

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

Síntese de Análogos de 3-O-(undec-10-en-1-il)-
D-glicose e Investigação de Sua Atividade
Antiplasmodial

MARILDA PEREIRA LISBOA

Belo Horizonte

2007

MARILDA PEREIRA LISBOA

Síntese de Análogos de 3-O-(undec-10-en-1-il)-
D-glicose e Investigação de Sua Atividade
Antiplasmodial

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-graduação em Ciências
Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia
da Universidade Federal de Minas Gerais

Orientador: Professor Dr. Ricardo José
Alves

Colaboradores:
Dra. Maria Auxiliadôra Fontes Prado
Dra. Antoniana Ursine Krettli – Centro de
Pesquisas René Rachou - FIOCRUZ

Belo Horizonte

2007

Este trabalho foi desenvolvido no
Laboratório de Química Farmacêutica da
Faculdade de Farmácia da UFMG.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Maria Adelina, pelo carinho, pelo apoio e por me ensinar que a educação é a maior herança que se pode deixar para um filho.

Ao meu pai, Mário, pela sabedoria, paciência e cuidado.

Aos meus irmãos, Mariana e Magno, por acreditarem em mim.

Ao Edson, por ser companheiro, exemplo de determinação e por sonhar junto comigo.

À Cris e ao Wellington pela presença e disponibilidade.

À Dona Grace, ao Seu Edson e todos que fazem parte da minha nova família.

Ao meu sempre Professor Ricardo, pelo carinho, confiança, entusiasmo e, principalmente, pelos incontáveis e mais variados ensinamentos.

Aos meus amigos do Laboratório de Química Farmacêutica, cuja participação, alegria e competência foram de suma importância nesse trabalho.

À Dora, pelos conselhos, delicadeza e incentivo constantes.

À Professora Doutora Antoniana Krettlí e ao doutorando Fernando Varotti, pelo contentamento em trabalhar com malária.

Aos amigos da Faculdade de Farmácia e do Departamento de Química, que colaboraram para a realização desse trabalho.

“... quem está contente com as coisas do jeito que estão, não cria nada...”

Rubem Alves

RESUMO

Derivados 3-*O*-substituídos de D-glicose, principalmente 3-*O*-(undec-10-en-1-il)-D-glicose, apresentam atividade antiplasmodial devido à inibição do transportador de hexoses do *Plasmodium falciparum* (PfHT1). Pela inibição desse transportador o fluxo de glicose para o interior do parasita é bloqueado, levando-o à morte. Sendo assim, análogos de 3-*O*-(undec-10-en-1-il)-D-glicose foram planejados, sintetizados e avaliados quanto à sua atividade antiplasmodial. Para a obtenção dos análogos, primeiramente, a D-glicose foi protegida nas suas posições 1, 2 e 5, 6, em reação com acetona anidra, em presença de sulfato de cobre e ácido sulfúrico. O diacetonídeo assim obtido foi submetido a reação de *O*-alquilação com catálise por transferência de fase, utilizando-se éter etílico, hidróxido de sódio 50% m/v, brometo de tetrabutilamônio e diferentes haletos ou mesilatos como agentes alquilantes. Haletos e mesilatos disponíveis comercialmente foram utilizados diretamente na reação de alquilação; outros haletos e mesilatos não disponíveis comercialmente foram obtidos por meio de síntese orgânica. Derivados desprotegidos foram obtidos, utilizando-se resina Amberlite IRA-120 como catalisador ácido, e avaliados quanto à sua atividade antiplasmodial. Os ensaios de atividade antiplasmodial foram realizados empregando-se cepa de *Plasmodium falciparum* W2, cloroquina-resistente, um método baseado na incorporação de hipoxantina-³H]. Dentre os nove derivados testados, 3-*O*-benzil-D-glicose e 3-*O*-[3-(*p*-aliloxifenil)-*n*-propil]-D-glicose apresentaram atividade de 21 µM e 37 µM, respectivamente. O protótipo 3-*O*-(undec-10-en-1-il)-D-glicose não apresentou atividade nas condições experimentais empregadas.

Palavras-chave: Malária; inibidores; análogos de D-glicose; síntese orgânica.

ABSTRACT

3-*O*-alkyl-D-glucose derivatives, mainly 3-*O*-undecenyl-D-glucose, display antiplasmodial activity due inhibition of the *Plasmodium falciparum* hexose transporter (PfHT1). Specifically, the inhibition of this transporter blocks the glucose flowing, and consequently, the parasite dies because of the lack of nourishment. Based on this observation, 3-*O*-undecenyl-D-glucose analogs were designed, synthesized and their antiplasmodial activity was evaluated. To obtain these derivatives, D-glucose was protected at positions 1, 2 and 5, 6, in a reaction carried out in dry acetone, sulfuric acid and copper sulfate. The resulting product, a diacetonide, was submitted to alkylation reactions in phase transfer catalysis conditions with distinct halides and mesylates. Phase transfer reaction conditions were diethyl ether, aqueous sodium hydroxide 50% and tetrabutylammonium bromide. To afford the protected products, halides and mesylates not available commercially were synthesized, and then, used in the alkylation reactions. Deprotection of these compounds was achieved under acidic conditions using Amberlite IRA-120 resin as the catalyst. Antiplasmodial activity of the synthesized D-glucose derivatives was investigated employing *Plasmodium falciparum* W2 strain, which is chloroquine resistant, in assays based on [³H]-hypoxanthine uptake. Among evaluated compounds, 3-*O*-benzyl-D-glucose and 3-*O*-[3-(*p*-allyloxyphenyl)-*n*-propyl]-D-glucose showed activity of 21 μM e 37 μM, respectively. The lead compound, 3-*O*-undecenyl-D-glucose, was not active under the experimental conditions employed.

Keywords: Malaria; inhibitors; D-glicose analogues; organic synthesis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	22
2 REVISÃO DE LITERATURA	24
3 PLANO DE SÍNTESE	36
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
4.1 Síntese dos derivados planejados	40
4.1.1 Obtenção de 1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-glicofuranose (15).....	40
4.1.2 Obtenção dos derivados 17 a-h e 1	43
4.1.2.1 Síntese de 3- <i>O</i> -benzil- α,β -D-glicopiranosose (17 a)	44
<i>4.1.2.1.1</i> Obtenção de 3- <i>O</i> -benzil-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-glicofuranose (16 a).....	44
<i>4.1.2.1.2</i> Obtenção de 3- <i>O</i> -benzil- α,β -D-glicopiranosose (17 a).....	46
4.1.2.2 Síntese de 3- <i>O</i> -cinamil- α,β -D-glicopiranosose (17 b).....	49
<i>4.1.2.2.1</i> Obtenção de 3- <i>O</i> -cinamil-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-glicofuranose (16 b) ...	49
<i>4.1.2.2.2</i> Obtenção de 3- <i>O</i> -cinamil- α,β -D-glicopiranosose (17 b).....	51
4.1.2.3 Síntese de 3- <i>O</i> -(3-fenilpropil)- α,β -D-glicopiranosose (17 c)	54
<i>4.1.2.3.1</i> Obtenção de 3- <i>O</i> -(3-fenilpropil)-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-glicofuranose (16 c).....	54
<i>4.1.2.3.2</i> Obtenção de 3- <i>O</i> -(3-fenilpropil)- α,β -D-glicopiranosose (17 c)	58
4.1.2.4 Síntese de 3- <i>O</i> -(6-aliloxi-hexil)- α,β -D-glicopiranosose (17 d)	60
<i>4.1.2.4.1</i> Obtenção de 1-aliloxi-6-cloro-hexano (21)	60
<i>4.1.2.4.2</i> Obtenção de 3- <i>O</i> -(6-aliloxi-hexil)-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-glicofuranose (16 d)	62
<i>4.1.2.4.3</i> Obtenção de 3- <i>O</i> -(6-aliloxi-hexil)- α,β -D-glicopiranosose (17 d).....	64
4.1.2.5 Síntese de 3- <i>O</i> -(6-benziloxi-hexil)- α,β -D-glicopiranosose (17 e).....	66
<i>4.1.2.5.1</i> Obtenção de 1-benziloxi-6-cloro-hexano (22)	66

4.1.2.5.2 Obtenção de 3-O-(6-benziloxi-hexil)-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose (16 e)	68
4.1.2.5.3 Obtenção de 3-O-(6-benziloxi-hexil)- α,β -D-glicopiranosose (17 e)	72
4.1.2.6 Síntese de 3-O-[6-(o-metoxi-p-alilfenoxi)-n-hexil]-α,β-D-glicopiranosose (17 f)	74
4.1.2.6.1 Obtenção de metanossulfonato de 6-cloro-n-hexila (23)	74
4.1.2.6.2 Obtenção de 1-(o-metoxi-p-alilfenoxi)-6-cloro-hexano (24)	76
4.1.2.6.3 Obtenção de 1-(o-metoxi-p-alilfenoxi)-6-iodo-hexano (25)	78
4.1.2.6.4 Obtenção de 3-O-[6-(o-metoxi-p-alilfenoxi)-n-hexil]-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose (16 f)	80
4.1.2.6.5 Obtenção de 3-O-[6-(o-metoxi-p-alilfenoxi)-n-hexil]- α,β -D-glicopiranosose (17 f)....	85
4.1.2.7 Síntese de 3-O-[3-(o-metoxi-p-alilfenoxi)-n-propil]-α,β-D-glicopiranosose (17 g).....	87
4.1.2.7.1 1,3-Dimetanossulfoniloxipropano (27).....	87
4.1.2.7.2 Metanossulfonato de 3-(o-metoxi-p-alilfenoxi)propila (28)	89
4.1.2.7.3 Obtenção de 3-O-[3-(o-metoxi-p-alilfenoxi)-n-propil]-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose(16 g)	91
4.1.2.7.4 Obtenção de 3-O-[3-(o-metoxi-p-alilfenoxi)-n-propil]- α,β -D-glicopiranosose (17 g) .	93
4.1.2.8 Síntese de 3-O-[3-(p-aliloxifenil)-n-propil]-α,β-D-glicopiranosose (17 h)	95
4.1.2.8.1 Obtenção de ácido E-3-(p-hidroxifenil)propenóico(30).....	95
4.1.2.8.2 Obtenção de ácido 3-(p-hidroxifenil)propanóico (31)	97
4.1.2.8.3 Obtenção de 3-(p-hidroxifenil)propan-1-ol (32).....	99
4.1.2.8.4 Obtenção de 3-(p-aliloxifenil)propan-1-ol (33)	101
4.1.2.8.5 Obtenção de metanossulfonato de 3-(p-aliloxifenil)propila (34).....	103
4.1.2.8.6 Obtenção de 3-O-[3-(p-aliloxifenil)-n-propil]-1,2:5,6- α -D-glicofuranose (16 h)..	105
4.1.2.8.7 Obtenção de 3-O-[3-(p-aliloxifenil)-n-propil]- α,β -D-glicopiranosose (17 h)	107
4.1.2.9 Síntese de 3-O-(undec-10-en-1-il)-α,β-D-glicopiranosose (1).....	109
4.1.2.9.1 Obtenção de undec-10-en-1-ol (36).....	109
4.1.2.9.2 Obtenção de metanossulfonato de undec-10-en-1-ila (37).....	111

4.1.2.9.3 Obtenção de 3-O-(undec-10-en-1-il)-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose (40)	113
4.1.2.9.4 Obtenção de 3-O-(undec-10-en-1-il)- α,β -D-glicopiranosose (1).....	115
4.1.3 Influência do solvente nas reações de transferência de fase.....	117
4.2 Avaliação da atividade antiplasmodial	122
5 PARTE EXPERIMENTAL	126
5.1 Métodos Gerais.....	126
5.1.1 Aparelhagem utilizada	126
5.1.2 Purificação de solventes e reagentes	127
5.1.2 Reveladores.....	127
5.2 Síntese de derivados 3-O-substituídos de D-glicose	128
5.2.1 Obtenção de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-α-D-glicofuranose (15).....	128
5.2.2 Procedimento Geral 1- Reações de Alquilação em C-3.....	129
5.2.3 Procedimento Geral 2 - Reação de Remoção dos Acetais Isopropilidênicos	130
5.2.4 Síntese de 3-O-benzil- α,β-D-glicopiranosose (17 a)	130
5.2.5 Síntese de 3-O-cinamil-α,β-D-glicopiranosose (17 b).....	132
5.2.6 Síntese de 3-O-(3-fenilpropil)-α,β-D-glicopiranosose (17 c)	134
5.2.7 Síntese de 3-O-(6-aliloxi-hexil)-α,β-D-glicopiranosose (17 d).....	136
5.2.8 Síntese de 3-O-(6-benziloxi-hexil)-α,β-D-glicopiranosose (17 e).....	138
5.2.9 Síntese de 3-O-[6-(<i>o</i>-metoxi-<i>p</i>-alilfenoxi)hexil]-α,β-D-glicopiranosose (17 f).....	141
5.2.10 Síntese de 3-O-[3-(<i>o</i>-metoxi-<i>p</i>-alilfenoxi)-<i>n</i>-propil]-α,β-D-glicopiranosose (17 g) ..	147
5.2.11 Síntese de 3-O-[3-(<i>p</i>-aliloxifenil)-<i>n</i>-propil]-α,β-D-glicopiranosose (17 h)	151
5.2.12 Síntese de 3-O-(undec-10-en-1-il)-α,β-D-glicopiranosose (1).....	158
5.3 Atribuição dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C	163
6 CONCLUSÕES	179
REFERÊNCIAS.....	180

LISTA DE ABREVIATURAS

arom	aromático
BTBA	Brometo de tetra- <i>n</i> -butil-amônio
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CD ₃ OD	Metanol deuterado
COSY	Correlation Spectroscopy
CTF	Catálise em Transferência de Fase
δ	Deslocamento químico
d	duplete
d. ap.	duplete aparente
dd	duplete duplo
dl	duplete largo
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	N, N-dimetilformamida
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido
FM	Fórmula Molecular
GLUT-1	Transportador de glicose de mamíferos
GLUT-5	Transportador de frutose dos mamíferos
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlations
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentração de inibição de crescimento de 50%
IV	Infravermelho

<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	multiplete
MHz	Megahertz
MM	Massa Molar
m/v	massa por volume
μg	microgramas
μg/mL	microgramas por mililitro
μL	microlitros
μM	micromolar
3-OMG	3- <i>O</i> -metil-D-glicose
p.	página
PfHT-1	Transportador de Hexoses do <i>Plasmodium falciparum</i>
PEG	polietilenoglicol
q	quarteto
q. ap.	quarteto aparente
qn	quinteto
qn. ap.	quinteto aparente
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
s	simpleto
sl	simpleto largo
t	triplete
t. ap.	triplete aparente
td	triplete duplo

THF	Tetra-hidrofurano
v	volume
v/v	volume por volume

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Derivados 3- <i>O</i> -substituídos de D-glicose planejados	23
Figura 2 – Distribuição da malária e resistência do <i>P. falciparum</i> a antimaláricos no mundo ...	24
Figura 3 – Ciclo de vida do <i>Plasmodium</i> sp.....	25
Figura 4 – Locais de ação de antimaláricos e novos alvos moleculares.....	30
Figura 5 – Esquema de síntese de 1 e dos análogos 17 a-h	36
Figura 6 – Obtenção de 16 c	37
Figura 7 – Obtenção dos haletos 21 , 22 e 25	37
Figura 8 – Obtenção do mesilato 28	38
Figura 9 – Obtenção do mesilato 34	38
Figura 10 – Obtenção do mesilato 37	39
Figura 11 – Proposta de mecanismo para obtenção do diacetonídeo 15	40
Figura 12 – Espectro no infravermelho de 15	41
Figura 13 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 15	42
Figura 14 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 15	42
Figura 15 – Proposta de mecanismo para reação de alquilação por CTF.....	43
Figura 16 – Proposta de mecanismo para a reação de desproteção do diacetonídeo 16	44
Figura 17 – Espectro no infravermelho de 16 a	45
Figura 18 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 16 a	45
Figura 19 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 16 a	46
Figura 20– Espectro no infravermelho de 17 a	47
Figura 21 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, DMSO-d ₆) de 17 a	48
Figura 22 – Mapa de contornos HMQC (50 MHz, DMSO-d ₆) de 17 a	48
Figura 23 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, DMSO-d ₆) de 17 a	49

Figura 24 – Espectro no infravermelho de 16 b	50
Figura 25 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 16 b	50
Figura 26 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 16 b	51
Figura 27– Proposta de mecanismo de degradação de 17 b	51
Figura 28– Espectro no infravermelho de 17 b	52
Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de 17 b	53
Figura 30 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de 17 b	54
Figura 31 – Espectro no infravermelho de 38	55
Figura 32 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 38	55
Figura 33 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 38	56
Figura 34– Espectro no infravermelho de 16 c	56
Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 16 c	57
Figura 36 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 16 c	58
Figura 37 – Espectro no infravermelho de 17 c	58
Figura 38 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de 17 c	59
Figura 39 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de 17 c	60
Figura 40 – Mapa de contornos HMQC (50 MHz, CD_3OD) de 17 c	60
Figura 41 – Espectro no infravermelho de 21	61
Figura 42 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 21	62
Figura 43 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 21	62
Figura 44 – Espectro no infravermelho de 16 d	63
Figura 45– Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 16 d	64
Figura 46 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 16 d	64
Figura 47 – Espectro no infravermelho de 17 d	65
Figura 48 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de 17 d	66

Figura 49 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT 135) (50 MHz, CD_3OD) de 17 d	66
Figura 50 – Espectro no infravermelho de 22	67
Figura 51 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 22	68
Figura 52 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 22	68
Figura 53 – Mecanismo de reação de substituição nucleofílica com NaH.....	69
Figura 54 – Espectro no infravermelho de 16 e	70
Figura 55 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 16 e	71
Figura 56 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 16 e	71
Figura 57 – Mapa de contornos HMQC (50 MHz, CDCl_3) de 16 e	72
Figura 58 – Espectro no infravermelho de 17 e	73
Figura 59 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de 17 e	73
Figura 60 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de 17 e	74
Figura 61 – Espectro no infravermelho de 23	75
Figura 62 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 23	75
Figura 63 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT 135) (50 MHz, CDCl_3) de 23	76
Figura 64 – Espectro no infravermelho de 24	76
Figura 65 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 24	77
Figura 66 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 24	78
Figura 67 – Espectro no infravermelho de 25	79
Figura 68 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 25	79
Figura 69 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT 135) (50 MHz, CDCl_3) de 25	80
Figura 70 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 39	82
Figura 71 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT 135) (50 MHz, CDCl_3) de 39	82
Figura 72 – Espectro no infravermelho de 16 f	83
Figura 73 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 16 f	84

Figura 74 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 16 f	84
Figura 75 – Espectro no infravermelho de 17 f	85
Figura 76 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de 17 f	86
Figura 77 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT 135) (50 MHz, CD_3OD) de 17 f	86
Figura 78 – Espectro no infravermelho de 27	87
Figura 79 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 27	88
Figura 80 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 27	88
Figura 81 – Espectro no infravermelho de 28	89
Figura 82 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 28	90
Figura 83 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 28	90
Figura 84 – Espectro no infravermelho de 16 g	91
Figura 85 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 16 g	92
Figura 86 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 16 g	92
Figura 87 – Espectro no infravermelho de 17 g	93
Figura 88 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de 17 g	94
Figura 89 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de 17 g	94
Figura 90 – Mecanismo proposto para a reação de condensação de Doebner.....	95
Figura 91 – Espectro no infravermelho de 30	96
Figura 92 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) de 30	96
Figura 93 – Espectro no infravermelho de 31	97
Figura 94 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de 31	98
Figura 95 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de 31	98
Figura 96 – Espectro no infravermelho de 32	99
Figura 97 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) de 32	100
Figura 98 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) de 32	100

Figura 99 – Espectro no infravermelho de 33	101
Figura 100 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 33	102
Figura 101 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 33	103
Figura 102 – Espectro no infravermelho de 34	103
Figura 103 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 34	104
Figura 104 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 34	104
Figura 105 – Espectro no infravermelho de 16 h	105
Figura 106 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 16 h	106
Figura 107 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 16 h	106
Figura 108 – Espectro no infravermelho de 17 h	107
Figura 109 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de 17 h	108
Figura 110 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de 17 h	108
Figura 111 – Espectro no infravermelho de 36	109
Figura 112 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 36	110
Figura 113 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 36	110
Figura 114 – Espectro no infravermelho de 37	111
Figura 115 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 37	112
Figura 116 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 37	112
Figura 117 – Espectro no infravermelho de 40	113
Figura 118 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 40	114
Figura 119 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 40	114
Figura 120 – Espectro no infravermelho de 1	115
Figura 121 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de 1	116
Figura 122 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de 1	116
Figura 123 – Espectro no infravermelho de 42	119

Figura 124 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 42	120
Figura 125 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 42	120
Figura 126 – Mapa de contornos HMQC (100 MHz, CDCl_3) de 42	121
Figura 127 – Mapa de contornos HMBC (100 MHz, CDCl_3) de 42	121
Figura 128 – Curva de inibição do ciclo sanguíneo de <i>P. falciparum</i> na presença de 17 h	123

LISTA DE TABELAS

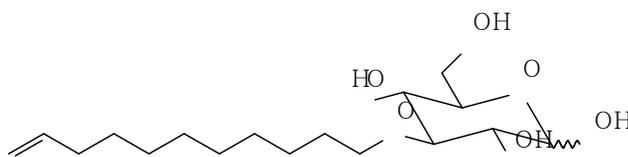
Tabela 1 – Valores de Km e/ou Ki para análogos de D-glicose, com relação a PfHT1 e GLUT1.	33
Tabela 2 – Inibição do transporte de hexoses mediado por PfHT1 em oocisto e em cultura de <i>P. falciparum</i> , por derivados de D-glicose substituídos no oxigênio de C-3.	34
Tabela 3 - Reações de alquilação de 15 com diferentes haletos (R-X) em éter etílico e diclorometano.	120
Tabela 4 - Concentração de inibição de crescimento de 50% (IC ₅₀) dos parasitas e atividade antiplasmodial dos derivados 17 a-h e 1 utilizando cepa de <i>Plasmodium falciparum</i> W2, cloroquina-resistente.....	124
Tabela 5 - Deslocamentos químicos (δ) de ¹ H de derivados protegidos em CDCl ₃	164
Tabela 6 - Constantes de acoplamento (Hz) de derivados protegidos.....	165
Tabela 7 - Deslocamentos químicos (δ) de ¹³ C de derivados protegidos em CDCl ₃	166
Tabela 8 - Deslocamentos químicos (δ) de ¹ H de derivados desprotegidos em CD ₃ OD.	168
Tabela 9 - Constantes de acoplamento (Hz) de derivados desprotegidos.	169
Tabela 10 - Deslocamentos químicos (δ) de ¹³ C de derivados desprotegidos em CD ₃ OD.	170
Tabela 11 - Deslocamentos químicos (δ) de ¹ H em CDCl ₃ e constantes de acoplamento (Hz) dos haletos 21 e 22	171
Tabela 12 - Deslocamentos químicos (δ) de ¹³ C em CDCl ₃ dos haletos 21 e 22	171
Tabela 13 - Deslocamentos químicos (δ) de ¹ H em CDCl ₃ e constantes de acoplamento (Hz) de 23 , 24 , 25 e 39	172
Tabela 14 - Deslocamentos químicos (δ) de ¹³ C em CDCl ₃ de 23 , 24 , 25 e 39	173
Tabela 15 - Deslocamentos químicos (δ) de ¹ H em CDCl ₃ de 27 e 28	174
Tabela 16 - Deslocamentos químicos (δ) de ¹³ C em CDCl ₃ de 27 e 28	174
Tabela 17 - Deslocamentos químicos (δ) de ¹ H e constantes de acoplamento (Hz) dos derivados 30 a 34	175
Tabela 18 - Deslocamentos químicos (δ) de ¹³ C dos derivados 31 a 34	176

Tabela 19 - Deslocamentos químicos (δ) de ^1H em CDCl_3 de <u>36</u> e <u>37</u>	177
Tabela 20 - Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C em CDCl_3 de <u>36</u> e <u>37</u>	177
Tabela 21 - Deslocamentos químicos (δ) de ^1H em CDCl_3 de <u>38</u>	178
Tabela 22 - Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C em CDCl_3 de <u>38</u>	178

1 INTRODUÇÃO

A malária é uma doença provocada pelo *Plasmodium sp.*, sendo o *Plasmodium falciparum* o agente responsável pela maioria das mortes provocadas pela doença¹. A crescente resistência apresentada pelo agente etiológico da malária frente aos medicamentos utilizados no tratamento e na profilaxia da doença é um fator preocupante². Desse modo, associações de fármacos antimaláricos com diferentes mecanismos de ação estão sendo adotadas para o tratamento da doença, com o objetivo de controlar o desenvolvimento de resistência pelo *Plasmodium falciparum*³. Além disso, novos antimaláricos e mecanismos de ação estão sendo pesquisados no intuito de conter o avanço dessa enfermidade⁴.

Dentre os alvos de ação de antimaláricos pesquisados atualmente, o transportador de hexoses do *Plasmodium falciparum* (PfHT1) é um alvo recentemente validado⁵. Pela inibição desse transportador o fluxo de glicose para o interior do parasita é interrompido, levando-o à morte. Na busca de inibidores de PfHT1, derivados C-3 substituídos de D-glicose têm se destacado, em especial o derivado 3-*O*-(undec-10-en-1-il)-D-glicose (**1**), com IC₅₀ de 15,7 μM contra cepa 3D7 de *P. falciparum*⁵.



1

Neste trabalho propôs-se a síntese de derivados 3-*O*-substituídos de D-glicose análogos de **1** para avaliação de sua atividade antiplasmodial contra cepa de *Plasmodium falciparum* (Figura 1).

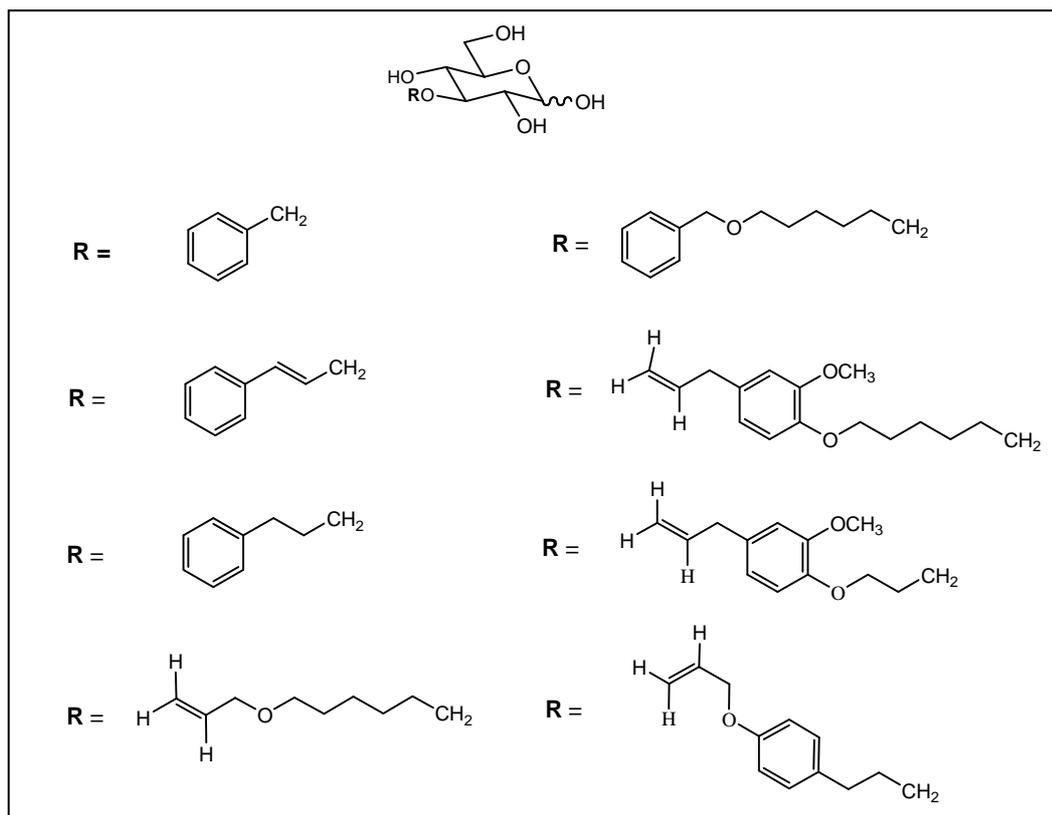


Figura 1 – Derivados 3-*O*-substituídos de *D*-glicose planejados.

Os derivados foram planejados levando-se em consideração: (a) o tamanho da cadeia lateral de **1**, (b) a introdução de heteroátomo e anéis aromáticos em posições intermediárias ou no final da cadeia e (c) os reagentes disponíveis. As modificações foram propostas a fim de avaliar se o tamanho, a eletronegatividade dos grupos e a linearidade da cadeia lateral de C-3 são fatores importantes para a atividade antiplasmodial desses derivados.

O análogo 3-*O*-benzil-*D*-glicose já é descrito na literatura e sua atividade antiplasmodial já foi avaliada, tendo apresentado IC_{50} de cerca de 5 mmol/L contra cepa 3D7 de *P. falciparum*. Esse análogo foi incluído no presente estudo como referência de substância de baixa atividade. Além disso, foi empregado como protótipo para os análogos 3-*O*-cinamil-*D*-glicose e 3-*O*-fenilpropil-*D*-glicose.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A malária é a uma doença parasitária grave e ocorre em regiões tropicais e subtropicais, onde, aproximadamente, 40% da população mundial que vive em países pobres há risco de contraí-la. Essa doença causa de 300 a 500 milhões de casos clínicos e, pelo menos, mais de um milhão de mortes por ano¹. Cerca de 90 % das mortes causadas pela malária ocorre na África, na região sul do Saara, principalmente entre crianças⁶. Esse quadro é agravado pela inexistência de uma vacina eficaz e pela crescente resistência desenvolvida pelo parasita causador da malária aos antimaláricos utilizados na terapêutica (Figura 2)².

No Brasil, o número de casos de malária tem aumentado expressivamente desde a década de 70, quando o *Plasmodium* sp desenvolveu resistência à cloroquina. De 52.000 casos naquela época, hoje são mais de 500.000. Em 2001 e 2002, houve uma diminuição no número de casos diagnosticados, devido a ações de combate ao vetor, no entanto, a partir de 2003, observa-se um aumento progressivo do número de infecções no Brasil⁷.

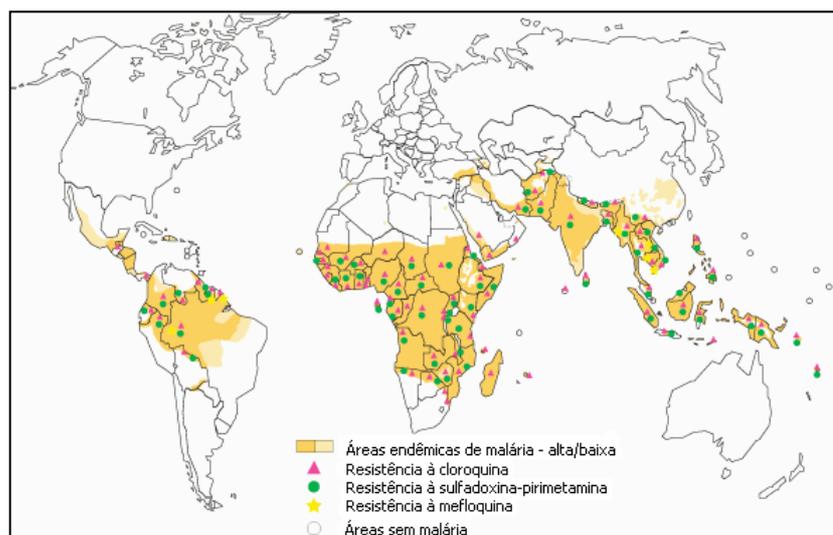


Figura 2 – Distribuição da malária e resistência do *P. falciparum* a antimaláricos no mundo¹.

São quatro as espécies causadoras da malária humana, o *Plasmodium falciparum*, o *P. vivax*, o *P. malariae* e o *P. ovale*. Dessas quatro, apenas a última não ocorre no Brasil. Aqui, o *P. vivax* é o responsável pela maioria dos casos diagnosticados⁷. O parasita que desencadeia os casos mais graves é o *P. falciparum*, sendo o responsável pela maior parte das mortes provocadas pela malária no mundo^{1,8}.

A doença é transmitida por *esporozoítos* injetados no hospedeiro pela picada da fêmea infectada do mosquito do gênero *Anopheles*⁹. Os *esporozoítos* saem da circulação e alojam-se no fígado, onde se desenvolvem e multiplicam-se, formando os *esquizontes* tissulares. Essa fase da doença, chamada de *pré-eritrocítica* ou *exoeritrocítica*, dura de 5 a 15 dias, dependendo da espécie de *Plasmodium*. As células hepáticas infectadas rompem-se e liberam milhares de *merozoítos* na corrente sanguínea, que infectam os eritrócitos, dando início à fase eritrocítica (Figura 3). Na infecção pelo *P. vivax* e pelo *P. ovale* é comum a persistência de parasitas tissulares (hipnozoítas), que podem causar recidivas da doença⁸.

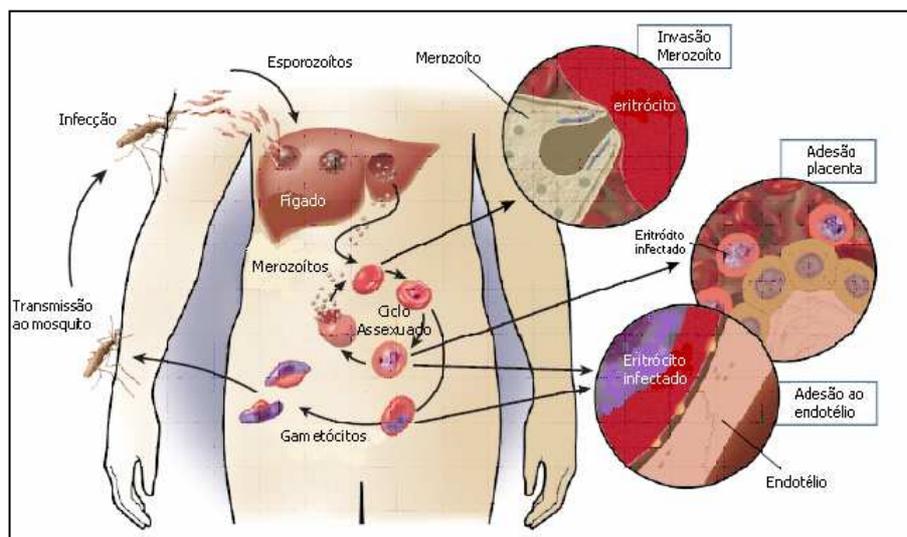


Figura 3 – Ciclo de vida do *Plasmodium sp*⁹.

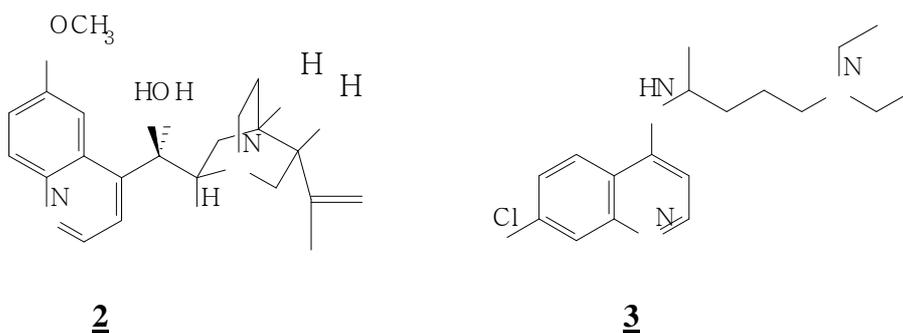
Durante a fase eritrocítica, os *merozoítos* desenvolvem-se assexuadamente gerando formas anelares jovens que se transformam em *trofozoítos* e, posteriormente, em esquizontes, contendo de 20 a 30 *merozoítos*¹⁰. Então, os eritrócitos contendo os esquizontes se rompem, liberando *merozoítos*, que por sua vez invadem outros eritrócitos e reiniciam o ciclo, dando origem aos acessos febris. A maioria dos medicamentos existentes atua na fase eritrocítica¹¹. Em menor proporção, formas sexuadas chamadas *gametócitos* são originadas durante essa fase. Ao picar um hospedeiro com gametócitos na circulação, a fêmea do mosquito *Anopheles* é infectada e pode transmitir a doença⁹.

Estudos vêm sendo conduzidos a fim de desenvolver vacinas que atuem em diferentes estágios do ciclo de vida do parasita: 1) estágio pré-eritrocítico – vacina que combateria os esporozoítos e impediria sua entrada nos hepatócitos, ou seja, preveniria contra uma nova infecção (ideal para viajantes); 2) estágio eritrocítico (sangüíneo assexuado) – inativaria merozoítos, antígenos de superfície de eritrócitos ou provocaria lise celular; tal vacina reduziria a doença em regiões endêmicas; 3) estágio sexuado – direcionada ao combate dos gametócitos. Essa vacina não reduziria a doença nem preveniria uma nova infecção, mas sim a transmissão da doença¹². Dentre esses três tipos de vacina, a que atua na fase pré-eritrocítica, advinda da proteína de superfície do esporozoíto, é a mais promissora, tendo eficácia de 45% contra a primeira infecção demonstrada entre crianças africanas¹³.

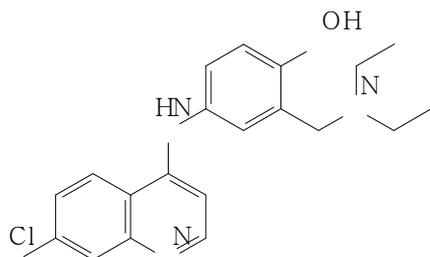
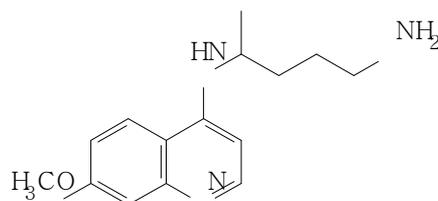
Estão disponíveis no mercado algumas classes de medicamentos para a prevenção e o tratamento da malária, como as *quinolinas*, *artemisininas*, *antifolatos* e *antibióticos*¹⁴. Sendo assim, a crescente resistência dos parasitas aos medicamentos utilizados na terapêutica é um fator preocupante². Uma maneira de incrementar o arsenal terapêutico no combate da malária é o uso de associações de medicamentos ou de princípios ativos num mesmo medicamento,

com o objetivo de aumentar a eficácia, redução da duração do tratamento e do desenvolvimento de resistência por mutações que podem ocorrer durante a terapia¹⁵. Essa estratégia diminui o aparecimento de cepas resistentes devido à baixa probabilidade de um mutante ser resistente a dois fármacos que têm mecanismos de ação diferentes³.

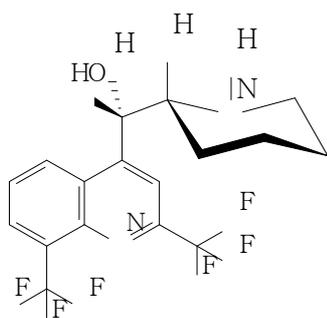
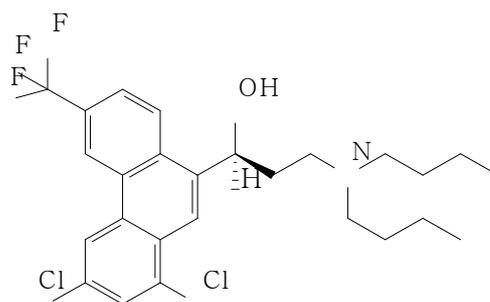
Os primeiros antimaláricos conhecidos são as *quinolinas*, originadas da quinina (**2**), o princípio ativo de cinchona (*Chinchona officinalis*), uma árvore sul-americana também conhecida como quina. A quinina não é mais utilizada na terapêutica devido a problemas de toxicidade (zumbido) e de adesão ao tratamento, uma vez que a quinina deve ser administrada 3 vezes por dia durante 7 dias. A cloroquina (**3**) e a amodiaquina (**4**) são derivados sintéticos da quinina, que atuam como esquizotocidas sangüíneos. A cloroquina foi muito utilizada na profilaxia e no tratamento da malária, porém, atualmente, a maioria das cepas de *Plasmodium* é resistente a ela³. A amodiaquina é eficaz contra algumas formas de parasita resistentes à cloroquina⁴.



A primaquina (**5**), outro antimalárico da classe das *quinolinas*, também é utilizada na quimioterapia da malária. Ela é ativa contra as formas gametocíticas e contra as formas tissulares do parasita, sendo, portanto, útil na prevenção de recidivas da doença^{11, 16}.

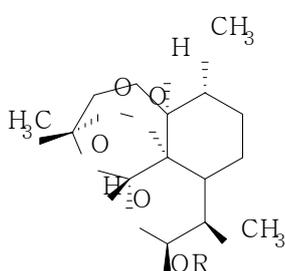
**4****5**

A mefloquina (**6**), também da classe das *quinolinas* e a halofantrina (**7**), um derivado fenantrênico, são eficazes contra algumas formas assexuadas sangüneas do parasita resistentes à cloroquina. O *Plasmodium sp* é capaz de desenvolver resistência rapidamente a esses medicamentos¹⁷.

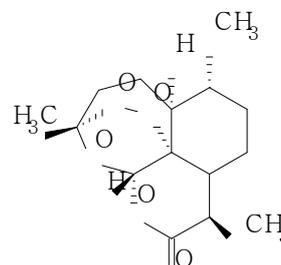
**6****7**

O arteméter (**8 a**), o arteéter (**8 b**) e o artesunato (**8 c**), derivados semi-sintéticos da artemisinina (**9**), obtida por extração do qinghao (*Artemisia annua*), são fármacos de ação rápida contra as formas eritrocíticas do *P. falciparum* e *P. vivax* e também têm atividade gametocítica. Esses fármacos foram sintetizados a fim de aumentar a solubilidade da artemisinina, e melhorar suas características farmacocinéticas. Essas substâncias são metabolizadas no organismo originando o metabólito diidroartemisinina (**8 d**), o principal agente ativo. Atualmente, as *artemisininas* são os fármacos mais úteis contra a malária, sendo eficazes contra *P. falciparum* multi-resistentes^{18, 19}. Por exemplo, a combinação de

mefloquina com artesunato cura mais de 95% das infecções agudas na Tailândia, onde a multi-resistência do *P. falciparum* é grande¹⁵.

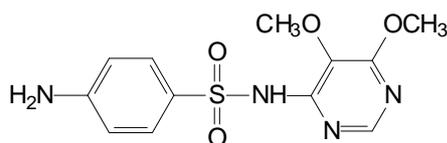


- 8** a R= CH₃
 b R= CH₂CH₃
 c R= CO(CH₂)₂CO₂Na
 d R= H

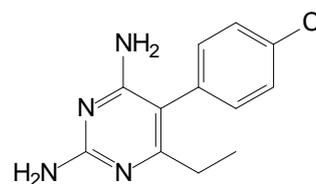


9

Os antimaláricos da classe dos *antifolatos* não devem a sua origem às plantas e sim à química medicinal. Sulfadoxina (**10**) e pirimetamina (**11**) agem de modo sinérgico no combate à doença, inibindo a biossíntese de nucleotídeos e o metabolismo de aminoácidos. Vale mencionar que a resistência a essa associação é desenvolvida rapidamente quando seu uso é abusivo¹⁵.

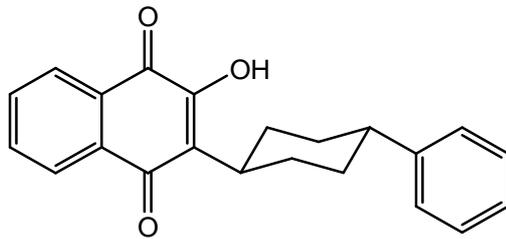
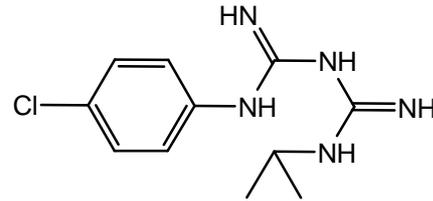


10



11

A *atovaquona* (**12**) e o *proguanil* (**13**) são fármacos sintéticos, que agem no transporte de elétrons na mitocôndria do parasita. A *atovaquona* era administrada primeiramente de maneira isolada, porém, devido ao rápido desenvolvimento de resistência, foi associada ao *proguanil*, obtendo-se efeito sinérgico e lento desenvolvimento de resistência. O uso dessa associação restringe-se à profilaxia devido ao seu alto custo⁴.

1213

Alguns *antimicrobianos* também são utilizados na quimioterapia da malária, pois inibem o crescimento do protozoário. Os mais utilizados são tetraciclina, clindamicina e doxiciclina, principalmente em associação com outros antimaláricos⁴.

Devido à progressiva resistência múltipla apresentada pelo parasita da malária, a busca pelo desenvolvimento de novos agentes antimaláricos – por meio de modificações estruturais nos fármacos usualmente utilizados ou a partir do desenvolvimento de novos quimioterápicos com mecanismos de ação inéditos – é incessante^{11, 19, 20}. A Figura 4 resume os fármacos disponíveis para o tratamento da malária, bem como seus respectivos locais de ação; ademais, ilustra os novos alvos moleculares que estão sendo pesquisados⁴.

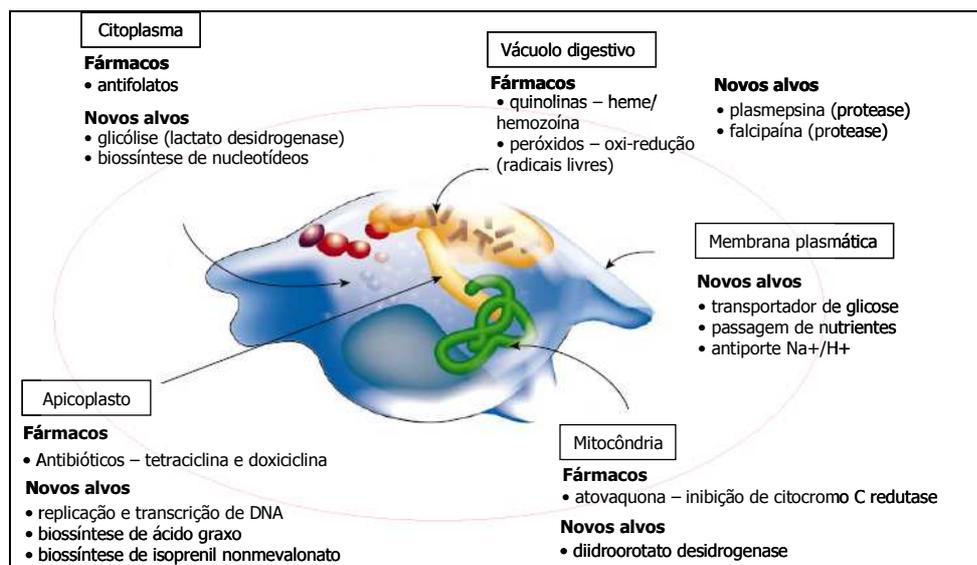


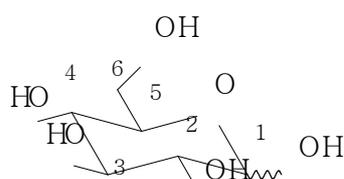
Figura 4 – Locais de ação de antimaláricos e novos alvos moleculares⁴.

Dentre os alvos moleculares estudados para o desenvolvimento de novos agentes antimaláricos encontram-se os sistemas protéicos de transporte do parasita, pois a inibição do carreamento de substâncias essenciais ao seu crescimento pode levar rapidamente à sua morte²¹. Um potencial alvo de ação de antimaláricos é o sistema de transportador de hexoses do *P. falciparum* e do *P. vivax*, presente na membrana plasmática dos parasitas, que vêm sendo estudados em ensaios *in vitro* e *in vivo*^{5, 22, 23}.

As justificativas para a utilização do transportador de hexoses de *Plasmodium sp* como um novo alvo terapêutico são inúmeras²⁴. O crescimento e a multiplicação do *P. falciparum* no estágio eritrocítico assexuado depende de grande quantidade de glicose do hospedeiro, sendo o consumo de energia em um eritrócito infectado cerca de 100 vezes maior do que o comum. O parasita metaboliza a glicose via glicólise, um processo anaeróbico, originando ácido láctico e a energia gerada não é estocada^{10, 25}. Na malária cerebral, as taxas de mortalidade e de seqüelas neurológicas são altas apesar do uso de antimaláricos de ação rápida. Um fator considerado importante nessa condição patológica é a competição pela glicose estabelecida entre o parasita e o hospedeiro, o que pode comprometer a integridade física e funcional dos neurônios²¹.

Outra justificativa para que o transportador de hexoses seja um novo alvo de ação é a ausência de variação na seqüência de aminoácidos desse sistema protéico de diferentes cepas isoladas de laboratório e de pacientes com malária²⁵. Contudo, para ser validado como novo alvo molecular de ação de antimaláricos, a inibição desse transportador deve levar à morte os parasitas. Nesse sentido, estudos de inibição do transportador de hexoses do *P. falciparum* (PfHT1) foram realizados e estão resumidos a seguir^{26, 27}.

Uma série de competidores e inibidores foi utilizada em estudos de inibição do transporte de glicose (**14**) por PfHT1 e pelo principal transportador de glicose presente nos eritrócitos - GLUT1. Os resultados estão resumidos na Tabela 1, sendo que o menor valor da constante K_m significa maior afinidade do transportador pelo substrato e quanto menor o valor de K_i , maior a capacidade de inibir o transporte de **14**. Os experimentos mostraram que as hidroxilas em C-3 e C-4 de **14** são importantes para a interação entre substrato e transportador, pois excesso de 3-desoxi-D-glicose e D-galactose (epímero em C-4 de **14**) competem pouco com o transporte de glicose. A hidroxila em C-3 é, provavelmente, receptora de ligação de hidrogênio, uma vez que 3-O-metil-D-glicose (3-OMG) restaura a capacidade de inibir o transporte de **14**. Os resultados com relação a C-3 são relevantes visto que a inibição de 3-OMG sobre PfHT1 é seletiva com relação a GLUT1^{26, 27}.



14

Mudanças em C-2 e em C-6, obtidas pelo emprego de D-manose (epímero em C-2 de **14**) e 6-desoxi-D-glicose, apresentaram pouco efeito sobre o transporte de **14**, demonstrando pequena contribuição dessas posições para interação com PfHT1. D-frutose também inibe o transporte de **14**, mostrando que PfHT1 é capaz de transportar frutose, o que não ocorre com GLUT1. Essas diferenças são importantes porque indicam características estruturais e conformacionais próprias de cada transportador, que podem ser utilizadas na pesquisa de inibidores seletivos de PfHT1^{26, 27}.

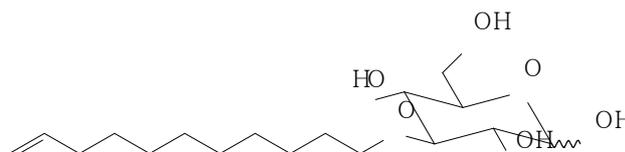
Tabela 1 – Valores de Km e/ou Ki para análogos de D-glicose, com relação a PfHT1 e GLUT1²⁷.

Análogos	PfHT1 Ki (<i>Plasmodium falciparum</i>)	GLUT1 Ki (Mamíferos)
D-glicose	Km= 1,0 ± 0,2*	Km= 2,3 ± 2,6
<u>Posição C-1</u>		
1-desoxi-D-glicose	14,7; 15,9	38,8; > 50
1F-1- α -desoxi-D-glicose	1,0 ; 1,6	1,3; 1,7
1F-1- β -desoxi-D-glicose	1,0 ; 2,4	1,0; 5,2
<u>Posição C-2</u>		
2-desoxi-D-glicose	Km= 1,3 0,9; 1,7	3,1; 6,3
D-manose	0,7; 1,1	1,4; 3,5
<u>Posição C-3</u>		
3-desoxi-D-glicose	13,2 - 16,8	> 50
3-OMG	Km= 1,3 ± 0,3* Ki= 1,4; 2,7	30,8; 36,9
D-alose	22,0; 25,3	> 50
<u>Posição C-4</u>		
D-galactose	6,1; 7,9	25,2; 47,1
<u>Posição C-5</u>		
5-tio-D-glicose	2,7; 3,7	4,6; 6,9
<u>Posição C-6</u>		
6-desoxi-D-glicose	2,2 ± 0,9*	15,0; 16,8

Os valores foram expressos em mM, exceto nos locais indicados. Valores de Ki de replicatas independentes foram mostrados.

* Desvio padrão de três experimentos independentes.

Pesquisa utilizando derivados de **14**, substituídos no oxigênio de C-3, como inibidores seletivos de PfHT1, demonstrou que 3-*O*-(undec-10-en-1-il)-D-glicose (denominado 3361) (**1**) é um inibidor seletivo tanto do transporte de **14** quanto de D-frutose (Ki = 53 μ M e 27 μ M, respectivamente). Ademais, tal substância não suprime a atividade de GLUT1 e GLUT-5 (transportador de D-frutose nos mamíferos) e é capaz de inibir o crescimento do protozoário *in vitro* 230 vezes mais do que os outros derivados testados (IC₅₀ = 0,0157 mmol/L) (Tabela 2)⁵.



1

Tabela 2 – Inibição do transporte de hexoses mediado por PfHT1 em oocisto e em cultura de *P. falciparum*, por derivados de D-glicose substituídos no oxigênio de C-3⁵.

Derivados de D-glicose substituídos no oxigênio de C-3	K _i para o transporte de D-glicose	K _i para o transporte de D-frutose	IC ₅₀ (crescimento do <i>P. falciparum</i>)
3-O-etil-D-glicose	1,62 ± 0,72	2,67 ± 0,66	3,70 ± 1,041
3-O-benzil-D-glicose	2,19 ± 0,85	1,49 ± 0,93	5,23 ± 1,063
3-O-(2-hidroxietil)-D-glicose	14,8 ± 1,4	> 10	> 10
3-O-(undec-10-en-1-il)-D-glicose	0,053 ± 0,019	0,027 ± 0,003	0,0157 ± 0,0017

Os experimentos foram realizados com cepa 3D7 com 4 mM de D-glicose. Os valores (desvio padrão de três replicatas independentes) estão expressos em mM.

Para se confirmar se a atividade antiplasmodial do derivado **1** era devido à inibição de PfHT, os experimentos foram realizados em diversas concentrações de glicose. Demonstrou-se que o efeito inibitório do crescimento dos parasitas apresentado por **1** varia de acordo com a concentração de glicose utilizada. Ao dobrar-se a concentração de glicose, a atividade de **1** é reduzida à metade, ou seja, a atividade do derivado **1** está relacionada ao transporte de glicose no *P. falciparum*. Diante dessas evidências, o transportador de hexoses do *Plasmodium falciparum* foi validado como um novo alvo molecular para a quimioterapia da malária⁵.

Trabalhos de pesquisa envolvendo o *P. vivax* também apontam o derivado **1** como um potente inibidor do transporte de hexoses e, conseqüentemente, do crescimento dessa espécie²².

Em estudo recente, derivados 3-O-substituídos de **14** de cadeia longa foram comparados ao derivado **1** e também demonstraram atividade inibitória sobre PfHT1 no transporte de glicose.

Derivados de cadeia linear saturada com comprimento de 8 a 12 carbonos, de cadeia linear com insaturação terminal com comprimento de 9 a 15 carbonos, além de derivado 5-fenil-pentil mostraram K_i na mesma ordem de grandeza de 1 (entre 0,023 mmol/L e 0,072 mmol/L). Todavia, substâncias de cadeia linear saturada de comprimento igual a 14 e 18 carbonos, substâncias com insaturações em porções intermediárias da cadeia ou com heteroátomos (O, F) tiveram suas capacidades de inibição do transporte de 14 por PfHT1 reduzidas²⁸.

Tendo em vista o exposto, pode-se inferir que o transportador de hexoses do protozoário da malária é um alvo potencial para a descoberta de novos fármacos antimaláricos e que a procura por novos e eficazes agentes quimioterápicos e de novos alvos terapêuticos para o combate à malária é justificável e de extrema importância em âmbito mundial.

3 PLANO DE SÍNTESE

A metodologia utilizada para a síntese dos derivados **17 a-h** e **1** a partir de **14** é mostrada na Figura 5.

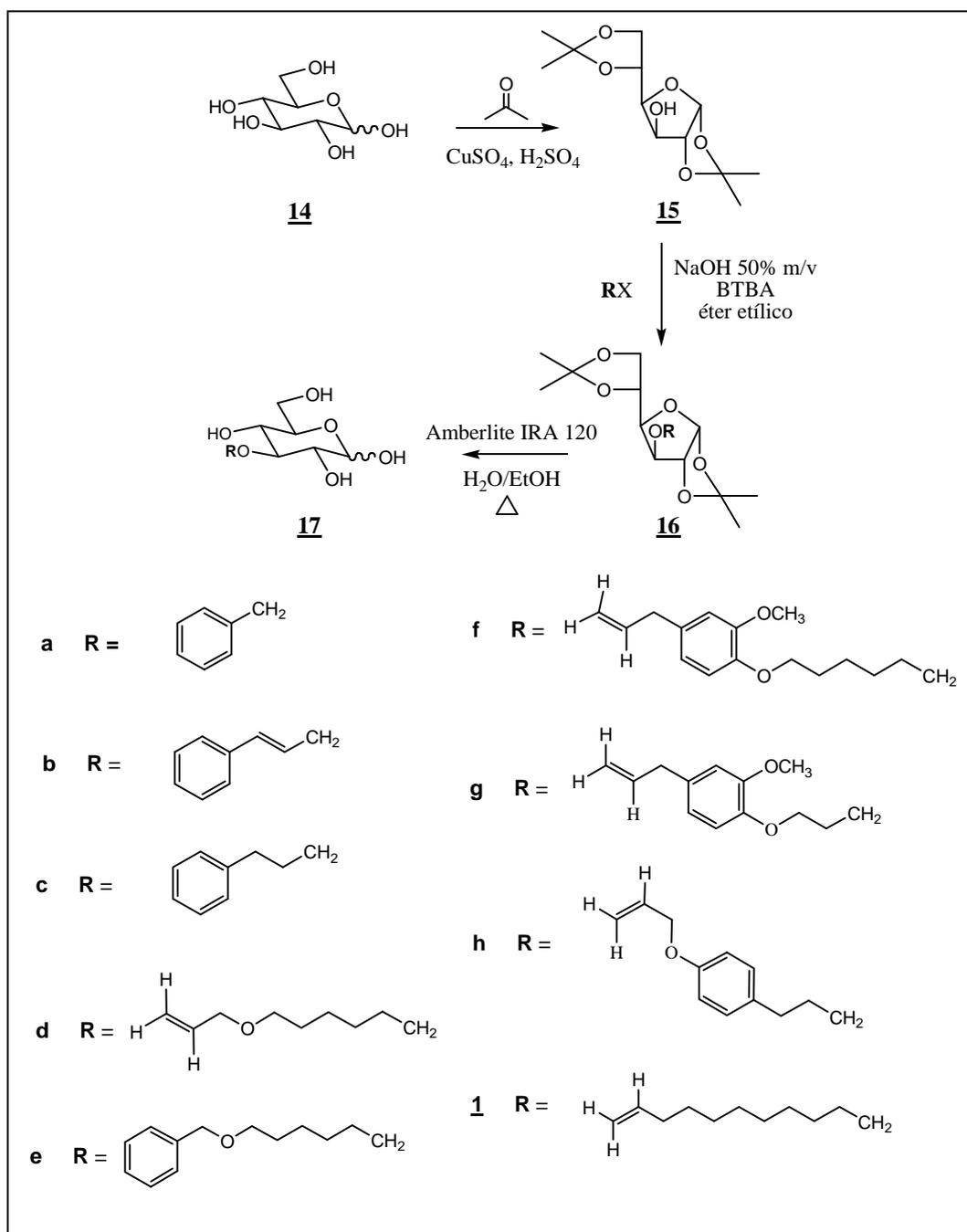


Figura 5 – Esquema de síntese de **1** e dos análogos **17 a-h**.

Para a síntese dos derivados **17 a e b**, utilizaram-se os reagentes comerciais brometos de benzila (**18**) e cinamila (**19**), respectivamente, na reação de alquilação de **15** em catálise de transferência de fase. No entanto, para a obtenção dos análogos de **17 c-h**, os agentes alquilantes não eram disponíveis e, portanto, suas sínteses foram planejadas segundo diferentes metodologias. A metodologia para obtenção do derivado **16 c** a partir de **16 b** é mostrada a seguir.

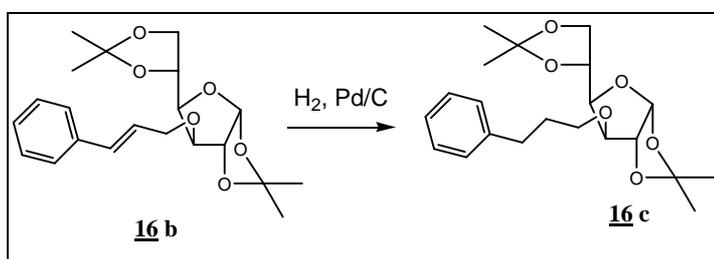


Figura 6 – Obtenção de **16 c**.

A metodologia de síntese dos haletos **21**, **22** e **25**, a partir do 6-cloro-1-hexanol (**20**), utilizados na reação de alquilação de **15** para obtenção dos derivados **16 d-f** é mostrada abaixo.

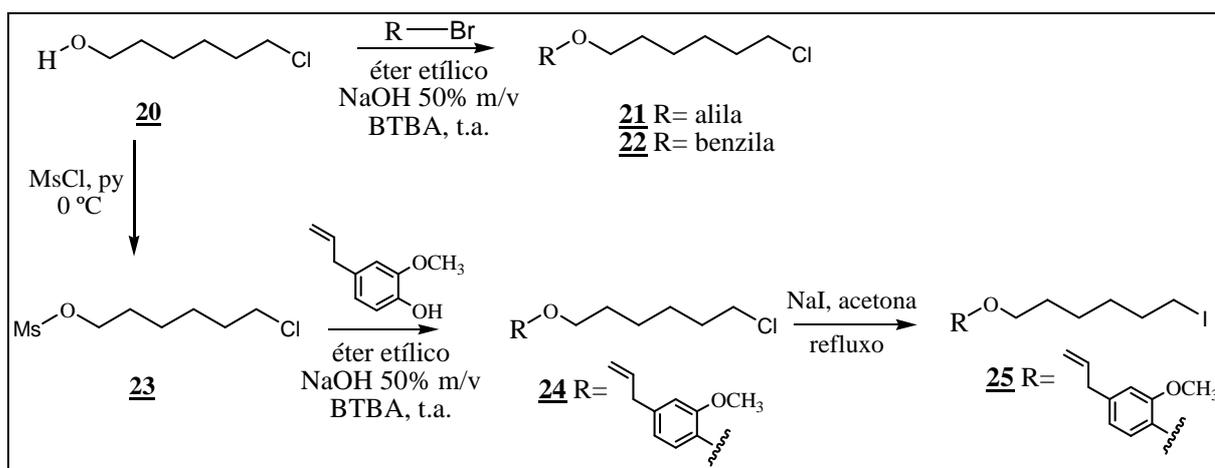


Figura 7 – Obtenção dos haletos **21**, **22** e **25**.

As metodologias para a síntese dos mesilatos **28** e **34**, a partir de 1,3-propanodiol (**26**) e benzaldeído (**29**), respectivamente, utilizados na reação de alquilação de **15** para obtenção de **16 g** e **h**, respectivamente, são mostradas nas figuras 8 e 9.

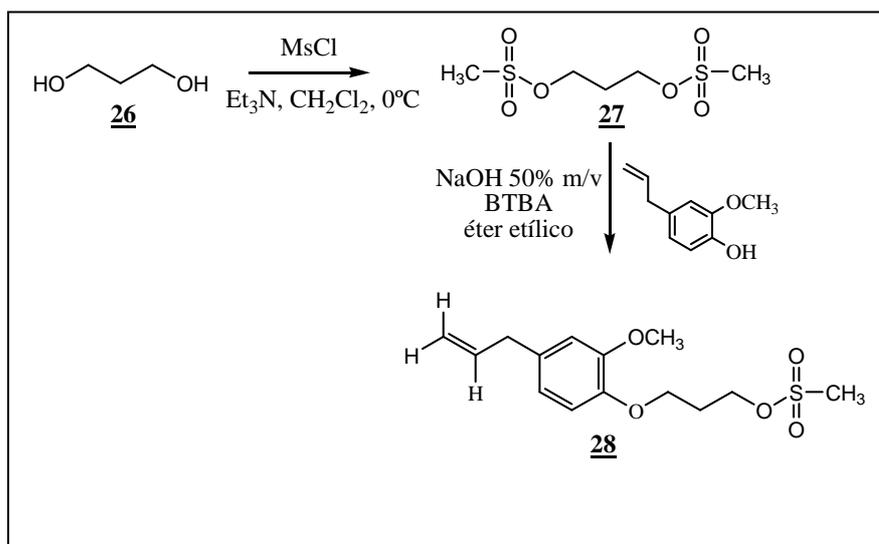


Figura 8 – Obtenção do mesilato **28**.

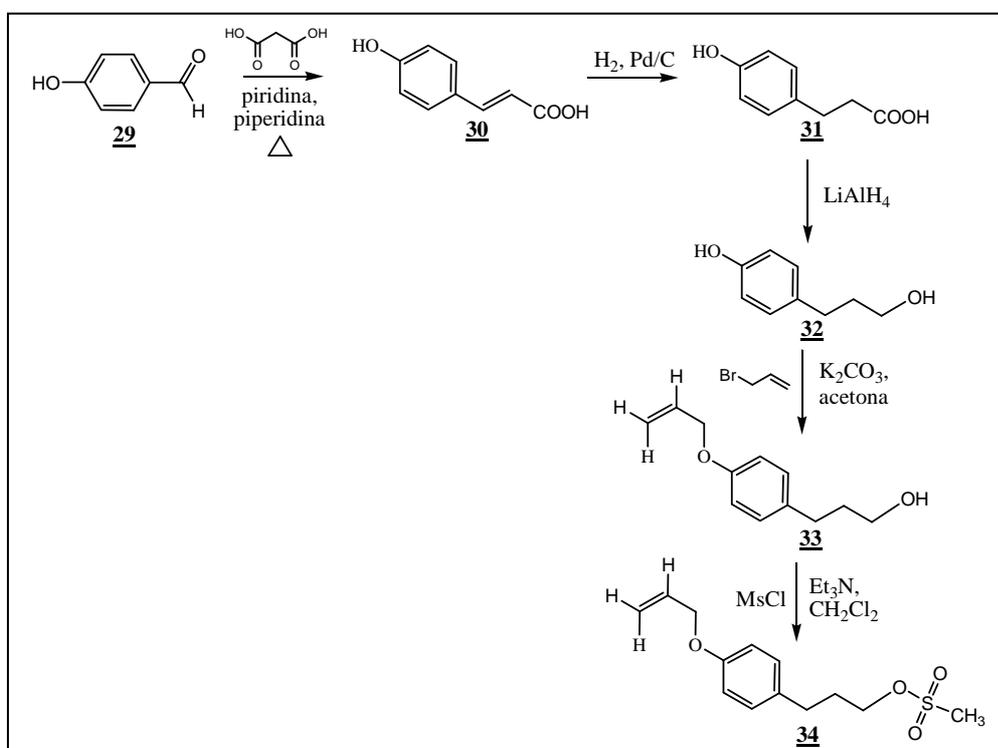


Figura 9 – Obtenção do mesilato **34**.

