

1 INTRODUÇÃO

1.1 Macrociclos e terapêutica

Desde os primórdios das civilizações, o homem sempre se deparou com diversos males e flagelos capazes de prejudicar sua saúde. Por isso, tão antiga quanto a própria história da existência humana é a busca pelo tratamento e pela cura das doenças^[1]. Dos xamãs e pajés aos alquimistas, o conhecimento sobre a origem e o preparo dos medicamentos foi passado de geração a geração, como o é até hoje sob algumas formas, bem como também passou aos cuidados da Ciência, permitindo seu grande desenvolvimento, seja pelo acaso ou pelo planejamento racional, e conduzindo à enorme gama de fármacos atualmente utilizados^{*[1-2]}.

Ao final do século XIX, graças aos trabalhos de Paul Ehrlich (1854-1915), surgiu a *quimioterapia*, definida como “o uso de fármacos para combater um organismo invasor, sem prejudicar o hospedeiro”^[1]. Posteriormente, nas primeiras décadas do século XX, a descoberta da penicilina por Sir Alexander Fleming (1881-1955) inaugurou nova fase para a quimioterapia, causando significativo impacto para o aumento da esperança e da qualidade de vida da humanidade^[2].

O arsenal quimioterápico das doenças infecciosas microbianas, fúngicas, virais ou parasitárias e o da quimioterapia antitumoral contam com vários fármacos, de variadas classes químicas. Dentre estas classes, destacam-se os *macrociclos*.

Quimicamente, os macrociclos podem possuir arcabouços estruturais tão diversos quanto a “criatividade” da natureza e do homem o permitam. As cadeias cíclicas podem conter um ou vários motivos estruturais, como cetonas, éteres, ésteres, amidas, sulfonamidas, aminas, insaturações etc. Como exemplos de macrociclos bioativos, cita-se o antitumoral de origem marinha briostatina **1**^[2] (**1**; Figura 1.1, página 46), o diterpeno antoptilido-C **2**^[2], também de origem marinha e com atividade agonista de receptores A₁ da adenosina, e o antimalárico verrucarina A **3**^[3]. Há também representantes heterocíclicos não-carbonilados, como o diaminoéter antifúngico (+)-piperazinomicina **4**^[4]. O antitumoral criptoficina-1 **5**^[5] é um exemplo de macrociclo bioativo com estrutura cetônica, lactônica e lactâmica.

Existem também outros heterociclos bioativos, tomando-se como exemplos macrolactônicos o antibacteriano macrolídeo eritromicina (**6**) e as toxinas ulcerantes poliênicas micolactonas A (**7**) e B (**8**)^[6]. Como exemplos macrolactâmicos, podem ser citados o antiviral fluvirucina A₁ (**9**)^[7-8] e o antitumoral vicenistatina (**10**)^[9] (Figura 1.1). Há ainda estruturas exclusivamente peptídicas, como a imunossupressora ciclosporina (**11**)^[10].

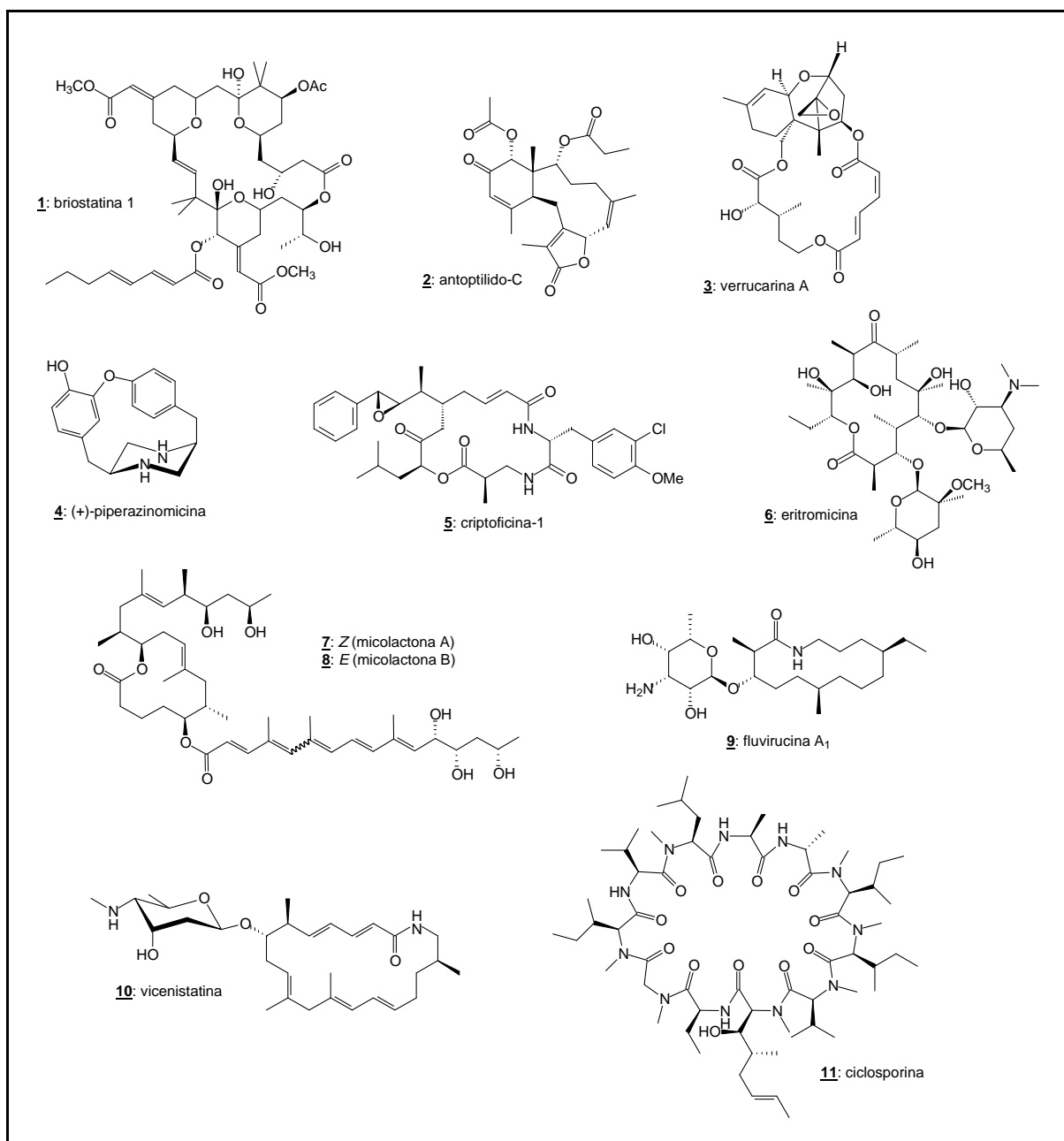


Figura 1.1 - Alguns exemplos de macrociclos bioativos.

Devido a fenômenos como resistência a drogas e surgimento de patógenos resistentes, novos fármacos, não apenas macrocíclicos, tornam-se necessários. Novas fontes de produtos naturais são descobertas, bem como antigas fontes vêm sendo investigadas em busca de novas estruturas^[11-12]. Estas estruturas inéditas, macrocíclicas ou não, são constantemente relatadas, bem como modificações estruturais destas e novas propostas sem relação direta com estruturas naturais. Assim, diversos outros exemplos de macrociclos, testados ou não para diversos tipos de atividade biológica, poderiam ser citados, com as mais variadas estruturas químicas. Trabalhos inéditos e numerosas revisões listam estas moléculas^[12-25].

1.2 Macrociclos e restrição conformacional

Embora muito diversos em termos de sua natureza química, como já dito, os macrociclos compartilham uma importante propriedade: mobilidade conformacional restrita em função da ciclização, o que facilita a busca por conformação(ões) ativa(s), uma vez que haja bioatividade^[26].

A restrição conformacional por ciclização, como as demais estratégias de modificação molecular (bioisosterismo, hibridação, restrição de rotação livre etc.), permite o aumento da afinidade e da seletividade de um determinado ligante por uma enzima ou um receptor, como conseqüência: a) da diminuição da *entropia adversa* (variação de entropia desfavorável à interação do ligante ao seu biorreceptor); ou b) da estabilização da(s) conformação(ões) bioativa(s) do ligante (Figura 1.2, página 48)^[2, 27].

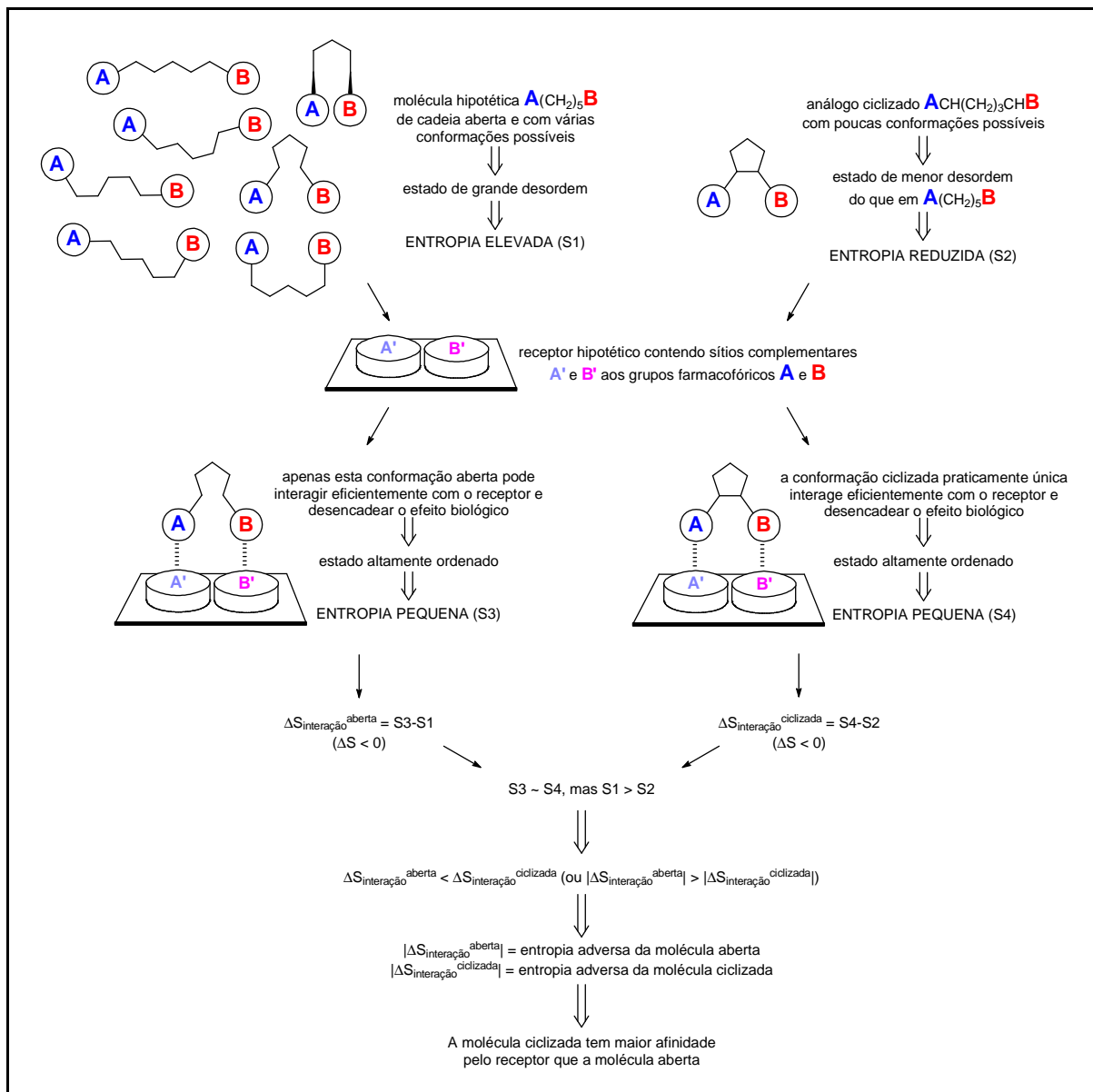


Figura 1.2 - Entropia adversa (variação de entropia desfavorável à ciclização) de estruturas cíclicas e acíclicas.

1.3 Métodos de síntese de macrociclos

Muitos métodos para síntese de macrociclos têm sendo desenvolvidos. Essencialmente, estes podem ser obtidos por ciclização de precursores de cadeia longa ou por clivagem de ligações internas em sistemas policíclicos. Estes métodos podem variar de acordo com o tipo de ligação formada ou rompida (C=C, C-C, C-O

etc), bem como conforme a natureza eletrônica da formação ou quebra da ligação (métodos iônicos ou radicalares)^[28].

Como exemplo recente de síntese de macrociclos por clivagem interna e expansão de anel, cita-se o trabalho de Erden e colaboradores^[29], que relataram a obtenção das cicloenonas **12** a **14**, com ciclos de 11, 13 e 15 membros, a partir das correspondentes ciclobutanonas **15** a **17**, com nove, 11 e 13 membros, por clivagem de ligação C-C com TMSil e DBU (Figura 1.3).

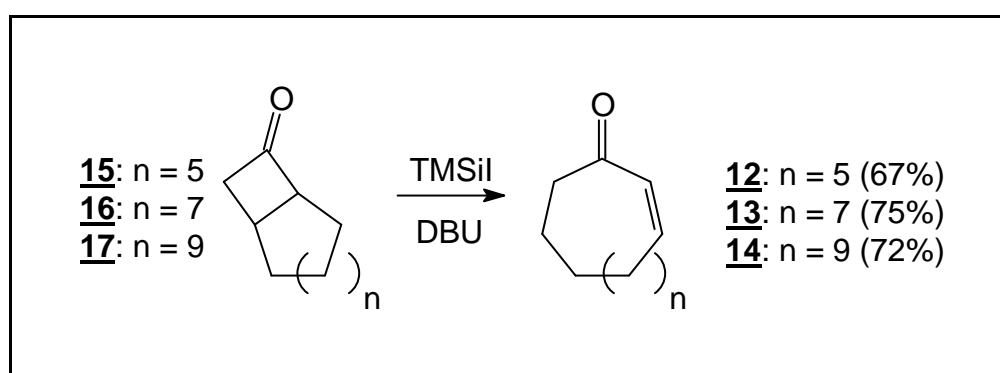


Figura 1.3 - Exemplo de síntese de macrociclos por expansão de anel.

Os métodos de ciclização de precursores de cadeia longa e aberta são mais empregados^[28] e apresentam grande variedade. Exemplos destes métodos são a metátese de alquenos, o acoplamento com paládio, a ciclização aniônica, a macrolactonização e as ciclizações radicalares.

A metátese é a troca homolítica de ligações covalentes entre duas moléculas. Na química dos alquenos e alqueninos, é a redistribuição de grupos alquilidênicos entre estes na presença de catalisadores metalocarbênicos (comumente molibdênio e rutênio), formando ligação carbono-carbono^[30]. Um exemplo recente de ciclização por metátese de olefinas foi dado por Sato e Sasaki^[31]. Estes autores relataram a obtenção do sistema cíclico CDEFG dos ácidos gambiéricos, produtos naturais marinhos potentes com ação antifúngica e estrutura de éteres policíclicos, empregando a reação de metátese com fechamento de anel (RCM) na conversão do éter diolefínico **18** no cicloéter insaturado **19** (Figura 1.4, página 50).

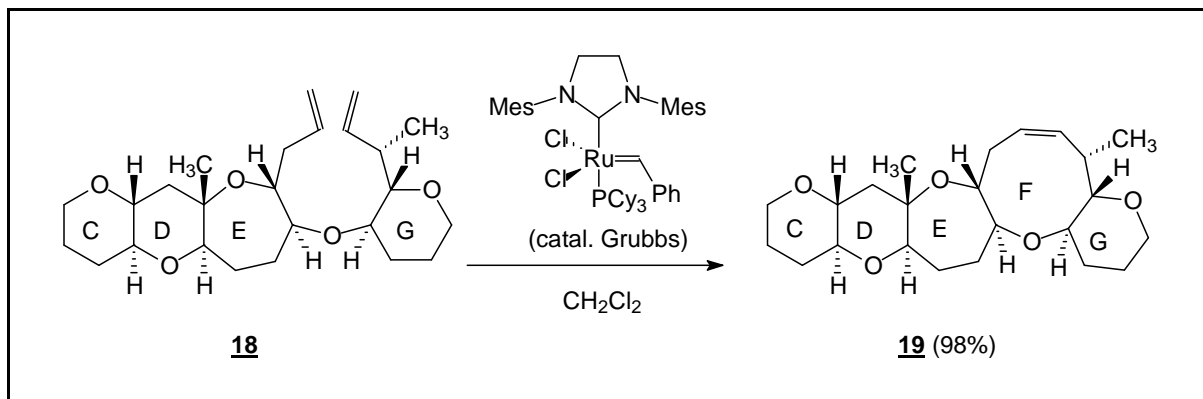


Figura 1.4 - Exemplo de macroclicização por metátese com fechamento de anel.

As reações de acoplamento entre alquenos, alquinos e compostos aromáticos catalisadas por paládio são métodos muito eficientes e confiáveis para introdução de novas ligações carbono-carbono. As variações conhecidas como reações de Heck, de Suzuki, de Stille, de Sonogashira e de Trost têm sido muito aplicadas em síntese orgânica^[27, 32]. Seu uso para macroclicização foi exemplificado recentemente por Balraju e colaboradores^[32], que relataram a obtenção dos ciclopeptídeos diênicos **20** a **24** a partir de seus respectivos precursores insaturados **25** a **29** (Figura 1.5).

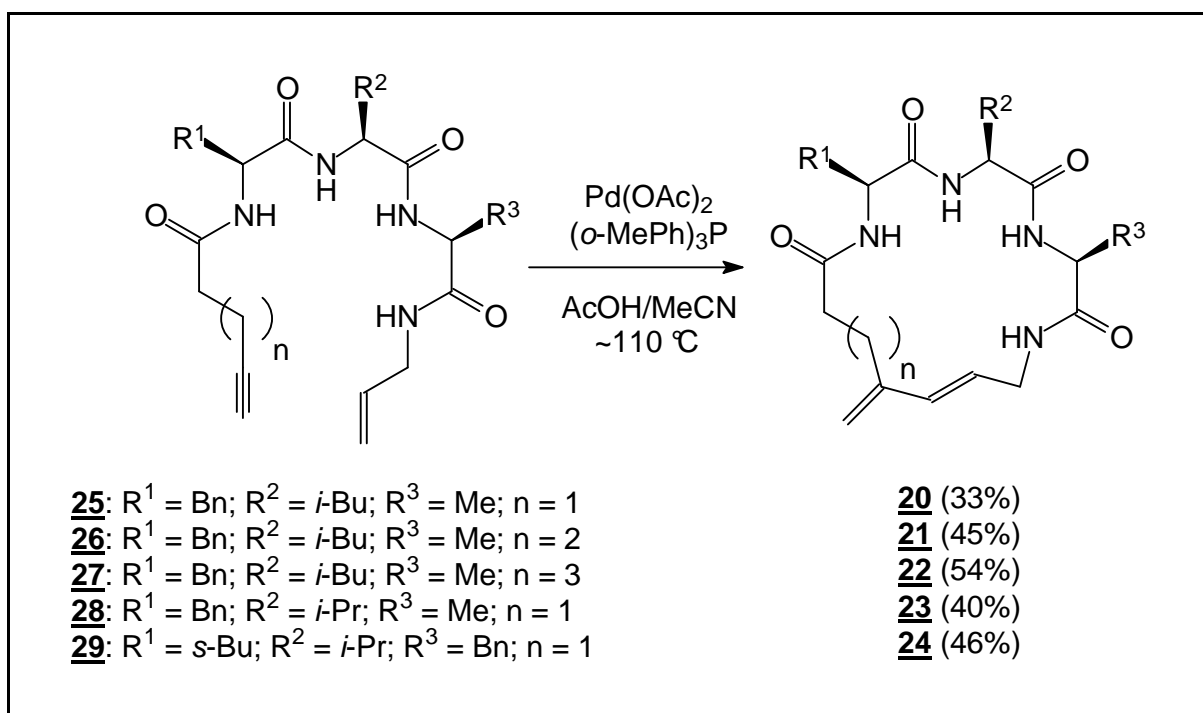


Figura 1.5 - Exemplo de macroclicização por acoplamento com paládio.

A ciclização aniônica, de natureza heterolítica, é usada para formação de ligação carbono-carbono por meio da geração de um carbânion por uma base forte e ataque nucleofílico deste a outro átomo de carbono, promovendo a formação do ciclo. Um exemplo recente foi relatado por Sun e Xu^[33], que obtiveram a cicloenona **30** a partir da cianidrina protegida **31**, empregando LHMDS como base para geração do carbânion (Figura 1.6).

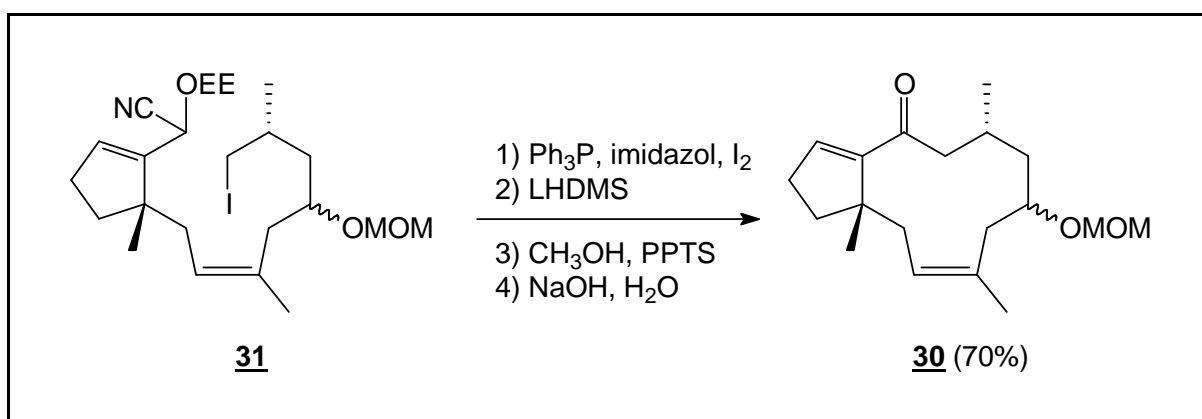


Figura 1.6 - Exemplo de macrociclização aniônica.

A macrolactonização e, por analogia, a macrolactamização, são métodos heterolíticos que promovem ciclização por formação de ligações carbono-oxigênio e carbono-nitrogênio a partir de precursores hidroxiácidos e aminoácidos ativados pela conversão do grupo funcional carboxila em derivados altamente reativos. Estes derivados ativados podem ser, por exemplo, anidridos carbônicos ou fosfônicos, tendo como recentes exemplos a obtenção da macrolactona **32**, precursora do pelorusídeo A, a partir do hidroxiéster ativado **33** por Ghosh e colaboradores^[34] e do ciclopeptídeo **34** (emericelamida A) a partir do peptídeo protegido **35** por Ghosh e Pradham^[35] (Figura 1.7, página 52).

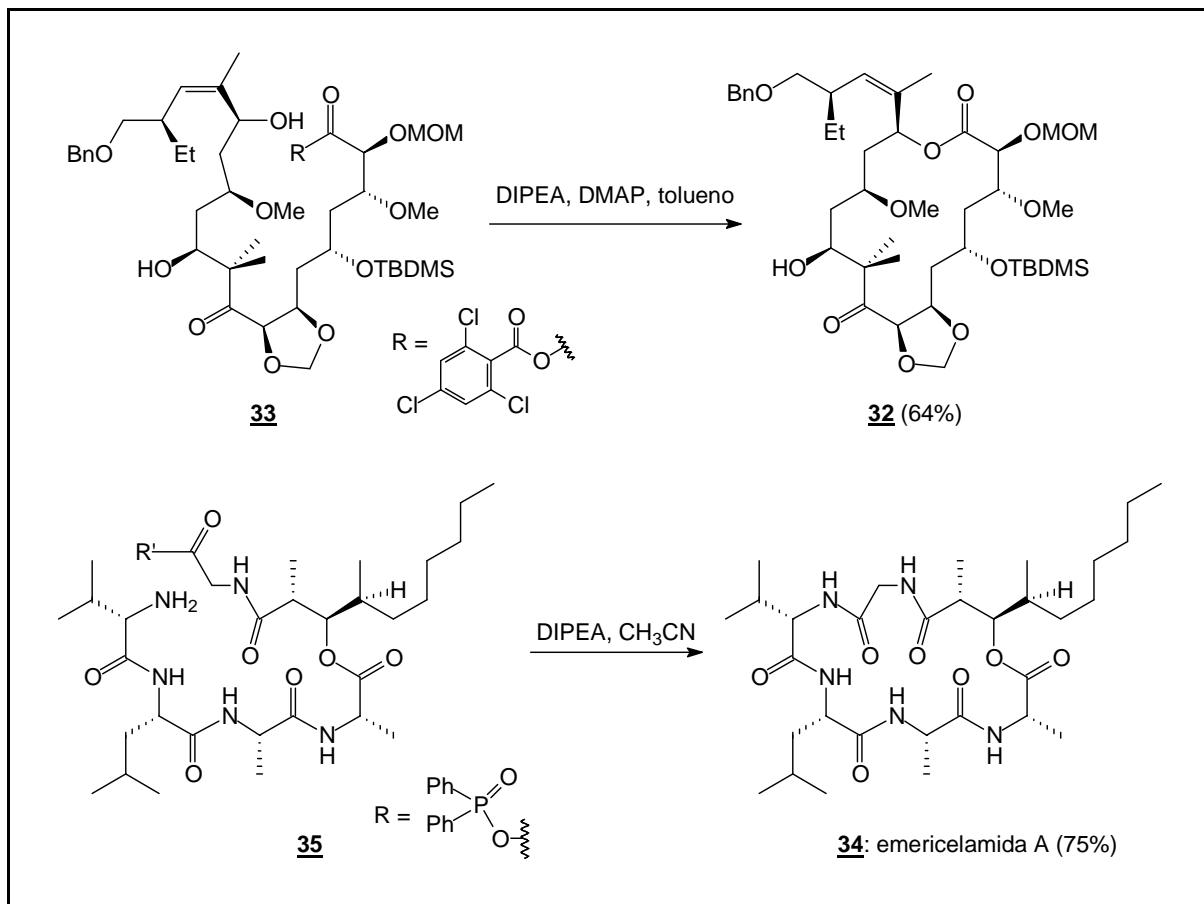


Figura 1.7 - Exemplos de macrolactonização e macrolactamização.

A ciclização radicalar, assunto abordado nesta Tese, é uma das metodologias sintéticas homolíticas mais exploradas. Há diversas variedades, nas quais podem ser empregadas condições eletroquímicas, fotoquímicas ou mediadas por metais para formar uma ligação carbono-carbono^[36]. As reações podem ainda ter caráter oxidativo ou redutivo.

Em 2006, Koszarna e Gryko^[37] relataram a obtenção dos macrociclos nitrogenados **36** e **37** a partir dos precursores pirrólicos **38** e **39** por macrociclização radicalar oxidativa empregando DDQ ou *p*-cloranila como oxidante (Figura 1.8, página 53).

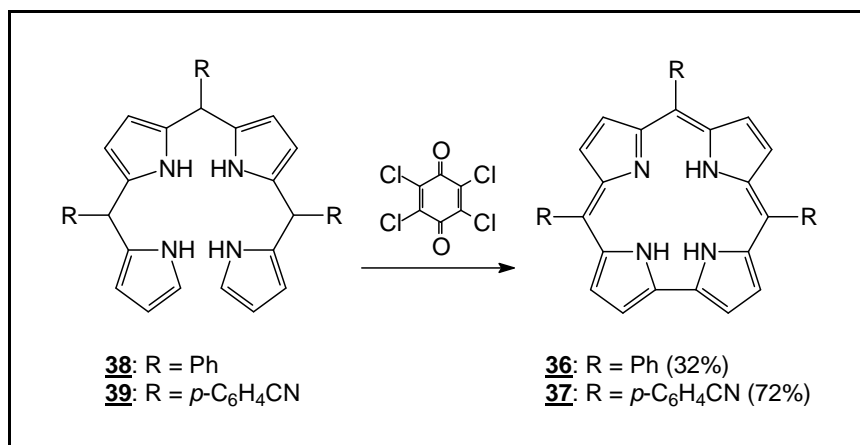


Figura 1.8 - Exemplo de macrociclização oxidativa.

As ciclizações radiculares redutivas podem ser realizadas sob várias condições. As mais utilizadas empregam samário ou estanho.

Em 2004, Nicolaou e colaboradores^[38] relataram, num programa de síntese da diazonamida A, a obtenção dos amidoálcoois **40** e **41**, na forma de mistura de diastereoisômeros, a partir das aldeído-oximas **42** e **43** e passando pelos aminoálcoois **44** e **45**, formados por macrociclização redutiva mediada por iodeto de samário (Figura 1.9).

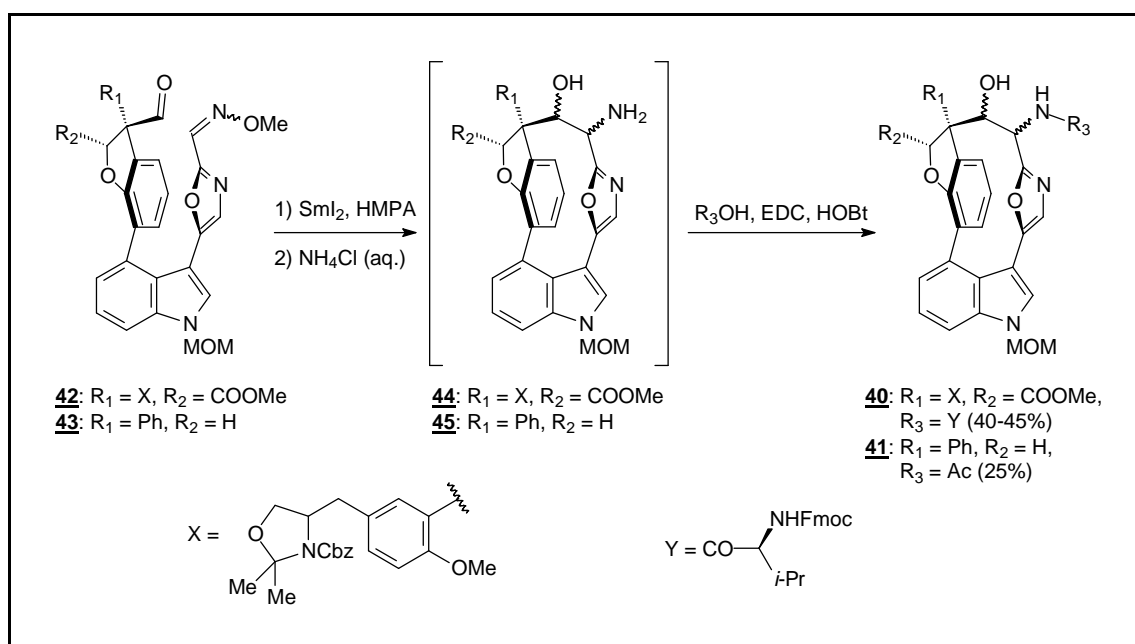


Figura 1.9 - Exemplo de macrociclização redutiva mediada por samário.

Outros métodos poderiam ser citados. Teoricamente, inúmeros métodos poderiam encontrar aplicação no campo das ciclizações e macrociclizações. No entanto, listar todos escapa ao escopo do trabalho. Doravante, o foco seguido ao longo desta revisão bibliográfica estará mais centrado em um dos principais métodos empregados em reações de ciclização radicalar: os compostos de alquilestanho.

1.4 Derivados de estanho e ciclizações radicalares

Segundo Henry Kuivila, em artigo publicado em 1968^[39], os hidretos de organoestanho são conhecidos desde a década de 20, mas apenas no final dos anos 50 eles começaram a receber maior atenção, devido aos trabalhos de van der Kerk e colaboradores^[39]. Quatro anos antes, o mesmo autor (Kuivila), juntamente com seu colega Lawrence Menapace, já citava a utilidade destes reagentes para a redução seletiva de haletos de alquila, cicloalquila, acila e arila^[40].

No mesmo trabalho^[40], os autores apresentaram resultados que indicaram a natureza radicalar das reações de redução mediadas pelos hidretos de alquilestanho. Desde então, este método tornou-se uma das mais úteis técnicas empregadas para remoção de grupos funcionais e formação homolítica de ligação carbono-carbono^[27].

O primeiro emprego de derivados de organoestanho para reações de carbociclização radicalar foi possivelmente relatado por Walling e colaboradores^[41]. Segundo os autores, já haviam à época muitos estudos sobre a ciclização do radical 5-hexenila. Na investigação por eles conduzida sobre a ciclização de haletos de alquenila com hidreto de tri-*n*-butilestanho (Bu₃SnH), constatou-se que a direção da reação é dependente do comprimento da cadeia e da presença de substituintes e heteroátomos na estrutura, definindo uma competição entre a ciclização intramolecular do radical formado e a redução deste por reação com o hidreto (estruturas **46** a **69**, Figura 1.10, página 55).

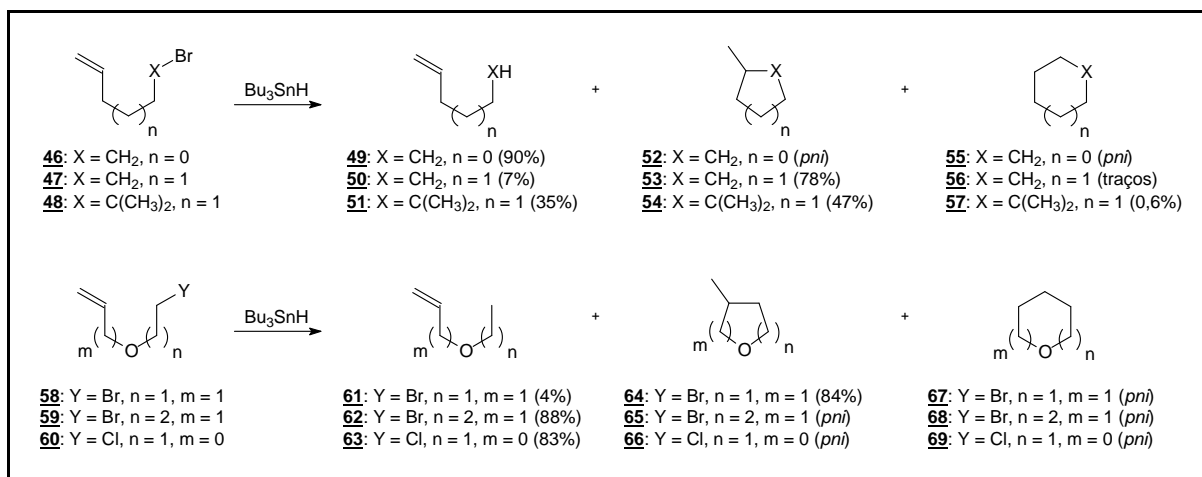


Figura 1.10 - Alguns produtos de reação isolados por Walling e colaboradores.

A ciclização radicalar apresenta-se hoje como uma ferramenta valiosa para a construção de compostos carbo- e heterocíclicos^[42], particularmente anéis penta- e hexacíclicos. Mostrou-se que o Bu₃SnH é um excelente reagente gerador de radicais para uso no desenvolvimento da química de radicais^[43]. Vários exemplos do seu uso em reações de carbociclicação radicalar estão disponíveis na literatura^[42-45].

Além do hidreto de tri-*n*-butilestano, outros reagentes de estanho têm sendo usados, citando-se como exemplos Ph₃SnH^[45-47], Bu₃SnCl^[43, 48-49], Me₃SnCl^[50] e (Bu₃Sn)₂^[51-52].

Apesar das vantagens dos derivados de organoestanho em síntese orgânica, no entanto, sua elevada toxicidade os tornam impróprios para uso na indústria farmacêutica, pois a remoção de seus resíduos é extremamente difícil^[43]. Além disto, alguns reagentes são instáveis e decompõem-se facilmente, devendo ser armazenados cuidadosamente^[43]. Uma alternativa disponível para a questão da purificação é o emprego de reagentes especiais, como fluoreto de potássio^[53], como auxiliares para remoção dos resíduos de estanho.

Outra alternativa consiste no uso dos reagentes livres de estanho, substituído, por exemplo, por germânio, silício ou enxofre: Bu₃GeH^[43, 49, 54], Ph₃GeH^[43], (TMS)₃SiH^[43, 45] e C₆H₁₃SH^[55].

Em 1987, Ned Porter e Vincent Chang^[56] mostraram que as reações de ciclização radicalar, especialmente as mediadas por Bu₃SnH, são um meio

potencialmente útil também para a obtenção de macrociclos. Estes autores sintetizaram as macrolactonas **70** a **79**, com anéis de 11 a 20 membros, a partir dos iodoésteres **80** a **89**, obtendo também os ésteres não-ciclizados **90** a **99**, resultantes da redução dos radicais antes de ciclizarem. Foram isoladas também algumas macrolactonas com uma unidade metilênica a menos em relação a um mesmo precursor iodado (**106** a **109**, Figura 1.11)^[56].

