

RENATA FONTES PRADO FARACO

**REAÇÕES DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR DE
META-IODOBENZAMIDA DERIVADA DE D-GALACTOSE
VISANDO À OBTENÇÃO DE MACROLACTAMAS,
POTENCIAIS AGENTES BIOATIVOS**

**Belo Horizonte
Faculdade de Farmácia/UFMG
2007**

RENATA FONTES PRADO FARACO

**REAÇÕES DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR DE
META-IODOBENZAMIDA DERIVADA DE D-GALACTOSE
VISANDO À OBTENÇÃO DE MACROLACTAMAS,
POTENCIAIS AGENTES BIOATIVOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação, em Ciências Farmacêuticas, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

ORIENTADOR

Prof. Dra. Maria Auxiliadôra Fontes Prado

LINHA DE PESQUISA

Linha II – Fármacos e Medicamentos

ÁREA DE CONHECIMENTO

1.06.01.00-7 – Síntese Orgânica

F219r Faraco, Renata Fontes Prado
Reações de Carbociclicização Radicalar de *meta*-Iodobenzaminda derivada de D-Galactose visando à obtenção de Macrolactamas, Potencias Agentes Bioativos / Renata Fontes Prado Faraco. – 2007. 152 f.: il.

Orientadora: Profa. Maria Auxiliadora Fontes Prado
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Medicamentos – Teses. 2. Fármacos – Teses. I. Prado, Maria Auxiliadora Fontes. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia.

CDD 615.19



FOLHA DE APROVAÇÃO

"Reações de carbociclização radicalar de meta-iodobenzamida derivada de D-galactose visando à obtenção de macrolactamas, potenciais agentes bioativos"

Renata Fontes Prado Faraco

Dissertação defendida e aprovada em 12/04/2007 pela
Comissão Examinadora constituída pelos seguintes membros:


Prof. Dr. Adão Aparecido Sabino
Departamento de Química – ICEX – UFMG


Prof. Dr. Claudio Luis Donnici
Departamento de Química – ICEX – UFMG

my auxiliadora Prado
Profa. Dra. Maria Auxiliadora Fontes Prado (Orientadora)
Departamento de Produtos Farmacêuticos – Faculdade de Farmácia – UFMG

“Não sei curar o desespero, doutor Breuer. Apenas eu o estudo. O desespero é o preço pago pela autoconsciência. Olhe profundamente para dentro de si e sempre encontrará o desespero.”

Irvin D. Yalom, em *Quando Nietzsche Chorou*

“No fim tudo dá certo. Se não deu certo é porque ainda não chegou o fim.”

(Anônimo)

Dedico este trabalho:

***Aos meus pais,** Guilherme e Dôra, exemplos de dedicação e perseverança e os primeiros a me mostrarem a beleza da ciência.*

***Aos meus irmãos,** Lívia, Paula, Laura, Fábio e Andréia, companheiros de toda uma vida.*

*À **família Faraco,** pela sempre carinhosa acolhida e amor.*

***Ao meu e-terno amor, marido, amigo e companheiro, André,** que esteve comigo desde os primeiros passos no Laboratório de QF, onde nos conhecemos e iniciamos nossa história...*

***Ao meu filho Gabriel,** que desde o início deu novo sentido à minha vida.*

No início era preciso ver, depois, bastava ouvir, hoje, basta pensarmos para sentirmos todo o amor que nos une. Quando o Gabriel nascer, simplesmente sentiremos o AMOR.

Anotar sentimentos não é nada fácil...

Nada poderia ser melhor.

Desde que nos conhecemos, passamos por diferentes situações em nossa história!

Razão.

Emoção.

E tudo vivido com muita intensidade...

Ganhamos experiência, nos conhecemos mais.

Agora bastam os olhares, às vezes, nem isto!

Brincar ainda é sua especialidade, que continue sendo...

Rapidamente nossas vidas mudarão!

Iniciaremos uma nova fase, talvez mais complexa, mas com certeza mais rica.

Ele, nosso neném, está chegando!

Lar terá um novo significado... Amo vocês!!!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Dôra, minha orientadora e mãe, pela dedicação, empenho, profissionalismo, ensinamentos e discussões (mesmo que durante tarde da noite e aos domingos!), não somente durante a execução deste trabalho, mas desde o Centro Pedagógico, Coltec e Iniciações Científicas.

Ao André, meu marido, amigo e companheiro de todos os momentos, que me incentivou, apoiou e deu condições para que eu retornasse ao meio acadêmico, que me confortou em momentos de decepção, que não me deixou parar em momentos de desânimo...

À Ana Paula, pela inestimável ajuda na execução da fase final deste trabalho, quando não pude mais me dedicar integralmente à parte experimental, mas tive a Ana realizando tudo com carinho, eficiência e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Délio Soares Raslan, meu primeiro professor de Química Orgânica, que com muita paciência e entusiasmo me mostrou o encanto desta disciplina.

À professora Rosemeire Brondi Alves (DQ/UFMG), sempre disponível, pela grande ajuda na realização de reações realizadas por aquecimento de microondas e na aquisição de dados de rotação específica, pelos ensinamentos e incentivo.

Ao professor José Dias de Souza Filho (DQ/UFMG), Peixe, pelos ensinamentos no espectrômetro de RMN e de processamento de espectros e realização de alguns experimentos.

À Mara, Inácio e Gustavo, do Laboratório de Química Orgânica do Departamento de Química/UFMG, pela ajuda sempre que eu os “visitava”.

Ao professor Marcos N. Eberlin e à doutoranda Patrícia Verardi Abdelnur (IQ/UNICAMP), pela aquisição dos espectros de massas.

À professora Elzília de Aguiar Nunan e à estagiária Gabriela Aires Martins (FaFar/UFMG), pela realização dos testes de atividade antimicrobiana.

Aos professores e funcionários do DQ/UFMG (em especial do LAREMAR e Secretaria de Pós-Graduação), que me acolheram como se eu fosse aluna deste Departamento.

Ao professor Márcio Matos Coelho, pela dedicação incondicional à Pós-Graduação da Faculdade de Farmácia.

À Rose e Karen, secretárias do PPGCF, sempre incentivando e ajudando.

Aos professores Basílio, Ricardo e Thaís pelo incentivo e ensinamentos.

À Soninha, secretária do PFA, pelos momentos de alegria.

À Lavina e Raquel, pelos cafés e dedicação ao Laboratório, mesmo em momentos de estresse.

À Dani, companheira de bancada, pela ajuda no meu retorno à QF, pelos desabafos e dicas durante a execução deste trabalho.

Aos colegas do Laboratório de Química Farmacêutica, pela convivência.

Aos professores e funcionários da FaFar, pelos momentos de convivência.

Ao CNPq, pela bolsa concedida.

À DEUS, pelas oportunidades que tive.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	ix
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 MACROLACTAMAS NATURAIS E SEMI-SINTÉTICAS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA	2
1.2 MACROLACTAMAS SINTÉTICAS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA	12
1.3 SÍNTESE DE MACROCICLOS POR REAÇÃO DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR MEDIADA POR HIDRETO DE TRI- <i>n</i> -BUTILESTANHO	16
1.4 NOVAS METODOLOGIAS PARA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO RADICALAR	41
2 JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE	43
2.1 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	43
2.2 PLANO DE SÍNTESE	46
3 MATERIAL E MÉTODOS	48
3.1 MÉTODOS GERAIS	48
3.1.1 Aparelhagem utilizada	48
3.1.2 Cromatografia	48
3.1.3 Purificação de solventes	49
3.1.4 Reveladores	49
3.1.5 Procedimentos Gerais	49

3.2 SÍNTESES	50
3.2.1 Síntese de 4,6-<i>O</i>-benzilideno-α-D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA2</u>	50
3.2.2 Síntese de 2,3-di-<i>O</i>-benzil-4,6-<i>O</i>-benzilideno-α-D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA3</u> ...	52
3.2.3 Síntese de 2,3-di-<i>O</i>-benzil-α-D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA4</u>	54
3.2.4 Síntese de 2,3-di-<i>O</i>-benzil-6-desoxi-6-iodo-α-D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA5</u>	56
3.2.5 Síntese de 6-azido-2,3-di-<i>O</i>-benzil-6-desoxi-α-D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA6</u> ..	59
3.2.6 Síntese de 4-<i>O</i>-alil-6-azido-2,3-di-<i>O</i>-benzil-6-desoxi-α-D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA7</u>	61
3.2.7 Síntese de 4-<i>O</i>-alil-6-amino-2,3-di-<i>O</i>-benzil-6-desoxi-α-D-galactopiranosídeo de metila (<u>GA8</u>), de Cloreto de 3-iodobenzoíla e de 4-<i>O</i>-alil-2,3-di-<i>O</i>-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-α-D-galactopiranosídeo de metila – <u>GAX</u>	63
3.2.7.1 Síntese de 4-<i>O</i>-alil-6-amino-2,3-di-<i>O</i>-benzil-6-desoxi-α-D-galactopiranosídeo de metila (<u>GA8</u>)	64
3.2.7.2 Síntese de Cloreto de 3-iodobenzoíla	64
3.2.7.3 Síntese de 4-<i>O</i>-alil-2,3-di-<i>O</i>-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-α-D-galactopiranosídeo de metila – <u>GAX</u>	65
3.2.8 Reação de macrociclicização radicalar	69
3.3 TESTES DE ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA	75
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	77
4.1 SÍNTESE DE 4,6-<i>O</i>-BENZILIDENO-α-D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – <u>GA2</u>	77
4.2 SÍNTESE DE 2,3-DI-<i>O</i>-BENZIL-4,6-<i>O</i>-BENZILIDENO-α-D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – <u>GA3</u> ..	83
4.3 SÍNTESE DE 2,3-DI-<i>O</i>-BENZIL-α-D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – <u>GA4</u>	87
4.4 SÍNTESE DE 2,3-DI-<i>O</i>-BENZIL-6-DESOXI-6-iodo-α-D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – <u>GA5</u> ...	91
4.5 SÍNTESE DE 6-AZIDO-2,3-DI-<i>O</i>-BENZIL-6-DESOXI-α-D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – <u>GA6</u>	95
4.6 SÍNTESE DE 4-<i>O</i>-ALIL-6-AZIDO-2,3-DI-<i>O</i>-BENZIL-6-DESOXI-α-D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – <u>GA7</u>	98

4.7 SÍNTESE DE 4- <i>O</i> -ALIL-6-AMINO-2,3-DI- <i>O</i> -BENZIL-6-DESOXI- α -D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA (<u>GA8</u>), DE CLORETO DE 3-IODOBENZOÍLA E DE 4- <i>O</i> -ALIL-2,3-DI- <i>O</i> -BENZIL-6-DESOXI-6-(3-IODOBENZOILAMINO)- α -D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – <u>GAX</u>	104
4.7.1 Síntese de 4- <i>O</i> -alil-6-amino-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>GA8</u>)	104
4.7.2 Síntese de Cloreto de 3-iodobenzoíla	105
4.7.3 Síntese de 4- <i>O</i> -alil-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GAX</u>	105
4.8 REAÇÃO DE MACROCICLIZAÇÃO RADICALAR	114
4.9 TESTES DE ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA	136
5 CONCLUSÃO	137
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	138

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estruturas químicas de fármacos macrocíclicos.	1
Figura 2 – Estruturas químicas de depsipeptídeos com atividade biológica.	2
Figura 3 – Estruturas químicas das lingbiabelinas A e B.	3
Figura 4 – Estruturas químicas das macrolactamas indolactama-V e benzolactama-V8.	3
Figura 5 – Estrutura química da vicensistatina.	3
Figura 6 – Estruturas químicas de fluvirucinas.	4
Figura 7 – Estruturas químicas da ascomicina e de seu derivado hidroxilado em C-33.	5
Figura 8 – Estruturas químicas de substâncias com atividade imunomoduladora.	7
Figura 9 – Estrutura química da leinamicina.	8
Figura 10 – Estruturas químicas de ansamicinas.	8
Figura 11 – Estruturas químicas de produtos de fermentação de cepas de Tü 6239.	9
Figura 12 – Estruturas químicas da maitansina e de seu derivado contendo o grupo dissulfeto.	10
Figura 13 – Estrutura química da mixovirescina A ₁	10
Figura 14 – Estruturas químicas de macrolactamas contendo dímero de tirosina.	11
Figura 15 – Estruturas químicas de ustiloxinas e de fomopsinas.	11
Figura 16 – Estruturas químicas de macrolactamas diméricas e tetramérica.	12
Figura 17 – Estruturas químicas de macrociclos taxóides e do paclitaxel.	13
Figura 18 – Estruturas químicas de “conjugados quinolona-macrociclo” e de um derivado de cadeia aberta da ofloxacina.	14
Figura 19 – Estruturas químicas de macrolactamas com atividade antitumoral.	15
Figura 20 – Estruturas químicas da migrastatina e de seu análogo sintético.	15
Figura 21 – Inibidores de β -secretase.	16
Figura 22 – Mecanismos envolvidos na reação radicalar mediada por Bu ₃ SnH/AIBN.	18
Figura 23 – Rotâmeros e radicais formados por transferência 1,5 em <i>orto</i> -iodobenzamidas.	19
Figura 24 – Rotâmeros e produtos de ciclização de iodobenzamidas.	19
Figura 25 – Macrociclos obtidos a partir de iodoenonas.	20
Figura 26 – Macrolactonas sintetizadas a partir de ésteres acrilato e fumarato.	21

Figura 27 – Macrociclicações em substratos ativados para ciclização <i>exo</i>	22
Figura 28 – Síntese de precursor da roseofilina por macrociclicação 13- <i>endo</i>	23
Figura 29 – Síntese de macrolactona precursora da micotoxina zearalenona.	23
Figura 30 – Síntese de trienonas cíclicas de 14 membros.	24
Figura 31 – Macrociclicação de iodoenonas <i>cis</i> e <i>trans</i>	24
Figura 32 – Síntese de macrolactonas e éteres macrocíclicos por reação radicalar.	25
Figura 33 – Ciclizações radicalares de iodotrienona.	26
Figura 34 – Síntese de macrociclos de 22 membros.	26
Figura 35 – Mecanismo da formação de macrolactonas a partir de 2-(tri- <i>n</i> -butilestanilmetilpropanoatos) de ω -fenilselenoalquila.	27
Figura 36 – Síntese de macrolactamas precursoras da lenoxamina.	28
Figura 37 – Síntese de macrociclo 10- <i>endo</i> , precursor da periplanona B.	28
Figura 38 – Síntese de precursor do paclitaxel.	29
Figura 39 – Síntese de macrolactamas estereoisoméricas por carbociclicação radicalar.	29
Figura 40 – Macrolactonas sintetizadas a partir de ω -fenilselenoésteres.	30
Figura 41 – Síntese do anel furanocembranóide presente na lofotoxina.	30
Figura 42 – Ciclizações 9- <i>endo</i> a partir de bromoalil e bromobutenilcicloexanóis.	31
Figura 43 – Síntese de ciclos de seis a nove membros por reação radicalar.	31
Figura 44 – Síntese de triciclos derivados da D-glicose.	32
Figura 45 – Síntese de triciclos derivados da D-manose.	32
Figura 46 – Síntese de ciclopeptídeos por reação de carbociclicação radicalar.	33
Figura 47 – Macrolactamas obtidas por reação de aliloxi- <i>orto</i> -iodobenzamidas com Bu ₃ SnH.	35
Figura 48 – <i>orto</i> -Iodobenzamidas sem unidade sacarídica submetidas à reação de ciclização radicalar e respectivos resultados.	37
Figura 49 – <i>orto</i> -Iodobenzamidas e produtos de reação com Bu ₃ SnH.	38
Figura 50 – Aliloxi- <i>orto</i> -iodobenzoatos e seus produtos da reação com Bu ₃ SnH.	39
Figura 51 – Amidoésteres e amidoéteres submetidos à reação com Bu ₃ SnH.	40
Figura 52 – Amida alquílica e macrolactama obtida da reação com Bu ₃ SnH.	41
Figura 53 – Macrolactamas possíveis de serem formadas a partir da benzamida <u>GAX</u>	45

Figura 54 – <i>orto</i> -Iodobenzamidas com e sem unidade sacarídica e produtos das reações de macrociclicização radicalar.	45
Figura 55 – Retrossíntese da benzamida <u>GAX</u>	46
Figura 56 – Rota de síntese planejada para obtenção da iodobenzamida <u>GAX</u>	47
Figura 57 – Substâncias submetidas aos testes de atividade antibacteriana e antifúngica.....	75
Figura 58 – Primeira etapa da rota de síntese – Formação do acetal benzilidênico.	77
Figura 59 – Produtos de formação do acetal benzilidênico: 1,3-dioxano (anel de seis membros) e 1,3-dioxalano (anel de cinco membros).	78
Figura 60 – Mecanismo de isomerização de acetal benzilidênico catalisada por ácido.	78
Figura 61 – Mecanismo para a formação de <u>GA2</u>	79
Figura 62 – Reação química de eliminação do excesso de benzaldeído.	79
Figura 63 – Espectro no IV (ATR) de 4,6- <i>O</i> -benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA2</u>	80
Figura 64 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 4,6- <i>O</i> -benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA2</u>	81
Figura 65 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 4,6- <i>O</i> -benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA2</u>	81
Figura 66 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 4,6- <i>O</i> -benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA2</u>	82
Figura 67 – Mapa de contornos HMQC (200 MHz, CDCl_3) de 4,6- <i>O</i> -benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA2</u>	83
Figura 68 – Segunda etapa da rota de síntese – <i>O</i> -benzilação das hidroxilas em C-2 e C-3 de <u>GA2</u>	83
Figura 69 – Espectro no IV (ATR) de 2,3-di- <i>O</i> -benzil-4,6- <i>O</i> -benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA3</u>	85
Figura 70 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 2,3-di- <i>O</i> -benzil-4,6- <i>O</i> -benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA3</u>	86
Figura 71 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 2,3-di- <i>O</i> -benzil-4,6- <i>O</i> -benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA3</u>	87
Figura 72 – Terceira etapa da rota de síntese – Remoção do grupo acetal benzilidênico de <u>GA3</u>	87
Figura 73 – Fotografia de aparelho de microondas doméstico adaptado utilizado na remoção do grupo acetal benzilidênico de <u>GA3</u> (Departamento de Química/ICEx/UFMG).	88
Figura 74 – Espectro no IV (ATR) de 2,3-di- <i>O</i> -benzil- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA4</u>	89

Figura 75 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 2,3-di- <i>O</i> -benzil- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA4</u>	90
Figura 76 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 2,3-di- <i>O</i> -benzil- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA4</u>	91
Figura 77 – Quarta etapa da rota de síntese – Substituição seletiva da hidroxila de C-6 de <u>GA4</u> por iodo.	91
Figura 78 – Mecanismo de substituição regioseletiva da hidroxila de C-6 de <u>GA4</u> por iodo.	92
Figura 79 – Espectro no IV (ATR) de 2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-iodo- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA5</u>	93
Figura 80 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-iodo- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA5</u>	94
Figura 81 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-iodo- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA5</u>	95
Figura 82 – Quinta etapa da rota de síntese – Substituição do átomo de iodo em C-6 de <u>GA5</u> pelo grupo azido.	95
Figura 83 – Espectro no IV (ATR) de 6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA6</u>	96
Figura 84 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA6</u>	97
Figura 85 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA6</u>	98
Figura 86 – Sexta etapa da rota de síntese – Alilação da hidroxila em C-4 de <u>GA6</u>	98
Figura 87 – Equilíbrios envolvidos na <i>O</i> -alilação de <u>GA6</u> por reação de catálise de transferência de fase.	99
Figura 88 – Espectro no IV (ATR) de 4- <i>O</i> -alil-6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA7</u>	100
Figura 89 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 4- <i>O</i> -alil-6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA7</u>	101
Figura 90 – Seção expandida na região de δ 6,2 – 4,0 do espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 4- <i>O</i> -alil-6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA7</u>	101

Figura 91 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl ₃) de 4- <i>O</i> -alil-6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA7</u>	102
Figura 92 – Espectro de RMN de ¹³ C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl ₃) de 4- <i>O</i> -alil-6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA7</u>	103
Figura 93 – Mapa de contornos HMQC (200 MHz, CDCl ₃) de 4- <i>O</i> -alil-6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA7</u>	103
Figura 94 – Redução do grupo azido de <u>GA7</u>	104
Figura 95 – Obtenção do cloreto de 3-iodobenzoíla a partir do ácido 3-iodobenzóico.	105
Figura 96 – Síntese da iodobenzamida <u>GAX</u> por reação entre <u>GA8</u> e cloreto de 3-iodobenzoíla. ...	105
Figura 97 – Espectro no IV (ATR) de 4- <i>O</i> -alil-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GAX</u>	106
Figura 98 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 4- <i>O</i> -alil-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GAX</u>	108
Figura 99 – Seção expandida na região de δ 8,1 – 7,1 do espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 4- <i>O</i> -alil-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GAX</u>	108
Figura 100 – Seção expandida na região de δ 6,8 – 4,1 do espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 4- <i>O</i> -alil-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GAX</u>	109
Figura 101 – Seção expandida na região de δ 4,1 – 3,2 do espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 4- <i>O</i> -alil-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GAX</u>	109
Figura 102 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl ₃) de 4- <i>O</i> -alil-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GAX</u>	110
Figura 103 – Espectro de RMN de ¹³ C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl ₃) de 4- <i>O</i> -alil-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GAX</u>	111
Figura 104 – Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl ₃) de 4- <i>O</i> -alil-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GAX</u>	112
Figura 105 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 4- <i>O</i> -alil-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GAX</u>	113

- Figura 106 – Proposta de fragmentação para o íon de m/z 644 após análise seqüencial de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX. 113
- Figura 107 – Reação de macrociclização radicalar de GAX e seus possíveis produtos. 114
- Figura 108 – Mecanismo de formação das macrolactamas GAXA e GAXB e do produto de hidrogenólise GAXC, por reação radicalar com hidreto de tri-*n*-butilestanho. 116
- Figura 109 – Espectro no IV (ATR) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC. 118
- Figura 110 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC. 119
- Figura 111 – Seção expandida na região de δ 7,9 – 7,1 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC. 119
- Figura 112 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC. 120
- Figura 113 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC. 121
- Figura 114 – Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC. 121
- Figura 115 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC. 122
- Figura 116 – Proposta de fragmentação para o íon de m/z 518 após análise seqüencial de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC. 122
- Figura 117 – Produto obtido da segunda reação radicalar de GAX: 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila (GAXD). 123
- Figura 118 – Proposta de mecanismo para a formação de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD. 124
- Figura 119 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD. 125

- Figura 120 – Seção expandida na região de δ 8,0 – 7,0 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD. 126
- Figura 121 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD..... 126
- Figura 122 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD..... 128
- Figura 123 – Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD. 128
- Figura 124 – Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD. 129
- Figura 125 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD. 129
- Figura 126 – Seção expandida do mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD. 130
- Figura 127 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD. 131
- Figura 128 – Proposta de fragmentação para o íon de m/z 594 após análise seqüencial de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD. 131
- Figura 129 – Conformações *syn* e *anti* de **7** e dos respectivos radicais, conformação **7a'** estabilizada por ligação de hidrogênio e formação do macrociclo **8**. 133
- Figura 130 – Conformações *syn* e *anti* de **18** e dos respectivos radicais, conformação de **18a'** estabilizada por ligação de hidrogênio e formação do macrociclo **19**. 134
- Figura 131 – Conformações *syn* e *anti* de GAX e dos respectivos radicais e formação de GAXC e GAXD. 135

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <u>GA2</u>	50
Tabela 2 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <u>GA2</u>	51
Tabela 3 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <u>GA3</u>	52
Tabela 4 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <u>GA3</u>	53
Tabela 5 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <u>GA4</u>	55
Tabela 6 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <u>GA4</u>	55
Tabela 7 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <u>GA5</u>	57
Tabela 8 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <u>GA5</u>	57
Tabela 9 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <u>GA6</u>	59
Tabela 10 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <u>GA6</u>	59
Tabela 11 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <u>GA7</u>	61
Tabela 12 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <u>GA7</u>	62
Tabela 13 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <u>GAX</u>	66
Tabela 14 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <u>GAX</u>	66
Tabela 15 – Condições empregadas nas reações radicalares e rendimentos de produtos isolados ...	70
Tabela 16 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <u>GAXC</u>	70
Tabela 17 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <u>GAXD</u>	73
Tabela 18 – Microorganismos utilizados para os testes de atividade antimicrobiana	76

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$[\alpha]_D$	rotação específica
AIBN	2,2-azobisisobutironitrila
ATR	Attenuated Total Reflectance
Bn	Benzila
Bu ₃ SnH	Hidreto de tri- <i>n</i> -butilestanho
°C	graus Celsius
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica
<i>C ipso</i>	Carbono aromático sem hidrogênio
COSY	<i>homonuclear COrelation Spectroscopy</i>
δ	deslocamento químico (RMN) / deformação angular (IV)
d	duplete
dd	duplete duplo
ddd	duplete duplo duplo
dddd	duplete duplo duplo duplo
ddl	duplete duplo largo
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
dl	duplete largo
DMF	<i>N-N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
F.F.	Faixa de Fusão
F.M.	Fórmula Molecular
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
IV	Infravermelho

<i>J</i>	constante de acoplamento escalar <i>spin</i> nuclear- <i>spin</i> nuclear
m	multiplete
M.M.	Massa Molar
m/m	massa por massa
MO	Irradiação microondas
m/v	massa por volume
$\bar{\nu}$	número de onda
v	deformação axial
p.	página
qd	quarteto duplo
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	simpleto
sl	sinal largo
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
td	triplete duplo
tdd	triplete duplo duplo
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
tt	triplete triplo
Vol.	Volume
v/v	volume por volume

RESUMO

Os macrociclos apresentam importantes atividades biológicas e muitos deles, ou seus derivados, são usados como fármacos (eritromicina, ciclosporina, vancomicina e anfotericina B). Entre os macrociclos que apresentam atividades biológicas encontram-se as macrolactamas, como a vicienistatina, ascomicina, pimecrolimus, entre outros.

Embora a síntese de macrociclos seja considerada um dos maiores desafios da síntese orgânica, a diversidade estrutural e o potencial bioativo são estímulos para diversos grupos de pesquisa investigarem a síntese dessas substâncias. Diversas metodologias são usadas para a síntese de macrociclos, entre as quais a carbociclicização radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho (Bu_3SnH).

Com o intuito de se verificar o papel de carboidratos e de sua estereoquímica em macrociclicações mediadas por hidreto de tri-*n*-butilestanho, assim como as influências dos grupos envolvidos diretamente na reação de ciclização e de suas posições relativas na unidade sacarídica, o grupo do Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia/UFMG, em parceria com o Departamento de Química do ICEx/UFMG (QF/DQ/UFMG), vem desenvolvendo um programa de pesquisa de síntese de benzomacrolactamas por reação de carbociclicização radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho.

No âmbito deste programa, foi sintetizada a *m*-aliliodobenzamida inédita 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila (GAX), que foi submetida à reação de carbociclicização radicalar com Bu_3SnH . Foram realizadas quatro reações de GAX com Bu_3SnH em diferentes condições (solvente, diluição e tempo de adição dos reagentes). De nenhuma das reações isolaram-se macrolactamas. O produto acíclico reduzido, 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila (GAXC), foi isolado de três reações. Em uma das reações, em que a diluição e o tempo de adição dos reagentes foram maiores, isolou-se o produto inédito e inesperado, 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila (GAXD), formado por reação entre o radical arila proveniente de GAX e benzeno, o solvente da reação.

As estruturas dos produtos obtidos foram elucidadas pelos seus espectros no IV, de RMN de ^1H e de ^{13}C e experimentos de RMN 2D, além de massas de alta resolução e exatidão, em alguns casos.

A *m*-aliliodobenzamida GAX, os produtos isolados das reações radiculares (GAXC e GAXD) e dois intermediários (GA6 e GA7) foram submetidos a testes de atividade antimicrobiana e antifúngica e não demonstraram atividade.

Palavras-chave: carbociclicização radicalar, benzomacrolactamas, *meta*-iodobenzamida

ABSTRACT

Macrocycles display remarkable biologic activities and many of these compounds, or their derivatives, are used as drugs, among them, erythromycin, ciclosporin, vancomycin and anphotericin B. Among macrocycles with biological activities, there are the macrolactams, as vicienistatin, ascomycin, pimecrolimus, and others.

Although macrocycles synthesis is considered one of the greatest challenges in organic synthesis, the immense chemical diversity and the bioactive potential of these compounds have been stimulating their synthesis investigation. Different methodologies can be used for macrocycles synthesis, among them, the tri-*n*-butyltin hydride-mediated radical carbocyclization reaction.

To investigate the carbohydrates role and their stereochemistry in macrocyclizations by tri-*n*-butyltin hydride, as well as the influence of the groups directly involved in the cyclization reaction and their relative position in the carbohydrate, the research group of “Laboratório de Química Farmacêutica/Faculdade de Farmácia/UFMG”, in partnership with “Departamento de Química/ICEx/UFMG” (QF/DQ/UFMG), have been developing researches related to benzomacrolactams synthesis by tri-*n*-butyltin hydride-mediated radical carbocyclization reaction.

Carrying on this research program, it was synthesized the *m*-allyloxyiodobenzamide methyl 4-*O*-allyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-deoxy-6-(3-iodobenzoylamino)- α -D-galactopyranoside (GAX), which was undergone to Bu₃SnH-mediated radical carbocyclization reactions. Four reactions of GAX with Bu₃SnH were carried out, in different conditions (reagents concentration and addition time, solvent). Macrolactams were not isolated from any reaction. The acyclic reduction product, methyl 4-*O*-allyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-deoxy-6-benzoylamino- α -D-galactopyranoside (GAXC) was isolated from three reactions. In one of the reactions, which the reagents dilution and addition time were bigger than in other reactions, it was got an unexpected and unheard product, methyl 4-*O*-allyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-deoxy-6-(3-phenylbenzoylamino)- α -D-galactopyranoside (GAXD). This product was formed by attack of aryl radical from GAX on benzene, the reaction solvent.

The structures of the synthesized compounds were elucidated by their IR and NMR spectra (¹H, ¹³C and 2D experiments). It was also obtained the high resolution mass spectra of GAX, GAXC and GAXD.

The *m*-allyloxyiodobenzamide GAX, the products isolated from radical reactions (GAXC and GAXD), GA6 and GA7 were undergone to antibacterial and antifungal tests and did not show any activity.

Keywords: radical carbocyclization, benzomacrolactams, *meta*-iodobenzamide

1 INTRODUÇÃO

A síntese de macrociclos tem despertado grande interesse graças à importância que estas substâncias apresentam na química, biologia e medicina. Os macrociclos poliméricos e aqueles usados na produção de perfumes constituem produtos de alto interesse econômico, mas a maior importância desta classe de substâncias encontra-se na área farmacêutica (RAMASESHAN et al., 2000; BLANKENSTEIN; ZHU, 2005). As atividades biológicas dos macrociclos, que apresentam uma enorme variedade estrutural, são atribuídas, em parte, a uma característica comum: a restrição conformacional em relação a compostos de cadeia aberta (RAMASESHAN et al., 2000; STACHEL et al., 2006).

Vários fármacos importantes, atualmente em uso na terapêutica, contêm macrociclos em suas estruturas, como a eritromicina, azitromicina, vancomicina e anfotericina B (NEWMAN et al., 2000; RAMASESHAN et al., 2000; BLANKENSTEIN; ZHU, 2005; SILVEIRA et al., 2006). As estruturas químicas destes macrociclos podem ser visualizadas na Figura 1.

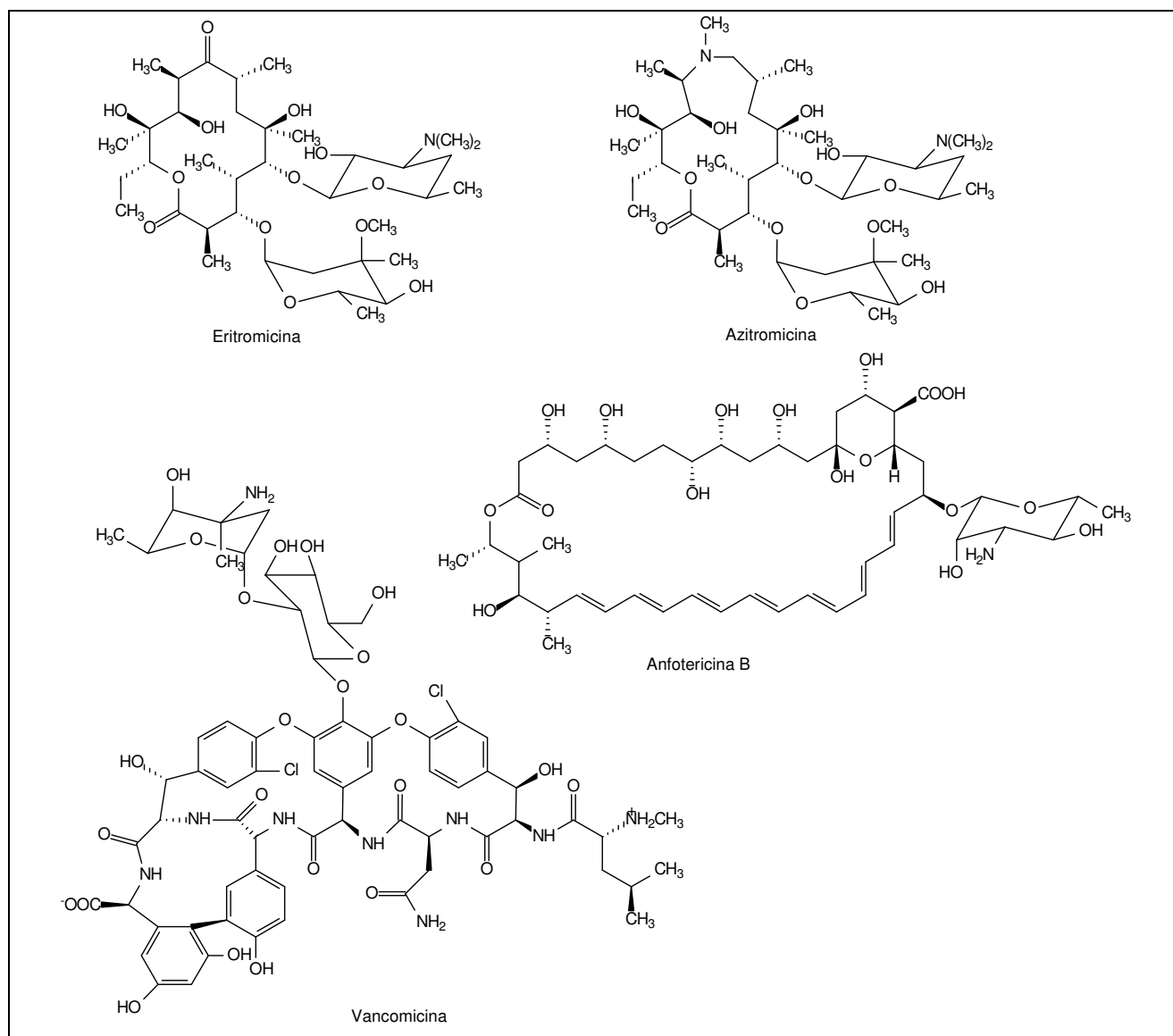


Figura 1 – Estruturas químicas de fármacos macrocíclicos.

Entre os macrociclos que são agentes bioativos encontram-se as macrolactamas, cujas atividades biológicas podem ser atribuídas, em parte, ao fato de elas serem macrociclos e amidas. Em um trabalho publicado recentemente, no qual são apresentados dados relativos a 128 candidatos a fármacos que se encontram em desenvolvimento em três grandes indústrias farmacêuticas, é relatado que 12% das reações realizadas na síntese das 128 substâncias são de acilação, especialmente *N*-acilações. Os autores consideram que este dado não surpreende, uma vez que as amidas estão presentes em um grande número de fármacos. Além disso, de 53 fármacos que, em 2003, foram responsáveis pela arrecadação acima de um bilhão de dólares, nove apresentam o grupo amida e três o grupo sulfonamida (CAREY et al., 2006).

Tendo em vista sua importância, as macrolactamas vêm sendo amplamente estudadas sob vários aspectos: isolamento e elucidação estrutural de produtos naturais, síntese, modificações moleculares, estudos de relação estrutura química-atividade biológica, mecanismo de ação e triagem clínica.

1.1 MACROLACTAMAS NATURAIS E SEMI-SINTÉTICAS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA

Diversos depsipeptídeos macrocíclicos apresentam atividade biológica: criptoficina A (atividade antitumoral – PATEL et al., 1999), hapalosina (atividade citotóxica leve – WAGNER et al., 1999) e estevastelina B (inibe ativação de células T e B – KOHYAMA; YAMAMOTO, 2001) (FIGURA 2).

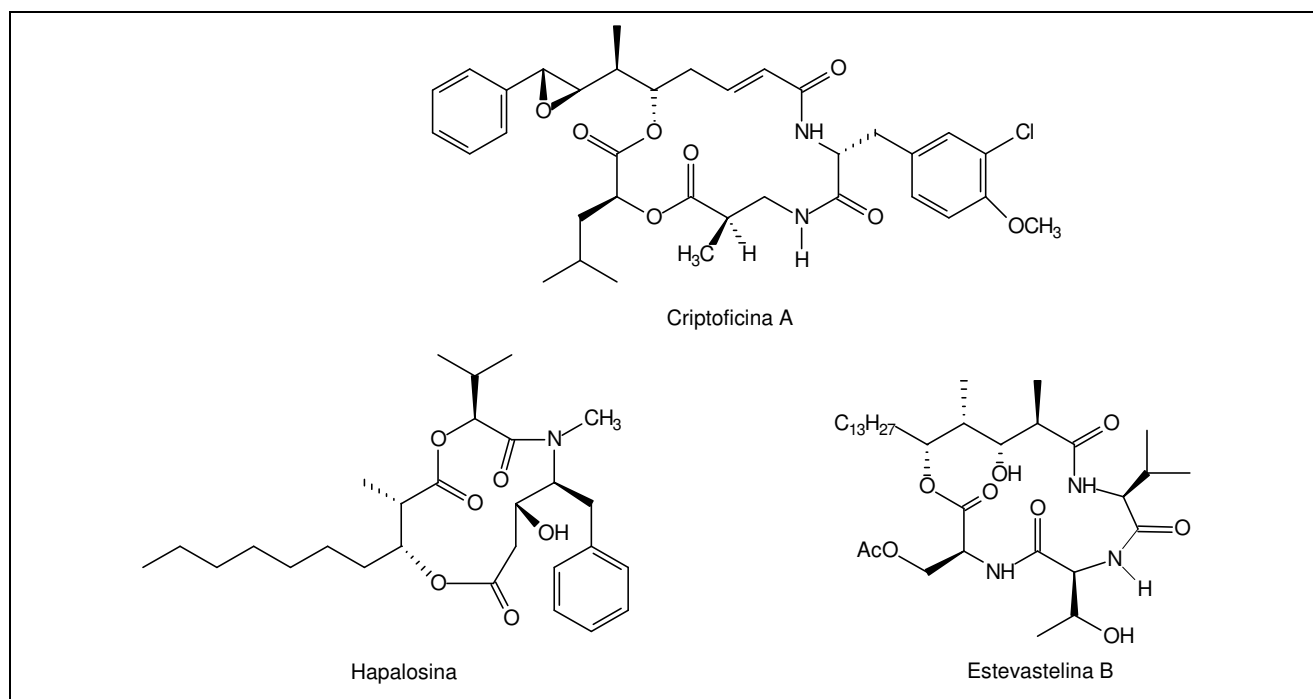


Figura 2 – Estruturas químicas de depsipeptídeos com atividade biológica.

Depsipeptídeos cíclicos foram isolados de cianobactéria marinha (*Lyngbya majuscula*), em 2000, e foram denominados lingbiabelinas A e B (FIGURA 3). Ambas apresentam atividade contra

células tumorais, sendo a atividade *in vitro* da lingbiabelina A ligeiramente superior à da lingbiabelina B (LUESCH et al., 2000; MILLIGAN et al., 2000; YOKOKAWA et al., 2002).

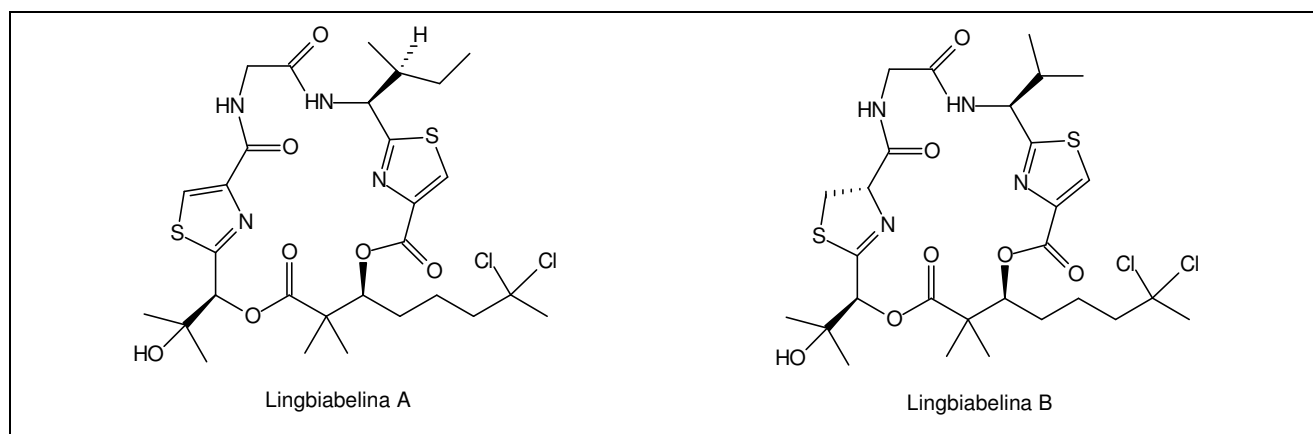


Figura 3 – Estruturas químicas das lingbiabelinas A e B.

A indolactama-V e benzolactama-V8 (FIGURA 4), macrolactamas de 9 e 8 membros, respectivamente, ligam-se à proteína quinase C, uma enzima fundamental envolvida na transdução celular, ativando-a para a promoção de tumores. Esta atividade parece estar diretamente relacionada à presença do hidrogênio da amida, uma vez que lactonas análogas não exibiram esta atividade (NAKAGAWA et al., 2001).

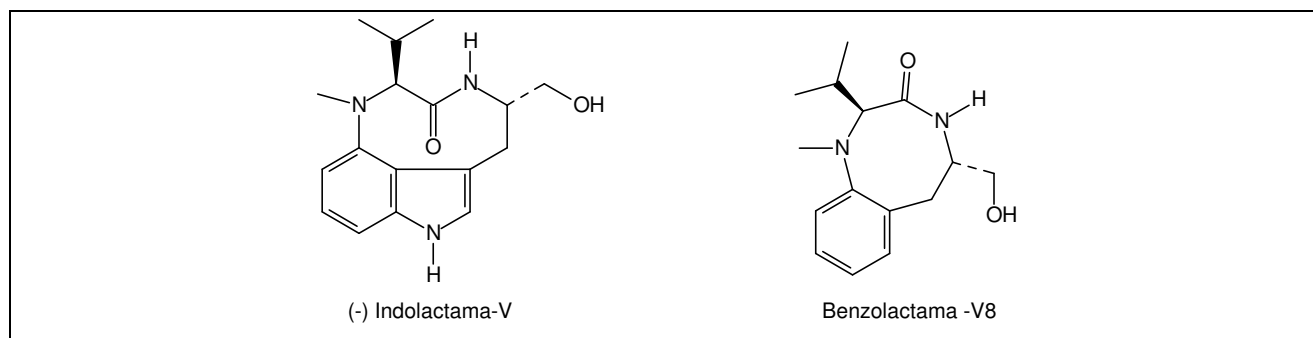


Figura 4 – Estruturas químicas das macrolactamas indolactama-V e benzolactama-V8.

A vicenistatina (FIGURA 5), uma macrolactama de 20 membros ligada a um aminoaçúcar (vicenisamina) e produzida por *Streptomyces halstedii* HC-34, apresenta atividade antitumoral (SHINDO et al., 1993).

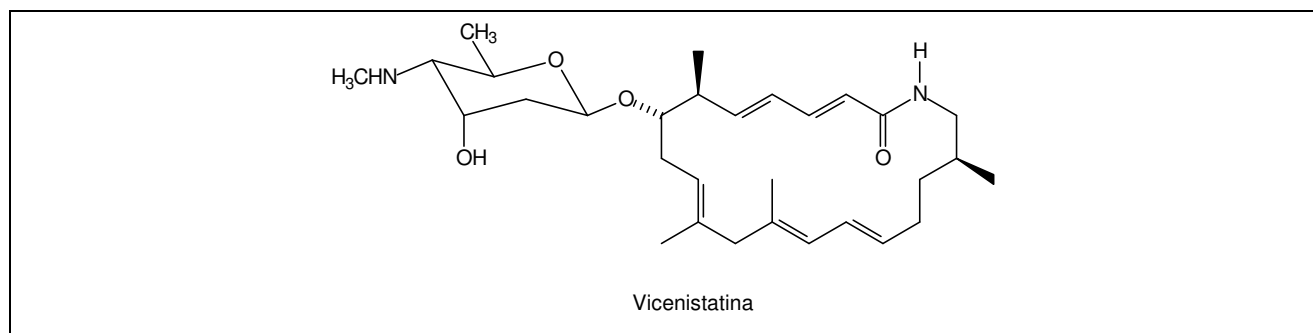


Figura 5 – Estrutura química da vicenistatina.

Algumas macrolactamas que apresentam atividade biológica têm açúcares em sua estrutura, como é o caso da vicenistatina (FIGURA 5) e de fluvirucinas (FIGURA 6) isoladas como produtos da fermentação de *Actinomadura* sp. As fluvirucinas A₁, A₂, B₄ e B₅ apresentam atividade contra influenza A (NARUSE et al., 1991; MARTÍN, et al., 1999) e as fluvirucinas B₁, B₂ e B₃, além da atividade antiviral (NARUSE et al., 1991; MARTÍN, et al., 1999), demonstraram atividade antifúngica contra *Candida* ssp. e contra dermatófitos (HEGDE et al., 1990, 1991, 1992; COOPER et al., 1992; PUAR et al., 1992).

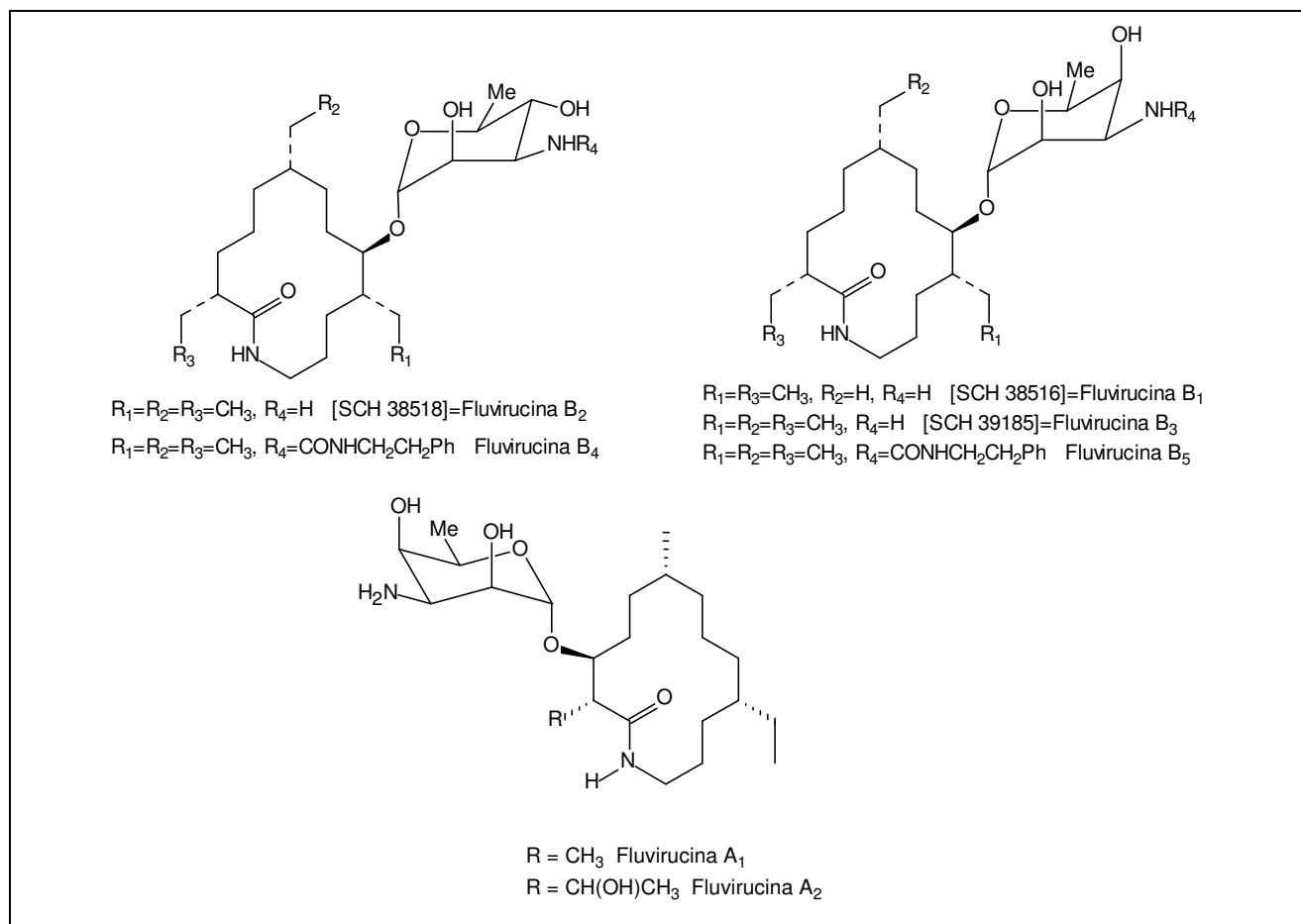


Figura 6 – Estruturas químicas de fluvirucinas.

A ascomicina (FIGURA 7) é um produto de fermentação de *Streptomyces hygroscopicus* com atividade antifúngica e imunomodulatória (ARAI et al., 1962; BULUSU et al., 2004), mas com baixa solubilidade em meio aquoso. Kawai e colaboradores sintetizaram um derivado hidroxilado na posição 33 (FIGURA 7) que manteve a atividade imunossupressora da ascomicina *in vivo* e *in vitro* e é 100 vezes mais solúvel em meio aquoso em pH 6,5 e 300 vezes mais solúvel em pH 7,4 (KAWAI et al., 1998).

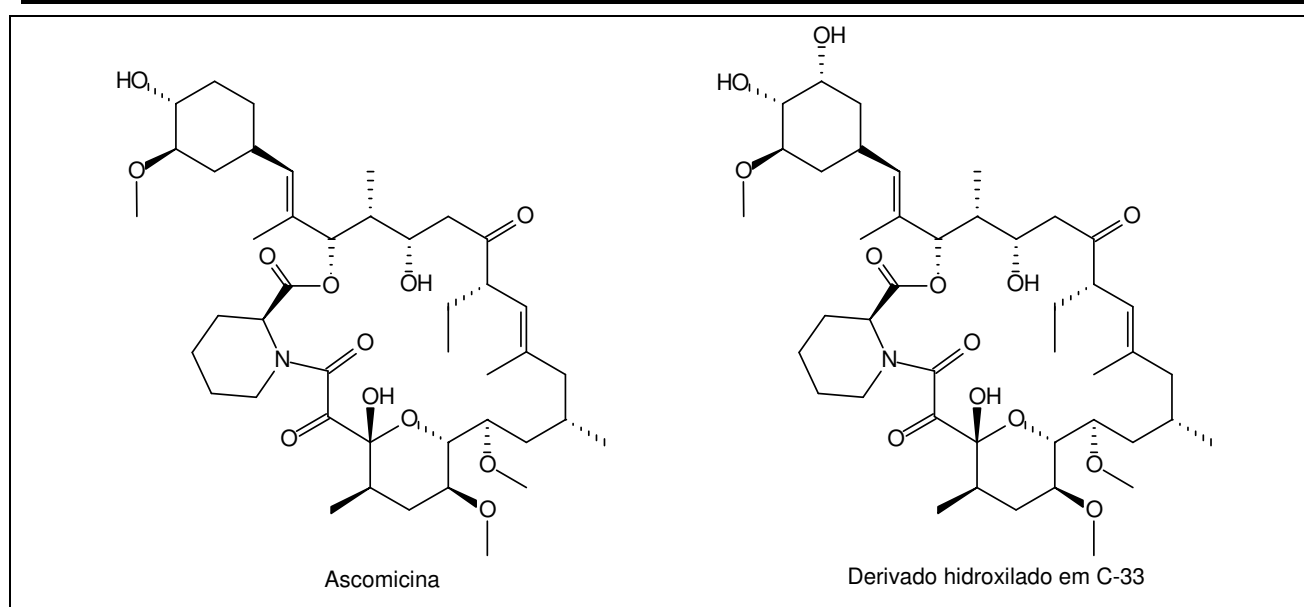


Figura 7 – Estruturas químicas da ascomicina e de seu derivado hidroxilado em C-33.

A atividade imunomoduladora de certas substâncias, como a apresentada pela ascomicina, é de grande interesse pela variedade de enfermidades que podem ser tratadas com estes compostos. Diversas macrolactamas com atividade imunomoduladora têm sido utilizadas como alternativa aos glicocorticóides no tratamento tópico de doenças inflamatórias crônicas de pele. A ciclosporina (FIGURA 8), produzida pelo fungo *Tolypocladium inflatum*, embora apresente atividade imunossupressora, não é utilizada topicamente em função de sua reduzida penetração na pele. É de uso sistêmico e apresenta algumas desvantagens relacionadas a efeitos imunossupressores inespecíficos, além de efeitos adversos como hipertensão e nefrotoxicidade. Os efeitos imunomodulatórios estão relacionados também à inibição de mecanismos de defesa contra tumores, e a incidência de câncer de pele é maior em pacientes tratados com ciclosporina (BORNHOVD et al., 2001).

O tacrolimus (FK506, FIGURA 8) foi isolado em 1984 de uma cultura de *Streptomyces tsukubaensis* e apresenta atividade imunossupressora semelhante à da ciclosporina *in vivo* e *in vitro*. Quimicamente, o tacrolimus é um análogo da ascomicina (FIGURA 7). É altamente hidrofóbico e, assim como a ciclosporina, atua inibindo a ativação e maturação de células T. O uso oral do tacrolimus para profilaxia e tratamento de rejeição após transplante de fígado e rim é comum em diversos países e o uso sistêmico para tratamento de psoríase foi primeiramente descrito em 1992. O tacrolimus é eficaz no tratamento sistêmico de eczema atópico, alopecia areata, síndrome de Sézary e pioderma gangrenoso. Os efeitos adversos do tacrolimus, quando utilizado de forma sistêmica, são semelhantes aos da ciclosporina. Sua penetração tópica é altamente variável, dependendo da concentração, veículo e integridade da pele (a absorção é maior em peles com processo inflamatório). Na forma de pomadas, o tacrolimus, em geral, atinge a concentração terapêutica para tratamento de dermatite atópica. O efeito adverso mais comum,

no caso de uso tópico, é sensação de queimação e calor após administração do fármaco (DUMONT, 2000; BORNHOVD et al., 2001).

O pimecrolimus (32-epicloroascomicina, SDZ ASM 981, Elidel[®], FIGURA 8) é outro derivado da ascomicina e foi desenvolvido especificamente para uso tópico. Seus efeitos clínicos são semelhantes aos do tacrolimus e sua eficácia no tratamento da dermatite atópica foi demonstrada após um estudo duplo cego realizado em 1998 (GRASSBERGER et al., 1999; BORNHOVD et al., 2001; BULUSU et al., 2004).

Uma outra macrolactama imunomoduladora é o sirolimus (FIGURA 8), também chamado de rapamicina. É um metabólito secundário fúngico e interfere no ciclo celular em uma fase posterior à interferência verificada no caso da ciclosporina, tacrolimus e pimecrolimus. Foi aprovado para uso oral nos EUA em 1999 para prevenção de rejeição no caso de transplante de fígado e há estudos indicando sucesso no caso de transplante renal, mas ainda não há dados com relação ao seu uso por via tópica (BORNHOVD et al., 2001; WAGNER, et al., 2005). A rapamicina apresenta um tempo de meia-vida extremamente longo (63 horas), e no caso de exposição prolongada de pacientes a este fármaco há grande risco de toxicidade. Em 2005, Wagner e colaboradores relataram a síntese de análogos da rapamicina (substituição da hidroxila em C-40 por um tetrazol e um carbamato), que apresentaram atividade imunossupressora, mas menor tempo de meia-vida que a rapamicina (WAGNER et al., 2005).

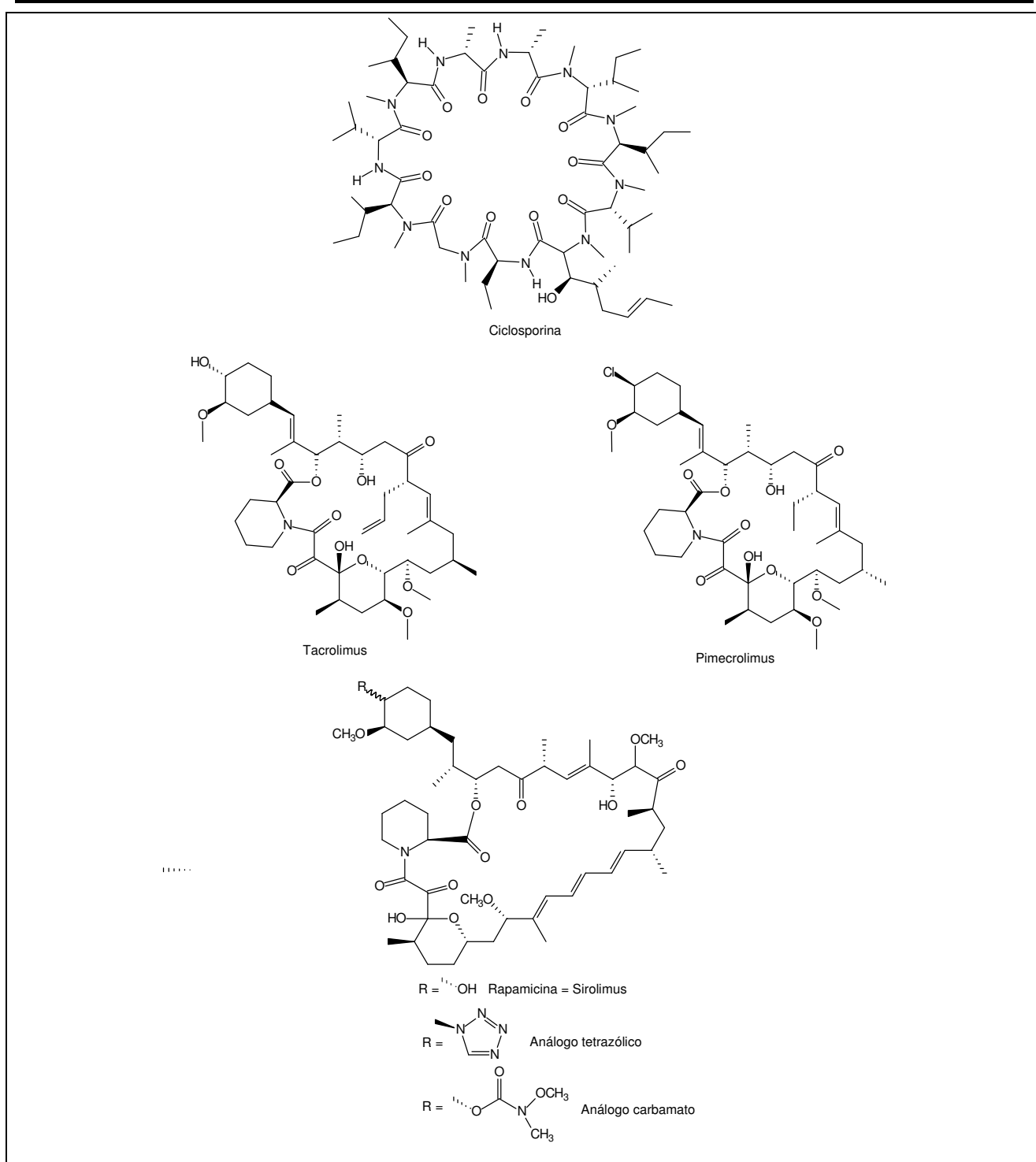


Figura 8 – Estruturas químicas de substâncias com atividade imunomoduladora.

A leinamicina (FIGURA 9), produzida por *Streptomyces atroolivaceus*, é uma macrolactama de 18 membros que contém em sua estrutura o anel tiazólico e apresenta atividade antimicrobiana contra bactérias Gram positivas e Gram negativas, mas não contra fungos. Apresenta também potente atividade antitumoral, principalmente contra tumores clinicamente resistentes a outros fármacos anticancerígenos, como cisplatina, doxorubicina, mitomicina e ciclofosfamida (PATTENDEN; THOM, 1993; CHENG et al., 2002). Estudos recentes de síntese e avaliação da citotoxicidade de análogos da leinamicina demonstram a importância desta classe de substâncias (SZILAGYI et al., 2006).

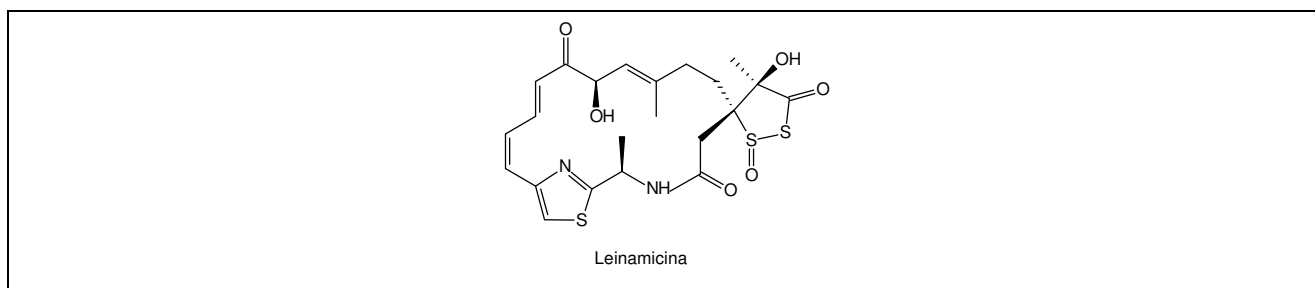


Figura 9 – Estrutura química da leinamicina.

Nishio e colaboradores isolaram dois novos antibióticos do tipo trieno-ansamicinas de cepa de *Streptomyces* sp. (amostra de solo), que foram denominados TCM-135 A e B (FIGURA 10). Os dois compostos apresentaram também potente atividade antitumoral contra diversos tipos de células tumorais, sendo o TCM-135 A cerca de 10 vezes mais potente que o TCM-135 B (NISHIO et al., 2000). Na Figura 10 encontram-se as estruturas de outras ansamicinas com atividade antitumoral: a geldanamicina, que possui derivados em triagem clínica para tratamento de câncer, a trienomicina A e a reblastatina (TAKATSU et al., 2000; STEAD, et al., 2000; LEMARCHAND; BACH, 2004; PENG; BLAGG, 2006).

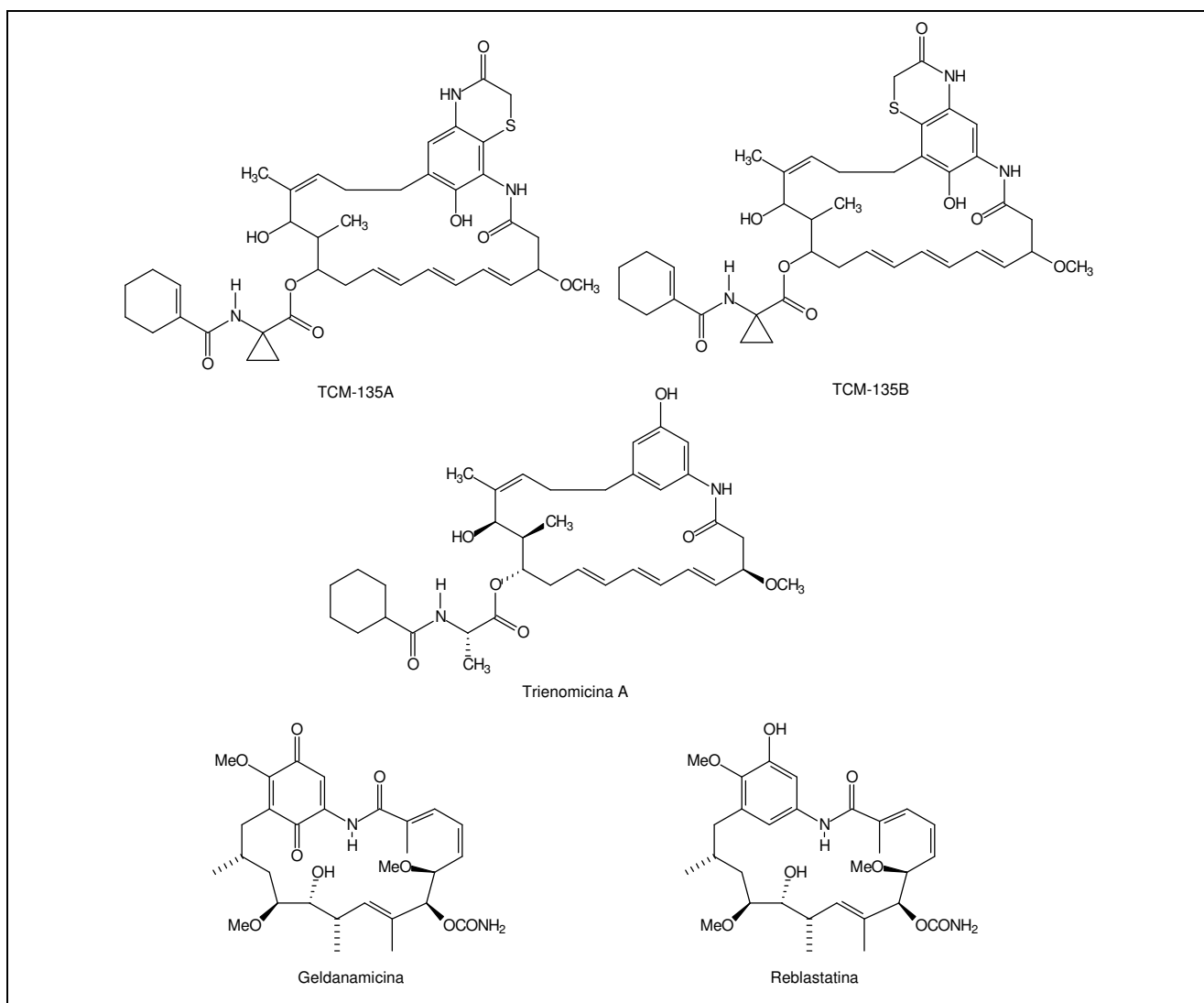


Figura 10 – Estruturas químicas de ansamicinas.

Três macrolactamas foram isoladas entre os produtos de fermentação de cepas de Tü 6239, uma nova espécie de *Streptomyces* obtida de amostras de solo em São José do Rio Preto: ripromicina, ikarugamicina e um epóxido da ikarugamicina (FIGURA 11). A ikarugamicina tem atividade antiprotozoária e as três substâncias demonstraram atividade antibiótica contra bactérias Gram positivas e efeito citostático sobre diferentes tipos de células tumorais humanas (BERTASSO et al., 2003).

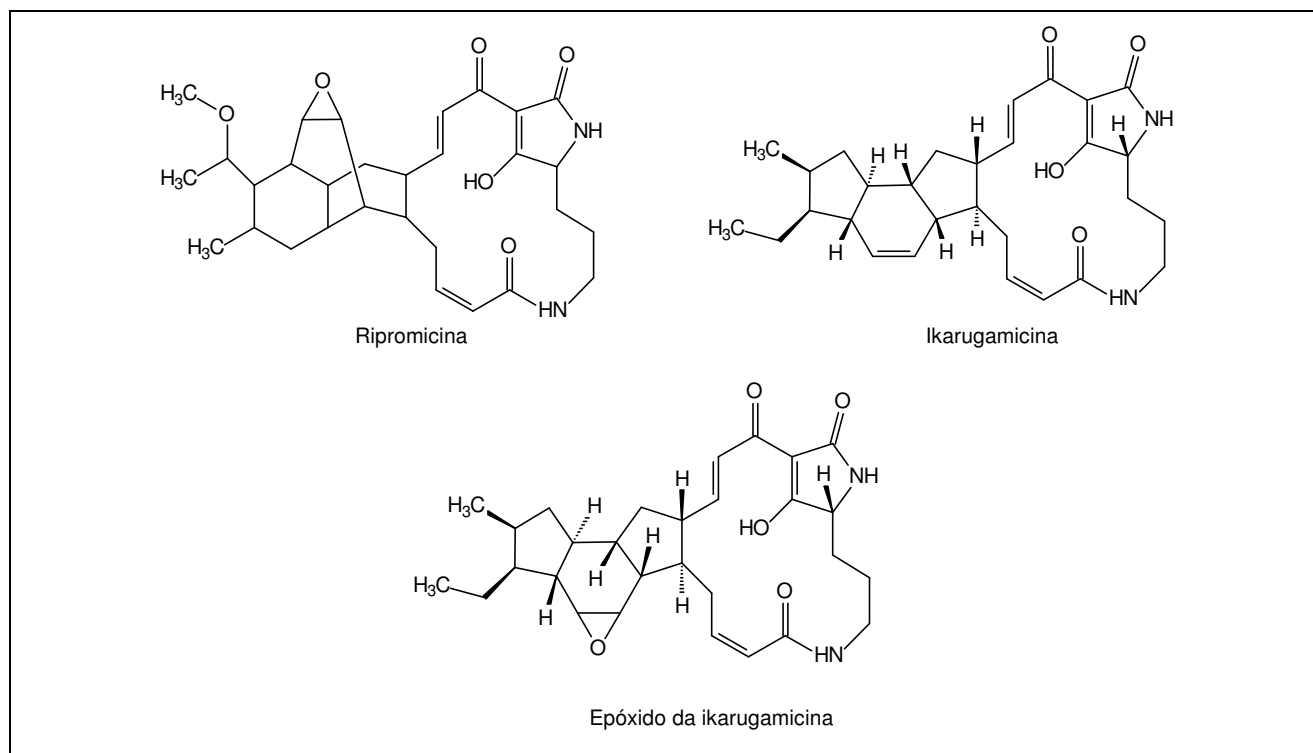


Figura 11 – Estruturas químicas de produtos de fermentação de cepas de Tü 6239.

A maitansina (FIGURA 12) é um potente agente antitumoral da classe dos benzoansamacrolídeos maitansinóides, que foi isolada originalmente em 1972 de cascas do arbusto africano *Maytenus ovatus* (KUPCHAN et al., 1972). Apesar de a maitansina apresentar atividade antimetabólica muitas vezes superior à da vincristina e vinblastina em testes *in vitro*, esta substância demonstrou baixo índice terapêutico nas triagens clínicas de fase I e II e se tornou um dos muitos agentes citotóxicos que não chegaram à fase de uso terapêutico (YU; FLOSS, 2005; WIDDISON et al., 2006). No entanto, a maitansina passou a ser um protótipo para a obtenção de agentes antitumorais mais potentes, como o maitansinóide com um grupo metilditiopropanoíla (FIGURA 12) em substituição ao grupo acetila presente na maitansina (WIDDISON et al., 2006).

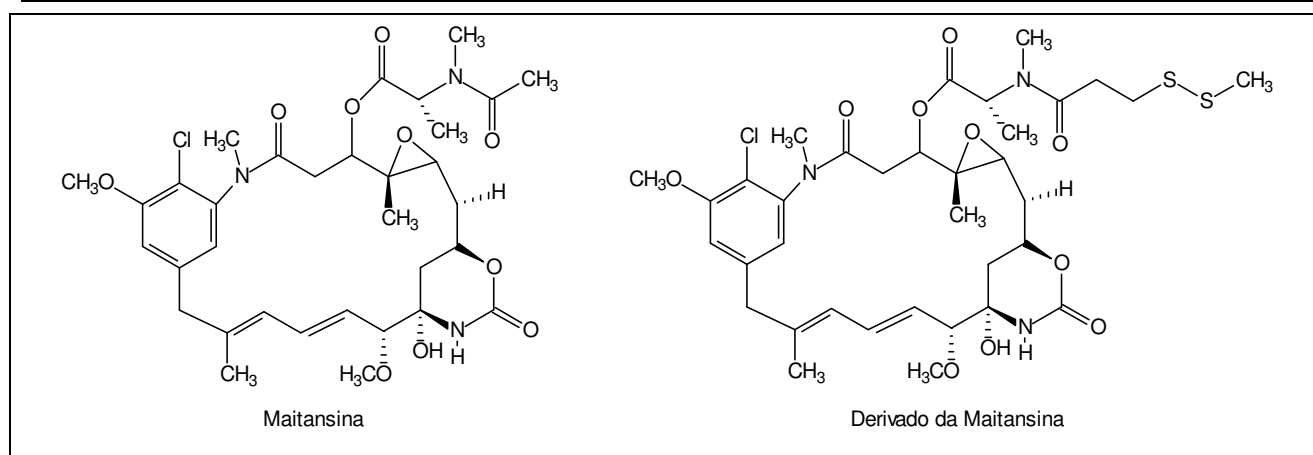


Figura 12 – Estruturas químicas da maitansina e de seu derivado contendo o grupo dissulfeto.

As mixovirescinas são macrolactamas de 28 membros isoladas da fermentação de *Myxococcus virescens* e o principal componente é a mixovirescina A₁ (FIGURA 13), que inibe o crescimento de *E. coli* e de outras enterobactérias (TROWITZSCH et al., 1982; ONISHI et al., 1984; WILLIAMS; LI, 1994).

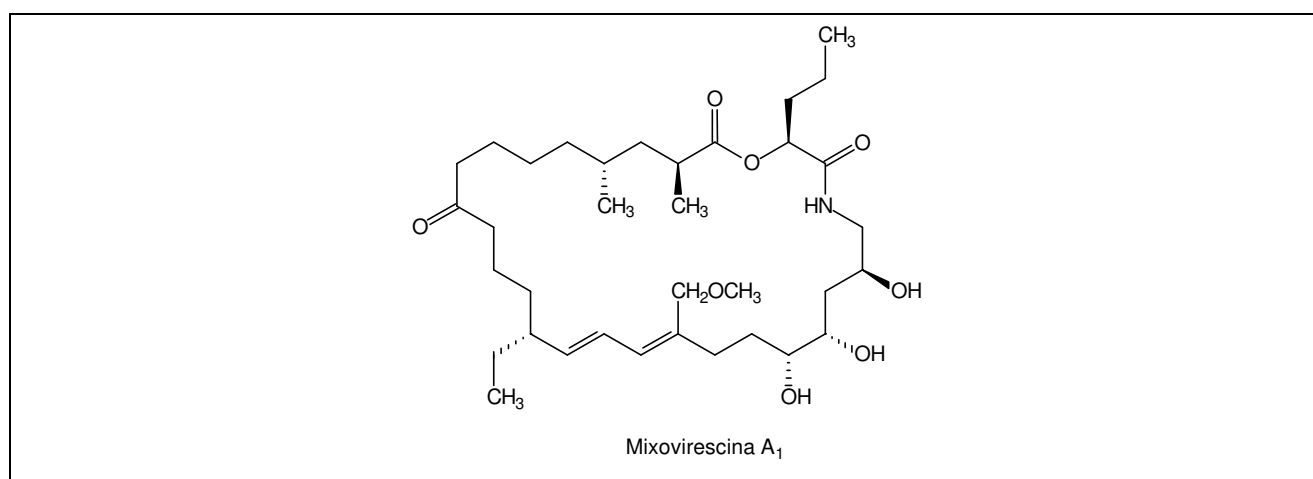


Figura 13 – Estrutura química da mixovirescina A₁.

Macrolactamas contendo um dímero de tirosina em suas estruturas químicas (FIGURA 14) apresentam importantes atividades biológicas. O composto K-13, produzido por *Micromonospora halophytica*, é um potente inibidor não competitivo da enzima conversora da angiotensina (ECA) e apresenta atividade anti-hipertensiva. A substância OF-4949-I, assim como outras produzidas pelo fungo *Penicillium rugulosum*, é inibidora da aminopeptidase B. A bastadina-5, produzida por *Ianthella basta*, bloqueia canais de cálcio do retículo sarcoplasmático e é usada no tratamento de enfermidades relacionadas a músculos esquelético e cardíaco (MACK et al., 1994; BAILEY et al., 1999; MASUNO et al., 2006). Masuno e colaboradores relataram a síntese de uma série de macrolactamas de 14 e 18 membros, análogos simplificados da bastadina-5, potenciais agentes para o tratamento de arritmias e falhas cardíacas (MASUNO et al., 2006).

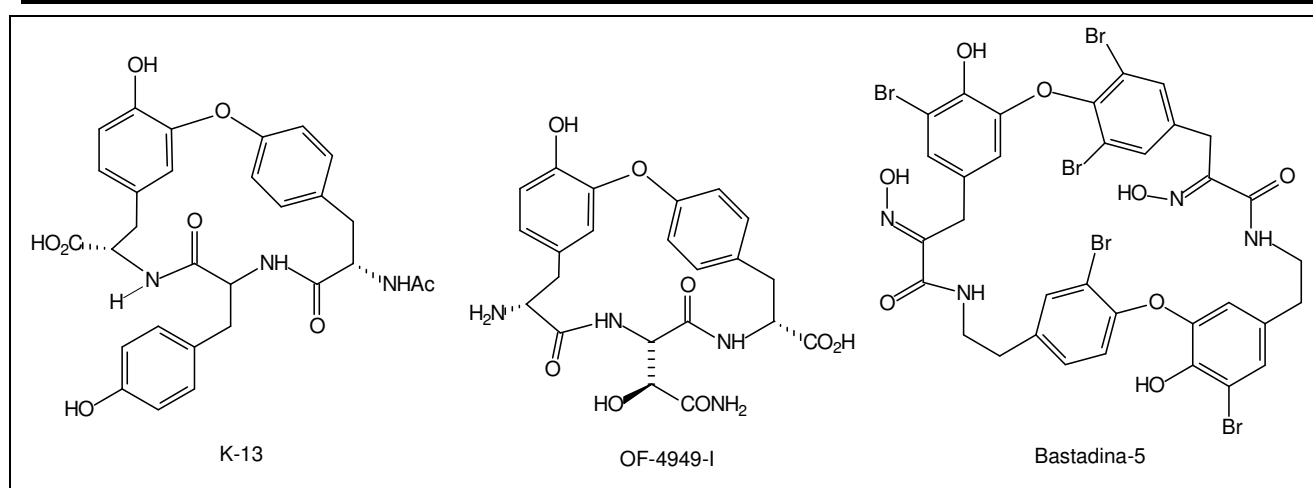


Figura 14 – Estruturas químicas de macrolactamas contendo dímero de tirosina.

Ustiloxinas e fomopsinas (FIGURA 15) são macrolactamas de 13 membros com potente atividade antimitótica, que se ligam à tubulina e interferem na função microtubular celular. Ustiloxinas (A – D e F) foram isoladas do fungo *Ustilaginoidia virens* e as fomopsinas A e B de culturas de *Phomopsis leptostromiformis* (CULVENOR et al., 1977; KOISO et al., 1992; LI et al., 2006).

