

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

MAGNO CARVALHO PIRES

**SÍNTESE DE MACROCICLOS  
DERIVADOS DE D-GLICOSAMINA**

Belo Horizonte – MG

2009

MAGNO CARVALHO PIRES

**SÍNTESE DE MACROCICLOS  
DERIVADOS DE D-GLICOSAMINA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obter o grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.  
Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Alves - UFMG

Belo Horizonte – MG

2009

## FOLHA DE APROVAÇÃO

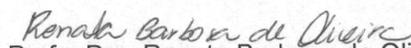
### “Síntese de macrociclos derivados de D-glicosamina.”

**Magno Carvalho Pires**

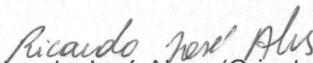
Dissertação aprovada em 24/07/2009 pela Comissão Examinadora constituída pelos seguintes membros:



Prof. Dr. Ângelo de Fátima  
Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da UFMG



Profa. Dra. Renata Barbosa de Oliveira  
Departamento de Produtos Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da UFMG



Prof. Dr. Ricardo José Alves (Orientador)  
Departamento de Produtos Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da UFMG

Dedico esse trabalho à minha Mãe, que com muita sabedoria soube educar, ensinar e criar três mestres. Mulher singular, de caráter marcante e cativante. Alegre e divertida, sabe a hora de ser mulher, de ser mãe, de ser avó... de ser amiga. Guerreira e teimosa ensinou-me a ter sonhos e lutar para realizá-los, com seu apoio incondicional. Dócil e carinhosa sempre recheou nosso lar com muito amor e afeto. Enfim, a mulher que irei idolatrar e ter como exemplo toda a minha vida.

Dedico também esse trabalho a dois amigos, Taís e Ronan, que deixaram um pouco de cada um em mim e levaram parte de mim e, por isso, são responsáveis pelo que sou hoje e pelo modo que encaro a vida. Obrigado eternamente pelo que vivemos! Quanta saudade eu sinto de vocês!

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo Dom da Vida.

Aos meus pais, irmãos, vovó e demais familiares por compartilharem comigo não apenas momentos felizes, mas também momentos de tristeza, angústia e incerteza. Ao meu sobrinho AJ, um novo raio de luz, vida e esperança entre nós!

Ao Prof. Dr. Ricardo por dividir conhecimentos e experiências acadêmicos, pela orientação e compreensão. Ao amigo Ricardo pelos conhecimentos e experiências de vida, boas e longas discussões e momentos de descontração.

Ao Prof. José Dias de Souza Filho pela preciosa colaboração, pelos belos espectros e pelas boas discussões; pelos papos sempre descontraídos sobre as coisas boas da vida.

Aos amigos dos velhos e bons tempos de QF: Carla Vargas, Ana Paula, Carla Queiroga, Cris Bomtempo, Kézia, Flávia, Hugo, Flávio, Haline e Arianne (ICs); André, Marilda, Renato, Daniel (bons momentos de *air guitar* e papos de *rock n' roll*), Diogo (meu tio) e Rute (PGs); Lavina e Raquel, pela alegria e companheirismo de sempre.

Em especial, agradeço à Paola, à Rozângela (Leãozinho) e à Danielle, verdadeiras co-orientadoras, que dedicaram parte de seus preciosos tempos para compartilharem comigo conhecimentos e experiências, seja me ensinando, seja me corrigindo. Obrigado de coração!

Aos amigos dos novos tempos, que tornaram agradável a convivência nesses anos: Rodrigo (um grande parceiro), as sempres companheiras Cristal e Janaína, Fernanda, Roxanne, Sarah e Raquel. Ao Thiago pela grande ajuda e companheirismo nos momentos finais.

À Profa. Rossi, que fez despertar em mim, desde a primeira aula, o gosto e admiração pela Química Orgânica; à Prof Rose, que, com muito entusiasmo, lapidou meus conhecimentos e aumentou ainda mais a minha admiração. Obrigado pelas valiosas colaborações.

À Profa. Dôra e aos Profs. Basílio e Armando pelo incentivo diário, ótimas conversas e ensinamentos, buscando sempre o sucesso por meio do trabalho bem feito e correto.

Aos Amigos da faculdade que estiveram sempre presentes, seja por breves conversas no corredor, seja pelo companheirismo de sempre: Samira, Yuri, Cris Melo, Léo Tafas, Brunno, Alexandre, Fábio, Raphael Ligório e André Fidélis; aos amigos do PPGCF que caminharam junto comigo, dividindo dúvidas, anseios e conquistas, além de muita cooperação: Jamile, Patrícia, Susan, Geraldo Célio, Carol; aos amigos do DQ, pelos inúmeros “galhos quebrados”: Inácio, Gustavo, Claiton, Leandro, Guilherme; aos muitos amigos de São João Del Rei e companheiros de longa data: Rômulo Jacobs, Bruno, Lucas Carazza, Sérgio, Chafy, André, Gustavo, Jonas, Carlos, Tiago, Lucas, Mateus, Everaldo, Pássaro e muitos outros que não caberiam aqui; aos muitos amigos da Odontologia.

À Lívia, que com muita doçura trouxe de volta para minha vida uma esperança que outrora havia perdido, sonhou comigo os meus sonhos, me permitiu sonhar os seus e, juntos, sonhamos os nossos.

UP THE IRONS !!!



De tudo, ficaram algumas coisas:

A certeza de que sempre é necessário buscar o bem

A certeza de que a simplicidade e o exercício da paciência só trazem benefícios

A certeza de que olhar para o horizonte é essencial, sabendo que há pedras no  
caminho

A certeza de que não levamos nada dessa vida, apenas nossas lembranças

A certeza de que somos eternamente responsáveis por tudo aquilo que cativamos

E, por fim, a certeza de que sempre devemos ter em mente que:

“A humildade é o último grau da sabedoria.”

(ditado chinês)

## RESUMO

Os macrociclos constituem uma relevante classe de compostos que, por possuir diversas atividades biológicas e muitos fármacos disponíveis no mercado, são alvos de intensa pesquisa. O desafio de sintetizar macrociclos por meio de rotas sintéticas curtas e eficientes, com rendimentos que tornassem possível a avaliação biológica dos compostos, foram os objetivos do presente trabalho.

Foram sintetizados dois glicosídeos a partir da glicosamina em quatro etapas, os quais foram submetidos à reação de carbociclicização radicalar mediada por  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ . Das reações de ciclização, obtiveram-se três macrociclos e dois produtos de substituição aromática radicalar.

**Palavras-chave:** macrociclos, ciclização radicalar, glicosamina.

## ABSTRACT

The macrocycles form an important class of compounds that, by having various biological activities and many drugs available, are targets of intense research. The challenge of synthesizing macrocycles via short and efficient synthetic routes, with yields that made possible the assessment of organic compounds, were the goals of this work.

Two glycosides were synthesized from D-glucosamine by four steps. These glycosides were submitted to  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ -mediated radical carbocyclization reactions to furnish three macrocycles and two products of aromatic radical substitution.

**Key-words:** macrocycles, radical cyclization, glucosamine.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Produtos naturais macrocíclicos com atividade biológica.....	20
FIGURA 2 - Macrociclos desenvolvidos anti-citomegalovirus humano. ....	21
FIGURA 3 - Macrociclo taxóide de mesma potência que o paclitaxel. ....	21
FIGURA 4 - Carboidratos macrocíclicos sintetizados por RCM. ....	22
FIGURA 5 - Síntese de macrociclo de 22 membros em três etapas.....	23
FIGURA 6 - Heterociclos obtidos via ciclização aniônica .....	24
FIGURA 7 - Regiosseletividade nas ciclizações radiculares. ....	25
FIGURA 8 - Carbociclização radicalar via Bu <sub>3</sub> SnH/AIBN.....	26
FIGURA 9 - Macrociclos sintetizados pelo grupo qf-dq/ufmg.....	27
FIGURA 10 - Reações de ciclização radicalar com substratos <i>meta</i> -bromobenzílicos .....	29
FIGURA 11 - Macrociclo almejado e produtos obtidos da reação da <i>meta</i> -iodobenzamida XX com Bu <sub>3</sub> SnH. ....	30
FIGURA 12 - Reação de carbocilização radicalar para obtenção dos macrociclos 1 e 2. ....	31
FIGURA 13 - Retrossíntese de 6 e 9. ....	32
FIGURA 14 - Rota de síntese para obtenção de 6, 9 e 10.....	33
FIGURA 15 - Rota sintética para a aglicona 10. ....	35
FIGURA 16 - Mistura formada na reação de 13 com cloreto de cinamoíla em presença de TEA.	37
FIGURA 17 - Espectro no IV da mistura de 10 e 11.....	37
FIGURA 18 - Reação transesterificação pelo método de zemplén. ....	38
FIGURA 19 - Estrutura da aglicona 10.....	38
FIGURA 20 - Formação de 10 e do produto diacilado 11 nas reações com TEA e de Schotten Baumann.....	41
FIGURA 21 - Reações ácido-base na formação de fenóxido derivado de 13. ....	42
FIGURA 22 - Formação das amidas 4 e 7.....	42
FIGURA 23 - Estruturas das amidas 4 e 7. ....	43
FIGURA 24 - Formação dos cloretos de glicosila 5 e 8. ....	44
FIGURA 25 - Formação da mistura de acetatos $\alpha$ e $\beta$ anoméricos.....	45
FIGURA 26 - Formação dos íons oxacarbênio e oxazolínio.....	45
FIGURA 27 - Equilíbrios envolvendo o predomínio do anômero $\alpha$ dos cloretos de glicosila. ....	46

<b>FIGURA 28 - Etapa de formação dos glicosídeos 6 e 9. ....</b>	<b>47</b>
<b>FIGURA 29 - Métodos mais comuns de <i>o</i>-glicosilação. ....</b>	<b>48</b>
<b>FIGURA 30 - Estrutura do glicosídeo 6.....</b>	<b>49</b>
<b>FIGURA 31 - Proposta de mecanismo S<sub>N</sub>2 para a formação do glicosídeo 6.....</b>	<b>50</b>
<b>FIGURA 32 - Síntese de 6 por catálise por transferência de fase. ....</b>	<b>51</b>
<b>FIGURA 33 - Estrutura do glicosídeo 9.....</b>	<b>52</b>
<b>FIGURA 34 - Macrociclos isolados da reação de carbociclicação radicalar do glicosídeo 6.....</b>	<b>54</b>
<b>FIGURA 35 - Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) de 1.....</b>	<b>55</b>
<b>FIGURA 36 - Expansão do mapa de contornos cosy (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) de 1. ....</b>	<b>56</b>
<b>FIGURA 37 - Expansão do mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) de 1. ....</b>	<b>57</b>
<b>FIGURA 38 - Expansões do mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) de 1.....</b>	<b>58</b>
<b>FIGURA 39 - Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) de 14. ....</b>	<b>60</b>
<b>FIGURA 40 - Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) de 14.....</b>	<b>61</b>
<b>FIGURA 41 - Expansão do mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) de 14. ....</b>	<b>62</b>
<b>FIGURA 42 - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) de 14.....</b>	<b>64</b>
<b>FIGURA 43 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO) de 15. ....</b>	<b>65</b>
<b>FIGURA 44 - Proposta de mecanismo para a formação dos macrociclos 1, 14 e 15. ....</b>	<b>66</b>
<b>FIGURA 45 - Produtos isolados da reação radicalar do glicosídeo 9. ....</b>	<b>68</b>
<b>FIGURA 46 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 16. ....</b>	<b>69</b>
<b>FIGURA 47 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 16. ....</b>	<b>70</b>
<b>FIGURA 48 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 17. ....</b>	<b>71</b>
<b>FIGURA 49 - Subespectro DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 17. ....</b>	<b>72</b>
<b>FIGURA 50 - Proposta de mecanismo para a formação dos derivados bifenílico 16 e organoestanho 17.....</b>	<b>73</b>

## APÊNDICE A

FIGURA A.1 - Espectro no IV de 10.....	103
FIGURA A.2 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) de 10.....	104
FIGURA A.3 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) de 10 .....	105
FIGURA A.4 - Subespectro DEPT (50 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) de 10 .....	106
FIGURA A.5 - Espectro no IV de 4 .....	107
FIGURA A.6 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 4 .....	108
FIGURA A.7 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 4.....	109
FIGURA A.8 - Espectro no IV de 7 .....	110
FIGURA A.9 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 7 .....	111
FIGURA A.10 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 7 .....	112
FIGURA A.11 - Espectro no IV de 6 .....	113
FIGURA A.12 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6 .....	114
FIGURA A.13 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6.....	115
FIGURA A.14 - Subespectro DEPT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6 .....	116
FIGURA A.15 - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6.....	117
FIGURA A.16 - Expansão do mapa de contornos HMQC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6 .....	118
FIGURA A.17 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6 .....	119
FIGURA A.18 - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6 .....	120
FIGURA A.19 - Espectro no IV de 9 .....	121
FIGURA A.20 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 9 .....	122
FIGURA A.21 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 9.....	123
FIGURA A.22 - Subespectro DEPT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 9 .....	124
FIGURA A.23 - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 9.....	125
FIGURA A.24 - Expansão do mapa de contornos HMQC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 9 .....	126
FIGURA A.25 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 9 .....	127
FIGURA A.26 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 9.....	128
FIGURA A.27 - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 9 .....	129
FIGURA A.28 - Espectro no IV de 1 .....	130

<b>FIGURA A.29</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 1 .....	<b>131</b>
<b>FIGURA A.30</b> - Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 1 .....	<b>132</b>
<b>FIGURA A.31</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 1 .....	<b>133</b>
<b>FIGURA A.32</b> - Subespectro DEPT (100 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 1.....	<b>134</b>
<b>FIGURA A.33</b> - Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 1 .....	<b>135</b>
<b>FIGURA A.34</b> - Expansão do mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 1 .....	<b>136</b>
<b>FIGURA A.35</b> - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 1 .....	<b>137</b>
<b>FIGURA A.36</b> - Expansão do mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 1.....	<b>138</b>
<b>FIGURA A.37</b> - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 1 .....	<b>139</b>
<b>FIGURA A.38</b> - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 1 .....	<b>140</b>
<b>FIGURA A.39</b> - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 1 .....	<b>141</b>
<b>FIGURA A.40</b> - Espectro no IV de 14.....	<b>142</b>
<b>FIGURA A.41</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14.....	<b>143</b>
<b>FIGURA A.42</b> - Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14.....	<b>144</b>
<b>FIGURA A.43</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14.....	<b>145</b>
<b>FIGURA A.44</b> - Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14 .....	<b>146</b>
<b>FIGURA A.45</b> - Expansão do mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14.....	<b>147</b>
<b>FIGURA A.46</b> - Mapa de contornos TOCSY (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14 .....	<b>148</b>
<b>FIGURA A.47</b> - Expansão do mapa de contornos TOCSY (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14.....	<b>149</b>
<b>FIGURA A.48</b> - Mapa de contornos HSQC (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14 .....	<b>150</b>
<b>FIGURA A.49</b> - Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14 .....	<b>151</b>
<b>FIGURA A.50</b> - Mapa de contornos HSQC-TOCSY (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14.....	<b>152</b>
<b>FIGURA A.51</b> - Expansão do mapa de contornos HSQC-TOCSY (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14 ..	<b>153</b>
<b>FIGURA A.52</b> - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14.....	<b>154</b>
<b>FIGURA A.53</b> - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14 .....	<b>155</b>
<b>FIGURA A.54</b> - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO $\text{D}_6$ ) de 14 .....	<b>156</b>
<b>FIGURA A.55</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ + DMSO) de 15 .....	<b>157</b>
<b>FIGURA A.56</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ + DMSO) de 15 .....	<b>158</b>
<b>FIGURA A.57</b> - Subespectro DEPT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ + DMSO) de 15 .....	<b>159</b>
<b>FIGURA A.58</b> - Mapa de contornos COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ + DMSO) de 15 .....	<b>160</b>
<b>FIGURA A.59</b> - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ + DMSO) de 15.....	<b>161</b>

<b>FIGURA A.60 - Espectro no IV de 16.....</b>	<b>162</b>
<b>FIGURA A.61 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) de 16 .....</b>	<b>163</b>
<b>FIGURA A.62 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) de 16.....</b>	<b>164</b>
<b>FIGURA A.63 - Subespectro DEPT (50 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) de 16 .....</b>	<b>165</b>
<b>FIGURA A.64 - Mapa de contornos cosy (200 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) de 16 .....</b>	<b>166</b>
<b>FIGURA A.65 - Mapa de contornos HMQC (200 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) de 16 .....</b>	<b>167</b>
<b>FIGURA A.66 - Expansão do mapa de contornos HMQC (200 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) de 16.....</b>	<b>168</b>
<b>FIGURA A.67 - Espectro no IV de 17.....</b>	<b>169</b>
<b>FIGURA A.68 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) de 17 .....</b>	<b>170</b>
<b>FIGURA A.69 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) de 17 .....</b>	<b>171</b>
<b>FIGURA A.70 - Subespectro DEPT (100 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) de 17.....</b>	<b>172</b>
<b>FIGURA A.71 - Mapa de contornos COSY (400 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) de 17.....</b>	<b>173</b>
<b>FIGURA A.72 - Mapa de contornos HMQC (400 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) de 17 .....</b>	<b>174</b>
<b>FIGURA A.73 - Mapa de contornos HMBC (400 MHZ, CDCl<sub>3</sub>) de 17 .....</b>	<b>175</b>

## APÊNDICE B

**FIGURA B.1 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 10..176**

**FIGURA B.2 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 6. ..177**

**FIGURA B.3 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 9. ..178**

**FIGURA B.4 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 1. ..179**

**FIGURA B.5 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 14..180**

**FIGURA B.6 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 15..181**

**FIGURA B.7 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 16..182**

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>Ac</b>	Acetil
<b>AIBN</b>	2,2'-azobisisobutironitrila
<b>ATR</b>	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
<b>Bn</b>	Benzila
<b>Bu<sub>3</sub>SnH</b>	Hidreto de tri- <i>n</i> -butilestanho
<b>CCD</b>	Cromatografia em camada delgada
<b>CCS</b>	Cromatografia em coluna de sílica
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Clorofórmio deuterado
<b>COSY</b>	<i>COrrrelation SpectroscopY</i>
<b>DCC</b>	Dicicloexilcarbodiimida
<b>d</b>	duplete
<b>dd</b>	duplete duplo
<b>dl</b>	duplete largo
<b>dt</b>	duplete triplo
<b>DEPT 135</b>	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
<b>DMSO-d<sub>6</sub></b>	Dimetilsulfóxido-hexadeuterado
<b>EDAC</b>	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
<b>Eq.</b>	Equivalentes molares
<b>FM</b>	Fórmula molecular
<b>HMBC</b>	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
<b>HMQC/HSQC</b>	<i>Heteronuclear Multiple (Simple) Quantum Coherence</i>
<b>IV</b>	Infravermelho
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamento escalar
<b>m</b>	Multiplete
<b>Me</b>	Metila
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>MM</b>	Massa molar
<b>n.</b>	Número
<b>p.</b>	Página

<b>Ph</b>	Fenila
<b>pH</b>	Potencial hidrogeniônico
<b>ppm</b>	Partes por milhão
<b>RMN</b>	Ressonância magnética nuclear
<b>s</b>	simpleto
<b>sl</b>	sinal largo
<b>t</b>	triplete
<b>tl</b>	triplete largo
<b>TEA</b>	Trietilamina
<b>THF</b>	Tetraidrofurano
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>TOCSY</b>	<i>TOtal Correlation SpectroscopY</i>
<b>v.</b>	Volume
<b>[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub></b>	Poder rotatório específico
<b><math>\delta</math></b>	Deslocamento químico (RMN) / Deformação angular (IV)
<b><math>\nu</math></b>	Estiramento (IV)
<b><math>\bar{\nu}</math></b>	Número de onda

## SUMÁRIO

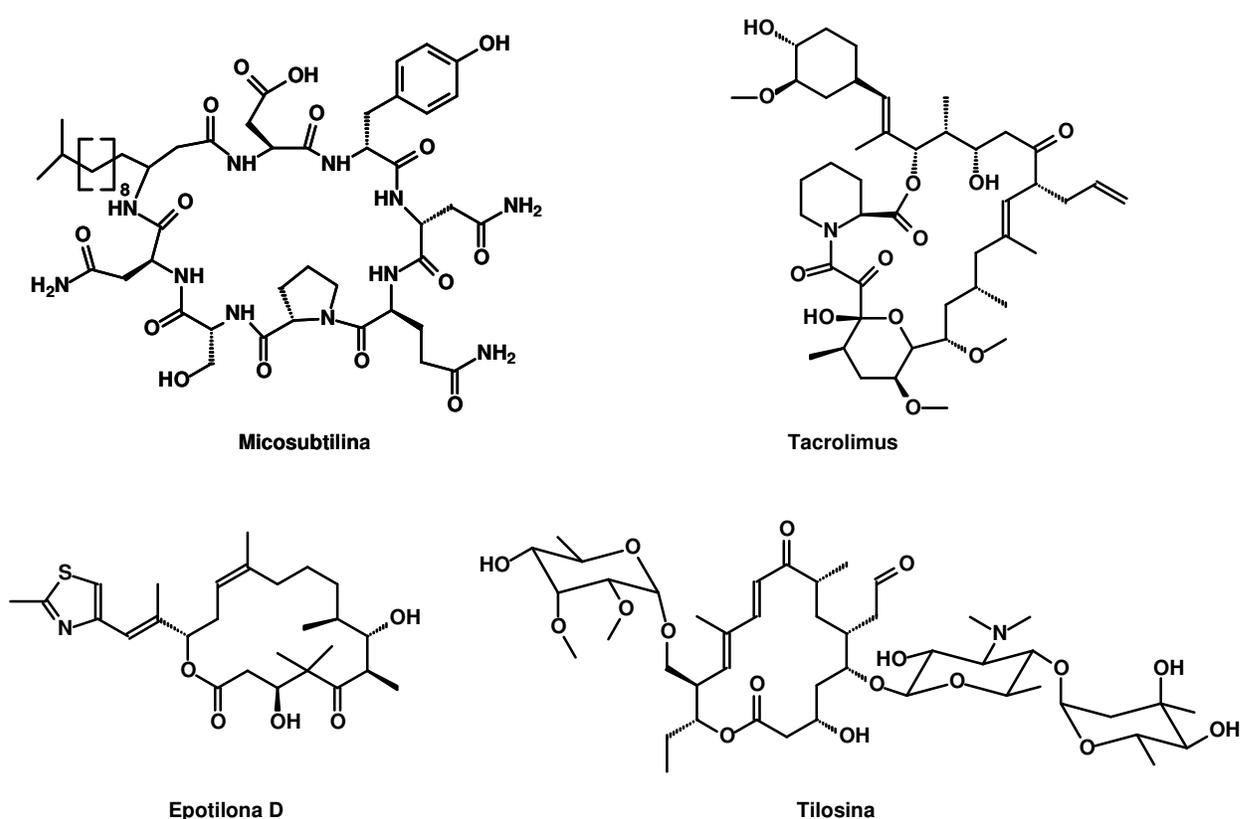
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>19</b>
<b>2 OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE</b> .....	<b>31</b>
<b>2.1 Objetivos</b> .....	<b>31</b>
<b>2.2 Plano de Síntese</b> .....	<b>31</b>
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>35</b>
<b>3.1 Síntese do 3-(cinamoil)amino-4-hidroxibenzoato de metila (10)</b> .....	<b>35</b>
<b>3.2 Síntese das amidas 4 e 7</b> .....	<b>42</b>
<b>3.3 Síntese dos cloretos de glicosila 5 e 8</b> .....	<b>44</b>
<b>3.4 Síntese dos glicosídeos 6 e 9</b> .....	<b>47</b>
<b>3.5 Carbociclizações radiculares</b> .....	<b>52</b>
3.5.1 Carbociclização radicalar do glicosídeo <b>6</b> .....	<b>53</b>
3.5.2 Carbociclização radicalar do glicosídeo <b>9</b> .....	<b>67</b>
<b>4 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>75</b>
<b>4.1 Procedimentos Gerais</b> .....	<b>75</b>
<b>4.2 Métodos de Síntese</b> .....	<b>76</b>
4.2.1 Síntese de 3-amino-4-hidroxibenzoato de metila ( <b>13</b> ).....	<b>76</b>
4.2.2 Síntese de 3-(cinamoil)amino-4-hidroxibenzoato de metila ( <b>10</b> ) .....	<b>77</b>
4.2.3 Síntese de 2-desoxi-2-(2-iodobenzoil)amino-D-glicopiranosose ( <b>4</b> ) .....	<b>80</b>
4.2.4 Síntese do cloreto de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-desoxi-2-(2-iodobenzoil)amino- $\alpha$ -D-glicopiranosila ( <b>5</b> ) .....	<b>81</b>
4.2.5 Síntese de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-desoxi-2-(2-iodobenzoil)amino- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 2-(cinamoil)amino-4-metoxicarbonilfenila ( <b>6</b> ) .....	<b>82</b>
4.2.6 Síntese de 2-desoxi-2-(3-iodobenzoil)amino-D-glicopiranosose ( <b>7</b> ) .....	<b>85</b>
4.2.7 Síntese do cloreto de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-desoxi-2-(3-iodobenzoil)amino- $\alpha$ -D-glicopiranosila ( <b>8</b> ) .....	<b>86</b>
4.2.8 Síntese de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-desoxi-2-(3-iodobenzoil)amino- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 2-(cinamoil)amino-4-metoxicarbonilfenila ( <b>9</b> ) .....	<b>87</b>
4.2.9 Reações de carbociclização radicalar .....	<b>89</b>

<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>96</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>97</b>
<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>103</b>
<b>APÊNDICE B.....</b>	<b>176</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Desde que o homem descobriu que as doenças são desequilíbrios fisiológicos e que é possível restabelecer o equilíbrio, ele vem buscando meios de atingir esse objetivo. O desenvolvimento da ciência e acúmulo de conhecimento durante séculos permitem o diagnóstico e tratamento das moléstias que afetavam os seres vivos. Enquanto nos primórdios a natureza era a única fonte de substâncias capaz de trazer a cura para os males, atualmente as substâncias sintéticas cujas estruturas foram inspiradas ou não nos produtos naturais também são úteis no tratamento das doenças.

Dentre as classes de compostos obtidos de produtos naturais, os macrociclos recebem notável atenção devido a dois fatores principais: a variedade de atividades biológicas descobertas até hoje e, também, as suas características estruturais. Produtos naturais biologicamente ativos devem apresentar orientação adequada necessária para a interação com um alvo molecular. Uma estratégia comum empregada pela natureza para alcançar este objetivo é restringir o número de conformeros de uma molécula para conjunto limitado por meio de ligações covalentes que unam partes distantes da molécula. Essas ciclizações são realizadas enzimaticamente a partir de substratos de cadeias lineares, muitas delas derivadas de blocos construtores de unidades acil-CoA, originando macrolactonas, macrolactamas, polipetídeos, dentre outros macrociclos que possuem atividade biológica. Micosubtilina (antifúngico), tacrolimus (imunossupressor), epotilona D (antineoplásico) e tilosina (antibiótico de uso veterinário) são alguns exemplos (KOHLI; WALSH, 2003; **Figura 1**).

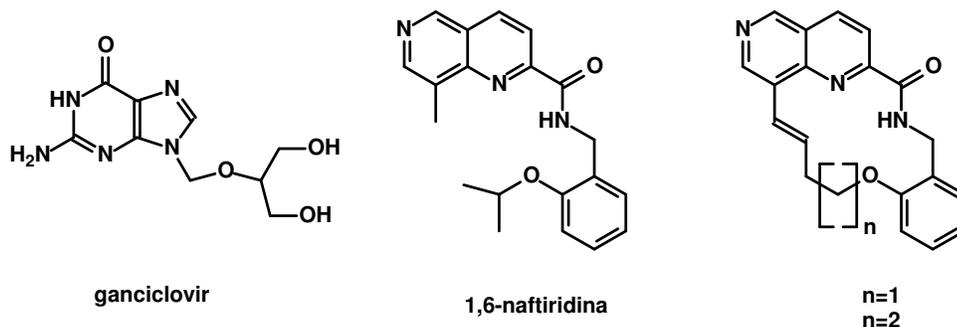


**Figura 1 - Produtos naturais macrocíclicos com atividade biológica.**

A limitação do número de conformações de um composto é chamada restrição conformacional e é uma característica estrutural comum aos macrociclos. Enquanto análogos acíclicos podem possuir muitas conformações, os macrociclos bioativos são capazes de fornecer importantes informações a respeito do grupo farmacofórico, da afinidade, da seletividade e da conformação mais apropriada para interação com o biorreceptor, como consequência da restrição conformacional (BARREIRO; FRAGA, 2001).

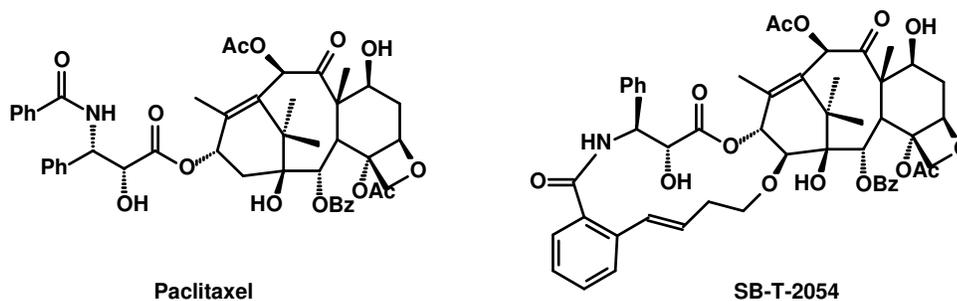
O aumento na atividade biológica devido à ciclização foi conseguido por FALARDEAU e colaboradores (2005) utilizando derivados 1,6-naftiridínicos contra citomegalovírus humano (HCMV – *human cytomegalovirus*), um subtipo do vírus do herpes que tem sido combatido com ganciclovir. Em trabalhos anteriores, esses pesquisadores sintetizaram compostos da classe da 1,6-naftiridina que apresentaram atividade 25 vezes maior que ganciclovir (**Figura 2**). Em 2005, após estudos conformacionais e de relação estrutura-

atividade dessa classe, os pesquisadores desenvolveram dois análogos macrocíclicos de 14 e 15 membros que apresentaram atividade anti-HCMV ainda maior que o composto acíclico.



**Figura 2 - Macrociclos desenvolvidos anti-citomegalovirus humano.**

Estudos realizados por SUN e colaboradores (2008) mostraram que o macrociclo taxóide SB-T-2054 mimetiza a conformação bioativa do paclitaxel e possui virtualmente a mesma potência em relação a este em ensaios de citotoxicidade e polimerização de tubulina (**Figura 3**).



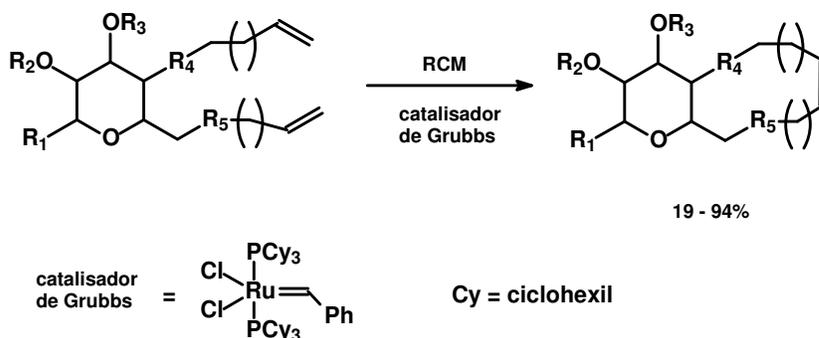
**Figura 3 - Macrociclo taxóide de mesma potência que o paclitaxel.**

Normalmente, os macrociclos e demais produtos naturais são isolados em pequenas quantidades, o que dificulta a avaliação detalhada de suas propriedades farmacológicas, a realização de modificações estruturais e encarece a produção em larga escala, caso o composto torne-se fármaco de uso clínico.

Para contornar essa situação, a síntese de macrociclos análogos de produtos naturais vem sendo fortemente explorada por pesquisadores e indústrias, motivados pela gama de atividades biológicas apresentadas pelos macrociclos (antibióticos, antivirais, imunossuppressores, antitumorais) e pela possibilidade de estudo do farmacóforo, que permitiria desenvolver análogos mais potentes e/ou com propriedades farmacocinéticas mais favoráveis.

Diante desse contexto, diversos métodos de ciclização são descritos na literatura. Em procesos enzimáticos, como ocorre nas plantas, a formação de lactonas, lactamas e ligação C-C nos derivados terpênicos são as ciclizações mais comuns (DEWICK, 2002). Na química orgânica moderna, muitas metodologias de ciclização são utilizadas, principalmente aquelas que envolvem formação de ligação C-C: metátese de olefinas (RCM – *ring closing metathesis*), ciclizações aniônicas de organometálicos e ciclizações radicalares.

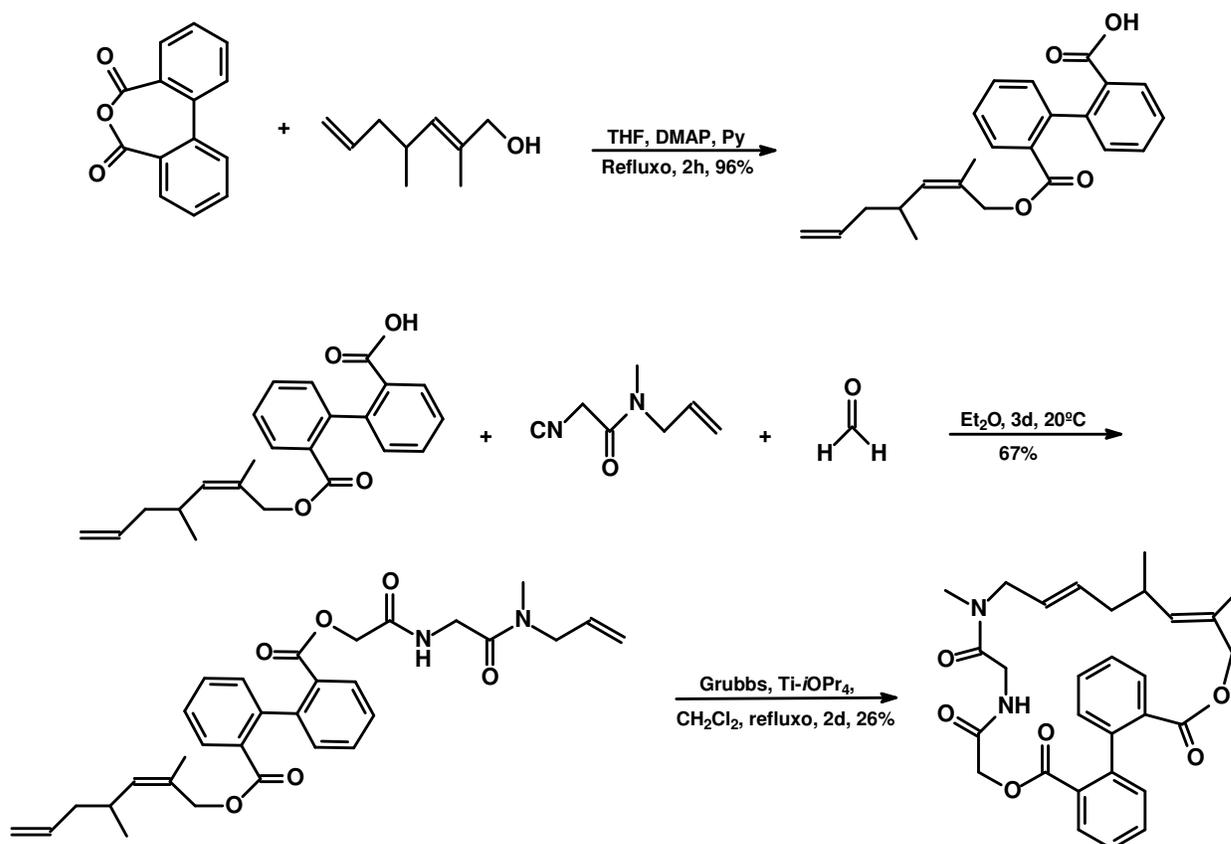
A metátese de olefinas consiste no fechamento de cadeias laterais contendo alcenos, por meio de catalisadores (em geral complexos de rutênio) e tem sido usada na síntese de macrociclos. BLOM e colaboradores (2005) descreveram a síntese de uma série de macrolídeos baseados em carboidratos com potencial atividade antibiótica utilizando RCM e catalisador de Grubbs (**Figura 4**).



**Figura 4 - Carboidratos macrocíclicos sintetizados por RCM.**

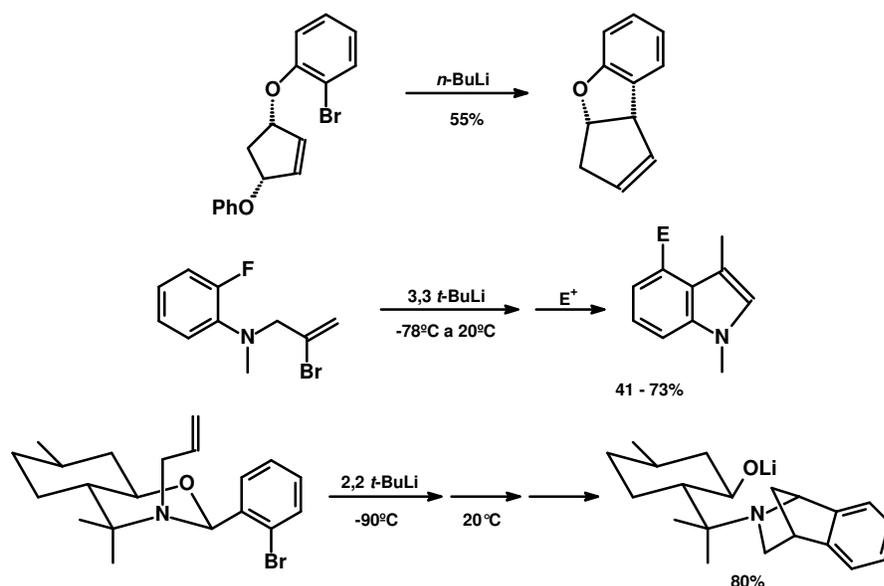
Relatos na literatura mostram a importância e a aplicabilidade de rotas sintéticas curtas e eficientes, principalmente na síntese de ciclos maiores (BECK et al., 2003; DÖRNER;

WESTERMANN, 2005). O trabalho de BECK e colaboradores (2003) é um exemplo de síntese de um macrociclo de 22 membros em três etapas e RCM como método de ciclização (**Figura 5**).



**Figura 5 - Síntese de macrociclo de 22 membros em três etapas.**

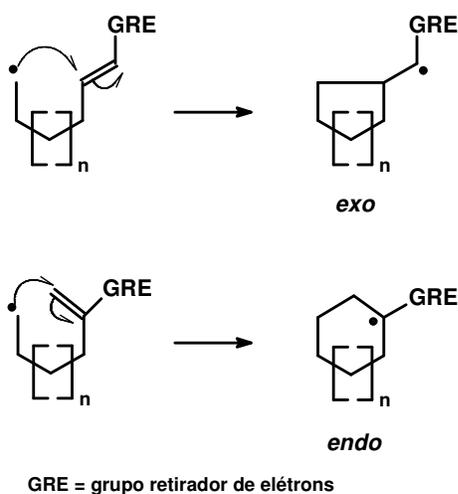
MEALY e BAILEY (2001), em estudo de revisão, ressaltam a importância da ciclizações aniônicas, principalmente via compostos organolítico, com larga aplicabilidade em sínteses de heterociclos de cinco e seis membros, como nos exemplos ilustrados na **Figura 6**:



**Figura 6 - Heterociclos obtidos via ciclização aniônica**

A formação de ligações carbono-carbono por adições intramoleculares (ciclizações) de carbonos radicais em alcenos são reações importantes na síntese orgânica. A taxa de ciclização depende dos substituintes no radical e no alceno. Em geral, grupos doadores de elétrons no radical e grupos retiradores de elétrons no alceno aceleram a ciclização. Comparadas com as reações iônicas, as reações radicalares ocorrem com uma maior variedade de grupos funcionais e com elevada regio e estereosseletividade, são essencialmente irreversíveis (com exceção de ciclos de três e quatro membros) e o ataque a derivados carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados ocorre nos carbonos do alceno e não compete com ataque à carbonila. (ZHANG, 2001; SRIKANTH; CASTLE, 2005).

A regioseletividade das reações radicalares pode ser prevista, segundo ZHANG (2001), conforme a disponibilidade dos aceptores de radicais. Grupos retiradores de elétrons localizados no carbono terminal do alceno favorecem ciclizações pelo modo *exo*, ou seja, o radical ataca o carbono interno da ligação dupla, enquanto a presença desses grupos no carbono interno do alceno gera ciclizações pelo modo *endo* preferencialmente (nesse caso o radical ataca o carbono terminal da ligação dupla - **Figura 7**).

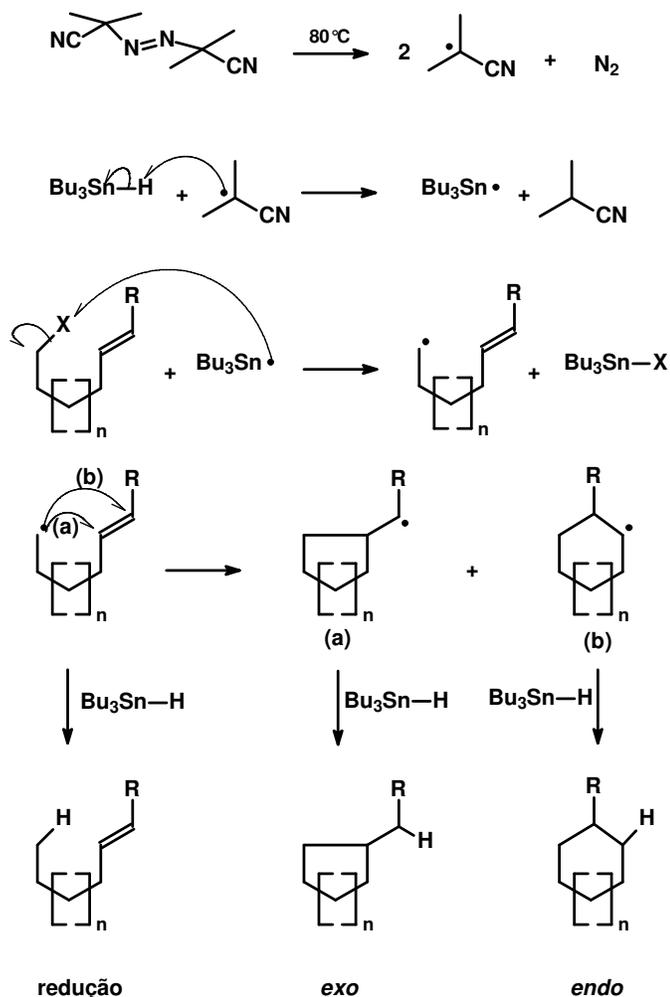


**Figura 7 - Regiosseletividade nas ciclizações radiculares.**

Dentre as inúmeras metodologias de carbociclicização radicalar, destaca-se aquela do hidreto de tri-*n*-butilestano ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) que tem sido amplamente utilizada, devido à simplicidade relativa em termos operacionais, à inércia de muitos grupos funcionais aos reagentes e, principalmente, à ausência de interferências nas configurações de centros quirais dos precursores (BECKWITH et al., 1997; PRADO et al., 2000; BINATTI et al., 2002; OLIVEIRA et al.; 2004; BALRAJU et al., 2005; FARACO et al., 2008).

Nas carbociclicizações radiculares são necessários iniciadores radiculares, como o 2,2'-azobisisobutironitrila (AIBN) ou peróxido de benzoíla, e precursores contendo, principalmente, halogênio e alceno. Tomando como exemplo o AIBN, por aquecimento esse iniciador radicalar se decompõe formando dois radicais isobutironitrila e liberando nitrogênio. O radical isobutironitrila abstrai o átomo de hidrogênio do  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , originando o radical tributilestanila que, por possuir afinidade com halogênios, se liga ao halogênio do precursor levando à formação de um radical. O radical intermediário pode atacar intramolecularmente a ligação dupla, gerando ciclos pelo modo *exo* ou *endo*, ou ser reduzido por reação com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (**Figura 8**). Para prevalecer a ciclização, são preconizadas alta diluição e adição lenta do  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . Esses dois fatores favorecem a ocorrência da reação intramolecular, dificultam a formação de produtos oligoméricos e a redução do radical pelo  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  antes do ataque à ligação dupla (WALLING, 1985; PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; CURRAN, 1988; PORTER et al., 1988;

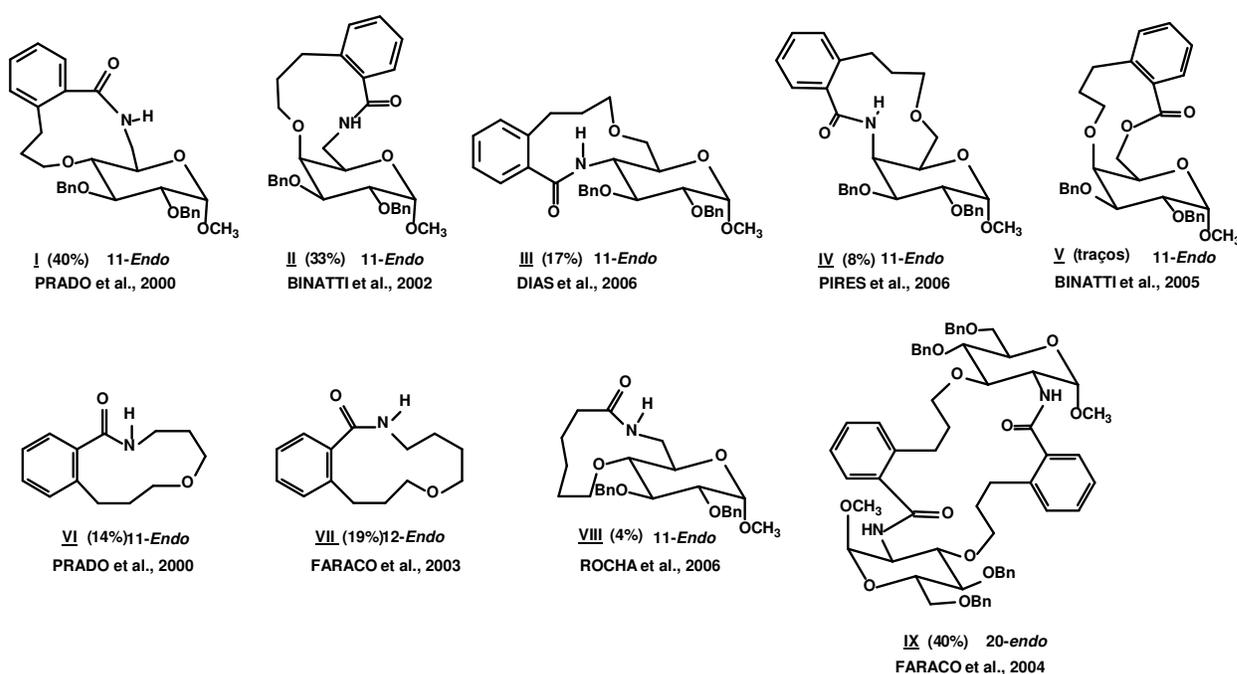
BALDWIN et al., 1991; LAMAS et al., 1992; BECKWITH et al., 1997; ALLIN et al., 2002; BECKWITH et al., 2004).



**Figura 8 - Carbociclização radicalar via Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN**

Um dos interesses do grupo de pesquisa do Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG (QF/FaFar), juntamente com o Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas (DQ/ICEx), tem sido a síntese de ciclos utilizando-se a técnica da carbociclização radicalar mediada pelo Bu<sub>3</sub>SnH, principalmente de macrociclos derivados de carboidratos. Dos estudos desse grupo (QF-DQ/UFMG), pôde-se concluir que unidades sacarídicas favorecem a ciclização devido à restrição conformacional imposta pelo anel do açúcar; a ciclização pelo modo *endo* é favorável em substratos contendo o grupo alila e a formação de ciclos de 11

membros é mais favorável do que a de 10 membros (PRADO et al., 2000; BINATTI et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2004; FARACO et al., 2008). A preferência pela ciclização de 11 e 12 membros em relação à de 10 possivelmente está relacionada com a tensão dos anéis, estabelecida nessa ordem:  $3 > 4 > 5 > 6 < 7 < 8 < 9 < 10 > 11 > 12$  (HENDRICKSON et al., 1970; MARCH et al., 2001). Os compostos cíclicos (**I** a **IX**) obtidos pelo grupo QF-DQ/UFMG a partir de precursores halogeno-alcenos, os modos de ciclização e seus rendimentos são resumidos na **Figura 9**.



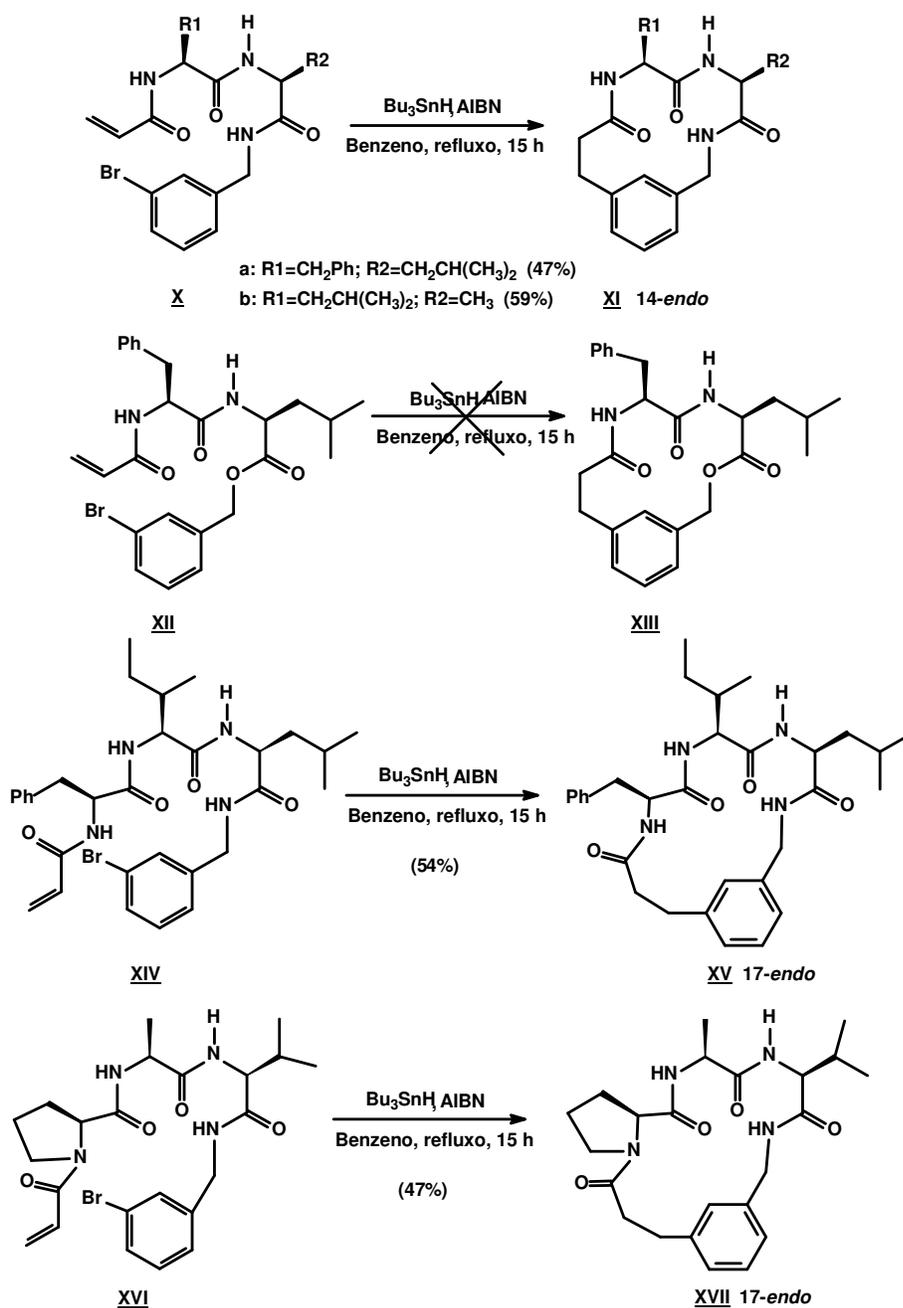
**Figura 9 - Macrociclos sintetizados pelo grupo QF-DQ/UFMG.**

No transcorrer desses trabalhos, diversas dificuldades em termos sintéticos foram encontradas. Dentre elas, a extensão das rotas e os rendimentos das ciclizações merecem menções especiais. Rotas sintéticas longas permitem a expansão do conhecimento sobre a química sintética, contudo diminuem consideravelmente o rendimento global, tornando a obtenção de novos produtos trabalhosa, demorada e cara. O rendimento da etapa final, a ciclização, também é determinante e pode ser um reflexo do planejamento das substâncias a serem sintetizadas. Esses fatores têm limitado a avaliação biológica das substâncias sintetizadas pelo grupo e modificações sequenciais.

Para contornar esses entraves, o objetivo dos trabalhos recentes do grupo tornou-se a síntese de macrociclos maiores que 11 membros, apoiados no conceito de que a tensão do anel diminui com o aumento de seu tamanho (HENDRICKSON et al., 1970; MARCH et al., 2001) e atribuindo o baixo rendimento das ciclizações, em parte, à dificuldade de sintetizar anéis de 11 membros.

BALRAJU e colaboradores (2005) descreveram a síntese de peptídeos macrocíclicos via  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$  a partir de substratos *meta*-bromobenzilamidas (**Figura 10**). Os substratos foram sintetizados em poucas etapas, variando de três a cinco. Com rendimentos de 47% (**XIa**) e 59% (**XIb**) para os macrociclos de 14 membros e de 54% (**XV**) e 47% (**XVII**) para os de 17 membros, em todos o modo de ciclização foi *endo*, como era previsto por meio de análise do padrão de substituição do alceno. Foram feitos também estudos a respeito da pré-organização dos substratos acíclicos. Nos quatro precursores, a possibilidade de ligação de hidrogênio entre o NH e os oxigênios das carbonilas seria um fator que promoveria a conformação e proximidade adequadas para a ciclização. Tais suposições foram confirmadas após tentativa de carbociclização radicalar do composto **XII**, em que o NH foi trocado por oxigênio. Assim, com a ausência da ligação de hidrogênio não foi obtido o macrociclo esperado **XIII**. Confirma-se, então, a importância de estrutura e conformações adequadas para que ocorra a ciclização. Vale ressaltar que, até o presente momento, é o único relato de benzociclização radicalar utilizando o padrão de substituição *meta*.

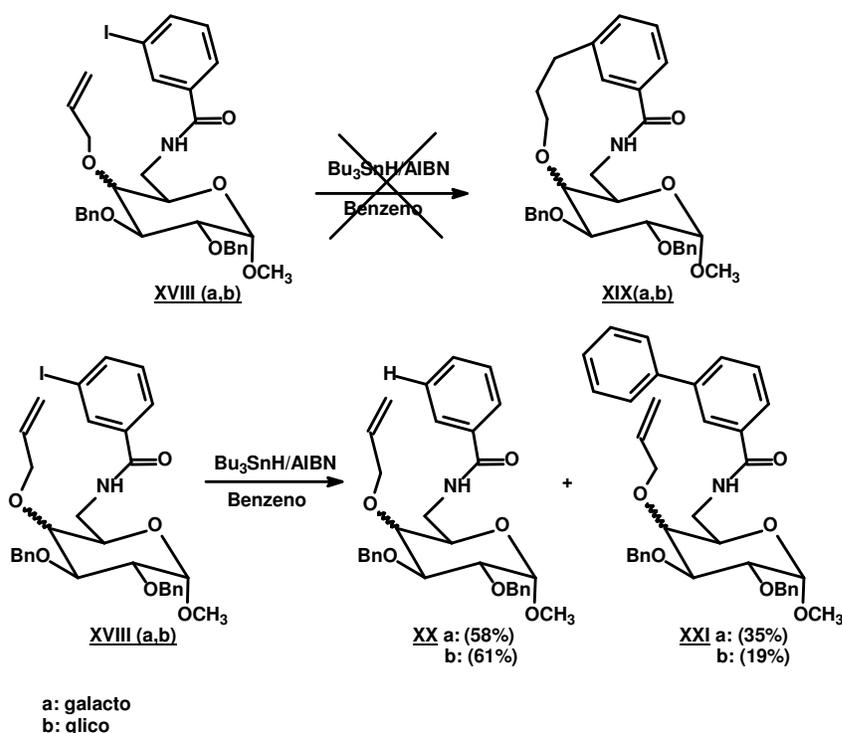
As conclusões de BALRAJU e colaboradores (2005) a respeito da pré-organização do substrato acíclico podem ser estendidas aos macrociclos **I** e **V** (**Figura 9**) obtidos pelo grupo de pesquisa QF-DQ/UFMG.



**Figura 10 -** Reações de ciclização radicalar com substratos *meta*-bromobenzílicos

Como estratégia inicial e inspirado nos trabalhos de BALRAJU e colaboradores (2005), o grupo QF-DQ/UFMG passou a sintetizar *meta*-iodobenzamidas como precursor, ao invés de *orto*-iodobenzamidas (precursores dos macrociclos da **Figura 9**, exceto **V** e **VIII**), o que forneceria macrociclos de 12 membros. Recentemente, FARACO (2007) e OLIVEIRA (2008) sintetizaram as *meta*-iodobenzamidas **XVIIIa** e **XVIIIb** (isômeros de **II**

e **I**, respectivamente – **Figura 9**) visando a obtenção dos macrociclos de 12 membros **XIXa** e **XIXb** (**Figura 11**), mas foram isolados apenas produtos de redução **XXa** e **XXb** e de reação intermolecular do radical arila com o solvente (benzeno), derivados bifenílicos (**XXIa** e **XXIb**) (FARACO, 2007; OLIVEIRA, 2008; FARACO et al., 2009).



**Figura 11** - Macrociclo almejado e produtos obtidos da reação da *meta*-iodobenzamida **XX** com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .

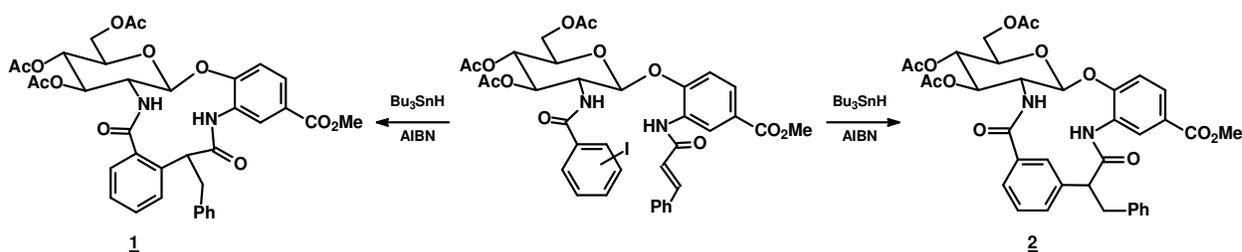
O insucesso das últimas reações radicalares realizadas visando à obtenção de macrociclos levou o grupo de pesquisa QF-DQ/UFMG a propor mudanças nas estratégias sintéticas e alterações em diferentes regiões dos carboidratos.

## 2 OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE

### 2.1 Objetivos

Apesar da importância terapêutica dos macrociclos, existem limitações consideráveis para a síntese desses compostos e desafios inerentes ao processo, como citado anteriormente. Sendo assim, são objetivos desse trabalho o planejamento de rotas sintéticas curtas e a obtenção de macrociclos por sínteses eficientes, em quantidades que possibilitem estudos de atividade biológica.

Almejando tais objetivos, foi proposta a síntese dos macrociclos **1** e **2** via carbocilização radicalar mediada por Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN a partir de precursores derivados de carboidratos (**Figura 12**), e que estes derivados fossem obtidos por rotas sintéticas curtas empregando reações clássicas da química de carboidratos.



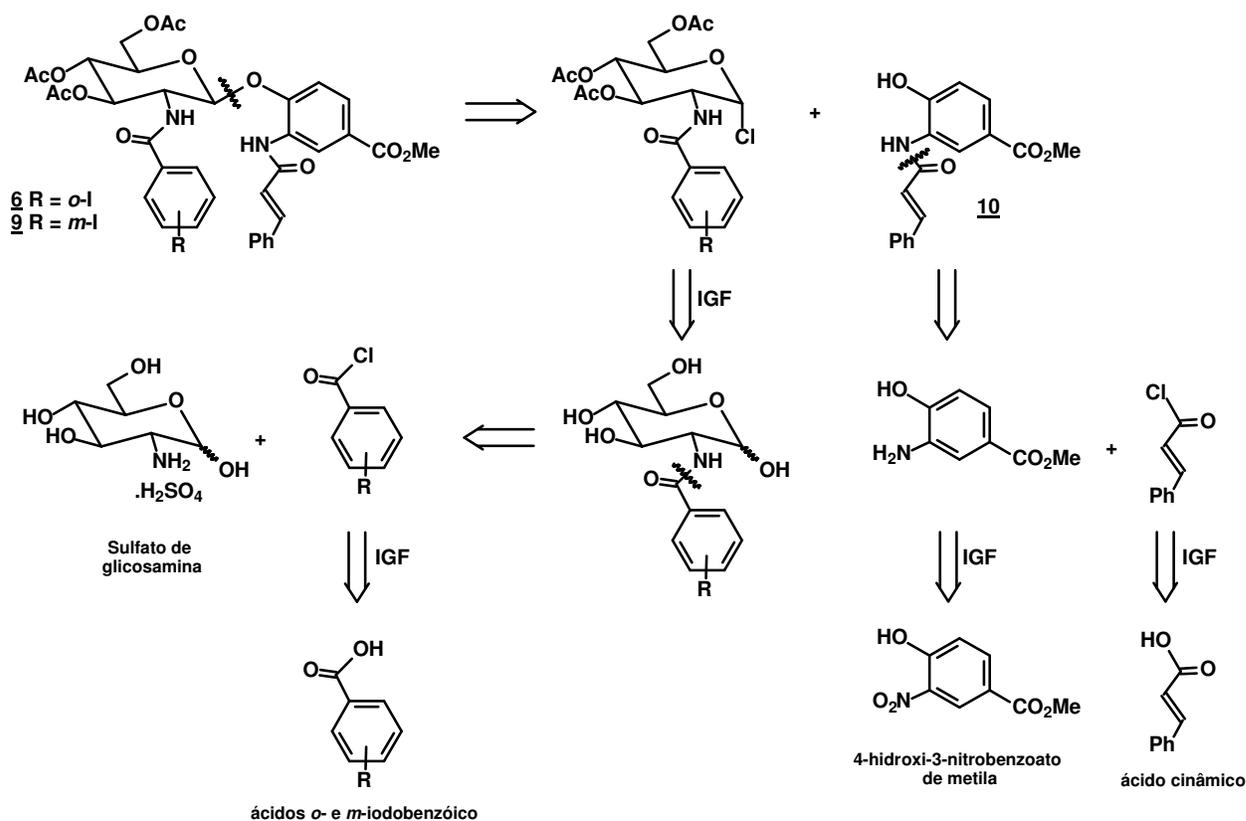
**Figura 12** - Reação de carbocilização radicalar para obtenção dos macrociclos **1** e **2**.

### 2.2 Plano de Síntese

A despeito de ser bem conhecido que nas macrocilizações radicalares o modo de ciclização *endo* é preferencial (PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al, 1987; BALDWIN et al., 1991; BECKWITH et al., 1997; PRADO et al., 2000; BINATTI et al., 2002; BALRAJU et al., 2005; FARACO et al., 2008), considerou-se que os macrociclos **1** e **2** poderiam ser obtidos a partir de **6** e **9** (**Figura 13**), respectivamente, utilizando o método de carbocilização radicalar mediada por Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN (PRADO et al., 2000; BINATTI et al., 2002; BALRAJU et al., 2005;

FARACO et al., 2008). Essa premissa teve como base o fato de que o ataque do radical arila ao carbono mais interno da ligação dupla do grupo cinamoíla geraria um radical benzílico, estabilizado por ressonância. Dessa forma, os macrociclos **1** e **2**, provenientes de ciclização pelo modo *exo* poderiam ser formados preferencialmente.

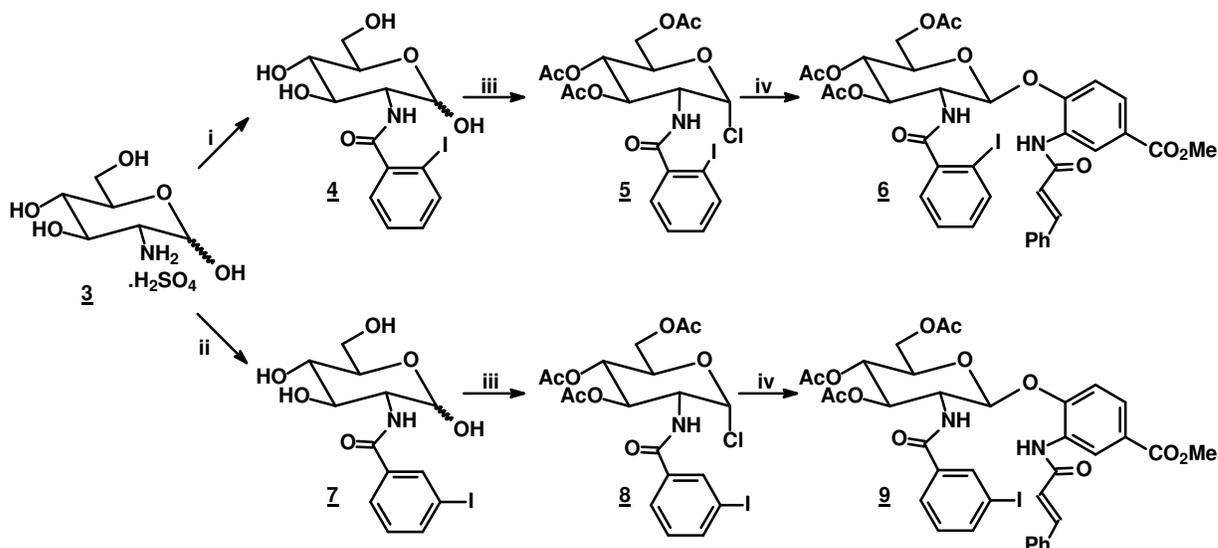
A análise retrossintética (**Figura 13**) indica que os compostos **6** e **9** poderiam ser obtidos a partir do sulfato de glicosamina, dos ácidos *meta*- e *orto*-iodobenzóico, do 4-hidroxi-3-nitrobenzoato de metila e do ácido cinâmico, que são reagentes comercialmente disponíveis e baratos.



**Figura 13 - Retrossíntese de **6** e **9**.**

As rotas para obtenção dos compostos **6** e **9** (**Figura 14**) foram planejadas utilizando reações simples e de uso comum na química de carboidratos e no laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG. Também na **Figura 14**,

encontram-se representadas as etapas para a síntese do 3-(cinamoil)amino-4-hidroxibenzoato de metila (**10**), agente de glicosilação usado na síntese de **6** e **9**.



i e ii) *o*- ou *m*-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCl, NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O/acetona; iii) AcCl; iv) 3-(cinamoil)amino-4-hidroxibenzoato de metila, LiOH, acetona .

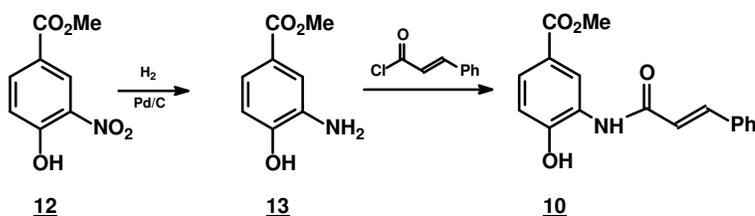


Figura 14 - Rota de síntese para obtenção de **6**, **9** e **10**.

Inicialmente o sulfato de glicosamina **3** é convertido nos derivados *N*-acilados **4** e **7** por reações com cloreto de 2-iodobenzoíla e cloreto de 3-iodobenzoíla, respectivamente. Ambos os cloretos de ácido são provenientes da reação do ácido carboxílico correspondente com cloreto de tionila (BADARÓ, 1997).

A etapa seguinte consiste na reação de **4** e **7** com cloreto de acetila (HORTON, 1966) para conduzir a **5** e **8**, os respectivos cloretos de glicosila contendo as hidroxilas de C3, C4 e C6 protegidas na forma de acetato. A formação do cloreto de glicosila torna o carbono anomérico mais reativo para a etapa de glicosilação.

A aglicona fenólica, 3-(cinamoil)amino-4-hidroxibenzoato de metila (**10**), pode ser sintetizada a partir do 4-hidroxi-3-nitrobenzoato de metila (**12**), conforme se verifica na **Figura 14**. A redução do grupo nitro de **12** leva à formação do derivado amino **13**, que é acilado por reação com o cloreto de cinamoíla, preparado a partir do ácido cinâmico e cloreto de oxalila.