Com a finalidade de se comparar as atividades das substâncias planejadas e o composto de referência **1** no ensaio com *Plasmodium falciparum*, a síntese do mesmo tornou-se necessária. A metodologia para obtenção do mesilato **37** utilizado na obtenção de **1** é mostrada abaixo (Figura 10).

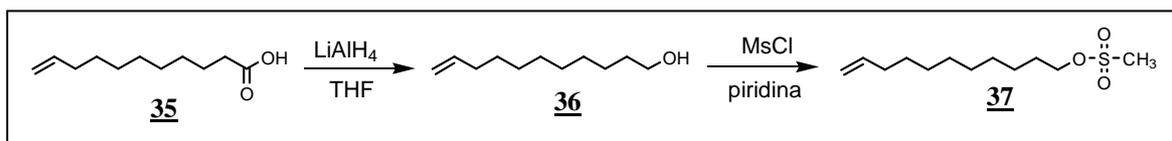


Figura 10 – Obtenção do mesilato **37**.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese dos derivados planejados

4.1.1 Obtenção de 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**15**)

Inicialmente, as hidroxilas de C-1 e C-2, C-5 e C-6 de **14** foram protegidas pela formação de grupos acetais nessas posições, em uma reação com acetona anidra na presença de sulfato de cobre anidro e ácido sulfúrico, fornecendo o diacetônio **15** com rendimento de 53%²⁹. A seguir é apresentada uma proposta mecânica para a obtenção de **15** (Figura 11).

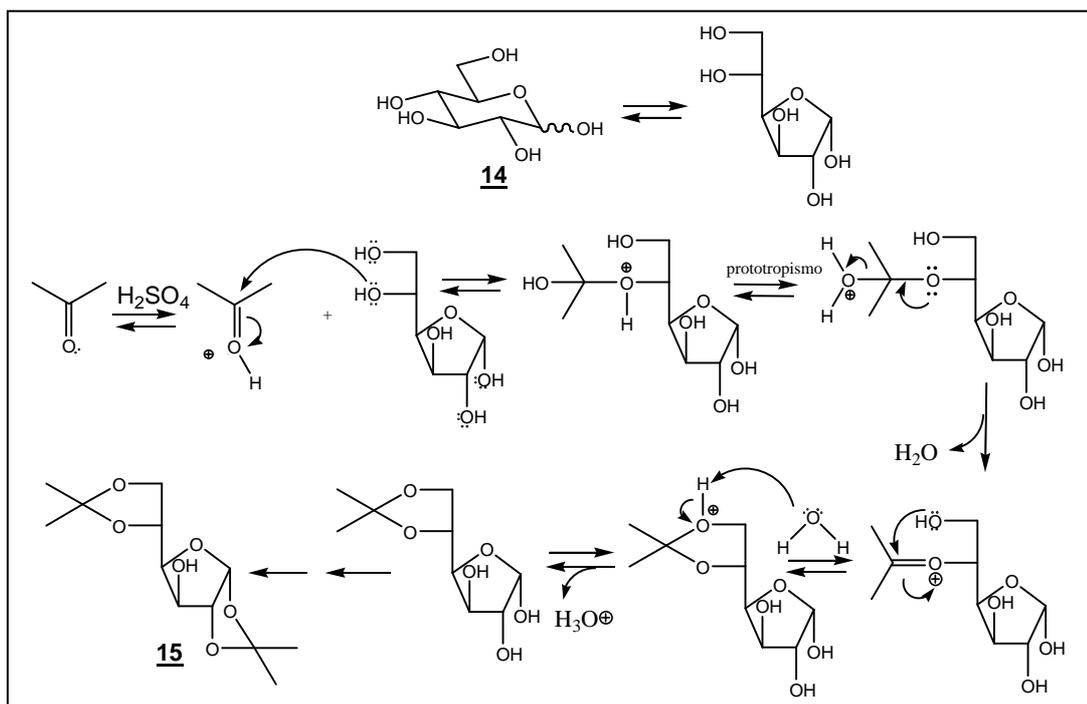
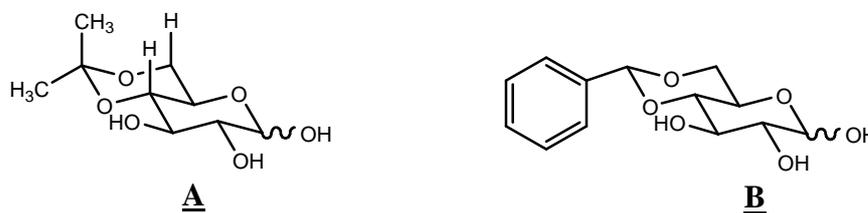


Figura 11 – Proposta de mecanismo para a formação do diacetônio **15**³⁰.

O derivado furanosídico **15** é o produto termodinamicamente estável na reação de **14** com acetona. Já o análogo piranosídico 4,6-*O*-isopropilidênico (**A**) é desestabilizado por interações

1,3 diaxiais resultantes de um grupo metila na posição axial, o que não ocorre quando se utilizam aldeídos, mais comumente o benzaldeído (**B**), em substituição à acetona³¹.



No espectro no infravermelho de **15** observam-se as bandas características de deformação axial de O-H (3423 cm^{-1}) e de deformação axial de C-O (1220 cm^{-1} - 1004 cm^{-1}) (Figura 12).

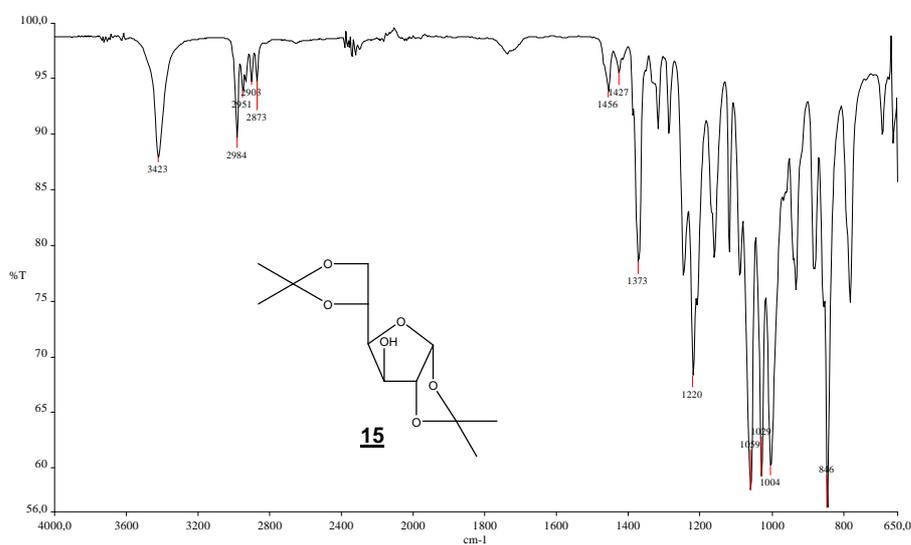


Figura 12 – Espectro no infravermelho de **15**.

No espectro de RMN de ^1H de **15** observam-se quatro simpletos em δ 1,50, δ 1,44, δ 1,36 e δ 1,32, correspondentes aos quatro grupos metila dos dois grupos isopropilidênicos, além dos sinais correspondentes aos hidrogênios do anel furanosídico, um duplete em δ 5,94 referente a H-1, um duplete em δ 4,53 relativo a H-2, um multiplete em δ 4,29-4,38 relativo a H-3 e H-5 e um multiplete em δ 3,96-4,20 referente a H-6', H-4 e H-6 (Figura 13).

No espectro de RMN de ^{13}C de **15** observam-se dois sinais em δ 111,9 e δ 109,8 relativos aos átomos de carbono secundário do grupo acetal C-7 e C-8, respectivamente, quatro sinais em δ

27,0, δ 26,9, δ 26,4 e δ 25,3 referentes aos carbonos dos grupos metila e os sinais dos carbonos do anel furanosídico em δ 105,5 relativo a C-1, em δ 85,3 relativo a C-2, δ 75,2 referente a C-3, em δ 81,4 correspondente a C-4, em δ 73,5 relativo a C-5 e em δ 67,8 referente a C-6 (Figura 14). As atribuições foram feitas com base na análise de subespectros DEPT 135 e mapa de contornos HMQC de derivados protegidos.

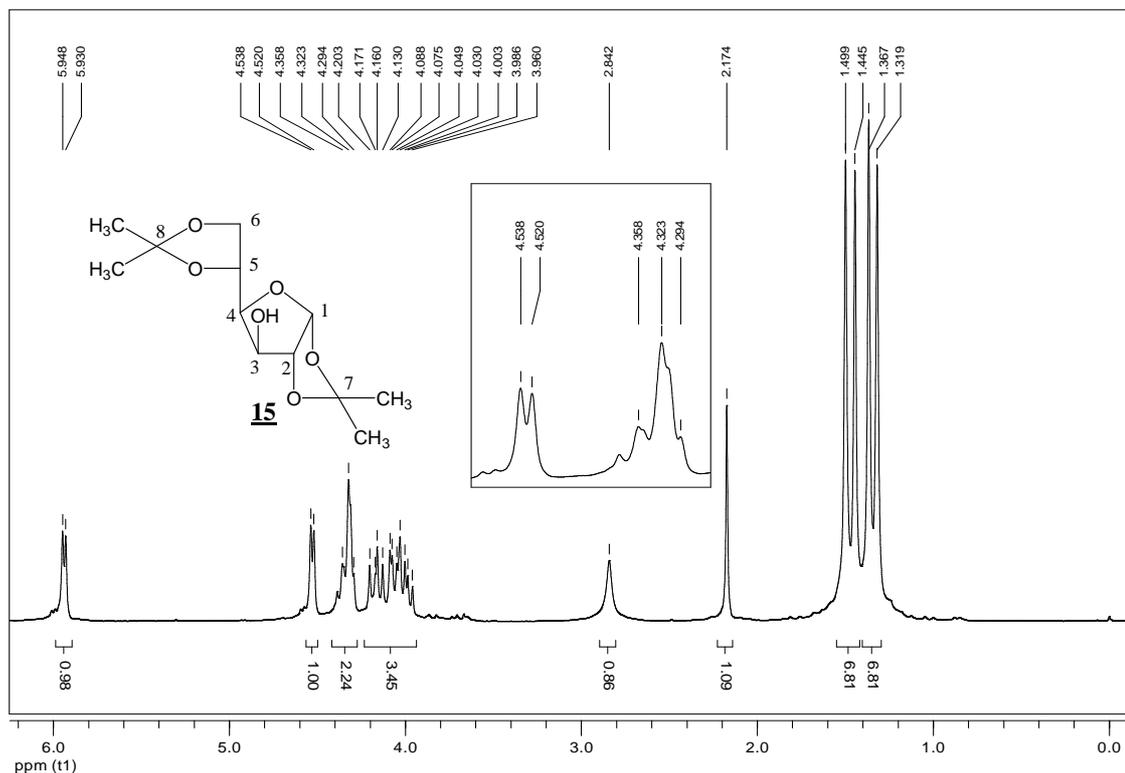


Figura 13 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **15**.

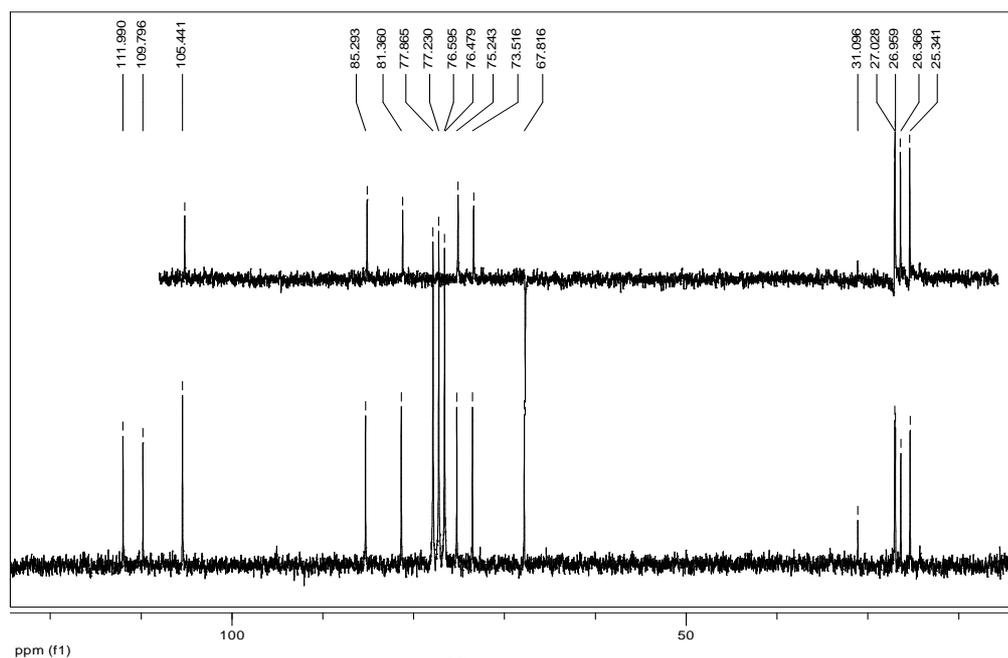


Figura 14 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) de **15**.

4.1.2 Obtenção dos derivados **17** a-h e **1**

Os derivados protegidos foram obtidos a partir do diacetoneídeo **15**, que foi submetido à *O*-alquilação da hidroxila em C-3 em reação com catálise por transferência de fase (CTF), utilizando-se excesso do agente alquilante correspondente, éter etílico, hidróxido de sódio 50% m/v e brometo de tetra-*n*-butilamônio (BTBA) como catalisador³². Esta técnica foi escolhida por não ser onerosa, não necessitar de solventes anidros e também por ser de simples execução³³. A seguir é mostrada uma proposta mecânica para a reação de alquilação de **15** com CTF. O íon hidróxido é transferido para a fase orgânica pelo sal de amônio, onde desprotona a hidroxila alcoólica de **15**. O alcóxido formado faz um ataque nucleofílico ao carbono α em relação a X (Br, Cl, I ou mesiloxila) e o desloca, formando os éteres de estrutura geral **16** via mecanismo S_N2 ³⁴ (Figura 15).

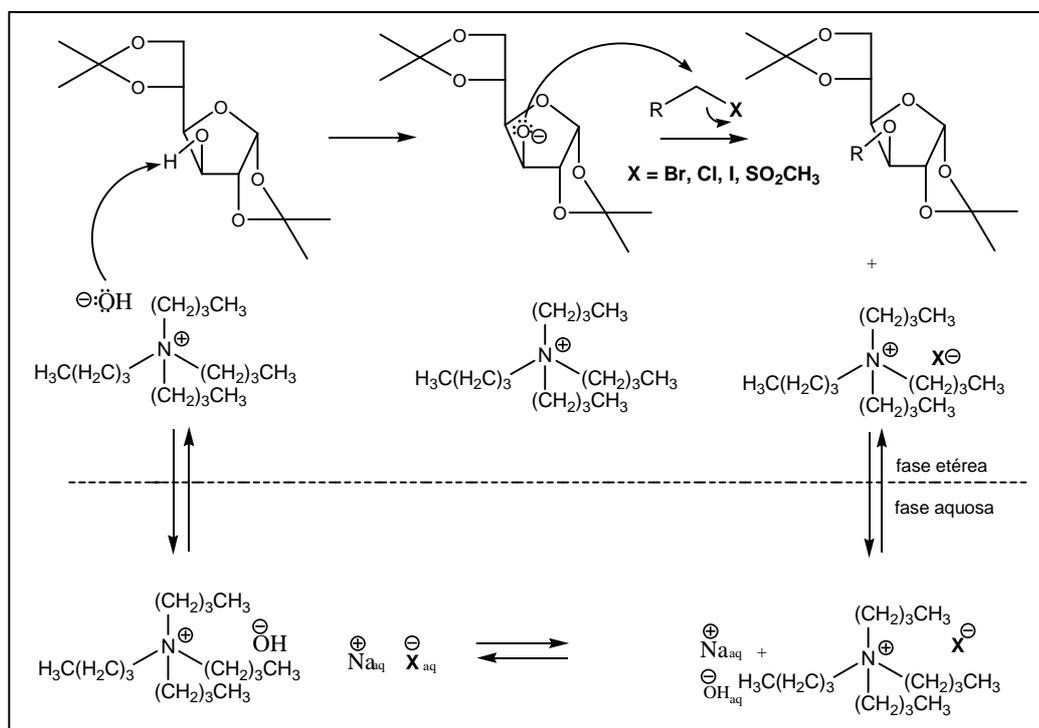


Figura 15 – Proposta de mecanismo para a reação de alquilação com CTF³³.

Na etapa seguinte, procedeu-se à hidrólise dos acetais de **16** usando-se como catalisador resina ácida de troca iônica Amberlite IRA-120, solução etanol/ água (1:3), sob refluxo^{35, 36}.

Desse modo, foram obtidos os derivados desprotegidos **17 a-h**. A seguir é mostrada uma proposta mecânica para a formação de **17**.

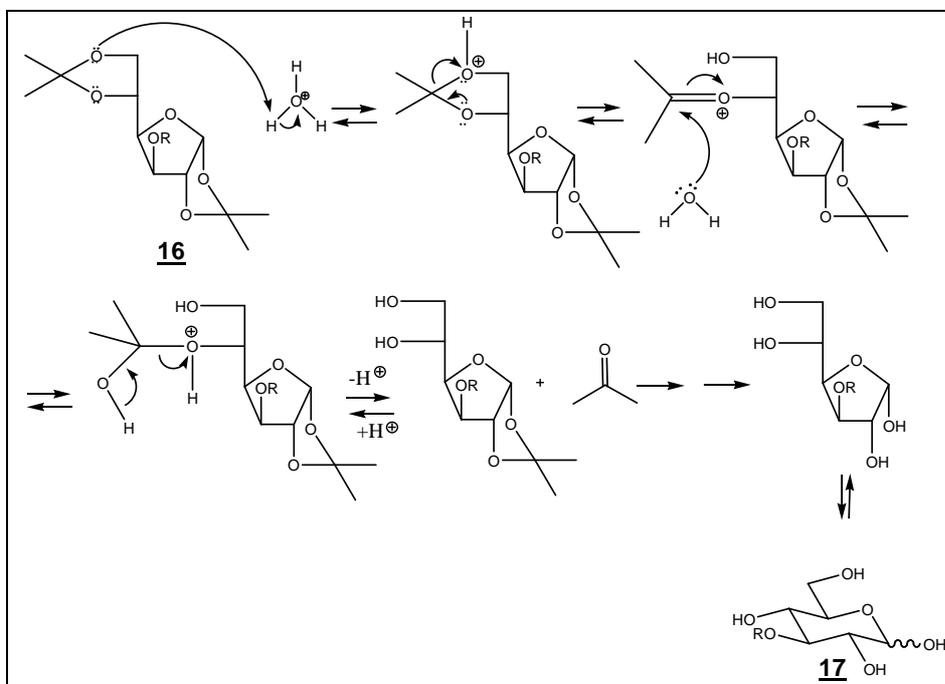


Figura 16 – Proposta de mecanismo para a reação de desproteção do diacetônio **16**³⁰.

4.1.2.1 Síntese de 3-O-benzil- α,β -D-glicopirranose (**17 a**)

4.1.2.1.1 Obtenção de 3-O-benzil-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**16 a**)

O derivado **16 a** foi obtido utilizando-se CTF e brometo de benzila (**18**) como agente alquilante, com 93% de rendimento³². No espectro no infravermelho de **16 a** observam-se bandas que evidenciam a presença do grupo benzila: bandas de deformação axial de C-H de aromático (3030 cm^{-1}), de deformação axial de C=C de aromático (1497 cm^{-1} e 1455 cm^{-1}), de deformação axial de C-O (1070 cm^{-1} - 1029 cm^{-1}) e de deformação angular fora do plano de H aromático características de anel aromático monossustituído (735 cm^{-1} e 697 cm^{-1}) (Figura 17).

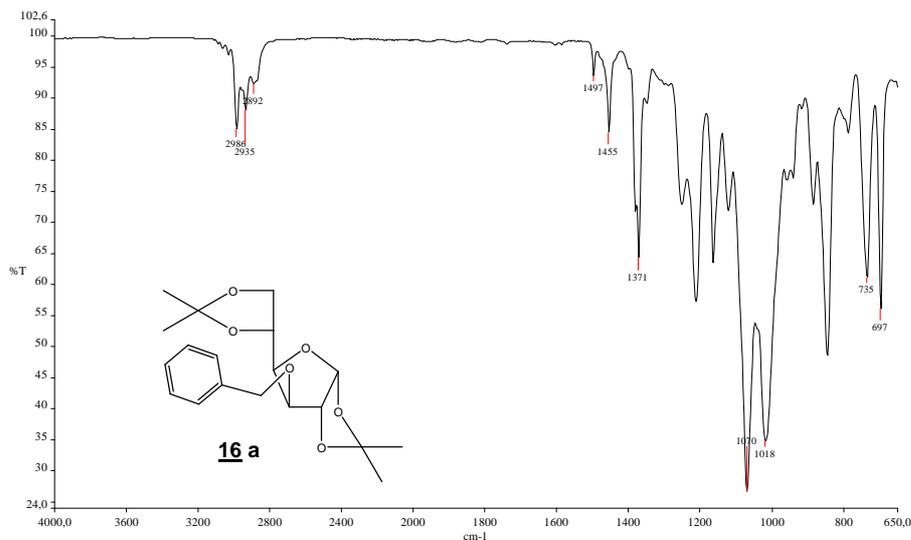


Figura 17 – Espectro no infravermelho de **16 a**.

No espectro de RMN de ^1H **16 a** observam-se os sinais referentes ao grupo benzila (um simpleto em δ 7,33 correspondente aos hidrogênios aromáticos e um duplete em δ 4,65 ($J_{a,a'}=2,2$ Hz) relativo aos hidrogênios benzílicos) e os sinais referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos acetais isopropilidênicos em δ 1,49, 1,43, 1,37 e 1,30 (Figura 18). No espectro de RMN de ^{13}C a presença do grupo benzila é evidenciada pelos sinais em δ 72,6 (C-a) e em δ 137,8, δ 128,6, δ 128,0 e δ 127,8 (carbonos aromáticos)(Figura 19).

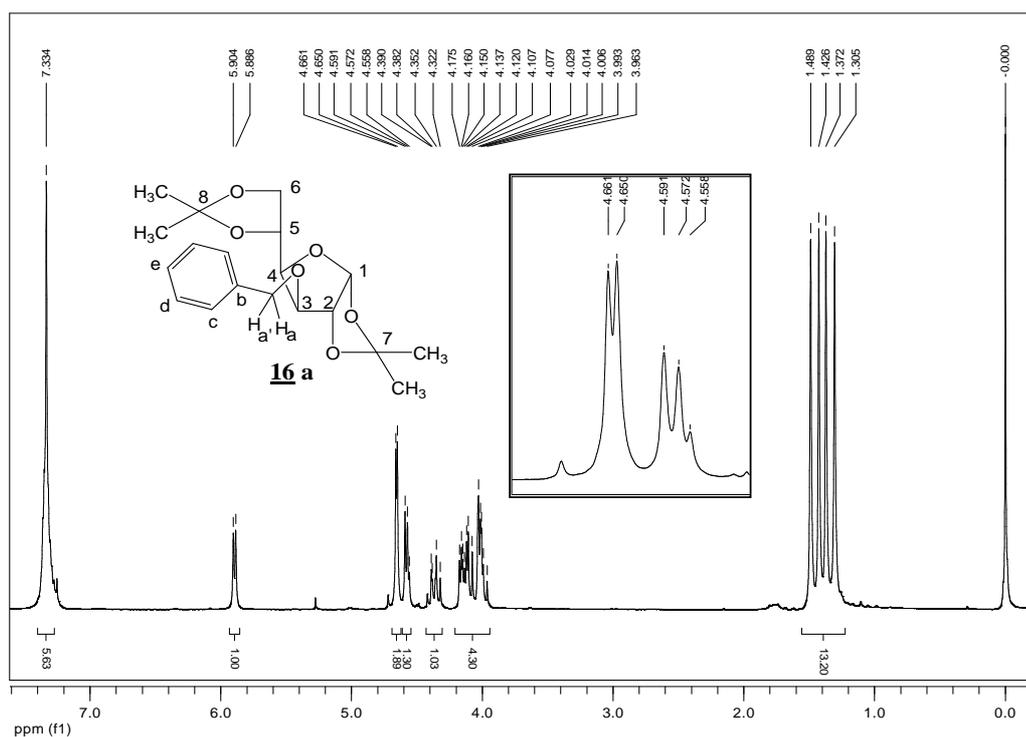


Figura 18 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **16 a**.

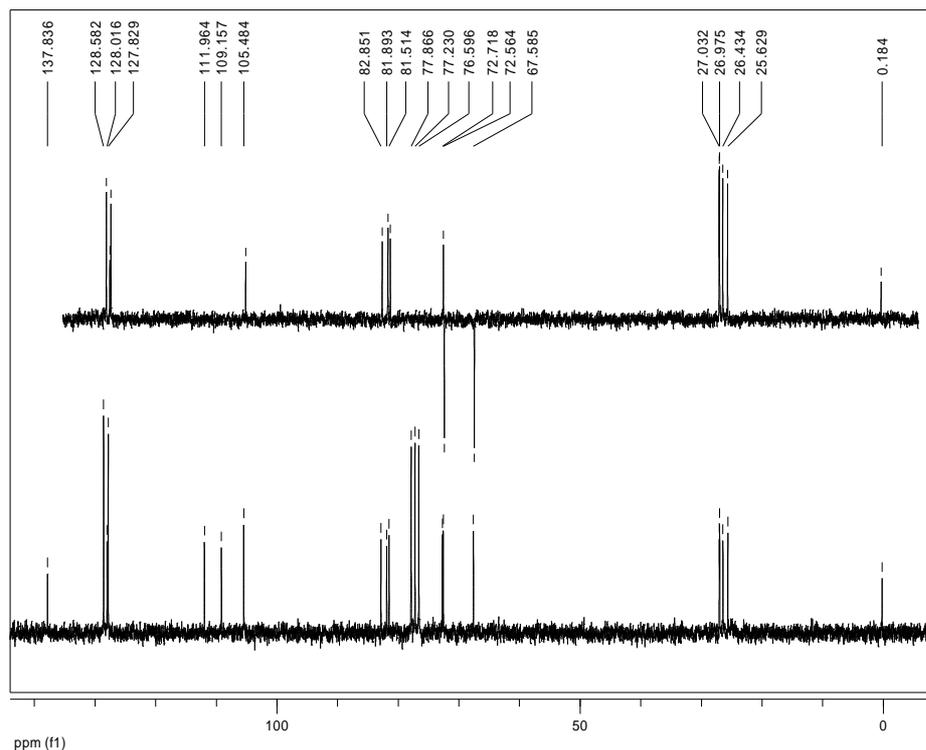


Figura 19 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **16 a**.

4.1.2.1.2 Obtenção de 3-O-benzil- α,β -D-glicopiranosose (**17 a**)

A hidrólise dos acetais de **16 a** usando-se resina de troca iônica Amberlite IRA-120 forneceu o derivado desprotegido **17 a** com rendimento de 57%³⁶. No espectro no infravermelho de **17 a** observam-se as bandas de deformação axial de O-H das hidroxilas do açúcar (3491 cm^{-1} , 3402 cm^{-1} , 3309 cm^{-1}), de deformação axial C-H de aromático (3119 cm^{-1} e 3031 cm^{-1}), de deformação axial C=C de aromático (1495 cm^{-1} e 1452 cm^{-1}), de deformação angular de H aromático características de anel aromático monossustituído do grupo benzila e de deformação axial de C-O (1024 cm^{-1} - 1086 cm^{-1}) (Figura 20).

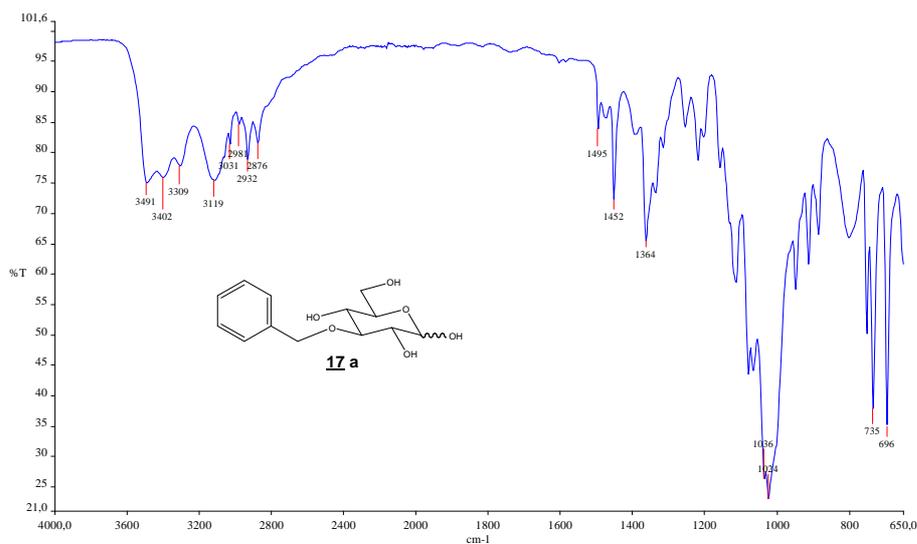


Figura 20 – Espectro no infravermelho de **17 a**.

No espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 de **17 a** observam-se os sinais referentes ao grupo benzila, um multipeto em δ 7,23-7,43 correspondente aos hidrogênios aromáticos, um simpleto em δ 4,80 relativo aos hidrogênios benzílicos. Também observam-se um triplete em δ 4,34 referente a H-1 ($J_{1,2} = 6,9$ Hz) (anômero β), um dupeto duplo em δ 3,70 relativo a H-6 ($J_{5,6} = 4,9$ Hz; $J_{6,6'} = 10,6$ Hz), um multipeto em δ 3,39-3,51 relativo a H-6' e um multipeto em δ 3,11-3,24 relativo aos hidrogênios H-2, H-3, H-4 e H-5. Os sinais referentes aos hidrogênios dos grupos acetais isopropilidênicos não são observados (Figura 21). A atribuição dos sinais de H-1, H-a, H-6 e H-6' foi possível pela análise das correlações com os sinais dos respectivos átomos de carbono no mapa de contornos HMQC (Figura 22).

No espectro de RMN de ^{13}C de **17 a** observam-se sinais em δ 73,7 relativo ao carbono benzílico, em δ 137,8, δ 128,6, δ 127,8 e δ 128,0 relativos aos carbonos aromáticos, em δ 96,9 correspondente a C-1, em δ 61,1 relativo a C-6 e os outros sinais referentes aos carbonos do anel glicopiranosídeo, C-2, C-3, C-4 e C-5, em δ 69,9; δ 74,8; δ 76,7 e δ 85,3. Os sinais relativos aos átomos de carbono dos grupos acetais isopropilidênicos não são observados (Figura 23).

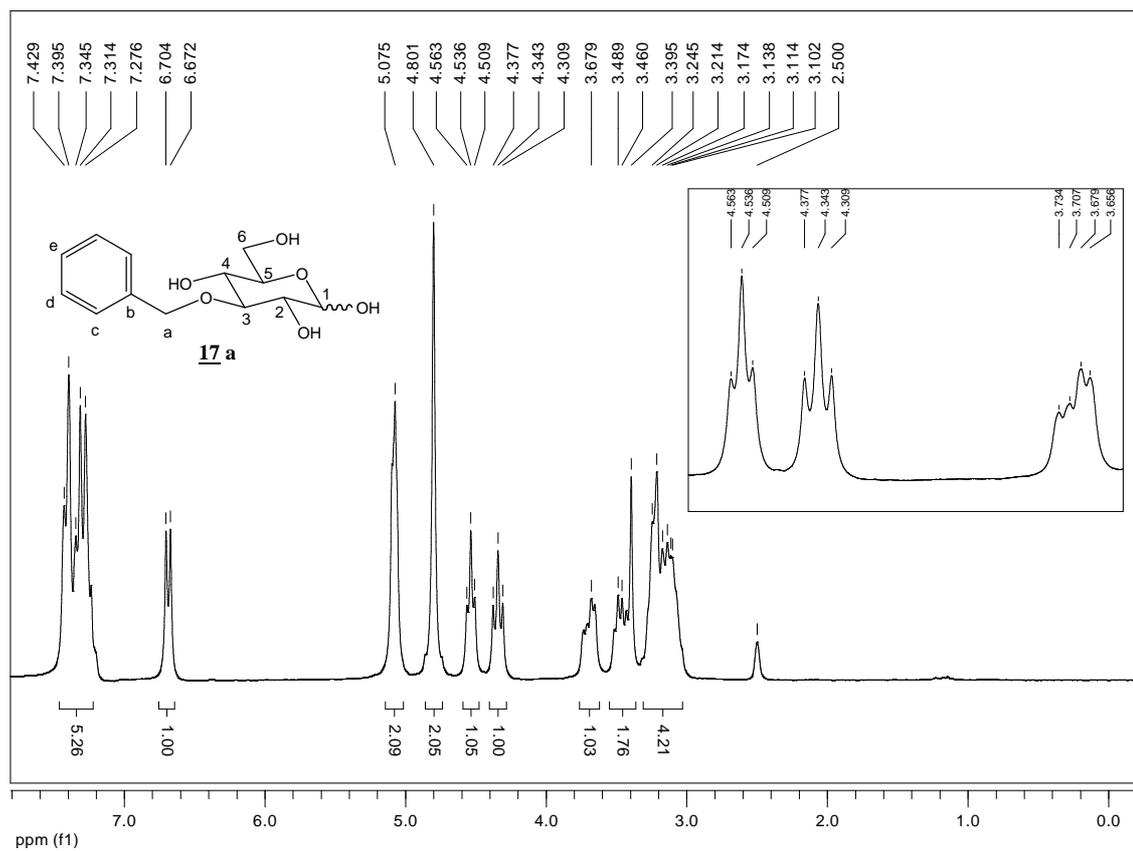


Figura 21 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) de **17 a**.

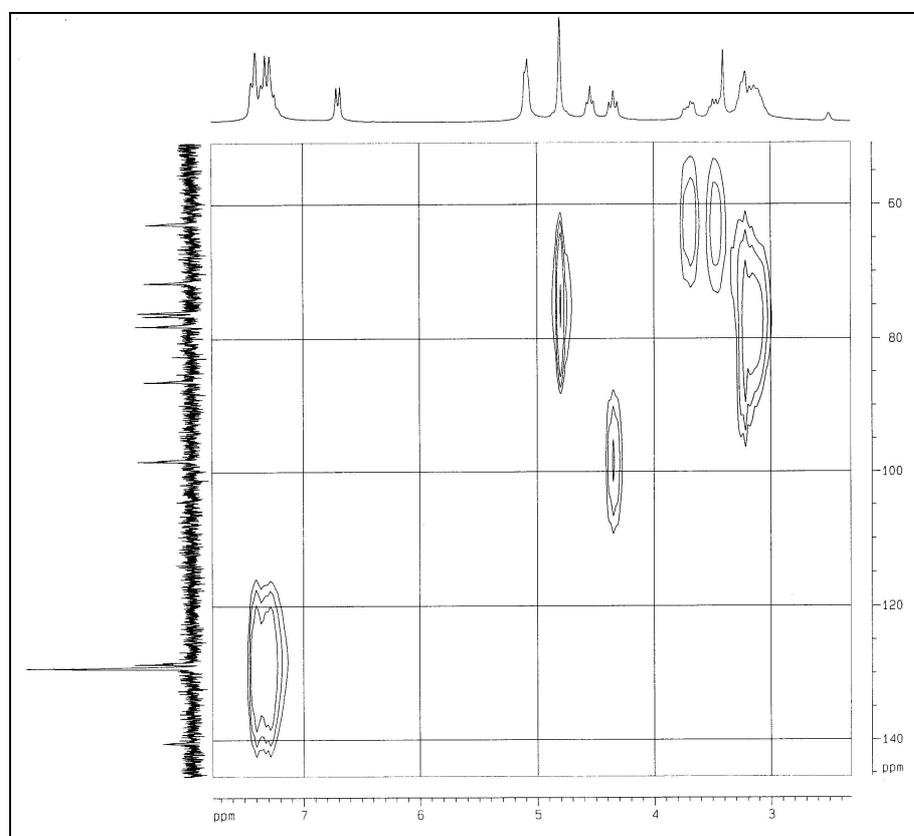


Figura 22 – Mapa de contornos HMBC (50 MHz, DMSO-d_6) de **17 a**.

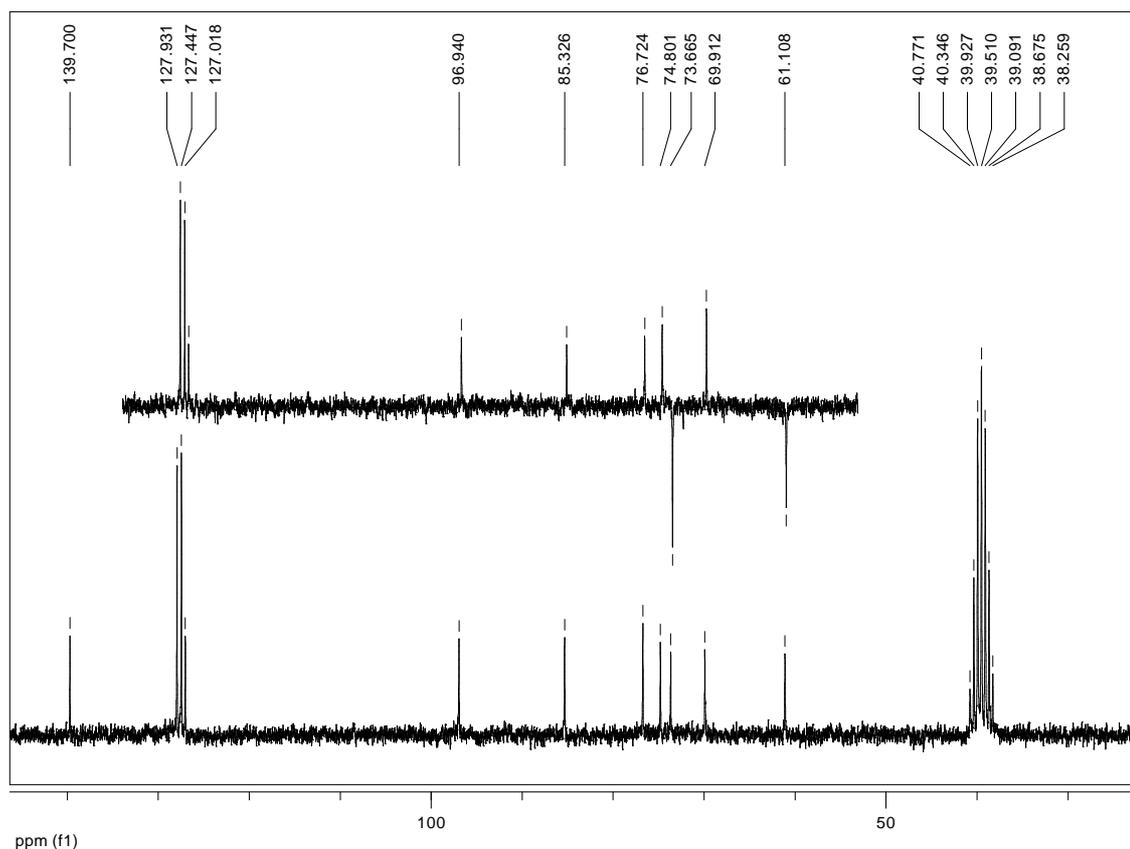


Figura 23 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) de **17 a**.

4.1.2.2 Síntese de 3-*O*-cinamil- α,β -D-glicopiranosose (**17 b**)

4.1.2.2.1 Obtenção de 3-*O*-cinamil-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**16 b**)

A obtenção de **16 b** foi realizada pela mesma técnica de transferência de fase descrita anteriormente, utilizando-se brometo de cinamila (**19**) como agente alquilante com rendimento de 80%³². No espectro no infravermelho de **16 b** observam-se as bandas de deformação axial de C-H de carbono sp^2 (3059 cm^{-1} e 3026 cm^{-1}), de deformação axial C=C de alqueno (1657 cm^{-1}), de deformação axial C=C de aromático (1599 cm^{-1} , 1577 cm^{-1} , 1495 cm^{-1} , 1465 cm^{-1}) e de deformação angular de H aromático características de anel aromático monossustituído (731 cm^{-1} e 689 cm^{-1}) do grupo cinamila.

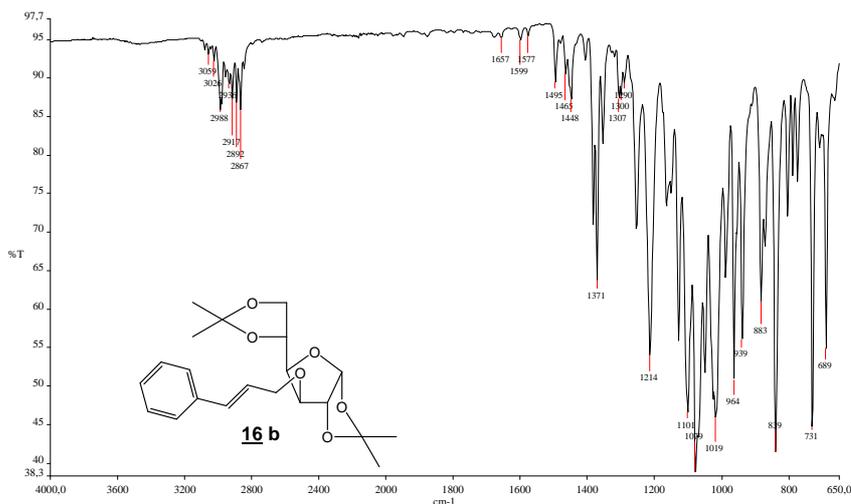


Figura 24 – Espectro no infravermelho de **16 b**.

No espectro de RMN de ^1H **16 b** observam-se, além dos sinais dos átomos de hidrogênio do carboidrato, os sinais referentes ao grupo cinamila, um duplete em δ 6,63, um triplete duplo em δ 6,25 correspondentes aos hidrogênios H_c e H_b , respectivamente, da dupla ligação em posição *trans* ($J_{a,b} = 5,8$ Hz; $J_{b,c} = 15,9$ Hz) e um multiplete em δ 7,23-7,40 referente aos hidrogênios aromáticos. No espectro de RMN de ^{13}C observam-se sinais em δ 132,8 e δ 127,9 relativos aos carbonos olefínicos (C-c e C-b).

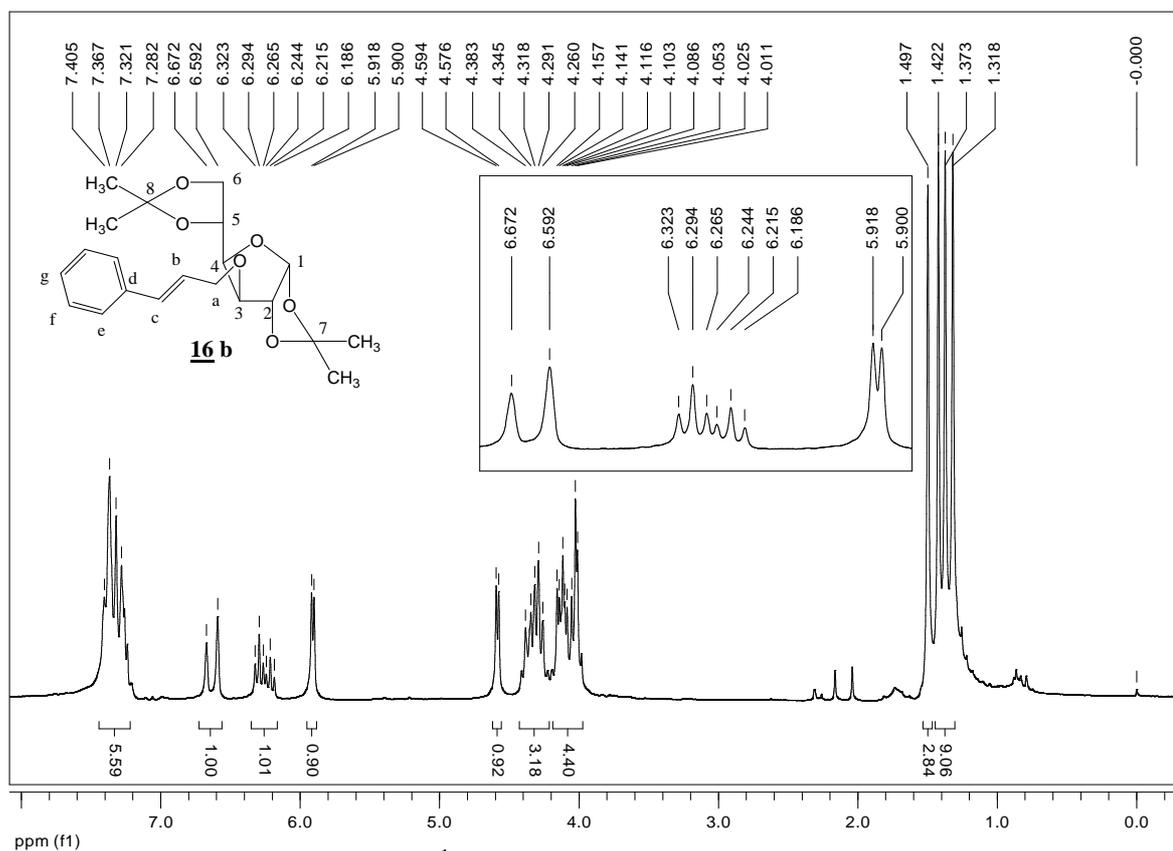


Figura 25 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **16 b**.

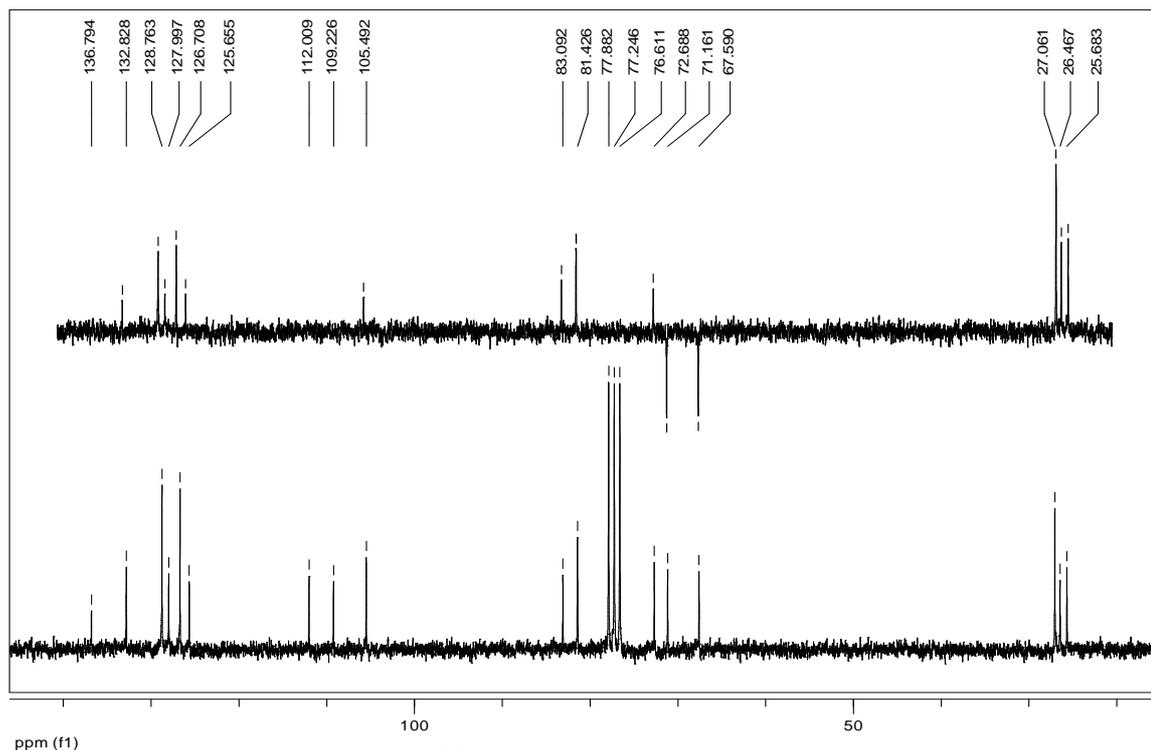


Figura 26 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **16 b**.

4.1.2.2 Obtenção de 3-O-cinamil- α,β -D-glicopiranosose (**17 b**)

Quando **16 b** foi submetido às mesmas condições de hidrólise ácida descritas anteriormente, observou-se que ocorria degradação do produto durante a reação, com a formação de D-glicose³⁶. A seguir, é mostrada uma proposta mecanística para esta degradação (Figura 27).

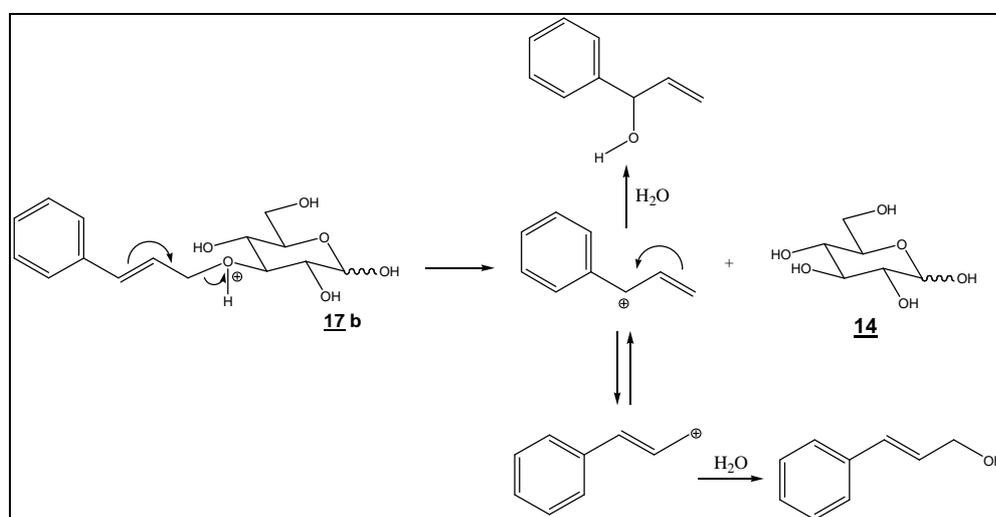


Figura 27 – Proposta de mecanismo de degradação de **17 b**.

Outras tentativas para hidrólise dos acetais de **16 b** foram realizadas. Em um primeiro momento, optou-se por realizar a reação a temperaturas inferiores (50-60 °C) ou à temperatura ambiente, porém a degradação era significativa e todo o material era consumido. Então, tentou-se utilizar outra técnica utilizando-se uma cuba com atmosfera de HCl à temperatura ambiente e sob agitação magnética, todavia a degradação persistia³⁷. Finalmente, a reação foi realizada em solução de metanol:água (1:1), na presença de resina de troca iônica Amberlite IRA-120 e sob aquecimento a 45 °C. Desse modo, o produto **17 b** foi obtido com rendimento de 31%.

No espectro no infravermelho de **17 b** observam-se as bandas de deformação axial de O-H das hidroxilas piranosídicas (centradas em 3367 cm⁻¹), de deformação axial de C=C de alqueno (1650 cm⁻¹), de deformação axial de C=C de aromático (1576 cm⁻¹, 1495 cm⁻¹ e 1448 cm⁻¹) e deformação axial de C-O (1000-1100 cm⁻¹) (Figura 28).

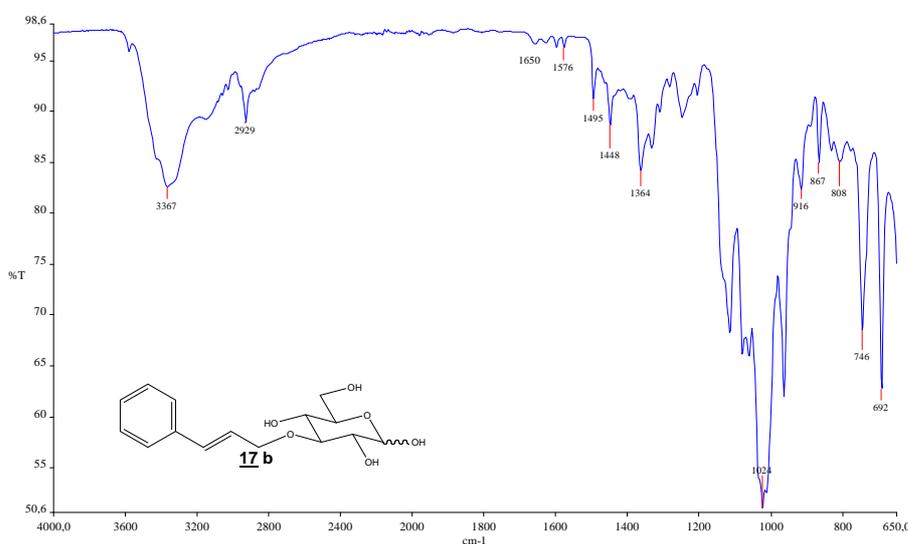


Figura 28 – Espectro no infravermelho de **17 b**.

No espectro de RMN de ¹H de **17 b** a presença do grupo cinamila é evidenciada pela presença de um duplete em δ 6,65 e um multiplete em δ 6,44, relativos aos hidrogênios H-c e H-b, respectivamente, de configuração *trans* ($J_{b,c} = 16,0$ Hz) além de um duplete largo em δ 4,52 correspondente aos hidrogênios H-a e H-a'. Também se observa que **17 b** se apresenta como

uma mistura de dois anômeros (proporção 1:1), confirmada pelos dupletos em δ 5,12 ($J_{1,2}=3,5$ Hz) e em δ 4,52 ($J_{1,2}=5,7$ Hz), sendo o primeiro atribuído ao anômero α , de constante de acoplamento menor ($H_{ax}-H_{eq}$) e o segundo ao anômero β , de constante de acoplamento maior ($H_{ax}-H_{ax}$) (Figura 29).

No espectro de RMN de ^{13}C de **17 b** observam-se sinais relativos aos dois anômeros (sinais dobrados), sinais referentes aos carbonos aromáticos do grupo cinamila (entre δ 127,6 e δ 133,2), aos carbonos da dupla ligação em δ 138,6 (C-9) e δ 128,6 ou δ 128,3 (C-8), a C-a em δ 73,9 e aos carbonos da porção glicopiranosídica em δ 98,3 (C-1, anômero β) e δ 94,2 (C-1, anômero α) e entre δ 71,7 e δ 86,0 (C-2 a C-6) (Figura 30).

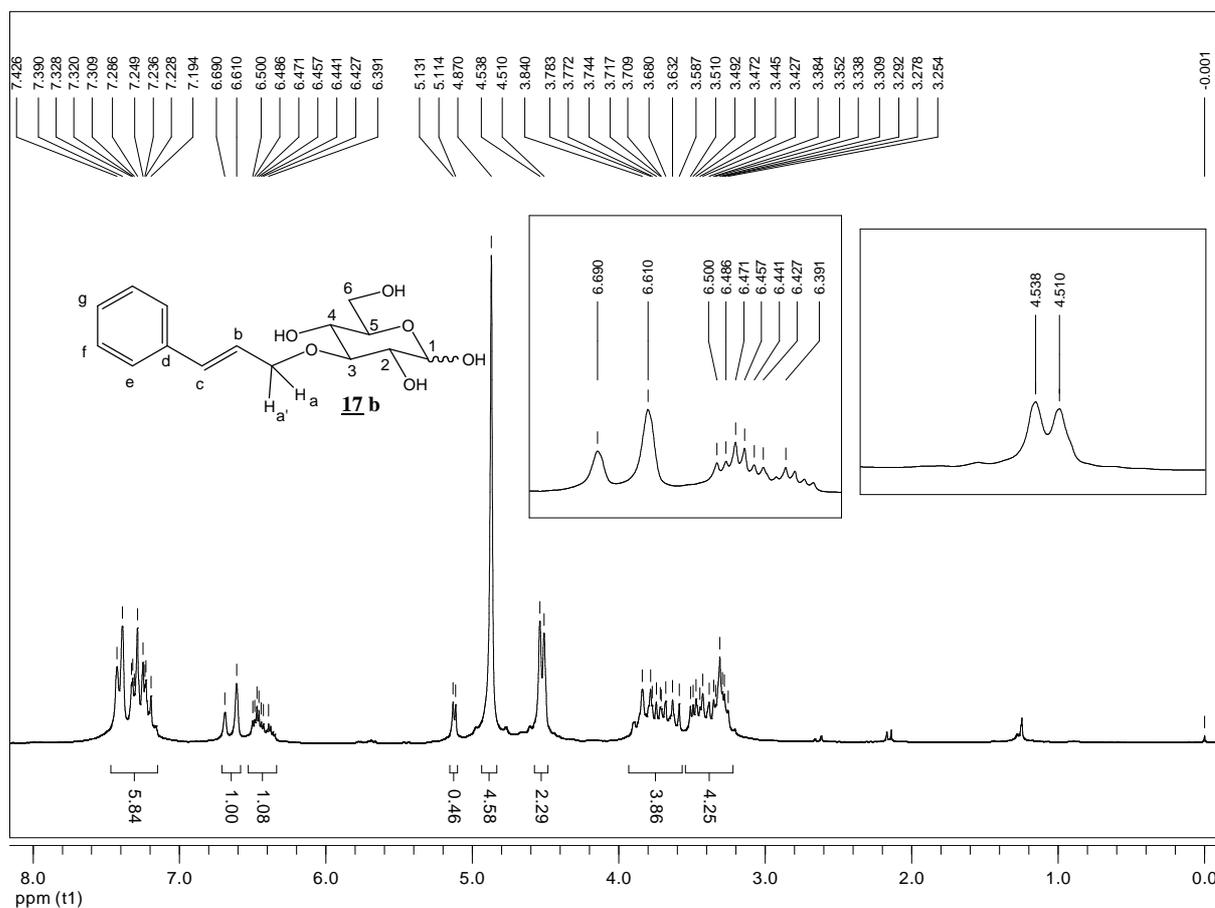


Figura 29 – Espectro de RMN de 1H (200 MHz, CD_3OD) de **17 b**.

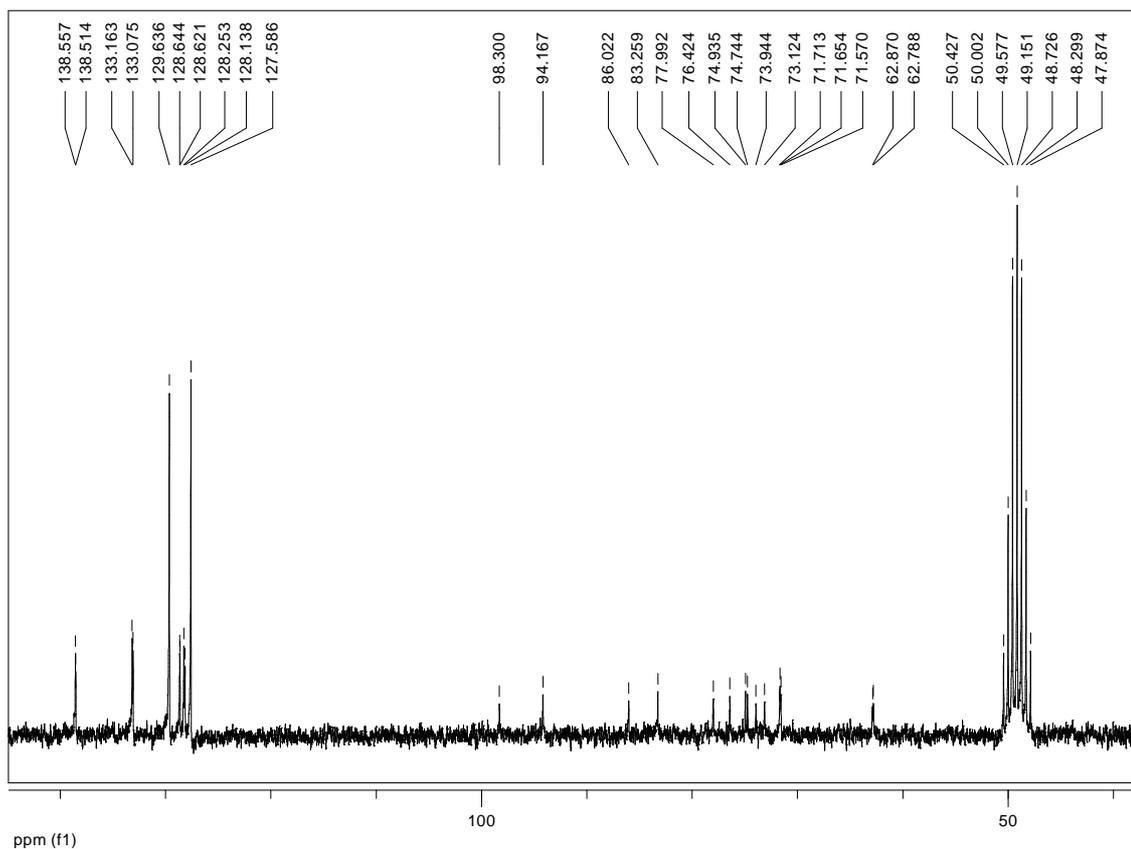
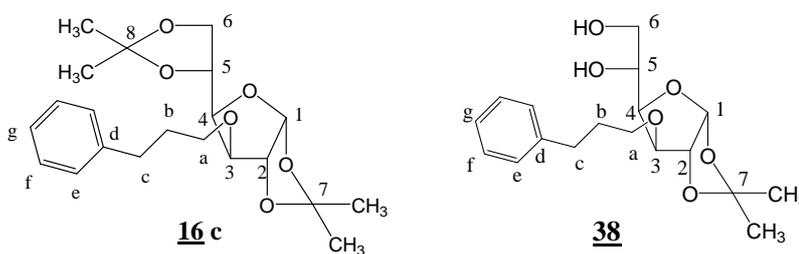


Figura 30 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de **17 b**.

4.1.2.3 Síntese de 3-O-(3-fenilpropil)- α,β -D-glicopiranosose (**17 c**)

4.1.2.3.1 Obtenção de 3-O-(3-fenilpropil)-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**16 c**)

O derivado **16 c** foi obtido pela reação de hidrogenação catalítica (Pd/C) do composto **16 b**³⁸. Inicialmente, utilizou-se metanol como solvente, no entanto, o rendimento de **16 c** era baixo (10%), uma vez que ocorria a formação preferencial de **38**, um produto desprotegido nas posições 5 e 6, com rendimento de 46%.



No espectro no infravermelho de **38** observam-se as bandas de deformação axial de O-H de álcool (3414 cm^{-1}), de deformação axial de C=C aromático (1603 cm^{-1} , 1496 cm^{-1} e 1454 cm^{-1}), de deformação axial de C-O (1072 cm^{-1} - 1022 cm^{-1}) e de deformação angular fora do plano de C-H de anel aromático monossubstituído (747 cm^{-1} e 699 cm^{-1}).

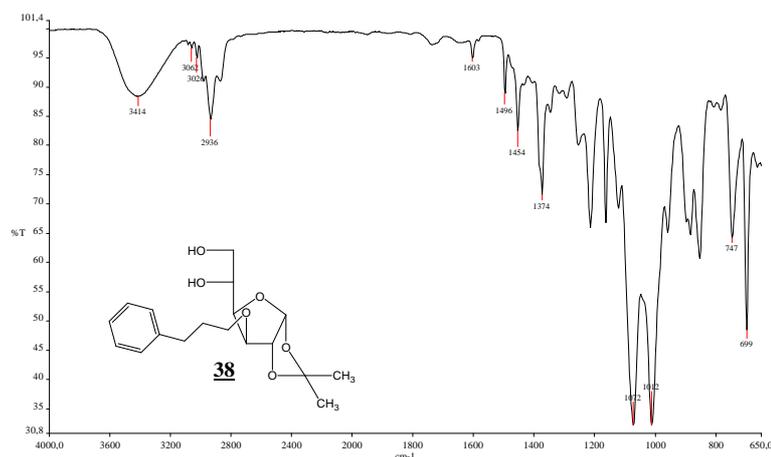


Figura 31 – Espectro no infravermelho de **38**.

No espectro de RMN de ^1H de **38** observam-se, além dos sinais referentes aos substituintes em C-3 e aos átomos de hidrogênio do açúcar, apenas dois simples em δ 1,48 e δ 1,34 relativos a dois grupos metila (Figura 32). No espectro de RMN de ^{13}C observa-se um sinal em δ 111,9 correspondente a C-7 e dois sinais em δ 26,9 e δ 26,3, referentes aos carbonos metílicos de apenas um acetal (Figura 33).

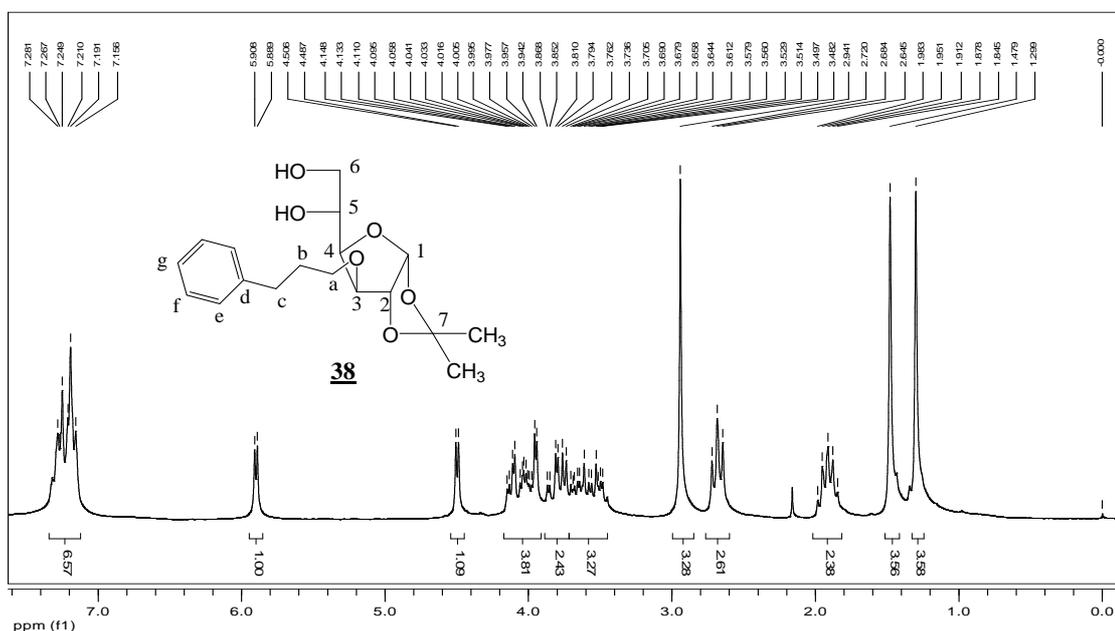


Figura 32 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **38**.