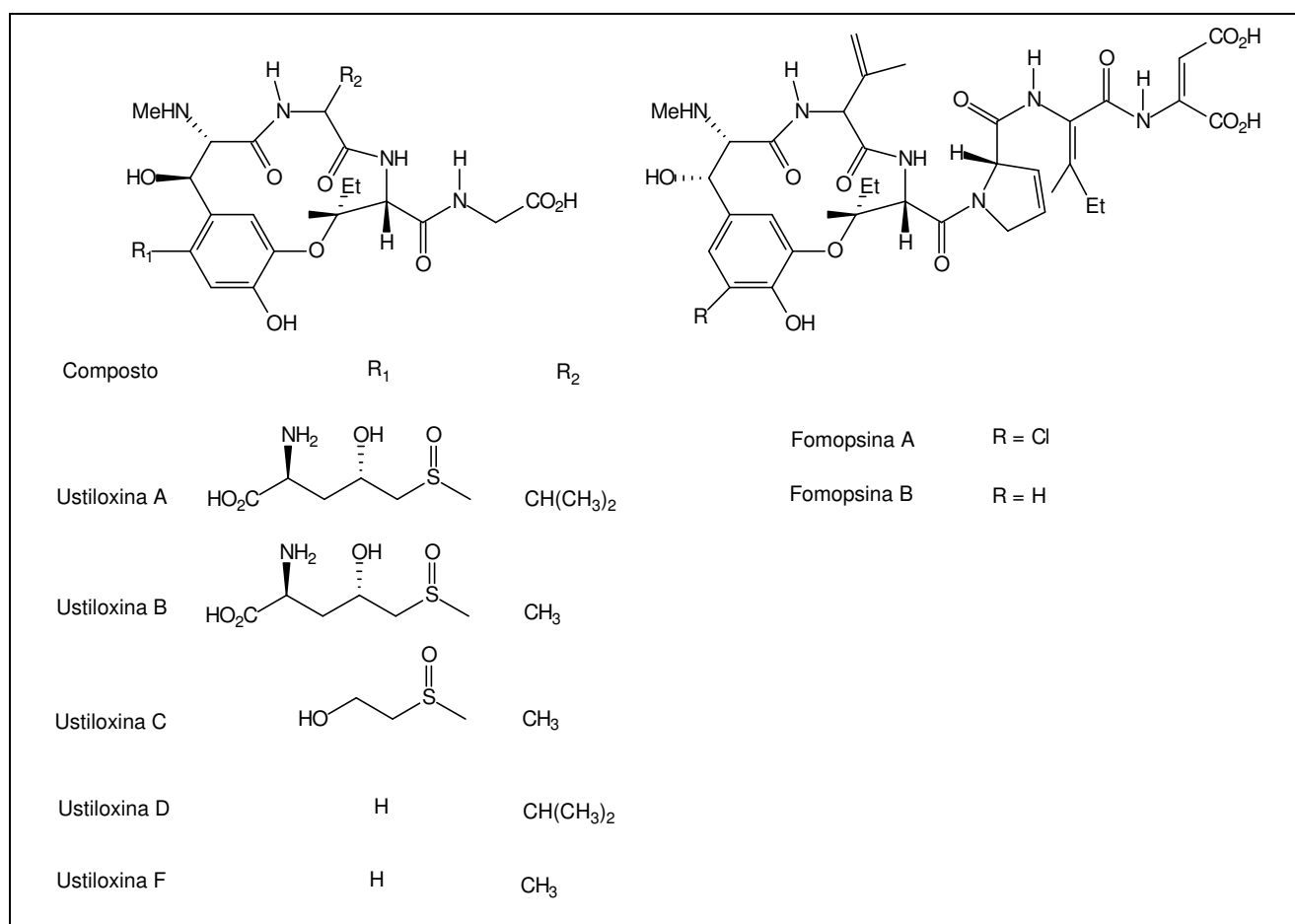


Figura 15 – Estruturas químicas de ustiloxinas e de fomopsinas.

1.2 MACROLACTAMAS SINTÉTICAS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA

Embora a síntese de macrociclos seja considerada um dos maiores desafios da síntese orgânica, diversos grupos de pesquisa têm se dedicado à síntese desses potenciais agentes bioativos (BLANKENSTEIN; ZHU, 2005), inclusive de macrolactamas.

Gentile e colaboradores relataram a síntese de duas macrolactamas diméricas e uma tetramérica (FIGURA 16). Os três macrociclos apresentaram moderada atividade citotóxica em testes *in vitro* (GENTILE et al., 2000).

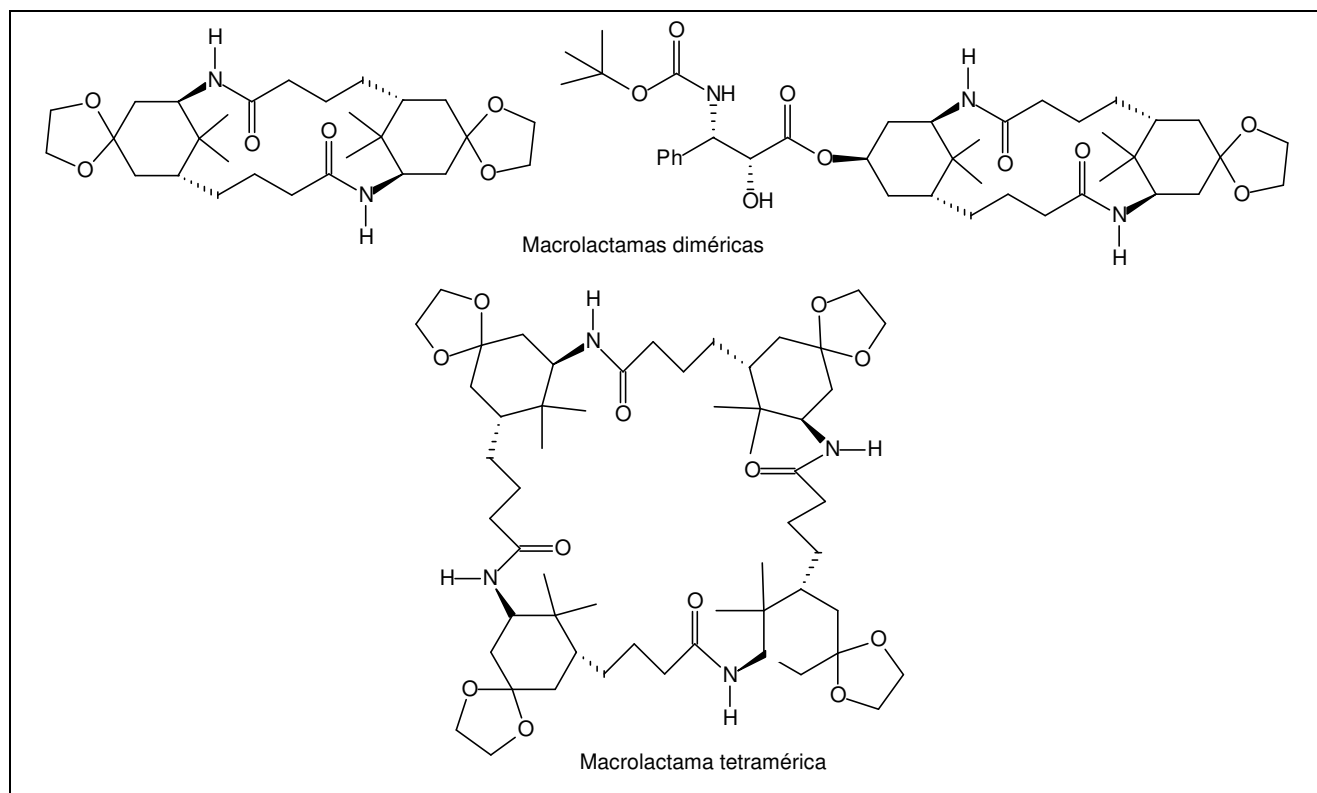


Figura 16 – Estruturas químicas de macrolactamas diméricas e tetramérica.

Ojima e colaboradores descreveram a síntese de uma série de macrociclos taxóides, derivados conformacionalmente restritos do paclitaxel (Taxol[®], quimioterápico de ampla utilização), e relataram os resultados dos testes de citotoxicidade dos novos compostos. Dos produtos obtidos, uma lactama e um carbamato (FIGURA 17) destacaram-se quanto à atividade citotóxica (OJIMA et al., 2002).

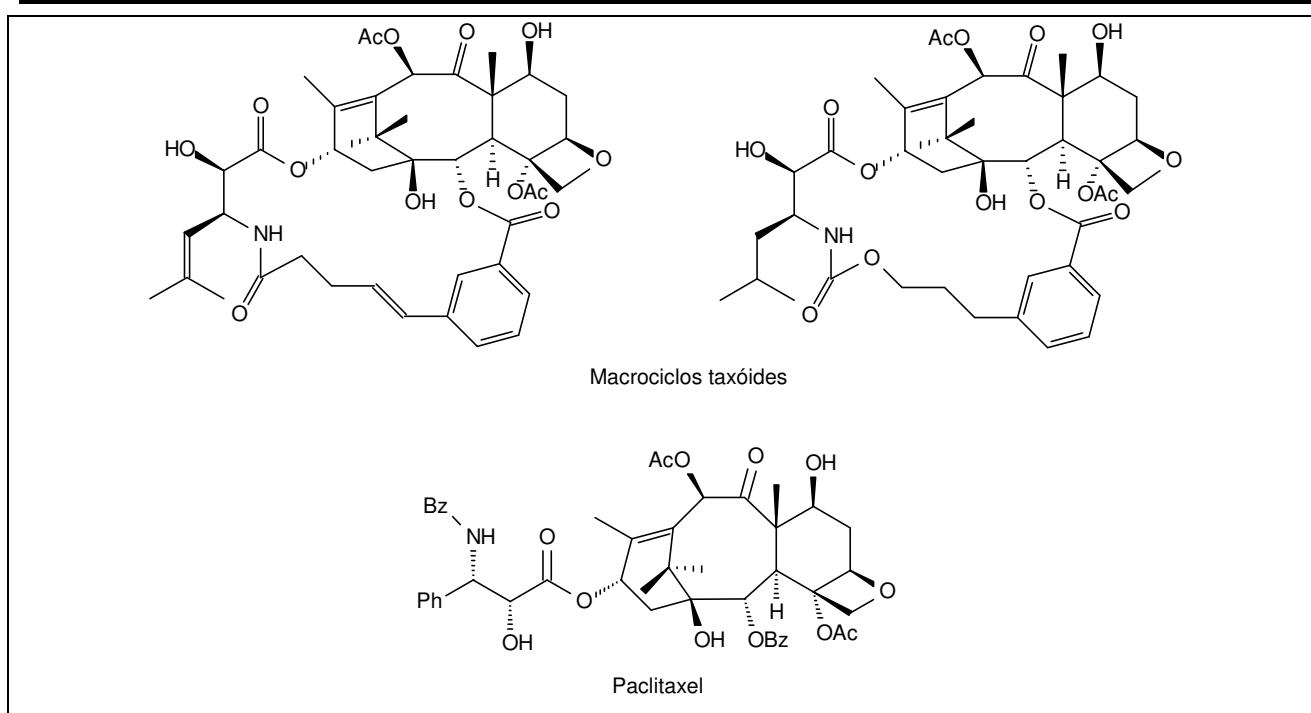


Figura 17 – Estruturas químicas de macrociclos taxóides e do paclitaxel.

Considerando a necessidade de se obter novos derivados de quinolonas em função do alarmante surgimento de bactérias resistentes a esta importante classe de agentes antibacterianos e que macrociclos de 14 membros são capazes de inibir o processo de translação bacteriana, Jefferson e colaboradores sintetizaram e avaliaram a atividade antibacteriana de uma série de “conjugados quinolona-macrociclo”. Observou-se que conjugados derivados do ácido nalidíxico (FIGURA 18) foram menos potentes que a quinolona de origem e que dois conjugados, um derivado da ofloxacina e outro da ciprofloxacina (FIGURA 18), apresentaram atividade contra *E. coli* e *S. aureus* semelhante às das quinolonas. Com o objetivo de verificar se o conjugado da ofloxacina era um pró-fármaco, ou seja, se a atividade antibacteriana se devia à liberação da quinolona por hidrólise da ligação amídica, foi sintetizado um análogo de cadeia aberta (FIGURA 18), que também seria susceptível à hidrólise e, portanto apresentaria atividade semelhante. No entanto, o derivado de cadeia aberta foi inativo, indicando que a presença da unidade macrocíclica, conformacionalmente restrita, é importante para a atividade biológica (JEFFERSON et al., 2003).

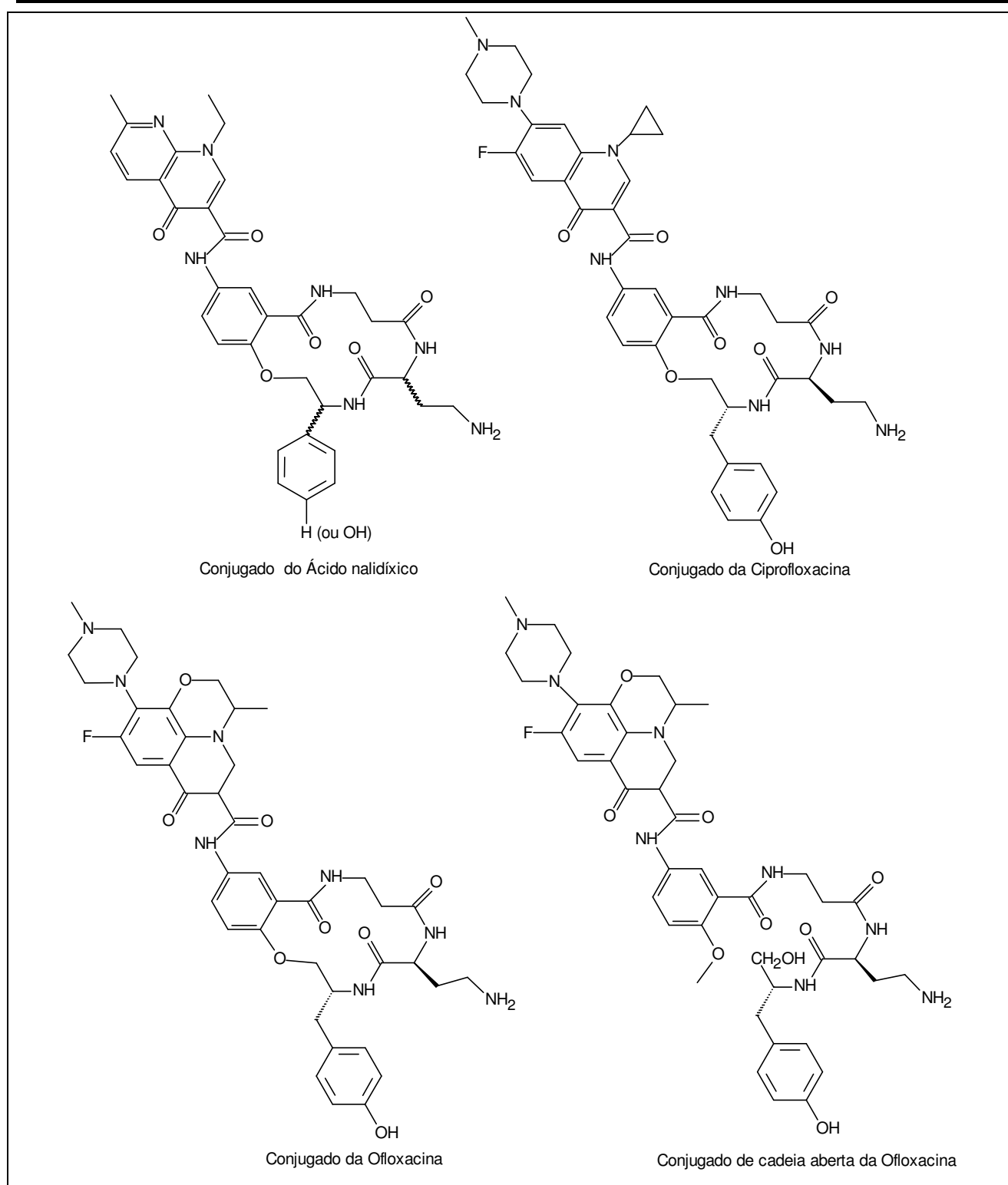


Figura 18 – Estruturas químicas de “conjugados quinolona-macrociclo” e de um derivado de cadeia aberta da ofloxacina.

Em 2004, Frydman e colaboradores relataram a síntese e os resultados dos testes de atividade biológica de cinco macrolactamas (FIGURA 19). Foi verificado que as macrolactamas inibiram o crescimento de células tumorais humanas de próstata (DuPro e PC-3) em testes *in vitro*, além de causar depleção de ATP nas células tumorais, o que pode explicar o efeito citotóxico destes compostos (FRYDMAN et al., 2004).

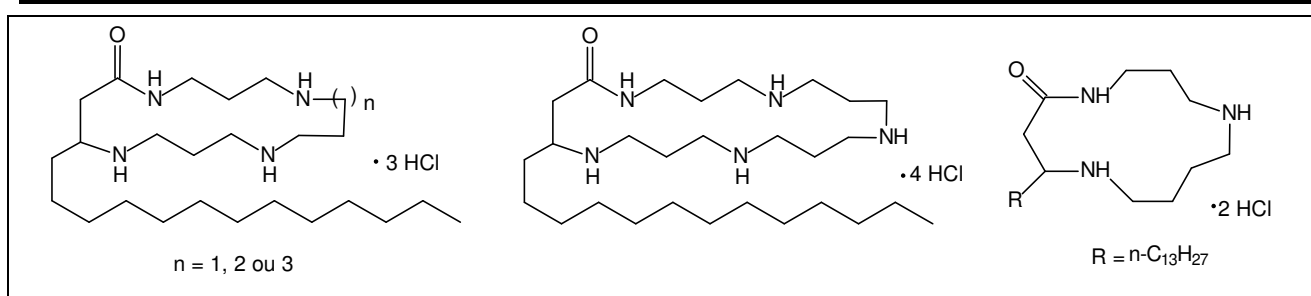


Figura 19 – Estruturas químicas de macrolactamas com atividade antitumoral.

Shan e colaboradores testaram a atividade antitumoral de uma macrolactama sintética (FIGURA 20) análoga da migrastatina, uma macrolactona de 14 membros inicialmente isolada de cultura de *Streptomyces*, e verificaram potente inibição de metástase em testes *in vitro* (SHAN et al., 2005).

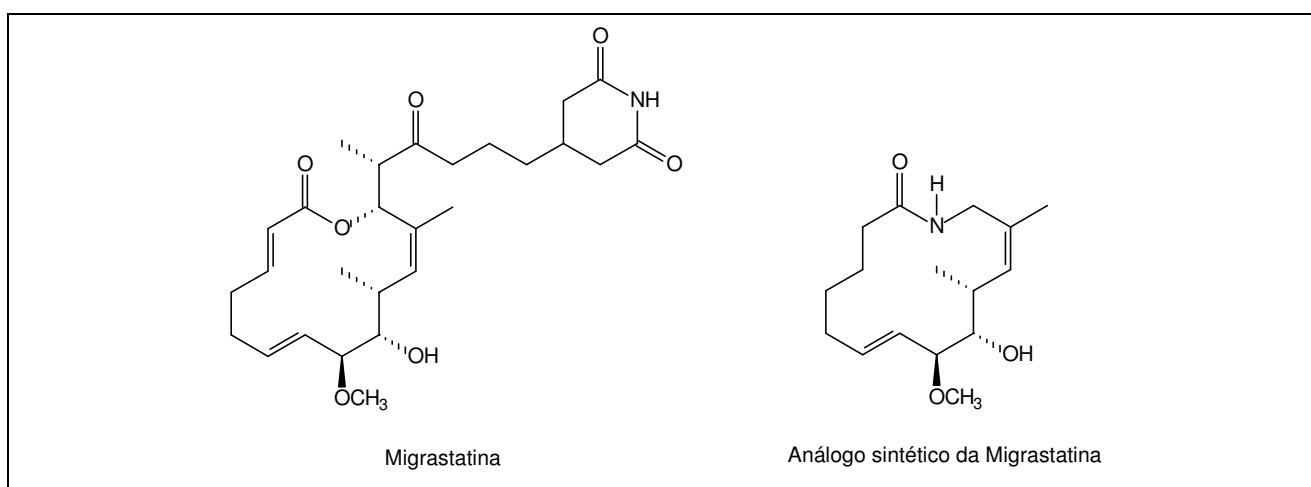
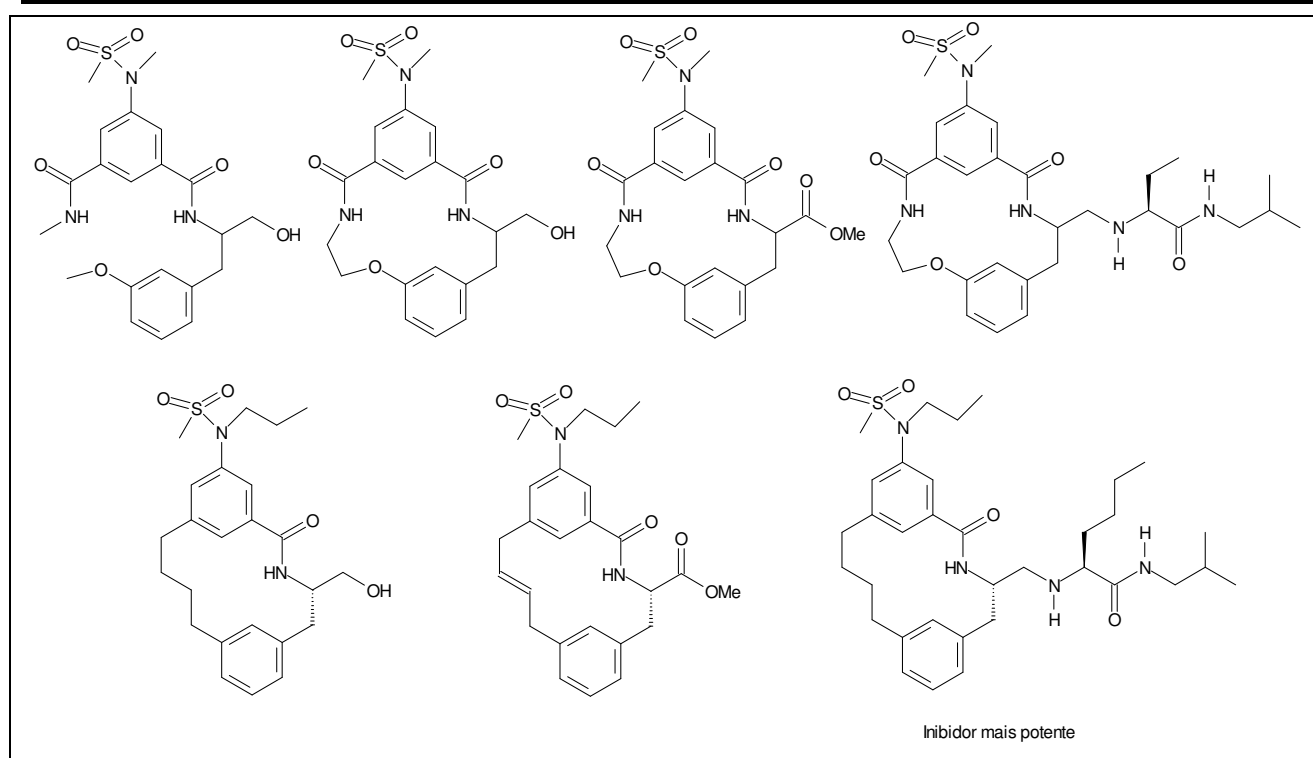


Figura 20 – Estruturas químicas da migrastatina e de seu análogo sintético.

O principal componente de placas de amilóide, associadas à Doença de Alzheimer, é um fragmento peptídico neurotóxico, que é formado a partir da proteína precursora de amilóide (PPA). A fragmentação da PPA é catalisada por enzimas proteolíticas, entre as quais a β -secretase. Por isso, a β -secretase é um alvo terapêutico atrativo para o tratamento e prevenção da Doença de Alzheimer (STACHEL et al., 2006).

Stachel e colaboradores relataram que a macrociclicização de um inibidor fraco de β -secretase conduziu a uma macrolactama de 15 membros com maior potência. Os autores consideraram que a maior atividade inibitória da macrolactama em relação ao análogo de cadeia aberta é consequência da redução da liberdade conformacional. Outras macrolactamas de 15 e 14 membros foram sintetizadas e avaliadas quanto à atividade inibidora de β -secretase. Uma macrolactama de 14 membros apresentou alta atividade inibidora de β -secretase *in vitro* e reduziu a formação de amilóide *in vivo* (STACHEL et al., 2006). As estruturas do inibidor de cadeia aberta e das macrolactamas encontram-se representadas na Figura 21.

Figura 21 – Inibidores de β -secretase.

1.3 SÍNTESE DE MACROCICLOS POR REAÇÃO DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR MEDIADA POR HIDRETO DE TRI-*n*-BUTILESTANHO

O sucesso na síntese de macrociclos depende fundamentalmente da tendência de os grupos do substrato que reagem entre si adquirirem disposição espacial adequada. Fatores importantes que restringem a liberdade rotacional e podem favorecer uma conformação apropriada para a ciclização em detrimento de outras, são as interações intramoleculares, como as eletrostáticas e ligações de hidrogênio, e as forças de repulsão estérica e eletrônica. O substrato a ser ciclizado pode apresentar previamente, por suas características estruturais, a pré-organização necessária para a ciclização ou a introdução de elemento(s) que a favoreça pode ser planejada (BLANKENSTEIN; ZHU, 2005).

Diferentes métodos de síntese têm sido empregados para a obtenção de macrociclos e, na maioria deles, são preconizadas condições de alta diluição, a fim de se evitar oligomerizações resultantes de reações intermoleculares (BLANKENSTEIN; ZHU, 2005).

Algumas das estratégias usadas para a síntese de macrociclos são a lactonização e lactamização a partir de ω -hidroxiácidos e ω -aminoácidos, respectivamente, reação de Diels-Alder intramolecular, expansão de anéis, acoplamento com paládio (reação de Heck), metátese de alquenos e reações de carbociclicação radicalar (PORTER; CHANG, 1987; ROXBURGH, 1995; SHAN et al., 2005; STACHEL et al., 2006).

As reações radicalares passaram a ser ferramenta importante na síntese orgânica, a partir do século XX, especialmente as de carbociclicização mediadas por hidretos de tri-organoestanho, que têm sido extensivamente aplicadas para a construção de anéis de cinco e seis membros (BALRAJU et al., 2005) e cujos fatores estéricos e eletrônicos que as regem já são bem conhecidos (BALDWIN, 1976; GIESE, 1983; GIESE, 1986; CURRAN, 1988; HANDA; PATTENDEN, 1997). Até a primeira metade dos anos 80, as reações de carbociclicização radicalar só eram usadas para a síntese de ciclos de cinco e seis membros e os primeiros trabalhos de síntese de macrociclos por ciclização radicalar foram publicados a partir de 1986 (PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al., 1988; COX et al., 1989; HITCHCOCK; PATTENDEN, 1990), o que justifica o fato de o conhecimento dessas reações ser limitado em relação ao de penta e hexacarbociclicizações.

Por meio de levantamento bibliográfico realizado no banco de dados SciFinder Scholar® e Web of Science®, foi possível verificar que o reagente de escolha para a síntese de compostos cíclicos, inclusive macrociclos, por reação radicalar, é o hidreto de tri-*n*-butilestanho (Bu_3SnH), o que é corroborado por citações em artigos publicados (PORTER et al., 1988; CURRAN, 1988; BOWMAN et al., 2000; ALLIN et al., 2002; BOWMAN et al., 2002; JESSOP et al., 2003). Foi possível constatar também que a formação de ligação C-C ocorre por ataque intramolecular de um carbono radicalar (alquil, alquênico, acil, aril) ao carbono de uma ligação C-C múltipla (alqueno ou alquino).

As principais características das reações com Bu_3SnH , responsáveis pela ampla aplicação na obtenção de compostos cíclicos, são a relativa simplicidade do ponto de vista operacional, o fato de que a ciclização ocorre sem alteração da configuração dos estereocentros de precursores quirais e que a maioria dos grupos funcionais é inerte ao reagente (MARCO-CONTELLES et al., 1998; MARTÍNEZ-GRAU; MARCO-CONTELLES, 1998). No entanto, o Bu_3SnH apresenta alguns inconvenientes: toxicidade, dificuldade em eliminar os resíduos de estanho dos produtos obtidos e redução do radical formado antes que a ciclização ocorra (BERGE; ROBERTS, 1979; SALOMON et al., 2000; CLYNE; ALDABBAGH, 2006).

Os mecanismos envolvidos nas reações com Bu_3SnH encontram-se bem discutidos (WALLING, 1985; CURRAN, 1988; ALLIN et al., 2002; BECKWITH et al., 2004) e estão representados para o 7-iodo-2-hepteno na Figura 22. A etapa de iniciação envolve a formação do radical tributilestanila por reação com um iniciador radicalar, como Azobisisobutironitrila (AIBN). O radical tributilestanila ($\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$) abstrai um grupo abandonador do substrato, formando um novo radical. O intermediário radicalar pode seguir alguns caminhos, entre os quais: i) abstração de um hidrogênio do Bu_3SnH , levando a um produto de redução (hidrogenólise); ii) ciclização por reação de adição intramolecular a uma ligação múltipla levando a um radical ciclizado (*endo* - ciclo maior; *exo* - ciclo menor), que em seguida abstrai um hidrogênio do Bu_3SnH ; iii) abstração de um hidrogênio do próprio substrato (transferência 1,5 ou 1,6), alterando a posição do radical, que pode ciclizar ou

abstrair um hidrogênio do Bu_3SnH para levar ao produto de redução. O caminho seguido depende das constantes de transferência de hidrogênio e de ciclização das espécies envolvidas, além da concentração do substrato e do hidreto de tri-*n*-butilestanho.

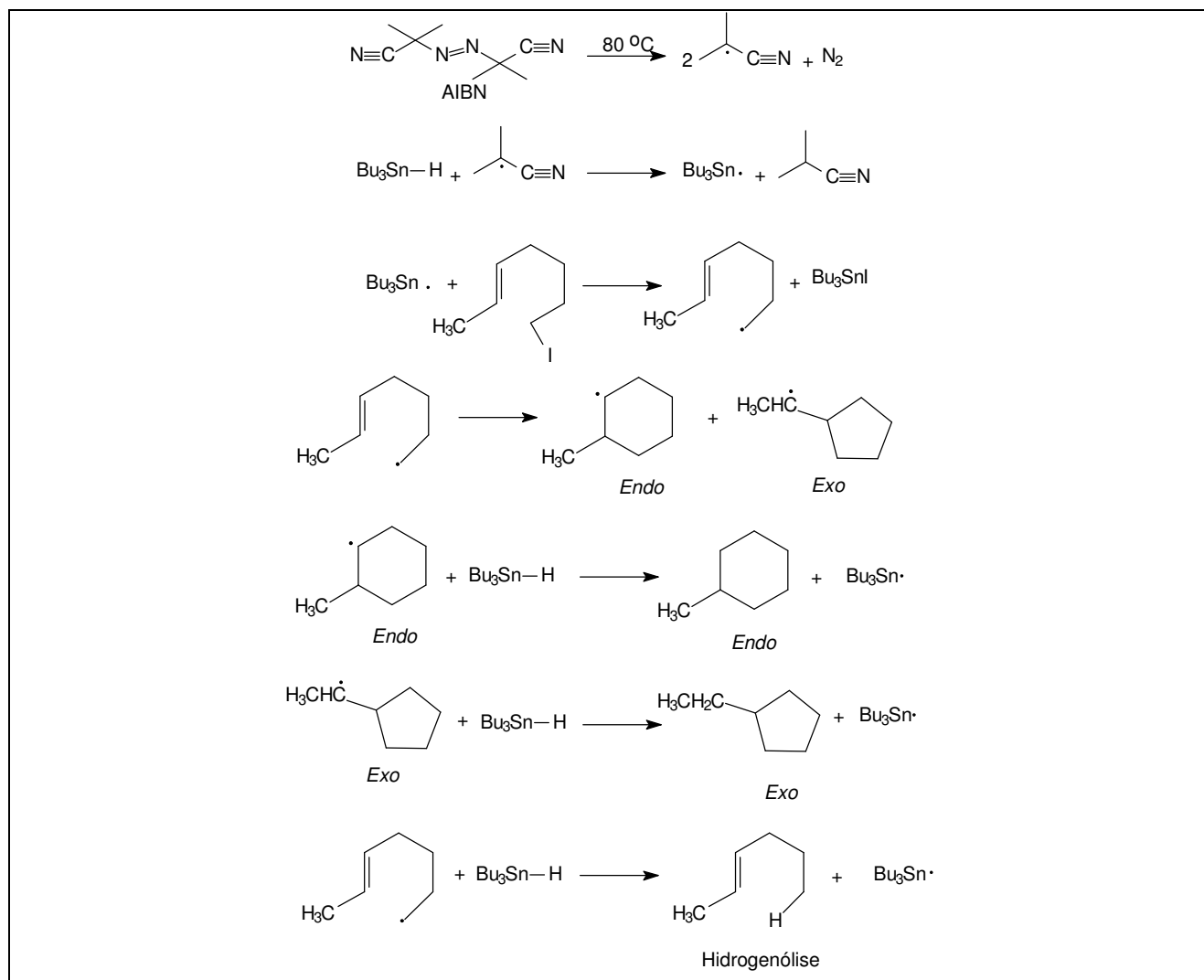


Figura 22 – Mecanismos envolvidos na reação radicalar mediada por $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$.

Em 1990, Snieckus e colaboradores demonstraram a importância da transferência de hidrogênio 1,5 de grupo α -benzamidoíla para radicais arila em reações radicalares de *orto*-iodobenzamidas mediadas por hidreto de tri-*n*-butilestanho (FIGURA 23). Os resultados obtidos indicam a importância do rotâmero preferencial do substrato na definição do curso da reação radicalar. A velocidade de giro de ligações C-N é inferior ao tempo de meia vida de radicais arila e, deste modo, a relação de produtos formados é diretamente proporcional à quantidade de cada rotâmero no início da reação (SNIECKUS et al., 1990).

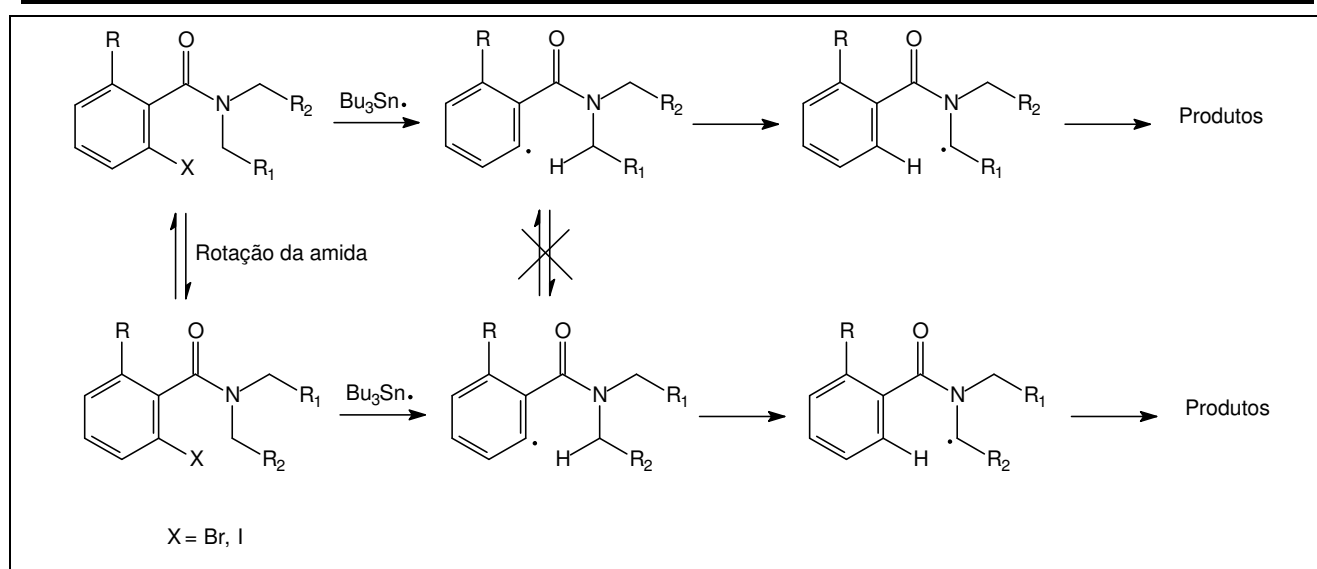


Figura 23 – Rotâmeros e radicais formados por transferência 1,5 em *ortho*-iodobenzamidas.

Na Figura 24 observam-se as iodobenzamidas que foram submetidas à reação de ciclização radicalar e os respectivos produtos formados (SNIECKUS et al., 1990). No substrato em que R = Ph não ocorreu transferência de hidrogênio 1,5, uma vez que predomina amplamente o rotâmero *syn*. Por outro lado, nos outros substratos, como há quantidades apreciáveis do rotâmero *anti*, foram isolados produtos de ciclização resultantes do ataque do radical α -amidoíla, formado por transferência de hidrogênio 1,5, à ligação dupla.

R	Proporção <i>Anti/Syn</i>	Produtos	Rendimento (%)
Ph	10/90		36
C ₆ H ₁₁	33/67		27
C ₄ H ₉	50/50		43
CH ₂ Ph	50/50		38
(CH ₂) ₄ CH=CHCO ₂ Et	-		82

Figura 24 – Rotâmeros e produtos de ciclização de iodobenzamidas.

Embora os estudos sobre macrociclicização radicalar com Bu_3SnH sejam restritos quando comparados com aqueles de obtenção de ciclos de cinco e seis membros (BALRAJU et al., 2005), já é de conhecimento que macrociclos podem ser obtidos com bons rendimentos por reação radicalar se precursores adequados forem utilizados e se certas condições de reação forem seguidas.

Com base nos estudos de macrociclicização radicalar mediada por Bu_3SnH envolvendo radicais alquila como nucleófilos (doadores de radical) e alquenos como eletrófilos (aceptores de radical) desenvolvidos por Porter e colaboradores (PORTER et al., 1986, PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al., 1988) foram estabelecidos os seguintes critérios:

- i) Como a maioria dos radicais localizados em carbono são nucleofílicos, a ativação de ligação $\text{C}=\text{C}$ que sofrerá adição do radical com um grupo retirador de elétrons é importante para que ocorra a ciclização;
- ii) Condições de alta diluição melhoram o rendimento de produtos macrocíclicos, uma vez que diminui a probabilidade da ocorrência de processos bimoleculares, como redução direta do radical formado pelo hidreto de tri-*n*-butilestanho e reações de dimerização e polimerização; a condição ideal encontrada foi concentração do precursor de 3 a 7 mmol/L e adição lenta do Bu_3SnH ;
- iii) Em geral, precursores iodados conduzem a melhores rendimentos de produtos ciclizados do que precursores bromados;
- iv) Em geral, as macrociclicizações *endo* são preferenciais em relação às *exo*.

Porter e colaboradores relataram a obtenção de macrociclos provenientes de ciclização pelo modo *endo* com rendimentos bons e moderados, a partir de ω -iodoenonas (FIGURA 25) (PORTER et al., 1986).

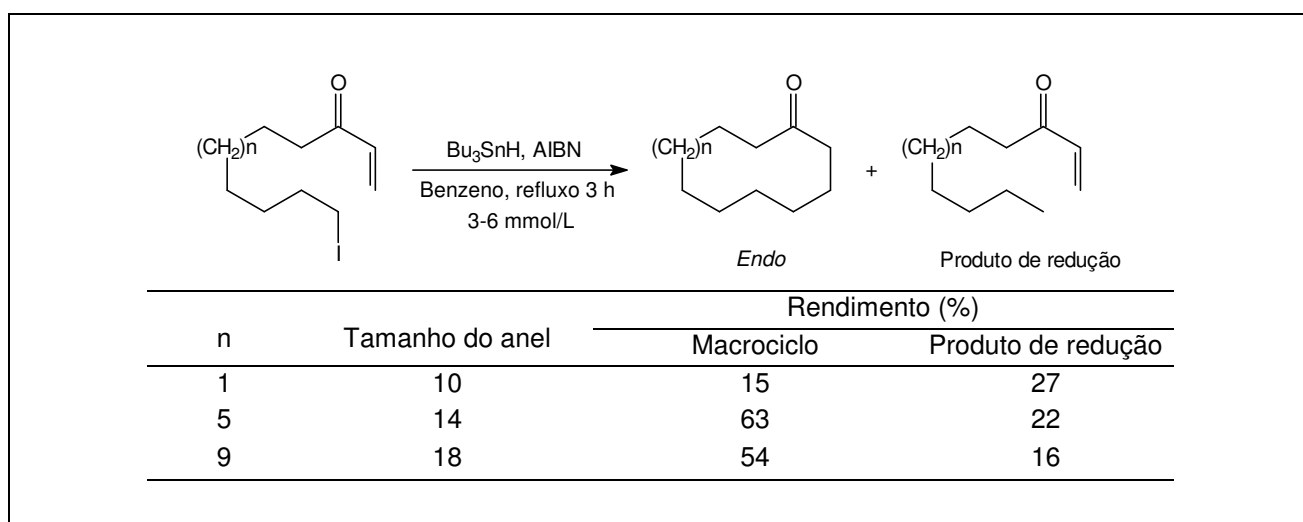


Figura 25 – Macrociclos obtidos a partir de iodoenonas.

Continuando os estudos de macrociclicização radicalar empregando-se $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$, Porter e Chang demonstraram que reação radicalar intramolecular em ésteres acrilatos e fumaratos

poderia ser usada para síntese de macrolactonas de 11 a 20 membros (FIGURA 26) (PORTER; CHANG, 1987).

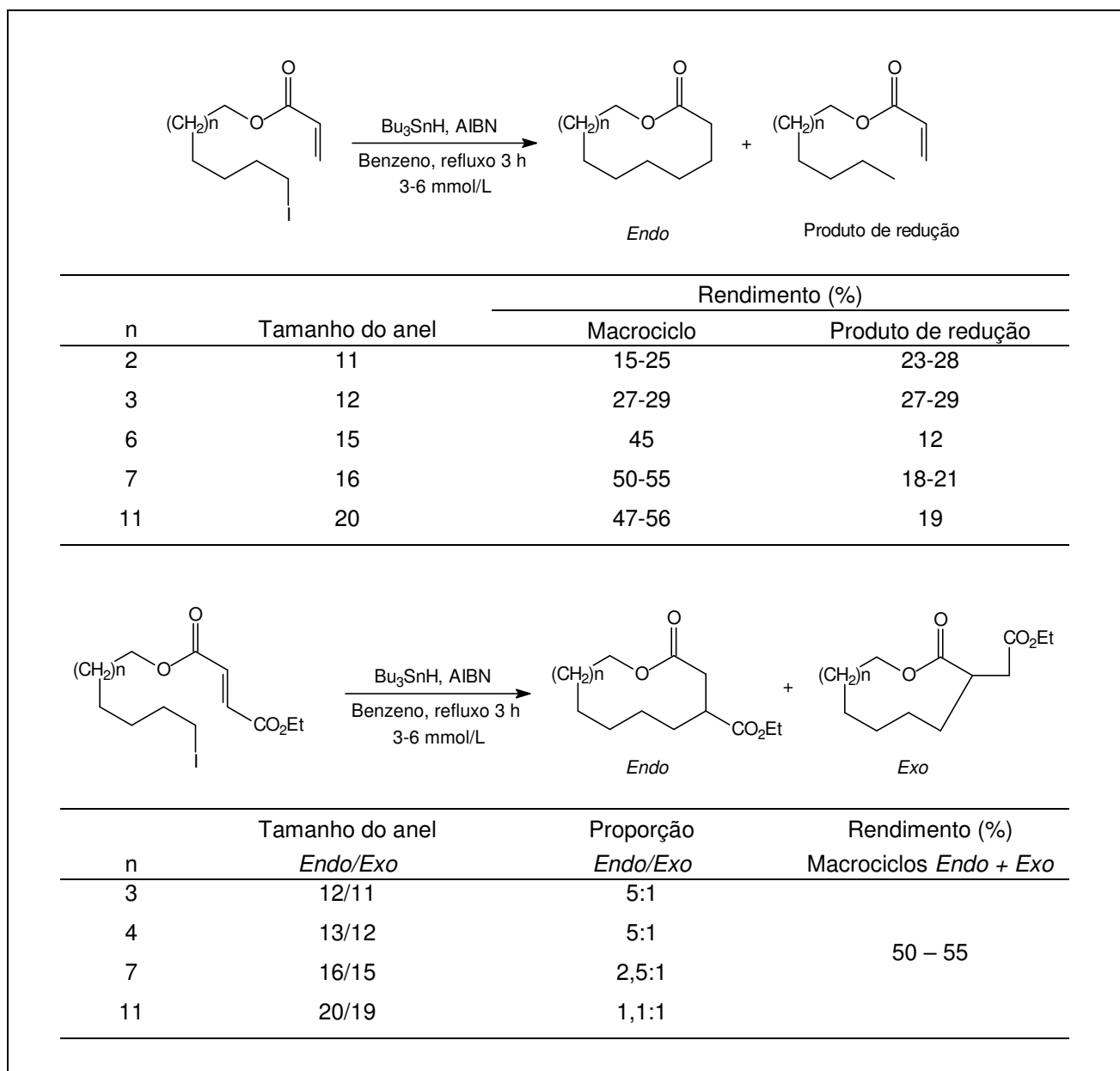


Figura 26 – Macrolactonas sintetizadas a partir de ésteres acrilato e fumarato.

Na ciclização dos iodoacrilatos, que ocorreu pelo modo *endo*, formou-se, além do macrociclo (com rendimentos variando entre 15% e 56%), o produto proveniente de redução direta da ligação C-I (com rendimentos entre 12% e 29%), mesmo sob condições de alta diluição (PORTER; CHANG, 1987).

As macrociclizações com iodo fumaratos ocorreram de modo *endo* preferencialmente, mas produtos provenientes da ciclização pelo modo *exo* foram também obtidos. O rendimento dos macrociclos *endo* e *exo* variou entre 50% e 55%. O favorecimento da ciclização *endo* é mais evidente na formação de ciclos de tamanho intermediário (12 e 13 membros).

Porter e colaboradores observaram que a partir de substratos em que o ataque *exo* seria favorecido eletronicamente não ocorreu ciclização (FIGURA 27). Somente precursores altamente ativados por dois substituintes ciano levaram a produtos de ciclização *exo* (FIGURA 27) (PORTER et al., 1988).

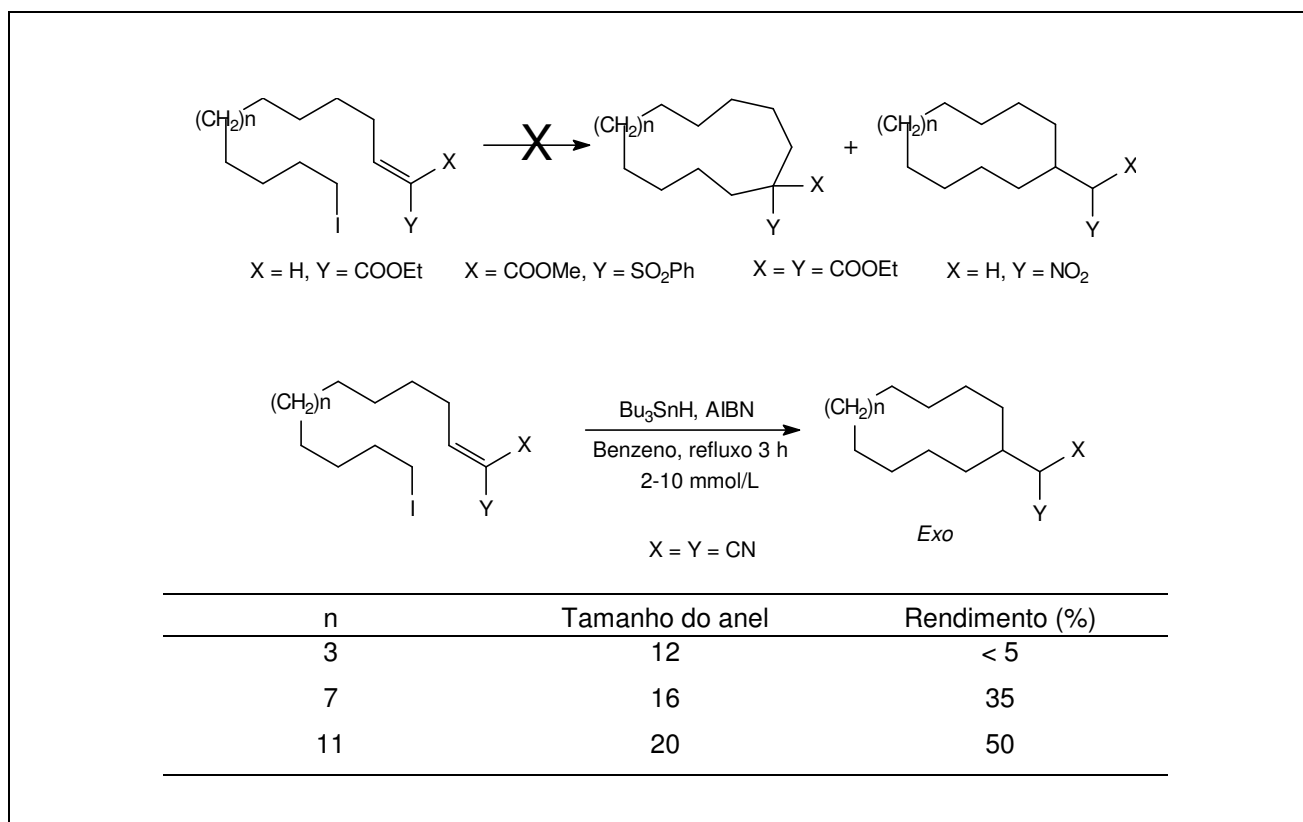


Figura 27 – Macrociclizações em substratos ativados para ciclização *exo*.

Os resultados dos trabalhos de Porter e colaboradores (PORTER et al., 1986, PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al., 1988) indicam que a adição do radical a alquenos se dá preferencialmente na região menos impedida estericamente, ocorrendo normalmente pelo modo *endo*. O modo *exo* pode ser forçado com a inclusão de dois substituintes altamente retiradores de elétrons (CN) e a ciclização *exo* tem sua eficácia aumentada em ciclos maiores, observação que sugere que a macrociclização *exo* é geometricamente mais exigente que a macrociclização *endo*, sendo necessários anéis maiores no estado de transição de exociclos.

A roseofilina, um antibiótico citotóxico isolado de *Streptomyces griseoviridis* em 1992, despertou o interesse em diversos grupos de pesquisa. Neste contexto, Robertson e Hatley relataram a síntese de um precursor da roseofilina (FIGURA 28) e uma das etapas envolveu reação de macrociclização radicalar com Bu_3SnH . Para que ocorresse preferencialmente a ciclização 13-*endo*, em detrimento da redução do radical alquila, foi necessária alta diluição (2,5 mmol/L) e adição lenta do hidreto de tri-*n*-butilestanho (7 horas) (ROBERTSON; HATLEY, 1999).

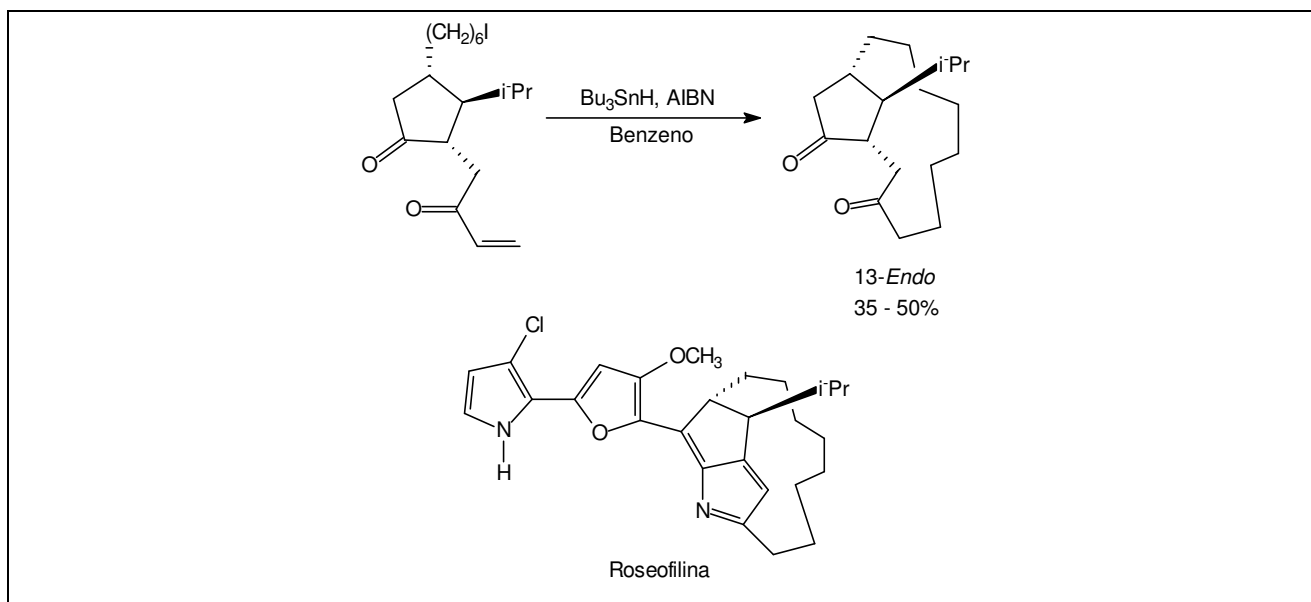


Figura 28 – Síntese de precursor da roseofilina por macrociclicação 13-*endo*.

Como parte dos estudos visando à síntese da micotoxina zearalenona (FIGURA 29), Hitchcock e Pattenden relataram a síntese de um *E*-cetomacrolídeo resultante de ciclização 14-*endo*, com 61% de rendimento, a partir do benzoato de 5-oxohept-6-enil-2-(*E*-3-bromoprop-1-enil) (FIGURA 29). A reação foi desenvolvida em benzeno, sob refluxo e atmosfera de nitrogênio, a solução de Bu_3SnH e quantidade catalítica de AIBN foi adicionada lentamente (8 horas) e a concentração final do substrato foi de 2,5 mmol/L (HITCHCOCK; PATTENDEN, 1992).

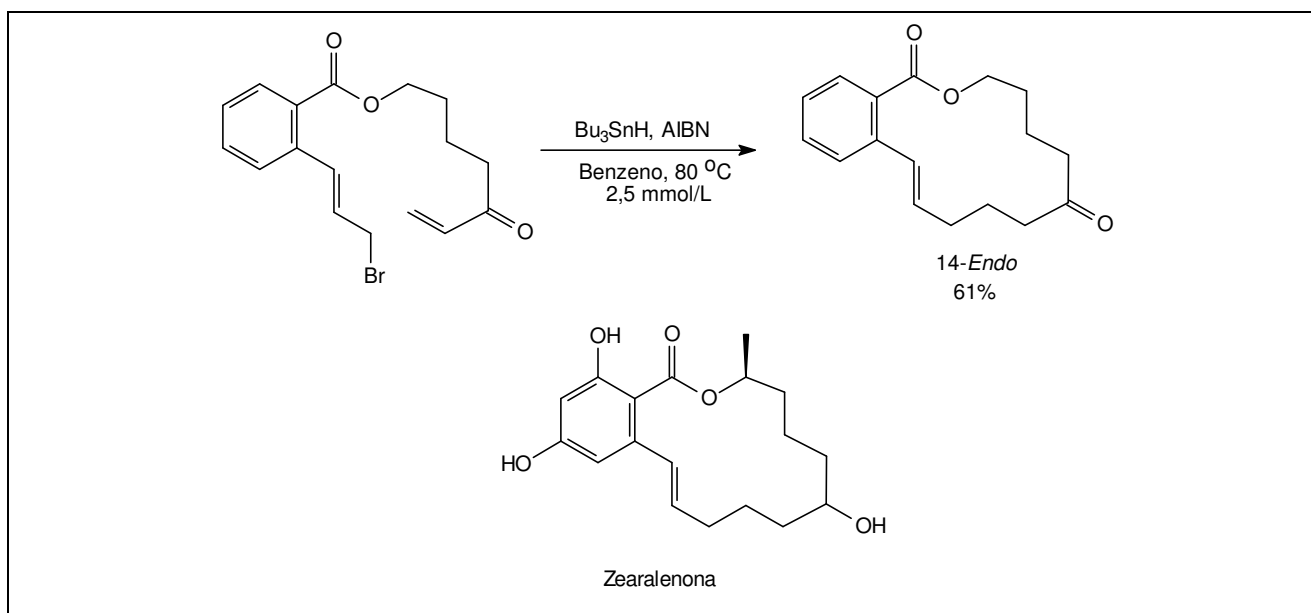


Figura 29 – Síntese de macrolactona precursora da micotoxina zearalenona.

A síntese de cetonas macrocíclicas de 14 membros de configuração *E* e *Z* (FIGURA 30) foi descrita por Cox e colaboradores. A reação do iodeto alílico (3 mmol/L em benzeno) com Bu_3SnH /AIBN levou, por ciclização 14-*endo*, às duas trienonas com 52% de rendimento e proporção de 3:1 entre os isômeros *E:Z* (COX et al., 1992).

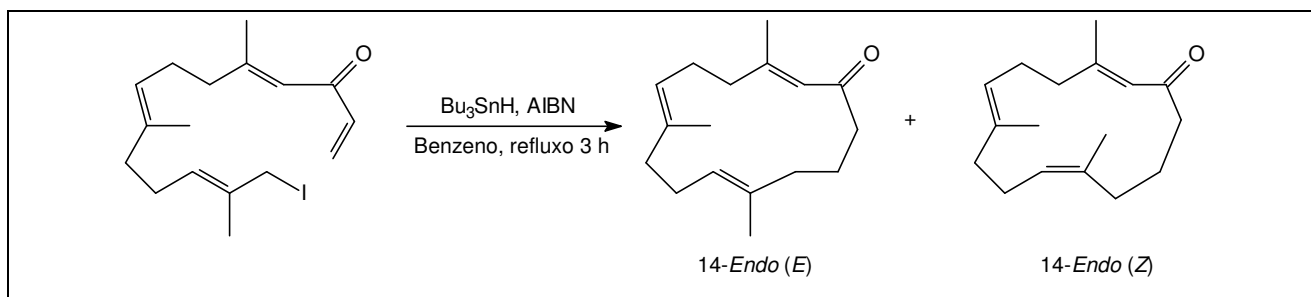


Figura 30 – Síntese de trienonas cíclicas de 14 membros.

Robertson e colaboradores observaram diferenças na ciclização de iodoenonas cujos substituintes envolvidos na reação de ciclização apresentam relação *cis* e *trans* (FIGURA 31), sugerindo estereosseletividade para reações de macrociclicação radicalar. Além de o rendimento do macrociclo proveniente da iodoenona *trans* ter sido mais baixo, as condições empregadas precisaram ser de maior diluição (5 mmol/L para enona *cis*, 2 mmol/L para enona *trans*) e maior tempo de adição do Bu_3SnH (6 horas para enona *cis*, 10 horas para enona *trans*). O macrociclo derivado da iodoenona *trans* sofreu reação de isomerização com a sílica empregada no processo de purificação e o produto isolado diferiu daquele identificado por RMN no bruto da reação (ROBERTSON et al., 1997).

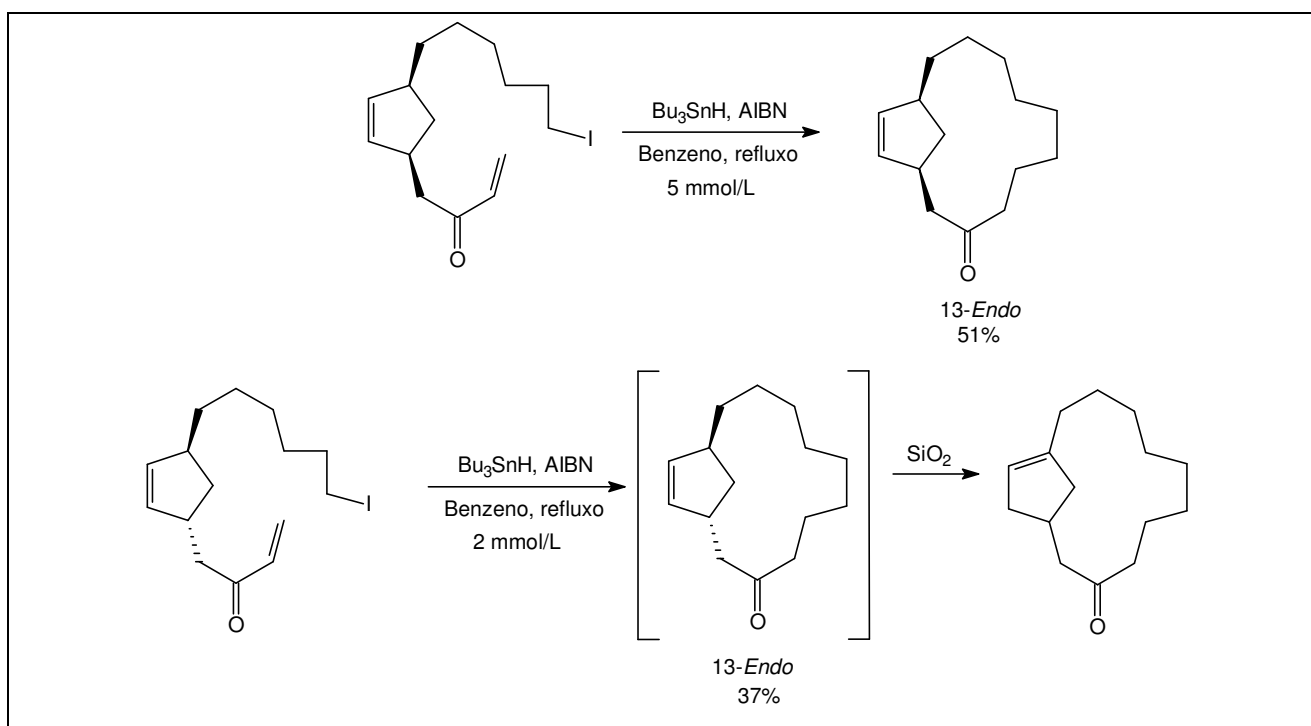


Figura 31 – Macrociclicação de iodoenonas *cis* e *trans*.

A síntese de macrolactonas e éteres macrocíclicos a partir de ω -iodopolioxaalquilacrilatos e compostos relacionados (FIGURA 32) foi relatada por Beckwith e colaboradores que empregaram adição lenta de hidreto de tri-*n*-butilestanho e AIBN sobre o acrilato em benzeno, sob refluxo. Os substratos *b-f*, *k* e *l* levaram a macrociclos provenientes exclusivamente da ciclização *endo*. Os precursores *g-j*, com um substituinte que ativa o ataque *exo*, conduziram a produtos de ciclização *endo* e *exo*. Foram determinadas as constantes de ciclização dos substratos *b* e *c* que são,

respectivamente, 30 e 10 vezes maiores que as de seus análogos contendo carbono em substituição aos oxigênios da cadeia. Os autores atribuíram as diferenças de velocidade de ciclização a uma menor tensão existente no estado de transição dos substratos contendo oxigênio ao invés de carbono (BECKWITH et al., 1997).

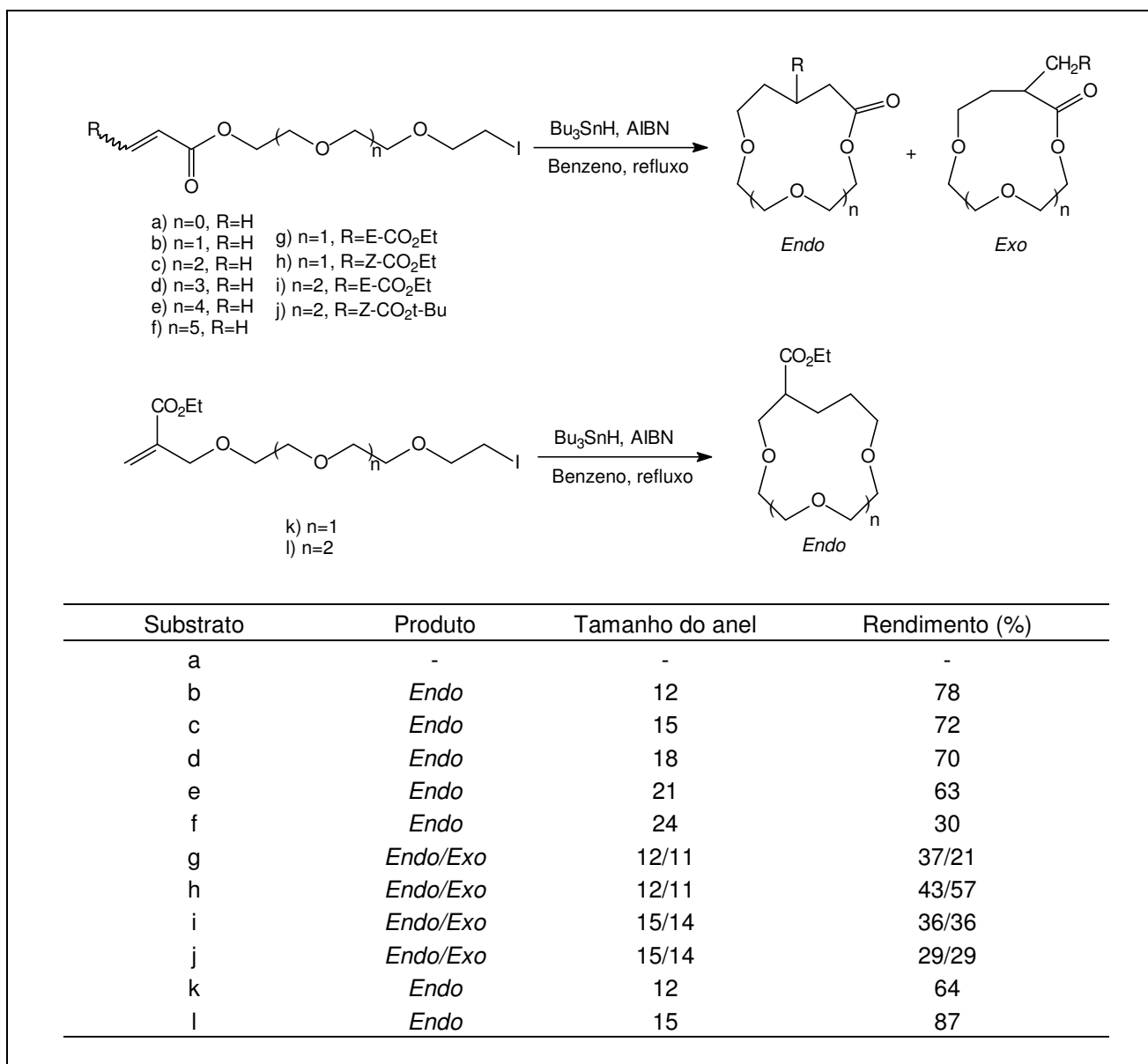


Figura 32 – Síntese de macrolactonas e éteres macrocíclicos por reação radicalar.

Reação de macrociclização-transanulação com $Bu_3SnH/AIBN$ foi descrita empregando-se o precursor iodotrienona (FIGURA 33) na concentração de 3 mmol/L, em benzeno, sob refluxo e adição lenta de 1,1 equivalentes de Bu_3SnH e quantidade catalítica de AIBN. O radical resultante da ciclização radicalar 13-*endo* sofreu, em seguida, ciclizações 5 e 6-*exo* (FIGURA 33) (BEGLEY et al., 1996).

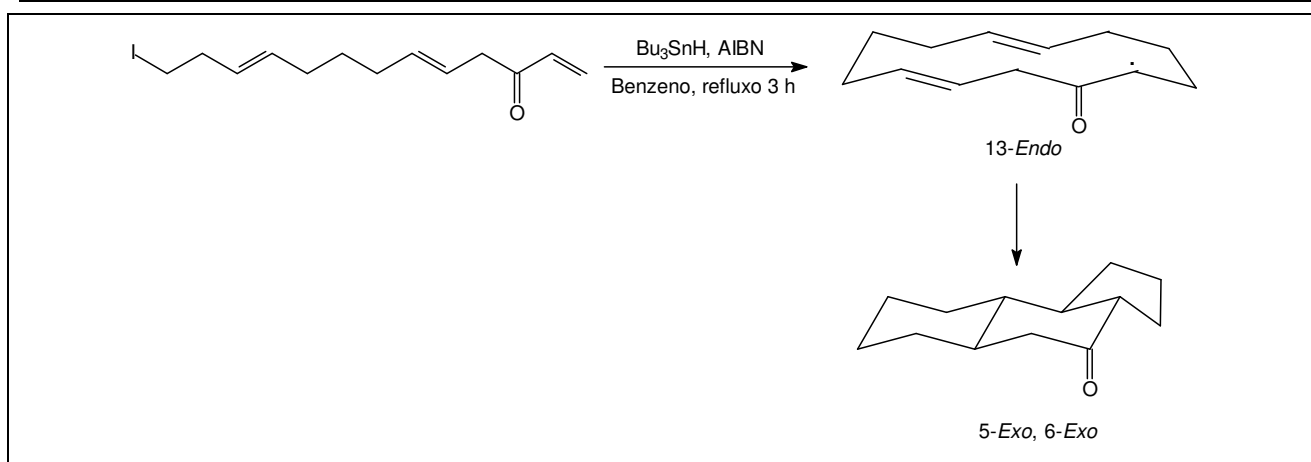


Figura 33 – Ciclizações radiculares de iodotrienona.

Shea e colaboradores sintetizaram macrociclos de 22 membros pelo tratamento de biscetais derivados do estireno com hidreto de tri-*n*-butilestanho, em benzeno, sob refluxo (FIGURA 34). O radical nos substratos é gerado por ataque do radical tributilestanila ao carbono mais externo de um dos grupos alquênica e o centro radical formado promove ataque *endo* à ligação dupla da outra unidade do biscetal (SHEA et al., 1992).

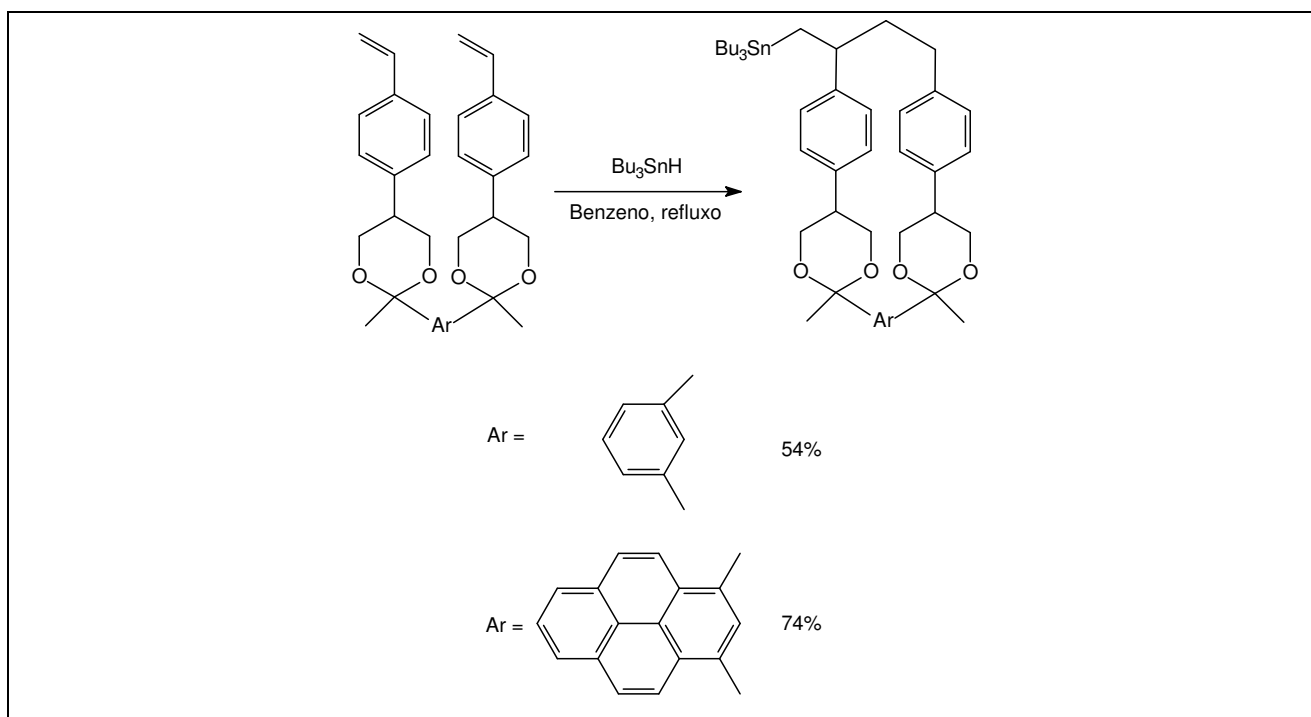


Figura 34 – Síntese de macrociclos de 22 membros.

Baldwin e colaboradores desenvolveram reações de carbociclicação radicalar mediada por Bu_3SnH utilizando 2-(tri-*n*-butilestanilmetilpropanoatos) de ω -fenilselenoalquila como substratos (FIGURA 35). Os autores consideraram que os critérios estruturais que favorecem a macrociclicação *endo* estavam atendidos no substrato: o carbono mais interno da ligação dupla encontra-se impedido estericamente, a função éster ativa eletronicamente o ataque *endo* do radical alquila e o grupo tributilestanila possibilita a formação do radical tributilestanila *in situ* pela fragmentação da ligação C-Sn, o que permite usar quantidades catalíticas de Bu_3SnH e evita a

formação dos produtos de redução indesejáveis. Além disso, a presença de fenilselênio em substituição a um halogênio no precursor facilita a purificação dos produtos, uma vez que tributilestanhofenilselenetos são mais fáceis de separar do que os análogos halogenados. Deste modo, utilizando quantidades catalíticas de Bu_3SnH e de AIBN, alta diluição (5 mmol/L), benzeno como solvente e refluxo foram obtidas macrolactonas provenientes de ciclização *endo* (FIGURA 35) com bons rendimentos e não se formaram produtos de ciclização *exo* e de hidrogenólise (BALDWIN et al., 1991).

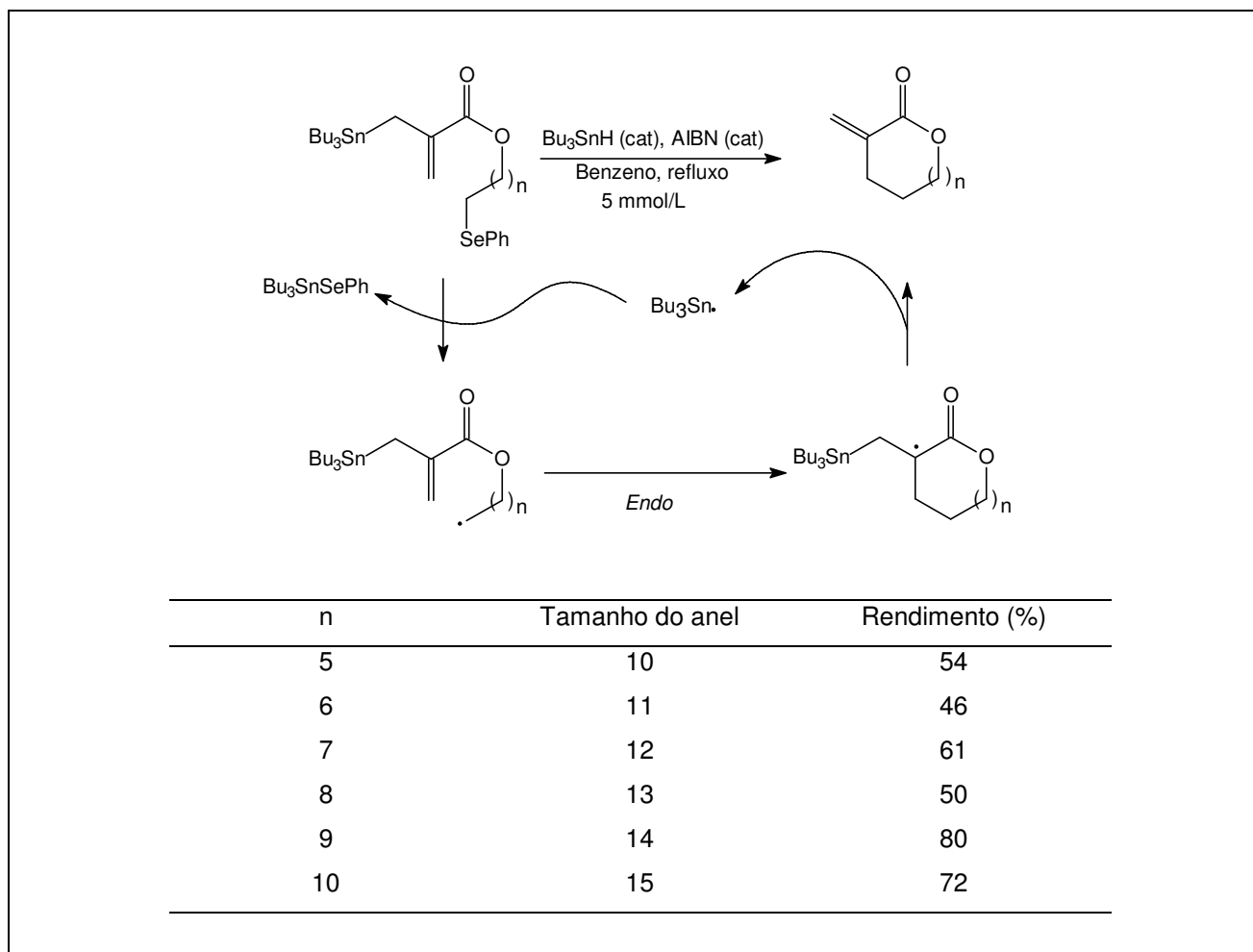


Figura 35 – Mecanismo da formação de macrolactonas a partir de 2-(tri-*n*-butilestanilmetilpropanoatos) de ω -fenilselenoalquila.

Mesmo tendo conhecimento de que a formação de “macrociclos pequenos” (10-12 membros) por reação radicalar é desfavorecida quando comparada com a formação de ciclos maiores, Lamas e colaboradores utilizaram a reação radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho para obter precursores do alcalóide lenoxamina a partir de substratos arilbromoacetilenos (FIGURA 36). As benzomacrolactamas de configuração *E* e *Z* resultantes de ciclização 10-*endo* foram obtidas com rendimentos de 45% e 60% e os autores atribuíram o sucesso da reação de ciclização ao fato de que os arilbromoacetilenos apresentam restrição conformacional que favorece a ciclização (LAMAS et al., 1992).

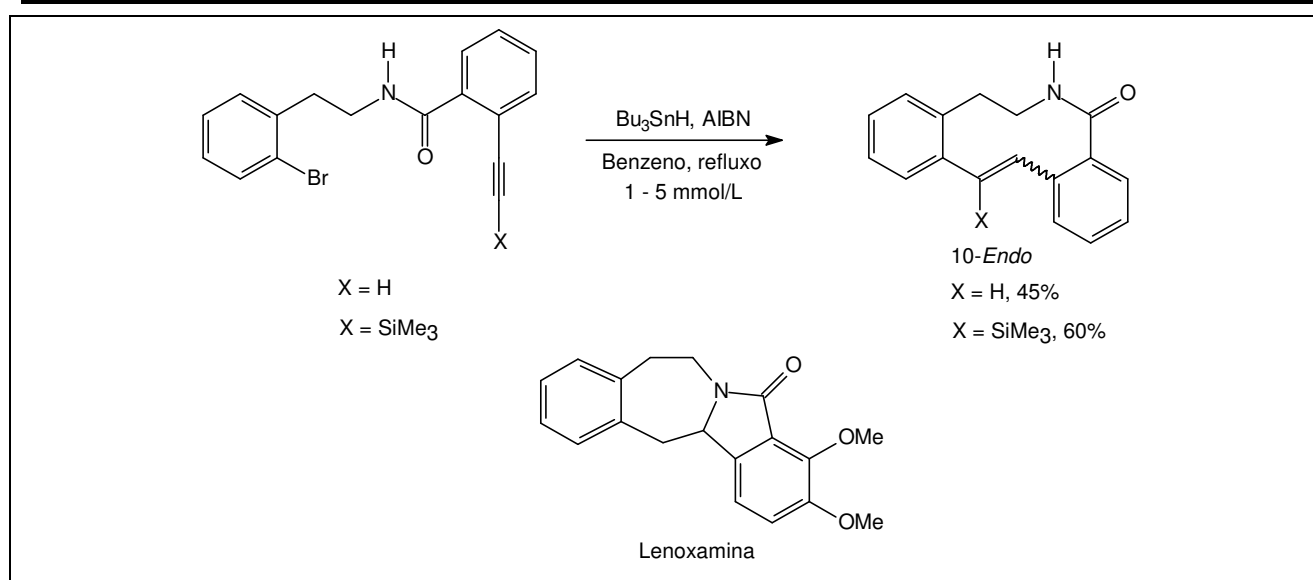


Figura 36 – Síntese de macrolactamas precursoras da lenoxamina.

Jonas e colaboradores, no âmbito de estudos realizados para obter precursores do sesquiterpeno periplanona B, também obtiveram um macrociclo resultante de ciclização *10-endo* (FIGURA 37). Como na síntese descrita anteriormente (LAMAS et al., 1992), o substrato também apresenta o grupo acetileno como aceptor de radical para a ciclização intramolecular (JONAS et al., 1995).