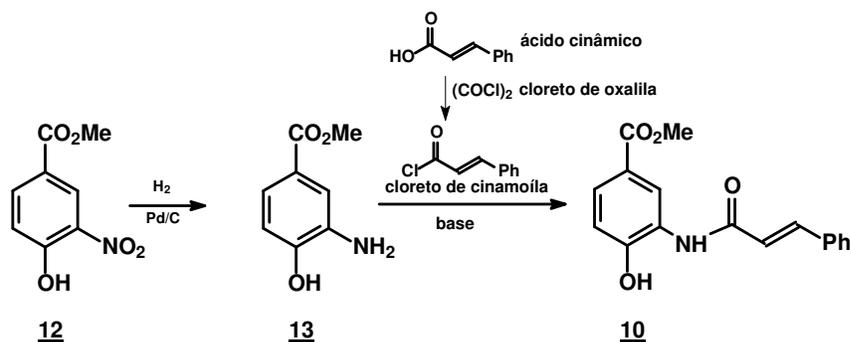
A última etapa para obtenção dos glicosídeos **6** e **9** é a glicosilação de **5** e **8** com o fenol **10**. Para o desenvolvimento desta etapa utilizou-se o método descrito por Michael com adaptações (FISCHER; MECHEL, 1916; MAGALHÃES, 2002; JACOBSSON et al., 2006; CARVALHO, 2008).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido à similaridade das estruturas e das reações executadas com os derivados da glicosamina, os resultados e suas discussões serão apresentados em pares de compostos, que diferem entre si apenas pela posição do átomo de iodo (*orto* ou *meta*). Naturalmente, detalhes que forem pertinentes a apenas um ou outro produto serão devidamente discutidos.

#### 3.1 Síntese do 3-(cinamoil)amino-4-hidroxibenzoato de metila (10)

A rota sintética para a obtenção da aglicona 10 envolve a redução do 4-hidroxi-3-nitrobenzoato de metila (12) e subsequente reação com o cloreto de cinamoila, obtido por reação do ácido cinâmico com cloreto de oxalila (**Figura 15**). A síntese desse agente de glicosilação é etapa fundamental para a síntese dos compostos 6 e 9, precursores dos macrociclos 1 e 2.



**Figura 15** - Rota sintética para a aglicona 10.

Dentre os agentes mais usados para reduzir nitrocompostos aromáticos estão a suspensão de Zn, Sn ou Fe (ou outros metais) em solução ácida e a hidrogenação catalítica. Outros reagentes, como  $NaBH_4$  e  $B_2H_6$  poderiam ser utilizados apenas na presença de catalisadores (como  $NiCl_2$  e  $Ni(OAc)_2$ , respectivamente), pois não promovem a redução do grupo nitro quando só eles estão presentes. Nitrocompostos

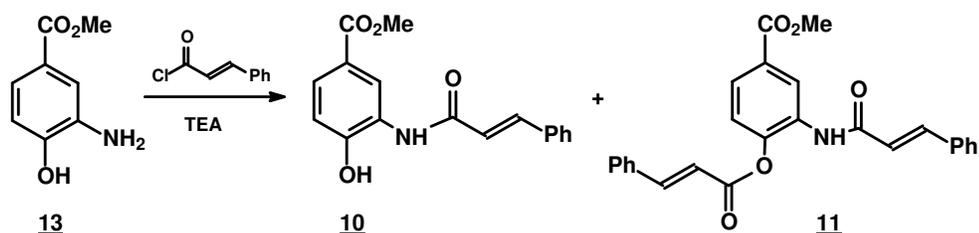
aromáticos não são reduzidos a aminas por  $\text{LiAlH}_4$ , pois formam compostos azo  $\text{ArN}=\text{NAr}$  (MARCH, 2001).

A técnica de hidrogenação catalítica reduz grupos ésteres apenas sob condições drásticas - elevada pressão de  $\text{H}_2$  (MARCH, 2001). Aliado a esse fato, a simplicidade deste método foi determinante na sua escolha para redução do grupo nitro de **12**. Utilizando carvão/paládio 10% como catalisador e THF como solvente, o composto **13** foi obtido em solução após filtração da suspensão e foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

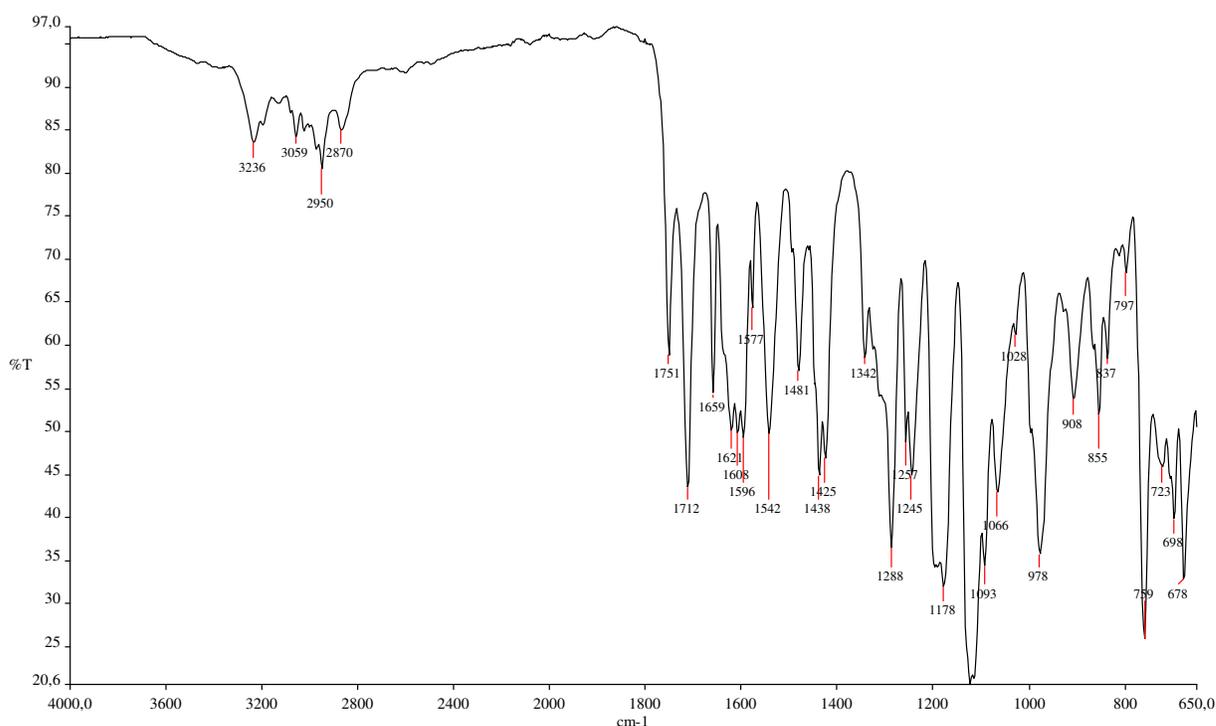
Amidas podem ser preparadas a partir de aminas, principalmente, por três métodos: reação com cloreto de ácido, anidrido de ácido ou com o ácido carboxílico na presença de um reagente de acoplamento (usualmente DCC ou EDAC) (MARCH, 2001; BRUCKNER, 2002; CAREY, 2000). Nas duas primeiras, torna-se necessária a presença de uma base para impedir que os ácidos formados como subprodutos reajam com a amina livre. Neste trabalho optou-se por obter a amida **10** utilizando-se o método do cloreto de ácido.

Para tanto, o ácido cinâmico foi transformado em cloreto de cinamoíla por reação com cloreto de oxalila (**Figura 15**) em aproximadamente 2h de reação. Após remoção do excesso de cloreto de oxalila por codestilação com clorofórmio, o resíduo foi solubilizado em THF e a solução foi adicionada lentamente à solução da amina **13**.

Nas primeiras reações, foi utilizada a TEA como base (quantidade equimolar), THF como solvente e ligeiro excesso (1,2 eq.) de cloreto de cinamoíla. Por CCD, verificava-se que a reação não mais evoluía e a formação de dois produtos predominantes. Após elaboração, foi feito o espectro no IV (**Figura 17**) e foi possível concluir que houve a formação da amida **10** e de um produto diacilado (**11**) (**Figura 16**), pois o espectro contém bandas em  $1659\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento de carbonila de amida, e em  $1751\text{ cm}^{-1}$ , condizente com estiramento de carbonila de éster fenílico.

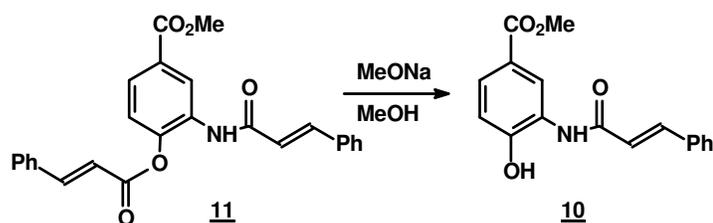


**Figura 16** - Mistura formada na reação de **13** com cloreto de cinamoila em presença de TEA.



**Figura 17** - Espectro no IV da mistura de **10** e **11**.

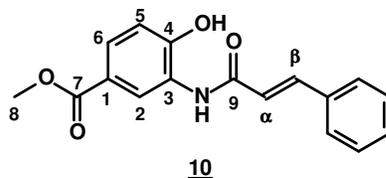
Optou-se, então, por submeter a mistura de **10** e **11** à reação com metóxido de sódio em metanol anidro (**Figura 18**). Esse método, denominado de Zemplén (BRAUN et al., 1998; CARVALHO, 2008) consiste na transesterificação dos grupamentos éster com metóxido de sódio em metanol anidro e é apropriado para o caso, devido à preservação do éster metílico. A solução resultante foi neutralizada com resina de troca catiônica Amberlite<sup>®</sup> IRA-120. Após elaboração, o sólido amarelo obtido (com 40% de rendimento em relação a **12**) foi analisado por espectrometria no IV e concluiu-se que se tratava da aglicona **10**. O sólido foi recristalizado e foram feitos seus espectros de RMN.



**Figura 18 - Reação transesterificação pelo método de Zemplén.**

As principais bandas do espectro no IV de **10** (**Figura A.1**, p. 103) são:  $3410\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  NH amida),  $3028\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  CH  $\text{sp}^2$ ),  $1704\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O éster aromático) e  $1655\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O amida). Nota-se ainda uma banda larga de  $3200\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$  característica de hidroxila fenólica em ligação de hidrogênio intramolecular.

Dentre os principais sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **10** (**Figura A.2**, p. 104) estão os simpletos em 11,03 e 9,54 ppm, referentes aos hidrogênios fenólico e amídico, respectivamente. O duplete em 7,24 ppm ( $J = 15,8\text{ Hz}$ ) foi atribuído ao  $\text{H}\alpha$  e o simpleto em 3,81 ppm, com integral de três hidrogênios, aos hidrogênios H8. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura A.3**, p. 105) ressaltam-se os sinais em 166,3 e 164,3 ppm, carbonilas C7 e C9; 140,6 e 123,0 ppm,  $\text{C}\beta$  e  $\text{C}\alpha$ ; e 51,9 ppm, C8.



**Figura 19 - Estrutura da aglicona **10**.**

A análise dos espectros de massas de **10** confirmou a obtenção da aglicona desejada. Na **Figura B.1** (p. 176) observam-se os picos relativos a  $[\text{M}+\text{H}]^+$  de  $m/z$  298,1120 (calculado: 298,1079),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  de  $m/z$  320,0898 e  $[\text{M}+\text{K}]^+$  de  $m/z$  336,0641.

Repetições do mesmo procedimento com TEA foram realizadas, variando-se a proporção de cloreto de ácido (quantidades equimolares) e o adicionando lentamente à solução contendo a amina. A formação da mistura de **10** e **11** ocorreu em todas as

tentativas. Após tratamento com metóxido de sódio em metanol anidro, como discutido anteriormente, o produto **10** foi obtido com rendimentos em torno de 40%.

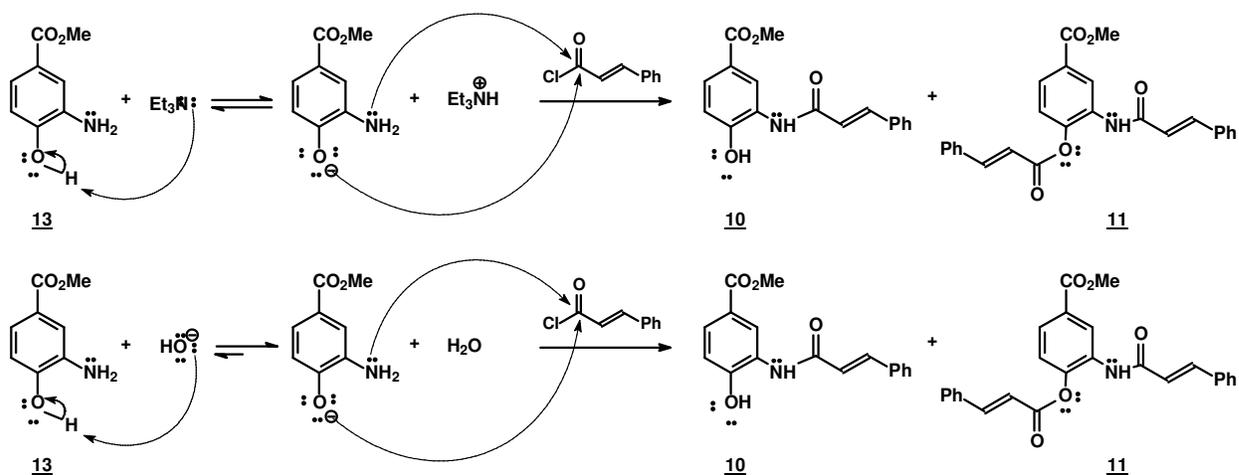
Diante do rendimento pouco satisfatório, além do acréscimo de mais uma etapa para obtenção do composto **10** puro, tentou-se uma adaptação da técnica de Schotten Baumann (LEAL, 2003). É uma reação em meio aquoso alcalino entre a amina e o cloreto de ácido. Após reação do cloreto de ácido com a amina, o pH torna-se ácido devido à formação de HCl. No entanto, o pH é mantido elevado pela adição subsequente de solução de hidróxido de sódio. Esse procedimento neutraliza o HCl formado, impedindo-o de protonar a amina e torná-la não-reativa com o cloreto de ácido. Para essa técnica, devem-se preparar proporções maiores de cloreto de ácido, pois este é degradado em meio alcalino gerando o carboxilato correspondente.

Para a utilização desse método, tomou-se a precaução de manter a mistura reagente em banho de gelo, com o intuito de preservar o éster metílico. Utilizando solução de hidróxido de sódio 1 mol/L para manter o pH ~ 12 e THF como co-solvente, a solução de cloreto de ácido em THF foi adicionada à mistura reagente até que, por CCD, verificou-se o consumo da amina. Ao executar essa técnica, já se esperava que o produto diacilado **11** fosse formado, pois nesse valor de pH a porcentagem do íon fenóxido é muito maior comparada ao fenol, de acordo com cálculos teóricos e aproximados, mas se esperava também que o éster cinamato de **11** fosse hidrolisado pela elevada concentração de íons OH<sup>-</sup> e convertido, *in situ*, no produto **10**. O segundo fato não ocorreu e, após elaboração da mistura, a análise do espectro no IV permitiu concluir que novamente o produto **10** estava contaminado com o derivado diacilado **11** (**Figura 16**, p. 37). Assim como na reação com TEA, o resíduo foi tratado com metóxido de sódio em metanol anidro (metodologia de Zemplén, **Figura 18**, p. 38), obtendo o produto **10** puro com rendimento de 44%.

Frente aos entraves das reações anteriores, decidiu-se utilizar a piridina como base e retornar ao THF como solvente. A reação foi realizada com 1,1 equivalente tanto de cloreto de ácido quanto de piridina e com 1 equivalente da amina **13**. O término da

reação foi verificado por CCD e notou-se a presença de precipitado na mistura reagente. Após acidificação do meio, secou-se até resíduo e adicionou-se acetato de etila para elaboração. No entanto, parte do resíduo não se dissolveu no acetato de etila e foi, em seguida, recolhido por filtração. Sua análise no espectro no IV revelou tratar-se do composto **10**. O filtrado foi extraído com água destilada e solução saturada de bicarbonato. A solução de acetato e etila foi secada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Também, após análise no espectro no IV, confirmou-se que o resíduo tratava-se do produto **10**. As duas porções sólidas foram reunidas e pesadas. O rendimento de **10** foi de 76%.

A obtenção de **10** foi uma etapa crucial e difícil nesse trabalho, pois o composto seria utilizado na etapa de glicosilação para obter os precursores dos macrociclos almejados. Apesar da estrutura simples, a sua síntese não foi tão trivial devido à presença de dois grupos nucleofílicos (OH e NH<sub>2</sub>) de **13**, passíveis de serem acilados. Fenóis e anilinas são menos nucleofílicos que alcoóis e aminas alifáticas, pois nos primeiros os heteroátomos participam da ressonância no anel aromático doando seus pares de elétrons não ligantes para o anel, tornando-os menos disponíveis para atacar o eletrófilo (MARCH, 2001). Ainda assim, a anilina é melhor nucleófilo que o fenol. No entanto, a presença do éster metoxicarbonilfenila em posição *para* em relação à hidroxila pode alterar essas condições. Retirador de elétrons por ressonância, o grupo éster aumenta o caráter ácido da hidroxila fenólica e, assim, o ânion fenóxido resultante tem maior poder nucleofílico que a hidroxila fenólica, competindo com o amino pelo reagente acilante. Isso explica a formação do produto diacilado **11** nas reações com TEA e de Schotten Baumann, com base nos valores de pKaH da TEA (~ 10) e pKa da H<sub>2</sub>O (15,7) (**Figuras 20 e 21**).



**Figura 20 - Formação de **10** e do produto diacilado **11** nas reações com TEA e de Schotten Baumann.**

O uso de piridina na reação da síntese de **10** (pKaH 5,2; HENDRICKSON, 1970) não só permitiu obtê-lo isento de contaminação do produto diacilado **11**, como também aumentou o rendimento de 40 para 76%. Tal fato é explicado pelos valores de pKaH das três bases utilizadas: a piridina forma, por equilíbrio, pequenas quantidades (pode-se dizer desprezíveis) de íon fenóxido; a TEA forma proporções de fenol/fenóxido aproximadamente de 1:1 e o ânion  $\text{OH}^-$  desloca o equilíbrio no sentido da formação de fenóxido, como mostrado no esquema de reações ácido-base apresentado na **Figura 21**:

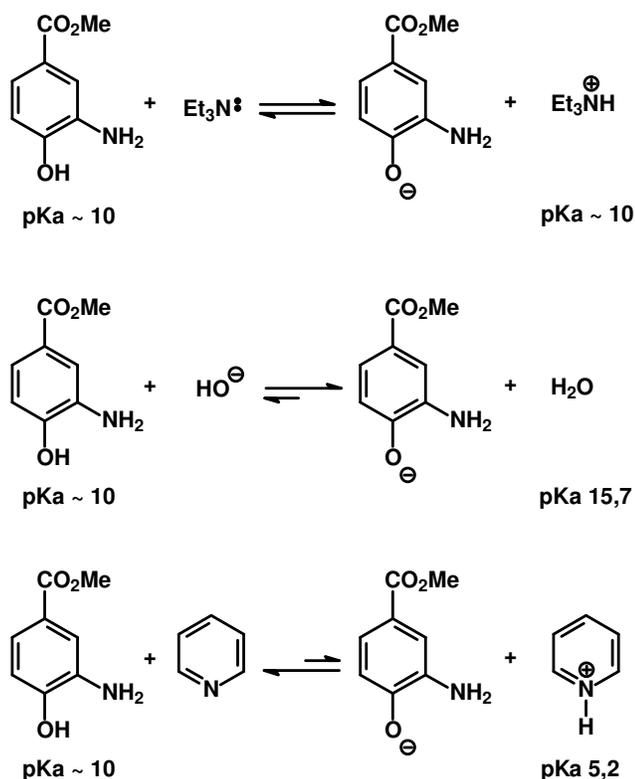


Figura 21 - Reações ácido-base na formação de fenóxido derivado de 13.

### 3.2 Síntese das amidas 4 e 7

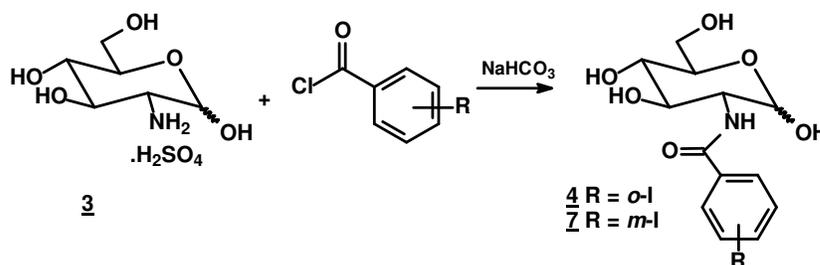


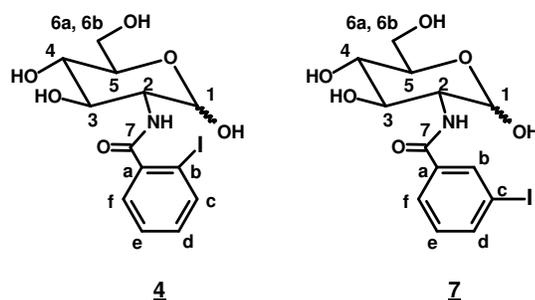
Figura 22 - Formação das amidas 4 e 7.

Prepararam-se as amidas 4 e 7, segundo descrito por BADARÓ (1997), pela reação do sulfato de glicosamina (3) com o cloreto de ácido correspondente em presença de solução aquosa de bicarbonato de sódio e acetona. Os produtos foram obtidos tecnicamente puros com rendimentos de 59 e 84%, respectivamente. Os cloretos de ácido foram obtidos por refluxo dos ácidos carboxílicos apropriados com cloreto de tionila.

A amina é acilada preferencialmente aos alcoóis presentes no carboidrato. Essa quimiosseletividade é explicada pelo maior poder nucleofílico das aminas em relação às hidroxilas alcoólicas.

No espectro no IV de **4** (Figura A.5, p. 107) e de **7** (Figura A.8, p. 110), destacam-se as bandas referentes a estiramento de carbonilas de amidas (1644  $\text{cm}^{-1}$  para **4** e 1631  $\text{cm}^{-1}$  para **7**). Além dessas, observam-se bandas de deformação angular da ligação N-H de amida secundária (1536  $\text{cm}^{-1}$  para ambos).

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **4** (Figura A.6, p. 108) apresenta alguns sinais duplicados ou alargados devido à presença de mistura anomérica, como dois dupletos entre 8,21 e 8,08 ppm (com constantes de acoplamento escalar diferentes) referente ao hidrogênio amídico. No sistema aromático, um duplete em 7,86 ppm ( $J = 7,6$  Hz) atribuído ao Hc e um tripleto largo em 7,15 ppm referente ao Hd confirmam a presença do grupo *o*-iodobenzoila. Uma série de multipletos e sinais alargados de 3,09 a 5,11 ppm referem-se aos hidrogênios ligados aos carbonos e oxigênios do anel piranosídico. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura A.7, p. 109), destacam-se os sinais, também duplicados, em 169,0 e 169,1 ppm da carbonila; 142,7 e 143,0 ppm do Ca ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ); 90,6 e 95,3 ppm do carbono anomérico (C1) e 93,7 e 93,8 ppm do carbono ligado ao átomo de iodo ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ).

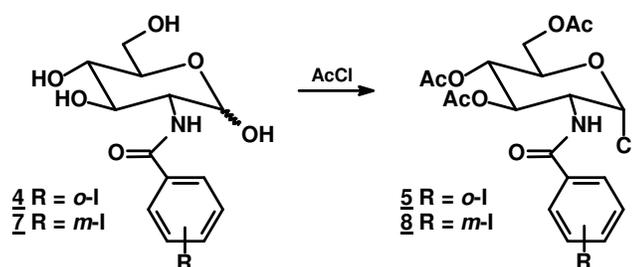


**Figura 23** - Estruturas das amidas **4** e **7**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **7** (Figura A.9, p. 111) o sistema *m*-iodobenzoila é verificado pelos sinais sobrepostos do hidrogênio amídico com o Hb entre 8,29 e 8,21 ppm; multipletos de 7,93 a 7,85 ppm dos Hd e Hf e dois tripletos sobrepostos em 7,26 e

7,27 ppm atribuído ao He. Os sinais dos hidrogênios do carboidrato e das hidroxilas encontram-se na faixa de 5,06 a 3,12 ppm. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura A.10**, p. 112) apresenta como principais sinais: carbonila amídica (em 165,3 ppm), carbono aromático não-hidrogenado Ca (em 137,3 ppm), carbono aromático ligado a iodo (em 94,7 ppm) e o carbono anomérico (C1) em 95,6 e 90,6 ppm, devido à presença de mistura anomérica.

### 3.3 Síntese dos cloretos de glicosila **5** e **8**



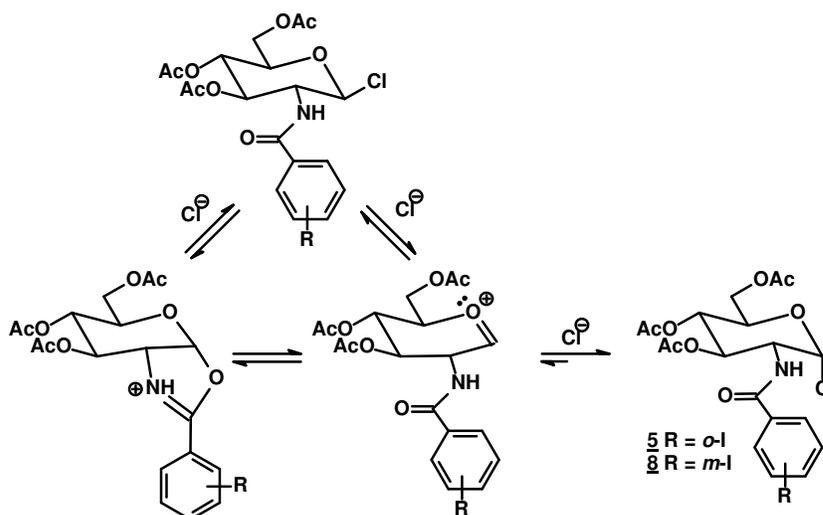
**Figura 24** - Formação dos cloretos de glicosila **5** e **8**.

Os compostos **5** e **8** foram obtidos pela reação dos derivados **4** e **7** com cloreto de acetila, adaptando-se a técnica *one-step* descrita por HORTON (1966). O procedimento permite a acetilação das hidroxilas do açúcar e substituição da acetoxila anomérica, formada inicialmente pela acetilação da hidroxila, pelo átomo de cloro. A presença do cloro, um bom grupo abandonador, no carbono anomérico é importante para, em seguida, formarem-se glicosídeos, tioglicosídeos, oligossacarídeos e glicosilaminas (HORTON. 1966).

As reações para a formação de **5** e **8** foram acompanhadas por CCD, o que permitiu constatar que houve a formação de um produto principal e de produtos secundários mais polares. Como juntamente com **5** e **8** poderiam formar seus respectivos anômeros  $\beta$  (**Figura 27**, p. 46) e pelo fato de esses haletos de glicosila serem de fácil degradação (HORTON. 1966), os resíduos obtidos após elaboração foram utilizados na etapa seguinte sem prévia purificação e caracterização. No entanto, foi possível constatar que **5** e **8** foram formados como produtos principais pelo acompanhamento por CCD da

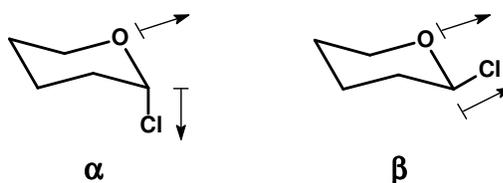


O ataque do íon cloreto ao íon oxcarbênio pode levar aos cloretos de glicosila de configurações  $\alpha$  e  $\beta$ , enquanto o ataque ao íon oxazólio conduz apenas ao anômero  $\beta$ , devido ao bloqueio exercido pelo grupo iodobenzamido na participação anquimérica (**Figura 27**). No entanto, ocorre um fenômeno chamado efeito anomérico, que resulta no predomínio do anômero  $\alpha$ . Esse fenômeno acontece quando o substituinte anomérico é eletronegativo e assume a posição axial preferencialmente à equatorial, mesmo contra a influência estérica (CRAMER, 1992).



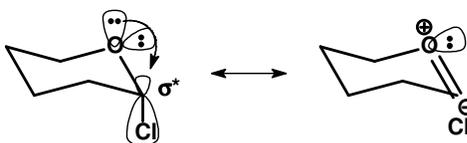
**Figura 27 - Equilíbrios envolvendo o predomínio do anômero  $\alpha$  dos cloretos de glicosila.**

Vários fatores estruturais são considerados para explicar o efeito anomérico. Em termos de ligação de valência, há uma repulsão dipolo-dipolo das ligações polares no carbono anomérico na posição equatorial. Essa interação dipolo-dipolo é reduzida com o cloro na posição axial.

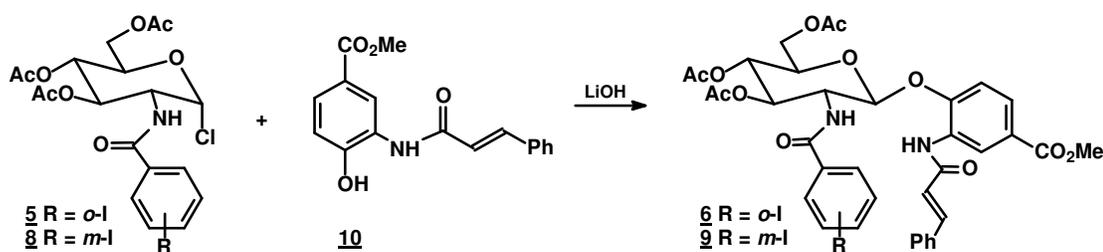


Do ponto de vista da teoria do orbital molecular, o efeito anomérico é resultante da interação entre o par de elétrons não-ligantes do oxigênio do anel piranosídico e o

orbital antiligante ( $\sigma^*$ ) da ligação carbono-cloro. Essa interação permite a deslocalização do par de elétrons não ligante e só é possível quando o cloro está na posição axial, ocorrendo um tipo de hiperconjugação (CAREY; SUNDBERG, 2000; MARCH, 2001).

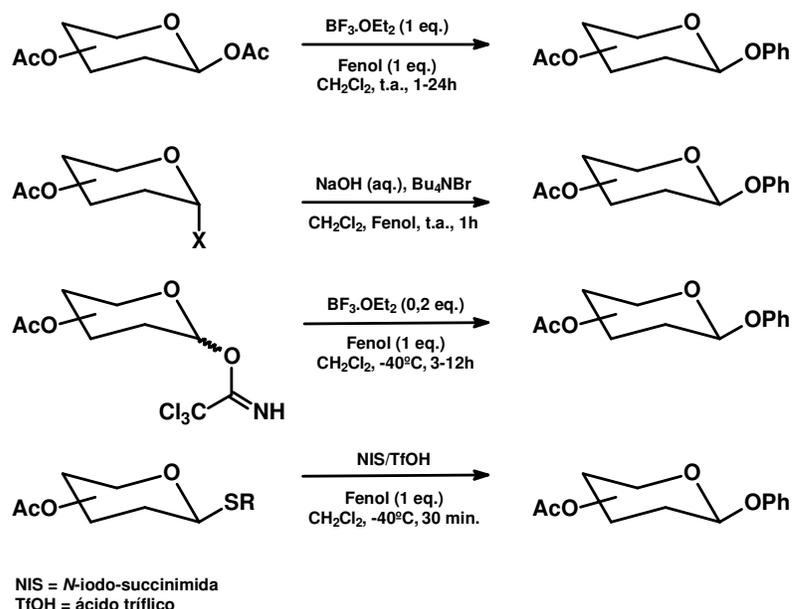


### 3.4 Síntese dos glicosídeos 6 e 9



**Figura 28** - Etapa de formação dos glicosídeos 6 e 9.

Segundo JACOBSSON e colaboradores (2006), carboidratos ligados a agliconas aromáticas são exemplos de importantes produtos naturais e, assim, *O*-glicosilações são etapas-chave para obtenção de análogos bioativos. A primeira síntese de um glicosídeo aromático foi relatada por Michael em 1879 e tratava-se do acoplamento do cloreto de glicosila peracetilado com fenóxido de potássio. Atualmente, há uma grande variedade de métodos de *O*-glicosilações, destacando-se aqueles que utilizam acetatos de glicosila, haletos de glicosila, tricloroacetimidatos de glicosila e tioglicosídeos (**Figura 29**).



**Figura 29 - Métodos mais comuns de O-glicosilação.**

A ligação glicosídica pode ser formada tanto por mecanismo  $S_N2$  quanto por  $S_N1$ . A primeira normalmente ocorre com haletos de glicosila sob condições alcalinas; a segunda ocorre sob condições ácidas e sua estereoquímica depende de uma série de fatores, tais como efeito anomérico e participação anquimérica (JACOBSSON et al., 2006).

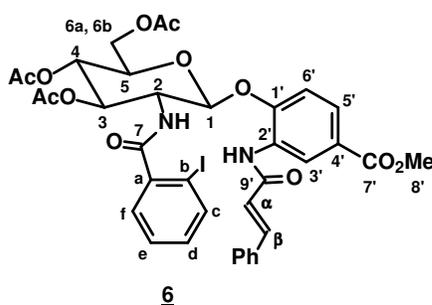
O procedimento original descrito por Michael permite três variações: catálise por transferência de fase (CTF), o uso de mistura de solventes e o uso de solventes apróticos (JACOBSSON et al., 2006).

As duas primeiras variações foram executadas, pois se tratam de técnicas comumente utilizadas por nosso grupo (FIGUEIREDO, 2000; MAGALHÃES, 2002; CARVALHO, 2008). Segundo MAGALHÃES (2002), o hidróxido de lítio como base, a mistura de água e acetona como solvente e o uso de 3 equivalentes do fenol foram as condições que apresentaram os maiores rendimentos. Optou-se, então, por essas adaptações da técnica de Michael nas primeiras sínteses do glicosídeo **6**.

Inicialmente utilizou-se a mistura de solventes (acetona/água), seguindo as adaptações realizadas por MAGALHÃES (2002). Foi isolado um sólido branco que foi identificado como sendo o glicosídeo **6**, por meio das análises dos espectros no IV e de RMN. O rendimento foi de 41%.

No espectro no IV de **6** (**Figura A.11**, p. 113) observam-se três bandas referentes a estiramento de carbonila:  $1745\text{ cm}^{-1}$  (C=O éster alifático),  $1719\text{ cm}^{-1}$  (C=O éster aromático) e  $1659\text{ cm}^{-1}$  (C=O amida). Além dessas, uma banda em  $1630\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída a estiramento de ligação C=C conjugada com carbonila.

Destacam-se no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura A.12**, p. 114) os seguintes sinais com integral de 1 H: duplete duplo em 7,68 ppm ( $\text{H}5'$ ;  $J_{\text{H}5', \text{H}6'} = 8,4\text{ Hz}$  e  $J_{\text{H}5', \text{H}3'} = 1,5\text{ Hz}$ ), duplete em 7,45 ppm ( $\text{Hc}$ ;  $J_{\text{Hc}, \text{Hd}} = 7,6\text{ Hz}$ ), duplete em 7,36 ppm ( $\text{H}\beta$ ;  $J_{\text{H}\beta, \text{H}\alpha (\text{trans})} = 15,6\text{ Hz}$ ) e duplete em 6,83 ppm ( $\text{H}\alpha$ ). O duplete correspondente a um hidrogênio em 5,36 ppm com  $J_{\text{H}1, \text{H}2} = 8,0\text{ Hz}$  (valor típico de acoplamento transdiaxial) está de acordo para  $\beta$ -glicosídeos, já que  $\alpha$ -glicosídeos possuem  $\text{H}1$  na posição equatorial e sua constante de acoplamento (equatorial-axial) é em torno de 2-3 Hz. (SILVERSTEIN et al., 2006). No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura A.13**, p. 115) verificam-se seis sinais de carbonilas entre 171,3 e 164,9 ppm, condizentes com as 6 carbonilas presentes no glicosídeo **6**. Destacam-se ainda os sinais de  $\text{C}\beta$  em 141,6 ppm,  $\text{C}\alpha$  em 121,6 ppm, de  $\text{C}1$  em 100,1 ppm e do carbono ligado a iodo em 91,6 ppm ( $\text{C}_b$ ,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ).



**Figura 30 - Estrutura do glicosídeo **6**.**

Nos espectros de massas de **6** (Figura B.2, p. 177) observam-se os picos relativos a  $[M+H]^+$  de  $m/z$  815,1069 (calculado: 815,1313),  $[M+Na]^+$  de  $m/z$  837,0876 e  $[M+K]^+$  de  $m/z$  853,0798.

Uma proposta mecanística para a formação do glicosídeo **6**, apresentada na Figura 31, envolve o ataque do íon fenóxido ao cloreto de glicosila com inversão de configuração do carbono anomérico, por um mecanismo  $S_N2$  (JACOBSSON et al.,2006).

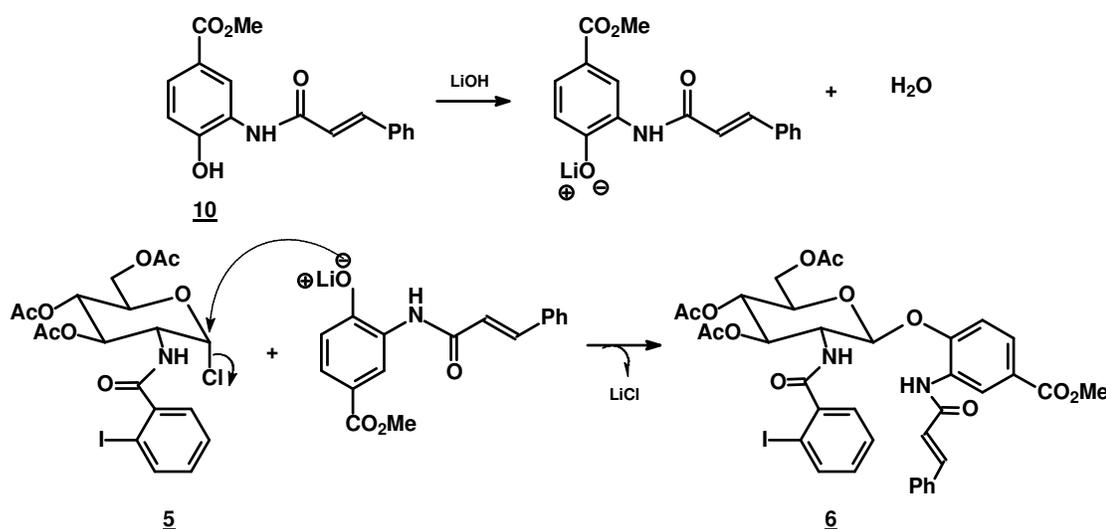
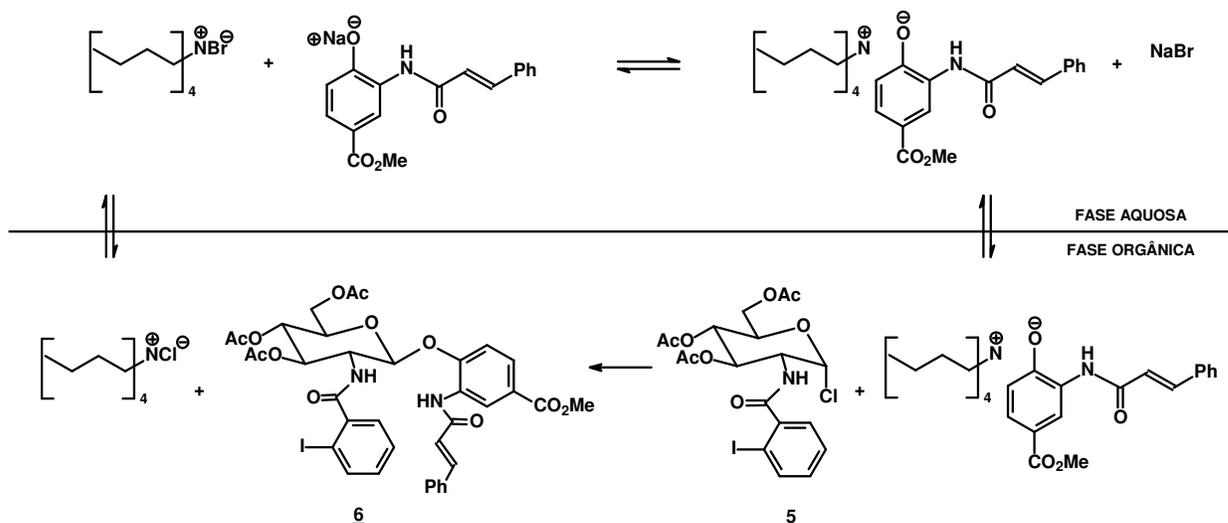


Figura 31 - Proposta de mecanismo  $S_N2$  para a formação do glicosídeo **6**.

Em busca de rendimentos melhores, realizou-se a síntese do glicosídeo **6** pelo método CTF descrito por ROY & TROPPER (1990), que consiste na transferência do fenóxido (nucleófilo), presente na fase aquosa, para a fase orgânica, pelo uso do brometo de tetrabutilamônio (transferidor de fase). O ataque do íon fenóxido ao cloreto de glicosila na fase orgânica também é por mecanismo  $S_N2$ . O mecanismo encontra-se apresentado na Figura 32.



**Figura 32** - Síntese de **6** por catálise por transferência de fase.

Utilizando o método de catálise em transferência de fase o rendimento foi de 40%.

Diante do insucesso no objetivo de melhores rendimentos, retomaram-se as glicosilações utilizando mistura de solventes (acetona/água) descrita anteriormente, por serem mais simples e com a formação de uma quantidade menor de subprodutos. Adquirindo maior domínio dessa técnica, o glicosídeo **6** foi obtido com rendimento de 45%.

Para a síntese do glicosídeo **9** utilizou-se apenas o método de mistura de solventes (acetona/água) como descrito acima para o glicosídeo **6**. Ao utilizar 3 equivalentes da aglicona **10**, o composto **9** foi obtido com 30% de rendimento. Frente ao baixo rendimento, foi efetuada uma inversão de proporções entre a aglicona e o cloreto de glicosila. Assim, ao reagir 2 equivalentes de cloreto de glicosila **5** com 1 equivalente da aglicona foi possível obter o produto **9** com 45% de rendimento, que foi caracterizado por espectrometria no IV e de RMN.

Assim como no espectro no IV do isômero *orto*-iodo, no espectro de **9** (Figura A.19, p. 121) destacam-se três bandas referentes a estiramento de carbonilas:  $1745\text{ cm}^{-1}$  (C=O

éster alifático),  $1720\text{ cm}^{-1}$  (C=O éster aromático) e  $1657\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O amida). A banda em  $1630\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída a estiramento de ligação C=C conjugada com carbonila.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **9** (Figura A.20, p. 122) apresenta um simpleto em 8,01 ppm atribuído ao Hb, um duplete em 7,60 ppm (H5';  $J_{H5',H6'} = 8,4\text{ Hz}$ ), um duplete em 7,22 ppm (H $\alpha$ ;  $J_{trans} = 15,6\text{ Hz}$ ), cada um com integrais para 1H. O duplete referente a H1 em 5,19 ppm com  $J_{H1,H2} = 8,4\text{ Hz}$  (valor típico de acoplamento transdiaxial) também está de acordo para  $\beta$ -glicosídeos, como discutido anteriormente para o glicosídeo **6**. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura A.21, p. 123) verificam-se seis sinais de carbonos de carbonilas entre 172,2 e 164,7 ppm, o que está de acordo com as seis carbonilas presentes no glicosídeo **9**. Destacam-se ainda os sinais de C $\beta$  em 142,4 ppm, C $\alpha$  em 121,5 ppm, de C1 em 99,9 ppm e do carbono ligado a iodo em 94,5 ppm (C $c$ , C $_{ipso}$ ).

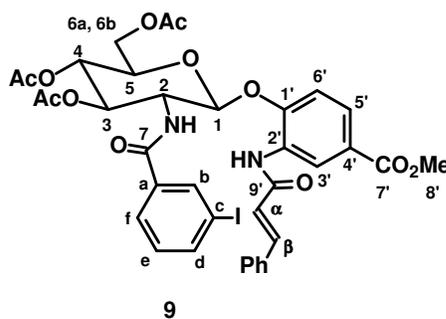


Figura 33 - Estrutura do glicosídeo **9**.

Nos espectros de massas de **9** (Figura B.3, p. 178) observam-se os picos relativos a  $[\text{M}+\text{H}]^+$  de  $m/z$  815,1069 (calculado: 815,1313),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  de  $m/z$  837,1216 e  $[\text{M}+\text{K}]^+$  de  $m/z$  853,1140.

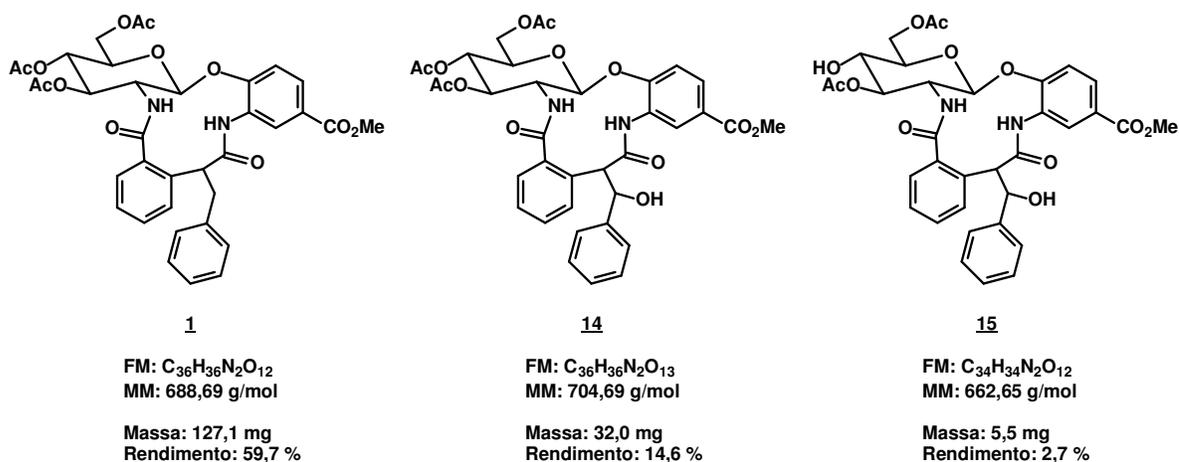
Os rendimentos medianos nas reações de glicosilação são atribuídos à degradação dos cloretos de glicosila pelo meio alcalino e também pelo grau de pureza destes, pois foram utilizados sem purificação prévia.

### 3.5 Carbociclizações radiculares

As reações de carbociclicização radicalar foram executadas utilizando-se condições que favorecem a ciclicização em detrimento da formação de produtos de hidrogenólise: alta diluição (concentrações finais dos substratos de 7,75 mmol/L e do  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  de 12,5 mmol/L) e adição lenta (uma hora) da solução de  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$  sobre a solução do substrato (MARINOVIC; RAMANATHAN, 1983; WALLING, 1985; PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; CURRAN, 1988; PORTER et al., 1988; ROBERTSON et al., 1997; NANDI et al., 2001.; ALLIN et al., 2002; BECKWITH et al., 2004). Conforme descrito por Prado e colaboradores (2000), utilizou-se benzeno como solvente e a adição da solução de  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$  sobre a solução benzênica dos glicosídeos foi feita sob refluxo, atmosfera de nitrogênio e agitação magnética. Terminada a adição, foram mantidas as condições por mais 1h. Em seguida, o benzeno foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido à purificação por CCS. Na CCS utilizou-se 10% de KF para remoção dos resíduos de estanho (HARROWVEN; GUY, 2004).

### 3.5.1 Carbociclicização radicalar do glicosídeo **6**

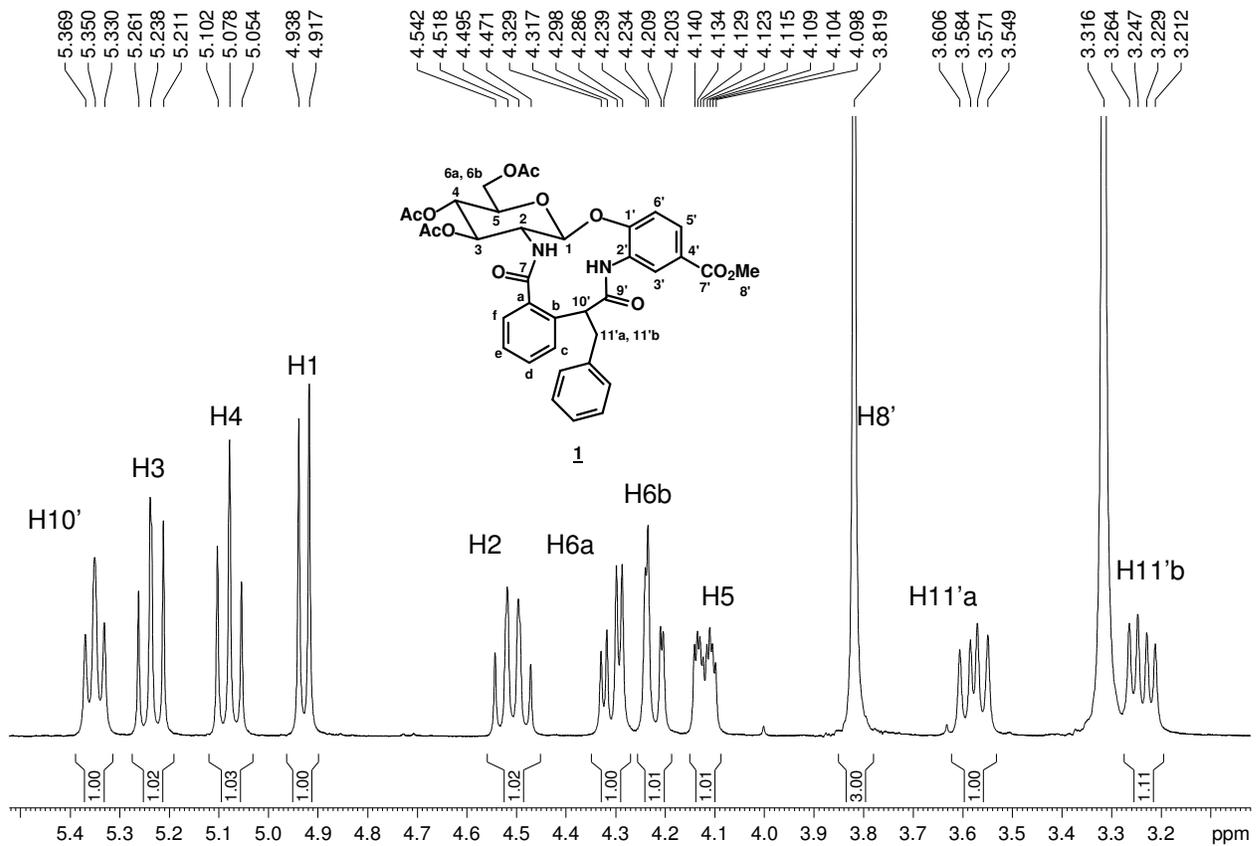
O perfil de CCD (eluente: diclorometano/metanol 97,5:2,5) da reação de carbociclicização radicalar de **6** indicou a presença de dois produtos principais: o primeiro deles com  $R_f$  muito próximo daquele do material de partida **6** e o segundo com  $R_f$  ligeiramente menor. Além desses, verificou-se a presença de três outros produtos de  $R_f$  inferiores ao segundo. Após purificação por CCS utilizando sílica *flash*, foram isolados os dois produtos principais, cujas massas perfaziam 75% do rendimento teórico, além do produto de  $R_f$  maior entre os três de  $R_f$  inferior, contendo impurezas e em quantidade suficiente apenas para elucidação estrutural por RMN. Os três produtos isolados são os macrociclos **1**, **14** e **15** e suas massas e rendimentos estão mostrados na **Figura 34**.



**Figura 34 -** Macrociclos isolados da reação de carbociclicação radicalar do glicosídeo **6**.

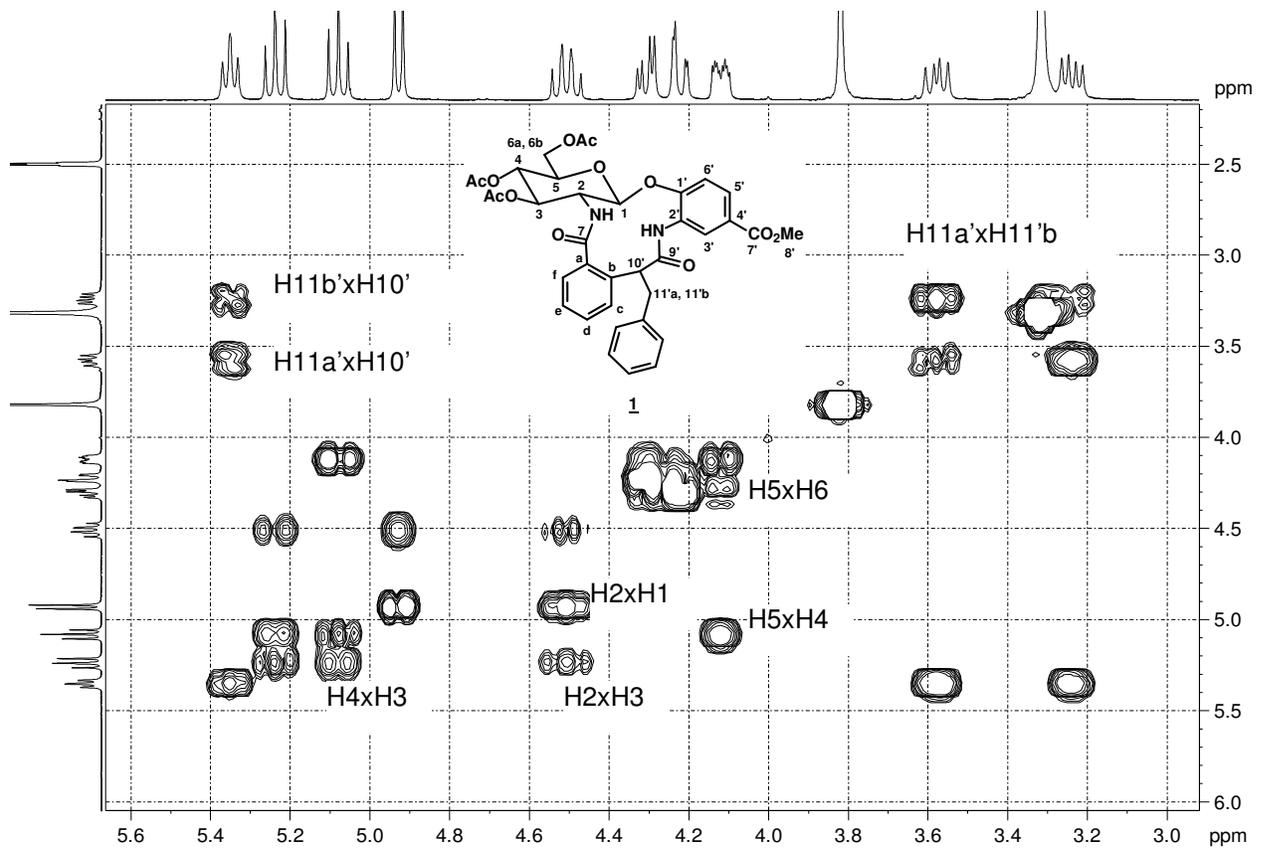
A elucidação estrutural dos macrociclos foi realizada comparando-se seus dados espectrais de RMN com os do glicosídeo **6** (precursor), identificando as modificações ocorridas nos sinais referentes aos átomos envolvidos na ciclização. Os mapas de contornos foram essenciais na elucidação, tanto na conectividade dos sistemas de spins quanto no modo de ciclização.

Os principais sinais no espectro de RMN de <sup>1</sup>H que permitiram a elucidação de **1** (**Figuras A.29 e A.30**, p. 131 e 132, e **Figura 35**) foram dois dupletos duplos em 3,58 e 3,24 ppm, referentes aos H11'a e H11'b; que são hidrogênios diastereotópicos (vicinais a um centro quiral) e por isso apresentam deslocamentos químicos distintos e acoplam entre si com constante  $J_{geminal}$  de 14,0 Hz (SILVERSTEIN et al., 2006). As constantes de acoplamento entre H11'a e H10' e entre H11'b e H10' têm valores de 8,8 e 6,8 Hz, respectivamente.



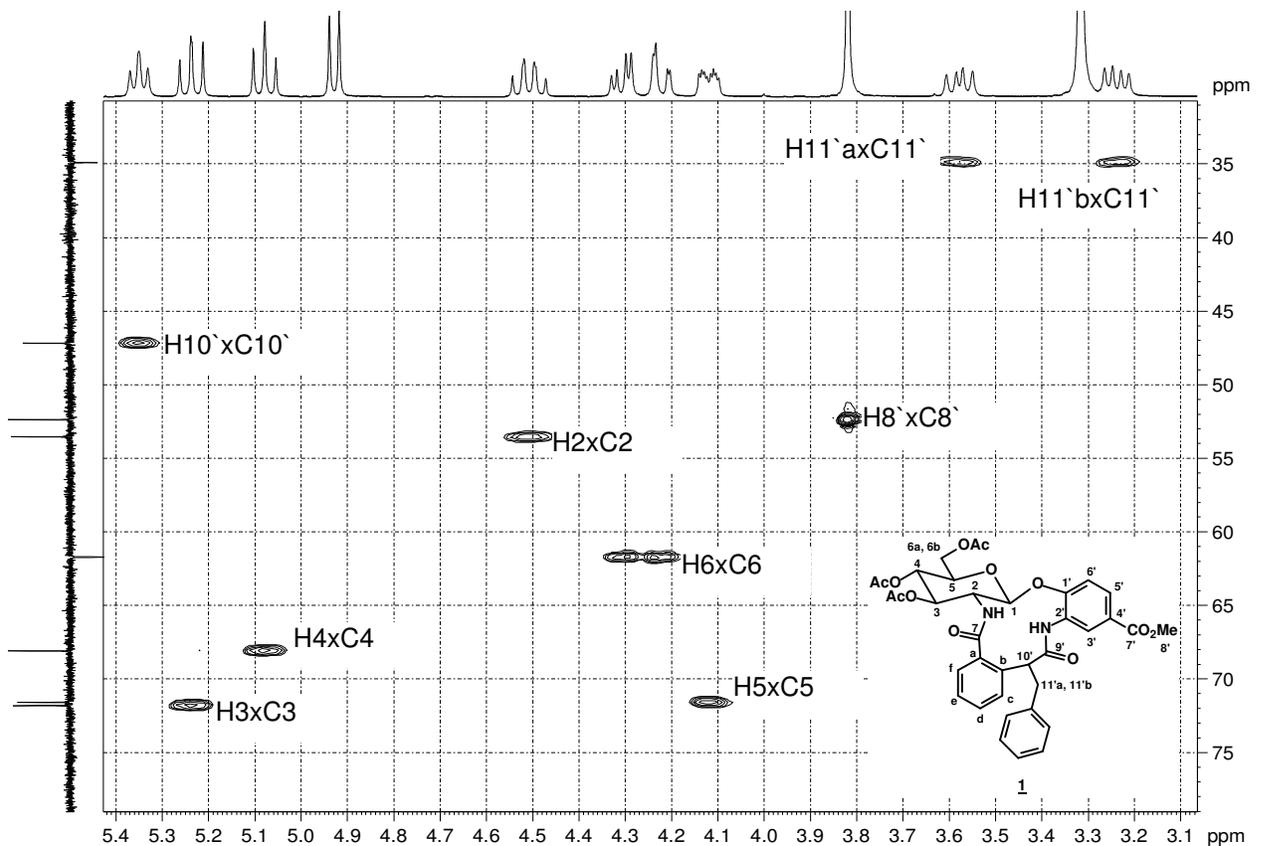
**Figura 35** - Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **1**.

Pelo mapa de contornos COSY (**Figuras A.33 e A.34**, p. 135 e 136, e **Figura 36**), verifica-se que os dupletos duplos referentes aos H11 têm acoplamentos escalares  $J$  apenas entre si e com um multipletto em 5,35 ppm, atribuído ao H10'.



**Figura 36** - Expansão do mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **1**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura A.31**, p.133) e subespectro DEPT (**Figura A.32**, p. 134), verificam-se sinais de carbonos em 47,2 e 34,9 ppm, referentes ao C10' e C11', respectivamente, sendo o segundo um carbono metilênico ( $\text{CH}_2$ ). Essa atribuição é corroborada pela análise do mapa de contornos HMQC (**Figuras A.35 e A.36**, p.137 e 138, e **Figura 37**) e suas correlações  $^1J(\text{H-C})$ .



**Figura 37** - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **1**.

A formação do produto pelo modo de ciclização 12-*exo* pode ser proposta pela análise do mapa de contornos HMBC (Figuras A.37, A.38 e A.39, p.139, 140 e 141 e Figura 38), no qual é possível visualizar as correlações de Hc x C10' ( $^3J$ ), de H10' x Cc ( $^3J$ ), H10' x Ca ( $^3J$ ), H10' x C<sub>ipso</sub> fenílico ( $^3J$ ) e H11' x Cb ( $^3J$ ) comprovam o modo de ciclização 12-*exo*. Nota-se também correlações  $^2J$  de H10' x Cb e H11' x C<sub>ipso</sub> fenílico. Além dessas, as correlações entre os H metilênicos com carbonos do anel aromático (H11' x C aromáticos) e H do anel aromático com C metilênico (H aromáticos x C11') são os maiores indícios do modo de ciclização 12-*exo*, visto se tratar de correlações  $^3J$ . Tais correlações, numa eventual ciclização 13-*endo*, apresentariam-se como  $^4J$  e comumente não são observadas, exceto em condições específicas.

Nos espectros de massas de **1** (Figura B.4, p. 179) observam-se os picos relativos a  $[M+H]^+$  de  $m/z$  689,2103 (calculado: 689,2347),  $[M+Na]^+$  de  $m/z$  711,2 e  $[M+K]^+$  de  $m/z$  727,2.

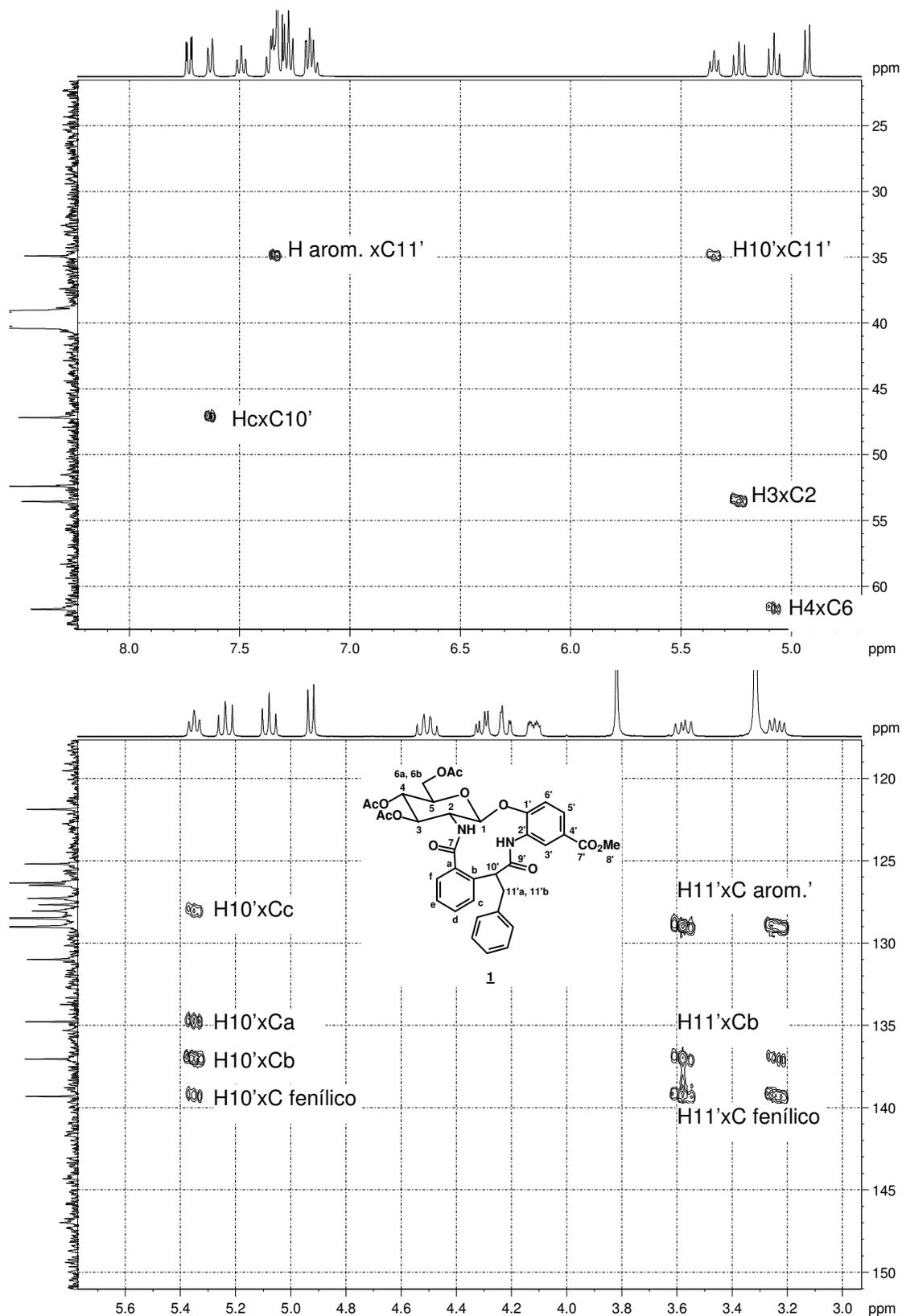
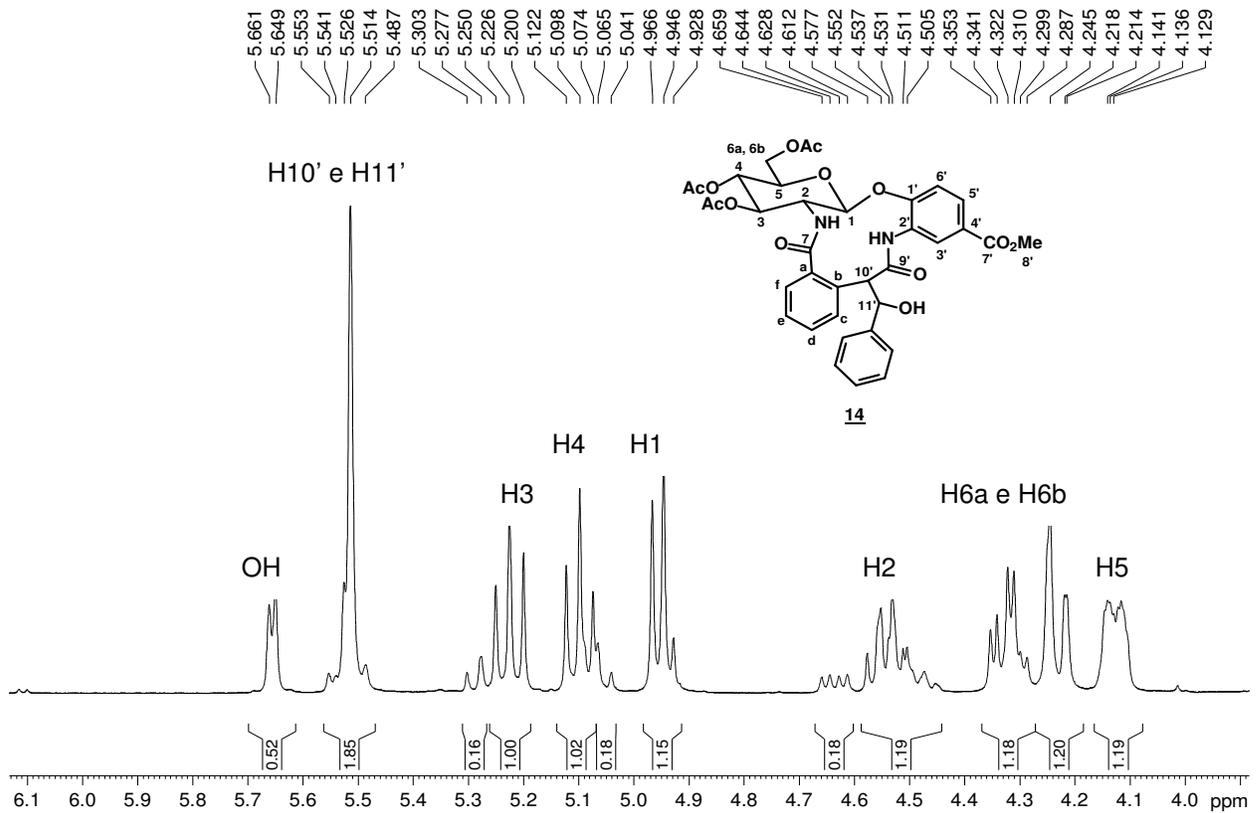


Figura 38 - Expansões do mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **1**.

O modo de ciclização 12-*exo* gerou um estereocentro em C10' e uma mistura de diastereoisômeros pode ser formada. No entanto, as reações radicalares são estereosseletivas (ZHANG, 2001; SRIKANTH; CASTLE, 2005). Em função da pureza do macrociclo **1**, evidenciada pelos espectros de RMN que não apresentam sinais duplicados, acredita-se que foi obtido um dos diastereoisômeros. Os sinais referentes aos hidrogênios H10' e H11' estão bem definidos e avalia-se que, principalmente, os sinais para os mesmos hidrogênios do outro diastereoisômero apresentariam deslocamentos químicos diferentes. Além disso, não se observa duplicações dos carbonos C10' e C11', o que também se espera para mistura de diastereoisômeros. Experimentos de NOESY e ROESY serão realizados a fim de determinar a estereoquímica de C10'.

