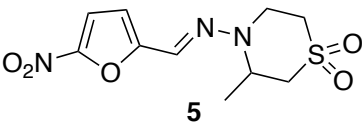


Fonte: (KENNEDY, 2013) modificado.

A DS é quase sempre fatal quando não tratada ou diante de tratamento inadequado e pode trazer alta morbidade aos indivíduos afetados, sendo considerada uma das doenças tropicais mais negligenciadas (BRUN *et al.*, 2010; KENNEDY, 2013).

Um dos principais obstáculos no combate à DS é a inexistência de vacinas para as subespécies patológicas ao homem, em vista da habilidade de o parasito variar a sua camada superficial externa de glicoproteínas (MUGNIER; CROSS; PAPAVALIIOU, 2015). Com isso, a única medida disponível até então é a quimioterapia. Os fármacos disponíveis possuem efetividade limitada, são de difícil administração (via parenteral), especialmente no estágio tardio da doença, e podem causar efeitos adversos graves (BABOKHOV *et al.*, 2013). Os quatro fármacos principais utilizados são: pentamidina (1), suramina (2), melarsoprol (3) e eflornitina (4). O niflurtimox (5), indicado em tratamento da doença de Chagas, também é utilizado associado à eflornitina. A estrutura química e o mecanismo de ação desses compostos são apresentados na **Tabela 1.1**.

Tabela 1.1 – Estrutura química e mecanismo de ação dos principais fármacos utilizados no tratamento da DS

Fármaco	Estrutura	Mecanismo de ação
Pentamidina	 <p style="text-align: center;">1</p>	Alteração da função mitocondrial no tripanossoma, possivelmente por interação com o DNA de cinetoplastos.
Suramina	 <p style="text-align: center;">2</p>	Inibição de enzimas glicossomais envolvidas na glicólise
Melarsoprol	 <p style="text-align: center;">3</p>	Inibição da glicólise e possível formação de aduto com tripanotona, levando a inibição de tripanotona redutase.
Eflornitina	 <p style="text-align: center;">4</p>	Inibição da ornitina descarboxilase, responsável pela síntese de poliaminas.
Nifurtimox	 <p style="text-align: center;">5</p>	Indução de estresse oxidativo em tripanossomas enfraquecidos (associação com eflornitina)

Fonte: (BABOKHOV *et al.*, 2013, BACCHI, 2009) modificado.

A DS pode passar por dois estágios no indivíduo afetado: um estágio inicial e um estágio tardio que é alcançado caso o parasita atravesse a barreira hemato-encefálica e chegue ao SNC (KENNEDY, 2013). O protocolo usualmente utilizado no tratamento farmacológico da DS está descrito na **Tabela 1.2**. Todas as opções possuem sérios problemas de toxicidade, em especial as utilizadas no tratamento do estágio tardio da infecção. O melarsoprol, por exemplo, é um composto que contém arsênio e leva a alta incidência de encefalopatia nos pacientes em tratamento, alcançando uma mortalidade de aproximadamente 5% em decorrência do tratamento (KENNEDY, 2008). O uso da eflornitina, em especial na terapia combinada com o nifurtimox, melhorou drasticamente o prognóstico dos pacientes afetados pela infecção por *T. b. gambiense* no estágio tardio, porém o melarsoprol continua sendo a única opção para os acometidos pelo *T. b. rhodesiense* nessa fase (EPERON *et al.*, 2014). Além disso, a resistência aos fármacos disponíveis, especialmente ao melarsoprol, tem sido uma preocupação crescente (BABOKHOV *et al.*, 2013).

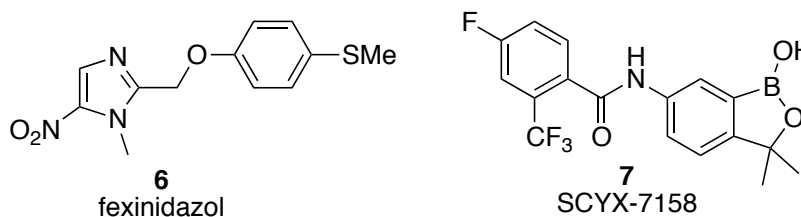
Tabela 1.2 – Protocolos de tratamento para os diferentes estágios da DS e para as diferentes subespécies causadoras da infecção

	Primeira linha de tratamento	Segunda linha de tratamento
Estágio inicial		
<i>T. b. rhodesiense</i>	Suramina (intravenosa)	Pentamidina (intramuscular)
<i>T. b. gambiense</i>	Pentamidina (intramuscular)	Suramina (intravenosa)
Estágio tardio		
<i>T. b. rhodesiense</i>	Melarsoprol (intravenoso)	Nenhum disponível
<i>T. b. gambiense</i>	Eflornitina (intravenosa) + niflurtimox (via oral)	Melarsoprol (intravenoso)

Fonte: (KENNEDY, P. G., 2013).

Atualmente, entretanto, candidatos a fármacos por via oral encontram-se em estudos clínicos, como o nitroimidazólico fexinidazol **6** (em fase III) (TORREELE *et al.*, 2010) e o benzoxaborol SCYX-7158 **7** (em fase I) (JACOBS *et al.*, 2011) (**Figura 1.4**) e são alternativas promissoras. Outros compostos e alvos também tem sido buscados (RAHMANI *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2015) de forma a encontrar candidatos de menor toxicidade e a contornar os problemas de resistência ao parasita.

Figura 1.4 – Compostos candidatos a fármacos para o tratamento do estágio tardio da DS em fase de estudos clínicos



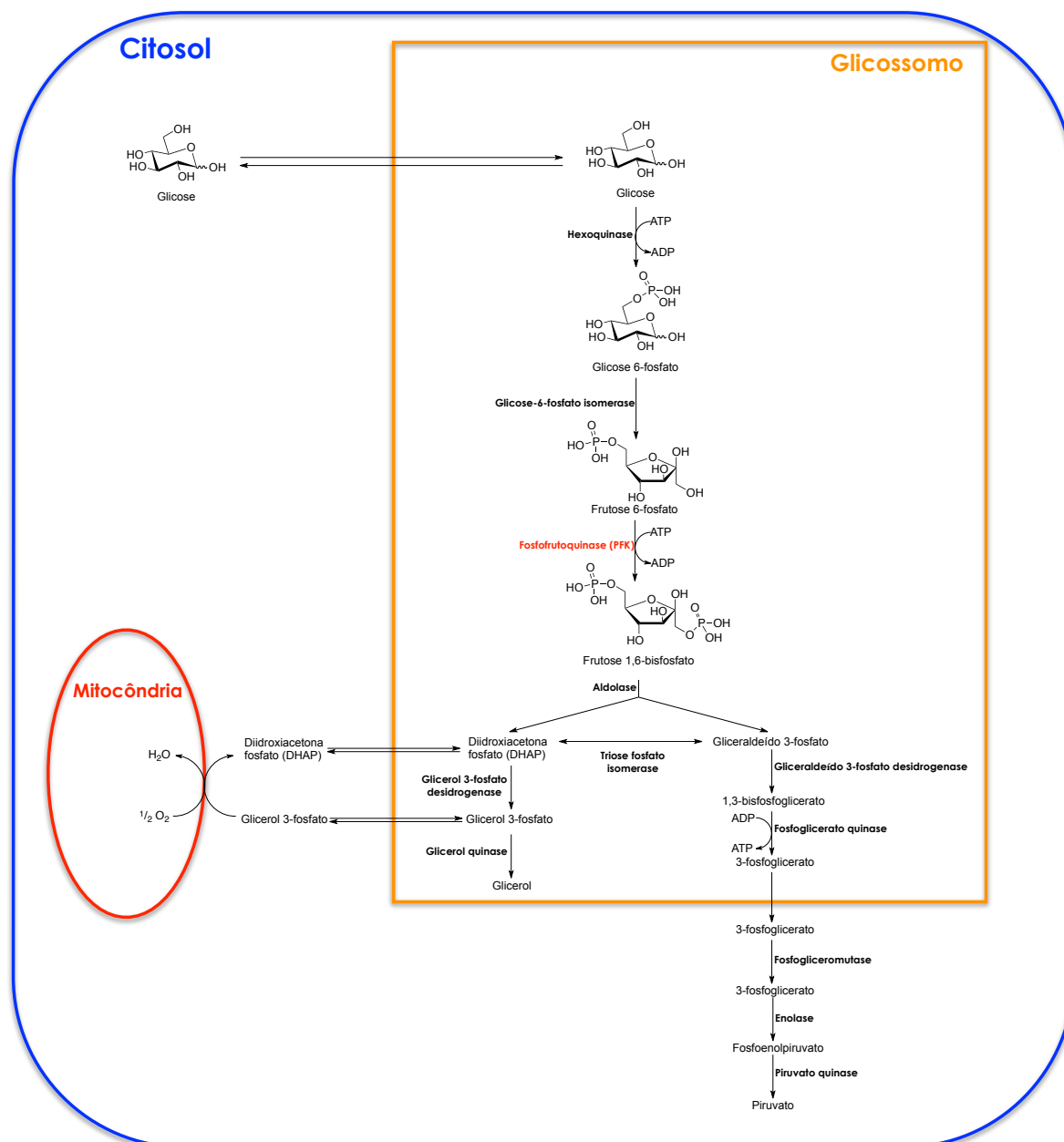
Fonte: (RAHMANI *et al.*, 2015).

1.2 A enzima fosfofrutoquinase de *T. brucei* como alvo molecular

A enzima fosfofrutoquinase (PFK) atua na via glicolítica por meio da catálise essencialmente irreversível da reação de fosforilação de frutose 6-fosfato a frutose-1,6-bisfosfato. Em tripanossomatídeos, a fonte de fosfato para a reação é o trifosfato de adenosina (ATP). Nas formas sanguíneas de *T. brucei*, as sete enzimas iniciais da glicólise, incluindo a PFK, estão compartimentalizadas em uma organela celular, o glicossomo, diferente de outros organismos (como o homem) em que tais enzimas são citosólicas. Além disso, a única fonte de ATP nas formas sanguíneas de *T. brucei* é a glicólise, sendo as formas aeróbicas de obtenção de energia suprimidas nesse estágio de vida do parasita (VERLINDE *et al.*, 2001). Esse processo bioquímico encontra-se esquematizado na **Figura 1.5**. A inibição da glicólise é, portanto, uma forma interessante de combate ao parasita.

A PFK, dentre as enzimas glicolíticas, possui outras características que a tornam um alvo interessante para o desenvolvimento de inibidores. A estrutura cristalográfica da enzima foi analisada (MARTINEZ-OYANEDEL *et al.*, 2007) e apresenta diferenças consideráveis com relação à enzima humana, com domínios e alças adicionais, o que torna possível o planejamento de inibidores seletivos (MCNAE *et al.*, 2009). Além disso, a enzima pode ser obtida em rendimentos altos a partir de sistemas de expressão bacterianos, o que facilita a realização de ensaios de inibição enzimática (KEILLOR *et al.*, 2003).

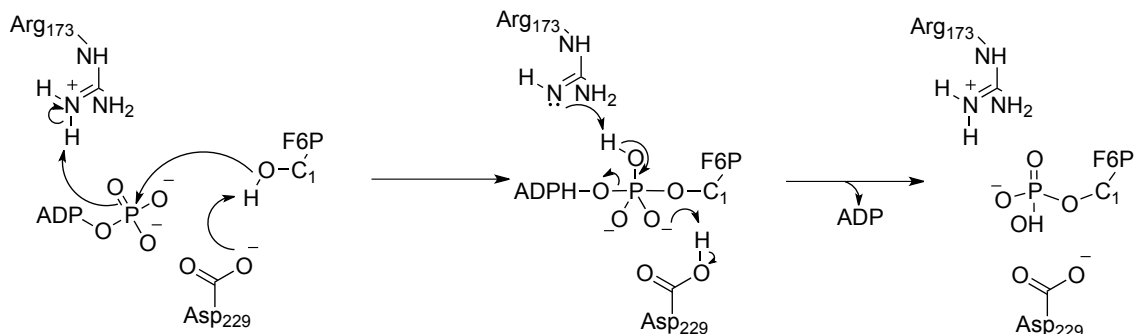
Figura 1.5 – Esquema representativo da via glicolítica nos compartimentos celulares das formas sanguíneas de *T. brucei*



Fonte: (LAVORATO *et al.*, 2012) modificado.

O mecanismo de catálise proposto para a PKF de *T. brucei* pode ser observado na **Figura 1.6** (LAVORATO *et al.*, 2012). Propõe-se a participação de um resíduo de aspartato (Asp299) como catalisador básico inicial, que abstrai um próton do grupo hidroxila de C-1 da frutose-6-fosfato, aumentando o seu poder nucleofílico frente ao átomo de fósforo do ATP. Na reação, sugere-se a formação de um intermediário pentacoordenado de fósforo, envolvendo também a participação de um resíduo de arginina (Arg173) como catalisador. Quando o intermediário é desfeito, há a liberação de ADP e de frutose-1,6-bisfosfato.

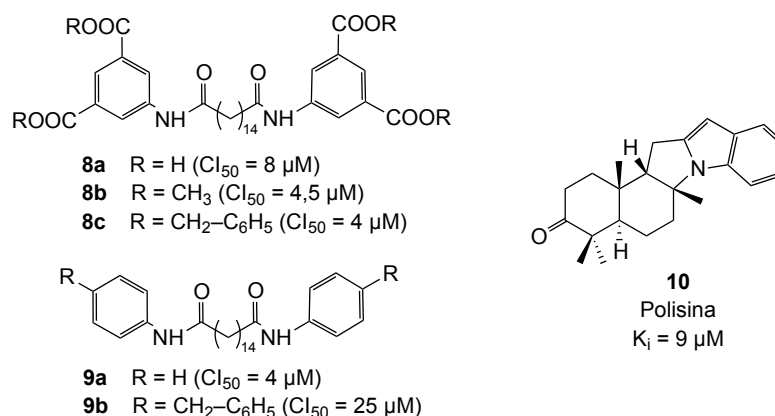
Figura 1.6 – Mecanismo catalítico proposto por Lavorato e colaboradores para a PFK de *T. brucei*



Fonte: (LAVORATO *et al.*, 2012) modificado.

O agente etiológico da Doença de Chagas, *T. cruzi*, possui semelhante dependência da via glicolítica para a geração de energia e as isoformas de *T. brucei* e *T. cruzi* possuem 77% de identidade na sequência de aminoácidos, sendo que mais de 90% dessa identidade é observada no sítio ativo da enzima (RODRIGUEZ; LANDER; RAMIREZ, 2009). Dessa forma, o planejamento de inibidores para o combate a infecções por *T. brucei* também possui potencial para o tratamento da Doença de Chagas.

A enzima PFK de *T. brucei* já foi validada geneticamente (ALBERT *et al.*, 2005) e alguns inibidores já foram desenvolvidos, relacionando sua inibição com efeitos citotóxicos. A suramina (**2**) apresenta atividade inibitória de PFK com CI_{50} de 3 μM (WILLSON *et al.*, 1993). Willson e colaboradores também avaliaram análogos (**8a-9b**, **Figura 1.7**) que possuem núcleos aromáticos espaçados por uma cadeia de grupos metileno. Um outro inibidor descrito para essa enzima é o alcaloide polisina (**10**, **Figura 1.7**) da árvore africana *Polyalthia suaveolens* atuou como inibidor competitivo ($K_i = 10 \mu\text{M}$) frente a PFK de *T. brucei* (NGANTCHOU *et al.*, 2010).

Figura 1.7 – Alguns inibidores descritos de PFK de *T. brucei*

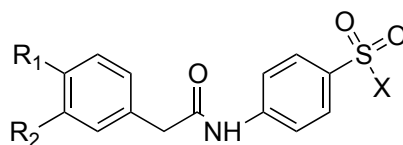
Fonte: (NGANTCHOU *et al.*, 2010; WILLSON *et al.*, 1993)

Brimacombe e colaboradores avaliaram uma biblioteca de 330.683 compostos com relação à inibição da PFK de *T. brucei* por meio de triagem automatizada quantitativa de alta produtividade (*quantitative high throughput screening – qHTS*) avaliada na faixa de concentração de 57,5 μ M a 3,7 nM (BRIMACOMBE *et al.*, 2014; WALSH *et al.*, 2010). O composto *hit* **11** (**Tabela 1.3**) foi então identificado (CI_{50} de 410 nM) e serviu de base para uma série de modificações moleculares para a otimização da atividade. A série de compostos sintetizados foi avaliada quanto à inibição das isoformas de PFK tanto de *T. brucei* quanto de *T. cruzi*. A estrutura das substâncias mais relevantes sintetizadas, bem como os valores de CI_{50} para as isoformas de PFK estão sumarizadas na **Tabela 1.3**.

Foram promovidas modificações no núcleo de *p*-amidosulfonamida, que indicaram a importância de ambas as funções químicas, mantidas nas alterações subsequentes. A núcleo 3,4-diclorobenzila também foi modificada por outros análogos *p*-metila ou com átomos de cloro substituídos por flúor. Outras alterações na extensão dos grupos metileno benzílicos e na composição dos núcleos heteroaromáticos foram avaliadas. O composto **12**, então obtido, evidenciou que o análogo desmetilado possuía potência superior ao protótipo **11** e estimulou a avaliação de outros núcleos heterocíclicos. A substituição do isoxazol por tiazol e tiadiazol levou aos inibidores mais potentes (**13-16**). O composto **13** mostrou-se o análogo mais potente frente a PFK de *T. cruzi* e **16** o mais potente frente a PFK de *T. brucei*. Os compostos **11**, **12** e **16** também foram avaliados em estudo *in vitro* com *T. brucei* e os valores de CE_{50} podem ser observados na **Tabela 1.3**, sendo que o análogo **16** (o mais potente no ensaio enzimático) não apresentou atividade antiparasitária apreciável, possivelmente devido a baixa permeabilidade celular (BRIMACOMBE *et al.*, 2014). Nesse estudo foram identificadas as

primeiras e únicas substâncias, até a presente data, que possuem atividade inibitória nanomolar frente a PFK de *T. brucei* e *T. cruzi*.

Tabela 1.3 – Principais inibidores de PFK de *T. brucei* avaliados por Brimacombe e colaboradores e dados de inibição enzimática e atividade *in vitro*



Estrutura geral

Composto	R ₁	R ₂	X	CI ₅₀ PFK (μM)		CE ₅₀ <i>T. brucei</i>
				<i>T. brucei</i>	<i>T. cruzi</i>	
11	Cl	Cl		0,41	0,23	26,8 μM
12	Cl	Cl		0,37	0,13	16,3 μM
13	Cl	Cl		0,079	0,041	Não determinado
14	F	Cl		0,024	0,12	Não determinado
15	Cl	Cl		0,112	0,052	Não determinado
16	F	Cl		0,015	0,172	Não determinado

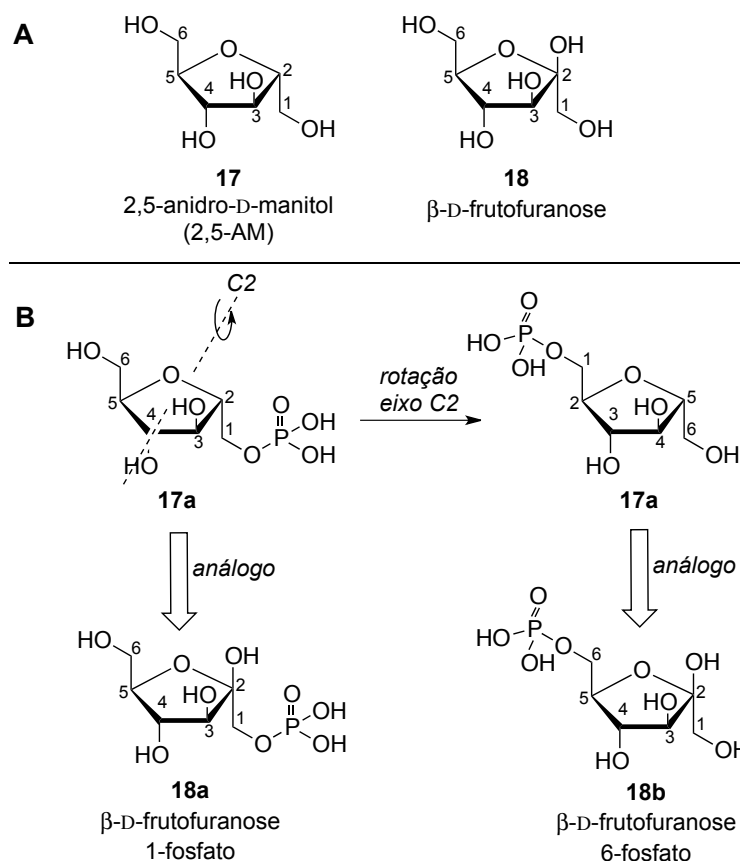
Fonte: (BRIMACOMBE *et al.*, 2014)

1.3 Inibidores derivados de 2,5-anidro-D-manitol

O composto 2,5-anidro-D-manitol (2,5-AM, **17**) é um análogo de β-D-frutofuranose (**18**) em que a estrutura encontra-se bloqueada na estrutura cíclica (**Figura 1.8A**), não apresentando-se em equilíbrio entre as formas aberta e fechada como os carboidratos clássicos. Como o 2,5-AM é uma substância que apresenta um eixo de simetria C₂, seu análogo monofosforilado (**17a**) pode ser considerado tanto como um análogo de frutose 1-fosfato (**18a**) quanto de frutose 6-fosfato (**18b**) (**Figura 1.8B**), porém, devido à estabilidade de sua estrutura cíclica, o

2,5-AM não é metabolizado no organismo da mesma forma que a frutose fosforilada. Da mesma forma, o 2,5-AM bisfosfato é um análogo de β -D-frutose 1,6-bisfosfato (RIQUELME *et al.*, 1983).

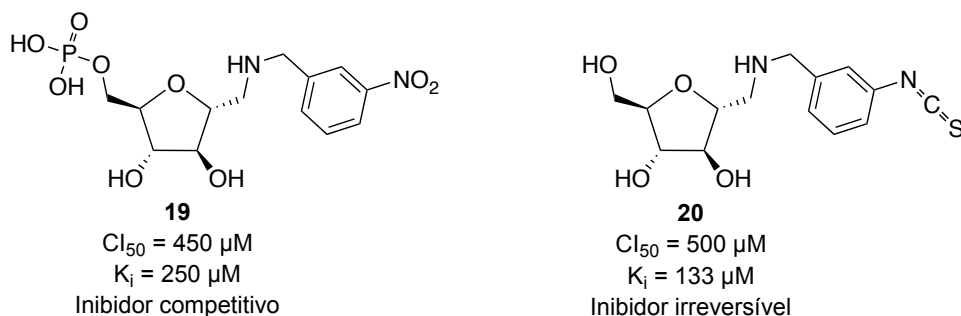
Figura 1.8 – Estrutura do 2,5-AM e da β -D-frutose e de seus análogos fosforilados



Fonte: (RIQUELME *et al.*, 1983).

Considerando-se tal semelhança estrutural, o 2,5-AM foi utilizado como ponto de partida para o desenvolvimento de uma série de inibidores de PFK de *T. brucei*. Claustre *et al.* (2002) avaliaram análogos de atividade inibitória discreta com diferentes grupos arilamino na posição 1 contendo ou não um grupo fosfato na posição 6. Observou-se que a presença de um anel aromático era indispensável para a inibição, e os compostos mais ativos estão representados na **Figura 1.9**. O composto **19** possui um grupo fosfato carregado negativamente e possui um grupo nitro retirador de elétrons ligado ao anel aromático. Já **20** não possui o grupo fosfato em C-6, mas possui um grupo isocianato na posição *meta* do anel aromático. Esse composto atuou como um inibidor irreversível, possivelmente devido à reação de um resíduo nucleofílico presente na proteína com o centro eletrofílico desse inibidor (CLAUSTRE *et al.*, 2002).

Figura 1.9 – Principais inibidores de PFK de *T. brucei* identificados por Claustre *et al.*

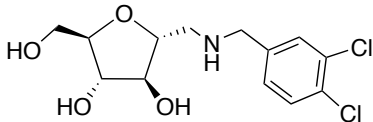
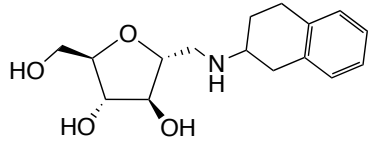
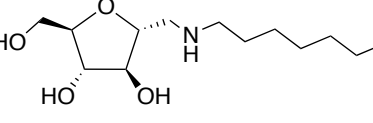
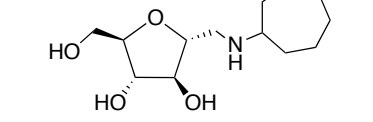
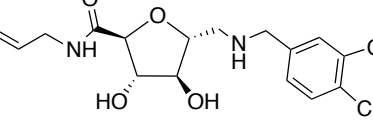
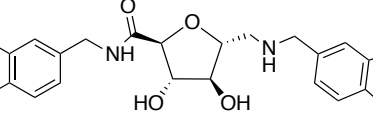
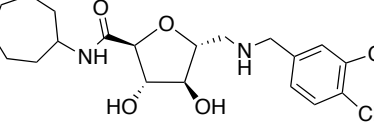


Fonte: (CLAUSTRE *et al.*, 2002).

Nowicki e colaboradores (2008) expandiram o trabalho com esses inibidores por meio da síntese de uma ampla série de compostos baseados no núcleo 1-amino-2,5-anidro-1-desoxi-D-manitol *N*-substituído e de uma outra série em que a posição 6 foi funcionalizada por oxidação seletiva e formação de amida. Todos os compostos foram avaliados em ensaios enzimáticos com PFK de *T. brucei* e também com piruvato quinase (PyK) de *Leishmania mexicana* (devido à ação efetora regulatória da frutose 1,6-bisfosfato na PyK). Alguns dos inibidores desenvolvidos também foram submetidos a testes *in vitro* contra culturas celulares de *T. brucei*. A estrutura desses inibidores e os resultados obtidos nos testes enzimático e tripanocida são relatados na **Tabela 1.4**.

As substâncias não substituídas em C-6 apresentaram, em geral, atividade inibitória fraca nos ensaios enzimáticos, sendo o composto **21** o mais ativo ($CI_{50} = 0,41 \text{ mM}$), com CI_{50} comparável ao análogo fosforilado **19** ($CI_{50} = 0,45 \text{ mM}$, **Figura 1.9**) de Claustre *et al* (2002). Já os inibidores contendo a amida em C-6 apresentaram aumento considerável de atividade enzimática, sendo o composto **26** o mais ativo ($CI_{50} = 23 \mu M$). Sugere-se então que a presença da amida aumente a afinidade pela enzima. Nos ensaios *in vitro*, o mesmo composto **26** mostrou-se o mais ativo ($CE_{50} = 30 \mu M$), porém a amida **27**, *N*-substituída com um grupo ciclo-heptila, também apresentou atividade semelhante ($CE_{50} = 35 \mu M$).

Tabela 1.4 – Principais inibidores de PFK de *T. brucei* avaliados por Niwicki *et al.* e dados de inibição enzimática e atividade *in vitro*

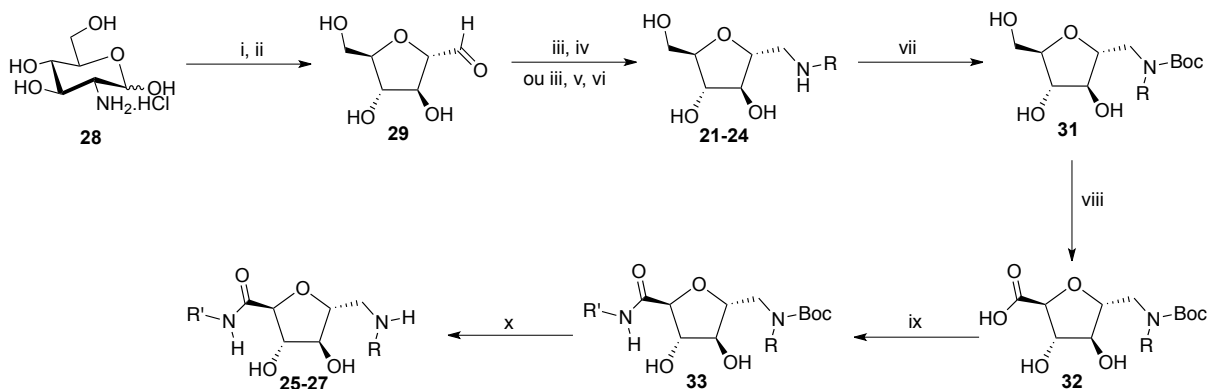
Composto	Estrutura	CI ₅₀ PFK <i>T. brucei</i> (μM)	CE ₅₀ <i>T. brucei</i> (μM)
21		410	130
22		Não determinado	830
23		Não determinado	400
24		Não determinado	1.880
25		50	110
26		23	30
27		80	35

Fonte: (NOWICKI *et al.*, 2008)

Tais derivados foram sintetizados de acordo com a rota esquematizada na **Figura 1.10**. Iniciando-se com a desaminação do cloridrato de D-glicosamina com ácido nitroso e seguindo-se com aminação reductiva do aldeído **29** formado com diversas aminas primárias, foi obtida uma série de aminas secundárias como as substâncias **21-24**. Para a síntese dos derivados funcionalizados em C-6 com uma amida, protegeu-se a amina secundária com *tert*-butoxicarbonila (Boc), oxidou-se seletivamente a hidroxila de C-6 ao ácido carboxílico correspondente **32**, que foi, por fim, acoplado a diferentes aminas para a formação de uma

série de amidas **33**, que, após remoção do grupo Boc, deram origem às substâncias como **25-27**.

Figura 1.10 – Esquema de síntese dos derivados **21-27** executada por Nowicki e colaboradores (2008).



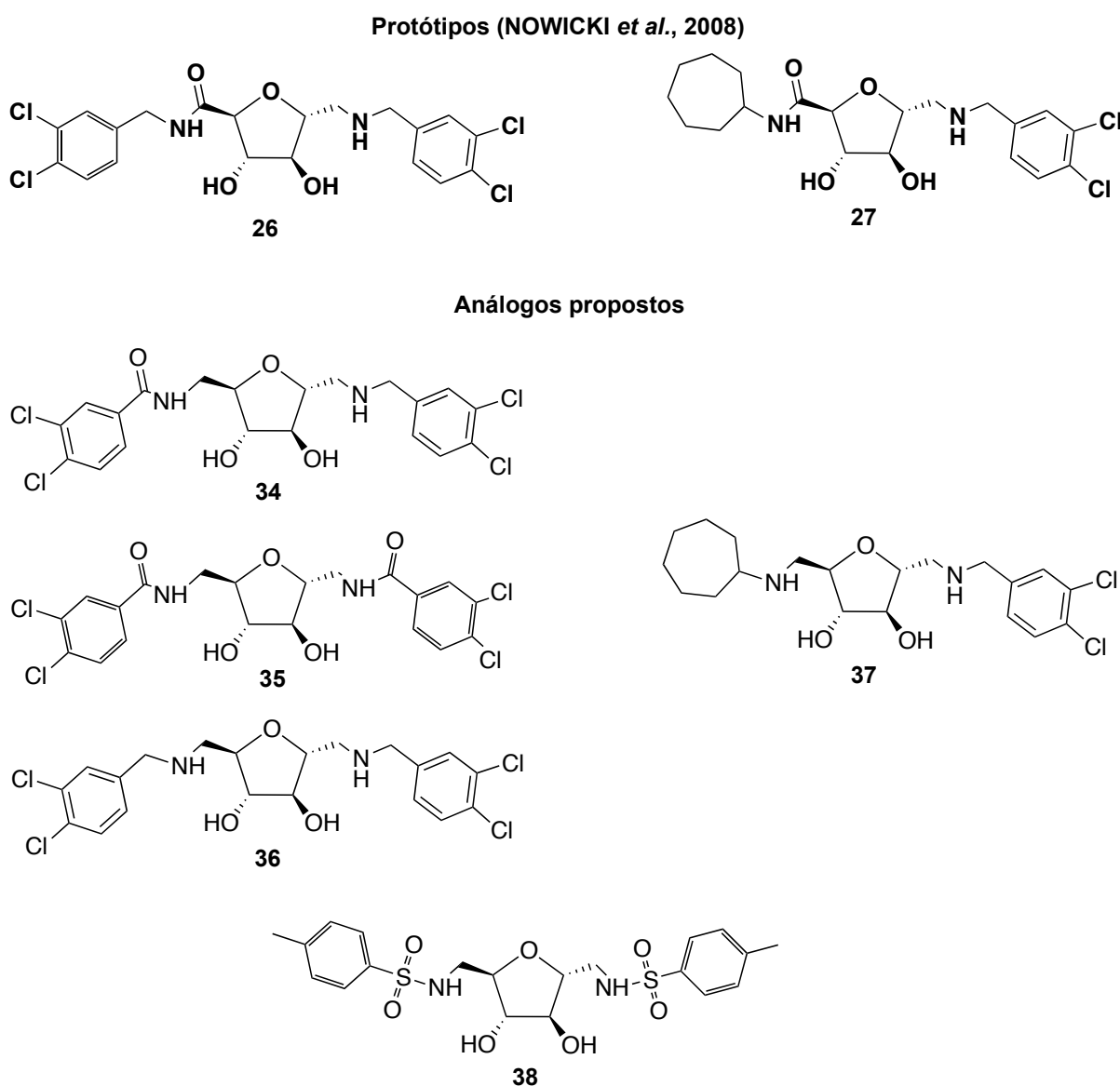
Reagentes e condições: (i) NaNO_2 , resina Amberlite IRA-120 (H^+), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 18 h; (ii) resina Dowex CO_3^{2-} ; (iii) RNH_2 (20 minutos para síntese paralela, 2 h quando utilizados reagentes de fase sólida); (iv) NaBH_3CN , HCl , 1,5 h; (v) resina de boro-hidreto, 24 horas; (vi) poliestireno de 4-benzoxibenzaldeído, 72 h; (vii) Boc_2O , DMAP, dioxano, ACN , H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2h; (viii) TEMPO, KBr , TBACl , NaOCl , salmoura, DCM , $0\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$, 2-24 h; (ix) $\text{R}'\text{NH}_2$, EDAC, HOBt, DIPEA, DCM , 20 h; (x) TFA, DCM , 2 h.

Diante dos diversos problemas relacionados ao tratamento da doença do sono atualmente, a busca de novos fármacos e alvos moleculares para o tratamento dessa infecção é de considerável relevância. Nesse contexto, a enzima fosfofrutoquinase é um alvo de interesse e inibidores derivados de 2,5-anidro-D-manitol já foram utilizados em estudos de inibição enzimática e em ensaios *in vitro* com o parasita, mostrando atividade promissora e passível de otimização. No presente trabalho, modificações são propostas nos compostos mais ativos relatados no estudo de Nowicki e colaboradores, com vista à obtenção de inibidores mais potentes.

2 OBJETIVOS

Objetivou-se no presente trabalho sintetizar e caracterizar espectrometricamente derivados diamida, diamino e amino-amida de 2,5-anidro-D-manitol por substituições nas posições 1 e 6. Os compostos planejados são baseados nas substâncias **26** e **27**, desenvolvidas por Nowicki e colaboradores (2008), que apresentaram a melhor atividade biológica nos ensaios *in vitro* com *T. brucei* avaliados no estudo. As estruturas dos análogos propostos (**34-38**) e dos protótipos podem ser observadas na **Figura 2.1**.

Figura 2.1 – Protótipos e análogos propostos para síntese no trabalho



Os substituintes que conferiram maior atividade nos compostos avaliados foram os grupos 3,4-diclorobenzila e ciclo-heptila, e esses grupos foram escolhidos para os compostos **34-37**. Os protótipos possuem uma amida com a carbonila em C-6, à qual está ligado um grupo 3,4-diclorobenzilamino (**26**) ou ciclo-heptilamino (**27**). No análogo **34** proposto, os grupos carbonila e metileno foram invertidos em relação ao protótipo **26**, com o carbono benzílico oxidado e o carbono metilênico do 2,5-AM mantido. Além disso, no estudo foram apenas avaliados derivados monossustituídos com um grupo amino em C-1 e dissustituídos com um grupo amino em C-1 e amido em C-6. Derivados 1,6-diamino não foram avaliados e, por isso, foram escolhidos os compostos **36** e **37**, análogos respectivos de **26** e **27**. Além disso, derivados 1,6-diamido também não foram avaliados, e por isso foi proposto o análogo **35**, que possui o grupo amido invertido tanto na posição 1 quanto na posição 6.

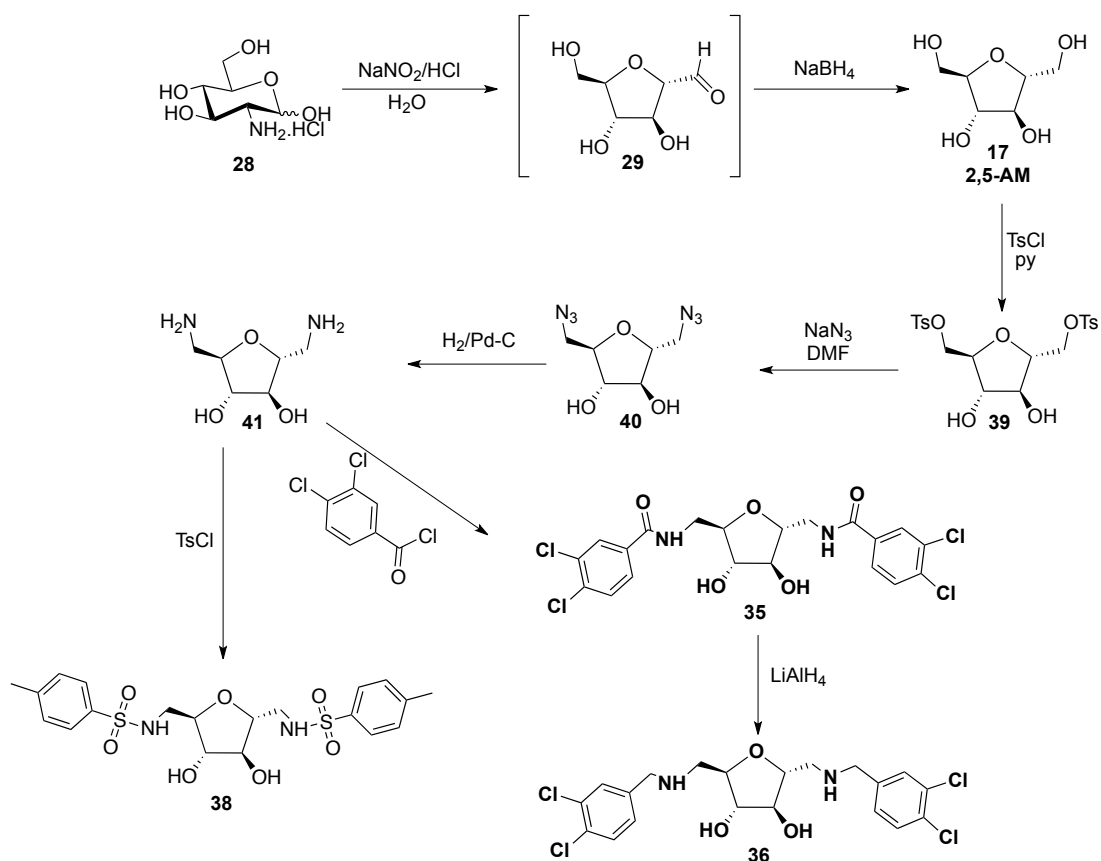
Por fim, um último derivado do tipo sulfonamida (**38**) foi proposto para se avaliar a substituição bioisostérica não-clássica da carbonila por um grupo sulfonila, utilizando-se inicialmente o grupo *p*-toluenossulfonila pela sua fácil disponibilidade.

Com os derivados propostos sintetizados, objetiva-se também a avaliação dos mesmos em ensaios biológicos de inibição enzimática e de atividade tripanocida.

3 PLANO DE SÍNTESE

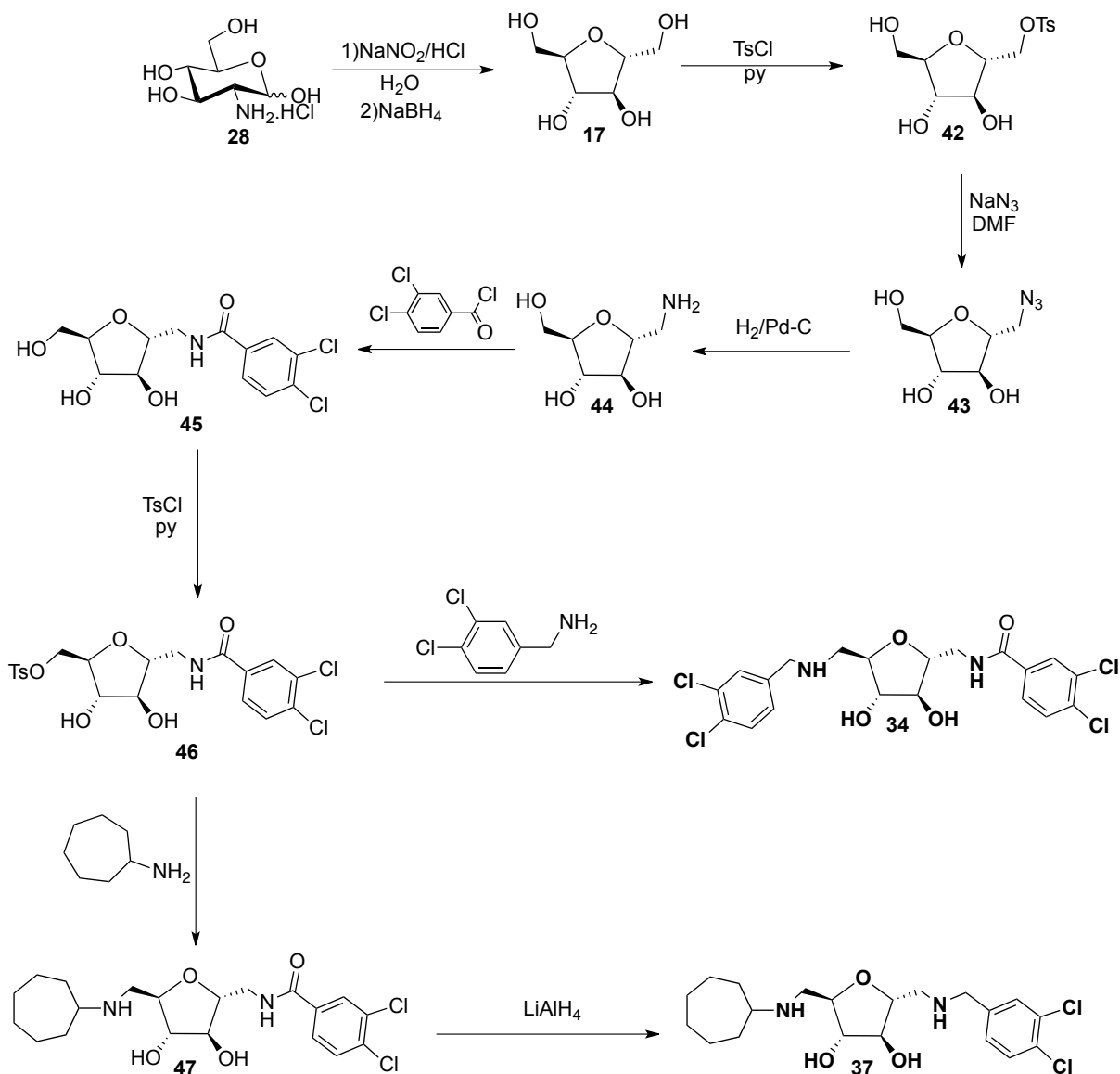
A proposta de síntese de todos os análogos planejados encontra-se esquematizada nas **Figura 3.1** e **3.2**. Inicialmente, os derivados com os mesmos substituintes em C-1 e C-6 (diamida **35**, diamina **36** e dissulfonamida **38**) foram considerados na mesma rota de síntese. A síntese desses se iniciaria com a obtenção de 2,5-AM a partir do cloridrato de D-glicosamina (**28**) por meio da formação de um sal de diazônio, que por um ataque intramolecular geraria o aldeído **29**. Este poderia ser reduzido diretamente ao 2,5-AM via reação *one-pot* utilizando-se boro-hidreto de sódio (NaBH_4) como agente redutor (LEI; MIN; ZHANG, 2000). O 2,5-AM poderia ser então trabalhado regioseletivamente para a obtenção dos derivados de interesse. Inicialmente, propôs-se a tosilção seletiva das hidroxilas primárias, para a obtenção do composto ditosilado **39**. Após deslocamento com azida de sódio e redução, se obteria o derivado **41**, que poderia ser acoplado ao cloreto de 3,4-diclorobenzoíla para a síntese da diamida **35** planejada. Após redução com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4), poderia ser obtida também a diamina **36** desejada. Além disso, a dissulfonamida **38** poderia ser formada diretamente a partir da diamina **41** por reação com cloreto de toсила.

Figura 3.1 – Plano de síntese para obtenção dos compostos **35**, **36** e **38**



No planejamento da síntese dos análogos assimétricos **34** e **37**, utilizou-se uma abordagem semelhante. Partindo-se do mesmo 2,5-AM obtido a partir do cloridrato de D-glicosamina (**28**), propôs-se a monotosilação seletiva de uma das hidroxilas primárias, seguida de deslocamento com azida de sódio, redução e acoplamento com cloreto de 3,4-diclorobenzóila. Dessa forma, seria obtido o derivado monoamido **45**, que poderia ser tosilado seletivamente na hidroxila primária restante, dando origem ao composto **46**. Este poderia ser submetido a reação de deslocamento direto com 3,4-diclorobenzilamina, produzindo o derivado planejado **34**, e com ciclo-heptilamina, gerando o composto **47** que, após redução com hidreto de lítio e alumínio poderia dar origem ao derivado **37**.

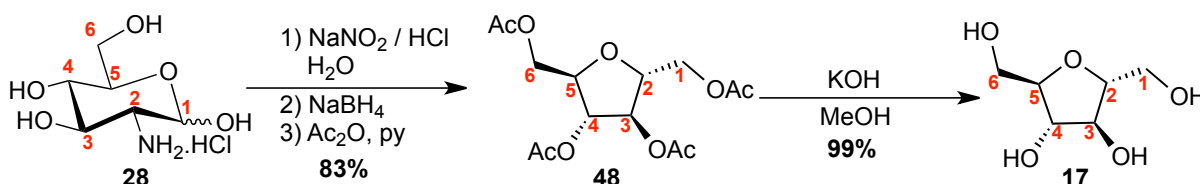
Figura 3.2 – Plano de síntese para os análogos 34 e 37 propostos



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

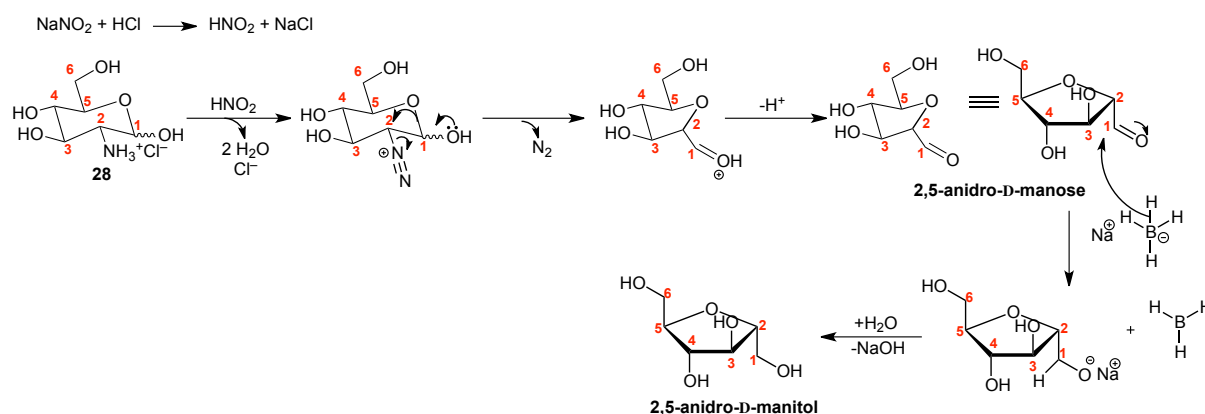
4.1 Síntese dos derivados dissimétricos 35, 36 e 38

4.1.1 Obtenção de 2,5-anidro-D-manitol (17)



A reação de desaminação de D-glicosamina com ácido nitroso seguida de contração do anel é há muito tempo conhecida, sendo utilizada no passado como uma técnica de despolimerização não-hidrolítica de polissacarídeos com amino-açúcares (HORTON; PHILIPS, 1973). O produto imediato da reação é a 2,5-anidro-D-manose, também conhecida como quitose. O mecanismo da reação pode ser observado na **Figura 4.1**. O ácido nitroso é formado *in situ* pela reação entre nitrito de sódio e ácido clorídrico, e promove a formação de um sal de diazônio com o grupo amino da D-glicosamina (LEMIEUX; FRASER-REID, 1964). Em seguida, ocorre um ataque nucleofílico promovido pelo oxigênio do anel piranosídico, com inversão na configuração de C-2 e formação de 2,5-anidro-D-manose.

Figura 4.1 – Mecanismo de formação de 2,5-AM



Fonte: (CLAYDEN *et al.*, 2012; LEMIEUX, FRASER-REID, 1964) modificado.

A anidro-aldose assim formada pode ser diretamente reduzida ao álcool correspondente pela neutralização do meio e adição direta de boro-hidreto de sódio à mistura de reação. Dessa

forma, ocorre a transferência de hidreto do ânion BH_4^- ao átomo de carbono eletrofílico da carbonila do aldeído. O íon alcóxido então formado é neutralizado pela água (solvente da reação), dando origem ao 2,5-AM (LEI *et al.*, 2000).

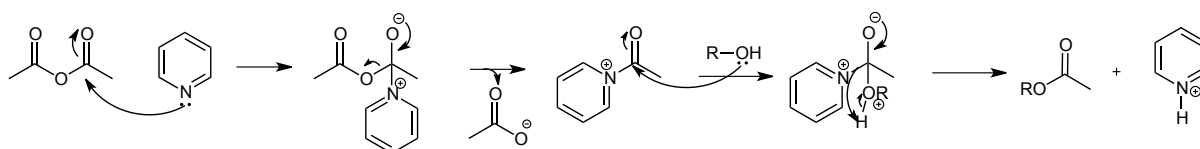
O 2,5-AM, como já discutido anteriormente, possui um eixo de simetria do tipo C_2 e possui átomos de carbono e hidrogênio equivalentes nas posições 1 e 6, 2 e 5, e 3 e 4. Tais características serão importantes na caracterização do próprio 2,5-AM e de todos os seus derivados que possuem os mesmos substituintes em C-1 e C-6 e em C-3 e C-4. Essas moléculas são ditas dissimétricas, por possuírem um eixo de simetria mas por não apresentarem plano de simetria.

Na execução da reação em questão, adicionou-se o ácido clorídrico lentamente à solução de D-glicosamina e nitrito de sódio em água, resfriando-se o sistema em banho de gelo, uma vez que a reação é exotérmica e mantendo a temperatura baixa pela instabilidade do sal de diazônio formado. O consumo do material de partida, que ocorre entre 3 e 5 horas de reação, pode ser facilmente detectado pela aplicação da mistura de reação em placa de sílica e revelação direta com ninidrina, que é um reagente que revela aminas como a D-glicosamina com uma coloração rósea característica. Quando todo o amino-açúcar foi convertido em 2,5-anidro-D-manose, adicionou-se boro-hidreto de sódio para a redução do aldeído. A neutralização do meio com hidróxido de sódio antes da adição do agente redutor é essencial para que o reagente não seja consumido na reação ácido-base. O boro-hidreto de sódio é um agente redutor mais suave e robusto, ao ponto de poder ser utilizado de forma eficiente em meio aquoso e alcoólico, diferentemente de outros reagentes como hidreto de lítio e alumínio. A maior eletronegatividade do átomo de boro em relação ao átomo de alumínio explica a menor reatividade do boro-hidreto de sódio e faz com que esse reagente seja mais comumente utilizado na redução de compostos carbonílicos mais reativos como aldeídos e cetonas (CLAYDEN *et al.*, 2012).

Após o fim da reação de redução, o produto formado (2,5-AM) encontra-se em meio aquoso com diversos sais inorgânicos e, devido à sua elevada polaridade, não pode ser extraído de forma eficiente com solventes orgânicos. Tal mistura de reação pode ser purificada por meio de resinas de troca iônica para a remoção desses contaminantes inorgânicos, porém tais resinas possuem alto custo e podem ainda reter parte do produto desejado, prejudicando o rendimento da reação (CASSEL *et al.*, 2001). Dessa forma, optou-se por realizar a acetilação

do material bruto de reação após a remoção da água do meio, com o objetivo de se formar o derivado peracetilado **48**, que pode ser facilmente separado dos sais inorgânicos por uma extração com solvente orgânico. A acetilação foi realizada à temperatura ambiente em piridina com anidrido acético, e o derivado peracetilado foi obtido com um rendimento de 83% a partir da D-glicosamina. A reação ocorre de acordo com o mecanismo proposto na **Figura 4.2**. A piridina atua como um catalisador nucleofílico, que ataca o anidrido mais rapidamente do que o álcool, e forma um intermediário carregado positivamente que é altamente eletrofílico. Em seguida ocorre a adição do álcool à carbonila, com a formação do intermediário tetraédrico que, após a eliminação de piridina, dá origem ao éster.

Figura 4.2 – Mecanismo de acetilação com anidrido acético em piridina



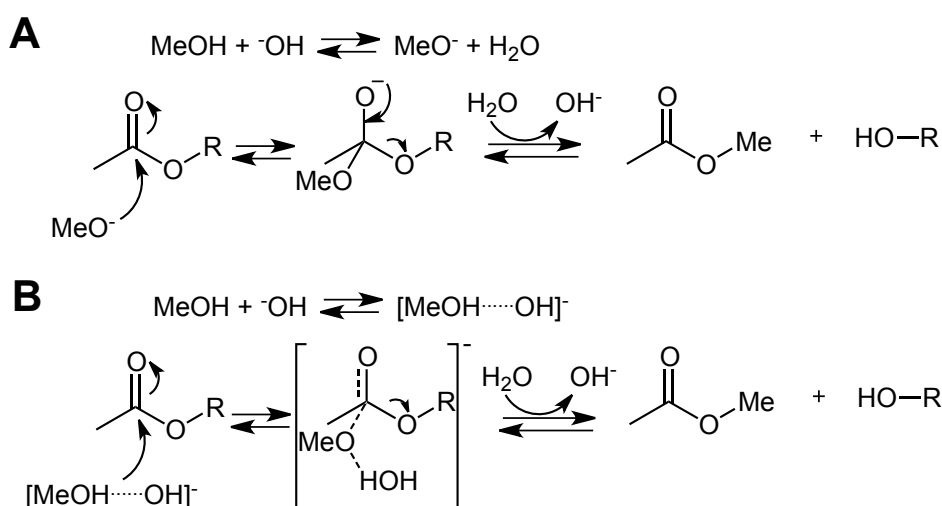
Fonte: (CLAYDEN *et al*, 2012).

A formação de **48** pode ser facilmente avaliada pelo seu espectro na região do infravermelho (IV) (**Figura A.1**, página 158), devido à presença de uma banda em 1736 cm^{-1} característica do estiramento de carbonila de éster, pela presença de bandas de estiramento C–O de éster em 1212 e 1032 cm^{-1} e pela ausência de bandas de estiramento O–H de álcool na região de 3300 cm^{-1} , confirmando que todas as hidroxilas foram esterificadas. Além disso, no espectro de RMN de ^1H (**Figura A.2**, página 159), percebe-se um simpleto referente aos hidrogênios metílicos dos grupos acetila, com valor de integral correspondente a 12 hidrogênios, confirmando a presença de quatro grupos acetila na molécula. Os sinais de hidrogênios referentes a H-1 (e seu equivalente H-6) e a H-2 (e seu equivalente H-5) encontram-se entre 4,13 e 4,33 ppm, e o sinal referente a H-3 (e H-4) apresenta-se mais distante do TMS como um simpleto aparente em 5,14 ppm. Tal sinal seria esperado como um duplete devido ao acoplamento com os hidrogênio vizinhos H-2 ou H-5, e possivelmente seria detectado dessa forma em um aparelho com melhor resolução. Já no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura A.3**, página 160), percebe-se claramente a presença dos grupos acetila devido a dois sinais de carbono metílico em 20,69 e 20,66 ppm, bem como os dois sinais de carbonila em 170,5 e

169,8 ppm, cada um desses sinais referentes a um grupo acetila ligado a C-1 (e seu equivalente em C-6) e a C-3 (e seu equivalente em C-4).

Com o derivado peracetilado isolado, prosseguiu-se com uma reação de desacetilação para a obtenção do 2,5-AM puro. Tradicionalmente, as condições de transesterificação de Zémplen são utilizadas nesse tipo de desproteção, por meio de metóxido de sódio em proporções catalíticas em metanol (CONCHIE; LEVVY; MARSH, 1957). Entretanto, outras bases como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e carbonato de potássio podem também ser utilizadas em proporções catalíticas (0,1 eq. molar) em metanol, levando a desproteções rápidas e quantitativas (REN *et al.*, 2015). O uso dessas bases possui a vantagem de não exigir o uso de metanol anidro, além de ser mais barato. O mecanismo da reação não prossegue segundo uma catálise básica tradicional, como mostrado na **Figura 4.3A**, uma vez que a presença de água no meio iria restringir a formação do íon metóxido e evitar o prosseguimento da reação. Um mecanismo alternativo, proposto por Ren e colaboradores por meio de estudo teóricos, envolve a formação de um complexo de ligação de hidrogênio entre a molécula de metanol e o íon hidróxido, seguido de um ataque à carbonila do éster e liberação da hidroxila protegida e de acetato de metila, conforme observado na **Figura 4.3B**.

Figura 4.3 – Propostas de mecanismo de desacetilação com hidróxido em metanol



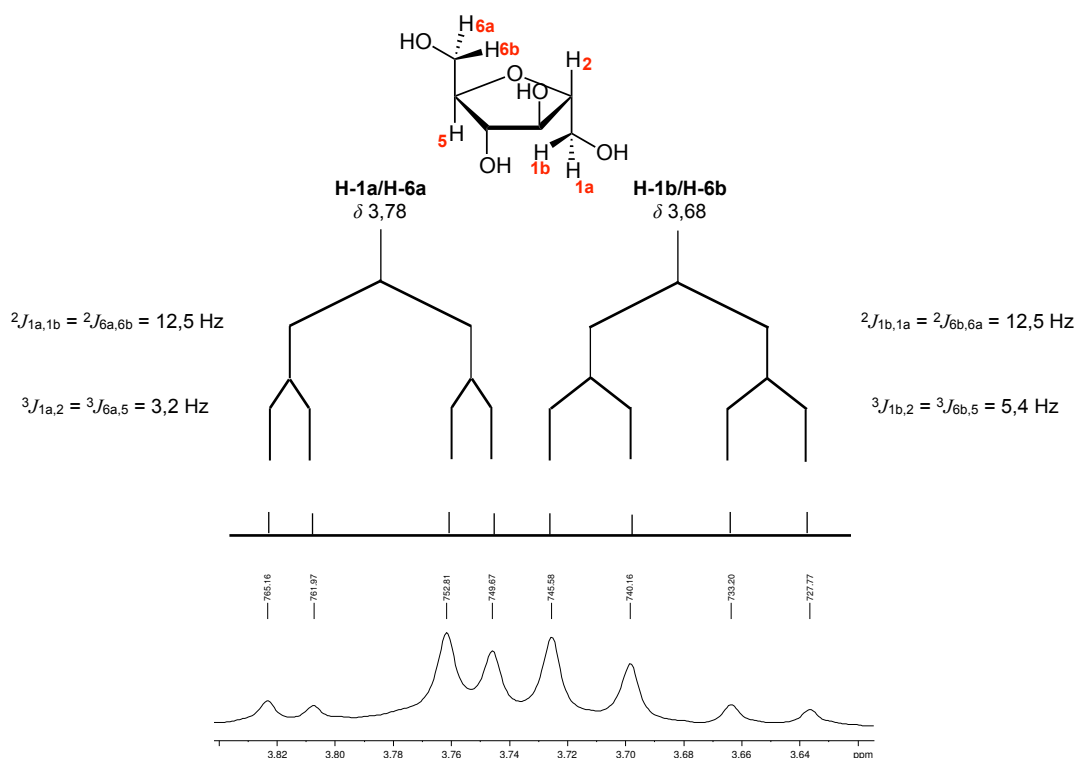
Fonte: (REN *et al.*, 2015).

No presente trabalho, a reação de desacetilação foi realizada utilizando-se 0,5 equivalente de hidróxido de potássio em metanol a 0 °C. A reação foi rápida e apresentou rendimento praticamente quantitativo. A eliminação do material inorgânico (hidróxido de potássio) é

facilmente conseguida pelo uso de uma resina de troca iônica ácida Amberlite® IRA-120, que retêm os cátions K^+ e libera íons H^+ que são neutralizados pelos íons OH^- do meio, gerando apenas água como produto. Além disso, o acetato de metila é removido em evaporador rotatório.

A formação de **17** é evidenciada no espectro no IV (**Figura A.4**, página 161) pelo desaparecimento das bandas de carbonila de éster e pelo aparecimento de uma banda de estiramento O–H de álcool em 3286 cm^{-1} . Já no espectro de RMN de 1H (**Figura A.5**, página 162) não se observa mais o simpleto referente aos hidrogênios metílicos de éster, havendo sinais somente na região entre 3,50 e 4,00 ppm, característicos do açúcar. Nesse mesmo espectro, observa-se a presença de dois dupletos duplos, em 3,78 e em 3,68 ppm referentes aos hidrogênios diastereotópicos de H-1 (H-1a e H-1b) e do seu equivalente H-6 (H-6a e H-6b). Tais átomos de hidrogênio possuem acoplamento geminal (2J) com constantes maiores, usualmente na ordem de 10-15 Hz. Na **Figura 4.4** pode ser observado o padrão de desdobramento desses sinais.

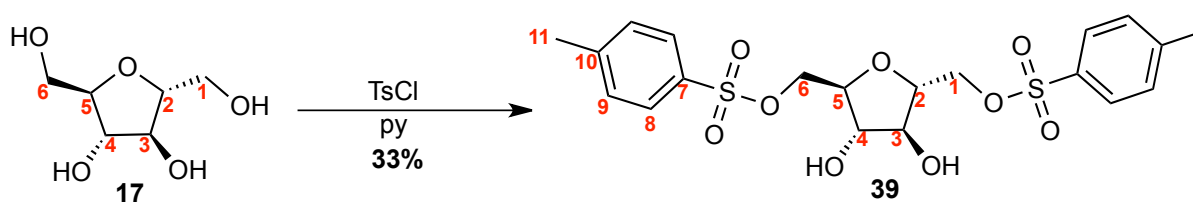
Figura 4.4 – Padrão de desdobramentos de H-1a/H-6a e H-1b/H-6b no 2,5-AM



No 2,5-AM, H-1a e H-6a não são intercambiáveis com os respectivos H-1b e H-6b por um elemento de simetria (hidrogênios diastereotópicos) e, por isso, não são equivalentes e são observados em deslocamentos químicos diferentes quando não há sobreposição acidental entre os sinais (SILVERSTEIN, 2007). A constante de acoplamento (2J) entre H-1a/H6a e H-1b/H-6b é de 12,5 Hz e as constantes (3J) entre H-1a/H-6a e H-2/H-5 e entre H-1b/H-6b e H-2/H-5 são de 3,2 e 5,4 Hz, respectivamente. A diferença entre os valores das constantes 3J é devida ao diferentes ângulos de diedro entre os hidrogênios que estão acoplando, sendo que o valor observado é uma média dos acoplamentos nos confôrmeros de menor energia. Por isso não é possível identificar qual hidrogênio corresponde exatamente a H-1a e a H-1b sem estudos conformacionais aprofundados, sendo a numeração utilizada na **Figura 4.4** apenas ilustrativa.

Já no espectro de RMN de ^{13}C de **17** (**Figura A.6**, página 163) são observados apenas três sinais, referentes aos três carbonos equivalentes: C-1 e C-6, mais blindados em 61,7 ppm; C-3 e C-4, em 76,9 e C-2 e C-5, mais desblindados em 82,8 ppm. Os átomos de C-2 e C-5 encontram-se mais desblindados por estarem ligados diretamente ao átomo de oxigênio do anel furanosídico.

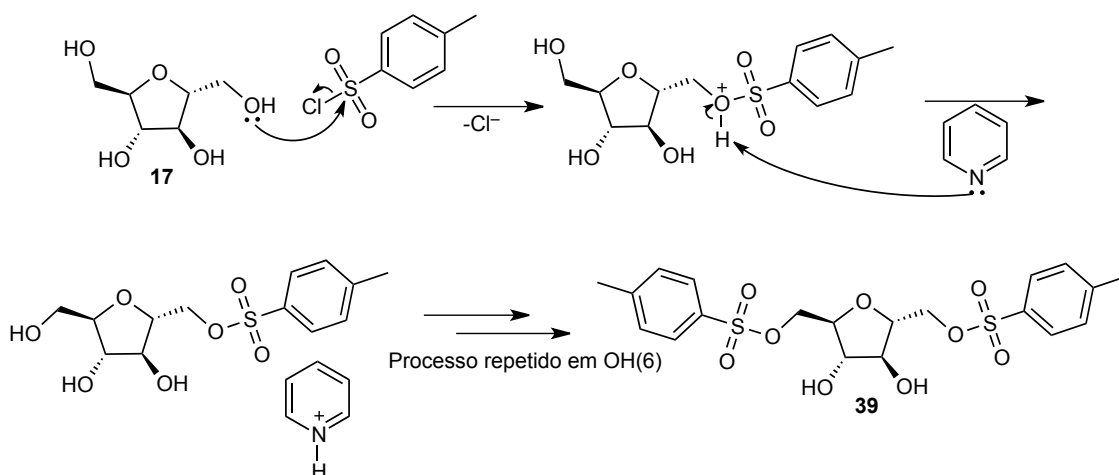
4.1.2 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-di-*O*-*p*-toluenossulfonil-D-manitol (39)



Após a obtenção do 2,5-AM, partiu-se para a preparação de derivado ditosilado nas hidroxilas primárias de C-1 e C-6. Essa transformação foi planejada com o objetivo de transformar tais hidroxilas em bons grupos abandonadores para o seu deslocamento subsequente em reações de substituição nucleofílica. Os ésteres sulfonato, como tosيلات e mesilatos, são a maneira mais comum de promover essa transformação, pelo tratamento relativamente simples do álcool com um cloreto de sulfonila correspondente na presença de uma base (como piridina ou trietilamina). Tais ésteres são bons grupos abandonadores dada a elevada acidez de ácidos sulfônicos, que possuem um valor de pK_a próximo de zero, o que faz com que os sulfonatos correspondentes sejam bases fracas, podendo ser deslocados por diversos nucleófilos

(CLAYDEN *et al.*, 2012). O cloreto de toсила apresenta um centro eletrofílico mais impedido estericamente e, por isso, pode apresentar maior seletividade para as hidroxilas primárias mais reativas. O mecanismo proposto para essa transformação, quando piridina é utilizada como base, é apresentado na **Figura 4.5**.

Figura 4.5 – Mecanismo para a formação do derivado 39



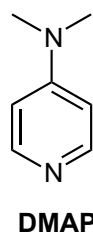
Fonte: (CLAYDEN *et al.*, 2012)

A reação foi realizada inicialmente utilizando-se 2,2 equivalentes de cloreto de toсила e piridina como solvente (MESEGUER *et al.*, 2004). A reação foi mantida a $0\text{ }^\circ\text{C}$ somente para a adição do cloreto de sulfonila e então foi mantida à temperatura ambiente por 24 horas. Após esse período, não foi observado o consumo total do material de partida por CCD, mas como eram observados outros subprodutos em placa, a reação foi interrompida para a avaliação dos produtos formados. Após purificação por CCS direta (sem extração, somente remoção do solvente sob fluxo de ar comprimido), foram isolados 33% de um material correspondente ao produto ditosilado e 13% do produto de monotosilação. Os possíveis produtos de politosilação das hidroxilas secundárias não foram isolados, e foram eluídos primeiramente na coluna em frações impuras, mas não apresentavam quantidade em massa de relevância. Dessa forma, o rendimento baixo da reação era provavelmente devido a uma baixa reatividade do material de partida frente ao eletrófilo. O rendimento relatado (48%) por Meseguer e colaboradores (2004) não foi reproduzido nas condições avaliadas.

Diante disso, avaliou-se a utilização de 4-dimetilaminopiridina (DMAP, **Figura 4.6**) como catalisador na reação. Essa substância possui um valor de pK_a (9,70) consideravelmente superior ao da piridina (5,23) devido ao grupo dimetilamino que aumenta a densidade

eletrônica sobre o nitrogênio heterocíclico. Isso torna o DMAP um catalisador útil em diversas reações de acilação, silição, tritilação e sulfonilação (SCRIVEN, 1983). O mecanismo de catálise provavelmente envolve uma catálise nucleofílica como a demonstrada para a piridina na **Figura 4.2** em uma reação de acilação (XU *et al.*, 2005). O uso de DMAP na reação proposta (na proporção de 0,1 equivalente), no entanto, não foi eficaz e levou aos mesmos produtos em proporções semelhantes às encontradas na reação somente em piridina. Diante disso, outra rota alternativa envolvendo a transformação das hidroxilas alcoólicas em iodo foi avaliada e será descrita posteriormente.

Figura 4.6 – Estrutura química de 4-dimetilaminopiridina (DMAP)



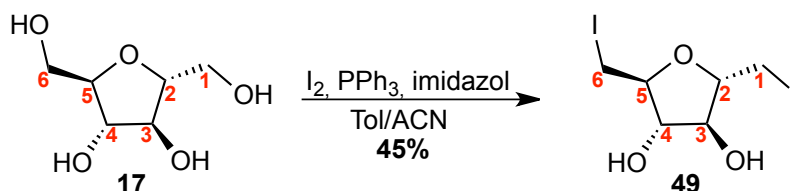
A formação do produto ditosilado foi avaliada no espectro no IV de **39** (**Figura A.7**, página 164) pelo aparecimento de bandas intensas características de ésteres sulfonato (estiramento S=O) em 1353 e 1169 cm^{-1} . Além disso, a presença de bandas de estiramento C=C de aromáticos em 1597 e 1451 cm^{-1} também corroboram a inserção do grupo tosila na molécula.

Já no espectro de RMN de ^1H de **39** (**Figura A.8**, página 165), a formação do derivado ditosilado é facilmente evidenciada pela presença de sinais na região de hidrogênios aromáticos. São percebidos dois dupletos, um em 7,77 e outro em 7,42 ppm, com contante de acoplamento de 8,0 Hz, compatível com acoplamento *orto*. Esses sinais são atribuídos aos hidrogênios do anel aromático do grupo tosila, que é *p*-dissubstituído. Os átomos de hidrogênio em posição *orto* ao grupo sulfonila são desblindados pelo efeito de conjugação do anel com esse grupo e pelo efeito anisotrópico do mesmo, apresentando-se como um sinal mais próximo de 8,0 ppm (no caso, 7,77 ppm). Já os hidrogênios *orto* ao grupo metila não são altamente afetados por ele e apresentam-se em 7,42 ppm. A presença dos sinais de hidrogênio metílicos do grupo tosila também são evidenciados como um simpleto em 2,44 ppm, com integral equivalente a 6 hidrogênios, consistente com o composto ditosilado. Diferentemente do composto 2,5-AM, em que as hidroxilas encontravam-se todas livres, nesse composto as hidroxilas vizinhas a H-1a/H-6a e H-1b/H-6b encontram-se sulfoniladas, o que desblinda

esses hidrogênios e faz com que seus sinais sejam encontrados mais distantes do TMS em 4,11 e 4,06 ppm (em contraste com 3,78 e 3,68 ppm no 2,5-AM). Esses sinais novamente aparecem como dois dupletos duplos com uma constante de acoplamento geminal de 10,8 Hz e uma constante vicinal de 3,2 Hz para H-1a/H-6a e 5,6 Hz para H-1b/H-6b. Os sinais restantes encontram-se na forma de dois multipletos correspondentes a H-3/H-4 e H-2/H-5.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura A.9**, página 166), por fim, percebem-se 4 sinais na região de aromáticos, dois deles (ausentes no subespectro DEPT-135), em 146,5 e 134,1 ppm, correspondentes aos carbonos não hidrogenados do anel aromático do grupo tosila. Os outros dois sinais de carbono hidrogenado aromático corresponde aos dois pares de carbono equivalentes desse mesmo anel. O sinal referente ao grupo metila pode ser observado em 21,6 ppm. Os sinais de C-2/C-5 e C-3/C-4 seguem a mesma tendência do 2,5-AM, porém, da mesma forma que no RMN de ^1H , o sinal referente a C-1/C-6 encontra-se mais desblindado em relação ao material de partida em 70,8 ppm, contrastando com o sinal em 61,7 ppm no 2,5-AM, devido à presença do éster sulfonato.

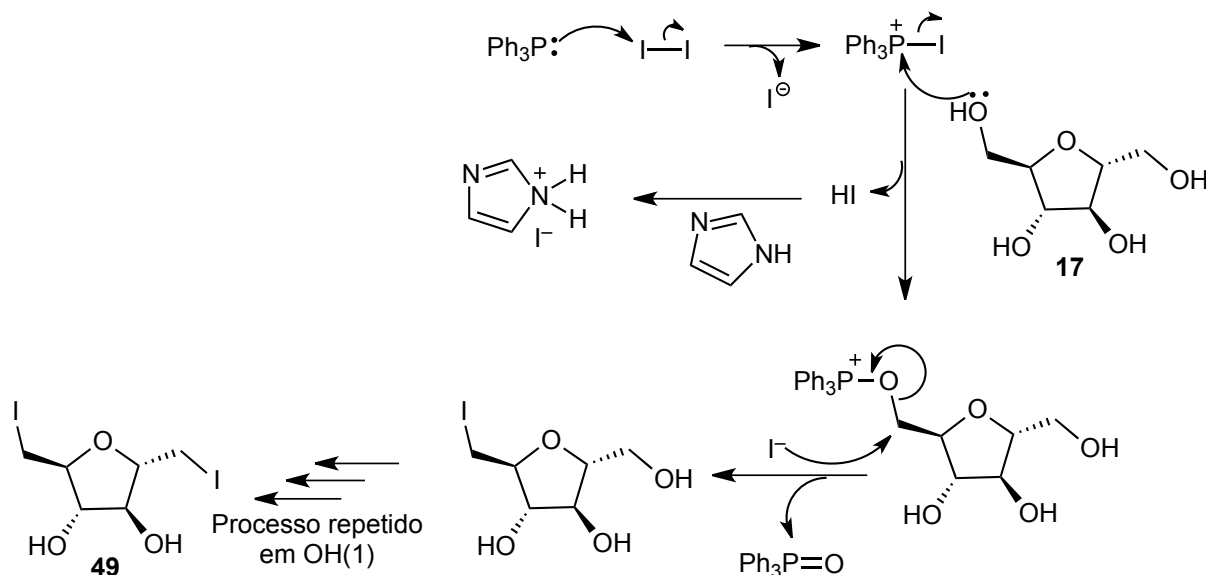
4.1.3 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-didesoxi-1,6-diiodo-D-manitol (49)



Diante dos rendimentos insatisfatórios na reação de tosilação, avaliou-se a substituição das hidroxilas primárias do 2,5-AM por iodo (outro ótimo grupo abandonador) por meio das condições propostas por Garegg e colaboradores (GAREGG; SAMUELSSON, 1979). A combinação de trifetilfosfina com um ativador eletrofílico é utilizada para promover a conversão de hidroxilas alcoólicas em íons alcoxifosfônio que podem ser deslocados para gerar os respectivos haletos de alquila com inversão da configuração. O mecanismo proposto para a reação utilizando-se iodo como eletrófilo e imidazol como base é mostrado na **Figura 4.7**. Um aspecto importante dessa reação é a formação de óxido de trifetilfosfina, que, devido à alta estabilidade da ligação oxigênio-fósforo, propulsiona a ocorrência da reação mesmo em sistemas heterogêneos. Tolueno ou uma mistura de tolueno e acetonitrila são os solventes normalmente utilizados na reação (GAREGG; SAMUELSSON, 1980). A formação de óxido

de trifetilfosfina é o grande inconveniente da reação, devido à maior dificuldade de purificação.

Figura 4.7 – Mecanismo proposto para a conversão de hidroxilas alcoólicas em iodo utilizando-se a mistura trifetilfosfina/iodo/imidazol



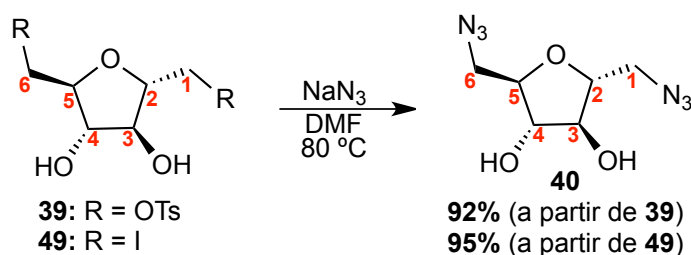
Fonte: (GAREGG *et al.*, 1987) adaptado.

A reação, foram utilizados trifetilfosfina, iodo e imidazol na proporção de 1:0,75:2,15. O melhor rendimento do produto diiodado (45%) foi obtido utilizando-se 3 equivalentes de iodo por equivalente de 2,5-AM. Utilizou-se como solvente uma mistura de tolueno e acetonitrila na proporção de 2:1, e a reação, em fase heterogênea, foi conduzida sob aquecimento a 80 °C por 3 horas. A presença de trifetilfosfina em excesso e de óxido de trifetilfosfina no bruto de reação não permitiu o isolamento de produtos de poliiodação nem do derivado monoiodado. A reação, no entanto, mostrou-se mais satisfatória do que a reação de tosilação e o derivado inédito diiodado **49** foi o escolhido para produção em maior quantidade para prosseguimento da síntese.

A análise do espectro de **49** no IV (**Figura A.10**, página 167) não evidencia a presença de bandas características da presença de iodo, uma vez que essas bandas se apresentam na região de 600–485 cm^{-1} , que foge da escala lida nos parâmetros utilizados do espectrômetro. No entanto, é possível caracterizar inequivocamente o composto por seus espectros de RMN.

No espectro de RMN de ^1H (**Figura A.11**, página 168), observa-se um simpleto largo em 4,87 ppm correspondente à hidroxila e os sinais restantes característicos sem grandes alterações em relação ao material de partida. Porém, os sinais referentes a H-1a/H-6a e H-1b/H-6b encontram-se um pouco mais próximos do TMS como dois dupletos duplos em 3,50 e 3,35 ppm, o que é compatível com hidrogênio metilênico adjacente a iodo. No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura A.12**, página 169), entretanto, a presença de um sinal de carbono metilênico altamente blindado em 8,9 ppm indica a presença de iodo na molécula. Tal fenômeno de blindagem é conhecido como *efeito do átomo pesado* e é frequentemente observado com halogênios, que provocam uma blindagem maior ao núcleo ao qual estão ligados à medida que se aumenta o número atômico do halogênio. Uma das explicações para esse fenômeno envolve a blindagem diamagnética provocada pelos diversos elétrons ao redor do átomo pesado (KAUPP *et al.*, 1998).

4.1.4 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-diazido-1,6-didesoxi-D-manitol (**40**)



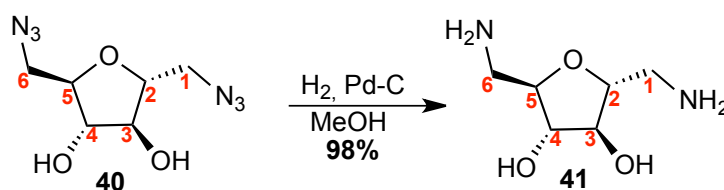
A síntese do derivado diazido **40** procedeu por meio de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) utilizando-se azida de sódio como nucleófilo e os derivados ditosilado **39** ou diiodo **49** como substrato eletrofílico. O íon azida é um nucleófilo ideal para este tipo de reação, pois não possui um caráter básico considerável e, dessa forma, evita reações paralelas de eliminação. Como solvente para a reação foi escolhida a *N,N*-dimetilformamida (DMF), um solvente polar aprótico, ideal para esse tipo de transformação, por não solvatar bem o ânion N_3^- , deixando-o mais disponível para o ataque nucleofílico. Ambos os eletrófilos utilizados forneceram o produto em ótimos rendimentos (92-95%) após purificação em coluna, sendo o derivado iodado ligeiramente superior.

Bandas relacionadas ao grupo azido podem ser facilmente identificadas no espectro na região do IV, como é observado no espectro de **40** (**Figura A.13**, página 170). A banda intensa em 2093 cm^{-1} , referente ao estiramento assimétrico do grupo $-\text{N}_3$ é característica dessa classe de

compostos, bem como uma banda secundária, menos intensa, em 1275 cm^{-1} referente ao estiramento simétrico desse mesmo grupo (LIEBER *et al.*, 1957).

No espectro de RMN de ^1H (**Figura A.14**, página 171), os sinais de H-2/H-5 e H-3/H-4 são observados como um multiplete entre 3,95 – 4,21 ppm e a hidroxila como um simpleto largo em 3,82 ppm. Os hidrogênios H-1a/H-6a e H-1b/H-6b novamente se apresentam como dois dupletos duplos, em 3,61 e 3,41 ppm, ligeiramente mais desblindados que os mesmos hidrogênios no derivado diiodado **49**, porém menos desblindados que nos derivados 2,5-AM e no ditosilato **39**, conforme esperado devido à maior eletronegatividade do átomo de oxigênio adjacentes nesses compostos. No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura A.15**, página 172), o carbono metilênico ligado ao grupo azido encontra-se em 51,9 ppm, e nos sinais restantes referentes a C-2/C-5 e C-3/C-4 observam-se os deslocamentos usuais.

4.1.5 Obtenção de 1,6-diamino-2,5-anidro-1,6-didesoxi-D-manitol (41)



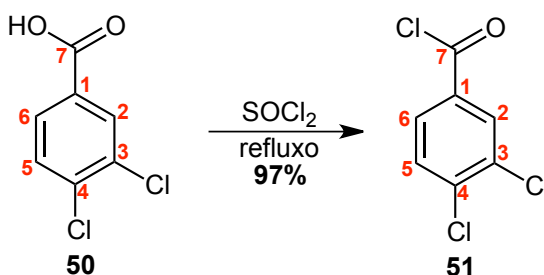
Para a redução do derivado diazido **40** optou-se pela hidrogenação catalítica com paládio/carvão. Os catalisadores com suporte em carvão são formados por carvão ativado pulverizado impregnado com uma solução de um sal de paládio que é subsequentemente reduzido a sua forma metálica (JOHNSTONE; WILBY; ENTWISTLE, 1985). A transferência de hidrogênio ocorre em fase heterogênea e a purificação do material é simplificada, uma vez que a reação somente libera gás nitrogênio, e o produto pode ser separado do carvão por filtração simples. A hidrogenação foi inicialmente carregada em THF, mas houve a precipitação do produto no meio de reação, o que prejudicou a dispersão do carvão na mistura. Esse problema foi contornado quando metanol foi utilizado como solvente, e o produto foi obtido em rendimento alto de 98%.

A formação do produto pode ser facilmente confirmada pela análise do espectro no IV de **41** (**Figura A.16**, página 173), no qual não se observa a banda de estiramento característica do

grupo azido em 2093 cm^{-1} . Além disso, percebem-se duas bandas em 3352 e 3292 cm^{-1} características de amins primárias.

Os espectros de RMN de ^1H (**Figura A.17**, página 174) e de ^{13}C (**Figura A.18**, página 175) são semelhantes ao do 2,5-AM, exceto no que se refere aos deslocamentos químicos de H-1a/H-6a, H-1b/H-6b e C-1/C-6, que se encontram menos desblindados devido à menor eletronegatividade do nitrogênio em relação ao oxigênio. Tais hidrogênios apresentam-se em um multiplete em $2,75 - 3,07\text{ ppm}$ e os carbonos correspondentes apresentam-se em um único sinal em $42,8\text{ ppm}$.

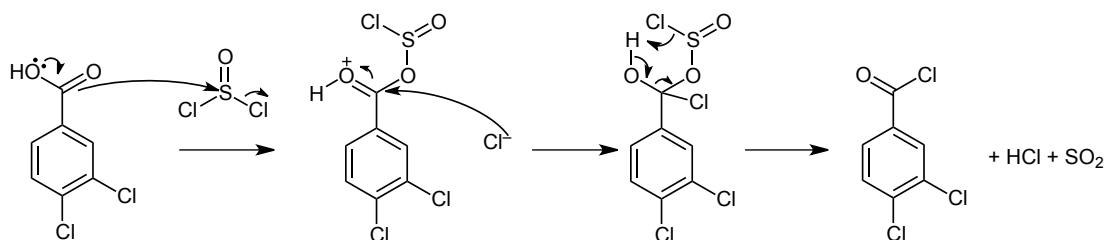
4.1.6 Obtenção de cloreto de 3,4-diclorobenzoíla (51)



Após sintetizado o derivado diamino **41**, fez-se necessária a preparação do cloreto de 3,4-diclorobenzoíla para a reação de condensação para a síntese da diamida **35** planejada. A formação de cloretos de ácido é uma estratégia importante para aumentar a reatividade da carbonila de ácidos carboxílicos frente a nucleófilos como amins e álcoois para a síntese de amidas e ésteres, respectivamente. Isso ocorre porque o cloro ligado na carbonila do cloreto de acila pode atuar como um grupo abandonador de forma muito mais adequada do que o grupo OH presente no ácido carboxílico.

O cloreto de ácido em questão foi obtido a partir do ácido 3,4-diclorobenzoico, disponível comercialmente, por meio da reação clássica com cloreto de tionila sob refluxo. O mecanismo para a reação pode ser observado na **Figura 4.8** e envolve a formação de um intermediário eletrofílico que se decompõe levando à formação do cloreto de ácido e à liberação de cloreto de hidrogênio e dióxido de enxofre (CLAYDEN *et al.*, 2012).

Figura 4.8 – Mecanismo de formação de cloreto de ácido utilizando-se de cloreto de tionila



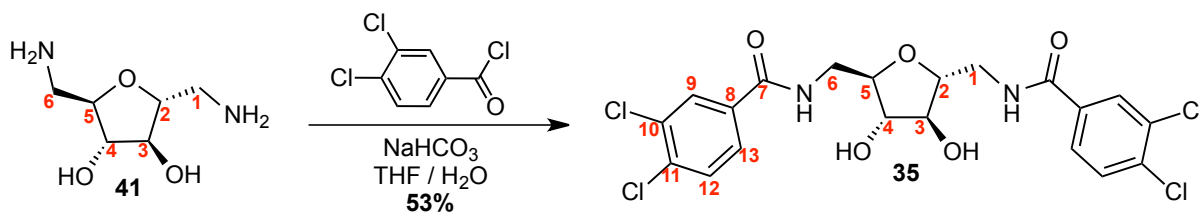
Fonte: (CLAYDEN *et al.*, 2012) modificado.

A transformação em questão foi realizada com excesso de cloreto de tionila, que também é o solvente da reação, mediante aquecimento sob refluxo por 3 horas. Após o fim da reação, o excesso de cloreto de tionila foi co-distilado com diclorometano em evaporador rotatório e, como os outros produtos da reação são gasosos, o cloreto de ácido é obtido diretamente dessa forma.

A análise do espectro no IV de **51** (**Figura A.19**, página 176) permite concluir que houve a formação do produto desejado. Inicialmente, não se observa a banda arrastada correspondente ao estiramento de grupo -OH de ácido entre 3400 e 2400 cm^{-1} . Além disso, não é verificada a banda de carbonila do ácido carboxílico correspondente em 1673 cm^{-1} . O que se observa é a presença de uma banda de carbonila deslocada para um número de onda maior, em 1752 cm^{-1} . Isso é esperado uma vez que o átomo de cloro ligado à carbonila não possui seus elétrons em ressonância com a mesma de forma tão eficiente quanto o átomo de oxigênio da hidroxila em um ácido carboxílico. Dessa forma, o caráter de ligação dupla da carbonila é mais acentuado no cloreto de ácido, fazendo com que esse grupo absorva em maior frequência e explicando a banda em maior número de onda. Além disso, observa-se também no espectro uma outra banda em 1689 cm^{-1} que pode ser atribuída a uma banda de ressonância de Fermi, presente em alguns cloretos de ácidos aromáticos, que é originada pela interação da vibração da carbonila com um *overtone* da banda de estiramento Ar-C observada em 912 cm^{-1} (PAVIA *et al.*, 2015).

