

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

**SÍNTESE DE DERIVADOS GLICOSILTRIAZÓLICOS DE PACLITAXEL COMO  
POTENCIAIS ANTITUMORAIS**

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

2018



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Síntese de derivados glicosiltriazólicos de paclitaxel como potenciais antitumorais**

### HEBER VICTOR TOLOMEU

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 28 de fevereiro de 2018, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Ricardo José Alves - Orientador  
UFMG

  
Prof. Renata Barbosa de Oliveira  
UFMG

  
Prof. Rodrigo Maia de Pádua  
UFMG

  
Prof. Lucas Lopardi Franco  
UNIFAL

Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2018.

## AGRADECIMENTOS

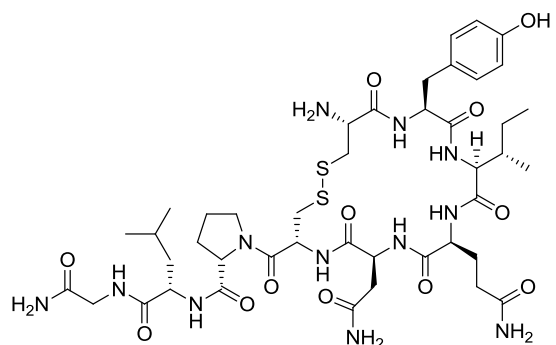
- ❖ Ao professor Ricardo José Alves pela orientação ao longo do mestrado e treinamento nesses anos de minha trajetória científica, contribuindo para o meu amadurecimento como cientista, através de discussões filosóficas e aprimoramento do pensamento crítico.
- ❖ À minha mãe, pelo amor incondicional, aceitação e apoio diário. Ao meu pai, por sempre me apoiar. À minha irmã Jéssica, pelo amor, aceitação, apoio e incentivo durante toda a minha caminhada.
- ❖ Aos queridos amigos do laboratório de Química Farmacêutica, que fizeram da minha estadia durante o mestrado a mais agradável possível e que juntos compartilhamos momentos de alegrias e tristezas durante o árduo caminho da ciência.
- ❖ Ao Flaviano, pela ajuda desde o início com as atividades práticas, experimentos de RMN feitos sempre com muita boa vontade e discussões sobre química, enriquecendo bastante o meu conhecimento. Aos amigos de laboratório Thais, Cristiane e Iasmin pela grande amizade, conversas e discussões sobre os trabalhos que tanto acrescentou ao meu conhecimento, além dos momentos de descontração ☺. À Marina, Raquel, Saulo, Iara e aos alunos de IC, Iversany e Felipe que, nos momentos como “orientador” aprendi bastante. À Ângela, pela amizade e excelente trabalho e esforço para manter o laboratório organizado.
- ❖ Aos demais professores da Química Farmacêutica, Professora Renata e Professor Vinícius, pelos conhecimentos passados em sala com toda didática, clareza e paciência.
- ❖ Ao (G5), Cristiane Caetano pela companhia, Ramon, Karol e Adriana pela amizade e apoio durante toda a minha caminhada.
- ❖ À Bruna, companheira de EtOH e Marcela, pela amizade, companhia e por sempre estarem presentes nos momentos de pura ansiedade.

- ❖ Ao meu orientador de IC, Prof. Rodrigo Verly, por despertar em mim o gosto pela ciência e química orgânica. Pelo incentivo, conhecimento e ajuda durante os meus anos como seu aluno.
- ❖ Aos órgãos de fomento pelo apoio financeiro.
- ❖ E desde já, à banca examinadora por aceitar o convite.



“A teoria sem a prática vira ‘verbalismo’, assim como a prática sem teoria, vira ativismo. No entanto, quando se une a prática com a teoria tem-se a práxis, a ação criadora e modificadora da realidade.”

Paulo Freire



## RESUMO

As neoplasias estão associadas a um crescimento descontrolado das células, resultante de fatores de risco designados por agentes cancerígenos, sendo uma das maiores causas de morte no mundo. A elevada extensão da doença e a variedade de tumores identificados requerem um investimento contínuo em novas estratégias terapêuticas, incluindo o desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos. Há relatos de derivados glicosilóxi de paclitaxel, apresentando elevada solubilidade aquosa e atividade citotóxica *in vitro* relativamente considerável frente ao paclitaxel. Com base nesses dados, uma série de derivados glicosiltriazólicos de paclitaxel foram planejados e sintetizados. Entre intermediários e produtos finais, foram obtidos dezenove substâncias, sendo nove inéditas, com rendimentos em sua maioria moderados ou bons. Dos derivados planejados quatro não foram obtidos e um sem a total confirmação de obtenção. Os compostos preparados serão futuramente utilizados em ensaios biológicos para avaliação do seu potencial citotóxico e de direcionamento ao tecido tumoral, além da avaliação de características físico-químicas.

*Palavras chaves:* Câncer. Paclitaxel. Monossacarídeos. Fármacos direcionados, Síntese orgânica medicinal.

## ABSTRACT

Neoplasias are associated with an uncontrolled growth of cells, resulting from risk factors called carcinogenic agents, being one of the biggest causes of death in the world. The high extent of the disease and the variety of tumors identified require a continued investment in new therapeutic strategies, including the development of new chemotherapeutic agents. There are reports of glycosyloxy derivatives of paclitaxel, exhibiting high aqueous solubility and relatively *in vitro* cytotoxic activity comparing to paclitaxel. Based on these data, a number of glycosyltriazole derivatives of paclitaxel were planned and synthesized. Between intermediates and products, nineteen substances were obtained, nine of which were unpublished, with yields mostly moderate or good. Four planned derivatives were not obtained and one without the complete confirmation of obtaining. The compounds prepared will be used in future biological assays to evaluate their cytotoxic potential and to target tumor tissue and the evaluation of physicochemical characteristics.

*Key words:* Cancer. Paclitaxel. Monosaccharides. Targeted drugs. Medicinal organic synthesis.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Processo de evolução tumoral.....	24
Figura 1.2 - As fases do ciclo celular .....	26
Figura 1.3 - Taxas (%) de incidência das localizações primárias, exceto pele não melanoma, por sexo, estimadas para 2016 no Brasil .....	28
Figura 1.4 - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens e 100 mil mulheres estimadas para o ano 2016.....	29
Figura 1.5 - Estrutura do dímero de $\alpha,\beta$ -tubulina (código PDB: 1JFF). Domínios de ligação a nucleotídeos (rosa), de interação com ligantes (verde), e de ligação a proteínas associadas (amarelo). E o paclitaxel ligado na cavidade da alça M no monômero de $\beta$ -tubulina.....	30
Figura 1.6 - Dinâmica de polimerização/despolimerização dos dímeros de $\alpha\beta$ -tubulina. Na presença de GTP a polimerização é favorecida e na presença de GDP o processo inverso é mais favorável.....	31
Figura 1.7 - Estrutura de fármacos antitumorais usados no tratamento das neoplasias que atuam na polimerização / despolimerização de tubulina.....	32
Figura 1.8 - Local de ligação do Paclitaxel ao microtúbulo.....	33
Figura 1.9 - Semissíntese do paclitaxel a partir da 10-desacetilbacatina III.....	35
Figura 1.10 - Estrutura química do paclitaxel com a respectiva identificação dos anéis e com numeração parcial.....	36
Figura 1.11 - Estrutura de um análogo do paclitaxel com um substituinte p-azido 6 e com um substituinte m-azido 7 no anel benzoato de C-2.....	37
Figura 1.12 - Análogo tetano do paclitaxel.....	38
Figura 1.13 - Análogos do paclitaxel obtidos por modificação no anel oxetano .....	39
Figura 1.14 - Resumo da relação estrutura atividade (REA) do paclitaxel .....	40
Figura 1.15 - Mecanismo de endocitose e ativação do conjugado fármaco-transportador .....	41
Figura 1.16 - Exemplo de um derivado do paclitaxel conjugado a D-glicose .....	42
Figura 1.17 - Relação estrutura-atividade da D-glicose como substrato para a GLUT-1. Conjugados glicosídeos antitumorais em C3 e C4 não foram relatados .....	43
Figura 1.18 - Exemplo de conjugado MSNP-NAG .....	44
Figura 1.19 - Conjugado doxorrubicina – galactose .....	45
Figura 1.20 - Exemplo de estrutura de micela conjugado a L-fucose.....	47

Figura 1.21 - Derivados do paclitaxel e docetaxel, por Mandai e colaboradores.....	48
Figura 1.22 - Esquema geral de síntese de 15a – 15d utilizado por Mandai e colaboradores (MANDAI <i>et al.</i> , 2001).....	50
Figura 1.23 - Esquema geral de síntese de 14 e demais ácidos glicosiloxiacéticos utilizado por Mandai e colaboradores (MANDAI <i>et al.</i> , 2001) .....	50
Figura 2.1 - Derivados propostos.....	52
Figura 3.1 - Análise retrosintética para obtenção dos derivados glicosiltriazólicos de paclitaxel .....	54
Figura 3.2 - Análise retrosintética para obtenção dos derivados ácidos glicosiltriazólicos .....	55
Figura 4.1 – Plano de síntese para obtenção de 35, 36, 37 e 41.....	56
Figura 4.2 - Plano de síntese para obtenção do composto 50, via reação click (CuAAC) .....	57
Figura 4.3 - Plano de síntese para obtenção dos compostos 46, 47, 48 e 49 .....	57
Figura 4.4 - Plano de síntese para obtenção dos compostos 50, 51, 52 e 53 .....	58
Figura 4.5 - Plano de síntese para obtenção dos compostos 22, 23, 24 e 25 .....	59
Figura 5.1 - Proposta de mecanismo de acetilação com iodo, adaptado de KARTHA; FIELD, 1997 .....	61
Figura 5.2 - Proposta de mecanismo para formação do brometo de glicosila peracetilado .....	62
Figura 5.3 - Representação dos orbitais (n) e ( $\sigma^*$ ) .....	63
Figura 5.4 - Proposta de mecanismo para formação da azida de carboidrato .....	64
Figura 5.5 - Formação da oxazolina .....	65
Figura 5.6 - Proposta de mecanismo para obtenção do cloreto de <i>N</i> -acetilglicosamina peracetilado .....	66
Figura 5.7 - Proposta de mecanismo para formação de 42.....	69
Figura 5.8 - Proposta de mecanismo para formação do silil éter via piridina .....	70
Figura 5.9 - Estrutura tridimensional do paclitaxel.....	71
Figura 5.10 - Proposta de mecanismo para formação do éster 45 via DIC/DMAP .....	74
Figura 5.11 - Rearranjo da <i>O</i> -acilisouréia a <i>N</i> -aciluréia .....	75
Figura 5.12 - Regioisômeros obtidos via cicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen	79
Figura 5.13 - Reação click (CuAAC).....	79
Figura 5.14 - Hipótese da semelhança estrutural entre um 1,4-triazol e uma <i>Z</i> -amida .	80
Figura 5.15 - Proposta geral para formação do triazol via reação click (CuAAC) .....	81

Figura 5.16 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ de 50, obtido via reação click .....	83
Figura 5.17 - Acoplamentos vicinais em derivados do ciclo-hexano .....	85
Figura 5.18 - Comparação dos ângulos diedros dos hidrogênios H-2, H-3, H-4 e H-5 dos derivados D-galacto 47 e D-glico 46 .....	88
Figura 5.19 - Mapa de contornos COSY com as relações entre H-4, H3 e H-5 de 47.....	91
Figura 5.20 - Relação de Karplus, do ângulo diedro $\alpha$ com os valores correspondentes de constante de acoplamento $^3J$ (Hz).....	92
Figura 5.21 - Produto obtido da reação para obtenção de 53 DIC / DMAP / DMF .....	98
Figura 5.22 - Subproduto obtido da reação para obtenção de 53 DIC / DMAP / N-metilpirrolidona .....	99
Figura 5.23 - Proposta de mecanismo para etapa de desproteção do grupo trietilsilila .....	101

## LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A

Figura A. 1 - Espectro na região do infravermelho de 1 .....	182
Figura A. 2 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 1 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	183
Figura A. 3 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 1 expandido (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	184
Figura A. 4 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 1 expandido (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	185
Figura A. 5 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C e subespectro DEPT-135 de 1 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	186
Figura A. 6 - Espectro na região do infravermelho de 17.....	187
Figura A. 7 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 17 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	188
Figura A. 8 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 17 expandido (acima) e 1 (abaixo) (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	189
Figura A. 9 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C e subespectro DEPT-135 de 17 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	190
Figura A. 10 - Espectro na região do infravermelho de 22.....	191
Figura A. 11 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 22 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	192
Figura A. 12 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 22 expandido (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	193
Figura A. 13 - Mapa de contornos COSY de 22 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	194
Figura A. 14 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C e subespectro DEPT-135 de 22 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz).....	195
Figura A. 15 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C expandido de 22 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	196
Figura A. 16 - Mapa de contornos HMBC de 22 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	197
Figura A. 17 - Espectro na região do infravermelho de 23.....	198
Figura A. 18 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 23 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	199
Figura A. 19 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 23 expandido (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	200
Figura A. 20 - Mapa de contornos COSY de 23 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	201
Figura A. 21 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C e subespectro DEPT-135 de 23 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz).....	202
Figura A. 22 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C expandido de 23 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	203
Figura A. 23 - Mapa de contornos HMBC de 23 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	204
Figura A. 24 - Espectro na região do infravermelho de 25.....	205
Figura A. 25 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 25 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	206
Figura A. 26 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 25 expandido (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	207
Figura A. 27 - Mapa de contornos COSY de 25 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	208

Figura A. 28 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C e subespectro DEPT-135 de 25 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz).....	209
Figura A. 29 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C expandido de 25 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	210
Figura A. 30 - Mapa de contornos HMBC de 25 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	211
Figura A. 31 - Espectro na região do infravermelho de 37.....	212
Figura A. 32 - Espectro na região do infravermelho de 41.....	213
Figura A. 33 - Espectro na região do infravermelho de 42.....	214
Figura A. 34 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 44 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	215
Figura A. 35 - Espectro de DEPT-135 de 44 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz).....	216
Figura A. 36 - Espectro na região do infravermelho de 45.....	217
Figura A. 37 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 45 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	218
Figura A. 38 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C e subespectro DEPT-135 de 45 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz).....	219
Figura A. 39 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C expandido de 45 (acima) (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) e mapa de contornos HMBC a) e HSQC b) abaixo (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	220
Figura A. 40 - Espectro na região do infravermelho de 46.....	221
Figura A. 41 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 46 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	222
Figura A. 42 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C e subespectro DEPT-135 de 46 (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) .....	223
Figura A. 43 - Mapa de contornos COSY de 46 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	224
Figura A. 44 - Mapa de contornos HSQC de 46 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	225
Figura A. 45 - Mapa de contornos HMBC de 46 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	226
Figura A. 46 - Espectro na região do infravermelho de 47.....	227
Figura A. 47 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 47 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	228
Figura A. 48 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C e subespectro DEPT-135 de 47 (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) .....	229
Figura A. 49 - Mapa de contornos COSY de 47 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	230
Figura A. 50 - Mapa de contornos HSQC de 47 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	231
Figura A. 51 - Mapa de contornos HMBC de 47 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	232
Figura A. 52 - Espectro na região do infravermelho de 48.....	233
Figura A. 53 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 48 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	234
Figura A. 54 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C e subespectro DEPT-135 de 48 (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) .....	235
Figura A. 55 - Mapa de contornos COSY de 48 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	236



Figura A. 56 - Mapa de contornos HSQC de 48 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	237
Figura A. 57 - Mapa de contornos HMBC de 48 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	238
Figura A. 58 - Espectro na região do infravermelho de 49.....	239
Figura A. 59 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 49 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	240
Figura A. 60 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C e subespectro DEPT-135 de 49 (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) .....	241
Figura A. 61 - Mapa de contornos COSY de 49 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	242
Figura A. 62 - Mapa de contornos HSQC de 49 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	243
Figura A. 63 - Mapa de contornos HMBC de 49 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	244
Figura A. 64 - Espectro na região do infravermelho de 50.....	245
Figura A. 65 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 50 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	246
Figura A. 66 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 50 expandido (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	247
Figura A. 67 - Mapa de contornos COSY de 50 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	248
Figura A. 68 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C e subespectro DEPT-135 de 50 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz).....	249
Figura A. 69 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C expandido de 50 (acima) e 17 (abaixo) (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz).....	250
Figura A. 70 - Mapa de contornos HMBC de 50 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	251
Figura A. 71 - Mapa de contornos HMBC de 50 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	252
Figura A. 72 - Espectro na região do infravermelho de 51.....	253
Figura A. 73 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 51 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	254
Figura A. 74 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 51 expandido (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	255
Figura A. 75 - Mapa de contornos COSY de 51 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	256
Figura A. 76 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C e subespectro DEPT-135 de 51 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz).....	257
Figura A. 77 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C expandido de 51 (acima) e 17 (abaixo) (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz).....	258
Figura A. 78 - Mapa de contornos HMBC de 51 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	259
Figura A. 79 - Espectro na região do infravermelho de 52.....	260
Figura A. 80 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 52 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	261
Figura A. 81 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 52 expandido (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	262
Figura A. 82 - Mapa de contornos COSY de 52 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	263
Figura A. 83 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C e subespectro DEPT-135 de 52 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz).....	264

<b>Figura A. 84 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C expandido de 52 (acima) e 17 (abaixo) (acetona-<i>d</i><sub>6</sub>, 100 MHz).....</b>	<b>265</b>
<b>Figura A. 85 - Mapa de contornos HMBC de 52 (acetona-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz).....</b>	<b>266</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 - Fármacos antitumorais de ação direta e indireta ao DNA .....	27
Tabela 1.2 - Dados de solubilidade e citotoxicidade de 15 em linhagens de células leucêmicas P388 .....	48
Tabela 1.3 - Dados de solubilidade e citotoxicidade de 16 em linhagens de células de melanoma B16.....	49
Tabela 7.1 - Dados do espectro no infravermelho de 37 .....	109
Tabela 7.2 - Dados do espectro no infravermelho de 41 .....	111
Tabela 7.3 - Dados do espectro no infravermelho de 1.....	111
Tabela 7.4 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 1 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	112
Tabela 7.5 - Dados de RMN <sup>13</sup> C de 1 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	113
Tabela 7.6 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 44 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	117
Tabela 7.7 - Dados do espectro no infravermelho de 17 .....	119
Tabela 7.8 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 17 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	119
Tabela 7.9 - Dados de RMN <sup>13</sup> C de 17 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	120
Tabela 7.10 - Dados do espectro no infravermelho de 45 .....	123
Tabela 7.11 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 45 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	123
Tabela 7.12 - Dados de RMN <sup>13</sup> C de 45 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	124
Tabela 7.13 - Dados do espectro no infravermelho de 46 .....	127
Tabela 7.14 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 46 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	127
Tabela 7.15 - Dados de RMN <sup>13</sup> C de 46 (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz).....	128
Tabela 7.16 - Dados do espectro no infravermelho de 47 .....	130
Tabela 7.17 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 47 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	130
Tabela 7.18 - Dados de RMN <sup>13</sup> C de 47 (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz).....	131
Tabela 7.19 - Dados do espectro no infravermelho de 49 .....	132
Tabela 7.20 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 49 (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	133
Tabela 7.21 - Dados de RMN <sup>13</sup> C de 49 (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz).....	133
Tabela 7.22 - Dados do espectro no infravermelho de 48 .....	135
Tabela 7.23 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 48 (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	136
Tabela 7.24 - Dados de RMN <sup>13</sup> C de 48 (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	136
Tabela 7.25 - Dados do espectro no infravermelho de 50 .....	139
Tabela 7.26 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 50 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	139
Tabela 7.27 - Dados de RMN <sup>13</sup> C de 50 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	141

Tabela 7.28 - Dados do espectro no infravermelho de 51 .....	144
Tabela 7.29 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 51 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	145
Tabela 7.30 - Dados de RMN <sup>13</sup> C de 51 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	146
Tabela 7.31 - Dados do espectro no infravermelho de 52 .....	150
Tabela 7.32 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 52 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	150
Tabela 7.33 - Dados de RMN <sup>13</sup> C de 52 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	151
Tabela 7.34 - Dados do espectro no infravermelho de 22 .....	157
Tabela 7.35 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 22 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	157
Tabela 7.36 - Dados de RMN <sup>13</sup> C de 22 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	159
Tabela 7.37 - Dados do espectro no infravermelho de 23 .....	162
Tabela 7.38 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 23 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	162
Tabela 7.39 - Dados de RMN <sup>13</sup> C de 23 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	164
Tabela 7.40 - Dados do espectro no infravermelho de 25 .....	168
Tabela 7.41 - Dados de RMN <sup>1</sup> H de 25 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) .....	168
Tabela 7.42 - Dados de RMN <sup>13</sup> C de 25 (acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz) .....	169

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Å	Ângstrom
CAM	Molibdato de cérico e amônio
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica
CI <sub>50</sub>	Concentração inibitória de 50% da atividade enzimática
cm <sup>-1</sup>	Centímetro recíproco
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
d	Dupleto
DCM	Dicorometano
dd	Dupleto duplo
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIC	<i>N,N</i> -Diisopropilcarbodiimida
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
EDAC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
F.F	Faixa de fusão
F.M	Formula molecular
g	Gramas
GDP	Difosfato de guanosina (do inglês: <i>guanosine diphosphate</i> )
GTP	Trifosfato de guanosina (do inglês: <i>guanosine triphosphate</i> )
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS (continuação)

HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
L	Litro
M	Mol por litro (mol.L <sup>-1</sup> )
m	Multiplete
M.M	Massa molar
m/v	Massa por volume
mg	Miligrama
MHz	Mega-Hertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
°C	Grau Celsius
OMS	Organização Mundial de Saúde
ppm	Partes por milhão
p/v	Peso por volume
p/p	Peso por peso
Rf	Fator de retenção
PTX	Paclitaxel
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS (conclusão)

$S_N1$	Substituição nucleofílica unimolecular
$S_N2$	Substituição nucleofílica bimolecular
t	Tripleto
t. a.	Temperatura ambiente
TBSCl	Cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsilila
TESCl	Cloreto de trietilsilila
THF	Tetra-hidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
$\delta$	Deslocamento químico
$\Delta$	Aquecimento
$\mu\text{L}$	Microlitro
®	Marca registrada

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	24
<b>1.1 Câncer, aspectos moleculares, clínicos e epidemiológicos</b> .....	24
1.1.1 Visão geral .....	24
1.1.2 O ciclo celular .....	25
1.1.3 Quimioterapia .....	27
1.1.4 Epidemiologia.....	28
<b>1.2 Tubulina como alvo molecular</b> .....	29
<b>1.3 Fármacos antimitóticos</b> .....	31
<b>1.4 paclitaxel, um breve histórico</b> .....	33
<b>1.5 paclitaxel, relação estrutura atividade (REA)</b> .....	35
<b>1.5.1 Estrutura atividade das posições do paclitaxel</b> .....	36
1.5.1.1 Anéis A, B e C (posições 7, 9, 10 e dupla em C11-C12) .....	36
1.5.1.2 Anéis A, B e C (posições 1, 2 e 4) .....	36
1.5.1.3 Anel oxetano.....	38
1.5.1.4 Cadeia lateral C-13.....	39
<b>1.6 Direcionamento de fármacos antitumorais acoplados a carboidratos</b> .....	40
1.6.1 Fármacos dirigido.....	40
1.6.2 D-Glicose como grupo direcionador.....	41
1.6.3 N-acetil-D-glicosamina como grupo direcionador .....	43
1.6.4 D-Galactose como grupo direcionador.....	44
1.6.5 L-Fucose como grupo direcionador.....	46
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	52
<b>3. ANÁLISE RETROSINTÉTICA</b> .....	54
<b>4. PLANO DE SÍNTESE</b> .....	56
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	60
<b>5.1 Síntese das glicosilazidas 37 e 41</b> .....	60
5.1.1 Obtenção de 1,2,3,4-tetra- <i>O</i> -acetil- $\alpha$ -L-fucopiranosila (31).....	60
5.1.2 Obtenção de brometo de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil- $\alpha$ -L-fucopiranosila (34) .....	61
5.1.3 Obtenção de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-1-azido-1-didesoxi- $\beta$ -L-fucopiranosila (37) .....	63
5.1.4 Obtenção de cloreto de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-acetilamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosila (40).....	64
5.1.5 Obtenção de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-acetilamino-1-azido-1,2-didesoxi- $\beta$ -D-glicopiranosila (41) .....	67



5.2 Síntese dos éteres de silício do paclitaxel 42 e 17 .....	68
5.2.1 Obtenção de 2'- <i>O</i> -terc-butildimetilsililpaclitaxel (42).....	68
5.2.2 Obtenção de 2'- <i>O</i> -trietilsililpaclitaxel (17) .....	70
5.3 Síntese dos derivados 2'-sililéter-7-pentinoilpaclitaxel 44 e 45 .....	72
5.3.1 Obtenção de 2'- <i>O</i> -trietilsilil-7- <i>O</i> -pent-4-inoilpaclitaxel (45).....	72
5.3.2 Obtenção de 2'- <i>O</i> -terc-butildimetilsilil-7- <i>O</i> -pent-4-inoilpaclitaxel (44) .....	76
5.4 Síntese dos derivados triazólico 46, 47, 48, 49 e 50 - via reação click (CuAAC).....	78
5.4.1 Obtenção de 2'- <i>O</i> -trietilsilil-7- <i>O</i> -[3-(1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (50) via reação click (CuAAC) .....	78
5.4.2 Obtenção de ácido 3-[1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (46).....	83
5.4.3 Obtenção de ácido 3-[1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (47).....	85
5.4.4 Obtenção de ácido 3-[1-(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-acetilamino-2-desoxi-β-D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (48) .....	88
5.4.5 Obtenção de ácido 3-[1-(2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-β-L-fucopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (49) .....	90
5.5 Síntese dos derivados 2'- <i>O</i> -trietilsilil-7- <i>O</i> -[3-(1-(piranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel, 50, 51, 52 e 53, via reação de esterificação.....	93
5.5.1 Obtenção de 2'- <i>O</i> -trietilsilil-7- <i>O</i> -[3-(1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (50) .....	93
5.5.2 Obtenção de 2'- <i>O</i> -trietilsilil-7- <i>O</i> -[3-(1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (51) .....	95
5.5.3 Obtenção de 2'- <i>O</i> -trietilsilil-7- <i>O</i> -[3-(1-(2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-β-L-fucopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (52) .....	96
5.5.4 Obtenção de 2'- <i>O</i> -trietilsilil-7- <i>O</i> -[3-(1-(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-acetilamino-2-desoxi-β-D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (53) .....	97
5.6 Síntese dos derivados 7- <i>O</i> -[3-(1-(piranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel 22, 23 e 24.....	100
5.6.1 Obtenção de 7- <i>O</i> -[3-(1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (22) .....	100
5.6.2 Obtenção de 7- <i>O</i> -[3-(1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (23) .....	102
5.6.3 Obtenção de 7- <i>O</i> -[3-(1-(2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-β-L-fucopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (25) .....	103
6. CONCLUSÃO .....	104
7. PARTE EXPERIMENTAL .....	105
7.1 Procedimentos gerais .....	105

7.1.1 Faixa de fusão (F.F).....	105
7.1.2 Espectroscopia na região do infravermelho (IV) .....	105
7.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	105
7.1.4 Cromatografia em camada delgada de sílica (CCD).....	105
7.1.5 Cromatografia em coluna de sílica .....	106
7.1.6 Purificação de solventes .....	106
7.1.6.1 Diclorometano anidro.....	106
7.1.6.2 Piridina anidra .....	106
7.1.6.3 <i>N,N</i> -dimetilformamida (DMF) anidra.....	106
7.1.7 Soluções reveladoras .....	106
7.1.8 Reagentes .....	107
7.2 Procedimento de síntese .....	107
7.2.1 Obtenção de 1,2,3,4,-tetra- <i>O</i> -acetil- $\alpha$ -L-fucopiranosose (31).....	107
7.2.2 Obtenção de brometo de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil- $\alpha$ -L-fucopiranosila (34) .....	108
7.2.3 Obtenção de 2,3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-1-azido-1-didesoxi- $\beta$ -L-fucopiranosose (37) ...	108
7.2.4 Obtenção de cloreto de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-acetilamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosila (40).....	109
7.2.5 Obtenção de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-acetilamino-1-azido-1,2-didesoxi- $\beta$ -D-glicopiranosose (41) .....	110
7.2.6 Dados de caracterização do paclitaxel (1) (Adaptado BROSS-WALCH <i>et al.</i> , 2005) .....	111
7.2.7 Obtenção de 2'- <i>O</i> -(terc-butildimetilsilil)paclitaxel (42) (Adaptado ISHIDA <i>et al.</i> , 2013) .....	115
7.2.8 Obtenção de 2'- <i>O</i> -terc-butildimetilsilil-7- <i>O</i> -pent-4-inoilpaclitaxel (44) (Adaptado ISHIDA <i>et al.</i> , 2013).....	116
7.2.9 Obtenção de 2'- <i>O</i> -triethylsililpaclitaxel (17) (Adaptado de DUCHI <i>et al.</i> , 2014) .....	118
7.2.10 Obtenção de 2'- <i>O</i> -triethylsilil-7- <i>O</i> -pent-4-inoilpaclitaxel (45) (Adaptado ISHIDA <i>et al.</i> , 2013).....	122
7.2.11 Obtenção de ácido 3-[1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (46) (Adaptado de MANGUNURU <i>et al.</i> , 2015).....	126
7.2.12 Obtenção de ácido 3-[1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (47).....	129
7.2.13 Obtenção de ácido 3-[1-(2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -L-fucopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (49).....	132
7.2.14 Obtenção de ácido 3-[1-(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-acetilamino-2-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (48).....	134

7.2.15 Obtenção de 2'- <i>O</i> -triethylsilyl-7- <i>O</i> -[3-(1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glicopyranosyl)-1,2,3-triazol-4-yl)propanoate]paclitaxel (50) .....	137
7.2.16 Obtenção de 2'- <i>O</i> -triethylsilyl-7- <i>O</i> -[3-(1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-galactopyranosyl)-1,2,3-triazol-4-yl)propanoate]paclitaxel (51) .....	143
7.2.17 Obtenção de 2'- <i>O</i> -triethylsilyl-7- <i>O</i> -[3-(1-(2,3,4-tri- <i>O</i> -acetyl-β-L-fucopyranosyl)-1,2,3-triazol-4-yl)propanoate]paclitaxel (52) .....	149
7.2.18 Obtenção de 2'- <i>O</i> -triethylsilyl-7- <i>O</i> -[3-(1-(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2-acetylamino-2-desoxy-β-D-glicopyranosyl)-1,2,3-triazol-4-yl)propanoate]paclitaxel (53) .....	154
7.2.19 Obtenção de 7- <i>O</i> -[3-(1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glicopyranosyl)-1,2,3-triazol-4-yl)propanoate]paclitaxel (22) .....	156
7.2.20 Obtenção de 7- <i>O</i> -[3-(1-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-galactopyranosyl)-1,2,3-triazol-4-yl)propanoate]paclitaxel (23) .....	161
7.2.21 Obtenção 7- <i>O</i> -[3-(1-(2,3,4-tri- <i>O</i> -acetyl-β-L-fucopyranosyl)-1,2,3-triazol-4-yl)propanoate]paclitaxel (25) .....	167
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	172
<b>APÊNDICE A</b> .....	181

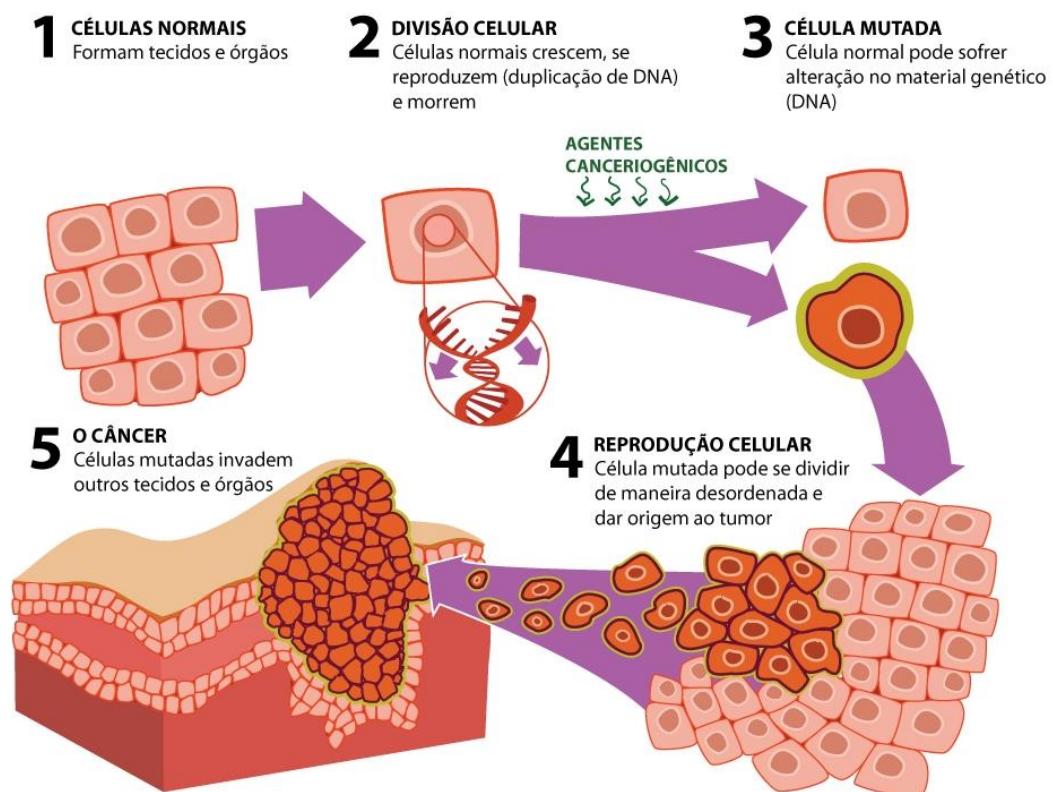
## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Câncer, aspectos moleculares, clínicos e epidemiológicos

#### 1.1.1 Visão geral

O crescimento celular desregulado resultam em neoplasias, como mostrado na **Figura 1**, devido ao não funcionamento dos mecanismos de controle do ciclo celular. As neoplasias podem ser benignas ou malignas, sendo que as neoplasias malignas possuem a capacidade de invadir outros tecidos pelo processo de metástase, sendo designadas por cancro (BRAUNWALD *et al.*, 2002; PATRICK, 2005).

**Figura 1.1 - Processo de evolução tumoral**



Fonte: Revista nova escola, 2015.

O processo de carcinogênese pode ser iniciado por um agente carcinogênico externo químico, físico ou biológico, como por exemplo o fumo do tabaco. Os proto-oncogenes, que codificam proteínas que regulam o crescimento normal e a divisão celular, quando sofrerem mutações,

tornam-se carcinogênicos, sendo classificados como oncogenes (CAMPBELL; REECE, 2002; PATRICK, 2005;).

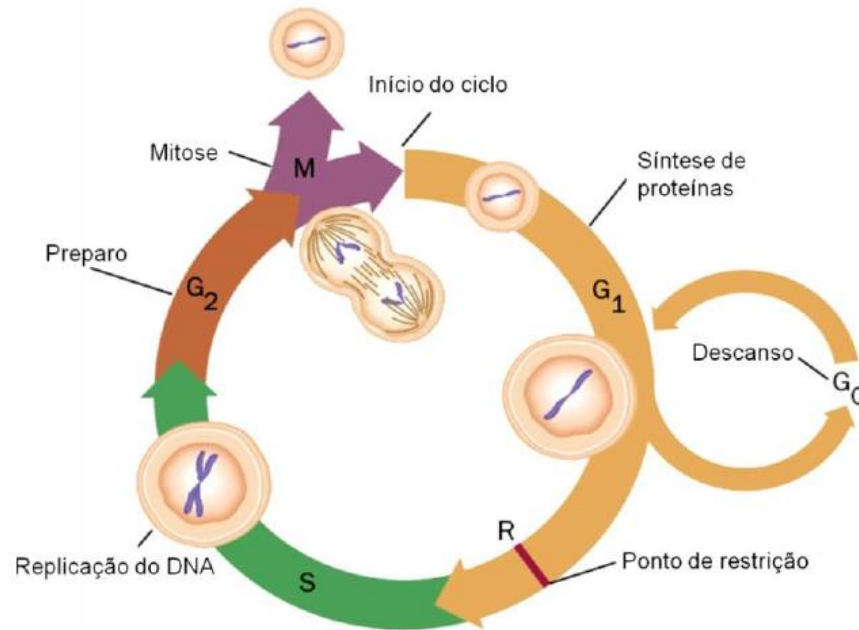
No processo de carcinogênese, as alterações genéticas consideradas mais comuns são a ativação de proto-oncogenes e a inativação de genes supressores tumorais. Sendo estes responsáveis por codificarem proteínas como a p53, envolvidas em processos de reparação e de apoptose (BRAUNWALD *et al.*, 2002; CAMPBELL; REECE, 2002; PATRICK, 2005). Alguns indivíduos têm predisposição genética para o desenvolvimento de neoplasias, dado que alguns genes mutados são passados de geração em geração (PATRICK, 2005).

### 1.1.2 O ciclo celular

O ciclo celular (**Figura 2**) é o regulador da divisão celular, apresentando as seguintes fases:

- ❖ Interfase G1: Preparação para a duplicação do ácido desoxirribonucleico (*deoxyribonucleic acid – DNA*);
- ❖ Interfase G0: Estado quiescente no qual as células adultas maduras podem ficar por tempo indeterminado;
- ❖ Ponto de restrição: Ponto onde é conferido danos ao material genético, efetuado como por exemplo pelas *CDK's*, para que a célula continue para a próxima etapa;
- ❖ Interfase S: Síntese do *DNA*, havendo a replicação do material genético;
- ❖ Interfase G2: Preparação para a mitose, onde há a detecção de erros e consequente correção após a replicação do *DNA*;
- ❖ Fase M: A mitose propriamente dita (divisão celular) (BRAUNWALD *et al.*, 2002; PINTO, 2007).

**Figura 1.2 - As fases do ciclo celular**



Fonte: Adaptado WEINBERG, 1996.

As cinases dependentes de ciclinas (*cyclin-dependent kinase* – *CDK*), pertencentes à família das serina-treonina cinases, bem como as ciclinas, são responsáveis pela regulação das transições entre as fases do ciclo celular, sendo a transição G<sub>1</sub>-S a mais relevante. Esta etapa de transição é também regulada por outra proteína, a do retinoblastoma (pRB) (BRAUNWALD *et al.*, 2002; PINTO, 2007; PATRICK, 2009).

Existem ainda as proteínas inibidoras do ciclo celular, que são ativadas no caso de lesão ao *DNA*. Entre estas se destacam as proteínas p15 e p16, que bloqueiam da atividade das *CDK*, a proteína p21 e a sua reguladora p53. Estas proteínas são importantes, especialmente a p53, e o seu não funcionamento diante a uma lesão ao *DNA* ou ativação de oncogenes leva à inibição da apoptose (BRAUNWALD *et al.*, 2002; PINTO, 2007; PATRICK, 2009).

### 1.1.3 Quimioterapia

Uma das principais formas de controlar a evolução das neoplasias é a quimioterapia. Para obter a regressão da massa tumoral, a estratégia mais usada envolve uma terapia múltipla ou combinada, na qual se combinam vários fármacos antitumorais com mecanismos de ação distintos. Porém, a utilização de fármacos antitumorais está associada a diversos efeitos colaterais como, mielossupressão, náuseas, vômitos, alopecia, esterilidade, entre outros, tornando imprescindível o desenvolvimento de fármacos antitumorais mais seletivos, menos tóxicos para células saudáveis, com largo espectro de ação e, de preferência, que sejam capazes de atuar em diversas etapas do ciclo celular (BRAUNWALD *et al.*, 2002; PATRICK, 2005).

Alvos muito importantes no desenvolvimento de fármacos antitumorais são os ácidos nucleicos. Muitos destes fármacos disponíveis interferem de forma direta ou indireta com DNA, tendo mecanismos de ação distintos (RAUF *et al.*, 2005). Os antitumorais amplamente utilizados atualmente estão mostrados na **Tabela 1**.

**Tabela 1.1 - Fármacos antitumorais de ação direta e indireta ao DNA**

<b>Ação direta</b>	<b>Agentes intercalantes</b>	<b>Agentes alquilantes</b>	<b>Cisores de cadeia</b>	<b>Terapia antisense</b>
<b>Fármacos</b>	Dactinomicina Doxorrubicina	Melfalano Lomustina Bussulfano Cisplatina	Caliqueamicina Bleomicina	<i>Oblimersen</i>
<b>Ação indireta</b>	<b>Antimetabolitos</b>	<b>Antimitóticos</b>	<b>Agentes hormonais</b>	
<b>Fármacos</b>	Tetrahydrofolato Metotrexato 5-Fluorouracila 6-Mercaptopurina	Vincristina Vimblastina Paclitaxel Docetaxel	Tamoxifeno Flutamida	

Fonte: Adaptado de BRAUNWALD *et al.*, 2002; PATRICK, 2005

### 1.1.4 Epidemiologia

O número de novos casos de câncer é crescente a cada ano. No caso de 2016/2017, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) é a ocorrência de aproximadamente 600 mil novos casos de câncer no Brasil, para cada um desses anos. Segundo o Capítulo II da décima edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 10), no ano de 2013, de acordo com as informações de mortalidade, as neoplasias (tumores) foram a segunda causa de óbito na população, o que representou mais de 16,3% do total de óbitos ocorridos em todo o país (INCA, 2017). Dentre os diversos tipos de neoplasias existentes, as que apresentam a maior incidência na população brasileira é o câncer de próstata e o câncer de mama, para indivíduos do sexo masculino e feminino respectivamente, como mostrado na **Figura 1.3** (INCA, 2017).

**Figura 1.3 - Taxas (%) de incidência das localizações primárias, exceto pele não melanoma, por sexo, estimadas para 2016 no Brasil**

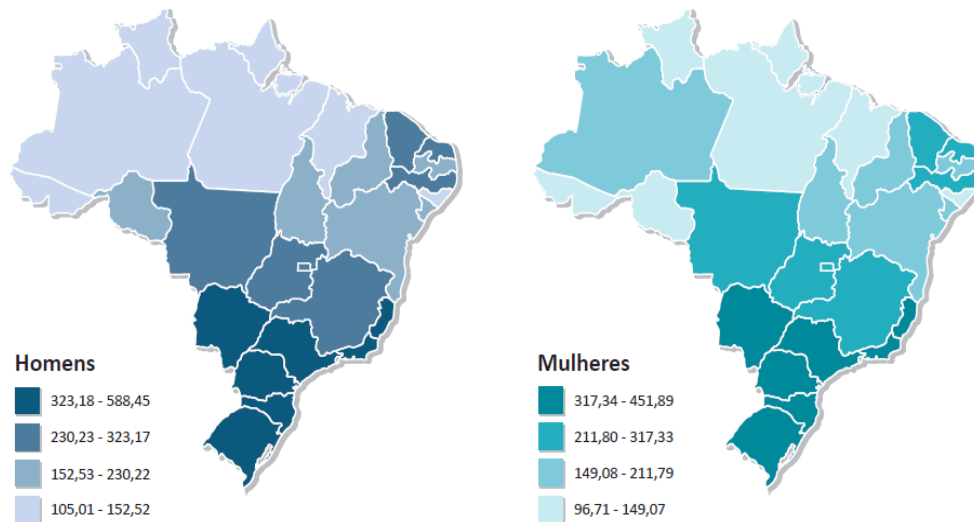
	Homens	Mulheres
Próstata	61,82	Mama feminina 56,20
Traqueia, brônquios e pulmões	17,49	Cólon e reto 17,10
Cólon e reto	16,84	Colo do útero 15,85
Estômago	13,04	Traqueia, brônquios e pulmões 10,54
Cavidade oral	11,27	Estômago 7,37
Esôfago	8,04	Corpo do útero 6,74
Bexiga	7,26	Ovário 5,95
Laringe	6,43	Glândula tireoide 5,70
Leucemias	5,63	Linfoma não Hodgkin 4,88
Sistema Nervoso Central	5,50	Sistema Nervoso Central 4,68
Linfoma não Hodgkin	5,27	Leucemias 4,38
Pele melanoma	3,03	Cavidade oral 4,21
Linfoma de Hodgkin	1,46	Esôfago 2,76
Glândula tireoide	1,08	Pele melanoma 2,59
		Bexiga 2,39
		Laringe 0,94
		Linfoma de Hodgkin 0,93

Fonte: INCA, 2017.

Segundo a Unidade da Federação, para todas as neoplasias, a representação espacial das taxas brutas de incidência de neoplasias por 100 mil homens e mulheres estimadas para o ano de 2016 é mostrada na **Figura 1.4** (INCA, 2017).



**Figura 1.4 - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens e 100 mil mulheres estimadas para o ano 2016**

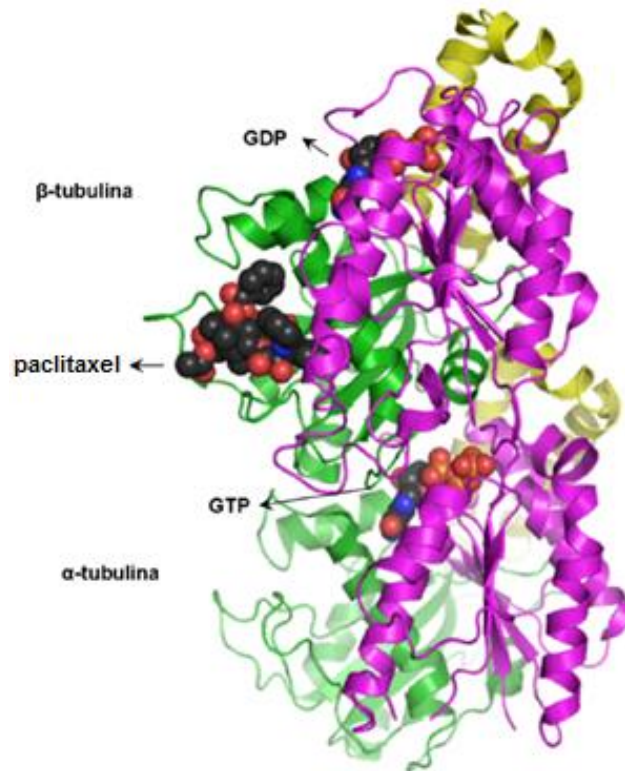


Fonte: INCA, 2017.

## 1.2 Tubulina como alvo molecular

Os microtúbulos são componentes estruturais celulares, sendo polímeros dinâmicos de tubulina, envolvidos em vários processos vitais, como o processo de mitose, citocinese e transporte vesicular, além da comunicação intracelular. Os  $\alpha,\beta$ -heterodímeros de tubulina são as unidades estruturais dos microtúbulos. O trifosfato de guanossina se liga a ambas as subunidades,  $\alpha$  e  $\beta$  (**Figura 1.5**). A subunidade  $\beta$ , que possui atividade GTPásica, também se liga ao difosfato de guanossina quando GTP é hidrolisado, ao ocorrer a adição de mais uma subunidade heterodimérica ao protofilamento em formação. Os heterodímeros se empacotam paralelamente em filamentos cilíndricos ocios para formar então os microtúbulos. Em geral, os microtúbulos são formados por 13 protofilamentos de dímeros de  $\alpha,\beta$ -tubulina (**Figura 1.6**) (LI *et al.*, 2002; HOWARD; HYMAN, 2009).

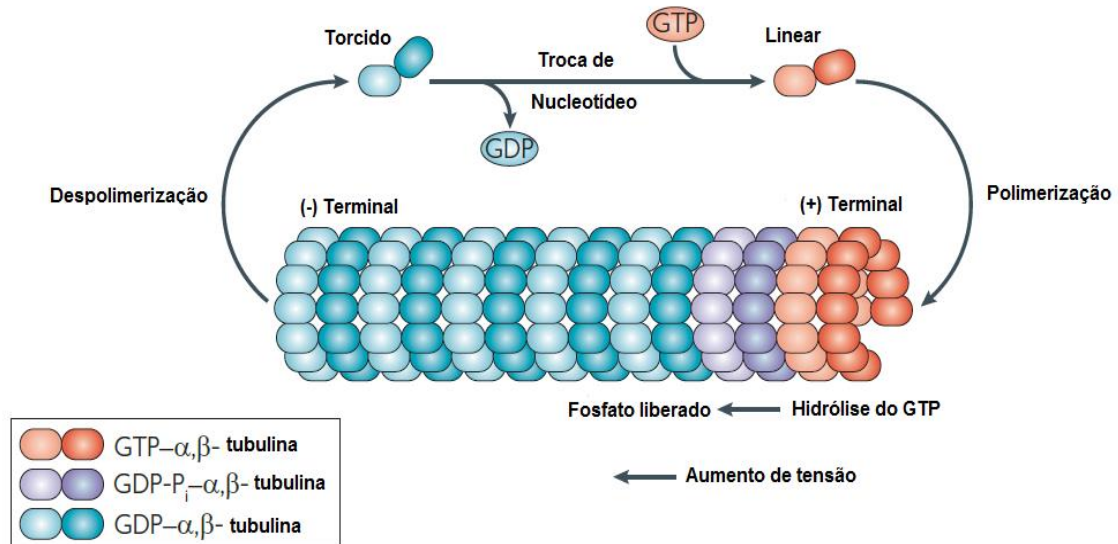
**Figura 1.5** - Estrutura do dímero de  $\alpha,\beta$ -tubulina (código PDB: 1JFF). Domínios de ligação a nucleotídeos (rosa), de interação com ligantes (verde), e de ligação a proteínas associadas (amarelo). E o paclitaxel ligado na cavidade da alça M no monômero de  $\beta$ -tubulina



Fonte: Adaptado LOWE *et al.* 2001.

A dinâmica dos microtúbulos é definida por fases de polimerização e despolimerização, que podem ser reguladas. A uma das extremidades dessas estruturas, na porção terminal (+), podem ser adicionadas subunidades diméricas, no monômero de  $\beta$ -tubulina, e na extremidade oposta, na porção terminal (-), porção de despolimerização, no monômero de  $\alpha$ -tubulina. Ocorrendo a perda de subunidades quando a estrutura não está estável, como mostrado na **Figura 1.6**. Enquanto os dímeros de  $\alpha,\beta$ -tubulina ligados ao GDP são curvados, desfavorecendo a formação do protofilamento, os dímeros ligados a GTP são lineares, favorecendo o crescimento do polímero. A supressão da dinâmica dos microtúbulos perturba a formação do eixo mitótico, interrompendo o ciclo celular na transição metáfase-anáfase, desencadeando a apoptose (JORDAN *et al.*, 1996; KESKIN *et al.*, 2002; KERSSEMAKERS *et al.*, 2006; BERGSTRALH; TING, 2006; HOWARD; HYMAN, 2009).

**Figura 1.6 - Dinâmica de polimerização/despolimerização dos dímeros de  $\alpha\beta$ -tubulina. Na presença de GTP a polimerização é favorecida e na presença de GDP o processo inverso é mais favorável**

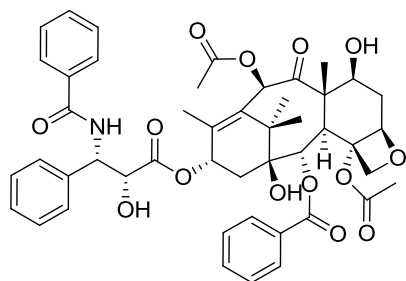


Fonte: Adaptado HOWARD; HYMAN, 2009.

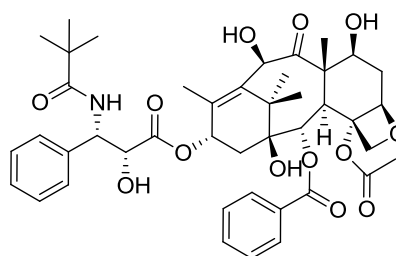
### 1.3 Fármacos antimitóticos

Até o momento, a maior parte das substâncias identificadas com propriedades antimitóticas interage com os componentes dos microtúbulos, particularmente com a proteína heterodimérica  $\alpha,\beta$ -tubulina, interferindo na formação do fuso mitótico durante as etapas de divisão celular. Sendo a tubulina ainda considerada a única proteína associada à formação do fuso mitótico. Sendo este o alvo macromolecular de agentes terapêuticos aprovados para o tratamento de diversos tipos de neoplasias, como o paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®), vimblastina (Velbe®) e a vincristina (Oncovin®), cujas estruturas químicas são mostradas na **Figura 1.7** (JORDAN *et al.*, 1998; LAZO *et al.*, 2001; ISLAM; ISKANDER, 2004; FRENSE, 2007).

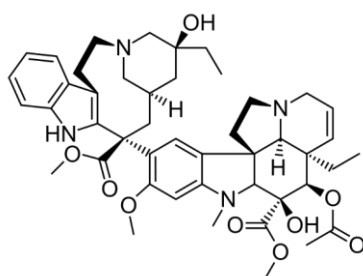
**Figura 1.7 - Estrutura de fármacos antitumorais usados no tratamento das neoplasias que atuam na polimerização / despolimerização de tubulina**



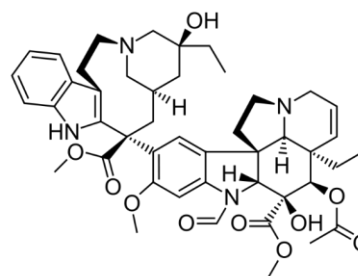
**Paclitaxel (1)**



**Docetaxel (2)**



**Vinblastina (3)**



**Vincristina (4)**

O paclitaxel e o docetaxel são os compostos mais estudados da classe dos taxanos (OJIMA *et al.*, 2008). Embora estejam entre os agentes quimioterápicos mais eficazes, os taxanos são suscetíveis a vários mecanismos de resistência, incluindo a redução da afinidade pela  $\beta$ -tubulina em sua estrutura, a expressão aumentada de subtipos dos monômeros de  $\beta$ -tubulina para os quais a afinidade desses compostos é menor e a sua expulsão do meio intracelular pela glicoproteína-P (ALLER *et al.*, 2009).

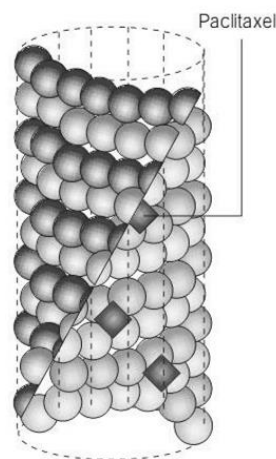
Outro limitante é a baixa solubilidade destes compostos, o que resulta em uma formulação farmacêutica administrada na forma injetável utilizando tensoativos. Além disso, essas formulações estão relacionadas a efeitos adversos graves como, neutropenia, neurotoxicidade e cardiopatias. Todos esses problemas têm estimulado as pesquisas por novos fármacos que atuem por mecanismos similares, mas com propriedades terapêuticas mais apropriadas, sejam estes análogos do paclitaxel ou originados a partir de uma nova diversidade química (TER HAAR *et al.*, 1996; JORDAN *et al.*, 1998; KESKIN *et al.*, 2002; MYLES, 2003; ORR *et al.*,

2003; VERDIER-PINARD *et al.*, 2005; XIA *et al.*, 2006; JUNG *et al.*, 2007; WIESEN *et al.*, 2007).

#### 1.4 Paclitaxel, um breve histórico

Os taxanos, como o paclitaxel e derivados estão entre os principais fármacos representantes da classe dos estabilizadores de microtúbulos, que atuam pelo mecanismo de estabilizarem microtúbulos e inibirem a despolimerização dos mesmos, causando a apoptose (BRANDÃO *et al.*, 2010). Estes compostos se ligam fracamente às tubulinas livres, mas com bastante afinidade às que já fazem parte do microtúbulo, nas  $\beta$ -unidades da superfície interna, como mostrado na **Figura 1.8** (JORDAN; WILSON, 2004). O primeiro representante dessa classe a receber a aprovação do FDA foi o paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) **1** em 1992, seguido de seu derivado semissintético docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>) **2** em 1996 (**Figura 1.7**) (ALTMANN; GERTSCH, 2007). O paclitaxel é um diterpeno complexo da família dos taxanos que foi extraído em 1962, a partir de extratos de casca da árvore conhecida como yem, *Taxus brevifolia* Nutt. (Taxaceae) (ZASK *et al.*, 2005).

**Figura 1.8 - Local de ligação do Paclitaxel ao microtúbulo**



Fonte: adaptado de JORDAN; WILSON, 2004.

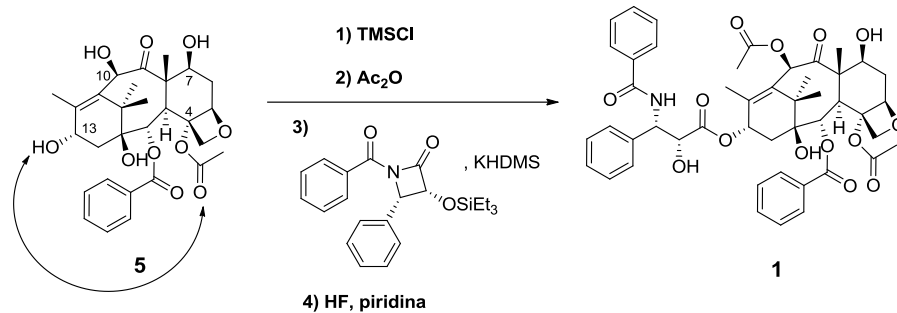
As propriedades estabilizadoras de microtúbulos do paclitaxel foram descobertas em 1979 por pesquisadores do *Albert Einstein Medical College*, tendo o paclitaxel apresentado um

mecanismo de ação nunca observado para nenhuma outra substância (DE SOUZA, 2004).

Uma vez que esta substância teria de ser extraída de espécies que levam décadas para crescer, e é produzida em quantidades muito baixas por estas espécies (0,01-0,03%), a introdução do taxol na terapêutica teve que esperar pelo desenvolvimento da síntese química. Tal fato justifica o longo período de tempo entre a descoberta do paclitaxel e seu lançamento no mercado como um medicamento. Para ilustrar, em torno de 4 mil árvores foram sacrificadas para fornecer uma quantidade de 360 g de paclitaxel na realização dos testes clínicos e, na década de 90, 38 mil árvores foram utilizadas para fornecer 25 kg de paclitaxel para tratar cerca de 12 mil pacientes (BRANDÃO *et. al.*, 2010). De fato, é impossível manter essa fonte natural de obtenção. Isso só foi possível devido à possibilidade da via semissintética (MANN, 2002).

O problema relacionado à obtenção do paclitaxel foi contornado quando Potier e colaboradores identificaram a presença em grande quantidade da 10-desacetilbaccatina III **5**, conhecida como 10-DAB, nas folhas de outra espécie do gênero, popularmente chamada de yem europeia, *Taxus baccata*. Tal molécula pode ser convertida em paclitaxel como mostrado na **Figura 1.9**, e em seu análogo mais potente, o docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>) (VIEGAS *et al.*, 2006). A utilização do cloreto de trimetilsilila (TMSCI) permite a proteção seletiva da posição C-7 da 10-DAB, seguida da acetilação da hidroxila na posição C-10, utilizando anidrido acético. A introdução da cadeia lateral em C-13 é feita por utilização da  $\beta$ -lactama-*N*-benzoilada em presença da base hexametildissililamideto de potássio (KHMDs) (DE SOUZA, 2004). A hidroxila na posição 13 é praticamente inerte frente aos métodos de esterificação clássicos, devido a conformação côncava do esqueleto taxano, além da ligação de hidrogênio intramolecular desta hidroxila com a carbonila do acetato em C-4 (**Figura 1.9**) (CORRÊA, 1995). Após a desproteção dos grupos silila utilizando fluoreto de hidrogênio em piridina, obtêm-se o paclitaxel (DE SOUZA, 2004).

**Figura 1.9 - Semissíntese do paclitaxel a partir da 10-desacetilbacatina III**



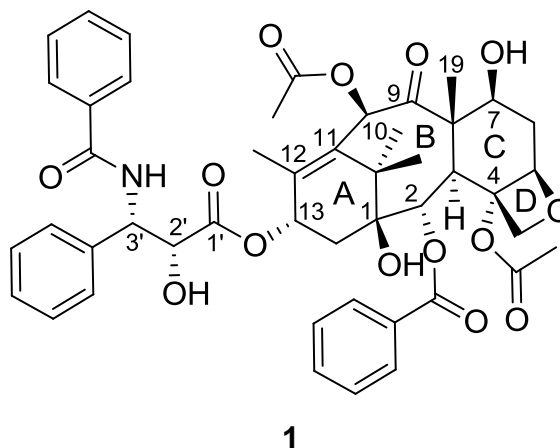
Fonte: Adaptado de DE SOUZA, 2004.

### 1.5 Paclitaxel, relação estrutura atividade (REA)

Para compreensão da base molecular da sua ação bem como no planejamento de novos análogos de paclitaxel, com propriedades melhoradas, estudos sobre a relação estrutura-atividade do mesmo são de extrema importância (FANG; LIANG, 2005). O paclitaxel é um produto natural de estrutura bastante complexa, como mostrado na **Figura 1.10**, constituído por um núcleo diterpênico rígido de quatro anéis, A, B, C e D (bacatina III), e por quatro cadeias laterais flexíveis, posicionadas nos carbonos 2, 4, 10 e 13 (KINGSTON *et al.*, 2005).

Horwitz e seus colaboradores demonstraram que, a cadeia lateral presente em C-13 no paclitaxel é fundamental para a sua atividade. Segundo Horwitz *et al.*, o benzoato em C-2 e a cadeia lateral no C-13 funcionam como âncoras na interação entre o núcleo taxano e a  $\beta$ -tubulina (HORWITZ *et al.*, 2000). Também, o anel oxetano, anel D na **Figura 1.10**, se encontra envolvido na interação da estrutura do paclitaxel com a proteína  $\beta$ -tubulina (EXPÓSITO *et al.*, 2009).

**Figura 1.10** - Estrutura química do paclitaxel com a respectiva identificação dos anéis e com numeração parcial



### 1.5.1 Estrutura atividade das posições do paclitaxel

#### 1.5.1.1 Anéis A, B e C (posições 7, 9, 10 e dupla em C11-C12)

Modificações realizadas nas posições dos anéis A, B e C da estrutura **1** não resultam em grandes alterações na atividade biológica da molécula. A derivatização do grupo hidroxila na posição 7 (anel C) ou a alteração da sua estereoquímica praticamente não interfere a ação antitumoral do fármaco. Quanto ao grupo ceto que se encontra na posição 9 (anel B), a sua redução pode resultar um ligeiro aumento de atividade (SRIVASTAVA *et al.*, 2005).

Remoção do grupo acetato localizado na posição 10 (anel B) do paclitaxel implica em uma queda na atividade. Contudo, alguns análogos que apresentam o grupo hidroxila na posição 10 tem uma atividade superior à do paclitaxel (SRIVASTAVA *et al.*, 2005). A ligação dupla em C11-C12 (anel A) é muito pouco reativa, o que dificultou a realização de modificações a este nível. Mesmo assim, foram sintetizados alguns epóxidos que se revelaram mais ativos do que o paclitaxel nos ensaios de ligação à tubulina, mas menos citotóxica frente a algumas linhagens de células tumorais (caso das células de melanoma B16) (KINGSTON, 2001)

#### 1.5.1.2 Anéis A, B e C (posições 1, 2 e 4)

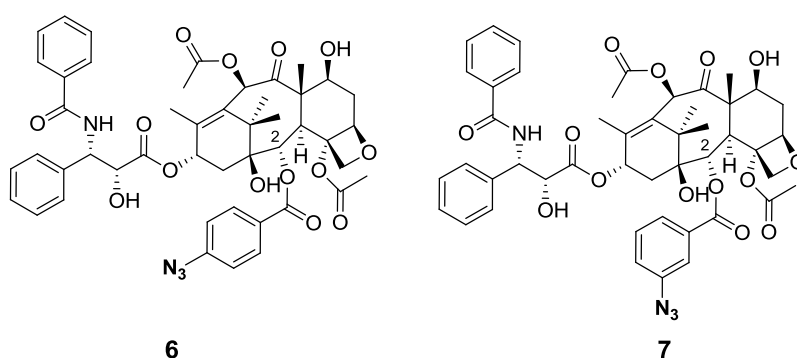
Nessas posições não são permitidas modificações, uma vez que esta área da molécula desempenha um papel importante na ligação ao alvo molecular (SRIVASTAVA *et al.*, 2005).



A presença dos grupos pertencentes a esta região na estrutura do paclitaxel, o grupo hidroxila em C-1 (anel A), o grupo benzoato em C-2 (anel B) e o grupo acetato em C-4 (anel C), revelaram ser cruciais na atividade citotóxica (SRIVASTAVA *et al.*, 2005). Desta forma, tanto a remoção do grupo hidroxila na posição 1 como do grupo acetato na posição 4, resultam em uma crescente perda de atividade. A integridade do grupo benzoato em C-2 é determinante na atividade do paclitaxel, o que foi confirmado tanto pelos ensaios de polimerização da tubulina como pelos ensaios de citotoxicidade (EXPÓSITO *et al.*, 2009).

Substituintes no grupo benzoato na posição 2 resultam em alterações consideráveis na citotoxicidade do paclitaxel. Deste modo, análogos do paclitaxel que possuam grupos substituintes relativamente volumosos, como o azido ( $N_3$ ), ciano (CN) ou metoxila ( $OCH_3$ ) na posição *para*, levam a uma diminuição significativa de atividade, como por exemplo o derivado azido **6**, cuja estrutura química é mostrada na **Figura 1.11**. Contudo, se os mesmos forem inseridos na posição *meta*, há um aumento de atividade, em comparação com o paclitaxel (HORWITZ *et al.*, 2000). Um exemplo de um análogo contendo substituinte na posição *meta*, que se provou ter atividade seis vezes maior que o paclitaxel, foi o 2-*m*-azido paclitaxel **7**, cujo estrutura é mostrada na **Figura 1.11** (HORWITZ *et al.*, 2000).

**Figura 1.11** - Estrutura de um análogo do paclitaxel com um substituinte *p*-azido **6** e com um substituinte *m*-azido **7** no anel benzoato de C-2



Fonte: Adaptado de KINGSTON 2007.

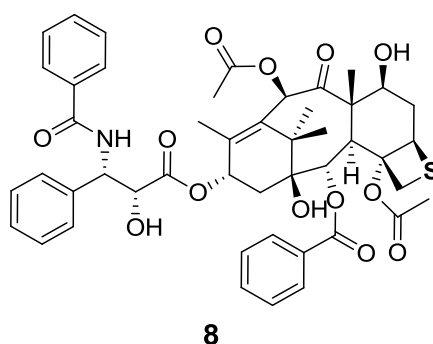
### 1.5.1.3 Anel oxetano

A formação do anel oxetano (anel D) é indispensável para a ação antitumoral do paclitaxel. Duas hipóteses foram propostas para explicar a sua importância na interação com os microtúbulos:

- ❖ A rigidez imposta na estrutura do anel C e a indução de uma conformação favorável da cadeia lateral em C-13 e dos grupos benzoato de C-2 e acetato de C-4.
- ❖ Acredita-se que o átomo de oxigênio presente no anel esteja diretamente envolvido na interação com os microtúbulos, estabelecendo ligação de hidrogênio ou interação dipolo-dipolo (MERCKLÉ *et al.*, 2001).

Comprovando a importância do anel oxetano para a atividade do paclitaxel, análogos com o anel aberto e remoção do mesmo, bem como análogos com modificações no átomo de oxigênio do anel foram preparados e avaliados na sua capacidade de ligação à tubulina e na ação citotóxica. Modificações na estrutura do anel oxetano como a substituição do átomo do oxigênio pelo enxofre **8**, como mostrado na **Figura 1.12**, implicam na diminuição de atividade. (KINGSTON, 2008).

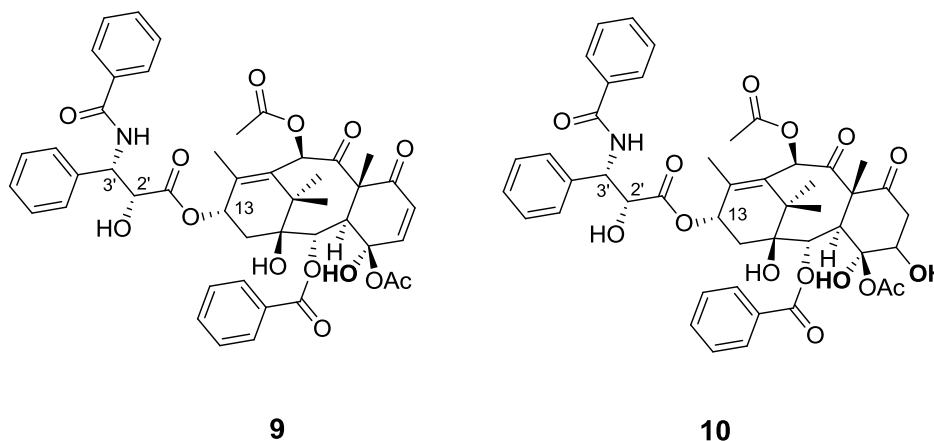
**Figura 1.12** - Análogo tietano do paclitaxel



Fonte: Adaptado de KINGSTON, 2008.

Estudos realizados por Kingston e Chen mostraram que os análogos com abertura do anel oxetano **10** levavam à perda da citotoxicidade em relação ao paclitaxel, bem como o derivado com remoção do anel oxetano **9** (**Figura 1.13**) (ZHANG; DEMAIN, 2005).

**Figura 1.13** - Análogos do paclitaxel obtidos por modificação no anel oxetano



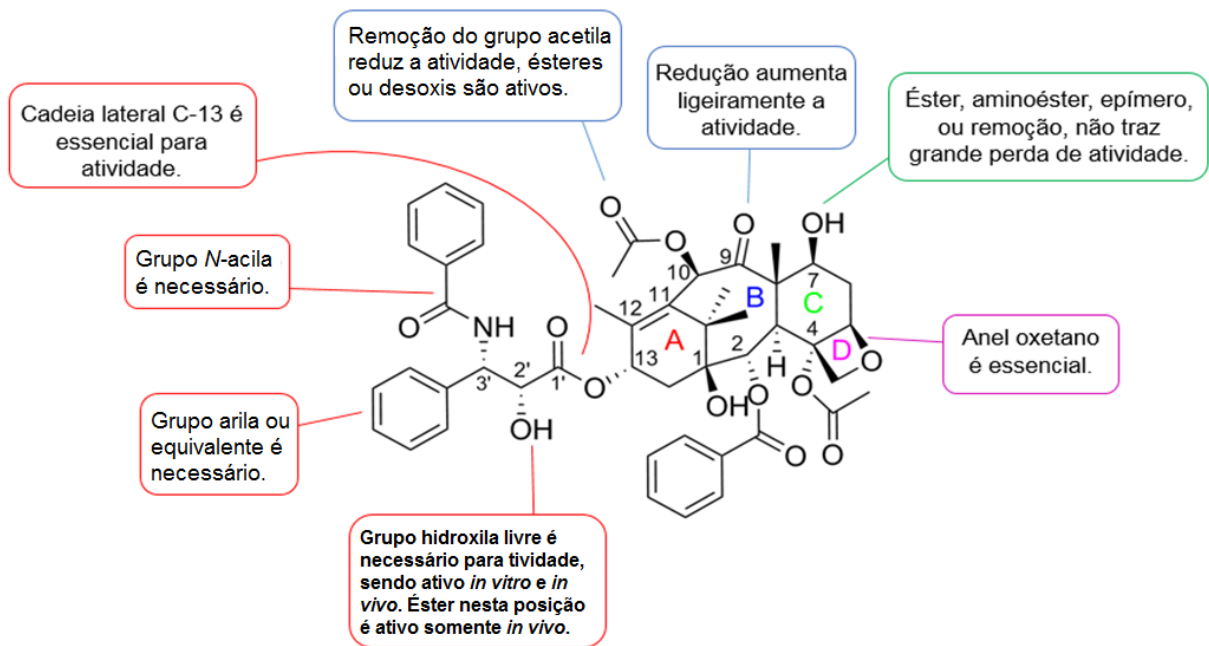
Fonte: adaptado de ZHANG; DEMAIN, 2005.

#### 1.5.1.4 Cadeia lateral C-13

A presença da cadeia lateral na posição C13 é de extrema importância para que se tenha atividade antitumoral. Na cadeia lateral, o grupo hidroxila localizado em C-2' é fundamental para que o fármaco exerça a sua ação. Quando a hidroxila está funcionalizada com outro grupo, a atividade do fármaco é diminuída. No entanto, se o grupo protetor for instável, a molécula apresentará uma atividade *in vivo* semelhante ao paclitaxel desprotegido. Esta atividade *in vivo* é justificada pelo processo de hidrólise, por exemplo de um éster, que se encontrava ligado ao paclitaxel nesta posição. No entanto, *in vitro*, tal derivado não revela qualquer tipo de atividade. Alterações deste tipo na molécula revelam-se importantes na síntese de pró-fármacos, sendo vantajoso em relação ao paclitaxel, apresentando na maioria das vezes maior solubilidade em água (SRIVASTAVA *et al.*, 2005). Outro grupo que se revelou essencial na atividade do paclitaxel foi o grupo arila presente em C-3' da cadeia lateral, que melhora a atividade do paclitaxel. Alguns estudos revelaram que a substituição do grupo arila por um grupo metila reduz a atividade em torno de dezenove vezes

(SRIVASTAVA *et al.*, 2005). Na **Figura 1.14** é mostrado um resumo dos aspectos mais importantes à relação estrutura-atividade do paclitaxel.

**Figura 1.14 - Resumo da relação estrutura atividade (REA) do paclitaxel**



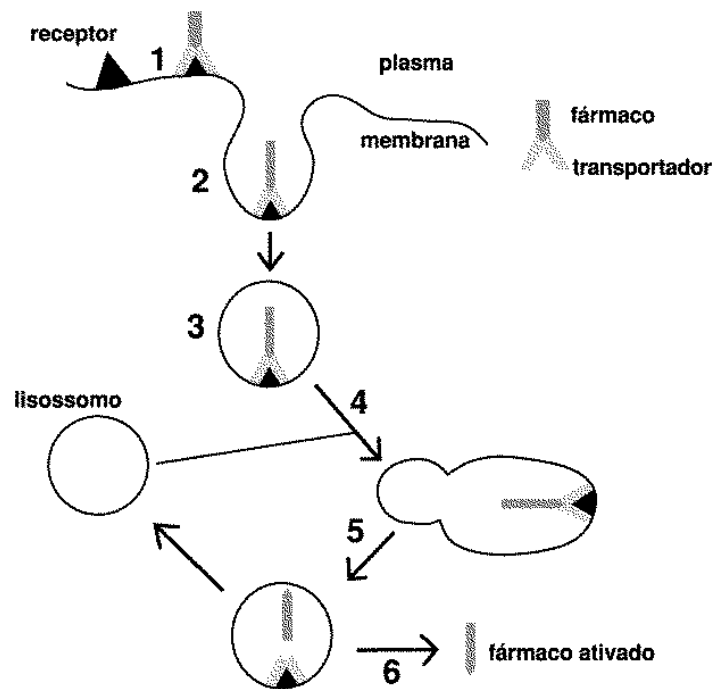
Fonte: adaptado de SRIVASTAVA *et al.*, 2005.

## 1.6 Direcionamento de fármacos antitumorais acoplados a carboidratos

### 1.6.1 Fármacos dirigidos

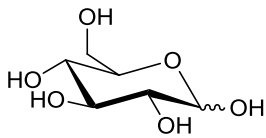
O objetivo principal do fármaco dirigido é minimizar as reações adversas provocadas pela ação do fármaco em outros alvos (TROUET *et al.*, 1984; KOROLKOVAS, 1988) diminuindo, desta forma, a toxicidade. Os transportadores utilizados nesta forma latente são capazes de transportar os fármacos seletivamente do local de administração até o sítio de ação (receptores específicos) (TROUET *et al.*, 1984). Os transportadores mais interessantes utilizados nesta forma latente são aqueles que interagem especificamente com os sítios presentes na superfície das células-alvo. Os fármacos podem ser ativados após a endocitose do conjugado fármaco-transportador pela célula alvo mediante ação de hidrolases ácidas, presentes no compartimento lisossômico intracelular (**Figura 1.15**) (TROUET *et al.*, 1982).

**Figura 1.15** - Mecanismo de endocitose e ativação do conjugado fármaco-transportador



Fonte: Adaptado de TROUET *et al.*, 1982.

### 1.6.2 D-Glicose como grupo direcionador

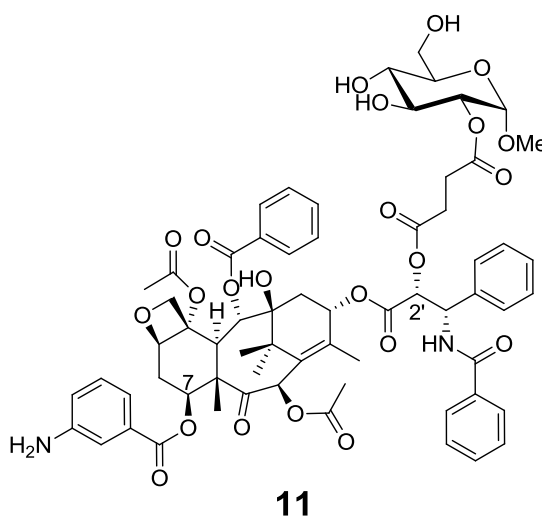


Há quase um século, o cientista alemão Otto Warburg observou que os tecidos carcinogênicos consomem grandes quantidades de glicose, quando comparados aos tecidos não carcinogênicos, e possuem altas taxas de glicólise aeróbica (WARBURG *et al.* 1927; WARBURG, 1956). Atualmente, esse fenômeno é conhecido como o efeito de Warburg, e é reconhecido como uma das características do câncer (HANAHAN, WEINBERG, 2011). As enzimas glicolíticas, bem como o transportador de glicose independente da insulina GLUT-1, estão amplamente expressos em cânceres humanos (ALTENBERG, GREULICH, 2004; MEDINA, OWEN, 2002), e altos níveis de expressão dessas proteínas em amostras de biópsia de tumor correlacionam-se com um mau prognóstico do câncer, tornando-os atraentes alvos terapêuticos (OHBA *et al.*, 2010; KUNKEL *et al.*, 2007; KOUKOURAKIS *et al.*, 2011; GONG *et al.*, 2012). Um exemplo de um derivado do

paclitaxel conjugado à D-glicose **11** encontrado na literatura, apresentando direcionamento para células MCF-7 além de melhorias na solubilidade aquosa é mostrado na **Figura 1.16**.

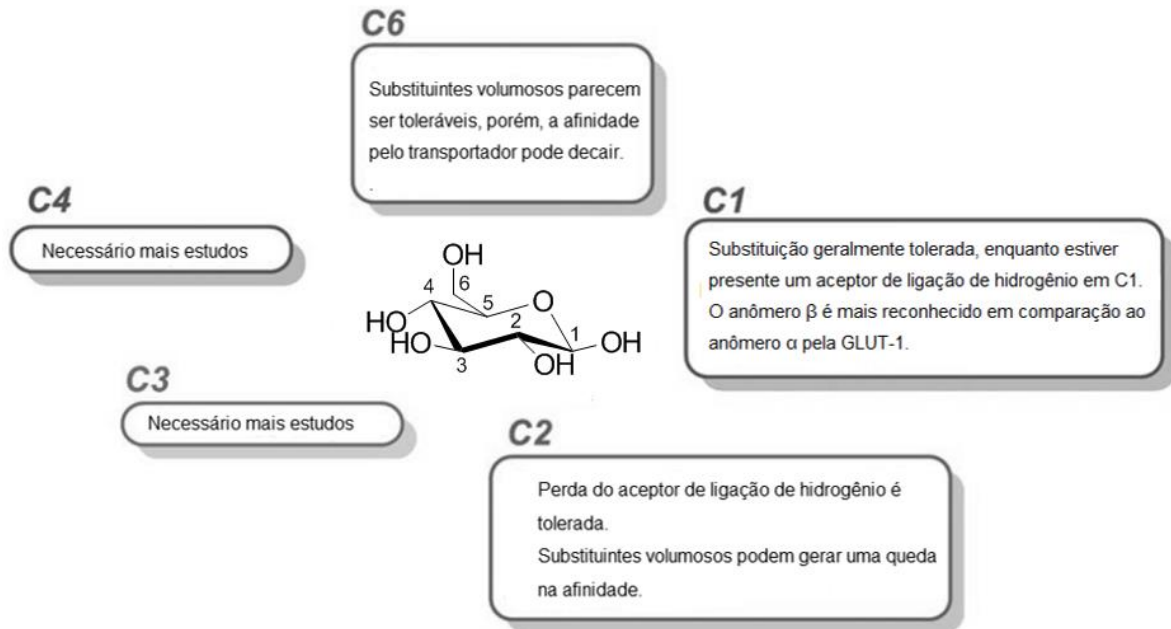
A capacidade dos análogos de D-glicose de serem substratos para a GLUT-1 foi investigada e um resumo destas descobertas é apresentado na **Figura 1.17**. Estudos de modelagem cinética e computacional, usando análogos de glicose, sugerem que os grupos hidroxilas nas posições 1 e 3, e o oxigênio 5 do anel piranosídico da D-glicose estão envolvidos na estabilização de interações via ligações de hidrogênio com resíduos de aminoácidos do transportador (BARNETT et al., 1973; MUECKLER; MAKEPEACE, 2009). Os neoglicosídeos, açúcares modificados com amino foram avaliados por serem também internalizados através das GLUTs (GOFF *et al.*, 2010), mas os estudos mecanísticos ainda não foram relatados.

**Figura 1.16** - Exemplo de um derivado do paclitaxel conjugado a D-glicose



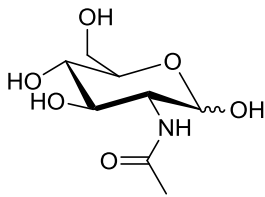
Fonte: Adaptado de CALVARESI; HERGENROTHER, 2013.

**Figura 1.17 - Relação estrutura-atividade da D-glicose como substrato para a GLUT-1. Conjugados glicosídeos antitumorais em C3 e C4 não foram relatados**



Fonte: Adaptado de CALVARESI; HERGENROTHER, 2013.

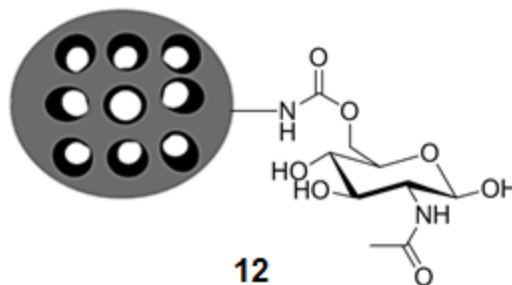
### 1.6.3 *N*-acetil-D-glicosamina como grupo direcionador



O uso de transportadores específicos de glicose é um mecanismo que as células carcinogênicas adotam para aumento da absorção de glicose mantendo desta forma a alta taxa de glicólise. Como já comentado acima, o GLUT-1 é um membro da família de transportadores de glicose, que é amplamente expressa nos tecidos do corpo e está envolvido na absorção de glicose (MACHEDA *et al.*, 2005). O nível excessivo de expressão de GLUT-1 foi revelado em linhagens celulares derivadas de tumores malignos altamente agressivos e de quase todos os cânceres humanos, incluindo câncer de mama, bexiga, cérebro, pulmão, colorretal, cabeça e pescoço, renal e ovariano (MACHEDA *et al.*, 2005). Recentemente, Alvarez e colaboradores demonstraram alta captação de glicose por GLUT-1 em análises de radionuclídeos, em tumores mamários agressivos Her2-positivos (ALVAREZ *et al.*, 2014).

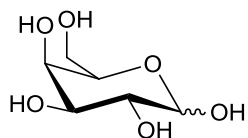
Da mesma forma, a expressão de GLUT-1 foi elevada em carcinoma de mama mal diferenciado, e associada a maior invasividade, alta atividade proliferativa e comportamento agressivo. Além disso, a expressão de GLUT-12 foi detectada em carcinomas de mama invasivos e não invasivos (por imunomarcção), no entanto, estava ausente (ou com baixa expressão) no tecido mamário normal vizinho (ROGERS *et al.*, 2003). Da mesma forma, em outros estudos, a expressão de GLUT-5 também foi detectada no câncer de mama, bem como em muitos outros tipos de câncer, enquanto que a expressão de GLUT-5 estava ausente em tecidos mamários normais (SASAKI *et al.*, 2004; GODOY *et al.*, 2006). Segundo Kumar e colaboradores, é confirmada que a capacidade de captação de conjugados de *N*-acetilglicosamina em nanopartículas de sílica mesoporos (mesoporous silica nanoparticles, MSNP) **12** (Figura 5.18). Sendo estas não apenas comparável com o ácido fólico (substância que apresenta alta captação intracelular em células tumorais), mas, ainda melhor para as linhagens celulares de câncer de mama MCF-7 e MDA-MB-231, demonstrando o direcionamento causado por tal conjugado (KUMAR *et al.*, 2017).

**Figura 1.18 - Exemplo de conjugado MSNP-NAG**



Fonte: Adaptado de KUMAR *et al.*, 2017.

#### 1.6.4 D-Galactose como grupo direcionador



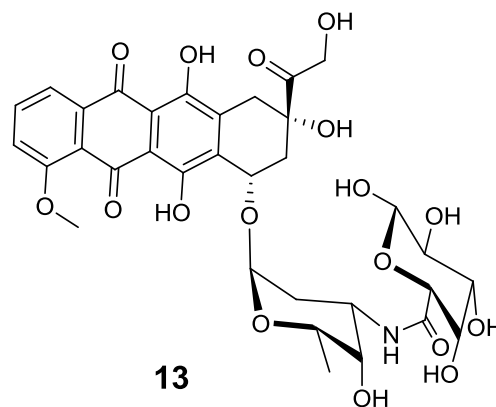
Os receptores de asialoglicoproteínas (ASGPR's) incluindo o receptor ASGPR1 e o ASGPR2 são relatados como um tipo de receptor de ligação à D-galactose, altamente expressos em hepatócitos (LEUNG *et al.*, 2000; RENZ *et al.*, 2012). Quando os



substratos se ligam aos ASGPR's, os complexos podem ser internalizados por endocitose, mediada por clatrina, e os substratos são liberados de ASGPR's para permitir que os receptores se reciclem à membrana celular. A chave para manter a concentração de receptores nas superfícies celulares é o ciclo rápido dos receptores internalizados (ONIZUKA *et al.*, 2012). Devido à ligação específica da D-galactose ao ASGPR, derivados de D-galactose podem ser utilizados como substrato alvo para o direcionamento de fármacos, sendo internalizadas por endocitose mediada por ASGPR (WEIGEL *et al.*, 2002; MAMIDYALA *et al.*, 2012).

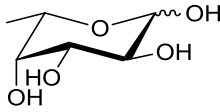
Yang e colaboradores relataram que pontos quânticos (*quantum dots*) contendo galactose (Gal-QDs) se ligam seletivamente às células HepG2 (YANG *et al.*, 2010). Estudos iniciais relataram que o ASGPR também foi expresso em células tumorais Caco-2 e HT-29 (MU *et al.*, 1994; MU *et al.*, 1997). Segundo Yuxiang *et al* as linhagens MCF-7, A549, HCT116, U87, MDA-MB-231 e S180 também apresentaram seletividade de internalização para derivados da galactose (MA *et al.*, 2015). Um exemplo de derivado acoplado à D-galactose é o conjugado doxorubicina – galactose mostrado na **Figura 1.19**, apresentando maior afinidade celular às células tumorais (HepG2, MCF-7 e A549) do que as células normais do fígado I02.

**Figura 1.19 - Conjugado doxorubicina – D-galactose**



Fonte: Adaptado de MA *et al.*, 2015.

