

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**FACULDADE DE FARMÁCIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**GLEYDSON DANIEL PINTO**

**REAÇÕES DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR DE *ORTO* E  
*META*-IODOBENZAMIDAS DERIVADAS DE D-GLICOSE  
VISANDO À OBTENÇÃO DE MACROLACTAMAS,  
POTENCIAIS AGENTES BIOATIVOS**

**Belo Horizonte - MG**

**2008**

**GLEYDSON DANIEL PINTO**

**REAÇÕES DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR DE ORTO E  
META-IODOBENZAMIDAS DERIVADAS DE D-GLICOSE  
VISANDO À OBTENÇÃO DE MACROLACTAMAS,  
POTENCIAIS AGENTES BIOATIVOS**

Dissertação, como requisito parcial para obter o grau de mestre em Ciências Farmacêuticas, submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador Professora Maria Auxiliadora Fontes Prado - UFMG

**Belo Horizonte – MG**

**2008**

Dedico esta dissertação

A minha grande mestra orientadora e amiga Maria (Dôra) que foi, desde o primeiro momento em que a conheci, exemplo de compromisso com a pesquisa, amor, dedicação a seus alunos (dentro e fora da sala de aula), honestidade e profissionalismo.

A meus pais que sempre me apoiaram em todas as minhas decisões e que são, para mim, a certeza de que com muita perseverança e dedicação atingem-se todos os objetivos almejados. Eu amo vocês mais que tudo nessa vida e quero vocês sempre do meu lado para comemorarmos todas as nossas conquistas.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, mestre dos mestres, por nos permitir, guiar, enchendo-nos de graça, saúde, sabedoria e fé pra seguir sempre em frente.

A minha orientadora professora e segunda mãe, Maria Auxiliadora Fontes Prado, pelos ensinamentos, disposição em ajudar, pela amizade conquistada nesses anos de convivência, pelos conselhos e verdadeira orientação (na bancada – de verdade –, nos corredores e até na sua casa). Difícil não apaixonar por pessoa tão especial e maravilhosa que merece o melhor nessa nova etapa de sua vida.

A meus pais, Maria e Antônio, meus avós, América e Emídio, e minhas queridas tias, Helena e Celma, por fazerem parte direta da minha formação pessoal, por sempre me apoiarem e acreditarem em mim.

Ao meu querido irmão Matheus, que se entusiasma com cada etapa vencida, sendo em todas elas um importante elemento.

À Livinha que acompanhou meus primeiros passos no Laboratório de QF, e também pela amizade que nos proporcionou momentos maravilhosos.

À Dani Dias, pelos primeiros ensinamentos no Laboratório de QF (quando eu ainda estava na iniciação científica), por alguns experimentos de RMN realizados para mim e pela companhia no Laboratório, muitas vezes até altas horas da noite.

A meu irmão, Marcus e a minha irmãzinha de BH, Kátia, que não deixam de me incentivar e de acreditar em mim.

A minhas amigas, Cleysi, Glau, Hérica, Fê, Élide, Marcela, Keity, Gabi e Lu Denucci, pelos momentos e conversas gostosos, seja em Paris ou em BH.

À Helen, exemplo de dedicação e compromisso com a pesquisa e estudos, obrigado pela amizade e pelos incentivos, em especial nesses últimos momentos que antecederam minha defesa. Deus não desiste de cruzar nossa caminhada. Você é para mim exemplo de fé.

À minha amiga do DQ, Sheila, pelos incentivos.

À Professora Mônica Bocciarelli Rodriguez (ICB/UFMG), minha primeira orientadora, um exemplo de dedicação e entusiasmo na pesquisa e no magistério.

Ao meu grande amigo Léo Fuscaldi, pelas conversas maduras e por deixar a Faculdade mais divertida nessa reta final.

À minha “prima-torta” Christiane, que me abrigou na sua casa quando retornei a BH e, sobretudo, pela amizade.

Aos amigos do Laboratório, Saulo, Thiago, Rosângela, Flávia, Kézia, Ana Paola, Cristal, Janaína, Carla Queiroga e Ana Paula, que fizeram o trabalho durante todo o tempo que estive no laboratório muito mais agradável. Obrigado também por toda ajuda durante a execução deste trabalho.

Aos colegas dos demais Laboratórios da FaFar, Cristiane Mota, Milton, Isabela Fioravante e Patrícia, pelas ajudas mútuas e pela companhia em muitos momentos agradáveis.

Aos meus “pequenos estagiários”, Carlos e Valdilene, que muito me ensinaram com seu carisma. Obrigado, sobretudo, pela ajuda na execução do nosso trabalho.

À minha grande amiga, Raquel, pelos conselhos, pelas conversas e pela companhia na bancada que me renderam gostosas gargalhadas.

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

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

À Professora Rosemeire Brondi Alves (DQ/UFMG), que é para mim, desde a graduação, um exemplo de profissionalismo, dedicação e amor ao magistério. Agradeço pela disponibilidade durante a realização de reações por aquecimento por microondas e na aquisição de dados de rotação específica.

Ao Professor Ricardo José Alves, pelos ensinamentos e disponibilidade no Laboratório. Sua ajuda foi muito importante para a execução deste trabalho.