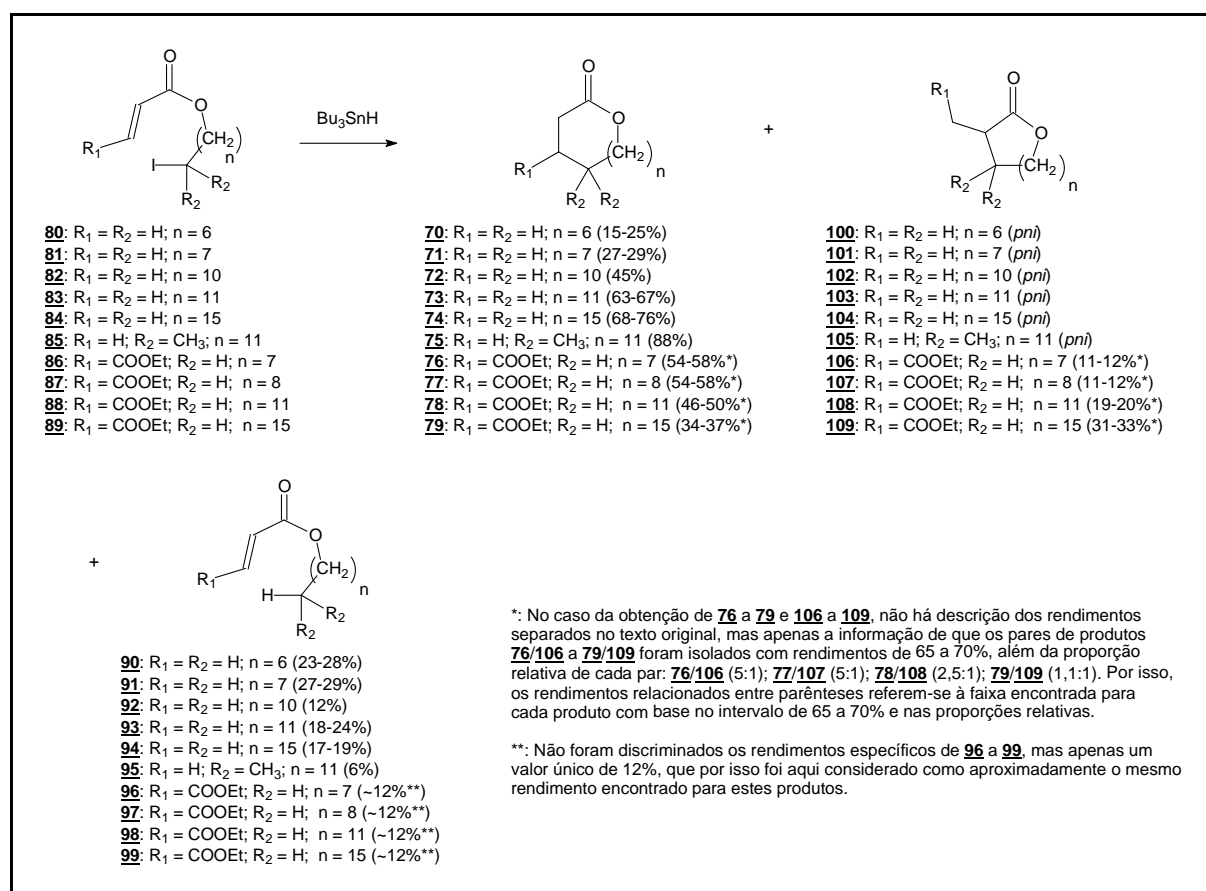


Figura 1.11 - Produtos macrocíclicos e acíclicos isolados por Porter e Chang.

Porter e Chang mostraram que a ciclização radicalar é um método adequado para a construção de macrociclos saturados. Desde então, vários outros pesquisadores têm relatado a obtenção de anéis de tamanho médio (entre oito e 13 membros) e maiores empregando com sucesso Bu₃SnH ou outros reagentes derivados de estanho^[42, 52, 57-61], confirmando as previsões feitas por Porter e Chang sobre a aplicabilidade deste método para obtenção de macrociclos^[56].

1.5 Regras de Baldwin, cinética e mecanismo das ciclizações radicalares

Analisando-se as estruturas dos produtos obtidos representados nas figuras 1.10 e 1.11 (páginas 55 e 56, respectivamente), observa-se que, a partir de um mesmo precursor, são formados produtos com ciclos maiores e menores: na Figura 1.10 (página 55), constata-se que, nas condições de ciclização com Bu_3SnH , os bromoalquenos **47** e **48** e o bromoéter alílico **58** conduziram principalmente aos ciclopentanos substituídos **53** (78%) e **54** (47%) e ao tetraidrofurano substituído **64** (84%), respectivamente, enquanto que os correspondentes cicloexanos **56** e **57** e o tetraidropirano **67** não foram isolados ou apresentaram baixos rendimentos. Por outro lado, analisando-se a Figura 1.11 (página 56), os produtos ciclizados com anéis de tamanho maior (estruturas **70** a **79**) foram predominantes sobre os de tamanho menor (**100** a **109**; **100** a **105** não foram sequer isolados), tomando-se os mesmos precursores.

Haveria alguma razão para estas diferenças de regioseletividade? Seria possível prever ou controlar o resultado das reações de ciclização, considerando-se que o radical poderia adicionar-se a qualquer um dos carbonos da insaturação no precursor? A resposta a estas perguntas inicia-se pelas chamadas *regras de Baldwin*^[27, 62].

Em 1976, em uma grande contribuição à química das reações radicalares, especialmente as de ciclização, Jack Baldwin propôs um conjunto de regras empíricas, posteriormente conhecidas pelo seu nome, para uso na previsão das reações de formação de anéis de três a sete membros e da regioseletividade destas reações^[62].

De acordo com as regras de Baldwin, os prefixos *endo* e *exo* aplicam-se, respectivamente, às ligações endo- e exocíclicas rompidas no processo de formação de anel, ou seja, quando o fechamento do anel ocorre no átomo mais externo (*endo*) ou mais interno (*exo*). Um prefixo numérico corresponde ao tamanho do anel (esqueleto do ciclo). Os sufixos *tet*, *trig* e *dig* indicam a geometria do átomo no qual ocorre a ciclização, referindo-se, portanto, a átomos tetraédricos, trigonais e digonais, respectivamente (Figura 1.12). Embora o modo *endo-tet* não seja propriamente um modo de ciclização, ele integra o conjunto.

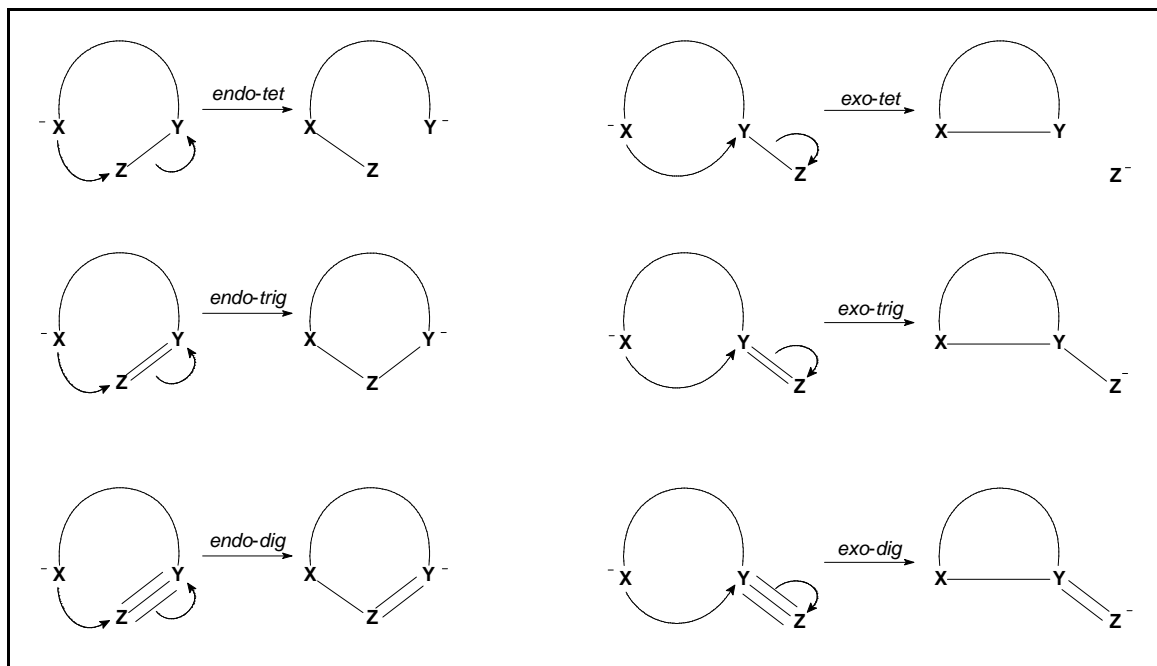


Figura 1.12 - Possíveis modos de fechamento de anel (regras de Baldwin).

Baldwin estabeleceu que certos modos de ciclização poderiam ser apenas favorecidos ou desfavorecidos (não significando sua impossibilidade), já que, dadas as condições de reação necessárias, os produtos desfavorecidos poderiam ser formados. Por isso, os termos *favorecido* e *desfavorecido* significariam uma facilidade relativa para fechamento do anel.

De maneira esquemática, para o fechamento de anéis de três a sete membros, a ordem de favorecimento dos processos é mostrada na Figura 1.13^[27, 62].

	endo					exo				
tet	3	4	5	6	7	7	6	5	4	3
trig	3	4	5	6	7	7	6	5	4	3
dig	3	4	5	6	7	7	6	5	4	3

■ favorecido ■ desfavorecido

Figura 1.13 - Ciclizações segundo as regras de Baldwin.

As regras de Baldwin apresentam-se como um importante guia para ciclização de pequenos anéis. Trabalhos mostraram que as regras de Baldwin baseiam-se na estabilidade relativa dos estados de transição^[63-64].

Nas ciclizações para formação de anéis de três a sete membros, os produtos *exo* são, normalmente, predominantes ou mesmo exclusivos sobre os produtos *endo*^[41, 43-45, 49, 64-65].

Nas ciclizações formando anéis médios ou maiores, ocorre a inversão da preferência, com predominância (às vezes total) dos produtos *endo*. Porter e Chang^[56] (Figura 1.11, página 56) postularam uma regra geral das macrociclizações, em que a ciclização *endo* é mais favorecida. Naturalmente, há outros exemplos da preferência do modo *endo* nas macrociclizações^[42, 52, 57-61].

Além da questão das regras de Baldwin e a regioseletividade *endo* / *exo*, há outros fatores importantes para a formação de anéis.

Entre os anéis de três a sete membros, a velocidade de ciclização formando anéis saturados segue a seguinte ordem crescente: 4 < 7 < 3 < 6 < 5^[27].

A velocidade das ciclizações será tanto maior quanto menor for a barreira de ativação, em termos de sua *energia livre de Gibbs de ativação* (ΔG^\ddagger , equações 1 e 2)^[27]:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (\text{Equação 1});$$

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln K^\ddagger \quad (\text{Equação 2});$$

ΔH^\ddagger é a *entalpia de ativação*, T é a temperatura em kelvin, ΔS^\ddagger é a *entropia de ativação*, R é a constante universal dos gases e K^\ddagger é a constante de equilíbrio entre reagentes e estados de transição (constante de equilíbrio de ativação).

O primeiro fator cinético que afeta as reações de ciclização, o termo de entalpia ΔH^\ddagger , relaciona-se à tensão estérica introduzida pela ciclização: é a energia necessária para aproximar os átomos com enfrentamento das forças repulsivas e de

tensão anelar possíveis. Quanto menor o tamanho do anel, maior será o valor de ΔH^\ddagger , já que a tensão anelar em função do ângulo de ligação C–C–C é tanto maior quanto menor for este ângulo. No ciclopropano, por exemplo, o referido ângulo de ligação vale cerca de 60° , bem menor em relação ao ângulo de $109,5^\circ$ do carbono sp^3 livre de tensão. No ciclobutano, vale cerca de 90° , mas, a partir do ciclopentano, o ângulo mantém-se próximo ao valor livre de tensão, devido à maior liberdade conformacional. Por isso, o termo ΔH^\ddagger decresce com o aumento do tamanho do anel, diminuindo ΔG^\ddagger que, por sua vez, aumenta a constante de equilíbrio de ativação K^\ddagger , deslocando-a no sentido dos estados de transição. Finalmente, quanto maior o valor de K^\ddagger , maior a constante de velocidade k , segundo a Equação 3:

$$k = k_B T / h K^\ddagger \quad (\text{Equação 3});$$

k_B é a constante de Boltzmann e h é a constante de Planck.

O outro fator cinético que afeta o resultado das reações de ciclização é o termo de entropia ΔS^\ddagger . A entropia de ativação está relacionada ao grau de desordem molecular ou, mais apropriadamente, às probabilidades de existência de diferentes estados do sistema: é a energia associada à facilidade para se formar um estado ordenado, organizado (os estados de transição) a partir de um estado aleatório, desordenado (os reagentes em seu estado fundamental). Quanto maior a cadeia molecular, maior a sua desordem, ou seja, maior o número de conformações que a molécula pode atingir, em razão do maior número de graus de liberdade conformacional existentes. Assim, à medida que o sistema evolui do estado “normal” dos reagentes para a condição organizada dos estados de transição, que requerem certa “fixação” das posições atômicas, principalmente das extremidades que irão reagir, aumenta a necessidade de “organização” molecular. Para alcançar este estado ordenado, é necessário fornecer a energia denominada entropia de ativação (ΔS^\ddagger). Nas cadeias precursoras de anéis de três e quatro membros, por exemplo, as extremidades moleculares já estão próximas, devido aos poucos graus de liberdade, e pouca ordem deve ser imposta para organizar o sistema e promover a ciclização. Por isso, para estes sistemas, ΔS^\ddagger é menor (em termos de módulo, já que ΔS^\ddagger é um

número negativo). Já no caso de anéis maiores, com mais graus de liberdade, maior ordenação é necessária para aproximar as extremidades que irão reagir e, por isso, ΔS^\ddagger é maior. Sendo ΔS^\ddagger progressivamente maior com o aumento da cadeia, maior será o valor de ΔG^\ddagger .

Combinando os fatores entálpico e entrópico, chega-se ao seguinte perfil de formação de pequenos anéis^[27]:

- Anéis de três membros: formação rápida; ΔH^\ddagger é grande (elevada tensão anelar), porém sobreposta por ΔS^\ddagger , devido à grande proximidade das extremidades que reagem;
- Anéis de quatro membros: formação lenta; ΔH^\ddagger ainda é grande (existe tensão anelar), mas ΔS^\ddagger não consegue compensar devido à menor proximidade das extremidades que reagem;
- Anéis de cinco membros: formação bem mais rápida; ΔH^\ddagger é menor (tensão anelar significativamente menor) e ΔS^\ddagger ainda é favorável, já que as extremidades que reagem ainda não estão tão distantes;
- Anéis de seis membros: formação ainda rápida; ΔH^\ddagger pequeno (não há tensão anelar), mas ΔS^\ddagger participa mais, devido ao afastamento das extremidades que reagem;
- Anéis de sete membros: formação lenta; ΔH^\ddagger pequeno (também sem tensão anelar), mas ΔS^\ddagger , já que as extremidades que reagem estão ainda mais distantes, influencia mais fortemente.

Acima de sete membros, as velocidades de reação diminuem ainda mais, já

que o módulo de ΔS^\ddagger tende a aumentar, causando o aumento de ΔG^\ddagger e a diminuição da constante de velocidade (equações 1 a 3, página 61). As velocidades podem, inclusive, permanecer constantes. No entanto, nos anéis médios (oito a 13 membros), há um outro tipo de tensão que afeta as velocidades, denominada *interação transanelar*^[27]. Estas são caracterizadas por interações repulsivas entre átomos de hidrogênio próximos entre si no momento da aproximação das extremidades da cadeia que fecharão o ciclo e que, devido ao tamanho relativamente menor desta, não se ajustaram de modo espacialmente favorável, mantendo-se próximos uns aos outros.

As interações transanelares são maiores para os anéis de oito e nove membros, diminuindo nos de 10 e 11 membros (causando certa elevação nas velocidades de reação) e desaparecendo a partir dos de 14 membros, situação na qual as velocidades de fechamento de anel permanecem essencialmente constantes e na mesma marca dos anéis de sete membros^[27].

Como as velocidades de reação em macrociclos (e, conseqüentemente, seus rendimentos) pouco diferem daquelas dos compostos acíclicos, torna-se necessário conduzir as reações de ciclização em soluções muito diluídas, minimizando as reações intermoleculares e priorizando as intramoleculares^[27]. Segundo Porter e Chang, as reações intramoleculares passam a ser favorecidas em concentrações de 0,01 mol/L ou em diluições maiores, tendo os autores obtido os melhores rendimentos em concentrações de 0,001 mol/L e menores^[56].

Analisando estes fatores decorrentes das regras de Baldwin, bem como os cinéticos, torna-se óbvio que as reações de ciclização representam um processo de competição entre dois possíveis caminhos de ciclização (*endo* e *exo*) e destes com a redução do radical, formando *produtos de hidrogenólise*. Combinando estas possibilidades, chega-se ao mecanismo geral das reações de carbociclização radicalar empregando Bu_3SnH , representado na Figura 1.14: em **1**, o Bu_3SnH gera o radical tri-*n*-butilestanila inicial; em **2**, este radical inicial atua no precursor quebrando homoliticamente a ligação carbono-halogênio; em **3**, ocorre ciclização por ataque intramolecular do novo radical formado à ligação múltipla (caminho *a*, se for pelo modo *endo*, ou caminho *b*, se for pelo modo *exo*) ou redução deste radical, formando o produto de *hidrogenólise* quando o radical formado abstrai hidrogênio

radicalar do Bu_3SnH (caminho c); e em **4**, por fim, há redução dos novos possíveis radicais cíclicos pela captura de um hidrogênio radicalar do Bu_3SnH .

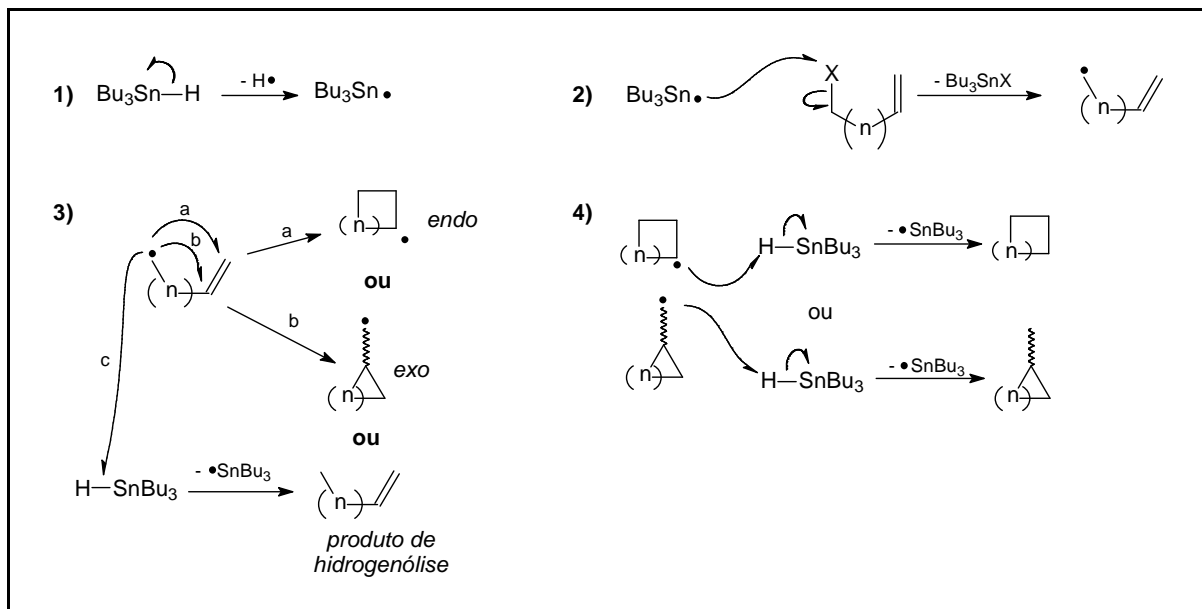


Figura 1.14 - Mecanismo geral de carbociclização radicalar com Bu_3SnH .

1.6 Carboidratos em síntese orgânica

Os carboidratos são normalmente vistos como fontes de energia alimentar, o que inclui os carboidratos complexos necessários em uma dieta saudável. No entanto, sabe-se que os carboidratos desempenham outros papéis biológicos, como no sistema sanguíneo ABO, estudado na *glicobiologia*^[66]. As áreas de interesse da glicobiologia incluem a adesão e o reconhecimento celular, fertilização, glicosilação de proteínas, neurobiologia etc.

Os carboidratos estão presentes também em uma variedade de produtos naturais de elevada importância farmacológica, como eritromicina (**6**), fluvirucina A₁ (**9**) e vicanistatina (**10**) (Figura 1.1, página 46). Outros exemplos: antraciclinas, ácidos aureólicos, avermectinas, antibacterianos enediínicos, macrolídeos, glicopeptídeos, fosfoglicolípides etc^[66].

Sob o ponto de vista da química orgânica, os carboidratos constituem-se em

reagentes acessíveis, relativamente baratos e com pureza enantiomérica, sendo excelentes substratos para uma variedade de transformações com considerável controle de regio- e estereosseletividade. Por induzir restrição conformacional, tornam-se potenciais ferramentas para sínteses quirais tanto de produtos naturais quanto de novas estruturas^[2, 67-69].

Os carboidratos vêm sendo usados também como substratos para obtenção de ciclos de tamanhos variados, tanto com finalidades apenas sintéticas como também com vista à obtenção de moléculas bioativas.

Alguns relatos trazem a obtenção de macrociclos derivados de carboidratos por metátese^[69-71]. Em outros, empregou-se a estratégia de macrolactamização^[20]. Há, enfim, exemplos de carbociclos de tamanhos variados derivados de carboidratos obtidos por emprego de derivados de estanho^[67-68, 72-74], referentes à obtenção dos éteres tricíclicos **110** a **116** (derivados da D-glicose)^[68, 72, 74], **117** a **120** (derivados da D-alose)^[68] e **121** a **124** (derivados da D-manose)^[73] por ciclização 7- e 8-*endo-trig* a partir dos correspondentes bromoarilalquenos **125** a **139** (Figura 1.15).

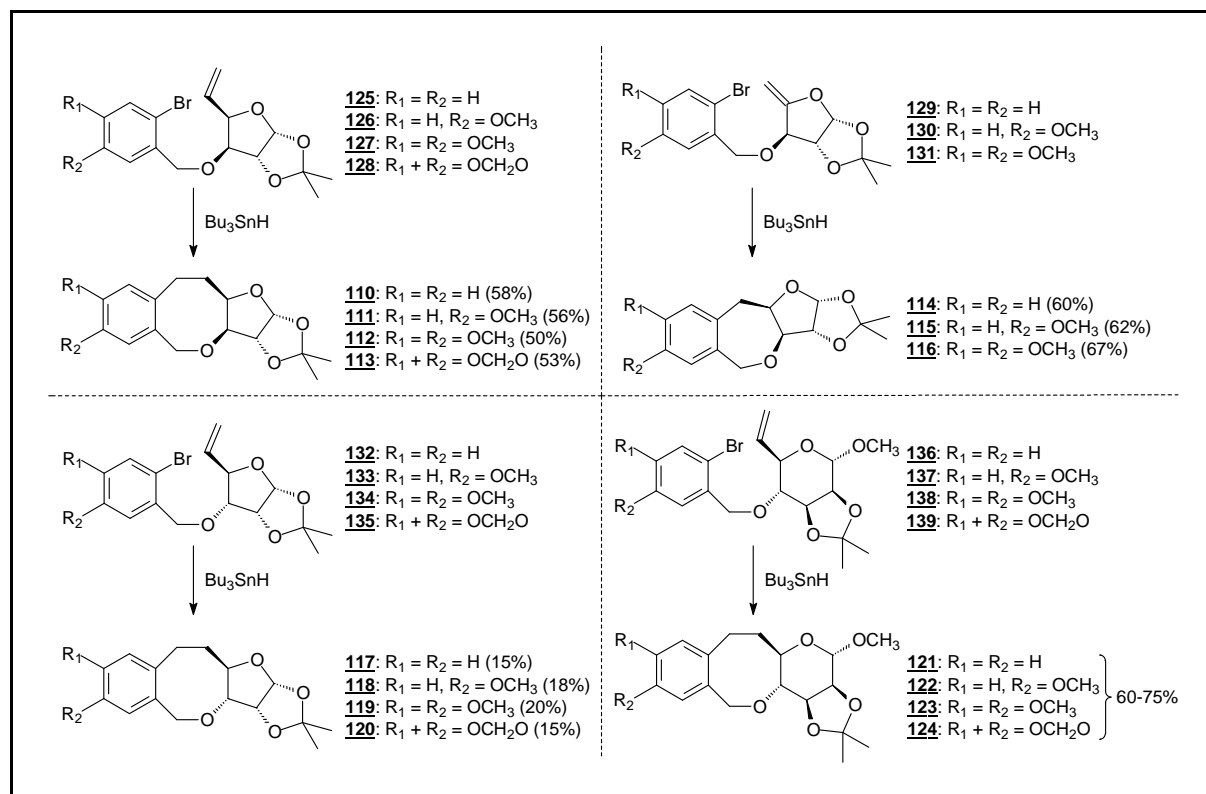


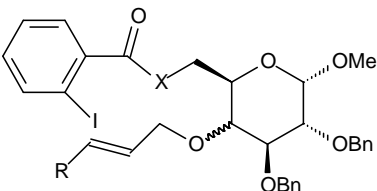
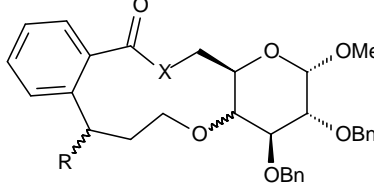
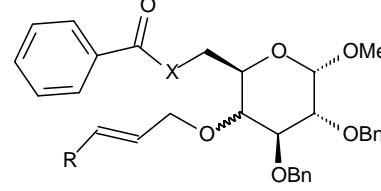
Figura 1.15 - Derivados de carboidratos obtidos por ciclização com Bu_3SnH .

Estes e outros trabalhos disponíveis na literatura constituem exemplos do grande potencial dos carboidratos para a obtenção de carbociclos, tanto por ciclização radicalar com Bu_3SnH como por outras metodologias, bem como das aplicações destes compostos.

1.7 Contribuições feitas pelo grupo

Dado o interesse pela química de carboidratos, devido ao seu elevado potencial sintético e bioativo, bem como pelo potencial bioativo dos macrociclos, desenvolve-se, desde 1996, um programa de síntese de macrociclos por meio de reações de carbociclização radicalar mediadas por hidreto de tri-*n*-butilestanho, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG, em colaboração com o Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da UFMG, em cujo âmbito vários diferentes substratos têm sido submetidos às condições de carbociclização radicalar com hidreto de tri-*n*-butilestanho^[75-87]. Já foram obtidos macrolactamas, macrolactonas, dímeros e cicloimidias. As estruturas de alguns dos vários precursores já sintetizados e dos seus correspondentes produtos de ciclização e hidrogenólise isolados encontram-se listados na Tabela 1.1.

Tabela 1.1 - Precursores e produtos isolados das reações de ciclização radicalar

Precursor	Produto de ciclização	Produto de hidrogenólise
	 <p style="text-align: center;">11-endo</p>	
<p>140: D-<i>glicio</i>; X = NH; R = H ^[75] 141: D-<i>glicio</i>; X = NH; R = Ph ^[84] 142: D-<i>glicio</i>; X = O; R = H ^[81] 143: D-<i>galactio</i>; X = NH; R = H ^[76] 144: D-<i>galactio</i>; X = NH; R = Ph ^[83] 145: D-<i>galactio</i>; X = O; R = H ^[81]</p>	<p>146: D-<i>glicio</i>; X = NH; R = H (40%) 147: D-<i>glicio</i>; X = NH; R = Ph (<i>pni</i>)^a 148: D-<i>glicio</i>; X = O; R = H (< 9%) 149: D-<i>galactio</i>; X = NH; R = H (33%) 150: D-<i>galactio</i>; X = NH; R = Ph (<i>pni</i>)^b 151: D-<i>galactio</i>; X = O; R = H (<i>pni</i>)</p>	<p>152: D-<i>glicio</i>; X = NH; R = H (42%) 153: D-<i>glicio</i>; X = NH; R = Ph (33%) 154: D-<i>glicio</i>; X = O; R = H (19%) 155: D-<i>galactio</i>; X = NH; R = H (22%) 156: D-<i>galactio</i>; X = NH; R = Ph (27%)^b 157: D-<i>galactio</i>; X = O; R = H (30%)</p>

/continua

Tabela 1.1 (continuação)

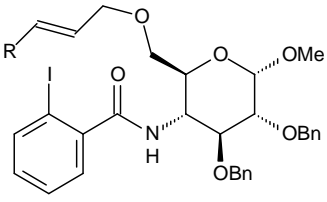
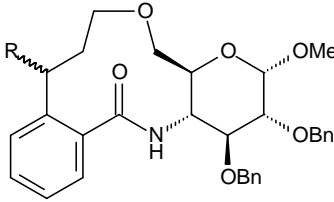
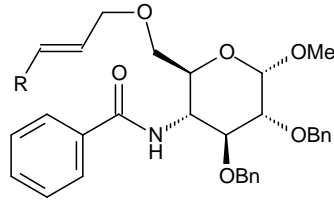
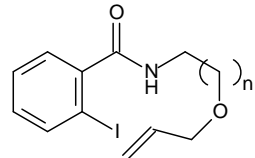
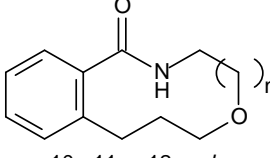
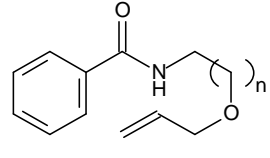
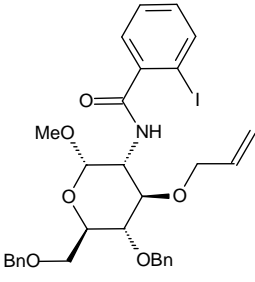
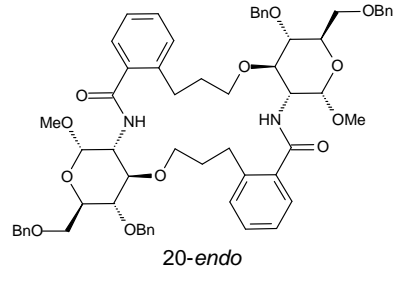
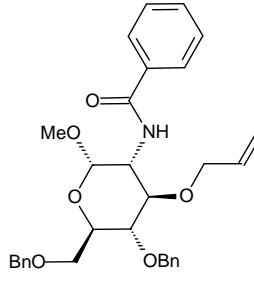
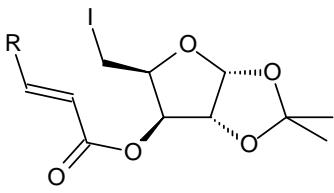
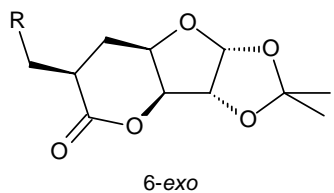
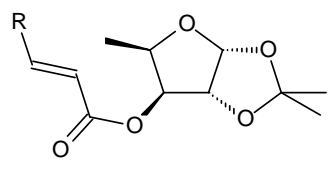
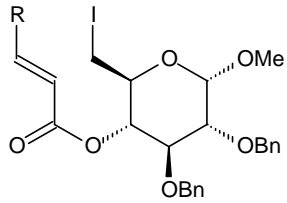
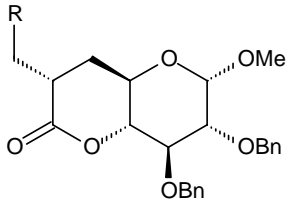
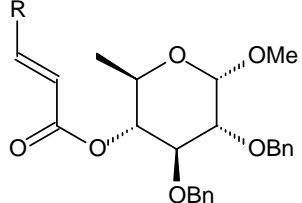
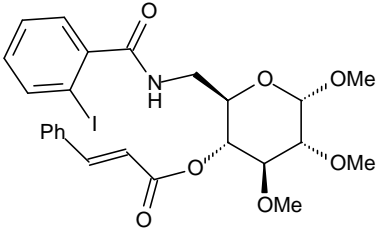
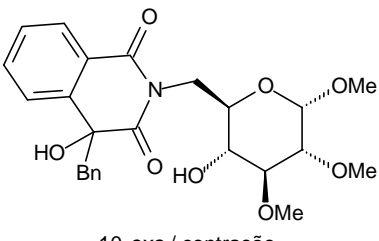
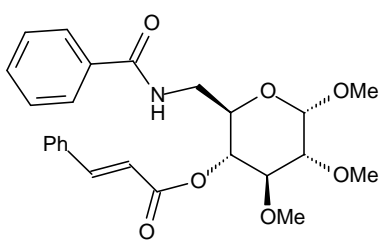
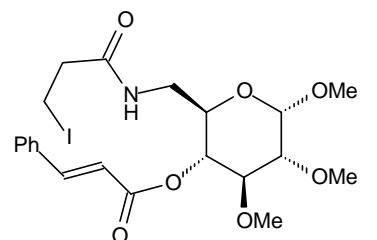
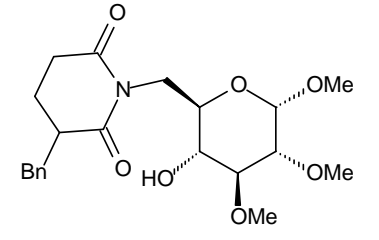
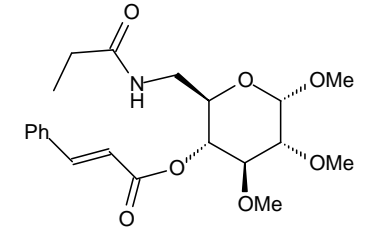
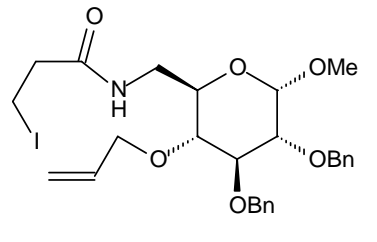
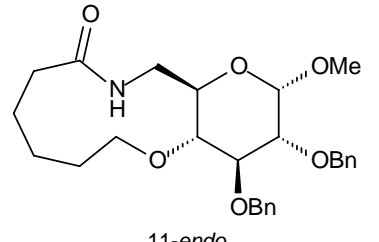
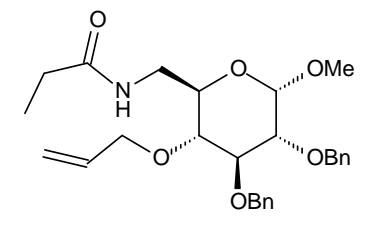
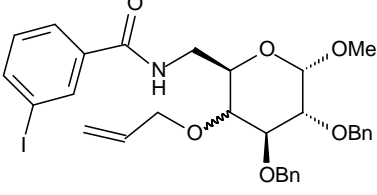
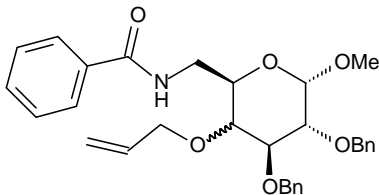
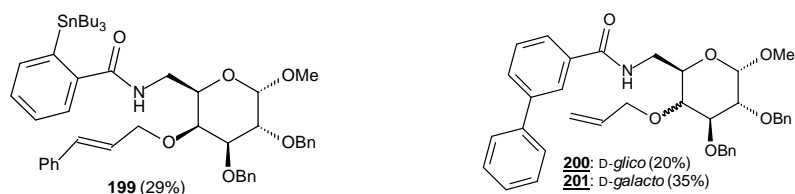
Precursor	Produto de ciclização	Produto de hidrogenólise
 <p>158: R = H ^[82] 159: R = Ph ^[84]</p>	 <p>11-endo 160: R = H (17%) 161: R = Ph (<i>pn</i>)</p>	 <p>162: R = H (48%) 163: R = Ph (30%)</p>
 <p>164: n = 1 ^[85] 165: n = 2 ^[75] 166: n = 3 ^[78]</p>	 <p>10-, 11- e 12-endo 167: n = 1 (<i>pn</i>) 168: n = 2 (14%) 169: n = 3 (19%)</p>	 <p>170: n = 1 (76%) 171: n = 2 (85%) 172: n = 3 (33%)</p>
 <p>173 ^[79]</p>	 <p>20-endo 174 (40%)</p>	 <p>175 (27%)</p>
 <p>176: R = Me ^[77] 177: R = Ph ^[77]</p>	 <p>6-exo 178: R = Me (15%) 179: R = Ph (30%)</p>	 <p>180: R = Me (66%) 181: R = Ph (42%)</p>
 <p>182: R = Me ^[77] 183: R = Ph ^[77]</p>	 <p>6-exo 184: R = Me (1%) 185: R = Ph (22%)</p>	 <p>186: R = Me (70%) 187: R = Ph (53%)</p>

Tabela 1.1 (conclusão)

Precursor	Produto de ciclização	Produto de hidrogenólise
 <p>188 ^[80]</p>	 <p>10-<i>exo</i> / contração</p> <p>189 (11%)</p>	 <p>190 (35%)</p>
 <p>191 ^[80]</p>	 <p>10-<i>exo</i> / contração</p> <p>192 (22%)</p>	 <p>193 (15%)</p>
 <p>194 ^[84]</p>	 <p>11-<i>endo</i></p> <p>195 (4%)</p>	 <p>196 (41%)</p>
 <p>197: D-<i>glico</i> ^[87] 198: D-<i>galacto</i> ^[86]</p>	<p><i>pni</i>^b</p>	 <p>152: D-<i>glico</i> (60%)^b 155: D-<i>galacto</i> (71%)^{b, c}</p>

^a: *pni*: produto não isolado

^b: além dos respectivos produtos de hidrogenólise, foram isoladas também a estanobenzamida **199** (obtida juntamente com **156**) e as *meta*-bifenilas **200** e **201** (obtidas juntamente com **152** e **155**, respectivamente):



^c: **155** e **201** foram isolados em diferentes repetições da mesma reação, daí a soma dos rendimentos superar 100%.