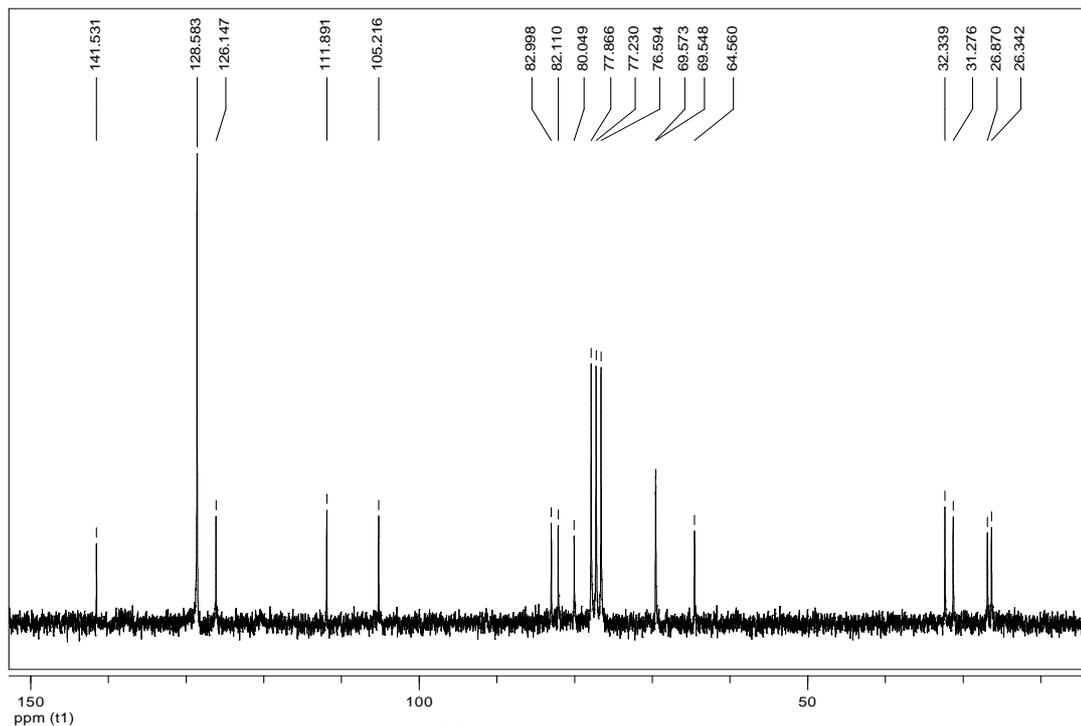


Figura 33 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **38**.

A substituição do solvente utilizado na hidrogenação catalítica de **16 b** de metanol para THF forneceu o produto **16 c** com rendimento de 93%. No espectro no infravermelho de **16 c** observam-se as bandas de deformação axial de C-H aromático (3027 cm^{-1}), de deformação axial de C=C aromático (1603 cm^{-1} , 1496 cm^{-1} e 1454 cm^{-1}), de deformação axial de C-O ($1015\text{-}1070\text{ cm}^{-1}$) e de deformação angular fora do plano de C-H de anel aromático monossubstituído (746 cm^{-1} e 699 cm^{-1}) (Figura 34).

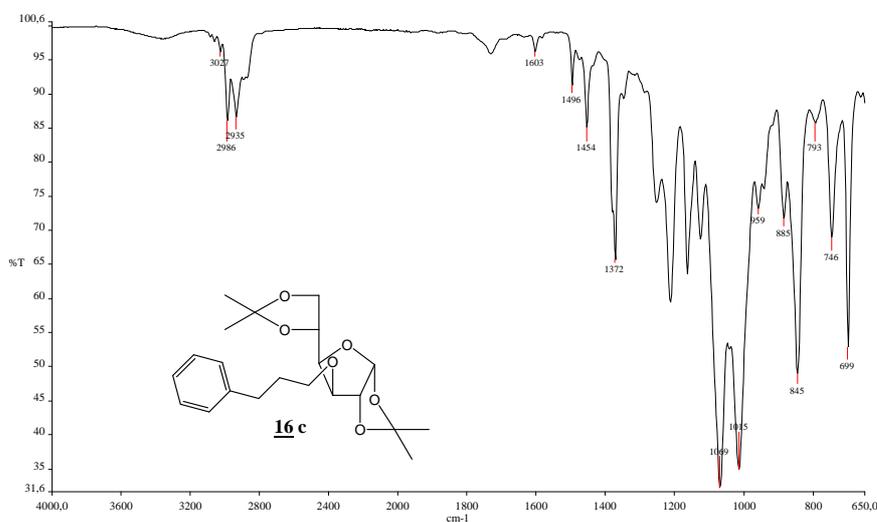


Figura 34 – Espectro no infravermelho de **16 c**.

No espectro de RMN de ^1H de **16 c** observam-se, além dos sinais referentes aos átomos de hidrogênio do açúcar, os sinais relativos ao grupo fenilpropila: dois multipletos em δ 3,54-3,70 e δ 1,87-2,00 relativos aos hidrogênios metilênicos H-a e H-b, respectivamente, um tripleto em δ 2,76 relativo a H-c e quatro simpletos em δ 1,87, δ 1,55, δ 1,36 e δ 1,31 referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos isopropilidênicos (Figura 35). No espectro de RMN de ^{13}C observa-se sinal em δ 69,5, correspondente a C-a, sinais em δ 32,3 e δ 31,4 relativos a C-b e C-c e sinais entre 25,6 e 27,0 relativos aos quatro carbonos metílicos (Figura 36).

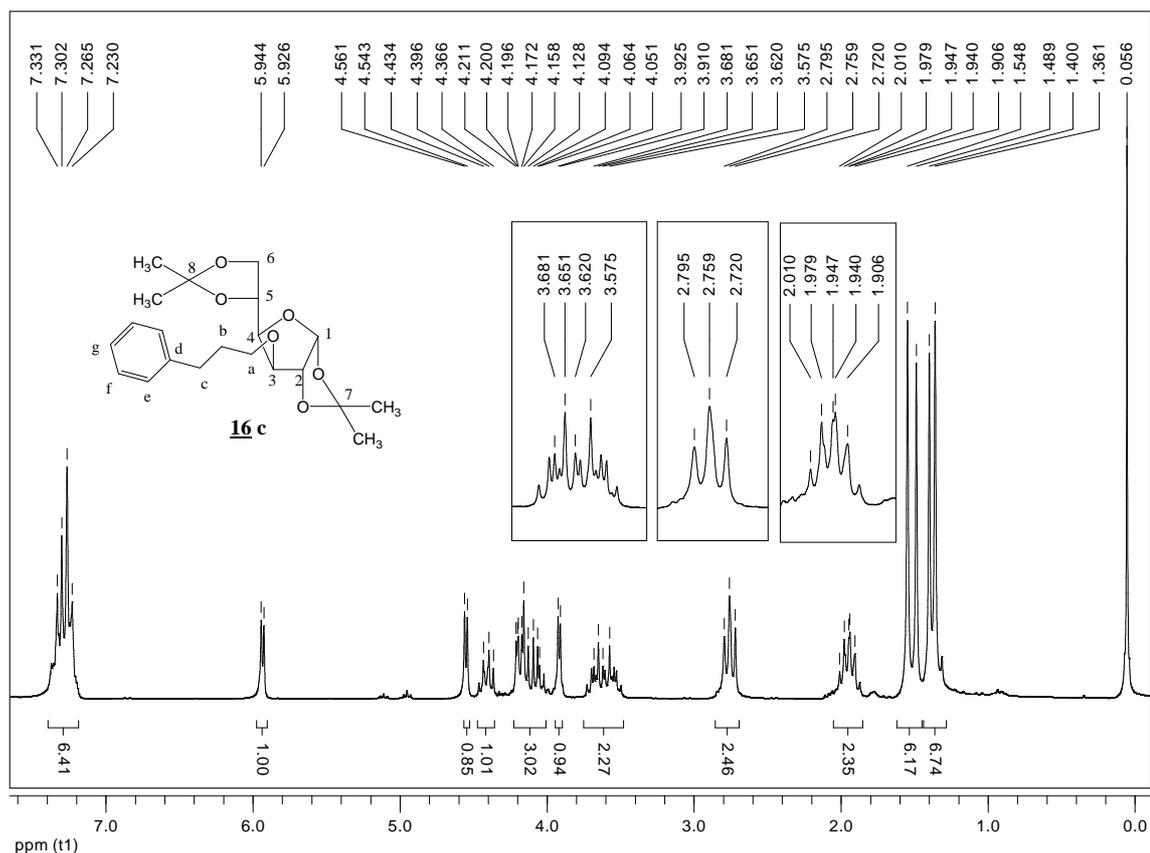


Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **16 c**.

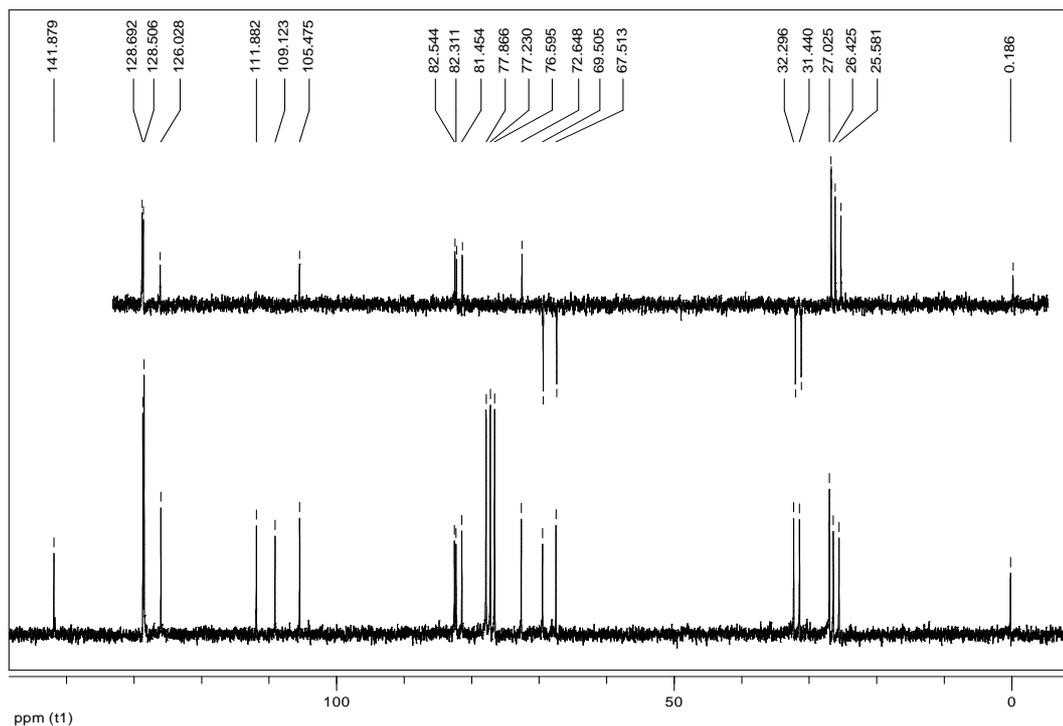


Figura 36 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **16 c**.

4.1.2.3.2 Obtenção de 3-O-(3-fenilpropil)- α,β -D-glicopirranose (**17 c**)

O derivado **17 c** foi obtido com rendimento de 41% por reação de hidrólise ácida conforme técnica já descrita³⁶. No espectro no infravermelho de **17 c** observam-se as bandas de deformação axial de O-H (3392 cm^{-1}), de deformação axial de C=C aromático (1603 cm^{-1} , 1496 cm^{-1} e 1452 cm^{-1}), de deformação axial de C-O ($1025\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$) e de deformação angular fora do plano de C-H de anel aromático monossustituído (735 cm^{-1} e 696 cm^{-1}) (Figura 37).

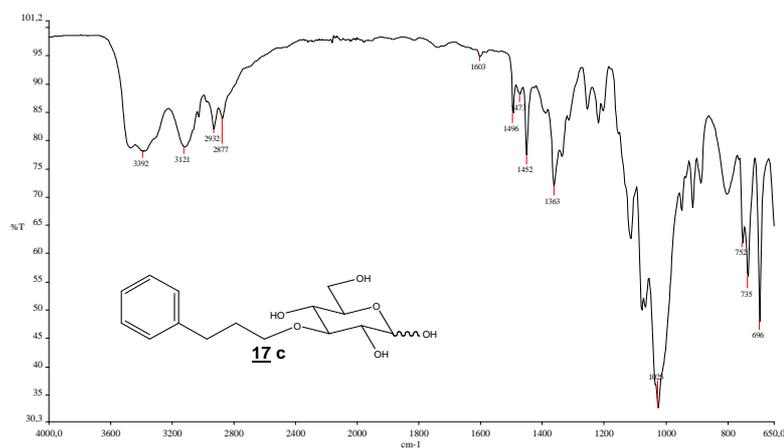


Figura 37 – Espectro no infravermelho de **17 c**.

No espectro de RMN de ^1H de **17 c** observam-se os sinais referentes ao grupo fenilpropila: um multipeto em δ 3,80-3,87, um quinteto aparente em δ 1,90 e um triplete aparente em δ 2,70 relativos aos hidrogênios metilênicos H-a, H-b e H-c, respectivamente (Figura 38). No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 39) observa-se sinal em δ 73,6 correspondente a C-a e sinal em δ 33,5 atribuído aos carbonos C-b e C-c, o que foi confirmado pela análise do mapa de contornos HMQC, onde se observam as correlações de H-b e H-c com este sinal (Figura 40).

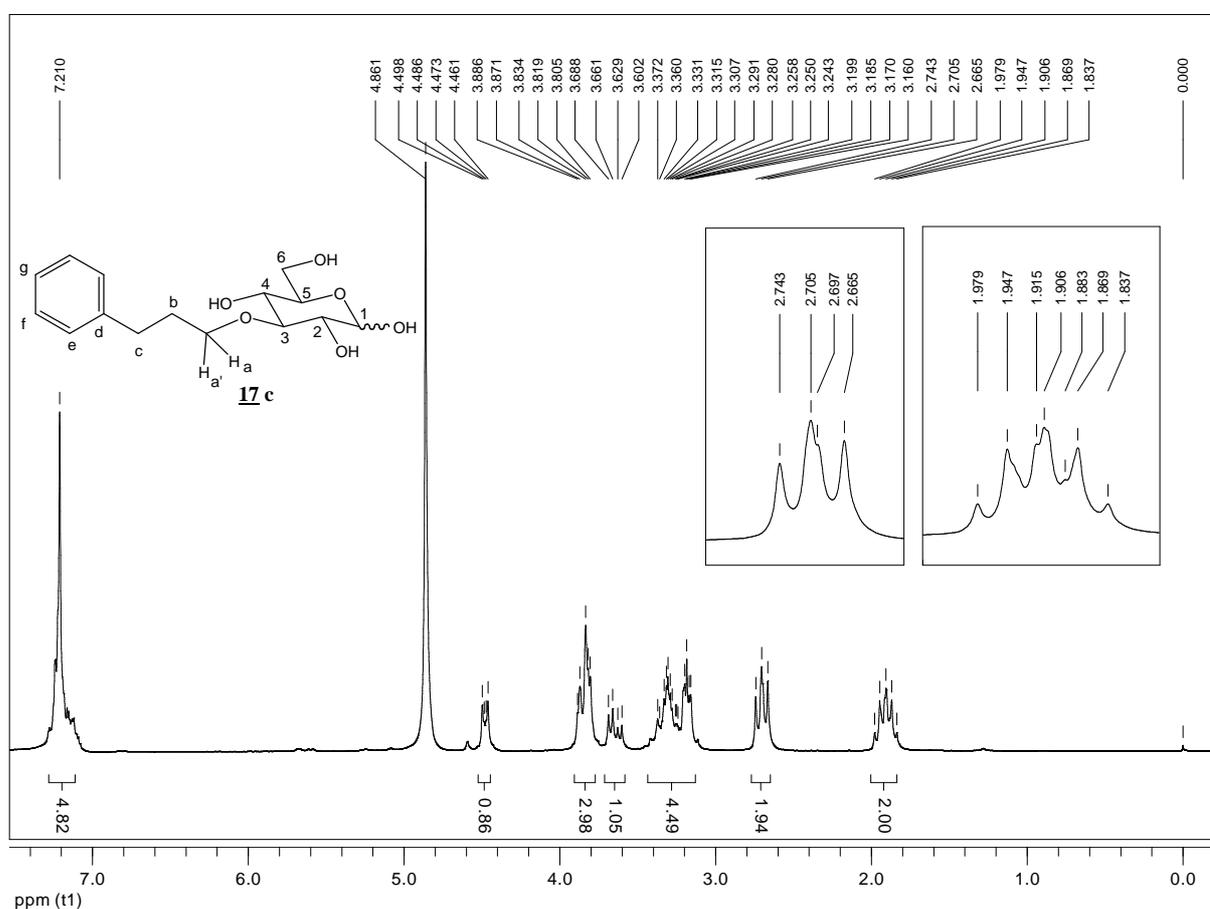


Figura 38 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de **17 c**.

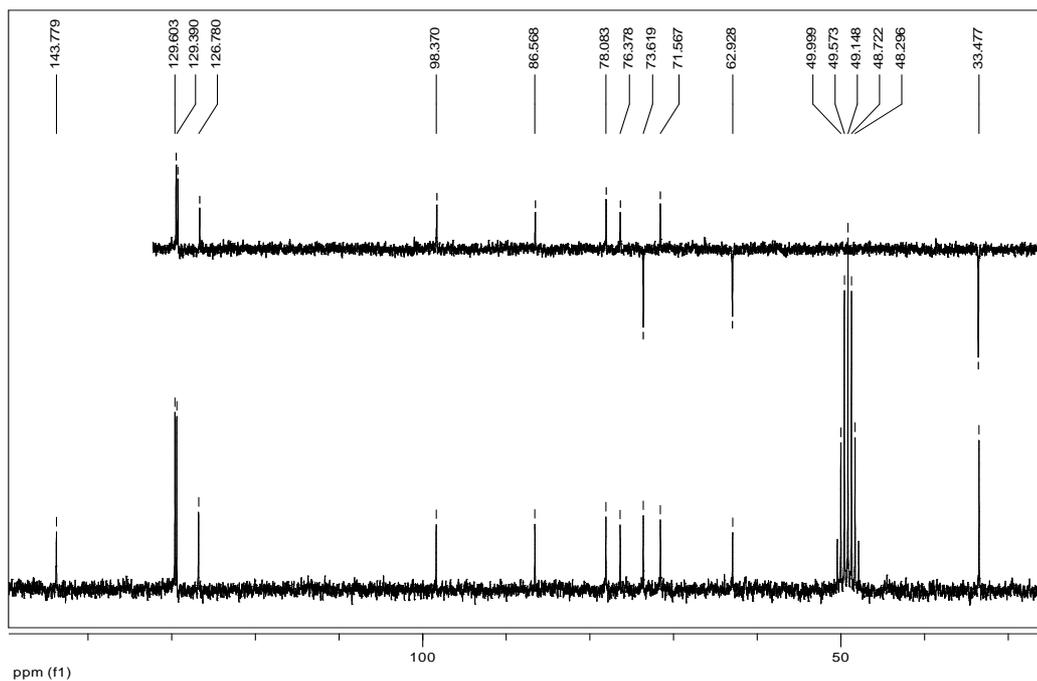


Figura 39 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de **17 c**.

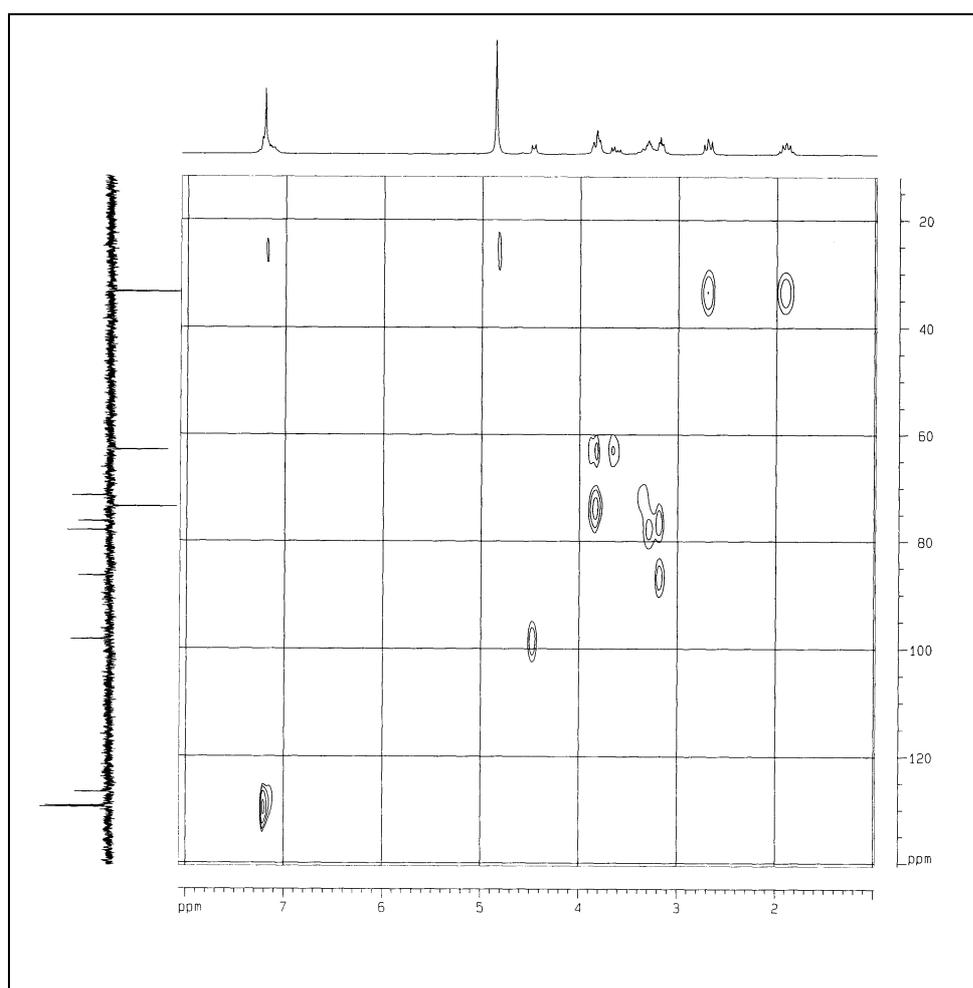


Figura 40 – Mapa de contornos HMQC (50 MHz, CD_3OD) de **17 c**.

4.1.2.4 Síntese de 3-O-(6-aliloxi-hexil)- α,β -D-glicopirranose (**17 d**)

4.1.2.4.1 Obtenção de 1-aliloxi-6-cloro-hexano (**21**)

O haleto de alquila **21**, necessário para a obtenção do derivado protegido **16 d**, foi obtido a partir do 6-cloro-1-hexanol (**20**) e brometo de alila, utilizando-se a técnica de transferência de fase descrita anteriormente, com rendimento de 57%³². No espectro no infravermelho de **21** observam-se as bandas de deformação axial de C=C de alqueno (1647 cm^{-1}), de deformação axial de C-O de éter (1103 cm^{-1}) e deformação angular fora do plano de C-H de alqueno (995 cm^{-1} e 921 cm^{-1}) (Figura 41).

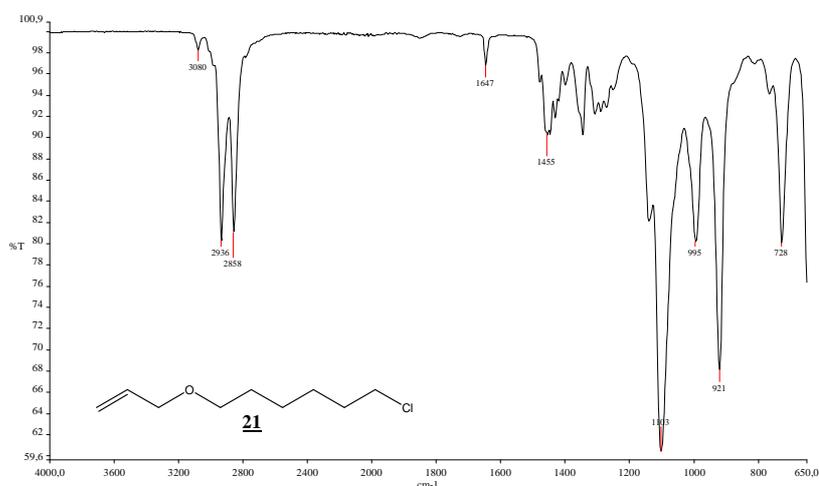


Figura 41 - Espectro no infravermelho de **21**.

No espectro de RMN de ^1H de **21** observam-se os sinais referentes ao grupo alila, um multiplete em δ 5,82-6,02 relativo ao hidrogênio H-h, um duplete duplo em δ 5,26 referente ao hidrogênio H-i' metilênico vinílico *trans* a H-h ($J_{h,i'} = 15,6\text{ Hz}$; $J_{i',i} = 1,6\text{ Hz}$), um duplete largo em δ 5,17 relativo ao hidrogênio H-i metilênico vinílico *cis* a H-h ($J_{h,i} = 10,3\text{ Hz}$) e um duplete aparente em δ 3,96 correspondente a H-g (Figura 42). No espectro de RMN de ^{13}C observa-se sinal em δ 71,9, correspondente a C-g, sinal em δ 70,4 relativo a C-f, sinal em δ

45,2 relativo a C-a e sinais em δ 135,2 e δ 116,9, relativos aos carbonos da ligação dupla C-h e C-i, respectivamente (Figura 43).

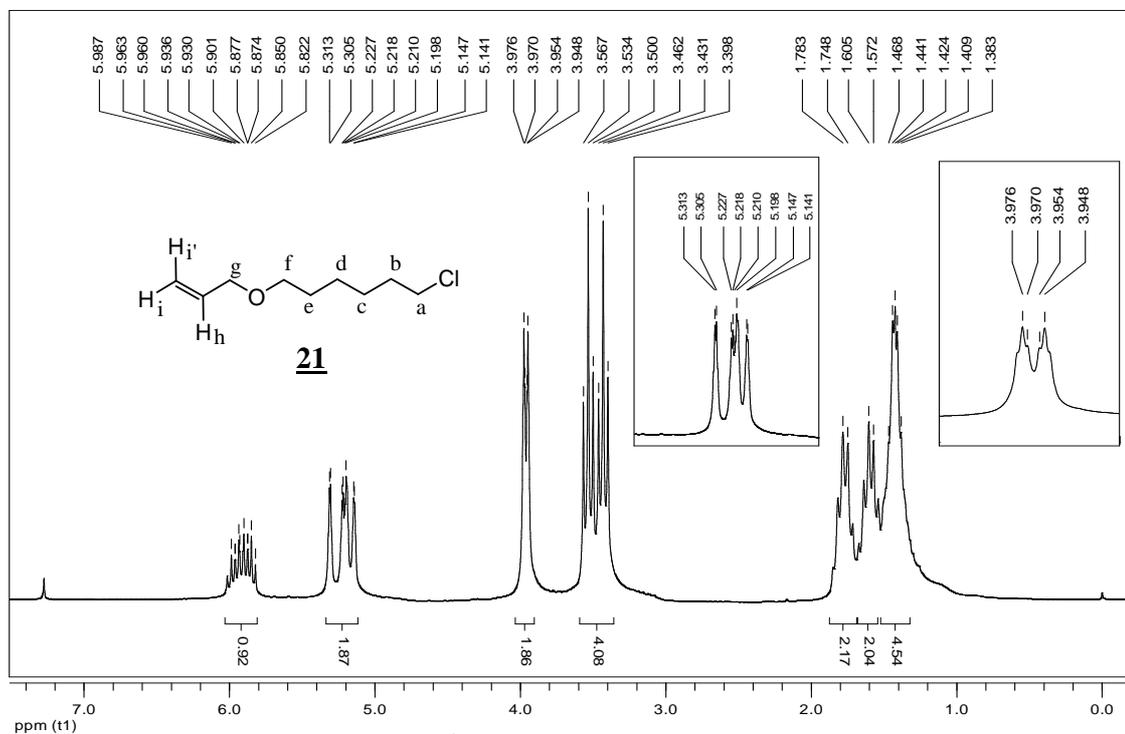


Figura 42 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **21**.

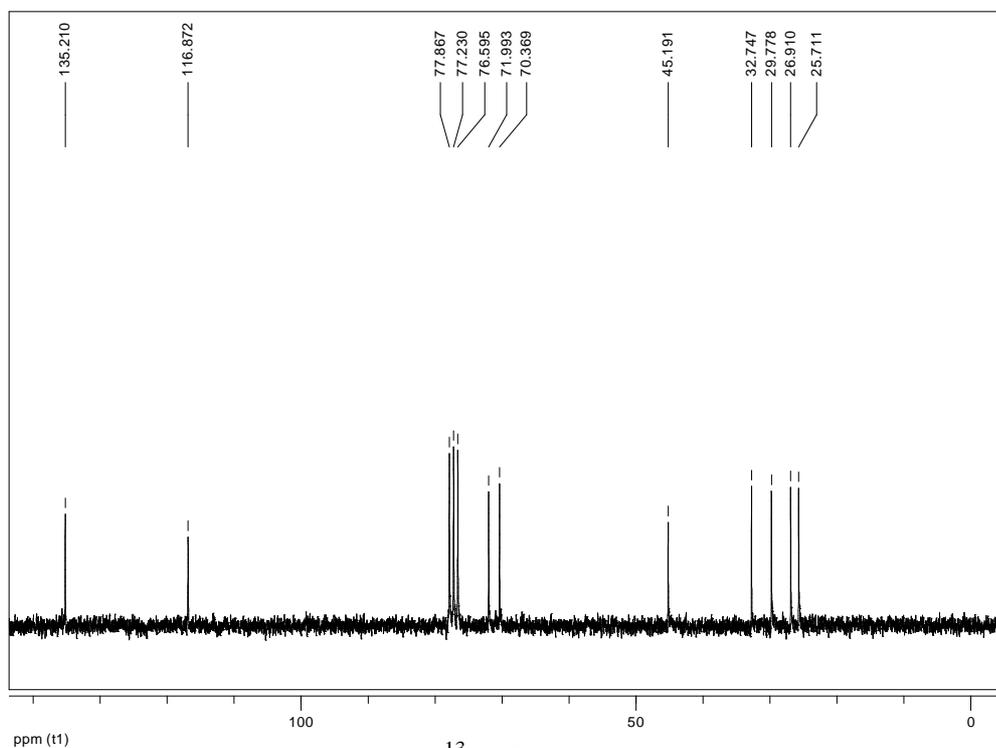


Figura 43 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **21**.

4.1.2.4.2 Obtenção de 3-O-(6-aliloxi-hexil)-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**16 d**)

O derivado **16 d** foi obtido utilizando-se CTF a partir do haletto **21** e do derivado **15** com rendimento de 69%³². No espectro no infravermelho de **16 d** observam-se, dentre outras, as bandas de deformação axial de C=C de alqueno (1647 cm^{-1}) e de deformação axial de C-O (1070 cm^{-1} e 1017 cm^{-1}) (Figura 44).

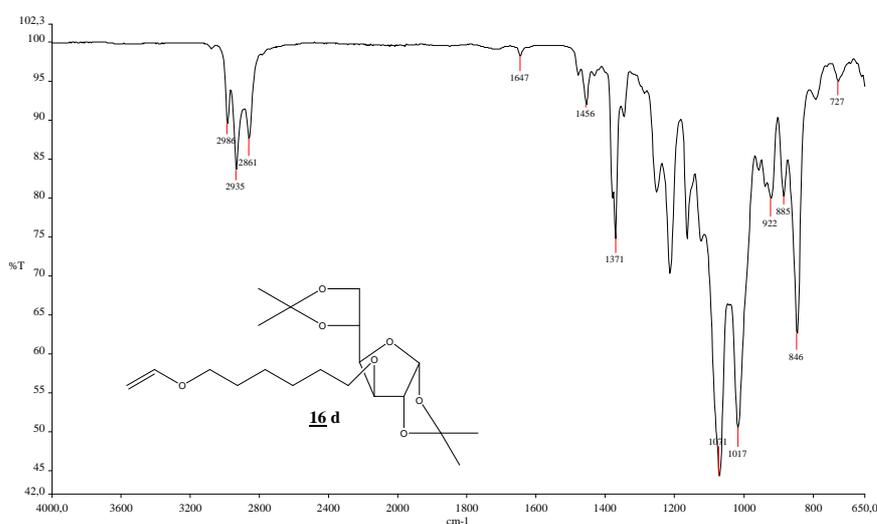


Figura 44 – Espectro no infravermelho de **16 d**.

No espectro de RMN de ^1H de **16 d** observam-se os sinais referentes ao grupo alila, um multipletto em δ 5,88-5,96 relativo ao hidrogênio H-h, um dupletto largo em δ 5,26 referente ao hidrogênio H-i' metilênico vinílico *trans* a H-h ($J_{h,i'} = 17,3\text{ Hz}$), um dupletto largo em δ 5,17 relativo ao hidrogênio H-i metilênico vinílico *cis* a H-h ($J_{h,i} = 10,4\text{ Hz}$), um dupletto aparente em δ 3,96 correspondente a H-g e um multipletto em δ 3,48-3,65 referente ao hidrogênio H-a (Figura 45).

No espectro de RMN de ^{13}C de **16 d** observam-se sinais em δ 71,9, δ 70,8 e δ 70,5, atribuídos a C-g, C-a e C-f, respectivamente, e sinais em δ 135,3 e δ 116,9 relativos aos carbonos da dupla ligação C-h e C-i (Figura 46).

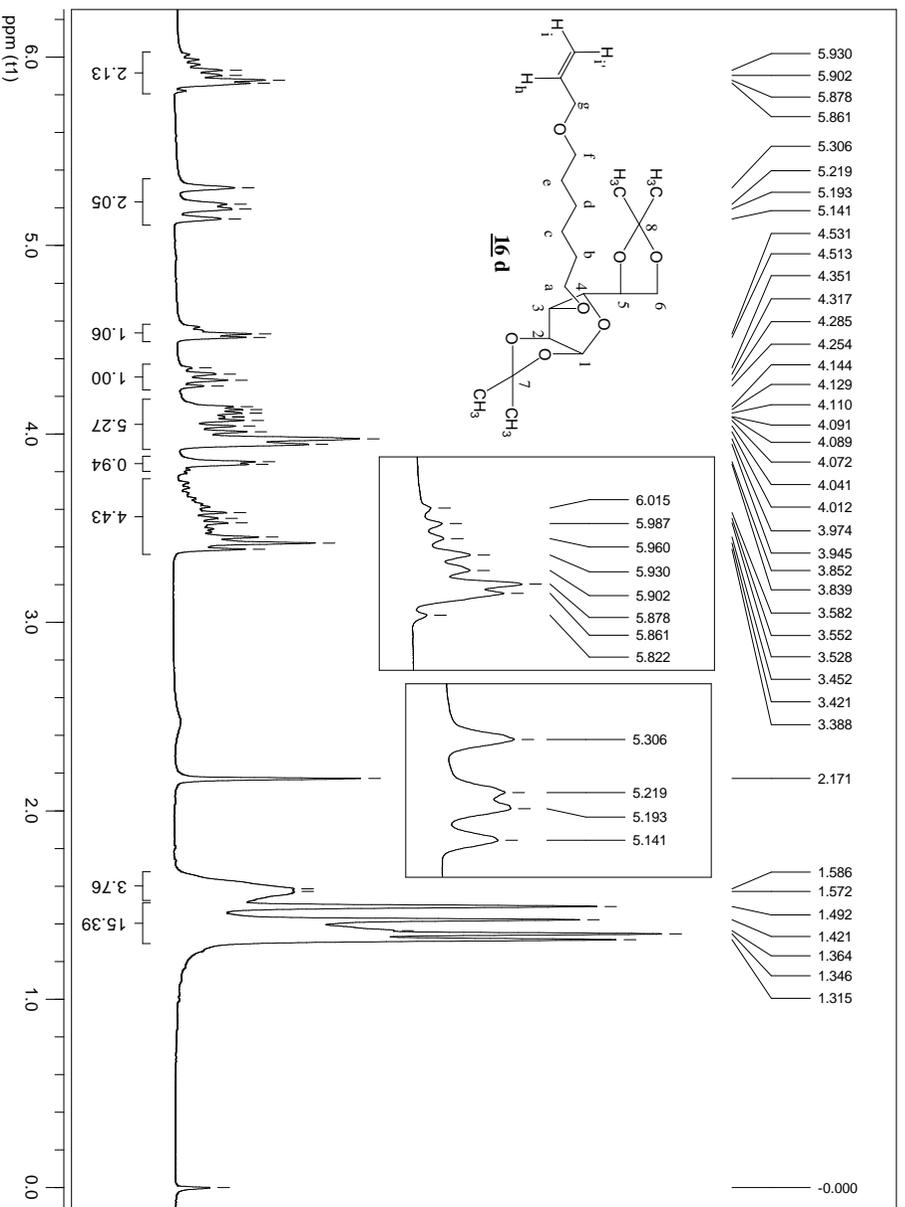


Figura 45 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de **16d**.

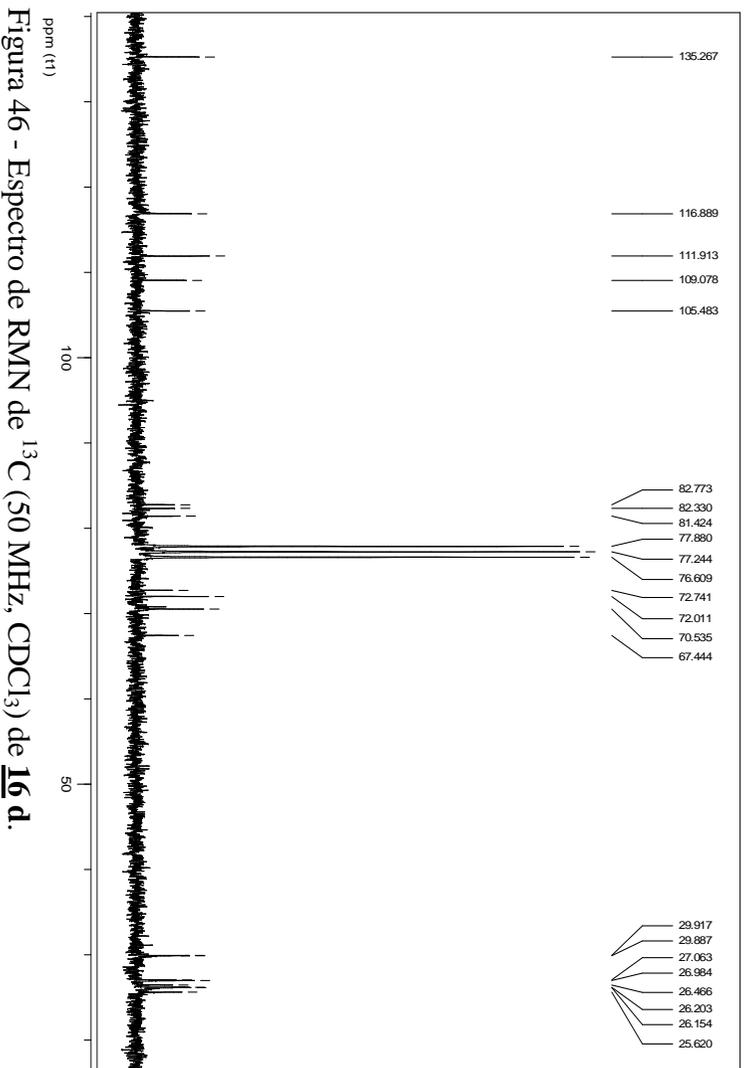


Figura 46 - Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de **16d**.

4.1.2.4.3 Obtenção de 3-O-(6-aliloxi-hexil)- α,β -D-glicopirranose (**17 d**)

A reação de hidrólise ácida dos acetais de **16 d** foi efetuada pelo procedimento já descrito, levando à formação de **17 d** com rendimento de 72%³⁶. No espectro no infravermelho de **17 d** observam-se as bandas de deformação axial de O-H das hidroxilas piranosídicas (3399 e 3140 cm^{-1}), de C=C de alqueno (1646 cm^{-1}) e de deformação axial de C-O (1078 cm^{-1} e 1025 cm^{-1}) (Figura 47).

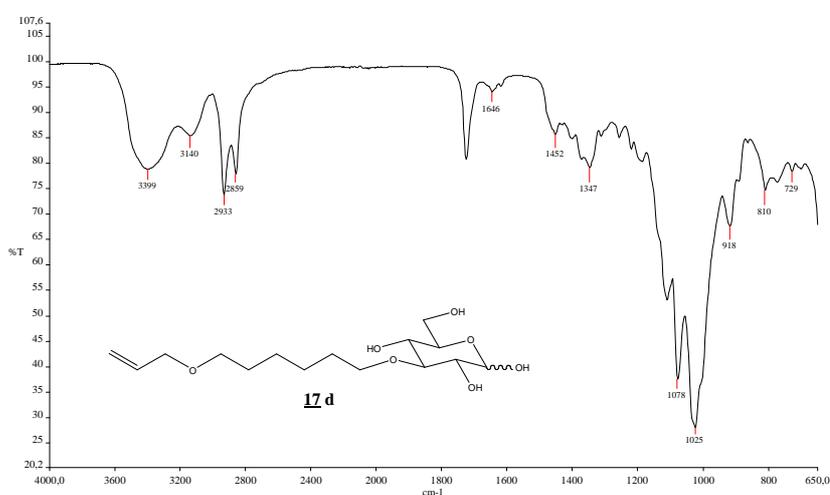


Figura 47– Espectro no infravermelho de **17 d**.

No espectro de RMN de ^1H de **17 d** observam-se os sinais referentes ao grupo alila, aos hidrogênios metilênicos da cadeia lateral e à parte glicopiranosídica. A presença de dois anômeros é observada, sendo que o duplete em δ 5,07 ($J_{1,2} = 2,7$ Hz) é referente a H-1 do anômero α e o duplete em δ 4,46 ($J_{1,2} = 6,4$ Hz) é relativo a H-1 do anômero β (Figura 48).

No espectro de RMN de ^{13}C subspectro DEPT 135 de **17 d** observam-se sinais em δ 71,5, δ 72,8 e δ 74,3, correspondentes a C-a, C-f e C-g, sinais em δ 136,4 e δ 117,2 relativos aos carbonos da dupla ligação C-h e C-i, respectivamente, e sinais relativos aos carbonos da porção carboidrato, sendo o sinal em δ 98,4 referente a C-1 do anômero β e o sinal em δ 94,2 correspondente a C-1 anômero α (Figura 49).

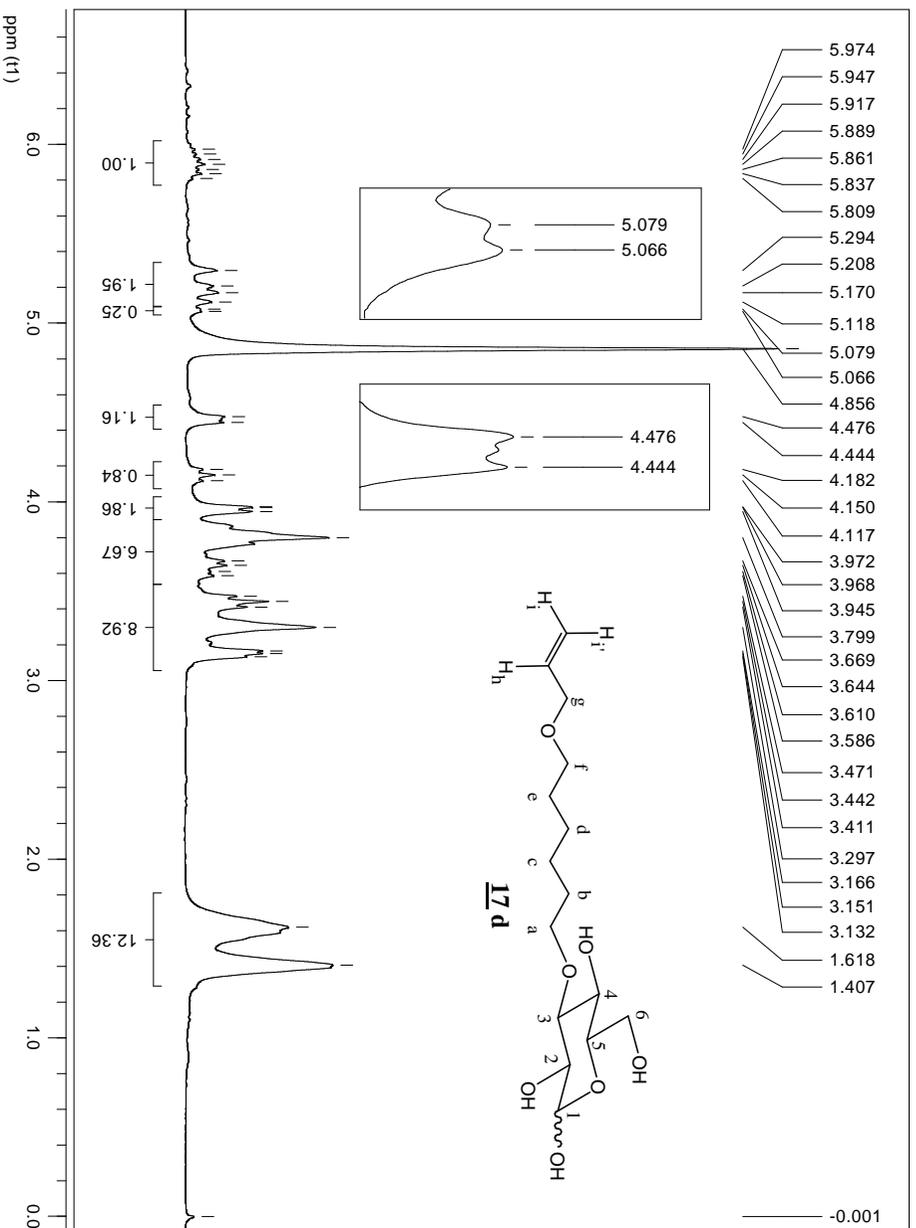


Figura 48 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de **17d**.

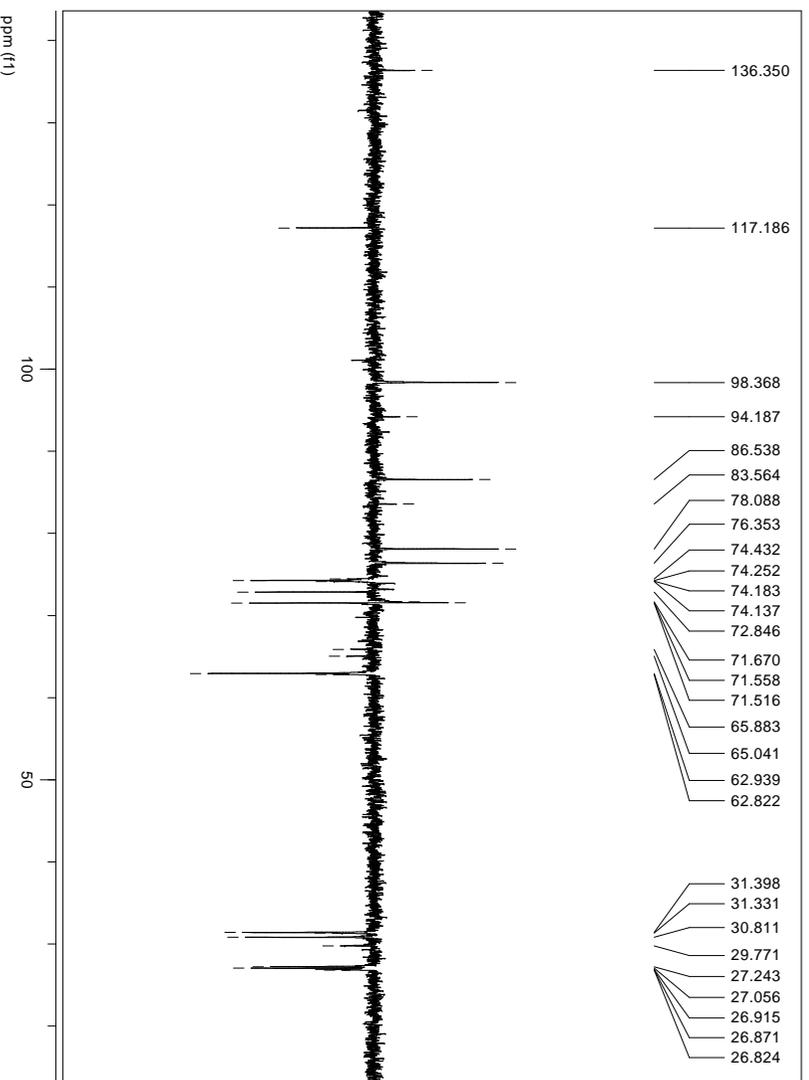


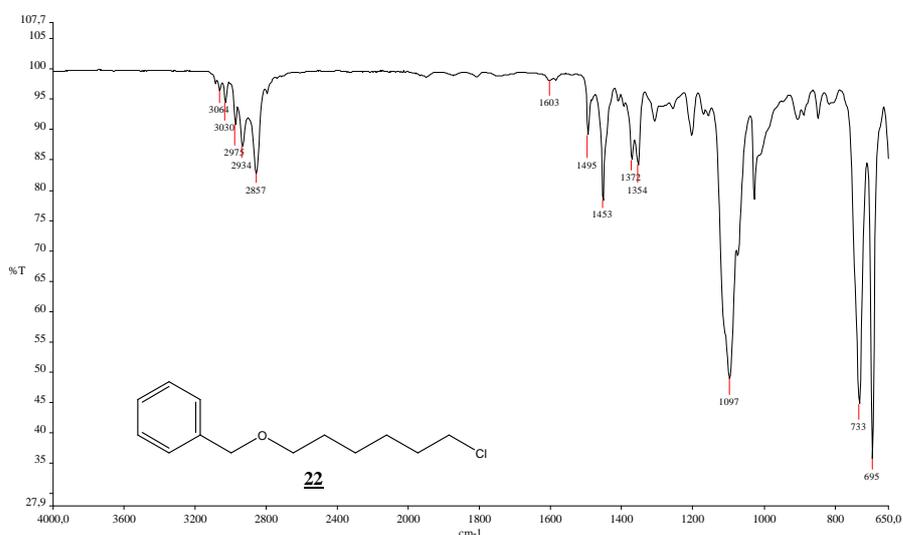
Figura 49 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT 135) (50 MHz, CD_3OD) de **17d**.

4.1.2.5 Síntese de 3-O-(6-benziloxi-hexil)- α,β -D-glicopirranose (17 e)

4.1.2.5.1 Obtenção de 1-benziloxi-6-cloro-hexano (22)

O haleto de alquila 22, necessário para a obtenção do derivado protegido 16 e, foi obtido a partir de 6-cloro-1-hexanol (20) e brometo de benzila, utilizando-se a técnica de transferência de fase descrita anteriormente, com rendimento de 92%³².

No espectro no infravermelho de 22 observam-se as bandas de deformação axial de C-H aromático (3064 cm^{-1} e 3030 cm^{-1}), deformação axial de C=C aromático (1603 cm^{-1} , 1495 cm^{-1} e 1453 cm^{-1}), deformação axial de C-O de éter (1097 cm^{-1}) e deformação angular fora do plano de C-H de anel aromático monossustituído (733 cm^{-1} e 695 cm^{-1}) (Figura 50).



No espectro de RMN de ^1H de 22 observam-se os sinais referentes ao grupo benzila, um duplete em δ 4,60 ($J_{\text{gem}} = 12,4\text{ Hz}$), correspondente aos hidrogênio benzílicos, e um simpleto em δ 7,33 relativos aos hidrogênios aromáticos (Figura 51). No espectro de RMN de ^{13}C

observa-se sinal em δ 73,0 correspondente a C-g e sinais em δ 138,8, δ 128,5, δ 127,8 e δ 127,7 relativos aos carbonos aromáticos (Figura 52).

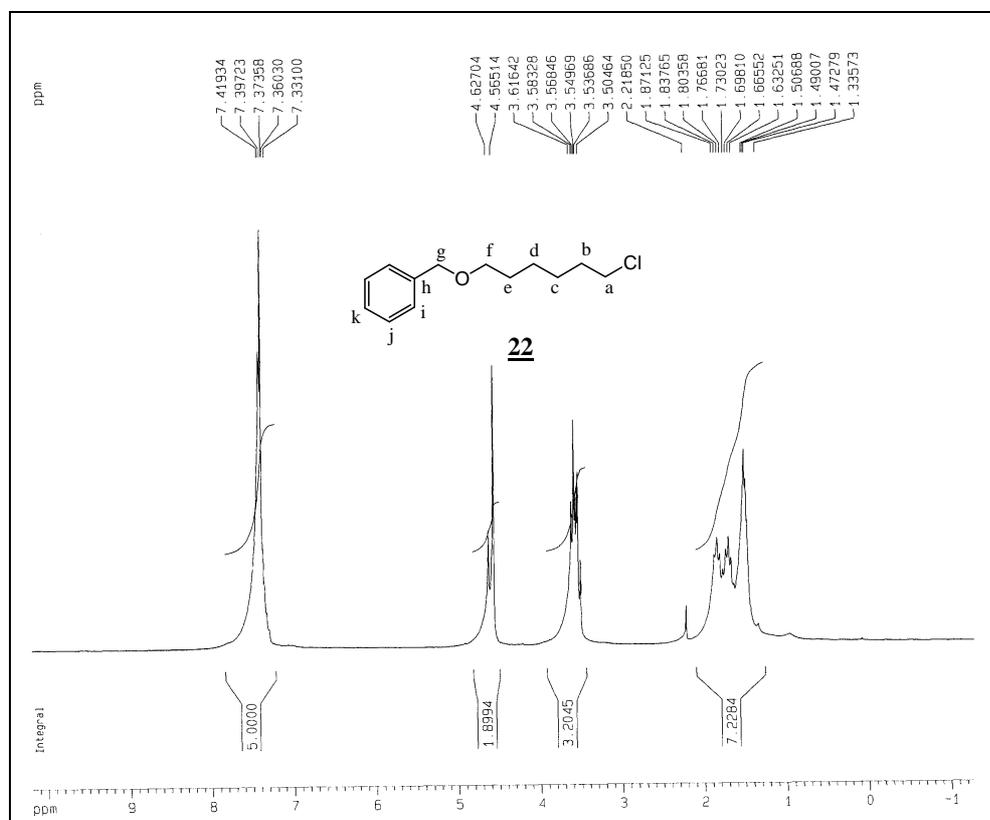


Figura 51 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **22**.

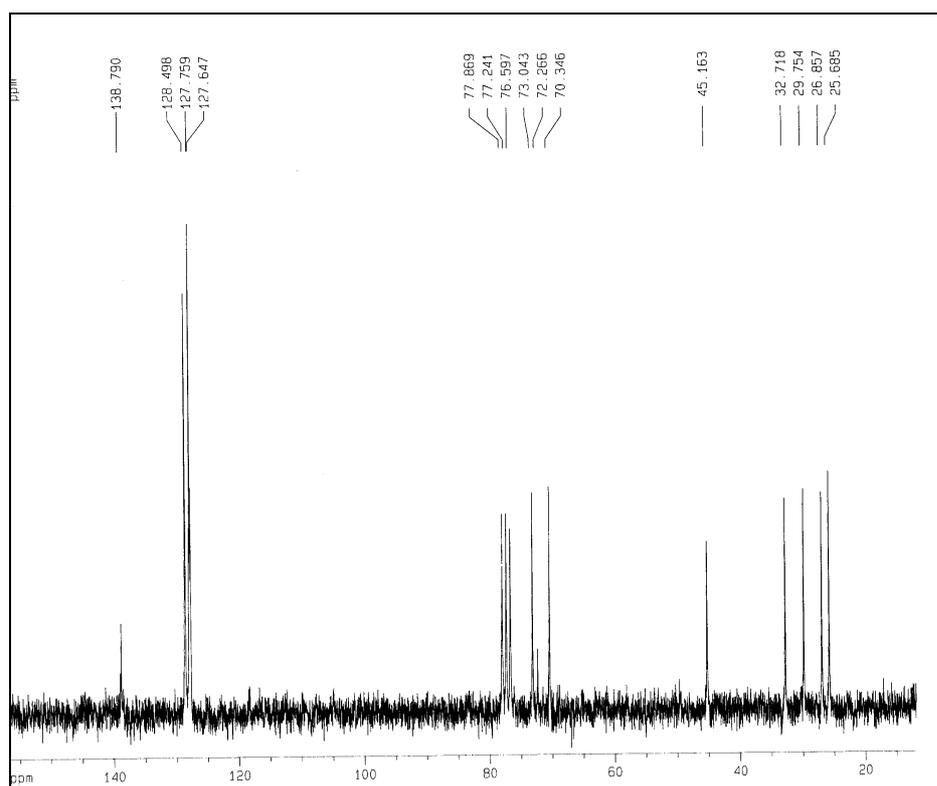


Figura 52 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **22**.

4.1.2.5.2 *Obtenção de 3-O-(6-benziloxi-hexil)-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose (16 e)*

Para a obtenção de **16 e** utilizaram-se duas técnicas para comparação. Uma delas foi a alquilação de **15** com excesso de **22** em reação com hidreto de sódio e DMF anidra, que levou à formação do produto com 45 % de rendimento²⁸. Nessa reação, o hidreto, por ser uma base forte, desprotona o oxigênio da hidroxila de C-3, que por sua vez faz um ataque nucleofílico ao carbono ligado ao cloro e desloca o íon cloreto, formando o produto de substituição nucleofílica **16 e** (Figura 53)³⁹.

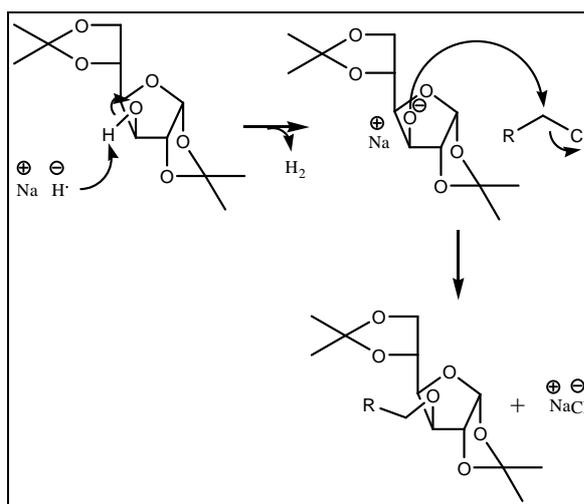


Figura 53 – Mecanismo de reação de substituição nucleofílica com NaH³⁹.

Reação utilizando CTF nas condições descritas anteriormente levou à obtenção do produto **16 e** com rendimento de 65%³². O maior rendimento da reação utilizando-se CTF corrobora a escolha de obterem-se os produtos de alquilação de **15** por essa metodologia. Ademais, é uma técnica de simples execução, visto que não necessita de solvente anidro como na reação com hidreto de sódio.

No espectro no infravermelho de **16 e** observam-se as bandas de deformação axial de C-H (2984 cm^{-1} , 2934 cm^{-1} e 2859 cm^{-1}), deformação axial de C=C aromático (1496 cm^{-1} e 1454 cm^{-1}), deformação axial de C-O (1070 cm^{-1} - 1017 cm^{-1}) e deformação angular fora do plano de C-H de anel aromático monossubstituído (735 cm^{-1} e 697 cm^{-1}) (Figura 54).

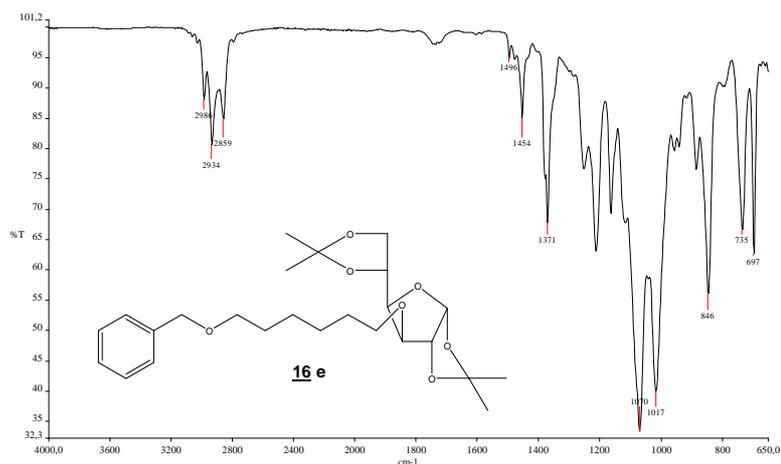


Figura 54 – Espectro no infravermelho de **16 e**.

No espectro de RMN de ^1H de **16 e** observam-se os sinais referentes ao grupo benzila, um simpleto em δ 4,53 correspondente aos hidrogênios benzílicos e um simpleto em δ 7,36 relativos aos hidrogênios aromáticos. Também se observa um multipletto em δ 3,46-3,65, referente a H-a e H-f, um multipletto em δ 1,57-1,68, relativo a H-b e H-e e um multipletto em δ 1,38-1,45 relativo a H-c e H-d (Figura 55).

No espectro de RMN de ^{13}C de **16 e** observa-se sinal em δ 73,1 correspondente ao carbono benzílico, sinais em δ 138,8, δ 128,5 e δ 127,8 relativos aos carbonos aromáticos e sinais em δ 70,7 e δ 70,5 correspondentes aos carbonos C-a e C-f (Figura 56). Pelo mapa de contornos HMQC pôde-se confirmar a atribuição do carbono benzílico, dos carbonos C-a e C-f e atribuir os carbonos do anel glicofuranosídico C-2, C-3 e C-4 em δ 82,8, δ 82,3 e δ 81,4 (Figura 57).

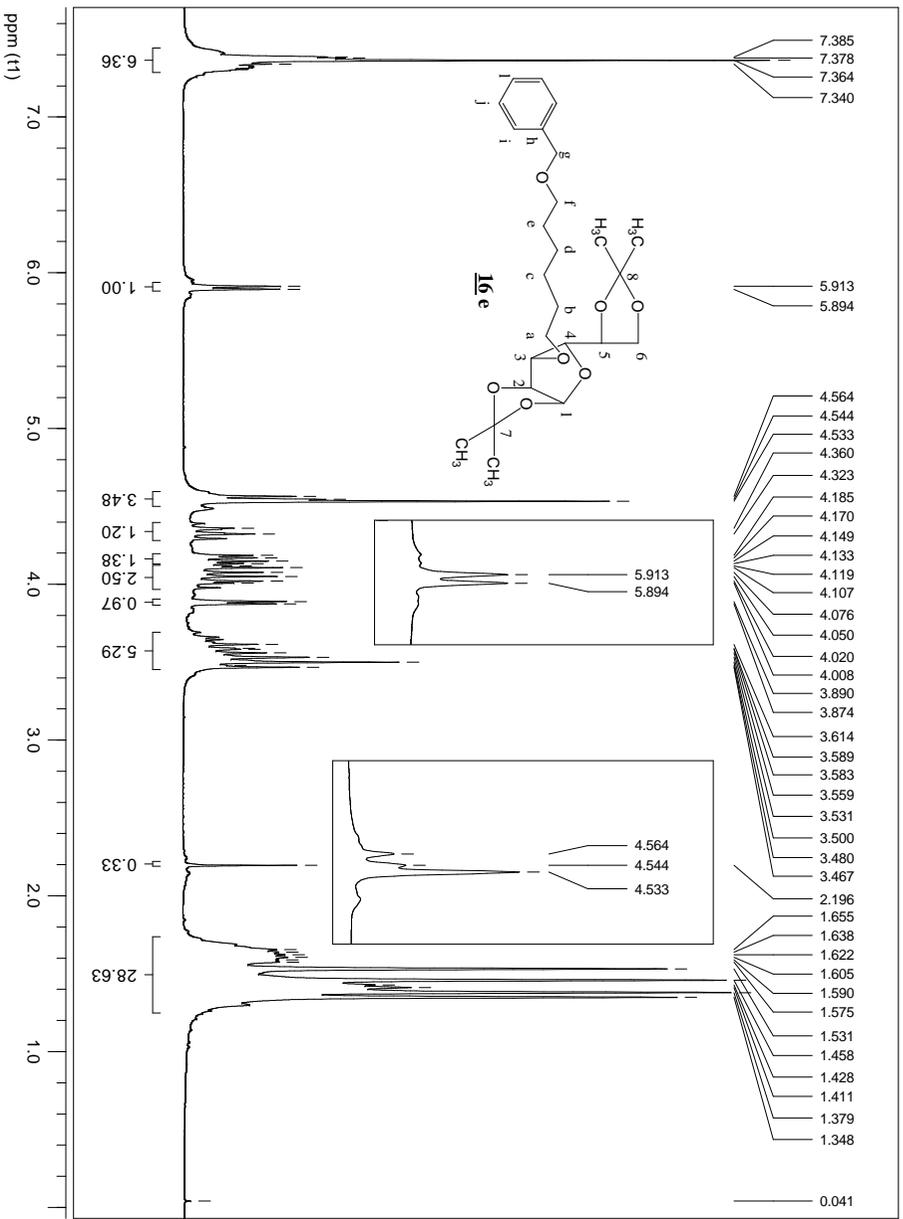


Figura 55 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **16e**.

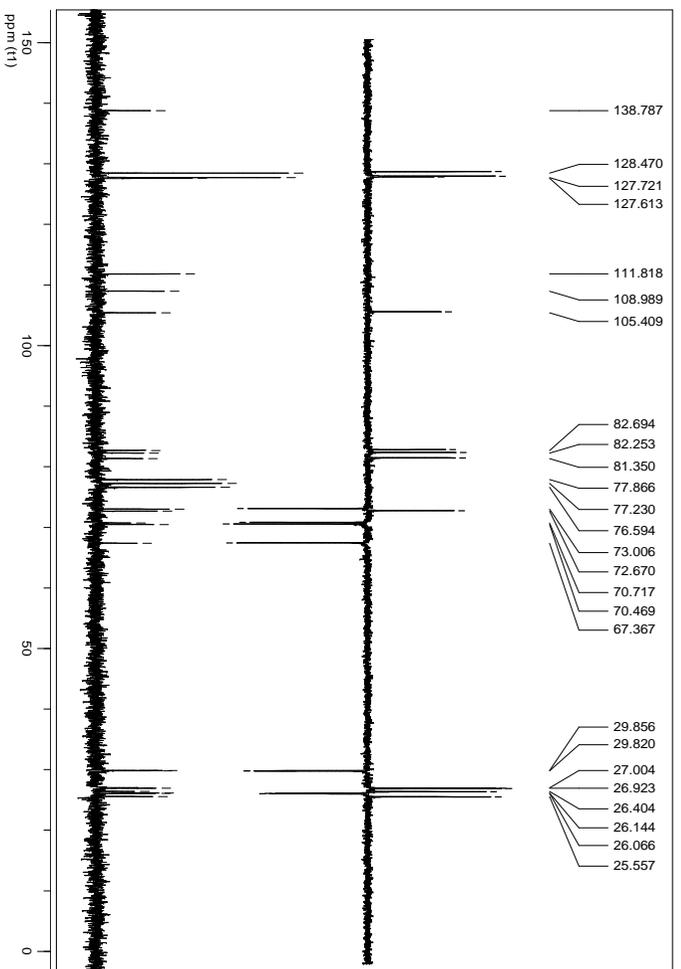


Figura 56 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **16e**.