À Professora Thaís Horta, pelos ensinamentos em modelagem molecular, pela disponibilidade no laboratório e pela orientação no estágio em docência.

À Professora Elaine Maria Souza Fagundes (ICB/UFMG) pela realização dos testes de citotoxicidade em células de mamíferos.

À Ivana (LAREMAR) pela aquisição dos espectros de RMN.

Ao professor José Dias de Souza Filho (DQ/UFMG), Peixe, por ter disponibilizado o programa de processamento de espectro "Top Spin" ao Laboratório de Química Farmacêutica e pelos ensinamentos na operação deste programa.

À Lavina, pelos cafés e bate-papos na "cozinha" da QF.

Ao Professor Gerson Antônio Pianeti, que me orientou durante o início dessa jornada e que foi bastante compreensivo me incentivando de ir ao encontro de minha real vocação dentro da área das Ciências Farmacêuticas.

Ao Colegiado do curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, pelos auxílios.

Ao CNPq, pela bolsa concedida.

**“A saudade é o revés de um parto.”**

**Chico Buarque de Holanda**

## RESUMO

Os macrociclos, incluindo as macrolactamas, são compostos importantes devido, sobretudo, a suas atividades biológicas. O antibacteriano rifampicina, o antitumoral vicienistatina e o imunossupressor pimecrolimus são exemplos de macrolactamas bioativas. Em vista das potenciais aplicações das macrolactamas e o desafio que constituem as reações de macrociclicização, o grupo de pesquisa do Laboratório de Química Farmacêutica/FaFar/UFMG em conjunto com o Departamento de Química/ICEx/UFMG (“QF/DQ/UFMG”) vem desenvolvendo um programa de síntese de macrociclos, especialmente de macrolactamas derivadas de carboidratos, pelo método de carbociclicização radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ). No âmbito deste programa planejou-se a síntese de quatro iodobenzamidas derivadas de D-glicose, que seriam submetidas à reação com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  visando à síntese de benzomacrolactamas de 12, 13 e 14 membros, pelo modo de ciclicização *endo*, o mais favorecido nas macrociclicizações. Seriam obtidos e submetidos à reação com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  os isômeros *orto*- e *meta*- de 2,3-di-*O*-benzil-4-*O*-(1-butenil e 1-pentenil)-6-desoxi-6-iodobenzoilamino- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila. Na sexta etapa da rota de síntese dos derivados com o grupo *O*-1-butenila em C-4 do açúcar não se obteve sucesso. Já as benzamidas com o grupo *O*-1-pentenila em C-4 foram obtidas e submetidas à reação com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . Na tentativa de se obter macrolactamas, variaram-se o tempo de adição da solução de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN, diluição e solvente. Nenhum produto de ciclicização foi isolado. A *orto*-iodobenzamida conduziu apenas ao produto de hidrogenólise. Da reação em benzeno da *meta*-iodobenzamida, com alta diluição e adição lenta da solução de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN isolou-se o composto bifenílico 2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)-4-*O*-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila, formado por adição do radical arila ao benzeno. Nas reações em que se utilizou benzeno, menor diluição e menor tempo de adição da solução de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN foi isolado apenas o produto de hidrogenólise. Também das reações desenvolvidas em acetonitrila e ciclo-hexano obteve-se apenas o produto de hidrogenólise. Um mecanismo envolvendo reação de adição, seguida de eliminação, e hipóteses para explicar os diferentes resultados das reações de *orto* e *meta* iodobenzamidas são apresentadas. As estruturas de todas as substâncias inéditas obtidas foram determinadas com base nos espectros no IV, de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT, COSY, HMQC, e em alguns casos, HMBC e massas de alta resolução. As duas iodo-*O*-pentenilbenzamidas, o produto de hidrogenólise, o composto bifenílico e três intermediários obtidos foram submetidos a ensaios de atividade antimicrobiana e o produto de hidrogenólise demonstrou atividade. A *meta*-iodobenzamida, o produto de hidrogenólise e o derivado bifenílico foram submetidos a testes de atividade antineoplásica no “National Cancer Institute”, USA. A benzamida inibiu de forma significativa o crescimento de células neoplásicas e foi selecionada para testes subseqüentes. Testes de citotoxicidade em células de mamíferos para essas mesmas substâncias revelaram citotóxicidade em pelo menos uma das concentrações avaliadas.

Palavras-chave: ciclicização radicalar, *orto*-e *meta*-iodoenzamidas, produto bifenílico.