### 1.6.5 L-Fucose como grupo direcionador

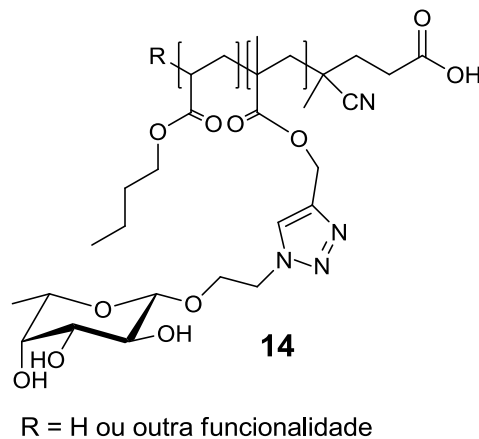


L-fucose, uma 6-desoxi-hexose, é utilizada para a modificação de muitas moléculas diferentes nos seres humanos. Por exemplo, a fucosilação desempenha papéis importantes na determinação do grupo sanguíneo, reações imunológicas e caminhos de transdução de sinal (BECKER; LOWE, 2003). A L-fucose é obtida por duas vias principais, denominadas “de novo” e “salvação” (TONETTI *et al.*, 1998). Na primeira, a guanosina-difosfato (GDP)-fucose é obtida a partir da GDP-manose, através de duas reações enzimáticas. No último, a L-fucose livre de fonte extracelular ou fontes lisossomais (WIESE *et al.*, 1994) ou de fontes dietéticas (ou meio de cultura *in vitro*) é transportado através da membrana plasmática para o citosol. Embora os mecanismos exatos permaneçam pouco claros, níveis elevados de L-fucose são frequentemente encontrados no soro e urina de pacientes com câncer, sugerindo aumento da fucosilação em células carcinogênicas (SAWKE *et al.*, 2010; SAKAI *et al.*, 1990; DEYASI *et al.*, 1975). Certas linhagens celulares cultivadas foram preparadas para incorporar ativamente  $^{14}\text{C}$ -L-fucose a partir de meios de cultura e secretar proteínas fucosiladas (WIESE *et al.*, 1994). Essas observações indicaram que a L-fucose é altamente necessária para várias células cancerosas. A expressão aumentada de fucosiltransferases (FUTs) foi relatada em vários tipos de câncer. FUTs são enzimas chave que atuam acelerando o processo de transformação maligna, por fucosilação de diferentes precursores sialilados (OSUGA *et al.*, 2016).

Há relatos que o aumento da atividade da FUT-3 está associado ao aumento da metástase de células do cólon e adenocarcinoma pancreático, pelo aumento da transição mesenquimal epitelial (perda da aderência celular seguida do desprendimento da mesma por compressão) por TGF- $\beta$  (AUBERT *et al.*, 2000; HIRAKAWA *et al.*, 2014; WESTON *et al.*, 1999). Também foi demonstrado que outras fucosiltransferases (MIYOSHI *et al.*, 2008), como FUT-4 (YAN *et al.*, 2014), FUT-6 (MUINELO-ROMAY *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2013), FUT-7 (LIU; CHEN, 2001; LIU *et al.*, 2001; KOIKE *et al.*, 2004), FUT-8 (MATSUMOTO *et al.*, 2008; CHEN *et al.*, 2013), medeiam a migração de células cancerígenas e, assim, a metástase, sugerindo que a fucosilação pode desempenhar um papel importante na progressão da doença. Assim, esses resultados indicam que células cancerosas requerem L-fucose (HAKOMORI, 1989). Takahiro e colaboradores, demonstraram o processo efetivo de internalização e entrega

do fármaco doxorrubicina em lipossomas conjugados com a L-fucose em células de câncer colorretal (CRC) (OSUGA *et al.*, 2016). Um exemplo encontrado na literatura para micelas conjugadas a L-fucose como direcionadores para tecido tumoral está mostrado na **Figura 1.20**.

**Figura 1.20** - Exemplo de estrutura constituinte de micela conjugado a L-fucose

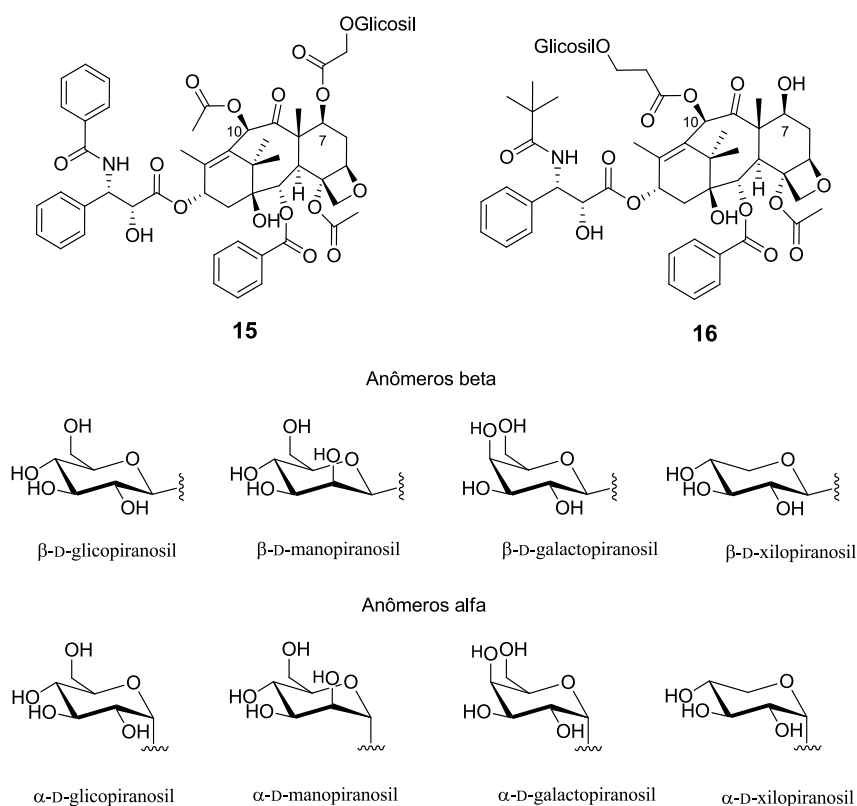


Fonte: Adaptado de BABIUCH *et al.*, 2015.

Tendo em vista os problemas atuais em relação à elevada taxa de mortalidade causada pelas neoplasias, bem como os problemas relacionados a sua farmacoterapia, é essencial a busca por novos agentes antitumorais, visando o planejamento racional de substâncias que tenham elevada potência, eficácia e seletividade, visando desta forma uma alta efetividade.

Na tentativa de contornar todos estes problemas, o grupo de Mandai e colaboradores em 2001, estudou a síntese e atividade biológica de derivados do paclitaxel e docetaxel acoplados a monossacarídeos. Os derivados foram desenhados de forma a se ter o acoplamento dos monossacarídeos via ligação éster nas posições 7 e 10, do paclitaxel e docetaxel, respectivamente, como mostrado na **Figura 1.21**. A escolha do acoplamento via éster e não da glicosilação clássica foi feita com base em relatos de baixa efetividade deste tipo de protocolo (MANDAI *et al.*, 2001).

**Figura 1.21 - Derivados do paclitaxel e docetaxel, por Mandai e colaboradores**



Fonte: Adaptado de MANDAI *et al.*, 2001.

Para tais derivados foram avaliados a solubilidade em água e os valores de citotoxicidade para os derivados do paclitaxel contra células leucêmicas P388, e para os derivados do docetaxel, células de melanoma B16, como mostrado nas **Tabelas 1.2** e **1.3**, respectivamente (MANDAI *et al.*, 2001).

**Tabela 1.2 - Dados de solubilidade e citotoxicidade de 15 em linhagens de células leucêmicas P388**

<b>15</b> (Glicosil)	Solubilidade em água ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	Citotoxicidade ( $\text{CI}_{50}/\text{CI}_{50(1)}$ ) ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )
paclitaxel ( <b>1</b> )	0,4	1
<b>15a</b> (D-glicopiranosil)	23	3,3
<b>15b</b> (D-galactopiranosil)	68	3,8

<b>15c</b> ( $\alpha$ - D-manopiranosil)	103	18,3
<b>15d</b> (D-xylopiranosil)	32	2,7

Fonte: Adaptado de MANDAI *et al.*, 2001.

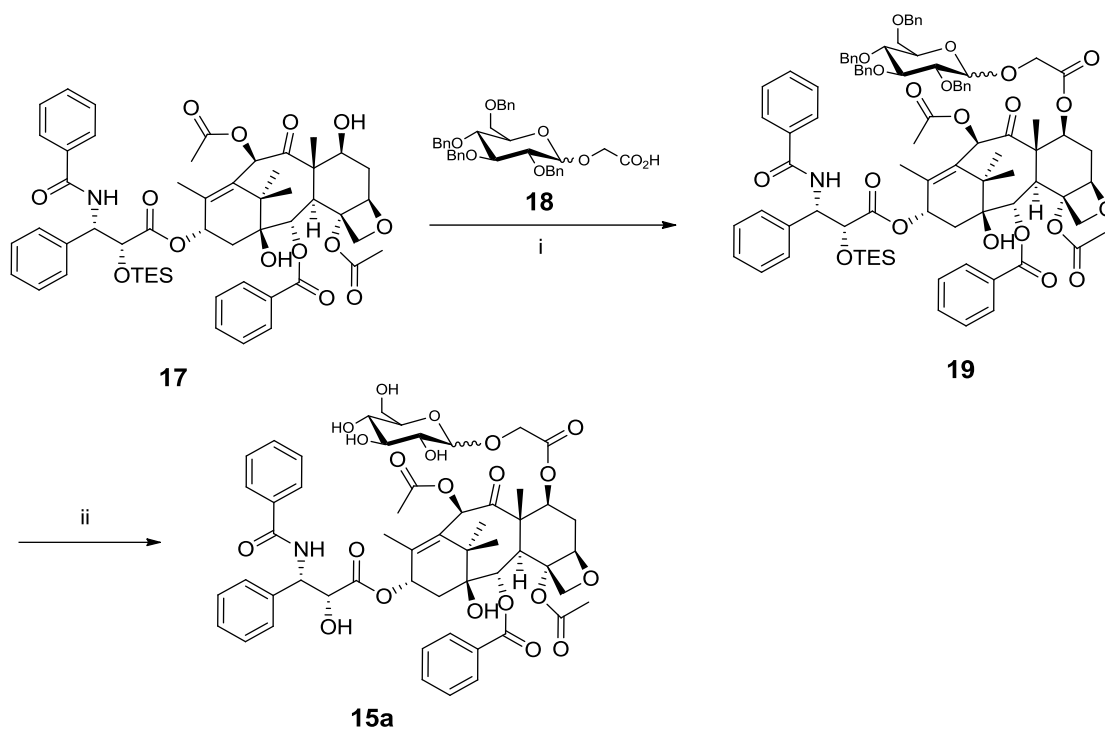
**Tabela 1.3 - Dados de solubilidade e citotoxicidade de 16 em linhagens de células de melanoma B16**

<b>16</b> (Glicosil)	Solubilidade em água ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )	Citotoxicidade ( $\text{CI}_{50}/\text{CI}_{50(2)}$ ) ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )
docetaxel ( <b>2</b> )	14	1
<b>16a</b> ( $\alpha$ - D-glicopiranosil)	332	0,46
<b>16b</b> ( $\beta$ - D-glicopiranosil)	253	0,38
<b>16c</b> ( $\alpha$ - D-galactopiranosil)	482	0,50
<b>16d</b> ( $\beta$ - D-galactopiranosil)	301	0,63
<b>16e</b> ( $\alpha$ - D-manopiranosil)	1039	3,1

Fonte: Adaptado de MANDAI *et al.*, 2001.

A estratégia utilizada por Mandai e colaboradores para a síntese dos derivados do paclitaxel em especial foi, a princípio, partindo do paclitaxel protegido com o grupo trietilsilila no grupo hidroxila localizado na posição 2', seguido da esterificação da hidroxila na posição 7, utilizando o grupo ácido glicosiloxiacético. Por fim, a remoção dos grupos protetores, trietilsilila e benzila, como mostrado na **Figura 1.22**. Para os derivados do docetaxel, a rota sintética apresenta-se bem mais complexa quando comparado à dos derivados do paclitaxel, pelo fato desta utilizar como material de partida 7-TES-10-desacetilbacatina III em que, inicialmente feitas modificações nesta e, posteriormente, a introdução da cadeia lateral em C-13.

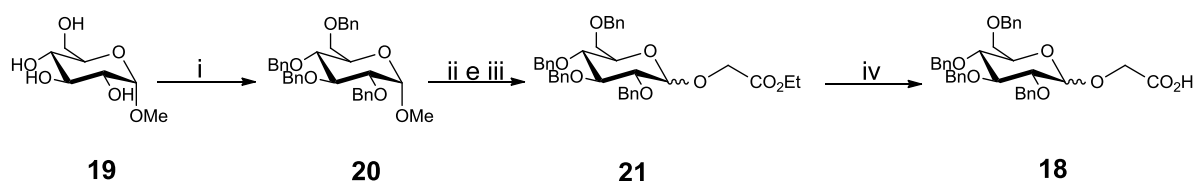
**Figura 1.22** - Esquema geral de síntese de 11a – 11d utilizado por Mandai e colaboradores (MANDAI *et al.*, 2001)



Reagentes e condições: (i) EDC/DMAP/DCM /temperatura ambiente por 12 h; (ii) H<sub>2</sub> Pd-C/ solução de ácido acético/temperatura ambiente por 48 h.

O ligante **18**, bem como os demais ligantes ácidos glicosiloxiacético, foram obtidos utilizando a rota demonstrada no esquema de síntese abaixo, partindo do glicosídeo de metila correspondente até a obtenção dos ácidos (**Figura 1.23**).

**Figura 1.23** - Esquema geral de síntese de 14 e demais ácidos glicosiloxiacéticos utilizado por Mandai e colaboradores (MANDAI *et al.*, 2001)



Reagentes e condições: (i) BnBr/NaH/DMF temperatura ambiente por 12 h; (ii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/HOAc 100°C por 3 h; (iii) HOCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et/*p*-TsOH/PhH refluxo por 3 h; (iv) KOH/MeOH 75%.

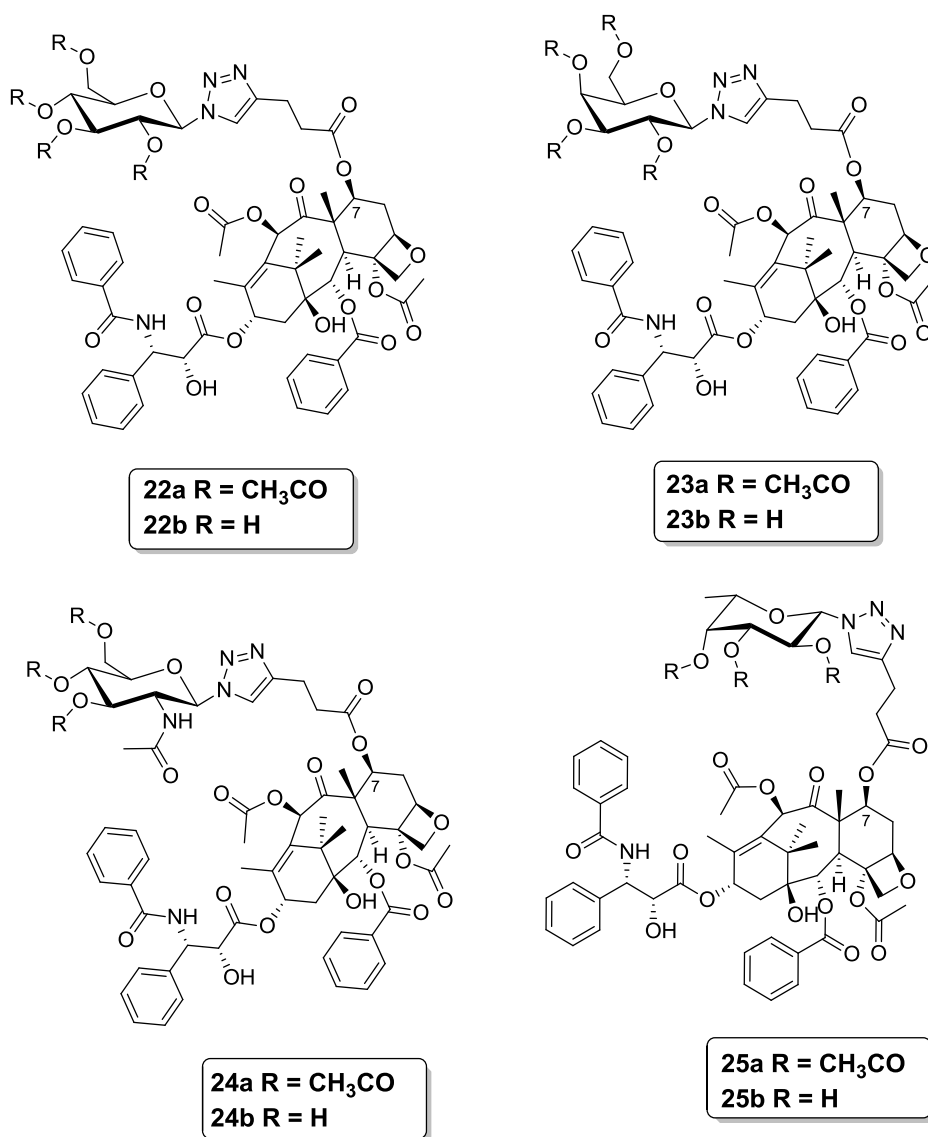
Todos os derivados do paclitaxel sintetizados e avaliados por Mandai e colaboradores, se apresentavam com a porção glicosídica desprotegida, o que estaria melhorando de forma acentuada a solubilidade aquosa destes compostos, porém, uma queda na atividade citotóxica foi observada (**Tabela 1.2**).

Tendo em vista os resultados obtidos por Mandai e colaboradores, a estratégia de acoplamento de monossacarídeos ao paclitaxel e docetaxel, demonstrou-se uma alternativa interessante de forma a modular as características físico-químicas destas substâncias. Sendo vantajosa no sentido de melhoria das formas farmacêuticas atuais das mesmas, apresentando problemas devido a sua baixa solubilidade aquosa, como já discutido anteriormente. Como observado no trabalho de Mandai, não só o aumento da solubilidade foi considerável, a atividade citotóxica, para alguns derivados do docetaxel, foram superiores. Neste sentido, o estudo do acoplamento de monossacarídeos ao paclitaxel que, ao contrário do docetaxel, que não obteve uma melhora na atividade citotóxica no referido trabalho é de extrema importância, além de se avaliar os possíveis mecanismos de interação envolvidos para estes derivados.

## 2. OBJETIVOS

Objetivou-se, no presente trabalho, sintetizar e caracterizar espectroscopicamente derivados  $\beta$ -glicosiltriazois de paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) **1**, modificado na posição C-7. Os compostos planejados foram baseados nas substâncias **15a – d**, sintetizados por Mandai e colaboradores (2001), as quais apresentaram um aumento na solubilidade aquosa e uma atividade citotóxica consideravelmente elevada, quando comparada ao paclitaxel. As estruturas químicas dos derivados propostos podem ser observadas na **Figura 2.1**.

**Figura 2.1 - Derivados propostos**



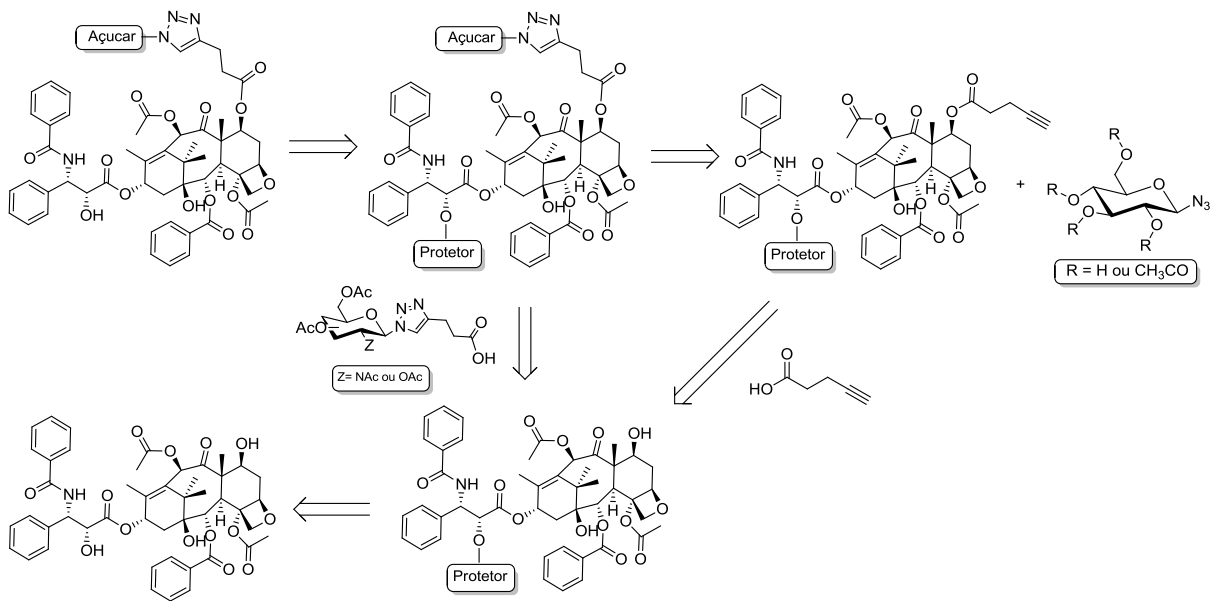


Após a obtenção dos derivados propostos, **22 a/b - 25 a/b** (pag. 52), objetiva-se a realização dos testes de solubilidade aquosa e citotoxicidade, como já comentado acima, além de ensaios *in vivo* de radiomarcção, para se avaliar a biodistribuição e o possível direcionamento tumoral destes derivados.

### 3. ANÁLISE RETROSINTÉTICA

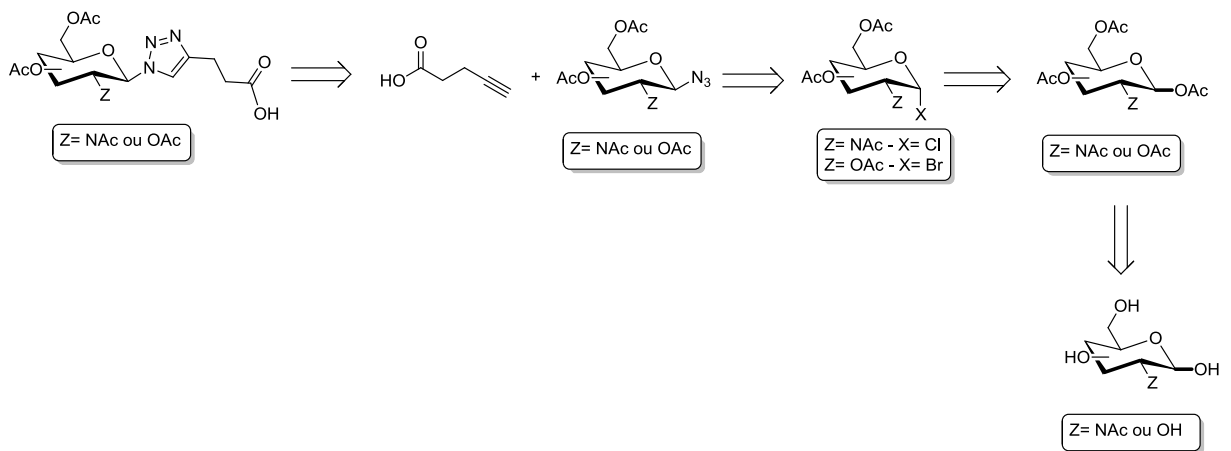
Para elaboração da rota de síntese foi feita uma análise retrosintética. Primeiramente, os compostos glicosiltriazólicos objetivados viriam de derivados glicosiltriazólicos de paclitaxel protegidos na posição 2'. Estes viriam a ser produto da reação de paclitaxel protegido na posição 2' com derivados glicosiltriazólicos do ácido 4-pentinóico via esterificação. Outra forma de obtenção dos derivados glicosiltriazólicos de paclitaxel protegidos na posição 2' seria através da reação do derivado pentinoíla de paclitaxel protegido na posição 2' com a glicosilazida correspondente via reação click. O derivado pentinoíla seria obtido por reação do derivado protegido de paclitaxel na posição 2' com ácido 4-pentinóico via esterificação. Por fim, o derivado protegido de paclitaxel poderia ser obtido a partir de paclitaxel.

**Figura 3.1 - Análise retrosintética para obtenção dos derivados glicosiltriazólicos de paclitaxel**



Para obtenção dos derivados de ácido carboxílico glicosiltriazólicos, os mesmos poderiam ser obtidos via reação click utilizando ácido 4-pentinóico e a glicosilazida correspondente. A glicosilazida por sua vez poderia ser obtida através de haletos de glicosila, sendo os haletos de glicosila obtidos a partir de derivados peracetilados de carboidrato. Por fim, os derivados peracetilados poderiam ser obtidos por reação de acetilação de um carboidrato livre.

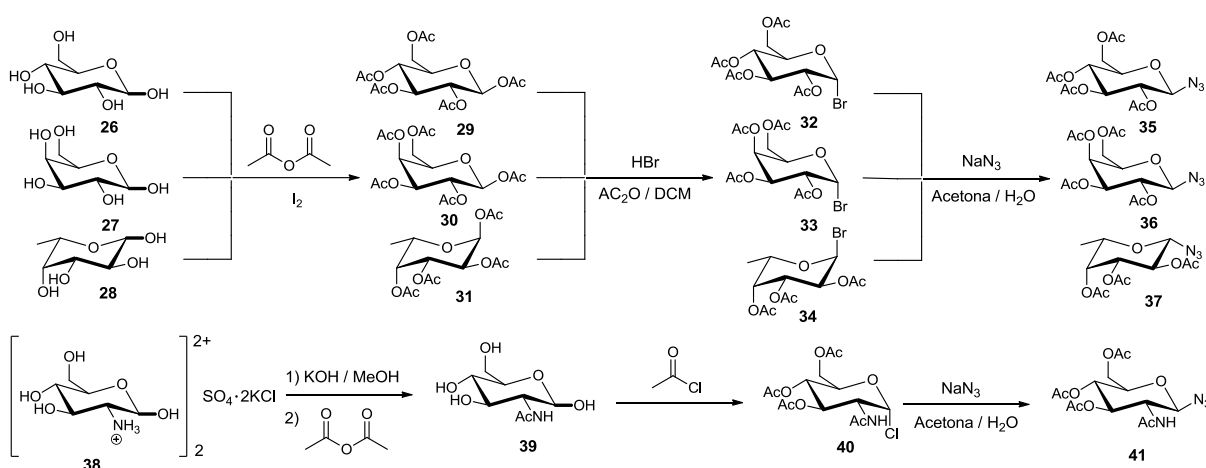
**Figura 3.2 - Análise retrosintética para obtenção dos derivados ácidos glicosiltriazólicos**



#### 4. PLANO DE SÍNTESE

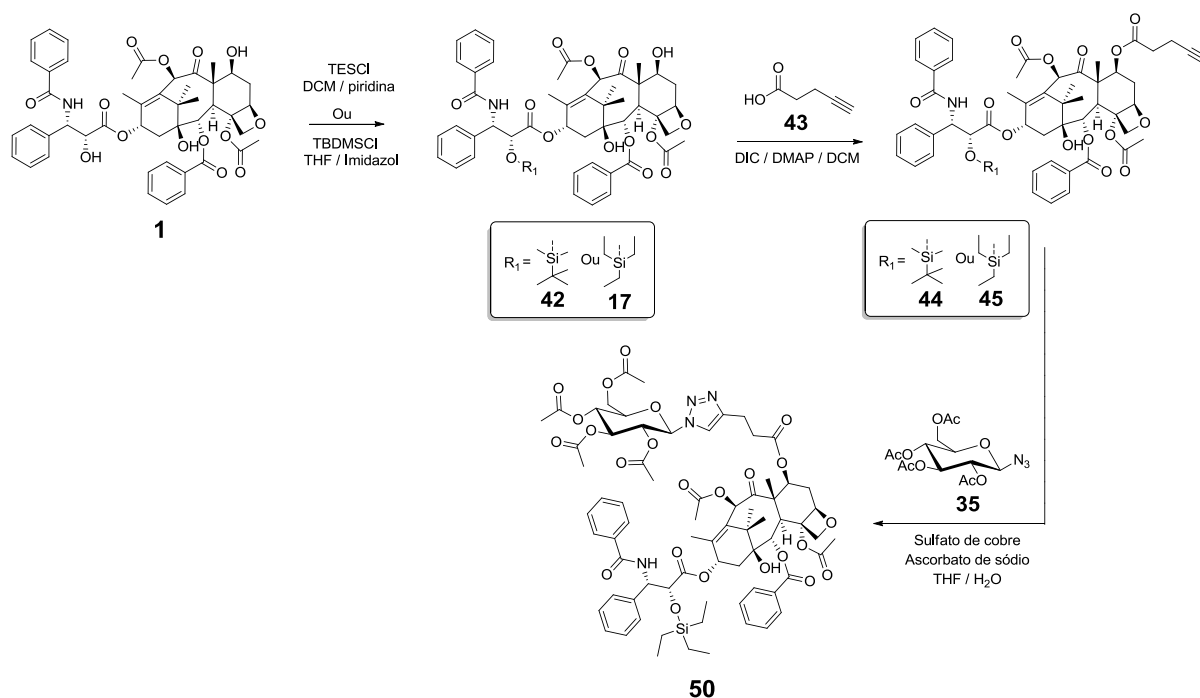
A proposta de síntese de todos os compostos planejados está esquematizada nas **Figuras 4.1-4.5**. Inicialmente, tem-se o preparo das azidas de carboidrato (**Figura 4.1**), que se iniciaria a partir da reação de acetilação do carboidrato livre, utilizando anidrido acético obtendo os carboidratos peracetilados **29**, **30** e **31**. Em seguida, a reação de preparação dos haletos de glicosila correspondentes, com a utilização de ácido bromídrico e anidrido acético, levando à obtenção de **32**, **33** e **34**. Para a *N*-acetilglicosamina, a reação procederia com a utilização de cloreto de acetila, levando à obtenção do cloreto de glicosila peracetilado correspondente. Por fim, as glicosilazidas seriam obtidas por reação dos haletos de glicosila com azida de sódio.

**Figura 4.1** – Plano de síntese para obtenção de **35**, **36**, **37** e **41**



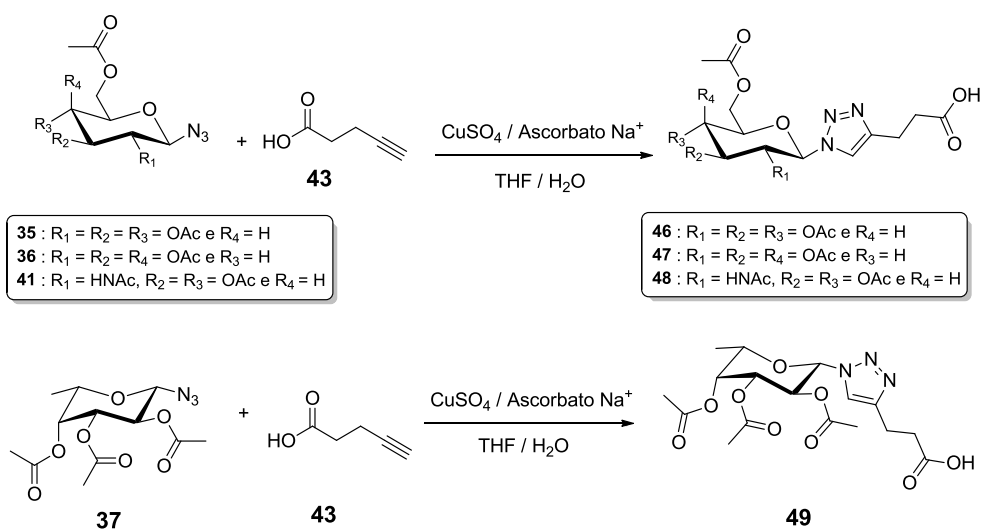
Seguindo a rota sintética, a próxima etapa seria de proteção seletiva do grupo hidroxila na posição 2' do paclitaxel com a utilização de cloreto de trietilsilila ou cloreto de *tert*-butildimetilsilila, seguida da esterificação com ácido 4-pentinóico, via *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (ISHIDA *et al.*, 2013; DUCHI *et al.*, 2014) (**Figura 4.2**). Uma vez obtidos os derivados **44** ou **45**, a realização do acoplamento via reação click, poderia ser realizado. Para a glicosilazida **35**, seria obtido o derivado glicosiltrazólico de paclitaxel **50**, como mostrado na **Figura 4.2**.

**Figura 4.2 - Plano de síntese para obtenção do composto 50, via reação click (CuAAC)**



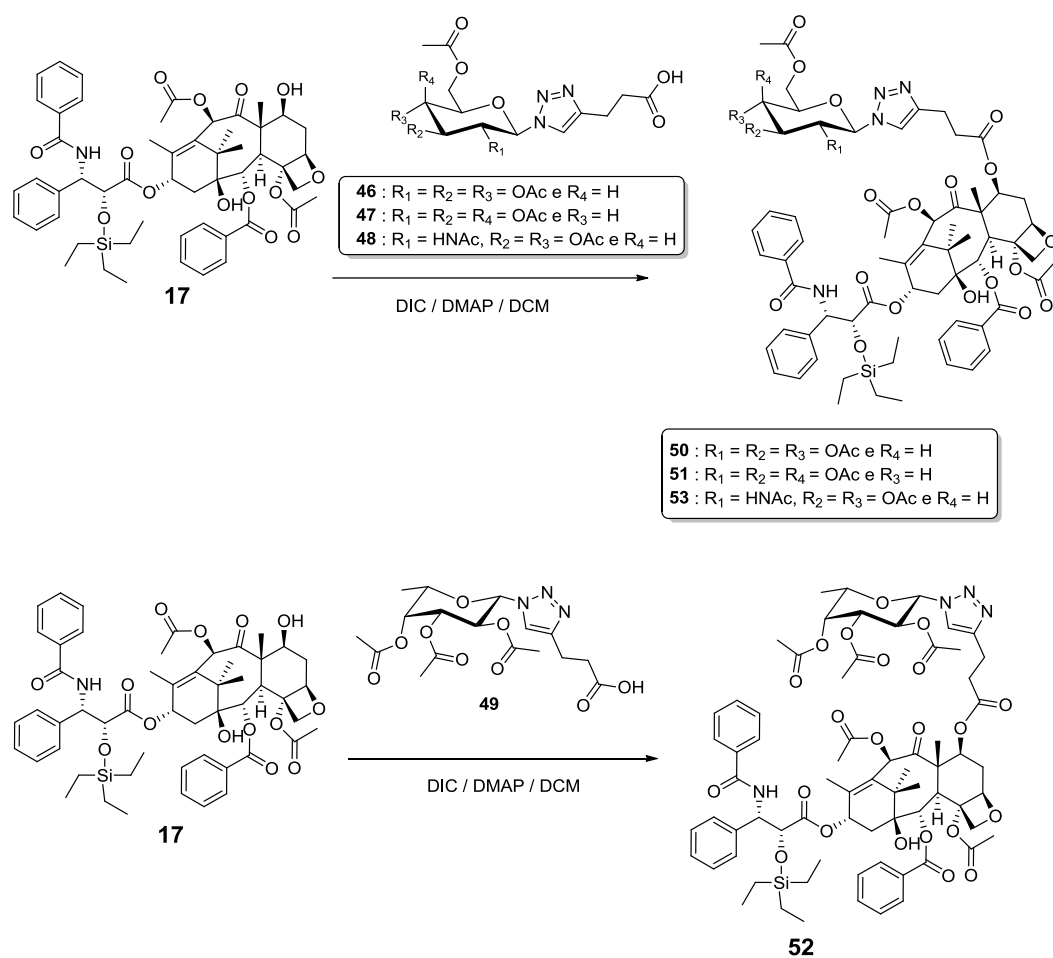
Uma alternativa à estratégia para a síntese de **22b** - **25b** (pag. 52) seria a previa obtenção dos derivados glicosiltriazólicos do ácido 4-pentinóico por reação click da glicosilazida com ácido 4-pentinóico, como mostrado na **Figura 4.3**.

**Figura 4.3 - Plano de síntese para obtenção dos compostos 46, 47, 48 e 49**

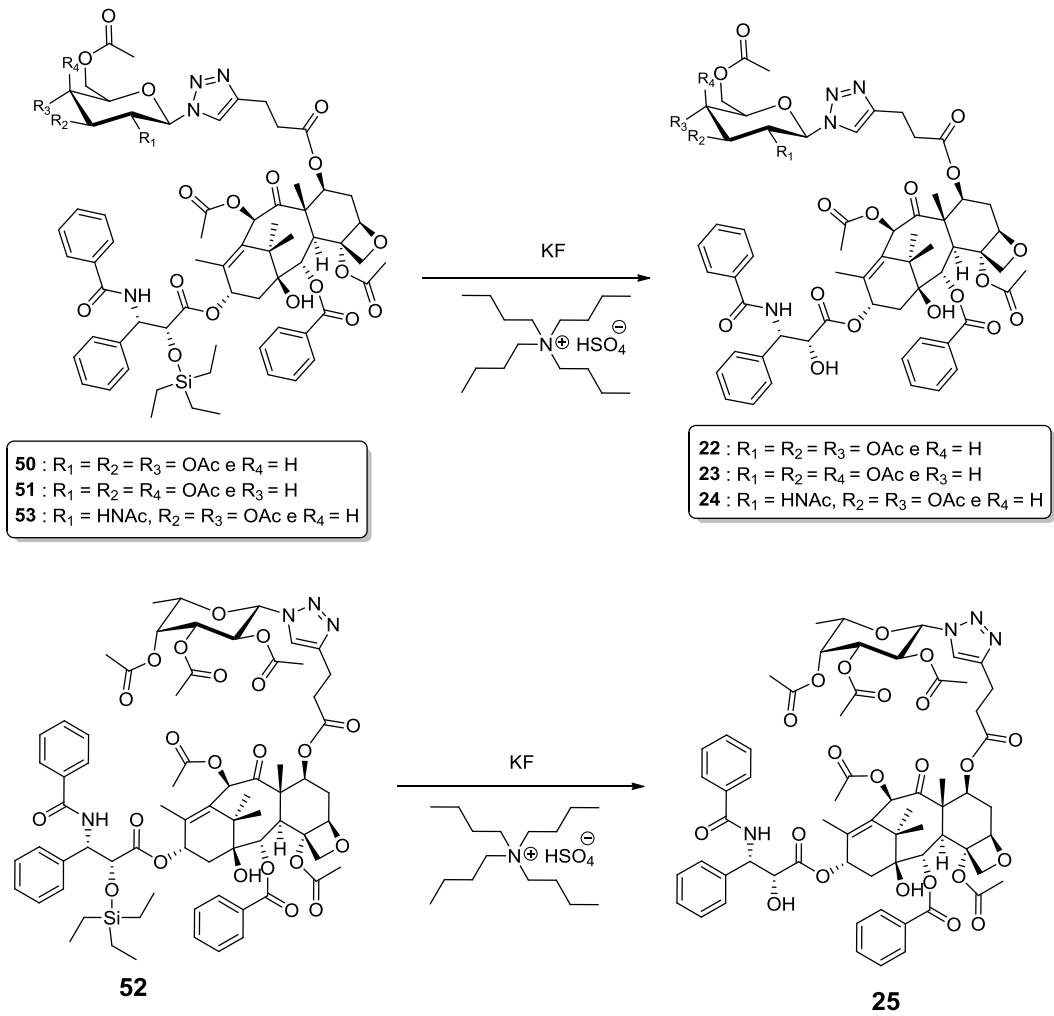


A esterificação de **17** ou **42** com os derivados glicosiltriazólicos do ácido 4-pentinóico assim obtidos forneceriam os ésteres correspondentes **50** - **53** (partindo de **17**). Finalmente, reação do grupo TES ou TBS com fluoreto de potássio deveria fornecer os produtos finais **22a** - **25a** (pag. 52). Os produtos finais **22b** - **25b** (pág. 52) seriam obtidos por reação click entre as glicosilazidas desacetiladas com **44** ou **45**.

**Figura 4.4 - Plano de síntese para obtenção dos compostos 50, 51, 52 e 53**



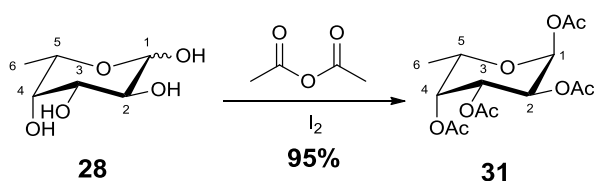
**Figura 4.5 - Plano de síntese para obtenção dos compostos 22, 23, 24 e 25**



## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Síntese das glicosilazidas 37 e 41

#### 5.1.1 Obtenção de 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -L-fucopiranosose (31)

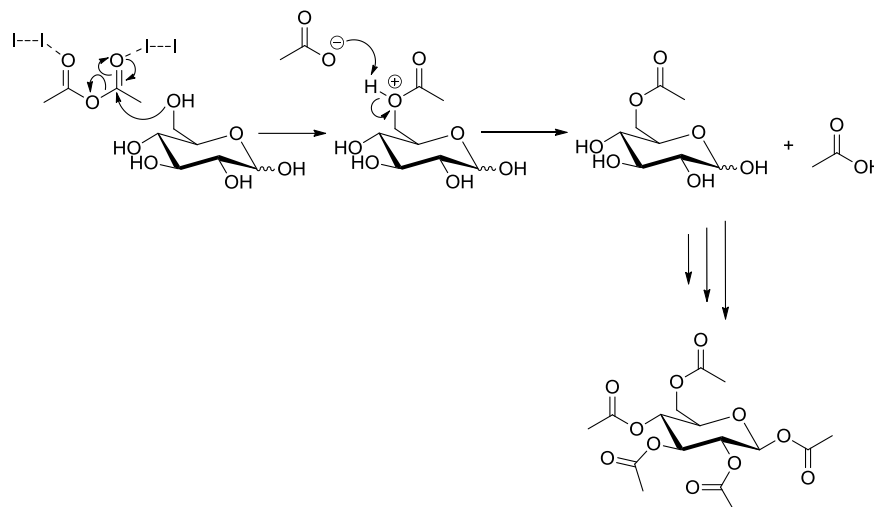


Acetatos e benzoatos são os ésteres de utilização mais frequente para a preparação de derivados de compostos hidroxilados (COLLINS, FERRIER, 1996). A acetilação de substâncias hidroxiladas, como por exemplo os carboidratos, pode ser realizada com o uso de diversos reagentes diferentes, podendo ocorrer tanto em meio ácido quanto em meio básico (STICK, 2001). Da variedade de reagentes que poderiam ser utilizados atualmente para a realização de uma acetilação, o iodo, um ácido de Lewis, por apresentar orbitais vazios  $\sigma^*$  passíveis de acomodar pares de elétrons, se apresenta como uma alternativa bastante atrativa, uma vez que relacionando o custo, o fácil manuseio e a estocagem fazem com que este seja bastante efetivo como um promotor para reações de acetilação, principalmente em química de carboidratos (KARTHA, FIELD, 1997).

O produto da reação de peracetilação da L-fucose com anidrido acético catalisada por iodo é **31**, obtido com 95% de rendimento. O mesmo procedimento pode ser utilizado para os demais carboidratos livres. A proposta de mecanismo para a reação de acetilação é mostrada na **Figura 5.1**. Inicialmente, ocorre uma ativação da carbonila do anidrido acético, efetuado pelo iodo. A formação deste complexo ativado aumenta o caráter eletrofílico da carbonila do anidrido acético, o que favorece o ataque nucleofílico das hidroxilas do carboidrato, tendo então a formação dos acetatos. O produto foi caracterizado por espectrometria no infravermelho e de RMN<sup>1</sup>H. No espectro no infravermelho foi observada a banda de carbonila de éster, na região de 1740  $\text{cm}^{-1}$  e ausência da banda de hidroxila na região de 3300  $\text{cm}^{-1}$ . No espectro de RMN<sup>1</sup>H foi analisado o valor da constante de acoplamento H-1xH-2, em torno de 10 Hz, comprovando a obtenção do derivado peracetilado como anômero  $\alpha$ .

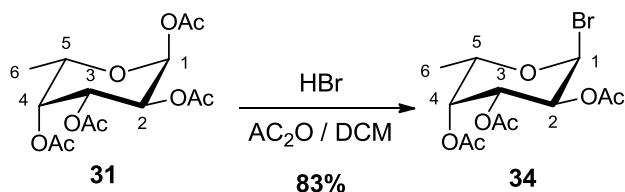


**Figura 5.1 - Proposta de mecanismo de acetilação com iodo, adaptado de KARTHA; FIELD, 1997**



Fonte: Adaptado de KARTHA, FIELD, 1997.

### 5.1.2 Obtenção de brometo de 2,3,4-tri-*O*-acetil- $\alpha$ -L-fucopiranosila (34)

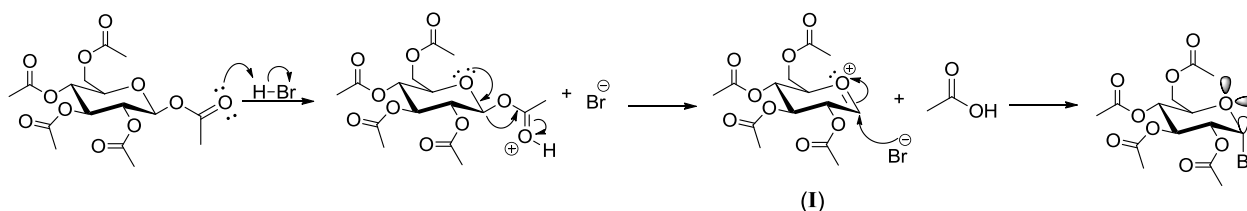


Os haletos de glicosila peracetilados são de extrema importância sintética, pelo fato destes serem relativamente simples de serem preparados e por causa da sua fácil substituição (COLLINS; FERRIER, 1996). A reatividade destes derivados decai na seguinte ordem: iodo > bromo > cloro > flúor. Para o flúor, a ligação se apresenta de forma tão estável, que, o derivado em questão poderia ser submetido a uma desacetilação utilizando íons metóxido sem a substituição do haleto (COLLINS, FERRIER, 1996). Por outro lado, os iodetos de glicosila apresentam elevada instabilidade, o que faz com que os brometos sejam de uso mais comum para este tipo de metodologia (COLLINS, FERRIER, 1996).

O produto da reação do derivado peracetilado da L-fucose com solução acética de HBr formada *in situ* é **34**, obtido com rendimento bruto de 83% e utilizado diretamente na etapa seguinte. O mesmo procedimento pode ser utilizado para os demais carboidratos

peracetilados. Inicialmente é preparada a solução de HBr em ácido acético *in situ*, pela reação do anidrido acético com a água presente no HBr 48% *p/p*, garantindo um meio anidro. A proposta de mecanismo para a reação é mostrada na **Figura 5.2**. A primeira etapa se dá pela protonação do acetato em C-1, com a subsequente eliminação de ácido acético em C-1, formando o íon oxacarbênio (**I**). O ataque do ânion brometo em C-1 gera o derivado halogenado. Esta substituição via  $S_N1$  é favorecida pela estabilização do carbocátion formado em C-1, pela ressonância do par de elétrons do oxigênio do anel piranosídico (COLLINS, FERRIER, 1996).

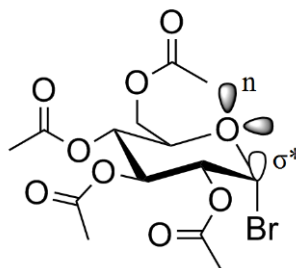
**Figura 5.2 - Proposta de mecanismo para formação do brometo de glicosila peracetilado**



Fonte: Próprio autor.

O anômero formado do derivado halogenado é preferencialmente o  $\alpha$ , devido ao efeito anomérico. Tal efeito é crescente de acordo com o aumento da eletronegatividade do substituinte ligado a C-1, e decrescente de acordo com o aumento da constante dielétrica do meio (COLLINS, FERRIER, 1996; STICK, 2001). O efeito anomérico se dá pela interação do par de elétrons do oxigênio do anel piranosídico, presente no orbital molecular ( $n$ ) axial, com o orbital molecular antiligante ( $\sigma^*$ ) da ligação C-Br, como mostrado na **Figura 5.3** (STICK, 2001).

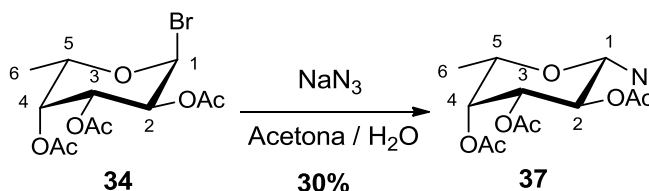
**Figura 5.3 - Representação dos orbitais (n) e ( $\sigma^*$ )**



Fonte: Adaptado de STICK, 2001.

Foi obtido ao final da elaboração o derivado peracetilado na formada de um óleo amarelado. Porém, na placa de CCD foram observados produtos de hidrólise, com Rf (fator de retenção) menor que o do material de partida e do produto. Isso ocorre devido a possibilidade de hidrólise de grupos acetatos do carboidrato, principalmente do grupo em C-1, mais reativo, causado pela presença de água residual na solução acética de HBr que, até ser totalmente consumida pelo anidrido, juntamente com o calor gerado na reação, pode gerar tal evento.

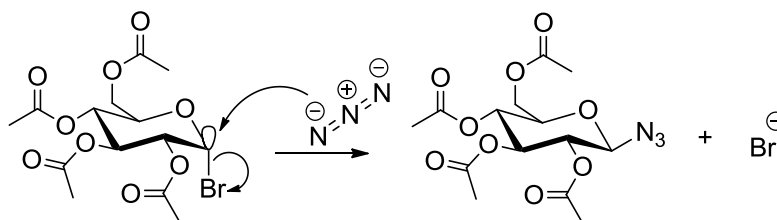
### 5.1.3 Obtenção de 2,3,4-tri-O-acetil-1-azido-1-desoxi- $\beta$ -L-fucopiranosose (37)



As azidas orgânicas são amplamente utilizadas em síntese, devido a sua versatilidade e capacidade de serem convertidas em diversas outras funções. As mesmas podem ser convertidas a aminas por redução ou a heterocíclicos, como por exemplo os triazóis (CLAYDEN *et. al.*, 2012). O produto da reação do brometo de fucosila com azida de sódio é o **37**, com rendimento de 30%. Após a obtenção do haleto de glicosila peracetilado, o mesmo foi imediatamente utilizado para na de obtenção da azida correspondente, devido a sua instabilidade e possibilidade de formação de produto de hidrólise em C-1. A proposta de mecanismo está mostrada na **Figura 5.4**. A reação ocorre por mecanismo  $S_N2$ , quando a azida ataca o centro anomérico, deslocando o brometo, que é um bom grupo abandonador. O íon azida é conhecido por ser extremamente nucleofílico, devido a sua estrutura linear, além da

densidade eletrônica localizada de forma equivalente nas duas extremidades (CLAYDEN *et. al.*, 2012). Por se tratar de uma reação tipo  $S_N2$ , o produto formado se apresenta como  $\beta$  anômero, devido à inversão de configuração no centro onde ocorreu o ataque.

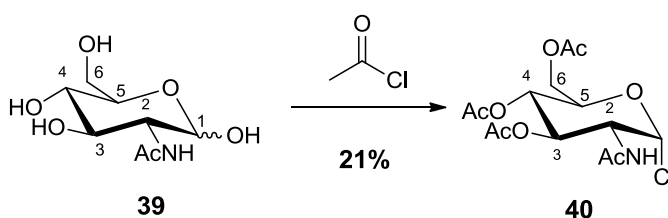
**Figura 5.4 - Proposta de mecanismo para formação da azida de carboidrato**



Fonte: Próprio autor.

O produto obtido foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho. Foram observadas bandas referentes às modificações realizadas na molécula. É observado no espectro, (**Figura A.31**, pag. 212), uma banda bem intensa em  $2109\text{ cm}^{-1}$ , que se refere a deformação axial de azidas  $-N=N=N$ . Além desta, é observado uma banda bastante intensa em  $1745\text{ cm}^{-1}$ , referente a deformação axial de carbonila de ésteres  $-C=O$ . Também se observa na região entre  $1200 - 1000\text{ cm}^{-1}$  a presença de bandas características de deformação axial de ligação  $-C-O$ . Além disto, não se observa a presença da banda característica de hidroxila, presente entre  $3600 - 3200\text{ cm}^{-1}$ .

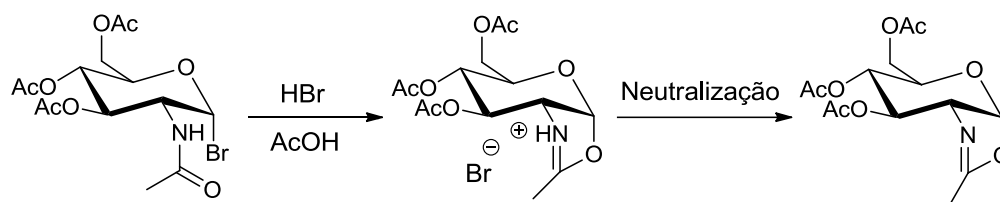
#### **5.1.4 Obtenção de cloreto de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-acetilamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosila (40)**



Como já discutido acima, a respeito da síntese de haletos de glicosila, os cloretos de glicosila de *N*-acetilglicosamina são muito úteis para a obtenção de derivados desse monossacarídeo modificados em C-1. Porém, para tais derivados o método utilizado é modificado, quando

comparado ao método previamente apresentado. Como já discutido, o bromo é frequentemente utilizado na obtenção de haletos de glicosila, levando em consideração suas propriedades químicas e de reatividade. A modificação se dá pela substituição do átomo de bromo pelo átomo de cloro. Esta modificação é necessária em razão da formação de oxazolina, caso seja utilizado o bromo como haleto, na condição já comentada (COLLINS, FERRIER, 1996) (**Figura 5.5**). Tal formação ocorre pela proximidade do grupo acetamido ao centro anomérico, tendo o oxigênio da carbonila um poder nucleofílico considerável, pela possibilidade de ressonância envolvendo o átomo de nitrogênio. Ocorre então um ataque nucleofílico intramolecular, com formação do íon brometo de oxazolidínio que, após neutralização, gera a oxazolina correspondente (COLLINS, FERRIER, 1996). Outro fator importante relacionado a instabilidade dos brometos de glicosila, para tal monossacarídeo, se dá pelo menor caráter eletroretirador do substituinte em C-2 em relação aos derivados contendo grupos acetato em C-2, sendo estes capazes de manter a ligação C-Br mais estável.

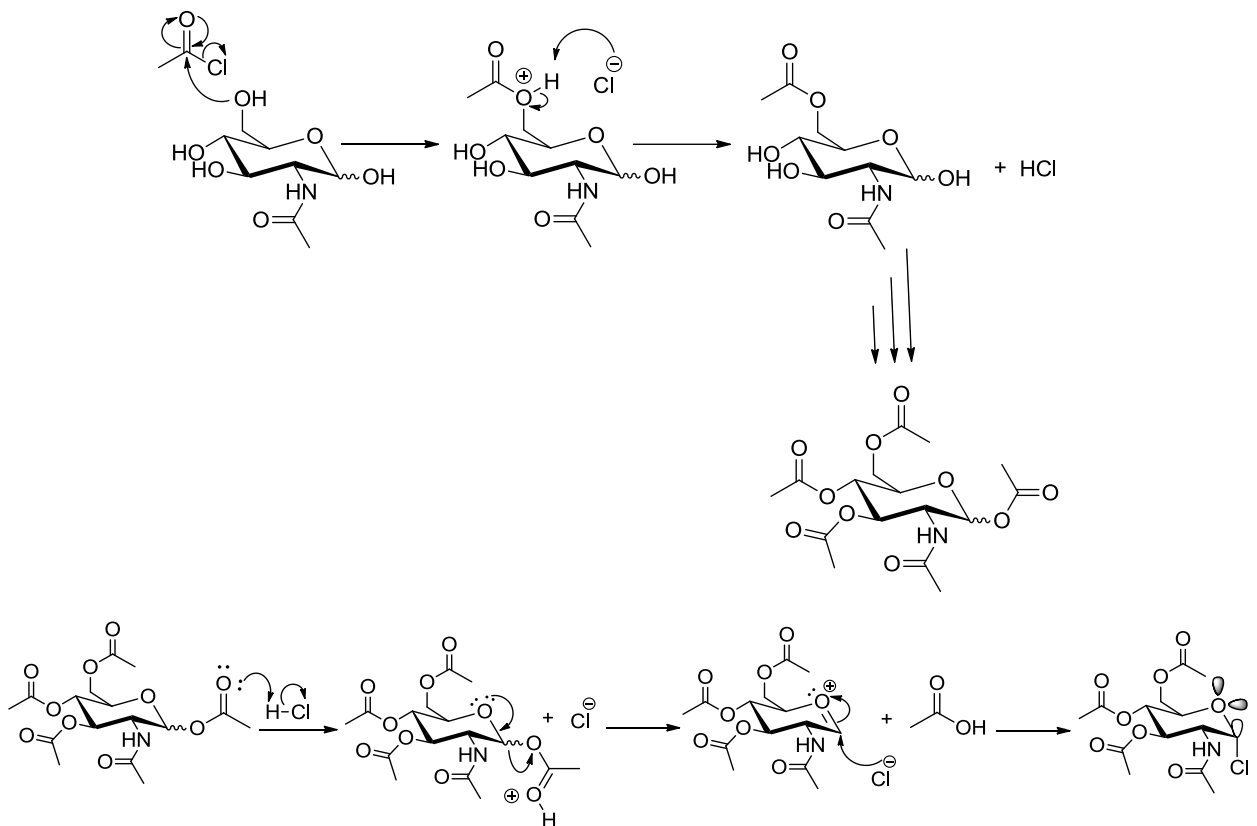
**Figura 5.5 - Formação da oxazolina**



Fonte: Adaptado de COLLINS, FERRIER, 1996.

Como opção para contornar tal problema, a utilização do átomo de cloro, por ser menos reativo que o átomo de bromo, se procede de maneira satisfatória (COLLINS, FERRIER, 1996). Para obtenção de **40**, com rendimento bruto de 21%, a *N*-acetilglicosamina foi tratada com cloreto de acetila. A proposta de mecanismo está mostrada na **Figura 5.6**.

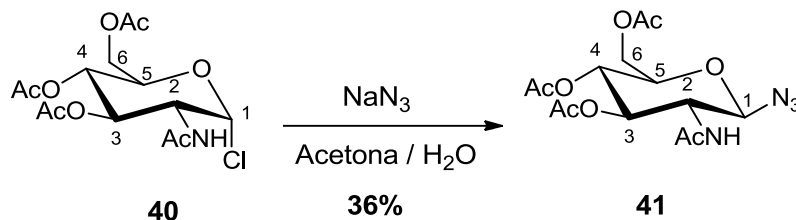
**Figura 5.6 - Proposta de mecanismo para obtenção do cloreto de *N*-acetilglicosamina peracetilado**



Fonte: Próprio autor.

A reação procede em duas etapas: primeiramente ocorre a formação do derivado peracetilado, pelo ataque nucleofílico das hidroxilas do carboidrato ao cloreto de acetila, que libera no meio reacional cloreto de hidrogênio. Este reage com o acetato anomérico levando à formação do cloreto de glicosila. A reação ocorre conforme demonstrado na proposta para a formação do derivado bromado, ou seja, a protonação do acetato em C-1 seguida da formação do íon oxcarbênio com subsequente ataque do íon cloreto ao centro anomérico. O anômero formado,  $\alpha$  anômero, é justificado pelo efeito anomérico, como já explicado.

### 5.1.5 Obtenção de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-acetilamino-1-azido-1,2-didesoxi- $\beta$ -D-glicopiranosose (41)

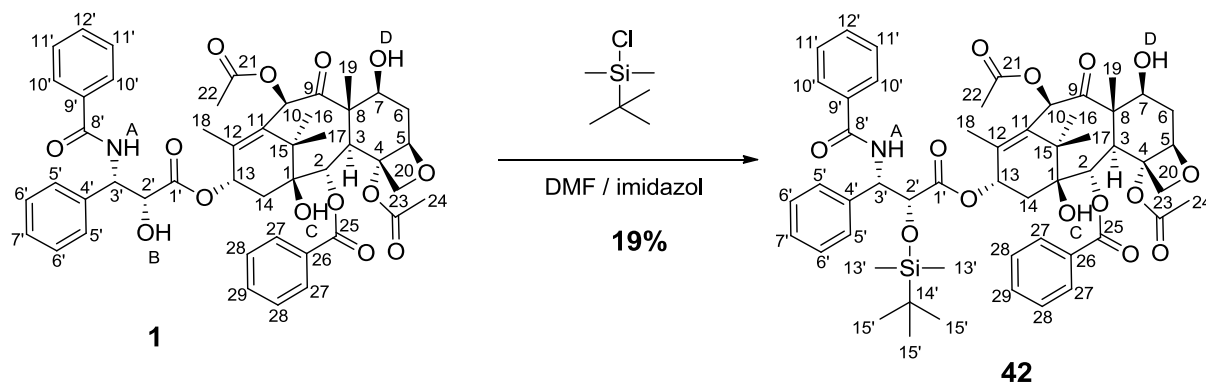


Para a obtenção de **41**, com rendimento de 36%, o procedimento foi realizado como na obtenção do derivado **37**. Mesmo com a troca do átomo de bromo pelo átomo de cloro, menos reativo frente a uma substituição nucleofílica, a reação ocorre de forma satisfatória, devido às características apresentada pela azida, como já discutido anteriormente e, ao efeito indutivo retirador relativamente menor do nitrogênio acetamido em C-2, quando comparado a um oxigênio de um acetato na mesma posição. A proposta de mecanismo é a mesma como mostrado na **Figura 5.4**.

O produto obtido após elaboração foi submetido a análise por espectroscopia na região do infravermelho. Foram observadas bandas referentes às modificações realizadas na molécula. É observado no espectro, (**Figura A.32**, pag. 213), uma banda de pouca intensidade em  $3360\text{ cm}^{-1}$  que se refere a deformação axial de ligação  $\text{-N-H}$  do grupo acetamido em C-2. Também se observa uma banda bem intensa em  $2103\text{ cm}^{-1}$ , referente a deformação axial de azidas  $\text{-N=N=N}$ . Além desta, é observada uma banda bastante intensa em  $1742\text{ cm}^{-1}$ , referente a deformação axial de carbonila de ésteres  $\text{-C=O}$ . Em  $1662\text{ cm}^{-1}$  é observada a banda referente a deformação axial de carbonila de amida  $\text{-C=O}$ , sendo observadas também, na região de  $1200 - 1000\text{ cm}^{-1}$  bandas características de deformação axial de ligação  $\text{-C-O}$ . Além disto, não se observa a banda característica de hidroxila entre  $3600 - 3200\text{ cm}^{-1}$ .

## 5.2 Síntese dos éteres de silício do paclitaxel 42 e 17

### 5.2.1 Obtenção de 2'-*O*-*tert*-butildimetilsililpaclitaxel (42)

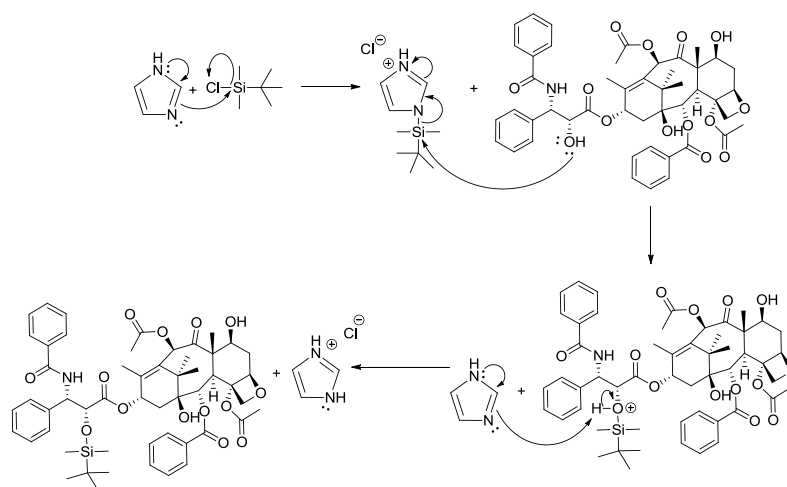


Desde a introdução do grupo *tert*-butildimetilsilila (TBS), em 1968, e com a sua utilização como grupo protetor para álcoois, em 1972, grupos silila é uma importante ferramenta na química orgânica sintética, principalmente em síntese total (CROUCH, 2013). Ao alterar as características estéricas e eletrônicas dos substituintes ligados ao átomo de silício, a reatividade e estabilidade podem ser variadas, mesmo se tratando de um mesmo grupo funcional, um éter de silício (CROUCH, 2013). Embora haja uma grande variedade de estratégias de proteção, os derivados sililados se apresentam como importante ferramenta para os químicos sintéticos.

O produto da reação de paclitaxel com cloreto de *tert*-butildimetilsilila catalisada por imidazol, **42**, foi obtido com 19% de rendimento. A proposta de mecanismo para reação é mostrada na **Figura 5.7**. A reação se inicia pela ativação do TBS com participação do imidazol, um catalisador nucleofílico, formando um intermediário mais reativo do TBS. Quando tal intermediário é formado, ocorre o ataque nucleofílico da hidroxila secundária (B) localizada na posição 2', por ser esta a mais acessível estericamente quando comparada com a hidroxila secundária (D) na posição 7 e a hidroxila (C) na posição 1. No caso de C, além do impedimento estérico é uma hidroxila terciária, sendo menos reativa.



**Figura 5.7 - Proposta de mecanismo para formação de 42**

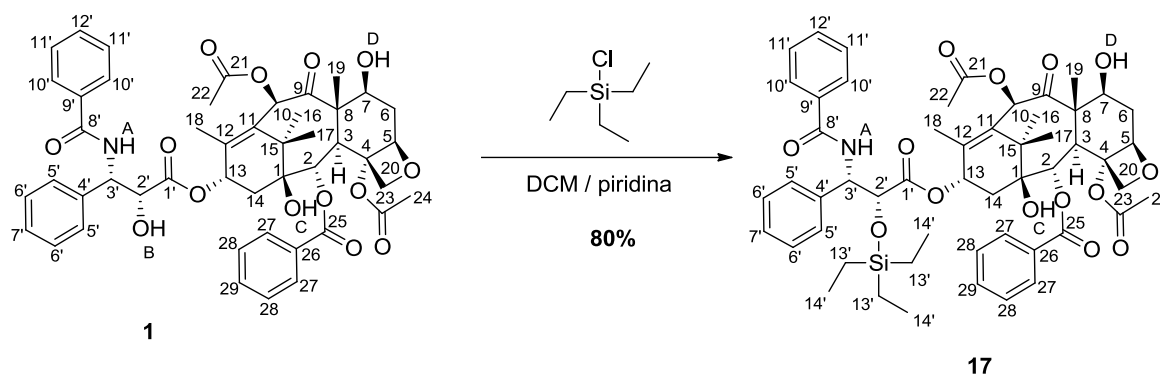


Fonte: Próprio autor.

A reatividade acentuada do intermediário formado pelo imidazol-TBS se justifica pelo fato de que após o ataque nucleofílico da hidroxila, o íon imidazólio se converte em imidazol, uma espécie neutra, atuando como um bom grupo abandonador.

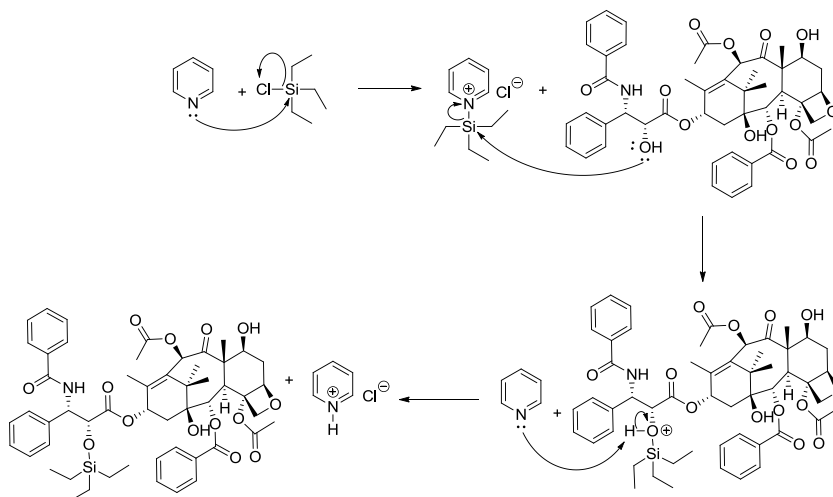
Após 44 horas de reação o material de partida não havia sido totalmente consumido, o que não condizia com o relatado na literatura, com tempo de reação de 17 horas (ISHIDA *et al.*, 2013). A reação foi elaborada e o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (CCS) para avaliar se o que teria se formado era o produto sililado. O ponto de fusão foi determinado, entretanto não foram encontrados relatos na literatura para fins de comparação. O espectro no infravermelho (**Figura A.33**, pág. 214) forneceu poucas informações, devido à modificação sutil frente a complexidade estrutural do paclitaxel. Porém, foi possível notar um aumento na intensidade das bandas na região em torno de  $2900\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos axiais de ligação  $\text{-C-H } sp^3$ , quando comparado ao espectro no IV do paclitaxel (**Figura A.1**, pág. 182).

### 5.2.2 Obtenção de 2'-*O*-trietilsililpaclitaxel (**17**)



Em vista do baixo rendimento na obtenção de **42** descrita anteriormente, foi realizada a tentativa de obtenção de 2'-*O*-trietilsililpaclitaxel **17**, utilizando cloreto de trietilsilila, catalisada por piridina. A obtenção de **17** foi satisfatória, com rendimento em torno de 80%, e com tempo de reação em torno de 1h30 min. A reação ocorreu de maneira bem semelhante à obtenção de **42**, seguindo a mesma ideia de mecanismo, porém, neste caso, o catalisador nucleofílico seria, ao invés do imidazol, a piridina, como mostrado na **Figura 5.8**.

**Figura 5.8** - Proposta de mecanismo para formação do silil éter via piridina



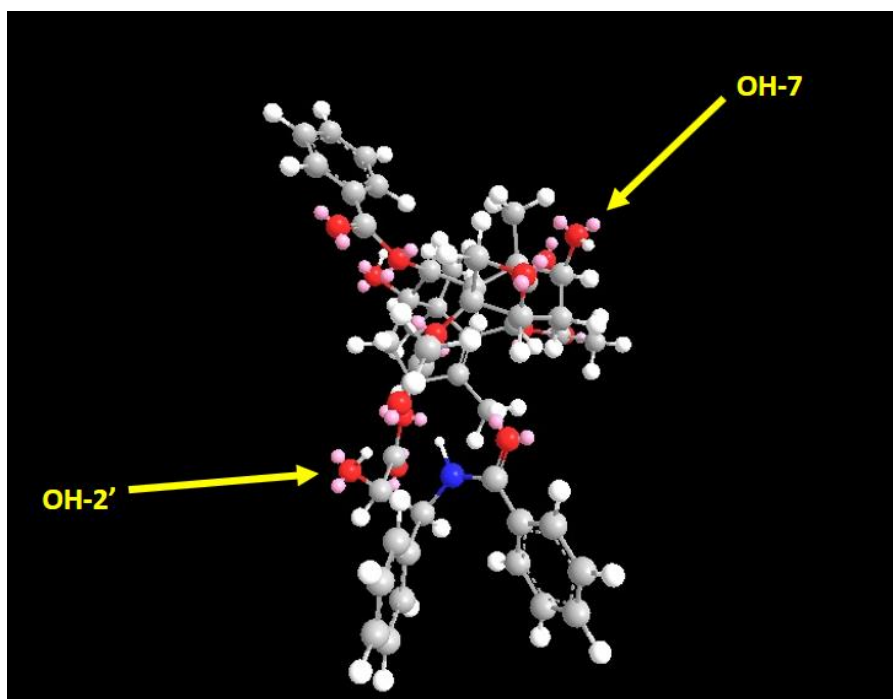
Fonte: Próprio autor.

A reatividade comparando TBS *versus* trietilsilila (TES), para este caso, estaria relacionada principalmente ao impedimento estérico, sendo o TBS menos reativo por ser muito mais volumoso quando comparado ao TES. Além deste efeito, é visível a diferença de reatividade

frente a um ataque nucleofílico a ambos, sendo o TBS menos reativo, pela densidade eletrônica recebida pelos ligantes, principalmente pelos dois grupos metila. Neste sentido, é justificado os tempos de reação e as condições das mesmas, pois, na reação com TBS as condições foram temperatura ambiente, já na reação com TES, em banho de gelo. A reatividade do TES é visível até mesmo nas avaliações realizadas por CCD durante a reação. Era observado ao final da reação a formação de uma mancha com Rf acima do produto desejado. Tal mancha foi atribuída ao produto di-sililado, ou seja, a formação de éter nas hidroxilas de 2' e 7, isolado com 11% de rendimento. Um dos indícios de término de reação observado durante as reações foi a formação de um precipitado branco, atribuído ao cloreto de piridínio, que é formado como mostrado na **Figura 5.8**, sendo este insolúvel em DCM.

A seletividade entre as duas hidroxilas secundárias, na posição 7 e na posição 2', durante a reação de sililação, é atribuída à diferença de impedimento estérico que cada uma possui, no caso da hidroxila na posição 7, a mesma apresenta-se bem mais impedida estericamente quando comparada a hidroxila na posição 2', sendo esta a hidroxila a ser preferencialmente sililada, como pode ser vista na estrutura tridimensional do paclitaxel após realizados cálculos de minimização de energia conformacional (**Figura 5.9**).

**Figura 5.9** – Estrutura tridimensional do paclitaxel

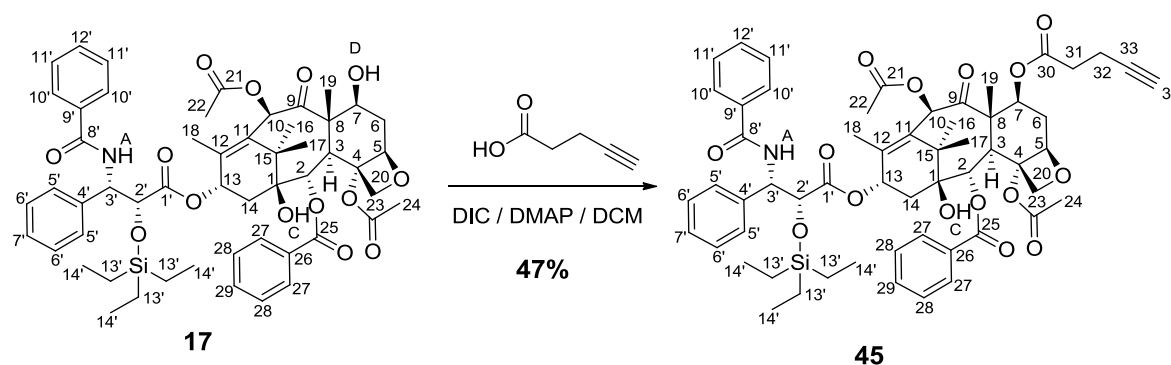


Na caracterização por infravermelho (**Figura A.6**, pag. 187), apenas se observou o aumento de intensidade das bandas referentes às deformações axiais de ligação  $-C-H$   $sp^3$ , como observado no caso do derivado **42**. Porém, na caracterização por RMN foi possível avaliar a formação de fato do produto desejado. Primeiramente, foi observado no espectro de RMN<sup>1</sup>H (**Figura A.7**, pag. 188), sinais referentes ao grupo trietilsilila. O primeiro sinal, se apresenta como um multiplete a 0,54 ppm, com integral para seis hidrogênios, sendo atribuído a H-13', justificado pela integral e deslocamento químico, sendo este ligado diretamente ao átomo de silício, que apresenta características eletropositivas, sendo estes hidrogênios os mais blindados. O tripleto a 0,86 ppm, com integral para nove hidrogênios foi atribuído a H-14', justificado pelo deslocamento químico em função da proximidade ao átomo de silício, pela integral e multiplicidade, sendo estes vizinhos a grupos etilenos equivalentes.

Outro dado avaliado pelo RMN<sup>1</sup>H é a ausência do sinal referente ao hidrogênio da hidroxila em 2' (B), (**Figura A.8**, pag. 189). No espectro de RMN<sup>13</sup>C e DEPT-135, são observados sinais de carbonos referentes ao grupo TES: o sinal a 5,2 ppm referente aos carbonos 13', sendo este o mais blindado, pela mesma razão proposta para os hidrogênios e pela inversão desse sinal no experimento de DEPT-135. O sinal localizado a 7,0 ppm foi atribuído ao carbono 14', seguindo a ordem de desblindagem (**Figura A.9**, pag. 190).

### 5.3 Síntese dos derivados 2'-sililéter-7-pentinoilpaclitaxel **44** e **45**

#### 5.3.1 Obtenção de 2'-O-trietilsilil-7-O-pent-4-inoilpaclitaxel (**45**)



As ligações éster estão presentes em diversas moléculas biológicas, mas estão notavelmente ausentes nos biopolímeros de estocagem de informação (DNA / RNA) e funcionais (proteínas). A lógica evolutiva pode ter favorecido, acima de tudo, a estabilidade nessas

biomoléculas e assim eliminado a presença da funcionalidade éster devido a sua labilidade hidrolítica (TSAKOS *et al.*, 2015). Apesar da simplicidade aparente, a construção de funções éster constitui uma operação sintética desafiadora nos esforços destinados ao preparo das mais diversas substâncias (TSAKOS *et al.*, 2015). Um dos conjuntos de condições mais comumente utilizados para a formação de uma ligação éster foi desenvolvido em 1978 por Neises e Steglich e emprega *N,N'*-díciclo-hexilcarbodiimida (DCC) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP), um catalisador nucleofílico (TSAKOS *et al.*, 2015). Durante uma reação de acoplamento com DCC, díciclo-hexilureia (DCU) é formada como um subproduto. DCU é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos e, portanto, pode ser eliminado da reação. No entanto, traços de DCU podem persistir, o que pode complicar a subsequente purificação cromatográfica (TSAKOS *et al.*, 2015).

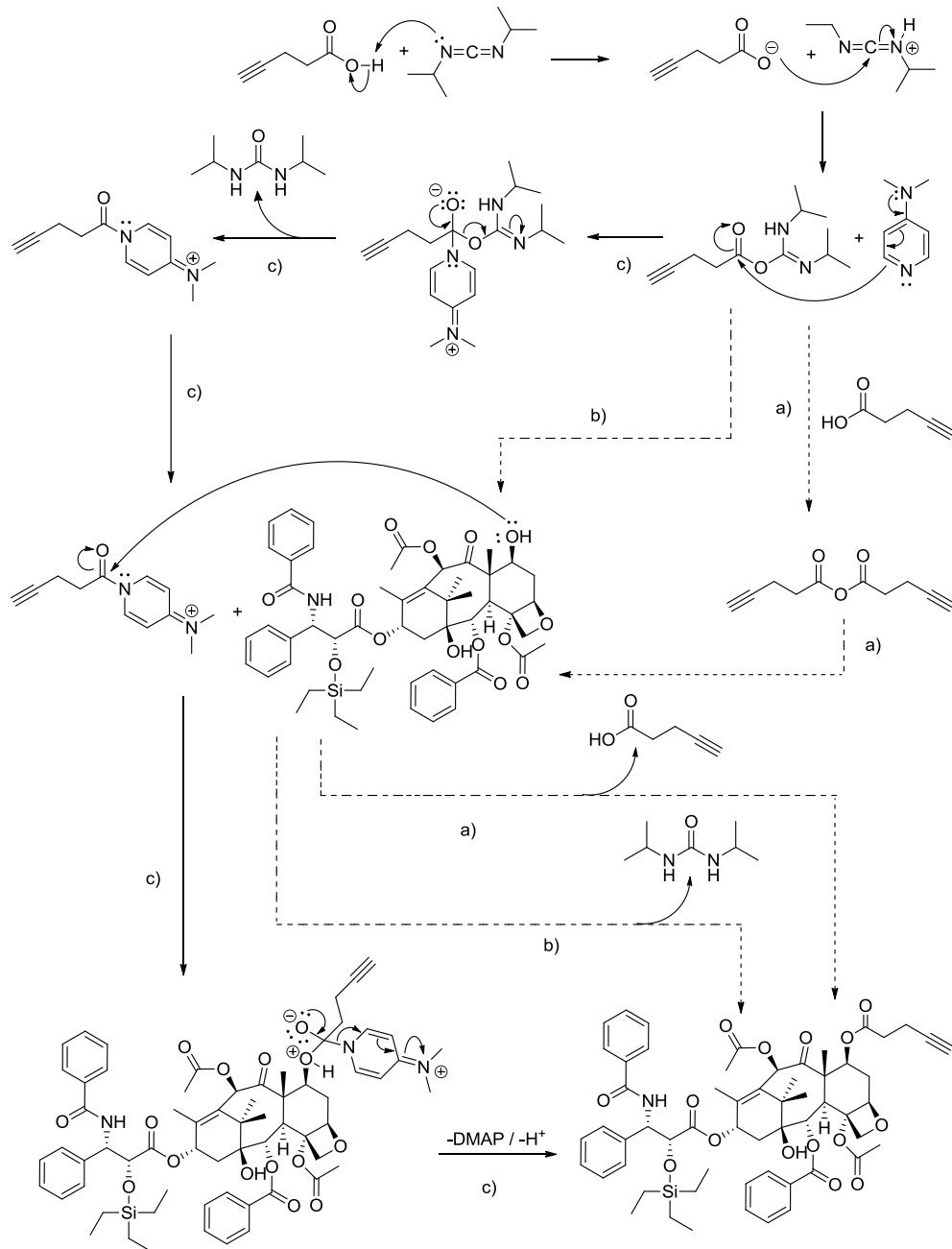
Desta forma, o uso de carbodiimidas alternativas, tais como *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) ou *N,N'*-diisopropilcarbodimida (DIC), pode ser mais vantajoso (TSAKOS *et al.*, 2015).

O produto da reação de **17** com o ácido 4-pentinóico em presença de DIC e DMAP, **45**, foi obtido com 47% de rendimento. A proposta de mecanismo para formação de **45** é mostrada na **Figura 5.10**. Primeiramente, ocorre a reação do ácido 4-pentinoico com DIC, formando a *O*-acilissouréia correspondente, podendo este intermediário seguir três vias. Uma seria a reação do intermediário com uma outra molécula do ácido 4-pentinoico, havendo a formação do anidrido correspondente (a). Após a formação do anidrido em questão, o mesmo pode reagir com o álcool correspondente, no caso, o derivado de paclitaxel, com formação do éster correspondente e saída de uma molécula de ácido 4-pentinóico (seguimento tracejado).

A segunda via alternativa se dá pela reação direta do derivado *O*-acilissouréia com o álcool, com subsequente formação do éster correspondente e saída de uma molécula de diisopropiluréia (b, seguimento tracejado). A terceira e última via se baseia na reação do derivado *O*-acilissouréia com DMAP, formando o intermediário iônico acilpiridínio, liberando uma molécula de diisopropiluréia. Este intermediário após reagir com o álcool gera o éster correspondente (c, seguimento preenchido). A via c) em termos de reatividade é mais eficiente quando comparada às demais, pois, o intermediário acilpiridínio após reagir com o álcool libera uma molécula de DMAP. A saída da molécula de DMAP é a força motriz desta

etapa, dado que em sua saída, além da neutralização de carga ocorre a rearomatização, sendo então considerado um excelente grupo abandonador.

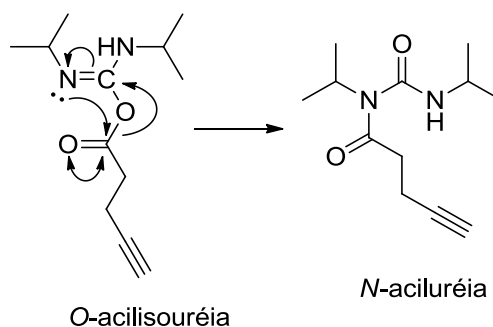
**Figura 5.10 - Proposta de mecanismo para formação do éster 43 via DIC/DMAP**



Fonte: Adaptado de TSAKOS *et al.*, 2015.

A utilização do DMAP tem extrema importância para este tipo de reação pois, o mesmo inibe a formação do produto de rearranjo *N*-aciluréia (**Figura 5.11**), sendo este uma forma de consumo do ácido utilizado para a esterificação.

**Figura 5.11 - Rearranjo da *O*-acilisouréia a *N*-aciluréia**



Fonte: Adaptado de TSAKOS *et al.*, 2015.

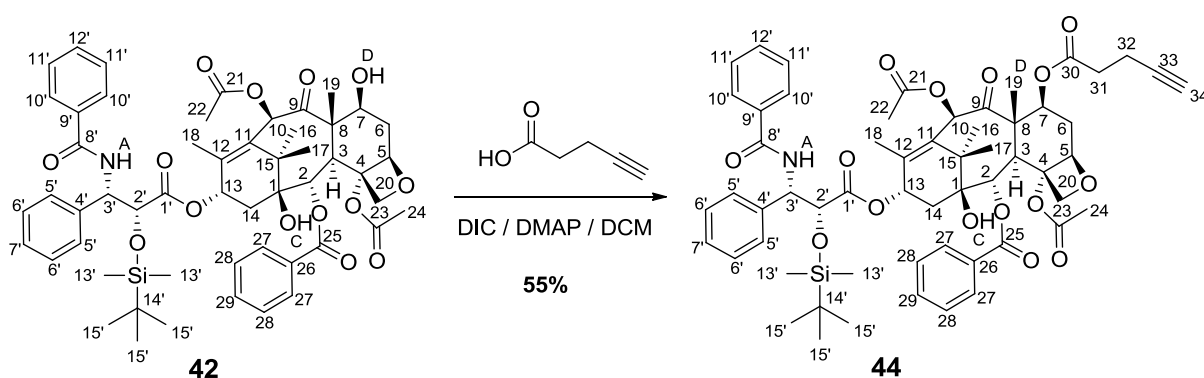
O rearranjo intramolecular ocorre através de um estado de transição de quatro centros a partir do isômero *E* da isouréia, onde o par de elétrons do átomo de nitrogênio e a carbonila estão do mesmo lado. A isomerização do isômero *Z* para o isômero *E* é catalisada por ácido a pH 3-6, mas ainda pode ocorrer lentamente de forma não catalisada em valores de pH acima de 7 (TSAKOS *et al.*, 2015). Com um valor de pH inferior a 2, o rearranjo não pode ocorrer devido ao fato de a *O*-acilsourea existir principalmente em sua forma protonada (TSAKOS *et al.*, 2015). Os álcoois são, em geral, nucleófilos muito mais fracos do que as aminas e, portanto, o grau de formação de *N*-aciluréia é maior nas reações de esterificação mediadas por carbodiimidas, em comparação à formação de amidas. A adição de DMAP em quantidades catalíticas pode, no entanto, compensar esta tendência por reação rápida entre DMAP e *O*-acilisouréia, para formar o intermediário acilpiridínio, incapaz de formar subprodutos de rearranjos intramoleculares, e que pode reagir com o álcool para formar o éster (TSAKOS *et al.*, 2015).

Para a caracterização por infravermelho do produto, não foi possível detectar a modificação realizada na substância, pois, a presença da banda referente ao éster formado na posição 7, é sobreposta às demais bandas de éster benzoato e acetato presentes na estrutura do paclitaxel. Outra banda que poderia indicar a formação do produto seria a banda referente a deformação

axial da ligação –C-H de alcino terminal, porém, não foi possível fazer uma atribuição inequívoca (**Figura A.36**, pag. 217). Por meio da caracterização por RMN<sup>1</sup>H, foi possível detectar uma mudança no deslocamento químico do hidrogênio H-7, que em **17** se encontra a 4,43 ppm e no derivado em questão se encontra a 5,65 ppm (**Figura A.37**, pag. 218). Isso se dá pelo efeito de desblindagem, causado pela mudança de função química álcool – éster.