A estrutura do macrociclo **14** foi elucidada considerando-se as diferenças de sinais em relação aos espectros do precursor **6** e do macrociclo **1**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **14** (**Figuras A.41 e A.42**, p. 143 e 144 e **Figura 39**) notam-se dois sinais mais distantes do TMS que os sinais dos hidrogênios do anel piranosídico: um duplete em 5,65 ppm ( $J = 4,8$  Hz, 1H) e um multiplete (2H) em 5,51 ppm.



**Figura 39** - Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **14**.

O mapa de contornos HSQC (**Figuras A.48 e A.49**, p.150 e 151 e **Figura 40**) indica que o duplete não possui correlação com carbono, sendo, portanto, atribuído a hidrogênio de grupo hidroxila, enquanto o multiplete apresenta correlação com sinais de dois carbonos em 71,9 e 53,2 ppm.

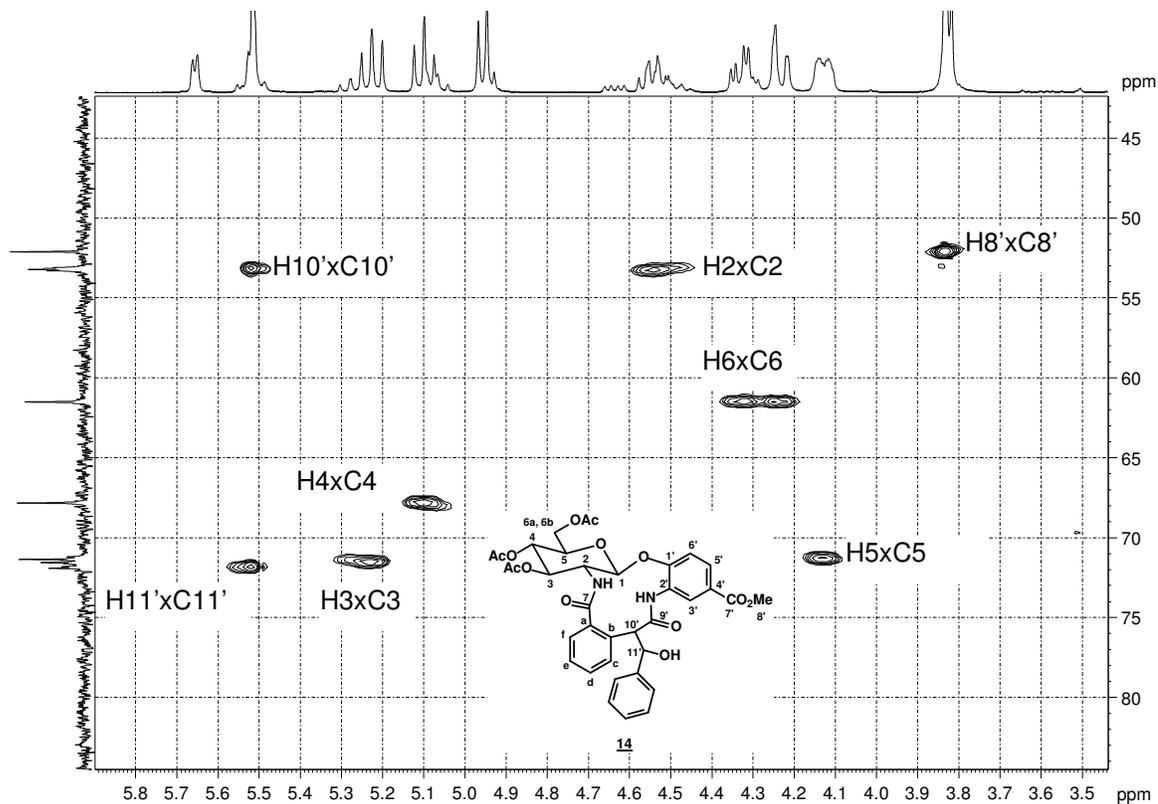
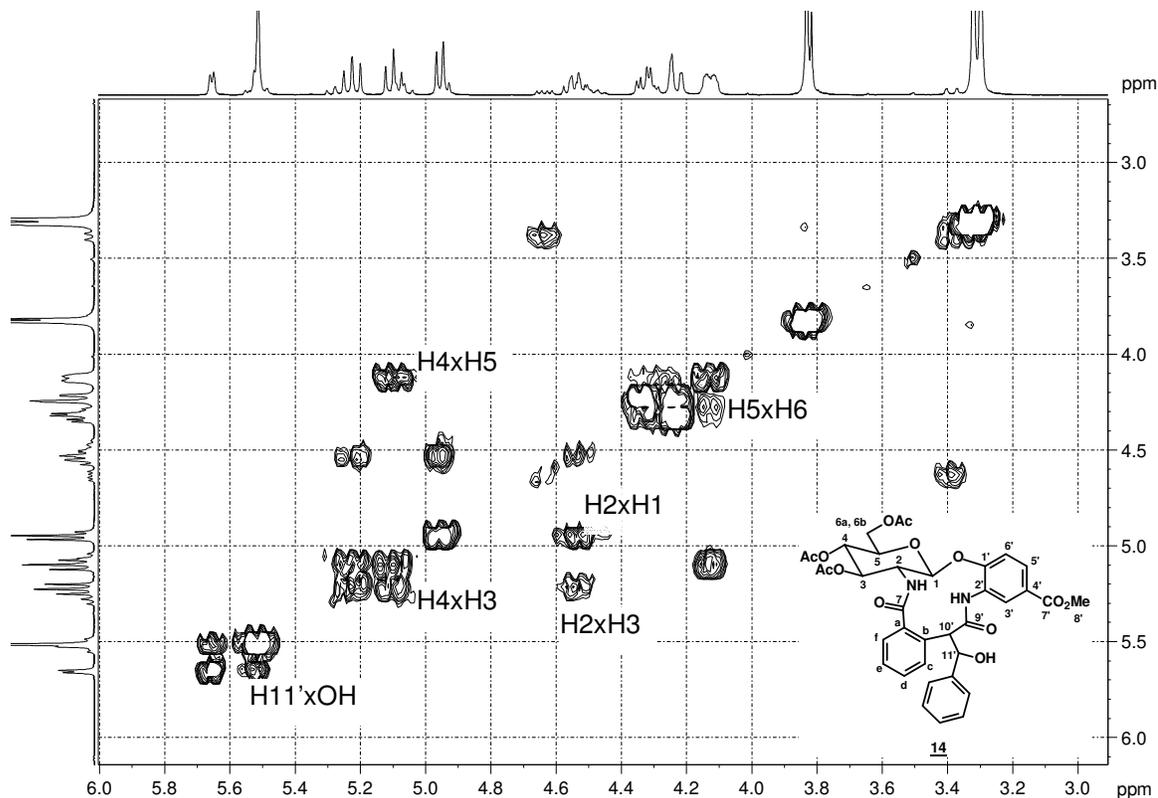


Figura 40 - Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 14.

No mapa de contornos COSY (Figuras A.44 e A.45, p.146 e 147 e Figura 41) observa-se, além de outras correlações, uma entre o duplete (em 5,65 ppm) e o multipeto (em 5,51 ppm).



**Figura 41** - Expansão do mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **14**.

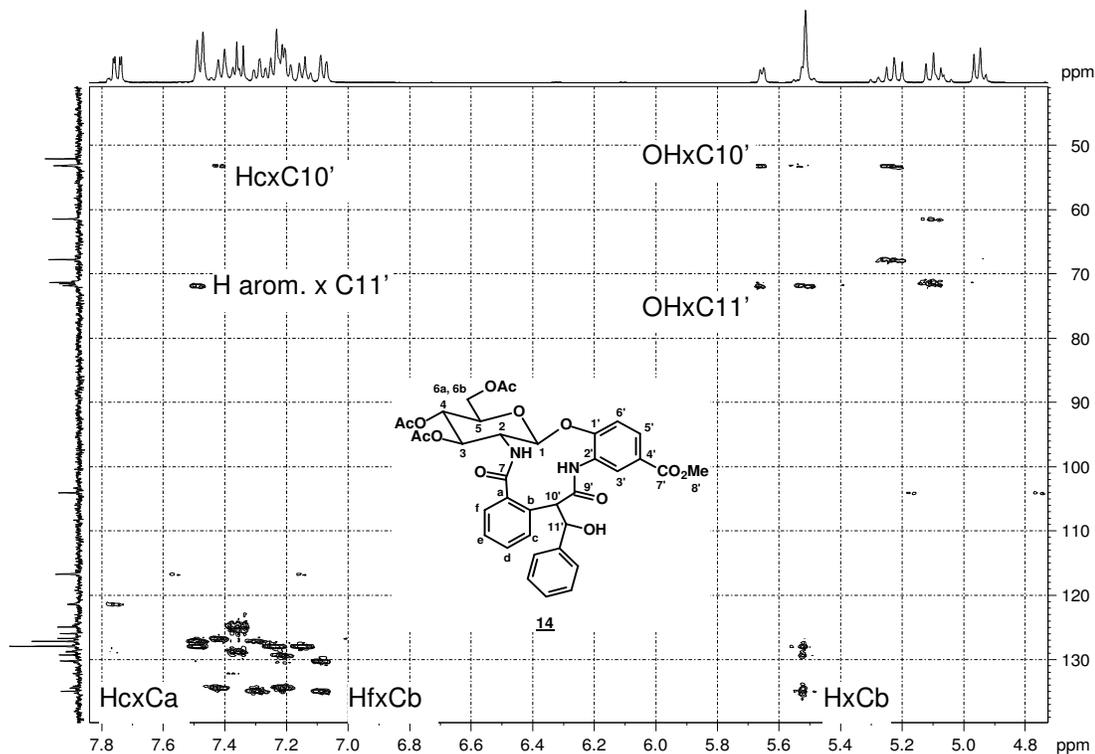
Diante do exposto acima e considerando a formação do radical benzílico como intermediário na etapa de ciclização 12-*exo* e os indícios de ciclização 12-*exo* observados na elucidação de **1**, pode-se inferir que a estrutura do macrociclo **14** apresenta uma hidroxila ligada ao carbono benzílico. Tal inferência foi fundamentada, principalmente, nos elevados deslocamentos químicos dos sinais dos carbonos C10' (53,2 ppm) e C11' (71,9 ppm), comparados aos do macrociclo **1**, e nas correlações  $^1J$  dos hidrogênios do multipletto em 5,51 ppm com esses dois carbonos, no mapa de contornos HSQC (Figuras A.48 e A.49, p.150 e 151 e Figura 40).

A obtenção de composto cíclico com hidroxila no carbono benzílico já foi relatada em trabalho do grupo QF-DQ/UFMG (OLIVEIRA et al., 2004) e pode ser atribuída à presença de oxigênio na mistura reagente (seja umidade ou gás oxigênio, contaminante do nitrogênio e/ou ar contido no benzeno anidro).

A estrutura de **14** pôde ser confirmada pelas correlações no mapa de contornos HMBC (**Figuras A.52, A.53 e A.54**, p. 154, 155 e 156 e **Figura 42**). As correlações Hc x C10'e H aromáticos (Ph) x C11' permitem concluir que o modo de ciclização é 12-*exo*. Como H10' e H11' possuem sinais sobrepostos, não se pode definir qual deles está correlacionando com Cb, havendo possibilidade dos dois se correlacionarem também. Além desses experimentos, os mapas de contorno TOCSY (**Figuras A.46 e A.47**, p.148 e 149) e HSQC-TOCSY (**Figuras A.50 e A.51**, p. 152 e 153) também foram utilizados para confirmação da estrutura de **14**.

Os experimentos de TOCSY baseiam-se nas correlações de todos os átomos de hidrogênio com acoplamentos escalares de um dado sistema de *spin*. Pela escolha apropriada do tempo de mistura, são detectadas tanto correlações vicinais quanto correlações ao longo de todo o sistema de *spin*. Esse tipo de experimento é muito importante para identificar compostos com sistemas de *spins* separados. Nos experimentos de HSQC-TOCSY, os dados do HSQC são combinados com uma transferência TOCSY. Pode servir como uma alternativa (embora com menor sensibilidade) para o DQF-COSY. HSQC-TOCSY permite a atribuição em fragmentos cujo deslocamento químico no RMN de  $^1\text{H}$  apresenta baixa dispersão. O tempo de mistura é escolhido para limitar a transferência para átomos de hidrogênios vicinais (BROSS-WALCH et al., 2005).

Nos espectros de massas de **14** (**Figura B.5**, p. 180) observam-se os picos relativos a  $[\text{M}+\text{H}]^+$  de  $m/z$  705,2226 (calculado: 705,2296) e  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  de  $m/z$  727,1957.



**Figura 42** - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **14**.

O macrociclo **15** foi isolado em quantidades suficientes apenas para elucidação estrutural por RMN e espectrometria de massas e continha impurezas.

Nos espectros de massas de **15** (Figura B.6, p. 181) observam-se os picos relativos a  $[M+H]^+$  de  $m/z$  663,1937 (calculado: 663,2190),  $[M+Na]^+$  de  $m/z$  685,1823 e  $[M+K]^+$  de  $m/z$  701,1789.

O seu espectro de RMN de  $^1H$  (Figura A.55, p.157 e Figura 43) foi comparado ao do macrociclo **14** (Figuras A.41 e A.42, p. 143 e 144) e notou-se o sinal de uma hidroxila (duplete em 5,04 ppm) e deslocamento dos sinais referentes a H4 e H5, com sobreposição desses, para mais próximo do sinal do TMS. Nota-se também a separação dos sinais de H10' e H11'.

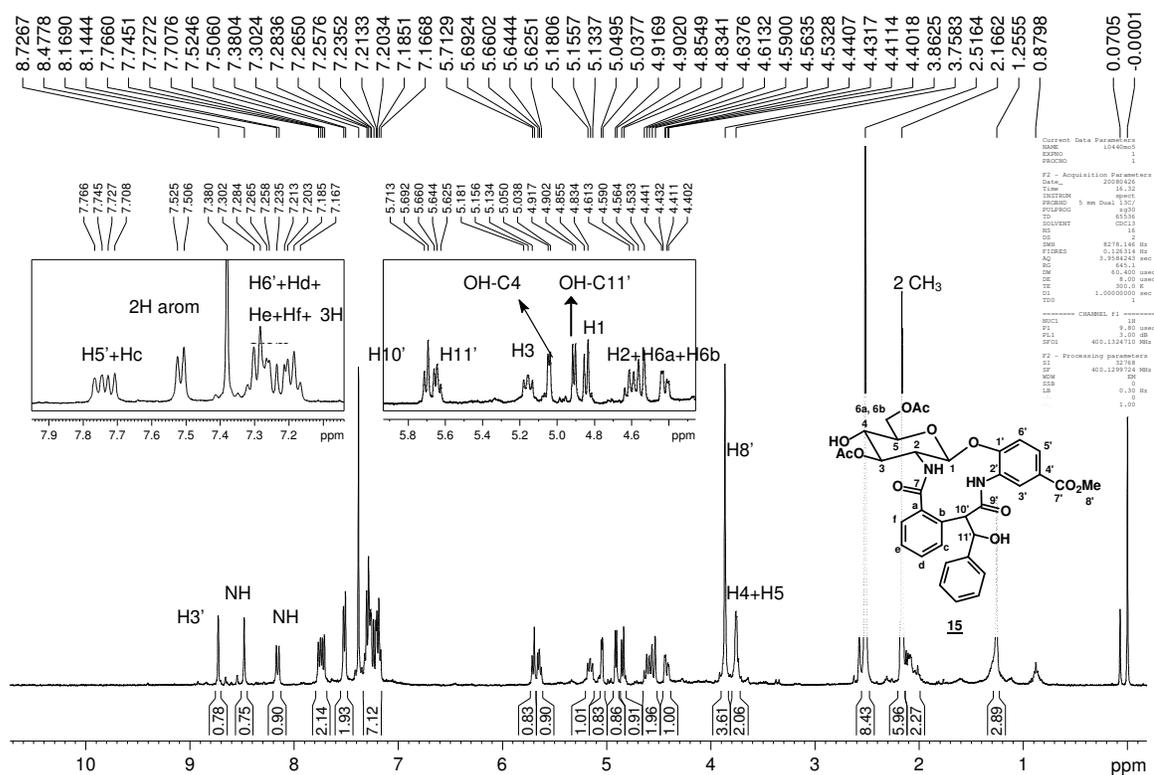


Figura 43 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$ ) de **15**.

Além disso, no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura A.56, p.158) há cinco sinais na região de carbonilas e dois sinais em 21,1 e 20,9 ppm referentes a carbonos metílicos dos grupos acetila. No mapa de contornos COSY (Figura A.58, p.160) observa-se a correlação OH x H4. Essas evidências indicam que houve desacetilação em C4.

A proposta de mecanismo para a formação dos macrociclos **1** e **14**, assim como o derivado diacetilado **15**, encontra-se representada na Figura 44. Sob aquecimento, o AIBN forma o radical isobutironitrila liberando gás nitrogênio. O radical abstrai o átomo de hidrogênio do  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  formando o radical tributilestanila. Este ataca o átomo de iodo do glicosídeo **6**, abstraindo-o e formando o radical arila. O radical arila, por sua vez, ataca o carbono  $\alpha$  do grupo cinamoíla, numa reação intramolecular do tipo 12-*exo*, formando o macrociclo com um radical no carbono benzílico, estável devido deslocalização do elétron pelo anel aromático. Em seguida, o radical benzílico abstrai o átomo de hidrogênio de outra molécula de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  formando o macrociclo **1**. No entanto, como relatado anteriormente, foram isolados produtos que sofreram

hidroxilação benzílica. Portanto, é razoável propor que essa hidroxilação ocorreu no radical benzílico intermediário, originando o macrociclo **14** e, por monodesacetilação, o derivado **15**. A proposta de oxidação baseia-se em relato anterior do grupo (OLIVEIRA et al., 2004), provavelmente devido à presença de ar no benzeno anidro e/ou umidade no nitrogênio. Também é plausível propor que a desacetilação tenha ocorrido após a oxidação, por produtos (radicais ou íons) formados como produtos da reação de oxidação.

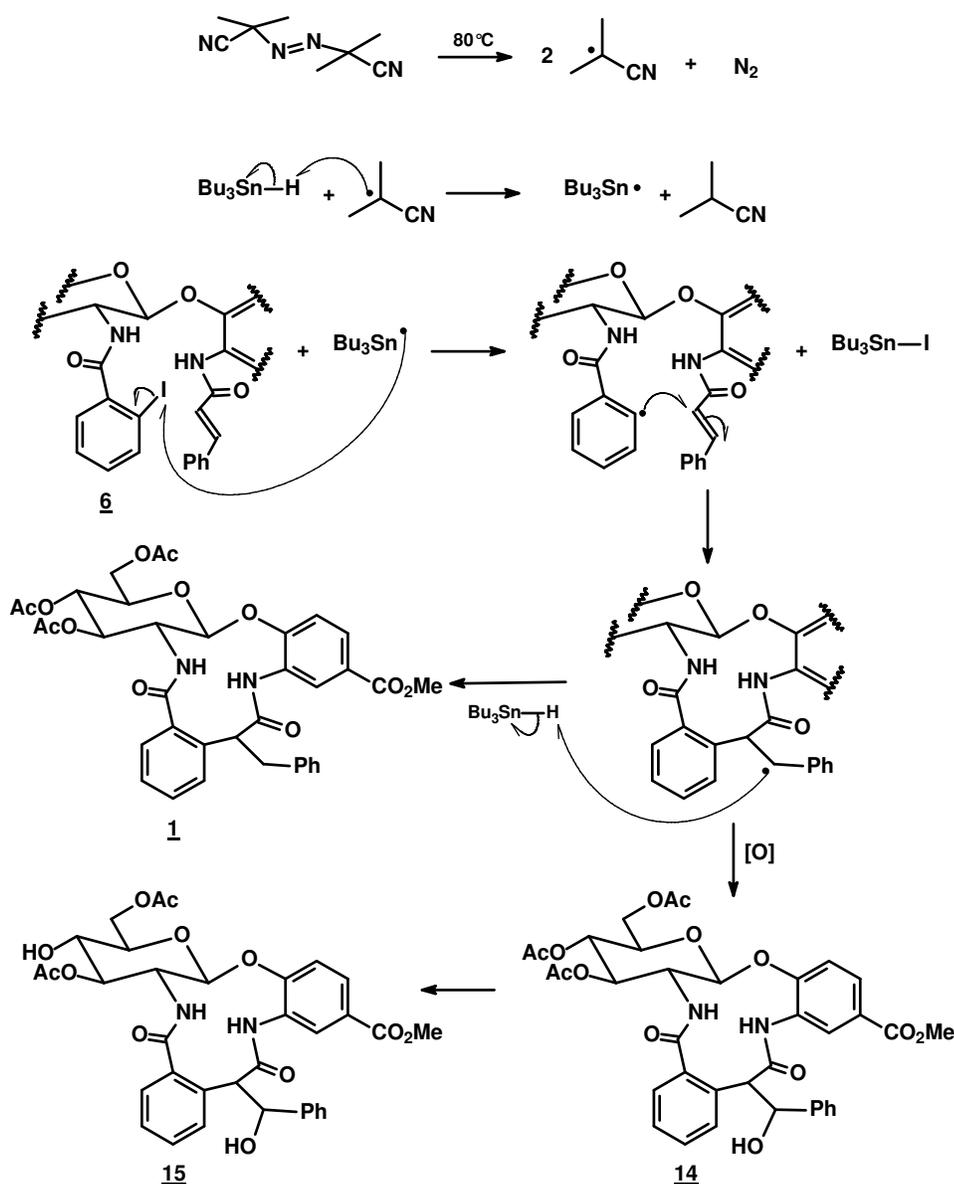


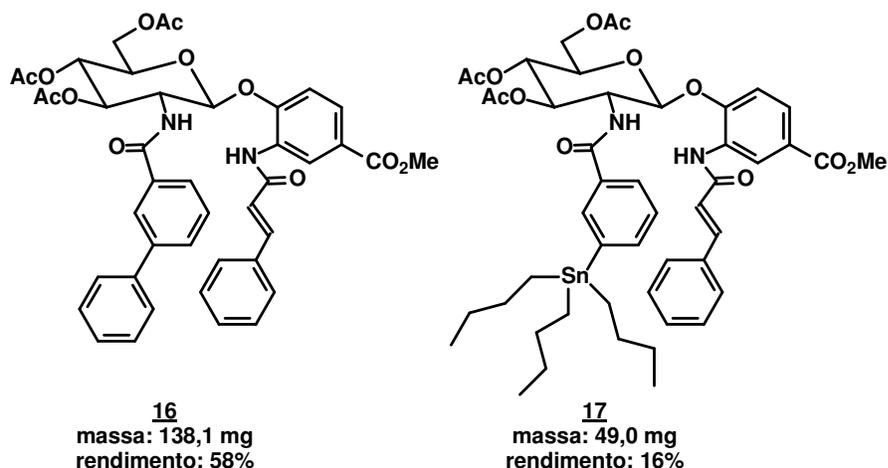
Figura 44 - Proposta de mecanismo para a formação dos macrociclos **1**, **14** e **15**.

Apesar da competição entre redução e oxidação, que leva aos macrociclos reduzido **1** e hidroxilado **14**, respectivamente, não se preocupou em evitar a formação de **14**, tornando a mistura reagente isenta de oxidantes, seja por meio de tratamento mais eficiente do nitrogênio ou por meio de retirada de ar do benzeno (imersão em nitrogênio líquido). Tal decisão foi tomada devido ao fato de o produto **14** ser um macrociclo e poder, devido à presença da hidroxila, apresentar atividade biológica diferente (em termos de potência e/ou variedade) do macrociclo reduzido. Além disso, a hidroxila apresenta elevado potencial para transformações químicas, podendo gerar novos derivados macrocíclicos a partir de **14**.

Como foi dito anteriormente, a formação do produto proveniente da ciclização 12-*exo* a partir de **6** era esperado, apesar de ser bem estabelecido que nas macrociclizações o modo *endo* é preferencial (PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al., 1987; BALDWIN et al., 1991; BECKWITH et al., 1997; PRADO et al., 2000; BINATTI et al., 2002; BALRAJU et al., 2005; FARACO et al., 2008). No entanto, como fatores estéricos e eletrônicos influenciam o modo de ciclização (BALDWIN, 1976; GIESE, 1983; GIESE, 1986; CURRAN, 1988; BALRAJU et al., 2005) nem sempre a macrociclização *endo* é a mais favorecida. A estabilidade do radical formado após a ciclização, por exemplo, é um fator que pode determinar o modo preferencial de ciclização. Como no presente trabalho a ciclização *exo* gera radicais benzílicos, estabilizados pela ressonância com o anel fenílico, previu-se que o modo de ciclização *exo* ocorreria preferencialmente, o que realmente ocorreu.

### 3.5.2 Carbociclização radicalar do glicosídeo **9**

O perfil da CCD (eluente: diclorometano/metanol 98,5:1,5) da reação de carbociclização radicalar de **9** indicou a presença de duas substâncias de R<sub>f</sub> muito próximos ao do material de partida e outra com R<sub>f</sub> semelhante ao do glicosídeo de partida (**9**). Dois produtos da reação foram isolados após duas colunas com sílica *flash* (eluente diclorometano/acetato de etila 96:4) e suas estruturas (**Figura 45**) foram elucidadas pelas análises de seus espectros de RMN.



**Figura 45** - Produtos isolados da reação radicalar do glicosídeo **9**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura A.61**, p.163 e **Figura 46**) do derivado bifenílico **16** há sinais sobrepostos na região de hidrogênios aromáticos, o que dificultou a análise. No entanto, algumas evidências indicam que o produto isolado trata-se de **16**. Um simpleto largo distante do TMS (7,87 ppm), atribuído a H $\beta$ , indica que o sistema *meta*-substituído no grupo benzoíla persistiu após a reação. Apesar de o sinal de H $\alpha$  estar inserido no multipeto na região de hidrogênios aromáticos, o de H $\beta$  foi atribuído ao duplete em 7,72 ppm ( $J_{trans} = 15,6$  Hz), indicando que a ligação dupla também foi mantida. A análise das integrais revelou que o produto isolado apresenta cinco hidrogênios aromáticos a mais que o glicosídeo precursor **9**, condizente com a adição de um grupo fenila.



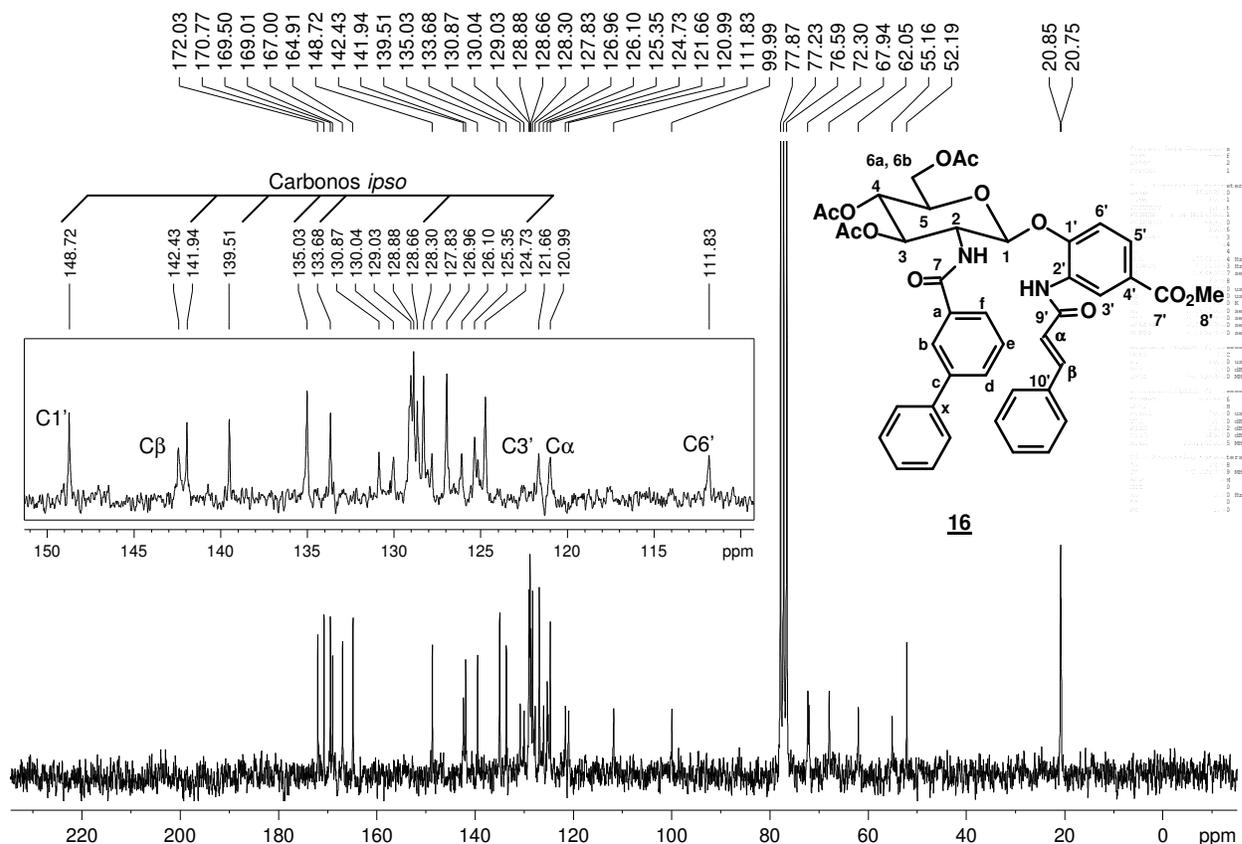


Figura 47 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **16**.

A atribuição dos sinais de carbonos foi realizada comparando-se com valores teóricos aproximados (SILVERSTEIN et al., 2006), pois não foram feitos espectros bidimensionais (HMBC, por exemplo) que permitissem a atribuição inequívoca.

Nos espectros de massas de **16** (Figura B.7, p. 182) observam-se os picos relativos a  $[\text{M}+\text{H}]^+$  de  $m/z$  765,2659 (calculado: 765,2587),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  de  $m/z$  787,2521 e  $[\text{M}+\text{K}]^+$  de  $m/z$  803,2286.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura A.68, p.170 e Figura 48) do derivado organo-estanho **17**, assim como no do derivado bifênílico **16**, observa-se o padrão de substituição *meta* no grupo benzóila. O sinal de H<sub>b</sub> (7,75 ppm) encontra-se menos distante do sinal do TMS do que o sinal de H<sub>b</sub> de **16** (7,87 ppm) e o sinal referente a H<sub>β</sub> apresenta deslocamento químico de 7,82 ppm ( $J_{trans} = 15,6$  Hz). Essas evidências comprovam, como também ocorreu no derivado bifênílico **16**, que houve formação de

um composto em que a ligação dupla permaneceu inalterada e o átomo de iodo foi substituído, não ocorrendo formação de um macrociclo, como desejado. Chegou-se à conclusão de que o substituinte adicionado na posição *meta* do grupo benzóila é o tri-*n*-butilestanila ao se analisar as integrais e os sinais próximos do sinal do TMS, na região de 1,50 a 0,50 ppm. Dois multipletos, um triplete e um duplete são condizentes com Hx (seis hidrogênios) e Hy (seis hidrogênios), Hw (seis hidrogênios) e Hz (nove hidrogênios), respectivamente. Com base nas integrais, verifica-se que a proporção de H1, H8' e Hz é de 1:3:9, o que está de acordo com a estrutura de **17**.

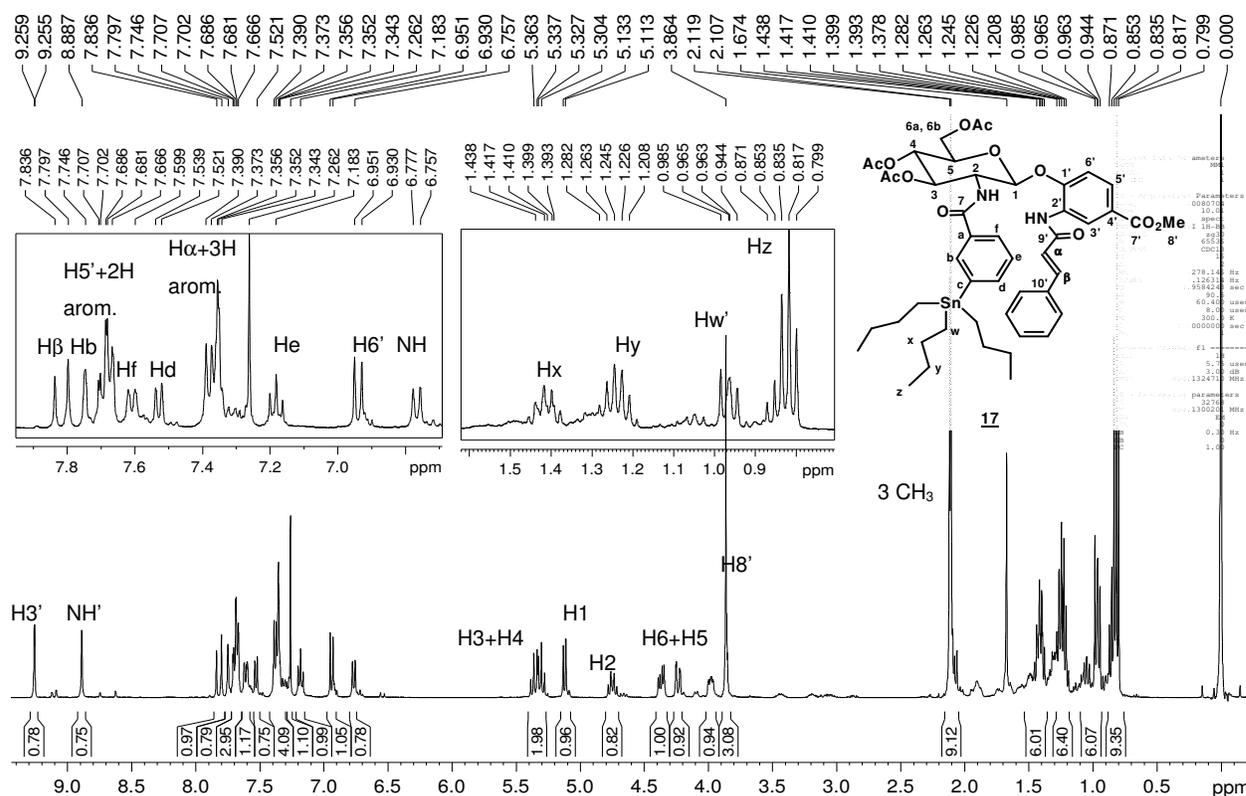


Figura 48 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **17**.

A presença do grupo tri-*n*-butilestanila pode ser confirmada analisando-se o subsespectro DEPT (Figura A.70, p.172 e Figura 49). Verificam-se três sinais referentes a carbonos metilênicos (28,9; 27,2 e 9,5 ppm) e um sinal de carbono metílico (13,6 ppm) foram atribuídos ao grupo tri-*n*-butilestanila.

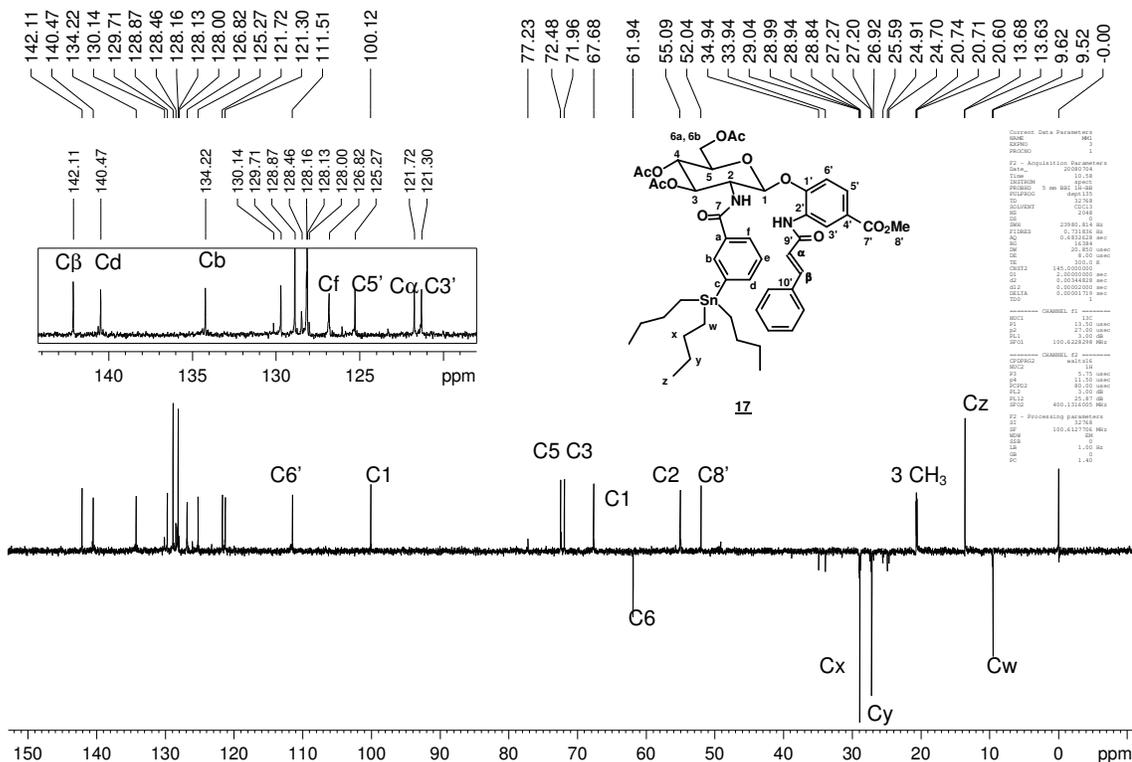
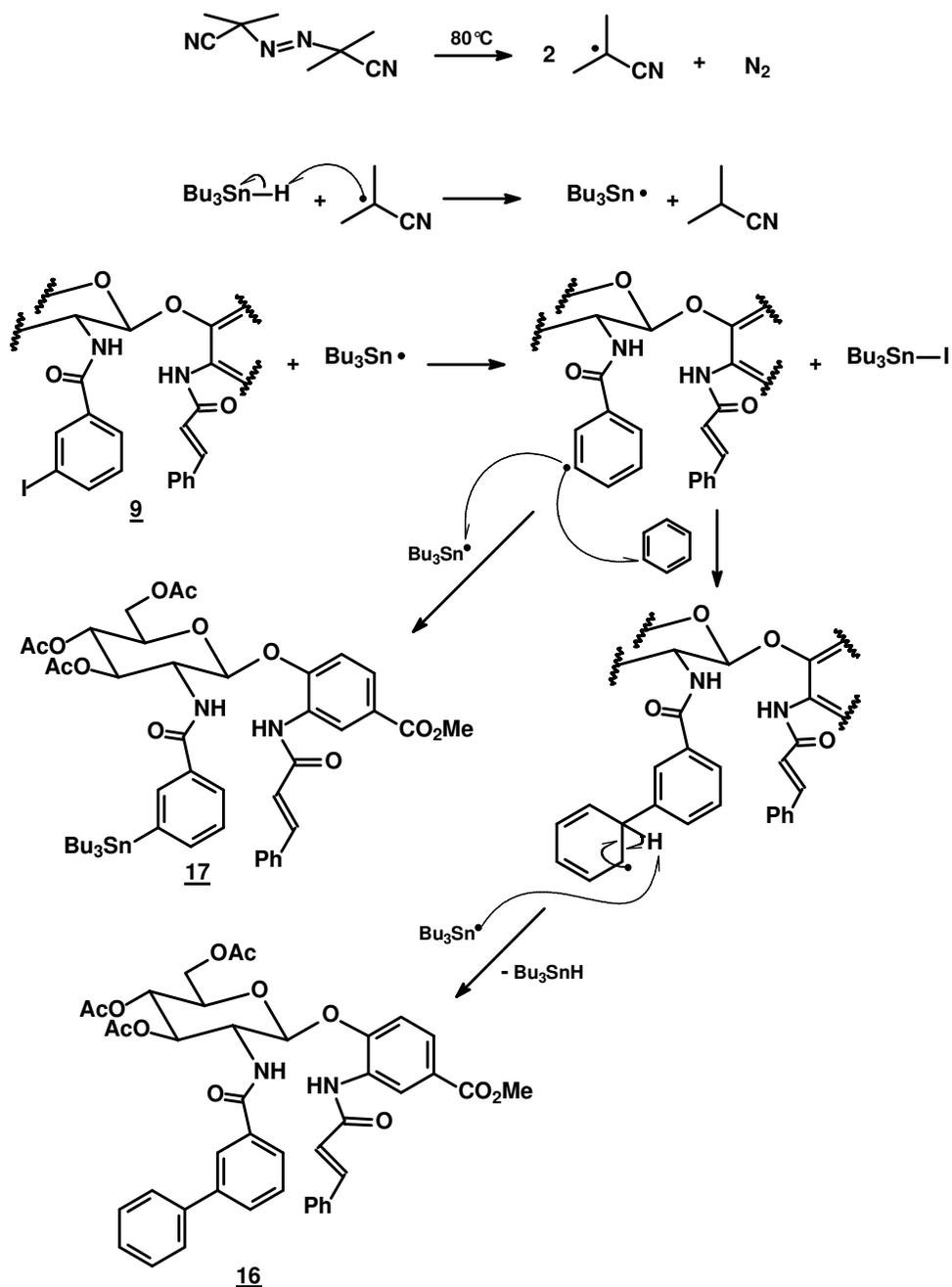


Figura 49 - Subespectro DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17**.

O mecanismo proposto para a formação dos produtos isolados da reação de ciclização radicalar do glicosídeo **9** está mostrado na **Figura 50**. Sob aquecimento, o AIBN forma o radical isobutironitrila liberando gás nitrogênio. O radical abstrai o átomo de hidrogênio do Bu<sub>3</sub>SnH formando o radical tributilestanila. Este ataca o átomo de iodo do glicosídeo **9**, abstraindo-o e formando o radical arila. O radical arila pode atacar o radical tributilestanila, formando o derivado organoestanho **17**, ou atacar o solvente usado na reação, o benzeno. Em seguida, provavelmente, um radical tributilestanila, presente no meio, abstrai o hidrogênio ligado ao carbono atacado e promove a rearomatização do anel.



**Figura 50 - Proposta de mecanismo para a formação dos derivados bifénylico **16** e organoestanho **17**.**

Tais reações intermoleculares não eram previstas, visto que as condições da reação (elevada diluição e adição lenta de  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ ) favorecem reações intramoleculares. Produtos indesejados de reações radiculares com benzeno (FARACO, 2007; OLIVEIRA, 2008; FARACO et al., 2009) e formação de derivado organoestanho (OLIVEIRA et al., 2007) já foram relatados pelo grupo QF/DQ/UFMG.

É plausível a suposição de que o composto **9** não possui a pré-organização necessária para a ciclização, como discutido por BALRAJU e colaboradores (2005), mais especificamente a proximidade dos grupos envolvidos na reação. Comparando-se à reação do glicosídeo **6**, isômero de posição de **9** e que apresentou bons rendimentos de produtos de ciclização, a mudança da posição *orto* para a posição *meta* do átomo de iodo pode ter comprometido a distância ideal para que ocorresse o ataque do radical arila à ligação dupla.

## **4 PARTE EXPERIMENTAL**

### **4.1 Procedimentos Gerais**

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

Os valores de poder rotatório específico foram medidos em polarímetro ADP220 Bellinghan + Stanley Ltd., a 22 °C (Laboratório de Química Farmacêutica, FaFar, UFMG).

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , assim como os demais experimentos de RMN, foram registrados em espectrômetros Bruker Avance DPX-200 ou DRX-400 (Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução – LAREMAR -, Departamento de Química, ICEX, UFMG). Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano (TMS). O programa Bruker TOPSPIN 1.3 foi utilizado para processar os espectros.

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

Os espectros de massa foram adquiridos em um espectrômetro de massas Micromass Q-TOF (Laboratório Thomson de Espectrometria de Massas, sob orientação 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) e energia de colisão variando de 10 a 20 V.

A evolução das reações foi acompanhada por cromatografia em camada delgada de sílica (CCD) com 0,25 mm de sílica (silicagel 60 G Merck), utilizando como reveladores

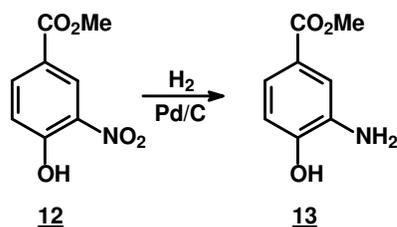
vapor de iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico 15% v/v e solução etanólica de ninidrina 0,3% com aquecimento.

As purificações por cromatografia em coluna de sílica (CCS) foram realizadas com sílicagel 60 (0,063-0,200 mm/70-230 mesh Merck) e sílicagel 60 (0,040-0,063 mm/230-400 mesh Merck), comumente denominada sílica *flash*.

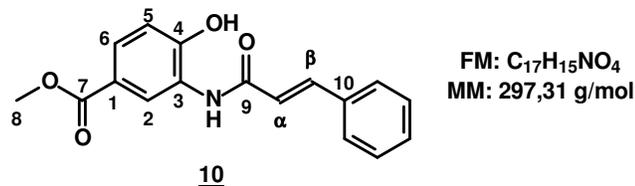
O benzeno foi tratado momentos antes das reações de ciclização radicalar, com adição de finas lascas de sódio metálico e benzofenona, como indicador, sob refluxo. O refluxo foi mantido até que a solução adquirisse coloração azul, indicando que o benzeno estava anidro. O solvente foi destilado e usado em seguida.

## 4.2 Métodos de Síntese

### 4.2.1 Síntese de 3-amino-4-hidroxibenzoato de metila (**13**)



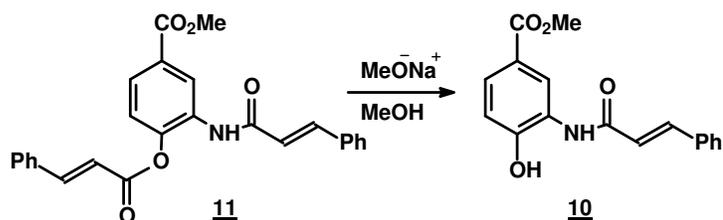
A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados solução de 2,00 g (10,16 mmol) de **12** em 15 mL de THF anidro e 0,1 g de paládio-carvão 10%. O balão foi vedado com tampa de borracha e passou-se nitrogênio gasoso. Logo em seguida, borbulhou-se hidrogênio gasoso e manteve-se a mistura reagente sob atmosfera de hidrogênio, agitação magnética e à temperatura ambiente até que se verificou o término da reação por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: vapor de iodo e solução etanólica de ninidrina 0,3%). A mistura foi filtrada em papel de filtro para remoção do catalisador.

4.2.2 Síntese de 3-(cinamoil)amino-4-hidroxibenzoato de metila (**10**)

A um balão de fundo redondo de 100 mL acoplado a condensador de bolas e tubo secante com cloreto de cálcio adicionou-se 1,50 g (10,16 mmol) de ácido cinâmico e 4,37 mL (6,47g; 50,80 mmol) de cloreto de oxalila. A mistura foi deixada sob agitação magnética e refluxo por 2 horas. O excesso de cloreto de oxalila foi co-distilado com clorofórmio sob pressão reduzida em rotavapor. Ao resíduo adicionou-se THF anidro e a solução resultante foi utilizada logo em seguida.

## 4.2.2.1 Utilizando THF e TEA

À solução de **13** (10,16 mmol), obtida conforme se encontra descrito em 4.2.1, adicionaram-se 1,42 mL (1,03 g; 10,16 mmol) de TEA sob agitação magnética e, em seguida, a solução de cloreto de cinamoíla, obtida conforme se encontra descrito em 4.2.2. A mistura foi mantida sob agitação magnética vigorosa e à temperatura ambiente. Verificou-se que a reação não mais evoluía por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: vapor de iodo, solução etanólica de ninidrina 0,3% e solução etanólica de ácido sulfúrico 15%). Evaporou-se a fase líquida sob ventilação, adicionaram-se 40 mL de acetato de etila e extraiu-se com água destilada (3x 50 mL). A fase orgânica foi extraída novamente com solução saturada de bicarbonato de sódio (3x 50 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente em rotavapor sob pressão reduzida. Como no espectro no IV notou-se banda de estiramento C=O de éster cinamato em 1751 cm<sup>-1</sup>, indicando formação do produto indesejado diacilado **11**, o resíduo foi tratado com solução de metóxido de sódio (5,08 mmol) em metanol anidro e em banho de gelo (reação de Zemplén).



Posteriormente, a solução foi neutralizada com resina de troca catiônica Amberlite® IRA-120, filtrou-se e eliminou-se o solvente em rotavapor sob pressão reduzida. O produto **10** foi obtido com rendimento de 40% (1,21 g) em relação a **12**. Em seguida, foi recristalizado em etanol.

#### 4.2.2.2 Adaptação da reação de Schotten Baumann (LEAL, 2003)

Foi preparada uma solução de 5,08 mmol de **13** em 10 mL de THF, de acordo com o que está descrito em 4.2.1, e adicionaram-se 10 mL de solução de hidróxido de sódio 1 mol/L sob agitação magnética vigorosa e banho de gelo. A solução de cloreto de cinamoíla, obtida conforme se encontra descrito em 4.2.2, foi adicionada lentamente e manteve-se o pH do meio de reação em aproximadamente 12. Verificou-se por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; revelador: solução etanólica de ninidrina 0,3%) o término da reação. Em seguida, a mistura foi acidificada até pH 1 com ácido clorídrico concentrado em banho de gelo. A mistura foi concentrada até resíduo sob ventilação. Foram adicionados 40 mL de acetato de etila e extraiu-se com solução saturada de bicarbonato de sódio (3x 50 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se em rotavapor sob pressão reduzida. Realizou-se a reação de Zemplén, como descrito em 4.2.2.2, depois de se verificar a contaminação com o produto diacilado **11** por espectrometria no IV. O produto **10** (0,67 g; 44% de rendimento) foi obtido como um sólido amarelo.

#### 4.2.2.3 Utilizando THF e piridina

A uma solução de 10,16 mmol de **13** e 15 mL de THF em um balão de fundo redondo de 100 mL, preparada pelo procedimento descrito em 4.2.1, adicionou-se 0,80 mL (0,80 g; 11,18 mmol) de piridina sob agitação magnética. Em seguida, adicionou-se lentamente a solução de cloreto de cinamoíla, obtida conforme se encontra descrito em 4.2.2, e a mistura foi mantida sob agitação magnética vigorosa e à temperatura ambiente. Verificou-se o fim da reação por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: vapor de iodo, solução etanólica de ninidrina 0,3% e solução etanólica de ácido sulfúrico 15%) após 18 horas. Adicionou-se ácido clorídrico fumegante até pH 1, sob banho de gelo, e a mistura foi concentrada até resíduo sob ventilação. Ao resíduo foram adicionados 40 mL de acetato de etila. O sólido formado foi recolhido por filtração e o filtrado foi extraído com água destilada (3x 50 mL) e, em seguida, com solução saturada de bicarbonato de sódio (3x 50 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente em rotavapor sob pressão reduzida. Por análise dos espectros no IV e de RMN e por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: vapor de iodo, solução etanólica de ninidrina 0,3% e solução etanólica de ácido sulfúrico 15%), concluiu-se que o produto estava puro. Ao agrupar o sólido formado quando se adicionou acetato de etila com o resíduo obtido após processo de extração foram obtidos 2,30 g (76% de rendimento) de **10**. Quantidades adicionais de **10** foram preparadas (2,93 g) por repetições do mesmo procedimento.

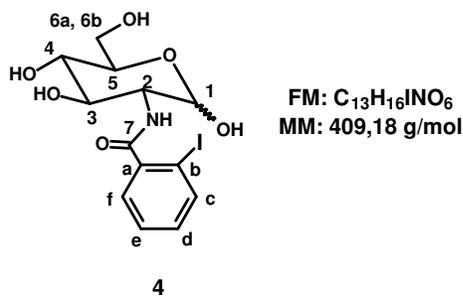
Faixa de fusão: 222,5-222,9 °C.

IV ( $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 3410 (v NH amida); 3200 – 2500 (v OH ligação de hidrogênio intramolecular); 3028 (v CH sp<sup>2</sup>); 2952 (v CH alifático); 2875 (v CH alifático); 1704 (v C=O éster aromático); 1655 (v C=O amida); 1610 (v C=C conjugada C=O); 1589; 1505 (v C=C aromático).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , J Hz): 11,03 (sl; 1H; OH); 9,54 (s; 1H, NH); 8,76 (d; 1H; H2;  $J_{meta} = 1,6$ ); 7,65-7,41 (m; 7H; 5H fenílicos, H6 e H $\beta$ ); 7,24 (d; 1H; H $\alpha$ ;  $J_{trans} = 15,8$ ); 6,99 (d; 1H; H5;  $J_{orto} = 8,4$ ); 3,81 (s; 3H; H8).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 166,3 (C7); 164,3 (C9); 152,2 (C4,  $C_{ipso}$ ); 140,6 (C $\beta$ ); 135,0 (C3,  $C_{ipso}$ ); 129,9 – 126,4 (7C); 123,0 (C $\alpha$ ); 122,6 (C2); 120,5 (C1,  $C_{ipso}$ ); 115,2 (C5); 51,9 (C8).

#### 4.2.3 Síntese de 2-desoxi-2-(2-iodobenzoil)amino-D-glicopirranose (**4**)



A amida **4** foi obtida conforme descrito por BADARÓ (1997).

Em um balão de fundo redondo de 100 mL acoplado a um condensador de refluxo com tubo de cloreto de cálcio, foram adicionados 2,50 g (10,1 mmol) de ácido 2-iodobenzóico e 10 mL (16,30 g; 137 mmol) de cloreto de tionila. A mistura foi mantida sob refluxo durante 2 horas, sob agitação constante. O excesso de cloreto de tionila foi co-destilado com benzeno a pressão reduzida. Ao resíduo foram adicionados 40 mL de acetona e a solução de cloreto de 2-iodobenzoíla resultante foi resfriada a aproximadamente 0 °C.

Paralelamente, preparou-se uma solução contendo 1,55 g (5,59 mmol) de sulfato de D-glicosamina e 3,60g (43 mmol) de bicarbonato de sódio em 30 mL de água destilada, que foi resfriada a 0 °C.

A solução de cloreto de 2-iodobenzoíla foi vertida sobre a solução de D-glicosamina, deixando-se sob agitação a 0 °C por 3 horas e, em seguida, à temperatura ambiente por 16 horas. Verificou-se por CCD (eluente: acetato de etila/metanol 3:1; reveladores: iodo, solução etanólica de ninidrina 0,3%) o consumo do material de partida. A mistura

reagente foi submetida à destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório até eliminação da acetona. Alcalinizou-se a mistura com solução de carbonato de sódio (pH ~ 9) e filtrou-se a vácuo. Após secagem, foi obtido 1,35 g (3,3 mmol) do produto **4** tecnicamente puro, correspondendo a 59% de rendimento.

Quantidades adicionais de **4** foram preparadas (4,89 g) por repetições do mesmo procedimento.

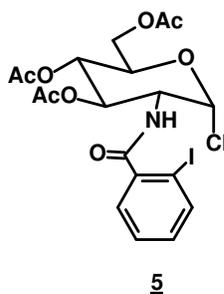
Ponto de fusão: 176 °C (início de decomposição) Lit.: 185 °C (decomposição)

IV ( $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 3273 (v de NH de amida e OH de álcool); 1644 (v C=O de amida); 1586; 1463 (v C=C aromático); 1536 ( $\delta$  NH amida secundária).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , J Hz): 8,19 (d; 1H; NH;  $J_{NH, H2} = 8,8$ ); 8,09 (d; 1H; NH;  $J_{NH, H2} = 7,2$ ); 7,86 (d; 1H; Hc;  $J_{orto} = 7,6$ ); 7,43 – 7,37 (m; 2H; He e Hf); 7,15 (tl; 1H; Hd); 5,11 – 3,09 (m; 11H; H1-6 e 4 OH).

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 169,1 e 169,0 (C7); 143,0 e 142,7 (Ca, C<sub>ipso</sub>); 139,1 – 127,7 (4C aromáticos); 95,3 e 90,3 (C1); 93,8 e 93,7 (Cb, C<sub>ipso</sub>); 72,3 – 70,2 (C3, C4 e C5); 61,3 (C6); 55,3 (C2).

4.2.4 Síntese do cloreto de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-(2-iodobenzoil)amino- $\alpha$ -D-glicopiranosila (**5**)



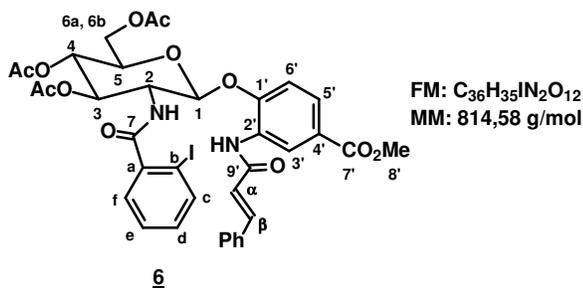
FM: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClNO<sub>8</sub>I  
MM: 553,74 g/mol

O cloreto de glicosila **5** foi obtido por adaptação da metodologia descrita por HORTON (1966).

Em um balão de fundo redondo de 100 mL acoplado a um condensador de refluxo e tubo de cloreto de cálcio foram adicionados 0,77 g (1,88 mmol) de **4** e 1,30 mL (1,44 g, 18,80 mmol) de cloreto de acetila. A mistura reagente foi mantida sob refluxo e agitação magnética, por cerca de 20 horas. Observou-se por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: vapor de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico 15% com aquecimento) o término da reação e procedeu-se à elaboração. Foram adicionados 30 mL de diclorometano ao meio de reação, verteu-se em um erlenmeyer contendo 20 mL de água e 80 g de gelo e a mistura foi transferida para funil de separação. Separou-se a fase orgânica, que foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e gelo. Em seguida, a fase orgânica neutra foi secada com sulfato de magnésio anidro sob agitação por 10 minutos, filtrou-se a vácuo e eliminou-se cerca de 3/4 do volume por destilação sob pressão reduzida em rotavapor a 50 °C. Adicionou-se éter de petróleo e a mistura foi deixada no freezer por 2 horas. O sólido obtido foi recolhido por filtração a vácuo e foi lavado com éter de petróleo duas vezes. Foi obtido 0,68 g (1,22 mmol) de **5** (65% de rendimento). O produto obtido foi utilizado logo em seguida na etapa de glicosilação.

Quantidades adicionais de **5** foram preparadas (0,75 g) por repetições do mesmo procedimento.

4.2.5 Síntese de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-(2-iodobenzoil)amino-β-D-glicopiranosídeo de 2-(cinamoil)amino-4-metoxicarbonilfenila (**6**)



#### 4.2.5.1 Por adaptação da técnica de Michael (FISCHER & MECHEL, 1916)

Em um balão de 50 mL foi solubilizado 0,44 g (1,50 mmol) de **10** em solução recém preparada de hidróxido de lítio (0,06 g, 1,50 mmol) em 15 mL de água destilada sob agitação magnética por 10 minutos. A esta solução foi adicionado 0,28 g (0,5 mmol) de **5** dissolvido em 10 mL de acetona. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: vapor de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico 15% com aquecimento). Após o término da reação, concentrou-se a mistura reagente sob ventilação, dissolveu-se o resíduo em diclorometano e adicionou-se solução de ácido clorídrico 6 mol/L até neutralização. Filtrou-se a vácuo e o filtrado foi extraído com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 mol/L (4x de 30 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada até pH 7, secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se no rotavapor sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 5,5:4,5) e obteve-se 0,18 g (0,23 mmol) de **6**, sólido branco (45,5% de rendimento).

Quantidades adicionais de **6** foram preparadas (1,21 g) por repetições do mesmo procedimento.

#### 4.2.5.2 Pela técnica de transferência de fases (ROY & TROPPER, 1990)

Em um balão de fundo redondo, foram dissolvidos em diclorometano 0,24 g (0,44 mmol) de **5**, 0,14 g (0,44 mmol) de brometo de tetrabutilamônio e 0,26 g (0,87 mmol) de **10**. Em seguida, adicionaram-se 2,0 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 1 mol/L.

A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética vigorosa à temperatura ambiente por 2 horas, quando se verificou por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: vapor de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico 15% com aquecimento) o término da reação. A mistura reagente foi concentrada até resíduo sob ventilação; adicionou-se acetato de etila e extraiu-se com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 mol/L. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com água destilada até pH 7 e com solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se com sulfato de sódio anidro, flitrou-se e concentrou-se em rotavapor sob pressão reduzida. O glicosídeo **6** (0,14 g, 0,18 mmol) foi obtido com rendimento de 40%, após purificação por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 5,5:4,5).

Faixa de fusão: 124,4-125,8 °C

$[\alpha]_D - 105,0^\circ$  (c 0,4, AcOEt)

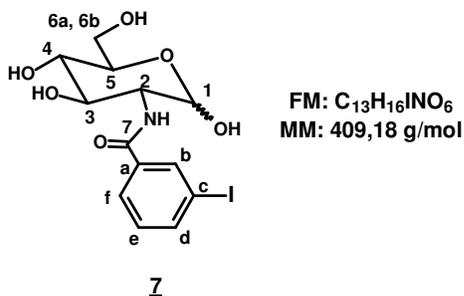
IV ( $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 3318 (ν NH amida); 2951 (ν CH alifático); 1745 (ν C=O éster alifático); 1719 (ν C=O éster aromático); 1659 (ν C=O amida); 1630 (ν C=C conjugada com C=O); 1597; 1478 (ν C=C aromático); 1535 (δ NH amida).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, J Hz): 9,27 (d; 1H; H3';  $J_{H3', H5'} = 1,5$ ); 8,56 (s; 1H, NH cinamamida); 7,68 (dd; 1H, H5';  $J_{H5', H6'} = 8,4$ ); 7,45 (d, 1H; Hc;  $J_{Hc, Hd} = 7,6$ ); 7,38 (d; 1H; Hβ;  $J_{trans} = 15,6$ ); 7,33 – 7,26 (m; 5H; H aromáticos); 7,12 (d; 1H; H6'); 7,07 (d; 1H; Hf;  $J_{Hf, He} = 7,6$ ); 6,98 (t; 1H; He); 6,83 (d; 1H; Hα); 6,69 (sl; 1H; Hd); 5,43 (t; 1H; H3;  $J_{H3, H2} = 10,2$ ;  $J_{H3, H4} = 10,2$ ); 5,36 (d; 1H; H1;  $J_{H1, H2} = 8,0$ ); 5,27 (t; 1H; H4;  $J_{H4, H5} = 9,6$ ); 4,83 – 4,76 (m; 1H; H2); 4,40 (dd; 1H; H6a;  $J_{H6a, H5} = 5,2$ ;  $J_{H6a, H6b} = 12,2$ ); 4,26 (d; 1H; H6b); 4,14 – 4,12 (m; 1H; H5); 3,91 (s; 3H; H8'); 2,14; 2,12; 2,07 (s; 9H; 3 COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 171,3; 170,6; 169,3 (C=OCH<sub>3</sub>); 171,1 (C7); 166,8 (C7'); 164,9 (C9'); 148,6 (C1', C<sub>ipso</sub>); 141,5 (Cβ); 141,4 (Ca, C<sub>ipso</sub>); 139,8 (Cc) 134,9 (C<sub>ipso</sub> fenílico); 131,3 (Cd); 129,4 – 128,1 (C2', Ce, 5C aromáticos); 127,5 (Cf); 125,2 (C5');

124,9 (C4', C<sub>ipso</sub>); 121,6 (C $\alpha$ ); 121,4 (C3'); 112,4 (C6'); 100,0 (C1); 91,6 (Cb, C<sub>ipso</sub>); 72,2 (C5); 71,6 (C3); 68,2 (C4); 61,9 (C6); 54,7 (C2); 52,1 (C8'); 20,9; 20,7; 20,6 (3 COCH<sub>3</sub>).

#### 4.2.6 Síntese de 2-desoxi-2-(3-iodobenzoil)amino-D-glicopiranosose (**7**)



A amida **7** foi obtida por adaptação do procedimento descrito por BADARÓ (1997).

Em um balão de fundo redondo de 100 mL acoplado a um condensador de refluxo com tubo de cloreto de cálcio foram adicionados 2,50 g (10,10 mmol) de ácido 3-iodobenzóico e 7,4 mL (12,02 g; 101 mmol) de cloreto de tionila. A mistura foi mantida sob refluxo durante 2 horas, sob agitação magnética constante. O excesso de cloreto de tionila foi co-distilado com benzeno sob pressão reduzida. Ao resíduo foram adicionados 20 mL de acetona e a solução de cloreto de 3-iodobenzoíla resultante foi resfriada a aproximadamente 0 °C.

Paralelamente, preparou-se uma solução contendo 1,55 g (5,60 mmol) de sulfato de D-glicosamina e 2,82 g (33,60 mmol) de bicarbonato de sódio em 30 mL de água destilada, que foi resfriada a 0 °C.

A solução de cloreto de 3-iodobenzoíla foi vertida sobre a solução de sulfato de D-glicosamina e a mistura foi mantida sob agitação a 0 °C por 3 horas e à temperatura ambiente por 18 horas. Verificou-se por CCD (eluente: acetato de etila/metanol 3:1; reveladores: vapor de iodo, solução etanólica de ninidrina 0,3%) o consumo do material de partida. A mistura reagente foi submetida à destilação sob pressão reduzida em

rotavapor até eliminação da acetona. Alcalinizou-se a mistura com carbonato de sódio (pH ~ 9) e filtrou-se a vácuo. Após secagem, foi obtido 1,92 g (4,70 mmol) do produto **7** tecnicamente puro (84% de rendimento).

Quantidades adicionais de **7** foram preparadas (3,57 g) por repetições do mesmo procedimento.

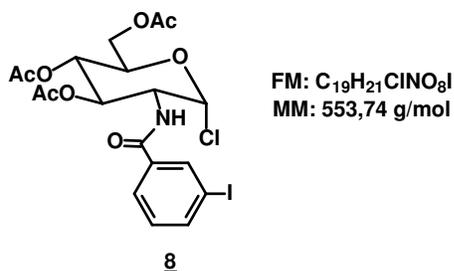
Ponto de fusão: 162,1 °C (início de decomposição)

IV ( $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 3272 (ν NH amida e OH); 1631 (ν C=O amida); 1591 (ν C=C aromático); 1536 (δ NH amida).

RMN de <sup>1</sup>H (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, J Hz): 8,29 – 8,21 (m; 2H, NH e Hb); 7,93 – 7,85 (m; 2H, Hd e Hf); 7,26 (t; 1H, He; J<sub>orto</sub> = 7,8); 5,06 – 3,12 (m; 11H; H1-6 e 4 OH).

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 165,3 (C7); 139,9 – 127,3 (4C aromáticos); 137,3 (Ca, C<sub>ipso</sub>); 94,7 (Cc, C<sub>ipso</sub>); 90,6 (C1); 72,3 – 70,1 (C3, C4 e C5); 61,4 (C6); 55,8 (C2).

4.2.7 Síntese do cloreto de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-(3-iodobenzoil)amino- $\alpha$ -D-glicopiranosila (**8**)

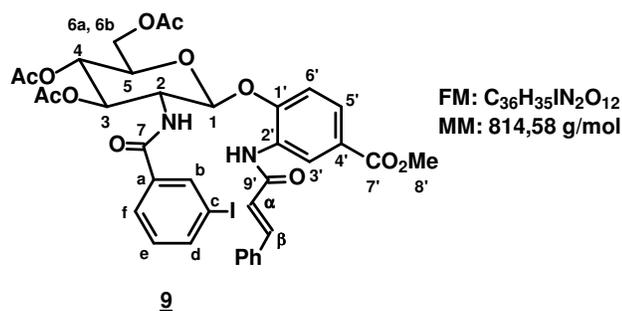


O cloreto de glicosila **8** foi obtido por adaptação da metodologia descrita por HORTON (1966).

Em um balão de fundo redondo de 100 mL acoplado a um condensador de refluxo com tubo secante de cloreto de cálcio foram adicionados 0,60 g (1,88 mmol) de **7** e 1,10 mL (1,15 g, 14,70 mmol) de cloreto de acetila. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética, por 21 horas. Observou-se por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: vapor de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico 15% com aquecimento) o término da reação e procedeu-se à elaboração. Foram adicionados 30 mL de diclorometano ao meio de reação, verteu-se em um erlenmeyer contendo 20 mL de água e 80 g de gelo e a mistura foi transferida para funil de separação. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e gelo. Em seguida, a fase orgânica neutra foi secada com sulfato de magnésio anidro sob agitação por 10 minutos, filtrada a vácuo e concentrada em rotavapor sob pressão reduzida a 50 °C até obtenção de resíduo (0,77 g – 95% de rendimento), que foi utilizado logo em seguida na etapa de glicosilação.

Quantidades adicionais de **8** foram preparadas (1,23 g) por repetições do mesmo procedimento.

#### 4.2.8 Síntese de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-(3-iodobenzoil)amino-β-D-glicopiranosídeo de 2-(cinamoil)amino-4-metoxicarbonilfenila (**9**)



O glicosídeo **9** foi obtido por adaptação da técnica descrita por Michael (FISCHER & MECHEL, 1916).

Em um balão de 50 mL foi solubilizado 0,30 g (1,02 mmol) de **10** em solução recém preparada de hidróxido de lítio (43 mg, 1,02 mmol) em 12 mL de água destilada sob agitação magnética por 10 minutos. A esta solução foi adicionado 1,13 g (2,04 mmol) de **8** dissolvido em 10 mL de acetona. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética vigorosa e à temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: vapor de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico 15% com aquecimento). Após o término da reação, concentrou-se a mistura reagente sob ventilação, dissolveu-se o resíduo em diclorometano e adicionou-se solução de ácido clorídrico 6 mol/L até neutralização. Filtrou-se a vácuo e o filtrado foi extraído com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 mol/L (4x de 20 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada até pH 7 e, posteriormente, foi secada com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e concentrou-se em rotavapor sob pressão reduzida. Foi obtido 0,38 g de **9** (0,46 mmol), um sólido branco, após purificação por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 5,5:4,5). O rendimento foi de 45%.