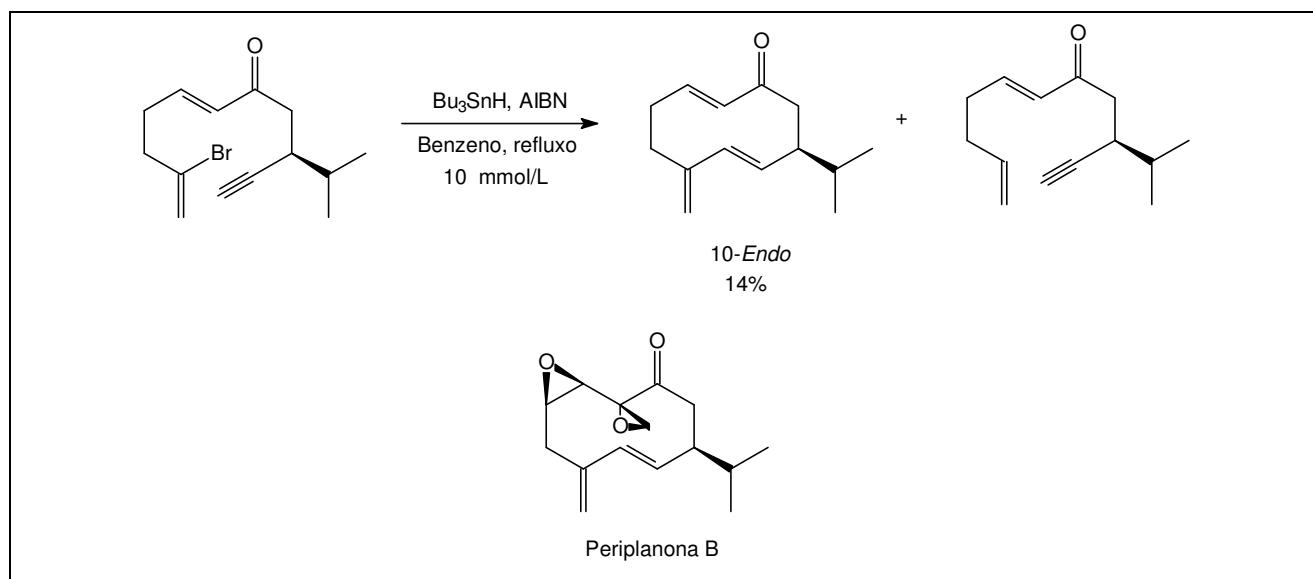


Figura 37 – Síntese de macrociclo *10-endo*, precursor da periplanona B.

Mais um exemplo de macrociclização radicalar realizada com sucesso a partir de substrato contendo alquino como eletrófilo foi encontrado em artigo publicado em 1997. Em estudos visando à síntese de precursores do antitumoral paclitaxel (FIGURA 17, p.13), Houldsworth e colaboradores submeteram uma iododieninodiona à reação com $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ e obtiveram o triciclo pentadecadienodiona desejado, formado por uma cascata de ciclizações radiculares: macrociclização *12-endo* seguida de transanulação *6-exo-8-endo* (FIGURA 38) (HOULDSWORTH et al., 1997).

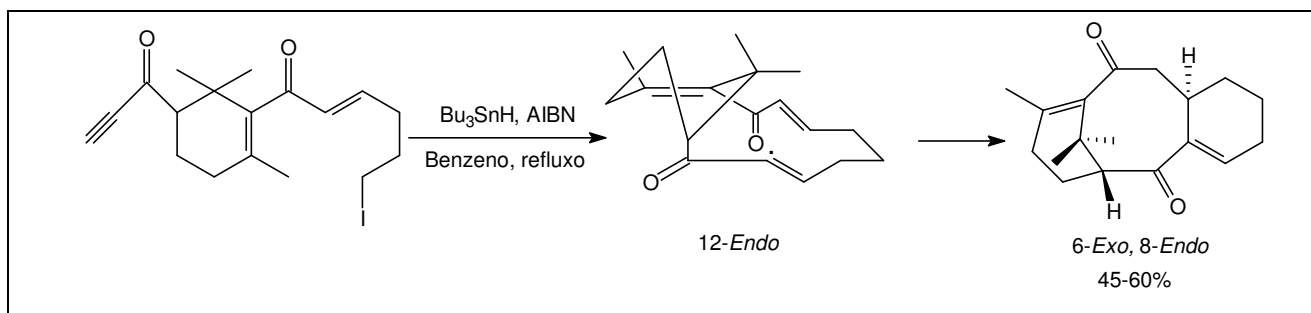


Figura 38 – Síntese de precursor do paclitaxel.

Rodríguez e colaboradores sintetizaram os estereoisômeros E e Z de uma macrolactama de 11 membros (FIGURA 39), por meio da adição intramolecular de um radical arila ao grupo trimetilsililacetileno. A concentração inicial da fenilacetamida precursora em benzeno foi de 7 mmol/L e a solução de $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ em benzeno foi adicionada sob refluxo (RODRÍGUEZ et al., 1999).

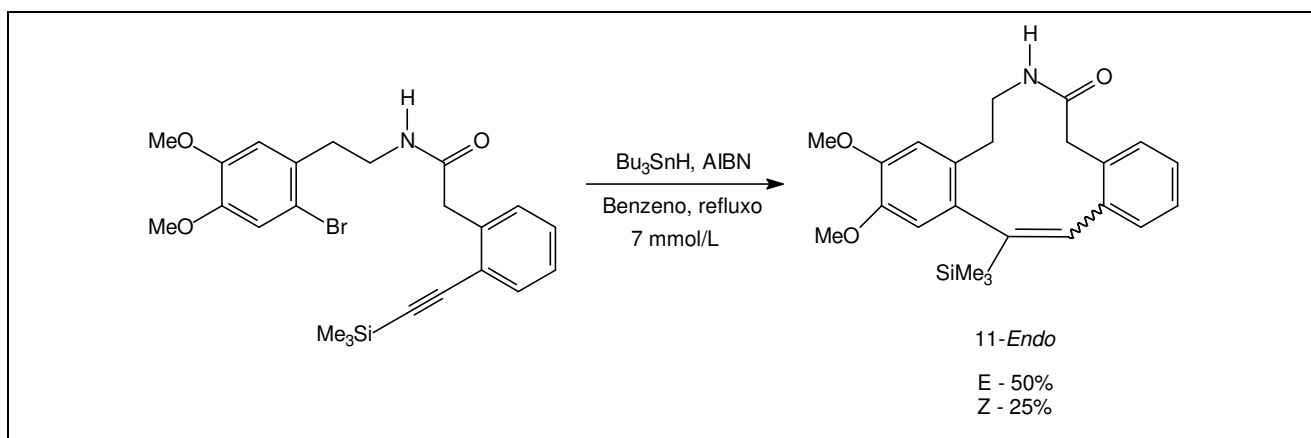


Figura 39 – Síntese de macrolactamas estereoisoméricas por carbociclação radicalar.

Reações de macrociclicação com radicais acila foram primeiramente estudadas por Boger e Mathvink. Uma série de ω -fenilselenoésteres acrilatos conduziram a macrociclos de 11 a 20 membros (FIGURA 40), com bons rendimentos, quando tratados com Bu_3SnH e AIBN em condições de alta diluição. Não foram identificados produtos de redução direta do radical acila ou de redução do radical alquila produzido por descarboxilação do radical acila (BOGER; MATHVINK, 1990).

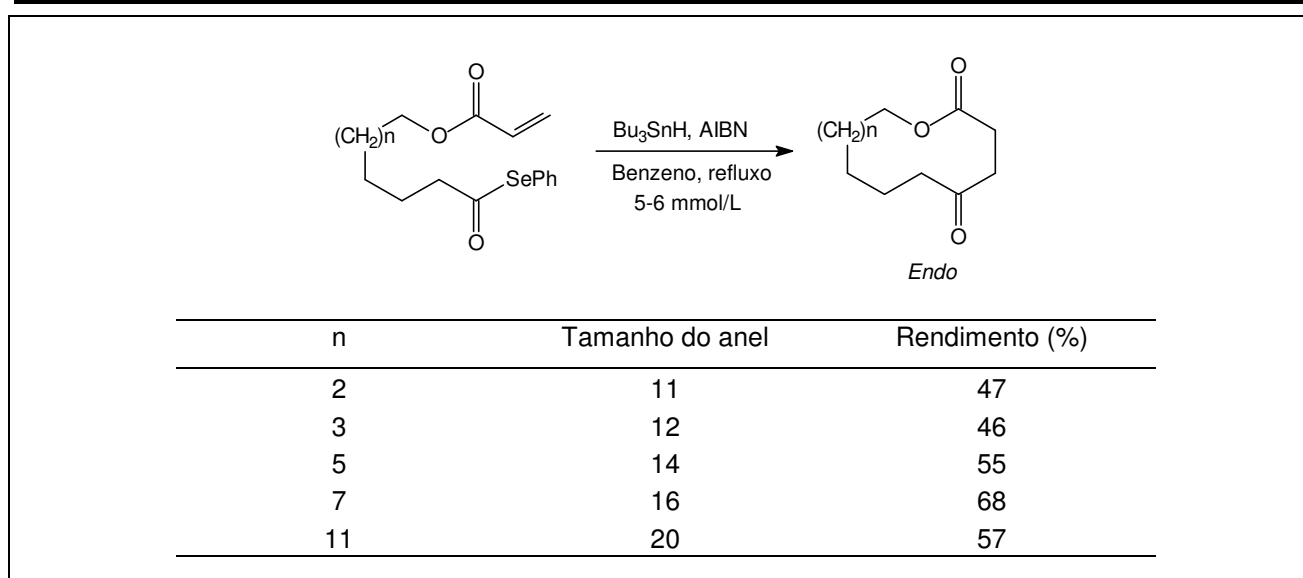


Figura 40 – Macrolactonas sintetizadas a partir de ω -fenilselenoésteres.

Em 1992, Astley e Pattenden utilizaram um substrato com características estruturais semelhantes aos utilizados por Boger e Mathvink para sintetizar o anel furanocembranóide encontrado na lofotoxina, uma potente substância neurotóxica isolada de corais. O ataque do radical acila gerado a partir do derivado fenilselenoéster conduziu ao macrociclo proveniente de ciclização 14-*endo* com 40% de rendimento (FIGURA 41) (ASTLEY; PATTENDEN, 1992).

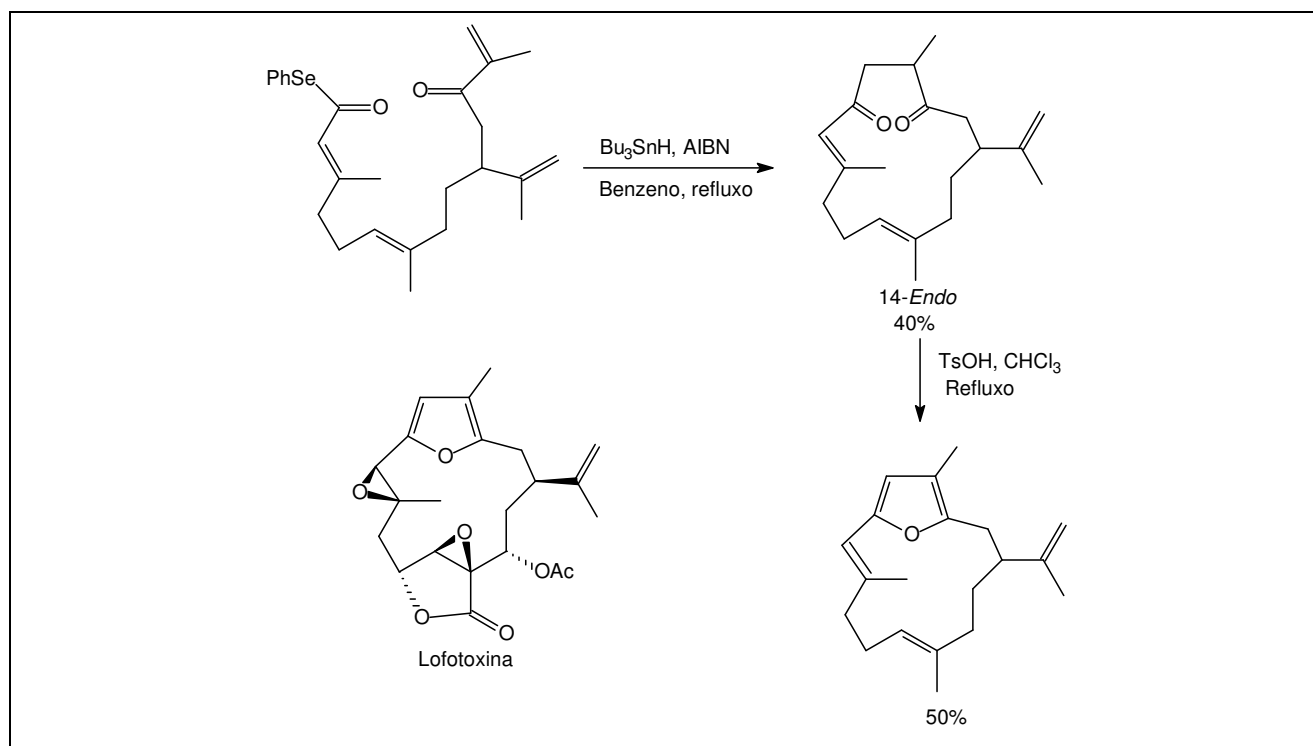


Figura 41 – Síntese do anel furanocembranóide presente na lofotoxina.

As ciclizações radiculares mediadas por Bu_3SnH envolvendo o ataque intramolecular de radicais arila a um grupo alquenila vêm sendo amplamente utilizadas para a construção de ciclos fundidos a anéis aromáticos (BECKWITH; GARA, 1975; BOWMAN et al., 1988; JONES; WILKINSON, 1992; GHOSH; GHATAK, 1995; GIBSON et al., 1997; ISHIBASHI et al., 1997; ROSA et al., 1997;

ESCOLANO; JONES, 2000; ISHIBASHI et al., 2000; ISHIBASHI et al., 2001; NANDI et al., 2001; GANGULY et al., 2002; NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002; ZHANG, 2004; BALRAJU et al., 2005). A maior parte das sínteses envolve a formação de ciclos de cinco e seis membros. Os trabalhos referentes às sínteses de ciclos com mais de seis membros são apresentados a seguir.

Ghosh e Ghatak descreveram obtenção de ciclos de nove membros, por ciclização radicalar *endo* de radicais arila, formados por reação de bromoalil e bromobutenilciclohexanóis com hidreto de tri-*n*-butilestanho/AIBN em benzeno (FIGURA 42) (GHOSH; GHATAK, 1995).

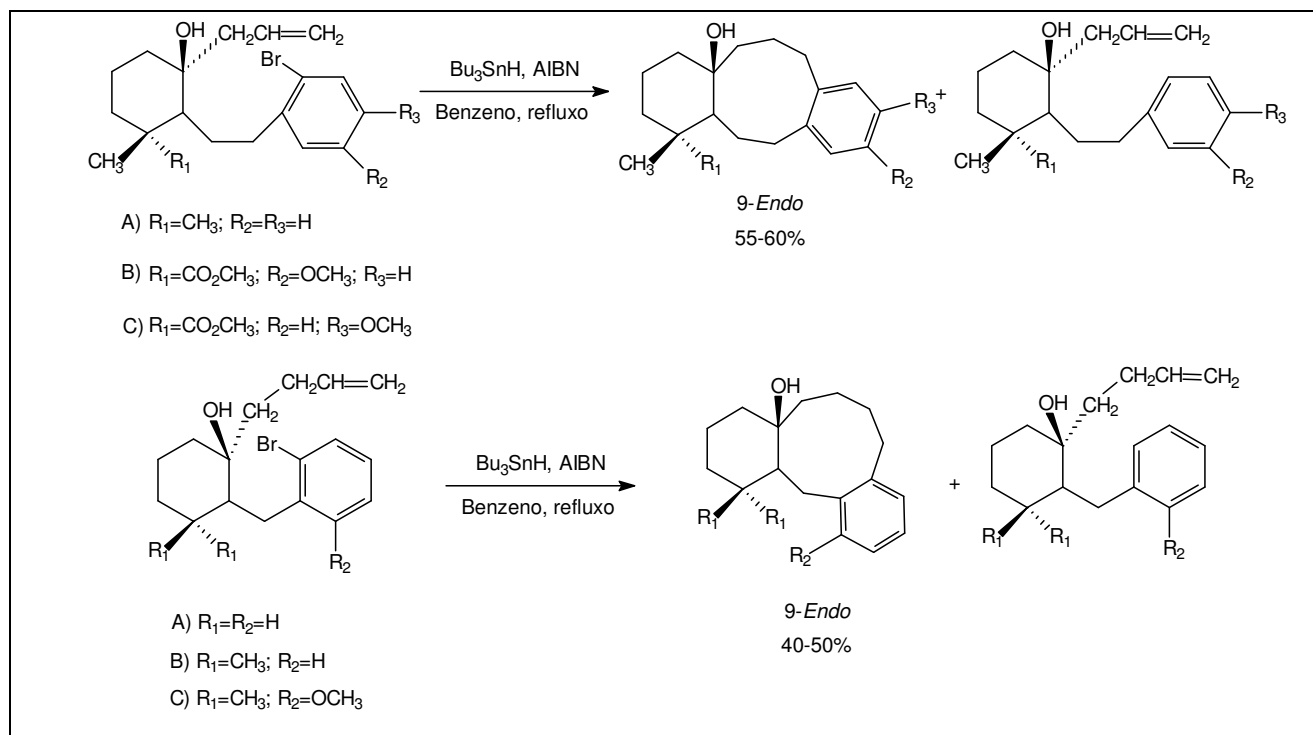


Figura 42 – Ciclizações 9-*endo* a partir de bromoalil e bromobutenilciclohexanóis.

A síntese de anéis de seis, sete, oito e nove membros (FIGURA 43), por reação de ciclização radicalar, a partir de iodobenzenos contendo uma cadeia derivada de aminoácido na posição *orto*, foi descrita por Gibson e colaboradores. A adição lenta de hidreto de tri-*n*-butilestanho/AIBN sobre solução do substrato em benzeno sob refluxo (concentração final do substrato, após adição da solução de $Bu_3SnH/AIBN$: 8 mmol/L) levou aos compostos cíclicos formados pelo modo *endo* com rendimentos que variaram entre 52% e 79% (GIBSON et al., 1997).

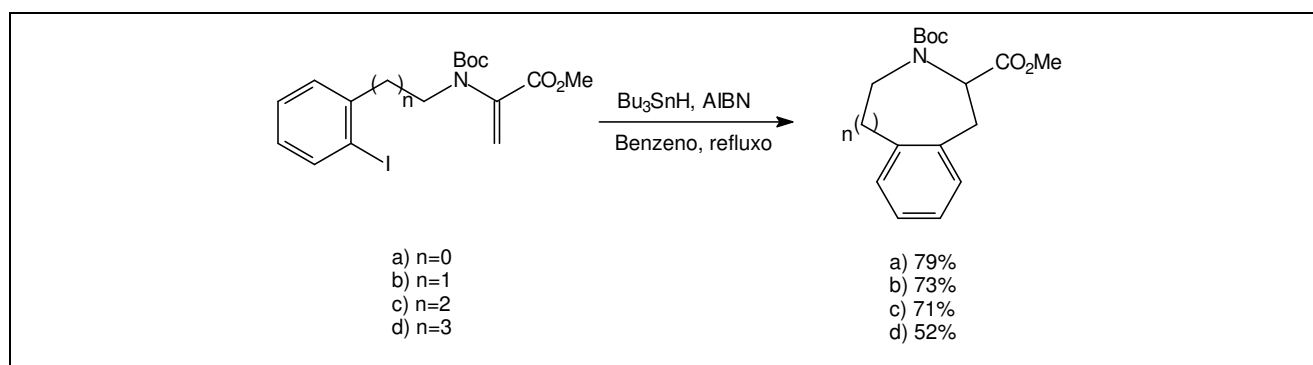


Figura 43 – Síntese de ciclos de seis a nove membros por reação radicalar.

Nandi e colaboradores descreveram a síntese de ciclos de 8 membros derivados da D-glicose, utilizando Bu_3SnH e quantidade catalítica de AIBN, em benzeno sob refluxo (FIGURA 44). Nos substratos em que os substituintes envolvidos na ciclização apresentam relação *cis*, as ciclizações ocorreram sem dificuldade (concentração inicial dos substratos = 10 mmol/L, tempo de adição do Bu_3SnH = 3 h) e os rendimentos dos triciclos formados variaram entre 50% e 58%. Entretanto, os produtos de ciclização dos substratos *trans* foram obtidos com rendimentos bem inferiores (15-20%) e sob condições de alta diluição (inicial: 4 mmol/L) e adição muito lenta do hidreto de tri-*n*-butilestanho (8 horas). Estes resultados mostram que as ciclizações de derivados de carboidratos podem ser estereosseletivas (NANDI et al., 2001), confirmando estudos prévios realizados por Robertson e colaboradores (ROBERTSON et al., 1997).

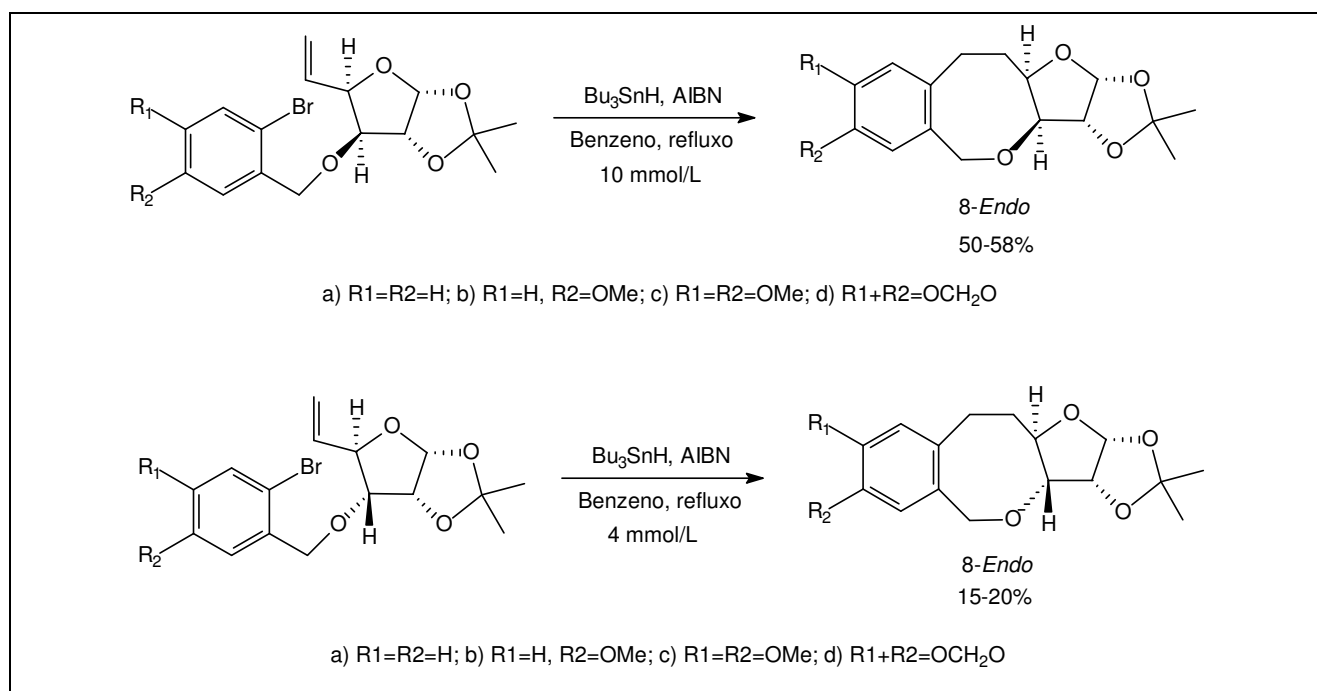


Figura 44 – Síntese de triciclos derivados da D-glicose.

Nandi e Chattopadhyay publicaram outro estudo de formação de triciclos a partir de derivados de carboidrato (D-manose) em que os substituintes apresentam relação *trans*, e na etapa de ciclização, surpreendentemente, os rendimentos do produto de ciclização 8-*endo* variaram entre 60% e 75% (FIGURA 45) (NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002).

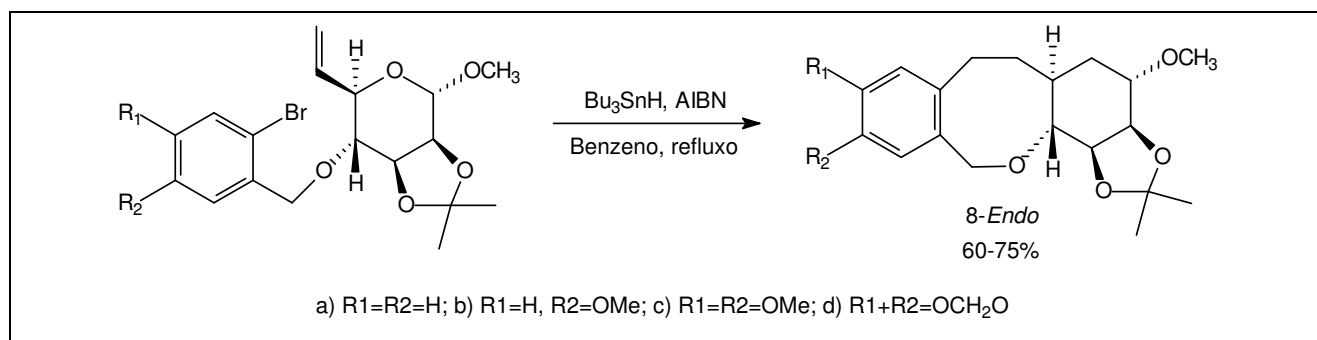


Figura 45 – Síntese de triciclos derivados da D-manose.

A síntese de peptídeos cíclicos de 14 e 17 membros (FIGURA 46) foi descrita por Balraju e colaboradores e envolveu reação radicalar intramolecular de radical arila, utilizando hidreto de tri-*n*-butilestanho e AIBN em benzeno, com rendimentos variando entre 47% e 59%. Em todos os casos o macrociclo isolado foi proveniente de ciclização do modo *endo*. A concentração inicial do substrato foi de 1 mmol/L, com adição lenta de 1,2 equivalente de Bu_3SnH (0,5 mL/h) e a mistura foi mantida sob refluxo por 15 horas. Acredita-se que a existência de ligação de hidrogênio intramolecular no peptídeo acíclico entre o hidrogênio do N-H e o oxigênio da carbonila seja fundamental para a ciclização. A pré-organização do peptídeo acíclico deixa os dois grupos reagentes (radical arila e grupo alquenila) próximos um do outro, facilitando o fechamento do anel. Precursores onde não há a possibilidade de formação deste tipo de ligação de hidrogênio intramolecular mostraram-se incapazes de sofrer macrociclização nas mesmas condições de reação (BALRAJU et al., 2005). É interessante notar a presença do haleto em *meta* no anel aromático, diferentemente do observado nas citações anteriores, em que o haleto encontra-se em posição *orto*.

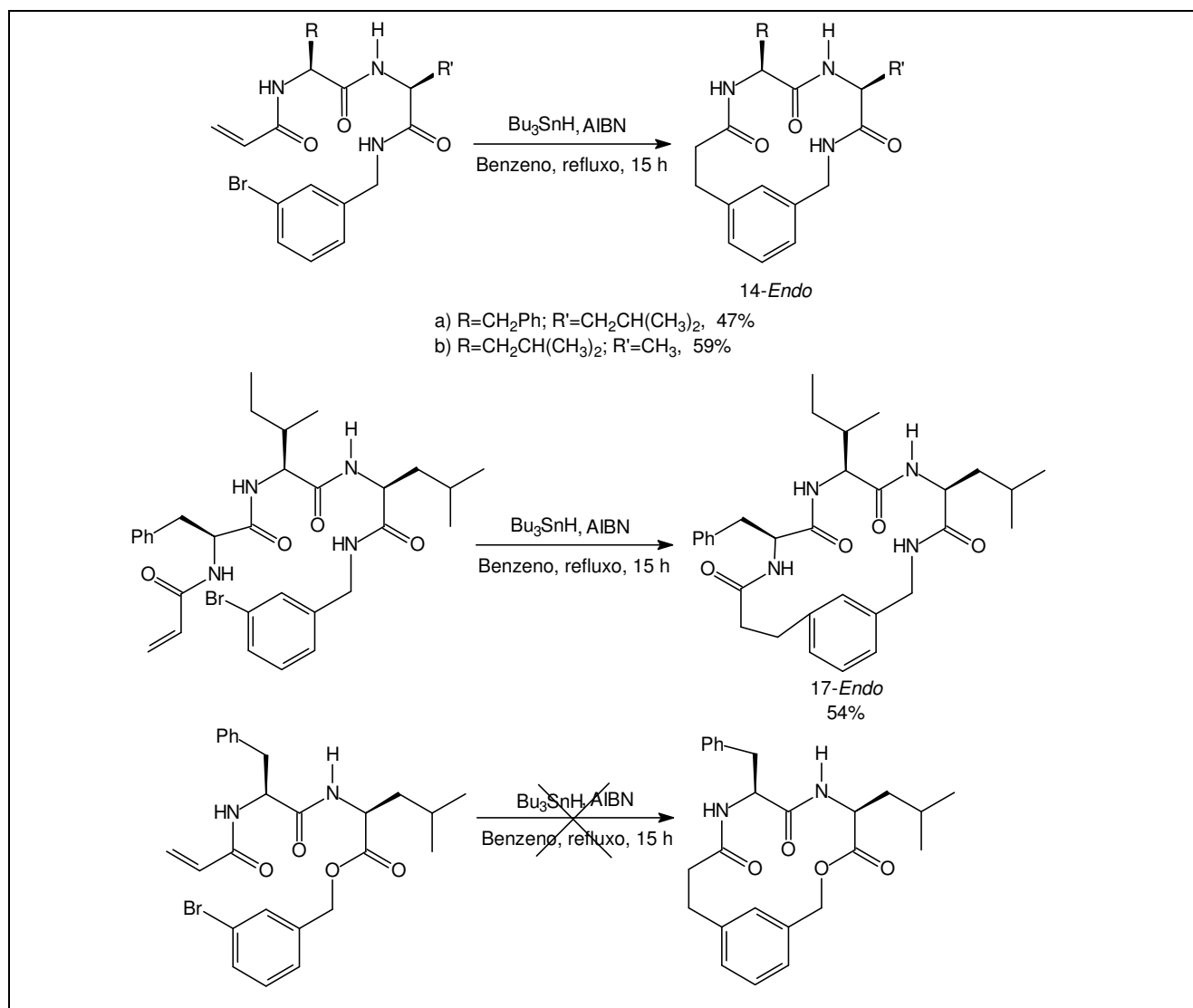


Figura 46 – Síntese de ciclopeptídeos por reação de carbociclização radicalar.

Com o intuito de se verificar o papel de carboidratos e de sua estereoquímica em macrociclicações mediadas por hidreto de tri-*n*-butilestanho, assim como as influências dos grupos envolvidos diretamente na reação de ciclização e de suas posições relativas na unidade sacarídica, o grupo do Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia/UFMG, em parceria com o Departamento de Química do ICEx/UFMG (QF/DQ/UFMG) vem desenvolvendo projetos de pesquisa relacionados à síntese de macrociclos a partir de carboidratos.

O estímulo para o desenvolvimento deste trabalho é o desafio de sintetizar macrociclos, reconhecidamente um dos grandes problemas da síntese orgânica (BLANKENSTEIN; ZHU, 2005), aliado à possibilidade de obter substâncias com atividade biológica. Especialmente as benzomacrolactamas derivadas de carboidratos, maioria das substâncias sintetizadas no âmbito deste programa de pesquisa, são potenciais agentes biológicos, pois tratam-se de macrociclos, cujas atividades biológicas são em parte atribuídas à maior restrição conformacional em relação aos compostos de cadeia aberta (RAMASESHAN et al., 2000; STACHEL et al., 2006), além de apresentarem quiralidade (conferida pela presença da unidade sacarídica), anel aromático e grupo amida. Carey e colaboradores relatam que, de 128 candidatos a fármacos que se encontram em desenvolvimento em três grandes indústrias farmacêuticas, mais de 90% contém anel aromático, mais de 90% apresenta átomo de nitrogênio, 69 substâncias (54%) são quirais e que em 27 (74%) a quiralidade é proveniente do material de partida usado na síntese. Além disso, 12% das reações realizadas para a síntese das 128 substâncias são de acilação, especialmente *N*-acilações (CAREY et al., 2006).

Uma parte do programa de síntese de macrociclos desenvolvido pelo grupo de pesquisa QF/DQ/UFMG envolveu a síntese de aliloxi-*orto*-iodobenzamidas e reação com Bu_3SnH . Na Figura 47 podem-se observar as condições de reação e os rendimentos dos produtos isolados das reações de carbociclicização radicalar desenvolvidas com cinco aliloxi-*orto*-iodobenzamidas (PRADO et al., 2000; BINATTI et al, 2002; DIAS et al., 2006; PIRES et al., 2006).

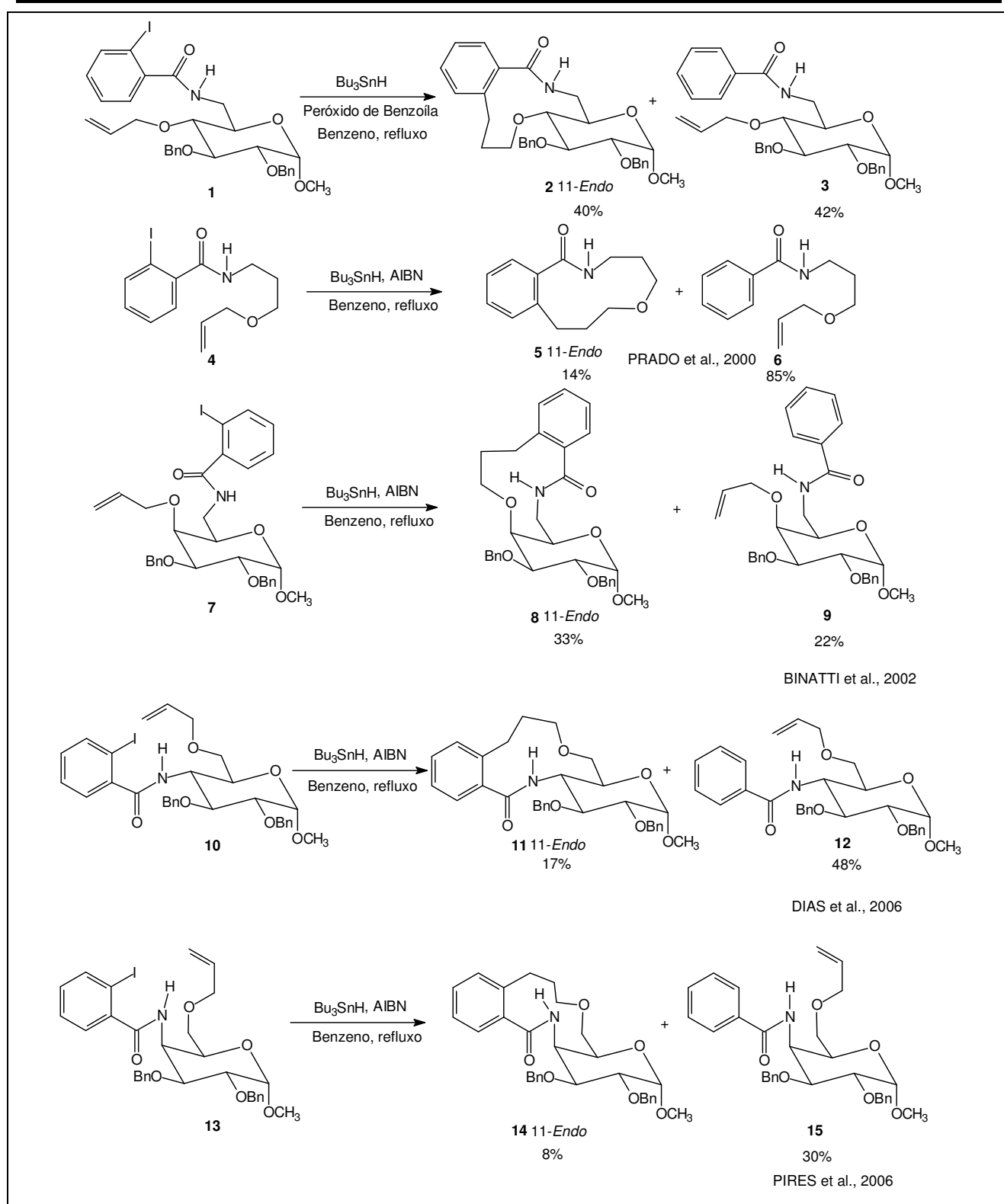


Figura 47 – Macrolactamas obtidas por reação de alloxyl-*orto*-iodobenzamidas com Bu_3SnH .

Inicialmente, a *o*-iodobenzamida **1** derivada do α -D-glicopiranosídeo de metila foi submetida à reação de ciclização radicalar e conduziu à macrolactama 11-*endo* **2** com 40% de rendimento. A macrolactama **5** foi obtida pela reação de ciclização radicalar 11-*endo* da *o*-iodobenzamida **4**, desprovida de unidade sacarídica, com 14% de rendimento (PRADO et al., 2000). A formação dos macrociclos pelo modo *endo* já era prevista uma vez que Porter e colaboradores verificaram que

as macrociclizações *endo* são preferenciais em relação às *exo* (PORTER et al., 1986, PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al., 1988). Além de se confirmar a preferência de ciclização pelo modo *endo*, o rendimento superior da macrolactama **2** em relação à lactama desprovida da unidade sacarídica (**5**), indicou que a presença do ciclo de seis membros do anel piranosídico presente em **1** favoreceu a ciclização, possivelmente por conferir restrição conformacional ao substrato (PRADO et al., 2000). Em um estudo subsequente, a reação de ciclização radicalar foi desenvolvida com a benzamida de configuração *galacto* **7**, epímero de **1**. Pretendia-se verificar a importância da configuração do açúcar na reação de macrociclização radicalar. Foi obtida a macrolactama **8**, proveniente da ciclização 11-*endo* com 33% de rendimento, o que indicou que a configuração de C-4 não interfere no modo de ciclização e nem, significativamente, no rendimento do produto de macrociclização (*glico* 40% *versus galacto* 33%) (BINATTI et al., 2002).

Para se verificar a importância da posição relativa dos grupos 2-iodobenzoilamino e *O*-aliloxila no carboidrato para a macrociclização radicalar, sintetizaram-se as benzamidas **10** e **13**, isômeros de posição de **1** e **7**, respectivamente. Da reação radicalar desenvolvida com a *o*-iodobenzamida **10** foi obtido o macrociclo **11** proveniente de ciclização 11-*endo* com 17% de rendimento (*versus* 40% de **2**), indicando a importância da posição relativa dos grupos *O*-aliloxila e 2-iodobenzoilamino na porção sacarídica da iodobenzamida de configuração *glico* (DIAS et al., 2006). O mesmo foi verificado quando se inverteram as posições relativas dos dois grupos no derivado de configuração *galacto*: o rendimento da benzomacrolactama 11-*endo* **14** foi de 8% (PIRES et al., 2006), *versus* 33% de **8** (BINATTI et al., 2002).

Duas outras *o*-iodobenzamidas sem unidade sacarídica e com grupo aliloxila como eletrófilo, **16** e **18**, foram submetidas à reação de ciclização radicalar para obtenção de macrolactamas (FIGURA 48). O substrato **18** levou à macrolactama de 12 membros (rendimento de 19%), mas da reação de **16**, que poderia conduzir a um ciclo de 10 membros pelo modo *endo*, só foi obtido o produto de hidrogenólise **17**. Estes resultados confirmaram que a ciclização pelo modo *endo* é preferencial em relação ao modo *exo*. Além disso, considerando que as benzamidas **4** (FIGURA 47, p. 35) e **18**, homólogas de **16**, conduziram a produtos de ciclização *endo*, pode-se supor que as macrociclizações 11- e 12-*endo* sejam mais favorecidas que a 10-*endo* (FARACO et al., 2003).

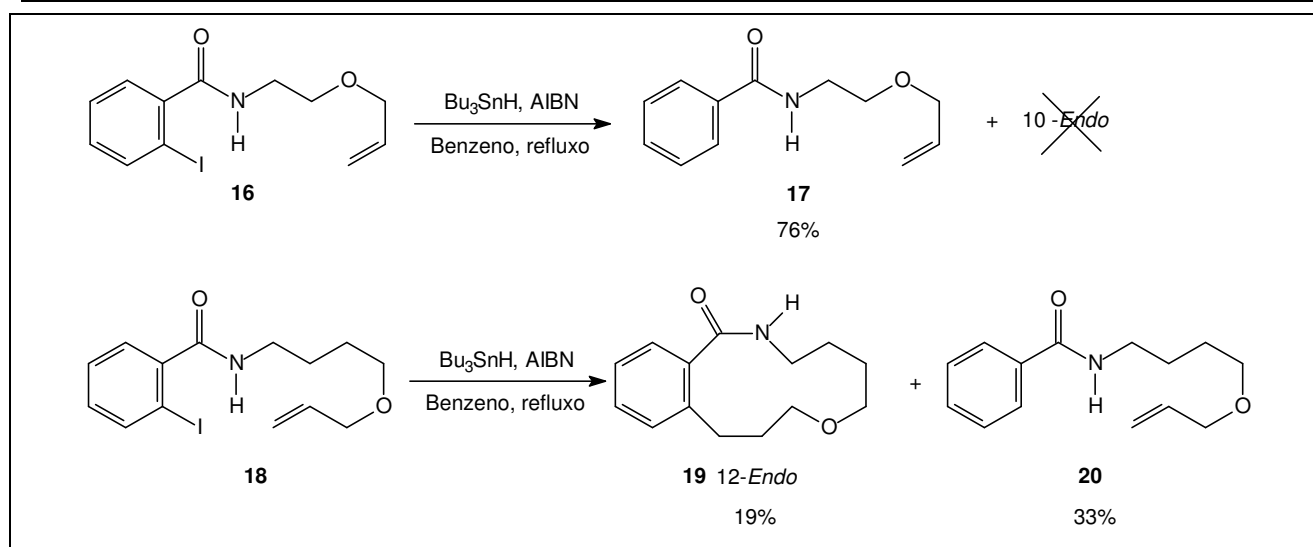


Figura 48 – *ortho*-iodobenzamidas sem unidade sacarídica submetidas à reação de ciclização radicalar e respectivos resultados.

Na expectativa de que a presença de uma unidade de carboidrato pudesse conferir restrição conformacional ao substrato e favorecer a ciclização 10-*endo*, sintetizou-se a aliloxi-*o*-iodobenzamida **21** (FIGURA 49). Da reação de **21** com Bu_3SnH foi isolada a dilactama macrocíclica de 20 membros **22**, formada por ataque intermolecular do radical arila ao carbono terminal do alqueno, seguido de macrociclização 20-*endo* (FARACO et al., 2004). Embora a ciclização 10-*endo* não tenha ocorrido na reação radicalar da benzamida **21** de configuração *glico* em que os grupos *O*-alil e 2-iodobenzoilamino encontram-se nos carbonos 2 e 3, considerando que foi obtida uma macrolactama dimérica de 20 membros (**22**), optou-se por submeter duas aliloxi-*ortho*-iodobenzamidas análogas de **21** à reação radicalar: **24** e **26**, isômero de posição (*O*-alil em C-2 e 2-iodobenzoilamino em C-3) e diastereoisômero (configuração *altro*) de **21**, respectivamente (FIGURA 49). Das reações radicalares foram isolados apenas os respectivos produtos reduzidos não ciclizados **25** e **27** (BINATTI, 2005a). A princípio estes resultados confirmariam a dificuldade de ocorrência de ciclização 10-*endo*, que não ocorreu mesmo na presença das unidades de açúcar nos substratos. Vale observar, no entanto, que os substituintes envolvidos na ciclização apresentam relação *trans*, o que pode ter contribuído para o insucesso das ciclizações, além da reconhecida dificuldade de formação de ciclos de 10 membros. Embora haja relatos de ciclização realizada com sucesso em derivados de carboidratos com substituintes *trans* (PRADO et al., 2000; NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002; DIAS et al., 2006), em outros substratos observou-se estereosseletividade nas ciclizações, que foram mais favorecidas nos substratos com substituintes *cis* (NANDI et al., 2001).

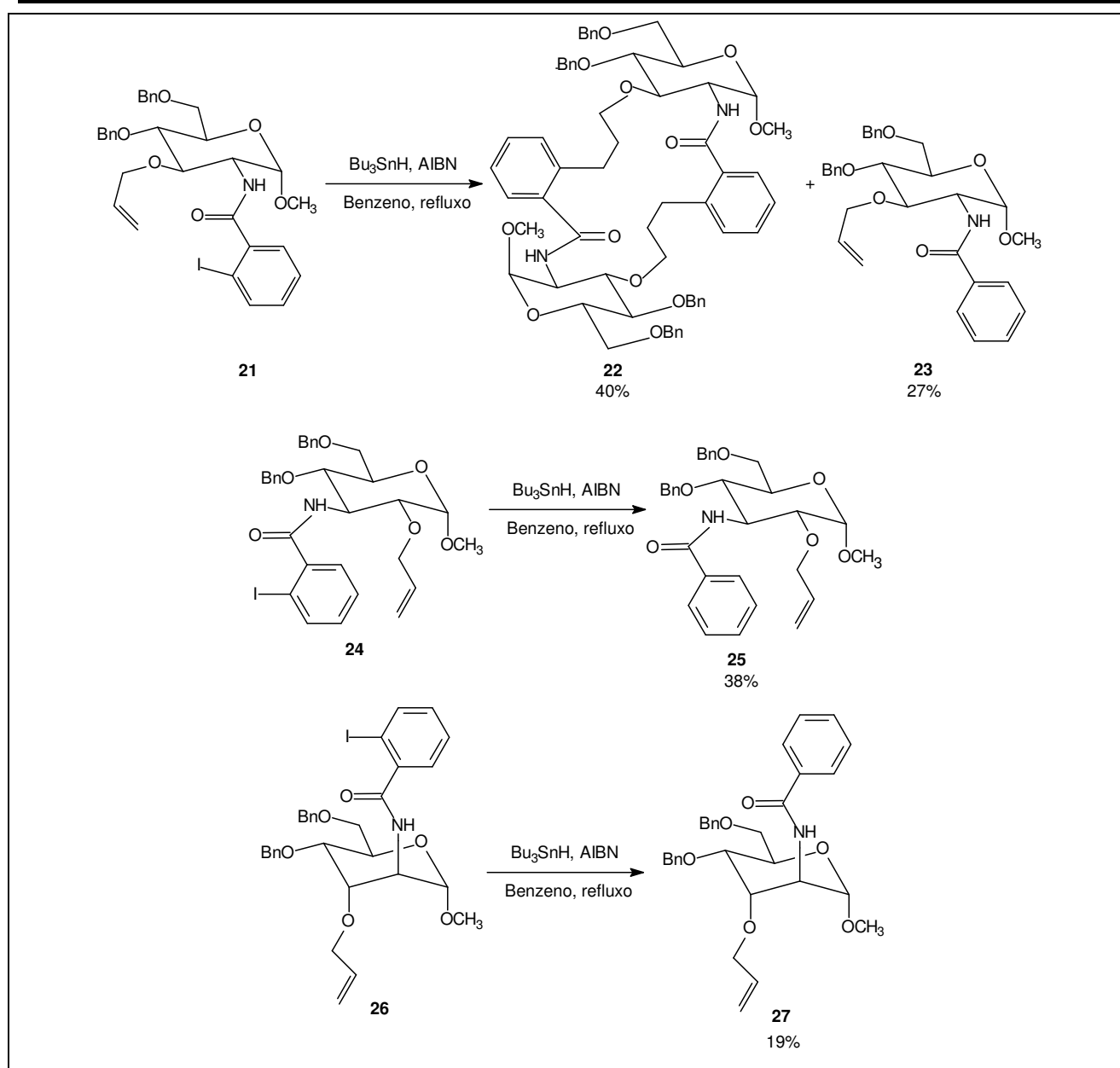


Figura 49 – *ortho*-iodobenzamidas e produtos de reação com Bu_3SnH .

Com o objetivo de avaliar as possíveis diferenças das ciclizações radiculares entre as aliloxi-*o*-iodobenzamidas **1** e **7**, que conduziram às benzomacrolactamas 11-*endo* **2** (40%) e **8** (33%) (FIGURA 47, p. 35), e seus análogos contendo oxigênio em substituição ao NH, os aliloxi-*o*-iodobenzoatos **28** e **30** (FIGURA 50) foram sintetizados e submetidos à reação de ciclização radicalar. Da reação do benzoato de configuração *glico* **28** não foi isolado produto de ciclização e só foi isolado o produto não ciclizado **29**. O substrato de configuração *galacto* **30** (500 mg) conduziu a 30 mg de uma mistura contendo a macrolactama 11-*endo* **31** e ao produto de hidrogenólise **32** (FIGURA 50). As diferenças observadas foram atribuídas à menor restrição conformacional em **28** e **30** em relação a **1** e **7**, tanto pelo fato de as rotações serem mais restritas nas amidas que nos ésteres, quanto pela possível formação em **1** e **7** de uma ligação de hidrogênio entre o hidrogênio amídico e o oxigênio do grupo aliloxila (BINATTI et al., 2005b).

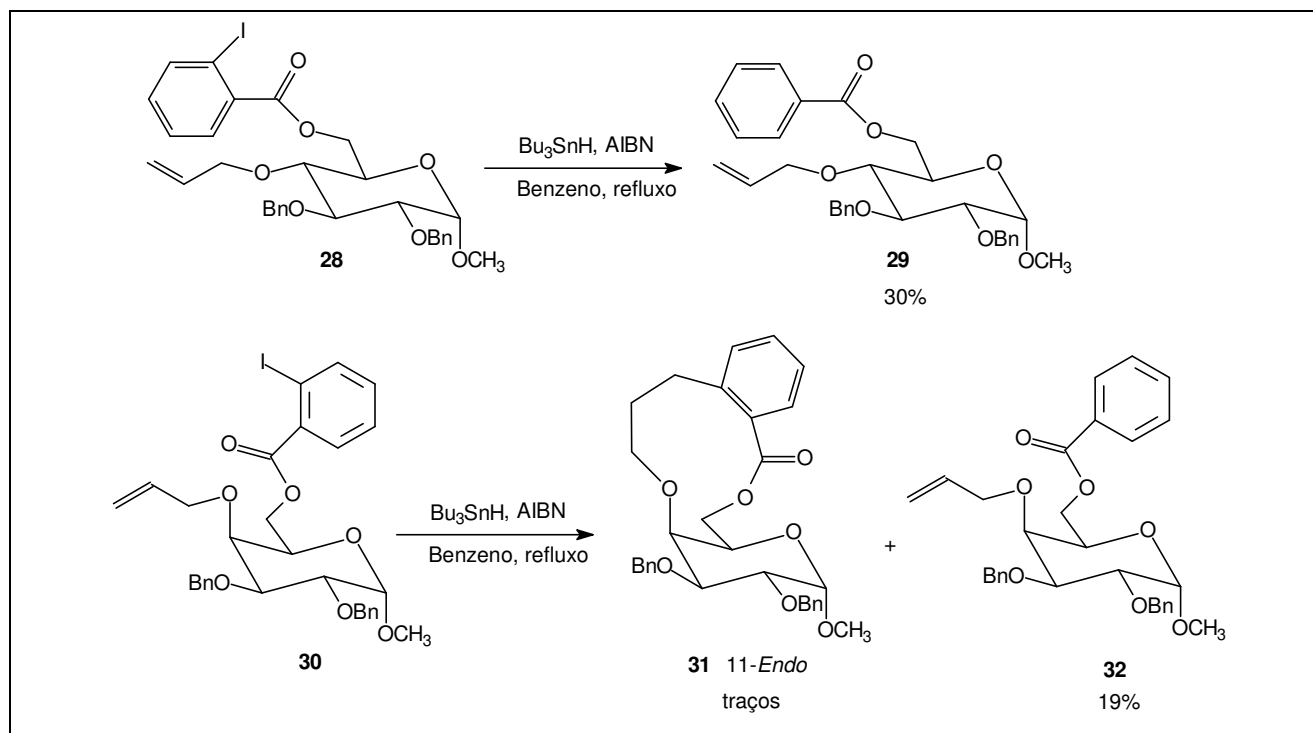
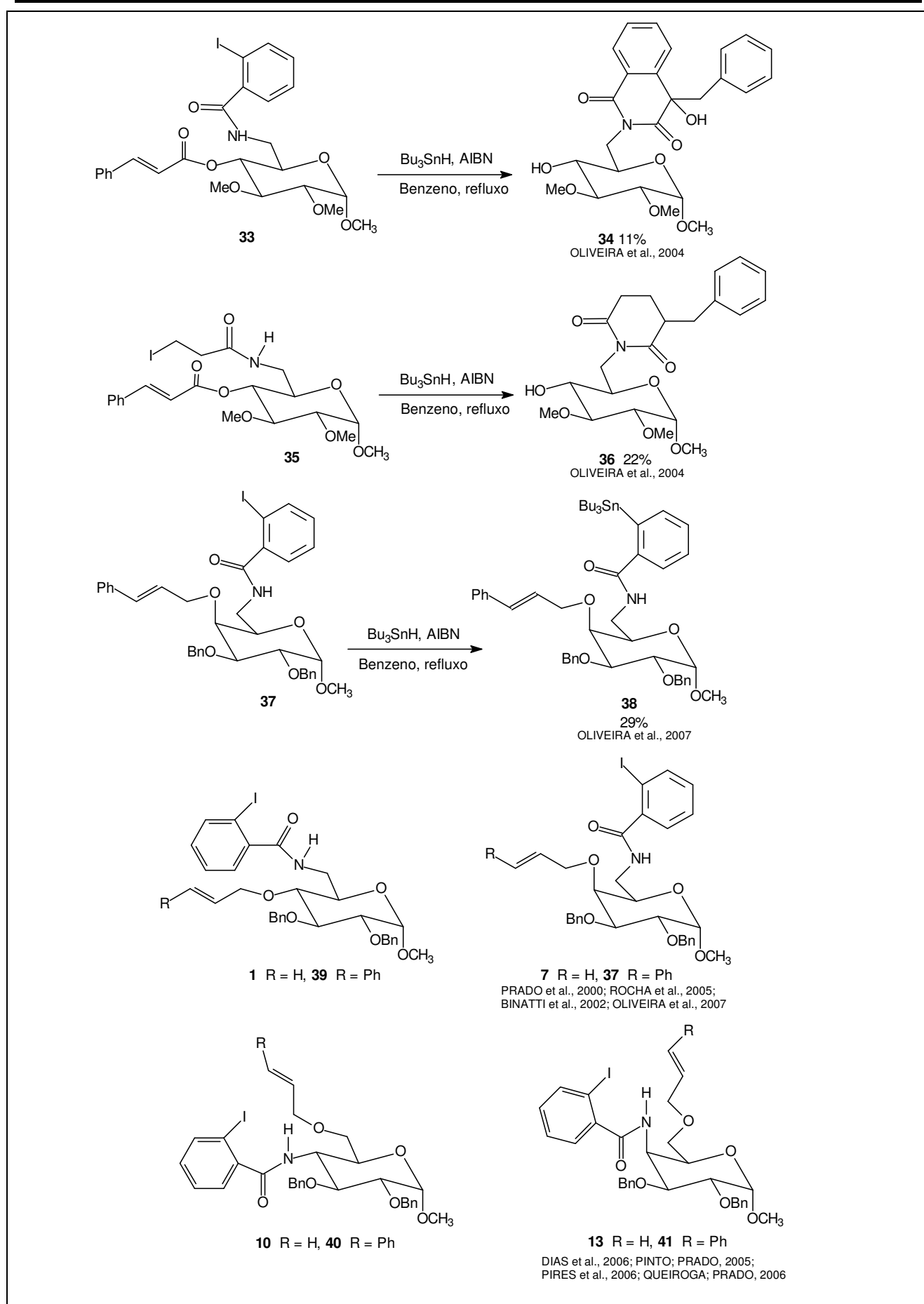


Figura 50 – Aliloxi-*ortho*-iodobenzoatos e seus produtos da reação com Bu_3SnH .

Em outros trabalhos realizados foram sintetizados dois amidoésteres (**33** e **35**) e quatro amidoéteres (**37**, **39**, **40** e **41**) contendo o grupo cinamila como alvo de ataque do radical arila (FIGURA 51), diferentemente dos trabalhos até então realizados, em que os substratos eram derivados alílicos. Esperava-se que quando submetidos à reação com Bu_3SnH os substratos cinamilados levassem a macrociclos 11-*endo*, em geral mais favorecidos (PORTER; CHANG, 1987), e/ou 10-*exo*. A ciclização 10-*exo* poderia ocorrer tanto pelo fato de os dois carbonos da ligação dupla serem substituídos, portanto do ponto de vista estérico serem aproximadamente equivalentes, quanto em função da estabilidade do radical benzílico que seria formado no caso do ataque 10-*exo*. Além disso, qualquer que fosse o modo de ciclização, 10-*exo* ou 11-*endo*, haveria formação de um novo centro estereogênico e seria possível verificar a estereosseletividade da ciclização. Da reação dos amidoésteres derivados do ácido cinâmico **33** e **35** com Bu_3SnH foram isolados as imidas inesperadas **34** e **36** e os produtos de hidrogenólise (FIGURA 51) (OLIVEIRA et al., 2004). Os amidoéteres **37**, **39**, **40** e **41** conduziram aos respectivos produtos de hidrogenólise e da reação desenvolvida com **37** foi isolado também o derivado arilestanho **38** (FIGURA 41) (PINTO; PRADO, 2005; ROCHA et al., 2005; QUEIROGA; PRADO, 2006; OLIVEIRA et al., 2007). De nenhuma das reações radiculares dos substratos amidoéteres cinâmílicos (**39**, **37**, **40** e **41**) foram isolados produtos de ciclização, ao contrário do que ocorreu com as respectivas benzamidas *O*-aliladas (**1**, **7**, **10** e **13**). Estes resultados indicam que o grupo fenila, por impedimento estérico, dificulta o ataque do radical arila ao carbono mais externo da ligação dupla e não facilita o ataque *exo*, reconhecidamente mais difícil (PORTER; CHANG, 1987).

Figura 51 – Amidoésteres e amidoéteres submetidos à reação com Bu_3SnH .

Considerando que a aliloxi-*o*-iodobenzamida **1** conduziu à macrolactama 11-*endo* **2** com bom rendimento (40%, FIGURA 47, p. 35) (PRADO et al., 2000) optou-se por estudar a ciclização radicalar de seu análogo **42** (FIGURA 52), que apresenta o grupo 3-iodopropanoiloamino em substituição ao 2-iodobenzoilamino em C-6. A reação de **42** com Bu_3SnH conduziu majoritariamente ao produto de hidrogenólise e à macrolactama **43**, proveniente do ataque 11-*endo* do radical alquila à ligação dupla do grupo aliloxila, que foi isolada com rendimento de apenas 4% (ROCHA; PRADO, 2006). Este resultado, comparado com o da reação radicalar da benzamida **1**, demonstra que o ataque do radical arila é mais favorecido que o do radical alquila, possivelmente devido à maior liberdade conformacional do grupo alquila.

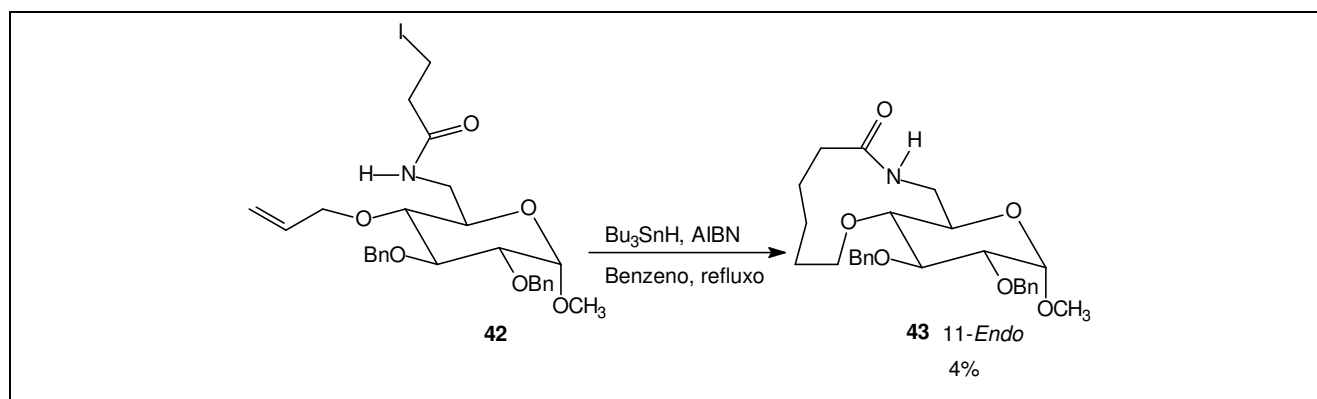


Figura 52 – Amida alquílica e macrolactama obtida da reação com Bu_3SnH .

1.4 NOVAS METODOLOGIAS PARA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO RADICALAR

Uma metodologia que tem sido testada, mas que ainda está pouco desenvolvida, refere-se à condução de reações radicalares de moléculas pequenas em fase sólida, onde polímeros, como poliestireno, suportam precursores radicalares (WATANABE et al., 1999; ZHU et al., 1999; WENDEBORN et al., 2000; CADDICK et al., 2002; CURRAN et al., 2002).

Em função de alguns inconvenientes que há na utilização do hidreto de tri-*n*-butilestanho, como toxicidade, dificuldade em separação de resíduos de estanho do produto formado e redução do radical do substrato antes que ocorra a ciclização (BERGE; ROBERTS, 1979; SALOMON et al., 2000; CLYNE; ALDABBAGH, 2006), alguns autores têm proposto utilização de reagentes alternativos para reações radicalares, como salofeno de sódio e cobalto (I), iodeto de samário (II) (SmI_2), tris(trimetilsilil)silano ($(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$) e tris(trimetilsilil)germano ($(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{GeH}$) (BOWMAN et al., 2002; HARROWVEN et al., 2003).

Outra alternativa que tem sido estudada mais recentemente envolve formação de radicais induzidos por radiação ultravioleta (gerada, por exemplo, por lâmpada de mercúrio de alta pressão 150 W) para ciclização de radicais arila e piridila, conduzindo a anéis de 5 e 6 membros (PARK et al., 1997, 2001).

Clyne e Aldabbagh realizaram um estudo mostrando rendimentos superiores na ciclização fotoquímica de radicais imidazólicos em relação à reação mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho/AIBN para obtenção de ciclos de 6 membros. As principais vantagens da ciclização fotoquímica são: i) eliminação de resíduos tóxicos de estanho; ii) eliminação do uso de iniciadores azo (AIBN), que são considerados perigosos; iii) não há necessidade de adição lenta de Bu₃SnH/AIBN, conseqüentemente o tempo total de reação é menor no caso da reação fotoquímica; iv) procedimento de elaboração e purificação é bem mais simples na reação fotoquímica, levando a bons rendimentos do produto ciclizado (CLYNE; ALDABBAGH, 2006).

Ainda há poucos relatos de síntese de macrociclos utilizando reações fotoquímicas (GRIESBECK et al., 2000; YOON et al., 2002), sendo este um campo em aberto para pesquisas que podem ser promissoras e de grande utilidade para a química orgânica sintética.

2 JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE

2.1 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Considerando o desafio que constitui a síntese de macrociclos, a possibilidade de obter substâncias com atividade biológica e a constatação de que o método de escolha para a síntese de macrociclos por carbociclicização radicalar é aquele em que se utiliza o hidreto de tri-*n*-butilestanho (Bu_3SnH), o grupo de pesquisa do Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia/UFMG e do Departamento de Química do ICEx/UFMG (QF/DQ/UFMG) vem desenvolvendo projetos de síntese de macrociclos por reação de carbociclicização radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho.

Como foi relatado na *Introdução*, o grupo de pesquisa QF/DQ/UFMG utilizou, como precursores dos macrociclos, substâncias contendo carbono ligado a iodo (arílico ou alquílico), no qual seria formado o radical, e uma ligação dupla carbono-carbono, local do ataque intramolecular do radical formado inicialmente. As primeiras reações radicalares foram desenvolvidas com iodobenzamidas derivadas de carboidratos substituídas na posição *orto* com uma cadeia lateral contendo um grupo alquênico. Para a escolha deste tipo de precursor foram avaliados os aspectos estruturais que favoreceriam tanto a ciclização, quanto a atividade biológica dos macrociclos eventualmente obtidos. A presença da unidade sacarídica se justifica tanto pela premissa de que ela confere restrição conformacional necessária para a ciclização (BLANKENSTEIN; ZHU, 2005; STACHEL et al., 2006), quanto pelo fato de que o macrociclo a ser obtido seria quiral, característica de muitos agentes bioativos (BARREIRO et al., 1997; LIMA, 1997; CAREY et al., 2006). Além disso, anéis aromáticos e grupos amida são fragmentos estruturais presentes na maioria das moléculas bioativas (CAREY et al., 2006). Para a síntese das iodobenzamidas utilizaram-se, como materiais de partida, monossacarídeos disponíveis comercialmente.

Os carboidratos são considerados atrativos como materiais de partida em síntese orgânica, por serem, em geral, facilmente acessíveis e baratos, além de serem obtidos com pureza enantiomérica e com configuração absoluta conhecida. Além disso, as hidroxilas destes compostos poli-hidroxilados apresentam reatividade diferente, em função de os anéis sacarídicos adotarem conformações preferenciais, o que possibilita desenvolver transformações regioseletivas de suas hidroxilas (BINKLEY, 1988; COLLINS; FERRIER, 1995; FERREIRA, 1995).

Os resultados das reações de carbociclicização radicalar até então desenvolvidas pelo grupo QF/DQ/UFMG, aliados àqueles descritos na literatura, encontram-se relatados na *Introdução* e foram utilizados para o planejamento deste trabalho. Citam-se as observações que foram fundamentais neste planejamento:

- as ciclizações 11- e 12-*endo* são favorecidas em relação às 10- e 11-*exo*, respectivamente (PRADO et al., 2000; FARACO et al., 2003; DIAS et al., 2006; BINATTI et al., 2002);

- a restrição conformacional imposta pela presença de um ciclo no substrato, como o da unidade de açúcar, favorece a reação de ciclização (PRADO et al., 2000);
- a configuração de C-4 do açúcar (*glico* ou *galacto*) não afeta o modo de ciclização e nem, significativamente, o rendimento do produto ciclizado (BINATTI et al., 2002);
- a ciclização 12-*endo* ocorre mesmo que o substrato não contenha a porção sacarídica (FARACO et al., 2003);
- a reação de ciclização é mais favorecida quando o grupo 2-iodobenzoilamino encontra-se ligado ao C-6 do açúcar e o alqueno encontra-se no substituinte de C-4 do que no caso de os dois grupos estarem em posições trocadas (DIAS et al., 2006; PIRES et al., 2006);
- a presença de um grupo fenila em substituição a um hidrogênio no carbono terminal do alqueno prejudica (ou impede) a ciclização em substratos contendo um anel piranosídico (PINTO; PRADO, 2005; ROCHA et al., 2005; QUEIROGA; PRADO, 2006; OLIVEIRA et al., 2007);
- a ciclização é mais favorecida quando os radicais arila encontram-se *orto* ao grupo amida do que ao grupo éster, em substratos que contém açúcar em suas estruturas (BINATTI et al., 2005b);
- a ciclização é mais favorecida no caso de radicais arila do que de radicais alquila (ROCHA; PRADO, 2006);
- é possível obter macrociclos utilizando-se substratos aromáticos em que o halogênio encontra-se em posição *meta* em relação ao substituinte que sofre o ataque do radical arila (BALRAJU et al., 2005).

Estas observações possibilitaram determinar os requisitos estruturais de um precursor que teria possibilidade de conduzir a um novo macrociclo de 12 membros: uma *meta*-iodobenzamida derivada de um carboidrato contendo o grupo *O*-aliloxila em C-4 e o grupo benzoilamino em C-6.

Assim, planejou-se sintetizar o precursor 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila (GAX) (FIGURA 53), que seria submetida à reação de carbociclização radicalar com Bu_3SnH para conduzir a uma benzomacrolactama de 12 membros (GAXA) pelo modo *endo*. Embora os resultados obtidos nos trabalhos realizados anteriormente no âmbito do programa de pesquisa do grupo QF/DQ/UFMG e os registros da literatura (PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER; CHANG, 1988; HITCHCOCK; PATTENDEN, 1992; COX et al., 1992; GHOSH; GHATAK, 1995; JONAS et al., 1995; HOULDSWORTH et al., 1997; ROBERTSON; HATLEY, 1999; NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002; BALRAJU et al., 2005) indiquem que a ciclização 12-*endo* seria a preferencial, não se poderia descartar a possibilidade de ocorrência de ciclização 11-*exo* e, conseqüentemente, a formação da macrolactama GAXB (FIGURA 53).

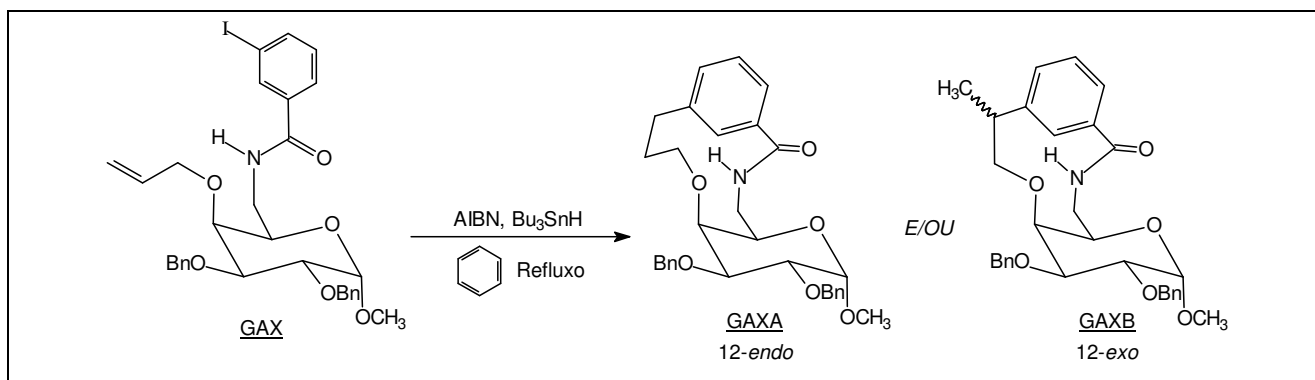


Figura 53 – Macrolactamas possíveis de serem formadas a partir da benzamida **GAX**.

Além de a reação de macrociclicação possibilitar a obtenção de uma ou duas benzomacrolactamas inéditas (**GAXA** e /ou **GAXB**), os resultados seriam comparados com aqueles obtidos nas reações desenvolvidas com o 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoylamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila (**7**, isômero *orto* de **GAX**) (BINATTI et al., 2002), e com a *N*-(4-aliloxi-*n*-butil)-2-iodobenzamida (**18**), sem a unidade sacarídica, que conduziu à macrolactama de 12 membros **19** (FARACO et al., 2003) (FIGURA 54).

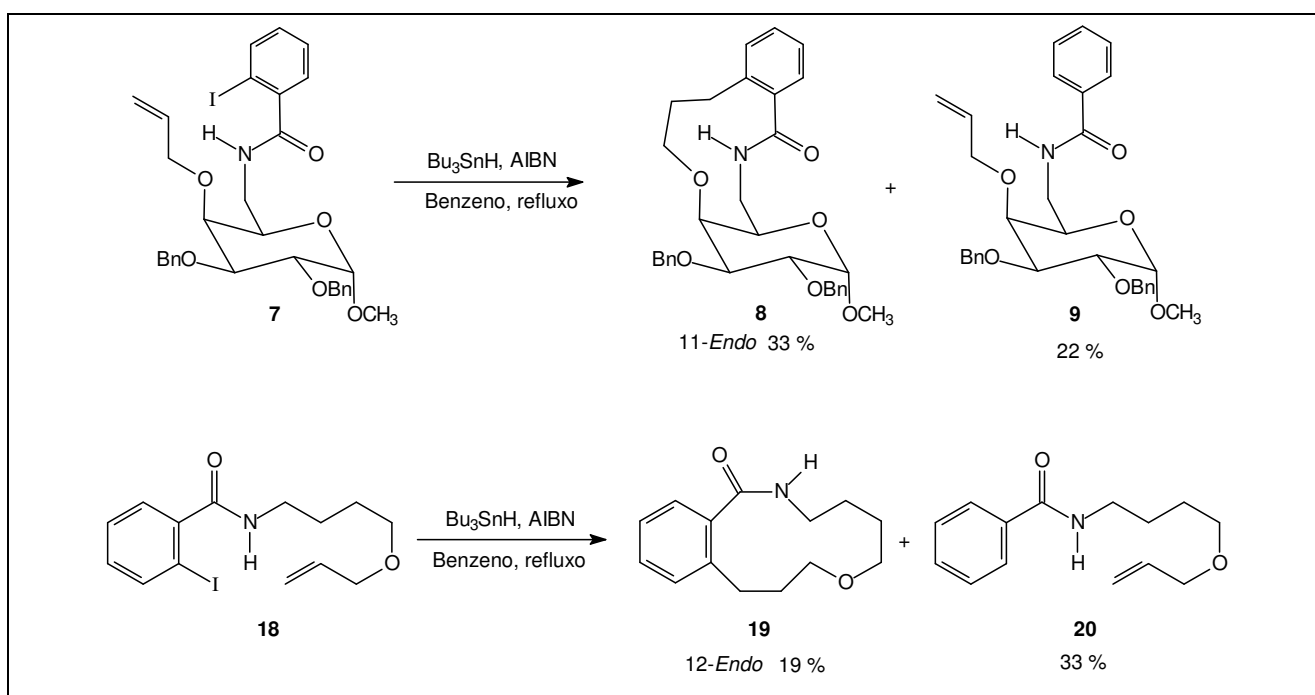


Figura 54 – *ortho*-Iodobenzamidas com e sem unidade sacarídica e produtos das reações de macrociclicação radicalar.

Assim, são objetivos deste trabalho:

- sintetizar, purificar e caracterizar os intermediários e a benzamida **GAX**;
- desenvolver reações de carbociclicação radicalar mediada por Bu_3SnH com **GAX**;
- purificar e caracterizar eventuais produtos obtidos das reações de carbociclicação radicalar;

- encaminhar GAX e os produtos obtidos da reação de ciclização radicalar para testes de atividade antifúngica e antibacteriana (coordenação da Profa. Elzília de Aguiar Nunan, Faculdade de Farmácia/UFMG).

2.2 PLANO DE SÍNTESE

As benzomacrolactamas GAXA e/ou GAXB (FIGURA 53, p. 45) seriam obtidas por reação de GAX com Bu_3SnH utilizando metodologia clássica descrita para reação de carbocilização radicalar (MARINOVIC; RAMANATHAN, 1983; BALDWIN et al., 1992; ROBERTSON; HATLEY, 1999; RODRÍGUEZ et al., 1999; NANDI et al., 2001; PRADO et al., 2000; BINATTI et al., 2002; BALRAJU et al., 2005). A análise retrossintética para GAX (FIGURA 55) demonstra que o α -D-galactopiranosídeo de metila, disponível comercialmente, é material de partida adequado.

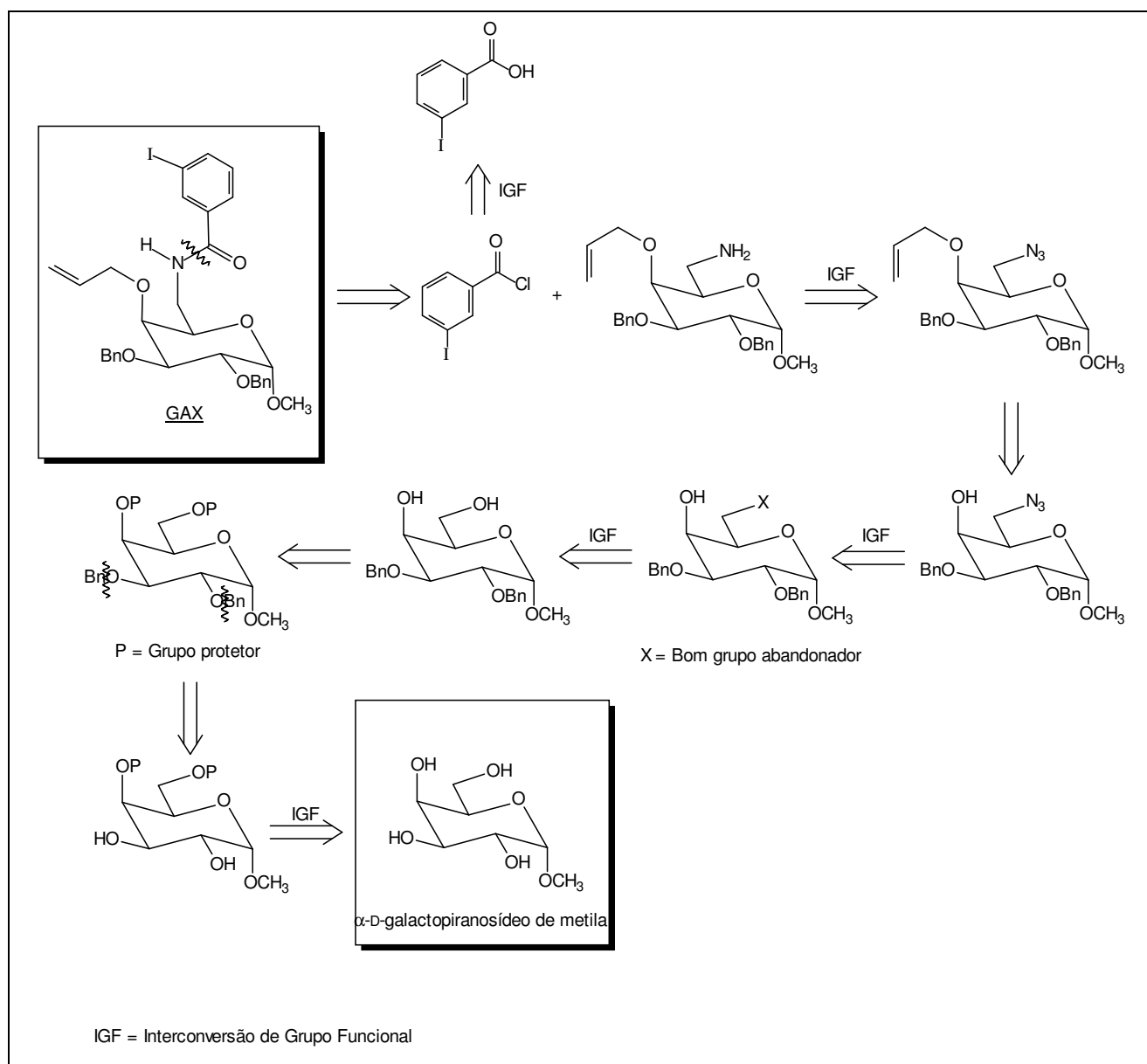


Figura 55 – Retrossíntese da benzamida GAX.

Com base na análise retrossintética, foi planejada a rota para a obtenção da iodobenzamida GAX (FIGURA 56), em oito etapas de síntese, todas envolvendo reações relativamente simples e amplamente utilizadas na química de carboidratos. Inicialmente as hidroxilas de C-4 e C-6 do α -D-galactopiranosídeo de metila seriam protegidas na forma de acetal benzilidênico (HALL, 1980), conduzindo a GA2, e as hidroxilas de C-2 e C-3 seriam benziladas (FRÉCHET; BAER, 1975), levando a GA3. Em seguida, o grupo acetal benzilidênico de GA3 seria removido (BELL; LORDER, 1940) e a hidroxila de C-6 seria substituída, regioseletivamente, por iodo (GAREG; SAMUELSSON, 1980), um bom grupo abandonador. Subseqüente substituição do átomo de iodo pelo grupo azido (UMEZAWA et al., 1974) levaria a GA6 e *O*-alilação da hidroxila livre de C-4 de GA6 (PIETRASZKIEWICZ; JURCZAK, 1984) conduziria a GA7. Redução quimiosseletiva do grupo azido a amino (DUFOR et al., 1992) e reação do derivado 6-amino (GA8) com cloreto de 3-iodobenzoíla (BEAK et al., 1988) conduziria à benzamida GAX. O cloreto de 3-iodobenzoíla seria obtido por reação do ácido 3-iodobenzoíco com cloreto de tionila (BEAK et al., 1988).