Além disso foi observado no espectro de RMN<sup>1</sup>H um aumento no número de hidrogênios na região em 2,25 - 2,75 ppm, sendo estes atribuídos com auxílio do mapa de contornos HSQC, em que se observa a correlação desses hidrogênios com carbonos metilênicos do grupo pentinoíla, mostrados no espectro de RMN<sup>13</sup>C e confirmados no DEPT-135 (**Figura A.38**, pag. 219). Outro dado importante foi a presença de um sinal a mais na região em 160 - 180 ppm, correspondente ao sinal de carbono carbonílico de éster, formado na posição 7, sendo atribuído a C-30. Sabendo então deste dado, utilizando o mapa de contornos HMBC, foi possível visualizar a mancha de correlação <sup>3</sup>J entre H-7 e C-30 (**Figura A.39**, pag. 220). De forma curiosa, na correlação no mapa de contornos HSQC, é possível ver a correlação de H-34xC-34 e H-34xC-33. Isso poderia ser explicado pela proximidade de H-34 com C-33, causado pela conexão que é intermediada por uma ligação tripla, apresentando comprimento menor que a de uma ligação simples (**Figura A.39**, pag. 220).

### 5.3.2 Obtenção de 2'-O-terc-butildimetilsilil-7-O-pent-4-inoilpaclitaxel (44)



A obtenção do derivado **44** foi realizada com o intuito de comparar a reação para obtenção de **45** e o derivado em questão, **44**. Já se sabia que a reação com TES era muito mais eficiente quando comparado ao TBS, porém, queria se avaliar a reatividade de ambos os derivados sililados frente à esterificação nas mesmas condições. Caso a reação de esterificação para



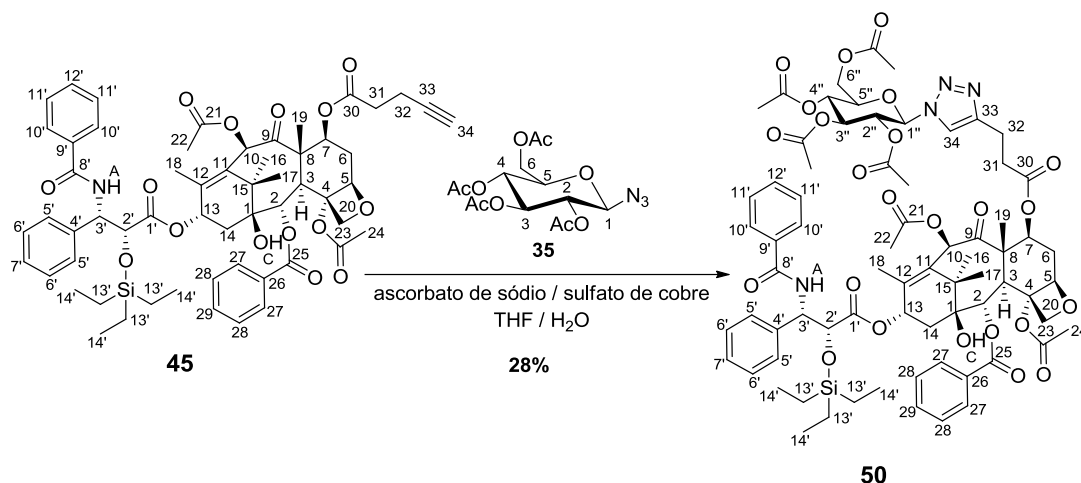
obtenção de **44** fosse mais eficiente em termos de tempo e rendimento, poderia ser pensado alternativas para otimização da reação com TBS, como por exemplo o uso do DMAP, com valor de pKa (9,70), apresentando-se mais reativo que o imidazol com valor de pKa (7,1).

A reação para obtenção de **44** foi realizada em torno de 96 horas com obtenção do produto puro em 55% de rendimento, enquanto a reação para obtenção de **45** foi realizada em 24 horas com obtenção de 47% do produto puro. Mesmo a reação para obtenção de **44** ter sido lançada com proporções de reagentes um pouco menor comparado à reação para obtenção de **45**, o que poderia ter influenciado um pouco no tempo de reação, optou-se por trabalhar como o derivado trietil sililado **45**, por ter apresentado um bom rendimento e tempo reacional curto.

No espectro de RMN<sup>1</sup>H (**Figura A.34**, pag. 215) são observados sinais referentes ao grupo terc-butildimetilsilila. Os três sinais próximos ao TMS foram atribuídos ao grupo terc-butildimetilsilila. Os sinais a -0,12 ppm e 0,04 ppm, apresentando-se como simpletos com integral para três hidrogênios cada, foram atribuídos aos hidrogênios dos grupos metila 13', seguindo a mesma lógica de blindagem por estarem ligados diretamente ao átomo de silício. Porém, a diferença de deslocamento químico entre os hidrogênios dos grupos metila poderia ser justificada pelo grupo volumoso, cuja restrição ao giro seria maior, desta forma o ambiente químico e magnético que cada metila na posição em que se encontram, seria diferente. Além disso, o caráter diastereotópico apresentado pelos grupos metila pode contribuir para tal evento. O sinal a 0,82 ppm, simpleto com integral para nove hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios dos grupos metila 15', sendo estes mais distantes do átomo de silício. Assim como no derivado **45**, os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos do grupo pentinoíla se encontram na mesma região do espectro (**Figura A.34**, pag. 215). Por fim, utilizando-se o experimento de DEPT-135, foi possível identificar os sinais dos carbonos metilênicos referentes ao grupo pentinoíla. Finalmente, observa-se a 14,5 ppm o sinal atribuído a C-32 e a 35 ppm o sinal atribuído a C-31 (**Figura A.35**, pag. 216).

## 5.4 Síntese dos derivados triazólico 46, 47, 48, 49 e 50 - via reação click (CuAAC)

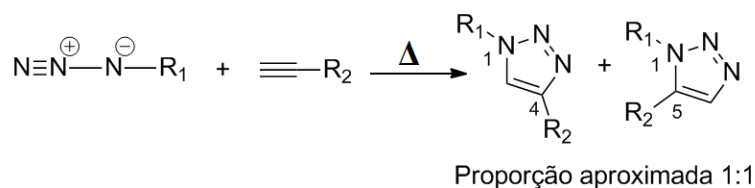
### 5.4.1 Obtenção de 2'-O-trietilsilil-7-O-[3-(1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoíl]paclitaxel (50)



A química “click” é um conceito introduzido em 2001 por K. Barry Sharpless para descrever reações termodinamicamente favoráveis que, realizadas em laboratório, são capazes de conectar duas moléculas de forma muito simples e com altos rendimentos, sendo de grande aplicabilidade (FREITAS *et al.*, 2011). Dentre as reações compreendidas nesse universo “click” proposto por Sharpless, o exemplo perfeito e que hoje é comumente tratado como reação “click” é a cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por Cu(I), com formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, também conhecida como reação CuAAC (FREITAS *et al.*, 2011).

O 1,2,3-triazol é um heterociclo de origem exclusivamente sintética, não ocorrendo na natureza. Um dos métodos clássicos para sua obtenção é a cicloadição térmica 1,3-dipolar envolvendo azidas orgânicas e alcinos terminais ou internos (**Figura 5.12**) (FREITAS *et al.*, 2011).

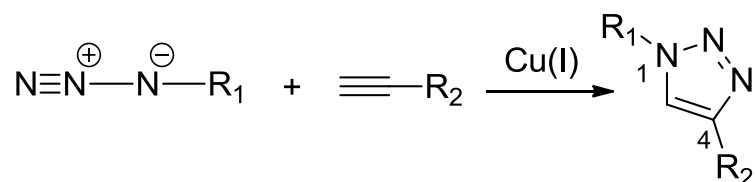
**Figura 5.12 - Regioisômeros obtidos via cicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen**



Fonte: Adaptado de FREITAS *et al.*, 2011.

A aplicabilidade desta reação começou a mudar quando estudos realizados concomitantemente pelos grupos de Meldal e de Sharpless, em 2002, mostraram que a utilização de Cu(I) acelerava a reação de forma surpreendente, com um aumento na taxa de velocidade na ordem de sete vezes. Além disso, a reação nestas condições levava à formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído, **Figura 5.13** (FREITAS *et al.*, 2011).

**Figura 5.13 - Reação click (CuAAC)**

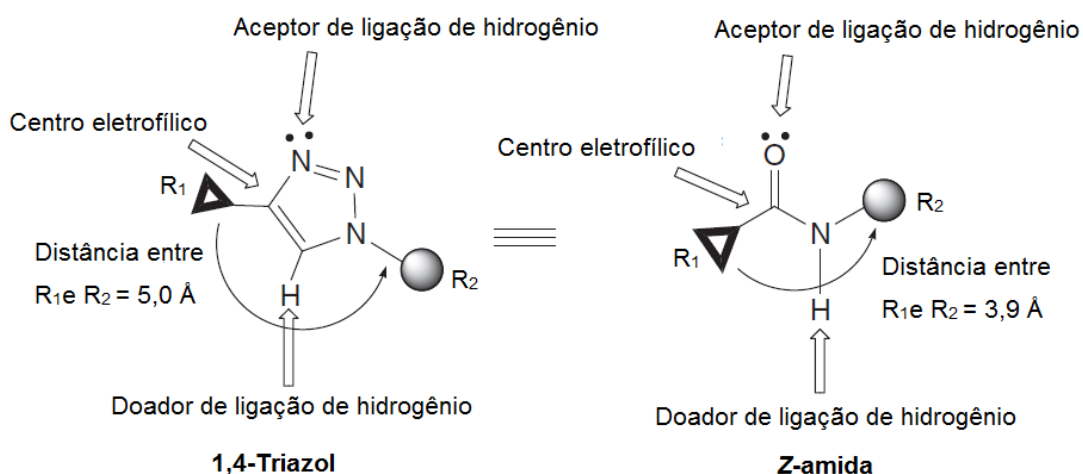


Fonte: Adaptado de DE OLIVEIRA FREITAS *et al.*, 2011.

Uma alternativa que se tornou muito popular e prática para a reação “click” é o uso de sais estáveis de Cu(II), como o sulfato penta-hidratado (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O) ou o acetato de Cu(II), na presença de um agente redutor fraco como o ascorbato de sódio. Desenvolvida originalmente por Sharpless e colaboradores, a metodologia apresenta algumas vantagens importantes: a reação sofre menor interferência do oxigênio atmosférico (qualquer oxigênio dissolvido poderia ser rapidamente reduzido), podendo até mesmo ser realizada em frasco aberto, além de não haver necessidade de se utilizar ligantes ou aditivos (FREITAS *et al.*, 2011).

As amidas representam o principal vínculo químico que liga os blocos de construção de aminoácidos em conjunto para constituir proteínas, onde esta funcionalidade desempenha um papel importante na elaboração e composição dos sistemas biológicos (WITCZAK; BIELSKI, 2013). Além disso as amidas atuam como funções chave nas interações biológicas. Os triazóis apresentam semelhança química e eletrônica com a amida, o que torna esta função biologicamente relevante, atuando como um bioisótero de amidas, **Figura 5.14** (WITCZAK; BIELSKI, 2013).

**Figura 5.14 - Hipótese da semelhança estrutural entre um 1,4-triazol e uma Z-amida**

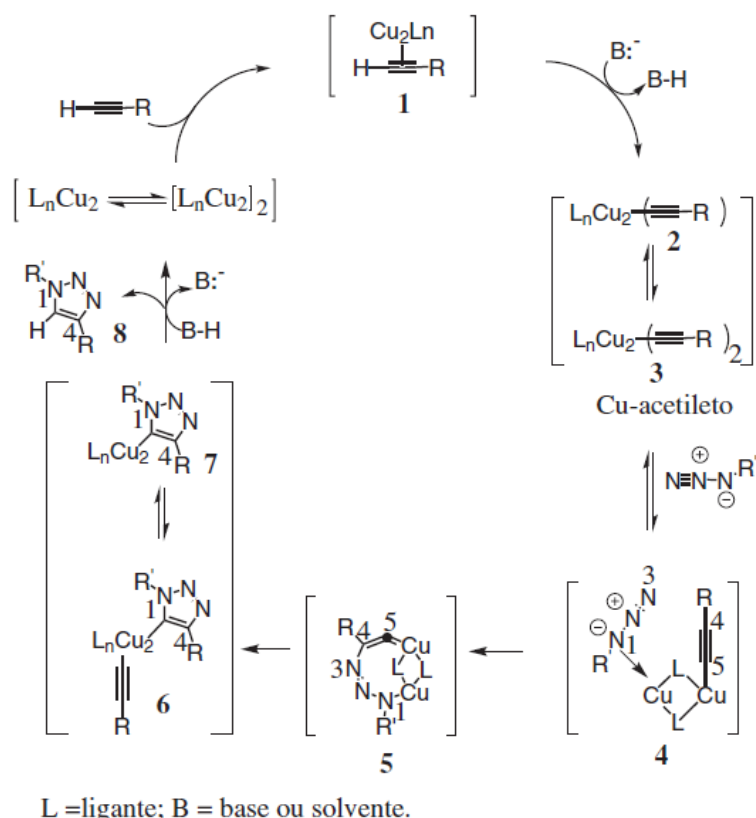


Fonte: Adaptado de WITCZAK; BIELSKI, 2013.

O produto da reação de **45** com ácido pentinóico, catalisada por Cu(I) gerado *in situ* pela reação de Cu(II) com ascorbato de sódio é o **50**, obtido com rendimento de 28%. Para a reação em questão a proposta do mecanismo geral se apresenta na **Figura 5.15**. A reação se inicia pela desprotonação do alcino terminal. Cálculos teóricos indicam que a complexação  $\pi$  entre o Cu(I) e o alcino terminal diminui o pK<sub>a</sub> do hidrogênio para 9,8, possibilitando a desprotonação em um sistema aquoso sem a necessidade de adicionar base, facilitando a formação do acetileto de cobre 2 e 3 (FREITAS *et al.*, 2011). Após a formação dos acetiletos de cobre 2 e 3, ocorre a complexação com a azida, gerando o complexo azida-acetileto 4. Neste intermediário, o cobre tem um efeito sinérgico nos sítios reativos tornando o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico e o carbono do tipo  $\beta$ -vinilidênico mais nucleofílico, o que favorece o ataque para formação do metalociclo 5 (FREITAS *et al.*, 2011). Em seguida,

ocorre a contração do anel por uma associação transanular do par de elétrons não ligantes do N-1 com o orbital antiligante de C-5 fornecendo os triazoílas de cobre 6 e 7. Por fim, ocorre a protonação dos intermediários triazoíla de cobre 6 e 7 com a formação do produto final 8 e regeneração do catalisador (FREITAS *et al.*, 2011).

**Figura 5.15 - Proposta geral para formação do triazol via reação click (CuAAC)**



Fonte: FREITAS *et al.*, 2011.

A obtenção de **50** via reação click (CuAAC) se mostrou inconveniente, pois a mesma teve de ser elaborada e retomada três vezes, com adição extra da azida **35**, sulfato de cobre e ascorbato de sódio, a partir do momento em que o material de partida **45** não foi totalmente consumido na reação. Só foi possível observar o consumo total do material de partida após a retomada das reações com atmosfera inerte de nitrogênio, na segunda e terceira retomada. Foi observado durante a reação variações de coloração. Esta reação apresenta uma sequência de mudança de coloração quando o material de partida e/ou produto formado não apresenta

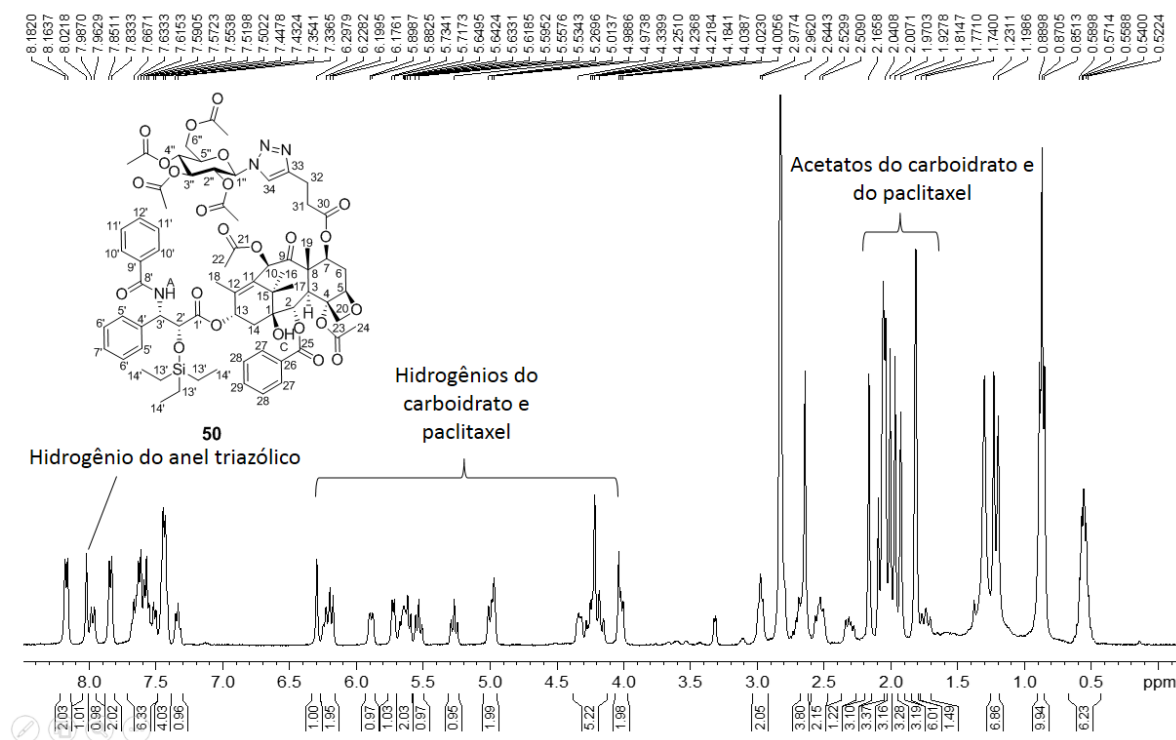
coloração. O sulfato de cobre, de coloração azul, quando entra em contato com o ascorbato de sódio, no meio reacional, passa a ter coloração acastanhada ou amarelada, pela redução de Cu(II) a Cu(I). Com o passar do tempo, à medida que a reação chega próximo ao término, a mesma apresenta coloração esverdeada, pela mistura de coloração amarelo-azul. Quando a reação termina, sendo a mesma avaliada por CCD e constatado o consumo total do material de partida, a mesma passa a ter coloração azul, sendo desta forma um indício da formação e presença do Cu(II).

Tendo em mente estas informações, foi observado então que, quando a reação foi realizada sem atmosfera de nitrogênio a mudança de coloração amarelado para azul foi muito mais rápida, quando comparada às reações lançadas com atmosfera de nitrogênio, em virtude da reoxidação de Cu(I) a Cu(II) pelo oxigênio.

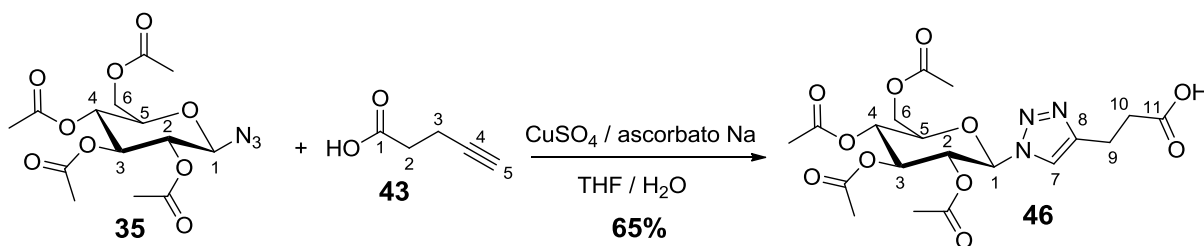
Como a reação procedeu de maneira bastante trabalhosa e exaustiva e com rendimento baixo, 28%, foi proposta a mudança de estratégia em relação a obtenção de **50** e dos demais produtos. Em relação à caracterização de **50** obtida via reação click, foi feito somente um espectro de RMN<sup>1</sup>H, de forma a se avaliar sinais característicos, como os sinais dos hidrogênios do carboidrato entre 4,0 ppm e 6,5 ppm e do anel triazólico a 8,2 ppm, como mostrado na **Figura 5.16**.

Ishida e colaboradores reportaram uma rota sintética bastante parecida a esta, com proteção do grupo hidroxila em 2' com TBS e esterificação do ácido 4-pentinóico na posição 7, com subsequente reação click com outras azidas. As reações foram realizadas utilizando agentes complexantes de estrutura bastante complexa, para se obter ao final o produto puro com 33% de rendimento com tempo de reação de 12 horas (ISHIDA *et al.*, 2013). Estes dados já deixam implícito a dificuldade em manusear o paclitaxel em uma reação como esta.

**Figura 5.16 - Espectro de RMN 1H de 50, obtido via reação click**



#### 5.4.2 Obtenção de ácido 3-[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (**46**)



A reação para obtenção do derivado **46**, bem como os demais a seguir, teve como objetivo a mudança de estratégia para obtenção dos produtos de acoplamento. Como já comentado, a tentativa de acoplamento do carboidrato ao paclitaxel via reação click não se mostrou satisfatória. Desta forma, uma inversão na ordem reacional gerou uma rota sintética com caráter convergente, o que, em teoria, seria mais vantajosa em termos de rendimento quando comparado a uma rota sintética com caráter linear.

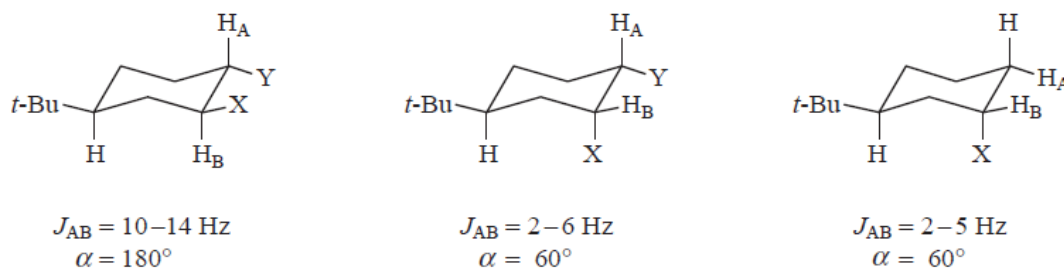
O produto da reação da azida **35** com ácido 4-pentínico catalisada por cobre (I), **46**, foi obtido com rendimento de 65%. Para obtenção do mesmo, seguiu-se o mesmo método para

obtenção de **50**. A proposta de mecanismo para a formação do mesmo segue a mesma ideia apresentada na **Figura 5.15**. No espectro no infravermelho de **46** (**Figura A.40**, pag. 221) foi possível visualizar a banda característica de deformação axial de ligação –O-H de ácido carboxílico, abrangendo a região de 3665 – 2379  $\text{cm}^{-1}$ . Também se observa uma banda bastante intensa em 1740  $\text{cm}^{-1}$  referente a deformação axial de ligação –C=O de éster, sendo que nesta mesma região a banda referente a deformação axila de ligação –C=O de ácido carboxílico se encontra sobreposta.

No espectro de RMN<sup>1</sup>H (**Figura A.41**, pag. 222, é possível observar sinais entre 1,83 e 2,06 ppm, sendo estes atribuídos aos hidrogênios dos grupos metila dos acetatos do carboidrato. Observam-se dois tripletos, o primeiro a 2,70 ppm e o segundo a 3,02 ppm, tendo cada sinal, integral para 2 hidrogênios. O primeiro tripleto foi atribuído a H-10 e o segundo a H-9, que apresenta um deslocamento químico maior quando comparado a H10, causado pelo efeito indutivo retirador, pela proximidade ao átomo de nitrogênio do triazol. A constante de acoplamento entre ambos,  $^3J$  7 Hz, é característica de núcleos alifáticos vicinais (**Figura A.41**, pag. 222). Outro dado curioso é o efeito de desblindagem do núcleo de hidrogênio com consequente blindagem do carbono ao qual este núcleo está ligado. No caso o carbono ligado a H-9 apresenta um deslocamento químico menor quando comparado ao carbono ligado a H-10. Isso se dá pelo fluxo de eletros causado pelo efeito indutivo, a densidade eletrônica retirada dos hidrogênios é acumulada no carbono blindando-o (**Figura A.42**, pag. 223). Outro dado analisado foi no mapa de contornos HMBC, onde é possível observar a mancha de correlação de H-1 com C-7, comprovando a cicloadição 1,4-dissubstituído (**Figura A.45**, pag. 226). Na região onde se encontram os hidrogênios do carboidrato, é observado um sinal a 5,88 ppm como um duplete com integral para um hidrogênio, sendo este sinal atribuído a H-1, sendo o mais desblindado dentre os outros hidrogênios do carboidrato, pela ligação ao carbono anomérico, que se encontra ligado diretamente ao oxigênio do anel piranosídico e ao nitrogênio do triazol (**Figura A.41**, pag. 222). De forma a confirmar a configuração do carbono anomérico, o valor da constante de acoplamento obtido 9 Hz  $^3J$  H1-H2, confirma a obtenção da azida correspondente como anômero  $\beta$ , pois, constantes de acoplamento em torno de 10-14 Hz são característicos de núcleos em posições trans diaxiais em derivados de ciclohexano, tendo estes núcleos ângulos diedros próximos a 180° **Figura 5.17** (PAVIA *et al.*, 2016).



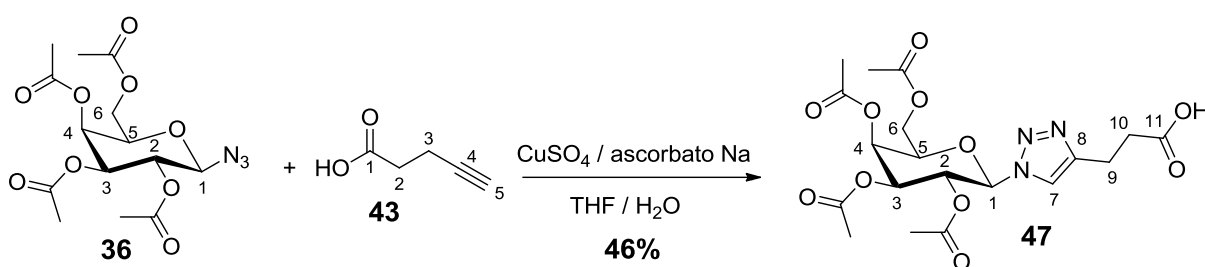
**Figura 5.17 - Acoplamentos vicinais em derivados do ciclo-hexano**



Fonte: Adaptado de PAVIA *et al.*, 2016.

O valor da constante de acoplamento estando um pouco fora da faixa especificada na literatura é justificado pelo fato de que, tal valor se refere a acoplamentos em derivados de ciclo-hexano, porém, neste caso, temos um anel piranosídico, em que o átomo de oxigênio heterocíclico altera o comprimento de ligações no ciclo, influenciando na conformação da molécula como um todo e, conseqüentemente, modificando o valor do ângulo diedro das ligações.

#### **5.4.3 Obtenção de ácido 3-[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (47)**



O produto da reação da azida **36** com ácido 4-pentinóico catalisada por cobre (I), **47**, foi obtido com rendimento de 46%. Para isto, seguiu-se o mesmo método para obtenção de **46** (pág. 83). Porém, além das condições utilizadas na reação de **46**, uma condição com a utilização de THF / H<sub>2</sub>O / *t*-BuOH, nas proporções de 1:1:1 foi testada e, comparando ambas as reações, foi possível notar uma grande diferença em relação ao tempo de reação e uma pequena variação no rendimento. Para a reação seguindo o protocolo para se obter **46**, o tempo de reação foi de

24 horas com um rendimento, após purificação por CCS, de 46%. Já para a condição utilizando THF / H<sub>2</sub>O / *t*-BuOH, nas proporções de 1:1:1, o tempo de reação foi de 3 horas com rendimento, após purificação por CCS, de 35%.

A variável modificada na condição em questão foi a presença principalmente do *t*-BuOH, além das proporções dos solventes, que, no caso da condição utilizada para obtenção de **44**, a proporção de água foi a mínima possível. Neste sentido, com uma busca na literatura, foram encontrados dados importantes para tentar explicar tal evento. Primeiramente, foi encontrado que, a água, como solvente tem participação na evolução da reação, havendo evidências de que a mesma seja o solvente ideal capaz de preservar o acetilato de cobre em seu estado reativo, quando o mesmo é formado *in situ*, (**Figura 5.15**) (FREITAS *et al.*, 2011). Outro dado importante foi a constatação de que tornando a mistura inicial mais polar, ocorria um aumento concomitante da solubilidade e da conversão da azida em triazol, sendo os solventes polares como o metanol, DMF e *terc*-butanol frequentemente utilizados em reações click envolvendo carboidratos (FREITAS *et al.*, 2011). De fato, as informações corroboram aos dados experimentais, a reação utilizando a condição THF /H<sub>2</sub>O, formava um precipitado que, após um tempo, aglutinava e se mantinha até o final da reação. Já para a condição THF / H<sub>2</sub>O / *t*-BuOH, o precipitado formado no início se desfazia se tornando totalmente solúvel.

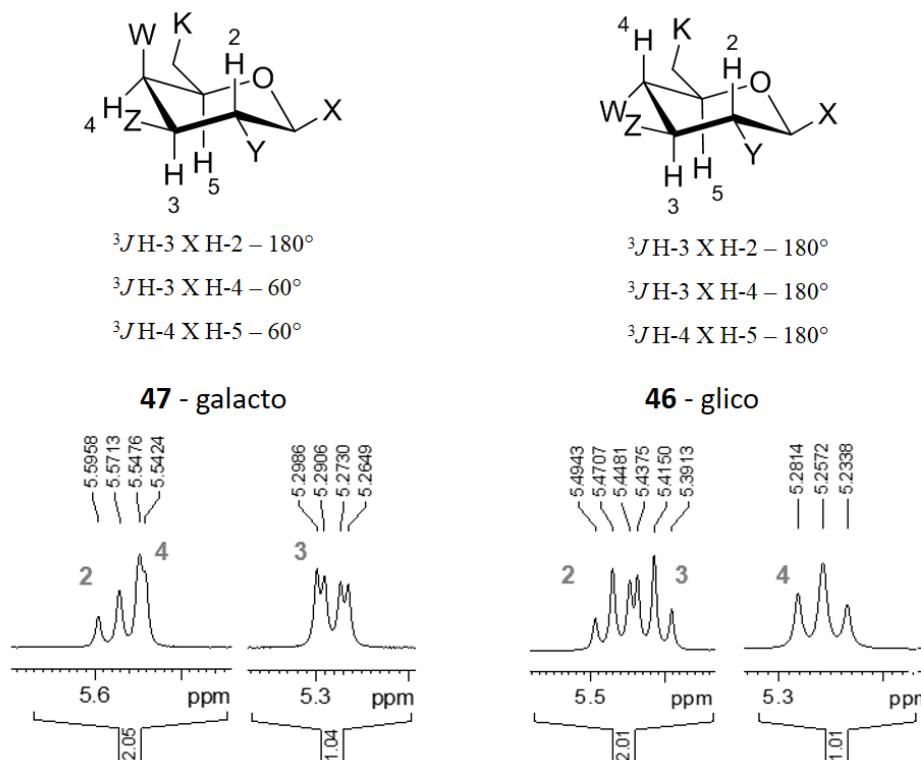
No espectro no infravermelho de **47** (**Figura A.46**, pag. 227) foi possível visualizar a banda característica de deformação axial de ligação –O–H de ácido carboxílico, abrangendo a região de 3640 – 2491 cm<sup>-1</sup>. Também se observa uma banda bastante intensa em 1746 cm<sup>-1</sup> referente a deformação axial de ligação –C=O de éster, sendo que nesta mesma região a banda referente a deformação axila de ligação –C=O de ácido carboxílico se encontra sobreposta na banda dos ésteres, também observado no espectro do derivado **46**.

No espectro de RMN<sup>1</sup>H, foi possível observar sinais entre 1,83 e 2,21 ppm, sendo estes atribuídos aos hidrogênios dos grupos metila dos acetatos do carboidrato. Observam-se dois multipletos, o primeiro a 2,62 ppm e o segundo à 2,98 ppm, tendo cada sinal integral para dois hidrogênios. O primeiro multiplete é atribuído a H-10 e o segundo a H-9, seguindo a mesma ideia para o derivado **46** (**Figura A.47**, pag. 228). Na região de hidrogênios do carboidrato é observado um sinal a 5,88 ppm como um duplete com integral para um hidrogênio, sendo este atribuído a H-1. De forma a caracterizar a configuração do carbono anomérico, o valor da constante de acoplamento obtido de 9 Hz pra <sup>3</sup>J H1-H2 confirma a

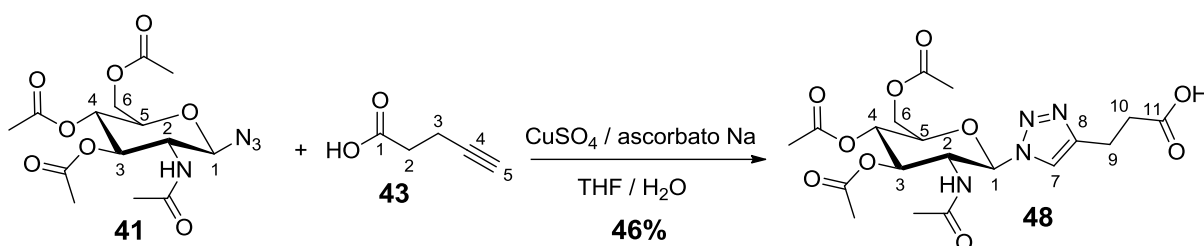
obtenção da azida correspondente como anômero  $\beta$ . No mapa de contornos HMBC é possível observar a mancha de correlação de H-1 com C-7, comprovando a obtenção do derivado 1,4-dissubstituído (**Figura A51.**, pág. 232).

Apesar de não implicar diretamente na confirmação de sucesso das reações click, a análise dos espectros de RMN<sup>1</sup>H de **46** e **47**, no registro de sinais de carboidratos, é interessante para se distinguir inequivocamente as configurações D-glico e D-galacto. Neste sentido, foram analisadas as constantes de acoplamento dos hidrogênios do derivado D-galacto **47**, previamente atribuídos com o uso do mapa de contornos COSY (**Figura A.49**, pág. 230). Pela relação espacial dos hidrogênios, é esperado uma constante de acoplamento próxima de 10 Hz para H-3xH-2, estando estes na relação próxima de ângulo diedro de 180°, e uma constante bem menor para H-3xH-4, estando estes na relação próxima de ângulo diedro de 60°, bem como para H-4xH-5. Já para o derivado D-glico, todas as relações entre hidrogênios vicinais são próximas à 180°, no caso para os hidrogênios H-3xH-2, H-3xH-4 e H-4xH-5. De forma mais clara, as comparações são mostradas na **Figura 5.18**. Ao analisar o valor de H-4 do derivado D-glico, observa-se um tripleto com constante de acoplamento  $^3J_{H4-H3/5}$  de 9 Hz e para H-3  $^3J_{H3-H2/4}$  de 9 Hz. Já para o derivado D-galacto, no caso de H-3, se observa um duplete duplo, com constante de acoplamento  $^3J_{H3-H2}$  de 10,2 Hz e  $^3J_{H3-H4}$  de 3 Hz.

**Figura 5.18 - Comparação dos ângulos diedros dos hidrogênios H-2, H-3, H-4 e H-5 dos derivados D-galacto 47 e D-glico 46**



#### 5.4.4 Obtenção de ácido 3-[1-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-acetilamino-2-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (48)



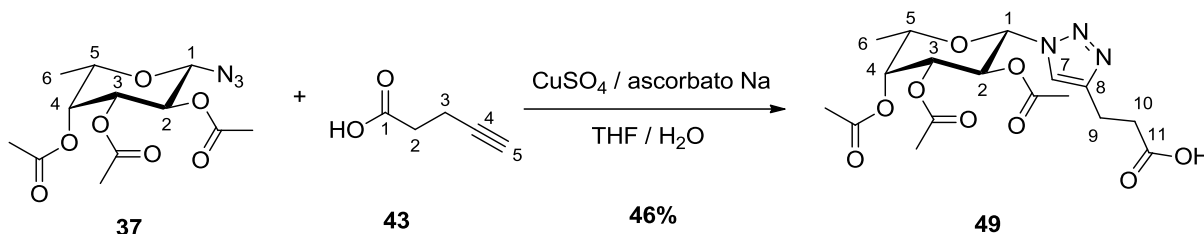
O produto da reação da azida **41** com ácido 4-pentinóico catalisada por cobre (I), **48**, foi obtido com 46% de rendimento. Para obtenção do mesmo, foram avaliados os dois métodos utilizados para obtenção de **47**. Para a condição THF / H<sub>2</sub>O a reação procedeu em 24 horas com rendimento de 46% após purificação por CCS. Já para a condição utilizando THF / H<sub>2</sub>O / *t*-BuOH, a reação procedeu em 3 horas com rendimento de 83% após purificação por CCS. A variável tempo se manteve idêntica ao caso do derivado **47**, porém, o rendimento aumentou

consideravelmente. A explicação para o aumento do rendimento pode ser feita com base no que já foi discutido sobre a solubilidade dos reagentes e produtos no meio reacional. O aumento de solubilidade em meio polar, no caso da azida **39**, derivada de *N*-acetilglicosamina é totalmente aplicável, dado o caráter hidrofílico acentuado desta molécula.

No espectro no infravermelho de **46** se observa a banda característica de deformação axial de ligação –O-H de ácido carboxílico, abrangendo a região de 3615 – 2779  $\text{cm}^{-1}$ . Parcialmente sobreposta à banda da hidroxila de ácido carboxílico é visível uma banda em 3300  $\text{cm}^{-1}$  referente a deformação axial de ligação –N-H de amida. Também se observa uma banda intensa em 1742  $\text{cm}^{-1}$  referente a deformação axial de ligação –C=O de éster, sendo que nesta mesma região a banda referente a deformação axial de ligação –C=O de ácido carboxílico se encontra sobreposta à banda de éster. Também é observada uma banda intensa em 1667  $\text{cm}^{-1}$  referente a deformação axial da ligação –C=O de amida (**Figura A.52**, pag. 233).

No espectro de RMN<sup>1</sup>H, é possível observar sinais entre 1,59 e 2,21 ppm, sendo estes atribuídos aos hidrogênios dos grupos metila dos acetatos do carboidrato. São observados dois tripletos, o primeiro a 2,27 ppm e o segundo a 2,79 ppm, tendo cada sinal integral para dois hidrogênios. O primeiro tripleto é atribuído a H-10 e o segundo a H-9, seguindo a mesma ideia para o derivado **46** (**Figura A.53**, pag. 234). Na região de hidrogênios do carboidrato, é observado um sinal a 6,08 ppm como um duplete com integral para um hidrogênio, sendo este atribuído a H-1, (**Figura A.53**, pag. 234). De forma a caracterizar a configuração do carbono anomérico, o valor da constante de acoplamento obtido de 9 Hz pra <sup>3</sup>J H1-H2 confirma a obtenção da azida correspondente como anômero β, como encontrado para os demais intermediários. Outros dados importantes são a presença de um sinal a 8,23 ppm, apresentando-se como um duplete com integral para um hidrogênio. Este sinal é atribuído ao hidrogênio do grupo acetamido em C-2, sendo o mesmo identificado com auxílio do mapa de contornos COSY, apresentando uma mancha de correlação com H-2 (**Figura A.55**, pag. 236). Outra característica que vale ressaltar é a diferença de deslocamentos químicos causada tanto no espectro de RMN<sup>1</sup>H quanto no de RMN<sup>13</sup>C, para H-2 e C-2, ambos apresentaram um deslocamento químico menor quando comparado a **46**. Isso se deve ao efeito indutivo retirador do nitrogênio ser menor em comparação ao oxigênio (**Figura A. 53**, pag. 234), (**Figura A.54**, pag. 235). No mapa de contornos HMBC é possível observar a mancha de correlação de H-1 com C-7, comprovando a obtenção do derivado 1,4-dissubstituído (**Figura A.57**, pag. 238).

#### 5.4.5 Obtenção de ácido 3-[1-(2,3,4-tri-*O*-acetil- $\beta$ -L-fucopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (49)

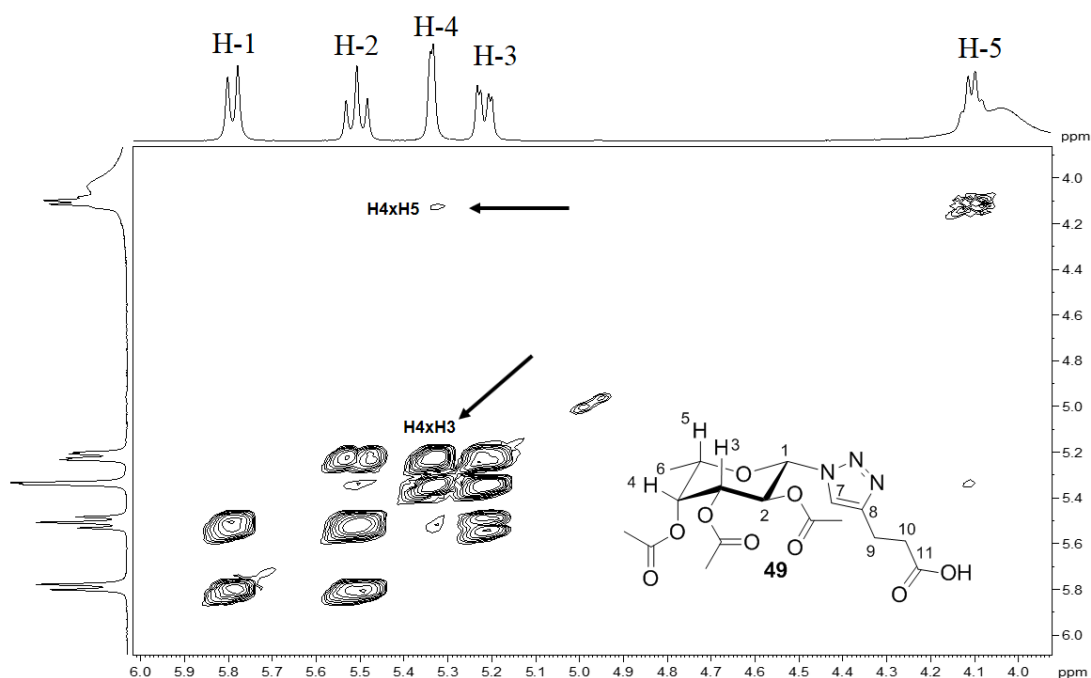


O produto da reação da azida **37** com ácido 4-pentinóico catalisada por cobre (I) formado *in situ* por reação com ascorbato de sódio, **49**, foi obtido com 46% de rendimento. Para obter o mesmo, seguiu-se apenas a condição utilizada para obtenção de **46**. Em relação ao tempo de reação e rendimento, a mesma procedeu com os mesmos valores para a obtenção de **47** e **48** com a condição THF / H<sub>2</sub>O. No espectro no infravermelho de **49**, foi possível visualizar a banda característica de deformação axial de ligação –O-H de ácido carboxílico, abrangendo a região de 3640 – 2481 cm<sup>-1</sup>. Também se observa uma banda bastante intensa em 1746 cm<sup>-1</sup> referente a deformação axial de ligação –C=O de éster, sobreposto à banda referente a deformação axila de ligação –C=O de ácido carboxílico, como observado no derivado **47** (**Figura A.58**, pag. 239).

No espectro de RMN<sup>1</sup>H de **49** se observa um sinal a 1,19 ppm como um duplete, com integral para três hidrogênios, sendo este atribuído a H-6. Também se observam sinais entre 1,79 e 2,18 ppm, sendo estes atribuídos aos hidrogênios dos grupos metila dos acetatos do carboidrato (**Figura A.59**, pag. 240). Observam-se dois multipletos, o primeiro a 2,53 ppm e o segundo a 2,91 ppm, tendo cada um integral para 2 hidrogênios. O primeiro tripleto é atribuído a H-10 e o segundo a H-9, seguindo a mesma ideia para o derivado **46** (**Figura A.59**, pag. 240). Na região de hidrogênios do carboidrato é observado um sinal a 5,79 ppm como um duplete com integral para um hidrogênio, sendo este atribuído a H-1. De forma a caracterizar a configuração do carbono anomérico, o valor da constante de acoplamento obtido de 9 Hz pra <sup>3</sup>J H1-H2 confirma a obtenção da azida correspondente como anômero  $\beta$ , como encontrado para os demais intermediários.

Avaliando o mapa de contornos COSY (**Figura A.61**, pag. 242), é observada mancha de correlação entre H-4xH-3. A mancha correspondente à correlação de H-4xH-5 apresentou intensidade muito menor quando comparada à de H-4xH-3, apesar de possuírem teoricamente o mesmo ângulo diedro (**Figura 5.19**). De forma a explicar o porquê deste evento, pela relação de Karplus, que correlaciona os valores de ângulo diedro com constante de acoplamentos entre núcleos vicinais, como já discutido acima (**Figura 5.17**), foi realizado um cálculo computacional utilizando o programa ÔMEGA para se obter os valores de ângulo diedro destas ligações.

**Figura 5.19** - Mapa de contornos COSY com as relações entre H-4, H3 e H-5 de 49



Com os valores de ângulo diedro em mãos, os mesmos foram aplicados na função matemática que transcreve a relação de Karplus, sendo esta (COXON, 2009):

$${}^3J_{\text{HCCH}} = A + B\cos\phi + C\cos 2\phi$$

Onde  $\phi$  representa o valor de ângulo diedro. Para uma ligação C–C de 1.543 Å, com carbonos com hibridização  $sp^3$ , e uma energia média  $\Delta E$  de 9 eV, o cálculo das constantes da fórmula são:  $A = 4,22$ ,  $B = -0,5$ , and  $C = 4,5$  Hz (COXON, 2009).

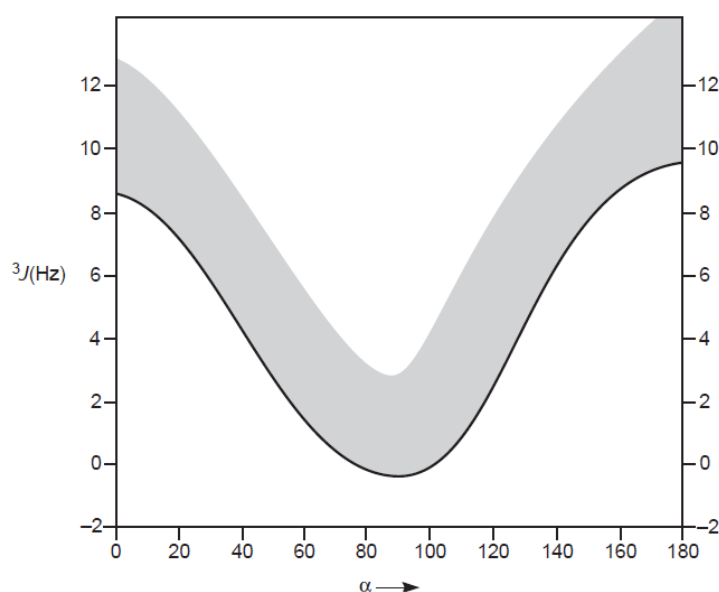
Aplicando os valores:

$${}^3J_{\text{H-4xH-3}} = 4,22 - 0,5\cos(54,48^\circ) + 4,5\cos^2(54,48^\circ) = 2,46 \text{ Hz}$$

$${}^3J_{\text{H-4xH-5}} = 4,22 - 0,5\cos(59,86^\circ) + 4,5\cos^2(59,86^\circ) = 1,74 \text{ Hz}$$

Como observado, os valores obtidos correspondem ao esperado, sendo que o menor valor da constante de acoplamento atribuído a H-4xH-5, pois, no caso de H-4xH-5, o ângulo diedro foi de  $59,86^\circ$ , enquanto H-4xH-3 apresentam um ângulo diedro de  $54,48^\circ$ , mais distante do mínimo global da função, quando comparado a H-4xH-5 (**Figura 5.20**). O valor da constante de acoplamento obtido para H-4xH-3 no cálculo se aproxima bastante do valor encontrado no espectro,  ${}^3J_{\text{H4-H3}}$  de 2,99 Hz.

**Figura 5.20** - Relação de Karplus, do ângulo diedro  $\alpha$  com os valores correspondentes de constante de acoplamento  ${}^3J$  (Hz)



Fonte: PAVIA *et al.*, 2016.

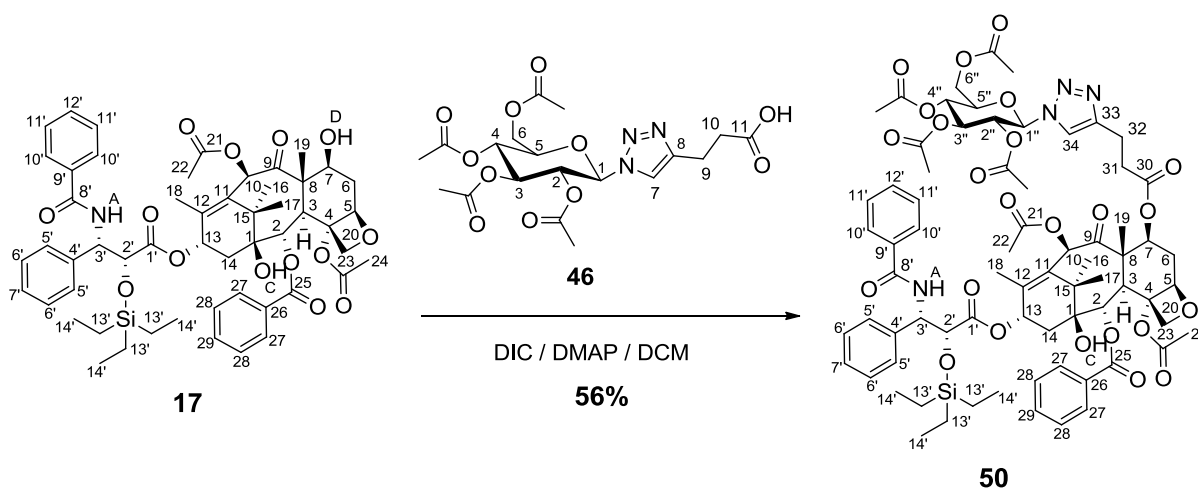
Esta diferença de ângulo diedro pode ser explicada pela ligação direta de C-5 ao oxigênio do anel piranosídico, o que pode interferir de forma direta no ângulo diedro desta ligação, pela eletronegatividade do átomo de oxigênio. A ligação se torna um pouco mais curta, fazendo com que haja um aumento no ângulo, aproximando o mesmo do mínimo global da função.



Outro fator que soma a este evento é o fato de que em uma ligação entre átomos diferentes como a ligação carbono oxigênio em H-C-O, a densidade eletrônica está deslocada no sentido do átomo mais eletronegativo gerando região de baixa densidade eletrônica entre os dois átomos e entre C-H, o que compromete a efetividade do acoplamento. No mapa de contornos HMBC é possível observar a mancha de correlação de H-1 com C-7, comprovando a obtenção do derivado 1,4-dissubstituído, como avaliados para os compostos já citados (**Figura A.63**, pag. 244).

## 5.5 Síntese dos derivados 2'-*O*-trietilsilil-7-*O*-[3-(1-(piranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel, **50**, **51**, **52** e **53**, via reação de esterificação

### 5.5.1 Obtenção de 2'-*O*-trietilsilil-7-*O*-[3-(1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glicopiranosil)1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (**50**)



Como já comentado, a obtenção de **50** via reação click foi pouco eficiente. Como forma de contornar tal problema foi proposta uma nova estratégia para obtenção deste e dos demais derivados. Desta forma, foi feita a esterificação do derivado triazólico **46** com o derivado trietilsililpaclitaxel **17**, na presença de DIC e DMAP.

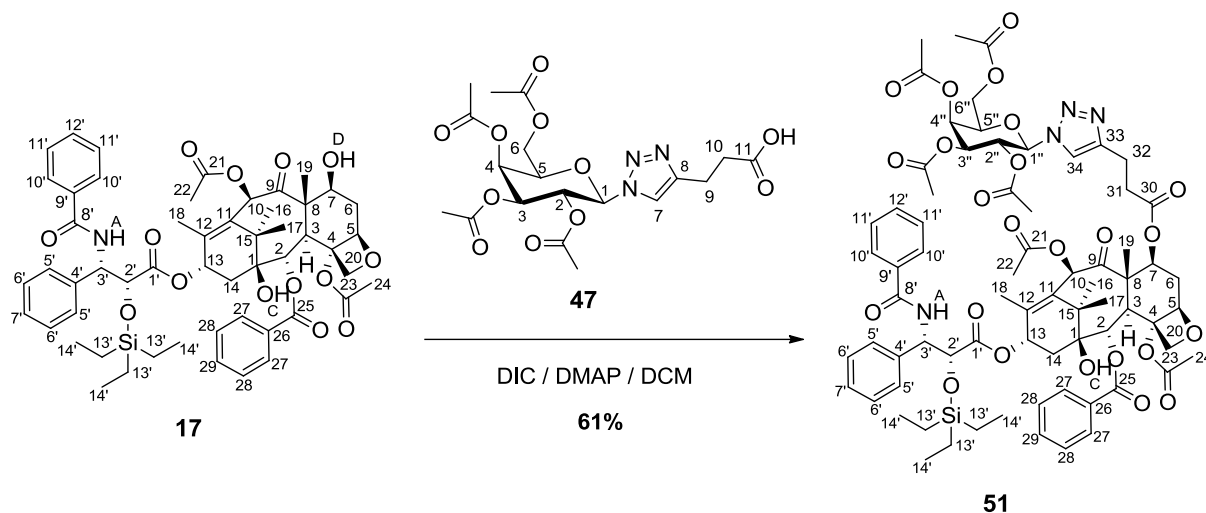
O produto da reação de 2'-*O*-trietilsililpaclitaxel com ácido **46** via éster ativado utilizando DIC e DMAP, **50**, foi obtido com rendimento de 56%. No espectro no infravermelho de **50** não foi possível chegar a conclusão por causa da complexidade da molécula em questão, porém, analisando de forma comparativa o espectro de **17** (**Figura A.6**, pag 187) com **50**

(**Figura A.67**, pag. 245) na região de  $1200 - 1000 \text{ cm}^{-1}$ , característica de estiramento de ligações  $\text{-C-O}$ , é possível observar um aumento da intensidade das bandas com intensa sobreposição, fazendo sentido pelo fato da porção acoplada possuir várias funções éster.

No espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  de **50** são observados sinais referentes ao grupo trietilsilila a 0,5 e 0,8 ppm. São observados quatro sinais que aparecem como simpletos com integral para três hidrogênios cada, na região de 1,68 a 2,03 ppm, sendo atribuídos aos hidrogênios dos grupos metila dos acetatos do carboidrato. A 2,96 ppm é visualizado um tripleto com integral para dois hidrogênios, atribuído a H-32 (**Figura A.65**, pag. 246). Na região de 4,0 a 6,5 ppm são observados os sinais dos hidrogênios do carboidrato, além de hidrogênios do paclitaxel (**Figura A.66**, pag. 247) e a 8,00 ppm se observa um simpleto atribuído a H-34 do triazol (**Figura A.65**, pag. 246).

No espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  são observados cinco sinais a mais na região de 166 a 174 ppm, em relação a **17** sendo o sinal a 172,0 ppm atribuído a C-30 e os demais aos carbonos carbonílicos dos acetatos do carboidrato (**Figura A.69**, pag. 250). De forma a comprovar a esterificação na posição 7, utilizando o mapa de contornos HMBC, é possível notar a mancha de correlação  $^3J$  de H-7 com C-30 (**Figura A.71**, pag. 252). Outro dado avaliado no mapa de contornos HMBC foi a mancha de correlação  $^3J$  de H-32 com C-30 e C-34 e  $^2J$  com C-33 (**Figura A.70**, pag. 251).

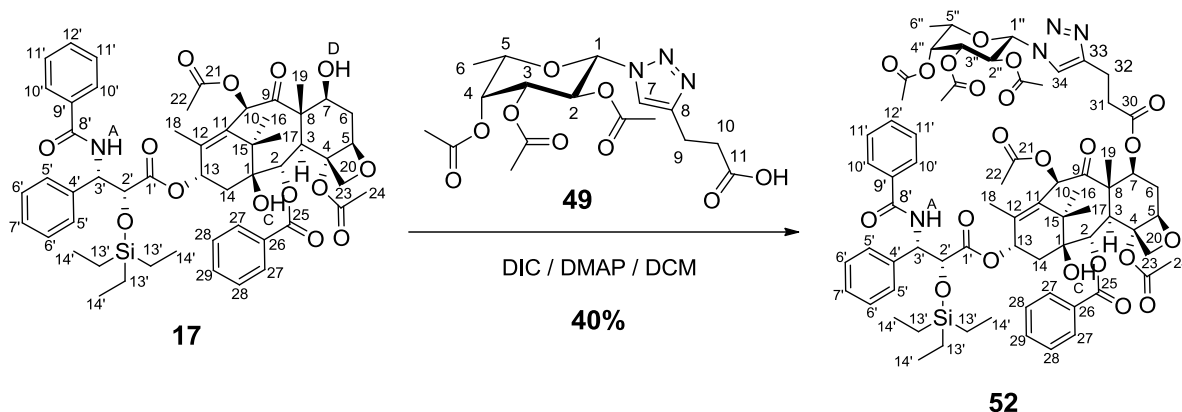
**5.5.2 Obtenção de 2'-*O*-triethylsilyl-7-*O*-[3-(1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-yl)propanoil]paclitaxel (**51**)**



O produto da reação de **17** com o ácido **47** via éster ativado utilizando DIC e DMAP, **51**, foi obtido com rendimento de 61%. No espectro no infravermelho de **51**, de forma análoga a **50**, analisando em comparação com o espectro de **17**, (**Figura A.1**, pag. 182) (**Figura A.72**, pag. 253) na região de 1200 – 1000  $\text{cm}^{-1}$ , observou-se um aumento da intensidade das bandas na região de deformação axial de ligações –C-O.

No espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$ , são observados sinais referentes ao grupo triethylsilyla em 0,54 e 0,85 ppm. Também são observados quatro sinais que aparecem como simpletos e com integral para três hidrogênios cada na região de 1,82 a 2,18 ppm, sendo atribuídos aos hidrogênios dos grupos metila dos acetatos do carboidrato. A 2,97 ppm é observado um tripleto com integral para dois hidrogênios, atribuído a H-32 (**Figura A.73**, pag. 254). Na região de 4,0 a 6,5 ppm (**Figura A.74**, pag. 255), é possível notar os sinais dos hidrogênios do carboidrato, além de hidrogênios do paclitaxel. Finalmente, se observa um simpleto a 8,00 ppm, atribuído a H-34 do triazol. No espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  são observados cinco sinais a mais na região de 166 a 174 ppm, comparado a **17**, sendo o sinal a 172,0 atribuído a C-30, como no derivado **50**, e os demais ao carbono carbonílico dos acetatos do carboidrato (**Figura A.77**, pag. 258). De forma a comprovar a esterificação na posição 7, utilizando o mapa de contornos HMBC, é possível notar a mancha de correlação  $^3J$  de H-7 com C-30 (**Figura A.78**, pag. 259). Outro dado avaliado com auxílio do mapa de contornos HMBC foi a mancha de correlação  $^3J$  de H-32 com C-30 e C-34 e  $^2J$  com C-33 (**Figura A.78**, pag. 259).

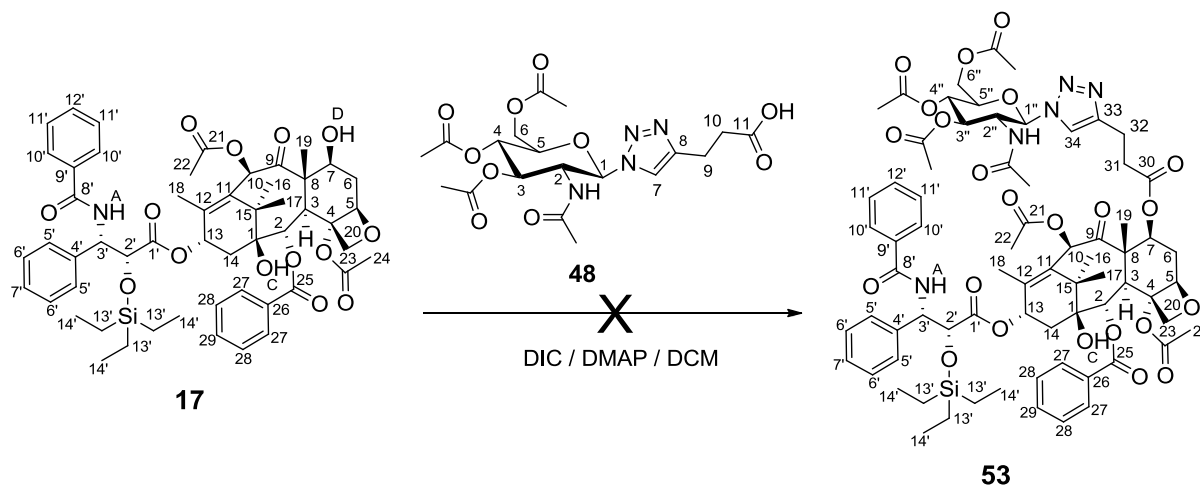
### 5.5.3 Obtenção de 2'-O-trietilsilil-7-O-[3-(1-(2,3,4-tri-O-acetil-β-L-fucopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (**52**)



O produto da reação de **17** com o ácido **49** via éster ativado utilizando DIC e DMAP, **52**, foi obtido com 40% de rendimento. Para a caracterização por infravermelho procedeu-se de forma análoga a **50**, analisando de forma comparativa o espectro de **17** (Figura A.1, pag. 182) com **52** (Figura A.79, pag. 260) na região de 1200 – 1000  $\text{cm}^{-1}$ , observando-se um aumento da intensidade das bandas na região de deformação axial de ligações –C-O.

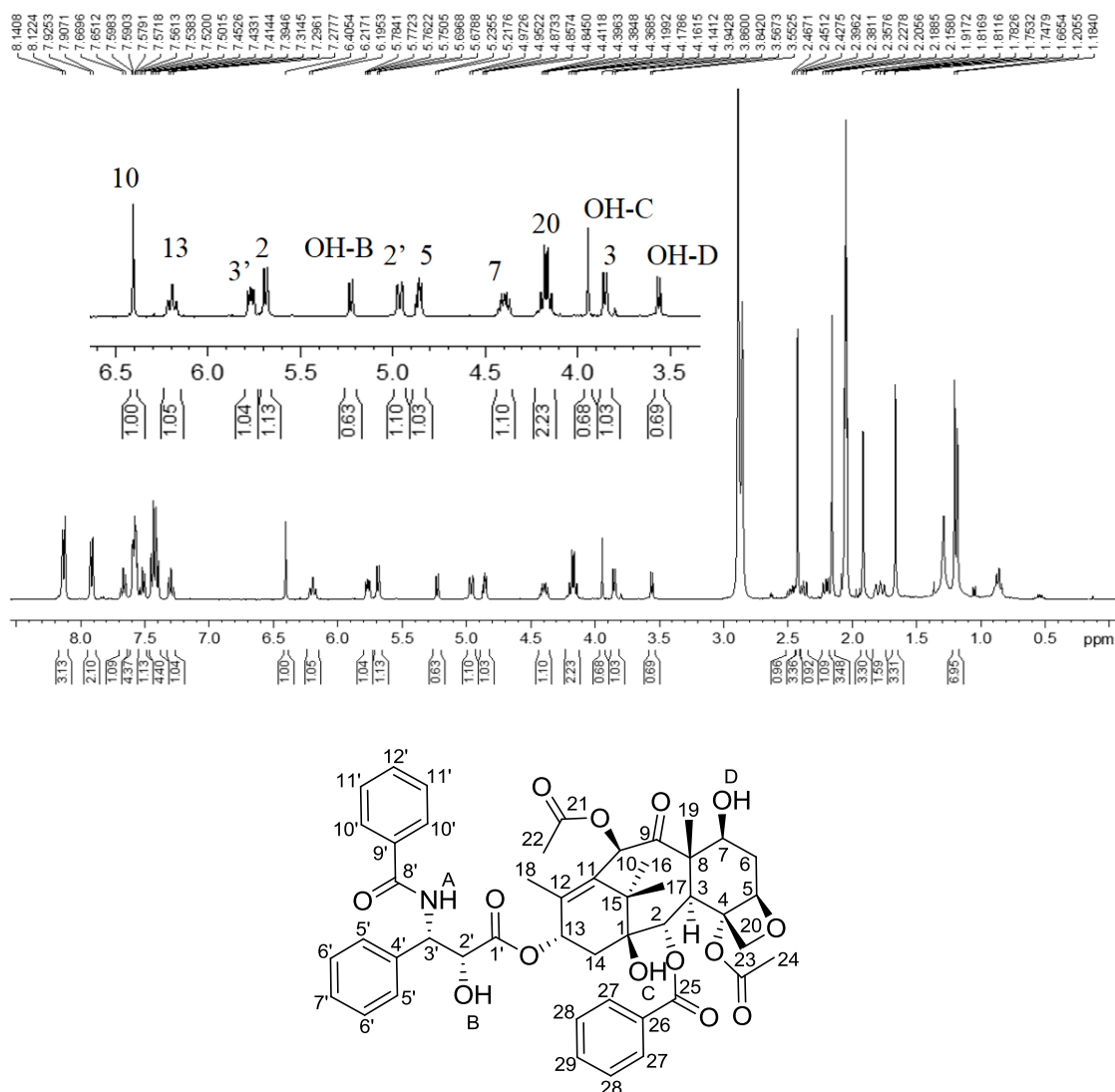
No espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$ , se observam sinais referentes ao grupo trietilsilila em 0,54 e 0,85 ppm. Também se observa um multipletto a 1,20 ppm com integral para nove hidrogênios, atribuído a H-16, H-17 e H-6''. A 1,81-2,17 ppm são observados três sinais que aparecem como simpletos e com integral para três hidrogênios atribuídos aos hidrogênios dos grupos metila dos acetatos do carboidrato. A 2,96 ppm se observa um tripleto com integral para dois hidrogênios, atribuído a H-32 (Figura A.80, pag. 261). Na região de 4,0 a 6,5 ppm (Figura A.81, pag. 262), são observados sinais de hidrogênios do carboidrato, além de hidrogênios do paclitaxel. Finalmente, se observa o simpleto a 7,89 ppm, atribuído a H-34 do triazol (Figura A.80, pag. 261). No espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$ , são observados quatro sinais a mais em comparação a **17** na região de 166 a 174 ppm, sendo o sinal a 172,1 ppm atribuído a C-30 e os demais aos carbonos carbonílicos dos acetatos do carboidrato (Figura A.84., pag. 265). De forma a comprovar a esterificação na posição 7, utilizando o mapa de contornos HMBC, é possível notar a mancha de correlação  $^3J$  de H-7 com C-30 (Figura A.85, pag. 266).

**5.5.4 Obtenção de 2'-O-trietilsilil-7-O-[3-(1-(3,4,6-tri-O-acetil-2-acetilamino-2-desoxi-β-D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (53)**



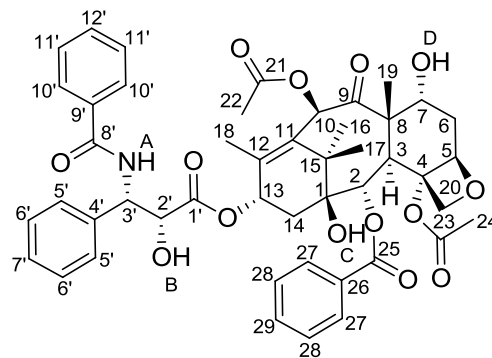
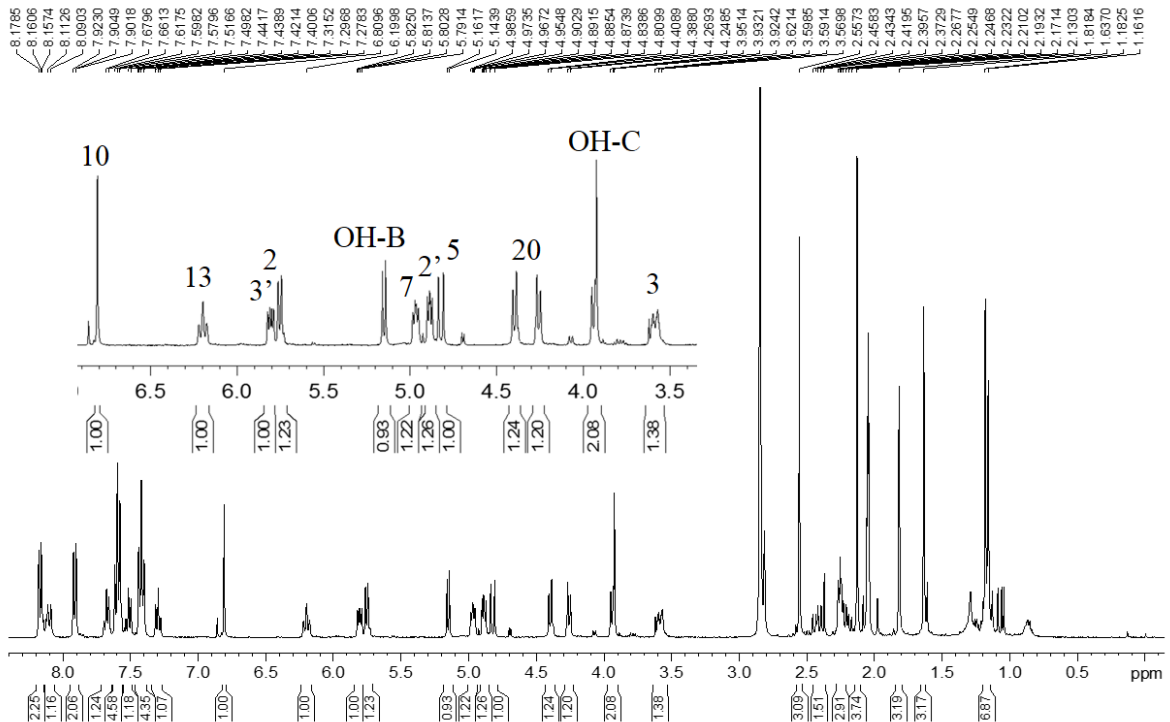
A reação de esterificação para o derivado **48** apresentou diversas complicações. Primeiramente, a condição de esterificação utilizada para os demais derivados não pode ser aplicada devido à insolubilidade do derivado **48** em DCM. De forma a contornar tal problema o DCM foi substituído por DMF, que permitiu a solubilização de todos os reagentes. Após 72 horas de reação à temperatura ambiente não se observou o consumo total do material de partida. A mistura de reação foi, então aquecida a 50-60 °C e mantida por 24 horas sob agitação nesta condição. Após elaboração e separação por CCS, o que se achava que seria o produto, na verdade era o paclitaxel **1**, ou seja, o material de partida **17** foi convertido em **1**, **Figura 5.21**.

**Figura 5.21 - Produto obtido da reação para obtenção de 53 DIC / DMAP / DMF**



A terceira tentativa foi a mudança de solvente de DMF para *N*-metilpirrolidona, para avaliar se o solvente poderia estar causando interferências na reação. Porém, a reação procedeu da mesma forma que na segunda tentativa, 72 horas de reação à temperatura ambiente sem evolução e 24 horas sob aquecimento de 50-60 °C. O produto obtido nessas condições se apresenta bastante semelhante ao paclitaxel obtido na reação anterior, porém ao avaliar os espectros comparativamente foram observadas pequenas diferenças, principalmente no deslocamento químico de H-2', H-3, H-7 e H-20. Estes últimos aparecem como dois dupletos com deslocamentos químicos muito próximos na **Figura 5.21**, e como dois dupletos bem separados na **Figura 5.22** sugerindo a formação do C-7-epipaclitaxel, epímero do paclitaxel.

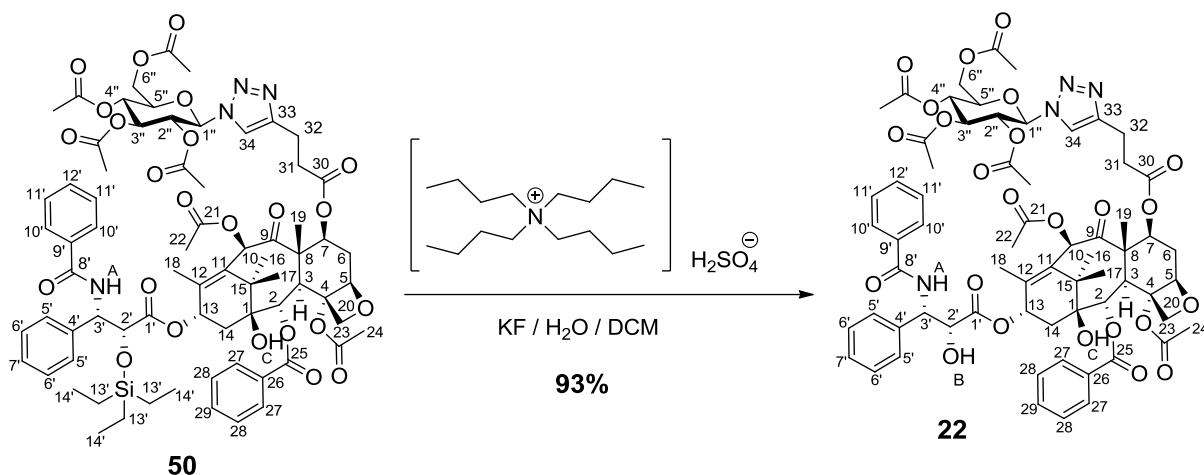
**Figura 5.22 - Subproduto obtido da reação para obtenção de 53 DIC / DMAP / N-metilpirrolidona**



Por fim foi feita a troca de reagente, DIC por EDC, mantendo-se o solvente DMF. O produto obtido após separação por CCS com rendimento de 33% foi avaliado por RMN<sup>1</sup>H. Analisando RMN<sup>1</sup>H foram observados sinais correspondentes ao produto final **24** (pag. 52), o produto não foi obtido puro.

## 5.6 Síntese dos derivados 7-*O*-[3-(1-(piranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel **22**, **23** e **24**

### 5.6.1 Obtenção de 7-*O*-[3-(1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (**22**)



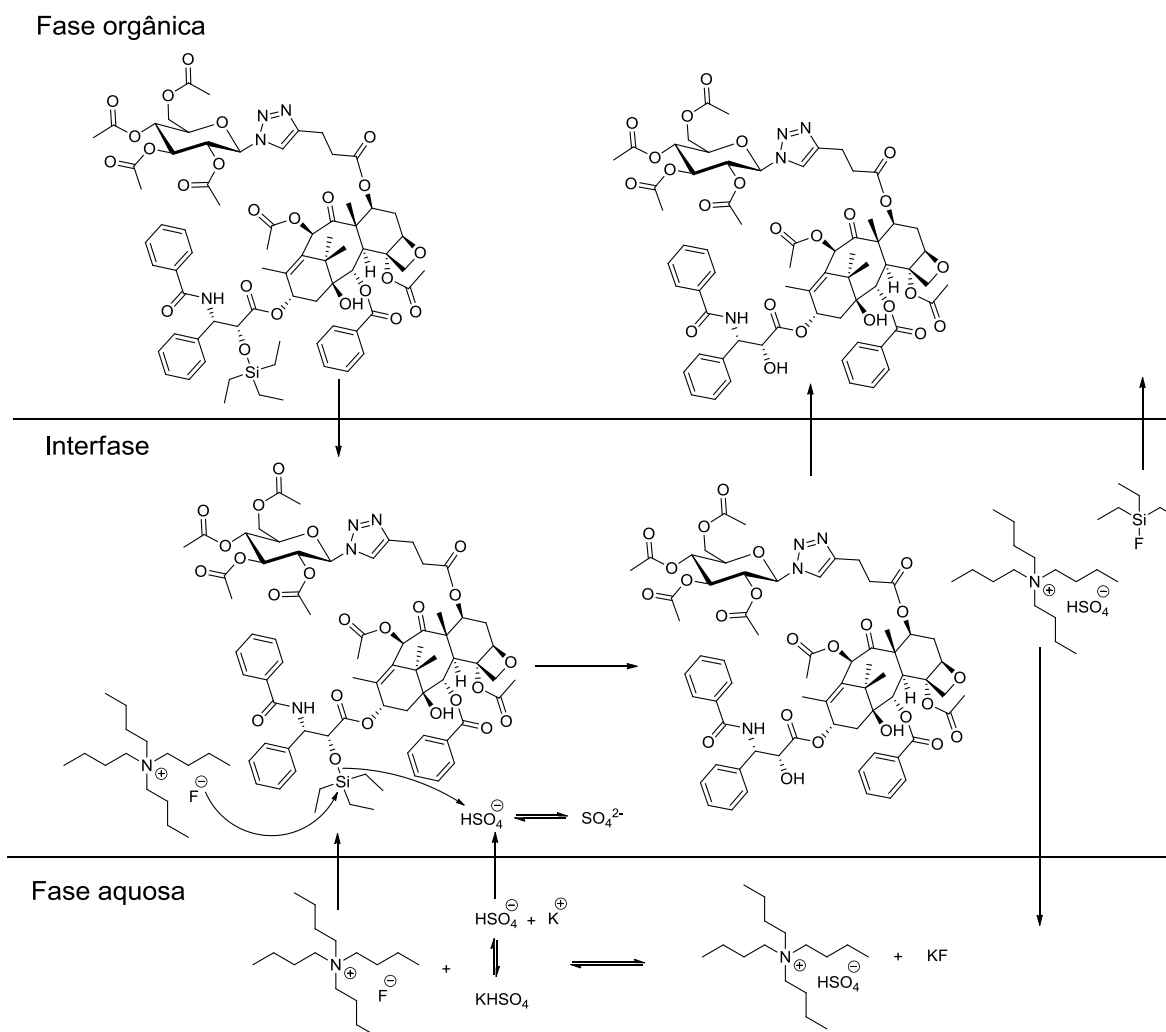
A etapa de remoção do grupo trietilsilila se baseia na utilização de condições contendo fluoreto ou meio ácido (CROUCH, 2013). No caso dos derivados em questão, por apresentarem várias funções éster, a utilização de condições ácidas poderia ser deletéria. Desta forma, a utilização de fluoreto seria a ideal. Na literatura são descritos diversos reagentes para realizar tal reação como, por exemplo, HF-piridina e fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) (CROUCH, 2013). Pela falta de disponibilidade desses reagentes, foi proposta a utilização de hidrogenossulfato de tetrabutilamonio (transferidor de fase) e solução de fluoreto de potássio (50%), com conseqüente formação *in situ* do TBAF, sendo esta então uma reação por transferência de fase.

A catálise por transferência de fase (CTF) é um método utilizado para provocar ou acelerar a reação entre substâncias que estão dissolvidas em ou que constituem fases diferentes, pela atuação de um agente transferidor (LUCCHESI; MARZORATI, 2000). Este agente ou catalisador forma um par iônico com a espécie química da fase aquosa ou sólida, que dessa forma é extraída para a fase orgânica, reagindo com o substrato ali presente (LUCCHESI; MARZORATI, 2000). A utilização do flúor se dá pela alta afinidade do silício por este átomo, afinidade esta que supera a afinidade do mesmo com o oxigênio.



O produto da reação de **50** com hidrogenossulfato de tetrabutilamônio e solução aquosa de fluoreto de potássio, **22**, foi obtido com rendimento de 93%. A proposta para o mecanismo da reação é mostrado na **Figura 5.23**.

**Figura 5.23** - Proposta de mecanismo para etapa de desproteção do grupo trietilsilila



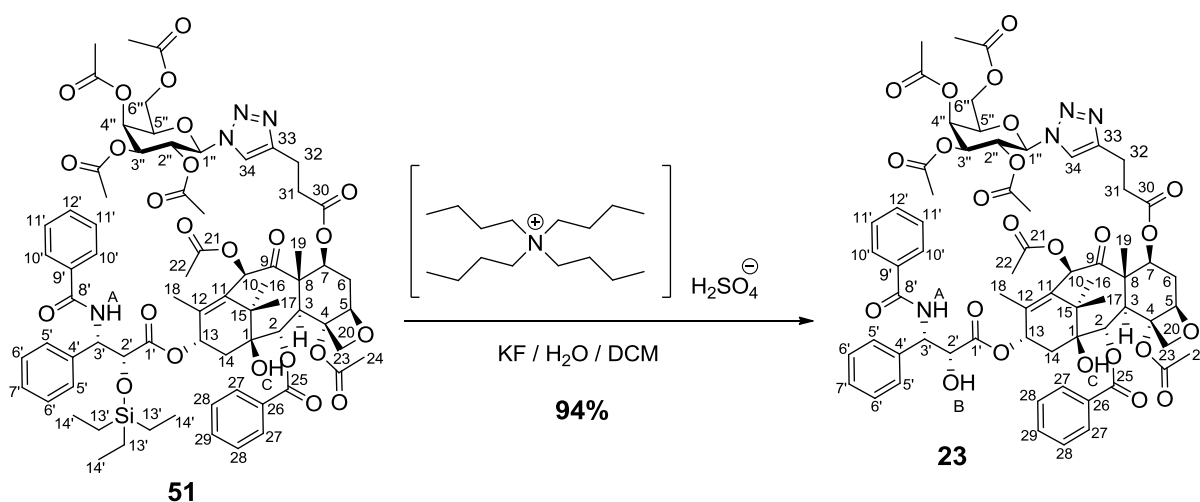
Fonte: Adaptado de LUCHESE; MARZORATI, 2000.

Primeiramente ocorre a troca do contra-íon do transferidor tetrabutilamônio. O hidrogenossulfato é trocado pelo fluoreto na fase aquosa, posteriormente o mesmo passa para a interface do sistema, onde se encontra o derivado a ser desprotegido. O fluoreto carregado pelo transferidor efetua um ataque nucleofílico ao átomo de silício do grupo trietilsilila,

restaurando o transferidor que retorna para a fase aquosa. O derivado desprotegido migra para a fase orgânica, sendo obtido posteriormente por uma extração.

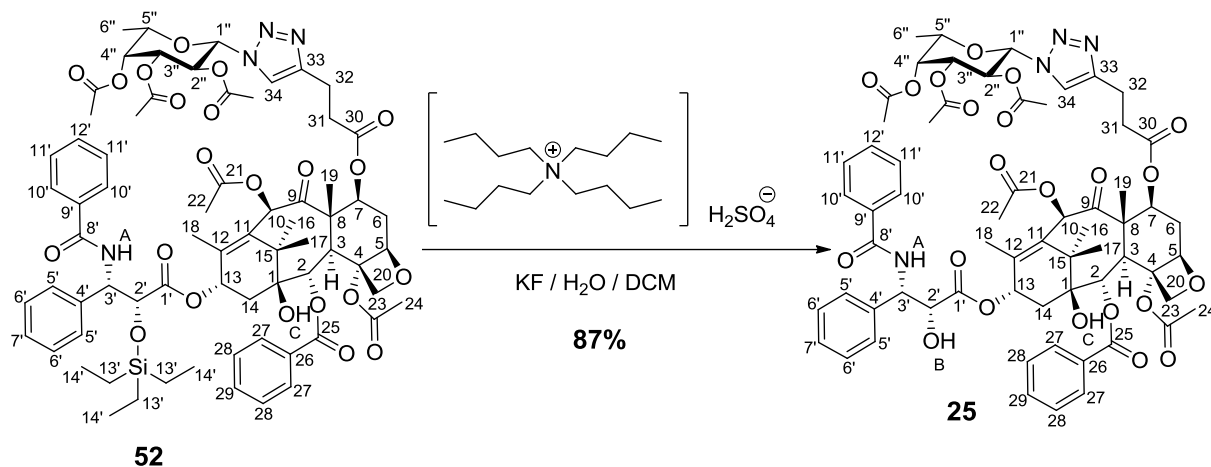
Como a etapa consiste na retirada do grupo trietilsilila, a caracterização foi facilmente avaliada por RMN<sup>1</sup>H e RMN<sup>13</sup>C, dado que os sinais atribuídos ao grupo trietilsilila estão em uma região livre da interferência de outros sinais. Desta forma, não se observam sinais dos hidrogênios do grupo trietilsilila no espectro de RMN<sup>1</sup>H na região de 0,5 a 08 ppm, (**Figura A.11**, pag. 192), bem como dos carbonos metilênicos no espectro de RMN<sup>13</sup>C na região a 5,2 ppm e metílicos a 7 ppm (**Figura A.14**, pag. 195).

### 5.6.2 Obtenção de 7-O-[3-(1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (23)



O produto da reação de **51** com hidrogenossulfato de tetrabutilamonio e solução aquosa de fluoreto de potássio, **23**, foi obtido com rendimento de 94%. O procedimento para obtenção deste derivado foi realizado como para obtenção de **22**. Os dados de RMN<sup>1</sup>H e RMN<sup>13</sup>C comprovaram a ausência dos sinais do grupo trietilsilila, como comentado para **22**. Desta forma, não se observam sinais dos hidrogênio do grupo trietilsilila no espectro de RMN<sup>1</sup>H na região de 0,5 a 0,8 ppm, (**Figura A.18**, pag. 199), bem como dos carbonos metilênicos a 5,2 ppm e metílico a 7,0 ppm no espectro de RMN<sup>13</sup>C (**Figura A.21**, pag. 202). Outro dado importante observado foi o sinal do hidrogênio da hidroxila de 2', OH-B (**Figura A.19**, pag. 200), cuja atribuição foi possível pela presença de mancha de correlação no mapa de contornos COSY com H-2' (**Figura A.20**, pag. 201).

**5,6,3 Obtenção de 7-O-[3-(1-(2,3,4-tri-O-acetil-β-L-fucopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (25)**



O produto da reação de **52** com hidrogenossulfato de tetrabutilamonio e solução aquosa de fluoreto de potássio, **25**, foi obtido com rendimento de 87%. O procedimento para obtenção deste derivado foi realizado como para obtenção de **22**. Os dados de RMN<sup>1</sup>H e RMN<sup>13</sup>C comprovaram a ausência dos sinais do grupo trietilsilila, como comentado em **22**. Desta forma, não se observam sinais de hidrogênio do grupo trietilsilila no espectro de RMN<sup>1</sup>H na região de 0,5 a 0,8 ppm, (**Figura A.25**, pag. 206), bem como dos carbonos metilênicos a 5,2 ppm e metílicos a 7,0 ppm no espectro de RMN<sup>13</sup>C (**Figura A.28**, pag. 209). Foi observado o sinal atribuído ao hidrogênio da hidroxila OH-B (**Figura A.26**, pag. 207), por meio de sua correlação com H-2' no mapa de contornos COSY (**Figura A.27**, pag. 208).