Quantidades adicionais de **9** foram preparadas (665 mg) por repetições do mesmo procedimento.

Faixa de fusão: 108,8-110,5 °C;

$[\alpha]_D - 165,0^\circ$  (c 0,4, AcOEt)

IV ( $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 3325 (ν NH amida); 2951 (ν CH alifático); 1745 (ν C=O éster alifático); 1720 (ν C=O éster aromático); 1657 (ν C=O amida); 1630 (ν C=C conjugada com C=O); 1597; 1478 (ν C=C aromático); 1537 (δ NH amida).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, J Hz): 9,20 (s 1H; H3'); 8,66 (s; 1H, NH cinamamida); 8,01 (sl; 1H, Hb); 7,79 (d; 1H; Hβ;  $J_{trans} = 15,6$ ); 7,67 – 7,66 (m; 3H; Hd + 2H aromáticos); 7,60 (d, 1H; H5';  $J_{H5', H6'} = 8,4$ ); 7,48 (d; 1H; Hf;  $J_{Hf, He} = 7,6$ ); 7,42 – 7,36 (m; 3H; H aromáticos); 7,22 (d; 1H; Hα); 6,91 (d; 1H; NH benzamida;  $J_{NH, H2} = 8,6$ ); 6,88

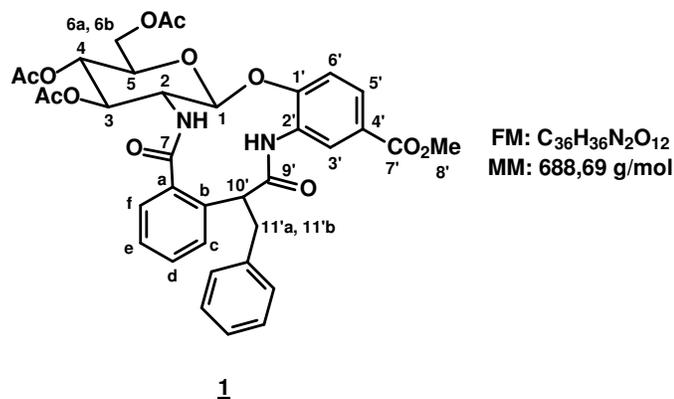
(d; 1H; H6'); 6,84 (t; 1H; He); 5,41 (t; 1H; H3;  $J_{H3, H2} = 10,2$ ;  $J_{H3, H4} = 10,2$ ); 5,30 (t; 1H; H4;  $J_{H4, H5} = 9,6$ ); 5,19 (d; 1H; H1;  $J_{H1, H2} = 8,4$ ); 4,74 – 4,67 (m; 1H; H2); 4,38 (dd; 1H; H6a;  $J_{H6a, H5} = 5,5$ ;  $J_{H6a, H6b} = 12,4$ ); 4,22 (d; 1H; H6b); 4,08 – 4,05 (m; 1H; H5); 3,88 (s; 3H; H8'); 2,11; 2,09 (s; 9H; 3 COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 172,2; 170,5; 169,2 (COCH<sub>3</sub>); 167,2 (C7); 166,8 (C7'); 164,7 (C9'); 148,4 (C1', C<sub>ipso</sub>); 142,4 (Cβ); 141,2 (Cd); 136,4 (Cb); 135,10 (C<sub>ipso</sub> fenílico); 134,8 (Ca, C<sub>ipso</sub>); 130,2 (Ce); 129,8; 128,9; 128,2 (5C aromáticos); 128,6 (C2', C<sub>ipso</sub>); 125,6 (Cf); 125,3 (C5'); 124,9 (C4', C<sub>ipso</sub>); 121,5 (Cα); 121,1 (C3'); 111,7 (C6'); 99,9 (C1); 94,5 (Cc, C<sub>ipso</sub>); 72,4 (C5); 72,0 (C3); 67,7 (C4); 61,9 (C6); 55,2 (C2); 52,2 (C8'); 20,7; 20,6 (3 COCH<sub>3</sub>).

#### 4.2.9 Reações de carbociclicização radicalar

##### 4.2.9.1 Reação radicalar de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-(2-iodobenzoil)amino-β-D-glicopiranosídeo de 2-(cinamoil)amino-4-metoxicarbonilfenila (**6**)

Em um balão tritubulado de fundo redondo de 250 mL, adaptado a um condensador de refluxo e a um funil de adição em aberturas distintas, foi adicionado 0,25 g (0,31 mmol) de **6** e 30,0 mL de benzeno anidro. O sistema foi colocado sob refluxo, atmosfera de nitrogênio e agitação magnética. Foi adicionada gota a gota, por um período de aproximadamente 1h, uma solução de 0,13 mL (0,15 g, 0,50 mmol) de Bu<sub>3</sub>SnH e AIBN (quantidade catalítica) solubilizados em 10,0 mL de benzeno anidro. O sistema foi mantido sob refluxo e agitação magnética por 1h após o término da adição. O benzeno foi destilado a pressão reduzida e o resíduo obtido foi pré-purificado por CCS contendo 10% de KF (eluente: hexano/acetato de etila 1:1). As frações de interesse foram reunidas e procedeu-se a uma nova purificação por CCS com sílica *flash* (eluente: diclorometano/metanol 99,2: 0,8). Foram isolados três produtos na forma de sólidos brancos: os macrociclos **1** (0,127 g, 0,185 mmol), **14** (0,032 g, 0,046 mmol) e **15** (0,0055 g, 0,0083 mmol) com rendimentos de 59,7; 14,6 e 2,7%, respectivamente.

4.2.9.1.1 Dados do macrociclo 1.

Faixa de fusão: 285 °C (início de mudança da coloração, de branco pra castanho); 286 – 288 °C (fusão do sólido de cor castanha)

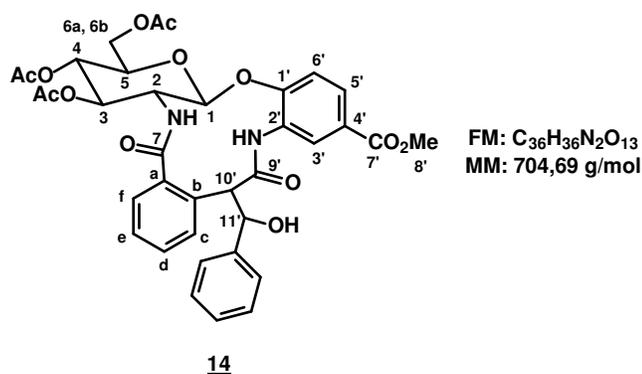
$[\alpha]_D^{20}$  30,0° (*c* 0,2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IV ( $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 3374 e 3271 (ν NH amida); 3022 (ν CH aromático); 2953 (ν CH alifático); 1749 (ν C=O éster alifático); 1725 (ν C=O éster aromático); 1702 e 1665 (ν C=O amida); 1599, 1494 e 1440 (ν C=C aromático); 1538 (δ NH amida); 1244, 1226, 1212 (ν C-O-C éster).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, *J* Hz): 8,77 (d; 1H, NH benzamida, *J*<sub>NH, H2</sub> = 9,6); 8,61 (s; 1H, NH cinamamida); 8,46 (d; 1H; H3', *J*<sub>H3', H5'</sub> = 2,2); 7,73 (dd; 1H, H5', *J*<sub>H5', H6'</sub> = 8,6); 7,63 (d; 1H, Hc, *J*<sub>Hc, Hd</sub> = 7,7); 7,49 (dt; 1H, Hd, *J*<sub>Hd, He</sub> = 7,7; *J*<sub>Hd, Hf</sub> = 0,9); 7,38 - 7,26 (m; 6H; H6', He, 4H aromáticos); 7,20 – 7,16 (m; 2H, Hf e H aromático); 5,35 (m; 1H; H10'); 5,24 (t; 1H, H3, *J*<sub>H3, H2</sub> = *J*<sub>H3, H4</sub> = 10); 5,08 (t; 1H; H4; *J*<sub>H4, H5</sub> = 9,6); 4,93 (d; 1H; H1; *J*<sub>H1, H2</sub> = 8,4); 4,54 – 4,47 (m; 1H; H2); 4,31 (dd; 1H; H6a; *J*<sub>H6a, H5</sub> = 4,8; *J*<sub>H6a, H6b</sub> = 12,3); 4,22 (dd; 1H; H6b, *J*<sub>H6b, H5</sub> = 2,2); 4,14 – 4,10 (ddd; 1H; H5); 3,82 (s; 3H; H8'); 3,58 (dd; 1H; H11'a, *J*<sub>H11'a, H10'</sub> = 8,8; *J*<sub>H11'a, H11b</sub> = 14,0); 3,24 (dd; 1H; H11'b; *J*<sub>H11'b, H10'</sub> = 6,8); 2,09; 2,05; 2,04 (s; 9H; 3 COCH<sub>3</sub>).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 170,9 (C7); 170,6 (C9'); 170,3; 170,1; 169,5 (3  $\text{COCH}_3$ ); 165,6 (C7'); 151,9 (C1',  $C_{\text{ipso}}$ ); 139,3 ( $C_{\text{ipso}}$  fenílico); 137,0 (Cb,  $C_{\text{ipso}}$ ); 134,8 (Ca,  $C_{\text{ipso}}$ ); 131,0 (Cd); 129,0; 128,5; 126,3 (5C aromáticos); 128,5 (C2',  $C_{\text{ipso}}$ ); 128,0 (Cc); 127,7 (Cf); 127,3 (Ce); 126,5 (C5'); 125,2 (C4',  $C_{\text{ipso}}$ ); 121,9 (C3'); 117,1 (C6'); 104,3 (C1); 71,8 (C3); 71,6 (C5); 68,1 (C4); 61,7 (C6); 53,5 (C2); 52,4 (C8'); 47,2 (C10'); 34,9 (C11'); 20,7; 20,6; 20,5 (3  $\text{COCH}_3$ ).

#### 4.2.9.1.2 Dados do macrociclo **14**.



Faixa de fusão: 250 °C (início de mudança da coloração, de branco para preto); 314 – 316 °C (fusão do sólido preto).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20,0^\circ}$  ( $c$  0,1, MeOH)

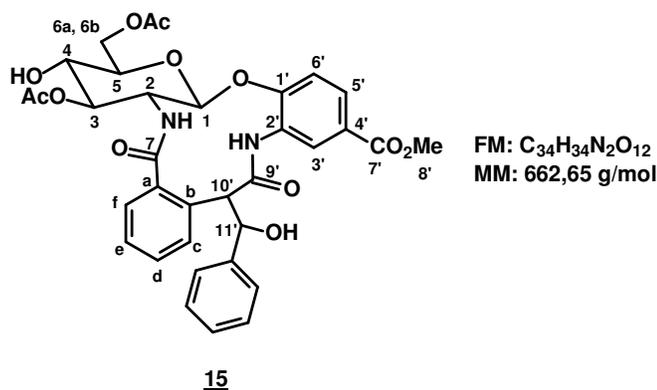
IV ( $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3367 ( $\nu$  NH amida); 2953 ( $\nu$  CH alifático); 1746 ( $\nu$  C=O éster alifático); 1722 ( $\nu$  C=O éster aromático); e 1656 ( $\nu$  C=O amida); 1596, 1478 e 1440 ( $\nu$  C=C aromático); 1531 ( $\delta$  NH amida); 1224 ( $\nu$  C-O-C éster).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ,  $J$  Hz): 8,69 (d; 1H, NH benzamida,  $J_{\text{NH}, \text{H}_2} = 9,6$ ); 8,57 (sl; 1H; H3'); 8,47 (s; 1H, NH cinamamida); 7,75 (dd; 1H, H5',  $J_{\text{H}_5', \text{H}_3'} = 2$ ;  $J_{\text{H}_5', \text{H}_6'} = 8,4$ ); 7,48 (d; 2H, H aromáticos,  $J_{\text{orto}} = 7,6$ ); 7,41 (d; 1H, Hc,  $J_{\text{H}_c, \text{H}_d} = 8,4$ ); 7,35 (d; 1H; H6'); 7,28 (t; 1H, Hd,  $J_{\text{H}_d, \text{H}_e} = 7,8$ ); 7,25 – 7,19 (m; 3H; 2H aromáticos, He); 7,14 (t; 1H; H aromático,  $J_{\text{orto}} = 7,2$ ); 7,08 (d; 1H; Hf); 5,65 (d; 1H, OH,  $J_{\text{OH}, \text{H}_{11'}} = 4,8$ ); 5,51 (m; 2H,

H10', H11'); 5,23 (t; 1H, H3,  $J_{H3, H2} = J_{H3, H4} = 10$ ); 5,10 (t; 1H; H4;  $J_{H4, H5} = 9,6$ ); 4,96 (d; 1H; H1;  $J_{H1, H2} = 8,0$ ); 4,55 – 4,50 (m; 1H; H2); 4,33 (dd; 1H; H6a;  $J_{H6a, H5} = 4,8$ ;  $J_{H6a, H6b} = 12,4$ ); 4,23 (d; 1H; H6b); 4,14 – 4,12 (m; 1H; H5); 3,83 (s; 3H; H8'); 2,11; 2,04 (s; 9H; 3 COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 170,4 (C7); 170,0; 169,8; 169,2 (3 COCH<sub>3</sub>, C9'); 165,4 (C7'); 151,5 (C1', C<sub>ipso</sub>); 142,3 (C<sub>ipso</sub> fenílico); 134,9 (Cb, C<sub>ipso</sub>); 134,4 (Ca, C<sub>ipso</sub>); 130,2 (Cd) 129,3 (Cc); 128,2 (C2', C<sub>ipso</sub>); 127,9; 127,2 (5C aromáticos); 127,2 (Cf); 126,7 (Ce); 125,9 (C5'); 124,9 (C4', C<sub>ipso</sub>); 121,5 (C3'); 116,7 (C6'); 104,1 (C1); 71,9 (C11'); 71,6 (C3); 71,4 (C5); 67,8 (C4); 61,5 (C6); 53,2 (C2, C10'); 52,1 (C8'); 20,5; 20,3; 20,2 (3 COCH<sub>3</sub>).

#### 4.2.9.1.3 Dados espectrais do macrociclo **15**.



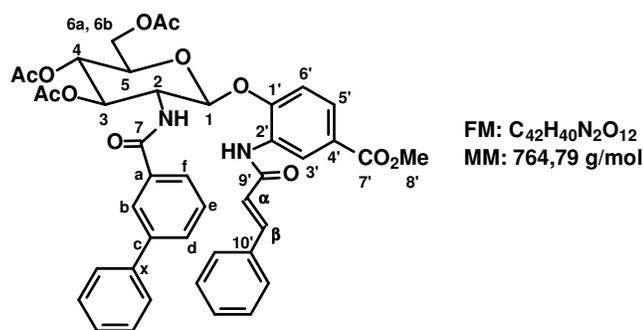
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO, δ, J Hz): 8,73 (sl; 1H; H3'); 8,48 (s; 1H, NH cinamamida); 8,16 (d; 1H, NH benzamida,  $J_{NH, H2} = 10$ ); 7,75 (dl; 1H, H5',  $J_{H5', H6'} = 8,4$ ); 7,72 (d; 1H, Hc,  $J_{Hc, Hd} = 7,6$ ); 7,51 (d; 2H, H aromáticos,  $J_{orto} = 7,6$ ); 7,30 – 7,17 (m; 7H; 3H aromáticos, H6', Hd, He, Hf); 5,71 – 5,62 (m; 2H, H10', H11'); 5,16 (tl; 1H, H3); 5,04(d; 1H, HO-C4,  $J_{OH, H4} = 4,4$ ); 4,91 (d, 1H, HO-C11',  $J_{OH, H11'} = 6,0$ ); 4,84 (d; 1H; H1;  $J_{H1, H2} = 8,4$ ); 4,64 – 4,59 (m; 1H; H2); 4,55 (d; 1H; H6a,  $J_{H6a, H6b} = 12$ ); 4,42 (dd; 1H; H6b;  $J_{H6a, H5} = 3,6$ ); 3,86 (s; 3H; H8'); 3,75 (m; 2H; H4, H5); 2,17 (s; 6H; 2 COCH<sub>3</sub>).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + DMSO,  $\delta$ ): 171,5 – 170,9 (2  $\text{COCH}_3$ , C7', C9'); 166,2 (C7'); 152,0 (C1', C<sub>ipso</sub>); 142,0 (C<sub>ipso</sub> fenílico); 136,2 (Cb, C<sub>ipso</sub>); 134,5 (Ca, C<sub>ipso</sub>); 130,9 (Cd) 129,3 (Cc); 128,9 (C2', C<sub>ipso</sub>); 128,5; 127,5 (4C aromáticos); 127,7; 127,6 (Cf, 1C aromático); 127,1 (Ce); 126,6 (C5'); 125,7 (C4', C<sub>ipso</sub>); 122,5 (C3'); 116,4 (C6'); 105,1 (C1); 74,6 (C3, C11'); 73,9 (C5); 68,2 (C4); 63,3 (C6); 53,9 (C2); 52,2 (C10'); 52,1 (C8'); 21,1; 20,9(2  $\text{COCH}_3$ ).

#### 4.2.9.2 Reação radicalar de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-(3-iodobenzoil)amino- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 2-(cinamoil)amino-4-metoxicarbonilfenila (**9**)

Em um balão tritubulado de fundo redondo de 250 mL, adaptado a um condensador de refluxo, foram adicionados 0,25 g (0,31 mmol) de **9** e 30,0 mL de benzeno anidro. O sistema foi colocado sob refluxo, atmosfera de nitrogênio e agitação magnética. Foi adicionada gota a gota, por um período de aproximadamente 1h, uma solução de 0,13 mL (0,15 g, 0,50 mmol) de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  e AIBN (quantidade catalítica) solubilizados em 10,0 mL de benzeno anidro. O sistema foi mantido sob refluxo e agitação magnética por 1h após o término da adição. O benzeno foi destilado a pressão reduzida em rotavapor até resíduo, que foi pré-purificado por CCS contendo 10% de KF (eluente: hexano/acetato de etila 1:1). As frações de interesse foram reunidas e purificadas por CCS com sílica *flash* (eluente: diclorometano/metanol 99,2: 0,8). Foram isolados dois produtos: o derivado bifenílico **16**, um sólido branco (0,138 g; 0,18 mmol; 58% de rendimento) e o derivado organoestanho **17**, um semi-sólido amarelo claro (0,049 g; 0,05 mmol; 16% de rendimento).

##### 4.2.9.2.1 Dados do derivado bifenílico **16**

**16**

Faixa de fusão: 109,7 – 111,6 °C

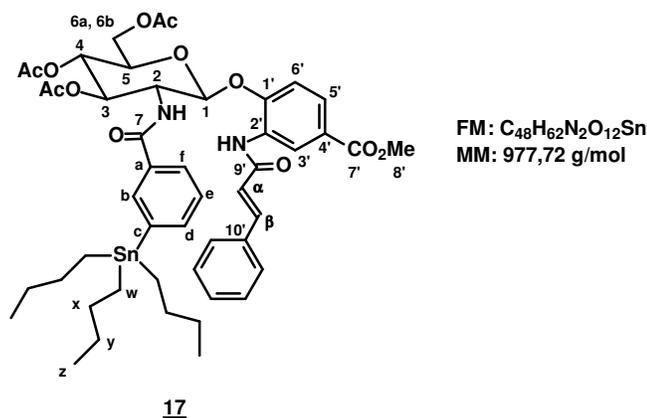
$[\alpha]_D - 250,0^\circ$  (c 0,2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IV ( $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 3322 (ν NH amida); 2952 (ν CH alifático); 1744 (ν C=O éster alifático); 1720 (ν C=O éster aromático); 1655 (ν C=O amida); 1631 (ν C=C conjugada com C=O); 1598; 1478 (ν C=C aromático); 1538 (δ NH amida).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, J Hz): 9,05 (d; 1H; H3'; J<sub>H3', H5'</sub> = 2,0); 8,75 (s; 1H, NH cinamamida); 7,87 (sl; 1H, Hb); 7,72 (d; 1H; Hβ; J<sub>trans</sub> = 15,6); 7,58 – 7,56 (m; 2H; H aromáticos) 7,42 – 7,06 (m; 13H; Hd, Hf, Hα, H5', NH benzamida, 8H aromáticos); 6,88 – 6,77 (m; 2H; He, H6'); 5,48 (t; 1H; H3; J<sub>H3, H2</sub> = J<sub>H3, H4</sub> = 10,4); 5,28 (m; 2H; H4; H1); 4,75 – 4,61 (m; 1H; H2); 4,32 (dd; 1H; H6a; J<sub>H6a, H5</sub> = 4,8; J<sub>H6a, H6b</sub> = 12,4); 4,22 (m; 2H; H6b, H5); 3,68 (s; 3H; H8'); 2,01; 2,00 (s; 9H; 3 COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 172,0 - 164,9 (3COCH<sub>3</sub>, C7, C7', C9'); 148,7 (C1', C<sub>ipso</sub>); 142,4 (Cβ); 141,9 (Cc, C<sub>ipso</sub>); 139,5 (Cx, C<sub>ipso</sub>); 135,3 (C10' C<sub>ipso</sub>); 133,7 (Ca, C<sub>ipso</sub>); 130,9 – 125,3 (Cb, Cd, Ce, Cf, C5', Cb, 10C aromáticos); 128,7 (C2', C<sub>ipso</sub>); 124,7 (C4', C<sub>ipso</sub>); 121,7 (Cα); 121,0 (C3'); 111,8 (C6'); 99,9 (C1); 72,3 (C5); 72,1 (C3); 67,9 (C4); 62,0 (C6); 55,2 (C2); 52,2 (C8'); 20,8; 20,7 (3 COCH<sub>3</sub>).

4.2.9.2.2 Dados do derivado organoestanho **17**



IV ( $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 3324 (v NH amida); 2955; 2924; 2855 (v CH alifático); 1743 (v C=O éster alifático); 1715 (v C=O éster aromático); 1634 (v C=O amida e v C=C conjugada com C=O; bandas sobrepostas); 1598; 1579 (v C=C aromático); 1533 ( $\delta$  NH amida).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , *J* Hz): 9,26 (d; 1H; H3', *J*<sub>H3', H5'</sub> = 2,0); 8,89 (s; 1H, NH cinamamida); 7,84 (d; 1H; H $\beta$ ; *J*<sub>trans</sub> = 15,6); 7,75 (sl; 1H, H<sub>b</sub>); 7,71 – 7,67 (m; 3H, H5', 2H aromáticos); 7,61 (d; 1H; H<sub>f</sub>; *J*<sub>H<sub>f</sub>, H<sub>e</sub></sub> = 7,5); 7,53 (d; 1H; H<sub>d</sub>, *J*<sub>H<sub>d</sub>, H<sub>e</sub></sub> = 7,5); 7,39 – 7,34 (m; 4H; H $\alpha$  + 3H aromáticos); 7,19 (t, 1H, H<sub>e</sub>); 6,94 (d; 1H; H6' *J*<sub>H6', H5'</sub> = 8,4); 6,77 (d; 1H; NH benzamida; *J*<sub>NH, H2</sub> = 8,3); 5,36 (t; 1H; H3; *J*<sub>H3, H2</sub> = *J*<sub>H3, H4</sub> = 9,5); 5,30 (t; 1H; H4; *J*<sub>H4, H5</sub> = 9,5); 5,12 (d; 1H; H1; *J*<sub>H1, H2</sub> = 8,2); 4,77 – 4,73 (m; 1H; H2); 4,37 (dd; 1H; H6a; *J*<sub>H6a, H5</sub> = 5,6; *J*<sub>H6a, H6b</sub> = 12,3); 4,24 (dd; 1H; H6b; *J*<sub>H6b, H5</sub> = 2,1); 4,00 – 3,96 (m; 1H; H5); 3,86 (s; 3H; H8'); 2,12; 2,10; 2,09 (s; 9H; 3 COCH<sub>3</sub>); 1,44 – 1,38 (m; 6H; H<sub>x</sub>); 1,32 – 1,21 (m; 6H; H<sub>y</sub>); 0,96 (t; 6H; H<sub>w</sub>; *J*<sub>H<sub>w</sub>, H<sub>x</sub></sub> = 8,0); 0,83 (t; 9H; H<sub>z</sub>; *J*<sub>H<sub>z</sub>, H<sub>y</sub></sub> = 7,3).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 172,1; 170,5; 169,2 (3 COCH<sub>3</sub>); 169,4 (C7); 166,7 (C7'); 164,8 (C9'); 148,5 (C1', C<sub>ipso</sub>); 143,7 (C<sub>c</sub>, C<sub>ipso</sub>-Sn); 142,1 (C $\beta$ ); 140,5 (C<sub>d</sub>); 135,2 (C10', C<sub>ipso</sub>); 134,2 (C<sub>b</sub>); 132,4 (C<sub>a</sub>, C<sub>ipso</sub>); 129,7; 128,9; 128,1 (5C aromáticos + C<sub>e</sub>); 128,7 (C2', C<sub>ipso</sub>); 126,8 (C<sub>f</sub>); 125,3 (C5'); 125,0 (C4', C<sub>ipso</sub>); 121,7 (C $\alpha$ ); 121,3 (C3'); 111,5 (C6'); 100,1 (C1); 72,3 (C5); 71,9 (C3); 67,7 (C4); 61,9 (C6); 55,1 (C2); 52,0 (C8'); 28,9 (3 C<sub>x</sub>); 27,2 (3 C<sub>y</sub>); 20,7; 20,6 (3 COCH<sub>3</sub>); 13,6 (3 C<sub>z</sub>); 9,5 (3 C<sub>w</sub>).

## 5 CONCLUSÃO

Foram sintetizados no presente trabalho dois glicosídeos (**6** e **9**, inéditos) por rotas sintéticas curtas e foram submetidos à reação de carbociclicização radicalar mediada por  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$  visando à obtenção dos macrociclos de **1** e **2**, de 12 e 13 membros, respectivamente.

A reação de ciclização radicalar de **6** forneceu três macrociclos obtidos pelo modo de ciclização 12-*exo*: o macrociclo planejado **1** (rendimento de 60%) e dois derivados inesperados de **1** hidroxilados, **14** e **15**.

Da reação de **9** não foram isolados macrociclos e sim dois produtos resultantes da substituição do átomo de iodo de **9** por um grupo fenila (**16**) e tri-*n*-butilestanila (**17**).

## 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.

BADARÓ, A. C. L. **Tentativa de síntese de análogos de alcalóides de *Amaryllidaceae* a partir da D-glicosamina**. 1997. 157f. (Dissertação) – Programa de Pós-Graduação em Química, Departamento de Química – ICEX – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1997.

BALDWIN, J. E.; ADLINGTON, R. M.; MITCHELL, M. B.; ROBERTSON, J. Intramolecular S<sub>H</sub>2' macrocyclizations. **Tetrahedron**, v. 47, n. 30, p. 5901-5918, 1991.

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.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 2001. 243 p.

BECK, B., LARBIG, G., MEJAT, B., MAGNIN-LACHAUX, M., PICARD, A., HERDTWECK, E., DÖMLING, A. Short and diverse route toward complex natural product-like macrocycles. **Organic Letters**, v.5, n. 7, 1047-1050, 2003.

BECKWITH, A. L. J.; DROK, K.; MAILLARD, B.; DEGUEIL-CASTAING, M.; PHILIPPON, A. Formation of substituted macrocyclic ethers by radical cyclisation. **Chemical Communications**, n. 5, p.499-500, 1997.

BECKWITH, A. L. J.; BOWRY, V. W.; BOWMAN, W. R.; MANN, E.; PARR, J.; STOREY, J. M. D. The mechanism of Bu<sub>3</sub>SnH-mediated homolytic aromatic substitution. **Angewandte Chemie, International Edition**, v. 43, n. 1, p. 95-98, 2004.

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.

BINATTI, I.; ALVES, R. B.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J.; SOUZA-FILHO, J. D.; DIAS, D. F. Reações de carbociclicização radicalar de *orto*-iodoaliloxibenzoatos derivados de D-

glicose e D-galactose e comparação com reações de seus análogos benzamidas. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1023- 1029, 2005.

BLOM, P.; RUTTENS, B.; HOOFF, S. V.; HUBRECHT, I.; EYCKEN, J. V. A convergent ring-closing metathesis approach to carbohydrate-based macrolides with potencial antibiotic activity. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n.24, p.10109-10112, 2005.

BRAUN, P.; DAVIES, G. M.; PRICE, M. R.; WILLIAMS, P. M.; TENDLER, S. J. B.; KUNZ, H. Effects of glycosylation on fragments of tumour associated human epithelial mucin MUC1. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 6, p. 1531-1545, 1998.

BROSS-WALCH, N.; KÜHN, T.; MOSKAU, D.; ZERBE, O. Strategies and tools for structure determination of natural products using modern methods of NMR spectroscopy. **Chemistry & Biodiversity**, v. 2, n. 2, p.147-177, 2005.

BRUCKNER, R. **Advanced Organic Chemistry: reaction mechanisms**. Freiburg: Elsevier, 2002. 636p.

CAREY, F. A. **Organic Chemistry**. 4.ed. New York: McGraw-Hill, 2000. 1108p.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms**. 4. ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000. 823 p.

CARVALHO, D. T. **Síntese de derivado de D-galactose inibidores potenciais de interação lectina-carboidrato**. 2008. 236f. (Tese) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

CRAMER, C. J. Anomeric and reverse anomeric effects in the gas phase and aqueous solution. **Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 26, p. 7034-7043, 1992.

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

DEWICK, P. M. **Medicinal Naural Products: a biosynthetic approach**. 2.ed. West Sussex: John Wiley & Sons, 2002. 507p.

DIAS, D. F.; PRADO, M. A. F.; PINTO, G. D.; ALVES, R. J.; ALVES, R. B.; SOUSA-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. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p.444-451, 2006.

DÖRNER, S.; WESTERMANN, B. A short route for the synthesis of “sweet” macrocycles via a click-dimerization-ring-closing metathesis approach. **Chemical Communications**, n. 22, p.2852-2854, 2005.

FALARDEAU, G.; LACHANCE, H.; ST-PIERRE, A.; YANNOPOULOS, C. G.; DROUIN, M.; BÉRDARD, J.; CHAN, L. Design and synthesis of a potent macrocyclic 1,6-naphthyridine anti-human cytomegalovirus (HCMV) inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 6, p.1693-1695, 2005.

FARACO, A. A. G.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J.; SOUZA, J. D.; ALVES, R. B.; FARACO, R. F. P. **Synthetic. Communications**, v. 33, p.463, 2003.

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

FARACO, R. F. P. **Reações de carbociclicação radicalar de *meta*-iodobenzamida derivada de D-galactose visando à obtenção de macrolactamas, potenciais agentes bioativos**. 2007. 152f. (Dissertação) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

FARACO, R. F. P.; PIRES, M. C.; ROCHA, A. P. C.; PRADO, M. A. F. Macrolactamas bioativas e síntese de macrociclos por reação de carbociclicação radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho. **Química Nova**, v. 31, n. 6, p. 1499-1513, 2008.

FARACO, R. F. P.; OLIVEIRA, G. C. B.; PINTO, G. D.; ROCHA, A. P. C.; ALVES, R. J.; ALVES, R. B.; ALBDENUR, P. V.; EBERLIN, M. N.; PRADO, M. A. F. Tri-*n*-butyltin hydride-mediated radical reactions of *ortho*- *meta*-iodobenzamides to synthesize benzomacrolactams. Surprising formation of biphenyl compounds from *meta*-regioisomers. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2009. (aceito)

FIGUEIREDO, R. C. **Síntese de 2-acetamido-2-desoxi-β-D-glicopiranosídeos de arila; inibidores potenciais de N-acetilglicosaminidases**. 2000. 157f. (Dissertação) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2000.

FISCHER, E.; MECHEL, L. Zur synthese der phenol-glucoside. **Berichte der Deutschen**, v. 49, p. 2813-2820, 1916.

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.

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

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

HORTON, D. H. 2-Acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-D-glucopyranosyl chloride. **Organic Syntheses**, v.46, p. 1-5, 1966.

JACOBSSON, M.; MALMBERG, J.; ELLERVIK, U. Aromatic O-glycosylation. **Carbohydrate Research**, v. 341, p. 1266-1281, 2006.

KOHLI, R. M.; WALSH, C. T. Enzymology of acyl chain macrocyclization in natural product biosynthesis. **Chemical Communcations**, n. 3, p.297-307, 2003.

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.

LEAL, D. H. S. **Síntese e estudos de modelagem de peptidomiméticos da seqüência RGD, inibidores potenciais da angiogênese tumoral**. 2003. (Dissertação) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

MAGALHÃES, R. **Síntese de 6-azido-6-desoxi-β-D-glicopiranosídeos de arila e investigação de sua atividade inibitória de beta-glicosidades**. 2002. 163f (Dissertação) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2002.

MARCH, J.; SMITH, M. B. **Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure**. 5.ed. New York: Willey Interscience, 2001. 2083p.

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.

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.

OLIVEIRA, G. C. B. **Reações de carbociclicação radicalar de *meta*-iodobenzamida derivada de D-glicose visando à obtenção de macrolactamas, potenciais agentes bioativos**. 2008. 100f. (dissertação) – Programa de Pós-Graduação Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

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**, v. 18, n. 2, p.364-369, 2007.

OLIVEIRA, R. B.; SOUZA FILHO, 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.

PIRES, M. C.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J. **Resumos do XX Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – MG**, São João Del Rei, Brasil, 2006.

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.

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.

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

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.

ROCHA, A. P. C.; PRADO, M. A. F.; **Resumos do XX Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – MG**, São João Del Rei, Brasil, 2006.

ROY, R.; TROPPER, F. Stereospecific synthesis of aryl  $\beta$ -D-N-acetylglucopyranosides by phase transfer catalysis. **Synthetic Communications**, v. 20, n. 14, p. 2097-2102, 1990.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006. 490p.

SRIKANTH, G. S. C.; CASTLE, S. L. Advances in radical conjugate additions. **Tetrahedron**, v. 61, n.44, p.10377-10441, 2005.

SUN, L.; GENG, X.; GENEY, R.; LI, Y.; SIMMERLING, C.; LI, Z.; LAUHER, J. W.; XIA, S.; HORWITZ, S. B.; VEITH, J. M.; PERA, P.; BERNACKI, R. J.; OJIMA, I. Design, synthesis and biological evaluation of novel C14-C3'BzN-linked macrocyclic taxoids. **Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 24, p.9584-9593, 2008.

WALLING, C. Some properties of radical reactions important in synthesis. **Tetrahedron**, v. 41, n. 19, p. 3887-3900, 1985.

ZHANG, W. Intramolecular free radical conjugate additions. **Tetrahedron**, v. 57, n.34, p.7237-7262, 2001.

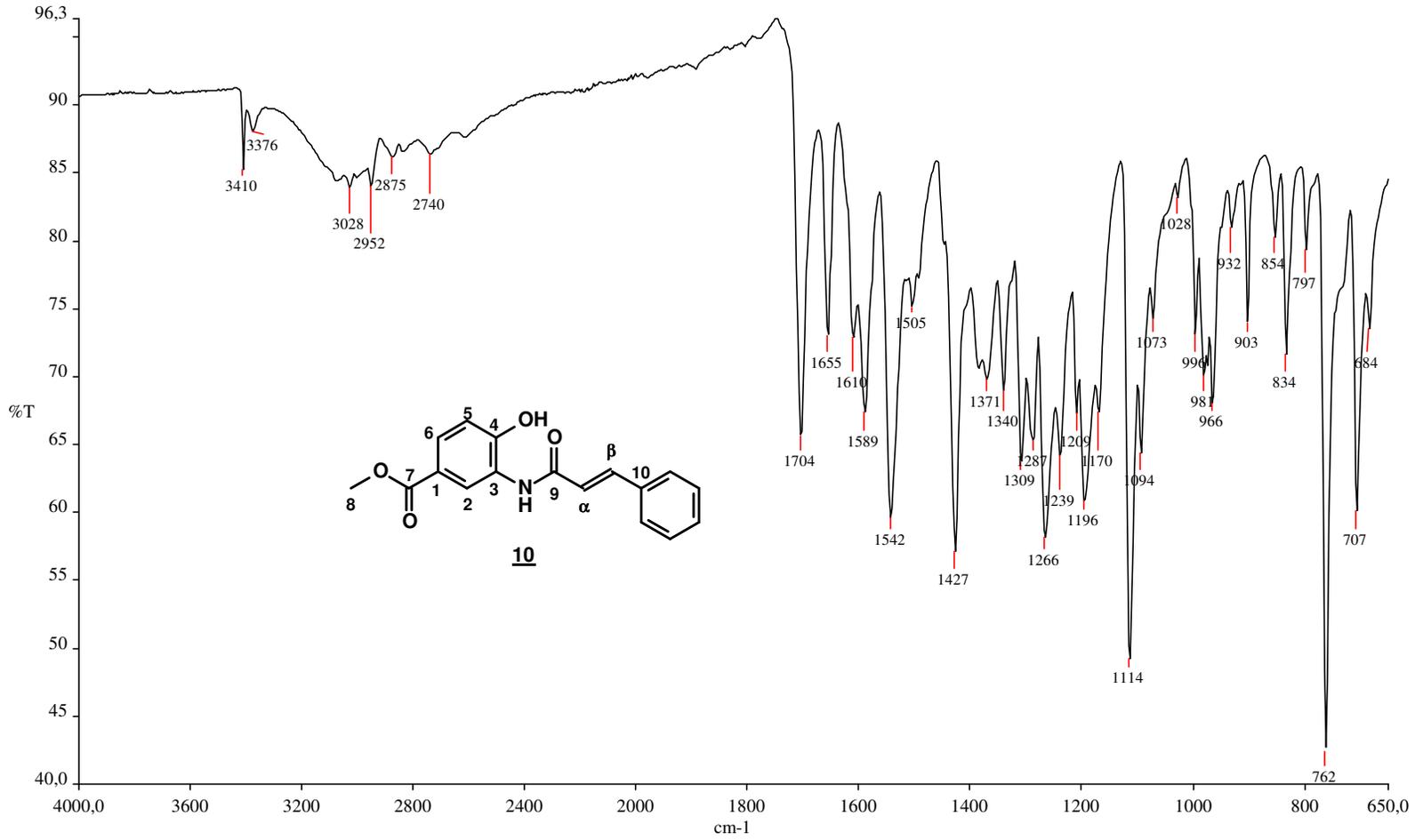
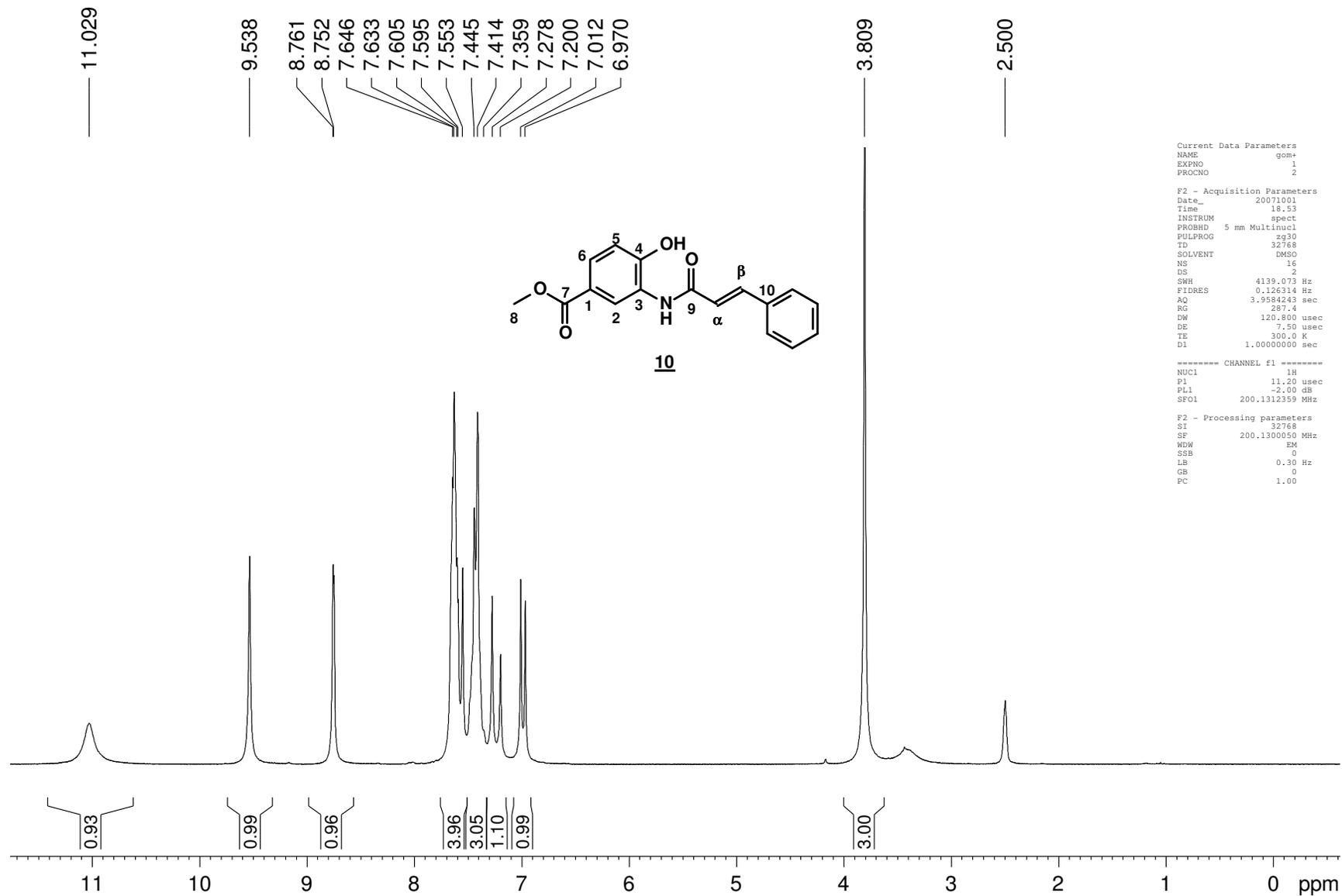


Figura A.1 - Espectro no IV de **10**



```

Current Data Parameters
NAME          gom+
EXPNO         1
PROCNO        2

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20071001
Time          18.53
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm Multinucl
PULPROG       zg30
TD             32768
SOLVENT       DMSO
NS             16
DS             2
SWH            4139.073 Hz
FIDRES         0.126314 Hz
AQ             3.9584243 sec
RG             287.4
DW             120.800 usec
DE             7.50 usec
TE             300.0 K
D1             1.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1           1H
P1             11.20 usec
PL1            -2.00 dB
SFO1           200.1312359 MHz

F2 - Processing parameters
SI             32768
SF             200.1300050 MHz
WDW            EM
SSB            0
LB             0.30 Hz
GB             0
PC             1.00

```

Figura A.2 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **10**

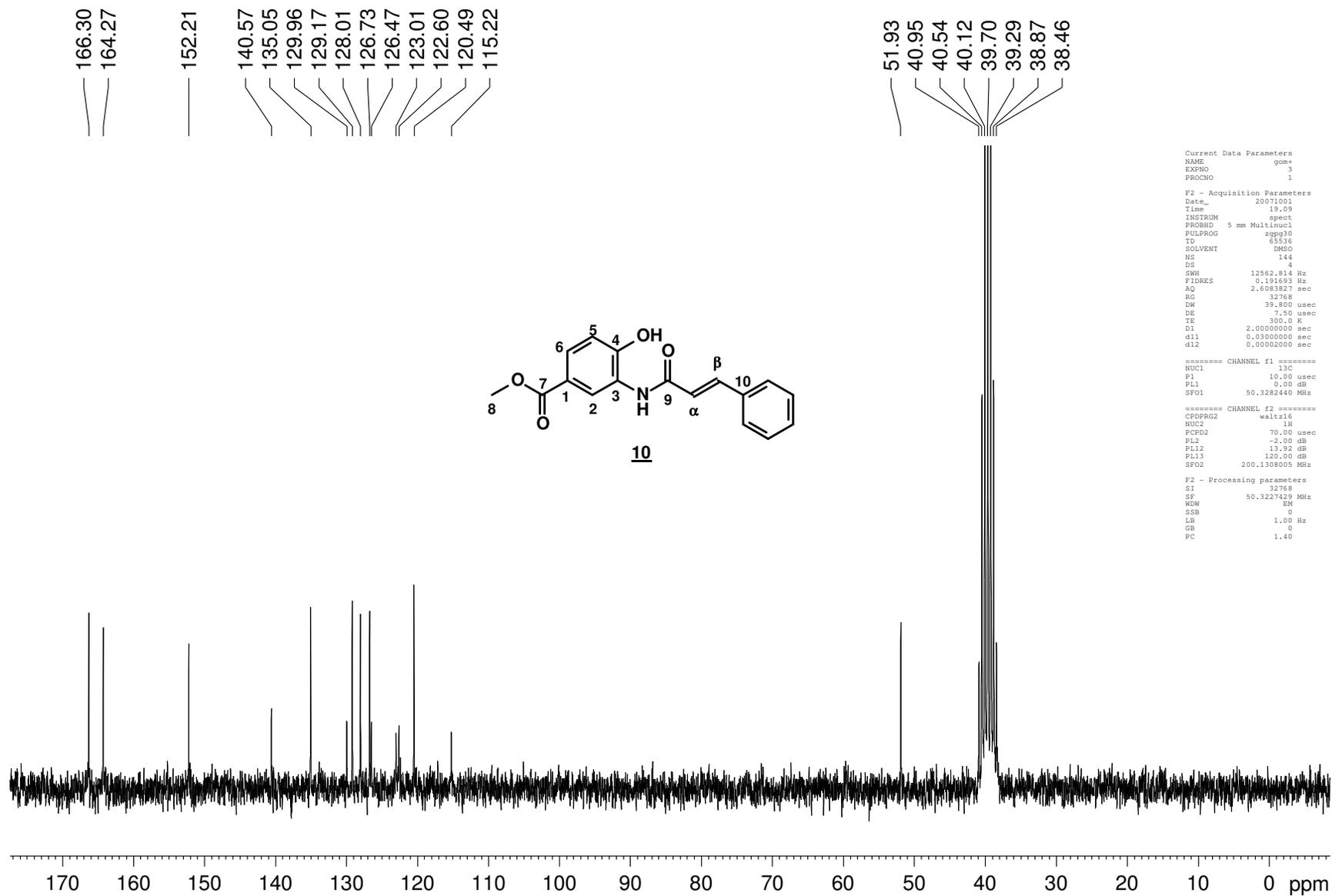


Figura A.3 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **10**

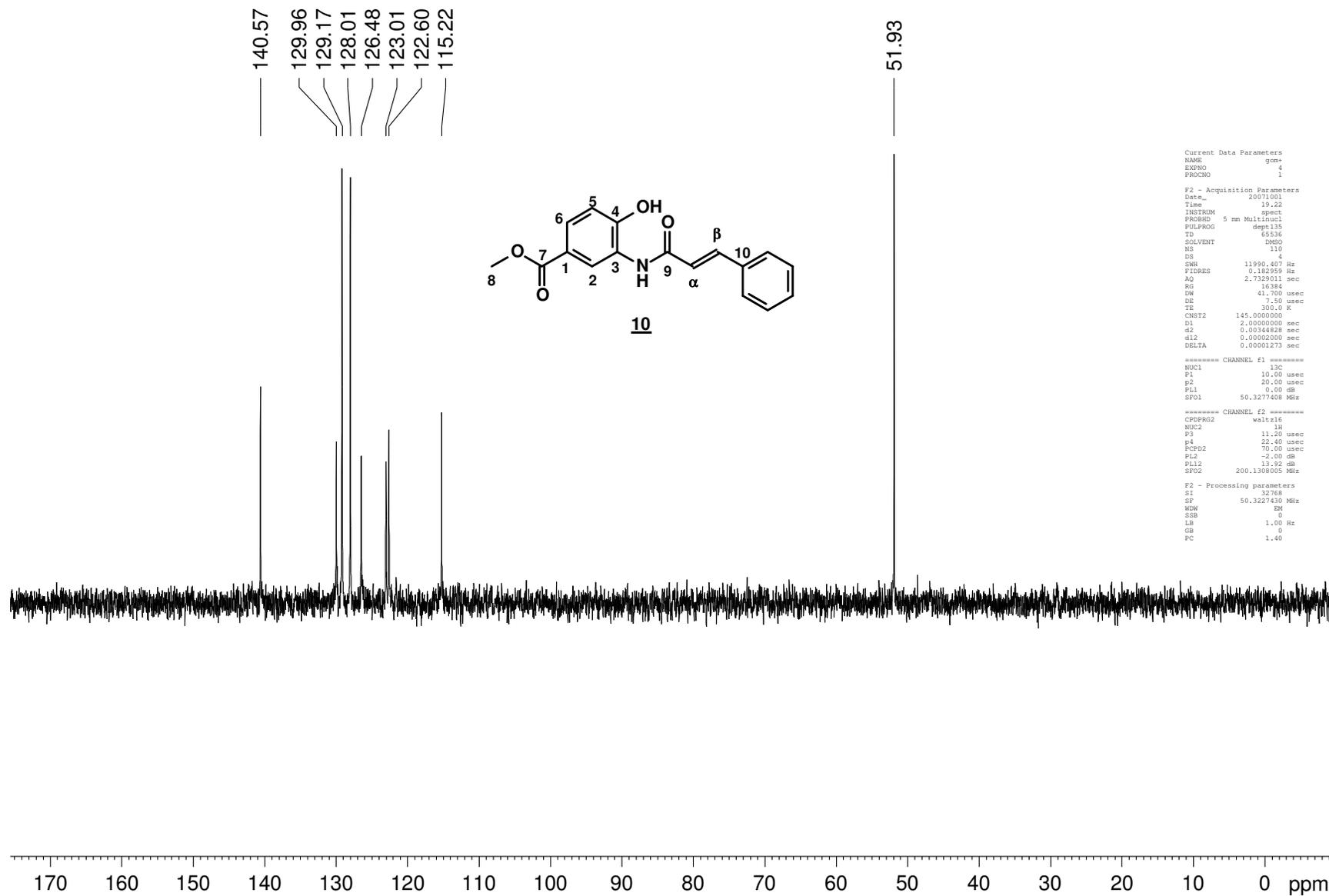


Figura A.4 - Subespectro DEPT (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de **10**

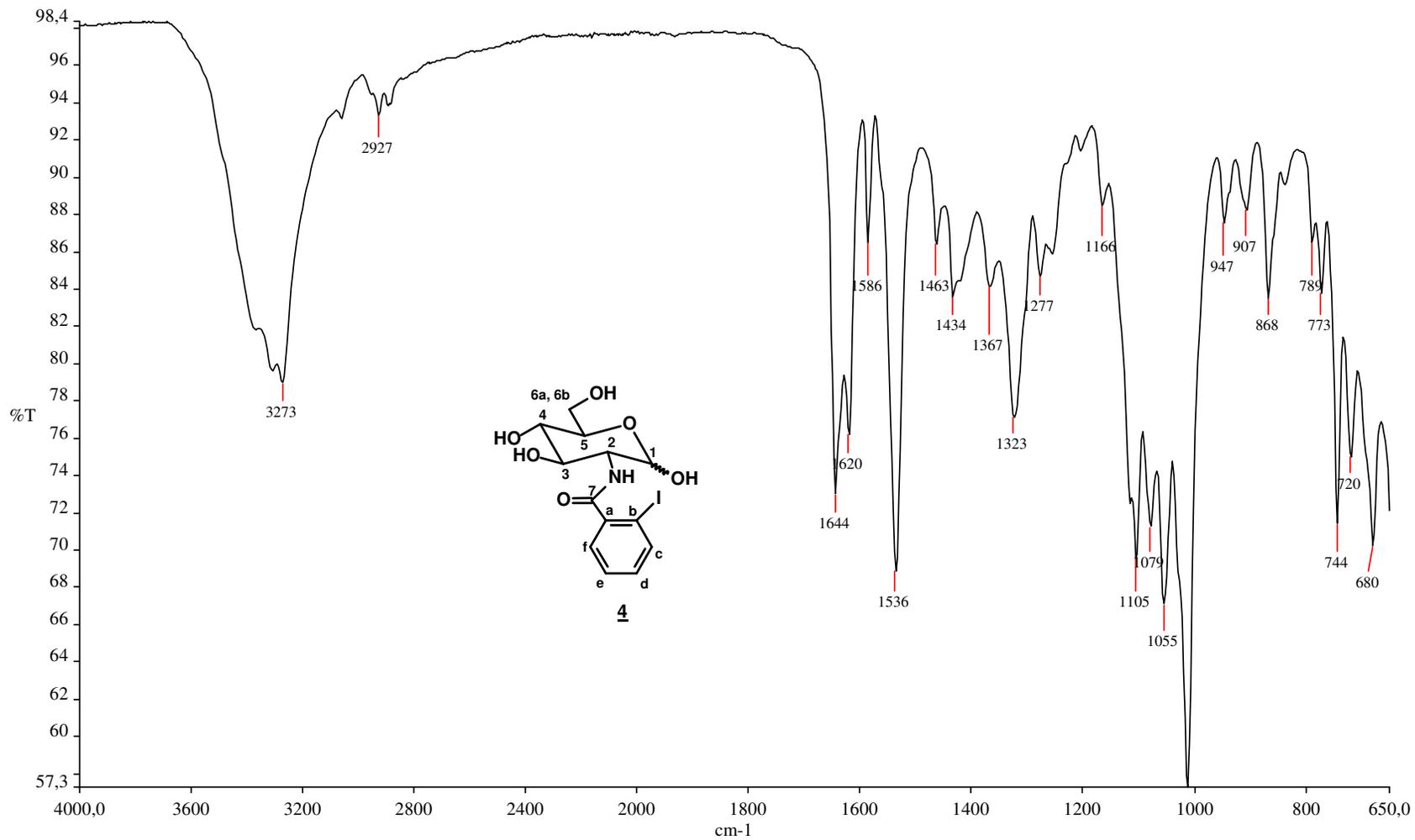


Figura A.5 - Espectro no IV de **4**

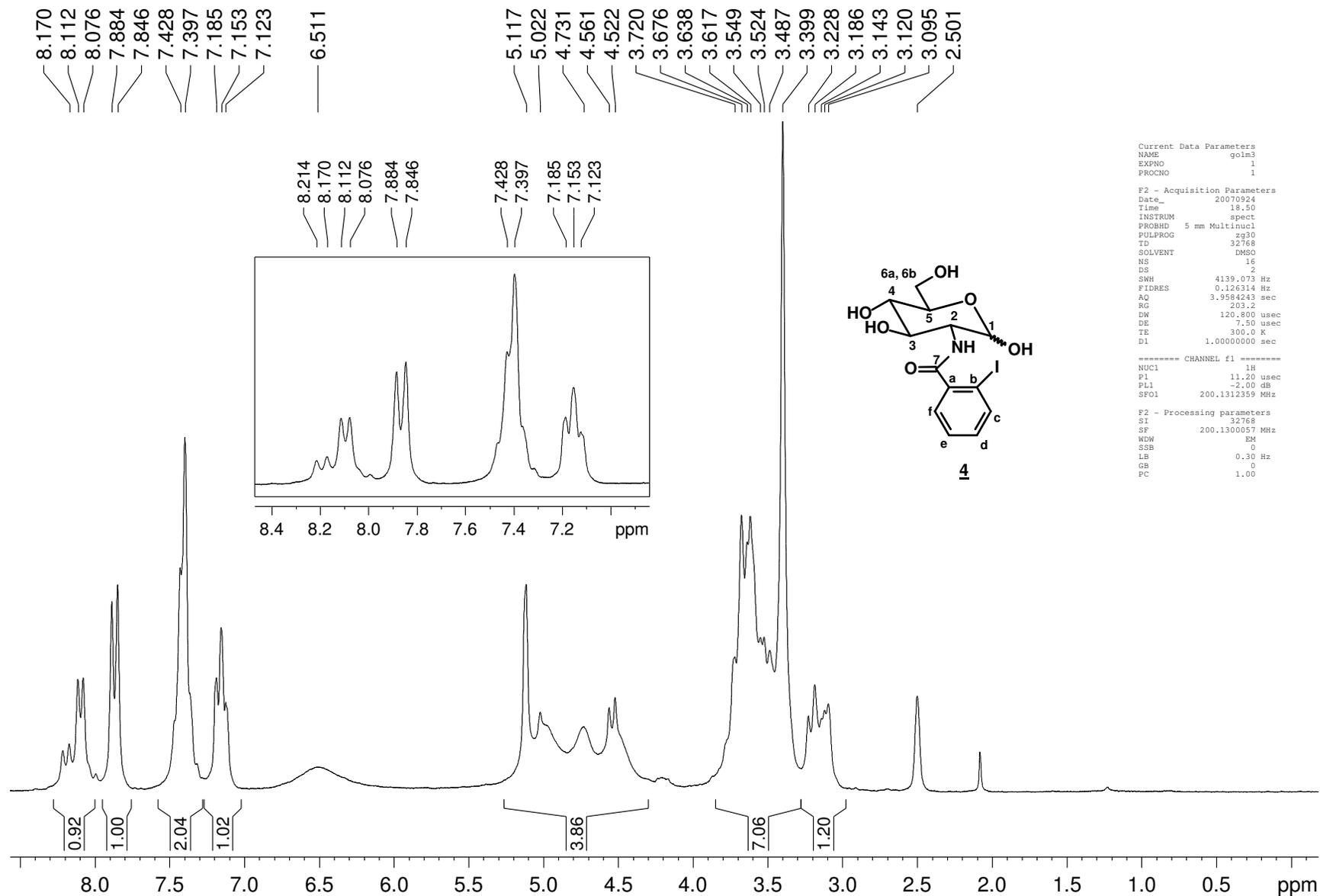


Figura A.6 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ) de **4**

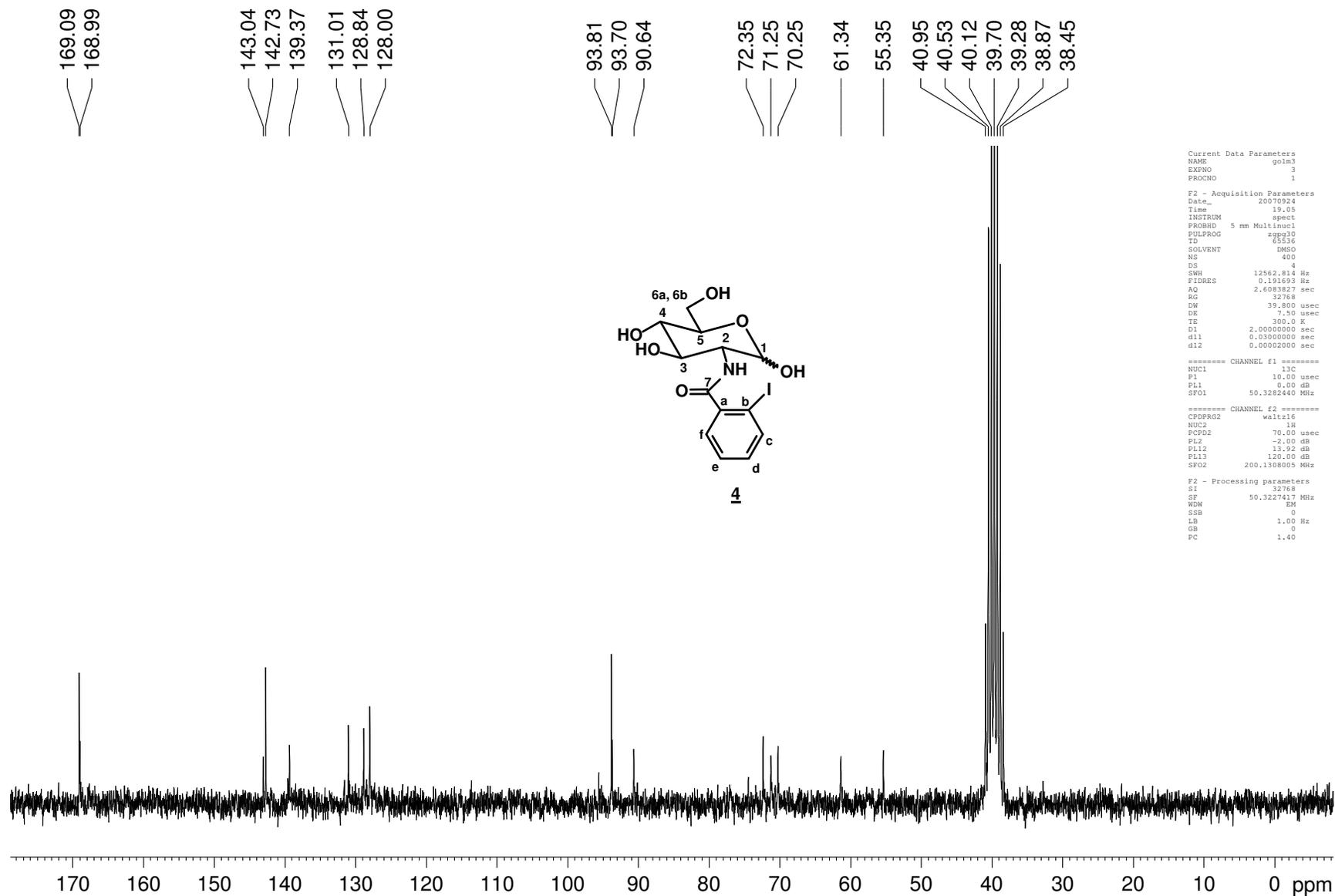


Figura A.7 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ) de **4**

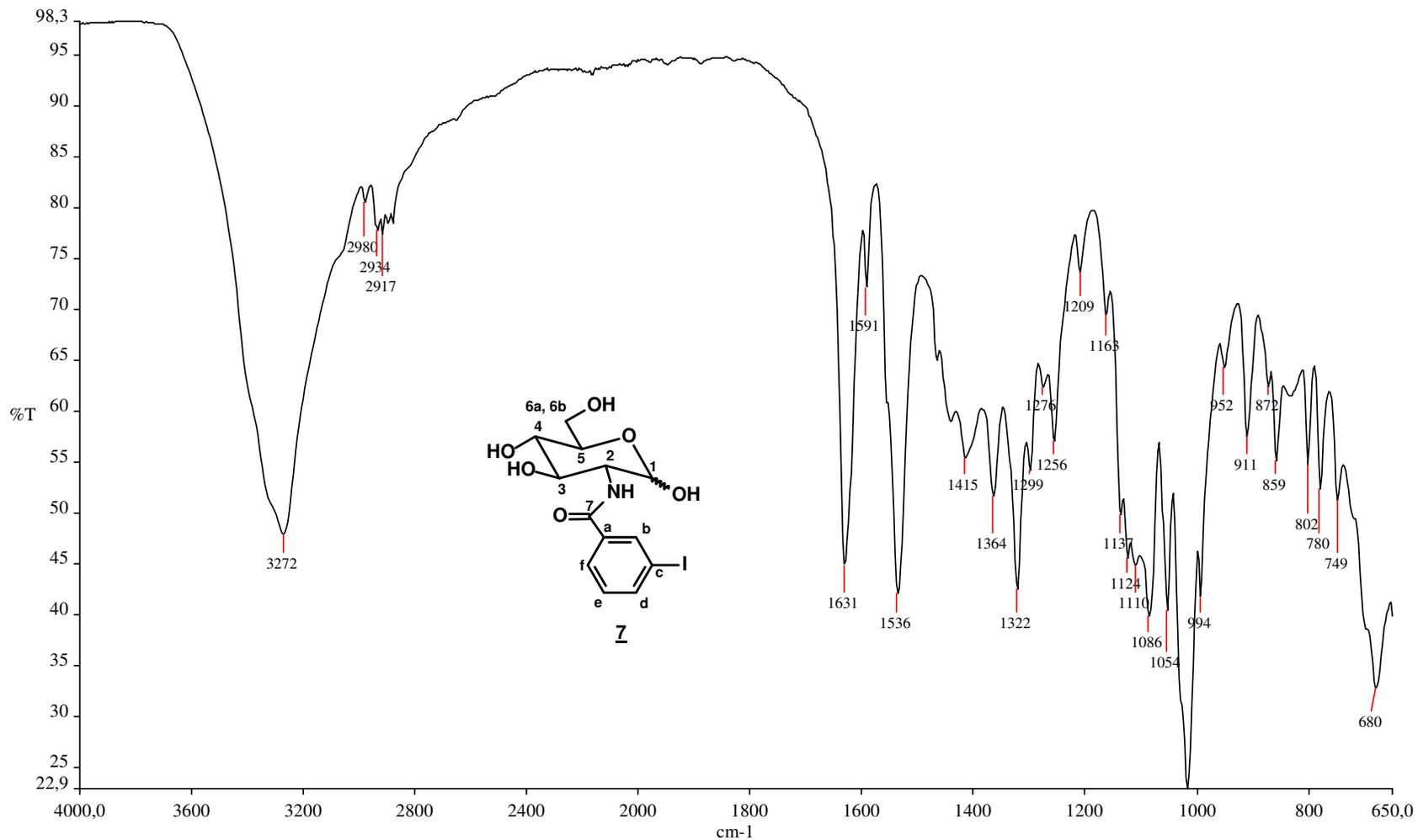


Figura A.8 - Espectro no IV de **7**

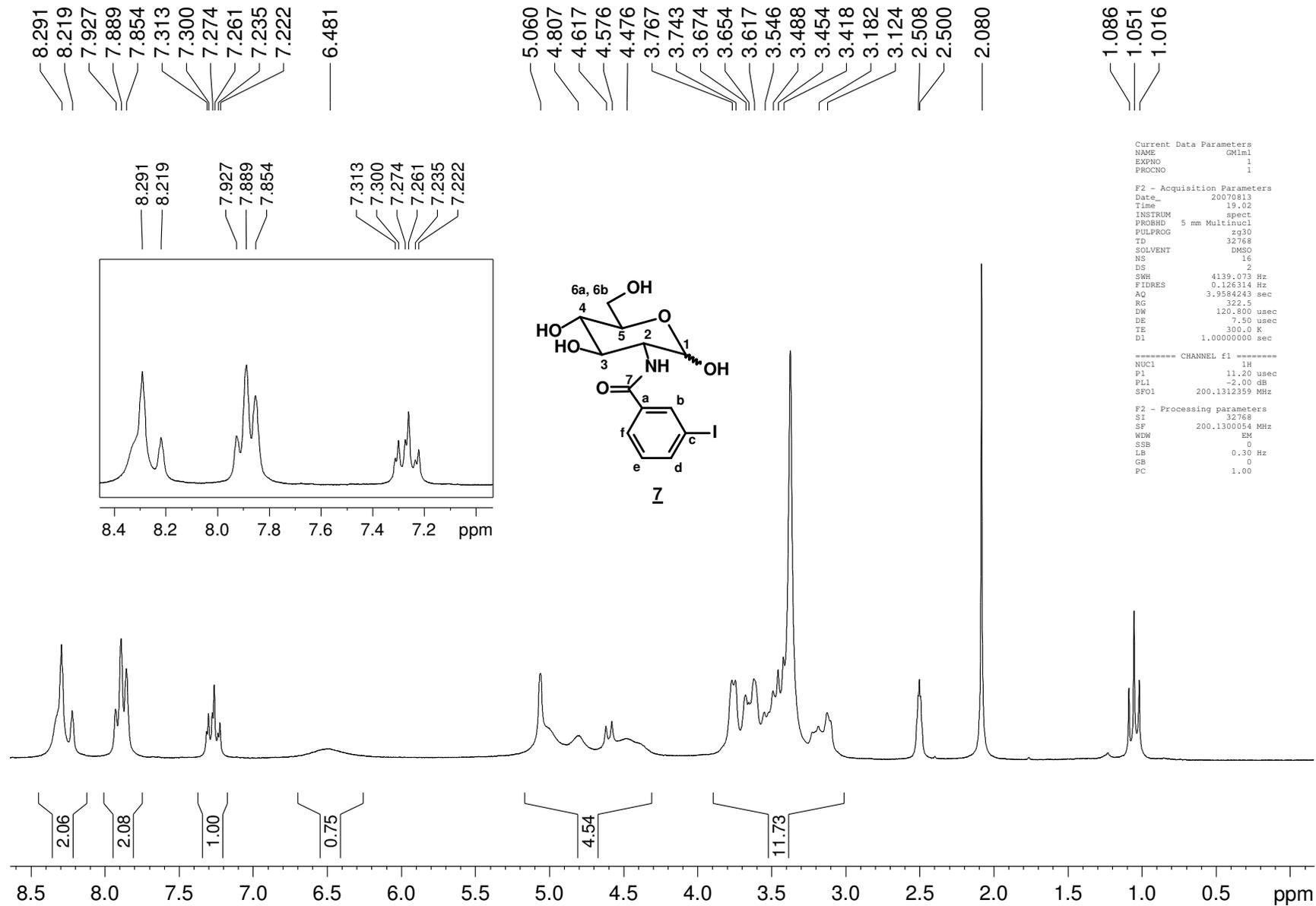


Figura A.9 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO  $d_6$ ) de **7**