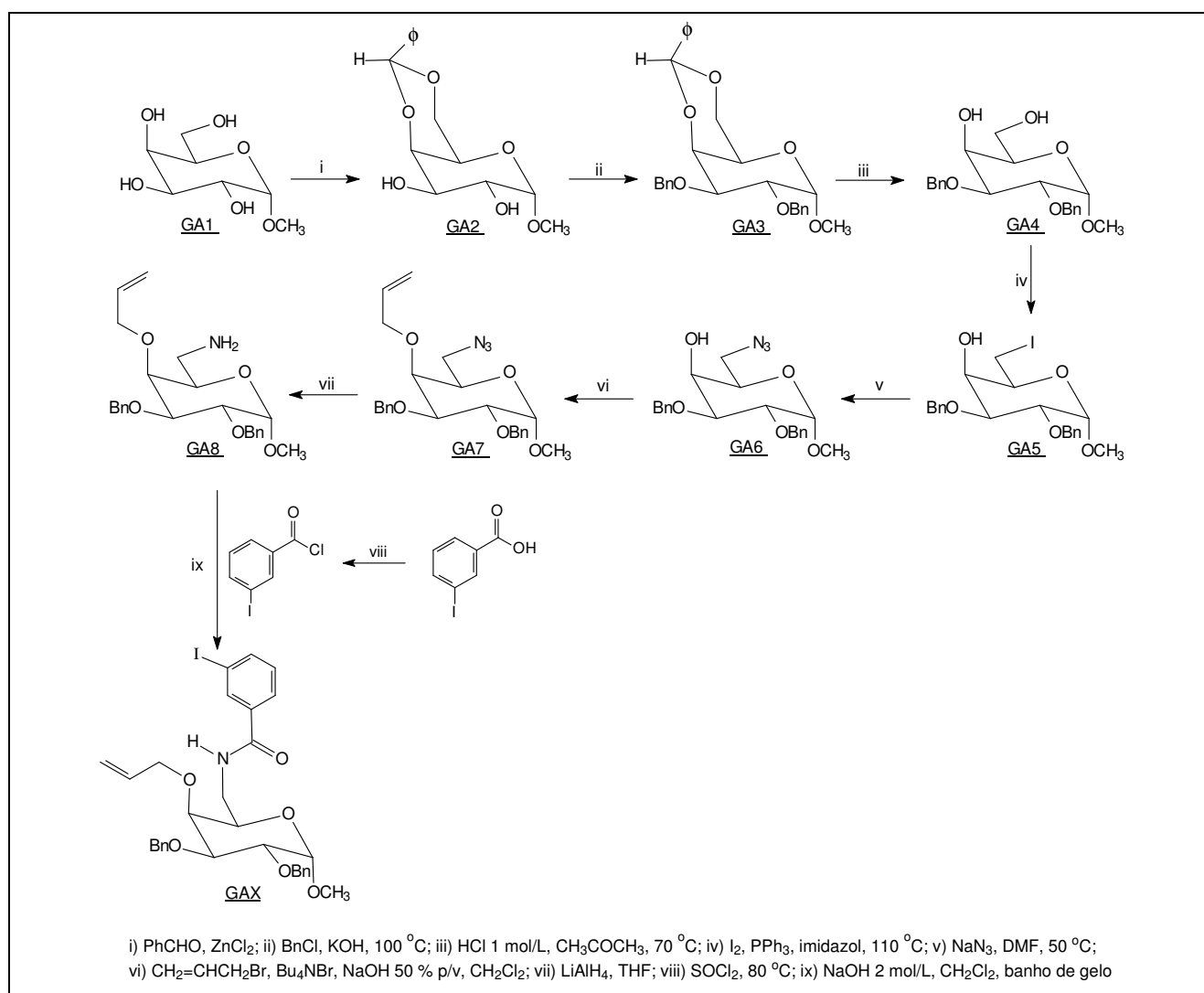


Figura 56 – Rota de síntese planejada para obtenção da iodobenzamida GAX.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MÉTODOS GERAIS

3.1.1 Aparelhagem utilizada

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

As medidas de rotação específica, $[\alpha]_D$, foram realizadas em polarímetro ADP 200, Bellingham + Stanley Ltd. (Laboratório de Química Farmacêutica, FaFar, UFMG) e Perkin Elmer 341 (Laboratório de Química Orgânica, Departamento de Química, ICEX, UFMG).

As reações realizadas sob aquecimento de microondas foram conduzidas em aparelho de microondas doméstico adaptado, Panasonic Junior Smart (Laboratório de Química Orgânica sob coordenação da Profa. Rosemeire Brondi Alves, Departamento de Química, ICEX, UFMG).

Os espectros na região do infravermelho foram registrados em espectrômetro ATR-IR, Spectrum One, Perkin Elmer (Laboratório de Química Farmacêutica, FaFar, UFMG).

Os espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C foram registrados nos aparelhos BRUKER AVANCE DPX-200 e BRUKER AVANCE DRX-400 (Laremar, Departamento de Química, ICEX, UFMG), utilizando-se sonda dual ^{13}C e ^1H de detecção direta de 5 mm para os experimentos unidimensionais de RMN de ^1H , de ^{13}C e DEPT 135 e sonda de detecção inversa de 5 mm equipada com bobina para o emprego de pulsos de gradiente de campo para os experimentos bidimensionais (COSY e HMQC). Como referência interna utilizou-se o tetrametilsilano (TMS).

Os espectros de massas foram adquiridos em um espectrômetro de massas Micromass Q-TOF (Laboratório Thomson de Espectrometria de Massas, sob a coordenação do Prof. Marcos N. Eberlin, Instituto de Química, UNICAMP), de alta resolução e alta exatidão (5 ppm). As amostras foram analisadas por ionização por elétronspray (modo positivo), através de infusão direta (bomba Harvard, fluxo 5 $\mu\text{L}/\text{minuto}$). Para todas as amostras utilizou-se voltagem capilar de +3000 V com temperatura de dessolvatação de 100 $^\circ\text{C}$. As voltagens do cone foram +15 V (GAX) e + 30 V (GAXC e GAXD). Na dissociação induzida por colisão (CID) a energia de colisão foi otimizada para cada componente, variando entre 0 e 20 eV. As amostras foram solubilizadas em uma solução a 50% v/v de Metanol (grau HPLC) / Água deionizada com 0,1% de ácido fórmico.

3.1.2 Cromatografia

Para cromatografia em camada delgada (CCD) foi utilizada sílica gel 60 G *Merck*, sobre lâmina de vidro, numa espessura de 0,25 mm.

Para cromatografia em coluna de sílica (CCS) utilizou-se sílica gel 60 G *Merck* (0,063-0,200 mm / 70 – 230 mesh ASTM).

3.1.3 Purificação de solventes

- Tolueno (VOGEL, 1981)

Adicionaram-se 100 mL de ácido sulfúrico 95% m/m em 1 L de tolueno, sob banho de gelo. Manteve-se sob agitação magnética por 30 minutos e em seguida transferiu-se para um funil de separação. Separou-se o ácido sulfúrico (fase inferior) e lavou-se a fase toluênica com água destilada e em seguida com solução saturada de bicarbonato de sódio, até cessar liberação de gás carbônico. O tolueno foi deixado em contato com cloreto de cálcio por 24 horas, filtrou-se a mistura e destilou-se o tolueno utilizando coluna de *vigreux*.

- Dimetilformamida (ARMAREGO; PERRIN, 1996)

Manteve-se a dimetilformamida em contato com pastilhas de hidróxido de potássio por 24 horas, filtrou-se a mistura e destilou-se a dimetilformamida utilizando coluna de *vigreux*.

- Benzeno (ARMAREGO; PERRIN, 1996)

Ao benzeno, adicionaram-se, cuidadosamente, lascas de sódio metálico até cessar a liberação de hidrogênio. Em seguida adicionou-se benzofenona e manteve-se sob refluxo até permanência de coloração azul. O solvente foi destilado e utilizado imediatamente.

3.1.4 Reveladores

- Vapor de iodo (revelador 1)
- Solução etanólica de ácido sulfúrico (revelador 2)

Solução a 15% v/v de ácido sulfúrico em etanol, seguido de aquecimento em estufa

- Solução etanólica de ninhidrina (revelador 3)

Solução a 0,5% m/v de ninhidrina em etanol, seguido de aquecimento em estufa

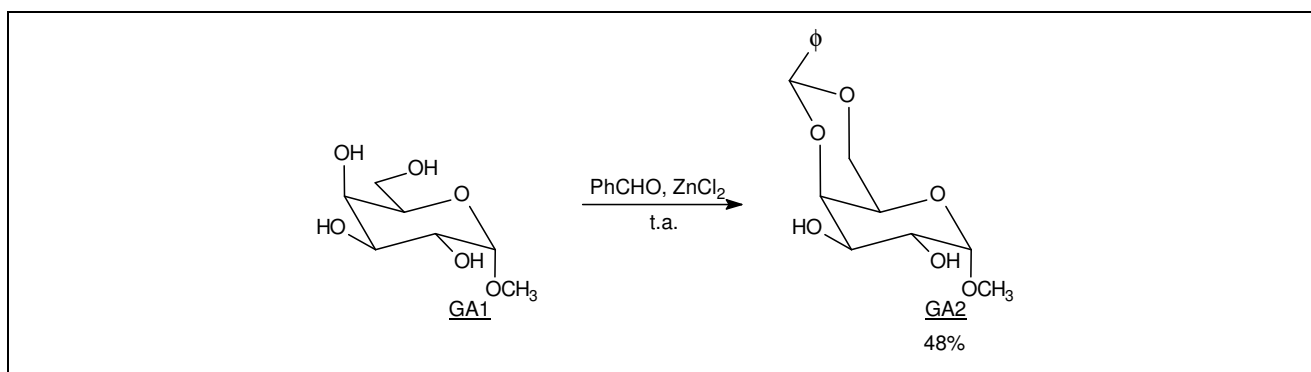
3.1.5 Procedimentos Gerais

- “Elaboração usual” – O termo elaboração usual refere-se ao seguinte procedimento: reuniram-se as fases orgânicas de uma extração, lavou-se com água destilada, manteve-se a solução orgânica em contato com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente por destilação sob pressão reduzida, usando evaporador rotativo.
- “Ambiente isento de umidade” – O termo ambiente isento de umidade significa que foi utilizado tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro conectado ao balão de reação ou ao condensador de refluxo, quando for o caso.

- Para o desenvolvimento de todas as reações, salvo quando descrição diferente é relatada, utilizou-se balão de fundo redondo e a mistura foi mantida sob agitação magnética.
- Todas as reações foram realizadas mais de uma vez e as condições descritas referem-se à reação na qual foi obtido o melhor rendimento.

3.2 SÍNTESES

3.2.1 Síntese de 4,6-O-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA2 (HALL, 1980)



Em ambiente isento de umidade, colocaram-se 9 mL (88,7 mmol) de benzaldeído e 3,5 g (25,7 mmol) de cloreto de zinco anidro. Aguardaram-se cerca de 15 minutos ou até a formação de pasta esbranquiçada. Adicionaram-se então o α -D-galactopiranosídeo de metila GA1 (2,0 g; 10,3 mmol) e quantidade adicional de benzaldeído (6,5 mL; 64,1 mmol). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: clorofórmio/metanol 9,5:0,5; reveladores: 1 e 2) e após 4,5 horas evidenciou-se o término da reação. Adicionaram-se 16,4 g de bissulfito de sódio dissolvidos em água (cerca de 50 mL) e manteve-se sob agitação magnética por 20 minutos. Filtrou-se o sólido formado, sob vácuo, lavou-se com água destilada e, em seguida, extraiu-se o filtrado com diclorometano (3 x 60 mL). Elaboração usual levou a um sólido branco grumoso que após lavagem com éter de petróleo conduziu a 1,39 g (4,9 mmol) de GA2, com 48% de rendimento.

Tabela 1 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de GA2

Reagentes	Quantidade	Relação molar
Benzaldeído	9 mL + 6,6 mL (152,8 mmol)	14,8
Cloreto de Zinco	3,5 g (25,7 mmol)	2,5
α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>GA1</u>)	2,0 g (10,3 mmol)	1

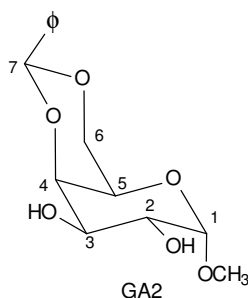


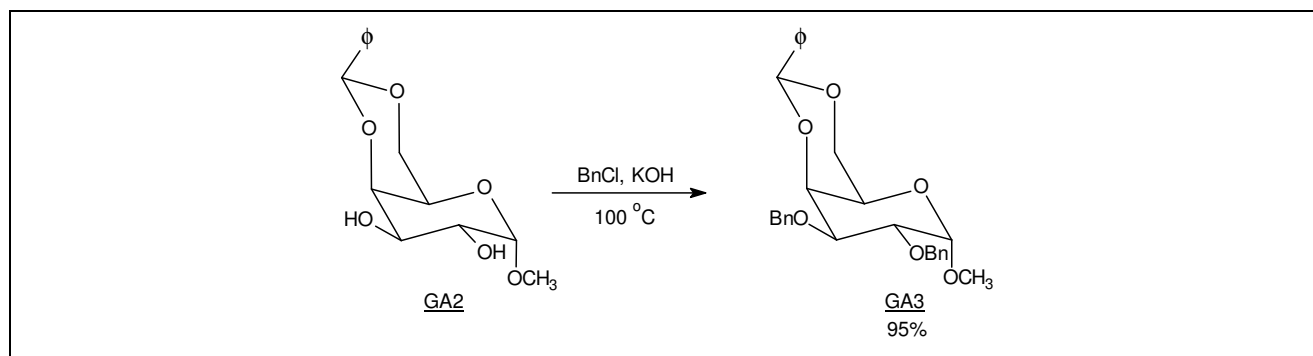
Tabela 2 – Dados físico-químicos e espectrométricos de GA2

F.M.:	C ₁₄ H ₁₈ O ₆				
M.M.:	282,29 g / mol				
F.F.:	166,6-168,6 °C				
F.F. Literatura: (ROBERTSON; LAMB, 1934)	170,0-172,0 °C, recristalizado em éter de petróleo/etanol absoluto 2/1				
[α] _D :	+141,3 (c 1,38, CHCl ₃)				
[α] _D Literatura: (ROBERTSON; LAMB, 1934)	+166,5 (c 1,38, CHCl ₃)				
IV _{ATR} :	Figura 63, p. 80				
	$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm ⁻¹)	Atribuição			
	3471	v O-H			
	3068	v C-H aromático			
	2908	v C-H alifático			
	1452	v C=C aromático			
	742, 695	δ C-H aromático monossustituído			
RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz): Figura 64, p. 81					
	δ	Multiplicidade	Integral	Atribuição	J (Hz)
	7,50 – 7,33	m	5 H	H aromáticos	-
	5,51	s	1 H	H-7	-
	4,88	d	1 H	H-1	J ₁₋₂ = 2,5
	4,25	dd	1 H	H-6	J _{6-6'} = 12,5 J ₆₋₅ = 1,3
	4,19	sl	1 H	H-4	-
	4,02	dd	1 H	H-6'	J _{6'-6} = 12,5 J _{6'-5} = 1,5
	3,91 – 3,89	m	2 H	H-2 e H-3	-
	3,62	sl	1 H	H-5	-
	3,42	s	3 H	OCH ₃	-
	3,09	sl	2 H	OH	-
RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 50 MHz): Figura 66, p. 82					
	δ	Atribuição			
	137,55	C <i>ipso</i>			
	129,01; 128,09; 126,23	C aromáticos			
	101,04	C-7			
	100,23	C-1			
	75,91	C-4			

Tabela 2 (conclusão)

69,33; 69,22	C-2 e C-3
69,18	C-6
62,59	C-5
55,52	OCH ₃

3.2.2 Síntese de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA3 (FRÉCHET; BAER, 1975)



Em um sistema isento de umidade e acoplado a um condensador de refluxo, adicionaram-se 1,05 g (3,7 mmol) de 4,6-O-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila (GA2), 1,9 g (34,2 mmol) de hidróxido de potássio pulverizado e 11,5 mL (12,6 g; 99,7 mmol) de cloreto de benzila. Manteve-se a mistura sob aquecimento (100 °C) por 8 horas, quando observou-se o término da reação. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: 1 e 2). A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e transferida para um funil de separação. Adicionaram-se 30 mL de água destilada e procedeu-se à extração com diclorometano (3 x 30 mL). Elaboração usual levou a um resíduo oleoso que após adição de hexano e atrito conduziu a um sólido branco, que foi filtrado sob vácuo. O sólido branco foi caracterizado como sendo o produto planejado, GA3 (1,64 g; 3,5 mmol; 95% de rendimento).

Tabela 3 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de GA3

Reagentes	Quantidade	Relação molar
4,6-O-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>GA2</u>)	1,05 g (3,7 mmol)	1
Hidróxido de potássio pulverizado	1,9 g (34,2 mmol)	9,2
Cloreto de benzila	11,5 mL (12,6 g; 99,7 mmol)	27

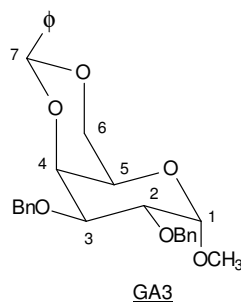


Tabela 4 – Dados físico-químicos e espectrométricos de GA3

F.M.:	$C_{28}H_{30}O_6$
M.M.:	462,54 g / mol
F.F.:	174,7-175,7 °C
F.F. Literatura: (FRÉCHET; BAER, 1975)	176,0-177,0 °C, recristalizado em éter de petróleo
$[\alpha]_D$:	+76,2 (c 2,40, $CHCl_3$)
$[\alpha]_D$ Literatura: (FRÉCHET; BAER, 1975)	+77,0 (c 2,40, $CHCl_3$)
IV_{ATR} :	Figura 69, p. 85

$\bar{\nu}_{\max}$ (cm^{-1})	Atribuição
3028	v C-H aromático
2901	v C-H alifático
1497, 1455	v C=C aromático
737, 695	δ C-H aromático monossustituído

RMN de 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): Figura 70, p. 86

δ	Multiplicidade	Integral	Atribuição	J (Hz)
7,51 – 7,24	m	15 H	H aromáticos	-
5,48	s	1 H	H-7	-
4,89	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,1$
4,84	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,1$
4,77	sl	1 H	H-1	-
4,74	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 11,9$
4,68	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 11,9$
4,24	sl	1 H	H açúcar	-
4,18	sl	1 H	H açúcar	-
4,10 – 3,94	m	3 H	H açúcar	-
3,57	sl	1 H	H açúcar	-
3,38	s	3 H	OCH_3	-

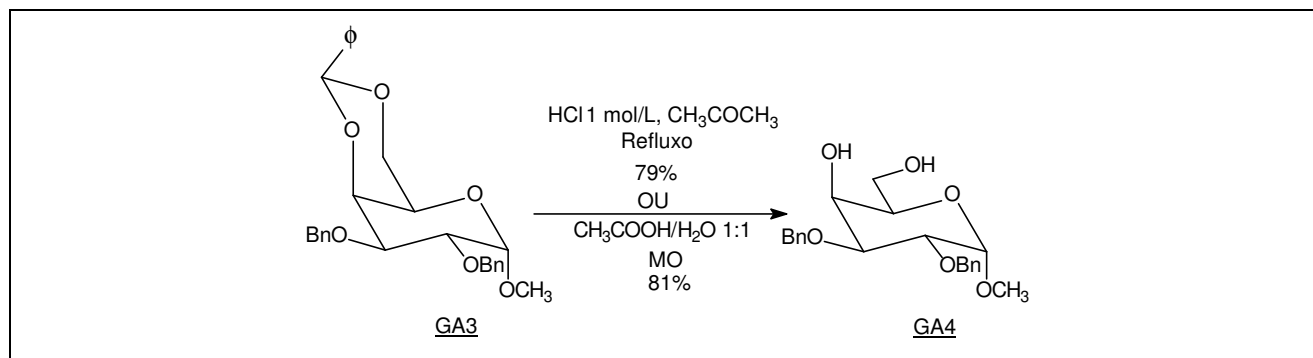
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): Figura 71, p. 87

δ	Atribuição
138,73; 138,51	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
137,77	C <i>ipso</i>
128,81; 128,27; 128,06; 128,01; 127,64; 127,58; 127,50; 126,29	C aromáticos
101,04	C-7
99,42	C-1
75,95; 75,38; 74,71; 62,39	C-2, C-3, C-4, C-5

Tabela 4 (conclusão)

73,77; 72,15	C benzílicos
69,36	C-6
55,45	OCH ₃

3.2.3 Síntese de 2,3-di-O-benzil- α -D-galactopiranosídeo de metila – **GA4** (BELL; LORBER, 1940; COURI et al., 2005)



Método I (BELL; LORBER, 1940)

Em um sistema acoplado a um condensador de refluxo, adicionaram-se 2,0 g (4,3 mmol) de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila (**GA3**), 105 mL de acetona, 7,5 mL de água destilada e 2,6 mL de solução de ácido clorídrico 1 mol/L. A mistura foi mantida sob refluxo (cerca de 70 °C) por 7 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: 1 e 2). A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, adicionaram-se 2,9 g (14,5 mmol) de carbonato de bário e deixou-se sob agitação magnética por 16 horas, até neutralização. Filtrou-se, lavou-se o resíduo com acetona e eliminou-se o solvente por destilação sob pressão reduzida, em evaporador rotativo, utilizando etanol como codestilante. O resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: diclorometano/metanol 97:3), conduzindo a **GA4** (1,28 g; 3,4 mmol) com 79% de rendimento.

Método II (COURI et al., 2005)

Em um balão acoplado a um condensador de refluxo adaptado ao aparelho de microondas, adicionaram-se 1,48 g (3,2 mmol) de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila (**GA3**), 20 mL de água destilada e 20 mL de ácido acético. A mistura foi mantida sob aquecimento em microondas por 18 minutos, em uma potência de aproximadamente 250 W. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: 1 e 2). Eliminou-se a água por destilação sob pressão reduzida, usando evaporador

rotativo, e o resíduo obtido foi purificado por CCS. O produto planejado GA4 foi eluído com diclorometano/metanol 97:3, com 81% de rendimento (0,97 g; 2,6 mmol).

Tabela 5 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de GA4

Reagentes	Quantidade
<i>Método I</i>	
2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>GA3</u>)	2,0 g (4,3 mmol)
Acetona	105 mL
Água destilada	7,5 mL
Solução de HCl 1 mol/L	2,6 mL
<i>Método II</i>	
2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>GA3</u>)	1,48 g (3,2 mmol)
Água destilada	20 mL
Ácido acético	20 mL

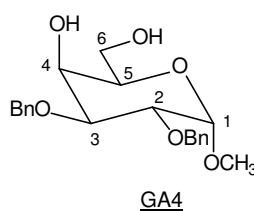


Tabela 6 – Dados físico-químicos e espectrométricos de GA4

F.M.:	$C_{21}H_{26}O_6$
M.M.:	374,43 g / mol
F.F.:	80,8-84,8 °C
F.F. Literatura: (KISS; BURKHARDT, 1970)	87,0-88,0 °C, recristalizado em éter isopropílico
$[\alpha]_D$:	+48,5 (c 0,78, $CHCl_3$)
$[\alpha]_D$ Literatura: (KISS; BURKHARDT, 1970)	+45,4 (c 0,82, $CHCl_3$)
IV _{ATR} : Figura 74, p. 89	
$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm^{-1})	Atribuição
3438	v O-H
3028	v C-H aromático
2876	v C-H alifático
1498, 1455	v C=C aromático
743, 696	δ C-H aromático monossustituído

Tabela 6 (conclusão)

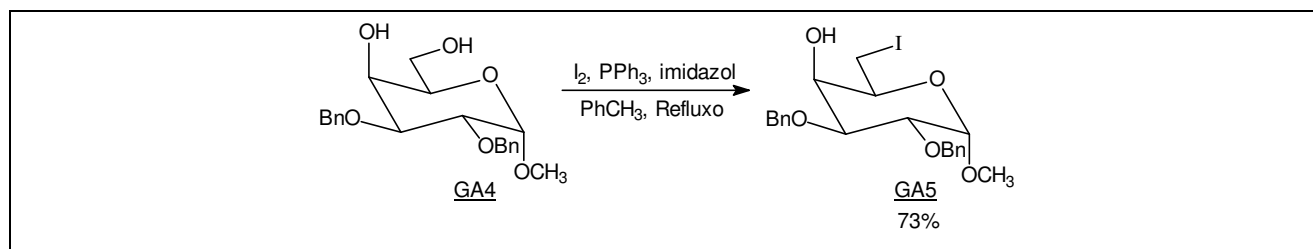
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): Figura 75, p. 90

δ	Multiplicidade	Integral	Atribuição	J (Hz)
7,38 – 7,26	m	10 H	H aromáticos	-
4,81	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,2$
4,71 – 4,66	m	3 H	H benzílicos, H-1	-
4,66	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,2$
4,04	sl	1 H	H-açúcar	-
3,91 – 3,85	m	1 H	H-açúcar	-
3,91	d	1 H	H-6	$J_{6-6'} = 12,4$
3,87	d	1 H	H-2	$J_{2-1} = 3,2$
3,78 – 3,72	m	1 H	H-açúcar	-
3,77	d	1 H	H-6'	$J_{6'-6} = 12,4$
3,37	s	3 H	OCH_3	-
2,57	sl	2 H	OH	-

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): Figura 76, p. 91

δ	Atribuição
138,21; 137,94	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
128,47; 128,36; 127,98; 127,90; 127,79	C aromáticos
98,55	C-1
77,28; 75,56; 69,04; 68,86	C-2, C-3, C-4, C-5
73,45; 72,87	C benzílicos
62,89	C-6
55,29	OCH_3

3.2.4 Síntese de 2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-iodo- α -D-galactopiranosídeo de metila – **GA5** (GAREGG; SAMUELSSON, 1980)

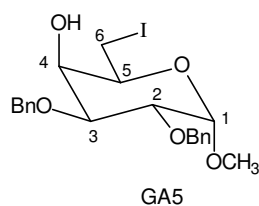


Em um sistema isento de umidade e acoplado a um condensador de refluxo, adicionaram-se 1,65 g (4,4 mmol) de 2,3-di-*O*-benzil- α -D-galactopiranosídeo de metila (GA4), 65 mL de tolueno anidro, 0,60 g (8,8 mmol) de imidazol, 1,16 g (4,4 mmol) de trifenilfosfina e 1,11 g (4,4 mmol) de iodo. A mistura foi mantida sob refluxo (cerca de 110 °C) e após 1 hora de reação, adicionaram-se mais

0,30 g (4,4 mmol) de imidazol, 0,57 g (2,2 mmol) de trifenilfosfina e 0,56 g (2,2 mmol) de iodo. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: 1 e 2) e verificou-se que após 2 horas da segunda adição a reação havia completado. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e lavou-se com 70 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi separada e adicionou-se iodo pulverizado até permanência de coloração castanho-amarelada, característica de iodo. Em seguida, adicionou-se solução de tiosulfato de sódio 20% m/v, sob agitação, até desaparecimento da coloração castanho-amarelada. Separou-se novamente a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 20 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido foi filtrado em coluna de sílica utilizando como eluente tolueno/acetato de etila 2:1 (200 mL). O novo resíduo obtido foi submetido à CCS (eluente: hexano/acetato de etila 8:2) e o derivado iodado GA5 (1,54 g; 3,2 mmol) foi obtido com 73% de rendimento.

Tabela 7 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de GA5

Reagentes	Quantidade	Relação molar
2,3-di-O-benzil- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>GA4</u>)	1,65 g (4,4 mmol)	1
Tolueno anidro	65 mL	-
Imidazol	0,60 g (8,8 mmol) + 0,30 g (4,4 mmol)	2 + 1
Trifenilfosfina	1,16 g (4,4 mmol) + 0,57 g (2,2 mmol)	1 + 0,5
Iodo	1,11 g (4,4 mmol) + 0,56 g (2,2 mmol)	1 + 0,5

Tabela 8 – Dados físico-químicos e espectrométricos de GA5

F.M.:	$C_{21}H_{25}IO_5$
M.M.:	484,33 g / mol
F.F.:	97,0-103,0 °C
F.F. Literatura: (BINATTI et al., 2002)	103,9-105,5 °C
$[\alpha]_D$:	+44,6 (c 2,40, $CHCl_3$)
$[\alpha]_D$ Literatura: (BINATTI et al., 2002)	+44,7 (c 2,40, $CHCl_3$)

Tabela 8 (conclusão)

IV_{ATR}: Figura 79, p. 93

$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3453	v O-H
3027	v C-H aromático
2922	v C-H alifático
1498, 1454	v C=C aromático
739, 701	δ C-H aromático monossustituído

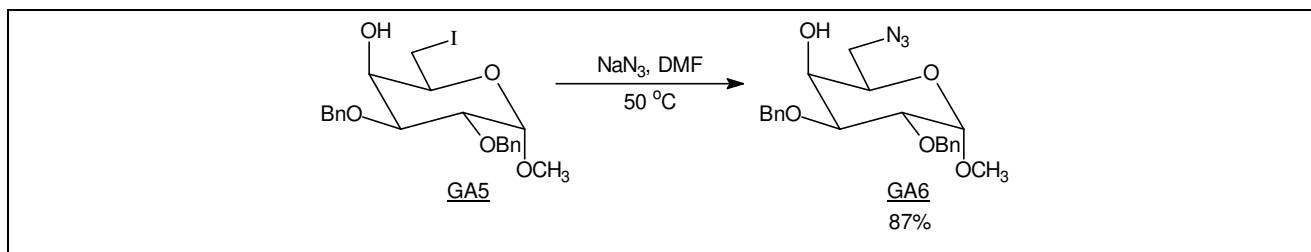
RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz): Figura 80, p. 94

δ	Multiplicidade	Integral	Atribuição	J (Hz)
7,38 – 7,28	m	10 H	H aromáticos	-
4,82	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 11,5$
4,81	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,2$
4,69	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 11,5$
4,64	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,2$
4,63	d	1 H	H-1	$J_{1-2} = 3,3$
4,11 – 4,09	m	1 H	H-açúcar	-
3,91 – 3,81	m	3 H	H-açúcar	-
3,43	s	3 H	OCH ₃	-
3,32	d	2 H	H-6	$J_{6-5} = 7,3$
2,44	sl	1 H	OH	-

RMN de ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): Figura 81, p. 95

δ	Atribuição
138,17; 137,90	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
128,54; 128,42; 128,03; 127,99; 127,87; 127,82	C aromáticos
98,55	C-1
77,36; 75,25; 70,15; 68,38	C-2, C-3, C-4, C-5
73,53; 73,04	C benzílicos
55,68	OCH ₃
3,01	C-6

3.2.5 Síntese de 6-azido-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA6 (UMEZAWA et al., 1974)



Em um sistema isento de umidade, adicionaram-se 1,81 g (3,7 mmol) de 2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-iodo- α -D-galactopiranosídeo de metila (GA5), 113 mL de dimetilformamida anidra e 1,13 g (17,4 mmol) de azida de sódio. A mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 34 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: 1 e 2). A dimetilformamida foi eliminada por destilação à pressão reduzida, adicionaram-se 50 mL de água destilada ao resíduo, extraiu-se com diclorometano (3 x 80 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 8:2), conduzindo a GA6 (1,29 g; 3,2 mmol) com 87% de rendimento.

Tabela 9 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de GA6

Reagentes	Quantidade	Relação molar
2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-iodo- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>GA5</u>)	1,81 g (3,7 mmol)	1
Dimetilformamida	113 mL	-
Azida de Sódio	1,13 g (17,4 mmol)	4,7

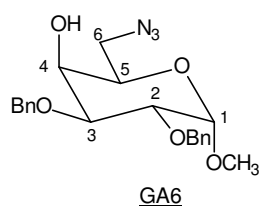


Tabela 10 – Dados físico-químicos e espectrométricos de GA6

F.M.:	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$
M.M.:	399,44 g / mol
F.F.:	65,0-67,5 °C
F.F. Literatura: (BINATTI et al., 2002)	Óleo
$[\alpha]_D$:	+21,3 (<i>c</i> 2,72, CHCl_3)
$[\alpha]_D$ Literatura: (BINATTI et al., 2002)	+96,9 (<i>c</i> 2,72, CHCl_3)

Tabela 10 (conclusão)

IV_{ATR}: Figura 83, p. 96

$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3412	v O-H
3031	v C-H aromático
2892	v C-H alifático
2099	v N ₃
1498, 1454	v C=C aromático
739, 700	δ C-H aromático monossustituído

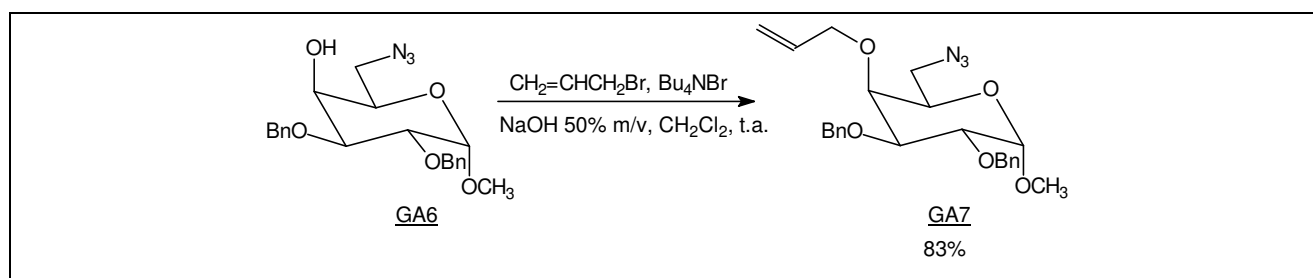
RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz): Figura 84, p. 97

δ	Multiplicidade	Integral	Atribuição	J (Hz)
7,38 – 7,25	m	10 H	H aromáticos	-
4,82	d	1 H	H benzílicos	$J_{\text{gem}} = 11,4$
4,81	d	1 H	H benzílicos	$J_{\text{gem}} = 12,1$
4,68	d	1 H	H benzílicos	$J_{\text{gem}} = 11,4$
4,67	sl	1 H	H-1	-
4,66	d	1 H	H benzílicos	$J_{\text{gem}} = 12,1$
3,90 – 3,82	m	4 H	H-2, H-3, H-4, H-5	-
3,60	dd	1 H	H-6	$J_{6-6'} = 12,8$ $J_{6-5} = 8,3$
3,41	s	3 H	OCH ₃	-
3,26	dd	1 H	H-6'	$J_{6'-6} = 12,8$ $J_{6'-5} = 4,5$
2,55	sl	1 H	OH	-

RMN de ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): Figura 85, p. 98

δ	Atribuição
138,15; 137,86	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
128,52; 128,39; 127,98; 127,85; 127,82	C aromáticos
98,48	C-1
77,19; 75,45; 68,71; 68,12	C-2, C-3, C-4, C-5
73,47; 73,02	C benzílicos
55,43	OCH ₃
51,18	C-6

3.2.6 Síntese de 4-O-alil-6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA7 (PIETRASZKIEWICZ; JURCZAK, 1984)



À uma solução do derivado azidoálcool GA6 (0,75 g; 1,9 mmol) em 15 mL de diclorometano foram adicionados brometo de tetrabutilamônio (0,90 g; 2,8 mmol) e 5,3 mL de solução de hidróxido de sódio 50% m/v. Após 10 minutos, adicionaram-se 0,72 mL (1,0 g; 8,3 mmol) de brometo de alila. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 8:2; reveladores: 1 e 2) e após 40 horas de reação, adicionaram-se 10 mL de água destilada. Separou-se a fase orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 60 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 8:2), obtendo-se um óleo incolor que cristalizou após atrito. O produto planejado GA7 (0,69 g; 1,6 mmol) foi obtido com 83% de rendimento.

Tabela 11 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de GA7

Reagentes	Quantidade	Relação molar
6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA6</u>	0,75 g (1,9 mmol)	1
Diclorometano	15 mL	-
Brometo de tetrabutilamônio	0,90 g (2,8 mmol)	1,5
Solução de hidróxido de sódio 50% m/v	5,3 mL	-
Brometo de alila	0,72 mL (1,0 g; 8,3 mmol)	4,4

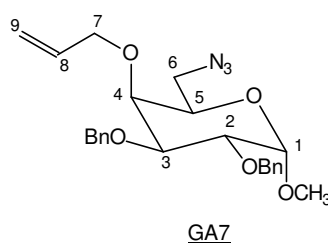


Tabela 12 – Dados físico-químicos e espectrométricos de GA7

F.M.:	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₅				
M.M.:	439,51 g / mol				
F.F.:	39,6-41,8 °C				
F.F. Literatura: (BINATTI et al., 2002)	óleo				
[α] _D :	+17,9 (c 2,80, CHCl ₃)				
[α] _D Literatura: (BINATTI et al., 2002)	+18,1 (c 2,80, CHCl ₃)				
IV _{ATR} :	Figura 88, p. 100				
	$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm ⁻¹)	Atribuição			
	3065, 3032	ν C-H aromático e alqueno			
	2931	ν C-H alifático			
	2091	ν N ₃			
	1497, 1455	ν C=C aromático			
	745, 695	δ C-H aromático monossustituído			
RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz): Figuras 89 e 90, p. 101					
	δ	Multiplicidade	Integral	Atribuição	J (Hz)
	7,37 – 7,25	m	10 H	H aromáticos	-
	5,89	dddd	1 H	H-8	J ₈₋₉ = 17,1 J _{8-9'} = 10,3 J ₈₋₇ = 6,8 J _{8-7'} = 5,3
	5,22	dd	1 H	H-9	J ₉₋₈ = 17,1 J _{9-9'} = 1,5
	5,17	d	1 H	H-9'	J _{9'-8} = 10,3
	4,84	d	1 H	H benzílico	J _{gem} = 11,7
	4,83	d	1 H	H benzílico	J _{gem} = 11,9
	4,70	d	1 H	H benzílico	J _{gem} = 11,7
	4,68	sl	1 H	H-1	-
	4,65	d	1 H	H benzílico	J _{gem} = 11,9
	4,45	dd	1 H	H-7'	J _{7'-7} = 12,6 J _{7'-8} = 5,3
	4,07	dd	1 H	H-7	J _{7-7'} = 12,6 J ₇₋₈ = 6,8
	3,97	dd	1 H	H-2	J ₂₋₃ = 10,0 J ₂₋₁ = 3,4
	3,89	d	1 H	H-3, H-4 ou H-5	J = 2,5

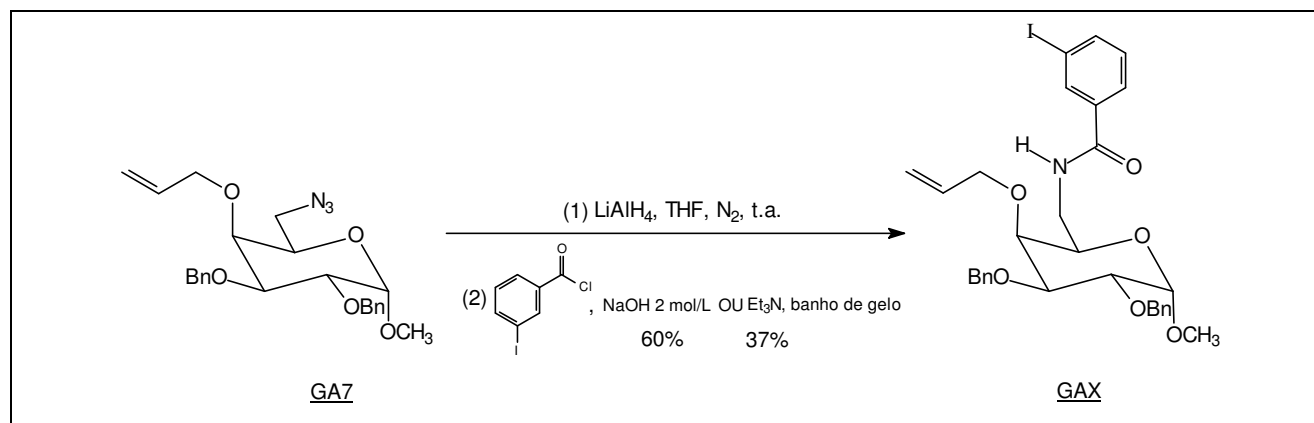
Tabela 12 (conclusão)

3,85 – 3,79	m	1 H	H-3, H-4 ou H-5	-
3,70	sl	1 H	H-3, H-4 ou H-5	-
3,57	dd	1 H	H-6	$J_{6-6'} = 12,4$ $J_{6-5} = 8,1$
3,40	s	3 H	OCH ₃	-
3,18	dd	1 H	H-6'	$J_{6'-6} = 12,4$ $J_{6'-5} = 5,0$

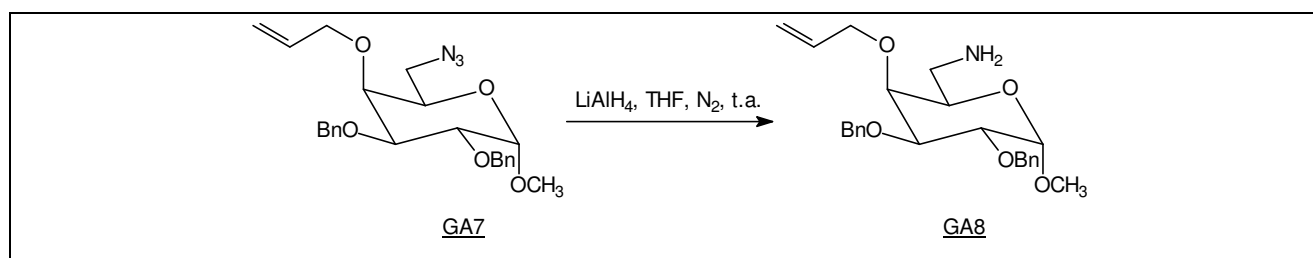
RMN de ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): Figura 92, p. 103

δ	Atribuição
138,54; 138,37	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
134,84	C-8
128,36; 128,33; 128,00; 127,72; 127,57; 127,49	C aromáticos
117,65	C-9
98,77	C-1
78,62	C-2
76,28; 75,35; 69,61	C-3, C-4, C-5
73,90	C-7
73,62; 73,41	C benzílicos
55,45	OCH ₃
51,33	C-6

3.2.7 Síntese de 4-O-alil-6-amino-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (GA8), de Cloreto de 3-iodobenzoíla e de 4-O-alil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX

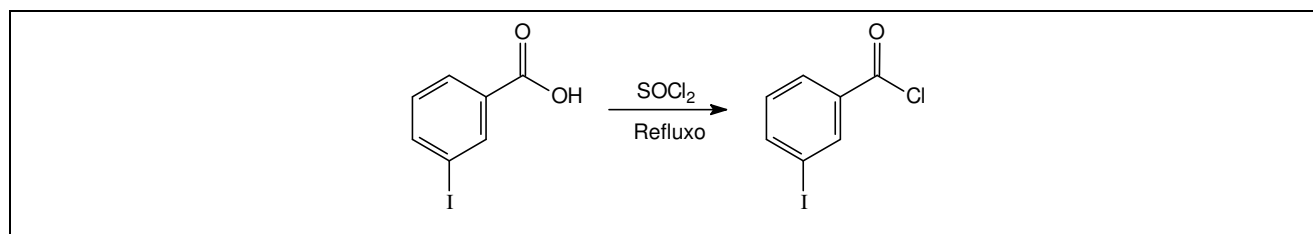


3.2.7.1 Síntese de 4-O-allyl-6-amino-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (**GA8**) (DUFOR et al., 1992)

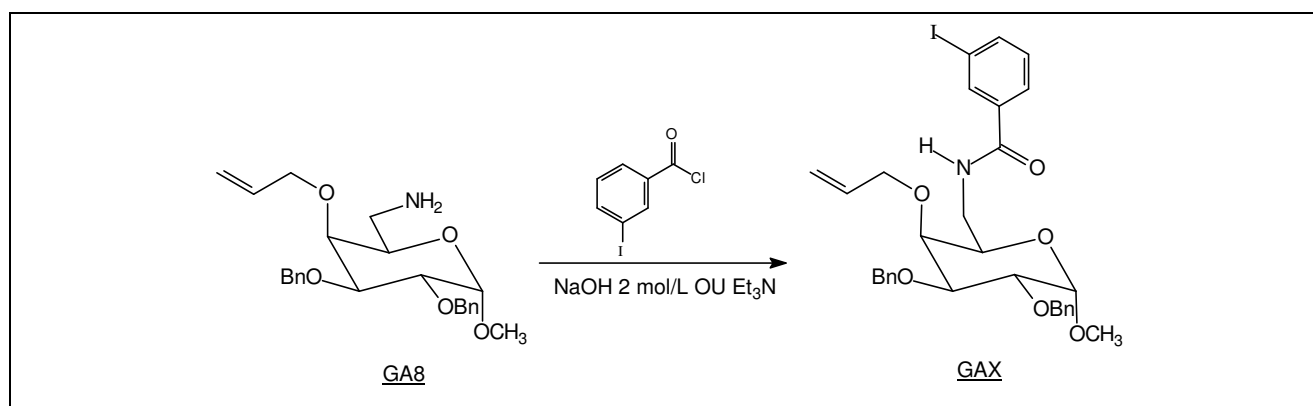


Em um balão bitubulado, acoplado em uma das extremidades a um condensador conectado a um sistema de escape de gás (tubo contendo óleo mineral), adicionou-se 0,0366 g (0,96 mmol) de hidreto de lítio e alumínio. A outra extremidade do balão foi fechada com rolha de saia e o sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio. Com o auxílio de uma seringa, foram adicionados, lentamente, 1,6 mL de tetraidrofurano (grau HPLC) e uma solução de **GA7** (0,21 g; 0,48 mmol) em 4,0 mL de tetraidrofurano (grau HPLC). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 8:2; reveladores: (a) 1 e 2; (b) 1 e 3) e após 2,5 horas adicionaram-se, cuidadosamente, 1 mL de água destilada, 1 mL de solução de hidróxido de sódio 2 mol/L e mais 4 mL de água destilada. Separou-se a camada orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 15 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido na forma de um óleo (**GA8**) foi utilizado no mesmo dia na reação subsequente, sem purificação adicional.

3.2.7.2 Síntese de Cloreto de 3-iodobenzoíla (BEAK et al., 1988)



A um sistema isento de umidade acoplado a condensador de refluxo, foram adicionados 0,24 g (0,97 mmol) de ácido 3-iodobenzóico e 1,4 mL (2,3 g; 19,3 mmol) de cloreto de tionila. A mistura foi mantida sob refluxo (aproximadamente 90 °C) por 3 horas. O excesso de cloreto de tionila foi removido por co-destilação com benzeno, usando evaporador rotativo, sob pressão reduzida.

3.2.7.3 Síntese de 4-O-alil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX (BEAK et al., 1988; DUFOUR et al., 1992)**Método I** (BEAK et al., 1988)

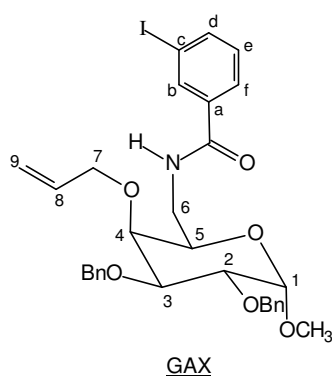
À solução de cloreto de 3-iodobenzoíla, obtido conforme descrito no item **3.2.7.2**, em 1,6 mL de diclorometano, foram adicionados, sob resfriamento em banho de gelo, 1,2 mL de solução de hidróxido de sódio 2 mol/L e solução da amina GA8, obtida conforme descrito no item **3.2.7.1**, em 3,8 mL de diclorometano. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: (a) 1 e 2; (b) 1 e 3) e após 45 minutos adicionaram-se 10 mL de água destilada e 10 mL de diclorometano. Separou-se a camada orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 15 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 6:4), conduzindo a GAX (0,19 g; 0,29 mmol) com 60% de rendimento, calculado em relação a GA7.

Método II (DUFOUR et al., 1992)

Em um sistema isento de umidade, à solução da amina GA8, obtida conforme descrito no item **3.2.7.1**, em 4,5 mL de diclorometano (grau HPLC), foram adicionados, sob resfriamento em banho de gelo, 0,07 mL (0,05 g; 0,5 mmol) de trietilamina e solução de cloreto de 3-iodobenzoíla obtido conforme descrito no item **3.2.7.2** em 2,5 mL de diclorometano (grau HPLC). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: (a) 1 e 2; (b) 1 e 3) e após 1,5 horas adicionaram-se 10 mL de água destilada. Separou-se a camada orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 15 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 6:4), conduzindo a GAX (0,12 g; 0,18 mmol) com 37% de rendimento, calculado em relação a GA7.

Tabela 13 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de GAX

Reagentes	Quantidades	Relação molar
<i>Síntese de GA8</i>		
6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-aliil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – <u>GA7</u>	0,21 g (0,48 mmol)	1
Tetraidrofurano (para <u>GA7</u>)	4,0 mL	-
Hidreto de lítio e alumínio	0,0366 g (0,96 mmol)	2
Tetraidrofurano (para LiAlH ₄)	1,6 mL	-
<i>Síntese de Cloreto de 3-iodobenzoíla</i>		
Ácido 3-iodobenzoíco	0,24 g (0,97 mmol)	2
Cloreto de tionila	1,4 mL (2,3 g; 19,3 mmol)	40
<i>Síntese de GAX</i>		
<i>Método I</i>		
Diclorometano (para <u>GA8</u>)	1,6 mL	-
Solução de hidróxido de sódio 2 mol/L	1,2 mL	-
Diclorometano (para cloreto de 3-iodobenzoíla)	3,8	-
<i>Método II</i>		
Diclorometano (para <u>GA8</u>)	4,5 mL	-
Trietilamina	0,07 mL (0,05 g; 0,5 mmol)	1
Diclorometano (para cloreto de 3-iodobenzoíla)	2,5 mL	-

Tabela 14 – Dados físico-químicos e espectrométricos de GAX

F.M.:	C ₃₁ H ₃₄ INO ₆
M.M.:	643,51 g / mol
F.F.:	109,0-110,4 °C
[α] _D :	+45,5 (c 1,41, CHCl ₃)

Tabela 14 (continuação)

IV_{ATR}: Figura 97, p. 106

$\bar{\nu}_{\text{máx}} (\text{cm}^{-1})$	Atribuição
3293	v N-H amida
3058	v C-H aromático
2927	v C-H alifático
1637	v C=O amida (banda de amida I)
1553	δ N-H (banda de amida II)
1497, 1454	v C=C aromático

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): Figuras 98 – 101, p. 108 – 109

δ	Multiplicidade	Integral	Atribuição	J (Hz)
8,07	t	1 H	H-b	$J_{b-d} = 1,6$ $J_{b-f} = 1,6$
7,81	ddd	1 H	H-d	$J_{d-e} = 7,8$ $J_{d-b} = 1,6$ $J_{d-f} = 1,1$
7,67	ddd	1 H	H-f	$J_{f-e} = 7,8$ $J_{f-b} = 1,6$ $J_{f-d} = 1,1$
7,39 – 7,25	m	10 H	H aromáticos	-
7,15	t	1 H	H-e	$J_{e-d} = 7,8$ $J_{e-f} = 7,8$
6,62	dd	1 H	NH	$J_{\text{NH-6}} = 7,0$ $J_{\text{NH-6}'} = 4,0$
5,93	dddd	1 H	H-8	$J_{8-9} = 17,3$ $J_{8-9'} = 10,3$ $J_{8-7} = 6,9$ $J_{8-7'} = 5,2$
5,24	qd	1 H	H-9	$J_{9-8} = 17,3$ $J_{9-9'} = 1,5$ $J_{9-7} = 1,5$ $J_{9-7'} = 1,5$
5,20	dd	1 H	H-9'	$J_{9'-8} = 10,3$ $J_{9'-9} = 1,5$
4,84	d	1 H	H benzílico	$J_{\text{gem}} = 12,1$
4,84	d	1 H	H benzílico	$J_{\text{gem}} = 11,7$
4,71	d	1 H	H benzílico	$J_{\text{gem}} = 11,7$

Tabela 14 (continuação)

4,67	d	1 H	H-1	$J_{1-2} = 3,7$
4,66	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,1$
4,49	tdd	1 H	H-7'	$J_{7'-7} = 12,4$ $J_{7'-8} = 5,2$ $J_{7'-9} = 1,5$ $J_{7'-9} = 1,5$
4,11	dd	1 H	H-7	$J_{7-7'} = 12,4$ $J_{7-8} = 6,9$
3,98	dd	1 H	H-2	$J_{2-3} = 10,1$ $J_{2-1} = 3,7$
3,94 – 3,87	m	3 H	H-3, H-6 e H-4 ou H-5	-
3,80	d	1 H	H-5 ou H-4	$J = 2,3$
3,42 – 3,38	m	1 H	H-6'	-
3,30	s	3 H	OCH ₃	-

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): Figura 103, p. 111

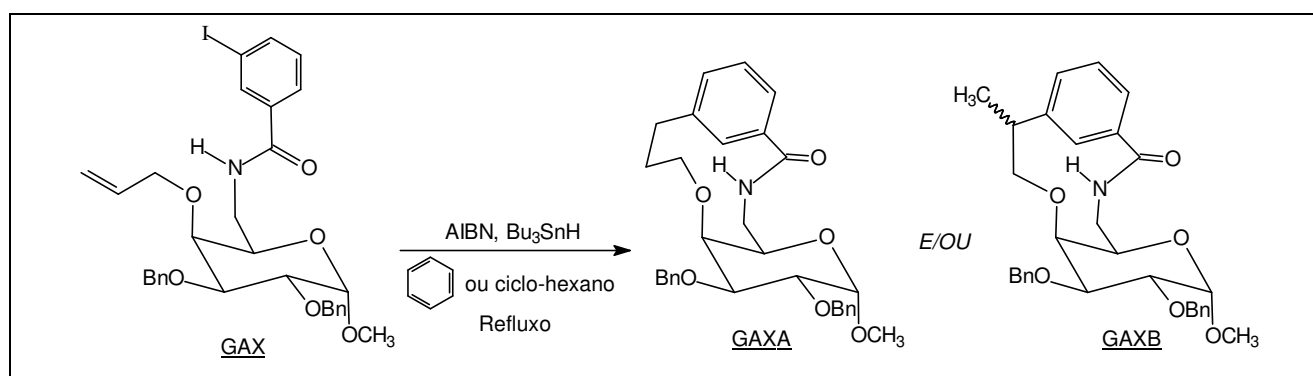
δ	Atribuição
165,94	C=O
140,38	C-d
138,53; 138,44	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
136,31	C-a (<i>ipso</i>)
135,96	C-b
134,88	C-8
130,22	C-e
128,40; 128,33; 128,01; 127,72; 127,63; 127,54	C aromáticos
125,94	C-f
118,00	C-9
98,88	C-1
94,26	C-l (<i>ipso</i>)
78,72; 68,27	C-3, C-4 ou C-5
76,45	C-5 ou C-4
76,35	C-2
73,94	C-7
73,67; 73,47	C benzílicos
55,31	OCH ₃
41,21	C-6

Tabela 14 (conclusão)

Massas de alta resolução (TOF MS ES; TOF MSMS ES): Figura 105, p. 113

Íon	m/z	
	Calculado	Encontrado
$[M + H]^+$	644,1509	644,1534
$[M + Na]^+$	666,1329	666,1451
$[M + K]^+$	682,1068	682,1188
$[M + H]^+ - CH_3OH$	612,1247	612,1757
$[M + H]^+ - CH_3OH - PhCH_2OH$	504,0672	504,0809

3.2.8 Reação de macrociclicização radicalar



Foram realizadas quatro reações de macrociclicização radicalar, utilizando-se o procedimento geral descrito a seguir. As condições específicas de cada reação, assim como os produtos isolados e seus respectivos rendimentos, encontram-se apresentados na Tabela 15 (p. 70).

Para a reação de macrociclicização radicalar, foi utilizado um balão tritubulado, adaptado em uma das extremidades a um condensador de refluxo conectado a um sistema de escape de gás (tubo contendo óleo mineral). Outra extremidade foi fechada com rolha de saia por onde se introduziu o nitrogênio (a mistura de reação foi mantida sob atmosfera de nitrogênio). A última extremidade do balão foi adaptada a um funil de adição fechado com rolha de saia.

A uma solução da *m*-iodobenzamida GAX (0,2 g; 0,31 mmol) em solvente anidro, sob agitação magnética e refluxo (temperatura cerca de 90 °C), adicionou-se, lentamente, por meio do funil de adição, solução de AIBN (10 mg; 0,062 mmol) e hidreto de tri-*n*-butilestanho (0,13 mL; 0,14 g; 0,47 mmol), em solvente anidro. Uma hora após o término da adição, eliminou-se o solvente por destilação sob pressão reduzida, usando evaporador rotativo, e o resíduo obtido foi submetido à CCS (eluente: hexano/acetato de etila).

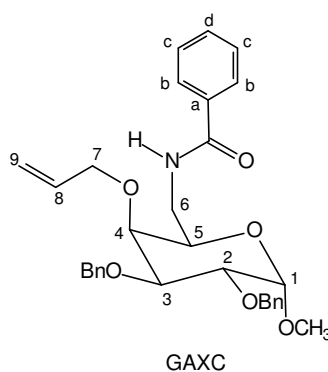
Tabela 15 – Condições empregadas nas reações radiculares e rendimentos de produtos isolados

Reação	Vol. (mL) solvente para <u>GAX</u>	Vol. (mL) solvente para Bu ₃ SnH/AIBN	[<u>GAX</u>] (mmol/L) final	[Bu ₃ SnH] (mmol/L) final	Tempo de adição (h)	Quantidade / Rendimento		
						<u>GAX</u>	<u>GAXC</u>	<u>GAXD</u>
1 *	22	3,7	12	18	1:15	-	0,094 g; 0,18 mmol; 58%	-
2 *	95	15	2,8	4,3	5:20	-	-	0,065 g; 0,11 mmol; 35%
3 *	44,5	7,5	6	9	3:20	0,034 g; 0,05 mmol; 16%	0,060 g; 0,12 mmol; 38%	-
4 **	95	15	2,8	4,3	3:30	-	0,115 g; 0,22 mmol; 71%	-

* solvente das reações 1, 2 e 3: benzeno anidro

** solventes da reação 4: a) para GAX: benzeno (1 mL) e ciclo-hexano grau HPLC (94 mL);

b) para Bu₃SnH/AIBN: benzeno (7,5 mL) e ciclo-hexano grau HPLC (7,5 mL)

Tabela 16 – Dados físico-químicos e espectrométricos de GAXC

F.M.:	C ₃₁ H ₃₅ NO ₆
M.M.:	517,62 g / mol
F.F.:	101,6 – 105,5 °C
F.F. Literatura: (BINATTI et al., 2002)	óleo
[α] _D :	+48,2 (c 1,05, CHCl ₃)
[α] _D Literatura: (BINATTI et al., 2002)	+53,8 (c 1,30, CHCl ₃)

Tabela 16 (continuação)

IV_{ATR}: Figura 109, p. 118

$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm ⁻¹)	Atribuição
3315	v N-H amida
3030	v C-H aromático
2927	v C-H alifático
1639	v C=O amida (banda de amida I)
1538	δ N-H (banda de amida II)
1490, 1454	v C=C aromático

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): Figuras 110 e 111, p. 119

δ	Multiplicidade	Integral	Atribuição	J (Hz)
7,73	dd	2 H	H-b	$J_{b-c} = 6,9$ $J_{b-d} = 1,6$
7,48	tt	1 H	H-d	$J_{d-c} = 7,3$ $J_{d-b} = 1,6$
7,43 – 7,41	m	2 H	H-c	-
7,36 – 7,25	m	10 H	H aromáticos	-
6,65	dd	1 H	NH	$J_{\text{NH-6}} = 7,2$ $J_{\text{NH-6'}} = 3,4$
5,92	dddd	1 H	H-8	$J_{8-9} = 17,2$ $J_{8-9'} = 10,2$ $J_{8-7} = 6,9$ $J_{8-7'} = 5,3$
5,24	qd	1 H	H-9	$J_{9-8} = 17,2$ $J_{9-9'} = 1,5$ $J_{9-7} = 1,5$ $J_{9-7'} = 1,5$
5,18	dd	1 H	H-9'	$J_{9'-8} = 10,2$ $J_{9'-9} = 1,5$
4,84	d	1 H	H benzílico	$J_{\text{gem}} = 12,0$
4,83	d	1 H	H benzílico	$J_{\text{gem}} = 11,6$
4,71	d	1 H	H benzílico	$J_{\text{gem}} = 11,6$
4,67	d	1 H	H-1	$J_{1-2} = 3,5$
4,66	d	1 H	H benzílico	$J_{\text{gem}} = 12,0$

Tabela 16 (continuação)

4,47	tdd	1 H	H-7'	$J_{7-7} = 12,5$ $J_{7-8} = 5,3$ $J_{7-9} = 1,5$ $J_{7-9} = 1,5$
4,12	dd	1 H	H-7	$J_{7-7} = 12,5$ $J_{7-8} = 6,9$
3,98	dd	1 H	H-2	$J_{2-3} = 10,1$ $J_{2-1} = 3,5$
3,92 – 3,88	m	3 H	H-3, H-6 e H-4 ou H-5	-
3,80	d	1 H	H-5 ou H-4	$J = 2,3$
3,43 – 3,36	m	1 H	H-6'	-
3,29	s	3 H	OCH ₃	-

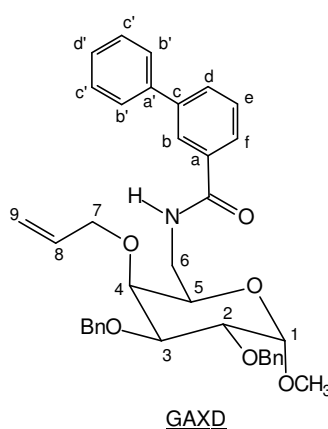
RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): Figura 113, p. 121

δ	Atribuição
167,57	C=O
138,53; 138,45	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
134,92	C-8
134,27	C-a (<i>ipso</i>)
131,49	C-d
128,56	C-c
128,37; 128,29; 127,99; 127,68; 127,59; 127,52	C aromáticos
126,76	C-b
117,84	C-9
98,83	C-1
78,73; 68,53	C-3, C-4 ou C-5
76,36	C-2
76,24	C-5 ou C-4
73,94	C-7
73,63; 73,39	C benzílicos
55,20	OCH ₃
41,01	C-6

Tabela 16 (conclusão)

Massas de alta resolução (TOF MS ES; TOF MSMS ES): Figura 115, p. 122

Íon	m/z	
	Calculado	Encontrado
$[M + H]^+$	518,2543	518,2805
$[M + Na]^+$	540,2362	540,2753
$[M + K]^+$	556,2101	556,2657
$[M + H]^+ - CH_3OH$	486,2280	486,2613
$[M + H]^+ - CH_3OH - PhCH_2OH$	378,1705	378,2063

Tabela 17 – Dados físico-químicos e espectrométricos de GAXD

F.M.:	$C_{37}H_{39}NO_6$			
M.M.:	593,71 g / mol			
F.F.:	28,1 – 29,3 °C			
$[\alpha]_D$:	+46,6 (c 1,31, $CHCl_3$)			
RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): Figuras 119 e 120, p. 125 e 126				
δ	Multiplicidade	Integral	Atribuição	J (Hz)
7,97	t	1 H	H-b	$J_{b-f} = 1,5$ $J_{b-d} = 1,5$
7,71	td	1 H	H-d	$J_{d-e} = 7,3$ $J_{d-f} = 1,5$ $J_{d-b} = 1,5$
7,67	td	1 H	H-f	$J_{f-e} = 7,7$ $J_{f-b} = 1,5$ $J_{f-d} = 1,5$

Tabela 17 (continuação)

7,58	d	2 H	H-b'	$J_{b'-c'} = 7,0$
7,49 – 7,43	m	3 H	H-e + 2 H aromáticos	-
7,39 – 7,25	m	11 H	H aromáticos	-
6,69 – 6,68	m	1 H	NH	-
5,93	dddd	1 H	H-8	$J_{8-9} = 17,2$ $J_{8-9'} = 10,2$ $J_{8-7} = 6,6$ $J_{8-7'} = 5,1$
5,23	dd	1 H	H-9	$J_{9-8} = 17,2$ $J_{9-9'} = 1,5$
5,16	dl	1 H	H-9'	$J_{9'-8} = 10,2$
4,84	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,1$
4,83	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,3$
4,71	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,1$
4,67	d	1 H	H-1	$J_{1-2} = 3,4$
4,66	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,3$
4,48	ddl	1 H	H-7'	$J_{7'-7} = 12,4$ $J_{7'-8} = 5,1$
4,13	ddl	1 H	H-7	$J_{7-7'} = 12,4$ $J_{7-8} = 6,6$
3,99	dd	1 H	H-2	$J_{2-3} = 10,0$ $J_{2-1} = 3,4$
3,95 – 3,89	m	3 H	H-3, H-6 e H-4 ou H-5	-
3,81	d	1 H	H-5 ou H-4	$J = 2,6$
3,46 – 3,37	m	1 H	H-6'	-
3,30	s	3 H	OCH ₃	-

RMN de ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): Figuras 122 e 123, p. 128

δ	Atribuição
167,49	C=O
141,71	C-c (<i>ipso</i>)
140,13	C-a' (<i>ipso</i>)
138,53; 138,44	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
134,92	C-8
130,15	C-d
129,68	C-a (<i>ipso</i>)

Tabela 17 (conclusão)

128,99; 128,85; 128,37; 128,30; 127,99; 127,73; 127,69; 127,59; 127,53; 127,09	C aromáticos
125,74	C-b
125,37	C-f
117,85	C-9
98,83	C-1
78,74; 68,53	C-3, C-4 ou C-5
76,31	C-2
76,21	C-5 ou C-4
73,95	C-7
73,64; 73,40	C benzílicos
55,23	OCH ₃
41,03	C-6

Massas de alta resolução (TOF MS ES; TOF MSMS ES): Figura 127, p. 131

Íon	m/z	
	Calculado	Encontrado
[M + H] ⁺	594,2856	594,2786
[M + Na] ⁺	616,2675	616,2792
[M + K] ⁺	632,2414	632,2346
[M + H] ⁺ – CH ₃ OH	562,2593	562,2767
[M + H] ⁺ – CH ₃ OH – PhCH ₂ OH	454,2018	454,2053

3.3 TESTES DE ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA

Foram realizados testes de atividade antibacteriana e antifúngica com GA6 e GA7 e com as substâncias inéditas GAX, GAXC e GAXD (FIGURA 57), no Laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico (Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, UFMG), sob a coordenação da Profa. Elzéria de Aguiar Nunan.

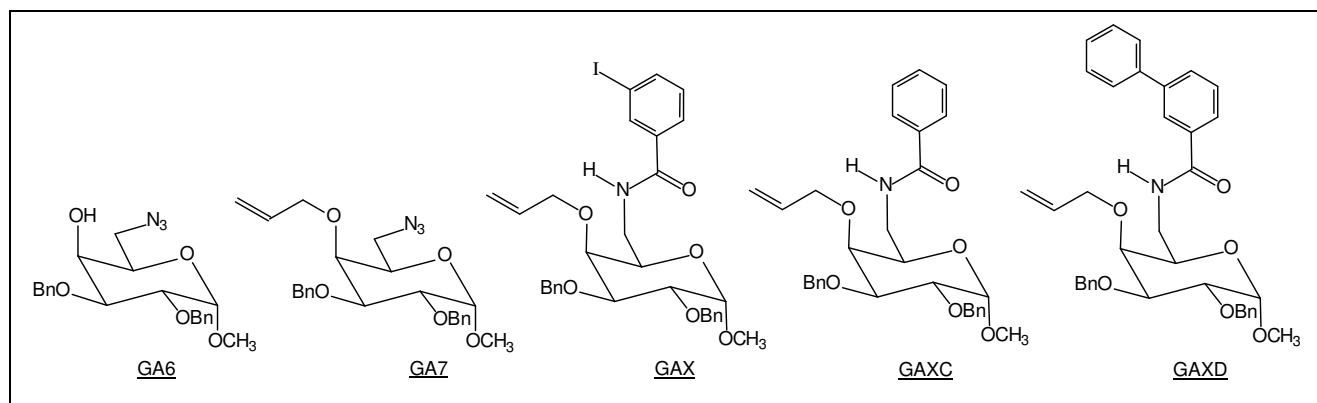


Figura 57 – Substâncias submetidas aos testes de atividade antibacteriana e antifúngica.

A atividade antimicrobiana das substâncias foi determinada contra os fungos e bactérias especificados na Tabela 18.

Tabela 18 – Microorganismos utilizados para os testes de atividade antimicrobiana

Bactérias Gram-positivas	Bactérias Gram-negativas	Fungos
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	-	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC 2601

Foram utilizados como padrões internos: cloranfenicol (1 mg/mL) para as bactérias, exceto para *P. aeruginosa*, gentamicina (1 mg/mL) para *P. aeruginosa* e anfotericina B (2 mg/mL) para fungos.

Prepararam-se inóculos a 0,05% v/v, a partir de culturas de 24 horas, suspensas em solução salina 0,9% estéril. Os inóculos foram padronizados em espectrofotômetro a 40% de transmitância e a um comprimento de onda de 580 nm, empregando-se solução salina como branco. Para *B. subtilis* e fungos acrescentou-se à salina Tween 80 a 0,2% v/v.

As amostras foram ensaiadas em triplicata, empregando-se o método convencional de difusão em ágar (FARMACOPÉIA..., 1988). Discos de papéis estéreis (diâmetro de 6 mm) foram impregnados com 20 µL das soluções das substâncias GA6, GA7, GAX, GAXC e GAXD (1 mg/mL em clorofórmio). Como controle positivo, os discos foram impregnados com 10 µL das soluções de cloranfenicol, gentamicina e anfotericina B, em triplicata. Como prova em branco, os discos foram impregnados com clorofórmio, em triplicata.

As placas foram preparadas adicionando-se 20 mL de meio-base e, após solidificação deste, 5 mL de meio superfície contendo inóculos dos microorganismos. Os discos impregnados com as substâncias testadas, padrões internos e clorofórmio foram depositados sobre os meios de cultura nas placas. Depois de uma hora, as placas foram incubadas a 36 °C por 24 horas. Os halos de inibição foram medidos (em mm) com o auxílio de um paquímetro.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme foi descrito no item 2 (p. 43), o substrato da reação de carbociclicação radicalar mediada por Bu_3SnH , que levaria às benzomacrolactamas GAXA e/ou GAXB, foi o 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila (GAX). Para a síntese de GAX, planejou-se uma rota de oito etapas (FIGURA 56, p. 47) utilizando-se o glicosídeo disponível comercialmente, α -D-galactopiranosídeo de metila, como material de partida. As reações desenvolvidas são corriqueiras da química de carboidratos: proteção regioseletiva de grupos hidroxila (1ª etapa), *O*-alquilação (2ª e 6ª etapas), remoção de grupo protetor (3ª etapa), substituição regioseletiva de hidroxila por grupo abandonador (4ª etapa), substituição nucleofílica do grupo abandonador por grupo azido (5ª etapa), redução quimiosseletiva do grupo azido a amino (7ª etapa) e *N*-acilação (8ª etapa).

Para todas as substâncias obtidas foram determinados os pontos de fusão e rotação específica e foram obtidos os espectros no IV e de RMN de ^1H e de ^{13}C . Quando se fez necessário para a atribuição dos sinais de RMN e para as substâncias inéditas foram obtidos espectros de RMN bidimensionais (COSY, HMQC e HMBC). Para a atribuição das bandas no IV e dos sinais de RMN utilizaram-se como referência Silverstein e colaboradores e Pavia e colaboradores (SILVERSTEIN et al., 1994; PAVIA et al., 2001). Para as substâncias inéditas foram também obtidos espectros de massas de alta resolução e exatidão.

4.1 SÍNTESE DE 4,6-*O*-BENZILIDENO- α -D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – GA2

A primeira etapa da rota de síntese envolveu a proteção das hidroxilas em C-4 e C-6 do α -D-galactopiranosídeo de metila na forma de acetal benzilidênico (FIGURA 58).

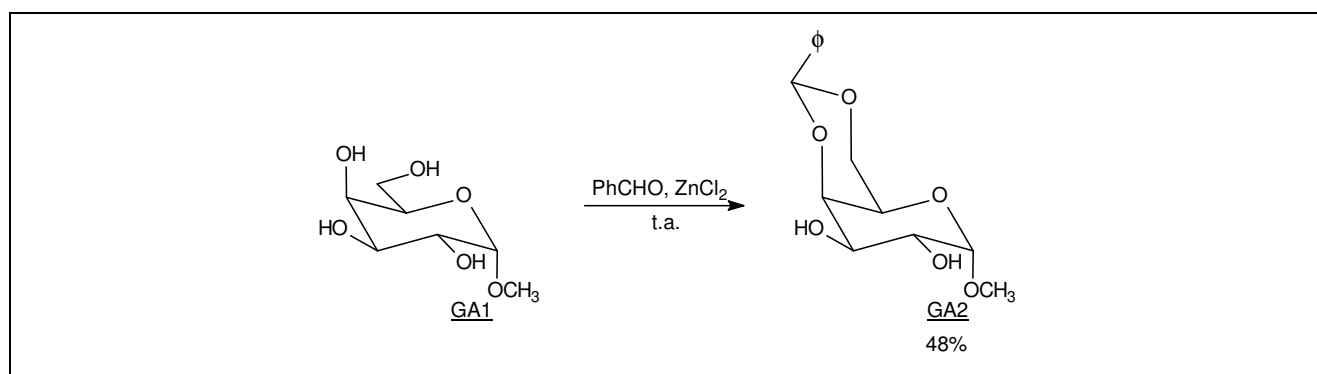


Figura 58 – Primeira etapa da rota de síntese – Formação do acetal benzilidênico.

Em sínteses envolvendo transformações em carboidratos, a formação de acetais é amplamente utilizada na proteção seletiva de um par de hidroxilas (COLLINS; FERRIER, 1995). A conversão de carboidratos em ésteres e éteres é outra alternativa freqüente (BINKLEY, 1988). O acetal benzilidênico é geralmente o grupo de escolha para proteção das hidroxilas de C-4 e C-6 em D-

glicosídeos, devido à facilidade de sua formação e posterior remoção (HALL, 1980). Assim, optou-se por esta estratégia para a proteção das hidroxilas em C-4 e C-6 do α -D-galactopiranosídeo.

Como a formação de acetais em carboidratos é reversível, os produtos formados nesta reação são controlados termodinamicamente, ou seja, o produto formado preferencialmente é aquele mais estável. Os acetais benzilidênicos dos D-galactopiranosídeos tendem a se formar como anéis de seis membros, entre as hidroxilas de C-4 e C-6, com o grupo fenila ocupando a posição equatorial. Esta preferência se deve à maior estabilidade do anel de seis membros (1,3-dioxano) que se forma entre as hidroxilas de C-4 e C-6, em comparação com o anel de cinco membros (1,3-dioxolano) que é formado entre as hidroxilas de C-3 e C-4, como pode ser observado na Figura 59 (BINKLEY, 1988; COLLINS; FERRIER, 1995).

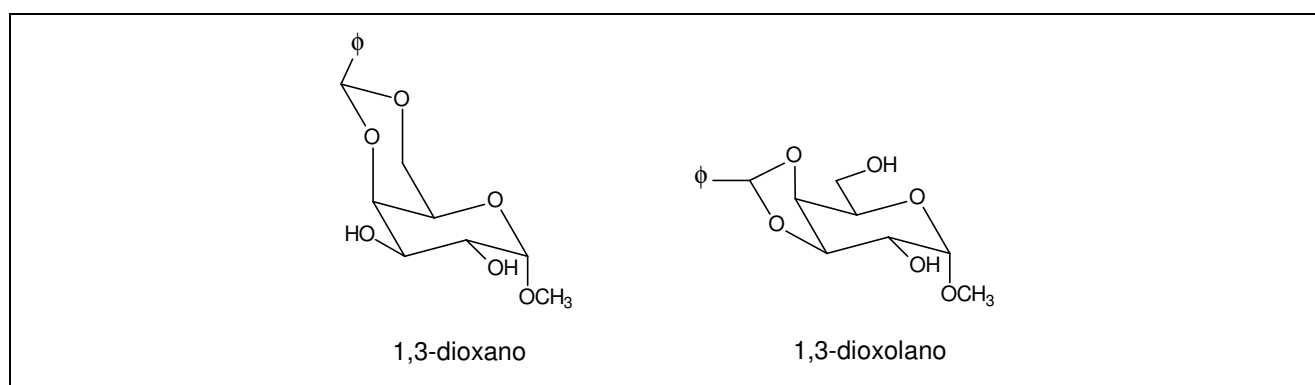


Figura 59 – Produtos de formação do acetal benzilidênico: 1,3-dioxano (anel de seis membros) e 1,3-dioxolano (anel de cinco membros).

Do ponto de vista cinético, a hidroxila primária em C-6 é a que apresenta maior poder nucleofílico por ser a menos impedida estericamente, de modo que a formação do 4,6-*O*-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila ocorre mais rapidamente, sendo este o produto cinético. Assim, mesmo que as condições de reação permitam a isomerização do produto cinético (FIGURA 60), os produtos de isomerização não são isolados, uma vez que o acetal 4,6 é também o produto termodinâmico (BINKLEY, 1988).

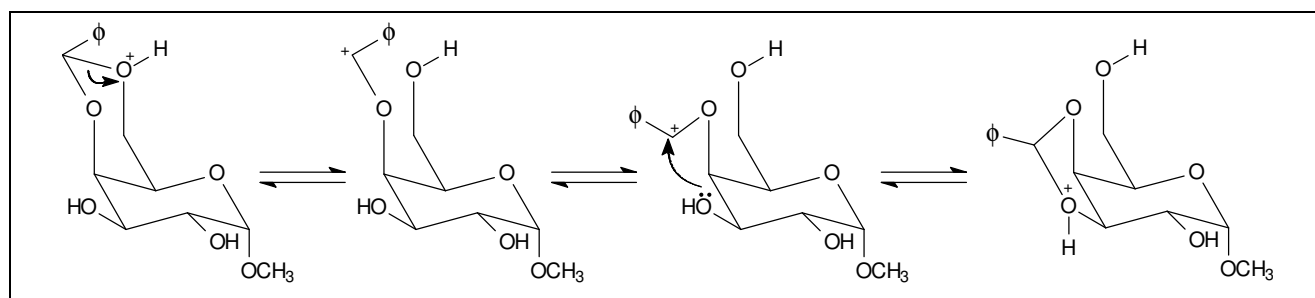


Figura 60 – Mecanismo de isomerização catalisada por ácido dos acetais benzilidênicos.

Neste trabalho, o acetal benzilidênico GA2 foi obtido por reação do α -D-galactopiranosídeo de metila com benzaldeído e cloreto de zinco, seguindo metodologia descrita por Hall (HALL, 1980). Misturaram-se, inicialmente, o cloreto de zinco e o benzaldeído, sob agitação magnética vigorosa,

o que levou à formação de uma pasta gelatinosa opaca. Em seguida, adicionou-se o α -D-galactopiranosídeo de metila (GA1). A ordem de adição é fundamental para obtenção de bom rendimento nesta reação: o complexo entre cloreto de zinco - benzaldeído não se forma de modo efetivo se o galactopiranosídeo for adicionado primeiro (HALL, 1980). O mecanismo da reação de formação do acetal benzilidênico está representado na Figura 61.

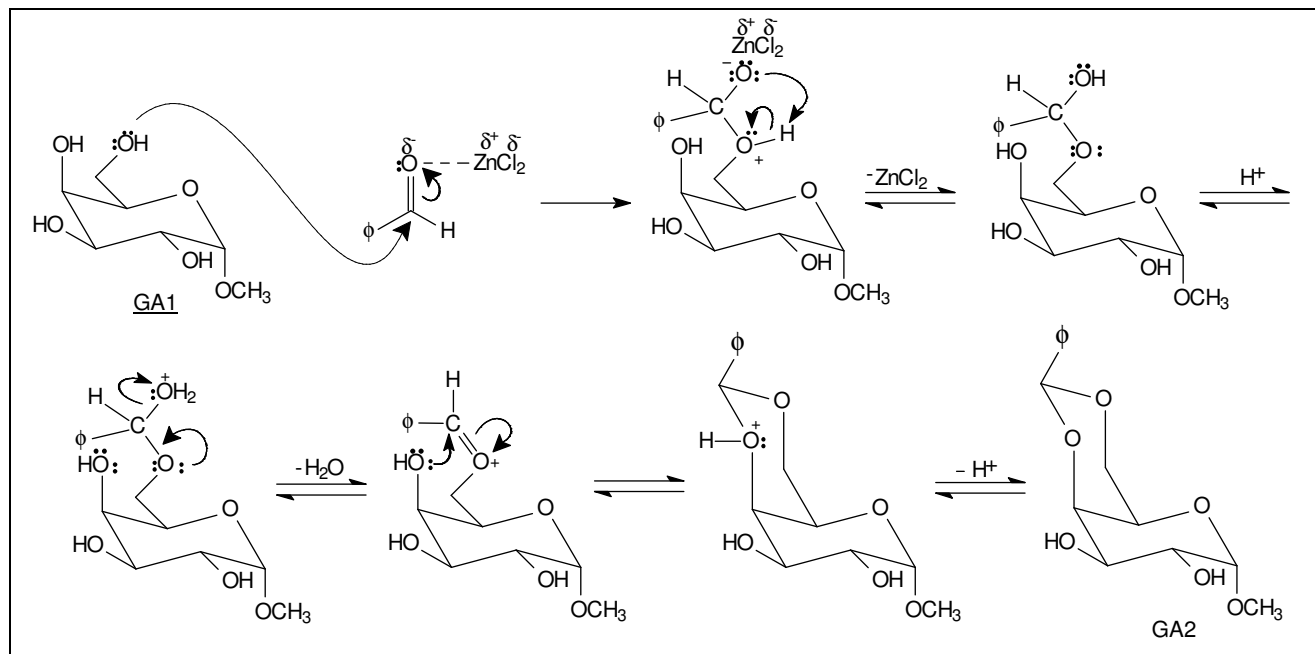


Figura 61 – Mecanismo para a formação de GA2.

No procedimento de elaboração, inicialmente, adicionou-se bissulfito de sódio para precipitar o excesso de benzaldeído (FIGURA 62) (MARCH, 1985).

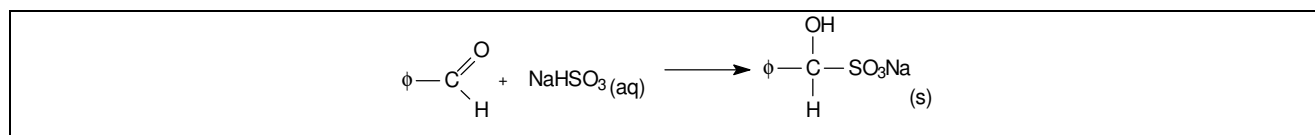


Figura 62 – Reação química de eliminação do excesso de benzaldeído.