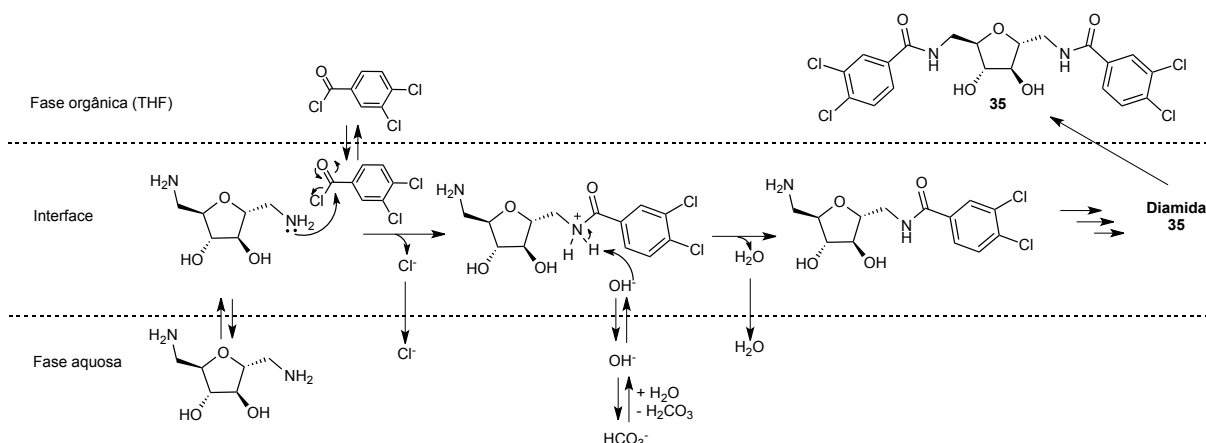
O cloreto de ácido assim produzido foi então utilizado na etapa seguinte.

4.1.7 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-bis[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1,6-didesoxi-D-manitol (35)



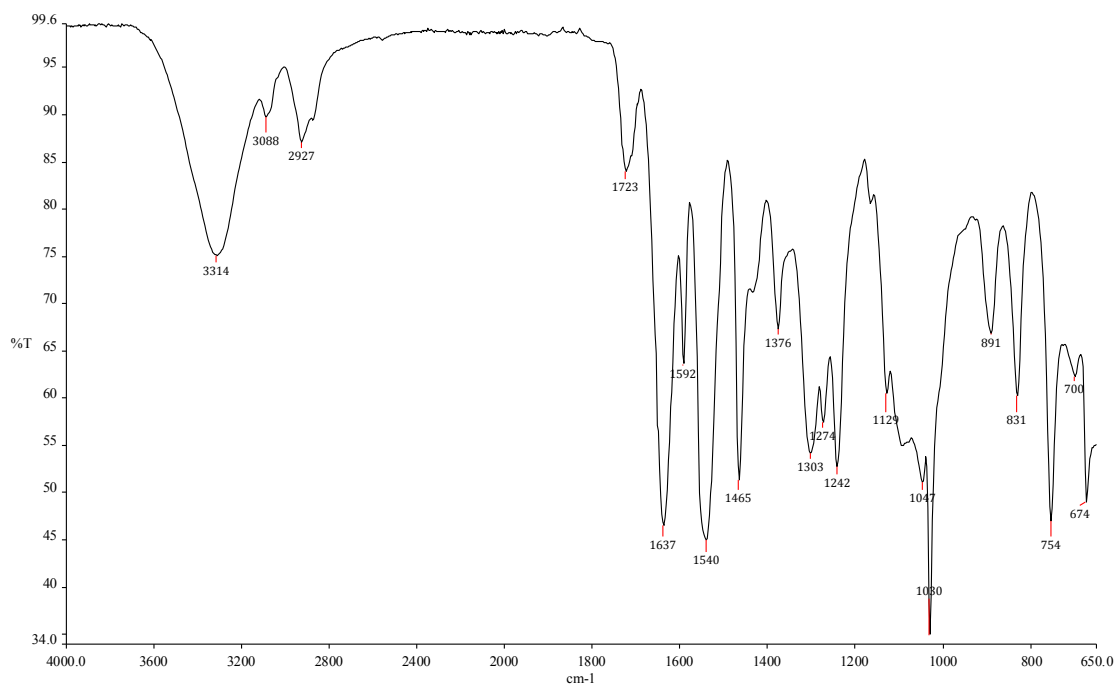
Uma das formas de se promover a acilação de aminas ou álcoois por meio de cloretos de ácido ou anidrido é o uso de soluções aquosas alcalinas. Tal método foi primeiramente descrito por Schotten em 1884 e estendida por Baumann em 1886, e é conhecido como método ou reação de Schotten-Baumann. A reação pode ainda ser carreada em um sistema heterogêneo utilizando-se um solvente imiscível como acetato de etila ou diclorometano (WANG, 2010). Tal condição de reação é comumente aplicada a cloretos de ácido aromáticos, que são menos reativos, pelo fato de que a reação é feita em água e a presença desse solvente frente a cloretos de ácido mais reativos pode levar a misturas contendo o ácido carboxílico resultante de hidrólise (SONNTAG, 1953). A reação em meio aquoso é uma proposta interessante para o derivado **41**, diante da sua alta polaridade e solubilidade nesse solvente. A base selecionada para a reação foi o bicarbonato de sódio e o solvente orgânico escolhido foi o THF. Inicialmente, a diamina **41** foi solubilizada em água destilada e a solução foi saturada com bicarbonato de sódio. Uma pequena quantidade de THF foi adicionada à solução para evitar a precipitação do cloreto de ácido no momento da adição do mesmo. Em seguida, sob agitação vigorosa a 0 °C foi adicionado o cloreto de ácido solubilizado em THF, que, apesar de ser miscível em água, não apresenta solubilidade igualmente adequada em soluções saturadas, sendo possível perceber a presença de duas fases no meio de reação. Um mecanismo para a reação nessas condições é proposto na **Figura 4.9**. A ocorre em um processo de transferência de fase, na interface entre a fase aquosa e a fase orgânica. A diamina **41**, polar, encontra-se predominantemente na água e o cloreto de ácido no THF, porém ambas as espécies são também encontradas na interface entre os dois solventes, na qual se observa a formação do produto. A neutralização do ácido formado é promovida pelos íons hidróxidos formados a partir de bicarbonato em água.

Figura 4.9 – Proposta de mecanismo para a formação de 35 nas condições de Schotten-Baumann



Fonte: (WANG, 2010) adaptado.

Nas condições empregadas, é esperado que uma pequena parte do cloreto de ácido seja hidrolisado ao ácido carboxílico correspondente e esse produto de hidrólise no meio alcalino deve ser removido na fase aquosa no processo de elaboração. Além disso, como existem também duas hidroxilas livres, é também esperado que a acilação das mesmas também ocorra paralelamente, mas em pequena proporção, devido à reatividade consideravelmente maior dos grupos amino. A formação de éster como subproduto na reação pode ser inferida pela análise do espectro no IV do bruto da reação obtido após extração (**Figura 4.10**). Conforme pode ser observado, além da banda de carbonila referente à amida desejada em 1637 cm⁻¹, observa-se também uma banda em 1723 cm⁻¹ que pode ser atribuída ao éster. Este subproduto pode ser removido mediante recristalização em clorofórmio, uma vez que o composto com acilação nas hidroxilas apresenta menor polaridade e maior solubilidade em solventes orgânicos menos polares como clorofórmio em comparação com o produto desejado **35**. O produto puro foi obtido após esse processo de recristalização com 53% de rendimento. A reação também foi executada utilizando-se acetato de etila como solvente e o rendimento obtido foi o mesmo.

Figura 4.10 – Espectro no IV do bruto de reação após elaboração

No espectro no IV de **35** puro (**Figura A.20**, página 177), observa-se a presença de uma bandas em 3070 cm^{-1} coerente com o estiramento N–H de amida. Além disso, são visualizadas as bandas em 1646 cm^{-1} , referente ao estiramento C=O de amida, e em 1543 cm^{-1} , referente à deformação angular N–H de amida secundária. Além disso, as bandas em 1592 e 1464 cm^{-1} indicam a presença de anel aromático na estrutura (estiramento C=C), e as bandas em 1042 e 1027 cm^{-1} sugerem a presença de cloreto de arila (estiramento C–Cl).

No espectro de RMN de ^1H (**Figura A.21**, página 178), observa-se a presença de um triplete em $8,68\text{ ppm}$ com integral para dois hidrogênios, que pode ser atribuída ao NH das amidas (simétricas) formadas em C-1 e C-6. A constante de acoplamento do tipo 3J possui valor de $5,5\text{ Hz}$ e esse acoplamento pode ser confirmado no mapa de contornos COSY (**Figura A.23**, página 180), no qual se observa uma mancha de correlação com H-1a/H-6a e H-1b/H-6b, atribuídos a um multiplete em $3,37 - 3,50\text{ ppm}$.

Na região de aromáticos são observados três sinais correspondentes aos três hidrogênios aromáticos do sistema 1,3,4-trissubstituído presente no produto. Em $8,06\text{ ppm}$ há um duplete com constante de acoplamento de $1,8\text{ Hz}$, valor pequeno coerente com acoplamento *meta* a longa distância (4J). Isso permite inferir que esse sinal corresponde a H-9, que possui somente acoplamento *meta* com H-13. Além disso, o valor de deslocamento químico em $8,06\text{ ppm}$ é

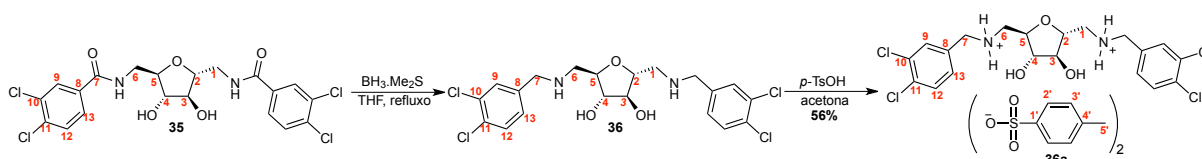
coerente com o posicionamento desse hidrogênio *orto* à carbonila, que, por efeitos anisotrópico e de ressonância, desblinda esse átomo. Esse efeito ainda é ligeiramente mais pronunciado pela presença de um átomo de cloro também *orto* a esse hidrogênio. Já em 7,81 ppm, observa-se um duplete duplo atribuído a H-13, com constantes de acoplamento de 8,4 e 1,8 Hz. A constante menor confirma o acoplamento *meta* com H-9 já discutido e a constante maior é coerente com um acoplamento *orto* esperado para esse hidrogênio, com H-12. Como H-13 também encontra-se *orto* à carbonila, esse hidrogênio também encontra-se desblindado, porém esse efeito é menos intenso do que o observado para H-9 pois H-13 não se apresenta *orto* ao átomo de cloro. Em 7,72 ppm, observa-se um duplete com constante de 8,4 Hz atribuído a H-12, coerente com acoplamento *orto* com H-13 mencionado. Tais correlações podem também ser observadas no mapa de contornos COSY (**Figura A.23**, página 180), sendo a mancha correlação entre H-9 e H-13 consideravelmente menos intensa devido ao pequeno valor da constante de acoplamento.

Observa-se também um duplete em 5,30 ppm, referente à hidroxila de C-3 e C-4. O acoplamento nítido com H-3/H-4, com constante 3J no valor de 3,3 Hz, pode ser confirmado pelo mapa de contornos COSY (**Figura A.23**, página 180), no qual se observa uma correlação com um multiplete em 3,79 – 3,86 ppm, atribuído a H-3/H-4. A correlação entre esse sinal e outro multiplete em 3,91 – 3,99 ppm permite atribuir este a H-2/H-5, completando a atribuição inequívoca de todos os sinais do espectro.

No espectro de RMN de ^{13}C de **35** (**Figura A.22**, página 179), por fim, observa-se a presença da carbonila de amida pelo sinal em 164,1 ppm, além de seis sinais na região de carbonos aromáticos, dos quais três são visíveis no subspectro DEPT-135. Isso é coerente com os três carbonos hidrogenados do núcleo aromático trissubstituído. Os carbonos hidrogenados podem ser inequivocamente atribuídos por meio da análise no mapa de contornos HSQC (**Figura A.24**, página 181), uma vez que todos os hidrogênios aromáticos já foram identificados. O sinal mais desblindado em 130,6 ppm pode ser atribuído a C-12 por sua correlação com H-12 em 7,72 ppm e também por sua posição *meta* à carbonila que, por efeito de ressonância desblinda esse átomo. Também pelo HSQC, C-9 pode ser identificado em 129,2 ppm e C-13 em 127,5 ppm. Os três sinais de carbonos aromáticos não-hidrogenados restantes foram atribuídos com base em previsão teórica de deslocamento química pelos grupos substituintes, utilizando-se o *software* ChemDraw Ultra versão 12.0. Os sinais de carbono restantes no espectro também podem ser atribuídos inequivocamente pela análise do mapa de contornos

HSQC, e esses sinais mantêm a tendência observada para os compostos já discutidos. Mais desblindados encontram-se C-2/C-5 em 82,5 ppm, seguidos de C-3/C-4 em 79,4 ppm e de C-1/C-6 em 41,2 ppm. Não se observa um deslocamento significativo de C-1/C-6 em relação à amina de partida (42,8 ppm).

4.1.8 Obtenção de di-*p*-toluenossulfonato de 2,5-anidro-*N,N'*-1,6-bis(3,4-diclorobenzil)-1,6-didesoxi-D-manitol-1,6-diamônio (36a)

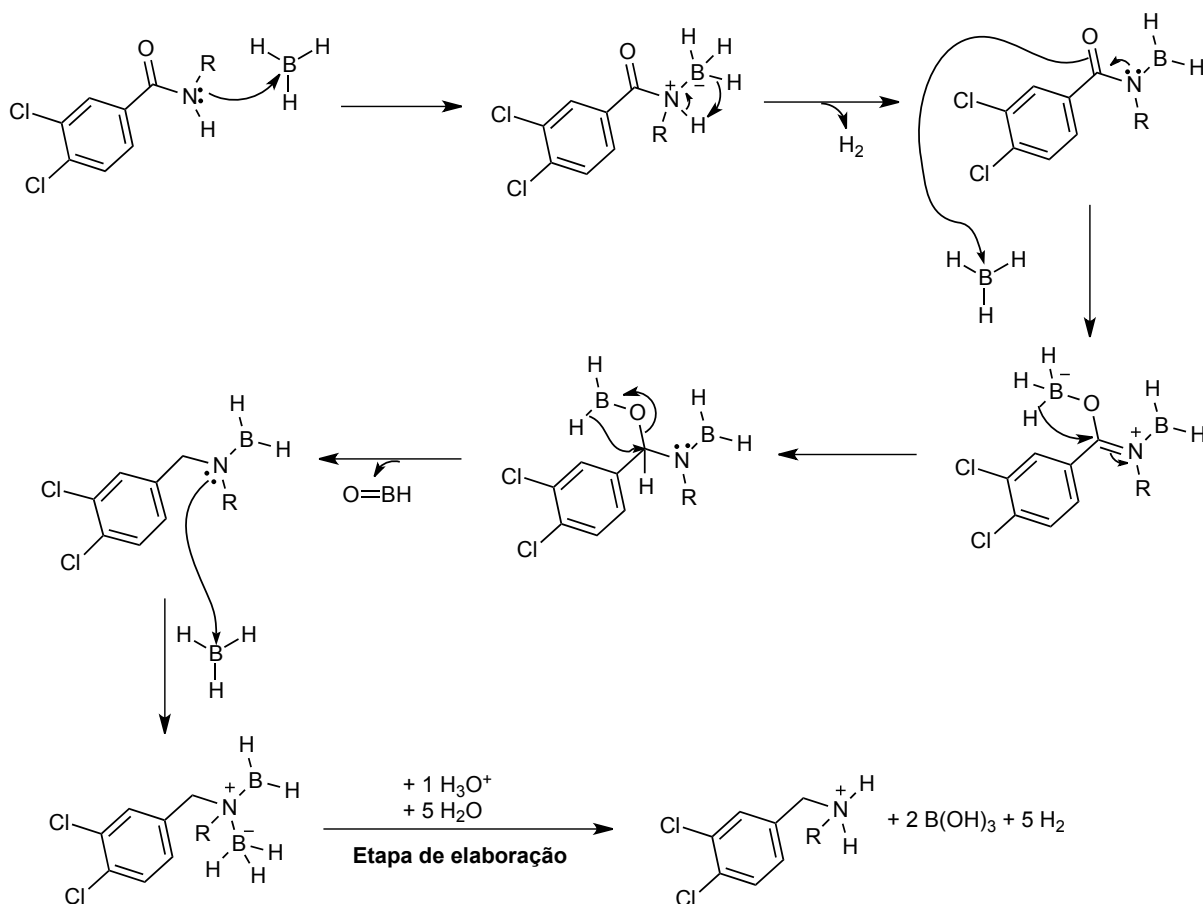


Tendo-se obtida a diamida **35** planejada, prosseguiu-se com a sua redução para a obtenção do derivado diamino **36**. O reagente mais comumente utilizado para essa conversão é o hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4), porém, diante da possibilidade de hidrogenólise de haletos de arila, descrita na literatura (BROWN; KRISHNAMURTHY, 1969) e observada em uma reação a ser discutida posteriormente, optou-se por um reagente alternativo, o borano complexado a sulfeto de dimetila ($\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ ou BMS). O borano é um reagente versátil que permite em condições brandas a redução de amidas e de outras funções orgânicas como ácidos carboxílicos, cetonas, nitrilas, oximas e ésteres, mas mostra-se inerte frente a grupos funcionais como nitro-compostos, tosilatos, sulfetos e haletos de alquila e arila, sendo um agente mais seletivo que o LiAlH_4 . A reatividade de amidas frente a redução por boranos é geralmente maior para amidas terciárias, seguidas de secundárias e primárias (ALCÂNTARA; BARROSO; PILÓ-VELOSO, 2002). O borano (BH_3) isoladamente apresenta baixa estabilidade, sendo utilizado de forma mais eficiente na forma do seu dímero como diborano ou complexado a THF ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$) ou ao sulfeto de dimetila (BMS). A complexação ao sulfeto de dimetila promove um aumento considerável da estabilidade do reagente e solubilidade em solventes apróticos (LANE, 1975a). O BMS utilizado na reação é apresentado em uma solução 2 mol L^{-1} em THF.

O mecanismo proposto para a reação é representado simplificadaamente na **Figura 4.11**. No mecanismo são apresentadas as etapas de evolução de hidrogênio inicial, complexação e

formação de um intermediário tetraédrico que se desfaz com redução da ligação C–O e subsequente formação de um aduto amina-borano inerte.

Figura 4.11 – Proposta de mecanismo para a redução da amina secundária pelo borano



Fonte: (ALCÂNTARA *et al.*, 2002) adaptado.

Esse aduto amina-borano é desfeito na elaboração da reação, na qual adicionou-se solução de ácido clorídrico, que foi posteriormente neutralizada com solução de hidróxido de sódio para a obtenção da amina livre. São recomendados então seis equivalentes de hidreto para a redução de uma amida secundária: um equivalente para a evolução de hidrogênio inicial, dois equivalentes para a redução da ligação $\text{C}=\text{O}$ e três equivalentes para a formação do aduto amina-borano, que é perdido durante a elaboração da reação (BROWN; NARASIMHAN; CHOI, 1981). Por esse motivo, na execução da reação foram utilizados 6 equivalentes de BMS, que correspondem a 18 equivalentes de hidreto, para garantir a formação da diamina desejada, considerando que o material de partida possui dois grupos amida a serem reduzidos e ainda apresenta duas hidroxilas livres. A mistura reagente foi mantida sob refluxo em THF

por 6 horas e, após elaboração, o consumo da diamida havia sido completo, com ambos os grupos reduzidos.

Devido a dificuldades na purificação do material bruto por CCS para a obtenção da amina livre, optou-se pela precipitação do material mediante a adição de ácidos e formação de sais de amônio. Foram realizadas tentativas de precipitação em etanol e acetona com ácido clorídrico, ácido metanossulfônico e ácido *p*-toluenossulfônico, sendo somente o *p*-toluenossulfonato obtido com sucesso. A precipitação em acetona mostrou-se mais eficiente do que em etanol. Dessa maneira, o produto puro foi obtido com 56% de rendimento a partir da diamina na forma de sal.

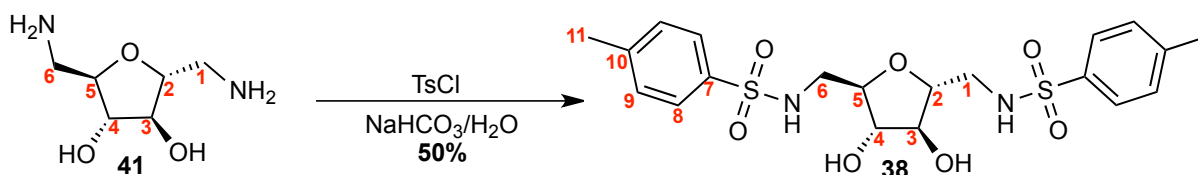
No que se refere à caracterização de **36a**, no espectro no IV (**Figura A.25**, página 182) pode ser observada a banda em 3361 cm^{-1} referentes às hidroxilas alcoólicas, parcialmente sobreposta à banda larga que se estende até 2400 cm^{-1} , referente ao estiramento NH_2^+ de sal de amônio secundário. A ausência de bandas na região de carbonilas confirma a eficácia na redução, e as bandas em 1162 e 1076 cm^{-1} sugerem o estiramento SO_3^- de sal de sulfonato.

Já no espectro de RMN de ^1H de **36a** (**Figura A.26**, página 183), observa-se um simpleto largo em 9,00 ppm com integral de quatro hidrogênios referente aos grupos NH_2^+ da molécula. A atribuição desse sinal pode ser confirmada pelo mapa de contornos COSY (**Figura A.28**, página 185), em que se observa a correlação desses hidrogênios com H-1a/H-6a e H-1b/H-6b, que originam o multiplete em 3,11 – 3,27 ppm. Na região de aromáticos, encontra-se inicialmente um duplete em 7,81 ppm, com $^4J_{\text{meta}}$ referente a H-9. Esse hidrogênio apresenta-se menos desblindado com relação à diamida **35**, o que é esperado uma vez que a carbonila, que exercia um efeito mesomérico e anisotrópico sobre esse hidrogênio, foi reduzida. O duplete referente a H-12 encontra-se em 7,64 ppm com constante de acoplamento ($^3J_{\text{orto}}$) de 8,4 ppm. Entre 7,45 e 7,53 ppm pode ser observado um multiplete que compreende o sinal de H-13 (esperado como um duplete duplo) sobreposto ao sinal de H-2' do tosilato. Esse hidrogênio encontra-se mais desblindado que H-3' por se encontrar *orto* ao grupo sulfonila que, semelhante à carbonila, exerce um efeito retirador de elétrons nessa posição. O último sinal na região de aromáticos se refere a H-3' como um duplete de constante 7,9 Hz, coerente com o acoplamento *orto* com H-2'. A hidroxila pode ser observada em 5,67 ppm como um simpleto largo e seu sinal não apresenta desdobramento nesse espectro. O sinal dos hidrogênios metilênicos benzílicos H-7 apresenta-se parcialmente

sobreposto ao sinal H-2/H-5 em 4,10–4,35 ppm. A presença de H-7 pode ser confirmada pela correlação com o hidrogênio de NH_2^+ no mapa COSY (**Figura A.28**, página 185). Em 3,87 ppm encontram-se H-3/H-4 e, por fim, em 2,30 ppm observa-se um simpleto refere aos hidrogênios metílicos do tosilato.

No espectro de RMN de ^{13}C de **36a** (**Figura A.27**, página 184), não é mais observado o sinal referente à carbonila e são observados 10 sinais na região de aromáticos. Em 144,7 e 138,1 ppm encontram-se os sinais de carbono não hidrogenado do anel do tosilato (C-1' e C-4'), sendo C-1' o mais desblindado por encontrar-se ligado diretamente ao grupo sulfonila. Em seguida observa-se um grupo de seis sinais, todos referentes ao núcleo 3,4-diclorobenzílico. Os sinais de carbonos hidrogenados podem ser identificados no sub-espectro DEPT-135 e atribuídos pela análise das correlações observadas no mapa de contornos HMQC (**Figura A.29**, página 186), sendo C-9 o mais desblindado, seguido de C-13 e C-12. Com a ausência da carbonila e a presença de uma amina protonada, não se observa mais o efeito de ressonância que desblindava C-12 no material de partida **35**. Os sinais referentes aos carbonos hidrogenados aromáticos do tosilato são observados em 128,2 (C-3') e 125,4 (C-2') ppm. Tais sinais são notadamente mais intensos que os outros sinais na região de aromáticos por se referirem ao dobro de carbonos equivalentes cada. Os sinais de C-2/C-5 e C-3/C-4 são observados em 80,1 e 78,5 ppm, e, em seguida, os sinais dos dois carbonos metilênicos, ambos vizinhos ao grupo amino protonado, são percebidos em 49,0 e 48,4 ppm. A atribuição inequívoca foi realizada por análise do espectro HMQC, sendo o sinal mais desblindado o referente a C-7. Por fim, o sinal do carbono metílico do tosilato é observado em 20,8 ppm.

4.1.9 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-didesoxi-1,6-bis[(*p*-toluenossulfonil)amino]-D-manitol (38)



A dissulfonamida inédita **38** foi planejada como um análogo da diamida **35** e foi obtida em condições similares, seguindo o procedimento de Naemura e colaboradores (1985). A reação foi efetuada em solução aquosa alcalina de bicarbonato de sódio, porém sem o uso de solvente

orgânico. O cloreto de tosilato foi mantido em fase heterogênea durante o curso da reação, sob agitação vigorosa à temperatura ambiente. As sulfonamidas são obtidas preferencialmente aos ésteres sulfônicos devido à maior reatividade dos grupos amino primários em relação às hidroxilas secundárias. Ao fim da reação, a mistura reagente foi filtrada e lavada com água e exaustivamente com diclorometano até o odor característico de cloreto de tosilato não ser mais percebido. A persistência desse reagente após 24 horas de reação em água evidencia que o mesmo não é degradado com tanta facilidade. O produto puro foi obtido com 50% de rendimento. Uma hipótese para o rendimento relativamente baixo para essa reação é a perda de parte do produto no processo de lavagem e a possível formação de ésteres sulfonatos como subprodutos que também foram removidos no processo de purificação.

No espectro no IV de **38** (**Figura A.30**, página 187), observam-se as bandas referentes ao estiramento N–H de sulfonamida em 3315 e 3191 cm^{-1} , além das bandas em 1329 e 1161 cm^{-1} referentes ao estiramento C–SO₂–N. Já no espectro de RMN de ¹H (**Figura A.31**, página 188), nota-se a presença dos dupletos referentes aos hidrogênios aromáticos do grupo tosilato, com integral para quatro hidrogênios cada, em 7,67 e 7,38 ppm, referentes a H-8 e H-9, respectivamente. O sinal dos seis hidrogênios metílicos (H-11) desse mesmo grupo é observado em 2,31 ppm. O sinal correspondente ao NH da sulfonamida é observado como um tripleto em 7,49 ppm, de constante ³J 5,9 Hz, devido ao acoplamento com os dois hidrogênios de H-1a/H-6a e H-1b/H-6b, que aparecem como dois multipletos entre 2,71 e 2,93 ppm. Por fim, observa-se um simpleto largo correspondente às hidroxilas em 5,19 ppm e um multipletos entre 3,58 e 3,71 ppm correspondentes aos hidrogênios restantes H-2/H-5 e H-3/H-4. O espectro de RMN de ¹³C (**Figura A.32**, página 189), por fim, é muito semelhante ao espectro do derivado di-*O*-tosilado **39**, sendo a única diferença significativa o deslocamento químico de C-1/C-6 (44,8 ppm para **38** e 70,8 ppm para **39**), como esperado, uma vez que o nitrogênio, menos eletronegativo, exerce um menor efeito sobre o carbono vizinho quando comparado ao oxigênio.

Dessa forma, foram obtidos todos os derivados dissimétricos planejados. Para efeito de comparação, os dados dos espectros de ¹H e ¹³C referentes aos átomos de hidrogênios e carbono nas posições 1-6 de todos os derivados descritos nessa seção são compilados na **Tabela 4.1**.

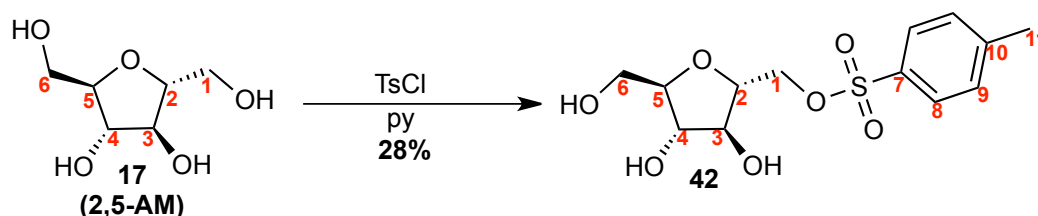
Tabela 4.1 – Dados comparativos referentes à caracterização dos compostos dissimétricos sintetizados no trabalho

#	Composto	Dados de ¹ H										Dados de ¹³ C				Solvente	
		H-1a/H-6a		H-1b/H-6b		H-2/H-5		H-3/H-4		C-1/ C-6	C-2/ C-5	C-3/ C-4	δ/ppm	δ/ppm			
		δ/ppm	J/Hz	Mult.	δ/ppm	J/Hz	Mult.	δ/ppm	J/Hz	Mult.	δ/ppm	J/Hz			Mult.		
48		4,17– 4,33	-	m	4,17– 4,33	-	m	4,17– 4,33	-	m	5,14	-	sa	63,1	81,1	78,1	CDCl ₃
17		3,78 3,2	12,5 3,2	dd dd	3,68 5,4	12,5 5,4	dd dd	3,84– 3,96	-	m	4,00– 4,11	-	m	61,7	82,8	76,9	D ₂ O
39		4,11	10,8 3,2	dd dd	4,06	10,8 3,2	dd dd	3,73– 3,80	-	m	3,84– 3,92	-	m	70,8	82,1	77,9	MeOH-d ₄
49		3,50	10,3 5,8	dd dd	3,35	10,3 5,6	dd dd	3,83– 3,97	-	m	4,10	-	sa	8,9	84,3	81,5	Acetona- d ₆
40		3,61	13,2 3,6	dd dd	3,41	13,2 4,2	dd dd	3,95– 4,21	-	m	3,95– 4,21	-	m	51,9	81,1	77,9	CDCl ₃
41		2,75– 3,07	-	m	2,75– 3,07	-	m	3,81– 4,08	-	m	3,81– 4,08	-	m	42,8	83,7	78,8	D ₂ O
35		3,37– 3,50	-	m	3,37– 3,50	-	m	3,91– 3,99	-	m	3,79– 3,86	-	m	41,2	82,5	79,4	DMSO- d ₆
36a		3,11– 3,27	-	m	3,11– 3,27	-	m	4,10– 4,35	-	m	3,87	-	sa	48,4	80,1	78,5	DMSO- d ₆
38		2,82– 2,93	-	m	2,71– 2,81	-	m	3,58– 3,71	-	m	3,58– 3,71	-	m	44,8	82,2	78,4	DMSO- d ₆

4.2 Síntese dos derivados assimétricos 34 e 47

Uma vez obtidos os derivados dissimétricos já descritos, prosseguiu-se com as reações de obtenção dos derivados assimétricos propostos no plano de síntese (**Figura 3.2**). Uma grande parte das reações descritas são as mesmas utilizadas nos compostos dissimétricos, porém somente com a modificação em C-1, ao invés de C-1 e C-6. Apesar da semelhança no tipo de reação proposta, a caracterização das substâncias assimétricas é muito diferente, uma vez que não se observa mais a equivalência entre os sinais de carbono e hidrogênio nas posições 1/6, 2/5 e 3/4. A rota de síntese inicia-se com o derivado monotosilado **42**.

4.2.1 Obtenção de 2,5-anidro-1-*O*-*p*-toluenossulfonil-D-manitol (**42**)



Considerando-se que o derivado ditosilado **39** já havia sido obtido com 33% de rendimento, sendo o composto monossustituído **42** um subproduto formado em 13%, realizou-se, então, a avaliação de uma condição de reação otimizada para a obtenção de **42**. Para isso, avaliou-se a condição utilizada por Guthrie e colaboradores (1982), na qual relata-se a formação do produto com 37% de rendimento, formando-se 8% do derivado dissustituído. Na condição proposta, adiciona-se 0,9 eq. de cloreto de tosila solubilizado em piridina a uma solução do material de partida **17** nesse mesmo solvente, a 0 °C. A mistura de reação foi mantida a 0 °C por 24 horas e à temperatura ambiente por 48 horas adicionais. Quando essa condição foi avaliada, no entanto, o rendimento obtido para **42** foi de 23% somente, com a formação de 2% do ditosilato **39**. O rendimento foi melhorado ao utilizar-se 1,1 equivalentes de cloreto de tosila, chegando a 28% para **42** e 2,5% para **39**. Diversas outras condições foram avaliadas, conforme pode ser observado na **Tabela 4.2**, mas o melhor rendimento obtido foi de 28%. A falta de reatividade do material de partida é novamente sugerida diante dos baixos rendimentos obtidos, uma vez que o produto dissustituído foi formado em menor proporção ainda com a adição de quantidades maiores de cloreto de tosila ou com a adição de DMAP.

Tabela 4.2 – Condições e rendimentos obtidos em diferentes tentativas de tosilção de 17

Condição	% monotosilato 42	% ditosilato 39
1,1 eq. de TsCl, 24 h a 0 °C, 48 h à t.a.	28%	2,5%
0,9 eq. de TsCl, 24 h a 0 °C, 48 h à t.a.	23%	2%
1,2 eq. de TsCl, 24 h a 0 °C, 48 h à t.a.	26%	4%
2,1 eq. de TsCl (adicionados em 3 porções), 5 h de reação, t.a.	26%	20%
1,1 eq. de TsCl + 0,1 eq. DMAP, 24 h à t.a.	26%	6%

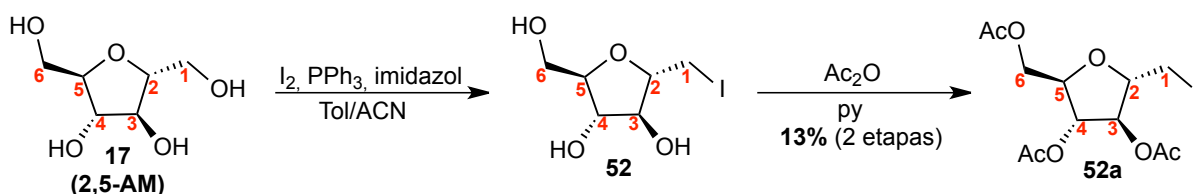
Dessa forma, em nenhuma das condições avaliadas o rendimento superou o de 28% na obtenção do produto. Diante disso, outras táticas, descritas posteriormente, também foram avaliadas para a transformação da hidroxila primária de C-1 em um bom grupo abandonador com outros reagentes.

O espectro na região do IV de **42** (**Figura A.33**, página 190) é muito semelhante ao espectro do produto ditosilado **39** já descrito, com a exceção de uma banda de estiramento O–H consideravelmente mais intensa no espectro de **42** devido à presença de uma hidroxila primária livre. Já no espectro de RMN as diferenças são mais significativas, uma vez que trata-se de uma molécula assimétrica. No espectro de RMN de ^1H de **42** (**Figura A.34**, página 191), além dos dois dupletos referentes aos hidrogênio aromáticos do grupo tosila e do simpleto em 2,45 ppm referente a C-11, são observados três multipletos entre 3,50 e 4,24 ppm. O primeiro deles, em 4,04 – 4,24 ppm, refere-se aos átomos H-1a e H-1b, adjacentes ao grupo tosila e desblindados pelo mesmo. Em seguida, observa-se um outro multipletos referente a H-2, H-3 e H-4 em 3,85 – 4,02 ppm, e por fim, em 3,50 – 3,72 ppm o sinal referente a H-5, H-6a e H-6b. Pode-se inferir que o sinal de H-4 encontra-se mais distante do TMS que H-2, que encontra-se mais distante que H-3, devido às correlações H-1xH-2, H-2xH-3 e H-4xH-5 observadas no mapa de contornos COSY (**Figura A.36**, página 193). Da mesma forma, H-5 apresenta-se mais distante do TMS do que H-6a/b devido às correlações

com H-4 e H-6 observada no COSY. Os sinais referentes às hidroxilas não são observados, uma vez que a amostra foi analisada em deutero-metanol.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura A.35**, página 192), são observados os sinais de carbono aromático e de carbono metílico já discutidos na caracterização de outros compostos. Além disso, são observados seis sinais na região entre 60 e 90 ppm, dois referentes a carbonos metilênicos, sendo o mais desblindado em 71,0 ppm correspondente a C-1 (ligado ao grupo *O*-tosila) e o outro em 62,9 ppm correspondente a C-6 (ligado à hidroxila primária). Os quatro sinais restantes foram atribuídos pela análise do mapa de contornos HMQC (**Figura A.37**, página 194), sendo C-5 o mais desblindado em 85,3 ppm, seguido de C-2 em 82,1 ppm, e C-3 e C-4 próximos em 78,5 e 78,1 ppm, respectivamente.

4.2.2 Obtenção de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2,5-anidro-1-desoxi-1-iodo-D-manitol (**52a**)

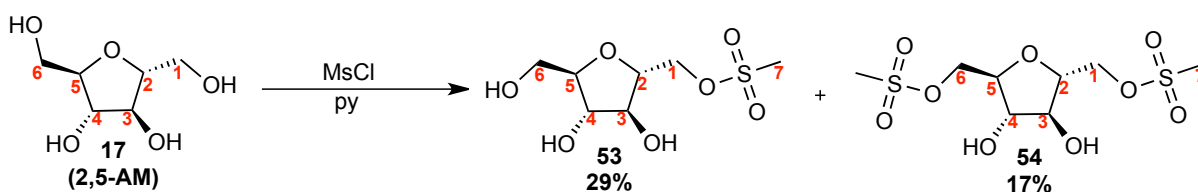


Diante dos rendimentos não satisfatórios obtidos nas reações de monotosilação avaliadas, foram estudadas outras alternativas que poderiam melhorar os resultados. Como o derivado diiodado **49** foi obtido em melhor rendimento do que o derivado ditosilado **39**, realizou-se uma tentativa de monoiodação utilizando-se a metade de equivalentes dos reagentes da reação de obtenção de **49** (iodo, trifenilfosfina e imidazol). A formação do produto de monoiodação foi inferida por análise de CCD, porém o mesmo apresentava-se com um fator de retenção muito próximo ao do óxido de trifenilfosfina, subproduto da reação. Diante da provável dificuldade de separação dessas substâncias por CCS, optou-se por, ao final do tempo de reação, remover a mistura de solventes (tolueno e acetonitrila) em evaporador rotatório e promover uma reação de acetilação com o material bruto obtido, utilizando-se anidrido acético e piridina. Foi obtida uma mistura de produtos acetilados, com R_f superior ao óxido de trifenilfosfina, que foram separados por CCS. No processo, foram isolados 13% do produto monoiodado acetilado **52a** e 50% do 2,5-AM peracetilado (composto **48**). O produto diiodado acetilado não foi isolado. Dessa forma, observou-se que a maior parte do material de partida foi recuperada e o rendimento do produto desejado foi muito baixo, inferior ainda ao da

reação de tosilação. O produto, obtido em pequena quantidade, não foi desacetilado para a obtenção de **52**. Assim, avaliou-se ainda outra tática com cloreto de metanossulfonila.

No espectro no IV de **52a** (**Figura A.38**, página 195), observa-se que todas as hidroxilas foram acetiladas, pela ausência de bandas de estiramento O–H em 3300 cm^{-1} e pela presença de uma banda de carbonila de éster em 1736 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H (**Figura A.39**, página 196), a acetilação é confirmada pelo simpleto em 2,09 ppm correspondente aos grupos metila do acetato. Observa-se também um multipletto mais próximo do TMS com integral para 2 hidrogênios referente aos hidrogênios metilênicos adjacentes ao iodo (H-1a e H-1b). Os sinais dos hidrogênios restantes são observados em dois multipletos entre 4,07 e 5,35 ppm. Mais desblindados entre 5,03 e 5,35 ppm encontram-se H-3 e H-4, devido à acetilação das hidroxilas secundárias adjacentes. Por fim, no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura A.40**, página 197), observam-se dois sinais de carbonila dos grupos acetato em 170,7 e 169,9 ppm e um sinal intenso de carbono metílico desse mesmo grupo em 20,9 ppm. A presença de iodo é indicada pelo sinal de um carbono metilênico (C-1) altamente blindado em 4,8 ppm. O sinal de C-6 é encontrado em 63,2 ppm e os quatro sinais restantes na região entre 78,5 e 82,7 ppm.

4.2.3 Obtenção de 2,5-anidro-1-*O*-metanossulfonil-D-manitol (**53**)

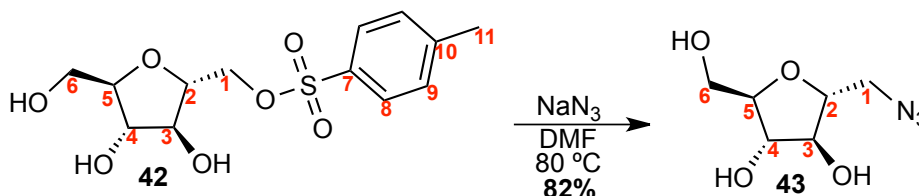


Da mesma forma que o cloreto de *p*-toluenossulfonila, o cloreto de metanossulfonila (mesila) é um reagente utilizado para a conversão de uma hidroxila em um bom grupo abandonador na forma de um éster sulfonato. O mecanismo de formação é análogo ao mostrado para o tosilação na **Figura 4.5** (página 45). O cloreto de mesila possui um menor requerimento estérico e é mais reativo, mas confere efeitos semelhantes como um grupo abandonador. A reação proposta seguiu o procedimento descrito por Guthrie e colaboradores (1982), utilizando-se piridina como base e solvente, e 1,0 equivalente molar de cloreto de mesila em relação ao 2,5-AM. A reação foi conduzida em freezer a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 24 horas. O derivado monomesilado (**53**) foi obtido com 29% de rendimento e o derivado dissubstituído (**54**) com 17%, após separação por CCS. Tal resultado difere significativamente do relatado por Guthrie e colaboradores

(52% de **53** e 15% de **54**). Uma possível explicação para essa diferença pode se encontrar na qualidade do reagente utilizado. Quando se utilizou uma quantidade maior de cloreto de mesila na reação (1,5 equivalentes) o produto dissustituído foi obtido majoritariamente (na faixa de 30%) e o produto **53** em 15%. Apesar de se obter um rendimento 1% superior ao verificado para a reação de tosilacão, a mesilação mostrou algumas desvantagens, devido à mais difícil purificação por CCS e análise por CCD. O derivado **53** também possui a desvantagem de se apresentar na forma de óleo, diferente do tosilato sólido **42**. Por esses motivos, após essas diversas tentativas de reação para a obtenção de um derivado com bom grupo abandonador em C-1, optou-se por seguir na rota de síntese produzindo o composto monotosilado em maior quantidade para uso nas etapas subsequentes.

A caracterização do mesilato **53** foi realizada observando-se grandes semelhanças com a do derivado tosilato **42** já descrito. A grande diferença se deve à ausência de um anel aromático na estrutura de **53**, de forma que no espectro no IV (**Figura A.41**, página 198) não se observam as bandas características entre 1600 e 1450 cm^{-1} , além dos sinais de carbono e hidrogênio aromáticos nos espectros de RMN. No espectro de RMN de ^1H (**Figura A.42**, página 199), observam-se dois dupletos em 4,79 e 4,57 ppm, que podem ser atribuídos às hidroxilas de C-3 e C-4, respectivamente. A atribuição foi feita com base no mapa de contornos COSY (**Figura A.44**, página 201), no qual se observa a correlação desses hidrogênios com H-3 e H-4. Com essas atribuições realizadas, os sinais de carbono também puderam ser todos atribuídos com auxílio do mapa de contornos HMQC (**Figura A.45**, página 202).

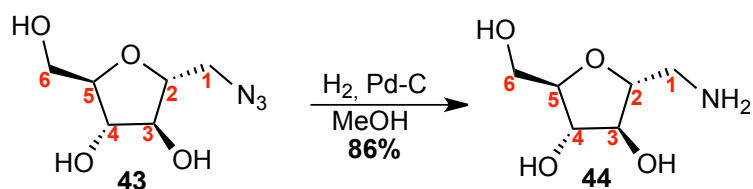
4.2.4 Obtenção de 2,5-anidro-1-azido-1-desoxi-D-manitol (**43**)



A reação utilizada para a obtenção de **43** foi a mesma utilizada na síntese do derivado diazido **40** e procedeu-se com um bom rendimento de 82% após purificação por CCS. O sucesso da reação foi facilmente identificado pelo aparecimento no espectro no IV (**Figura A.49**, página 206) das bandas de estiramento de azida orgânica em 2098 e 1277 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H de **43** (**Figura A.50**, página 207), observa-se uma série de sinais entre 3,35 e 4,01 ppm que puderam ser atribuídos individualmente a todos os hidrogênios da molécula com o auxílio do mapa de contornos COSY (**Figura A.52**, página 209), com a exceção dos hidrogênios das hidroxilas, não visualizados devido à troca com o solvente (deutero-metanol). Mais próximos ao TMS encontram-se dois dupletos duplos referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-1a e H-1b, em 3,50 e 3,35 ppm, com constantes de acoplamento geminal de 13,0 Hz e vicinal com H-2 de 3,5 e 5,5 Hz. Esses hidrogênios se correlacionam no mapa de contornos COSY com H-2, que aparece como um multipletto entre 3,89 e 3,94 ppm, referente a H-2. A multiplicidade desse sinal não pode ser determinada uma vez que o acoplamento com H-3 dificulta a resolução. Esse acoplamento pode ser observado no COSY com H-3, atribuído a um triplete aparente em 3,96 ppm. Esse sinal não pode ser considerado um triplete verdadeiro devido ao espaçamento diferente entre suas linhas (constantes não equivalentes). Correlacionando-se com esse hidrogênio encontra-se H-4, observado como outro triplete aparente em 4,01 ppm, que, por sua vez, possui correlação com H-5, em um multipletto entre 3,81 e 3,87 ppm. Por fim, observam-se dois dupletos duplos correspondentes a H-6a e H-6b em 3,72 e 3,62 ppm, com constantes de acoplamento vicinal de 3,3 e 5,0 Hz, respectivamente, e constante geminal de 11,9 Hz. As atribuições no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura A.51**, página 208) puderam ser feitas inequivocamente pelas correlações no mapa de contornos HMQC (**Figura A.53**, página 210), uma vez que todos os hidrogênios foram atribuídos e todos os carbonos são hidrogenados.

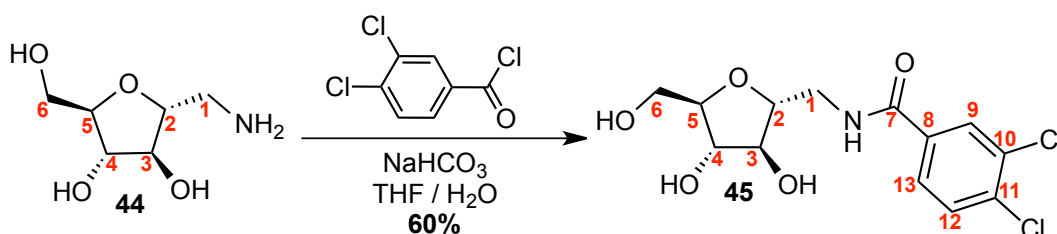
4.2.5 Obtenção de 1-amino-2,5-anidro-1-desoxi-D-manitol (**44**)



A condição utilizada para a obtenção de **44** foi a mesma utilizada na síntese do derivado diamino **41** e ocorreu com bom rendimento, de 86% após remoção do carvão ativo por filtração. A formação do produto pode ser inferida pela ausência, no espectro no IV (**Figura A.54**, página 211), da banda intensa de estiramento de azida orgânica em 2098 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H (**Figura A.55**, página 212) são observados apenas dois multipletos, um deles mais próximo do TMS (2,68 – 2,93 ppm) e com integral para dois, referente aos hidrogênios adjacentes ao grupo amino (H-1a e H-b). O segundo multipletto com integral para seis compreende os hidrogênios restantes, com exceção das hidroxilas não observadas em D_2O . Já no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura A.56**, página 213), o carbono metilênico ligado ao grupo amino encontra-se mais próximo do TMS em 42,8 ppm, seguido do outro carbono metilênico em 61,8 ppm e dos outros carbonos metínicos entre 77,2 e 83,0 ppm.

4.2.6 Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1-desoxi-D-manitol

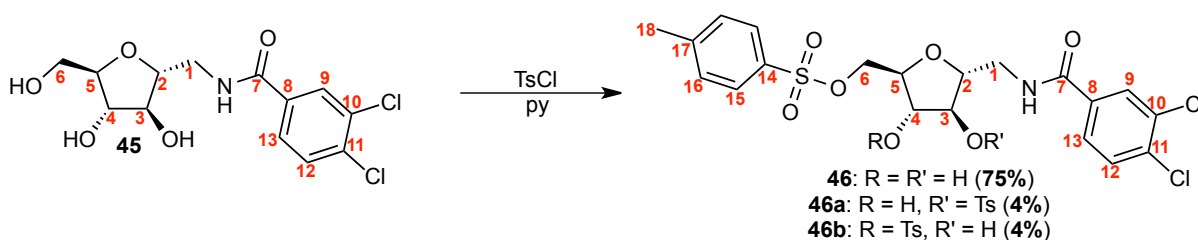


A obtenção de **45**, assim como da diamida **35**, foi realizada sob condições de Schotten-Baumann. Após a elaboração, no espectro no IV do material bruto obtido, observava-se também a presença de uma banda de carbonila de éster, como ocorrido na síntese da diamida. Esse material apresentava-se com aspecto ceroso, e não cristalizou. Dessa forma, não pode ser purificado por recristalização como realizado para **35**. Após purificação por CCS, a monoamida **45** foi obtida com 60% de rendimento. A purificação foi realizada para a caracterização do material, mas em repetições dessa reação o material bruto foi utilizado na etapa subsequente sem purificação.

No espectro no IV de **45** (**Figura A.57**, página 214), observam-se bandas muito semelhantes às descritas na caracterização da diamida **35**. No espectro de RMN de ^1H (**Figura A.58**, página 215), também se observam os três sinais com as mesmas características na região de aromáticos, porém com integral para um hidrogênio por tratar-se de uma monoamida. Os hidrogênios ligados a nitrogênio e oxigênio não são observados devido à troca com deutério do solvente (dútero-metanol). Os sinais restantes são observados entre 3,56 e 4,03 ppm e foram atribuídos com o auxílio do mapa de contornos COSY (**Figura A.60**, página 217). De forma similar ao descrito para os compostos anteriores, os sinais de carbono foram atribuídos

de acordo com as correlações observadas no mapa HMQC (**Figura A.61**, página 218) e, para carbonos não-hidrogenados, com previsões teóricas de deslocamento químico.

4.2.7 Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1-desoxi-6-O-p-toluenossulfo-nil-D-manitol (46)



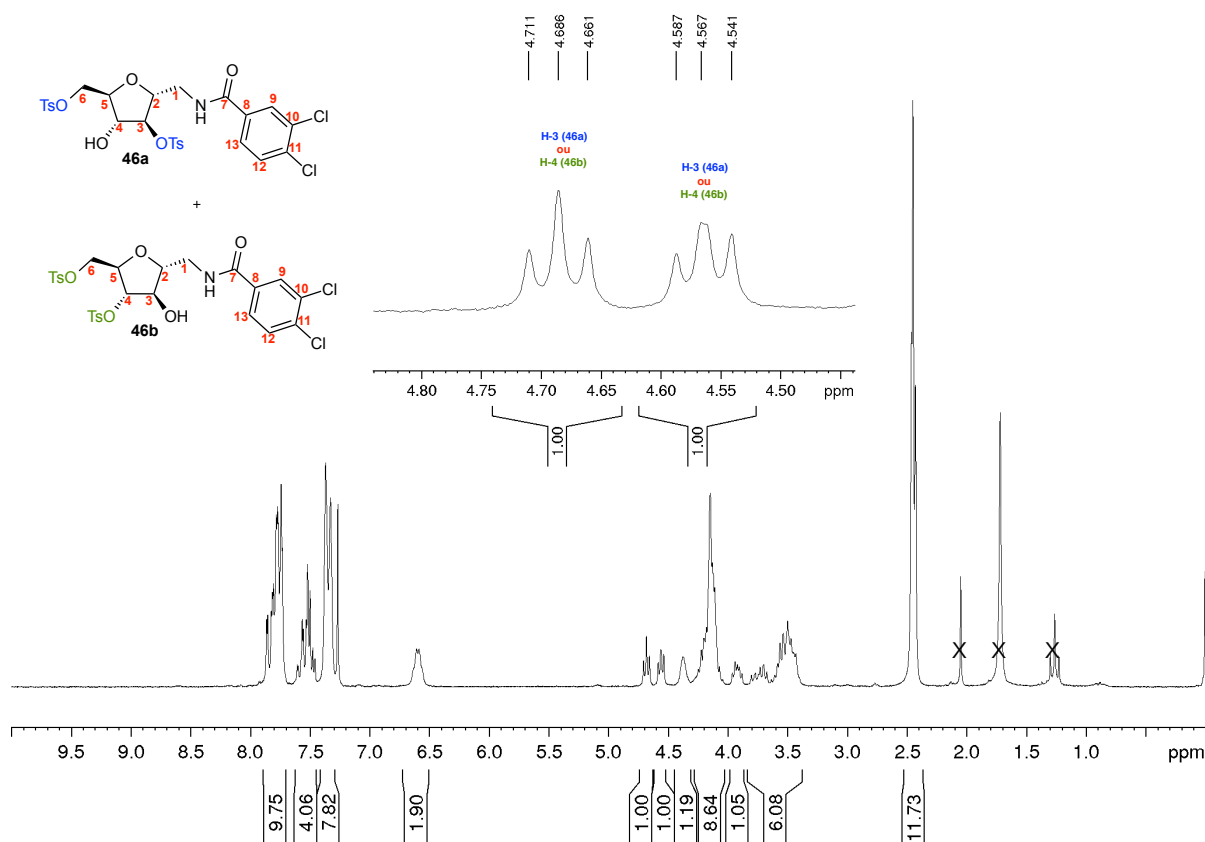
Diante da funcionalização adequada da posição 1, prosseguiu-se com a modificação seletiva na hidroxila primária de C-6 por meio de tosilção. Esperava-se que o controle da regioseletividade dessa reação fosse facilitado em relação às tosilções descritas anteriormente diante da maior diferença de reatividade entre a hidroxila primária de C-6 e as hidroxilas secundárias de C-3 e C-4. Para essa reação procedeu-se com a tosilção em piridina, inicialmente a 0 °C por 1 hora, e à temperatura ambiente por 4,5 horas adicionais. A reação foi iniciada com 1,5 equivalentes de cloreto de tosil, sendo acrescentadas à mistura reacional duas porções adicionais de 0,5 equivalente do reagente ao longo do reação, totalizando 2,5 equivalentes. Esse procedimento fez com que o material de partida fosse consumido e forneceu o produto em bom rendimento de 75% após purificação por CCS, e em um tempo de reação relativamente curto. Isso sugere a maior reatividade de **45** diante dessas condições reacionais em relação ao 2,5-AM, que não foi totalmente consumido nas reações de mono ou ditosilação avaliadas.

No espectro no IV de **46** (**Figura A.62**, página 219) podem ser observadas as bandas características de estiramento S=O de sulfonatos em 1351 e 1172 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H (**Figura A.63**, página 220), podem ser observados bem separados na região de aromáticos tanto os sinais referentes ao grupo 3,4-diclorobenzoila, bem como os sinais referentes ao grupo tosil, cada um com o seu sistema de acoplamento. Em 7,80 ppm encontra-se um duplete de constante de valor característico de H-9 (2,0 Hz). Em 7,72 ppm encontra-se um duplete de constante igual a 8,3 Hz, que, por possuir integral de dois hidrogênios, é atribuído aos hidrogênios mais desblindados do grupo tosil. Em 7,54 ppm,

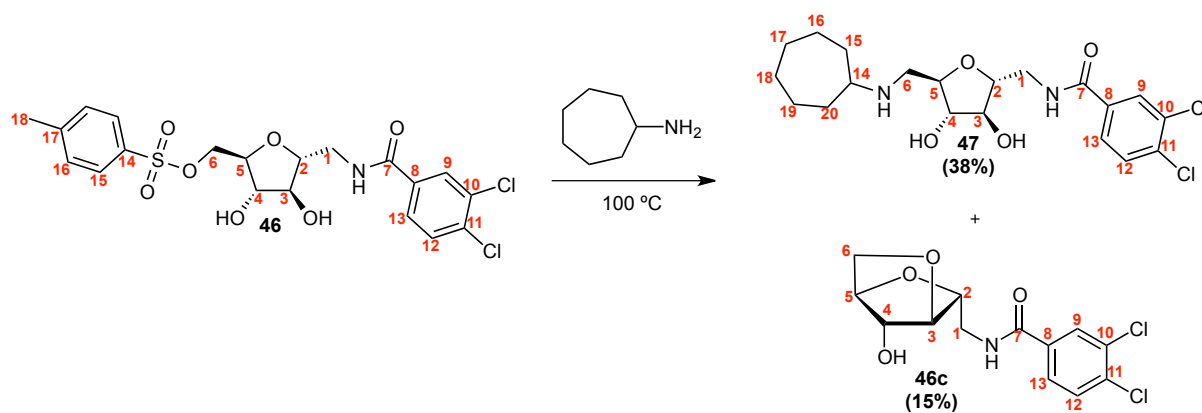
observa-se um duplete duplo, com constantes de 8,4 e 2,0 Hz, característico de H-13. Já em 7,39 e 7,28 ppm observam-se dois dupletos com constantes de 8,4 e 8,3 Hz que podem ser atribuídos, avaliando-se a integral (igual a 1 e 2, respectivamente), a H-12 e H-16. O sinal referente ao grupo N-H de amida pode ser observado como um tripleto em 7,15 ppm, com 3J de 5,7 Hz devido ao acoplamento com H-1a e H-1b. Os sinais restantes, encontrados entre 3,50 e 4,22 ppm, de forma semelhante ao discutido para os compostos anteriores, foram atribuídos conforme correlações observadas no mapa de contornos COSY (**Figura A.65**, página 222). No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura A.64**, página 221), também analisado com o auxílio do mapa de contornos HMQC (**Figura A.65**, página 223), observa-se que C-6 apresenta-se mais desblindado em 69,7 ppm devido à presença do grupo tosila. Na região de aromáticos são observados os 10 sinais esperados para os 12 carbonos dos dois anéis, devido aos átomos equivalentes no grupo tosila.

Durante a purificação dessa reação por CCS, isolou-se uma fração, eluída anteriormente ao produto, que, quando analisada por CCD apresentava somente uma mancha em placa. Essa fração foi analisada por RMN de ^1H (**Figura 4.12**) e observou-se que se tratava de uma mistura dos produtos de ditosilação nas posições 3,6 (**46a**) e em 4,6 (**46b**) nas proporções de 1:1 (4% de rendimento para cada subproduto em relação ao material de partida). No espectro de RMN de ^1H do derivado monotosilado **46** (**Figura A.63**, página 220), não são observados sinais entre 4,22 e 7,15 ppm, sendo os hidrogênios H-6a e H-6b (vizinhos ao grupo tosila) os mais desblindados entre os átomos do carboidrato. No espectro da mistura, no entanto, são observados dois tripletos aparentes, em 4,69 e 4,57 ppm, que são compatíveis com os hidrogênios vizinhos ao grupo tosila (H-3 em **46a** e H-4 em **46b**). Como os sinais apresentam-se com a mesma integral, é possível inferir que os dois compostos encontram-se na mesma proporção na mistura. Isso é ainda corroborado pela soma das integrais, que se apresenta aproximadamente dobrada (22 hidrogênios na região de aromáticos, 18 na região de carboidratos, e 12 hidrogênios metílicos). Dada a similiaridade estrutural desses dois subprodutos, ambos apresentaram o mesmo Rf em CCD e não foram identificados como substâncias diferentes na análise inicial.

Figura 4.12 – Espectro de RMN de ^1H da mistura de produtos **46a** e **46b** isolados na reação (200 MHz, CDCl_3)



4.2.8 Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-6-ciclo-heptilamino-1,6-didesoxi-D-manitol (**47**)



Uma vez obtido o derivado **46**, prosseguiu-se com a reação de deslocamento do grupo tosila com as aminas de interesse para a obtenção dos compostos finais planejados. A reação foi

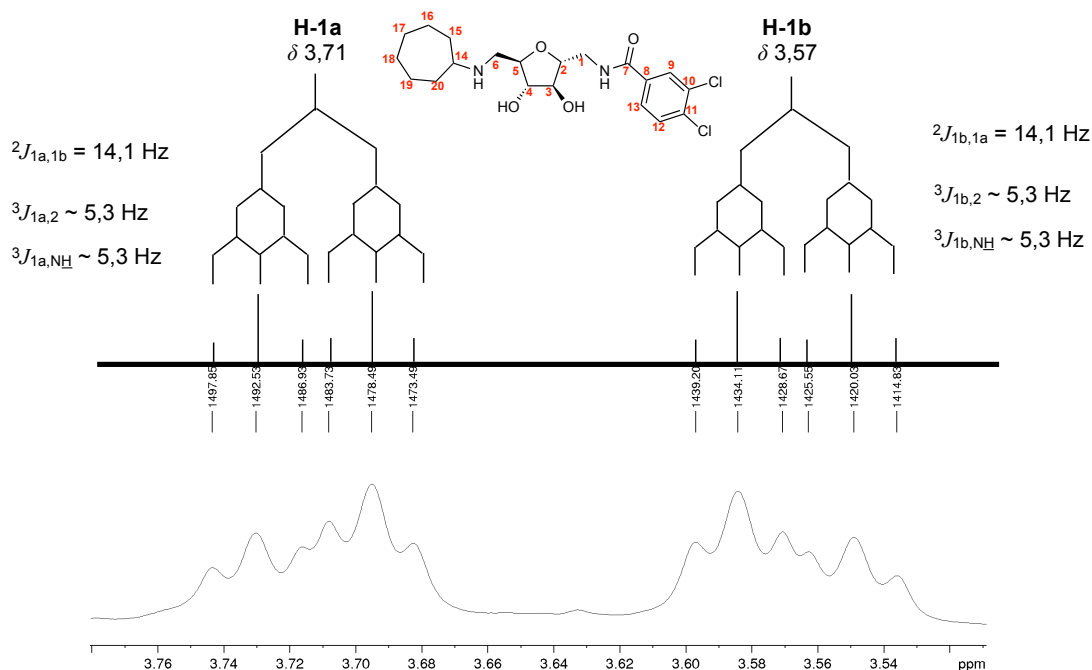
baseada no uso da amina em excesso (10 equivalentes) em relação ao tosilato e como solvente, sob temperatura elevada (100 °C). Na reação de **46** com ciclo-heptilamina nessas condições, observou-se o consumo do material de partida após 5 horas de reação, com a formação de uma mancha principal em CCD, de R_f inferior que apresentava coloração rósea com o uso de ninidrina como revelador, sugerindo a presença de uma amina. O provável produto apresentava-se em placa em uma mancha próxima à mancha da ciclo-heptilamina, usada em excesso na reação. Essa amina pode ser removida do material bruto, sob fluxo de ar comprimido, devido ao seu ponto de ebulição relativamente baixo, de 172-175 °C a 750 mmHg (FREIFELDER; SMART; STONE, 1962). O produto desejado foi então obtido após purificações por CCS com 38% de rendimento.

No espectro na região do IV de **47** (**Figura A.67**, página 224), destaca-se a presença de bandas consideravelmente mais intensas em 2923 e 2854 cm⁻¹, referentes ao estiramento assimétrico e simétrico, respectivamente, de C–H de carbono sp³, o que era esperado devido aos diversos grupos metileno do grupo ciclo-heptila inserido na molécula.

Pela análise do espectro de RMN de ¹H de **47** (**Figura A.68**, página 225), verifica-se a presença do grupo ciclo-heptilamino por meio de uma série de sinais intensos e sobrepostos entre 1,21 e 1,92 ppm, correspondentes aos hidrogênios metilênicos desse ciclo. O hidrogênio metínico (H-14), vizinho ao grupo amina, encontra-se mais desblindado em um multipletto entre 2,60 e 2,71 ppm. Essa atribuição pode ser feita com base em uma mancha de correlação observada no mapa de contornos COSY (**Figura A.70**, página 227) entre H-14 e os hidrogênios que originam o intenso multipletto mais próximo do TMS. Sobreposto ao sinal de H-14 encontra-se o sinal de H-6b, que correlaciona-se com H-6a, observado no dupletto duplo em 2,99 ppm. Nota-se que tais sinais referentes a H-6 encontram-se mais próximos do TMS em relação ao material de partida, uma vez que tais hidrogênios agora encontram-se ligados a um átomo de nitrogênio e não de oxigênio. Em 3,71 e 3,57 ppm encontram-se dois sinais, correspondentes a H-1a e H-1b, que se apresentaram na forma de um triplete duplo aparente. O esquema para o desdobramento é mostrado na **Figura 4.13**. Em ambos os casos, observa-se um desdobramento inicial devido ao acoplamento geminal, com constante ²J superior, de 14,1 Hz. Em seguida, devido aos acoplamentos vicinais com H-2 e com NH (amida), que nessa situação ocorreram com valores próximos a 5,3 Hz, o sinal se desdobra duas vezes, dando origem ao sinal observado com a aparência de um triplete duplo. Os sinais restantes

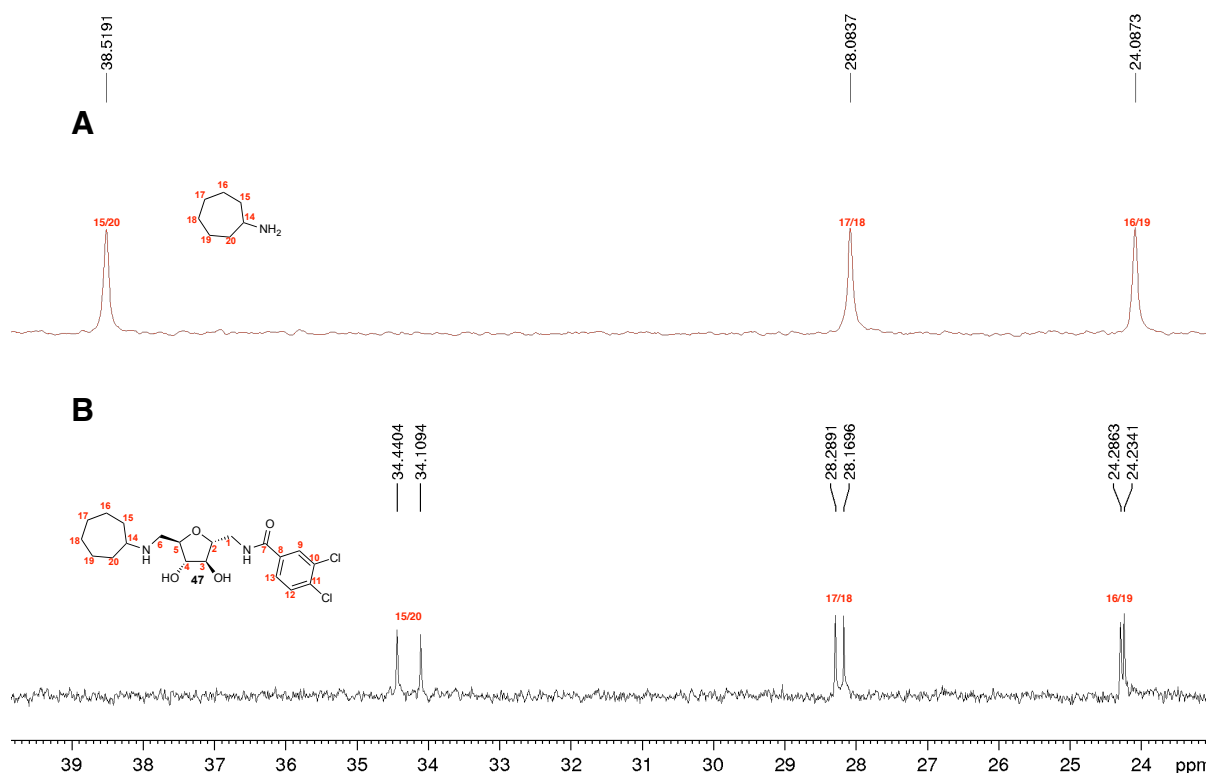
observados, incluindo a região de aromáticos, possuem características semelhantes aos compostos já descritos.

Figura 4.13 – Diagrama de desdobramento para os sinais de H-1a e H-1b no composto 47



No espectro de RMN de ^{13}C de **47** (Figura A.69, página 226), destaca-se a presença dos sinais de carbono metilênico referentes ao grupo ciclo-heptilamino. São observados três pares de sinais, com dois sinais muito próximos em cada par, referentes a C-15/C-20, C-17/C-18 e C-16/C-19. Esperava-se que tais pares de carbonos fossem observadas em um único sinal cada, como é o que ocorre no espectro da ciclo-heptilamina (Figura 4.14A). Ao ser inserida na molécula sintetizada, no entanto, alguma restrição conformacional provavelmente foi promovida ao anel de forma que os carbonos não sejam mais equivalentes magneticamente, levando a sinais próximos porém distintos em **47** (Figura 4.14B). Tal fenômeno também é observado em sintetizadas por Nowicki e colaboradores (2008) que também possuíam o grupo ciclo-heptilamino ligado em derivados de 2,5-AM. Além disso, nota-se que os sinais referentes a C-15/C-20 encontram-se mais próximos ao TMS quando comparados ao sinal equivalente da ciclo-heptilamina, em consequência da mudança de uma amina primária para secundária.

Figura 4.14 – Expansão dos espectros de RMN de ^{13}C de ciclo-heptilamina e do composto **47** na região de 23 a 40 ppm (200 MHz, CDCl_3).

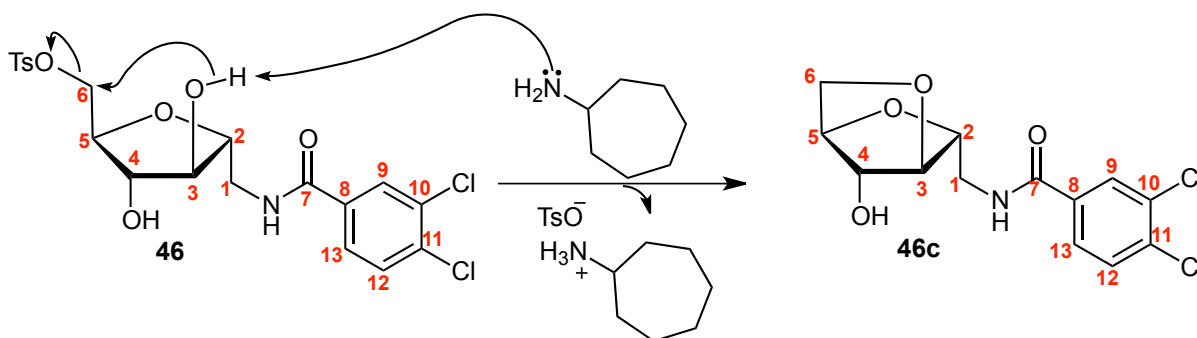


Continuando a análise do espectro de RMN de ^{13}C de **47** (**Figura A.69**, página 226) em outras regiões, observam-se os sinais de carbonos metilênicos de C-1 e C-6 em 42,7 e 48,9 ppm, respectivamente, sendo o carbono ligado ao nitrogênio da amina, portanto, mais desblindado que o carbono ligado ao nitrogênio amídico. Em seguida, mais desblindado em 59,4 ppm, observa-se o carbono metínico do grupo ciclo-heptila, também ligado ao nitrogênio da amina. Os demais sinais na região de carboidratos e aromáticos foram atribuídos de forma similar ao descrito para compostos anteriores, com o auxílio do mapa de contornos HMQC (**Figura A.71**, página 228).

Durante a purificação do material bruto obtido nessa reação por CCS, foi isolado um subproduto que, após análise completa por espectros de RMN, foi identificado como o produto 3,6-anidro de **46** (**46c**), formado pelo ataque intramolecular da hidroxila de C-3 ao carbono eletrofílico C-6, ligado ao grupo tosila, conforme mostrado na **Figura 4.15**. Esse

ataque foi propiciado nas condições da reação devido à alta temperatura e à ausência de um nucleófilo muito forte no meio.

Figura 4.15 – Proposta mecanística para a formação do produto anidro **46c** a partir de **46** via reação intramolecular



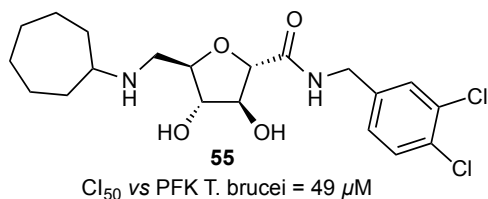
Esse subproduto foi isolado com 15% de rendimento em relação ao material de partida. A sua identificação foi feita pela análise de seus espectros de RMN. Inicialmente, observou-se que, no espectro de RMN de ¹H (**Figura A.73**, página 230) e no subspectro DEPT-135 (**Figura A.74**, página 231), os sinais referentes ao grupo tosila do material de partida não estavam mais presentes. Os demais sinais, no DEPT-135, encontravam-se todos presentes, sendo que o sinal de carbono metilênico de C-6 encontrava-se mais desblindado, em 72,4 ppm. Essa alteração sugeriu a formação de um éter na molécula por meio de reação intramolecular. Como a hidroxila de C-3 é a única que se encontra em um posicionamento adequado (*cis*) para um ataque em C-6, o produto provável era o derivado 3,6 anidro **46c**. Para a confirmação dessa hipótese, foram analisados os mapas de contorno COSY (**Figura A.75**, página 232) e HMQC (**Figura A.76**, página 233) para a atribuição de todos os sinais de hidrogênio e de carbono hidrogenados. Em seguida, o mapa de contornos HMBC (**Figura A.77**, página 234) foi avaliado, buscando-se uma mancha de correlação entre C-3 e H-6 ou entre C-6 e H-3, para a confirmação da estrutura proposta. Essa correlação foi, de fato, observada no experimento. O mapa de contornos HMBC possibilitou ainda que os carbonos aromáticos não hidrogenados pudessem ter os seus deslocamentos químicos estimados, por análise de correlação com os hidrogênios aromáticos de H-9, H-12 e H-13.

Com o derivado **47** obtido, havia uma etapa restante para a obtenção da diamina **37**, planejada como um produto final, que seria a redução do grupo amido. No entanto, o composto **47** foi obtido em pequena quantidade ao final do trabalho, não restando tempo hábil para a execução da última etapa proposta. Esse composto, no entanto, também seria um análogo interessante

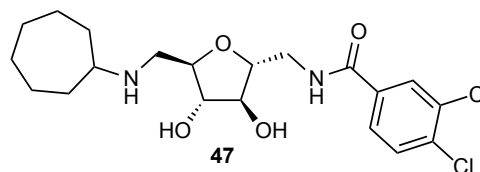
para os testes biológicos, uma vez que uma das substâncias sintetizadas por Nowicki e colaboradores (2008), o composto **55** (Figura 4.16), possui uma analogia com **47**, havendo uma troca na posição da carbonila.

Figura 4.16 – Comparação entre o derivado 47 e um composto análogo do estudo de Nowicki e colaboradores (2008)

Substância avaliada por Nowicki e colaboradores (2008)

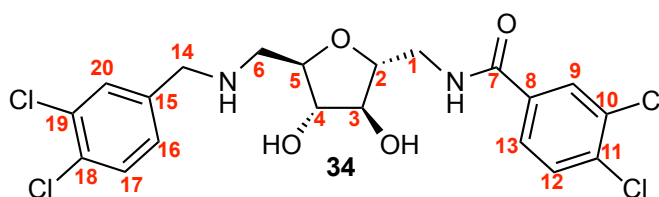


Análogo sintetizado



O derivado **55** não foi avaliado em ensaios biológicos com *T. brucei* assim como os *hits* considerados no planejamento inicial desse trabalho, mas foi utilizado em ensaios enzimáticos com a fosfofrutoquinase desse parasito, apresentando uma CI₅₀ no valor de 49 μM. Dessa forma, o composto **47** também apresenta potencial atividade inibitória da enzima e consequentemente, potencial atividade tripanocida.

4.2.9 Obtenção de 2,5-anidro-6-[(3,4-diclorobenzil)amino]-1-[(3,4-diclorobenzil)amino]-1,6-didesoxi-D-manitol (34)

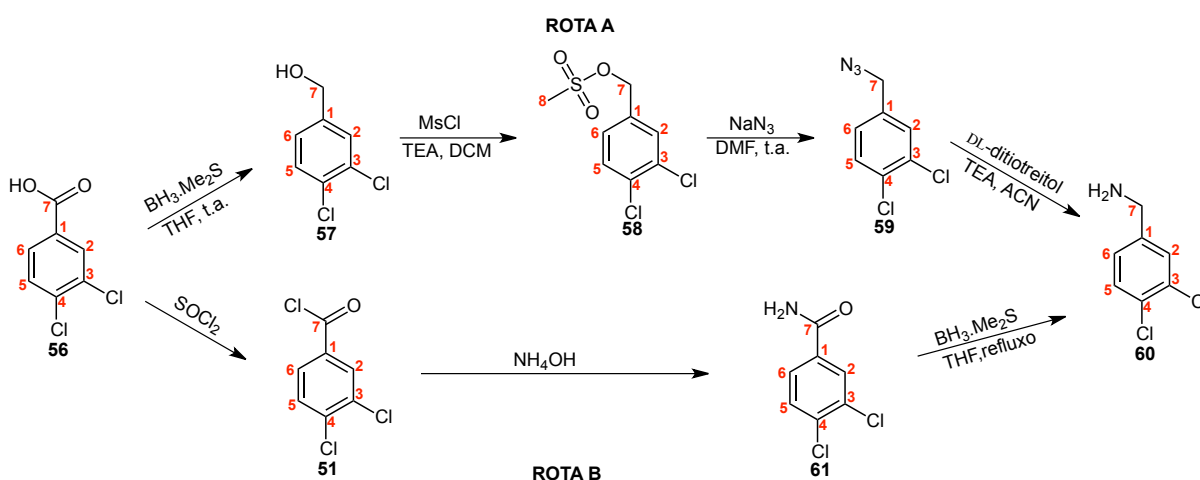


De forma similar ao composto **47** descrito anteriormente, planejou-se a obtenção de **34** pela reação do derivado tosilado **46** por uma reação de deslocamento direto com 3,4-diclorobenzilamina. Essa amina, apesar de ser disponível comercialmente, foi sintetizada nesse trabalho a partir do ácido 3,4-diclorobenzoico, que era um reagente disponível em maior quantidade no laboratório. Essa síntese será abordada nos itens a seguir.

4.2.9.1 Síntese de 3,4-diclorobenzilamina (60)

Para a síntese da 3,4-diclorobenzilamina, foram avaliadas concomitantemente duas rotas de síntese: uma a partir da redução do ácido carboxílico a álcool, mesilação, deslocamento com azida de sódio e redução (*rota A*) e outra, mais curta, a partir da formação do cloreto de ácido e amida seguida de redução (*rota B*) (**Figura 4.17**).

Figura 4.17 – Rotas de síntese avaliadas para a obtenção de 3,4-diclorobenzilamina

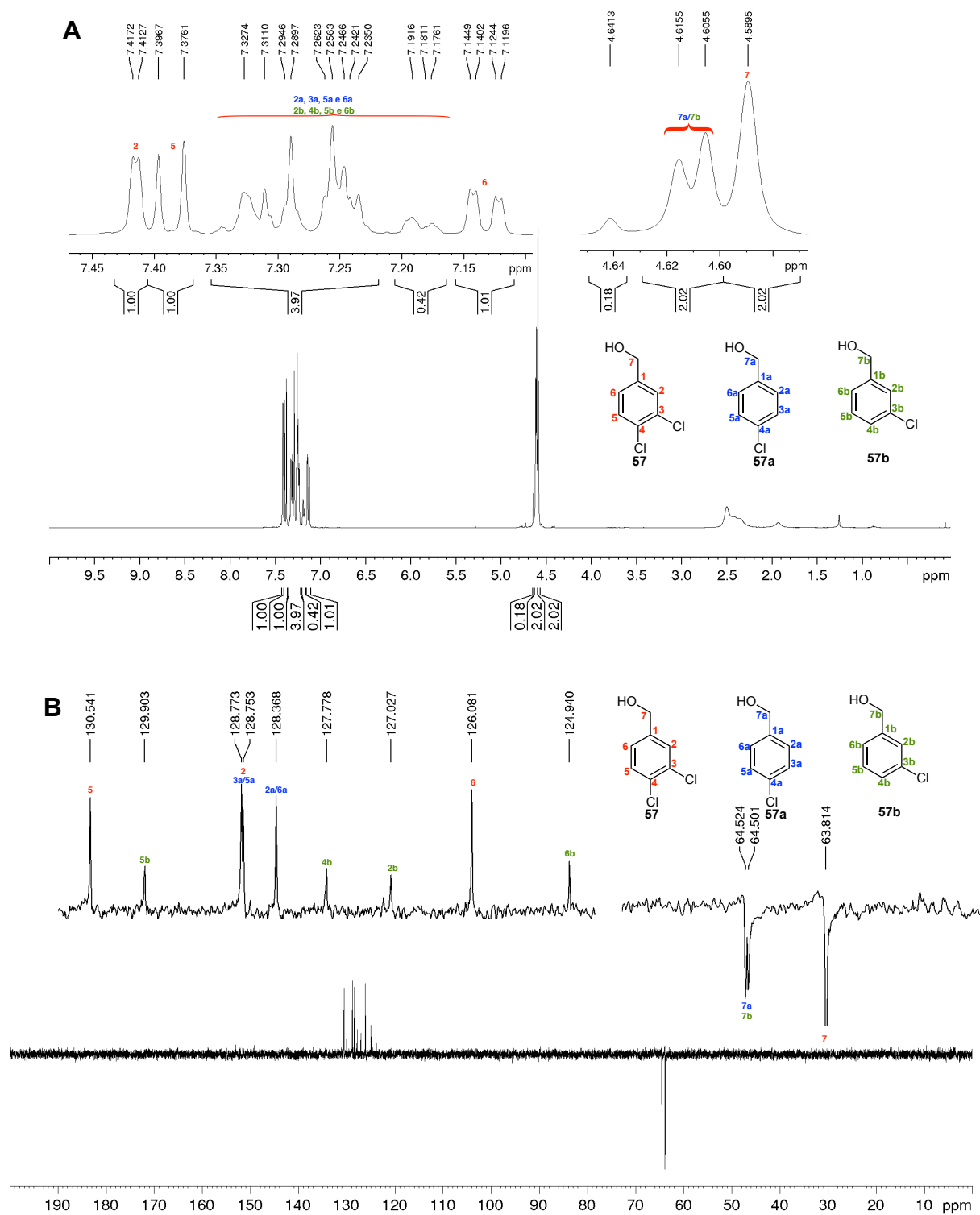


4.2.9.1.1 Rota A

A primeira etapa envolvida nessa rota foi a de redução do ácido 3,4-diclorobenzoico (**56**). Inicialmente, o reagente avaliado para essa reação foi o hidreto de lítio e alumínio, na proporção de 2 equivalentes por equivalente de ácido, em THF e sob refluxo por 20 horas. No entanto, na avaliação dos espectros de RMN do bruto da reação após elaboração, observou-se a ocorrência de hidrogenólise parcial dos cloreto aromáticos, que levou a uma mistura de produtos. Conforme é mostrado na **Figura 4.18**, a análise do espectro de RMN de ^1H evidencia a presença de sinais de hidrogênios aromáticos além dos esperados para **57**. Tais sinais encontram-se sobrepostos e sem multiplicidade bem definida, o que dificulta a atribuição dos mesmos. Além disso, são observados mais sinais (entre 4,60 e 4,64 ppm) do que o único simpleto esperado para os hidrogênios metilênicos vizinhos à hidroxila alcoólica. A análise do subespectro DEPT-135, no entanto, permite sugerir a presença dos dois produtos de hidrogenólise **57a** e **57b** além do produto desejado, pelo deslocamento químico dos

carbonos hidrogenados aromáticos, segundo previsão feita com o *software* ChemDraw, além da presença de três sinais de carbono metilênico diferentes.

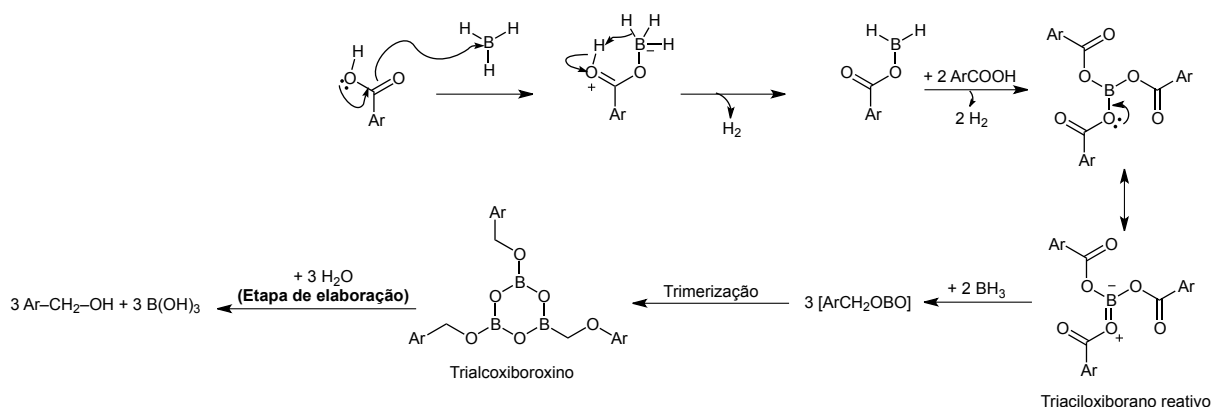
Figura 4.18 – Espectro de RMN de ^1H (A) e subspectro DEPT-135 (B) da mistura de 57 e seus produtos de hidrogenólise parcial 57a e 57b (CDCl_3 , 400 MHz)



Diante disso, foram avaliadas condições mais brandas, para que a reação de hidrogenólise fosse evitada. Ao se utilizar menor quantidade de hidreto de lítio e alumínio (1,2 eq.) pelo mesmo tempo (20 horas), ainda sob refluxo, conforme procedimento descrito (ERICKSON; MERRIFIELD, 1973), o álcool **57** foi obtido sem os subprodutos de hidrogenólise, com um rendimento de 63%.

Paralelamente, a utilização de borano complexado a dimetilsulfeto foi também avaliada para a redução, seguindo procedimento de DiLauro e colaboradores (2015). Com 1,3 equivalentes desse reagente, o ácido foi reduzido, à temperatura ambiente e em 20 horas de reação, com 86% de rendimento, sem a obtenção de subprodutos de hidrogenólise. Diante desse resultado, o borano mostrou-se um reagente superior ao hidreto de lítio e alumínio para a redução desejada. Também foi esse resultado que justificou a escolha do borano para a redução da amida **35** descrita no item 4.1.8. Uma proposta da sequência de etapas envolvidas na redução do ácido carboxílico pelo borano é mostrada na **Figura 4.19**. Na reação ocorre, com evolução de hidrogênio, a rápida formação de um íon triaciloxiborano, que atua como um éster ativado e aumenta a reatividade da carbonila para um ataque do hidreto de outra molécula de borano. Após a redução da carbonila, verifica-se, por mecanismos não bem conhecidos, a formação de um trímero trialcoxiboroxino, que é desfeito na elaboração da reação mediante a adição de ácido em meio aquoso, com a liberação do álcool (BROWN; KRISHNAMURTHY, 1969). A diferença que explica a grande utilidade do borano como agente redutor de ácidos carboxílicos é o seu caráter eletrofílico, ao contrário do hidreto de lítio e alumínio (CLAYDEN *et al.*, 2012).