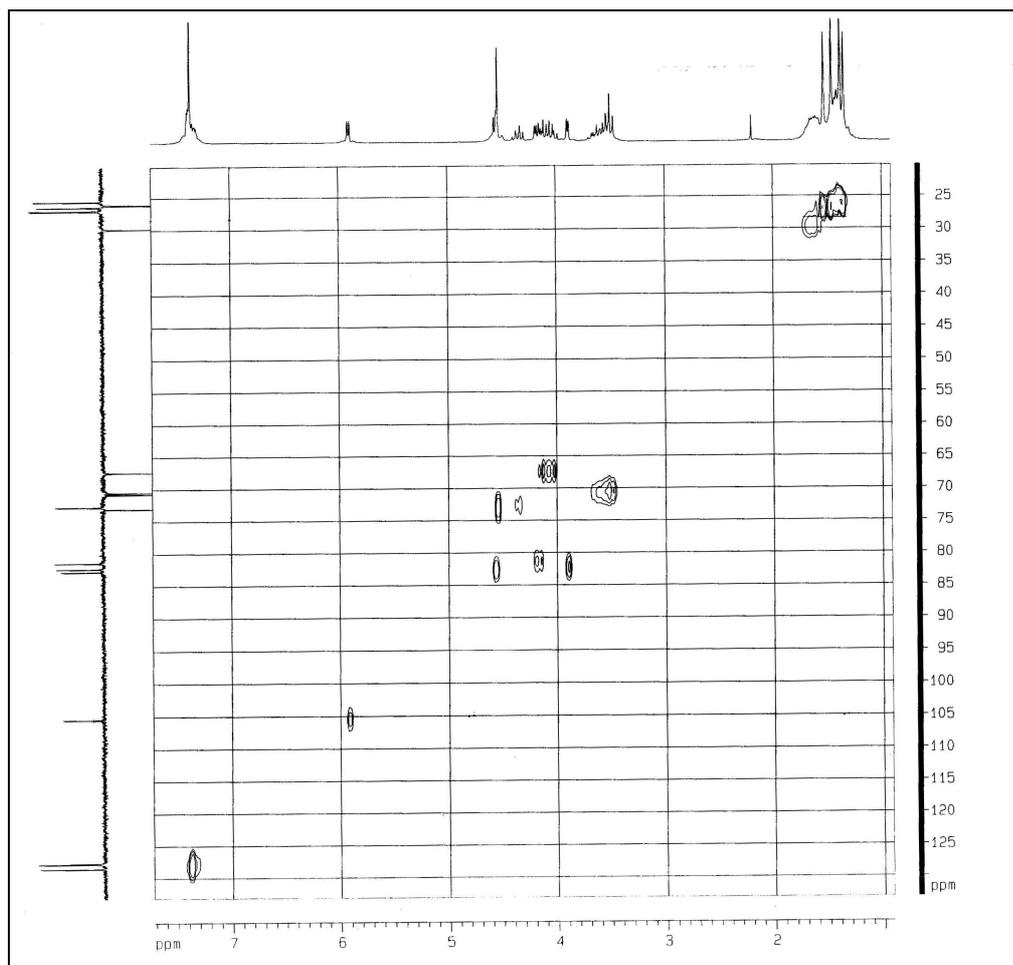


Figura 57 – Mapa de Contornos HMQC (50 MHz, CDCl_3) de **16 e**.

4.1.2.5.3 Obtenção de 3-O-(6-benziloxi-hexil)- α,β -D-glicopiranosose (**17 e**)

O mesmo procedimento para hidrólise dos acetais foi realizado para a obtenção do derivado desprotegido **17 e** a partir de **16 e**³⁶. O produto foi obtido com rendimento de 60%. No espectro no infravermelho de **17 e** observam-se as bandas de deformação axial de O-H de álcool (3491 cm^{-1} , 3402 cm^{-1} e 3309 cm^{-1}), deformação axial de C=C aromático (1495 cm^{-1} e 1452 cm^{-1}), deformação axial de C-O (1100 cm^{-1} - 1025 cm^{-1}) e deformação angular fora do plano de C-H de anel aromático monossustituído (735 cm^{-1} e 696 cm^{-1}) (Figura 58).

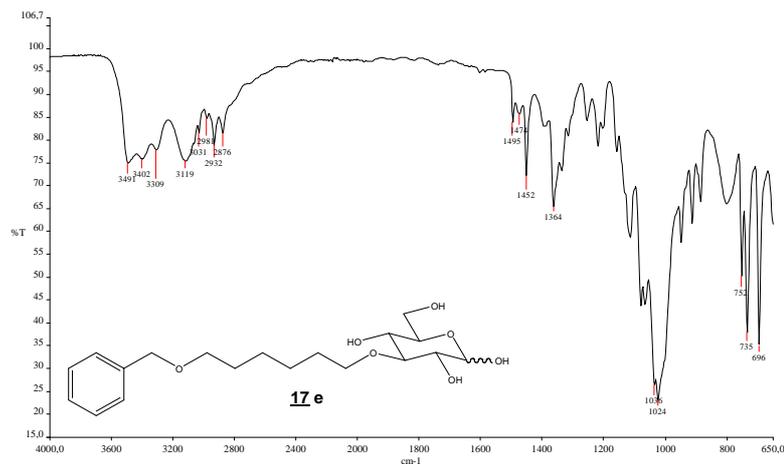


Figura 58 – Espectro no infravermelho de **17 e**.

No espectro de RMN de ^1H de **17 e** observam-se os sinais referentes ao grupo benzila, um simpleto em δ 4,48 correspondente aos hidrogênios benzílicos e um simpleto em δ 7,33 relativos aos hidrogênios aromáticos (Figura 59). No espectro de RMN de ^{13}C observam-se sinais em δ 74,3 e δ 73,9 correspondentes a C-a e C-g e sinais em δ 139,9, δ 129,5, δ 128,9 e δ 128,8 relativos aos carbonos aromáticos (Figura 60).

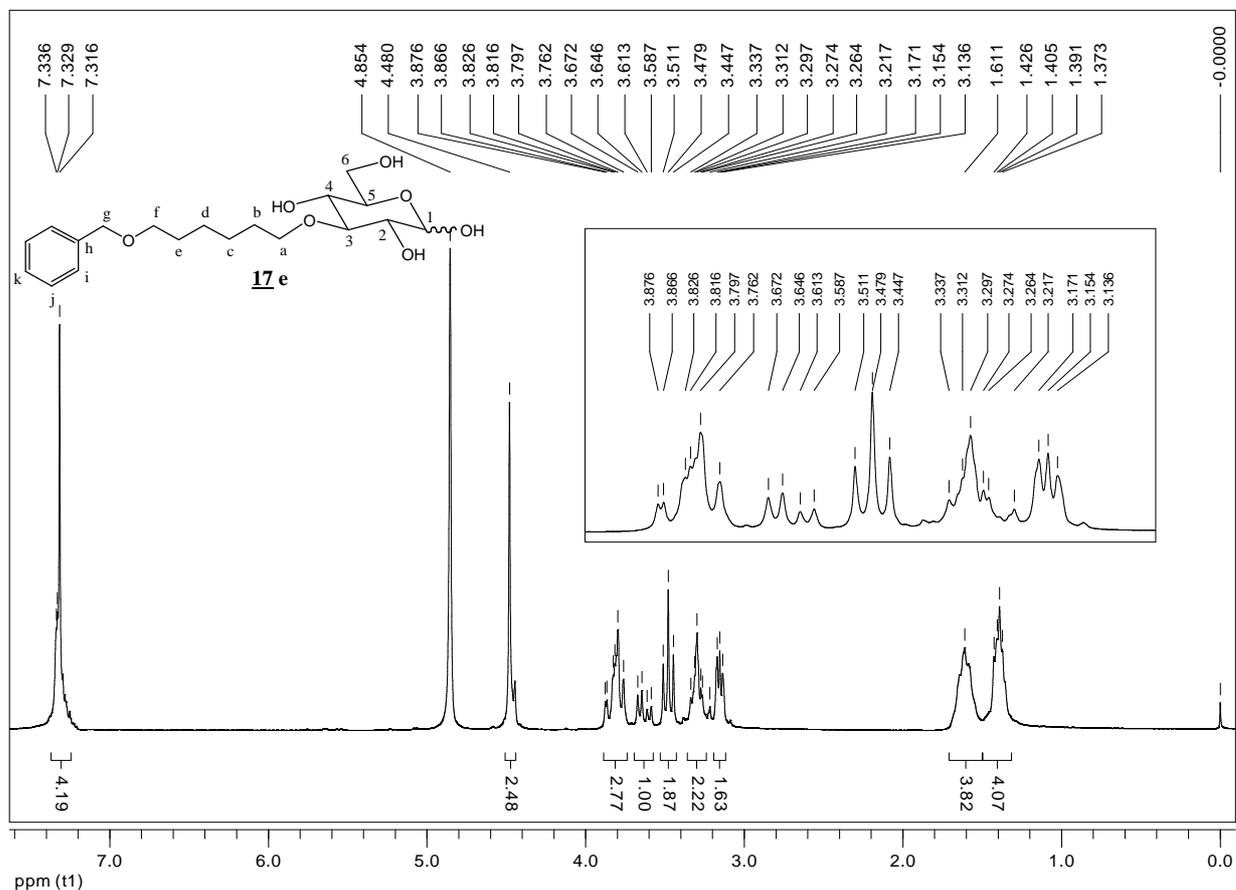


Figura 59 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de **17 e**.

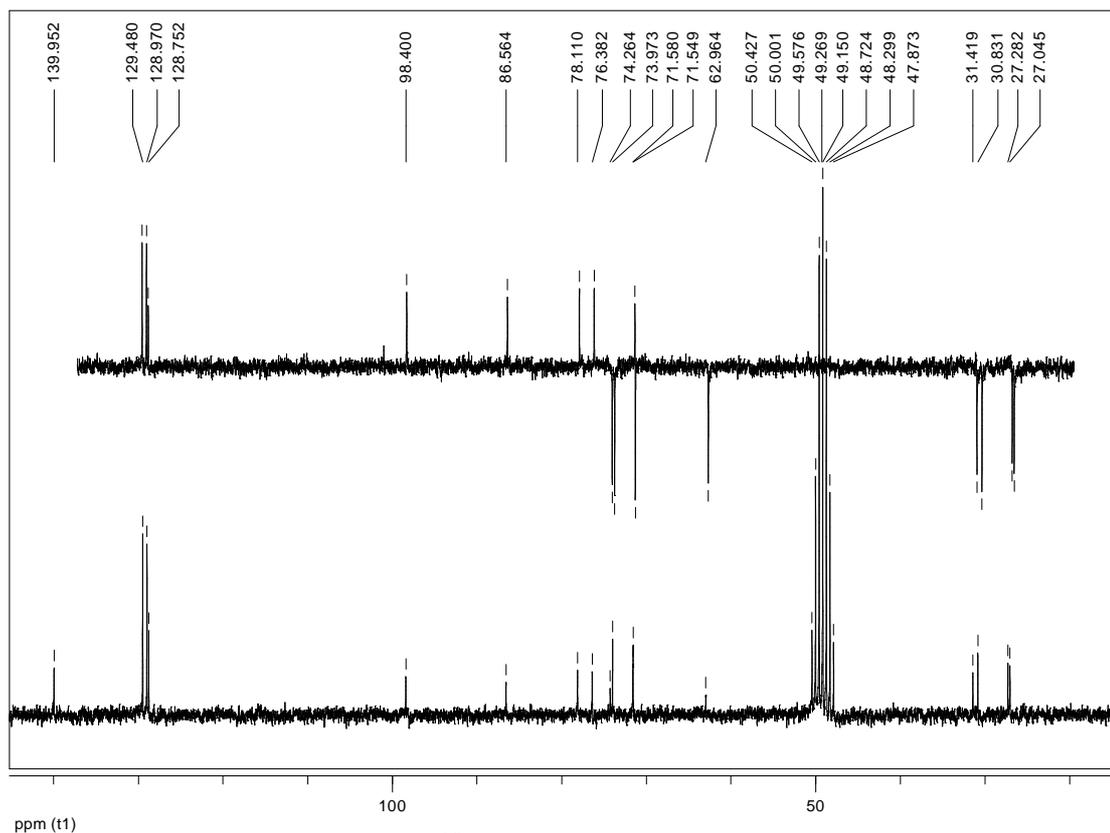


Figura 60 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de **17 e**.

4.1.2.6 Síntese de 3-*O*-[6-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-*n*-hexil]- α,β -D-glicopiranosose (**17 f**)

4.1.2.6.1 Obtenção de metanossulfonato de 6-cloro-*n*-hexila (**23**)

O haleto de alquila **23**, necessário para a obtenção do derivado protegido **16 f**, foi obtido a partir de 6-cloro-1-hexanol (**20**). Primeiramente, **20** foi mesilado em reação com cloreto de mesila e piridina, fornecendo o mesilato **23** com rendimento de 91%⁴⁰.

No espectro no infravermelho de **23** observam-se bandas de deformação axial de C-H de Carbono sp^3 (2940 cm^{-1} e 2863 cm^{-1}), bandas de deformação axial de S=O de sulfonato (1348 cm^{-1} e 1175 cm^{-1}) e de deformação angular de CH_2 de compostos de cadeia longa (717 cm^{-1}) (Figura 61).

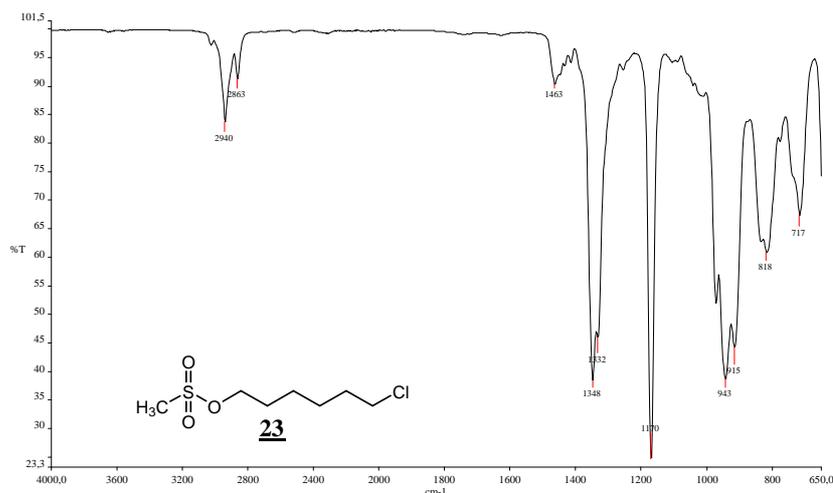


Figura 61 – Espectro no infravermelho de **23**.

No espectro de RMN de ^1H de **23** observa-se sinal referente ao grupo mesila, um simpleto δ 3,02 correspondente aos hidrogênios metílicos. Também se observam dois tripletos em δ 4,24 e δ 3,55 referentes a H-f ($J_{e,f} = 6,5$ Hz) e a H-a ($J_{a,b} = 6,4$ Hz), respectivamente, e dois sinais largos, um simpleto aparente em δ 1,78 e um duplete em δ 1,48, correspondentes aos hidrogênios metilênicos (Figura 62). No espectro de RMN de ^{13}C observam-se sinais em δ 70,0 e δ 45,0 correspondentes aos carbonos C-f (ligado a O) e C-a (ligado a Cl), respectivamente, um sinal em δ 37,5 relativo ao carbono metílico do grupo mesila, além dos sinais dos quatro carbonos metilênicos (Figura 63).

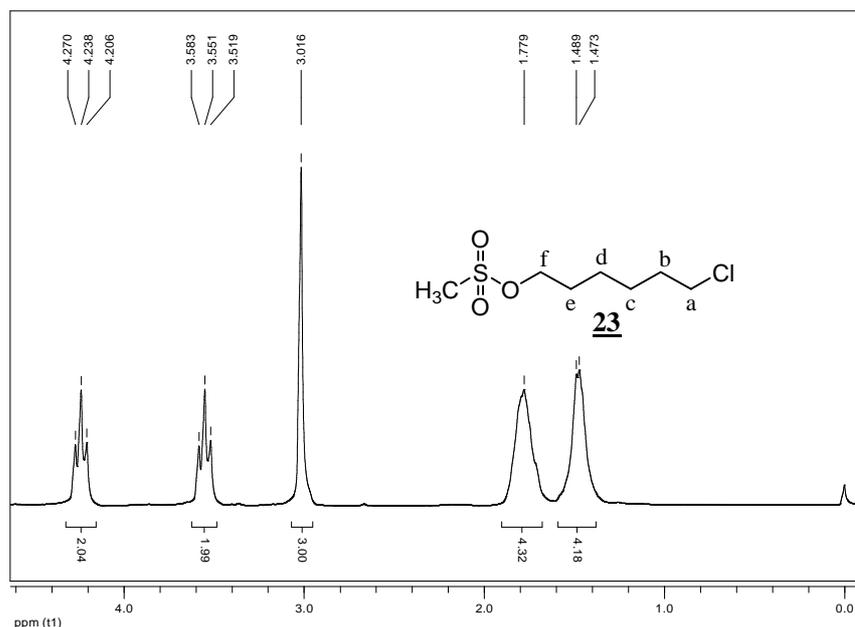


Figura 62 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **23**.

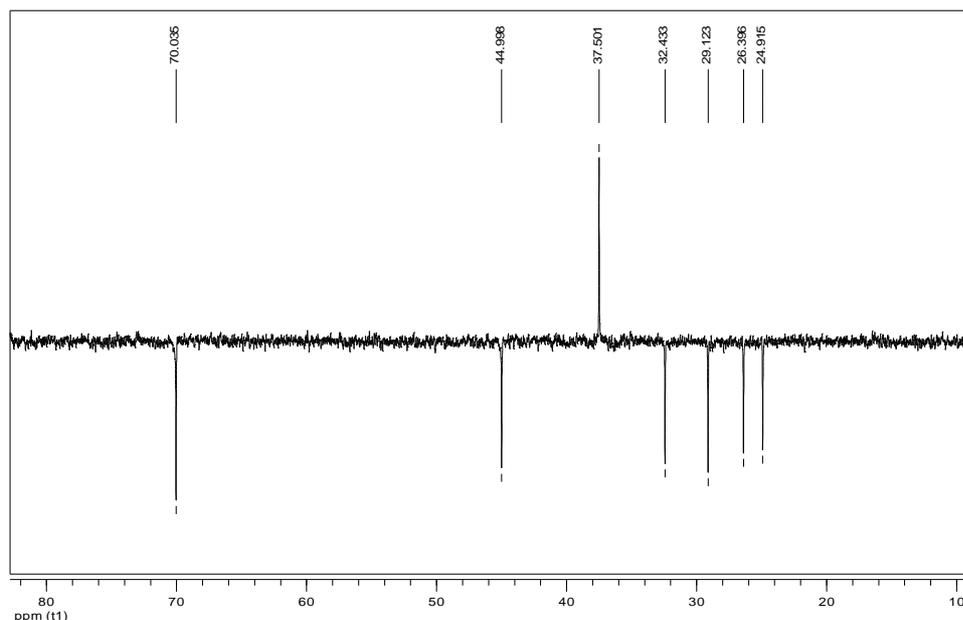


Figura 63 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) (50 MHz, CDCl_3) de **23**.

4.1.2.6.2 Obtenção de 1-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-6-cloro-hexano (**24**)

Reação de CTF utilizando-se o mesilato **23** para alquilação do eugenol levou à obtenção de **24** com 88% de rendimento³². No espectro no infravermelho de **24** observam-se bandas de deformação axial de C=C de alqueno (1638 cm^{-1}), de deformação axial C=C aromático (1600 , 1589 , 1511 e 1465 cm^{-1}), de deformação axial C-O (1258 e 1036 cm^{-1}) e de deformação angular fora do plano de C-H de alqueno (994 e 913 cm^{-1}) (Figura 64).

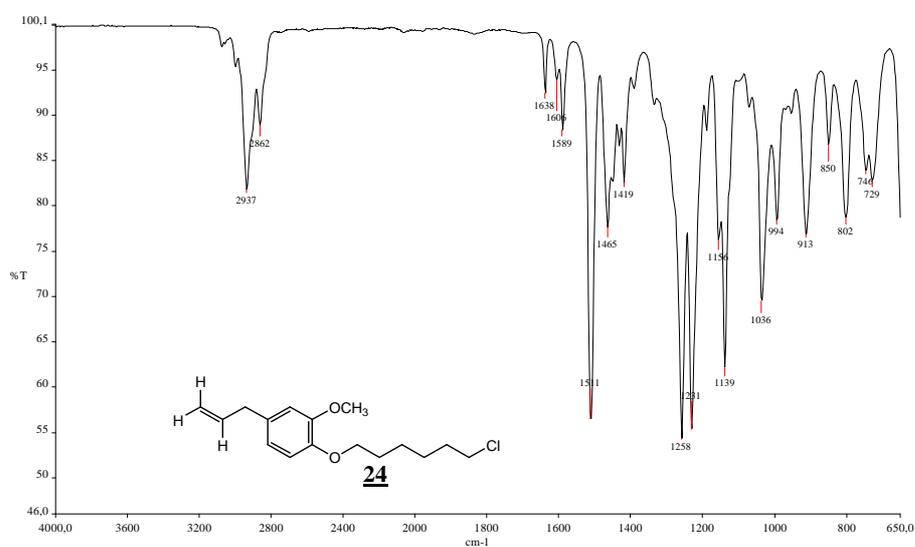


Figura 64– Espectro no infravermelho de **24**.

No espectro de RMN de ^1H de **24** não se observa sinal correspondente aos hidrogênios metílicos do grupo mesila. Observam-se sinais referentes aos hidrogênios aromáticos - dois dupletos em δ 6,80 e δ 6,70 referentes a H-i ($J_{\text{orto}} = 8,7$ Hz) e a H-h, respectivamente, além de simpleto em δ 6,71 correspondente a H-k. Observam-se ainda os sinais correspondentes ao alqueno terminal, um duplo triplete duplo em δ 5,96 referente ao hidrogênio H-n ($J_{\text{n,o}}=10,3$ Hz; $J_{\text{n,o}'} = 17,4$ Hz; $J_{\text{m,n}} = 6,0$ Hz), um duplete duplo em δ 5,07 referente ao hidrogênio H-o' (*trans* a H-n), um duplete largo em δ 5,06 referente a hidrogênio H-o (*cis* a H-n), um triplete em δ 3,54 relativo ao hidrogênio H-a ($J_{\text{a,b}} = 6,6$ Hz), além dos sinais relativos aos outros hidrogênios metilênicos (Figura 65). No espectro de RMN de ^{13}C observam-se sinais entre δ 112,0 e δ 149,0 correspondentes aos carbonos aromáticos, sinais em δ 137,9 e δ 115,7 correspondentes aos carbonos vinílicos C-n e C-o, sinal em δ 45,2 referente ao carbono metilênico ligado a Cl, além dos sinais dos outros carbonos metilênicos (Figura 66).

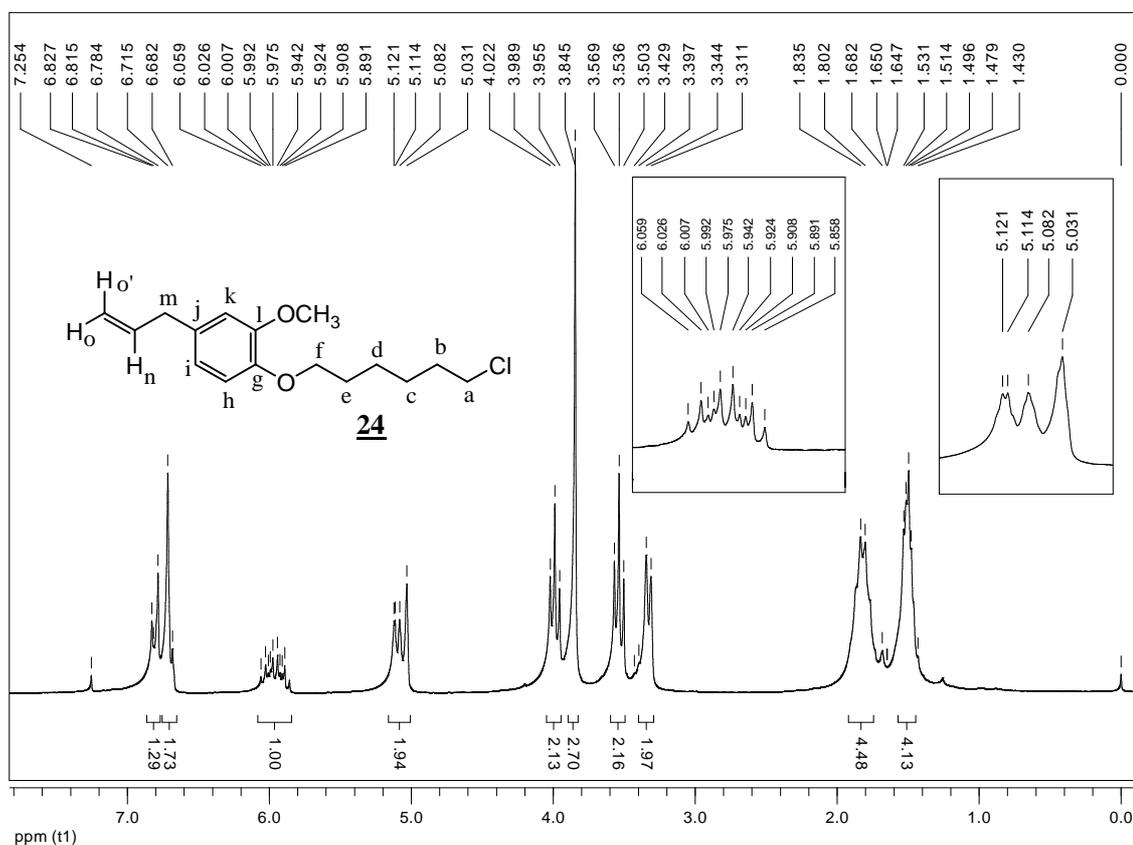


Figura 65 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **24**.

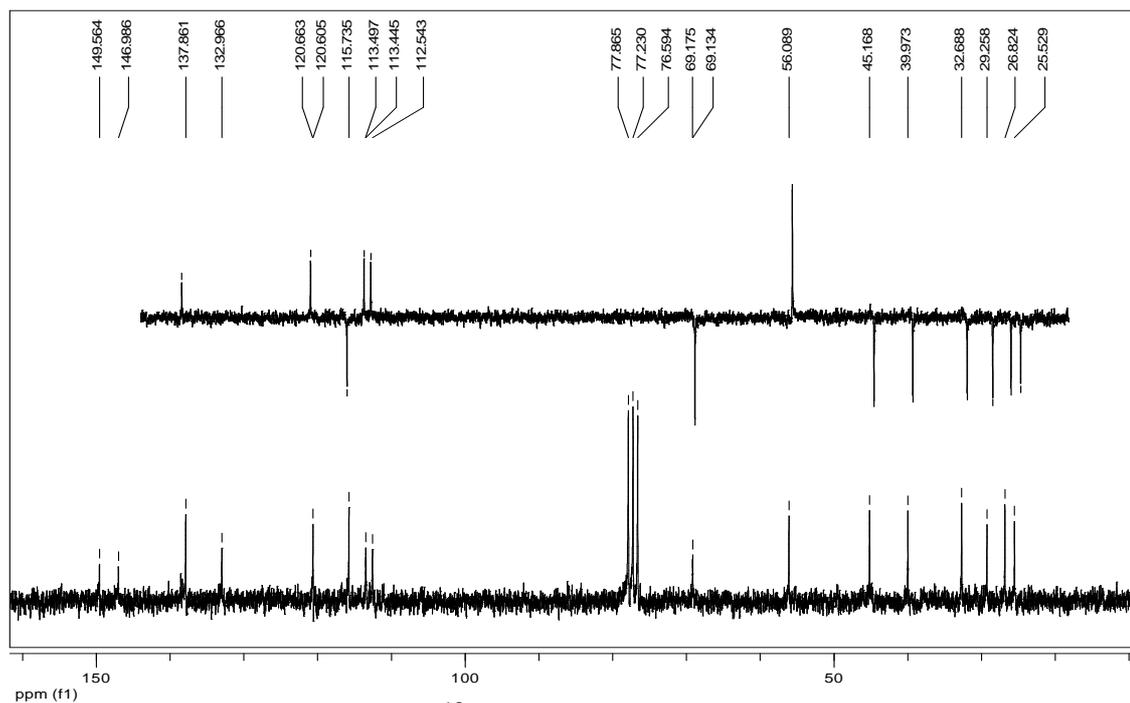


Figura 66 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **24**.

4.1.2.6.3 Obtenção de 1-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-6-iodo-hexano (**25**)

A obtenção de **16 f** a partir de **24** não foi bem sucedida. Então, optou-se por trocar o halogênio cloro por iodo a fim de favorecer a reação de substituição nucleofílica, uma vez que o iodeto é um bom grupo abandonador e a reação para troca dos halogênios é de simples execução. O derivado **25** foi obtido a partir do derivado clorado **24** numa reação com NaI em acetona anidra sobre refluxo com 98% de rendimento⁴⁹. Pela análise do espectro no infravermelho de **25** não é possível observar a troca de cloro por iodo (Figura 67). Os espectros no infravermelho de **24** e **25** são superponíveis.

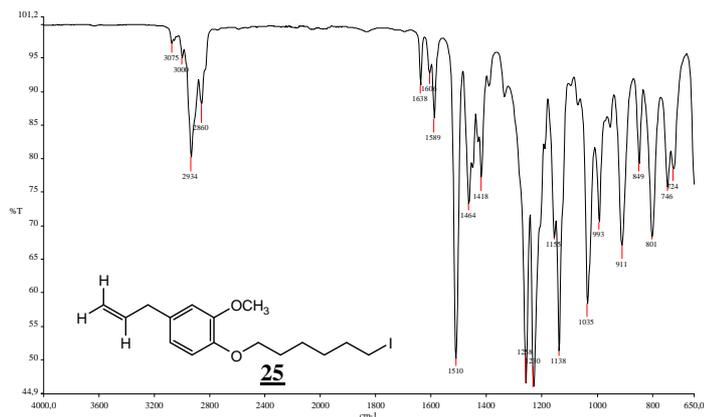


Figura 67 – Espectro no infravermelho de **25**.

No espectro de RMN de ^1H de **25** observa-se, dentre outros sinais, tripleto em δ 3,19 ($J_{a,b}=7,0$ Hz) correspondente aos hidrogênios metilênicos ligados ao átomo de iodo (Figura 68). No espectro de RMN de ^{13}C subspectro DEPT 135 observa-se, dentre outros sinais, um em δ 7,1 correspondente ao carbono ligado a iodo (Figura 69). O reduzido valor de deslocamento químico do carbono ligado ao iodo é conhecido como “efeito do átomo pesado”. Ocorre uma alta proteção magnética do carbono devido ao campo magnético gerado pelos elétrons periféricos do iodo. Essa blindagem aumenta com o aumento do número atômico do átomo ligado ao carbono⁴¹.

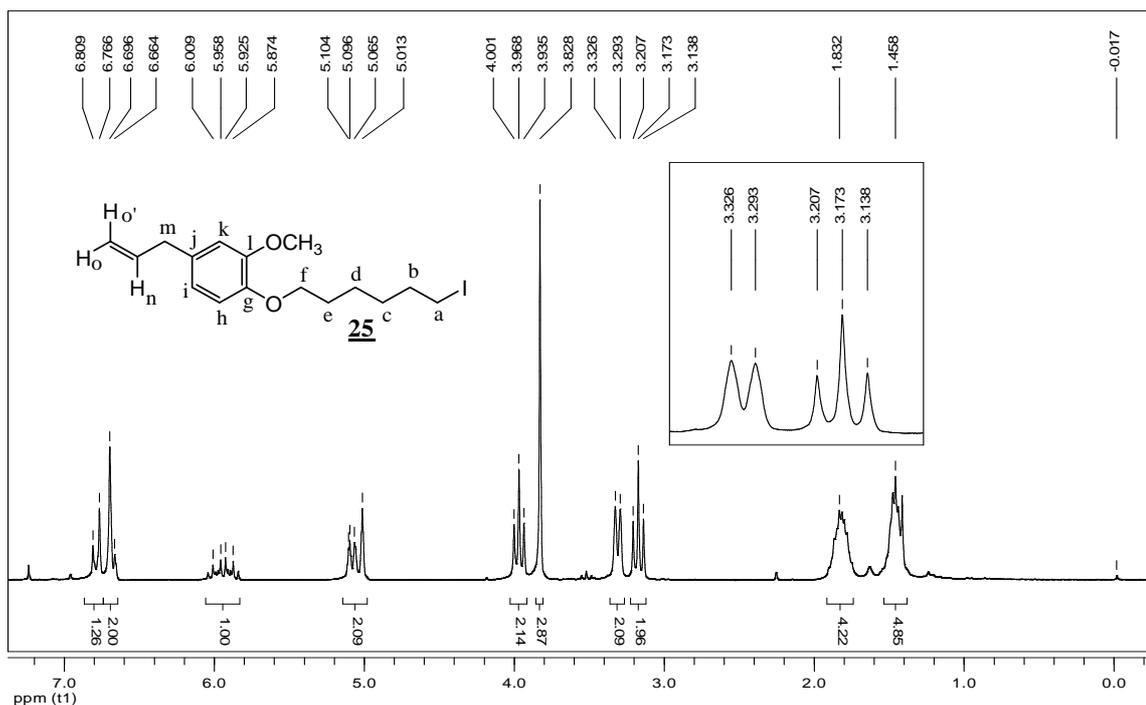


Figura 68 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **25**.

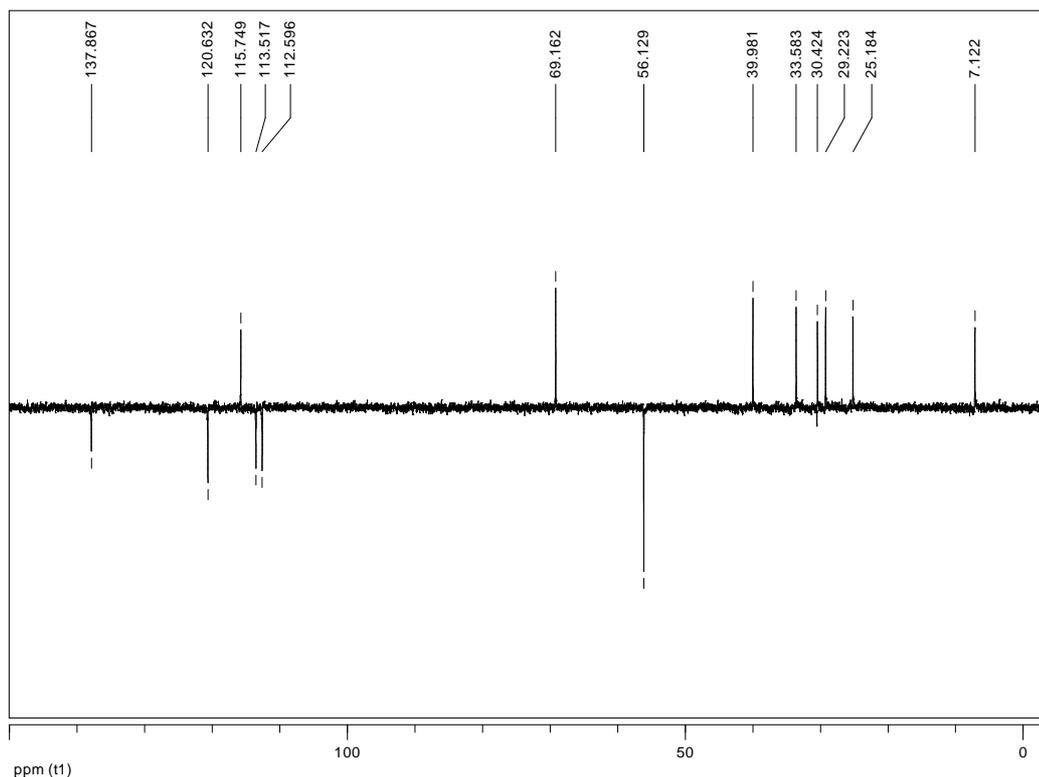


Figura 69 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT 135) (50 MHz, CDCl_3) de **25**.

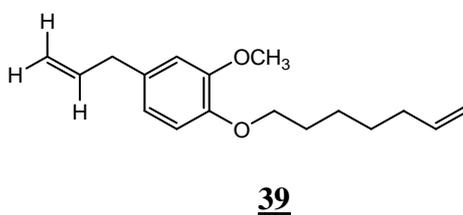
4.1.2.6.4 Obtenção de 3-O-[6-(o-metoxi-p-alilfenoxi)-n-hexil]-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**16f**)

Para a obtenção de **16 f** a partir da alquilação de **15** com o cloreto **24** foram utilizadas diversas metodologias, mas nenhuma levou à formação do produto esperado com bom rendimento. Inicialmente, utilizou-se CTF, mas o produto **16 f** foi obtido com rendimento de apenas 8%³². A segunda tentativa para obtenção de **16 f** a partir de **24** foi reação com hidreto de sódio e THF anidro, contudo o produto foi obtido com apenas 2% de rendimento²⁸.

Outra tentativa para a obtenção de **16 f** foi a utilização de PEG 400 como catalisador em reação com solução de hidróxido de potássio saturada e THF anidro. Também essa tentativa não obteve sucesso e o produto **16 f** foi obtido com 9% de rendimento. Essa metodologia foi utilizada, uma vez que polietilenoglicóis têm sido empregados para aumentar a velocidade de

reações. Um complexo PEG-KOH é formado permitindo a difusão do substrato para esse complexo, onde ocorre a reação⁴².

Uma das justificativas para o baixo rendimento nas tentativas de obtenção de **16 f** era a reação de eliminação que ocorria com o material de partida **24**, preferencialmente à reação de substituição nucleofílica. O produto de eliminação **39** foi obtido na reação com PEG 400 com rendimento de 47%.



No espectro de RMN de ¹H de **39** não se observa tripleto correspondente aos hidrogênios metilênicos ligados a cloro, mas observam-se sinais referentes a dois grupos vinílicos, dois multipletos em δ 5,80-5,97 e δ 4,93 – 5,12, o primeiro correspondente aos carbonos (H-b e H-n) e o segundo aos carbonos (H-a, H-a', H-o e H-o') da dupla ligação (Figura 70). No espectro de RMN de ¹³C observa-se a duplicação dos sinais relativos aos carbonos vinílicos. Dois sinais em δ 137,9 e δ 138,8 referentes aos carbonos C-b e C-n e dois sinais em δ 114,9 e δ 115,8 referentes aos carbonos C-a e C-o das duplas ligações. Não é observado o sinal referente ao carbono ligado ao cloro (Figura 71).

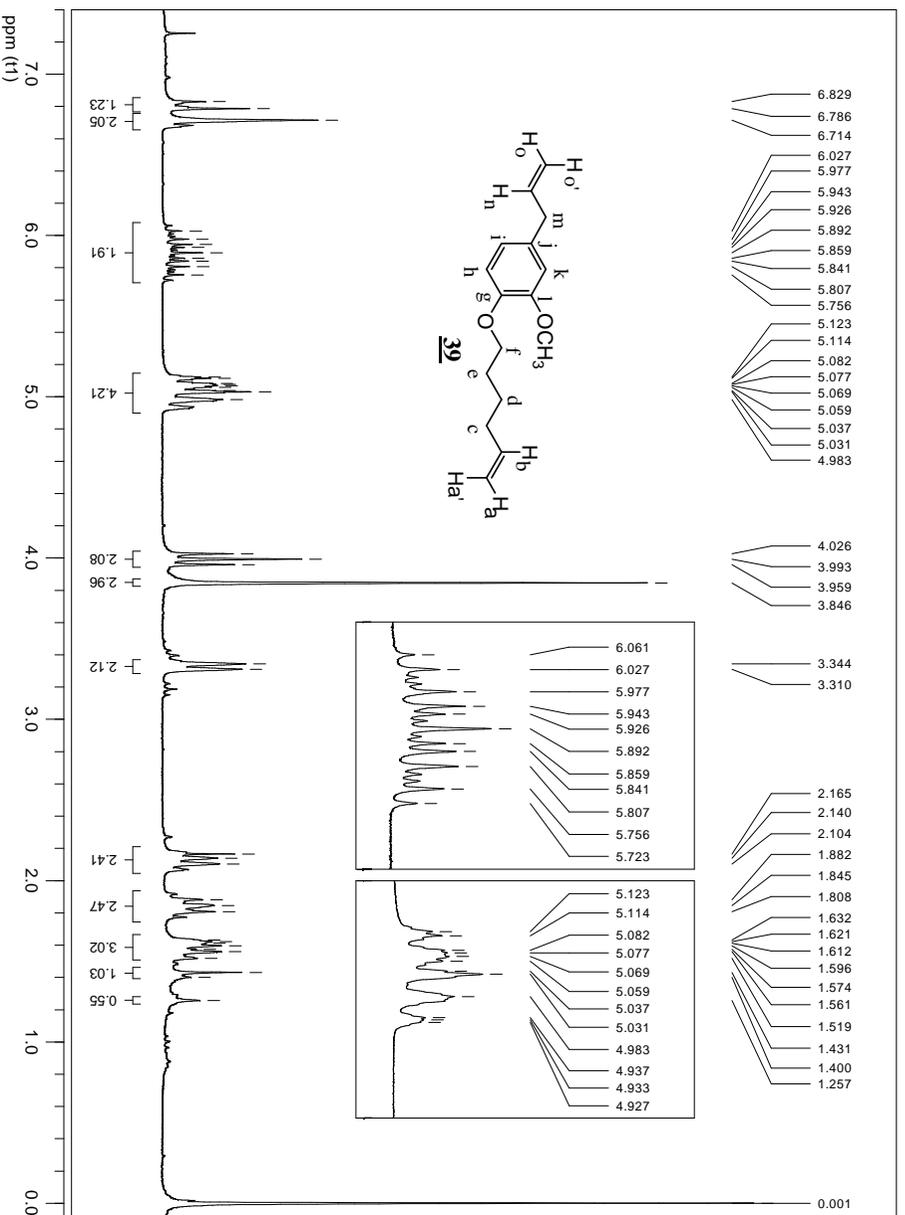


Figura 70 – Espectro de RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$) de **39**.

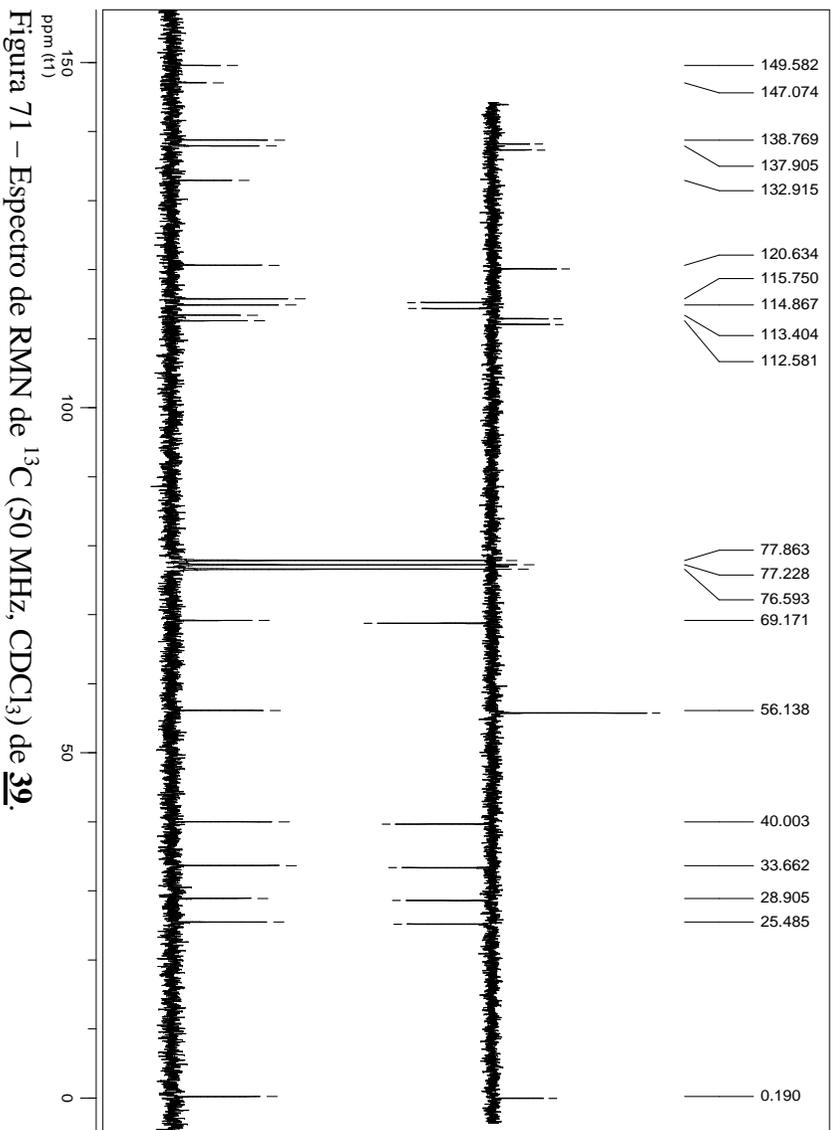


Figura 71 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) de **39**.

O derivado **16 f** foi obtido em reação de CTF nas condições descritas anteriormente a partir de **25** com rendimento de 45%³². No espectro no infravermelho de **16 f** observam-se bandas de deformação axial de C=C de alqueno monossustituído (1638 cm⁻¹), de deformação axial C=C aromático (1589, 1512 e 1465 cm⁻¹) e bandas de deformação axial de C-O (1258 - 1017 cm⁻¹) (Figura 72).

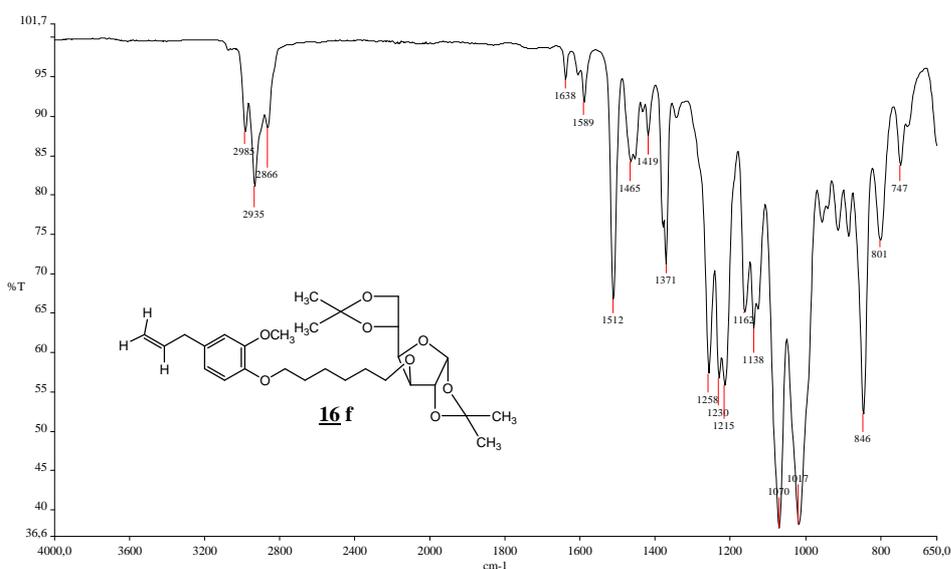


Figura 72 – Espectro no infravermelho de **16 f**.

No espectro de RMN de ¹H de **16 f** observam-se os sinais referentes ao grupo vinila, aos hidrogênios aromáticos, à porção glicofuranosídica e um multiplete em δ 3,56-3,84 referente a H-a (Figura 73). No espectro de RMN de ¹³C observam-se sinais referentes ao grupo vinila, aos carbonos aromáticos, aos átomos de carbono da glicofuranose e um sinal em δ 70,7 correspondente a C-a (Figura 74).

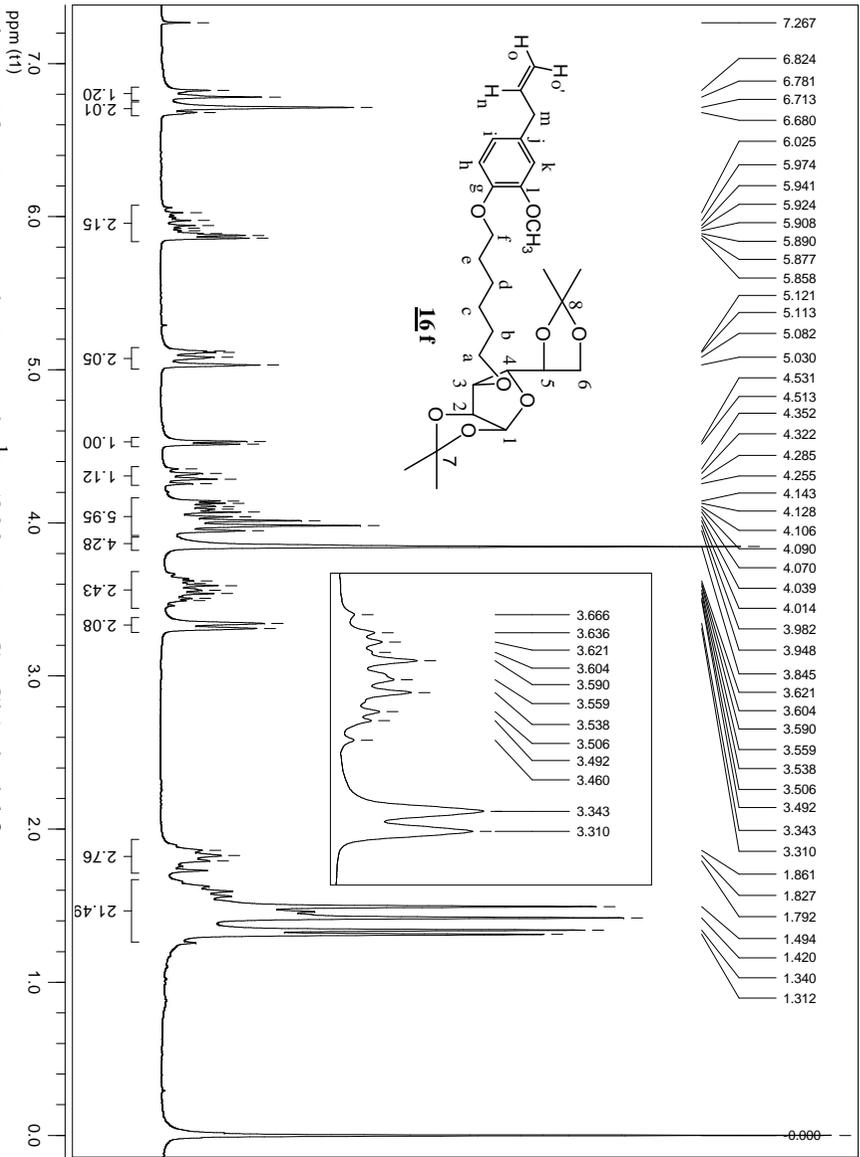


Figura 73 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **16f**.

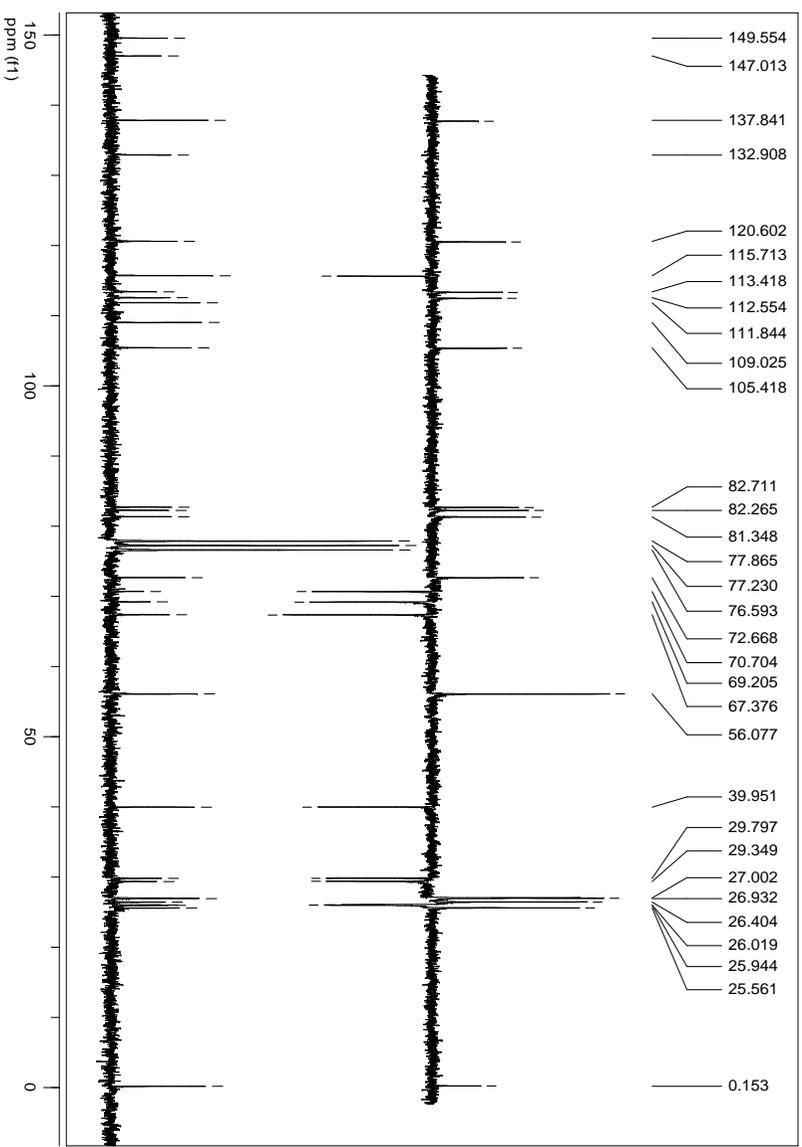


Figura 74 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **16f**.

4.1.2.6.5 Obtenção de 3-O-[6-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-*n*-hexil]- α,β -D-glicopirranose (**17 f**)

O derivado desprotegido **17 f** foi obtido a partir de **16 f** por hidrólise ácida dos acetais com rendimento de 52%³⁶. No espectro no infravermelho de **17 f** observam-se as bandas de deformação axial de O-H de álcool (3572 e 3350 cm^{-1}), deformação axial C=C de alqueno (1639 cm^{-1}), deformação axial de C=C aromático (1607, 1589, 1515 e 1469 cm^{-1}), deformação axial de C-O (1134 - 1005 cm^{-1}) (Figura 75).

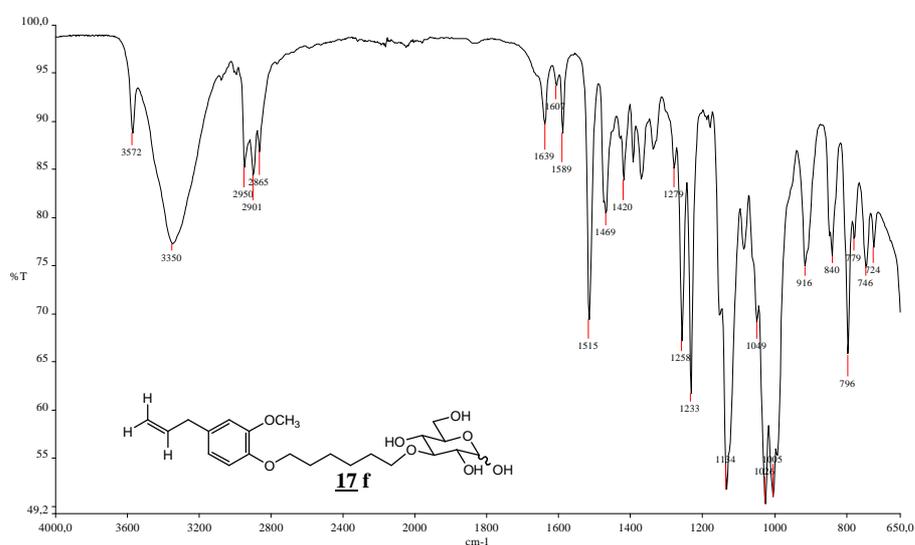


Figura 75 – Espectro no infravermelho de **17 f**.

No espectro de RMN de ^1H de **17 f** observam-se os sinais referentes ao grupo vinila, aos hidrogênios aromáticos, além dos hidrogênios do açúcar. Observa-se que **17 f** se apresenta principalmente como o anômero α ($\alpha:\beta = 1:0,3$), evidenciado pelo multipletto em δ 4,99-5,09, correspondente ao hidrogênio H-1 e aos hidrogênios olefínicos H-o e H-o'. A pequena proporção do anômero β é evidenciada pelo dupletto em δ 4,47 ($J_{1,2} = 7,2$ Hz) (Figura 76). No espectro de RMN de ^{13}C subspectro DEPT 135 observam-se, dentre outros sinais, aqueles relativos ao anômero α (mais intensos) e ao anômero β . O sinal em δ 94,2 corresponde a C-1 do anômero α e sinal em δ 98,4 corresponde a C-1 do anômero β (Figura 77).

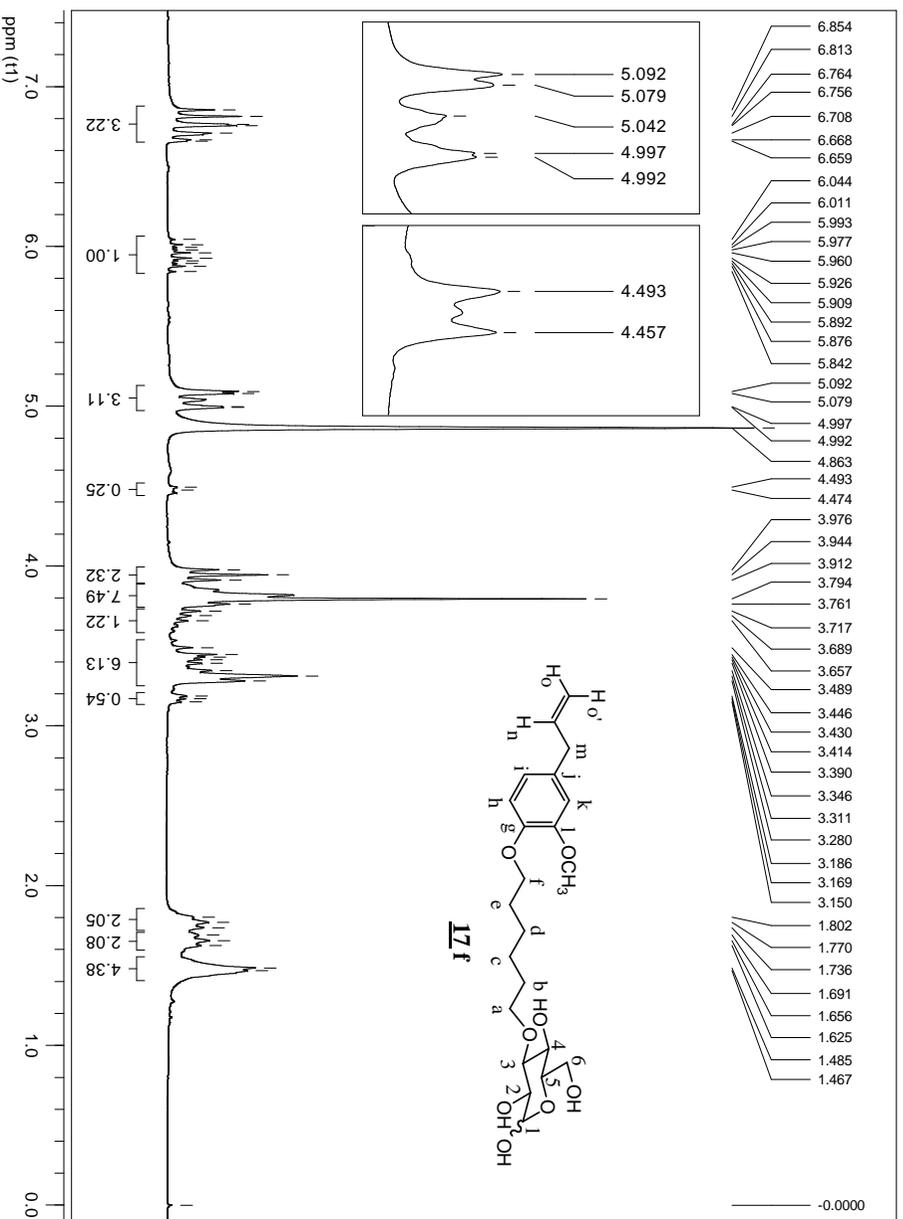


Figura 76 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de **17f**.

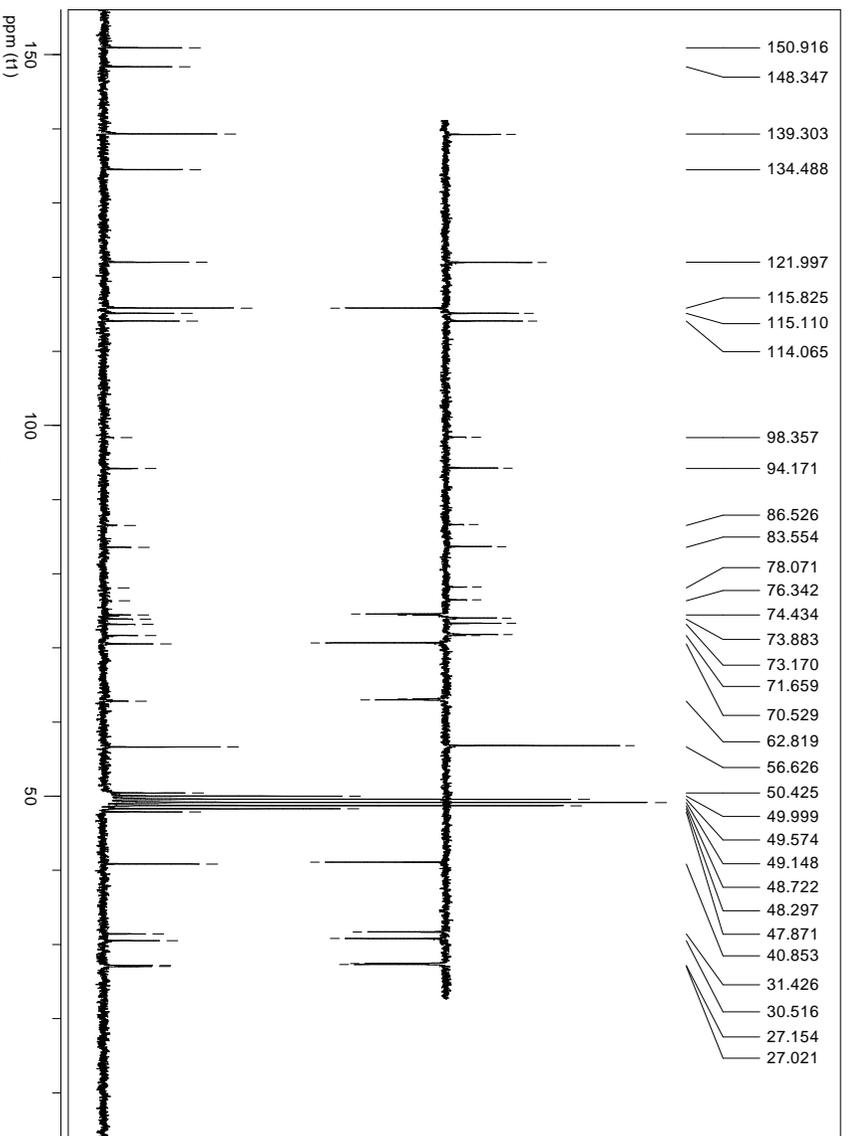


Figura 77 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de **17f**.

4.1.2.7 Síntese de 3-O-[3-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-*n*-propil]- α,β -D-glicopiranosose (**17 g**)

4.1.2.7.1 1,3-Dimetanossulfoniloxipropano (**27**)

Para a síntese de **17 g** foi necessária a obtenção do mesilato **28** (Figura 8, p. 38). Para tal, primeiramente foi realizada a mesilação de 1,3-propanodiol (**26**), em reação com cloreto de mesila, diclorometano anidro e trietilamina⁴³. O dimesilato **27** foi obtido com rendimento de 94%. Tentativa de reação de mesilação com piridina anidra e cloreto de mesila não foi bem sucedida, sendo observada a formação de uma mistura de produtos⁴⁰. No espectro no infravermelho de **27**, observam-se as bandas de deformação axial de C-H de carbono sp^3 (2969 cm^{-1}) e de deformação axial de S=O de sulfonato (1350 e 1172 cm^{-1}) (Figura 78).

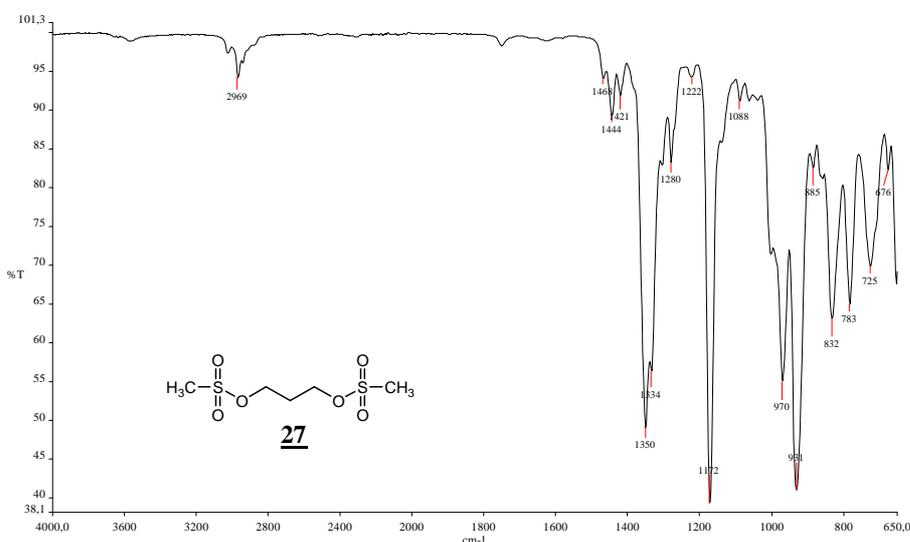


Figura 78 – Espectro no infravermelho de **27**.