Após filtração sob vácuo, o filtrado foi extraído com diclorometano e posterior eliminação do solvente orgânico, sob pressão reduzida, usando evaporador rotativo, conduziu a um sólido grumoso com odor de benzaldeído. Após lavagem do sólido com éter de petróleo obteve-se GA2 puro, com 48% de rendimento.

O acetal benzilidênico GA2 foi caracterizado pela faixa de fusão (166,6-168,6 °C; 170,0-172,0 °C, ROBERTSON; LAMB, 1934), rotação específica (+141,3, *c* 1,38, CHCl₃; +166,5, *c* 1,38, CHCl₃, ROBERTSON; LAMB, 1934) e espectros no infravermelho e de RMN de ¹H e de ¹³C.

No espectro no infravermelho (FIGURA 63), observam-se, entre outras bandas, aquelas referentes à deformação axial da ligação O-H ($\bar{\nu}$ 3471 cm⁻¹), à deformação axial de C=C de aromático ($\bar{\nu}$ 1452 cm⁻¹) e à deformação angular de C-H de aromático monossustituído ($\bar{\nu}$ 742 e 695 cm⁻¹).

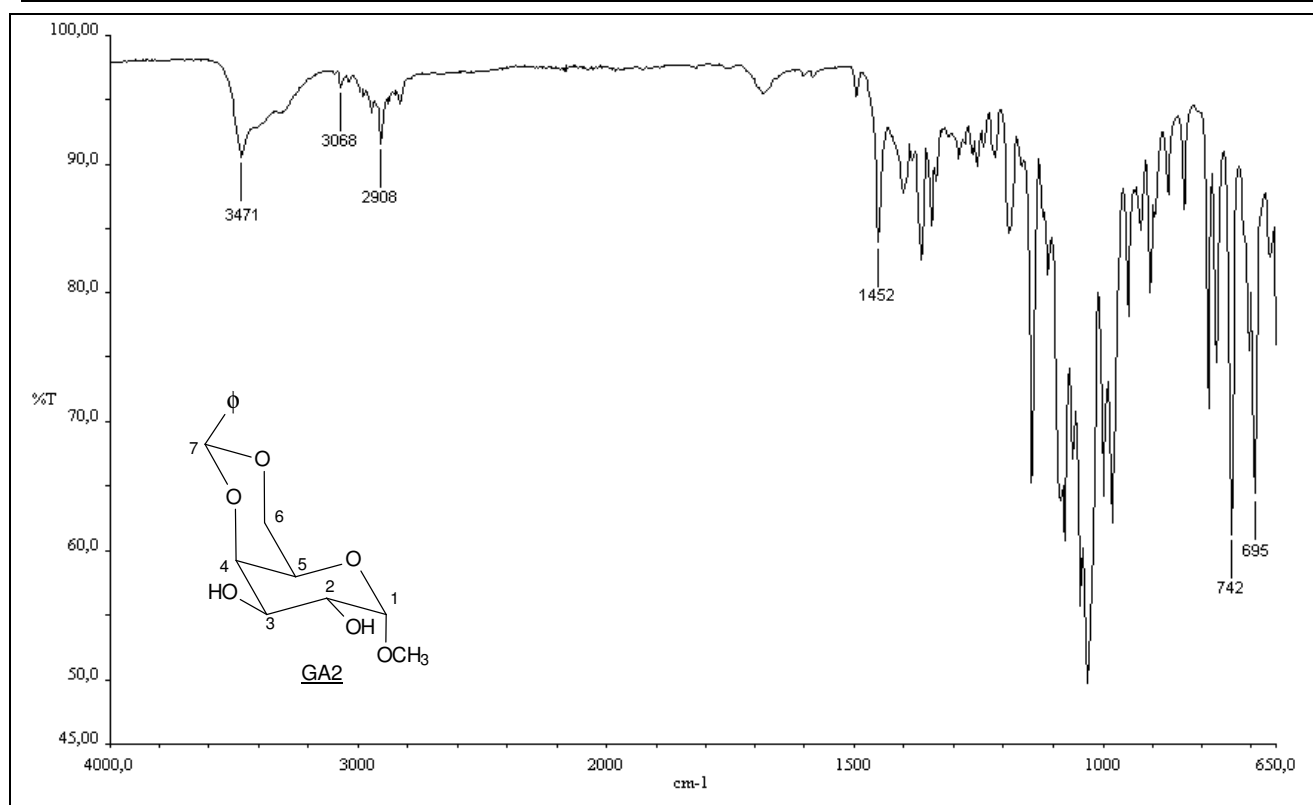


Figura 63 – Espectro no IV (ATR) de 4,6-*O*-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA2.

No espectro de RMN de ¹H de GA2 (FIGURA 64), os seguintes sinais foram identificados: um multipletto em δ 7,50 – 7,33, com integral de cinco hidrogênios, correspondente aos hidrogênios aromáticos; um simpleto em δ 5,51, com integral de um hidrogênio, correspondente ao hidrogênio benzilidênico (H-7); um dupletto em δ 4,88, com integral de um hidrogênio e constante de acoplamento de 2,5 Hz, característica de hidrogênio anomérico (H-1) de D-glicosídeos de configuração α ; dois dupletos duplos em δ 4,25 e 4,02, cada um com integral de um hidrogênio e com constante de acoplamento entre si de 12,5 Hz (típica de *J gem*), correspondentes a H-6 e H-6'; um simpleto em δ 3,42, com integral de três hidrogênios, referente aos hidrogênios metoxílicos; e um sinal largo em δ 3,09, com integral de dois hidrogênios, referente aos hidrogênios das duas hidroxilas.

A atribuição dos hidrogênios do açúcar H-2, H-3, H-4 e H-5 foi possível graças à análise do mapa de contornos homonuclear COSY (FIGURA 65). O ponto de partida foi o sinal referente ao hidrogênio anomérico (H-1). Pôde-se então identificar, por meio da mancha de H-1 x H-2, que o sinal de H-2 encontra-se sobreposto ao de outro hidrogênio no multipletto em δ 3,91 – 3,89. Partindo-se dos sinais de H-6 e H-6' (δ 4,25 e 4,02), atribuiu-se H-5 (δ 3,62), e pela mancha de correlação H-5 x H-4 foi possível identificar o sinal de H-4, em δ 4,19. Por exclusão, o hidrogênio cujo sinal encontra-se sobreposto ao de H-2 é H-3, o que é compatível com as manchas de correlação H-2 x H-3 e H-3 x H-4.

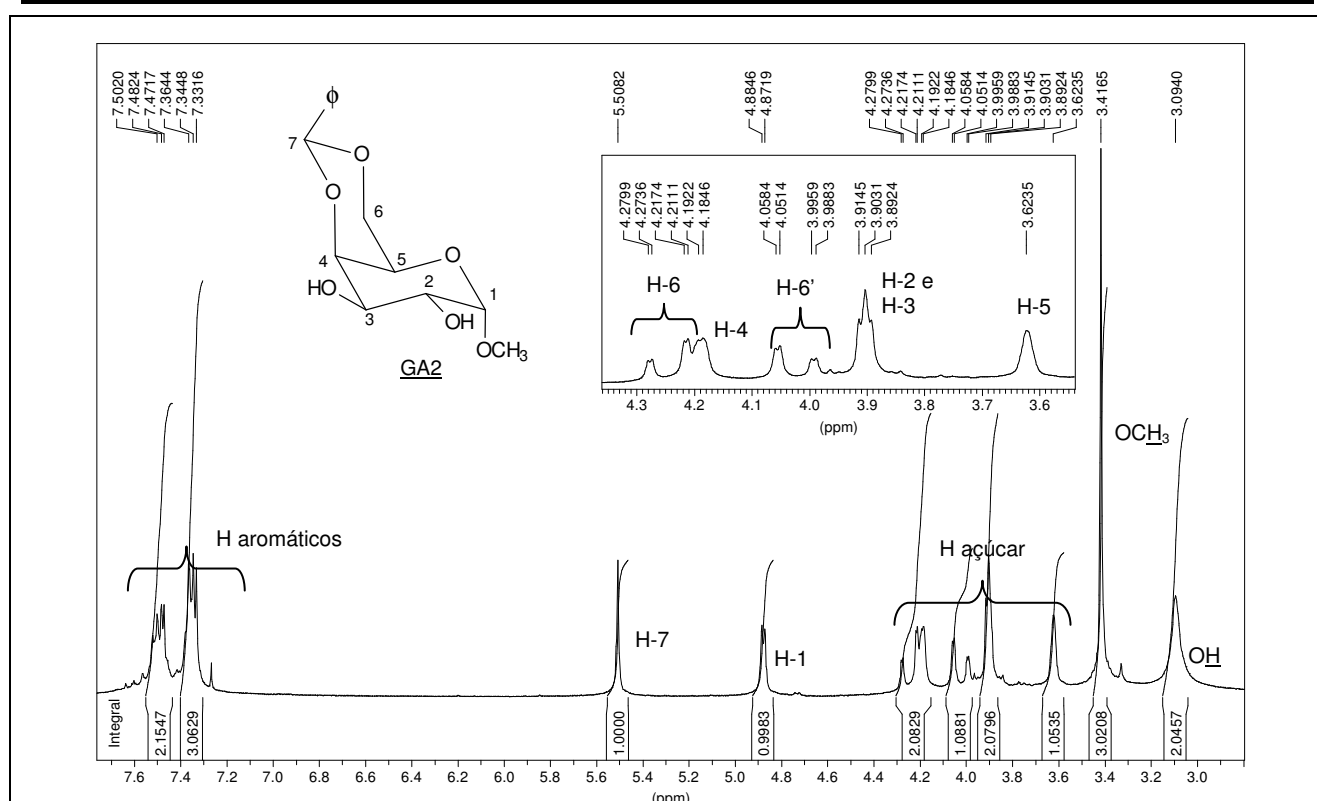


Figura 64 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 4,6-O-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA2.

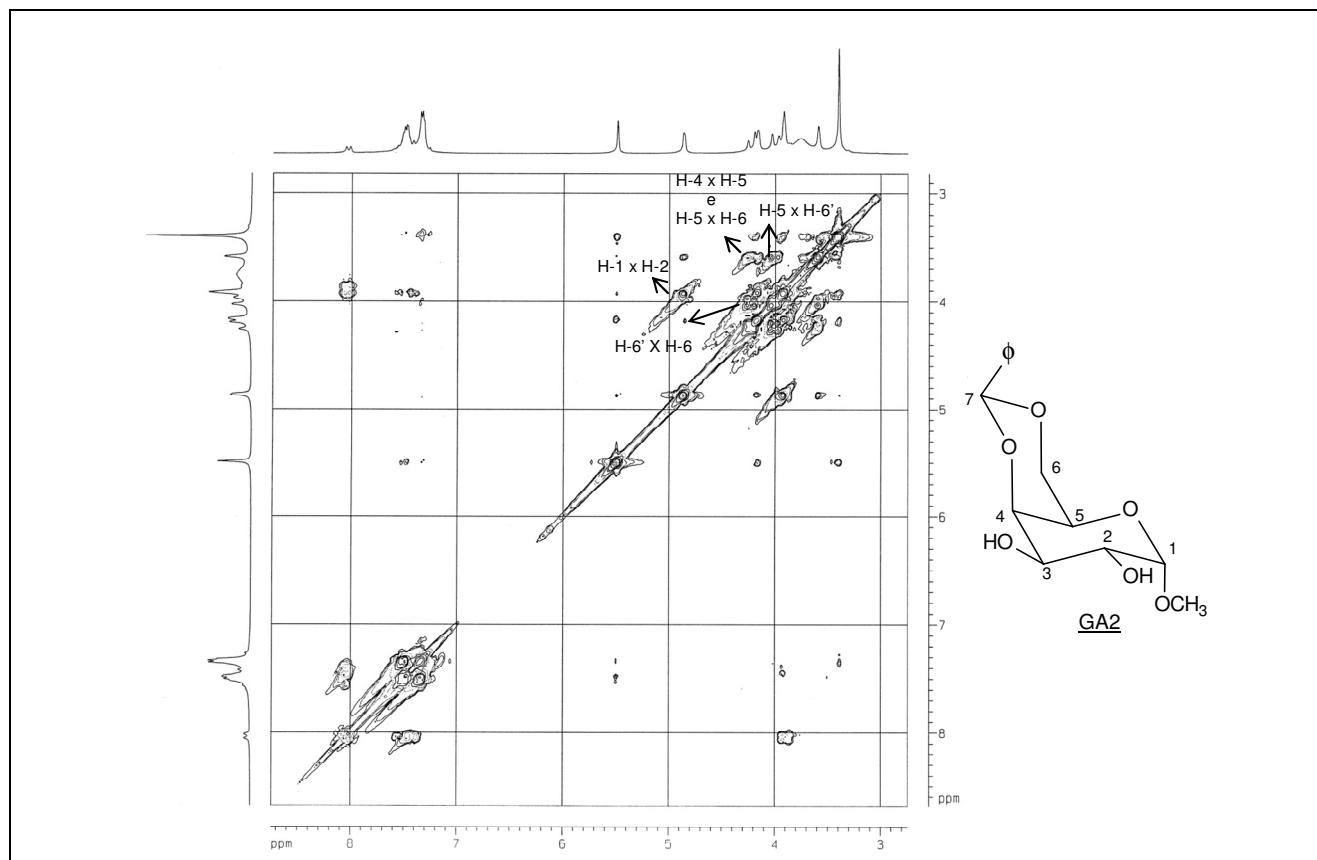


Figura 65 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 4,6-O-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA2.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C , auxiliada pelo espectro de DEPT 135 (FIGURA 66), permitiu a atribuição segura dos seguintes sinais de ressonância: em δ 137,55, sinal do carbono *ipso*; em δ 129,01, 128,09 e 126,23, sinais referentes a carbonos aromáticos; em δ 69,18 sinal referente a C-6 e, finalmente, em δ 55,52 sinal correspondente ao carbono metoxílico.

Atribuição inequívoca dos demais sinais foi possível graças ao mapa de contornos heteronuclear HMQC (FIGURA 67). Como todos os hidrogênios haviam sido previamente atribuídos inequivocamente, observação direta das manchas de correlação permitiu atribuição dos seguintes sinais: de C-7 em δ 101,04; de C-1 em δ 100,23; de C-4 em δ 75,91; de C-2 e C-3 em δ 69,33 e 69,22 (não sendo possível definir qual sinal corresponde a qual carbono, pois os sinais de H-2 e H-3 encontram-se sobrepostos) e o de C-5 em δ 62,59.

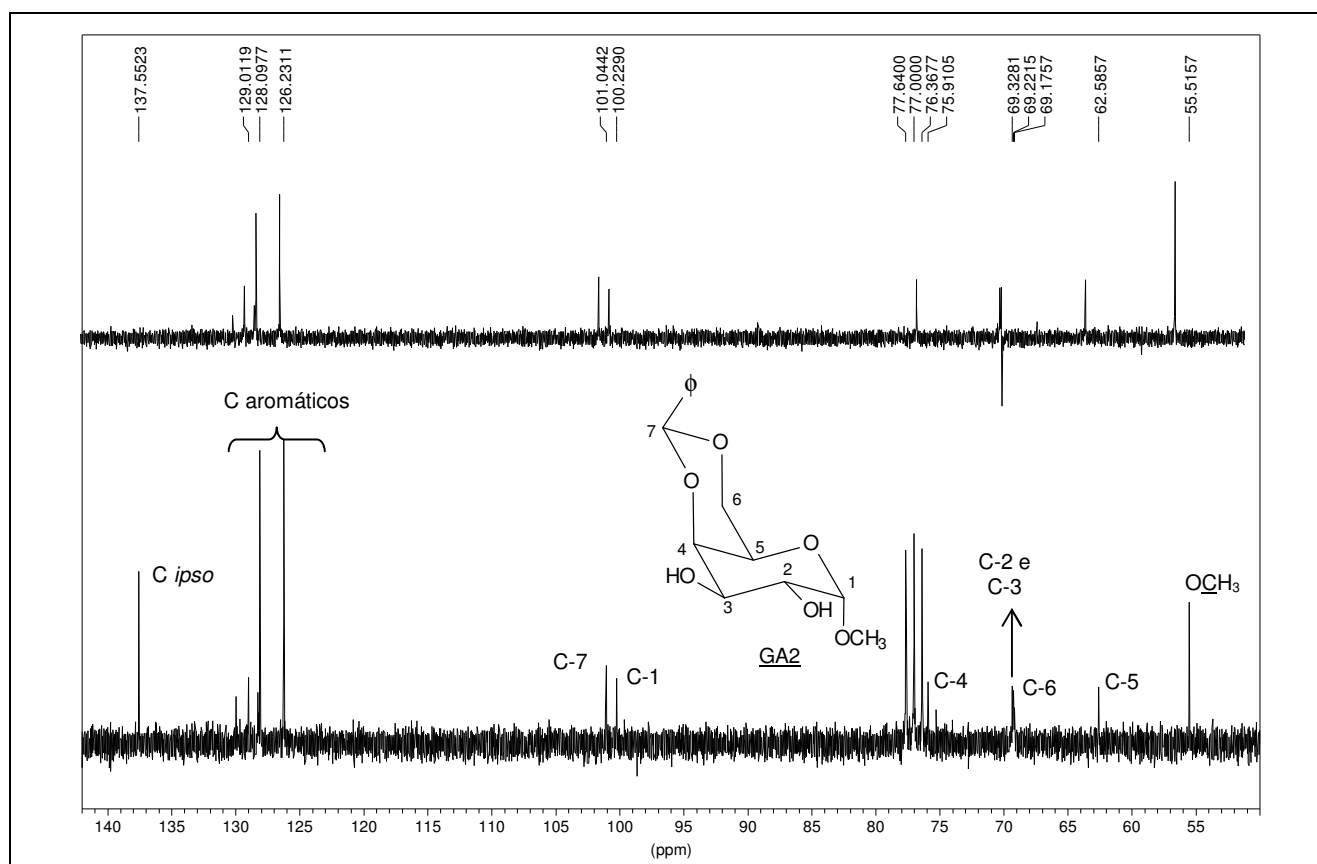


Figura 66 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 4,6-*O*-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA2.

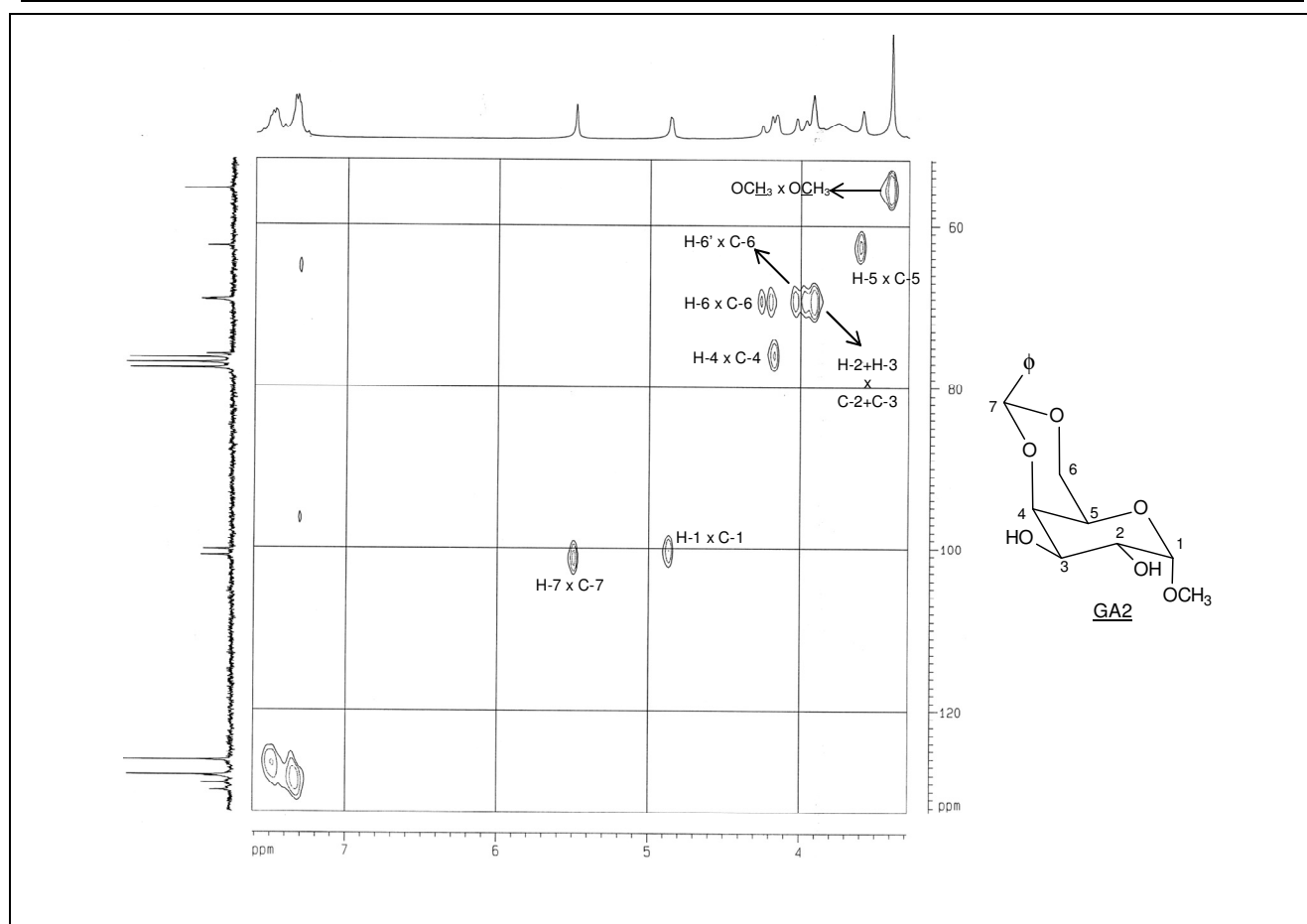


Figura 67 – Mapa de contornos HMBC (200 MHz, CDCl_3) de 4,6-*O*-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA2.

4.2 SÍNTESE DE 2,3-DI-*O*-BENZIL-4,6-*O*-BENZILIDENO- α -D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – GA3

Nesta etapa de síntese procedeu-se à *O*-benzilação (formação de éter benzílico) das hidroxilas em C-2 e C-3 (FIGURA 68).

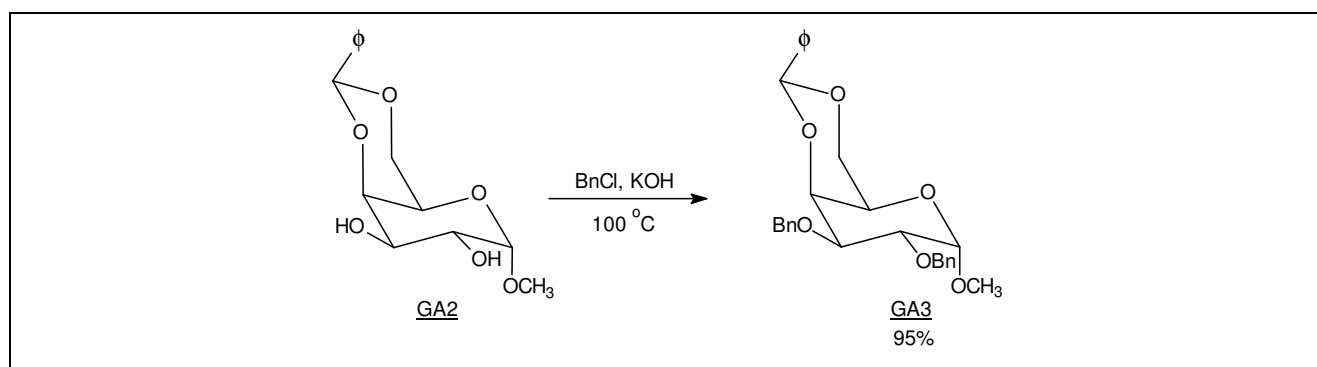


Figura 68 – Segunda etapa da rota de síntese – *O*-benzilação das hidroxilas em C-2 e C-3 de GA2.

Esta etapa tem como objetivo proteger as hidroxilas em C-2 e C-3 para que estes dois centros não fossem alvo das reações subseqüentes previstas para transformações em C-4 e C-6 (FIGURA 56, p. 47). O grupo benzila foi o grupo protetor escolhido pela facilidade de introduzi-lo e por apresentar estabilidade em meio ácido e básico e resistir às condições das reações subseqüentes

(BINKLEY, 1988; COLLINS; FERRIER, 1995). Além disso, grupo benziloxila em C-2 e C-3 faz parte da estrutura dos macrociclos desejados.

A metodologia clássica de síntese de éteres assimétricos é conhecida como “Síntese de Williamson”: o álcool a ser alquilado é transformado em alcóxido por reação com uma base e o alcóxido formado promove ataque nucleofílico em um haleto de alquila. Trata-se de reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), que é favorecida quando é desenvolvida em solventes polares e apróticos, como a DMF e DMSO. A escolha da base para formar o alcóxido depende da acidez da hidroxila a ser alquilada, assim como da estabilidade do produto formado frente à base. Como os álcoois são, em geral, ácidos fracos, normalmente são escolhidas bases muito fortes para a formação do alcóxido, como os hidretos, amidetos e alcóxidos (HENDRICKSON et al., 1970; MARCH, 1985; SOLOMONS; FRYHLE, 2000). Para o desenvolvimento das reações são necessários cuidados especiais, como adição lenta e sob resfriamento da solução do álcool sobre a base, uma vez que se forma hidrogênio nesta reação. Além desses cuidados, há necessidade de se utilizar solvente anidro para evitar o consumo do hidreto pela água. Outro fator que contribui para tornar essa metodologia de síntese de éteres lenta e trabalhosa é a dificuldade de eliminação do solvente, necessária para o isolamento do produto. Devido ao alto ponto de ebulição, o procedimento mais recomendado para eliminação do solvente, sem que haja degradação do produto sintetizado, é a destilação sob pressão reduzida.

Embora o equilíbrio das reações entre álcoois e bases mais fracas, como hidróxidos de metais alcalinos, não desloque no sentido de formação dos alcóxidos, é possível obter éteres benzílicos por reação de álcoois com hidróxido de potássio ou de sódio pulverizados com cloreto de benzila em DMF ou DMSO (COLLINS; FERRIER, 1995) ou utilizando o próprio cloreto de benzila como solvente (FRÉCHET; BAER, 1975).

Uma metodologia alternativa e mais simples, que começou a ser utilizada em meados do século XX, é a catálise de transferência de fase (LUCCHESI; MARZORATI, 2000; LANG; COMASSETO, 1988). A discussão sobre catálise em transferência de fase encontra-se na página 99.

A metodologia clássica de *O*-alquilação (hidreto de sódio e DMF) e a catálise em transferência de fase foram empregadas para a síntese de GA3, mas não foi possível obter o produto desejado (BINATTI, 2001). Assim, neste trabalho, a *O*-benzilação de GA2 foi realizada conforme metodologia descrita por Fréchet e Baer (1975). O cloreto de benzila foi utilizado como agente alquilante e solvente e o hidróxido de potássio como base. Após 8 horas de reação, sob agitação e temperatura de 100 °C, procedeu-se à elaboração: adição de água, extração com diclorometano, eliminação do solvente e precipitação do produto por adição de hexano. O produto di-*O*-benzilado GA3 foi obtido com 95% de rendimento.

O derivado di-*O*-benzilado GA3 foi caracterizado pela faixa de fusão (174,7-175,7 °C; 176,0-177,0 °C, FRÉCHET; BAER, 1975), rotação específica (+76,2, *c* 2,40, CHCl₃; +77,0, *c* 2,40, CHCl₃, FRÉCHET; BAER, 1975) e espectros no infravermelho e de RMN de ¹H e de ¹³C.

No espectro no infravermelho (FIGURA 69), não se observa a banda de deformação axial da ligação O-H ($\bar{\nu}$ 3471 cm⁻¹), presente no espectro do seu precursor GA2 (FIGURA 63, p. 80), indicando a ocorrência da benzilação, conforme planejado.

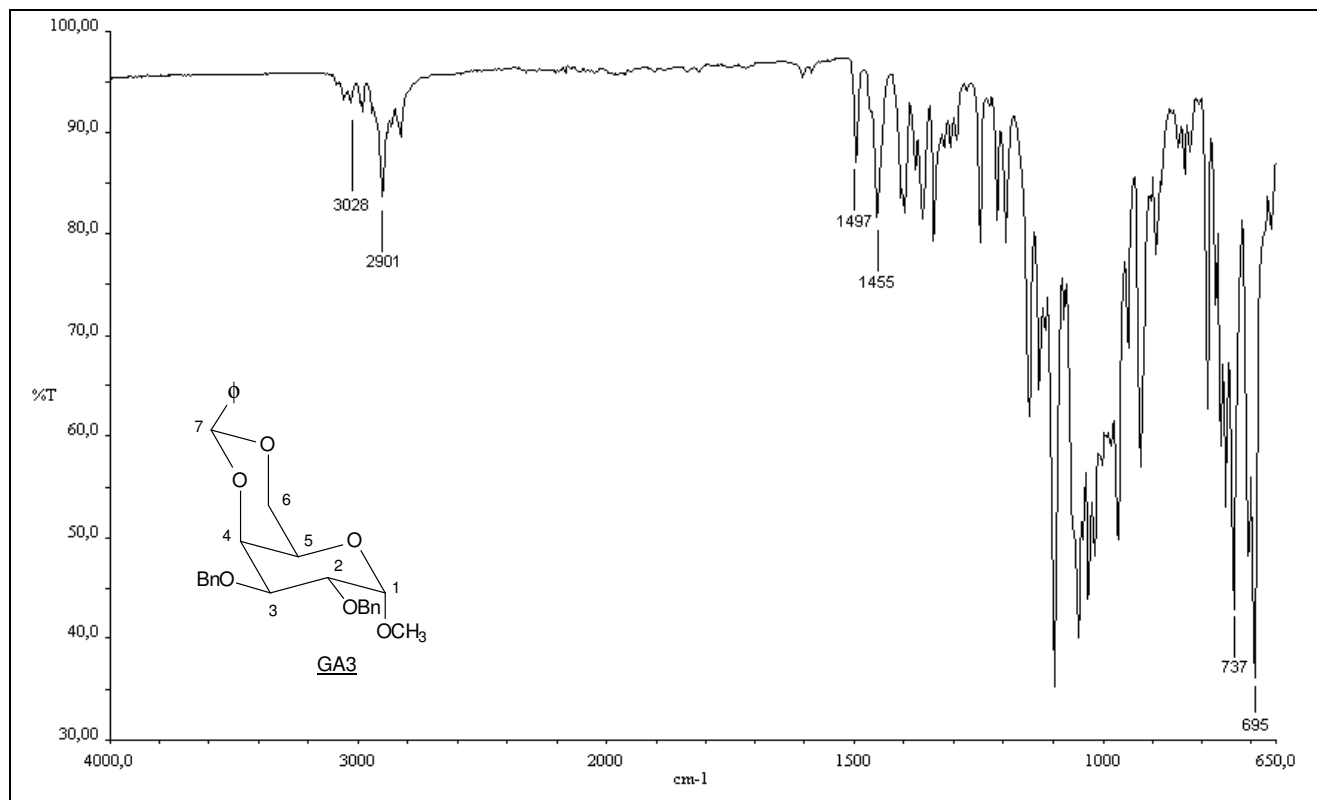


Figura 69 – Espectro no IV (ATR) de 2,3-di-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA3.

A comparação do espectro de RMN de ¹H de GA3 (FIGURA 70) com o de seu precursor GA2 (FIGURA 64, p. 81) permite constatar a ocorrência da di-*O*-benzilação: observa-se um multipletto em δ 7,51 – 7,24 referente a 15 hidrogênios aromáticos (contra cinco hidrogênios aromáticos de GA2), quatro dupletos em δ 4,89, 4,84, 4,74 e 4,68 com constantes de acoplamento típicas de hidrogênios geminais (sinais que não eram verificados no espectro de GA2), atribuídos aos quatro hidrogênios benzílicos, e não se observa o sinal largo em δ 3,09, presente no espectro de GA2, referente a dois hidrogênios de hidroxila.

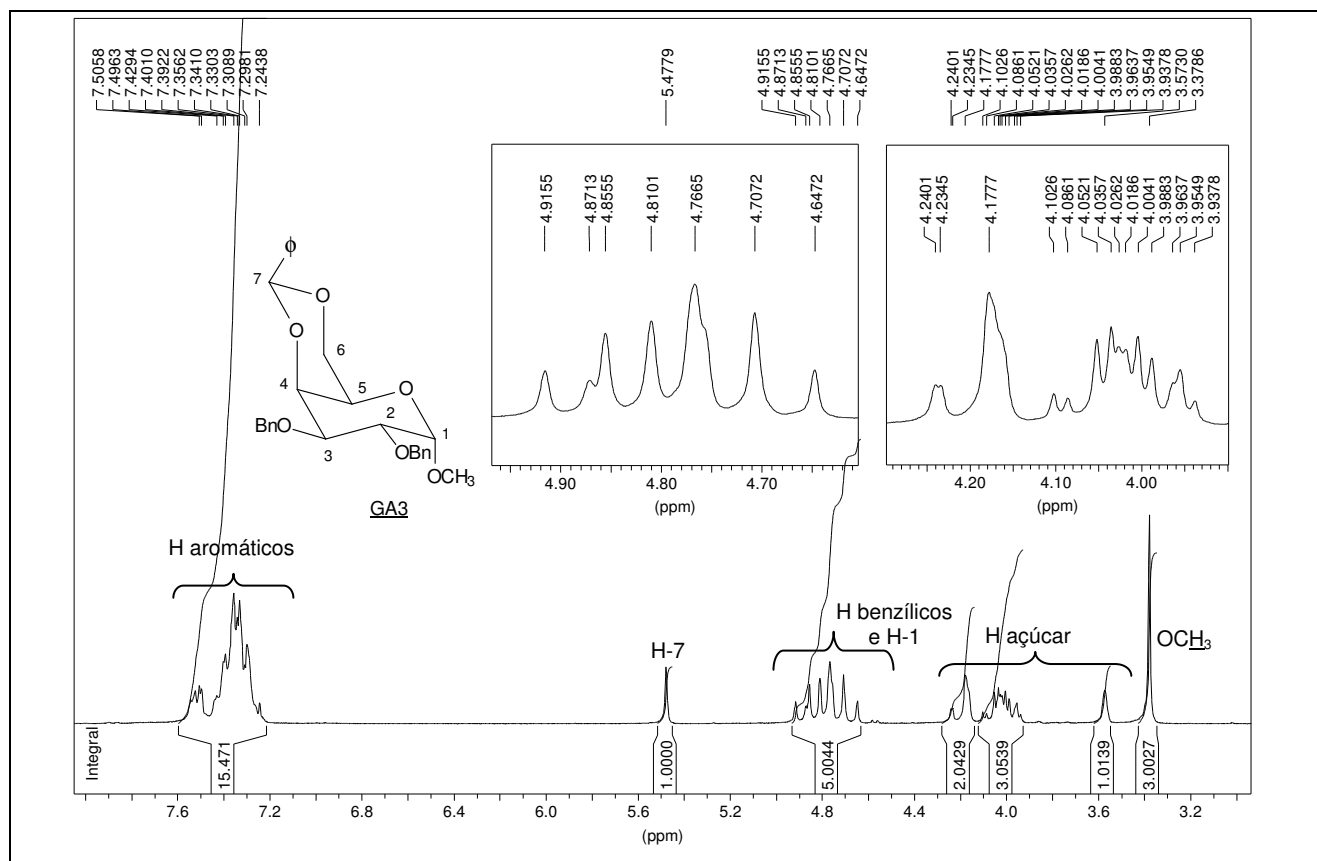


Figura 70 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA3.

Comparando-se o espectro de RMN de ^{13}C de GA3 (FIGURA 71) com o espectro de GA2 (FIGURA 66, p. 82) notam-se as seguintes modificações principais: presença de dois sinais a mais referentes a carbonos *ipso* em δ 138,73 e 138,51 (dos dois grupos benzila), mais sinais correspondentes a carbonos aromáticos e dois sinais em δ 73,77 e 72,15 referentes aos carbonos benzílicos.

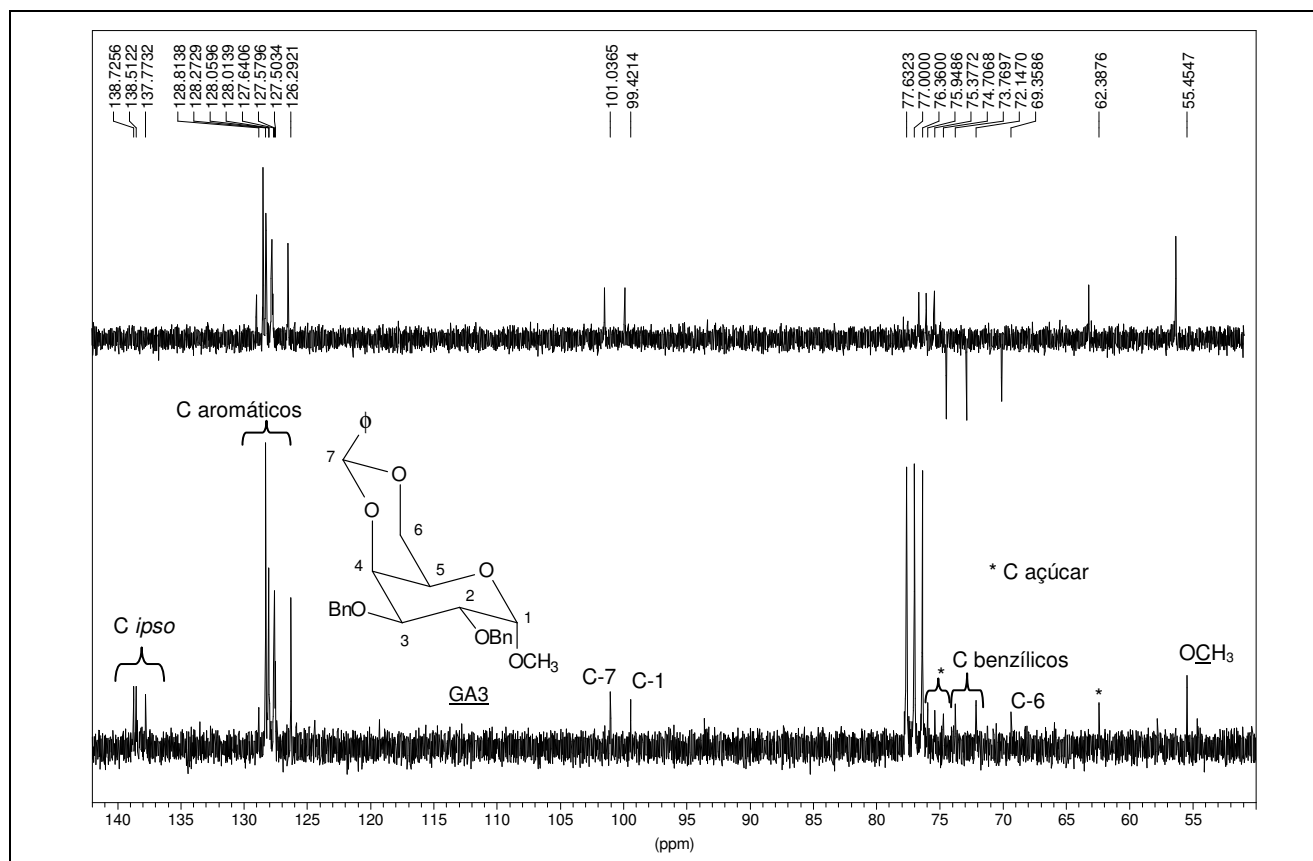


Figura 71 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA3.

4.3 SÍNTESE DE 2,3-DI-O-BENZIL- α -D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – GA4

Na terceira etapa de síntese realizou-se a remoção do grupo acetal benzilidênico (FIGURA 72), para que pudessem ser realizadas as transformações planejadas em C-4 e C-6.

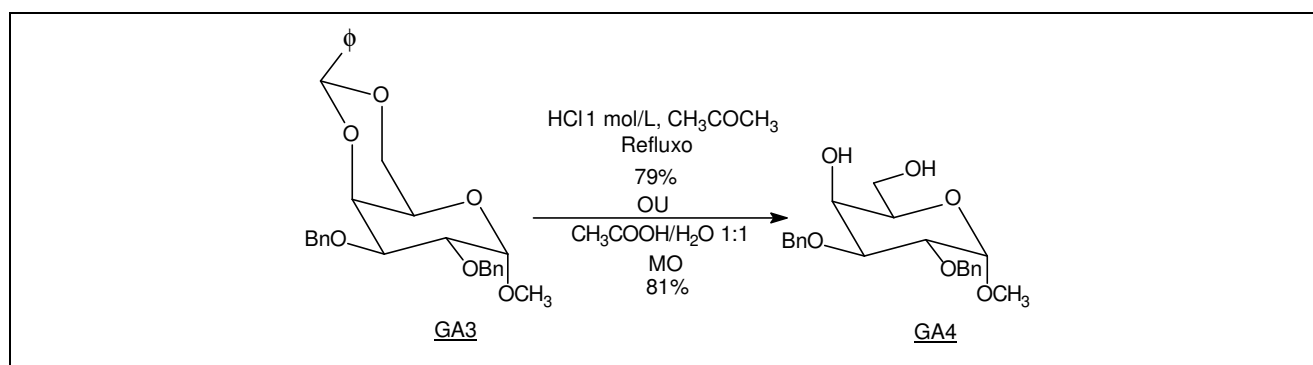


Figura 72 – Terceira etapa da rota de síntese – Remoção do grupo acetal benzilidênico de GA3.

A remoção do grupo acetal benzilidênico pode ser realizada com facilidade por meio de hidrólise ácida, em condições brandas. Condições mais drásticas e/ou maior tempo de reação podem levar também à hidrólise da ligação glicosídica (BINKLEY, 1988; COLLINS; FERRIER, 1995).

Inicialmente, a hidrólise do acetal benzilidênico foi realizada utilizando-se mistura de acetona, água e solução de ácido clorídrico 1 mol/L, sob refluxo por cerca de 7 horas (BELL; LORBER, 1940). A elaboração envolveu adição de carbonato de bário sobre a mistura de reação até neutralização, filtração lenta e co-destilação do filtrado com etanol. Posterior CCS conduziu a GA4 com 79% de rendimento.

Devido ao tempo relativamente longo de reação, à demora nas etapas de neutralização (o carbonato de bário permanece insolúvel no meio dificultando a reação com o ácido) e de filtração (os sólidos, BaCO_3 e BaCl_2 , são finamente divididos) optou-se por obter GA4 utilizando uma metodologia mais simples e rápida.

Couri e colaboradores descrevem metodologia para remoção de acetais benzilidênicos em carboidratos, utilizando irradiação microondas (COURI et al., 2005). Pequenas modificações na metodologia original permitiram obtenção de GA4 de modo mais rápido. Utilizou-se aparelho de microondas doméstico adaptado, cuja fotografia pode ser visualizada na Figura 73.

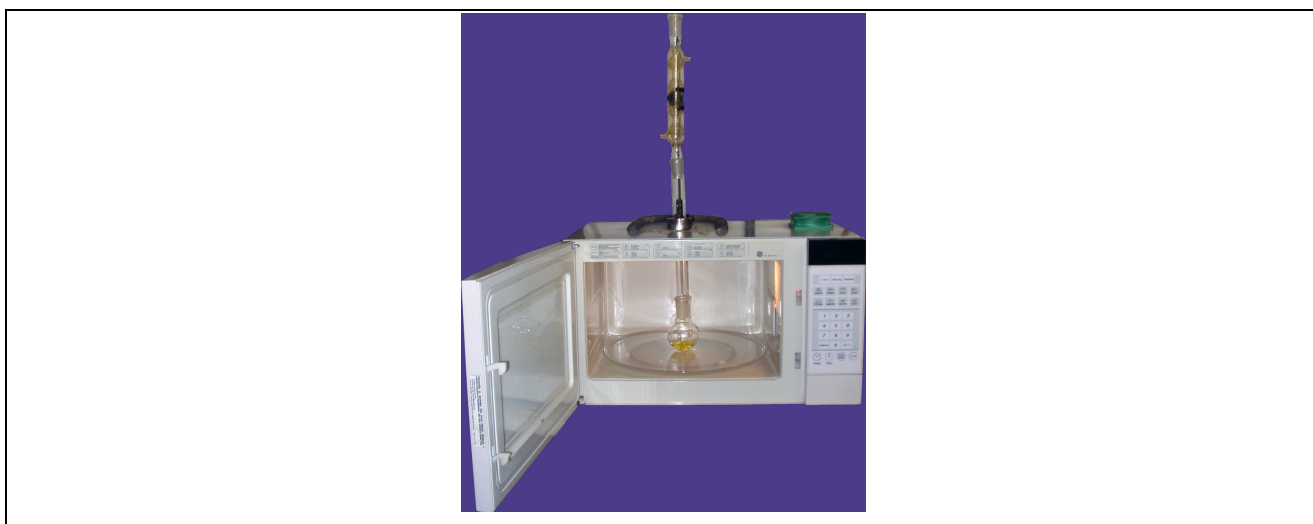


Figura 73 – Fotografia de aparelho de microondas doméstico adaptado utilizado na remoção do grupo acetal benzilidênico de GA3 (Departamento de Química/ICEx/UFMG).

O intermediário GA3 foi misturado a uma solução de ácido acético/água destilada 1:1 v/v e a solução foi aquecida por meio de irradiação microondas durante 18 minutos, em uma potência de aproximadamente 250 W. Posterior eliminação da água por destilação à pressão reduzida e CCS conduziram a GA4 com 81% de rendimento.

O desenvolvimento da primeira reação realizada foi acompanhado, como de costume, por CCD. Entretanto, observou-se que havia uma relação direta entre o consumo de GA3 e a formação de GA4, verificados por CCD, com o aspecto da mistura de reação. Como GA3 é insolúvel em meio aquoso e GA4 é solúvel, no início há grande quantidade de sólido no meio de reação. À medida que a reação se desenvolve, nota-se que a mistura vai se tornando mais límpida e o término da reação é evidenciado pela transformação completa da mistura heterogênea em homogênea.

O derivado di-*O*-benzilado GA4 foi caracterizado pela faixa de fusão (80,8-84,8 °C; 87,0-88,0 °C, KISS; BURKHARDT, 1970), rotação específica (+48,5, *c* 0,78, CHCl₃; +45,4, *c* 0,82, CHCl₃, KISS; BURKHARDT, 1970) e espectros no infravermelho e de RMN de ¹H e de ¹³C.

No espectro no infravermelho (FIGURA 74) de GA4 observa-se, além de outras bandas, aquela referente à deformação axial de ligação O-H ($\bar{\nu}$ 3438 cm⁻¹), ausente no espectro de GA3 (FIGURA 69, p. 85), indicando que ocorreu remoção do grupo acetal benzilidênico.

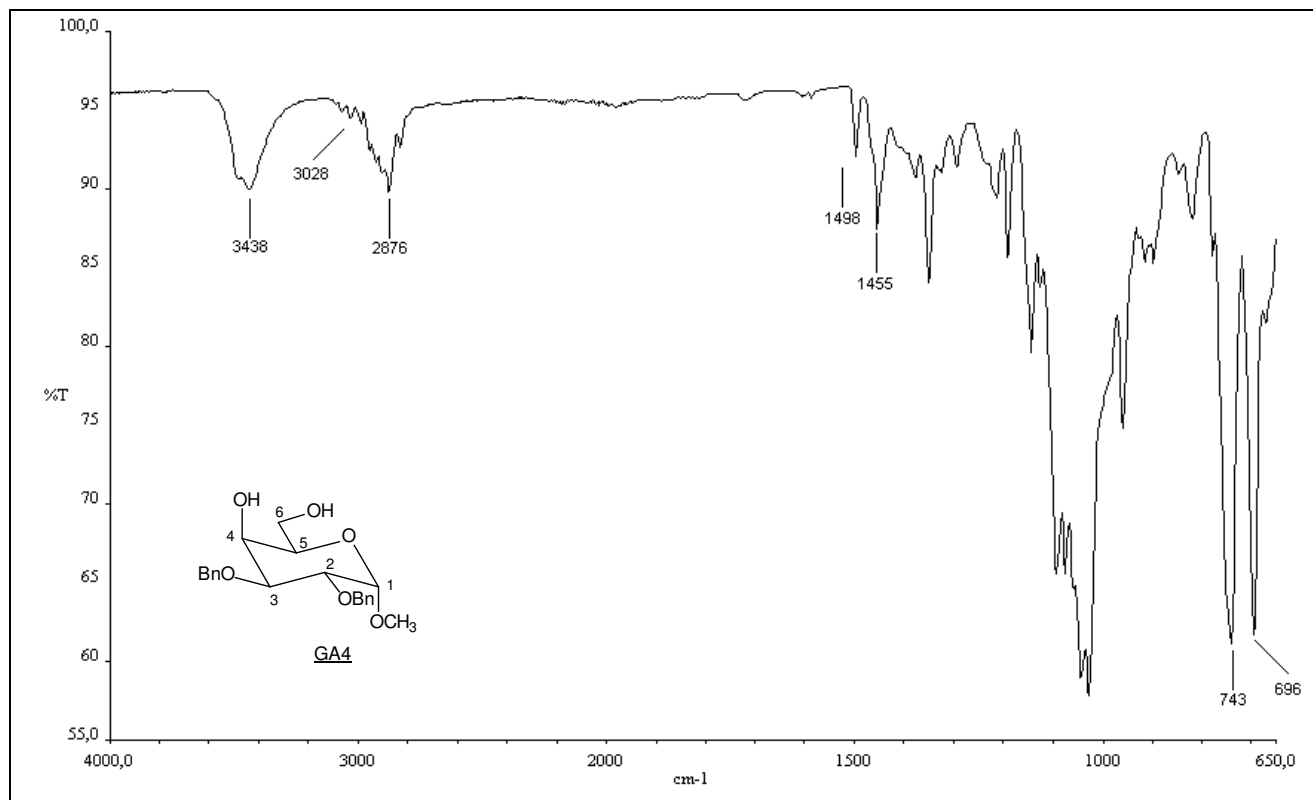


Figura 74 – Espectro no IV (ATR) de 2,3-di-*O*-benzil- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA4.

A comparação dos espectros de RMN de ¹H de GA4 (FIGURA 75) e de GA3 (FIGURA 70, p. 86) permitiu verificar a presença de um multipeto relativo a dez hidrogênios aromáticos (contra quinze hidrogênios aromáticos no multipeto do espectro de GA3) e um sinal largo em δ 2,57, com integral de dois hidrogênios, referente aos hidrogênios das hidroxilas em C-4 e C-6. Além disso, não se observa o simpleto referente ao hidrogênio benzilidênico H-7 em δ 5,48, presente no espectro de GA3.

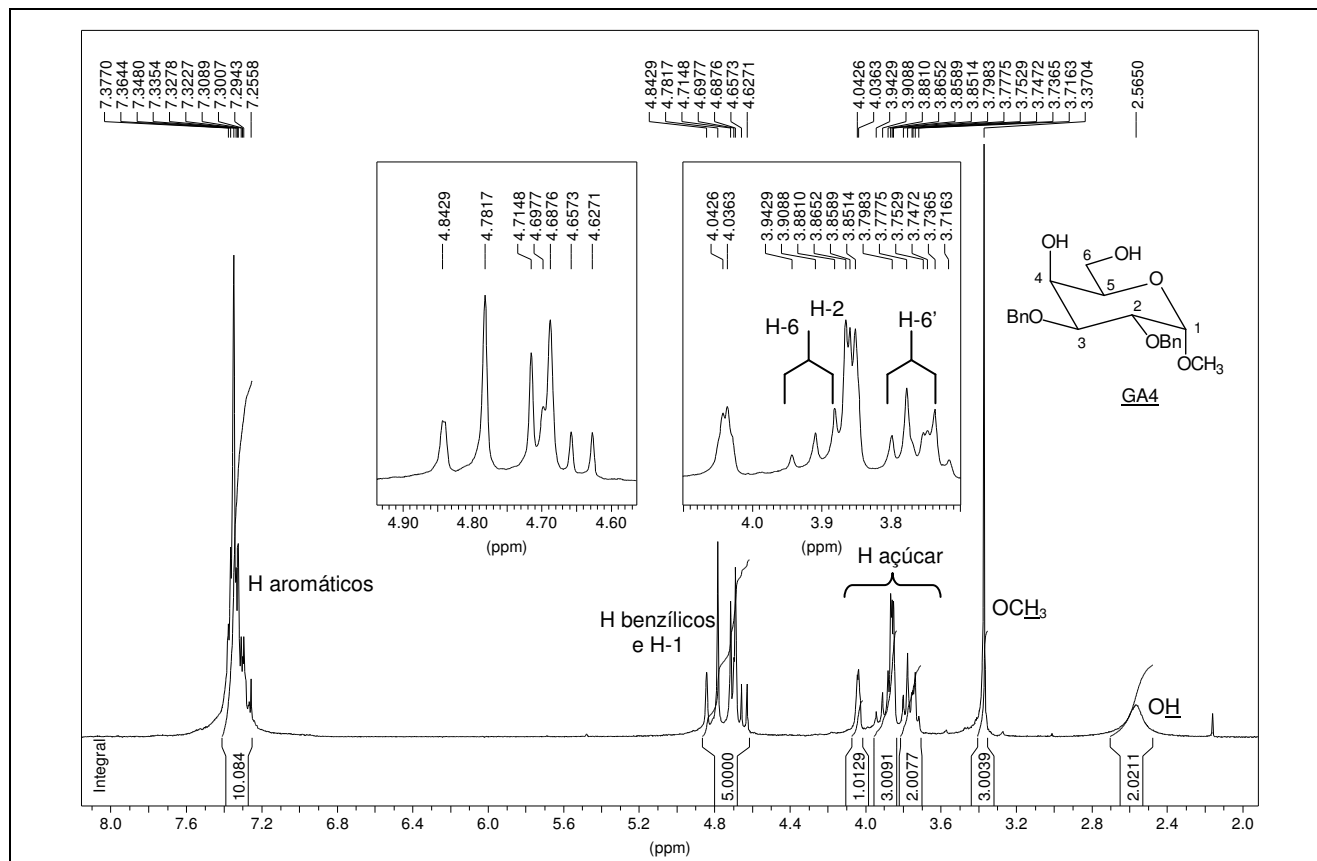


Figura 75 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 2,3-di-O-benzil- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA4.

No espectro de RMN de ^{13}C de GA4 (FIGURA 76) não se observam os sinais referentes ao carbono benzilidênico (δ 101,04) e a um carbono *ipso* (δ 137,77) presentes no espectro de GA3 (FIGURA 71, p. 87). Além disso, o número de sinais de carbonos aromáticos é menor.

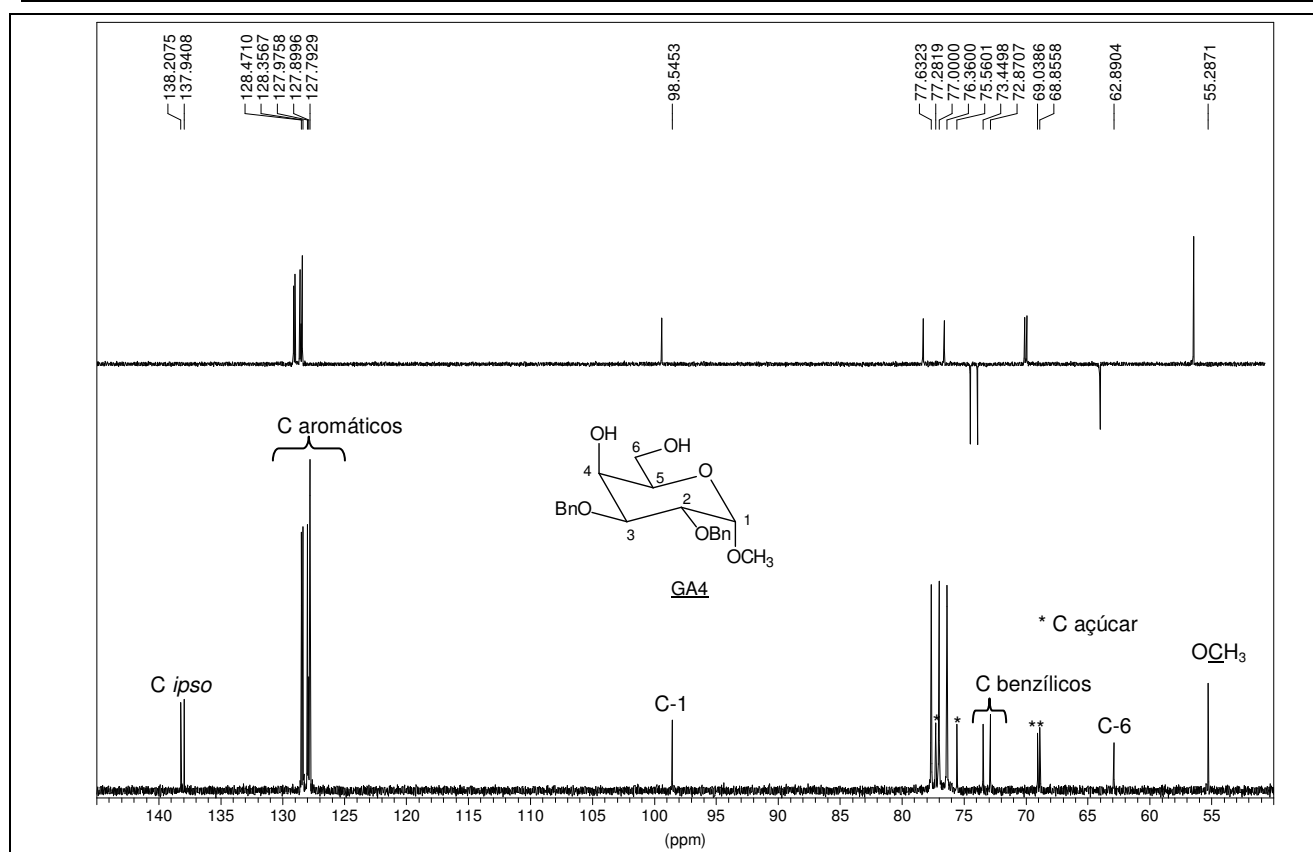


Figura 76 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 2,3-di-O-benzil- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA4.

4.4 SÍNTESE DE 2,3-DI-O-BENZIL-6-DESOXI-6-iodo- α -D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – GA5

Na quarta etapa da rota de síntese promoveu-se a substituição regioseletiva da hidroxila de C-6 por iodo (FIGURA 77).

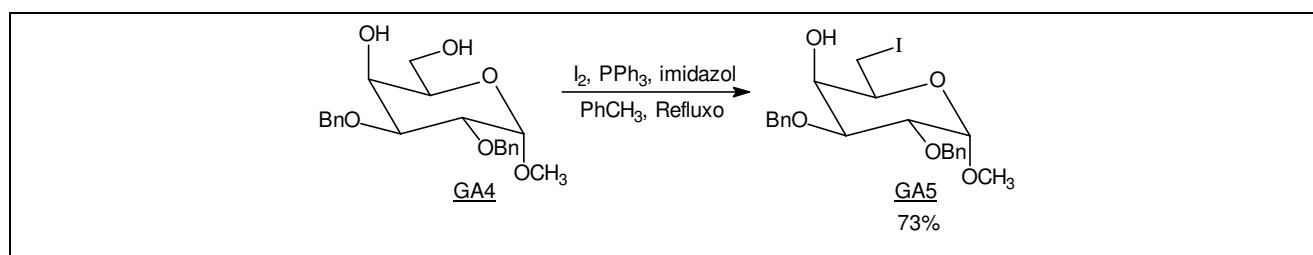


Figura 77 – Quarta etapa da rota de síntese – Substituição seletiva da hidroxila de C-6 de GA4 por iodo.

Segundo Binkley, a transformação de hidroxila em grupo abandonador, seguida de substituição por grupo azido, constitui a estratégia mais adequada para a obtenção de desoxiaminoaçúcares (BINKLEY, 1988), como é o caso de GA7. Optou-se por substituir a hidroxila de C-6 por iodo, o halogênio mais facilmente deslocado por um nucleófilo como o íon azida (ANISUZZAMAN et al., 1978).

Uma variedade de reagentes são utilizados para a substituição regioseletiva da hidroxila em C-6 de carboidratos por halogênio, entre eles cloreto de metanossulfonila em DMF, *N*-halosuccinimida e trifetilfosfina em DMF e tetra-haleto de carbono e triarilfosfina em piridina (ANISUZZAMAN et al., 1978).

A estratégia clássica para obtenção de 6-desoxi-iodo-açúcares consiste na transformação da hidroxila de C-6 em ésteres sulfônicos (tosilato e mesilato) e subsequente substituição dos grupos *O*-tosila e *O*-mesila por iodeto (GAREGG; SAMUELSSON, 1980). Um método alternativo para a substituição de hidroxila por iodo, que vem sendo amplamente utilizado na química de carboidratos e foi utilizado neste trabalho para a síntese de GA5 foi descrito por Garegg e Samuelsson. Os reagentes são imidazol, trifetilfosfina e iodo e o solvente é o tolueno. Na ausência de imidazol, o aduto formado entre trifetilfosfina e iodo é pouco solúvel em tolueno, o que dificulta a ocorrência da reação. Adição do imidazol leva à formação de um complexo parcialmente solúvel que rapidamente reage com o álcool. O mecanismo proposto para a reação de substituição de hidroxila por iodo (S_N2) (GAREGG; SAMUELSSON, 1980) está representado na Figura 78.

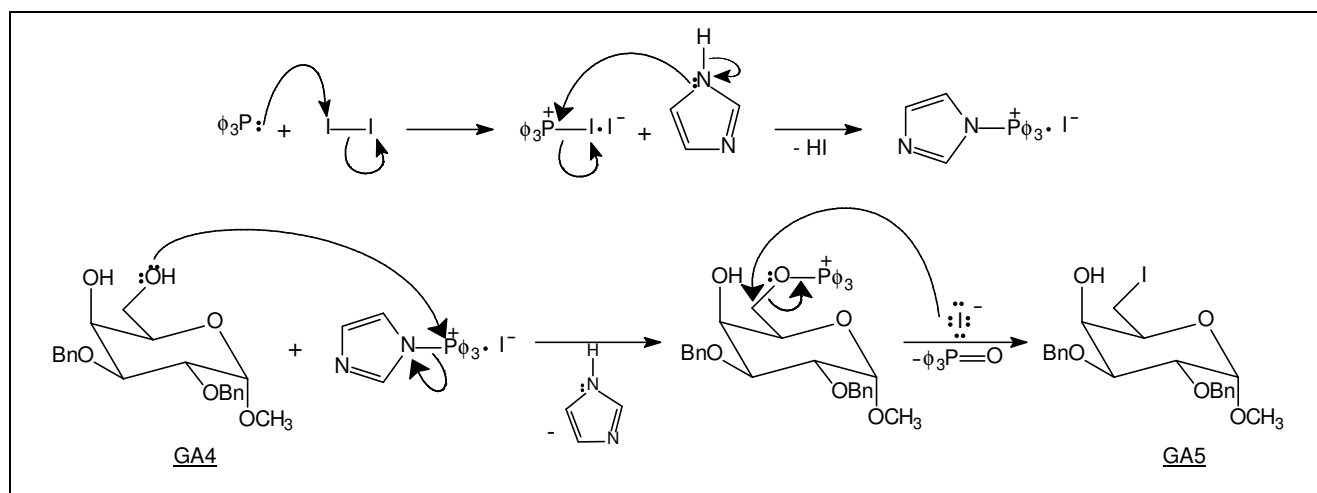


Figura 78 – Mecanismo de substituição regioseletiva da hidroxila de C-6 de GA4 por iodo.

É possível obter o produto de substituição regioseletiva pelo fato de a hidroxila primária (de C-6) apresentar maior poder nucleofílico para o ataque ao átomo de fósforo que a hidroxila secundária (de C-4), em função do menor impedimento estérico. No entanto, para evitar que o produto diiodado seja formado em quantidades apreciáveis é preciso que o desenvolvimento da reação seja controlado cuidadosamente por CCD.

Após 3 horas de reação sob refluxo, sucederam-se processos de partição, e a eliminação do solvente orgânico conduziu a um resíduo contendo o produto, trifetilfosfina e óxido de trifetilfosfina. O derivado monoiodado GA5 foi obtido puro, após purificação por duas CCS consecutivas, com 73% de rendimento e foi caracterizado pela faixa de fusão (97,0-103,0 °C; 103,9-105,5 °C, BINATTI et al., 2002), rotação específica (+44,6, c 2,40, $CHCl_3$; +44,7, c 2,40, $CHCl_3$, BINATTI et al., 2002) e pelos espectros no infravermelho e de RMN de 1H e de ^{13}C .

No espectro no infravermelho de GA5 (FIGURA 79) não foram observadas alterações significativas em relação ao de GA4 (FIGURA 74, p. 89), pois GA5 também apresenta hidroxila livre, em C-4. A presença de banda referente à deformação axial da ligação C-I não pode ser observada, uma vez que a absorção desta ligação ocorre em $\bar{\nu}$ mais baixo que o detectado pelo espectrômetro utilizado.

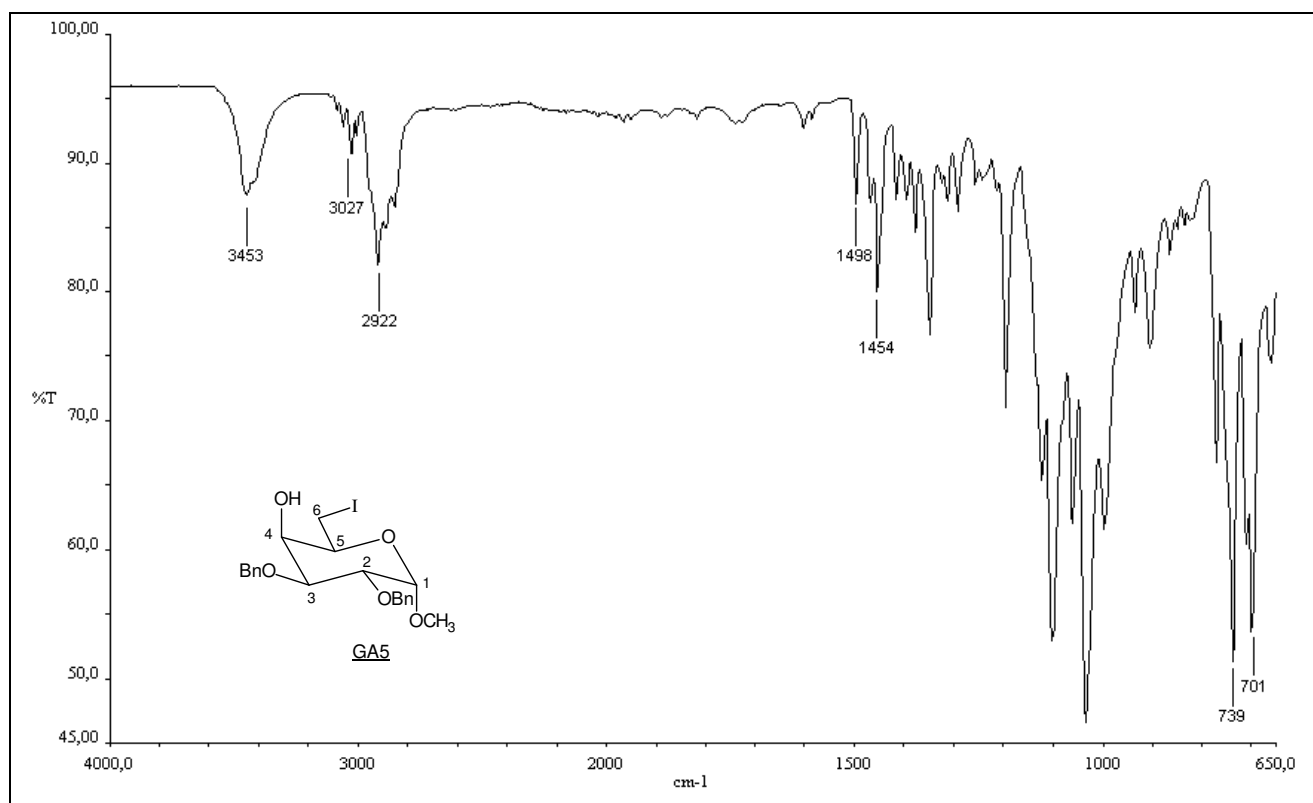


Figura 79 – Espectro no IV (ATR) de 2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-iodo- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA5.

No espectro de RMN de ^1H de GA5 (FIGURA 80), observa-se o sinal referente aos H-6 mais próximo do sinal do TMS (δ 3,32) do que os sinais de H-6 e H-6' no espectro de GA4 (FIGURA 75, p. 90), em função do menor efeito retirador de elétrons do iodo em relação à hidroxila, com conseqüente menor desproteção de H-6. Além disso, o sinal largo em δ 2,44 é referente a um hidrogênio, indicando que somente uma hidroxila foi substituída.

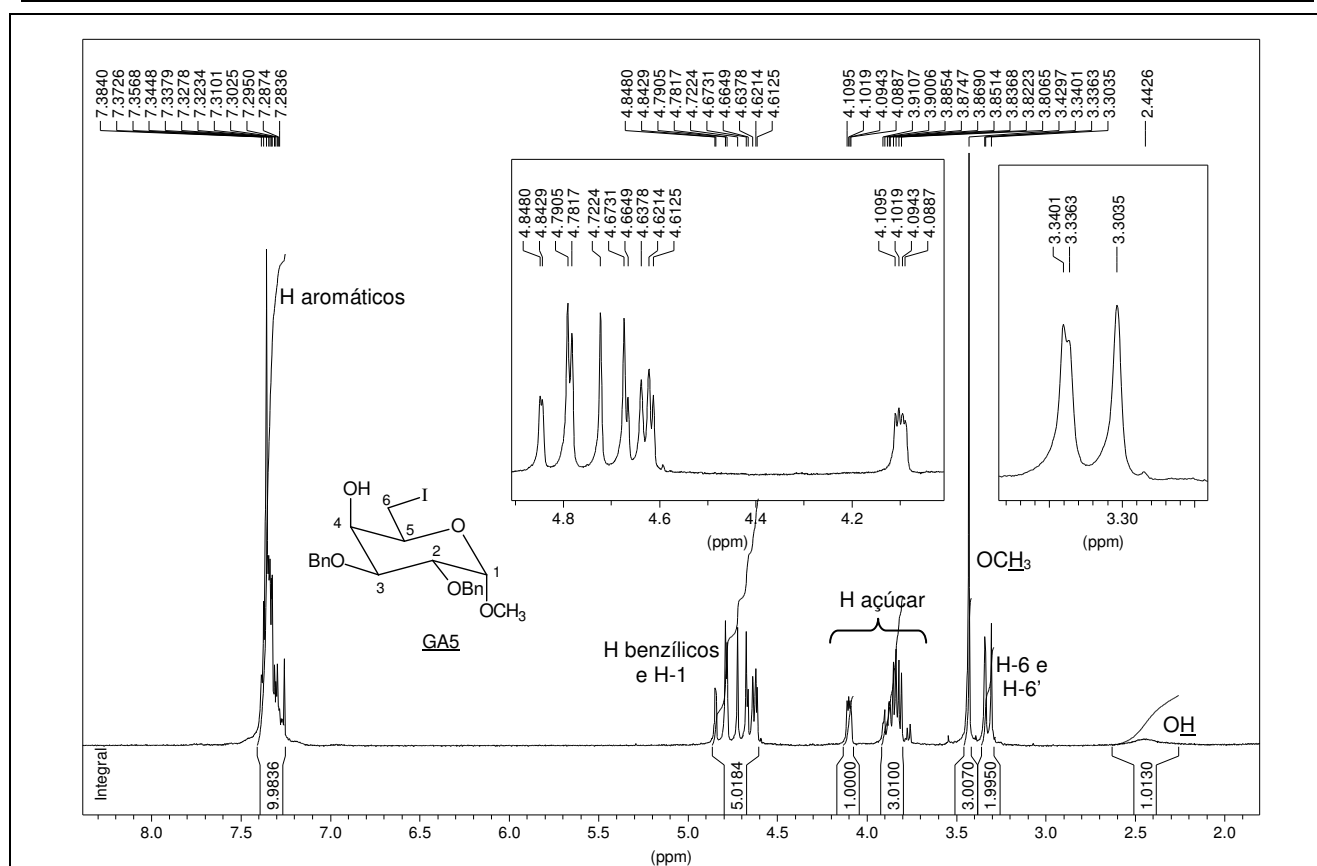


Figura 80 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-iodo- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA5.

Comparando-se os espectros de ^{13}C e DEPT 135 de GA5 (FIGURA 81) com os de GA4 (FIGURA 76, p. 91) identifica-se o sinal referente a C-6 mais próximo do sinal do TMS (δ 3,01), em função do efeito do átomo pesado (iodo).

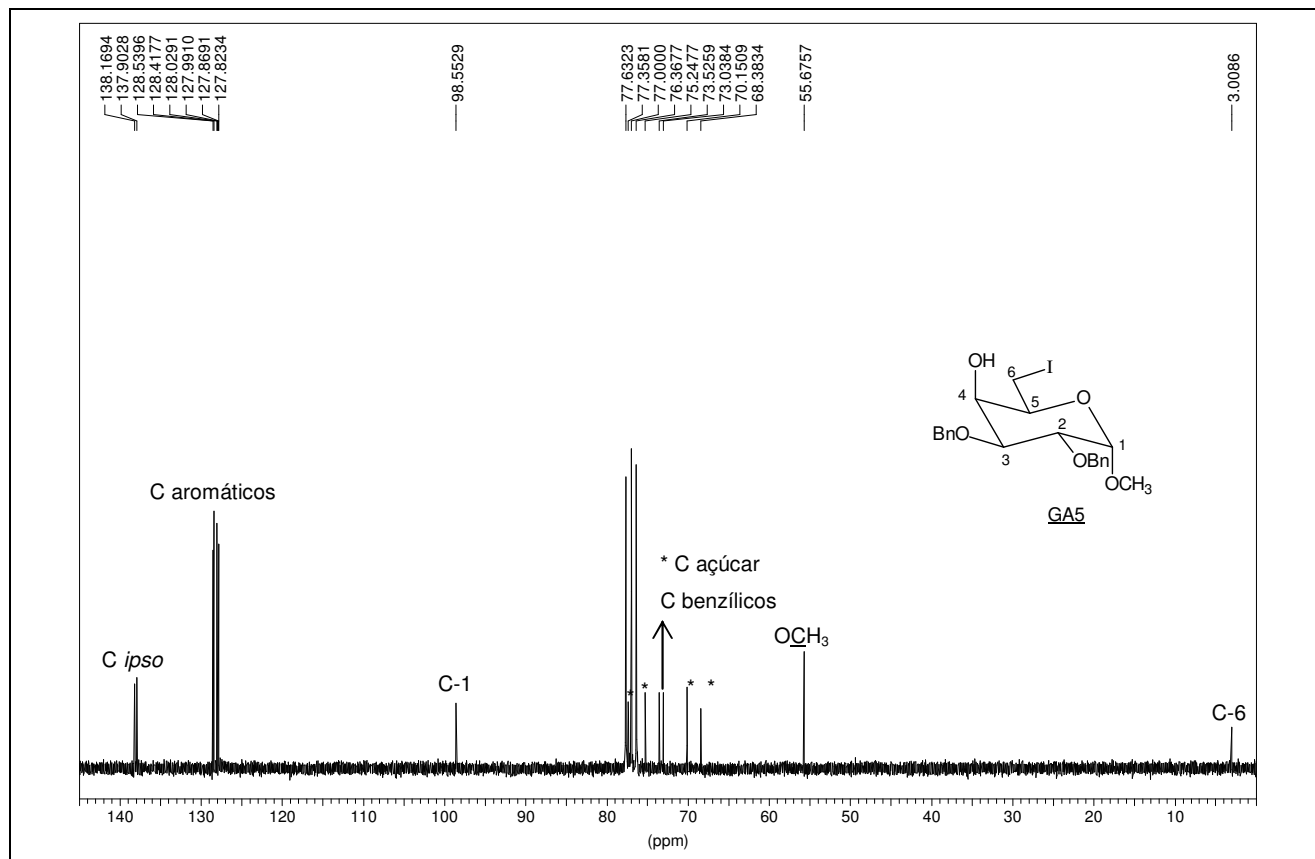


Figura 81 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-iodo- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA5.

4.5 SÍNTESE DE 6-AZIDO-2,3-DI-*O*-BENZIL-6-DESOXI- α -D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – GA6

Nesta etapa de síntese o iodo em C-6 foi substituído pelo grupo azido (FIGURA 82) para na etapa posterior ser reduzido a amino, visando à subsequente formação da benzamida GAX.

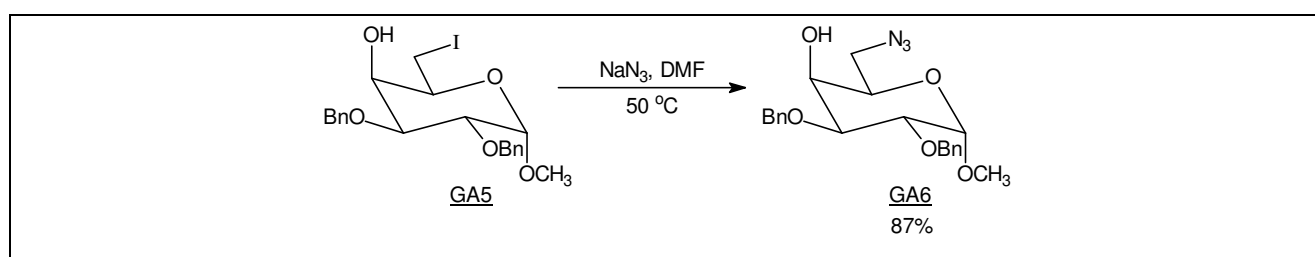


Figura 82 – Quinta etapa da rota de síntese – Substituição do átomo de iodo em C-6 de GA5 pelo grupo azido.

Foi empregada a metodologia descrita por Umezawa e colaboradores, em que se usa azida de sódio como reagente e DMF como solvente (UMEZAWA et al., 1974). O derivado azido GA6 foi obtido com 87% de rendimento, fundiu entre 65,0 e 67,5 °C e apresentou rotação específica de +21,3 (c 2,72, CHCl_3).

A presença de uma banda intensa em $\bar{\nu}$ 2099 cm^{-1} , no espectro no infravermelho (FIGURA 83), atribuída à deformação axial das ligações N=N=N, foi de fundamental importância para se constatar que ocorreu a substituição do átomo de iodo pelo grupo azido.

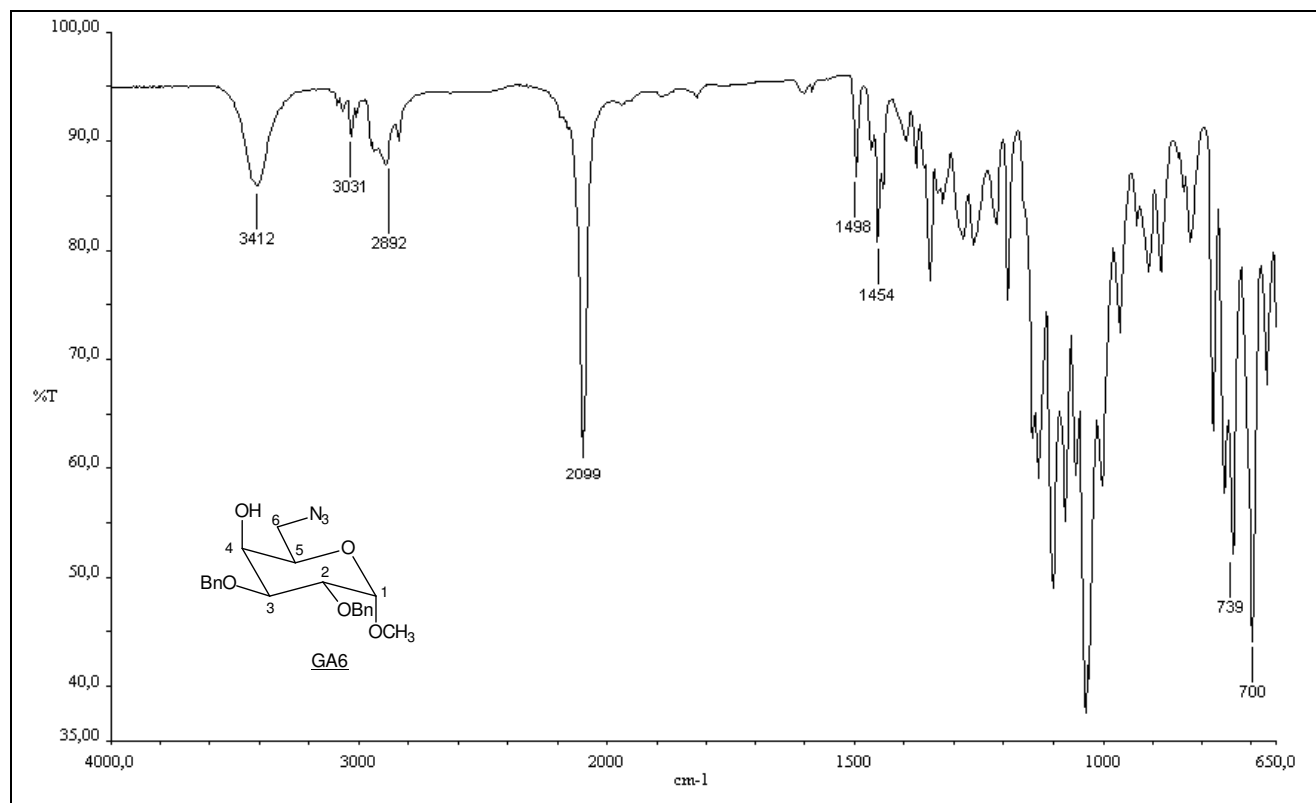


Figura 83 – Espectro no IV (ATR) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA6.