Figura 4.19 – Sequência de etapas para a redução do ácido 3,4-diclorobenzoico com BMS



Fonte: (BROWN; KRISHNAMURTHY, 1969) modificado.

A formação do produto pode ser inferida pela espectrometria no IV (**Figura A.78**, página 235), devido a ausência da banda de estiramento carbonila de ácido carboxílico aromático em 1682 cm^{-1} e da banda difusa de estiramento O–H entre 3400 e 2400 cm^{-1} . No espectro do produto, observa-se a banda do estiramento O–H em 3316 cm^{-1} . Além disso, no espectro de RMN de ^1H (**Figura A.79**, página 236), observa-se um simpleto em 4,60 ppm referente aos hidrogênios metilênicos, e um simpleto em 2,35 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila. No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura A.80**, página 237), destaca-se o carbono metilênico em 63,9 ppm.

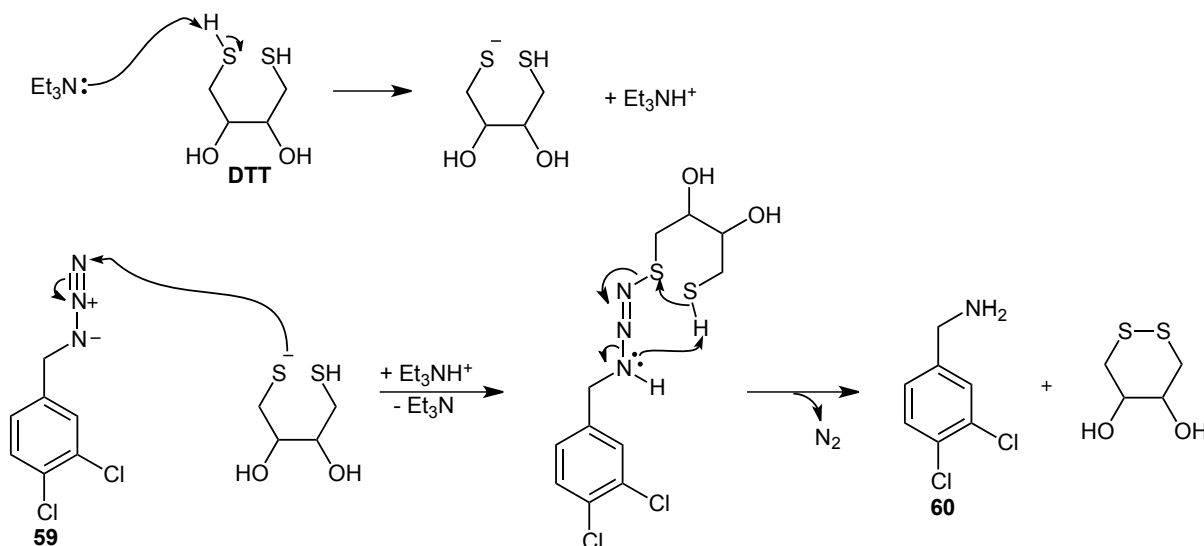
Após a obtenção do álcool 3,4-diclorobezílico (**57**) a rota foi continuada com a mesilação, já discutida anteriormente, utilizando-se trietilamina como base e diclorometano como solvente, com 81% de rendimento. A análise do espectro no IV do *O*-mesilato **58** (**Figura A.81**, página 238) permite avaliar a formação do produto pelo desaparecimento do estiramento O–H de álcool em 3316 cm^{-1} e pelo aparecimento das bandas de estiramento S=O de sulfonato em 1349 e 1169 cm^{-1} . Além disso, no espectro de RMN de ^1H (**Figura A.82**, página 239), H-7 é observado mais desblindado em relação ao álcool em 5,18 ppm, além do sinal de hidrogênio metílico do sulfonato em 3,01 ppm.

O mesilato **58** foi, então, submetido a reação de $\text{S}_{\text{N}}2$ com azida de sódio em DMF à temperatura ambiente, com 84% de rendimento. A formação do produto **59** foi evidenciada pela observação no espectro no IV (**Figura A.84**, página 241) da banda de estiramento assimétrico de grupo azido em 2095 cm^{-1} , além dos sinais referentes a H-7 e C-7 que encontram-se mais blindados em relação ao mesilato em 4,31 e 53,6 ppm, respectivamente, nos espectros de RMN de ^1H (**Figura A.85**, página 242) e de ^{13}C (**Figura A.86**, página 243).

Por fim, a azida **59** foi reduzida à amina correspondente **60** utilizando-se DL-ditiotreitol (DTT) como agente redutor. O uso de tióis na redução de azidas orgânicas é uma alternativa interessante para a promoção dessa reação devido às condições brandas na quais acontece, além de possuir alta seletividade, podendo ser realizada na presença de grupos que seriam reduzidos na condição comum de hidrogenação catalítica, como grupos nitro (STAROS *et al.*, 1978). Devido à presença de haletos de arila na molécula em questão, o uso dessa técnica foi considerado. O uso de ditióis, como o DTT, e a presença de uma base, como trietilamina, no meio de reação proporciona uma maior velocidade de reação quando comparado com monotióis (CARTWRIGHT; HUTCHINSON; ARMSTRONG, 1976). Uma proposta de

mecanismo para a reação é apresentada na **Figura 4.20** (NAIK; IRWIN; GRIFFIN, 1993). Inicialmente, propõe-se uma reação ácido base entre a trietilamina (TEA) e o DTT, seguida de um ataque do íon tiolato formado ao grupo azido. Após ciclização e liberação de gás nitrogênio, obtêm-se a amina e o derivado dissulfeto do tiol após oxidação.

Figura 4.20 – Mecanismo para reação de redução da azida **59** com DTT/TEA



Fonte: (NAIK *et al.*, 1993).

A amina **60** foi obtida pela reação descrita, conduzida em acetonitrila e utilizando-se 4 equivalentes de DTT e 4 equivalentes de TEA, com 90% de rendimento. Uma grande vantagem da técnica utilizada é a remoção do subproduto derivado do DTT por extração com água. O consumo do material de partida foi facilmente visualizado pela análise do espectro no IV (**Figura A.90**, página 247), no qual não se encontrava a banda de azida em 2095 cm⁻¹, além da presença das bandas em 3365 e 3288 cm⁻¹, características de estiramento N–H de amina primária. Nos espectros de RMN de ¹H (**Figura A.91**, página 248) e de ¹³C (**Figura A.92**, página 249), observa-se que H-7 e C-7 encontram-se mais blindados em relação aos átomos da azida de partida, em 3,84 e 45,4 ppm.

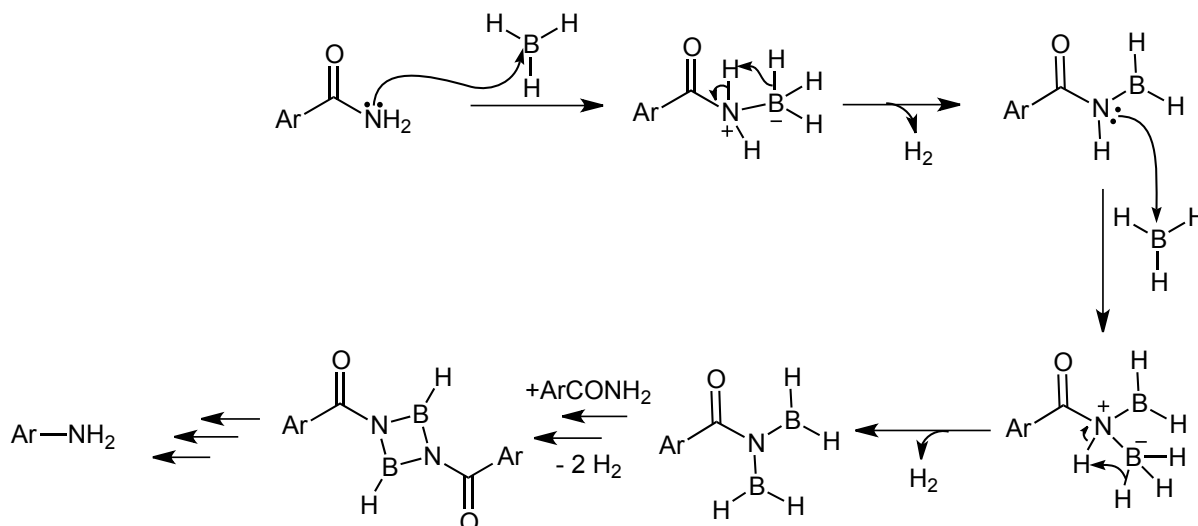
A síntese de 3,4-diclorobenzilamina pela rota A descrita foi eficiente e apresentou um rendimento global de 53%, em quatro etapas.

4.2.9.1.2 Rota B

Além da rota A descrita anteriormente, uma outra alternativa mais curta foi investigada para a obtenção de **60**. Utilizando-se o cloreto de 3,4-diclorobenzoíla (**51**), cuja preparação foi discutida no item 4.1.6, obteve-se a 3,4-diclorobenzamida (**61**) por reação com hidróxido de amônio a 0 °C durante uma hora. Após recristalização em clorofórmio, **61** foi obtida com 77% de rendimento. A formação da amida primária pode ser visualizada no espectro no IV (**Figura A.87**, página 244) pelas bandas de estiramento N–H em 3353 e 3161 cm^{-1} , além da banda intensa de estiramento de carbonila de amida em 1655 cm^{-1} , próxima à banda também intensa de deformação angular N–H de amida primária. No espectro de RMN de ^1H de **61** (**Figura A.88**, página 245) são observados, além dos sinais dos hidrogênios aromáticos característicos, dois simpletos largos distintos referentes aos hidrogênios ligados ao nitrogênio da amida (em 8,15 e 7,62 ppm). Isso ocorre devido à restrição conformacional provocada pela ressonância do par de elétrons do nitrogênio com a carbonila, o que faz com que os hidrogênios não sejam magneticamente equivalentes e sejam detectados com deslocamentos químicos diferentes (PAVIA *et al.*, 2015).

Obtida a amida, procedeu-se com uma reação de redução utilizando-se novamente o borano complexado a sulfeto de dimetila. Como já discutido no item 4.1.8, o borano é um reagente adequado para a redução de amidas, sejam primárias, secundárias ou terciárias. Em amidas primárias, no entanto, verifica-se uma etapa inicial de consumo de dois equivalentes de hidreto, uma vez que há dois hidrogênios disponíveis para a reação, liberando-se dois equivalentes de hidrogênio molecular no processo (**Figura 4.21**). Diversos intermediários cíclicos como o mostrado na **Figura 4.21** são propostos como parte do mecanismo da reação (ALCÂNTARA *et al.*, 2002). As outras etapas de redução são análogas às mostradas para a redução da amida secundária na **Figura 4.11** (pág. 58). Como as amidas primárias possuem essa etapa extra de consumo de hidreto inicialmente, sugere-se o uso de sete equivalentes de hidreto por equivalente da amida (LANE, 1975a).

Figura 4.21 – Proposta de mecanismo para as etapas iniciais de redução de uma amida primária por borano

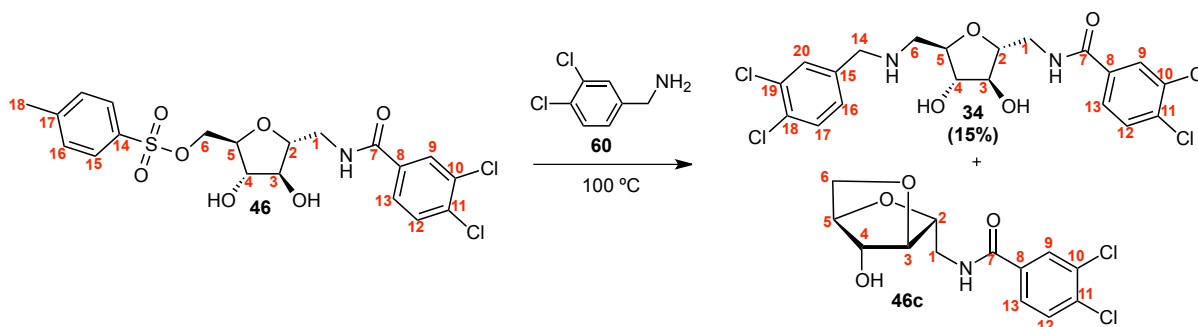


Fonte: (ALCÂNTARA *et al.*, 2002).

A amida foi reduzida com sucesso, pela reação com 3,6 equivalentes de BMS em THF sob refluxo, durante 6 horas. A formação do produto foi facilmente verificada espectrometricamente pelas características já descritas na Rota A.

Dessa forma, a 3,4-diclorobenzilamina foi também sintetizada com sucesso na Rota B, mais curta (3 etapas) e com rendimento global de 54%, apenas 1% superior ao rendimento global obtido na Rota A.

4.2.9.2 Obtenção do derivado 34 por deslocamento direto de tosilato com 3,4-diclorobenzilamina



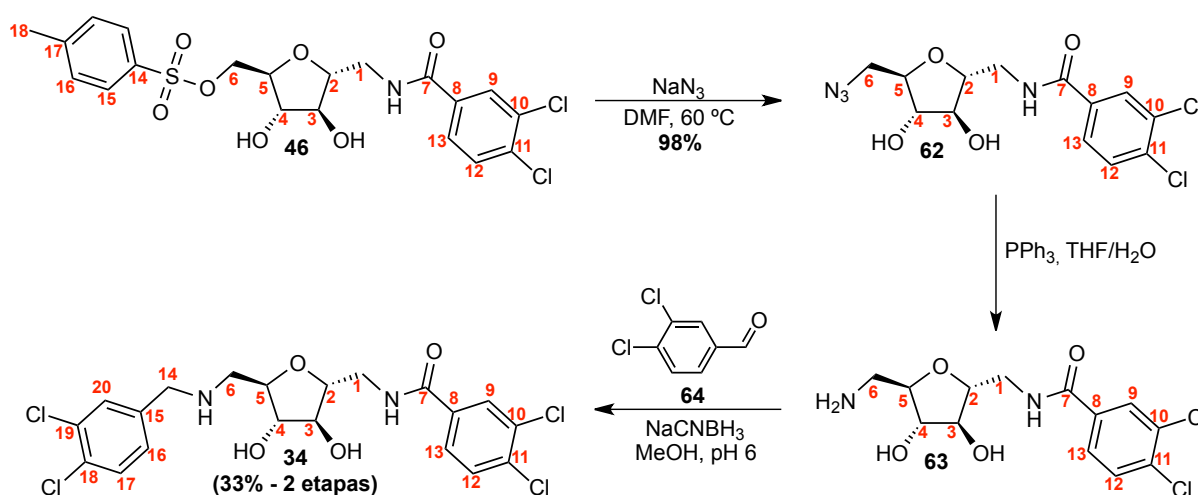
Diante da obtenção do derivado **47** com sucesso por meio de deslocamento direto com ciclo-heptilamina, procedeu-se com a reação análoga, utilizando-se a 3,4-diclorobenzilamina sintetizada, em grande excesso (10 equivalentes), a 100 °C. Após 13 horas de reação, o consumo do material foi detectado por CCD e o material bruto diretamente submetido a purificação por CCS. Diferentemente da ciclo-heptilamina, a 3,4-diclorobenzilamina não pode ser removida por fluxo de ar comprimido em decorrência de seu ponto de ebulição mais elevado. A proximidade no fator de retenção do produto desejado e da 3,4-diclobenzilamina em excesso, aliada à pequena escala de material de partida utilizado na reação, dificultou consideravelmente a purificação da mistura, e somente 4 mg do produto puro foram obtidos (15% de rendimento), caracterizado por IV e RMN de ^1H . A formação do produto 3,6-anidro **46c** também foi verificada nessa reação por análise em CCD, porém o mesmo não foi isolado.

Alternativamente, outra rota de síntese foi avaliada para se chegar ao mesmo produto, e, nesse caminho alternativo, o produto foi obtido com melhor rendimento. A caracterização de **34** será discutida posteriormente.

4.2.9.3 Obtenção do derivado **34** por aminação redutiva com 3,4-diclorobenzaldeído

Outra rota avaliada para se chegar ao derivado **34** foi a de aminação redutiva, por meio do derivado amino **63**, obtido a partir do tosilado **46** via azida **62**, com o aldeído 3,4-diclorobenzóico, a ser obtido a partir do ácido 3,4-diclorobenzoico disponível, conforme mostrado na **Figura 4.22**.

Figura 4.22 – Esquema de síntese para a obtenção de **34** via aminação redutiva

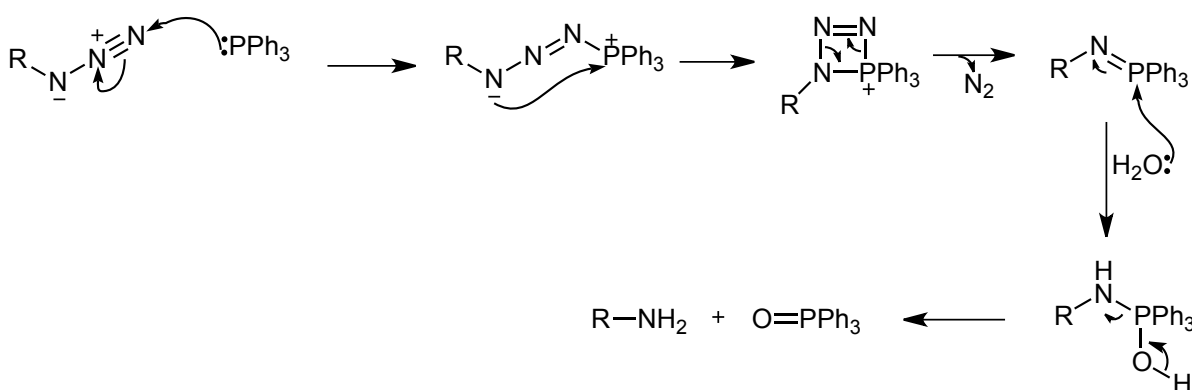


4.1.9.3.1 Obtenção dos derivados **62** e **63**

Inicialmente, o tosilato **46** foi submetido a reação de substituição com azida de sódio em DMF a 60 °C durante 11 horas, assim como já descrito para outros compostos nesse trabalho. O produto isolado **62** após extração foi caracterizado por espectrometria no IV (**Figura A.94**, página 251) e RMN de ^1H (**Figura A.95**, página 252) e de ^{13}C (**Figura A.96**, página 253), e apresentava-se tecnicamente puro, o suficiente para prosseguir na síntese. O rendimento bruto para essa etapa foi de 98%.

Para a redução da azida sintetizada, recorreu-se a outra técnica de redução de azidas orgânicas, a reação de Staudiger. Os métodos utilizados anteriormente não eram viáveis para esse produto, uma vez que com a hidrogenação catalítica haveria o risco de hidrogenólise dos cloretos de arila, e a purificação do material oriundo da reação com ditiotreitol seria dificultada pela alta polaridade do produto, que poderia ser removido na etapa de lavagem com água. Na reação de Staudiger, utiliza-se trifenilfosfina, que reage com azidas orgânicas para a formação de um iminofosforano, com liberação de nitrogênio molecular, seguido de reação com água para hidrólise e passando pela formação de um intermediário anelar de quatro membros, como mostrado na **Figura 4.23** (LIU; EDGAR, 2015).

Figura 4.23 – Mecanismo para a redução de azidas orgânicas com trifenilfosfina

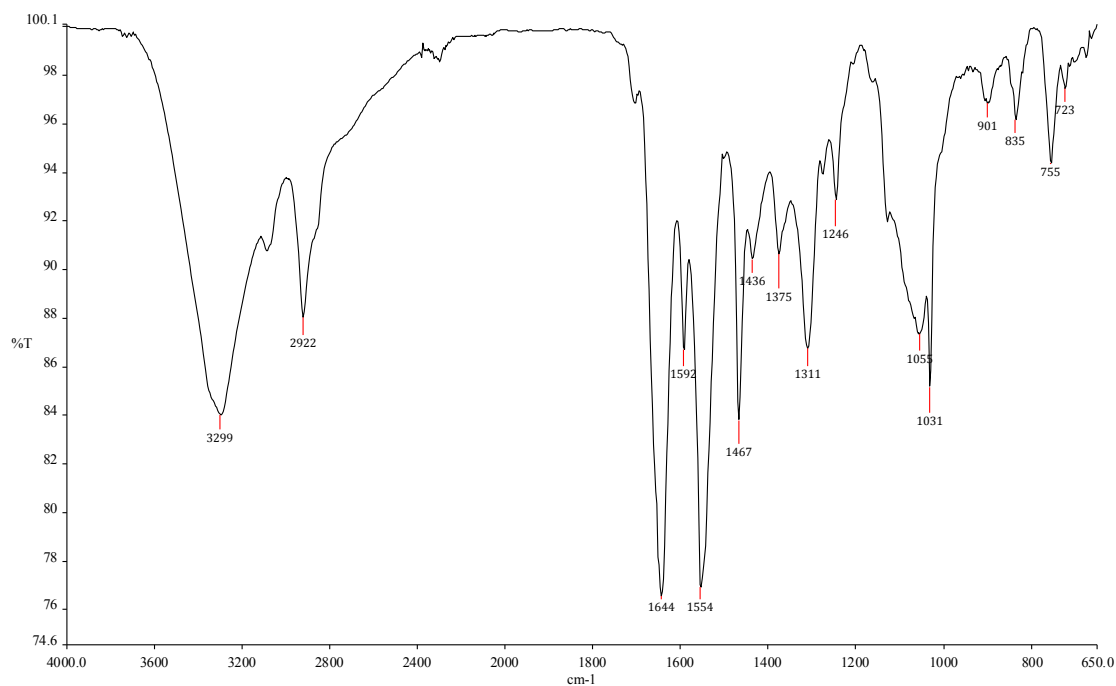


Fonte: (LIU; EDGAR, 2015).

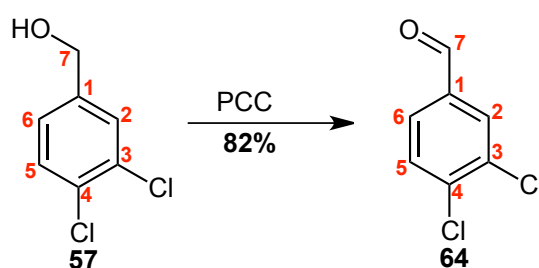
A redução foi realizada em THF utilizando-se 1,1 equivalentes de trifenilfosfina com adição de 11 equivalentes de água, já no início da reação. Após 20 horas, o consumo do material de partida e a formação da amina **63** (ninidrina-positivo) foram detectados por CCD. Na

elaboração, procedeu-se com uma marcha química para manter o produto desejado na fase aquosa e remover o subproduto (óxido de trifenilfosfina) na fase orgânica por extração líquido-líquido. Para tal, acidificou-se o meio até pH 1, para manter a amina na forma protonada e garantir que o produto não se particionasse significativamente para a fase orgânica. Lavou-se exaustivamente com acetato de etila e em seguida, neutralizou-se a fase aquosa e removeu-se o solvente sob fluxo de ar comprimido. A análise desse material bruto por espectrometria no IV (**Figura 4.24**) indicou a formação do produto, uma vez que a banda de estiramento $-N_3$ em 2099 cm^{-1} não era observada. Esse produto não foi purificado e o material bruto foi utilizado diretamente na próxima etapa.

Figura 4.24 – Espectro no IV do material bruto de reação de obtenção da amina **63**

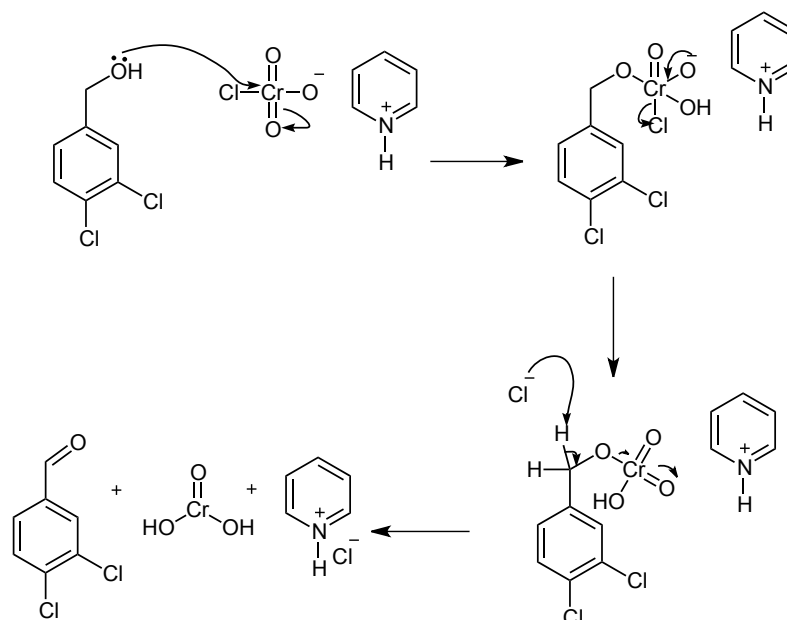


4.1.9.3.2 Obtenção de 3,4-diclorobenzaldeído (**64**)



Com o derivado amino **63** preparado, objetivou-se a obtenção do 3,4-diclorobenzaldeído para utilização na etapa de aminação redutiva. Aldeídos podem ser obtidos por oxidação parcial dos respectivos álcoois, sendo que o álcool 3,4-diclorobenzílico já havia sido preparado, conforme discutido no item 4.2.8.1. Um reagente classicamente utilizado para esse tipo de oxidação é o clorocromato de piridínio (PCC), preparado a partir de óxido crômico, ácido clorídrico e piridina. O mecanismo para a oxidação do álcool 3,4-diclorobenzílico pode ser observado na **Figura 4.25**. O ataque da hidroxila alcoólica leva à formação de íon cromato e, em seguida, há a liberação de um íon cloreto. Este, então, abstrai um próton benzílico, promovendo a formação da carbonila do aldeído e liberando ácido crômico.

Figura 4.25 – Mecanismo para a oxidação do álcool 3,4-diclorobenzoico a aldeído utilizando-se PCC



Fonte: (CLAYDEN *et al.*, 2012) modificado.

Salehi e colaboradores (2001) desenvolveram um método de oxidação de diversos substratos utilizando-se PCC, porém sem a adição de solventes, com rendimentos usualmente superiores a 80%. A técnica foi então utilizada para o álcool 3,4-diclorobenzílico, misturando-se brevemente o mesmo a 1,1 equivalentes de PCC em uma cápsula de porcelana, com o auxílio de um bastão de vidro. A mistura escura foi mantida em repouso por 40 minutos, quando o consumo do material de partida foi verificado por CCD. Adicionou-se então ácido clorídrico 6 mol L⁻¹ e extraiu-se com acetato de etila. O material obtido, no entanto, apresentava coloração verde intensa, devido à presença de cromo(III). Para a remoção desse metal, a mistura foi purificada em uma pequena coluna de Florisil[®], que é um silicato de magnésio sintético

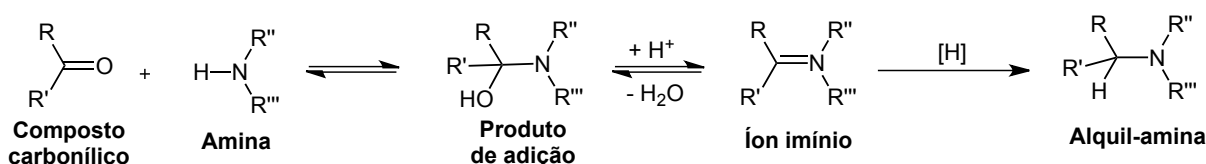
comumente utilizado para a remoção de metais em solução pelo processo de adsorção (GABOR *et al.*, 2015). Após esse procedimento, o produto puro foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 82%.

No espectro no IV de **64** (**Figura A.96**, página 253), são observadas bandas características de aldeído em 2828 e 2797 cm^{-1} , referentes ao estiramento C(O)–H, e em 1697 cm^{-1} , referentes à carbonila. Não são observadas bandas de estiramento O–H, nem de álcool nem de ácido carboxílico, já sugerindo que a oxidação foi completa e que, de fato, levou ao aldeído. No espectro de RMN de ^1H (**Figura A.97**, página 254) também se confirma a formação do produto desejado pela presença de um simpleto em 9,95 ppm, característico de aldeído, além dos sinais aromáticos usuais. No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura A.98**, página 255), confirma-se novamente a formação do aldeído pelo sinal de carbono em 189,7 ppm, correspondente à carbonila dessa função orgânica.

4.1.9.3.3 Obtenção de **34** via aminação redutiva

Com a amina **64** e o 3,4-diclorobenzaldeído sintetizados, procedeu-se com a etapa final de síntese da amina secundária **34**. A aminação redutiva é um dos métodos mais úteis e versáteis para a preparação de aminas, no qual uma mistura de um aldeído ou uma cetona com amônia ou amina primária ou secundária é tratada com um agente redutor *one pot* para a obtenção de uma amina *N*-alquilada correspondente. A reação ocorre com a formação inicial de um produto de adição (aminol), que passa por desidratação em condições adequadas para, quando se utiliza uma amina primária, dar origem a uma imina. A imina, quando protonada, sofre redução e gera a amina *N*-substituída correspondente (**Figura 4.26**). As etapas que levam à formação do íon imínio ocorrem sob controle de equilíbrio e, dessa forma, são afetadas por fatores como pH, temperatura, concentração e presença de água (RAMA *et al.*, 2008).

Figura 4.26 – Etapas envolvidas na obtenção de alquil-aminas por aminação redutiva



Fonte: (RAMA *et al.*, 2008) modificado.

Diversos reagentes podem ser utilizados na etapa de redução, como catalisadores heterogêneos e compostos de boro, como boridreto de sódio, triacetoxiboridreto de sódio e cianoboridreto de sódio. Este possui uso extenso em aminação redutiva devido à sua elevada estabilidade, solubilidade em solventes comumente utilizados e seletividade diferente em faixas distintas de pH (RAMA *et al.*, 2008). A presença do grupo ciano faz com que esse reagente seja mais suave e possua maior seletividade quando comparado com o boridreto de sódio. A redução seletiva na aminação redutiva com o uso de NaCNBH₃ é baseada na maior reatividade do íon imínio em relação ao composto carbonílico de origem, mantendo-se o pH na faixa de 6 a 8 (LANE, 1975b).

A reação em questão foi executada em metanol, adicionando-se inicialmente o aldeído e a amina para a formação da imina, seguida da adição de cianoboridreto de sódio. A reação foi mantida à temperatura ambiente, em pH 6, durante 20 horas. Após esse período, verificou-se por CCD o consumo do aldeído e a presença de três manchas reveladas em ninidrina: uma consideravelmente menos intensa na base, correspondente à amina de partida; uma intermediária, consideravelmente mais intensa, correspondente ao produto desejado e uma mancha superior, também pouco intensa, porém mais intensa que a do material de partida. Esta mancha foi atribuída a um possível produto de *N*-bissalquilação. Diante dessa situação, optou-se por interromper a reação ainda sem o consumo total da amina de partida. Por CCD também se verificou a formação do álcool 3,4-diclorobenzílico como subproduto, decorrente da redução direta do aldeído.

O material obtido após elaboração foi purificado por CCS e somente o produto **34** desejado foi isolado, em 14 mg, correspondentes a 33% de rendimento. No espectro no IV de **34** (**Figura A.99**, página 256), são observadas bandas mais intensas na região de estiramento C=C de aromáticos em 1592 e 1466 cm⁻¹ e também em 1030 cm⁻¹, referentes ao estiramento C-Cl de cloreto de arila, sugerindo a incorporação de mais um anel aromático na estrutura.

A caracterização definitiva da estrutura de **34** foi feita pela análise dos espectros de RMN. No espectro de RMN de ¹H (**Figura A.100**, página 257), na região de aromáticos, são observados sinais dos 6 hidrogênios aromáticos esperados, além do sinal referente ao NH de amida, que é observado nessa região para esses compostos. Os sinais de hidrogênios aromáticos, não observados nos produtos anteriores, encontram-se em valores menores de deslocamento químico, conforme esperado, devido à ausência de grupo carbonila ligado ao anel aromático

da porção amina da molécula. Os sistemas de acoplamento do anel 1,3,4-trissubstituído são observados assim como nos compostos já descritos. O sinal referente aos hidrogênios metilênicos benzílicos (H-14) são observados em um multipeto entre 3,51 e 3,85 ppm, sobrepostos aos sinais de 6 outros hidrogênios (H-1a, H-1b, 2 x OH, NH de amina). A atribuição desse sinal de H-14 foi feita com base na correlação com o carbono metilênico observado em 53,0 ppm no mapa de contornos HSQC (**Figura A.103**, página 260). Os demais sinais foram atribuídos pelas correlações observadas no mapa de contornos COSY (**Figura A.102**, página 259). No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura A.101**, página 258), observa-se o sinal de carbono da carbonila em 166,3 ppm, além de doze sinais de carbono na região de aromáticos, entre 126,4 e 139,1 ppm, sendo seis deles ligados a hidrogênio. Dessa forma, confirma-se mais uma vez a funcionalização adequada de C-6 na reação. Os sinais de carbono restantes referentes ao carboidrato encontram-se conforme esperado, sendo o deslocamento químico de C-6 observado em 50,8 ppm, valor um pouco superior ao observado para esse mesmo carbono no composto **47** derivado da ciclo-heptilamina (48,9 ppm).

Dessa forma, confirma-se a obtenção do produto final inédito **34** planejado.

4.2.10 Dados comparativos referentes à caracterização dos compostos aromáticos 57-61 e 64

Nas **Tabelas 4.3** e **4.4** encontram-se os dados de caracterização referentes aos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos aromáticos derivados do ácido 3,4-diclorobenzoico sintetizados nesse trabalho e já discutidos nas seções anteriores.

Tabela 4.3 - Dados comparativos referentes à caracterização por RMN de ¹H dos compostos aromáticos derivados do ácido 3,4-diclorobenzoico sintetizados

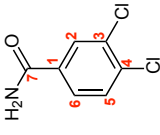
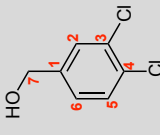
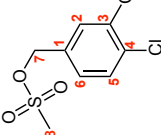
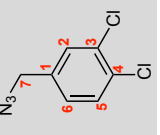
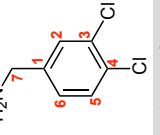
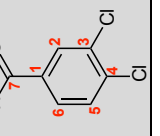
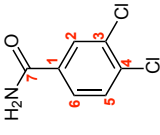
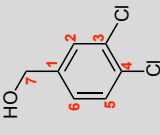
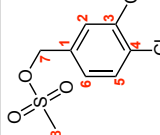
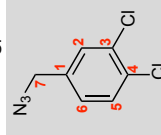
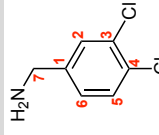
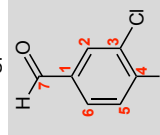
#	Composto Estrutura	Dados de ¹ H												Solvente
		H-2		H-5		H-6		H-7		H-6		H-7		
		δ/ppm	J/Hz	Mult.	δ/ppm	J/Hz	Mult.	δ/ppm	J/Hz	Mult.	δ/ppm	J/Hz	Mult.	
61		8,09	1,7	d	7,70	8,3	d	7,84	8,3	dd	-	-	-	DMSO- _d ₆
57		7,41	1,8	d	7,39	8,2	d	7,14	8,2	dd	4,60	-	s	CDCl ₃
58		7,44 – 7,56	-	m	7,44 – 7,56	-	m	7,25	8,1	dd	5,18	-	s	CDCl ₃
59		7,33 – 7,53	-	m	7,33 – 7,53	-	m	7,14	8,2	dd	4,31	-	s	CDCl ₃
60		7,43	1,8	d	7,39	8,2	d	7,14	1,8	dd	3,84	-	s	CDCl ₃
64		7,94	1,8	d	7,62	8,2	d	7,71	8,2	dd	9,95	-	s	CDCl ₃

Tabela 4.4 – Dados comparativos referentes à caracterização por RMN de ¹³C dos compostos aromáticos derivados do ácido 3,4-diclorobenzoico sintetizados

#	Composto Estrutura	Dados de ¹³ C							Solvente
		C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	
		δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	
61		134,1	129,5	131,2	134,7	130,6	127,7	165,6	DMSO- <i>d</i> ₆
57		141,1	128,8	131,5 – 132,7	131,5 – 132,7	130,6	126,1	63,9	CDCl ₃
58		132,2 – 133,8	130,6	132,2 – 133,8	132,2 – 133,8	131,0	127,9	69,4	CDCl ₃
59		135,8	130,0	132,5 – 133,0	132,5 – 133,0	130,9	127,3	53,6	CDCl ₃
60		143,5	129,2	130,7 – 132,6	130,7 – 132,6	130,5	126,6	45,4	CDCl ₃
64		135,9	131,3 – 131,4	134,1	139,2	131,3 – 131,4	128,5	189,7	CDCl ₃

4.2.11 Dados comparativos referentes à caracterização dos compostos assimétricos 34, 42-47, 52a, 53 e 62

Nas **Tabelas 4.5 e 4.6** encontram-se os dados de caracterização referentes aos espectros de RMN de ^1H (H-1 a H-6) e de ^{13}C (C-1 a C-6) dos compostos assimétricos derivados do 2,5-anidro-D-manitol sintetizados nesse trabalho e já discutidos nas seções anteriores.

Tabela 4.5 - Dados comparativos referentes à caracterização por RMN de ¹H dos compostos assimétricos derivados do 2,5-AM sintetizados no trabalho (H1-H4)

#	Composto	Dados de ¹ H												Solvente								
		Estrutura			H-1a			H-1b			H-2				H-3			H-4				
		δ/ppm	J/Hz	Mult.	δ/ppm	J/Hz	Mult.	δ/ppm	J/Hz	Mult.	δ/ppm	J/Hz	Mult.		δ/ppm	J/Hz	Mult.	δ/ppm	J/Hz	Mult.		
17		3,78	12,5	dd	3,68	12,5	dd	3,84-3,96	-	-	4,00-4,11	-	-	4,00-4,11	-	-	4,00-4,11	-	-	m	m	D ₂ O
42		4,04-4,24	-	m	4,04-4,24	-	m	3,85-4,02	-	-	3,85-4,02	-	-	3,85-4,02	-	-	3,85-4,02	-	-	m	m	MeOH- <i>d</i> ₄
53		4,28-4,44	-	m	4,28-4,44	-	m	3,95-4,21	-	-	3,95-4,21	-	-	3,95-4,21	-	-	3,95-4,21	-	-	m	m	Acetona- <i>d</i> ₆
52a		3,18-3,49	-	m	3,18-3,49	-	m	4,07-4,49	-	-	5,03-5,35	-	-	5,03-5,35	-	-	5,03-5,35	-	-	m	m	CDCl ₃
43		3,50	13,0	dd	3,35	13,0	dd	3,89-3,94	-	-	3,96	-	-	4,01	-	-	4,01	-	-	m	ta	MeOH- <i>d</i> ₄
44		2,68-2,93	-	m	2,68-2,93	-	m	3,58-4,07	-	-	3,58-4,07	-	-	3,58-4,07	-	-	3,58-4,07	-	-	m	m	D ₂ O
45		3,60-3,68	-	m	3,56	13,9	dd	3,95-4,03	-	-	3,93	-	-	3,95-4,03	-	-	3,95-4,03	-	-	m	m	MeOH- <i>d</i> ₄
46		3,50-3,74	-	m	3,50-3,74	-	m	3,94-4,00	-	-	4,02	-	-	4,12-4,22	-	-	4,12-4,22	-	-	m	ta	CDCl ₃
62		3,59-3,78	-	m	3,59-3,78	-	m	3,90-4,21	-	-	4,21	-	-	3,90-4,21	-	-	3,90-4,21	-	-	m	m	CDCl ₃
46c		3,75-3,84	-	m	3,62-3,72	-	m	4,23	8,0	6,2	4,15	2,2	2,2	4,39	2,2	2,2	4,39	2,2	2,2	dd	d	CDCl ₃
47		3,71	14,1	td	3,57	14,1	td	4,12-4,41	-	-	3,99	-	-	4,08	-	-	4,08	-	-	m	sa	CDCl ₃
34		3,51-3,85	-	m	3,51-3,85	-	m	4,07-4,17	-	-	3,94-3,99	-	-	4,01-4,06	-	-	4,01-4,06	-	-	m	m	CDCl ₃

Tabela 4.6 - Dados comparativos referentes à caracterização por RMN dos compostos assimétricos derivados do 2,5-AM sintetizados (H5-H6b e C1-C6)

#	Composto	Dados de ¹ H										Dados de ¹³ C						Solvente
		Estrutura		H-5		H-6a		H-6b		C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6			
		δ/ppm	Mult.	J/Hz	Mult.	δ/ppm	J/Hz	Mult.	δ/ppm	J/Hz	δ/ppm	Mult.	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm		
17		3,84– 3,96	-	-	m	3,78	12,5 3,2	dd	3,68	12,5 5,4	dd	61,7	82,8	76,9	76,9	82,8	61,7	D ₂ O
42		3,50– 3,76	-	-	m	3,50– 3,76	-	m	3,50– 3,76	-	m	71,0	82,1	78,5	78,1	85,3	62,9	MeOH- <i>d</i> ₄
53		3,84– 3,95	-	-	m	3,55– 3,80	-	m	3,55– 3,80	-	m	71,0	82,7	78,6	78,5	85,8	63,0	Acetona- <i>d</i> ₆
52a		4,07– 4,49	-	-	m	4,07– 4,49	-	m	4,07– 4,49	-	m	4,8	80,3– 82,7	80,3– 82,7	78,5	80,3– 82,7	62,3	CDCl ₃
43		3,81– 3,87	-	-	m	3,72	11,9 3,3	dd	3,63	11,9 5,0	dd	53,3	83,4	79,3	78,3	85,0	63,0	MeOH- <i>d</i> ₄
44		3,58– 4,07	-	-	m	3,58– 4,07	-	m	3,58– 4,07	-	m	42,8	83,0– 83,8	78,5	77,2	83,0– 83,6	61,8	D ₂ O
45		3,85– 3,93	-	-	m	3,71	11,7 3,4	dd	3,60– 3,68	-	m	43,3	83,2	80,5	78,9	85,2	63,2	MeOH- <i>d</i> ₄
46		4,09	10,0 5,1	-	dd	4,12– 4,22	-	m	4,12– 4,22	-	m	41,7	81,8	78,5	77,5	80,7	69,7	CDCl ₃
62		3,90– 4,21	-	-	m	3,53	13,1 3,5	dd	3,40	13,1 5,4	dd	41,7	81,4– 81,9	78,1– 78,4	78,2– 78,4	81,4– 81,9	52,5	CDCl ₃
46c		4,33	-	-	sa	3,94	8,7 0,9	dd	3,86	8,7	d	40,7	82,5	78,0	73,9	79,3	72,4	CDCl ₃
47		4,12– 4,41	-	-	m	2,99	12,9 3,7	dd	2,60– 2,71	-	m	42,7	86,2	79,0	81,6	85,5	48,9	CDCl ₃
34		4,07– 4,17	-	-	m	2,92	12,7 3,6	dd	2,66	12,7 3,7	dd	42,3	86,1	78,9	81,1	84,7	50,8	CDCl ₃

5 CONCLUSÃO

No trabalho foram obtidas e caracterizadas 28 substâncias, entre intermediários e produtos finais. Dessas substâncias, 10 são inéditas (**34, 35, 36a, 38, 45, 46, 46c, 47, 49 e 62**) e quatro correspondem aos produtos finais planejados (**34, 35, 36a, 38**). O único produto final não alcançado foi a diamina **37**, por limitações de tempo, porém um outro análogo interessante (**47**), não planejado inicialmente como um produto final, foi obtido com sucesso.

Os produtos foram obtidos em sua maioria com rendimentos medianos a bons, com uma exceção importante referente aos derivados tosilatos e mesilatos de modificações regioseletivas em C-1, obtidos com 28 e 29% de rendimento, respectivamente. Essa etapa problemática, no início da síntese, proporcionou uma maior dificuldade na obtenção dos produtos subsequentes em maiores quantidades.

Com as substâncias finais obtidas, têm-se como perspectiva do trabalho a avaliação biológica de atividade tripanocida com *Trypanosoma brucei* e *T. cruzi* para a confirmação do potencial efeito medicinal desses compostos.

6 PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Procedimentos gerais

6.1.1 Poder rotatório específico ($[\alpha]_D$)

A determinação do poder rotatório específico foi realizada em polarímetro ADP 220, utilizando-se caminho óptico de 0,5 dm, no laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

6.1.2 Faixa de fusão (F.F.)

A determinação das faixas de fusão foi realizada em aparelho Silbron-Thermolyne MP-12516, no laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

6.1.3 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro Spectrum One Perkin Elmer, no laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

6.1.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT-135 e dos mapas de contorno COSY, HMQC, HSQC e HMBC foram obtidos em aparelhos Bruker AVANCE DPX200 e Bruker AVANCE DRX400, no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução (LAREMAR) do Departamento de Química da UFMG. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). O processamento dos espectros e a determinação das constantes de acoplamento foram feitos no *software* TopSpin versão 3.5. Os espectros foram calibrados utilizando-se o sinal de tetrametilsilano (TMS) ou o sinal do solvente utilizado. Em amostras analisadas em D_2O , adicionou-se 1,4-dioxano após a análise da amostra pura e repetiu-se o experimento, a fim de calibrar os espectros de ^{13}C por meio do sinal único (em 67,19 ppm) dos átomos de carbono dessa substância em D_2O .

6.1.5 Cromatografia em camada delgada de sílica (CCD)

Para cromatografia em camada delgada foi utilizada sílica gel G Merck sobre placa de vidro de dimensões 5 x 10 cm. Para placas reveladas utilizando-se luz ultravioleta (UV), utilizou-se sílica GF254 com indicador de fluorescência. A espessura da camada de sílica foi de 0,25 mm.

6.1.6 Cromatografia em coluna de sílica (CCS)

Para cromatografia em coluna utilizaram-se sílica gel 60 (0,063-0,200 mm/70-230 mesh) e sílica gel 60 (0,040-0,063 mm/230-400 mesh). Os sistemas eluotrópicos e de revelação são especificados em cada experimento.

6.1.7 Purificação de solventes e reagentes

6.1.7.1 Diclorometano anidro

O solvente foi purificado por destilação simples e armazenado sobre peneira molecular de 4 Å por 24 horas.

6.1.7.2 Piridina anidra

O solvente foi armazenado em frasco contendo hidróxido de potássio em pérolas por 48 horas.

6.1.7.3 Metanol anidro

Metanol (10 mL) foi adicionado a um balão de fundo redondo de 250 mL contendo 0,5 g de magnésio em raspas e 0,05 g de iodo pulverizado. O balão foi acoplado a funil de adição conectado a condensador de refluxo. A mistura foi aquecida até o desaparecimento da coloração do iodo e então foram adicionados mais 80 mL de metanol. O sistema foi mantido sob aquecimento sob refluxo por 1 hora e o metanol coletado foi armazenado sobre peneira molecular de 3 Å por 24 horas.

6.1.7.4 *N,N*-dimetilformamida (DMF) anidra

O solvente foi armazenado sobre peneira molecular de 3 Å por 24 horas.

6.1.7.5 *Tetra*-hidrofurano (THF) anidro

Uma suspensão 5% m/V de sódio metálico finamente dividido em 100 mL de THF foi preparada e deixada em repouso por 24 horas. Em seguida, foi adicionada uma ponta de espátula de benzofenona e a mistura foi refluxada até viragem de cor de amarelo para azul. O solvente coletado em funil de adição foi armazenado em peneira molecular de 3 Å por 24 horas.

6.1.7.6 *Tolueno* anidro

Uma suspensão 2,5% m/V de sódio metálico finamente dividido em 100 mL de tolueno foi preparada e deixada em repouso por 24 horas. Em seguida, foi adicionada uma ponta de espátula de benzofenona e a mistura foi refluxada até viragem de cor de amarelo para azul. O solvente coletado em funil de adição foi armazenado em peneira molecular de 3 Å por 24 horas.

6.1.7.7 *Acetonitrila* anidra

O solvente foi purificado por destilação simples e armazenado sobre peneira molecular de 3 Å por 24 horas.

6.1.7.8 *Lavagem de resina Amberlite® IR-120 (H⁺)*

A resina foi lavada com metanol e posteriormente filtrada e seca ao ar.

6.1.7.9 *Purificação de cloreto de tosila*

Cloreto de tosila (10 g) foi dissolvido em quantidade mínima de clorofórmio (aproximadamente 25 mL) e diluído com cinco volumes de éter de petróleo

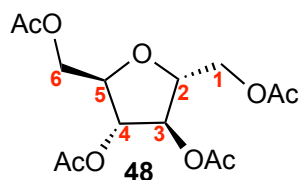
(aproximadamente 125 mL). A mistura foi filtrada para remoção de impurezas (ácido *p*-toluenossulfônico) e o filtrado concentrado à secura em evaporador rotatório para a obtenção de cristais brancos correspondentes ao cloreto de tosila.

6.1.8 Reveladores em CCD

Os reveladores utilizados para as placas de CCD foram: luz UV (254 nm), cuba de vapor de iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico a 15% v/v, solução etanólica de ninidrina a 1,5% e solução ácida de molibdato cérico amoniacal (CAM). A solução ácida de CAM foi preparada de acordo com o seguinte procedimento: adicionaram-se 5 g de sulfato cérico e 25 g de molibdato de amônio a 50 mL de água destilada; sobre essa solução foram adicionados 50 mL de ácido sulfúrico, lentamente e em banho de gelo; o volume foi então completado para 500 mL com água destilada.

6.2 Procedimentos de síntese

6.2.1 Obtenção de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2,5-anidro-D-manitol (48) (Adaptado de CASSEL *et al.*, 2001; LEI *et al.*, 2000)



Em um balão de fundo redondo bitubulado de 250 mL solubilizou-se cloridrato de D-glicosamina (7,11 g, 33 mmol) em 50 mL de água destilada. Adicionou-se nitrito de sódio (6,83 g, 99 mmol) e resfriou-se o sistema a 0 °C em banho de gelo e etanol. Em seguida, por meio de um funil de adição, adicionou-se lentamente ácido clorídrico fumegante (5,5 mL, 66 mmol) ao longo de 30 minutos. A mistura foi mantida sob agitação magnética a 0 °C por 5 horas adicionais. Após esse período, a solução foi neutralizada com uma solução de hidróxido de sódio 10 mol L⁻¹. Em seguida, adicionou-se à mistura boro-hidreto de sódio (1,87 g, 49,5 mmol) em pequenas porções. Após 18 horas de agitação magnética a temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada a pH 7 com solução de ácido clorídrico 6 mol L⁻¹. O solvente foi removido sob fluxo de ar comprimido e, posteriormente, em dessecador. A mistura foi então transferida para um balão de fundo redondo de 250 mL e adicionaram-se 47 mL de piridina anidra. O material foi suspenso nesse solvente com o auxílio de um bastão de vidro. Em

seguida, anidrido acético (38 mL, 396 mmol) foi adicionado lentamente em banho de gelo, por meio de um funil de adição. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 16 horas, quando observou-se o consumo do material de partida por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: solução etanólica de ácido sulfúrico). Removeu-se, então, a mistura de solventes sob fluxo de ar comprimido e adicionaram-se 120 mL de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com solução de ácido clorídrico 3 mol L⁻¹ (3 x 50 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (1 x 50 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se a secura em evaporador rotatório. Foram obtidos 9,02 g de um óleo amarelo claro (83% de rendimento global).

Fórmula molecular: C₁₄H₂₀O₉

Massa molar: 332,30 g/mol

[α]_D +26 (c 1,0, clorofórmio); lit: +26 (c 1,0, clorofórmio) (CASSEL *et al.*, 2001).

Aspecto: óleo amarelo claro.

IV: espectro na **Figura A.1** (página 158).

Tabela 6.1 – Dados do espectro no infravermelho de 48

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
2959	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ³
1736	Estiramento C=O de éster alifático
1368	Estiramento C–C alifático
1212	Estiramento C–C(=O)–O de éster
1032	Estiramento C–C–O de éster

RMN: espectros nas **Figuras A.2-A.3** (páginas 159-160).

Tabela 6.2 – Dados de RMN de ¹H de 48 (CDCl₃, 400 MHz)

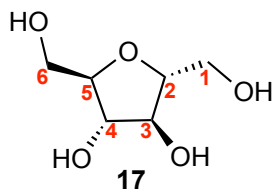
δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
5,15	sa	-	2	H-3 e H-4
4,17 – 4,33	m	-	6	H-2, H-5, H-1a, H-1b, H-6a e H-6b
2,10	s	-	12	COCH ₃

Tabela 6.3 – Dados de RMN de ^{13}C de 48 (CDCl_3 , 100 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
170,5	2	$\text{C}=\text{O}$
169,8	2	$\text{C}=\text{O}$
81,1	2	C-2 e C-5
78,1	2	C-3 e C-4
63,1	2	C-1 e C-6
20,69*	2	COCH_3
20,66*	2	COCH_3

*Segunda casa decimal utilizada para diferenciar os dois sinais distintos detectados no aparelho

6.2.2 Obtenção de 2,5-anidro-D-manitol (17)



Em um balão de fundo redondo de 250 mL o derivado peracetilado **35** (8,63 g, 26 mmol) foi solubilizado em 120 mL de metanol e a solução foi resfriada a 0 °C em banho de gelo. Hidróxido de potássio (0,73 g, 13 mmol) foi então adicionado e a mistura foi mantida sob agitação magnética a 0 °C por 1 hora, quando verificou-se o consumo do material de partida por CCD (eluente: acetato de etila, reveladores: vapor de iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico). A solução foi neutralizada com resina Amberlite[®] IRA-120 (H^+). A resina foi removida por filtração e o filtrado concentrado a secura. Foram obtidos 4,26 g de um óleo amarelo (99% de rendimento).

Fórmula molecular: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_5$

Massa molar: 164,16 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}} +45$ (c 1,0, H_2O); lit: +50 (c 1,0, H_2O) (CASSEL *et al.*, 2001).

Aspecto: óleo amarelo.

IV: espectro na **Figura A.4** (página 161).

Tabela 6.4 – Dados do espectro no infravermelho de 17

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3286	Estiramento O–H
2926	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ³
1406, 1321	Estiramento C–C alifático
1037	Estiramento C–O

RMN: espectros nas **Figura A.5-A.6** (páginas 162-163).

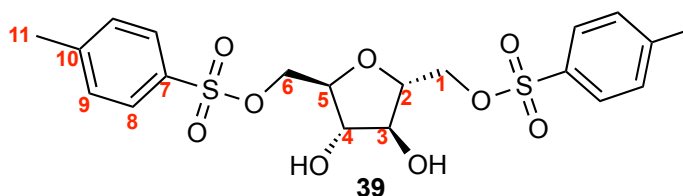
Tabela 6.5 – Dados de RMN de ¹H de 17 (D₂O, 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
4,00 – 4,11	m	-	2	H-3 e H-4
3,84 – 3,96	m	-	2	H-2 e H-5
3,78	dd	12,5 (² <i>J</i> _{1a,1b} = ² <i>J</i> _{6a,6b}) 3,2 (³ <i>J</i> _{1a,2} = ³ <i>J</i> _{6a,5})	2	H-1a e H-6a
3,68	dd	12,5 (² <i>J</i> _{1b,1a} = ² <i>J</i> _{6b,6a}) 5,4 (³ <i>J</i> _{1b,2} = ³ <i>J</i> _{6b,5})	2	H-1b e H-6b

Tabela 6.6 – Dados de RMN de ¹³C de 17 (D₂O, 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
82,8	2	C-2 e C-5
76,9	2	C-3 e C-4
61,7	2	C-1 e C-6

6.2.3 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-di-*O*-*p*-toluenossulfonil-D-manitol (**39**)



Em um balão de fundo redondo de 25 mL o derivado **17** (185 mg, 1,12 mmol) foi solubilizado em 5,0 mL de piridina anidra e a solução foi resfriada a 0 °C em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se cloreto de tosila (473 mg, 2,48 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 h. O solvente foi então removido sob fluxo de ar comprimido e o material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:1). Foram obtidos 215 mg de um sólido branco correspondente ao produto (33% de rendimento).

Fórmula molecular: $C_{20}H_{24}O_9S_2$

Massa molar: 472,53 g/mol

$[\alpha]_D + 30^\circ$ (c 2,0, acetona).

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 128,4 – 130,8 °C; lit: 131 – 133 °C (GUTHRIE *et al.*, 1982).

IV: espectro na **Figura A.7** (página 164).

Tabela 6.7 – Dados do espectro no infravermelho de 39

Número de onda (cm^{-1})	Tipo de vibração
3528	Estiramento O–H
2941	Estiramento C–H de carbono sp^3
1597 e 1451	Estiramento C=C aromático
1353 e 1169	Estiramento S=O de sulfonato
1091 e 1051	Estiramento C–O

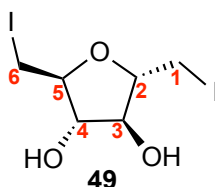
RMN: espectros nas **Figuras A.8-A.9** (páginas 165-166).

Tabela 6.8 – Dados de RMN de 1H de 39 (MeOH- d_4 , 400 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,76	d	8,0 ($^3J_{8,9}$)	4	H-8
7,42	d	8,0 ($^3J_{9,8}$)	4	H-9
4,11	dd	10,8 ($^2J_{1a,1b} = ^2J_{6a,6b}$) 3,2 ($^3J_{1a,2} = ^3J_{6a,5}$)	2	H-1a e H-6a
4,06	dd	10,8 ($^2J_{1b,1a} = ^2J_{6b,6a}$) 5,6 ($^3J_{1b,2} = ^3J_{6b,5}$)	2	H-1b e H-6b
3,84 – 3,92	m	-	2	H-3 e H-4
3,73 – 3,80	m	-	2	H-2 e H-5
2,44	s	-	6	H-11

Tabela 6.9 – Dados de RMN de ^{13}C de 39 (MeOH- d_4 , 100 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
146,5	2	C-10
134,1	2	C-7
131,0	4	C-9
129,0	4	C-8
82,1	2	C-2 e C-5
77,9	2	C-3 e C-4
70,8	2	C-1 e C-6
21,6	2	C-11

6.2.4 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-didesoxi-1,6-diiodo-D-manitol (49)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL o derivado **17** (200 mg, 1,22 mmol) foi suspenso em uma mistura de 2,5 mL de acetonitrila anidra e 5,0 mL de tolueno anidro. Foram adicionados, em seguida, trifetilfosfina (1,28 g, 4,9 mmol), imidazol (714 mg, 10,5 mmol) e iodo (930 mg, 3,66 mmol). A mistura foi aquecida a 80 °C e mantida sob agitação magnética nessa temperatura por 3 horas. Após esse período, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e, em seguida, adicionaram-se 20 mL de água destilada e 20 mL de acetato de etila. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (2 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução de tiosulfato de sódio a 5% (1 x 20 mL), água destilada (1 x 20 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (1 x 20 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se à secura em evaporador rotatório. O material bruto obtido foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 6:4). Foram obtidos 211 mg de um sólido branco correspondente ao produto (45% de rendimento).

Fórmula molecular: $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{I}_2\text{O}_3$

Massa molar: 383,95 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}} -4$ (c 0,5, acetona).

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 69,4 – 71,0 °C.

IV: espectro na **Figura A.10** (página 167).

Tabela 6.10 – Dados do espectro no infravermelho de 49

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3377	Estiramento O–H
2917	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ³
1415, 1356	Estiramento C–C alifático
1076 e 1042	Estiramento C–O

RMN: espectros nas **Figuras A.11-A.12** (páginas 168-169).

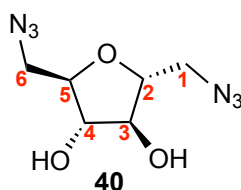
Tabela 6.11 – Dados de RMN de ¹H de 49 (acetona-*d*₆, 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
4,87	sl	-	2	OH
4,10	sa	-	2	H-3 e H-4
3,83 – 3,97	m	-	2	H-2 e H-5
3,50	dd	10,3 (² <i>J</i> _{1a,1b} = ² <i>J</i> _{6a,6b}) 5,8 (³ <i>J</i> _{1a,2} = ³ <i>J</i> _{6a,5})	2	H-1a e H-6a
3,35	dd	10,3 (² <i>J</i> _{1b,1a} = ² <i>J</i> _{6b,6a}) 5,6 (³ <i>J</i> _{1b,2} = ³ <i>J</i> _{6b,5})	2	H-1b e H-6b

Tabela 6.12 – Dados de RMN de ¹³C de 49 (acetona-*d*₆, 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
84,3	2	C-2 e C-5
81,5	2	C-3 e C-4
8,9	2	C-1 e C-6

6.2.5 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-diazido-1,6-didesoxi-D-manitol (**40**) (GUTHRIE *et al.*, 1982)



Em um balão de fundo redondo de 25 mL, o derivado diiodado **49** (156 mg, 0,40 mmol) foi solubilizado em 5,0 mL de DMF anidra. Adicionou-se azida de sódio (158 mg, 2,44 mmol) e

aqueceu-se a mistura a 80 °C por 15 horas, quando detectou-se o consumo do material de partida por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: solução etanólica de ácido sulfúrico a 15%). O solvente foi então removido sob fluxo de ar comprimido e o material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:1). Foram obtidos 85 mg de um óleo transparente (95% de rendimento).

Fórmula molecular: $C_6H_{10}N_6O_3$

Massa molar: 214,18 g/mol

$[\alpha]_D +114$ (c 1,0, $CHCl_3$); lit: $+114$ (c 2,0, $CHCl_3$) (GUTHRIE *et al.*, 1982).

Aspecto: óleo transparente.

IV: espectro na **Figura A.13** (página 170).

Tabela 6.13 – Dados do espectro no infravermelho de 40

Número de onda (cm^{-1})	Tipo de vibração
3365	Estiramento O–H
2923	Estiramento C–H de carbono sp^3
2093	Estiramento assimétrico $-N_3$
1438	Estiramento C–C alifático
1275	Estiramento simétrico $-N_3$
1106 e 1048	Estiramento C–O

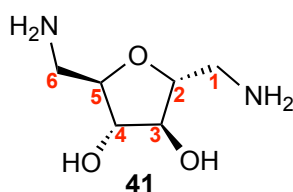
RMN: espectros nas **Figuras A.14-A.15** (páginas 171-172).

Tabela 6.14 – Dados de RMN de 1H de 40 ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
3,95 – 4,21	m	-	4	H-2 e H-5, H-3 e H-4
3,82	sl	-	2	<u>OH</u>
3,61	dd	13,2 ($^2J_{1a,1b} = ^2J_{6a,6b}$) 3,6 ($^3J_{1a,2} = ^3J_{6a,5}$)	2	H-1a e H-6a
3,41	dd	13,2 ($^2J_{1b,1a} = ^2J_{6b,6a}$) 4,2 ($^3J_{1b,2} = ^3J_{6b,5}$)	2	H-1b e H-6b

Tabela 6.15 – Dados de RMN de ^{13}C de **40 (CDCl_3 , 50 MHz)**

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
81,1	2	C-2 e C-5
77,9	2	C-3 e C-4
51,9	2	C-1 e C-6

6.2.6 Obtenção de 1,6-diamino-2,5-anidro-1,6-didesoxi-D-manitol (41**)**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL o derivado diazido **40** (117 mg, 0,55 mmol) foi solubilizado em 5,0 mL de metanol e à solução foram adicionados 35 mg de carvão ativado contendo 10% de paládio. A mistura foi mantida sob agitação magnética em atmosfera de hidrogênio por 16 horas, quando detectou-se o término da reação por CCD (elute: hexano/acetato de etila 1:2, reveladores: vapor de iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico e solução de ninidrina). Em seguida, o carvão foi removido por filtração simples em papel de filtro quantitativo de faixa azul. O filtrado foi concentrado a secura em evaporador rotatório. 86 mg de um óleo transparente foram obtidos (98% de rendimento).

Fórmula molecular: $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$

Massa molar: 162,19 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}} +58$ (c 0,45, MeOH).

Aspecto: óleo transparente.

IV: espectro na **Figura A.16** (página 173).

Tabela 6.16 – Dados do espectro no infravermelho de **41**

Número de onda (cm^{-1})	Tipo de vibração
3352 e 3292	Estiramento N–H de amina primária
2914	Estiramento C–H de carbono sp^3
1597	Deformação angular N–H
1026	Estiramento C–O ou C–N

RMN: espectros nas **Figuras A.17-A.18** (páginas 174-175).

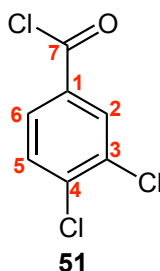
Tabela 6.17 – Dados de RMN de ^1H de 41 (D_2O , 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
3,81 – 4,08	m	-	4	H-2, H-3, H-4 e H-5
2,75 – 3,07	m	-	4	H-1a, H-1b, H-6a e H-6b

Tabela 6.18 – Dados de RMN de ^{13}C de 41 (D_2O , 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
83,7	2	C-2 e C-5
78,8	2	C-3 e C-4
42,8	2	C-1 e C-6

6.2.7 Obtenção de cloreto de 3,4-diclorobenzoíla (**51**)



Em um balão volumétrico de 25 mL foram adicionados ácido 3,4-diclorobenzoico (700 mg, 3,66 mmol) e cloreto de tionila (3,0 mL, 41,4 mmol). A mistura foi aquecida a refluxo e mantida sob agitação magnética nessa condição por 3 horas. A solução foi então resfriada à temperatura ambiente e o cloreto de tionila removido por co-destilação a pressão reduzida com diclorometano em evaporador rotatório. Foram obtidos 747 mg de um sólido amarelado correspondente ao produto (97% de rendimento), que foi utilizado diretamente em reações subsequentes.

Fórmula molecular: $\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_3$

Massa molar: 209,46 g/mol

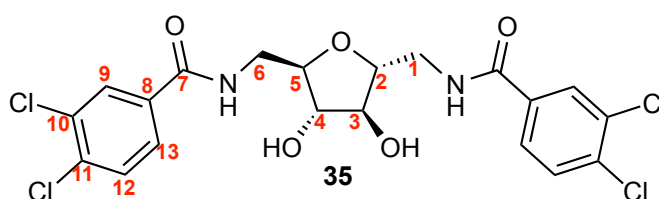
Aspecto: sólido amarelado.

IV: espectro na **Figura A.19** (página 176).

Tabela 6.19 – Dados do espectro no infravermelho de 51

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3093	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ² aromático
1752	Estiramento C=O de cloreto de ácido
1689	Banda de ressonância de Fermi
1581, 1557 e 1461	Estiramento C=C de aromático
1033	Estiramento C–Cl de cloreto de arila
912	Estiramento Ar–C
744, 709 e 663	Estiramento C–Cl de cloreto de ácido

6.2.8 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-bis[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1,6-didesoxi-D-manitol (35)



Em um balão de fundo redondo de 25 mL o derivado diamino **41** (60 mg, 0,37 mmol) foi solubilizado em 2,0 mL de água destilada. Em seguida, foram adicionados bicarbonato de sódio (78 mg, 0,93 mmol) e 0,5 mL de THF. Separadamente, cloreto de 3,4-diclorobenzoíla (171 mg, 0,81 mmol) foi solubilizado em 1,3 mL de THF e essa solução foi adicionada à mistura reacional, gota-a-gota e em banho de gelo. O sistema foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente por 20 horas, quando verificou-se o consumo do material de partida por CCD (eluente: acetato de etila, revelador: luz UV e solução de ninidrina). Em seguida, removeu-se o THF em evaporador rotatório e ao líquido restante foram adicionados 15 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Extraíu-se com acetato de etila (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada e (2 x 20 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (1 x 20 mL), secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada à secura em evaporador rotatório. O material bruto obtido foi recristalizado em clorofórmio. Foram obtidos 100 mg de um sólido branco correspondente ao produto (53% de rendimento).

Fórmula molecular: C₂₀H₁₈Cl₄N₂O₅

Massa molar: 508,18 g/mol

[α]_D +40 (c 0,5, MeOH).

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 175,2 – 176,7 °C

IV: espectro na **Figura A.20** (página 177).

Tabela 6.20 – Dados do espectro no infravermelho de 35

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3279	Estiramento O–H
3070	Estiramento N–H de amida secundária
2933	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ³
1646	Estiramento C=O de amida
1592 e 1464	Estiramento C=C de aromático
1543	Deformação angular N–H de amida secundária
1110	Estiramento C–O
1042 e 1027	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

RMN: espectro na **Figura A.21-A.24** (página 178-181).

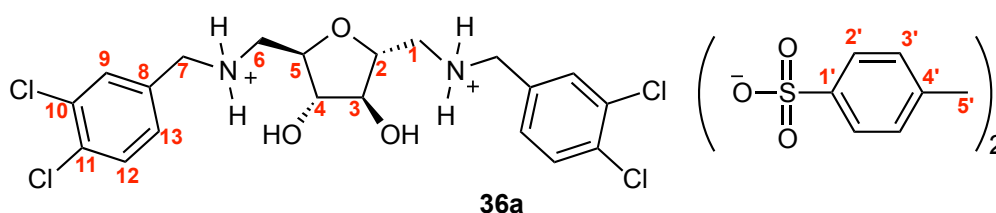
Tabela 6.21 – Dados de RMN de ¹³C de 35 (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
8,68	t	5,5 (³ <i>J</i> _{NH,1/6})	2	NH
8,06	d	1,8 (⁴ <i>J</i> _{9,13})	2	H-9
7,81	dd	8,4 (³ <i>J</i> _{13,12}) 1,8 (⁴ <i>J</i> _{13,9})	2	H-13
7,72	d	8,4 (³ <i>J</i> _{12,13})	2	H-12
5,30	d	3,3 (³ <i>J</i> _{OH,3/4})	2	OH
3,91 – 3,99	m	-	2	H-2 e H-5
3,79 – 3,86	m	-	2	H-3 e H-4
3,37 – 3,50	m	-	4	H-1a, H-6a, H-1b e H-6b

Tabela 6.22 – Dados de RMN de ^{13}C de 35 (DMSO- d_6 , 100 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
164,1	2	C-7
134,8	2	C-11
133,9	2	C-8
131,1	2	C-10
130,6	2	C-12
129,2	2	C-9
127,5	2	C-13
82,5	2	C-2 e C-5
79,4	2	C-3 e C-4
41,2	2	C-1 e C-6

6.2.9 Obtenção de di-*p*-toluenossulfonato de 2,5-anidro-*N,N'*-1,6-bis(3,4-diclorobenzil)-1,6-didesoxi-D-manitol-1,6-diamônio (36a) (Adaptado de LANE, 1975b)



Em um balão em forma de pêra de 5 mL, o derivado **35** (70 mg, 0,14 mmol) foi solubilizado em 1,0 mL de THF anidro. O sistema foi vedado com septo e colocado sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, adicionou-se, por meio de seringa, 0,45 mL de solução 2 mol L⁻¹ de borano complexado a sulfeto de dimetila (BH₃.Me₂S, 0,9 mmol) em THF. O balão foi então conectado a condensador acoplado a um tubo de cloreto de cálcio e a mistura foi aquecida a refluxo e mantida sob agitação magnética nessas condições por 6 horas. Em seguida, foram adicionados 0,3 mL de uma solução 6 mol L⁻¹ de ácido clorídrico e, após 15 minutos de agitação a temperatura ambiente, o balão foi resfriado em banho de gelo e foram adicionados 0,3 mL de uma solução 10 mol L⁻¹ de hidróxido de sódio. Removeu-se, então, o THF sob fluxo de ar comprimido e extraiu-se com acetato de etila (6 x 2,5 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se à securo em evaporador rotatório. O óleo obtido foi solubilizado em 1,0 mL de acetona e em seguida adicionou-se ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado (62 mg, 0,17 mmol). O precipitado formado foi

separado por filtração a vácuo e lavado com acetona gelada. Foram obtidos 64 mg de um sólido branco correspondente ao produto (56% de rendimento).

Fórmula molecular: $C_{34}H_{38}Cl_4N_2O_9S_2$

Massa molar: 824,62 g/mol

$[\alpha]_D +32$ (c 0,5, MeOH).

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 185,0 – 187,6 °C (dec.)

IV: espectro na **Figura A.25** (página 182).

Tabela 6.23 – Dados do espectro no infravermelho de 36a

Número de onda (cm^{-1})	Tipo de vibração
3361	Estiramento O–H
3010 e 2838	Estiramento NH_2^+ de sal de amônio secundário
2922	Estiramento C–H de carbono sp^3
1600 e 1455	Estiramento C=C de aromático
1162 e 1076	Estiramento SO_3^- de sal de sulfonato
1122	Estiramento C–O
1007	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

RMN: espectros nas **Figuras A.26-A.29** (página 183-186).

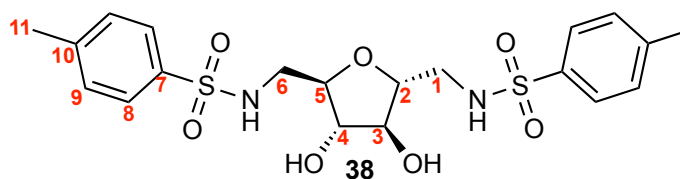
Tabela 6.24 – Dados de RMN de 1H de 36a (DMSO- d_6 , 400 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
9,00	sl	-	4	$^+NH_2$
7,81	d	1,3 ($^4J_{9,13}$)	2	H-9
7,67	d	8,4 ($^3J_{12,13}$)	2	H-12
7,45 – 7,53	m	-	6	H-13 e H-2'
7,13	d	7,9 ($^3J_{3',2'}$)	4	H-3'
5,69	sl	-	2	<u>OH</u>
4,10 – 4,35	m	-	6	H-2, H-5 e H-7
3,87	sa	-	2	H-3 e H-4
3,11 – 3,27	m	-	4	H-1a, H-6a, H-1b e H-6b
2,30	s	-	6	H-5'

Tabela 6.25 – Dados de RMN de ^{13}C de 36a (DMSO- d_6 , 100 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
144,7	2	C-1'
138,1	2	C-4'
132,7	2	C-8
132,2	2	C-9
131,8	2	C-10
131,1	2	C-11
130,7	2	C-13
130,5	2	C-12
128,2	4	C-3'
125,4	4	C-2'
80,1	2	C-2 e C-5
78,5	2	C-3 e C-4
49,0	2	C-7
48,4	2	C-1 e C-6
20,8	2	C-5'

6.2.10 Obtenção de 2,5-anidro-1,6-bis[(*p*-toluenossulfonil)amino]-1,6-didesoxi-D-manitol (38) (Adaptado de NAEMURA *et al.*, 1985)



Em um balão de fundo redondo de 25 mL, o derivado diamino **41** foi solubilizado em 2,0 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 10% m/v. A solução foi resfriada em banho de gelo e, então, adicionou-se cloreto de tosila (130 mg, 0,68 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas. A suspensão foi filtrada à vácuo e o sólido lavado com água destilada e diclorometano até o odor de cloreto de tosila não ser mais detectado. Foram obtidos 72 mg de um sólido branco correspondente ao produto (50% de rendimento).

Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$

Massa molar: 470,56 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}} +8$ (*c* 0,5, THF).

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 174,1 – 175,8 °C

IV: espectro na **Figura A.30** (página 187).

Tabela 6.26 – Dados do espectro no infravermelho de 38

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3315 e 3197	Estiramento N–H de sulfonamida
2910	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ³
1598 e 1465	Estiramento C=C de aromático
1329 e 1161	Estiramento C–SO ₂ –N de sulfonamida
1152 e 1074	Estiramento C–O

RMN: espectros nas **Figuras A.31-A.32** (páginas 188-189).

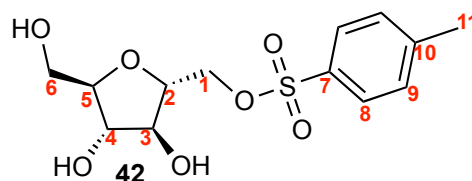
Tabela 6.27 – Dados de RMN de ¹H de 38 (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,67	d	8,1 (³ <i>J</i> _{8,9})	4	H-8
7,49	t	5,9 (³ <i>J</i> _{NH,1/6})	2	NH
7,38	d	8,1 (³ <i>J</i> _{9,8})	4	H-9
5,19	sl	-	2	OH
3,58 – 3,71	m	-	4	H-2 e H-5, H-3 e H-4
2,82 – 2,93	m	-	2	H-1a e H-6a
2,71 – 2,81	m	-	2	H-1b e H-6b
2,37	s	-	6	H-11

Tabela 6.28 – Dados de RMN de ^{13}C de 38 (DMSO- d_6 , 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
142,5	2	C-10
137,5	2	C-7
129,5	4	C-9
126,5	4	C-8
82,2	2	C-2 e C-5
78,4	2	C-3 e C-4
44,8	2	C-1 e C-6
20,9	2	C-11

6.2.11 Obtenção de 2,5-anidro-1-*O*-*p*-toluenossulfonil-D-manitol (**42**) (GUTHRIE *et al.*, 1982)



Em um balão de fundo redondo de 50 mL o composto **17** (900 mg, 5,48 mmol) foi solubilizado em 8,0 mL piridina anidra e a solução foi resfriada a 0 °C em banho de gelo. Adicionou-se então uma solução de cloreto de tosila (1,14 g, 6,03 mmol) em 8,0 mL de piridina anidra, gota-a-gota, por meio de um funil de adição, e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a 0 °C por 24 horas e, adicionalmente, à temperatura ambiente por 48 horas. O solvente foi então removido sob fluxo de ar comprimido e o material bruto obtido foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 2:8). Foram obtidos 490 mg de um sólido branco correspondente ao produto (28% de rendimento).

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{S}$

Massa molar: 318,34 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}} +30$ (*c* 1,0, água); lit: +36 (*c* 1,0, água) (GUTHRIE *et al.*, 1982).

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 104,1 – 106,4 °C; lit: 107 – 109 °C (GUTHRIE *et al.*, 1982).

IV: espectro na **Figura A.33** (página 190).

Tabela 6.29 – Dados do espectro no infravermelho de 42

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3290	Estiramento O–H
2921, 2883	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ³
1596, 1494, 1447	Estiramento C=C aromático
1340 e 1170	Estiramento S=O de sulfonato
1094 e 1040	Estiramento C–O

RMN: espectros nas **Figura A.34-37** (página 190-194).

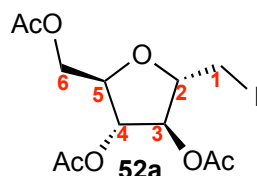
Tabela 6.30 – Dados de RMN de ¹H de 42 (MeOH-*d*₄, 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,80	d	8,3	2	H-8
7,44	d	8,3	2	H-9
4,04 – 4,24	m	-	2	H-1a e H-1b
3,85 – 4,02	m	-	3	H-2, H-3 e H-4
3,50 – 3,76	m	-	3	H-5, H-6a e H-6b
2,45	s	-	3	H-11

Tabela 6.31 – Dados de RMN de ¹³C de 42 (MeOH-*d*₄, 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
146,6	1	C-10
134,1	1	C-7
131,0	2	C-9
129,0	2	C-8
85,3	1	C-5
82,1	1	C-2
78,5	1	C-3
78,1	1	C-4
71,0	1	C-1
62,9	1	C-6
21,6	1	C-11

6.2.12 Obtenção de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2,5-anidro-1-desoxi-1-iodo-D-manitol (52a)



Em um balão de fundo redondo de 25 mL o derivado **17** (200 mg, 1,22 mmol) foi suspenso em uma mistura de 2,0 mL de acetonitrila anidra e 4,0 mL de tolueno anidro. Foram adicionados, em seguida, trifetilfosfina (508 mg, 1,94 mmol), imidazol (271 mg, 3,98 mmol) e iodo (360 mg, 1,42 mmol). A mistura foi aquecida a 80 °C e mantida sob agitação magnética nessa temperatura por 3 horas. Após esse período, adicionaram-se 3,0 mL de metanol e removeram-se os solventes em evaporador rotatório. O material bruto obtido foi então suspenso em 2,0 mL de piridina anidra e adicionou-se anidrido acético (1,1 mL, 11,2 mmol), gota-a-gota e em banho de gelo, por meio de um funil de adição. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 17 horas, quando detectou-se o consumo do material de partida por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; revelador: vapor de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico). Adicionou-se então solução de ácido clorídrico 3 mol L⁻¹ até pH 1 e extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 10 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (1 x 10 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se à secura em evaporador rotatório. O material obtido foi purificado em CCS (eluente: hexano/acetato de etila 7:3), obtendo-se 50 mg de um óleo transparente correspondente ao produto (13% de rendimento global).

Fórmula molecular: C₁₂H₁₇IO₇

Massa molar: 400,16 g/mol

[α]_D +4 (*c* 1,0, clorofórmio); lit: +3,7 (*c* 1,0, clorofórmio) (GUTHRIE *et al.*, 1982).

Aspecto: óleo transparente.

IV: espectro na **Figura A.38** (página 195).

Tabela 6.32 – Dados do espectro no infravermelho de 52a

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
2957	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ³
1736	Estiramento C=O de éster alifático
1368	Estiramento C–C alifático
1213	Estiramento C–C(=O)–O de éster
1031	Estiramento C–C–O de éster

RMN: espectros nas **Figuras A.39-A.40** (página 196-197).

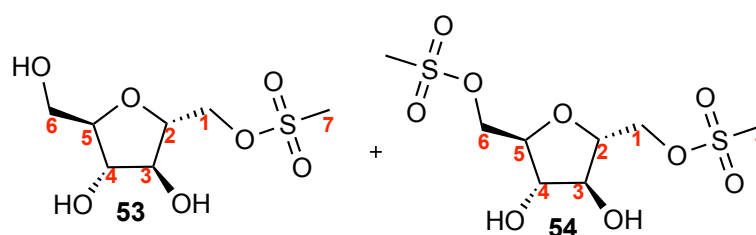
Tabela 6.33 – Dados de RMN de ¹H de 52a (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
5,03 – 5,35	m	-	2	H-3 e H-4
4,07 – 4,49	m	-	4	H-2, H-5, H-6a e H-6b
3,18 – 3,49	m	-	2	H-1a e H-1b
2,09	s	-	9	COCH ₃

Tabela 6.34 – Dados de RMN de ¹³C de 52a (CDCl₃, 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
170,7 e 169,9	2	C=O
82,7, 81,3 e 80,3	3	C-2, C-5 e C-3
78,5	1	C-4
63,2	1	C-6
20,9	1	COCH ₃
4,8	1	C-1

6.2.13 Obtenção de 2,5-anidro-1-*O*-metanossulfonil-D-manitol (**44**) (GUTHRIE *et al.*, 1982)



Em um balão de fundo redondo de 25 mL, o composto **17** (118 mg, 0,72 mmol) foi solubilizado em 1,0 mL de piridina anidra e a solução foi resfriada a 0 °C em banho de gelo. Adicionou-se então cloreto de mesila (59 µL, 0,72 mmol) e a mistura reacional foi mantida em freezer a -5 °C por 24 horas. O solvente foi removido sob fluxo de ar comprimido e o material bruto obtido purificado por CCS (eluente: acetato de etila). Foram eluídos e isolados inicialmente o derivado dimesilado **54** (40 mg, 17%) e em seguida o derivado monomesilado **53** desejado (50 mg, 29% de rendimento).

Dados de caracterização de **53**

Fórmula molecular: C₇H₁₄O₇S

Massa molar: 242,25 g/mol

[α]_D +39 (c 2,0, água); lit.: +42 (c 2,3, água) (GUTHRIE *et al.*, 1982).

Aspecto: óleo transparente.

IV: espectro na **Figura A.41** (página 190).

Tabela 6.35 – Dados do espectro no infravermelho de **53**

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3359	Estiramento O–H
2936	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ³
1331 e 1167	Estiramento S=O de sulfonato
1114 e 1050	Estiramento C–O

RMN: espectros nas **Figuras A.42-A.45** (páginas 199-202).

Tabela 6.36 – Dados de RMN de ¹H de **53 (acetona-*d*₆, 200 MHz)**

δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
4,79	d	5,1 (³ <i>J</i> _{OH,3})	1	OH (C-3)
4,57	d	3,8 (³ <i>J</i> _{OH,4})	1	OH (C-4)
4,28 – 4,44	m	-	2	H-1a e H-1b
3,95 – 4,21	m	-	4	H-2, H-3, H-4 e OH (C-6)
3,84 – 3,95	m	-	1	H-5
3,55 – 3,80	m	-	2	H-6a e H-6b
3,12	s	-	3	H-7

Tabela 6.37 – Dados de RMN de ^{13}C de 53 (acetona- d_6 , 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
85,8	1	C-5
82,7	1	C-2
78,6	1	C-3
78,5	1	C-4
71,0	1	C-1
63,0	1	C-6
37,4	1	C-7

Dados de caracterização de 54

Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_9\text{S}_2$

Massa molar: 320,34 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}} +38$ (c 0,5, água); lit.: +40 (c 0,5, água) (GUTHRIE *et al.*, 1982).

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 102,3 – 104,6 °C; lit.: 104 – 106 °C (GUTHRIE *et al.*, 1982).

IV: espectro na **Figura A.46** (página 203).

Tabela 6.38 – Dados do espectro no infravermelho de 54

Número de onda (cm^{-1})	Tipo de vibração
3385	Estiramento O–H
2936	Estiramento C–H de carbono sp^3
1326 e 1168	Estiramento S=O de sulfonato
1048	Estiramento C–O

RMN: espectros nas **Figuras A.47-A.48** (páginas 204-205).

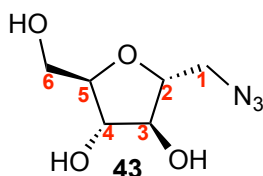
Tabela 6.39 – Dados de RMN de ^1H de 54 (acetona- d_6 , 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
4,79	d	5,1 ($^3J_{\text{OH},3}$)	1	OH (C-3)
4,57	d	3,8 ($^3J_{\text{OH},4}$)	1	OH (C-4)
4,28 – 4,44	m	-	2	H-1a e H-1b
3,95 – 4,21	m	-	4	H-2, H-3, H-4 e OH (C-6)
3,84 – 3,95	m	-	1	H-5
3,55 – 3,80	m	-	2	H-6a e H-6b
3,12	s	-	3	H-7

Tabela 6.40 – Dados de RMN de ^{13}C de 54 (acetona- d_6 , 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
85,8	1	C-5
82,7	1	C-2
78,6	1	C-3
78,5	1	C-4
71,0	1	C-1
63,0	1	C-6
37,4	1	C-7

6.2.14 Obtenção de 2,5-anidro-1-azido-1-desoxi-D-manitol (**43**) (GROTENBREG *et al.*, 2014)



Em um balão de 25 mL, o composto tosilado **42** (365 mg, 1,15 mmol) foi solubilizado em 4,0 mL de DMF anidra e à solução foi adicionada azida de sódio (224 mg, 3,45 mmol). A mistura foi aquecida a 80 °C e foi mantida sob agitação magnética nessa temperatura por 7 horas. O solvente foi então removido sob fluxo de ar comprimido e o material bruto obtido foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:9 → acetato de etila). Foram obtidos 217 mg de um óleo transparente correspondente ao produto (82% de rendimento).

Fórmula molecular: $C_6H_{11}N_3O_7$

Massa molar: 189,17 g/mol

$[\alpha]_D +80$ (c 1,0, MeOH); lit: +73,4 (c 1,0, MeOH) (GROTENBREG *et al.*, 2014).

Aspecto: óleo transparente.

IV: espectro na **Figura A.49** (página 206).

Tabela 6.41 – Dados do espectro no infravermelho de 43

Número de onda (cm^{-1})	Tipo de vibração
3337	Estiramento O–H
2924	Estiramento C–H de carbono sp^3
2098	Estiramento assimétrico $-N_3$
1439	Estiramento C–C alifático
1277	Estiramento simétrico $-N_3$
1106 e 1039	Estiramento C–O

RMN: espectros nas **Figuras A.50-A.53** (páginas 207-210).