Pelos resultados obtidos até o momento, pôde-se concluir que:

- A metodologia de carbociclização radicalar mediada por Bu_3SnH foi comprovadamente útil para a obtenção de macrociclos a partir de precursores contendo os grupos 2-iodobenzamida ou 3-iodopropanamida e aliloxila nas cadeias laterais^[75-76, 78-79, 82, 84].
 - Foi demonstrada também a utilidade das reações radicalares mediadas por Bu_3SnH para a obtenção de ciclos pequenos a partir de substratos contendo os grupos iodoalquila e cinamoíla ou crotonila nas cadeias laterais^[77].
 - Confirmou-se a preferência pelo modo *endo* para macrociclizações e ciclizações para formação de ciclos médios^[42, 52, 56-59, 61, 68, 72-73], bem como pelo modo *exo* para ciclizações formando anéis pequenos^[43-45, 54, 67, 88-91], já que a formação dos compostos seguiu o padrão de ciclização de outros exemplos relatados: no primeiro caso, foram obtidos os ciclos provenientes de ciclização 11-, 12- e 20-*endo-trig* (**146**, **148**, **149**, **160**, **168**, **169**, **174** e **195**)^[75-76, 78-79, 81-82, 84] e, no segundo, os de ciclização 6-*exo-trig* (**178**, **179**, **184** e **185**)^[77], seguindo, portanto, as regras de Baldwin (Figura 1.13, página 58)^[27, 62].
 - Na presença do grupo cinamoíla na cadeia lateral, o modo preferencial de *macrociclização* muda de *endo* para *exo*: no caso dos substratos **188** e **191**, aparentemente, foi contrariada a preferência pelo modo 11-*endo*, tendo-se formado o produto 10-*exo* que, posteriormente, teria sofrido contração intramolecular com rearranjo formando as imidas **189** e **192**^[80]; em nenhum dos outros casos, foram isolados ciclos de 10 membros, seja pelo modo *endo* ou pelo modo *exo*.
-

- Comparando-se os rendimentos de alguns dos produtos ciclizados de 11 membros (**146**, **149**, **160** e **168**), concluiu-se que a restrição conformacional imposta pela unidade sacarídica favorece a ciclização (**146**, **149** e **160** x **168**)^[75-76, 82]; concluiu-se também que a estereoquímica de C-4 não exerce influência no modo de ciclização, mas influi, embora pouco, nos rendimentos dos produtos ciclizados (**146** x **149**)^[76]; concluiu-se, ainda, que a *regioquímica*, embora também não influa no modo de ciclização, influi nos rendimentos, já que os substratos com o grupo 2-iodobenzamida em C-6 ciclizaram melhor que em C-4 (**146** x **160**)^[82].
- As benzamidas são substratos para macrociclicações melhores que os benzoésteres, provavelmente devido tanto à restrição conformacional da ligação CN presente nas benzamidas, quanto à presença do hidrogênio capaz de formar ligação de hidrogênio entre o hidrogênio amídico e o oxigênio do grupo aliloxila (formando um pseudo-anel de seis membros), fatores estes ausentes nos benzoésteres, fazendo com que, nestes últimos, um grande número de confôrmeros dos radicais arila deveria coexistir, reduzindo a probabilidade de existência de conformações capazes de efetuar a ciclização^[81-82].

Note-se ainda que ainda não foi isolado nenhum produto de ciclização radicalar derivado de precursores contendo o grupo O-cinamila em lugar do grupo O-alila: **141**, **144** e **159**, respectivos análogos cinamílicos de **140**, **143** e **158**, levaram apenas aos produtos de hidrogenólise **153**, **156** e **163**^[83-84]. No entanto, com o grupo O-cinamoíla, presente em **177**, **183**, **188** e **191**, foi possível obter produtos de ciclização pelo modo *exo* (**179**, **185**, **189** e **192**)^[77-80].

2 OBJETIVOS E PLANO DE TRABALHO

Dando continuidade ao programa de síntese de macrociclos desenvolvido no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG, propõe-se, como objetivo para este trabalho:

- sintetizar as 2-iodobenzamidas **202** e **203**, de configuração *D-galacto*, e submetê-las às condições de carbociclicização radicalar com Bu_3SnH , gerando os possíveis produtos **204** e **205**, formados por ciclização 11-*endo*, e **206** e **207**, formados pelo modo 10-*exo* (Figura 1.16).
- sintetizar as 3-(iodoacetamido)benzamidas **208** e **209**, também de configuração *D-galacto*, e submetê-las às condições de carbociclicização radicalar com Bu_3SnH , gerando os possíveis produtos **210** e **211**, formados por ciclização 15-*endo*, e **212** e **213**, formados pelo modo 14-*exo* (Figura 1.16).

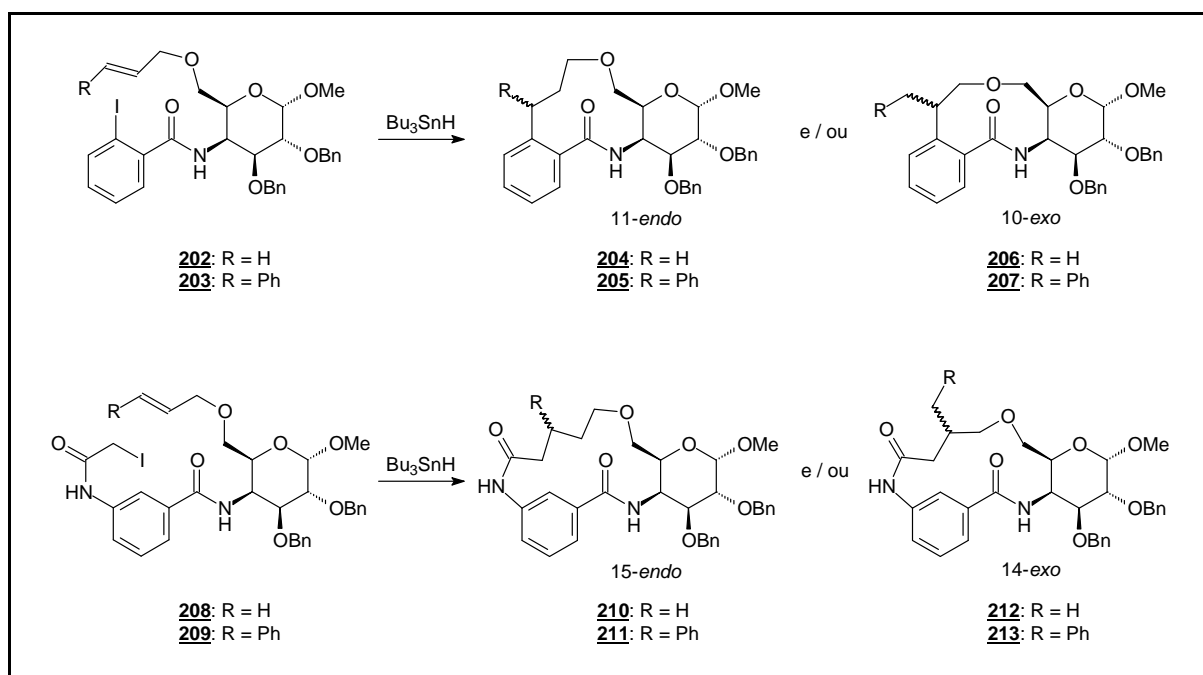


Figura 1.16 - Benzamidas planejadas e seus possíveis produtos de ciclização.

No planejamento das 2-iodobenzamidas **202** e **203**, considerou-se a possibilidade da comparação dos resultados obtidos nas tentativas de ciclização radicalar destas com os obtidos na ciclização de **143** e **144** (regioisômeros em C-4 e C-6) e **158** e **159** (epímeros em C-4), mostrados na Tabela 1.1 (página 65).

Quanto à aliloxi-2-iodobenzamida **202**, objetivou-se estudar a influência da posição dos grupos 2-iodobenzamida e *O*-alila no modo de ciclização *endo/exo* e/ou nos rendimentos dos produtos de ciclização possíveis (**204** e **206**) comparados ao correspondente regioisômero **143**, de configuração *D-galacto*, que forneceu a macrolactama 11-*endo* **149**^[76]. O mesmo foi feito anteriormente para os precursores de configuração *D-glico* **140** e **158**, dos quais foram obtidas as macrolactamas 11-*endo* **146** e **160**^[75, 82]. Na comparação entre **202** e **158**, buscou-se avaliar a influência da estereoquímica de C-4 (modo de ciclização e rendimentos), assim como, anteriormente, fora feito para os precursores **140** e **143**^[75-76] (Figura 1.17).

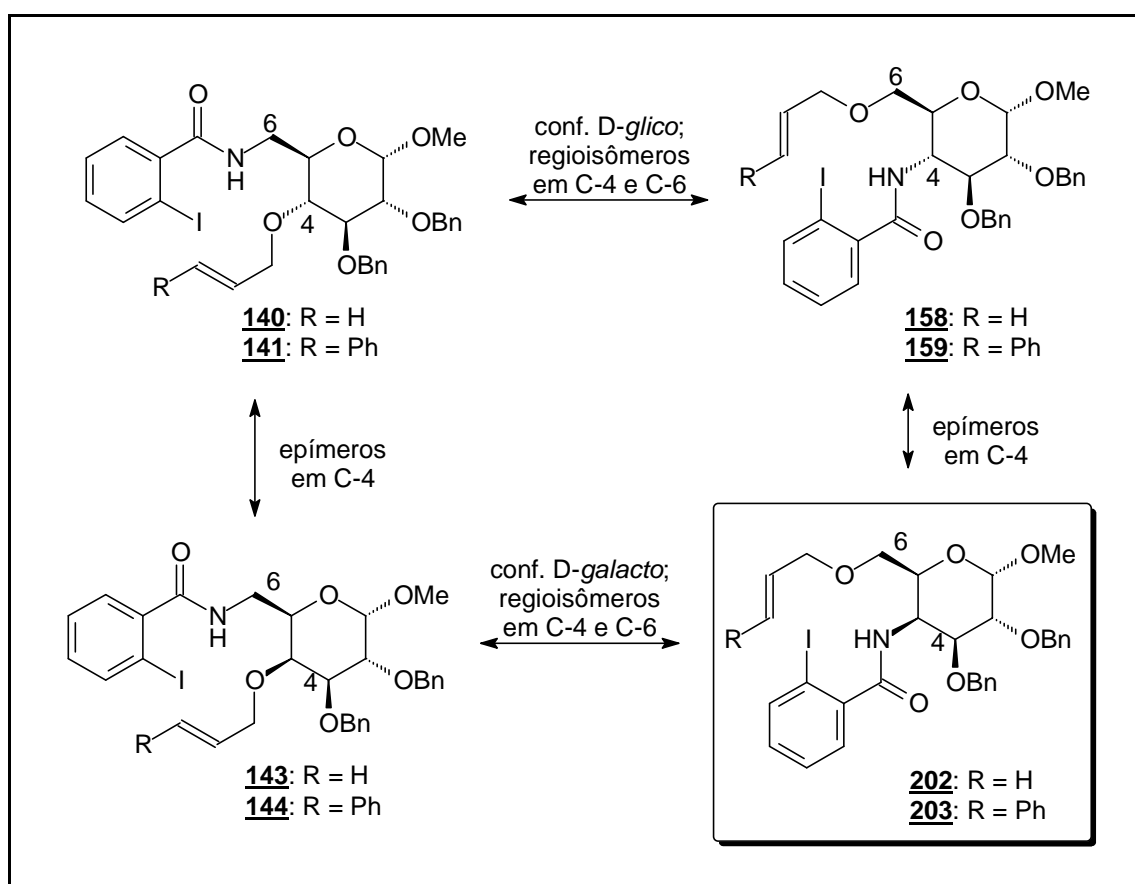


Figura 1.17 - Relação estereo- e regioquímica entre as 2-iodobenzamidas **140**, **141**, **143**, **144**, **158**, **159**, **202** e **203**.

No caso da 2-iodobenzamida cinamílica **203**, pretendeu-se verificar a influência da substituição do átomo de hidrogênio *trans*-alílico em **202** pelo grupo fenila, levando à formação dos possíveis produtos de ciclização **205** e **207**, análogos de **204** e **206**, além dos efeitos relativos à regioquímica (por meio da comparação dos resultados obtidos com os relativos ao regioisômero **144**^[83]) e à estereoquímica, comparando-se os resultados obtidos com os do epímero **159**^[84] (Figura 1.17, página 71): até então, ainda não tinha sido isolado nenhum produto de macrociclização, tanto *endo* como *exo*, proveniente de 2-iodobenzamidas O-cinamílicas: **141**, **144** e **159**, respectivos análogos cinamílicos de **140**, **143** e **158**, renderam apenas os produtos de hidrogenólise **153**, **156** e **163**^[83-84].

As 3-(iodoacetamido)benzamidas **208** e **209** foram propostas devido à possibilidade de formação dos produtos 15-*endo* (**210** e **211**, Figura 1.16, página 70) ou 14-*exo* (**212** e **213**, Figura 1.16, página 70), proporcionando novas possibilidades de obtenção de macrociclos por carbociclização radicalar.

Para a obtenção das 2-iodobenzamidas **202** e **203** e das 3-(iodoacetamido)-benzamidas **208** e **209**, foi planejada a rota sintética esquematizada na Figura 1.18 (página 73), proposta em 10 etapas para **202** e **203** e 11 etapas para **208** e **209**, partindo-se do α -D-galactopiranosídeo de metila **214**, comercialmente disponível.

De acordo com esta rota, as 2-iodobenzamidas **202** e **203** são obtidas a partir do material de partida **214** pela seguinte seqüência: proteção das hidroxilas de C-4 e C-6 com benzaldeído^[92], formando o acetal **215**^[93]; benzilação^[94] das hidroxilas de C-2 e C-3, levando ao diéter **216**^[94]; remoção do grupo protetor^[95], levando ao diol **217**^[81]; proteção regiosseletiva da hidroxila de C-6^[96], conduzindo ao éter **218**^[81]; substituição da hidroxila de C-4 por iodo^[97] com inversão da configuração D-*galacto* para D-*glico*, levando a **219**; substituição nucleofílica com reversão à configuração D-*galacto*^[98], formando **220**; remoção do grupo protetor da posição 6 do anel galactopiranosídico^[99] para formação do azidoálcool **221**^[100]; alilação / cinamilação da hidroxila de C-6 de **221**^[101], formando os éteres **222** e **223**; redução quimiosseletiva dos grupos azido com hidreto de lítio e alumínio^[102] levando a **224** e **225** e conversão direta destes nas amidas **202** e **203**^[103].

Para a obtenção das 3-(iodoacetamido)benzamidas **208** e **209**, são tomados como intermediários comuns as aminas **224** e **225** para obtenção das

3-(cloroacetamido)benzamidas **226** e **227**^[103-104], e que, após a substituição de cloro por iodo^[105], conduzem às 3-(iodoacetamido)benzamidas desejadas **208** e **209**.

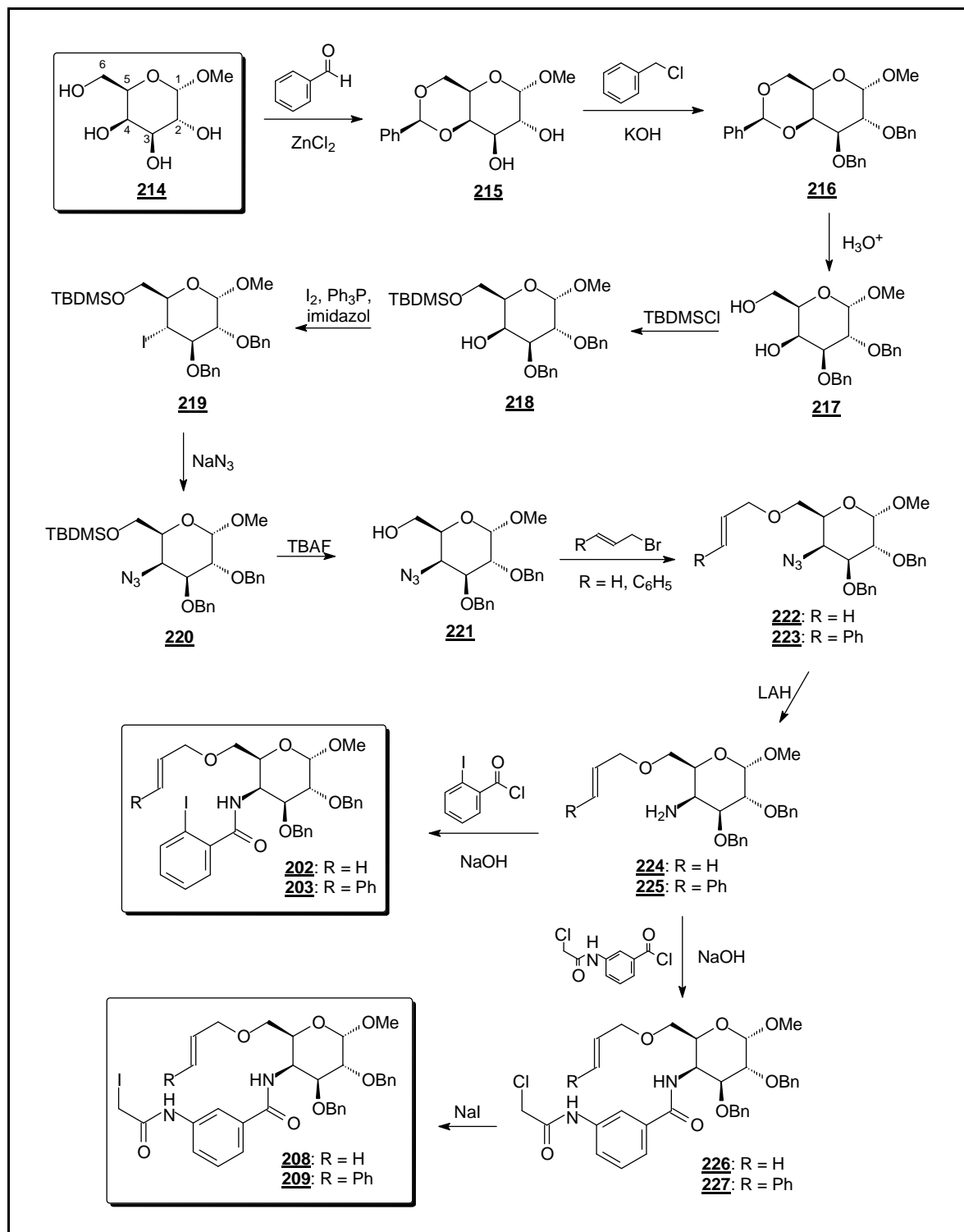


Figura 1.18 - Rota sintética planejada para obtenção das 2-iodobenzamidas **202** e **203** e das 3-(iodoacetamido)benzamidas **208** e **209**.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Métodos gerais

3.1.1 Aparelhagem empregada na identificação e caracterização

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

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados em espectrômetro Perkin-Elmer, modelo Spectrum One, do Laboratório de Química Farmacêutica (Faculdade de Farmácia, UFMG).

As rotações específicas foram determinadas em polarímetros Bellingham+Stanley, modelo ADP220, do Laboratório de Química Farmacêutica (Faculdade de Farmácia, UFMG), e Perkin-Elmer, modelo 341, do Departamento de Química (ICEX, UFMG).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono-13 foram registrados em espectrômetros Bruker, modelos *AVANCE* DPX200 e *AVANCE* DRX400, do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução (Departamento de Química, ICEX, UFMG), e processados com o programa XWIN-NMR. A referência interna utilizada foi o tetrametilsilano (TMS).

Os espectros de RMN anexados foram gerados no programa TOPSPIN, versão 1.3, a partir dos dados gerados nos espectrômetros.

3.1.2 Purificação de solventes e reagentes

Benzeno: refluxo em presença de sódio metálico e benzofenona até coloração azul persistente e destilação imediatamente antes do uso.

Cloreto de cloroacetila: destilação e acondicionamento sob refrigeração

abaixo de 0 °C.

Cloreto de tionila: destilação.

DMF: destilação e acondicionamento em frasco contendo lentilhas de hidróxido de potássio.

3.1.3 Cromatografia

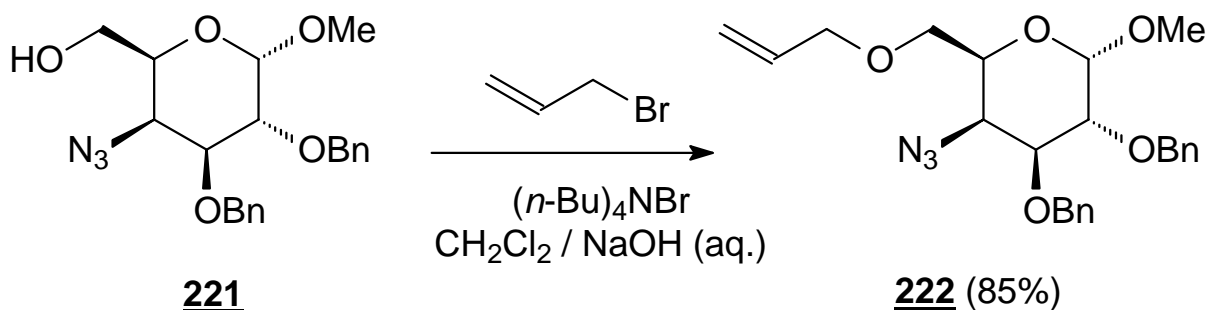
Na purificação de produtos por cromatografia em coluna de sílica, foi usada sílica-gel 60, 70-230 mesh, Merck.

No acompanhamento das reações por cromatografia em camada delgada, foi utilizada sílica-gel 60 G, Merck, sobre lâmina de vidro, com espessura de 0,25 mm.

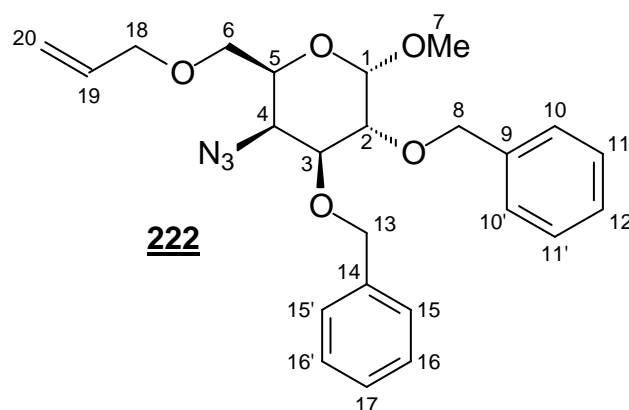
Os reagentes reveladores utilizados para CCD foram denominados e preparados conforme indicado abaixo:

- **iodo**: vapor de iodo metálico; formam-se manchas marrons;
 - **ninidrina**: solução de ninidrina a 0,5% (m/v) em etanol e aquecimento em estufa a 200 °C até intensidade máxima de cor; formam-se manchas avermelhadas;
 - **ácido sulfúrico**: solução de ácido sulfúrico a 15% (v/v) em etanol e aquecimento em estufa a 200 °C até intensidade máxima de cor; formam-se manchas pretas.
-

3.2 Preparação de 6-O-alil-4-azido-2,3-di-O-benzil-4-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (**222**)



Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foram adicionados 12,5 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio a 50% (m/v) (0,16 mol), 0,93 g de brometo de tetra-*N*-butilamônio (2,88 mmol), 40 mL de diclorometano e 1,0 g de **221** (2,50 mmol). Em seguida, foi gotejado 0,94 mL de brometo de alila (1,32 g; 10,9 mmol). O balão foi fechado com tampa plástica e a mistura foi mantida sob vigorosa agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 18 h. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; revelador: ácido sulfúrico). Após o término da reação, a mistura foi transferida para um funil de separação de 500 mL contendo 100 mL de água. O balão foi lavado com 50 mL de clorofórmio. A mistura foi extraída com duas porções de 100 mL de clorofórmio. As camadas orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas até formação de resíduo por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS em coluna de pequeno comprimento e o produto eluído com éter etílico. Foi obtido um óleo amarelado (932,8 mg; 2,12 mmol), correspondente a 85% de rendimento de **222**.



Rotação específica: Literatura: INÉDITO

Encontrado: $[\alpha]_D +20,8$ (c 1,25, CHCl_3)

Tabela 1.2 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **222** (ν , cm^{-1} , filme oleoso), Espectro 1, página 315

ν (cm^{-1})	Atribuição
3065, 3031	Def. axial C-H aromático
2913	Def. axial C-H sp^3
2101	Def. axial N_3
1646	Def. axial C=C alila
1605, 1582, 1497, 1454	Def. axial C=C aromático
1454, 1350	Def. angular C-H sp^3
1092	Def. axial C-O-C

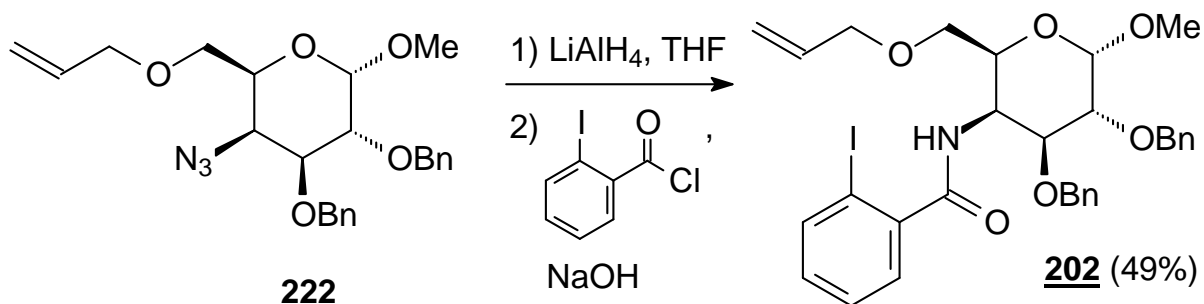
Tabela 1.3 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **222** (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 2 e 3, página 316

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
7,37-7,28	m	10	H aromáticos	-
5,98-5,79	m	1	H-19	-
5,26	dd	1	H-20 _{anti}	$J_{anti} = 17,1 \text{ Hz};$ $J_{gem} = 1,3 \text{ Hz}$
5,20	dd	1	H-20 _{syn}	$J_{syn} = 10,6 \text{ Hz};$
4,85-4,60	m	4	H-8 e H-13	-
4,59	d	1	H-1	$J_{1-2} = 3,7 \text{ Hz}$
4,06-3,88	m	5	H-3, H-4, H-5 e H-18	-
3,83	dd	1	H-2	$J_{2-3} = 9,6 \text{ Hz}$
3,58-3,45	m	2	H-6	-
3,34	s	3	H-7	-

Tabela 1.4 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **222** (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 4 e 5, página 317

$\delta(\text{ppm})$	Atribuição
138,2, 138,0	C-9 e C-14
134,1	C-19
128,32, 128,25, 127,9, 127,7, 127,63, 127,57	demais C aromáticos
117,3	C-20
98,5	C-1
77,6	C-3
76,0	C-2
73,6, 73,0, 72,3	C-8, C-13 e C-18
68,8	C-6
67,0	C-5
61,3	C-4
55,2	C-7

3.3 Preparação de 6-O-alil-4-amino-2,3-di-O-benzil-4-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (**224**) e de 6-O-alil-2,3-di-O-benzil-4-desoxi-4-(2-iodobenzamido)- α -D-galactopiranosídeo de metila (**202**)



Em um balão bitubulado de fundo redondo de 50 mL adaptado a um condensador de refluxo, foram colocados 356 mg de hidreto de lítio e alumínio (9,39 mmol). O sistema foi fechado com rolhas de saia e preenchido com nitrogênio gasoso. Sob resfriamento em banho de gelo e agitação magnética, foram lentamente adicionados, com auxílio de seringa, 10,5 mL de THF, até não se observar evolução de gás. Em seguida, foi adicionado, com auxílio de seringa, 1,0 g de **222** (2,28 mmol) dissolvido em 5 mL de THF. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 2 h. O progresso da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: ácido sulfúrico/ninidrina). Ao término da reação, o sistema foi aberto e foram gotejados 25 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio a 0,4 mol/L. A mistura foi transferida para um funil de separação e extraída com cinco porções de 20 mL e sete porções de 50 mL de diclorometano. A fase orgânica foi reunida, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada até formação de resíduo. Este foi diretamente utilizado na etapa seguinte, sem sofrer nenhum tipo de purificação adicional.

Em um balão de fundo redondo de 25 mL adaptado a um condensador de refluxo com tubo dessecador contendo cloreto de cálcio, foram colocados 1,13 g de ácido 2-iodobenzóico (4,56 mmol) e 3,65 mL de cloreto de tionila (5,95 g; 50,0 mmol). A mistura foi aquecida até refluxo (cerca de 90 °C) e mantida sob

agitação magnética por cerca de 2 h. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila; revelador: vapor de iodo). Ao término da reação, o excesso de cloreto de tionila foi eliminado por codestilação com benzeno e o resíduo, oleoso e amarelo-escuro, foi dissolvido em cerca de 10 mL de diclorometano. Em seguida, em um balão de fundo redondo de 125 mL imerso em um banho de gelo, foram adicionados 2 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio a 2 mol/L (4,00 mmol) e cerca de 0,94 g de **224** bruto dissolvido em cerca de 20 mL de diclorometano. Sob agitação magnética, adicionou-se, gota a gota, a solução de cloreto de 2-iodobenzoíla em diclorometano e, ao término desta, mais 8 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio a 2 mol/L (16,0 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética por cerca de 14 h. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; revelador: ácido sulfúrico). Ao término da reação, a mistura foi transferida para um funil de separação de 250 mL contendo 25 mL de água e extraída com três porções de 25 mL de diclorometano. As camadas orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas até obtenção de resíduo, que foi purificado por CCS. O produto foi eluído com hexano/acetato de etila 7:3. Foram obtidos, sob forma de óleo, 724,5 mg de **202** (1,13 mmol), correspondentes a 49% de rendimento. Uma quantidade adicional de 340,7 mg de **202** (0,53 mmol; 23%) foi ainda obtida, apresentando, no entanto, pequena quantidade de impurezas.

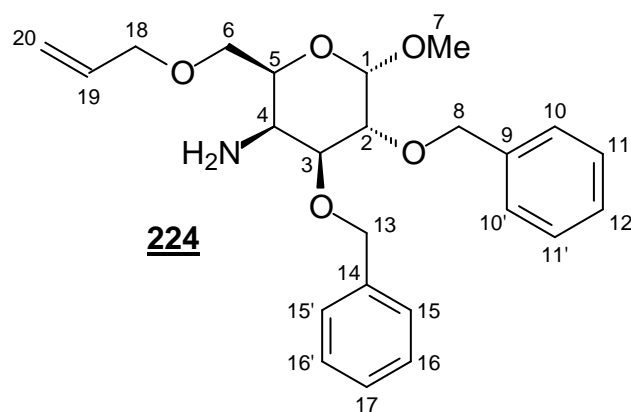
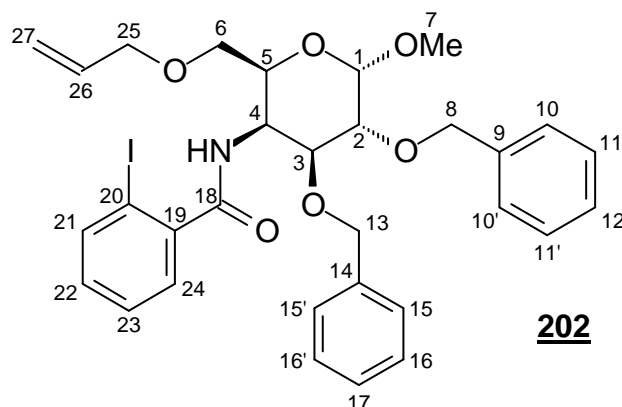


Tabela 1.5 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **224** (ν , cm^{-1} , filme oleoso), Espectro 10, página 320

ν (cm^{-1})	Atribuição
3381	Def. axial N-H
3064, 3030	Def. axial C-H aromático
2915, 2866	Def. axial C-H sp^3
1645	Def. axial C=C alila
1586, 1496, 1453	Def. axial C=C aromático
1453, 1352	Def. angular C-H sp^3
1125 ou 1092	Def. axial C-O-C



Rotação específica: Literatura: INÉDITO

Encontrado: $[\alpha]_D +37,0$ (c 1,2, CHCl_3)

Tabela 1.6 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **202** (ν , cm^{-1} , filme oleoso), Espectro 11, página 321

ν (cm^{-1})	Atribuição
3299	Def. axial N-H amida
3062, 3030	Def. axial C-H aromático
2908	Def. axial C-H sp^3
1649	Def. axial C=O amida
1584, 1508, 1462 ou 1453	Def. axial C=C aromático
1462 ou 1453, 1348	Def. angular C-H sp^3
1508 e 1348	Def. angular N-H
1095	Def. axial C-O-C

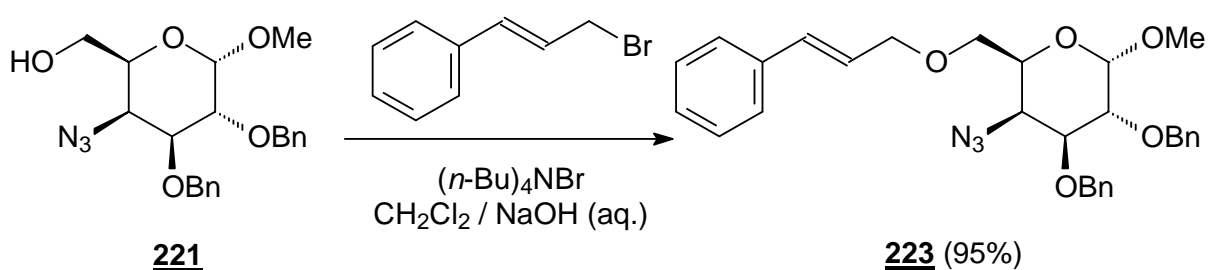
Tabela 1.7 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **202** (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 12 e 13, página 322

δ (ppm)	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
7,85	d	1	H-21	$J_{21-22} = 7,8$ Hz
7,45-7,25	m	12	H-23, H-24 e H aromáticos benzílicos	-
7,12-7,03	m	1	H-22	-
5,97-5,80	m	2	H-26 e H-N	-
5,26	dd	1	H-27 _{anti}	$J_{anti} = 17,2$ Hz; $J_{gem} = 1,4$ Hz
5,17	dd	1	H-27 _{syn}	$J_{syn} = 10,6$ Hz
4,95	m	1	H-4	sobreposto
4,94	d	1	H-8a ou H-13a	$J_{gem} = 11,1$ Hz
4,85	d	1	H-8a ou H-13a	$J_{gem} = 12,4$ Hz
4,73	d	2	H-8b ou H-13b	$J_{gem} = 12,4$ Hz
4,68	d	1	H-1	$J_{1-2} = 3,9$ Hz
4,61	d	1	H-8b ou H-13b	$J_{gem} = 11,1$ Hz
4,18	t	1	H-5	$J_{5-6} = 5,3$ Hz
4,12-4,07	m	1	H-3	-
4,03	d	2	H-25	$J_{25-26} = 5,8$ Hz
3,65	d	2	H-6	-
3,53	dd	1	H-2	$J_{2-3} = 10,0$ Hz
3,42	s	3	H-7	-

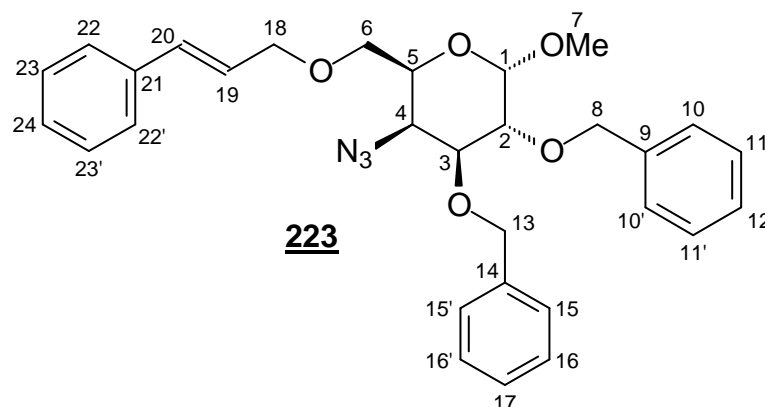
Tabela 1.8 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **202** (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 14 e 15, página 323

δ (ppm)	Atribuição
169,5	C-18
142,2	C-19
139,9	C-21
138,4	C-9 e C-14
134,4	C-26
131,1	C-22
128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 127,7, 127,5	C aromáticos benzílicos
117,3	C-27
98,5	C-1
92,1	C-20
76,5	C-3
74,9	C-2
73,3, 71,6	C-8 e C-13
72,4	C-25
69,8	C-6
67,9	C-5
55,4	C-7
48,7	C-4

3.4 Preparação de 4-azido-2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (**223**)



Em um balão de fundo redondo de 125 mL, foram adicionados 12,5 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio a 50% (m/v) (0,16 mol), 0,93 g de brometo de tetra-*N*-butilamônio (2,88 mmol), 60 mL de diclorometano e 1,0 g de **221** (2,50 mmol). Em seguida, foi adicionado 1,11 g de brometo de cinamila (5,63 mmol). O balão foi fechado com tampa plástica e a mistura foi mantida sob vigorosa agitação magnética à temperatura ambiente. Após 50 min, foram adicionados mais 0,28 g de brometo de cinamila (1,42 mmol) e 25 mL de diclorometano. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; revelador: ácido sulfúrico). Após 18 h, a mistura foi transferida para um funil de separação de 500 mL. O balão foi lavado com 250 mL de clorofórmio. Após separação, a fase orgânica foi lavada com um total de 300 mL de água, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada até obtenção de resíduo por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em CCS de pequeno comprimento e o produto eluído com éter etílico. Foi obtido, como um óleo amarelado, 1,23 g de **223** (2,39 mmol), correspondente a 95% de rendimento.