## ABSTRACT

Macrocyclic products often display remarkable biological activities. Among macrocycles with biological activities, there are macrolactams, as vicienistatin, pimecrolimus, rifampicin and others. In view of the potential applications of macrolactams and the synthetic challenge they present, the research group of Laboratório de Química Farmacêutica/Faculdade de Farmácia/UFMG in partnership with Departamento de Química/ICEx/UFMG ("QF/DQ/UFMG") has been studying the  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ -mediated radical cyclization reactions to synthesize macrocycles, especially benzomacrolactams derived from carbohydrate. Carrying on this research program, it was planned the synthesis of four iodobenzamides derived from D-glucose: methyl 2,3-di-O-benzyl-4-O-(1-butenyl and 1-pentenyl)-6-deoxy-6-(2- and 3-iodobenzoylamino)- $\alpha$ -D-glucopyranosides. The reaction of the benzamides with  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  could furnish 12-, 13- and 14-membered macrolactams by *endo* cyclization mode, that is the preferential mode in macrocyclizations. It was not possible to obtain the benzamides with 4-O-butenyl group because the sixth step was failure. The iodobenzamides methyl 2,3-di-O-benzyl-6-deoxy-6-(2- and 3-iodobenzoylamino)-4-O-(1-pentenyl)- $\alpha$ -D-glucopyranoside were obtained and submitted to  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ -mediated reactions in different conditions with variable concentration, addition time of the  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN solution and solvent. Macrolactams were not isolated from any reaction. The *ortho*-benzamide led only to the hydrogenolysis product. A surprising amount of biphenyl compound, methyl 4-O-allyl-2,3-di-O-benzyl-6-deoxy-6-(3-phenylbenzoylamino)- $\alpha$ -D-glucopyranoside, formed by addition of aryl radical to benzene, was isolated from the reaction carried out with benzene as solvent, very low concentration of the reagents and slow addition of the  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN solution. The hydrogenolysis product, methyl 4-O-allyl-6-benzoylamino-2,3-di-O-benzyl-6-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside, was isolated when benzene was the solvent,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN solution was added more rapidly and the dilution was lower. The hydrogenolysis product was also obtained from the reactions developed in cyclohexane and acetonitrile. The structures of the new compounds were elucidated by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy, DEPT, COSY, HMQC experiments and, in some cases, it was used HMBC and ESI-MS/MS. A radical addition-elimination process for the formation of the biphenyl compound and an explanation for the different outcomes for radical reactions of *ortho*- and *meta*-iodobenzamides are presented. The *ortho* and *meta*-iodobenzamides, the products isolated from radical reactions and three intermediates were undergone to antibacterial and antifungal tests. The hydrogenolysis compound showed activity. The *meta*-iodobenzamide, the hydrogenolysis product and the biphenyl compound were submitted to anticancer test in National Cancer Institute, USA. The benzamide showed significant growth inhibition and was selected for five dose testing. The same three compounds were sent to tests of toxicity in mammalian cells and all were cytotoxic to at least one of the concentrations evaluated.

Keywords: biphenyl compound, aryl radical cyclization, *ortho* and *meta*-iodobenzamides

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Fármacos macrocíclicos .....	23
Figura 1.2 – Depsipeptídeos cíclicos com atividade biológica .....	24
Figura 1.3 – Macrolactamas bioativas com açúcar em suas estruturas .....	25
Figura 1.4 – Leinamicina .....	25
Figura 1.5 – Mixovirescina A <sub>1</sub> .....	26
Figura 1.6 – Sansalvamida A e análogos com atividade antineoplásica .....	27
Figura 1.7 – Inibidores de protease do vírus HCV .....	28
Figura 1.8 – Inibidores de BACE-1 .....	28
Figura 1.9 – Peptideomimético XXVI, inibidor de STAT3 .....	29
Figura 1.10 – Estrutura geral de antagonistas de h-MOT-R .....	29
Figura 1.11 – Mecanismos envolvidos na reação radicalar mediada por Bu <sub>3</sub> SnH/AIBN .....	31
Figura 1.12 – Transferência de radical 1,5.....	32
Figura 1.13 – Macrociclo formado por ataque <i>endo</i> de radical alquila à ligação C=C .....	33
Figura 1.14 – Macrociclos formados por ataque <i>endo</i> de radicais alquenila, alquila e arila a grupos alquino .....	33
Figura 1.15 – Macrociclo formado por ataque <i>endo</i> de radical acila à ligação C=C .....	34
Figura 1.16 – Ciclos de seis a nove e de quatorze a dezessete membros formados por ataque <i>endo</i> de radical arila à ligação C=C .....	35
Figura 1.17 – Macrolactamas obtidas a partir de <i>orto</i> -aliloxiidobenzamidas .....	37
Figura 1.18 – <i>meta</i> -Iodobenzamidas e produtos esperados das reações com Bu <sub>3</sub> SnH.....	38
Figura 2.1 – Possíveis produtos de ciclização <i>endo</i> das iodobenzamidas <b>15</b> , <b>17</b> , <b>19</b> e <b>21</b> .....	42
Figura 2.2 - Retrossíntese das benzamidas <b>15</b> , <b>17</b> , <b>19</b> e <b>21</b> .....	43
Figura 2.3 - Rotas de síntese planejada para a obtenção das benzamidas <b>15</b> , <b>17</b> , <b>19</b> e <b>21</b> .....	45
Figura 3.1 – Substâncias inéditas submetidas a testes de atividade antibacteriana e antifúngica.	78
Figura 3.2 – Substâncias inéditas cadastradas para a realização de testes de atividade antineoplásica.....	79