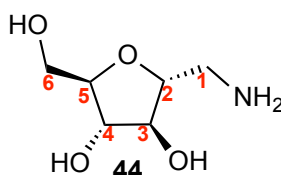
Tabela 6.42 – Dados de RMN de 1H de 43 (MeOH- d_4 , 400 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
4,01	ta	-	1	H-4
3,96	ta	-	1	H-3
3,89 – 3,94	m	-	1	H-2
3,81 – 3,87	m	-	1	H-5
3,72	dd	11,9 ($^2J_{6a,6b}$) 3,3 ($^3J_{6a,5}$)	1	H-6a
3,62	dd	11,9 ($^2J_{6b,6a}$) 5,0 ($^3J_{6b,5}$)	1	H-6b
3,50	dd	13,0 ($^2J_{1a,1b}$) 3,5 ($^3J_{1a,2}$)	1	H-1a
3,35	dd	13,0 ($^2J_{1b,1a}$) 5,5 ($^3J_{1b,2}$)	1	H-1b

Tabela 6.43 – Dados de RMN de ^{13}C de **43** (MeOH- d_4 , 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
85,0	1	C-5
83,4	1	C-2
79,3	1	C-3
78,3	1	C-4
63,0	1	C-6
53,3	1	C-1

6.2.15 Obtenção de 1-amino-2,5-anidro-1-desoxi-D-manitol (**44**)



Em um balão de fundo redondo de 25 mL o derivado azido **43** (181 mg, 0,96 mmol) foi solubilizado em 5,0 mL de metanol e à solução foram adicionados 19 mg de carvão ativado contendo 10% de paládio. A mistura foi mantida sob agitação magnética em atmosfera de hidrogênio por 5 horas, quando detectou-se o término da reação por CCD (eluente: acetato de etila, reveladores: vapor de iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico e solução de ninidrina). Em seguida, o carvão foi removido por filtração simples em papel de filtro quantitativo de faixa azul. O filtrado foi concentrado a secura em evaporador rotatório. 133 mg de um óleo transparente foram obtidos (86% de rendimento).

Fórmula molecular: $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_4$

Massa molar: 162,19 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}} +64$ (c 0,5, MeOH).

Aspecto: óleo transparente.

IV: espectro na **Figura A.54** (página 211).

Tabela 6.44 – Dados do espectro no infravermelho de 44

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3346 e 3292	Estiramento N–H de amina primária
2914	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ³
1600	Deformação angular N–H
1446 e 1328	Estiramento C–C alifático
1019	Estiramento C–O ou C–N

RMN: espectros nas **Figuras A.55-A.56** (páginas 212-213).

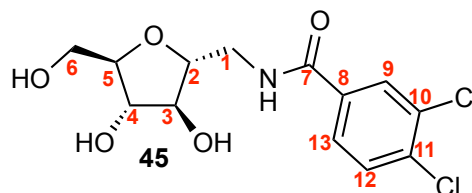
Tabela 6.45 – Dados de RMN de ¹H de 44 (D₂O, 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
3,58 – 4,07	m	-	6	H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b
2,68 – 2,93	m	-	2	H-1a e H-1b

Tabela 6.46 – Dados de RMN de ¹³C de 44 (D₂O, 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
83,6 e 83,0	2	C-2 e C-5
78,5	1	C-3
77,2	1	C-4
61,8	1	C-6
42,8	1	C-1

6.2.16 Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1-desoxi-D-manitol (**45**)



Em um balão de fundo redondo de 25 mL o derivado monoamino **44** (137 mg, 0,84 mmol) foi solubilizado em 3,0 mL de água destilada. Em seguida, foram adicionados bicarbonato de sódio (282 mg, 3,36 mmol) e 1,0 mL de THF. Separadamente, cloreto de 3,4-diclorobenzoíla (261 mg, 1,03 mmol) foi solubilizado em 5,0 mL de THF e essa solução foi adicionada à

mistura reacional, gota-a-gota e em banho de gelo. O sistema foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente por 13 horas, quando verificou-se o consumo do material de partida por CCD (eluente: acetato de etila/metanol 9:1, revelador: luz UV e solução de ninidrina). Em seguida, removeu-se o THF em evaporador rotatório e ao líquido restante foram adicionados 15 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Extraíu-se com acetato de etila (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada e (2 x 20 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (1 x 20 mL), secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada à secura em evaporador rotatório. O material bruto obtido foi purificado por CCS (eluente: acetato de etila). Foram obtidos 170 mg de uma cera transparente correspondente ao produto (60% de rendimento).

Fórmula molecular: $C_{13}H_{15}Cl_2NO_5$

Massa molar: 336,17 g/mol

$[\alpha]_D +40$ (*c* 0,9, MeOH).

Aspecto: cera transparente.

IV: espectro na **Figura A.57** (página 214).

Tabela 6.47 – Dados do espectro no infravermelho de 45

Número de onda (cm^{-1})	Tipo de vibração
3308	Estiramento O–H / N–H de amida
2924	Estiramento C–H de carbono sp^3
1638	Estiramento C=O de amida
1592 e 1466	Estiramento C=C de aromático
1547	Deformação angular N–H de amida secundária
1105	Estiramento C–O
1030	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

RMN: espectros nas **Figuras A.58-A.61** (páginas 215-218).

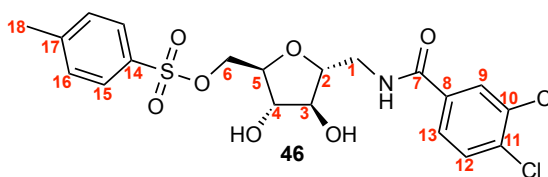
Tabela 6.48 – Dados de RMN de ^1H de 45 (MeOH- d_4 , 400 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
8,01	d	1,8 ($^4J_{9,13}$)	1	H-9
7,76	dd	8,4 ($^3J_{13,12}$) 1,8 ($^4J_{13,9}$)	1	H-13
7,62	d	8,4 ($^3J_{12,13}$)	1	H-12
3,95 – 4,03	m	-	2	H-2 e H-4
3,85 – 3,93	m	-	2	H-3 e H-5
3,71	dd	11,7 ($^2J_{6a,6b}$) 3,4 ($^3J_{6a,5}$)	1	H-6a
3,60 – 3,68	m	-	2	H-6b e H-1a
3,56	dd	13,9 ($^2J_{1b,1a}$) 6,9 ($^3J_{1b,2}$)	1	H-1b

Tabela 6.49 – Dados de RMN de ^{13}C de 45 (MeOH- d_4 , 100 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
167,7	1	C-7
136,5	1	C-11
135,6	1	C-8
133,5	1	C-10
131,6	1	C-12
130,5	1	C-9
128,0	1	C-13
85,4	1	C-5
83,2	1	C-2
80,5	1	C-3
78,9	1	C-4
63,2	1	C-6
43,3	1	C-1

6.2.17 Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1-desoxi-6-O-p-toluenossulfonil-D-manitol (46)



Em um balão de fundo redondo de 25 mL o derivado **45** (143 mg, 0,43 mmol) foi solubilizado em 3,0 mL de piridina anidra. Em seguida, a solução foi resfriada em banho de gelo e cloreto de tosila (122 mg, 0,64 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 1 hora a 0 °C e à temperatura ambiente por 1,5 hora adicionais. Após esse período, cloreto de tosila (41 mg, 0,22 mmol) foi novamente adicionado e, depois de 1,5 hora sob agitação à temperatura ambiente, a mesma quantidade (41 mg, 0,22 mmol) de cloreto de tosila foi adicionada. O consumo do material de partida foi detectado após 1,5 hora adicional de reação (5,5 horas ao total) à temperatura ambiente por CCD (eluente: acetato de etila, revelador: luz UV e solução etanólica de ácido sulfúrico). O solvente foi então removido sob fluxo de ar comprimido e o material bruto obtido purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 4:6 (200 mL) → 2:8). Foram obtidos 157 mg de uma cera transparente corresponde ao produto (75% de rendimento).

Fórmula molecular: C₂₀H₂₁Cl₂NO₇S

Massa molar: 490,35 g/mol

[α]_D +20 (c 0,5, MeOH).

Aspecto: cera transparente.

IV: espectro na **Figura A.62** (página 219).

Tabela 6.50 – Dados do espectro no infravermelho de 46

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3362	Estiramento O–H / N–H de amida
2924	Estiramento C–H de carbono sp ³
1639	Estiramento C=O de amida
1594 e 1466	Estiramento C=C de aromático
1544	Deformação angular N–H de amida secundária
1351 e 1172	Estiramento S=O de sulfonato
1094	Estiramento C–O
1031	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

RMN: espectros nas Figuras A.63-A.66 (páginas 220-223).

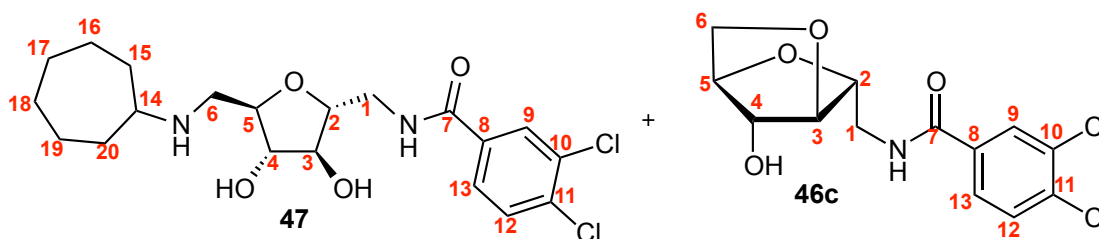
Tabela 6.51 – Dados de RMN de ^1H de 46 (CDCl_3 , 400 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,80	d	2,0 ($^4J_{9,13}$)	1	H-9
7,72	d	8,3 ($^3J_{15,16}$)	2	H-15
7,54	dd	8,4 ($^3J_{13,12}$) 2,0 ($^4J_{13,9}$)	1	H-13
7,39	d	8,4 ($^3J_{12,13}$)	1	H-12
7,28	d	8,3 ($^3J_{16,15}$)	2	H-16
7,15	t	5,7 ($^3J_{\text{NH},1}$)	1	<u>NH</u>
4,12 – 4,22	m	-	3	H-4, H-6a e H-6b
4,09	dd	10,0 ($^3J_{5,4}$) 5,1 ($^3J_{5,6}$)	1	H-5
4,02	ta	-	1	H-3
3,94 – 4,00	m	-	1	H-2
3,50 – 3,74	m	-	4	H-1a, H-1b, 2 x <u>OH</u>
2,39	s	-	1	H-18

Tabela 6.52 – Dados de RMN de ^{13}C de **46** (CDCl_3 , 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
166,6	1	C-7
145,4	1	C-14
136,3	1	C-11
133,6, 133,1 e 132,5	3	C-8, C-10 e C-17
130,7	1	C-12
130,1	2	C-16
129,5	1	C-9
128,0	2	C-15
126,5	1	C-13
81,8	1	C-2
80,7	1	C-5
78,5	1	C-3
77,5	1	C-4
69,7	1	C-6
41,7	1	C-1
21,8	1	C-18

6.2.18 Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-6-cicloheptilamino-1,6-didesoxi-D-manitol (**47**)



Em um balão em forma de pêra de 5 mL foram adicionados o tosilato **47** (72 mg, 0,15 mmol) e cicloheptilamina (191 μL , 1,50 mmol). A mistura foi aquecida a 100 $^{\circ}\text{C}$ por 5 horas, quando observou-se o consumo do material de partida por CCD (eluente: acetato de etila, revelador: vapor de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico). A cicloheptilamina em excesso na mistura foi removida sob fluxo de ar comprimido e o material bruto obtido foi purificado por CCS (eluente: acetato de etila/metanol/trietilamina 95:4:1). Foram eluídos e isolados em ordem 7 mg (15%) do produto 3,6-anidro **46c** e 24 mg de uma cera transparente

correspondente ao produto (38% de rendimento).

Dados de caracterização de 46c

Fórmula molecular: $C_{13}H_{13}Cl_2NO_4$

Massa molar: 318,15 g/mol

$[\alpha]_D +65$ (*c* 0,37, clorofórmio).

Aspecto: cera amarelada.

IV: espectro na **Figura A.72** (página 224).

Tabela 6.53 – Dados do espectro no infravermelho de 46c

Número de onda (cm^{-1})	Tipo de vibração
3323	Estiramento O–H /N–H de amida
2928	Estiramento C–H de carbono sp^3
1638	Estiramento C=O de amida
1592 e 1465	Estiramento C=C de aromático
1546	Deformação angular N–H de amida secundária
1066	Estiramento C–O
1029	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

RMN: espectros nas **Figura A.73-A.77** (páginas 225-228).

Tabela 6.54 – Dados de RMN de ^1H de 46c (CDCl_3 , 400 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,88	d	2,0 ($^4J_{9,13}$)	1	H-9
7,60	dd	8,3 ($^3J_{13,12}$) 2,0 ($^4J_{13,9}$)	1	H-13
7,49	d	8,3 ($^3J_{12,13}$)	1	H-12
7,04	t	5,4 ($^3J_{\text{NH},1}$)	1	<u>NH</u>
4,39	d	2,2 ($^3J_{4,3}$)	1	H-4
4,33	sa	-	1	H-5
4,23	dd	8,0 ($^3J_{2,1b}$) 6,2 ($^3J_{2,1a}$)	1	H-2
4,15	d	2,2 ($^3J_{3,4}$)	1	H-3
3,94	dd	8,7 ($^2J_{6a,6b}$) 0,9 ($^3J_{6a,5}$)	1	H-6a
3,86	d	8,7 ($^2J_{6b,6a}$)	1	H-6b
3,75 – 3,84	m	-	1	H-1a
3,62 – 3,72	m	-	1	H-1b
2,68	sl	-	1	<u>OH</u>

Tabela 6.55 – Dados de RMN de ^{13}C de 46c (CDCl_3 , 100 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
166,3	1	C-7
136,1	1	C-11
133,5 e 133,2	2	C-8 e C-10
130,6	1	C-12
129,2	1	C-9
126,2	1	C-13
82,5	1	C-2
79,3	1	C-5
78,0	1	C-3
73,9	1	C-4
72,4	1	C-6
40,7	1	C-1

Dados de caracterização de 47Fórmula molecular: C₂₀H₂₈Cl₂N₂O₄

Massa molar: 431,35 g/mol

[α]_D +35 (*c* 1,0, clorofórmio).

Aspecto: cera transparente.

IV: espectro na **Figura A.67** (página 229).**Tabela 6.56 – Dados do espectro no infravermelho de 47**

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3291	Estiramento O–H / N–H
2923 e 2854	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ³
1640	Estiramento C=O de amida
1592 e 1464	Estiramento C=C de aromático
1547	Deformação angular N–H de amida secundária
1052	Estiramento C–O
1030	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

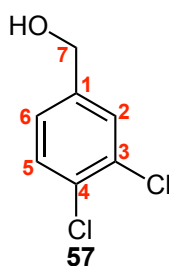
RMN: espectros nas **Figuras A.68-A.71** (páginas 230-234).**Tabela 6.57 – Dados de RMN de ¹H de 47 (CDCl₃, 400 MHz)**

δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,90	d	1,8 (⁴ <i>J</i> _{9,13})	1	H-9
7,55 – 7,67	m	-	2	H-12 e NH (amida)
7,43	d	8,4 (³ <i>J</i> _{12,13})	1	H-12
4,12 – 4,41	m	-	5	H-2, H-5, NH (amina), 2 x OH
4,08	sa	-	1	H-4
3,99	sa	-	1	H-3
3,71	tda	-	1	H-1a
3,57	tda	-	1	H-1b
2,99	dd	12,9 (² <i>J</i> _{6a,6b}) 3,7 (³ <i>J</i> _{6a,5})	1	H-6a
2,60 – 2,71	m	-	2	H-6b e H-14
1,76 – 1,92	m	-	2	H-15 ou H-20
1,21 – 1,70	m	-	10	H-15 ou H-20, H-16, H-17, H-18 e H-19

Tabela 6.58 – Dados de RMN de ^{13}C de 47 (CDCl_3 , 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
166,2	1	C-7
136,0	1	C-11
134,1 e 133,0	2	C-8 e C-10
130,6	1	C-12
129,5	1	C-9
126,6	1	C-13
86,2	1	C-2
85,5	1	C-5
81,6	1	C-4
79,0	1	C-3
59,4	1	C-14
48,9	1	C-6
42,7	1	C-1
34,4 e 34,1	2	C-15 e C-20
28,3 e 28,2	2	C-17 e C-18
24,3 e 24,2	2	C-16 e C-19

6.2.19 Obtenção de álcool 3,4-diclorobenzílico (57) (Adaptado de DILAURO; LEWIS; PHILLIPS, 2015)



Em um balão volumétrico de 25 mL solubilizou-se ácido 3,4-diclorobenzoico (100 mg, 0,52 mmol) em 1,0 mL de THF anidro. O sistema foi vedado com septo de borracha e colocado sob atmosfera de nitrogênio. Sob banho de gelo, adicionou-se, gota-a-gota e por meio de uma seringa, 0,35 mL de solução 2 mol L^{-1} de borano complexado a sulfeto de dimetila

($\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, 0,68 mmol) em THF. O sistema foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente por 20 horas. Após esse período, adicionou-se gelo pilado à mistura reacional e, em seguida, 0,5 mL de solução aquosa 6 mol L^{-1} de ácido clorídrico. Removeu-se então o THF sob fluxo de ar comprimido, adicionou-se água destilada (5 mL), extraiu-se com diclorometano (3 x 7 mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 15 mL) e com água destilada (2 x 15 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se à secura. Foram obtidos 80 mg de um líquido incolor correspondente ao produto (86% de rendimento).

Fórmula molecular: $\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}$

Massa molar: 177,03 g/mol

Aspecto: líquido incolor.

IV: espectro na **Figura A.78** (página 235).

Tabela 6.59 – Dados do espectro no infravermelho de 57

Número de onda (cm^{-1})	Tipo de vibração
3316	Estiramento O–H de álcool
2957 e 2873	Estiramento C–H de carbono sp^3
1595, 1566 e 1471	Estiramento C=C de aromático
1028	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

RMN: espectros nas **Figuras A.79-A.80** (páginas 236-237).

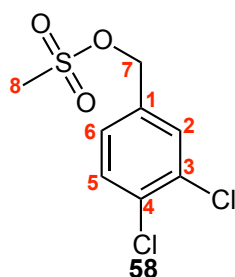
Tabela 6.60 – Dados de RMN de ^1H de 57 (CDCl_3 , 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,41	d	1,8 ($^4J_{2,6}$)	1	H-2
7,39	d	8,2 ($^3J_{5,6}$)	1	H-5
7,14	dd	8,2 ($^3J_{6,5}$) 1,8 ($^4J_{6,2}$)	1	H-6
4,60	s	-	2	H-7
2,45	s	-	1	<u>OH</u>

Tabela 6.61 – Dados de RMN de ^{13}C de 57 (CDCl_3 , 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
141,1	1	C-1
132,7	1	C-3 ou C-4
131,5	1	C-3 ou C-4
130,6	1	C-5
128,8	1	C-2
126,1	1	C-6
63,9	1	C-7

6.2.20 Obtenção de metanossulfonato de 3,4-diclorobenzila (58) (Adaptado de BORGATI *et al.*, 2013)



Em um balão volumétrico de 25 mL solubilizou-se álcool 3,4-diclorobenzílico (196 mg, 1,67 mmol) em 5,0 mL de diclorometano anidro e adicionou-se trietilamina (0,47 mL, 3,38 mmol). A solução foi resfriada em banho de gelo e adicionou-se, cloreto de metanossulfonila (193 μL , 2,51 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 0 °C por 40 minutos, quando observou-se o consumo do material de partida por CCD (eluente: hexo/acetato de etila 7:3, revelador: solução ácida de CAM). Adicionaram-se então 10 mL de diclorometano e lavou-se com solução aquosa a 2 mol L^{-1} de ácido clorídrico (2 x 10 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 10 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (1 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e concentrou-se à securo. Foram obtidos 282 mg de um líquido incolor correspondente ao produto (81% de rendimento).

Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$

Massa molar: 255,12 g/mol

Aspecto: líquido incolor.

IV: espectro na **Figura A.81** (página 238).

Tabela 6.62 – Dados do espectro no infravermelho de 58

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3029	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ² aromático
2939	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ³
1597, 1566 e 1474	Estiramento C=C de aromático
1349 e 1169	Estiramento S=O de sulfonato
1033	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

RMN: espectros nas **Figuras A.82-A.83** (páginas 239-240).

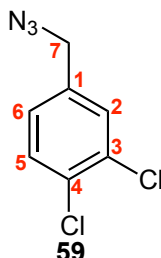
Tabela 6.63 – Dados de RMN de ¹H de 58 (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,44 – 7,56	m	-	2	H-2 e H-5
7,25	dd	8,1 (³ <i>J</i> _{6,5}) 1,8 (⁴ <i>J</i> _{6,2})	1	H-6
5,18	s	-	2	H-7
3,01	s	-	3	H-8

Tabela 6.64 – Dados de RMN de ¹³C de 58 (CDCl₃, 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
133,8, 133,7 e 132,2	1	C-1, C-3 e C-4
131,0	1	C-5
130,6	1	C-2
127,9	1	C-6
69,4	1	C-7
38,4	1	C-8

6.2.21 Obtenção de 1-azidometil-3,4-diclorobenzeno (59) (Adaptado de BORGATI *et al.*, 2013)



Em um balão volumétrico de 25 mL solubilizou-se metanossulfonato de 3,4-diclorobenzila (189 mg, 0,74 mmol) em 5,0 mL de DMF anidra e adicionou-se azida de sódio (192 mg, 2,96 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 16 horas, quando observou-se o consumo do material de partida por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, revelador: solução ácida de CAM). O solvente foi então removido sob fluxo de ar comprimido e adicionaram-se então 15 mL de água destilada e extraiu-se com diclorometano (3 x 15 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio (1 x 10 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se à secura em evaporador rotatório. Foram obtidos 125 mg de um líquido amarelo correspondente ao produto (84% de rendimento).

Fórmula molecular: $C_7H_5Cl_2N_3$

Massa molar: 202,04 g/mol

Aspecto: líquido amarelo.

IV: espectro na **Figura A.84** (página 241).

Tabela 6.65 – Dados do espectro no infravermelho de 59

Número de onda (cm^{-1})	Tipo de vibração
2929	Estiramento C–H de carbono sp^3
2095	Estiramento assimétrico $-N_3$
1595, 1563 e 1471	Estiramento C=C de aromático
1031	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

RMN: espectros nas **Figura A.85-A.86** (páginas 242-243).

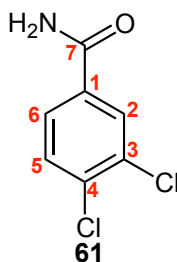
Tabela 6.66 – Dados de RMN de ^1H de 59 (CDCl_3 , 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,33 – 7,53	m	-	2	H-2 e H-5
7,14	dd	8,2 ($^3J_{6,5}$) 1,9 ($^4J_{6,2}$)	1	H-6
4,31	s	-	2	H-7

Tabela 6.67 – Dados de RMN de ^{13}C de 59 (CDCl_3 , 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
135,8	1	C-1
133,0	1	C-3 ou C-4
132,5	1	C-3 ou C-4
130,9	1	C-5
130,0	1	C-2
127,3	1	C-6
53,6	1	C-7

6.2.22 Obtenção de 3,4-diclorobenzamida (61) (HONG *et al.*, 2013)



Em um balão volumétrico de 25 mL contendo cloreto de 3,4-diclorobenzoíla (1,64 g, 7,85 mmol) adicionou-se, em banho de gelo, hidróxido de amônio a 30% (7,0 mL, 113,3 mmol) gota-a-gota por meio de um funil de adição. A mistura foi mantida sob agitação magnética a 0 °C por 1 hora. A suspensão foi então filtrada e o sólido lavado com água destilada e, após seco, recristalizado em clorofórmio. Foram obtidos 1,15 g de um sólido correspondente ao produto (77% de rendimento).

Fórmula molecular: $\text{C}_7\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}$

Massa molar: 190,03 g/mol

Aspecto: sólido branco.

Faixa de fusão: 139,3 – 139,7 °C; lit.: 138 – 139 °C (SUN; QU; LI, 2014).

IV: espectro na **Figura A.87** (página 244).

Tabela 6.68 – Dados do espectro no infravermelho de 61

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3352 e 3161	Estiramento N–H de amida primária
1655	Estiramento C=O de amida
1620	Deformação angular N–H de amida primária
1587, 1552 e 1471	Estiramento C=C de aromático
1399	Estiramento C–N
1032	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

RMN: espectros nas **Figuras A.88-A.89** (páginas 245-246).

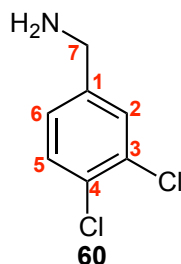
Tabela 6.69 – Dados de RMN de ¹H de 61 (DMSO-*d*₆, 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
8,15	sl	-	1	NH
8,09	d	1,7 (⁴ <i>J</i> _{2,6})	1	H-2
7,84	dd	8,3 (³ <i>J</i> _{6,5}) 1,7 (⁴ <i>J</i> _{6,2})	1	H-6
7,70	d	8,3 (³ <i>J</i> _{5,6})	1	H-5
7,62	sl	-	1	NH

Tabela 6.70 – Dados de RMN de ¹³C de 61 (DMSO-*d*₆, 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
165,6	1	C-7
134,7	1	C-4
134,1	1	C-1
131,2	1	C-3
130,6	1	C-5
129,5	1	C-2
127,7	1	C-6

6.2.23 Obtenção de 3,4-diclorobenzilamina (60)



Método A (Adaptado de BLAUKOPF *et al.*, 2012; JIANG *et al.*, 2012)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 1-azidometil-3,4-diclorobenzeno (91 mg, 0,45 mmol), 2,0 mL de acetonitrila anidra, trietilamina (251 μL , 1,80 mmol) e DL-ditiotreitol (278 mg, 1,80 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 5 horas, quando verificou-se o consumo do material de partida por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, revelador: solução ácida de CAM e ninidrina). Removeu-se então o solvente em evaporador rotatório e adicionaram-se 30 mL de acetato de etila. Lavou-se com água destilada (4 x 20 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (1 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se à secura em evaporador rotatório. Foram obtidos 71 mg de um líquido amarelo correspondente ao produto (90% de rendimento).

Método B (Adaptado de LANE, 1975b)

Em um balão em forma de pêra de 5 mL, 3,4-diclorobenzamida (115 mg, 0,61 mmol) foi solubilizada em 2,0 mL de THF anidro. O sistema foi vedado com septo de borracha e colocado sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, adicionou-se, por meio de seringa, 1,1 mL de solução 2 mol L⁻¹ de borano complexado a sulfeto de dimetila (BH₃.Me₂S, 2,2 mmol) em THF. O balão foi então conectado a condensador acoplado a um tubo de cloreto de cálcio e a mistura foi aquecida a refluxo e mantida sob agitação magnética nessas condições por 6 horas. Em seguida, foram adicionados 0,3 mL de uma solução 6 mol L⁻¹ de ácido clorídrico e, após 15 minutos de agitação a temperatura ambiente, o balão foi resfriado em banho de gelo e foram adicionados 0,3 mL de uma solução 10 mol L⁻¹ de hidróxido de sódio. Removeu-se, então, o THF sob fluxo de ar comprimido e extraiu-se com acetato de etila (6 x 2,5 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se à secura em evaporador rotatório. Foram obtidos 76 mg de um óleo amarelo correspondente ao produto (72% de rendimento).

Fórmula molecular: C₇H₇Cl₂N

Massa molar: 176,04 g/mol

Aspecto: líquido amarelo.

IV: espectro na **Figura A.90** (página 247).

Tabela 6.71 – Dados do espectro no infravermelho de 60

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3365 e 3288	Estiramento N–H de amina primária
2923 e 2855	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ³
1593	Deformação angular N–H de amina primária / Estiramento C=C de aromático
1565 e 1470	Estiramento C=C de aromático
1130	Estiramento C–N
1029	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

RMN: espectros nas **Figura A.91-A.92** (páginas 248-249).

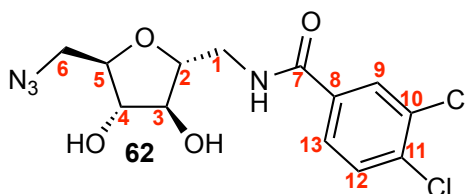
Tabela 6.72 – Dados de RMN de ¹H de 60 (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,43	d	1,8 (⁴ <i>J</i> _{2,6})	1	H-2
7,39	d	8,2 (³ <i>J</i> _{5,6})	1	H-5
7,14	dd	1,8 (⁴ <i>J</i> _{6,2}) 8,2 (³ <i>J</i> _{6,5})	1	H-6
3,84	s	-	2	H-7
1,53	s	-	2	NH ₂

Tabela 6.73 – Dados de RMN de ¹³C de 60 (CDCl₃, 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
143,5	1	C-1
132,6	1	C-3 ou C-4
130,7	1	C-3 ou C-4
130,5	1	C-5
129,2	1	C-2
126,6	1	C-6
45,4	1	C-7

6.2.24 Obtenção de 2,5-anidro-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-6-azido-1,6-didesoxi-D-manitol (62)



Em um balão de 25 mL o derivado **46** (71 mg, 0,14 mmol) foi solubilizado em 2,0 mL de DMF anidra e à solução adicionou-se azida de sódio (28 mg, 0,43 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 60 °C por 11 horas. O solvente foi então removido sob fluxo de ar comprimido e foram adicionados 15 mL de água destilada. Extraíu-se com acetato de etila (3 x 15 mL), lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio (1 x 15 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se à secura em evaporador rotatório. Foram obtidos 51 mg de uma cera transparente (98% de rendimento bruto).

Fórmula molecular: C₁₃H₁₄Cl₂N₄O₄

Massa molar: 361,18 g/mol

[α]_D +26 (c 0,7, clorofórmio).

Aspecto: cera transparente.

IV: espectro na **Figura A.93** (página 250).

Tabela 6.74 – Dados do espectro no infravermelho de 62

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3320	Estiramento O–H / N–H de amida
2925	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ³
2099	Estiramento assimétrico –N ₃
1644	Estiramento C=O de amida
1592 e 1466	Estiramento C=C de aromático
1548	Deformação angular N–H de amida secundária
1275	Estiramento simétrico –N ₃
1100	Estiramento C–O
1031	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

RMN: espectros nas Figuras A.94-A.95 (páginas 251-252).

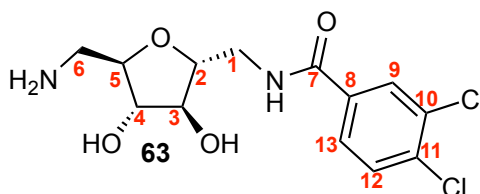
Tabela 6.75 – Dados de RMN de ^1H de 62 (CDCl_3 , 200 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,83	d	1,8 ($^4J_{9,13}$)	1	H-9
7,55	dd	8,3 ($^3J_{13,12}$) 1,8 ($^4J_{13,9}$)	1	H-13
7,46	d	8,3 ($^3J_{12,13}$)	1	H-12
6,98	t	5,5 ($^3J_{\text{NH},1}$)	1	<u>NH</u>
4,68	sl	-	2	<u>OH</u>
3,90 – 4,21	m	-	4	H-2, H-3, H-4 e H-5
3,59 – 3,78	m	-	2	H-1a e H-1b
3,53	dd	13,1 ($^2J_{6a,6b}$) 3,5 ($^3J_{6a,5}$)	1	H-6a
3,40	dd	13,1 ($^2J_{6b,6a}$) 5,4 ($^3J_{6b,5}$)	1	H-6b

Tabela 6.76 – Dados de RMN de ^{13}C de 62 (CDCl_3 , 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
166,8	1	C-7
136,7	1	C-11
133,42 e 133,37	2	C-8 e C-10
130,9	1	C-12
129,4	1	C-9
126,3	1	C-13
81,9 e 81,4	2	C-2 e C-5
78,4 e 78,1	1	C-3 e C-4
52,5	1	C-6
41,7	1	C-1

6.2.25 Obtenção de 2,5-anidro-6-amino-1-[(3,4-diclorobenzoil)amino]-1,6-didesoxi-D-manitol (63)

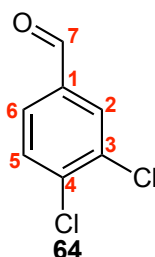


Em um balão de 25 mL o derivado **51** (32 mg, 0,089 mmol) foi solubilizado em 1,5 mL de THF anidro e à solução adicionaram-se trifetilfosfina (26 mg, 0,098 mmol) e água destilada (18 μ L, 0,979 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 20 horas, quando observou-se o consumo do material de partida por CCD (eluente: acetato de etila, revelador: solução etanólica de ácido sulfúrico e solução de ninidrina). O THF foi então removido em evaporador rotatório e 5 mL de água destilada foram adicionados. Acidificou-se a pH 1 utilizando-se solução de ácido clorídrico a 0,5 mol L⁻¹ e lavou-se a fase aquosa com acetato de etila (5 x 5 mL). A fase aquosa foi então neutralizada com solução de hidróxido de sódio 0,5 mol L⁻¹, e o material bruto obtido foi utilizado na etapa subsequente sem purificação.

Fórmula molecular: C₁₃H₁₆Cl₂N₂O₄

Massa molar: 335,18 g/mol

6.2.26 Obtenção de 3,4-diclorobenzaldeído (64) (Adaptado de SALEHI *et al.*, 2001)



Em uma cápsula de porcelana foram adicionados álcool 3,4-diclorobenzílico (167 mg, 0,94 mmol) e PCC (224 mg, 1,04 mmol). As duas substâncias foram brevemente misturadas com auxílio de um bastão de vidro e a mistura foi mantida sob repouso à temperatura ambiente por 40 minutos, quando detectou-se o término da reação por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 3:1, revelador: solução ácida de CAM). Sobre a mistura foram adicionados 15 mL de solução aquosa de ácido clorídrico 6 mol L⁻¹ e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se à secura em

evaporador rotatório. O óleo marrom obtido foi então solubilizado em diclorometano e eluído com esse mesmo solvente por uma pequena coluna de adsorvente Florisil[®]. O solvente foi removido em evaporador rotatório e foram obtidos então 135 mg de um sólido branco correspondente ao produto (82% rendimento).

Fórmula molecular: C₇H₄Cl₂O

Massa molar: 175,01 g/mol

Aspecto: sólido amarelado.

Faixa de fusão: 41,6 – 43,0 °C; lit.: 43 – 45 °C (WRIGHT; SERENIUS, 1954).

IV: espectro na **Figura A.96** (página 253).

Tabela 6.77 – Dados do espectro no infravermelho de 64

Número de onda (cm ⁻¹)	Tipo de vibração
3066	Estiramento C–H de carbono <i>sp</i> ² aromático
2838 e 2797	Estiramento C(O)–H de aldeído
1697	Estiramento C=O de aldeído aromático
1584, 1561 e 1466	Estiramento C=C de aromático
1031	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

RMN: espectros nas **Figura A.97-A.98** (páginas 254-255).

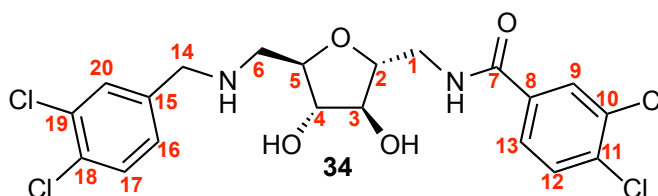
Tabela 6.78 – Dados de RMN de ¹H de 64 (CDCl₃, 400 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
9,95	s	-	1	H-7
7,43	d	1,8 (⁴ J _{2,6})	1	H-2
7,71	dd	8,2 (³ J _{6,5}) 1,8 (⁴ J _{6,2})	1	H-6
7,62	d	8,2 (³ J _{5,6})	1	H-5

Tabela 6.79 – Dados de RMN de ^{13}C de **64** (CDCl_3 , 100 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
189,7	1	C-7
139,2	1	C-4
135,9	1	C-1
134,1	1	C-3
131,4	1	C-2 ou C-5
131,3	1	C-2 ou C-5
128,5	1	C-6

6.2.27 Obtenção de 2,5-anidro-6-[(3,4-diclorobenzil)amino]-1-[(3,4-diclorobenzil)amino]-1,6-didesoxi-D-manitol (**34**)



Método A

Em um balão em forma de pêra de 5 mL foram adicionados o tosilato **46** (26 mg, 0,053 mmol) e 3,4-diclorobenzilamina (100 mg, 0,57 mmol). A mistura foi aquecida a 100 °C por 13 horas, quando observou-se o consumo do material de partida por CCD (eluente: acetato de etila, revelador: vapor de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico). O material obtido foi então purificado por CCS (eluente: acetato de etila/metanol 9:1), sendo obtidos 4 mg de uma cera transparente correspondente ao produto (15% de rendimento) e 26 mg de uma mistura do produto e 3,4-diclorobenzilamina.

Método B

Em um balão de 25 mL o material bruto contendo o derivado **63** (29 mg) foi solubilizado em 1,0 mL de metanol e à solução adicionou-se 3,4-diclorobenzaldeído (15 mg, 0,087 mmol). O pH foi ajustado para aproximadamente 6 utilizando-se uma solução de ácido clorídrico 0,5 mol L⁻¹. Adicionou-se então cianoboroidreto de sódio (6 mg, 0,095 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 20 horas. Após esse período, removeu-se o metanol em evaporador rotatório. Adicionaram-se 15 mL de água destilada e extraiu-se com acetato de etila (4 x 15 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se à secura em evaporador rotatório. O material bruto obtido

foi então purificado por CCS (eluente: acetato de etila/metanol 92,5:7,5). Foram obtidos 14 mg de uma cera transparente correspondente ao produto (33% de rendimento para as duas etapas – redução do azido e aminação redutiva).

Fórmula molecular: $C_{20}H_{20}Cl_4N_2O_4$

Massa molar: 494,20 g/mol

$[\alpha]_D +27$ (*c* 0,66, clorofórmio).

Aspecto: cera transparente.

IV: espectro na **Figura A.99** (página 256).

Tabela 6.80 – Dados do espectro no infravermelho de 34

Número de onda (cm^{-1})	Tipo de vibração
3295	Estiramento O–H / N–H
2923 e 2853	Estiramento C–H de carbono sp^3
1639	Estiramento C=O de amida
1592 e 1466	Estiramento C=C de aromático
1547	Deformação angular N–H de amida secundária
1129	Estiramento C–O
1030	Estiramento C–Cl de cloreto de arila

RMN: espectros nas **Figura A.100-103** (páginas 257-260).

Tabela 6.81 – Dados de RMN de ^1H de 34 (CDCl_3 , 400 MHz)

δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,84	d	1,4 ($^4J_{9,13}$)	1	H-9
7,56	dd	8,3 ($^3J_{13,12}$) 1,4 ($^4J_{13,9}$)	1	H-13
7,42	d	8,3 ($^3J_{12,13}$)	1	H-12
7,32 – 7,39	m	-	2	H-17 e H-20
7,24	t	5,3 ($^3J_{\text{NH},1}$)	1	<u>NH</u> (amida)
7,10	dd	8,1 ($^3J_{16,17}$) 1,2 ($^4J_{16,20}$)	1	H-16
4,07 – 4,17	m	-	2	H-2 e H-5
4,01 – 4,06	m	-	1	H-4
3,94 – 3,99	m	-	1	H-3
3,51 – 3,85	m	-	7	H-1a, H-1b, H-14, 2 x <u>OH</u> , <u>NH</u>
2,92	dd	12,7 ($^2J_{6a,6b}$) 3,6 ($^3J_{6a,5}$)	1	H-6a
2,66	dd	12,7 ($^2J_{6b,6a}$) 3,7 ($^3J_{6b,5}$)	1	H-6b

Tabela 6.82 – Dados de RMN de ^{13}C de 34 (CDCl_3 , 50 MHz)

δ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
166,3	1	C-7
139,1	1	C-15
136,3	1	C-11
133,9, 133,1, 132,8 e 131,7	4	C-8, C-10, C-18 e C-19
130,8, 130,7 e 130,4	3	C-12, C-17 e C-20
129,4	1	C-9
127,8	1	C-16
126,4	1	C-13
86,1	1	C-2
84,7	1	C-5
81,1	1	C-4
78,9	1	C-3
53,0	1	C-14
50,8	1	C-6
42,3	1	C-1

REFERÊNCIAS

- ALBERT, M. A. *et al.* Experimental and in silico analyses of glycolytic flux control in bloodstream form *Trypanosoma brucei*. **J Biol Chem**, v. 280, n. 31, p. 28306-15, 2005.
- ALCÂNTARA, A. F. D. C.; BARROSO, H. D. S.; PILÓ-VELOSO, D. Redução de amidas por boranos. **Quím Nova**, v. 25, p. 300-311, 2002.
- BABOKHOV, P. *et al.* A current analysis of chemotherapy strategies for the treatment of human African trypanosomiasis. **Pathog Glob Health**, v. 107, n. 5, p. 242-52, 2013.
- BACCHI, C. J. Chemotherapy of human African trypanosomiasis. **Interdiscip Perspect Infect Dis**, v. 2009, 2009.
- BLAUKOPF, M. *et al.* Synthesis of neoglycoconjugates containing 4-Amino-4-deoxy-L-arabinose epitopes corresponding to the inner core of Burkholderia and Proteus lipopolysaccharides. **European J Org Chem**, v. 2012, n. 1, p. 119-131, 2012.
- BORGATI, T. F. *et al.* Synthesis and phytotoxic activity of 1,2,3-triazole derivatives. **J Braz Chem Soc**, v. 24, p. 953-961, 2013.
- BRIMACOMBE, K. R. *et al.* Identification of ML251, a potent inhibitor of *T. brucei* and *T. cruzi* phosphofructokinase. **ACS Med Chem Lett**, v. 5, n. 1, p. 12-7, 2014.
- BROWN, H. C.; KRISHNAMURTHY, S. Selective reductions. XIV. Fast reaction of aryl bromides and iodides with lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran. Simple convenient procedure for the hydrogenolysis of aryl bromides and iodides. **J Org Chem**, v. 34, n. 12, p. 3918-3923, 1969.
- BROWN, H. C.; NARASIMHAN, S.; CHOI, Y. O. N. G. M. Improved procedure for borane-dimethyl sulfide reduction of tertiary and secondary amides in the presence of boron trifluoride etherate. **Synthesis**, v. 1981, n. 12, p. 996-997, 1981.
- BRUN, R. *et al.* Human African trypanosomiasis. **Lancet**, v. 375, n. 9709, p. 148-59, 2010.
- CARTWRIGHT, I. L.; HUTCHINSON, D. W.; ARMSTRONG, V. W. The reaction between thiols and 8-azidoadenosine derivatives. **Nucleic Acids Res**, v. 3, n. 9, p. 2331-2339, 1976.
- CASSEL, S. *et al.* Original synthesis of linear, branched and cyclic oligoglycerol standards. **Eur J Org Chem**, v. 2001, n. 5, p. 875-896, 2001.
- CLAUSTRE, S. *et al.* Exploring the active site of *Trypanosoma brucei* phosphofructokinase by inhibition studies: specific irreversible inhibition. **Biochemistry**, v. 41, n. 32, p. 10183-93, 2002.
- CLAYDEN, J. *et al.* **Organic Chemistry**. 2 ed. New York: Oxford, 2012. 1234 p.

CONCHIE, J.; LEVVY, G. A.; MARSH, C. A. Methyl and phenyl glycosides of the common sugars. In: MELVILLE, L. W. e TIPSON, R. S. (Ed.). **Adv in Carbohydr Chem**: Academic Press, v. Volume 12, p.157-187, 1957.

DILAURO, A. M.; LEWIS, G. G.; PHILLIPS, S. T. Self-immolative poly(4,5-dichlorophthalaldehyde) and its applications in multi-stimuli-responsive macroscopic plastics. **Angew Chem Int Ed**, v. 54, n. 21, p. 6200-6205, 2015.

EPERON, G. *et al.* Treatment options for second-stage gambiense human African trypanosomiasis. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 12, n. 11, p. 1407-17, 2014.

ERICKSON, B. W.; MERRIFIELD, R. B. Use of chlorinated benzyloxycarbonyl protecting groups to eliminate N.epsilon.-branching at lysine during solid-phase peptide synthesis. **J Am Chem Soc**, v. 95, n. 11, p. 3757-3763, 1973.

FRANCO, J. R. *et al.* Epidemiology of human African trypanosomiasis. **Clin Epidemiol**, v. 6, p. 257-75, 2014.

FREIFELDER, M.; SMART, W. D.; STONE, G. R. The preparation of cycloheptylamine. **J Org Chem**, v. 27, n. 6, p. 2209-2209, 1962.

GABOR, A. *et al.* Behaviour of silica and florisol as solid supports in the removal process of As(V) from aqueous solutions. **J Anal Methods Chem**, v. 2015, p. 562780, 2015.

GAREGG, P. J. *et al.* A phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopic study of the conversion of hydroxy groups into iodo groups in carbohydrates using the iodine-triphenylphosphine-imidazole reagent. **J Chem Soc, Perkin Trans 2**, n. 3, p. 271-274, 1987.

GAREGG, P. J.; SAMUELSSON, B. Novel reagent system for converting a hydroxy-group into an iodo-group in carbohydrates with inversion of configuration. **J Chem Soci, Chem Commun**, n. 22, p. 978-980, 1979.

_____. Novel reagent system for converting a hydroxy-group into an iodo-group in carbohydrates with inversion of configuration. Part 2. **J Chem Soc, Perkin Trans 1**, n. 0, p. 2866-2869, 1980.

GROTENBREG, G. M. *et al.* Synthesis and application of carbohydrate-derived morpholine amino acids†. **J Org Chem**, v. 69, n. 24, p. 8331-8339, 2014.

GUTHRIE, R. D. *et al.* Synthesis of some derivatives of 2,5-anhydro-D-mannitol. **Aust J Chem**, v. 35, n. 10, p. 2169-2173, 1982.

HONG, D. *et al.* Synthesis and biological activity of 1-{4-[(2-cyanoimino-1,3-thiazolidine-3-yl)methyl]thiazol-2-yl}-3-aryl ureas. **Chin J Org Chem**, v. 33, n. 7, p. 1568-1572, 2013.

HORTON, D.; PHILIPS, K. D. The nitrous acid deamination of glycosides and acetates of 2-amino-2-deoxy-D-glucose. **Carbohydr Res**, v. 30, n. 2, p. 367-374, 1973/10/01 1973.

JACOBS, R. T. *et al.* SCYX-7158, an orally-active benzoxaborole for the treatment of stage 2 human African trypanosomiasis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 6, p. e1151, 2011.

JIANG, J. *et al.* A neutral diphosphate mimic crosslinks the active site of human O-GlcNAc transferase. **Nat Chem Biol**, v. 8, n. 1, p. 72-7, 2012.

JOHNSTONE, R. A. W.; WILBY, A. H.; ENTWISTLE, I. D. Heterogeneous catalytic transfer hydrogenation and its relation to other methods for reduction of organic compounds. **Chem Rev**, v. 85, n. 2, p. 129-170, 1985/04/01 1985.

KAUPP, M. *et al.* How do spin-orbit-induced heavy-atom effects on NMR chemical shifts function? Validation of a simple analogy to spin-spin coupling by Density Functional Theory (DFT) Calculations on some iodo compounds. **Chem Eur J**, v. 4, n. 1, p. 118-126, 1998.

KEILLOR, J. W. *et al.* Expression, purification, crystallization and preliminary crystallographic analysis of Trypanosoma brucei phosphofructokinase. **Acta Crystallogr D Biol Crystallogr**, v. 59, n. 3, p. 532-4, 2003.

KENNEDY, P. G. Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). **Lancet Neurol**, v. 12, n. 2, p. 186-94, 2013.

KENNEDY, P. G. E. The continuing problem of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). **Annals of Neurology**, v. 64, n. 2, p. 116-126, 2008.

LANE, C. F. Reduction of organic functional groups with borane-methyl sulfide. **Aldrichimica Acta**, v. 8, n. 2, p. 20-23, 1975a.

_____. Sodium cyanoborohydride: a highly selective reducing agent. **Aldrichimica Acta**, v. 8, n. 1, p. 3-10, 1975b.

LAVORATO, S. N. *et al.* Phosphofructokinase: structural and functional aspects and design of selective inhibitors. **Med Chem Comm**, v. 3, n. 10, p. 1219-1227, 2012.

LEI, Z.; MIN, J. M.; ZHANG, L. H. Synthesis of 3-deoxy-3-nucleobase-2,5-anhydro-D-mannitol: a novel class of hydroxymethyl-branched isonucleosides. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 11, n. 14, p. 2899-2906, 2000.

LEMIEUX, R. U.; FRASER-REID, B. The brominolysis of carbohydrate iodides: ii. A synthetic route to 2,5-anhydrosugars. **Can J chem**, v. 42, n. 3, p. 547-549, 1964.

LIEBER, E. *et al.* Infrared Spectra of Organic Azides. **Anal Chem**, v. 29, n. 6, p. 916-918, 1957.

LIU, S.; EDGAR, K. J. Staudinger reactions for selective functionalization of polysaccharides: a review. **Biomacromolecules**, v. 16, n. 9, p. 2556-2571, 2015/09/14 2015.

MARTINEZ-OYANEDEL, J. *et al.* The first crystal structure of phosphofructokinase from a eukaryote: *Trypanosoma brucei*. **J Mol Biol**, v. 366, n. 4, p. 1185-98, 2007.

MCNAE, I. W. *et al.* The crystal structure of ATP-bound phosphofructokinase from *Trypanosoma brucei* reveals conformational transitions different from those of other phosphofructokinases. **J Mol Biol**, v. 385, n. 5, p. 1519-33, 2009.

- MESEGUER, B. *et al.* Preparation of chiral diphosphines and their transition metal complexes and their use in asymmetric synthesis: Bayer A.-G., Germany . 34 pp. p. 2004.
- MUGNIER, M. R.; CROSS, G. A. M.; PAPAVALIIOU, F. N. The in vivo dynamics of antigenic variation in *Trypanosoma brucei*. **Science**, v. 347, n. 6229, p. 1470-1473, 2015.
- NAEMURA, K. *et al.* Synthesis of (+)-(3S,6S,10S,13S,17S,20S,24S,27S)-1,8,15,22-tetraaza-3,6,10,13,17,20,24,27-tetraepoxycyclooctacosane. An enantiomerically pure tetraazacrown ether with D4 symmetry and of known absolute configuration. **Chem Lett**, n. 5, p. 615-616, 1985.
- NAIK, A.; IRWIN, W. J.; GRIFFIN, R. J. The reduction of azidoprofen: a model for a soft anti-inflammatory drug for topical application. **Int J Phar**, v. 89, n. 1, p. 51-63, 1993.
- NGANTCHOU, I. *et al.* Antitrypanosomal alkaloids from *Polyalthia suaveolens* (*Annonaceae*): their effects on three selected glycolytic enzymes of *Trypanosoma brucei*. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 20, n. 12, p. 3495-8, 2010.
- NOWICKI, M. W. *et al.* Design, synthesis and trypanocidal activity of lead compounds based on inhibitors of parasite glycolysis. **Bio Med Chem**, v. 16, n. 9, p. 5050-5061, 2008.
- OBERLE, M. *et al.* Bottlenecks and the maintenance of minor genotypes during the life cycle of *Trypanosoma brucei*. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 7, p. 1001-1023, 2010.
- OMS. Organização Mundial da Saúde. World distribution of human African trypanosomiasis, 2014. Disponível em: <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>. Acesso em: 01/08/2016.
- PAVIA *et al.* **Introduction to Spectroscopy**. 5. ed. Stamford: Cengage Learning, 2015. 784 p.
- RAHMANI, R. *et al.* 6-Arylpyrazine-2-carboxamides: a new core for *Trypanosoma brucei* inhibitors. **J Med Chem**, 2015.
- RAMA, P. T. *et al.* Recent development on catalytic reductive amination and applications. **Curr Org Chem**, v. 12, n. 13, p. 1093-1115, 2008.
- REN, B. *et al.* Zemplen transesterification: a name reaction that has misled us for 90 years. **Green Chem**, v. 17, n. 3, p. 1390-1394, 2015.
- RIQUELME, P. T. *et al.* Regulation of carbohydrate metabolism by 2,5-anhydro-D-mannitol. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 80, n. 14, p. 4301-5, Jul 1983.
- RODRIGUEZ, E.; LANDER, N.; RAMIREZ, J. L. Molecular and biochemical characterisation of *Trypanosoma cruzi* phosphofructokinase. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 5, p. 745-8, 2009.
- SALEHI, P. *et al.* Solvent-free oxidations of alcohols, oximes, aldehydes and cyclic acetals by pyridinium chlorochromate. **Synthesis**, v. 2001, n. 15, p. 2273-2276, 2001.

SCRIVEN, E. F. V. 4-Dialkylaminopyridines: super acylation and alkylation catalysts. **Chem Soc Rev**, v. 12, n. 2, p. 129-161, 1983.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2007. 490 p.

SONNTAG, N. O. V. The reactions of aliphatic acid chlorides. **Chem Rev**, v. 52, n. 2, p. 237-416, 1953.

STAROS, J. V. *et al.* Reduction of aryl azides by thiols: implications for the use of photoaffinity reagents. **Biochem Biophys Res Comm**, v. 80, n. 3, p. 568-572, 1978.

SUN, C.; QU, P.; LI, F. Rearrangement of aldoximes to amides in water under air atmosphere catalyzed by water-soluble iridium complex [Cp*Ir(H₂O)₃][OTf]₂. **Cat Sci Tech**, v. 4, n. 4, p. 988-996, 2014.

SUTHERLAND, C. S. *et al.* A literature review of economic evaluations for a neglected tropical disease: human African trypanosomiasis ("sleeping sickness"). **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 2, p. e0003397, 2015.

TORREELE, E. *et al.* Fexinidazole--a new oral nitroimidazole drug candidate entering clinical development for the treatment of sleeping sickness. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, n. 12, p. e923, 2010.

VERLINDE, C. L. *et al.* Glycolysis as a target for the design of new anti-trypanosome drugs. **Drug Resist Updat**, v. 4, n. 1, p. 50-65, 2001.

WALSH, M. J. *et al.* Identification of selective inhibitors of phosphofructokinase as lead compounds against trypanosomiasis. In: (Ed.). **Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program**. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2010.

WANG, Z. **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. John Wiley & Sons, Inc., 2010. 3824.

WILLSON, M. *et al.* Synthesis and activity of inhibitors highly specific for the glycolytic enzymes from *Trypanosoma brucei*. **Mol Biochem Parasitol**, v. 59, n. 2, p. 201-10, 1993.

WRIGHT, R. H.; SERENIUS, R. S. E. Odour and molecular vibration. II. Raman spectra of substances with the nitrobenzene odour. **J App Chem**, v. 4, n. 11, p. 615-621, 1954.

XU, S. *et al.* The DMAP-catalyzed acetylation of alcohols— a mechanistic study. **Chem Eur J**, v. 11, n. 16, p. 4751-4757, 2005.

YANG, G. *et al.* and Activity of Multi-Target Inhibitors Against. **ACS Infect Dis**, v. 1, n. 8, p. 388-398, 2015.

APÊNDICE A

ESPETROS NO INFRAVERMELHO E DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Figura A.1 – Espectro na região do infravermelho de 48

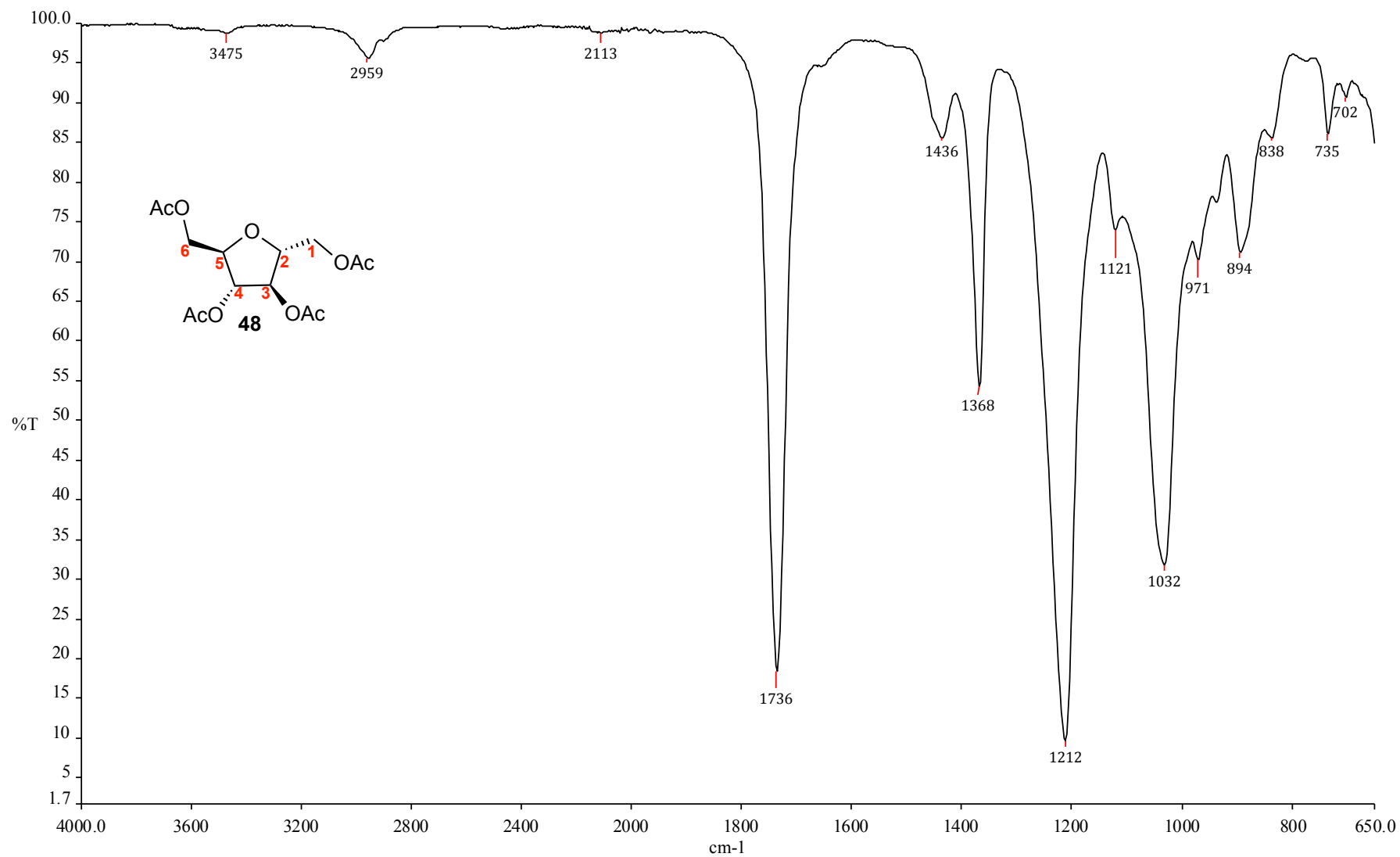


Figura A.2 – Espectro de RMN de ^1H de 48 (CDCl_3 , 400 MHz)

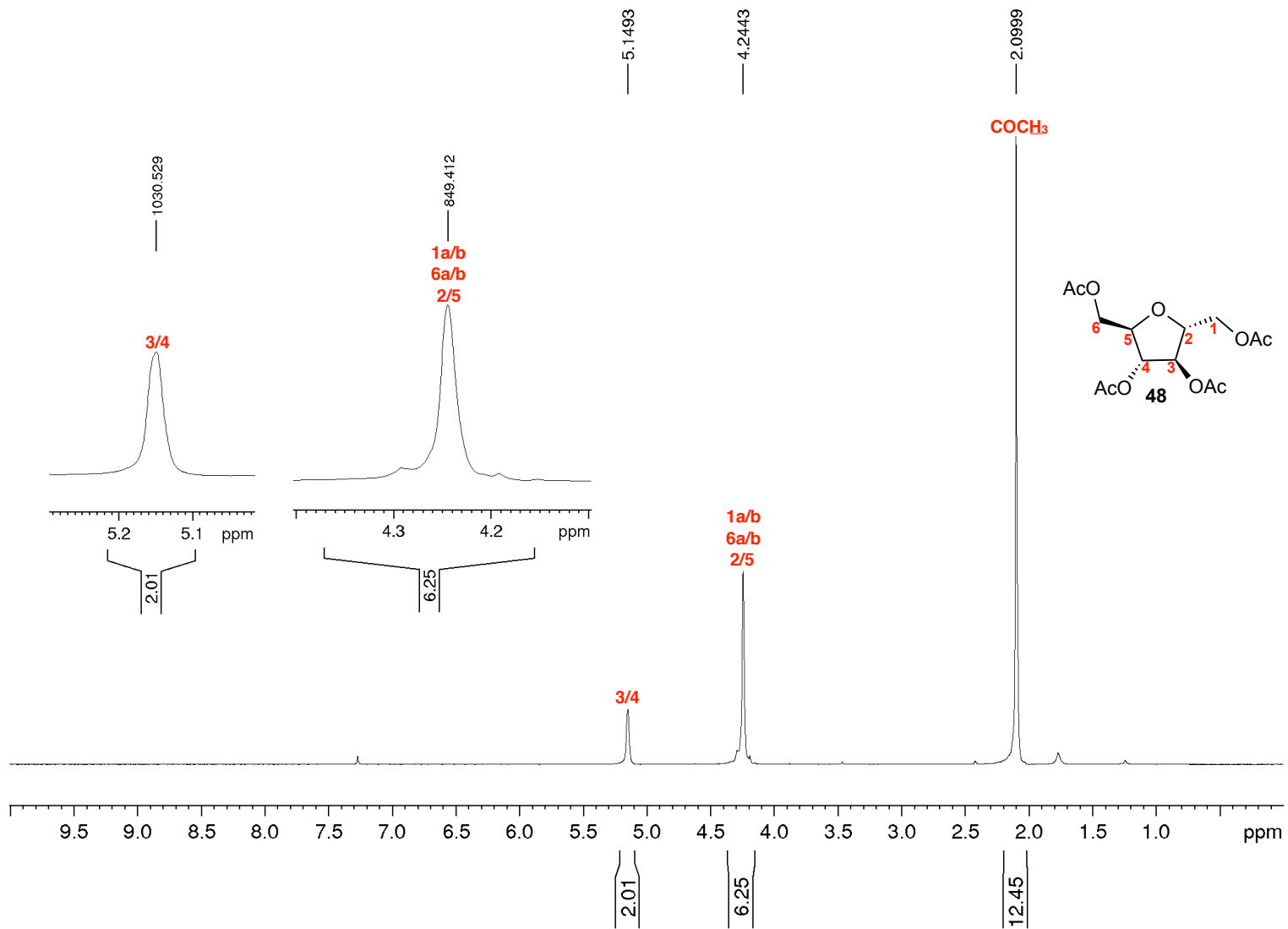


Figura A.3 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 48 (CDCl_3 , 100 MHz)

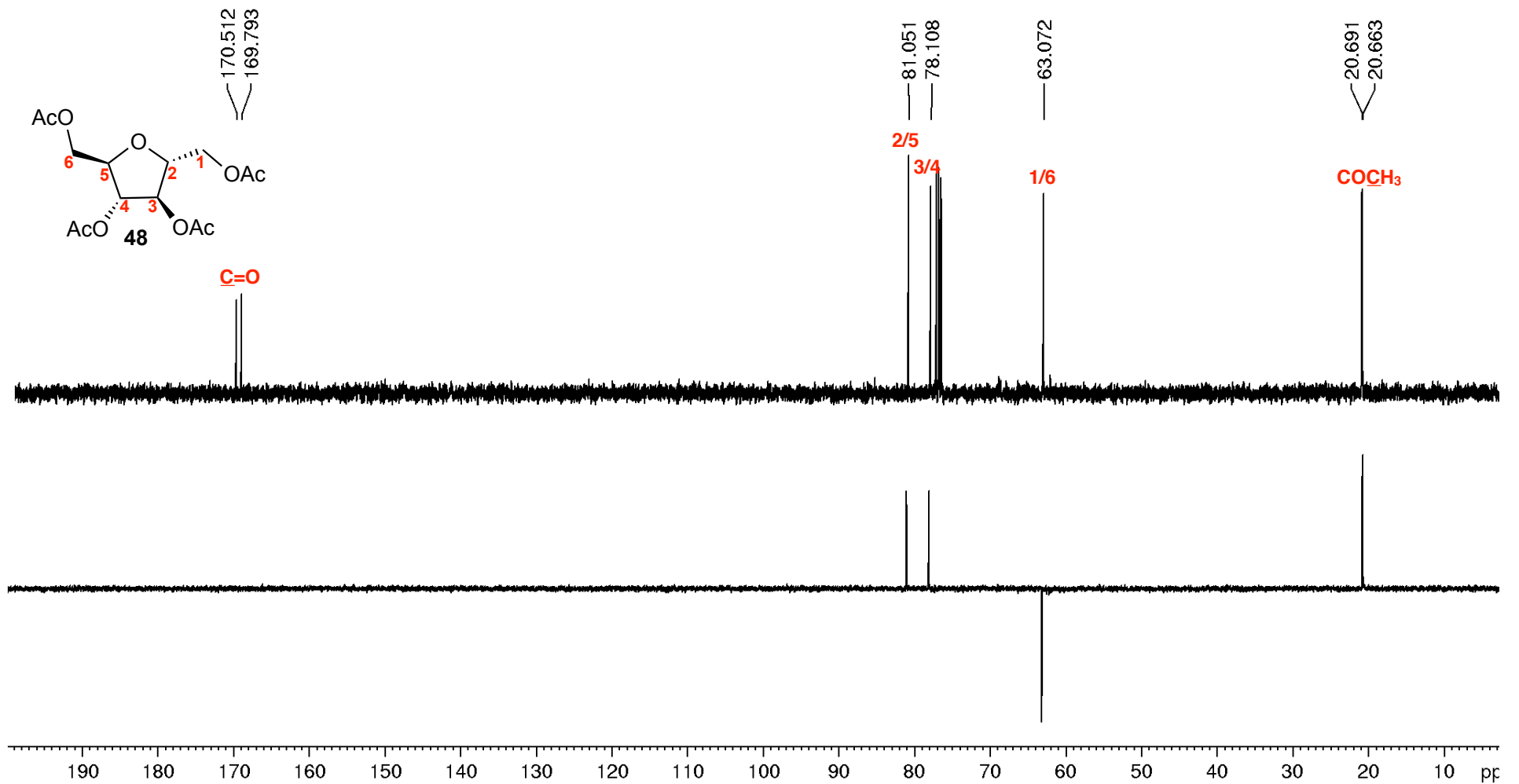


Figura A.4 – Espectro na região do infravermelho de 17

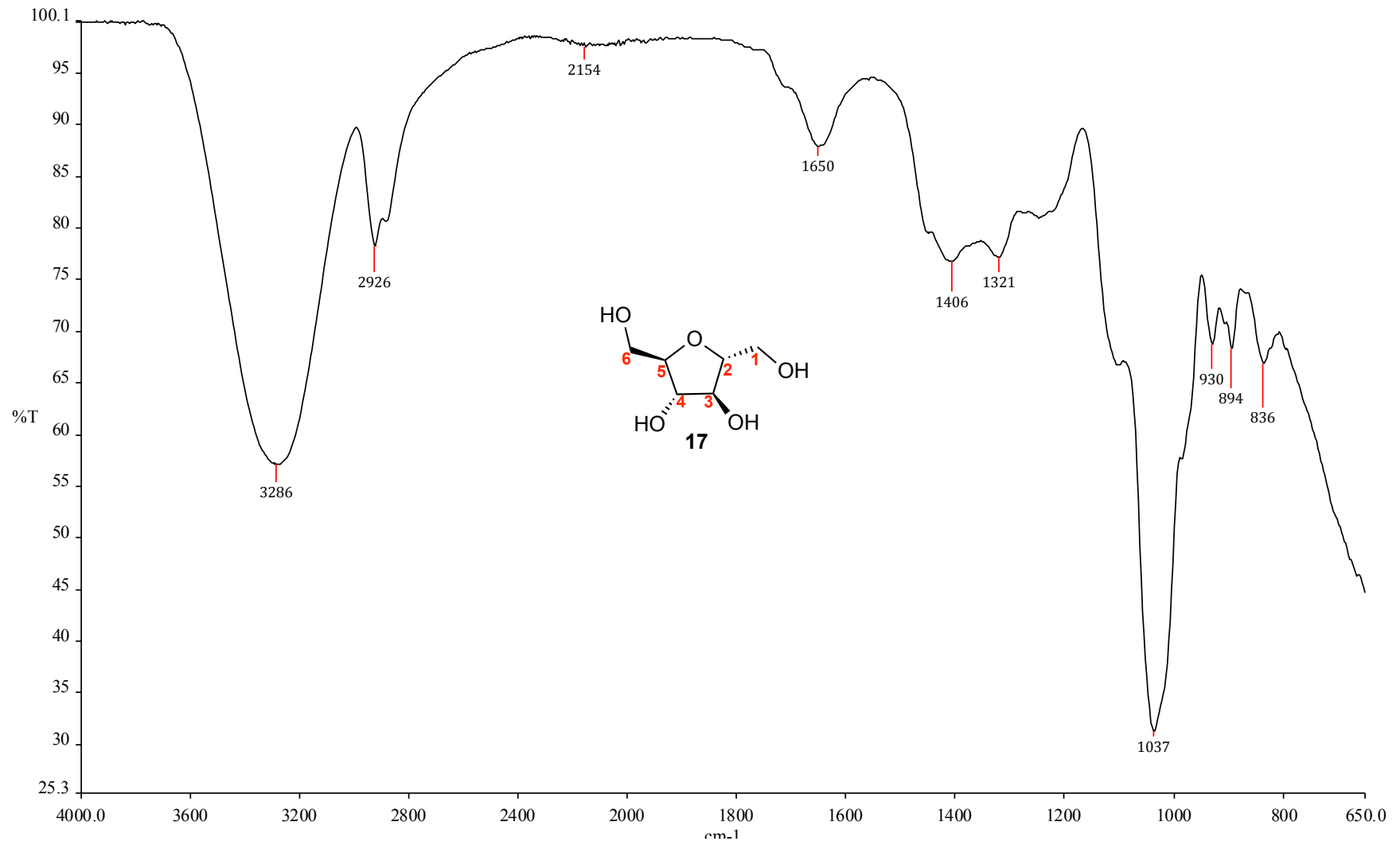


Figura A.5 – Espectro de RMN de ^1H de 17 (D_2O , 200 MHz)

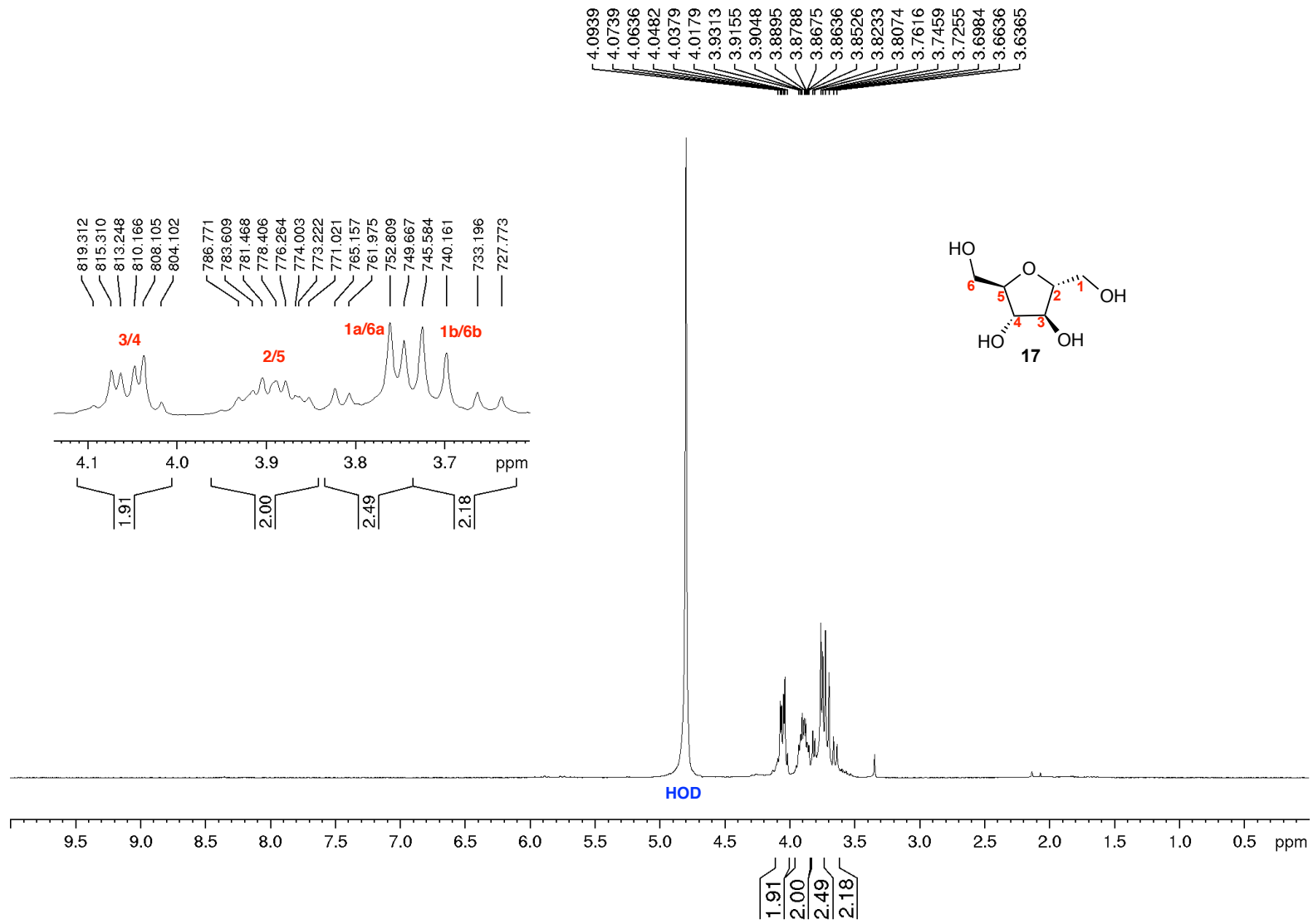


Figura A.6 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 17 (D_2O , 50 MHz)

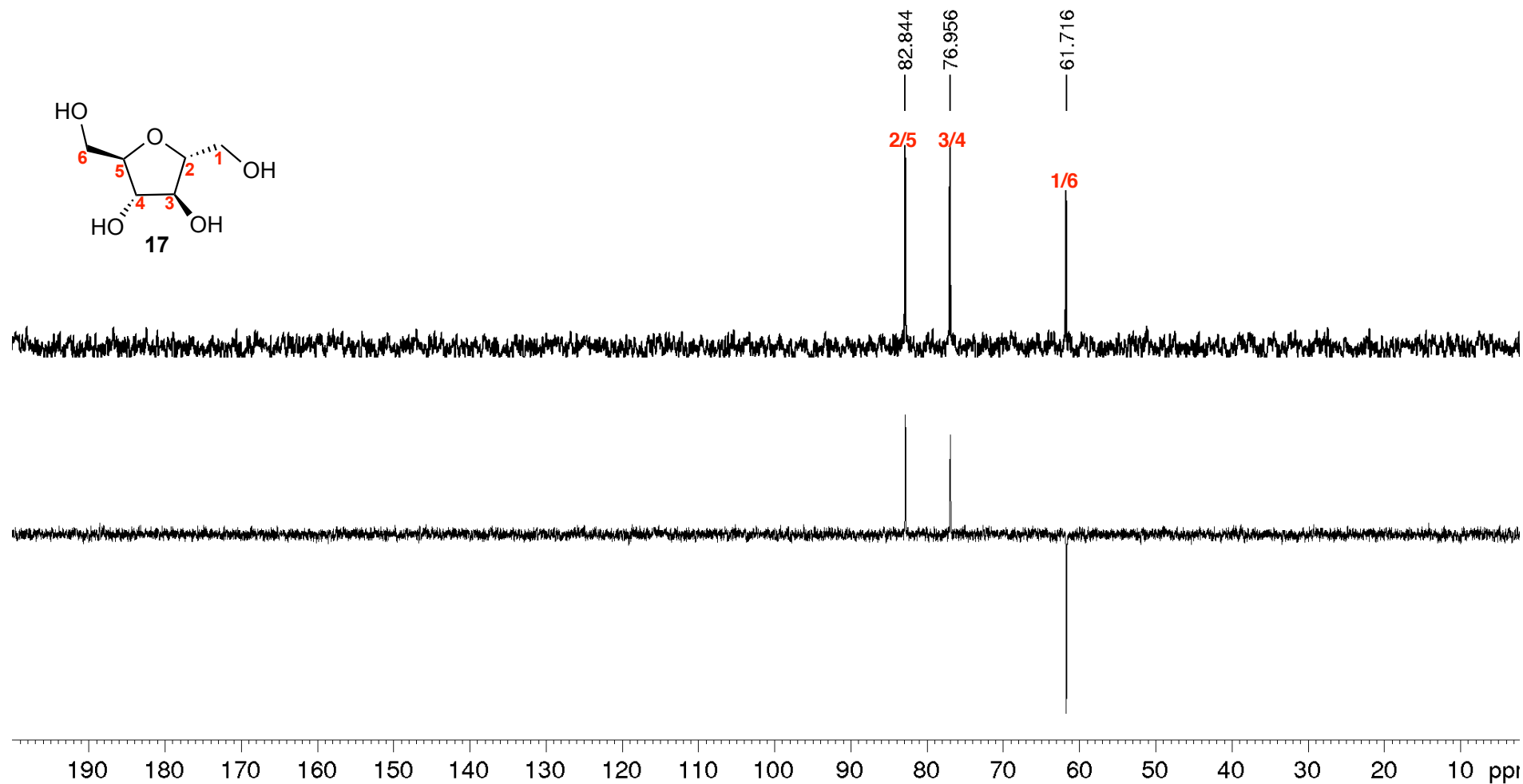


Figura A.7 – Espectro na região do infravermelho de 39

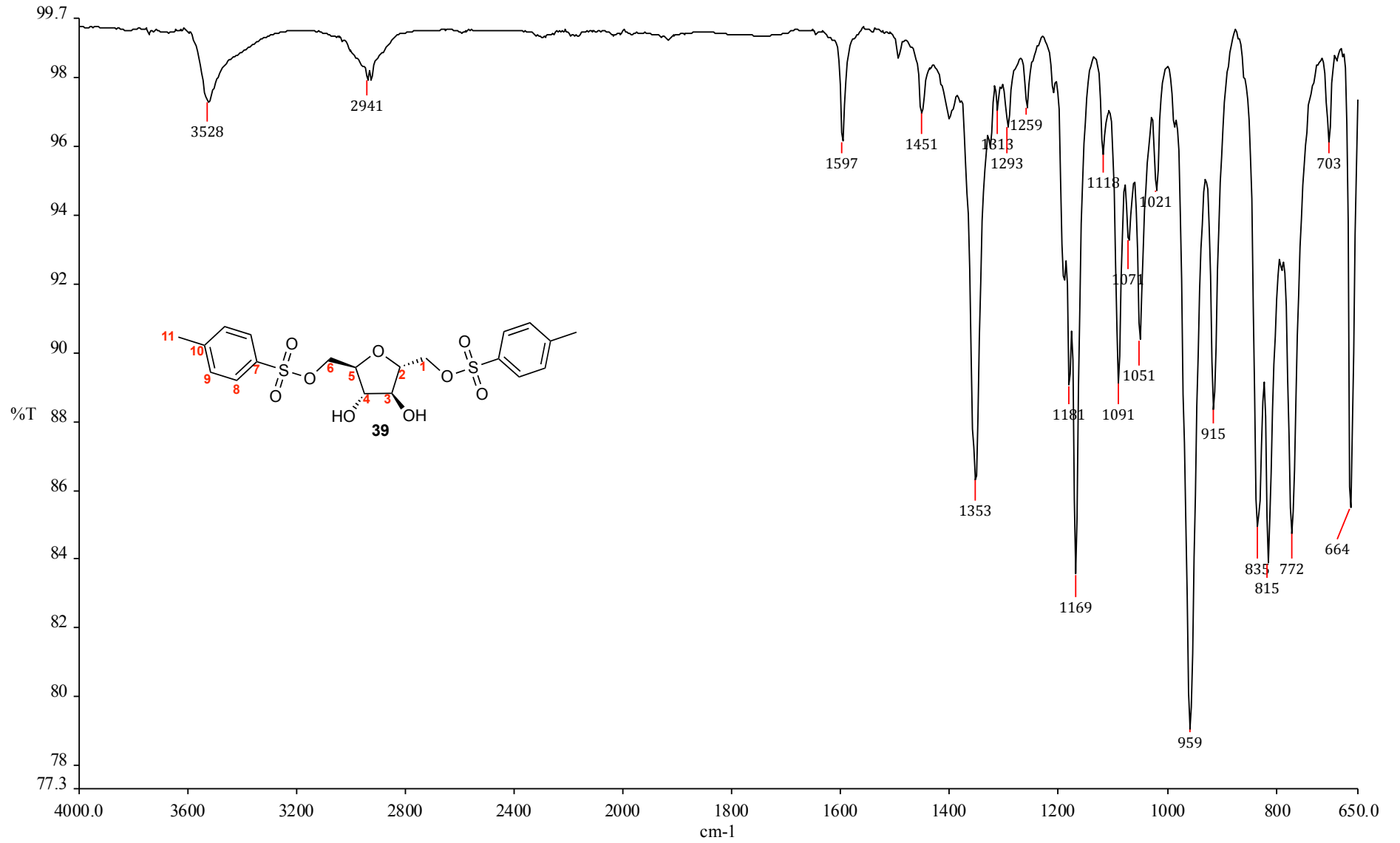


Figura A.8 – Espectro de RMN de ¹H de 39 (MeOH-*d*₄, 400 MHz)

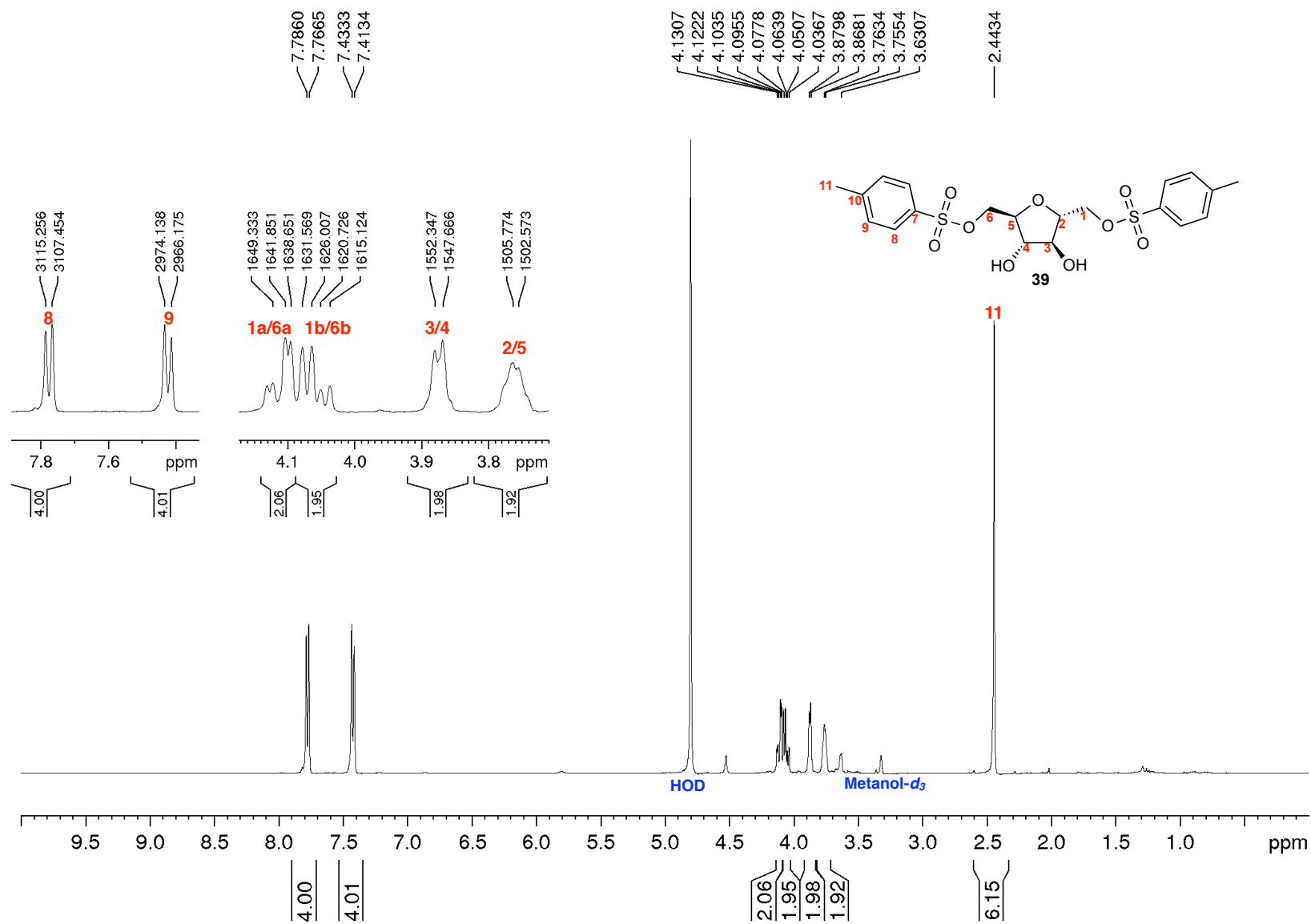


Figura A.9 – Espectro de RMN de ^{13}C de 38 (CDCl_3 , 100 MHz)