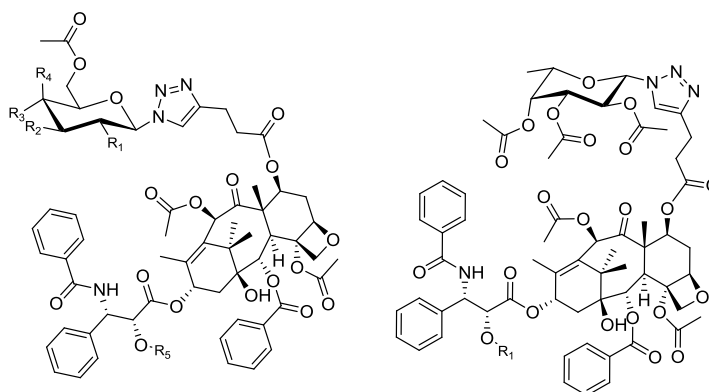
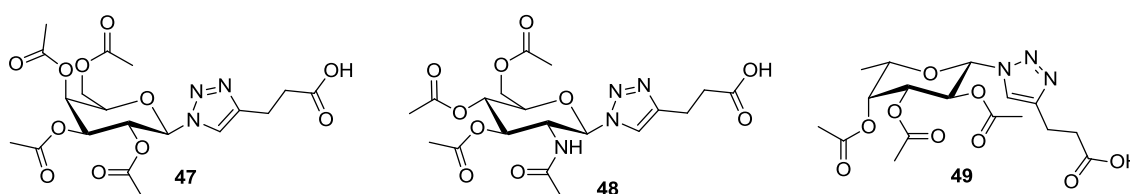
## 6. CONCLUSÃO

No trabalho foram obtidas 19 substâncias, entre intermediários e produtos finais. Dessas substâncias, nove são inéditas (**47**, **48**, **49**, **50**, **51**, **52**, **22a**, **23a** e **25a**) e três correspondem aos produtos finais (**22a**, **23a** e **25a**). Para o produto **24a** não foi possível realizar uma avaliação mais detalhada por limitações de tempo, porém, pelos dados apresentados há grande indício de obtenção do mesmo. Os produtos finais **22b-25b** não foram possíveis de serem obtidos pelo fato da reação click não ter sido efetiva, além da limitação de tempo para se avaliar possíveis otimizações para estas reações.

Foram realizadas tentativas para obtenção do produto final **22b**. A primeira tentativa foi feita pela reação do derivado pentinoíla protegido do paclitaxel **17** com a glicosilazida **35** desacetilada, nas condições de ascorbato de sódio e sulfato de cobre em THF/H<sub>2</sub>O e o mesmo método utilizado para a condição de mistura de solventes THF/H<sub>2</sub>O/*t*-BuOH (1:1:1). Em nenhuma das duas tentativas foram observados a formação do produto **22b**.

Os produtos foram obtidos em sua maioria com rendimentos medianos a bons.

Com as substâncias finais obtidas, têm-se como perspectiva do trabalho a avaliação biológica de atividade citotóxica com possível direcionamento ao tecido tumoral para confirmação do potencial efeito medicinal desses compostos.



**50** : R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = OAc, R<sub>4</sub> = H e R<sub>5</sub> = trietilsilila  
**51** : R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = OAc, R<sub>3</sub> = H e R<sub>5</sub> = trietilsilila  
**22a** : R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = OAc, R<sub>4</sub> = H e R<sub>5</sub> = H  
**23a** : R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = OAc, R<sub>3</sub> = H e R<sub>5</sub> = H

**52** : R<sub>1</sub> = trietilsilila  
**25a** : R<sub>1</sub> = H

## **7. PARTE EXPERIMENTAL**

### **7.1 Procedimentos gerais**

#### **7.1.1 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, no modo ATR.

#### **7.1.2 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.

#### **7.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**

Os espectros de RMN<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEP-135 e mapas de contorno COSY, HMBC e HSQC foram obtidos em aparelho Bruker AVANCE DRX400, no laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta resolução (LAREMAR), do Departamento de Química da UFMG. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) 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 o sinal de tetrametilsilano (TMS) ou o sinal do solvente utilizado.

#### **7.1.4 Cromatografia em camada delgada de sílica (CCD)**

Para a cromatografia em camada delgada foi utilizada sílica gel G Merck sobre placa de vidro de dimensão 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.

### **7.1.5 Cromatografia em coluna de sílica**

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

### **7.1.6 Purificação de solventes**

#### **7.1.6.1 *Diclorometano anidro***

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

#### **7.1.6.2 *Piridina anidra***

O solvente foi armazenado em frasco contendo hidróxido de potássio em pérolas por 48 horas e, posteriormente, uma alíquota foi retirada para armazenamento por 24 horas em recipiente contendo peneira molecular de 4 Å por 24 horas.

#### **7.1.6.3 *N,N-dimetilformamida (DMF) anidra***

O solvente foi armazenado sobre peneira molecular de 3 Å por 48 horas.

### **7.1.7 Soluções reveladoras**

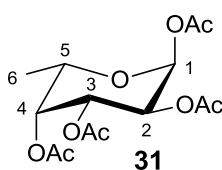
Os reveladores utilizados para as placas de CCD foram: luz UV (254 nm), cuba de vapor de iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico a 15% v/v e solução ácida de molibdato cérico amoniacal (CAM). A solução ácida de CAM foi preparada de acordo com o seguinte procedimento: adicionaram-se 5 g de sulfato 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.

### 7.1.8 Reagentes

As glicosilazidas derivadas de D-glicose **35** e D-galactose **36** estavam disponíveis no laboratório. O paclitaxel **1** foi obtido da Quiral Química do Brasil S.A (Juiz de Fora).

## 7.2 Procedimento de síntese

### 7.2.1 Obtenção de 1,2,3,4,-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -L-fucopiranosose (**31**)



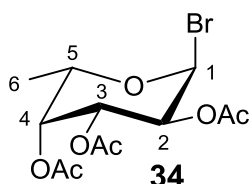
Em um balão de fundo redondo de 125 mL foi adicionado a L-fucose **28** (2,0 g, 12,2 mmol), anidrido acético (9,5 mL, 10,26 g, 99,7 mmol) e iodo molecular (0,16 g, 0,63 mmol). O sistema foi vedado com septo de borracha e a mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 2h, quando se observou o total consumo do material de partida **28** por CCD (eluente: diclorometano 100%, revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Adicionou-se ao balão, gelo pilado, mantendo o sistema sob agitação magnética por cerca de 20 minutos. Em seguida, foram adicionados ao balão 50 mL de solução de tiosulfato de sódio 10%, mantendo novamente o sistema sob agitação magnética por cerca de 20 minutos. Todo o volume foi vertido em um funil de separação e foram adicionados mais 20 mL de tiosulfato de sódio. Procedeu-se, então, a extração com acetato de etila (3x 25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução de carbonato de potássio 8% (2x 30 mL) e água (2x 30 mL) e secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 3,85 g de um óleo amarelado correspondente ao produto bruto (95% de rendimento).

Formula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub>

Massa molar: 332,30 g.mol<sup>-1</sup>

Aspecto: óleo amarelado

### 7.2.2 Obtenção de brometo de 2,3,4-tri-*O*-acetil- $\alpha$ -L-fucopiranosila (34)



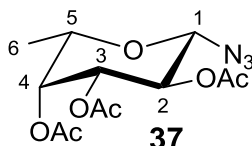
A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados o derivado peracetilado da fucose **31** (1,0 g, 3,0 mmol), anidrido acético (11 mL, 11,88 g, 116,4 mmol) e 5 mL de diclorometano. O balão foi conectado a um funil de adição, através do qual foi adicionado ácido bromídrico 48% (*p/p*) (2,6 mL, 1,86 g, 23 mmol) lentamente, sob banho de gelo. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 3h, quando se observou o total consumo do material de partida **31** por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Adicionou-se ao balão, gelo pilado, mantendo o sistema sob agitação magnética por cerca de 20 minutos. Todo o volume foi vertido em um funil de separação, onde procedeu-se a extração com diclorometano (3x 25 mL). A fase orgânica reunida, foi lavada com solução de carbonato de potássio 8% (2x 30 mL) água (2x 30 mL) e secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrado em evaporador rotatório. Foram obtidos 880 mg de um óleo amarelado correspondente ao produto bruto (83% de rendimento).

Formula molecular: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>7</sub>

Massa molar: 356,16 g.mol<sup>-1</sup>

Aspecto: óleo amarelado

### 7.2.3 Obtenção de 2,3,4,6-tri-*O*-acetil-1-azido-1-didesoxi- $\beta$ -L-fucopiranosose (37)



Em um balão de fundo redondo de 50 mL solubilizou-se brometo de glicosila **34** (0,88 g, 2,5 mmol) em 10 mL de acetona. Paralelamente, solubilizou-se a azida de sódio (0,49 g, 7,5



mmol) em 10 mL de água. A solução aquosa foi vertida no balão contendo a solução de acetona e o derivado **34**. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24h, quando se observou o total consumo do material de partida **34** por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Foi realizado a remoção da acetona em evaporador rotatório, logo após, foram adicionados 20 mL de água, ocorrendo a formação de precipitado que foi recolhido por filtração a vácuo. O sólido bruto obtido foi recristalizado em etanol. Foram obtidos 240 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (30% de rendimento).

Formula molecular: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

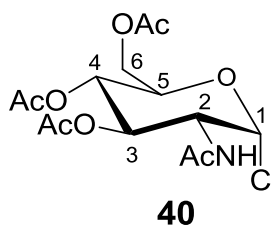
Massa molar: 315,28 g.mol<sup>-1</sup>

Aspecto: sólido branco

**Tabela 7.1 - Dados do espectro no infravermelho de 37**

Número de onda $\lambda^{-1}$ (cm <sup>-1</sup> )	Tipo de vibração
2109	Estiramento de azida -N=N=N
1745	Estiramento C=O de éster
1217	Estiramento C-O

#### **7.2.4 Obtenção de cloreto de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-acetilamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosila (40)**



Em um balão de fundo redondo de 125 mL foram adicionados *N*-acetilglicosamina **30** (2,4 g, 10,9 mmol) e cloreto de acetila (11,04 g, 13,6 mmol) sob anho de gelo. O sistema foi vedado com septo de borracha. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 48h. Ao final do tempo decorrido, foi utilizado uma agulha para realizar o escape da

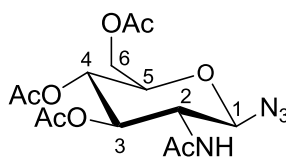
pressão formada no sistema. Adicionaram-se então, ao balão, 30 mL de diclorometano e 30 mL de água destilada, aos poucos. Todo o volume foi vertido em um funil de separação, onde procedeu-se a extração com diclorometano (2x 25 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução de carbonato de potássio 8% (2x 30 mL) e água (2x 30 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 830 mg de um sólido pardo correspondente ao produto bruto (21% de rendimento).

Formula molecular:  $C_{14}H_{20}ClNO_8$

Massa molar:  $365,76 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: sólido pardo

### **7.2.5 Obtenção de 3,4,6-tri-O-acetil-2-acetilamino-1-azido-1,2-didesoxi- $\beta$ -D-glicopiranosose (41)**



**41**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL solubilizou-se cloreto de glicosila **40** (0,830 g, 2,3 mmol), em 10 mL de acetona. Paralelamente, solubilizou-se a azida de sódio (0,443 g, 6,8 mmol) em 10 mL de água. A solução aquosa foi vertida no balão contendo a solução de acetona e o derivado **40**. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24h, quando se observou o total consumo do material de partida **40** por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, revelador: solução etanólica de  $H_2SO_4$ ). Foi realizada a remoção da acetona em evaporador rotatório, logo após, foi adicionado um volume de 20 mL de água observando-se a formação de precipitado que foi recolhido por filtração a vácuo. Foram obtidos 293 mg de um sólido branco correspondente ao produto bruto (36% de rendimento).

Formula molecular:  $C_{14}H_{20}N_4O_8$

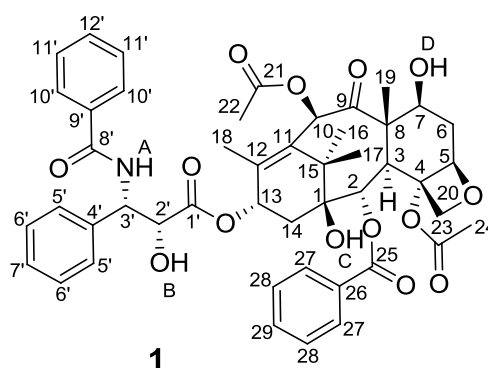
Massa molar:  $372,13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: sólido branco

Tabela 7.2 - Dados do espectro no infravermelho de 41

Número de onda $\lambda^{-1}$ (cm <sup>-1</sup> )	Tipo de vibração
3360	Estiramento N-H de amida
2944 e 2883	Estiramento C-H em carbono $sp^3$
2103	Estiramento de azida -N=N=N
1742	Estiramento C=O de éster
1662	Estiramento C=O de amida
1221	Estiramento C-O

### 7.2.6 Dados de caracterização do paclitaxel (1) (Adaptado BROSS-WALCH *et al.*, 2005)



Formula molecular: C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub>

Massa molar: 853,91 g.mol<sup>-1</sup>

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão: 204 – 207°C

Tabela 7.3 - Dados do espectro no infravermelho de 1

Número de onda $\lambda^{-1}$ (cm <sup>-1</sup> )	Tipo de vibração
3513	Estiramento N-H de amida
3440	Estiramento O-H de álcool
2944	Estiramento C-H e carbono $sp^3$

1734	Estiramento C=O de éster
1704	Estiramento C=O de cetona
1645	Estiramento C=O de amida
1601 - 1434	Estiramento C=C de aromático
1243	Estiramento C-O

**Tabela 7.4 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 1 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
1,00	s	-	6	<b>H-16 e H17</b>
1,48	s	-	3	<b>H-19</b>
1,66-1,01	m	-	1	<b>H-6b</b>
1,72	s	-	3	<b>H-18</b>
1,96	s	-	3	<b>H-22</b>
2,02-1,92	m	-	1	<b>H-14b</b>
2,13-2,10	m	-	1	<b>H-14a</b>
2,23	s	-	3	<b>H-24</b>
2,34-2,29	m	-	1	<b>H-6a</b>
3,36	d	5,4 ( <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>OH-7</sub> )	1	<b>H-D</b>
3,65	d	6,8 ( <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>3-2</sub> )	1	<b>H-3</b>
3,74	s	-	1	<b>H-C</b>
4,02-3,93	m	-	2	<b>H-20</b>
4,26-4,17	m	-	1	<b>H-7</b>
4,66	t	5,2 ( <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>2'-3'</sub> ) 5,2 ( <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>2'-OH</sub> )	1	<b>H-2'</b>
4,76	d	9,2 ( <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>5-6</sub> )	1	<b>H-5</b>
5,01	d	6,7 ( <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>OH-2'</sub> )	1	<b>H-B</b>

5,50	d	6,8 ( ${}^3J_{2-3}$ )	1	<b>H-2</b>
5,62-5,54	m	-	1	<b>H-3'</b>
6,00	t	8,6 ( ${}^3J_{13-14}$ )	1	<b>H-13</b>
6,21	s	-	1	<b>H-10</b>
7,09	t	7,3 ( ${}^3J_{7'-6'}$ )	1	<b>H-7'</b>
7,25-7,17	m	-	4	<b>H-6' e H-11'</b>
7,31	t	7,0 ( ${}^3J_{12'-11'}$ )	1	<b>H-12'</b>
7,43-7,33	m	-	4	<b>H-28 e H-5'</b>
7,47	t	7,2 ( ${}^3J_{29-28}$ )	1	<b>H-29</b>
7,71	d	7,3 ( ${}^3J_{10'-11'}$ )	2	<b>H-10'</b>
7,96-7,90	m	-	3	<b>H-27 e H-A</b>

**Tabela 7.5 - Dados de RMN<sup>13</sup>C de 1 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
10,1	1	<b>C-19</b>
14,7	1	<b>C-18</b>
20,7	1	<b>C-22</b>
22,2	1	<b>C-17</b>
23,0	1	<b>C-24</b>
27,0	1	<b>C-16</b>
36,7	1	<b>C-14</b>
37,0	1	<b>C-6</b>
44,1	1	<b>C-15</b>
47,0	1	<b>C-3</b>
56,8	1	<b>C-3'</b>
58,9	1	<b>C-8</b>

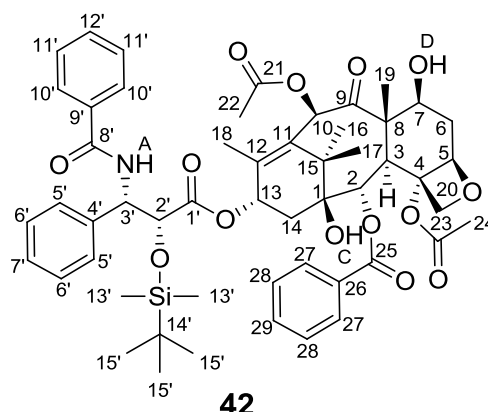
---

71,7	1	<b>C-13</b>
72,3	1	<b>C-7</b>
74,7	1	<b>C-2'</b>
75,8	1	<b>C-2</b>
76,1	1	<b>C-10</b>
76,7	1	<b>C-20</b>
78,6	1	<b>C-1</b>
81,6	1	<b>C-4</b>
84,9	1	<b>C-5</b>
128,1	2	<b>C-5'*</b>
128,2	1	<b>C-7'*</b>
128,4	2	<b>C-10'*</b>
129,1	2	<b>C-6'*</b>
129,2	2	<b>C-11'*</b>
129,3	2	<b>C-28*</b>
130,8	2	<b>C-27</b>
131,1	1	<b>C-26</b>
132,1	1	<b>C-12'</b>
134,0	1	<b>C-29</b>
134,2	1	<b>C-11</b>
135,4	1	<b>C-9'</b>
140,2	1	<b>C-4'</b>
141,9	1	<b>C-12</b>
166,5	1	<b>C-25</b>
167,5	1	<b>C-8'</b>
170,6	1	<b>C-21</b>
171,0	1	<b>C-23</b>

---

173,0	1	C-1'
203,6	1	C-9

### 7.2.7 Obtenção de 2'-O-(terc-butildimetilsilil)paclitaxel (42) (Adaptado ISHIDA *et al.*, 2013)



Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados paclitaxel **1** (0,150 g, 0,18 mmol), imidazol (0,03 g, 0,44 mmol) e cloreto de *terc*-butildimetilsilila (0,08 g, 0,528 mmol). Em seguida, foi adicionado um volume de 1,2 mL de DMF anidra e o sistema foi vedado com septo de borracha. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24h, quando não se observou o total consumo do material de partida **1**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: CAM). Foi adicionado então ao sistema uma quantidade de dois equivalentes molares de cloreto de *terc*-butildimetilsilila em relação ao material de partida **1**, totalizando cinco equivalentes molares. A mistura foi mantida sob agitação por mais 20h, quando ainda não foi observado o consumo total do material de partida **1**. A mistura de reação foi, então, vertida em uma capsula de porcelana tarada, até a evaporação completa da DMF, o sólido remanescente foi diluído em diclorometano (20 mL) e vertido para um funil de separação. Em seguida, procedeu-se à lavagem da fase orgânica com solução saturada de cloreto de amônio 37% (10 mL) e água (5 mL), a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 7:3). Foram obtidos 33 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (19% de rendimento).

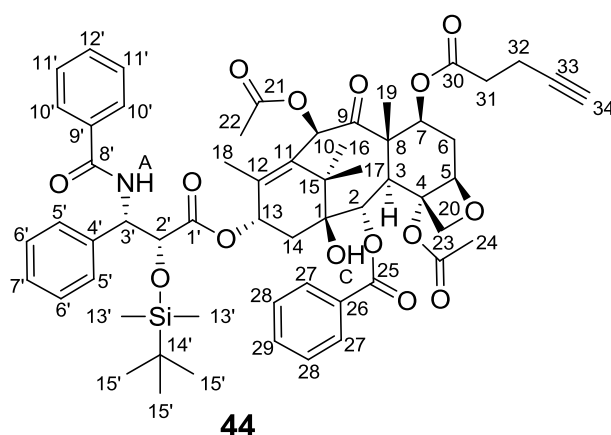
Formula molecular: C<sub>53</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>14</sub>Si

Massa molar: 968,13 g.mol<sup>-1</sup>

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão: 195 - 198°C

### **7.2.8 Obtenção de 2'-*O*-terc-butildimetilsilil-7-*O*-pent-4-inoilpaclitaxel (44) (Adaptado ISHIDA *et al.*, 2013)**



Em um balão de fundo redondo de 50 mL solubilizou-se **42** (0,032 g, 0,033 mmol), ácido 4-pentinóico **43** (0,005 g, 0,043 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,004 g, 0,033 mmol) em 1,5 mL de diclorometano anidro. Em seguida, foi adicionado *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (0,0052 g, 0,043 mmol) e o sistema foi vedado com septo de borracha. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 48h, quando não se observou o total consumo do material de partida **42**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, eluida 2x, revelador: CAM). Foi, então, adicionada a mesma quantidade de ácido 4-pentinóico **43** e DIC, totalizando 2,6 equivalentes de ambos. A mistura foi mantida sob agitação por mais 48h, quando se observou o total consumo do material de partida **42**. Removeu-se, então, diclorometano em evaporador rotatório, em seguida, foram adicionados ao balão 25 mL de acetato de etila e a mistura foi vertido em um funil de separação. Em seguida, procedeu-se à lavagem da fase orgânica com água (2x 25 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (25 mL), a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 7:3). Foram obtidos 20 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (55% de rendimento).



Formula molecular: C<sub>58</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>15</sub>Si

Massa molar: 1048,25 g.mol<sup>-1</sup>

Aspecto: sólido branco

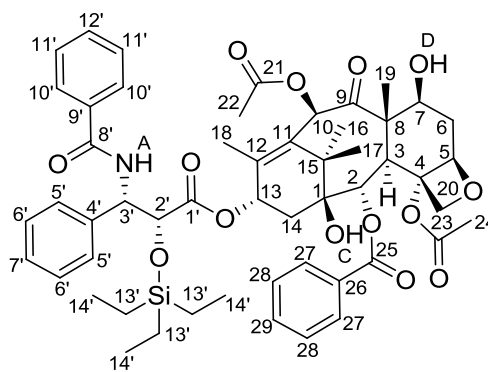
Faixa de fusão: 184 – 186°C

**Tabela 7.6 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 44 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
-0,12	s	-	3	<b>H-13a'</b>
0,04	s	-	3	<b>H-13b'</b>
0,82	s	-	9	<b>H-15'</b>
1,17	s	-	3	<b>H-16</b>
1,21	s	-	3	<b>H-17</b>
1,83-1,75	m	-	4	<b>H-6b e H-19</b>
1,87	s	-	3	<b>H-18</b>
2,14	s	-	3	<b>H-22</b>
2,28-2,21	m	-	1	<b>H-14b</b>
2,37-2,30	m	-	1	<b>H-34</b>
2,57-2,49	m	-	6	<b>H-14a, H-32, H-31 e H-6a</b>
2,66	s	-	3	<b>H-24</b>
4,01-3,97	m	-	2	<b>H-3 e H-C</b>
4,25-4,18	m	-	2	<b>H-20</b>
6,07-5,96	m	-	2	<b>H-2' e H-5</b>
5,68-5,59	m	-	1	<b>H-7</b>
5,70	d	7,0 ( <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>2,3</sub> )	1	<b>H-2</b>
5,96-5,86	m	-	1	<b>H-3'</b>
6,25-6,16	m	-	2	<b>H-13 e H-10</b>

7,31	t	7,4 ( $^3J_{7',6'}$ )	1	<b>H-7'</b>
7,46-7,37	m	-	4	<b>H-6' e H-11'</b>
7,60-7,52	m	-	6	<b>H-12', H-28, H-5' e H-29</b>
7,86-7,77	m	-	2	<b>H-10'</b>
7,93	d	9,4 ( $^3J_{NH-3'}$ )	1	<b>H-A</b>
8,16-8,12	m	-	2	<b>H-27</b>

### 7.2.9 Obtenção de 2'-O-trietilsililpaclitaxel (17) (Adaptado de DUCHI *et al.*, 2014)



**17**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados paclitaxel **1** (0,150 g, 0,18 mmol), o sistema foi logo vedado com septo de borracha e sob banho de gelo, foram adicionados então 1,5 mL de piridina anidra e 1,5 mL de diclorometano anidro, em seguida, cloreto de trietilsilila (0,136 g, 0,9 mmol), utilizando-se seringa. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura de 0°C por 1h, quando se observou o total consumo do material de partida **1** por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: CAM). Removeu-se o diclorometano em evaporador rotatório. Em seguida, foram adicionados ao balão 25 mL de acetato de etila e a solução resultante foi vertida em um funil de separação. Em seguida, procedeu-se à lavagem da fase orgânica com água (2x 25 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (25 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Após a remoção do solvente acetato de etila, o volume de piridina remanescente foi evaporado à secura com a utilização de ar comprimido.

O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 7:3). Foram obtidos 130 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (80% de rendimento).

Formula molecular:  $C_{53}H_{65}NO_{14}Si$

Massa molar: 968,17 g.mol<sup>-1</sup>

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão: 136 – 139°C

**Tabela 7.7 - Dados do espectro no infravermelho de 17**

Número de onda $\lambda^{-1}$ (cm <sup>-1</sup> )	Tipo de vibração
3440	Estiramento O-H de álcool
2930 - 2878	Estiramento C-H em carbono $sp^3$
1717	Estiramento C=O de éster
1662	Estiramento C=O de amida
1602 - 1452	Estiramento C=C de aromático
1223	Estiramento C-O

**Tabela 7.8 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 17 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
0,60-0,48	m	-	6	<b>H-13'</b>
0,86	t	8,3 ( <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>14'-13'</sub> )	9	<b>H-14'</b>
1,20	s	-	6	<b>H-16 e H17</b>
1,68	s	-	3	<b>H-19</b>
1,85-1,76	m	-	1	<b>H-6b</b>
1,91	s	-	3	<b>H-18</b>
2,16	s	-	3	<b>H-22</b>
2,28-2,22	m	-	1	<b>H-14b</b>

2,54-2,46	m	-	2	<b>H-14a e H-6a</b>
2,62	s	-	3	<b>H-24</b>
3,36	s	-	1	<b>H-D</b>
3,95-3,86	m	-	2	<b>H-3 e H-C</b>
4,27-4,21	m	-	2	<b>H-20</b>
4,47-4,39	m	-	1	<b>H-7</b>
4,96	t	4,1 ( ${}^3J_{2',3'}$ )	1	<b>H-2'</b>
4,99	d	8,3 ( ${}^3J_{5,6}$ )	1	<b>H-5</b>
5,71	d	7,1 ( ${}^3J_{2,3}$ )	1	<b>H-2</b>
5,91-5,83	m	-	1	<b>H-3'</b>
6,22	t	8,3 ( ${}^3J_{13-14}$ )	1	<b>H-13</b>
6,42	s	-	1	<b>H-10</b>
7,31	t	7,5 ( ${}^3J_{7',6'}$ )	1	<b>H-7'</b>
7,46-7,39	m	-	4	<b>H-6' e H-11'</b>
7,62-7,51	m	-	6	<b>H-12', H-28, H-5' e H-29</b>
7,83	d	6,9 ( ${}^3J_{10',11'}$ )	2	<b>H-10'</b>
7,95	d	9,6 ( ${}^3J_{NH-3'}$ )	1	<b>H-A</b>
8,16	d	7,8 ( ${}^3J_{27-28}$ )	2	<b>H-27</b>

**Tabela 7.9 - Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  de 17 (acetona- $d_6$ , 100 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
5,2	3	<b>C-13'</b>
7,0	3	<b>C-14'</b>
10,3	1	<b>C-19</b>
15,0	1	<b>C-18</b>

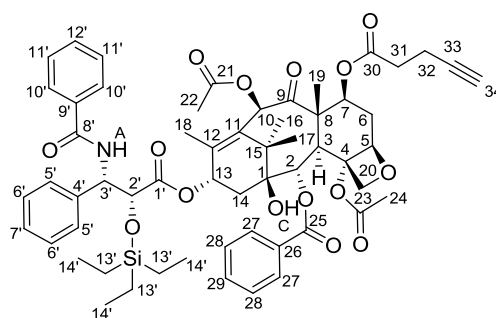
---

20,9	1	<b>C-22</b>
22,6	1	<b>C-17</b>
23,5	1	<b>C-24</b>
27,1	1	<b>C-16</b>
36,9	1	<b>C-14</b>
37,2	1	<b>C-6</b>
44,3	1	<b>C-15</b>
47,2	1	<b>C-3</b>
56,9	1	<b>C-3'</b>
59,1	1	<b>C-8</b>
72,2	1	<b>C-13</b>
72,5	1	<b>C-7</b>
76,0	1	<b>C-2'</b>
76,2	2	<b>C-2 e C-10</b>
78,9	1	<b>C-20</b>
78,9	1	<b>C-1</b>
81,8	1	<b>C-4</b>
85,1	1	<b>C-5</b>
128,2	2	<b>C-5'*</b>
128,4	1	<b>C-7'*</b>
128,7	2	<b>C-10'*</b>
129,2	2	<b>C-6'*</b>
129,4	2	<b>C-11'*</b>
129,5	2	<b>C-28*</b>
131,0	2	<b>C-27</b>
131,3	1	<b>C-26</b>
132,2	1	<b>C-12'</b>

---

134,1	1	C-29
134,5	1	C-11
135,9	1	C-9'
140,0	1	C-4'
142,1	1	C-12
166,7	1	C-25
167,6	1	C-8'
170,7	1	C-21
171,1	1	C-23
172,6	1	C-1'
203,8	1	C-9

**7.2.10 Obtenção de 2'-*O*-triethylsilyl-7-*O*-pent-4-inoilpaclitaxel (45) (Adaptado ISHIDA *et al.*, 2013)**



**45**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados ácido 4-pentinóico **43** (0,035 g, 0,36 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,044 g, 0,36 mmol) e *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (0,045 g, 0,36 mmol) em 5 mL de diclorometano anidro e mantido sob agitação magnética a temperatura ambiente por 10 min em sistema fechado. Em seguida, adicionou-se **17** (0,09 g, 0,09 mmol). O sistema foi vedado com septo de borracha. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24h, quando se observou o total consumo do material de partida **17** por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, eluída 2x, revelador: CAM). Removeu-se o diclorometano em evaporador rotatório. Em

seguida, foram adicionados ao balão 25 mL de acetato de etila e a solução resultante foi vertida em um funil de separação. Procedeu-se à lavagem da fase orgânica com água (2x 25 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (25 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 7:3). Foram obtidos 46 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (47% de rendimento).

Formula molecular:  $C_{58}H_{69}NO_{15}Si$

Massa molar: 1048,25 g.mol<sup>-1</sup>

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão: 91 – 94°C

**Tabela 7.10 - Dados do espectro no infravermelho de 45**

Número de onda $\lambda^{-1}$ (cm <sup>-1</sup> )	Tipo de vibração
3440	Estiramento O-H de álcool
2930 - 2878	Estiramento C-H em carbono $sp^3$
1717	Estiramento C=O de éster
1662	Estiramento C=O de amida
1602 - 1452	Estiramento C=C de aromático
1223	Estiramento C-O

**Tabela 7.11 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 45 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
0,61-0,49	m	-	6	<b>H-13'</b>
0,86	t	8,1 ( <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>14'-13'</sub> )	9	<b>H-14'</b>
1,21	s	-	6	<b>H-16 e H17</b>
1,82-1,76	m	-	4	<b>H-6b e H-19</b>
1,91	s	-	3	<b>H-18</b>

2,15	s	-	3	<b>H-22</b>
2,36-2,26	m	-	2	<b>H-14b e H-34</b>
2,54-2,46	m	-	2	<b>H-14a, H-32 e H-6a</b>
2,67-2,59	m	-	5	<b>H-24 e H-31</b>
4,04-3,98	m	-	2	<b>H-3 e H-C</b>
4,25-4,19	m	-	2	<b>H-20</b>
4,98-4,91	m	-	1	<b>H-2'</b>
4,99	d	8,3 ( ${}^3J_{5-6}$ )	1	<b>H-5</b>
5,65	dd	6,9 ( ${}^3J_{7-6}$ )	1	<b>H-7</b>
5,71	d	7,1 ( ${}^3J_{2-3}$ )	1	<b>H-2</b>
5,92-5,84	m	-	1	<b>H-3'</b>
6,28-6,18	m	-	2	<b>H-13 e H-10</b>
7,32	t	7,1 ( ${}^3J_{7'-6'}$ )	1	<b>H-7'</b>
7,46-7,40	m	-	4	<b>H-6' e H-11'</b>
7,62-7,54	m	-	6	<b>H-12', H-28, H-5' e H-29</b>
7,83	d	6,9 ( ${}^3J_{12'-13'}$ )	2	<b>H-10'</b>
7,92	d	9,3 ( ${}^3J_{NH-3'}$ )	1	<b>H-A</b>
8,16	d	7,1 ( ${}^3J_{27-28}$ )	2	<b>H-27</b>

**Tabela 7.12 - Dados de RMN<sup>13</sup>C de 45 (acetona-d<sub>6</sub>, 100 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
5,2	3	<b>C-13'</b>
7,0	3	<b>C-14'</b>
11,4	1	<b>C-19</b>
14,5	2	<b>C-32</b>



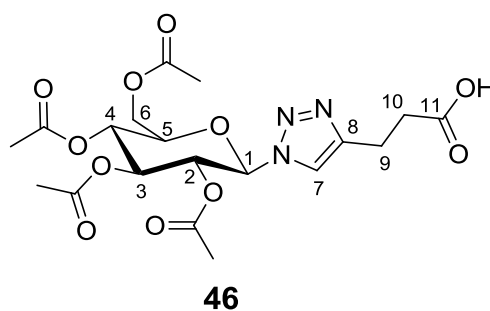
---

14,9	1	<b>C-18</b>
20,9	1	<b>C-22</b>
22,4	1	<b>C-17</b>
23,4	1	<b>C-24</b>
26,8	1	<b>C-16</b>
34,2	1	<b>C-6</b>
35,0	1	<b>C-31</b>
36,8	1	<b>C-14</b>
44,4	1	<b>C-15</b>
47,8	1	<b>C-3</b>
56,8	1	<b>C-3'*</b>
56,9	1	<b>C-8*</b>
70,2	1	<b>C-34</b>
72,2	1	<b>C-13</b>
72,7	1	<b>C-7</b>
75,6	1	<b>C-2'</b>
76,1	1	<b>C-2*</b>
76,2	1	<b>C-10*</b>
76,8	1	<b>C-20</b>
78,7	1	<b>C-1</b>
81,8	1	<b>C-4</b>
83,7	1	<b>C-33</b>
84,5	1	<b>C-5</b>
128,2	2	<b>C-5'*</b>
128,4	1	<b>C-7'*</b>
128,7	2	<b>C-10'</b>
129,2	2	<b>C-6'</b>

---

129,4	2	C-11''*
129,5	2	C-28*
131,0	2	C-27
131,3	1	C-26
132,2	1	C-12'
133,9	1	C-29
134,2	1	C-11
135,9	1	C-9'
140,0	1	C-4'
141,7	1	C-12
166,7	1	C-25
167,8	1	C-8'
169,9	1	C-21
171,2	1	C-23*
171,3	1	C-30*
172,7	1	C-1'
203,6	1	C-9

**7.2.11 Obtenção de ácido 3-[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (46) (Adaptado de MANGUNURU *et al.*, 2015)**



Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados **35** (0,46 g, 1,33 mmol) e ácido 4-pentinóico **43** (0,1 g, 1,02 mmol) em 5 mL de THF. Paralelamente solubilizou-se o

ascorbato de sódio (0,12 g, 0,61 mmol) em 1,5 mL de água destilada, a solução de ascorbato foi vertida na solução de THF sob agitação. Em seguida, foi adicionado ao meio reacional 810  $\mu\text{L}$  de solução de sulfato de cobre 0,63 M (0,081 g, 0,51 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas, quando se observou o total consumo do material de partida limitante, no caso, o ácido 4-pentinóico **43** por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, 20 gotas de ácido acético glacial, eluido 3x, revelador: solução etanólica de ácido sulfúrico, e, em seguida, CAM). Removeu-se o THF em evaporador rotatório, em seguida, foram adicionados ao balão 20 mL de acetato de etila e 20 mL de água destilada, todo o volume foi vertido em funil de separação e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 20mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:9 – acetato de etila/metanol 1:1). Foram obtidos 310 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (65% de rendimento).

Formula molecular:  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_{11}$

Massa molar: 471,42  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão: 129 – 131°C

**Tabela 7.13 - Dados do espectro no infravermelho de 46**

Número de onda $\lambda^{-1}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Tipo de vibração
3665 - 2379	Estiramento O-H de ácidos carboxílicos
2962	Estiramento C-H em carbono $sp^3$
1740	Estiramento C=O de éster
1557 e 1432	Estiramento C=C de aromático
1211 e 1096	Estiramento C-O

**Tabela 7.14 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 46 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**

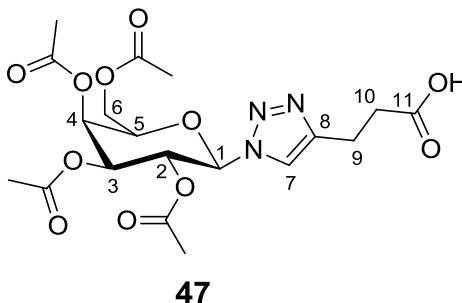
$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
2,70	t	7,1 ( $^3J_{10-9}$ )	2	<b>H-10</b>

3,02	t	7,1 ( ${}^3J_{9-10}$ )	2	<b>H-9</b>
4,03-3,98	m	-	1	<b>H-5</b>
4,15	d	12,7 ( ${}^2J_{6-6'}$ )	1	<b>H-6</b>
4,29	dd	12,7 ( ${}^2J_{6'-6}$ ) 4,9 ( ${}^3J_{6'-5}$ )	1	<b>H-6'</b>
5,25	t	9,6 ( ${}^3J_{4-3/5}$ )	1	<b>H-4</b>
5,41	t	9,6 ( ${}^3J_{3-2/4}$ )	1	<b>H-3</b>
5,47	t	9,6 ( ${}^3J_{2-1/3}$ )	1	<b>H-2</b>
5,88	d	9,0 ( ${}^3J_{1-2}$ )	1	<b>H-1</b>
7,68	s	-	1	<b>H-7</b>

**Tabela 7.15 - Dados de RMN<sup>13</sup>C de 46 (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
21,1	1	9
34,0	1	10
61,8	1	6
68,0	1	4
70,5	1	2
72,9	1	3
75,2	1	5
85,8	1	1
12,0	1	7
147,4	1	8
177,5	1	11

### 7.2.12 Obtenção de ácido 3-[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (47)



#### Método A

Em um balão de fundo redondo de 50 mL solubilizou-se **36** (0,23 g, 0,663 mmol) e ácido 4-pentinóico **43** (0,05 g, 0,51 mmol) em 5 mL de THF. Paralelamente solubilizou-se o ascorbato de sódio (0,061 g, 0,306 mmol) em 1,5 mL de água destilada, a solução de ascorbato foi vertida na solução de THF sob agitação. Em seguida, foram adicionados ao meio reacional 410  $\mu$ L de solução de sulfato de cobre 0,63 M (0,041 g, 0,255 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas, quando se observou o total consumo do material de partida limitante, no caso, o ácido 4-pentinóico **43** por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, 20 gotas de ácido acético glacial, eluído 3x, revelador: solução etanólica de ácido sulfúrico, e, em seguida, CAM). Removeu-se o solvente orgânico THF em evaporador rotatório. Em seguida, foram adicionados ao balão 20 mL de acetato de etila e 20 mL de água destilada, todo o volume foi vertido em funil de separação e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 20mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:9 – acetato de etila/metanol 1:1). Foram obtidos 110 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (46% de rendimento).

#### Método B (Adaptado de MANGUNURU *et al.*, 2015).

Em um balão de fundo redondo de 50 mL solubilizou-se **36** (0,46 g, 1,33 mmol) e ácido 4-pentinóico **43** (0,1 g, 1,02 mmol) em 3 mL de THF e 3 mL de *t*-BuOH. Paralelamente, solubilizou-se o ascorbato de sódio (0,081 g, 0,408 mmol) em 3 mL de água destilada, a solução de ascorbato foi vertida na solução de THF sob agitação, logo após, foram

adicionados ao meio reacional 325  $\mu\text{L}$  de solução de sulfato de cobre 0,63 M (0,0325 g, 0,204 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 3 horas, quando se observou o total consumo do material de partida limitante, no caso, o ácido 4-pentinóico **43**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, 20 gotas de ácido acético glacial, eluído 3x, revelador: solução etanólica de ácido sulfúrico, e, em seguida, CAM). Removeu-se, então, THF e t-BuOH em evaporador rotatório, em seguida, foram adicionados ao balão 20 mL de acetato de etila e 20 mL de água destilada, todo o volume foi vertido em um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 20mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:9 – acetato de etila/metanol 1:1). Foram obtidos 110 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (35% de rendimento).

Formula molecular:  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_{11}$

Massa molar: 471,42  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão: 100 – 103°C

**Tabela 7.16 - Dados do espectro no infravermelho de 47**

Número de onda $\lambda^{-1}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Tipo de vibração
3640 - 2491	Estiramento O-H de ácidos carboxílicos
2938	Estiramento C-H em carbono $sp^3$
1746	Estiramento C=O de éster
1562 e 1434	Estiramento C=C de aromático
1211 e 1049	Estiramento C-O

**Tabela 7.17 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 47 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**

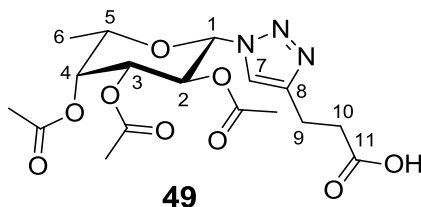
$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	$J$ (Hz)	Integral	Atribuição
2,62	t	6,1 ( $^3J_{10-9}$ )	2	<b>H-10</b>

2,98	t	6,1 ( ${}^3J_{9-10}$ )	2	<b>H-9</b>
4,20-4,14	m	-	2	<b>H-6 / H-6'</b>
4,31-4,25	m	-	1	<b>H-5</b>
5,28	dd	10,2 ( ${}^3J_{3-2}$ ) 3,1 ( ${}^3J_{3-4}$ )	1	<b>H-3</b>
5,57-5,51	m	-	1	<b>H-4</b>
5,61-5,55	m	-	1	<b>H-2</b>
5,88	d	9,1 ( ${}^3J_{1-2}$ )	1	<b>H-1</b>
7,69	s	-	1	<b>H-7</b>

**Tabela 7.18 - Dados de RMN<sup>13</sup>C de 47 (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
21,3	1	9
35,0	1	10
61,3	1	6
67,2	1	4
68,1	1	2
71,0	1	3
74,0	1	5
86,2	1	1
120,2	1	7
147,9	1	8
~177,0	1	11

### 7.2.13 Obtenção de ácido 3-[1-(2,3,4-tri-*O*-acetil- $\beta$ -L-fucopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (49)



Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados **37** (0,25 g, 0,795 mmol) e ácido 4-pentinóico **43** (0,06 g, 0,612 mmol) em 15 mL de THF. Paralelamente, solubilizou-se o ascorbato de sódio (0,073 g, 0,37 mmol) em 1,5 mL de água destilada, a solução de ascorbato foi vertida na solução de THF sob agitação, logo após, foram adicionados ao meio reacional 500  $\mu$ L de solução de sulfato de cobre 0,63 M (0,05 g, 0,306 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas, quando se observou o total consumo do material de partida limitante, no caso, o ácido 4-pentinóico **43** por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, 20 gotas de ácido acético glacial, eluído 3x, revelador: solução etanólica de ácido sulfúrico, e, em seguida, CAM). Removeu-se o THF em evaporador rotatório. Em seguida, foram adicionados ao balão 20 mL de acetato de etila e 20 mL de água destilada, todo o volume foi vertido em um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 20mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:9 – acetato de etila/metanol 1:1). Foram obtidos 116 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (46% de rendimento).

Formula molecular:  $C_{17}H_{23}N_3O_9$

Massa molar: 413,38  $g \cdot mol^{-1}$

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão: 130 – 132°C

**Tabela 7.19 - Dados do espectro no infravermelho de 49**

Número de onda $\lambda^{-1}$ ( $cm^{-1}$ )	Tipo de vibração
3640 – 2481	Estiramento O-H de ácidos carboxílicos



---

2922	Estiramento C-H em carbono $sp^3$
1746	Estiramento C=O de éster
1567 e 1441	Estiramento C=C de aromático
1215 – 1059	Estiramento C-O

---

**Tabela 7.20 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 49 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	$J$ (Hz)	Integral	Atribuição
1,19	t	6,1 ( $^3J_{6-5}$ )	3	<b>H-6</b>
2,65-2,50	m	-	2	<b>H-10</b>
2,94-2,88	m	-	2	<b>H-9</b>
4,28	q	6,1 ( $^3J_{5-6}$ )	1	<b>H-5</b>
5,21	dd	10,1 ( $^3J_{3-2}$ ) 2,9 ( $^3J_{3-4}$ )	1	<b>H-3</b>
5,36-5,30	m	-	1	<b>H-4</b>
5,50	t	9,7 ( $^3J_{2-1/3}$ )	1	<b>H-2</b>
5,79	d	9,2 ( $^3J_{1-2}$ )	1	<b>H-1</b>
7,64	s	-	1	<b>H-7</b>

---

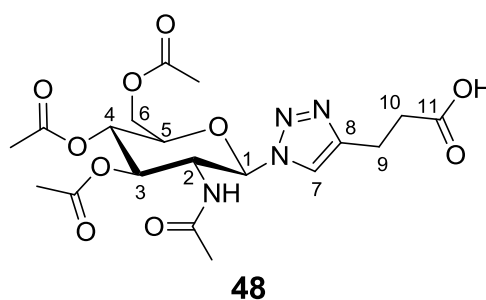
**Tabela 7.21 - Dados de RMN<sup>13</sup>C de 49 (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
16,2	1	6
21,4	1	9
35,4	1	10
68,2	1	2
70,2	1	3
71,5	1	4
72,8	1	5

---

86,3	1	1
120,2	1	7
148,0	1	8
~177,0	1	11

**7.2.14 Obtenção de ácido 3-[1-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-acetilamino-2-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il]propanóico (48)**



**Método A**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados **41** (0,182 g, 0,53 mmol) e ácido 4-pentinóico **43** (0,04 g, 0,408 mmol) em 15 mL de THF. Paralelamente, solubilizou-se o ascorbato de sódio (0,049 g, 0,245 mmol) em 1,5 mL de água destilada, a solução de ascorbato foi vertida na solução de THF sob agitação, logo após, foram adicionados ao meio reacional 330  $\mu$ L de solução de sulfato de cobre 0,63 M (0,033 g, 0,204 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas, quando se observou o total consumo do material de partida limitante, no caso, o ácido 4-pentinóico **43**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, 20 gotas de ácido acético glacial, eluído 3x, revelador: solução etanólica de ácido sulfúrico, e, em seguida, CAM). Removeu-se o THF em evaporador rotatório, em seguida, foram adicionados ao balão 20 mL de acetato de etila e 20 mL de água destilada, todo o volume foi vertido em um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 20mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:9 – acetato de etila/metanol 1:1 – metanol 100%). Foram obtidos 88 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (46% de rendimento).

### Método B (Adaptado de MANGUNURU *et al.*, 2015)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados **41** (0,492 g, 1,33 mmol) e ácido 4-pentinóico **43** (0,1 g, 1,02 mmol) em 3 mL de THF e 3 mL de *t*-BuOH. Paralelamente, solubilizou-se o ascorbato de sódio (0,081 g, 0,408 mmol) em 3 mL de água destilada, a solução de ascorbato foi vertida na solução de THF sob agitação, logo após, foram adicionados ao meio reacional 325 µL de solução de sulfato de cobre 0,63 M (0,0325 g, 0,204 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 3 horas, quando se observou o total consumo do material de partida limitante, no caso, o ácido 4-pentinóico **43**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3, 20 gotas de ácido acético glacial, eluído 3x, revelador: solução etanólica de ácido sulfúrico, e, em seguida, CAM). Removeu-se, então, o THF e *t*-BuOH em evaporador rotatório. Em seguida, foram adicionados ao balão 20 mL de acetato de etila e 20 mL de água destilada, todo o volume foi vertido em um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 20mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:9 – acetato de etila/metanol 1:1 – metanol 100%). Foram obtidos 403 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (83% de rendimento).

Formula molecular: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>

Massa molar: 470,43 g.mol<sup>-1</sup>

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão: fusão com degradação acima de 250°C

**Tabela 7.22 - Dados do espectro no infravermelho de 48**

Número de onda λ <sup>-1</sup> (cm <sup>-1</sup> )	Tipo de vibração
3615 – 2779	Estiramento O-H de ácidos carboxílicos
3300	Estiramento N-H de amida
3072	Estiramento C-H em carbono <i>sp</i> <sup>2</sup>
2930	Estiramento C-H em carbono <i>sp</i> <sup>3</sup>

1742	Estiramento C=O de éster
1667	Estiramento C=O de amida
1558 e 1435	Estiramento C=C de aromático
1223 e 1101	Estiramento C-O

**Tabela 7.23 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 48 (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)**

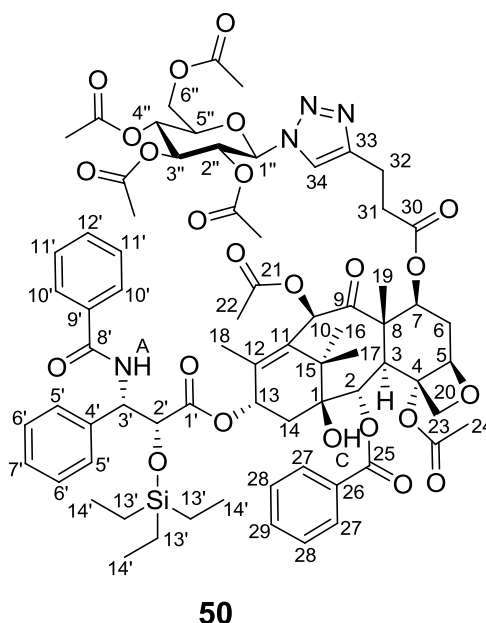
$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	$J$ (Hz)	Integral	Atribuição
2,27	t	7,1 ( $^3J_{10-9}$ )	2	<b>H-9</b>
2,79	t	7,1 ( $^3J_{9-10}$ )	2	<b>H-10</b>
4,08	d	11,4 ( $^2J_{6-6'}$ )	1	<b>H-6</b>
4,17-4,11	m	-	1	<b>H-6'</b>
4,21-4,15	m	-	1	<b>H-5</b>
4,53	q	9,8 ( $^3J_{2-1/3/NH}$ )	1	<b>H-2</b>
5,05	t	9,6 ( $^3J_{4-3/5}$ )	1	<b>H-4</b>
5,36	t	9,9 ( $^3J_{3-2/4}$ )	1	<b>H-3</b>
6,08	d	9,9 ( $^3J_{1-2}$ )	1	<b>H-1</b>
7,94	s	-	1	<b>H-7</b>
8,23	d	8,9 ( $^3J_{HN-2}$ )	1	<b><u>HN</u></b>

**Tabela 7.24 - Dados de RMN<sup>13</sup>C de 48 (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
22,2	1	9
36,8	1	10
52,0	1	2
61,7	1	6
68,1	1	4

72,3	1	3
73,3	1	5
84,4	1	1
120,5	1	7
147,6	1	8
177,4	1	11

**7.2.15 Obtenção de 2'-O-trietilsilil-7-O-[3-(1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (50)**



**Método A**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados **45** (0,05 g, 0,047 mmol) e **35** (0,02 g, 0,061 mmol) em 2 mL de THF. Paralelamente, solubilizou-se o ascorbato de sódio (0,0038 g, 0,23 mmol) em 1 mL de água destilada, a solução de ascorbato foi vertida na solução de THF sob agitação, logo após, foi adicionado ao meio reacional 38 µL de solução de sulfato de cobre 0,63 M (0,0038 g, 0,023 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas, quando não se observou o total consumo do material de partida limitante **45**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador:

CAM). Removeu-se o THF em evaporador rotatório, em seguida, foram adicionados ao balão 20 mL de acetato de etila e 20 mL de água destilada, todo o volume foi vertido em um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2x 20mL), a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foi realizado então, com o mesmo material bruto, o lançamento de outra reação, com os mesmos procedimentos já citados, e as mesmas proporções de sulfato de cobre, ascorbato de sódio e glicosilazida, porém, o sistema foi mantido em atmosfera inerte de nitrogênio. Após 24h de agitação magnética à temperatura ambiente, a reação foi avaliada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: CAM). Novamente o material estava presente, porém foi observado uma evolução bem maior da reação, quando comparado à primeira avaliação. Desta forma a reação foi elaborada como descrito acima novamente e relançada nas mesmas condições de atmosfera de nitrogênio, sendo adicionado novamente as mesmas proporções de sulfato de cobre, ascorbato de sódio e glicosilazida. Após 24h de agitação magnética à temperatura ambiente, o material de partida limitante foi finalmente consumido, conforme avaliado por CCD. Desta forma, a reação foi elaborada como descrito acima. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 55:45). Foram obtidos 14 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (28% de rendimento).

## Método B

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados **17** (0,05 g, 0,0516 mmol), ácido **46** (0,068 g, 0,155 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,019 g, 0,155 mmol) em 5 mL de diclorometano anidro. Em seguida, foi adicionado *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (0,02 g, 0,155 mmol). Em seguida, o sistema foi vedado com septo de borracha. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24h, quando não se observou o total consumo do material de partida **17**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: CAM). Foi então adicionado mais um equivalente molar, em relação a **17**, do ácido, DMAP e DIC, a reação procedeu por mais 24h, quando se observou o consumo total do material de partida **17**, por CCD. Removeu-se, então, o diclorometano em evaporador rotatório. Em seguida, foram adicionados ao balão 25 mL de acetato de etila e a solução resultante foi vertida em um funil de separação. Em seguida, procedeu-se à lavagem da fase orgânica com água (2x 25 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (25 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório.

O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:1). Foram obtidos 40 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (56% de rendimento).

Formula molecular:  $C_{72}H_{88}N_4O_{24}Si$

Massa molar:  $1420,56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão:  $119 - 122^\circ\text{C}$

**Tabela 7.25 - Dados do espectro no infravermelho de 50**

Número de onda $\lambda^{-1}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Tipo de vibração
3342	Estiramento O-H de álcool
2927	Estiramento C-H em carbono $sp^3$
1745	Estiramento C=O de éster
1666	Estiramento C=O de amida
1602 – 1455	Estiramento C=C de aromático
1225	Estiramento C-O

**Tabela 7.26 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 50 (acetona- $d_6$ , 400 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	$J$ (Hz)	Integral	Atribuição
0,61-0,49	m	-	6	<b>H-13'</b>
0,86	t	7,5 ( $^3J_{14'-13'}$ )	9	<b>H-14'</b>
1,20	s	-	6	<b>H-16 e H17</b>
1,77-1,69	m	-	1	<b>H-6b</b>
1,68	d	-	6	<b>H-19 e</b> <b>COOCH<sub>3</sub></b>
1,92	s	-	3	<b>H-18</b>
1,96	s	-	3	<b>COOCH<sub>3</sub></b>
1,99	s	-	3	<b>COOCH<sub>3</sub></b>

2,03	s	-	3	<b>COOCH<sub>3</sub></b>
2,15	s	-	3	<b>H-22</b>
2,34-2,26	m	-	1	<b>H-14b</b>
2,55-2,47	m	-	2	<b>H-14a e H-6a</b>
2,63	s	-	3	<b>H-24</b>
2,72-2,64	m	-	2	<b>H-31</b>
2,96	t	7,0 ( ${}^3J_{32-31}$ )	2	<b>H-32</b>
4,04-3,98	m	-	2	<b>H-3 e H-C</b>
4,24-4,16	m	-	4	<b>H-20 e H-6''</b>
4,36-4,26	m	-	1	<b>H-5''</b>
4,97-4,93	m	-	2	<b>H-2' e H-5</b>
4,99	t	9,0 ( ${}^3J_{4''-3''/5''}$ )	1	<b>H-4''</b>
5,62-5,54	m	-	3	<b>H-3'', H-2'' e H-7</b>
5,72	d	6,9 ( ${}^3J_{2-3}$ )	1	<b>H-2</b>
5,92-5,84	m	-	1	<b>H-3'</b>
6,17	d	9,1 ( ${}^3J_{1''-2''}$ )	1	<b>H-1''</b>
6,22	t	8,8 ( ${}^3J_{13-14}$ )	1	<b>H-13</b>
6,29	s	-	1	<b>H-10</b>
7,32	t	7,2 ( ${}^3J_{7'-6'}$ )	1	<b>H-7'</b>
7,47-7,39	m	-	4	<b>H-6' e H-11'</b>
7,64-7,54	m	-	6	<b>H-12', H-28, H-5' e H-29</b>
7,83	d	7,1 ( ${}^3J_{10'-11'}$ )	2	<b>H-10'</b>
7,94	d	9,4 ( ${}^3J_{NH-3'}$ )	1	<b>H-A</b>
8,00	s	-	1	<b>H-34</b>



8,16	d	7,8 ( $^3J_{27-28}$ )	2	H-27
------	---	-----------------------	---	------

**Tabela 7.27 - Dados de RMN<sup>13</sup>C de 50 (acetona-d<sub>6</sub>, 100 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
5,2	3	C-13'
7,0	3	C-14'
11,4	1	C-19
14,9	1	C-18
20,2	1	C-22
20,5	1	COO <u>C</u> H <sub>3</sub>
20,6	1	COO <u>C</u> H <sub>3</sub>
20,6	1	COO <u>C</u> H <sub>3</sub>
20,8	1	COO <u>C</u> H <sub>3</sub>
21,4	1	C-32
22,1	1	C-17
23,4	1	C-24
26,8	1	C-16
34,1	1	C-6*
34,1	1	C-31*
36,7	1	C-14
44,4	1	C-15
47,8	1	C-3
56,8	1	C-3'
56,9	1	C-8
62,8	1	C-6''
68,9	1	C-4''
71,5	1	C-2''

---

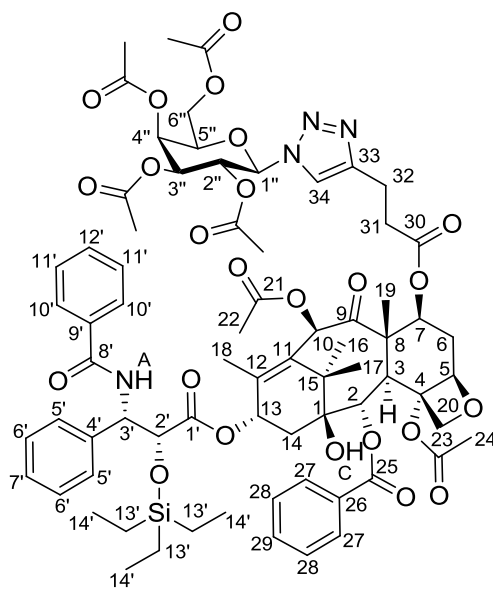
72,2	1	<b>C-13</b>
72,5	1	<b>C-7</b>
73,7	1	<b>C-3''</b>
75,4	1	<b>C-5''</b>
75,6	1	<b>C-2</b>
76,1	1	<b>C-2'*</b>
76,2	1	<b>C-10*</b>
76,8	1	<b>C-20</b>
78,7	1	<b>C-1</b>
81,6	1	<b>C-4</b>
84,6	1	<b>C-5</b>
85,9	1	<b>C-1''</b>
121,2	1	<b>C-34</b>
128,2	2	<b>C-5'*</b>
128,4	1	<b>C-7'*</b>
128,7	2	<b>C-10'*</b>
129,2	2	<b>C-6'*</b>
129,4	2	<b>C-11'*</b>
129,5	2	<b>C-28*</b>
131,0	2	<b>C-27</b>
131,3	1	<b>C-26</b>
132,2	1	<b>C-12'</b>
134,0	1	<b>C-29</b>
134,1	1	<b>C-11</b>
135,9	1	<b>C-9'</b>
139,9	1	<b>C-4'</b>
141,6	1	<b>C-12</b>

---

147,8	1	<b>C-33</b>
166,7	1	<b>C-25</b>
167,8	1	<b>C-8'</b>
169,3	1	<b><u>COOCH</u><sub>3</sub></b>
169,9	1	<b><u>COOCH</u><sub>3</sub></b>
170,1	1	<b><u>COOCH</u><sub>3</sub></b>
170,3	1	<b><u>COOCH</u><sub>3</sub></b>
170,7	1	<b>C-21</b>
171,2	1	<b>C-23</b>
172,0	1	<b>C-30</b>
172,7	1	<b>C-1'</b>
202,7	1	<b>C-9</b>

\* = intercambiáveis (para todas as tabelas a seguir)

**7.2.16 Obtenção de 2'-O-trietilsilil-7-O-[3-(1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (51)**



**51**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados **17** (0,05 g, 0,0516 mmol), ácido **47** (0,068 g, 0,155 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,019 g, 0,155 mmol) em 5 mL de diclorometano anidro. Em seguida, foi adicionado *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (0,02 g, 0,155 mmol). Em seguida, o sistema foi vedado com septo de borracha. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24h, quando não se observou o total consumo do material de partida **17**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: CAM). Foi, então, adicionado mais um equivalente molar, em relação a **17**, de DMAP e DIC, a reação procedeu por mais 24h, quando se observou o consumo total do material de partida **17**, por CCD. Removeu-se, então, o diclorometano em evaporador rotatório. Em seguida, foram adicionados ao balão 25 mL de acetato de etila e a solução resultante foi vertida em um funil de separação. Em seguida, procedeu-se à lavagem da fase orgânica com água (2x 25 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (25 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:1). Foram obtidos 43 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (61% de rendimento).

Formula molecular:  $C_{72}H_{88}N_4O_{24}Si$

Massa molar:  $1420,56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão: 108 – 110°C

**Tabela 7.28 - Dados do espectro no infravermelho de 51**

Número de onda $\lambda^{-1}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Tipo de vibração
3338	Estiramento O-H de álcool
2959 – 2924	Estiramento C-H em carbono $sp^3$
1746	Estiramento C=O de éster
1659	Estiramento C=O de amida
1520 – 1452	Estiramento C=C de aromático
1226	Estiramento C-O

Tabela 7.29 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 51 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	$J$ (Hz)	Integral	Atribuição
0,60-0,48	m	-	6	<b>H-13'</b>
0,85	t	8,0 ( ${}^3J_{14'-13'}$ )	9	<b>H-14'</b>
1,18	s	-	3	<b>H-17</b>
1,22	s	-	3	<b>H-16</b>
1,79-1,71	m	-	1	<b>H-6b</b>
1,82	d	-	6	<b>H-19 e</b> <b>COOCH<sub>3</sub></b>
1,92	s	-	3	<b>H-18</b>
1,94	s	-	3	<b>COOCH<sub>3</sub></b>
1,97	s	-	3	<b>COOCH<sub>3</sub></b>
2,16	s	-	3	<b>H-22*</b>
2,18	s	-	3	<b>COOCH<sub>3</sub>*</b>
2,34-2,26	m	-	1	<b>H-14b</b>
2,54-2,48	m	-	2	<b>H-14a e H-6a</b>
2,63	s	-	3	<b>H-24</b>
2,73-2,63	m	-	2	<b>H-31</b>
2,97	t	7,2 ( ${}^3J_{32-31}$ )	2	<b>H-32</b>
4,01	d	7,0 ( ${}^3J_{3-2}$ )	1	<b>H-3</b>
4,16-4,06	m	-	1	<b>H-6a''</b>
4,23-4,17	m	-	3	<b>H-20 e H-6b''</b>
4,62-4,54	m	-	1	<b>H-5''</b>
4,99-4,91	m	-	1	<b>H-2'</b>
5,00	d	8,7 ( ${}^3J_{5-6}$ )	1	<b>H-5</b>

4,42	dd	10,2 ( ${}^3J_{3''-2''}$ ) 3,4 ( ${}^3J_{3''-4''}$ )	1	<b>H-3''</b>
5,57-5,51	m	-	1	<b>H-4''</b>
5,72-5,64	m	-	3	<b>H-7, H-2'' e H-2</b>
5,91-5,85	m	-	1	<b>H-3'</b>
6,14	d	9,6 ( ${}^3J_{1''-2''}$ )	1	<b>H-1''</b>
6,21	t	9,0 ( ${}^3J_{13-14}$ )	1	<b>H-13</b>
6,29	s	-	1	<b>H-10</b>
7,32	t	7,2 ( ${}^3J_{7'-6'}$ )	1	<b>H-7'</b>
7,47-7,39	m	-	4	<b>H-6' e H-11'</b>
7,62-7,54	m	-	6	<b>H-12', H-28, H-5' e H-29</b>
7,83	d	7,8 ( ${}^3J_{10'-11'}$ )	2	<b>H-10'</b>
7,92	s	-	1	<b>H-34</b>
8,00	d	9,0 ( ${}^3J_{NH-3'}$ )	1	<b>H-A</b>
8,16	d	7,2 ( ${}^3J_{27-28}$ )	2	<b>H-27</b>

**Tabela 7.30 - Dados de RMN<sup>13</sup>C de 51 (acetona-d<sub>6</sub>, 100 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
5,1	3	<b>C-13'</b>
7,0	3	<b>C-14'</b>
11,4	1	<b>C-19</b>
14,9	1	<b>C-18</b>
20,3	1	<b>C-22</b>
20,5	1	<b>COOCH<sub>3</sub></b>
20,6	1	<b>COOCH<sub>3</sub></b>
20,6	1	<b>COOCH<sub>3</sub></b>
20,8	1	<b>COOCH<sub>3</sub></b>

---

21,4	1	<b>C-32</b>
22,1	1	<b>C-17</b>
23,4	1	<b>C-24</b>
26,8	1	<b>C-16</b>
34,1	1	<b>C-6*</b>
34,1	1	<b>C-31*</b>
36,7	1	<b>C-14</b>
44,4	1	<b>C-15</b>
47,8	1	<b>C-3</b>
56,8	1	<b>C-3'</b>
56,9	1	<b>C-8</b>
62,4	1	<b>C-6''</b>
68,3	1	<b>C-4''</b>
69,0	1	<b>C-2''</b>
72,2	1	<b>C-3''</b>
72,2	1	<b>C-13</b>
72,5	1	<b>C-7</b>
74,5	1	<b>C-5''</b>
75,5	1	<b>C-2</b>
76,1	2	<b>C-2' e C-10</b>
76,7	1	<b>C-20</b>
78,5	1	<b>C-1</b>
81,6	1	<b>C-4</b>
84,5	1	<b>C-5</b>
86,3	1	<b>C-1''</b>
121,1	1	<b>C-34</b>
128,2	2	<b>C-5'*</b>

---

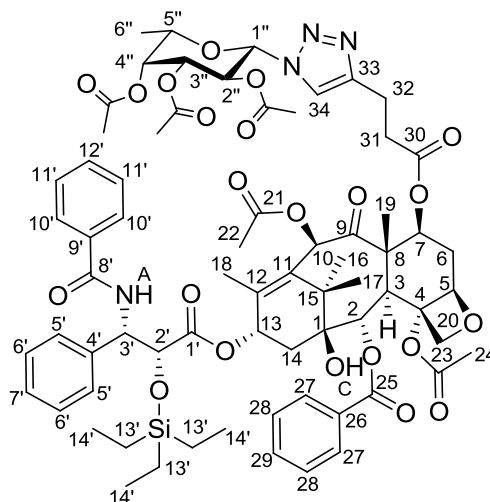
---

128,4	1	<b>C-7'*</b>
128,7	2	<b>C-10'*</b>
129,2	2	<b>C-6'*</b>
129,4	2	<b>C-11'*</b>
129,5	2	<b>C-28*</b>
131,0	2	<b>C-27</b>
131,2	1	<b>C-26</b>
132,2	1	<b>C-12'</b>
133,9	1	<b>C-29</b>
134,1	1	<b>C-11</b>
135,8	1	<b>C-9'</b>
139,9	1	<b>C-4'</b>
141,6	1	<b>C-12</b>
147,8	1	<b>C-33</b>
166,6	1	<b>C-25</b>
167,8	1	<b>C-8'</b>
169,4	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
169,9	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
170,2	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
170,6	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
170,8	1	<b>C-21</b>
171,2	1	<b>C-23</b>
172,0	1	<b>C-30</b>
172,7	1	<b>C-1'</b>
202,7	1	<b>C-9</b>

---



**7.2.17 Obtenção de 2'-O-trietilsilil-7-O-[3-(1-(2,3,4-tri-O-acetil-β-L-fucopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (52)**



**52**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados **17** (0,05 g, 0,0516 mmol), ácido **49** (0,085 g, 0,206 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,025 g, 0,206 mmol) em 5 mL de diclorometano anidro. Em seguida, foi adicionado *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (0,026 g, 0,206 mmol). O sistema foi vedado com septo de borracha. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 48h, quando não se observou o total consumo do material de partida **17**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: CAM). Foi então adicionado mais um equivalente molar, em relação a **17**, de DMAP e DIC, a reação se procedeu por mais 48h, quando se observou o consumo total do material de partida **17**, por CCD. Removeu-se o solvente orgânico diclorometano em evaporador rotatório, em seguida, foram adicionados ao balão 25 mL de acetato de etila e a solução resultante foi vertida em um funil de separação. Em seguida, procedeu-se à lavagem da fase orgânica com água (2x 25 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (25 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:1). Foram obtidos 28 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (40% de rendimento).

Formula molecular:  $C_{70}H_{86}N_4O_{22}Si$

Massa molar:  $1363,53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão: 112 – 114°C

**Tabela 7.31 - Dados do espectro no infravermelho de 52**

Número de onda $\lambda^{-1}$ (cm <sup>-1</sup> )	Tipo de vibração
3340	Estiramento O-H de álcool
2923	Estiramento C-H em carbono <i>sp</i> <sup>3</sup>
1747	Estiramento C=O de éster
1661	Estiramento C=O de amida
1616 - 1457	Estiramento C=C de aromático
1238	Estiramento C-O

**Tabela 7.32 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 52 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
0,60-0,48	m	-	6	<b>H-13'</b>
0,85	t	8,2 ( <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>14'-13'</sub> )	9	<b>H-14'</b>
1,20-1,17	m	-	9	<b>H-16, H17 e H-6''</b>
1,79-1,71	m	-	1	<b>H-6b</b>
1,81	d	-	6	<b>H-19 e COOCH<sub>3</sub></b>
1,96-1,88	m	-	6	<b>H-18 e COOCH<sub>3</sub></b>
2,20-2,14	m	-	6	<b>H-22 e COOCH<sub>3</sub></b>
-3,33-2,26	m	-	1	<b>H-14b</b>
2,58-2,50	m	-	2	<b>H-14a e H-6a</b>
2,63	s	-	3	<b>H-24</b>
2,73-2,65	m	-	2	<b>H-31</b>

2,96	t	7,2 ( ${}^3J_{32-31}$ )	2	<b>H-32</b>
4,01	d	6,5 ( ${}^3J_{3-2}$ )	1	<b>H-3</b>
4,10	s	-	1	<b>H-C</b>
4,21	s	-	2	<b>H-20</b>
4,44-4,38	m	-	1	<b>H-5''</b>
4,98-4,92	m	-	1	<b>H-2'</b>
5,01	d	8,0 ( ${}^3J_{5-6}$ )	1	<b>H-5</b>
5,40-5,34	m	-	2	<b>H-4'' e H-3''</b>
5,68-5,60	m	-	2	<b>H-7 e H-2''</b>
5,71	d	7,1 ( ${}^3J_{2-3}$ )	1	<b>H-2</b>
5,92-5,84	m	-	1	<b>H-3'</b>
6,03	d	9,4 ( ${}^3J_{1'',2''}$ )	1	<b>H-1''</b>
6,21	t	8,8 ( ${}^3J_{13-14}$ )	1	<b>H-13</b>
6,29	s	-	1	<b>H-10</b>
7,32	t	7,2 ( ${}^3J_{7'-6'}$ )	1	<b>H-7'</b>
7,46-7,39	m	-	4	<b>H-6' e H-11'</b>
7,63-7,55	m	-	6	<b>H-12', H-28, H-5' e H-29</b>
7,83	d	7,0 ( ${}^3J_{12'-13'}$ )	2	<b>H-10'</b>
7,89	s	-	1	<b>H-34</b>
8,00	d	9,8 ( ${}^3J_{NH-3'}$ )	1	<b>H-A</b>
8,16	d	7,4 ( ${}^3J_{27-28}$ )	2	<b>H-27</b>

**Tabela 7.33 - Dados de RMN<sup>13</sup>C de 52 (acetona-d<sub>6</sub>, 100 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
5,1	3	<b>C-13'</b>

---

7,0	3	<b>C-14'</b>
11,4	1	<b>C-19</b>
14,9	1	<b>C-18</b>
16,	1	<b>C-6''</b>
20,3	1	<b>C-22</b>
20,5	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
20,6	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
20,8	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
21,4	1	<b>C-32</b>
22,1	1	<b>C-17</b>
23,4	1	<b>C-24</b>
26,8	1	<b>C-16</b>
34,1	2	<b>C-6* e C-31</b>
36,6	1	<b>C-14</b>
44,4	1	<b>C-15</b>
47,8	1	<b>C-3</b>
56,8	1	<b>C-3'</b>
56,9	1	<b>C-8</b>
69,1	1	<b>C-2''</b>
71,1	1	<b>C-4''</b>
72,2	1	<b>C-13</b>
72,2	1	<b>C-3''</b>
72,5	1	<b>C-7</b>
72,9	1	<b>C-5''</b>
75,5	1	<b>C-2</b>
76,1	2	<b>C-2' e C-10</b>
76,7	1	<b>C-20</b>

---

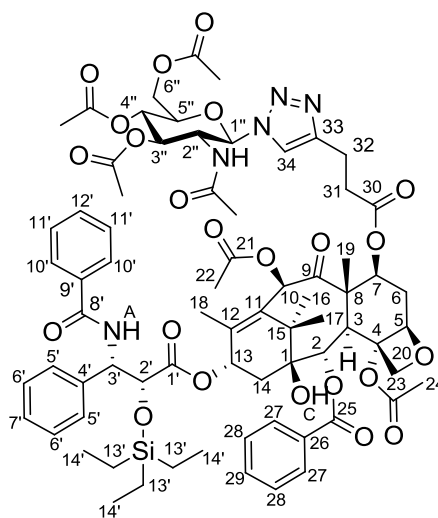
---

78,5	1	<b>C-1</b>
81,6	1	<b>C-4</b>
84,5	1	<b>C-5</b>
86,5	1	<b>C-1''</b>
121,0	1	<b>C-34</b>
128,2	2	<b>C-5'*</b>
128,4	1	<b>C-7'*</b>
128,7	2	<b>C-10'*</b>
129,2	2	<b>C-6'*</b>
129,4	2	<b>C-11'*</b>
129,5	2	<b>C-28*</b>
131,0	2	<b>C-27</b>
131,2	1	<b>C-26</b>
132,2	1	<b>C-12'</b>
133,9	1	<b>C-29</b>
134,1	1	<b>C-11</b>
135,8	1	<b>C-9'</b>
139,9	1	<b>C-4'</b>
141,5	1	<b>C-12</b>
147,6	1	<b>C-33</b>
166,6	1	<b>C-25</b>
167,8	1	<b>C-8'</b>
169,4	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
169,9	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
170,2	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
171,0	1	<b>C-21</b>
171,2	1	<b>C-23</b>

---

172,1	1	<b>C-30</b>
172,7	1	<b>C-1'</b>
202,7	1	<b>C-9</b>

**7.2.18 Obtenção de 2'-O-trietilsilil-7-O-[3-(1-(3,4,6-tri-O-acetil-2-acetilamino-2-desoxi-β-D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (53)**



**53**

**Método A**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL solubilizou-se **17** (0,05 g, 0,0516 mmol), no momento da adição de ácido **48** (0,068 g, 0,155 mmol), foi observado que o mesmo não foi solúvel no DCM. Não foi dado seguimento na reação.

**Método B**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL solubilizou-se **17** (0,05 g, 0,0516 mmol), ácido **48** (0,068 g, 0,155 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,019 g, 0,155 mmol) em 5 mL de DMF. Em seguida, foi adicionado *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (0,02 g, 0,155 mmol). Em seguida, o sistema foi vedado com septo de borracha. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 72h, quando não se observou o total consumo do material de partida **17**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: CAM). A mistura reacional foi aquecida a 50-60 °C por mais 24h, quando se observou o consumo total do material de partida **17**, por CCD. Removeu-se a DMF, em seguida, foram adicionados ao

balão 25 mL de acetato de etila e a solução resultante foi vertida em um funil de separação. Em seguida, procedeu-se à lavagem da fase orgânica com água (2x 25 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (25 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:1). Foram obtidos 20 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (40% de rendimento).

### Método C

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados **17** (0,05 g, 0,0516 mmol), ácido **48** (0,068 g, 0,155 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,019 g, 0,155 mmol) em 5 mL de *N*-metilpirrolidona. Em seguida, foi adicionado *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (0,02 g, 0,155 mmol). O sistema foi vedado com septo de borracha. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 72h, quando não se observou o total consumo do material de partida **17**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: CAM). A mistura reacional foi posta sob aquecimento de 50-60 °C por mais 24h, quando se observou o consumo total do material de partida **17**, por CCD. Removeu-se a *N*-metilpirrolidona, em seguida, foram adicionados ao balão 25 mL de acetato de etila e a solução resultante foi vertida em um funil de separação. Procedeu-se à lavagem da fase orgânica com água (2x 25 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (25 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:1). Foram obtidos 16 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (32% de rendimento).

### Método D

Em um balão de fundo redondo de 50 mL solubilizou-se **17** (0,05 g, 0,0516 mmol), ácido **48** (0,068 g, 0,155 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,019 g, 0,155 mmol) em 5 mL de DMF. Em seguida, foi adicionado 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (0,01 g, 0,067 mmol). O sistema foi vedado com septo de borracha. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 6 dias, quando se observou o consumo total do material de partida **17**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: CAM). Removeu-se a DMF, em seguida, foram adicionados ao balão 25 mL de acetato de etila e a solução resultante foi vertida em um funil de separação. Procedeu-se à lavagem da fase orgânica com água (2x 25 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (25 mL). A fase

orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 1:1). Foram obtidos 23 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (33% de rendimento).

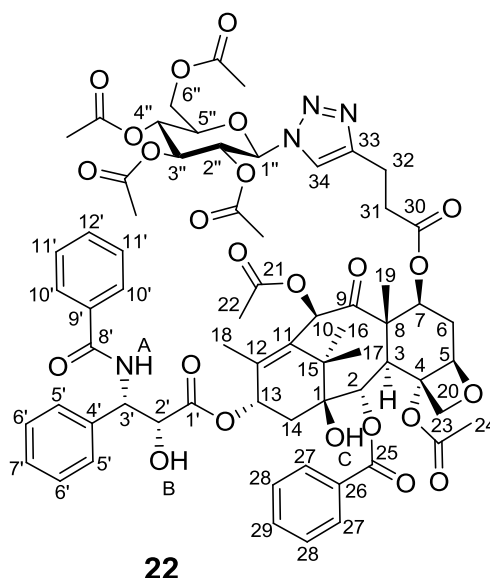
Formula molecular:  $C_{72}H_{89}N_5O_{23}Si$

Massa molar:  $1420,58 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão:  $163 - 165^\circ\text{C}$

### **7.2.19 Obtenção de 7-O-[3-(1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (22)**



Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubilizados **50** (0,03 g, 0,022 mmol) e hidrogêniosulfato de tetrabutilamonio (0,0022 g, 0,0066 mmol) em 2 mL de diclorometano, em seguida, foram adicionados ao balão 2 mL de solução 50% de fluoreto de potássio (1,0 g, 17,2 mmol). Em seguida, o sistema foi vedado com septo de borracha. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1h, quando se observou o total consumo do material de partida **50**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: CAM). Foram adicionados ao balão 25 mL de diclorometano, que foram vertidos em um funil de separação. Procedeu-se à lavagem da fase orgânica com água (2x 25 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (25 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e



concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 26 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (93% de rendimento).

Formula molecular:  $C_{66}H_{74}N_4O_{24}$

Massa molar:  $1307,31 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão:  $130 - 132^\circ$

**Tabela 7.1 - Dados do espectro no infravermelho de 22**

Número de onda $\lambda^{-1}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Tipo de vibração
3392	Estiramento O-H de álcool
2925	Estiramento C-H em carbono $sp^3$
1739	Estiramento C=O de éster
1657	Estiramento C=O de amida
1527 - 1452	Estiramento C=C de aromático
1224	Estiramento C-O

**Tabela 7.2 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 22 (acetona- $d_6$ , 400 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	$J$ (Hz)	Integral	Atribuição
1,19	s	-	6	<b>H-16 e H17</b>
1,74-1,66	m	-	1	<b>H-6b</b>
1,79	s	-	6	<b>H-19 e</b> <b>COOCH<sub>3</sub></b>
1,91	s	-	3	<b>H-18</b>
1,96	s	-	3	<b>COOCH<sub>3</sub></b>
1,99	s	-	3	<b>COOCH<sub>3</sub></b>
2,02	s	-	3	<b>COOCH<sub>3</sub></b>
2,14	s	-	3	<b>H-22</b>

2,26-2,18	m	-	1	<b>H-14b</b>
2,40-2,32	m	-	1	<b>H-14a</b>
2,41	s	-	3	<b>H-24</b>
2,54-2,46	m	-	1	<b>H-6a</b>
2,67-2,63	m	-	2	<b>H-31</b>
2,98-2,93	m	-	2	<b>H-32</b>
3,94	d	6,5 ( ${}^3J_{3-2}$ )	1	<b>H-3</b>
3,99	s	-	1	<b>H-C</b>
4,20-4,13	m	-	3	<b>H-20 e H-6a''</b>
4,27-4,21	m	-	1	<b>H-6b''</b>
4,35-4,27	m	-	1	<b>H-5''</b>
4,92-4,86	m	-	1	<b>H-2'</b>
4,95	d	8,6 ( ${}^3J_{5-6}$ )	1	<b>H-5</b>
5,25	t	9,8 ( ${}^3J_{4''-3''/5''}$ )	1	<b>H-4''</b>
5,52	t	9,1 ( ${}^3J_{3''-2''/4''}$ )	1	<b>H-3''</b>
5,63-5,56	m	-	2	<b>H-2'' e H-7</b>
5,69	d	7,6 ( ${}^3J_{2-3}$ )	1	<b>H-2</b>
5,75	m	-	1	<b>H-3'</b>
6,20-6,14	m	-	2	<b>H-1'' e H-13</b>
6,26	s	-	1	<b>H-10</b>
7,29	t	7,3 ( ${}^3J_{7-6'}$ )	1	<b>H-7'</b>
7,45-7,38	m	-	4	<b>H-6' e H-11'</b>
7,51	t	7,3 ( ${}^3J_{12'-11'}$ )	1	<b>H-12'</b>
7,62-7,54	m	-	4	<b>H-28 e H-5'</b>

7,67	t	7,3 ( $^3J_{29-28}$ )	1	<b>H-29</b>
7,94	d	7,0 ( $^3J_{10'-11'}$ )	2	<b>H-10'</b>
8,00	s	-	1	<b>H-34</b>
8,12	d	7,5 ( $^3J_{27-28}$ )	2	<b>H-27</b>
8,31	d	8,4 ( $^3J_{NH-3'}$ )	1	<b>H-A</b>

**Tabela 7.3 - Dados de RMN<sup>13</sup>C de 22 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
11,4	1	<b>C-19</b>
14,8	1	<b>C-18</b>
20,2	1	<b>C-22</b>
20,5	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
20,6	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
20,6	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
20,8	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
21,4	1	<b>C-32</b>
21,9	1	<b>C-17</b>
23,0	1	<b>C-24</b>
26,9	1	<b>C-16</b>
34,0	1	<b>C-6*</b>
34,1	1	<b>C-31*</b>
36,7	1	<b>C-14</b>
44,3	1	<b>C-15</b>
47,9	1	<b>C-3</b>
56,8	1	<b>C-3'</b>
57,2	1	<b>C-8</b>

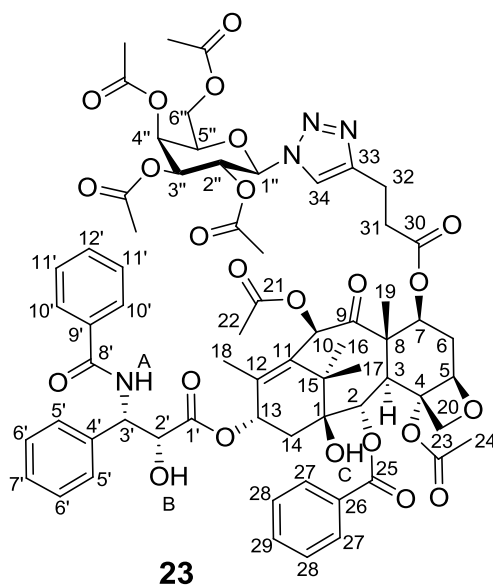
---

62,7	1	<b>C-6''</b>
68,8	1	<b>C-4''</b>
71,4	1	<b>C-2''</b>
71,7	1	<b>C-13</b>
72,5	1	<b>C-7</b>
73,6	1	<b>C-3''</b>
74,8	1	<b>C-2'</b>
75,3	1	<b>C-5''</b>
75,4	1	<b>C-2*</b>
76,2	1	<b>C-10*</b>
76,7	1	<b>C-20</b>
78,5	1	<b>C-1</b>
81,4	1	<b>C-4</b>
84,5	1	<b>C-5</b>
85,9	1	<b>C-1''</b>
121,2	1	<b>C-34</b>
128,4	2	<b>C-5'*</b>
128,4	1	<b>C-7'*</b>
128,5	2	<b>C-10'*</b>
129,2	2	<b>C-6'*</b>
129,3	2	<b>C-11'*</b>
129,5	2	<b>C-28*</b>
130,9	2	<b>C-27</b>
131,2	1	<b>C-26</b>
132,2	1	<b>C-12'</b>
133,8	1	<b>C-29</b>
134,2	1	<b>C-11</b>

---

135,7	1	C-9'
140,6	1	C-4'
141,7	1	C-12
147,8	1	C-33
166,6	1	C-25
167,6	1	C-8'
169,3	1	<u>C</u> OOCH <sub>3</sub>
169,8	1	<u>C</u> OOCH <sub>3</sub>
170,1	1	<u>C</u> OOCH <sub>3</sub>
170,3	1	<u>C</u> OOCH <sub>3</sub>
170,7	1	C-21
171,3	1	C-23
171,9	1	C-30
173,7	1	C-1'
202,7	1	C-9

**7.2.20 Obtenção de 7-O-[3-(1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (23)**



Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram solubiizados **51** (0,036 g, 0,026 mmol) e hidrogêniosulfato de tetrabutilamonio (0,0027 g, 0,0078 mmol) em 2 mL de diclorometano. Em seguida, foram adicionados ao balão 2 mL de solução 50% de fluoreto de potássio (1,0 g, 17,2 mmol). Em seguida, o sistema foi vedado com septo de borracha. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1h, quando se observou o total consumo do material de partida **51**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: CAM. Foram adicionados ao balão 25 mL de diclorometano e a solução resultante foi vertido em um funil de separação. Em seguida, procedeu-se à lavagem da fase orgânica com água (2x 25 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (25 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 31 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (94% de rendimento).