Figura 4.1 – Possíveis produtos de ciclização <i>endo</i> das iodobenzamidas <b>15</b> , <b>17</b> , <b>19</b> e <b>21</b> .....	81
Figura 4.2 - Rota de síntese planejada para a obtenção das benzamidas <b>15</b> , <b>17</b> , <b>19</b> e <b>21</b> .....	82
Figura 4.3 – Formação do acetal benzilidênico <b>24</b> .....	83
Figura 4.4 – Mecanismo de isomerização dos acetais benzilidênicos catalisada por ácido .....	84
Figura 4.5 – Mecanismo para a formação do acetal benzilidênico <b>24</b> .....	85
Figura 4.6 – Espectro no IV de 4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>24</b> ) .....	86
Figura 4.7 – Formação do éter benzílico <b>25</b> .....	86
Figura 4.8 – Equilíbrios envolvidos em uma reação em transferência de fase.....	87
Figura 4.9 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>25</b> ) .....	88
Figura 4.10 – Formação de <b>26</b> .....	88
Figura 4.11: Mecanismo de hidrólise catalisada por ácido do acetal benzilênico <b>25</b> .....	89
Figura 4.12 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>26</b> ) .....	90
Figura 4.13 – Formação de <b>27</b> .....	91
Figura 4.14 – Mecanismo proposto para a substituição da hidroxila em C-6 de <b>26</b> por iodo.....	91
Figura 4.15 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-iodo- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>27</b> ) .....	92
Figura 4.16 – Formação de <b>28</b> .....	92
Figura 4.17 – Espectro no IV de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>28</b> ) .....	93
Figura 4.18 – Formação de <b>29</b> .....	94
Figura 4.19 – Esquema de formação do dímero <b>33</b> .....	95
Figura 4.20 – Mecanismo da reação de eliminação e formação do dieno conjugado 1,3-butadieno.....	95
Figura 4.21 – Espectro no IV de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>29</b> ) .....	96
Figura 4.22 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>29</b> ) .....	98

Figura 4.23 – Seção expandida na região de $\delta$ 6,0 – 3,0 do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>29</b> ) .....	98
Figura 4.24 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>29</b> ) .....	99
Figura 4.25 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ e DEPT 135 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>29</b> ) .....	100
Figura 4.26 – Mapa de contornos HMQC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>29</b> ) .....	100
Figura 4.27 – Subproduto dimérico formado nas reações de alquilação de <b>28</b> em CTF .....	101
Figura 4.28 – Formação de <b>31</b> .....	101
Figura 4.29 – (A) Mecanismo da reação de alquilação da hidroxila livre de um açúcar pelo brometo de alila. (B) Estrutura do brometo de cinamila .....	102
Figura 4.30 – Mecanismo proposto para a formação do composto dimérico <b>33</b> .....	103
Figura 4.31 – Espectro no IV de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-petenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>31</b> ) .....	104
Figura 4.32 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-petenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>31</b> ) .....	105
Figura 4.33 – Seções expandidas das regiões A, B, C e D do espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-petenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>31</b> ) .....	106
Figura 4.34 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ e DEPT 135 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-petenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>31</b> ) .....	106
Figura 4.35 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-petenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>31</b> ) .....	107
Figura 4.36 – Mapa de contornos HMQC (400 Hz, $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-petenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>31</b> ) .....	107
Figura 4.37 – Espectro no IV do produto dimérico ( <b>33</b> ) .....	108
Figura 4.38 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de ( <b>33</b> ) .....	109
Figura 4.39 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ e DEPT 135 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de ( <b>33</b> ).....	110
Figura 4.40 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de ( <b>33</b> ).....	110

Figura 4.41 – Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>(33)</b> .....	111
Figura 4.42 – Redução do grupo azido para obtenção de <b>32</b> .....	111
Figura 4.43 – Formação dos cloretos de ácido A e B .....	112
Figura 4.44 – Formação das iodobenzamidas <b>19</b> e <b>21</b> .....	113
Figura 4.45 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>19</b> ) .....	114
Figura 4.46 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>21</b> ) .....	114
Figura 4.47 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>19</b> ) .....	115
Figura 4.48 – Seções expandidas das regiões A, B, C e D do espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>19</b> ) .....	116
Figura 4.49 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>19</b> ) .....	116
Figura 4.50 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>19</b> ) .....	117
Figura 4.51 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>19</b> ) .....	118
Figura 4.52 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>21</b> ) .....	120
Figura 4.53– Seções expandidas das regiões A, B, C e D do espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>21</b> ) .....	120
Figura 4.54 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>21</b> ) .....	121
Figura 4.55 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>21</b> ) .....	121
Figura 4.56 – Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>21</b> ) .....	122
Figura 4.57 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>21</b> ) .....	122

Figura 4.58 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>19</b> ) .....	123
Figura 4.59 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>21</b> ) .....	124
Figura 4.60 – Proposta de fragmentação para o íon de $m/z$ 672 após análise seqüencial 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>21</b> ) .....	125
Figura 4.61 – Rearranjo de Mc Lafferty ocorrido no íon $m/z$ 532 para a geração do íon de $m/z$ 285 com perda de 3-iodobenzoilamina .....	125
Figura 4.62 – Reação radicalar mediada por $Bu_3SnH$ das benzamidas <b>19</b> e <b>21</b> e seus produtos de macrociclicização pelo modo <i>endo</i> .....	126
Figura 4.63 – Mecanismo de formação das macrolactamas <b>22</b> ( <i>endo</i> ) e do produto de hidrogenólise <b>34</b> , por reação da benzamida <b>21</b> com hidreto de tri- <i>n</i> -butilestanho .	127
Figura 4.64 – Produtos isolados das reações das iodobenzamidas <b>19</b> e <b>21</b> com hidreto de tri- <i>n</i> -butilestanho .....	128
Figura 4.65 – Proposta de mecanismo para a formação de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>35</b> ) .....	129
Figura 4.66 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>34</b> ) .....	131
Figura 4.67– Espectro de RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>34</b> ) .....	132
Figura 4.68 – Seções expandidas do espectro de RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>34</b> ) .....	133
Figura 4.69 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, $CDCl_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>34</b> ) .....	133
Figura 4.70 – Espectro de RMN $^{13}C$ e DEPT 135 (100 MHz, $CDCl_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>34</b> ) .....	134
Figura 4.71 – Mapa de contornos HMQC (400 Hz, $CDCl_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>34</b> ) .....	134