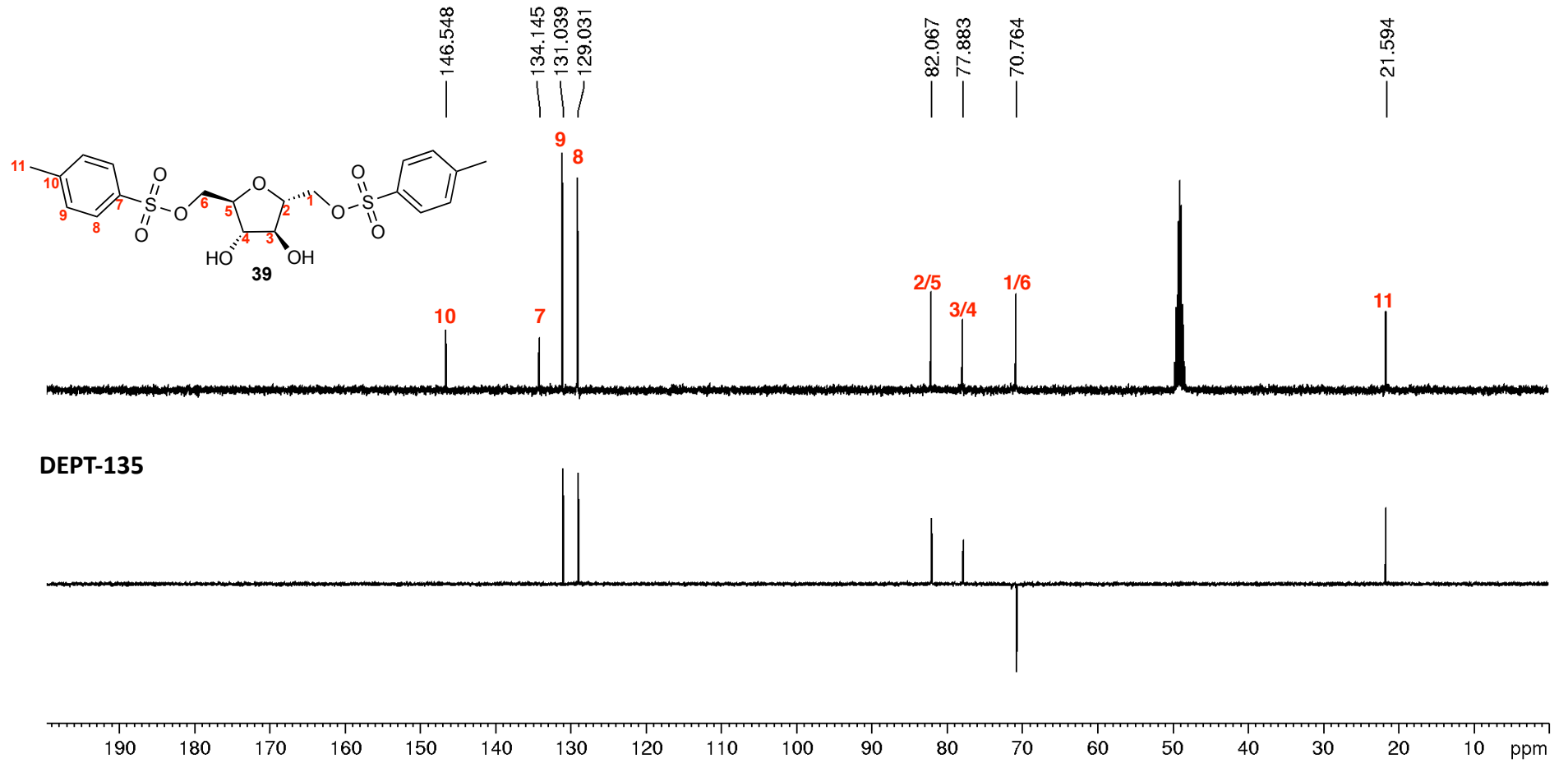


Figura A.10 – Espectro na região do infravermelho de 49

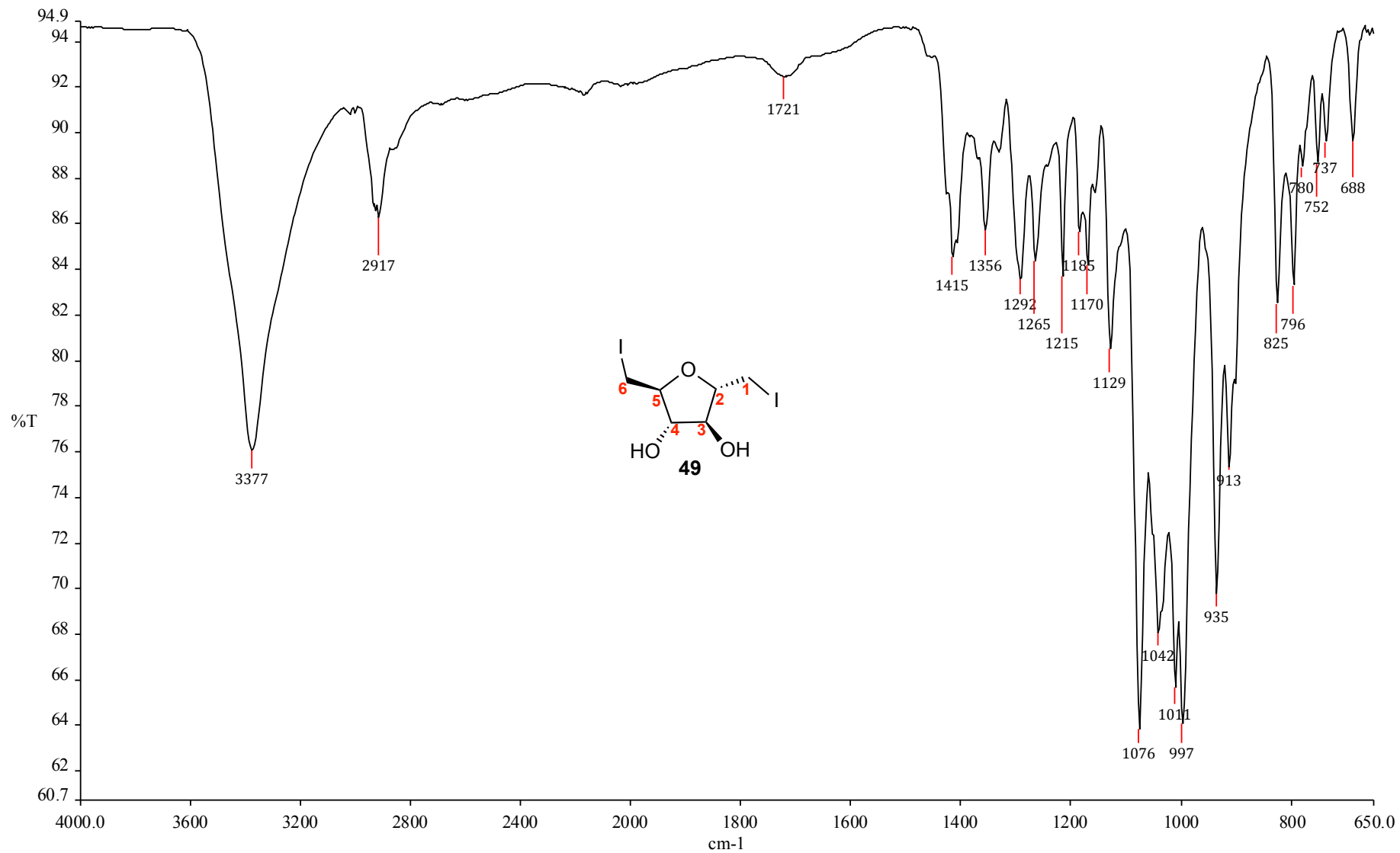


Figura A.11 – Espectro de RMN de ^1H de 49 (acetona- d_6 , 200 MHz)

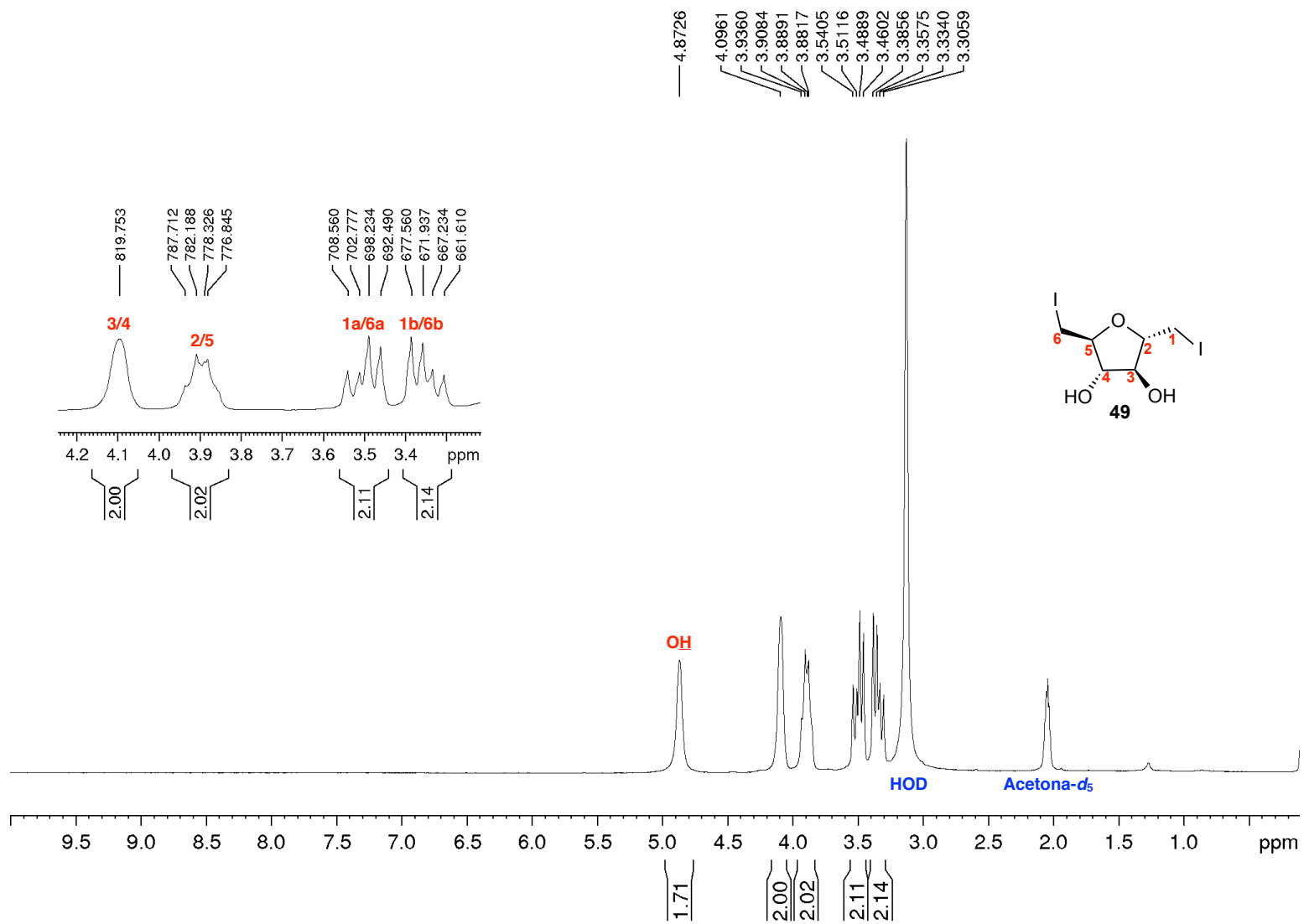


Figura A.12 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 49 (acetona- d_6 , 50 MHz)

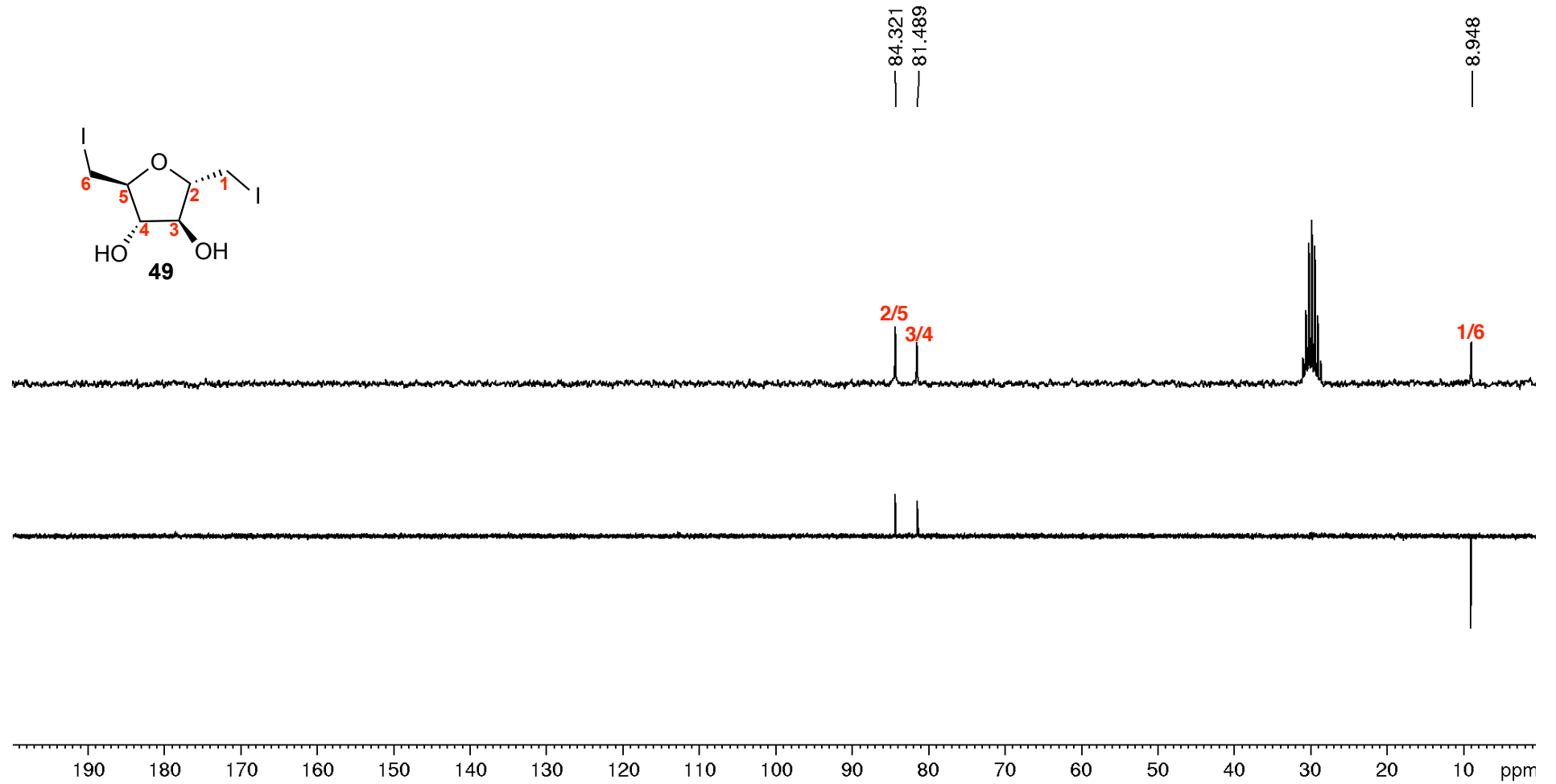


Figura A.13 – Espectro na região do infravermelho de 40

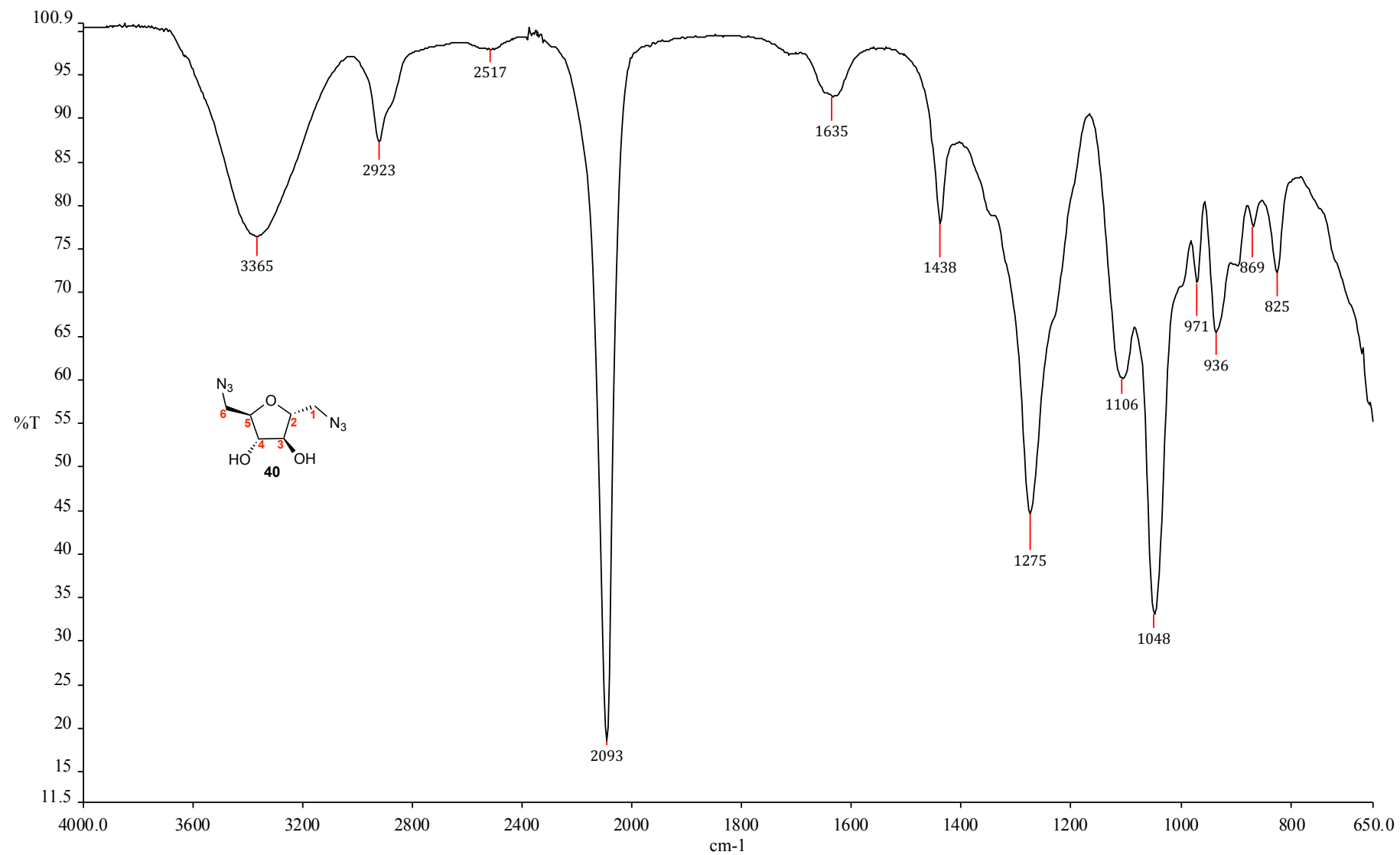


Figura A.14 – Espectro de RMN de ^1H de 40 (CDCl_3 , 200 MHz)

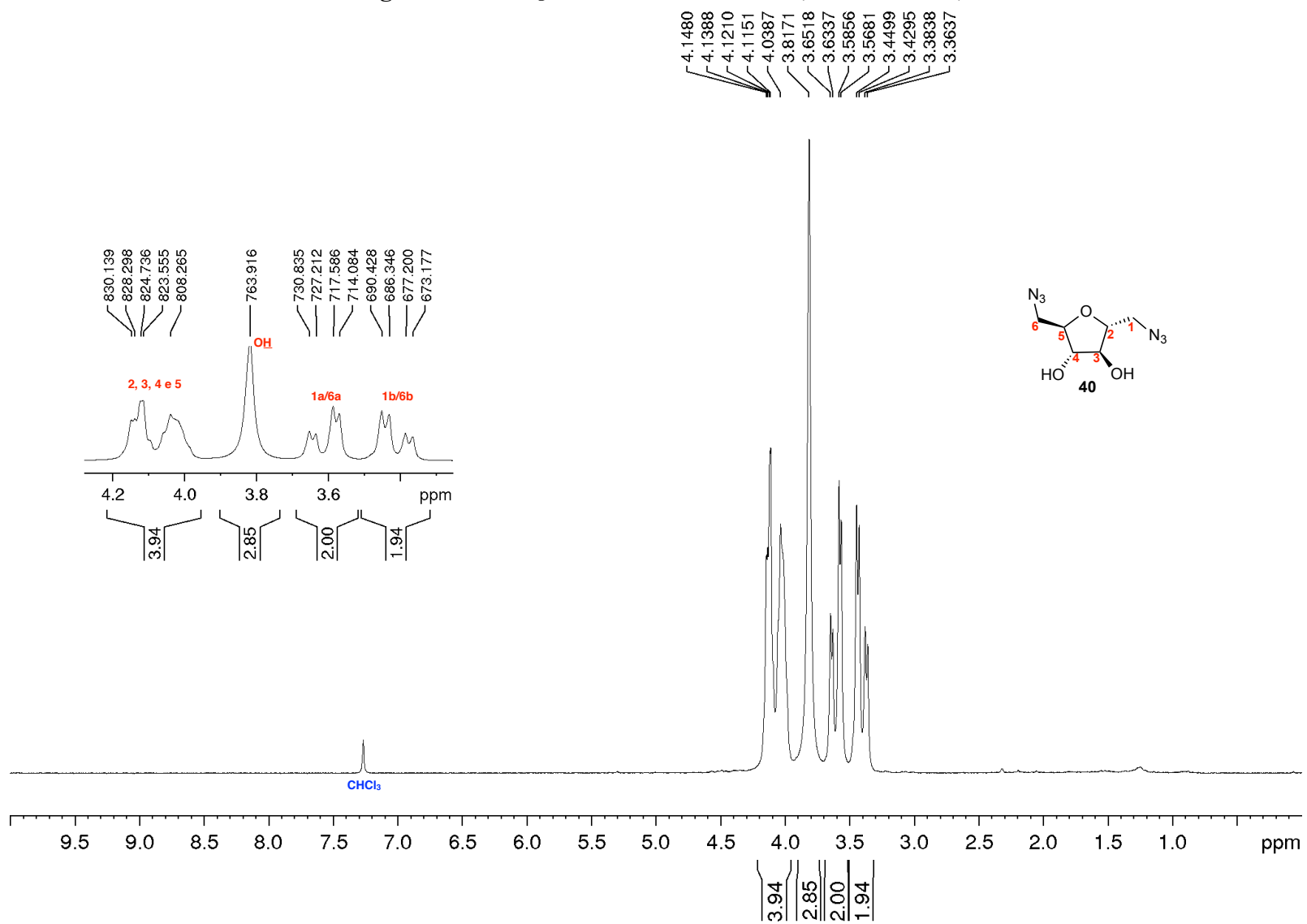


Figura A.15 – Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 40 (CDCl_3 , 50 MHz)

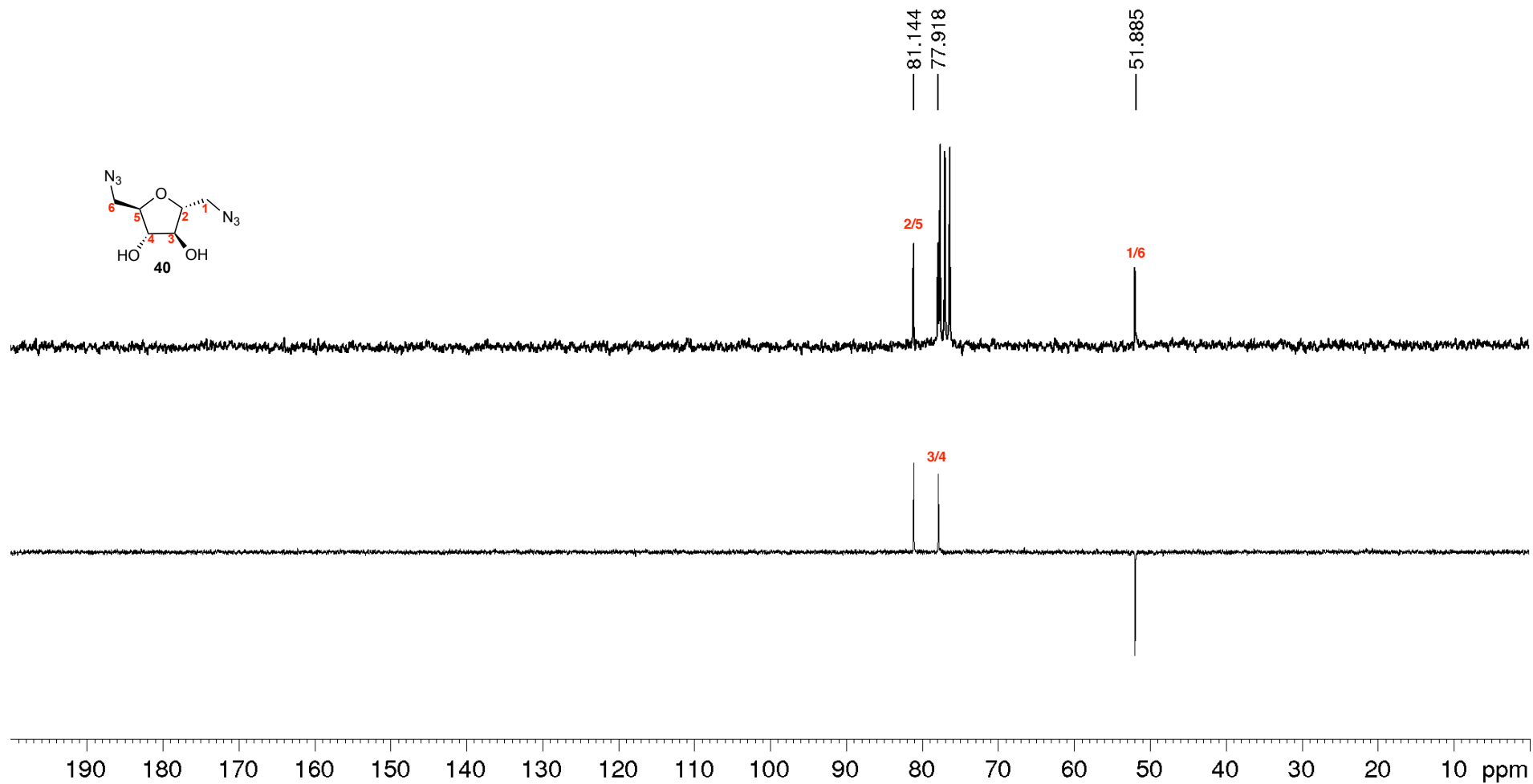


Figura A.16 – Espectro na região do infravermelho de 41

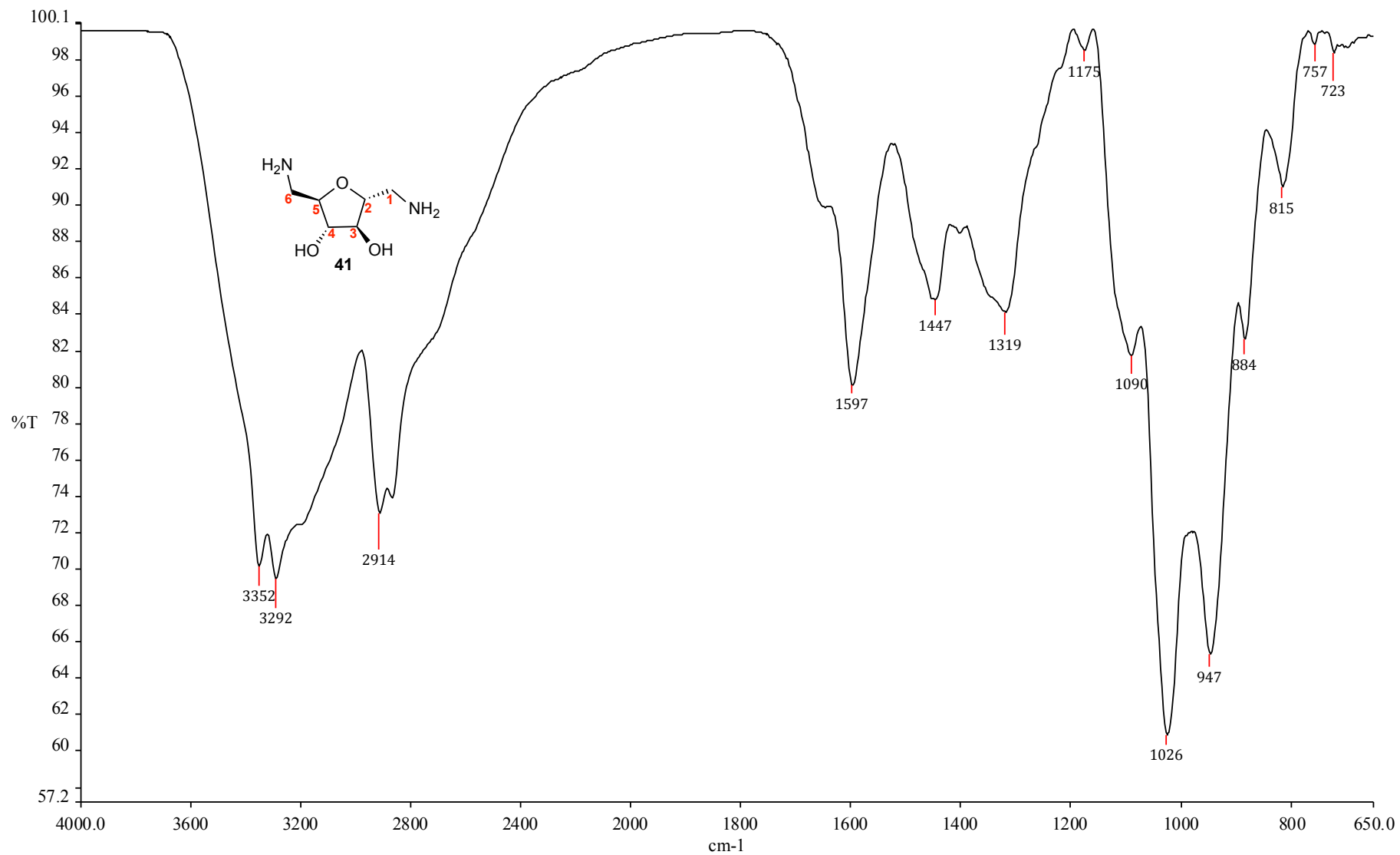


Figura A.17 – Espectro de RMN de ^1H de 41 (D_2O , 200 MHz)

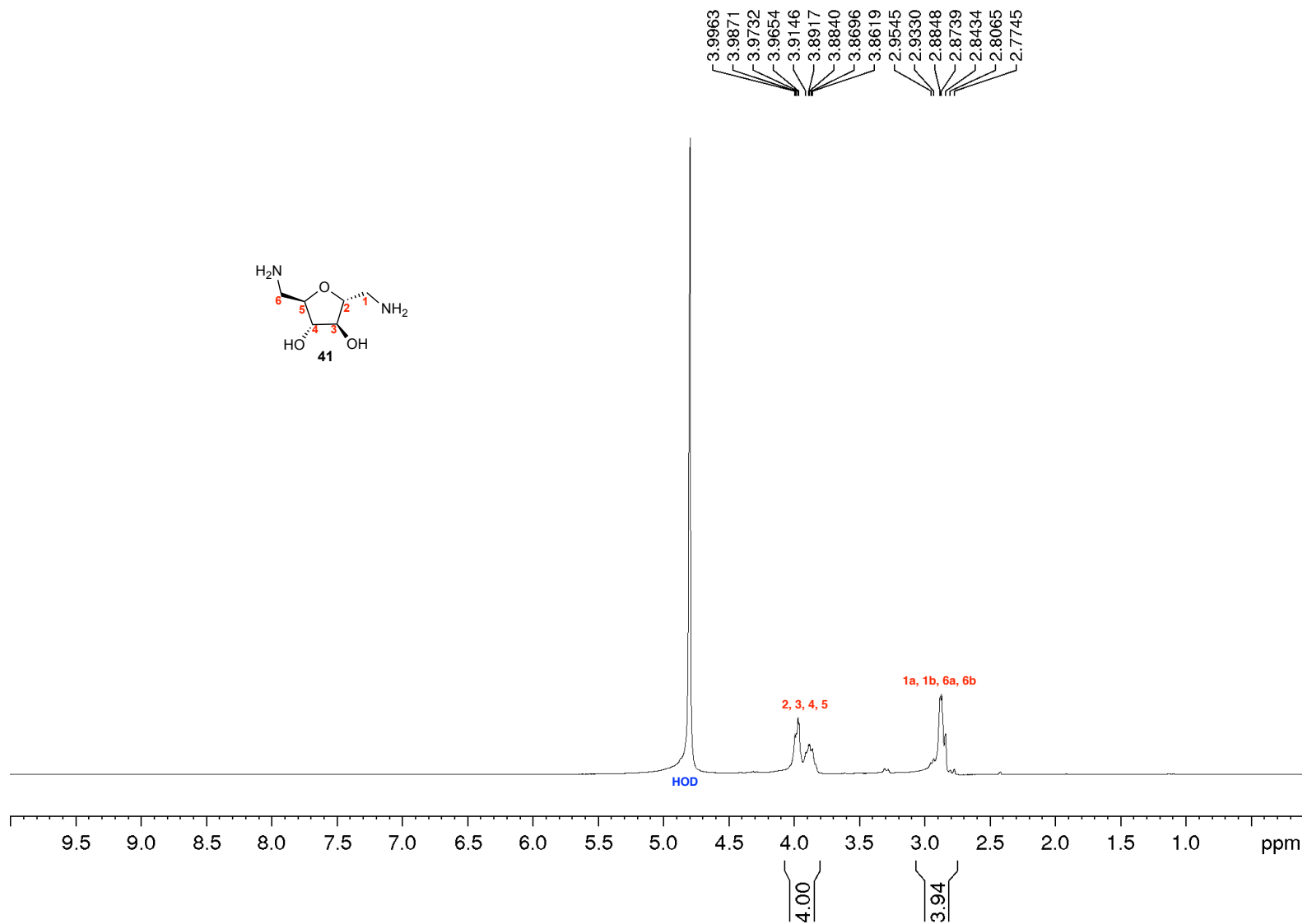


Figura A.18 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 41 (D_2O , 200 MHz)

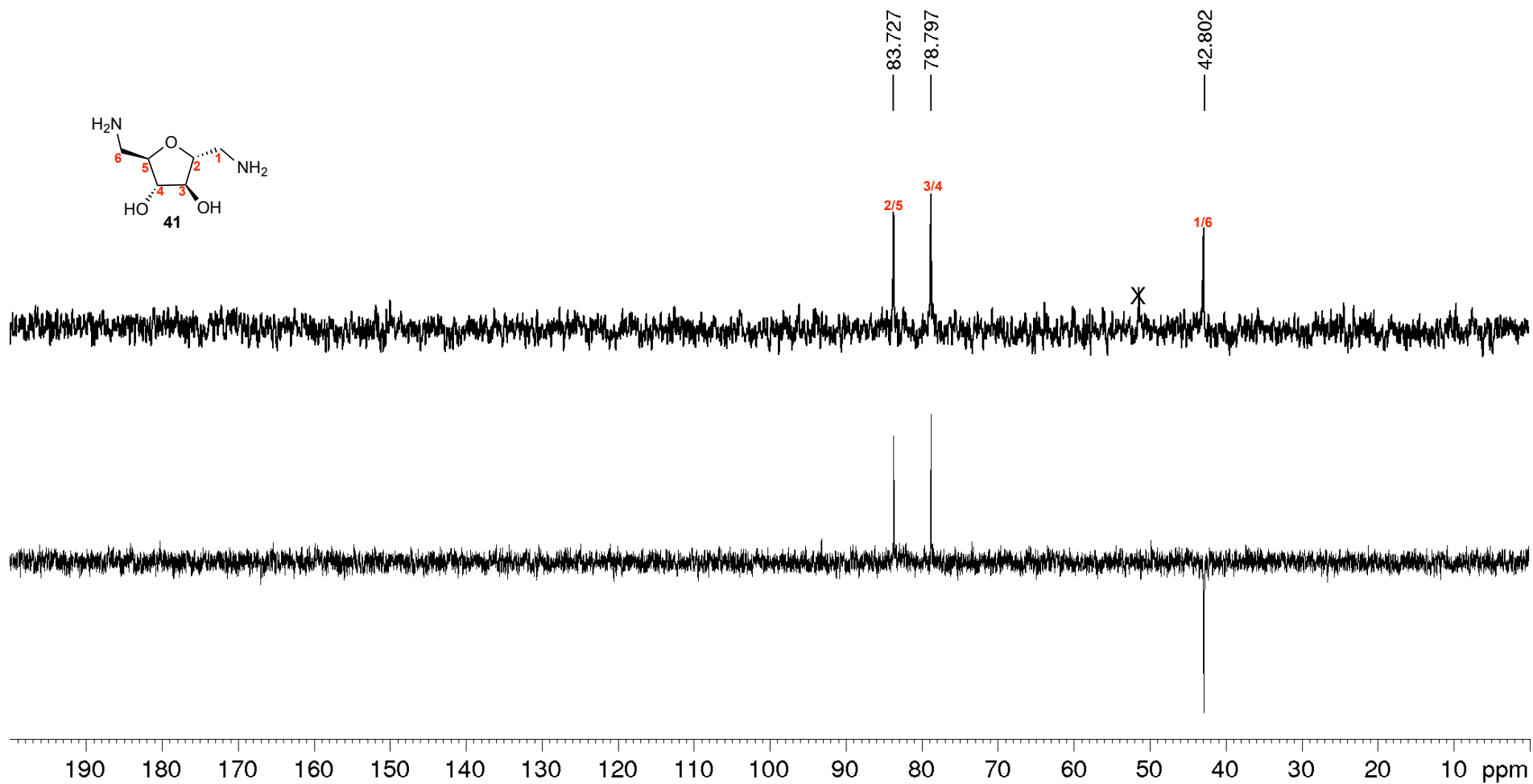


Figura A.19 – Espectro na região do infravermelho de 51

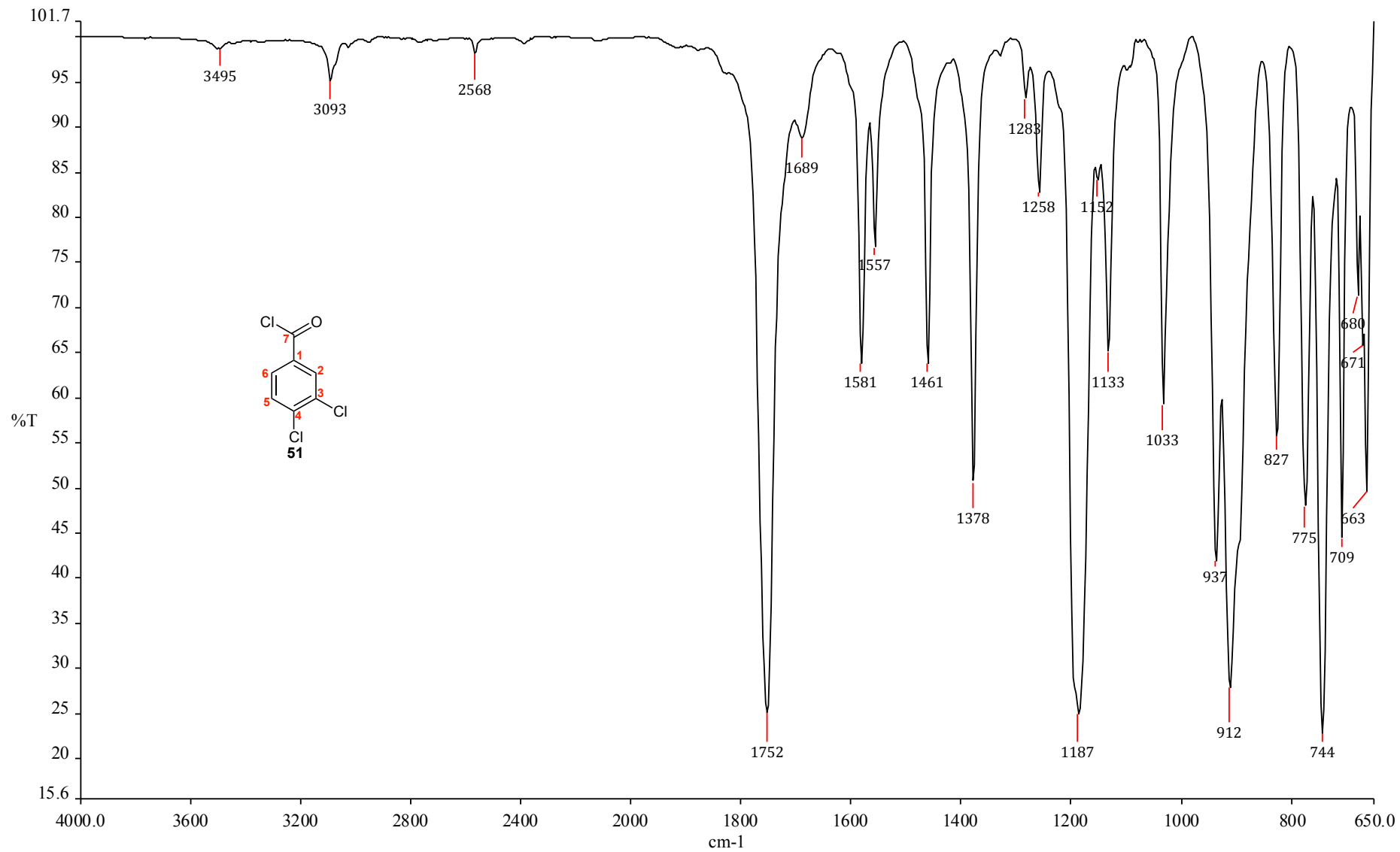


Figura A.20 – Espectro na região do infravermelho de 35

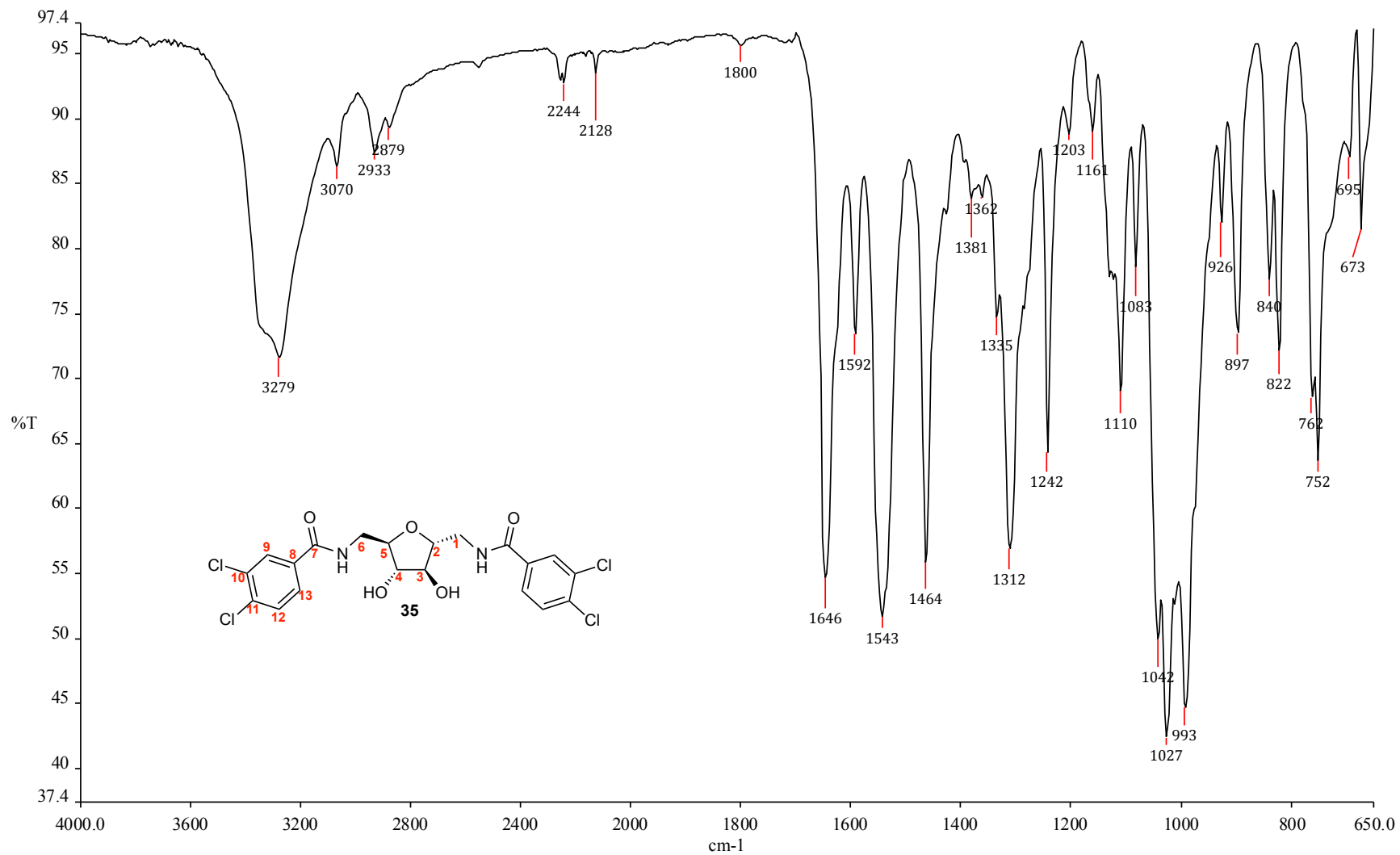


Figura A.21 – Espectro de RMN de ¹H de 35 (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

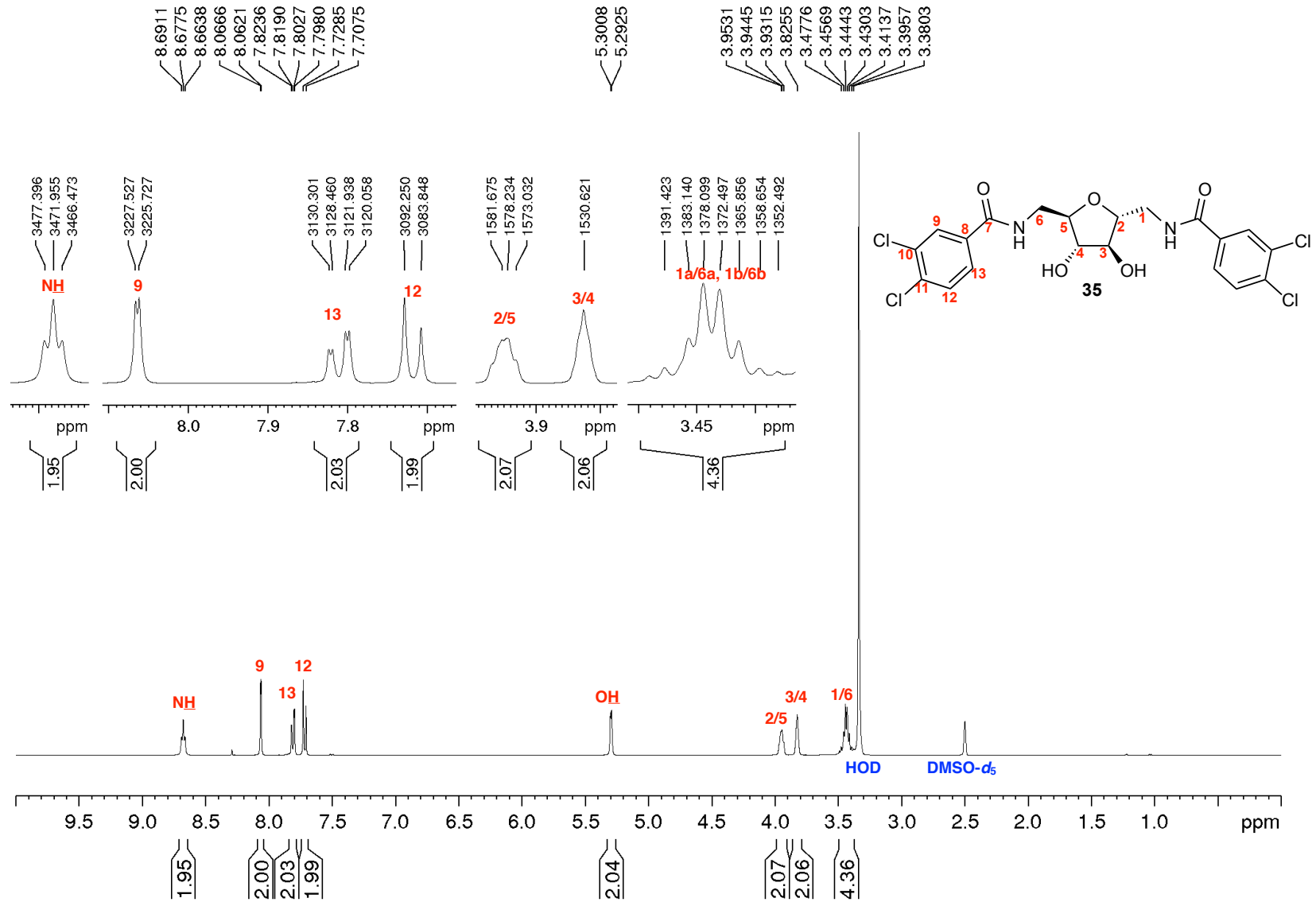


Figura A.22 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 35 (DMSO- d_6 , 100 MHz)

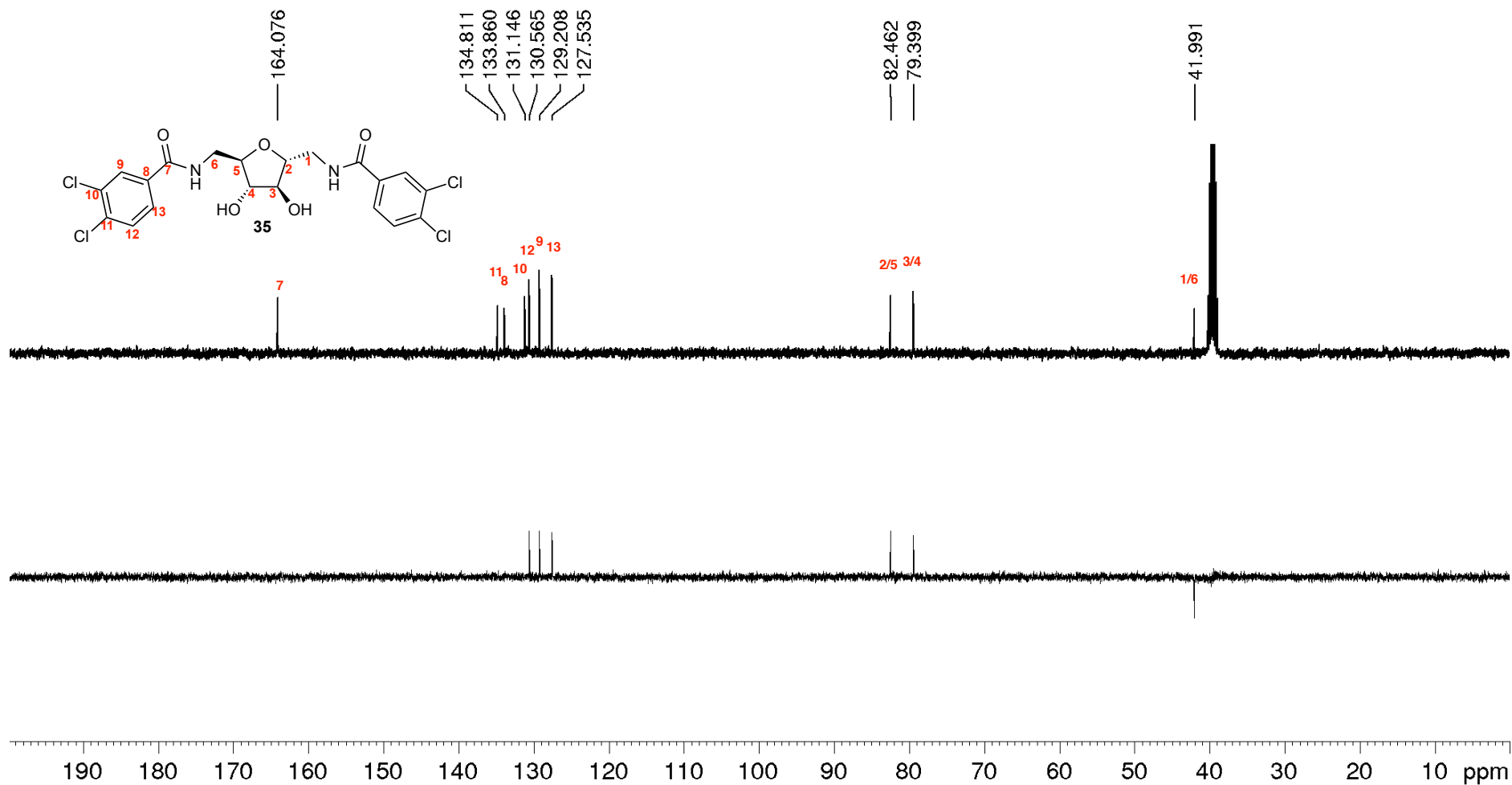


Figura A.23 – Mapa de contornos COSY de 35 (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

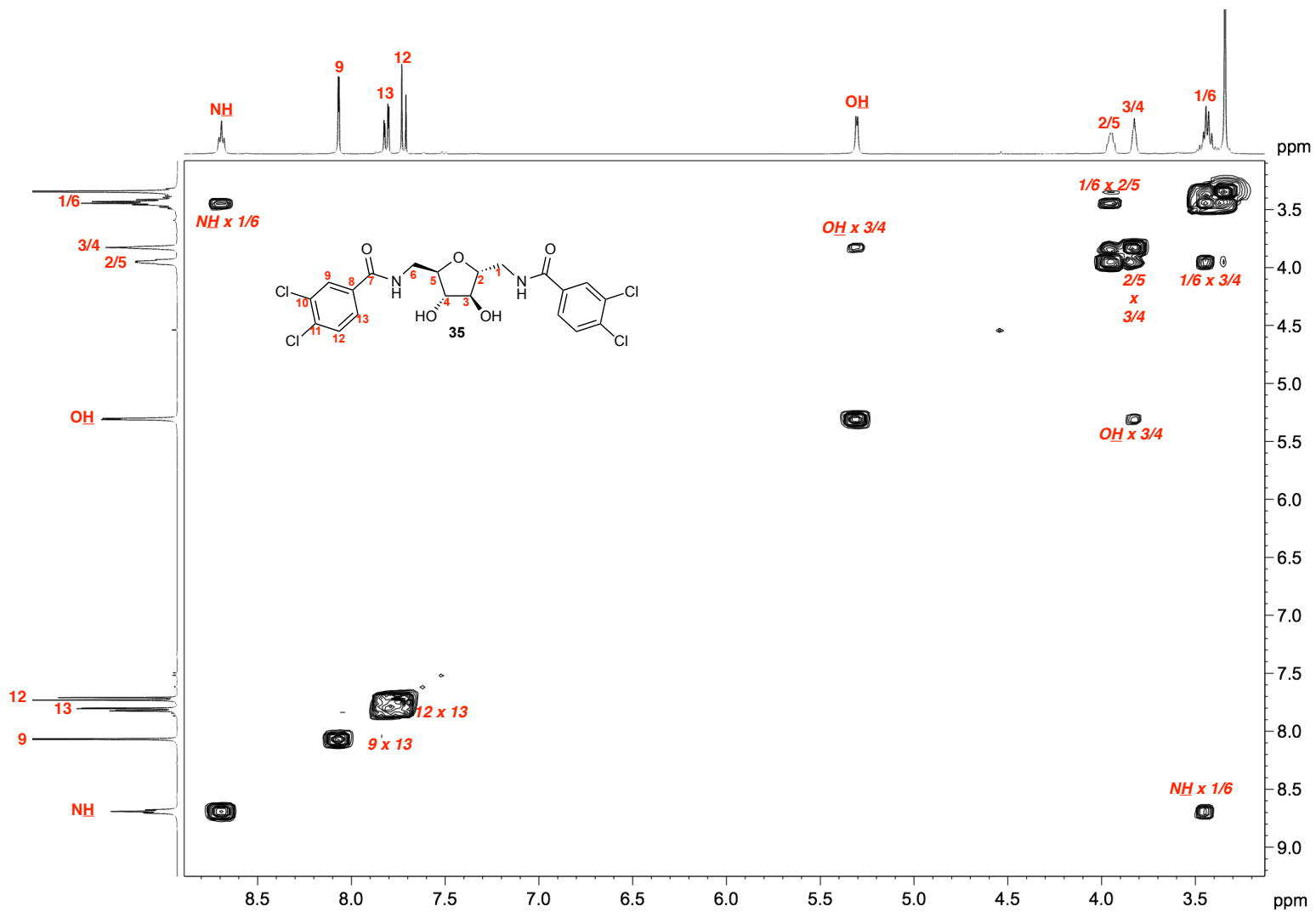


Figura A.24 – Mapa de contornos HSQC de 35 (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

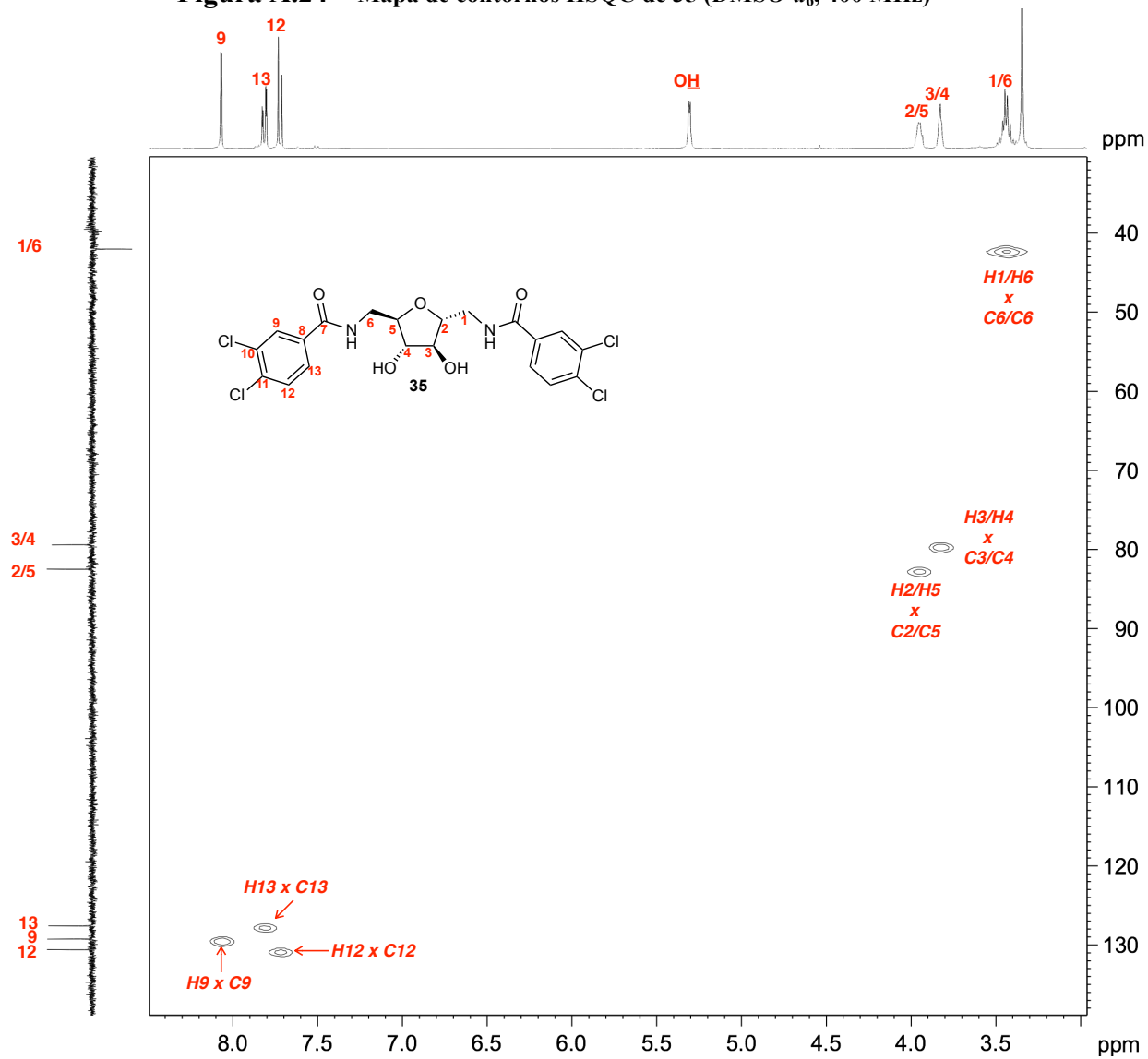


Figura A.25 – Espectro na região do infravermelho de 36a

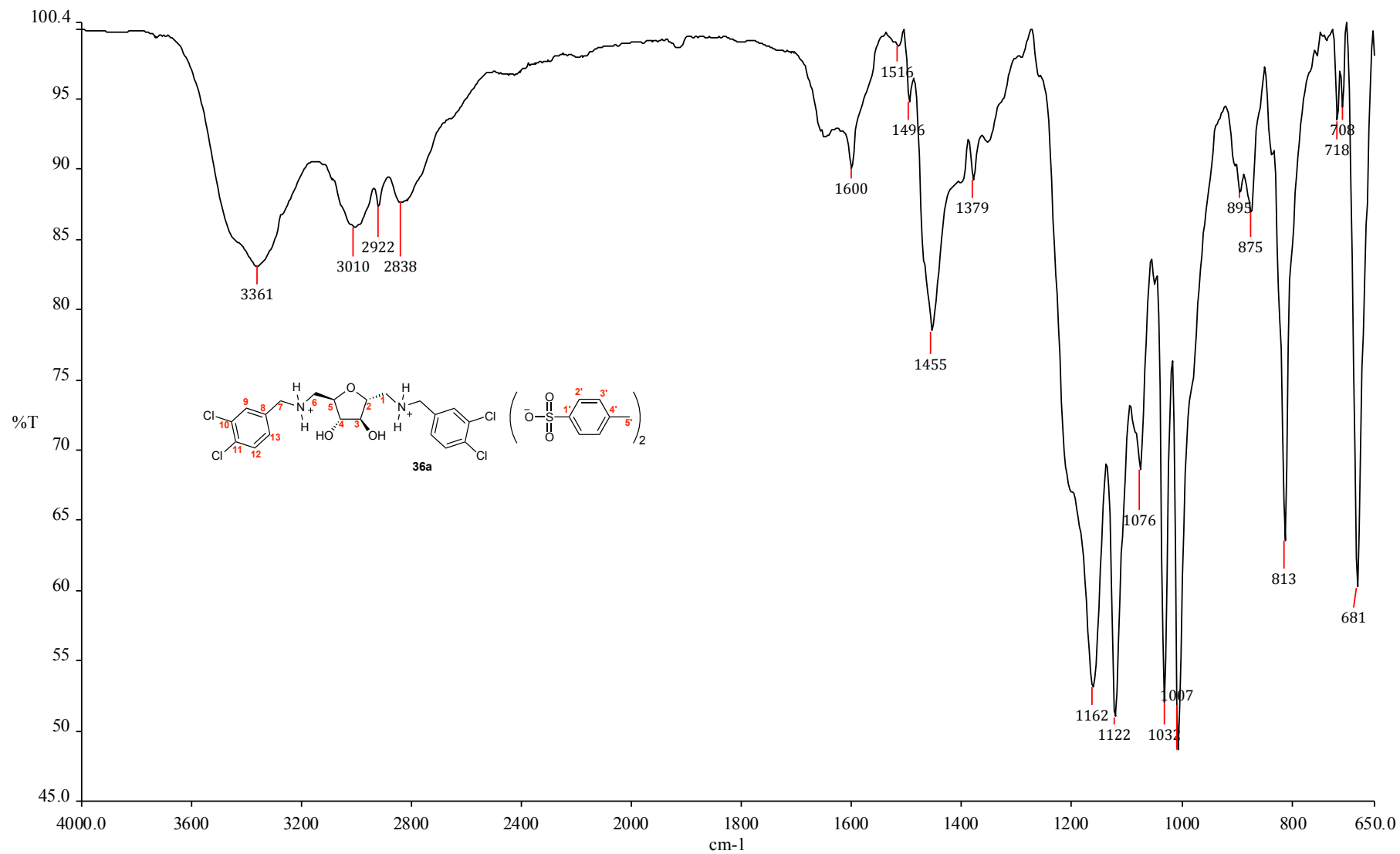


Figura A.26 – Espectro de RMN de ^1H de 36a (DMSO- d_6 , 400 MHz)

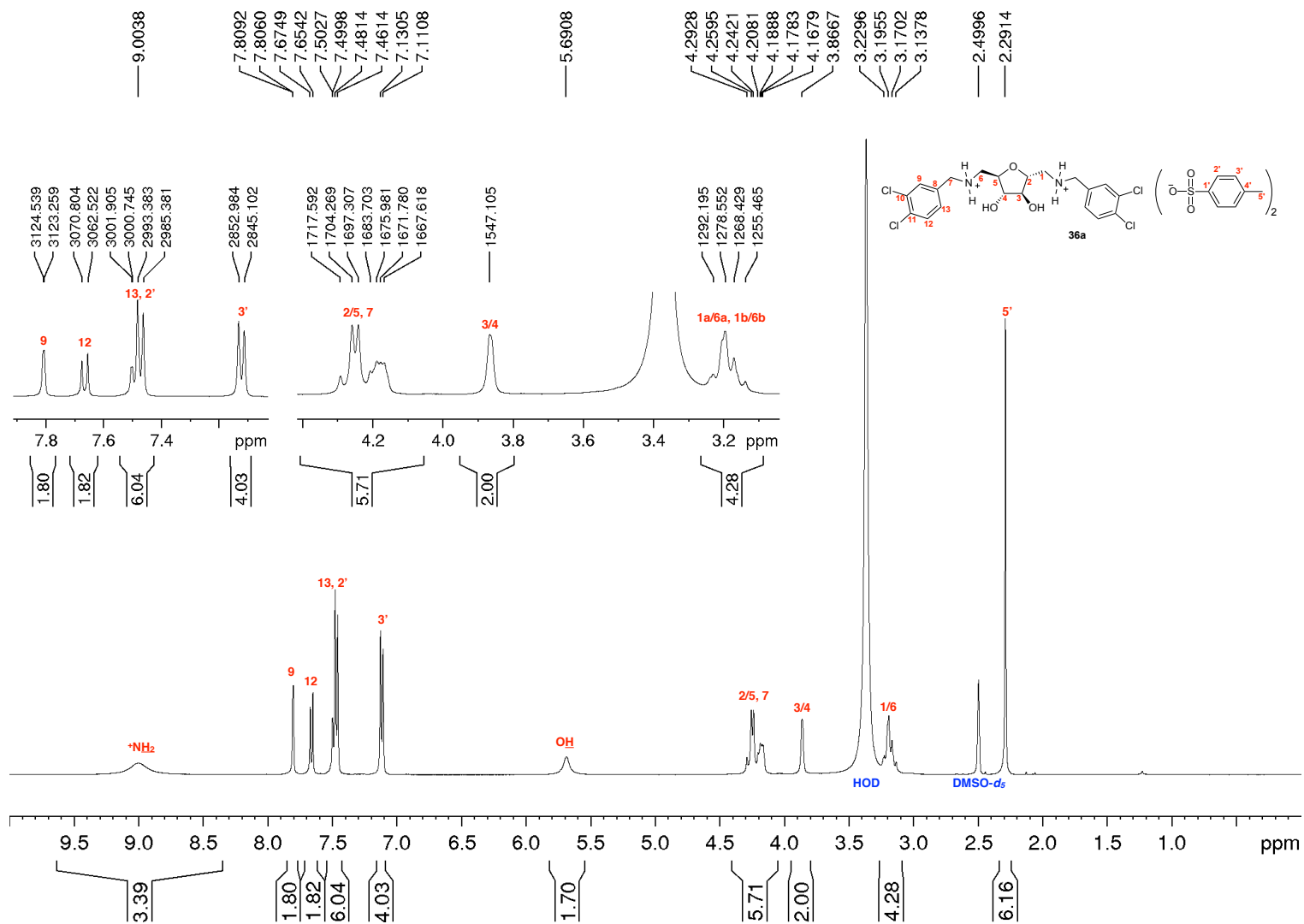


Figura A.27 – Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 36a (DMSO- d_6 , 400 MHz)

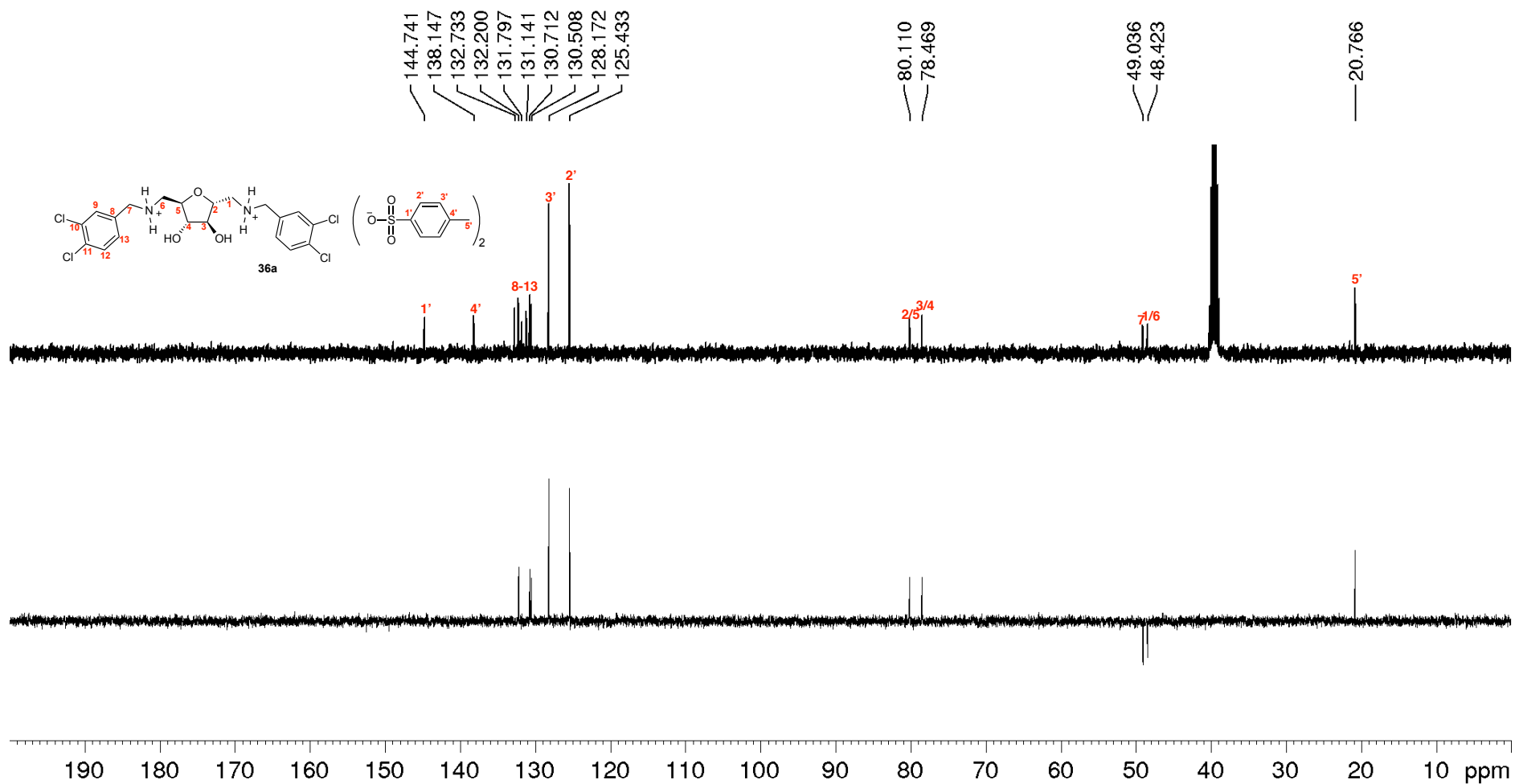


Figura A.28 – Mapa de contornos COSY de 35 (DMSO-*d*₆, 200 MHz)

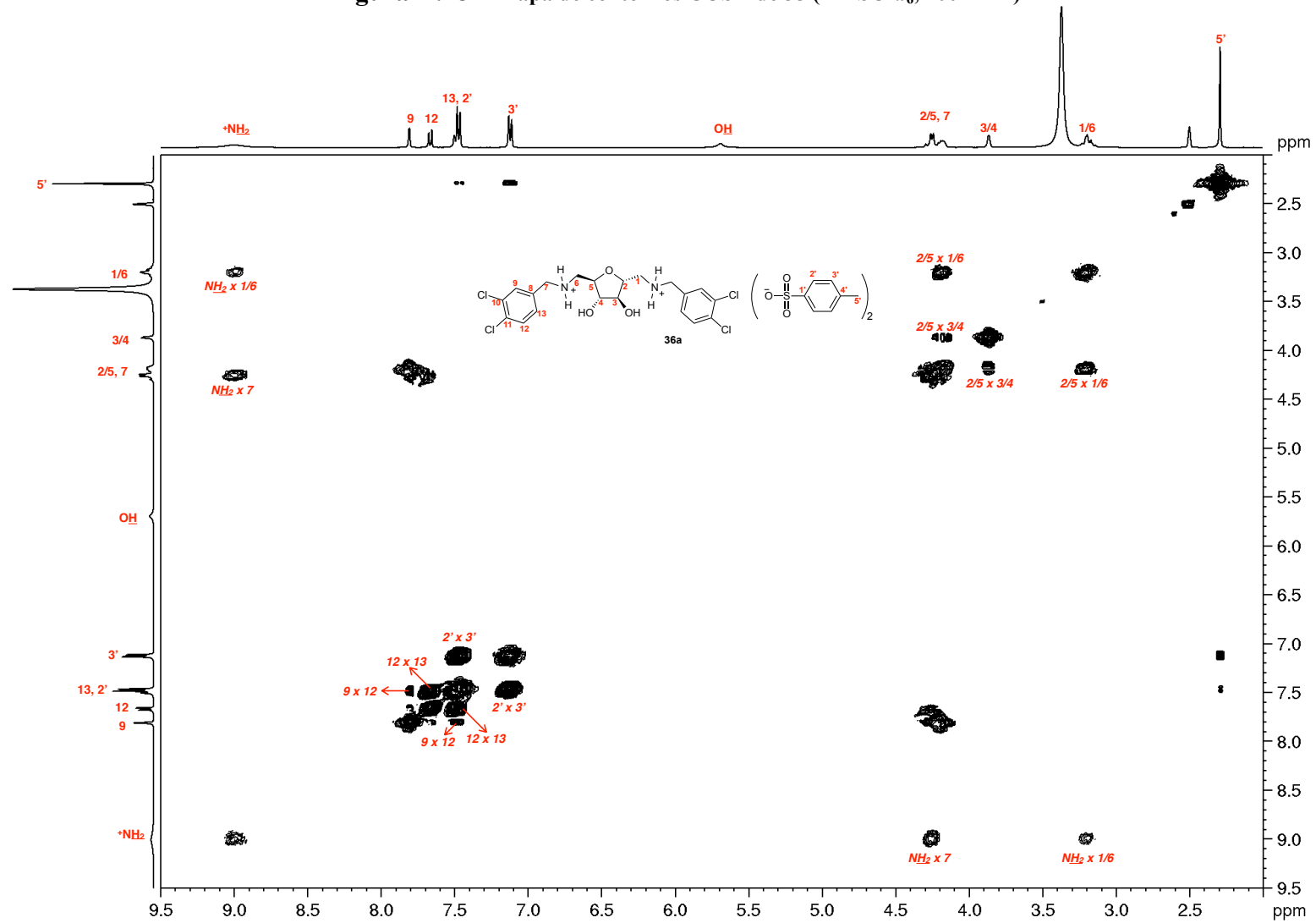


Figura A.29 – Mapa de contornos HMQC de 35 (DMSO-*d*₆, 200 MHz)

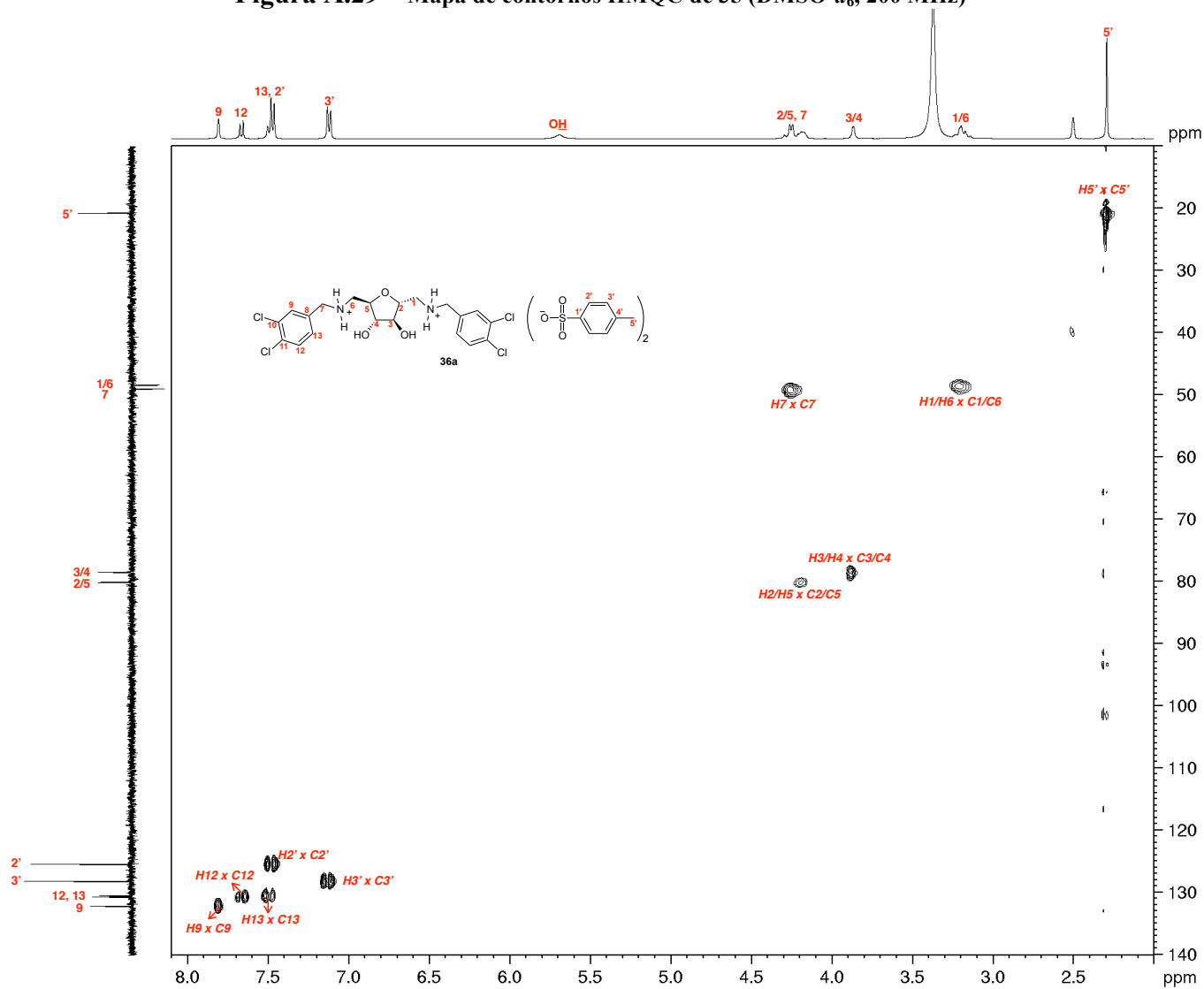


Figura A.30 – Espectro na região do infravermelho de 38

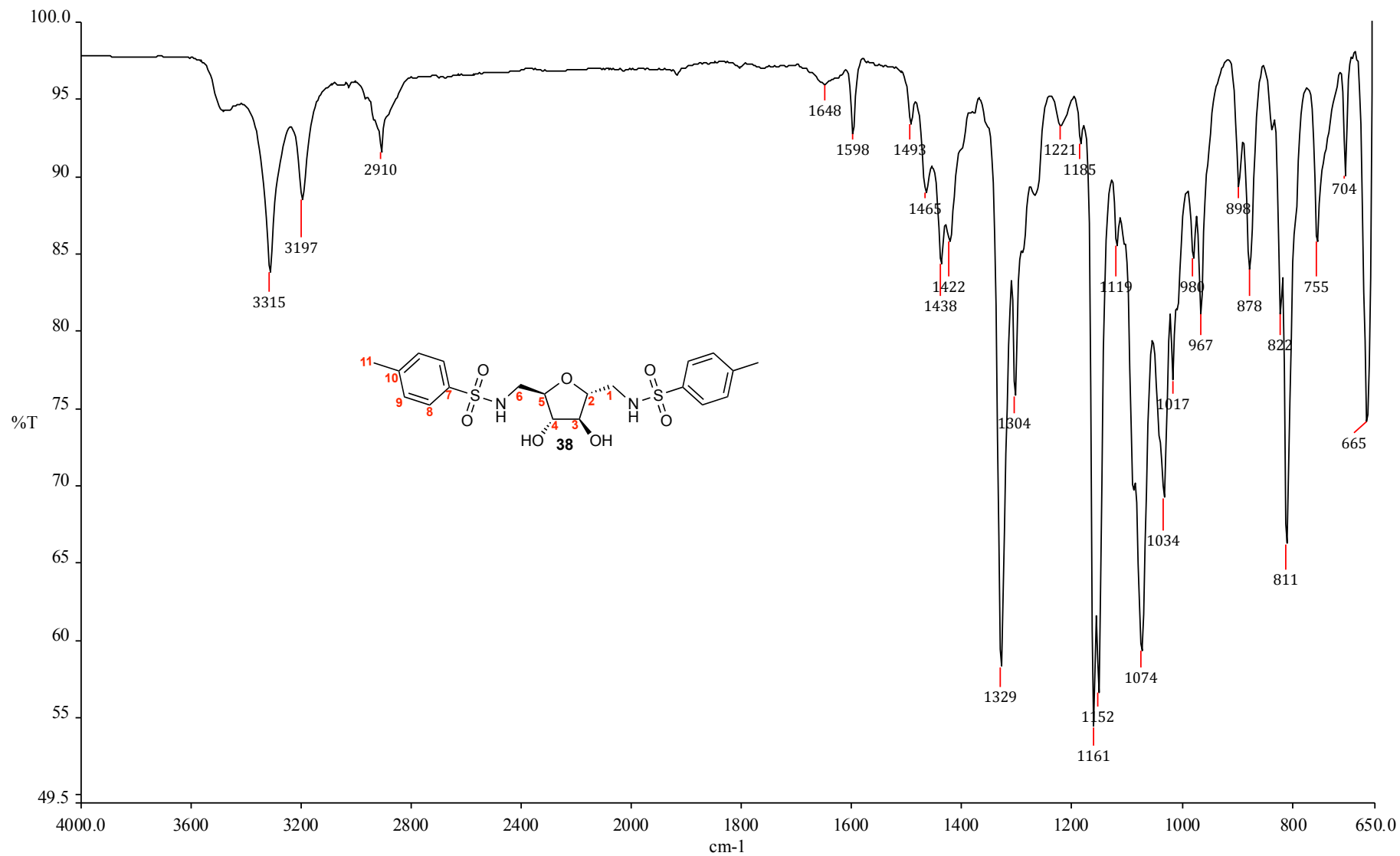


Figura A.31 – Espectro de RMN de ^1H de 38 (DMSO- d_6 , 400 MHz)

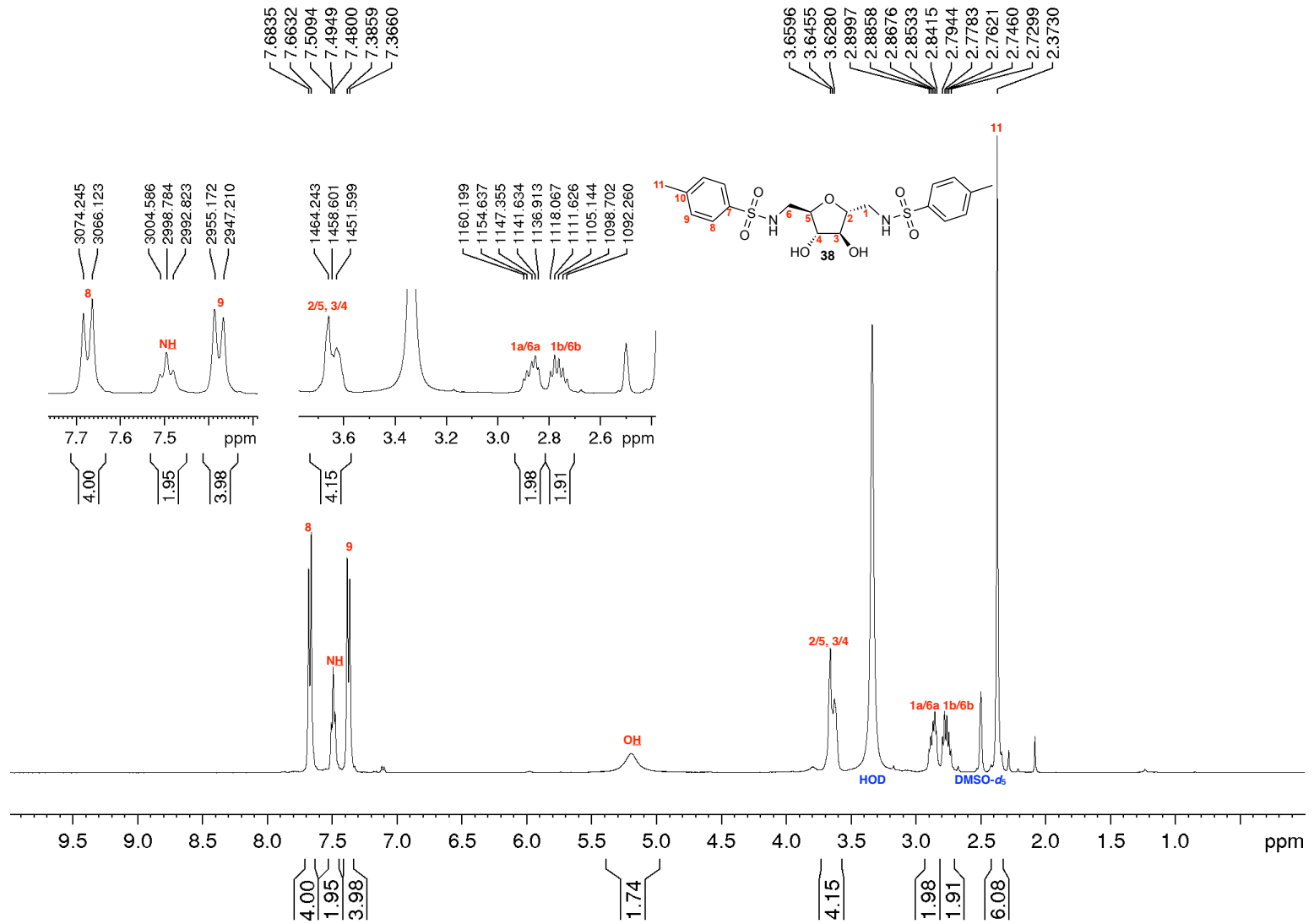


Figura A.32 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 38 (DMSO- d_6 , 50 MHz)

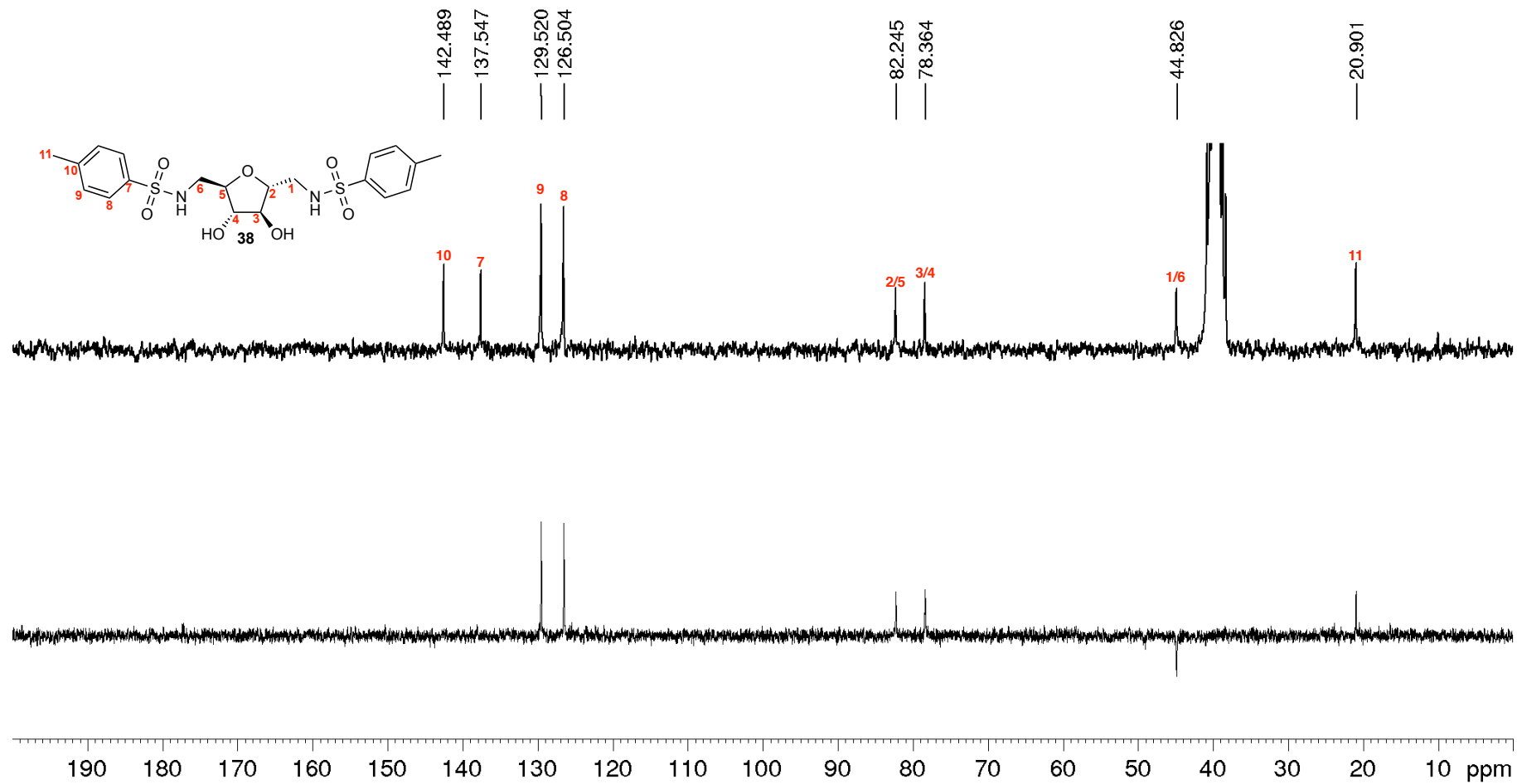


Figura A.33 – Espectro na região do infravermelho de 42

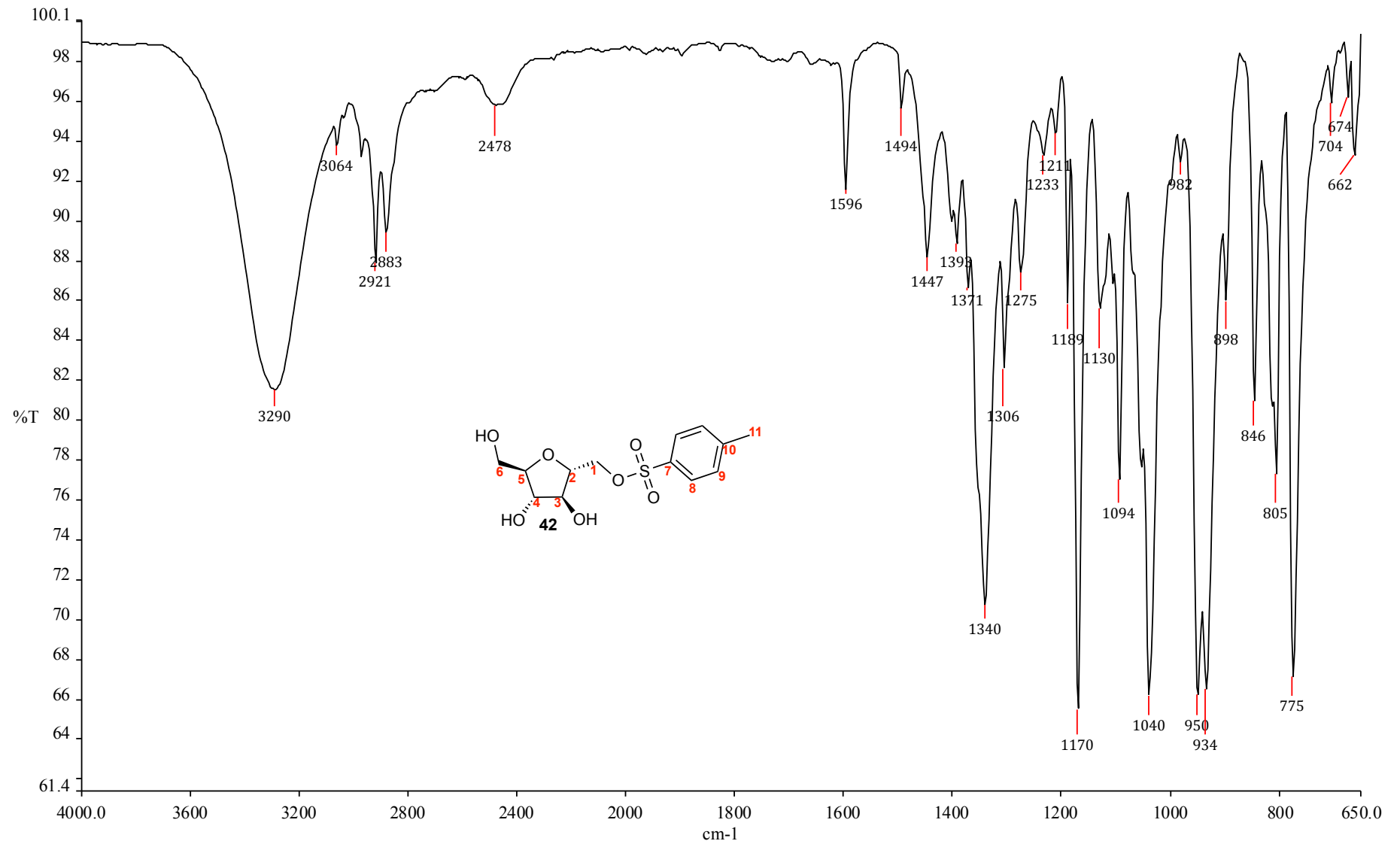


Figura A.34 – Espectro de RMN de ^1H de 42 (MeOH- d_4 , 200 MHz)