Formula molecular:  $C_{66}H_{74}N_4O_{24}$

Massa molar:  $1307,31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão:  $118 - 120^\circ\text{C}$

**Tabela 7.4 - Dados do espectro no infravermelho de 23**

Número de onda $\lambda^{-1}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Tipo de vibração
3337	Estiramento O-H de álcool
2963 - 2924	Estiramento C-H em carbono $sp^3$
1740	Estiramento C=O de éster
~1650	Estiramento C=O de amida
1615 - 1463	Estiramento C=C de aromático
1226	Estiramento C-O

**Tabela 7.5 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 23 (acetona- $d_6$ , 400 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	$J$ (Hz)	Integral	Atribuição
1,17	s	-	3	H17

1,21	s	-	3	<b>H16</b>
1,76-1,70	m	-	1	<b>H-6b</b>
1,81	s	-	6	<b>H-19 e</b> <b>COOCH<sub>3</sub></b>
1,92	s	-	3	<b>H-18</b>
1,94	s	-	3	<b>COOCH<sub>3</sub></b>
1,96	s	-	3	<b>COOCH<sub>3</sub></b>
2,15	s	-	3	<b>COOCH<sub>3</sub></b>
2,18	s	-	3	<b>H-22</b>
2,28-2,22	m	-	1	<b>H-14b</b>
2,40-2,32	m	-	1	<b>H-14a</b>
2,42	s	-	3	<b>H-24</b>
2,70-2,63	m	-	1	<b>H-6a</b>
2,69-2,62	m	-	2	<b>H-31</b>
2,99-2,93	m	-	2	<b>H-32</b>
3,95	d	7,1 ( ${}^3J_{3-2}$ )	1	<b>H-3</b>
4,01	s	-	1	<b>H-C</b>
4,13-4,05	m	-	1	<b>H-6a''</b>
4,22-4,17	m	-	3	<b>H-20 e H-6b''</b>
4,61-4,53	m	-	1	<b>H-5''</b>
4,92-4,85	m	-	1	<b>H-2'</b>
4,96	d	8,9 ( ${}^3J_{5-6}$ )	1	<b>H-5</b>
5,30-5,22	m	-	1	<b>H-B</b>
5,42	dd	10,0 ( ${}^3J_{3''-2''}$ ) 3,3 ( ${}^3J_{3''-4''}$ )	1	<b>H-3''</b>
5,56-5,51	m	-	1	<b>H-4''</b>

5,70-5,62	m	-	3	<b>H-7, H-2'' e H-2</b>
5,80-5,74	m	-	1	<b>H-3'</b>
6,14	d	9,4 ( ${}^3J_{1''-2''}$ )	1	<b>H-1''</b>
6,19	t	8,4 ( ${}^3J_{13'-14'}$ )	1	<b>H-13</b>
6,26	s	-	1	<b>H-10</b>
7,30	t	7,0 ( ${}^3J_{7'-6'}$ )	1	<b>H-7'</b>
7,45-7,39	m	-	4	<b>H-6' e H-11'</b>
7,51	t	7,0 ( ${}^3J_{12'-11'}$ )	1	<b>H-12'</b>
7,61-7,54	m	-	4	<b>H-28 e H-5'</b>
7,67	t	7,3 ( ${}^3J_{29-28}$ )	1	<b>H-29</b>
7,95-7,89	m	-	3	<b>H-10' e H-34</b>
8,13	d	7,4 ( ${}^3J_{27-28}$ )	2	<b>H-27</b>
8,17	d	8,7 ( ${}^3J_{\text{NH}-3'}$ )	1	<b>H-A</b>

**Tabela 7.6 - Dados de RMN<sup>13</sup>C de 23 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
11,4	1	<b>C-19</b>
14,8	1	<b>C-18</b>
20,3	1	<b>C-22</b>
20,5	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
20,6	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
20,6	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
20,8	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
21,4	1	<b>C-32</b>
21,9	1	<b>C-17</b>
23,0	1	<b>C-24</b>



---

26,9	1	<b>C-16</b>
34,1	1	<b>C-6*</b>
34,1	1	<b>C-31*</b>
36,7	1	<b>C-14</b>
44,3	1	<b>C-15</b>
47,9	1	<b>C-3</b>
56,8	1	<b>C-3'</b>
57,0	1	<b>C-8</b>
62,4	1	<b>C-6''</b>
68,3	1	<b>C-4''</b>
69,0	1	<b>C-2''</b>
71,8	1	<b>C-13</b>
71,9	1	<b>C-3''</b>
72,5	1	<b>C-7</b>
74,5	1	<b>C-5''</b>
74,8	1	<b>C-2'</b>
75,4	1	<b>C-2</b>
76,2	1	<b>C-10</b>
76,7	1	<b>C-20</b>
78,5	1	<b>C-1</b>
81,5	1	<b>C-4</b>
84,5	1	<b>C-5</b>
86,3	1	<b>C-1''</b>
121,2	1	<b>C-34</b>
128,3	2	<b>C-5'*</b>
128,4	1	<b>C-7'*</b>
128,5	2	<b>C-10'*</b>

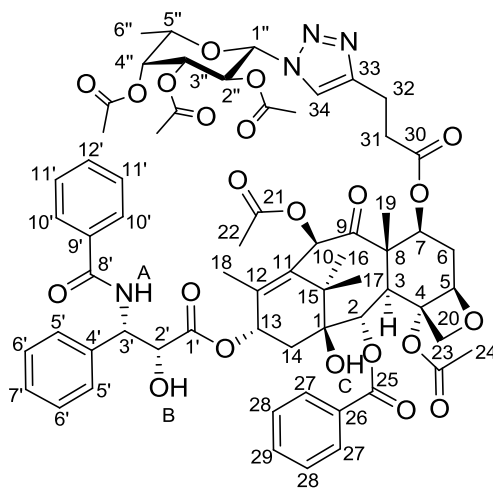
---

---

129,2	2	<b>C-6'*</b>
129,4	2	<b>C-11'*</b>
129,5	2	<b>C-28*</b>
131,0	2	<b>C-27</b>
131,2	1	<b>C-26</b>
132,3	1	<b>C-12'</b>
133,8	1	<b>C-29</b>
134,2	1	<b>C-11</b>
135,7	1	<b>C-9'</b>
140,5	1	<b>C-4'</b>
141,6	1	<b>C-12</b>
147,8	1	<b>C-33</b>
166,6	1	<b>C-25</b>
167,7	1	<b>C-8'</b>
169,4	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
169,8	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
170,2	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
170,6	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
170,8	1	<b>C-21</b>
171,3	1	<b>C-23</b>
172,0	1	<b>C-30</b>
173,7	1	<b>C-1'</b>
202,7	1	<b>C-9</b>

---

**7.2.21 Obtenção 7-O-[3-(1-(2,3,4-tri-O-acetil-β-L-fucopiranosil)-1,2,3-triazol-4-il)propanoil]paclitaxel (25)**



**25**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL solubilizou-se **52** (0,025 g, 0,018 mmol) e hidrogêniosulfato de tetrabutilamonio (0,002 g, 0,0055 mmol) em 2 mL de diclorometano. Em seguida, foram adicionados ao balão 2 mL de solução 50% de fluoreto de potássio (1,0 g, 17,2 mmol). Em seguida, o sistema foi vedado com septo de borracha. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1h, quando se observou o total consumo do material de partida **52**, por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: CAM. Foram adicionados ao balão 25 mL de diclorometano e a solução resultante foi vertida em um funil de separação. Em seguida, procedeu-se a lavagem da fase orgânica com água (2x 25 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (25 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foram obtidos 20 mg de um sólido branco correspondente ao produto puro (87% de rendimento).

Formula molecular:  $C_{64}H_{72}N_4O_{22}$

Massa molar:  $1249,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: sólido branco

Faixa de fusão:  $114 - 116^\circ\text{C}$

Tabela 7.7 - Dados do espectro no infravermelho de 25

Número de onda $\lambda^{-1}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Tipo de vibração
3341	Estiramento O-H de álcool
2924 - 2853	Estiramento C-H em carbono $sp^3$
1739	Estiramento C=O de éster
1644	Estiramento C=O de amida
1554 - 1453	Estiramento C=C de aromático
1222	Estiramento C-O

Tabela 7.8 - Dados de RMN<sup>1</sup>H de 25 (acetona- $d_6$ , 400 MHz)

$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	$J$ (Hz)	Integral	Atribuição
1,22-1,15	m	-	9	<b>H-16, H17 e H-6''</b>
1,76-1,69	m	-	1	<b>H-6b</b>
1,80	d	-	6	<b>H-19 e COOCH<sub>3</sub></b>
1,97-1,89	m	-	6	<b>H-18 e COOCH<sub>3</sub></b>
2,16	s	-	3	<b>H-22*</b>
2,19	s	-	3	<b>COOCH<sub>3</sub>*</b>
2,28-2,22	m	-	1	<b>H-14b</b>
2,41-2,35	m	-	1	<b>H-14a</b>
2,43	s	-	3	<b>H-24</b>
2,57-2,50	m	-	1	<b>H-6a</b>
2,70-2,63	m	-	2	<b>H-31</b>
2,96	t	6,87 ( ${}^3J_{32-31}$ )	2	<b>H-32</b>
3,95	d	7,35 ( ${}^3J_{3-2}$ )	1	<b>H-3</b>
4,02	s	-	1	<b>H-C</b>

4,18	s	-	2	<b>H-20</b>
4,45-4,38	m	-	1	<b>H-5''</b>
4,90-4,83	m	-	1	<b>H-2'</b>
4,97	d	8,83 ( ${}^3J_{5-6}$ )	1	<b>H-5</b>
5,24-5,19	m	-	1	<b>H-B</b>
5,38-5,32	m	-	2	<b>H-4'' e H-3''</b>
5,68-5,61	m	-	3	<b>H-7, H-2'' e H-2</b>
5,80-5,74	m	-	1	<b>H-3'</b>
6,03	d	8,95 ( ${}^3J_{1'',2''}$ )	1	<b>H-1''</b>
6,19	t	8,58 ( ${}^3J_{13-14}$ )	1	<b>H-13</b>
6,27	s	-	1	<b>H-10</b>
7,30	t	7,46 ( ${}^3J_{7'-6'}$ )	1	<b>H-7'</b>
7,46-7,39	m	-	4	<b>H-6' e H-11'</b>
7,52	t	7,46 ( ${}^3J_{12'-11'}$ )	1	<b>H-12'</b>
7,60-7,55	m	-	4	<b>H-28 e H-5'</b>
7,67	t	7,46 ( ${}^3J_{29'-28'}$ )	1	<b>H-29</b>
7,87	s	-	1	<b>H-34</b>
7,92	d	7,09 ( ${}^3J_{10'-11'}$ )	2	<b>H-10'</b>
8,16-8,09	m	-	3	<b>H-A e H-27</b>

**Tabela 7.9 - Dados de RMN<sup>13</sup>C de 25 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Número de carbonos	Atribuição
11,4	1	<b>C-19</b>
14,8	1	<b>C-18</b>
16,3	1	<b>C-6''</b>

---

20,3	1	<b>C-22</b>
20,5	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
20,6	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
20,8	1	<b>COO<u>C</u>H<sub>3</sub></b>
21,4	1	<b>C-32</b>
21,9	1	<b>C-17</b>
23,0	1	<b>C-24</b>
26,9	1	<b>C-16</b>
34,1	2	<b>C-6 e C-31</b>
36,7	1	<b>C-14</b>
44,3	1	<b>C-15</b>
47,9	1	<b>C-3</b>
56,8	1	<b>C-3'</b>
57,0	1	<b>C-8</b>
69,1	1	<b>C-2''</b>
71,1	1	<b>C-4''</b>
71,8	1	<b>C-13</b>
72,3	1	<b>C-3''</b>
72,5	1	<b>C-7</b>
72,9	1	<b>C-5''</b>
74,8	1	<b>C-2</b>
75,4	1	<b>C-2'</b>
76,2	1	<b>C-10</b>
76,7	1	<b>C-20</b>
78,5	1	<b>C-1</b>
81,5	1	<b>C-4</b>
84,5	1	<b>C-5</b>

---

---

86,5	1	<b>C-1''</b>
121,0	1	<b>C-34</b>
128,3	2	<b>C-5'*</b>
128,4	1	<b>C-7'*</b>
128,5	2	<b>C-10'*</b>
129,2	2	<b>C-6'*</b>
129,4	2	<b>C-11'*</b>
129,5	2	<b>C-28*</b>
131,0	2	<b>C-27</b>
131,2	1	<b>C-26</b>
132,3	1	<b>C-12'</b>
133,9	1	<b>C-29</b>
134,2	1	<b>C-11</b>
135,7	1	<b>C-9'</b>
140,4	1	<b>C-4'</b>
141,6	1	<b>C-12</b>
147,6	1	<b>C-33</b>
166,6	1	<b>C-25</b>
167,7	1	<b>C-8'</b>
169,4	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
169,9	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
170,2	1	<b><u>C</u>OOCH<sub>3</sub></b>
171,0	1	<b>C-21</b>
171,3	1	<b>C-23</b>
172,1	1	<b>C-30</b>
173,7	1	<b>C-1'</b>
202,7	1	<b>C-9</b>

---

## REFERÊNCIAS

ALLER, S. G.; YU, J.; WARD, A.; WENG, Y.; CHITTABOINA, S.; ZHUO, R.; HARRELL, P. M.; TRINH, Y. T.; ZHANG, Q.; URBATSCH, I. L.; CHANG, G. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science*, v. 323, n. 5922, p. 1718-1722, 2009.

ALTENBERG B. AND K. O. GREULICH, Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes, *Genomics*, 84(6), 1014–1020, 2004.

ALVAREZ, JAMES V. et al. Oncogene pathway activation in mammary tumors dictates FDG-PET uptake. *Cancer research*, v. 74, n. 24, p. 7583-7598, 2014.

ALTMANN, KARL-HEINZ; GERTSCH, JÜRIG. Anticancer drugs from nature—natural products as a unique source of new microtubule-stabilizing agents. *Natural product reports*, v. 24, n. 2, p. 327-357, 2007..

AUBERT, MURIEL et al. Peritoneal colonization by human pancreatic cancer cells is inhibited by antisense FUT3 sequence. *International journal of cancer*, v. 88, n. 4, p. 558-565, 2000.

BABIUCH, KRZYSZTOF et al. Carbohydrate-specific uptake of fucosylated polymeric micelles by different cancer cell lines. *Biomacromolecules*, v. 16, n. 7, p. 1948-1957, 2015.

BARNETT J. E., G. D. HOLMAN AND K. A. MUNDAY, Structural requirements for binding to the sugar-transport system of the human erythrocyte, *Biochemical Journal*, 131(2), 211– 221, 1973.

BECKER, DANIEL J.; LOWE, JOHN B. Fucose: biosynthesis and biological function in mammals. *Glycobiology*, v. 13, n. 7, p. 41R-53R, 2003.

BRAUNWALD, E.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMESON, J. Distúrbios hereditário do metabolismo e do armazenamento de aminoácidos. *Harrison Medicina Interna*, 15ª ed.; McGraw Hill; p. 2450-1, 2002.

BERGSTRALH, D. T.; TING, J. P. Microtubule stabilizing agents: their molecular signaling consequences and the potential for enhancement by drug combination. *Cancer Treatment Reviews*, v. 32, n. 3, p. 166-179, 2006.

BRANDÃO, HUGO N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. 2010.

BROSS-WALCH, NADJA et al. Strategies and tools for structure determination of natural products using modern methods of NMR spectroscopy. *Chemistry & biodiversity*, v. 2, n. 2, p. 147-177, 2005.

CALVARESI, EMILIA C.; HERGENROTHER, PAUL J. Glucose conjugation for the specific targeting and treatment of cancer. *Chemical science*, v. 4, n. 6, p. 2319-2333, 2013.



CAMPBELL, N. A.; REECE, J. B. *Biology*, 6th ed.; **World Student Series Addison Wesley**: San Francisco, 2002.

CHEN, CHIEN-YU et al. Fucosyltransferase 8 as a functional regulator of nonsmall cell lung cancer. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 2, p. 630-635, 2013.

CLAYDEN, J. et al. **Organic Chemistry**. New York: Oxford, 2012. 1234p.

COLLINS, PETER M.; FERRIER, ROBERT J. **Monosaccharides: their chemistry and their roles in natural products**. 1996.

CORRÊA, A. G. Taxol: da descoberta ao uso terapêutico. **Química Nova**, v. 18, n. 460, 1995.

CROUCH, R. DAVID. Recent Advances in Silyl Protection of Alcohols. **Synthetic Communications**, v. 43, n. 17, p. 2265-2279, 2013.

COXON, BRUCE. Developments in the Karplus equation as they relate to the NMR coupling constants of carbohydrates. **Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry**, v. 62, p. 17-82, 2009.

DE SOUZA, Marcus Vinícius Nora. Novos produtos naturais capazes de atuar na estabilização de microtúbulos, um importante alvo no combate ao câncer. **Química Nova**, v. 27, n. 2, p. 308-312, 2004.

DEYASI, S. K.; AIKAT, B. K.; SENGUPTA, U. Serum fucose in the diagnosis of malignancy, and its relative merits. **Indian journal of pathology & bacteriology**, v. 18, n. 1, p. 16-20, 1975.

DUCHI, S. et al. Thiophene-based compounds as fluorescent tags to study mesenchymal stem cell uptake and release of taxanes. **Bioconjugate chemistry**, v. 25, n. 4, p. 649-655, 2014.

EXPÓSITO, O., M. BONFILL, E. MOYANO, M. ONRUBIA, M. H. MIRJALILI, R. M. CUSIDO, J. PALAZON. Biotechnological production of taxol and related taxoids: current state and prospects. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, 9, pp. 109-121, 2009

FANG, W. S., LIANG, X. T. Recent progress in structure activity relationship and mechanistic studies of taxol analogues. **Medicinal Chemistry**, 5, pp. 1-12, 2005.

FREITAS, LUIZA BAPTISTA et al. A reação “click” na síntese de 1, 2, 3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.

FRENSE, D. Taxanes: perspectives for biotechnological production. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 73, n. 6, p. 1233-1240, 2007.

GODOY, ALEJANDRO et al. Differential subcellular distribution of glucose transporters GLUT1–6 and GLUT9 in human cancer: ultrastructural localization of GLUT1 and GLUT5 in breast tumor tissues. **Journal of cellular physiology**, v. 207, n. 3, p. 614-627, 2006.

GOFF, RANDAL D.; THORSON, JON S. Assessment of chemoselective neoglycosylation methods using chlorambucil as a model. **Journal of medicinal chemistry**, v. 53, n. 22, p. 8129-8139, 2010.

GONG L., Z. CUI, P. CHEN, H. HAN, J. PENG AND X. LENG, Reduced survival of patients with hepatocellular carcinoma expressing hexokinase II, **Medical Oncology**, 29(2), 909– 914, 2012.

HANAHAHAN D. AND R. A. WEINBERG, Hallmarks of cancer: the next generation, **Cell**, 144(5), 646–674, 2011.

HAKOMORI, SEN-ITIROH. Aberrant glycosylation in tumors and tumor-associated carbohydrate antigens. **Advances in cancer research**, v. 52, p. 257-331, 1989.

HOWARD, J.; HYMAN, A. A. Growth, fluctuation and switching at microtubule plus ends. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 10, n. 8, p. 569-574, 2009.

HORWITZ, S.B, HE, L.; JAGTAP, P.G.; KINGSTON, D.G.I.; SHEN, H-J.; ORR, G.A.; A common pharmacophore for Taxol and the epothilones based on the biological activity of a taxane molecule lacking a C- 13 side chain. **Biochemistry**, 39, 3972, 2000.

HIRAKAWA, M. et al. Fucosylated TGF- $\beta$  receptors transduces a signal for epithelial–mesenchymal transition in colorectal cancer cells. **British journal of cancer**, v. 110, n. 1, p. 156-163, 2014.

<https://novaescola.org.br/>

INCA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; organização Mario Jorge Sobreira da Silva. – 3. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: **INCA**, 108 p., 2017

ISHIDA, MANABU et al. Synthetic self-localizing ligands that control the spatial location of proteins in living cells. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 34, p. 12684-12689, 2013.

ISLAM, M. N.; ISKANDER, M. N. Microtubulin binding sites as target for developing anticancer agents. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 10, p. 1077-10104, 2004.

JORDAN, M. A.; WENDELL, K.; GARDINER, S.; DERRY, W. B.; COPP, H.; WILSON, L. Mitotic block induced in HeLa cells by low concentrations of paclitaxel (Taxol) results in abnormal mitotic exit and apoptotic cell death. **Cancer Research**, v. 56, n. 4, p. 816-825, 1996.

JORDAN, A.; HADFIELD, J. A.; LAWRENCE, N. J.; MCGOWN, A. T. Tubulin as a target for anticancer drugs: agents which interact with the mitotic spindle. **Medicinal Research Reviews**, v. 18, n. 4, p. 259-296, 1998.

JORDAN, MARY ANN; WILSON, LESLIE. Microtubules as a target for anticancer drugs. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, n. 4, p. 253-265, 2004.

JUNG, W. H.; HARRISON, C.; SHIN, Y.; FOURNIER, J. H.; BALACHANDRAN, R.; RACCOR, B. S.; SIKORSKI, R. P.; VOGT, A.; CURRAN, D. P.; DAY, B. W. Total synthesis and biological evaluation of C16 analogs of (-)-dictyostatin. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 50, n. 13, p. 2951-2966, 2007.

KARTHA, KP RAVINDRANATHAN; FIELD, ROBERT A. Iodine: A versatile reagent in carbohydrate chemistry IV. Per-O-acetylation, regioselective acylation and acetolysis. *Tetrahedron*, v. 53, n. 34, p. 11753-11766, 1997.

KERSSEMAKERS, J. W.; MUNTEANU, E. L.; LAAN, L.; NOETZEL, T. L.; JANSON, M. E.; DOGTEROM, M. Assembly dynamics of microtubules at molecular resolution. *Nature*, v. 442, n. 7103, p. 709-712, 2006.

KESKIN, O.; DURELL, S. R.; BAHAR, I.; JERNIGAN, R. L.; COVELL, D. G. Relating molecular flexibility to function: a case study of tubulin. *Biophysical Journal*, v. 83, n. 2, p. 663-680, 2002.

KINGSTON, D. G. I. Taxol, a molecule for all seasons. *Chemical Communications*, pp. 867-880, 2001.

KINGSTON, D. G. I. Taxol and its analogs. In: Cragg, G.M., Kingston D.G.I, Newman D.J. *Anticancer Agents from Natural Products*. Florida, **CRC Press**, pp 89-122, 2005.

KINGSTON, D. G. I. The shape of things to come: structural and synthetic studies of taxol and related compounds. *Phytochemistry*, 68, pp. 1844-1854, 2007.

KINGSTON, D. G. I. A natural love of natural products. *The Journal of Organic Chemistry*, 73, pp. 3975-3984, 2008.

KOIKE, TETSUFUMI et al. Hypoxia induces adhesion molecules on cancer cells: a missing link between Warburg effect and induction of selectin-ligand carbohydrates. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 21, p. 8132-8137, 2004.

KOUKOURAKIS M. I., A. GIATROMANOLAKI, E. SIVRIDIS, K. C. GATTER, T. TRARBACH, G. FOLPRECHT, M. M. SHI, D. LEBWOHL, T. JALAVA, D. LAURENT, G. MEINHARDT AND A. L. HARRIS, Prognostic and predictive role of lactate dehydrogenase 5 expression in colorectal cancer patients treated with PTK787/ZK 222584 (Vatalanib) antiangiogenic therapy, *Clinical Cancer Research*., 17(14), 4892-4900, 2011.

KOROLKOVAS, A.; *Essentials of medicinal chemistry*. **Wiley-Interscience**; New York; 2nd ed, 1988.

KUNKEL M., M. MOERGEL, M. STOCKINGER, J. H. JEONG, G. FRITZ, H. A. LEHR AND T. L. WHITESIDE, Overexpression of GLUT-1 is associated with resistance to radiotherapy and adverse prognosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity, *Oral Oncology*., 43(8), 796-803, 2007.

KUMAR, PRAMOD et al. Folate/N-acetyl glucosamine conjugated mesoporous silica nanoparticles for targeting breast cancer cells: A comparative study. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 156, p. 203-212, 2017.

LAZO, J. S.; TAMURA, K.; VOGT, A.; JUNG, J. K.; RODRIGUEZ, S.; BALACHANDRAN, R.; DAY, B. W.; WIPF, P. Antimitotic actions of a novel analog of the fungal metabolite palmarumycin CP1. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 296, n. 2, p. 364-371, 2001.

LEUNG, JOSEPH CK et al. Absence of CD89, polymeric immunoglobulin receptor, and asialoglycoprotein receptor on human mesangial cells. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, n. 2, p. 241-249, 2000.

LI, H.; DEROSIER, D. J.; NICHOLSON, W. V.; NOGALES, E.; DOWNING, K. H. Microtubule structure at 8 Å resolution. *Structure*, v. 10, n. 10, p. 1317-1328, 2002.

LI, J. et al. Human fucosyltransferase 6 enables prostate cancer metastasis to bone. **British journal of cancer**, v. 109, n. 12, p. 3014-3022, 2013.

LIU, F.; QI, H. L.; CHEN, H. L. Regulation of differentiation-and proliferation-inducers on Lewis antigens, alpha-fucosyltransferase and metastatic potential in hepatocarcinoma cells. *British journal of cancer*, v. 84, n. 11, p. 1556-1563, 2001.

LIU, FEI et al. Transfection of the c-erbB2/neu gene upregulates the expression of sialyl Lewis X,  $\alpha$ 1, 3-fucosyltransferase VII, and metastatic potential in a human hepatocarcinoma cell line. **The FEBS Journal**, v. 268, n. 12, p. 3501-3512, 2001.

LOWE, J.; LI, H.; DOWNING, K.H.; NOGALES, E. Refined structure of alpha beta-tubulin at 3.5 Å resolution, **J.Mol.Biol.** 313: 1045-1057, 2001.

LUCCHESI, ANGÉLICA MARIA; MARZORATI, LILIANA. Catálise de transferência de fase. **Química Nova**, v. 23, n. 5, p. 641, 2000.

MA, YUXIANG et al. Galactose as broad ligand for multiple tumor imaging and therapy. **Journal of Cancer**, v. 6, n. 7, p. 658, 2015.

MACHEDA, MARIA L.; ROGERS, SUZANNE; BEST, JAMES D. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. **Journal of cellular physiology**, v. 202, n. 3, p. 654-662, 2005.

MAMIDYALA, SREEMAN K. et al. Glycomimetic ligands for the human asialoglycoprotein receptor. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 4, p. 1978-1981, 2012.

MANDAI, TADAKATSU; OKUMOTO, HIROSHI; OSHITARI, TETSUTA. Synthesis and Biological Evaluation of Water Soluble Taxoids Bearing Sugar Moieties. **Heterocycles**, v. 54, n. 2, p. 561-566, 2001.

MANGUNURU, HARI PR et al. Synthesis of a series of glucosyl triazole derivatives and their self-assembling properties. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 1, p. 82-85, 2015.

MANN, John. Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 2, p. 143-148, 2002.

MATSUMOTO, KAZUKO et al. N-Glycan fucosylation of epidermal growth factor receptor modulates receptor activity and sensitivity to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. **Cancer science**, v. 99, n. 8, p. 1611-1617, 2008.

MERCKLÉ, L. DUBOIS J, PLACE E, THORET S, GUÉRITTE F, GUÉNARD D, POUPAT C, AHOND A, POTIER P. Semisynthesis of D- ring modified taxoids: novel thia derivatives of docetaxel. **Journal Organic Chemistry**, 66, pp. 5058-5065, 2001.

MIYOSHI, EIJI; MORIWAKI, KENTA; NAKAGAWA, TSUTOMU. Biological function of fucosylation in cancer biology. **Journal of biochemistry**, v. 143, n. 6, p. 725-729, 2008.

MU, JIAN-ZHAO et al. Expression of an endogenous asialoglycoprotein receptor in a human intestinal epithelial cell line, Caco-2. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1222, n. 3, p. 483-491, 1994.

MU, JIAN-ZHAO et al. Apical expression of functional asialoglycoprotein receptor in the human intestinal cell line HT-29. **Gastroenterology**, v. 113, n. 5, p. 1501-1509, 1997.

MUECKLER M. AND C. MAKEPEACE, Model of the exofacial substrate-binding site and helical folding of the human Glut1 glucose transporter based on scanning mutagenesis, **Biochemistry**, 48(25), 5934-5942, 2009.

MUINELO-ROMAY, LAURA et al. Expression and enzyme activity of  $\alpha$  (1, 6) fucosyltransferase in human colorectal cancer. **International journal of cancer**, v. 123, n. 3, p. 641-646, 2008.

MYLES, D. C. Novel biologically active natural and unnatural products. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 14, n. 6, p. 627-633, 2003.

OHBA S., H. FUJII, S. ITO, M. FUJIMAKI, F. MATSUMOTO, M. FURUKAWA, J. YOKOYAMA, T. KUSUNOKI, K. IKEDA AND O. HINO, Overexpression of GLUT-1 in the invasion front is associated with depth of oral squamous cell carcinoma and prognosis, **Journal of Oral Pathology & Medicine**, 39(1), 74-78, 2010.

OJIMA, I. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of new-generation taxoids. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 11, p. 3203-3221, 2008.

ONIZUKA, TAKUO et al. NMR study of ligand release from asialoglycoprotein receptor under solution conditions in early endosomes. **The FEBS journal**, v. 279, n. 15, p. 2645-2656, 2012.

ORR, G. A.; VERDIER-PINARD, P.; MCDAID, H.; HORWITZ, S. B. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. **Oncogene**, v. 22, n. 47, p. 7280-7295, 2003.

OSUGA, TAKAHIRO et al. Relationship between increased fucosylation and metastatic potential in colorectal cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 108, n. 8, p. djw038, 2016.

PATRICK, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 3th ed.; **Oxford University Press**: New York, 2005.

PATRICK, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 4th ed.; **Oxford University Press**: New York, 2009.

PAVIA, DONALD L. et al. **Introduction to spectroscopy**. Cengage Learning, 2016. PINTO, A. M. *Fisiopatologia, Fundamentos e Aplicações*; **LIDEL** - Edições Técnicas, Lda, 2007.

RAUF, S.; GOODING, J.J.; GHAURI, M.A.; RAHMAN, M.; ANWAR, M.A.; KHALID, A.M. Electrochemical approach of anticancer drugs-DNA interaction. *J Pharm Biomed Anal*, 37, 205–217, 2005.

RENZ, MALTE et al. Plasticity of the asialoglycoprotein receptor deciphered by ensemble FRET imaging and single-molecule counting PALM imaging. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 44, p. E2989-E2997, 2012.

ROGERS, SUZANNE et al. Differential expression of GLUT12 in breast cancer and normal breast tissue. **Cancer letters**, v. 193, n. 2, p. 225-233, 2003.

SAKAI, T. et al. Clinical significance of L-fucose assay as a tumor marker. **Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine**, v. 48, p. 1025, 1990.

SASAKI, A. et al. Expression of glucose transporter 5 by microglia in human gliomas. **Neuropathology and applied neurobiology**, v. 30, n. 5, p. 447-455, 2004.

SAWKE, N. G. et al. Serum fucose level in malignant diseases. **Indian journal of cancer**, v. 47, n. 4, p. 452, 2010.

SRIVASTAVA, V, NEGI AS, KUMAR JK, GUPTA MM, KHANUJA SP. Plant-based anticancer molecules: a chemical and biological profile of some important leads. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 13, pp. 5892-5908, 2005.

STICK, ROBERT V. **Carbohydrates: the sweet molecules of life**. Academic press, 2001.

TER HAAR, E.; KOWALSKI, R. J.; HAMEL, E.; LIN, C. M.; LONGLEY, R. E.; GUNASEKERA, S. P.; ROSENKRANZ, H. S.; DAY, B. W. Discodermolide, a cytotoxic marine agent that stabilizes microtubules more potently than taxol. **Biochemistry**, v. 35, n. 1, p. 243-250, 1996.

TONETTI, MICHELA et al. The metabolism of 6-deoxyhexoses in bacterial and animal cells. **Biochimie**, v. 80, n. 11, p. 923-931, 1998.

TROUET, A.; MASQUELIER, M.; BAURAIN, R. E DEPRez-DE- CAMPENEERE, D.; **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, 79, 626, 1982.

TROUET, A.; DEPRez-DE-COMPENEERE, D.; BAURAIN, R. E SCHNEIDER, Y.J.; *Drug design: fact or fantasy?* K. R. H. Wooldridge e G. Jolles, Eds.; **Academic Press**, New York; p. 3-15, 1984.

TSAKOS, Michail et al. Ester coupling reactions—an enduring challenge in the chemical synthesis of bioactive natural products. **Natural product reports**, v. 32, n. 4, p. 605-632, 2015.

VERDIER-PINARD, P.; SHAHABI, S.; WANG, F.; BURD, B.; XIAO, H.; GOLDBERG, G. L.; ORR, G. A.; HORWITZ, S. B. Detection of human betaV-tubulin expression in epithelial cancer cell lines by tubulin proteomics. **Biochemistry**, v. 44, n. 48, p. 15858-15870, 2005.

VIEGAS JR, CLÁUDIO; BOLZANI, VANDERLAN DA SILVA; BARREIRO, ELIEZER J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, p. 326-337, 2006.

XIA, S.; KENESKY, C. S.; RUCKER, P. V.; SMITH, A. B. III; ORR, G. A.; HORWITZ, S. B. A photoaffinity analogue of discodermolide specifically labels a peptide in beta-tubulin. **Biochemistry**, v. 45, n. 39, p. 11762-11775, 2006.

ZASK, ARIE et al. Hybrids of the hemiassterlin analogue taltobulin and the dolastatins are potent antimicrotubule agents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 50, p. 17667-17671, 2005.

ZHANG, L., DEMAINE, A. L. Case studies in natural-product optimization: novel antitumor agents derived from *Taxus brevifolia* and *Catharanthus roseus*. In: Zhang, L. e Demain, A.L. **Natural Products: drug discovery and therapeutic medicine**. Totowa, Human p.180, 2005.

WARBURG O., F. WIND AND E. NEGELEIN, The metabolism of tumors in the body, **The Journal of General Physiology**., 8(6), 519–530, 1927.

WARBURG O., On the origin of cancer cells, **Science**, 123(3191), 309–314, 1956.

WEIGEL, PAUL H.; YIK, JASPER HN. Glycans as endocytosis signals: the cases of the asialoglycoprotein and hyaluronan/chondroitin sulfate receptors. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1572, n. 2, p. 341-363, 2002.

WEINBERG, R. A. How cancer arises. **Scientific American**, v. 275, n. 3, p. 62-70, 1996.

WESTON, BRENT W. et al. Expression of human  $\alpha$  (1, 3) fucosyltransferase antisense sequences inhibits selectin-mediated adhesion and liver metastasis of colon carcinoma cells. **Cancer research**, v. 59, n. 9, p. 2127-2135, 1999.

WIESE, THOMAS J.; DUNLAP, JOYCE A.; YOREK, MARK A. L-fucose is accumulated via a specific transport system in eukaryotic cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 269, n. 36, p. 22705-22711, 1994.

WIESEN, K. M.; XIA, S.; YANG, C. P.; HORWITZ, S. B. Wild-type class I beta-tubulin sensitizes Taxol-resistant breast adenocarcinoma cells harboring a beta-tubulin mutation. **Cancer Letters**, v. 257, n. 2, p. 227-235, 2007.

WITCZAK, ZBIGNIEW J.; BIELSKI, ROMAN. **Click chemistry in glycoscience: New developments and strategies**. John Wiley & Sons, 2013.

YAN, XIAOMEI et al. Fucosyltransferase IV (FUT4) as an effective biomarker for the diagnosis of breast cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 70, p. 299-304, 2015.

YANG, YANG et al. Design and fabrication of multivalent Gal-containing quantum dots and study of its interactions with asialoglycoprotein receptor (ASGP-R). **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 32, p. 4182-4185, 2010.



## **APÊNDICE A**

### **ESPECTROS NO INFRAVERMELHO E DE RESSÔNANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR**

Figura A. 1 - Espectro na região do infravermelho de 1

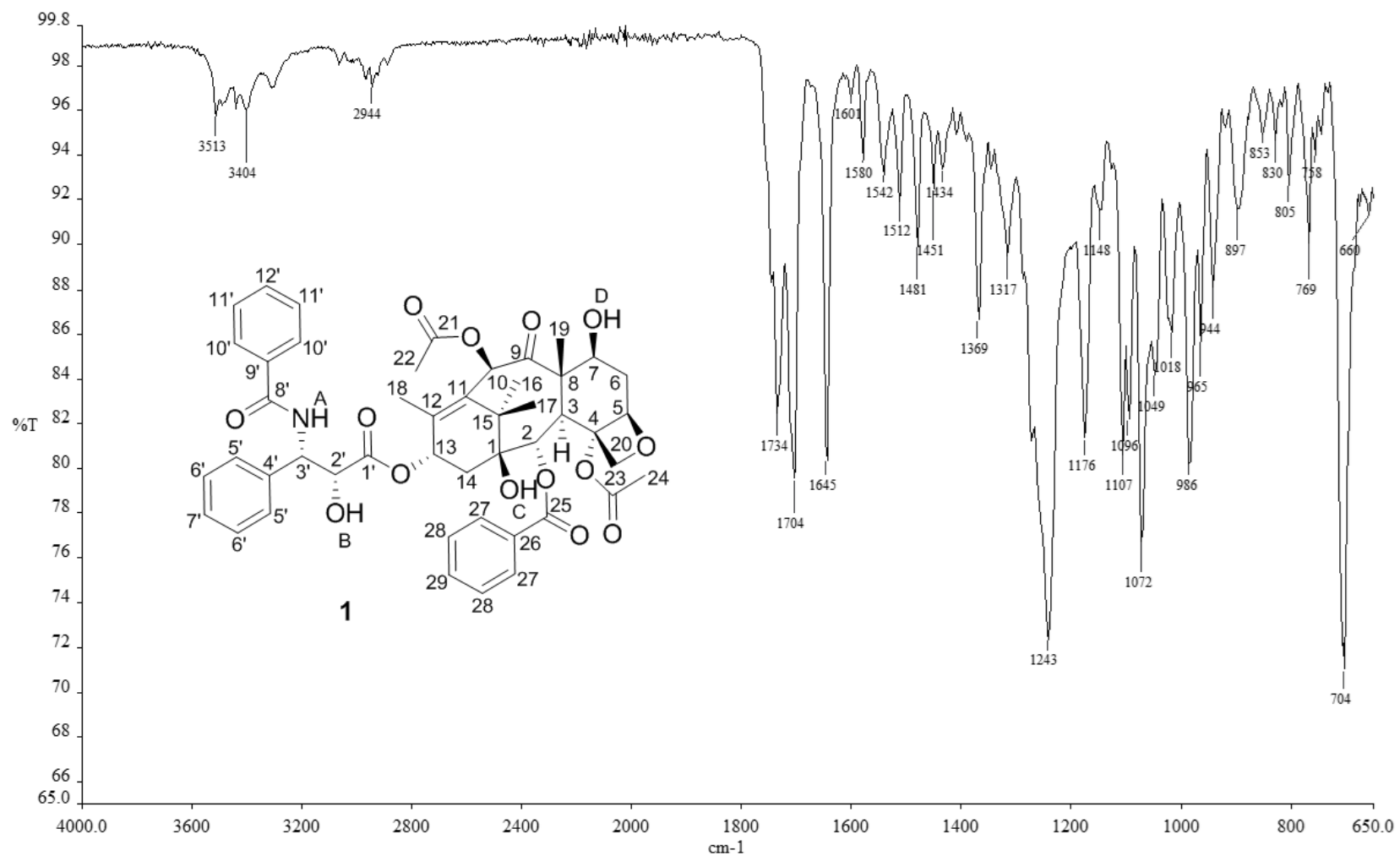
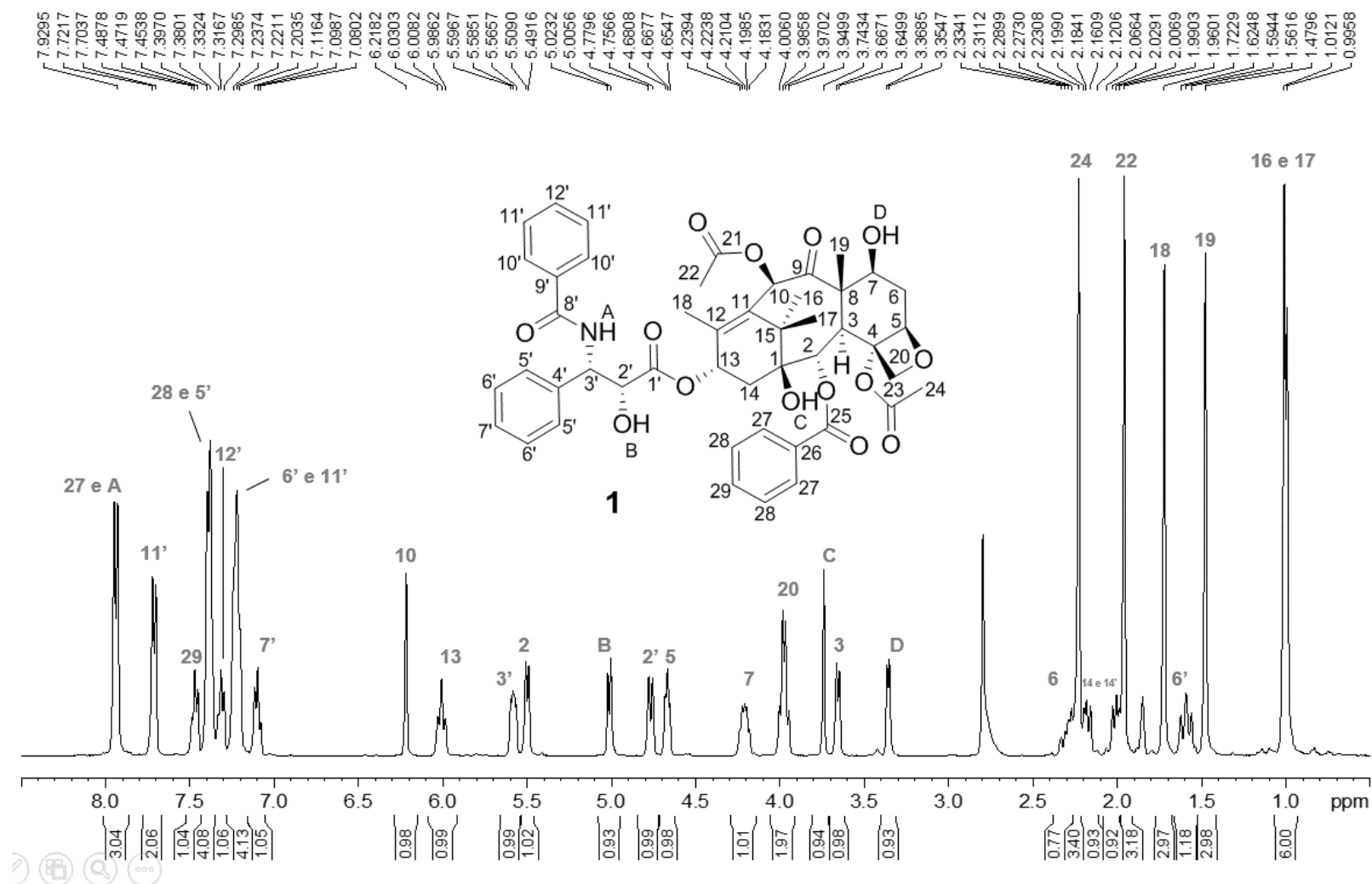


Figura A. 2 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 1 (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)



**Figura A. 3 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 1 expandido (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)**

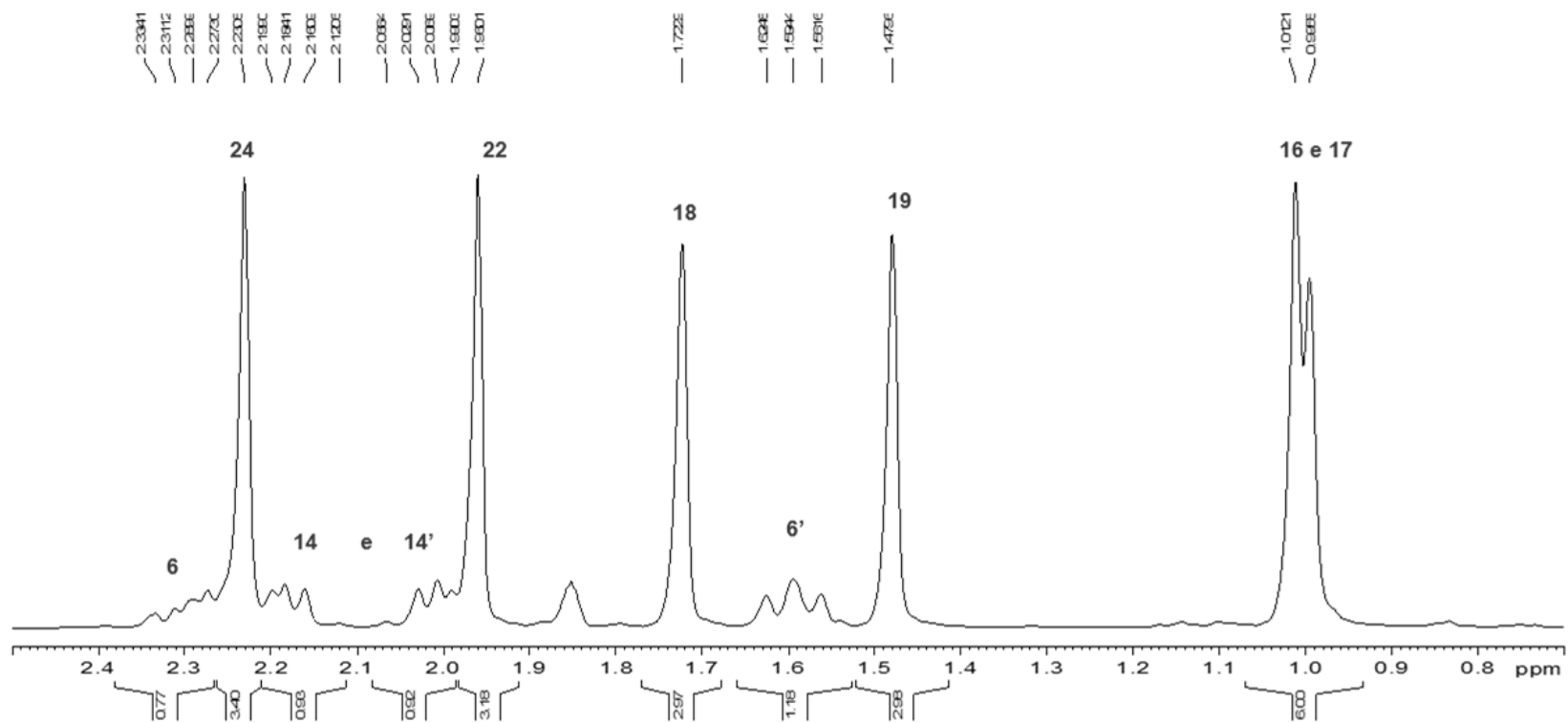


Figura A. 4 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 1 expandido (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

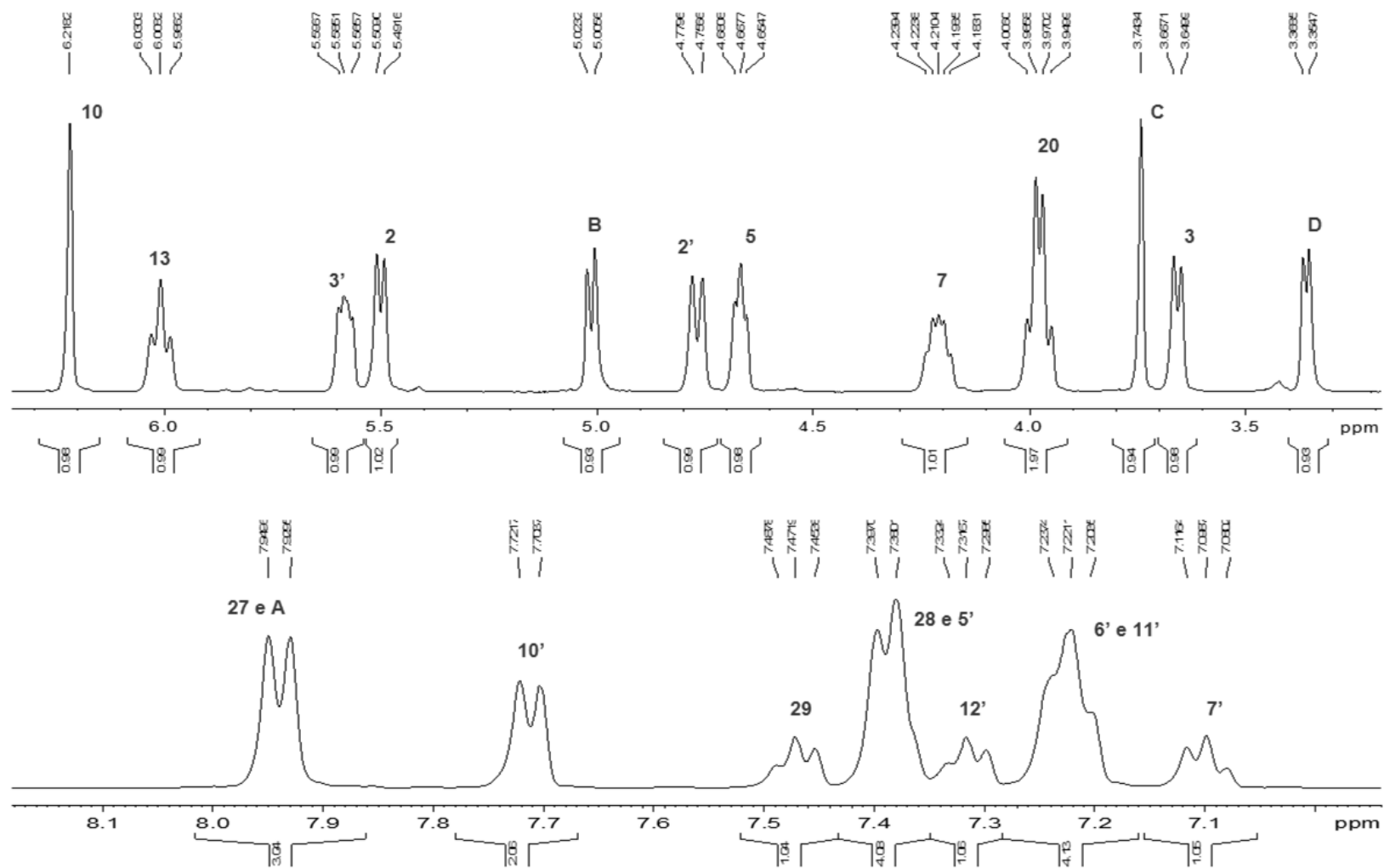


Figura A. 5 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C e subspectro DEPT-135 de 1 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)

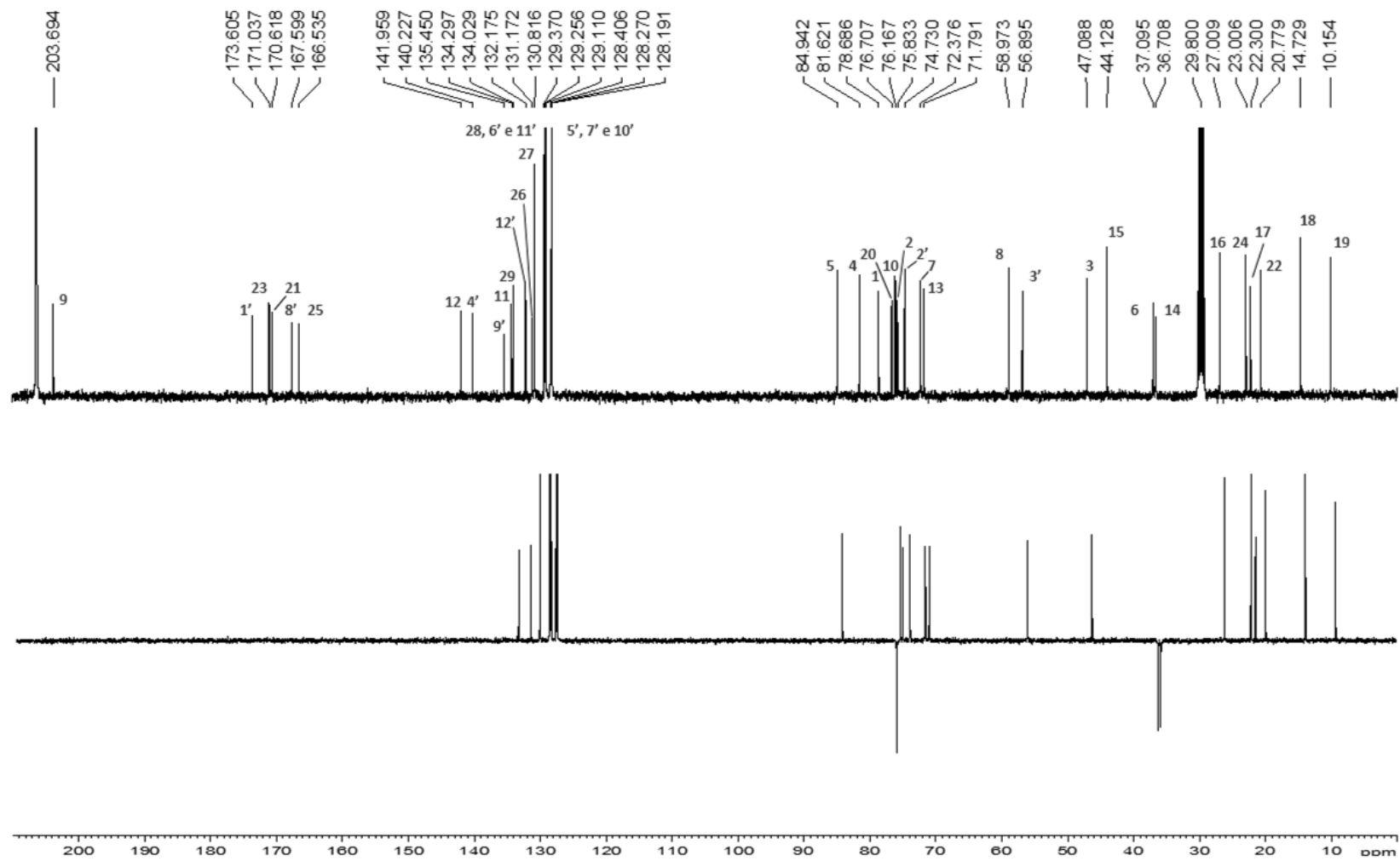


Figura A. 6 - Espectro na região do infravermelho de 17

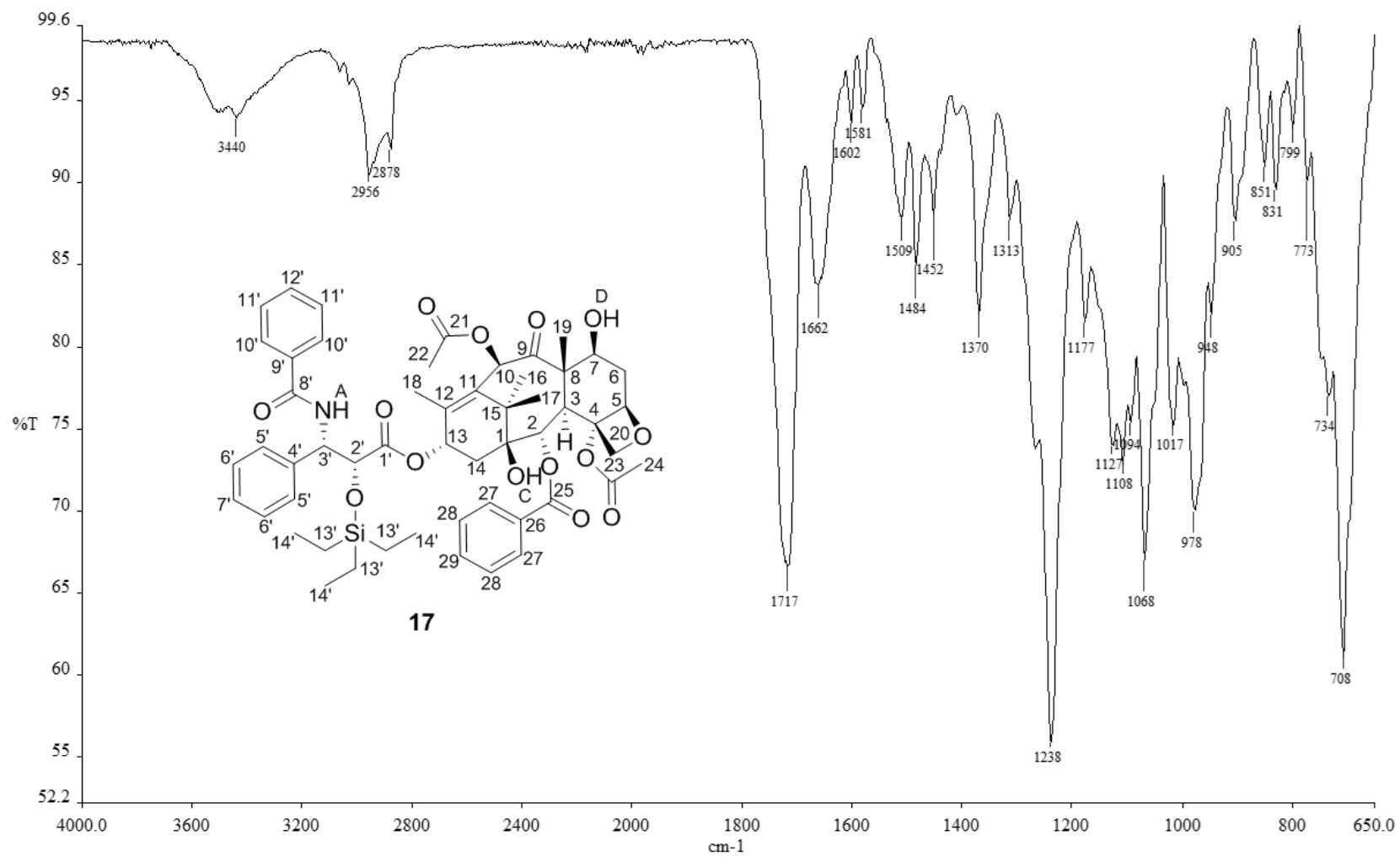
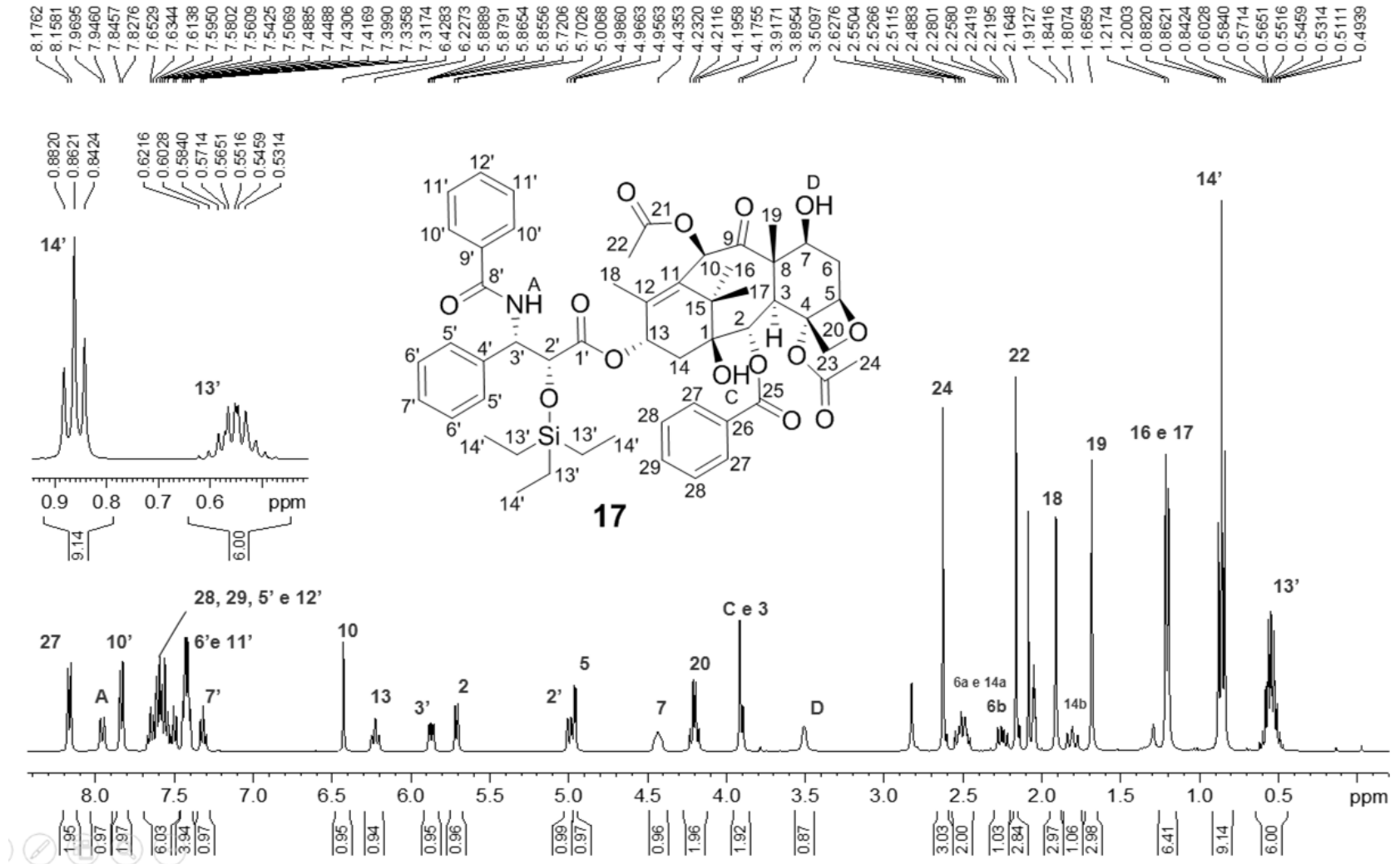


Figura A. 7 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 17 (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)





**Figura A. 8 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 17 expandido (acima) e 1 (abaixo) (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)**

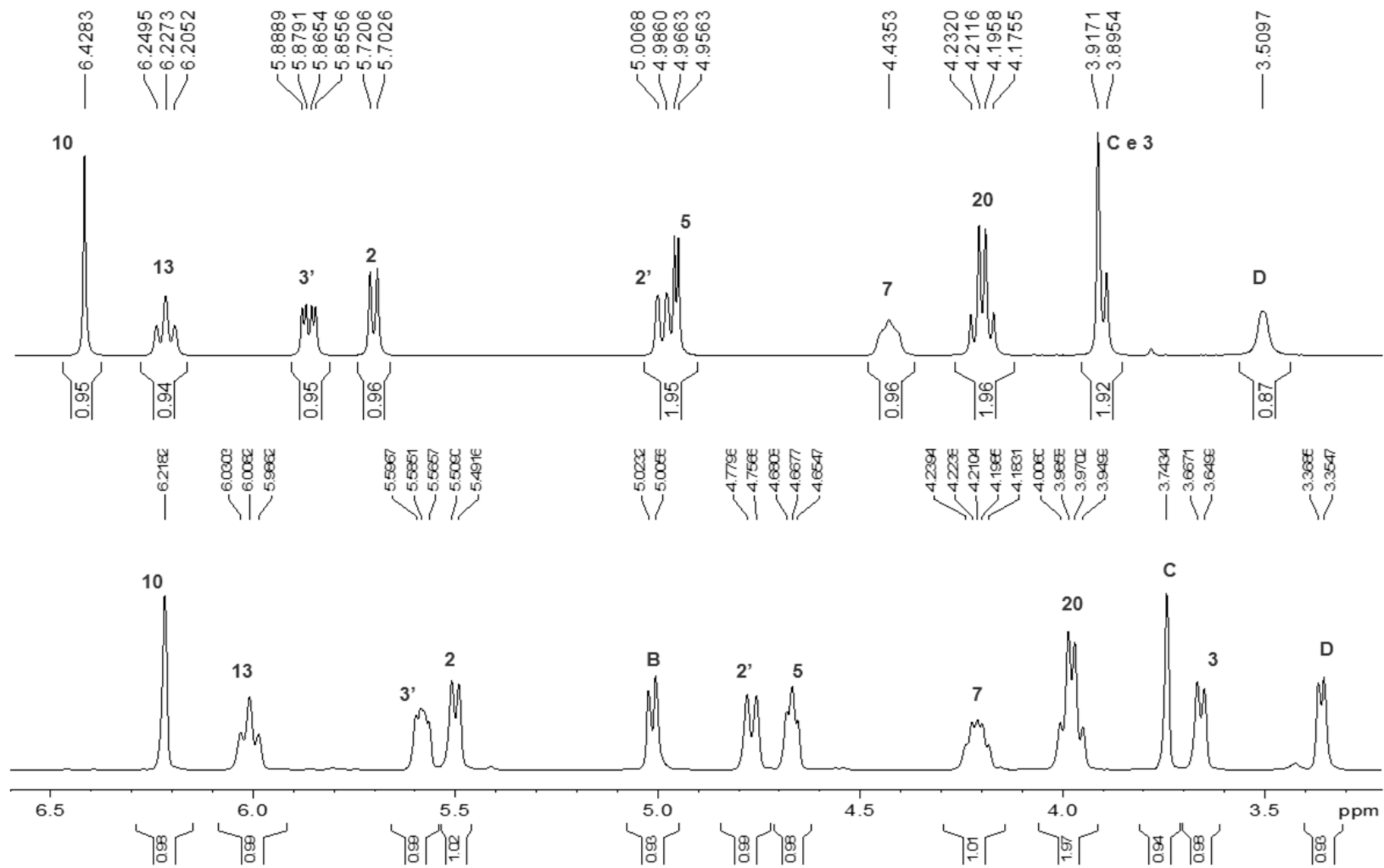


Figura A. 9 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C e subespectro DEPT-135 de 17 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)

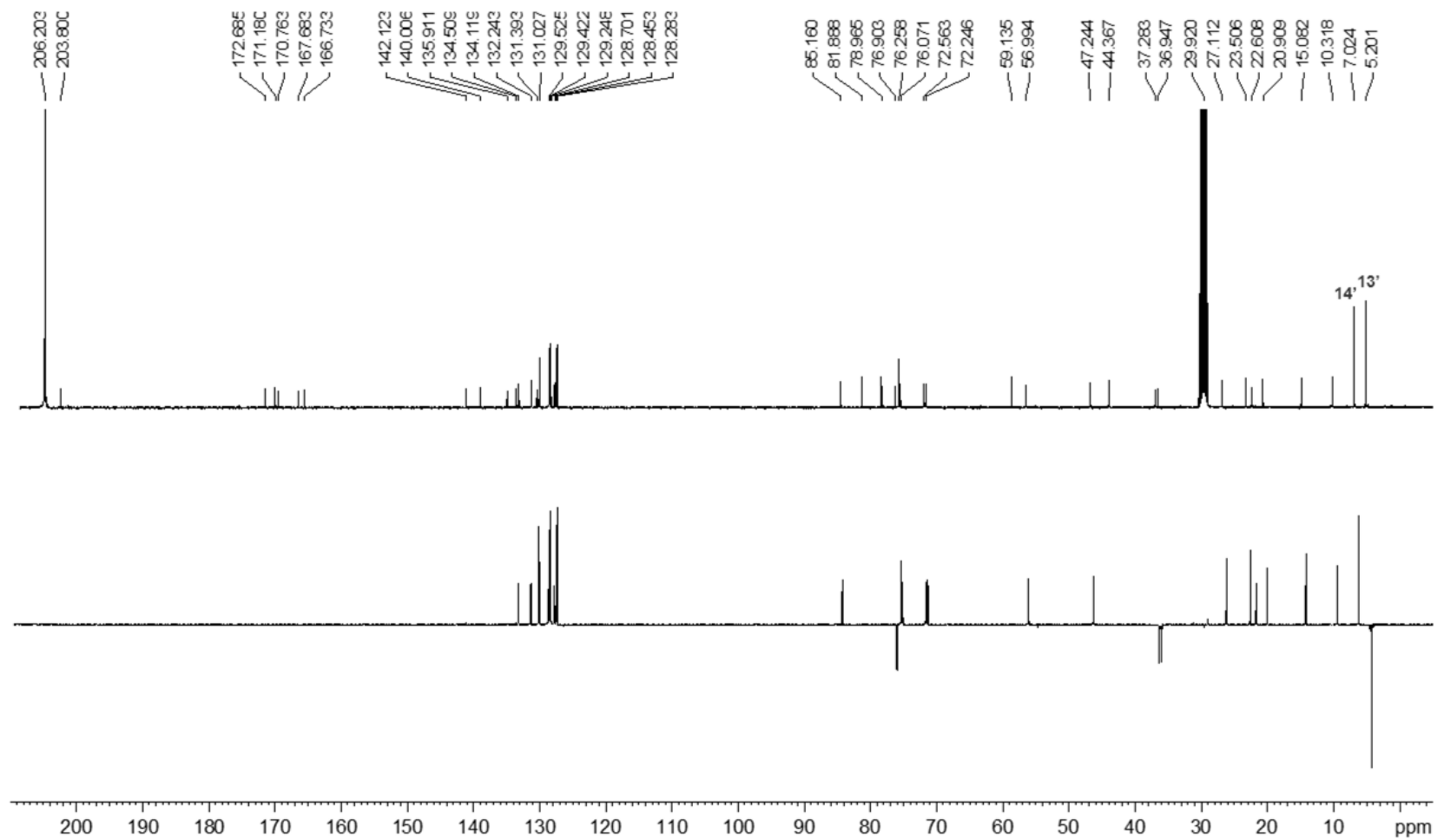
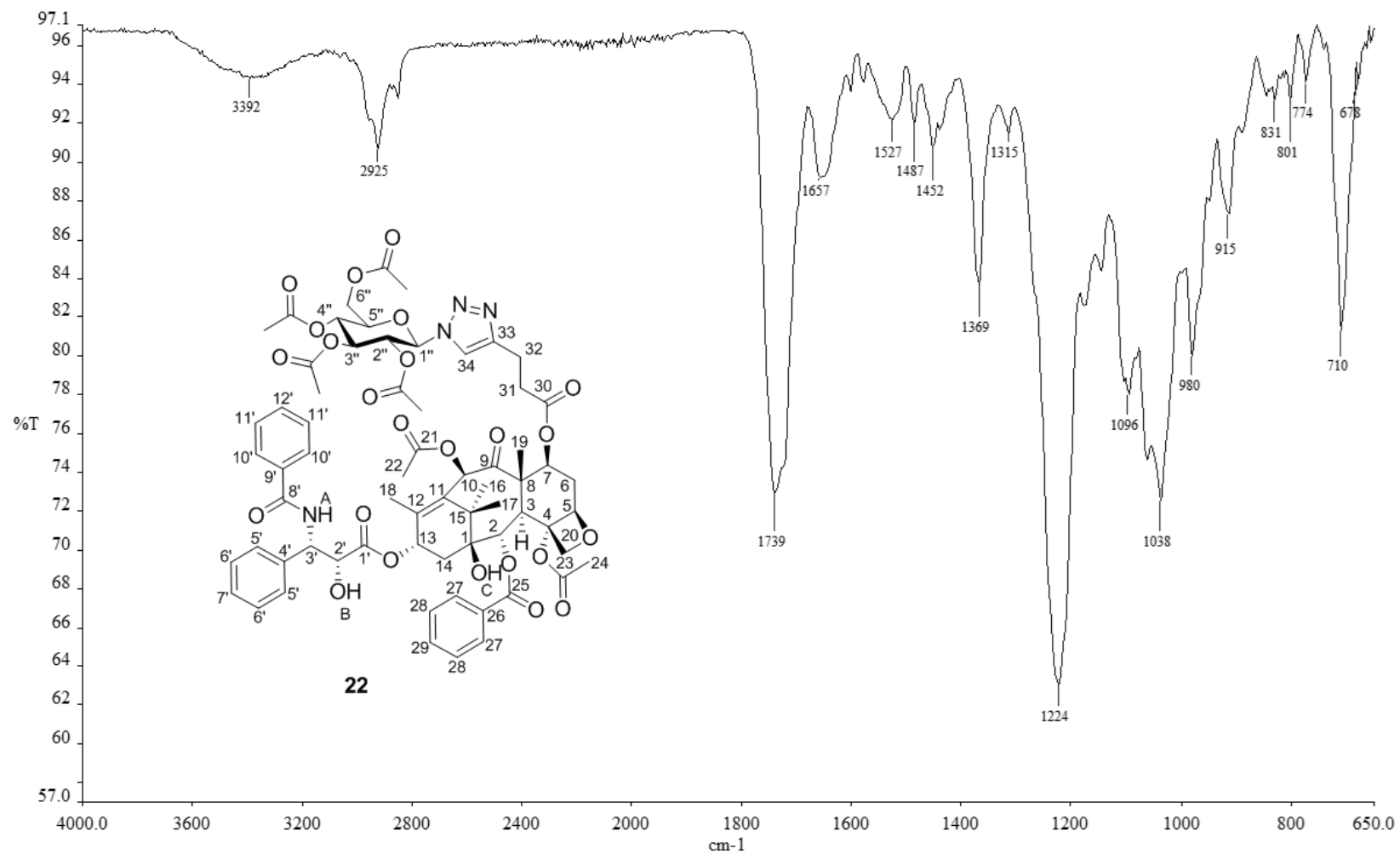


Figura A. 10 - Espectro na região do infravermelho de 22



**Figura A. 11 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 22 (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)**

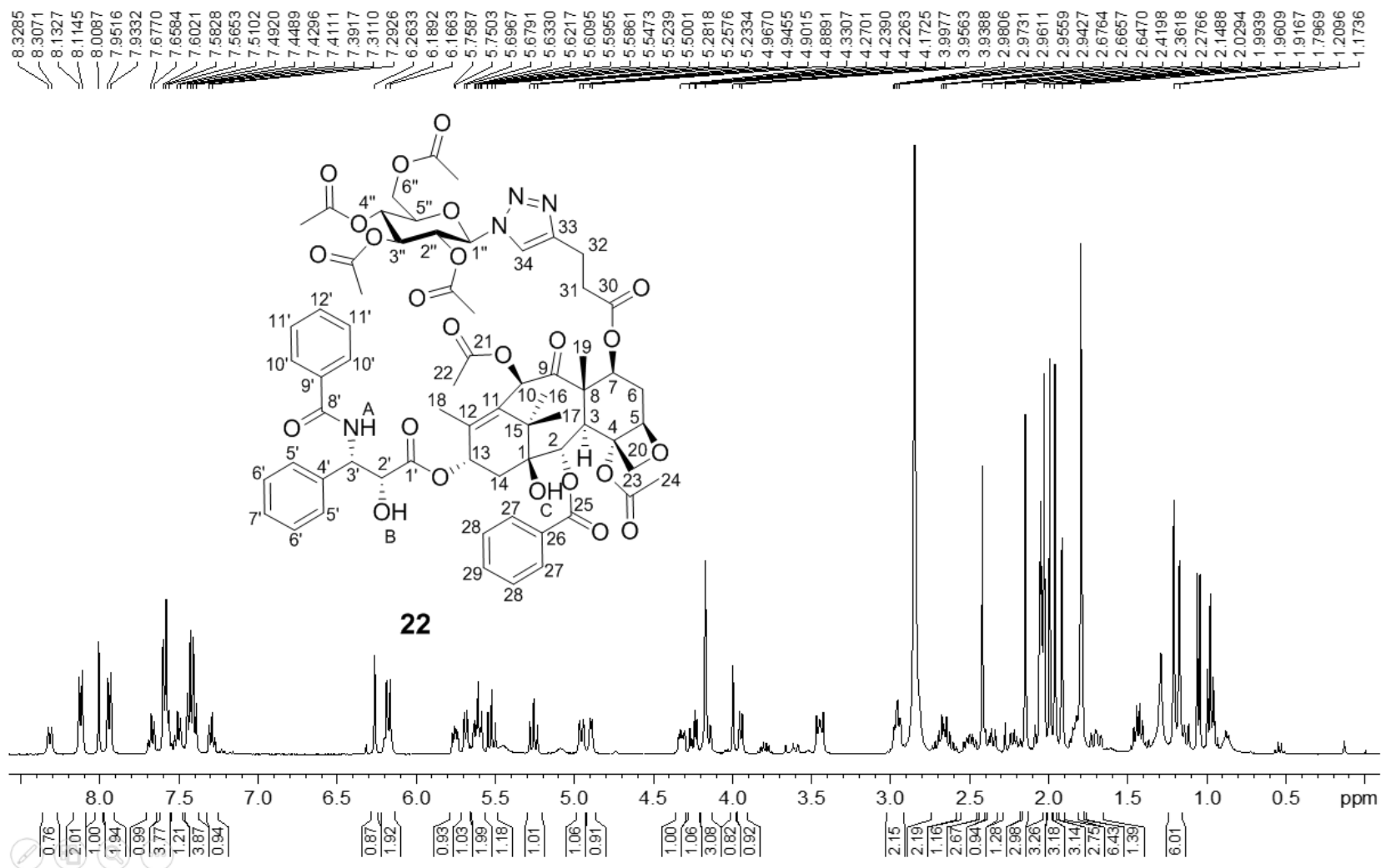


Figura A. 12 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 22 expandido (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

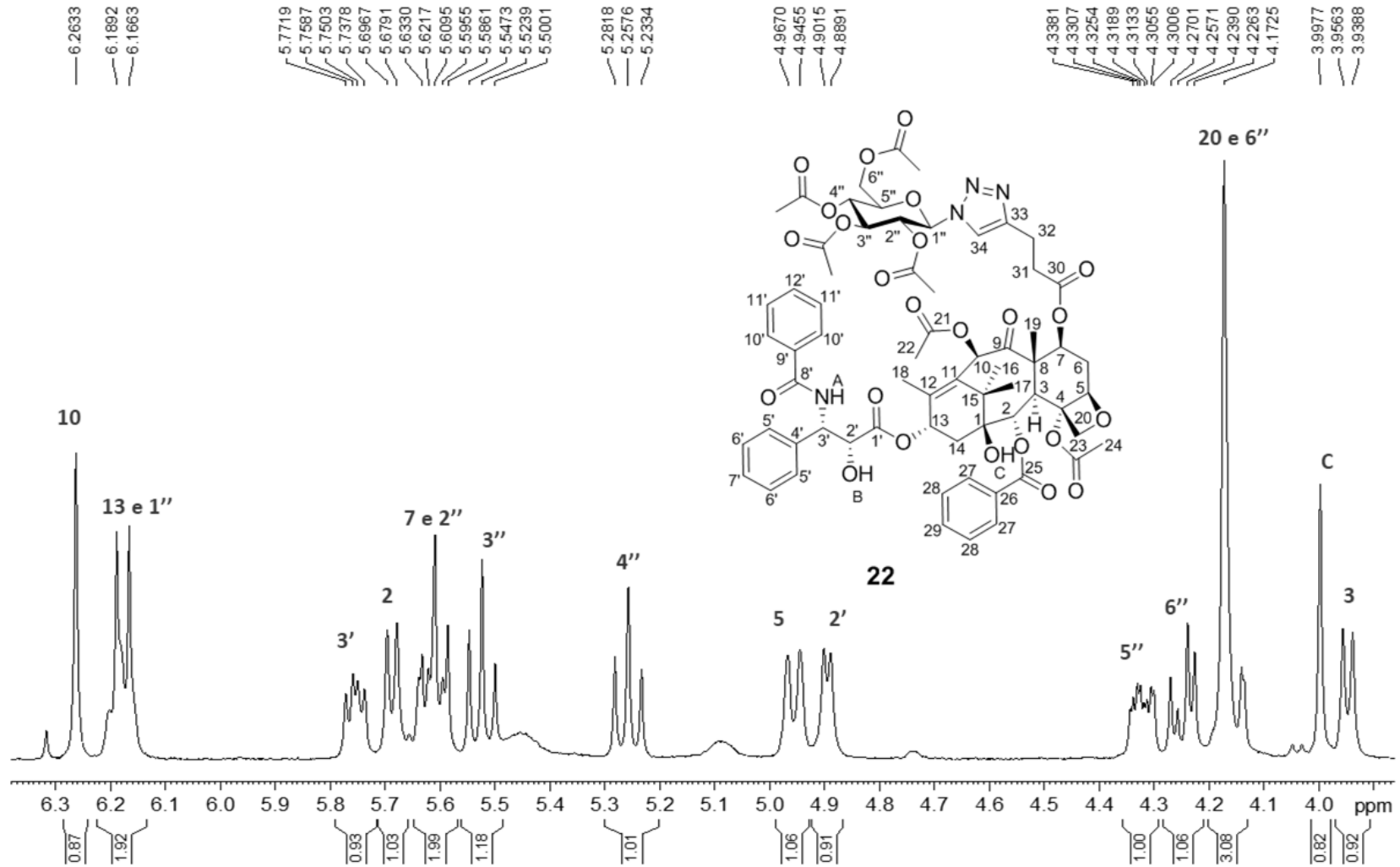


Figura A. 13 - Mapa de contornos COSY de 22 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

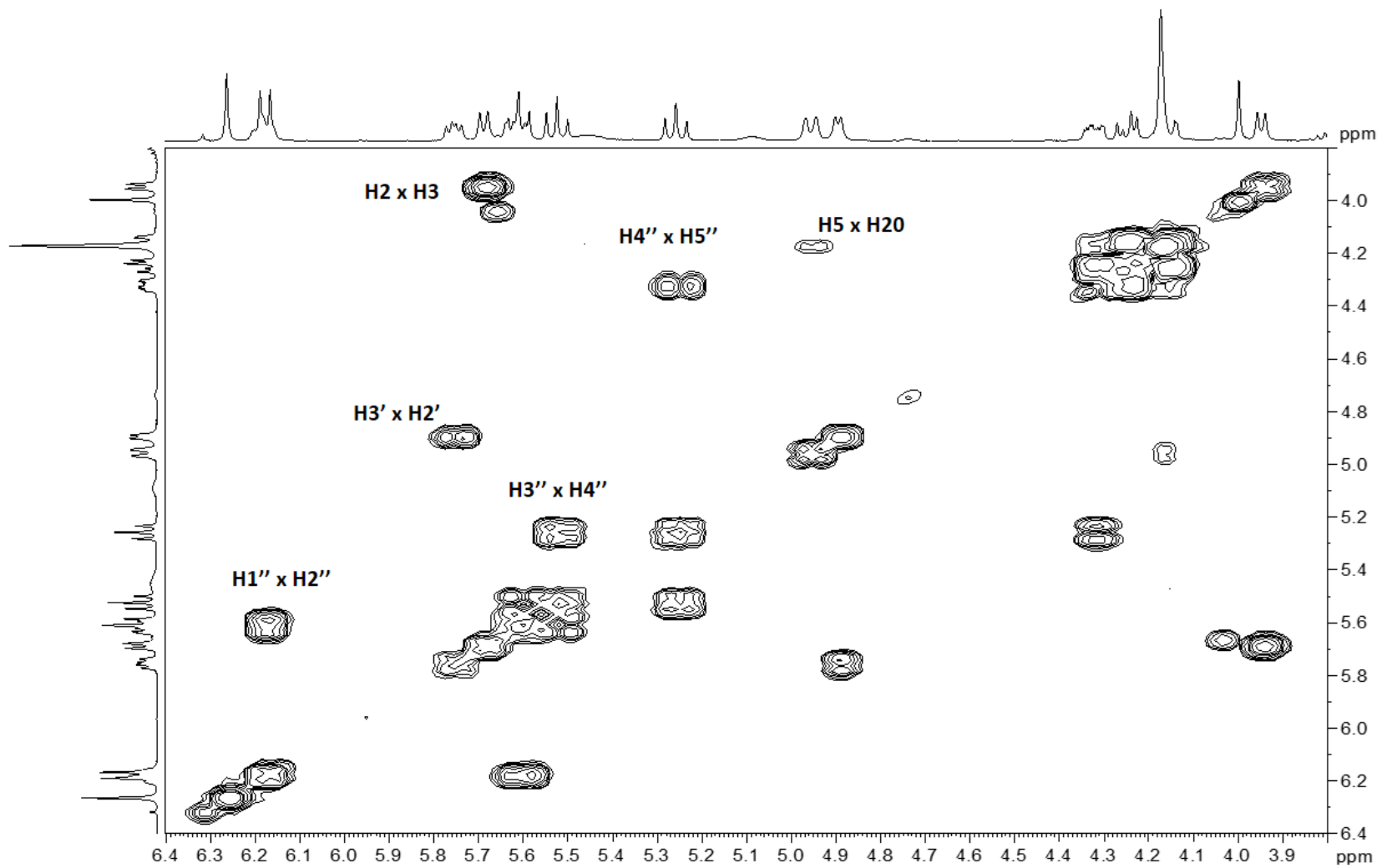


Figura A. 14 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C e subspectro DEPT-135 de 22 (acetona-d<sub>6</sub>, 100 MHz)

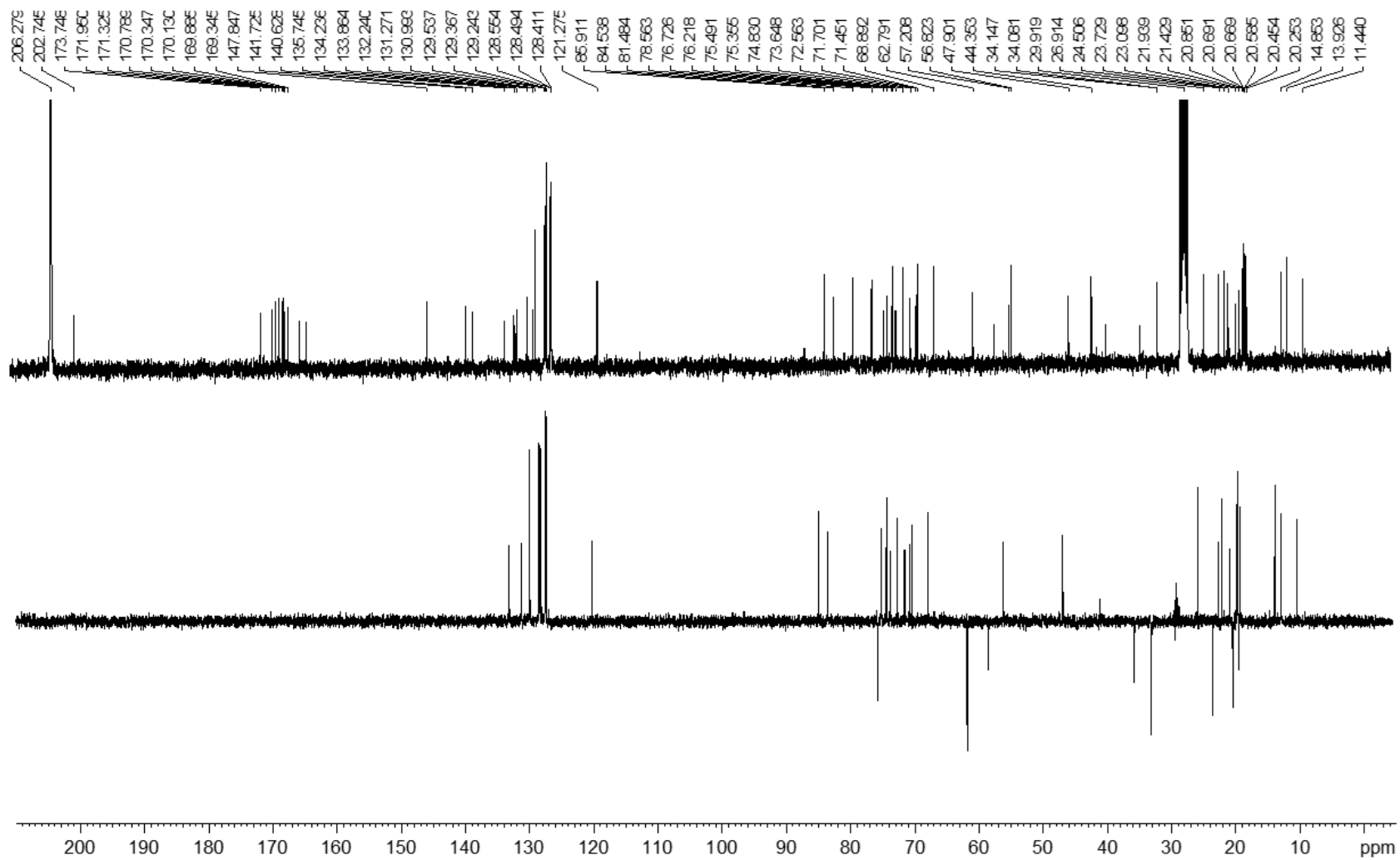


Figura A. 15 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C expandido de 22 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)