Figura 4.72 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>34</b> ) .....	135
Figura 4.73 – Proposta de fragmentação para o íon de $m/z$ 546 após análise seqüencial de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>34</b> ) .....	136
Figura 4.74 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>35</b> ) .....	137
Figura 4.75 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>35</b> ) .....	139
Figura 4.76 – Seções expandidas do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>35</b> ).139	
Figura 4.77 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>35</b> ) .....	140
Figura 4.78 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ e DEPT 135 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>35</b> ) .....	140
Figura 4.79 – Mapa de contornos HMQC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>35</b> ) .....	141
Figura 4.80 – Secção expandida do mapa de contornos HMQC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>35</b> ).....	141
Figura 4.81 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>35</b> ) .....	142
Figura 4.82– Secção expandida do mapa de contornos HMBC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>35</b> ).....	142
Figura 4.83 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>35</b> ) .....	143
Figura 4.84 – Proposta de fragmentação para o íon de $m/z$ 622 após análise seqüencial de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>35</b> ) .....	144

Figura 4.85 – Produtos da reação de ciclização mediada por Bu <sub>3</sub> SnH de <i>orto</i> -iodobenzamidas homólogas <b>1</b> e <b>19</b> .....	145
Figura 4.86 – Conformações <i>syn</i> e <i>anti</i> da <i>o</i> -iodobenzamida <b>1</b> e dos respectivos radicais .....	146
Figura 4.87 – Conformação <b>1a</b> ” estabilizada por ligação de hidrogênio e formação do macrociclo <b>2</b> .....	146
Figura 4.88 – <i>meta</i> -Iodobenzamidas <b>7</b> , <b>11</b> e <b>21</b> e produtos obtidos nas reações radiculares mediadas por Bu <sub>3</sub> SnH .....	148
Figura 4.89 – <i>orto</i> -Iodobenzamidas <b>1</b> e <b>4</b> e produtos da reação com Bu <sub>3</sub> SnH .....	148
Figura 4.90 – Conformações <i>syn</i> e <i>anti</i> de <i>meta</i> -iodobenzamidas e de seus radicais e produtos formados por reação com Bu <sub>3</sub> SnH e benzeno .....	150
Figura 4.91 – Resultados do teste de avaliação da atividade antimicrobiana. Inibição do crescimento de <i>Staphylococcus aureus</i> produzido pela substância <b>34</b> .....	152
Figura 4.92 – Resultado do teste de avaliação do efeito citotóxico. Os gráficos apresentam as porcentagens de inibição do crescimento celular de células mononucleares do sangue periférico em diferentes concentrações das substâncias <b>34</b> (hidrogenólise), <b>35</b> (bifenila) e <b>19</b> (amida-meta) .....	156



## LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <b>24</b> .....	49
Tabela 3.2 – Dados físico-químicos e bandas de absorção na região do infravermelho de <b>24</b> ....	49
Tabela 3.3 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <b>25</b> .....	50
Tabela 3.4 – Dados físico-químicos e bandas de absorção na região do infravermelho de <b>25</b> ....	51
Tabela 3.5 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <b>26</b> .....	52
Tabela 3.6 – Dados físico-químicos e bandas de absorção na região do infravermelho de <b>26</b> ....	52
Tabela 3.7 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <b>27</b> .....	54
Tabela 3.8 – Dados físico-químicos e bandas de absorção na região do infravermelho de <b>27</b> ....	54
Tabela 3.9 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <b>28</b> .....	55
Tabela 3.10 – Dados físico-químicos e bandas de absorção na região do infravermelho de <b>28</b> ..	55
Tabela 3.11 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <b>29</b> .....	57
Tabela 3.12 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <b>29</b> .....	58
Tabela 3.13 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <b>31</b> .....	60
Tabela 3.14 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <b>31</b> .....	60
Tabela 3.15 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <b>33</b> .....	62
Tabela 3.16 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <b>32</b> .....	64
Tabela 3.17 – Quantidade de reagentes utilizados nas reações de obtenção dos cloretos de ácido.....	64
Tabela 3.18 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de <b>19</b> e <b>21</b> .....	65
Tabela 3.19 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <b>19</b> .....	66
Tabela 3.20 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <b>21</b> .....	68
Tabela 3.21 – Condições empregadas nas reações radicalares de <b>19</b> , produtos isolados e seus respectivos rendimentos .....	71
Tabela 3.22 – Condições empregadas nas reações radicalares de <b>21</b> , produtos isolados e seus respectivos rendimentos .....	72
Tabela 3.23 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <b>34</b> .....	72
Tabela 3.24 – Dados físico-químicos e espectrométricos de <b>35</b> .....	75