No espectro de RMN de ^1H de **25** observam-se apenas três sinais, um tripleto em δ 4,37 ($J_{a,b} = 5,9\text{ Hz}$) correspondente aos quatro hidrogênios metilênicos H-a, um quinteto em δ 2,20 relativo aos hidrogênios metilênicos H-b e um simpleto em δ 3,06 referente aos hidrogênios metílicos dos dois grupos mesila (Figura 79). No espectro de RMN de ^{13}C observam-se três

sinais, um em δ 65,6 referente aos carbonos metilênicos C-a, um sinal em δ 29,0 relativo a C-b e outro em δ 37,4 correspondente aos carbonos metílicos do grupo mesila (Figura 80).

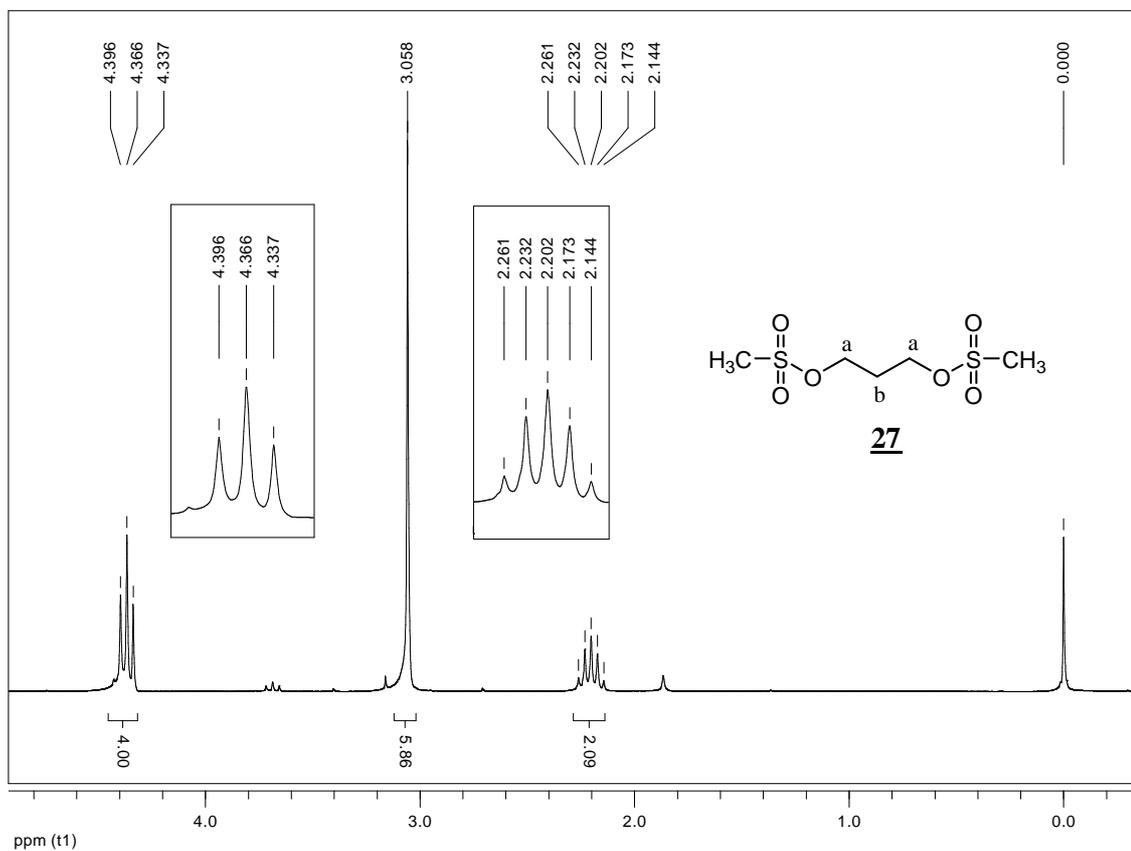


Figura 79 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **27**.

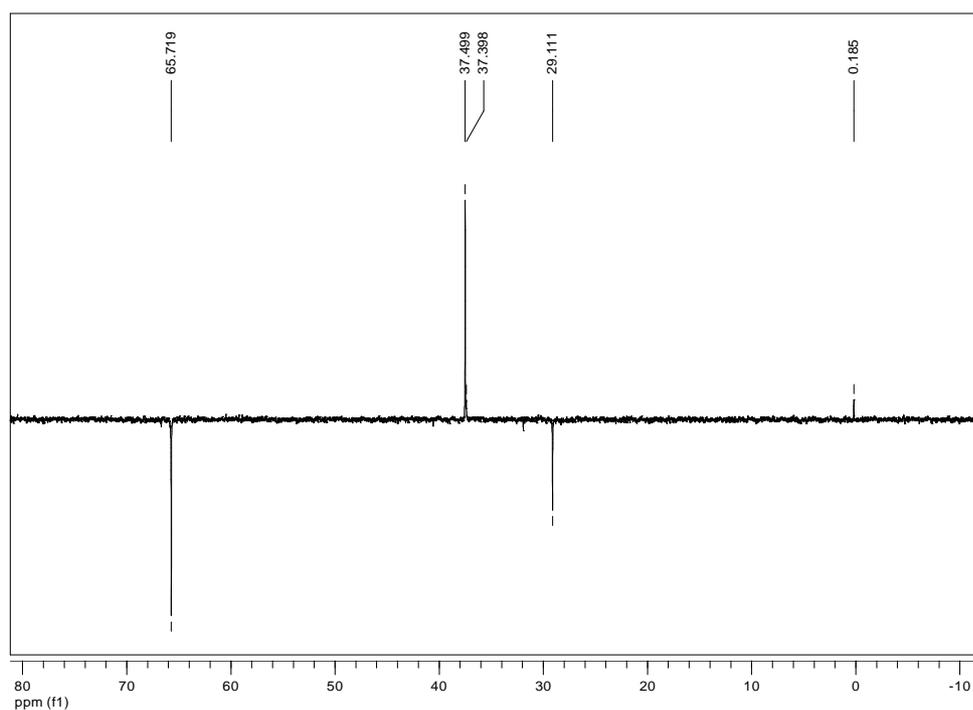


Figura 80 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT 135) (50 MHz, CDCl_3) de **27**.

4.1.2.7.2 Metanossulfonato de 3-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)propila (**28**)

O mesilato **28** foi obtido pela reação de alquilação do eugenol por CTF utilizando-se um excesso de cinco vezes do dimesilato **27** em relação ao eugenol. Essa precaução foi tomada a fim de se evitar que ocorresse reação de substituição nucleofílica nas duas extremidades de **27** formando um dímero. O mesilato **28** foi obtido com rendimento de 86%.

No espectro no infravermelho de **28** observam-se bandas de deformação axial de C=C de alqueno (1638 cm^{-1}), de deformação axial de C=C aromático (1590 , 1512 e 1467 cm^{-1}) e de deformação axial de S=O de sulfonato (1348 e 1170 cm^{-1}) (Figura 81).

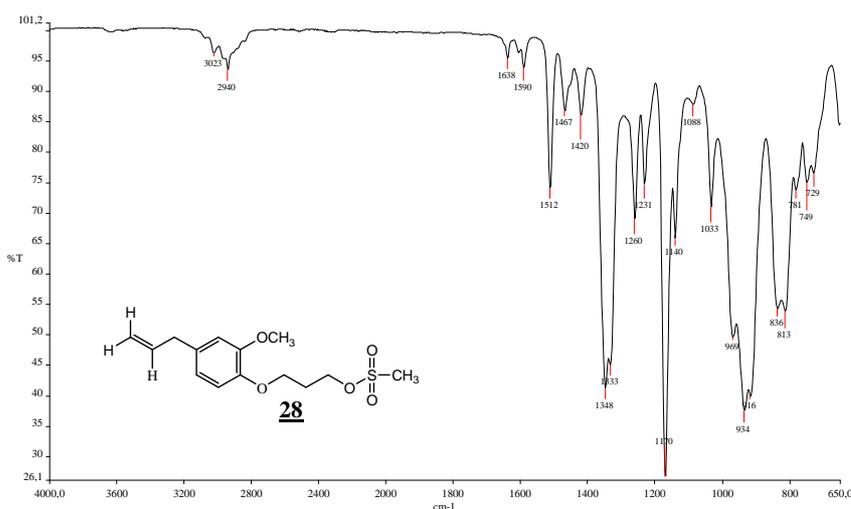


Figura 81 – Espectro no infravermelho de **28**.

No espectro de RMN de ^1H de **28** observam-se, dentre outros sinais, um simpleto em 3,84 referente aos hidrogênios do grupo mesila; um duplo triplete duplo em δ 5,95 referente ao hidrogênio H-k ($J_{k,l} = 10,7\text{ Hz}$; $J_{k,l'} = 17,0\text{ Hz}$; $J_{j,k} = 6,6\text{ Hz}$), dois dupletos largos em δ 5,08 e δ 5,07 referentes aos hidrogênios H-l' (*trans* a H-k) e H-l (*cis* a H-k), respectivamente, e, ainda sinais referentes aos hidrogênios aromáticos: dois dupletos em δ 6,83 e δ 6,71 referentes a H-f ($J_{\text{orto}} = 8,6\text{ Hz}$) e a H-e, respectivamente, e um simpleto em δ 6,72 correspondente a H-h (Figura 82). No espectro de RMN de ^{13}C observam-se dentre outros sinais, um em δ 37,1

correspondente ao carbono do grupo mesila e dois sinais relativos aos carbonos da ligação dupla, um em δ 137,7 correspondente ao carbono C-k e outro em δ 115,9 referente ao carbono metilênico C-l (Figura 83).

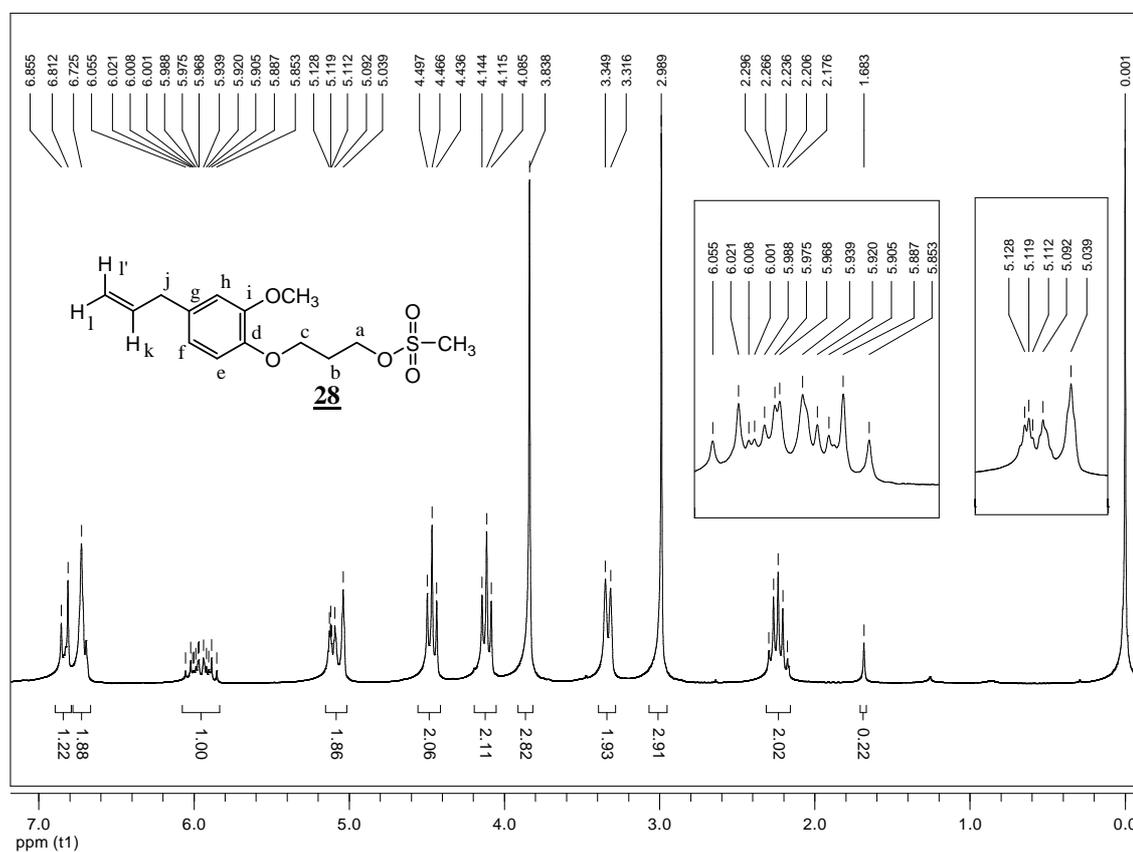


Figura 82 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **28**.

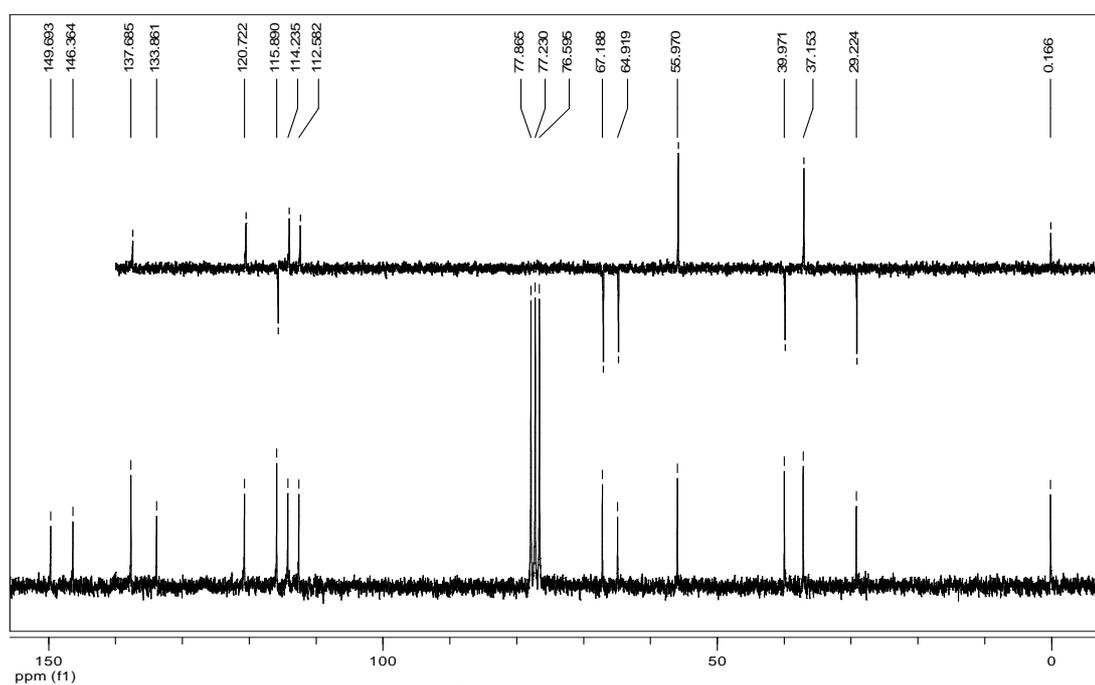


Figura 83 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **28**.

4.1.2.7.3 Obtenção de 3-O-[3-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-*n*-propil]-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose(**16 g**)

O mesilato **28** foi utilizado na reação de alquilação de **15** pela mesma metodologia de transferência de fase descrita anteriormente³². O produto **16 g** foi obtido com rendimento de 77%. No espectro no infravermelho de **16 g** observam-se, além das bandas de deformação axial de alqueno e de deformação axial de C=C aromático, as bandas de deformação axial de C-O (1018-1070 cm^{-1}) (Figura 84).

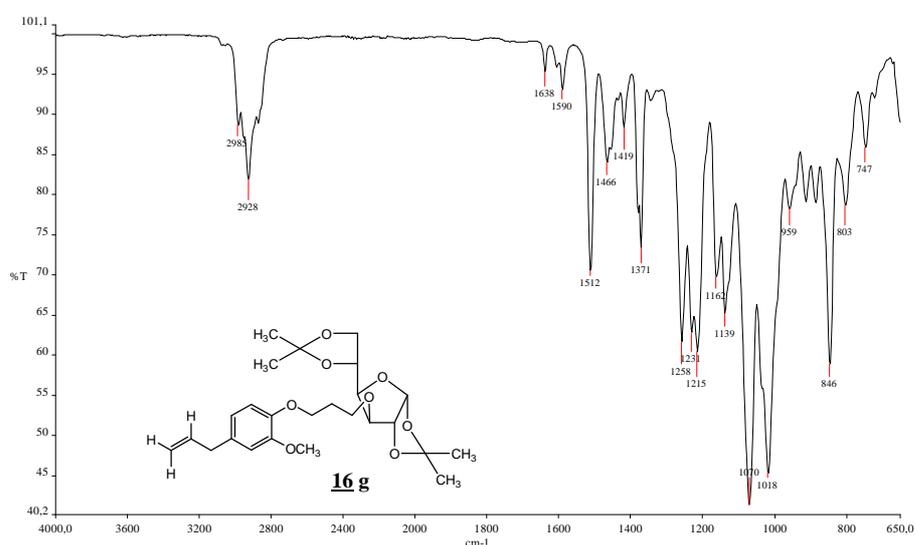


Figura 84 – Espectro no infravermelho de **16 g**.

No espectro de RMN de ^1H de **16 g** observam-se sinais referentes aos átomos de hidrogênio do grupo vinila e aos hidrogênios aromáticos da cadeia lateral, os sinais relativos à porção glicofuranosídica e um multiplete em δ 3,30-3,75 referente aos hidrogênios H-a (Figura 85).

No espectro de RMN de ^{13}C observam-se, além dos sinais referentes ao grupo vinila, aos carbonos aromáticos e aos átomos de carbono da glicofuranose, um sinal em δ 65,9 correspondente a C-a (Figura 86).

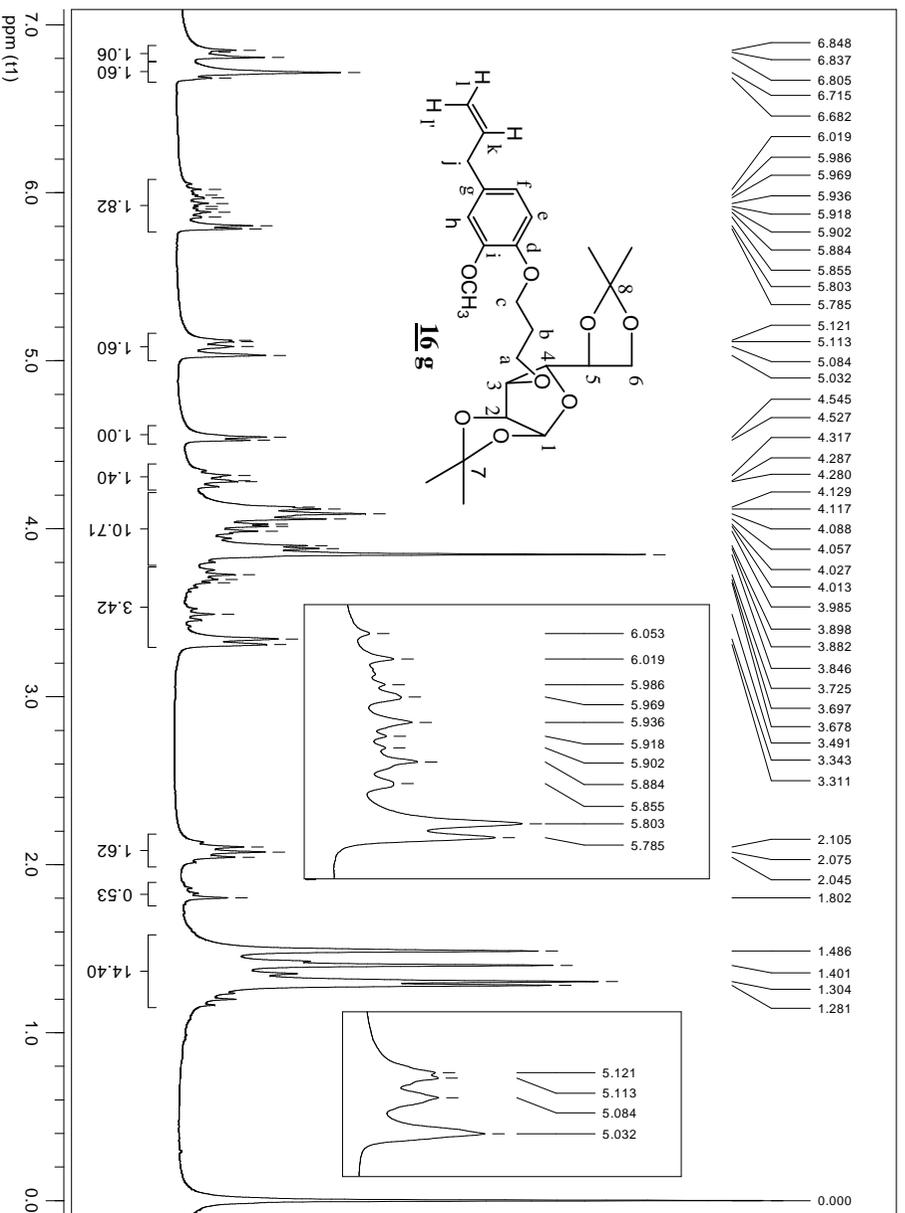


Figura 85 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **16g**.

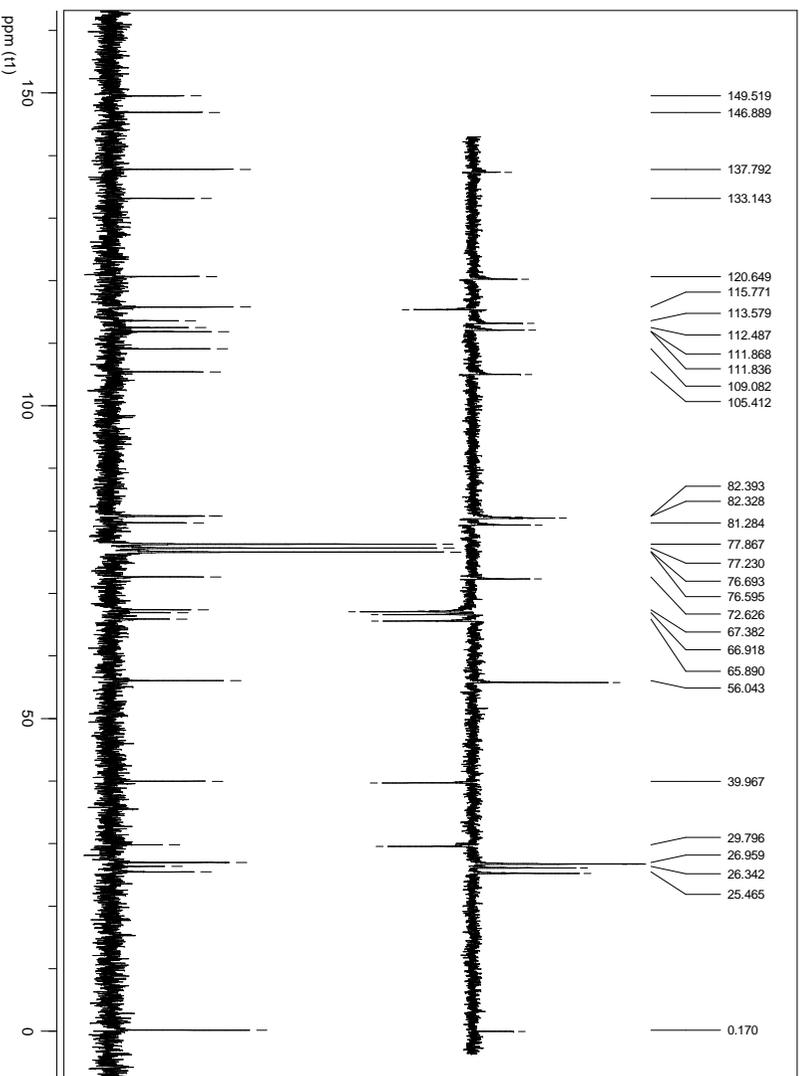


Figura 86 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **16g**.

4.1.2.7.4 Obtenção de 3-O-[3-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-*n*-propil]- α,β -D-glicofuranose (**17 g**)

O produto desprotegido **17 g** foi obtido a partir de **16 g** em reação de hidrólise ácida catalisada por resina Amberlite IRA-120, com rendimento de 61%³⁶. No espectro no infravermelho de **17 g** observam-se, dentre outras bandas, as de deformação axial de O-H de álcool (3581, 3378 e 3244 cm^{-1}) e de deformação axial de C-O (1126-1015 cm^{-1}) (Figura 87).

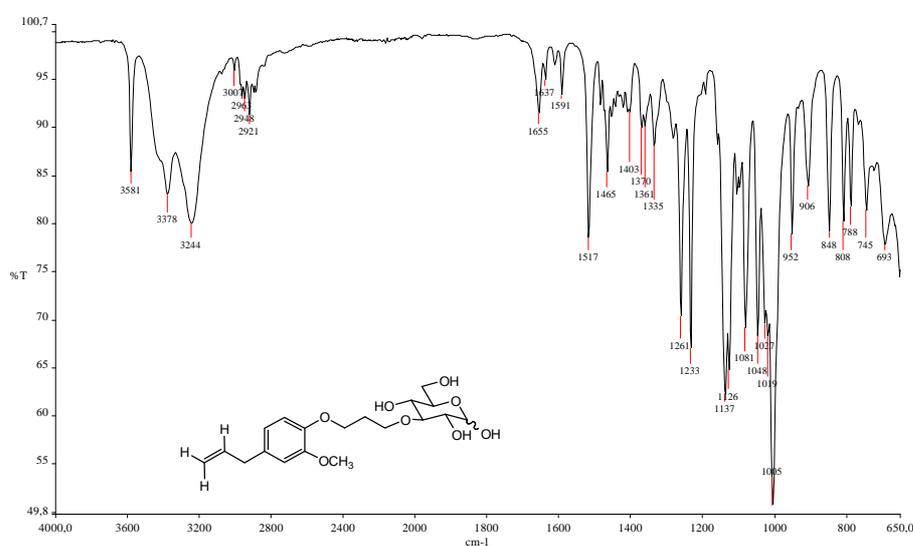


Figura 87 – Espectro no infravermelho de **17 g**.

No espectro de RMN de ^1H de **17 g** observam-se os sinais referentes aos átomos de hidrogênio da cadeia lateral e da porção glicopiranosídica. Observa-se que **17 g** se apresenta apenas como o anômero α , evidenciado pelo multipletto em δ 4,99-5,10, que corresponde tanto a H-1, quanto aos hidrogênios metilênicos do grupo vinila (H-1 e H-1') (Figura 88). No espectro de RMN de ^{13}C observam-se, dentre outros sinais, aqueles relativos aos carbonos piranosídicos, sendo o sinal em δ 94,2 correspondente a C-1 (Figura 89).

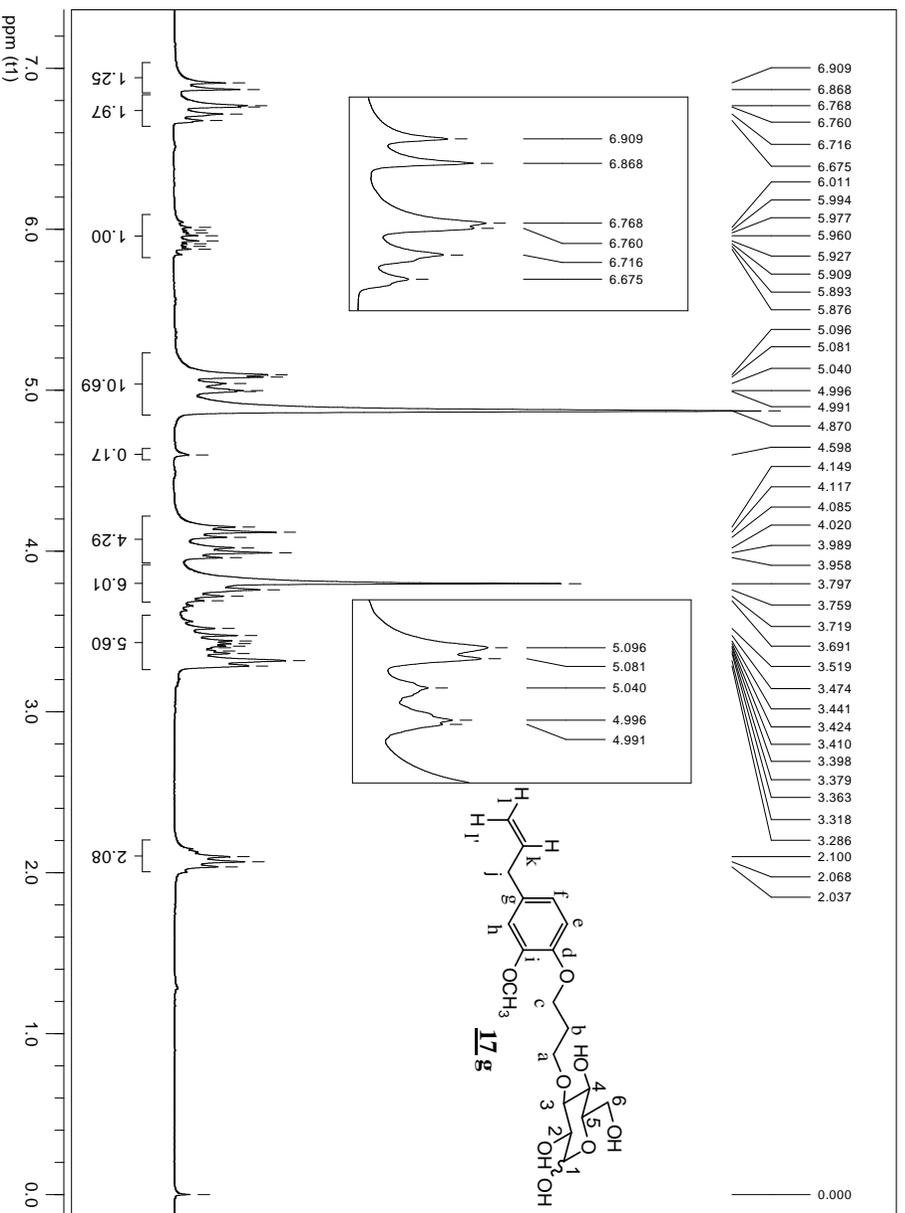


Figura 88 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CD₃OD) de **17g**.

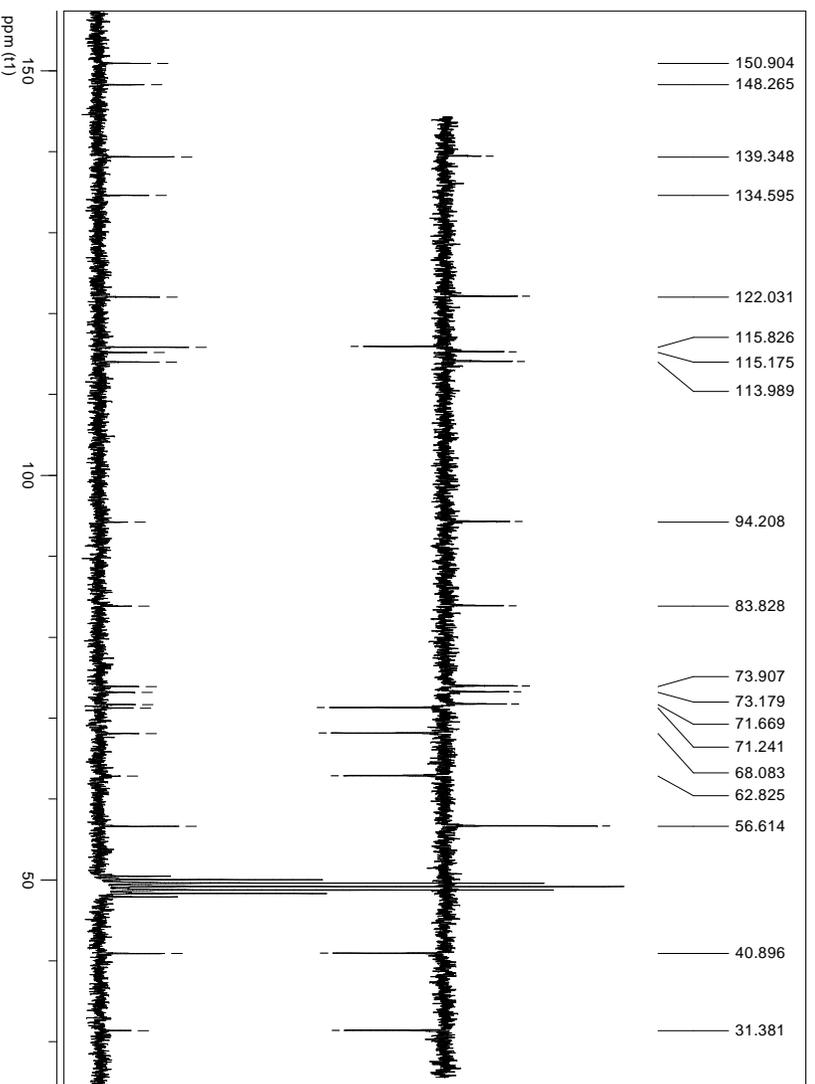


Figura 89 – Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CD₃OD) de **17g**.

4.1.2.8 Síntese de 3-*O*-[3-(*p*-aliloxifenil)-*n*-propil]- α,β -D-glicopirranose (**17 h**)

4.1.2.8.1 Obtenção de ácido E-3-(*p*-hidroxifenil)-propenóico (**30**)

Para a síntese do derivado **17 h**, foi necessária a obtenção de **34** (Figura 9, p. 38). Primeiramente, o *p*-hidroxibenzaldeído (**29**) foi convertido, por condensação de Doebner, no ácido *p*-cumárico (**30**) em reação com ácido malônico, em presença de piperidina como catalisador básico e piridina anidra, sob aquecimento (70°C)⁴⁴. O mecanismo proposto para a condensação de Doebner é mostrado a seguir (Figura 90). O produto **30** foi obtido com rendimento de 65%.

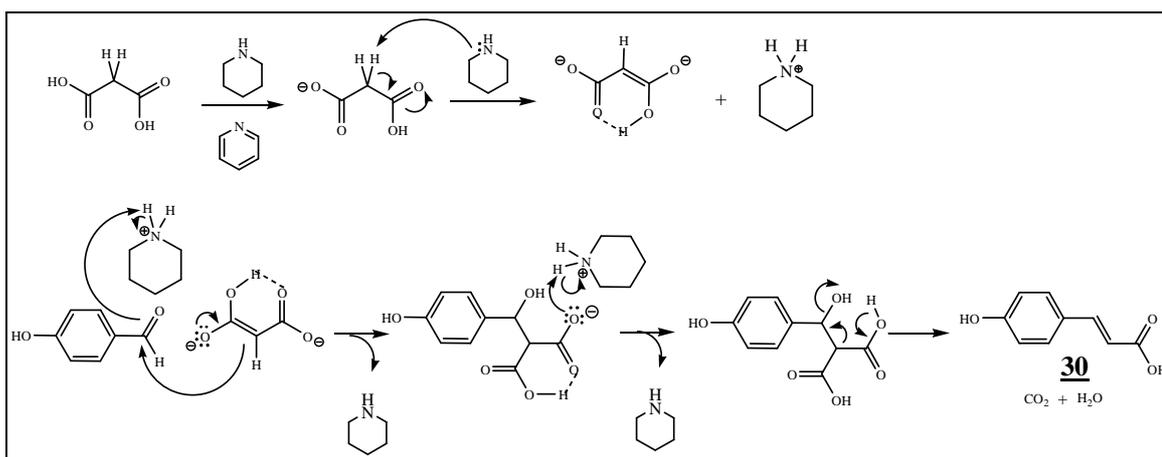


Figura 90 – Mecanismo proposto para a reação de condensação de Doebner³⁹.

No espectro no infravermelho de **30** observam-se bandas de deformação axial de O-H característica de ácido carboxílico (banda larga em 2200-3100 cm⁻¹), de deformação axial de O-H fenólico (3345 cm⁻¹), de deformação axial C=O de ácido carboxílico conjugado (1668 cm⁻¹) e de deformação axial de C=C de alqueno conjugado a anel aromático (1626 cm⁻¹) (Figura 91).

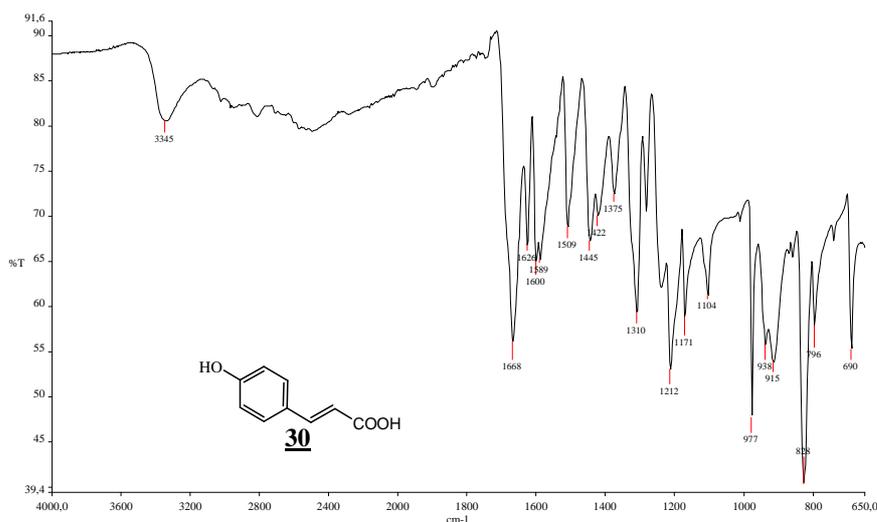


Figura 91 – Espectro no infravermelho de **30**.

No espectro de RMN de ^1H de **30** observam-se um simpleto largo em δ 12,10 referente ao hidrogênio da carboxila, simpleto em δ 9,98 relativo à hidroxila alcoólica, dois dupletos em δ 7,51 e δ 6,80 ($J_{\text{orto}} = 8,4$ Hz), referentes aos hidrogênios H-d e H-e, respectivamente, do anel aromático *p*-dissubstituído, dois dupletos em δ 7,51 e δ 6,29 ($J_{\text{a,b}} = 15,5$ Hz) relativos aos hidrogênios, H-a e H-b, respectivamente. O alto valor da constante de acoplamento dos dupletos correspondentes aos hidrogênios do alqueno confirma a sua configuração *trans* (Figura 92).

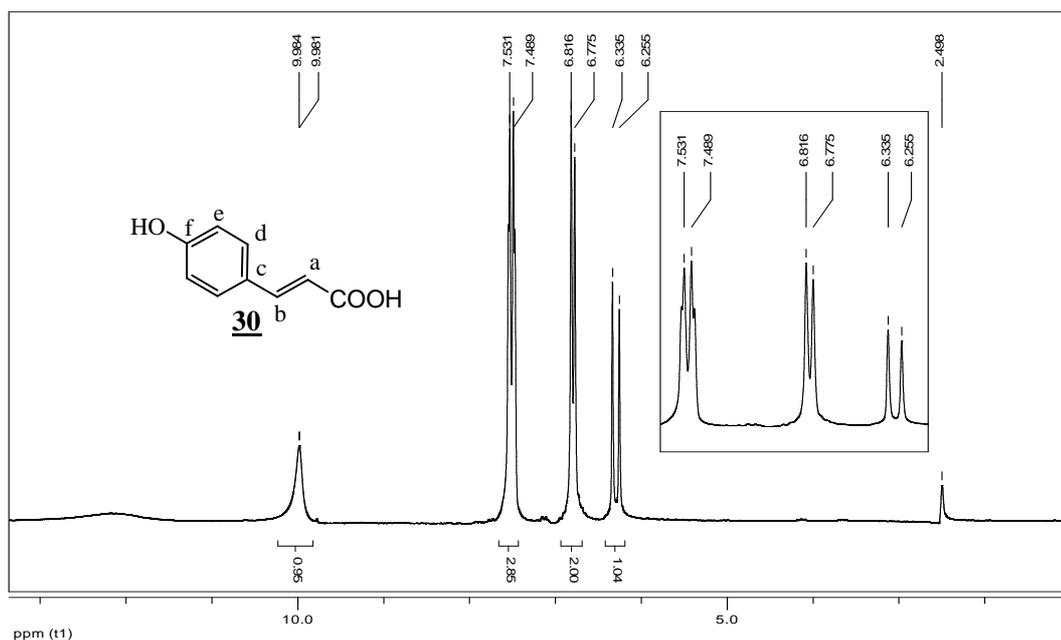


Figura 92 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) de **30**.

4.1.2.8.2 Obtenção de ácido 3-(*p*-hidroxifenil)propanóico (**31**)

O ácido *p*-cumárico **30** foi reduzido ao ácido 3-(*p*-hidroxifenil)propanóico **31** em reação de hidrogenação catalisada por paládio-carvão, utilizando-se THF como solvente, com 96% de rendimento. No espectro no infravermelho de **31** observam-se bandas de deformação axial de C=O de ácido carboxílico não conjugado (1698 cm^{-1}), de deformação axial de C-H de Carbono sp^3 (2956 , 2933 e 2872 cm^{-1}) e não se observa banda de deformação axial C=C de alqueno (Figura 93).

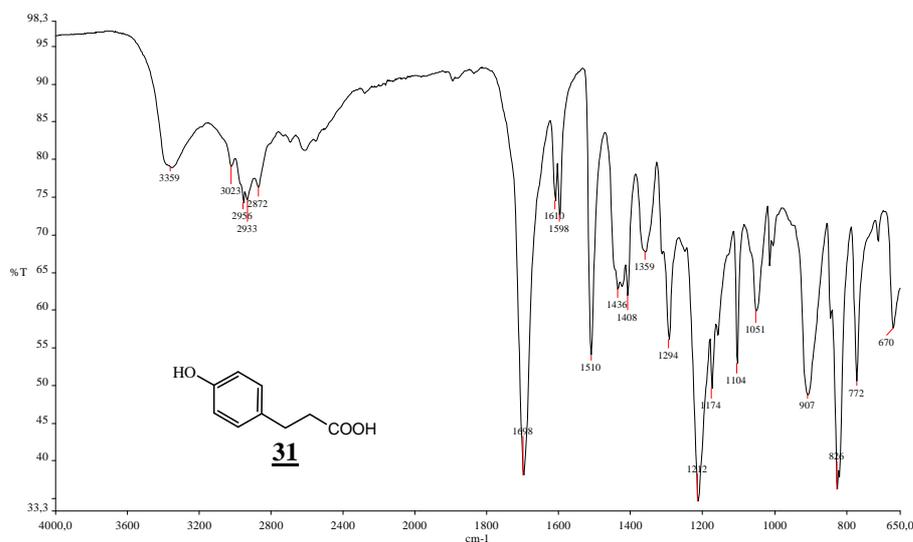


Figura 93 – Espectro no infravermelho de **31**.

No espectro de RMN de ^1H de **31** observam-se, dentre outros sinais, dois tripletos em δ 2,71 e δ 2,44 ($J_{a,b} = 7,6\text{ Hz}$), relativos aos hidrogênios H-a e H-b, respectivamente (Figura 94). No espectro de RMN de ^{13}C observam-se os sinais relativos ao carbono carbonílico em δ 177, aos carbonos aromáticos (δ 155,2, δ 132,2, δ 129,1 e δ 115,0) e aos carbonos metilênicos C-a e C-b em δ 37,3 e δ 31,4, respectivamente (Figura 95).

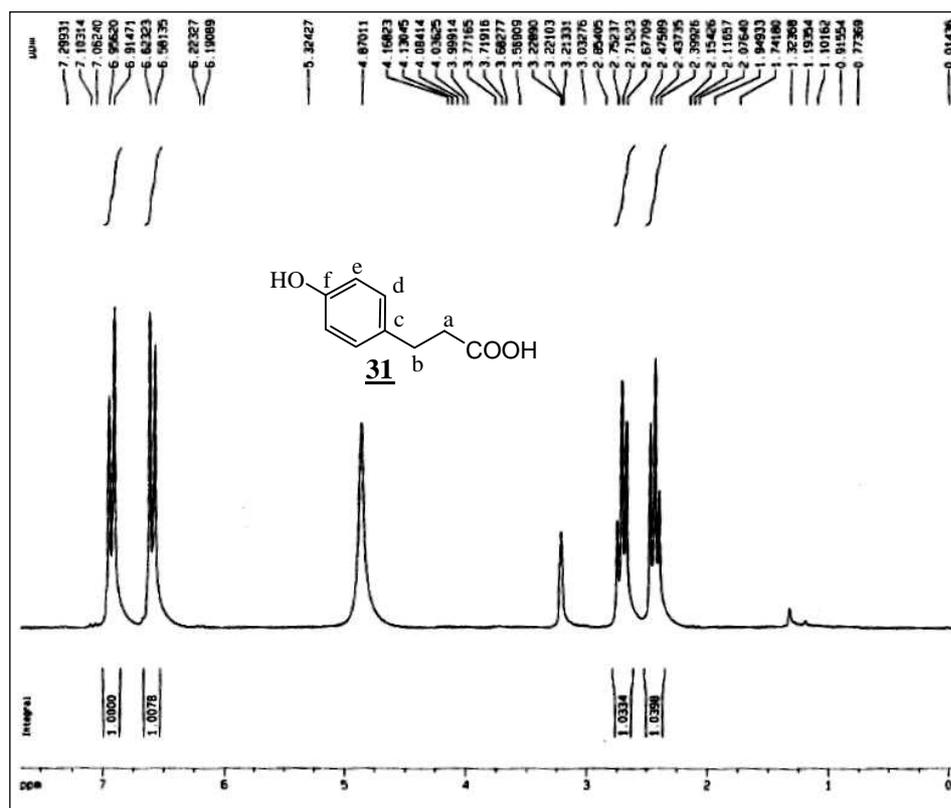


Figura 94 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de **31**.

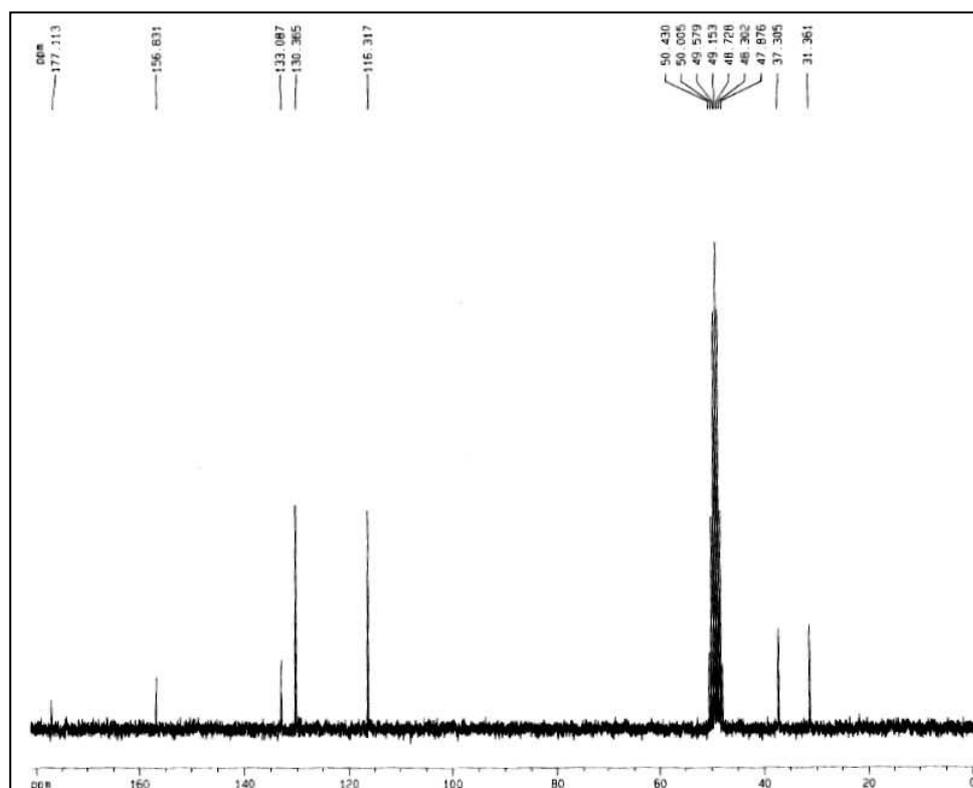


Figura 95 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de **31**.

4.1.2.8.3 Obtenção de 3-(*p*-hidroxifenil)propan-1-ol (**32**)

O ácido 3-(*p*-hidroxifenil)propanóico **31** foi reduzido ao álcool correspondente **32** numa reação com LiAlH_4 em THF anidro sob aquecimento, com rendimento de 99%⁴⁵. Tentativa de obtenção de **32** a partir de **30** com LiAlH_4 , realizada nas mesmas condições acima, foi infrutífera. Observou-se por cromatografia em camada delgada que uma grande quantidade de produtos era formada durante a reação, contudo esses produtos não foram isolados para caracterização. Essa tentativa foi realizada devido a relato na literatura de redução do ácido cinâmico ao álcool hidrocinâmico nas mesmas condições⁴⁵.

No espectro no infravermelho de **32** observam-se as bandas de deformação axial de O-H fenólico e de álcool alifático (3404 e 3230 cm^{-1}) e não se observam as bandas características de ácido carboxílico (Figura 96).

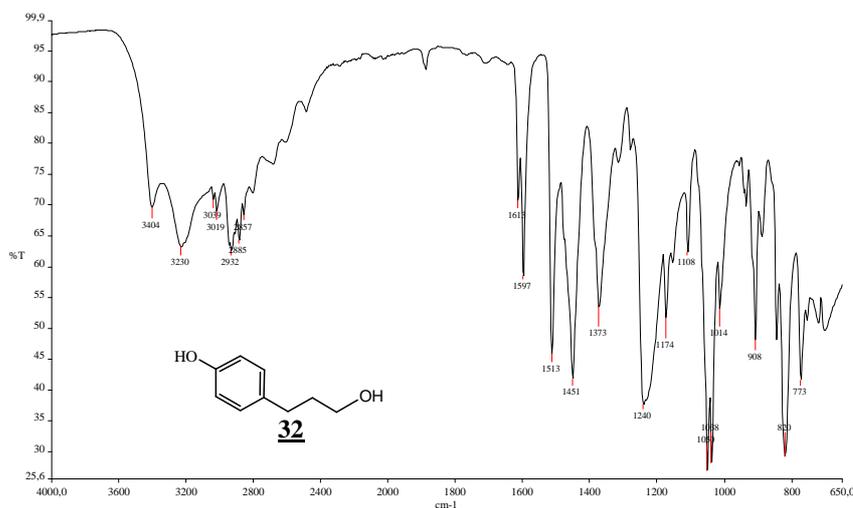


Figura 96 – Espectro no infravermelho de **32**.

No espectro de RMN de ^1H de **32** observam-se, dentre outros sinais, um multipeto em δ 3,36-3,45 correspondente aos hidrogênios metilênicos H-a, parcialmente sobreposto ao sinal de H_2O do solvente, um quinteto em δ 1,66 ($J_{a,b} = J_{b,c} = 7,1\text{ Hz}$) relativo aos hidrogênios

metilênicos H-b, multipeto em δ 2,45-2,53 referente aos hidrogênios metilênicos H-c parcialmente sobreposto aos sinais dos hidrogênios residuais do solvente (DMSO) e tripleto em δ 4,43 ($J_{\text{OH},a} = 7,6$ Hz) relativo à hidroxila alcoólica (Figura 97). No espectro de RMN de ^{13}C observa-se, dentre outros sinais, um relativo ao carbono metilênico ligado à hidroxila alcoólica em δ 59,7. Sinal referente ao carbono carbonílico não é observado (Figura 98).

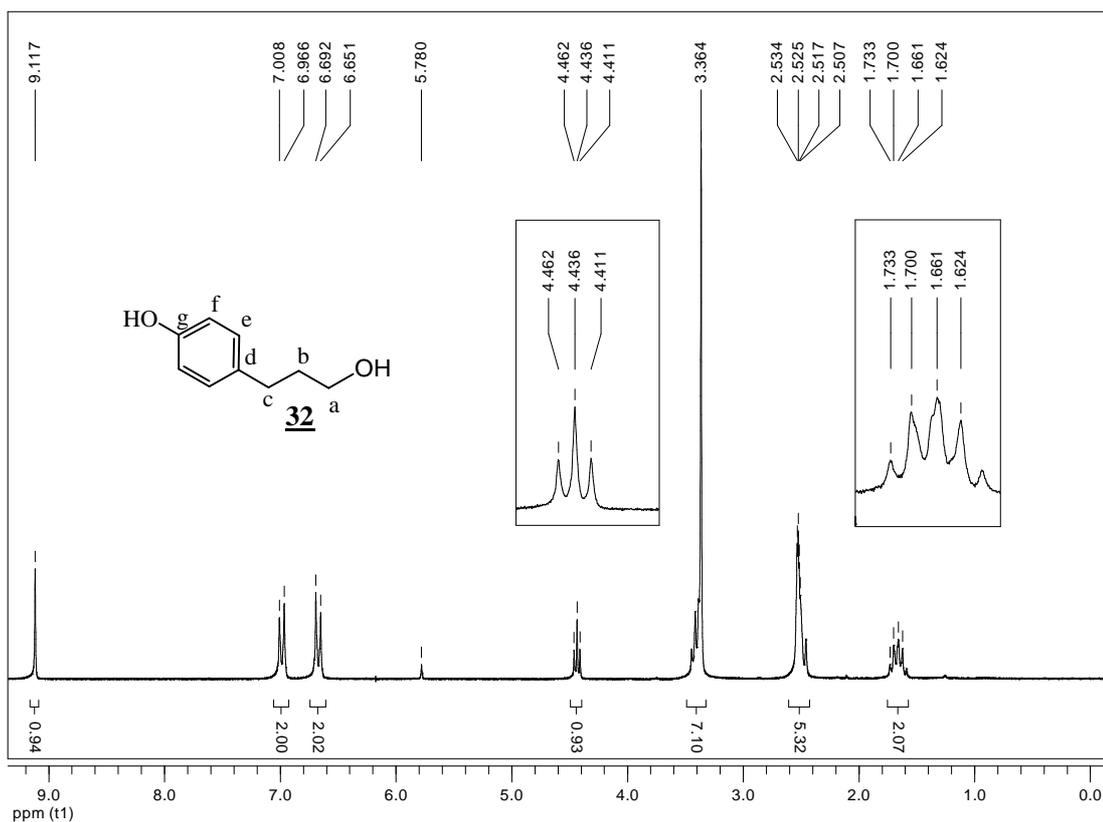


Figura 97 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) de **32**.

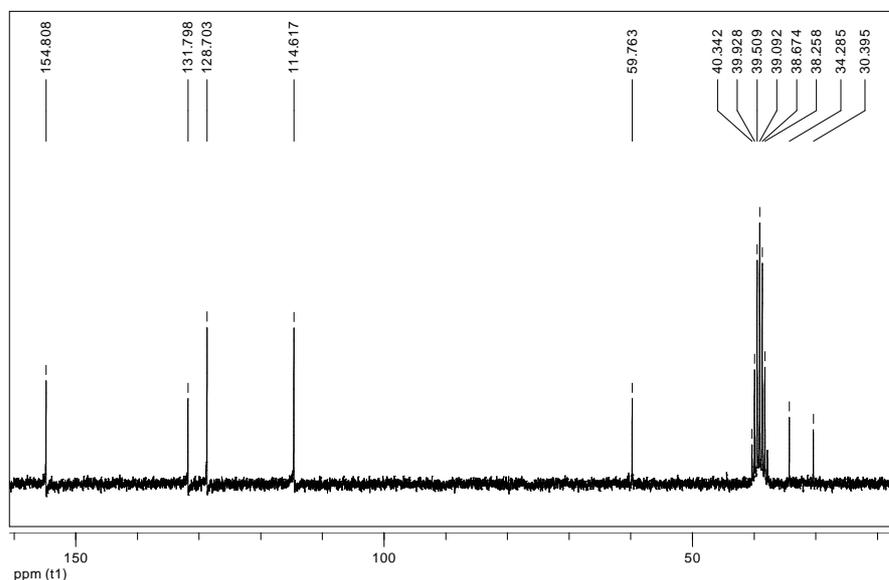


Figura 98 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) de **32**.

4.1.2.8.4 Obtenção de 3-(p-aliloxifenil)propan-1-ol (**33**)

Nesta etapa, a hidroxila fenólica de **32** foi alilada para a obtenção de **33**, preferencialmente à hidroxila alcoólica. Essa seletividade de reação é possível pela diferença de acidez das duas hidroxilas. A fenólica é mais ácida, em virtude da ressonância dos elétrons do oxigênio do ânion fenóxido com o anel aromático, inexistente no alcoóxido⁴⁶.

Foram utilizadas duas técnicas para obtenção de **33**. Em uma delas utilizou-se hidróxido de lítio como base e brometo de alila como alquilante, em reação em água e acetona⁴⁷. Nessa reação, o produto foi obtido com rendimento de 65% depois de 24 horas. Outra técnica utilizada foi reação com o brometo de alila, utilizando-se carbonato de potássio como base em acetona anidra⁴⁴. Nessas condições o produto foi obtido com 68% de rendimento em apenas 4 horas de reação.

No espectro no infravermelho de **33** são observadas as bandas de absorção correspondentes às modificações estruturais resultantes da introdução do grupo alila: bandas de deformação axial C=C de alqueno (1648 cm⁻¹) e de deformação angular fora do plano de C-H de alqueno (996 e 923 cm⁻¹). Não se observa banda de deformação axial de O-H de hidroxila fenólica, somente de hidroxila alcoólica (3341 cm⁻¹).

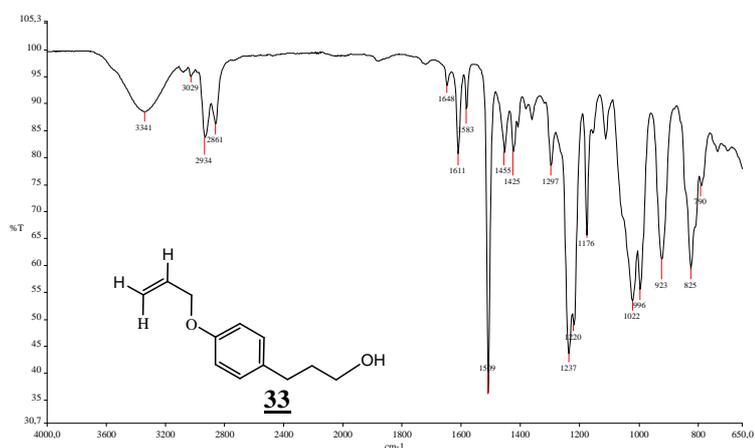


Figura 99 – Espectro no infravermelho de **33**.

No espectro de RMN de ^1H de **33** observam-se, dentre outros sinais, aqueles referentes ao grupo alila, um tripleto duplo em δ 4,51 ($J_{\text{h,i}} = 5,3$ Hz; $J_{\text{h,j}} = J_{\text{h,j}'} = 1,4$ Hz) relativo aos hidrogênios metilênicos H-h, um duplo tripleto duplo em δ 6,05 ($J_{\text{i,j}} = 10,4$ Hz; $J_{\text{i,j}'} = 17,2$ Hz) relativo ao hidrogênio H-i e dois duplos tripletos duplos em δ 5,30 e δ 5,40 ($J_{\text{j,j}'} = 3,0$ Hz) correspondentes aos hidrogênios H-j e H-j', respectivamente (Figura 100). No espectro de RMN de ^{13}C observam-se, dentre outros, os sinais relativos aos carbonos do grupo alila em δ 133,6 (C-i), δ 118,0 (C-j) e δ 69,0 (C-h) (Figura 101).

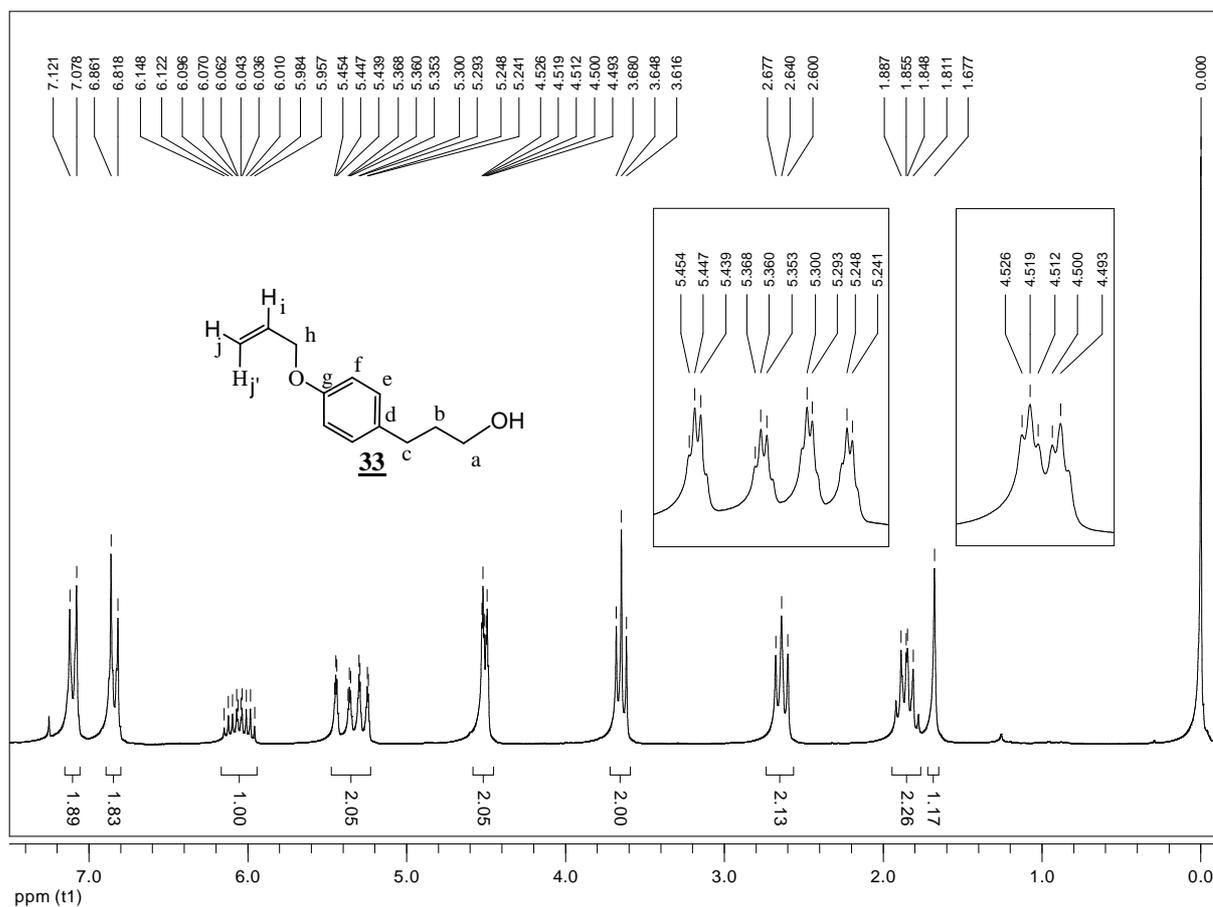


Figura 100 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **33**.

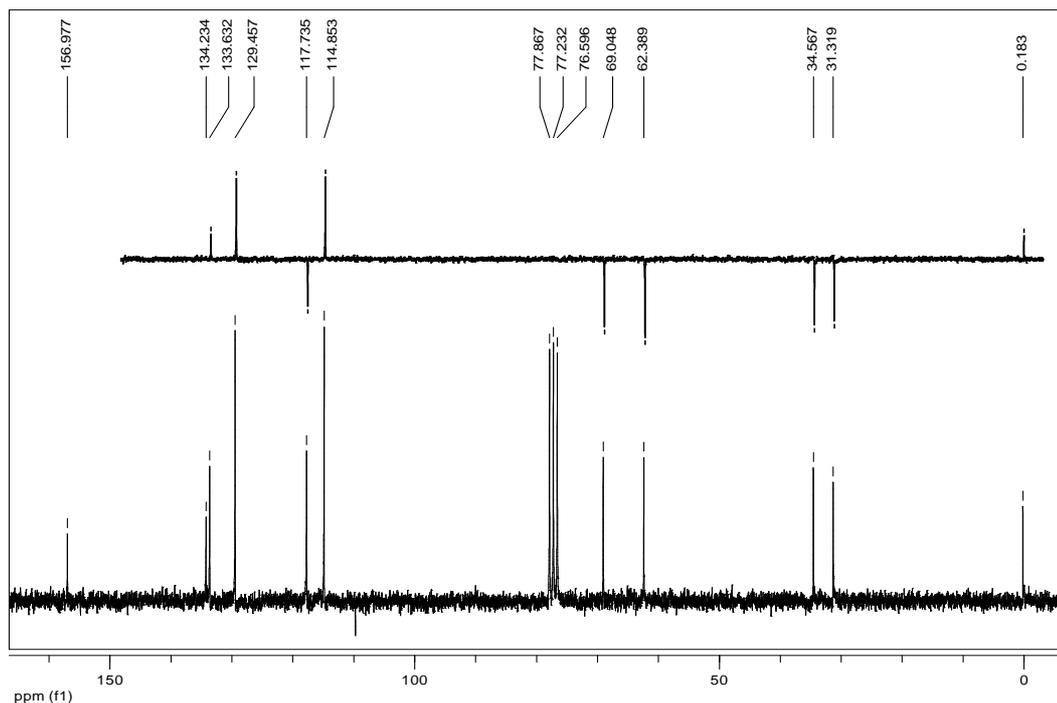


Figura 101 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **33**.

4.1.2.8.5 Obtenção de metanossulfonato de 3-(p-aliloxifenil)propila (**34**)

Para a obtenção de **34**, efetuou-se a mesilação de **33** em reação com cloreto de mesila em diclorometano e trietilamina, em banho de gelo⁴³. O produto foi obtido com rendimento quantitativo. No espectro no infravermelho de **34** observa-se a presença de bandas de deformação axial de S=O de sulfonato (1349 e 1169 cm^{-1}) e não se observa banda de hidroxila alcoólica (Figura 102).