Rotação específica: Literatura: INÉDITO

Encontrado: $[\alpha]_D +9,46$ (c 6,3, CHCl_3)

Tabela 1.9 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **223** (ν , cm^{-1} , filme oleoso), Espectro 22, página 327

ν (cm^{-1})	Atribuição
3062, 3028	Def. axial C-H aromático
2910	Def. axial C-H sp^3
2101	Def. axial N_3
1599, 1496, 1453	Def. axial C=C aromático
1453, 1351	Def. angular C-H sp^3
1091	Def. axial C-O-C

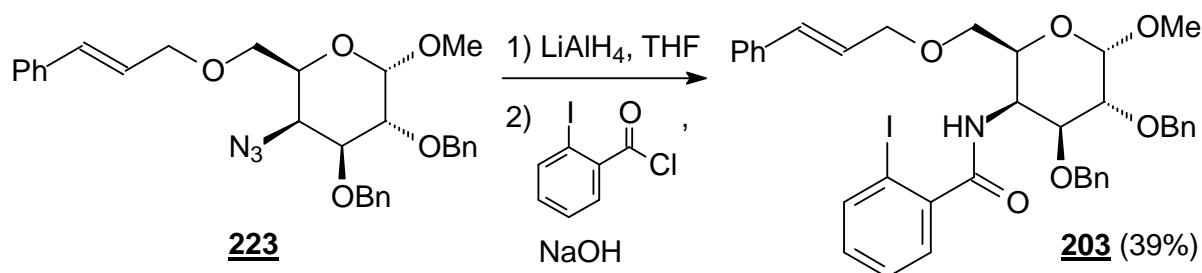
Tabela 1.10 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **223** (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 23 e 24, página 328

δ (ppm)	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
7,37-7,22	m	15	H aromáticos	-
6,59	d	1	H-20	$J_{19-20} = 15,9$ Hz
6,25	td	1	H-19	$J_{18-19} = 6,0$ Hz
4,82	d	2	H-8a e H-13a	$J_{gem} = 12,8$ Hz
4,74	d	1	H-8b ou H-13b	$J_{gem} = 11,6$ Hz
4,63	d	1	H-8b ou H-13b	$J_{gem} = 12,0$ Hz
4,59	d	1	H-1	$J_{1-2} = 3,5$ Hz
4,16	d	2	H-18	-
4,07-4,01	m	2	H-3 e H-4	-
3,94	dd	1	H-5	$J_{5-6a} = J_{5-6b} = 6,8$ Hz
3,84	dd	1	H-2	$J_{2-3} = 9,1$ Hz
3,64-3,50	m	2	H-6	-
3,34	s	3	H-7	-

Tabela 1.11 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **223** (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 25 e 26, página 329

$\delta(\text{ppm})$	Atribuição
138,2, 138,1	C-9 e C-14
136,5	C-21
132,9	C-20
128,6, 128,44, 128,37, 128,0, 127,8, 127,74, 127,68, 126,5	C aromáticos
125,4	C-19
98,7	C-1
77,7	C-3
76,1	C-2
73,8, 73,1	C-8 e C-13
72,1	C-18
68,9	C-6
67,1	C-5
61,5	C-4
55,4	C-7

3.5 Preparação de 4-amino-2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (**225**) e de 2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-desoxi-4-(2-iodobenzamido)- α -D-galactopiranosídeo de metila (**203**)



Em um balão bitubulado de fundo redondo de 50 mL adaptado a um condensador de refluxo sem água, foram colocados 205 mg de hidreto de lítio e alumínio (5,41 mmol). O sistema foi fechado com rolhas de saia e preenchido com nitrogênio gasoso. Sob resfriamento em banho de gelo e agitação magnética, foram lentamente adicionados, com auxílio de seringa, 10 mL de THF, até não mais se observar a evolução de gás. Em seguida, foi adicionado, com auxílio de seringa, 0,50 g de **223** (0,97 mmol) em 5 mL de THF. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 1 h. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: ácido sulfúrico/ninidrina). Ao término da reação, o sistema foi aberto e foram gotejados 10 mL de água, 10 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio a 5% (m/v) e mais 10 mL de água. A mistura foi transferida para um funil de separação e extraída cuidadosamente com cinco porções de 25 mL de diclorometano. As camadas orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas até a obtenção de 0,46 g de um resíduo oleoso, que foi diretamente utilizado na etapa seguinte, sem sofrer nenhum tipo de purificação.

Em um balão de fundo redondo de 100 mL adaptado a um condensador de refluxo com tubo contendo cloreto de cálcio, foram colocados 725 mg de ácido 2-iodobenzóico (2,92 mmol) e 2,25 mL de cloreto de tionila (3,67 g; 30,8 mmol). A mistura foi aquecida até refluxo (cerca de 80 °C) e mantida sob agitação magnética por 2 h. O excesso de cloreto de tionila foi eliminado por codestilação com benzeno a 65 °C sob pressão reduzida e, posteriormente, por arraste a ar comprimido. O resíduo cristalino e bege-claro pesando 0,71 g foi dissolvido em 6 mL de

diclorometano. Em seguida, o mesmo balão foi resfriado e foram adicionados 2,9 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio a 8% (m/v) (5,80 mmol) e, lentamente, 0,46 g de **225** bruto (cerca de 0,94 mmol) em 7 mL de diclorometano. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 10 min. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: ácido sulfúrico/ninidrina). Ao término da reação, a mistura foi transferida para um funil de separação de 250 mL contendo 10 mL de água e extraída com seis porções de 15 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com 10 mL de água, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas até resíduo, que foi submetido a CCS. O produto foi semipurificado por eluição com hexano/acetato de etila 6:4. Em seguida, este foi recromatografado, sendo eluído com hexano/acetato de etila 7:3. Foram obtidos, sob forma de óleo, 269,6 mg de **203** (0,37 mmol; 39%).

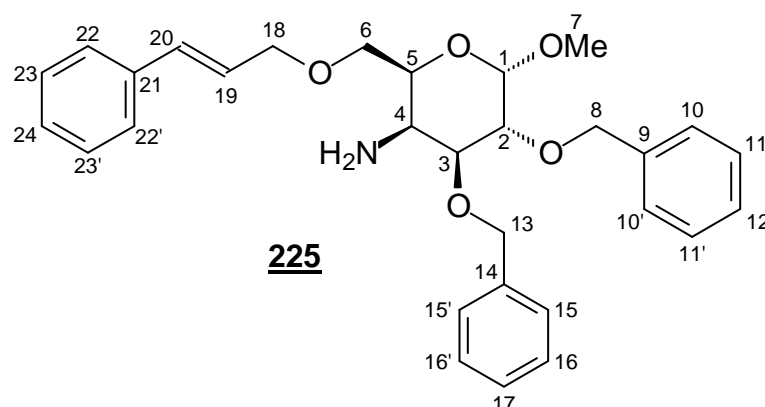
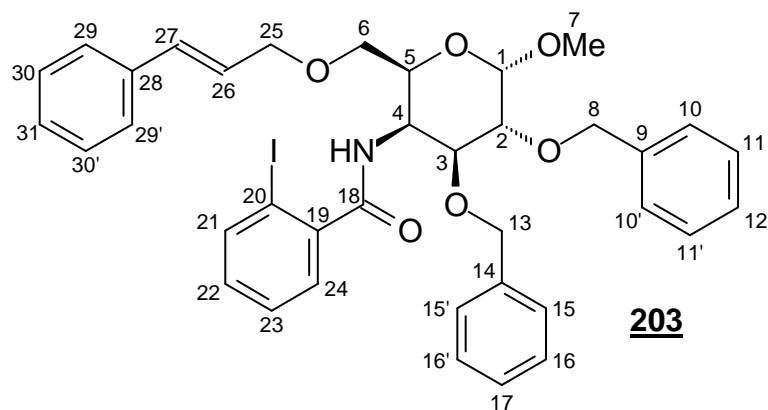


Tabela 1.12 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **225** (ν , cm^{-1} , filme oleoso), Espectro 33, página 333

ν (cm^{-1})	Atribuição
3380	Def. axial N-H
3061, 3028	Def. axial C-H aromático
2908, 2873	Def. axial C-H sp^3
1599, 1495, 1452	Def. axial C=C aromático
1452, 1356	Def. angular C-H sp^3
1094	Def. axial C-O-C



Rotação específica: Literatura: INÉDITO

Encontrado: $[\alpha]_D +25,7$ (c 1,0, CHCl₃)

Tabela 1.13 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **203** (ν , cm⁻¹, filme oleoso), Espectro 34, página 334

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3302	Def. axial N-H amida
3060, 3028	Def. axial C-H aromático
2908, 2860	Def. axial C-H sp ³
1657	Def. axial C=O amida
1584, 1496, 1461 (ou 1453)	Def. axial C=C aromático
1461 (ou 1453), 1346	Def. angular C-H sp ³
1496 e 1346	Def. angular N-H
1096	Def. axial C-O-C

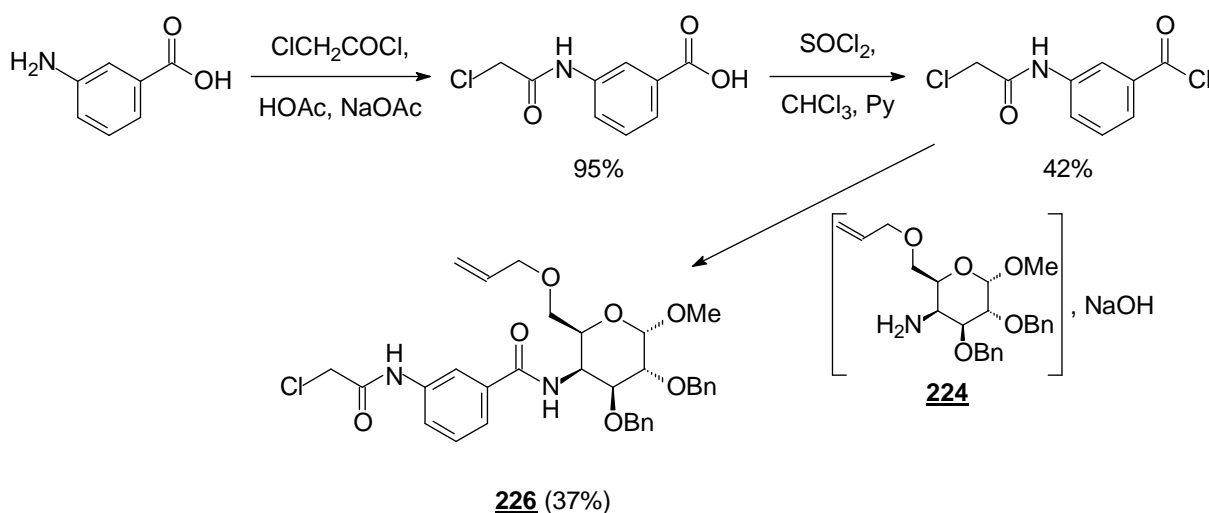
Tabela 1.14 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **203** (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 35 e 36, página 335

δ (ppm)	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
7,81	d	1	H-21	$J_{21-22} = 7,8$ Hz
7,45-7,23	m	17	H aromáticos, H-23 e H-24	-
7,10-7,00	ddd	1	H-22	-
6,59	d	1	H-27	$J_{26-27} = 15,9$ Hz
6,27	td	1	H-26	$J_{25-26} = 6,1$ Hz
5,91	d	1	H-N	$J_{\text{NH-4}} = 10,0$ Hz
4,94	d	1	H-8a ou H-13a	$J_{\text{gem}} = 11,2$ Hz
4,93	m	1	H-4	sobreposto
4,85	d	1	H-8a ou H-13a	$J_{\text{gem}} = 12,1$ Hz
4,72	d	1	H-8b ou H-13b	$J_{\text{gem}} = 12,1$ Hz
4,69	d	1	H-1	$J_{1-2} = 3,7$ Hz
4,61	d	1	H-8b ou H-13b	$J_{\text{gem}} = 11,2$ Hz
4,21-4,18	m	3	H-5 e H-25	-
4,09	dd	1	H-3	$J_{3-4} = 4,4$ Hz
3,70	d	2	H-6	$J_{5-6} = 5,6$ Hz
3,53	dd	1	H-2	$J_{2-3} = 10,1$ Hz
3,43	s	3	H-7	-

Tabela 1.15 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **203** (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 37 e 38, página 336

δ (ppm)	Atribuição
169,5	C-18
142,3	C-19
139,8	C-21
138,2	C-9 e C-14
136,5	C-28
132,9	C-27
131,1	C-22
128,5, 128,32, 128,25, 128,1, 128,0, 127,8, 127,7, 127,5, 126,5	C aromáticos
125,7	C-26
98,6	C-1
92,2	C-20
76,7	C-3
75,0	C-2
73,3, 71,6	C-8 e C-13
72,2	C-25
69,8	C-6
68,0	C-5
55,4	C-7
48,7	C-4

3.6 Preparação de 6-O-*alil*-2,3-di-O-*benzil*-4-[3-(*cloroacetamido*)*benzamido*]-4-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (**226**)

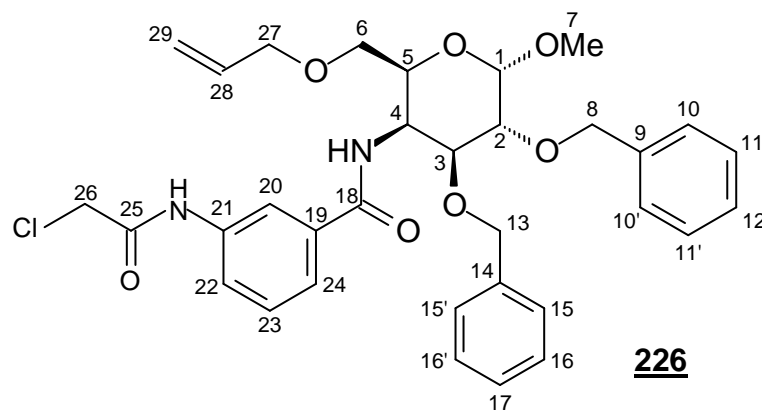


Em um balão de fundo redondo adaptado a um condensador de refluxo, foram colocados 5,5 mL de ácido acético glacial (5,78 g; 96,3 mmol), 695 mg de acetato de sódio (8,47 mmol) e 0,50 g de ácido 3-aminobenzóico (3,65 mmol). A mistura foi mantida sob agitação mecânica a 70 °C até dissolução completa e, em seguida, resfriada até cerca de 45 °C. Foi, então, adicionado 0,34 mL de cloreto de cloroacetila (0,48 g; 4,25 mmol). A mistura foi resfriada lentamente até temperatura ambiente e foram adicionados 2,9 mL de clorofórmio. Após 3 h, a mistura foi filtrada a vácuo e o sólido retido foi lavado com água e com ácido clorídrico diluído. Foram obtidos 744,5 mg do ácido 3-(cloroacetamido)benzóico (3,49 mmol), na forma de pó branco, correspondentes a 95% de rendimento. O sólido obtido foi posteriormente recristalizado em acetato de etila.

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,85 mL de cloreto de tionila (1,39 g; 11,7 mmol), 0,2 mL de clorofórmio e uma gota de piridina. O balão foi adaptado a um condensador de refluxo contendo tubo de cloreto de cálcio anidro. A mistura foi aquecida e mantida sob agitação magnética a temperaturas entre 55 e 60 °C. Foram adicionados, em pequenas porções, 489,4 mg do ácido 3-(cloroacetamido)benzóico (2,29 mmol). Após 3 h, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente, adicionando-se em seguida 5 mL de éter de petróleo (faixa

de ebulição: 30-60 °C). Formou-se um precipitado amarelado que foi filtrado a vácuo e lavado com éter de petróleo. Foram obtidos 223,3 mg do cloreto de 3-(cloroacetamido)benzoíla (0,96 mmol), correspondentes a 42% de rendimento. Uma quantidade adicional de 627,1 mg (2,70 mmol; 91%) de cloreto de 3-(cloroacetamido)benzoíla foi preparada utilizando-se o mesmo procedimento.

Todo o cloreto de 3-(cloroacetamido)benzoíla obtido (850,4 mg; 3,66 mmol) foi em seguida transferido para balão de fundo redondo e dissolvido em 10 mL de diclorometano. A mistura foi resfriada em banho de gelo e mantida sob agitação magnética. Foram adicionados 5 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio a 0,92 mol/L (4,60 mmol) e, lentamente, 0,47 g de **224** bruto (cerca de 1,14 mmol), obtido a partir de 539,0 mg de seu precursor azido **222** (1,23 mol) segundo o procedimento relatado anteriormente, dissolvidos em cerca de 13 mL de diclorometano. Após 30 min, a mistura foi refrigerada e, após repouso por 12 h, transferida para um funil de separação contendo 25 mL de água e extraída com quatro porções de 25 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com duas porções de 50 mL de água destilada, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas até resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica. O produto foi eluído com hexano/acetato de etila 1:1. Foram obtidos 276,2 mg de **226** sob forma de óleo (0,45 mmol), correspondentes a 37% de rendimento em relação ao precursor azido **222**, posteriormente cristalizado em clorofórmio.



Faixa de fusão: Literatura: INÉDITO

Ainda não foi determinada

Rotação específica: Literatura: INÉDITO

Ainda não foi determinado

Tabela 1.16 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **226** (ν , cm^{-1} , filme sólido), Espectro 45, página 340

ν (cm^{-1})	Atribuição
3300	Def. axial N-H amida
3065, 3010	Def. axial C-H aromático
2909	Def. axial C-H sp^3
1648	Def. axial C=O amida
1612, 1591, 1485, 1453 ou 1434	Def. axial C=C aromático
1453 ou 1434, 1346	Def. angular C-H sp^3
1516 e 1346	Def. angular N-H
1094	Def. axial C-O-C

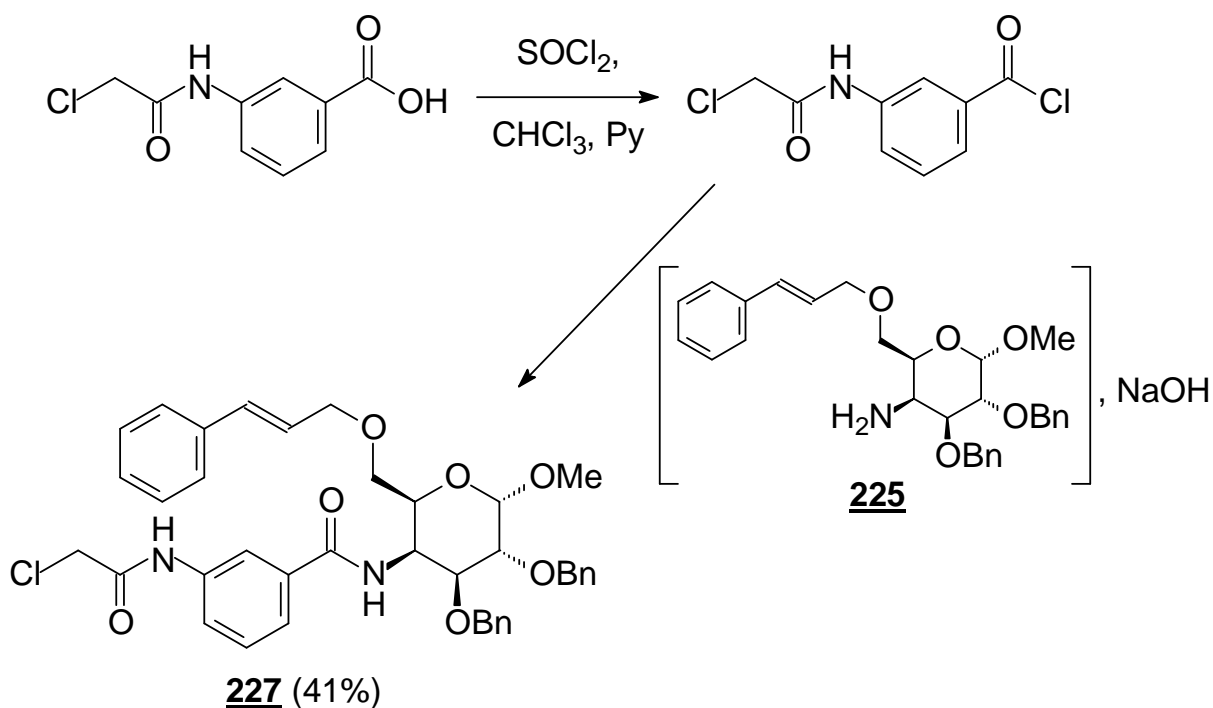
Tabela 1.17 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **226** (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 46 e 47, página 341

δ (ppm)	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
8,62	s	1	H-N	cloroacetamida
7,86-7,83	m	2	H-20 e H-22	-
7,47-7,21	m	12	H aromáticos	-
6,43	d	1	H-N	benzamida; $J_{\text{NH-4}} = 9,8$ Hz
5,92-5,73	m	1	H-28	-
5,21	dd	1	H-29 _{anti}	$J_{\text{gem}} = 1,3$ Hz; $J_{\text{anti}} = 17,3$ Hz
5,12	dd	1	H-29 _{syn}	$J_{\text{syn}} = 10,3$ Hz
4,97	d	1	H-4	$J_{3-4} = 3,9$ Hz
4,88	d	1	H-8a ou H-13a	$J_{\text{gem}} = 11,3$ Hz
4,85	d	1	H-8a ou H-13a	$J_{\text{gem}} = 12,0$ Hz
4,74	d	1	H-1	$J_{1-2} = 3,6$ Hz
4,67	d	1	H-8b ou H-13b	$J_{\text{gem}} = 12,0$ Hz
4,59	d	1	H-8b ou H-13b	$J_{\text{gem}} = 11,3$ Hz
4,20-4,04	m	4	H-3, H-5 e H-26	-
3,95	dd	2	H-27	$J_{27-28} = 5,4$ Hz; $J_{27-29} = 1,0$ Hz
3,63	dd	1	H-2	$J_{2-3} = 10,0$ Hz
3,57-3,53	m	2	H-6	-
3,42	s	3	H-7	-

Tabela 1.18 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **226** (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 48 e 49, página 342

δ (ppm)	Atribuição
167,4, 164,2	C-18 e C-25
138,1, 138,0	C-9 e C-14
137,3	C-21
135,4	C-19
134,2	C-28
129,3	C-23
128,2, 128,1, 127,9, 127,8, 127,6, 127,4	C aromáticos
123,0, 122,9	C-22 e C-24
118,9	C-20
117,2	C-29
98,6	C-1
76,4	C-3
75,4	C-2
73,4, 71,5	C-8 e C-13
72,3	C-27
69,5	C-6
67,7	C-5
55,3	C-7
48,8	C-4
42,8	C-26

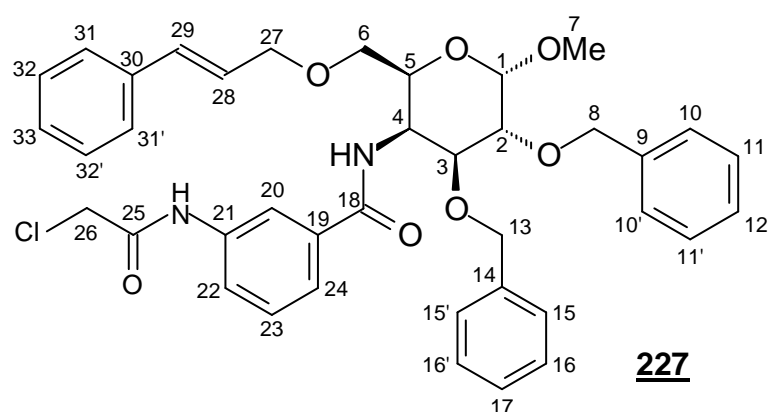
3.7 Preparação de 2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-[3-(cloroacetamido)benzamido]-4-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (**227**)



Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 1,15 mL de cloreto de tionila (1,87 g; 15,7 mmol), 0,3 mL de clorofórmio e duas gotas de piridina. O balão foi adaptado a um condensador de refluxo contendo um tubo dessecador com cloreto de cálcio anidro. A mistura foi aquecida e mantida sob agitação magnética a temperaturas entre 55 e 60 °C. Foram adicionados, e m pequenas porções, 694,9 mg do ácido 3-(cloroacetamido)benzóico (3,25 mmol), preparado segundo descrito anteriormente. Após 2 h, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente, adicionando-se em seguida 5 mL de éter de petróleo (faixa de ebulição: 30-60 °C). O precipitado amarelo formado foi filtrado a vácuo e lavado com éter de petróleo. Foram obtidos 783,5 mg de cloreto de 3-(cloroacetamido)benzoíla com algumas impurezas, correspondentes a 104% de rendimento bruto.

O produto obtido foi em seguida transferido para um balão de fundo redondo e dissolvido em 10 mL de diclorometano. A mistura foi resfriada em banho de gelo e mantida sob agitação magnética. Foram adicionados 10 mL de solução aquosa de

hidróxido de sódio a 0,44 mol/L (4,40 mmol) e, lentamente, 344 mg de **225** bruto (cerca de 0,70 mmol), preparado conforme descrito anteriormente, dissolvidos em 10 mL de diclorometano. Após 1 h de reação, a mistura foi transferida para um funil de separação contendo 20 mL de água e extraída com quatro porções de 30 mL de diclorometano. As camadas orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas até obtenção de um resíduo, purificado por CCS. O produto foi eluído com hexano/acetato de etila 1:1. Foram obtidos 227,2 mg de **227** (0,33 mmol) na forma de óleo, correspondentes a 41% de rendimento em relação ao precursor azido **223**. O produto foi posteriormente cristalizado em clorofórmio.



Faixa de fusão: Literatura: INÉDITO

Ainda não foi determinada

Rotação específica: Literatura: INÉDITO

Ainda não foi determinado

Tabela 1.19 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **227** (ν , cm^{-1} , filme sólido), Espectro 56, página 346

ν (cm^{-1})	Atribuição
3312	Def. axial N-H amida
3062, 3029	Def. axial C-H aromático
2924, 2860	Def. axial C-H sp^3
1691, 1649	Def. axial C=O amida
1612, 1591, 1485, 1453 ou 1434	Def. axial C=C aromático
1547 ou 1519, 1347	Def. angular N-H
1453 ou 1434, 1347	Def. angular C-H sp^3
1096	Def. axial C-O-C

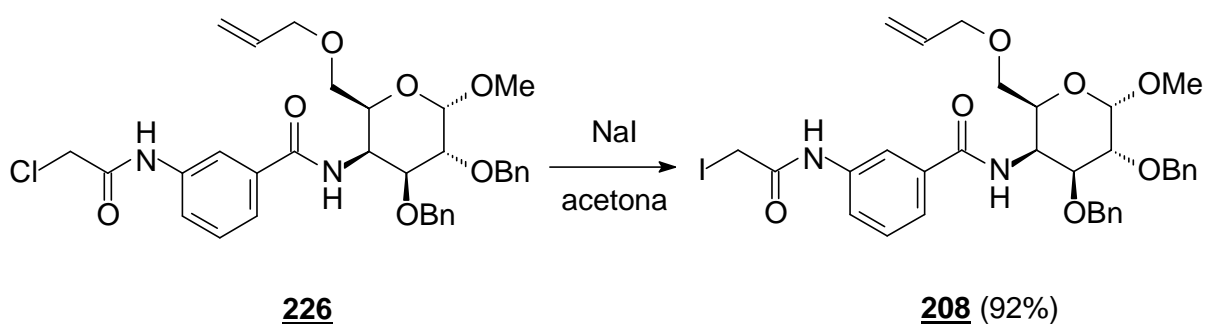
Tabela 1.20 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **227** (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 57 e 58, página 347

δ (ppm)	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
8,51	s	1	H-N	cloroacetamida
7,83-7,79	m	2	H-20 e H-22	-
7,47-7,20	m	17	H aromáticos	-
6,55-6,47	m	2	H-29 e H-N	benzamida
6,17	td	1	H-28	$J_{28-29} = 15,9$ Hz; $J_{27-28} = 6,1$ Hz
5,00	dd	1	H-4	$J_{\text{NH-4}} = 9,4$ Hz; $J_{3-4} = 3,6$ Hz
4,92-4,81	m	2	H-8a e H-13a	-
4,74	d	1	H-1	$J_{1-2} = 3,6$ Hz
4,66	d	1	H-8b ou H-13b	$J_{\text{gem}} = 12,2$ Hz
4,59	d	1	H-8b ou H-13b	$J_{\text{gem}} = 11,2$ Hz
4,22-4,04	m	6	H-3, H-5, H-26 e H-27	-
3,67-3,53	m	3	H-2 e H-6	-
3,42	s	3	H-7	-

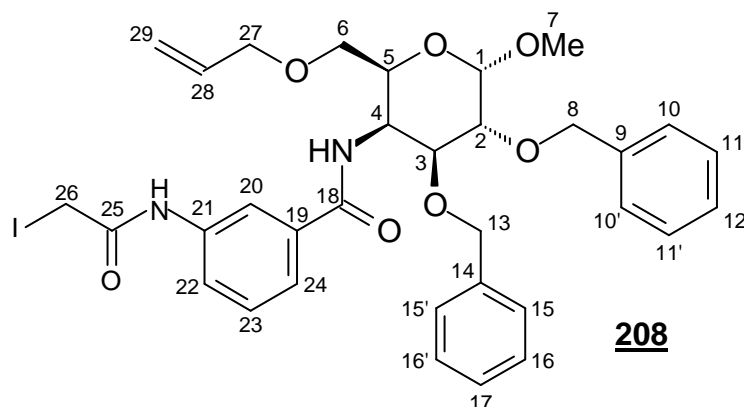
Tabela 1.21 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **227** (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 59 e 60, página 348

δ (ppm)	Atribuição
167,5, 164,2	C-18 e C-25
138,2, 138,1	C-9 e C-14
137,2	C-21
136,3	C-30
135,4	C-19
132,7	C-29
129,3	C-23
128,4, 128,23, 128,17, 127,92, 127,88, 127,65, 127,57, 127,4, 126,3	C aromáticos
125,4	C-28
123,1, 123,0	C-22 e C-24
118,9	C-20
98,7	C-1
76,4	C-3
75,4	C-2
73,5, 71,5	C-8 e C-13
72,0	C-27
69,4	C-6
67,7	C-5
55,4	C-7
48,9	C-4
42,8	C-26

3.8 Preparação de 6-O-alil-2,3-di-O-benzil-4-desoxi-4-[3-(iodoacetamido)benzamido]- α -D-galactopiranosídeo de metila (**208**)



Em um balão de fundo redondo, foram colocados 293,1 mg de **226** (0,48 mol), 2 mL de acetona, 564 mg de iodeto de sódio (3,76 mmol) e, posteriormente, mais 1,0 mL de acetona. A mistura foi mantida sob agitação mecânica à temperatura ambiente por 24 h. A mistura foi transferida para uma cápsula de porcelana e cuidadosamente concentrada até formação de resíduo sob corrente de ar quente. Em seguida, o resíduo foi ressolubilizado com 30 mL de diclorometano, transferido para funil de separação e lavado com duas porções de 15 mL de água destilada. Foram adicionados mais 15 mL de diclorometano. A camada orgânica foi lavada com mais 20 mL de água, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada até formação de resíduo. Foram obtidos 311,3 mg de **208** (0,44 mmol) como um sólido, correspondentes a 92% de rendimento.



Faixa de fusão: Literatura: INÉDITO

Encontrado: 46,3 °C - 48,6 °C

Rotação específica: Literatura: INÉDITO

Encontrado: $[\alpha]_D +28,9$ (c 1,1, CHCl₃)

Tabela 1.22 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **208** (ν , cm⁻¹, filme sólido), Espectro 67, página 352

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3292	Def. axial N-H amida
3062	Def. axial C-H aromático
2908	Def. axial C-H sp^3
1645	Def. axial C=O amida
1612, 1590, 1484, 1453 ou 1432	Def. axial C=C aromático
1453 ou 1432, 1346	Def. angular C-H sp^3
1553 ou 1519, 1346	Def. angular N-H
1093	Def. axial C-O-C

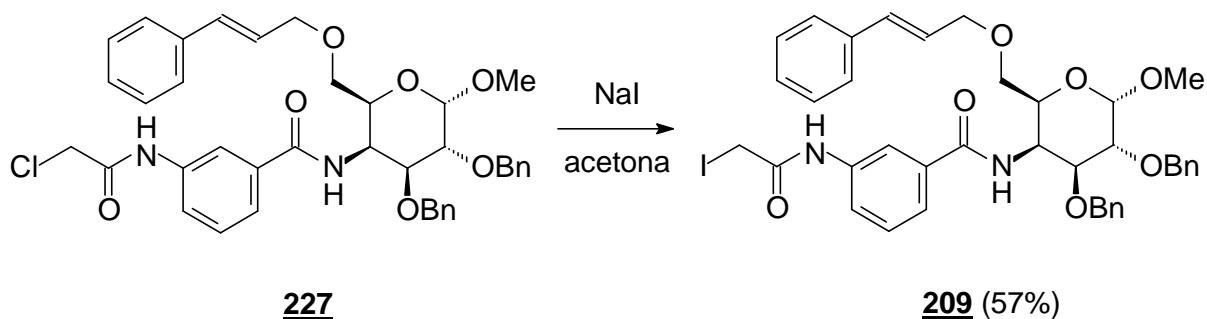
Tabela 1.23 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **208** (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 68 e 69, página 353

δ (ppm)	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
9,28	s	1	H-N	iodoacetamida
7,95	s	1	H-20	-
7,87	d	1	H-22	$J_{22-23} = 7,6$ Hz
7,33-7,17	m	12	H aromáticos	-
6,56	d	1	H-N	benzamida; $J_{\text{NH-4}} = 9,8$ Hz
5,91-5,71	m	1	H-28	-
5,20	dd	1	H-29 _{anti}	$J_{28-29\text{anti}} = 17,3$ Hz; $J_{\text{gem}} = 1,1$ Hz
5,11	dd	1	H-29 _{syn}	$J_{28-29\text{syn}} = 10,6$ Hz
4,99	dd	1	H-4	$J_{3-4} = 4,1$ Hz
4,88	d	1	H-8a ou H-13a	$J_{\text{gem}} = 11,2$ Hz
4,85	d	1	H-8a ou H-13a	$J_{\text{gem}} = 11,8$ Hz
4,75	d	1	H-1	$J_{1-2} = 3,5$ Hz
4,70-4,59	m	2	H-8b e H-13b	-
4,19	t	1	H-5	$J_{5-6} = 5,6$ Hz
4,09	dd	1	H-3	$J_{2-3} = 10,1$ Hz
3,96-3,94	m	2	H-27	-
3,82	s	2	H-26	-
3,68	dd	1	H-2	-
3,57-3,53	m	2	H-6	-
3,41	s	3	H-7	-

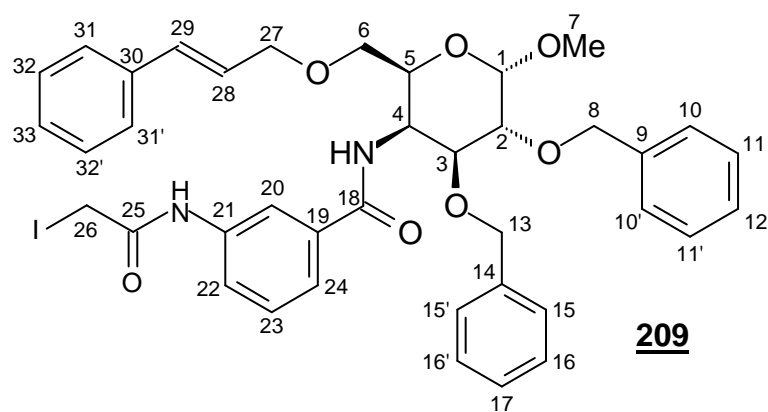
Tabela 1.24 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **208** (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 70 e 71, página 354

δ (ppm)	Atribuição
168,2, 166,7	C-18 e C-25
138,6	C-21
138,2, 138,1	C-9 e C-14
135,2	C-19
134,2	C-28
129,3	C-23
128,4, 128,3, 128,0, 127,8, 127,5	C aromáticos
123,3, 122,4	C-22 e C-24
119,1	C-20
117,5	C-29
98,7	C-1
76,5	C-3
75,7	C-2
73,6, 71,8	C-8 e C-13
72,4	C-27
69,4	C-6
67,7	C-5
55,5	C-7
49,2	C-4
0,4	C-26

3.9 Preparação de 2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-desoxi-4-[3-(iodoacetamido)-benzamido]- α -D-galactopiranosídeo de metila (**209**)



Em um balão de fundo redondo, foram colocados 216,9 mg de **227** (0,32 mmol), 3,0 mL de acetona e 375 mg de iodeto de sódio (2,50 mmol). A mistura foi mantida sob agitação mecânica a temperatura ambiente por 26 h e depois transferida para vidro de relógio e cuidadosamente concentrada até formação de resíduo sob corrente de ar quente. Em seguida, o resíduo foi ressolubilizado com 20 mL de diclorometano e 20 mL de água, transferido para funil de separação, extraído com três porções de 20 mL de diclorometano e lavado com duas porções de 50 mL de água destilada. As camadas orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas até resíduo, que foi purificado por CCS *flash*. O produto foi eluído com hexano/acetato de etila 1:1. Foram obtidos 139,0 mg de **209** (0,18 mmol) como um sólido, correspondentes a 57% de rendimento.