No espectro de RMN de ¹H de GA6 (FIGURA 84) não se observam sinais que evidenciem a presença do grupo azido. No entanto, a separação dos sinais dos hidrogênios de C-6, o que não se observa no espectro de GA5 (FIGURA 80, p. 94) permitiu constatar que houve a substituição do átomo de iodo.

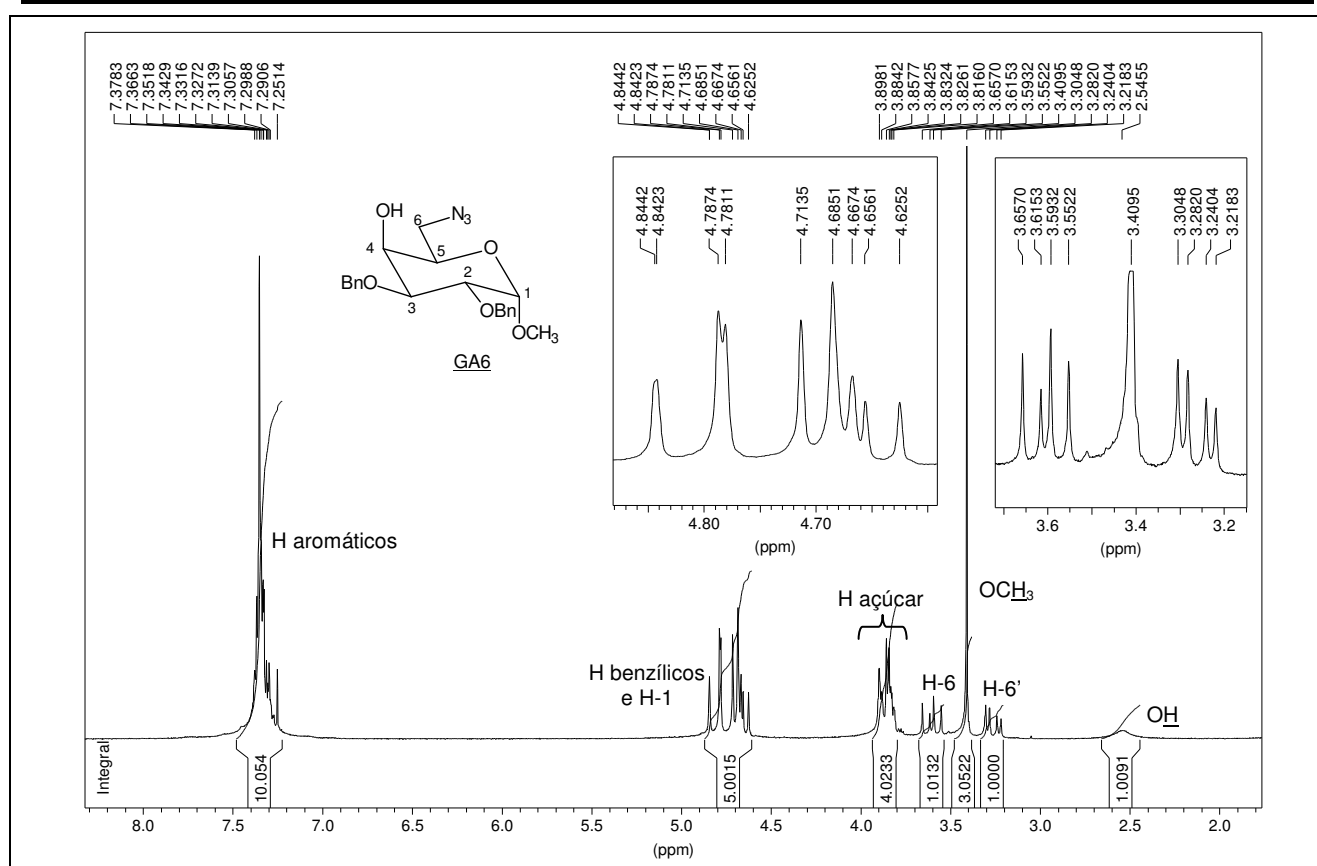


Figura 84 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxy- α -D-galactopiranosídeo de metila – **GA6**.

Os espectros de ^{13}C e DEPT 135 de **GA6** (FIGURA 85), permitiram identificar o sinal correspondente a C-6 mais distante do sinal do TMS (δ 51,18) do que o sinal do mesmo carbono no espectro de seu precursor **GA5** (FIGURA 81, p. 95), onde havia o efeito do átomo pesado (iodo) protegendo C-6.

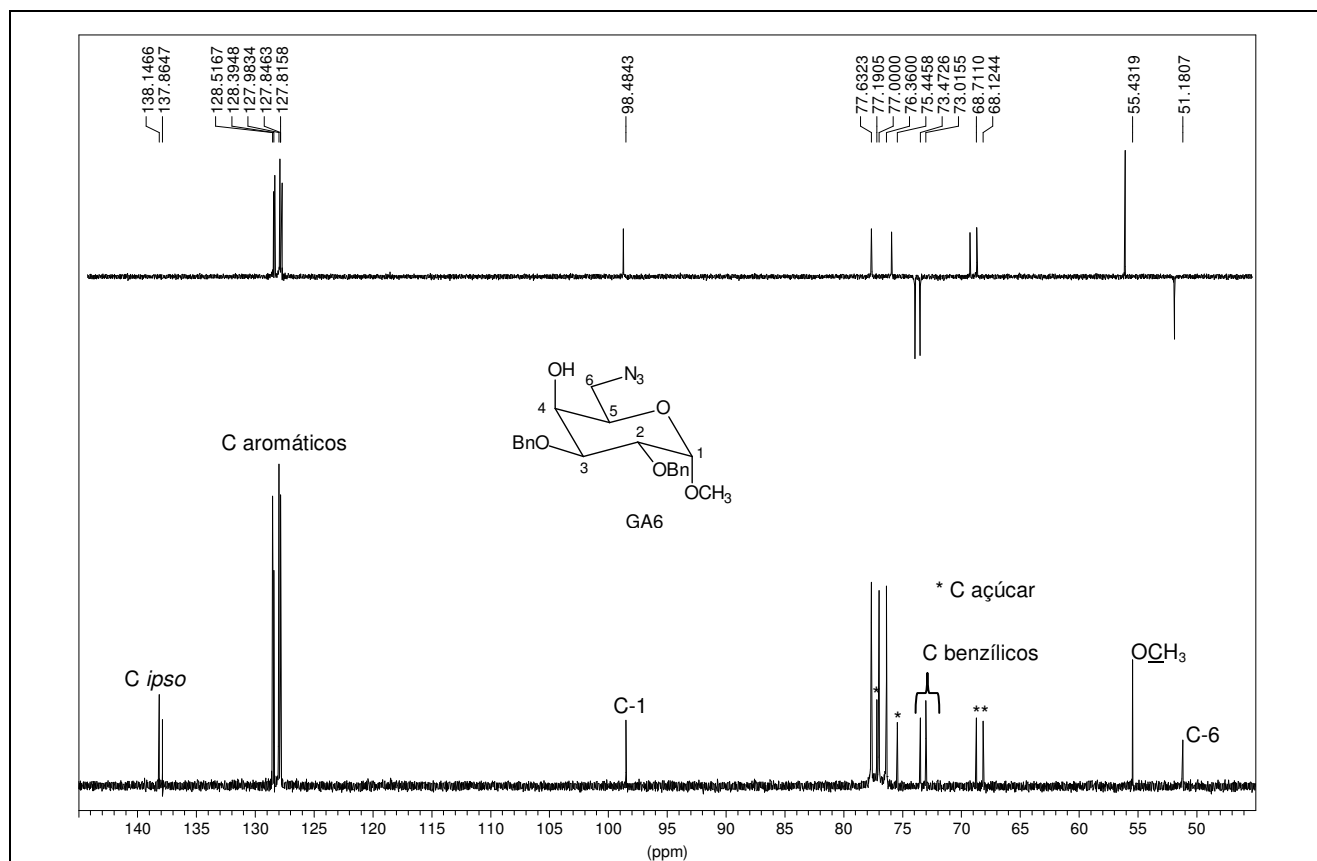


Figura 85 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 6-azido-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA6.

4.6 SÍNTESE DE 4-*O*-ALIL-6-AZIDO-2,3-DI-*O*-BENZIL-6-DESOXI- α -D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – GA7

Nesta etapa, a hidroxila livre em C-4 foi alilada (FIGURA 86), a fim de se inserir na molécula a ligação dupla, alvo do ataque do radical arila na reação de macrociclicização radicalar.

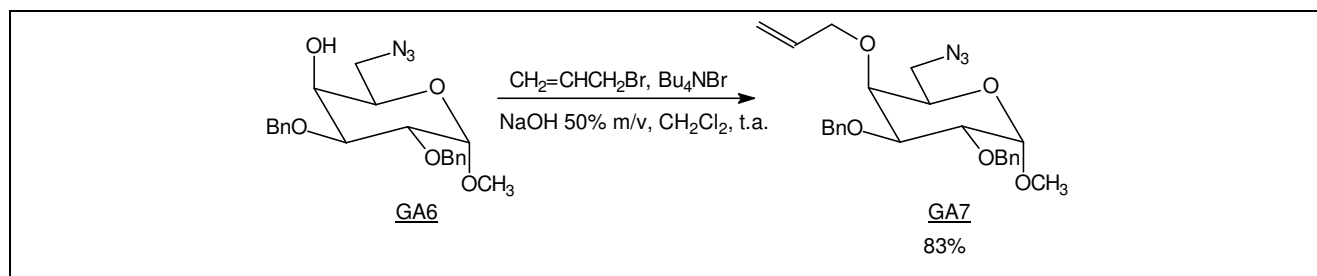


Figura 86 – Sexta etapa da rota de síntese – Alilação da hidroxila em C-4 de GA6.

Para a síntese de GA7 foi usada a metodologia de catálise em transferência de fase, empregada por Pietraszkiewicz e Jurczak na *O*-benzilação de hidroxilas em C-2 e C-3 em carboidratos (PIETRASZKIEWICZ; JURCZAK, 1984).

Na catálise de transferência de fase são utilizados um solvente orgânico (imiscível com a água), água, hidróxido ou carbonato de sódio como base e um transferidor de fase. O reagente iônico (hidróxido ou carbonato de sódio) permanece na fase aquosa e os reagentes orgânicos (haleto de alquila e álcool) no solvente orgânico. O transferidor de fase, solúvel tanto em água como em solvente orgânico, é o responsável pela transferência da base para a fase orgânica, possibilitando assim a formação do alcóxido, que reage com o haleto de alquila levando à formação do éter (FIGURA 87) (SOLOMONS; FRYHLE, 2000; LANG; COMASSETO, 1988; LUCCHESI; MARZORATI, 2000). Para que esta metodologia seja empregada com sucesso um fator determinante é a agitação vigorosa, que permite maior contato entre as fases orgânica e aquosa (LANG; COMASSETO, 1988).

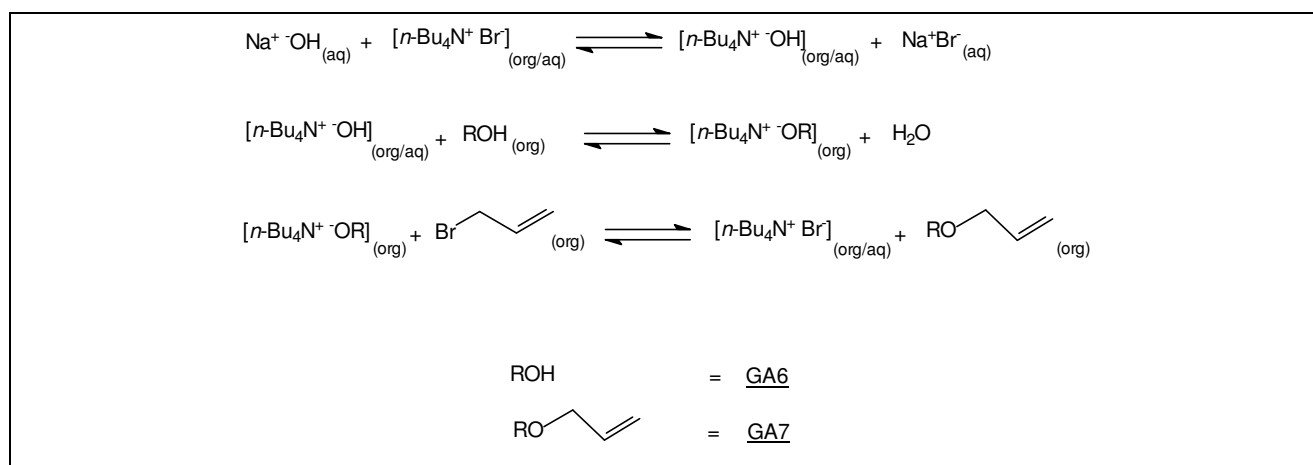


Figura 87 – Equilíbrios envolvidos na *O*-alilação de GA6 por reação de catálise de transferência de fase.

Dentre as vantagens desta técnica, em relação à metodologia clássica (hidreto de sódio como base e solvente polar aprótico) estão a utilização de solventes sem a necessidade de tratamento prévio, uso de bases mais fracas, como hidróxidos ou carbonatos, no lugar de bases como hidretos, amidetos e alcóxidos, além da simplicidade operacional (LUCCHESI; MARZORATI, 2000). Por estes motivos esta foi a técnica escolhida para realizar a *O*-alilação da hidroxila em C-4 de GA6.

Utilizou-se diclorometano como solvente orgânico, brometo de tetrabutilamônio como transferidor de fase, solução aquosa de hidróxido de sódio 50% m/v e brometo de alila como agente alquilante.

O derivado GA7 foi obtido com 83% de rendimento, apresentou faixa de fusão de 39,6-41,8 °C e rotação específica de +17,9 (*c* 2,80, CHCl₃).

No espectro no infravermelho (FIGURA 88), não se observou a banda de deformação axial da ligação O-H, presente no espectro de GA6 (FIGURA 83, p. 96), indicando que a *O*-alilação ocorreu com sucesso.

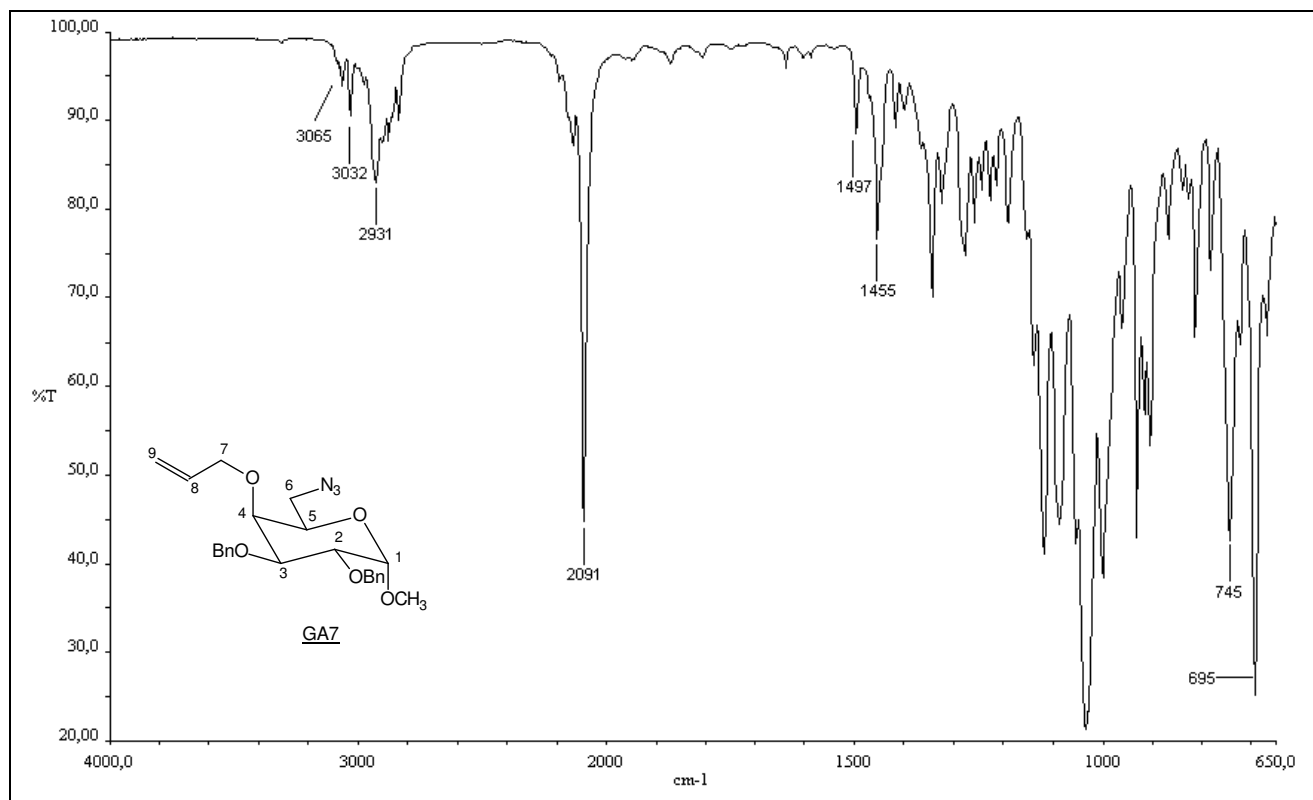


Figura 88 – Espectro no IV (ATR) de 4-O-alil-6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA7.

A presença de sinais entre δ 5,99 e 4,03, característicos de hidrogênios olefínicos, no espectro de RMN de ¹H do produto isolado da reação (FIGURAS 89 e 90) e a ausência de sinal relativo a hidrogênio de hidroxila, presente no espectro de GA6 (FIGURA 84, p. 97), indicaram a formação de GA7.

A atribuição mais detalhada dos sinais dos hidrogênios do grupo alila e de alguns hidrogênios do açúcar foi possível graças à análise do mapa de contornos homonuclear COSY (FIGURA 91).

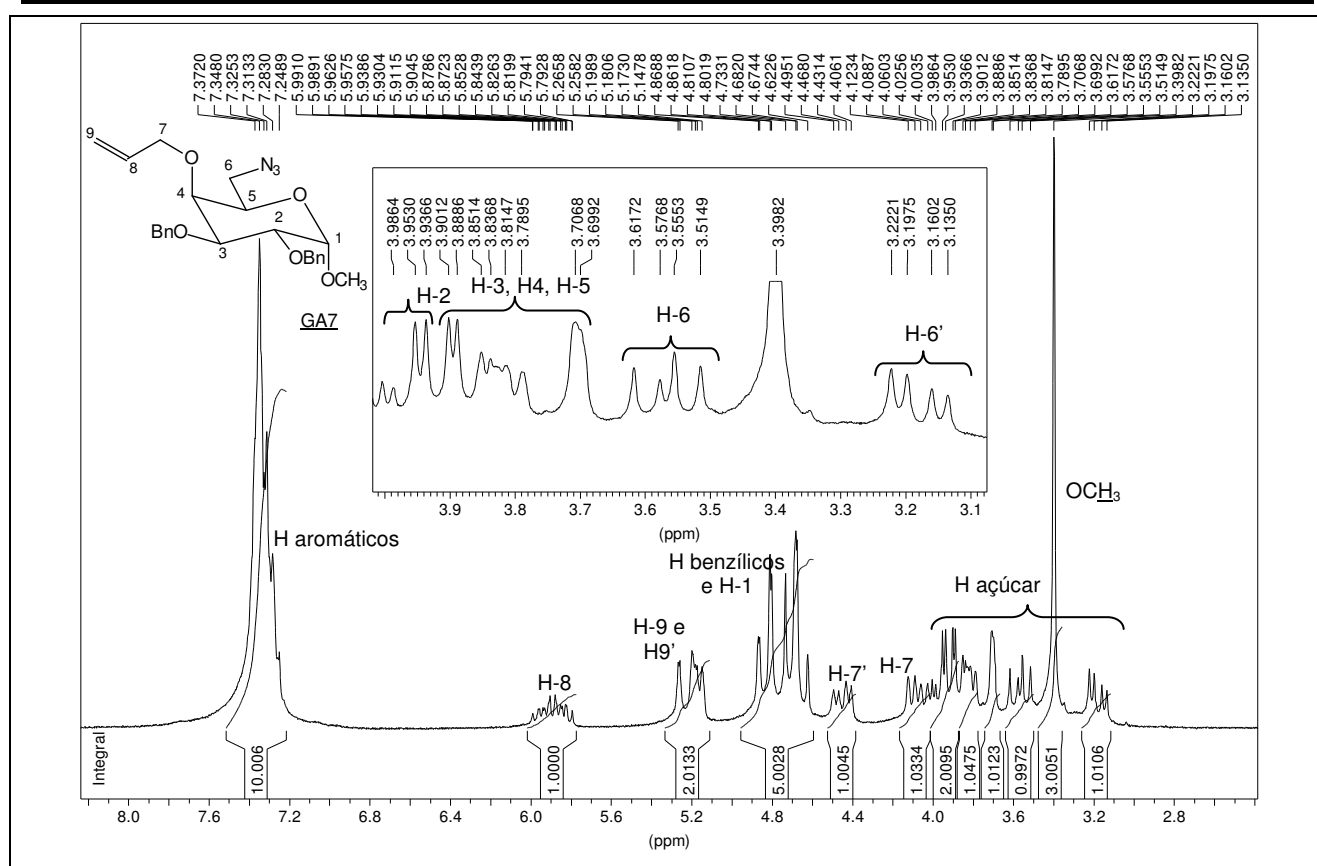


Figura 89 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 4-O-aliil-6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA7.

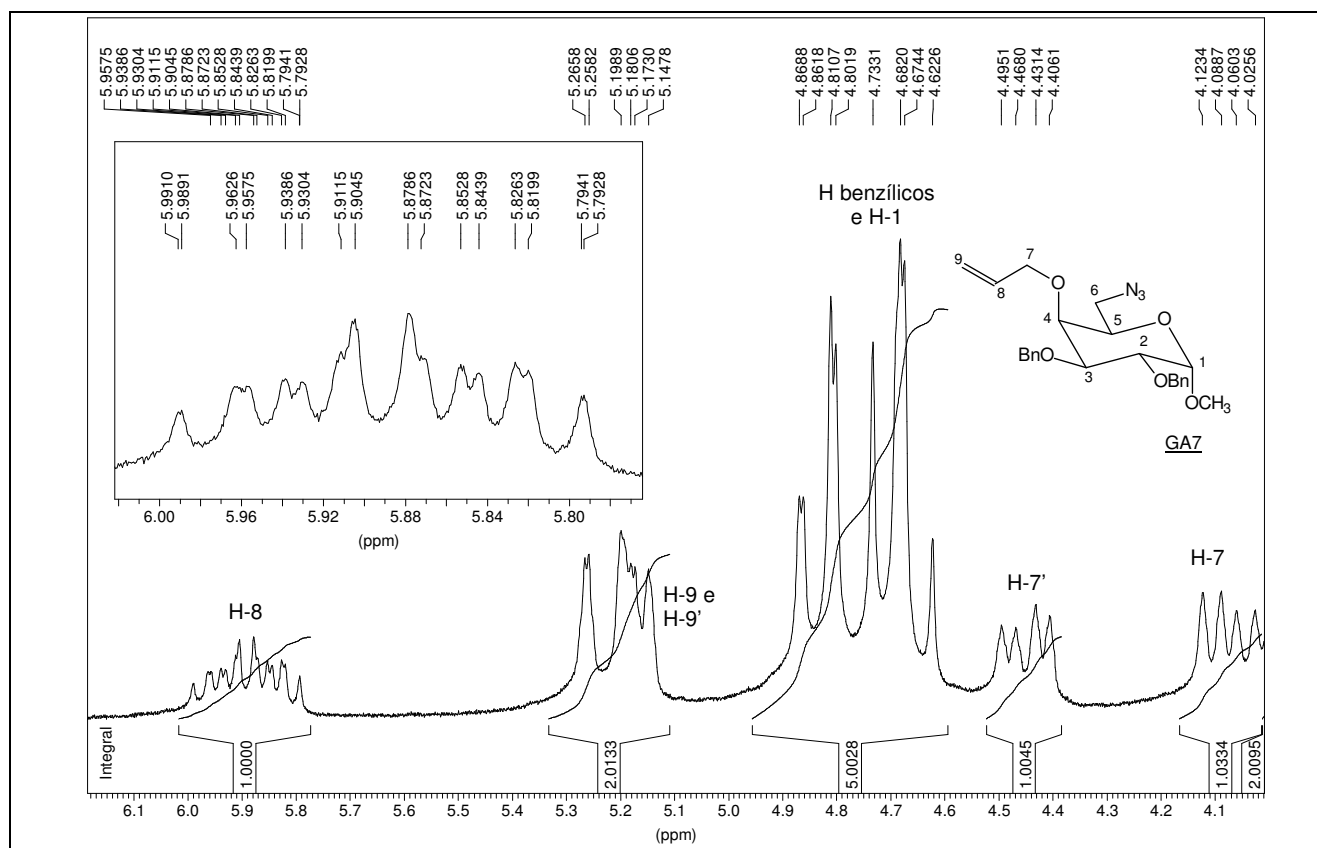


Figura 90 – Seção expandida na região de δ 6,2 – 4,0 do espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 4-O-aliil-6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA7.

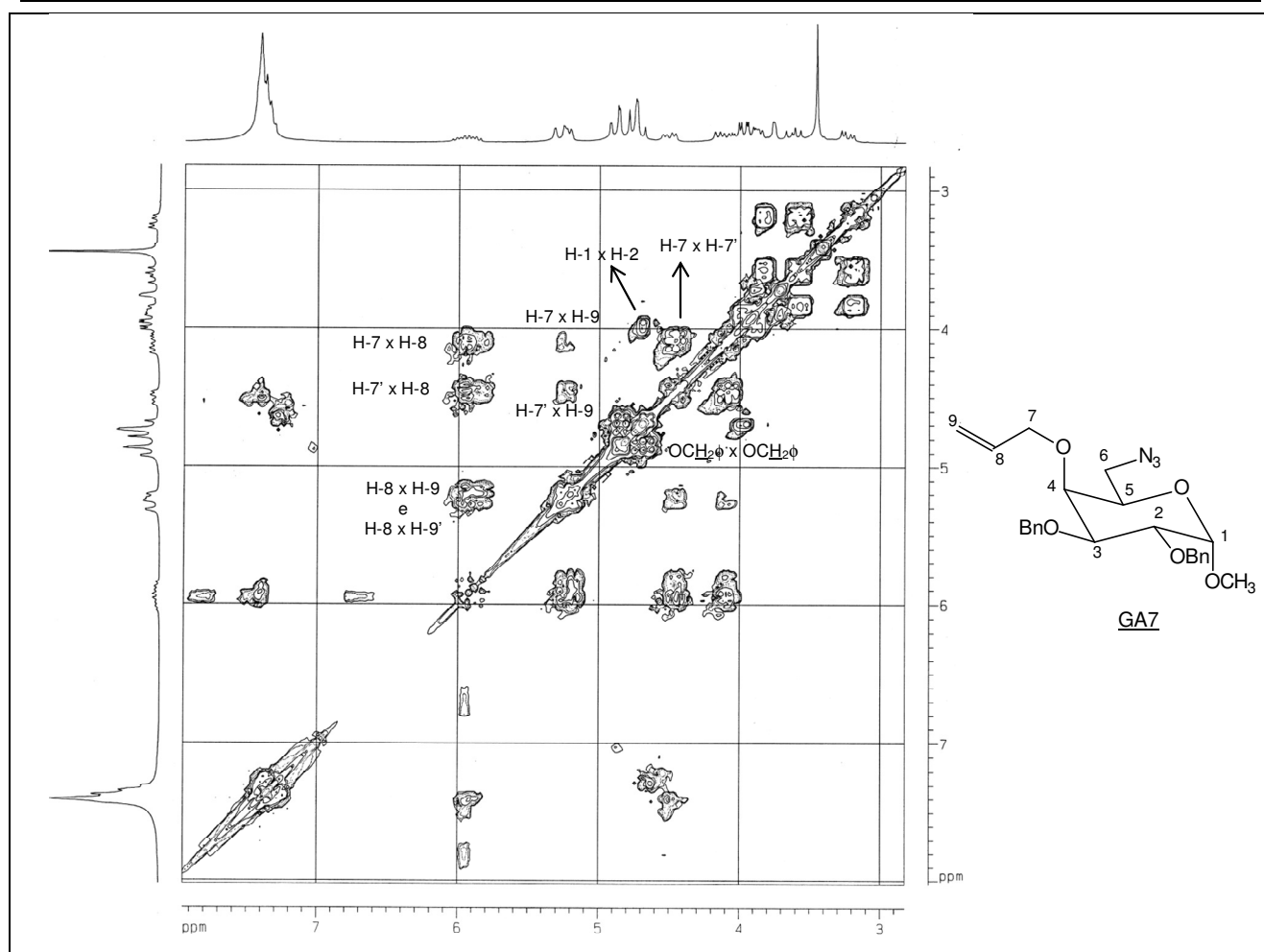


Figura 91 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-6-azido-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA7.

As principais evidências de que foi sintetizado o produto desejado GA7, obtidas nos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (FIGURA 92) foram os três sinais em δ 134,84, 117,65 e 73,90, referentes aos carbonos do grupo alila. Atribuição inequívoca de alguns sinais foi possível graças ao mapa de contornos heteronuclear HMQC (FIGURA 93). A observação de manchas de correlação permitiu a atribuição dos seguintes sinais: o de C-8 em δ 134,84; o de C-9 em δ 117,65; o de C-2 em δ 78,62; o de C-7 em δ 73,90 e os dos carbonos benzílicos em δ 73,62 e 73,41. Os outros sinais puderam ser atribuídos sem maiores dificuldades pelas análises dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135.

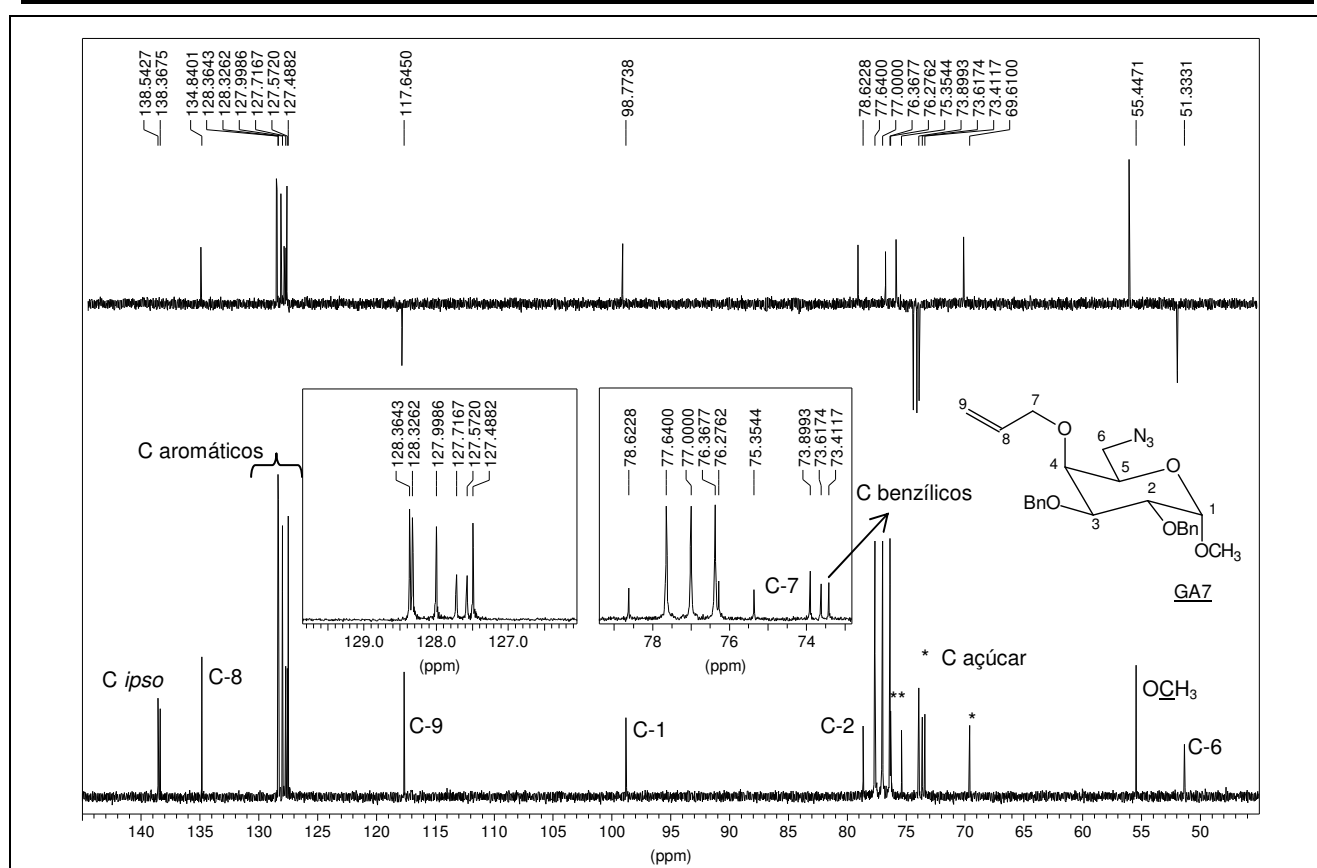


Figura 92 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 4-O-alil-6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA7.

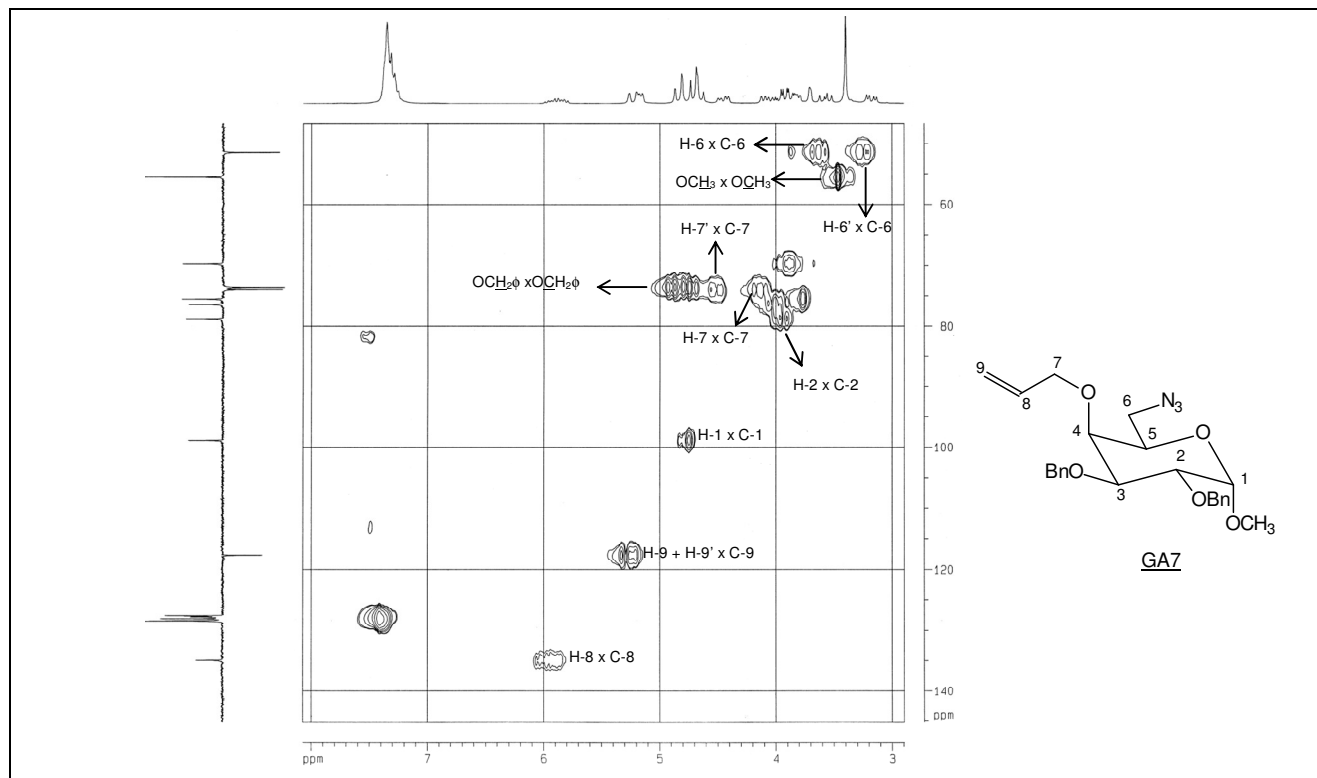


Figura 93 – Mapa de contornos HMBC (200 MHz, CDCl_3) de 4-O-alil-6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA7.

4.7 SÍNTESE DE 4-O-ALIL-6-AMINO-2,3-DI-O-BENZIL-6-DESOXI- α -D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA (GA8), DE CLORETO DE 3-IODOBENZOÍLA E DE 4-O-ALIL-2,3-DI-O-BENZIL-6-DESOXI-6-(3-IODOBENZOILAMINO)- α -D-GALACTOPIRANOSÍDEO DE METILA – GAX

Amidas podem ser obtidas de várias maneiras: a partir de haleto de acila, de anidridos de ácidos carboxílicos, de ésteres e de ácidos carboxílicos utilizando-se dicitloexilcarbodiimida (DCC) como ativante. Todos estes métodos envolvem reações de substituição nucleofílica entre a amina e o carbono carbonílico (HENDRICKSON et al., 1970; MARCH, 1985; SOLOMONS; FRYHLE, 2000). Para a síntese da amida GAX optou-se por utilizar a reação entre a amina GA7 e o cloreto de acila adequado (cloreto de 3-iodobenzoíla).

4.7.1 Síntese de 4-O-alil-6-amino-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila – GA8

A sétima etapa da rota de síntese planejada para a obtenção da benzamida GAX envolve a redução quimiosseletiva do grupo azido de GA7 a amino (FIGURA 94).

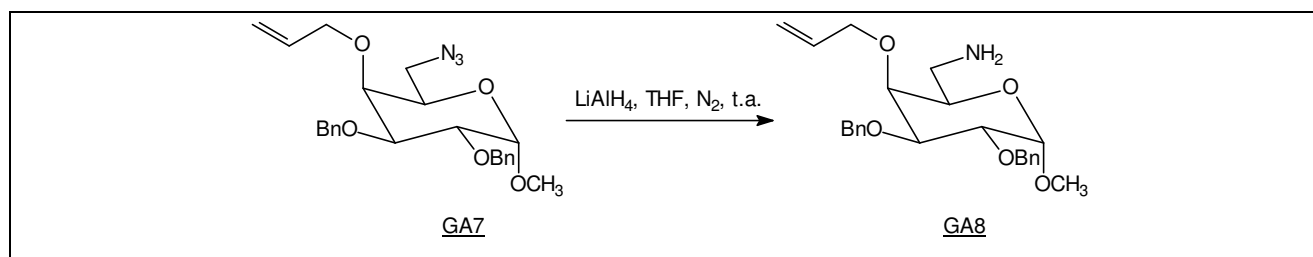


Figura 94 – Redução do grupo azido de GA7.

O grupo azido é susceptível à redução por diversos reagentes, tais como hidrogênio em presença de Pd/C, sódio em presença de álcool, hidreto de lítio e alumínio e trifetilfosfina em THF e água (HENDRICKSON et al., 1970; MARCH, 1985; SOLOMONS; FRYHLE, 2000). Entretanto, quando se deseja redução quimiosseletiva do grupo azido na presença de ligação dupla carbono-carbono, duas opções são utilizar hidreto de lítio e alumínio (DUFOR et al., 1992) e trifetilfosfina em THF e água (reação de Staudinger) (VAULTIER et al., 1983; DUFOR et al., 1992).

Neste trabalho optou-se por utilizar o hidreto de lítio e alumínio como agente redutor, seguindo a metodologia descrita por Dufour e colaboradores: GA7 e o agente redutor em THF anidro, sob atmosfera de nitrogênio. Após adição de solução de hidróxido de sódio, seguiram-se extração e eliminação do solvente (DUFOR et al., 1992). O produto recém-obtido foi utilizado na etapa seguinte sem purificação ou caracterização por métodos espectrométricos. No entanto, por CCD verificou-se a formação da amina (revelação com solução alcoólica de ninhidrina) e o consumo de GA7.

4.7.2 Síntese de Cloreto de 3-iodobenzoíla

O cloreto de 3-iodobenzoíla foi obtido a partir do ácido 3-iodobenzóico, por reação clássica de formação de cloretos de ácido, usando cloreto de tionila (FIGURA 95) (MARCH, 1985).

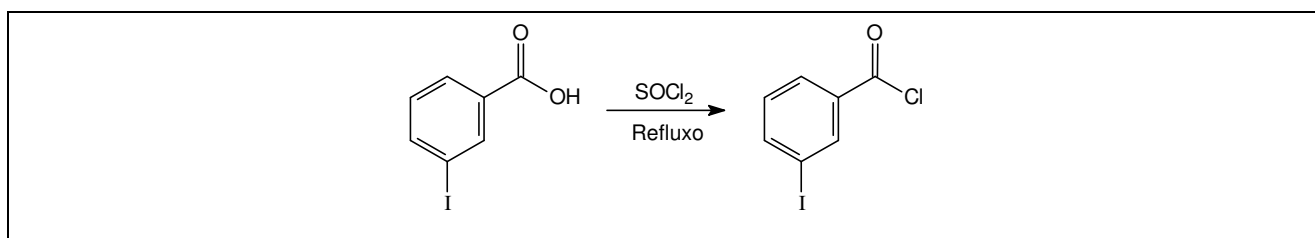


Figura 95 – Obtenção do cloreto de 3-iodobenzoíla a partir do ácido 3-iodobenzóico.

Seguiu-se a técnica descrita por Beak e colaboradores: ácido 3-iodobenzóico e excesso de cloreto de tionila, sob refluxo, e remoção do excesso do reagente por codestilação com benzeno, sob pressão reduzida, usando evaporador rotativo (BEAK et al., 1988). O cloreto de ácido recém-sintetizado foi utilizado sem purificação adicional.

4.7.3 Síntese de 4-O-alil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX

A síntese da iodobenzamida GAX se deu por reação entre o derivado amino GA8 e o cloreto de 3-iodobenzoíla (FIGURA 96).

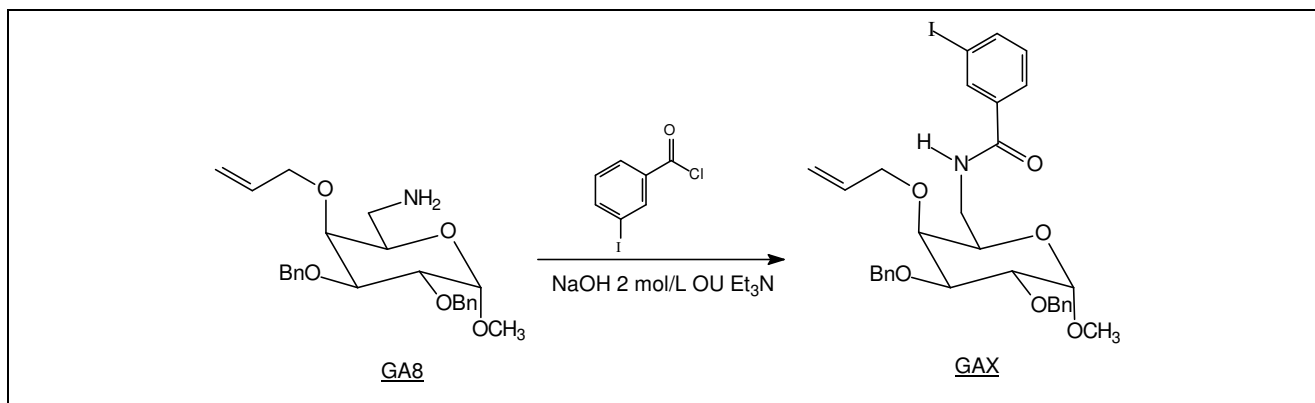


Figura 96 – Síntese da iodobenzamida GAX por reação entre GA8 e cloreto de 3-iodobenzoíla.

Um dos métodos mais utilizados para a preparação de amidas consiste no tratamento de cloretos de acila com aminas. A reação é altamente exotérmica e, por este motivo, há a necessidade de controle cuidadoso da temperatura utilizando-se banho de gelo durante o desenvolvimento da reação (MARCH, 1985). Para que a reação seja efetiva a adição de base se faz necessária, uma vez que há liberação de cloreto de hidrogênio. A base utilizada pode ser orgânica, como a trietilamina (DUFOUR et al., 1992), e inorgânica, como hidróxido de sódio em solução aquosa (BEAK et al., 1988). O procedimento em que se utiliza solução aquosa de hidróxido de sódio é denominado *Schotten-Bowmann* (MARCH, 1985).

A síntese de GAX foi realizada utilizando duas bases, trietilamina (DUFOUR et al., 1992) e hidróxido de sódio (BEAK et al., 1988). Seguindo a metodologia descrita por Beak e colaboradores, a iodobenzamida GAX foi obtida com 60% de rendimento (calculado em relação à GA7). Já quando se empregou a metodologia descrita por Dufour e colaboradores, em que há necessidade de condições anidras, GAX foi obtido com 37% de rendimento (em relação à GA7). Além da diferença no rendimento, a maior facilidade operacional da metodologia em que se emprega solução de hidróxido de sódio fez com que esta fosse a metodologia de escolha para a síntese de quantidades adicionais de GAX.

A faixa de fusão e a rotação específica da iodobenzamida inédita GAX foram determinados (109,0-110,4 °C; +45,5, *c* 1,41, CHCl₃) e seus espectros no infravermelho e de RMN uni e bidimensionais foram obtidos.

No espectro no infravermelho de GAX (FIGURA 97), observam-se, além de outras, bandas referentes à deformação axial de ligação N-H ($\bar{\nu}$ 3293 cm⁻¹), à deformação axial de ligação C=O de amida ($\bar{\nu}$ 1637 cm⁻¹) e à deformação angular de ligação N-H ($\bar{\nu}$ 1553 cm⁻¹). Uma modificação importante verificada em relação ao espectro no IV de GA7 (FIGURA 88, p. 100) é a ausência da banda intensa em $\bar{\nu}$ 2091 cm⁻¹, referente à deformação axial de N=N=N.

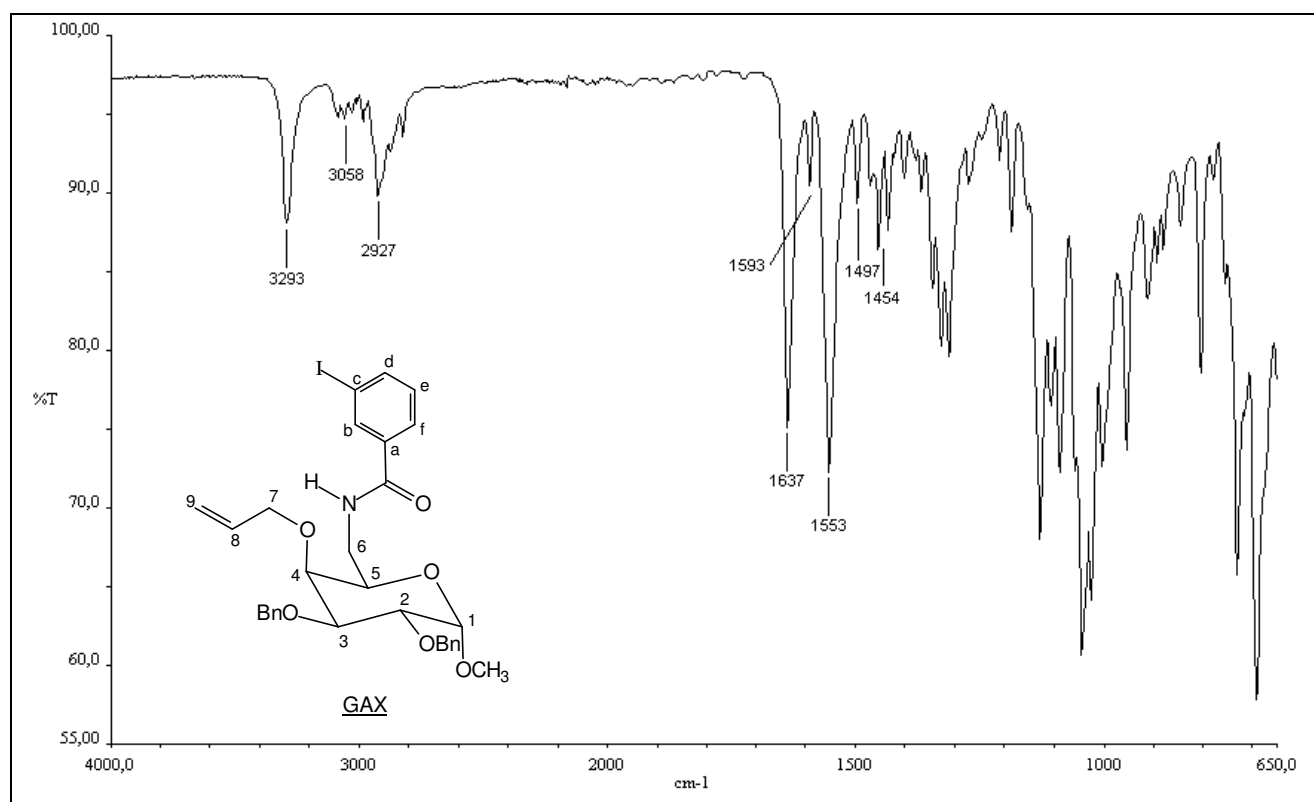
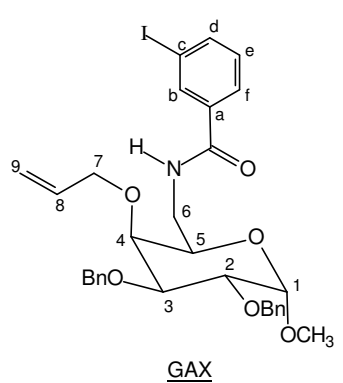


Figura 97 – Espectro no IV (ATR) de 4-O-*alil*-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX.

A análise comparativa dos espectros de RMN de ^1H do produto obtido (FIGURAS 98, 99, 100 e 101) e de GA7 (FIGURAS 89 e 90, p. 101) permitiu verificar diferenças que indicaram a obtenção de GAX: presença de sinais relativos a 14 hidrogênios aromáticos (contra dez hidrogênios aromáticos no espectro de GA7) e um duplete duplo em δ 6,65 referente ao hidrogênio do grupo NH (ausente no espectro de GA7).

É importante observar que três dos quatro sinais dos hidrogênios do anel aromático do grupo iodobenzoíla de GAX encontram-se mais distantes do sinal do TMS que os dez hidrogênios aromáticos dos grupos benzila, em função dos efeitos de desproteção em *orto* causados pelo iodo e carbonila. Pelas multiplicidades e valores de constantes de acoplamento dos sinais dos quatro hidrogênios do grupo iodobenzoíla foi possível atribuir os sinais de H-b e H-e e essas atribuições puderam ser confirmadas analisando-se as manchas de correlação observadas no mapa de contornos homonuclear COSY (FIGURA 102). No entanto, não foi possível distinguir os sinais de H-d e H-f, que só puderam ser atribuídos após análises posteriores.

 <p style="text-align: center;"><u>GAX</u></p>	δ 8,07	t	1 H	H-b	$J_{b-d} = 1,6$ Hz $J_{b-f} = 1,6$ Hz
	δ 7,81	ddd	1 H	H-d ou H-f	$J_{orto} = 7,8$ Hz $J_{meta} = 1,6$ Hz $J_{meta} = 1,1$ Hz
	δ 7,67	ddd	1 H	H-f ou H-d	$J_{orto} = 7,8$ Hz $J_{meta} = 1,6$ Hz $J_{meta} = 1,1$ Hz
	δ 7,39 – 7,25	m	10 H	H aromáticos	-
	δ 7,15	t	1 H	H-e	$J_{e-d} = 7,8$ Hz $J_{e-f} = 7,8$ Hz

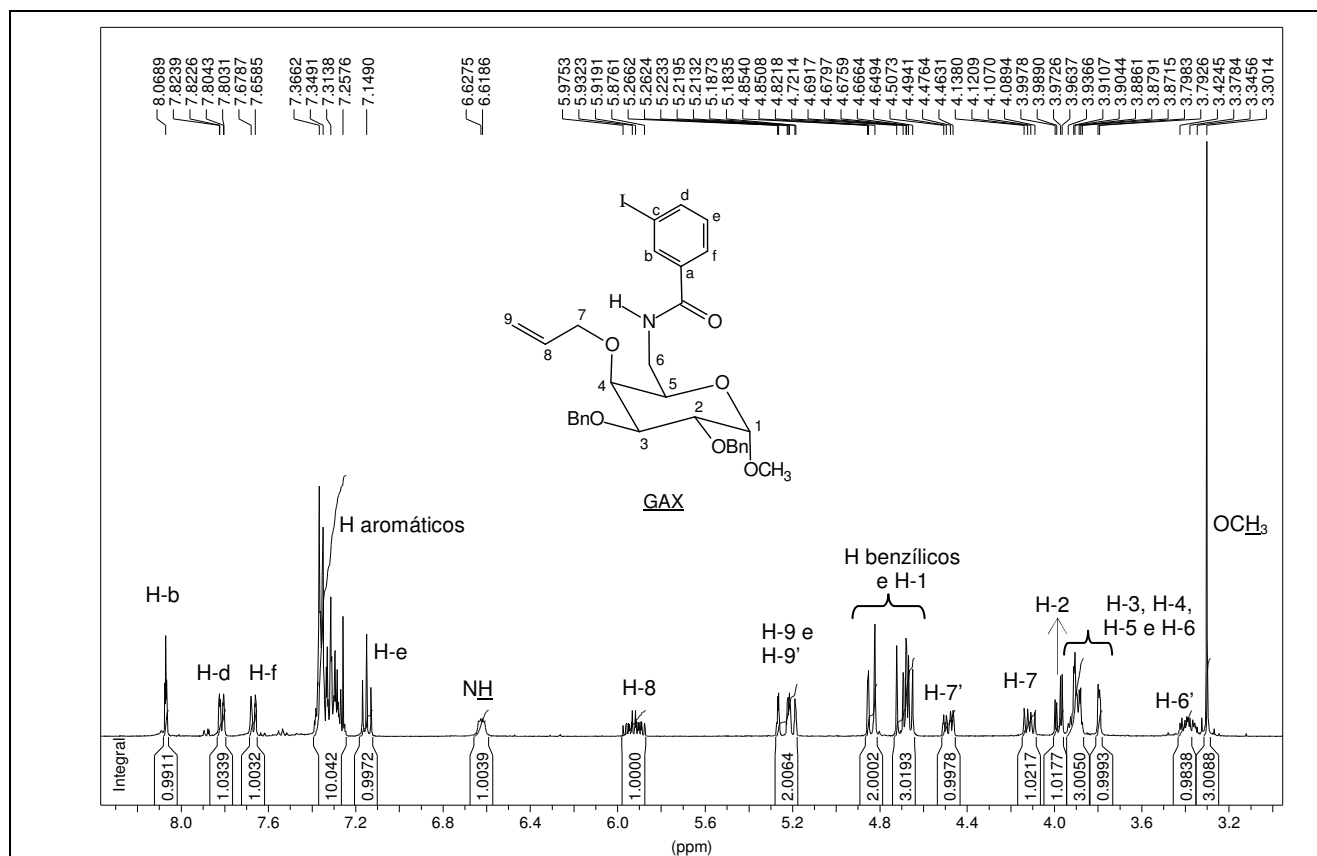


Figura 98 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 4-O-*alil*-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX.

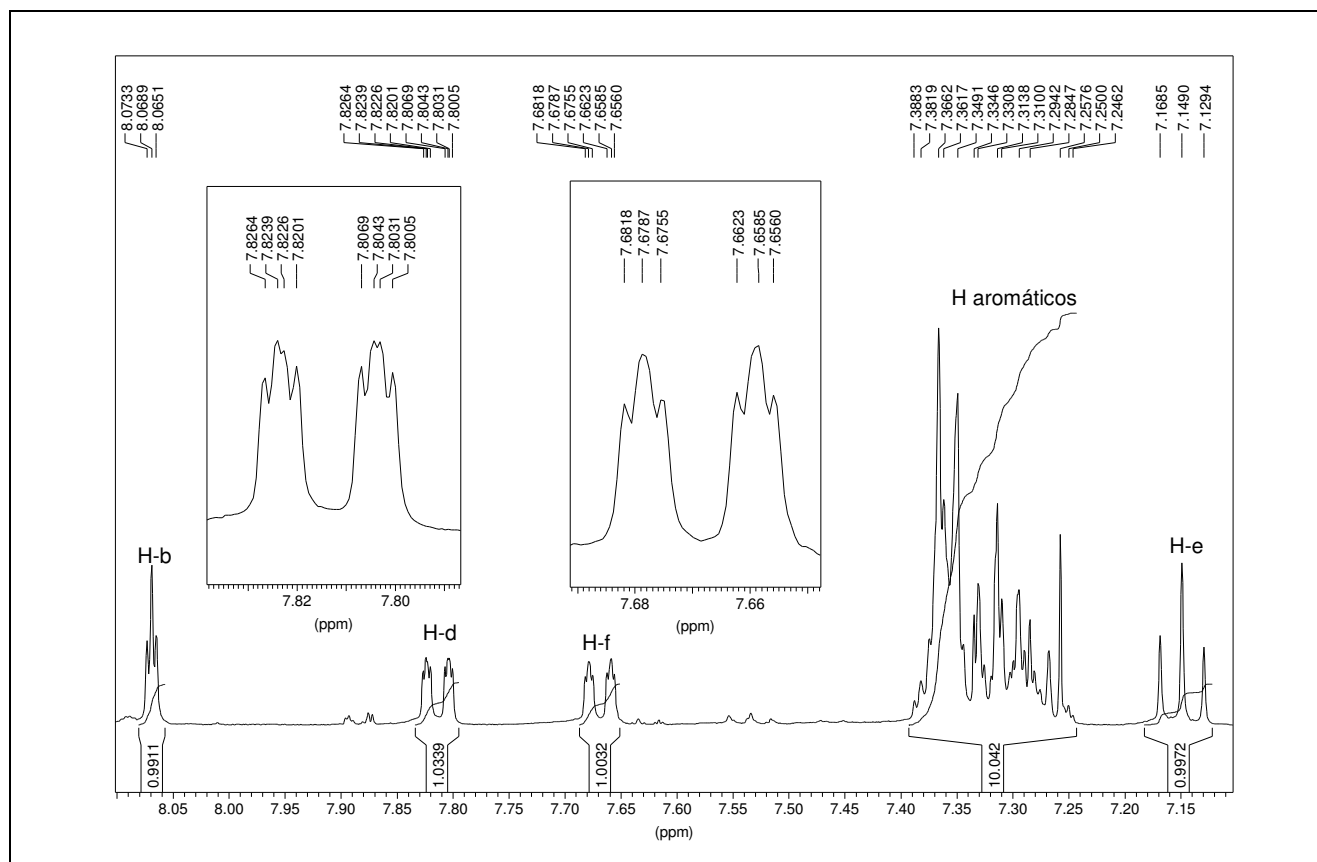


Figura 99 – Seção expandida na região de δ 8,1 – 7,1 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 4-O-*alil*-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX.

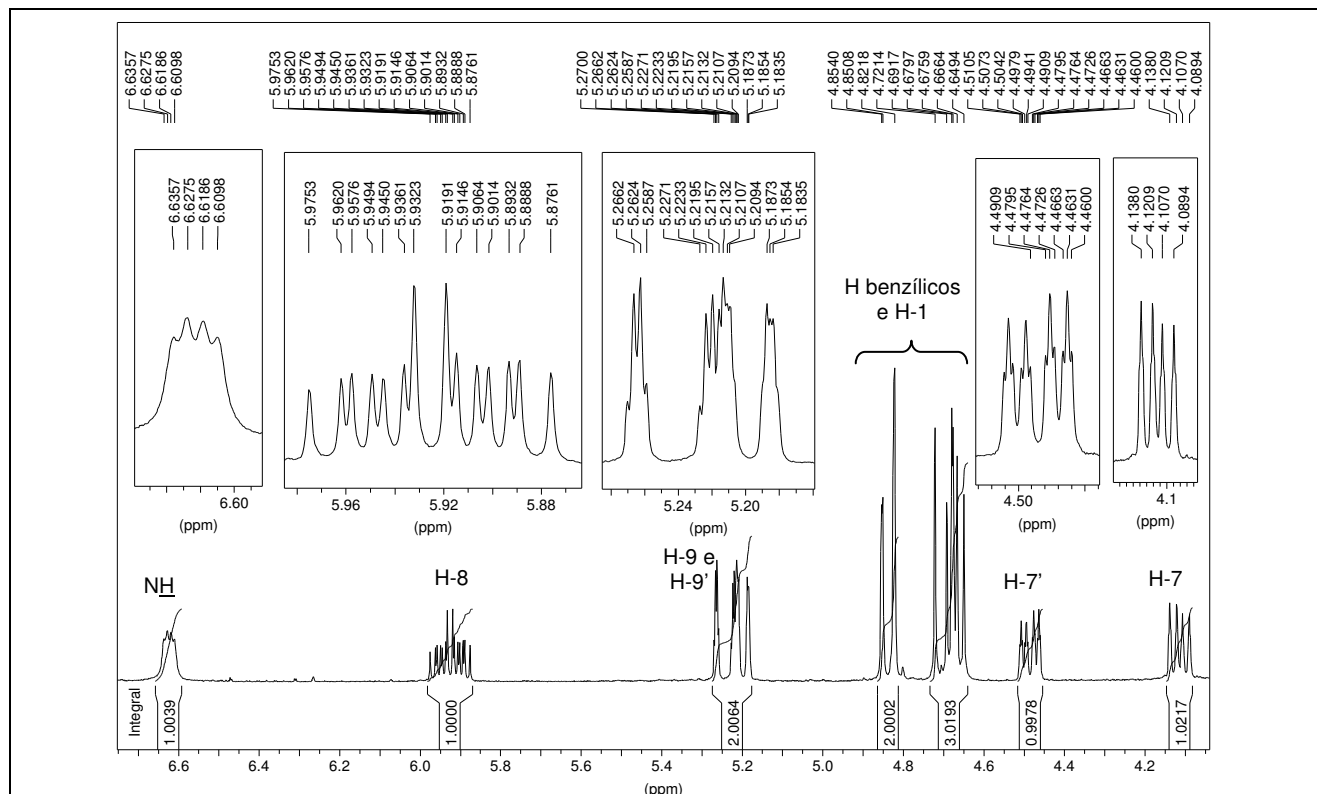


Figura 100 – Seção expandida na região de δ 6,8 – 4,1 do espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX.

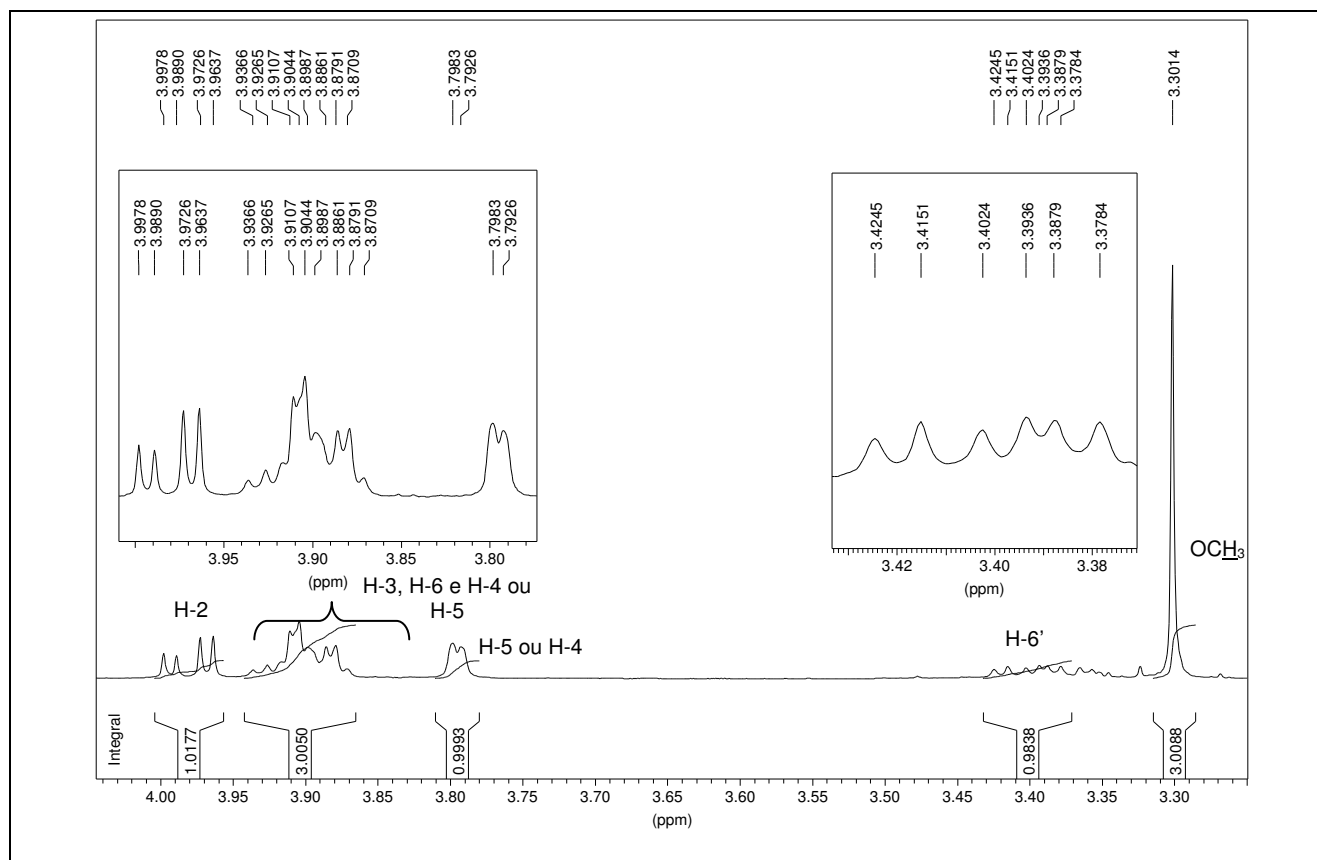


Figura 101 – Seção expandida na região de δ 4,1 – 3,2 do espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX.

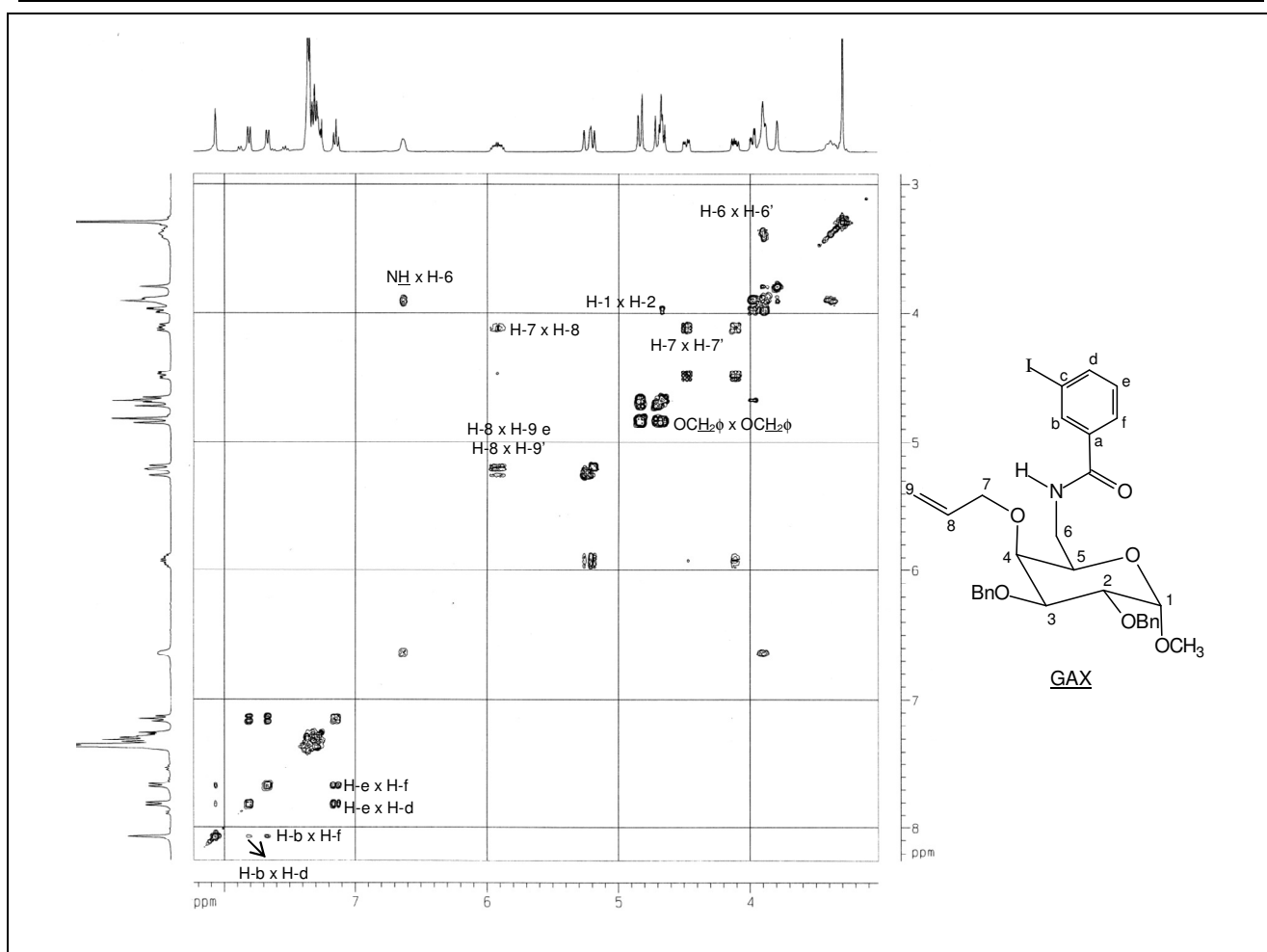


Figura 102 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de 4-O-*alil*-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C , auxiliada pelo DEPT 135 (FIGURA 103), permitiu confirmar que foi obtida a benzamida GAX. Observam-se, além de outros, o sinal referente ao carbono carbonílico e quatro sinais de carbonos *ipso* (dois dos grupos benzila, um do carbono ligado à carbonila e um do carbono ligado a iodo).

Foi possível fazer a atribuição de todos os sinais de carbonos não hidrogenados apenas com base nos valores de deslocamentos químicos tabelados ou calculados: C=O, C-I (mais próximo do TMS devido ao efeito do átomo pesado), carbonos *ipso* dos grupos benzila e, por exclusão, o carbono ligado à carbonila (C-a). No entanto, a atribuição inequívoca de outros sinais de carbonos aromáticos de GAX só foi possível graças ao mapa de contornos heteronuclear HMQC (FIGURA 104). Observação das manchas de correlação entre os sinais de hidrogênios aromáticos, previamente atribuídos, e dos sinais de carbono permitiu a atribuição dos sinais de C-b e C-e. Verificou-se correlação entre os sinais atribuídos a H-d ou H-f com os sinais de carbono em δ 140,38 e 125,94. Como o iodo exerce forte efeito de desproteção sobre os carbonos *orto*, foi possível concluir que os sinais em δ 140,38 e 125,94 referem-se a C-d e C-f, respectivamente. Dessa forma, os sinais dos hidrogênios H-d e H-f também puderam ser distinguidos.

<p style="text-align: center;"><u>GAX</u></p>	δ 165,94	$\underline{\text{C}}=\text{O}$	δ 128,40 – 127,54	C aromáticos
	δ 140,38	C-d	δ 125,94	C-f
	δ 138,53; 138,44	C <i>ipso</i> Bn	δ 94,26	C-l (<i>ipso</i>)
	δ 136,31	C-a (<i>ipso</i>)	δ 7,81 (ddd)	H-d
	δ 135,96	C-b	δ 7,67 (ddd)	H-f
	δ 130,22	C-e		

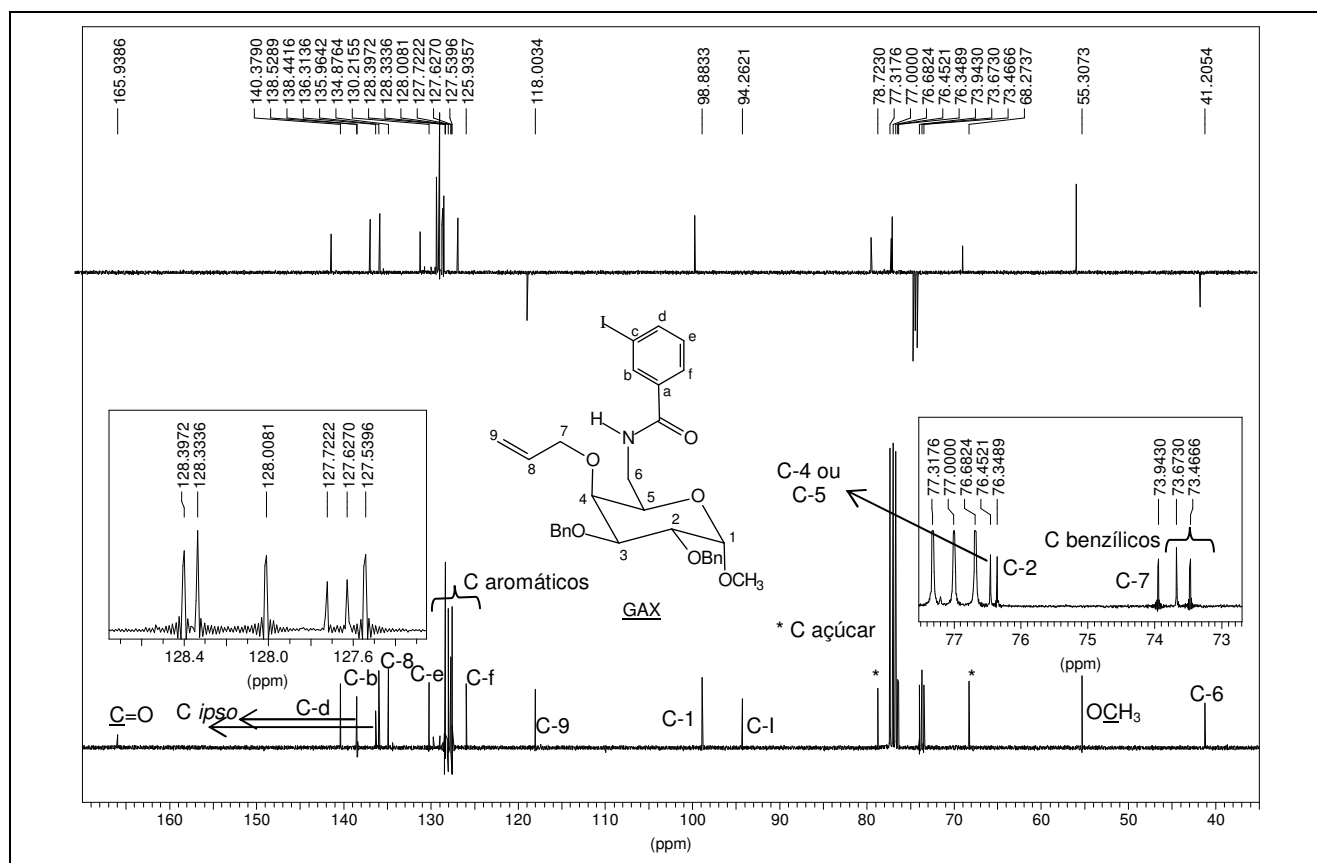


Figura 103 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) de 4-O-ailil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX.

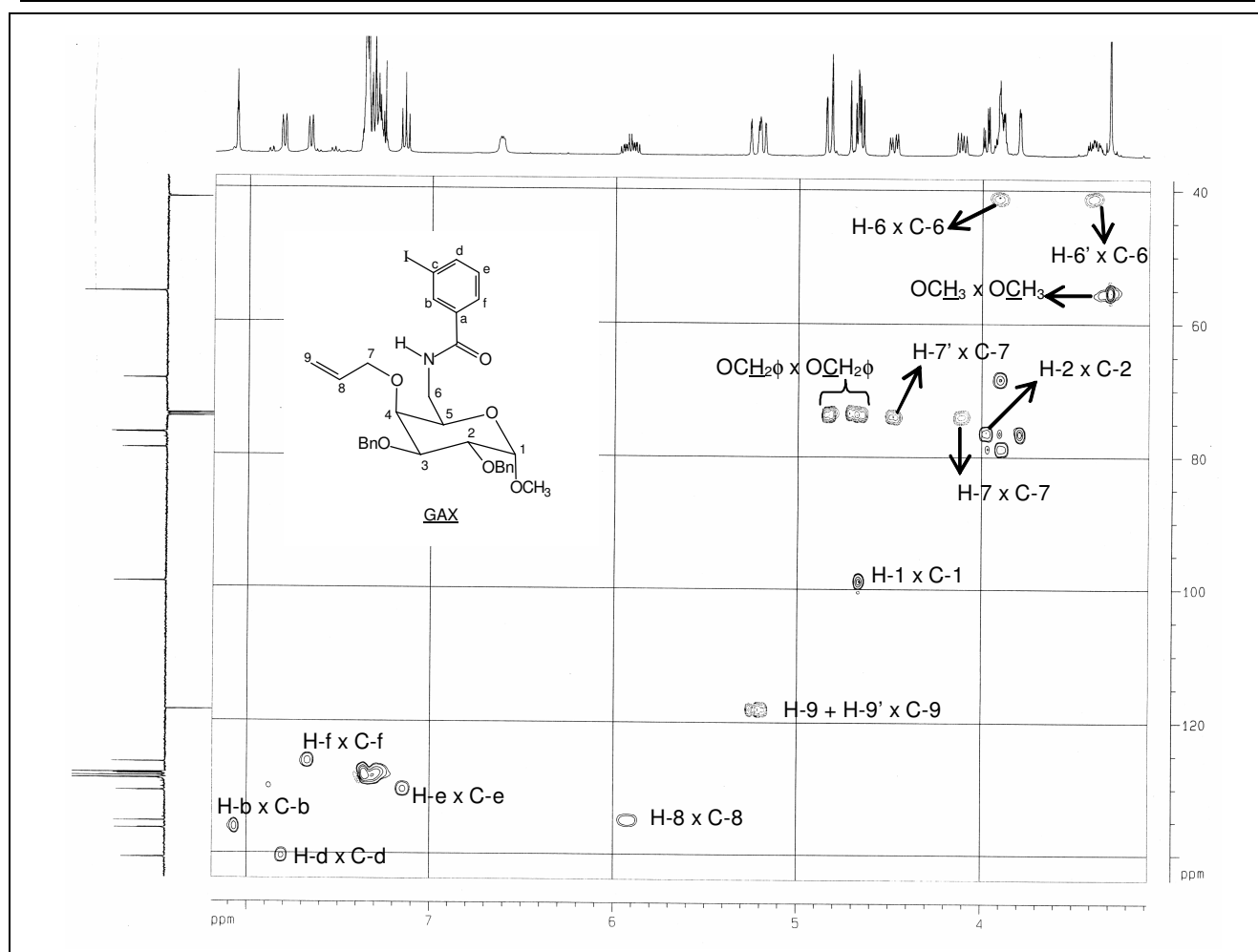


Figura 104 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3) de 4-O-alil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX.

Análise dos espectros de massas de GAX confirmou a obtenção da amida desejada. Na Figura 105 observam-se os picos relativos a $[\text{M}+\text{H}]^+$ de m/z 644,1534 (calculado: 644,1509), $[\text{M}+\text{Na}]^+$ de m/z 666,1451 e $[\text{M}+\text{K}]^+$ de m/z 682,1188. No espectro tandem MS/MS (FIGURA 105), observam-se, além do pico correspondente a $[\text{M}+\text{H}]^+$, dois outros picos de m/z 612,1757 e m/z 504,0809, relativos aos fragmentos $[\text{M}+\text{H}]^+ - \text{MeOH}$ e $[\text{M}+\text{H}]^+ - \text{MeOH} - \text{BnOH}$, respectivamente. Inicialmente ocorre perda de metanol, o que leva à formação de uma ligação dupla entre C-1 e C-2, e em seguida, a perda de álcool benzílico, favorecida pela formação de duplas conjugadas (FIGURA 106).