Tabela 3.25 – Microorganismos utilizados para os testes de atividade antimicrobiana .....	78
Tabela 3.26 – Quantidade de matéria das substâncias e padrões usados no teste de atividade antimicrobiana.....	79
Tabela 4.1 – Resultados dos testes preliminares da avaliação da atividade antineoplásica das substâncias <b>21, 34 e 35</b> .....	153

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$[\alpha]_D$	Rotação ótica
AIBN	2,2-Azobisisobutironitrila
ATR	<b><i>Attenuated Total Reflectance</i></b>
Bn	Benzila
BnOH	Álcool benzílico
Bu <sub>3</sub> SnH	Hidreto de tri- <i>n</i> -butilestanho
°C	Graus Celsius
CCD	<b>Cromatografia em Camada Delgada</b>
CCS	<b>Cromatografia em Coluna de Sílica</b>
C <i>ipso</i>	Carbono aromático sem hidrogênio
COSY	<b><i>Homonuclear COrelation Spectroscopy</i></b>
CTF	<b>Catálise em Transferência de Fase</b>
DEPT	<b><i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i></b>
DMF	<i>N-N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
$\delta$	Deslocamento químico (RMN) / deformação angular (IV)
d	<b>Dupleto</b>
dd	<b>Dupleto Duplo</b>
dl	<b>Dupleto Largo</b>
F.F.	<b>Faixa de Fusão</b>
F.M.	<b>Fórmula Molecular</b>
$\phi$	Fenil
HMBC	<b><i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i></b>
HMQC	<b><i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i></b>
Hz	Hertz

IV	Infra-Vermelho
IR	Infra-Red
<i>J</i>	constante de acoplamento escalar <i>spin</i> nuclear- <i>spin</i> nuclear
Lit.	Literatura
m	Multiplete
M.M.	<b>Massa Molar</b>
m/m	<b>Massa por Massa</b>
m/v	<b>Massa por Volume</b>
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
$\bar{\nu}$	Número de onda
$\nu$	Deformação axial
p.	<b>Página</b>
Ph	Fenil
PhH	Benzeno
RMN <sup>13</sup> C	<b>Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13</b>
RMN <sup>1</sup> H	<b>Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio</b>
s	<b>Simpleto</b>
sl	<b>Sinal Largo</b>
$\sigma$	Ligação Sigma
t	Triplete
td	Triplete duplo
tl	Triplete Largo
t.a.	Temperatura <b>Ambiente</b>
td	Triplete <b>Duplo</b>
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Vol.	<b>Volume</b>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	23
<b>2 JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE</b> .....	39
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	47
3.1 Métodos gerais.....	47
3.1.1 Aparelhagem utilizada .....	47
3.1.2 Cromatografia.....	47
3.1.3 Purificação de solventes.....	48
3.1.4 Reveladores .....	48
3.1.5 Procedimentos gerais .....	48
3.2 Sínteses .....	49
3.2.1 Síntese de 4,6- <i>O</i> -benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>24</b> .....	49
3.2.2 Síntese de 2,3-di- <i>O</i> -benzil-4,6- <i>O</i> -benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>25</b> .....	50
3.2.3 Síntese de 2,3-di- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>26</b> .....	51
3.2.4 Síntese de 2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-iodo- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>27</b> .....	53
3.2.5 Síntese de 6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>28</b> .....	54
3.2.6 Síntese de 6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-4- <i>O</i> -(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>29</b> .....	55
3.2.7 Síntese de 6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-4- <i>O</i> -(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>31</b> .....	59
3.2.8 Síntese de 6-amino-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-4- <i>O</i> -(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>32</b> .....	63
3.2.9 Síntese de cloreto de 3-iodobenzoíla e de cloreto de 2-iodobenzoíla .....	64
3.2.10 Síntese de 2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4- <i>O</i> -(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>19</b> e de 2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4- <i>O</i> -(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>21</b> .....	65
3.2.11 Reações de macrociclicização radicalar.....	71
3.3 Testes de atividade biológica .....	77