Faixa de fusão: Literatura: INÉDITO
Encontrado: 66,2 °C - 72,0 °C

Rotação específica: Literatura: INÉDITO
Encontrado: $[\alpha]_D +28,6$ (c 1,0, CHCl₃)

Tabela 1.25 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **209** (ν , cm⁻¹, filme sólido), Espectro 74, página 356

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3296	Def. axial N-H amida
3028	Def. axial C-H aromático
2907	Def. axial C-H sp^3
1645	Def. axial C=O amida
1612, 1590, 1485, 1452 ou 1431	Def. axial C=C aromático
1452 ou 1431, 1347	Def. angular C-H sp^3
1554 ou 1516, 1347	Def. angular N-H
1094	Def. axial C-O-C

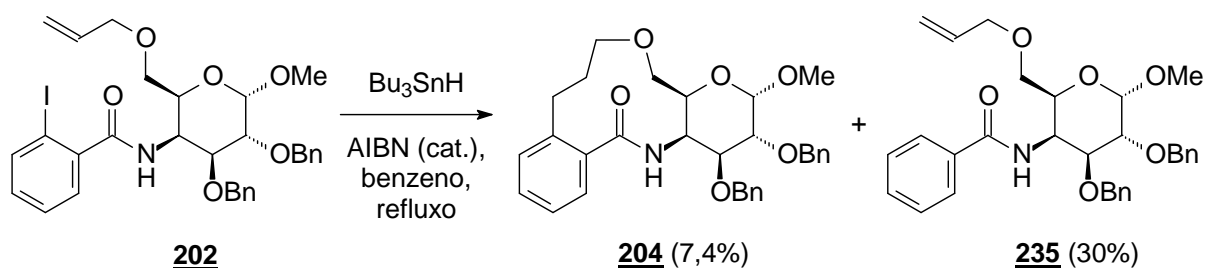
Tabela 1.26 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **209** (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 75 e 76, página 357

δ (ppm)	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
8,89	s	1	H-N	iodoacetamida
7,90-7,83	m	2	H-20 e H-22	-
7,34-7,18	m	17	H aromáticos	-
6,56-6,48	m	2	H-N e H-29	benzamida
6,16	td	1	H-28	$J_{27-28} = 6,0$ Hz; $J_{28-29} = 15,8$ Hz
5,02	dd	1	H-4	$J_{3-4} = 3,1$ Hz; $J_{\text{NH-4}} = 9,3$ Hz
4,89	d	1	H-8a ou H-13a	$J_{\text{gem}} = 11,0$ Hz
4,84	d	1	H-8a ou H-13a	$J_{\text{gem}} = 11,8$ Hz
4,74	d	1	H-1	$J_{1-2} = 3,6$ Hz
4,69-4,59	m	2	H-8b e H-13b	-
4,24-4,05	m	4	H-3, H-5 e H-27	-
3,79	s	2	H-26	-
3,67-3,53	m	3	H-2 e H-6	-
3,42	s	3	H-7	-

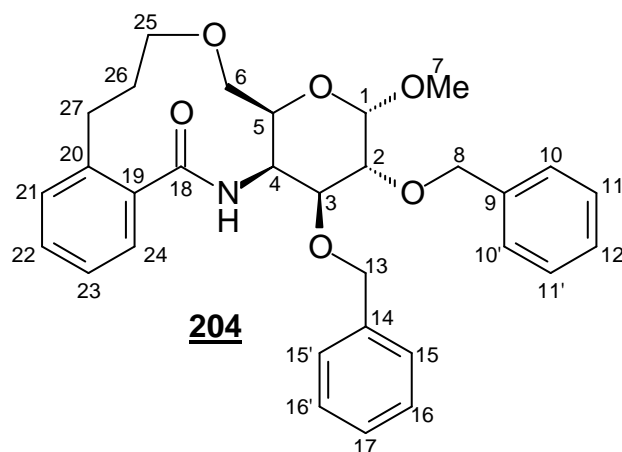
Tabela 1.27 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **209** (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 77 e 78, página 358

δ (ppm)	Atribuição
168,0, 166,2	C-18 e C-25
138,4, 138,2, 138,1	C-9, C-14 e C-21
136,4	C-30
135,1	C-19
132,9	C-29
129,0	C-23
128,5, 128,3, 128,2, 128,0, 127,79, 127,75, 127,4, 126,4	C aromáticos
125,4	C-28
123,4, 122,6	C-22 e C-24
119,1	C-20
98,7	C-1
76,4	C-3
75,6	C-2
73,6, 71,8	C-8 e C-13
72,1	C-27
69,3	C-6
67,6	C-5
55,5	C-7
49,1	C-4
0,0	C-26

3.10 Reação radicalar com 6-O-alil-2,3-di-O-benzil-4-desoxi-4-(2-iodobenzamido)- α -D-galactopiranosídeo de metila (**202**)



Em um balão de fundo redondo tritubulado, foram adaptados um funil de adição e um condensador de refluxo contendo um tubo para escape de gás. O sistema foi colocado sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, adicionou-se lentamente ao balão, com auxílio de seringa, uma solução de **202** (204 mg; 0,32 mmol) dissolvido em 45 mL de benzeno. O sistema foi aquecido até refluxo, a temperaturas entre 90 e 95 °C, em banho de óleo e sob agitação magnética. Com auxílio de seringa, foi injetada no funil de adição uma solução de AIBN (22,0 mg; 0,13 mmol) e Bu_3SnH (0,128 mL; 138 mg; 0,47 mmol) dissolvidos em 15 mL de benzeno tratado. O conteúdo do funil de adição foi lenta e cuidadosamente gotejado durante 5 h. A mistura foi mantida sob aquecimento e atmosfera de nitrogênio por 1 h e foi em seguida transferida para um balão de fundo redondo e concentrada até obtenção de resíduo, que foi submetido a várias etapas de purificação por cromatografia em coluna de sílica. Foram isolados os produtos de ciclização 11-*endo* **204** (12,1 mg; 23 mmol; 7,4%; sólido branco) e de hidrogenólise **235** (49,8 mg; 96 mmol; 30%; óleo).



Faixa de fusão: Literatura: INÉDITO

Encontrado: 54,7 °C - 56,6 °C

Rotação específica: Literatura: INÉDITO

Encontrado: $[\alpha]_D + 96,1$ (c 1,02, CHCl₃)

Tabela 1.28 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **204** (ν , cm⁻¹, filme sólido), Espectro 81, página 360

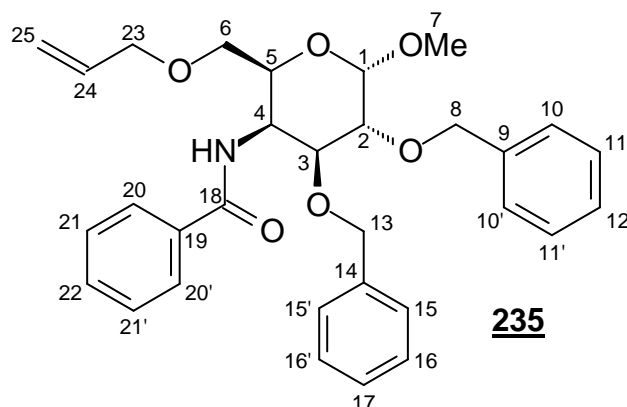
ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3301	Def. axial N-H amida
3063, 3030	Def. axial C-H aromático
2917, 2865	Def. axial C-H sp ³
1645	Def. axial C=O amida
1600, 1497, 1453	Def. axial C=C aromático
1453, 1354	Def. angular C-H sp ³
1094	Def. axial C-O-C

Tabela 1.29 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **204** (δ , 400 MHz, CDCl_3), espectros 82 a 85, páginas 361 e 362

δ (ppm)	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
7,47-7,15	m	14	H aromáticos	
6,03	d	1	H-N	$J_{\text{NH-4}} = 10,4$ Hz
5,07	dd	1	H-4	$J_{3-4} = 4,6$ Hz; $J_7 = 1,4$ Hz;
4,91-4,82	m	2	H-8a e H-13a	-
4,70	d	1	H-8b ou H-13b	$J_{\text{gem}} = 12,0$ Hz
4,66	d	1	H-1	$J_{1-2} = 3,9$ Hz
4,62	d	1	H-8b ou H-13b	$J_{\text{gem}} = 11,2$ Hz
4,03	dd	1	H-3	$J_{2-3} = 10,2$ Hz
3,90-3,89	m	1	H-5	-
3,80	dd	1	H-6a	$J_{5-6a} = 3,6$ Hz; $J_{\text{gem}} = 10,8$ Hz
3,73	dd	1	H-6b	$J_{5-6b} = 1,2$ Hz
3,65-3,61	m	1	H-25a	-
3,53	dd	1	H-2	-
3,36	s	3	H-7	-
3,29-3,23	m	1	H-25b	-
3,12	ddd	1	H-27a	$J_{26a-27a} = 3,1$ Hz; $J_{26b-27a} = 7,3$ Hz; $J_{\text{gem}} = 14,1$ Hz
2,95-2,89	m	1	H-27b	-
2,07-1,98	m	1	H-26a	-
1,71-1,63	m	1	H-26b	-

Tabela 1.30 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **204** (δ , 100 MHz, CDCl_3), espectros 86 e 87, página 363

δ (ppm)	Atribuição
172,5	C-18
141,1	C-20
138,4, 138,3	C-9 e C-14
137,2	C-19
130,9, 129,9, 128,6, 128,5, 128,4, 128,24, 128,20, 128,1, 127,9, 127,8, 127,6, 126,8, 125,8	C aromáticos
99,2	C-1
75,8	C-3
75,3	C-2
73,7, 71,2	C-8 e C-13
72,6	C-25
72,2	C-6
66,7	C-5
55,6	C-7
49,7	C-4
30,8	C-26
29,9	C-27



Rotação específica: Literatura: INÉDITO

Encontrado: $[\alpha]_D + 65,3$ (c 0,76, CHCl_3)

Tabela 1.31 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **235** (ν , cm^{-1} , filme oleoso), Espectro 94, página 367

ν (cm^{-1})	Atribuição
3326	Def. axial N-H amida
3062, 3030	Def. axial C-H aromático
2913, 2865	Def. axial C-H sp^3
1646	Def. axial C=O amida
1602, 1580, 1486, 1453	Def. axial C=C aromático
1453, 1349 ou 1315	Def. angular C-H sp^3
1516, 1349	Def. angular N-H amida
1095	Def. axial C-O-C

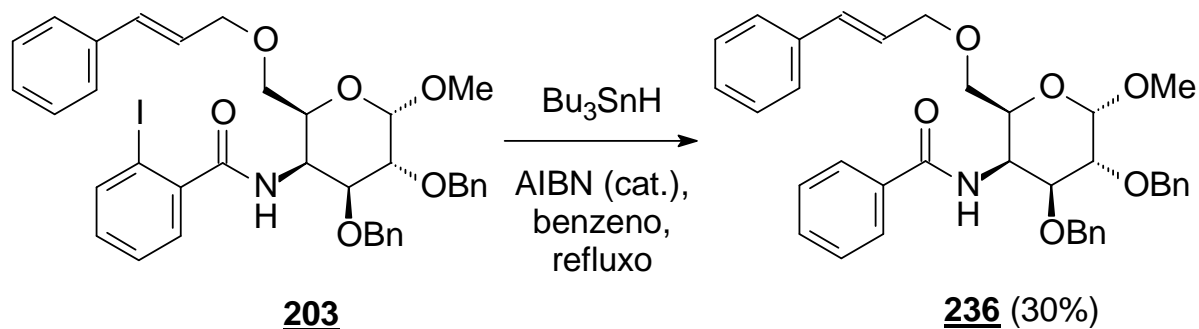
Tabela 1.32 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **235** (δ , 400 MHz, CDCl_3), espectros 95 e 96, página 368

δ (ppm)	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
7,73	dd	2	H-20 e H-20'	$J_{20-21} = J_{20'-21'} = 8,0$ Hz; $J_{20-22} = J_{20'-22'} = 1,4$ Hz
7,56-7,21	m	14	H aromáticos	-
6,22	d	1	H-N	$J_{\text{NH-4}} = 10,3$ Hz
5,93-5,74	m	1	H-24	-
5,22	dd	1	H-25 _{anti}	$J_{24-25\text{anti}} = 17,2$ Hz; $J_{\text{gem}} = 1,6$ Hz
5,13	dd	1	H-25 _{syn}	$J_{24-25\text{syn}} = 10,4$ Hz
5,00-4,95	m	1	H-4	-
4,89	d	1	H-8a ou H-13a	$J_{\text{gem}} = 11,3$ Hz
4,86	d	1	H-8a ou H-13a	$J_{\text{gem}} = 12,1$ Hz
4,73-4,72	m	1	H-1	-
4,69	d	1	H-8b ou H-13b	$J_{\text{gem}} = 12,1$ Hz
4,58	d	1	H-8a ou H-13a	$J_{\text{gem}} = 11,3$ Hz
4,20-4,15	m	1	H-5	-
4,07	dd	1	H-3	$J_{2-3} = 10,0$ Hz; $J_{3-4} = 4,4$ Hz
3,98-3,95	m	2	H-23	-
3,63-3,50	m	3	H-2 e H-6	-
3,43	s	3	H-7	-

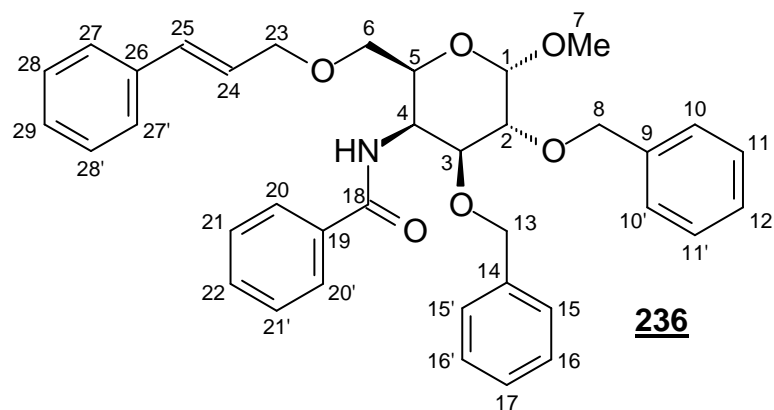
Tabela 1.33 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **235** (δ , 100 MHz, CDCl_3), espectros 97 e 98, página 369

δ (ppm)	Atribuição
167,9	C-18
138,3, 138,2	C-9 e C-14
134,3	C-19
131,6	C-24
128,6, 128,4, 128,3, 128,1, 127,8, 127,5, 127,0	C aromáticos
117,3	C-25
98,7	C-1
76,5, 75,3	C-2 e C-3
73,6, 72,4, 71,5	C-8, C-13 e C-23
69,7	C-6
68,0	C-5
55,4	C-7
48,7	C-4

3.11 Reação radicalar com 2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-desoxi-4-(2-iodobenzamido)- α -D-galactopiranosídeo de metila (**203**)



Em um balão de fundo redondo tritubulado foram adaptados um funil de adição e um condensador de refluxo contendo um tubo para escape de gás. O sistema foi colocado sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, adicionou-se lentamente ao balão, com auxílio de seringa, uma solução de **203** (400 mg; 0,56 mmol) dissolvido em 56 mL de benzeno. O sistema foi aquecido até refluxo a temperaturas entre 90 e 95 °C, em banho de óleo e sob agitação magnética. Com auxílio de seringa, foi injetada no funil de adição uma solução de AIBN (36,8 mg; 0,22 mmol) e Bu_3SnH (0,25 mL; 269 mg; 0,92 mmol) dissolvidos em 19 mL de benzeno tratado. O conteúdo do funil de adição foi lenta e cuidadosamente gotejado durante 3 h. A mistura foi mantida sob aquecimento e atmosfera de nitrogênio por 1 h, sendo em seguida transferida para um balão de fundo redondo e concentrada até formação de resíduo, purificado por CCS. Foi isolado o produto de hidrogenólise **236** (98,1 mg; 0,17 mmol; 30%; sólido).



Faixa de fusão: Literatura: INÉDITO

Ainda não foi determinada

Rotação específica: Literatura: INÉDITO

Encontrado: $[\alpha]_D +39,6$ (c 1,17, CHCl_3)

Tabela 1.34 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **236** (ν , cm^{-1} , filme sólido), Espectro 105, página 373

ν (cm^{-1})	Atribuição
3316	Def. axial N-H amida
3061, 3029	Def. axial C-H aromático
2916, 2865	Def. axial C-H sp^3
1655	Def. axial C=O amida
1601, 1580, 1486, 1452	Def. axial C=C aromático
1452, 1347 ou 1314	Def. angular C-H sp^3
1514, 1347	Def. angular N-H amida
1097	Def. axial C-O-C

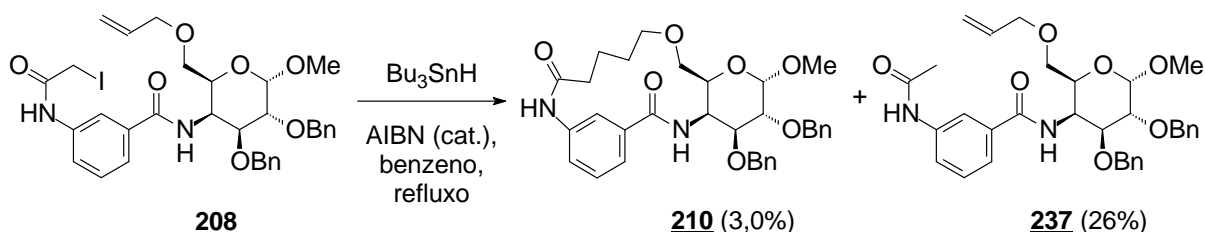
Tabela 1.35 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **236** (δ , 400 MHz, CDCl_3), espectros 106 e 107, página 374

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
7,72	d	2	H-20 e H-20'	$J_{orto} = 5,6 \text{ Hz}$
7,50-7,06	m	18	H aromáticos	-
6,53	d	1	H-25	$J_{24-25} = 16,4 \text{ Hz}$
6,29-6,17	m	2	H-N e H-24	-
5,00-4,95	m	1	H-4	-
4,91-4,84	m	2	H-8a e H-13a	-
4,73-4,67	m	2	H-1 e H-8b	-
4,58	d	1	H-13b	$J_{gem} = 11,6 \text{ Hz}$
4,19-4,07	m	4	H-3, H-5 e H-23	-
3,70-3,63	m	2	H-6	-
3,57-3,54	m	1	H-2	-
3,43	s	3	H-7	-

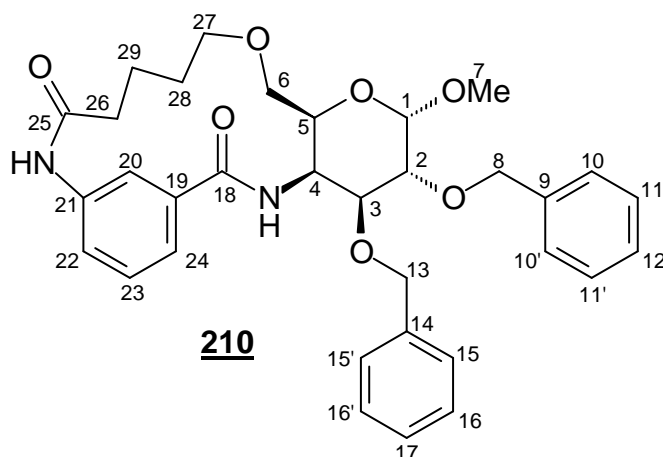
Tabela 1.36 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **236** (δ , 100 MHz, CDCl_3), espectros 108 e 109, página 375

δ (ppm)	Atribuição
168,0	C-18
138,3, 138,2	C-9 e C-14
136,6	C-26
134,7	C-19
132,9	C-25
131,6	C-22
128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,1, 127,8, 127,7, 127,5	C aromáticos
127,0	C-20 e C-20'
126,5	C-27 e C-27'
125,7	C-24
98,7	C-1
76,5	C-3
75,4	C-2
73,6	C-8
72,2	C-23
71,6	C-13
69,7	C-6
68,0	C-5
55,5	C-7
48,8	C-4

3.12 Reação radicalar com 6-O-aliil-2,3-di-O-benzil-4-desoxi-4-[3-(iodoacetamido)benzamido]- α -D-galactopiranosídeo de metila (**208**)



Em um balão de fundo redondo tritubulado foram adaptados um funil de adição e um condensador de refluxo contendo um tubo para escape de gás. O sistema foi colocado sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, adicionou-se lentamente ao balão, com auxílio de seringa, uma solução de **208** (69,9 mg; 0,10 mmol) dissolvido em 20 mL de benzeno. O sistema foi aquecido até refluxo a temperaturas entre 90 e 95 °C, em banho de óleo e sob agitação magnética. Com auxílio de seringa, foi injetada no funil de adição uma solução de AIBN (3,8 mg; 23 μmol) e Bu_3SnH (0,050 mL; 53,9 mg; 0,19 mmol) dissolvidos em 5,0 mL de benzeno. O conteúdo do funil de adição foi lenta e cuidadosamente gotejado durante 6 h. A mistura foi mantida sob aquecimento e atmosfera de nitrogênio por 1 h, sendo em seguida transferida para um balão de fundo redondo e concentrada até obtenção de resíduo, purificado por CCS. Foram isolados os produtos de ciclização 15-*endo* **210** (1,7 mg; 3,0 mmol; 3,0%) e de hidrogenólise **237** (14,7 mg; 26 mmol; 26%), ambos sólidos brancos.



Faixa de fusão:

Literatura: INÉDITO

Encontrado: 222,3 °C - 224,1 °C

Rotação específica:

Literatura: INÉDITO

Encontrado: $[\alpha]_D -33,0$ (c 0,28, CHCl₃)

Tabela 1.37 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **210** (ν , cm⁻¹, filme sólido), Espectro 118, página 380

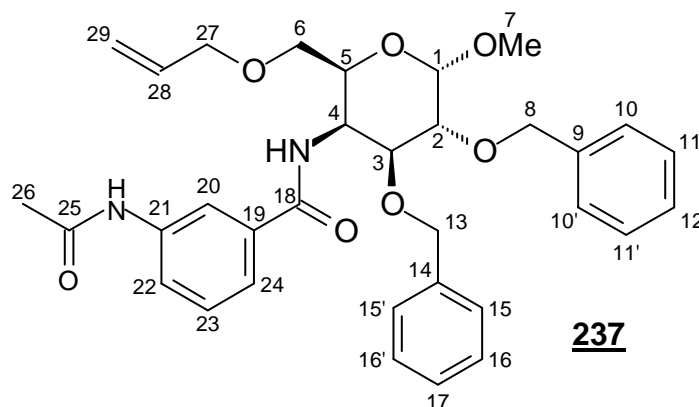
ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3298	Def. axial N-H amida
3063, 3022	Def. axial C-H aromático
2913, 2865	Def. axial C-H sp ³
1643	Def. axial C=O amida
1609, 1483, 1454	Def. axial C=C aromático
1454, 1345	Def. angular C-H sp ³
1095	Def. axial C-O-C

Tabela 1.38 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **210** (δ , 400 MHz, CDCl_3), espectros 119 a 121, páginas 381 e 382

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
10,14	s	1	H-N	pentanamida
8,67	dd	1	H-22	$J_{orto} = 8,1 \text{ Hz}$; $J_{meta} = 1,0 \text{ Hz}$
8,26	s	1	H-20	-
7,41	t	1	H-23	$J_{orto} = 8,0 \text{ Hz}$
7,32-7,10	m	11	H aromáticos	-
6,46	d	1	H-N	benzamida; $J_{\text{NH-4}} = 10,2 \text{ Hz}$
5,04	dd	1	H-4	$J_{3-4} = 3,7 \text{ Hz}$
4,87	d	1	H-13a	$J_{gem} = 12,0 \text{ Hz}$
4,82	d	1	H-8a	$J_{gem} = 11,8 \text{ Hz}$
4,68-4,64	m	3	H-1, H-8b e H-13b	-
4,16	dd	1	H-5	$J_{5-6a} = 4,8 \text{ Hz}$; $J_{5-6b} = 9,6 \text{ Hz}$
4,01	dd	1	H-3	$J_{2-3} = 10,2 \text{ Hz}$
3,61-3,56	m	2	H-2 e H-27a	-
3,51-3,43	m	2	H-6	-
3,41	s	3	H-7	-
3,34-3,29	m	1	H-27b	-
2,75-2,67	m	1	H-26a	-
2,33-2,26	m	1	H-26b	-
2,03-1,97	m	1	H-29a	-
1,72-1,66	m	3	H-28 e H-29b	-

Tabela 1.39 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **210** (δ , 100 MHz, CDCl_3), espectros 122 e 123, página 383

δ (ppm)	Atribuição
173,3	C-25
168,3	C-18
140,9	C-19
138,3, 137,9	C-9 e C-14
134,1	C-21
129,3	C-23
128,4, 128,3, 128,2, 128,0, 127,8, 127,6	C aromáticos benzílicos
123,4	C-22
119,9	C-20
119,4	C-24
99,2	C-1
76,14	C-2
76,09	C-3
73,8	C-13
72,3	C-27
72,0	C-8
68,2	C-6
66,5	C-5
55,7	C-7
48,4	C-4
38,0	C-26
28,9	C-28
25,0	C-29



Faixa de fusão: Literatura: INÉDITO

Encontrado: 86,7 °C - 89,2 °C

Rotação específica: Literatura: INÉDITO

Encontrado: $[\alpha]_D +54,7$ (c 1,5, CHCl₃)

Tabela 1.40 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **237** (ν , cm⁻¹, filme sólido), Espectro 133, página 389

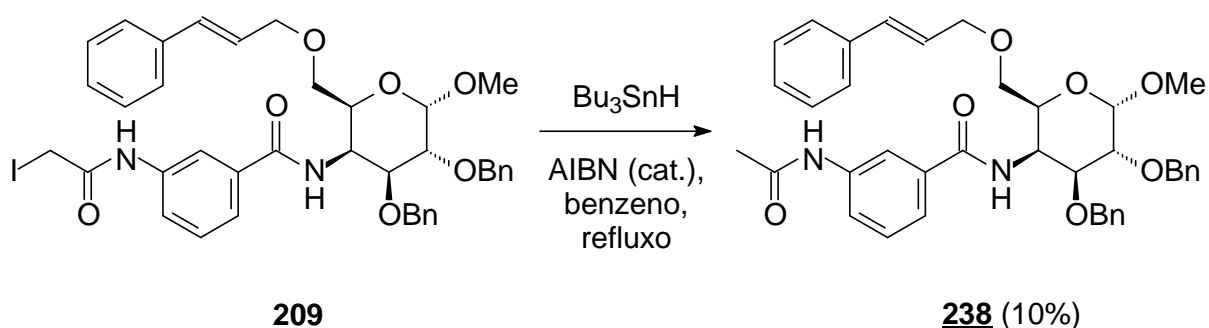
ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3305	Def. axial N-H amida
3064, 3027	Def. axial C-H aromático
2916, 2865	Def. axial C-H sp ³
1645	Def. axial C=O amida
1610, 1497, 1453	Def. axial C=C aromático
1453, 1348	Def. angular C-H sp ³
1094	Def. axial C-O-C

Tabela 1.41 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **237** (δ , 400 MHz, CDCl_3), espectros 134 e 135, página 390

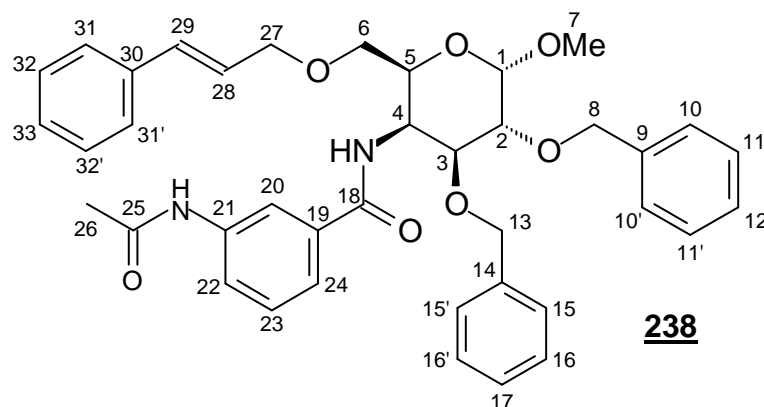
δ (ppm)	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
7,87	d	1	H-22 ou H-24	$J_{orto} = 7,2$ Hz
7,73	s	1	H-20	-
7,42-7,21	m	13	H aromáticos e H-N	acetamida
6,30	d	1	H-N	benzamida; $J_{\text{NH-4}} = 9,7$ Hz
5,88-5,78	m	1	H-28	-
5,22	dd	1	H-29 _{anti}	$J_{anti} = 17,2$ Hz; $J_{gem} = 1,6$ Hz
5,12	dd	1	H-29 _{syn}	$J_{syn} = 10,4$ Hz
4,94	dd	1	H-4	$J_{3-4} = 4,7$ Hz
4,89-4,83	m	2	H-8a e H-13a	-
4,72	d	1	H-1	$J_{1-2} = 4,0$ Hz
4,68	d	1	H-8b	$J_{gem} = 12,4$ Hz
4,58	d	1	H-13b	$J_{gem} = 11,6$ Hz
4,16-4,15	m	1	H-5	-
4,06	dd	1	H-3	$J_{2-3} = 10,0$ Hz
4,01-3,91	m	2	H-27	-
3,60-3,49	m	3	H-2 e H-6	-
3,42	s	3	H-7	-
2,19	s	3	H-26	-

Tabela 1.42 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **237** (δ , 100 MHz, CDCl_3), espectros 136 e 137, página 391

$\delta(\text{ppm})$	Atribuição
168,4, 167,8	C-18 e C-25
138,4, 138,2, 137,6, 135,8	C-9, C-14, C-19 e C-21
134,4	C-28
129,4	C-23
128,4, 128,3, 128,1, 128,0, 127,8, 127,5	C aromáticos benzílicos
123,0, 122,4	C-22 e C-24
118,5	C-20
117,3	C-29
98,7	C-1
76,5	C-3
75,6	C-2
73,6	C-8
72,5	C-27
71,6	C-13
69,7	C-6
68,0	C-5
55,5	C-7
48,9	C-4
24,6	C-26

3.13 Reação radicalar com 2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-desoxi-4-[3-(iodoacetamido)benzamido]- α -D-galactopiranosídeo de metila (209**)**

Em um balão de fundo redondo tritubulado foram adaptados um funil de adição e um condensador de refluxo contendo um tubo para escape de gás. O sistema foi colocado sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, adicionou-se lentamente ao balão, com auxílio de seringa, uma solução de **209** (139 mg; 0,18 mmol) dissolvido em 35 mL de benzeno. O sistema foi aquecido até refluxo a temperaturas entre 90 e 95 °C, em banho de óleo e sob agitação magnética. Com auxílio de seringa, foi injetada no funil de adição uma solução de AIBN (11,8 mg; 72 μ mol) e Bu_3SnH (0,080 mL; 86,2 mg; 0,30 mmol) dissolvidos em 10 mL de benzeno. O conteúdo do funil de adição foi lenta e cuidadosamente gotejado durante 6 h. A mistura foi mantida sob aquecimento e atmosfera de nitrogênio por 3 h e foi em seguida transferida para um balão de fundo redondo e concentrada até formação de resíduo, que foi purificado por CCS. Foi isolado o produto de hidrogenólise (**238**; 11,7 mg; 18 μ mol; 10%; sólido branco).



Faixa de fusão: Literatura: INÉDITO

Encontrado: 55,0 °C - 58,2 °C

Rotação específica: Literatura: INÉDITO

Encontrado: $[\alpha]_D +32,1$ (c 1,1, CHCl₃)

Tabela 1.43 - Principais dados do espectro de absorção no IV de **238** (ν , cm⁻¹, filme sólido), Espectro 147, página 399

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3304	Def. axial N-H amida
3062, 3029	Def. axial C-H aromático
2919, 2851	Def. axial C-H sp ³
1646	Def. axial C=O amida
1610, 1496, 1453	Def. axial C=C aromático
1453, 1350	Def. angular C-H sp ³
1095	Def. axial C-O-C

Tabela 1.44 - Dados dos espectros de RMN ^1H de **238** (δ , 400 MHz, CDCl_3), espectros 148 e 149, página 398

δ (ppm)	Multiplicidade	Nº de H	Atribuição	Obs.
7,86	d	1	H-22	$J_{orto} = 7,6$ Hz
7,65	s	1	H-20	-
7,41-7,15	m	18	H aromáticos e H-N	acetamida
6,52	d	1	H-29	$J_{28-29} = 16,0$ Hz
6,31	d	1	H-N	benzamida; $J_{\text{NH-4}} = 9,6$ Hz
6,19	td	1	H-28	$J_{27-28} = 6,1$ Hz
4,98	ddd	1	H-4	$J_{3-4} = 4,5$ Hz; $J_{4-5} = 1,1$ Hz
4,89	d	1	H-13a	$J_{gem} = 11,2$ Hz
4,85	d	1	H-8a	$J_{gem} = 12,2$ Hz
4,73	d	1	H-1	$J_{1-2} = 3,6$ Hz
4,68	d	1	H-8b	-
4,58	d	1	H-13b	-
4,20-4,16	m	1	H-5	-
4,12	ddd	2	H-27	$J_{gem} = 10,8$ Hz; $J_{27-29} = 0,9$ Hz
4,06	dd	1	H-3	$J_{2-3} = 9,8$ Hz
3,66-3,54	m	3	H-2 e H-6	-
3,43	s	3	H-7	-
2,15	s	3	H-26	-

Tabela 1.45 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de **238** (δ , 100 MHz, CDCl_3), espectros 150 e 151, página 399

δ (ppm)	Atribuição
168,3, 167,7	C-18 e C-25
138,4, 138,31, 138,26, 136,6, 135,5	C-9, C-14, C-19, C-21 e C-30
132,8	C-29
129,4	C-23
128,5, 128,4, 128,3, 128,11, 128,06, 127,8, 126,5	C aromáticos
125,7	C-28
123,0, 122,4	C-22 e C-24
118,5	C-20
98,8	C-1
76,5	C-3
75,5	C-2
73,6	C-8
72,2	C-27
71,6	C-13
69,6	C-6
67,9	C-5
55,5	C-7
48,9	C-4
24,6	C-26

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dando início à rota sintética apresentada na Figura 1.18 (página 73) para obtenção das 2-iodobenzamidas **202** e **203** e das 3-(iodoacetamido)benzamidas **208** e **209**, precursoras das possíveis macrolactamas **204** a **207** e **210** a **213** (Figura 1.16, página 71), o α -D-galactopiranosídeo de metila **214**, usado como material de partida, foi regioseletivamente protegido nas posições C-4 e C-6 com benzaldeído em cloreto de zinco^[92], formando o acetal 4,6-O-benzilidênico **215**^[93] com 79% de rendimento.