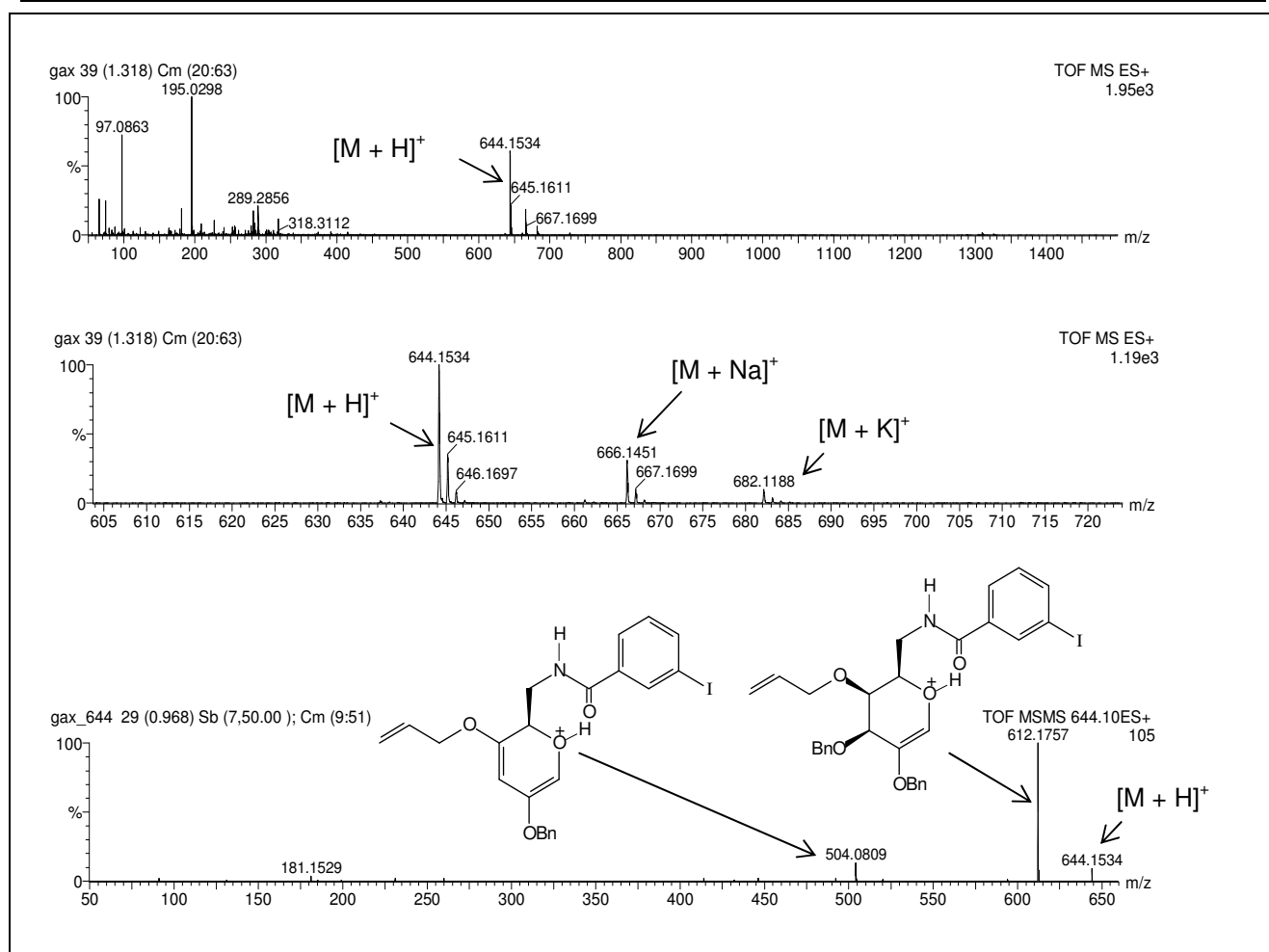


Figura 105 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoylamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX.

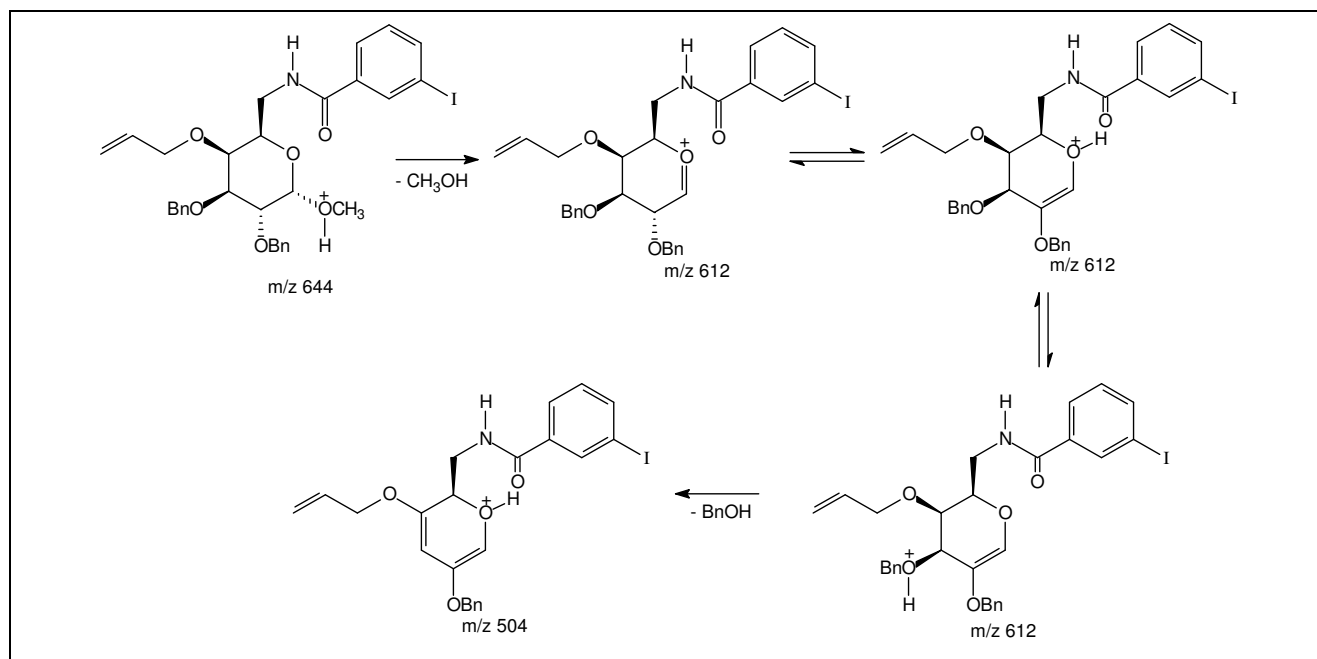


Figura 106 – Proposta de fragmentação para o íon de *m/z* 644 após análise seqüencial de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoylamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAX.

4.8 REAÇÃO DE MACROCIKLIZAÇÃO RADICALAR

A última etapa da rota de síntese planejada envolveu a reação da iodobenzamida GAX com hidreto de tri-*n*-butilestanho, visando à obtenção das macrolactamas GAXA e/ou GAXB (FIGURA 107).

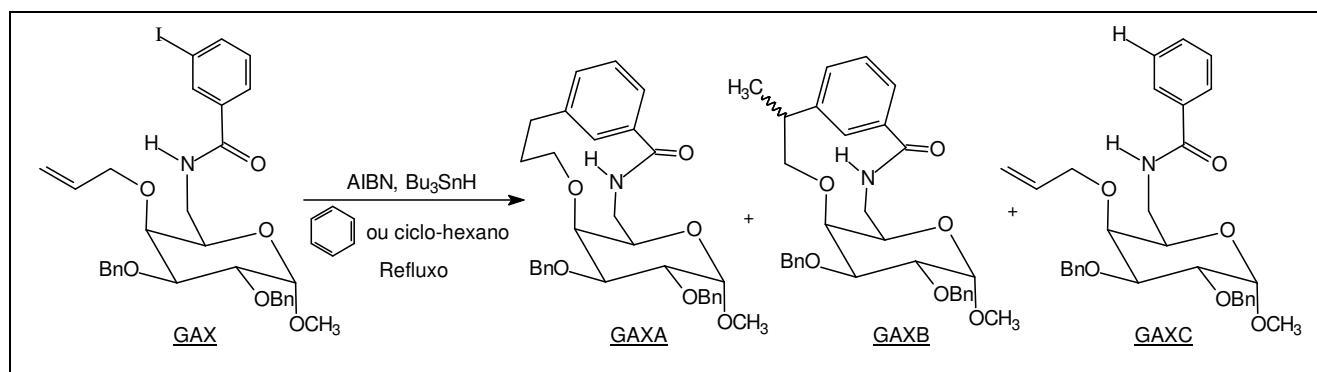


Figura 107 – Reação de macrociclização radicalar de GAX e seus possíveis produtos.

Conforme encontra-se detalhado na *Introdução*, Porter e colaboradores estabeleceram que as macrociclizações de modo *endo* são preferenciais ou exclusivas em relação às macrociclizações de modo *exo* (PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al., 1988), o que foi confirmado posteriormente (ROBERTSON; HATLEY, 1999; HITCHCOCK; PATTENDEN, 1992; COX et al., 1992; ROBERTSON et al., 1997; BECKWITH et al., 1997; BEGLEY et al., 1996; SHEA et al., 1992; BALDWIN et al., 1991; LAMAS et al., 1992; JONAS et al., 1995; HOULDSWORTH et al., 1997; RODRÍGUEZ et al., 1999; BOGER; MATHVINK, 1990; ASTLEY; PATTENDEN, 1992; GHOSH; GHATAK, 1995; GIBSON et al., 1997; NANDI et al., 2001; NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002; BALRAJU et al., 2005). Além disso, os produtos ciclizados isolados das reações realizadas no âmbito do programa de síntese de macrociclos do grupo QF/DQ/UFMG foram provenientes de ciclização *endo* (PRADO et al., 2000; BINATTI et al., 2002; FARACO et al., 2003; FARACO et al., 2004; BINATTI et al., 2005; DIAS et al., 2006; PIRES et al., 2006; ROCHA; PRADO, 2006). Era de se esperar, portanto que da reação de GAX com Bu_3SnH fosse obtida a macrolactama de 12 membros GAXA. No entanto, não se poderia descartar a possibilidade de formação do produto de ciclização 11-*exo*, GAXB. A formação do produto não ciclizado reduzido, GAXC (FIGURA 107), também poderia ser prevista, uma vez que os produtos de hidrogenólise, nos quais o átomo de halogênio do precursor é substituído por hidrogênio, são formados nas reações mediadas por Bu_3SnH (WALLING, 1985; CURRAN, 1988; BECKWITH et al., 2004; ALLIN et al., 2002; JESSOP et al., 2003).

A formação das macrolactamas GAXA e GAXB, além do produto de hidrogenólise GAXC, por reação radicalar com hidreto de tri-*n*-butilestanho ocorreria pelo mecanismo representado na Figura 108. Por meio de aquecimento, forma-se o radical isobutironitrila, a partir de 2,2'-azobisisobutironitrila (AIBN), que ao abstrair o átomo de hidrogênio do hidreto de tri-*n*-butilestanho conduz ao radical tributilestanila. Este radical, por sua vez, abstrai o átomo de iodo produzindo um radical arila (C), que precisa ter um tempo de vida suficiente para, por reação intramolecular,

formar novos radicais (A – *endo* e/ou B - *exo*). Os tempos de vida dos radicais A, B e C dependem da velocidade com que estes radicais captam o hidrogênio do hidreto de tri-*n*-butilestanho, de modo que a concentração do hidreto é fundamental no curso que a reação irá seguir. Quanto maior a concentração de hidreto, menor será o tempo de vida do radical C, e conseqüentemente, o produto de hidrogenólise (GAXC) irá formar preferencialmente aos radicais A e B. Por outro lado, baixas concentrações do hidreto devem favorecer a transformação de C em A e B, que captam o hidrogênio do Bu₃SnH levando aos respectivos produtos ciclizados (GAXA e GAXB). Baixas concentrações do hidreto de tri-*n*-butilestanho podem ser alcançadas em reações desenvolvidas em altas diluições, entre 10⁻¹ e 10⁻² mol/L, e quando o reagente é adicionado lentamente, em torno de 1,5 horas (MARINOVIC; RAMANATHAN, 1983; WALLING, 1985; BECKWITH et al., 1997).

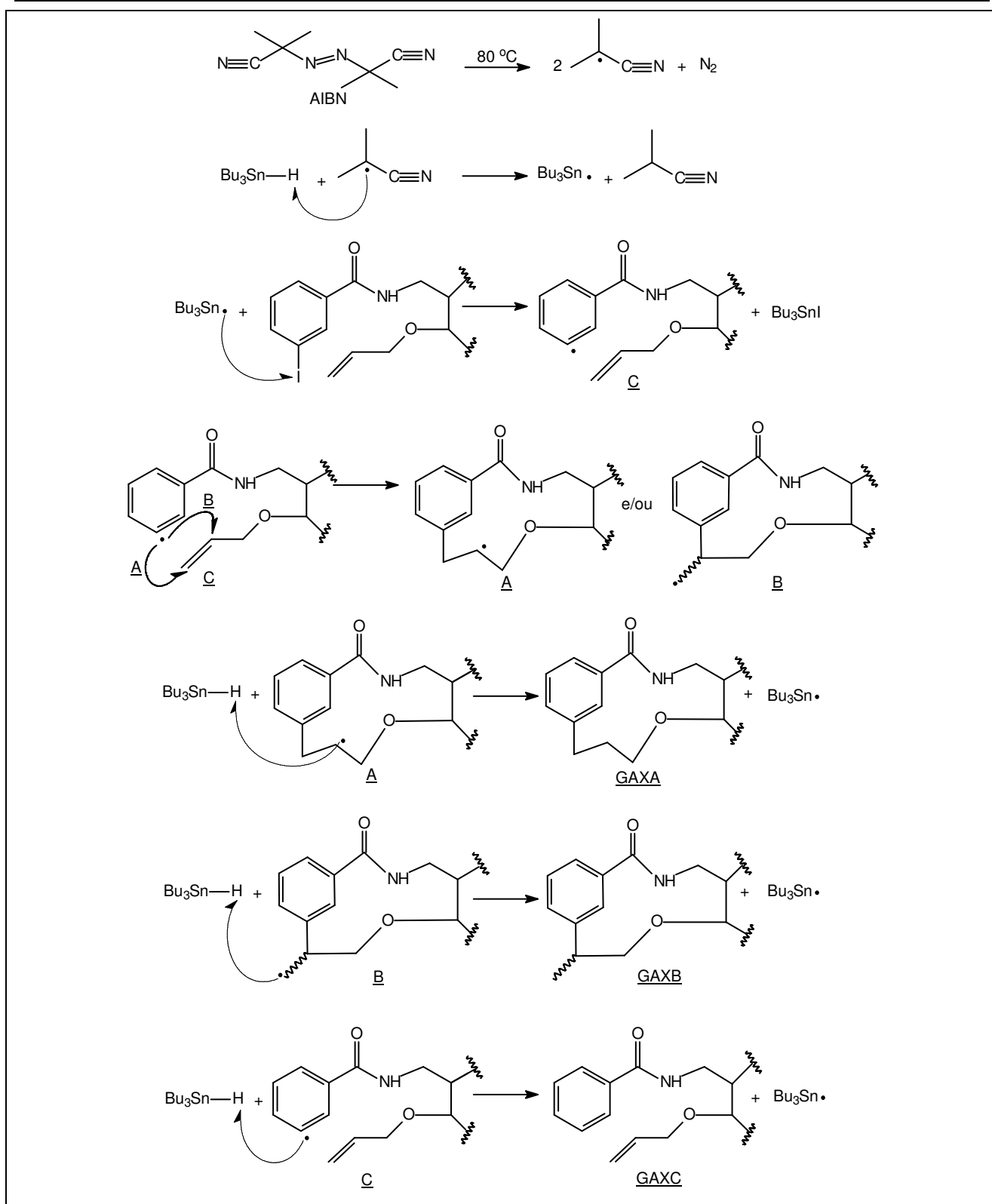


Figura 108 – Mecanismo de formação das macrolactamas GAXA e GAXB e do produto de hidrogenólise GAXC, por reação radicalar com hidreto de tri-*n*-butilestanho.

A primeira reação foi realizada seguindo a metodologia e as condições descritas por Marinovic e Ramanathan (MARINOVIC; RAMANATHAN, 1983) e utilizadas na síntese de macrolactamas no âmbito do programa de pesquisa do grupo QF/DQ/UFMG (PRADO et al., 2000; BINATTI et al., 2002; FARACO et al., 2003; FARACO et al., 2004; DIAS et al., 2006; ROCHA; PRADO, 2006). A

uma solução de GAX em benzeno, sob refluxo e atmosfera de nitrogênio, foi adicionada, lentamente (uma hora e quinze minutos), solução de $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ em benzeno. As concentrações finais de GAX e de Bu_3SnH foram de 12 mmol/L e 18 mmol/L, respectivamente. Após o término da adição, a solução foi mantida sob refluxo por mais uma hora e quinze minutos. O benzeno foi eliminado sob pressão reduzida, usando evaporador rotativo, e o resíduo obtido foi submetido à CCS.

Cromatografia em camada delgada do resíduo obtido após eliminação do benzeno indicou a presença de uma mistura complexa de produtos, o que de antemão dificultaria o isolamento de substâncias com pureza suficiente para elucidação estrutural. Adicionalmente, é de conhecimento geral a dificuldade de purificação de produtos obtidos por reações mediadas por hidreto de tri-*n*-butilestanho (BERGE; ROBERTS, 1979; ROSA et al., 1997; SALOMON et al., 2000).

O resíduo foi submetido à CCS e foram isolados dois produtos em quantidade suficiente para análise de RMN de ^1H e de ^{13}C . Em CCD, um dos produtos apresenta R_f muito próximo daquele de GAX (mas ligeiramente menor) e o R_f do outro produto é bem menor que o de GAX. As análises dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do produto com R_f próximo ao de GAX permitiram caracterizá-lo como sendo o produto de hidrogenólise, GAXC, que foi isolado como um sólido branco (faixa de fusão 101,6-105,5 °C; rotação específica +48,2, c 1,05, CHCl_3), com 58% de rendimento. O produto com R_f inferior ao de GAX não foi possível de ser caracterizado, devido à presença de grande quantidade de derivados de estanho. No entanto, é possível supor que na mistura não haja os produtos de ciclização, GAXA e GAXB, pois nos espectros de RMN encontram-se sinais típicos de hidrogênios e carbonos olefínicos.

No espectro no infravermelho de GAXC (FIGURA 109) não foram observadas diferenças significativas em relação ao espectro de GAX (FIGURA 97, p. 106), como se podia esperar. Observam-se as bandas relativas à deformação axial e angular de ligação N-H ($\bar{\nu}$ 3315 e 1538 cm^{-1} , respectivamente) e deformação axial de ligação C=O de amida ($\bar{\nu}$ 1639 cm^{-1}).

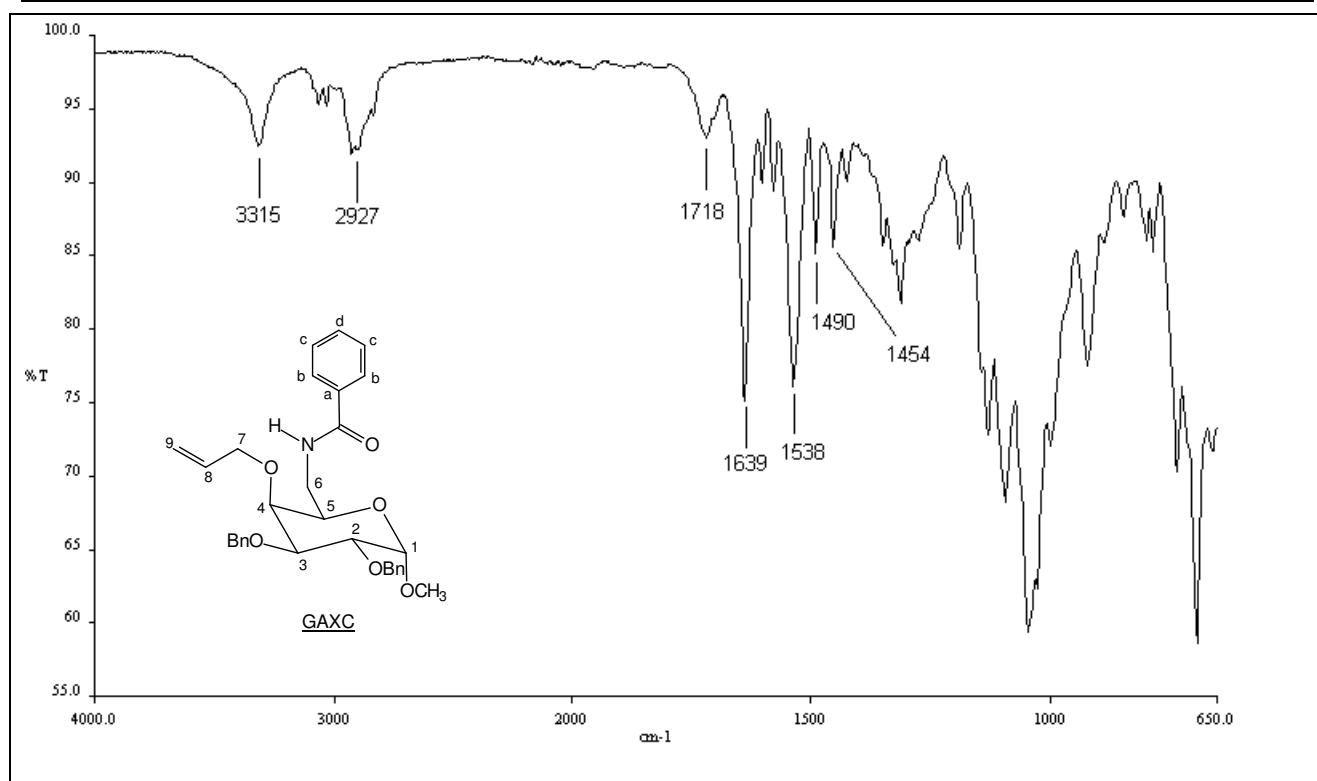


Figura 109 – Espectro no IV (ATR) de 4-O-*alil*-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC.

Os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos observados no espectro de RMN de ^1H do produto de Rf próximo ao de GAX (FIGURAS 110 e 111) foram de fundamental importância para identificá-lo como sendo o produto de hidrogenólise GAXC. O padrão de sinais mais distantes do TMS é típico de anel aromático monossustituído com um grupo carbonila, diferentemente dos sinais de hidrogênios aromáticos observados no espectro de GAX (FIGURAS 98-101, p. 108-109), compatíveis com anel dissustituído. As manchas de correlação observadas no mapa de contornos homonuclear COSY (FIGURA 112), são compatíveis com as atribuições feitas baseadas na multiplicidade, valores de constantes de acoplamento e deslocamentos químicos.

<p style="text-align: center;"><u>GAXC</u></p>	δ 7,73	dd	2 H	H-b	$J_{b-c} = 6,9$ Hz $J_{b-d} = 1,6$ Hz
	δ 7,48	tt	1 H	H-d	$J_{d-c} = 7,3$ Hz $J_{d-b} = 1,6$ Hz
	δ 7,43 – 7,41	m	2 H	H-c	-
	δ 7,36 – 7,25	m	10 H	H aromáticos	-

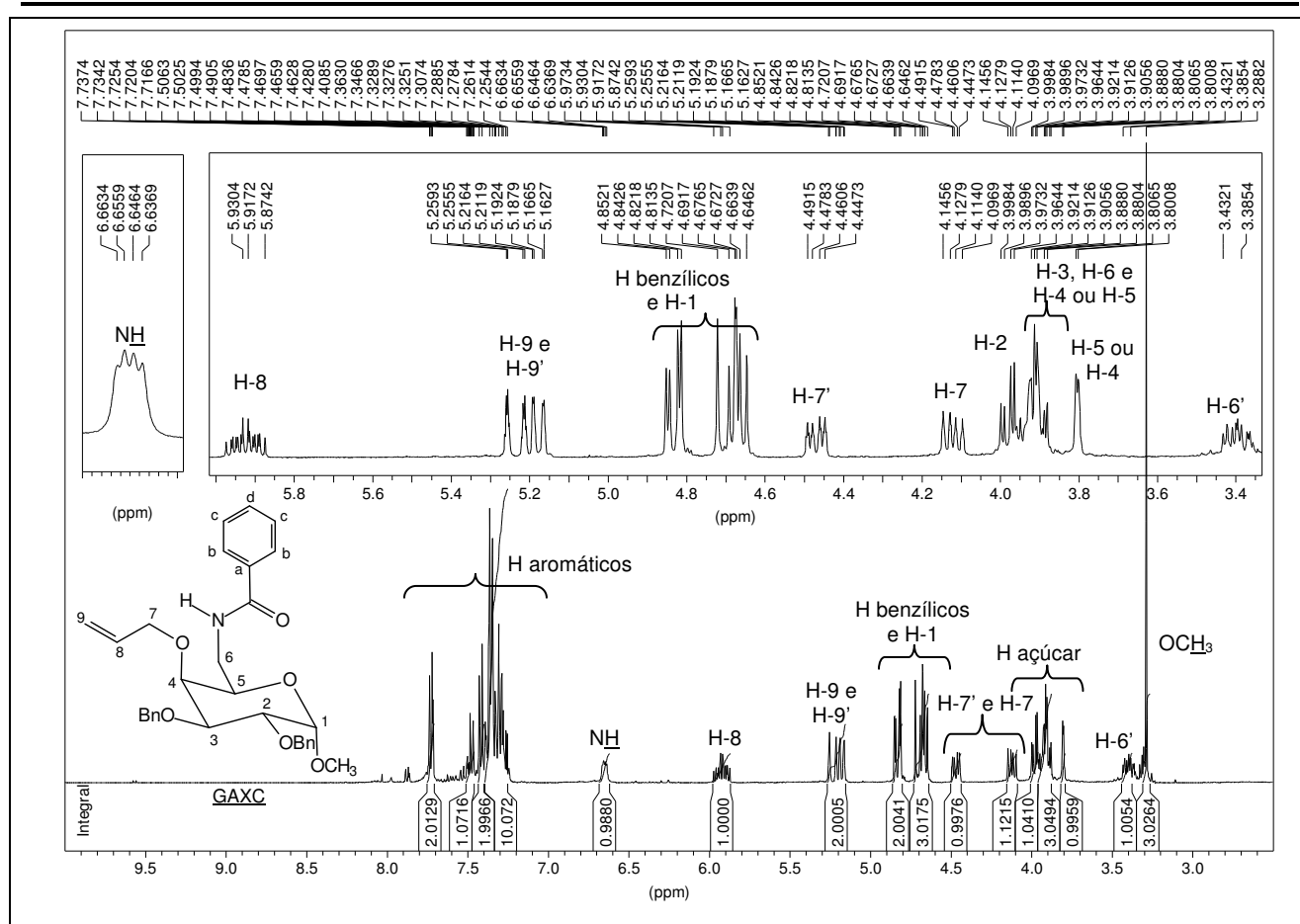


Figura 110 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 4-O-aliil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – **GAXC**.

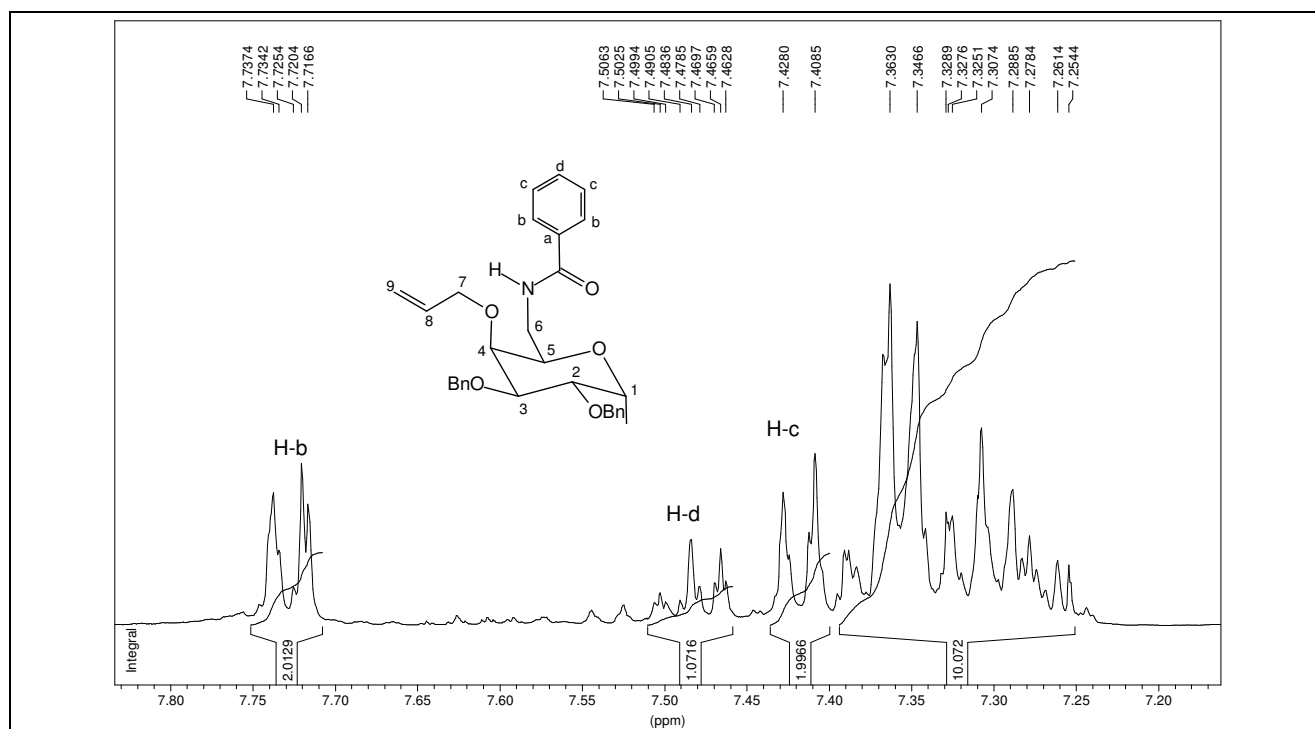


Figura 111 – Seção expandida na região de δ 7,9 – 7,1 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 4-O-aliil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – **GAXC**.

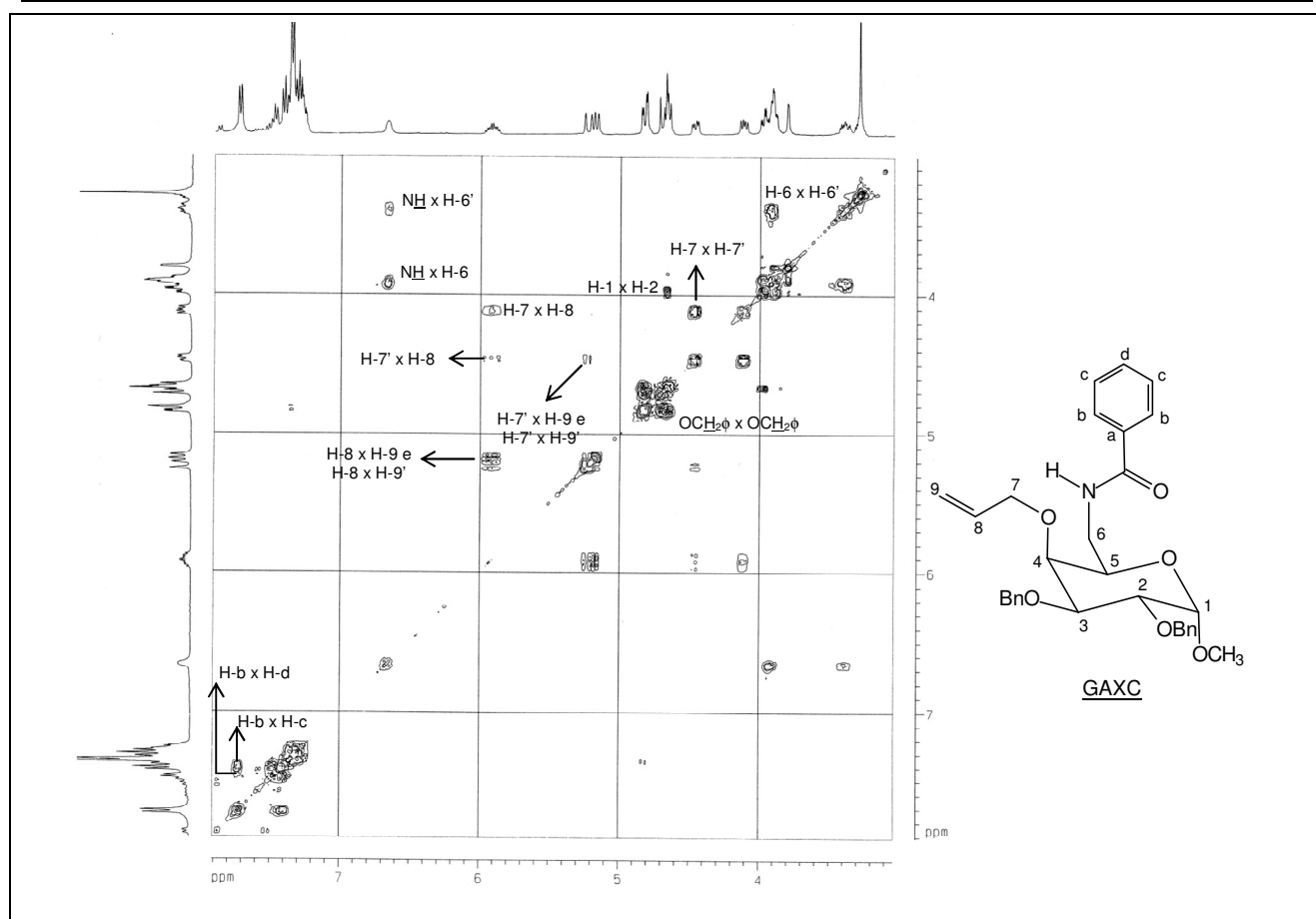
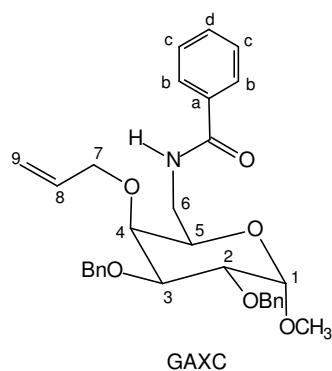


Figura 112 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de 4-O-aliil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC.

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 do produto obtido (FIGURA 113) evidencia que há apenas quatro carbonos não hidrogenados ($\text{C}=\text{O}$, dois C *ipso* dos grupos benzila e C *ipso* do grupo benzoíla). Além disso, não há três sinais observados no espectro de GAX (FIGURA 103, p. 111), característicos da presença de iodo no anel aromático: δ em torno de 90, referente ao carbono aromático ligado ao iodo, e δ em torno de 140 e 136, relativos a carbonos hidrogenados desprotegidos pelo iodo em *orto*. A atribuição dos sinais dos carbonos hidrogenados do grupo benzoíla (C-b, C-c e C-d) foi possível pela observação das manchas de correlação H-b x C-b, H-c x C-c e H-d x C-d presentes no mapa de contornos heteronuclear HMQC (FIGURA 114).



δ 167,57	$\underline{\text{C}}=\text{O}$
δ 138,53; 138,45	C <i>ipso</i> Bn
δ 134,27	C -a (<i>ipso</i>)
δ 131,49	C -d
δ 128,56	C -c
δ 128,37 – 127,52	C aromáticos
δ 126,76	C -b

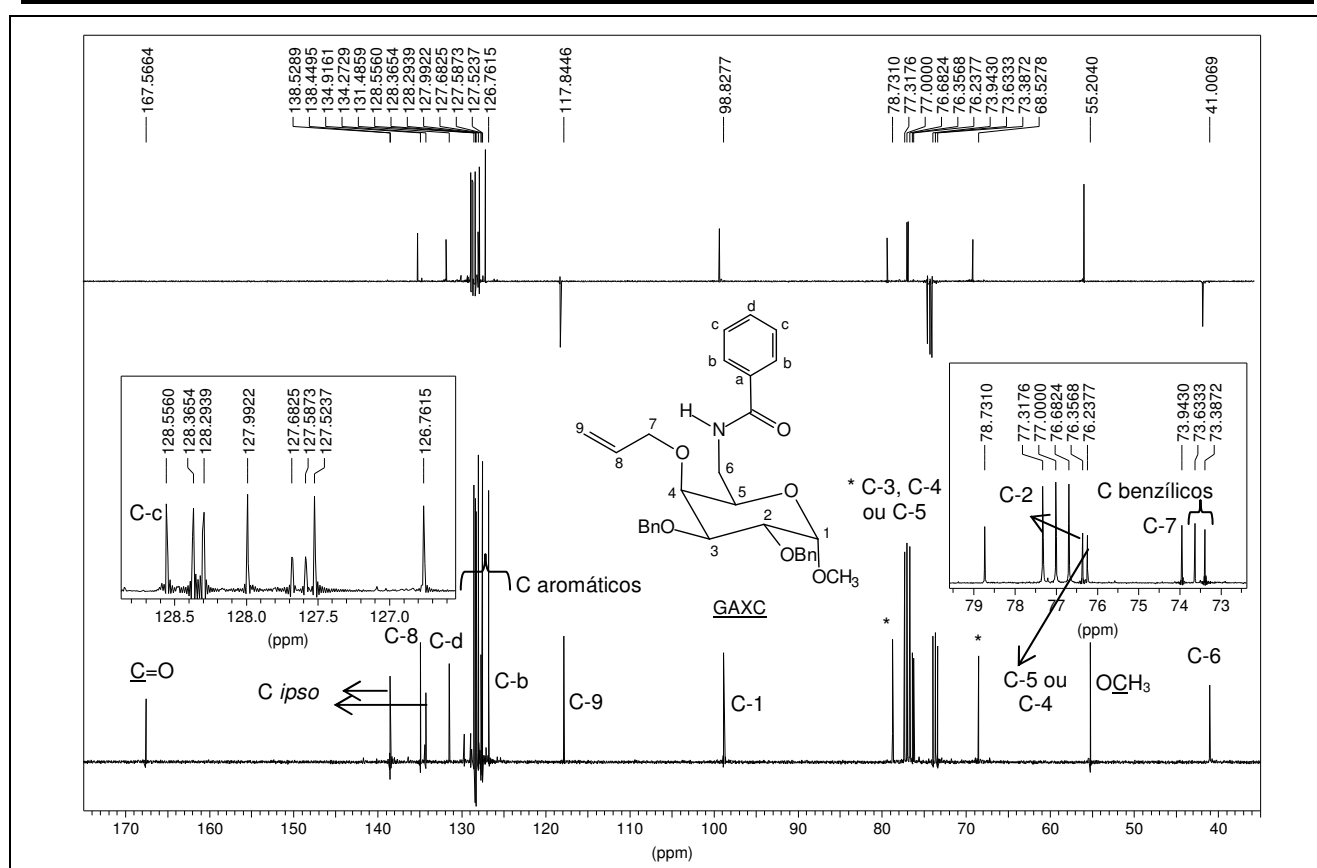


Figura 113 – Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) de 4-O-aliil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC.

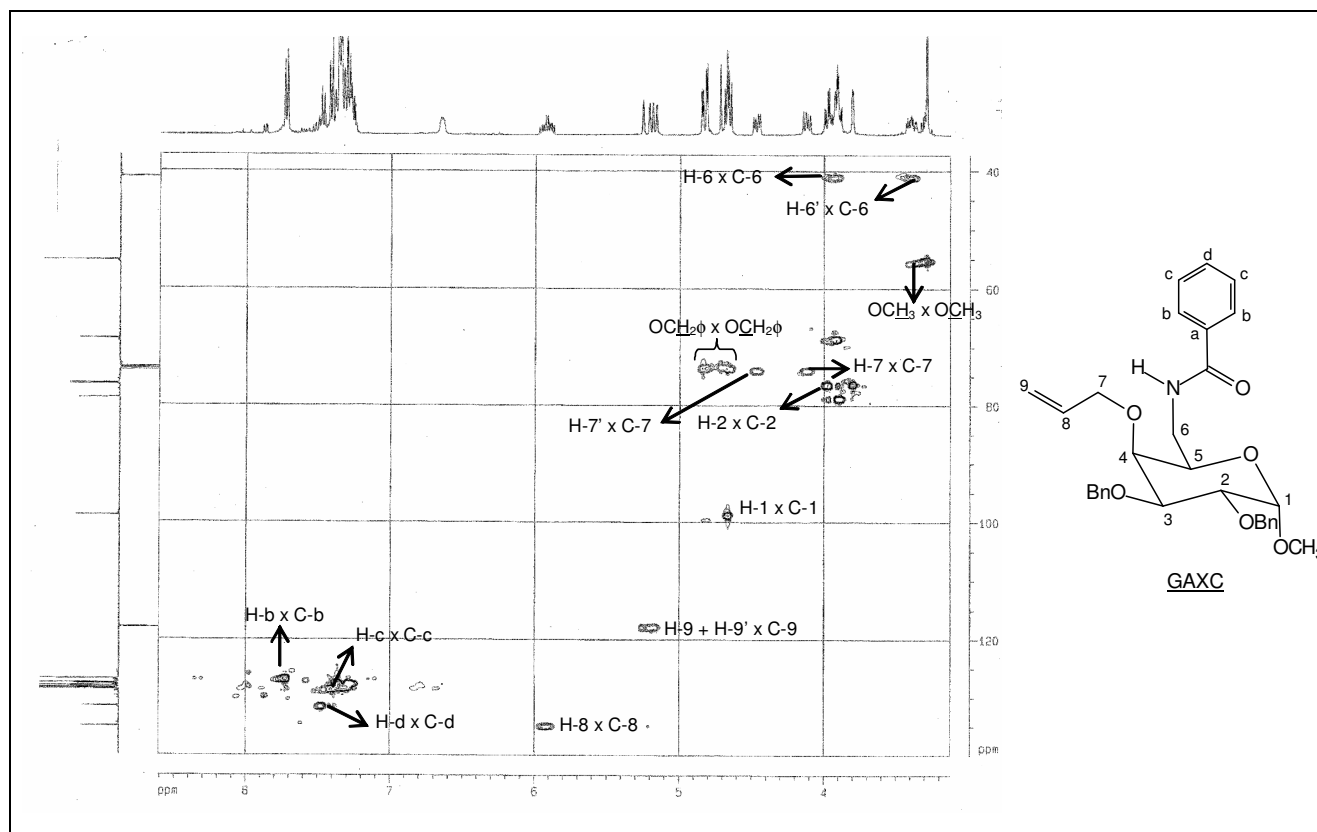


Figura 114 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3) de 4-O-aliil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC.

Nos espectros de massas de GAXC (FIGURA 115) observam-se os picos correspondentes a $[M+H]^+$ de m/z 518,2805 (calculado: 518,2543), $[M+Na]^+$ de m/z 540,2753 e $[M+K]^+$ de m/z 556,2657.

Assim como no espectro tandem MS/MS da amida inédita GAX (FIGURA 105, p. 113), observam-se, além do pico correspondente a $[M+H]^+$, dois outros picos de m/z 486,2613 e m/z 378,2063, relativos aos fragmentos $[M+H]^+ - \text{MeOH}$ e $[M+H]^+ - \text{MeOH} - \text{BnOH}$, respectivamente (FIGURA 116).

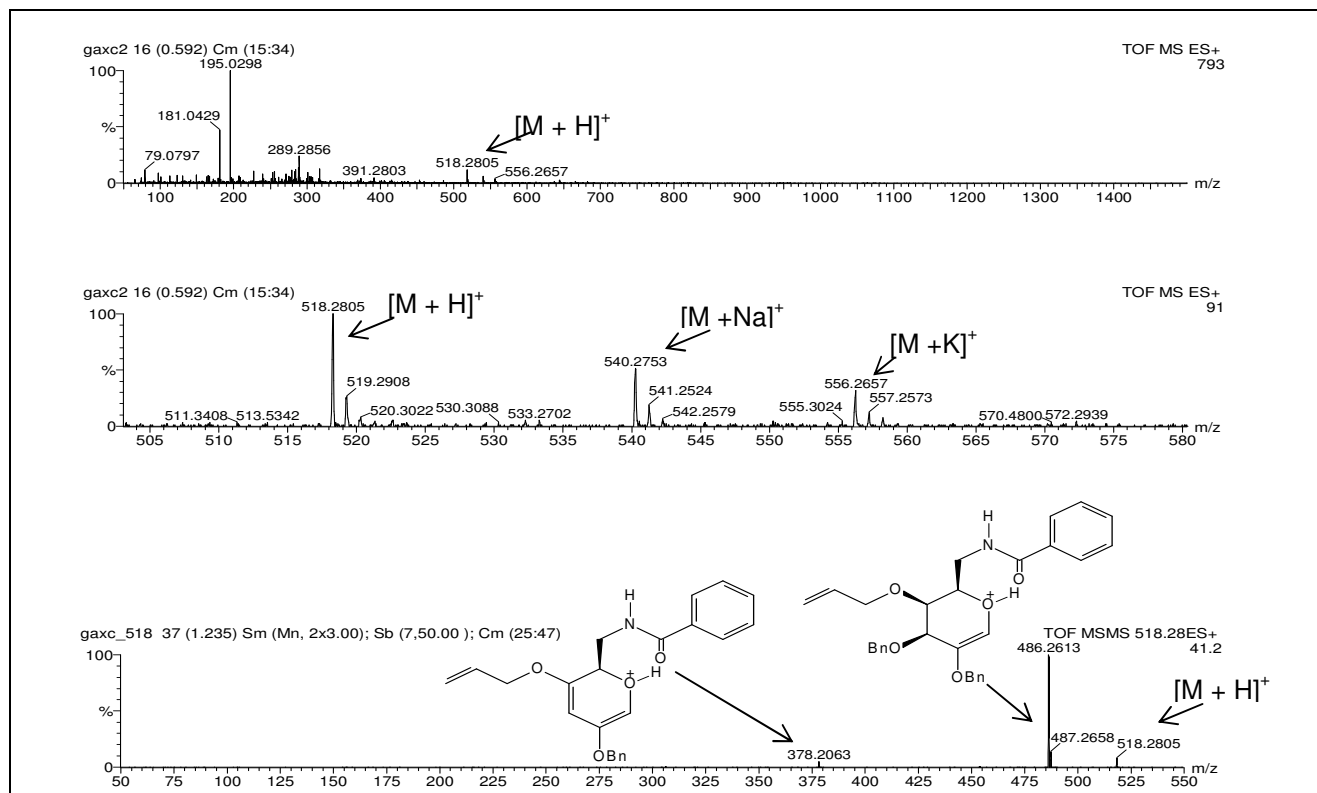


Figura 115 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC.

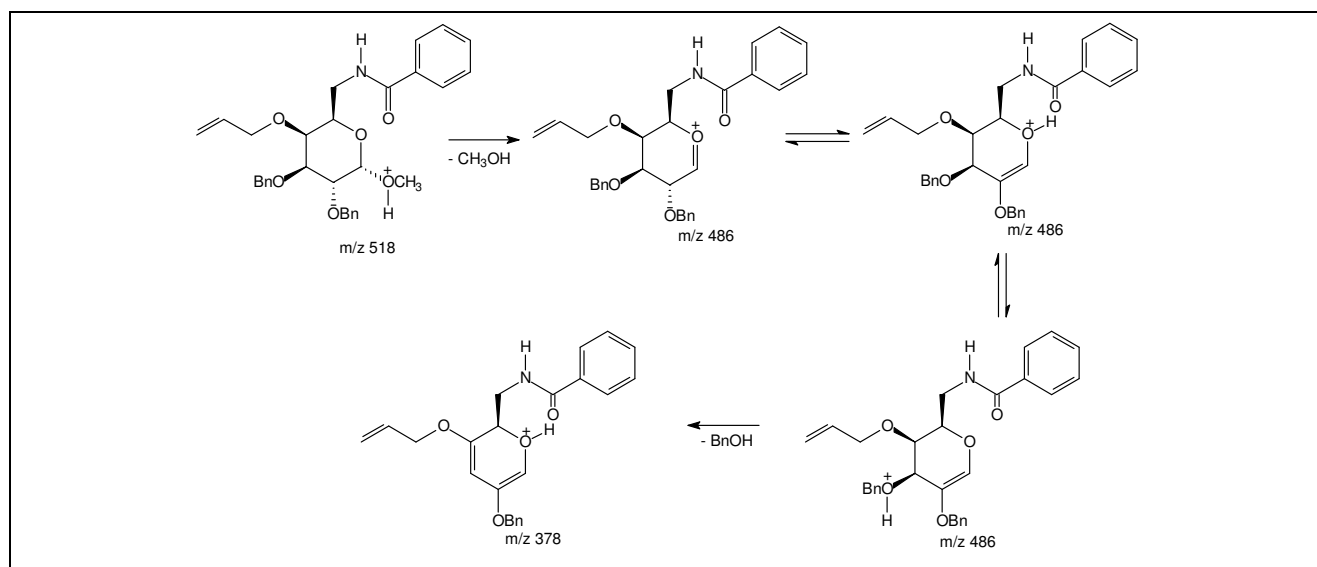


Figura 116 – Proposta de fragmentação para o íon de m/z 518 após análise seqüencial de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXC.

Porter e colaboradores realizaram diversos estudos que indicaram que a concentração de 3 a 6 mmol/L do substrato favorece a formação do produto de macrociclicização (PORTER et al., 1986, 1987). Nandi e colaboradores descreveram ciclização 8-*endo* de derivados de carboidrato na concentração de 10 mmol/L e adição da solução de hidreto de tri-*n*-butilestanho durante 3 horas para a obtenção de um produto *cis*, mas para a obtenção do produto *trans* foi necessário empregar uma solução do derivado de açúcar na concentração de 4 mmol/L e o tempo de adição da solução de hidreto de tri-*n*-butilestanho foi de 12 horas (NANDI et al., 2001). Robertson e colaboradores obtiveram um macrociclo proveniente de ciclização 13-*endo* utilizando solução do substrato a 5 mmol/L e adição da solução de hidreto de tri-*n*-butilestanho por 6 horas (ROBERTSON et al., 1997).

Considerando-se estes relatos e o fato de que não se obtiveram macrolactamas nas condições utilizadas na primeira reação, optou-se por desenvolver a reação de macrociclicização radicalar com a benzamida GAX na concentração final de 2,8 mmol/L e adição da solução de hidreto de tri-*n*-butilestanho/AIBN por cerca de 5 h. Outra alteração realizada, em relação à primeira reação, foi a adição do iniciador radicalar, AIBN, também na solução da amida GAX, como descrito por Nandi e colaboradores (NANDI et al., 2001).

Da mesma forma que na primeira reação, formou-se uma mistura complexa de produtos, visualizados por CCD. Cromatografia em coluna de sílica da mistura conduziu a um produto puro (sólido branco) de R_f igual ao de GAXC, faixa de fusão de 28,1-29,3 °C e rotação específica de +46,6 (*c* 1,31, CHCl₃). Análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C (uni e bidimensionais) indicou tratar-se de um produto inesperado, 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila (GAXD) (FIGURA 117), que foi obtido com rendimento de 35%.

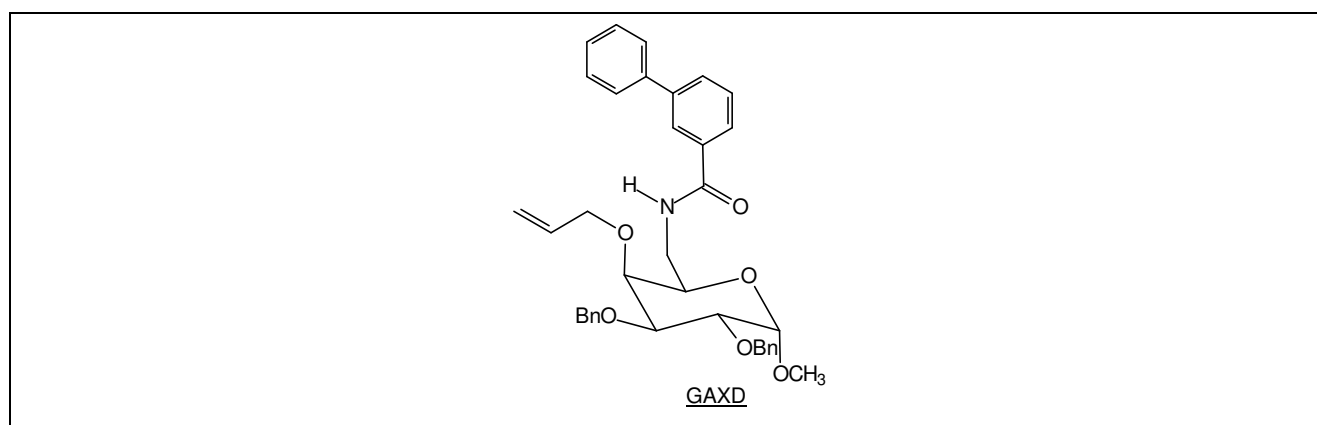


Figura 117 – Produto obtido da segunda reação radicalar de GAX: 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila (GAXD).

Conforme se observa na Figura 117, GAXD apresenta um grupo fenila em substituição ao iodo de GAX. A formação de GAXD pode ser explicada considerando-se que ocorreu reação intermolecular entre o radical arila formado a partir de GAX e o solvente usado, o benzeno. A formação de produtos indesejados, provenientes da reação de radicais com benzeno, quando

este solvente foi utilizado em situações de alta diluição, já foi relatada (WALLING, 1985; BOWMAN et al., 2000; BECKWITH et al., 2004).

O mecanismo proposto para a formação de GAXD envolve substituição aromática por meio de reação de adição-eliminação radicalar (FIGURA 118) (FOSSEY et al., 1995). O radical arila, formado por reação da benzamida GAX com o radical tributilestanila, ataca um carbono do benzeno. Em seguida, o intermediário radicalar não aromático reage com o radical tributilestanila, levando à eliminação do hidrogênio ligado ao carbono que sofreu a adição do radical arila e à rearomatização.

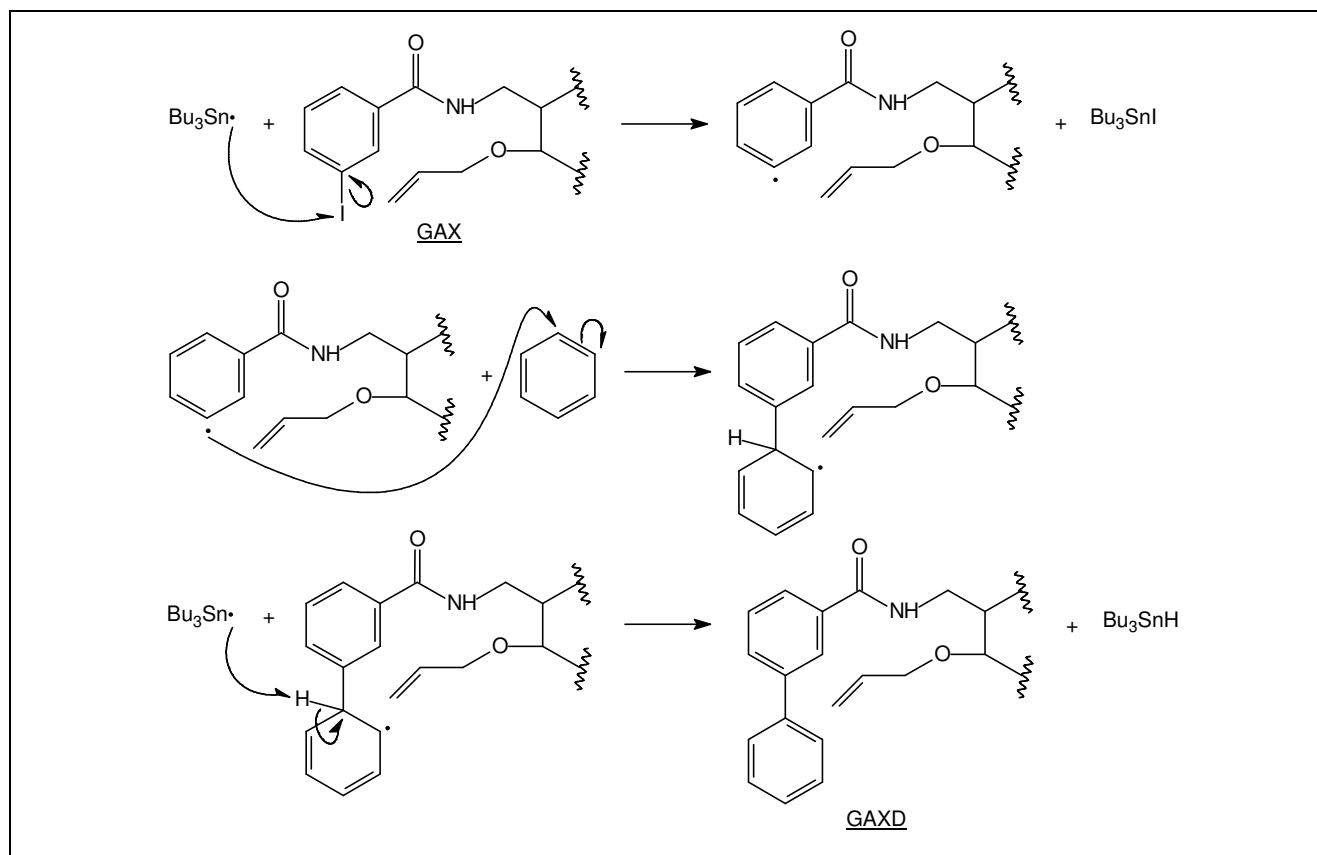


Figura 118 – Proposta de mecanismo para a formação de 4-O-*alil*-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD.

A possibilidade de que o produto isolado da segunda reação de GAX com Bu_3SnH fosse um macrociclo foi descartada ao se verificar a presença de sinais característicos de hidrogênios olefínicos no espectro de RMN de 1H (FIGURAS 119 e 120). Da mesma forma, descartou-se a possibilidade de o produto ser o de hidrogenólise (GAXC) ao se verificar que os sinais presentes na região de hidrogênios aromáticos não eram compatíveis com aqueles de anéis monossustituídos. Verificou-se a presença de sinais entre δ 7,98 e 7,25: um tripleto (1 H), dois tripletos duplos (1 H cada), um duplete (2 H) e dois multipletos, referentes a três e onze hidrogênios. A presença do tripleto mais distante do TMS (δ 7,97; J 1,5 Hz) evidenciou que havia um hidrogênio *orto* à carbonila, sem hidrogênio vizinho, ou seja, a um dos carbonos *meta* à carbonila estaria ligado um substituinte. Pelo número de hidrogênios aromáticos (19), suspeitou-se

que o substituinte seria um grupo fenila. No mapa de contornos homonuclear COSY (FIGURA 121), verificaram-se manchas de correlação entre o tripleto, atribuído a H-b, e os dois tripletos duplos, conseqüentemente atribuídos a H-d e H-f.

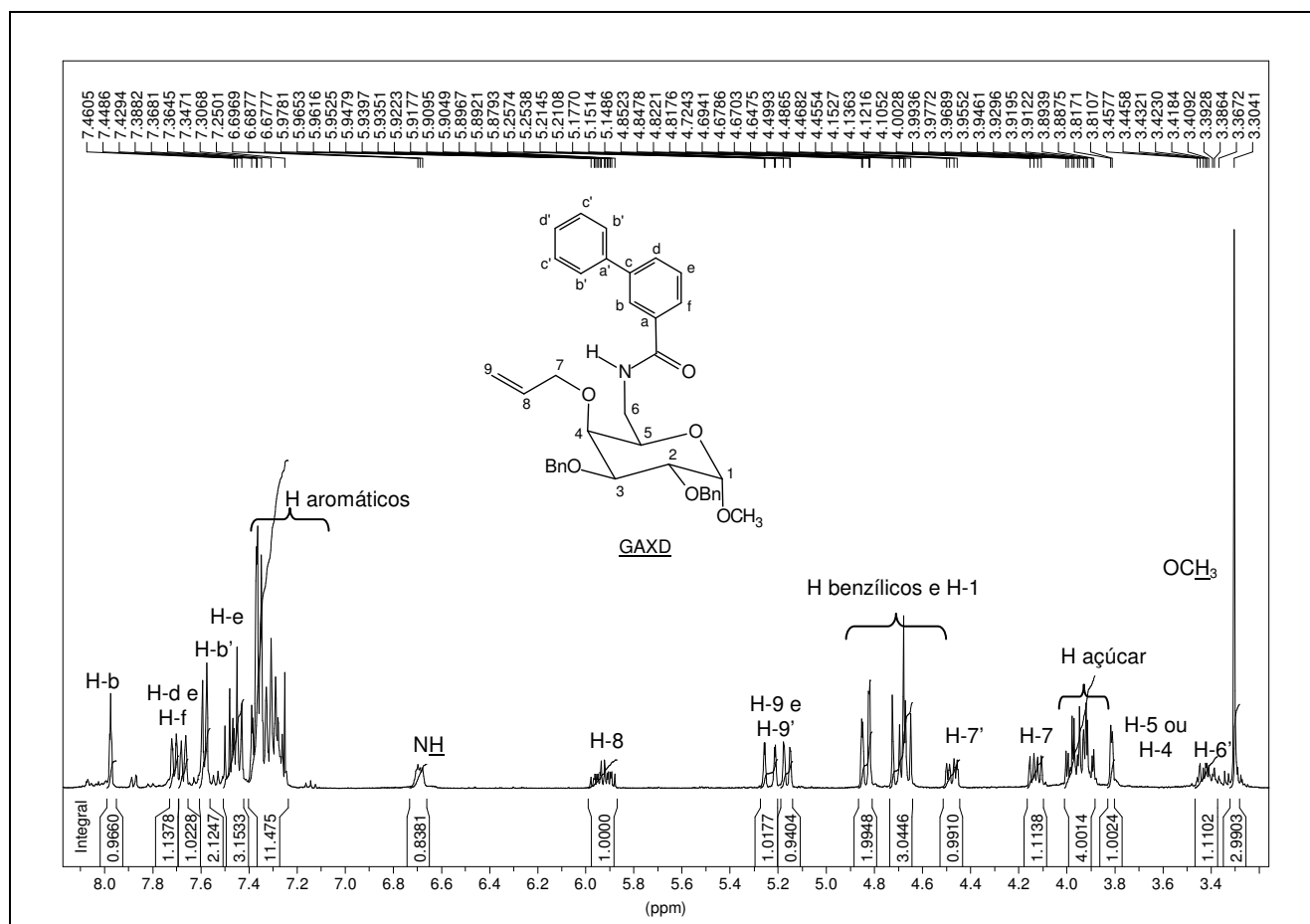
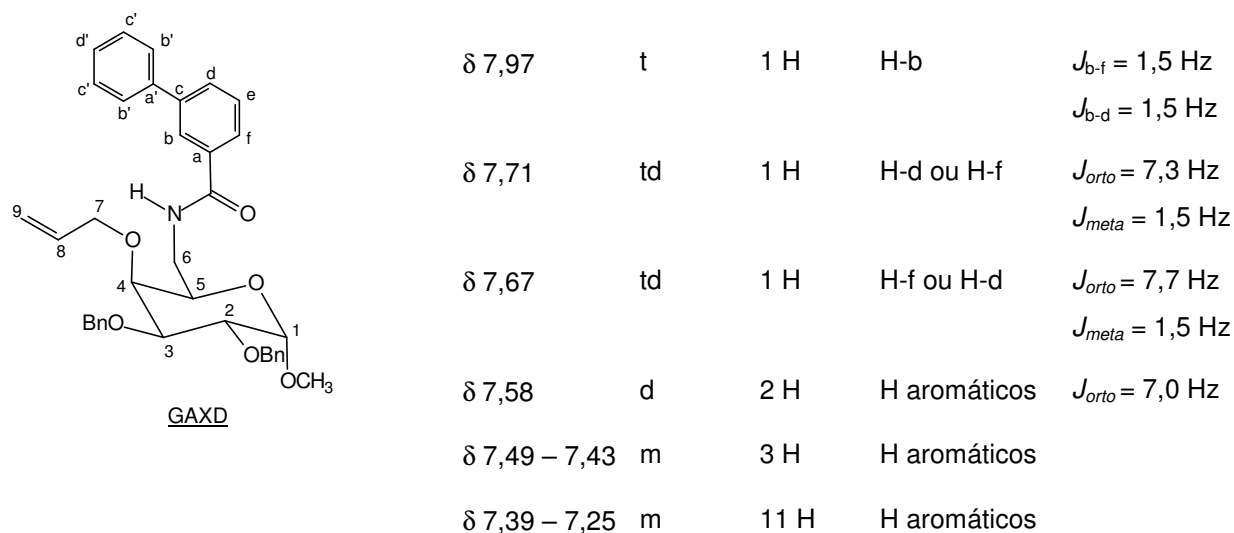


Figura 119 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 4-O-*alil*-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD.

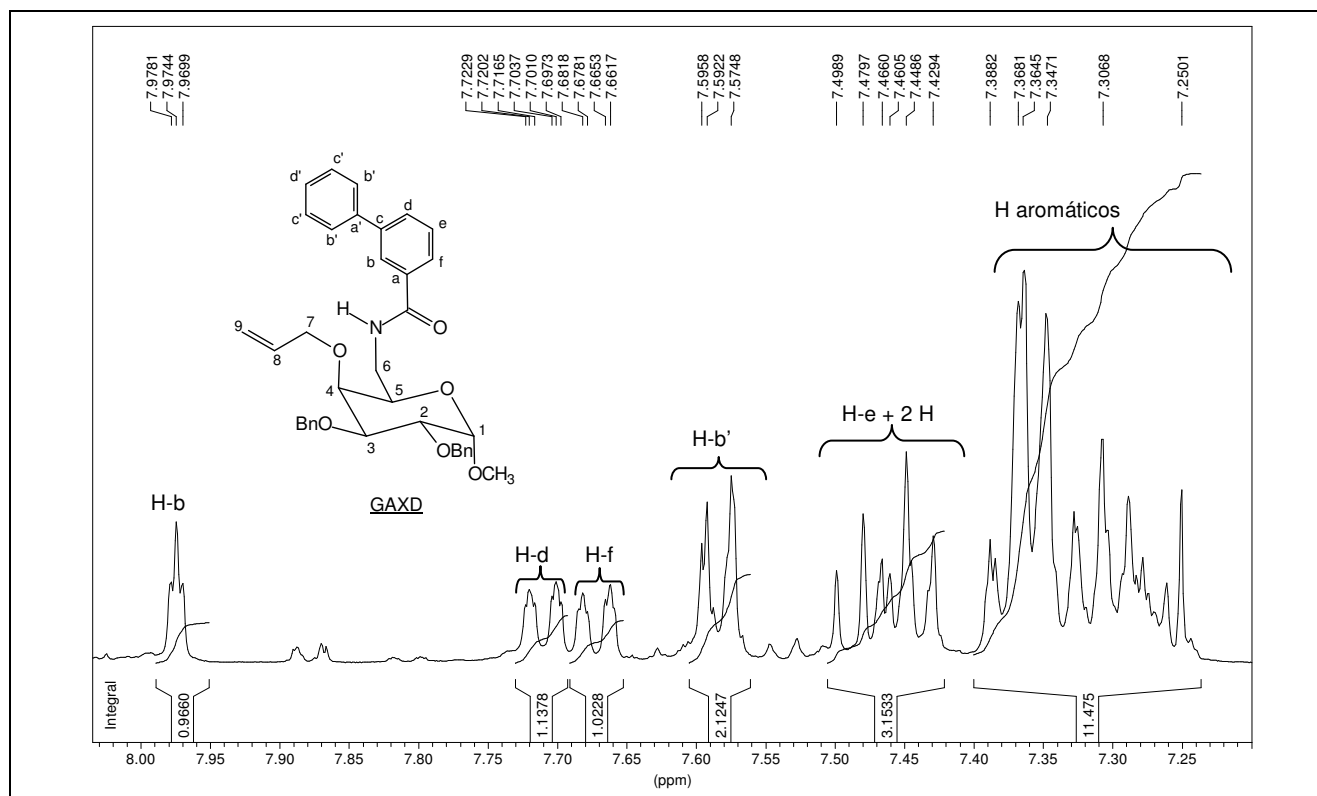


Figura 120 – Seção expandida na região de δ 8,0 – 7,0 do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD.

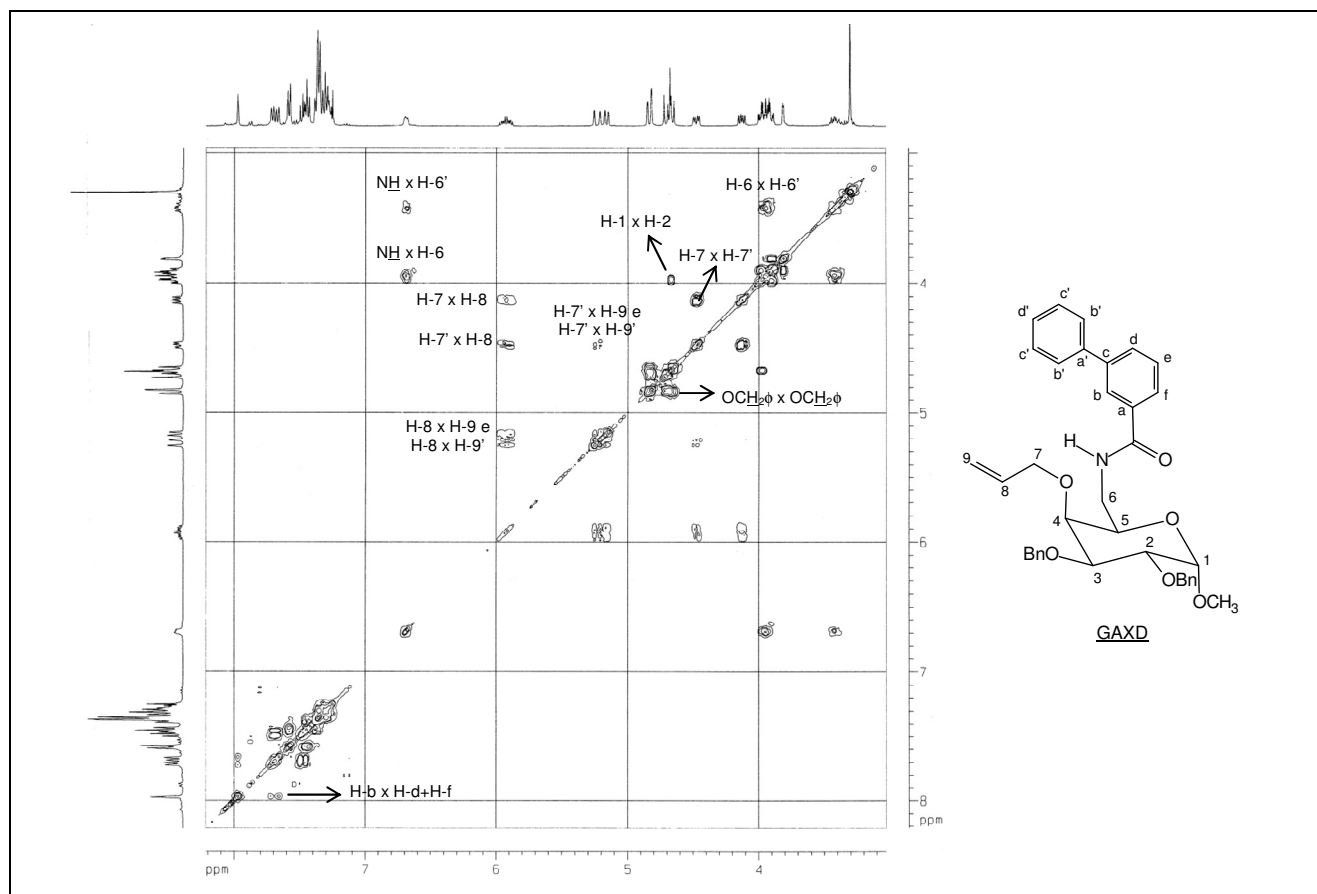


Figura 121 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD.

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135 do produto isolado da segunda reação de ciclização radicalar (FIGURAS 122 e 123) forneceu mais evidências da obtenção de GAXD. Observam-se 18 sinais de carbonos aromáticos, entre eles cinco que correspondem a carbonos não hidrogenados, o que é perfeitamente compatível com a estrutura de GAXD. Com base nos valores de deslocamentos químicos tabelados atribuíram-se os sinais do carbono carbonílico e dos carbonos *ipso* dos grupos benzila. O sinal de C-b e os de C-d ou C-f foram identificados pelas manchas de correlação C x H observadas no mapa de contornos heteronuclear HMQC (FIGURA 124). Utilizando o mapa de contornos heteronuclear HMBC (FIGURAS 125 e 126), no qual há manchas de correlação entre hidrogênios e carbonos distanciados por três ligações, foi possível identificar o sinal do carbono *ipso* do substituinte fenila (C-a') ao se observar quatro manchas de correlação do sinal de H-b. Como três das manchas de correlação são com carbonos previamente atribuídos (C=O, C-d e C-f), por exclusão a quarta mancha se refere à correlação com C-a'. A partir da identificação do sinal de C-a', foi possível diferenciar os sinais de H-d e H-f, pois só H-d apresenta correlação com C-a'. Além disso, observa-se que o carbono carbonílico só apresenta correlação com H-b (previamente definido) e H-f, confirmando a atribuição de H-f. Dessa forma, usando as correlações do HMQC, distinguiram-se os sinais de C-d e C-f. Levando-se em conta que, de acordo com valores tabelados, carbono ligado a anel fenila é desprotegido de cerca de 12 ppm, considerou-se que o sinal de carbono *ipso* mais distante do TMS refere-se a C-c (δ 141,71). Por exclusão, o outro sinal de carbono *ipso* (δ 129,68) refere-se ao carbono ligado à carbonila (C-a). As correlações observadas no HMBC para C-c permitem identificar o sinal de H-b' (duplete relativo a dois hidrogênios) e determinar que o sinal de H-e encontra-se no multiplete entre δ 7,49 e 7,43, sobreposto aos sinais de mais dois hidrogênios aromáticos.

<p style="text-align: center;"><u>GAXD</u></p>	δ 167,49	<u>C=O</u>	δ 125,74	C-b
	δ 141,71	C-c (<i>ipso</i>)	δ 125,37	C-f
	δ 140,13	C-a' (<i>ipso</i>)	δ 7,71 (td)	H-d
	δ 138,53;138,44	C <i>ipso</i> Bn	δ 7,67 (td)	H-f
	δ 130,15	C-d	δ 7,58 (d, 2 H)	H-b'
	δ 129,68	C-a (<i>ipso</i>)	δ 7,49-7,43 (m, 3 H)	H-e + 2 H aromáticos
	δ 128,99- 127,09	C aromáticos		

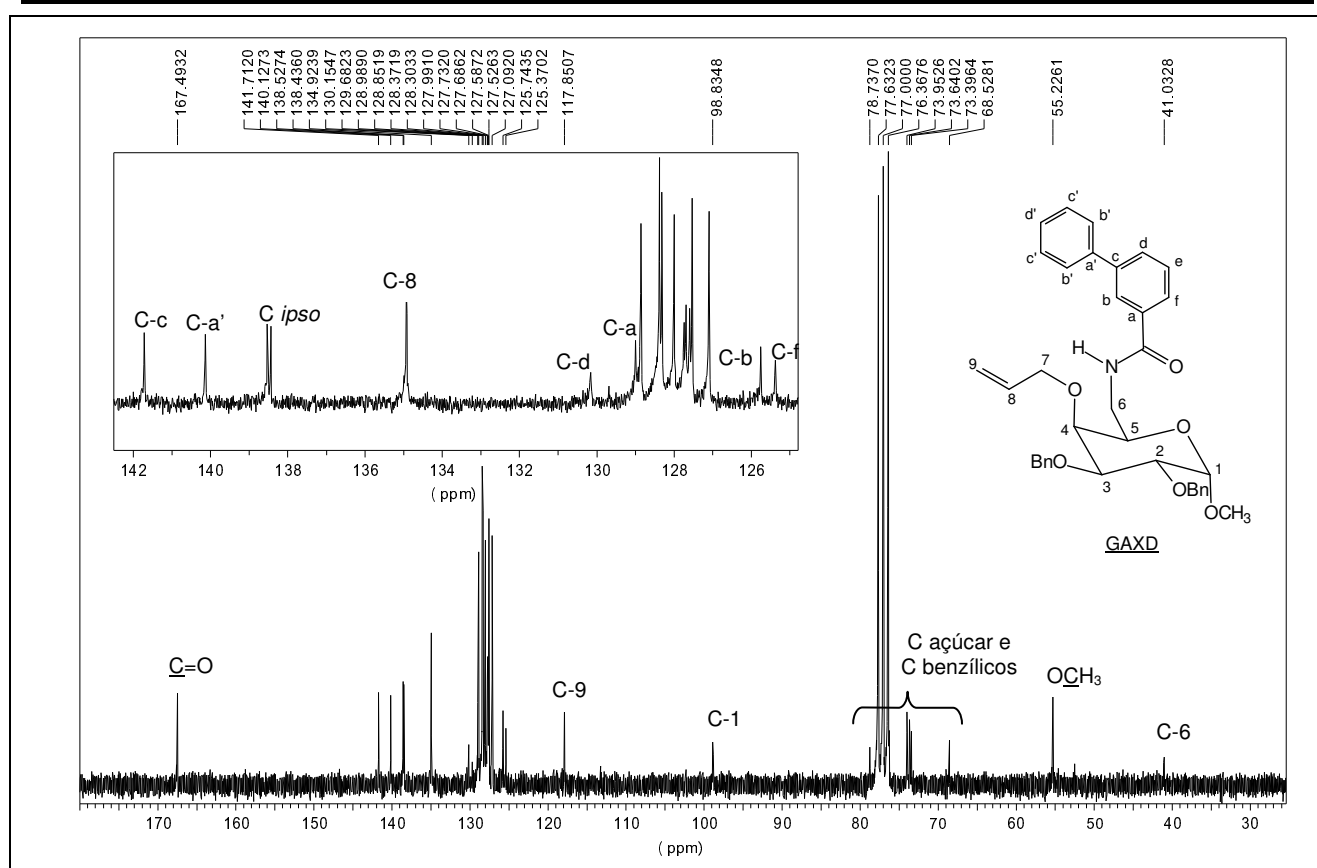


Figura 122 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 4-O-aliil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD.

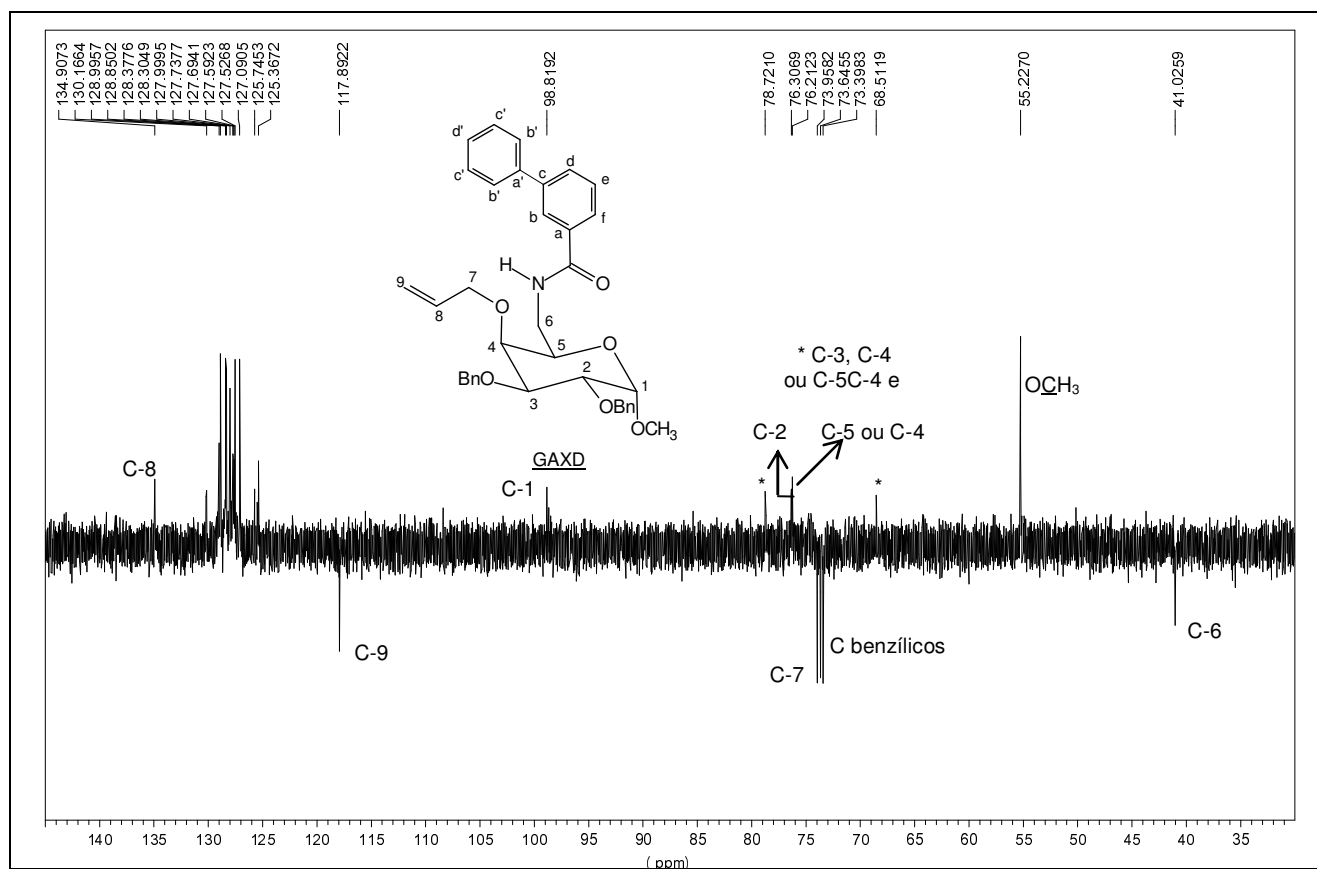


Figura 123 – Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 4-O-aliil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD.