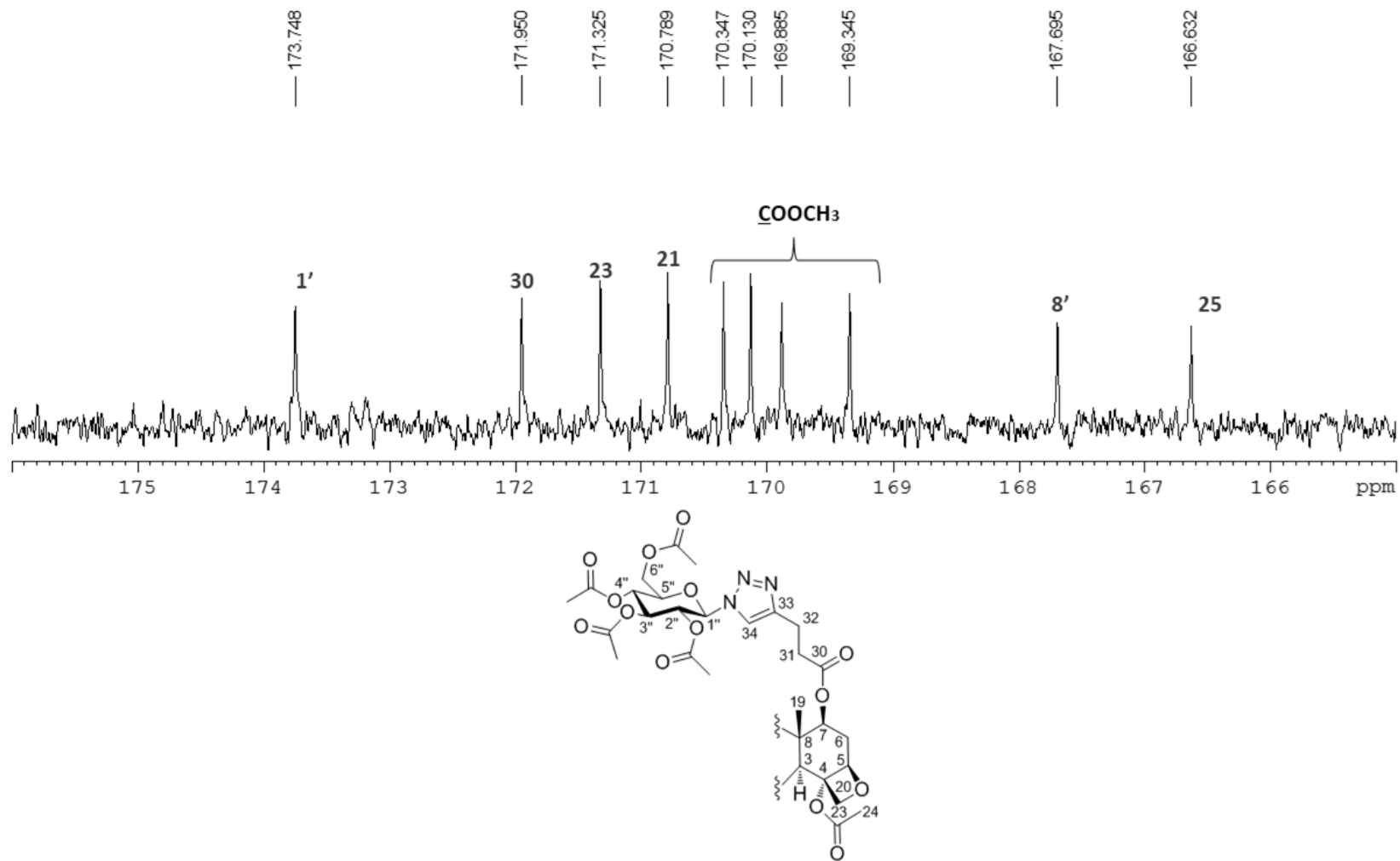




Figura A. 16 - Mapa de contornos HMBC de 22 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

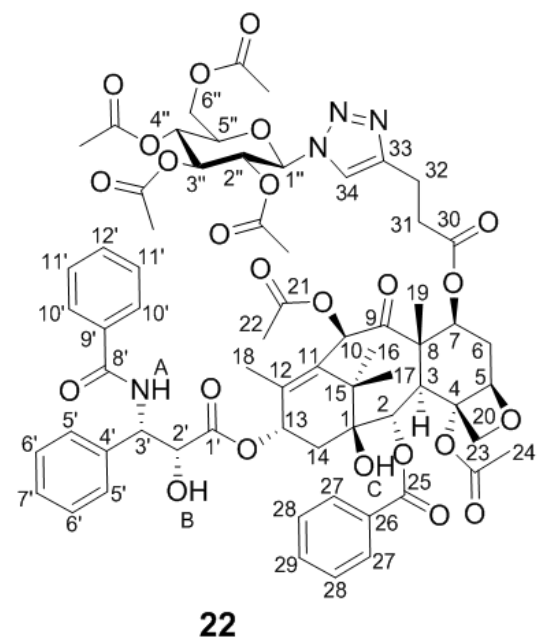
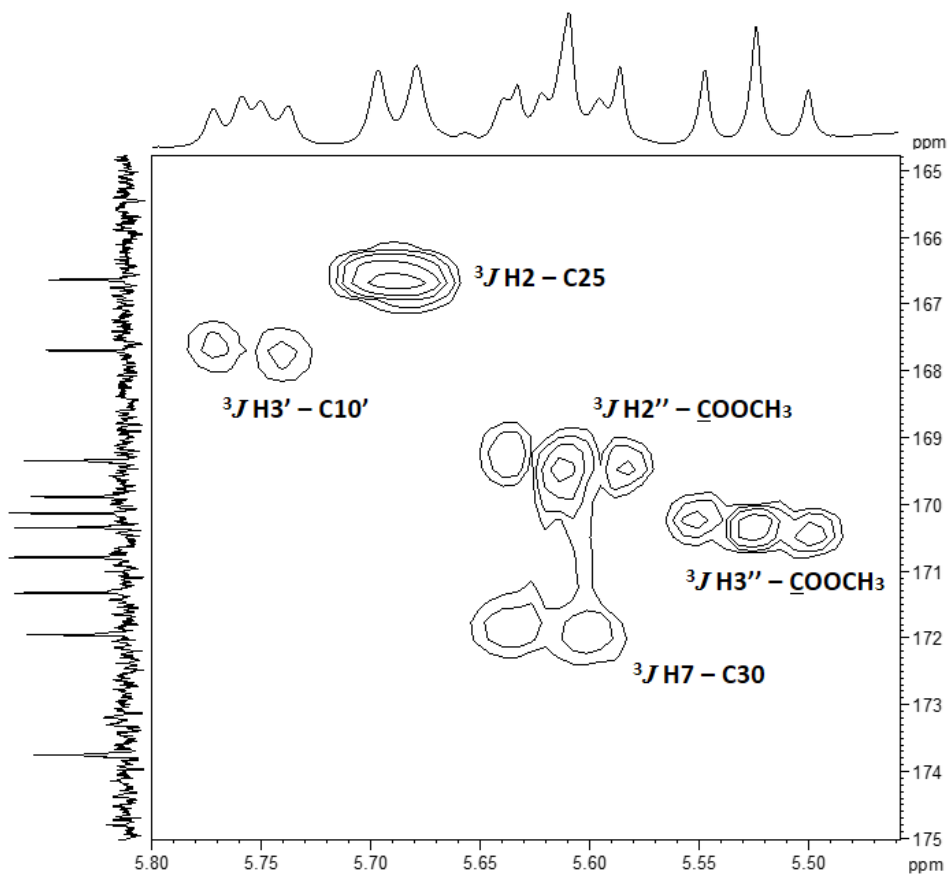


Figura A. 17 - Espectro na região do infravermelho de 23

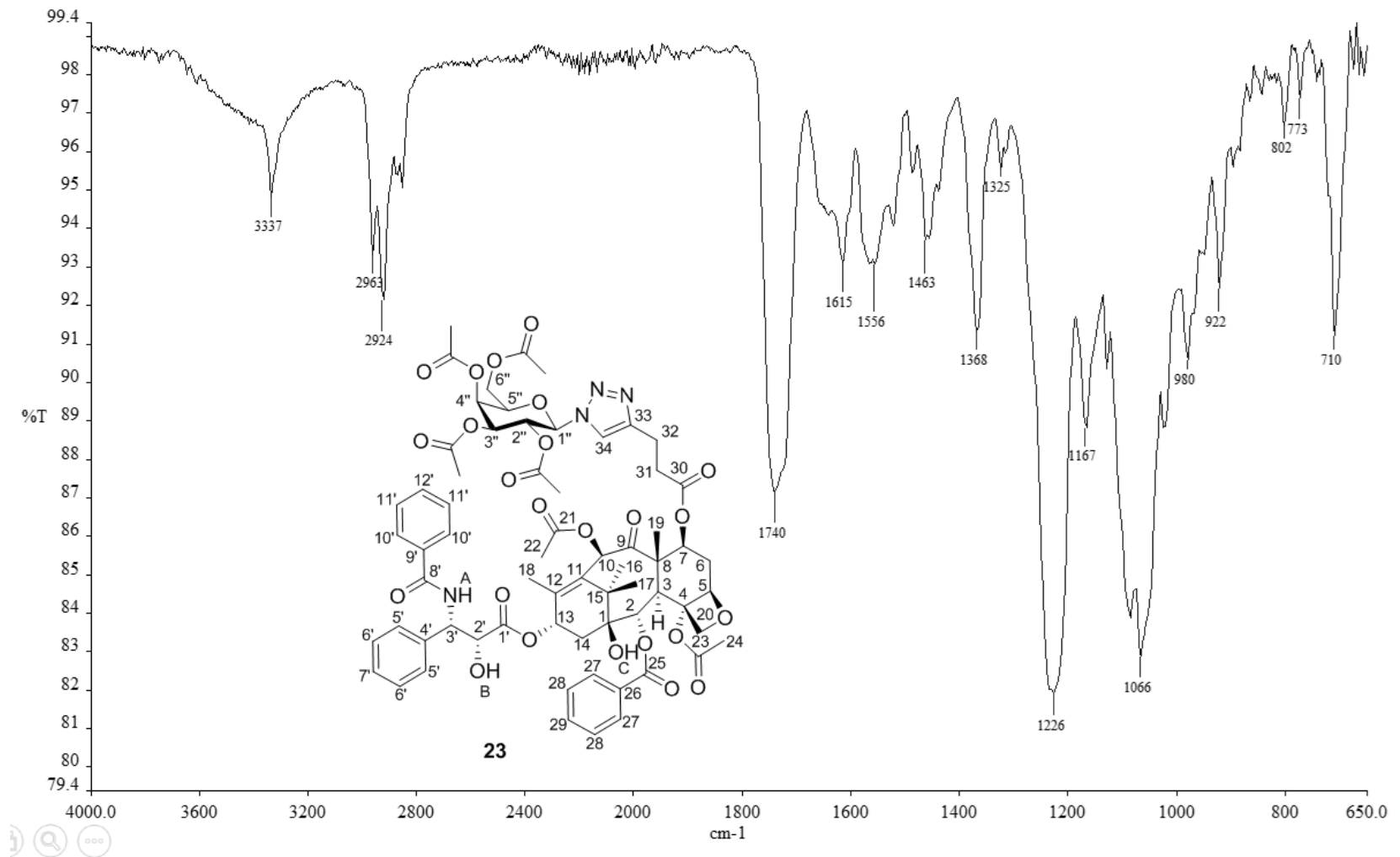


Figura A. 18 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 23 (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

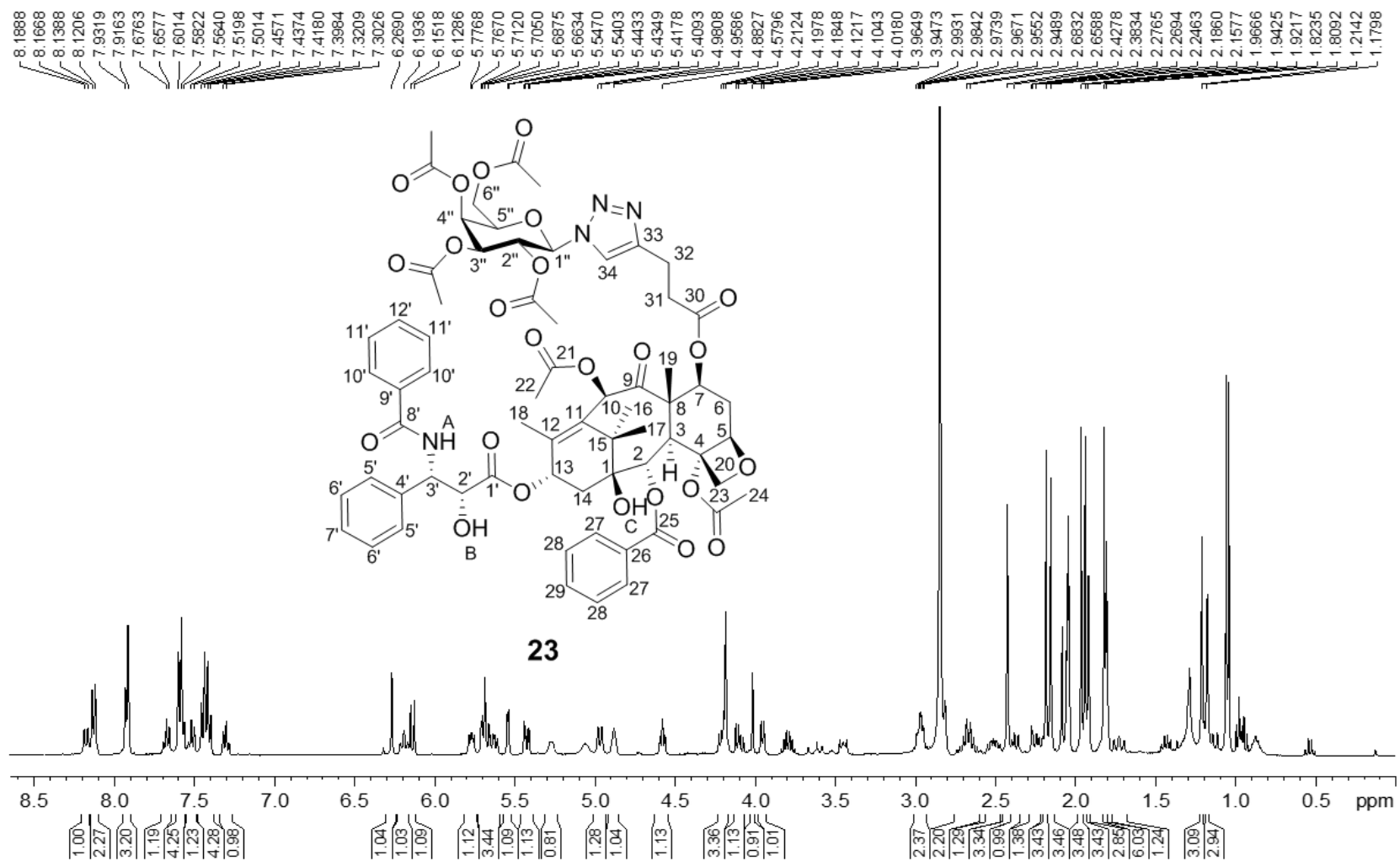


Figura A. 19 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 23 expandido (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

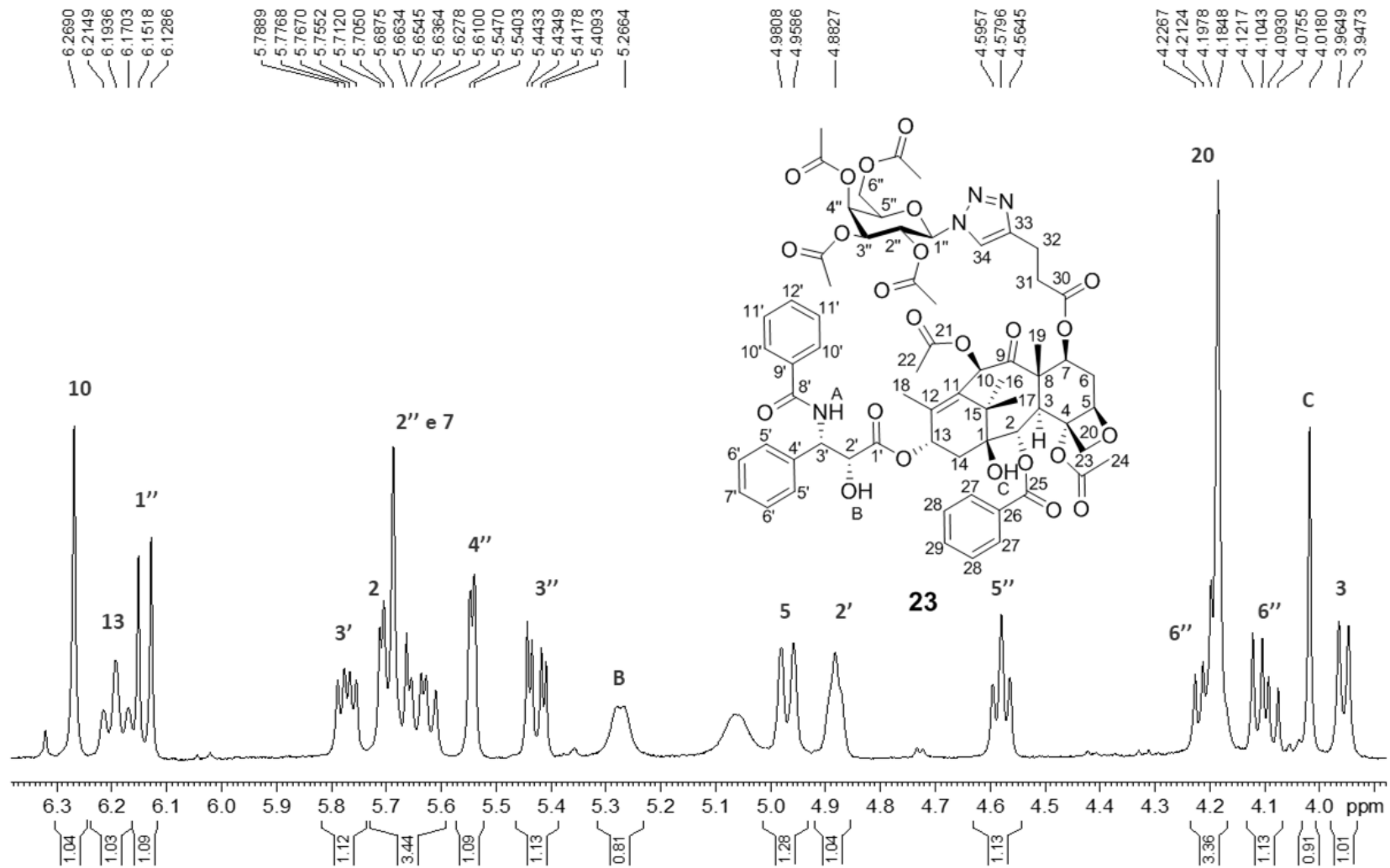


Figura A. 20 - Mapa de contornos COSY de 23 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

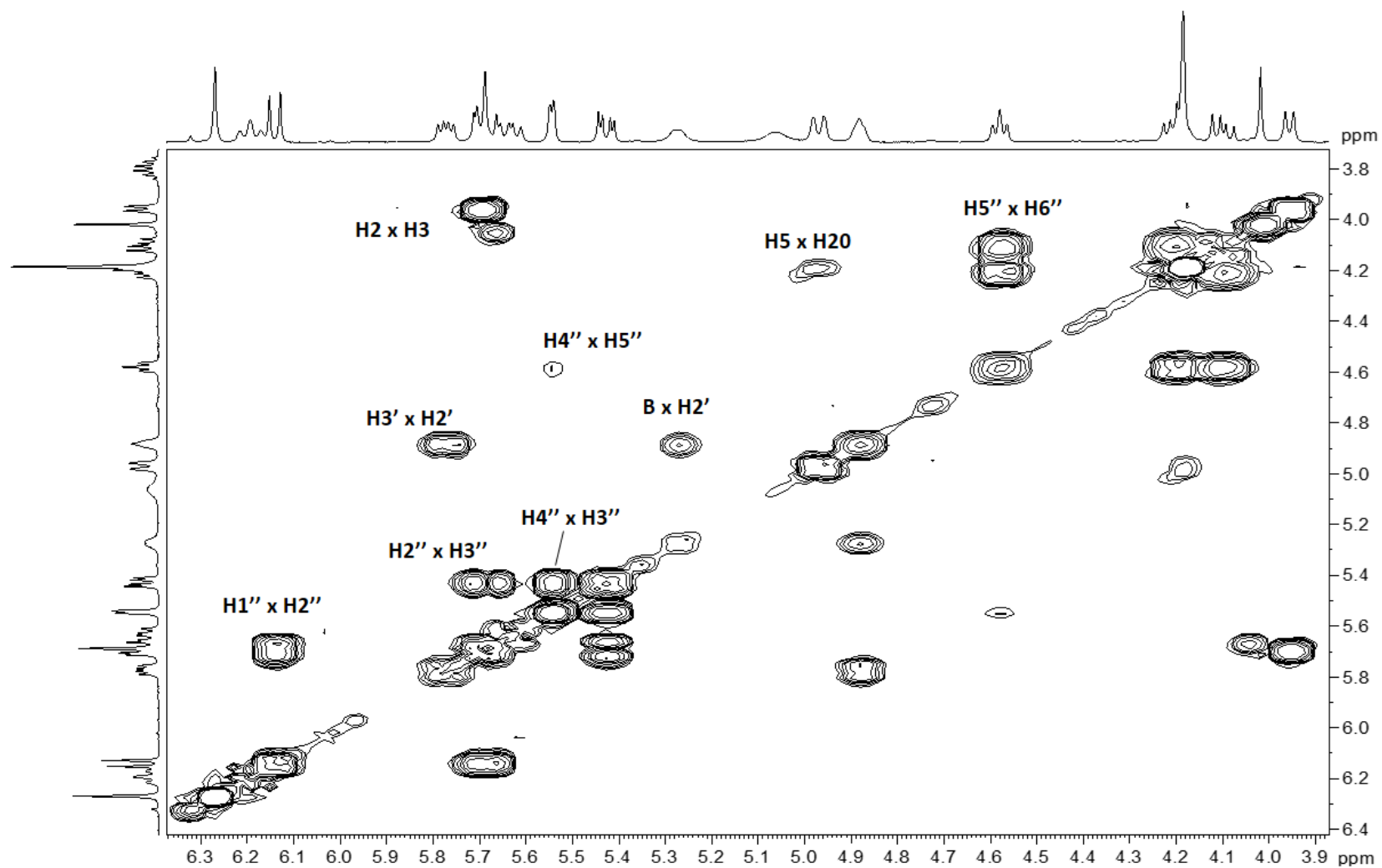


Figura A. 21 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C e subspectro DEPT-135 de 23 (acetona-d<sub>6</sub>, 100 MHz)

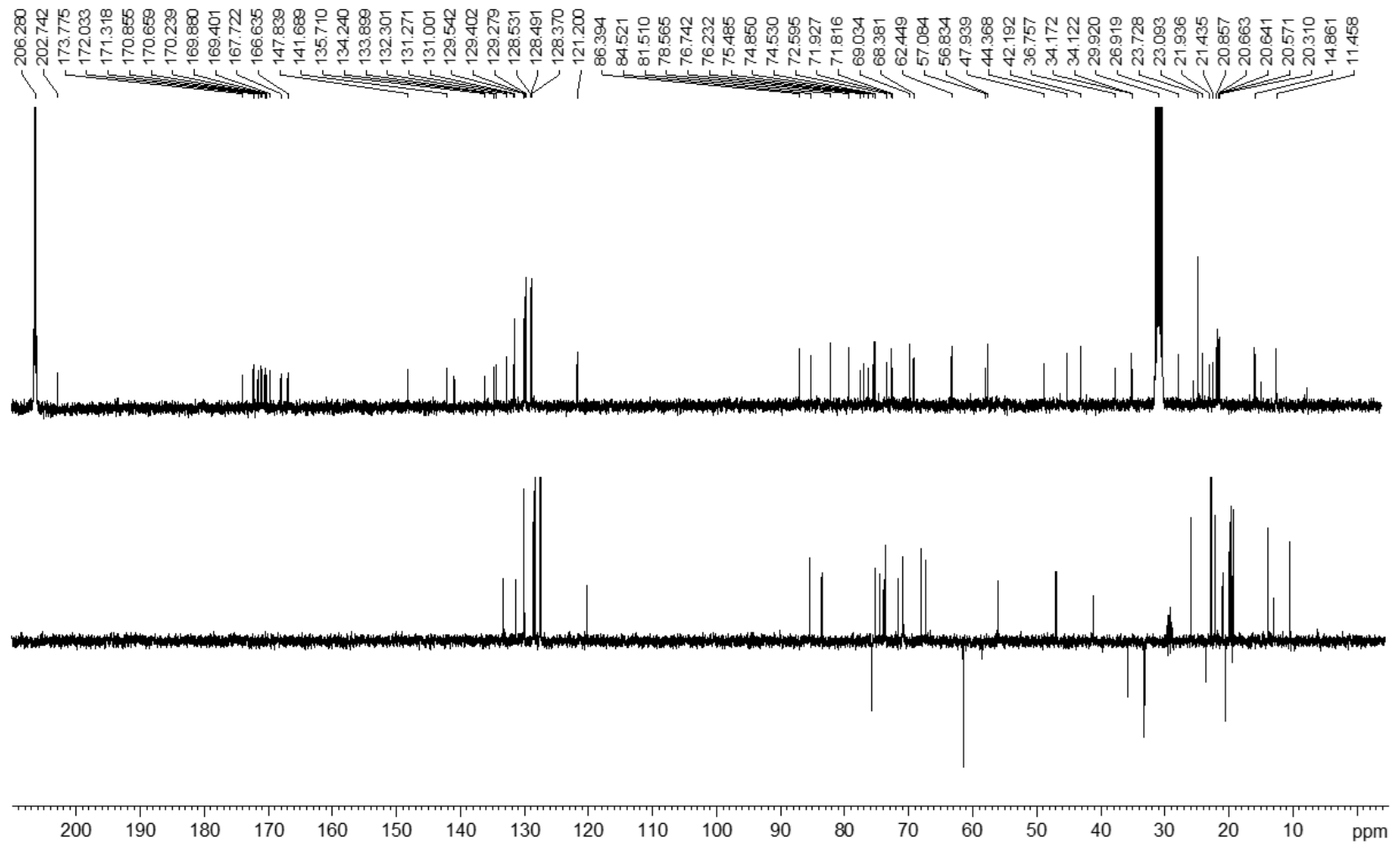


Figura A. 22 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C expandido de 23 (acetona-d<sub>6</sub>, 100 MHz)

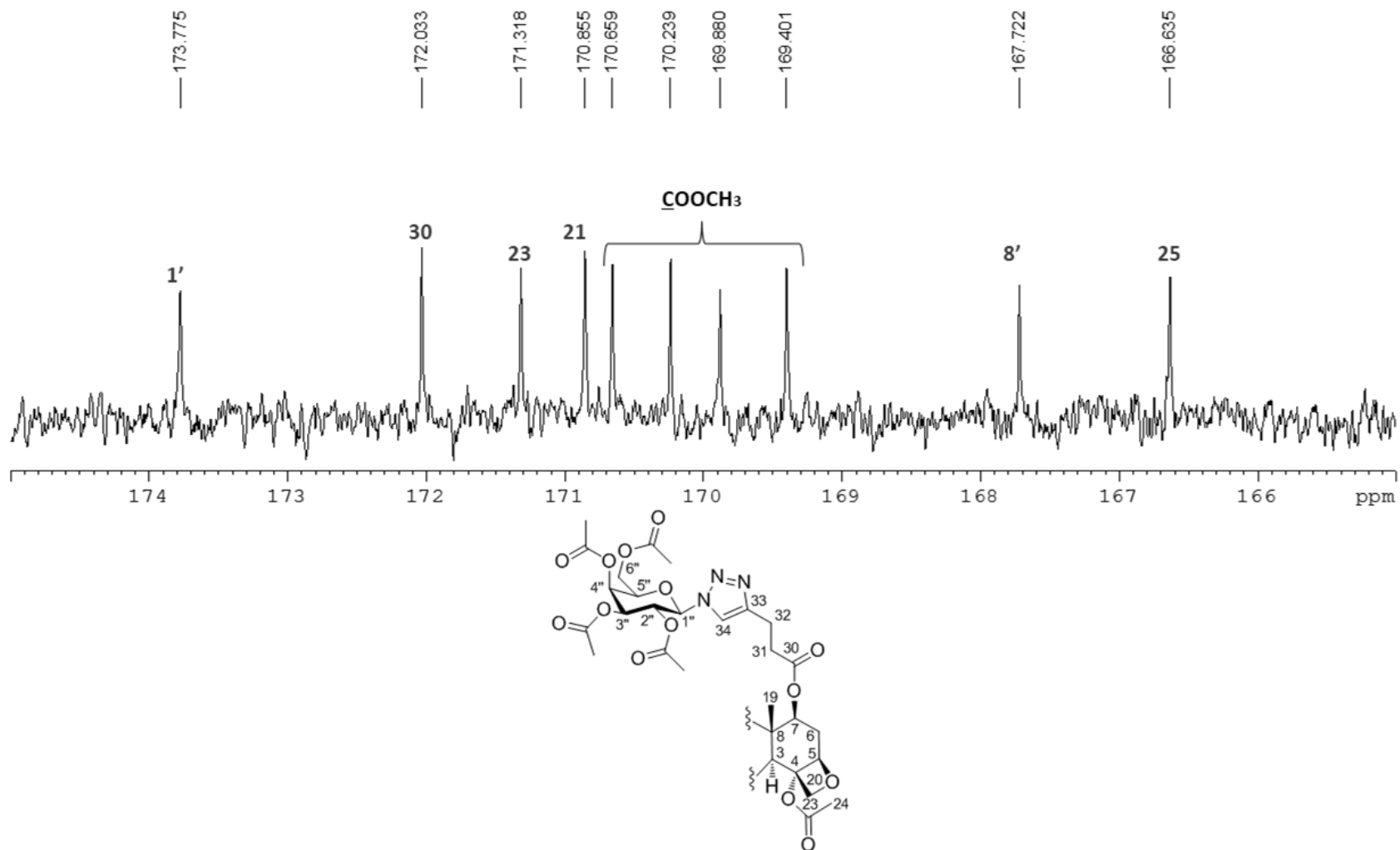


Figura A. 23 - Mapa de contornos HMBC de 23 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

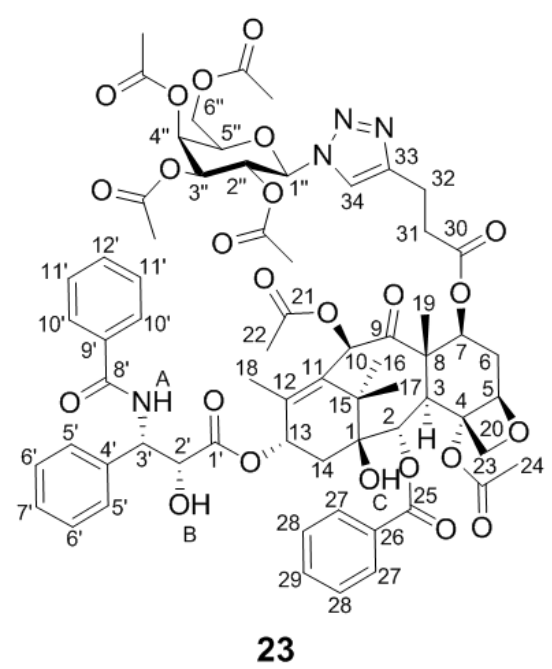
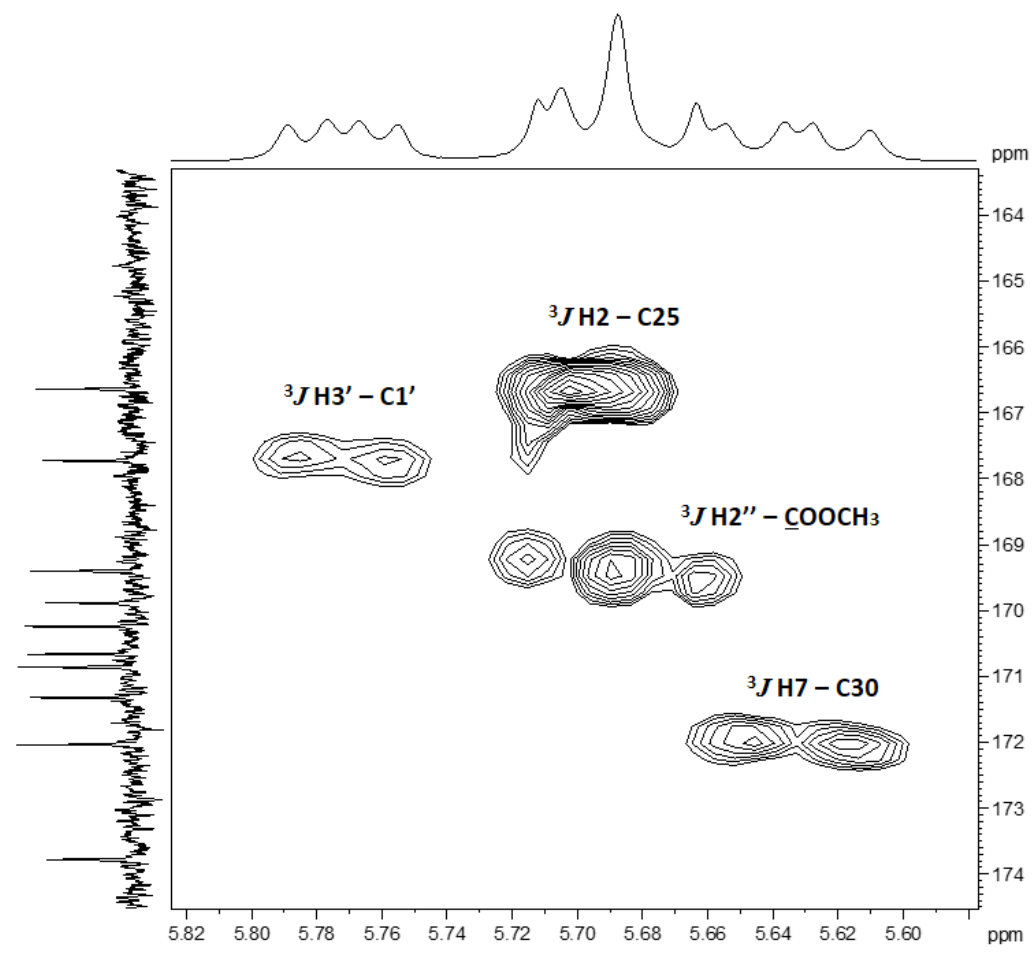




Figura A. 24 - Espectro na região do infravermelho de 25

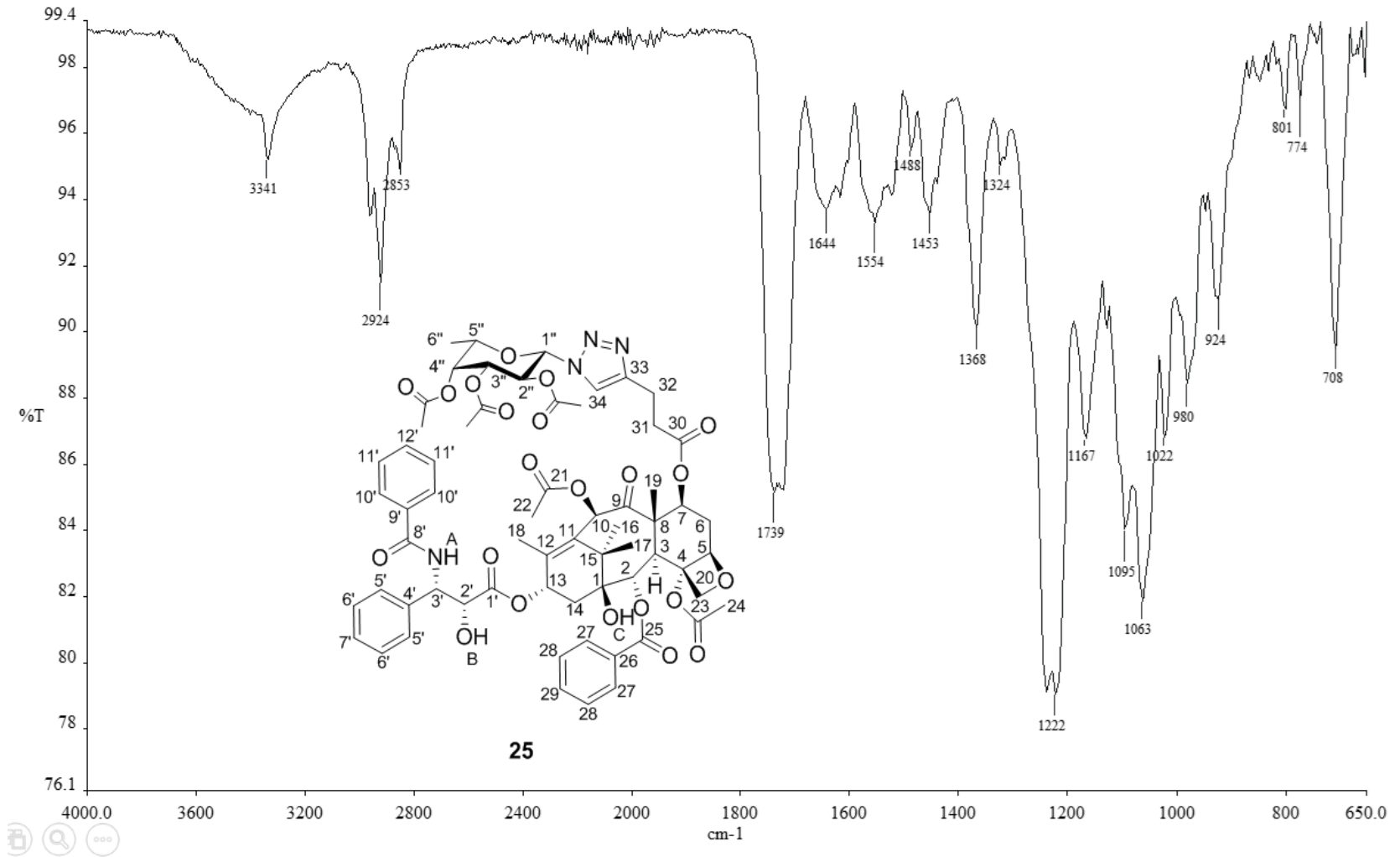


Figura A. 25 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 25 (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

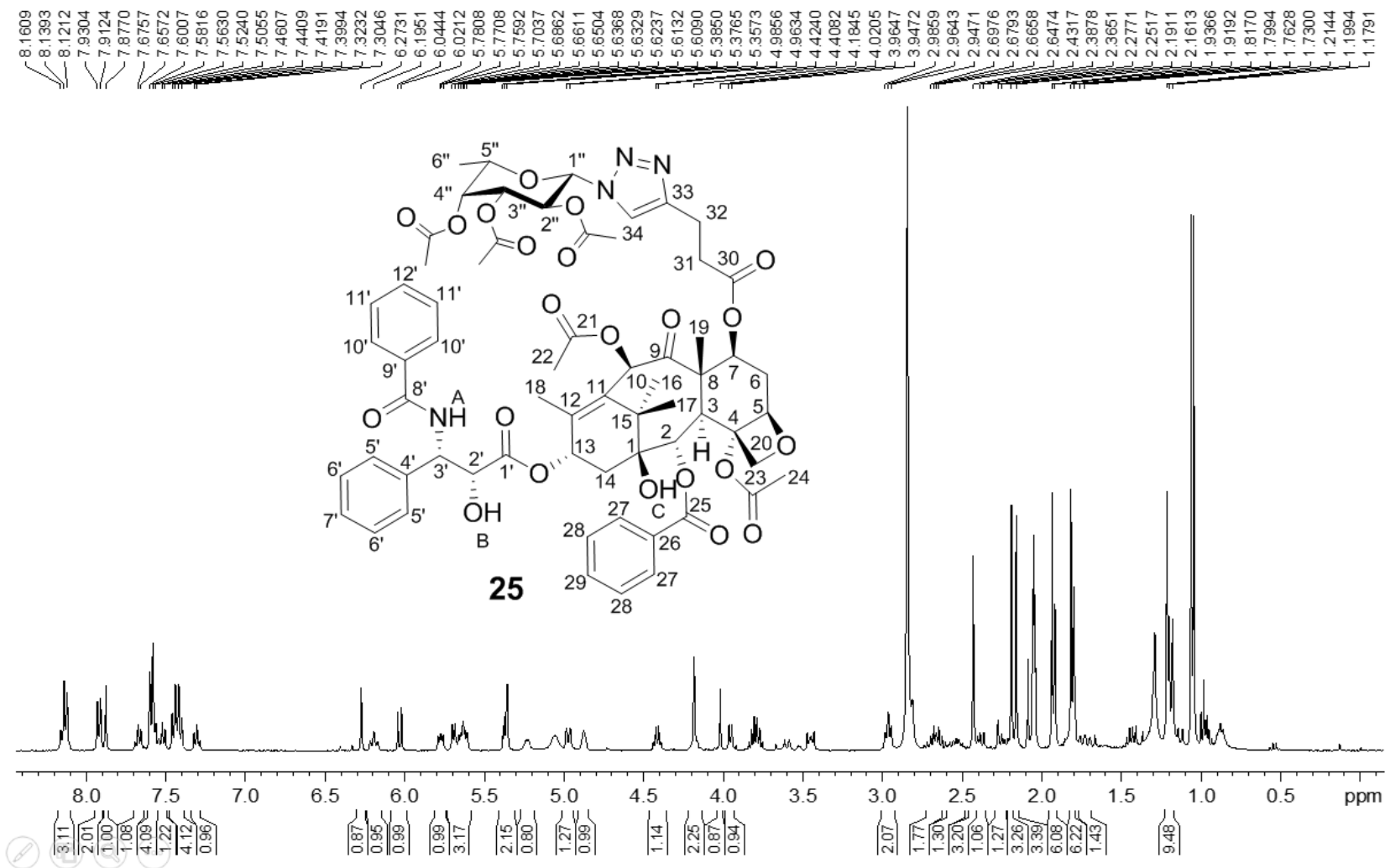


Figura A. 26 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 25 expandido (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

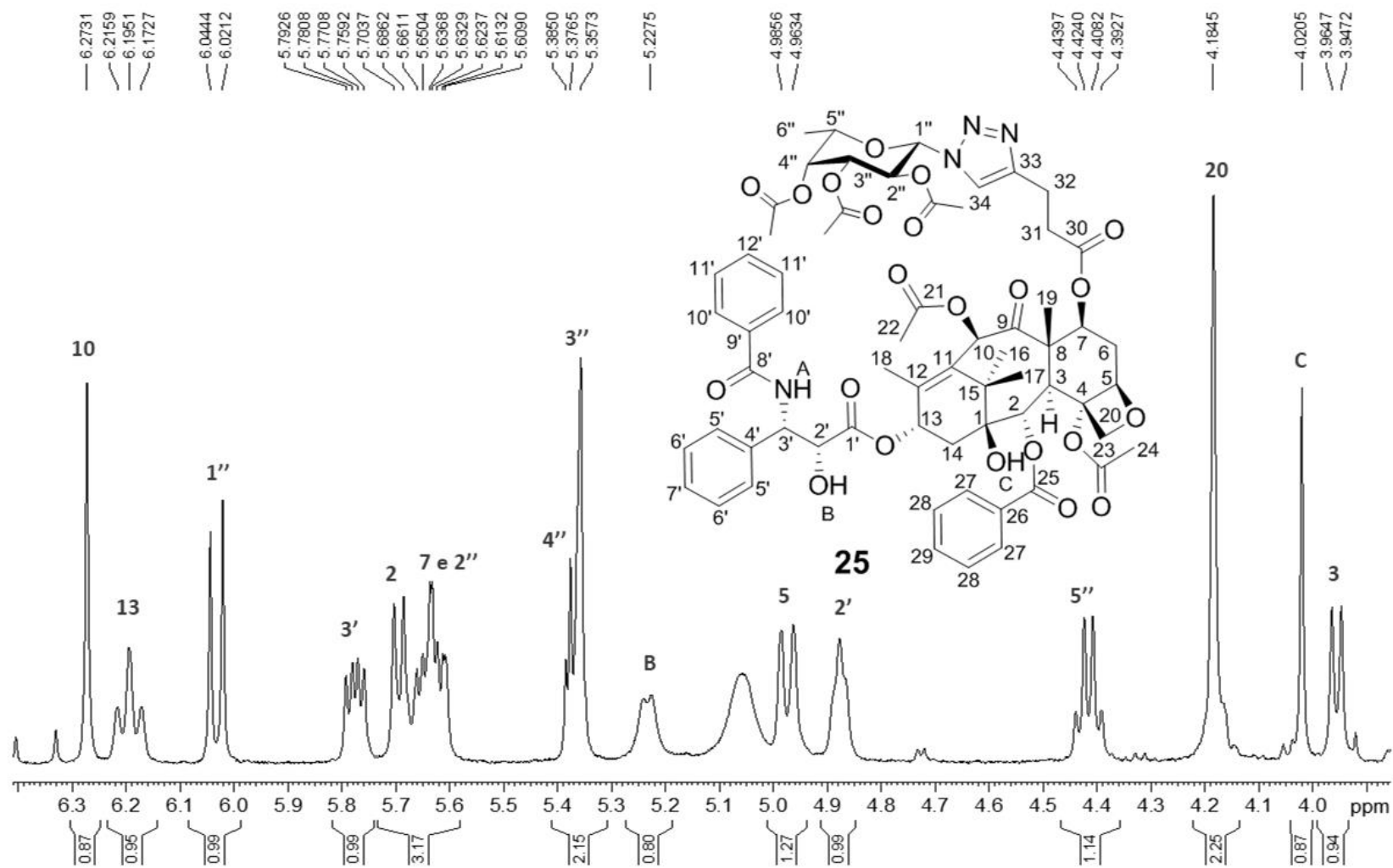


Figura A. 27 - Mapa de contornos COSY de 25 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

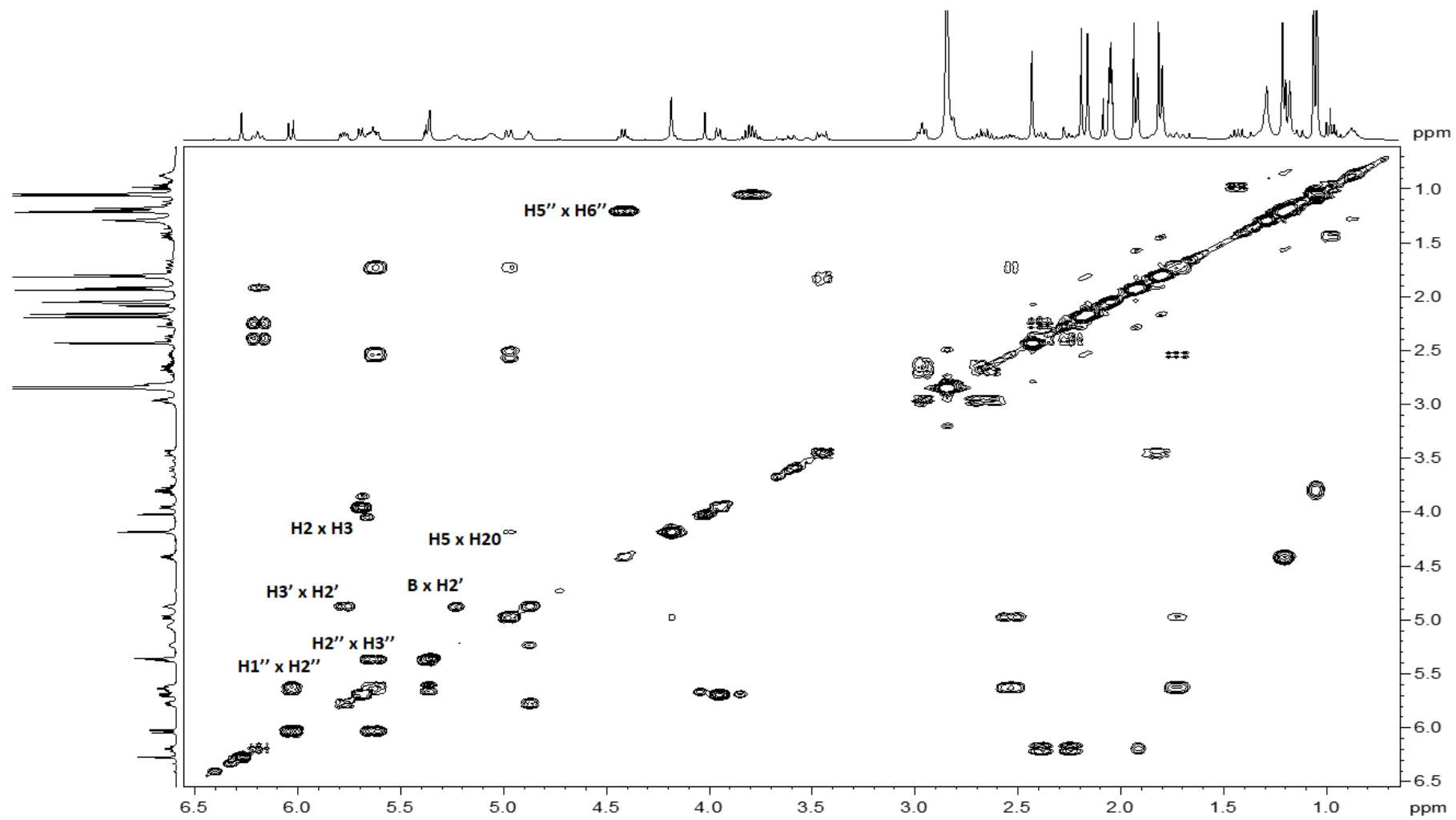


Figura A. 28 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C e subspectro DEPT-135 de 25 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)

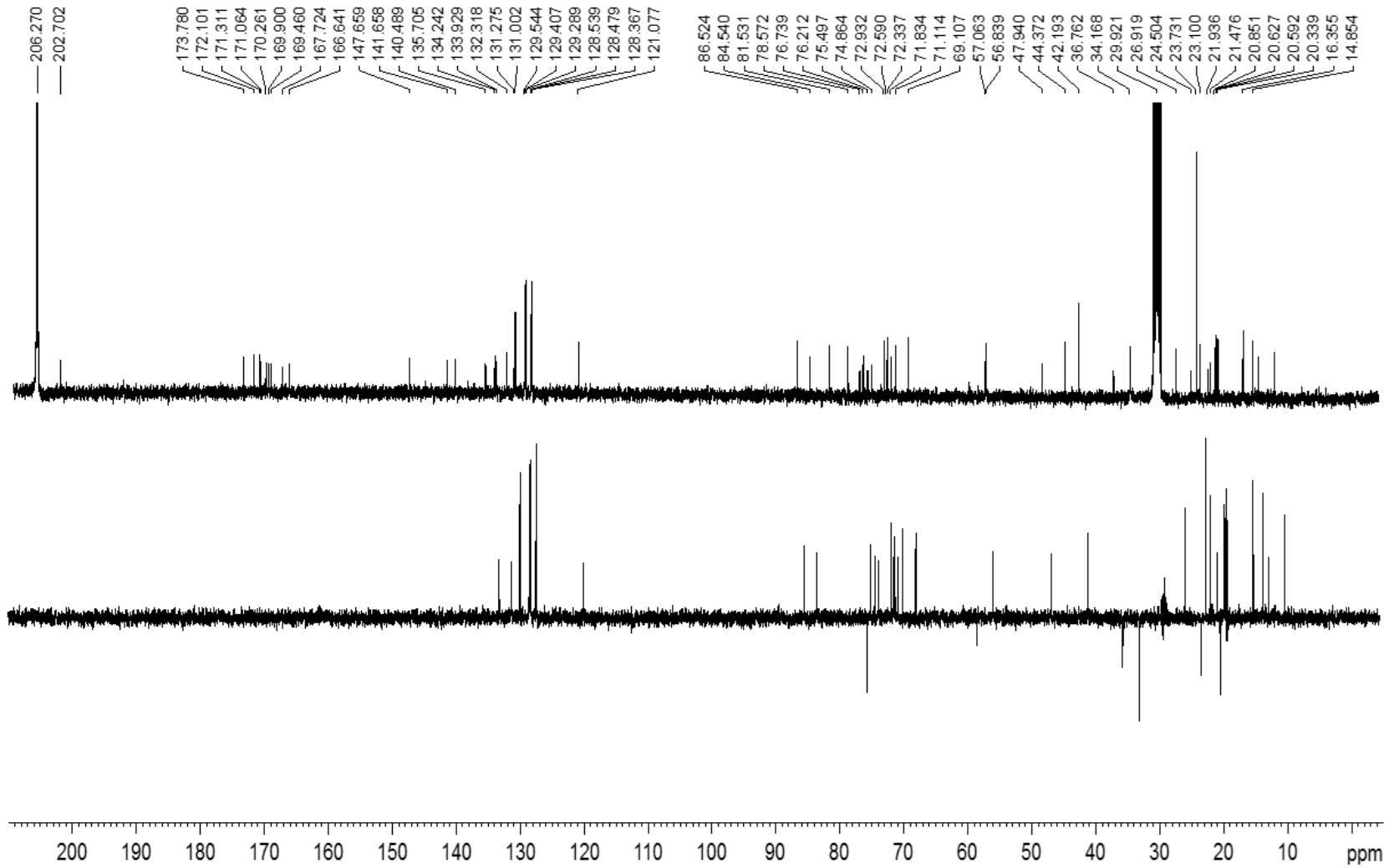


Figura A. 29 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C expandido de 25 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)

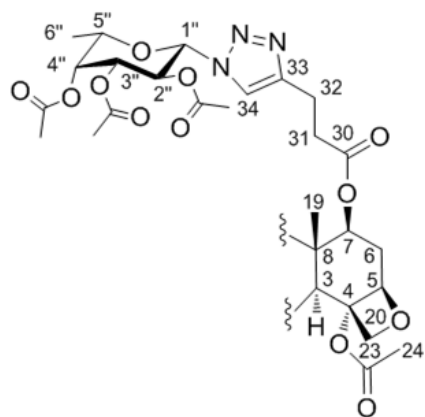
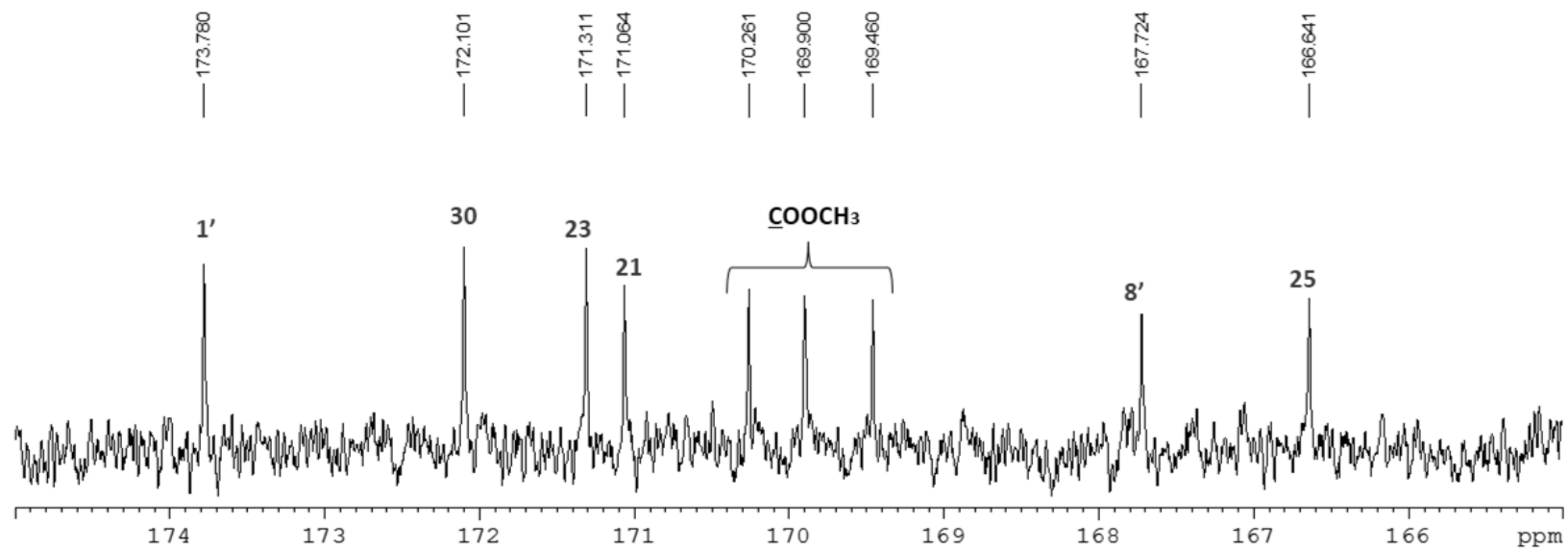


Figura A. 30 - Mapa de contornos HMBC de 25 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

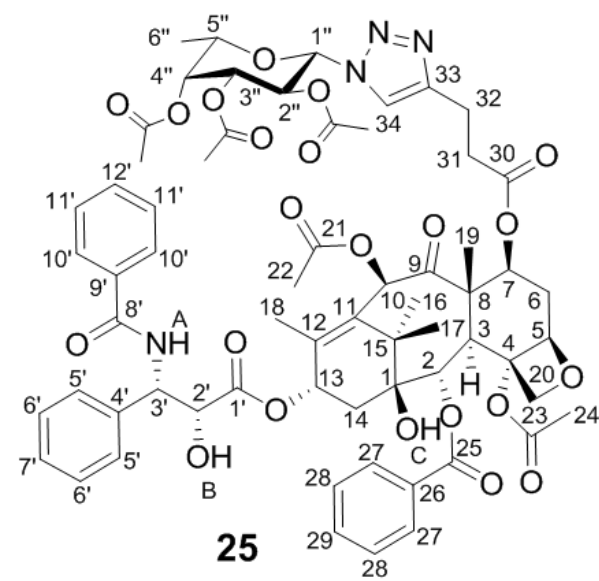
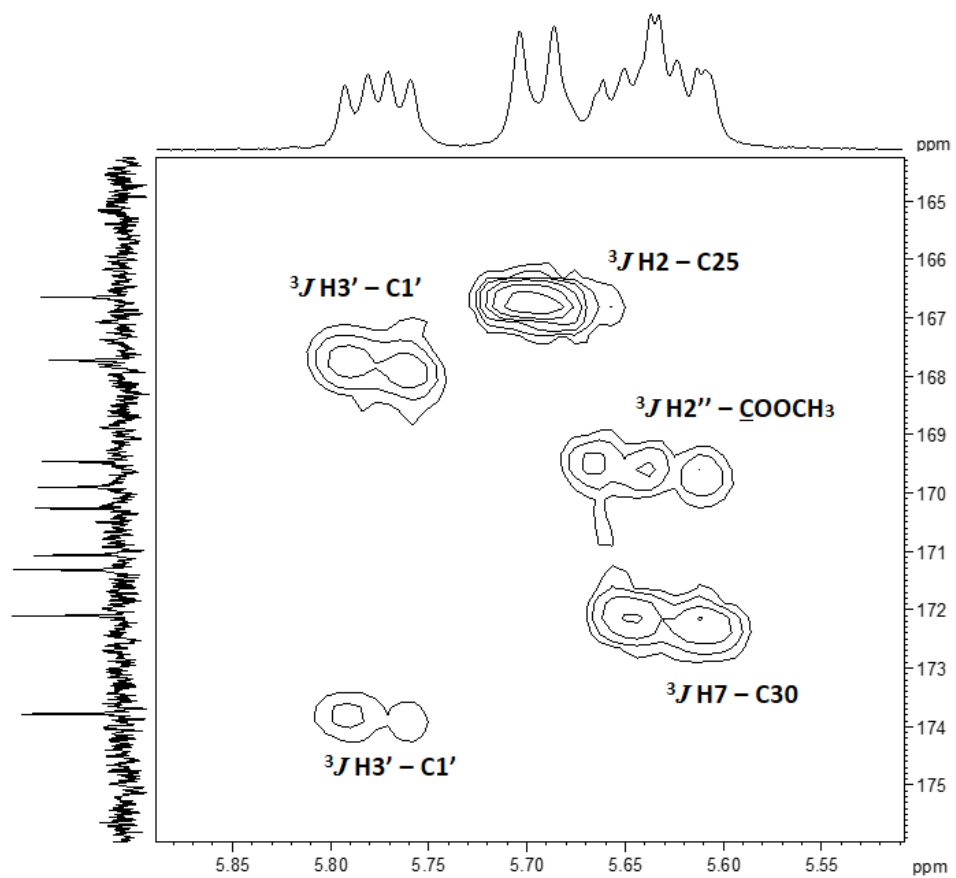


Figura A. 31 - Espectro na região do infravermelho de 37

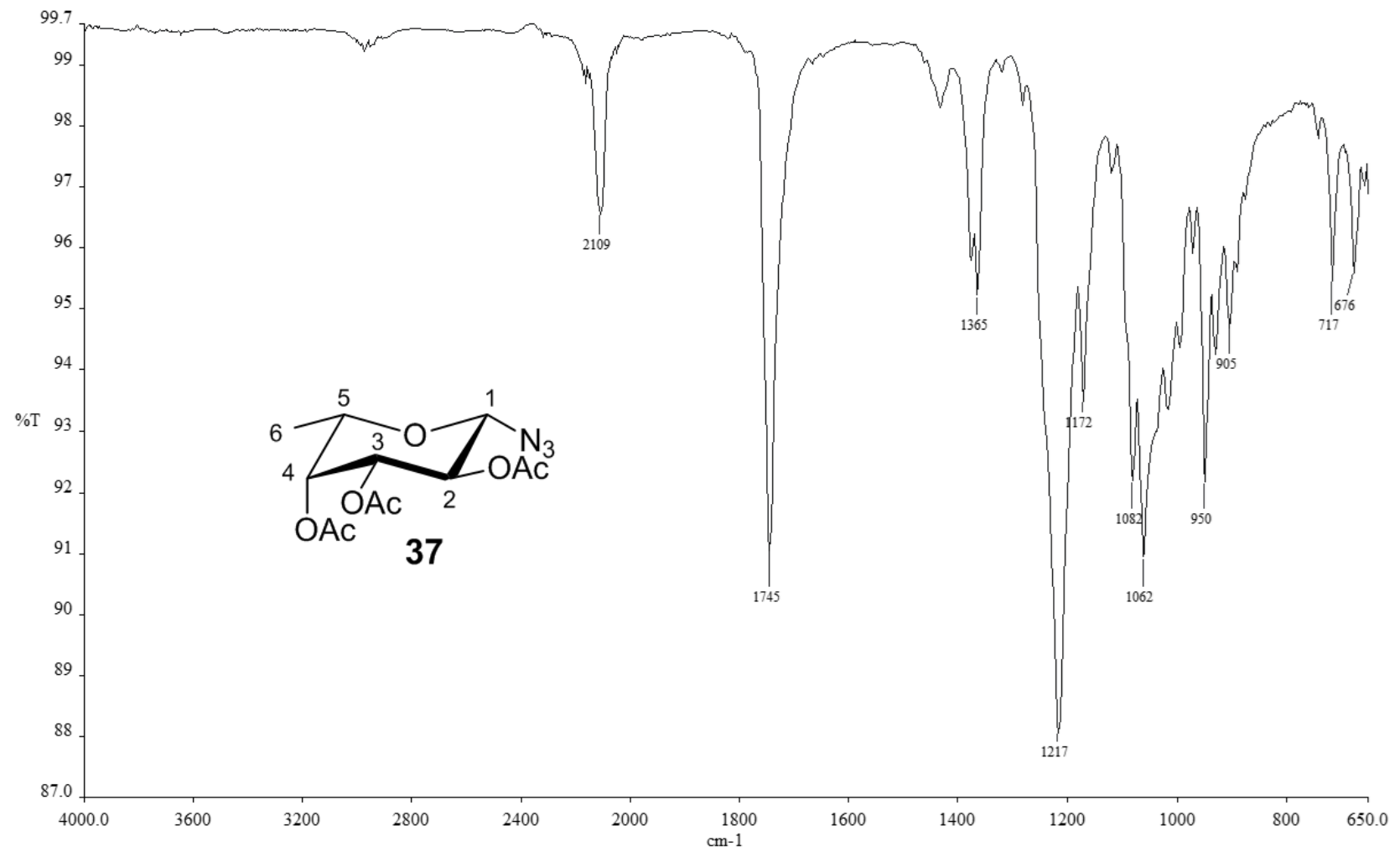




Figura A. 32 - Espectro na região do infravermelho de 41

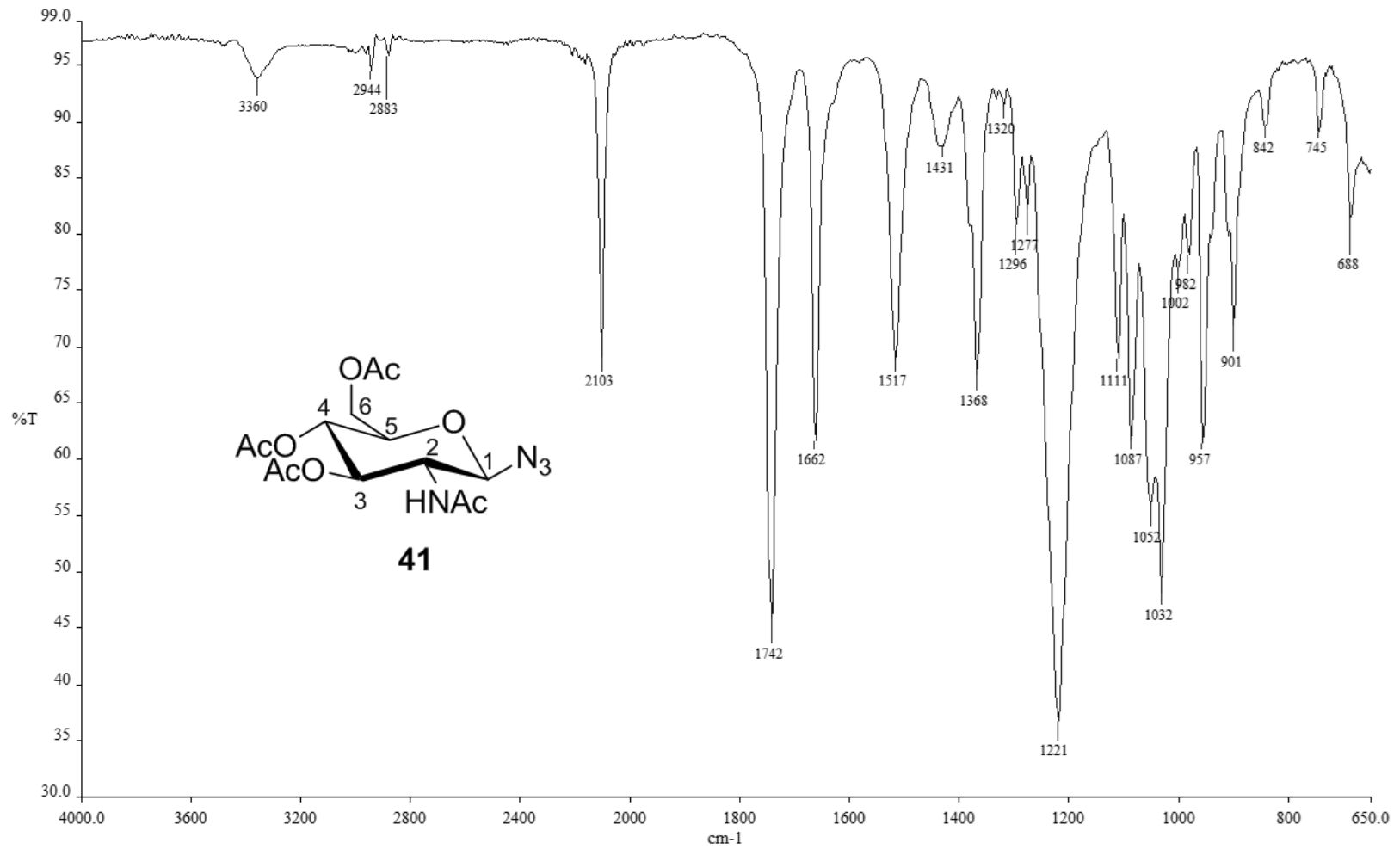


Figura A. 33 - Espectro na região do infravermelho de 42

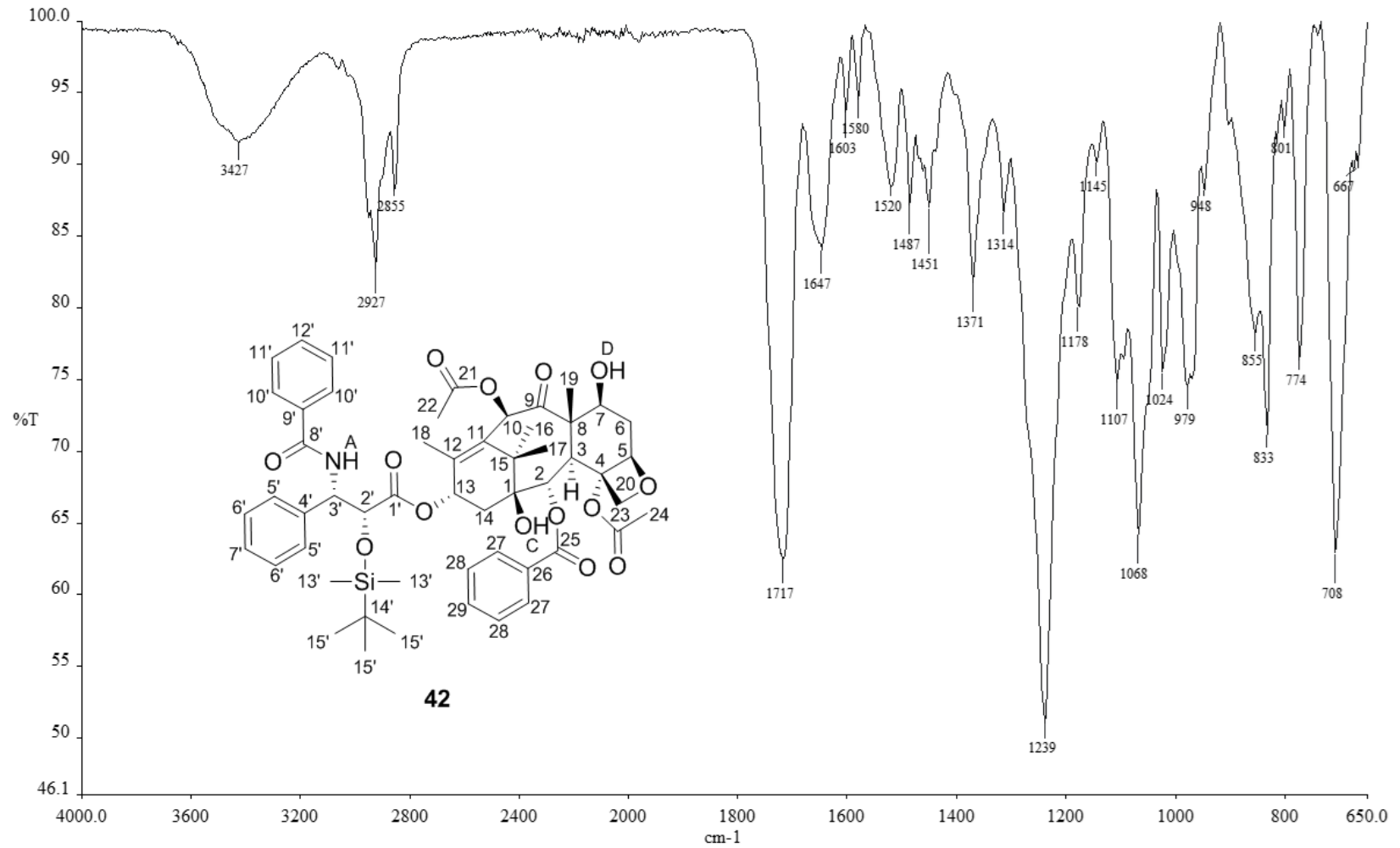


Figura A. 34 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 44 (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

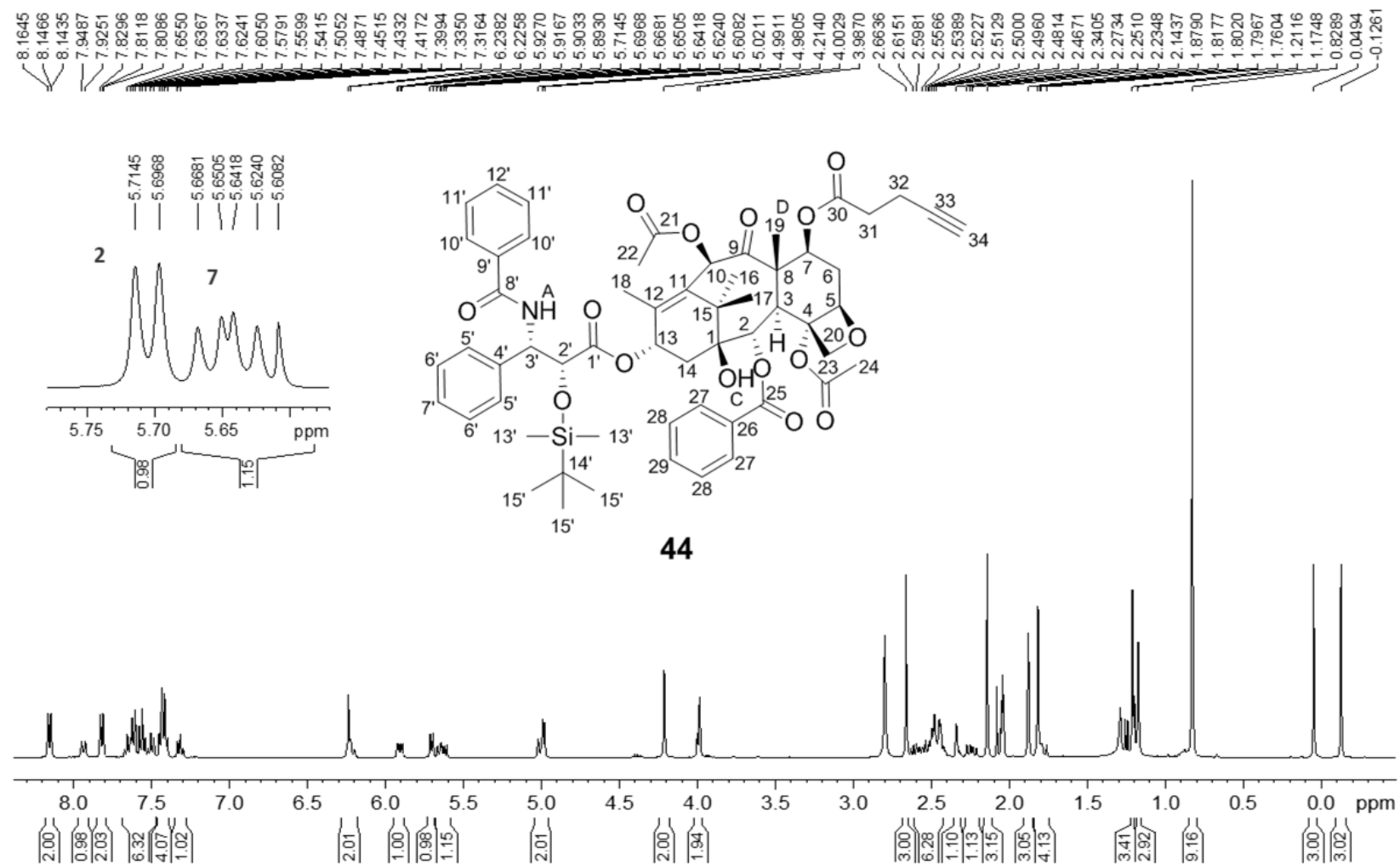


Figura A. 35 - Espectro de DEPT-135 de 44 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)

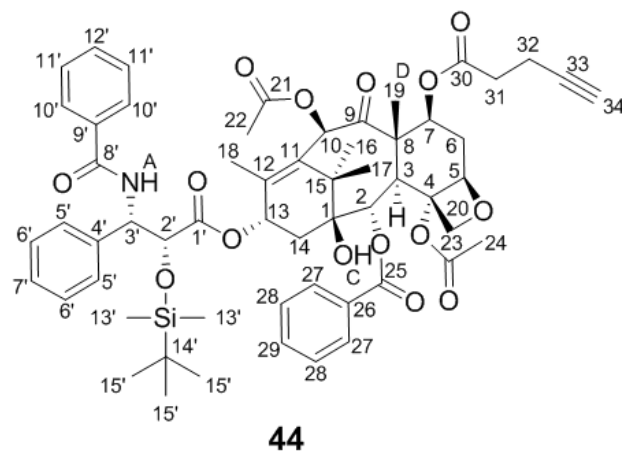
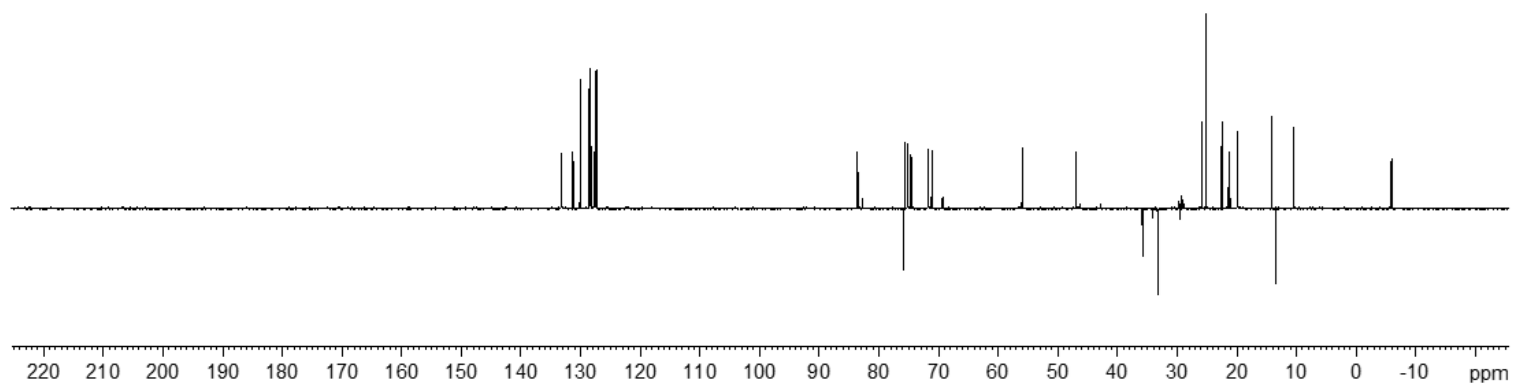


Figura A. 36 - Espectro na região do infravermelho de 45

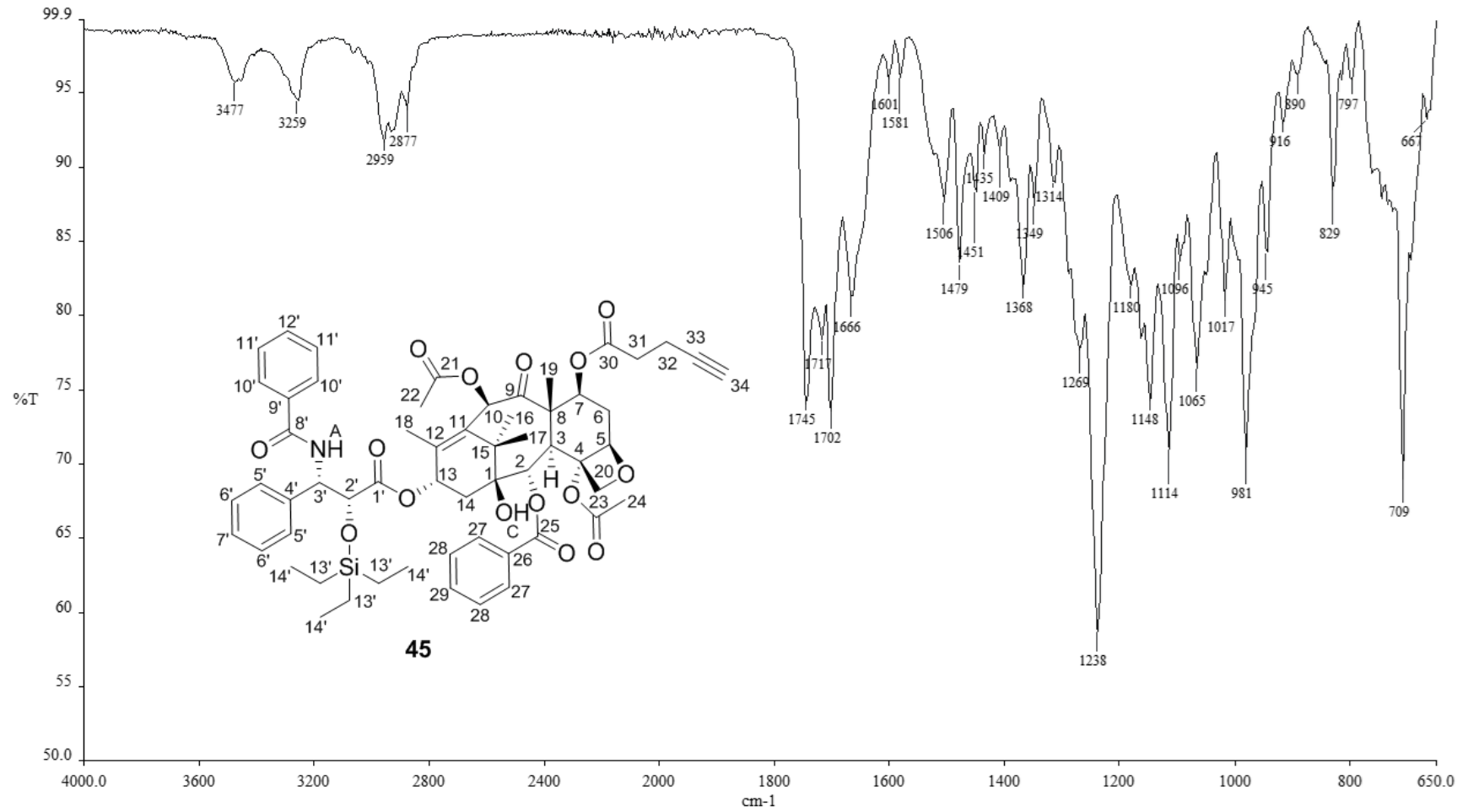


Figura A. 37 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 45 (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

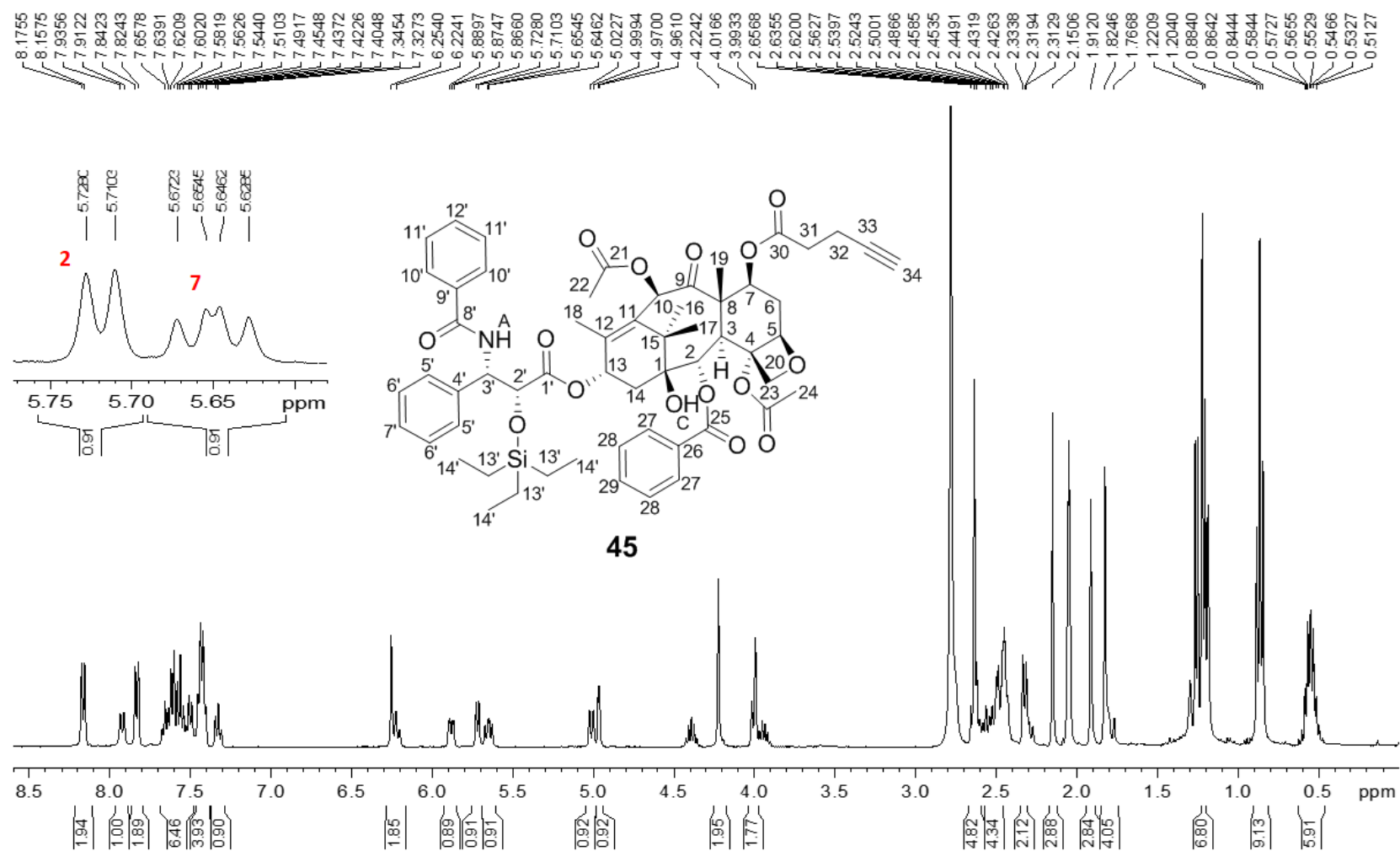


Figura A. 38 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C e subspectro DEPT-135 de 45 (acetona-d<sub>6</sub>, 100 MHz)