Na etapa seguinte, a benzilação das hidroxilas livres em C-2 e C-3 com cloreto de benzila^[94] levou ao diéter benzílico **216**^[94] com 63% de rendimento e que, por hidrólise ácida e subsequente remoção do grupo protetor em condições ácidas^[95], foi convertido no diol **217**^[81] com 95% de rendimento. Na seqüência, a proteção regioespecífica da hidroxila de C-6 com cloreto de *t*-butildimetilsilila^[96] levou, com 97% de rendimento, ao éter silílico **218**^[81]. A substituição nucleofílica da hidroxila de C-4 por iodo com inversão de configuração *D-galacto* para *D-glico*^[97], empregando iodo molecular, trifenilfosfina e imidazol, levou, com rendimento de 56%, ao derivado iodado **219**. Uma nova substituição nucleofílica com reversão à configuração original *D-galacto* por reação com azida de sódio^[98] levou, com apenas 25% de rendimento, ao derivado azido **220**. Estes resultados parciais encontram-se na Figura 1.19 (página 134). Nestas duas últimas etapas (obtenção de **219** e de **220**), os rendimentos foram considerados insatisfatórios. Além disto, devido à ocasional indisponibilidade do reagente empregado para proteção regioespecífica da hidroxila de C-6 (cloreto de *t*-butildimetilsilila), não foi possível melhorar os rendimentos destas etapas e prosseguir com a rota, correspondendo à etapa de desproteção com TBAF^[99] da posição C-6 do anel galactopiranosídico para formar o azidoálcool **221**^[100]. Por isso, para contornar esta dificuldade, visando melhorar a obtenção de **221** e o prosseguimento da síntese de **202**, **203**, **208** e **209**, uma nova rota sintética foi planejada, esquematizada na Figura 1.20 (página 135).

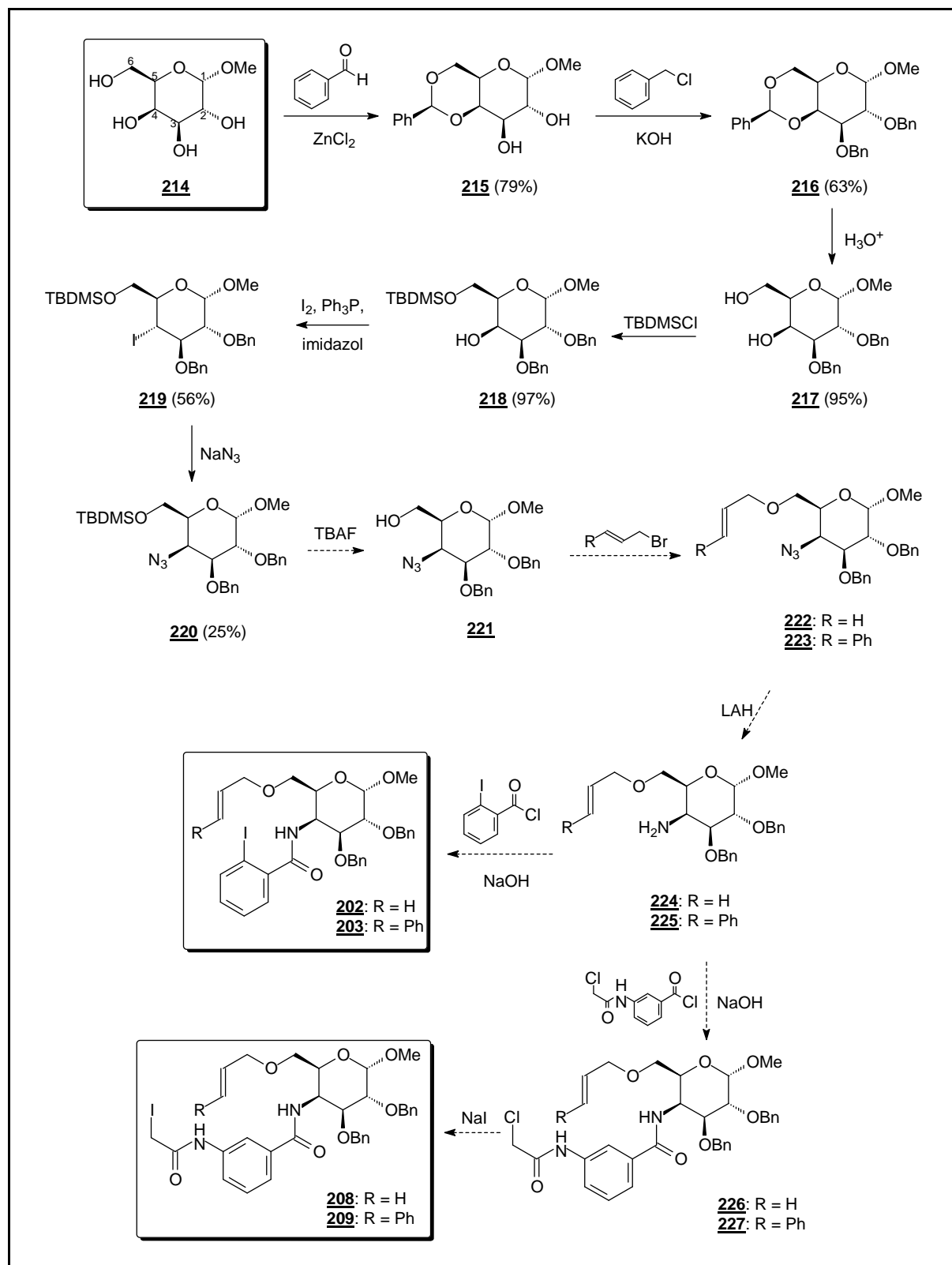


Figura 1.19 - Resultados alcançados nas etapas realizadas por meio da rota original para obtenção de **202**, **203**, **208** e **209**.

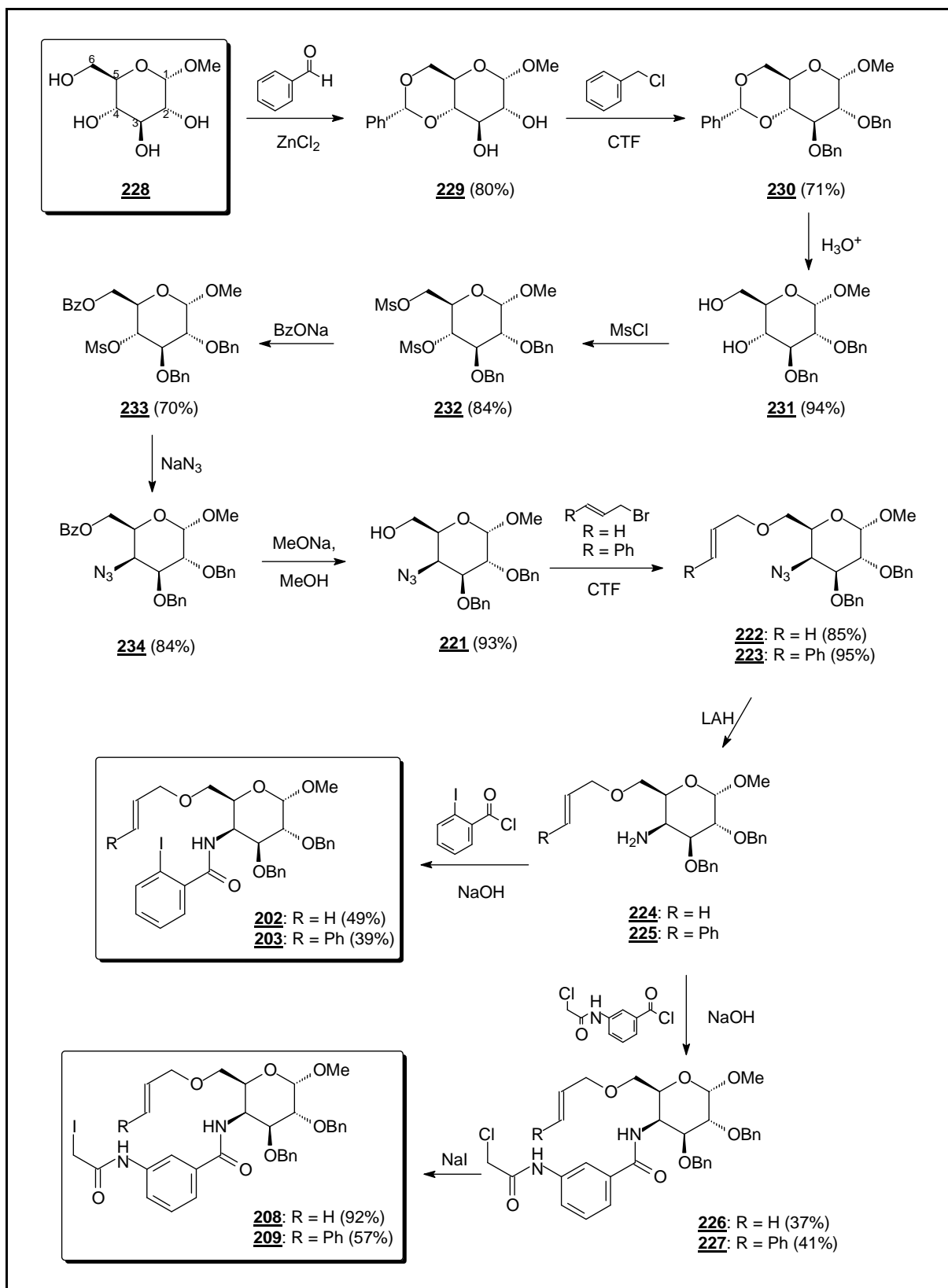


Figura 1.20 - Nova rota sintética modificada para obtenção de **202**, **203**, **208** e **209**, contendo os resultados obtidos.

Nesta nova rota (Figura 1.20, página 135), o material de partida foi o α -D-glicopiranosídeo de metila (**228**), insumo facilmente acessível. O derivado azidoálcool **221** foi obtido a partir de **228** por meio da seguinte seqüência: 1) proteção regiosseletiva das hidroxilas em C-4 e C-6 com benzaldeído em presença de cloreto de zinco^[92], formando o acetal benzilidênico **229**^[93] com 80% de rendimento; 2) benzilação das hidroxilas em C-2 e C-3 com cloreto de benzila em condições de transferência de fase^[101], formando o diéter benzílico **230**^[95] com 71% de rendimento; 3) remoção do acetal em condições ácidas^[95], formando o diol **231**^[95] com 94% de rendimento; 4) proteção das hidroxilas em C-4 e C-6 com cloreto de mesila^[106], formando o derivado dimesilado **232**^[107] com 84% de rendimento; 5) substituição regiosseletiva do grupo mesila em C-6 por benzoíla, por reação com benzoato de sódio^[100], formando o éster **233**^[108] com 70% de rendimento; 6) substituição por reação com azida de sódio^[98] e inversão de configuração de *glico* para *galacto* do grupo mesila em C-4, formando o azidoéster **234**^[104] com 84% de rendimento; 7) por fim, remoção do grupo benzoíla por transesterificação^[100], formando, com 93% de rendimento, o azidoálcool **221**^[100].

A partir da obtenção de **221**, a rota prosseguiu como previamente estabelecido na rota original (Figura 1.17, página 72). Por meio da reação de **221** com os brometos de alila e de cinamila em condições de transferência de fase^[101], foram obtidos os derivados O-alílicos e O-cinâmicos **222** e **223**, com respectivos rendimentos de 85% e 95%. A redução quimiosseletiva dos grupos azido a amino com hidreto de lítio e alumínio^[102] levou às aminas **224** e **225**, que, em vez de seu isolamento, foram diretamente convertidas em **202** e **203** por reação com o cloreto de 2-iodobenzoíla^[103], com respectivos rendimentos de 49% e 39%.

Para a obtenção das 3-(iodoacetamido)benzamidas **208** e **209**, partiu-se das aminas **224** e **225**, cuja reação com cloreto de 3-(cloroacetamido)benzoíla^[103-104] conduziu às 3-(cloroacetamido)benzamidas **226** e **227**, com respectivos rendimentos de 37% e 41%. A substituição de cloro por iodo empregando iodeto de sódio^[105] levou às 3-(iodoacetamido)benzamidas **208** e **209**, com rendimentos de 92% e 57%, respectivamente.

Após a obtenção das 2-iodobenzamidas **202** e **203** e das 3-(iodoacetamido)benzamidas **208** e **209**, passou-se à última etapa final proposta

para este trabalho, correspondente às reações de carbociclicação radicalar visando a obtenção das macrolactamas 11-*endo* **204** e **205** e/ou 10-*exo* **206** e **207**, derivadas das 2-iodobenzamidas **202** e **203** e das macrolactamas 15-*endo* **210** e **211** e/ou 14-*exo* **212** e **213**, derivadas das 3-(iodoacetamido)benzamidas **208** e **209** (Figura 1.16, página 70).

As benzamidas **202**, **203**, **208** e **209** foram separadamente submetidas à ciclicação radicalar. Os correspondentes produtos e rendimentos obtidos encontram-se na Figura 1.21.

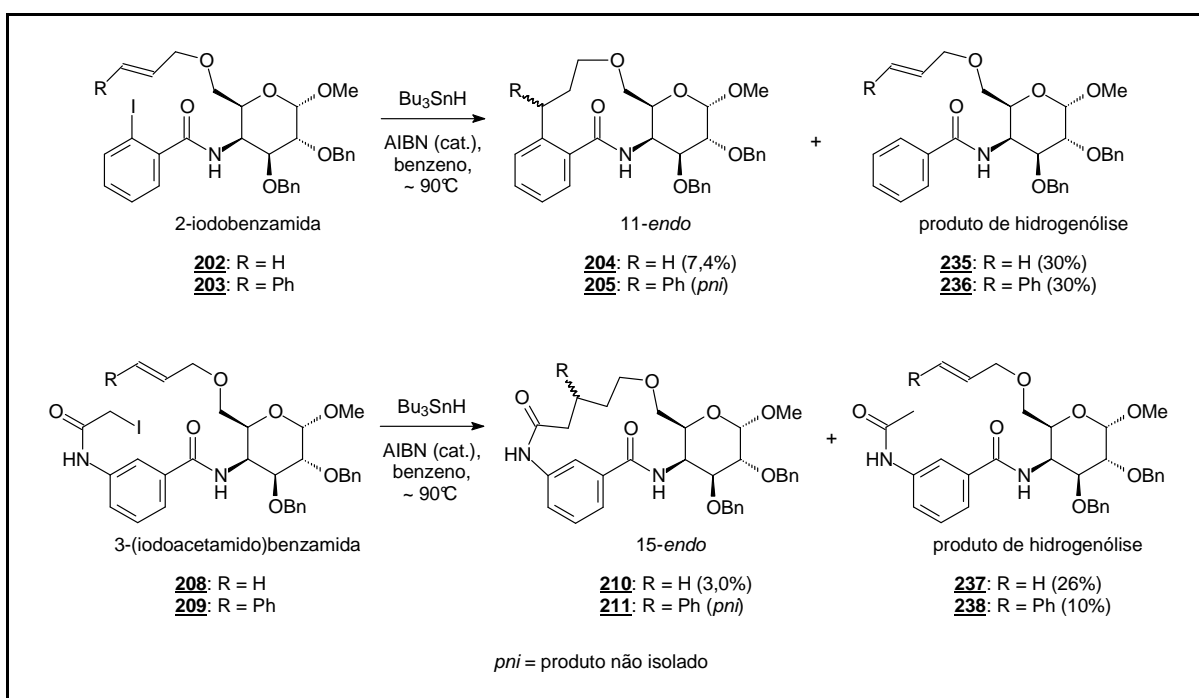


Figura 1.21 - Produtos da reação radicalar de **202**, **203**, **208** e **209**.

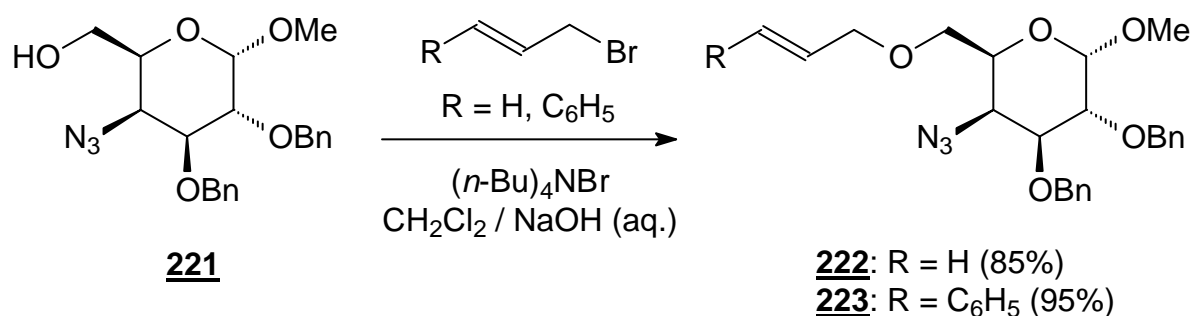
As melhores condições testadas para a ciclicação radicalar da 2-iodobenzamida alílica **202** resultaram apenas na macrolactama **204**, com 7,4% de rendimento, formada por ciclicação 11-*endo*. O produto de hidrogenólise **235** foi isolado também, com 30% de rendimento. A ciclicação radicalar da 2-iodobenzamida cinamílica **203** resultou apenas no produto de hidrogenólise **236**, também com 30% de rendimento. A ciclicação radicalar da 3-(iodoacetamido)benzamida alílica **208** resultou na macrolactama **210** com 3,0% de rendimento, formada por ciclicação 15-

endo, e no produto de hidrogenólise **237**, com 26% de rendimento. Na reação de ciclização radicalar da 3-(iodoacetamido)benzamida cinamílica **209**, apenas o produto de hidrogenólise **238** foi isolado, com 10% de rendimento (Figura 1.21, página 137).

Todas as substâncias obtidas foram identificadas por análises de faixa de fusão, rotação específica e espectros de absorção na região do infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono-13.

Os intermediários que levaram à obtenção do azidoálcool **221**, por serem substâncias já descritas, foram identificados inicialmente por comparação de faixas de fusão e rotações específicas com amostras autênticas e, quando não aplicável(is), por análises espectrométricas. Por isso, na parte experimental, foram descritas apenas as etapas da síntese das 2-iodobenzamidas **202** e **203** e das 3-(iodoacetamido)benzamidas **208** e **209** a partir do intermediário azidoálcool **221**, bem como as reações de carbociclização radicalar que levaram à obtenção de **204**, **210** e **235** a **238** (Figura 1.21, página 137). Da mesma forma, nas discussões a seguir, os comentários estão restritos aos procedimentos seguidos e à caracterização dos produtos formados a partir de **221**. Para cada uma das substâncias descritas obtidas (**222** a **225**, **202** a **204**, **208** a **210**, **226**, **227** e **235** a **238**), além de aspectos particulares da obtenção de cada um, discutem-se as principais evidências espectrométricas que as identificam inequivocamente, fornecidas na descrição de suas sínteses.

4.1 Obtenção dos azidoéteres **222** e **223**



Nesta etapa de alquilação da hidroxila de C-6 de **221**, empregou-se a metodologia da *catálise de transferência de fase* (CTF), um dos métodos preparativos mais versáteis em uso na Química Orgânica devido às condições mais brandas e aos excelentes resultados proporcionados^[85, 109].

Nas O-alquilações, necessita-se de uma base suficientemente forte para formar o alcóxido que, em seguida, promove o ataque nucleofílico ao átomo de carbono ligado ao grupo abandonador. Empregam-se geralmente bases fortes como hidreto de sódio dissolvidas em solventes apróticos e isentos de água^[27]. A técnica da transferência de fase é operacionalmente simples e dispensa o uso de bases fortes e solventes desidratados. Ela consiste na agitação vigorosa de um sistema constituído por uma fase aquosa contendo bases como hidróxidos ou carbonatos alcalinos, uma fase orgânica contendo o álcool e o agente alquilante, e um *agente transferidor de fase*, comumente um haleto de amônio quaternário. Este é responsável por catalisar a transferência da base da fase aquosa para a fase orgânica para formação do alcóxido e retorno desta na forma protonada de volta à fase aquosa.

Segundo alguns autores^[109], a interface fase aquosa/fase orgânica seria o local da formação do alcóxido e de um par iônico entre esta espécie e o cátion do agente transferidor de fase, que seria então transferido para a fase orgânica para prosseguir com as reações desejadas. De acordo com esta proposta, assim, nas reações de O-alilação e O-cinamilação em questão, haveria inicialmente a reação entre o hidróxido de sódio e o azidoálcool **221** na interface água-diclorometano,

formando o alcóxido de sódio e água. O catalisador empregado (brometo de tetra-*N*-butilamônio) é classificado como sendo do tipo solúvel na fase orgânica^[109], e, uma vez na interface água-diclorometano, este interagiria com o alcóxido de sódio, formando o par iônico alcóxido/catalisador e brometo de sódio. O par iônico, então, seria transferido para a fase orgânica e reagiria com os brometos de alila ou cinamila, formando os azidoéteres **222** e **223** e regenerando o catalisador para retorno à interface e repetição do processo (Figura 1.22).

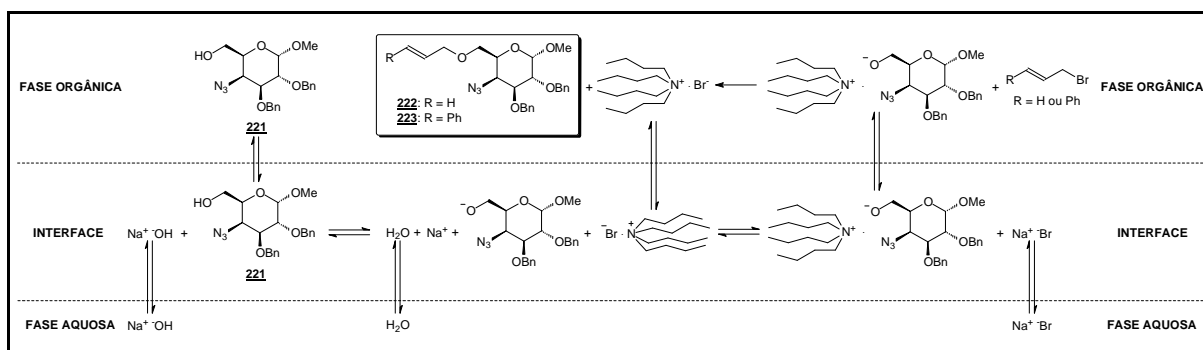


Figura 1.22 - Mecanismo simplificado da formação de **222** e **223** por CTF.

Nas condições empregadas para as *O*-alquilações de **221** gerando **222** e **223**, adaptadas a partir das descritas por Pietraszkiwicz e Jurczak^[101], foram obtidos os derivados alílico **222** e cinamílico **223** com rendimentos excelentes, mostrando a grande utilidade da técnica de CTF.

Nos espectros de absorção no IV de **222** e **223** (espectros 1 e 22, páginas 315 e 327), não se observa a banda larga característica de deformação axial de hidroxila entre 3700 e 3100 cm^{-1} . A banda de deformação axial do grupo azida é observada, em ambos os espectros, em 2101 cm^{-1} .

No espectro de RMN ^1H de **222** (espectros 2 e 3, página 316), o sinal de ressonância dos hidrogênios metilênicos do grupo alila (H-18) aparece como um multipeto em 4,06-3,88 ppm, sobreposto aos sinais de ressonância dos hidrogênios ligados a C-3, C-4 e C-5, constatado devido à mancha de correlação entre H-18 e C-18 no mapa de contornos HMQC (espectros 8 e 9, página 319). Observa-se o multipeto correspondente à ressonância do hidrogênio metínico do grupo alila em

5,98-5,79 ppm e, por fim, os sinais de ressonância dos hidrogênios metilênicos terminais anti- e simperiplanar ao hidrogênio metínico respectivamente em 5,26 ppm (duplete duplo com $^3J_{anti} = 17,1$ Hz e $^2J_{gem} = 1,3$ Hz) e 5,19 ppm (duplete duplo com $^3J_{syn} = 10,6$ Hz).

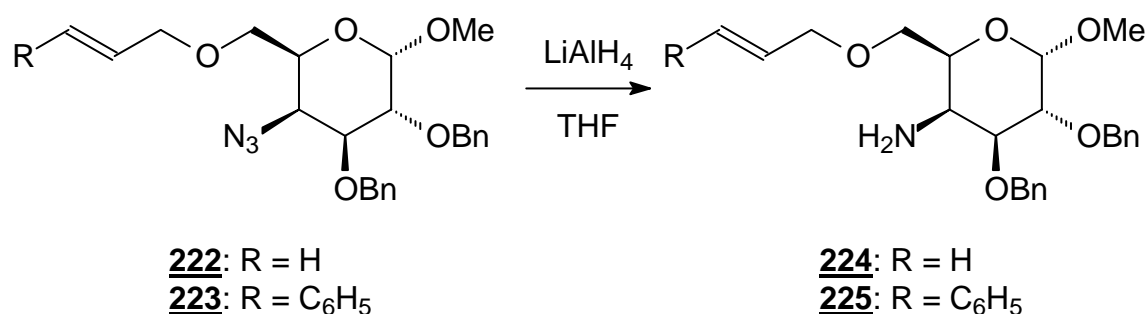
No espectro de RMN ^{13}C de **222** (espectros 4 e 5, página 317), observa-se o sinal de ressonância de C-18 em 73,6, 73,0 ou 72,3 ppm, indistinguíveis em princípio, juntamente com os sinais de ressonância dos carbonos metilênicos dos grupos benzila (C-8 e C-13). Observa-se o sinal de ressonância de C-19 em 134,1 ppm e o sinal de ressonância de C-20 em 117,3 ppm.

No espectro de RMN 1H de **223** (espectros 23 e 24, página 328), observa-se o sinal de ressonância de H-18 como um duplete em 4,16 ppm ($^3J_{18-19} = 6,0$ Hz), confirmado devido à mancha de correlação entre H-18 e H-19 no mapa de contornos COSY (espectros 29 e 30, página 331). Observa-se o sinal de ressonância de H-19 como um triplete duplo em 6,25 ppm ($^3J_{19-20} = 15,9$ Hz) e o sinal de ressonância de H-20 em 6,59 ppm (duplete). Por fim, nota-se também o aumento do valor da integral correspondente aos sinais de ressonância dos hidrogênios aromáticos de 10 para 15, aproximadamente.

No espectro de RMN ^{13}C de **223** (espectros 25 e 26, página 329), observa-se o sinal de ressonância de C-18 em 72,1 ppm, confirmado devido à mancha de correlação entre C-18 e H-18 no mapa de contornos HMQC (espectros 31 e 32, página 332), que também exhibe manchas de correlação entre C-19 e H-19 e entre C-20 e H-20, confirmando o sinal de ressonância de C-19 em 125,4 ppm e o sinal de ressonância de C-20 em 132,9 ppm. Por fim, nota-se também o sinal de ressonância de C-21 em 136,5 ppm, confirmado devido à ausência deste sinal no subespectro DEPT135 (espectros 27 e 28, página 330) e o aumento do número de sinais de ressonância dos carbonos aromáticos.

As atribuições de **222** e **223** foram complementadas pelos experimentos DEPT135, COSY e HMQC (espectros 6 a 9 e 27 a 32, páginas 318 a 319 e 330 a 332, respectivamente), confirmando a estrutura destas substâncias.

4.2 Redução de **222** e **223** aos aminoéteres **224** e **225**



Para a redução de um grupo azido a amino, empregam-se normalmente três agentes redutores: hidreto de lítio e alumínio, trifenilfosfina ou hidrogenação catalítica^[27, 110]. Há também relatos bem sucedidos do emprego de boridreto de sódio em CTF^[110].

Na obtenção das aminas **224** e **225**, precursoras das 2-iodobenzamidas **202** e **203** e das 3-(cloroacetamido)benzamidas **226** e **227**, empregou-se hidreto de lítio e alumínio. A técnica descrita por Dufour e colaboradores^[105] foi adaptada com substituição de éter etílico por THF como solvente.

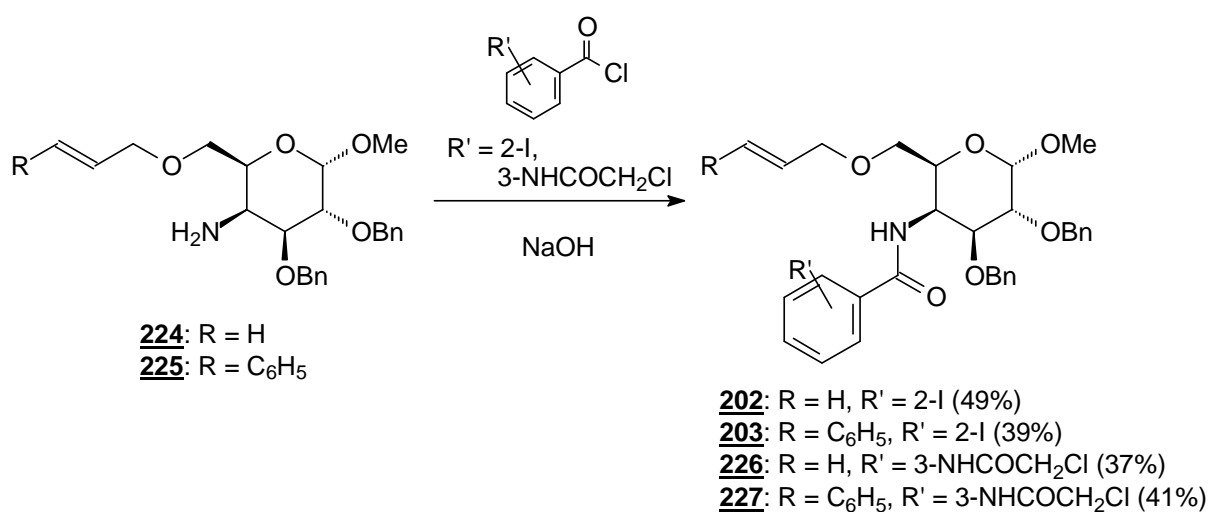
Entretanto, resultados insatisfatórios nas etapas seguintes de conversão destas aminas em amidas levaram ao emprego de outras metodologias para a redução que permitissem melhor continuidade da rota. Parte destes maus resultados foi creditada à etapa de redução das aminas e, por isso, novas metodologias foram buscadas.

Descartando-se a redução por hidrogenação catalítica, já que esta metodologia levaria também à remoção dos éteres benzílicos^[27], tentou-se trifenilfosfina e também NaBH₄/CTF, mas nenhum destes sistemas, em combinação com a etapa seguinte de formação das amidas, levou a resultados satisfatórios. Estes insucessos foram creditados a dificuldades no acompanhamento das reações de redução e na elaboração e purificação dos produtos.

Outras considerações relativas a estas dificuldades, porém no contexto da formação das amidas, encontram-se no item seguinte, relativo à formação destas.

As sínteses de **224** e **225** foram consideradas bem sucedidas, avançando até consumo dos materiais de partida. Isto foi constatado por CCD e por espectroscopia de absorção no IV do material bruto pela ausência da banda de deformação axial do grupo azido em 2101 cm^{-1} (espectros 10 e 33, páginas 320 e 333).

4.3 Formação das 2-iodobenzamidas **202** e **203** e das 3-(cloroacetamido)-benzamidas **226** e **227**



A etapa final da síntese das benzamidas consistiu no acoplamento das aminas **224** e **225** com os cloretos de 2-iodobenzoíla, formando **202** e **203**, e de 3-(cloroacetamido)benzoíla, formando **226** e **227**, por meio da metodologia de Schotten-Baumann^[27, 111] adaptada daquela relatada por Beak e colaboradores^[106].

Nesta metodologia, emprega-se uma base forte hidrossolúvel como hidróxido de sódio, com resfriamento, para manter o meio alcalino. A alcalinidade favorece o acoplamento entre a amina e o cloreto de acila por impedir a protonação da amina e neutralizar o ácido clorídrico resultante do ataque nucleofílico do nitrogênio da amina à carbonila do cloreto de acila e eliminação de cloreto. É uma metodologia considerada limpa e que proporciona resultados muito satisfatórios.

Com o emprego desta metodologia, as benzamidas **202**, **203**, **226** e **227** foram obtidas com rendimentos respectivos abaixo de 50% (49%, 39%, 37% e 41%).

Entre as causas prováveis para estes rendimentos baixos, aventaram-se duas hipóteses: 1) fatores estéricos teriam dificultado a formação das amidas a partir das aminas; e 2) poderia ter havido a degradação das aminas **224** e **225** devido às condições do meio e às características estruturais destas (Figura 1.23).

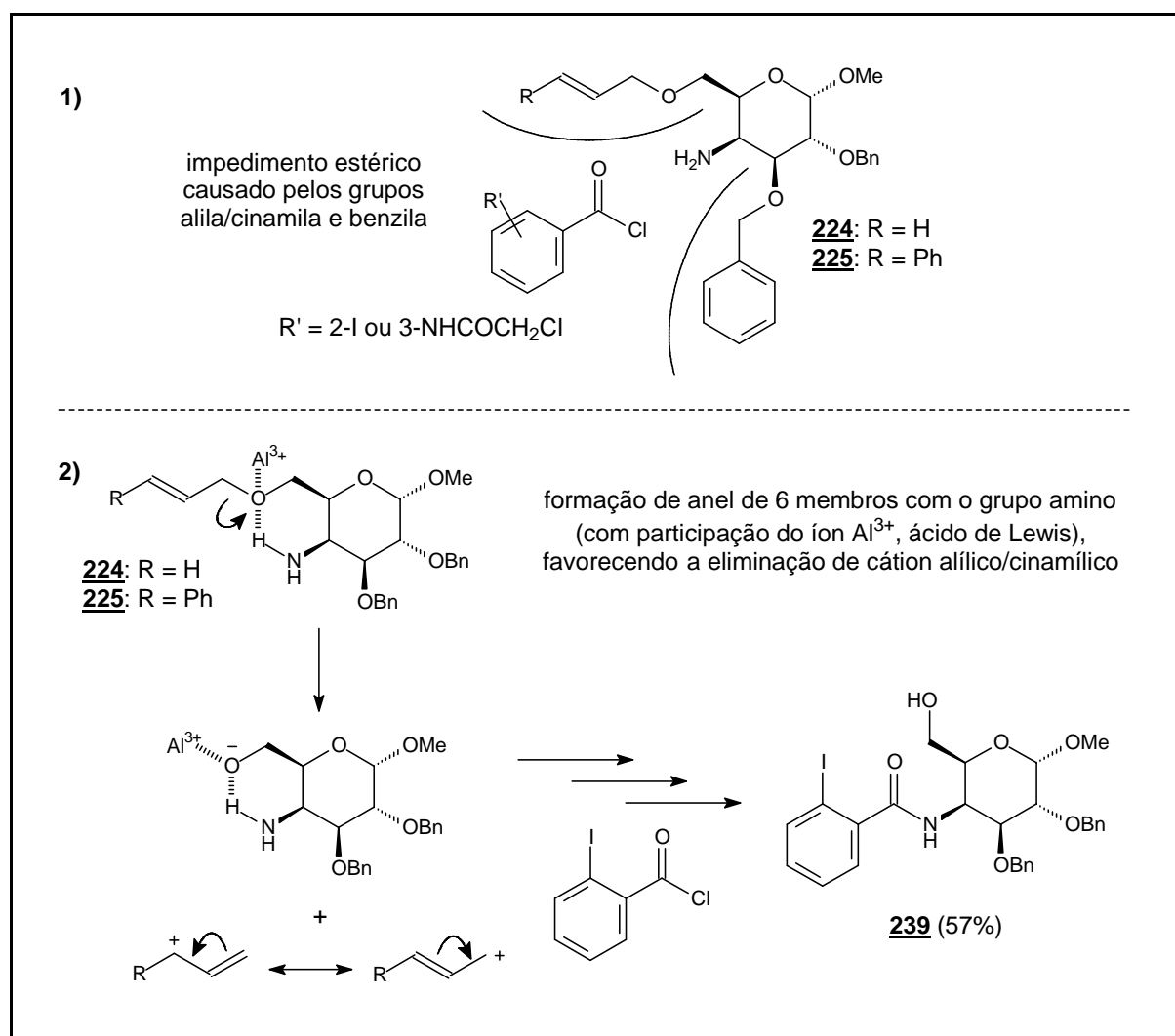


Figura 1.23 - Possíveis causas dos rendimentos menores na obtenção das amidas.