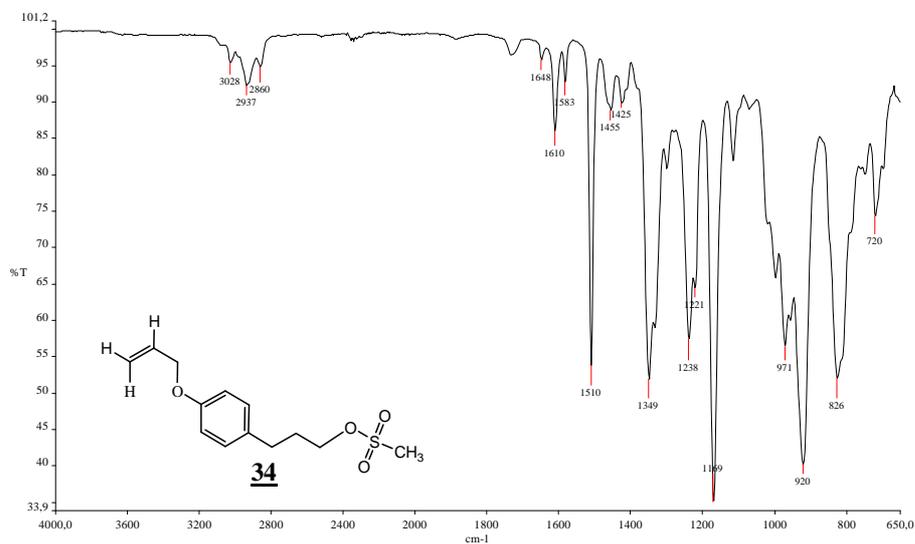


Figura 102 – Espectro no infravermelho de **34**.

No espectro de RMN de **34** observam-se, dentre outros sinais, um simpleto em δ 2,98 relativo aos hidrogênios do grupo mesila, um tripleto em δ 4,21 ($J_{a,b} = 6,7$ Hz) relativos aos hidrogênios metilênicos H-a e não se observa sinal correspondente a hidrogênio de hidroxila (Figura 103). No espectro de RMN de ^{13}C observa-se, dentre outros sinais, um relativo ao carbono metílico do grupo mesila em δ 37,4 (Figura 104).

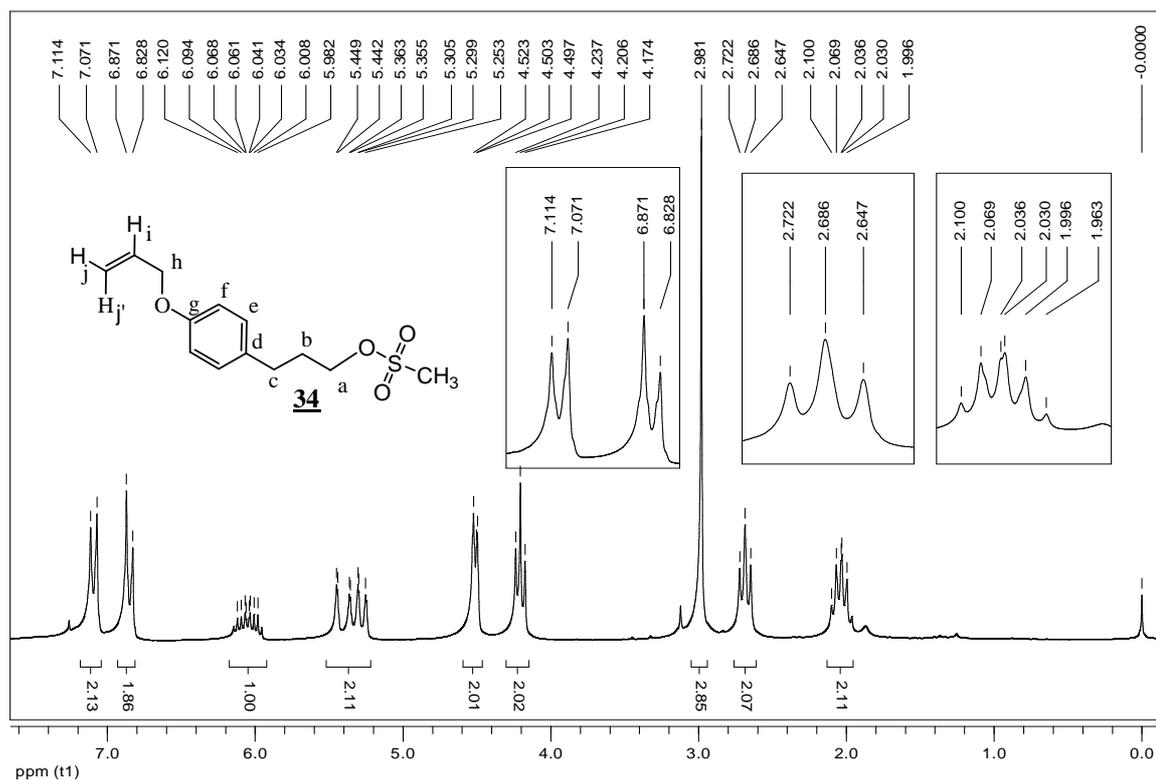


Figura 103 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **34**.

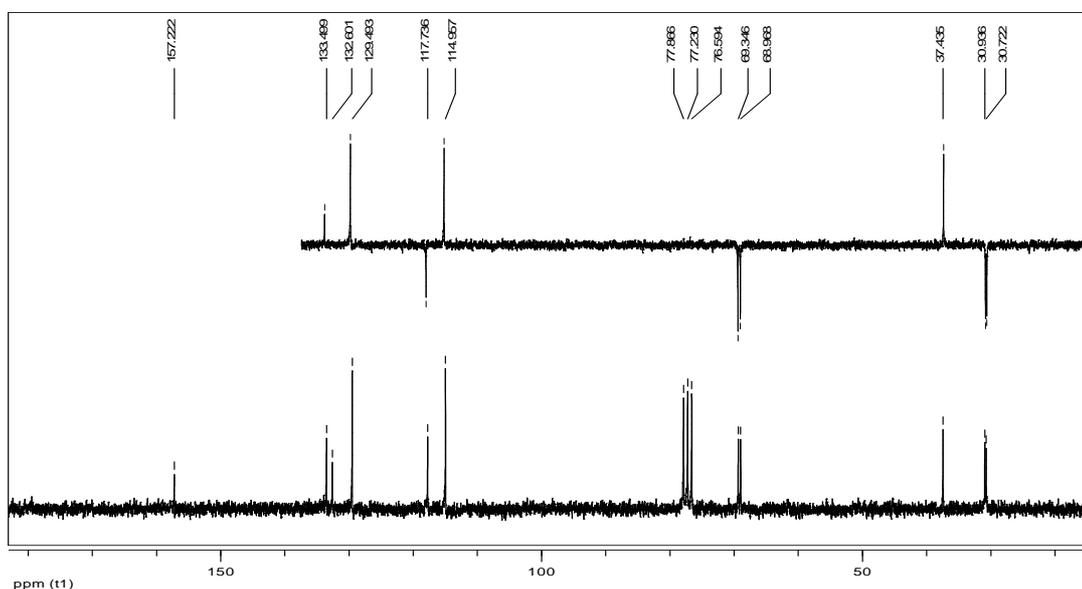


Figura 104 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **34**.

4.1.2.8.6 Obtenção de 3-O-[3-(p-aliloxifenil)-n-propil]-1,2:5,6- α -D-glicofuranose (**16 h**)

A alquilação de **15** foi realizada a partir do mesilato **34**, nas mesmas condições de transferência de fase descritas anteriormente, levando à obtenção do derivado protegido **16 h** com rendimento de 73%³². No espectro no infravermelho de **16 h** observam-se, dentre outras bandas, as de deformação axial C=C de alqueno monossustituído (1648 cm⁻¹), deformação axial de C=C de aromático (1611, 1583, 1510 e 1455 cm⁻¹) e deformação axial de C-O (1071-1016 cm⁻¹) (Figura 105).

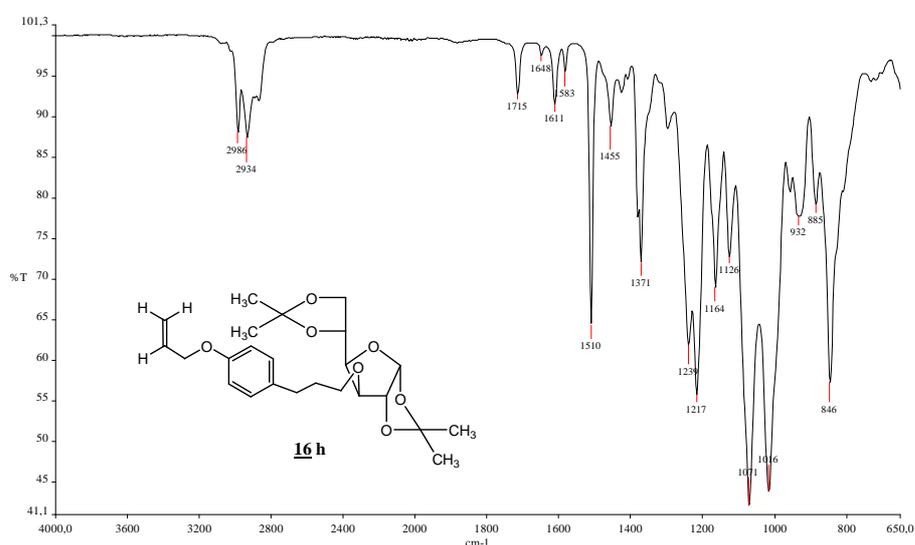


Figura 105 – Espectro no infravermelho de **16 h**.

No espectro de RMN de ¹H de **16 h** observam-se sinais referentes aos hidrogênios da cadeia lateral, os sinais relativos à porção glicofuranosídica e multipletos em δ 3,43-3,66 referente a H-a (Figura 106). No espectro de RMN de ¹³C observam-se os sinais referentes aos carbonos da cadeia lateral e os sinais relativos à porção glicofuranosídica (Figura 107).

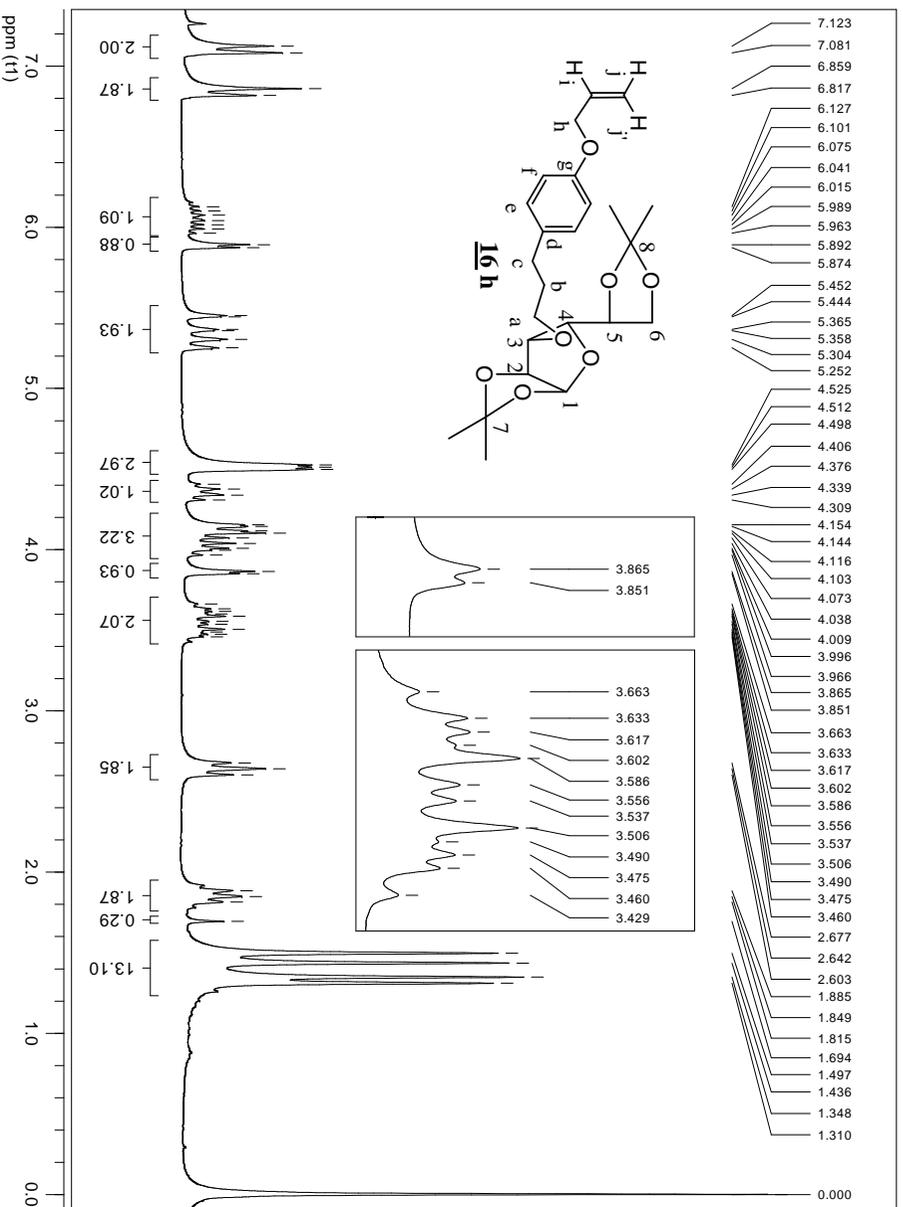


Figura 106 – Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz) de **16h**.

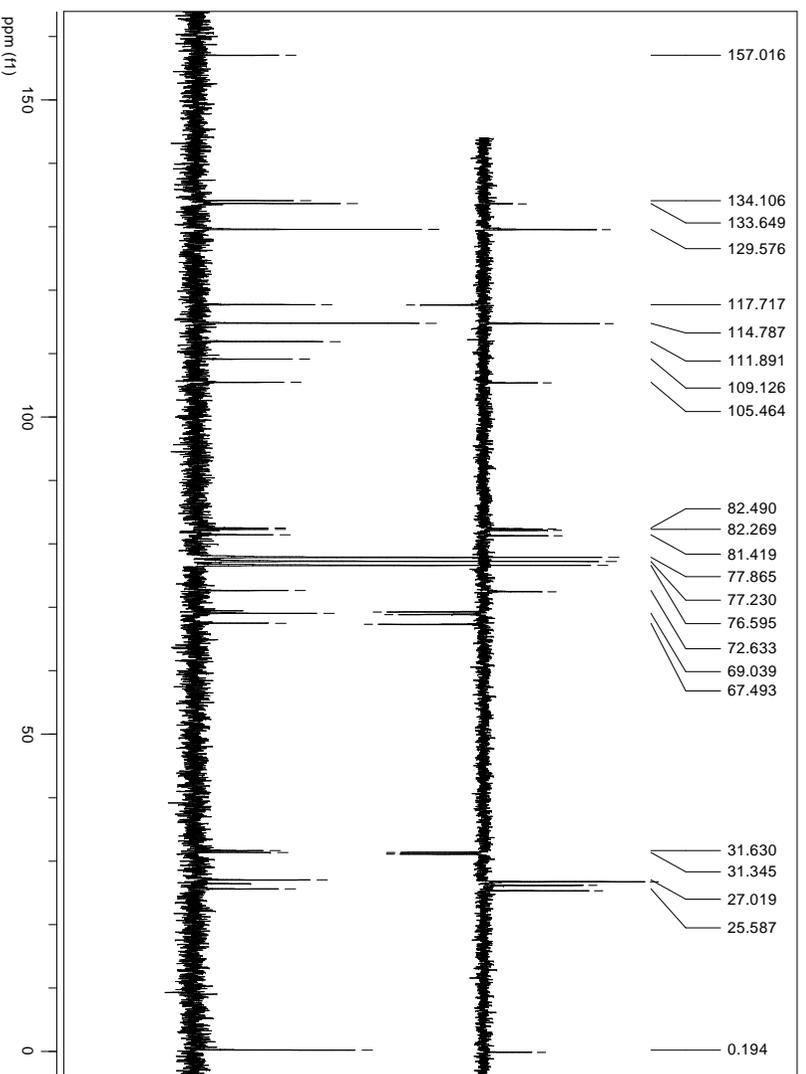


Figura 107 – Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de **16h**.

4.1.2.8.7 Obtenção de 3-O-[3-(p-aliloxifenil)-n-propil]- α,β -D-glicopiranosose (**17 h**)

A desproteção por hidrólise ácida de **16 h** forneceu o derivado **17 h** com rendimento de 53%³⁶. No espectro no infravermelho de **17 h** observam-se, dentre outras, as bandas de deformação axial de O-H de álcool (3496 e 3146 cm^{-1}) (Figura 108).

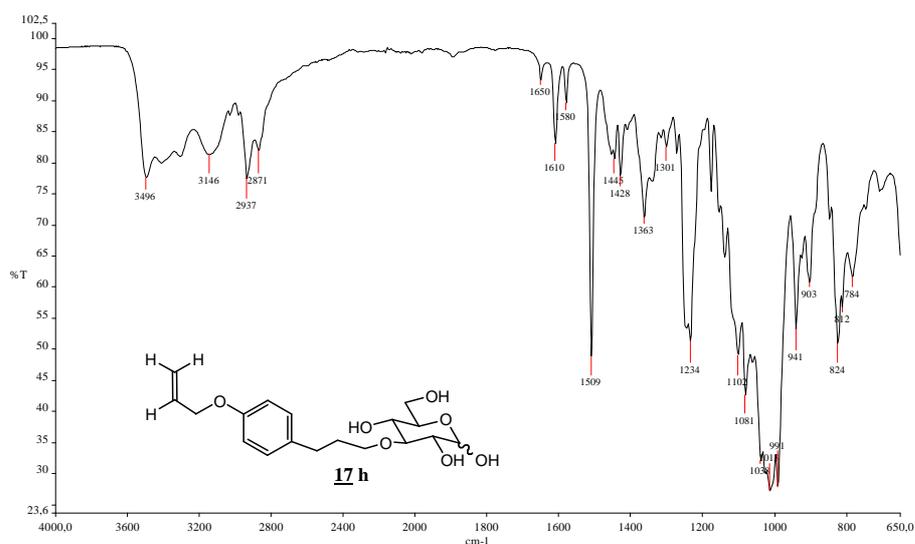


Figura 108 – Espectro no infravermelho de **17 h**.

No espectro de RMN de ^1H de **17 h** observam-se os sinais referentes aos átomos de hidrogênio da cadeia lateral e à porção glicopiranosídica. Observa-se que **17 h** se apresenta apenas como o anômero β , evidenciado pelo multipletto em δ 4,45-4,49, que corresponde a H-1 e aos hidrogênios metilênicos do grupo alila (H-h) (Figura 109). No espectro de RMN de ^{13}C observam-se, dentre outros sinais, aqueles relativos aos carbonos piranosídicos, sendo o sinal em δ 98,4 correspondente a C-1 (Figura 110).

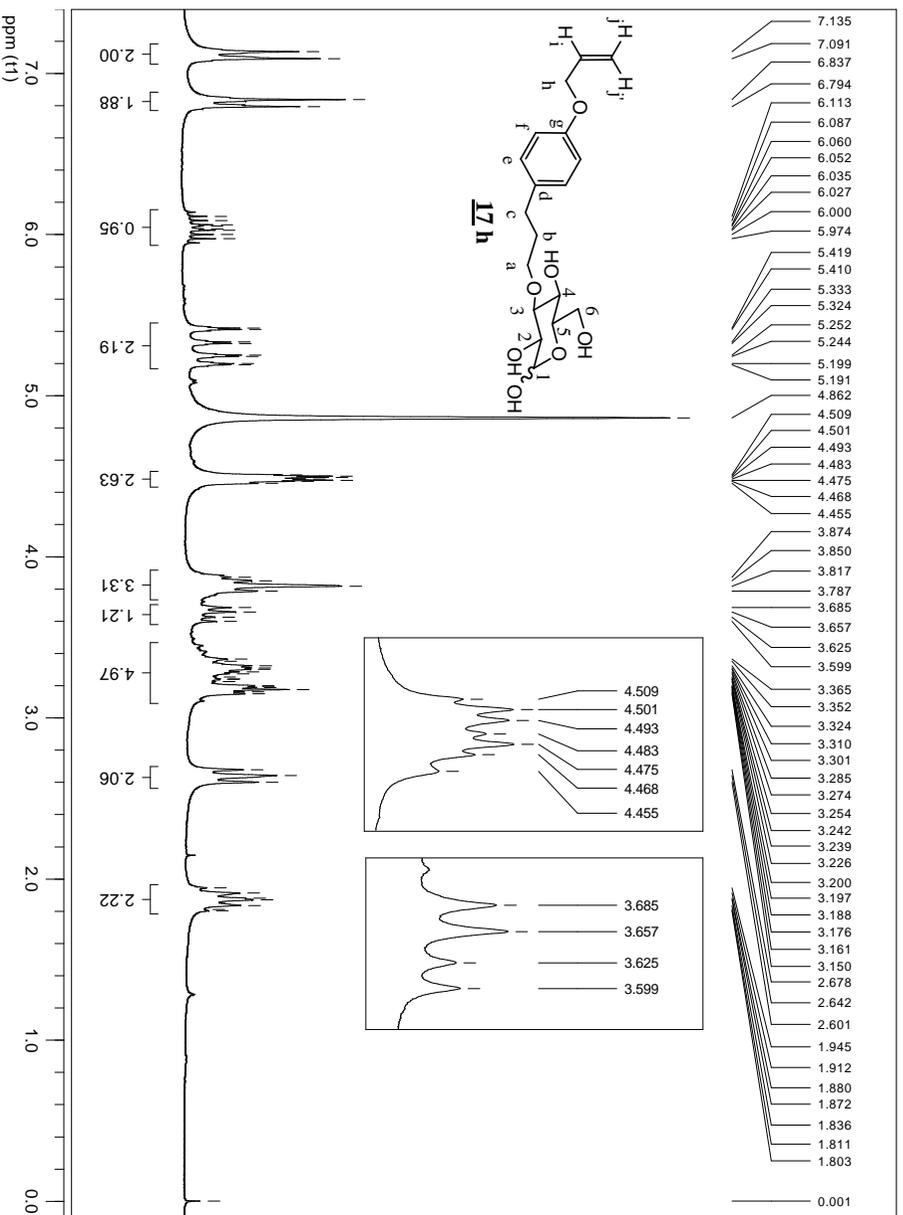


Figura 109 – Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 200 MHz) de **17h**.

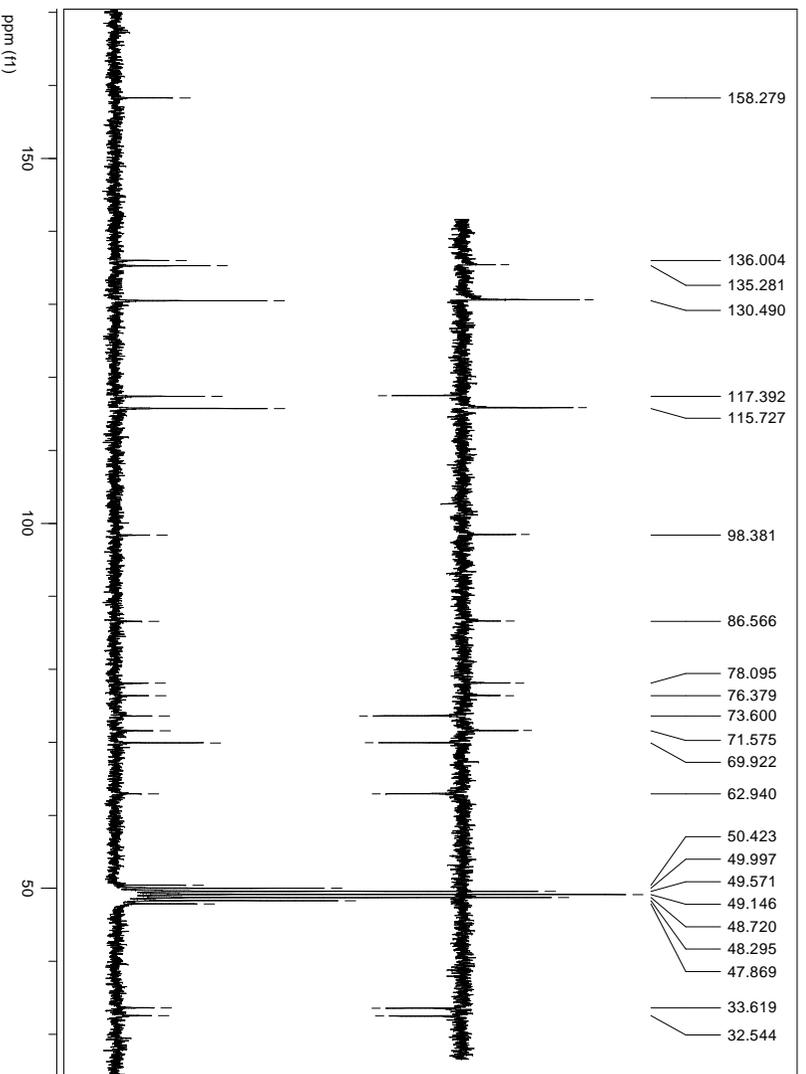


Figura 110 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de **17h**.

4.1.2.9 Síntese de 3-O-(undec-10-en-1-il)- α,β -D-glicopiranosose (**1**)

4.1.2.9.1 Obtenção de undec-10-en-1-ol (**36**)

Para a síntese de **1**, primeiramente, procedeu-se à redução do ácido undec-10-enóico, com hidreto de lítio de alumínio (LiAlH_4) em THF, obtendo-se o álcool **36** com rendimento de 98%⁴⁵. No espectro no infravermelho de **36** observam-se as bandas de deformação axial de O-H de álcool (3327 cm^{-1}), deformação axial de C-H de alqueno (3077 cm^{-1}), deformação axial de C=C de alqueno monossustituído (1641 cm^{-1}), deformação axial de C-O de álcool primário (1054 cm^{-1}), deformação angular fora do plano de C-H de alqueno (992 cm^{-1} e 908 cm^{-1}) e deformação angular de CH_2 de compostos de cadeia longa (721 cm^{-1}) (Figura 111).

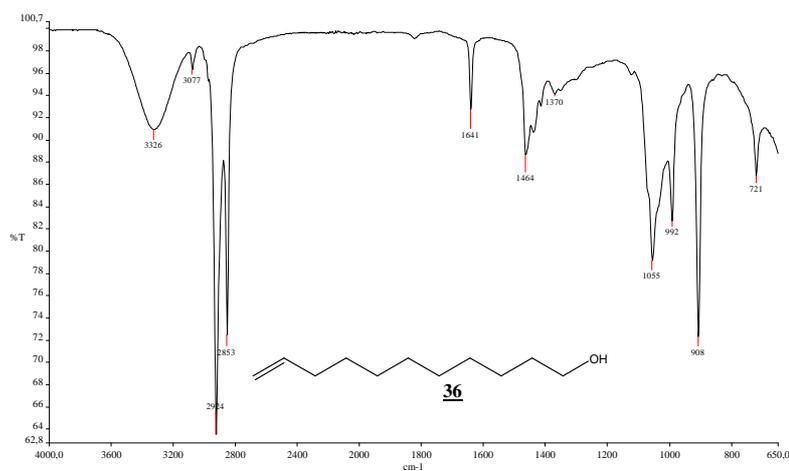


Figura 111 – Espectro no infravermelho de **36**.

No espectro de RMN de ^1H de **36** observam-se os sinais referentes ao grupo vinila, um duplo triplete duplo em δ 5,81 correspondente ao hidrogênio H-j ($J_{i,j} = 6,5\text{ Hz}$; $J_{j,k} = 10,2\text{ Hz}$; $J_{j,k'} = 16,9\text{ Hz}$), dois dupletos largos em δ 4,98 e em δ 4,92, o primeiro relativo ao hidrogênio metilênico vinílico H-k', em posição *trans* a H-j e o segundo a H-k, em posição *cis*. Também se observa um duplete largo em δ 2,04 referente a H-i e um triplete em δ 3,61 ($J_{a,b} = 6,5\text{ Hz}$) correspondente a H-a, ligado ao carbono vizinho à hidroxila e um multiplete em δ 1,16-1,55

relativo aos outros hidrogênios da cadeia carbônica (Figura 112). No espectro de RMN de ^{13}C observam-se sinais em δ 139,4 e δ 114,3 correspondentes aos carbonos da ligação dupla C-j e C-k, respectivamente, e um sinal em δ 63,1 relativo ao carbono ligado à hidroxila C-a, além dos outros carbonos metilênicos mais protegidos (Figura 113).

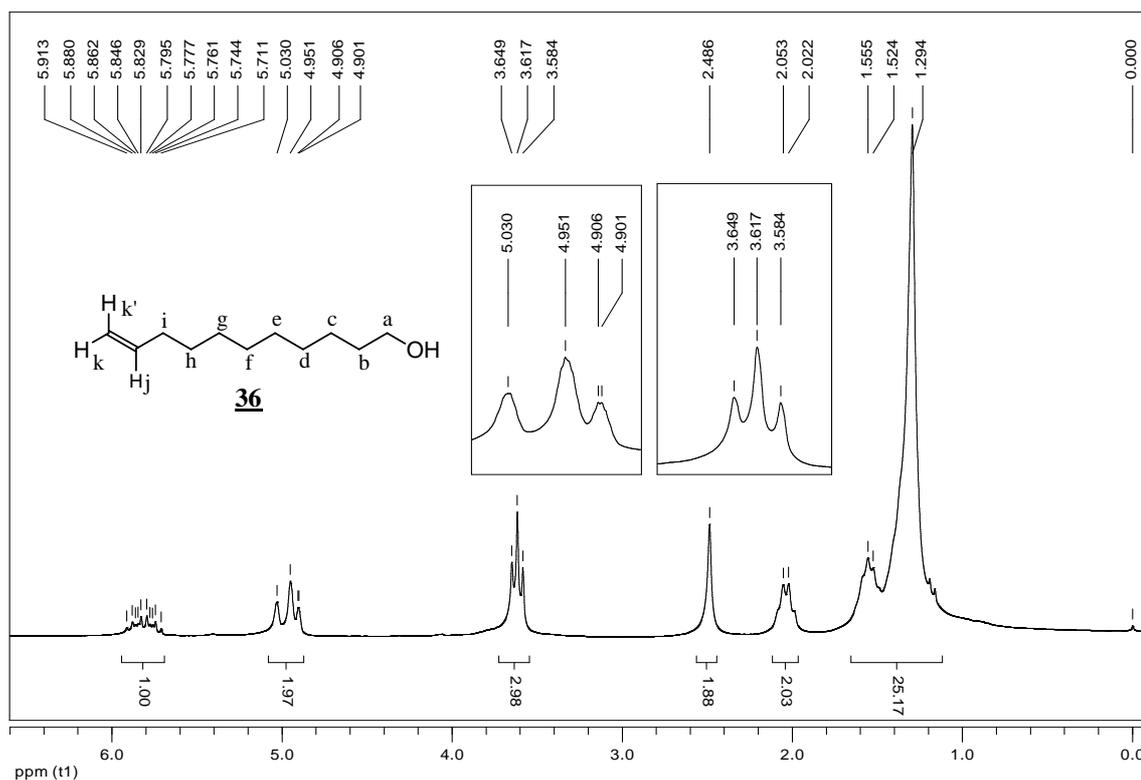


Figura 112 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **36**.

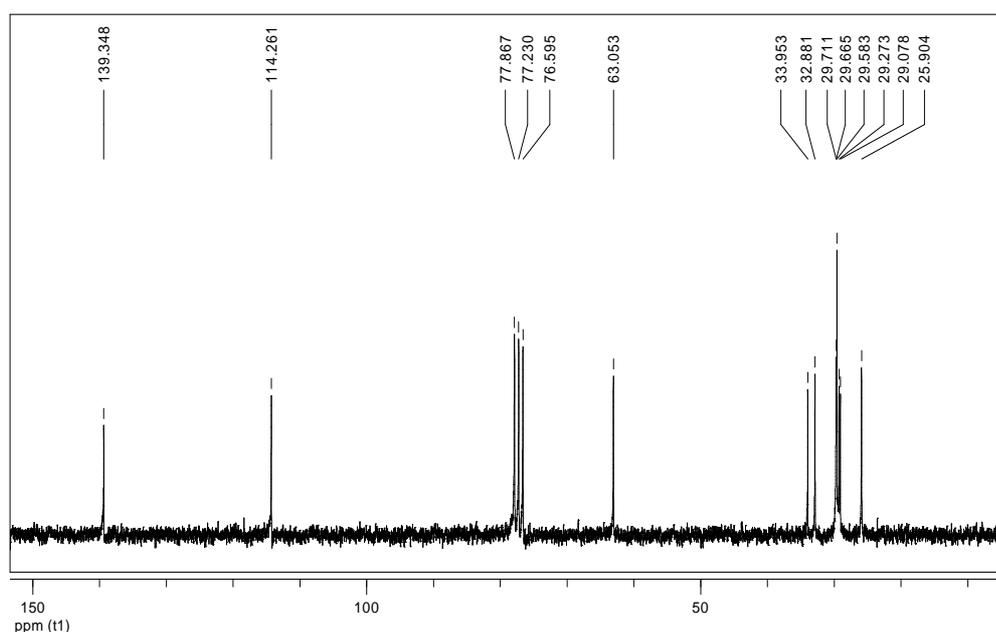


Figura 113 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **36**.

4.1.2.9.2 Obtenção de metanossulfonato de undec-10-en-1-ila (**37**)

A mesilação do álcool **36**, utilizando-se cloreto de mesila e piridina anidra forneceu **37** com rendimento de 90%(Figura 10)⁴⁰. No espectro no infravermelho de **37** não se observa banda de deformação axial de O-H de álcool, como esperado. Observam-se bandas de deformação axial de C=C de alqueno monossustituído (1640 cm⁻¹), de deformação angular fora do plano de C-H de alqueno (972 cm⁻¹ e 910 cm⁻¹), de deformação angular de CH₂ de compostos de cadeia longa (721 cm⁻¹) e bandas de deformação axial de S=O de sulfonato (1351 cm⁻¹ e 1172 cm⁻¹) (Figura 114).

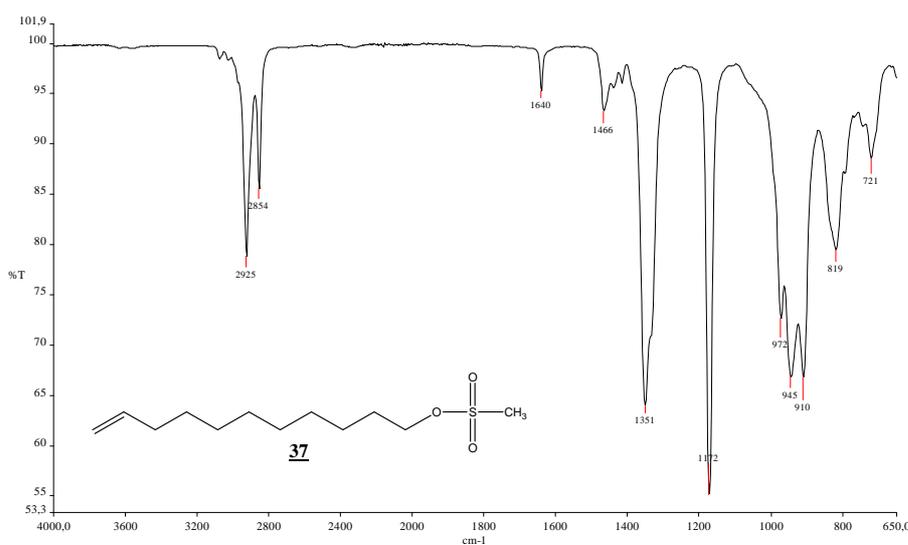


Figura 114 – Espectro no infravermelho de **37**.

No espectro de RMN de ¹H de **37** também se observam os sinais referentes ao grupo vinila, como descrito para **36**, e um tripleto em δ 4,22 ($J_{a,b} = 6,5$ Hz) relativo a H-a ligado ao carbono vizinho ao grupo mesila (H-a mais desprotegido que no álcool) (Figura 115). No espectro de RMN de ¹³C observam-se sinais em δ 139,4 e δ 114,3 correspondentes aos carbonos da ligação dupla C-j e C-k e um sinal em δ 70,4 relativo ao carbono ligado ao grupo mesila (C-a) (Figura 116).

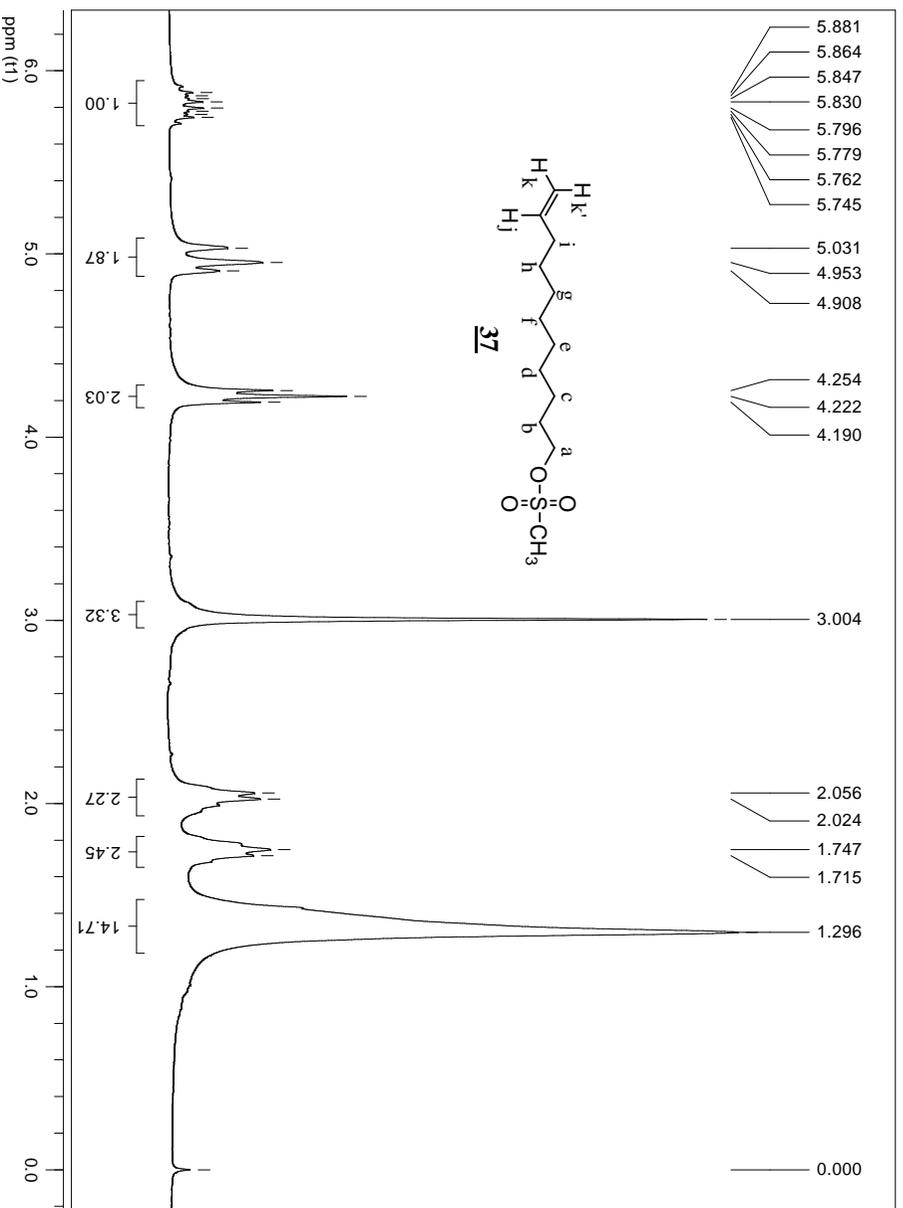


Figura 115 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de **37**.

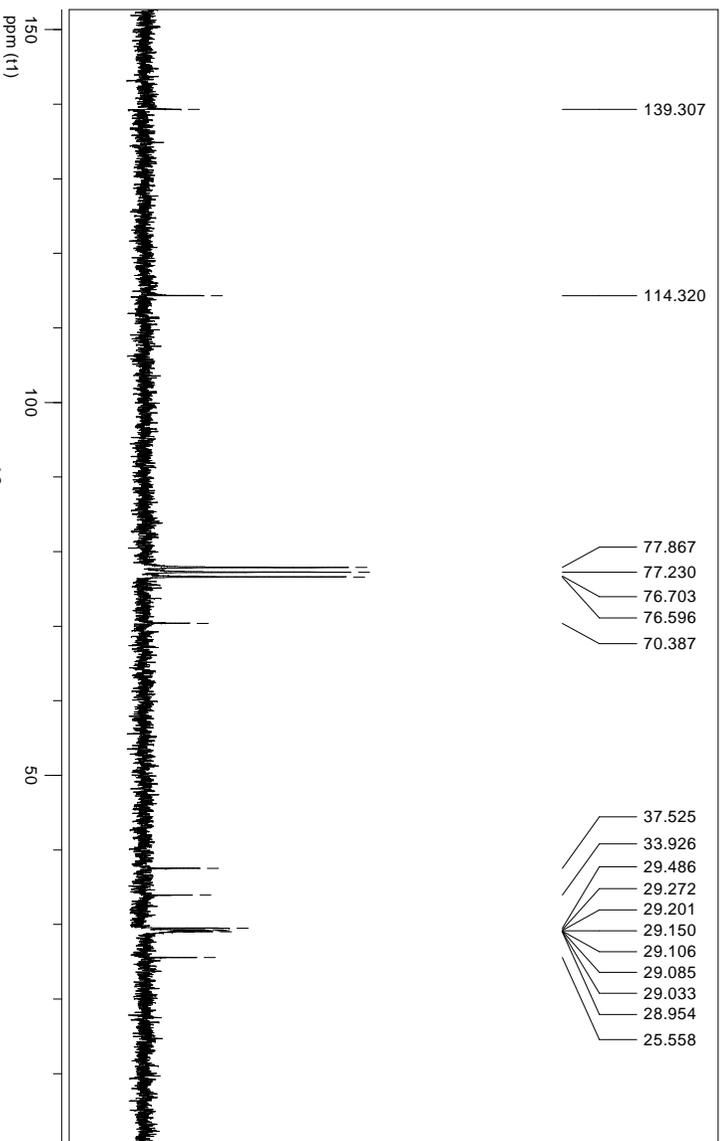
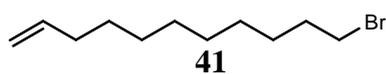


Figura 116 – Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de **37**.

4.1.2.9.3 Obtenção de 3-O-(undec-10-en-1-il)-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**40**)

O mesilato **37** foi utilizado para *O*-alquilação de **15** pela mesma técnica de transferência de fase descrita anteriormente, obtendo-se o derivado **40** com rendimento de 55%³². O derivado protegido **40** também pôde ser obtido a partir do reagente comercial brometo de undec-10-en-1-ila (**41**) em reação de transferência de fase, com rendimento de 60%. Os rendimentos das reações partindo de dois reagentes diferentes são bem semelhantes, porém o tempo de reação utilizando-se o brometo foi de 4 horas, bem menor que o tempo de reação utilizando-se o mesilato **37**, 4 dias. Isso pode ser explicado tanto pelo fato de que o ânion Br⁻ é melhor grupo abandonador que o CH₃SO₃⁻ quanto pela diferença de lipofilia entre eles³⁹. O segundo ânion é mais lipofílico que o primeiro, sendo assim ele tem maior capacidade de se associar ao transferidor, impedindo que o íon hidróxido seja extraído eficientemente para a fase orgânica, na qual ocorre a reação^{33, 48} (Figura 15).



No espectro no infravermelho de **40** observam-se bandas de deformação axial de C-H de alqueno (3070 cm⁻¹), deformação axial de C=C de alqueno monossustituído (1641 cm⁻¹) e deformação axial C-O (1071 cm⁻¹ - 1019 cm⁻¹) (Figura 117).

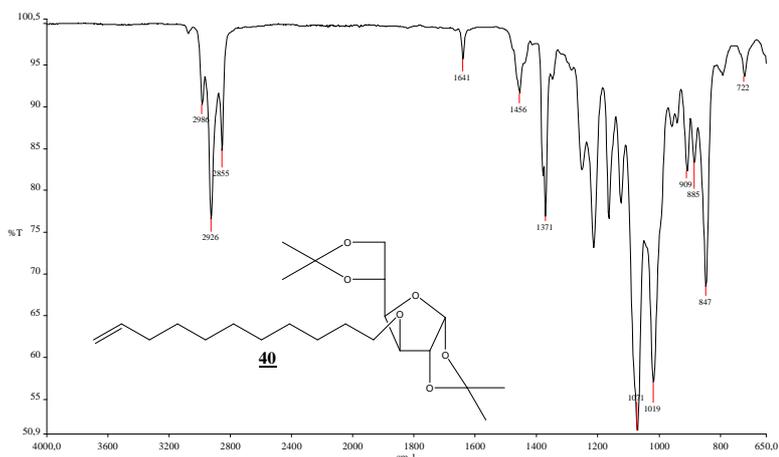


Figura 117 – Espectro no infravermelho de **40**.

No espectro de RMN de ^1H de **40** observam-se os sinais referentes ao átomos de hidrogênio do grupo vinila, da porção glicofuranosídica e um multiplete em δ 3,44-3,65 referente a H-a (Figura 118). No espectro de RMN de ^{13}C observam-se sinais referentes ao grupo vinila, aos átomos de carbono da glicofuranose e um sinal em δ 70,9 correspondente a C-a (Figura 119).

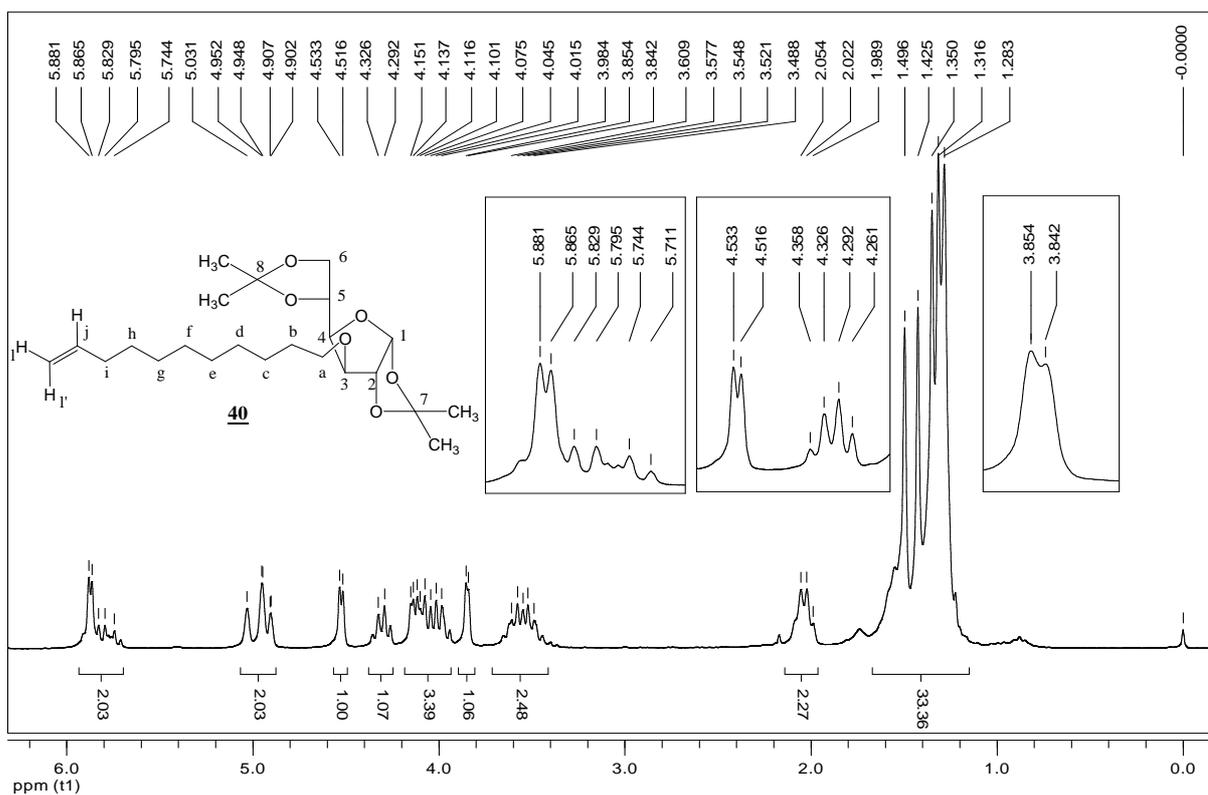


Figura 118 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **40**.

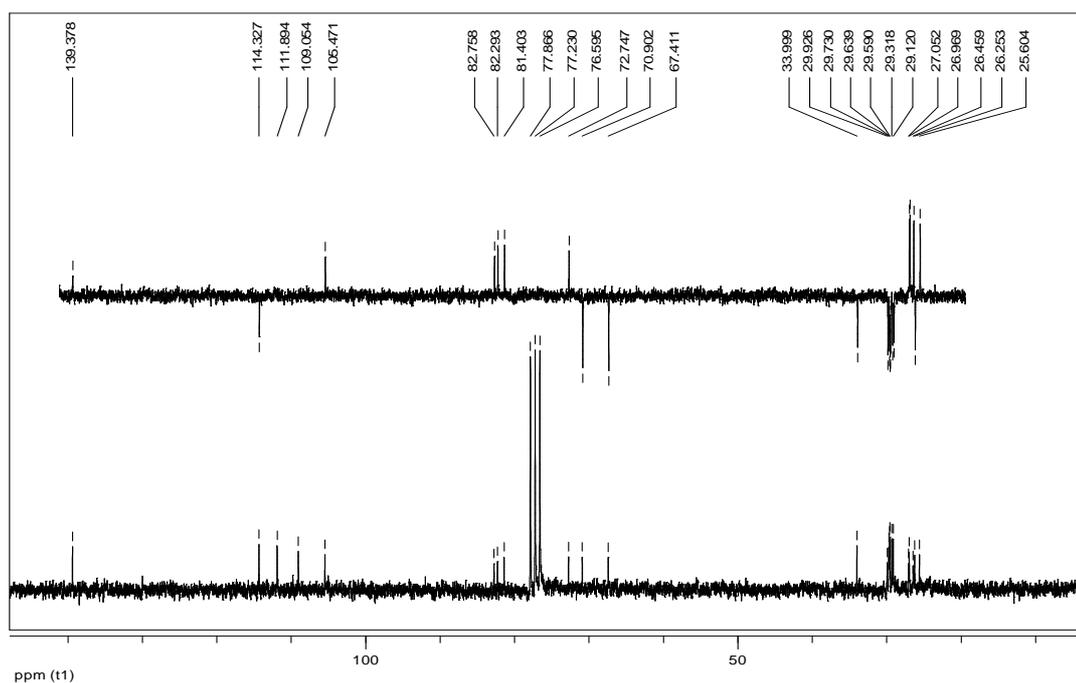


Figura 119 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **40**.

4.1.2.9.4 Obtenção de 3-O-(undec-10-en-1-il)- α,β -D-glicopiranosose (**1**)

O composto **1** foi obtido com rendimento de 44%, pela hidrólise ácida de **40** utilizando-se resina de troca iônica como catalisador ácido³⁶. No espectro no infravermelho de **1** observam-se bandas de deformação axial de O-H de álcool (3361 cm^{-1}), deformação axial de C=C de alqueno monossustituído (1644 cm^{-1}) e deformação axial C-O (1069 cm^{-1} - 1007 cm^{-1}) (Figura 120).

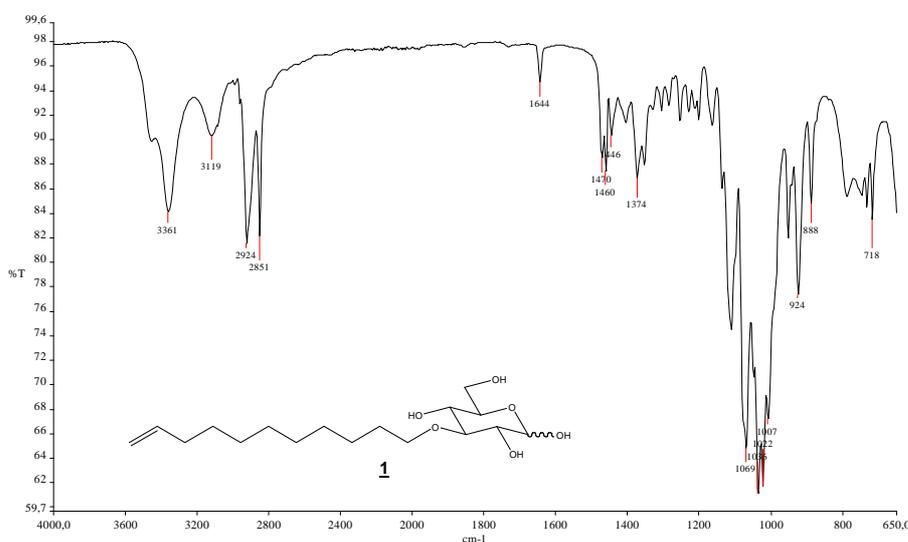


Figura 120 – Espectro no infravermelho de **1**.

No espectro de RMN de ^1H de **1** observam-se os sinais referentes ao grupo vinila, um multiplete em δ 5,78 relativo a H-j, um duplete em δ 4,97 referente a H-k' ($J_{j,k'} = 16,8$ Hz) e um duplete em δ 4,90 (superposto ao sinal do solvente) relativo a H-k, além dos sinais relativos aos átomos de hidrogênio da porção carboidrato da molécula. No espectro de RMN de ^{13}C observam-se sinais referentes ao grupo vinila, aos átomos de carbono da porção do açúcar e um sinal em δ 74,4 correspondente a C-a.

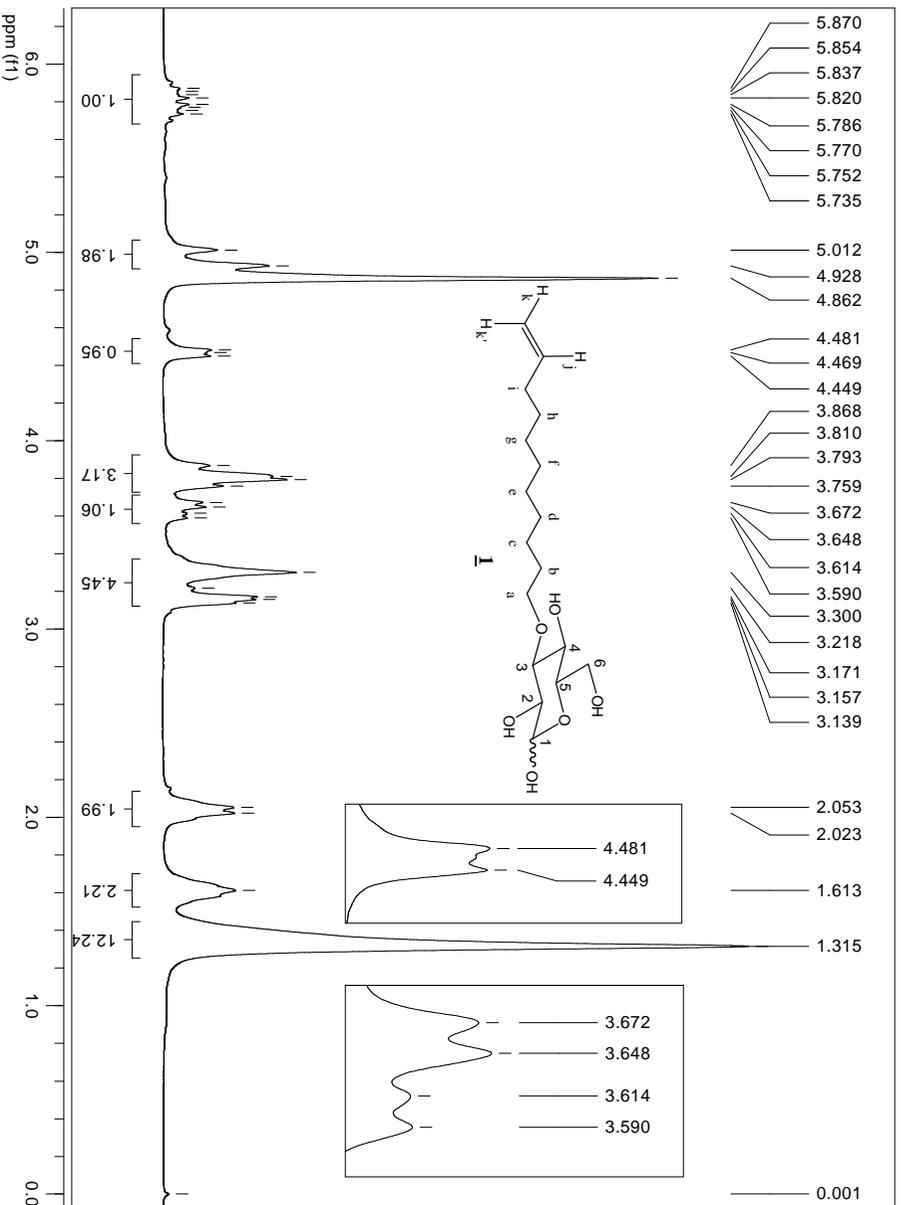


Figura 121 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de **1**.

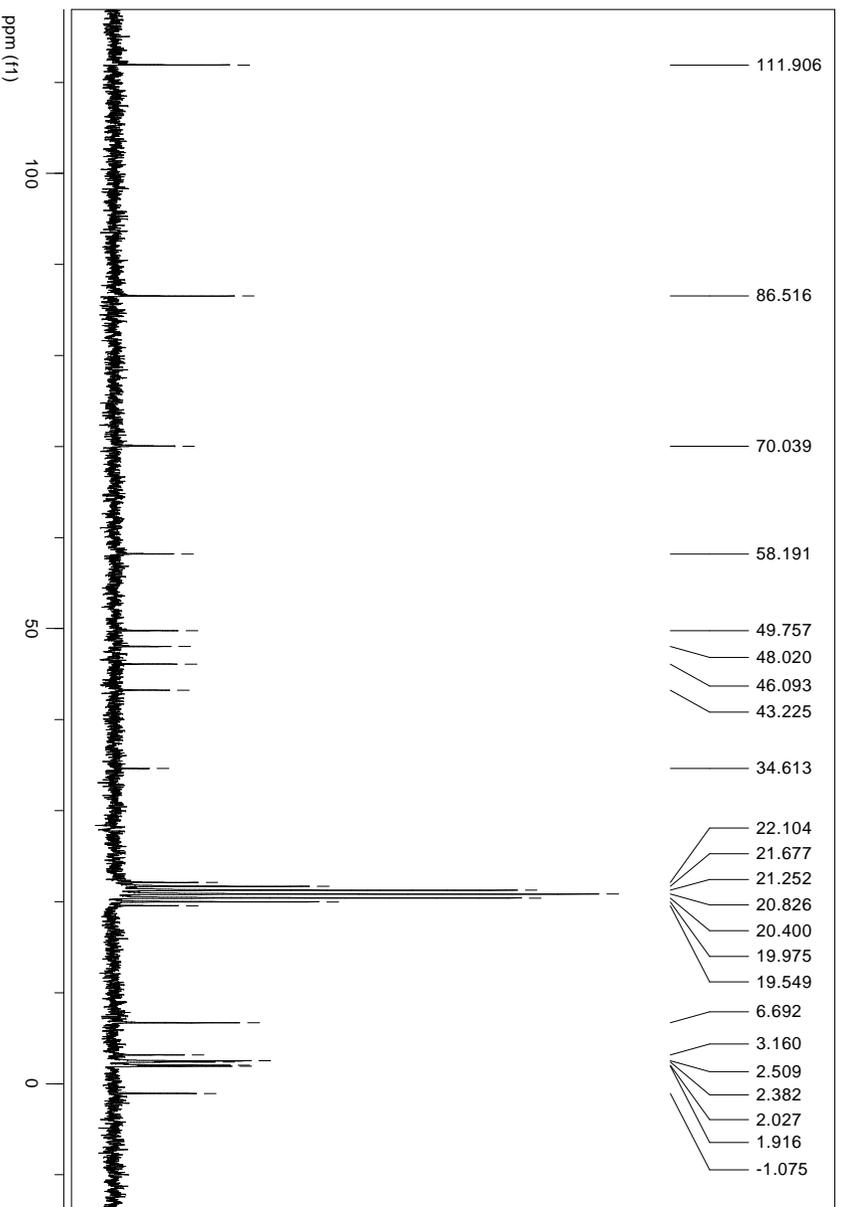
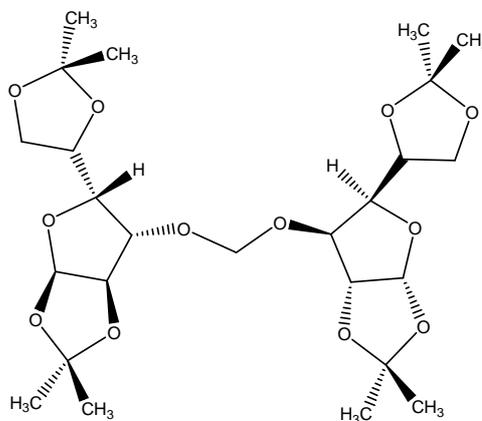


Figura 122 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de **1**.

4.1.3 Influência do solvente nas reações de transferência de fase

Nas reações com catálise por transferência de fase para obtenção dos derivados protegidos **16 a-h** utilizou-se éter etílico como fase orgânica. Os solventes mais comumente empregados em reações desse tipo são os de baixa polaridade, principalmente o diclorometano e o clorofórmio⁴⁸. O diclorometano tem uma capacidade cerca de 350 vezes maior de extrair íons da fase aquosa que o éter etílico devido às suas diferenças de constante dielétrica (diclorometano $\epsilon = 8,9$; éter etílico $\epsilon = 4,2$)³³.

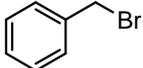
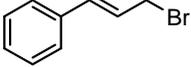
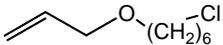
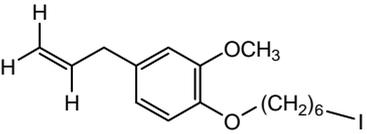
Utilizando-se éter etílico como solvente nas reações de alquilação com catálise por transferência de fase, os produtos foram obtidos com bons rendimentos, porém o tempo de reação era muitas vezes elevado. Na reação de alquilação de **15** com o haleto **21**, o produto **16 d** foi obtido com rendimento de 69% em 3 dias. Numa tentativa de aumentar a velocidade e também o rendimento da reação, utilizou-se diclorometano como fase orgânica em substituição ao éter etílico. Ao se efetuar essa modificação, foi obtido o produto **42** da alquilação de **15** com o diclorometano com 65% de rendimento e o produto **16 d** esperado não foi isolado.



42

Reações de alquilação de **15** com diferentes haletos para obtenção de **16 a**, **16 b** e **16 f**, também foram realizadas utilizando-se diclorometano como fase orgânica. Nas reações para a obtenção de **16 a** e **16 b**, utilizando-se os brometos de benzila (**18**) e cinamila (**19**), respectivamente, a mudança do solvente não alterou o rendimento das reações, não se observou a formação do dímero **42** e o tempo de reação foi curto (≤ 4 h). Na reação utilizando-se o haleto **25** para a obtenção do derivado **16 f**, o tempo de reação foi longo (144 h) e a formação do produto de alquilação com o solvente foi expressiva, ou seja, a mudança do solvente diminuiu o rendimento da reação. Os resultados estão resumidos na tabela 3.

Tabela 3 – Reações de alquilação de **15** com diferentes haletos (R-X) em éter etílico e diclorometano.

R — X	Proporção Molar R-X : 15	Éter etílico		Diclorometano	
		Produto/ Rendimento (%)	Duração (h)	Produto/ Rendimento (%)	Duração (h)
18 	2:1	16 a / 90	2,25	16 a / 88	2
19 	2:1	16 b / 82	4	16 b / 75	3
21 	1,5:1	16 d / 69	72	42 / 65	30
25 	2:1	16 f / 45	144	16 f / 34 42 / 39	144

Nas reações de duração curta, não foi observada a formação do dímero **42**. Os brometos **18** e **19** reagem rapidamente com **15**, levando à formação apenas dos produtos **16 a** e **16 b**. Já nas reações utilizando-se haletos menos reativos, como **21** e **25**, o tempo de reação é mais elevado e o solvente (diclorometano) passa a atuar como reagente, levando à formação do dímero **42**.

Tendo em vista o exposto, o éter etílico foi escolhido como fase orgânica para dar continuidade às reações de alquilação em catálise de transferência de fase para a obtenção dos derivados protegidos.

No espectro no infravermelho de **42** observam-se dentre outras, as bandas de deformação axial de C-H de carbono sp^3 (2984, 2938 e 2889 cm^{-1}) e de deformação axial de C-O (1220 cm^{-1} - 1004 cm^{-1}) (Figura 123).

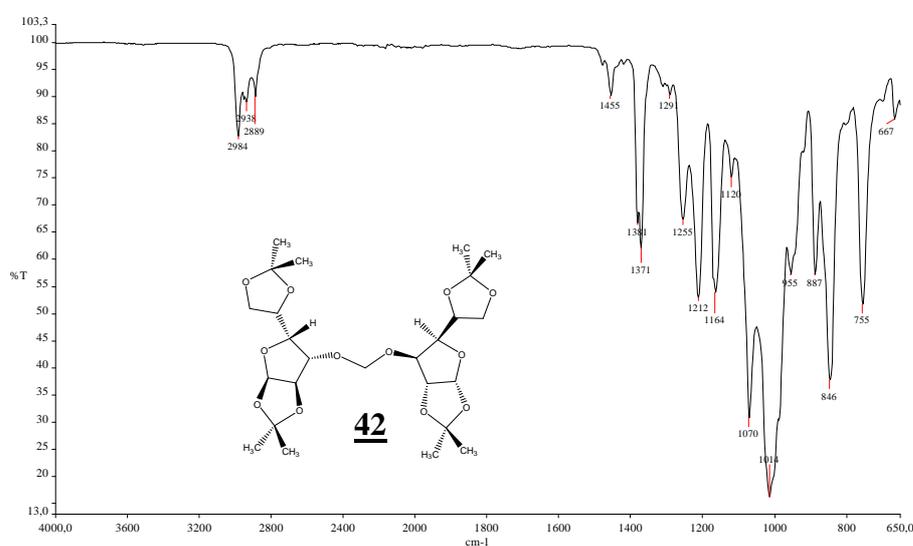


Figura 123 – Espectro no infravermelho de **42**.

No espectro de RMN de 1H de **42** observam-se praticamente os mesmos sinais presentes no espectro de RMN de 1H de **15**, denotando a simetria do derivado **42**. As únicas diferenças são a maior desproteção dos hidrogênios H-3 no dímero (duplete em δ 4,29) em relação a **15** (duplete em δ 3,86) e a presença de um simpleto em δ 4,86 relativo aos hidrogênios metilênicos H-a (Figura 124). No espectro de RMN de ^{13}C subspectro DEPT 135 de **42** observam-se, dentre outros sinais, um em δ 93,1 relativo ao carbono metilênico C-a e outro em δ 79,0 correspondente a C-3 (Figura 125).

Pela análise do mapa de contornos HMQC confirma-se a correlação entre os sinais dos hidrogênios metilênicos H-a e o carbono metilênico C-a (Figura 126). No mapa de contornos

HMBC pode-se confirmar a atribuição do simpleto em δ 4,86 pela correlação com sinal em δ 79,0 relativo ao carbono C-3 (Figura 127).