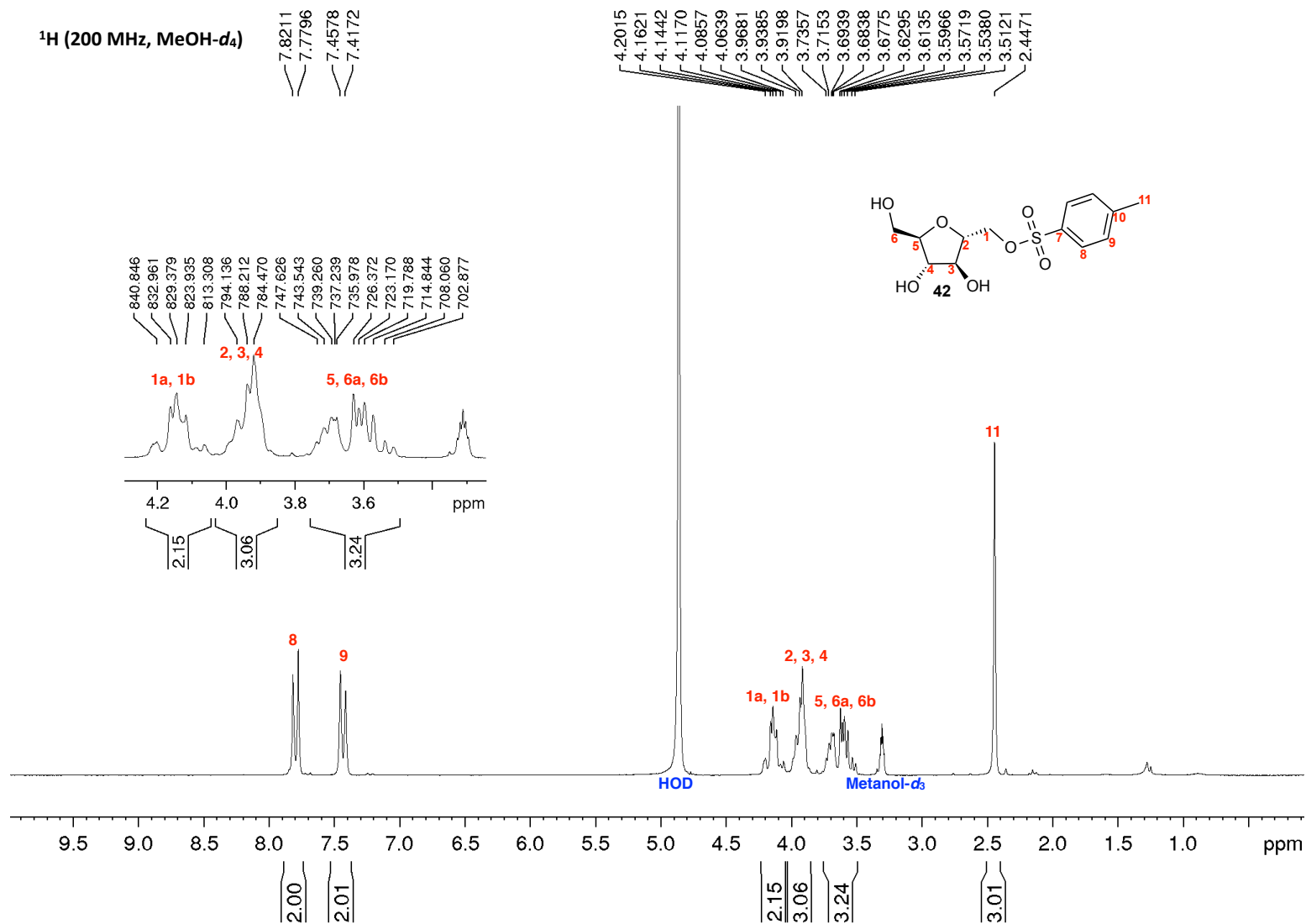


Figura A.35 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 42 (MeOH- d_4 , 50 MHz)

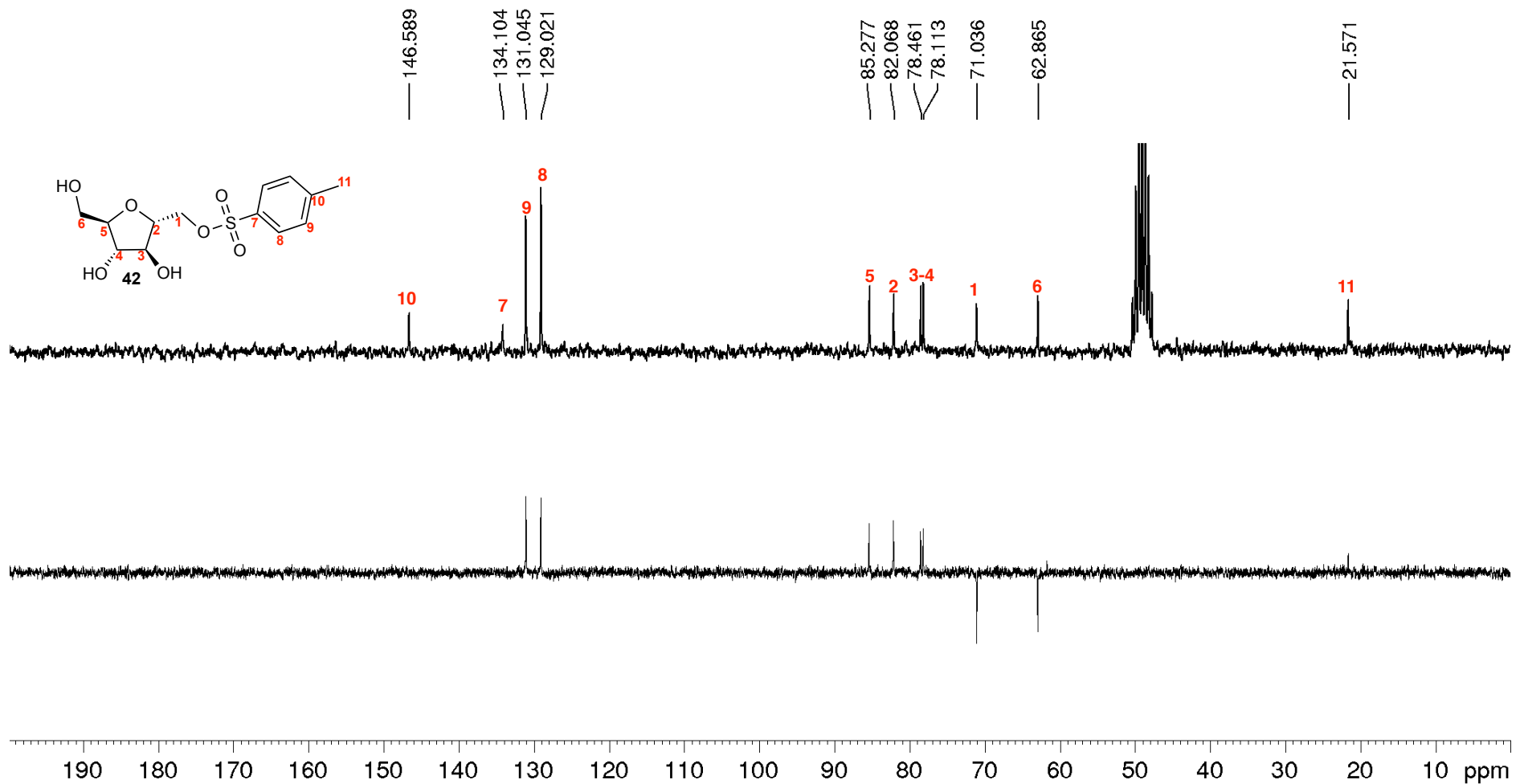


Figura A.36 – Mapa de contornos COSY de 42 (MeOH-*d*₄, 200 MHz)

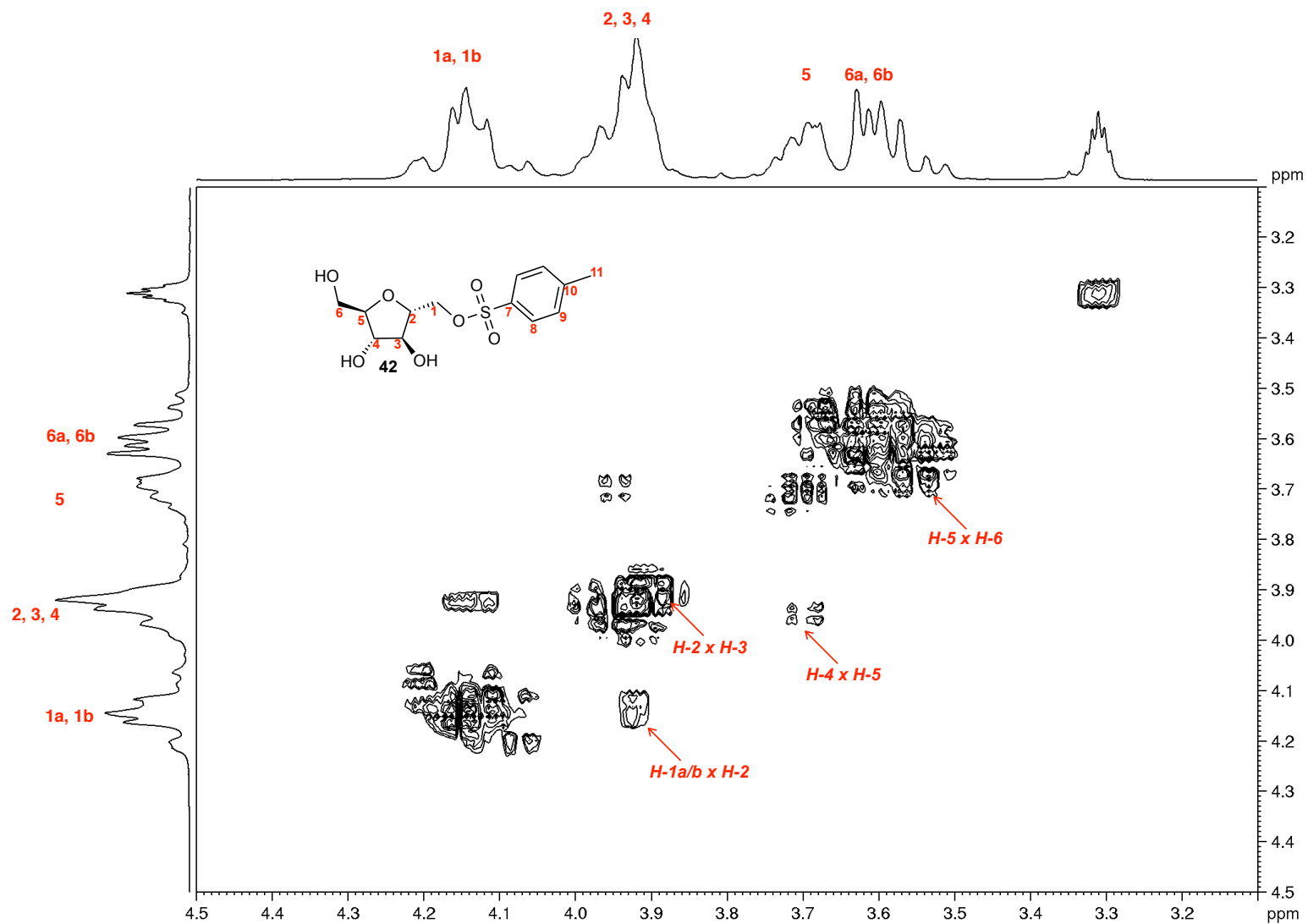


Figura A.37 – Mapa de contornos HMQC de 42 (MeOH-*d*₄, 200 MHz)

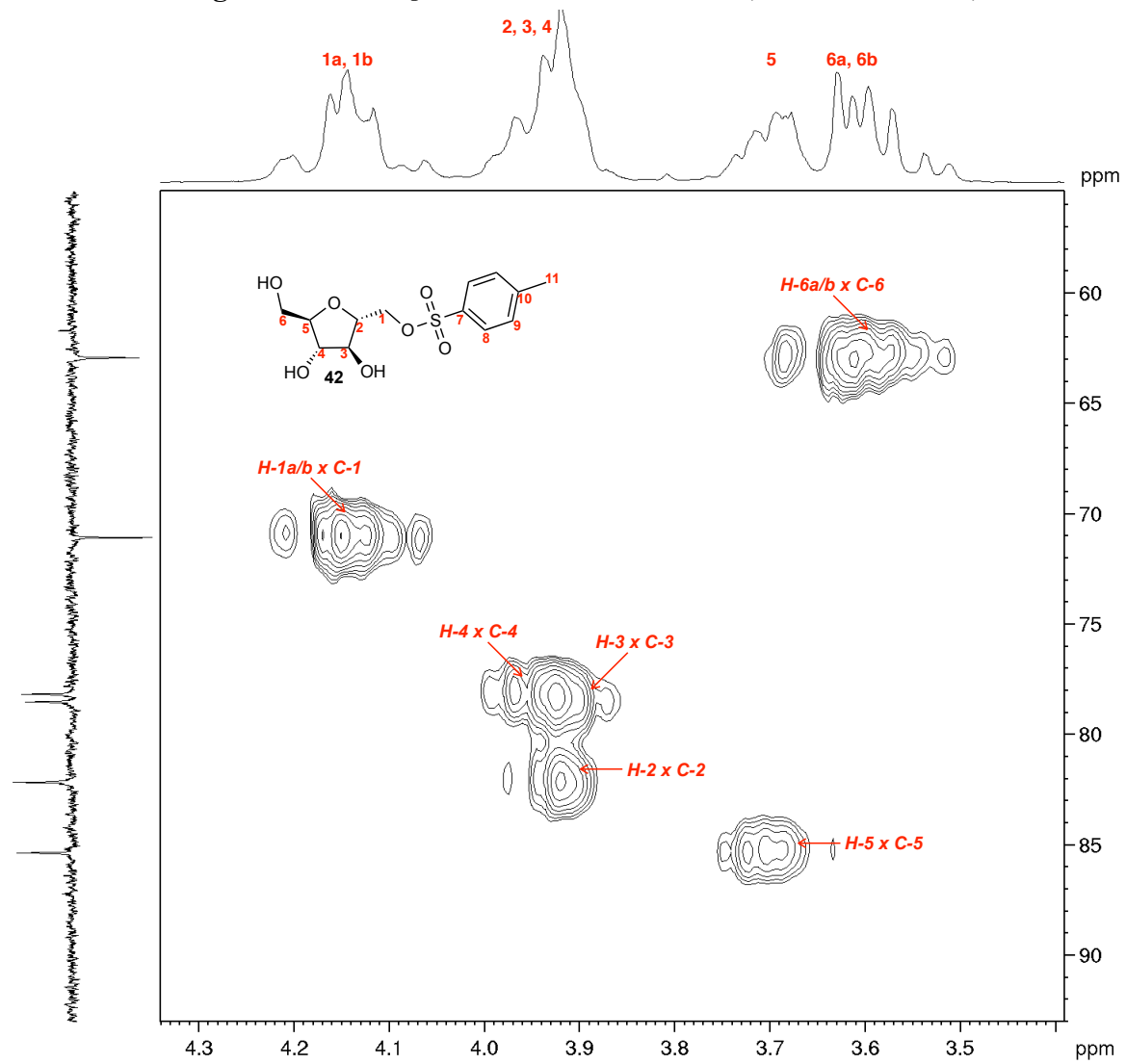


Figura A.38 – Espectro na região do infravermelho de 52a

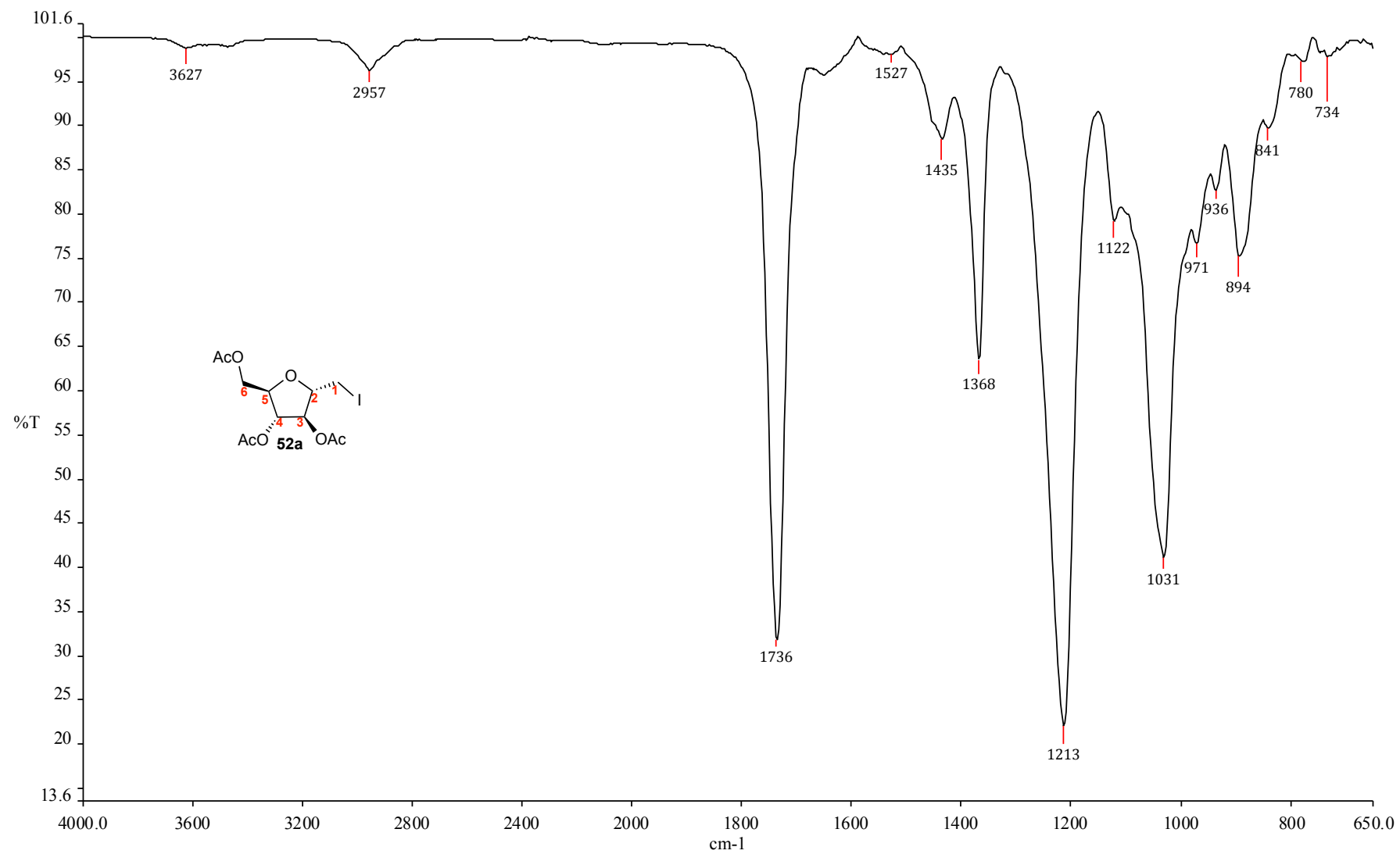


Figura A.39 – Espectro de RMN de ^1H de 52a (CDCl_3 , 200 MHz)

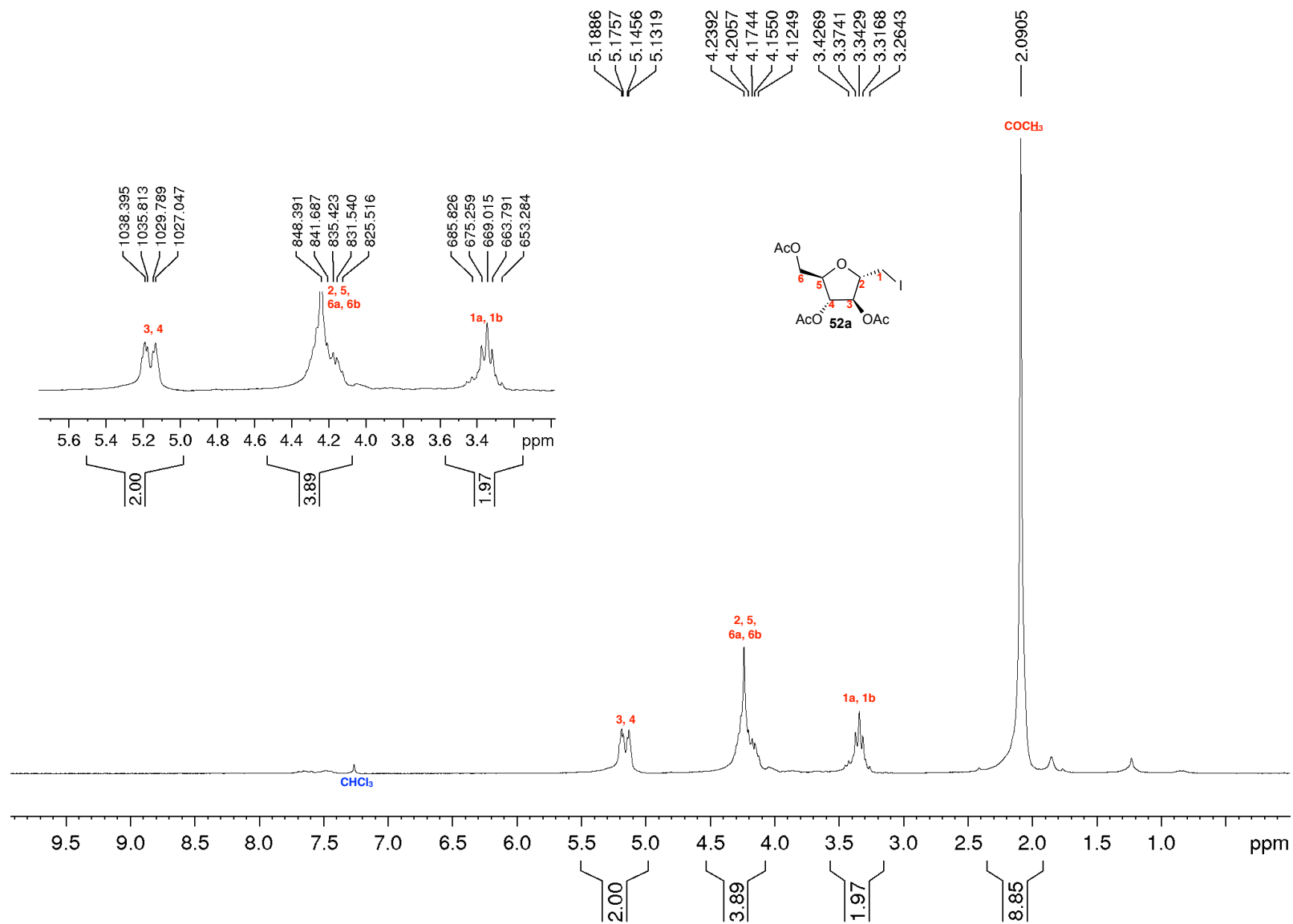


Figura A.40 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 52a (CDCl_3 , 50 MHz)

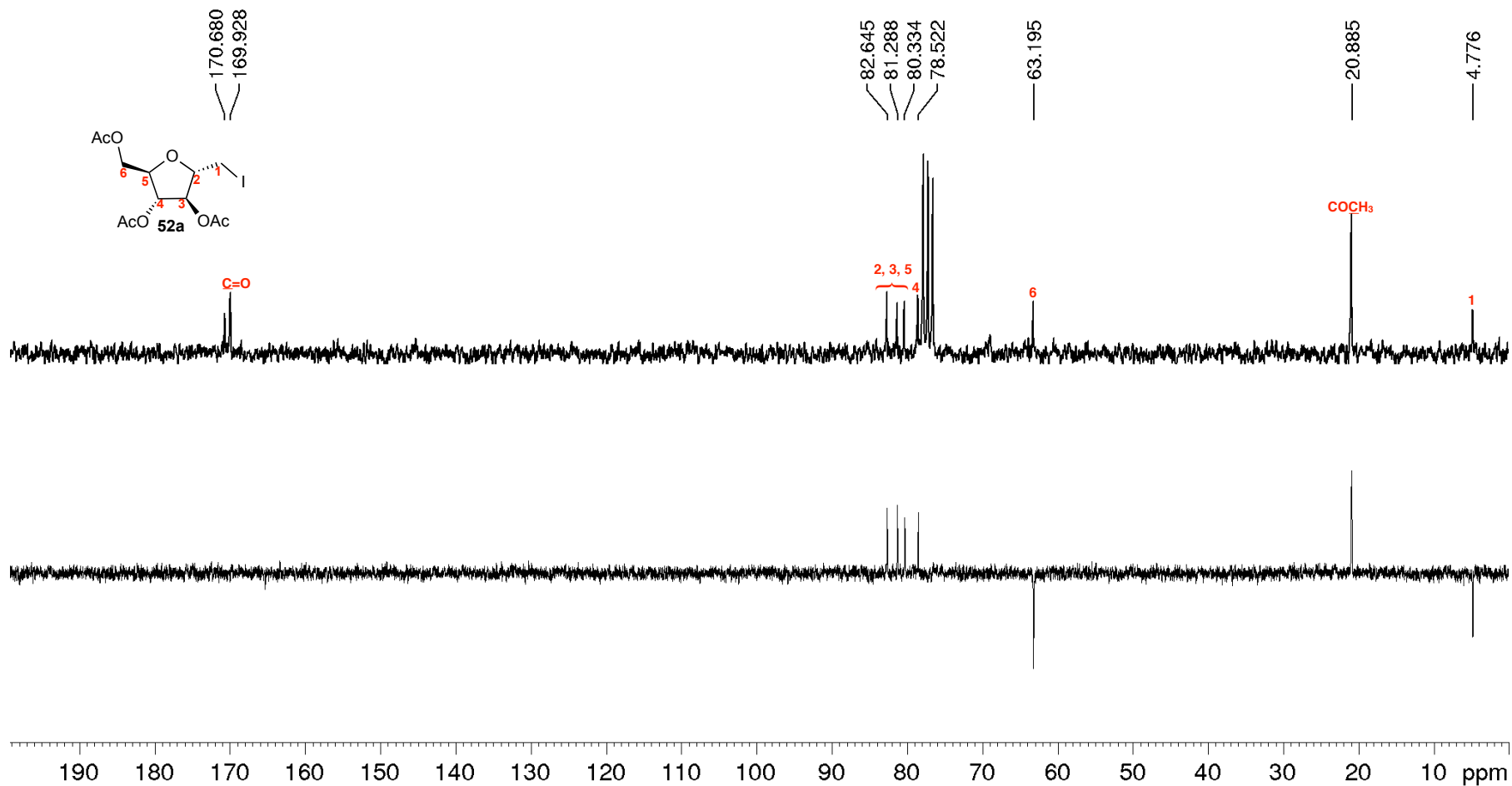


Figura A.41 – Espectro na região do infravermelho de 53

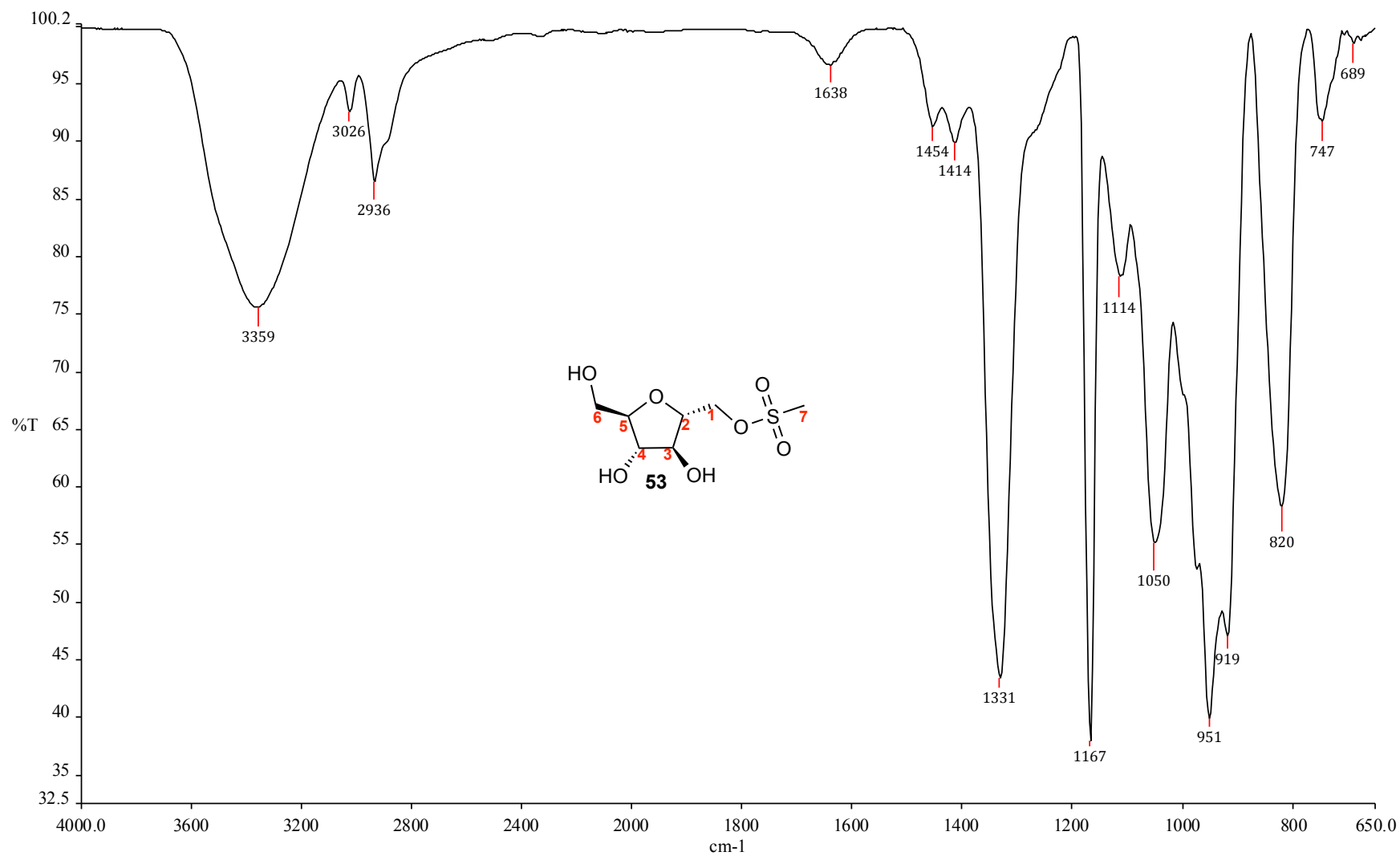


Figura A.42 – Espectro de RMN de ^1H de 53 (acetona- d_6 , 200 MHz)

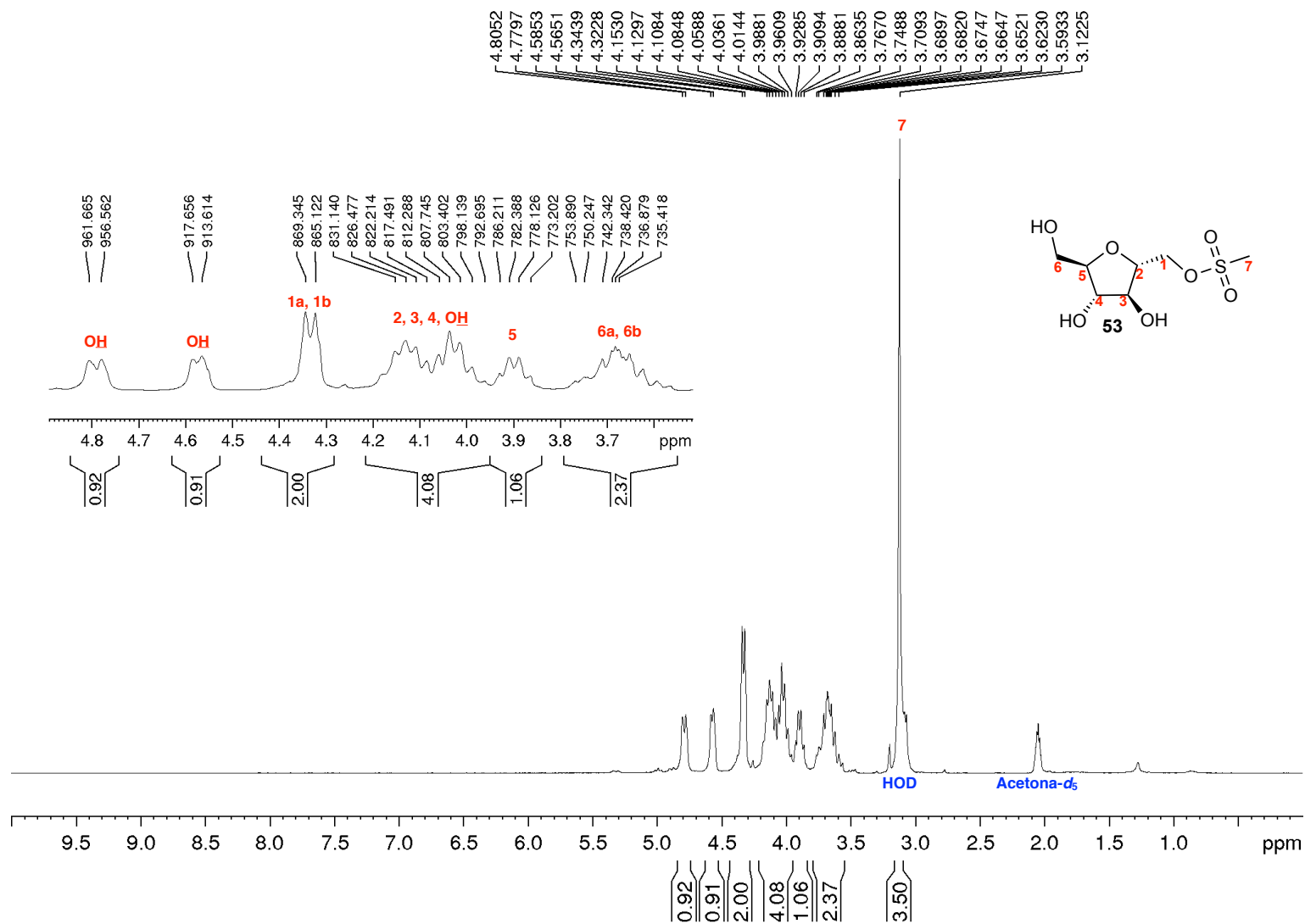


Figura A.43 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 53 (acetona- d_6 , 50 MHz)

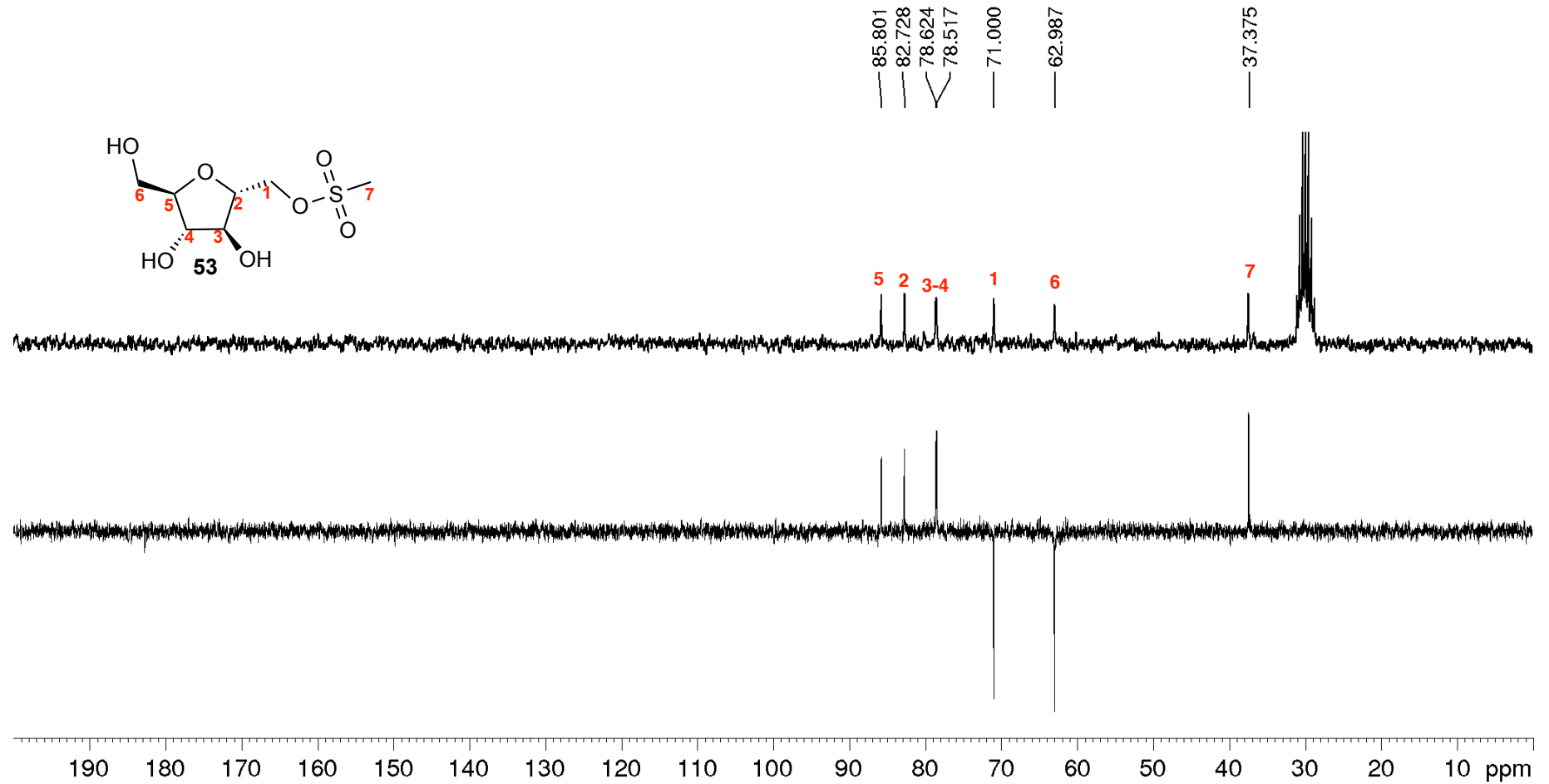


Figura A.44 – Mapa de contornos COSY de 53 (acetona-*d*₆, 200 MHz)

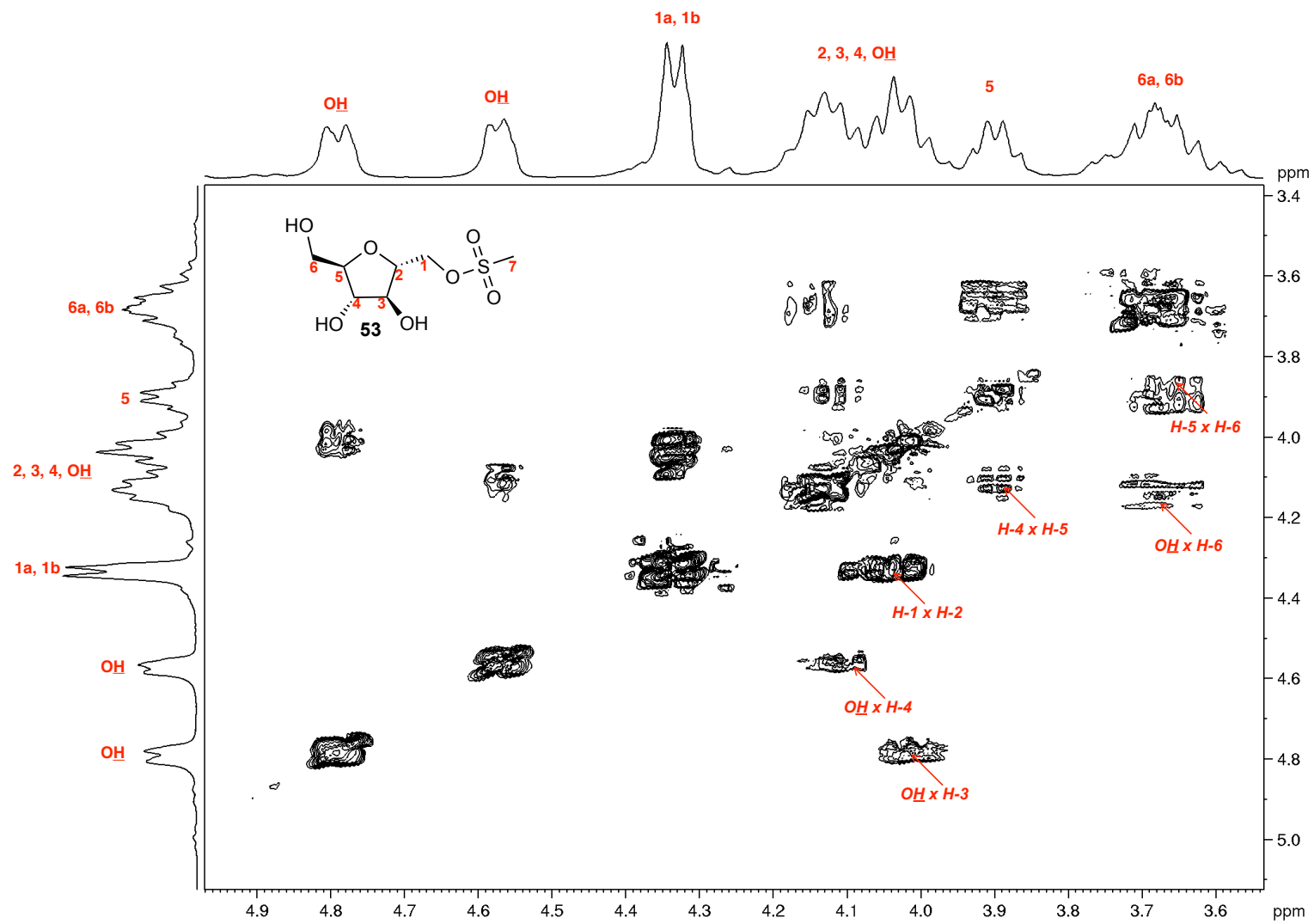


Figura A.45 – Mapa de contornos HSQC de 53 (acetona-*d*₆, 200 MHz)

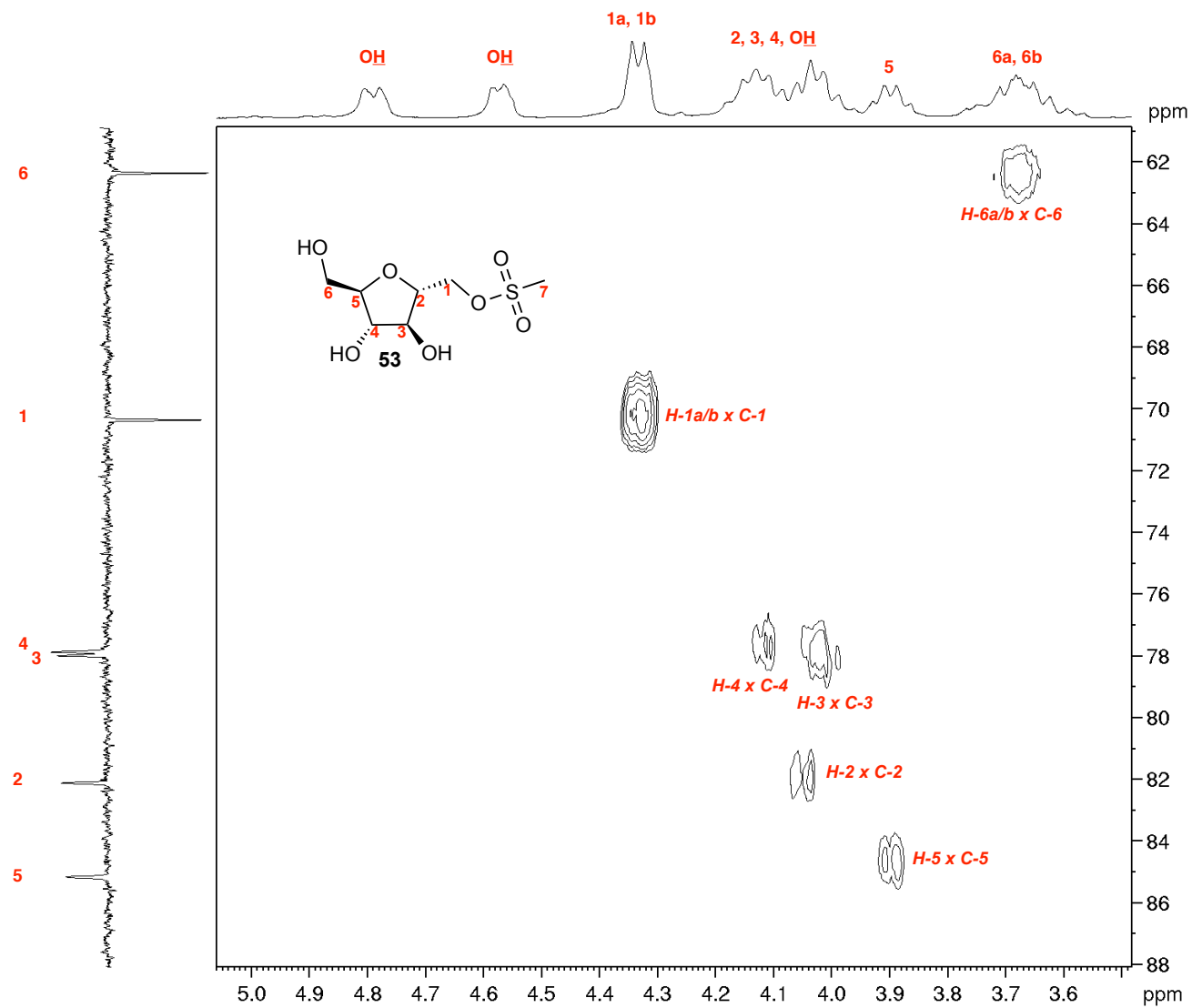


Figura A.46 – Espectro na região do infravermelho de 54

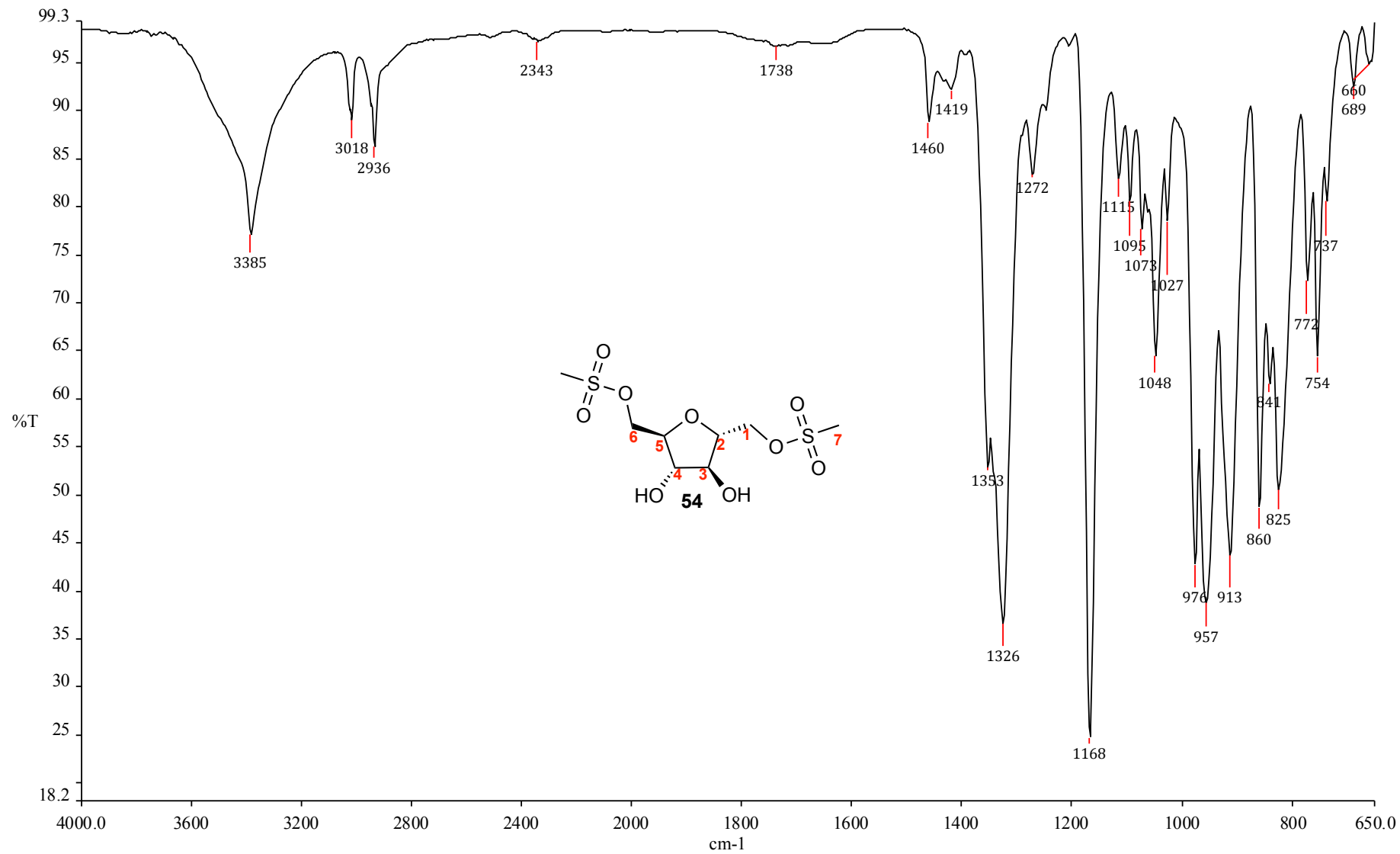


Figura A.47 – Espectro de RMN de ^1H de 54 (acetona- d_6 , 200 MHz)

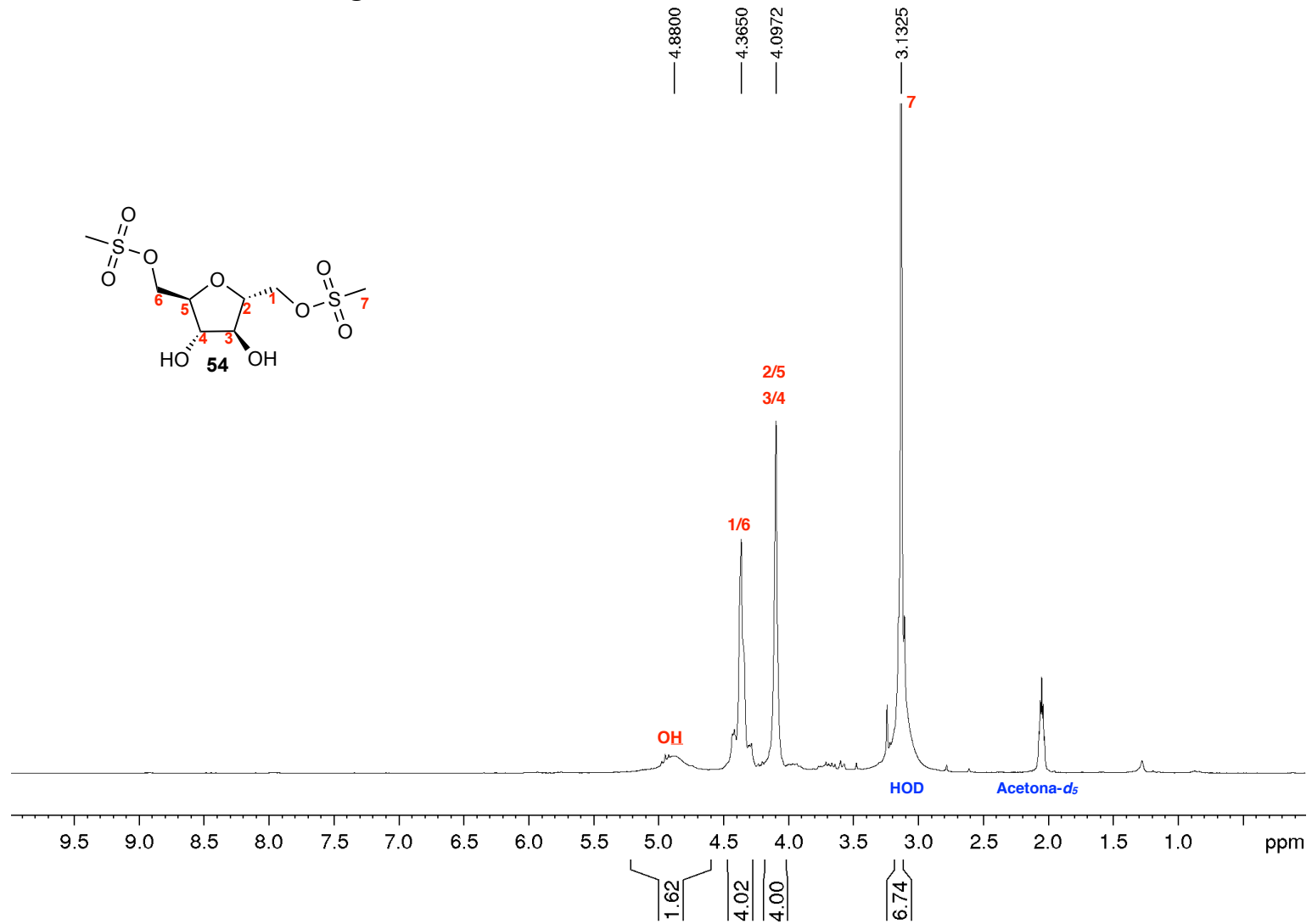


Figura A.48 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 54 (acetona- d_6 , 50 MHz)

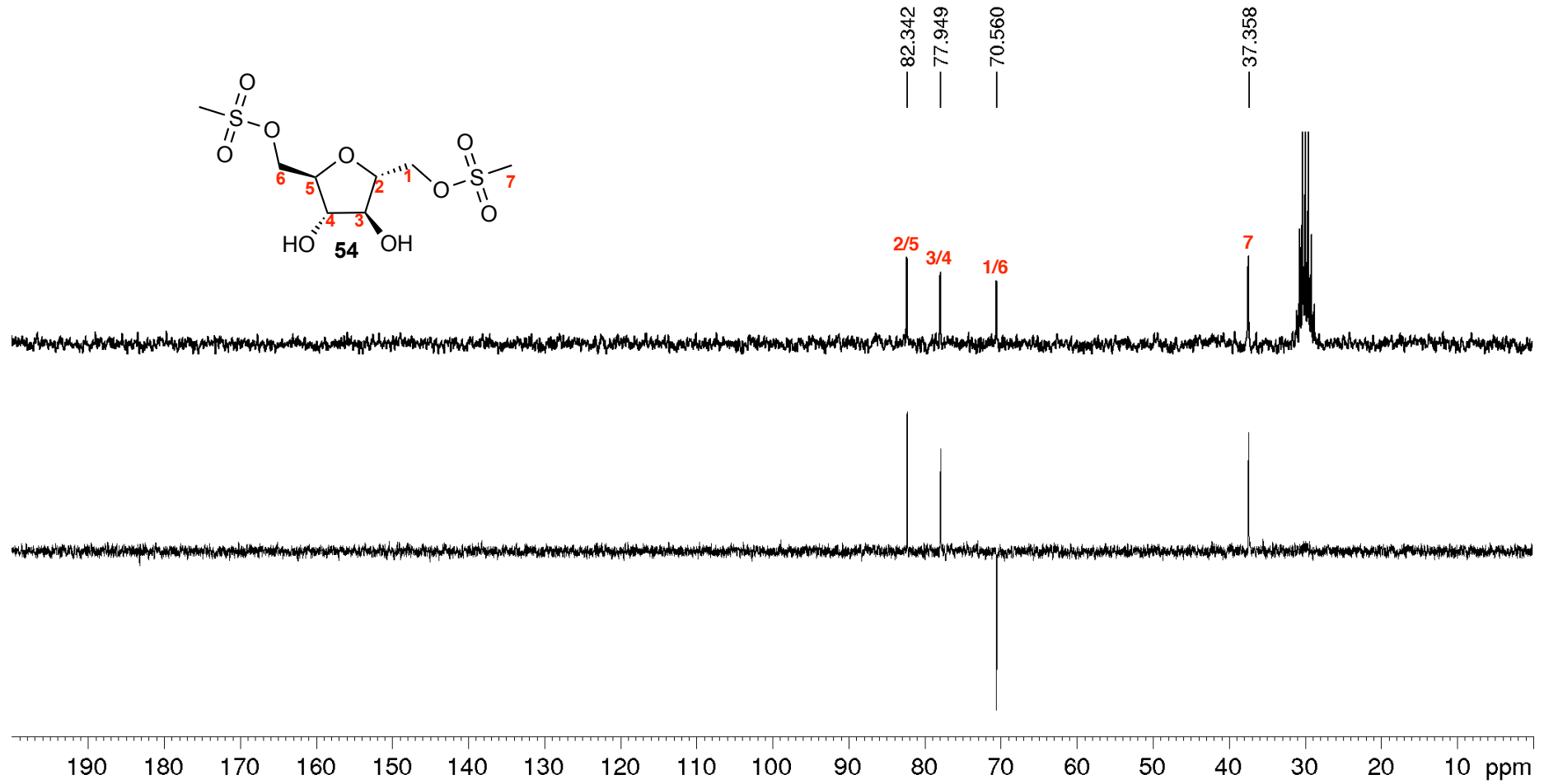


Figura A.49 – Espectro na região do infravermelho de 43

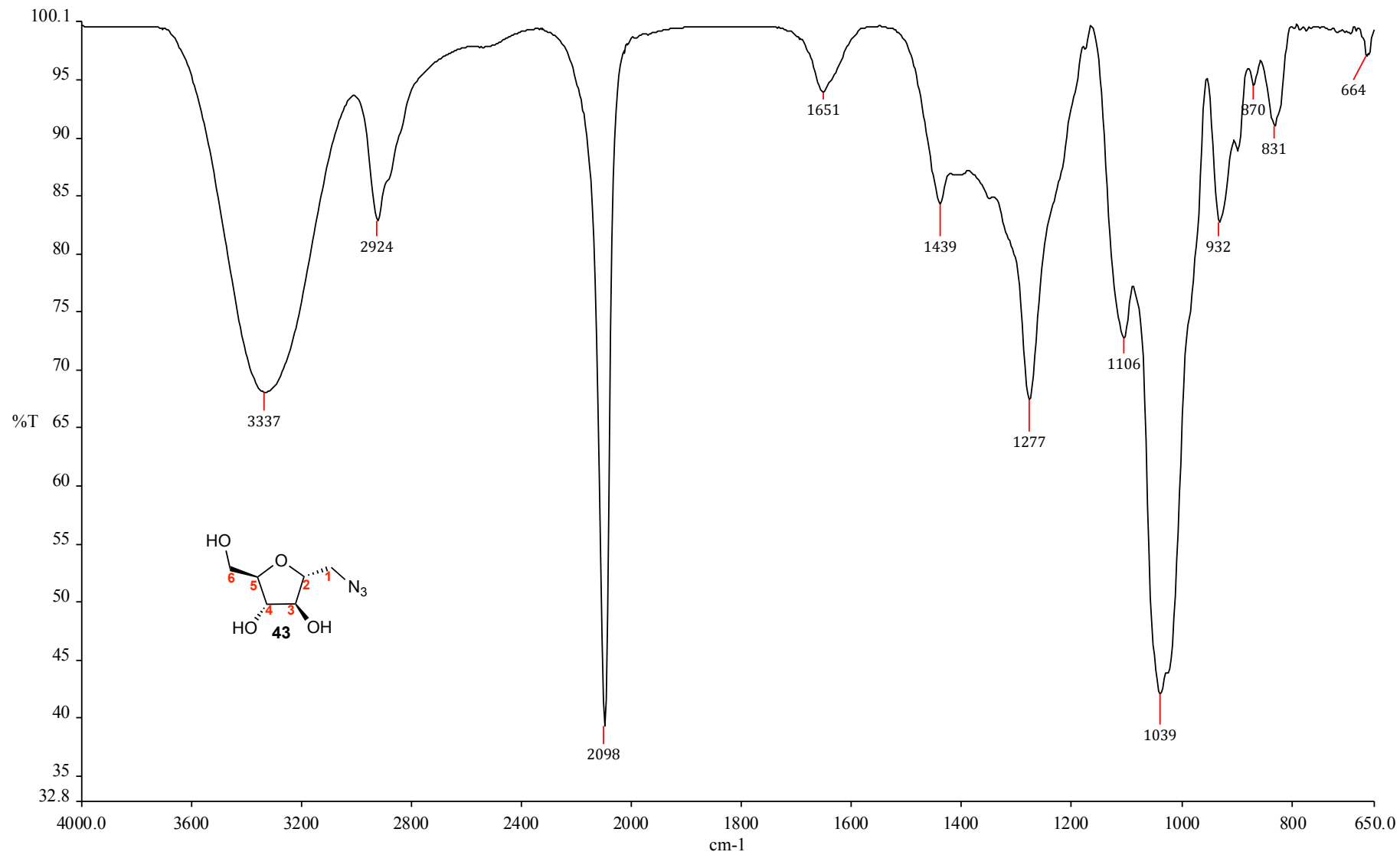


Figura A.50 – Espectro de RMN de ^1H de 43 (MeOH- d_4 , 400 MHz)

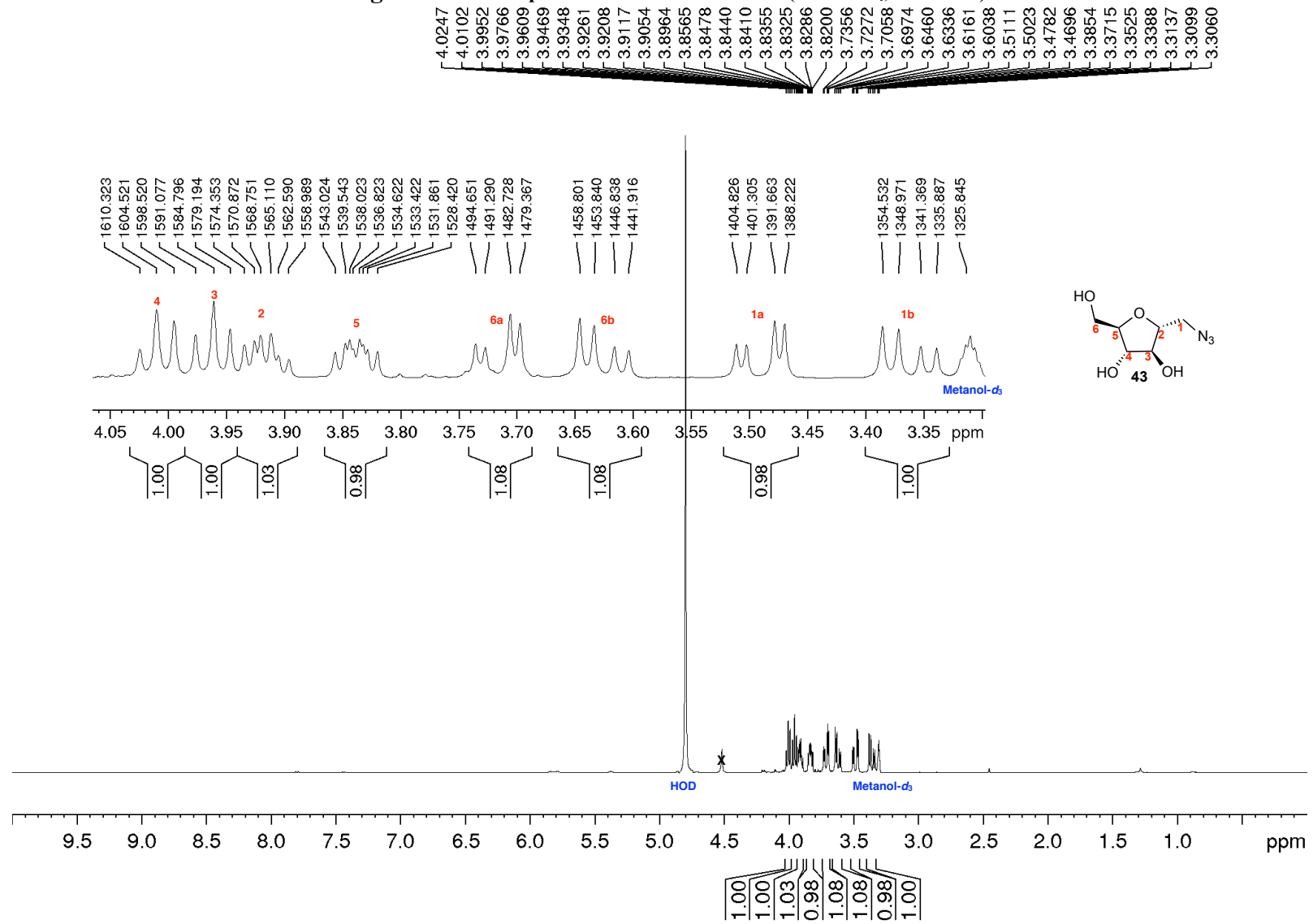


Figura A.51 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 43 (MeOH- d_4 , 50 MHz)

^{13}C (50 MHz MeOD)

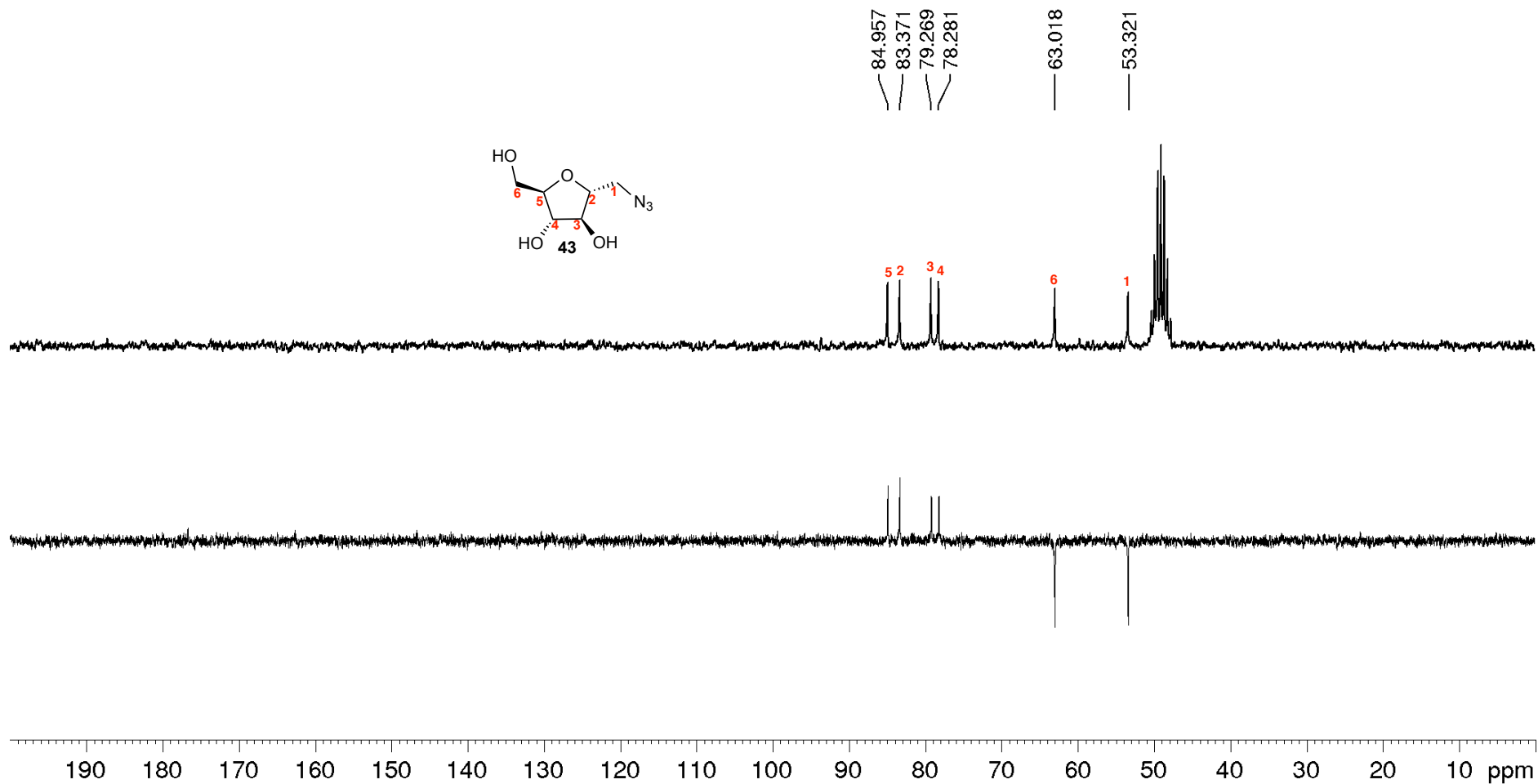


Figura A.52 – Mapa de contornos COSY de 43 (MeOH-*d*₄, 400 MHz)

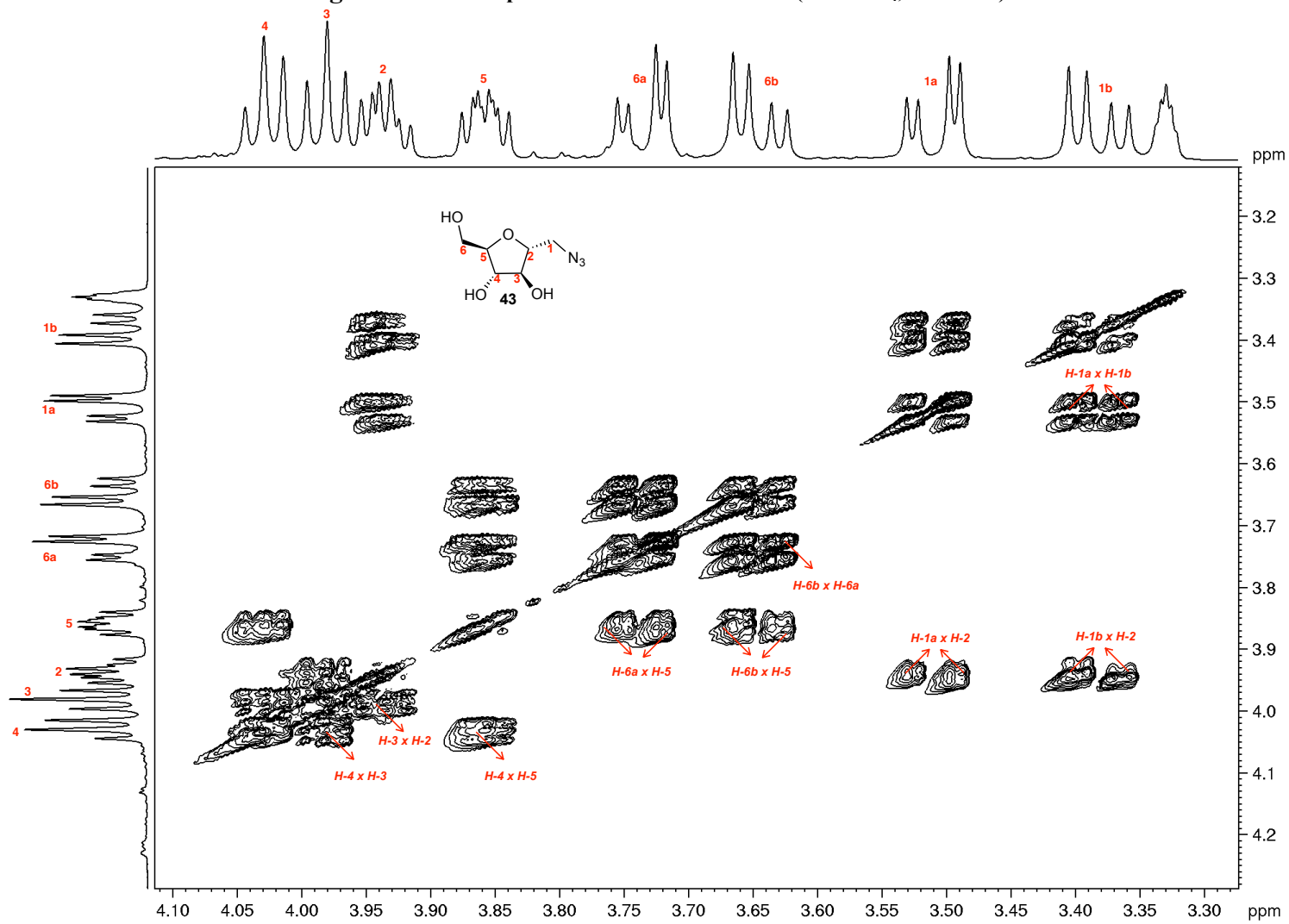


Figura A.53 – Mapa de contornos HMQC de 43 (MeOH-*d*₄, 100 MHz)

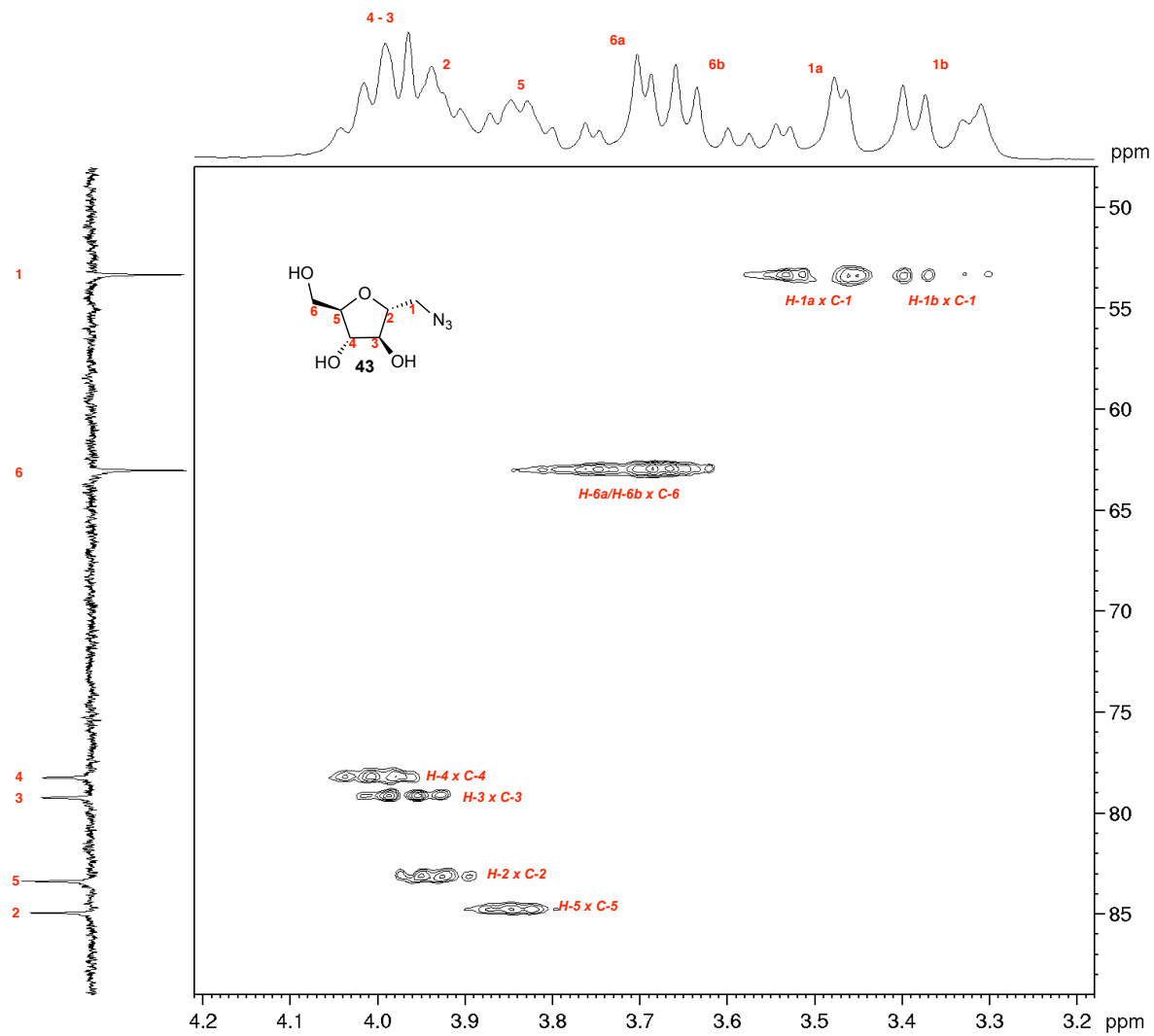


Figura A.54 – Espectro na região do infravermelho de 44

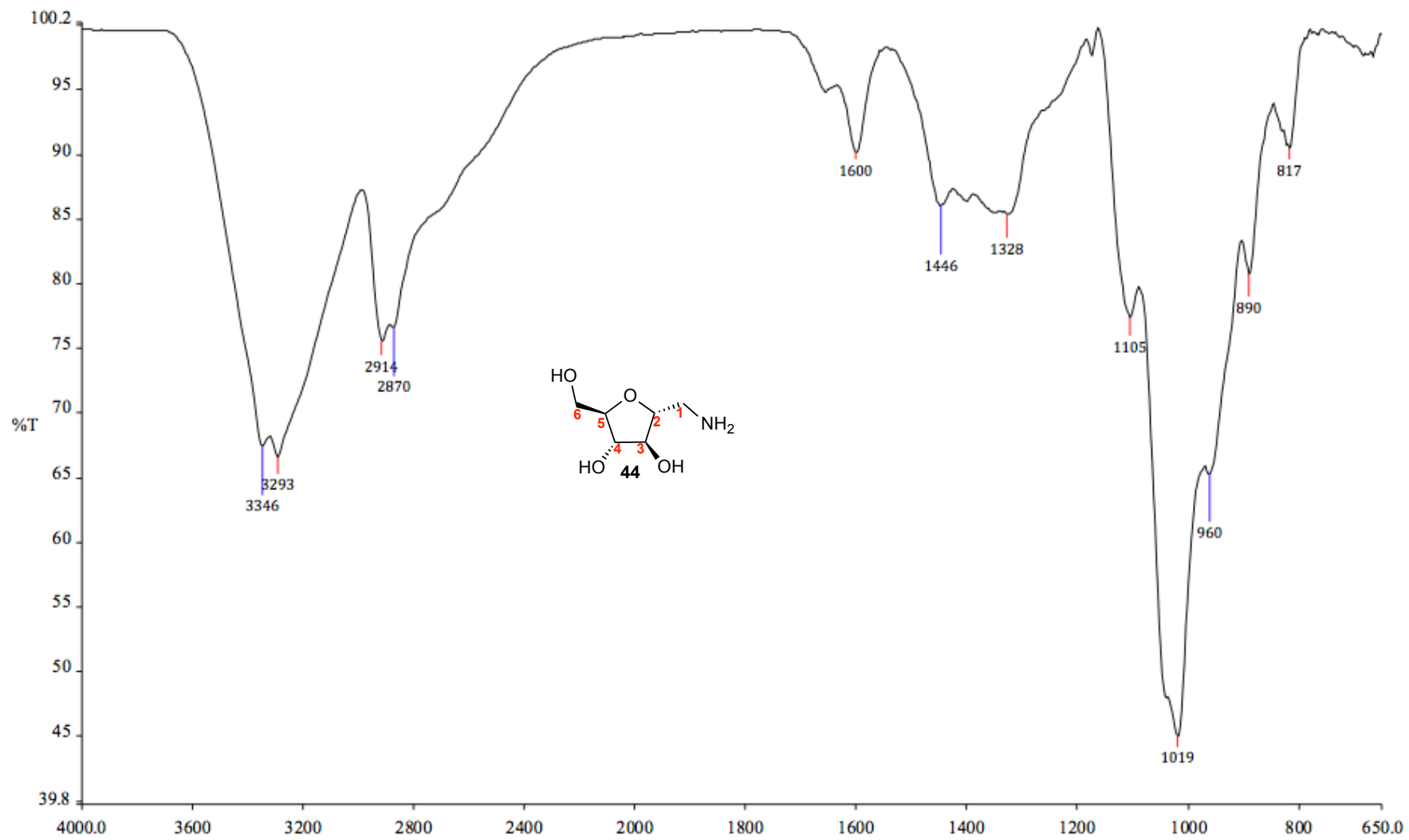


Figura A.55 – Espectro de RMN de ^1H de 44 (D_2O , 200 MHz)

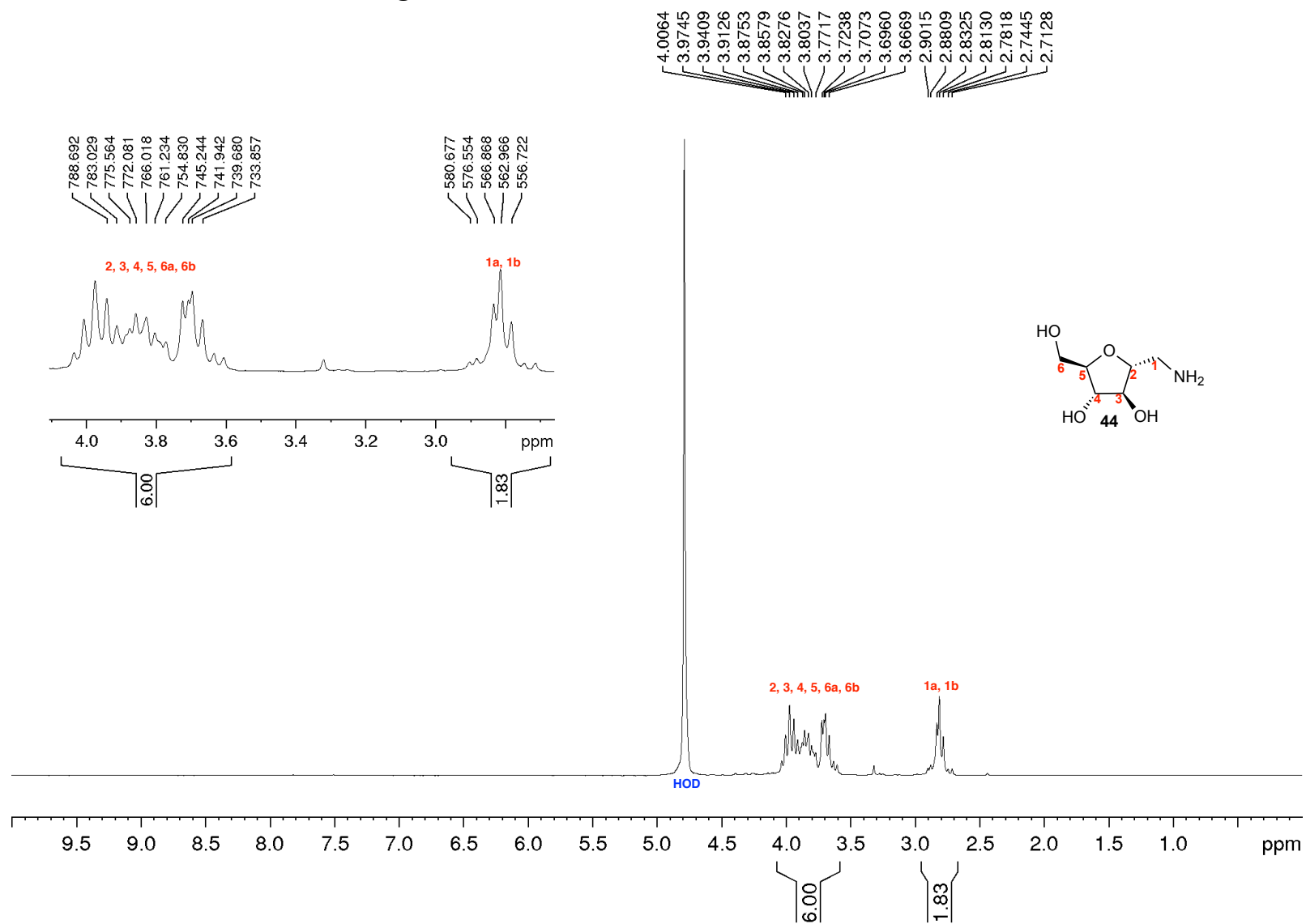


Figura A.56 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 44 (D_2O , 200 MHz)