A primeira hipótese levantada para os baixos rendimentos, baseada em considerações de natureza estérica, seria a dificuldade do grupo amino de **224** e **225** em alcançar a carbonila do cloreto de acila pelo impedimento estérico dos grupos O-benzila em C-3 e O-cinamila em C-6 em **225** (e, possivelmente, o grupo O-alila em C-6 em **224**), todos relativamente volumosos (Figura 1.23). Este impedimento, no

entanto, só não teria sido forte o suficiente para impedir a formação um pouco melhor da 2-iodobenzamida alílica **202** a partir de **224** por causa do efeito combinado da presença no sistema do grupo O-alila em C-6 e do cloreto de 2-iodobenzoíla. Estes, por serem menores, respectivamente, que o grupo O-cinamila e o cloreto de 3-(cloroacetamido)benzoíla, não seriam suficientemente volumosos para causar o problema de impedimento estérico. Em todos os outros casos, haveria pelo menos um destes grupos mais volumosos presentes no meio. No caso da 3-(cloroacetamido)benzamida **227**, estariam presentes os dois grupos mais volumosos (O-cinamila e 3-(cloroacetamido)benzoíla), intensificando o efeito estérico.

A segunda hipótese baseou-se no isolamento e posterior caracterização por RMN, em algumas tentativas de obtenção da amida **203**, de quantidades consideráveis (57%) de um produto caracterizado como sendo a 2-iodobenzamida **239**, *desprovida do grupo cinamila* (Figura 1.23, página 144). Este resultado foi atribuído à degradação da amina **225** devida a dois fatores que, associados, podem responder pelo resultado obtido: a) a formação de um anel de seis membros envolvendo o grupo amino, parte da cadeia carbônica da unidade sacarídica e o oxigênio ligado ao grupo insaturado em ligação de hidrogênio com o grupo amino; e b) a participação do cátion alumínio derivado do reagente redutor, funcionando como um ácido de Lewis (Figura 1.23, página 144).

Para melhor compreensão, evoca-se o trabalho de Dufour e colaboradores^[105], que, ao descreverem a obtenção de intermediários para síntese de alcalóides de *Aspidosperma*, relataram, entre outras, a síntese da alilamina **240**, obtida a partir da alilazida **241**, e sua conversão na cloroacetamida **242**, com 89% de rendimento a partir de **241** (Figura 1.24, página 146). A mesma técnica básica foi adaptada para a obtenção das amidas **202**, **203**, **226** e **227**; porém, como dito, os rendimentos foram inferiores.

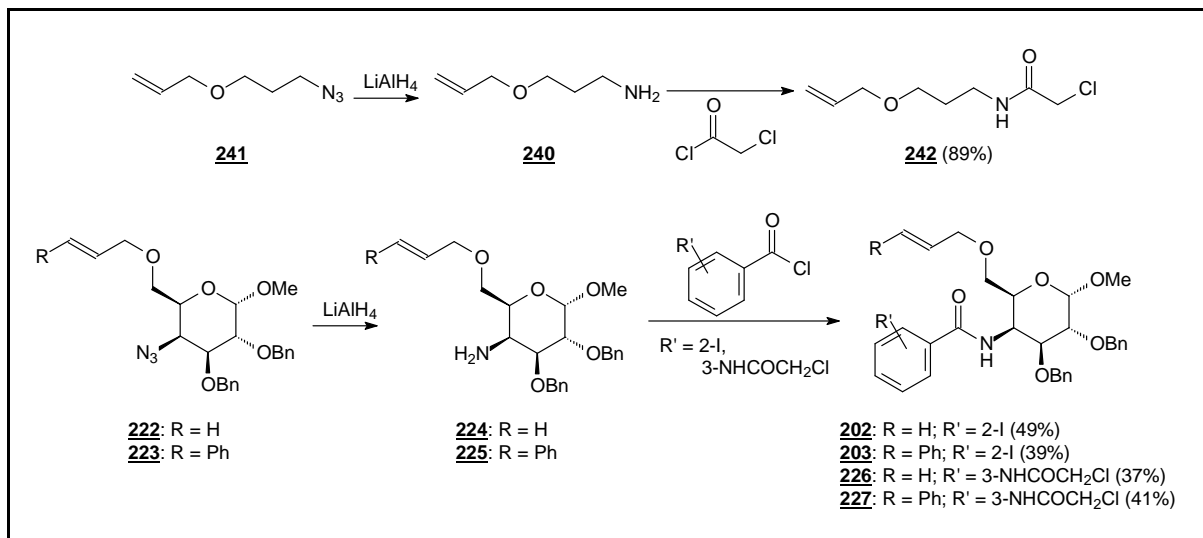


Figura 1.24 - Sequências de redução de azidas a aminas e formação de amidas.

Os grupos alila e cinamila, quando estão ligados a um bom grupo abandonador, tornam-se bastante suscetíveis a substituição nucleofílica devido à estabilização por ressonância do carbocátion alílico formado^[27] (Figura 1.23, página 144). Embora um alcóxido seja um pobre grupo abandonador, poderia haver uma “ativação” do oxigênio pelo íon alumínio (ácido de Lewis) e/ou pela formação, favorecida pela presença da unidade sacarídica, de um anel de seis membros com estabilização por ligação de hidrogênio. Com isto, a eliminação de um carbocátion alílico seria favorecida, formando-se uma alcoxiamina estabilizada que, posteriormente, teria levado à hidroxiamida **239** (Figura 1.23, página 144).

No caso da amina **240**, sua cadeia aberta lhe proporciona ausência de restrições conformacionais. Assim, poderiam haver conformações desta amina semelhantes àsquelas de **224** e **225** apresentadas na Figura 1.23 (página 144) que, possuindo os mesmos fatores ativadores, favoreceriam a eliminação. Estas conformações de **240**, no entanto, teriam pequena participação na população conformacional devido a fatores entrópicos. Entretanto, conformações de **240** que apresentassem somente um destes fatores de ativação, embora mais prováveis também por razões entrópicas, seriam, no entanto, desfavoráveis à eliminação. Esta conclusão encontra apoio no elevado rendimento da obtenção da amida **242** a partir da azida **241** (89%), sugerindo que a eventual degradação da amina **240** tenha sido pouco expressiva. Um outro argumento de que ambos os fatores seriam necessários

para a eliminação vem da constatação de que, mesmo havendo íons alumínio no meio reagente da redução de **241** a **240** passíveis de estabilizar o alcóxido, ainda assim não teria havido degradação maciça da amina, devido à menor possibilidade de formação do pseudo-anel de seis membros.

Já no caso das aminas **224** e **225**, a restrição conformacional imposta pela unidade sacarídica teria favorecido a formação do pseudo-anel de seis membros e a ligação de hidrogênio, tornando as conformações favoráveis, semelhantes à representada na Figura 1.23 (página 144), mais numerosas e, portanto, contribuindo para a ocorrência de eliminação, já que haveriam, também, íons alumínio no meio.

Com base na experiência do grupo com este tipo de redução, procurou-se sempre tomar o cuidado de conduzir a redução das azidas **222** e **223** às aminas e destas às amidas tão imediatamente quanto possível, com o mínimo intervalo de tempo entre a redução e a conversão na amida, de modo a evitar a possível degradação das aminas. Outra maneira para contornar esta dificuldade, conforme mencionado no item anterior, foi o emprego de outras metodologias para a redução dos azidoéteres, bem como para formação das amidas (empregando-se DCC), que, no entanto, não se mostraram bem sucedidas.

Nos espectros de absorção no IV de **202**, **203**, **226** e **227** (espectros 11, 34, 45 e 56, páginas 321, 334, 340 e 346, respectivamente), observam-se as bandas de deformação axial característica de carbonila de amida, respectivamente, em 1649, 1657, 1648 e 1649 cm^{-1} . Notam-se as bandas largas características de deformação axial da ligação N-H centrada, respectivamente, em 3299, 3302, 3300 e 3312 cm^{-1} .

No espectro de RMN ^1H de **202** (espectros 12 e 13, página 322), observa-se em 4,95 ppm o sinal de ressonância de H-4 parcialmente encoberto pelos sinais dos hidrogênios metilênicos benzílicos, sendo possível a distinção apenas do sinal em 4,95 ppm. Observam-se também o sinal de ressonância de H-21 em 7,85 ppm (duplete com $^3J_{21-22} = 7,8$ Hz) e o multiplete correspondente à ressonância de H-22 em 7,12-7,03 ppm. No mapa de contornos COSY (espectros 18 e 19, página 325), observa-se uma correlação entre estes dois sinais. Os sinais de ressonância de H-23 e H-24 são indistinguíveis dos demais sinais de hidrogênios aromáticos. Por fim, o sinal de ressonância do hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida aparece como um duplete ($^3J_{\text{NH-4}} = 9,1$ Hz) em 5,92 ppm, com uma mancha de correlação

entre este sinal e o de H-4 no mapa de contornos COSY, sobreposto ao multipletto correspondente a H-26.

No espectro de RMN ^{13}C de **202** (espectros 14 e 15, página 323), observa-se o sinal de ressonância em 48,7 ppm, atribuído a C-4. O sinal de ressonância de C-18 aparece em 169,5 ppm. Os sinais de ressonância dos carbonos aromáticos do grupo 2-iodobenzamido aparecem em 92,1 ppm (C-20), 139,9 ppm (C-21) e 131,1 ppm (C-22), estes dois últimos confirmados devido às manchas de correlação entre H-21 e C-21 e entre H-22 e C-22 no mapa de contornos HMQC (espectros 20 e 21, página 326).

No espectro de RMN ^1H de **203** (espectros 35 e 36, página 335), observa-se o sinal de ressonância de H-4 encoberto parcialmente pelos sinais dos hidrogênios metilênicos benzílicos, sendo possível, como em **202**, a distinção de apenas uma das linhas relativas a este sinal, em 4,93 ppm. Observam-se também o dupletto correspondente à ressonância de H-21 em 7,81 ppm ($^3J_{21-22} = 7,8$ Hz) e o multipletto correspondente à ressonância de H-22 em 7,10-7,00 ppm. No mapa de contornos COSY (espectros 41 e 42, página 338), observa-se uma mancha de correlação entre estes dois sinais. Os sinais de ressonância de H-23 e H-24 são indistinguíveis dos demais sinais aromáticos, assim como em **202**. Por fim, o sinal de ressonância do hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida aparece como um dupletto em 5,91 ppm ($^3J_{\text{NH-4}} = 10,0$ Hz), com uma mancha de correlação entre este sinal e o de H-4 no mapa de contornos COSY.

No espectro de RMN ^{13}C de **203** (espectros 37 e 38, página 336), assim como em **202**, observa-se o sinal de ressonância de C-4 em 48,7 ppm. O sinal de ressonância de C-18 aparece em 169,5 ppm. Os sinais de ressonância dos carbonos aromáticos do grupo 2-iodobenzamido aparecem em 92,2 ppm (C-20), 139,8 ppm (C-21) e 131,1 ppm (C-22), os dois últimos confirmados devido às manchas de correlação entre H-21 e C-21 e entre H-22 e C-22 no mapa de contornos HMQC (espectros 43 e 44, página 339).

No espectro de RMN ^1H de **226** (espectros 46 e 47, página 341), observa-se nitidamente o sinal de ressonância de H-4 como um dupletto duplo em 4,97 ppm ($^3J_{3-4} = 3,9$ Hz e $^3J_{\text{NH-4}} = 9,8$ Hz), com manchas de correlação entre H-3 e H-4 e entre H-4 e H-N da benzamida no mapa de contornos COSY (espectros 52 e 53,

página 344). Observam-se também o multipletto correspondente à ressonância de H-20 e H-22 em 7,86-7,83 ppm e o multipletto correspondente à ressonância de H-23 e H-24 em 7,47-7,21 ppm, junto aos demais sinais aromáticos. Os sinais de ressonância dos hidrogênios ligados aos nitrogênios das amidas aparecem como um simpleto em 8,62 ppm, referente ao grupo cloroacetamido, e como um dupletto em 6,43 ppm, correspondente ao grupo benzamido.

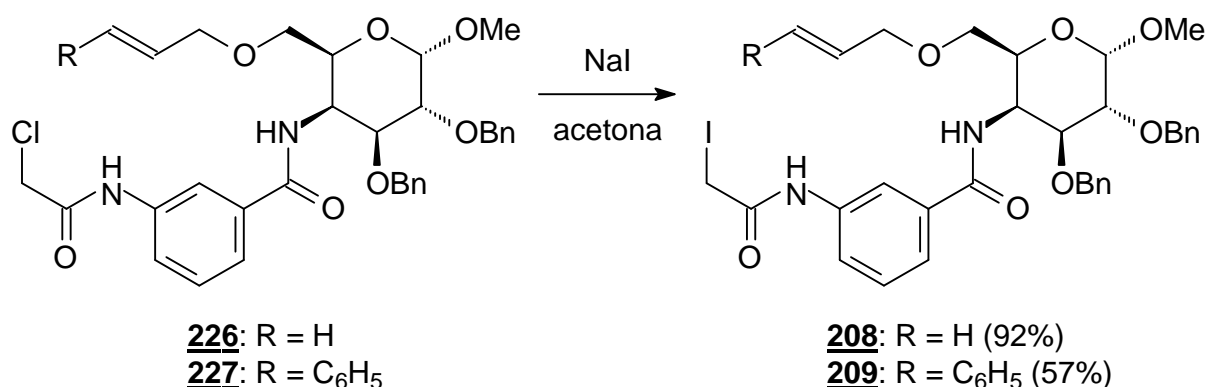
No espectro de RMN ^{13}C de **226** (espectros 48 e 49, página 342), observa-se o sinal de ressonância de C-4 em 48,8 ppm. Os sinais de ressonância dos carbonos carbonílicos aparecem em 167,4 e 164,2 ppm. Os sinais de ressonância dos carbonos aromáticos do grupo 3-(cloroacetamido)benzamido mais característicos aparecem em 118,9 ppm (C-20) e 137,3 ppm (C-21). Por fim, o sinal de ressonância de C-26 aparece em 42,8 ppm, confirmado pelo subespectro DEPT135 (espectros 50 e 51, página 343).

No espectro de RMN ^1H de **227** (espectros 57 e 58, página 347), observa-se nitidamente o sinal de ressonância de H-4 como um dupletto duplo em 5,00 ppm ($^3J_{3-4} = 3,6$ Hz e $^3J_{\text{NH}-4} = 9,4$ Hz), com correlações entre H-3 e H-4 e entre H-4 e H-N da benzamida no mapa de contornos COSY (espectros 63 e 64, página 350). Observam-se também os multiplettos correspondentes às ressonâncias de H-20 e H-22 em 7,83-7,79 ppm e de H-23 e H-24 em 7,47-7,20 ppm, junto aos demais sinais aromáticos. Os sinais de ressonância dos hidrogênios das amidas aparecem como um simpleto em 8,51 ppm, atribuído ao grupo cloroacetamido, e como um multipletto em 6,55-6,47 ppm (grupo benzamido e H-29).

No espectro de RMN ^{13}C de **227** (espectros 59 e 60, página 348), observa-se o sinal de ressonância de C-4 em 48,9 ppm. Os sinais de ressonância dos carbonos carbonílicos aparecem em 167,5 e 164,2 ppm. Os sinais de ressonância dos carbonos aromáticos do grupo 3-(cloroacetamido)benzamido mais característicos aparecem em 118,9 ppm (C-20) e 137,2 ppm (C-21). Por fim, o sinal de ressonância de C-26, confirmado devido ao subespectro DEPT135 (espectros 61 e 62, página 349), aparece em 42,8 ppm.

As atribuições de **202**, **203**, **226** e **227** foram complementadas pelos experimentos DEPT, COSY e HMQC (espectros 16 a 21, 39 a 44, 50 a 55 e 61 a 66, páginas 324 a 326, 337 a 339, 343 a 345 e 349 a 351, respectivamente).

4.4 Conversão de 226 e 227 em 208 e 209



A metodologia empregada para a obtenção destas substâncias consistiu no uso de excesso de iodeto de sódio em acetona a temperatura ambiente, com adaptação da técnica relatada por Leone-Bay e Timony^[108].

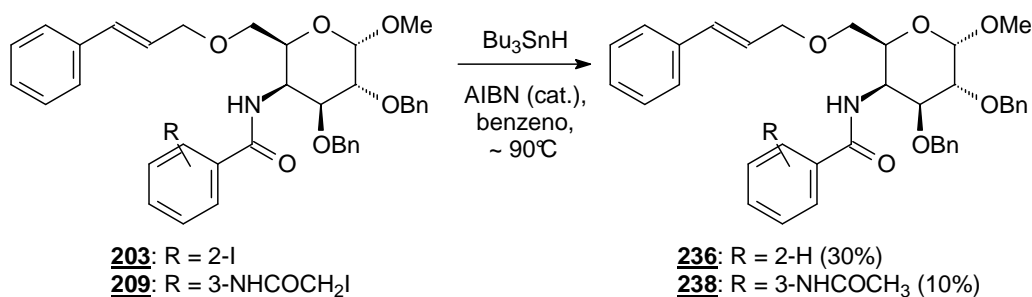
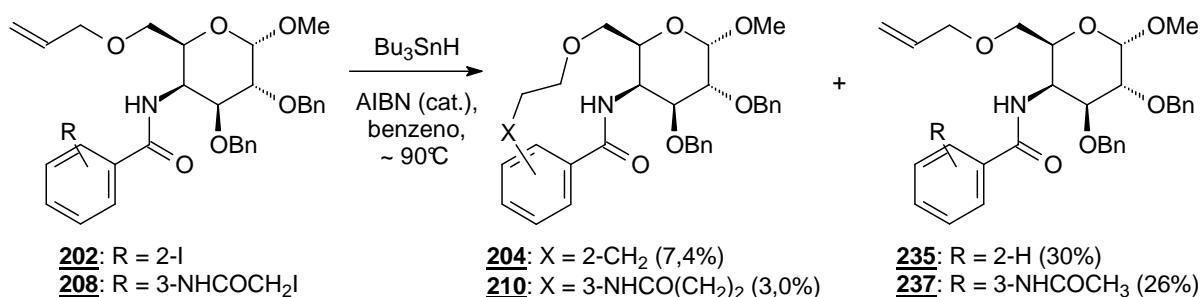
A técnica consiste simplesmente na substituição de cloreto por iodeto. Apesar de o iodeto ser mais eficiente como grupo abandonador do que como nucleófilo em relação ao cloreto, o excesso de iodeto provocou o deslocamento do equilíbrio, de modo que a substituição foi bem-sucedida. Os rendimentos foram muito bons: 92% para 208 e 57% para 209. No caso deste último, o rendimento menor poderia ser atribuído à necessidade de melhor purificação devido a impurezas observadas por CCD. A purificação foi feita em sistema *flash*, ocasionando os diferentes rendimentos.

Os espectros de absorção no IV de 208 e 209 (espectros 67 e 74, páginas 352 e 356) são semelhantes aos de suas cloroacetamidas precursoras (226 e 227).

Nos espectros de RMN ¹H de 208 e 209 (espectros 68, 69, 75 e 76, páginas 353 e 357), observa-se o sinal de ressonância dos hidrogênios metilênicos do grupo iodoacetamido, respectivamente, como simpletos em 3,82 e 3,79 ppm, em campo mais alto em relação às cloroacetamidas precursoras 226 e 227 (espectros 46, 47, 57 e 58, páginas 341 e 347) devido ao maior efeito de blindagem do iodo em relação ao cloro.

Nos espectros de RMN ^{13}C de **208** e **209** (espectros 70, 71, 77 e 78, páginas 354 e 358), observa-se o sinal de ressonância do carbono metilênico do grupo iodoacetamido em 0,4 e 0,0 ppm, corroborados pelos subespectros DEPT135 (espectros 72, 73, 79 e 80, páginas 357 e 361). Assim como para os sinais dos hidrogênios, observa-se também a mudança da posição dos sinais de carbono para campo mais alto em função da maior blindagem do iodo em comparação ao cloro em **226** e **227** (espectros 48, 49, 59 e 60, páginas 342 e 348).

4.5 Ciclização radicalar de **202**, **203**, **208** e **209**



Na última etapa, as benzamidas **202**, **203**, **208** e **209** foram submetidas à ciclização radicalar de modo a minimizar a formação do produto de hidrogenólise e a ocorrência de reações intermoleculares: alta diluição e lenta adição das soluções de Bu_3SnH e de AIBN (iniciador radicalar presente em quantidade catalítica) em benzeno sob a solução das benzamidas em benzeno sob refluxo^[75-87].

As reações intermoleculares podem ser minimizadas se os reagentes estiverem muito diluídos^[27]. Segundo Porter e Chang^[56], as reações intramoleculares

tornam-se favorecidas em concentrações dos precursores da ordem de 0,01 mol/L, com melhores rendimentos em concentrações abaixo de 0,001 mol/L^[56]. Embora produtos de ciclização sejam obtidos em maiores concentrações dos precursores (0,1 mol/L ou até 0,3 mol/L), neste e em outros trabalhos do grupo, os produtos de ciclização foram obtidos empregando-se concentrações entre 0,008 mol/L e 0,014 mol/L^[75-87].

O AIBN, iniciador radicalar presente em quantidades catalíticas, gera quantidades suficientes do radical tri-*n*-butilestanila (Figura 1.25). O AIBN é um dos iniciadores radicalares mais comumente utilizados, devido à sua útil homólise por aquecimento e reatividade suficiente para abstrair hidrogênio do hidreto de tri-*n*-butilestanho, formando o radical tri-*n*-butilestanila que continuará o processo (Figura 1.14, página 63) sem, no entanto, abstrair hidrogênio de outras partes das moléculas do sistema e desencadear reações paralelas indesejáveis^[27]. Este é, por exemplo, o problema com o uso de peróxido de benzoíla, outro iniciador radicalar muito empregado (Figura 1.25).

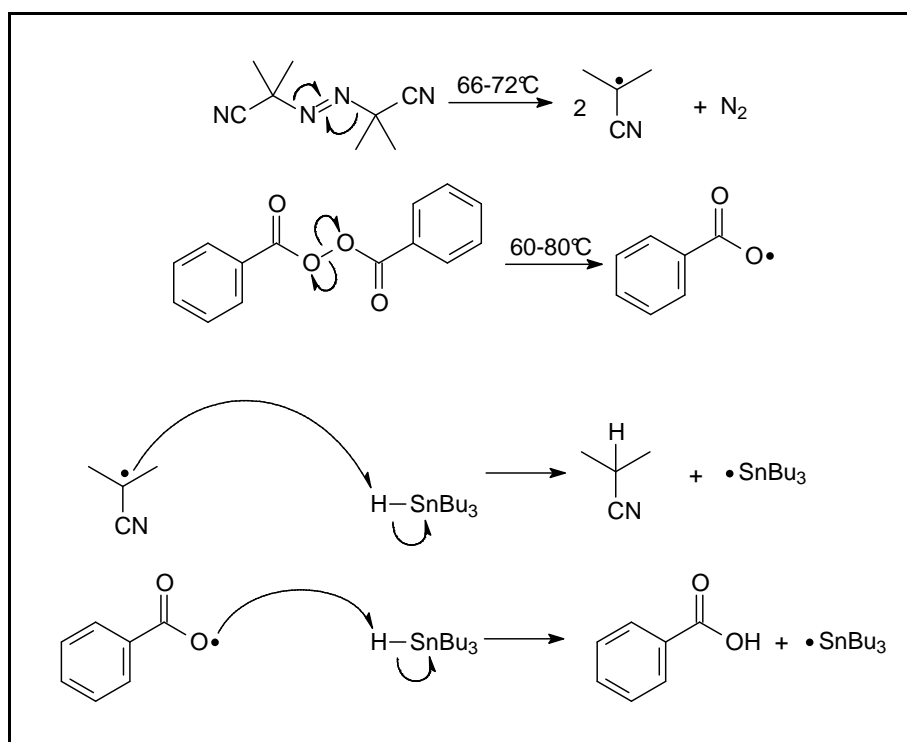


Figura 1.25 - Papel dos iniciadores nas reações radicalares.

Outro fator de importância para o sucesso das reações radicalares é a adição lenta de solução diluída do hidreto (em concentração próxima à do precursor). Isto se faz necessário pelo seguinte motivo: deve haver oferta suficiente de Bu_3SnH no meio reagente de modo a garantir a formação do radical tri-*n*-butilestanila para que este, por sua vez, ao abstrair iodo dos precursores, forme os radicais arila (no caso de **202** e **203**) ou alquila (no caso de **208** e **209**) que, teoricamente, devem ciclizar (caminhos *a* ou *b*, Figura 1.14, página 63) em vez de abstrair hidrogênio do Bu_3SnH , formando os produtos de hidrogenólise (caminho *c*, Figura 1.14, página 63). Se houver, porém, grande excesso de Bu_3SnH , seja pela concentração elevada ou pela adição rápida, o caminho de formação do produto de hidrogenólise passará a ser preferencial, prejudicando a formação dos produtos desejados.

Considerando-se todos estes aspectos, as condições iniciais para as reações radicalares foram definidas de modo que, partindo de cerca de 0,01 mol/L para o precursor e de 0,05 mol/L para o hidreto, ao final da adição de Bu_3SnH , as concentrações finais do precursor e do hidreto permanecessem ambas em torno de 0,01 mol/L, porém com ligeiro excesso deste último (Tabela 1.46, página 154).

A carbociclicização radicalar das amidas **202**, **203** e **208** foi repetidamente realizada, variando-se o tempo de adição e a concentração das espécies reagentes. A reação de **209** foi realizada apenas uma vez devido à pouca quantidade disponível deste precursor.

Após a remoção do solvente, os resíduos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica. Para as benzamidas alílicas **202** e **208**, foram isolados os produtos identificados como sendo, respectivamente, as macrolactamas provenientes de ciclização 11-*endo* **204** (7,4% de rendimento máximo) e 15-*endo* **210** (3,0% na melhor tentativa), além dos seus respectivos produtos de hidrogenólise **235** (30%) e **237** (26%), enquanto que, para as benzamidas cinamílicas **203** e **209**, foram isolados apenas seus correspondentes produtos de hidrogenólise **236** (30%) e **238** (10%). Estes resultados encontram-se discriminados na Tabela 1.46 (página 154).

Tabela 1.46 - Condições empregadas e resultados obtidos nas diversas repetições das reações de carbociclicização radicalar dos precursores **202**, **203**, **208** e **209**

Reação	Solução do precursor	Solução de Bu ₃ SnH e AIBN	Concentrações (mmol/L) ^a				Rend. teórico	Tempo total de reação	Quantidade / rendimento	
			Precursor		Bu ₃ SnH				Produto de ciclicização	Produto de hidrogenólise
			inicial	final	inicial	final				
202 , 1 ^a	211 mg (0,33 mmol); 31 mL C ₆ H ₆	0,132 mL (142 mg; 0,49 mmol) Bu ₃ SnH; 21,0 mg (0,13 mmol) AIBN; 10 mL C ₆ H ₆	10,6	8,0	49,0	12,0	170 mg	3 h	204 : 20,5 mg; 40 μmol; 12% ^b	-
202 , 2 ^a	241 mg (0,37 mmol); 37 mL C ₆ H ₆	0,151 mL (163 mg; 0,56 mmol) Bu ₃ SnH; 25,0 mg (0,15 mmol) AIBN; 12 mL C ₆ H ₆	10,0	7,6	46,7	11,4	194 mg	3,5 h	204 : 3,4 mg; 6,6 μmol; 1,8%	235 : 38,5 mg; 74 μmol; 20%
202 , 3 ^a	211 mg (0,33 mmol); 31 mL C ₆ H ₆	0,132 mL (142 mg; 0,49 mmol) Bu ₃ SnH; 21,0 mg (0,13 mmol) AIBN; 10 mL C ₆ H ₆	10,6	8,0	49,0	12,0	170 mg	3,5 h	204 : 9,6 mg; 19 μmol; 5,6%	235 : 82,6 mg; 0,16 mmol; 49%
202 , 4 ^a	204 mg (0,32 mmol); 45 mL C ₆ H ₆	0,128 mL (138 mg; 0,47 mmol) Bu ₃ SnH; 22,0 mg (0,13 mmol) AIBN; 15 mL C ₆ H ₆	7,1	5,3	31,3	7,8	164 mg	6 h	204 : 12,1 mg; 23 μmol; 7,4%	235 : 49,8 mg; 96 μmol; 30%
203 , 1 ^a	400 mg (0,56 mmol); 56 mL C ₆ H ₆	0,25 mL (269 mg; 0,92 mmol) Bu ₃ SnH; 36,8 mg (0,22 mmol) AIBN; 19 mL C ₆ H ₆	10,0	7,5	48,4	12,3	330 mg	3,7 h	-	236 : 98,1 mg; 0,17 mmol; 30%
203 , 2 ^a	664 mg (0,92 mmol); 139 mL C ₆ H ₆	0,43 mL (463 mg; 1,6 mmol) Bu ₃ SnH; 60,4 mg (0,37 mmol) AIBN; 47 mL C ₆ H ₆	6,6	4,9	34,0	8,6	548 mg	19 h	-	236 : 142 mg; 0,24 mmol; 26%
208 , 1 ^a	200 mg (0,29 mmol); 26 mL C ₆ H ₆	0,14 mL (151 mg; 0,52 mmol) Bu ₃ SnH; 12,2 mg (74 μmol) AIBN; 9,0 mL C ₆ H ₆	11,2	8,3	57,8	14,9	164 mg	4 h	210 : 3,6 mg; 6,3 μmol; 2,2%	237 : 71,5 mg; 0,12 mmol; 44%
208 , 2 ^a	69,9 mg (0,10 mmol); 20 mL C ₆ H ₆	0,050 mL (53,9 mg; 0,19 mmol) Bu ₃ SnH; 3,8 mg (23 μmol) AIBN; 5,0 mL C ₆ H ₆	5,0	4,0	38,0	7,6	57,3 mg	7 h	210 : 1,7 mg; 3,0 μmol; 3,0%	237 : 14,7 mg; 26 μmol; 26%
209 , 1 ^a	139 mg (0,18 mmol); 35 mL C ₆ H ₆	0,080 mL (86,2 mg; 0,30 mmol) Bu ₃ SnH; 11,8 mg (72 μmol) AIBN; 10 mL C ₆ H ₆	5,1	4,0	30,0	6,7	116 mg	9 h	-	238 : 11,7 mg; 18 μmol; 10%

^a: os termos *inicial* e *final* correspondem, respectivamente, às concentrações molares de cada espécie antes e ao término da adição de hidreto.

^b: este produto isolado nesta reação encontrava-se ainda contaminado e foi posteriormente agrupado aos 3,4 mg da 2^a reação para purificação adicional.

A grande dificuldade encontrada para análise dos resultados das reações de ciclicização, como seria de se esperar devido à natureza do método dos derivados de alquilestanho^[43], foi a purificação cromatográfica dos resíduos brutos. Um método de

purificação diferente consistiu na adição de fluoreto de potássio à sílica-gel para CCS, segundo Harrowven e Guy^[53]. No entanto, as diversas frações mostraram-se complexas na análise.

Na análise por CCD, as frações apresentaram-se aparentemente puras, mas, na análise por RMN, mostraram-se constituídas por misturas sem evidências de formação de produtos de ciclização.

Comparando-se o rendimento obtido para a ciclização da benzamida **202** formando **204** (7,4%) com resultados anteriores (**140** formando **146** com 40% de rendimento; **143** formando **149** com 33% de rendimento; **158** formando **160** com 17% de rendimento; Tabela 1.1, página 65) observou-se, assim como já relatado em trabalho anterior^[82], que a ciclização foi mais favorecida quando os grupos *O*-alila e 2-iodobenzamida estiveram localizados, respectivamente, nas posições C-4 e C-6 do anel piranosídico, já que os rendimentos das macrolactamas que contém os referidos grupos nas posições especificadas (**146** e **149**) foram maiores do que os seus correspondentes regioisômeros (**160** e **202**).

Uma possível explicação para esta diferença estaria na maior possibilidade de formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio amídico e o oxigênio alílico nas benzamidas **140** e **143** do que nas benzamidas **158** e **202** e, por consequência, nos correspondentes radicais arila (Figura 1.26, página 156): em **140** e **143**, o grupo 2-iodobenzamido está posicionado em C-6 (posição primária), de modo a possuir dois graus de liberdade (giro livre em torno das ligações covalentes simples N–C-6 e C-6–C-5), enquanto que o grupo *O*-alila, posicionado em C-4 (posição secundária), possui apenas um grau de liberdade (giro livre em torno da ligação simples O–C-4). Em **158** e **202**, dá-se o contrário: o grupo 2-iodobenzamido está posicionado em C-4 (posição secundária; apenas um grau de liberdade – giro livre em torno da ligação N–C-4) e o grupo *O*-alila está posicionado em C-6 (posição primária), possuindo dois graus de liberdade (giro livre em torno das ligações simples O–C-6 e C-6–C-5). Com maior liberdade conformacional, a cadeia lateral de C-6 com o grupo 2-iodobenzamida (em **140** e **146**) poderia assumir maior número de conformações possíveis do que quando em C-4 (em **158** e **202**). Portanto, girando mais livremente, seria mais fácil para a cadeia lateral benzamídica de C-6 em **140** e **146** formar ligação de hidrogênio com o oxigênio do grupo *O*-alila em C-4 do que na

posição inversa dos grupos em **158** e **202**. Com a restrição conformacional adicional decorrente da formação desta ligação de hidrogênio, as cadeias laterais se aproximariam mais, favorecendo mais a ciclização em **140** e **146** do que em **158** e **202**, justificando a diferença dos rendimentos (Figura 1.26).

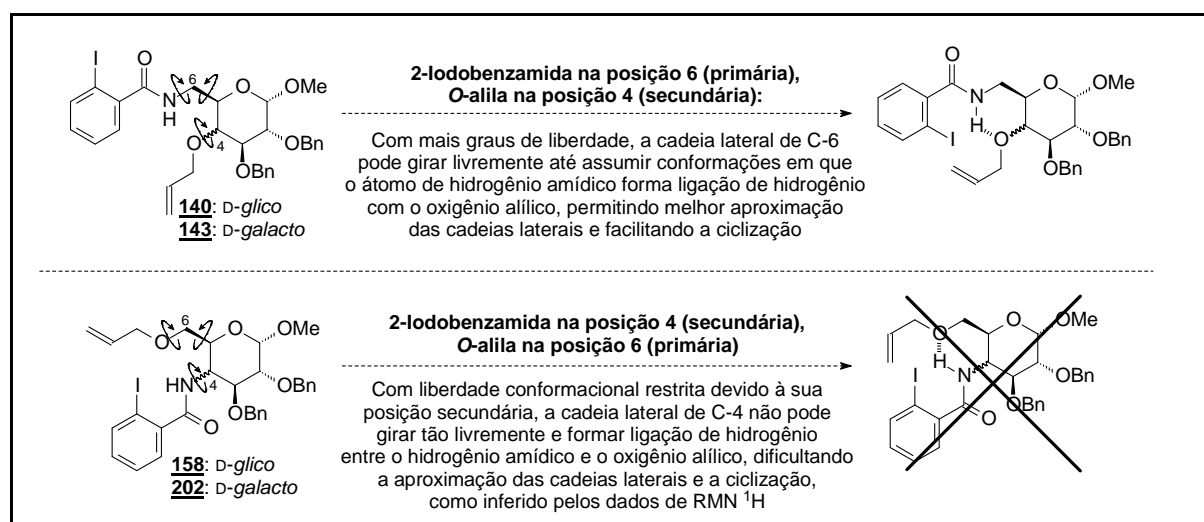


Figura 1.26 - Aspectos regioquímicos e conformacionais dos diferentes resultados obtidos para a ciclização radicalar das benzamidas alílicas **140**, **143**, **158** e **202**.

Há evidências, baseadas em experimentos de RMN ^1H , que apóiam esta proposta: com base nas constantes de acoplamento escalar entre os hidrogênios amídicos e os hidrogênios ligados a C-4 nos anéis piranosídicos (posição secundária) em **158**^[82] e **202** (Tabela 1.7, página 83) e nos correspondentes produtos de ciclização e hidrogenólise calculados a partir dos dados de RMN ^1H , com valores próximos a 10 Hz, e de acordo com a *correlação de Karplus*,^[113] estes hidrogênios se encontrariam, mais provavelmente, em relação antiperiplanar (ângulo torsional HN–N–C-4–H-4 em torno de 180°), do que se depreende a existência de restrição conformacional à rotação livre da ligação N–C4.

Já em relação à estereoquímica dos carboidratos, observa-se que, com a configuração D-*glico* nas 2-iodobenzamidas **140** e **158**, os rendimentos são melhores do que com a configuração D-*galacto* em **143** e **202** (42% e 17% versus 33% e 7,4%, respectivamente). Poderia-se atribuir esta diferença a um fator estérico, já que, nas 2-iodobenzamidas **143** e **202**, um dos grupos que participa da reação de ciclização,

o de C-4, está em posição axial no anel galactopiranosídico (O-alila em **143** e 2-iodobenzamido em **202**), o que poderia desfavorecer a aproximação entre os grupos para que ocorra a ciclização. Em **140** e **158**, os grupos estão em posição equatorial (anel glicopiranosídico), na qual há menor efeito estérico, o que permite melhor aproximação dos grupos envolvidos na ciclização.