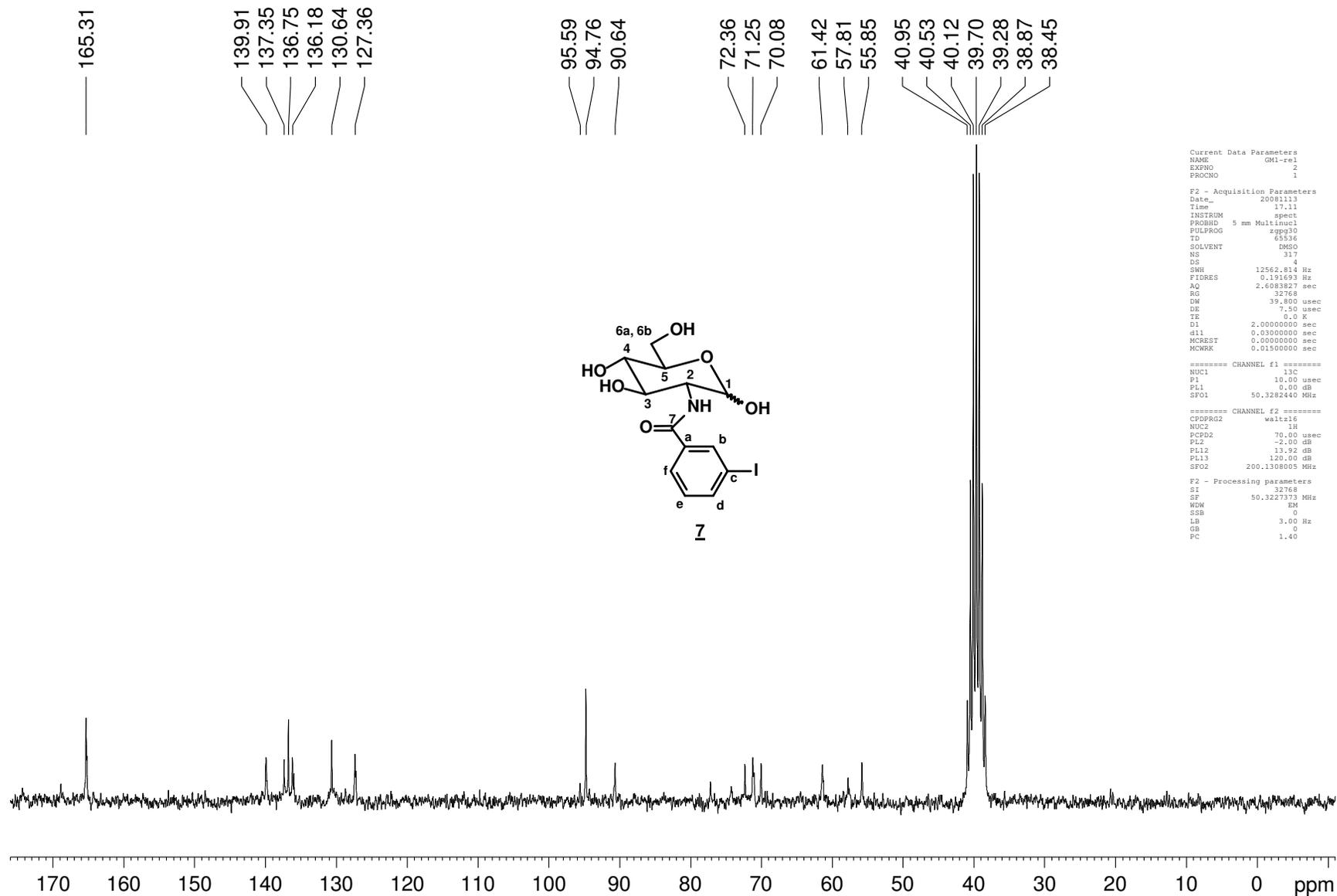


Figura A.10 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, DMSO  $d_6$ ) de **7**

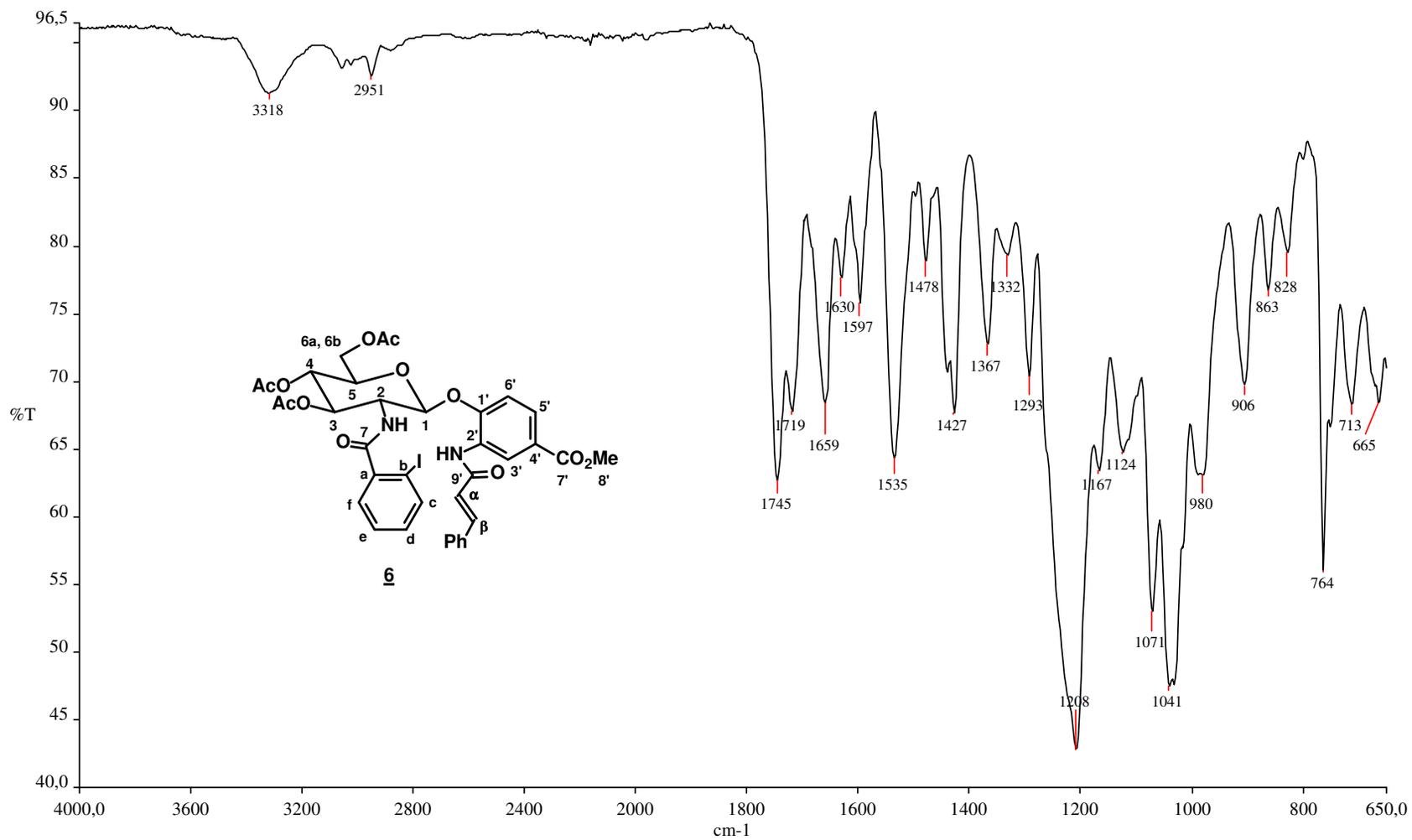


Figura A.11 - Espectro no IV de **6**

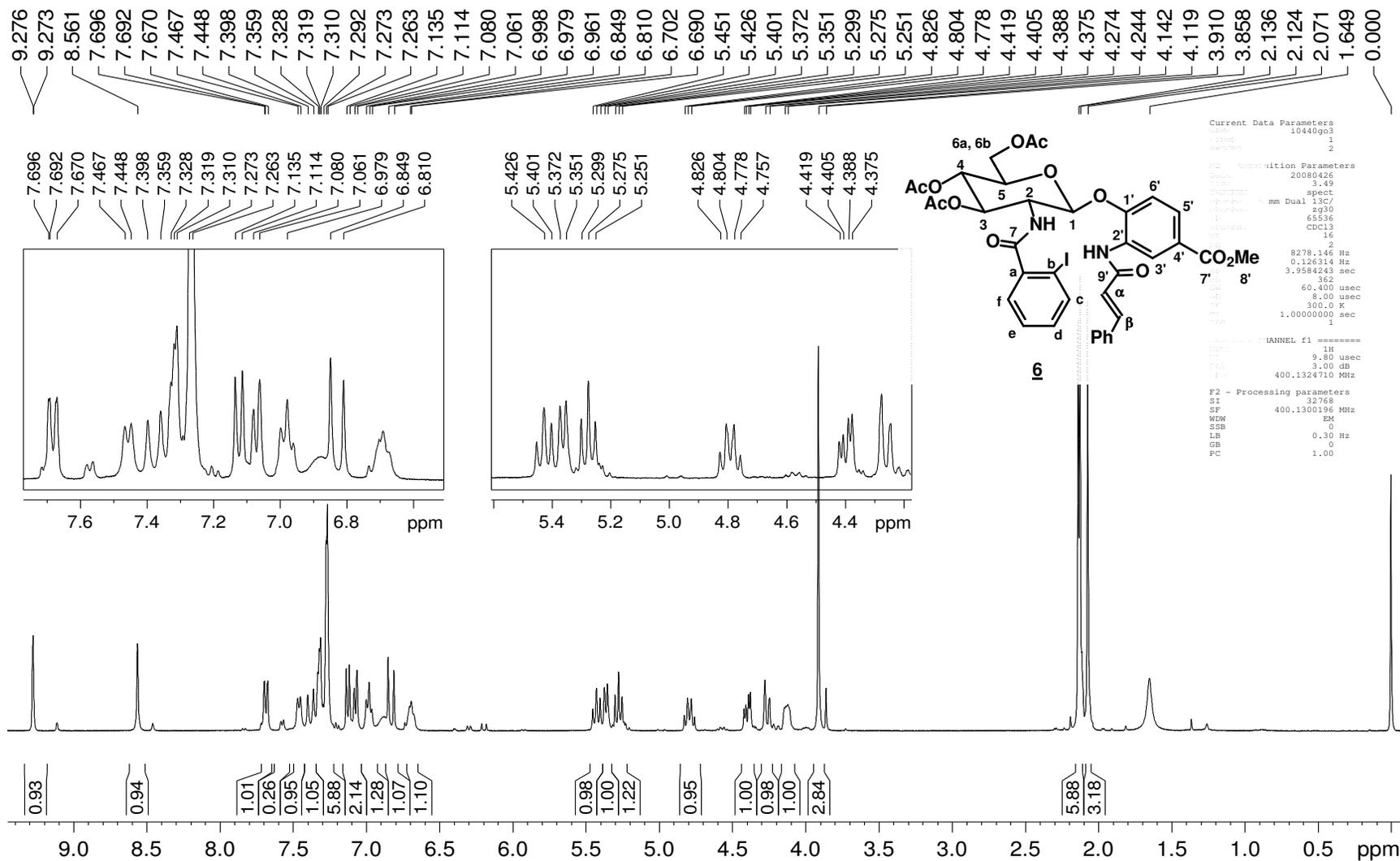


Figura A.12 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **6**

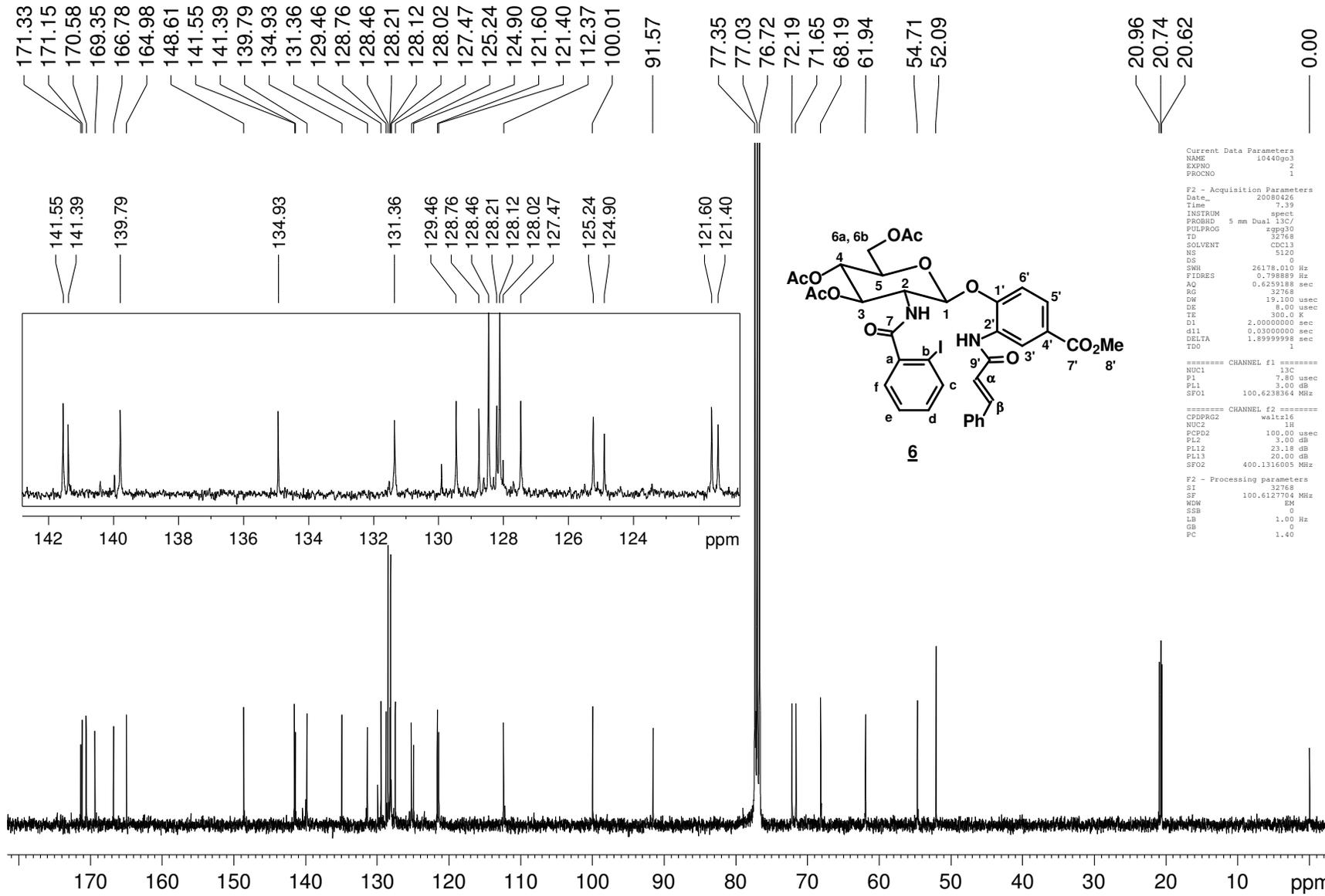


Figura A.13 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 6

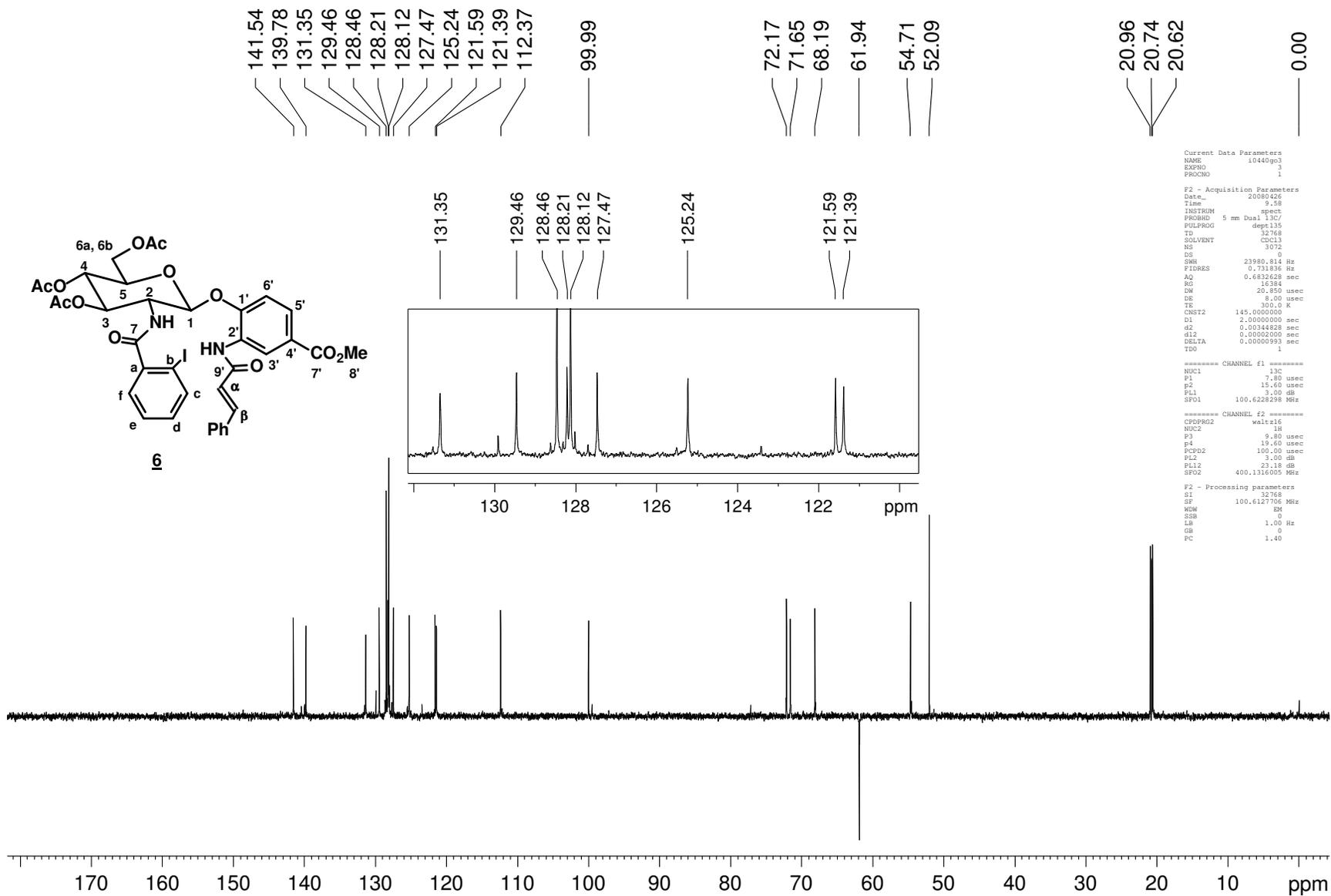


Figura A.14 - Subespectro DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **6**

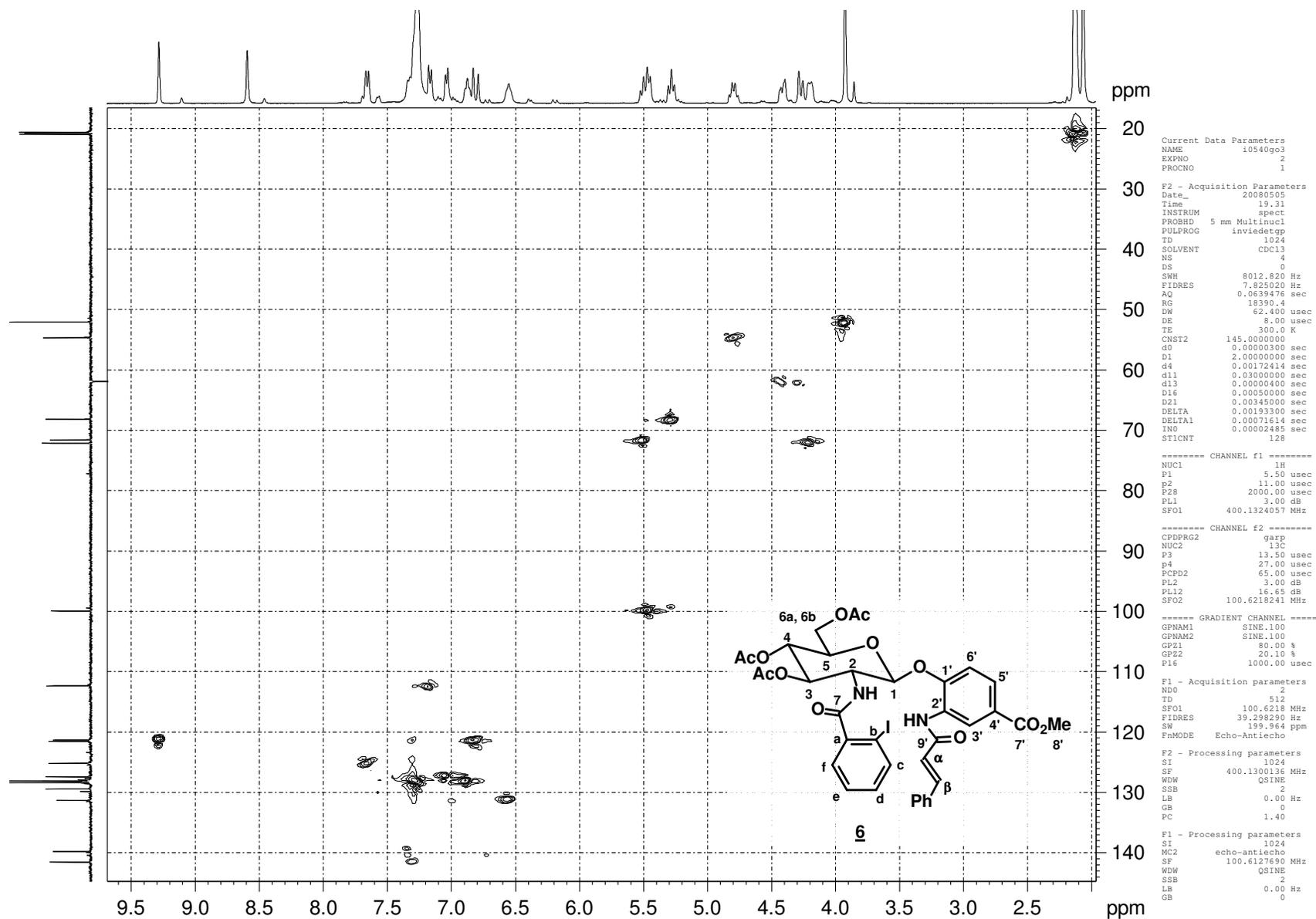


Figura A.15 - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **6**

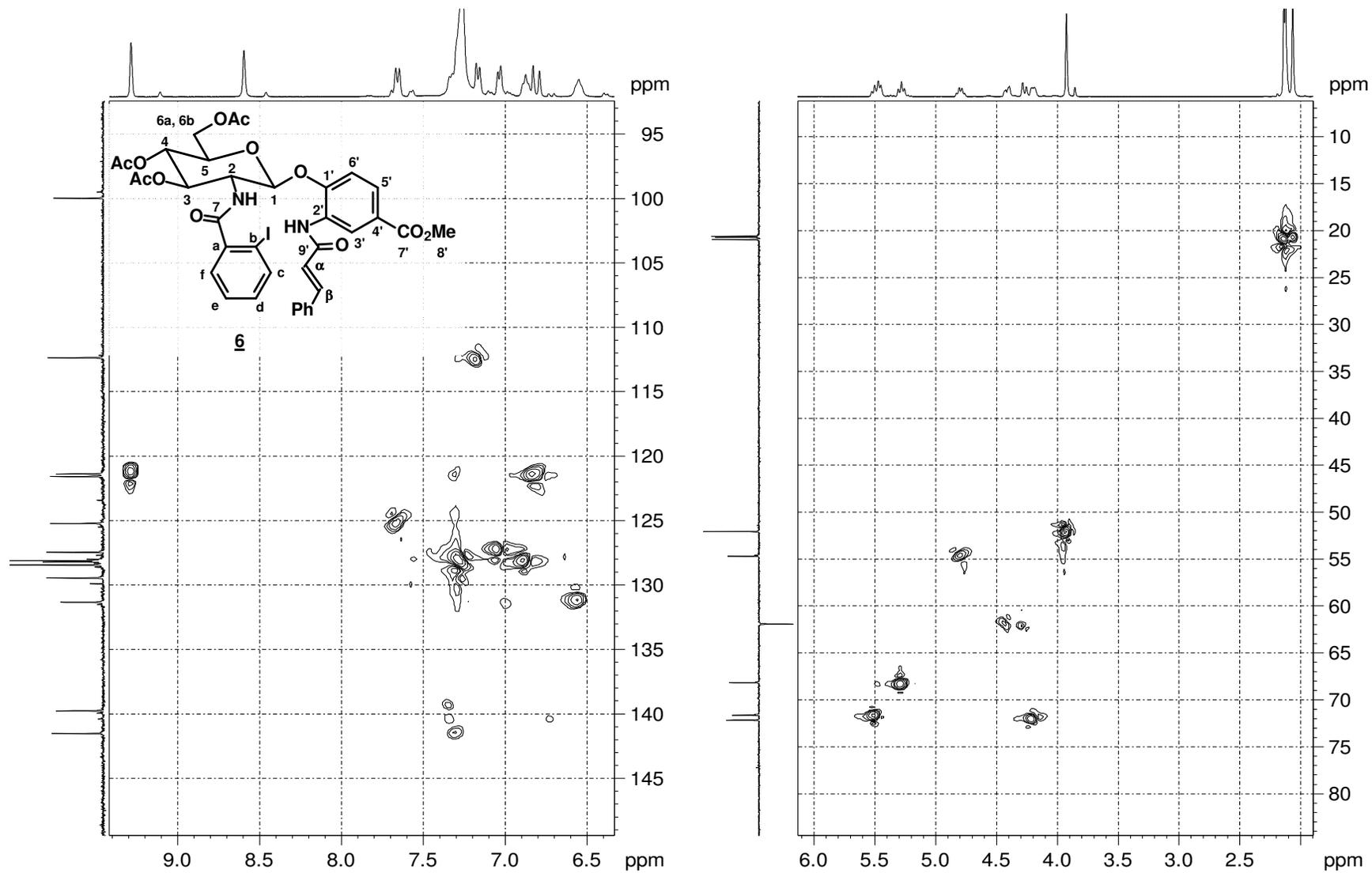


Figura A.16 - Expansão do mapa de contornos HMQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **6**

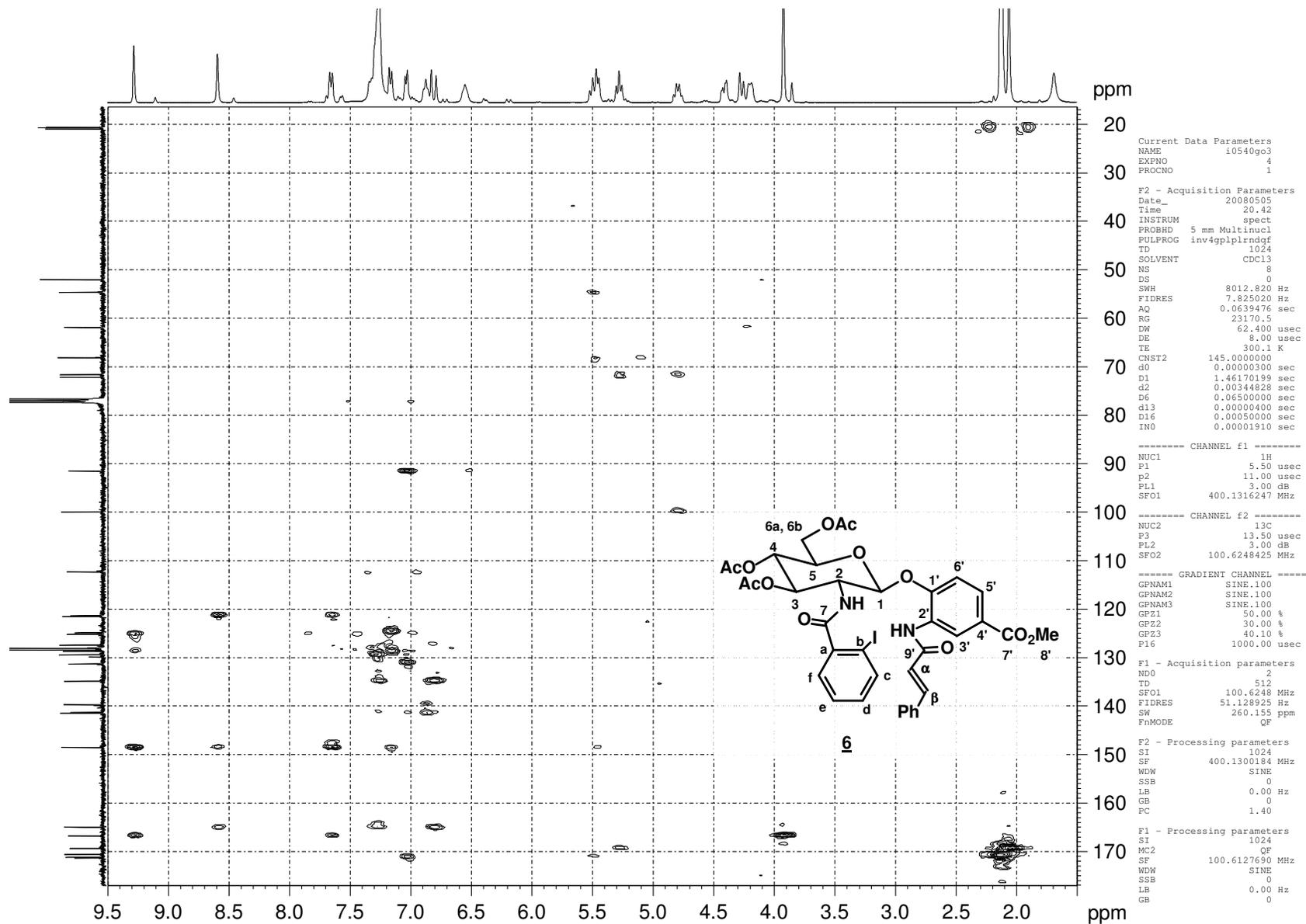


Figura A.17 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **6**

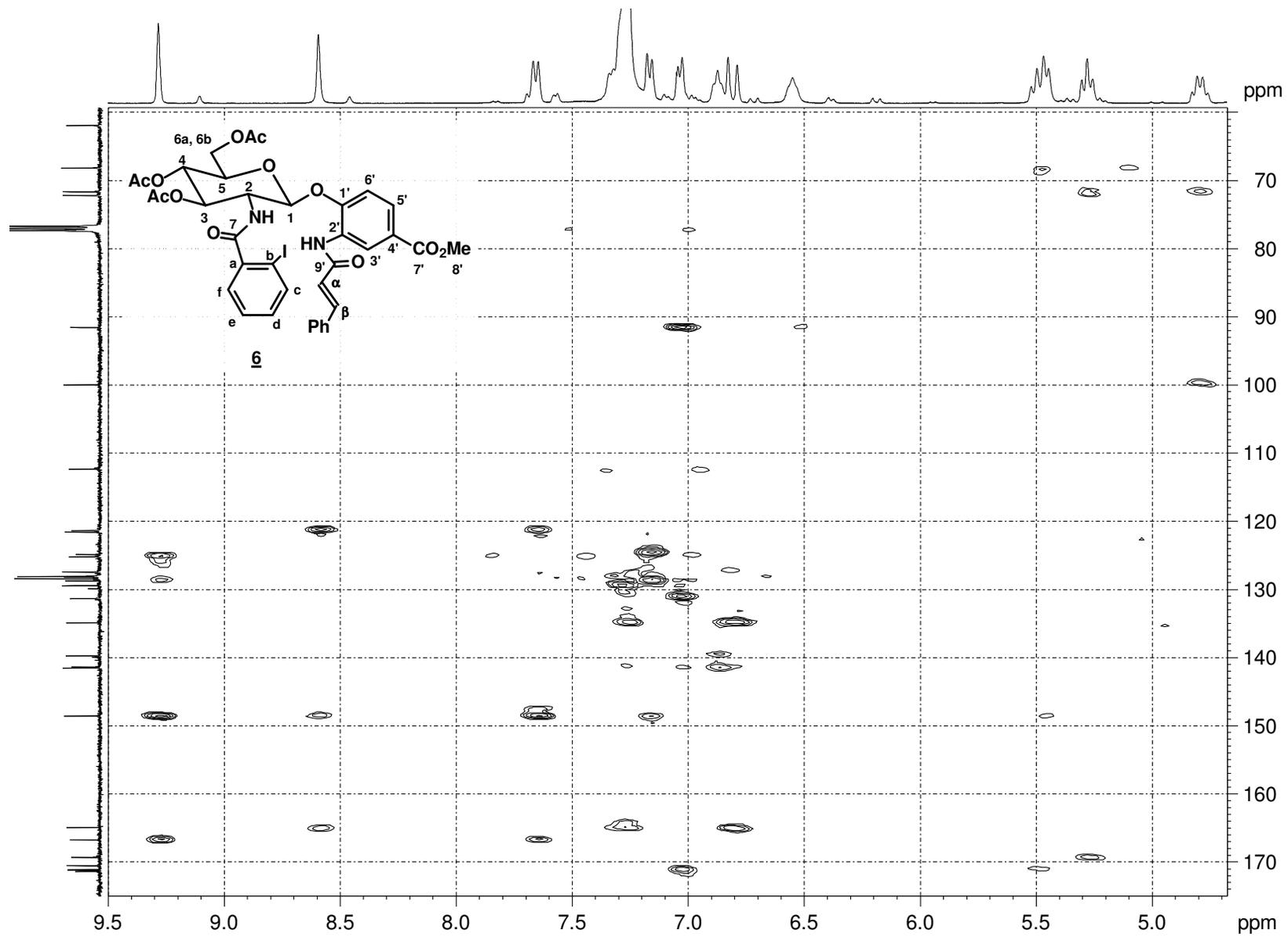


Figura A.18 - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **6**

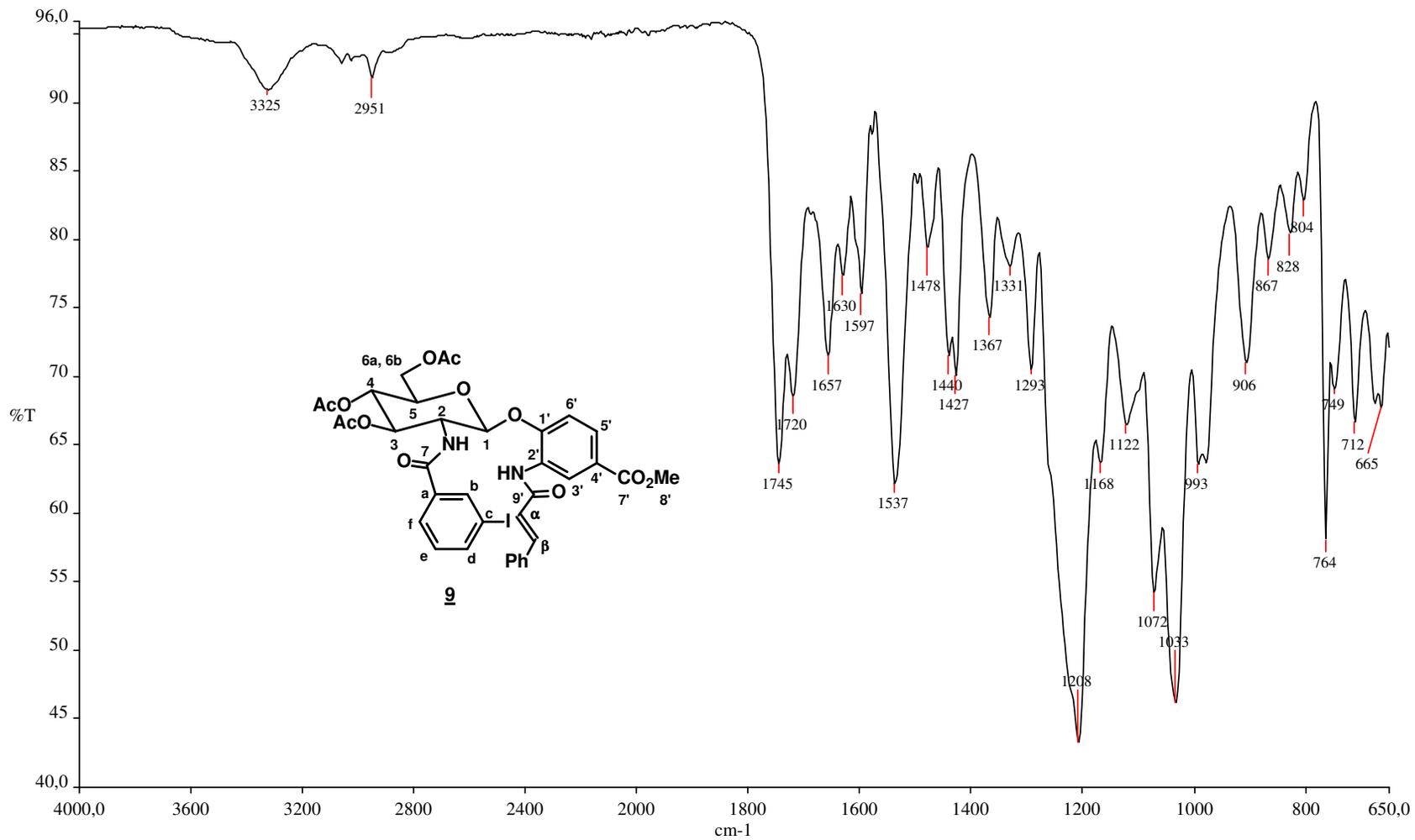


Figura A.19 - Espectro no IV de **9**

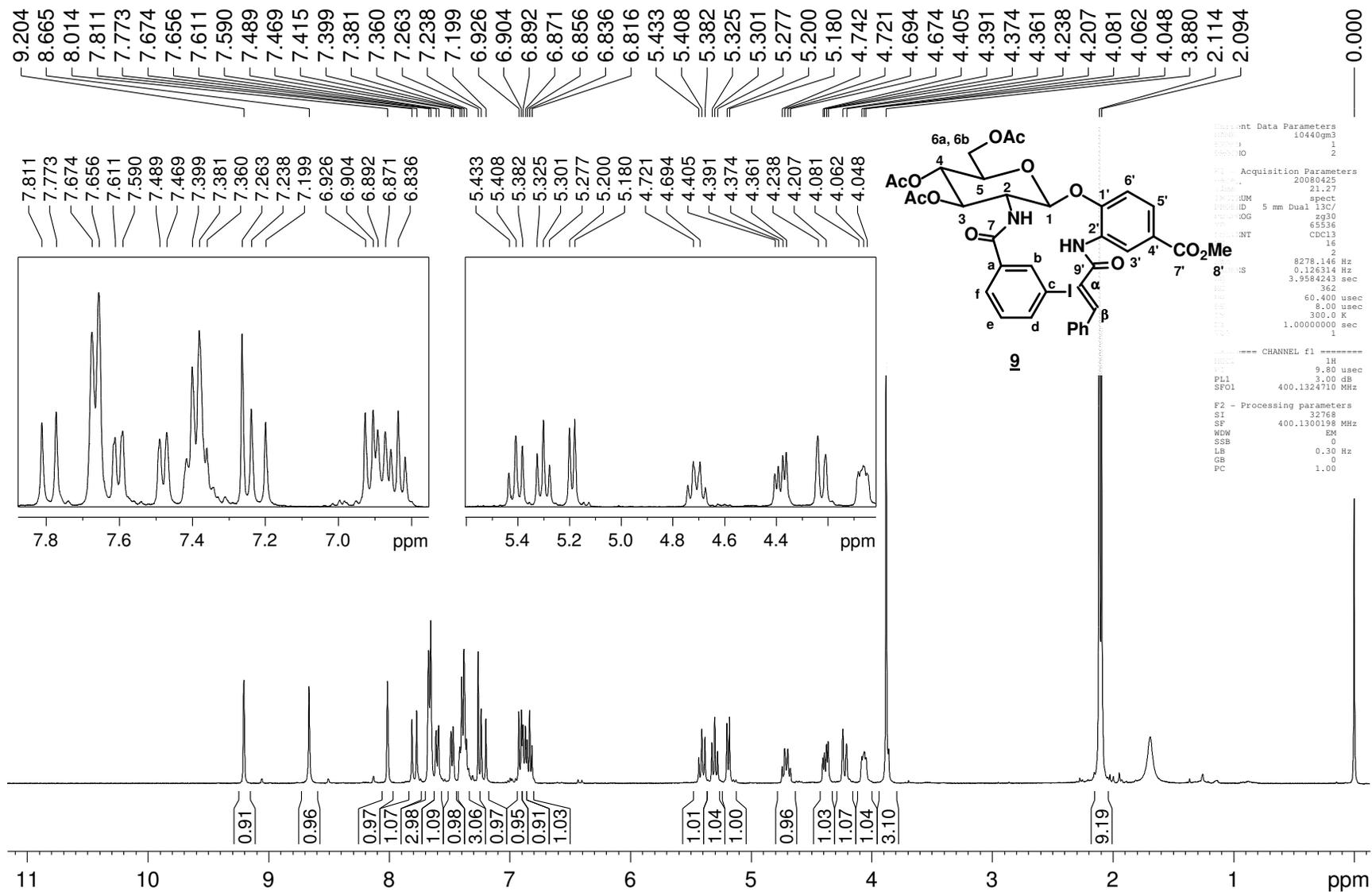


Figura A.20 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **9**

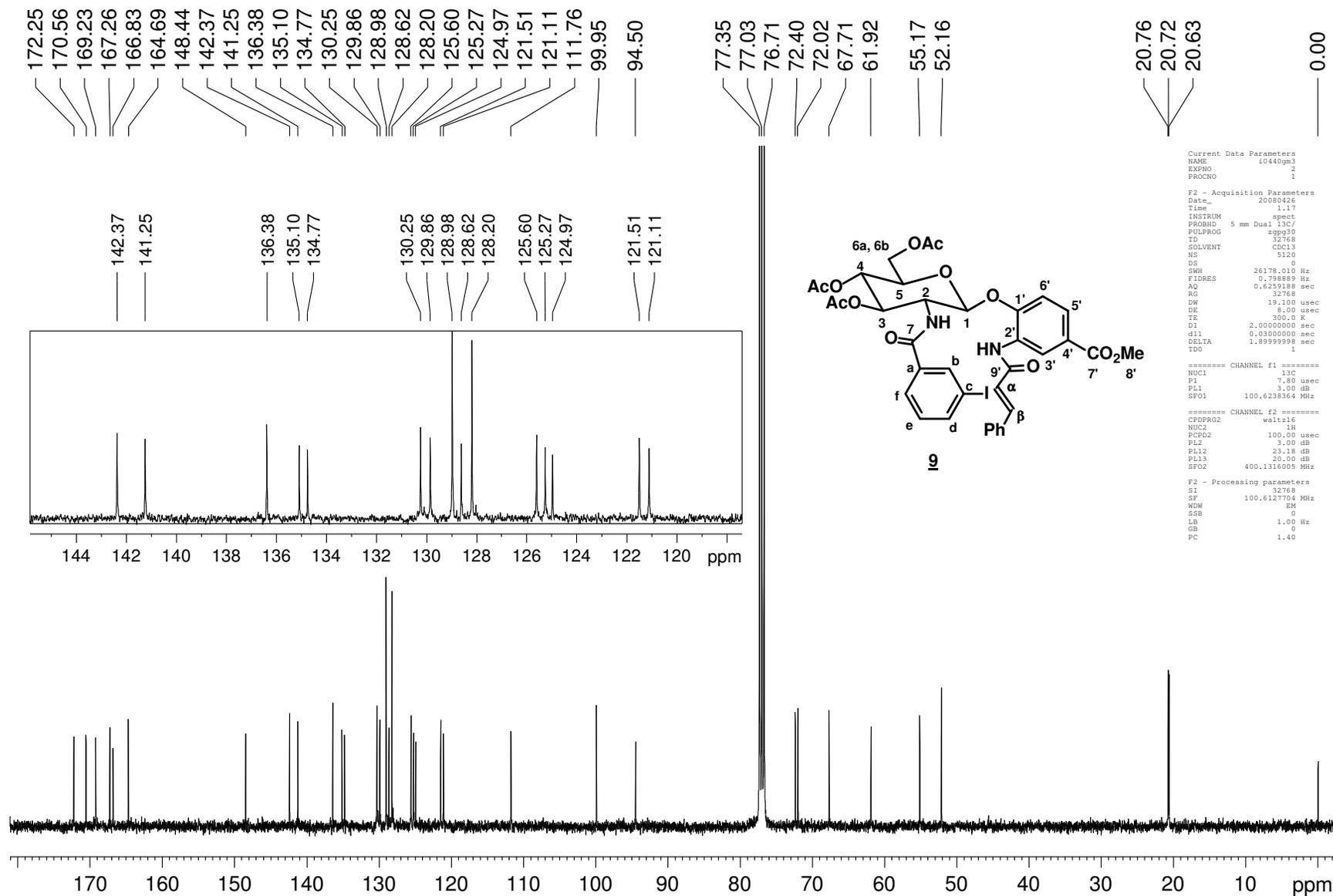


Figura A.21 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **9**

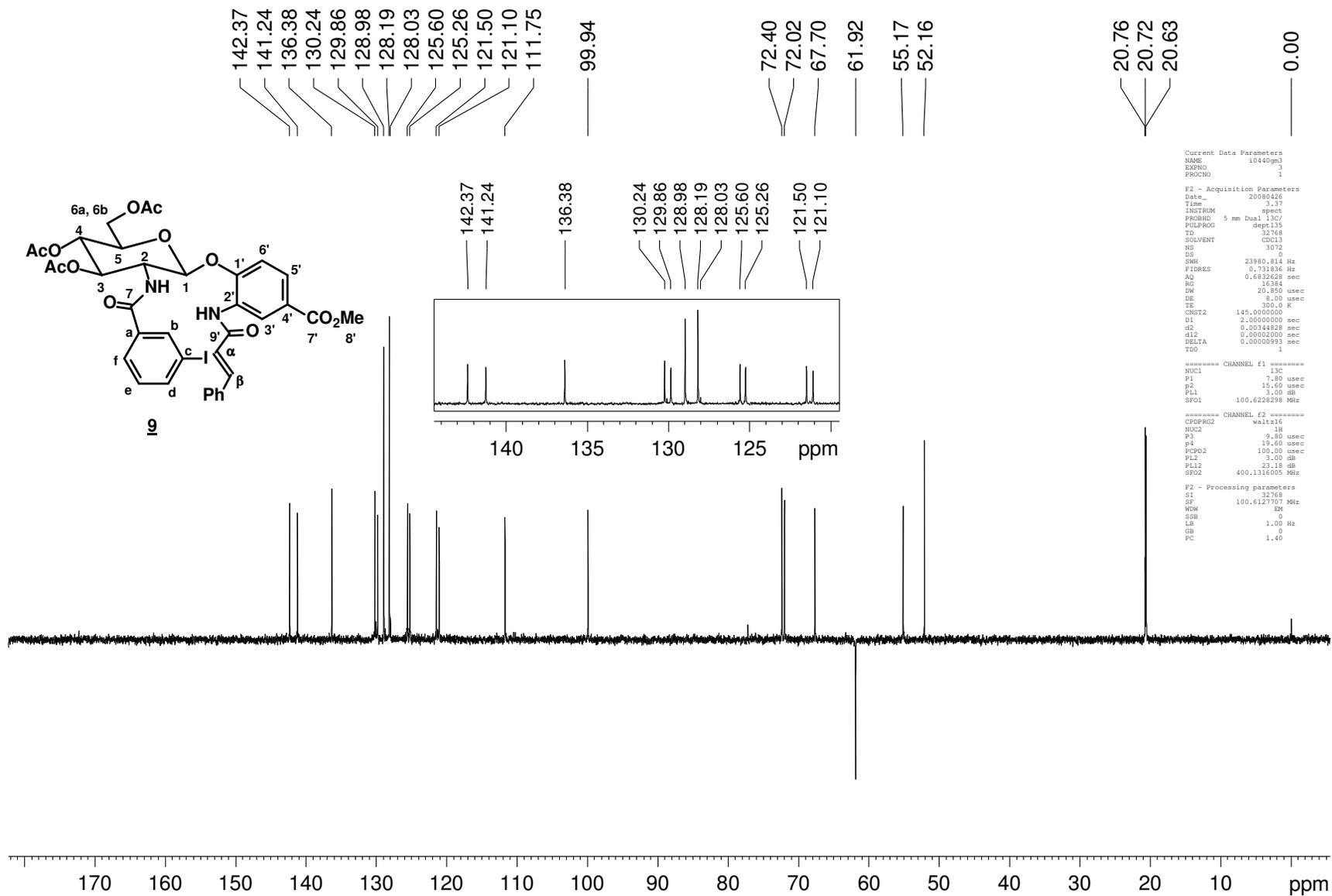


Figura A.22 - Subespectro DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **9**

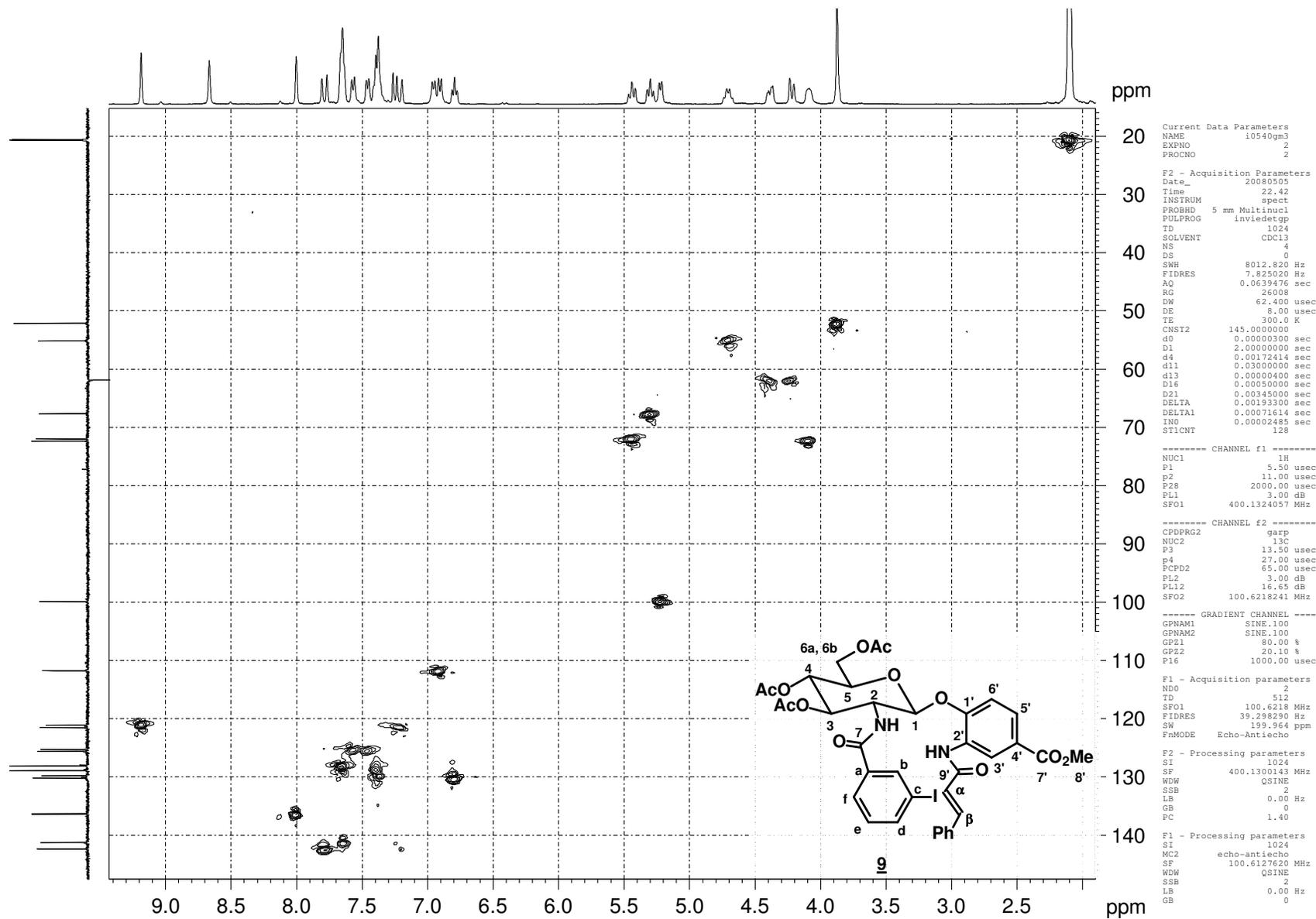


Figura A.23 - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **9**

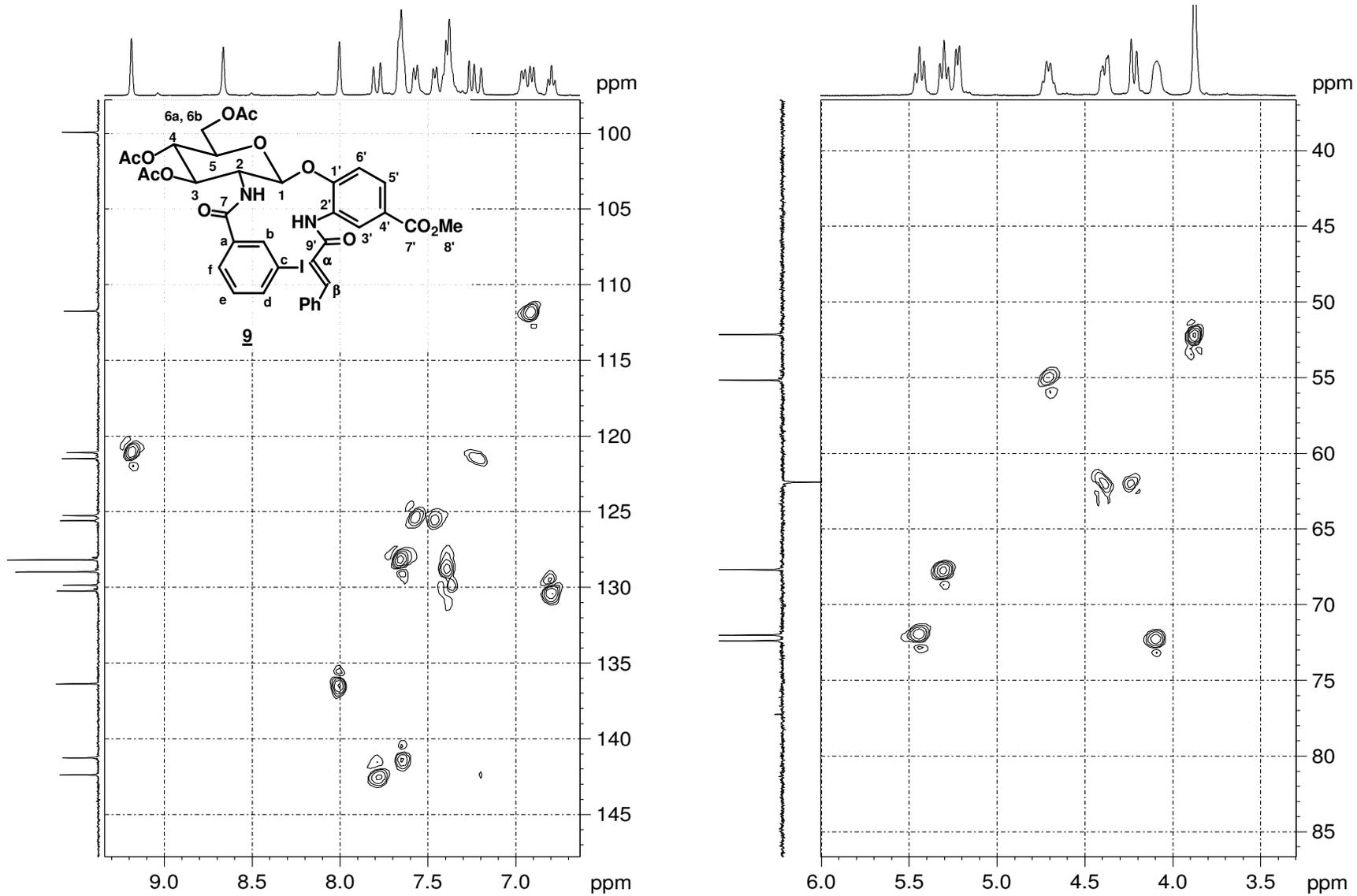


Figura A.24 - Expansão do mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **9**

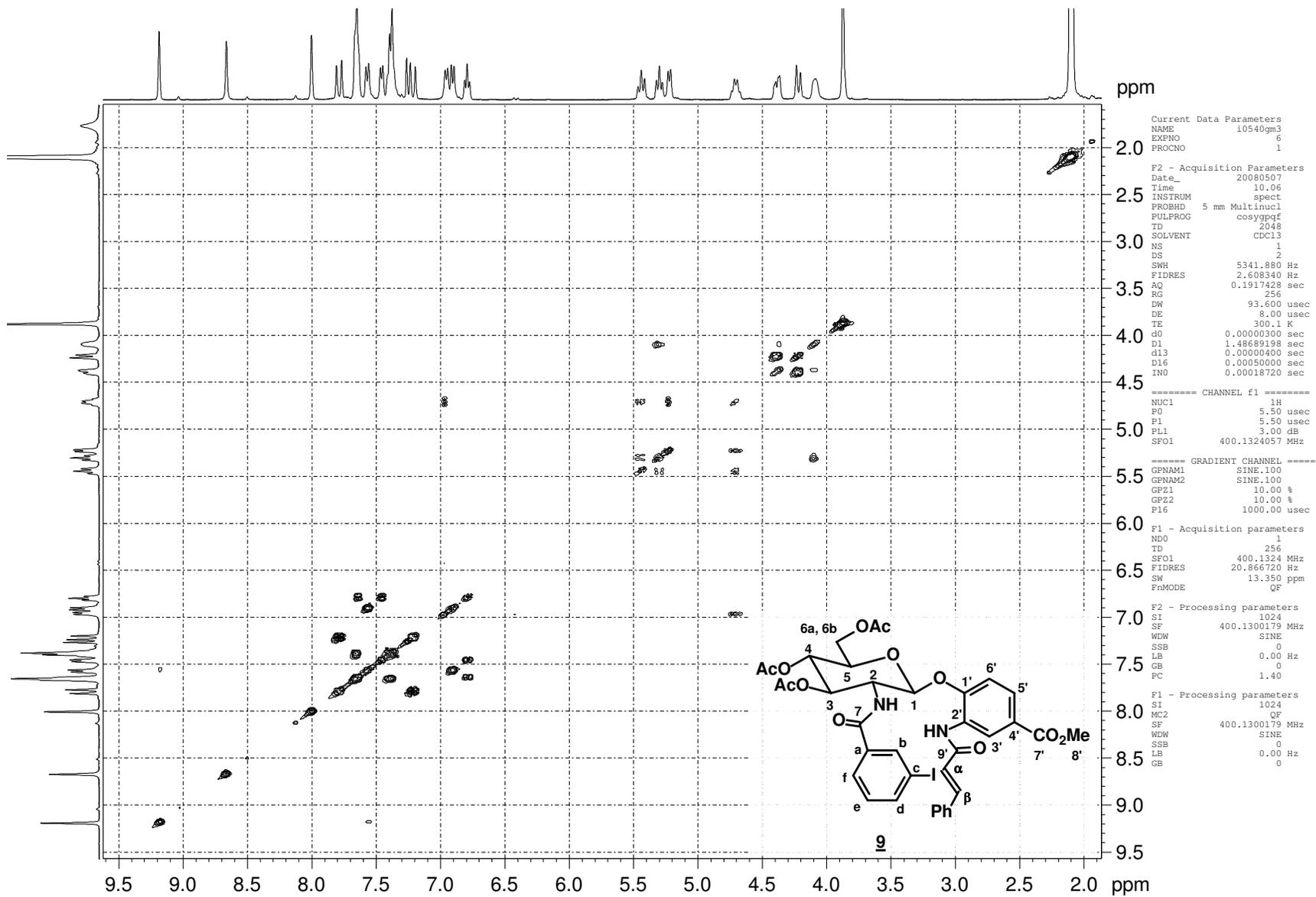


Figura A.25 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **9**

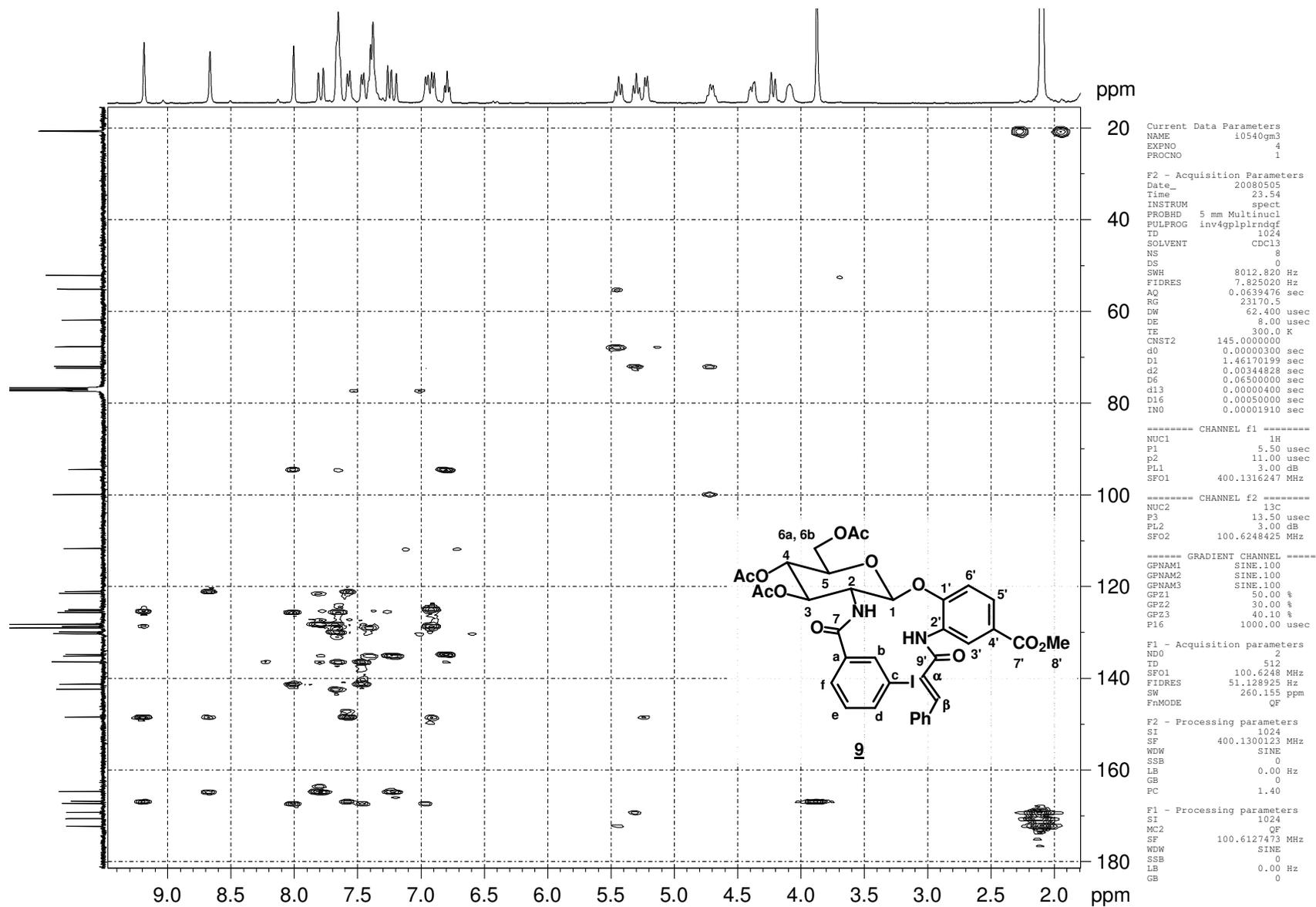


Figura A.26 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 9

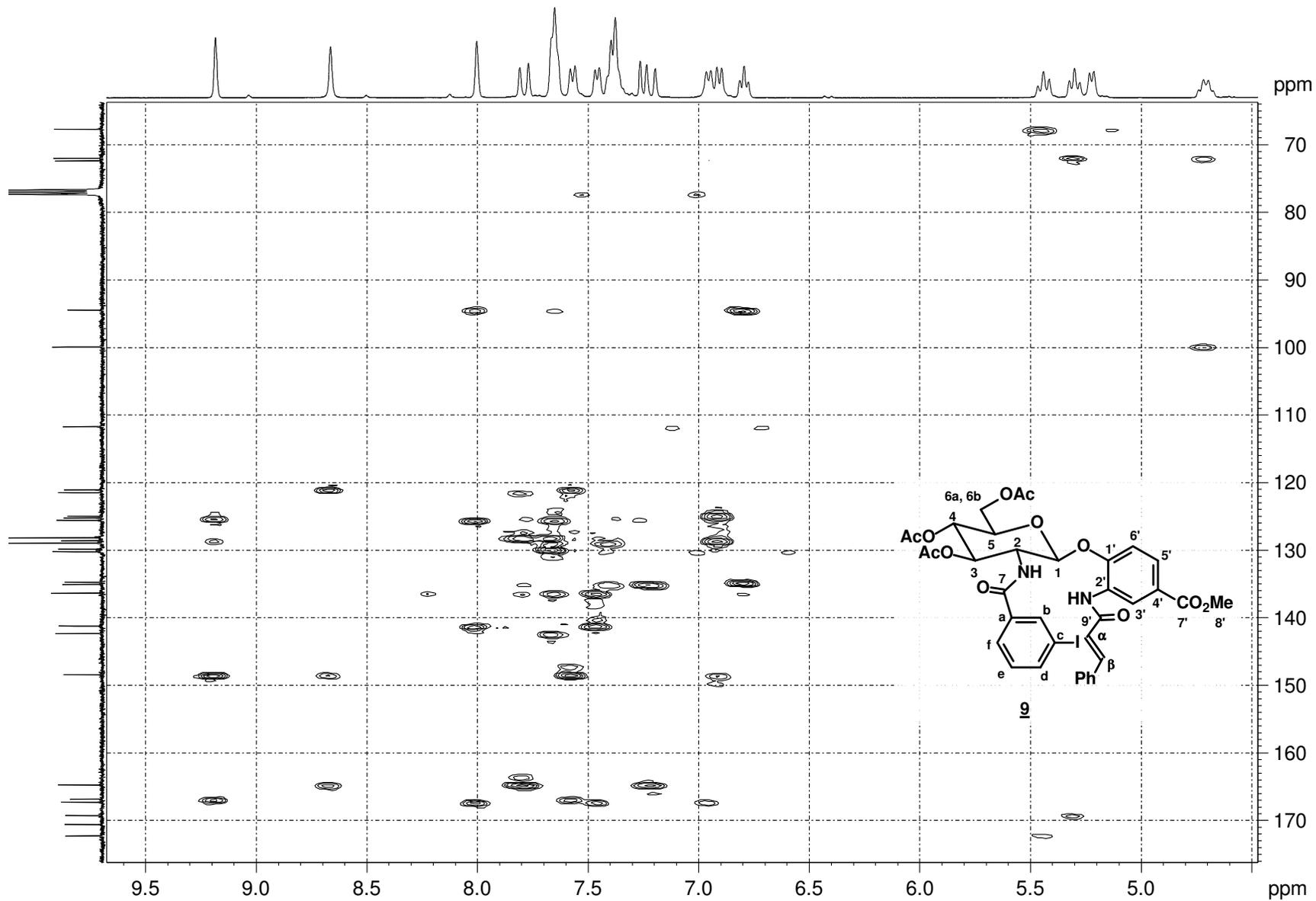


Figura A.27 - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **9**

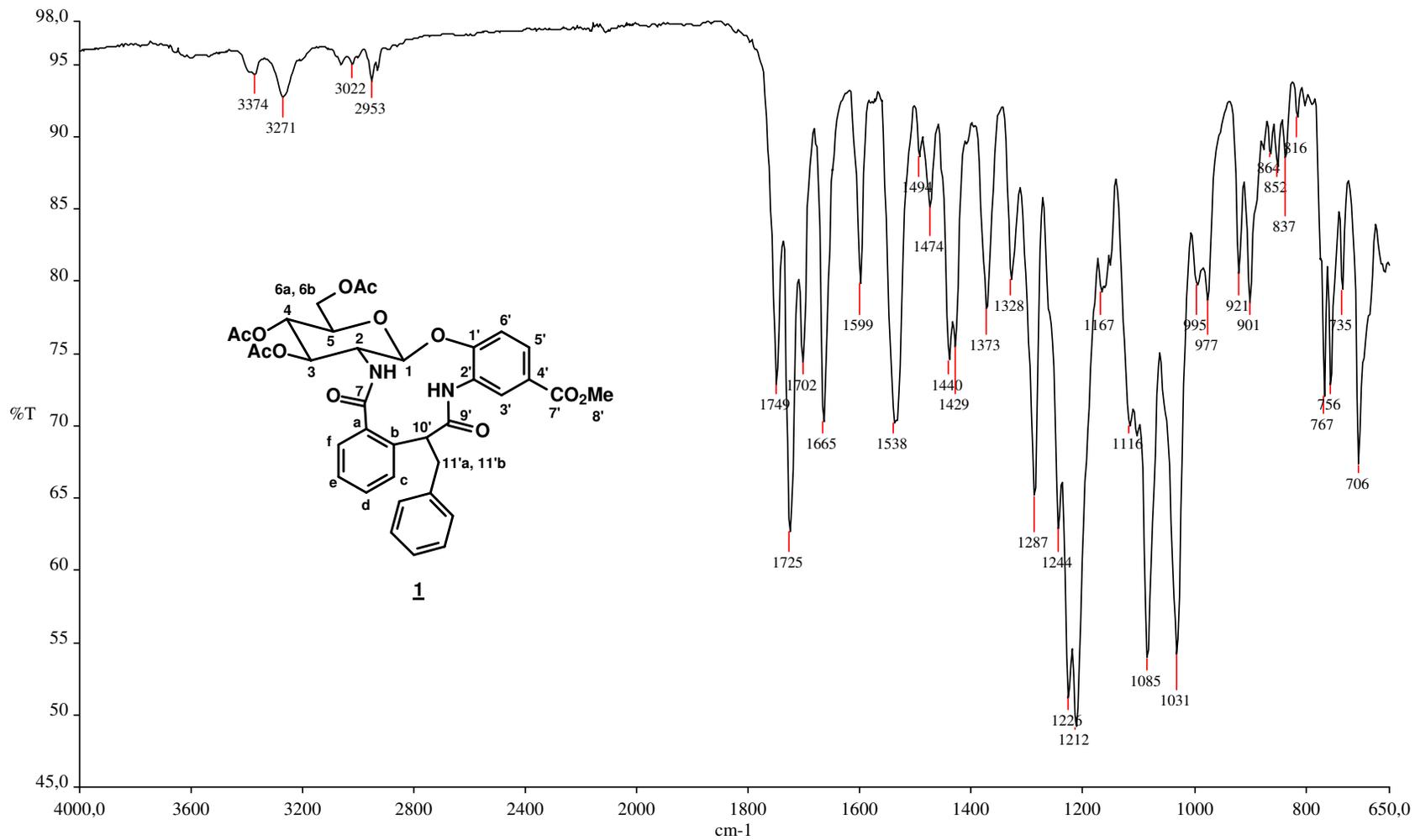


Figura A.28 - Espectro no IV de **1**

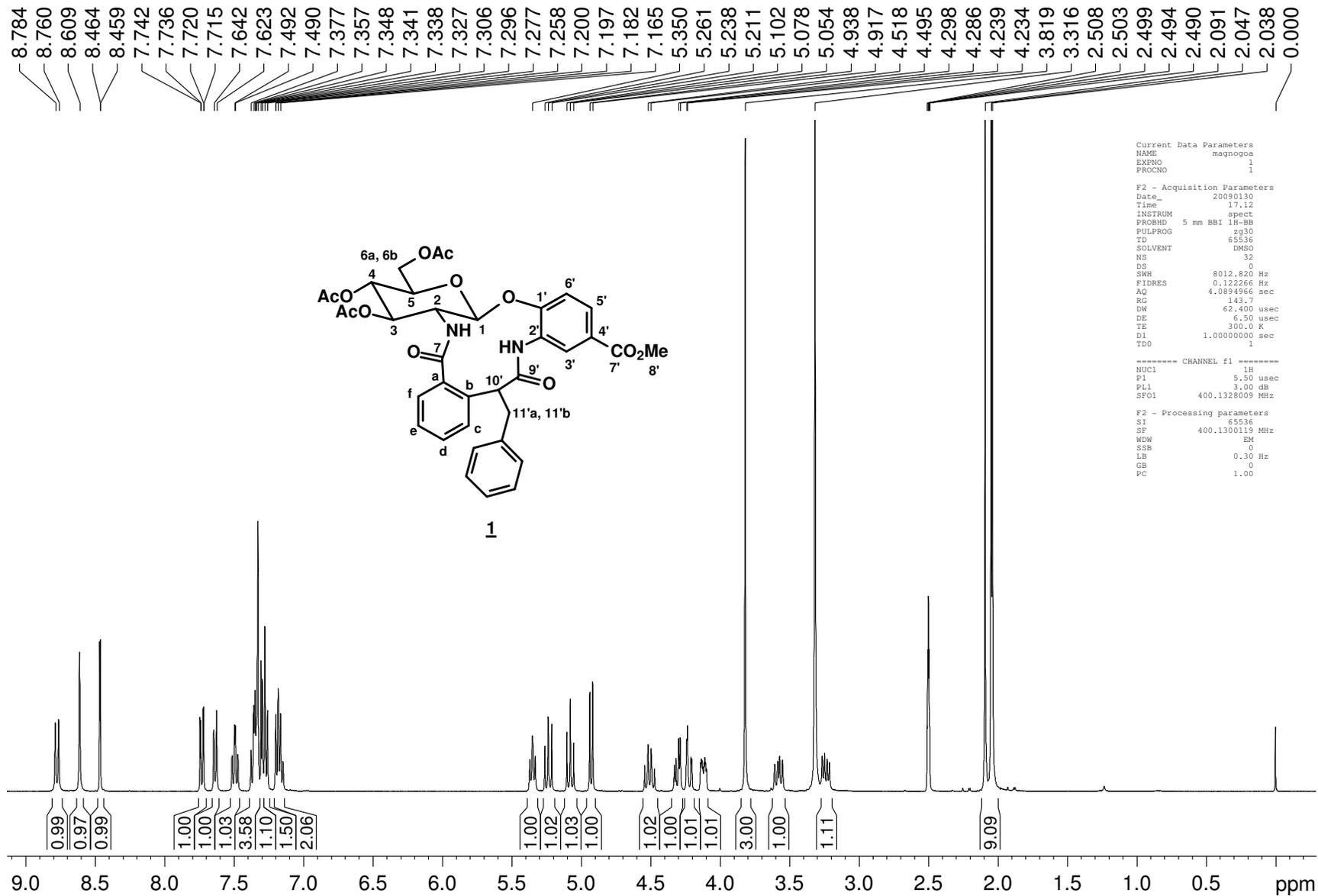
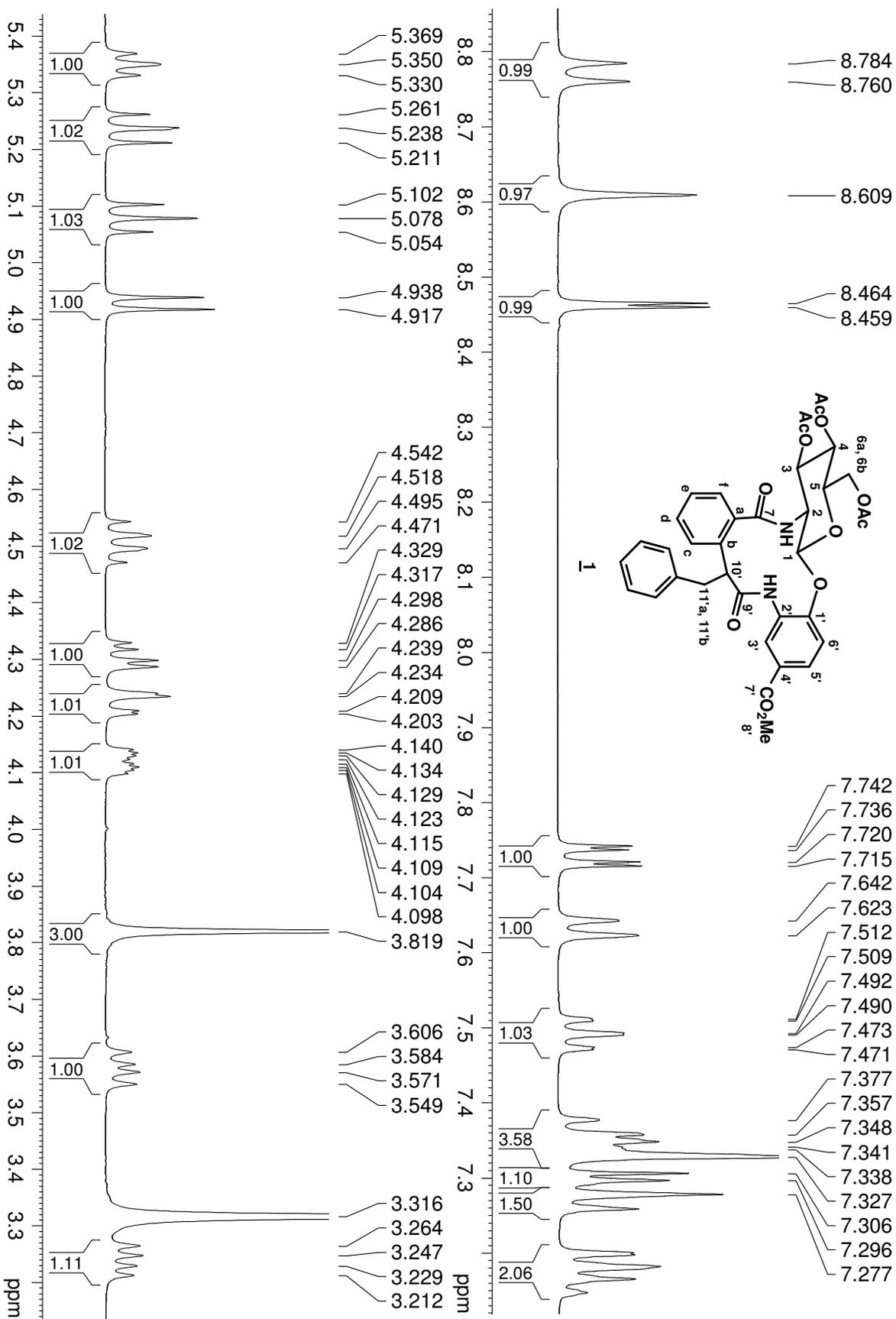