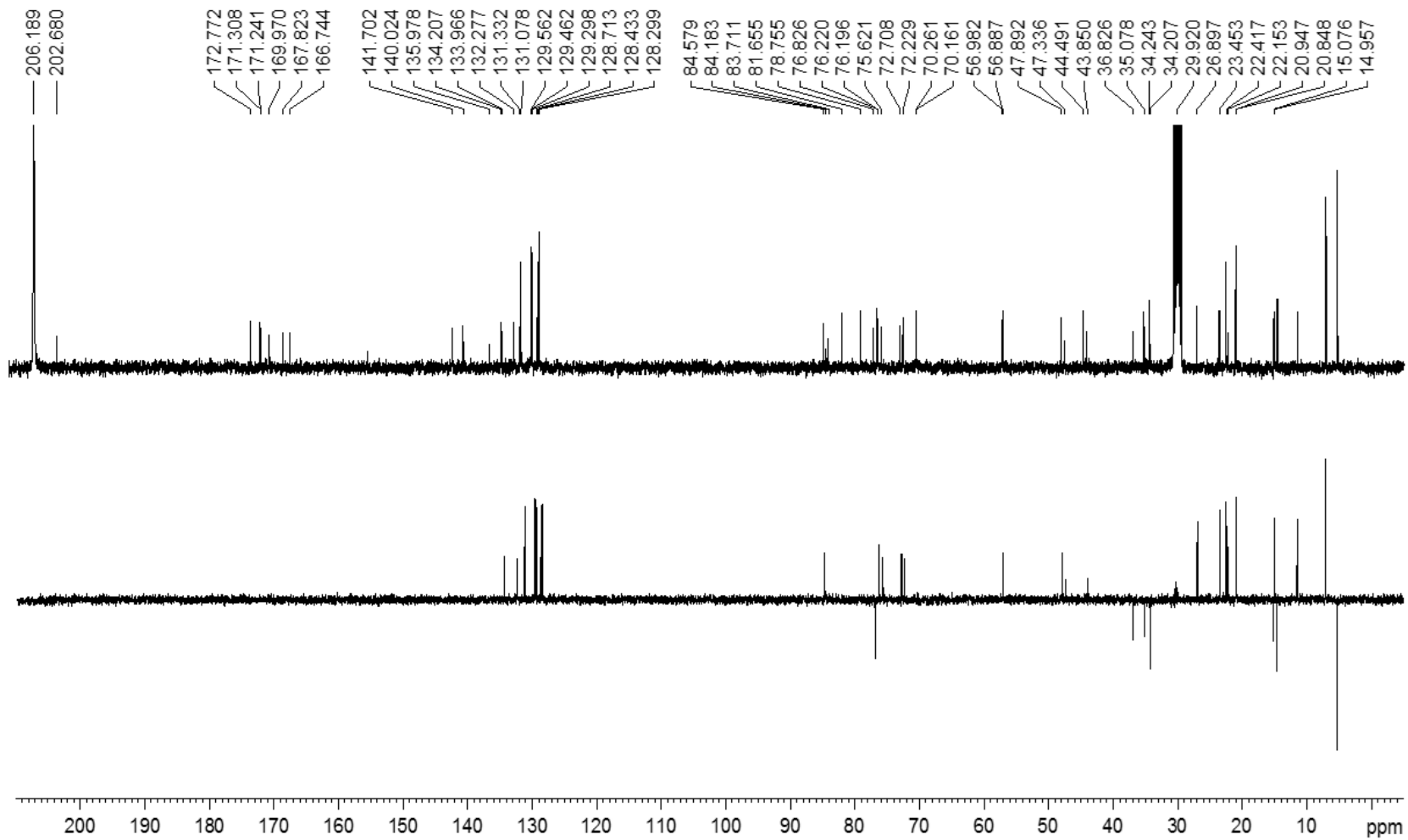


Figura A. 39 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C expandido de 45 (acima) (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) e mapa de contornos HMBC a) e HSQC b) abaixo (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

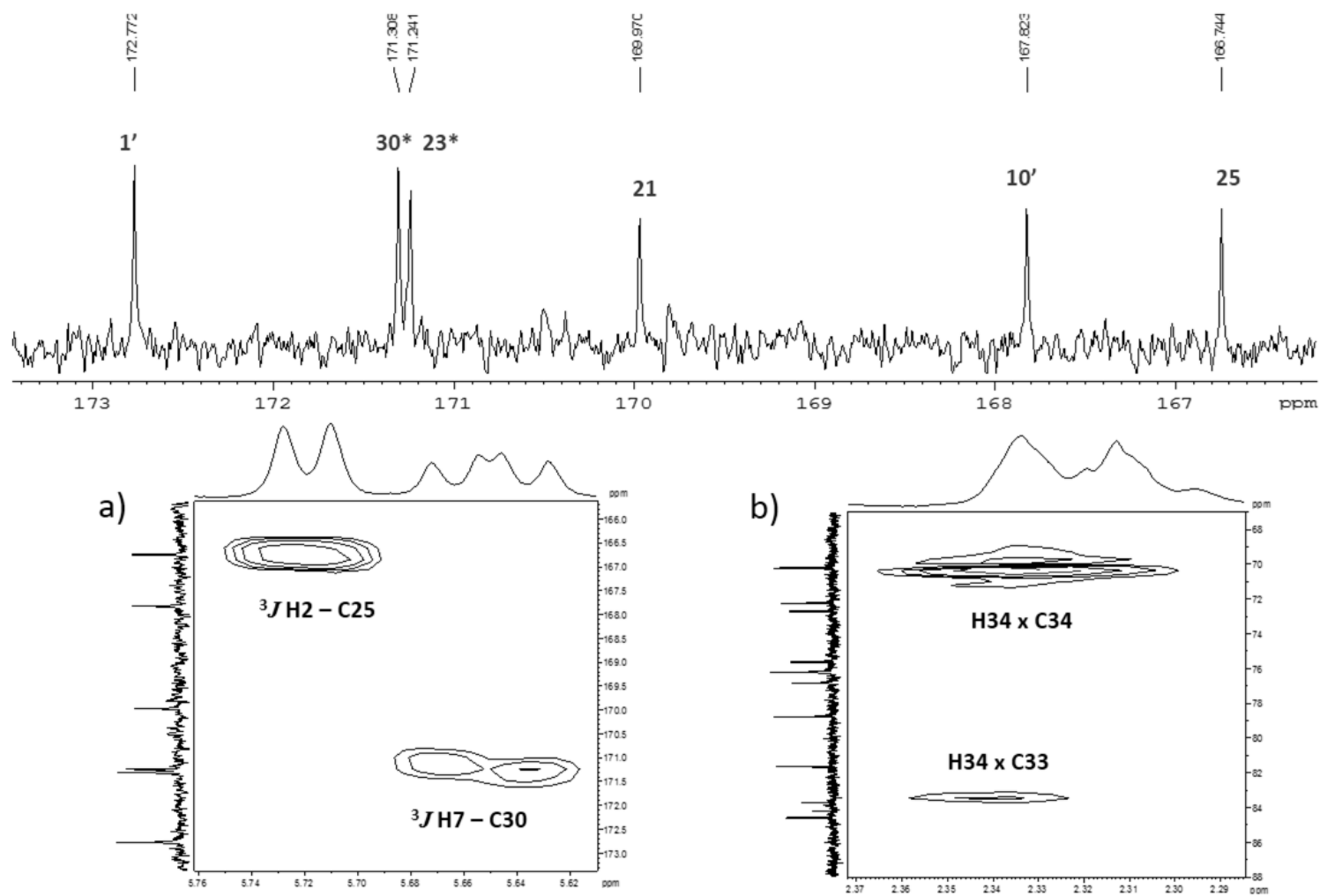




Figura A. 40 - Espectro na região do infravermelho de 46

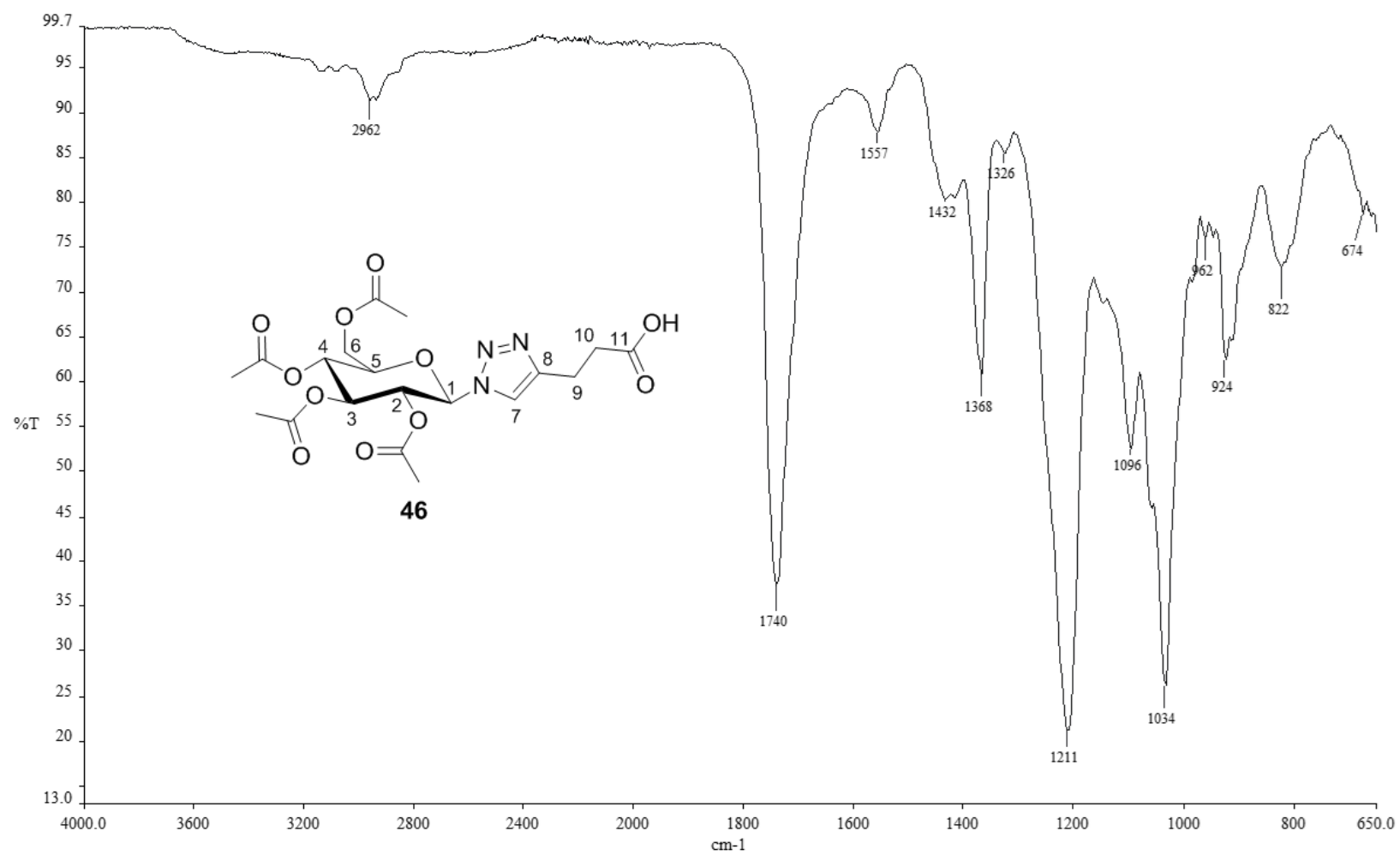


Figura A. 41 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 46 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

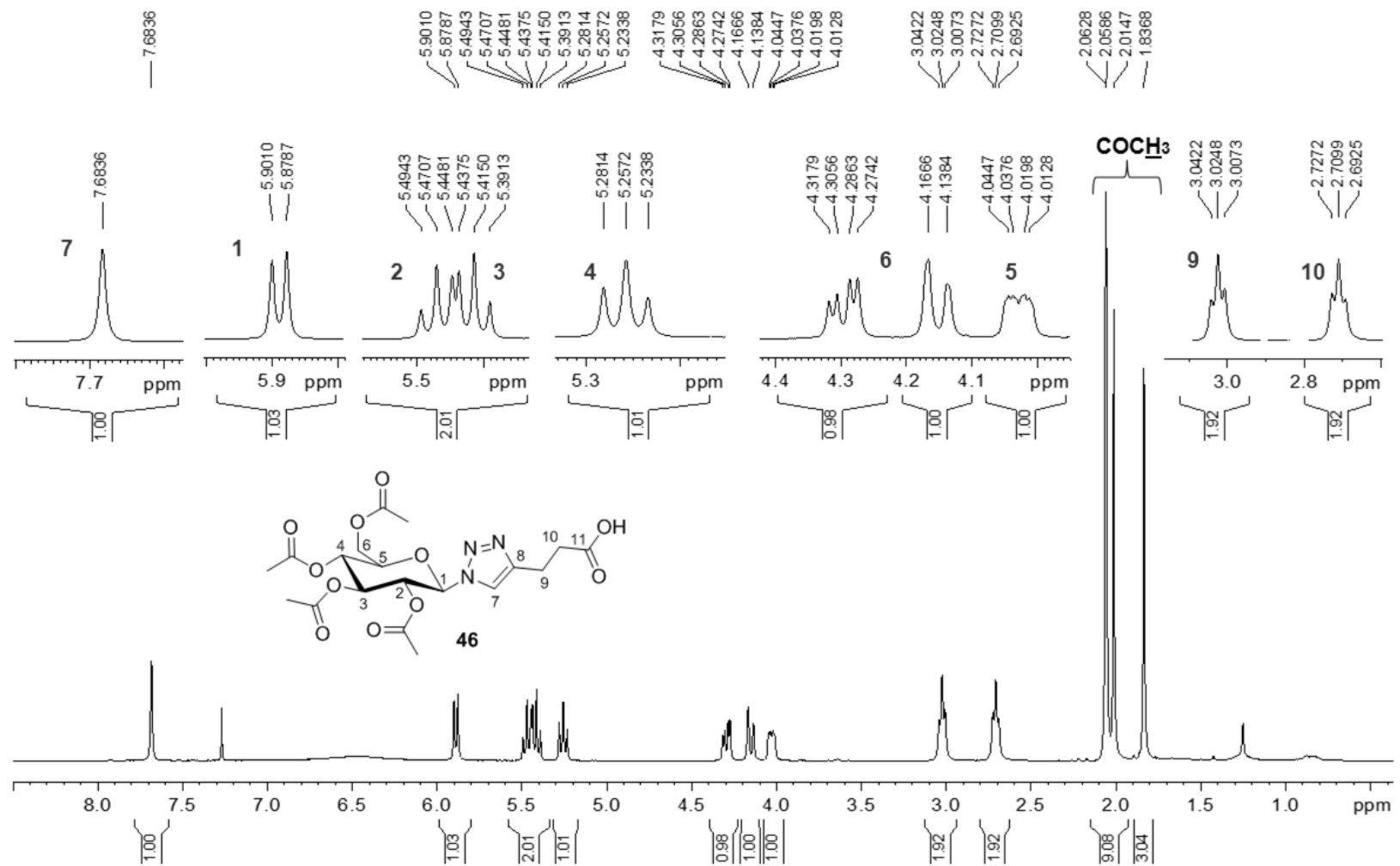


Figura A. 42 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C e subespectro DEPT-135 de 46 (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)

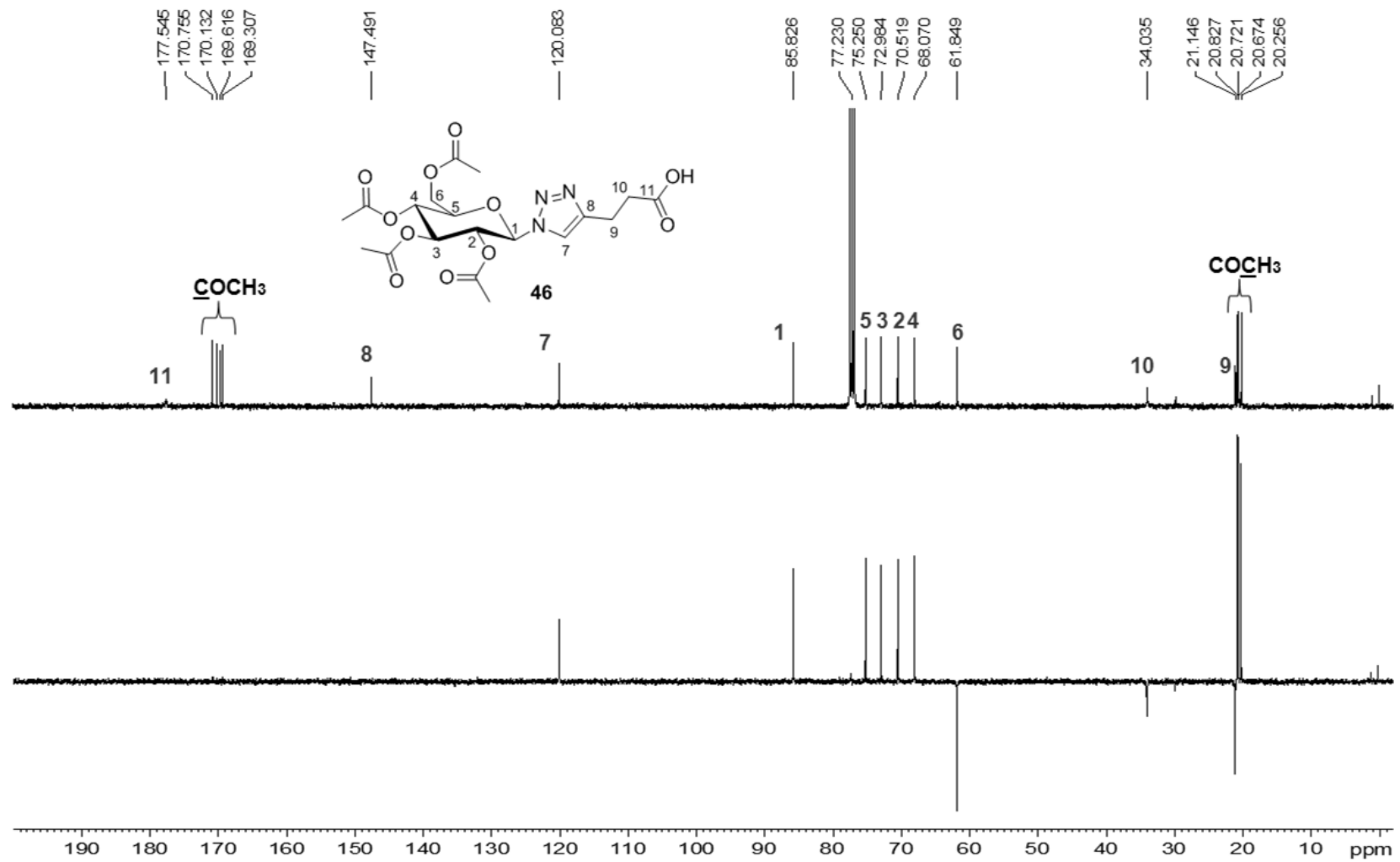


Figura A. 43 - Mapa de contornos COSY de 46 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

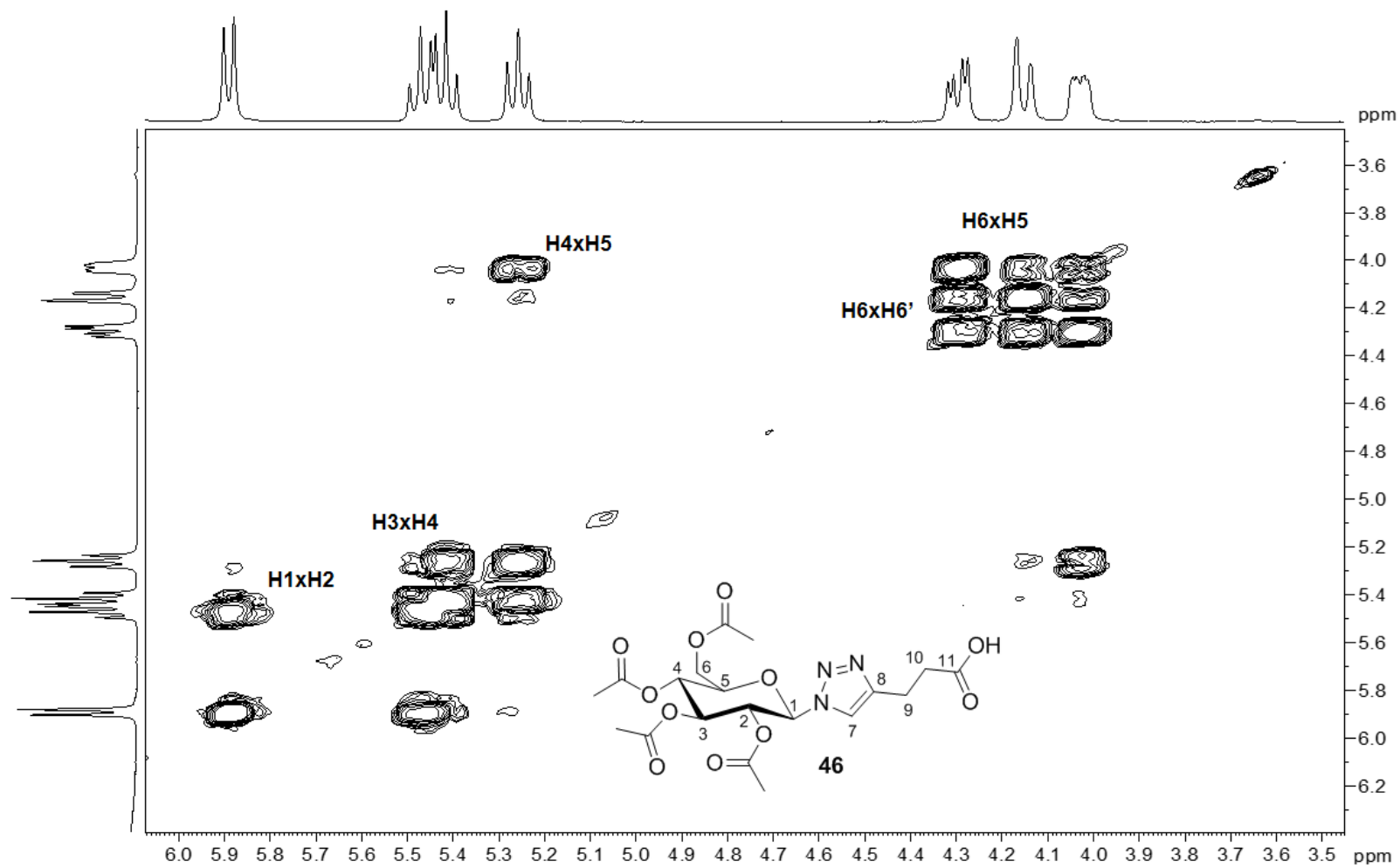


Figura A. 44 - Mapa de contornos HSQC de 46 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

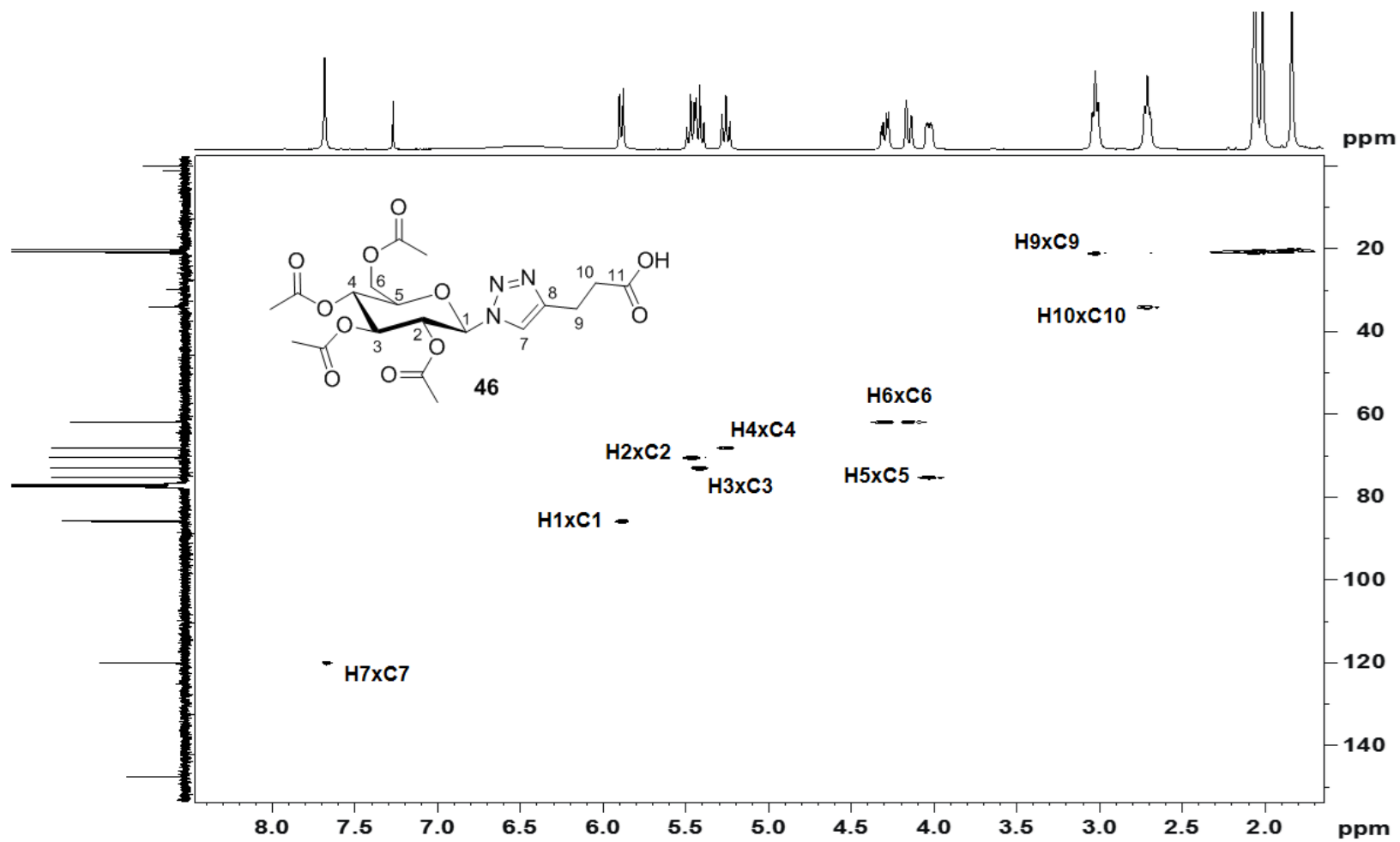
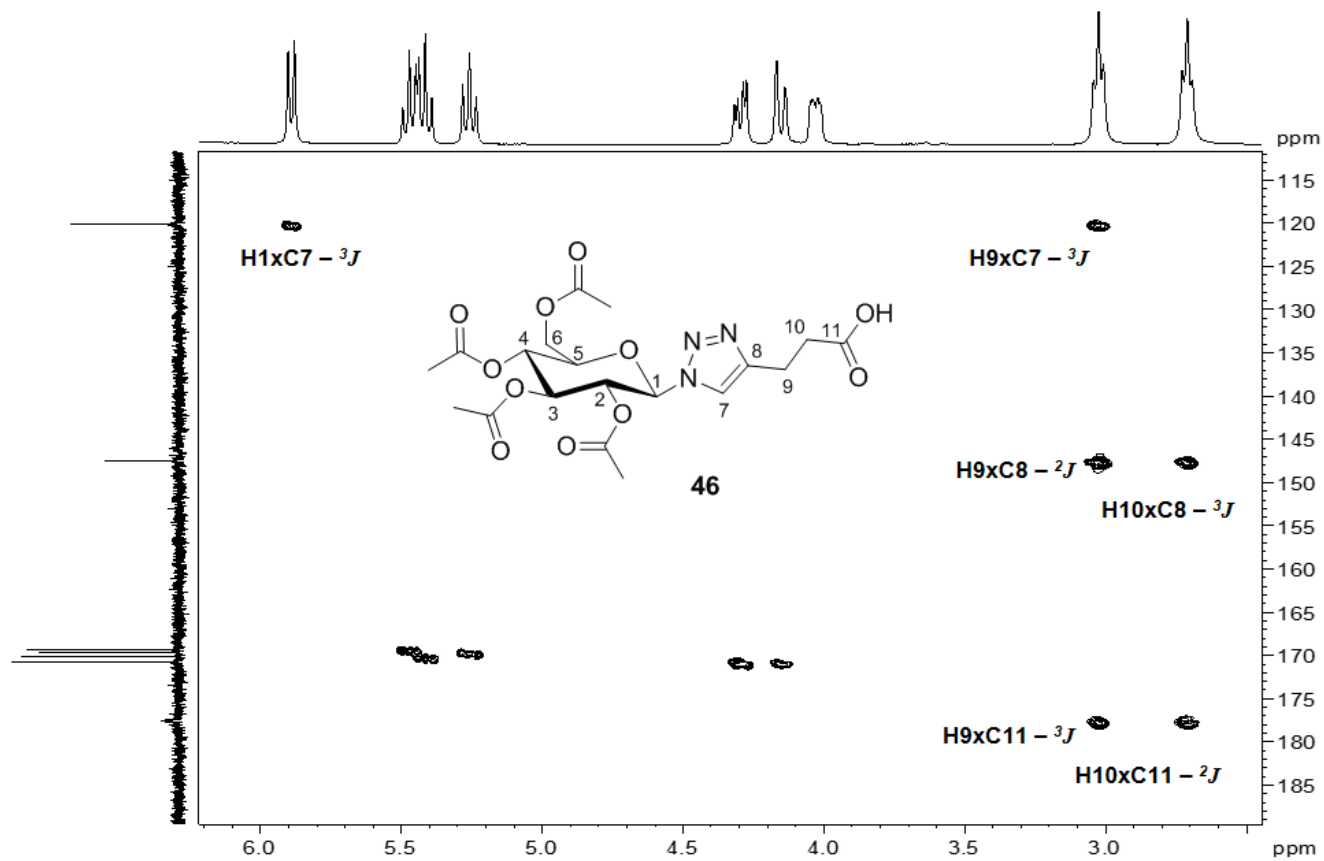


Figura A. 45 - Mapa de contornos HMBC de 46 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



**Figura A. 46 - Espectro na região do infravermelho de 47**

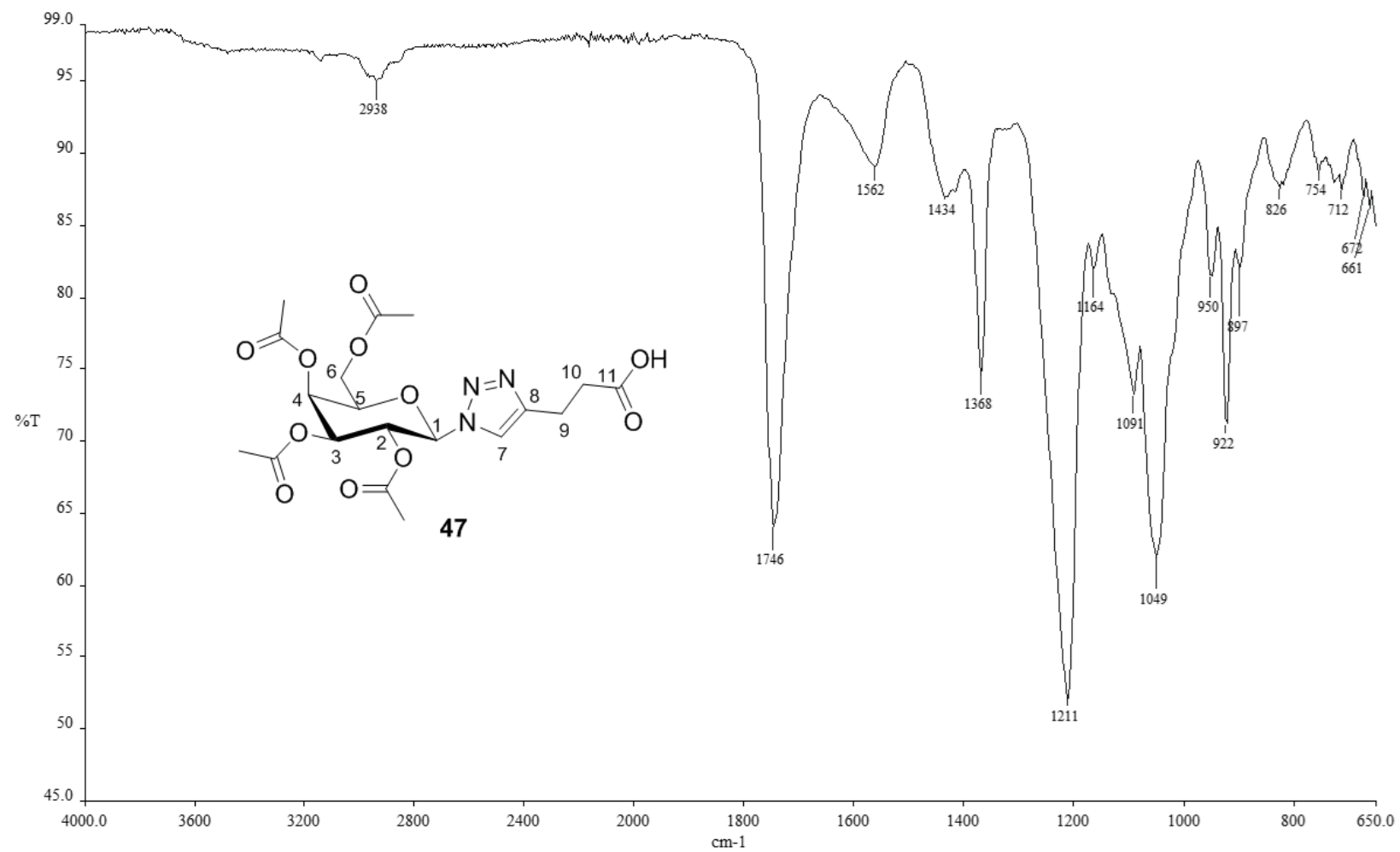


Figura A. 47 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 47 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

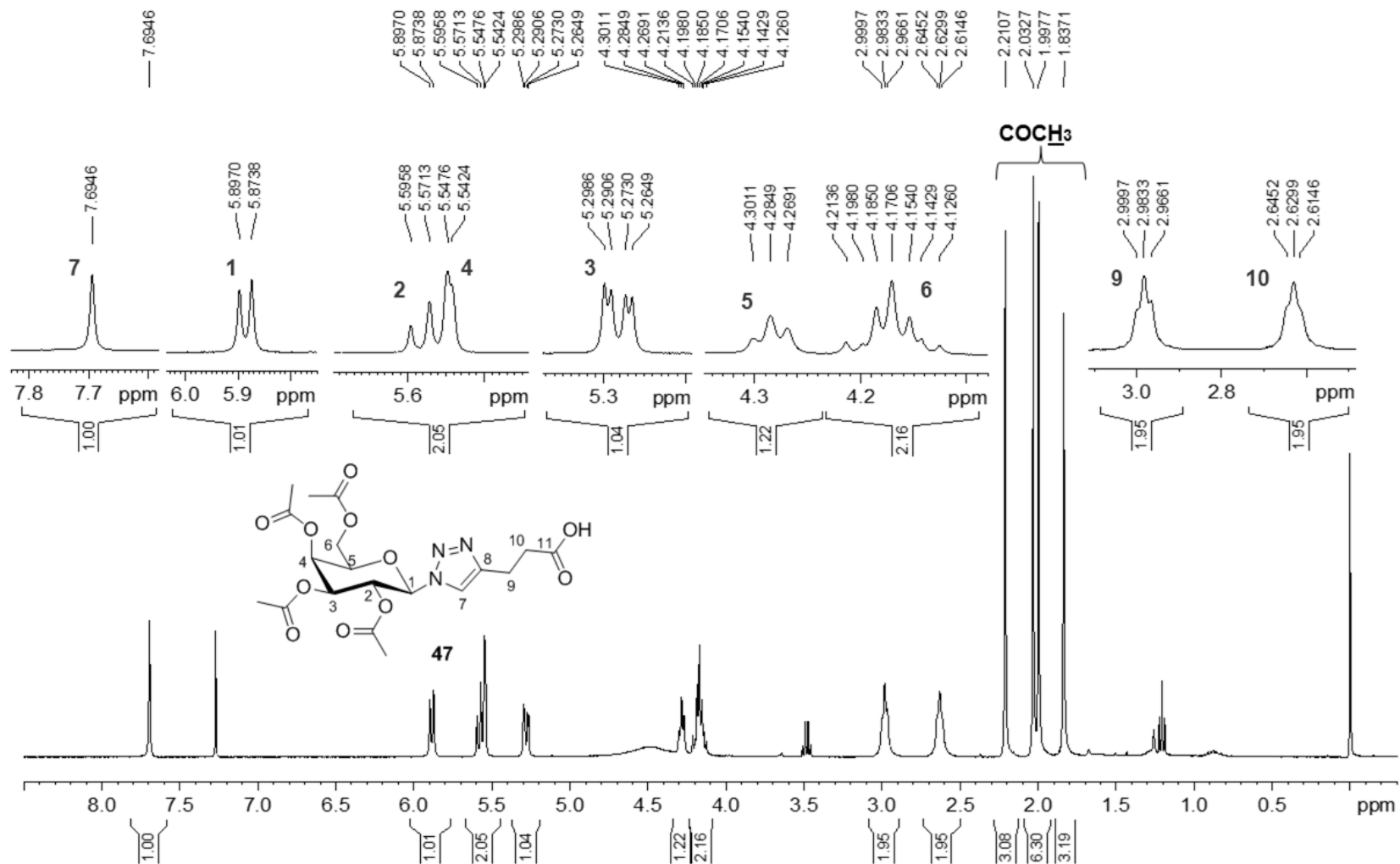




Figura A. 48 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C e subspectro DEPT-135 de 47 (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)

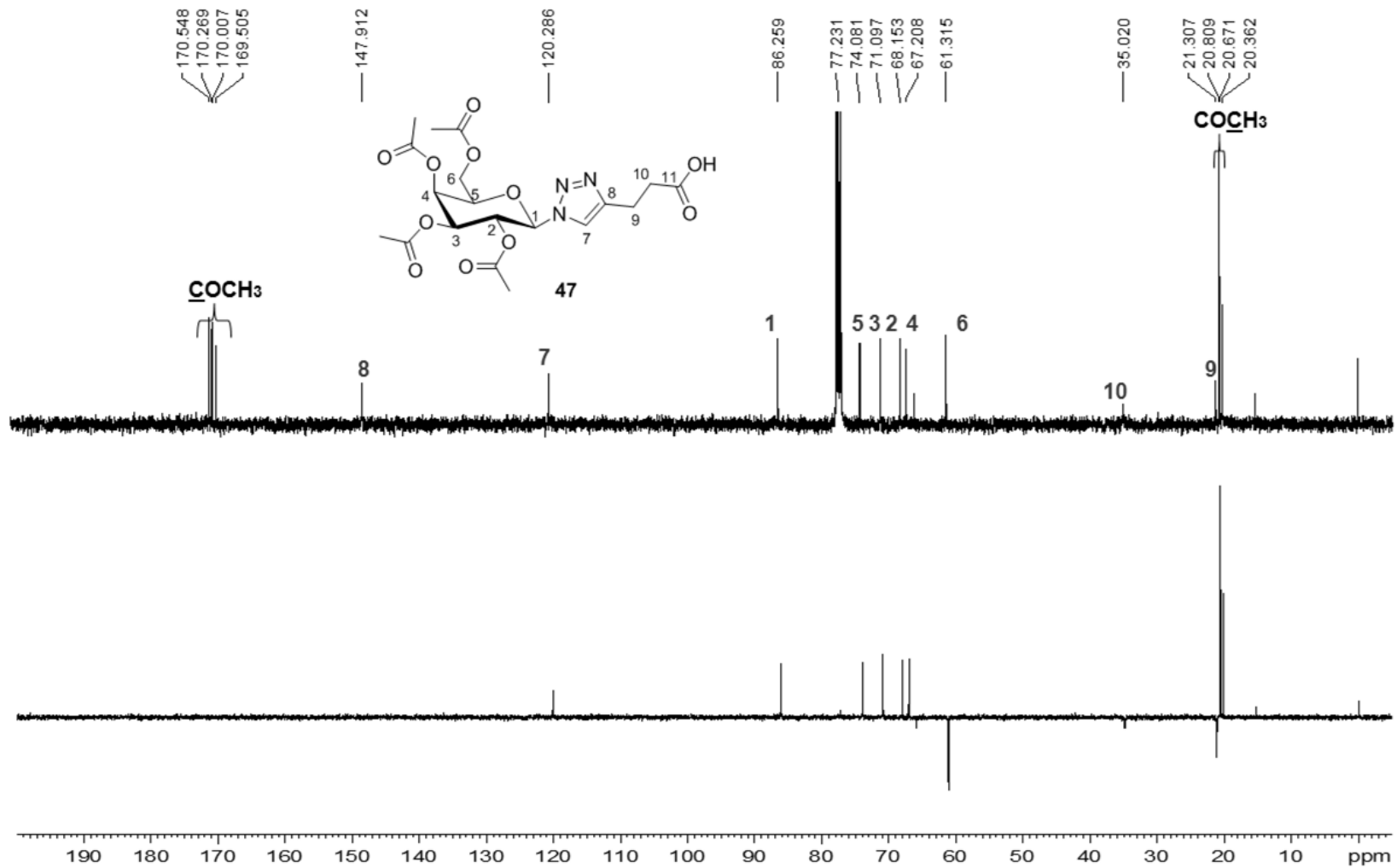


Figura A. 49 - Mapa de contornos COSY de 47 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

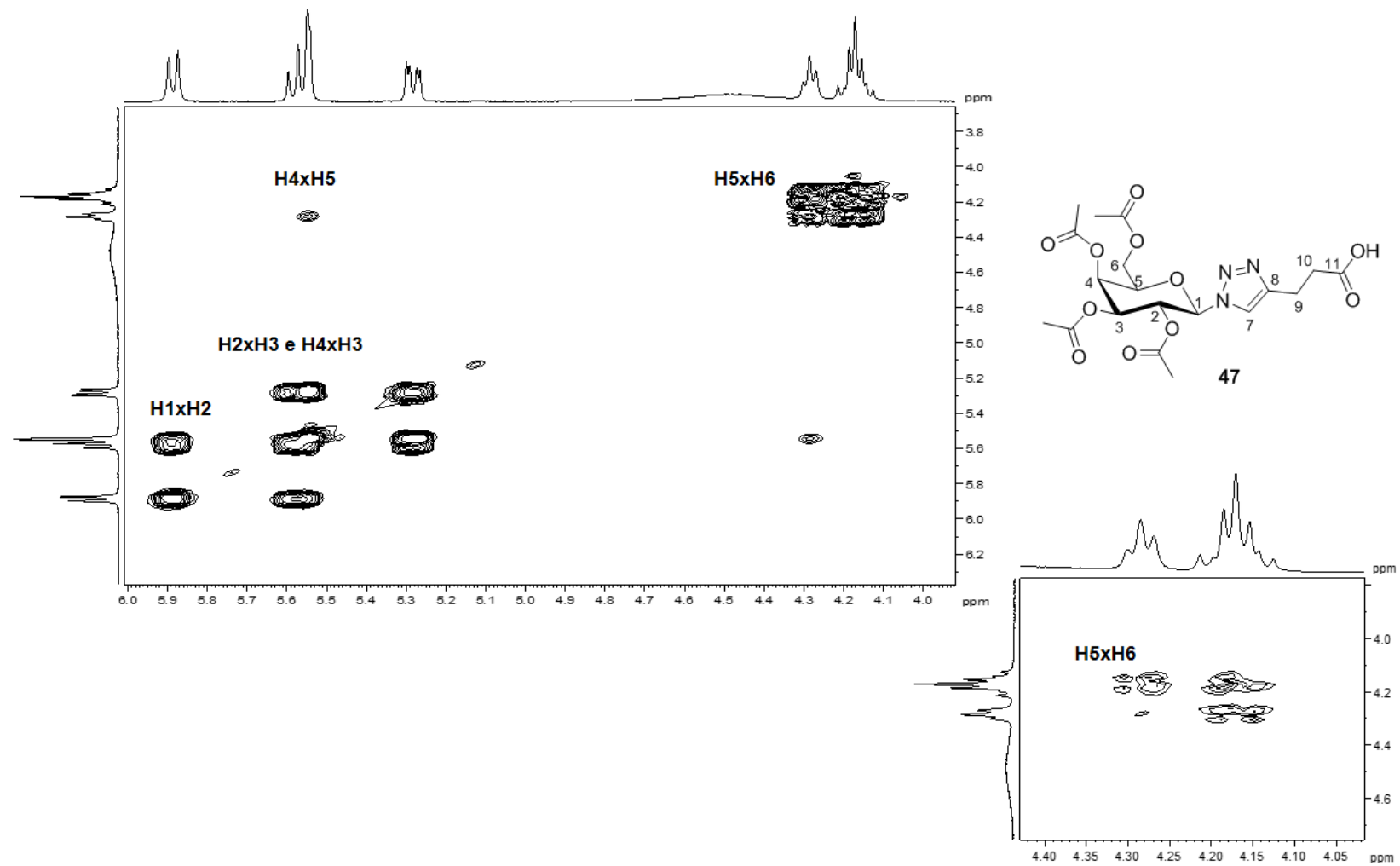


Figura A. 50 - Mapa de contornos HSQC de 47 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

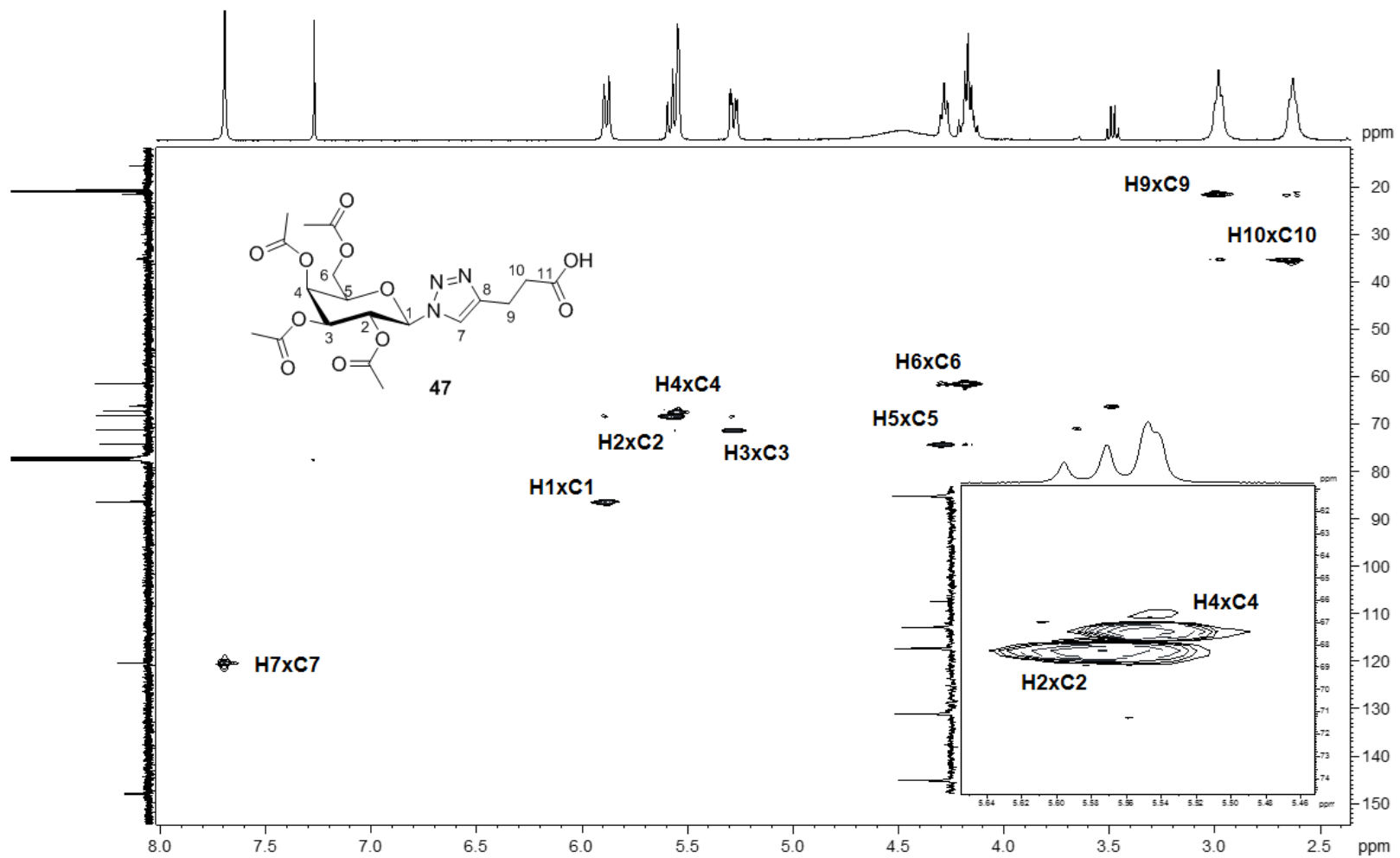


Figura A. 51 - Mapa de contornos HMBC de 47 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

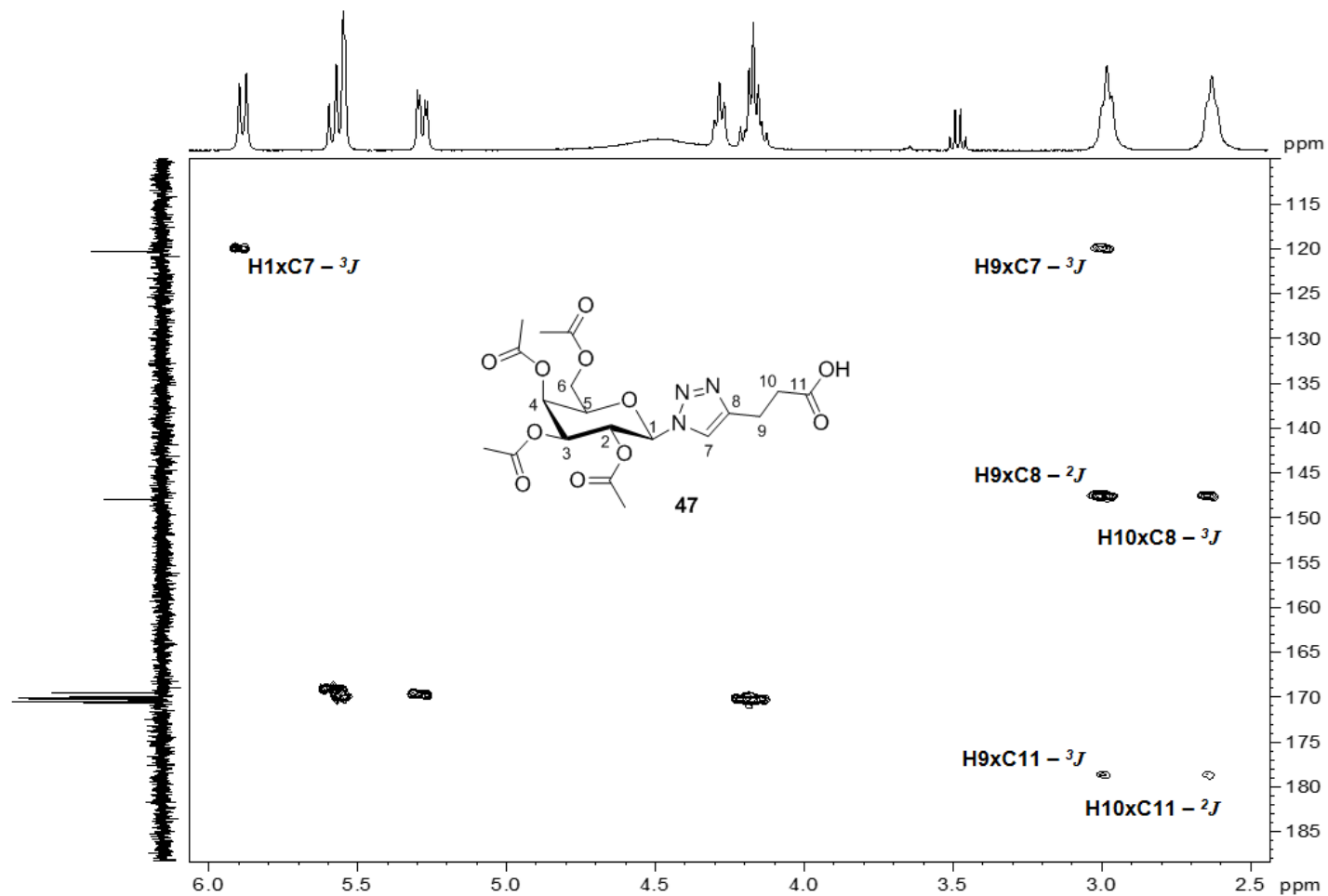


Figura A. 52 - Espectro na região do infravermelho de 48

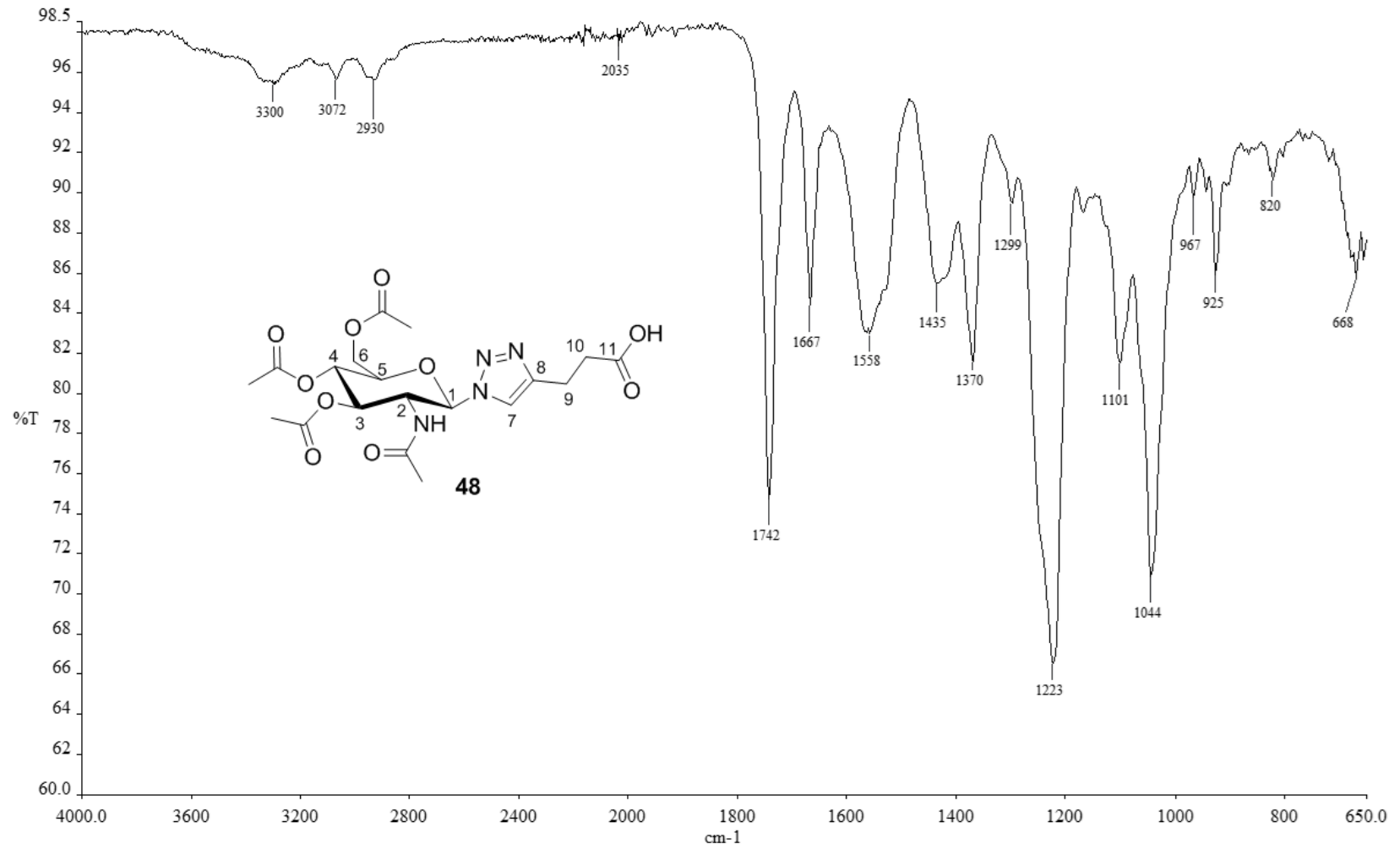


Figura A. 53 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 48 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

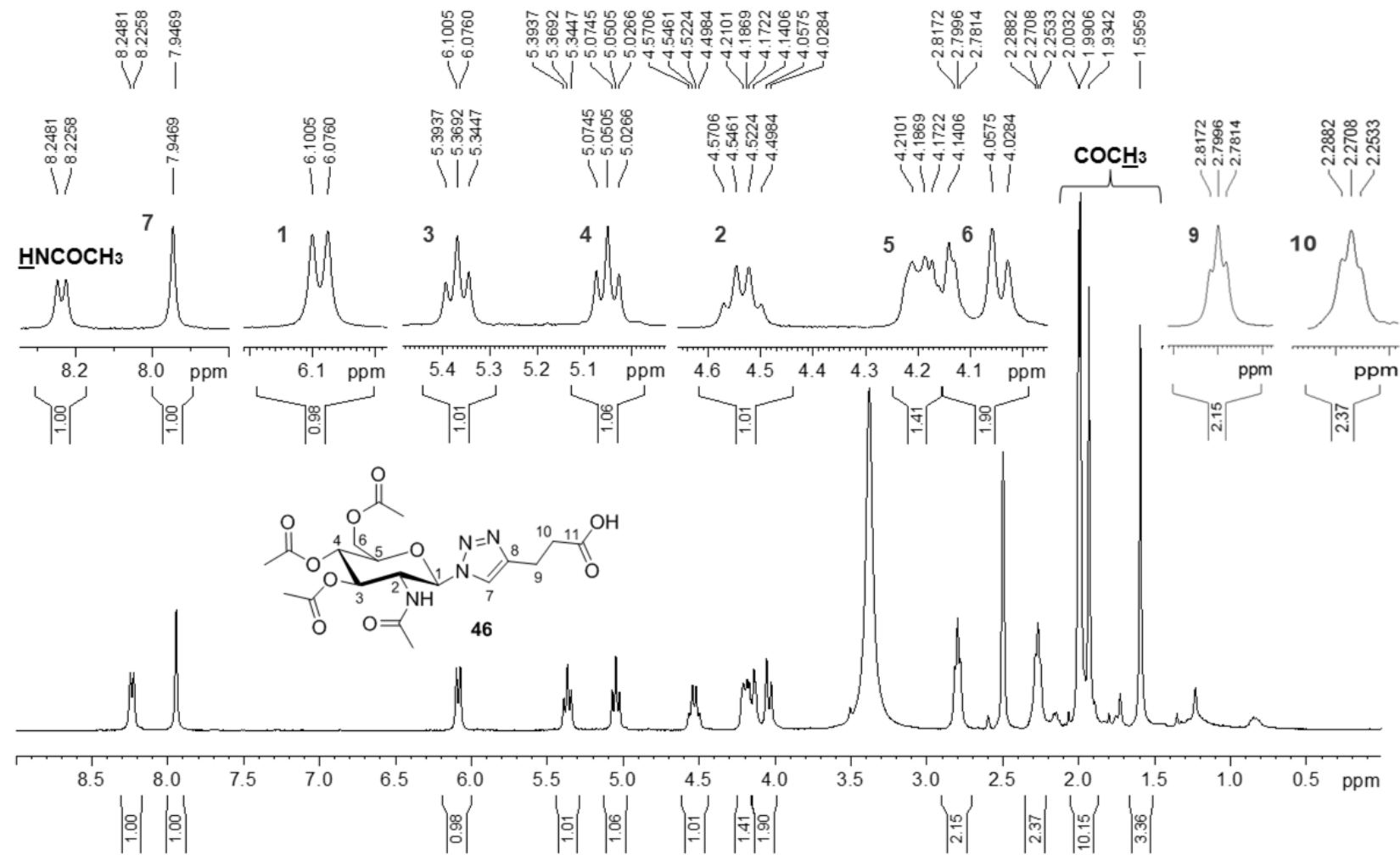


Figura A. 54 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C e subspectro DEPT-135 de 48 (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)

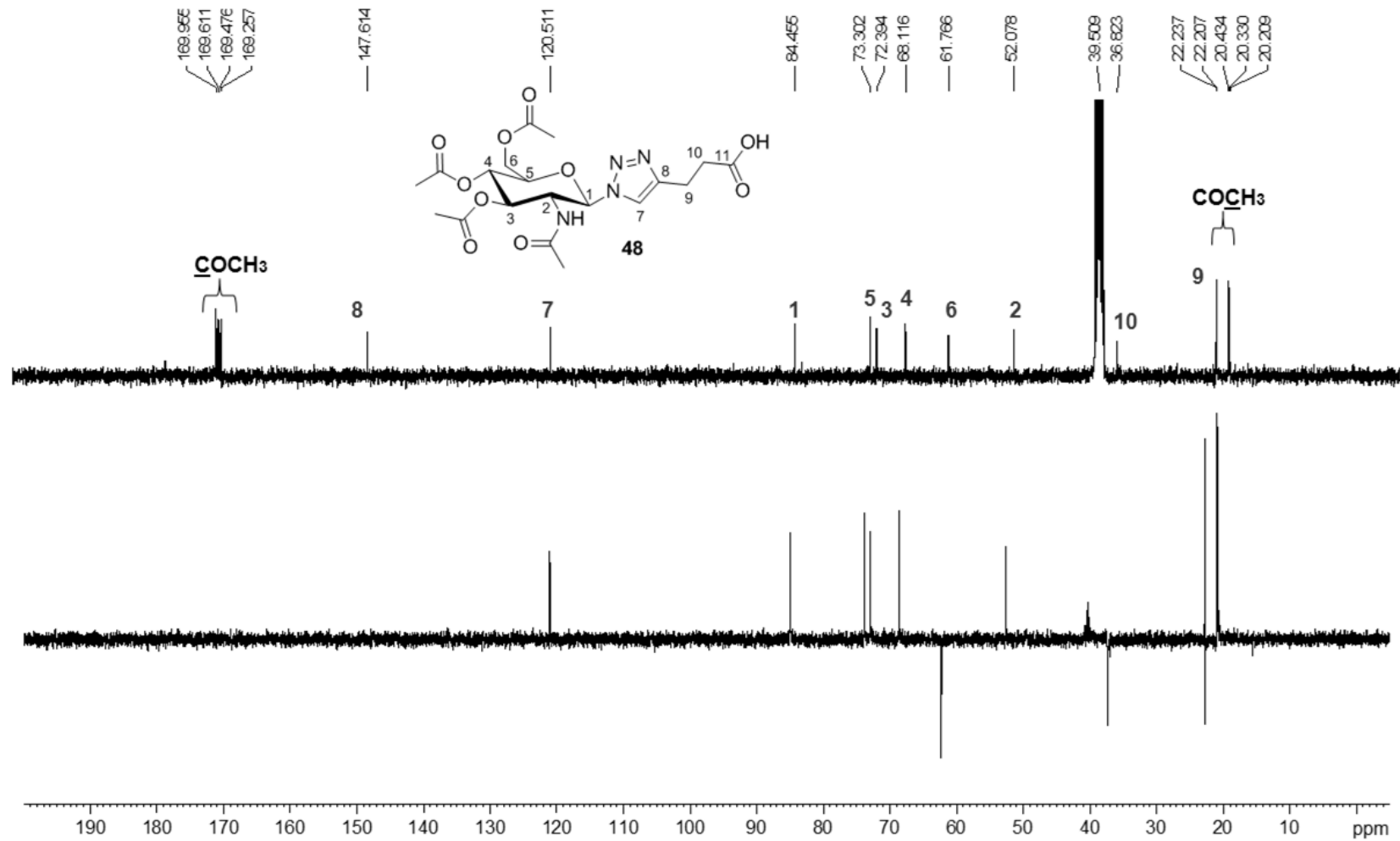


Figura A. 55 - Mapa de contornos COSY de 48 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

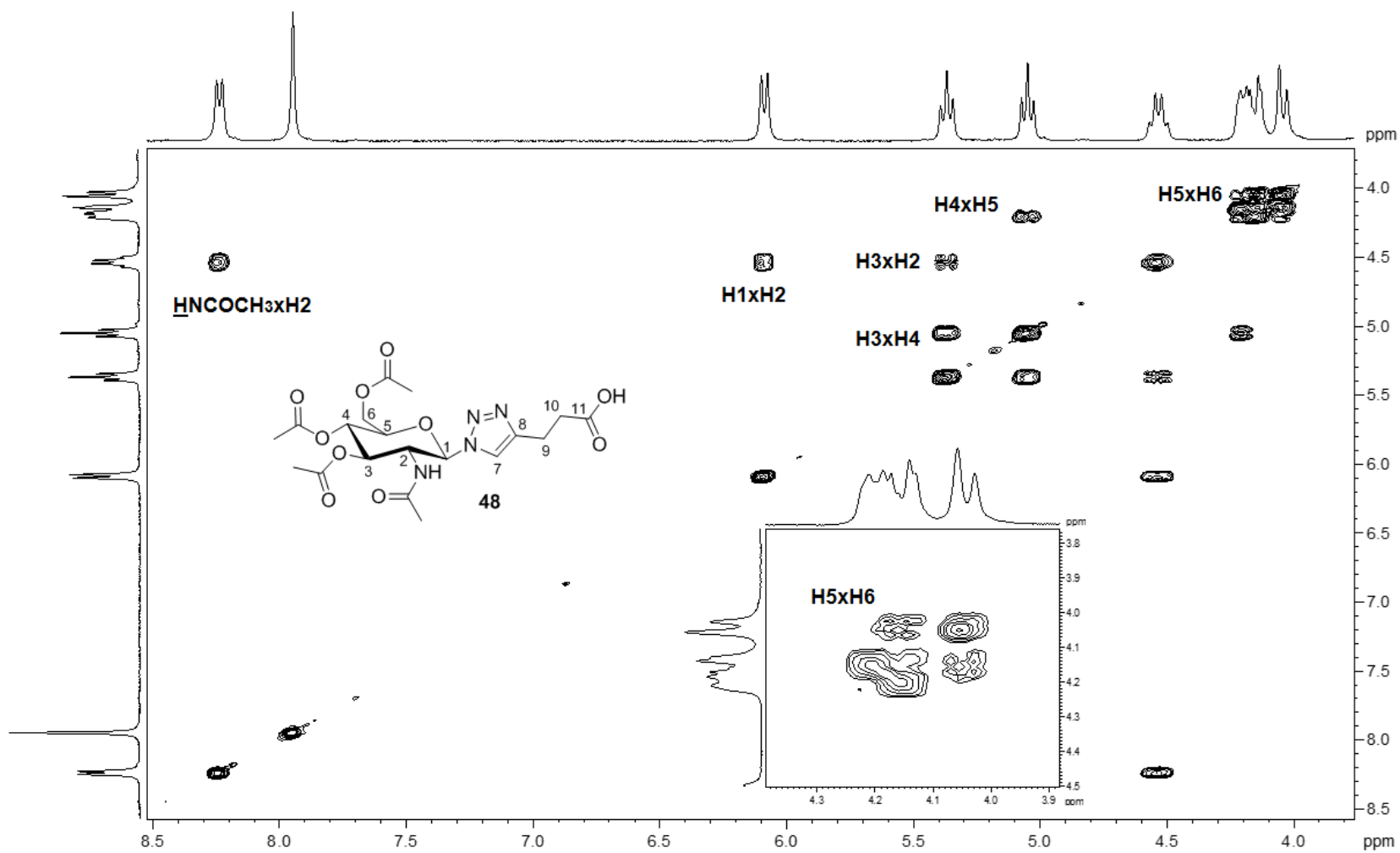




Figura A. 56 - Mapa de contornos HSQC de 48 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

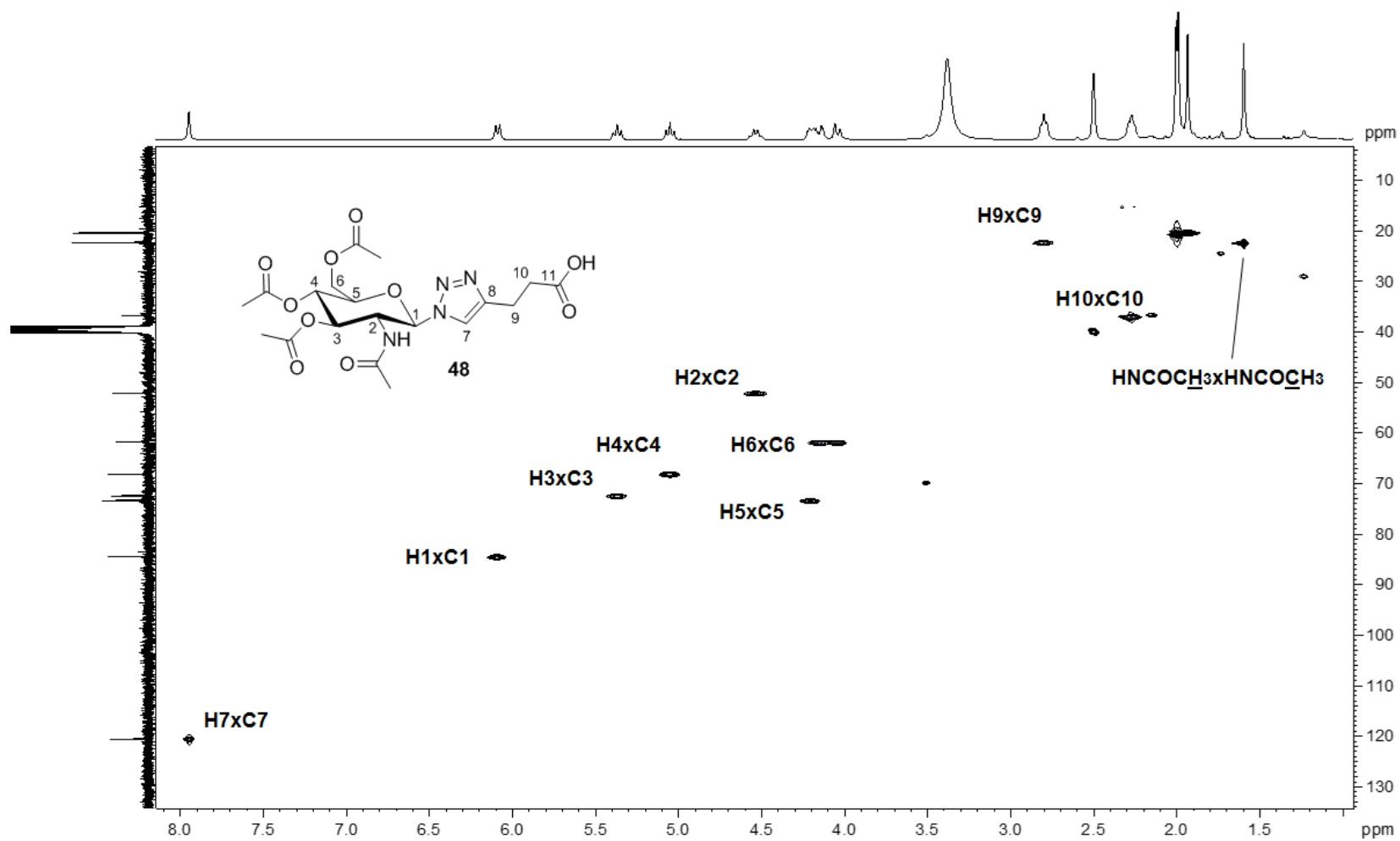


Figura A. 57 - Mapa de contornos HMBC de 48 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

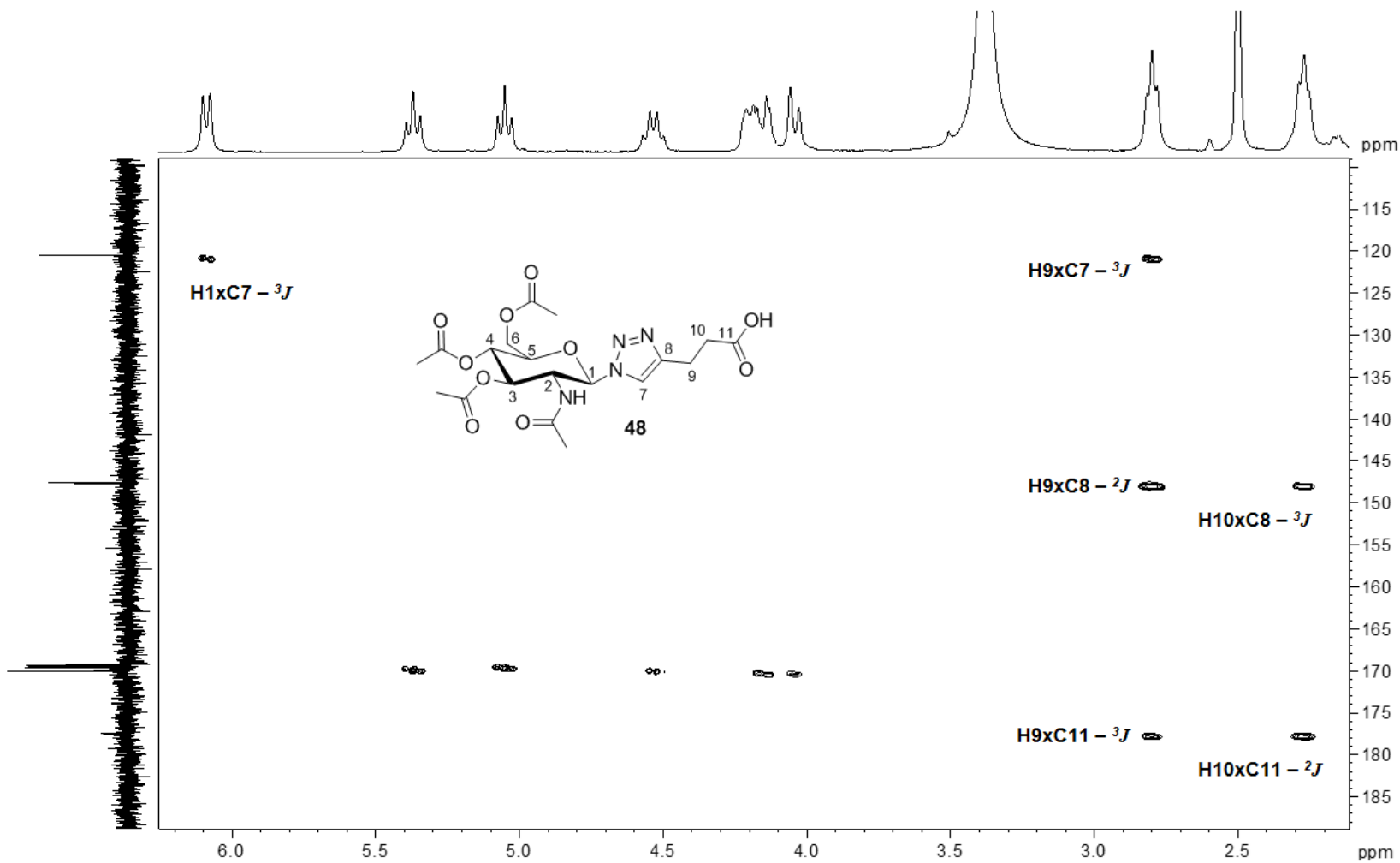


Figura A. 58 - Espectro na região do infravermelho de 49

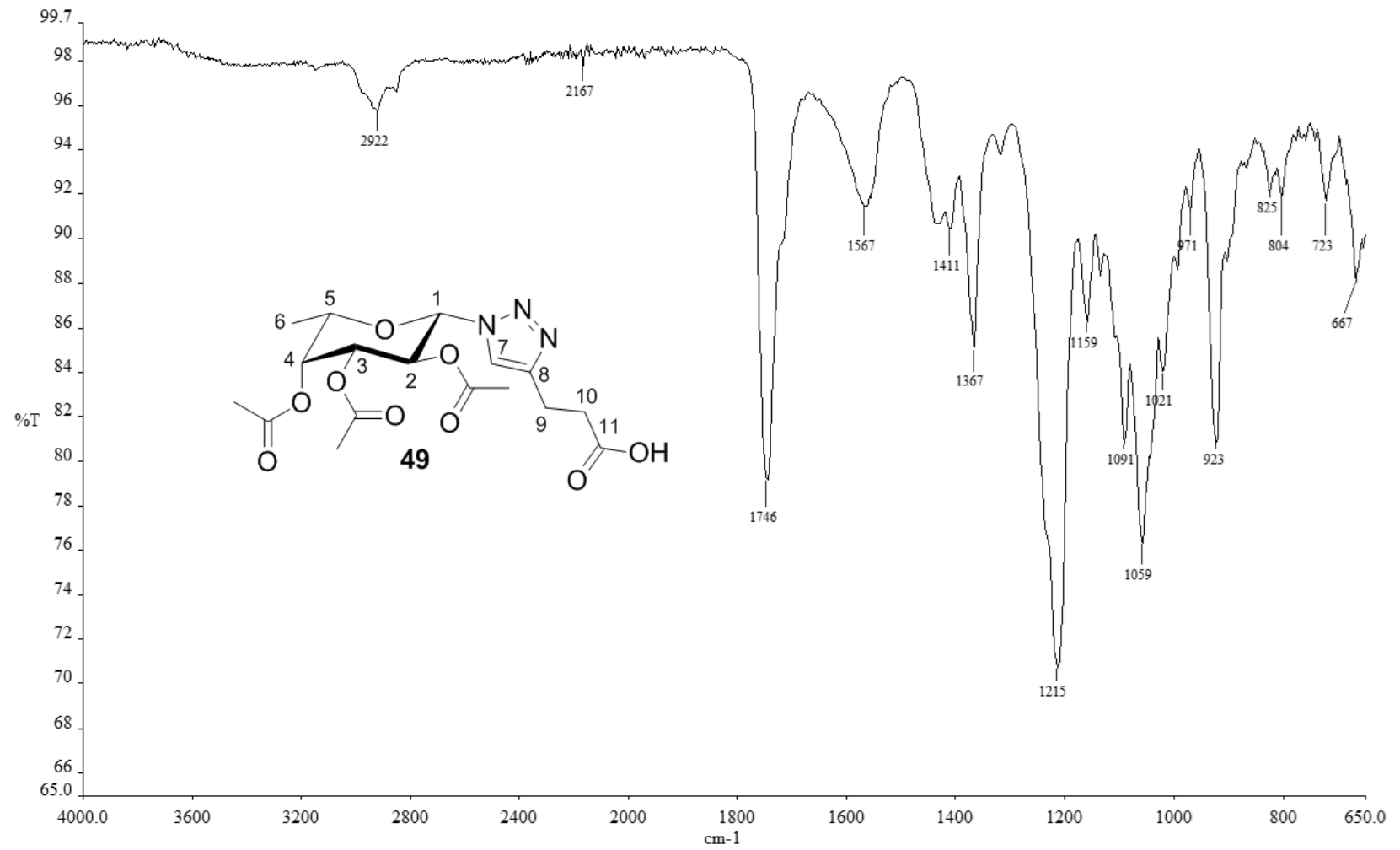


Figura A. 59 - Espectro de RMN1H de 49 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

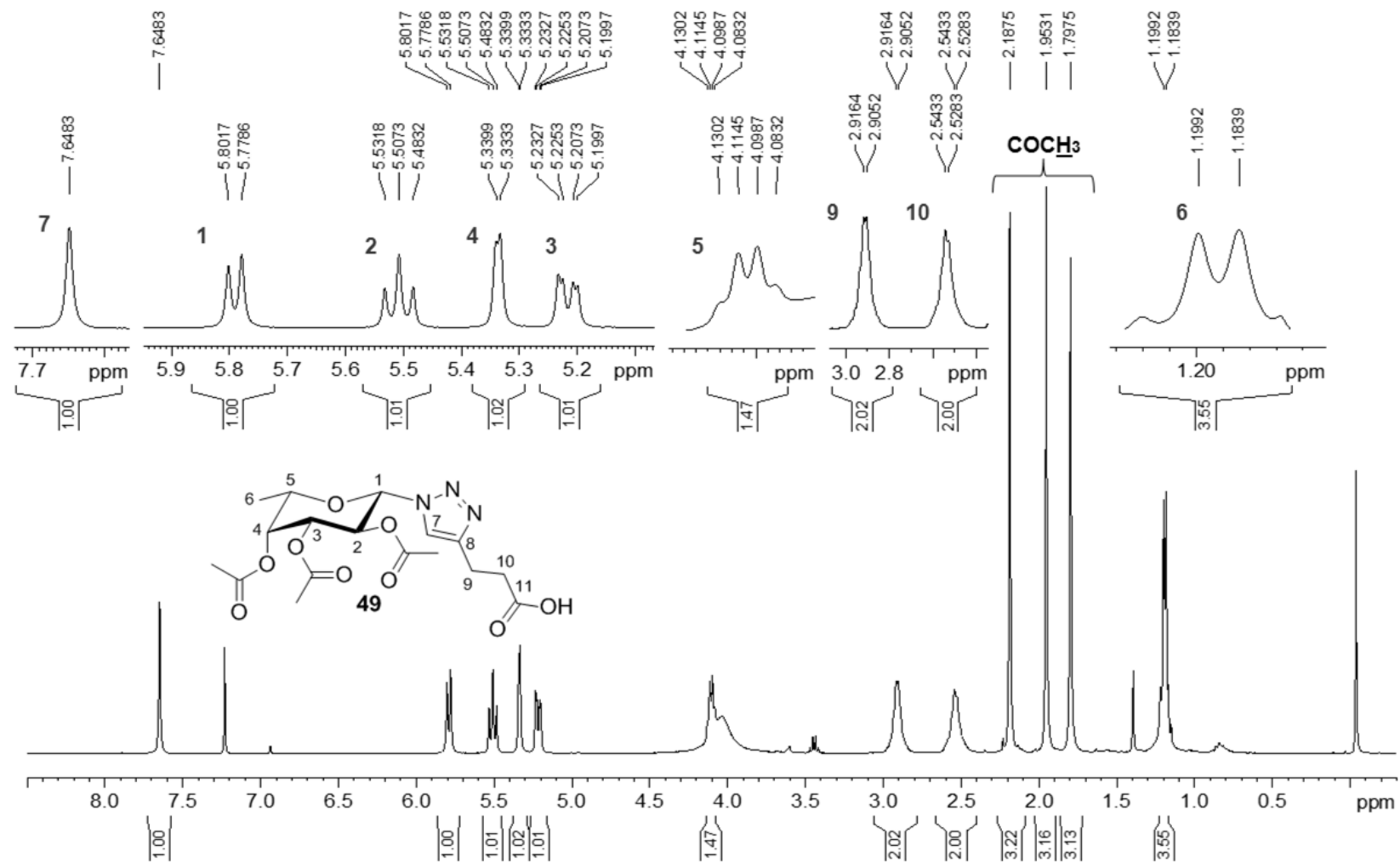


Figura A. 60 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C e subspectro DEPT-135 de 49 (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)

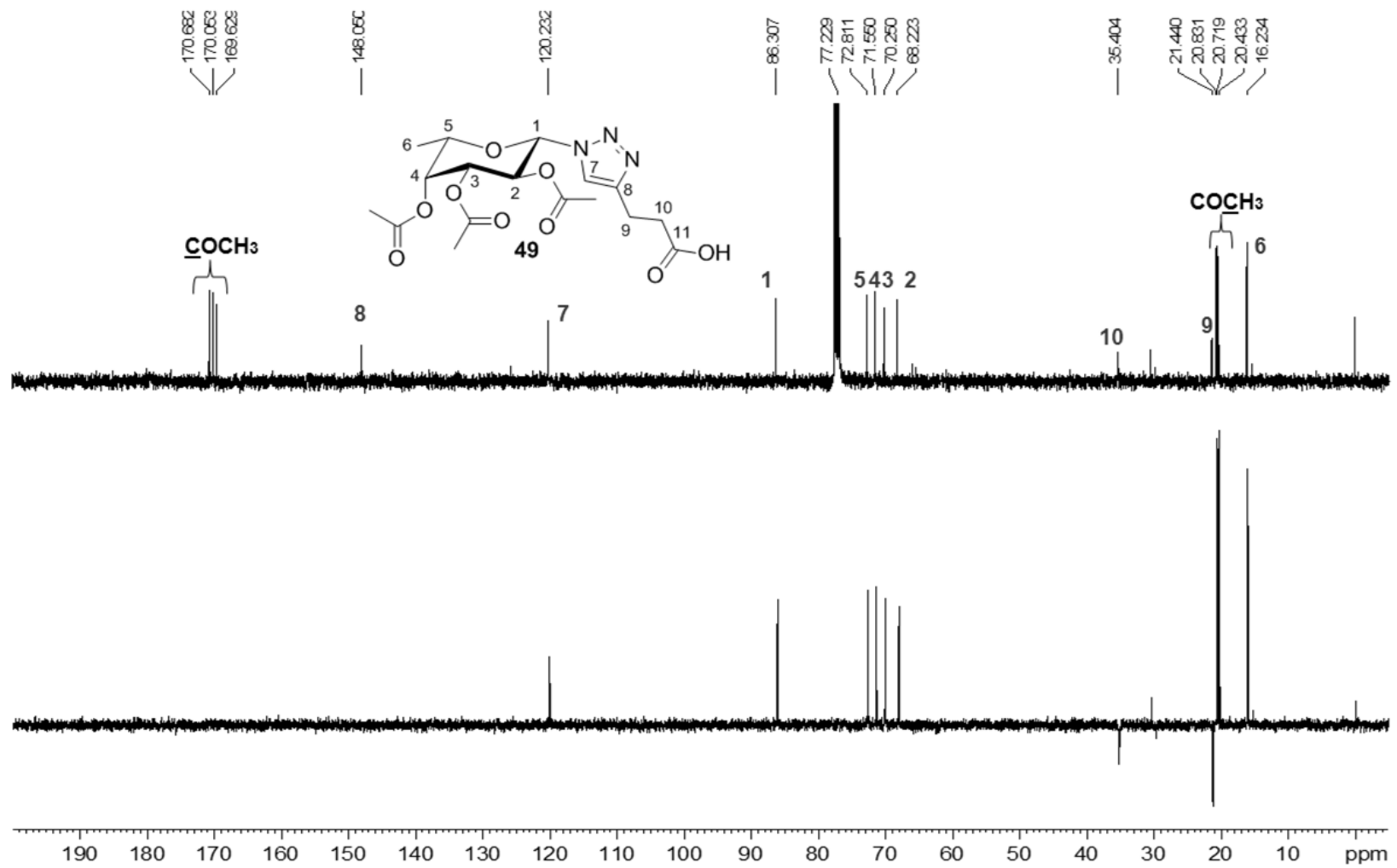


Figura A. 61 - Mapa de contornos COSY de 49 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

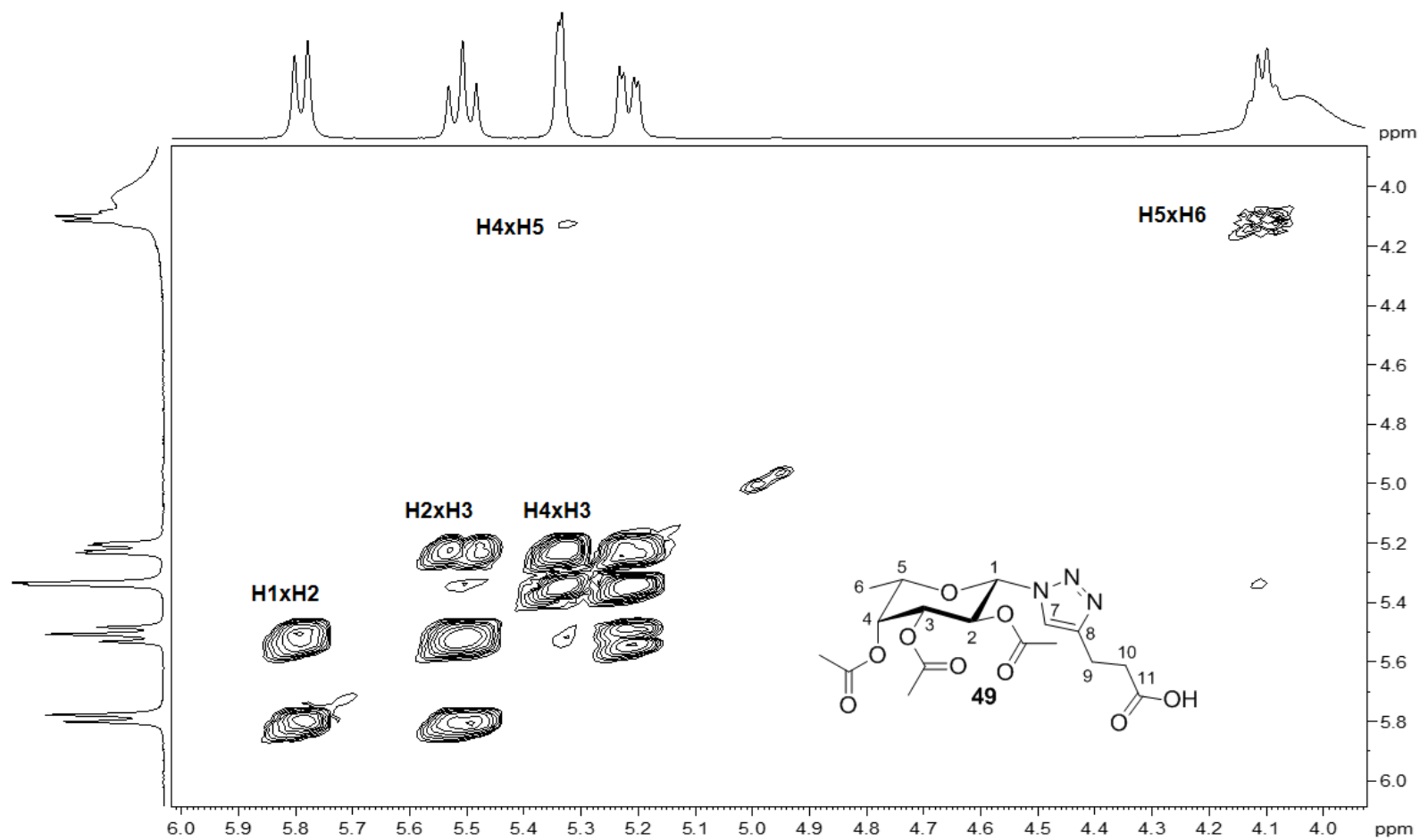


Figura A. 62 - Mapa de contornos HSQC de 49 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