3.3.1 Testes de atividade antibacteriana e antifúngica .....	77
3.3.2 Testes de atividade antineoplásica.....	79
3.3.3 Testes de avaliação do efeito citotóxico em células mononucleares do sangue periférico...	80
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>81</b>
4.1 Síntese de 2,4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>24</b> .....	83
4.2 Síntese de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>25</b> .....	86
4.3 Síntese de 2,3-di-O-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>26</b> .....	88
4.4 Síntese de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-iodo- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>27</b> .....	90
4.5 Síntese de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>28</b> .....	92
4.6 Reações de O-alkilação da hidroxila em C-4.....	93
4.6.1 Síntese de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>29</b> .....	94
4.6.2 Síntese de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>31</b> .....	101
4.7 Síntese de 6-amino-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>32</b> .....	111
4.8 Síntese dos cloretos de 2- e 3-iodobenzoíla.....	112
4.9 Síntese de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>19</b> e de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - <b>21</b> .....	112
4.10 Reações de macrociclicização radicalar.....	125
4.11 Testes de atividade biológica .....	151
4.11.1 Testes de atividade antibacteriana e antifúngica .....	151
4.11.2 Testes de atividade antineoplásica.....	152
4.11.3 Testes de avaliação do efeito citotóxico em células mononucleares do sangue periférico.....	155
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>157</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>159</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Os macrociclos, produtos naturais que apresentam grande variedade estrutural, constituem uma importante classe de compostos devido às suas diversas e relevantes atividades biológicas e ao fato de muitos deles serem usados como fármacos. Neste contexto citam-se a eritromicina (I), a anfotericina (II), a ciclosporina (III) e a vancomicina (IV) (Figura 1.1) (RAMASESHAN et al., 2000; BLANKENSTEIN; ZHU, 2005; WESSJOHANN et al., 2005). As atividades biológicas dos macrociclos, que apresentam enorme variedade estrutural, são atribuídas, em parte, a uma característica comum a todos eles: a restrição conformacional em relação a compostos de cadeia aberta (RAMASESHAN et al., 2000; STACHEL et al., 2006).

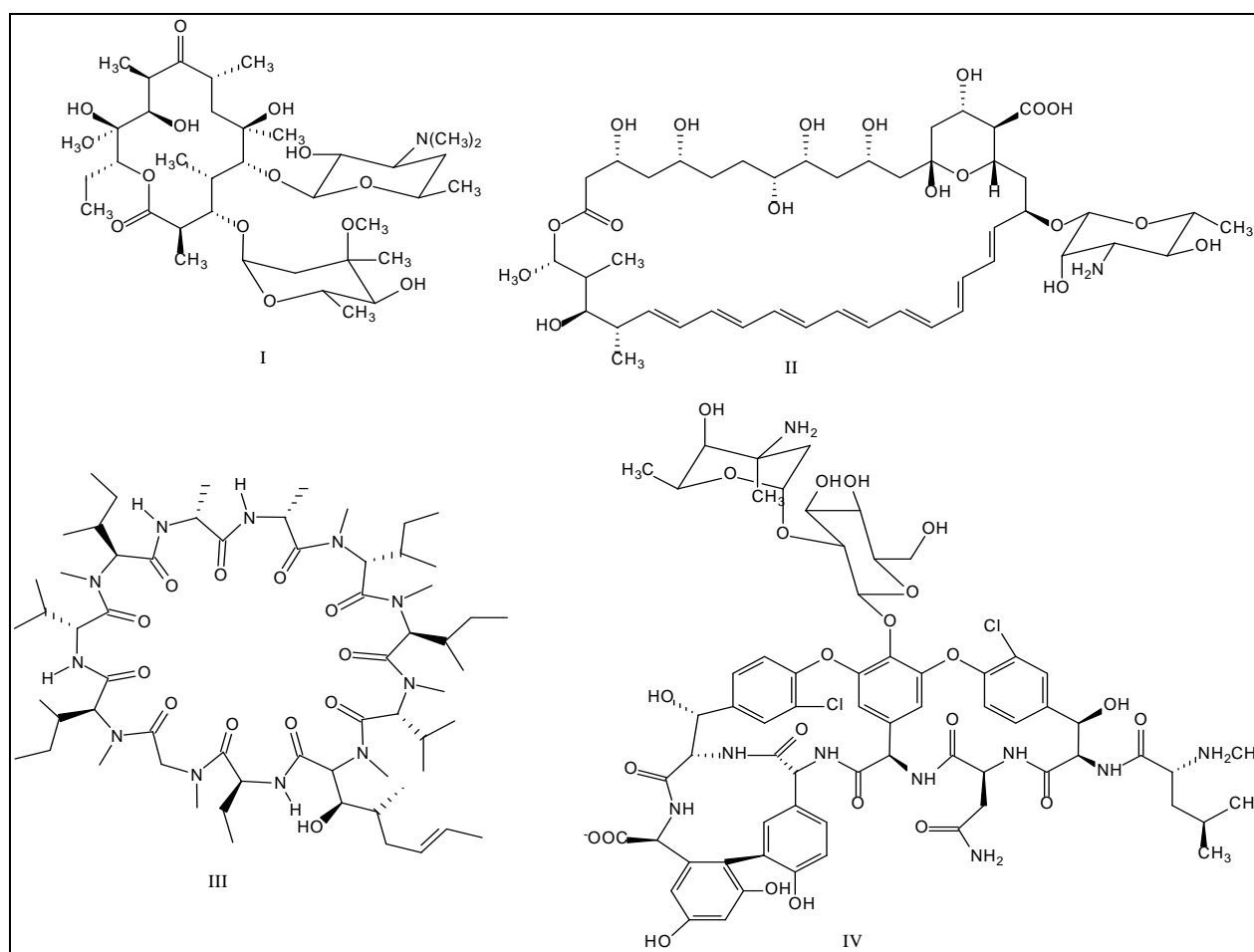


Figura 1.1 – Fármacos macrocíclicos.