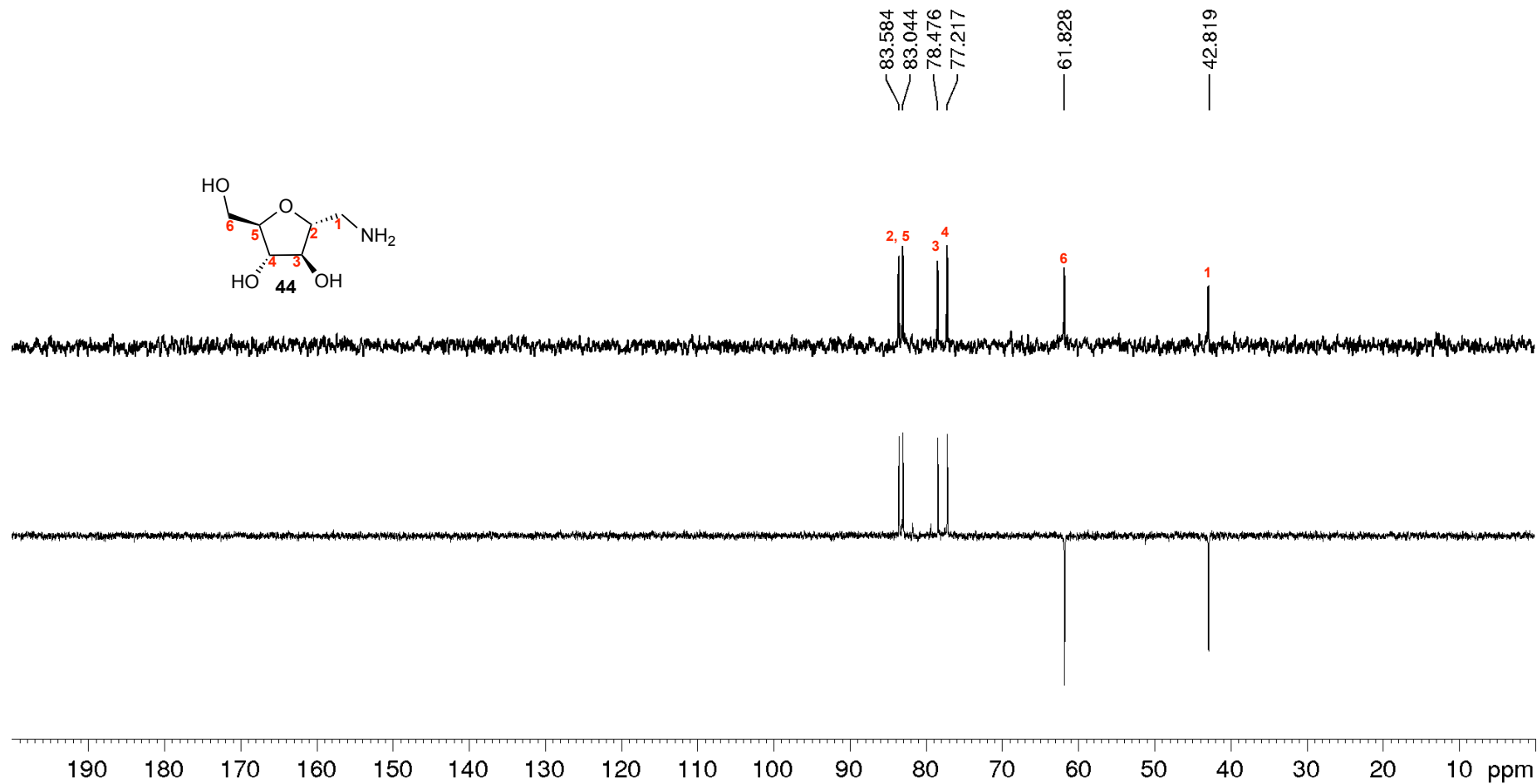


Figura A.57 – Espectro na região do infravermelho de 45

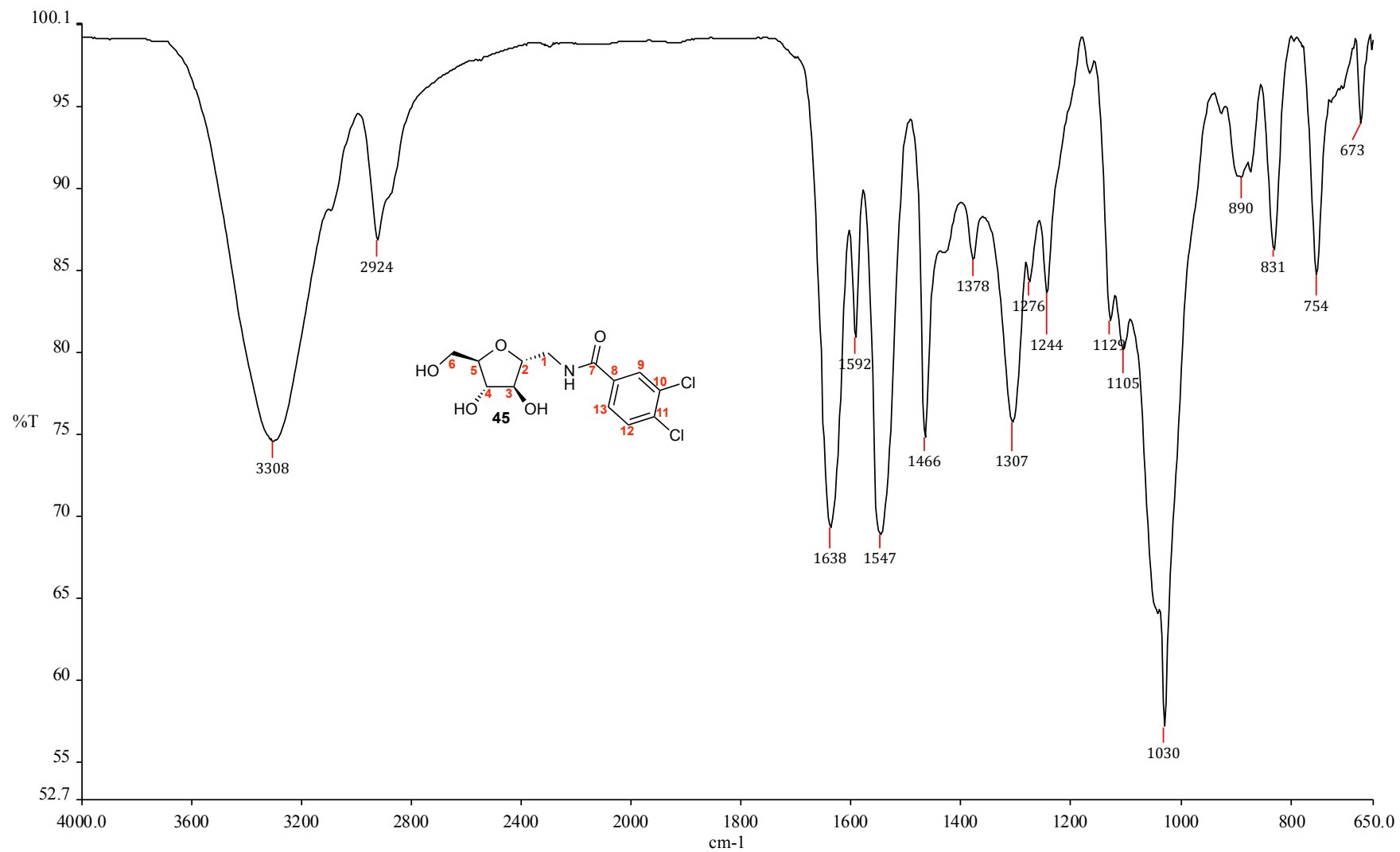


Figura A.58 – Espectro de RMN de ^1H de 45 (MeOH- d_4 , 400 MHz)

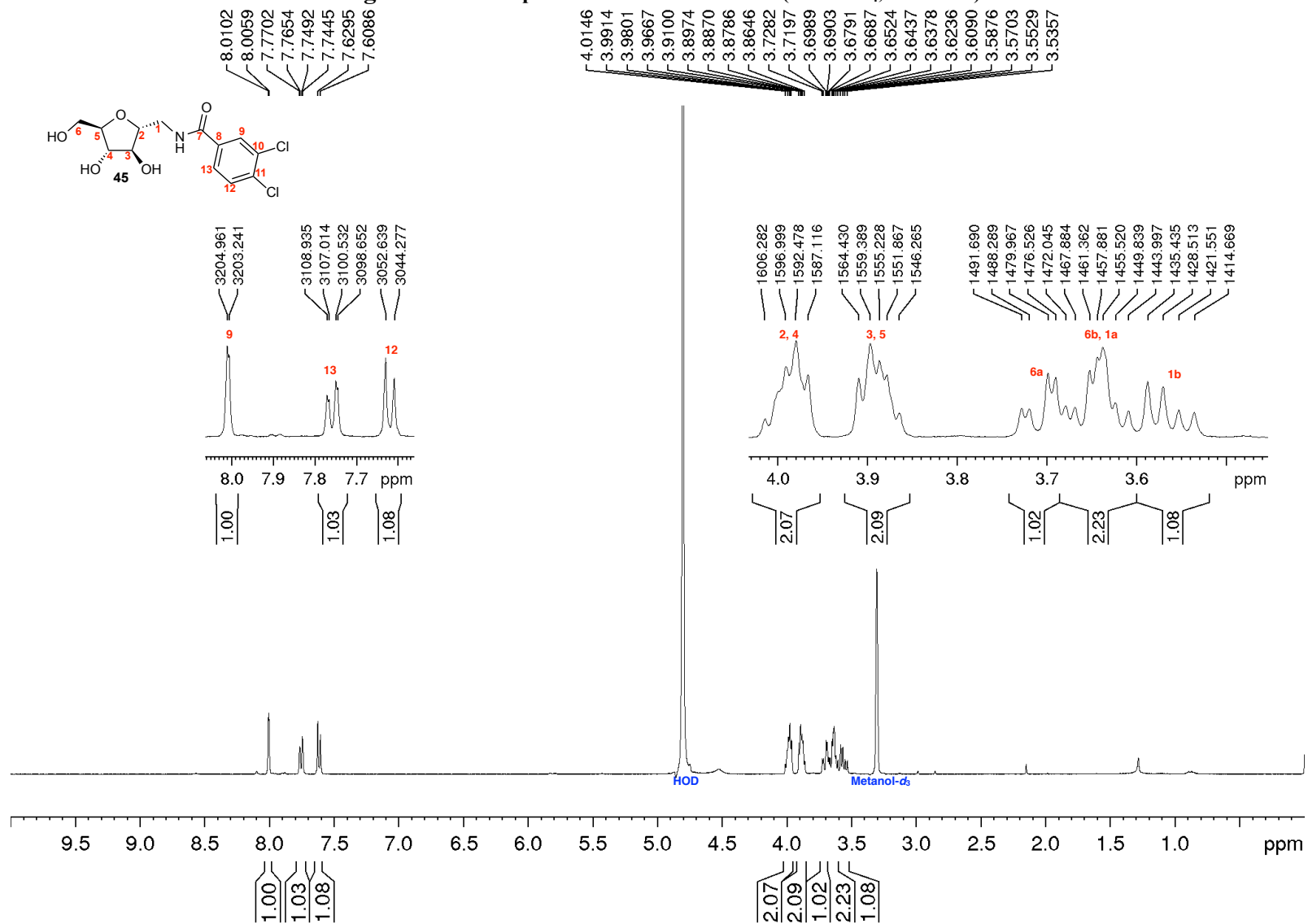
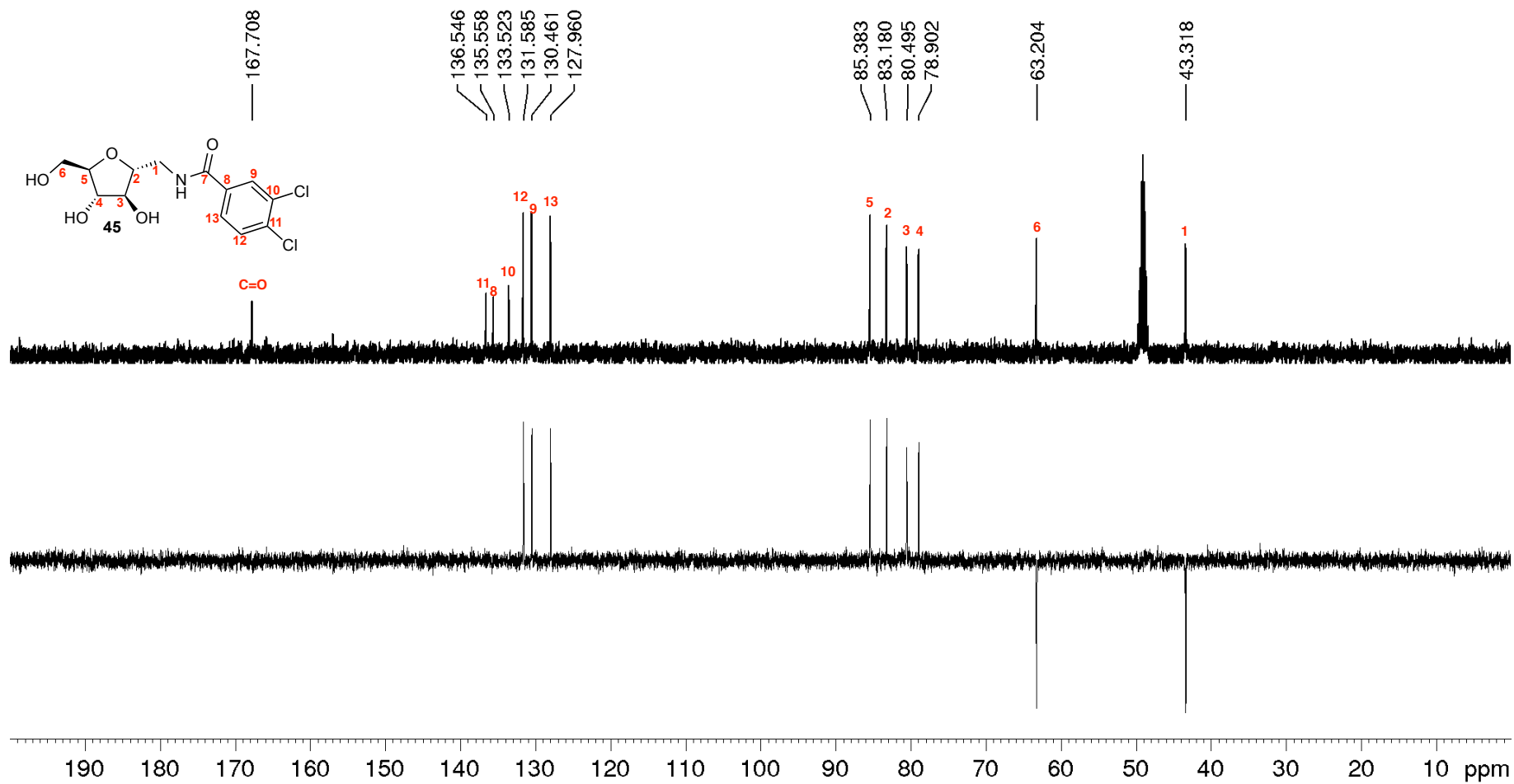


Figura A.59 – Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 45 (MeOH- d_4 , 100 MHz)



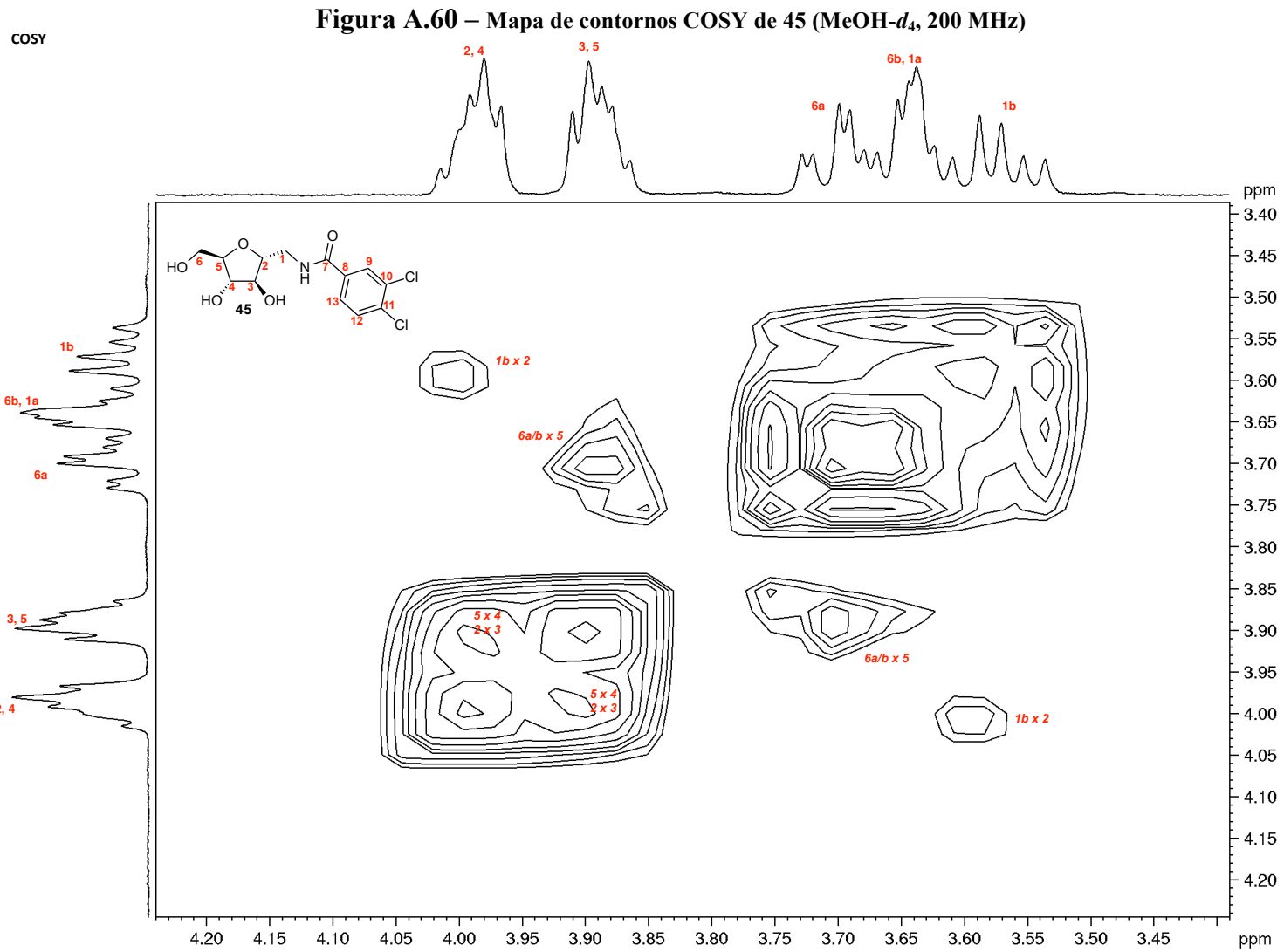


Figura A.61 – Mapa de contornos HSQC de 45 (MeOH-*d*₄, 400 MHz)

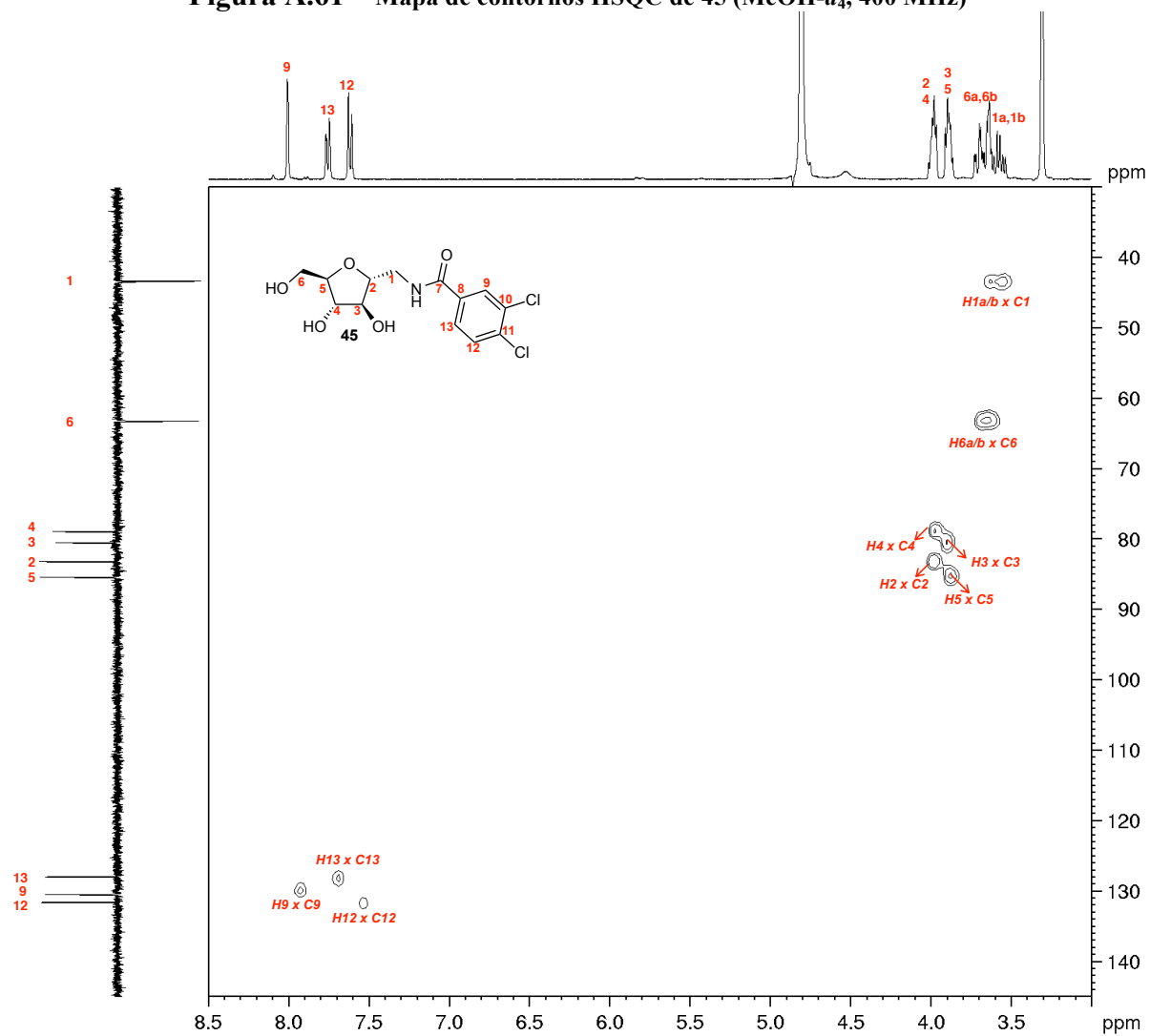


Figura A.62 – Espectro na região do infravermelho de 46

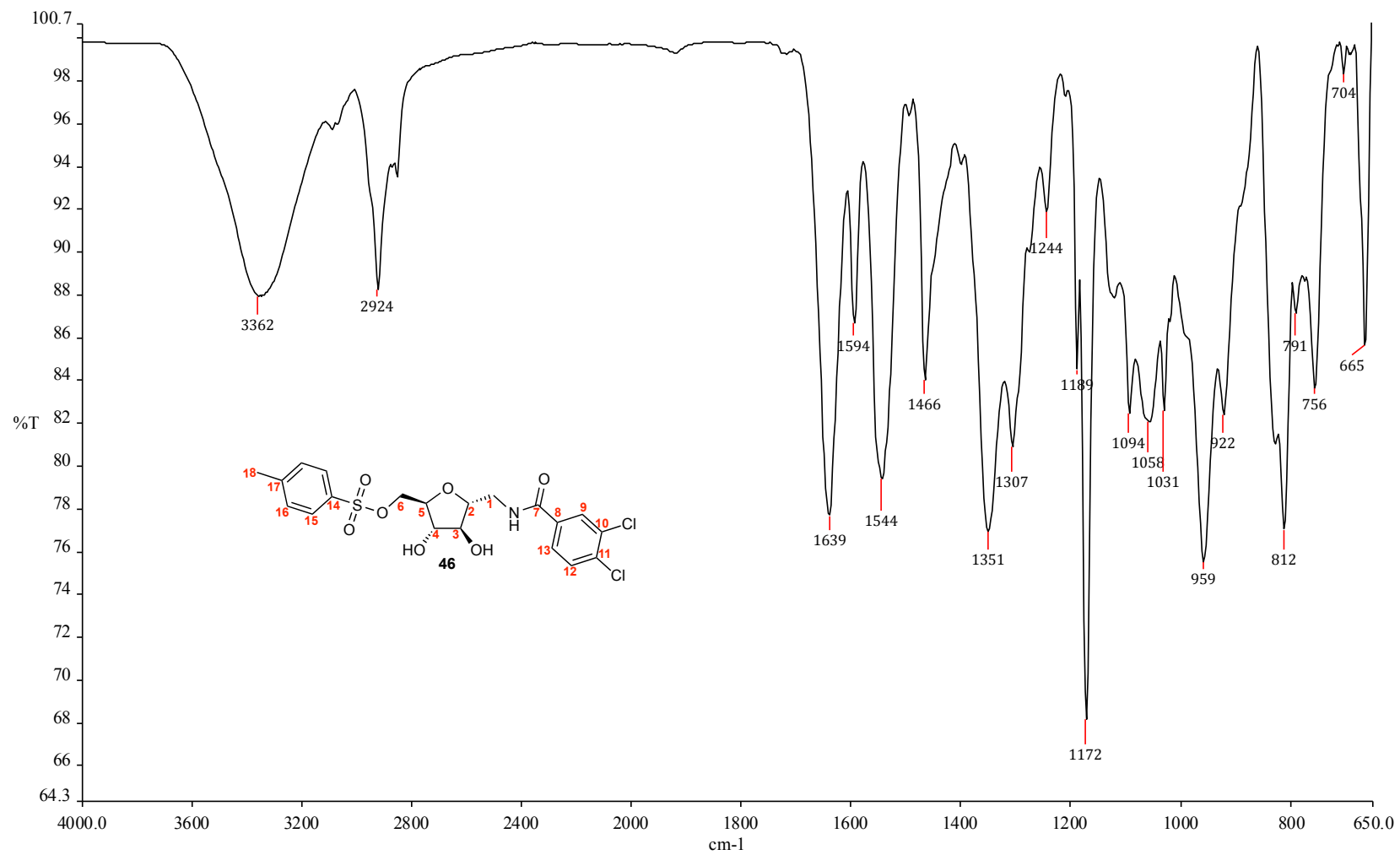


Figura A.63 – Espectro de RMN de ¹H de 46 (CDCl₃, 400 MHz)

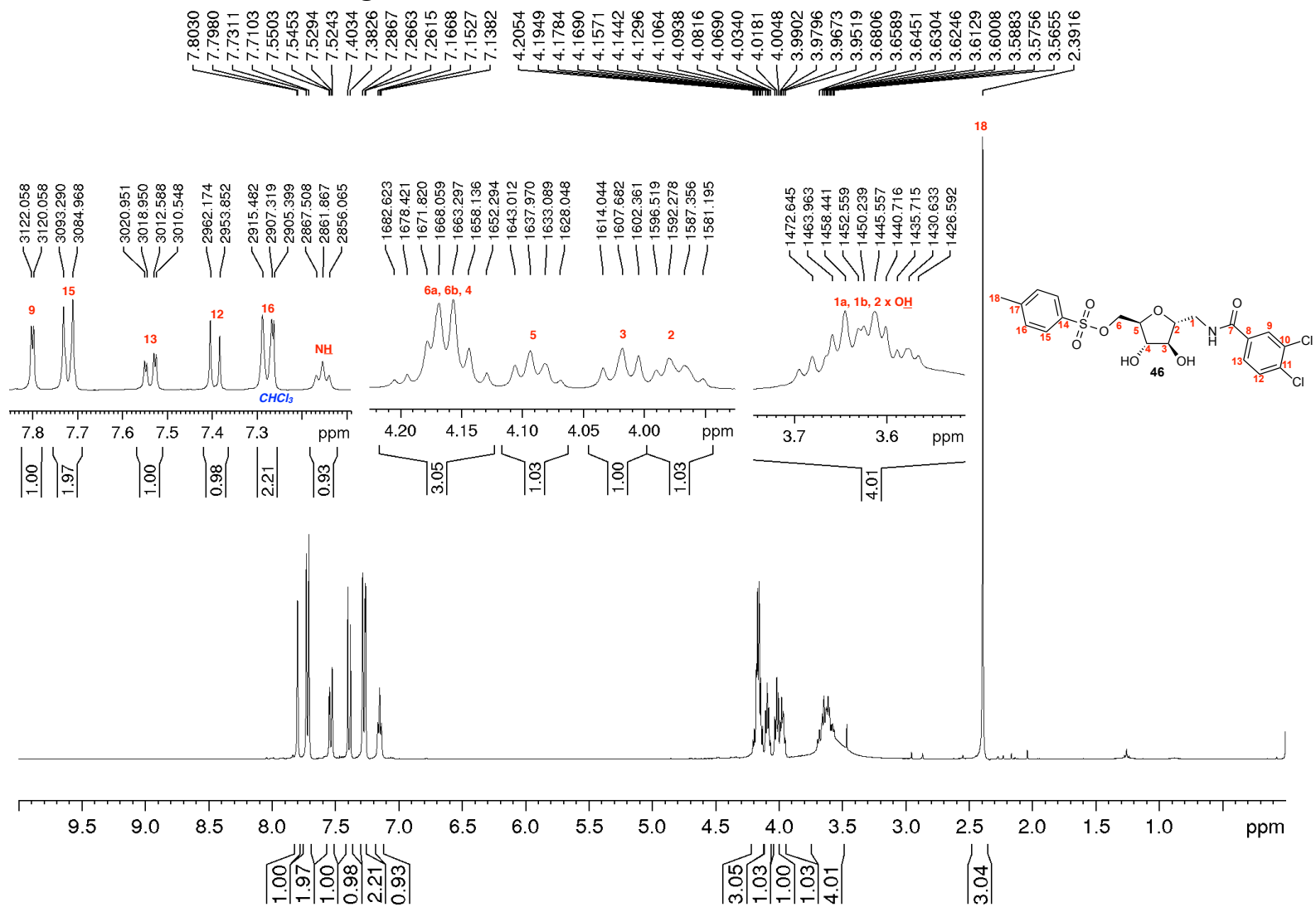


Figura A.64 – Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 46 (CDCl_3 , 50 MHz)

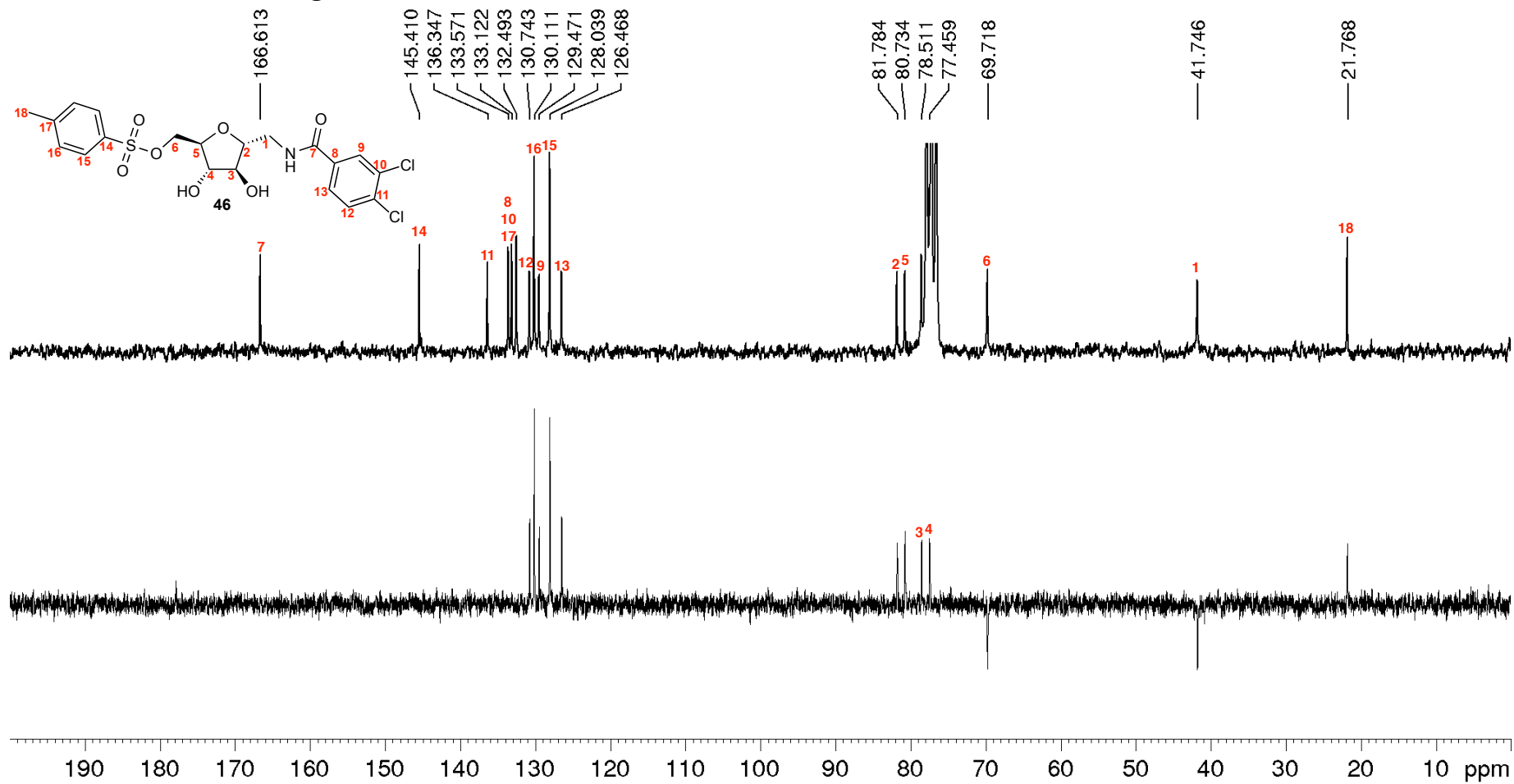


Figura A.65 – Mapa de contornos COSY de 46 (CDCl₃, 200 MHz)

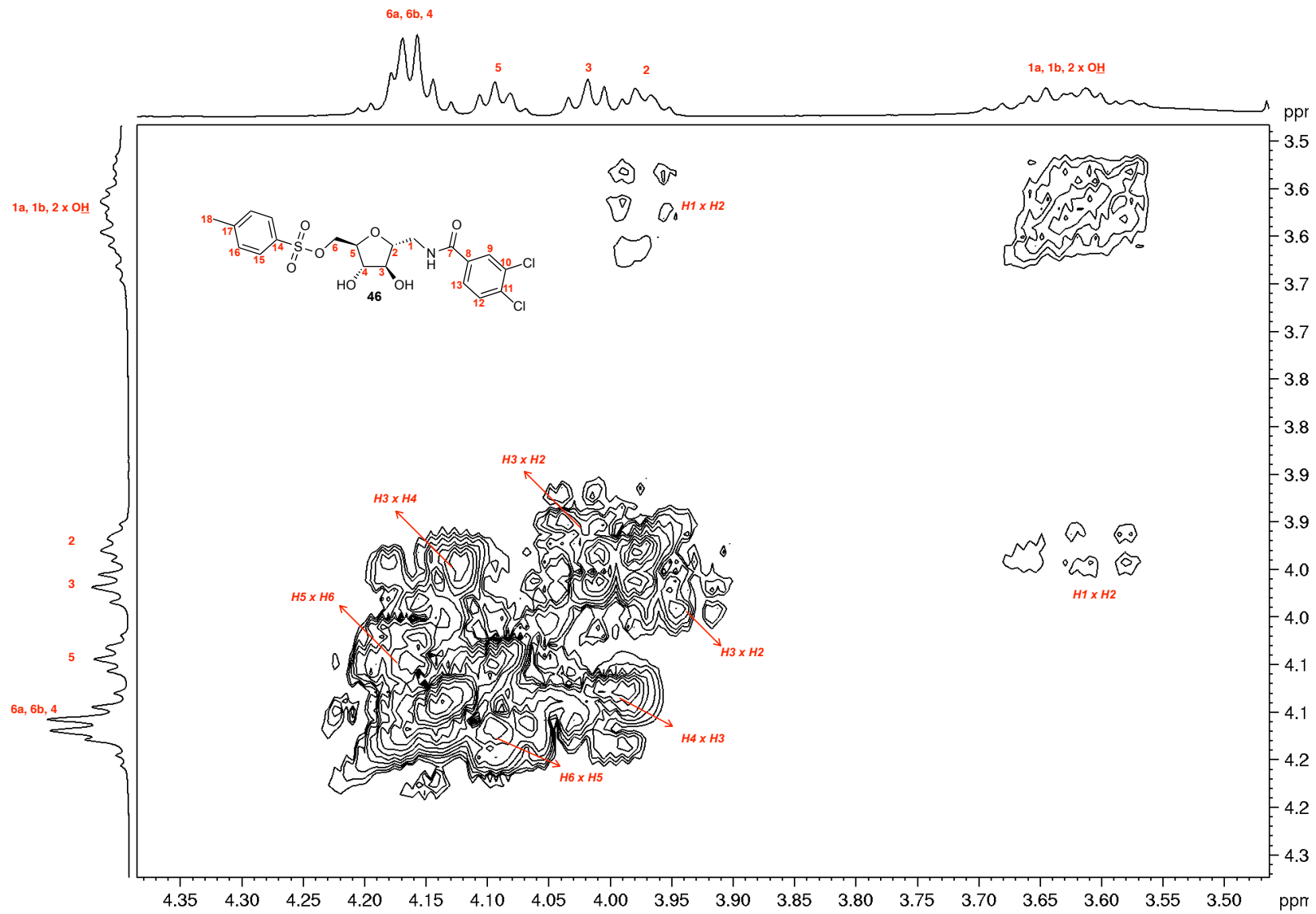


Figura A.66 – Mapa de contornos HMQC de 46 (CDCl₃, 200 MHz)

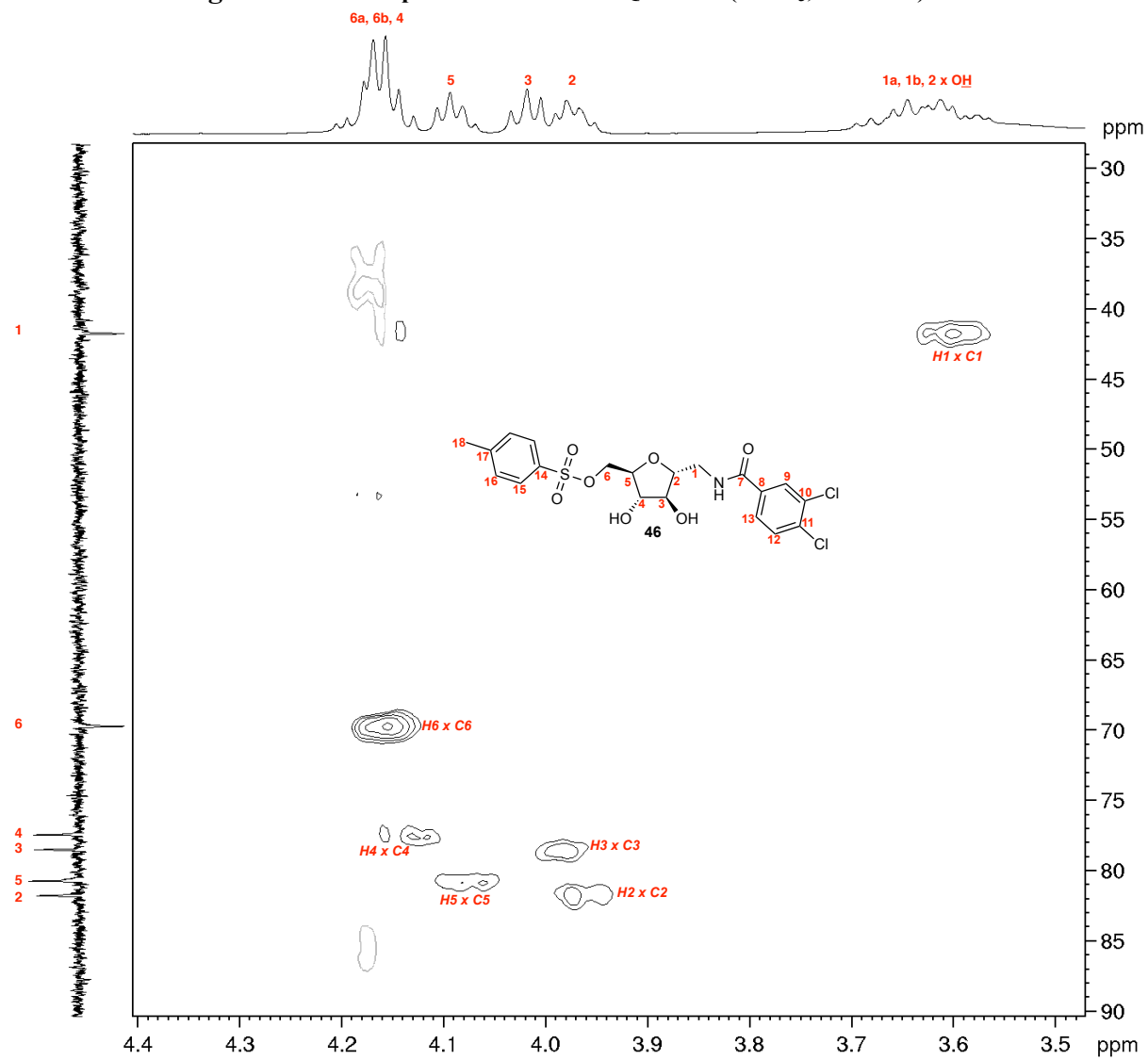


Figura A.67 – Espectro na região do infravermelho de 47

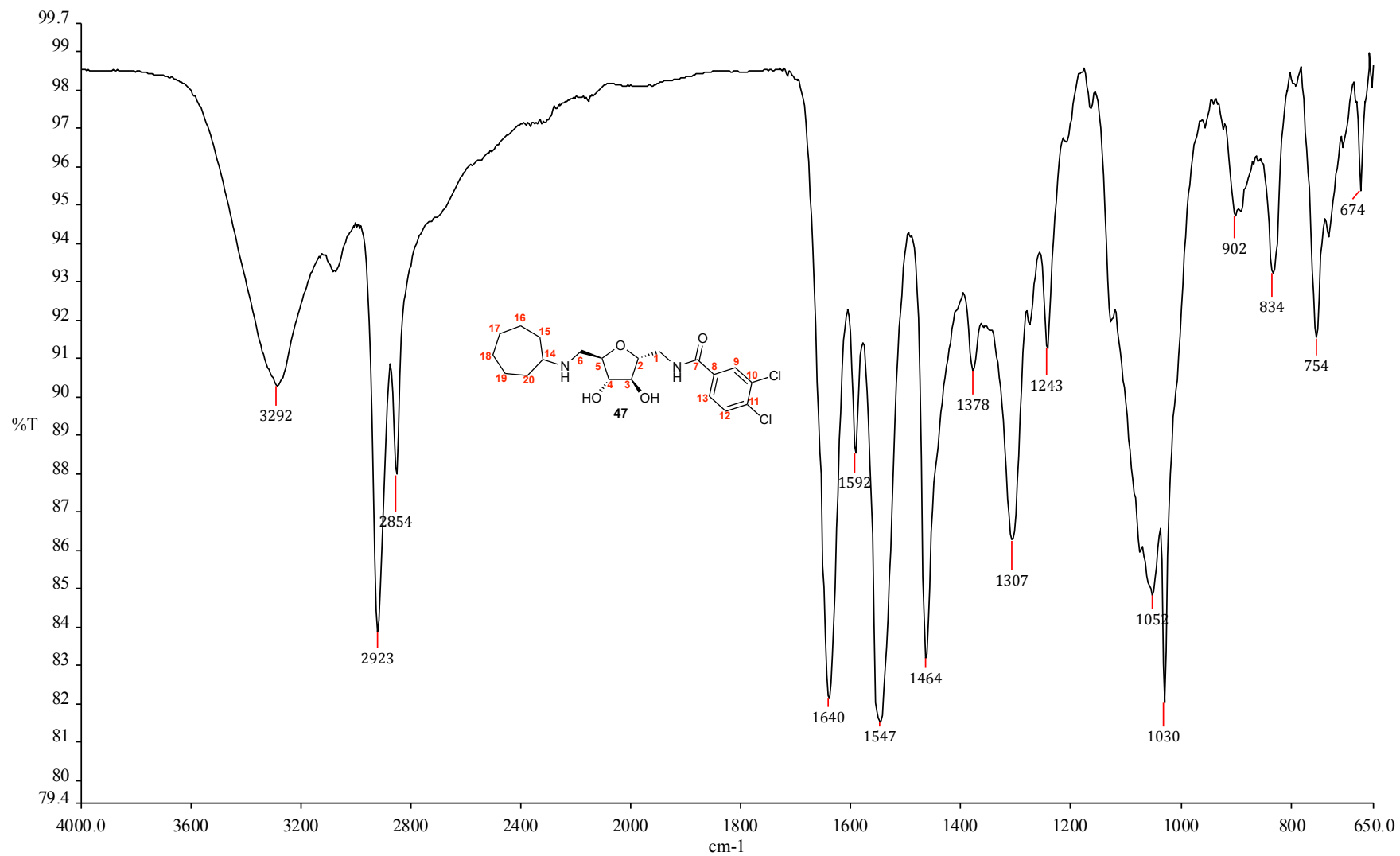


Figura A.68 – Espectro de RMN de ¹H de 47 (CDCl₃, 400 MHz)

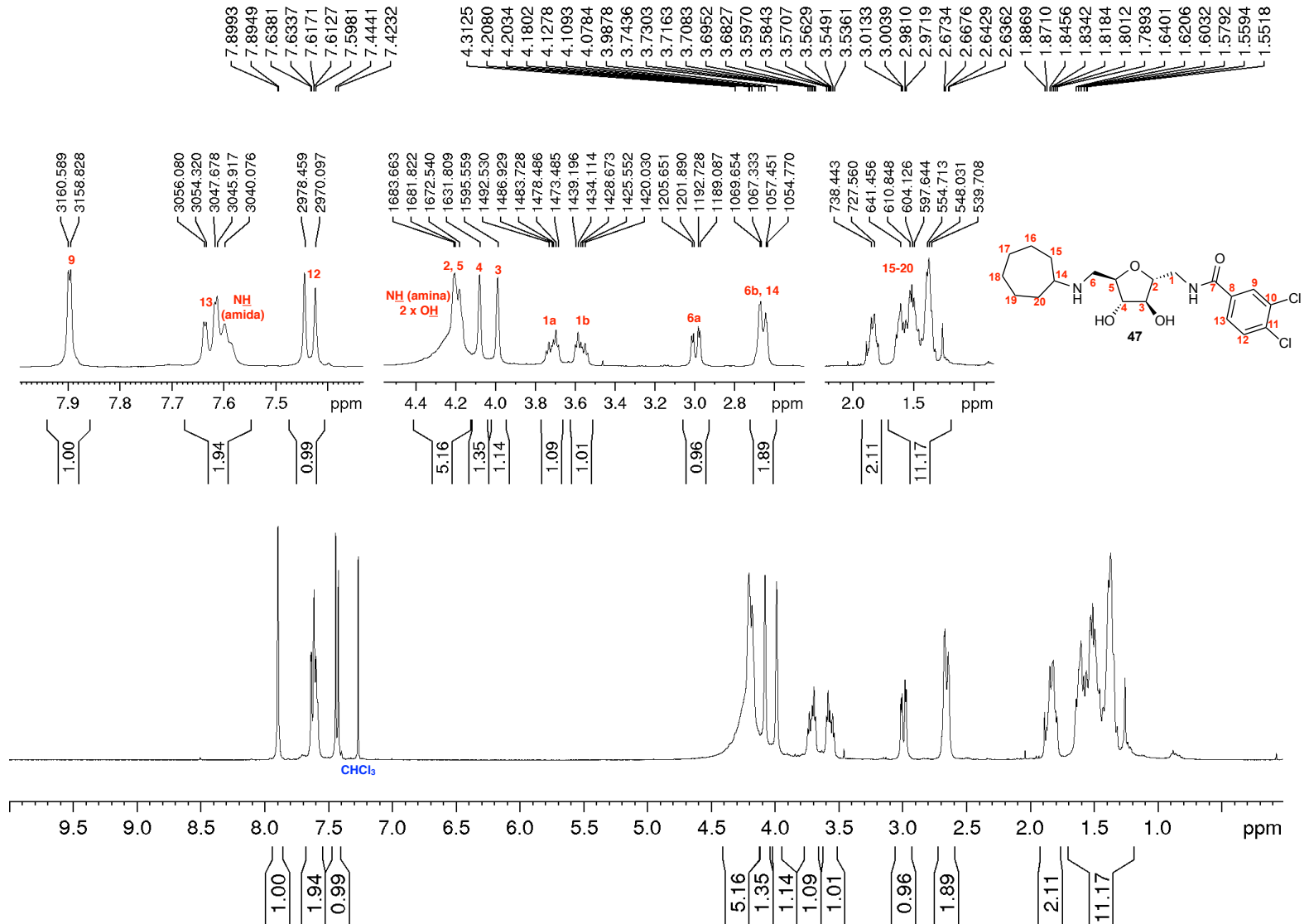


Figura A.69 – Espectro de RMN de ^{13}C de 47 (CDCl_3 , 100 MHz)

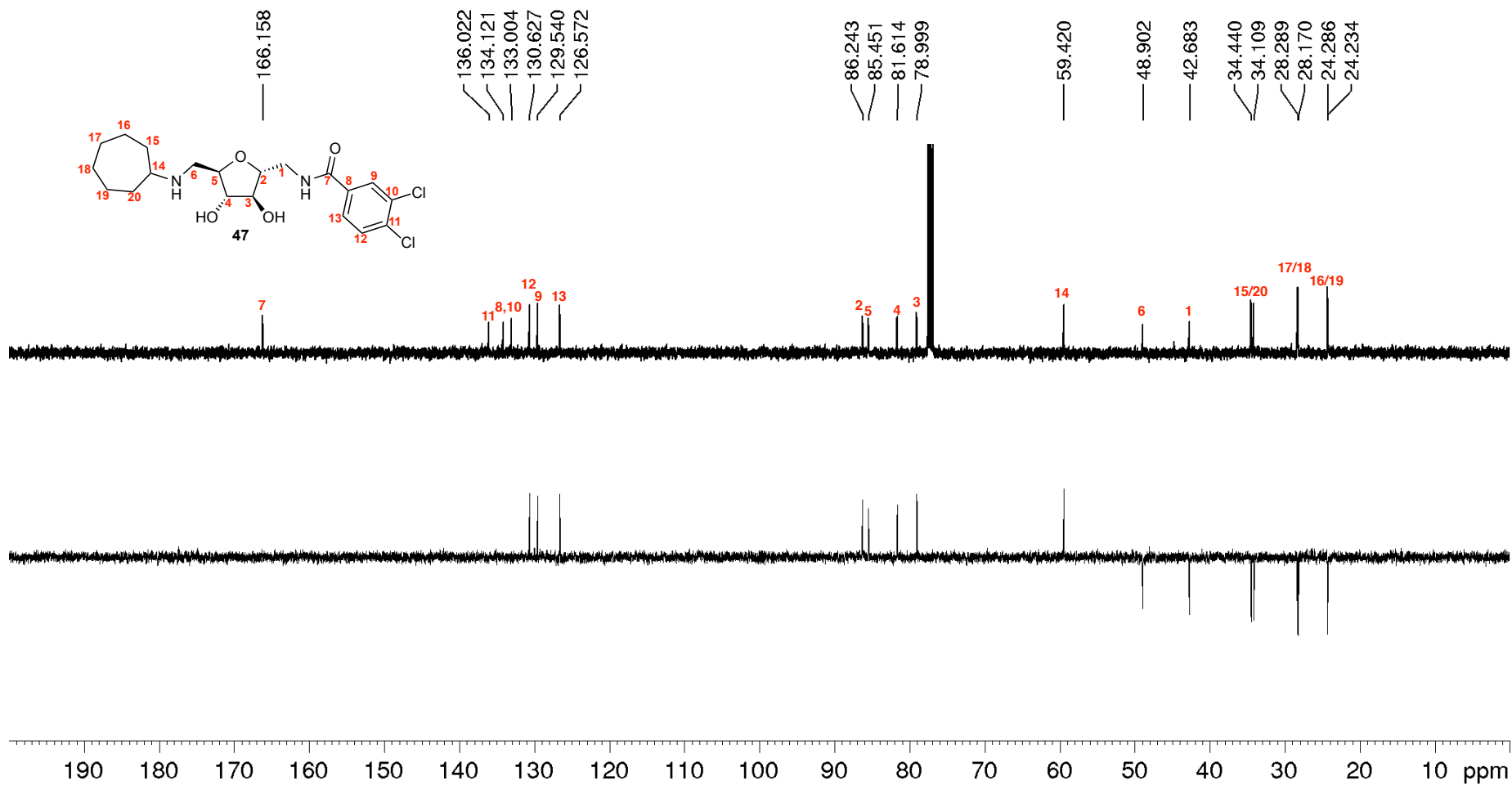


Figura A.70 – Mapa de contornos COSY de 47 (CDCl₃, 400 MHz)

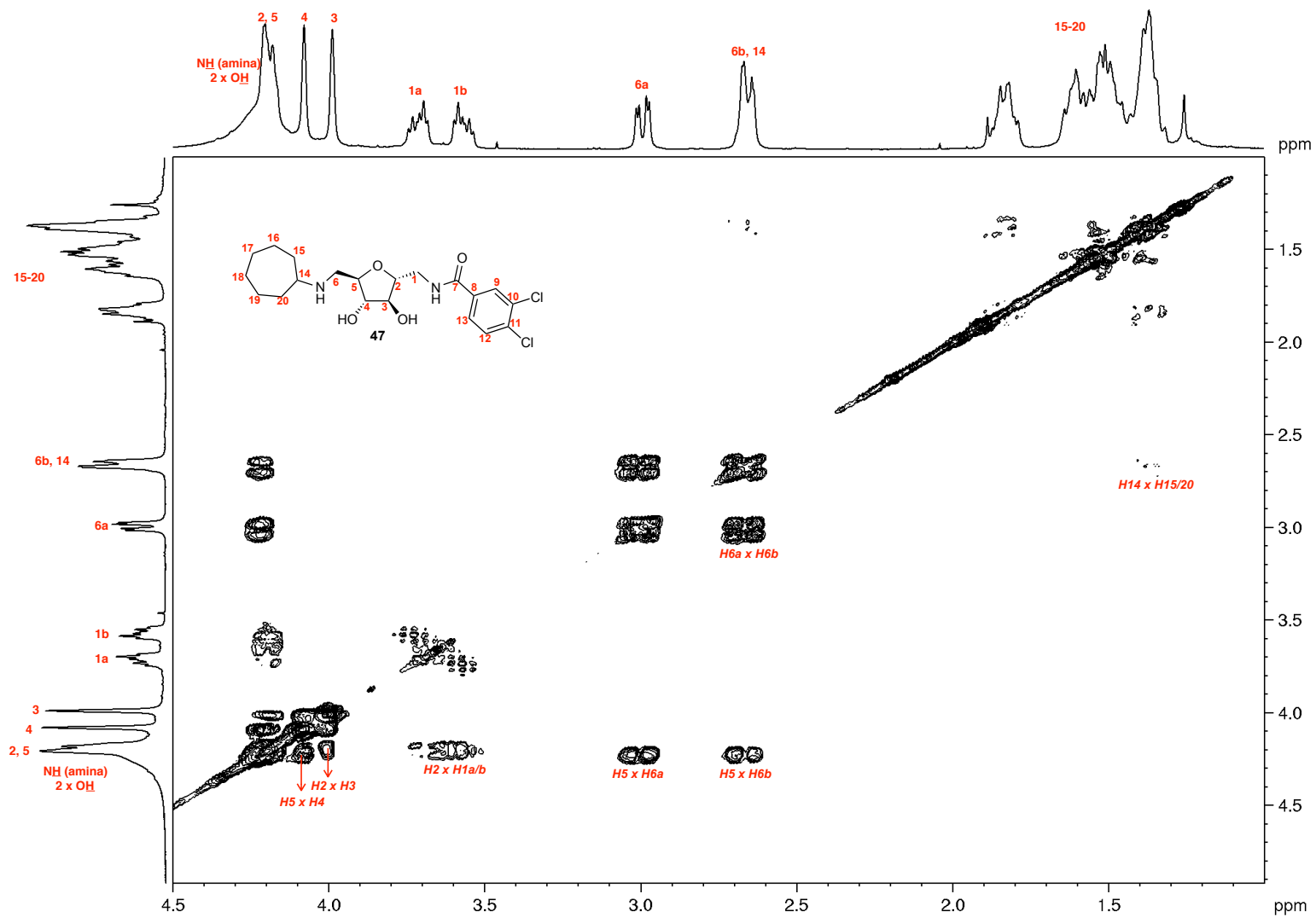


Figura A.71 – Mapa de contornos HMQC de 47 (CDCl₃, 200 MHz)

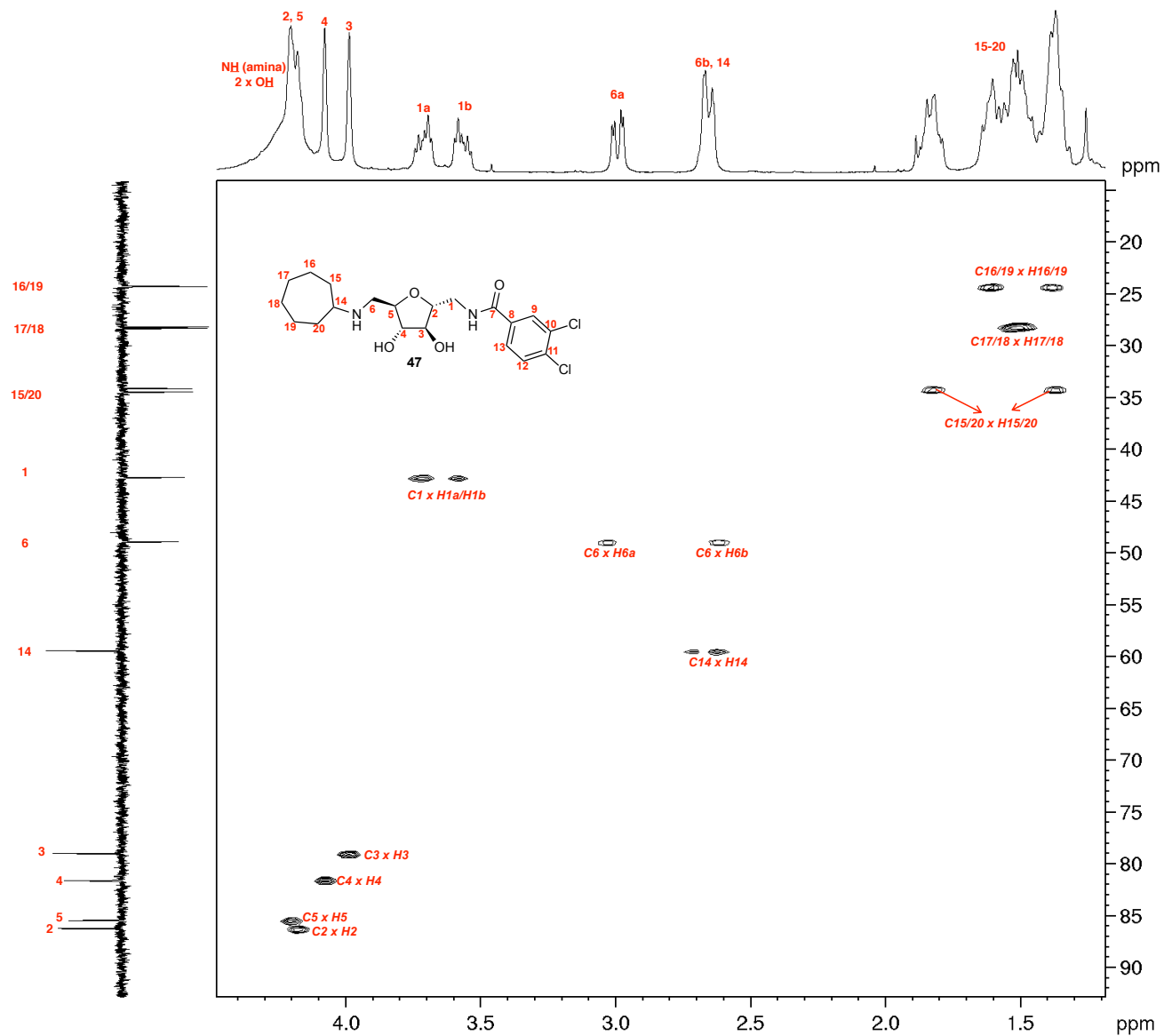


Figura A.72 – Espectro na região do infravermelho de 46c

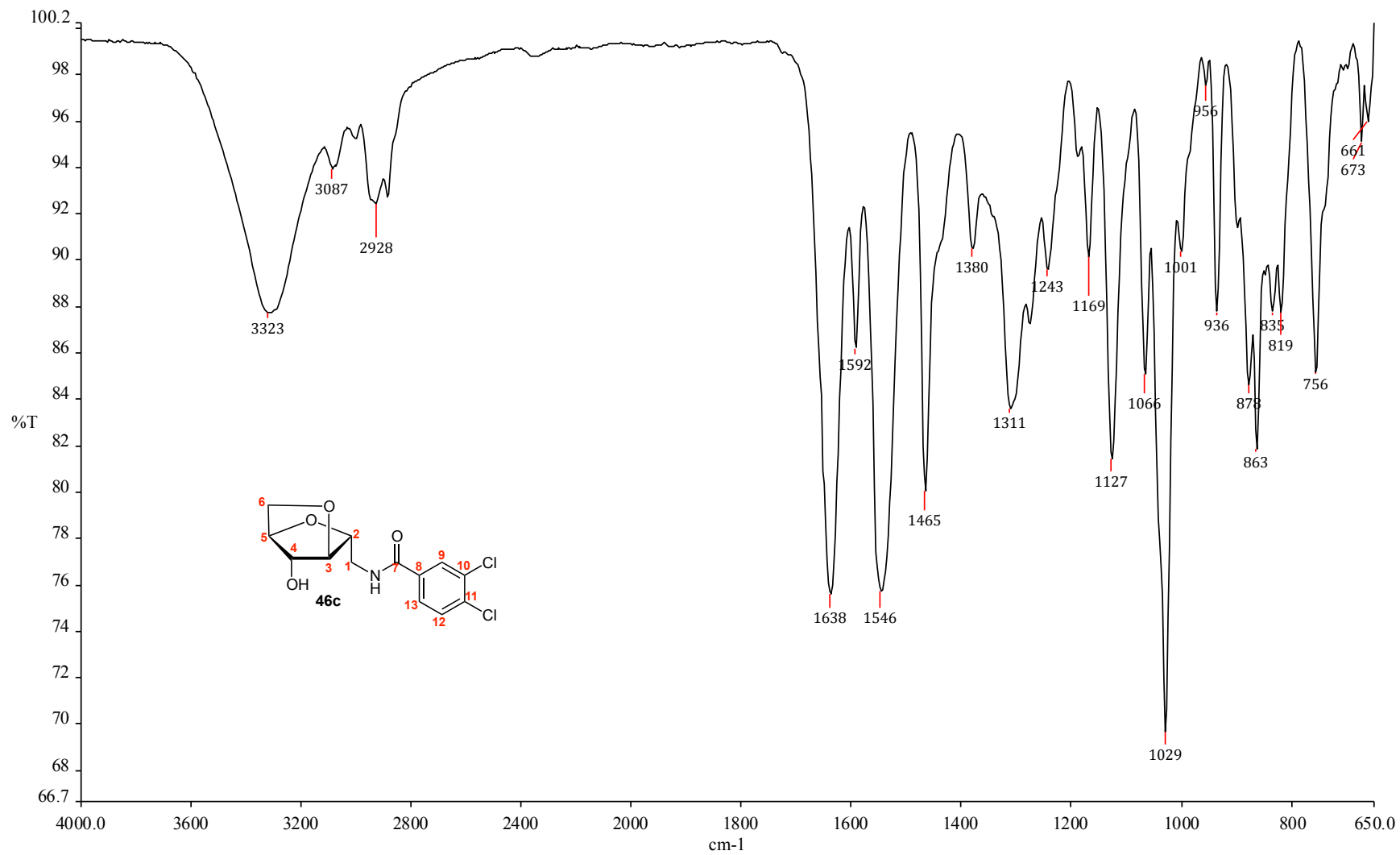


Figura A.73 – Espectro de RMN de ^1H de 46c (CDCl_3 , 400 MHz)

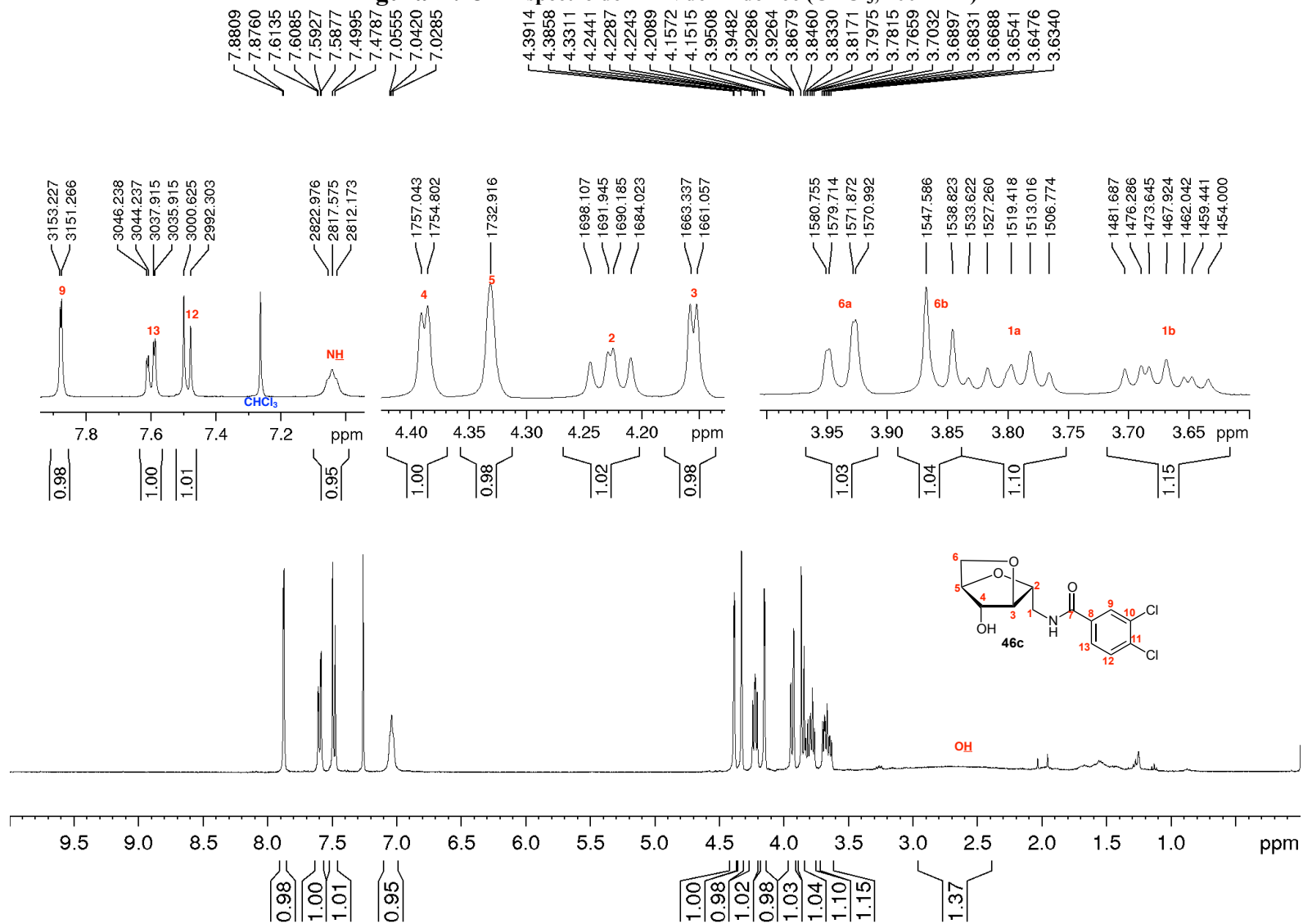


Figura A.74 – Subespectro DEPT-135 de 46c (CDCl₃, 100 MHz)

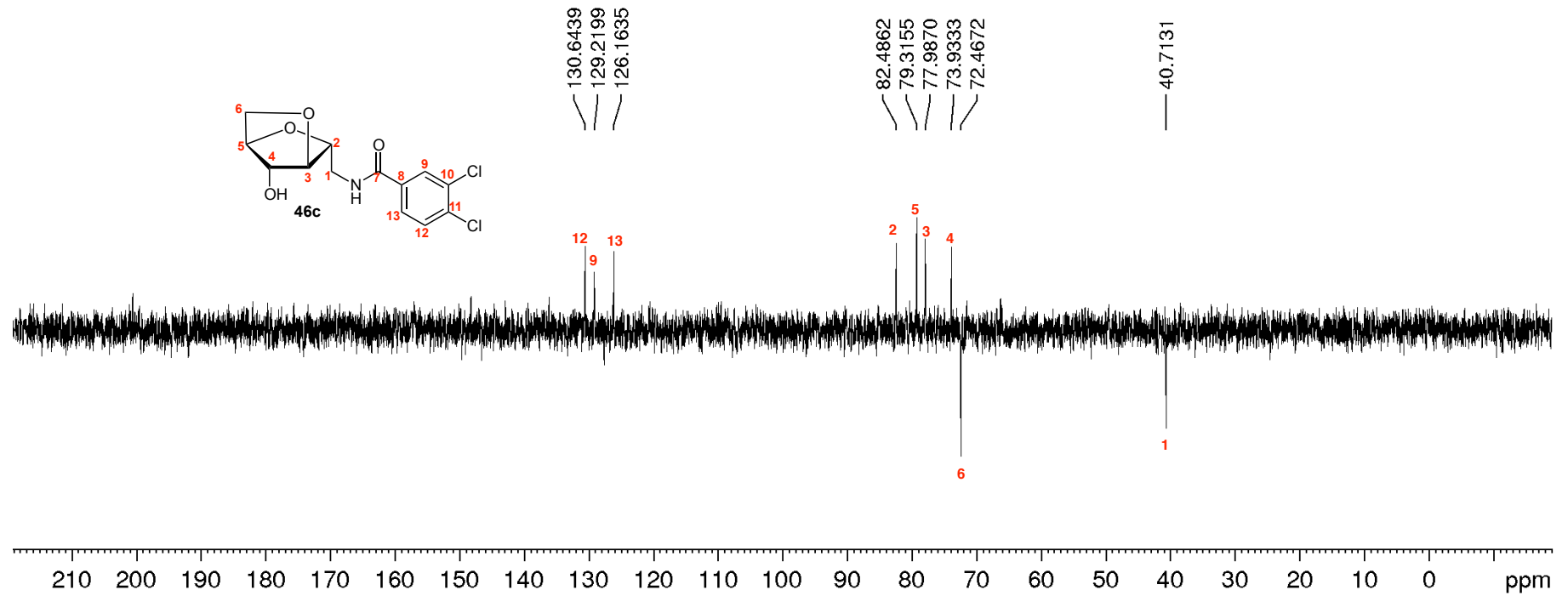


Figura A.75 – Mapa de contornos COSY de 46c (CDCl₃, 400 MHz)

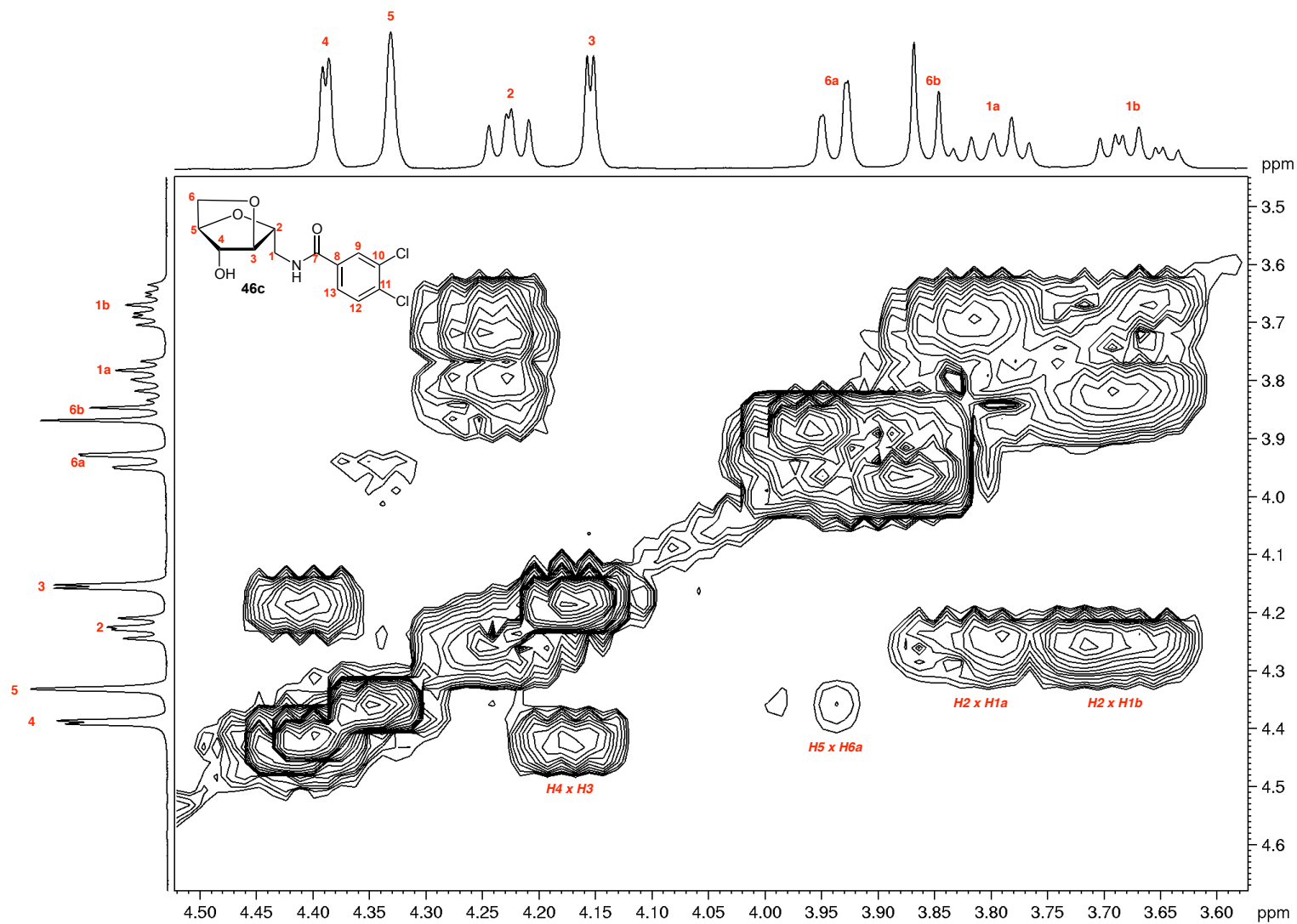


Figura A.76 – Mapa de contornos HSQC de 46c (CDCl₃, 400 MHz)

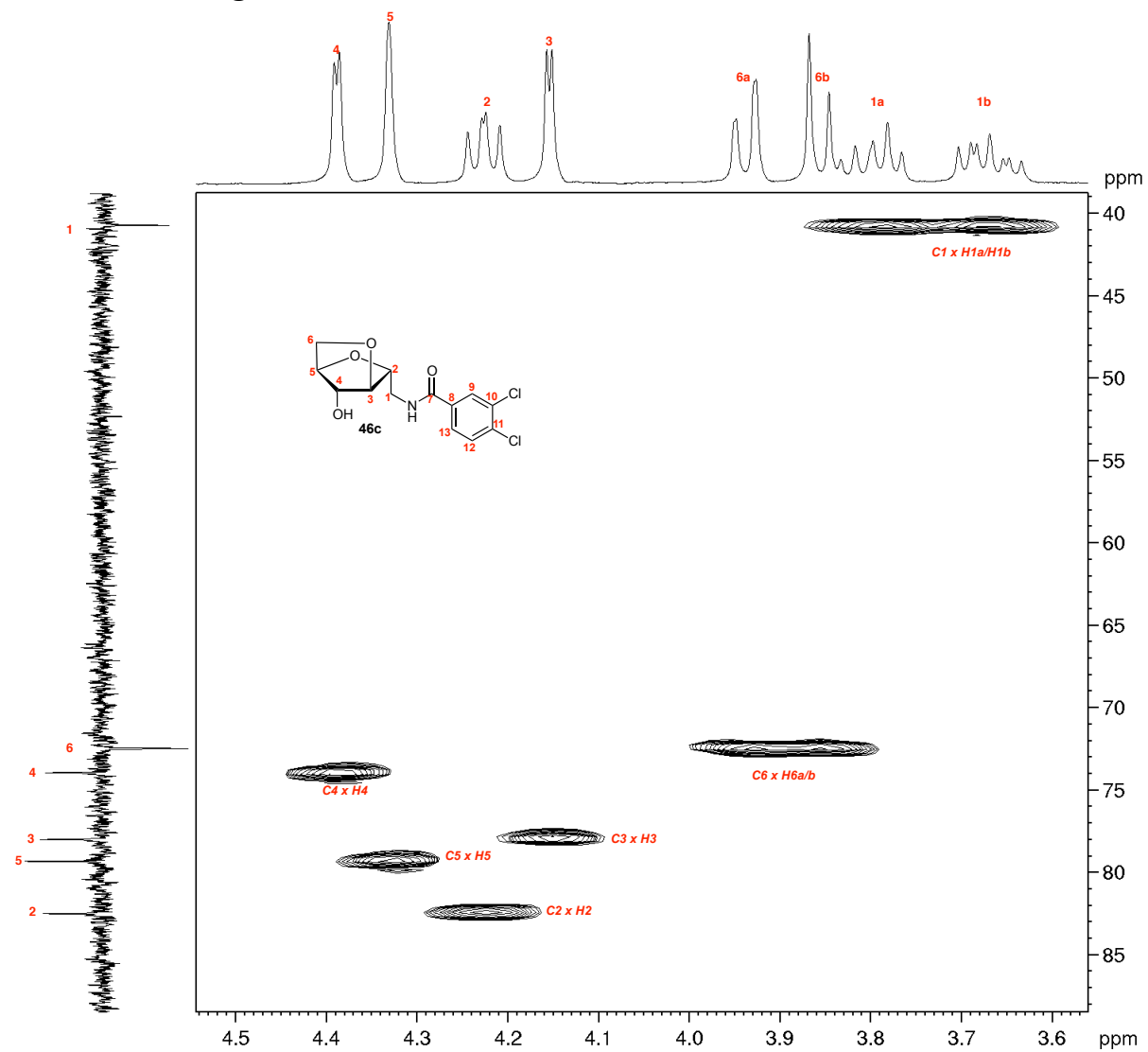


Figura A.77 – Mapa de contornos HMBC de 46c (CDCl₃, 400 MHz)

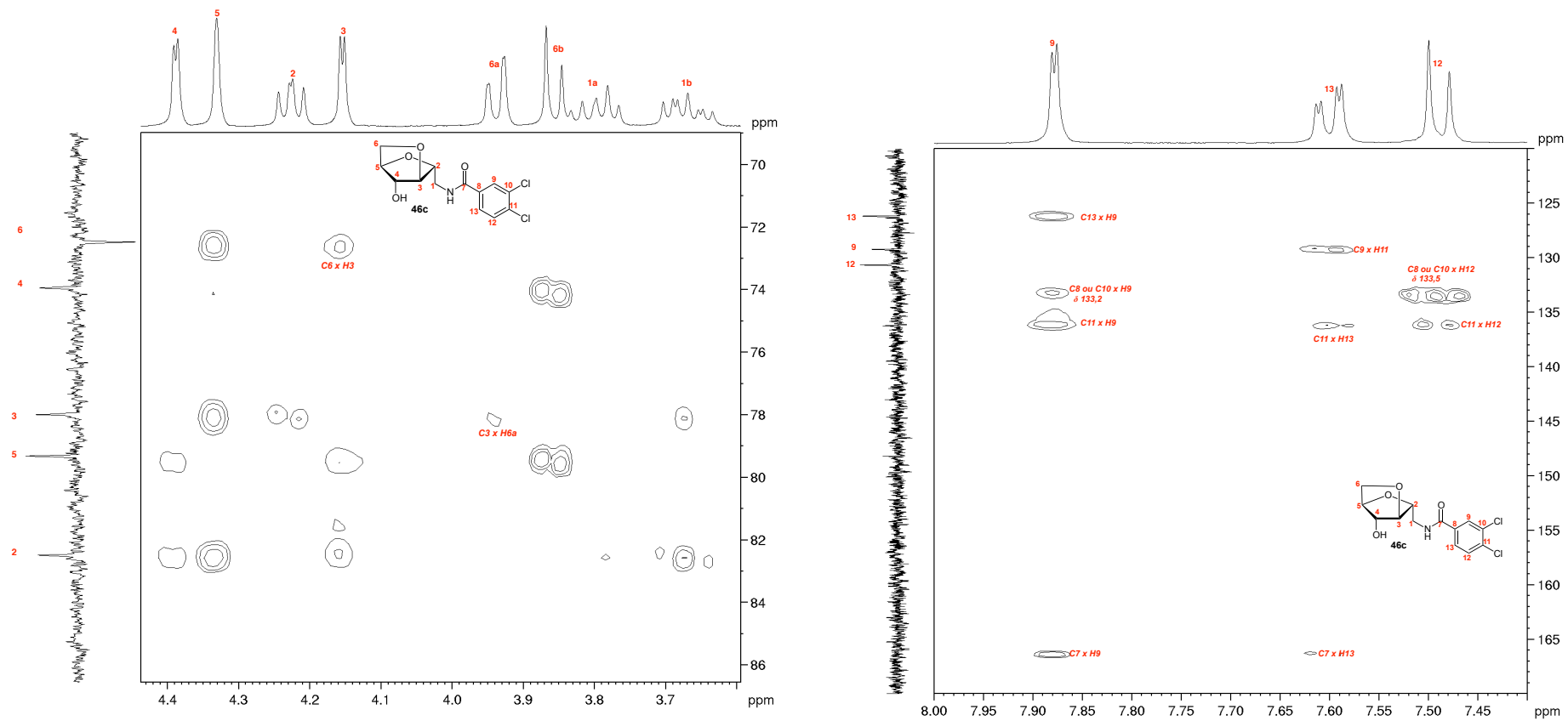


Figura A.78 – Espectro na região do infravermelho de 57

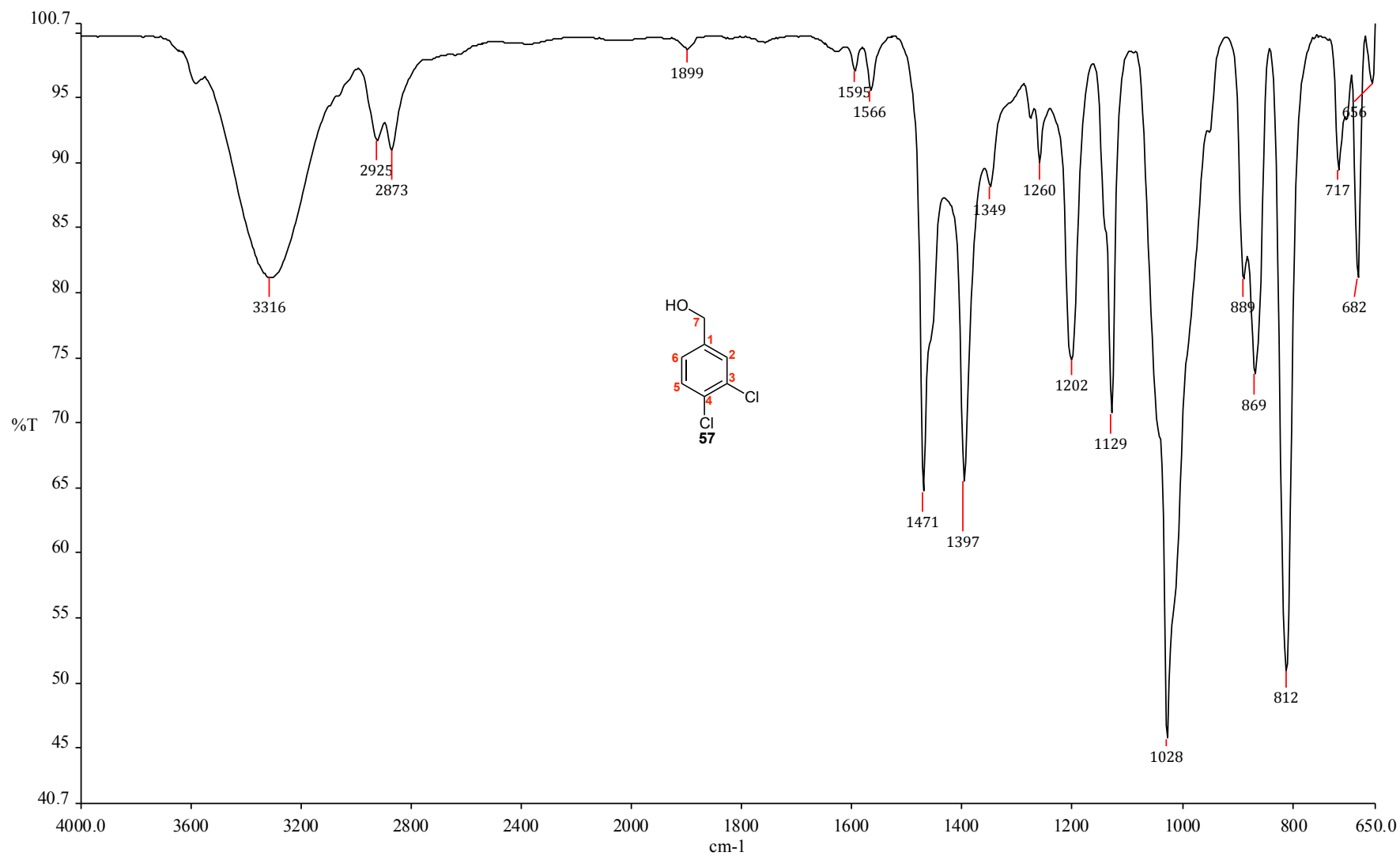


Figura A.79 – Espectro de RMN de ^1H de 57 (CDCl_3 , 200 MHz)

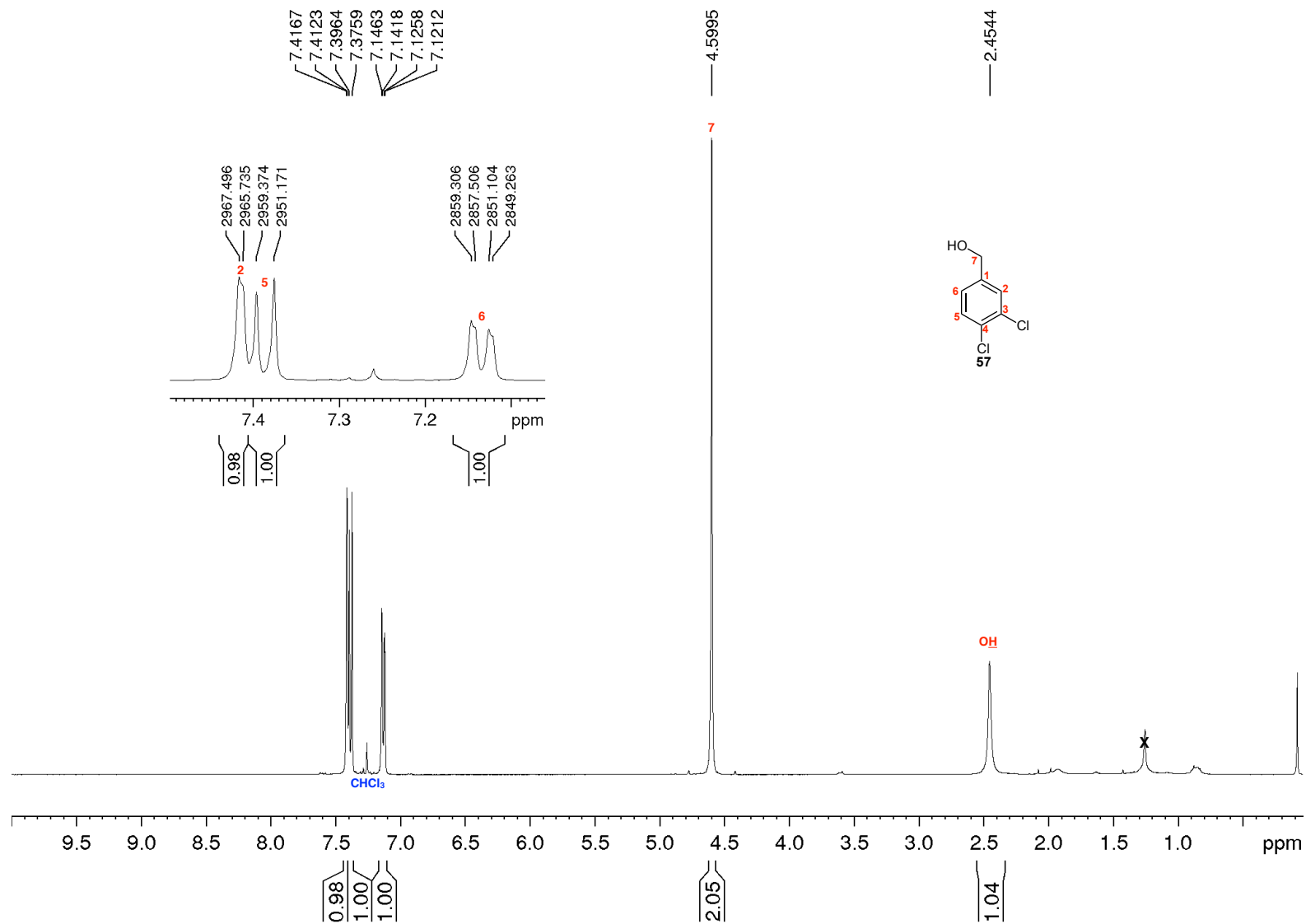


Figura A.80 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de **57** (CDCl_3 , 50 MHz)