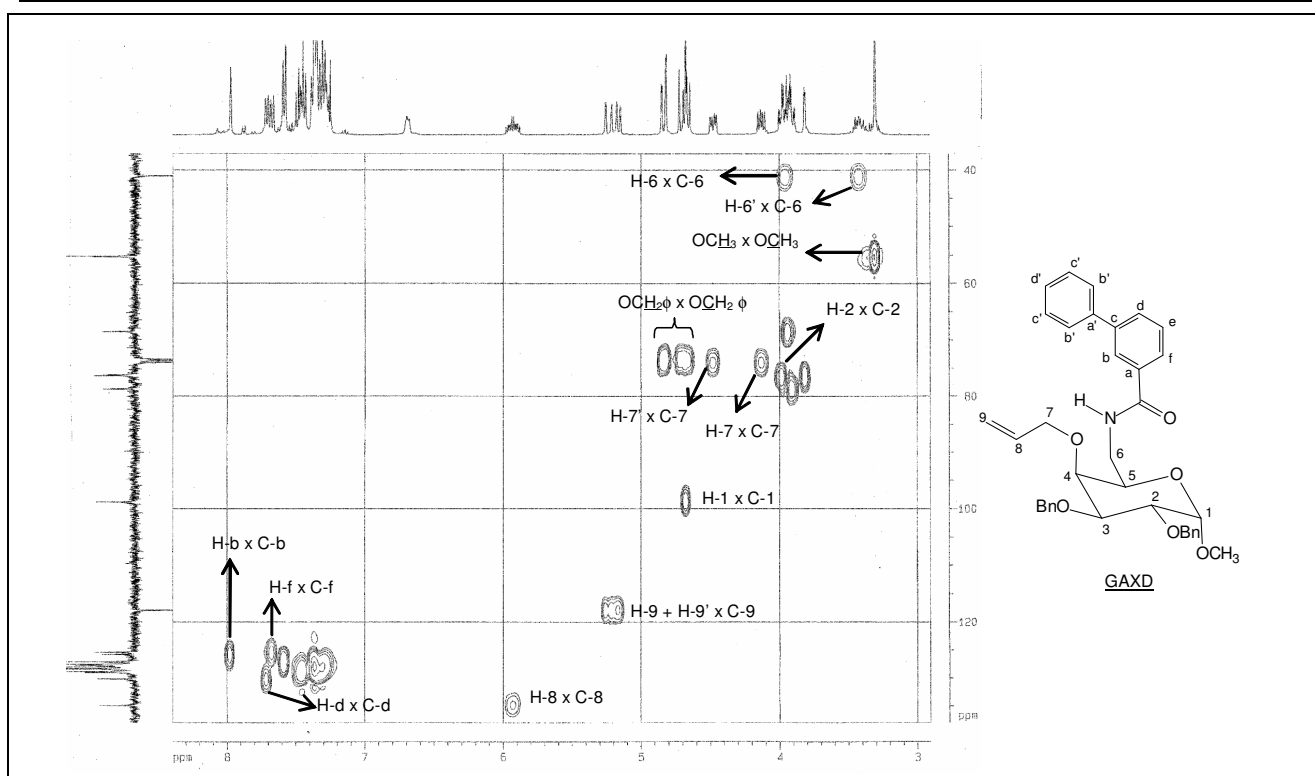


Figura 124 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl₃) de 4-O-*alil*-2,3-di-O-*benzil*-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)-α-D-galactopiranosídeo de metila – GAXD.

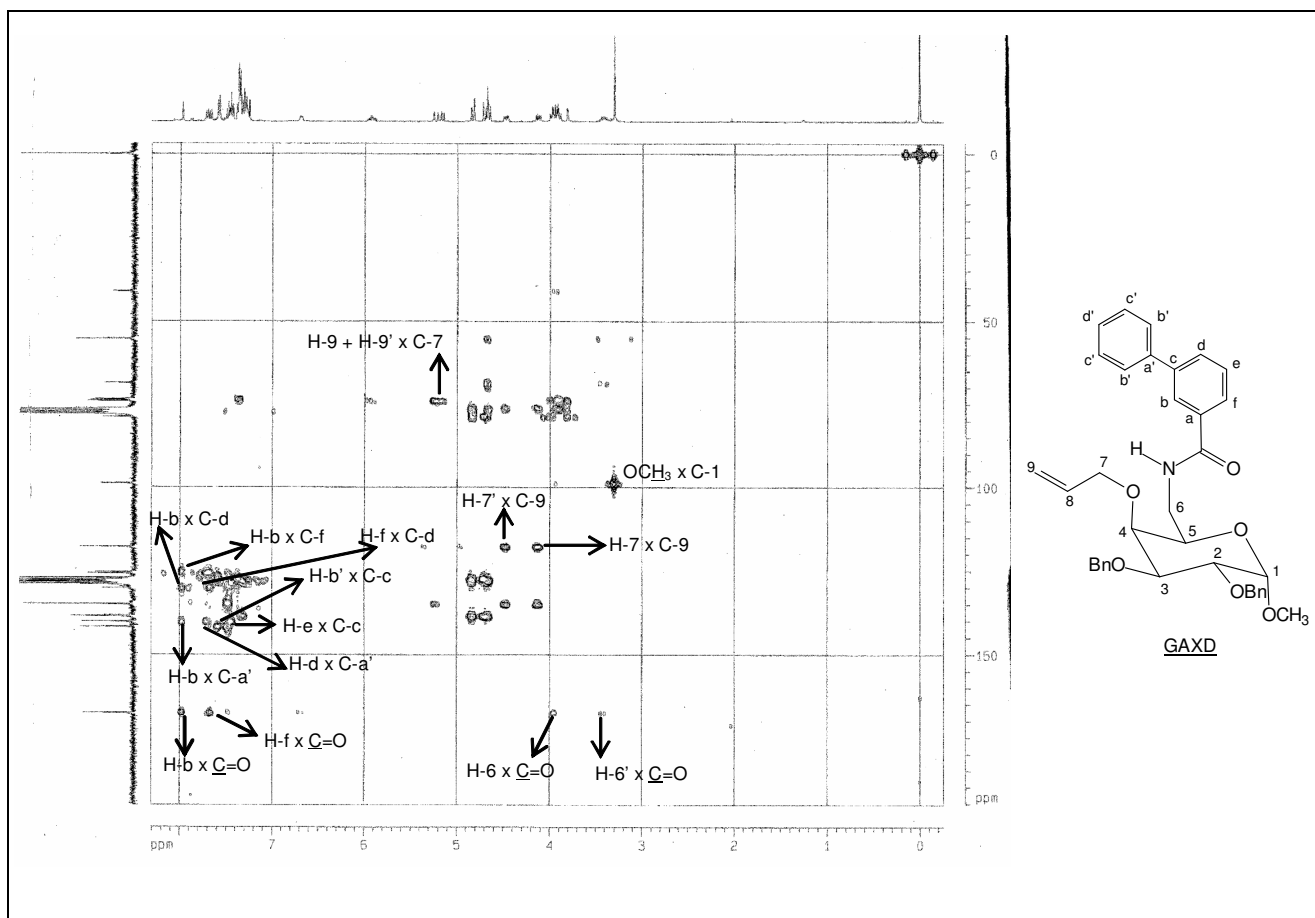


Figura 125 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl₃) de 4-O-*alil*-2,3-di-O-*benzil*-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)-α-D-galactopiranosídeo de metila – GAXD.

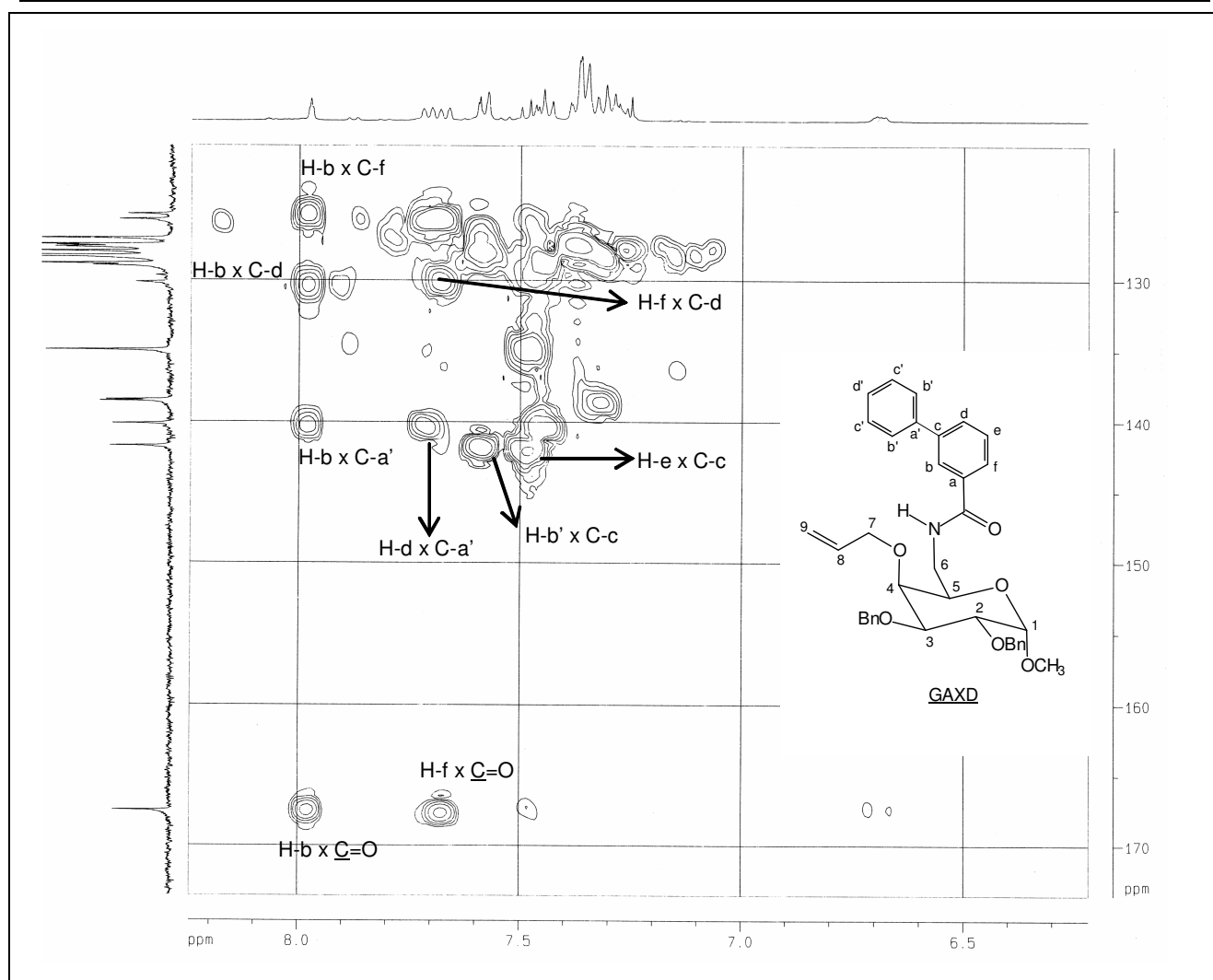


Figura 126 – Seção expandida do mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3) de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoi-amino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD.

A obtenção do produto inesperado GAXD pôde ser confirmada pela análise de espectros de massas (FIGURA 127). Observam-se os picos referentes a $[\text{M}+\text{H}]^+$ de m/z 594,2786 (calculado: 594,2856), $[\text{M}+\text{Na}]^+$ de m/z 616,2792 e $[\text{M}+\text{K}]^+$ de m/z 632,2346.

Assim como nos espectros tandem MS/MS de GAX e GAXC, observam-se, além do pico $[\text{M}+\text{H}]^+$, dois outros picos referentes à perda de metanol (m/z 562,2767) e, em seguida, à perda de álcool benzílico (m/z 454,2053) (FIGURA 128).

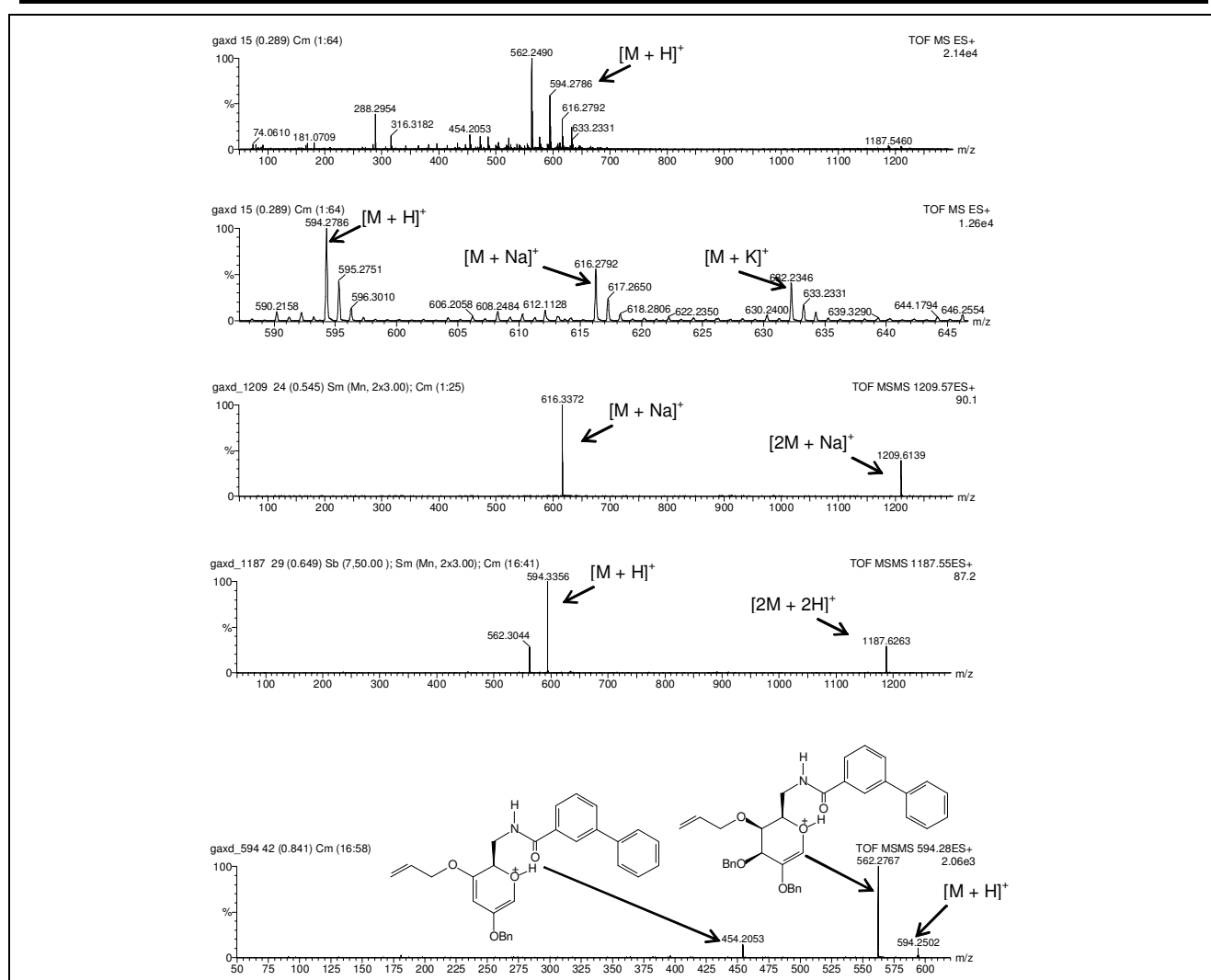


Figura 127 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD.

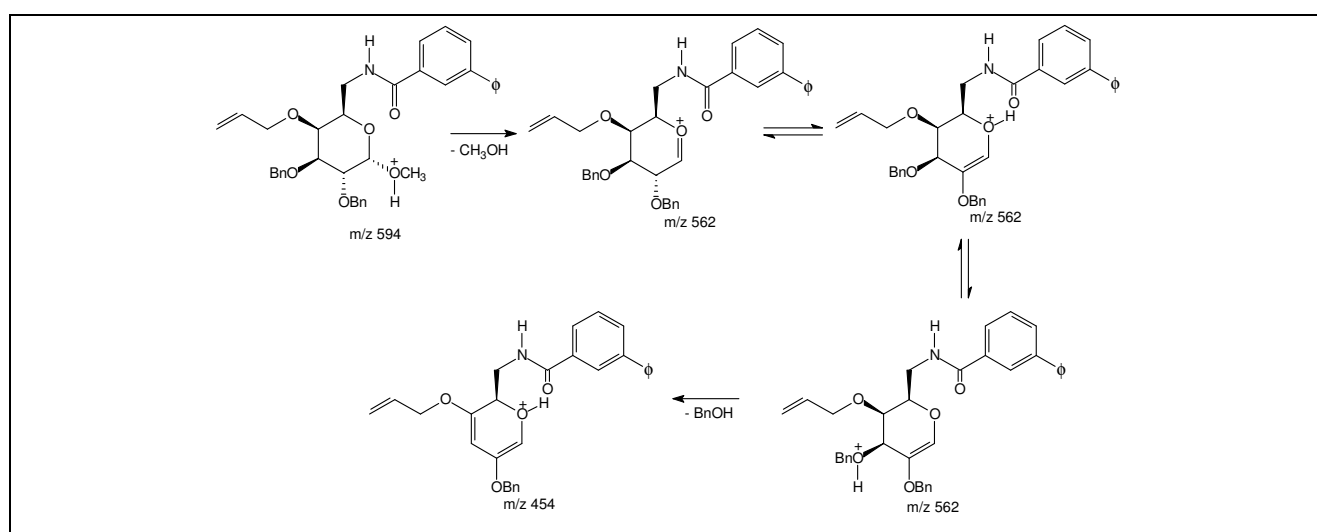


Figura 128 – Proposta de fragmentação para o íon de m/z 594 após análise seqüencial de 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila – GAXD.

Considerando-se que não foi possível obter macrociclos nas duas primeiras reações desenvolvidas (1^a - concentração do substrato: 12 mmol/L; tempo de adição da solução de Bu₃SnH/AIBN: 1:15 horas; 2^a - concentração do substrato: 2,8 mmol/L; tempo de adição da solução de Bu₃SnH/AIBN: 5:20 horas), tentou-se obtê-los utilizando condições intermediárias entre a primeira e a segunda reação no que se refere à diluição e tempo de adição (concentração de GAX: 6 mmol/L; tempo de adição da solução de Bu₃SnH/AIBN: 3:20 horas). Condição semelhante encontra-se descrita na literatura (GHOSH; GHATAK, 1995; RODRIGUEZ et al., 1999).

Nesta terceira tentativa, também foi obtida uma mistura complexa de produtos visualizada por CCD, com predominância de dois de R_f muito próximos. Os dois produtos foram isolados utilizando-se CCS e os espectros de RMN indicaram tratar-se de GAX (16% de recuperação) e GAXC (38% de rendimento).

Mais uma tentativa foi realizada empregando-se as mesmas condições da segunda reação radicalar, substituindo-se o benzeno por ciclo-hexano (WALLING, 1985; BOWMAN et al., 2000; BECKWITH et al., 2004). Tinha-se expectativa de que alta diluição e adição lenta da solução de Bu₃SnH/AIBN minimizasse a formação do produto de hidrogenólise e de que, não ocorrendo a adição do radical arila ao benzeno, pudesse ocorrer a ciclização. Como tanto GAX quanto o AIBN não são solúveis em ciclo-hexano, utilizou-se o mínimo de benzeno necessário para a solubilização da amida GAX e do AIBN. Desta reação, mais uma vez, não foi possível isolar nenhum produto ciclizado e o produto de hidrogenólise, GAXC, foi isolado com 71% de rendimento.

Portanto, utilizando-se quatro diferentes condições de reação, não foi possível obter os macrociclos 12-*endo* GAXA e 11-*exo* GAXB. Na primeira reação da *m*-iodobenzamida GAX com Bu₃SnH empregaram-se as mesmas condições que levaram à obtenção das macrolactamas **8** e **19** (FIGURA 54, p. 45) a partir de **7** e **18** (BINATTI et al., 2002; FARACO et al., 2003), isômero de posição e análogo desprovido de unidade sacarídica de GAX, respectivamente. No entanto, só foi obtido o produto de hidrogenólise GAXC, assim como ocorreu na terceira reação. Por outro lado, na segunda tentativa, quando se utilizaram condições para minimizar a ocorrência da reação do radical arila com o Bu₃SnH (maior diluição e maior tempo de adição dos reagentes) não houve formação de GAXC, mas o radical arila reagiu com o próprio solvente, levando à formação de GAXD. Alterando-se o solvente na quarta reação para evitar a formação de GAXD, novamente, foi isolado o produto de hidrogenólise, GAXC.

Algumas hipóteses podem ser aventadas para explicar os diferentes resultados das reações de ciclização radicalar de GAX, **7** e **18**.

Na *o*-iodobenzamida **7**, além da restrição de rotação da ligação C-N, característica das amidas, há restrição da ligação Ar-CO, atribuída ao efeito estérico do halogênio em *orto*, e há predominância do rotâmero no qual o anel aromático e a carbonila não estão coplanares entre si (LEWIN et al., 1975). Em relação às possíveis conformações correspondentes à ligação C-N, predomina o

confômero no qual o grupo mais volumoso ligado ao nitrogênio encontra-se *syn* à carbonila, em razão da presença do átomo de iodo em *orto* (SNIECKUS et al., 1990). Portanto, no caso da benzamida **7** predominaria o confômero **7a** (FIGURA 129). O tempo de vida de radicais arila não excede 10^{-5} s, sendo muito menor que o tempo gasto para interconversão dos rotâmeros *syn* e *anti* de amidas (10^{-1} - 10^{-2} s), o que suporta a hipótese de que não há rotação da ligação C-N durante a existência dos radicais arila (SNIECKUS et al., 1990). Assumindo que a reatividade dos rotâmeros *syn/anti* (**7a/7b**) seria equivalente frente ao radical tributilestanila, as quantidades relativas dos radicais formados por abstração de um átomo de iodo seriam determinadas pelas concentrações de **7a** e **7b**, portanto seria formado predominantemente o radical **7a'** (FIGURA 129). Em relação à ligação C-6/C-5, no rotâmero **7a'** há uma conformação alternada (**7a''**) estabilizada por formação de ligação de hidrogênio entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio e o oxigênio do grupo aliloxila, formando um ciclo de seis membros. Nesta conformação (**7a''**) o radical arila encontra-se adequadamente localizado para promover o ataque à ligação dupla, com formação subsequente do produto ciclizado **8** (BINATTI et al., 2005).

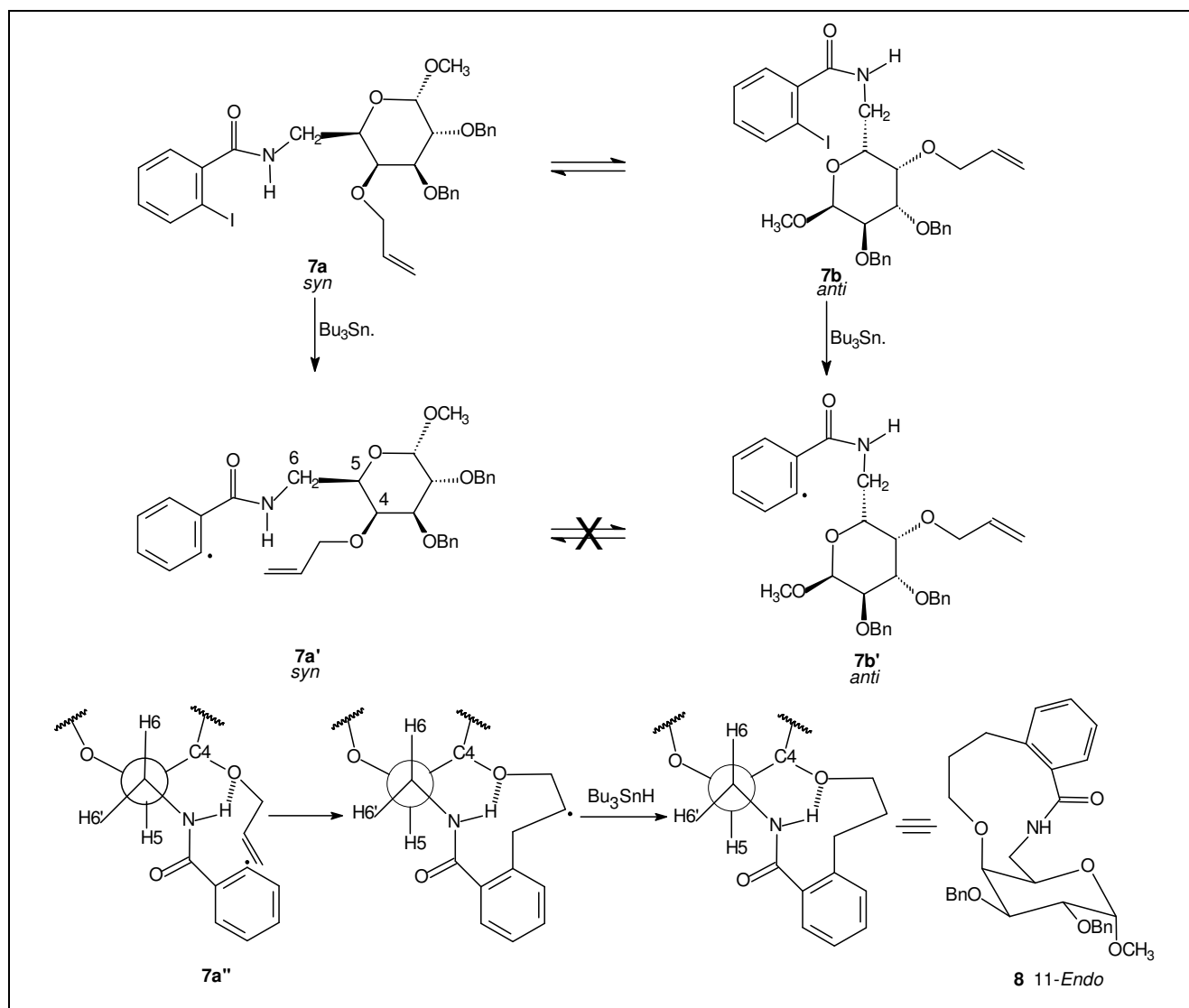


Figura 129 – Conformações *syn* e *anti* de **7** e dos respectivos radicais, conformação **7a''** estabilizada por ligação de hidrogênio e formação do macrociclo **8**.

Como **18** também é uma *orto*-iodobenzamida, pode-se considerar que os mesmos fatores que conferem restrição de rotação das ligações Ar-CO e N-C=O em **7** o fazem em **18**. Assim predominaria o rotâmero *syn* (**18a**), que levaria ao radical arila **18a'** (FIGURA 130). Embora o grau de liberdade rotacional da cadeia butílica presente em **18** e seus radicais seja maior do que o do anel piranosídico de **7** e seus radicais, propõem-se que haja uma conformação estabilizada por ligação de hidrogênio (**18a'**) na qual o radical arila esteja próximo do grupo alquênica. Esta hipótese justifica a formação da macrolactama **19** (19%) e o menor rendimento em relação a **8** (33%).

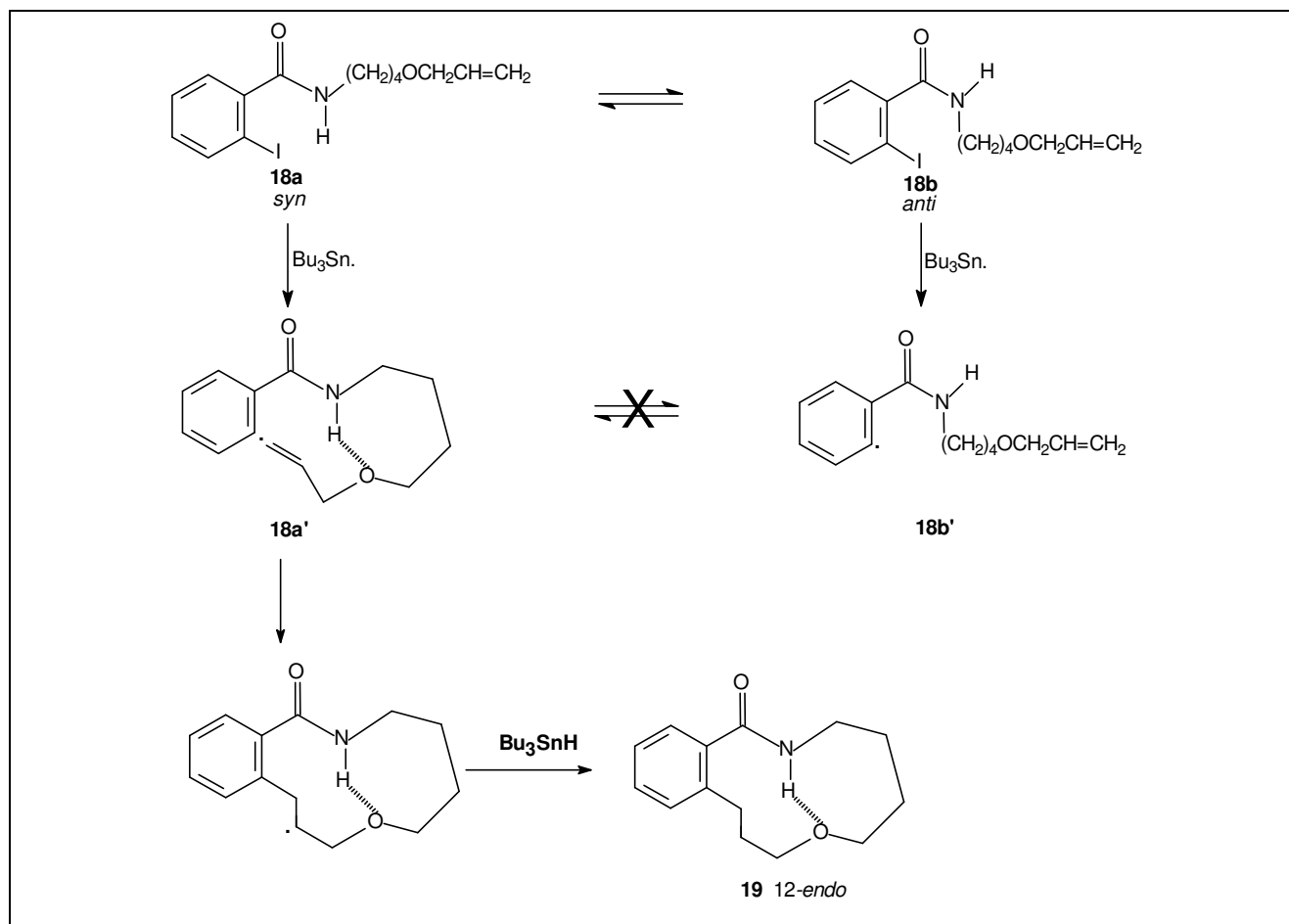


Figura 130 – Conformações *syn* e *anti* de **18** e dos respectivos radicais, conformação de **18a'** estabilizada por ligação de hidrogênio e formação do macrociclo **19**.

Em GAX, como o iodo está em *meta*, a barreira de rotação da ligação Ar-CO é significativamente menor do que nas *ortho*-iodobenzamidas (LEWIN et al., 1975). Além disso, possivelmente, não haja predominância do rotâmero *syn* (GAXa) ou *anti* (GAXb) (FIGURA 131), uma vez que não há repulsão estérica entre o halogênio em *meta* e o substituinte do nitrogênio. A menor restrição rotacional da ligação Ar-CO e o fato de as conformações das amidas *syn* e *anti* coexistirem no substrato, e portanto nos radicais (GAXa' e GAXb'), são argumentos que permitem supor que GAX não conduziu a produtos de ciclização pelo fato de coexistirem muitas conformações, não havendo predominância de alguma que seja adequada para a ciclização. Ou seja, em GAX não haveria a pré-organização necessária para a ciclização, requisito essencial para a obtenção de macrociclos por carbociclização radicalar (BLANKESTEIN; ZHU, 2005). Não ocorrendo a

ciclização, os radicais arila reagiram com o Bu_3SnH , levando ao produto de hidrogenólise (GAXC), ou com o próprio solvente (benzeno) para conduzir a GAXD, dependendo das condições de reação.

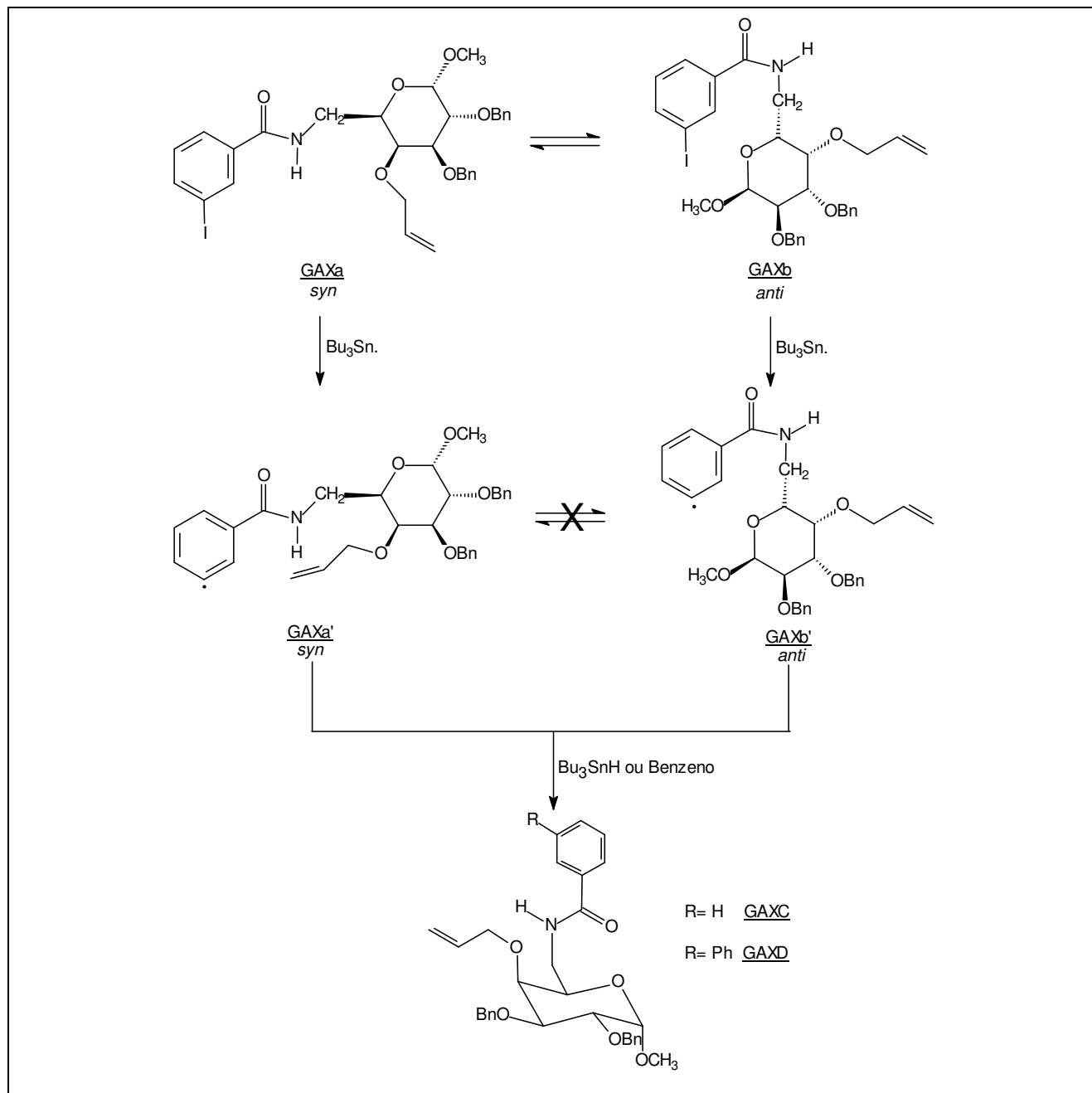


Figura 131 – Conformações *syn* e *anti* de GAX e dos respectivos radicais e formação de GAXC e GAXD.

Outra hipótese pode ser aventada para explicar a razão de não ter sido formado produto ciclizado na reação de GAX com Bu_3SnH : em nenhuma das conformações possíveis para o radical arila proveniente de GAX haveria a proximidade necessária para que ocorresse o ataque à ligação dupla e a formação do ciclo de 12 ou 11 membros (GAXA/GAXB).

É importante ressaltar que só foi encontrado um trabalho publicado em que é relatada a obtenção de benzomacrociclos (14 e 17 membros) por carbociclização radicalar mediada por Bu_3SnH a

partir de substratos em que o halogênio encontra-se *meta* em relação ao substituinte envolvido na ciclização (FIGURA 46, p. 33) (BALRAJU et al., 2005). Em todos os outros trabalhos de obtenção de macrociclos fundidos a anéis benzênicos utilizaram-se substratos com o halogênio em *orto* ao substituinte que contém a ligação dupla (GHOSH; GHATAK, 1995; GIBSON et al., 1997; NANDI et al., 2001; NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002; PRADO et al., 2000; BINATTI et al., 2002; FARACO et al., 2003; FARACO et al., 2004; DIAS et al., 2006; PIRES et al., 2006; ROCHA; PRADO, 2006). Esta constatação demonstra a dificuldade de se obter macrociclos utilizando-se precursores *meta* halogenados e evidencia a necessidade de estudos experimentais e teóricos para que se possa explicar este fato.

4.9 TESTES DE ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E ANTIFÚNGICA

Todas as soluções de padrões internos (cloranfenicol, gentamicina e anfotericina B) conduziram a halos de inibição que variaram entre 9,40 e 22,00 mm. Os desvios padrão calculados para todos os ensaios, realizados em triplicata, foram aceitáveis.

As soluções das substâncias GA6, GA7, GAX, GAXC e GAXD (FIGURA 57, p. 76) não levaram à formação de halos de inibição nos testes de atividade antimicrobiana realizados.

Portanto, as substâncias testadas não demonstraram atividade antibacteriana e antifúngica contra os microrganismos usados (TABELA 18, p. 76), nas condições em que os experimentos foram realizados (item **3.3**, p. 75).

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi sintetizada a aliloxi-*m*-iodobenzamida inédita 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila (GAX) a partir do α -D-galactopiranosídeo de metila, por uma rota de síntese de oito etapas. A benzamida foi submetida a reações de carbociclicização radicalar mediadas por hidreto de tri-*n*-butilestanho.

De nenhuma reação radicalar realizada foi possível isolar macrolactamas. De três reações, nas quais se variaram as condições da reação (solvente, diluição e tempo de adição dos reagentes), foi isolado o produto acíclico reduzido 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino- α -D-galactopiranosídeo de metila (GAXC), no qual o átomo de iodo foi substituído por um átomo de hidrogênio. Em outra tentativa, na qual se empregaram maior diluição e maior tempo de adição dos reagentes, foi isolado um produto inédito e inesperado, 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila (GAXD), formado por reação entre o radical arila proveniente da amida e benzeno, o solvente da reação.

As *o*-iodobenzamidas **7** e **18**, sintetizadas anteriormente em outros trabalhos, isômero de posição e análogo desprovido de unidade sacarídica de GAX, conduziram às macrolactamas **8** e **19**, respectivamente. Com este trabalho, verificou-se a influência negativa, na ciclicização radicalar, do átomo de iodo em posição *meta* na benzamida derivada de carboidrato de configuração *galacto*, GAX.

A aliloxi-*m*-iodobenzamida GAX, os produtos isolados das reações radicalares (GAXC e GAXD) e dois intermediários (GA6 e GA7) foram submetidos a testes de atividade antibacteriana e antifúngica e não demonstraram atividade.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLIN, S. M.; BARTON, W. R. S.; BOWMAN, W. R.; MCINALLY, T. Radical cyclisation onto pyrazoles: synthesis of withasomnine. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 23, p. 4191-4193, 2002.

ANISUZZAMAN, A. K. M.; WHISTLER, R. L. Selective replacement of primary hydroxyl-groups in carbohydrates - preparation of some carbohydrate-derivatives containing halomethyl groups. **Carbohydrate Research**, v. 61, p. 511-518, 1978.

ARAI, T.; SUENAGA, T.; KOYAMA, Y.; HONDA, H. Ascomycin, an antifungal antibiotic. **Journal of Antibiotics**, v. 15, n. 6, p. 231-232, 1962.

ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. **Purification of Laboratory Chemicals**. 4. ed. Boston: Butterworth Heinemann, 1996. 529 p.

ASTLEY, M. P.; PATTENDEN, G. Natural furanocembranoids - a synthetic approach to lophotoxin based on an acyl radical macrocyclization strategy. **Synthesis**, p. 101-105, 1992.

BAILEY, K. L.; MOLINSKI, T. F. Entropically favorable macrolactamization. Synthesis of isodityrosine peptide analogues by tandem Erlenmeyer condensation-macrolactamization. **Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 7, p. 2500-2504, 1999.

BALDWIN, J. E. Rules for ring closure. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, p. 734-736, 1976.

BALDWIN, J. E.; ADLINGTON, R. M.; MITCHELL, M. B.; ROBERTSON, J. Intramolecular S_H2' macrocyclizations. **Tetrahedron**, v. 47, n. 30, p. 5901-5918, 1991.

BALDWIN, J. E.; ADLINGTON, R. M.; RAMCHARITAR, S. H. Free radical macrocyclisation via propiolate esters. **Tetrahedron**, v. 48, n. 16, p. 3413-3428, 1992.

BALRAJU V.; REDDY, D. S.; PERIASAMY, M.; IQBAL, J. Synthesis of small cyclic peptides constrained with 3-(3-aminomethylphenyl)propionic acid linkers using free radical-mediated macrocyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 31, p. 5207-5210, 2005.

BARREIRO, E. J.; FERREIRA, V. F.; COSTA, P. R. R. Substâncias enantiomericamente puras (SEP): a questão dos fármacos quirais. **Química Nova**, v. 20, n. 6, p. 647-656, 1997.

BEAK, P.; MUSICK, T. J.; CHEN, C. Does formal intramolecular transfer of an acidic deuterium to a site of halogen-lithium exchange show that lithium-halogen exchange is faster than loss of the acidic deuterium? Evidence in favor of an alternative mechanism. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 11, p. 3538-3542, 1988.

BECKWITH, A. L. J.; BOWRY, V. W.; BOWMAN, W. R.; MANN, E.; PARR, J.; STOREY, J. M. D. The mechanism of Bu_3SnH -mediated homolytic aromatic substitution. **Angewandte Chemie, International Edition**, v. 43, n. 1, p. 95-98, 2004.

BECKWITH, A. L. J.; DROK, K.; MAILLARD, B.; DEGUEIL-CASTAING, M.; PHILIPPON, A. Formation of substituted macrocyclic ethers by radical cyclisation. **Chemical Communications**, p. 499-500, 1997.

BECKWITH, A. L. J.; GARA, W. B. Mechanism of cyclization of aryl radicals containing unsaturated ortho-substituents. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 7, p. 795-802, 1975.

BEGLEY, M. J.; PATTENDEN, G.; SMITHIES, A.; TAPOLCZAY, D.; WALTER, D. S. Cascade radical macrocyclisation transannulation approach towards the construction of ring-fused tricycles and polycycles. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n.1, p. 21-29, 1996.

BELL, D. J.; LORBER, J. Use of the benzyl radical in syntheses of methylated sugars. Part I: 4:6-dimethyl glucose. **Journal of the Chemical Society**, p. 453-455, 1940.

BERGE, J. M.; ROBERTS, S. M. Recommended work-up procedure for reductions employing tri-nor-mal-butyltin hydride. **Synthesis**, p. 471-472, 1979.

BERTASSO, M.; HOLZENKAMPFER, M.; ZEECK, A.; STACKEBRANDT, E.; BEIL, W.; FIEDLER, H. P. Ripromycin and other polycyclic macrolactams from *Streptomyces* sp. Tu 6239: taxonomy, fermentation, isolation and biological properties. **Journal of Antibiotics**, v. 56, n. 4, p. 364-371, 2003.

BINATTI, I. **Síntese de benzolactamas por carbociclização radicalar 11-endo de orto-iodobenzamida derivada da D-galactose**. 2001. 70f. (Dissertação) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2001.

BINATTI, I. **Síntese de macrolactona derivada de D-galactose e tentativa de síntese de macrolactona e macrolactamas derivadas de D-glicose, por carbocilização radicalar**. 2005. 274f. (tese) – Programa de Pós-Graduação em Química, Departamento de Química – ICEX – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005a.

BINATTI, I.; ALVES, R. B.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J.; SOUZA-FILHO, J. D.; DIAS, D. F. Reações de carbociclização de *orto*-iodoaliloxibenzoato derivados de D-glicose e D-galactose e comparação com as reações de análogos benzamidas. **Química Nova**, v. 28, n. 5, p. 1023-1029, 2005b.

- BINATTI, I.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J.; FILHO, J. D. S. Synthesis of benzomacrolactam by 11-*endo* selective aryl radical cyclization of 2-iodobenzamide derived from D-galactose. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 13, n. 5, p. 570-575, 2002.
- BINKLEY, R. W. **Modern Carbohydrate Chemistry**. New York: Marcel Dekker, 1988. 343 p.
- BLANKENSTEIN, J.; ZHU, J. P. Conformation-directed macrocyclization reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 10, p. 1949-1964, 2005.
- BOGER, D. L.; MATHVINK, R. J. Intramolecular acyl radical alkene addition-reactions - macrocyclization reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 10, p. 4008-4011, 1990.
- BORNHOVD, E.; BURGDORF, W. H. C.; WOLLENBERG, A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 45, n. 5, p. 736-743, 2001.
- BOWMAN, W. R.; FLETCHER, A. J.; POTTS, G. B. S. Synthesis of heterocycles by radical cyclisation. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 24, p. 2747-2762, 2002.
- BOWMAN W. R.; HEANEY, H.; JORDAN, B. M. Synthesis of Oxindoles by radical cyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 29, n. 50, p. 6657-6660, 1988.
- BOWMAN, W. R.; MANN, E.; PARR, J. Bu₃SnH mediated oxidative radical cyclisations: synthesis of 6H-benzo[c]chromen-6-ones. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 17, p. 2991-2999, 2000.
- BULUSU, M. A. R. C.; WALDSTATEN, P.; TRICOTET, T.; ROCHAIS, C.; STECK, A.; BACHER M. Synthesis of 6-vinyl and 5-vinylproline analogues of ascomycin. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 30, p. 5833-5836, 2004.
- CADDICK, S.; HAMZA, D.; WADMAN, S. N.; WILDEN, J. D. Solid-phase intermolecular radical reactions 2: synthesis of c-glycopeptide mimetics via a novel acrylate acceptor. **Organic Letters**, v. 4, n. 10, p. 1775-1777, 2002.
- CAREY, J. S.; LAFFAN, D.; THOMSON, C.; WILLIAMS, M. T. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 4, n. 12, p. 2337-2347, 2006.
- CHENG, Y. Q.; TANG, G. L.; SHEN, B. Identification and localization of the gene cluster encoding biosynthesis of the antitumor macrolactam leinamycin in *Streptomyces atroolivaceus* S-140. **Journal of Bacteriology**, v. 184, n. 24, p. 7013-7024, 2002.

CLYNE, M. A.; ALDABBAGH, F. Photochemical intramolecular aromatic substitutions of the imidazol-2-yl radical are superior to those mediated by Bu_3SnH . **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 4, n. 2, p. 268-277, 2006.

COLLINS, P. M.; FERRIER, R. J. **Monosacharides: Their Chemistry and Their Roles in Natural Products**. New York: John Wiley & Sons Inc, 1995. 574 p.

COOPER, R.; TRUUMES, I.; YARBOROUGH, R.; LOEBENBERG, D.; MARQUEZ, J.; HORAN, A.; PATEL, M.; GULLO, V. Macrolactams - 2 novel homologous series of compounds produced by *Actinomadura* sp. SCC-1778. **Journal of Antibiotics**, v. 45, n. 5, p. 633-638, 1992.

COURI, M. R. C.; EVANGELISTA, E. A.; ALVES, R. B.; PRADO, M. A. F.; GIL, R. P. F.; ALMEIDA, M. V.; RASLAN, D. S. Microwave-assisted rapid deacetalation of carbohydrates. **Synthetic Communications**, v. 35, p. 2025-2031, 2005.

COX, N. J. G.; MILLS, S. D.; PATTENDEN, G. Macrocyclizations using allylic radical intermediates - a new synthetic approach to natural 14-membered cembranoids. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 11, p. 1313-1321, 1992.

COX, N. J. G.; PATTENDEN, G.; MILLS, S. D. Radical macrocyclizations in synthesis - a new approach to mukulol and marine cembranolide lactones. **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 5, p. 621-624, 1989.

CULVENOR, C. C. J.; BECK, A. B.; CLARKE, M.; COCKRUM, P. A.; EDGAR, J. A.; FRAHN, J. L.; JAGO, M. V.; LANIGAN, G. W.; PAYNE, A. L.; PETERSON, J. E.; PETERSON, D. S.; SMITH, L. W.; WHITE, R. R. Isolation of toxic metabolites of *phomopsis-leptostromiformis* responsible for lupinosis. **Australian Journal of Biological Sciences**, v. 30, n. 4, p. 269-277, 1977.

CURRAN D. P. The design and application of free-radical chain reactions in organic-synthesis – Part 1. **Synthesis**, p. 417-439, 1988.

CURRAN, D. P.; YANG, F. L.; CHEONG, J. H. Relative rates and approximate rate constants for inter- and intramolecular hydrogen transfer reactions of polymer-bound radicals. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 50, p. 14993-15000, 2002.

DE OLIVEIRA, R. B.; DE SOUZA, J. D.; PRADO, M. A. F.; EBERLIN, M. N.; MEURER, E. C.; SANTOS, L. S.; ALVES, R. J. Synthesis of unexpected six-membered imides by free-radical carbocyclisation on carbohydrate templates. **Tetrahedron**, v. 60, n. 44, p. 9901-9908, 2004.

DIAS, D. F.; PRADO, M. A. F.; PINTO, G. D.; ALVES, R. J.; ALVES, R. B.; FILHO, J. D. S. Síntese de aliloxi-*orto*-iodobenzamida derivada de D-glicose e reação de ciclização radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho. **Quimica Nova**, v. 29, n. 3, p. 444-451, 2006.

DUFOUR, M.; GRAMAIN, J. C.; HUSSON, H. P.; SINIBALDI, M. E.; TROIN, Y. Convergent approach to tetracyclic [ABCE] intermediates in *Aspidosperma* alkaloids synthesis. **Synthetic Communications**, v. 22, n. 2, p. 189-200, 1992.

DUMONT, F. J. FK506, an immunosuppressant targeting calcineurin function. Current **Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 7, p. 731-748, 2000.

ESCOLANO, C.; JONES, K. Aryl radical cyclisation onto pyrroles: a divergent synthesis of spiropyrrolidinyloxindoles and pyrroloquinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 46, p. 8951-8955, 2000.

FARACO, A. A. G.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. B.; FARACO, R. F. P.; ALVES, R. J.; SOUZA, J. D.; MEURER, E. C.; EBERLIN, M. N. A new 20-membered macrocyclic dilactam: an unexpected product of a tri-*n*-butyltin hydride-mediated radical reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 16, p. 3317-3320, 2004.

FARACO, A. A. G.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J.; SOUZA, J. D.; ALVES, R. B.; FARACO, R. F. P. Synthesis of benzomacrolactam by 12-endo selective aryl radical cyclization of N-(4-allyloxybutyl)-2-iodobenzamide. **Synthetic Communications**, v. 33, n. 3, p. 463-474, 2003.

FARMACOPÉIA brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. Parte I.

FERREIRA, V. F. Carboidratos importantes em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 18, n. 2, p. 267-273, 1995.

FOSSEY, J.; LEFORT, D.; SORBA, J. **Free Radicals in Organic Chemistry**. Paris: John Wiley & Sons, 1995, 307 p.

FRÉCHET, J. M. J.; BAER, H. H. Concerning the problem of stereospecific glycosylation. Synthesis and methanolysis of some 2-*O*-benzylated D-galactopyranosyl and D-galactofuranosyl halides. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 53, n. 5, p. 670-679, 1975.

FRYDMAN, B.; BHATTACHARYA, S.; SARKAR, A.; DRANDAROV, K.; CHESNOV, S.; GUGGISBERG, A.; POPAJ, K.; SERGEYEV, S.; YURDAKUL, A.; HESSE, M.; BASU, H. S.; MARTON, L. J. Macrocyclic polyamines deplete cellular ATP levels and inhibit cell growth in human prostate cancer cells. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, n. 4, p. 1051-1059, 2004.

GANGULY, A. K.; WANG, C. H.; DAVID, M.; BARTNER, P.; CHAN, T. M. Synthesis of heterocyclic compounds using radical reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 38, p. 6865-6868, 2002.

GAREGG, J.; SAMUELSSON, B. Novel reagent system for converting a hydroxy-group into a iodo-group in carbohydrates with inversion of configuration. Part 2. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 12, p. 2866-2869, 1980.

GENTILE, G.; FATTORI, D.; BOTTA, M.; CORELLI, F.; FUSAR-BASSINI, D.; LAMBA, D. Synthesis of dimeric and tetrameric macrolactams with cytotoxic activity. **Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne de Chimie**, v. 78, n. 6, p. 925-934, 2000.

GHOSH, K.; GHATAK, U. R. Regioselective 9-endo aryl radical cyclization: a new synthetic route to decahydro-5h-dibenzo[a,d] and [a,e]-cyclonononols. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 27, p. 4897-4900, 1995.

GIBSON, S. E.; GUILLO, N.; TOZER, M. J. Application of 7-endo, 8-endo and 9-endo radical cyclisations to the synthesis of conformationally constrained amino acids and comparison with the corresponding Heck reactions. **Chemical Communications**, n. 6, p. 637-638, 1997.

GIESE, B. Formation of cc bonds by addition of free-radicals to alkenes. **Angewandte Chemie, International Edition in English**, v. 22, n. 10, p. 753-764, 1983.

GIESE, B. **Radicals in Organic Synthesis: Formation of carbon-carbon bonds**. Oxford: Pergamon Press, 1986, 294 p.

GRASSBERGER, M.; BAUMRUKER, T.; ENZ, A.; HIESTAND, P.; HULTSCH, T.; KALTHOFF, F.; SCHULER, W.; SCHULZ, M.; WERNER, F. J.; WINISKI, A.; WOLFF, B.; ZENKE, G. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. **British Journal of Dermatology**, v. 141, n. 2, p. 264-273, 1999.

GRIESBECK, A. G.; OELGEMOLLER, M.; LEX, J. Photochemistry of MTM- and MTE-esters of omega-phthalimido carboxylic acids: macrocyclization versus deprotection. **Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 26, p. 9028-9032, 2000.

HALL, D. M. A practical synthesis of 4-6-O-benzilidene- α - and $-\beta$ -D-glucopyranoside. **Carbohydrate Research**, v. 86, p. 158-160, 1980.

HANDA, S.; PATTENDEN, G. Free radical-mediated macrocyclisations and transannular cyclisations in synthesis. **Contemporary Organic Synthesis**, v. 4, n. 3, p. 196-215, 1997.

HARROWVEN D. C.; SUTTON B. J.; COULTON S. Intramolecular radical additions to pyridines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 1, n. 22, p. 4047-4057, 2003.

HARROWVEN, D. C.; GUY, I. L. KF-silica as a stationary phase for the chromatographic removal of tin residues from organic compounds. **Chemical Communications**, n. 17, p. 1968-1969, 2004.

HEGDE, V. R.; PATEL, M. G.; GULLO, V. P.; GANGULY, A. K.; SARRE, O.; PUAR, M. S. Macrolactams - a new class of antifungal agents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 17, p. 6403-6405, 1990.

HEGDE, V. R.; PATEL, M. G.; GULLO, V. P.; PUAR, M. S. Sch-38518 and sch-39185 - 2 novel macrolactam antifungals. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 12, p. 810-812, 1991.

HEGDE, V.; PATEL, M.; HORAN, A.; GULLO, V.; MARQUEZ, J.; GUNNARSSON, I.; GENTILE, F.; LOEBENBERG, D.; KING, A. Macrolactams - a novel class of antifungal antibiotics produced by *Actinomadura* spp. SCC-1776 and SCC-1777. **Journal of Antibiotics**, v. 45, n. 5, p. 624-632, 1992.

HENDRICKSON, J. B.; CRAM, D. J.; HAMMOND, G. S. **Organic Chemistry**. 3. ed. New York: McGraw-Hill, 1970, 1279 p.

HITCHCOCK, S. A.; PATTENDEN, G. Synthesis of macrocycles via allylic radical intermediates - a total synthesis of (-)-zearalenone. **Tetrahedron Letters**, v. 31, n. 25, p. 3641-3644, 1990.

HITCHCOCK, S. A.; PATTENDEN, G. Total synthesis of the mycotoxin (-)-zearalenone based on macrocyclization using a cinnamyl radical intermediate. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 11, p. 1323-1328, 1992.

HOULDSWORTH, S. J.; PATTENDEN, G.; PRYDE, D. C.; THOMSON, N. M. Studies towards the taxane ring system via a cascade macrocyclisation-transannulation strategy. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 8, p. 1091-1093, 1997.

ISHIBASHI, H.; KATO, I.; TAKEDA, Y.; TAMURA, O. Synthesis of a model compound of mappicine ketone based on sulfur-directed 5-exo selective aryl radical cyclization onto enamides. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 5, p. 931-933, 2001.

ISHIBASHI, H.; KAWANAMI, H.; NAKAGAWA, H.; IKEDA, M. Sulfur-controlled 6-exo aryl radical cyclisation of N-ethenyl-2-(2-bromophenyl)acetamides: Synthesis of (+/-)-tetrahydropalmatine and saulatine. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 16, p. 2291-2295, 1997.

ISHIBASHI, H.; KOBAYASHI, T.; MACHIDA, N.; TAMURA, O. A new efficient route to (+/-)-physostigmine and (+/-)-physovenine by means of 5-exo selective aryl radical cyclization of o-bromo-N-acryloylanilides. **Tetrahedron**, v. 56, n. 11, p. 1469-1473, 2000.

JEFFERSON, E. A.; SWAYZE, E. E.; OSGOOD, S. A.; MIYAJI, A.; RISEN, L. M.; BLYN, L. B. Antibacterial activity of quinolone-macrocyclic conjugates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 13, n. 10, p. 1635-1638, 2003.

JESSOP, C. N.; PARSONS, A. F.; ROUTLEDGE, A.; IRVINE, D. Cyclisation of dienes using phosphorus-centred radicals to form organophosphorus adducts. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 3, p. 479-483, 2003.

JONAS, D.; OZLU, Y.; PARSONS, P. J. An intramolecular radical cyclization approach to the synthesis of periplanone-b. **Synlett**, n. 3, p. 255-256, 1995.

JONES, K.; WILKINSON, J. A total synthesis of horsfiline via aryl radical cyclization. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 24, p. 1767-1769, 1992.

KAWAI, M.; GUNAWARDANA, I. W. K.; MOLLISON, K. W.; HSIEH, G. C.; LANE, B. C.; LULY, J. R. Studies on an immunosuppressive macrolactam, ascomycin: synthesis of a C-33 hydroxyl derivative. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 8, n. 8, p. 935-938, 1998.

KISS, J.; BURKHARDT, F. Beta-eliminative decomposition of 4-o-substituted hexopyranoside uronate derivatives. **Helvetica Chimica Acta**, v. 53, n. 5, p. 1000-1011, 1970.

KOHYAMA, N.; YAMAMOTO, Y. Total synthesis of stevastelin B, a novel immunosuppressant. **Synlett**, n. 5, p. 694-696, 2001.

KOISO, Y.; NATORI, M.; IWASAKI, S.; SATO, S.; SONODA, R.; FUJITA, Y.; YAEGASHI, H.; SATO, Z. Ustiloxin - a phytotoxin and a mycotoxin from false smut balls on rice panicles. **Tetrahedron Letters**, v. 33, n. 29, p. 4157-4160, 1992.

KUPCHAN, S. M.; KOMODA, Y.; THOMAS, G. J.; SMITH, R. M.; BRYAN, R. F.; HALTIWAN, R. C.; KARIM, A.; COURT, W. A.; GILMORE, C. J. Tumor inhibitors .73. maytansine, a novel antileukemic ansa macrolide from maytenus-ovatus. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, n. 4, p. 1354-1356, 1972.

LAMAS, C.; SAA, C.; CASTEDO, L.; DOMINGUEZ, D. Synthesis of isoquinoline alkaloids through a 10-membered lactam obtained by radical macrocyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 33, n. 38, p. 5653-5654, 1992.

LANG, E. S.; COMASSETO, J. V. Catálise por transferência de fase. **Química Nova**, v. 11, n. 2, p. 238-257, 1988.

LEMARCHAND, A.; BACH, T. Synthesis of a para-quinone macrolactam related to geldanamycin by ring closing metathesis. **Tetrahedron**, v. 60, n. 43, p. 9659-9673, 2004.

LEWIN, A. H.; FRUCHT, M.; CHEN, K. V. J.; BENEDETTI, E.; DI BLASIO, B. Restricted Rotation in Amides – VI: Configurations and Conformations of Unsymmetrical Tertiary Benzamides. **Tetrahedron**, v. 31, n. 3, p. 207-215, 1975.

LI, P. X.; EVANS, C. D.; FORBECK, E. M.; PARK, H.; BAI, R. L.; HAMEL, E.; JOULLIE, M. M. Total synthesis and biological evaluation of ustiloxin natural products and two analogs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 18, p. 4804-4807, 2006.

LIMA, V. L. E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Química Nova**, v. 20, n. 6, p. 657-663, 1997.

LUCCHESI, A. M.; MARZORATI, L. Catálise de transferência de fase. **Química Nova**, v. 23, n. 5, p. 641-652, 2000.

LUESCH, H.; YOSHIDA, W. Y.; MOORE, R. E.; PAUL, V. J.; MOOBERRY, S. L. Isolation, structure determination, and biological activity of lyngbyabellin A from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. **Journal of Natural Products**, v. 63, n. 5, p. 611-615, 2000.

MACK, M. M.; MOLINSKI, T. F.; BUCK, E. D.; PESSAH, I. N. Novel modulators of skeletal-muscle FKBP12/ calcium-channel complex from *lanthella basta*: role of FKBP12 in channel gating. **Journal of Biological Chemistry**, v. 269, n. 37, p. 23236-23249, 1994.

MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**. New York: John Wiley & Sons, 1985, 1346 p.

MARCO-CONTELLES, J.; ALHAMBRA, C.; MARTÍNEZ-GRAU, A. Carbocycles from carbohydrates *via* free radical cyclizations: synthesis and manipulation of annulated furanoses. **Synlett**, p. 693-699, 1998.

MARINOVIC, N. N.; RAMANATHAN, H. The synthesis of fused and bridged ring systems by free radical carbocyclisation - a general route to masked 1,4-diketones. **Tetrahedron Letters**, v. 24, n. 18, p. 1871-1874, 1983.

MARTIN, M.; MAS, G.; URPI, F.; VILARRASA, J. High-yielding enantioselective synthesis of the macrolactam aglycon of Sch 38516 from two units of (2R)-2-ethyl-4-penten-1-ol. **Angewandte Chemie, International Edition**, v. 38, n. 20, p. 3086-3089, 1999.

MARTINEZ-GRAU, A.; MARCO-CONTELLES, J. Carbocycles from carbohydrates via free radical cyclizations: new synthetic approaches to glycomimetics. **Chemical Society Reviews**, v. 27, n. 2, p. 155-162, 1998.

MASUNO, M. N.; PESSAH, I. N.; OLMSTEAD, M. M.; MOLINSKI, T. F. Simplified cyclic analogues of bastadin-5. Structure-activity relationships for modulation of the RyR1/FKBP12 Ca²⁺ channel complex. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 15, p. 4497-4511, 2006.

MILLIGAN, K. E.; MARQUEZ, B. L.; WILLIAMSON, R. T.; GERWICK, W. H. Lyngbyabellin B, a toxic and antifungal secondary metabolite from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. **Journal of Natural Products**, v. 63, n. 10, p. 1440-1443, 2000.

NAKAGAWA, Y.; IRIE, K.; NAKAMURA, Y.; OHIGASHI, H. The amide hydrogen of (-)-indolactam-V and benzolactam-V8's plays a critical role in protein kinase C binding and tumor-promoting activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 11, n. 5, p. 723-728, 2001.

NANDI, A.; CHATTOPADHYAY, P. Synthesis of chiral trans-fused pyrano[3,2-c][2]benzoxocines from D-mannose by regioselective 8-endo-aryl radical cyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 34, p. 5977-5980, 2002.

NANDI, A.; MUKHOPADHYAY, R.; CHATTOPADHYAY, P. Synthesis of chiral cis- and trans-furo[3,2-c][2]benzoxocines from D-glucose by regioselective 8-endo aryl radical cyclisation. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 24, p. 3346-3351, 2001.

NARUSE, N.; TENMYO, O.; KAWANO, K.; TOMITA, K.; OHGUSA, N.; MIYAKI, T.; KONISHI, M.; OKI, T. Fluvirucin-A1, fluvirucin-A2, fluvirucin-B1, fluvirucin-B2, fluvirucin-B3, fluvirucin-B4, and fluvirucin-B5, new antibiotics active against influenza-a virus .1. Production, isolation, chemical-properties and biological-activities. **Journal of Antibiotics**, v. 44, n. 7, p. 733-740, 1991.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. The influence of natural products upon drug discovery. **Natural Product Reports**, v. 17, n. 3, p. 215-234, 2000.

NISHIO, M.; KOHNO, J.; SAKURAI, M.; SUZUKI, S.; OKADA, N.; KAWANO, K.; KOMATSUBARA, S. TMC-135A and B, new triene-ansamycins, produced by *Streptomyces* sp.. **Journal of Antibiotics**, v. 53, n. 7, p. 724-727, 2000.

OJIMA, I.; GENG, X. D.; LIN, S. N.; PERA, P.; BERNACKI, R. J. Design, synthesis and biological activity of novel C2-C3 ' N-linked macrocyclic taxoids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, n. 3, p. 349-352, 2002.

OLIVEIRA, M. T.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. B.; CESAR, A.; ALVES, R. J.; QUEIROGA, C. G.; SANTOS, L. S.; EBERLIN, M. N. Tri-*n*-butyltin hydride-mediated radical reaction of a 2-iodobenzamide: formation of an unexpected carbon-tin bond. **Journal of Brazilian Chemical Society**, 2007. (*Aceito*).

ONISHI, N.; IZAKI, K.; TAKAHASHI, H. A macrocyclic antibiotic m-230b produced by *myxococcus-xanthus*: Isolation and characterization. **Journal of Antibiotics**, v. 37, n. 1, p. 13-19, 1984.

PARK, Y. T.; JUNG, C. H.; KIM, M. S.; SONG, N. W.; KIM, D. Photoreaction of 2-halo-N-pyridinylbenzamide: Intramolecular cyclization mechanism of phenyl radical assisted with n-complexation of chlorine radical. **Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 7, p. 2197-2206, 2001.

PARK, Y. T.; SONG, N. W.; HWANG, C. G.; KIM, K. W.; KIM, D. Photocyclization mechanism of halopyridinium salt tethered to arene: flash photolysis observation of a pyridinium sigma, cyclohexadienyl radicals, and a dihalide radical anion in aqueous solution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 44, p. 10677-10683, 1997.

PATEL, V. F.; ANDIS, S. L.; KENNEDY, J. H.; RAY, J. E.; SCHULTZ, R. M. Novel cryptophycin antitumor agents: synthesis and cytotoxicity of fragment "B" analogues. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 14, p. 2588-2603, 1999.

PATTENDEN, G.; THOM, S. M. Polyene macrolactam construction using a stille vinyl-vinyl coupling protocol: an approach to the antitumor antibiotic substance leinamycin. **Synlett**, n. 3, p. 215-216, 1993.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to Spectroscopy: A Guide for Students of Organic Chemistry**. 3. ed. Stamford: Thomson Learning, 2001, 579 p.

PENG, W. M.; BLAGG, B. S. J. A versatile approach toward the ansamycin antibiotics. **Organic Letters**, v. 8, n. 5, p. 975-978, 2006.

PIETRASZKIEWICZ, M.; JURCZAK, J. Synthesis of chiral diaza crow ethers incorporating carbohydrate units. **Tetrahedron**, v. 40, n. 15, p. 2967-2970, 1984.

PINTO, G. D.; PRADO, M. A. F. Síntese de *orto*-iodobenzamida, substrato para a obtenção de benzomacrolactama. In: XIV Semana de Iniciação Científica – Conhecimento e Cultura – UFMG, 2005, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: UFMG, 2005. 1 CD-ROM.

PIRES, M. C.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J. Reação de carbociclicação radicalar para obtenção de benzomacrolactamas derivadas de carboidratos. In: XX Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – MG, 2006, São João Del Rei. **Anais...** São João Del Rei: UFSJ, 2006. 1 CD-ROM.

PORTER, N. A.; CHANG, V. H. T. Macrolide formation by free-radical cyclization. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, n. 16, p. 4976-4981, 1987.

PORTER, N. A.; CHANG, V. H. T.; MAGNIN, D. R.; WRIGHT, B. T. Free-radical macrocyclization-transannular cyclization. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 11, p. 3554-3560, 1988.

PORTER, N. A.; MAGNIN, D. R.; WRIGHT, B. T. Free-radical macrocyclization. **Journal of the American Chemical Society**, v. 108, n. 10, p. 2787-2788, 1986.

PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J.; SOUZA, J. D.; ALVES, R. B.; PEDROSA, M. T. C.; PRADO, R. F.; FARACO, A. A. G. Synthesis of benzolactams by 11-endo selective aryl radical cyclisation of 2-iodobenzamides. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 12, p. 1853-1857, 2000.

PUAR, M. S.; GULLO, V.; GUNNARSSON, I.; HEGDE, V.; PATEL, M.; SCHWARTZ, J. Biosynthesis of macrolactam antifungal agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 2, n. 6, p. 575-578, 1992.

QUEIROGA, C. G.; PRADO, M. A. F. Síntese e reação mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho de *orto* iodobenzamida derivada de carboidrato de configuração galacto. In: XV Semana de Iniciação Científica – Conhecimento e Cultura – UFMG, 2006, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: UFMG, 2006. 1 CD-ROM.

RAMASESHAN, M.; ROBITAILLE, M.; ELLINGBOE, J. W.; DORY, Y. L.; DESLONGCHAMPS, P. Design and synthesis of macro-heterocycles structurally related to tirofiban. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 24, p. 4737-4742, 2000.

ROBERTSON, G. J.; LAMB, R. A. The condensation of α -metilgalactoside with benzaldehyde. **Journal of the Chemical Society**, p. 1321-1322, 1934.

ROBERTSON, J.; BURROWS, J. N.; STUPPLE, P. A. Bicyclo[10.2.1]pentadecenone derivatives by free radical macrocyclisation. **Tetrahedron**, v. 53, n. 43, p. 14807-14820, 1997.

ROBERTSON, J.; HATLEY, R. J. D. Formal synthesis of roseophilin. **Chemical Communications**, n. 16, p. 1455-1456, 1999.

ROCHA, A. P. C.; PRADO, M. A. F.; CORÊA, C. E. M. Reação de carbociclicação radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho de substrato derivado de carboidrato. In: XIV Semana de Iniciação Científica – Conhecimento e Cultura – UFMG, 2005, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: UFMG, 2005. 1 CD-ROM.

ROCHA, A. P. C.; PRADO, M. A. F. Síntese de macrolactama, potencial agente bioativo, por reação de carbociclicação radicalar de substrato derivado de carboidrato. In: XX Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – MG, 2006, São João Del Rei. **Anais...** São João Del Rei: UFSJ, 2006. 1 CD-ROM.

RODRIGUEZ, G.; CASTEDO, L.; DOMINGUEZ, D., SAA, C.; ADAM, W. Regioselective synthesis of isoquino[1,2-*b*][3]benzazepines (homoprotoberberines) through 11-membered-ring stilbene lactams obtained by radical macrocyclization. **Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 13, p. 4830-4833, 1999.

ROSA, A. M.; LOBO, A. M.; BRANCO, P. S.; PRABHAKAR, S. The chemistry and reactivity of aryl radicals - the c-c bond formation from o-bromobenzylphenylethers with tin hydride and azobisisobutyronitrile. **Tetrahedron**, v. 53, n.1, p. 285-298, 1997.

ROXBURGH, C. J. The syntheses of large-ring compounds. **Tetrahedron**, v. 51, n. 36, p. 9767-9822, p. 1995.

SALOMON, C. J.; DANELON, G. O.; MASCARETTI, O. A. A practical method for the disposal of organotin residues from reaction mixtures. **Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 26, p. 9220-9222, 2000.

SHAN, D. D.; CHEN, L.; NJARDARSON, J. T.; GAUL, C.; MA, X. J.; DANISHEFSKY, S. J.; HUANG, X. Y. Synthetic analogues of migrastatin that inhibit mammary tumor metastasis in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America**, v. 102, n. 10, p. 3772-3776, 2005.

SHEA, K. J.; ODELL, R.; SASAKI, D. Y. Free-radical induced macrocyclizations. **Tetrahedron Letters**, v. 33, n. 33, p. 4699-4702, 1992.

SHINDO, K.; KAMISHOHARA, M.; ODAGAWA, A.; MATSUOKA, M.; KAWAI, H. Vicenistatin, a novel 20-membered macrocyclic lactam antitumor antibiotic. **Journal of Antibiotics**, v. 46, n. 7, p. 1076-1081, 1993.

SILVEIRA, G. P.; NOME, F.; GESSER, J. C.; SÁ, M. M.; TEREZI, H. Recent achievements to combat bacterial resistance. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 844-855, 2006.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994, 387 p.

SNIECKUS, V.; CUEVAS, J. C.; SLOAN, C. P.; LIU, H.; CURRAN, D. P. Intramolecular alpha-amidoyl to aryl 1,5-hydrogen atom transfer-reactions - heteroannulation and alpha-nitrogen functionalization by radical translocation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 2, p. 896-898, 1990.

SOLOMONS, T. W. G; FRYHLE, C. B. **Organic Chemistry**. 7. ed. New York: John Wiley & Sons, 2000, 1258 p.

STACHEL, S. J.; COBURN, C. A.; SANKARANARAYANAN, S.; PRICE, E. A.; PIETRAK, B. L.; HUANG, Q.; LINEBERGER, J.; ESPESETH, A. S.; JIN, L. X.; ELLIS, J.; HOLLOWAY, M. K.; MUNSHI, S.; ALLISON, T.; HAZUDA, D.; SIMON, A. J.; GRAHAM, S. L.; VACCA, J. P. Macrocyclic inhibitors of beta-secretase: functional activity in an animal model. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 21, p. 6147-6150, 2006.

STEAD, P.; LATIF, S.; BLACKABY, A. P.; SIDEBOTTOM, P. J.; DEAKIN, A.; TAYLOR, N. L.; LIFE, P.; SPAULL, J.; BURRELL, F.; JONES, R.; LEWIS, J.; DAVIDSON, I.; MANDER, T. Discovery of novel ansamycins possessing potent inhibitory activity in a cell-based oncostatin M signalling assay. **Journal of Antibiotics**, v. 53, n. 7, p. 657-663, 2000.

SZILAGYI, A.; FENYVESI, F.; MAJERCSIK, O.; PELYVAS, I. F.; BACSKAY, I.; FEHER, P.; VARADI, J.; VECSENYES, M.; HERCZEGH, P. Synthesis and cytotoxicity of leinamycin antibiotic analogues. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 18, p. 5626-5630, 2006.

TAKATSU, T.; OHTSUKI, M.; MURAMATSU, A.; ENOKITA, R.; KURAKATA, S. Reblastatin, a novel benzenoid ansamycin-type cell cycle inhibitor. **Journal of Antibiotics**, v. 53, n. 11, p. 1310-1312, 2000.

TROWITZSCH, W.; WRAY, V.; GERTH, K.; HOFLE, G. Structure of myxovirescin-a, a new macrocyclic antibiotic from gliding bacteria. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 23, p. 1340-1342, 1982.

UMEZAWA, S.; NISHIMURA, Y.; HATA, Y.; TSUCHIYA, T.; YAGISAWA, M.; UMEZAWA, H. Synthesis of 4'-deoxykanamycin and its resistance to kanamycin phosphotransferase II. **The Journal of Antibiotics**, v. 27, p. 722-725, 1974.

VAULTIER, M.; KNOUZI, N.; CARRIE, R. Reduction of azides into primary amines by a general-method using the Staudinger reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 24, n. 8, p. 763-764, 1983.

VOGEL, A. I. **Química Orgânica: Análise Orgânica Qualitativa**. 3. ed. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico, 1981. 3 v.

WAGNER, B.; GONZALEZ, G. I.; DAU, M. E. T. H.; ZHU, J. Total synthesis and conformational studies of hapalosin, N-desmethylhapalosin and 8-deoxyhapalosin. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 5, p. 737-747, 1999.

WAGNER, R.; MOLLISON, K. W.; LIU, L. P.; HENRY, C. L.; ROSENBERG, T. A.; BAMAUNG, N.; TU, N.; WIEDEMAN, P. E.; OR, Y.; LULY, J. R.; LANE, B. C.; TREVILLYAN, J.; CHEN, Y. W.; FEY, T.; HSIEH, G.; MARSH, K.; NUSS, M.; JACOBSON, P. B.; WILCOX, D.; CARLSON, R. P.; CARTER, G. W.; DJURIC, S. W. Rapamycin analogs with reduced systemic exposure. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 23, p. 5340-5343, 2005.

- WALLING, C. Some properties of radical reactions important in synthesis. **Tetrahedron**, v. 41, n. 19, p. 3887-3900, 1985.
- WATANABE, Y.; ISHIKAWA, S.; TAKAO, G.; TORU, T. Radical cyclization on solid support: Synthesis of gamma-butyrolactones. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 17, p. 3411-3414, 1999.
- WENDEBORN, S.; DE MESMAEKER, A.; BRILL, W. K. D.; BERTEINA, S. Synthesis of diverse and complex molecules on the solid phase. **Accounts of Chemical Research**, v. 33, n. 4, p. 215-224, 2000.
- WIDDISON, W. C.; WILHELM, S. D.; CAVANAGH, E. E.; WHITEMAN, K. R.; LEECE, B. A.; KOVTUN, Y.; GOLDMACHER, V. S.; XIE, H. S.; STEEVES, R. M.; LUTZ, R. J.; ZHAO, R.; WANG, L. T.; BLATTLER, W. A.; CHARI, R. V. J. Semisynthetic maytansine analogues for the targeted treatment of cancer. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 14, p. 4392-4408, 2006.
- WILLIAMS, D. R.; LI, J. Total synthesis of myxovirescin A₁. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 29, p. 5113-5116, 1994.
- YOKOKAWA, F.; SAMESHIMA, H.; KATAGIRI, D.; AOYAMA, T.; SHIOIRI, T. Total syntheses of lyngbyabellins A and B, potent cytotoxic lipopeptides from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. **Tetrahedron**, v. 58, n. 46, p. 9445-9458, 2002.
- YOON, U. C.; JIN, Y. X.; OH, S. W.; CHO, D. W.; PARK, K. H.; MARIANO, P. S. Comparison of photomacrocyclization reactions of trimethylsilyl- and tributylstannyl-terminated phthalimido- and maleimido-polyethers. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 150, p. 77-84, 2002.
- YU, T.; FLOSS, H. G. Ansamitocins (Maytansinoids). In: CRAGG, G. M. L.; KINGSTON, D.; NEWMAN, D. J. **Anticancer Agents from Natural Products**. Boca Raton: Taylor & Francis, 2005. Cap. 17, p.321-333.
- ZHANG, W. Recent advances in the synthesis of biologically interesting heterocycles by intramolecular aryl radical reactions. **Current Organic Chemistry**, v. 8, n. 9, p. 757-780, 2004.
- ZHU, X. W.; GANESAN, A. Intermolecular conjugate addition of alkyl radicals on solid phase. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 1, n. 2, p. 157-162, 1999.