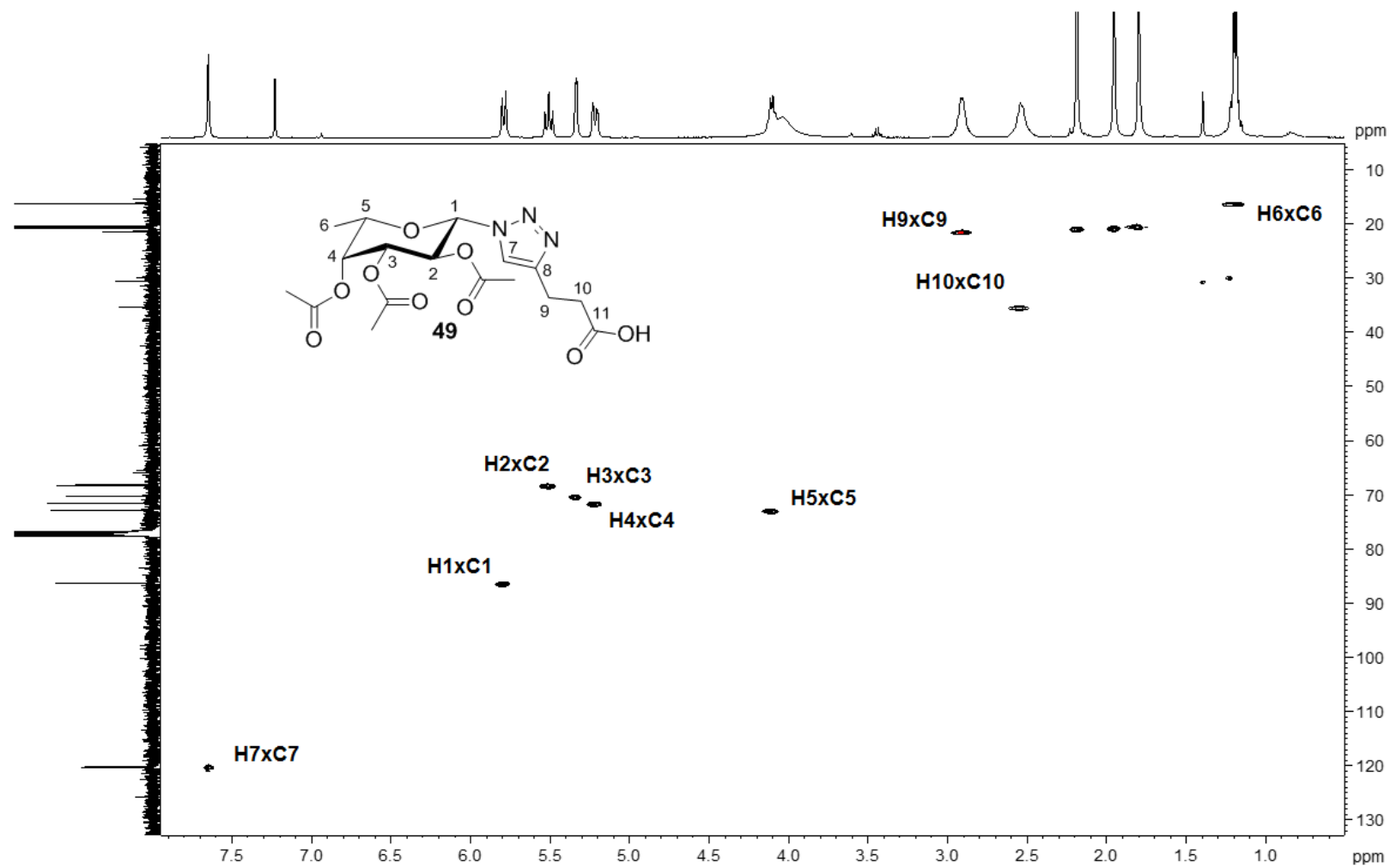


Figura A. 63 - Mapa de contornos HMBC de 49 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

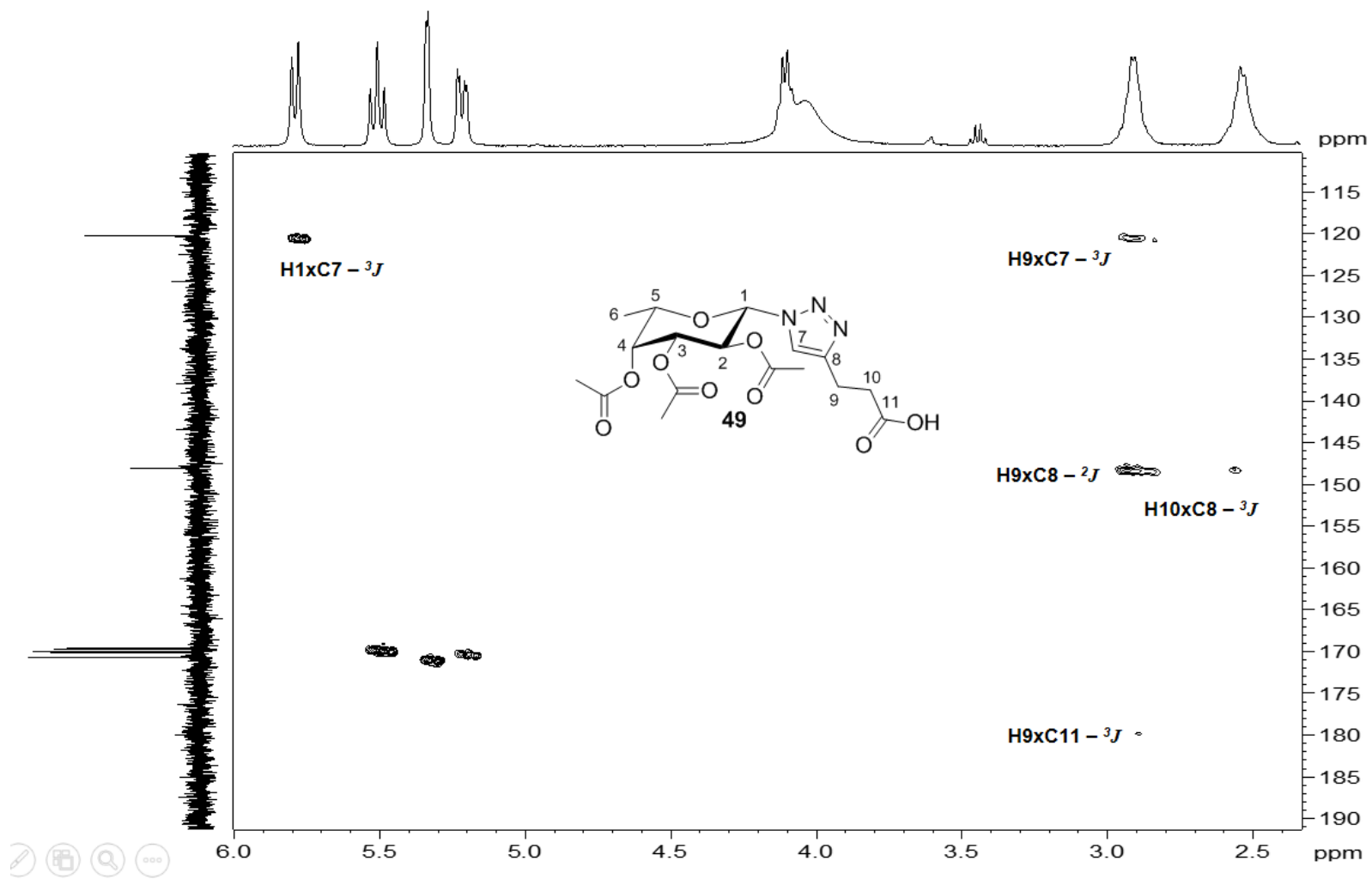




Figura A. 64 - Espectro na região do infravermelho de 50

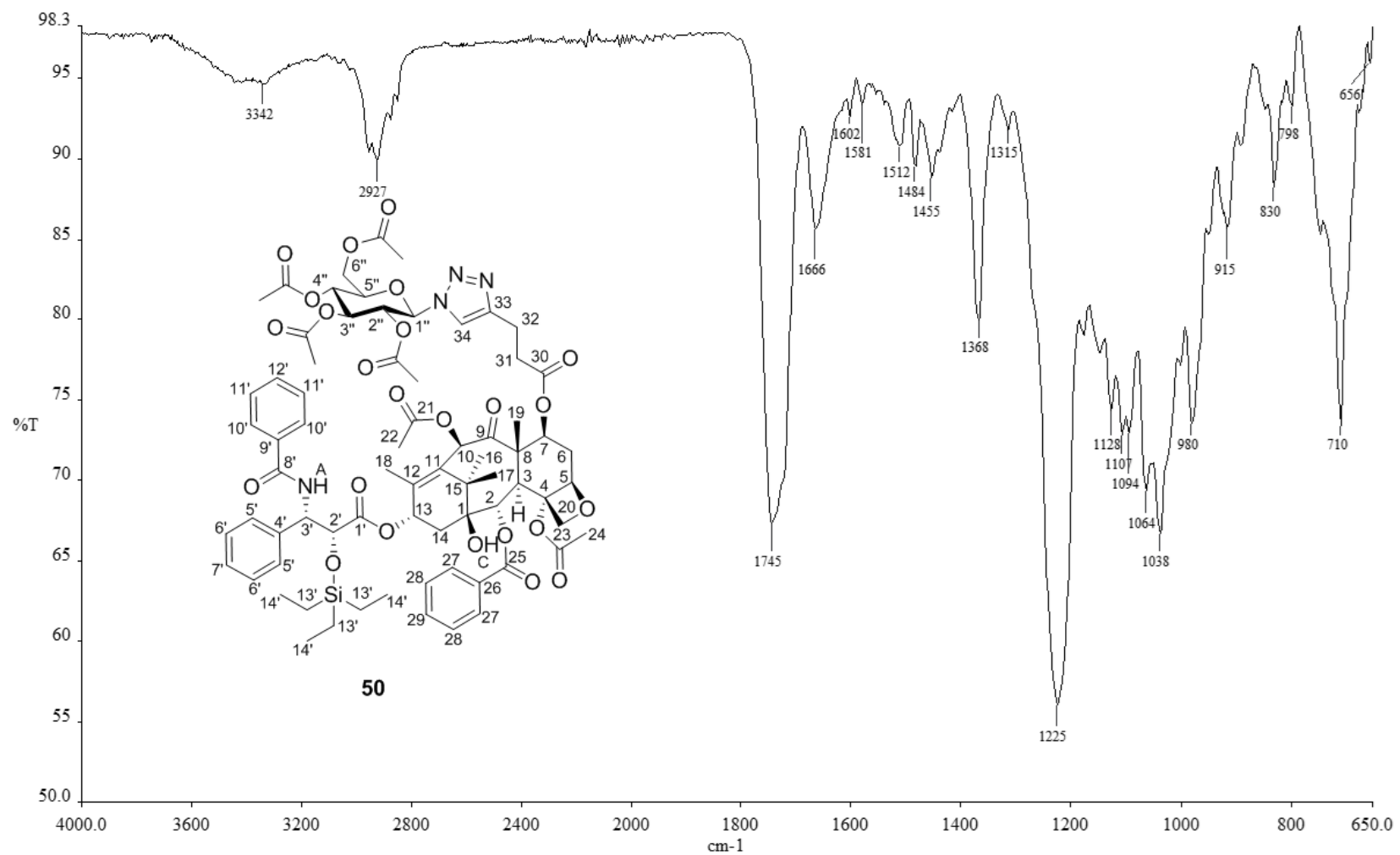
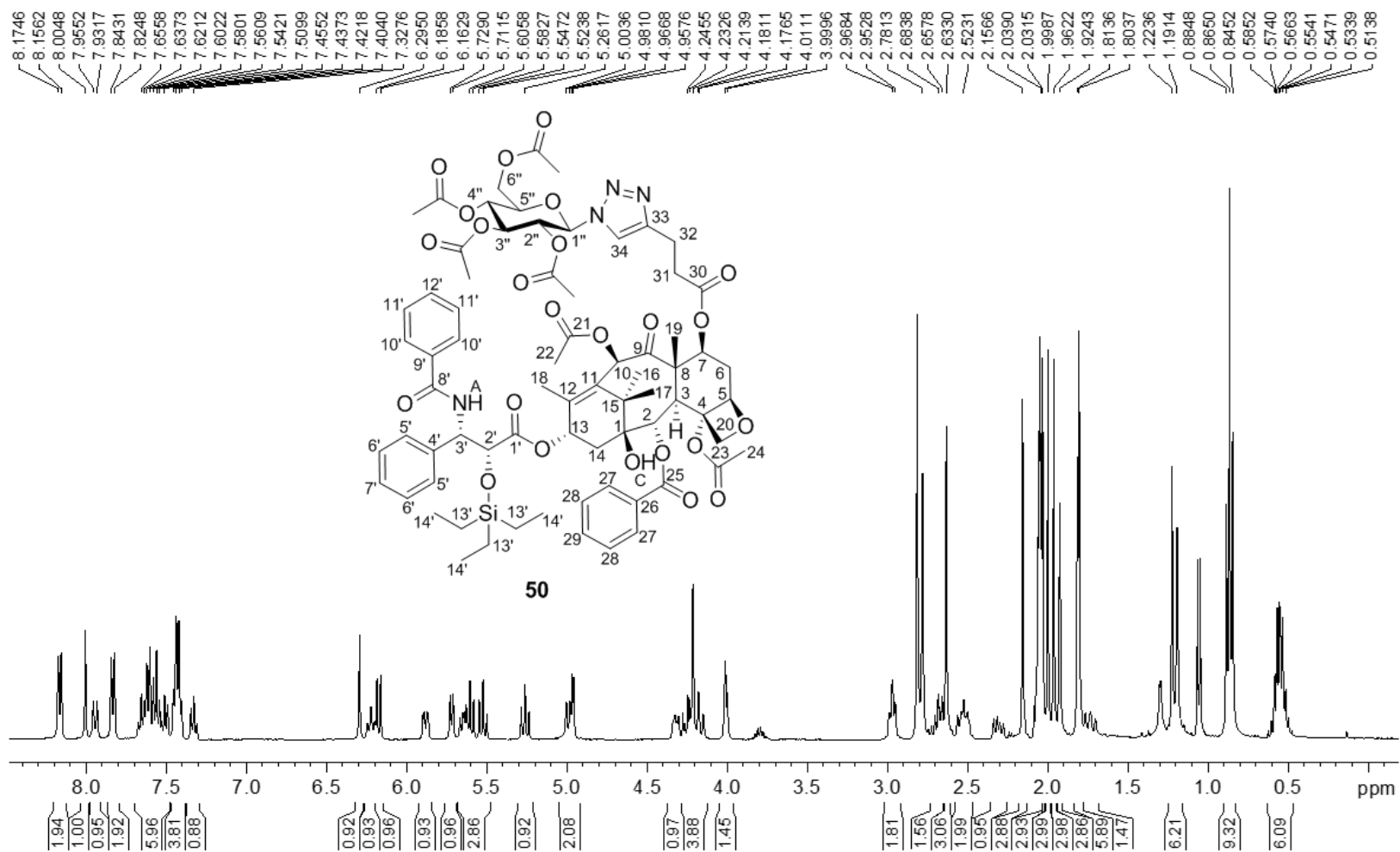


Figura A. 65 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 50 (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)



**Figura A. 66 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 50 expandido (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)**

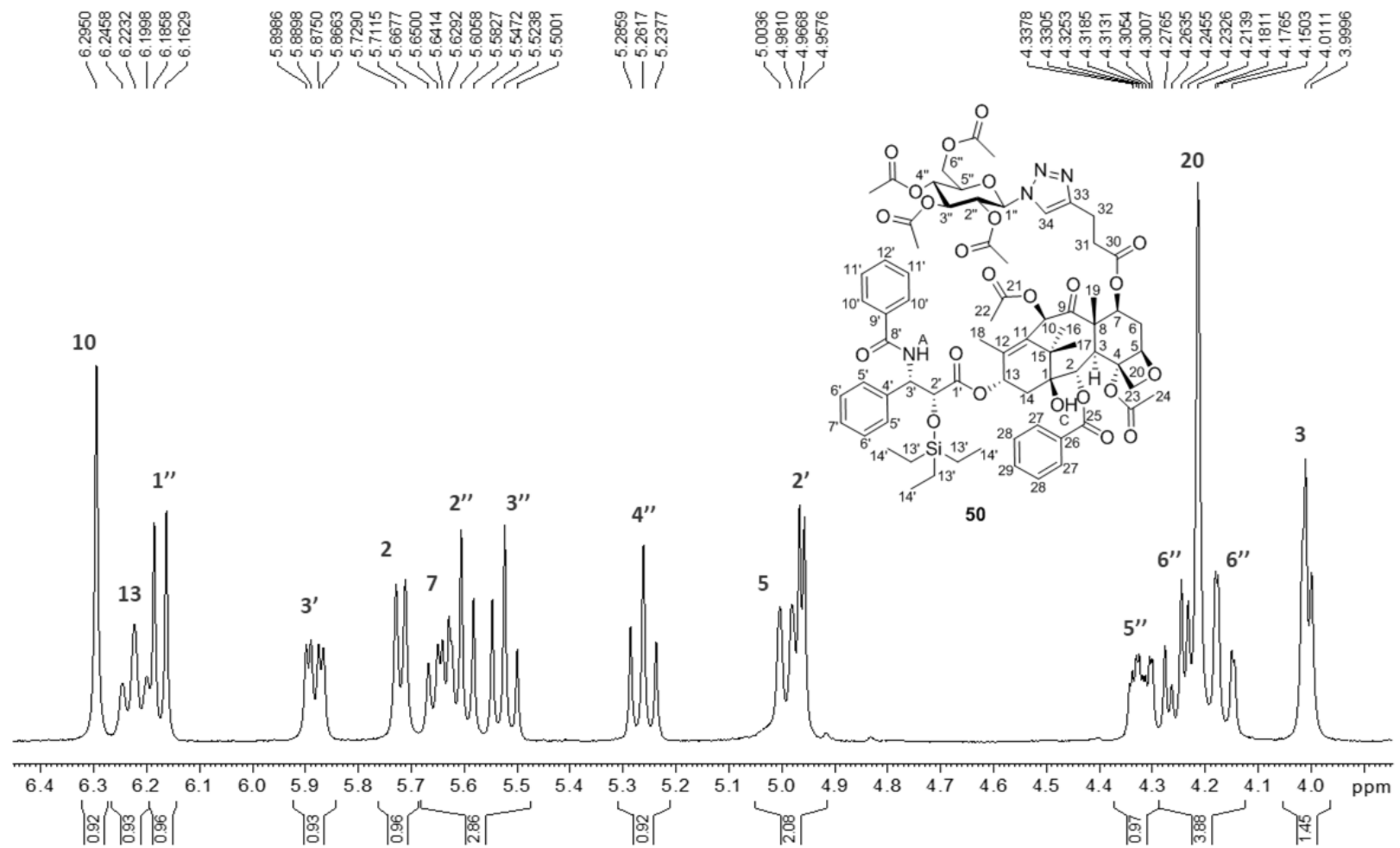


Figura A. 67 - Mapa de contornos COSY de 50 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

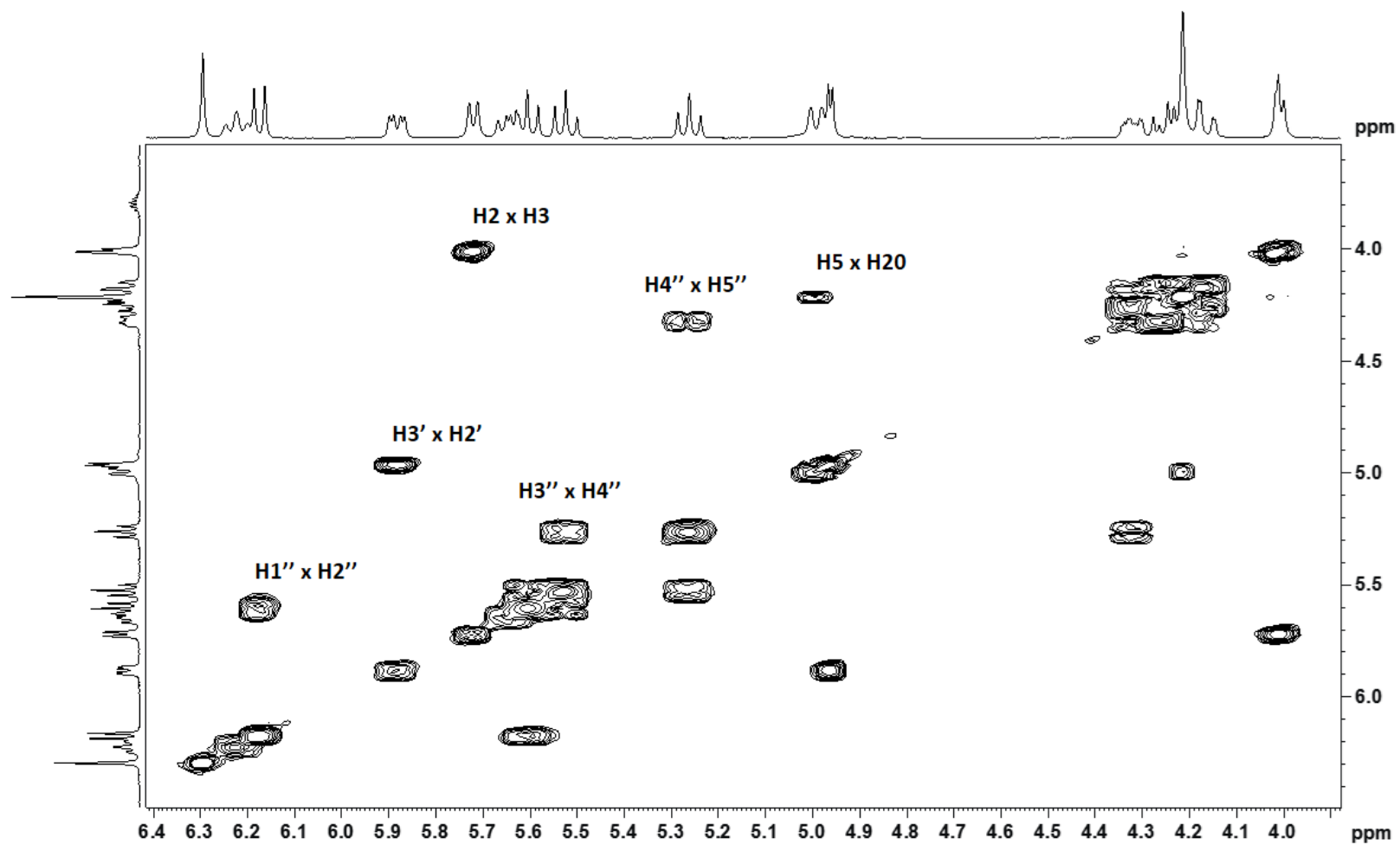
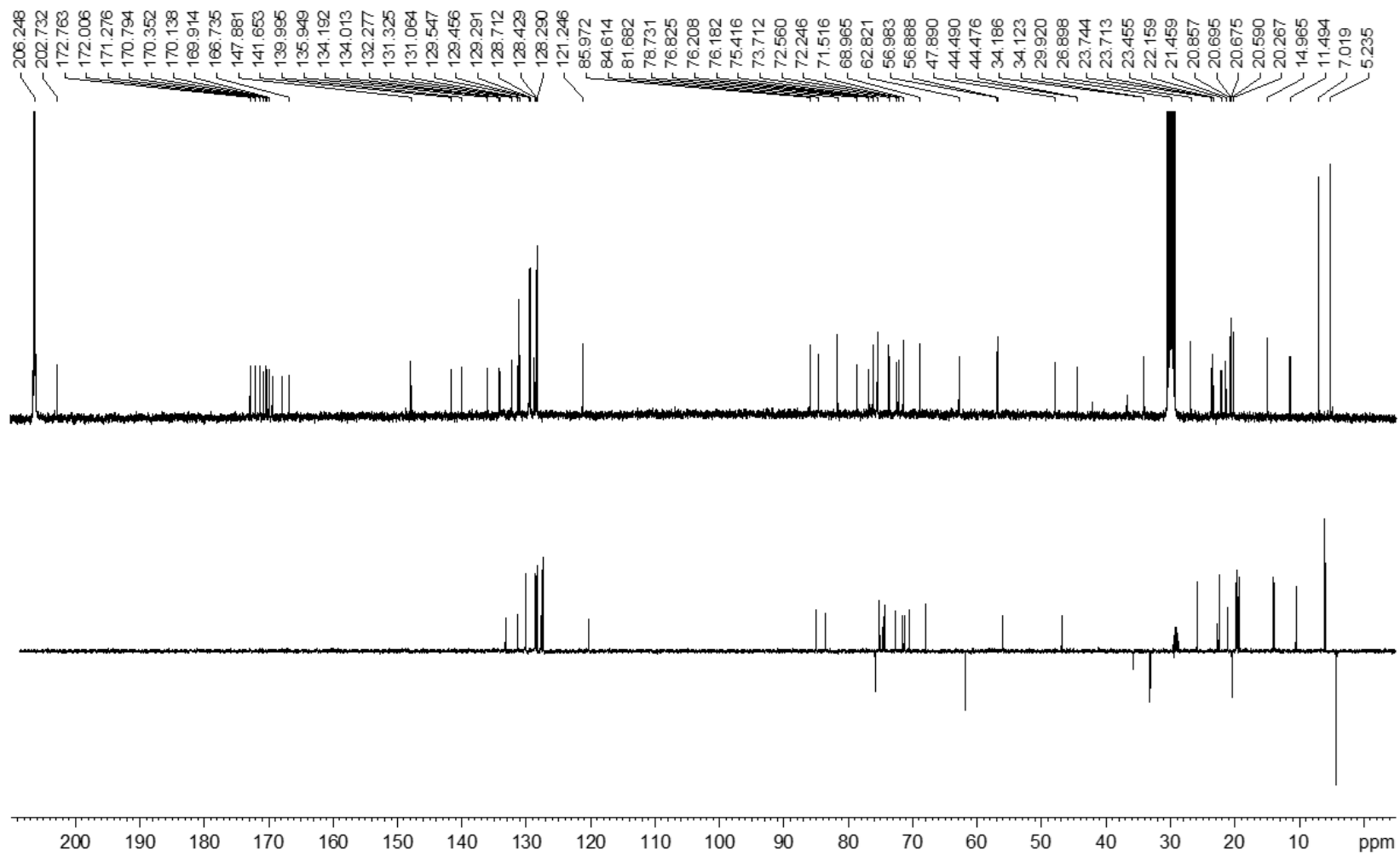


Figura A. 68 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C e subspectro DEPT-135 de 50 (acetona-d<sub>6</sub>, 100 MHz)



**Figura A. 69** - Espectro de RMN<sup>13</sup>C expandido de 50 (acima) e 17 (abaixo) (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)

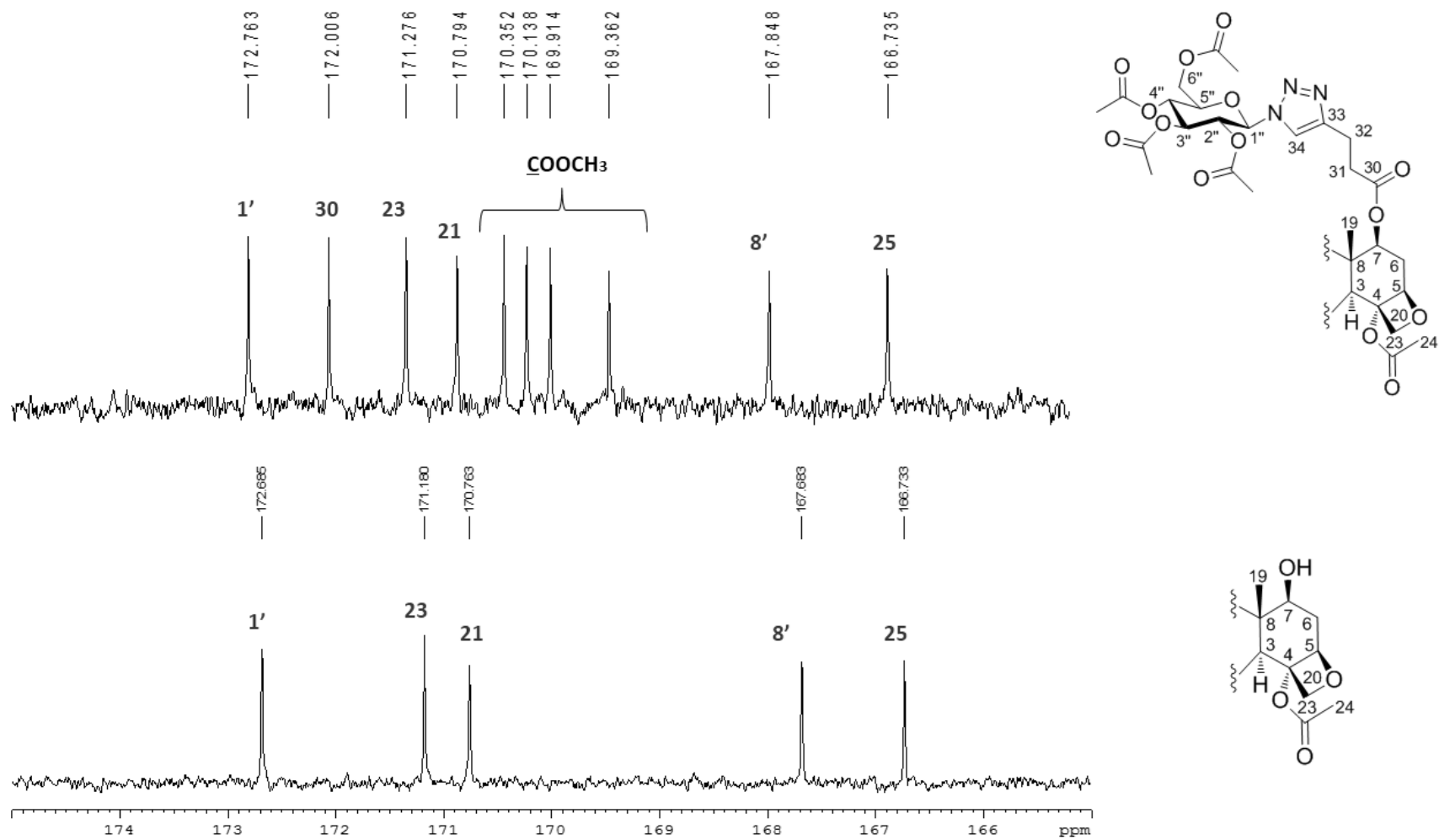


Figura A. 70 - Mapa de contornos HMBC de 50 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

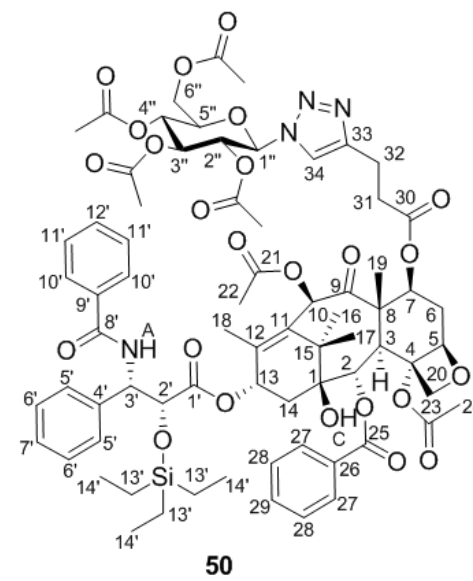
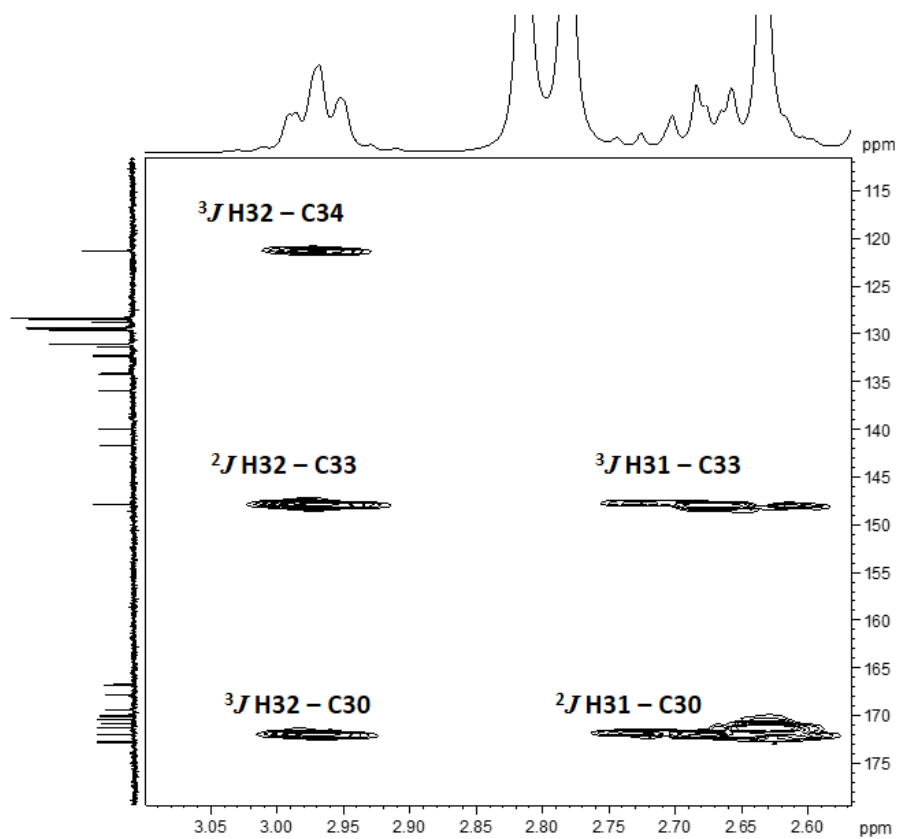


Figura A. 71 - Mapa de contornos HMBC de 50 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

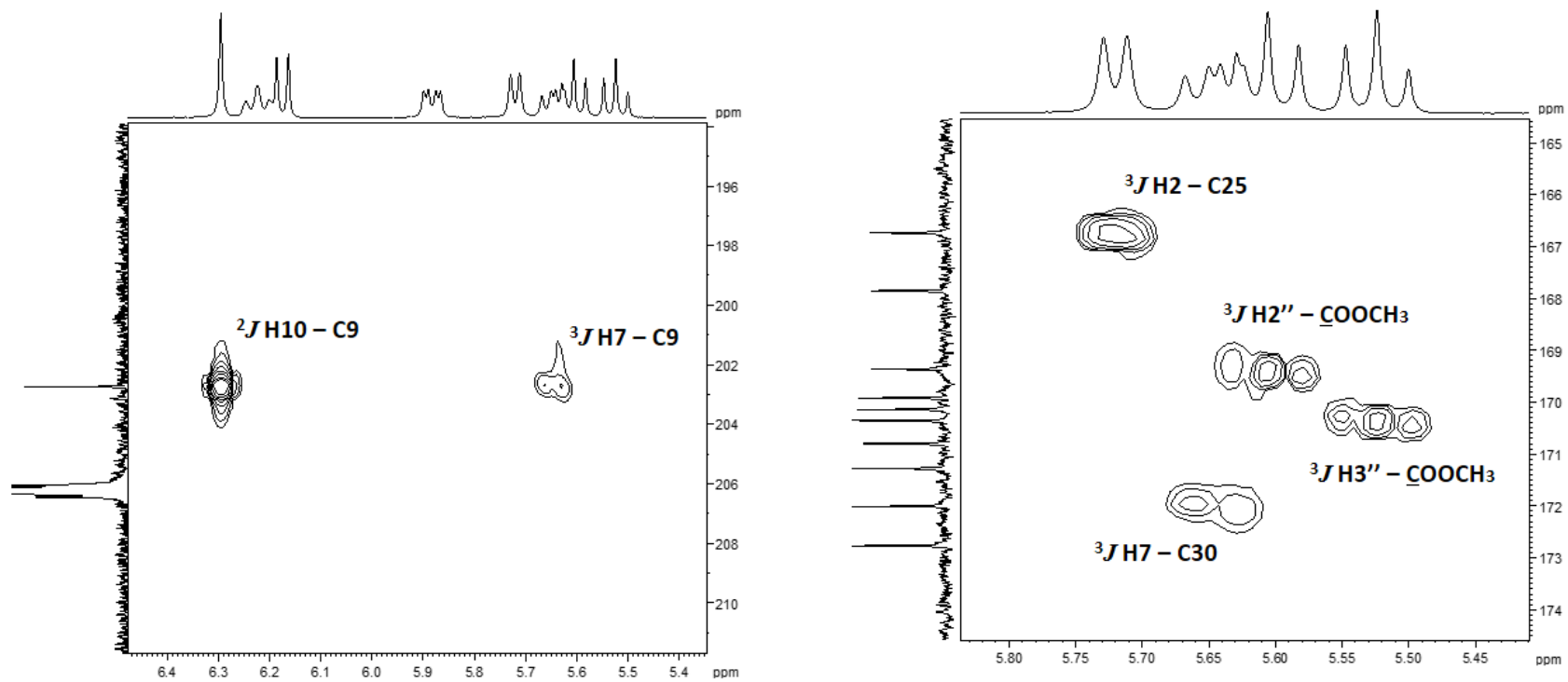




Figura A. 72 - Espectro na região do infravermelho de 51

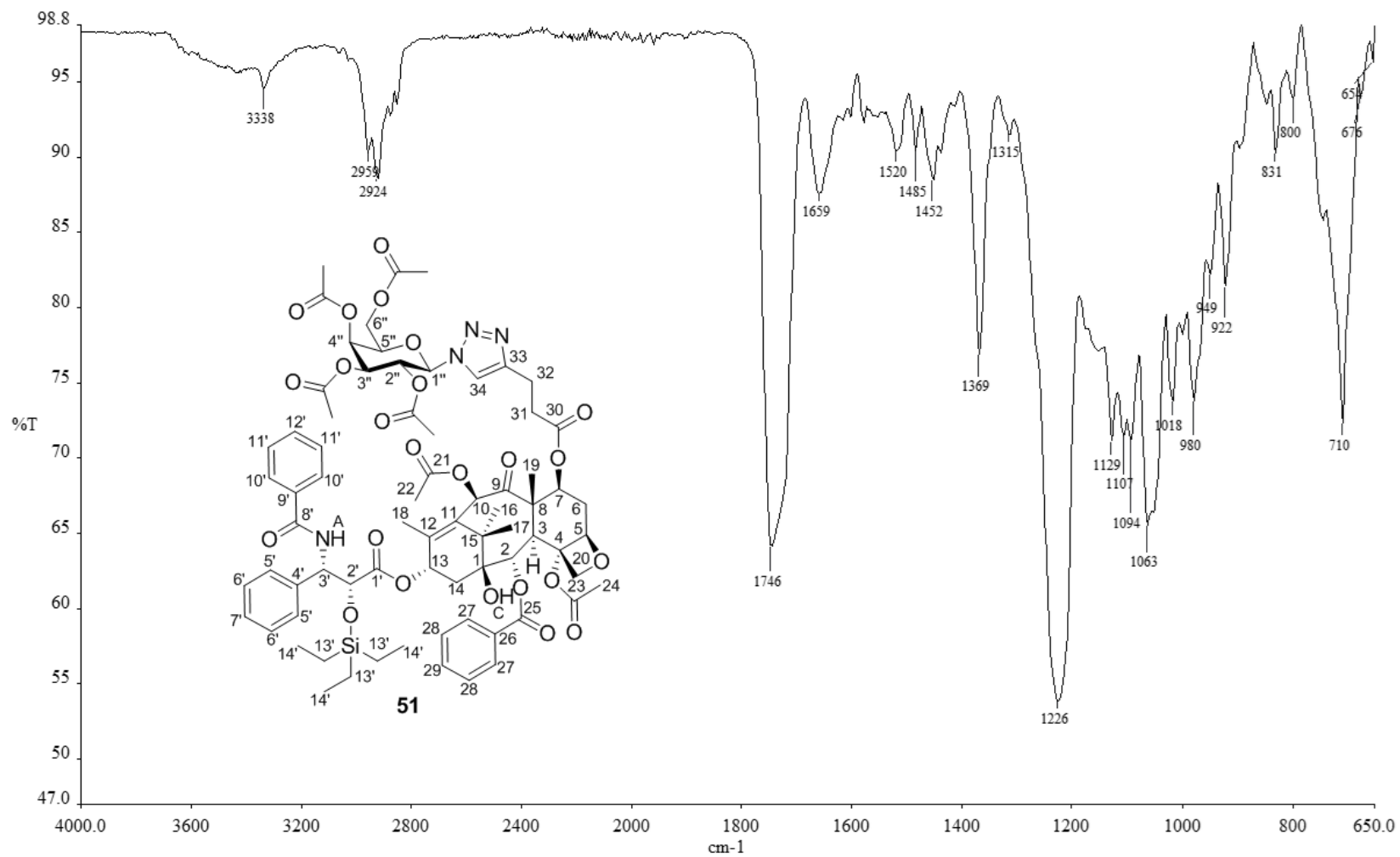


Figura A. 73 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 51 (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

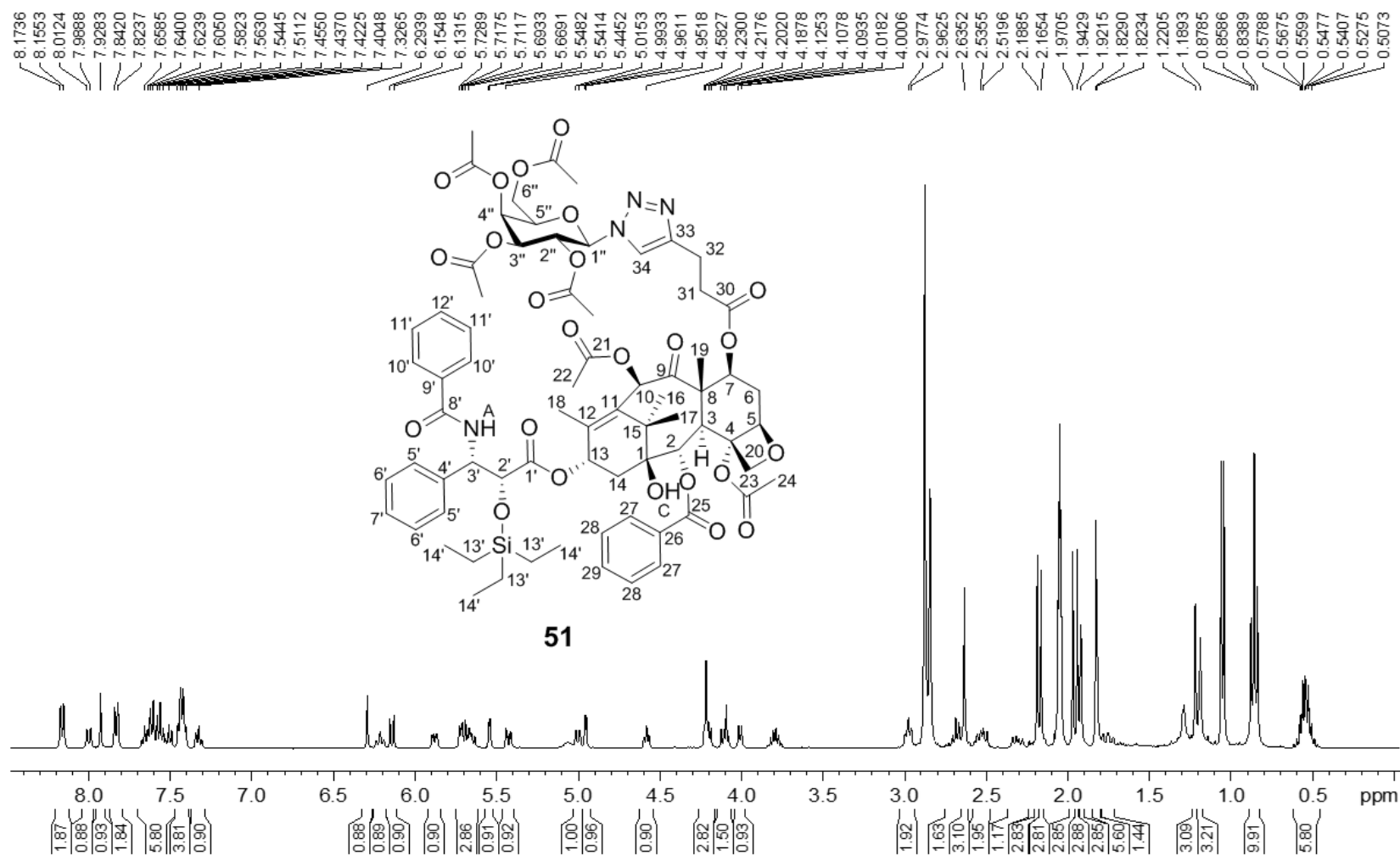


Figura A. 74 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 51 expandido (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

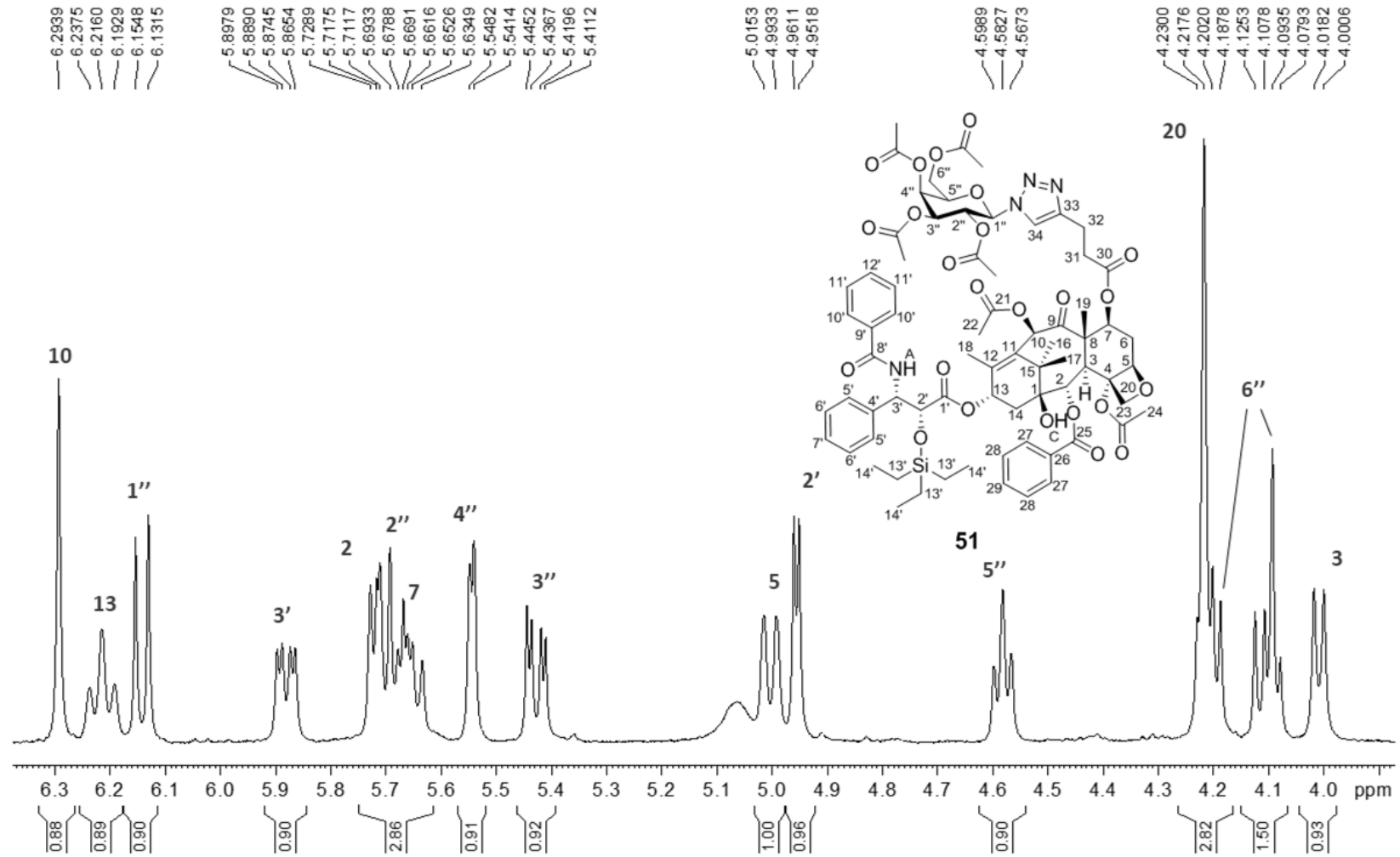


Figura A. 75 - Mapa de contornos COSY de 51 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

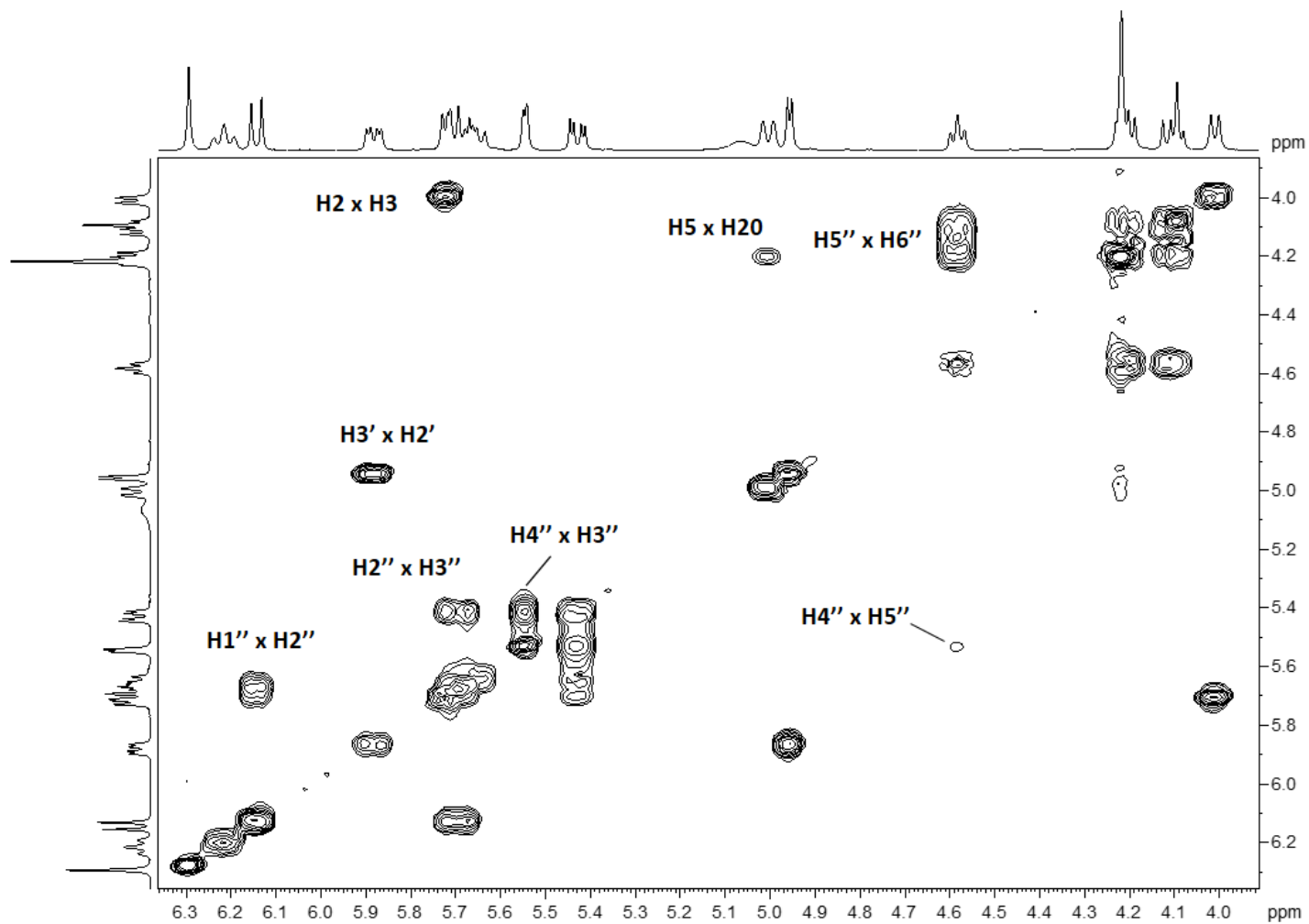
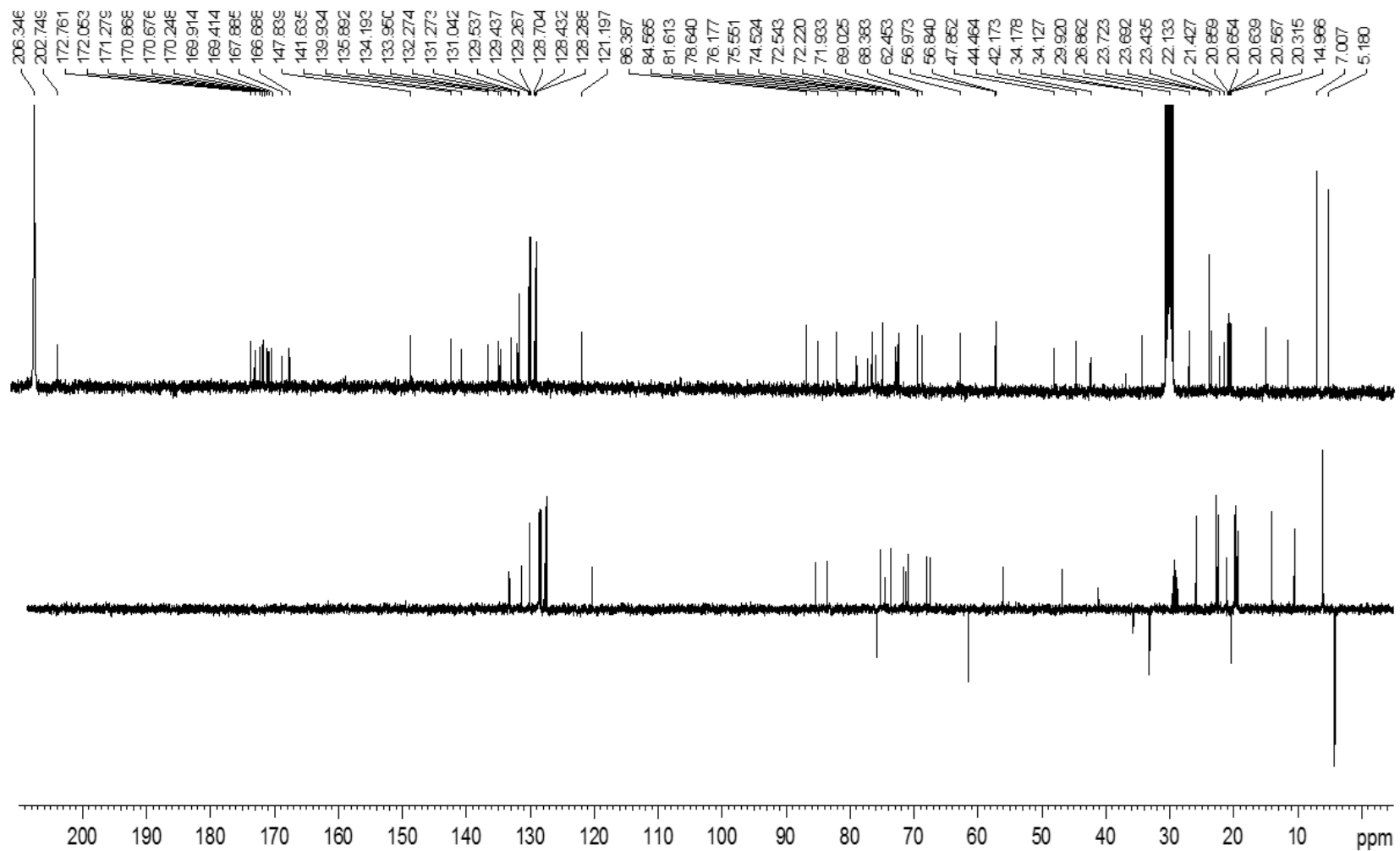


Figura A. 76 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C e subespectro DEPT-135 de 51 (acetona-d<sub>6</sub>, 100 MHz)



**Figura A. 77** - Espectro de RMN<sup>13</sup>C expandido de 51 (acima) e 17 (abaixo) (acetona-d<sub>6</sub>, 100 MHz)

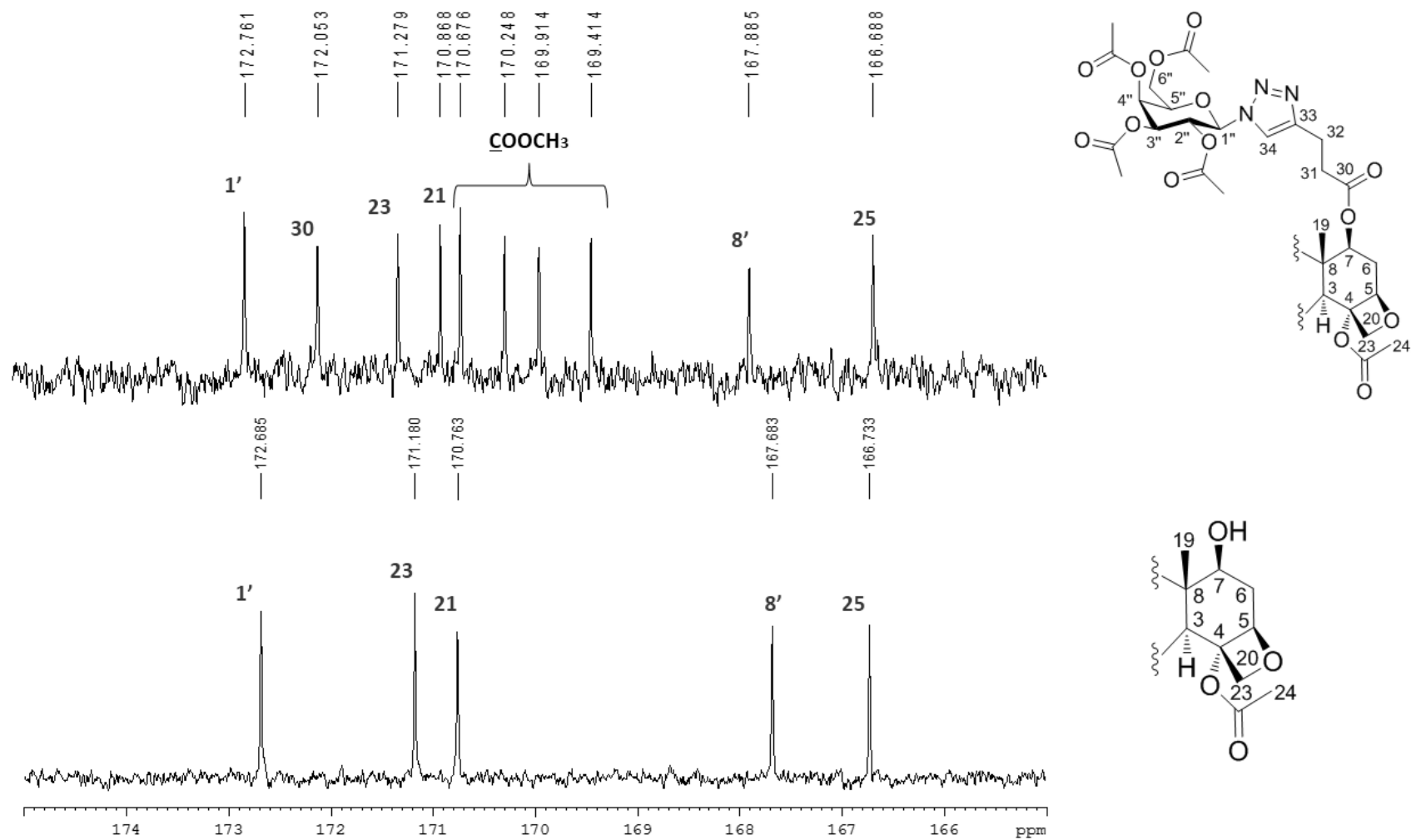


Figura A. 78 - Mapa de contornos HMBC de 51 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

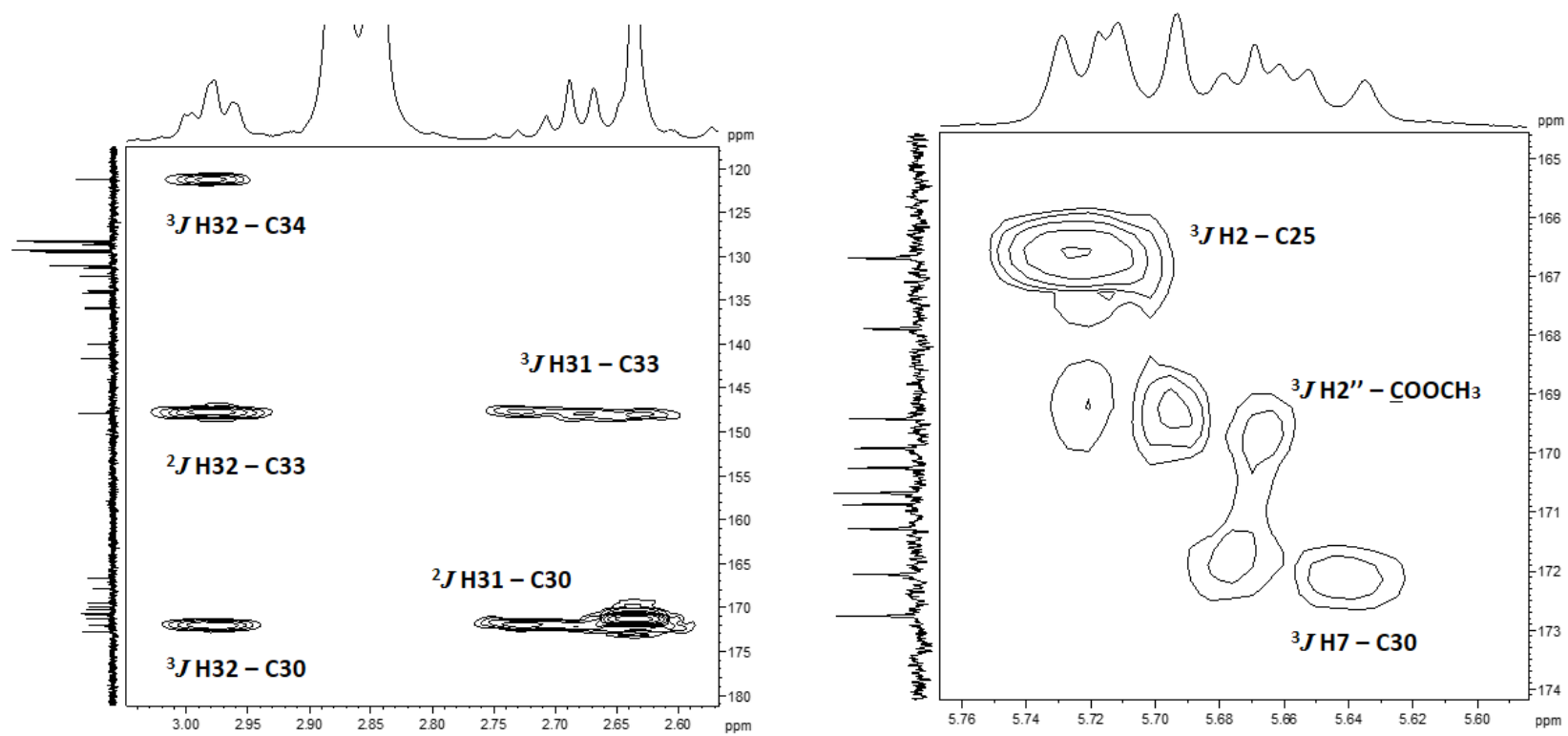


Figura A. 79 - Espectro na região do infravermelho de 52

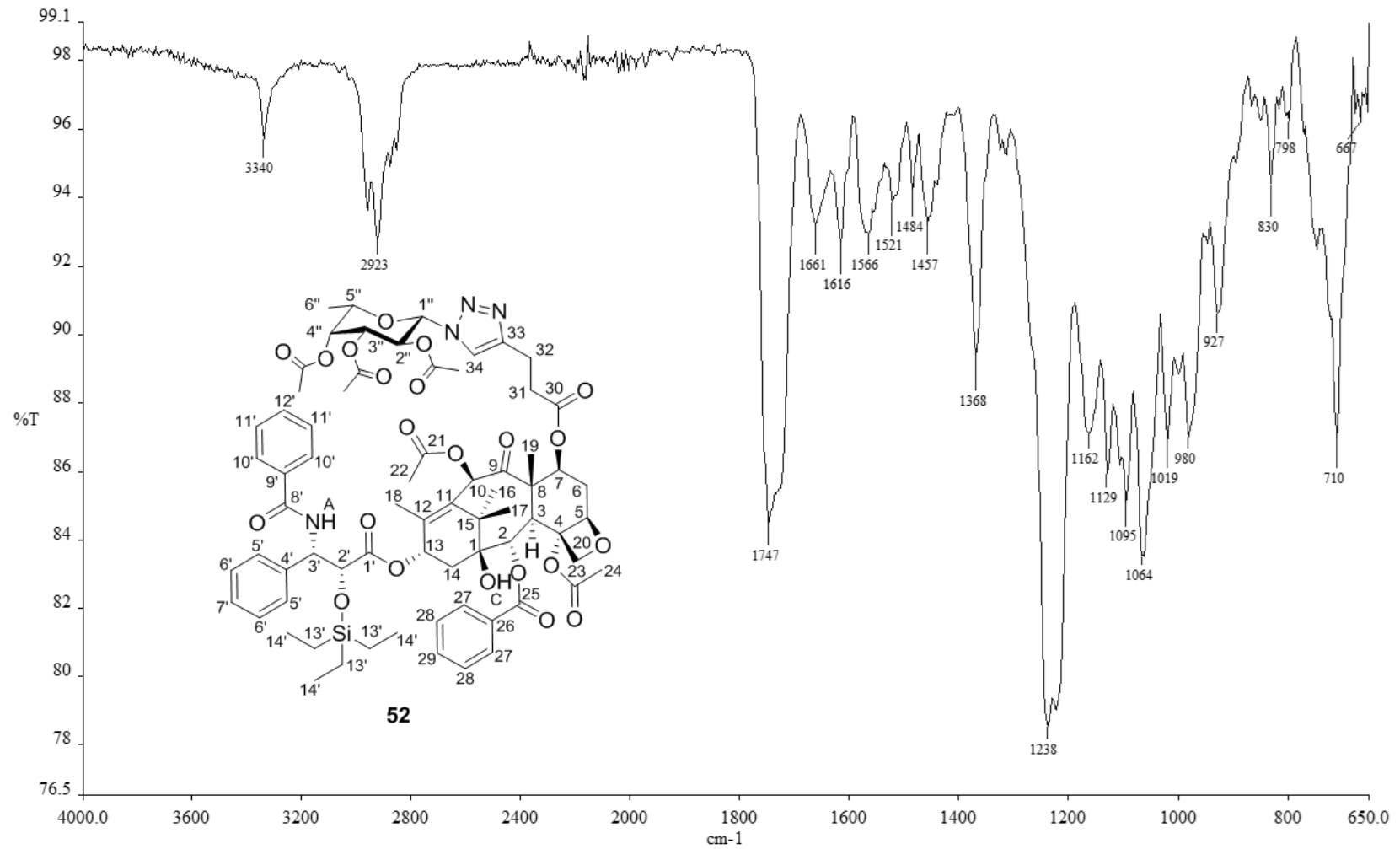




Figura A. 80 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 52 (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

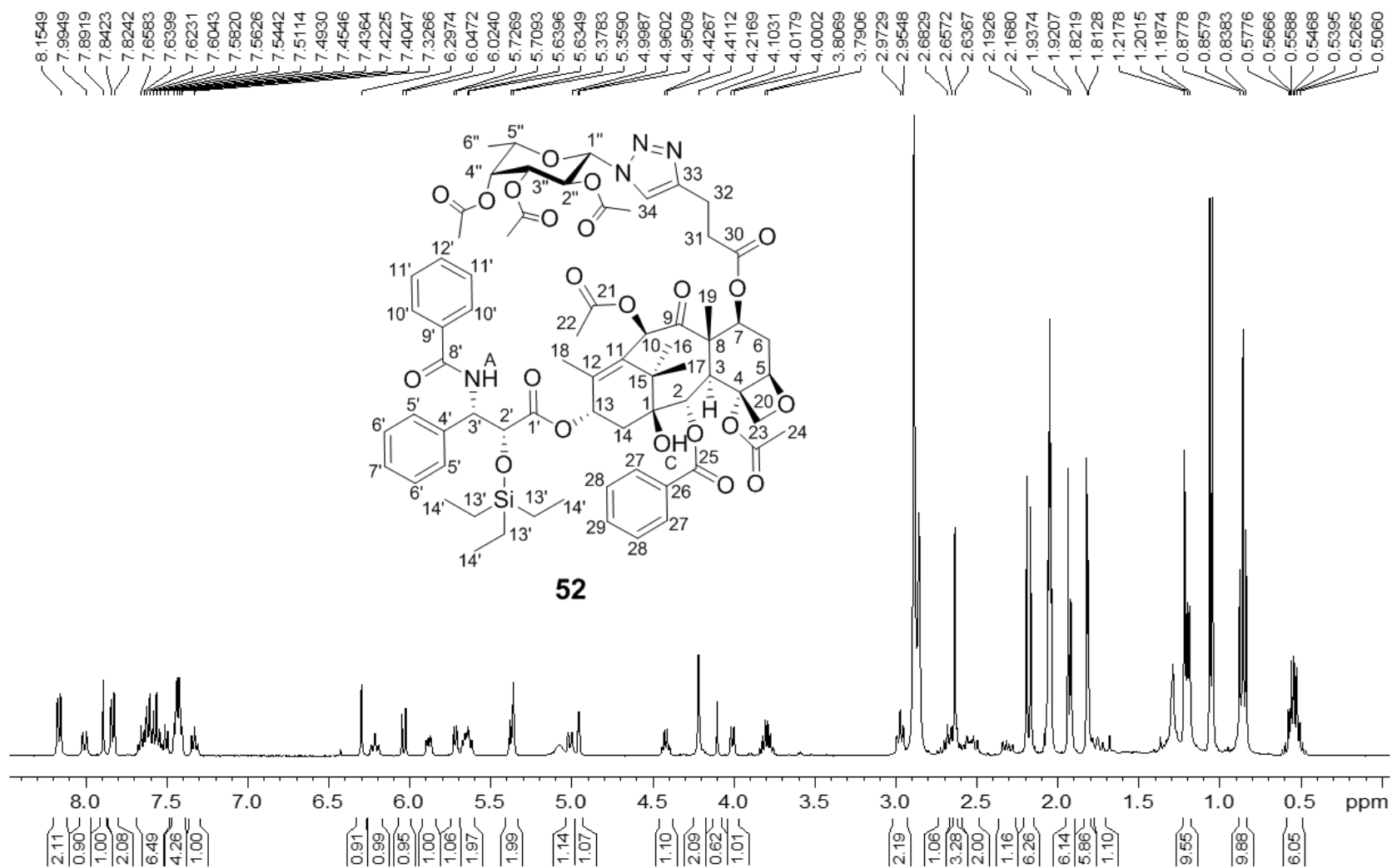


Figura A. 81 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 52 expandido (acetona-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

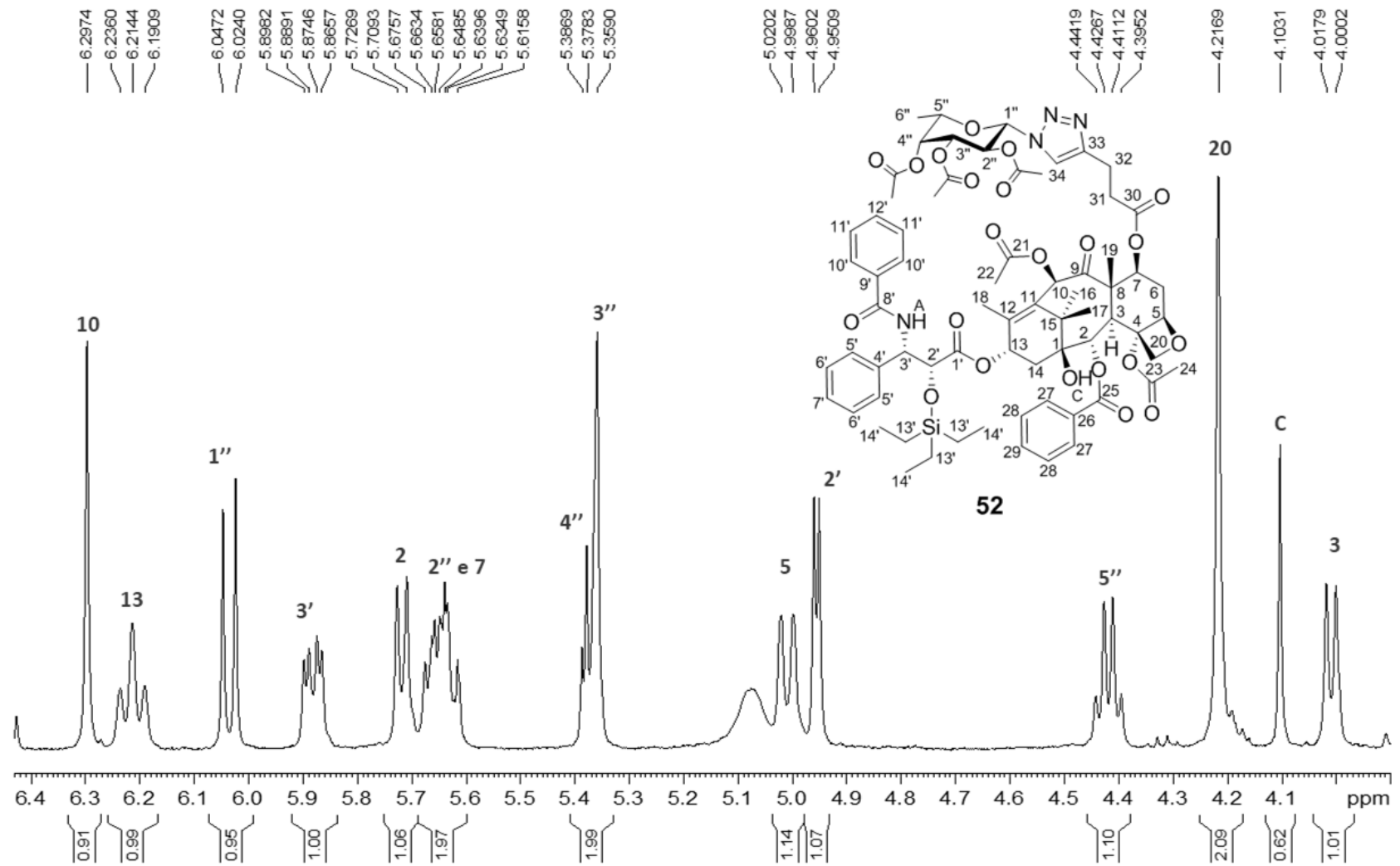


Figura A. 82 - Mapa de contornos COSY de 52 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

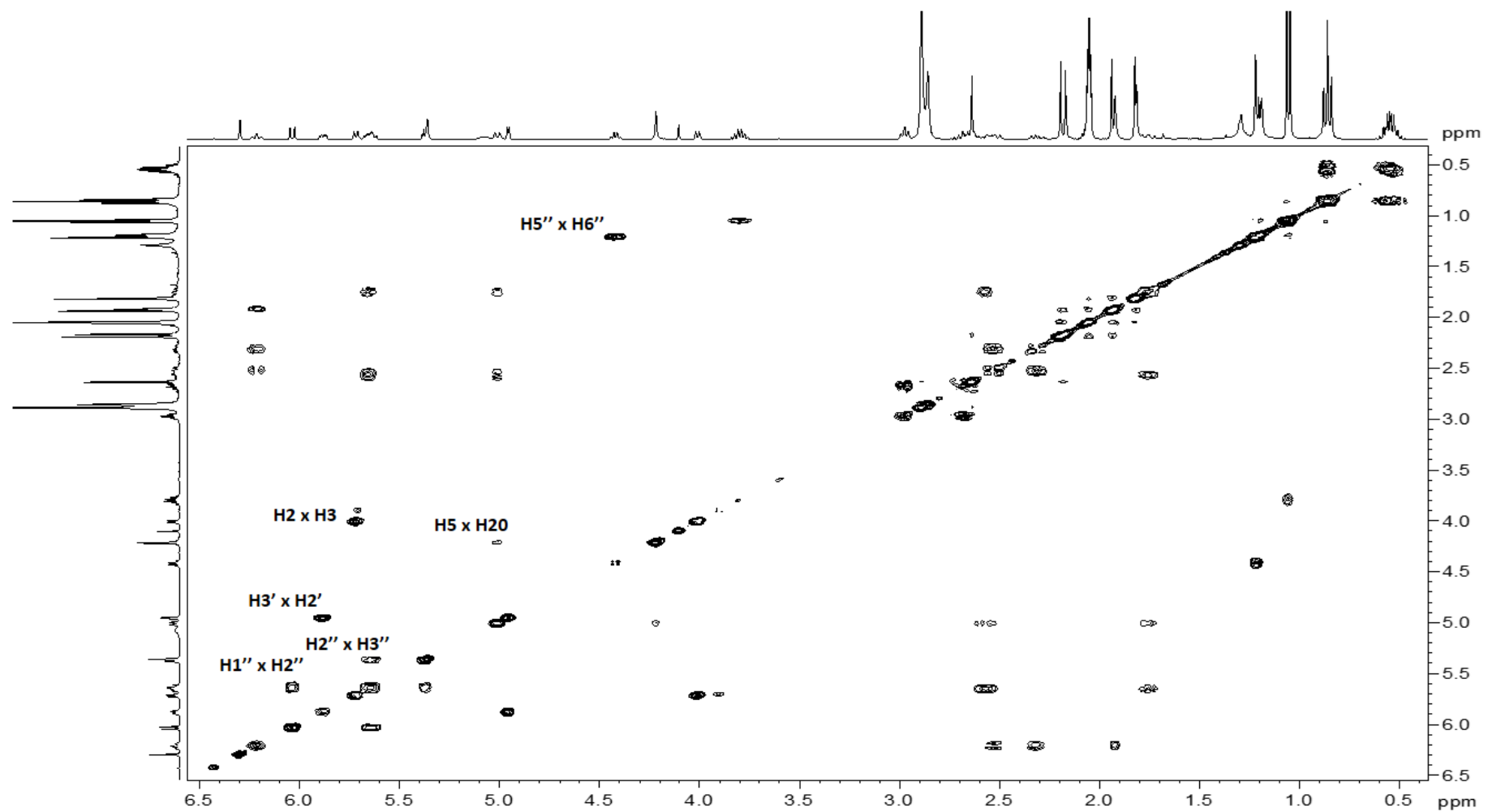


Figura A. 83 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C e subspectro DEPT-135 de 52 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)

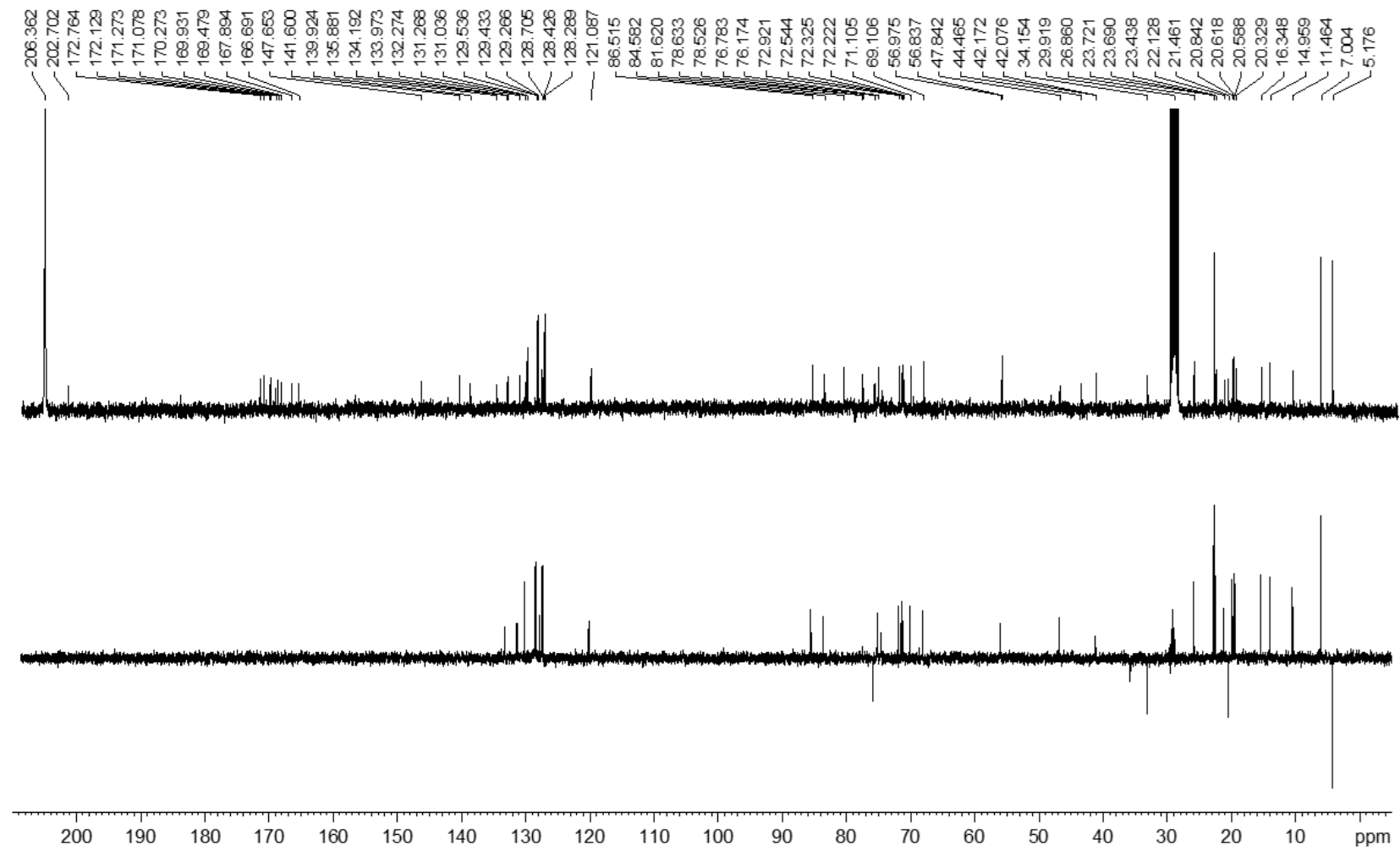


Figura A. 84 - Espectro de RMN<sup>13</sup>C expandido de 52 (acima) e 17 (abaixo) (acetona-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)

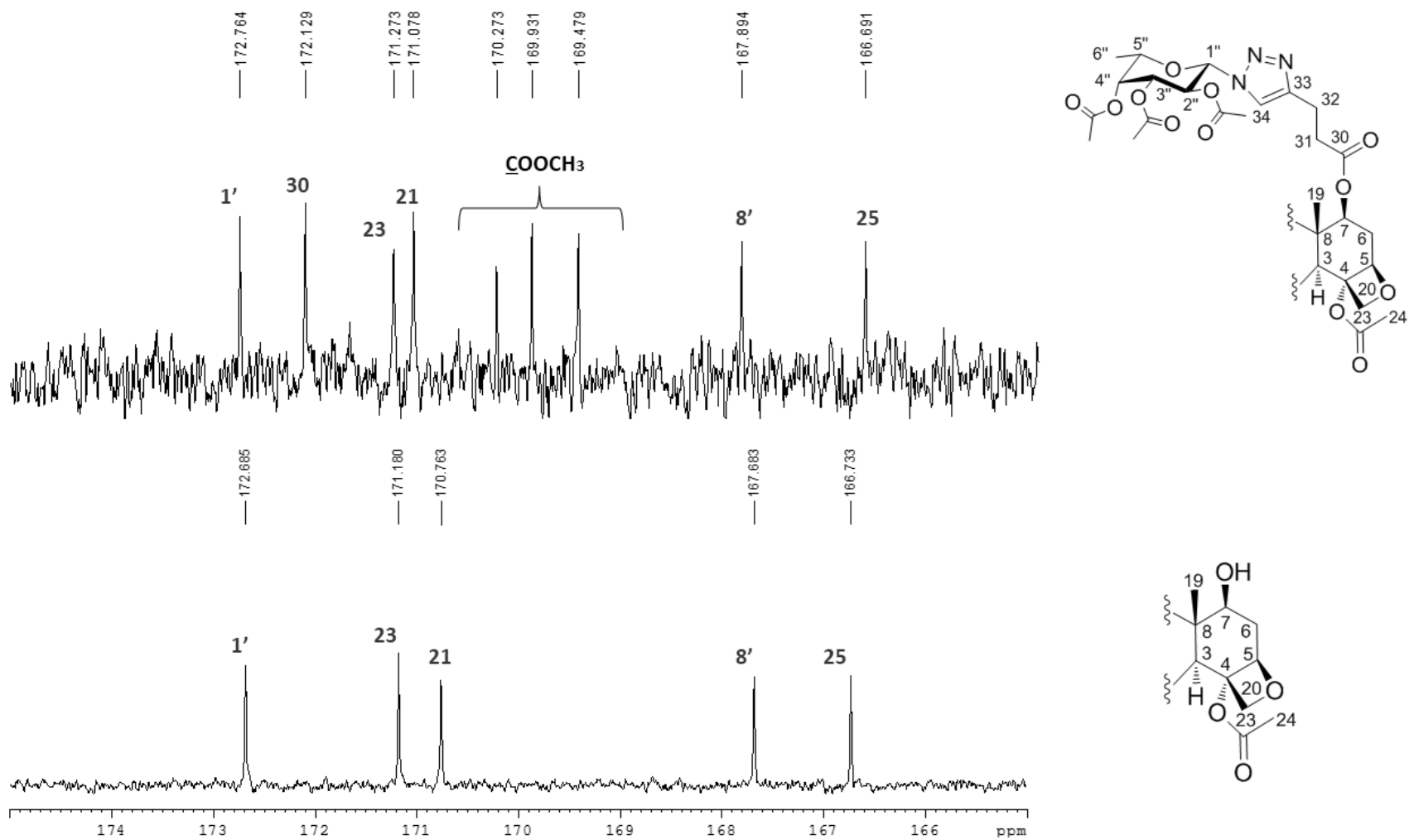


Figura A. 85 - Mapa de contornos HMBC de 52 (acetona-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