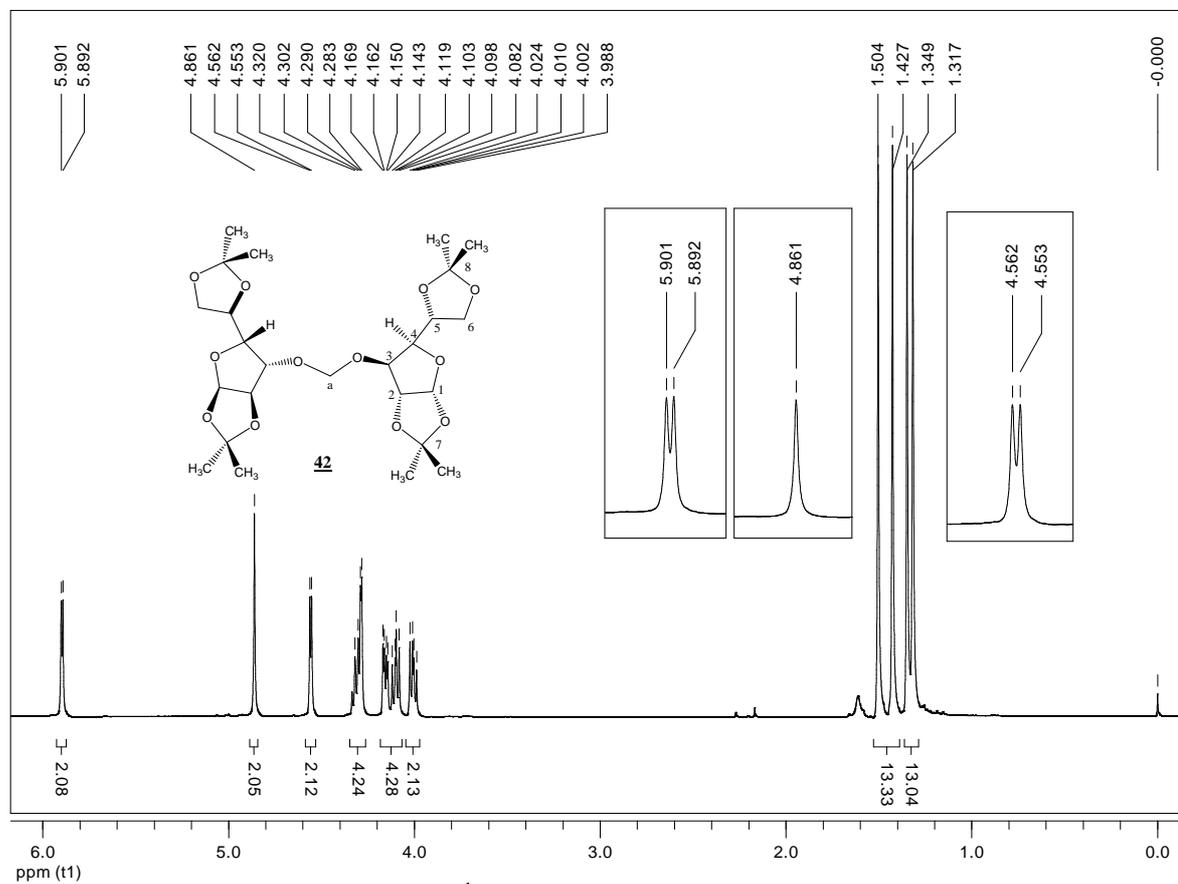


Figura 124 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 42.

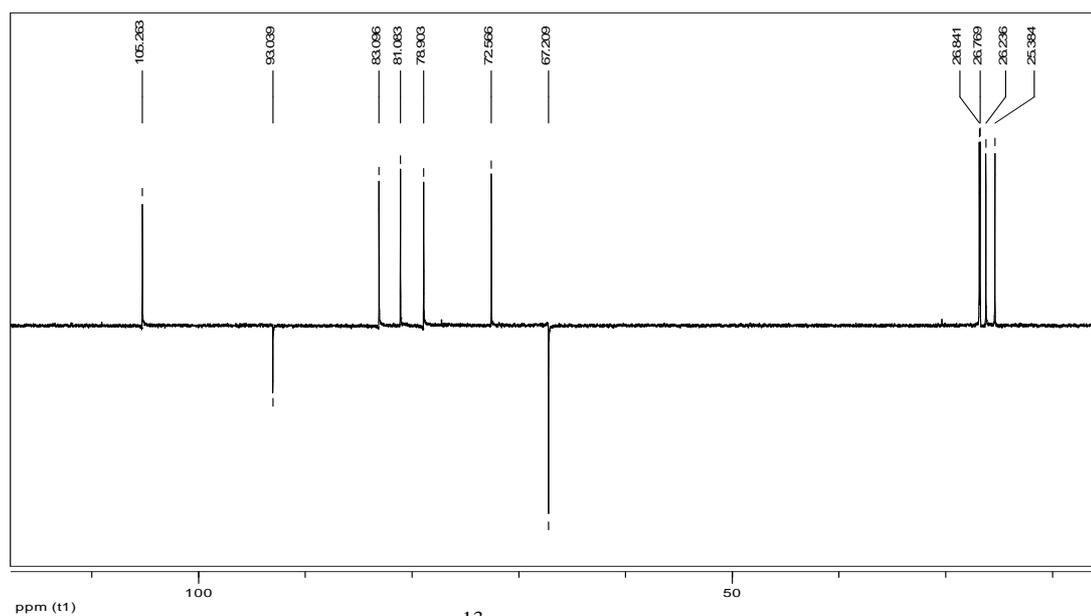


Figura 125 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 42.

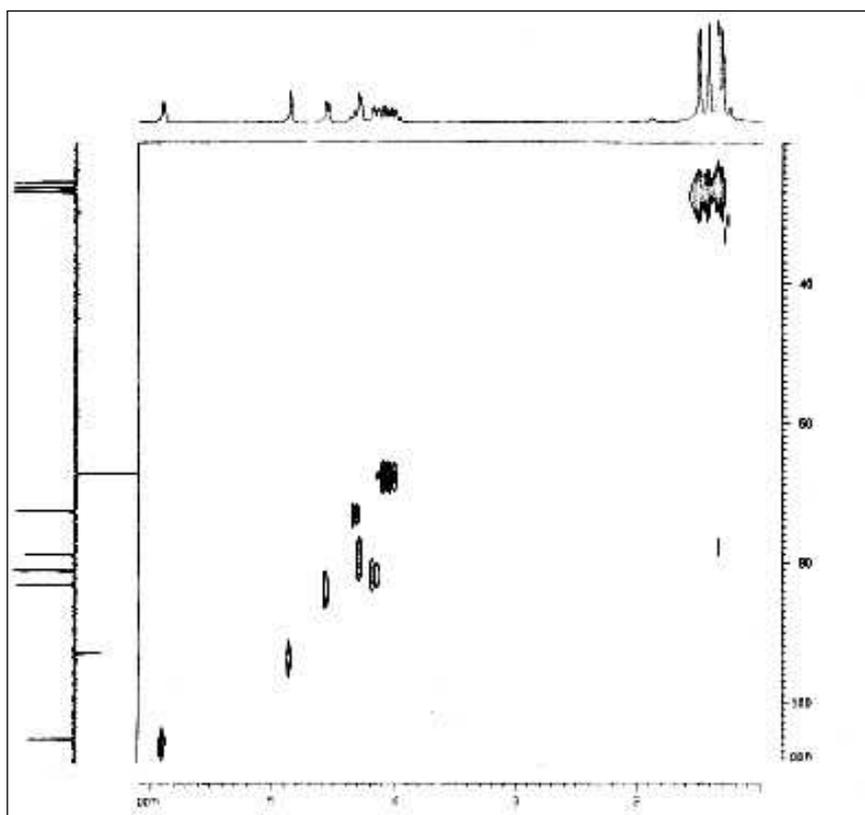


Figura 126 – Mapa de contornos HMQC (100 MHz, CDCl₃) de 42.

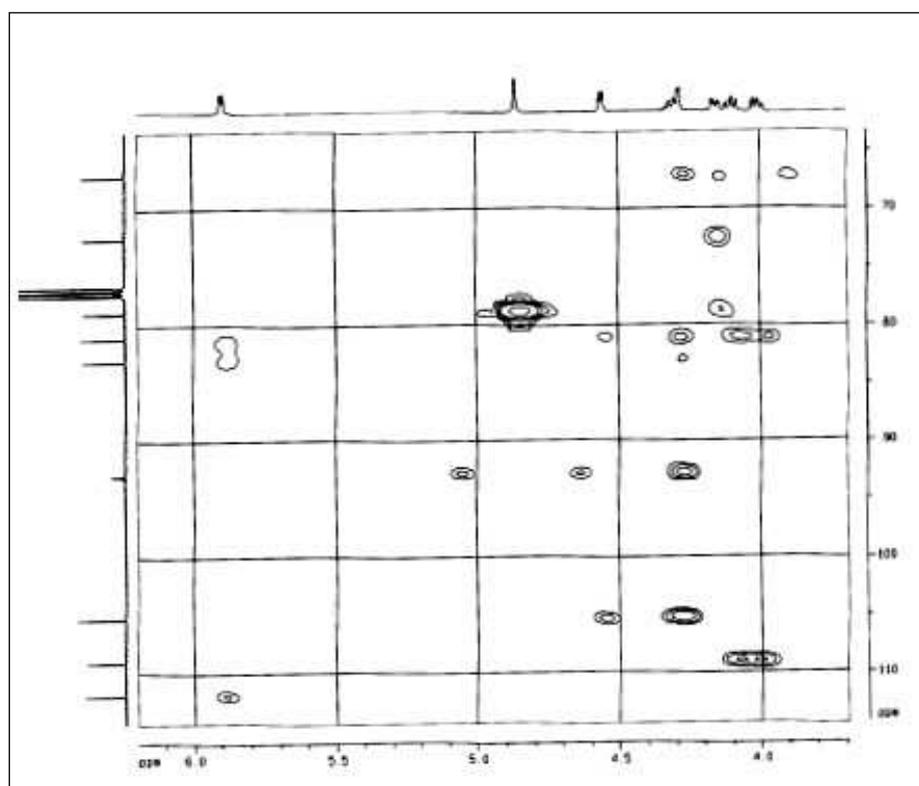


Figura 127 – Mapa de contornos HMBC (100 MHz, CDCl₃) de 42.

4.2 Avaliação da atividade antiplasmodial

A avaliação da atividade antiplasmodial dos derivados **17 a-h** e **1** foi realizada no Instituto de Pesquisas René Rachou, Fiocruz, pelo doutorando Fernando Varotti e sob a orientação da Doutora Antoniana Ursine Krettli. Os testes *in vitro* foram realizados com a cepa de *Plasmodium falciparum* W2, que é resistente à cloroquina. Os parasitas foram mantidos em cultura em eritrócitos humanos a 37 °C. A atividade antiplasmodial dos derivados foi avaliada pela inibição do ciclo sanguíneo do parasita, que é determinada pela taxa de incorporação de hipoxantina- ^{3}H ⁵⁰. Nesse método, os parasitas são cultivados sem hipoxantina, assim, ao se adicionar a hipoxantina- ^{3}H ao meio de cultura, depois do contato do parasita com as substâncias a serem testadas, o parasita que não teve seu crescimento inibido é capaz de incorporá-la. Portanto, quanto maior a incorporação de hipoxantina- ^{3}H , menor a atividade do derivado sob avaliação⁵⁰.

No teste uma solução de 50,0 µg/mL em água/etanol do derivado a ser testado foi diluída com meio de cultura sem hipoxantina, para as concentrações de 25,0 µg/mL, 12,5 µg/mL, 6,25 µg/mL, 3,12 µg/mL e 1,56 µg/mL, em triplicata. Então, foi adicionada a cada amostra uma suspensão de eritrócitos com aproximadamente 1% de parasitemia. As culturas foram sincronizadas em estágio de trofozoíto usando-se sorbitol e incubadas com os derivados a serem testados em placa de 96 poços. Depois de 24 horas de incubação, 25 µL/poço de meio contendo hipoxantina- ^{3}H foram adicionados e a cultura foi incubada por mais 18 h a 37 °C. As placas foram congeladas e preparadas para a leitura de emissão de radiação utilizando-se leitor Microbeta 1450 (Wallac). Controles foram feitos com cloroquina e somente com eritrócitos (sem adição de substância para teste).

A inibição do crescimento do parasita foi avaliada pelos níveis de incorporação de hipoxantina. Curvas de inibição foram geradas para as substâncias que apresentaram atividade e as doses efetivas para inibir 50% do crescimento dos parasitas foram determinadas. Os resultados da avaliação antiplasmodial dos derivados **17 a-h** e do protótipo **1** estão resumidos na tabela seguinte.

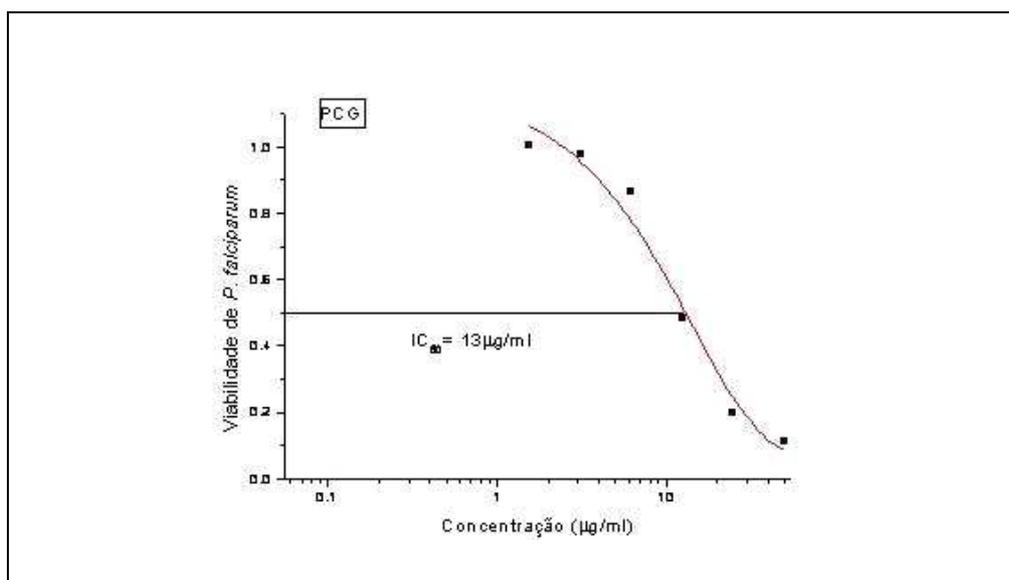


Figura 128 - Curva de inibição do ciclo sanguíneo de *P. falciparum*, na presença de **17 h** para a cepa W2.

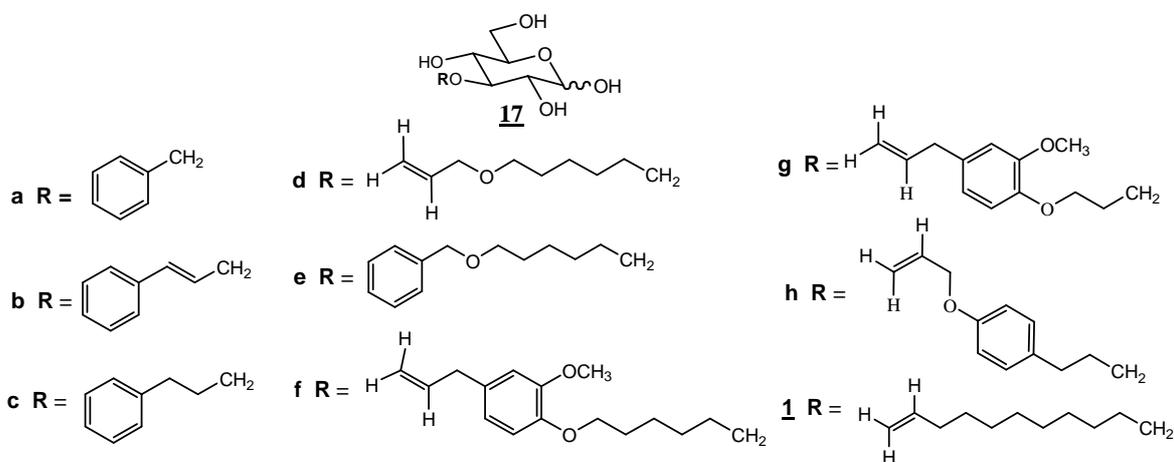


Tabela 4 – Concentração de inibição de crescimento de 50% (IC₅₀) dos parasitas e atividade antiplasmodial dos derivados **17 a-h** e **1** utilizando cepa de *Plasmodium falciparum* W2, cloroquina-resistente.

	IC ₅₀ µg/mL	Atividade
17 a	6,2*	Ativa
17 b	> 50,0	Inativa
17 c	> 25,0	Inativa
17 d	> 25,0	Inativa
17 e	≥ 25,0	Inativa
17 f	> 50,0	Inativa
17 g	> 50,0	Inativa
17 h	13,0	Ativa
1	> 25,0	Inativa
Cloroquina	0,20	Ativa

* Um segundo experimento confirmou a atividade de **17 a** (IC₅₀ 4,0 µg/mL)

Pelos resultados apresentados na tabela anterior pode-se observar que nesse experimento o derivado **1**, protótipo para a série de derivados **17 a-h**, não apresentou atividade. Esse fato pode ser explicado pela concentração de glicose utilizada na realização dos experimentos, que foi de 11 mM (2,0 g/L). Anteriormente, estudo demonstrou atividade do derivado **1** com IC₅₀ igual $0,0157 \pm 0,0017$ mM, em experimento realizado na concentração de 4 mM de glicose⁵. Nesse mesmo estudo, também foi demonstrado que a atividade antiplasmodial de **1** é inversamente proporcional à concentração de glicose⁵. Como a concentração de glicose utilizada no presente experimento foi bem maior que a da literatura, a atividade antiplasmodial de **1** não pôde ser demonstrada.

Outra observação relevante nesses resultados foi a atividade antiplasmodial apresentada por **17 a**. Esse derivado foi testado anteriormente em outro estudo e sua atividade foi 330 vezes menor que a de **1**⁵. A elevada atividade de **17 a** nesses experimentos (6,2 µg/mL ou 21,0 µM) foi inesperada. Uma possível explicação para o fato é a diferença nas cepas utilizadas para a

realização dos experimentos, porém mais estudos precisam ser feitos para comprovar tal hipótese.

Dentre os derivados planejados neste trabalho, apenas **17 h** apresentou atividade antiplasmodial significativa, com IC_{50} igual a 13 $\mu\text{g/mL}$ ou 36,7 μM . Nas condições em que foram realizados os experimentos de atividade antiplasmodial, **17 h** apresentou inibição do crescimento do parasita mesmo em concentração elevada de glicose. Apesar disso, o valor de IC_{50} apresentado por **17 h** ainda é cerca de sessenta vezes maior que o antimalárico padrão, a cloroquina (0,20 $\mu\text{g/mL}$ ou 0,6 μM). Portanto, mais estudos precisam ser realizados para o desenvolvimento substâncias potencialmente inibidoras de PfHT1 e com atividade antiplasmodial superior aos derivados já testados.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Métodos Gerais

5.1.1 Aparelhagem utilizada

Para acompanhar a evolução das reações empregou-se cromatografia em camada delgada obtida com sílica-gel 60 G (MERCK).

Cromatografia em coluna foi empregada para purificação dos produtos obtidos, sendo utilizada sílica-gel 60, 0,063 a 0,200 mm (MERCK).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 foram obtidos em espectrômetro BRUKER Avance DPX 200 e BRUKER Avance DRX 400 do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução da UFMG - LAREMAR, utilizando-se como padrão interno tetrametilsilano. As atribuições dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C são apresentadas nas tabelas 5 a 22. As constantes de acoplamento foram expressas em Hz.

Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrômetro Spectrum One (ATR) – Perkin Elmer do Laboratório de Química Farmacêutica da UFMG.

As faixas de fusão foram determinadas em aparelho Microquímica MQAPF 301 do Laboratório de Química Farmacêutica da UFMG e não foram corrigidas.

A rotação óptica das substâncias foi medida em polarímetro ADP 220 Bellingham-Stanley do Laboratório de Química Farmacêutica da UFMG.

5.1.2 Purificação de solventes e reagentes

Os solventes e reagentes tratados foram obtidos a partir de equivalentes comerciais de acordo com procedimentos específicos.

Acetona: tratada com permanganato de potássio sob refluxo até persistência de coloração violeta. Em seguida, o solvente foi destilado e armazenado em frascos contendo carbonato de potássio calcinado (4 h, 300 °C).

N, N-dimetilformamida: foi deixada em contato com KOH por 24 h, filtrada e em seguida destilada.

Tetra-hidrofurano, diclorometano e acetona MERCK grau HPLC foram utilizados diretamente nas reações.

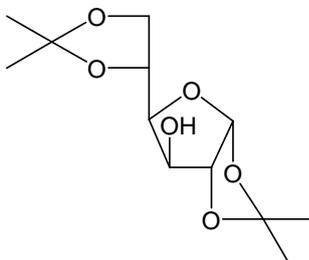
5.1.3 Reveladores

a) Solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % v/v.

b) Iodo sublimado.

5.2 Síntese de derivados 3-*O*-substituídos de D-glicose

5.2.1 Obtenção de 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose (15)



15

Procedimento descrito por Agrofolio²⁹.

A um balão de fundo redondo de 500 mL fechado com tubo de cloreto de cálcio foram adicionados 8,5 g (47,21 mmol) de D-glicose anidra, 225 mL de acetona anidra e 18,5 g (115,9 mmol) de sulfato cúprico. A essa suspensão adicionou-se, gota-a-gota, 1 mL ($3,67 \times 10^{-3}$ mmol) de H_2SO_4 . A mistura foi mantida à temperatura ambiente e sob agitação magnética por 23 h, quando se observou o equilíbrio da reação pela não variação das manchas em placa. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente hexano/acetato de etila 1:1; revelador solução etanólica de H_2SO_4 , a 15% v/v, e aquecimento a 100 °C). Filtrou-se a vácuo a mistura reagente. Uma suspensão de 11 g (110 mmol) de $CaCO_3$ em 50 mL de água foi adicionada ao filtrado e verificou-se o pH, que estava neutro. Filtrou-se a vácuo novamente. A acetona foi evaporada em rotavapor a 40 °C. Extraiu-se, então, a solução aquosa com diclorometano (3 x 30 mL) e secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio. Filtrou-se e evaporou-se o diclorometano em evaporador rotatório. O sólido amarelado obtido (9,95 g) foi recristalizado em diclorometano/ hexano. Obteve-se um sólido branco com rendimento de 53% (6,5 g, 25 mmol).

F.M.: $C_{12}H_{20}O_6$

MM: 260 g/mol

Faixa de fusão: 106,0-107,0 °C lit.: 105-109 °C⁵¹

$[\alpha]_D^{20}$ -14 (c 0,99, acetona) lit.: $[\alpha]_D^{20}$ -19 (0,99, acetona)⁵²

RMN de ¹H: (tabelas 5 e 6)

RMN de ¹³C: (Tabela 7)

IV (ν , cm⁻¹): 3423 (O-H); 2873-2984 (C-H Csp³); 1220-1004 (C-O)

5.2.2 Procedimento Geral 1 – Reações de Alquilação em C-3

Procedimento descrito por Freedman³².

A um balão de 50 mL foram adicionados 2,0 mmol de **15**, 4 mmol do haleto ou metanossulfonato correspondente, 0,65 mmol de BTBA, 10 mL de éter etílico e 5 mL de NaOH 50% p/v. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética vigorosa e à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD (eluente hexano/acetato de etila 8:2; revelador solução etanólica de H₂SO₄, a 15% v/v, e aquecimento a 100 °C). Extraíu-se a mistura reagente com éter etílico (3 x 30 mL) e em seguida lavou-se a fase etérea com água destilada até que o pH fosse igual a 5. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio, filtrada e o solvente destilado em evaporador rotatório. O óleo amarelado obtido foi purificado por CCS (eluição em gradiente hexano/acetato de etila).

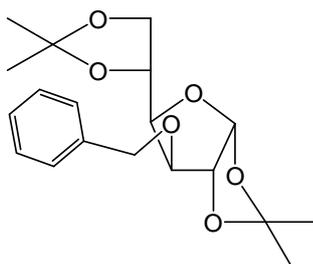
5.2.3 Procedimento Geral 2 – Reação de Remoção dos Acetais Isopropilidênicos

Procedimento descrito por Karakawa³⁶.

A um balão de 25 mL foram adicionados de 3,6 mmol de derivado diacetônio correspondente, 10 mL de solução etanol/água (1:3) e 0,50 g de resina de troca catiônica Amberlite IRA 120. A suspensão foi mantida sob agitação magnética e em refluxo. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente acetato de etila 100%; revelador solução etanólica de H₂SO₄, a 15% v/v, e aquecimento a 100 °C). A mistura reagente foi neutralizada com solução de metóxido de sódio e filtrada em seguida. O solvente foi destilado em evaporador rotatório e o sólido amarelado obtido como resíduo foi purificado por CCS (eluição isocrática, acetato de etila 100%). Foi obtido um sólido branco cristalino.

5.2.4 Síntese de 3-*O*-benzil- α,β -D-glicopiranosose (**17 a**)

3-*O*-benzil-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**16 a**)



16 a

O derivado **16 a** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 0,50 g (1,9 mmol) de **15** e 0,5 mL (4 mmol) de brometo de benzila (**18**). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética vigorosa, à temperatura ambiente por 1 hora. Obteve-se um óleo

amarelado de massa igual a 1,0 g, que foi purificado por CCS com rendimento igual a 93% (0,62 g; 1,77 mmol).

F.M.: C₁₉H₂₆O₆

MM: 350 g/mol

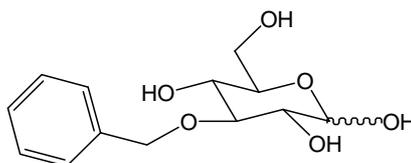
[α]_D²⁰ -44 (c 1,0, acetona)

RMN de ¹H: (tabelas 5 e 6)

RMN de ¹³C: (Tabela 7)

IV (v, cm⁻¹): 2892-2986 (C-H alcano); 1497 e 1455 (C=C arom); 1070-1029 (C-O)

3-O-benzil- α,β -D-glicopiranosose (**17 a**)



17 a

O derivado **17 a** foi obtido de acordo com procedimento geral 2. Foram utilizados 1,26 g (3,6 mmol) de **16 a**. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e em refluxo por 6 h.

Obteve-se um sólido amarelado de massa igual a 1,04 g. Um sólido branco cristalino foi obtido depois de recristalização em acetona com rendimento de 57% (0,55 g; 2,04 mmol).

F.M.: C₁₃H₁₈O₆

MM: 270 g/mol

Faixa de fusão: 126,8-127,5 °C lit.: 123-125 °C³⁶

[α]_D²⁰ +20 → +40 (c 1,00, H₂O) lit.: [α]_D²⁰ +21,6 → +43,2 (c 0,99, H₂O)⁵³

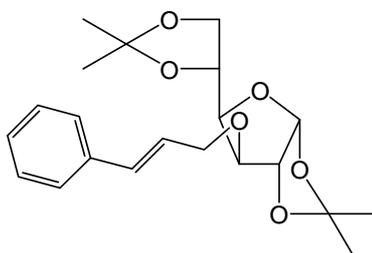
RMN de ¹H: (tabelas 8 e 9)

RMN de ¹³C: (Tabela 10)

IV (ν , cm^{-1}): 3491, 3402, 3309 (O-H); 3031 (C-H arom); 1495, 1452 (C=C arom); 1036 (C-O); 735, 696 (C-H fora do plano de anel aromático monossustituído)

5.2.5 Síntese de 3-*O*-cinamil- α,β -D-glicopirranose (**17 b**)

3-*O*-cinamil-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**16 b**)



16 b

O derivado **16 b** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 3,0 g (11,40 mmol) de **15**, 2,75 g (13,68 mmol) de brometo de cinamila (**19**) e 1,26 g (3,90 mmol) de BTBA. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética vigorosa, à temperatura ambiente por 7 h. Obteve-se um óleo amarelado de massa igual a 4,96 g, que foi purificado por CCS com rendimento igual a 80,5% (3,46 g; 9,20 mmol).

F.M.: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6$

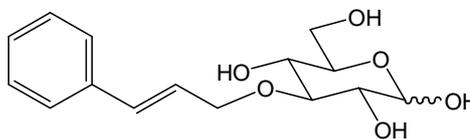
MM: 376 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -30 (c 1,0, acetona)

RMN de ^1H : (tabelas 5 e 6)

RMN de ^{13}C : (Tabela 7)

IV (ν , cm^{-1}): 3059 (C-H alqueno); 3026 (C-H arom); 2867-2988 (C-H Csp^3); 1657 (C=C alqueno); 1600, 1577, 1495, 1448 (C=C arom); 1101-1019 (C-O); 731, 689 (C-H fora do plano de anel aromático monossustituído)

3-O-cinamil- α,β -D-glicopiranosose (17 b)**17 b**

O derivado **17 b** foi obtido de acordo com procedimento geral 2. Foram utilizados 0,50 g (1,33 mmol) de **16 b**, 10 mL de solução metanol/água (1:1) e 0,50 g de resina de troca catiônica Amberlite IRA 120. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (45°C) por 16 h. O término da reação não foi alcançado, uma vez que ocorria degradação do produto quando o tempo de reação se prolongava. A mistura foi neutralizada com solução de metóxido de sódio e filtrada em seguida. O solvente foi evaporado à temperatura ambiente com o auxílio de ar comprimido, obtendo-se um sólido amarelado de massa igual a 0,50 g. Purificação por CCS levou à obtenção de **17 b** na forma de sólido branco com rendimento de 43% (0,17 g; 0,57 mmol), que foi recristalizado em acetona/éter de petróleo com rendimento de 31% (0,12 g; 0,40 mmol).

F.M.: C₁₅H₂₀O₆

MM: 296 g/mol

Faixa de fusão: 124,3-125,3 °C

[α]_D²⁵+36 → +30 (c 1,0, metanol)

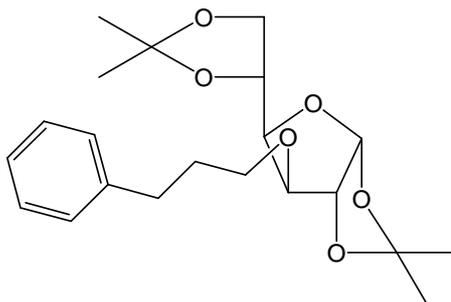
RMN de ¹H: (tabelas 8 e 9)

RMN de ¹³C: (Tabela 10)

IV (v, cm⁻¹): 3367 (O-H); 3070 (C-H arom); 1650 (C=C alqueno); 1576, 1495, 1448 (C=C arom); 1040 (C-O); 746, 699 (C-H fora do plano de anel aromático monossustituído)

5.2.6 Síntese de 3-*O*-(3-fenilpropil)- α,β -D-glicopiranosose (**17 c**)

3-*O*-(3-fenilpropil)-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**16 c**)



16 c

Procedimento descrito por March³⁸.

A um balão de 100 mL foram adicionados 1,1 g (2,92 mmol) de **16 b**, 0,075 g de paládio-carvão e 50 mL de THF. O balão foi fechado com uma rolha de borracha. Atmosfera inerte foi estabelecida no meio reacional passando-se N₂ no balão durante 20 minutos. Em seguida, introduziu-se atmosfera de H₂ no meio de reação, com o auxílio de um balão de ar. A reação foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 1 hora. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente hexano/acetato de etila 7:3; revelador solução etanólica de H₂SO₄, a 15% v/v, e aquecimento a 100 °C). A mistura reagente foi filtrada com dois papéis de filtro, lavou-se com THF e evaporou-se o solvente em rotavapor. Obteve-se um óleo amarelado com rendimento de 93% (1,02 g; 2,69 mmol).

F.M.: C₂₁H₃₀O₆

MM: 378 g/mol

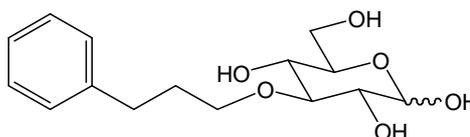
$[\alpha]_D^{22}$ -16 (c 1,0, acetona)

RMN de ¹H: (tabelas 5 e 6)

RMN de ^{13}C : (Tabela 7)

IV (ν , cm^{-1}): 3027 (C-H arom); 2935-2986 (C-H Csp^3); 1603, 1496, 1454 (C=C arom); 1070-1015 (C-O); 746, 699 (C-H fora do plano de anel aromático monossustituído)

3-O-(3-fenilpropil)- α,β -D-glicopirranose (17 c)



17 c

O derivado 17 c foi obtido de acordo com procedimento geral 2. Foram utilizados 0,21 g (0,55 mmol) de 16 c e 0,08 g de resina de troca catiônica Amberlite IRA 120. A suspensão foi mantida sob agitação magnética e sob refluxo (45°C) por 22 h. Foi obtido um sólido branco de massa igual a 0,15 g, que foi recristalizado em acetona, levando à obtenção de 17 c como um sólido branco cristalino com rendimento de 41% (0,07 g; 0,185 mmol).

F.M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$

MM: 296 g/mol

Faixa de fusão: 126,4-127,0 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +28 \rightarrow +32$ (c 1,0, metanol)

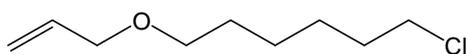
RMN de ^1H : (tabelas 8 e 9)

RMN de ^{13}C : (Tabela 10)

IV (ν , cm^{-1}): 3392 (O-H); 3121 (C-H arom); 1603, 1496, 1452 (C=C arom); 1025 (C-O); 735, 696 (C-H fora do plano de anel aromático monossustituído)

5.2.7 Síntese de 3-*O*-(6-aliloxi-hexil)- α,β -D-glicopirranose (**17 d**)

1-aliloxi-6-cloro-hexano (**21**)



21

O derivado **21** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Porém, foram utilizados 0,5 mL (3,6 mmol) de 6-cloro-1-hexanol (**20**) em substituição a **15** e 0,7 mL (7,2 mmol) de brometo de alila. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética vigorosa, à temperatura ambiente por 2,5 h. Obteve-se um óleo amarelado de massa igual a 0,6 g, que foi purificado por CCS com rendimento igual a 57% (0,34 g; 1,92 mmol).

F.M.: C₉H₁₇OCl

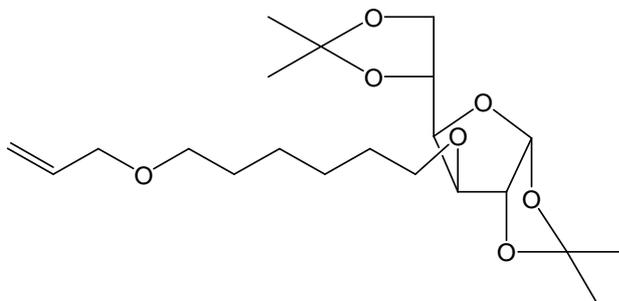
MM: 176,6 g/mol

RMN de ¹H: (Tabela 11)

RMN de ¹³C: (Tabela 12)

IV (ν, cm⁻¹): 3080 (C-H alqueno); 2936, 2858 (C-H Csp³); 1647 (C=C alqueno); 1103 (C-O éter); 995, 921 (C-H alqueno); 728 (CH₂ cadeia longa)

3-*O*-(6-aliloxi-hexil)-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose (**16 d**)



16 d

O derivado **16 d** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 0,225 g (0,86 mmol) de **15** e 0,30 g (1,71 mmol) de **21**. A mistura foi mantida sob agitação magnética vigorosa, à temperatura ambiente por 3 dias. Obteve-se um óleo amarelado de massa igual a 0,42 g, que foi purificado por CCS com rendimento igual a 69% (0,24 g; 0,6 mmol).

F.M.: C₂₁H₃₆O₇

MM: 400 g/mol

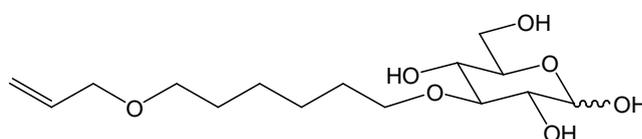
[α]_D²⁰ -8 (c 1,0, acetona)

RMN de ¹H: (tabelas 5 e 6)

RMN de ¹³C: (Tabela 7)

IV (v, cm⁻¹): 3070 (C-H alqueno); 2986, 2935, 2861 (C-H Csp³); 1647 (C=C alqueno monossustituído); 1070-1017 (C-O)

3-O-(6-aliloxi-hexil)- α,β -D-glicopirranose (**17 d**)



17 d

O derivado **17 d** foi obtido de acordo com procedimento geral 2. Foram utilizados 0,49 g (1,22 mmol) de **16 d** e 0,25 g de resina de troca catiônica Amberlite IRA 120. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e em refluxo por 30 h. Obteve-se um sólido amarelado de massa igual a 1,04 g, que foi purificado por CCS. O sólido branco **17 d** foi obtido com rendimento de 72% (0,28 g; 0,87 mmol).

F.M.: C₁₅H₂₈O₇

MM: 370 g/mol

Faixa de fusão: 30,0 → 34,0 °C

[α]_D²² +48 → +58 (c 1,0, metanol)

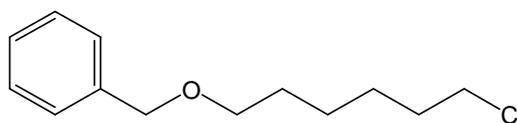
RMN de ^1H : (tabelas 8 e 9)

RMN de ^{13}C : (Tabela 10)

IV (ν , cm^{-1}): 1646 (C=C alqueno); 1078 -1025 (C-O)

5.2.8 Síntese de 3-O-(6-benziloxi-hexil)- α,β -D-glicopiranosose (17 e)

1-benziloxi-6-cloro-hexano (22)



22

O derivado 22 foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 1,5 mL (10,8 mmol) de 6-cloro-1-hexanol (20) em substituição a 15 e 2,7 mL (21,6 mmol) de brometo de benzila. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética vigorosa, à temperatura ambiente por 24 h. Obteve-se um óleo amarelado de massa igual a 4,93 g, que foi purificado por CCS com rendimento igual a 92% (2,25 g; 9,93 mmol).

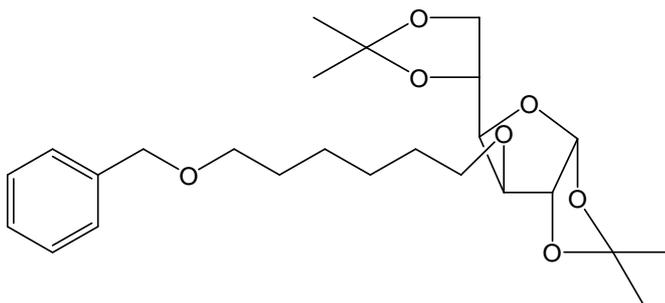
F.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{OCl}$

MM: 226,66 g/mol

RMN de ^1H : (Tabela 11)

RMN de ^{13}C : (Tabela 12)

IV (ν , cm^{-1}): 3064, 3030 (C-H arom); 2934, 2857 (C-H Csp^3); 1603, 1495, 1453 (C=C arom); 1097 (C-O éter); 733, 695 (C-H fora do plano de anel aromático monossubstituído)

3-O-(6-benziloxi-hexil)-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose (16 e)**16 e**Em NaH/DMF

Procedimento descrito por Fayolle²⁸.

Em um balão de 50 mL, cerrado com tubo de CaCl₂, colocaram-se 5 mL de DMF anidra, 0,06 g (1,52 mmol) de hidreto de sódio e 0,20 g (0,76 mmol) de 15 sob agitação magnética e em banho de gelo por 30 minutos, quando adicionou-se 0,35 g (1,54 mmol) de 22. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente hexano/acetato de etila 7:3; revelador solução etanólica de H₂SO₄, a 15% v/v, e aquecimento a 100 °C). Depois de 16 h, sob agitação magnética e à temperatura ambiente, ainda havia muito material de partida, então, adicionaram-se mais 0,06 g de hidreto de sódio e 0,17 g (0,76 mmol) de 22 sob banho de gelo. A reação permaneceu sob agitação magnética e à temperatura ambiente por mais 5 h. Adicionaram-se 10 mL de água e extraiu-se com éter etílico (5 x 20 mL). Lavou-se a fase etérea com água até pH 5, secou-se com sulfato de sódio e filtrou-se. Evaporação do solvente em rotavapor levou à obtenção de um resíduo oleoso de massa igual a 0,41 g, que foi purificado por CCS (eluição em gradiente hexano/acetato de etila). O produto foi obtido como um óleo amarelado com rendimento de 45% (1,02 g; 2,69 mmol).

Transferência de fase

O derivado **16** e foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 0,22 g (0,83 mmol) de **15** e 0,40 g (1,75 mmol) de **22**. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética vigorosa, à temperatura ambiente por 5 dias. Obteve-se um óleo amarelado de massa igual a 0,35 g, que foi purificado por CCS com rendimento igual a 65% (0,18 g; 0,4 mmol).

F.M.: C₂₅H₃₈O₇

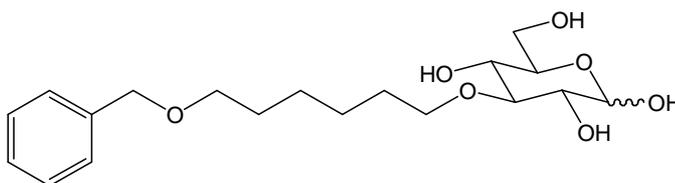
MM: 450 g/mol

[α]_D²⁰ -20 (c 1,0, acetona)

RMN de ¹H: (tabelas 5 e 6)

RMN de ¹³C: (Tabela 7)

IV (ν, cm⁻¹): 3020 (C-H arom); 2986, 2934, 2859 (C-H Csp³); 1496, 1454 (C=C arom); 1070 - 1017 (C-O); 735, 697 (C-H fora do plano de anel aromático monossustituído)

3-O-(6-benziloxi-hexil)-α,β-D-glicopiranoose (17 e**)****17 e**

O derivado **17 e** foi obtido de acordo com procedimento geral 2. Foram utilizados 0,47 g (1,04 mmol) de **16 e** e 0,20 g de resina de troca catiônica Amberlite IRA 120. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e em refluxo por 25 h. Obteve-se um sólido amarelado de massa igual a 0,34 g. O sólido foi purificado por CCS e o produto foi obtido como um sólido branco com rendimento de 60% (0,23 g; 0,62 mmol).

F.M.: C₁₉H₃₀O₇

MM: 370 g/mol

Faixa de fusão: 91,6-94,2 °C

[α]_D²⁵ +26 → +36 (c 1,0, metanol)

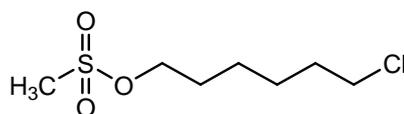
RMN de ¹H: (tabelas 8 e 9)

RMN de ¹³C: (Tabela 10)

IV (ν, cm⁻¹): 3491, 3402, 3309 (O-H); 1495, 1452 (C=C arom); 1036-1025 (C-O); 735, 696 (C-H fora do plano de anel aromático monossustituído)

5.2.9 Síntese de 3-O-[6-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)hexil]-α,β-D-glicopiranosose (17 f)

Metanossulfonato de 6-cloro-*n*-hexila (23)



23

Procedimento realizado por Baumann⁴⁰.

A um balão de 25 mL, cerrado com com tubo de CaCl₂, adicionaram-se, gota a gota, 2,26 mL (29,2 mmol) de cloreto de mesila a uma solução de 2,0 g (14,60 mmol) de 6-cloro-hexanol em 20 mL de piridina anidra sob banho de gelo. A reação foi mantida sob agitação magnética durante 20 h e foi elaborada vertendo-se a mistura em um erlenmeyer com gelo e em banho de gelo. Adicionaram-se 30 mL de solução de ácido clorídrico 6 mol/L. O pH ao final da adição do ácido era igual a 1. Extraiu-se a mistura com 4 x 40 mL de éter etílico, lavou-se a fase orgânica com 40 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e, posteriormente, com água destilada até que o pH observado fosse igual a 5. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄,

filtrada e evaporada em rotavapor. Foi obtido um óleo amarelado com 91% de rendimento (2,88 g; 13,34 mmol).

F.M.: C₇H₁₅O₃SCl

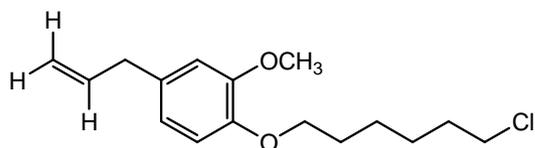
MM: 215,5 g/mol

RMN de ¹H: (Tabela 13)

RMN de ¹³C: (Tabela 14)

IV (ν, cm⁻¹): 2940, 2863 (C-H Csp³); 1348, 1175 (S=O sulfonato); 717 (CH₂ cadeia longa)

1-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-6-cloro-hexano (**24**)



24

O derivado **24** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 0,11 g (0,67 mmol) de eugenol em substituição a **15** e 0,29 g (1,34 mmol) de **23**. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética vigorosa e à temperatura ambiente por 20 h. Obteve-se um óleo amarelado de massa igual a 0,28 g, que foi purificado por CCS com rendimento igual a 88% (0,17 g; 0,6 mmol).

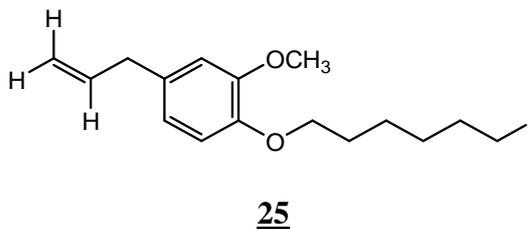
F.M.: C₁₆H₂₃O₂Cl

MM: 282,5 g/mol

RMN de ¹H: (Tabela 13)

RMN de ¹³C: (Tabela 14)

IV (ν, cm⁻¹): 3070, 3000 (Csp²); 2937, 2862 (C-H Csp³); 1638 (C=C alqueno); 1600, 1589, 1511, 1465 (C=C aromático); 1258-1036 (C-O); 994, 913 (C-H alqueno monossubstituído); 729 (CH₂ cadeia longa)

1-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-6-iodo-hexano (25)

Procedimento adotado por Ellis-Davies⁴⁹.

A um balão de 100 mL conectado a um condensador de refluxo cerrado com tubo de cloreto de cálcio foram adicionados 5,25 g de iodeto de sódio (35 mmol) a uma solução de 1,09 g de 24 (3,55 mmol) em 20 mL de acetona anidra. A mistura reagente permaneceu sob refluxo e agitação magnética por 12 h. Observou-se a precipitação de um sólido cristalino (NaCl). Filtrou-se a mistura e a acetona foi evaporada em rotavapor. Foi obtido um óleo amarelado com 98% de rendimento (1,41 g, 3,47 mmol).

F.M.: C₁₆H₂₃O₂I

MM: 374 g/mol

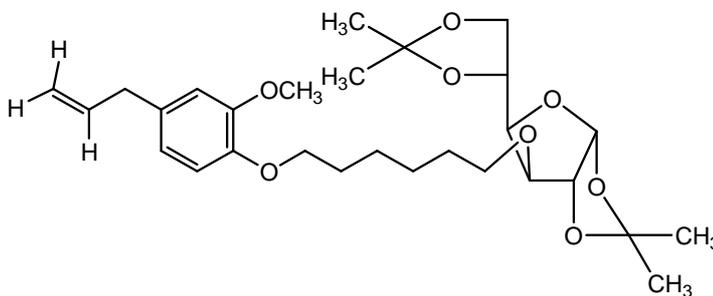
RMN de ¹H: (Tabela 13)

RMN de ¹³C: (Tabela 14)

IV (ν, cm⁻¹): 3075, 3000 (C-H Csp²); 2937, 2862 (C-H Csp³); 1638 (C=C alqueno); 1606, 1589, 1510, 1464 (C=C aromático); 1258-1035 (C-O); 993, 911 (C-H alqueno monossubstituído); 724 (CH₂ cadeia longa)

3-*O*-[6-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-*n*-hexil]-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose (16****

f)

**16 f****A partir de 24**

O derivado **16 f** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 0,07 g (0,26 mmol) de **15** e 0,15 g (0,53 mmol) de **24**. A mistura foi mantida sob agitação magnética vigorosa e à temperatura ambiente por 6 dias. Um óleo amarelado de massa igual a 0,20 g foi obtido e purificado por CCS com rendimento igual a 8 % (0,01 g; 0,02 mmol).

A partir de 24

Procedimento descrito por Fayolle²⁸.

Em um balão de 50 mL, cerrado com tubo de CaCl₂, colocaram-se 5 mL de THF anidro, 0,08 g (2,00 mmol) de hidreto de sódio e 0,10 g (0,38 mmol) de **15** sob agitação magnética e em banho de gelo por 30 minutos, quando se adicionou 0,215 g (0,77 mmol) de **24**. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente hexano/acetato de etila 8:2; revelador solução etanólica de H₂SO₄, a 15% v/v, e aquecimento a 100 °C). Depois de 6 h, sob agitação magnética e à temperatura ambiente, ainda havia muito material de partida, então a reação foi aquecida a 50 °C. A reação permaneceu sob aquecimento por 11 h. Adicionaram-se 10 mL de

água e extraiu-se com éter etílico (5 x 20 mL). Lavou-se a fase etérea com água até pH 5, secou-se com sulfato de sódio e filtrou-se. Evaporação do solvente em rotavapor levou à obtenção de um resíduo oleoso de massa igual a 0,18 g, que foi purificado por CCS (eluição em gradiente hexano/acetato de etila). O produto foi obtido como um óleo amarelado com rendimento de 2% (0,004 g; 0,0076 mmol).

A partir de 24

Procedimento adaptado de Neumann⁴².

Em um balão de 50 mL colocaram-se 3 mL de solução de hidróxido de potássio saturada, 2 mL de PEG 400 e 0,10 g (0,38 mmol) de **15** em 2 mL de THF. Depois de 30 minutos, adicionou-se 0,215 g (0,77 mmol) de **24** em 2 mL de THF. A reação permaneceu sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 36 h, até todo material de partida (**24**) ser consumido. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente hexano/acetato de etila 8:2; revelador: solução etanólica de H₂SO₄, a 15% v/v, e aquecimento a 100 °C). Adicionaram-se 30 mL de água e extraiu-se com éter etílico (4 x 30 mL). Lavou-se a fase etérea com água até pH 5, secou-se com sulfato de sódio e filtrou-se. Evaporação do solvente em rotavapor levou à obtenção de um resíduo oleoso de massa igual a 0,26 g, que foi purificado por CCS (eluição em gradiente hexano/acetato de etila). O produto foi obtido como um óleo amarelado com rendimento de 9 % (0,017 g; 0,034 mmol).

A partir de 25

O derivado **16 f** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 0,10 g (0,38 mmol) de **15** e 0,29 g (0,78 mmol) de **25**. A mistura foi mantida sob agitação magnética vigorosa, à temperatura ambiente por 6 dias. Um óleo amarelado de massa igual a 0,32 g foi obtido e purificado por CCS com rendimento igual a 45% (0,09 g; 0,17 mmol).

F.M.: C₂₈H₄₂O₈

MM: 506 g/mol

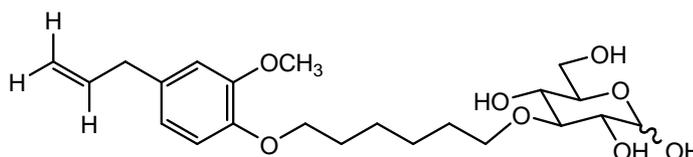
[α]_D²⁰ -14 (c 1,0, acetona)

RMN de ¹H: (tabelas 5 e 6)

RMN de ¹³C: (Tabela 7)

IV (v, cm⁻¹): 2985, 2935, 2866 (C-H Csp³); 1638 (C=C alqueno monossubstituído); 1589, 1512, 1465 (C=C aromático); 1258-1017 (C-O)

3-O-[6-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-*n*-hexil]- α,β -D-glicopirranose (17 f**)**



17 f

O derivado **17 f** foi obtido de acordo com procedimento geral 2. Foram utilizados 0,10 g (0,20 mmol) de **16 f** e 0,05 g de resina de troca catiônica Amberlite IRA 120. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e em refluxo por 22 h. Obteve-se um sólido amarelado de massa igual a 0,075 g, que foi purificado por CCS. Um sólido branco de massa igual a 0,047 g foi obtido e recristalizado em acetona e água com rendimento de 52% (0,044 g; 0,104 mmol).

F.M.: C₂₂H₃₄O₈

MM: 426 g/mol

Faixa de fusão: 96,9-98,1 °C

$[\alpha]_D^{20} +42 \rightarrow +34$ (c 1,0, metanol)

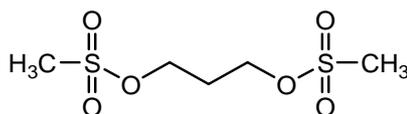
RMN de ^1H : (tabelas 8 e 9)

RMN de ^{13}C : (Tabela 10)

IV (v, cm^{-1}): 3572, 3350 (O-H álcool); 2950, 2901, 2865 (C-H Csp^3); 1639 (C=C alqueno monossubstituído); 1607, 1589, 1515, 1469 (C=C aromático); 1134 - 1005 (C-O)

5.2.10 Síntese de 3-O-[3-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-*n*-propil]- α,β -D-glicopiranosose (17 g)

1,3-Dimetanossulfoniloxipropano (27)



27

Procedimento descrito por Schulze⁴³.

A um balão de 100 mL, cerrado com com tubo de CaCl_2 , adicionaram-se, gota a gota, 8,6 mL (110,4 mmol) de cloreto de mesila a uma solução de 2,0 mL (27,60 mmol) de 1,3-propanodiol (26) e 15,3 mL de trietilamina (110,4 mmol) em 50 mL de diclorometano anidro sob banho de gelo. A reação foi mantida sob agitação magnética durante 12 h e o término da reação foi evidenciado por CCD (eluente acetato de etila/ hexano 8:2; revelador vapor de iodo). Metade do solvente foi evaporada à temperatura ambiente com auxílio de ar comprimido; o volume foi restabelecido adicionando-se 25 mL de acetato de etila. Evaporou-se novamente o solvente até metade do volume. Adição de acetato de etila e evaporação do solvente foram repetidas mais uma vez. Então, adicionaram-se 30 mL de água destilada à mistura e extraiu-se com acetato de etila (3 x 75 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO_3 (1 x

50 mL) e com água destilada até pH 5. A fase etérea foi secada com sulfato de sódio, filtrada e evaporada em rotavapor. Foi obtido um óleo amarelado com 94% de rendimento (6,00 g; 25,94 mmol).

F.M.: C₅H₁₂O₆S₂

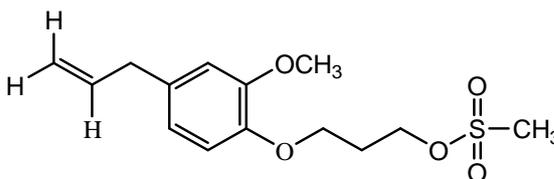
MM: 232 g/mol

RMN de ¹H: (Tabela 15)

RMN de ¹³C: (Tabela 16)

IV (ν, cm⁻¹): 2969 (C-H Csp³); 1350, 1172 (S=O sulfonato)

Metanossulfonato de 3-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)propila (**28**)



28

Procedimento descrito por Schulze⁴³.

O derivado **28** foi obtido de acordo com procedimento geral 1 a partir do eugenol (0,20 g; 1,22 mmol) e de **27** (1,41 g; 6,08 mmol). Foi utilizado 0,14g (0,40 mmol) de BTBA como transferidor. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética vigorosa, à temperatura ambiente por 5 h. Um óleo amarelado de massa igual a 0,77 g foi obtido e purificado por CCS (eluição em gradiente hexano/acetato de etila). Um sólido branco cristalino foi obtido com rendimento igual a 86% (0,31 g; 0,17 mmol).

F.M.: C₁₄H₂₀O₅S

MM: 300 g/mol

Faixa de fusão: 96,9-98,1 °C

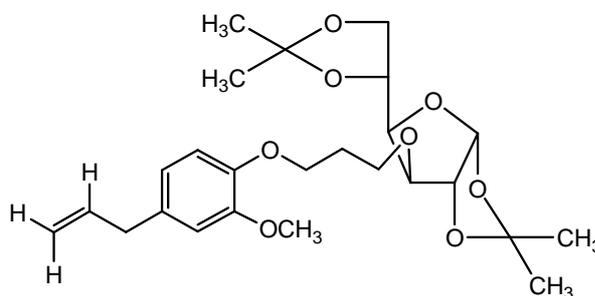
RMN de ^1H : (Tabela 15)

RMN de ^{13}C : (Tabela 16)

IV (ν , cm^{-1}): 3070 (C-H C sp^2); 2940 (C-H Csp^3); 1638 (C=C alqueno monossubstituído); 1590, 1512, 1467 (C=C aromático); 1348 e 1170 (S=O sulfonato)

3-O-[3-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-*n*-propil]-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose

(16 g)



16 g

O derivado **16 g** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 1,53 g (5,94 mmol) de **15**, 0,90 g (2,97 mmol) de **28** e 675 mg (1,98 mmol) de BTBA. A mistura foi mantida sob agitação magnética vigorosa, à temperatura ambiente por 28 h. Um óleo amarelado de massa igual a 1,84 g foi obtido e purificado por CCS com rendimento igual a 77% (1,06 g; 2,29 mmol).

F.M.: $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_8$

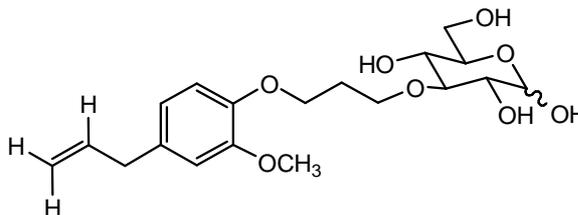
MM: 464 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -36 (c 1,0, acetona)

RMN de ^1H : (tabelas 5 e 6)

RMN de ^{13}C : (Tabela 7)

IV (ν , cm^{-1}): 2985, 2928 (C-H Csp^3); 1638 (C=C alqueno monossubstituído); 1590, 1512, 1466 (C=C aromático); 1070-1018 (C-O)

3-O-[3-(*o*-metoxi-*p*-alilfenoxi)-*n*-propil]- α,β -D-glicopiranoose (17 g**)****17 g**

O derivado **17 g** foi obtido de acordo com procedimento geral 2. Foram utilizados 0,50 g (1,07 mmol) de **16 g** e 0,25 g de resina de troca catiônica Amberlite IRA 120. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e em refluxo por 24 h. Obteve-se um sólido amarelado de massa igual a 0,41 g, que foi purificado por CCS. Um sólido branco de massa igual a 0,32 g foi obtido e recristalizado em acetona e água com rendimento de 61% (0,25 g; 0,65 mmol).

F.M.: C₁₉H₂₈O₈

MM: 384 g/mol

Faixa de fusão: 105,8-106,7 °C

$[\alpha]_D^{20} +46 \rightarrow +56$ (c 1,0, metanol)

RMN de ¹H: (tabelas 8 e 9)

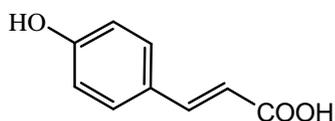
RMN de ¹³C: (Tabela 10)

IV (v, cm⁻¹): 3581, 3378, 3244 (O-H álcool); 3007 (C-H Csp²); 2963, 2948, 2921 (C-H Csp³);

1637 (C=C alqueno monossubstituído); 1126-1015 (C-O)

5.2.11 Síntese de 3-*O*-[3-(*p*-aliloxifenil)-*n*-propil]- α,β -D-glicopiranosose (17 h)

Ácido *E*-3-(*p*-hidroxifenil)propenóico (30)



30

Procedimento descrito por Alves⁴⁴.

Em um balão de 50 mL adicionaram-se 5,90 g (56,73 mmol) de ácido malônico, 2,00 g (16,39 mmol) de *p*-hidroxibenzaldeído (29), 5 mL de piridina e 0,15 mL de piperidina. A mistura foi mantida sob agitação magnética e sob aquecimento a 50 °C por 1 hora, até solubilizar todo o material, e em seguida, a 70 °C por 4 h, quando foi observado o término da reação. A reação foi acompanhada por CCD (eluente diclorometano/ acetato de etila 2:1; revelador vapor de iodo). Adicionaram-se gelo pilado e HCl fumegante à reação até que o pH fosse igual a 1. Observou-se a precipitação de um sólido amarelado, que foi filtrado a vácuo. O produto foi recristalizado em água e etanol e foi obtido como um sólido branco com 65% de rendimento (1,75 g; 10,65 mmol).

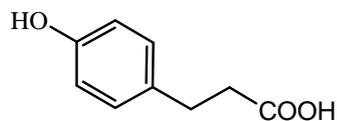
F.M.: C₉H₈O₃

MM: 164 g/mol

Faixa de fusão: 208,2-209,2 °C lit.: 209-211 °C⁴⁴

RMN de ¹H: (Tabela 17)

IV (ν, cm⁻¹): 3345 (O-H fenol); 3100-2200 (O-H de ácido carboxílico); 1668 (C=O ácido carboxílico); 1626 (C=C alqueno conjugado a anel aromático); 977 (C-H alqueno *trans*)

Ácido 3-(*p*-hidroxifenil)propanóico (31)**31**

Procedimento descrito por March³⁸.

A um balão de 100 mL foram adicionados 14,65 g (88,25 mmol) de **30**, 1,0 g de paládio-carvão e 150 mL de THF. O balão foi fechado com uma rolha de borracha. Atmosfera inerte foi estabelecida no meio reacional passando-se N₂ no balão durante 20 minutos. Em seguida, introduziu-se atmosfera de H₂ no meio de reação, com o auxílio de um balão de ar. A reação foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente por 24 h. A mistura reagente foi filtrada duas vezes, uma filtração comum com dois papéis de filtro e a outra em uma coluna de sílica, lavando-se com acetato de etila/ MeOH (1:1). O solvente foi evaporado em rotavapor e foi obtido um sólido amarelado com rendimento de 96% (14,20 g; 84,72 mmol).

F.M.: C₉H₁₀O₃

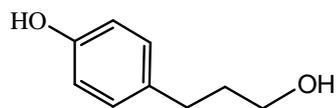
MM: 166 g/mol

Faixa de fusão: 124,5-124,7 °C lit.: 129-130 °C⁴⁴

RMN de ¹H: (Tabela 17)

RMN de ¹³C: (Tabela 18)

IV (ν, cm⁻¹): 3359 (O-H álcool); 3023 (C-H aromático); 2956, 2933, 2872 (C-H Csp³); 1698 (C=O ácido carboxílico); 1610, 1598, 1510 (C=C aromático); 1202 (C-O)

3-(*p*-hidroxifenil)propan-1-ol (32)**32**

Procedimento adotado por Nystron and Brown⁴⁵.

A um balão bitubulado de 100 mL, acoplado a um condensador de refluxo com tubo de CaCl₂, adicionou-se 0,58 g (15,24 mmol) de LiAlH₄. A abertura lateral do balão foi cerrada com um septo de borracha. Em banho de gelo e sob agitação magnética, foram adicionados à reação 5 mL de THF lentamente, com auxílio de uma seringa, observando-se o desprendimento de bolhas de H₂. Acrescentou-se, então, uma solução de 0,44 g (3,05 mmol) de 31 em 10 mL de THF lentamente à reação. Novamente houve o desprendimento de bolhas de H₂. A agitação foi vigorosa para homogeneizar a pasta branca que se forma durante a adição de 31. O banho de gelo foi retirado e o septo de borracha substituído por uma tampa de vidro. A reação foi mantida sob refluxo por 7 h. Como a reação não evoluía, adicionou-se mais 0,50 g (13,14 mmol) de LiAlH₄, sob banho de gelo. O aquecimento foi retomado por mais 24 h, quando foi observado o término da reação. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente diclorometano/ acetato de etila 2:1; revelador vapor de iodo e solução etanólica de H₂SO₄, a 15% v/v, e aquecimento a 100 °C). A reação foi elaborada com adição de gelo para destruição do excesso de hidreto de lítio, seguido da adição de H₂SO₄ concentrado até pH 1. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL) e depois lavada com água destilada até ser observado pH = 5. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e evaporada em rotavapor. Foi obtido um sólido amarelado com 99% de rendimento (0,40 g, 3,02 mmol).

F.M.: C₉H₁₂O₂

MM: 152 g/mol

Faixa de fusão: 45-47 °C

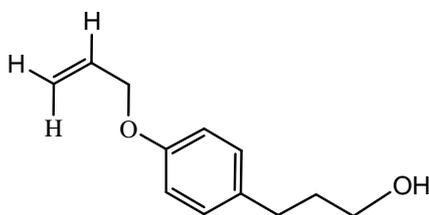
lit.: 49-50 °C⁴⁴

RMN de ¹H: (Tabela 17)

RMN de ¹³C: (Tabela 18)

IV (ν, cm⁻¹): 3404, 3230 (O-H álcool); 3039 (C-H aromático); 2932, 2885, 2857 (C-H Csp³); 1613, 1597, 1513 (C=C aromático); 1240, 1069, 1058 (C-O)

3-(*p*-aliloxifenil)propan-1-ol (**33**)



33

Em hidróxido de lítio

Procedimento adaptado de Fischer⁴⁷.

Em um balão de 50 mL, foram colocados 0,15 g (1,00 mmol) de **32** e 0,04 g (0,94 mmol) de hidróxido de lítio em 4 mL de água destilada e deixados sob agitação magnética durante 10 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 0,3 mL (3 mmol) de brometo de alila em 4 mL de acetona. A reação foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente por 24 h e foi acompanhada por CCD (eluente diclorometano/ acetato de etila 2:1; revelador vapor de iodo e solução etanólica de H₂SO₄, a 15% v/v, e aquecimento a 100 °C). Evaporou-se a acetona e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 x 25 mL). Lavou-se com água destilada (1 x 30 mL) e secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio. Filtrou-se e evaporou-se o solvente em rotavapor. Foi obtido um óleo amarelado de massa igual a 0,18 g,

que foi purificado por CCS (eluente diclorometano 100%), com rendimento igual a 65% (0,123 g; 0,65 mmol).

Em carbonato de potássio

Procedimento adotado por Alves⁴⁴.

Em um balão de 50 mL, cerrado com um tubo de CaCl₂, foram colocados 0,15 g (1,00 mmol) de **32**, 10 mL de acetona anidra e 0,45 g de carbonato de potássio recentemente calcinado. Adicionaram-se então 0,4 mL (4,21 mmol) de brometo de alila. A reação foi mantida sob refluxo e sob agitação magnética por 4 h. A reação foi acompanhada por CCD (eluente diclorometano/ acetato de etila 2:1; revelador vapor de iodo e solução etanólica de H₂SO₄, a 15% v/v, e aquecimento a 100 °C). Filtrou-se para retirar o carbonato de potássio e a acetona foi evaporada em rotavapor. Foi obtido um óleo amarelado de massa igual a 0,16 g, que foi purificado por CCS (eluente diclorometano 100%), com rendimento igual a 68% (0,128 g; 0,68 mmol).