Figura A.29 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) de **1**

Figura A.30 - Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de **1**



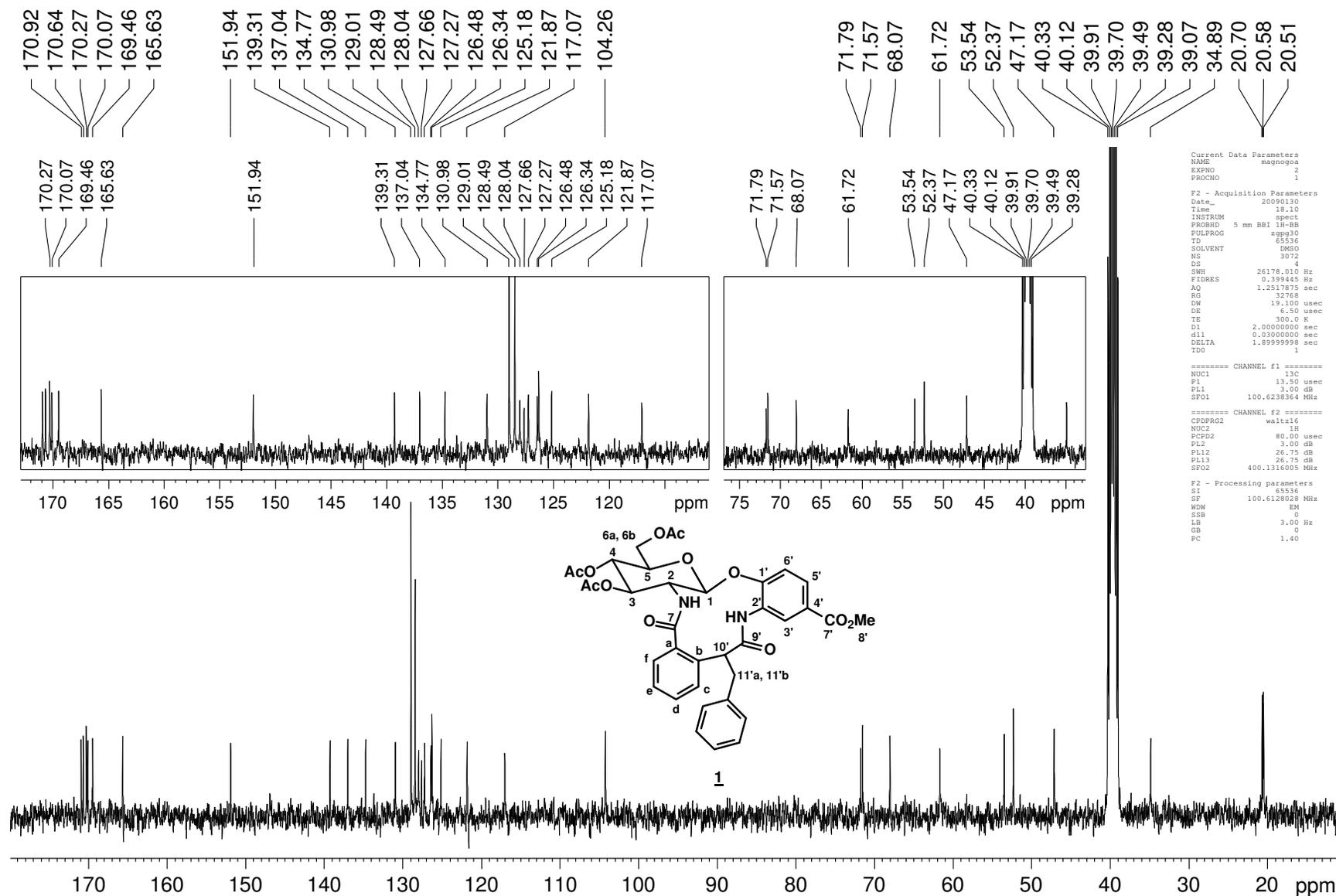


Figura A.31 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ) de 1

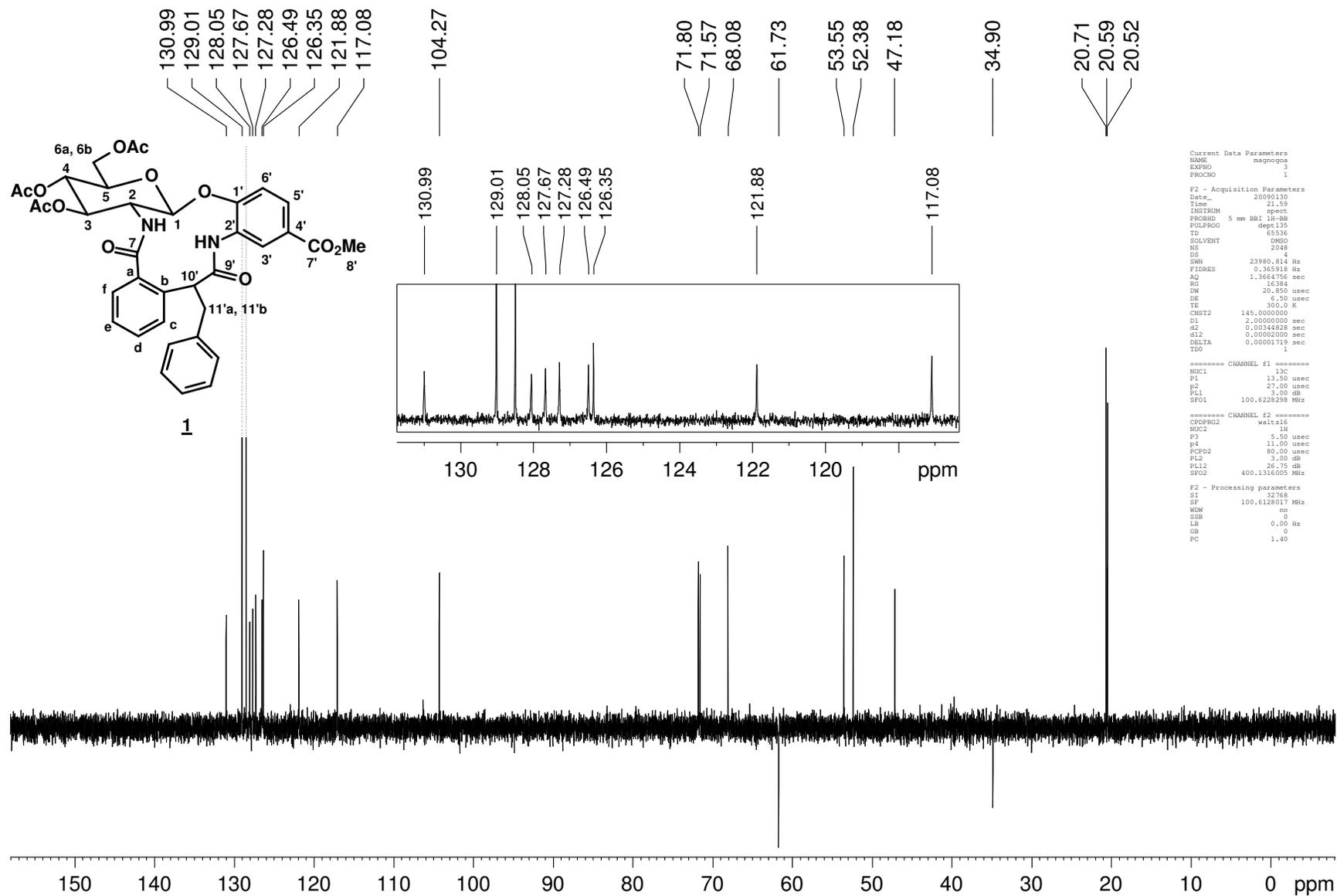
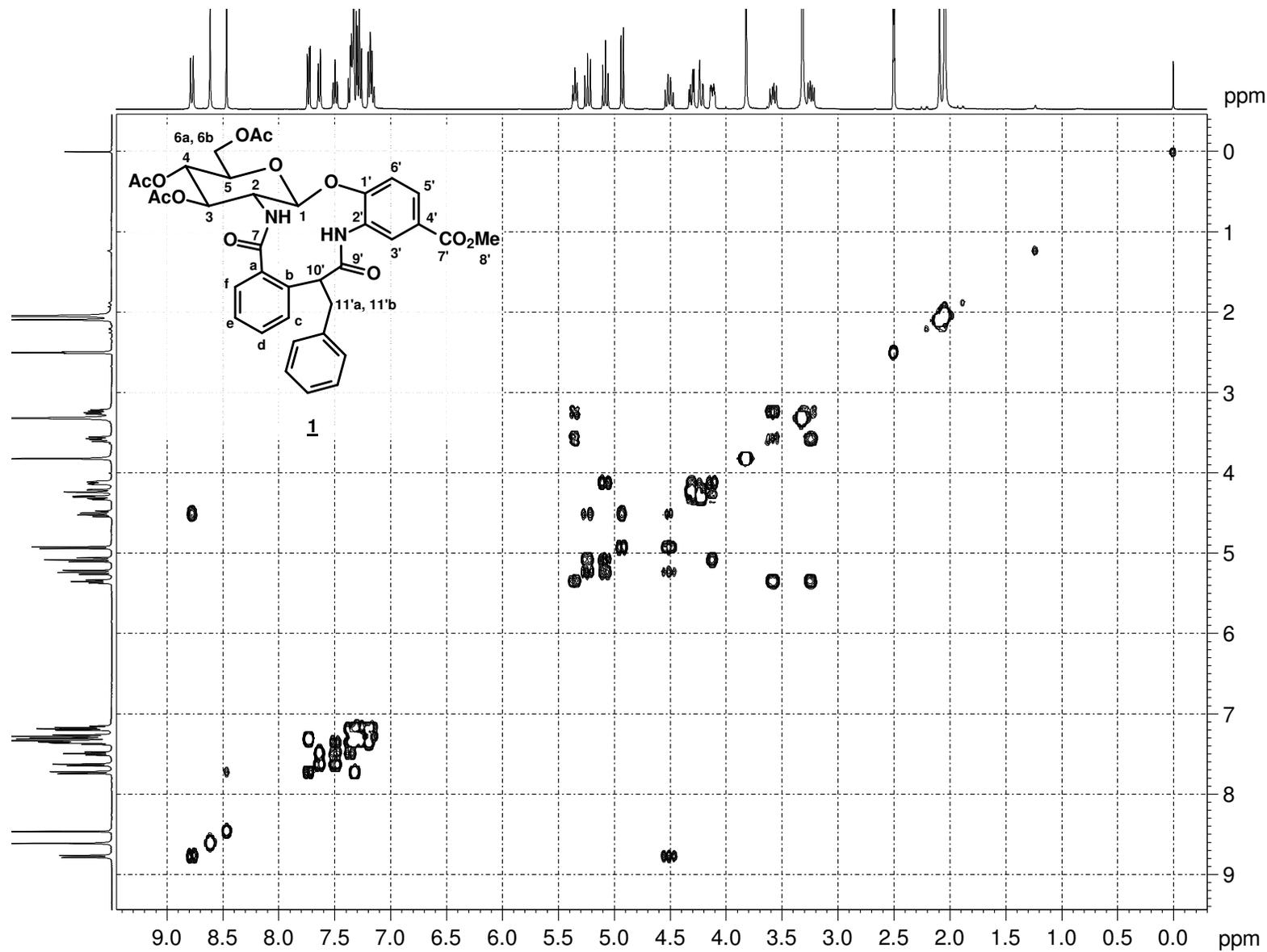


Figura A.32 - Subespectro DEPT (100 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) de 1



```

Current Data Parameters
NAME      magnogga
EXPRNO    4
PROCNO    2

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20090130
Time      22.00
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBI 1H-8B
PULPROG   cosyppg2
TD         2048
SOLVENT   DMSO
NS         4
DS         8
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     3.912510 Hz
AQ         0.1278452 sec
RG         228.1
DW         62.400 usec
DE         6.50 usec
TE         300.2 K
d0         0.00000300 sec
d1         1.48689198 sec
d13        0.00000400 sec
d16        0.00020000 sec
IND        0.00012480 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
PQ         5.50 usec
P1         5.50 usec
PL1        3.00 dB
SFO1       400.1324008 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1     SINE.100
GPNAM2     SINE.100
GP21       10.00 %
GP22       10.00 %
PL6        1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0         1
TD          512
SFO1       400.1324 MHz
FIDRES     15.650040 Hz
SW         20.025 ppm
FqMODE     QF

F2 - Processing parameters
SI          2048
SF          400.1300107 MHz
WDW         QSINE
SSB         0
LB          0.00 Hz
GB          0
PC          1.40

F1 - Processing parameters
SI          512
MC2         QF
SF          400.130009 MHz
WDW         QSINE
SSB         0
LB          0.00 Hz
GB          0

```

Figura A.33 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de 1

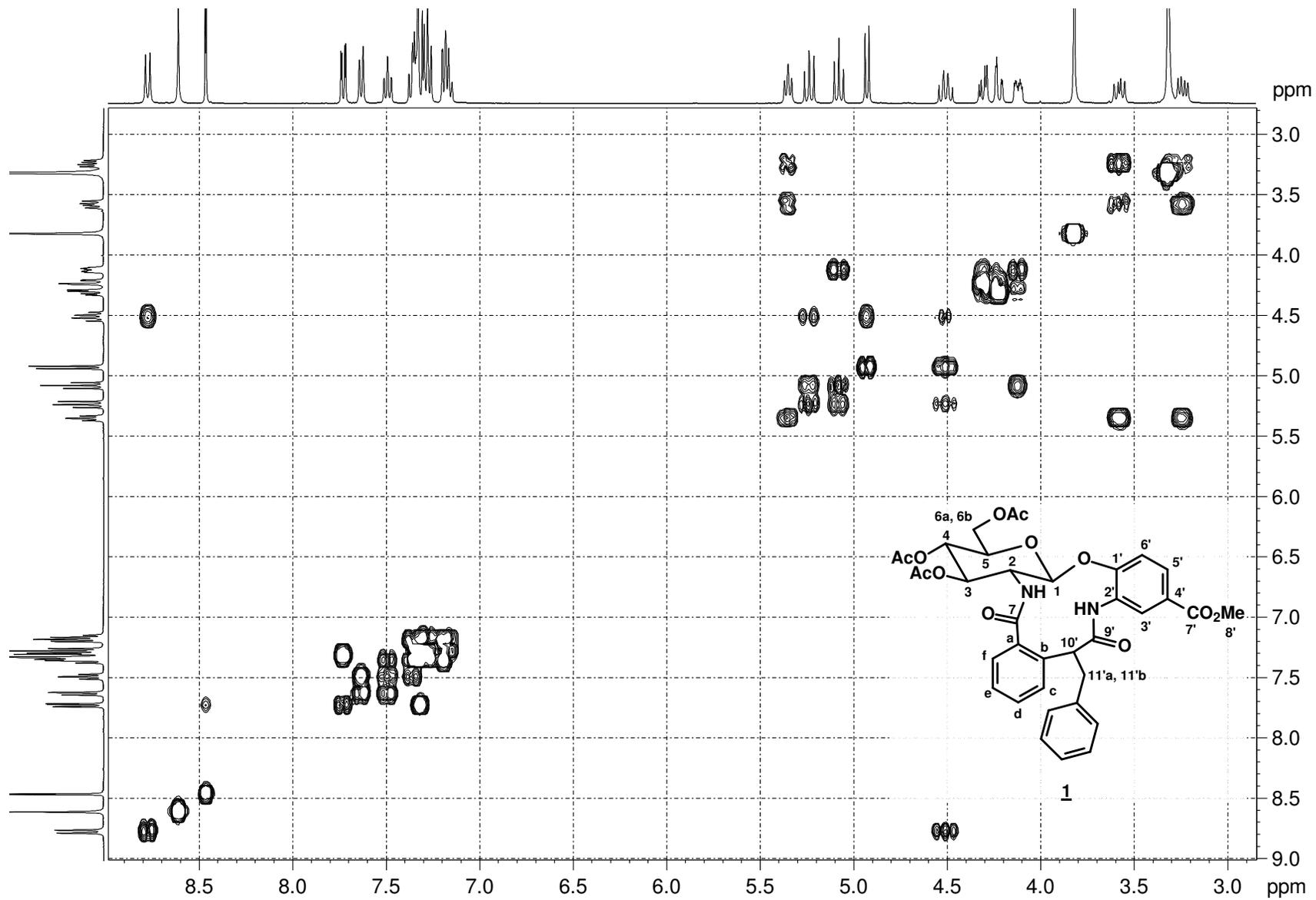


Figura A.34 - Expansão do mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de **1**

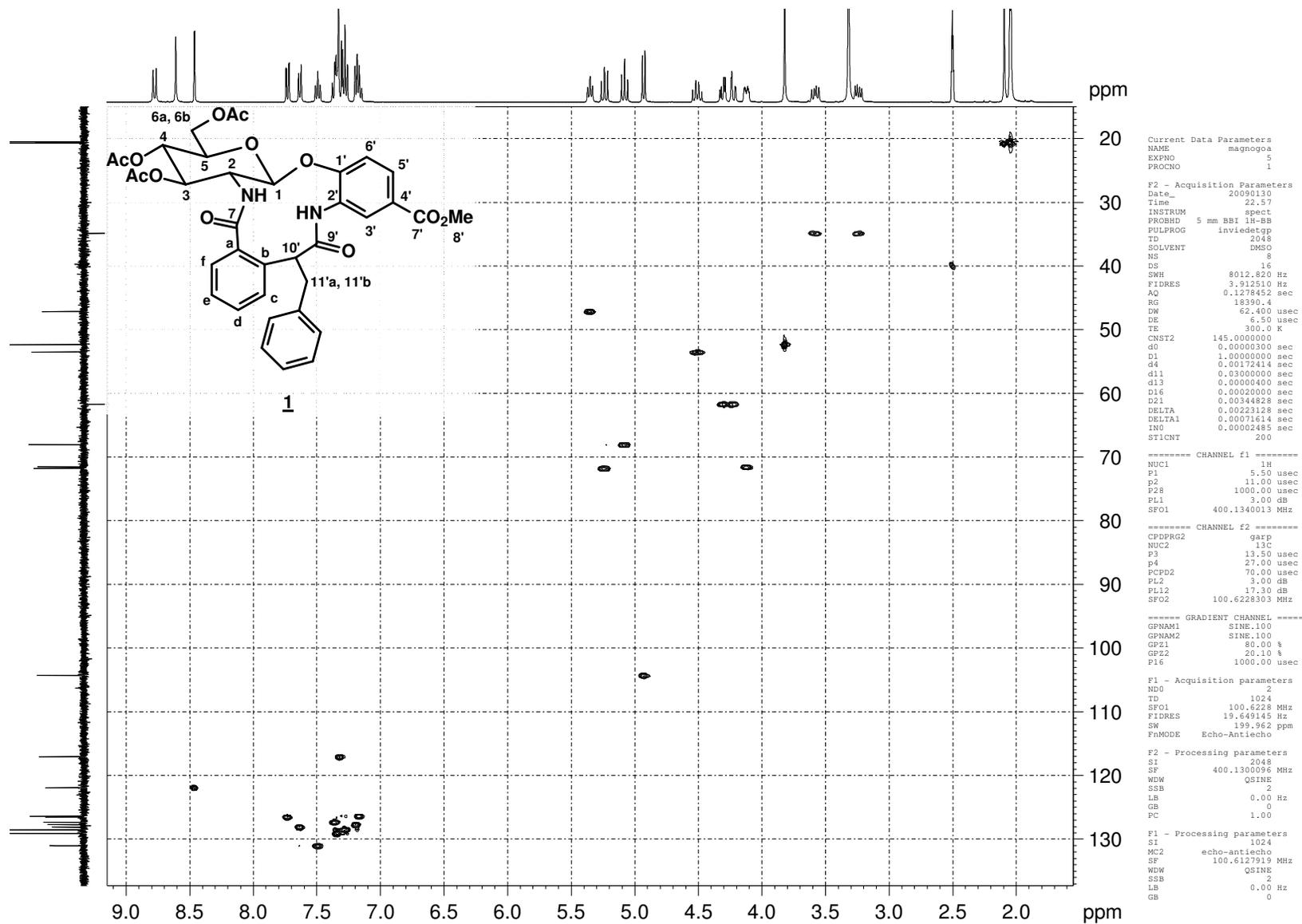


Figura A.35 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de 1

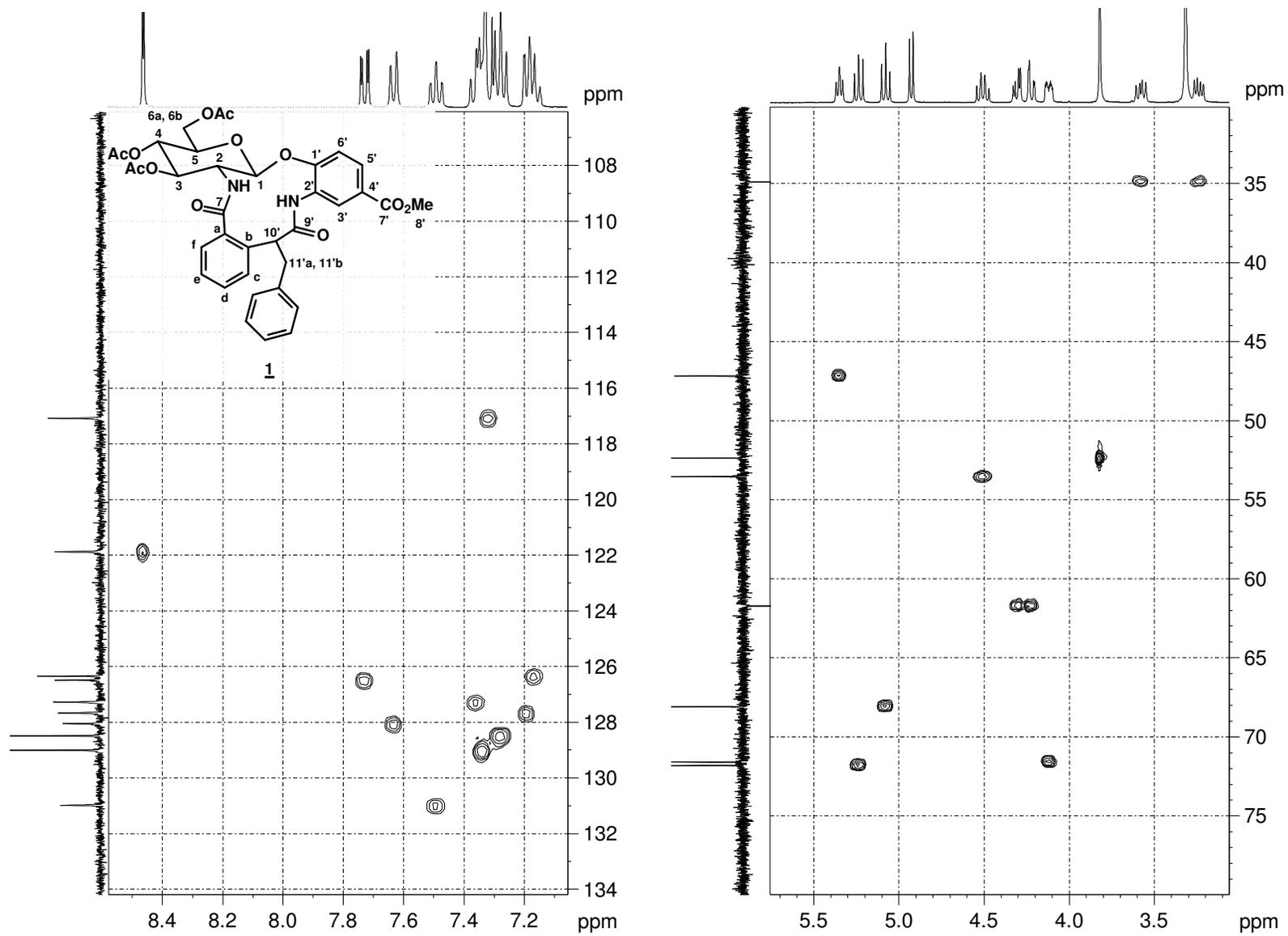
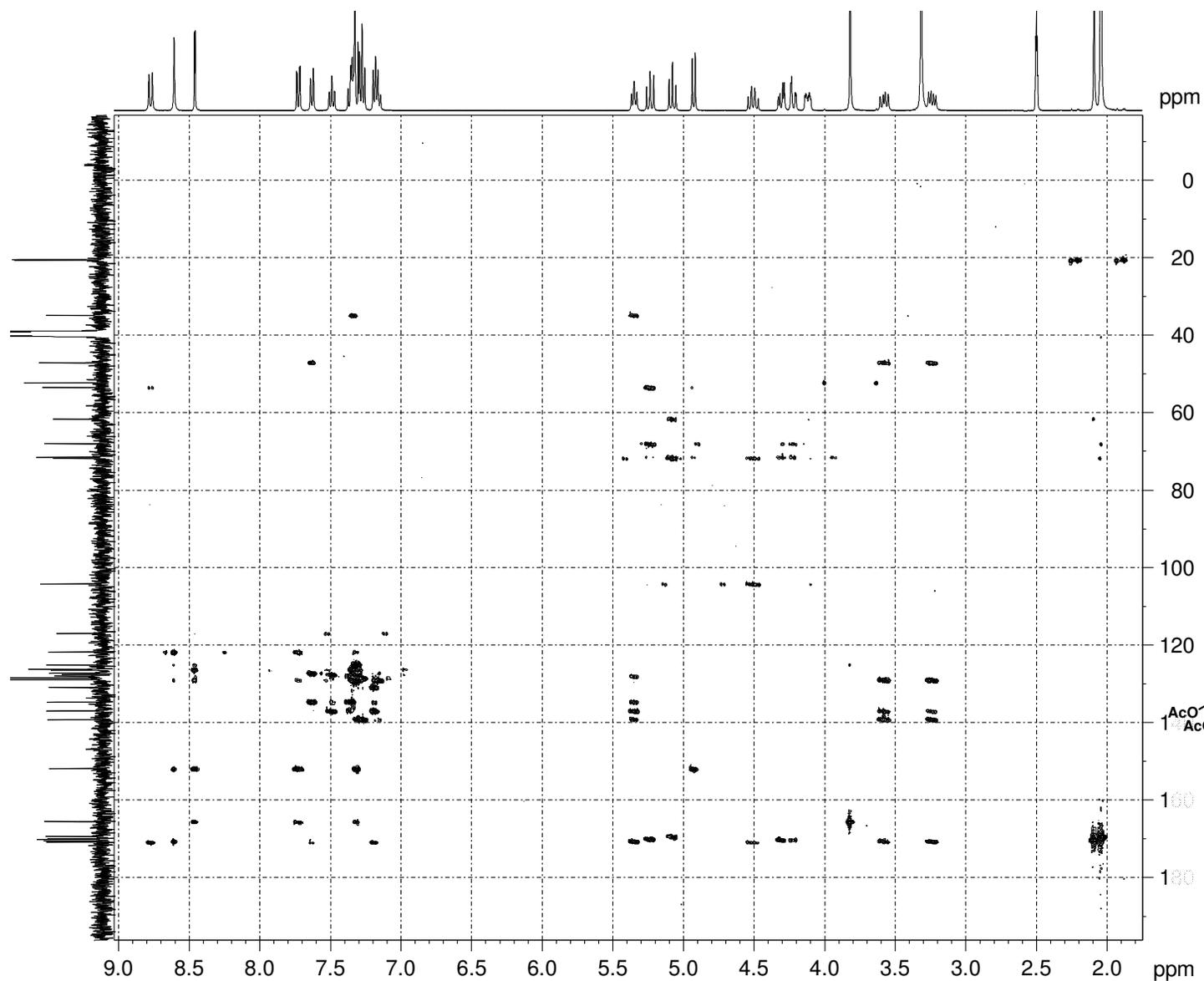


Figura A.36 - Expansão do mapa de contornos HMQC (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de **1**



Current Data Parameters  
 NAME magnogoa  
 EXPNO 6  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20090131  
 Time 1.36  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB  
 PULPROG hmbcgp1pdqf  
 TD 4096  
 SOLVENT DMSO  
 NS 8  
 DS 16  
 SWH 5208.333 Hz  
 FIDRES 1.271566 Hz  
 AQ 0.3932660 sec  
 RG 16384  
 DW 96.000 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 299.9 K  
 CNST2 145.0000000  
 CNST13 10.0000000  
 d0 0.00000300 sec  
 D1 1.50000000 sec  
 d2 0.0034828 sec  
 d6 0.05000000 sec  
 D16 0.00020000 sec  
 IN0 0.00002240 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 5.50 usec  
 p2 11.00 usec  
 PL1 3.00 dB  
 SFO1 400.1325208 MHz

----- CHANNEL f2 -----  
 NUC2 13C  
 P3 13.50 usec  
 PL2 3.00 dB  
 SFO2 100.6228138 MHz

----- GRADIENT CHANNEL -----  
 GPNAM1 SINE.100  
 GPNAM2 SINE.100  
 GPNAM3 SINE.100  
 GPZ1 50.00 %  
 GPZ2 30.00 %

----- CHANNEL f3 -----  
 NUC3 15N  
 P4 12.00 usec  
 PL3 3.00 dB  
 SFO3 400.1462017 MHz

----- CHANNEL f4 -----  
 NUC4 13C  
 P5 13.50 usec  
 PL4 3.00 dB  
 SFO4 100.6228138 MHz

----- CHANNEL f5 -----  
 NUC5 15N  
 P6 12.00 usec  
 PL5 3.00 dB  
 SFO5 400.1462017 MHz

----- CHANNEL f6 -----  
 NUC6 13C  
 P7 13.50 usec  
 PL6 3.00 dB  
 SFO6 100.6228138 MHz

----- CHANNEL f7 -----  
 NUC7 15N  
 P8 12.00 usec  
 PL7 3.00 dB  
 SFO7 400.1462017 MHz

----- CHANNEL f8 -----  
 NUC8 13C  
 P9 13.50 usec  
 PL8 3.00 dB  
 SFO8 100.6228138 MHz

----- CHANNEL f9 -----  
 NUC9 15N  
 P10 12.00 usec  
 PL9 3.00 dB  
 SFO9 400.1462017 MHz

----- CHANNEL f10 -----  
 NUC10 13C  
 P11 13.50 usec  
 PL10 3.00 dB  
 SFO10 100.6228138 MHz

----- CHANNEL f11 -----  
 NUC11 15N  
 P12 12.00 usec  
 PL11 3.00 dB  
 SFO11 400.1462017 MHz

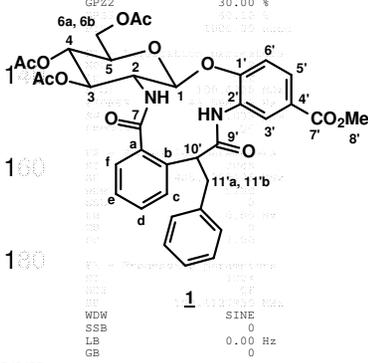


Figura A.37 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) de **1**

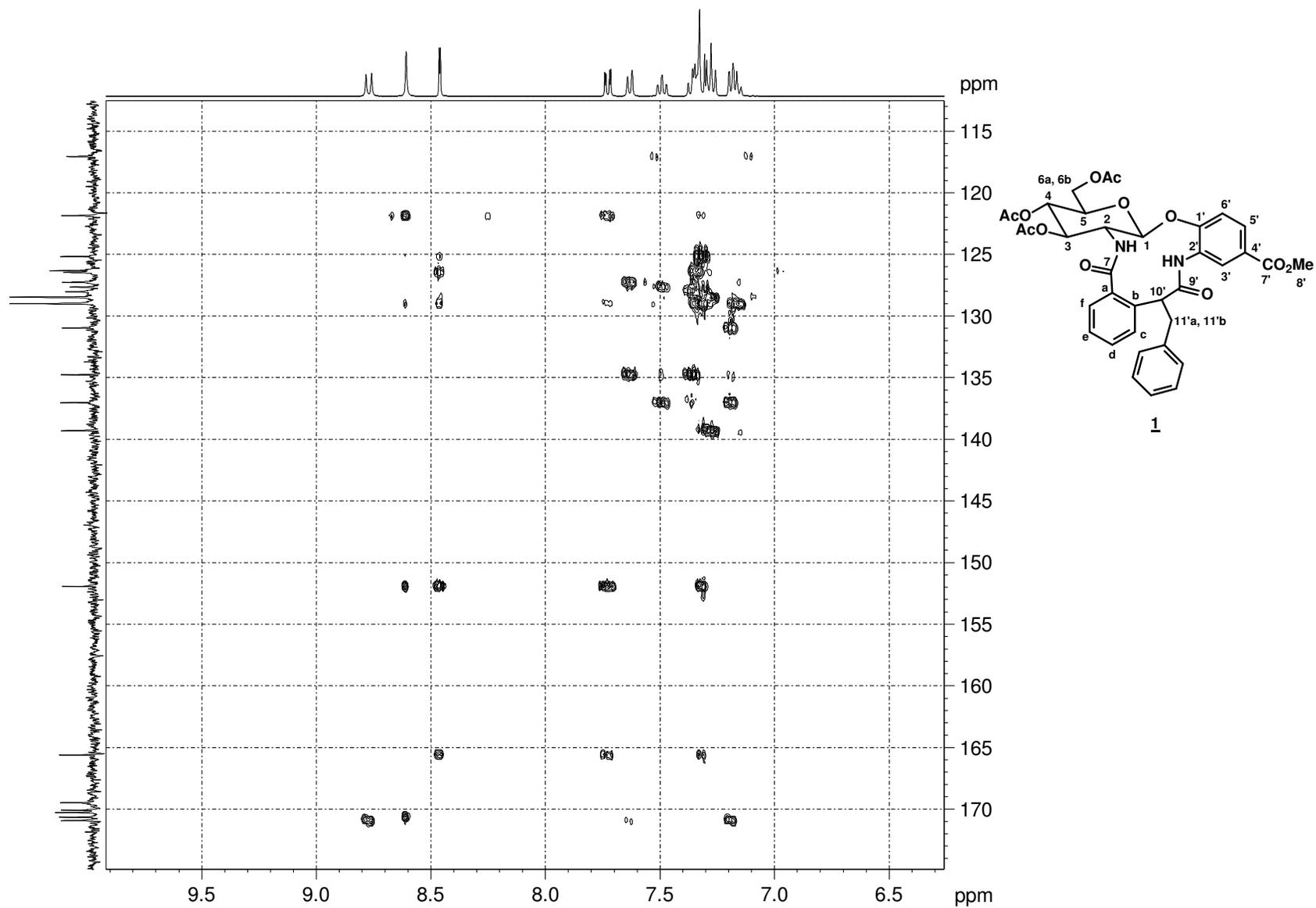


Figura A.38 - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de 1

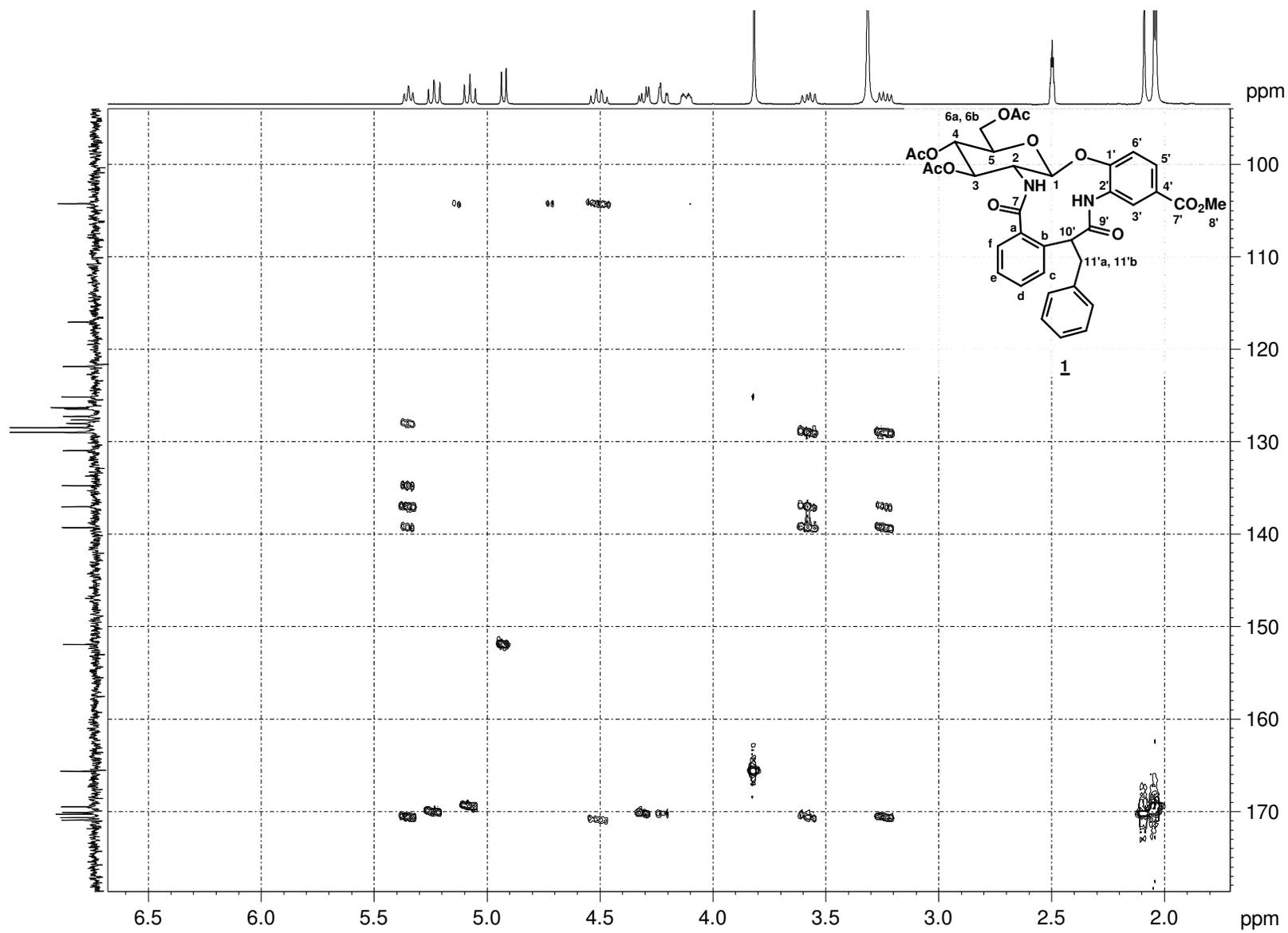


Figura A.39 - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de **1**

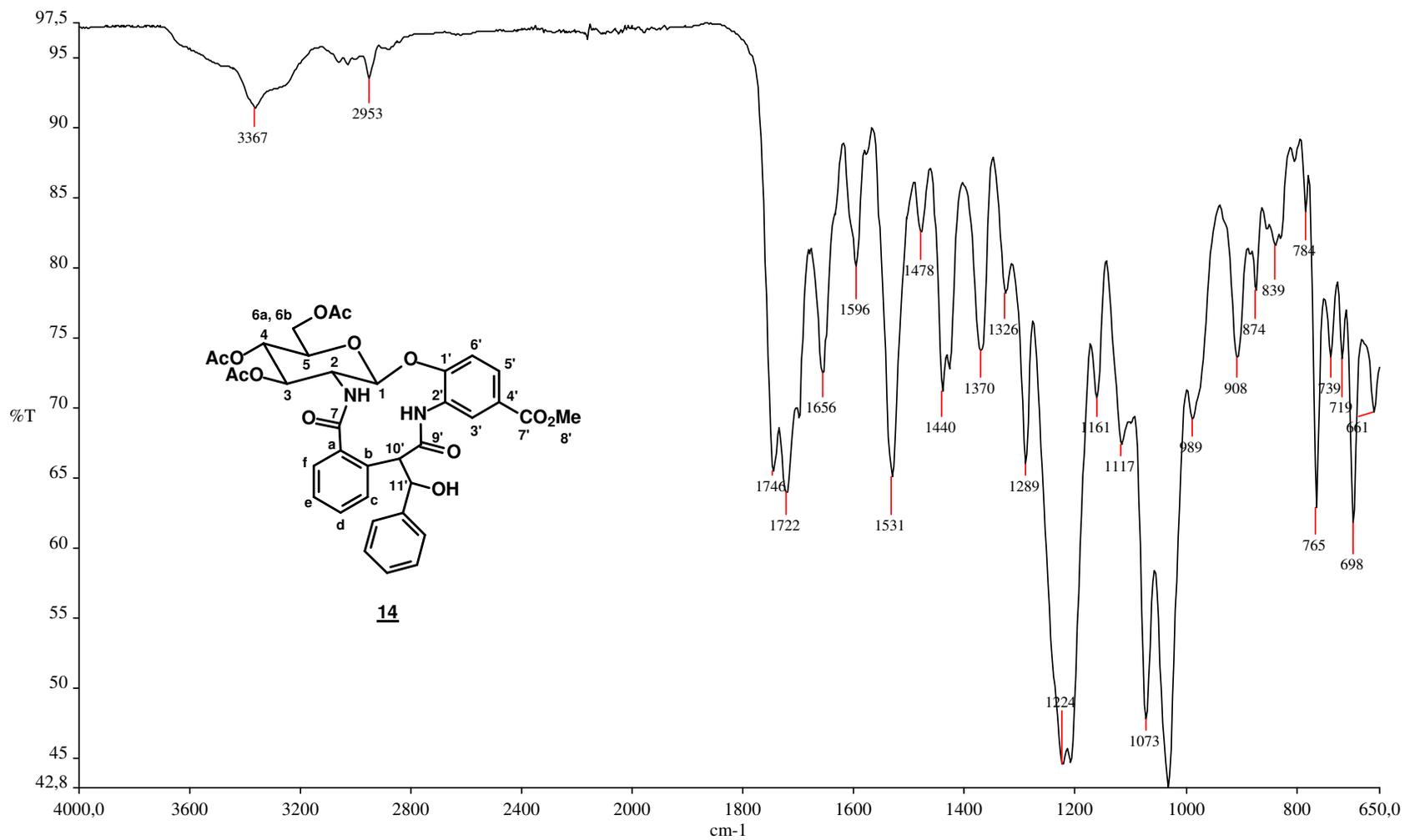


Figura A.40 - Espectro no IV de **14**

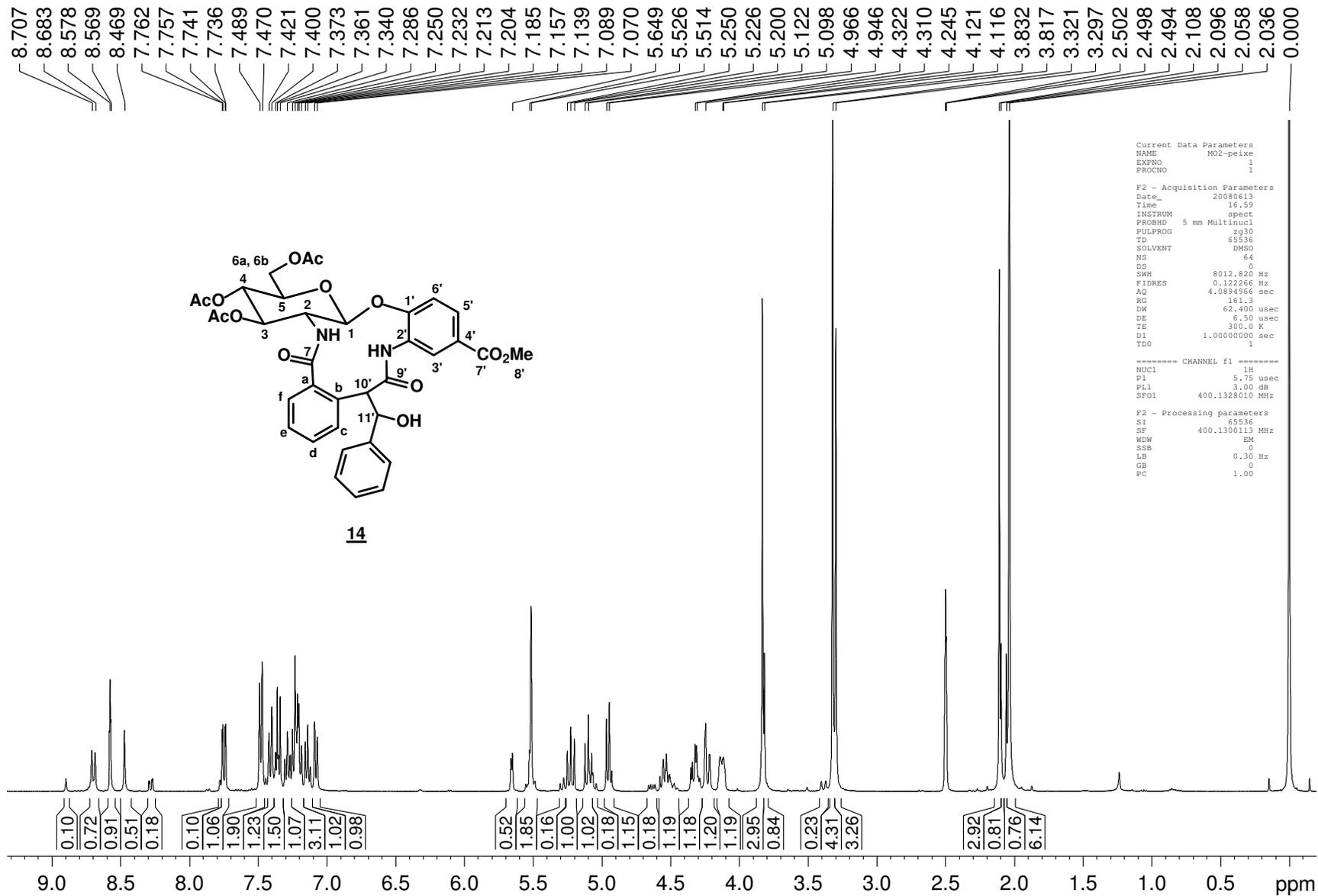
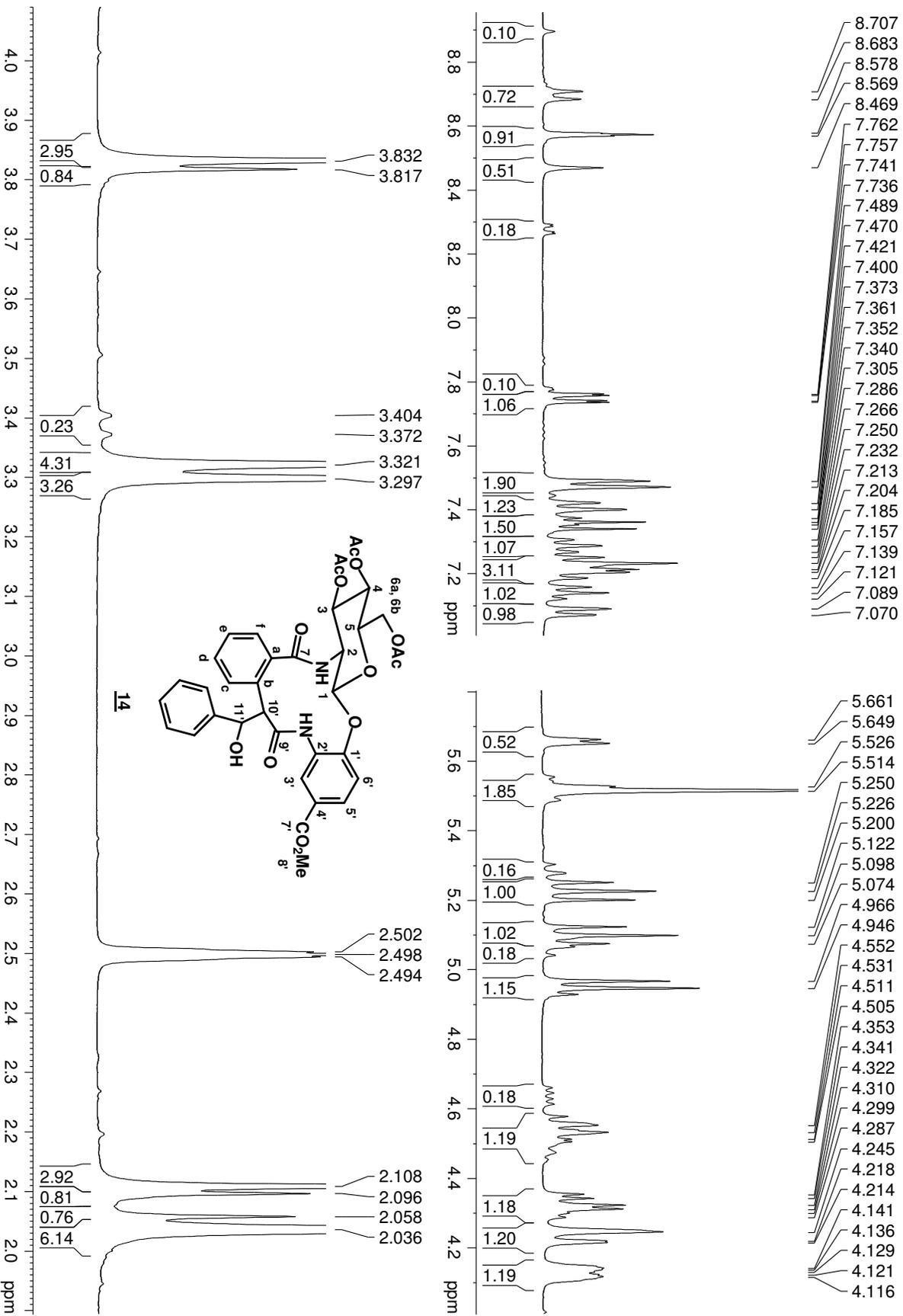


Figura A.41 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de **14**

Figura A.42 - Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) de **14**



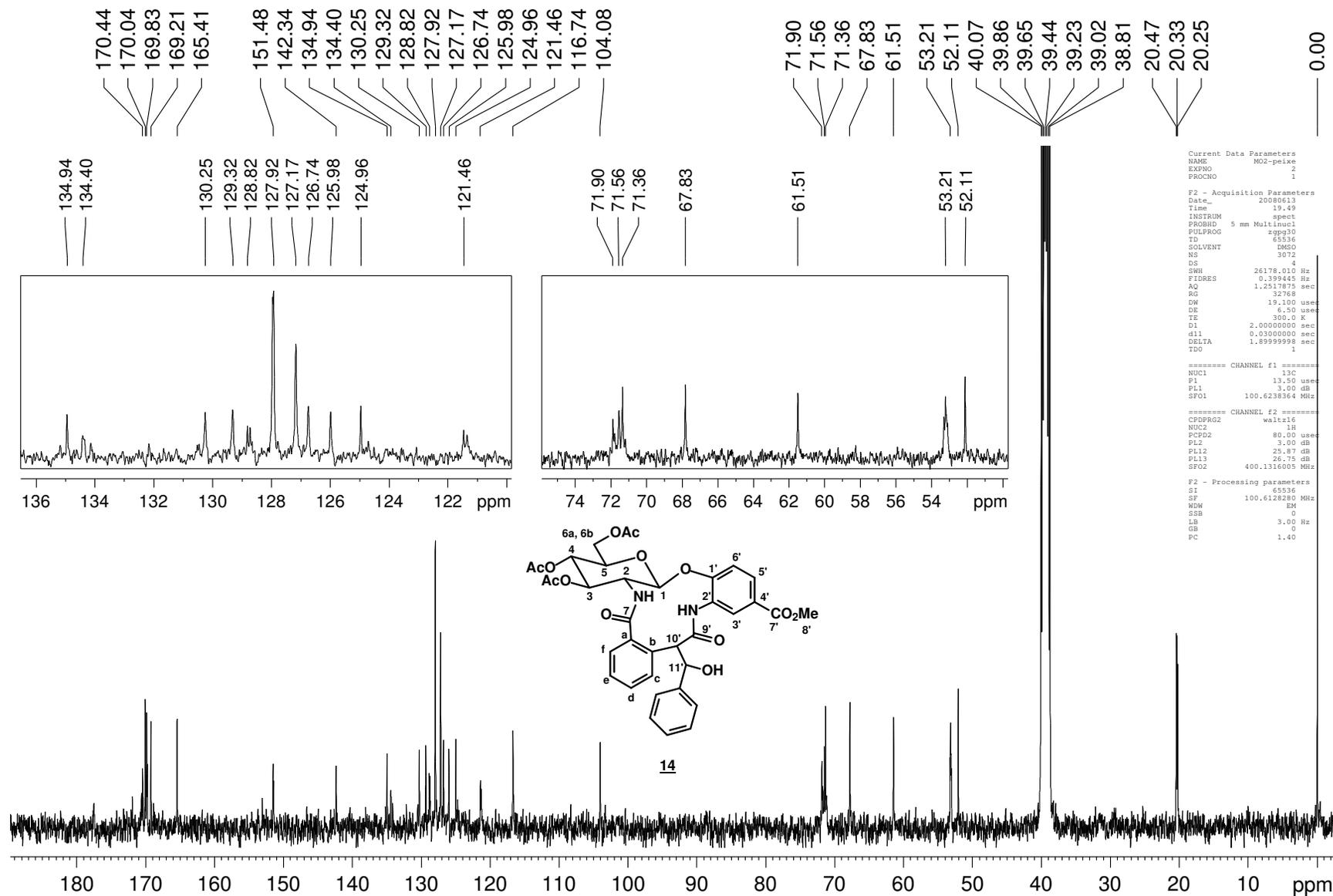


Figura A.43 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO  $d_6$ ) de **14**

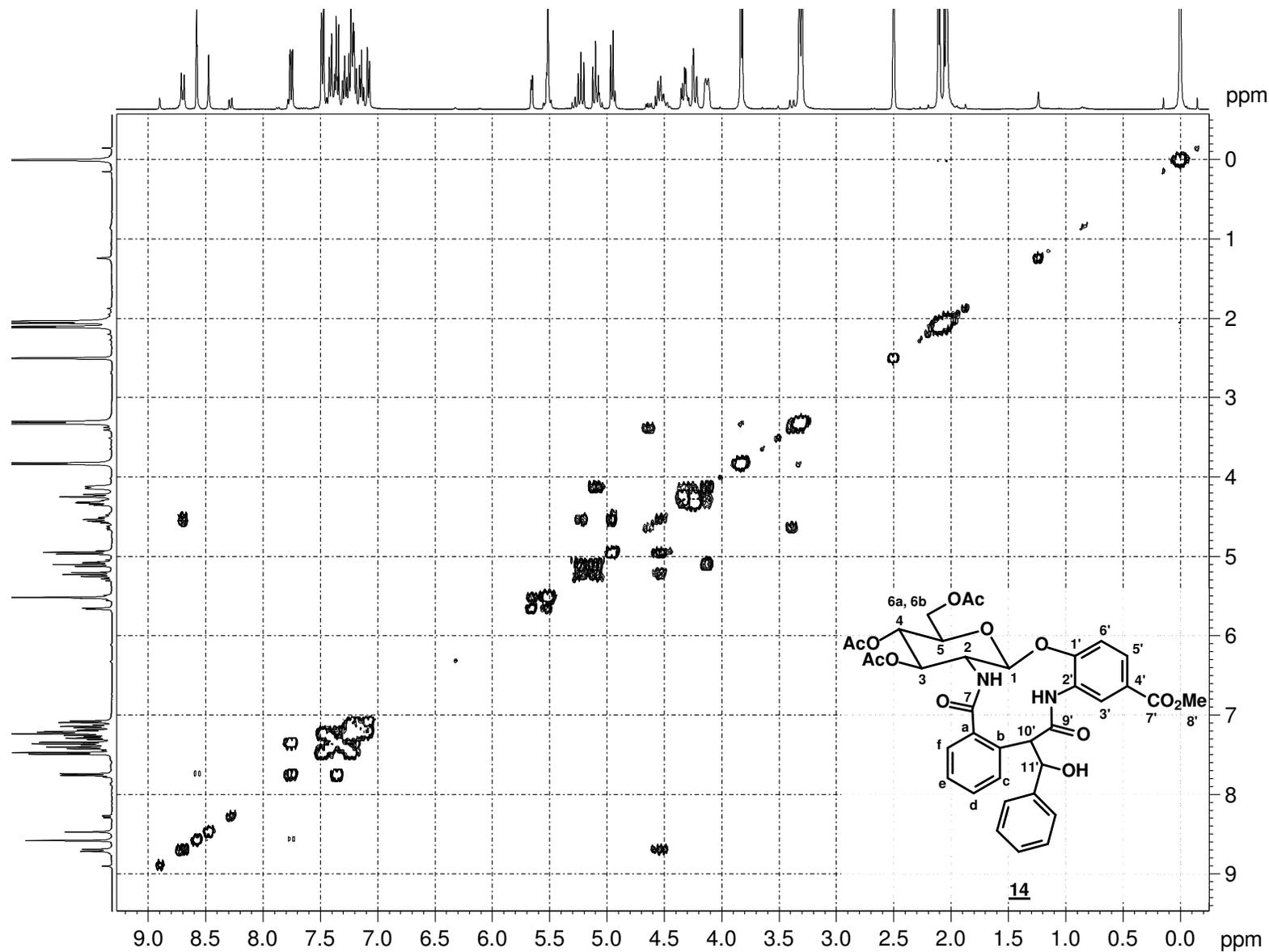


Figura A.44 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de 14

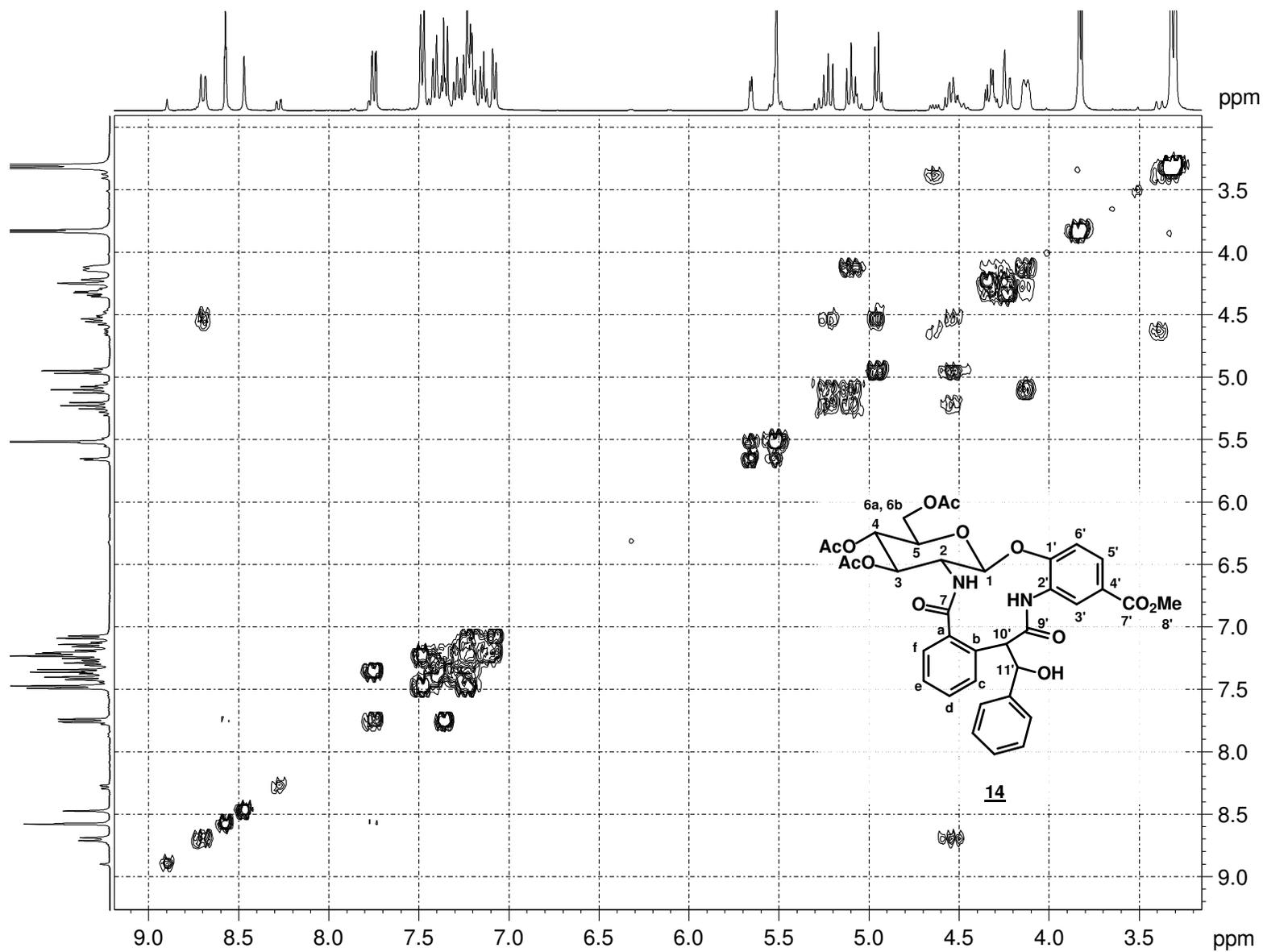
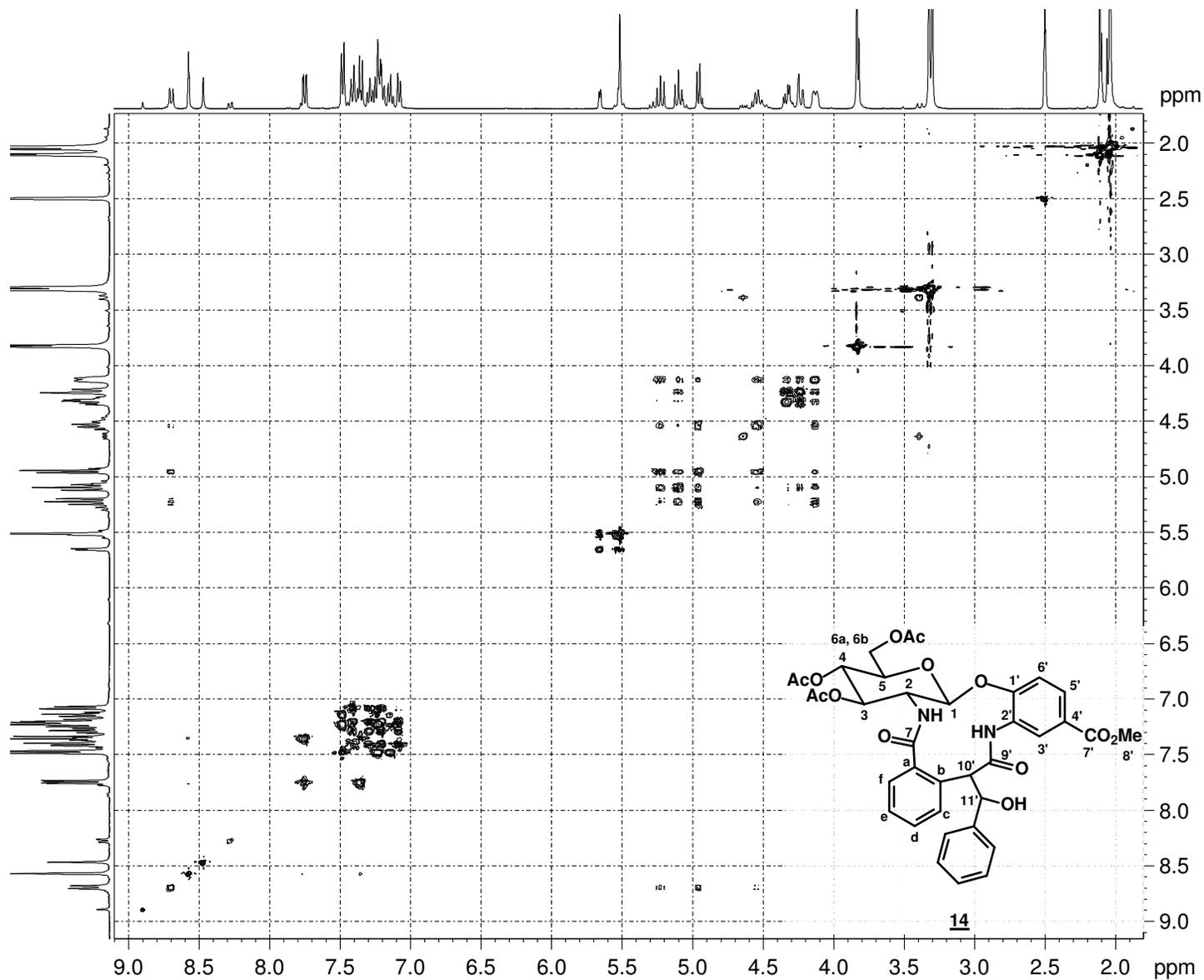