Em relação ao modo de ciclização, observou-se, mais uma vez, a preferência pelo modo de ciclização 11-*endo* em relação ao modo 10-*exo*, como já estabelecido anteriormente^[82].

Mais uma vez, constatou-se a impossibilidade, até o momento, da obtenção de produtos de macrociclização de benzamidas contendo o grupo cinamila em substituição ao grupo alila^[83-84]. A ausência de produtos de ciclização a partir de derivados cinamílicos foi atribuída por Oliveira e colaboradores^[83] a um impedimento estérico causado pelo grupo fenila, bloqueando a aproximação do radical arila ao carbono mais externo da ligação dupla para levar ao produto de ciclização formado pelo modo preferencial (11-*endo*).

Outra hipótese aventada foi a possível transferência de hidrogênio do grupo metilênico do grupo cinamila para o radical arila, formando um radical alílico estável e que posteriormente levaria ao produto de hidrogenólise^[83]. De fato, resultados teóricos relatados no Capítulo 2 desta tese sugerem que o insucesso na obtenção de produtos de ciclização cinamílicos deveria-se à maior acidez relativa dos hidrogênios metilênicos cinamílicos em relação aos alílicos, causando reações paralelas indesejáveis que inviabilizariam as reações de ciclização.

Em relação às benzamidas **208** e **209**, bem como seus correspondentes produtos de ciclização e hidrogenólise, abriu-se uma nova possibilidade de exploração para a obtenção deste tipo de compostos, uma vez que, além da possível formação de ciclos de 14 (modo *exo*) ou 15 membros (modo *endo*), utilizou-se radicais alquila, em vez de arila. Para este processo, constatou-se também a preferência pelo modo *endo* em relação ao *exo*, assim como também se constatou a não-obtenção de produtos de ciclização derivados do grupo cinamila.

Nos espectros de absorção no IV dos produtos de ciclização **204** e **210** (espectros 81 e 118, páginas 360 e 380), não se observam diferenças inequívocas em relação às suas benzamidas precursoras (**202** e **208**). No entanto, observa-se

que os principais grupos funcionais estão presentes, indicando a manutenção da integridade estrutural destes durante a ciclização, constatada pela presença das bandas relativas aos grupos amida (deformações axiais de C=O e N-H).

Nos espectros de RMN ^1H dos produtos de ciclização 11-*endo* **204** e 15-*endo* **210** (espectros 82 a 85, páginas 361 e 362, e 119 a 121, páginas 381 e 382), observa-se a ausência dos sinais mais característicos do grupo alila (multiplete próximo a 6,00 ppm e dois dupletos duplos em cerca de 5,20 ppm), bem como estão presentes os sinais de ressonância dos diversos hidrogênios metilênicos das cadeias laterais tri- ou tetrametilênicas formadas na ciclização como vários multipletos: em **204**, os sinais dos três pares de hidrogênios metilênicos encontram-se em 3,65-3,61 e 3,29-3,23 ppm (H-25; previsão: 3,40/3,06 ppm^[113]), 3,12 e 2,95-2,89 ppm (H-27; previsão: 2,55 ppm^[113]) e 2,07-1,98 e 1,71-1,63 ppm (H-26; previsão: 1,17 ppm^[113]).

Já no caso de **210**, os sinais dos quatro pares de hidrogênios metilênicos encontram-se em 3,61-3,56 e 3,34-3,29 ppm (H-27; previsão: 3,40/3,06 ppm^[113]), 2,75-2,67 e 2,33-2,26 ppm (H-26; previsão: 2,29/2,23 ppm^[113]) e 2,03-1,97 e 1,72-1,66 ppm (um sinal de H-29 no primeiro multiplete e o último sinal sobreposto ao de H-28; previsão: 1,17 ppm^[113]).

Nos espectros de RMN ^{13}C de **204** e **210** (espectros 86, 87, 122 e 123, páginas 363 e 383), observa-se a ausência dos sinais de ressonância dos carbonos metilênico terminal e metínico do grupo alila, substituídos pelos sinais dos correspondentes carbonos metilênicos que, em **204**, encontram-se em 72,6 ppm (C-25), 30,8 ppm (C-26) e 29,9 ppm (C-27). A distinção inequívoca dos sinais de C-26 e C-27 foi feita com base nos mapas de contornos COSY e HMQC (espectros 90 a 93, páginas 365 e 366): pelo sinal de C-25, facilmente previsível devido à proximidade com o oxigênio em C-6^[113], foram localizados os dois sinais de H-25 (HMQC). Com estes sinais localizados, foram encontrados os de H-26 (COSY) e, em seguida, o de C-26 (HMQC). Por eliminação direta ou localização dos sinais de H-27 (COSY), poderia-se facilmente determinar o sinal de C-27.

Já em **210**, os sinais dos quatro carbonos metilênicos encontram-se em 72,3 ppm (C-27), 38,0 ppm (C-26), 28,9 ppm (C-28) e 25,0 ppm (C-29). Sua distinção inequívoca foi feita de modo semelhante à de **204**, por meio dos mapas de

contornos COSY e HMQC (espectros 126 a 129, páginas 385 e 386): pelo sinal de C-27, de fácil previsão pela proximidade com o oxigênio em C-6^[113], foram localizados os dois sinais de H-27 (HMQC). Com estes sinais localizados, foram encontrados os de H-28 (COSY) e, em seguida, o de C-28 (HMQC). Por previsão teórica^[113], o sinal de C-26 foi determinado e, conseqüentemente, os sinais dos dois H-26 também (HMQC). Por eliminação direta ou localização dos sinais de H-29 a partir de H-26 (COSY), foram atribuídos os sinais de C-29 e H-29.

Nos espectros de absorção no IV dos produtos de hidrogenólise **235** a **238** (espectros 94, 105, 133 e 147, páginas 367, 373, 389 e 397), assim como para **204** e **210**, não se observam diferenças significativas que os diferenciem de suas benzamidas precursoras (**202**, **203**, **208** e **209**). Também não foram observadas bandas que indiquem a perda dos átomos de iodo, já que bandas relativas à sua presença localizam-se tipicamente entre 600 e 500 cm⁻¹^[113].

Nos espectros de RMN ¹H dos produtos de hidrogenólise **235** a **238** (espectros 95, 96, 106, 107, 134, 135, 148 e 149, páginas 368, 374, 390 e 398), observa-se, como principal indício de sua formação, a alteração do aspecto da região de hidrogênios aromáticos. Em **235** e **236**, originados das 2-iodobenzamidas **202** e **203**, respectivamente, observa-se o efeito da perda do átomo de iodo pelo deslocamento para campo baixo dos sinais de H-22 (cerca de 7,10-7,00 para cerca de 7,50-7,10 ppm) e H-24 (cerca de 7,45-7,25 para cerca de 7,70 ppm) e para campo alto do sinal de H-21 (cerca de 7,80 para cerca de 7,50-7,10 ppm).

No caso de **237** e **238**, formados a partir das 3-(iodoacetamido)benzamidas **208** e **209**, respectivamente, o efeito da perda do átomo de iodo é observado, mais simplesmente, pelo deslocamento para campo baixo do sinal de H-26 (cerca de 3,80 ppm para cerca de 2,15 ppm) e pela alteração da integral correspondente (de dois para três hidrogênios).

Nos espectros de RMN ¹³C de **235** a **238** (espectros 97, 98, 108, 109, 136, 137, 150 e 151, páginas 369, 375, 391 e 399), observa-se, como principal indício de sua formação, a mudança do valor do deslocamento químico do sinal dos átomos de carbono ligados aos átomos de iodo. Em **235** e **236**, observa-se a mudança da posição de C-20 de cerca de 92,0 ppm para cerca de 128,0 ppm. Nota-se, complementando as observações anteriores, o deslocamento para campo alto dos

sinais de C-21 e C-22 (cerca de 140,0 e 131,0 para cerca de 128,0 ppm).

Para **237** e **238**, formados a partir de **208** e **209**, respectivamente, o efeito da perda do átomo de iodo é observado pelo deslocamento para campo baixo do sinal de C-26 (cerca de 0,5 para cerca de 25,0 ppm) e pela inversão dos sinais nos correspondentes subespectros DEPT135 (espectros 138, 139, 152 e 153, páginas 392 e 400).

As atribuições de **204**, **210** e **235** a **238** foram complementadas pelos experimentos DEPT, COSY, HMQC e HMBC (espectros 88 a 93, 99 a 104, 110 a 117, 124 a 132, 138 a 146 e 152 a 160, páginas 364 a 366, 370 a 372, 376 a 379, 384 a 388, 392 a 396 e 400 a 404), confirmando suas identidades. Para esclarecimento, os sinais das carbonilas de **237** e **238** foram marcados nos respectivos espectros de RMN ^{13}C (espectros 136, 137, 150 e 151, páginas 391 e 399) com auxílio das ferramentas de visualização do programa TOPSPIN, versão 1.3, a partir dos mapas de contornos HMBC (espectros 144 a 146 e 158 a 160, páginas 395 a 396 e 403 a 404), nos quais foi possível visualizar manchas de correlação que levaram à localização destes sinais que, nos espectros de RMN ^{13}C , não estavam visíveis por razões operacionais.

5 CONCLUSÕES

Tendo-se proposto como objetivo para este trabalho a síntese das 2-iodobenzamidas **202** e **203** e das 3-(iodoacetamido)benzamidas **208** e **209** e a submissão destas benzamidas às condições de carbociclicização radicalar, pode-se considerar este objetivo como alcançado, já que foi possível obter **202**, **203**, **208** e **209** e todos estes substratos foram devidamente submetidos às reações radicalares.

Já no que diz respeito aos resultados das reações de ciclização, concluiu-se que, em relação ao *modo de ciclização*, o modo *endo* será preferencial sobre o modo *exo*, conforme relatos do grupo^[75-76, 82] e outros anteriores^[42, 52, 57-61], uma vez que das reações radicalares desenvolvidas com as benzamidas **202** e **208** foram isolados apenas os produtos de ciclização provenientes de ciclização *endo* (as benzomacrolactamas **204**, proveniente da ciclização 11-*endo*, e **210**, proveniente da ciclização 15-*endo*).

Concluiu-se que a ciclização será mais favorecida se os grupos O-alila e 2-iodobenzamida estiverem nas respectivas posições C-4 e C-6 do anel piranosídico, já que os rendimentos das macrolactamas **160** (17%) e **204** (7,4%) foram menores que os das macrolactamas **146** (40%) e **149** (33%)^[75-76, 82].

Concluiu-se ainda que não é possível obter produtos de macrociclicização de benzamidas contendo o grupo cinamila em substituição ao grupo alila. Isto seria devido à maior acidez relativa dos hidrogênios metilênicos alifáticos cinamílicos em relação aos alílicos, levando a reações competitivas com as reações de ciclização.

Em relação às benzamidas **208** e **209** e seus correspondentes produtos de ciclização e hidrogenólise, abrem-se novas possibilidades à exploração deste tipo de compostos, uma vez que, além da possível formação de ciclos de 14 (modo *exo*) ou 15 membros (modo *endo*), utilizou-se radicais alquila, em vez de arila.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NOGUEIRA, L. J. et al. De óleos e unguentos aos fármacos modernos: o desenvolvimento de medicamentos e a evolução da química medicinal. **Ciência Hoje**, v. 42, n. 249, p. 38-43, 2008.
2. BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal**: as bases moleculares da ação dos fármacos. Porto Alegre: Artmed, 2001. 243 p.
3. PACHARAWONGSAKDA, E.; YOKWAI, S.; INGSRISWANG, S. Potential natural product discovery from microbes through a diversity-guided computational framework. **Appl. Microbiol. Biotechnol.**, v. 82, n. 3, p. 579-596, 2009.
4. TAMAI, S.; KANEDA, M.; NAKAMURA, S. PIPERAZINOMYCIN, A NEW ANTIFUNGAL ANTIBIOTIC. I. FERMENTATION, ISOLATION, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL PROPERTIES. **J. Antibiot.**, v. 35, n. 9, p. 1130-1136, 1982.
5. GIBSON, S. E.; LECCI, C. Amino Acid Derived Macrocycles - An Area Driven by Synthesis or Application? **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 45, n. 9, p. 1364-1377, 2006.
6. SONG, F. et al. Total synthesis of mycolactones A and B. **Tetrahedron**, v. 63, n. 26, p. 5739-5753, 2007.
7. NARUSE, M. et al. FLUVIRUCINS A₁, A₂, B₁, B₂, B₃, B₄ AND B₅, NEW ANTIBIOTICS ACTIVE AGAINST INFLUENZA A VIRUS. I. PRODUCTION, ISOLATION, CHEMICAL PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITIES.

- J. Antibiot.**, v. 44, n. 7, p. 733-740, 1991.
8. NARUSE, M. et al. FLUVIRUCINS A₁, A₂, B₁, B₂, B₃, B₄ AND B₅, NEW ANTIBIOTICS ACTIVE AGAINST INFLUENZA A VIRUS. III. THE STEREOCHEMISTRY AND ABSOLUTE CONFIGURATION OF FLUVIRUCIN A₁. **J. Antibiot.**, v. 44, n. 7, p. 756-761, 1991.
 9. OTSUKA, M. et al. Biosynthetic Pathway of Macrolactam Polyketide Glycoside Antitumor Antibiotic Vicenistatins. **Tetrahedron**, v. 56, n. 42, p. 8281-8286, 2000.
 10. ZHANG, Y. et al. Unexpected Side Chain Effects at Residue 8 of Cyclosporin A Derivatives Allow Photoswitching of Immunosuppression. **J. Biol. Chem.**, v. 280, n. 6, p. 4842-4850, 2005.
 11. CHAMBERS, H. F. Antimicrobial agents: general consideration. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. (Ed) **Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics**. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001. cap. 43, p. 1143-1170.
 12. CLARDY, J.; FISCHBACH, M. A.; WALSH, C. T. New antibiotics from bacterial natural products. **Nature Biotechnol.**, v. 24, n. 12, p. 1541-1550, 2006.
 13. SMITH, C. H. New approaches to topical therapy. **Clin. Exp. Dermatol.**, v. 25, n. 7, p. 567-574, 2000.
 14. BORNHÖVD, E.; BURGDORF, W. H. C.; WOLLENBERG, A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 45, n. 5, p. 736-743, 2001.
-

15. SHINKAI, M.; HENKE, M. O.; RUBIN, B. K. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: Proposed mechanisms of action. **Pharmacol. Ther.**, v. 117, n. 3, p. 393-405, 2008.
16. WANG, M.; BLAGG, B. S. J. Synthesis of a versatile metacyclophane macrolactam. **Tetrahedron Lett.**, v. 49, n. 1, p. 141-144, 2008.
17. KAJII, S.; NISHIKAWA, T.; ISOBE, M. Synthesis of *N*-hydroxyenamide, a potential precursor of chartelline. **Tetrahedron Lett.**, v. 49, n. 4, p. 594-597, 2008.
18. TAO, Z. et al. Macrocyclic ureas as potent and selective Chk1 inhibitors: An improved synthesis, kinome profiling, structure–activity relationships, and preliminary pharmacokinetics. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 17, n. 23, p. 6593-6601, 2007.
19. SILVA, T. H. A. et al. Agentes antitumorais inibidores da angiogênese - Modelos farmacofóricos para inibidores da integrina $\alpha v\beta 3$. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 43, n. 1, p. 1-17, 2007.
20. McGAVIN, R. S. et al. The design, synthesis and evaluation of high affinity macrocyclic carbohydrate inhibitors. **Org. Biomol. Chem.**, v. 3, n. 15, p. 2723-2732, 2005.
21. MA, N. et al. Design and synthesis of macrocycles active against vancomycin-resistant enterococci (VRE): the interplay between D-Ala-D-Lac binding and hydrophobic effect. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 15, n. 3, p. 743-746, 2005.
22. GARTNER, Z. J. et al. DNA-Templated Organic Synthesis and Selection of a

- Library of Macrocycles. **Science**, v. 305, n. 5690, p. 1601-1605, 2004.
23. ANDREWS, M. J. et al. Design, synthesis, biological activity and structural analysis of cyclic peptide inhibitors targeting the substrate recruitment site of cyclin-dependent kinase complexes. **Org. Biomol. Chem.**, v. 2, n. 19, p. 2735-2741, 2004.
24. CRISTAU, P.; VORS, J.; ZHU, J. Rapid and diverse route to natural product-like biaryl ether containing macrocycles. **Tetrahedron**, v. 59, n. 40, p. 7859-7870, 2003.
25. GLENN, M. P. et al. β -Strand Mimicking Macrocyclic Amino Acids: Templates for Protease Inhibitors with Antiviral Activity. **J. Med. Chem.**, v. 45, n. 2, p. 371-381, 2002.
26. RAMASESHAN, M. et al. Design and synthesis of macro-heterocycles structurally related to tirofiban. **Tetrahedron Lett.**, v. 41, n. 24, p. 4737-4742, 2000.
27. CLAYDEN, J. et al. **Organic chemistry**. New York: Oxford University, 2001. 1512 p.
28. NICOLAOU, K. C. SYNTHESIS OF MACROLIDES. **Tetrahedron**, v. 33, n. 7, p. 683-710, 1977.
29. ERDEN, I. et al. A three-carbon ($n+1+2$) ring expansion method for the synthesis of macrocyclic enones. Application to muscone synthesis. **Tetrahedron**, v. 64, n. 23, p. 5497-5501, 2008.
-

30. CHATTOPADHYAY, S. K. et al. Formation of medium-ring heterocycles by diene and enyne metathesis. **Tetrahedron**, v. 63, n. 19, p. 3919-3952, 2007.

31. SATO, K.; SASAKI, M. Studies toward the Total Synthesis of Gambieric Acids, Potent Antifungal Polycyclic Ethers: Convergent Synthesis of the CDEFG-Ring System. **Org. Lett.**, v. 7, n. 12, p. 2441-2444, 2005.

32. BALRAJU, V. et al. Synthesis of cyclic peptides using a palladium-catalyzed enyne cycloisomerization. **Tetrahedron Lett.**, v. 47, n. 21, p. 3569-3571, 2006.

33. SUN, B.; XU, X. General synthetic approach to bicyclo[9.3.0]tetradecenone: a versatile intermediate to clavulactone and clavicolides. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, n. 48, p. 8431-8434, 2005.

34. GHOSH, A. K. et al. Enantioselective Total Synthesis of Peloruside A: A Potent Microtubule Stabilizer. **Org. Lett.**, v. 10, n. 5, p. 1001-1004, 2008.

35. GHOSH, S.; PRADHAN, T. K. The first total synthesis of emericellamide A. **Tetrahedron Lett.**, v. 49, n. 22, p. 3697-3700, 2008.

36. HANDY, S. T.; OMUNE, D. The intramolecular reductive cyclization of cyclic enones. **Tetrahedron**, v. 63, n. 6, p. 1366-1371, 2007.

37. KOSZARNA, B.; GRYKO, D. T. Efficient Synthesis of meso-Substituted Corroles in a H₂O-MeOH Mixture. **J. Org. Chem.**, v. 71, n. 10, p. 3707-3717, 2006.

-
38. NICOLAOU, K. C. et al. Studies toward Diazonamide A: Development of a Hetero-Pinacol Macrocyclization Cascade for the Construction of the Bis-Macrocyclic Framework of the Originally Proposed Structure. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 126, n. 32, p. 10174-10182, 2004.
39. KUIVILA, H. G. Organotin Hydrides and Organic Free Radicals. **Acc. Chem. Res.**, v. 1, n. 10, p. 299-305, 1968.
40. MENAPACE, L. H.; KUIVILA, H. G. Mechanism of Reduction of Alkyl Halides by Organotin Hydrides. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 86, n. 15, p. 3047-3051, 1964.
41. WALLING, C. et al. Radical Cyclizations in the Reaction of Trialkyltin Hydrides with Alkenyl Halides. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 88, n. 22, p. 5361-5363, 1966.
42. TANIGUCHI, T. et al. Synthesis of nitrogen-containing heterocycles using *exo*- and *endo*-selective radical cyclizations onto enamides. **Tetrahedron**, v. 64, n. 11, p. 2634-2641, 2008.
43. MAJUMDAR, K. C.; BASU, P. K.; MUKHOPADHYAY, P. P. Formation of five- and six-membered heterocyclic rings under radical cyclisation conditions. **Tetrahedron**, v. 61, n. 45, p. 10603-10642, 2005.
44. LEEMANS, E. et al. Novel Diastereoselective Synthesis of Bicyclic β -Lactams through Radical Cyclization and Their Reduction toward 2-(1-Alkoxy-2-hydroxyethyl)piperidines and 2-(1-Alkoxy-2-hydroxyethyl)azepanes. **J. Org. Chem.**, v. 73, n. 4, p. 1422-1428, 2008.
45. SUGIMOTO, H. et al. Enantioselective radical cyclization of α,β -unsaturated sulfonyl compounds. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, n. 22, p. 4213-4216, 2004.
-

46. BAKER, S. R. et al. Tandem Radical Cyclisations Leading to Indolizidinones and Pyrrolizidinones. **Tetrahedron Lett.**, v. 39, n. 39, p. 7197-7200, 1998.
47. BAKER, S. R. et al. Tandem radical cyclisation of enamides mediated by tin hydride; pyrrolizidinone or indolizidinone ring formation. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1**, n. 4, p. 427-436, 1999.
48. MAJUMDAR, K. C. et al. Regioselective synthesis of 1*H*,3*H*,6*H*[2]benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones and 12*H*-benzopyrano[3,2-*c*][1]benzopyran-5-ones by radical cyclization. **Tetrahedron**, v. 59, n. 12, p. 2151-2157, 2003.
49. BOWMAN, W. R.; KRINTEL, S. L.; SCHILLING, M. B. Tributylgermanium hydride as a replacement for tributyltin hydride in radical reactions. **Org. Biomol. Chem.**, v. 2, n. 4, p. 585-592, 2004.
50. HANESSIAN, S.; LÉGER, R. Expedient Assembly of Carbocyclic, Heterocyclic, and Polycyclic Compounds by Me₃Sn Radical Mediated Carbocyclizations of Dienes and Trienes: A Novel Oxidative Cleavage of the C-Sn Bond. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 114, n. 8, p. 3115-3117, 1992.
51. MARION, F.; COURILLON, C.; MALACRIA, M. Radical Cyclization Cascade Involving Ynamides: An Original Access to Nitrogen-Containing Heterocycles. **Org. Lett.**, v. 2, n. 4, p. 5095-5097, 2003.
52. LIU, L. et al. 8-Endo versus 7-Exo Cyclization of α -Carbamoyl Radicals. A Combination of Experimental and Theoretical Studies. **J. Org. Chem.**, v. 70, n. 5, p. 1539-1544, 2005.

-
53. HARROWVEN, D. C.; GUY, I. L. KF–Silica as a stationary phase for the chromatographic removal of tin residues from organic compounds. **Chem. Commun.**, n. 17, p. 1968-1969, 2004.
54. ALLIN, S. M. et al. Aromatic homolytic substitution using solid phase synthesis. **Tetrahedron**, v. 62, n. 18, p. 4306-4316, 2006.
55. TOJINO, M. et al. Cyclizative radical carbonylations of azaenynes by TTMSS and hexanethiol leading to α -silyl- and thiomethylene lactams. Insights into the *E/Z* stereoselectivities. **Org. Biomol. Chem.**, v. 1, n. 23, p. 4262-4267, 2003.
56. PORTER, N. A.; CHANG, V. H. T. Macrolide Formation by Free Radical Cyclization. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 109, n. 16, p. 4976-4981, 1987.
57. GHOSH, K.; GHOSH, A. K.; GHATAK, U. R. Highly Regioselective 8-*endo*-Aryl Radical Cyclisation: a New Synthetic Route to Decahydrodibenzo-[a,d]- and -[a,e]-Cyclooctenols. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, n. 5, p. 629-630, 1994.
58. GHOSH, K.; GHATAK, U. R. Regioselective 9-*endo* Aryl Radical Cyclisation : A New Synthetic Route to Decahydro-5H-dibenzo[a,d] and [a,e]-Cyclononenols. **Tetrahedron Lett.**, v. 36, n. 27, p. 4897-4900, 1995.
59. BECKWITH, A. L. J. et al. Formation of substituted macrocyclic ethers by radical cyclisation. **Chem. Commun.**, n. 5, p. 499-500, 1997.
60. HARROWVEN, D. C. et al. Medium ring synthesis by radical *ipso*-substitution. **Chem. Commun.**, n. 21, p. 2658-2659, 2003.
-

61. SRIKANTH, G. S. C.; CASTLE, S. L. Advances in radical conjugate additions. **Tetrahedron**, v. 61, n. 44, p. 10377-10441, 2005.
62. BALDWIN, J. E. Rules for Ring Closure. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, n. 18, p. 734-736, 1976.
63. SPELLMEYER, D. C.; HOUK, K. N. A Force-Field Model for Intramolecular Radical Additions. **J. Org. Chem.**, v. 52, n. 6, p. 959-974, 1987.
64. BECKWITH, A. L. J. CENTENARY LECTURE. The Pursuit of Selectivity in Radical Reactions. **Chem. Soc. Rev.**, n. 3, p. 143-151, 1993.
65. CURRAN, D. P. et al. Asymmetric radical cyclization reactions of axially chiral *N*-allyl-*o*-iodoanilides to form enantioenriched *N*-acyl dihydroindoles. **Tetrahedron**, v. 60, n. 20, p. 4413-4424, 2004.
66. WEYMOUTH-WILSON, A. C. The role of carbohydrates in biologically active natural products. **Nat. Prod. Rep.**, v. 14, n. 2, p. 99-110, 1997.
67. MARTÍNEZ-GRAU, A.; MARCO-CONTELLES, J. Carbocycles from carbohydrates *via* free radical cyclizations: new synthetic approaches to glycomimetics. **Chem. Soc. Rev.**, n. 27, p. 155-162, 1998.
68. 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. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1**, n. 24, p. 3346-3351, 2001.

-
69. VELASCO-TORRIJOS, T.; MURPHY, P. V. Synthesis and conformational analysis of novel water soluble macrocycles incorporating carbohydrates, including a β -cyclodextrin mimic. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 16, n. 1, p. 261-272, 2005.
70. DESCOTES, G. et al. Synthesis and structural characterization of Macrocylic Carbohydrate Derivatives obtained from Catalytic Metathesis Reaction with Chloro-Aryloxide Complexes of Tungsten. **Tetrahedron**, v. 52, n. 33, p. 10903-10920, 1996.
71. SAKKARI, H. E.; GESSON, J. P.; RENOUX, B. Ring Closing Metathesis and Cross Metathesis of Carbohydrate Derivatives. **Tetrahedron Lett.**, v. 39, n. 23, p. 4043-4046, 1998.
72. CHATTOPADHYAY, P.; MUKHERJEE, M.; GHOSH, S. A simple construction of chiral fused benzoxocine ring ethers from D-glucose by regioselective 8-*endo*-aryl radical cyclisation. **Chem. Commun.**, n. 22, p. 2139-2140, 1997.
73. NANDI, A.; CHATTOPADHYAY, P. Synthesis of chiral *trans*-fused pyrano[3,2-*c*][2]benzoxocines from D-mannose by regioselective 8-*endo*-aryl radical cyclization. **Tetrahedron Lett.**, v. 43, n. 34, p. 5977-5980, 2002.
74. NEOGI, A. et al. Radical cyclization of *exo*-methylene furanose derivatives: an expedient approach to the synthesis of chiral tricyclic nucleosides and benzannulated oxepine derivatives. **Tetrahedron**, v. 61, n. 39, p. 9368-9374, 2005.
75. PRADO, M. A. F. et al. Synthesis of benzolactams by 11-*endo* selective aryl radical cyclisation of 2-iodobenzamides. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1**,
-

- n. 12, p. 1853-1857, 2000.
76. BINATTI, I. et al. Synthesis of Benzomacrolactam by 11-*endo* Selective Aryl Radical Cyclization of 2-Iodobenzamide Derived from D-Galactose. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 13, n. 5, p. 570-575, 2002.
77. OLIVEIRA, R. B. et al. Stereoselective Synthesis of Carbohydrate-Based Fused Bicyclic δ -Lactones. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 14, n. 3, p. 442-448, 2003.
78. FARACO, A. A. G. et al. Synthesis of Benzomacrolactam by 12-*endo* Selective Aryl Radical Cyclization of *N*-(4-Allyloxybutyl)-2-iodobenzamide. **Synth. Commun.**, v. 33, n. 3, p. 463-474, 2003.
79. FARACO, A. A. G. et al. A new 20-membered macrocyclic dilactam: an unexpected product of a tri-*n*-butyltin hydride-mediated radical reaction. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, n. 16, p. 3317-3320, 2004.
80. OLIVEIRA, R. B. et al. Synthesis of unexpected six-membered imides by free-radical carbocyclisation on carbohydrate templates. **Tetrahedron**, v. 60, n. 44, p. 9901-9908, 2004.
81. BINATTI, I. et al. REAÇÕES DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR DE ORTO-IODOALILOXIBENZOATOS DERIVADOS DE D-GLICOSE E D-GALACTOSE E COMPARAÇÃO COM AS REAÇÕES DE SEUS ANÁLOGOS BENZAMIDAS. **Quim. Nova**, v. 28, n. 6, p. 1023-1029, 2005.
82. DIAS, D. F. et al. SÍNTESE DE ALILOXI-ORTO-IODOBENZAMIDA DERIVADA DE D-GLICOSE E REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO RADICALAR MEDIADA POR HIDRETO DE TRI-*N*-BUTILESTANHO. **Quim. Nova**, v. 29,

- n. 3, p. 444-451, 2006.
83. OLIVEIRA, M. T. et al. tri-*n*-Butyltin Hydride-Mediated Radical Reaction of a 2-Iodobenzamide: Formation of an Unexpected Carbon-Tin Bond. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 18, n. 2, p. 364-369, 2007.
84. FARACO, R. F. P. et al. MACROLACTAMAS BIOATIVAS E SÍNTESE DE MACROCICLOS POR REAÇÃO DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR MEDIADA POR HIDRETO DE TRI-N-BUTILESTANHO. **Quim. Nova**, v. 31, n. 6, p. 1499-1513, 2008.
85. FARACO, A. A. G. **SÍNTESE DE MACROLACTAMAS POR CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL POR TÉCNICAS AVANÇADAS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.** 2001. 221 f. Tese (Doutorado em Ciências - Química) - Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2001.
86. FARACO, R. F. P. **REAÇÕES DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR DE META-IODOBENZAMIDA DERIVADA DE D-GALACTOSE VISANDO À OBTENÇÃO DE MACROLACTAMAS, POTENCIAIS AGENTES BIOATIVOS.** 2007. 152 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Fármacos e Medicamentos) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
87. OLIVEIRA, G. C. B. **REAÇÕES DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR, MEDIADAS POR HIDRETO DE TRI-N-BUTILESTANHO DE META- IODOALILOXIBENZAMIDA DERIVADA DE D-GLICOSE.** 2008. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Fármacos e Medicamentos) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.
-

88. GIOANOLA, M. et al. Intramolecular Addition of Aryl Radicals to Carbon-Nitrogen Double Bonds. **Tetrahedron**, v. 51, n. 7, p. 2039-2054, 1995.
89. CHEN, J.; MARX, J. N. A Stereoselective Total Synthesis of (-)-Rishitin. **Tetrahedron Lett.**, v. 38, n. 11, p. 1889-1892, 1997.
90. ISHIBASHI, H. et al. A New Efficient Route to (±)-Physostigmine and (±)-Physovenine by Means of 5-*exo* Selective Aryl Radical Cyclization of *o*-Bromo-*N*-acryloylanilides. **Tetrahedron**, v. 56, n. 11, p. 1469-1473, 2000.
91. RODRÍGUEZ, V.; QUINTERO, L.; SARTILLO-PISCIL, F. Stereoselective 5-*exo-trig* radical cyclization in the enantioselective synthesis of Pregabalin. **Tetrahedron Lett.**, v. 48, n. 24, p. 4305-4308, 2007.
92. HALL, D. M. A practical synthesis of methyl 4-6-*O*-benzylidene- α - and - β -D-glucopyranoside. **Carbohydr. Res.**, v. 86, n. 1, p. 158-160, 1980.
93. VOGEL, A. **Vogel's Practical organic chemistry**: including qualitative organic analysis. 4th ed. Harlow: Longman, 1978. 1371 p.
94. FRÉCHET, J. M. J.; BAER, H. H. Concerning the Problem of Stereospecific Glycosylation. Synthesis and Methamolysis of some 2-*O*-Benzylated D-Galactopyranosyl and D-Galactofuranosyl Halides. **Canadian J. Chem.**, v. 53, n. 5, p. 670-679, 1975.
95. BELL, D. J.; LORBER, J. Use of the Benzyl Radical in Syntheses of Methylated Sugars. Part I. 4 : 6-Dimethyl Glucose. **J. Chem. Soc.**, p. 453-455, 1940.

-
96. COREY, E. J.; SNIDER, B. B. A Total Synthesis of (\pm)-Fumagillin. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 94, n. 7, p. 2549-2550, 1972.
97. GAREGG, P. J.; SAMUELSSON, B. Novel Reagent System for converting a Hydroxy-group into an Iodo-group in Carbohydrates with Inversion of Configuration. Part 2. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1**, p. 2866-2869, 1980.
98. UMEZAWA, S. et al. SYNTHESIS OF 4'-DEOXYKANAMYCIIN AND ITS RESISTANCE TO KANAMYCIN PHOSPHOTRANSFERASE II. **J. Antibiotics**, v. 27, n. 9, p. 722-725, 1974.
99. COREY, E. J.; VENKATESWARLU, A. Protection of Hydroxyl Groups as *tert*-Butyldimethylsilyl Derivatives. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 94, n. 17, p. 6190-6191, 1972.
100. LICHTENTHALER, F. W.; HEIDEL, P. H. Preparative Routes to 4-Amino-4-deoxy-D-galactose. **J. Org. Chem.**, v. 39, n. 11, p. 1457-1462, 1974.
101. PIETRASZKIEWICZ, M.; JURCZAK, J. SYNTHESIS OF CHIRAL DIAZACROWN ETHERS INCORPORATING CARBOHYDRATE UNITS. **Tetrahedron**, v. 40, n. 15, p. 2967-2970, 1984.
102. DUFOUR, M. et al. CONVERGENT APPROACH TO TETRACYCLIC [ABCE] INTERMEDIATES IN *ASPIDOSPERMA* ALKALOIDS SYNTHESIS. **Synth. Commun.**, v. 22, n. 2, p. 189-200, 1992.
103. BEAK, P.; MUSICK, T. J.; CHEN, C. Does Formal Intramolecular Transfer of an Acidic Deuterium to a Site of Halogen-Lithium Exchange Show That Lithium-Halogen Exchange Is Faster than Loss of the Acidic Deuterium?
-

- Evidence in Favor of an Alternative Mechanism. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 110, n. 11, p. 3538-3542, 1988.
104. MARTIN, T. A.; COMER, W. T. *N*-[[[(Mercaptoacetyl)amino]benzoyl]glycines as Mucolytic Agents. **J. Med. Chem.**, v. 28, n. 7, p. 910-914, 1985.
105. LEONE-BAY, A.; TIMONY, P. E. A NEW SULFO-SIAB SYNTHESIS. **Synthetic Comm.**, v. 18, n. 14, p. 1637-1340, 1988.
106. FIGUEIREDO, R. C. **SÍNTESE DE 2-ACETAMIDO-2-DESOXI- β -D-GLICOPIRANOSÍDEOS DE ARILA INIBIDORES POTENCIAIS DE *N*-ACETILGLICOSAMINIDASES.** 2000. 147 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Fármacos e Medicamentos) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2000.
107. STEVENS, C. L. et al. Synthesis of 4-Amino-4,6-dideoxy-D-galactose and Identification with the 4-Amino-4,6-dideoxyhexose from *Escherichia coli* Strain Y-10. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 86, n. 14, p. 2937-2938, 1964.
108. SHIN, J. E. N. et al. Specificity of α - and β -D-galactosidase towards analogs of D-galactopyranosides modified at C-4 or C-5. **Carbohydrate Res.**, v. 84, n. 2, p. 328-335, 1980.
109. LUCCHESI, A. M.; MARZORATI, L. CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE. **Quím. Nova**, v. 23, n. 5, p. 641-652, 2000.
110. ROLLA, F. Sodium Borohydride Reactions under Phase-Transfer Conditions: Reduction of Azides to Amines. **J. Org. Chem.**, v. 47, n. 22, p. 4327-4329, 1982.

-
111. VOGEL, A. I. **Química orgânica 2**. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico, 1982. 1251 p.
112. CURRAN, D. P.; JOHN TAMINE, J. Effects of Temperature on Atom Transfer Cyclization Reactions of Allylic α -Iodo Esters and Amides. **J. Org. Chem.**, v. 56, n. 8, p. 2746-2750, 1991.
113. SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC, 1994. 387 p.
-