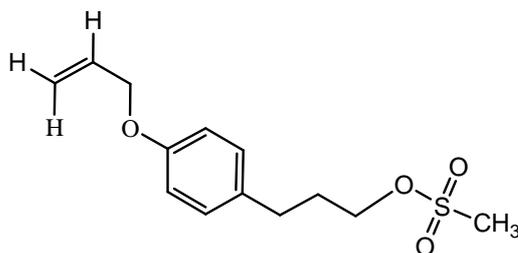
F.M.: C₁₂H₁₆O₂

MM: 192 g/mol

RMN de ¹H: (Tabela 17)

RMN de ¹³C: (Tabela 18)

IV (ν, cm⁻¹): 3341 (O-H álcool); 3029 (C-H Csp²); 2934, 2861 (C-H Csp³); 1648 (C=C alqueno); 1611, 1583, 1509, 1455 (C=C aromático); 1237-1220 (C-O); 996, 923 (C-H alqueno monossustituído)

Metanossulfonato de 3-(*p*-aliloxifenil)propila (34)**34**

Procedimento descrito por Schulze⁴³.

A um balão de 100 mL, cerrado com com tubo de CaCl₂, adicionaram-se, gota a gota, 0,8 mL (10,4 mmol) de cloreto de mesila a uma solução de 1,0 g (5,2 mmol) de **33** e 1,44 mL de trietilamina (10,4 mmol) em 30 mL de diclorometano anidro sob banho de gelo. A reação foi mantida sob agitação magnética por 1,5 h e o término da reação foi evidenciado por CCD (eluente diclorometano/ acetato de etila 2:1; revelador vapor de iodo e solução etanólica de H₂SO₄, a 15% v/v, e aquecimento a 100 °C). Metade do solvente foi evaporada à temperatura ambiente com auxílio de ar comprimido; o volume foi restabelecido adicionando-se 15 mL de acetato de etila. Evaporou-se novamente o solvente até metade do volume. Adição de acetato de etila e evaporação do solvente foram repetidas mais uma vez. Então, adicionaram-se 30 mL de água destilada à mistura que foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (1 x 50 mL) e com água destilada até pH 5. A fase etérea foi secada com sulfato de sódio, filtrada e evaporada em rotavapor. Foi obtido um óleo amarelado com 100% de rendimento (1,40 g; 5,20 mmol).

F.M.: C₁₃H₁₈O₄S

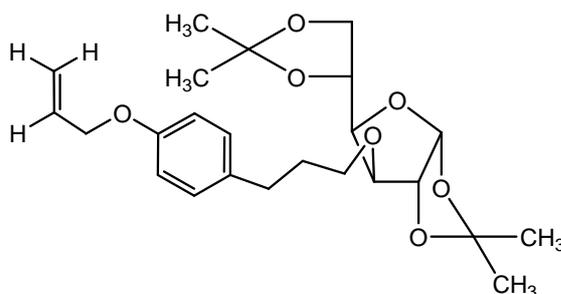
MM: 270 g/mol

RMN de ¹H: (Tabela 17)

RMN de ¹³C: (Tabela 18)

IV (ν , cm^{-1}): 3028 (C-H Csp^2); 2925, 2854 (C-H Csp^3); 1648 (C=C alqueno); 1610, 1583, 1510 (C=C aromático); 1349, 1169 (S=O sulfonato)

3-O-[3-(*p*-aliloxifenil)-*n*-propil]-1,2:5,6- α -D-glicofuranose (16 h**)**



16 h

O derivado **16 h** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 0,96 g (3,70 mmol) de **15**, 0,50 g (1,85 mmol) de **34** e 0,38 g (1,11 mmol) de BTBA. A mistura foi mantida sob agitação magnética vigorosa e à temperatura ambiente por 30 h. Um óleo amarelado de massa igual a 1,08 g foi obtido e purificado por CCS com rendimento igual a 73% (0,59 g; 1,35 mmol).

F.M.: $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_7$

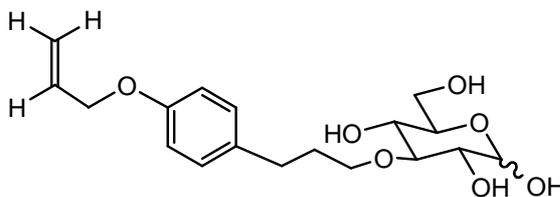
MM: 434 g/mol

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

RMN de ^1H : (tabelas 5 e 6)

RMN de ^{13}C : (Tabela 7)

IV (ν , cm^{-1}): 2986, 2934 (C-H Csp^3); 1648 (C=C alqueno monossubstituído); 1611, 1583, 1510, 1455 (C=C aromático); 1071-1016 (C-O)

3-O-[3-(*p*-aliloxifenil)-*n*-propil]- α,β -D-glicopiranosose (17 h)**17 h**

O derivado **17 h** foi obtido de acordo com procedimento geral 2. Foram utilizados 0,30 g (0,69 mmol) de **16 h** e 0,15 g de resina de troca catiônica Amberlite IRA 120. A suspensão foi mantida sob agitação magnética e em refluxo por 23 h. Obteve-se um sólido amarelado que foi purificado por CCS. Um sólido branco de massa igual a 0,20 g foi obtido e recristalizado em acetona e água com rendimento de 53%. (0,13 g; 0,37 mmol).

F.M.: C₁₈H₂₆O₇

MM: 354 g/mol

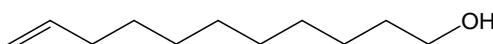
Faixa de fusão: 128,0-128,3 °C

$[\alpha]_D^{20} +8 \rightarrow +18$ (c 0,99, metanol)

RMN de ¹H: (tabelas 8 e 9)

RMN de ¹³C: (Tabela 10)

IV (v, cm⁻¹): 3496, 3146 (O-H álcool); 2937, 2871 (C-H Csp³); 1650 (C=C alqueno monossustituído); 1610, 1580, 1509, 1445 (C=C aromático); 1081 – 991 (C-O)

5.2.12 Síntese de 3-O-(undec-10-en-1-il)- α,β -D-glicopiranosose (1)**Undec-10-en-1-ol (36)****36**

Procedimento adotado por Nystron and Brown⁴⁵.

A um balão bitubulado de 50 mL, acoplado a um condensador de refluxo com tubo de CaCl₂, adicionou-se 0,20 g (5,4 mmol) de LiAlH₄. A abertura lateral do balão foi cerrada com um septo de borracha. Em banho de gelo e sob agitação magnética, foram adicionados à reação 5 mL de THF lentamente, com auxílio de uma seringa, observando-se o desprendimento de bolhas de H₂. Acrescentou-se, então, uma solução de 0,20 g (1,08 mmol) de ácido undec-10-enóico (**35**) em 5 mL de THF lentamente à reação. Novamente houve o desprendimento de bolhas de H₂. O banho de gelo foi retirado e o septo de borracha substituído por uma tampa de vidro. A reação foi mantida sob refluxo por 1 hora, quando foi observado o término da reação. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente hexano/ acetato de etila 8:2; revelador solução etanólica de H₂SO₄, a 15% v/v, e aquecimento a 100 °C). A reação foi elaborada com adição de gelo para destruição do excesso de hidreto de lítio, seguido da adição de 5 mL de H₂SO₄ 2 mol/L. A mistura foi extraída com éter etílico (3 x 30 mL) e depois lavada com água destilada até ser observado pH = 5. A fase etérea foi secada com Na₂SO₄, filtrada e evaporada em rotavapor. Foi obtido um óleo amarelado com 98% de rendimento (0,182 g, 1,06 mmol).

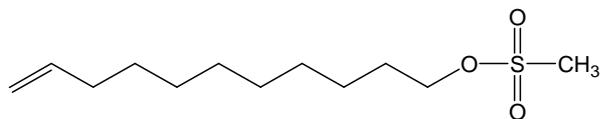
F.M.: C₁₁H₂₂O

MM: 170 g/mol

RMN de ¹H: (Tabela 19)

RMN de ¹³C: (Tabela 20)

IV (ν, cm⁻¹): 3327 (O-H álcool); 3077 (C-H alqueno); 2950, 2853 (C-H Csp³); 1641 (C=C alqueno); 1054 (C-O álcool primário); 992, 908 (C-H alqueno monossubstituído); 721 (CH₂ cadeia longa)

Metanossulfonato de undec-10-en-1-ila (37)**37**

Procedimento realizado de acordo com Baumann⁴⁰.

Em banho de gelo, adicionaram-se 0,77 g (4,50 mmol) de **36**, 10 mL de piridina anidra e 0,7 mL (8,97 mmol) de cloreto de mesila a um balão de 25 mL, cerrado com com tubo de CaCl₂. A reação foi mantida sob agitação magnética e em banho de gelo por 1 hora, quando foi observado o término da reação. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente hexano/ metanol 99:1; revelador solução etanólica de H₂SO₄, a 15% v/v, e aquecimento a 100 °C). A reação foi elaborada vertendo-se a mistura em um erlenmeyer com gelo e em banho de gelo. Adicionaram-se 20 mL de solução ácido clorídrico/ água 1:3. O pH ao final da adição do ácido era igual a 1. Extraiu-se a mistura com 4 x 30 mL de éter etílico, lavou-se a fase orgânica com 2 x 30 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e, posteriormente, com água destilada até que o pH observado fosse igual a 5. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e evaporada em rotavapor. Foi obtido um óleo amarelado com 90% de rendimento (1,01 g, 3,45 mmol).

F.M.: C₁₂H₂₄O₃S

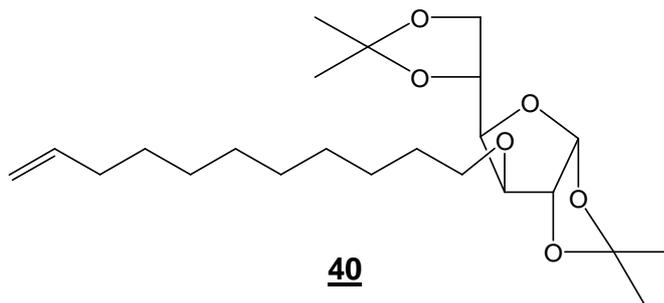
MM: 370 g/mol

RMN de ¹H: (Tabela 19)

RMN de ¹³C: (Tabela 20)

IV (ν, cm⁻¹): 3070 (C-H alqueno); 2925, 2854 (C-H Csp³); 1640 (C=C alqueno); 1351, 1175 (S=O sulfonato); 972, 910 (C-H alqueno monossubstituído); 721 (CH₂ cadeia longa)

3-*O*-(undec-10-en-1-il)-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-glicofuranose (40**)**



O derivado **40** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 0,525 g (2,00 mmol) de **15** e 1,0 g (4,00 mmol) de **37**. A mistura foi mantida sob agitação magnética vigorosa, à temperatura ambiente por 4 dias. Um óleo amarelado de massa igual a 1,20 g foi obtido e purificado por CCS com rendimento igual a 55% (0,46 g; 1,09 mmol). Reação com 0,63 g (2,38 mmol) de **15** e 0,5 mL (4,76 mmol) de brometo de undec-10-en-1-ila (**41**), seguindo o mesmo procedimento, durante 4 h, levou à obtenção de **40** com rendimento de 60% (0,59 g; 1,43 mmol).

F.M.: C₂₃H₄₀O₆

MM: 370 g/mol

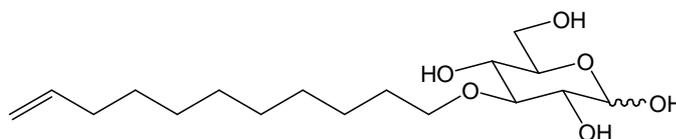
[α]_D²⁰ -62 (c 1,0, acetona)

RMN de ¹H: (tabelas 5 e 6)

RMN de ¹³C: (Tabela 7)

IV (v, cm⁻¹): 3070 (C-H alqueno); 2986, 2926, 2855 (C-H Csp³); 1641 (C=C alqueno monossubstituído); 1071-1019 (C-O); 722 (CH₂ cadeia longa)

3-*O*-(undec-10-en-1-il)- α,β -D-glicopiranosose (1**)**



O derivado **1** foi obtido de acordo com procedimento geral 2. Foram utilizados 0,39 g (0,94 mmol) de **40** e 0,25 g de resina de troca catiônica Amberlite IRA 120. A suspensão foi mantida sob agitação magnética e em refluxo por 30 h. Obteve-se um sólido amarelado de massa igual a 0,24 g, que foi purificado por CCS. Um sólido amarelado de massa igual a 0,19 g foi obtido e lavado com éter etílico. O produto puro foi obtido como um sólido branco com rendimento de 44%. (0,14 g; 0,42 mmol).

F.M.: $C_{17}H_{32}O_6$

MM: 370 g/mol

Faixa de fusão: 122,8-124,7 °C lit.: 134-136 °C²⁹

$[\alpha]_D^{20} +6 \rightarrow +22$ (c 1,0, metanol)

RMN de 1H : (tabelas 8 e 9)

RMN de ^{13}C : (Tabela 10)

IV (v, cm^{-1}): 3361 (O-H álcool); 2924, 2851 (C-H Csp^3); 1644 (C=C alqueno monossubstituído); 1069 - 1007 (C-O); 718 (CH_2 cadeia longa)

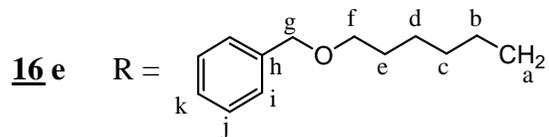
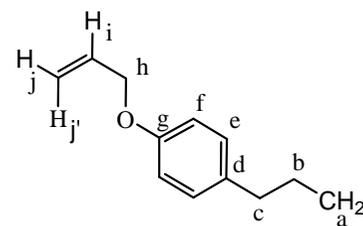
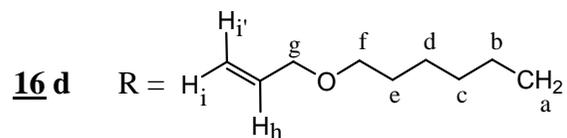
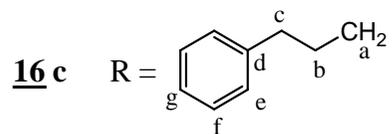
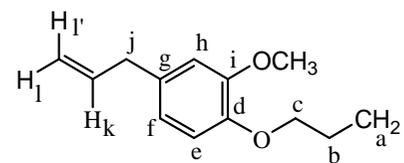
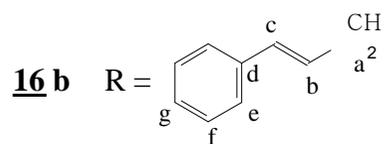
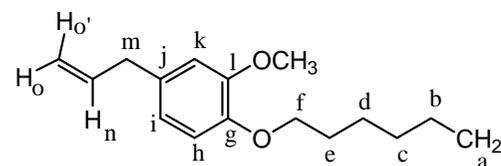
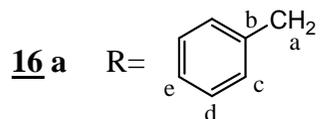
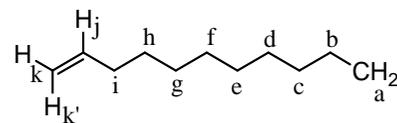
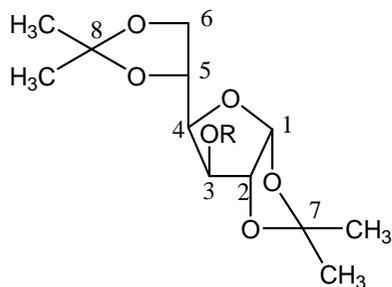


Tabela 5 – Deslocamentos químicos (δ) de ^1H de derivados protegidos em CDCl_3 .

	15 *	16 a	16 b	16 c	16 d	16 e	23	16 f	16 g	16 h	42
H-1	5,94 d	5,89 d	5,91 d	5,93 d	5,87 d	5,90 d	5,87 d	5,87 d	5,74 d	5,88 d	5,90 d
H-2	4,53 d	4,58 d	4,58 d	4,55 d	4,52 d	4,55 d	4,52 d	4,52 d	4,54 d	4,49-4,52 m	4,56 d
H-3	4,29-4,38 m	4,17-4,96 m	3,98-4,15 m	3,92 d	3,84 d	3,88 d	3,85 d	3,95-4,14 m	3,80-4,13 m	3,86 d	4,29 d
H-4	3,96-4,20 m	4,17-4,96 m	3,98-4,15 m	4,13-4,24 m	3,83-4,14 m	4,16 dd	3,98-4,15 m	3,95-4,14 m	3,80-4,13 m	3,96-4,15 m	3,97-4,18 m
H-5	4,38-4,52 m	4,37 q. ap.	4,25-4,59 m	4,39 q.ap.	4,30 q. ap.	4,34 q. ap.	4,31 q.ap.	4,30	4,29 q.ap.	4,36	4,28-4,36 m
H-6	3,96-4,20 m	4,17-4,96 m	3,98-4,15 m	4,13-4,24 m	3,83-4,14 m	3,97-4,12 m	3,98-4,15 m	3,95-4,14 m	3,80-4,13 m	3,96-4,15 m	3,97-4,18 m
H-6'	3,96-4,20 m	4,17-4,96 m	3,98-4,15 m	4,06 dd	3,83-4,14 m	3,97-4,12 m	3,98-4,15 m	3,95-4,14 m	3,80-4,13 m	3,96-4,15 m	3,97-4,18 m
H-a	-	4,65 d	4,25-4,59 m	3,54-3,70 m	3,48-3,65 m	3,46-3,65 m	3,44-3,65 m	3,56-3,84 m	3,30-3,75 m	3,59 td	4,86 s
H-a'	-	4,65 d	4,25-4,59 m	3,54-3,70 m	3,48-3,65 m	3,46-3,65 m	3,44-3,65 m	3,56-3,84 m	3,30-3,75 m	3,51 td	-
H-b	-	-	6,25 td	1,87-2,00 m	1,31-1,58 m	1,57-1,68 m	1,28 sl	1,26-1,62 m	3,69-4,13 m	1,85 qn	-
H-c	-	-	6,63 d	2,76 t	1,31-1,58 m	1,38-1,45 m	1,28 sl	1,26-1,62 m	3,69-4,13 m	2,64 t	-
H-d	-	-	-	-	1,31-1,58 m	1,38-1,45 m	1,28 sl	1,26-1,62 m	-	-	-
H-e	-	-	-	-	1,31-1,58 m	1,57-1,68 m	1,28 sl	1,79-1,86	6,70 d	7,10 d	-
H-f	-	-	-	-	3,42 t	3,46-3,65 m	1,28 sl	3,95-4,14 m	6,83 d	6,84 d	-
H-g	-	-	-	-	3,96 d	4,53 s	1,28 sl	-	-	-	-
H-h	-	-	-	-	5,88-5,96 m	-	1,28 sl	6,69 d	6,71 s	4,49-4,52 m	-
H-i	-	-	-	-	5,17 dl	-	2,02 dl	6,80 d	-	6,05 dtd	-
H-i'	-	-	-	-	5,26 dl	-	-	-	-	-	-
H-j	-	-	-	-	-	-	5,71-5,88 m	-	3,32 d	5,28 ddl	-
H-j'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,40 ddl	-
H-k	-	-	-	-	-	-	4,99 d. ap.	6,71 s	5,95 dtd	-	-
H-k'	-	-	-	-	-	-	4,92 d. ap.	-	-	-	-
H-l	-	-	-	-	-	-	-	-	5,06 dl	-	-
H-l'	-	-	-	-	-	-	-	-	5,07 dd	-	-
H-m	-	-	-	-	-	-	-	3,33 d	-	-	-
H-n	-	-	-	-	-	-	-	5,95 dtd	-	-	-
H-o	-	-	-	-	-	-	-	5,06 dl	-	-	-
H-o'	-	-	-	-	-	-	-	5,07 dd	-	-	-
OCH_3	-	-	-	-	-	-	-	3,84	3,85 s	-	-
H arom	-	7,33 s	7,23-7,40 m	7,23-7,36 m	-	7,36 s	-	-	-	-	-
CH_3	1,50 s	1,49 s	1,50 s	1,55 s	1,49 s	1,53 s	1,50 s	1,49	1,48	1,69	1,50
	1,44 s	1,43 s	1,42 s	1,49 s	1,42 s	1,46 s	1,43 s	1,42	1,40	1,50	1,43
	1,36 s	1,37 s	1,37 s	1,40 s	1,35 s	1,38 s	1,35 s	1,34	1,30	1,44	1,35
	1,32 s	1,30 s	1,31 s	1,36 s	1,32 s	1,34 s	1,32 s	1,31	1,28	1,35	1,32

Tabela 6 – Constantes de acoplamento (Hz) de derivados protegidos.

	15	16 a	16 b	16 c	16 d	16 e	23	16 f	16 g	16 h	42
$J_{1,2}$	3,5	3,7	3,6	3,7	3,6	3,8	3,5	3,7	3,63	3,6	3,7
$J_{3,4}$	-	-	-	3,0	2,6	3,1	2,5		-	2,87	3,3
$J_{4,5}$	-	6,0; 1,5; 6,1; 6,0	-	5,9; 1,6; 6,1; 5,9	6,7; 6,4; 6,2	7,4	6,3; 6,8; 6,2	6,0; 6,4; 6,0	5,8;7,5; 5,9	6,0; 7,4;6,0	-
$J_{5,6}$	-	6,0; 1,5; 6,1; 6,0	-	5,9; 1,6; 6,1; 5,9	6,7; 6,4; 6,2	6,0; 7,4; 6,0	6,3; 6,8; 6,2	6,0; 6,4; 6,0	5,8;7,5; 5,9	6,0; 7,4;6,0	-
$J_{5,6'}$	-	6,0; 1,5; 6,1; 6,0	-	5,9; 1,6; 6,1; 5,9	6,7; 6,4; 6,2	6,0; 7,4; 6,0	6,3; 6,8; 6,2	6,0; 6,4; 6,0	5,8;7,5; 5,9	6,0; 7,4;6,0	-
$J_{6,6'}$	-	-	-	8,5	-	-	-	-	-	-	-
$J_{a,a'}$	-	2,2	-	-	-	-	-	-	-	31,4	-
$J_{a,b}$	-	-	-	6,5	-	-	-	-	-	6,6	-
$J_{b,c}$	-		15,9	7,5	-	-	-	-	-	6,6	-
$J_{e,f}$	-	-	-	-	6,4	-	-	-	8,6 (orto)	8,5 (orto)	-
$J_{g,h}$	-	-	-	-	5,8	-	-	-	-	-	-
$J_{h,i}$	-	-	-	-	10,4	-	-	8,7(orto)	-	5,3	-
$J_{h,i'}$	-	-	-	-	17,3	-	-	-	-	-	-
$J_{i,j}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10,4	-
$J_{i,j'}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17,3	-
$J_{j,k}$	-	-	-	-	-	-	9,0	-	6,6	-	-
$J_{j,k'}$	-	-	-	-	-	-	15,8	-	-	-	-
$J_{i,j'}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	-
$J_{k,l}$	-	-	-	-	-	-	-	-	10,5	-	-
$J_{k,l'}$	-	-	-	-	-	-	-	-	17,0	-	-
$J_{l,l'}$	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	-	-
$J_{m,n}$	-	-	-	-	-	-	-	6,6	-	-	-
$J_{n,o}$	-	-	-	-	-	-	-	10,4	-	-	-
$J_{n,o'}$	-	-	-	-	-	-	-	17,4	-	-	-
$J_{o,o'}$	-	-	-	-	-	-	-	1,6	-	-	-
J_{orto}	-	-	-	-	-	-	-	-	8,6	8,5	-

Tabela 7 – Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C de derivados protegidos em CDCl_3 .

	15	16 a	16 b	16 c	16 d	16 e	16 f	16 g	16 h	40	42
C1	105,5	105,5	105,5	105,5	105,5	105,5	105,4	105,4	105,5	105,5	105,4
C2	85,3	82,8	83,1	82,5	82,8	82,8	82,7	82,4	82,5	82,8	83,2
C3	75,2	81,9	81,4	82,3	82,3	82,3	82,3	82,3	82,3	82,3	79,0
C4	81,4	81,5	81,4	81,5	81,4	81,4	81,4	81,3	81,4	81,4	81,2
C5	73,6	72,7	72,7	72,7	72,7	72,7	72,7	72,6	72,6	72,7	72,7
C6	67,8	67,6	67,6	67,5	67,4	67,4	67,4	67,4	67,5	67,4	67,3
C7	111,9	111,9	111,9	111,9	111,9	111,9	111,8	111,84	111,9	111,9	112,1
C8	109,8	109,2	109,2	109,1	109,1	109,1	109,0	109,1	109,1	109,1	109,2
Ca	-	72,6	71,1	69,5	70,8	70,7 ou 70,5	70,7	65,9	69,4 ou 69,0	70,9	93,1
Cb	-	137,8	127,9 ou 125,6	32,3 ou 31,4	29,9	29,9 ou 29,8	29,4	29,8	31,3 ou 31,6	33,9	-
Cc	-	128,6 ou 127,8	132,8	31,4 ou 32,3	26,2 ou 26,1	26,2 ou 26,1	26,0	66,9	31,3 ou 31,6	26,2-29,9	-
Cd	-	127,8 ou 128,6	136,8	141,9	26,1 ou 26,2	26,1 ou 26,2	26,0	146,9	134,1	26,2-29,9	-
Ce	-	128,0	128,8 ou 126,7	128,9 ou 128,5	29,9	29,9 ou 29,8	29,8	112,5 ou 113,6	129,6	26,2-29,9	-
Cf	-	-	126,7 ou 128,8	128,5 ou 128,9	70,5	70,7 ou 70,5	69,2	120,7	114,8	26,2-29,9	-
Cg	-	-	127,9 ou 125,6	126,0	71,9	73,1	147,0	133,2	157,0	26,2-29,9	-
Ch	-	-	-	-	135,2	138,8	113,4 ou 112,6	112,5 ou 113,6	69,4 ou 69,0	26,2-29,9	-
Ci	-	-	-	-	116,88	128,5 ou 127,8	120,6	149,5	133,7	26,2-29,9	-
Cj	-	-	-	-	-	127,8 ou 128,5	132,9	40,0	117,7	139,4	-
Ck	-	-	-	-	-	-	112,6 ou 113,4	137,8	-	114,3	-
Cl	-	-	-	-	-	-	149,6	115,8	-	-	-
Cm	-	-	-	-	-	-	40,0	-	-	-	-
Cn	-	-	-	-	-	-	137,9	-	-	-	-
Co	-	-	-	-	-	-	115,7	-	-	-	-
OCH ₃	-	-	-	-	-	-	56,1	56,0	-	-	-
CH ₃	27,0	27,0	27,0	27,0	27,0	27,0	27,0	27,0	27,0	27,0	27,0
	26,9	26,9	27,0	27,0	26,9	26,9	26,9	26,3	26,4	26,9	26,9
	26,4	26,4	26,4	26,4	26,4	26,4	26,4	25,5	25,6	26,5	26,4
	25,3	25,3	25,7	25,6	25,6	25,6	25,6	-	-	25,6	25,5

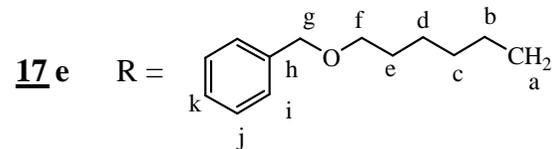
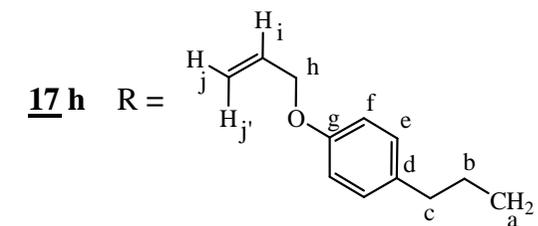
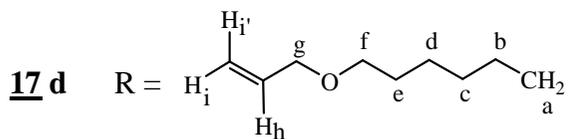
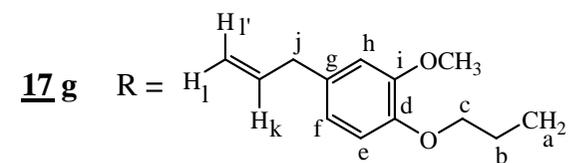
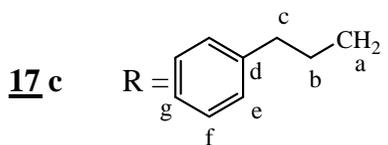
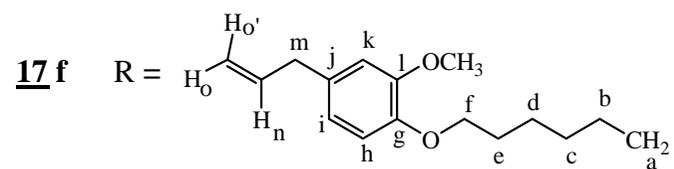
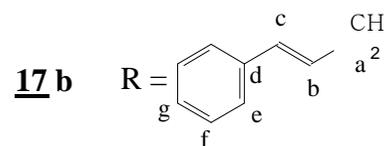
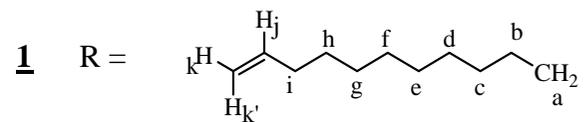
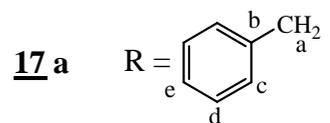
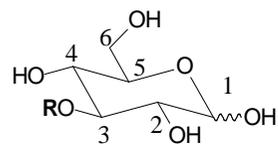


Tabela 8 - Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^1H de derivados desprotegidos em CD_3OD .

	17 a*	17 b	17 c	17 d	17 e	17 f	17 g	17 h	1
H-1	4,34 t (β)	5,11 d (α) 4,52 dl (β)	4,50 d	5,07 d (α) 4,46 d (β)	4,48 s	4,99-5,09 m (α) 4,47 d (β)	4,99-5,10 m (α)	4,45-4,49 m (β)	4,46 d (β)
H-2	3,11-3,24 m	3,24-3,89 m	3,15-3,37 m	3,13-3,30 m	3,14-3,37 m	3,15-3,85 m	3,35-3,80 m	3,14-3,36 m	3,15-3,30 m
H-3	3,11-3,24 m	3,24-3,89 m	3,15-3,37 m	3,13-3,30 m	3,14-3,37 m	3,15-3,85 m	3,35-3,80 m	3,14-3,36 m	3,15-3,30 m
H-4	3,11-3,24 m	3,24-3,89 m	3,15-3,37 m	3,13-3,30 m	3,14-3,37 m	3,15-3,85 m	3,35-3,80 m	3,14-3,36 m	3,15-3,30 m
H-5	3,11-3,24 m	3,24-3,89 m	3,15-3,37 m	3,13-3,30 m	3,14-3,37 m	3,15-3,85 m	3,35-3,80 m	3,14-3,36 m	3,15-3,30 m
H-6	3,70 ddl	3,24-3,89 m	3,80-3,87 m	3,76-3,96 m	3,80-3,86 m	3,15-3,85 m	3,35-3,80 m	3,78-3,88 m	3,75-3,87 m
H-6'	3,39-3,51 m	3,24-3,89 m	3,64 dd	3,63 dd	3,63 dd	3,15-3,85 m	3,35-3,80 m	3,64 dd	3,63 dd
H-a	4,80 s	4,52 d	3,80-3,87 m	3,76-3,96 m	3,80-3,86 m	3,15-3,85 m	3,99 t	3,82 t	3,75-3,87 m
H-b	-	6,42 m	1,90 qn. ap.	1,62 sl	1,58-1,64 m	1,62-1,80 m	2,03-2,14 m	1,87 qn	1,61 sl
H-c	7,23-7,43 m	6,65 d	2,70 t. ap.	1,41 sl	1,37-1,43 m	1,47 dl	4,09 t	2,64 t	1,32 s
H-d	7,23-7,43 m	-	-	1,41 sl	1,37-1,43 m	1,47 dl	-	-	1,32 s
H-e	7,23-7,43 m	7,41 d	7,12-7,27 m	1,62 sl	1,58-1,64 m	1,62-1,80 m	6,70 d	7,11 d	1,32 s
H-f	-	7,24 dd	7,12-7,27 m	3,44 t	3,48 t	3,94 t	6,88 d	6,82 d	1,32 s
H-g	-	7,31 d	7,12-7,27 m	3,76-3,96 m	4,48 s	-	-	-	1,32 s
H-h	-	-	-	5,80-6,00 m	7,33 s	6,69 d	6,76 d	4,45-4,49 m	1,32 s
H-i	-	-	-	5,14 d	7,33 s	-	-	6,01 m	2,03 dl
H-i'	-	-	-	5,25 d	-	6,83 d	-	-	-
H-j	-	-	-	-	7,33 s	-	3,30 d	5,22 ddl	5,78 m
H-j'	-	-	-	-	-	-	-	5,37 ddl	-
H-k	-	-	-	-	-	6,76 d	5,94 m	-	4,90 d
H-k'	-	-	-	-	-	-	-	-	4,97 d
H-l	-	-	-	-	-	-	4,99-5,10 m	-	-
H-l'	-	-	-	-	-	-	4,99-5,10 m	-	-
H-m	-	-	-	-	-	3,26 d	-	-	-
H-n	-	-	-	-	-	5,85-6,05 m	-	-	-
H-o	-	-	-	-	-	4,99-5,09 m	-	-	-
H-o'	-	-	-	-	-	4,99-5,09 m	-	-	-
OCH_3	-	-	-	-	-	3,79 s	3,79 s	-	-

Tabela 9 – Constantes de acoplamento (Hz) de derivados desprotegidos.

	17 a	17 b	17 c	17 d	17 e	17 f	17 g	17 h	1
$J_{1,2}$	-	3,5 (α)	-	2,7 (α)	-	-	-	-	-
$J_{1,2}$	6,9 (β)	5,7 (β)	7,3 (β)	6,4 (β)	-	7,2 (β)	-	-	6,5 (β)
$J_{3,4}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$J_{4,5}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$J_{5,6}$	4,9	-	-	-	-	-	-	-	-
$J_{5,6'}$	-	-	5,4	4,9	5,2	-	-	5,4	4,9
$J_{6,6'}$	10,6	-	11,8	11,6	11,8	-	-	11,7	11,6
$J_{a,b}$	-	-	-	-	-	-	6,2	7,0	-
$J_{b,c}$	-	16,0	7,4 e 8,0 (t. ap.) 6,5, 8,1, 7,4 e 6,6 (qn. ap.)	-	-	-	6,4	7,0	-
$J_{e,f}$	-	7,2 (orto)	-	6,1	6,4	6,5	8,1(orto)	8,5 (orto)	-
$J_{f,h}$	-	-	-	-	-	-	1,7 (meta)	-	-
$J_{g,h}$	-	6,9 (orto)	-	-	-	-	-	-	-
$J_{h,i}$	-	-	-	10,5	-	8,1 (orto)	-	-	-
$J_{h,i'}$	-	-	-	17,4	-	-	-	-	-
$J_{i,j}$	-	-	-	-	-	-	-	10,5	-
$J_{i,j'}$	-	-	-	-	-	-	-	17,3	-
$J_{i,j''}$	-	-	-	-	-	-	-	1,5	-
$J_{i,k}$	-	-	-	-	-	1,6 (meta)	-	-	-
$J_{i,k}$	-	-	-	-	-	-	6,5	-	6,0
$J_{i,k'}$	-	-	-	-	-	-	-	-	16,8
$J_{i,l}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$J_{m,n}$	-	-	-	-	-	6,1	-	-	-

Tabela 10 – Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C de derivados desprotegidos em CD_3OD .

	17 a*	17 b	17 c	17 d	17 e	17 f	17 g	17 h	1
C1	96,9 (β)	98,3 (β) 94,2 (α)	98,4 (β)	98,4 (β) 94,2 (α)	98,4 (β)	98,4 (β) 94,2 (α)	94,2 (α)	98,4 (β)	98,4 (β)
C2	85,3 ou 74,8	86,0-71,7 Δ	86,6 ou 76,4	86,5 ou 76,4*	86,6 ou 76,4	83,6 ou 73,2 \blacklozenge	83,8 ou 73,2	86,6 ou 76,4	86,5 ou 76,4
C3	76,7 ou 69,9	86,0-71,7 Δ	78,1 ou 71,6	78,1 ou 71,6*	78,1 ou 71,6	73,9 ou 71,7 \blacklozenge	73,9 ou 71,7	78,1 ou 71,6	78,1 ou 71,6
C4	74,8 ou 85,3	86,0-71,7 Δ	76,4 ou 86,6	76,4 ou 86,5*	76,4 ou 86,6	73,2 ou 83,6 \blacklozenge	73,2 ou 83,8	76,4 ou 86,6	76,4 ou 86,5
C5	69,9 ou 76,7	86,0-71,7 Δ	71,6 ou 78,1	71,6 ou 78,1*	71,6 ou 78,1	71,7 ou 73,9 \blacklozenge	71,7 ou 73,9	71,6 ou 78,1	71,6 ou 78,1
C6	61,1	62,8	62,9	62,9*	62,9	62,8 \blacklozenge	62,8	62,9	62,9
Ca	73,7	86,0-71,7 Δ	73,6	74,3 ou 72,8 ou 71,5*	74,3 ou 73,9	74,4	71,2	73,6	74,4
Cb	139,7	128,6 ou 128,3	33,5	31,4 ou 30,8	31,4 ou 30,8	31,3 ou 30,5	31,4	33,6 ou 32,5	35,0
Cc	127,9 ou 127,5	138,6	33,5	27,2 ou 27,1*	27,3 ou 27,0	27,1 ou 27,0	68,1	33,6 ou 32,5	27,3-30,8
Cd	127,5 ou 127,9	133,2	143,8	27,1 ou 27,2*	27,0 ou 27,3	27,0 ou 27,1	148,3	136,0	27,3-30,8
Ce	127,1	129,6 ou 127,6	129,6 ou 129,4	31,4 ou 30,8*	30,8 ou 31,4	30,5 ou 31,3	113,9 ou 115,8	115,7	27,3-30,8
Cf	-	127,6 ou 129,6	129,4 ou 129,6	72,8 ou 71,5 ou 74,3*	71,6	70,5	122,0	130,6	27,3-30,8
Cg	-	128,3 ou 128,6	126,8	71,5 ou 74,3 ou 72,8*	73,9 ou 74,3	148,4	134,6	158,3	27,3-30,8
Ch	-	-	-	136,4	139,9	114,1 ou 115,1	115,8 ou 113,9	69,9	27,3-30,8
Ci	-	-	-	117,2	129,5 ou 128,9	122,0	150,9	135,3	31,5
Cj	-	-	-	-	128,9 ou 129,5	134,5	40,9	117,4	140,2
Ck	-	-	-	-	128,8	115,1 ou 114,1	139,3	-	114,9
Cl	-	-	-	-	-	150,9	115,8	-	-
Cm	-	-	-	-	-	40,8	-	-	-
Cn	-	-	-	-	-	139,3	-	-	-
Co	-	-	-	-	-	115,8	-	-	-
OCH_3	-	-	-	-	-	56,6	56,6	-	-

* Espectro em DMSO Δ Sinais duplicados (dois anômeros) * Sinais referentes ao anômero β \blacklozenge Sinais referentes ao anômero α .

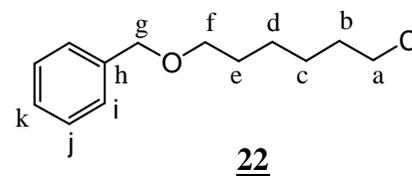
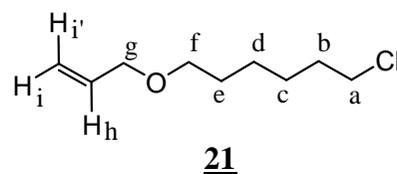


Tabela 11 - Deslocamentos químicos (δ) de ^1H em CDCl_3 e constantes de acoplamento (Hz) dos haletos **21** e **22**.

	<u>21</u>	<u>22</u>
H-a	3,53 t ($J_{a,b}= 6,5$ Hz)	3,54 t ($J_{1,2}=6,4$ Hz)
H-b	1,60 qt ($J_{b,c}= 6,5$ Hz)	1,34-1,87 m
H-c	1,38-1,44 m	1,34-1,87 m
H-d	1,38-1,44 m	1,34-1,87 m
H-e	1,78 qt ($J_{d,e}= J_{e,f}= 6,8$ Hz)	1,34-1,87 m
H-f	3,43 t	3,58 t ($J_{5,6}= 6,7$ Hz)
H-g	3,96 d.ap. ($J_{g,h}= 5,6$ Hz)	4,60 d ($J_{g,g'}= 12,4$ Hz)
H-g'	-	4,60 d
H-h	5,82-6,02 m	-
H-i	5,17 dl ($J_{h,i}= 10,3$ Hz)	7,33 s
H-i'	5,26 dd ($J_{h,i'}= 15,6$ Hz; $J_{i,i'}= 1,6$ Hz)	-
H-j	-	7,33 s
H-k	-	7,33 s

Tabela 12 - Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C em CDCl_3 dos haletos **21** e **22**.

	<u>21</u>	<u>22</u>
Ca	45,2	45,2
Cb	29,8	29,8
Cc	26,9 ou 25,7	26,9 ou 25,7
Cd	25,7 ou 26,9	25,7 ou 26,9
Ce	32,7	32,7
Cf	70,4	70,4
Cg	71,9	73,0
Ch	135,2	138,8
Ci	116,9	128,5 ou 127,8
Cj	-	127,8 ou 128,5
Ck	-	127,7

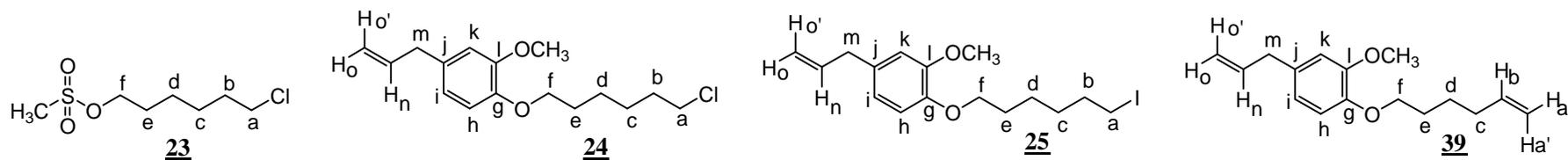


Tabela 13 – Deslocamentos químicos (δ) de ^1H em CDCl_3 e constantes de acoplamento (Hz) de **23**, **24**, **25** e **39**.

	23	24	25	39
H-a	3,55 t ($J_{a,b} = 6,4$ Hz)	3,54 t ($J_{a,b} = 6,6$ Hz)	3,19 t ($J_{a,b} = 7,0$ Hz)	4,93-5,12 m (H-a e H-a')
H-b	1,78 sl	1,82 dl	1,84 m	5,80-5,97 m
H-c	1,48 dl	1,50 m	1,46 m	2,06-2,16 m
H-d	1,48 dl	1,50 m	1,46 m	1,51-1,62 m
H-e	1,78 sl	1,82 dl	1,84 dl	1,77-1,88 m
H-f	4,24 t ($J_{e,f} = 6,5$ Hz)	3,99 t ($J_{e,f} = 6,6$ Hz)	3,98 t ($J_{e,f} = 6,6$ Hz)	3,99 t ($J_{e,f} = 6,7$ Hz)
H-g	-	-	-	-
H-h	-	6,70 d ($J_{\text{orto}} = 8,7$ Hz)	6,70 d ($J_{\text{orto}} = 8,7$ Hz)	6,70 d ($J_{\text{orto}} = 8,7$ Hz)
H-i	-	6,80 d	6,80 d	6,75 d
H-j	-	-	-	-
H-k	-	6,71 s	6,71 s	6,71 s
H-l	-	-	-	-
H-m	-	3,33 d ($J_{m,n} = 6,0$ Hz)	3,33 d ($J_{m,n} = 6,6$ Hz)	3,33 d ($J_{m,n} = 6,7$ Hz)
H-n	-	5,96 dtd ($J_{n,o} = 10,3$ Hz; $J_{n,o'} = 17,4$ Hz)	5,94 dtd ($J_{n,o} = 10,4$ Hz; $J_{n,o'} = 17,4$ Hz)	5,80-5,97 m
H-o	-	5,06 dl	5,06 dl	4,93-5,12 m
H-o'	-	5,07 dd ($J_{o,o'} = 1,5$ Hz)	5,07 dd ($J_{o,o'} = 1,6$ Hz)	4,93-5,12 m
CH_3 (Ms)	3,02 s	-	-	-
OCH_3	-	3,84	3,85	3,85 s

Tabela 14 – Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C em CDCl_3 de **23**, **24**, **25** e **39**.

	23	24	25	39
Ca	45,0	45,2	7,1	114,9 ou 115,8
Cb	29,1	29,3	25,2 ou 29,2	137,9 ou 138,8
Cc	24,9	25,5	29,2 ou 25,2	33,7
Cd	26,4	26,8	30,4	25,5
Ce	32,4	32,7	33,6	28,9
Cf	70,0	69,1	69,1	69,2
Cg	-	147,0	147,0	147,1
Ch	-	113,5 ou 112,6	113,5 ou 112,6	112,6 ou 113,4
Ci	-	120,6	120,6	120,6
Cj	-	133,0	133,0	132,9
Ck	-	112,6 ou 113,5	112,6 ou 113,5	113,4 ou 112,6
Cl	-	149,6	149,6	149,6
Cm	-	40,0	40,0	40,0
Cn	-	137,9	137,9	138,8 ou 137,9
Co	-	115,7	115,7	115,8 ou 114,9
CH ₃	37,5	-	-	-
OCH ₃	-	56,1	56,1	56,1

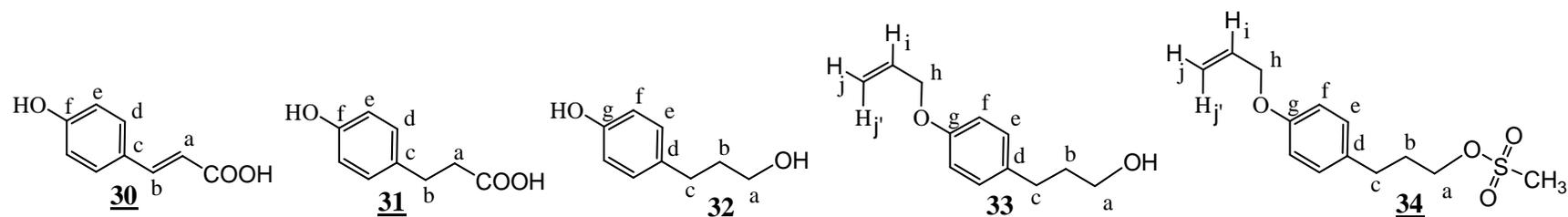


Tabela 17 - Deslocamentos químicos (δ) de ^1H e constantes de acoplamento dos derivados **30** a **34**.

	30 [•]	31 [*]	32 [•]	33 [♦]	34 [♦]
H-a	6,29 d ($J_{\text{trans}} = 15,5$ Hz)	2,44 t ($J_{\text{a,b}} = 7,6$ Hz)	3,36-3,45 m	3,65 t ($J_{\text{a,b}} = 6,4$ Hz)	4,21 t ($J_{\text{a,b}} = 6,7$ Hz)
H-b	7,51 d	2,71 t	1,66 qn ($J_{\text{a,b}} = J_{\text{b,c}} = 7,1$ Hz)	1,85 tt ($J_{\text{b,c}} = 7,7$ Hz)	2,03 qn ($J_{\text{b,c}} = 6,7$ Hz)
H-c	-	-	2,45-2,53 m	2,64 t	2,69 t
H-d	7,51 d ($J_{\text{orto}} = 8,4$ Hz)	6,93 ($J_{\text{orto}} = 8,3$ Hz)	-	-	-
H-e	6,80 d	6,60	6,97 d ($J_{\text{orto}} = 8,4$ Hz)	7,10 d ($J_{\text{orto}} = 8,6$ Hz)	7,09 d ($J_{\text{orto}} = 8,6$ Hz)
H-f	-	-	6,67 d	6,80 d	6,85 d
H-g	-	-	-	-	-
H-h	-	-	-	4,51 td ($J_{\text{h,i}} = 5,3$ Hz; $J_{\text{h,j}} = J_{\text{h,j}'} = 1,4$ Hz)	4,51 d ($J_{\text{h,i}} = 4,0$ Hz)
H-i	-	-	-	6,05 dtd ($J_{\text{i,j}} = 10,4$ Hz; $J_{\text{i,j}'} = 17,2$ Hz)	6,05 dtd ($J_{\text{i,j}} = 10,4$ Hz; $J_{\text{i,j}'} = 17,3$ Hz)
H-j	-	-	-	5,30 dtd ($J_{\text{j,j}'} = 3,0$ Hz)	5,28 ($J_{\text{j,j}'} = 1,4$ Hz)
H-j'	-	-	-	5,40 dtd	5,40 dd
ArOH	9,98 s	-	9,12 s	-	-
COOH	12,10 sl	-	-	-	-
CH ₂ OH	-	-	4,43 t ($J_{\text{OH,a}} = 7,6$ Hz)	1,68 s	-
CH ₃	-	-	-	-	2,98 s

▪ espectro em DMSO-d₆ * espectro em CD₃OD ♦ espectro em CDCl₃

Tabela 18 - Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C dos derivados **31** a **34**.

	31 *	32 ▪	33 ♦	34 ♦
Ca	37,3	60,2	62,4	69,4 ou 69,0
Cb	31,4	34,7	34,7	30,9 ou 30,7
Cc	133,1	30,8	31,3	30,7 ou 30,9
Cd	130,4	132,2	134,2	132,6
Ce	116,3	129,1	129,5	129,5
Cf	156,8	115,0	115,0	115,0
Cg	-	155,2	157,0	157,2
Ch	-	-	69,0	69,4 ou 69,0
Ci	-	-	133,6	133,5
Cj	-	-	118,0	117,7
<u>COOH</u>	177,1	-	-	-
<u>CH₃</u>	-	-	-	37,4

* espectro em CD_3OD ▪ espectro em DMSO-d_6 ♦ espectro em CDCl_3

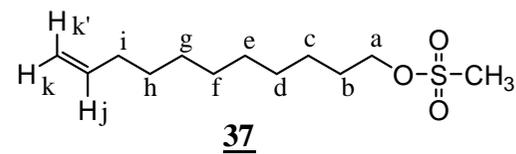
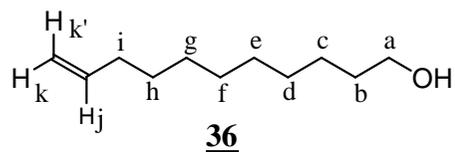


Tabela 19 - Deslocamentos químicos (δ) de ^1H em CDCl_3 de **36** e **37**.

	36	37
H-a	3,61 t ($J_{a,b} = 6,5$ Hz)	4,22 t, ($J_{a,b} = 6,5$ Hz)
H-b	1,16-1,55 m	1,75 m
H-c	1,16-1,55 m	1,30 sl
H-d	1,16-1,55 m	1,30 sl
H-e	1,16-1,55 m	1,30 sl
H-f	1,16-1,55 m	1,30 sl
H-g	1,16-1,55 m	1,30 sl
H-h	1,16-1,55 m	1,30 sl
H-i	2,04 dl	2,04 dl
H-j	5,81 dtd ($J_{i,j} = 6,5$ Hz; $J_{j,k} = 10,2$ Hz; $J_{j,k'} = 16,9$ Hz)	5,81 dtd ($J_{i,j} = 6,4$ Hz; $J_{j,k} = 8,9$ Hz; $J_{j,k'} = 15,7$ Hz)
H-k	4,92 d ($J_{k,k'} = 0,9$ Hz)	4,93 dl
H-k'	4,98 d	4,99 dl
CH₃	-	3,00 s

Tabela 20 - Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C em CDCl_3 de **36** e **37**.

	36	37
Ca	63,1	70,4
Cb	32,9	37,5
Cc	29,7-25,9	29,3-25,6
Cd	29,7-25,9	29,3-25,6
Ce	29,7-25,9	29,3-25,6
Cf	29,7-25,9	29,3-25,6
Cg	29,7-25,9	29,3-25,6
Ch	29,7-25,9	29,3-25,6
Ci	33,9	33,9
Cj	139,4	139,3
Ck	114,3	114,3
CK'	-	29,5

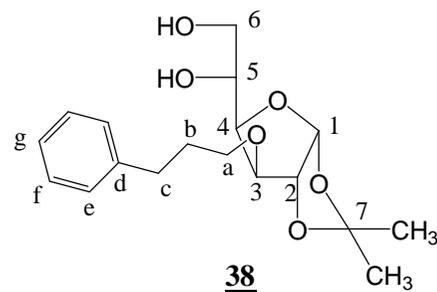


Tabela 21 - Deslocamentos químicos (δ) de ^1H em CDCl_3 de 38.

	<u>38</u>
H-1	5,89 d ($J_{1,2}= 3,8$ Hz)
H-2	4,49 d
H-3	3,48-4,14 m
H-4	3,48-4,14 m
H-5	3,48-4,14 m
H-6	3,48-4,14 m
H-6'	3,48-4,14 m
H-a	3,48-4,14 m
H-b	1,91 qt ($J_{a,b}= J_{b,c}= 7,2$ Hz)
H-c	2,68 t
H arom	7,15-7,31 m
CH_3	1,48 s
	1,34 s
2 OH	3,48-4,14 m

Tabela 22 - Deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C em CDCl_3 de 38.

	<u>38</u>
C1	105,2
C2	82,9 ou 82,1 ou 80,1
C3	82,1 ou 80,1 ou 82,9
C4	80,1 ou 82,9 ou 82,1
C5	69,6
C6	64,6
C7	111,9
Ca	69,6
Cb	31,3
Cc	32,3
Cd	141,5
Ce	128,6
Cf	128,6
Cg	126,2
CH_3	26,9
	26,3

6 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizadas e avaliadas quanto à sua atividade antiplasmodial nove substâncias derivadas de D-glicose, das quais sete são inéditas (**17 b-h**). Os derivados protegidos foram obtidos por reação de alquilação do diacetônio **15** com catálise por transferência de fase, utilizando-se como agentes alquilantes brometos comerciais, além de haletos e mesilatos obtidos por síntese. Na seqüência, os produtos de alquilação foram desprotegidos por hidrólise ácida em reação catalisada por Amberlite IRA-120, fornecendo os produtos planejados. Os rendimentos das reações para obtenção desses derivados não foram otimizados.

Nos testes de atividade antiplasmodial **17 a** e **17 h** apresentaram inibição do crescimento dos parasitas com IC_{50} de 18 μM e 37 μM , respectivamente. O protótipo **1** não apresentou atividade. Todavia, esses resultados ainda precisam ser melhorados, tendo em vista que a cloroquina apresentou IC_{50} de 0,6 μM nos experimentos de atividade antiplasmodial. Desse modo, mais estudos precisam ser realizados para se desenvolver novas substâncias inibidoras de PfHT1 com potencial interesse terapêutico.

REFERÊNCIAS

- 1 World Healthy Organization - WHO. **World Malaria Report 2005**. Disponível em: <http://rbm.who.int/wmr2005.htm> Acesso em: 21 maio 2007.
- 2 HASTINGS, I. M.; WATKINS, W. M. Intensity of malaria transmission and the evolution of drug resistance. **Acta Tropica**, v. 94, p. 218–229, 2005.
- 3 DELHAES, L.; BENOIT-VICAL, F.; CAMUS, D.; CAPRON, M.; MEUNIER, B. Chloroquine and artemisinin: Six decades of research – What next? **IDrugs**, v. 6, n.7, p. 674-680, 2003.
- 4 RIDLEY, R. G. Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs. **Nature**, v. 415, p. 686-693, 2002.
- 5 JOËT, T.; ECKSTEIN-LUDWIG, U.; MORIN, C., KRISHNA, S. Validation of hexose transporter of plasmodium falciparum as a novel drug target. **Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America**, v. 100, 0. 7476-7479, 2003.
- 6 United Nations Children’s Fund - UNICEF. **Malaria a Major Cause of Child Death and Poverty in Africa**. New York: United Nations Children’s Fund - UNICEF, 2004.
- 7 COURA, J. R.; SUÁREZ-MUTIZ, M.; LADEIA-ANDRADE, S. A new challenge for malaria control in Brazil: asymptomatic *Plasmodium* infection – A Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 3, p. 229-237, 2006.
- 8 TRACY, J. W.; WEBSTER Jr, L. T. Fármacos usados na quimioterapia das infecções por protozoários - Malária. In: HARDMAN; J. G. LIMBIRD, L. E. (ED.). **Goodman e Gilman As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGrawHill, 2003. cap. 40 p. 803-822.
- 9 MILLER, L.H., BARUCH, D.I., MARSH, K., DOUMBO, O. K. The pathogenic basis of malaria. **Nature**, v. 415, p. 673-679, 2002.
- 10 KIRK, K. Membrane transport in the malaria-infected erythrocyte. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 2, p. 495-537, 2001.

- 11 BARNES, K. I.; WHITE, N. J. Population biology and antimalarial resistance: The transmission of antimalarial drug resistance in *Plasmodium falciparum*. **Acta Tropica**, v. 94 230–240, 2005.
- 12 GIRARD, M. P.; REED, Z. H.; FRIEDE, M.; KIENY, M. P. A review of human vaccine research and development: Malaria. **Vaccine**, v. 25, p. 1567-1580, 2007.
- 13 ALONSO, P. L.; SACARLAL, J.; APONTE, J.; LEACH, A.; MACETE, E.; MILMAN, J.; MANDOMANDO, I.; SPIESSENS, B.; GUINOVART, C.; ESPASA, M.; BASSAT, Q.; AIDE, P.; OFORI-ANYLNAM, O.; NAVIA, M. M.; CORACHAN, S.; CEUPPENS, M.; DUBOVSKY, F.; MENÉNDEZ, C.; TORNIEPORTH, N.; BALLOU, W. R.; THOMPSON, R.; COHEN, J. Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children: randomised controlled trial. **Lancet**, v. 364, p. 1411-1420, 2004.
- 14 SWALES, C. A.; CHIODINI, P. L.; BANNISTER, B. A. New guidelines on malaria prevention: A summary. **Journal of Infection**, v.54, p. 107-110, 2007.
- 15 PRICE, R. N.; UHLEMANN, A.; BROCKMAN, A.; MCGREADY, R.; ASHLEY, E.; PHAIPUN, L.; PATEL, R.; LAING, K.; LOOAREESUWAN, S.; WHITE, N. J.; NOSTEN, F.; KRISHNA, S. Mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* and increased *pfmdr1* gene copy number. **Lancet**, v. 364: 438–47, 2004.
- 16 WORLD HEALTHY ORGANIZATION – WHO. International travel and Health 2005. Malaria, cap. 7, p. 132-151, 2005.
- 17 PETER BLOLAND. Drug resistance in malaria. **World Healthy Organization – WHO**, 2001. 21 p.
- 18 HAYNES, R. K.; KRISHNA, S. Artemisinins: activities and actions. **Microbes and Infection**, v. 6, p.1339–1346, 2004.
- 19 KRISHNA, S.; UHLEMANN A.; HAYNESB, R. K. Artemisinins: mechanisms of action and potential for resistance. **Drug Resistance and Updates**, v. 7. p. 233-244, 2004.
- 20 BIAGINI, G. A.; O’NEILL, P. M.; BRAY, P. G.; WARD, S. A. Current drug development portfolio for antimalarial therapies. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 5, p. 473-478, 2005.

- 21 KRISHNA, S.; WEBB, R.; WOODROW, C. Transport proteins of *Plasmodium falciparum*: defining the limits of metabolism. **International Journal of Parasitology**, v. 31, p. 1331-1342, 2001.
- 22 JOËT, T.; CHOTIVANICH, K.; SILAMUT, K.; PATEL, A. P.; MORIN, C.; KRISHNA S. Analysis of *Plasmodium vivax* hexose transporters and effects of a parasitocidal inhibitor. **Biochemical Journal**, v. 381, p. 905-909, 2004.
- 23 SALIBA, K. J.; KRISHNA, S.; KIRK, K. Inhibition of hexose transport and abrogation of pH homeostasis in the intraerythrocytic malaria parasite by an O-3-hexose derivative. **Federation of European Biochemical Societies Letters**, v. 570, p. 93-96, 2004.
- 24 JOËT, T.; KRISHNA, S. The hexose transporter of *Plasmodium falciparum* is a worthy drug target. **Acta Tropica**, v. 89, p. 371-374, 2004.
- 25 KRISHNA, S.; ECKSTEIN-LUDWIG, U.; JOËT, T.; UHLEMANN, A.; MORIN, C.; WEBB, R.; WOODROW, J.; KUN, J. F. J.; KREMSNER, P. G. Transport process in *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes: potential as new drug targets. **International Journal of Parasitology**, v. 32, p. 1567-1573, 2002.
- 26 WOODROW, C. J.; PENNY, J. I.; KRISHNA, S. Intraerythrocytic *Plasmodium falciparum* expresses a high affinity facilitative hexose transporter. **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 11, p. 7272-7277, 1999.
- 27 WOODROW, C.J.; BURCHMORE, R. J.; KRISHNA, S. Hexose permeation pathways in *Plasmodium falciparum* - infected erythrocytes. **Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America**, v. 97, n. 18, p. 9931-9936, 2000.
- 28 FAYOLLE, M.; IONITA, M.; KRISHNA, S.; MORIN, C.; PATEL, A.P. Probing structure-relationships for the *Plasmodium falciparum* hexose transporter with glucose derivatives. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, p. 1267-1271, 2006.
- 29 AGROFOLIO, L.A.; JACQUINET, J.; LANCELOT, G. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 8, p. 1411-1412, 1997.
- 30 SCHMITZ, E.; EICHHORN, I. Acetals and hemiacetals. In: Patai, S. (Ed.). **The chemistry of functional groups: The chemistry of the ether linkage**. London: Interscience, 1967. p. 309-351.

- 31 CALINAUD, P.; GELAS, J. Synthesis of Isopropylidene, Benzylidene, and related Acetals. In: HANESSIAN, S. **Preparative Carbohydrate Chemistry**. New York: Marcel Decker, 1996. cap. 1, p. 3-33.
- 32 FREEDMAN, H. H.; DUBOIS, R. A. An Improved Williamson Ether Synthesis using Phase Transfer Catalysis. **Tetrahedron Letters**, n. 38, p. 3251-3254, 1975.
- 33 DEHMLOW, E. V.; DEHMLOW S. S. **Phase Transfer Catalysis**. 3.ed. Weinheim: Verlagsgesellschaft mbH, 1993. cap. 2, p. 29-64.
- 34 STARKS, C. M. Phase-Transfer Catalysis. I. Heterogeneous Reactions Involving Anion Transfer by Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, n.1, p.195-199, 1971.
- 35 IKEKAWA, T.; IRINODA, K.; SAZE, K.; KATORI, T.; MATSUDA, H.; OHKAWA, M.; KOSIK, M. Studies on Synthesis of 3-*O*-Alkyl-D-glucose and 3-*O*-Alkyl-D-allose Derivatives and Their Biological Activities. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 35, n. 7, p. 2894-2899, 1987.
- 36 KARAKAWA, M.; NAKATSUBO, F. An improved method for the preparation of 3-*O*-benzyl-6-*O*-pivaloyl- α -D-glucopyranose 1,2,4-ortopivalate. **Carbohydrate Research**, v. 337, p. 951-954, 2002.
- 37 CIOLETTI, A. G.; ALVES, R. J.; FONTES PRADO, M. A.; SOUZA FILHO, J. D.; CHAVES, J. G. **Synthetic Communication**, v.30, n.11, p. 2019-2028, 2000.
- 38 MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry: Reactions, mechanisms and structure**. 3. ed. New York: Wiley-Interscience, 1985. 1346 p.
- 39 CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic Chemistry**. 1. ed. New York: Oxford University Press, 2001. 1508 p.
- 40 BAUMANN, W. J.; MANGOLD, H. K. Reactions of aliphatic Methanesulfonates. I. Syntheses of Long-Chain Glyceril-(1) Ethers. **Journal of Organic Chemistry**, v. 29, n. 10, p. 3055-3057, 1964.
- 41 SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 6. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2000.

- 42 NEUMANN, R.; SASSON, Y. Mechanism of base-catalysed reactions in phase-transfer systems with poly(ethylene glycols) as catalysts. The isomerization of Allylanisole. **Journal of Organic Chemistry**, v. 49, p. 3448-3451, 1984.
- 43 SCHULZE, O.; VOSS, J.; ADIWIDJAJA, G.; OLBRICH, F. The thio-Mitsunobu reaction: a useful tool for the preparation of 2,5-anhydro-2-thio- and 3,5-anhydro-3-thiopentofuranosides. **Carbohydrate Research**, v. 339, p. 1787-1802, 2004.
- 44 ALVES, R. J. Síntese de derivados do Alilbenzeno: Chavicol e *O*-benzilchavicol. 1982. 110 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1982.
- 45 NYSTROM, R. F.; BROWN, W. G. Reduction of Organic Compounds by Lithium Aluminum Hydride. II. Carboxylic Acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, p. 2548-2549, 1947.
- 46 COSTA, O.; FERREIRA, V.; ESTEVES, P.; VASCONCELLOS, M. Ácidos e Bases em Química Orgânica. 1. ed. Porto Alegre: Bookman, 2005. cap. 3., p. 79-124.
- 47 FISCHER, E.; MECHEL, L. Zur synthese der phenol-glucoside. **Berichte der Deutschen**, v. 49, p. 2813-2830, 1916.
- 48 LANG, E. S.; COMASSETO, J. V. Catálise por Transferência de Fase. **Química Nova**, v.11, n. 2, 1988.
- 49 ELLIS-DAVIES, G. C. R.; KAPLAN, J. H. A New Class of Photolabile Chelators for the Rapid Release of Divalent Cations: Generation of Caged Ca and Caged Mg. **Journal of Organic Chemistry**, v. 53, p. 1966-1969, 1988.
- 50 ANDRADE, A. A.; VAROTTI, F. P.; FREITAS, I. O.; SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A.; BOECHAT, N.; KRETTLI, A. U. Enhanced activity of mefloquine and artesunic acid against *Plasmodium falciparum* in vitro and *P. berghei* in mice by combination with ciprofloxacin. **European Journal of Pharmacology**, v. 558, p. 194-198, 2007.
- 51 GLEN, W. L.; MYERS, G. S.; GRANT, G. A. M. Monoalkyl hexoses: Improved procedures for the preparation of 1- and 3- methyl ethers of fructose, and of 3-alkyl ethers of glucose. **Journal of the Chemical Society**, p. 2568-2572, 1951.
- 52 SCHIMIDT, O. T. **Methods in Carbohydrate Chemistry**, v. 2, p. 318-25, 1963.

- 53 BICHARD, C. J. F.; WHEATLEY, J. R.; FLEET, W. J. Acetonides of heptonolactones: kiliani ascension of 3-*O*-benzyl-D-glucose and 3-*O*-benzyl-D-allose. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 5, n. 3, p. 431-440, 1994.