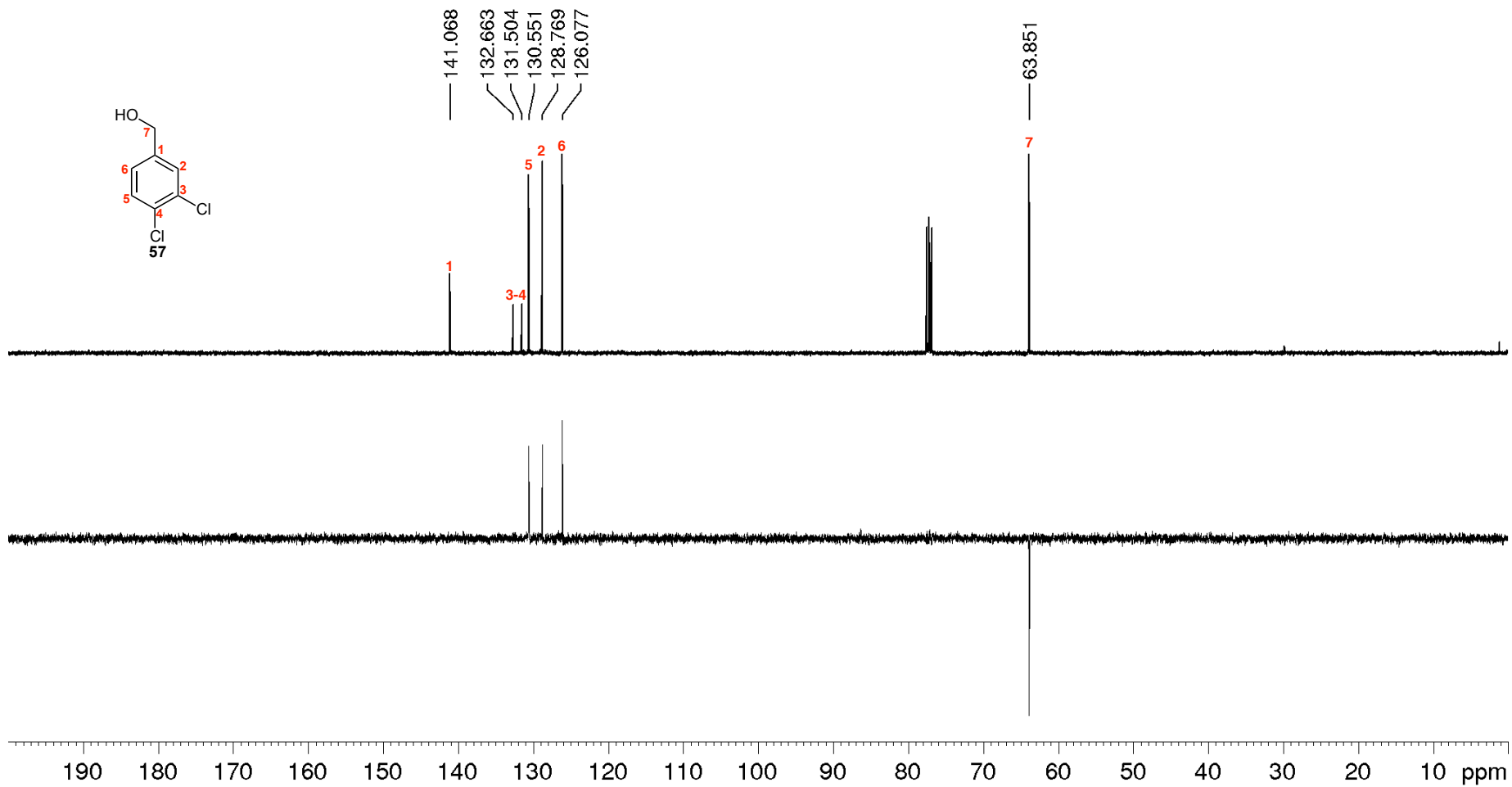


Figura A.81 – Espectro na região do infravermelho de 58

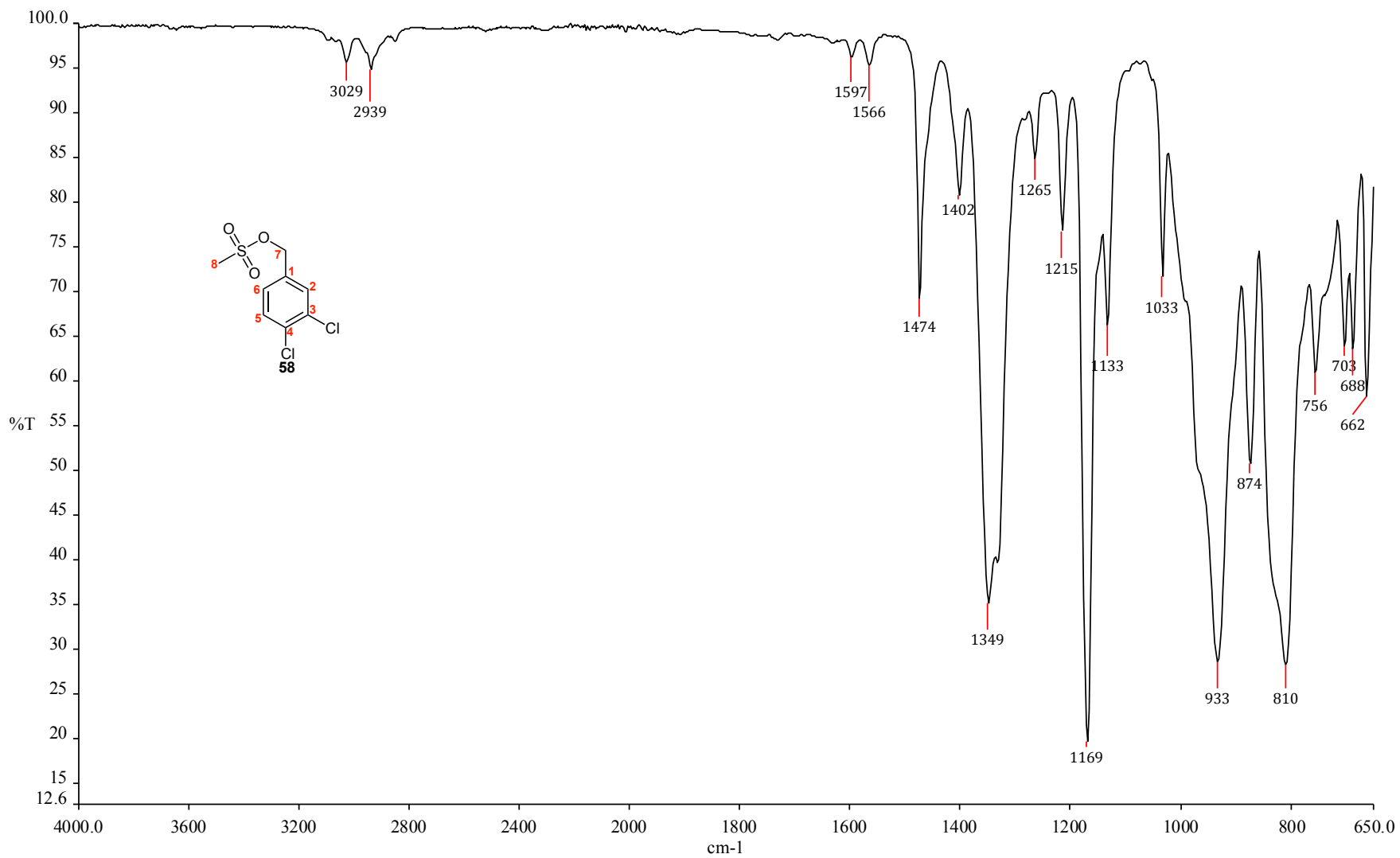


Figura A.82 – Espectro de RMN de ^1H de 58 (CDCl_3 , 200 MHz)

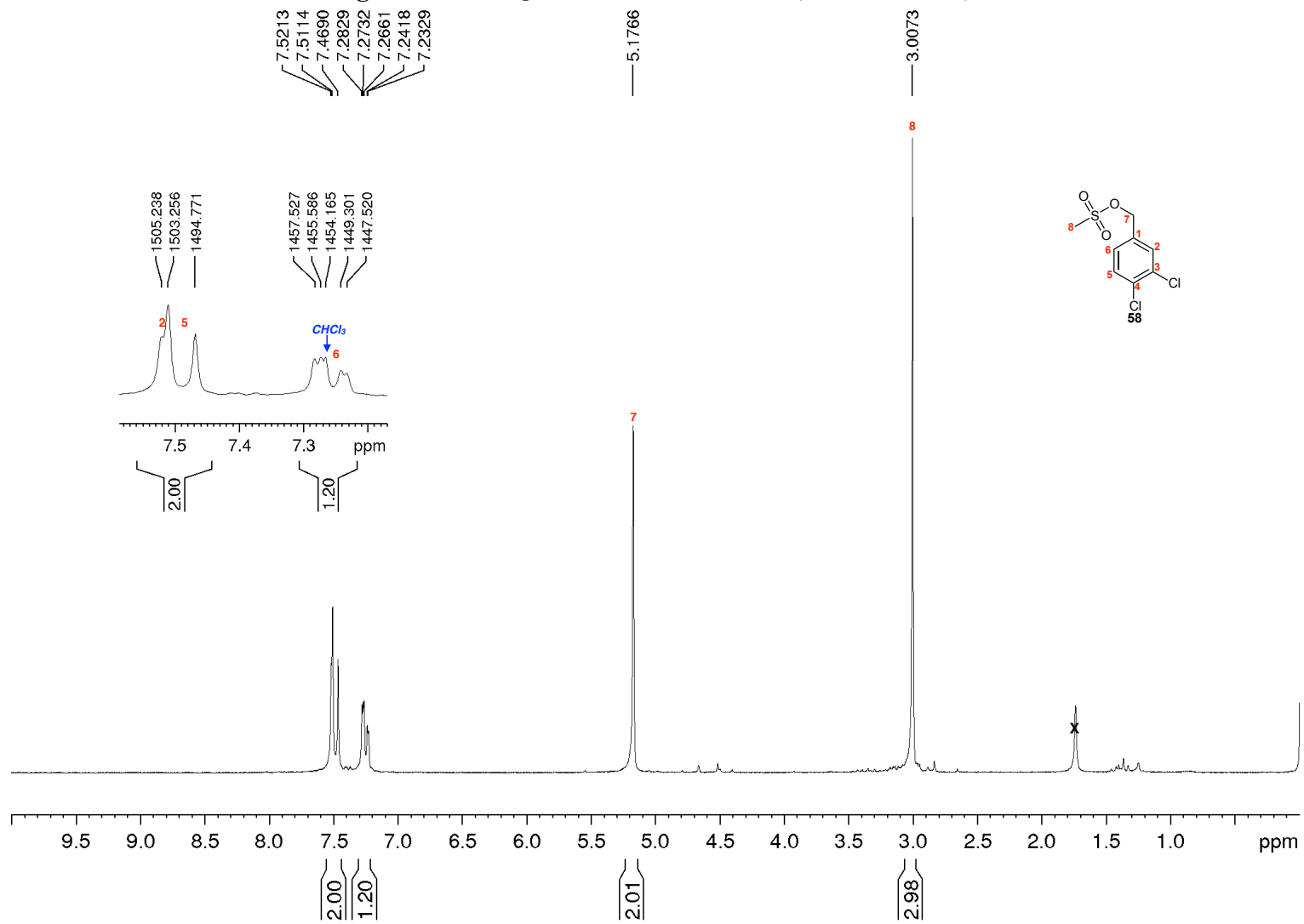


Figura A.83 – Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 58 (CDCl_3 , 50 MHz)

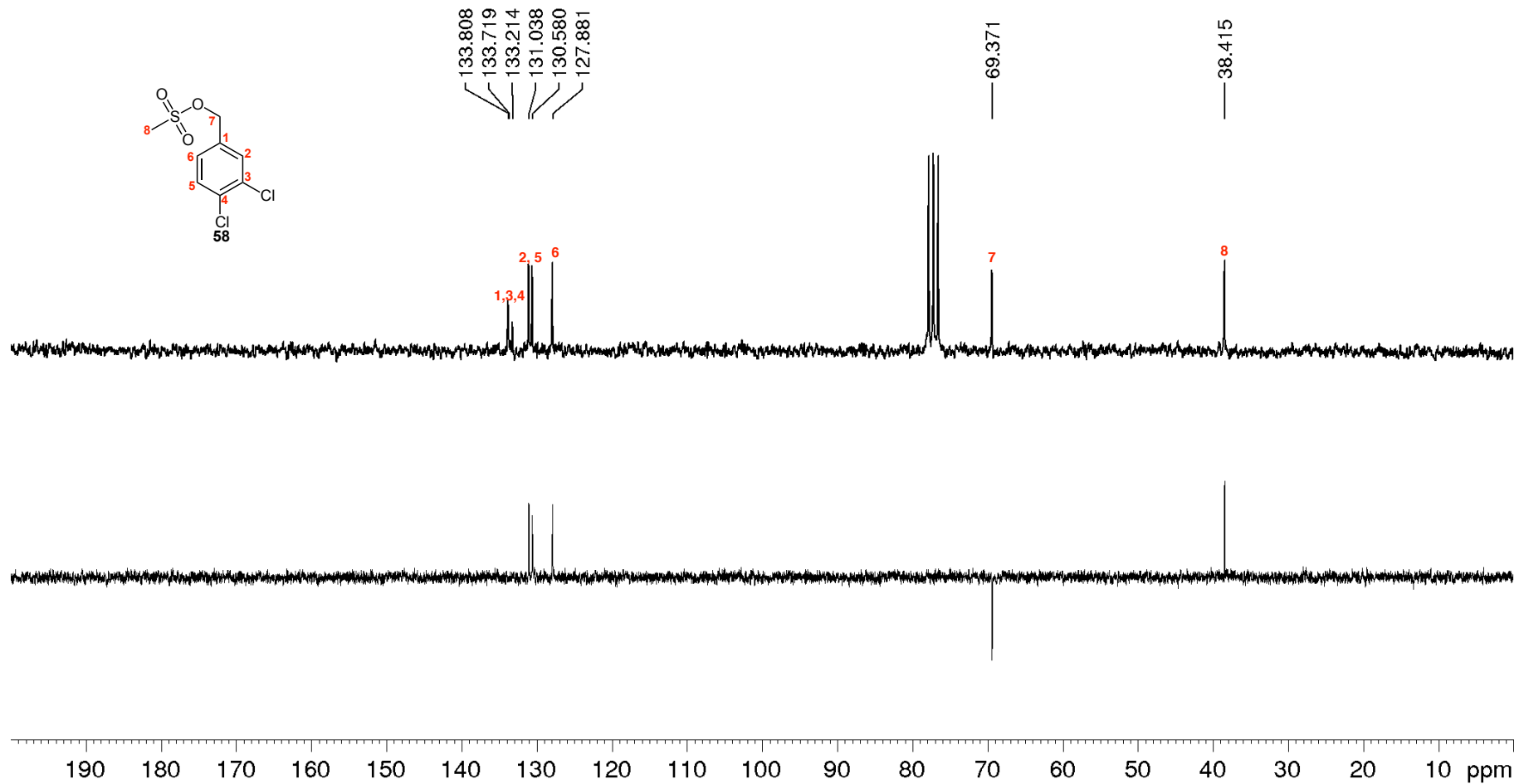


Figura A.84 – Espectro na região do infravermelho de 59

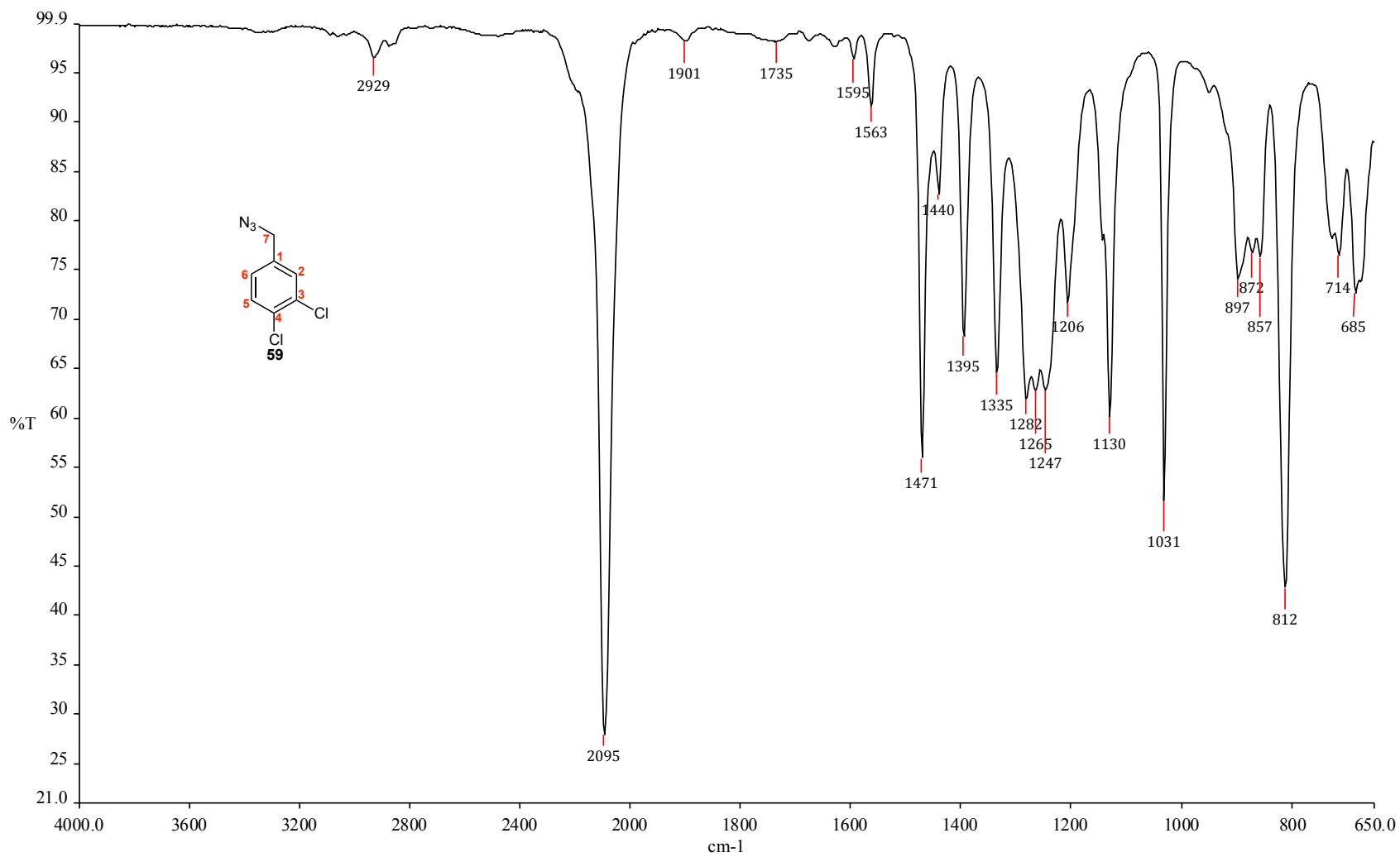


Figura A.85 – Espectro de RMN de ^1H de 59 (CDCl_3 , 200 MHz)

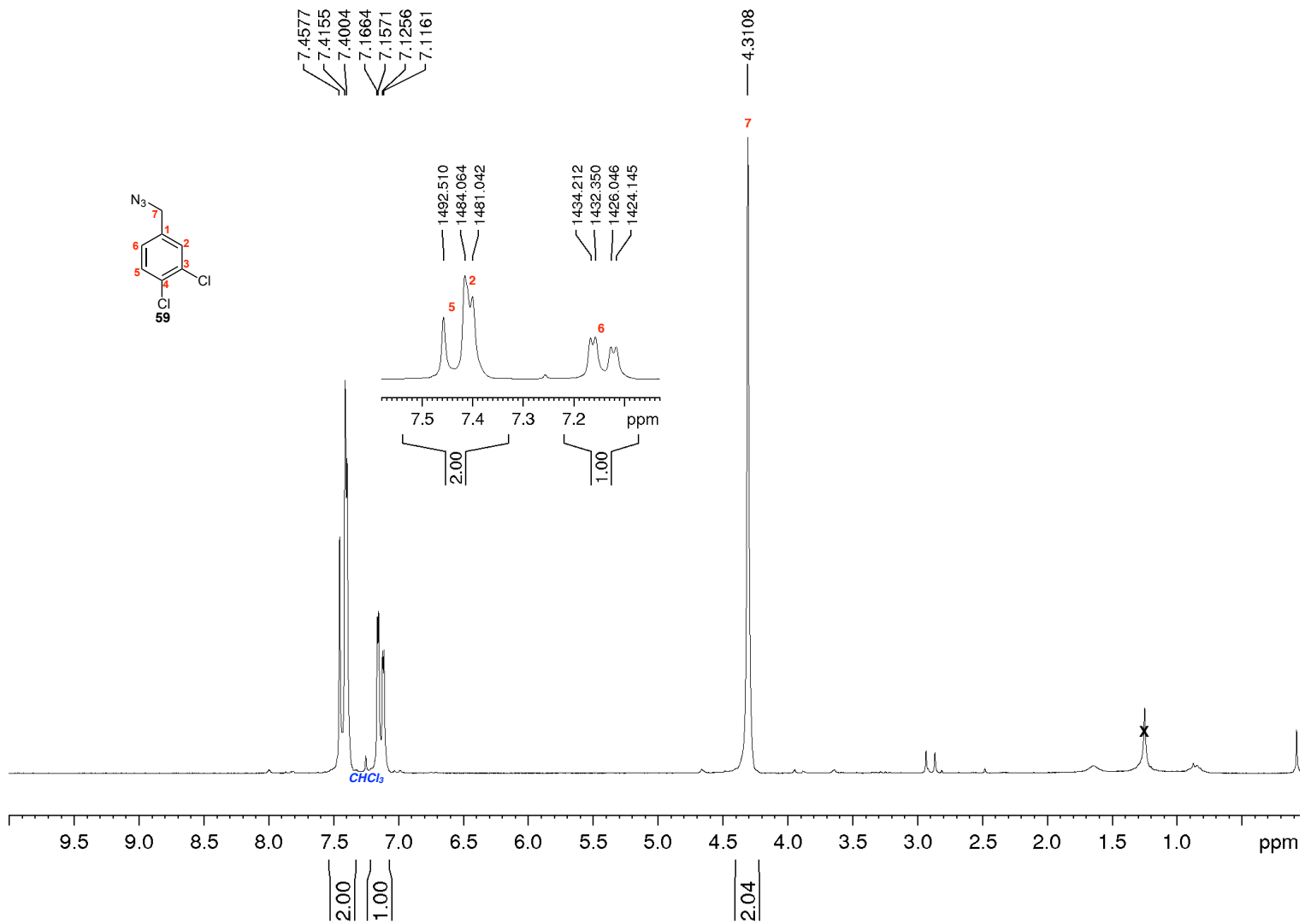


Figura A.86 – Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 59 (CDCl_3 , 50 MHz)

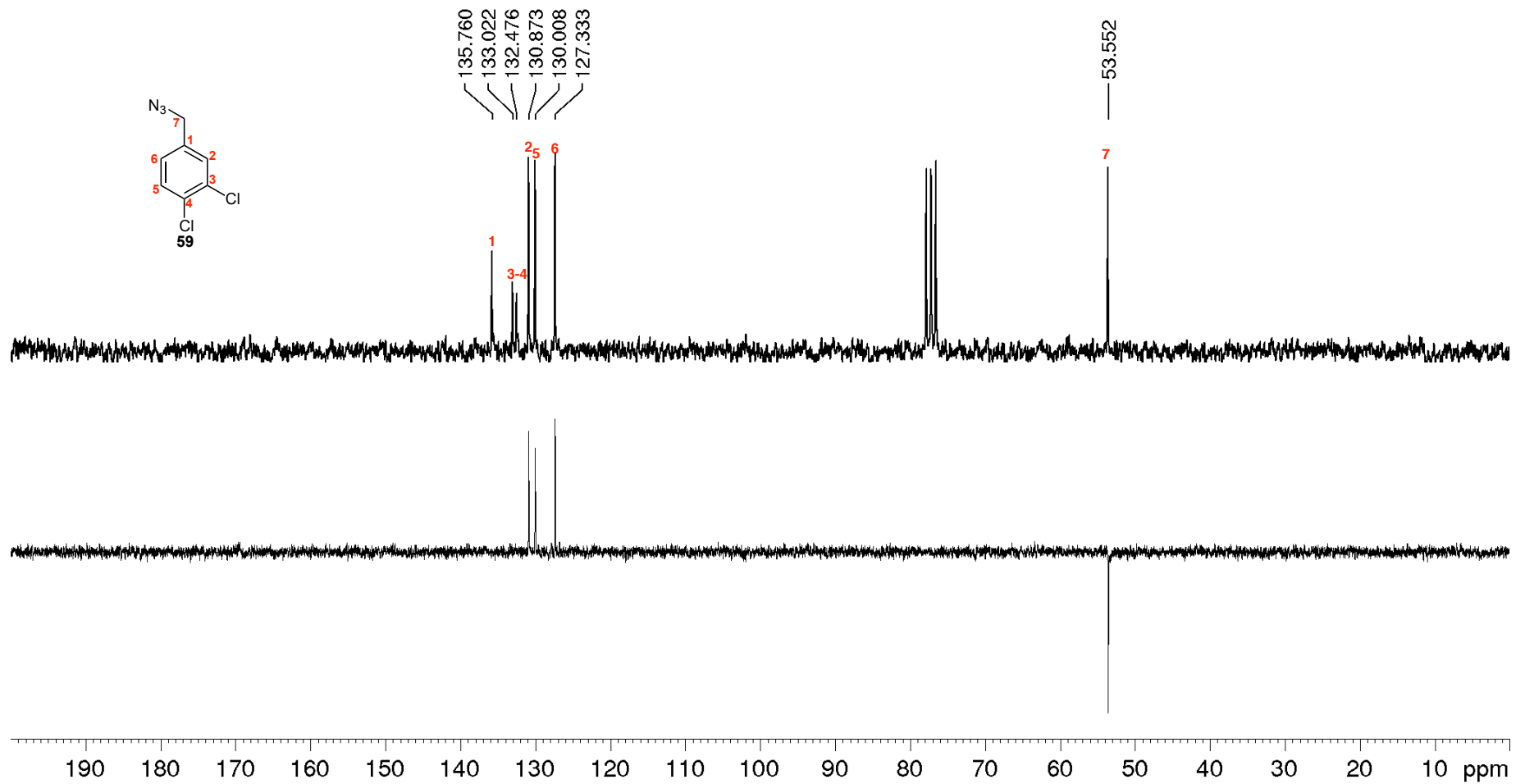


Figura A.87 – Espectro na região do infravermelho de 61

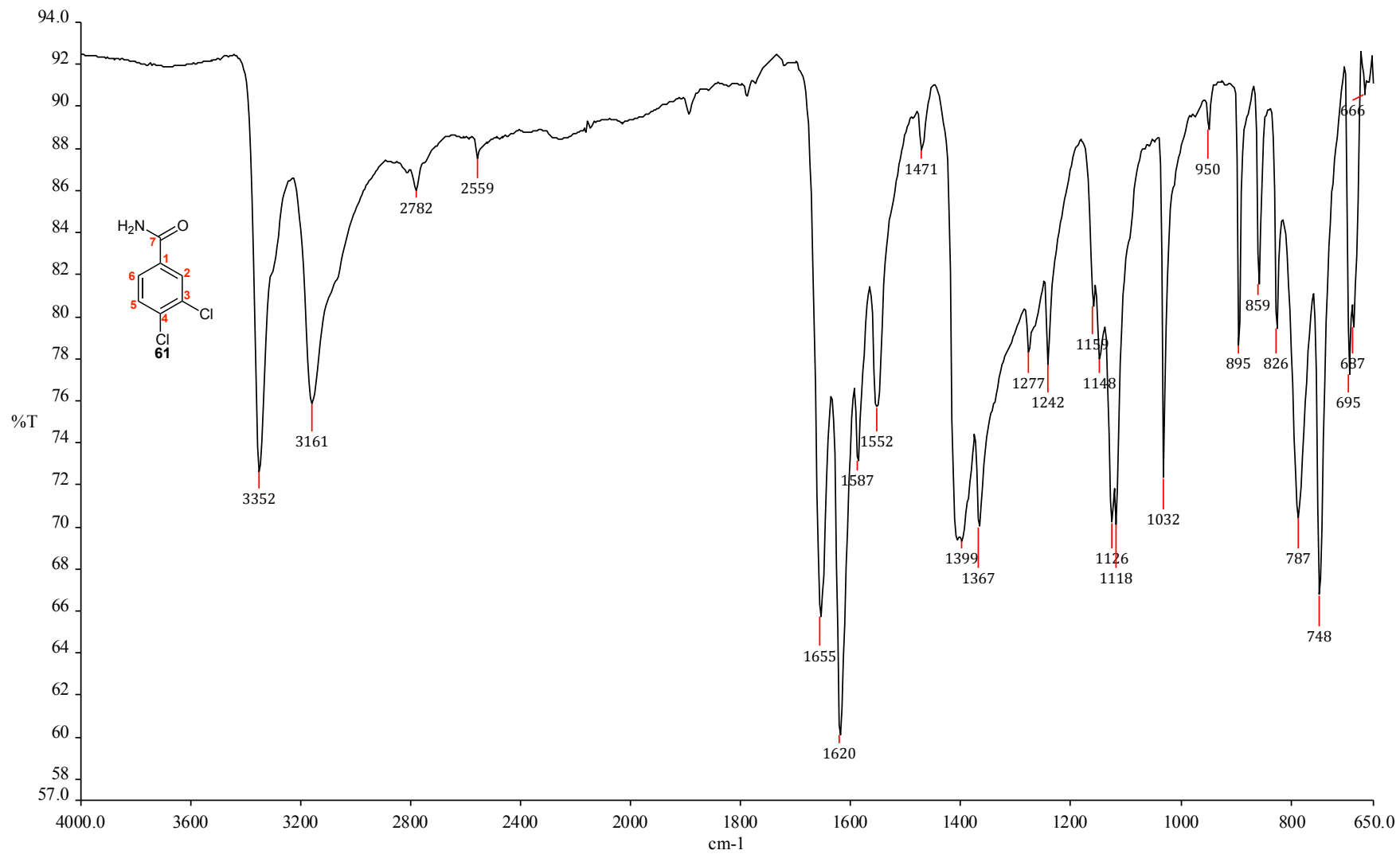


Figura A.88 – Espectro de RMN de ^1H de 61 (DMSO- d_6 , 200 MHz)

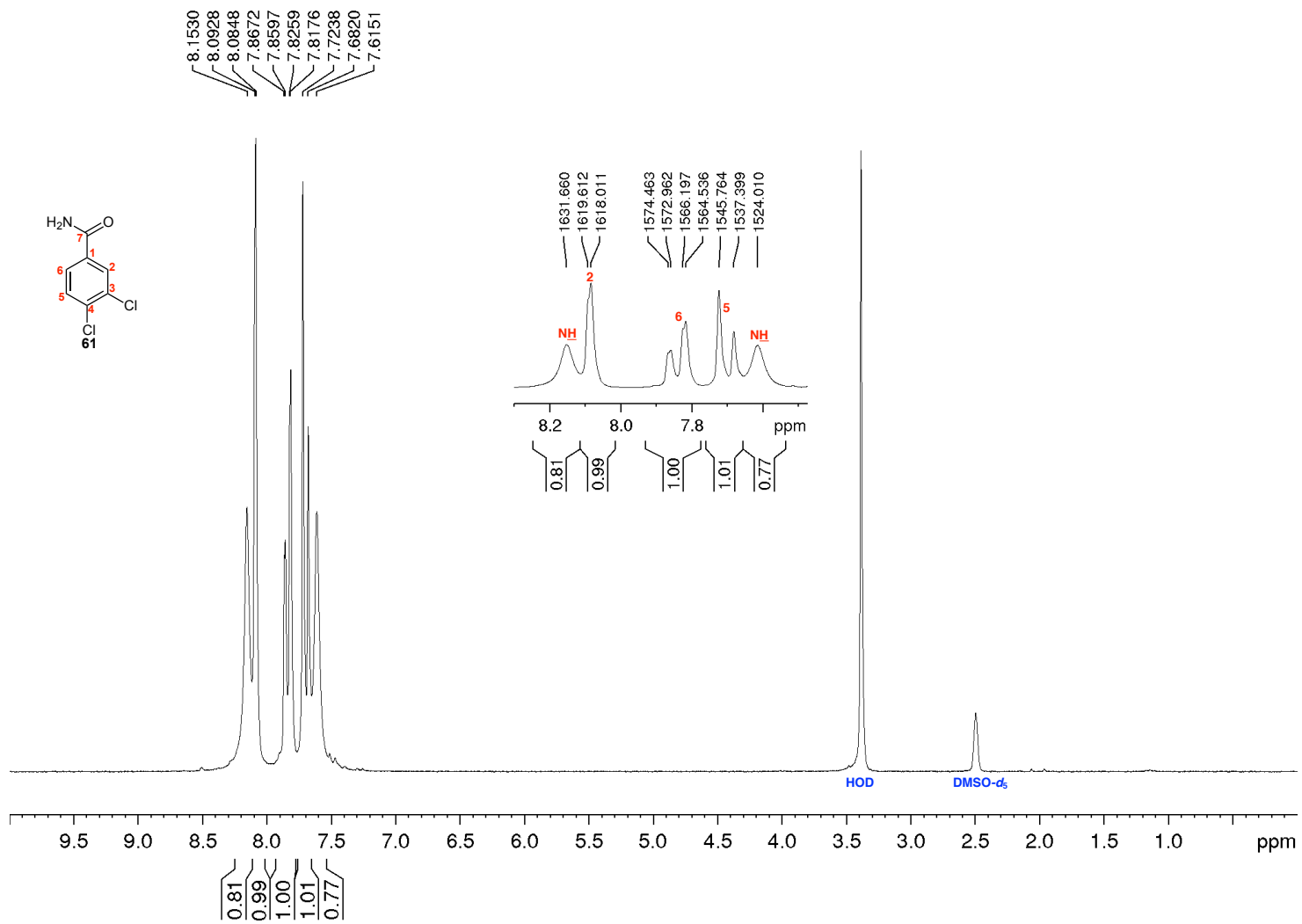


Figura A.89 – Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 61 (DMSO- d_6 , 50 MHz)

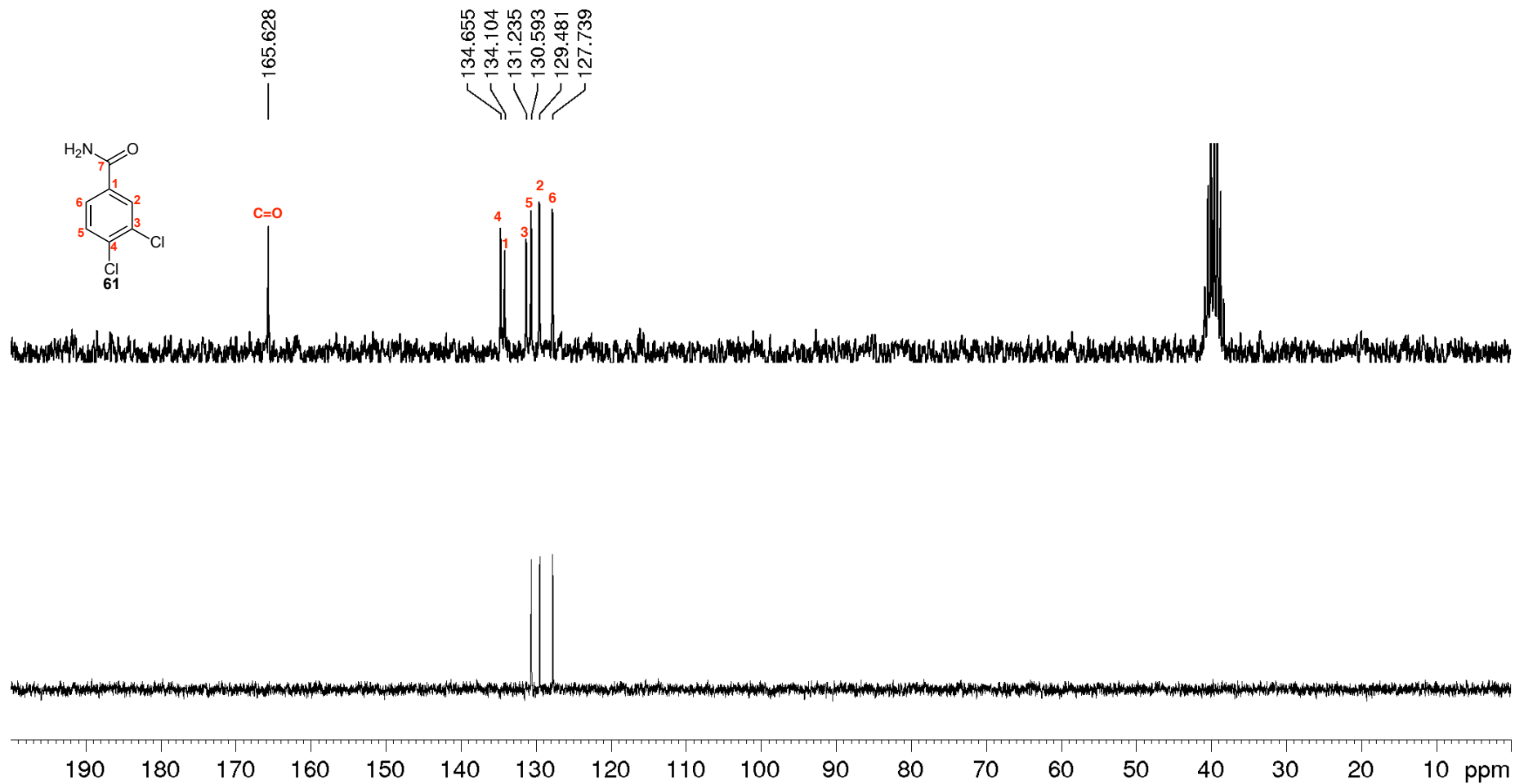


Figura A.90 – Espectro na região do infravermelho de 60

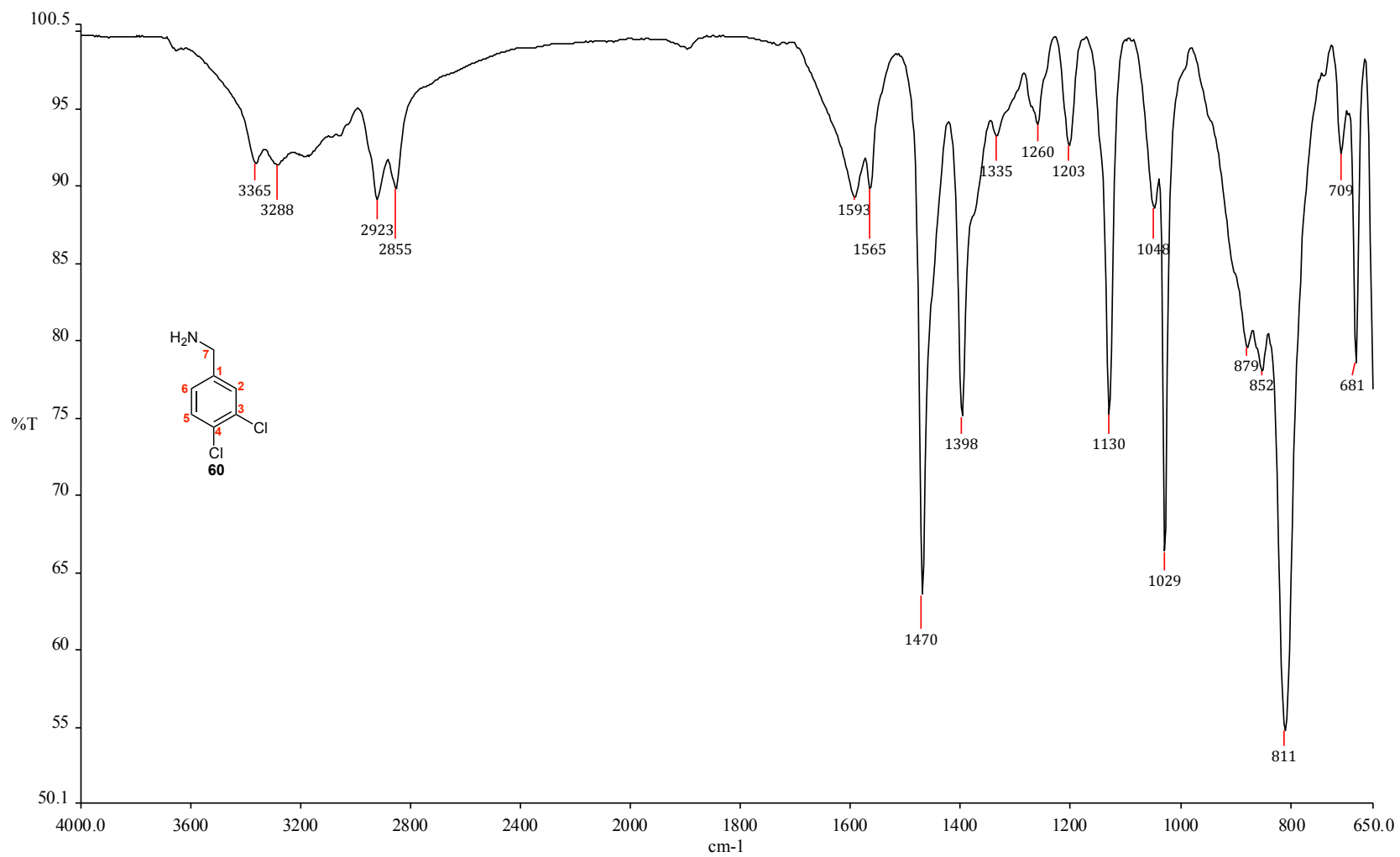


Figura A.91 – Espectro de RMN de ^1H de 60 (CDCl_3 , 200 MHz)

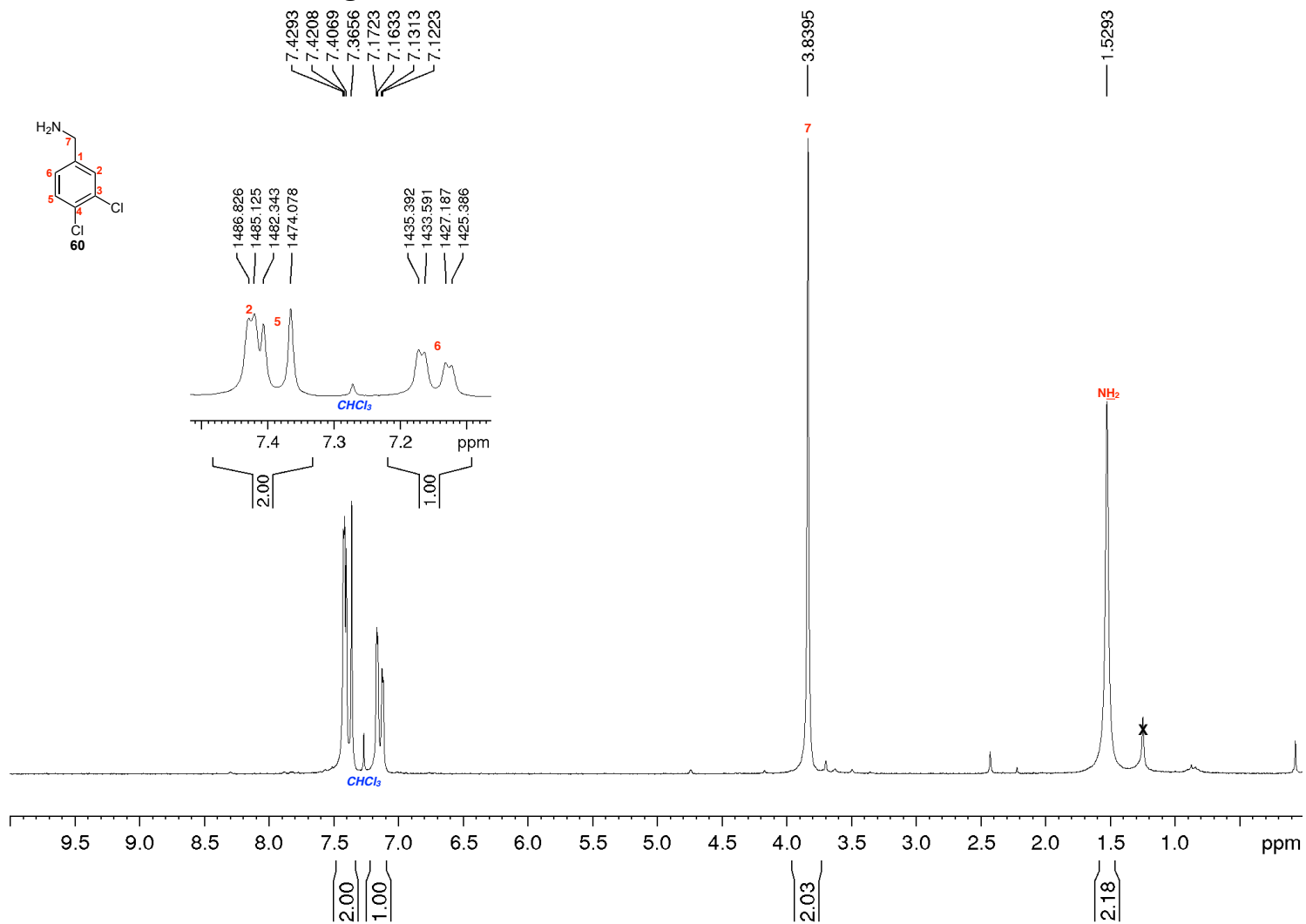


Figura A.92 – Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 60 (CDCl_3 , 50 MHz)

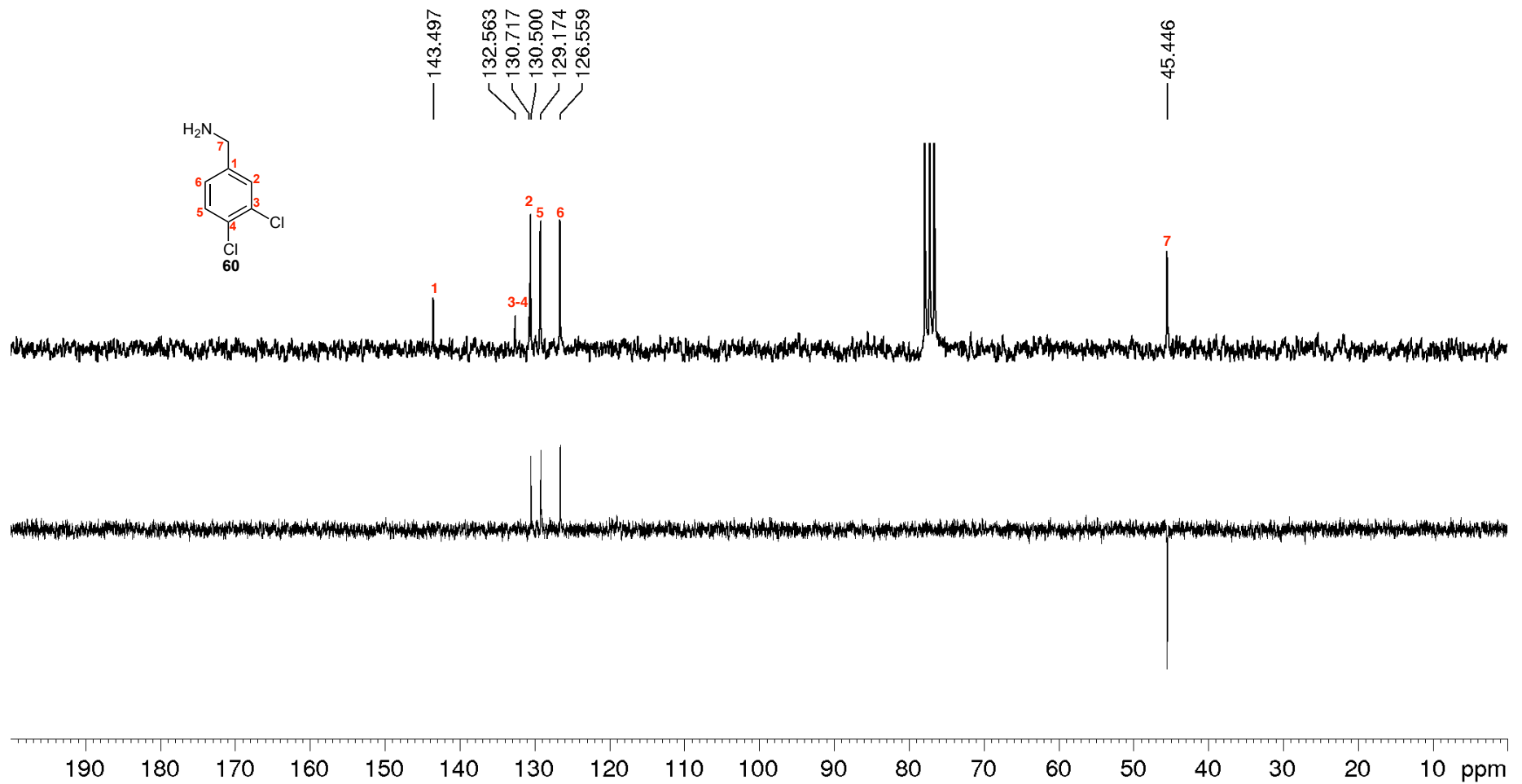


Figura A.93 – Espectro na região do infravermelho de 62

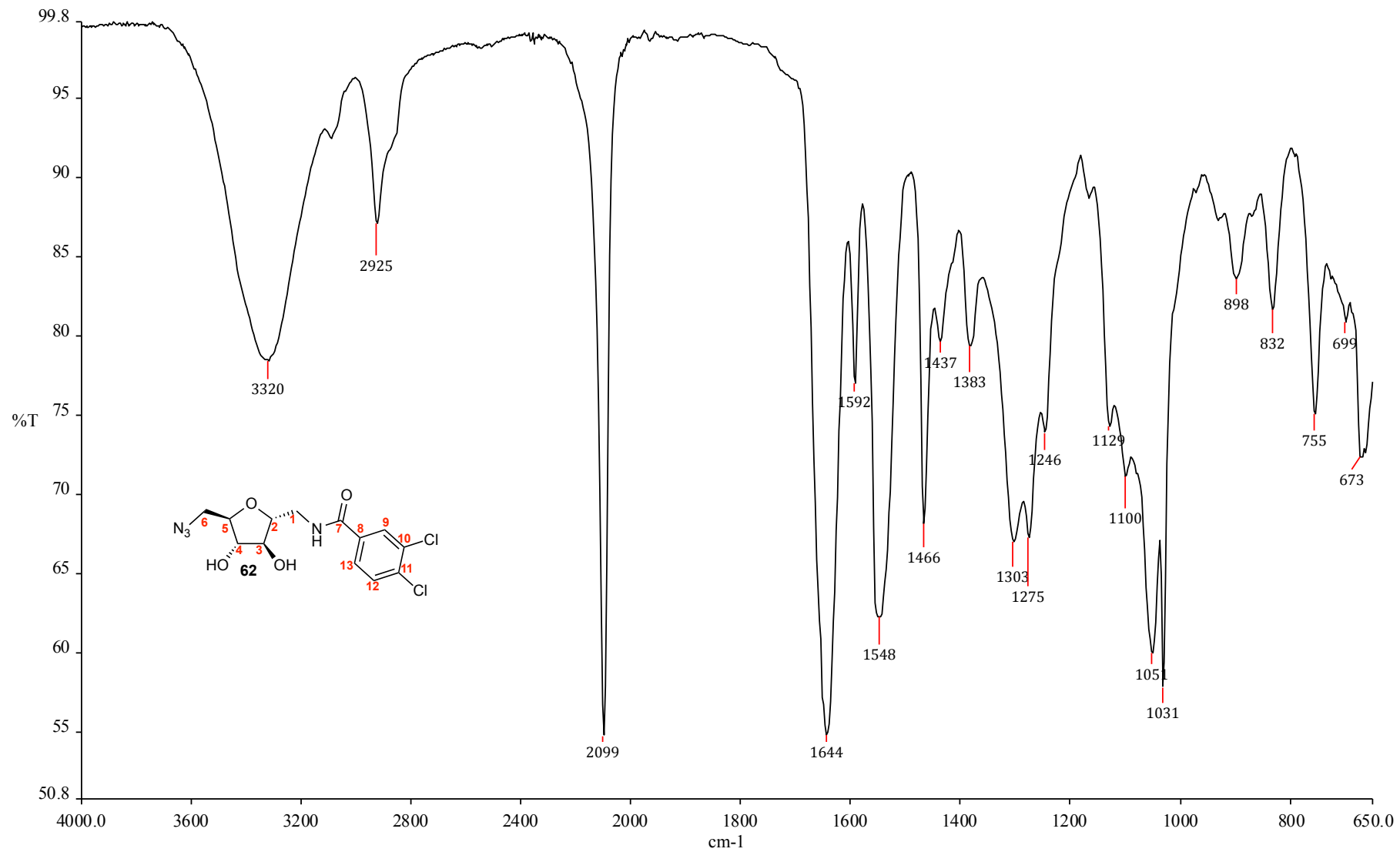


Figura A.94 – Espectro de RMN de ^1H de 62 (CDCl_3 , 200 MHz)

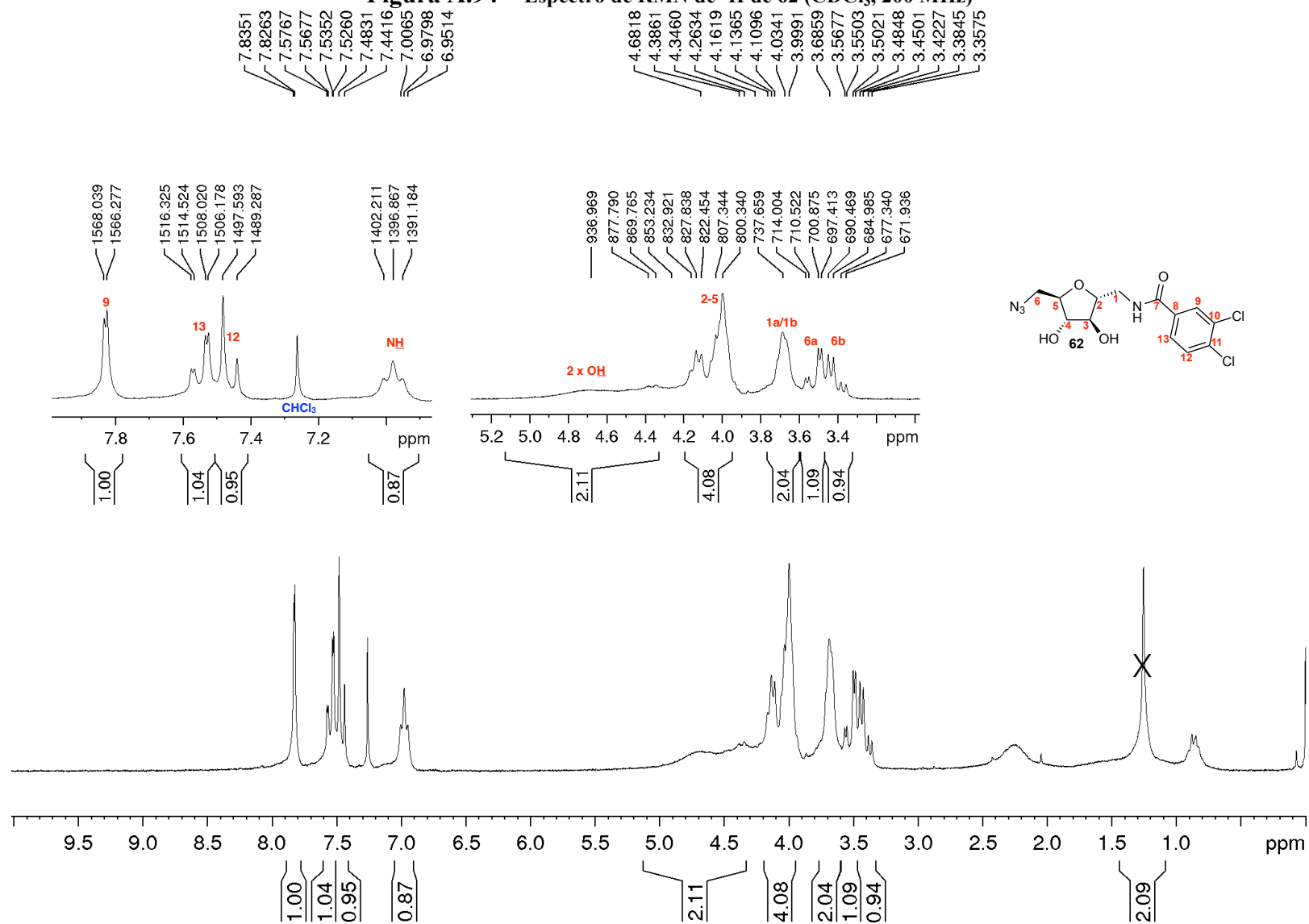


Figura A.95 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 62 (CDCl_3 , 50 MHz)

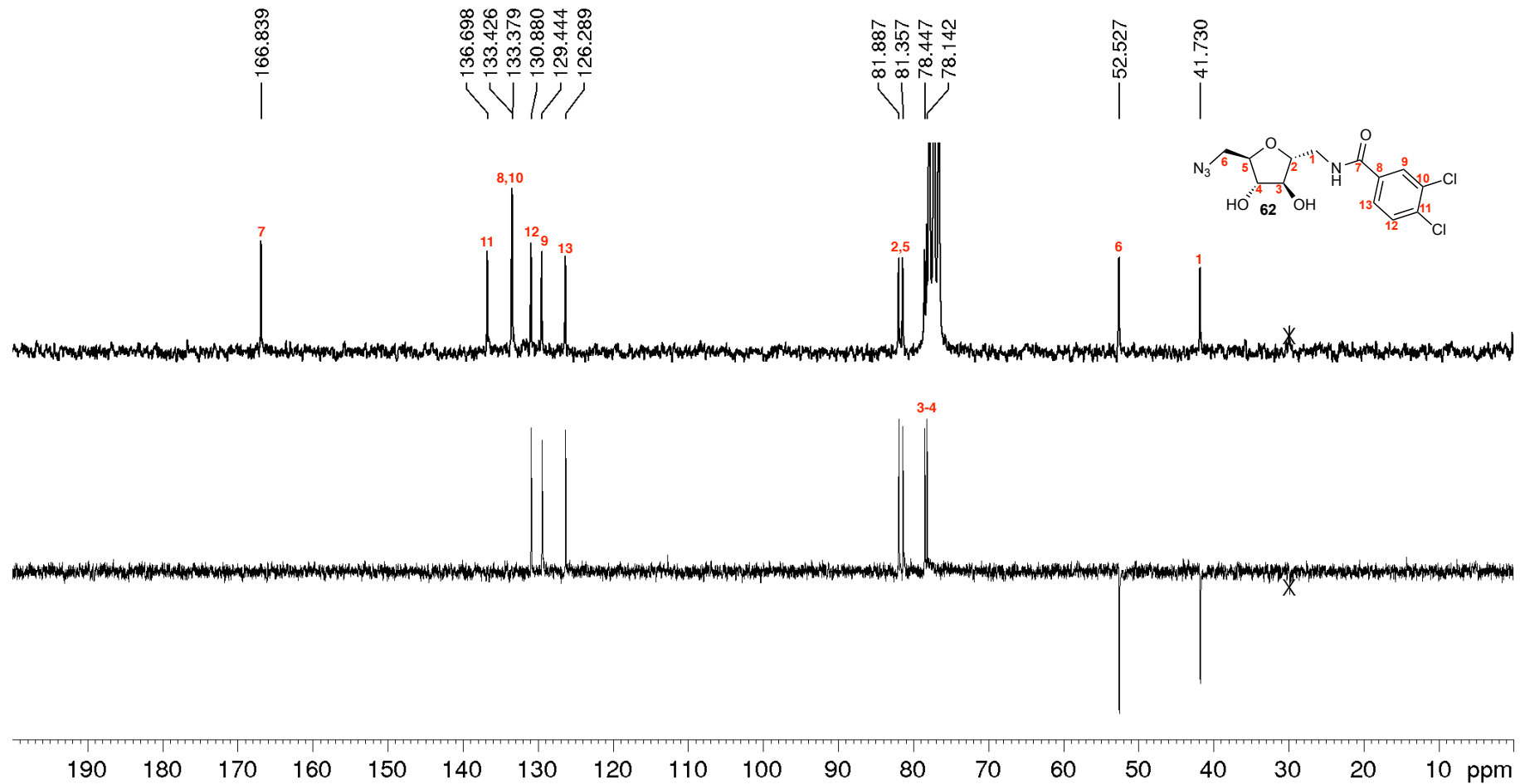


Figura A.96 – Espectro na região do infravermelho de 64

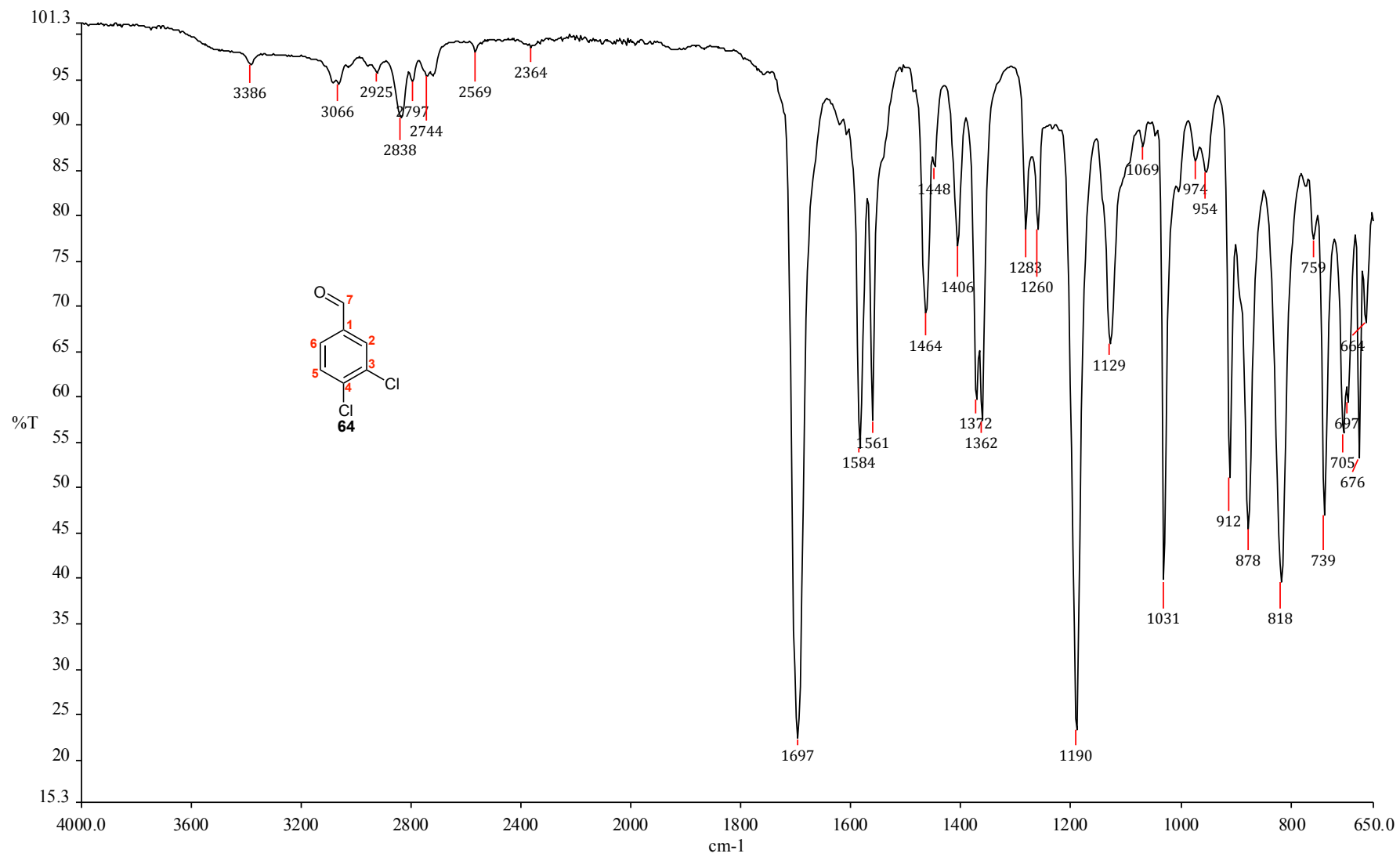


Figura A.97 – Espectro de RMN de ^1H de 64 (CDCl_3 , 200 MHz)

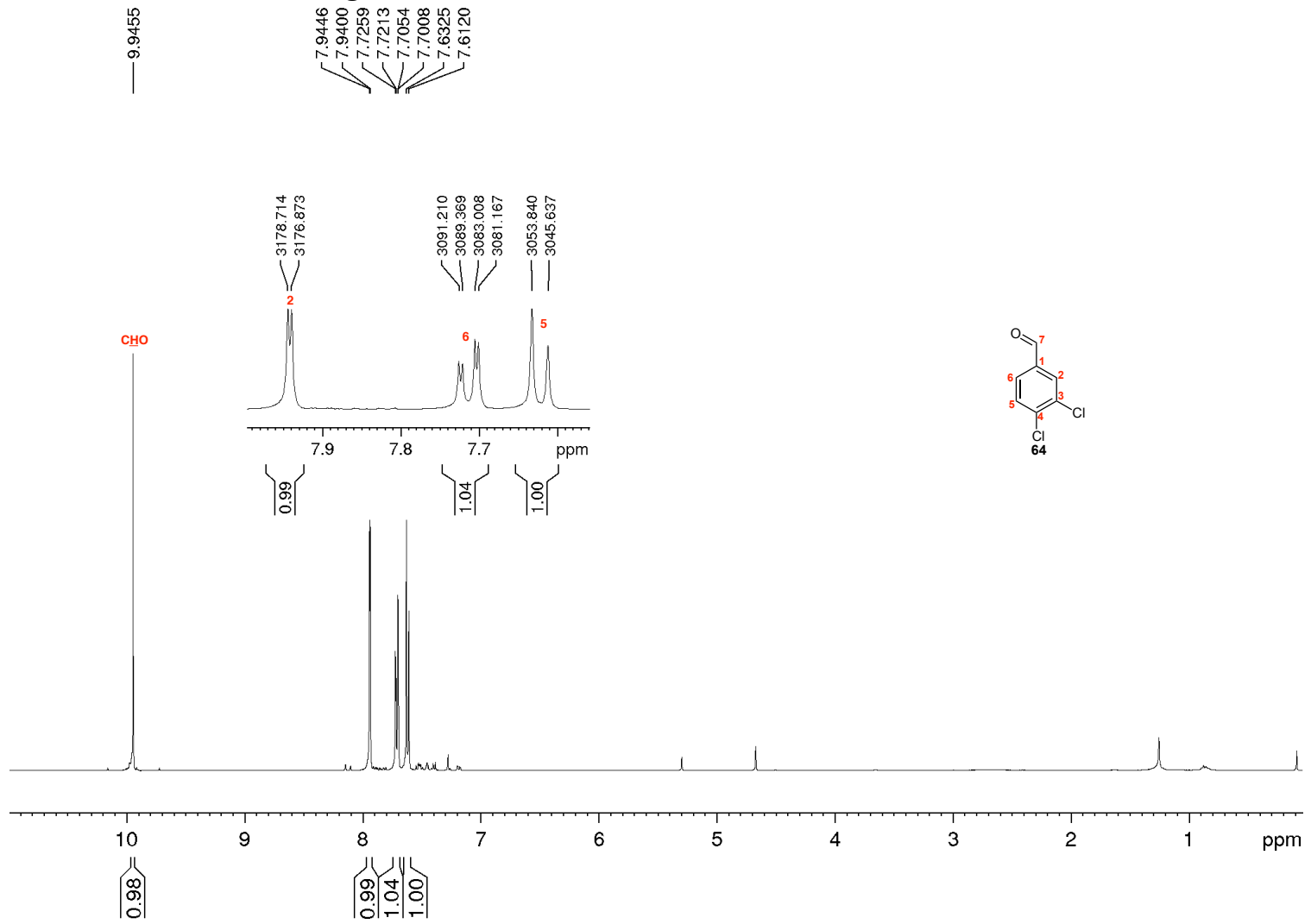


Figura A.98 – Espectro de RMN de ^{13}C e de 64 (CDCl_3 , 200 MHz)

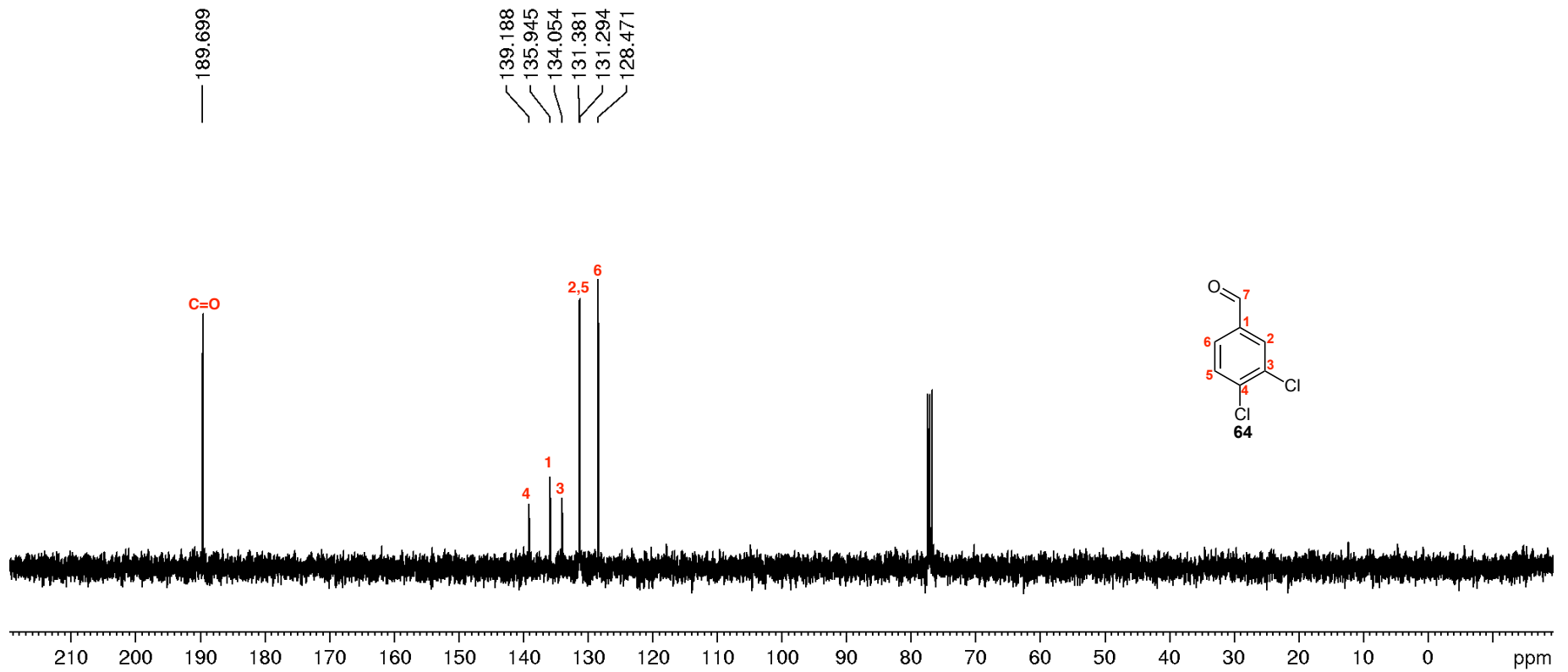


Figura A.99 – Espectro na região do infravermelho de 34

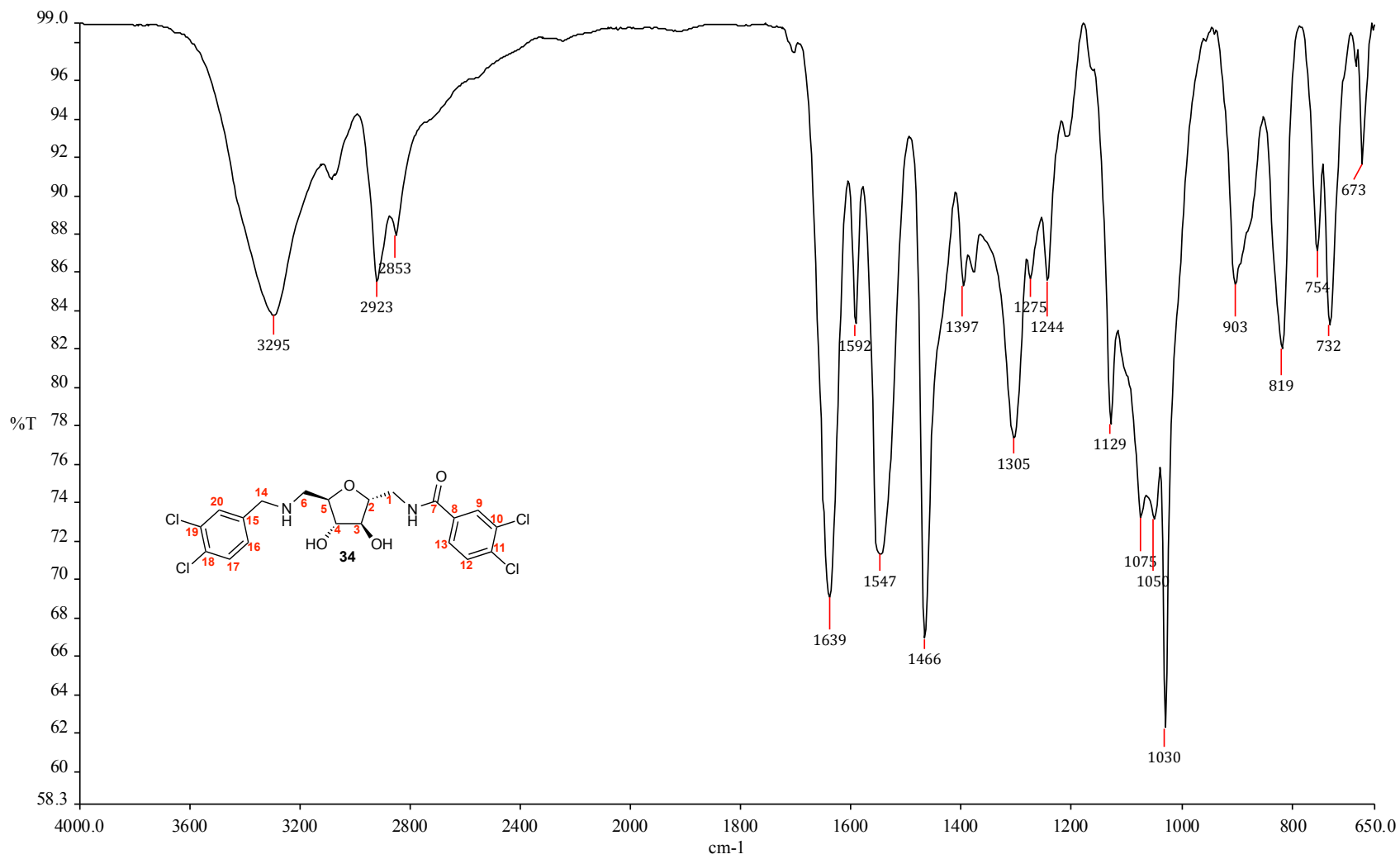


Figura A.100 – Espectro de RMN de ^1H de 34 (CDCl_3 , 400 MHz)

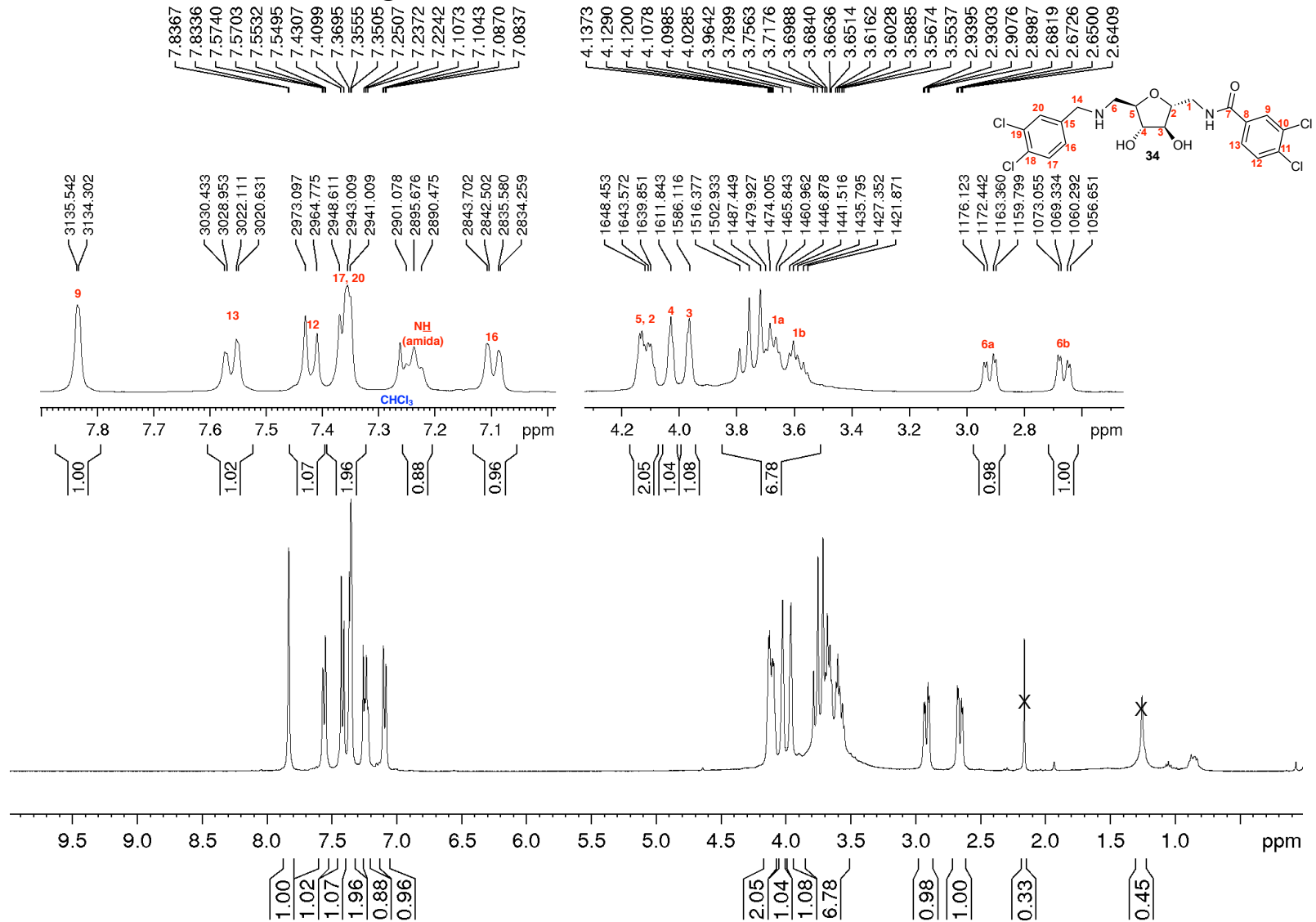


Figura A.101 – Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 34 (CDCl_3 , 100 MHz)

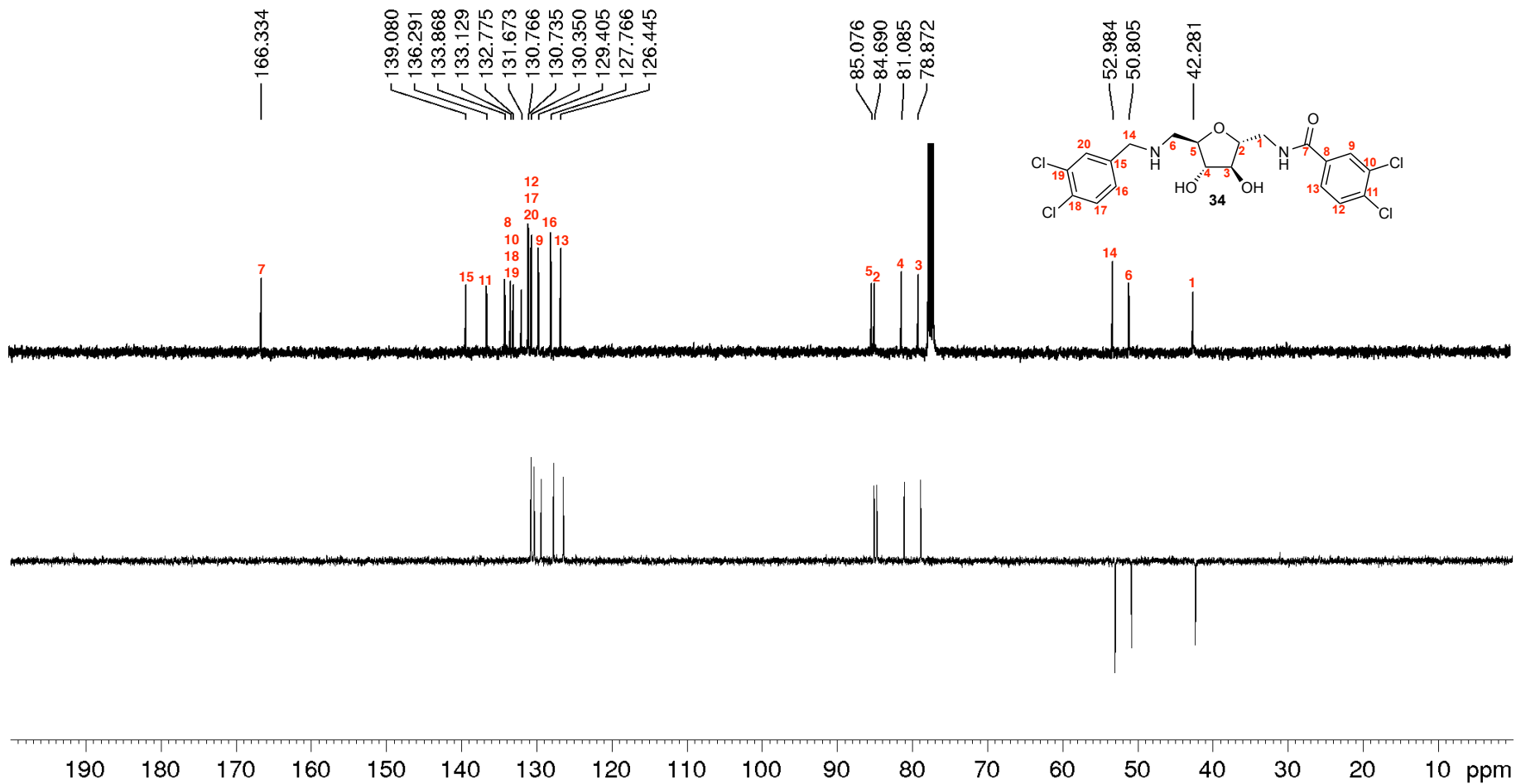


Figura A.102 – Mapa de contornos COSY de 34 (CDCl₃, 400 MHz)

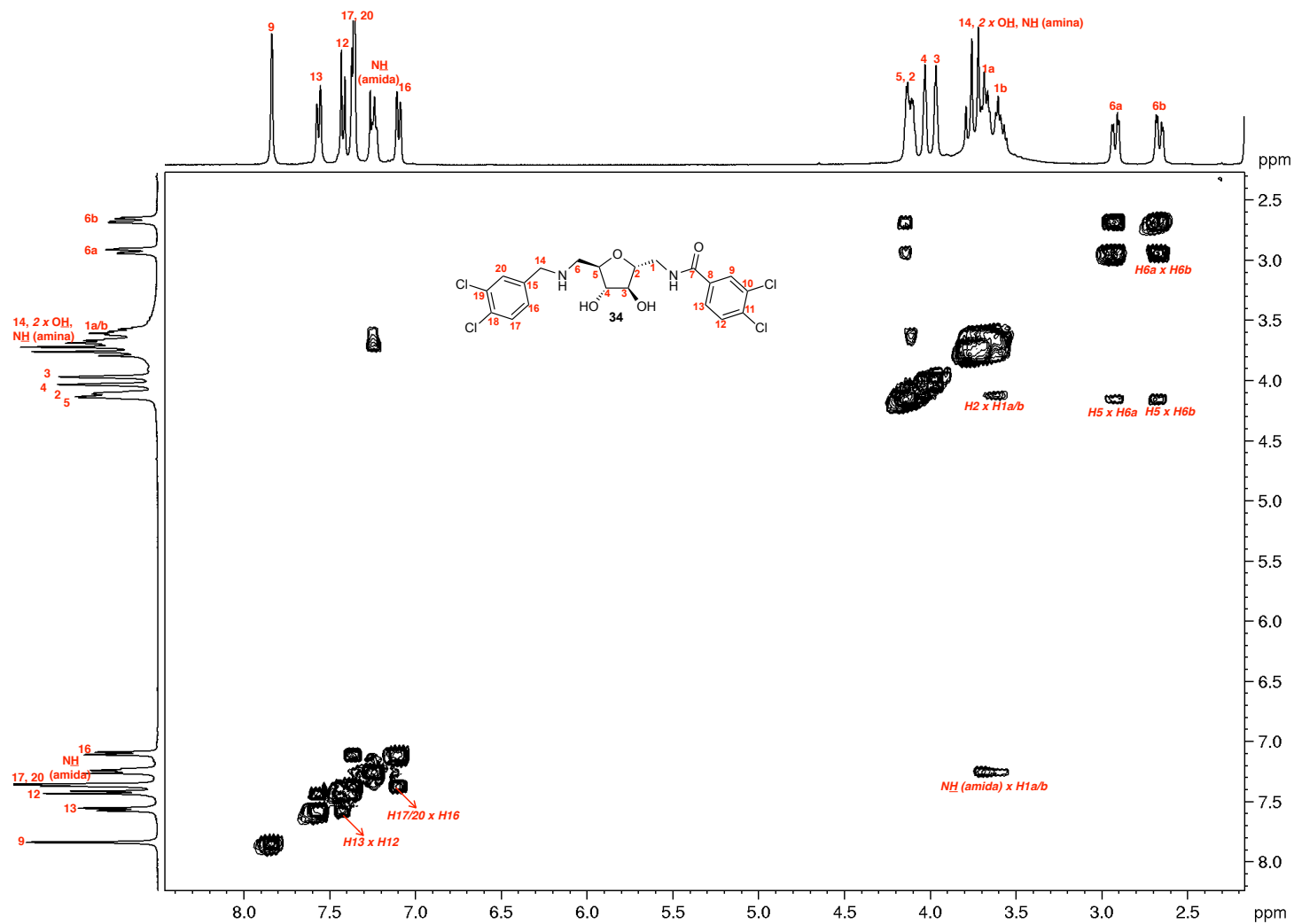


Figura A.103 – Mapas de contornos HSQC de 34 (CDCl₃, 400 MHz)