Figura A.45 - Expansão do mapa de contornos COSY (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) de **14**



```

Current Data Parameters
NAME      MO2-peixe
EXPNO     5
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20080613
Time      22.43
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm Multinucl
PULPROG   mlevetgp
TD        2048
SOLVENT   DMSO
NS        8
DS        16
SWH       4401.409 Hz
FIDRES    2.149125 Hz
AQ        0.2327028 sec
RG        228.1
DW        113.600 usec
DE        6.50 usec
TE        300.0 K
d0        0.00000300 sec
D1        2.00000000 sec
D9        0.06000000 sec
d11       0.03000000 sec
D12       0.00020000 sec
D16       0.00050000 sec
DELTA     0.00149934 sec
DELTA1    0.00150800 sec
FACTOR1   4
INO       0.00022720 sec
l1        24
SCALEF    6
STICNT    45

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      1H
P1        5.75 usec
p2        11.50 usec
p5        23.34 usec
p6        35.00 usec
p7        70.00 usec
P17       2500.00 usec
PL1       3.00 dB
PL10     18.69 dB
SFO1     400.1316005 MHz

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM1    SINE.100
GPNAM2    SINE.100
GP1       30.00 %
GP2       30.00 %
P16       1000.00 usec

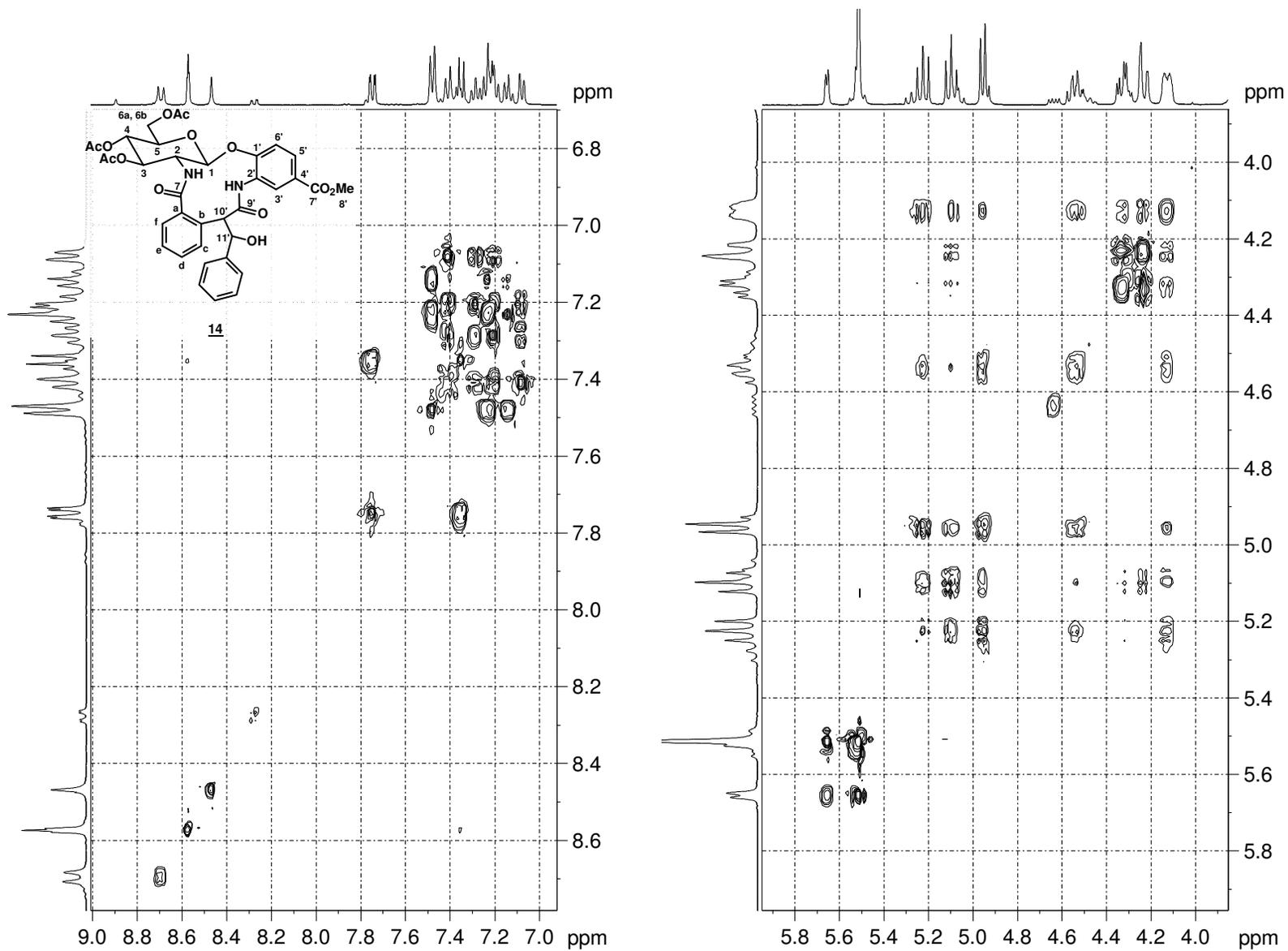
F1 - Acquisition parameters
ND0       1
TD        512
SFO1     400.1316 MHz
FIDRES    8.596501 Hz
SW        11.000 ppm
FnMODE    Echo-Antiecho

F2 - Processing parameters
SI        1024
SF        400.130092 MHz
WDW       QSINE
SSB       2
LB        0.00 Hz
GB        0
PC        1.00

F1 - Processing parameters
SI        1024
MC2       echo-antiecho
SF        400.130095 MHz
WDW       QSINE
SSB       2
LB        0.00 Hz
GB        0

```

Figura A.46 - Mapa de contornos TOCSY (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de 14



**Figura A.47** - Expansão do mapa de contornos TOCSY (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) de **14**

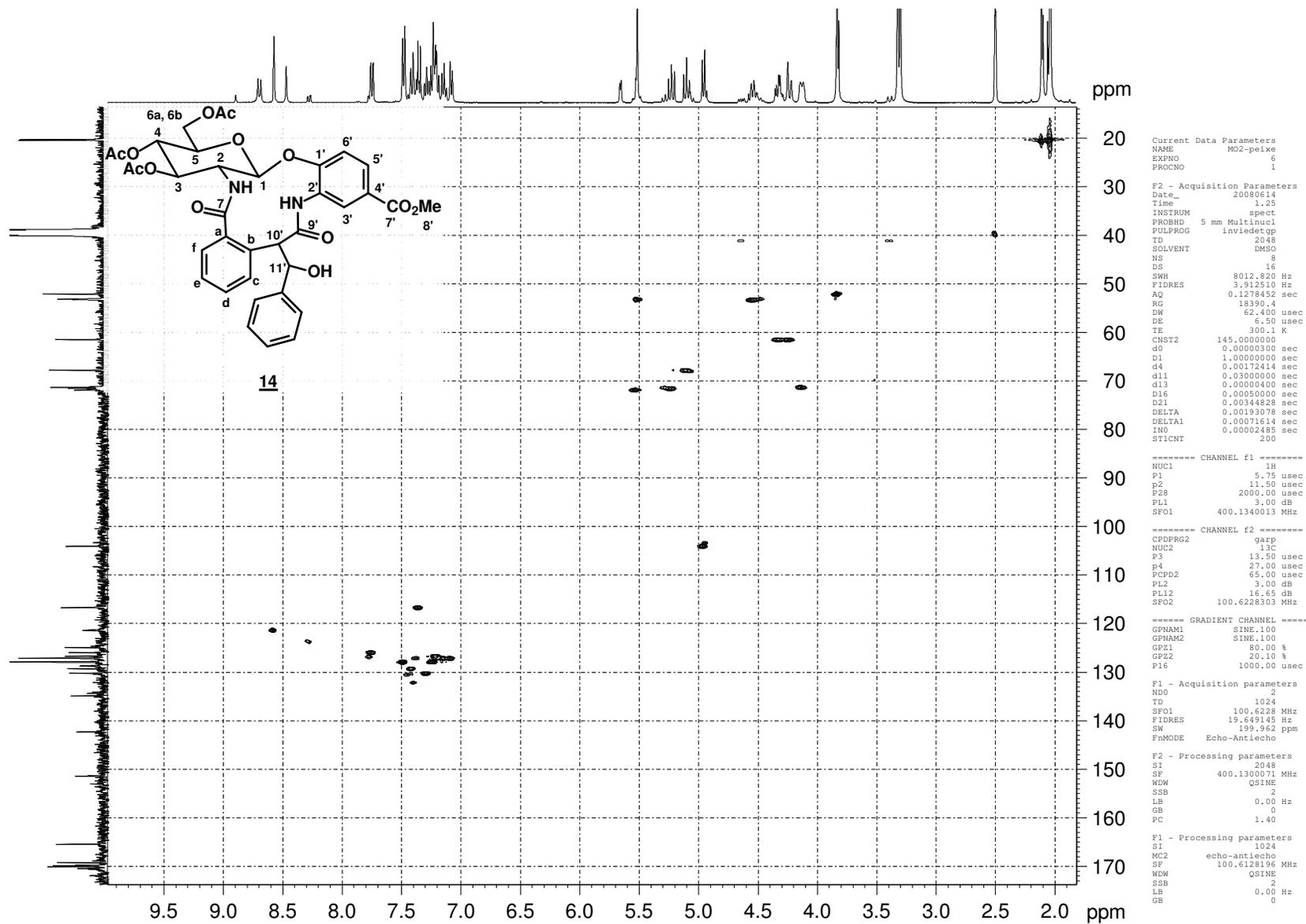


Figura A.48 - Mapa de contornos HSQC (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de **14**

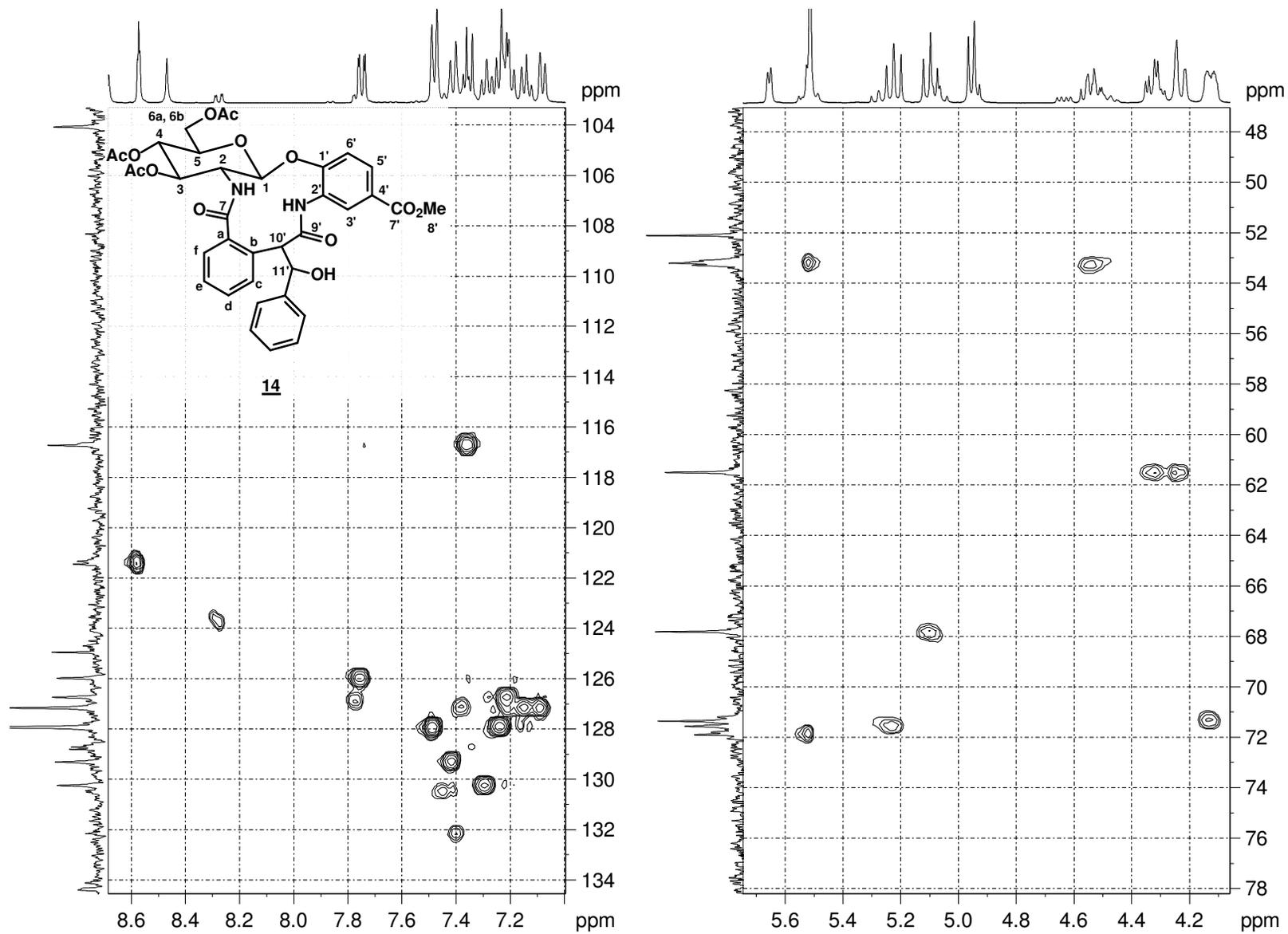


Figura A.49 - Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de **14**

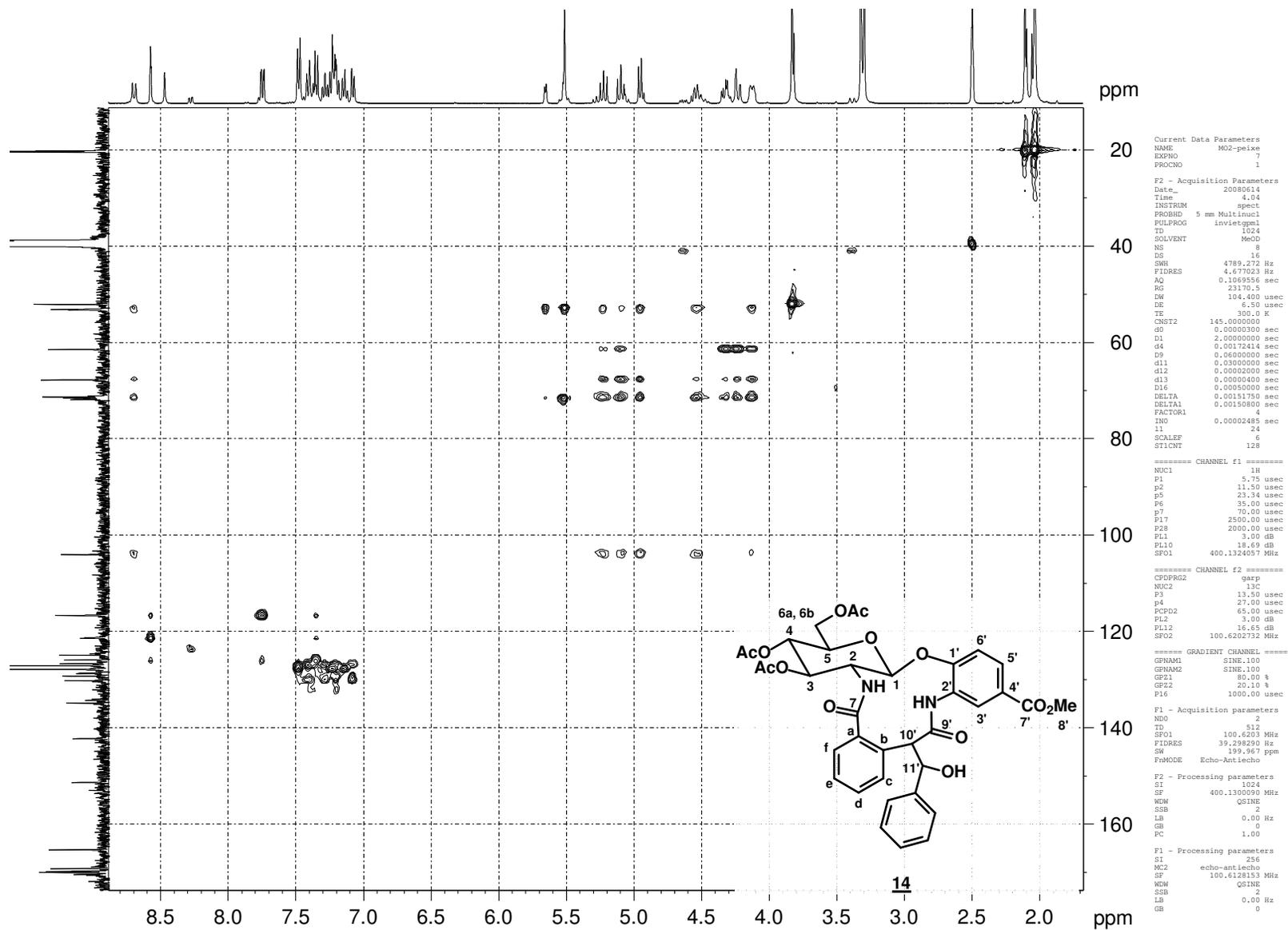


Figura A.50 - Mapa de contornos HSQC-TOCSY (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) de **14**

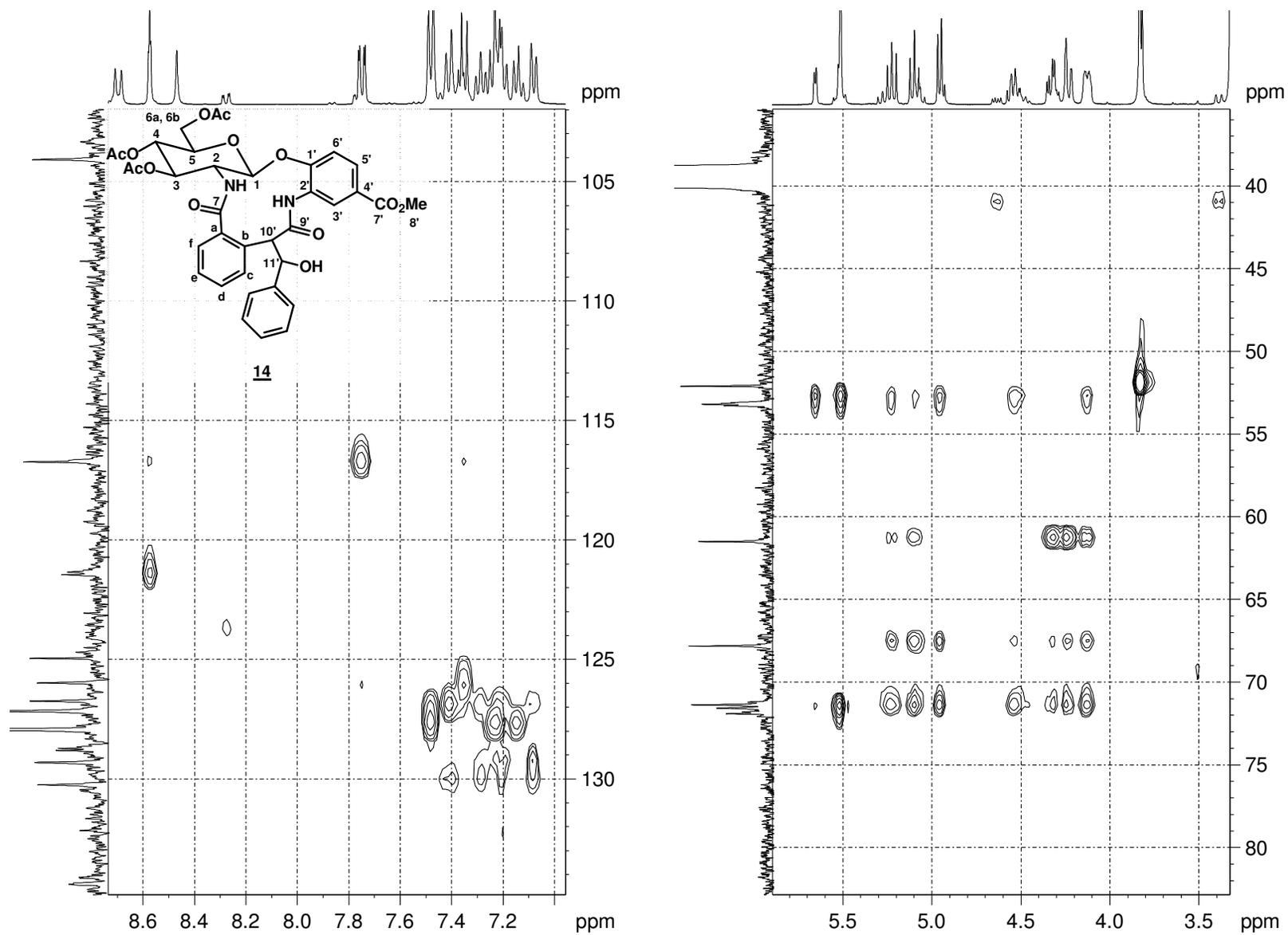


Figura A.51 - Expansão do mapa de contornos HSQC-TOCSY (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) de **14**

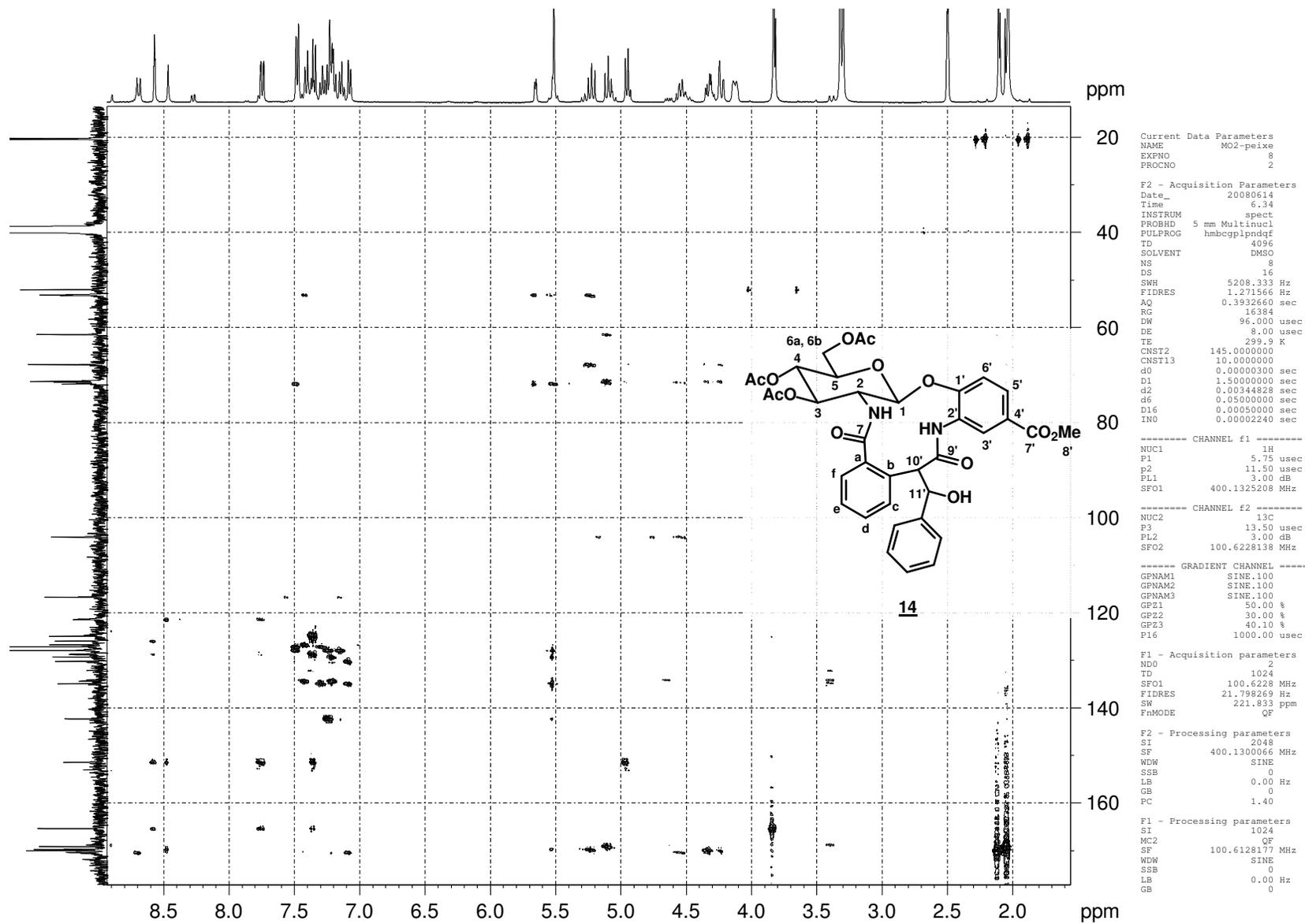


Figura A.52 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de 14

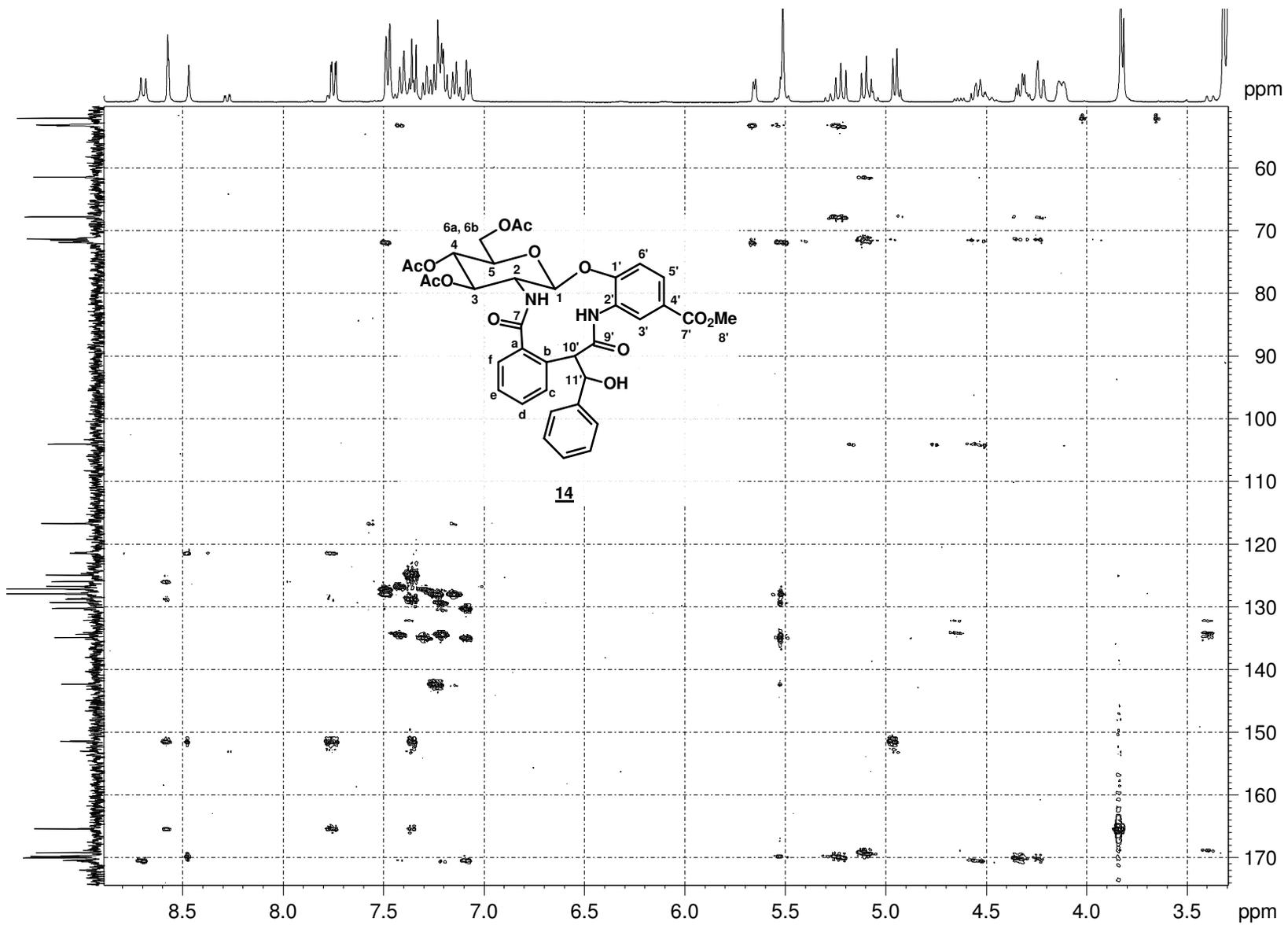


Figura A.53 - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO  $d_6$ ) de **14**

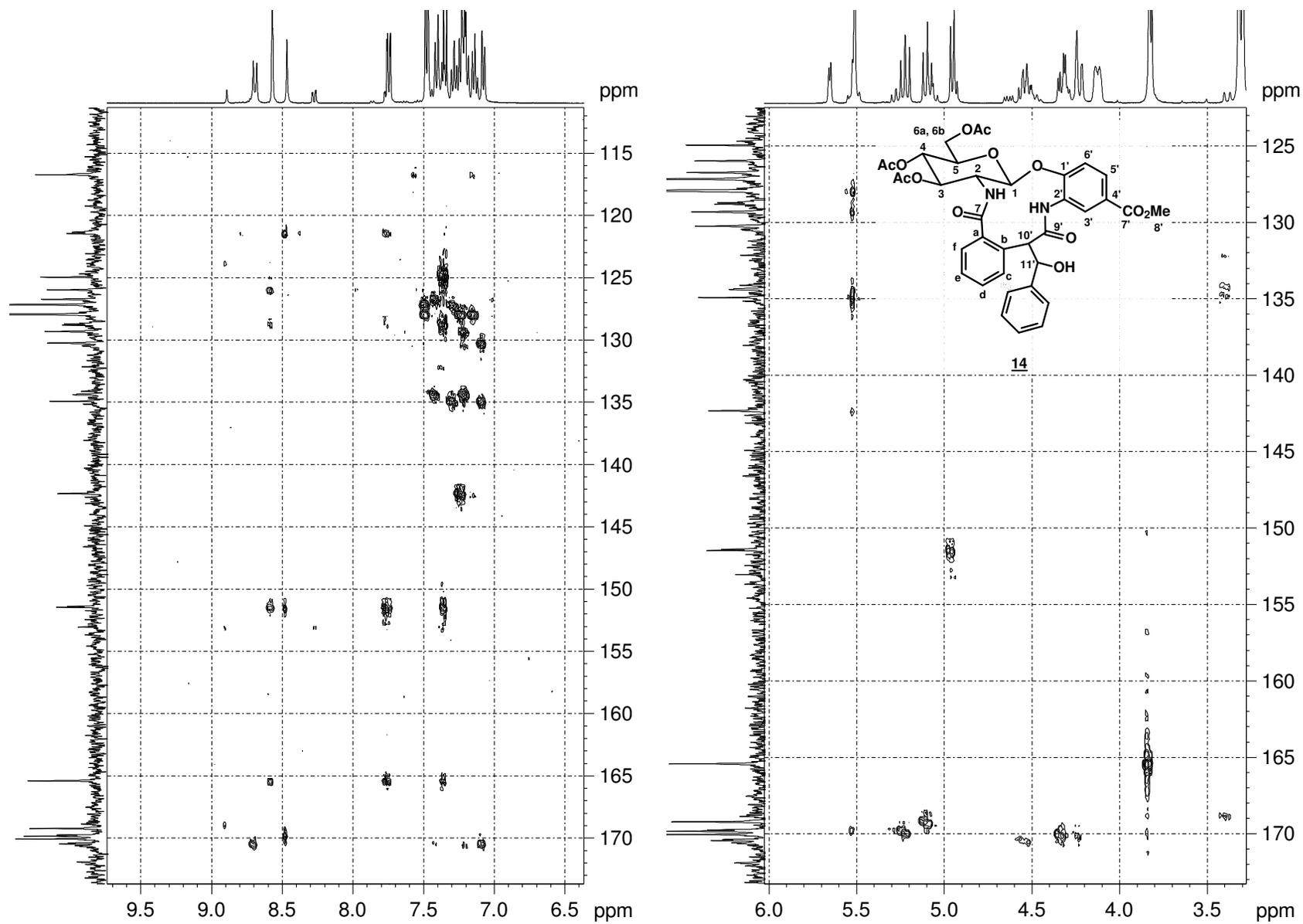


Figura A.54 - Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) de **14**

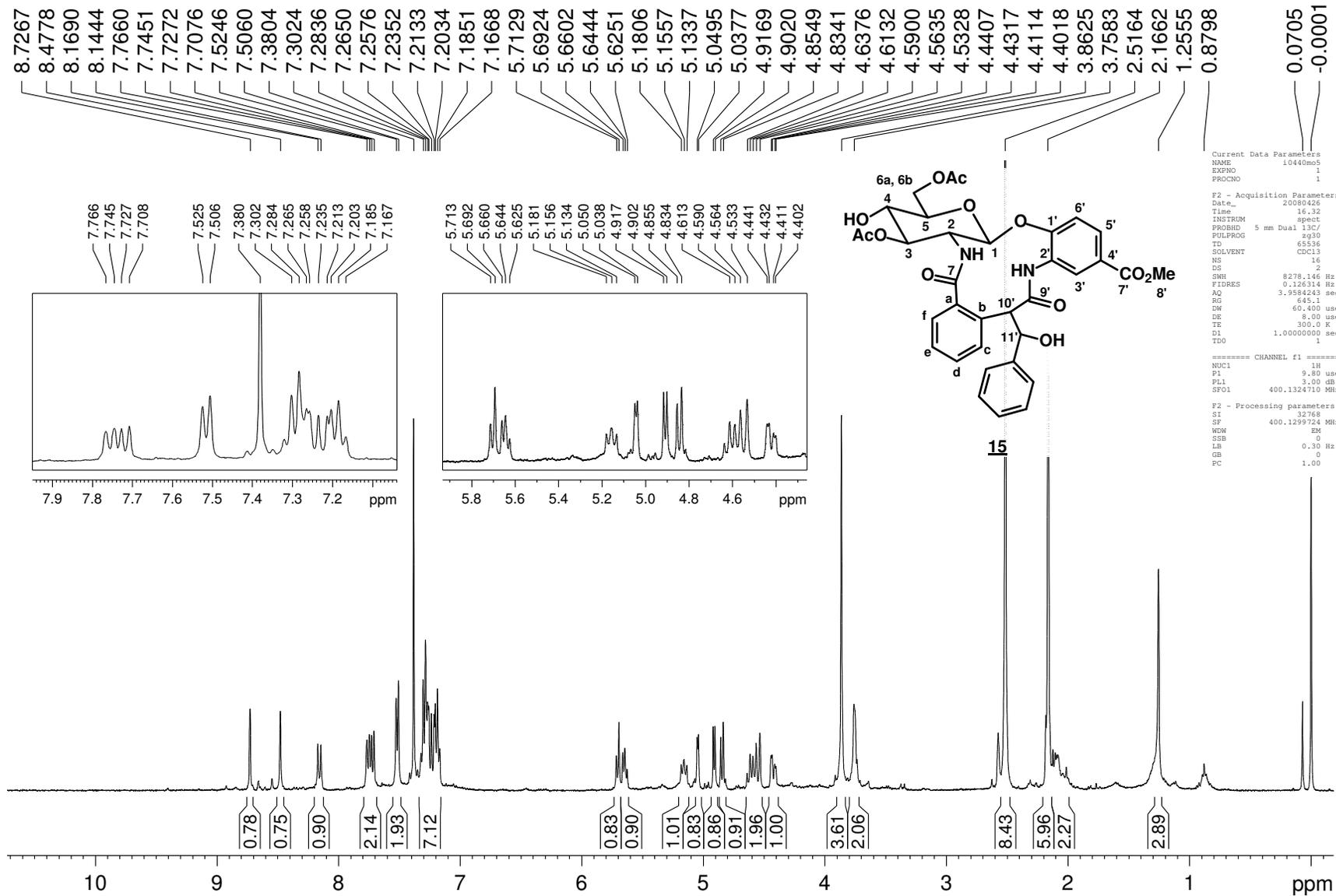


Figura A.55 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO) de 15

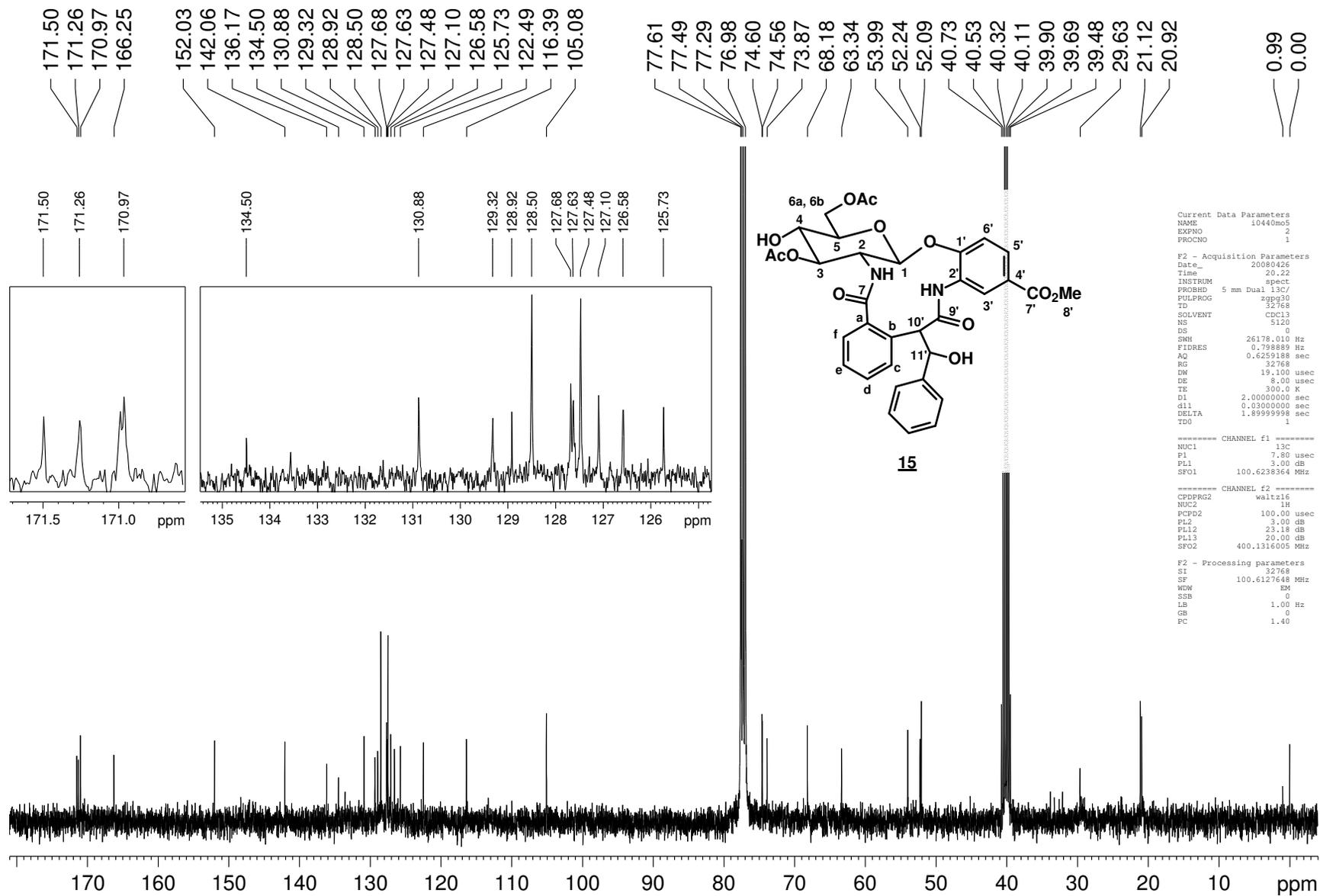


Figura A.56 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + DMSO) de **15**

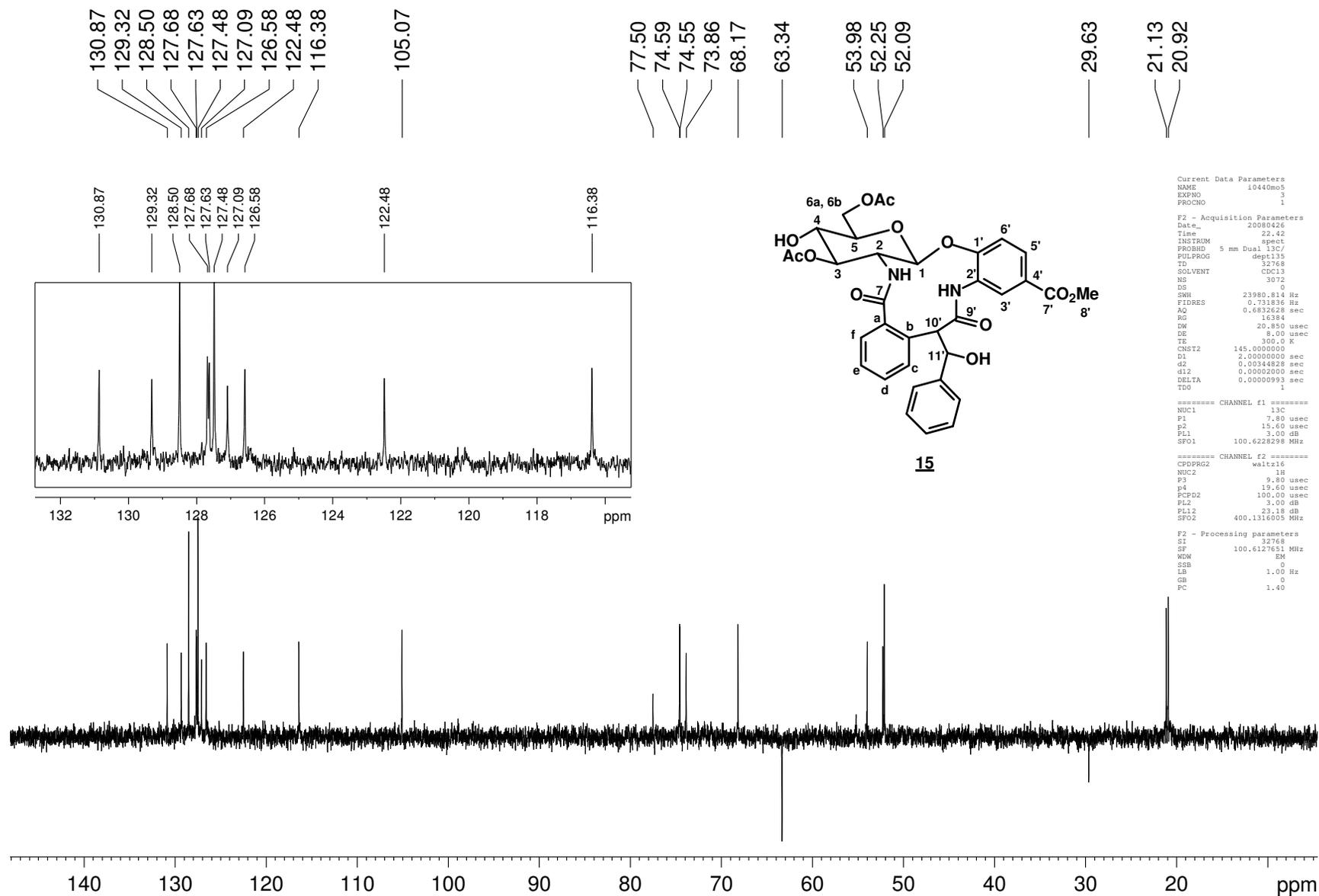


Figura A.57 - Subespectro DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO) de 15

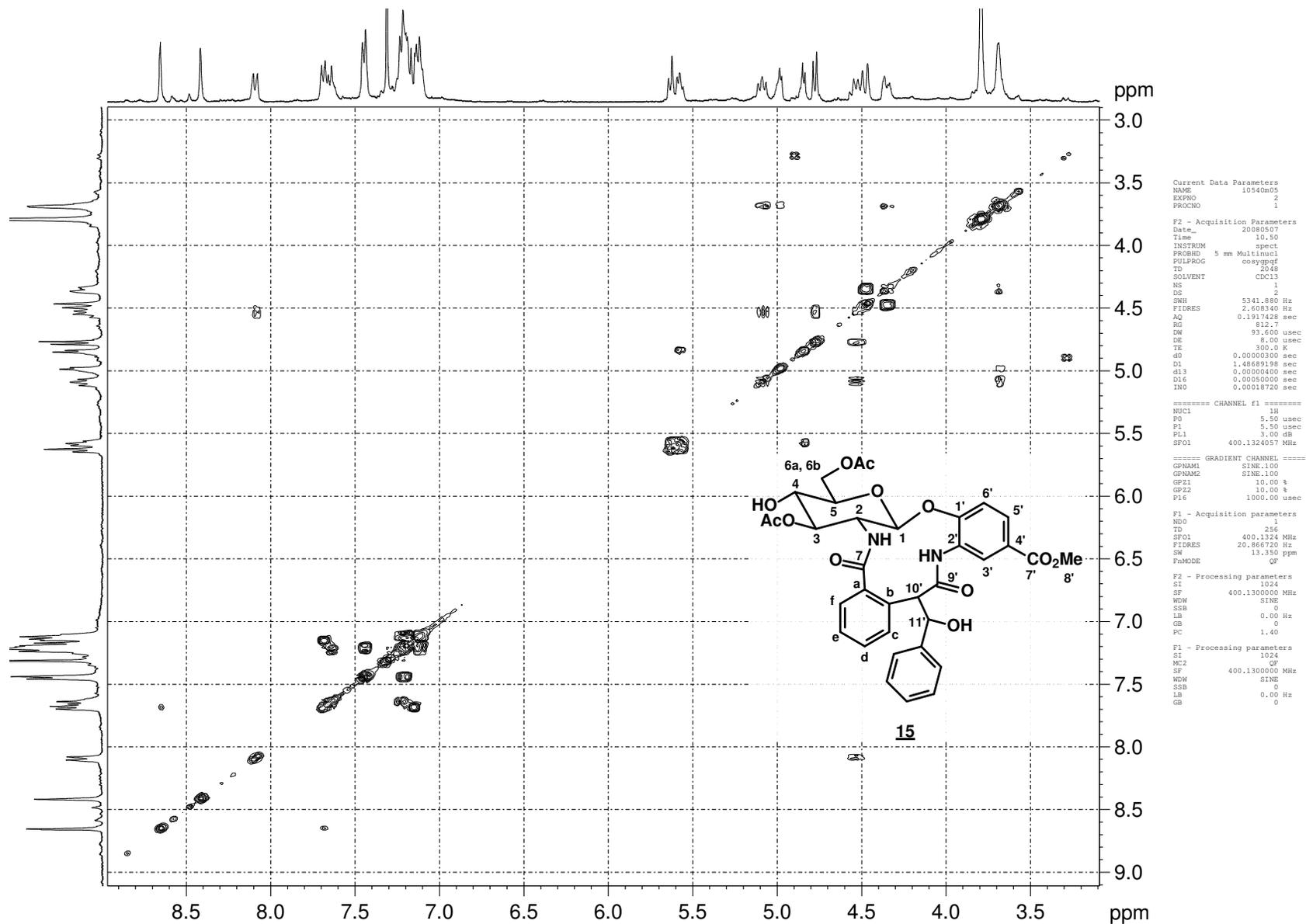


Figura A.58 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO) de 15

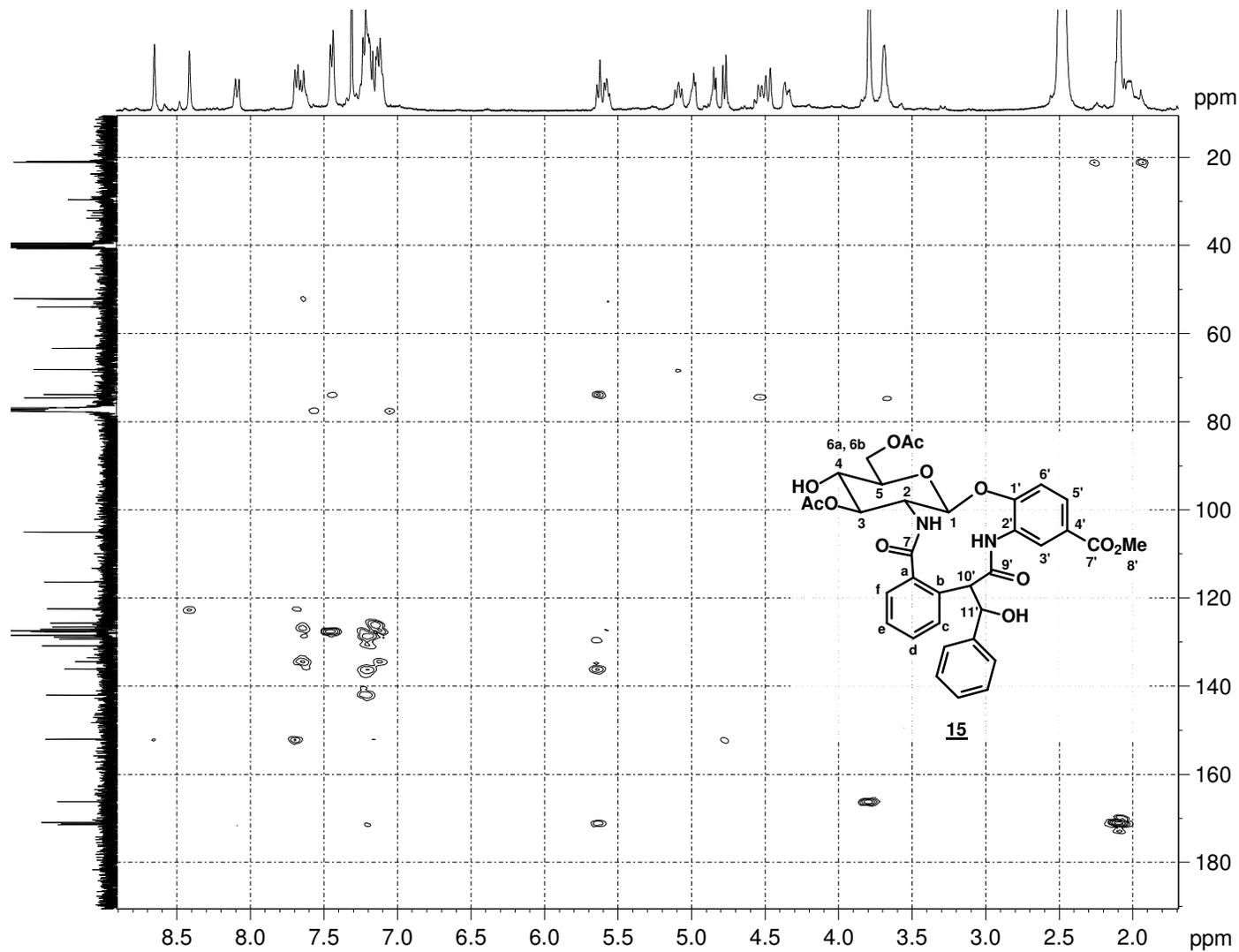


Figura A.59 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO) de 15

```

Current Data Parameters
NAME      10540805
EXPNO     3
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20080507
Time      10.58
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm Multinucl
PULPROG   invgpprirdetf
TD         1024
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     7.825020 Hz
AQ         0.2639476 sec
RG         23170.5
RW         62.400 usec
DE         8.00 usec
TE         300.0 K
CNST2     145.0000000
AQ         0.0000000 sec
D1         1.46170199 sec
d2         0.00344828 sec
DE         0.06500000 sec
d13        0.00000400 sec
D16        0.00000000 sec
IN0        0.00001910 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1       13C
P1         5.50 usec
P2         11.00 usec
PL1        3.00 dB
SFO1       400.1316247 MHz

----- CHANNEL f2 -----
NUC2       1H
P3         13.50 usec
PL2        3.00 dB
SFO2       100.6248425 MHz

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPRAM1     SINE.100
GPRAM2     SINE.100
GPRAM3     SINE.100
GPZ1       50.00 %
GPZ2       30.00 %
GPZ3       40.10 %
F16        1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ID         2
TD         256
SFO1       100.6248 MHz
FIDRES     102.257851 Hz
SW         260.155 ppm
FWDODE     GF

F2 - Processing parameters
SI         1024
SF         400.1299964 MHz
WDW        SINE
SSB        0
LR         0.00 Hz
GB         0
PC         1.40

F1 - Processing parameters
SI         1024
SF         100.6127305 MHz
WDW        SINE
SSB        0
LR         0.00 Hz
GB         0

```

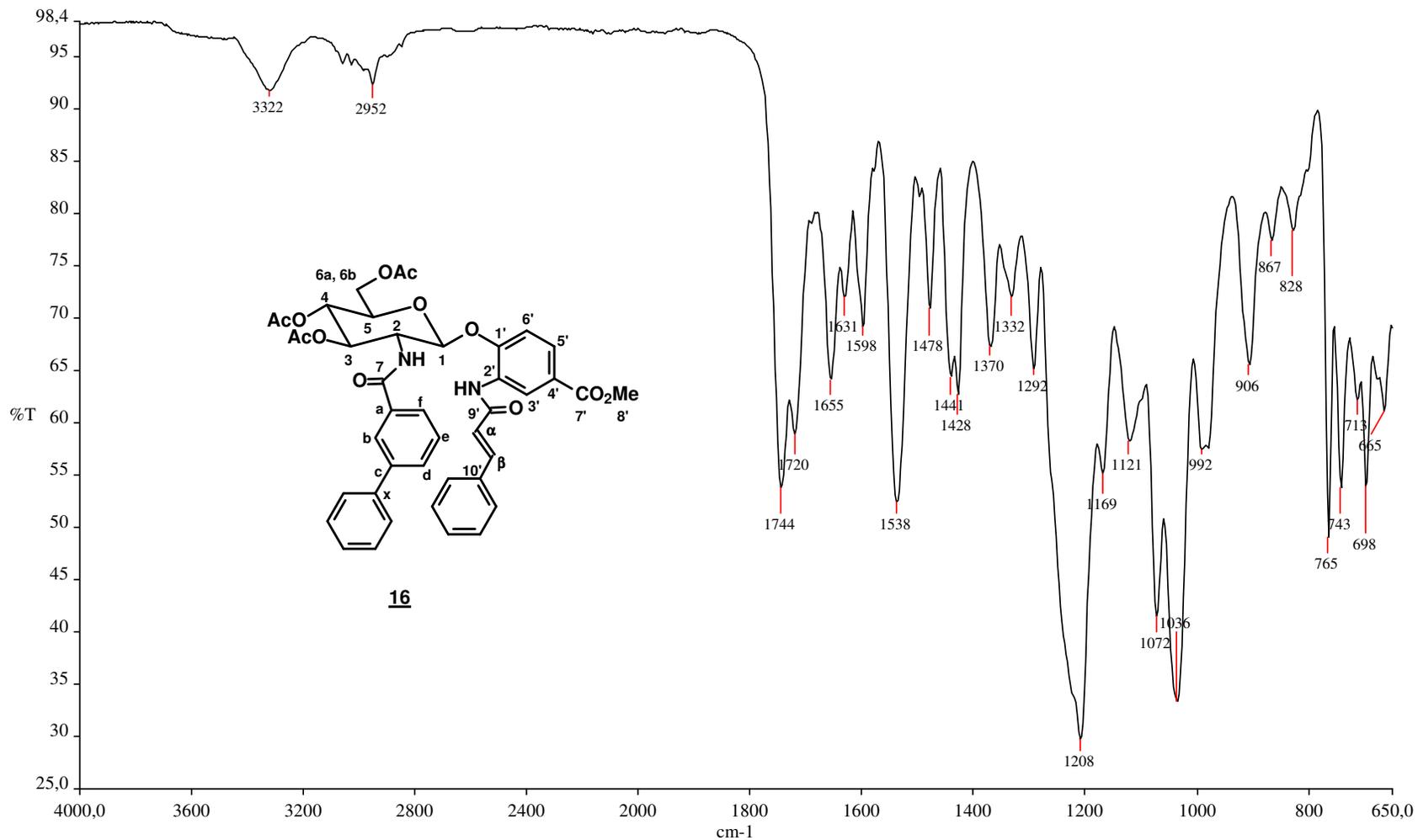


Figura A.60 - Espectro no IV de **16**

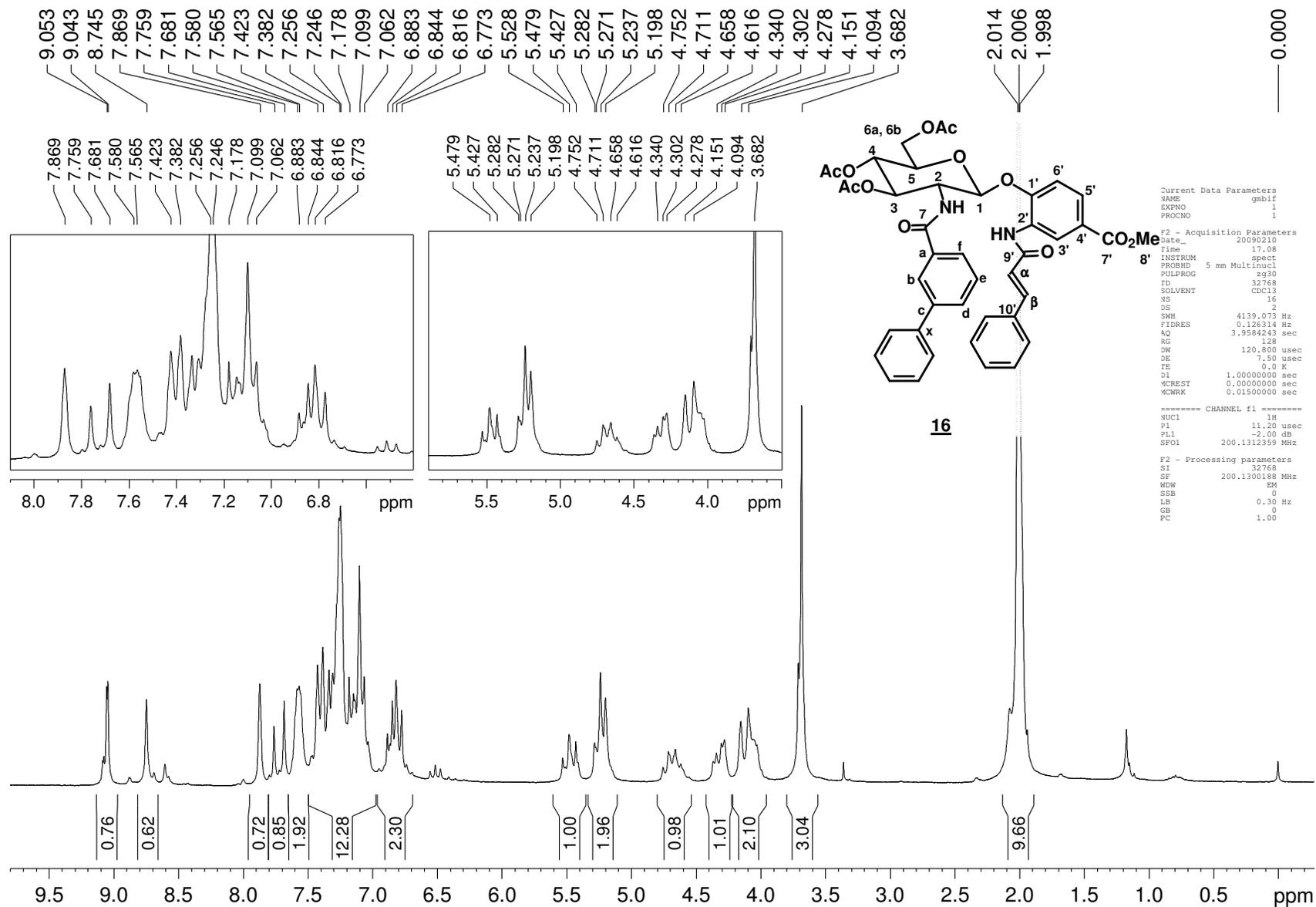


Figura A.61 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **16**

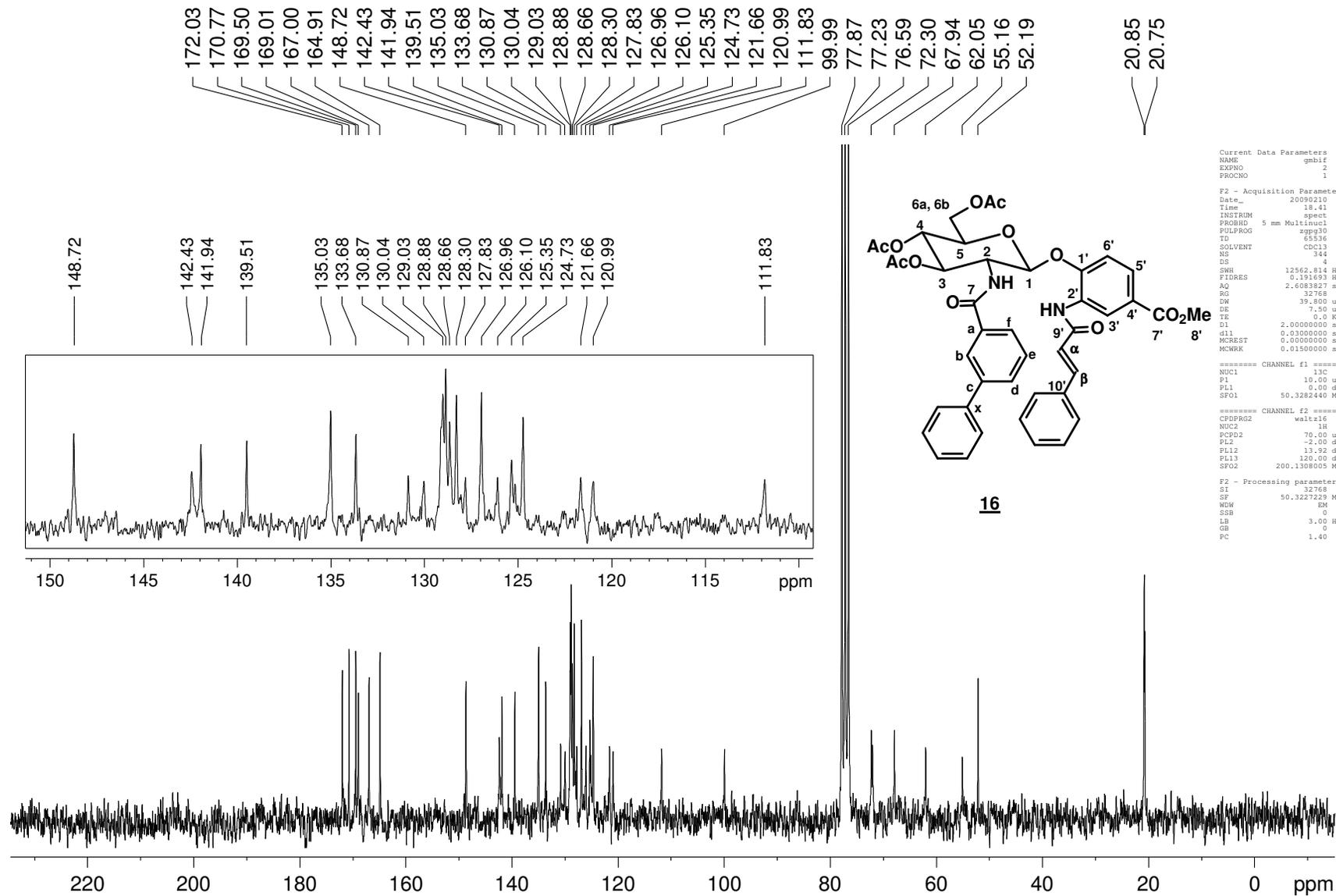


Figura A.62 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **16**

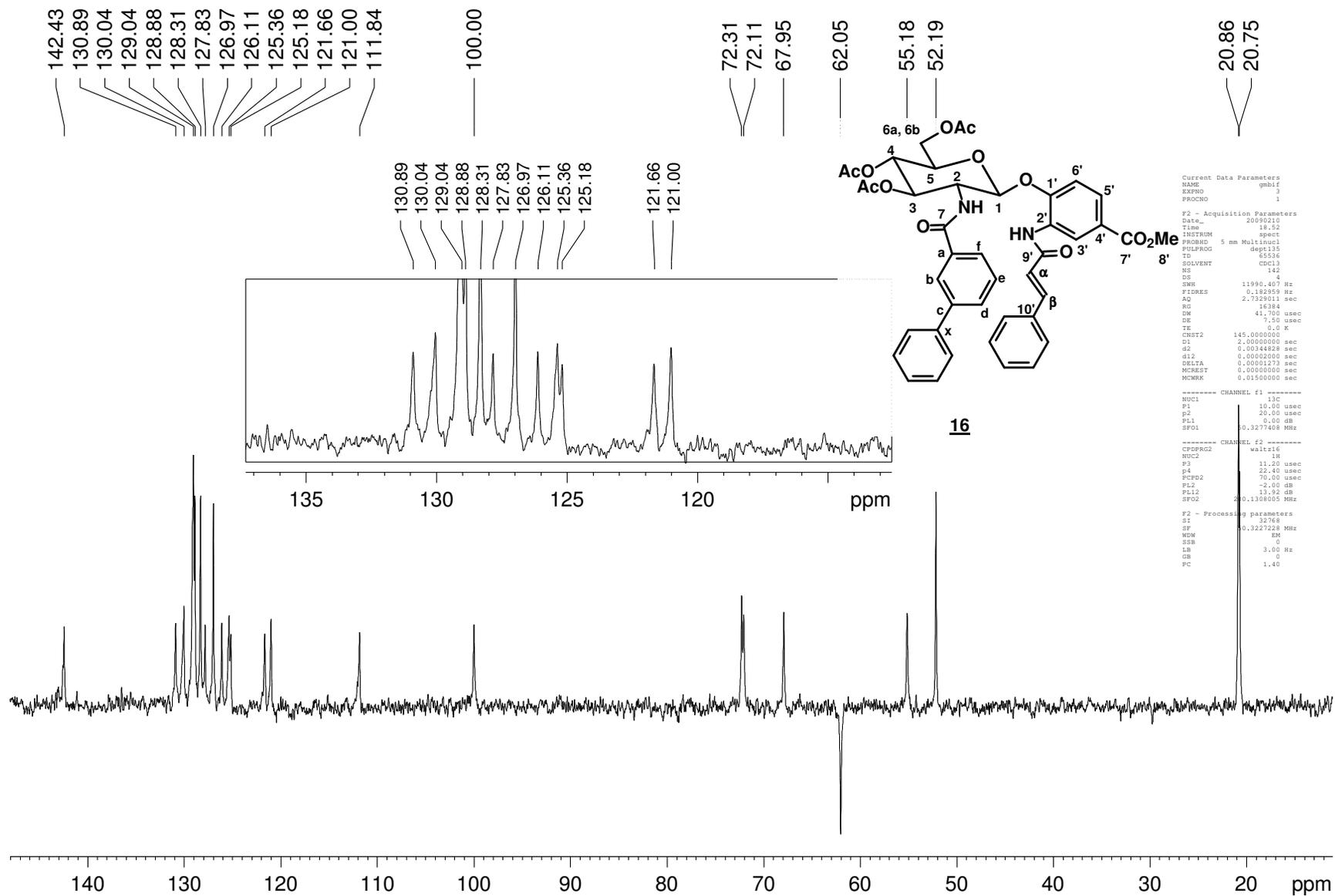


Figura A.63 - Subespectro DEPT (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **16**

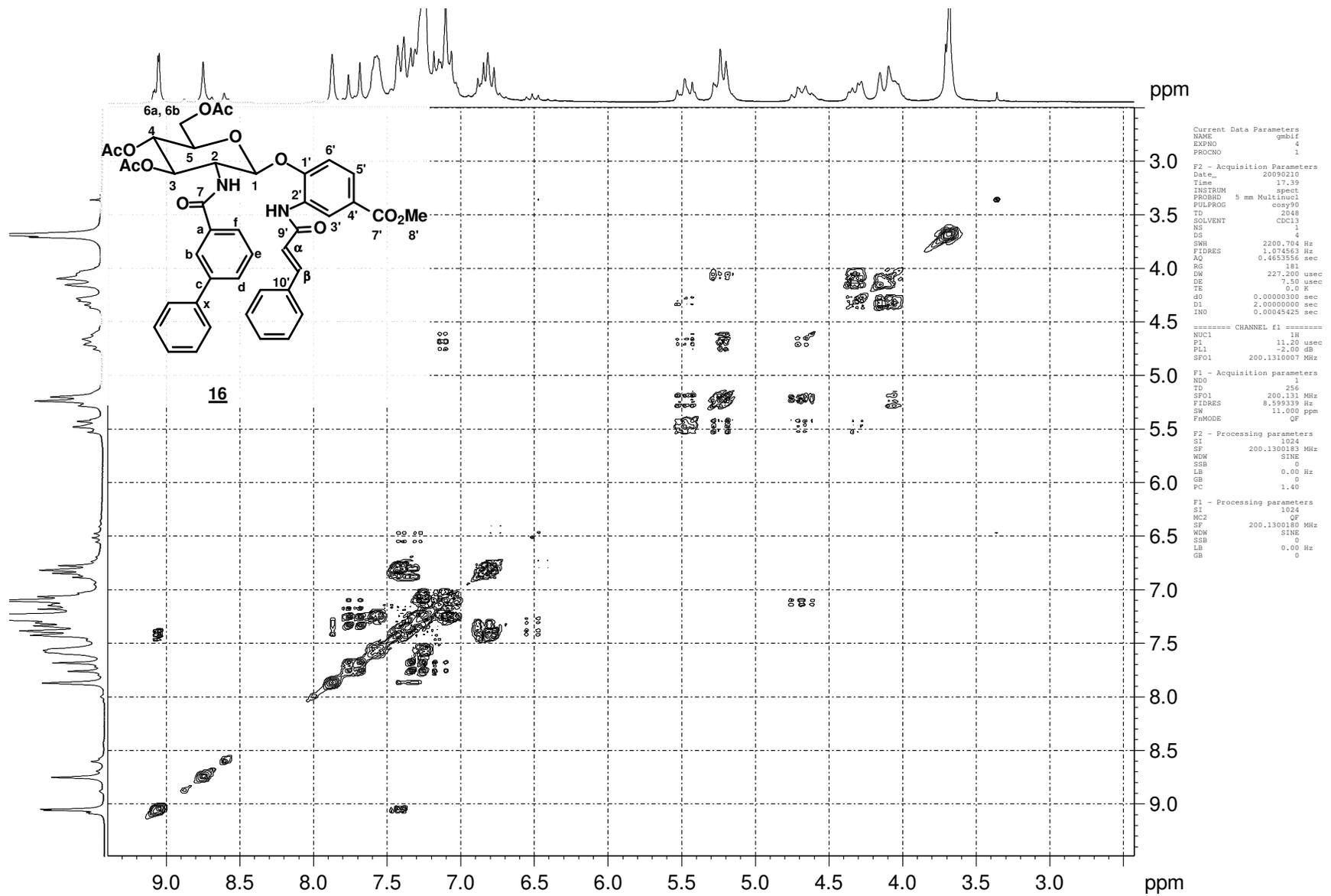


Figura A.64 - Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **16**

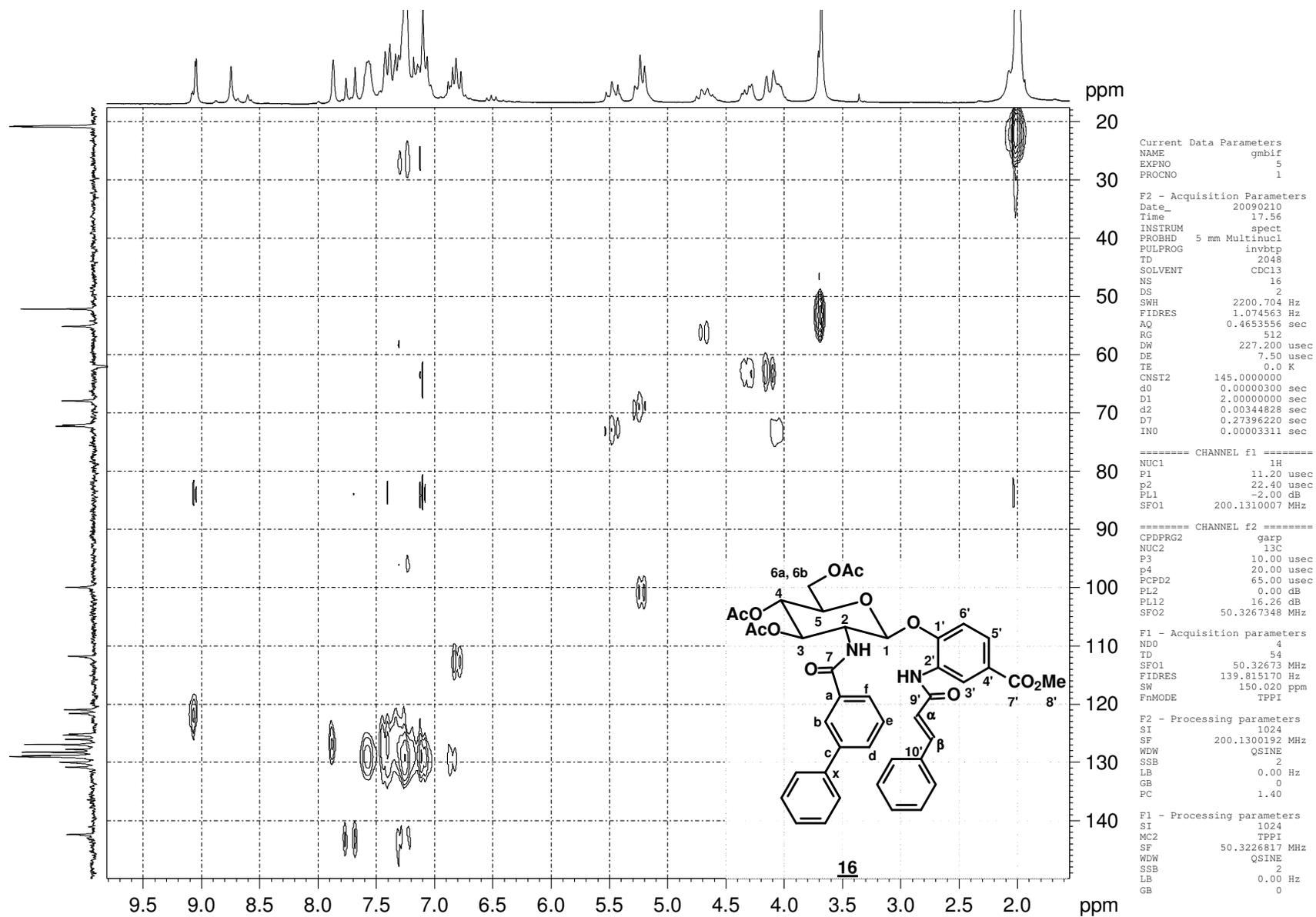


Figura A.65 - Mapa de contornos HMQC (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 16

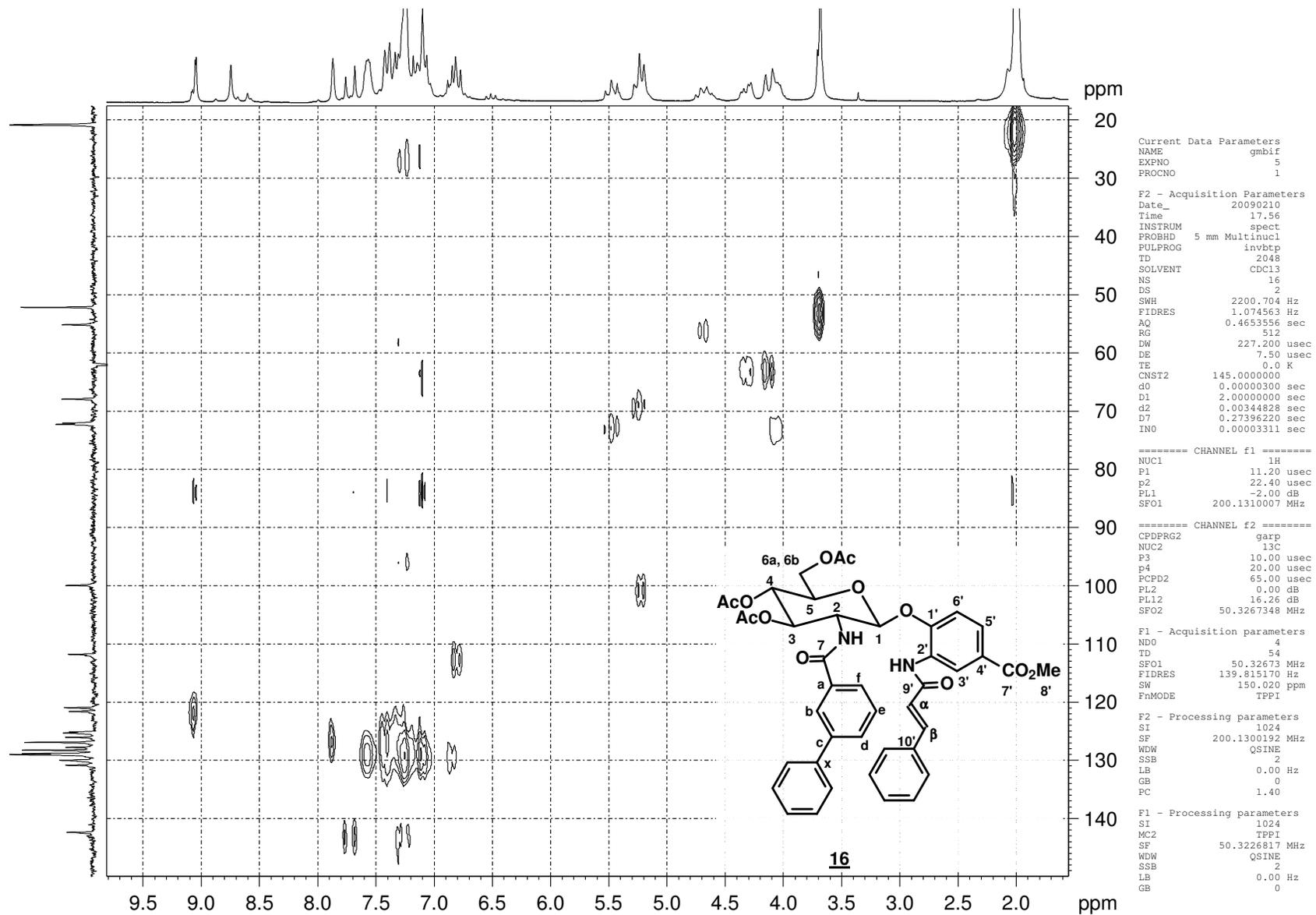


Figura A.66 - Expansão do mapa de contornos HMQC (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **16**

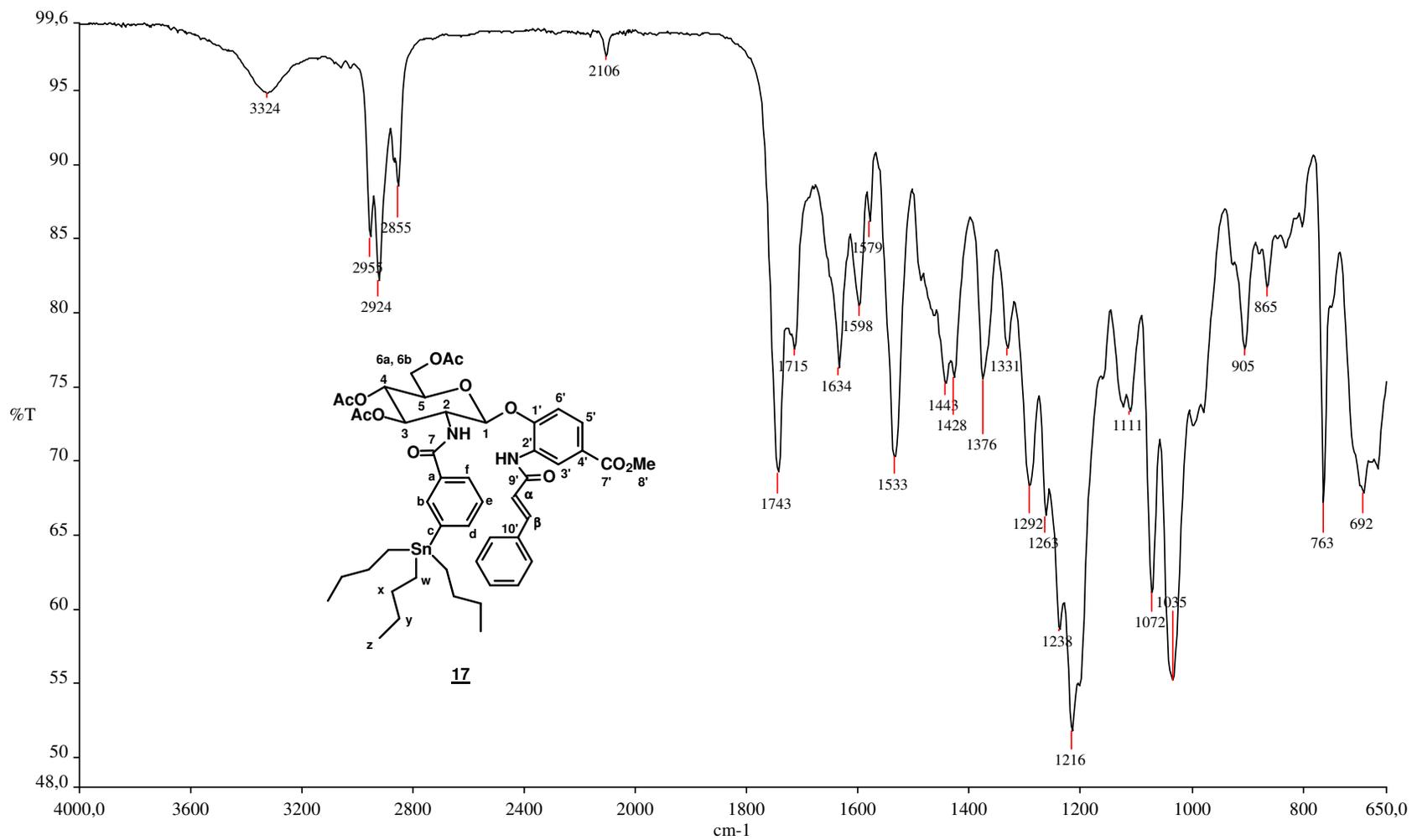


Figura A.67 - Espectro no IV de **17**

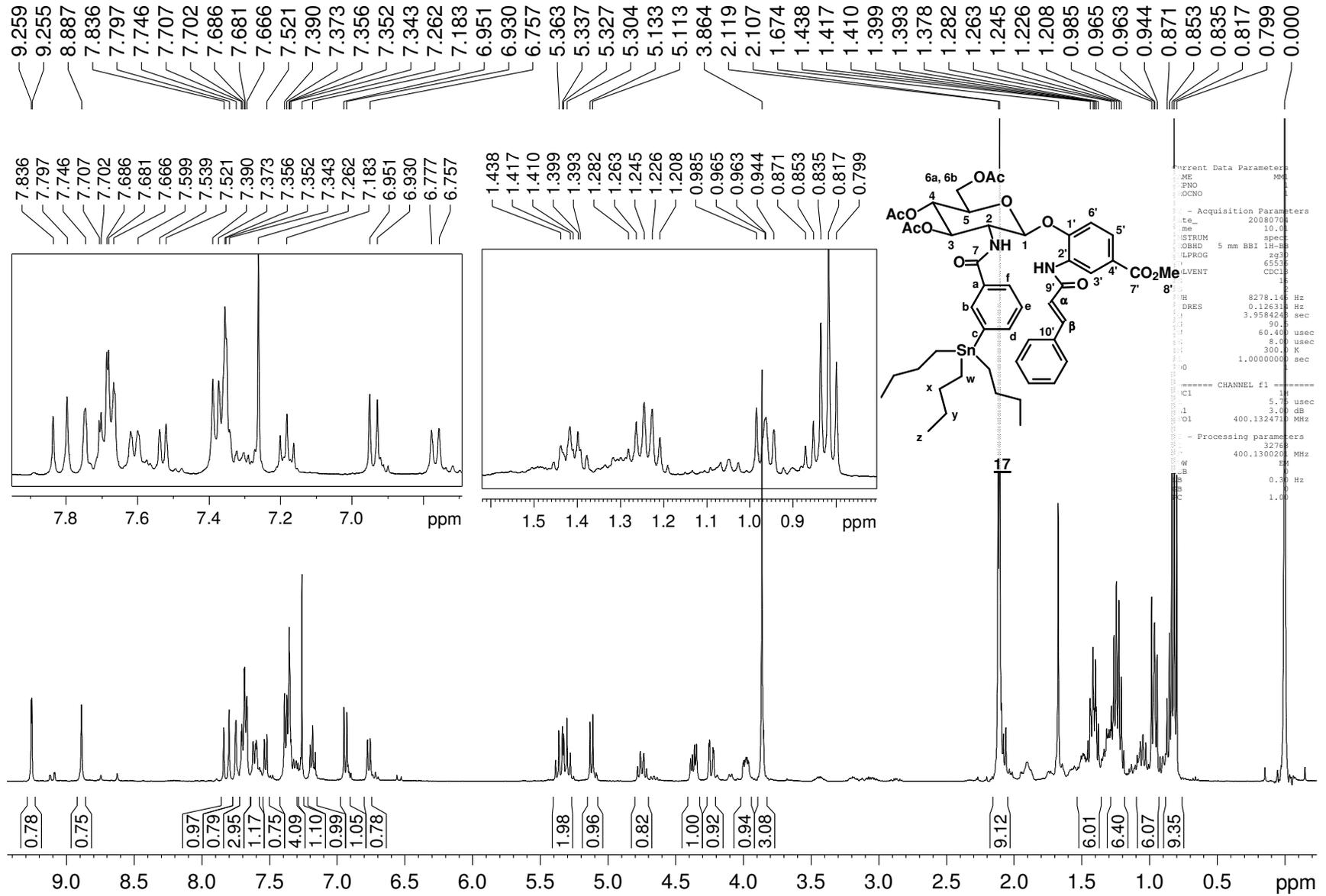


Figura A.68 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17**

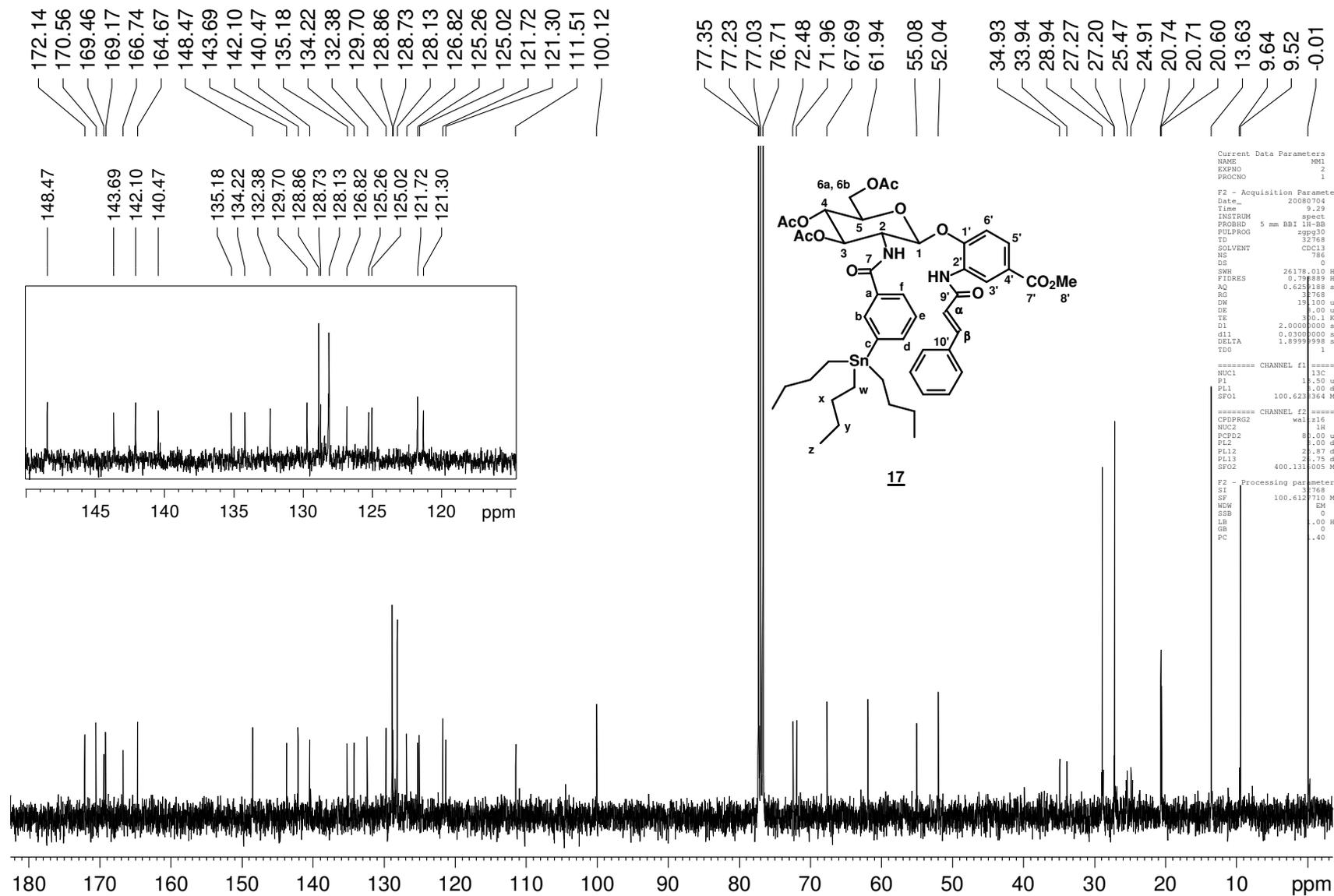


Figura A.69 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **17**

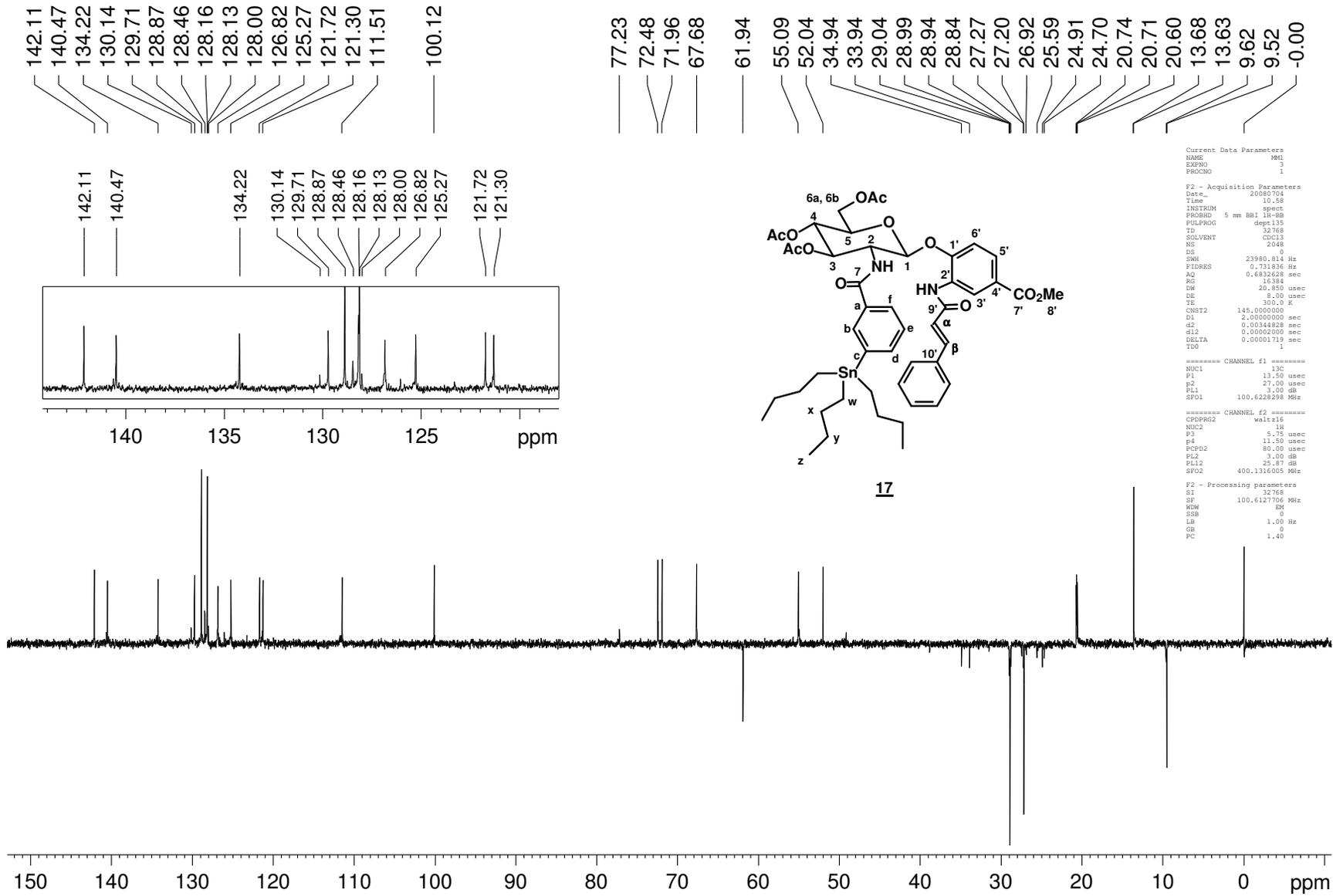


Figura A.70 - Subespectro DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 17

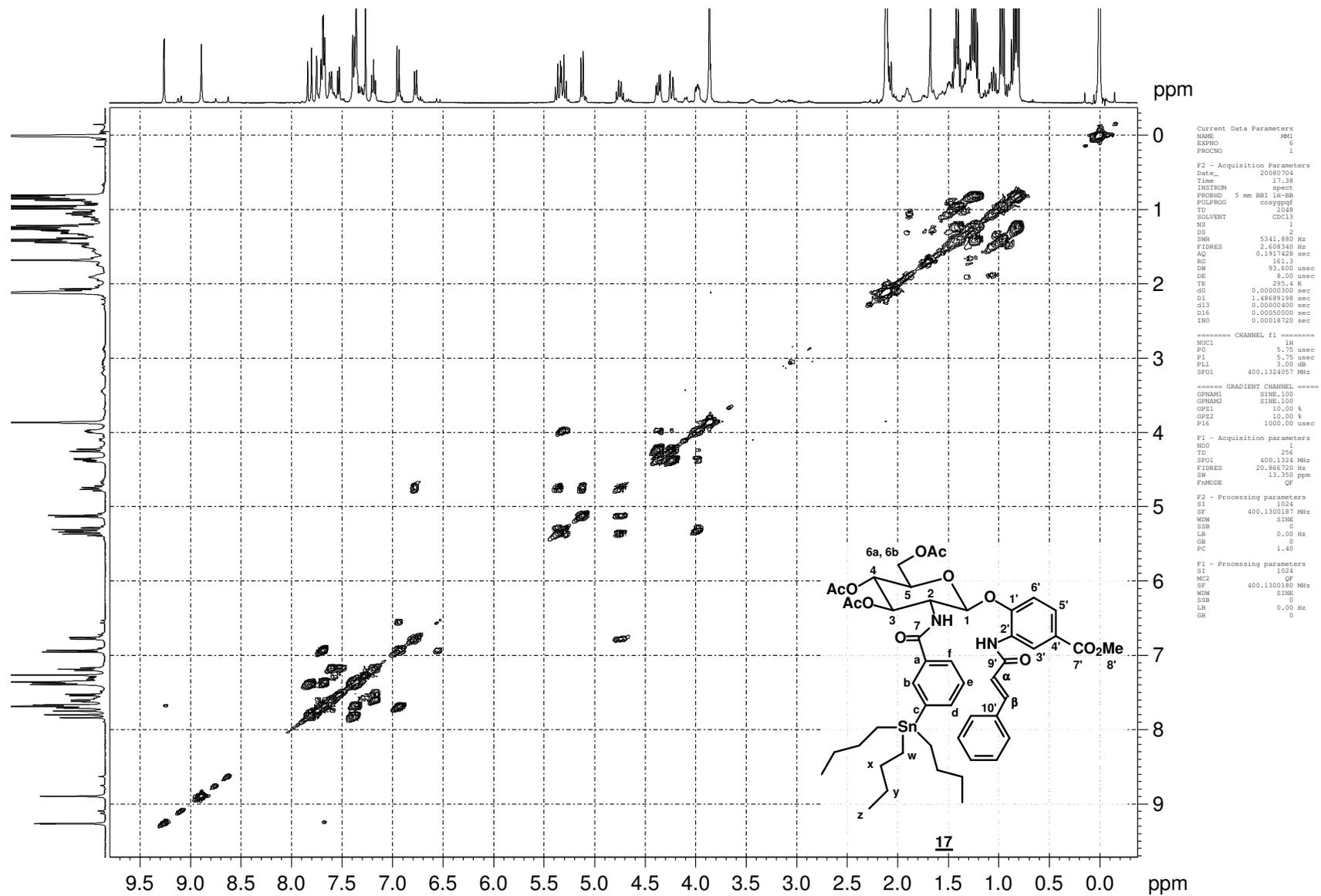


Figura A.71 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 17

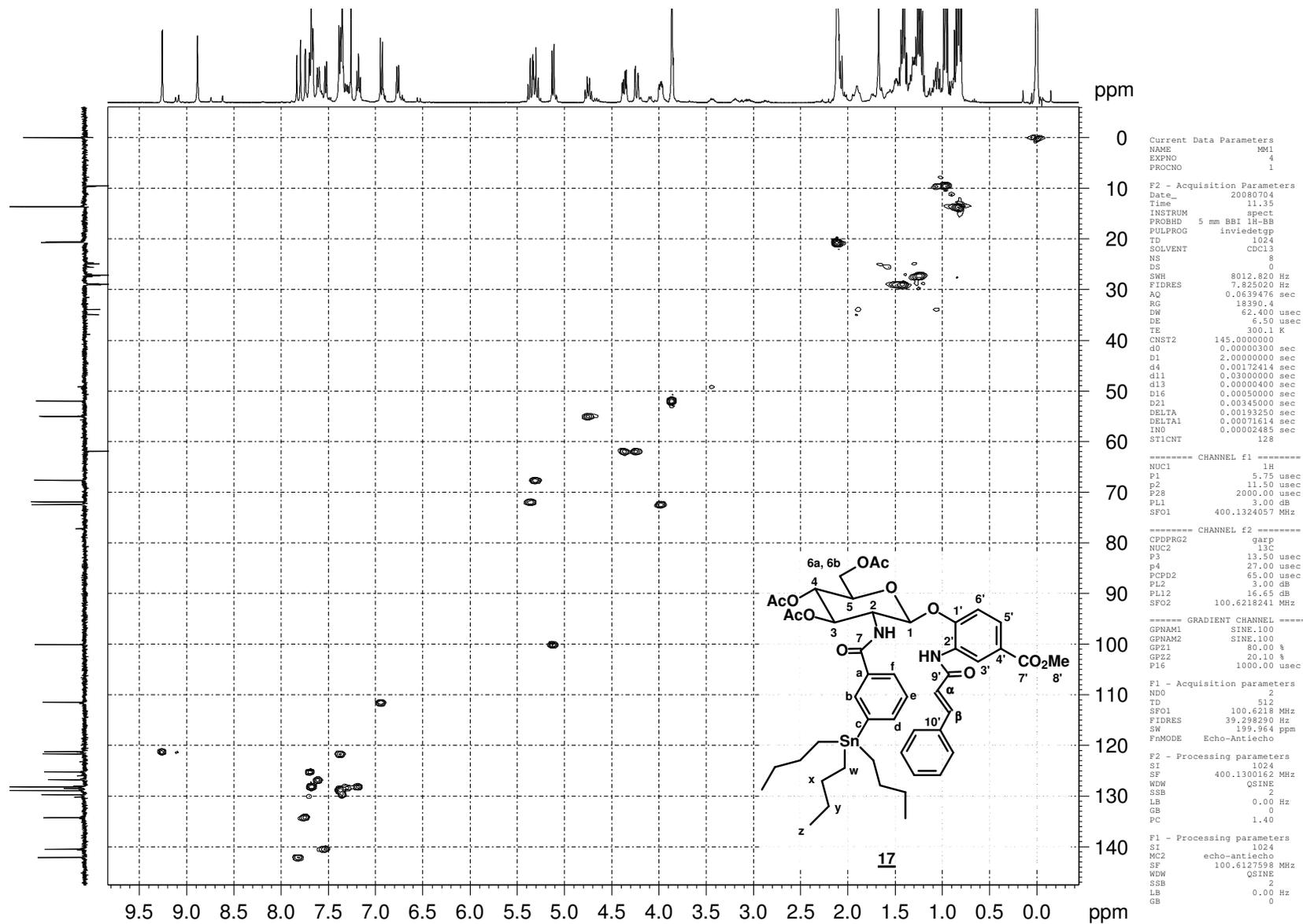


Figura A.72 - Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 17

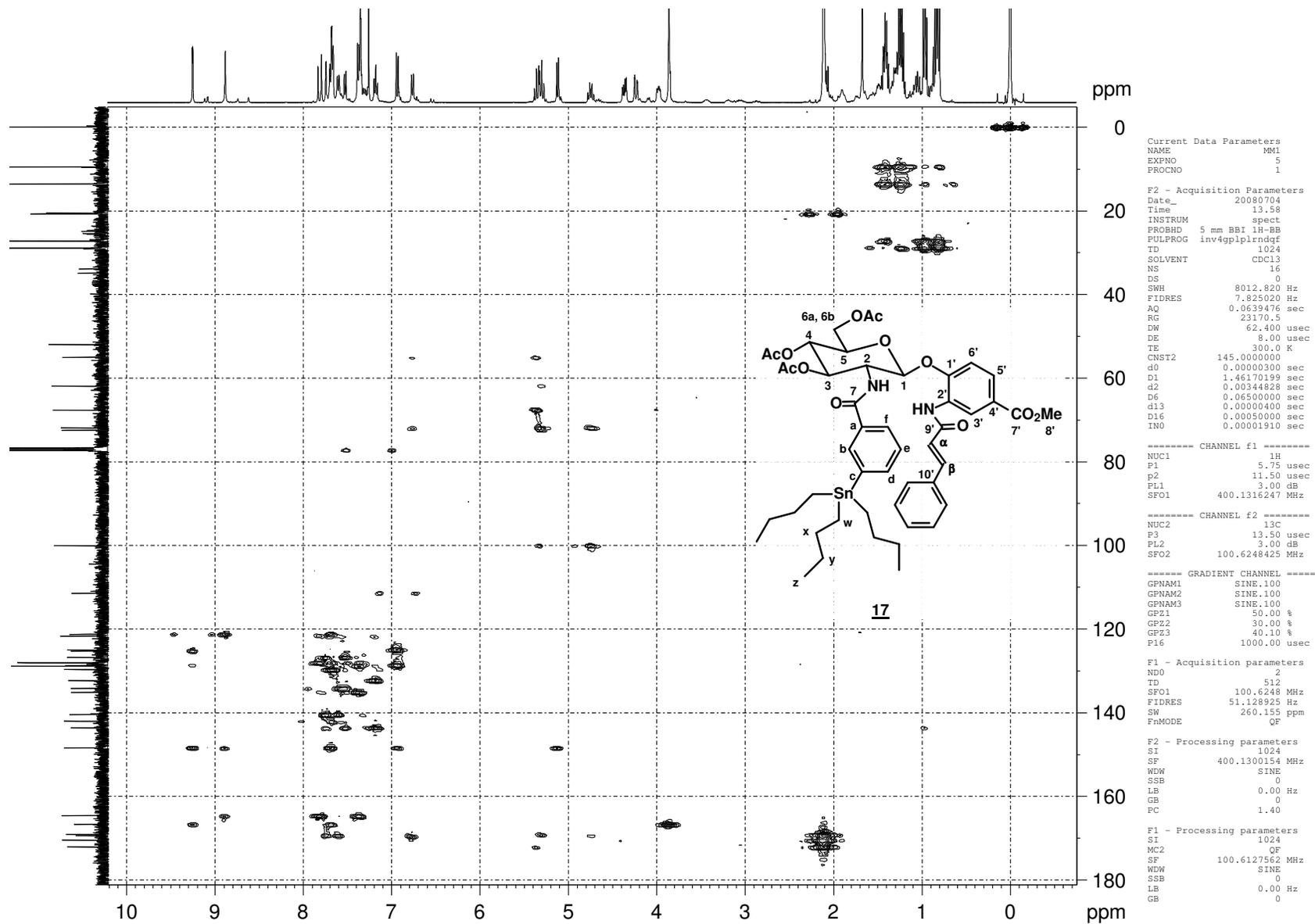


Figura A.73 - Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 17

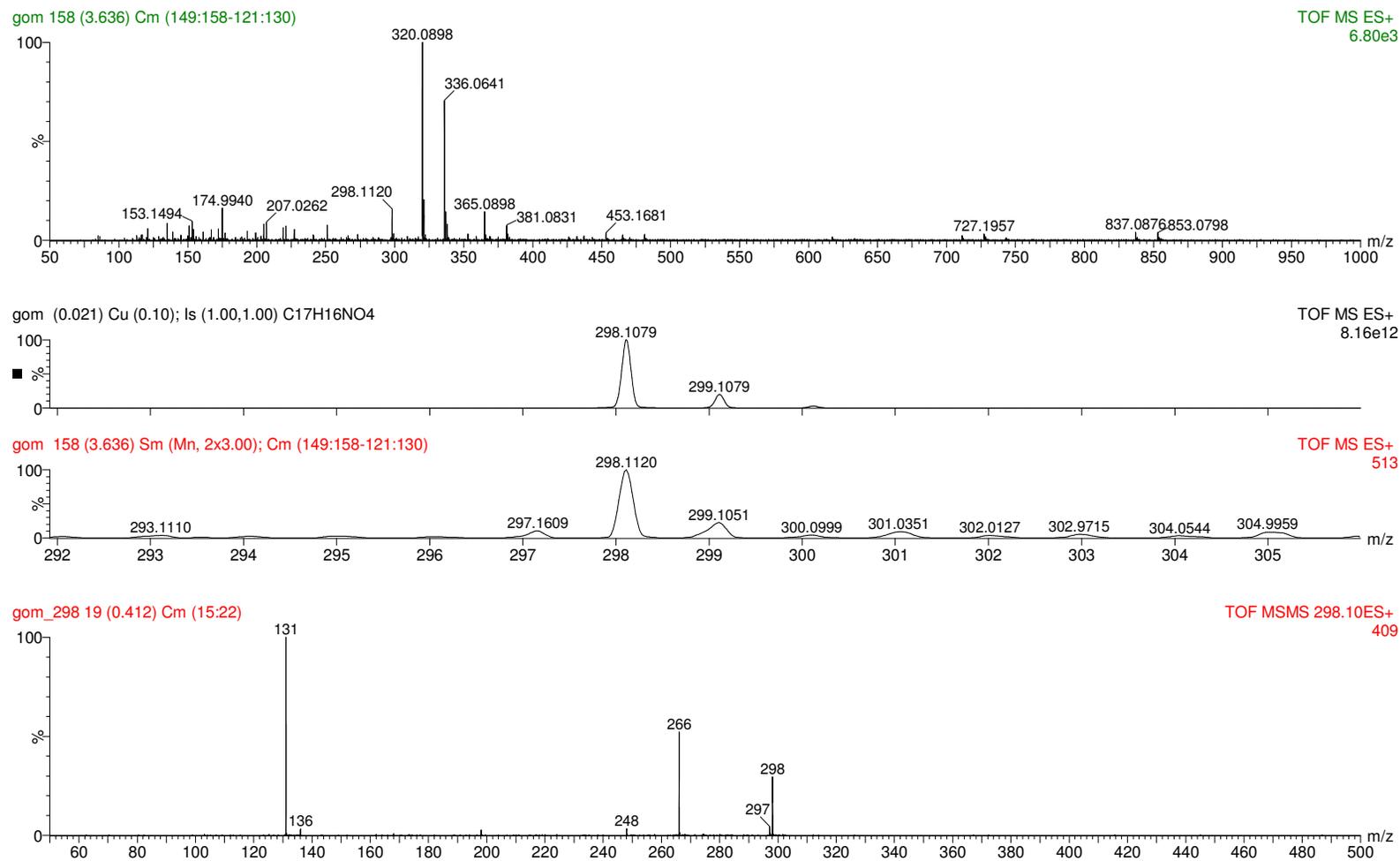
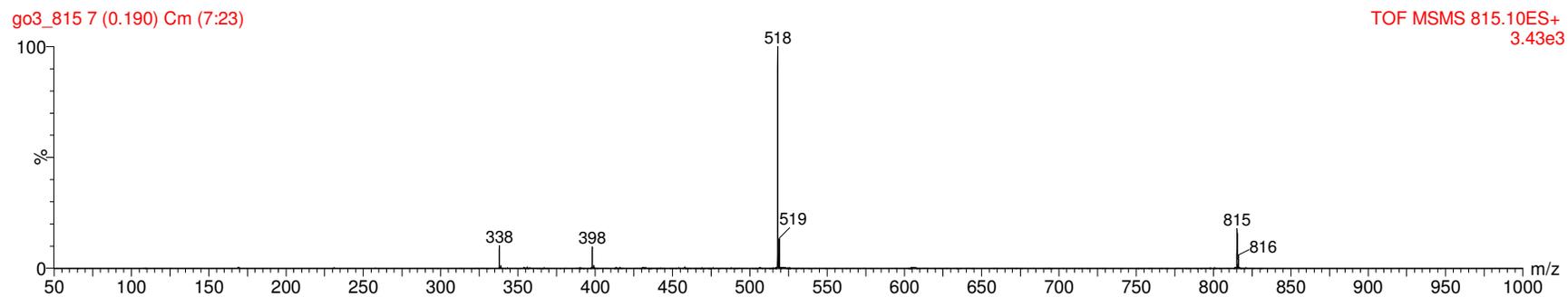
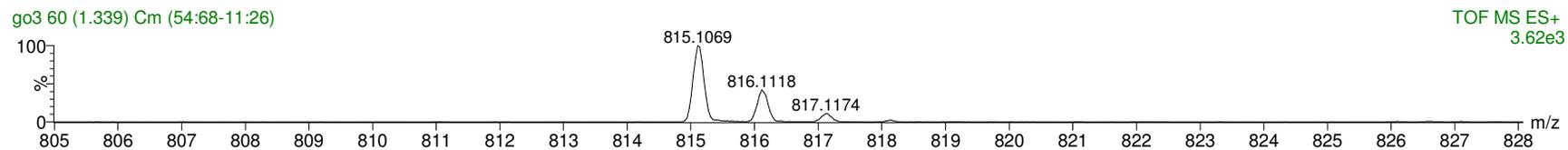
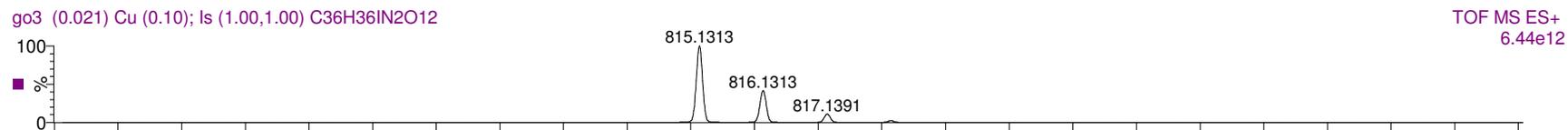
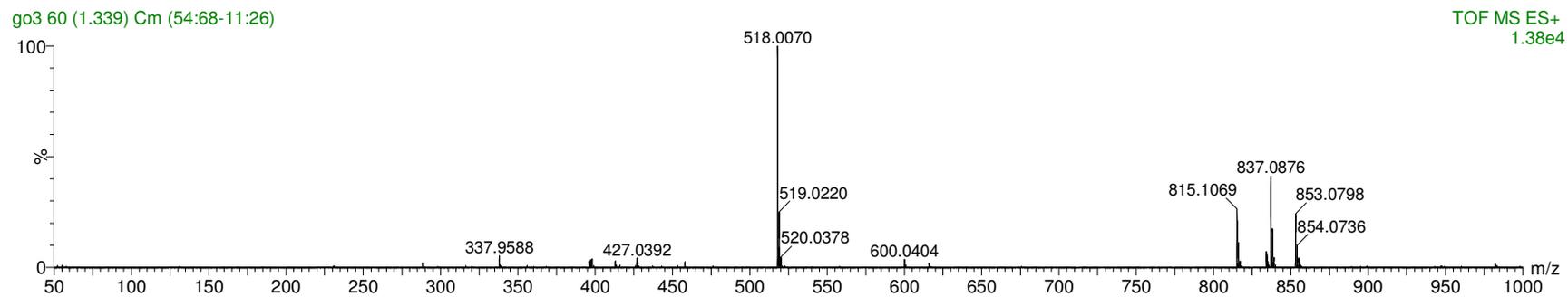
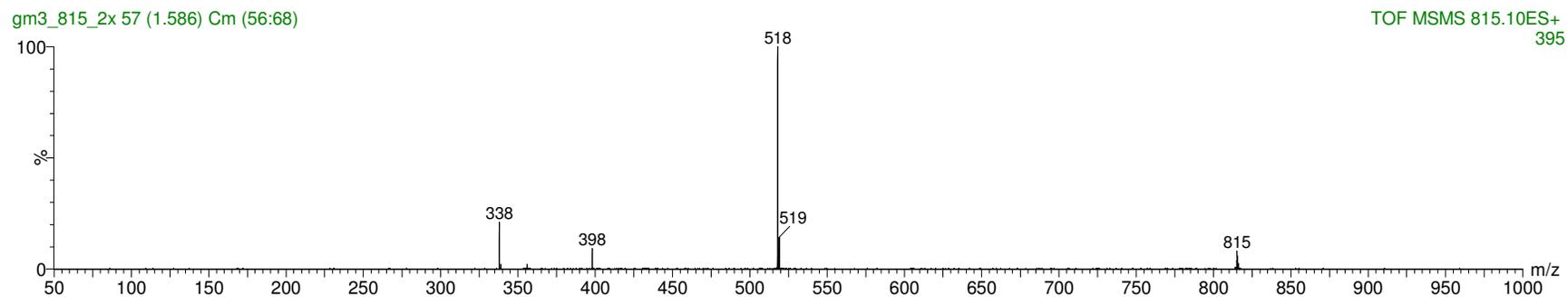
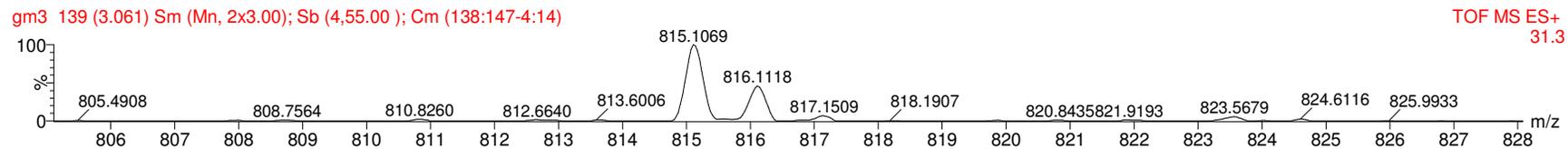
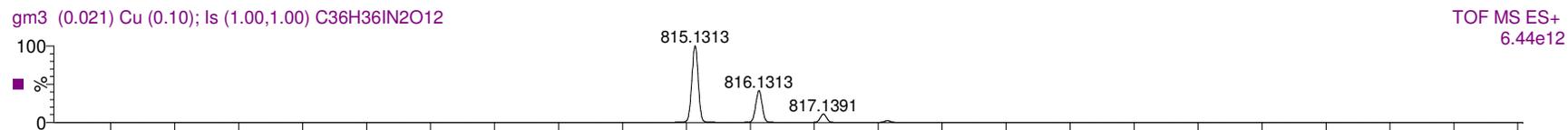
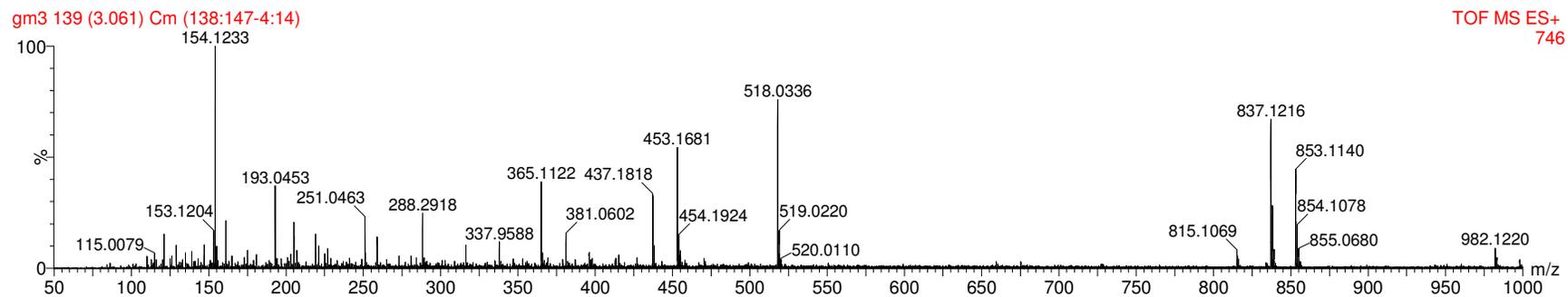


Figura B.1 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 10.

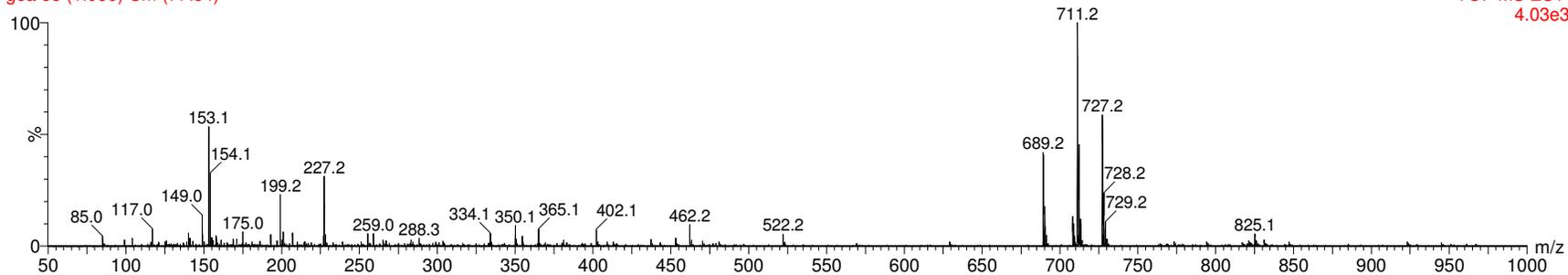


**Figura B.2 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise sequencial [ESI(+)-MS/MS] de 6.**

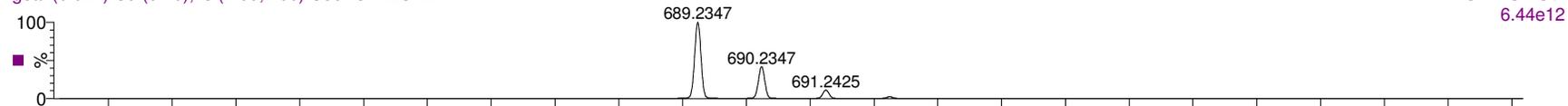


**Figura B.3 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise sequencial [ESI(+)-MS/MS] de 9.**

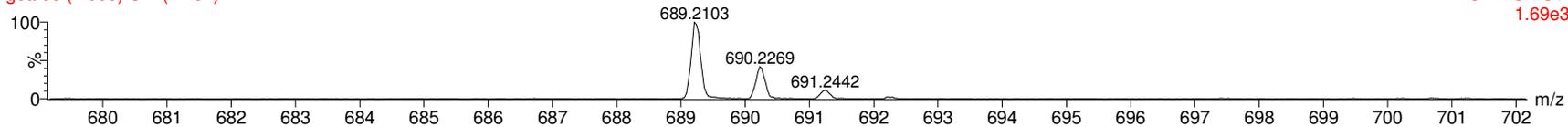
goa 83 (1.956) Cm (77:84)



goa (0.021) Cu (0.10); Is (1.00,1.00) C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>



goa 83 (1.956) Cm (77:84)



goa\_689\_02 25 (0.573) Cm (19:31)

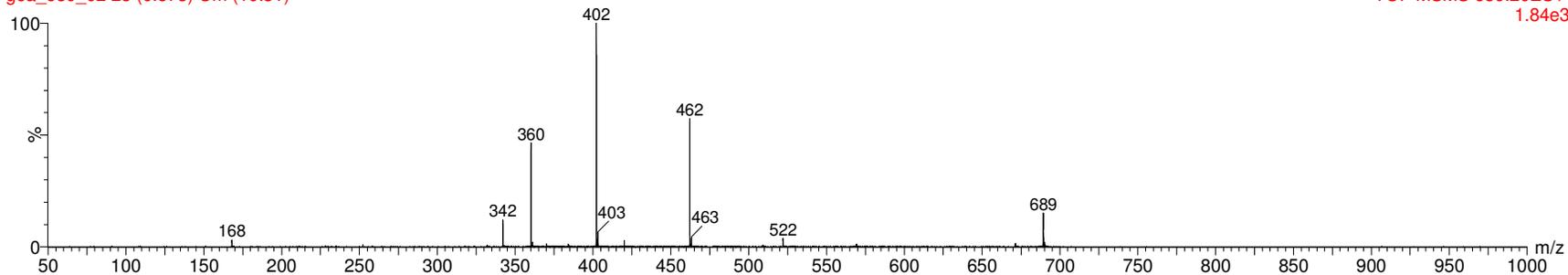
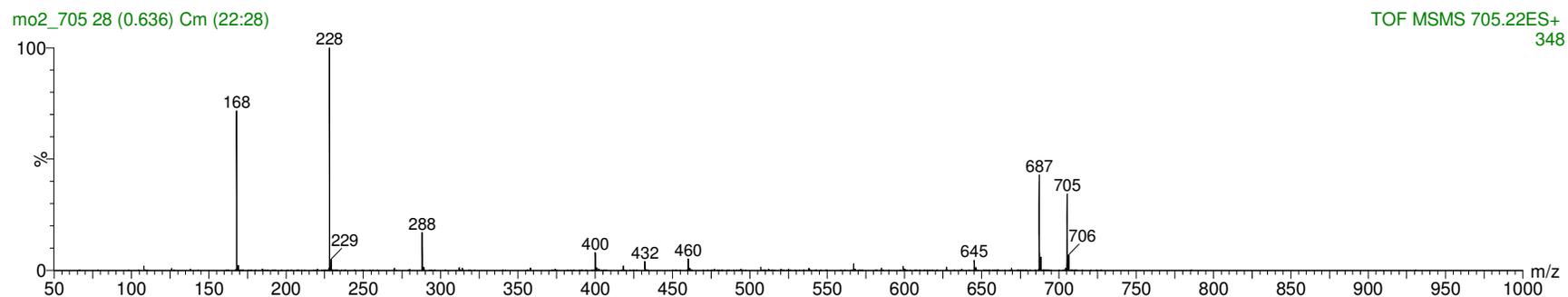
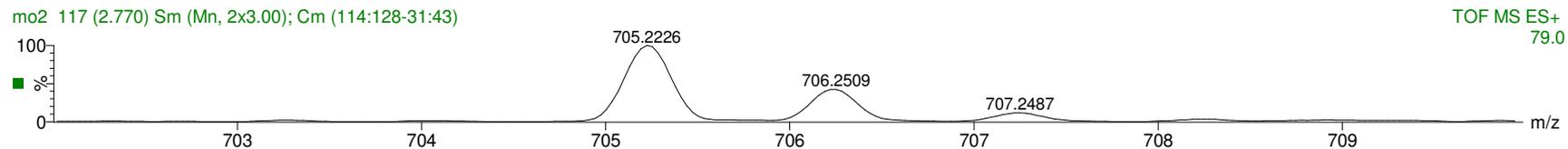
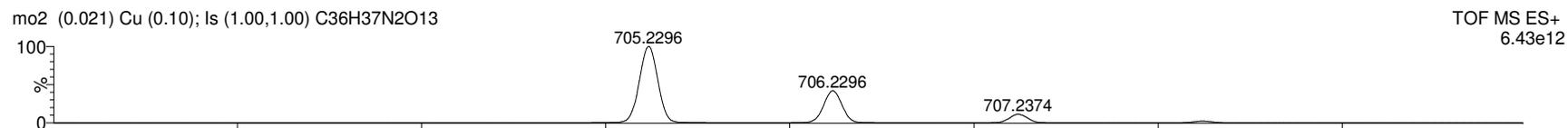
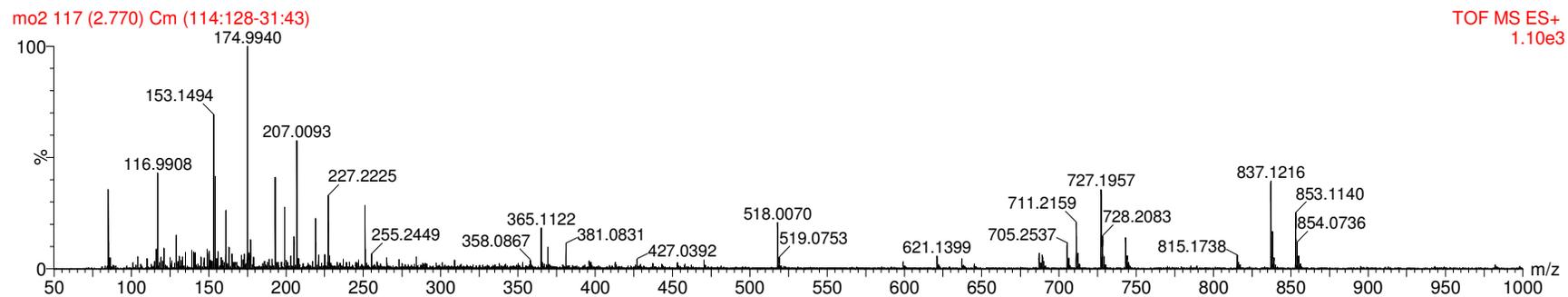


Figura B.4 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise sequencial [ESI(+)-MS/MS] de 1.



**Figura B.5 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 14.**

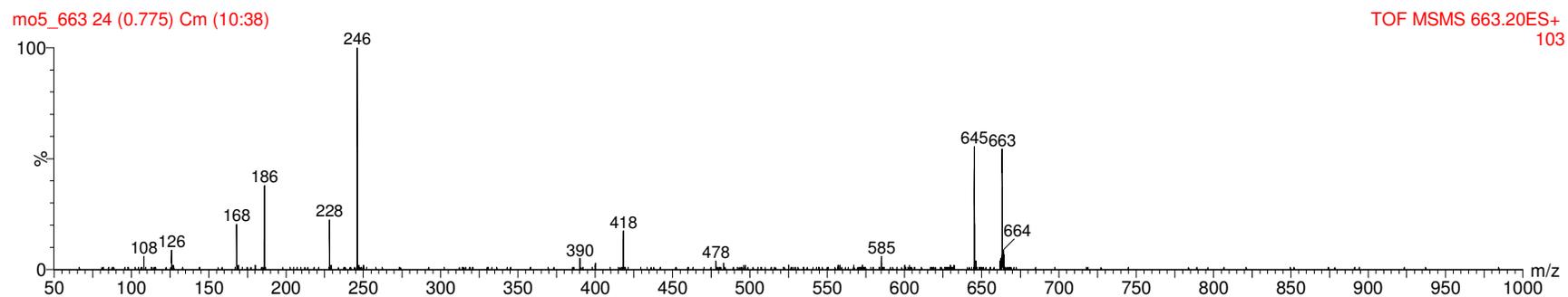
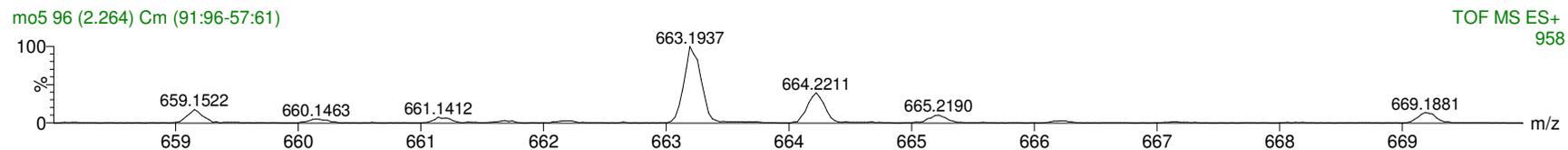
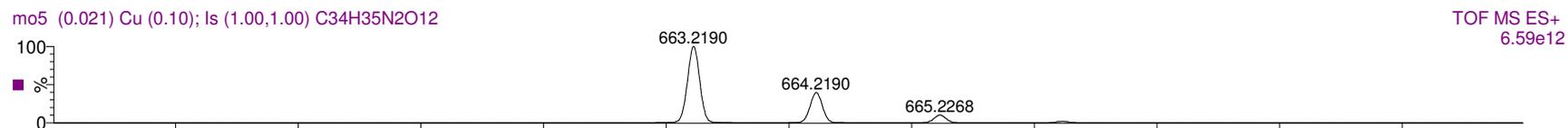
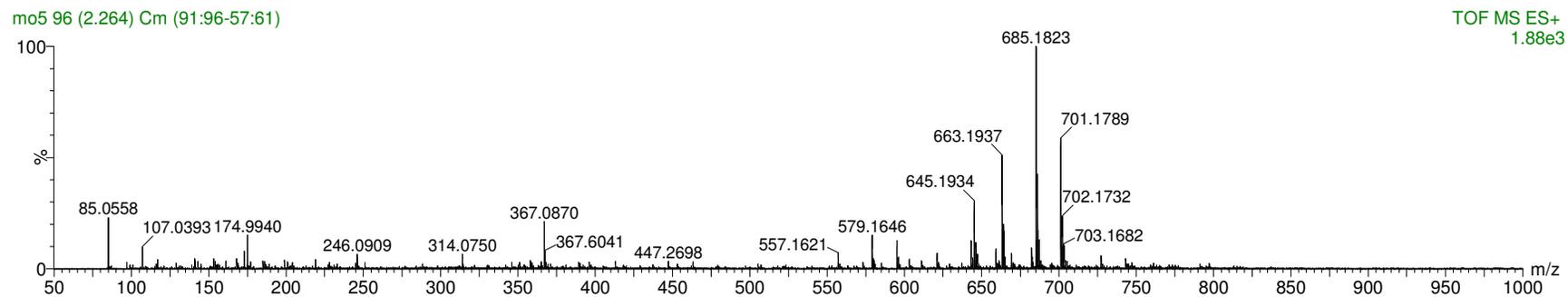
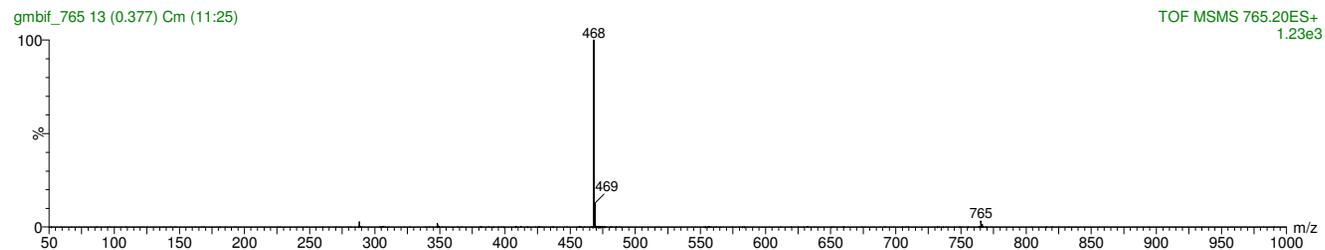
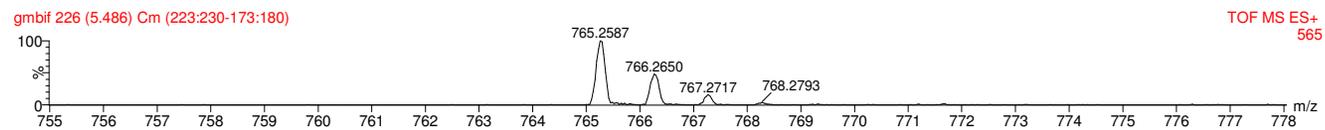
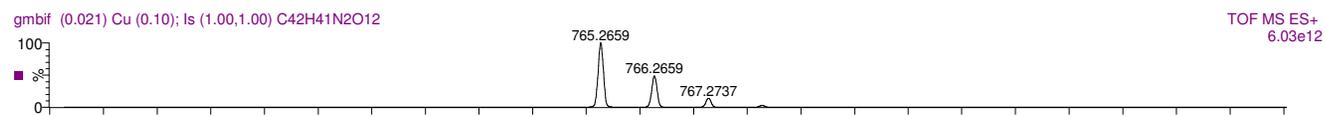
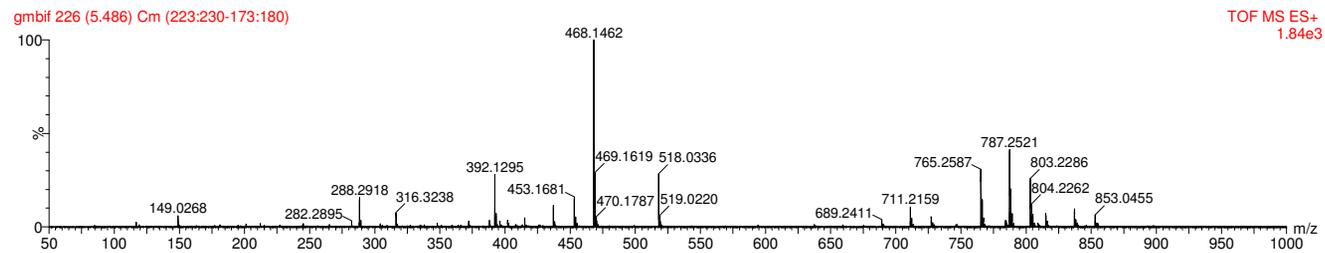


Figura B.6 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 15.



Zoom m/z 55-460

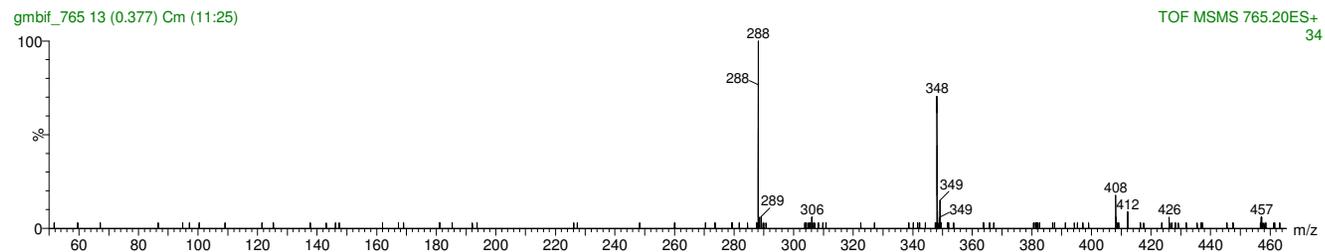


Figura B.7 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 16.