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

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

Muitas das macrolactamas com atividade biológicas são de origem natural e como exemplos importantes podem-se citar os depsipeptídeos tais como a criptocina A (V) (atividade antitumoral – PATEL et al., 1999), a hapalosina (VI) (atividade citotóxica leve – WAGNER et al., 1999) e a estevastelina B (VII) (inibe ativação de células linfocitárias T e B – KOHYAMA; YAMAMOTO, 2001) (Figura 1.2). As lingbiabelinas A (VIII) e B (IX) (Figura 1.2) também são depsipeptídeos cíclicos isolados de uma espécie de cianobactéria marinha (*Lyngbya majuscula*), com atividade contra células tumorais (LUESCH et al., 2000; MILLIGAN et al., 2000; YOKOKAWA et al., 2002).

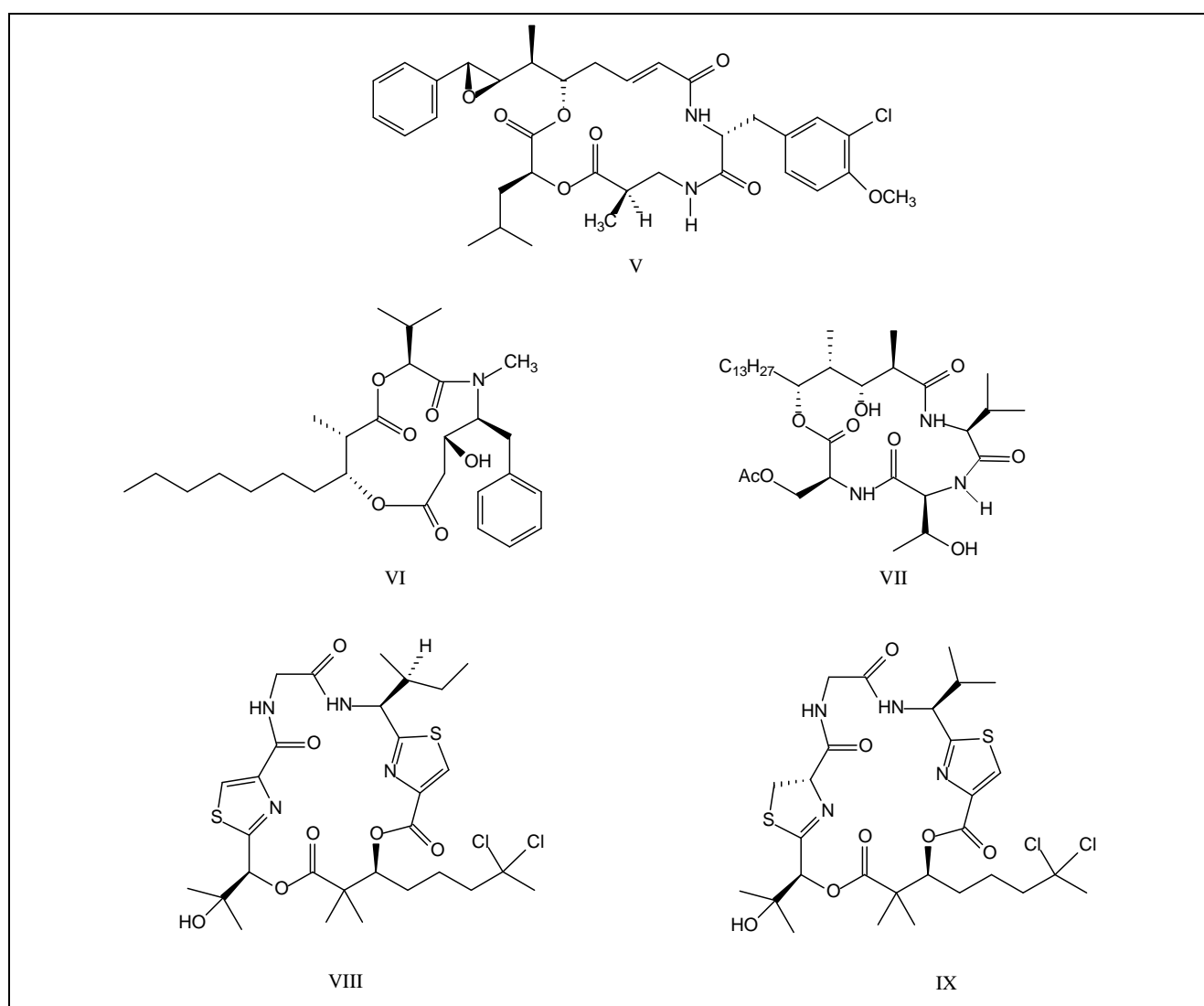


Figura 1.2 – Depsipeptídeos cíclicos com atividade biológica.

Algumas macrolactamas que apresentam atividade biológica têm açúcares em sua estrutura (Figura 1.3), como é o caso da vicanistatina (X), macrolactama de origem natural produzida por *Streptomyces halstedii* HC-34 com pronunciada atividade antitumoral (SHINDO et al., 1993) e das



fluvirucinas 6-desmetil-*N*-metilfluvirocina A<sub>1</sub> (XI) e *N*-metilfluvirocina A<sub>1</sub> (XII), isoladas de *Nonomuraea turkmeniaca*, que exibem atividade anti-helmíntica *in vitro* contra larvas de *Haemonchus contortus* e atividade *in vivo* contra *Heligmosomoides polygyrus* em ratos (AYERS et al. 2007).

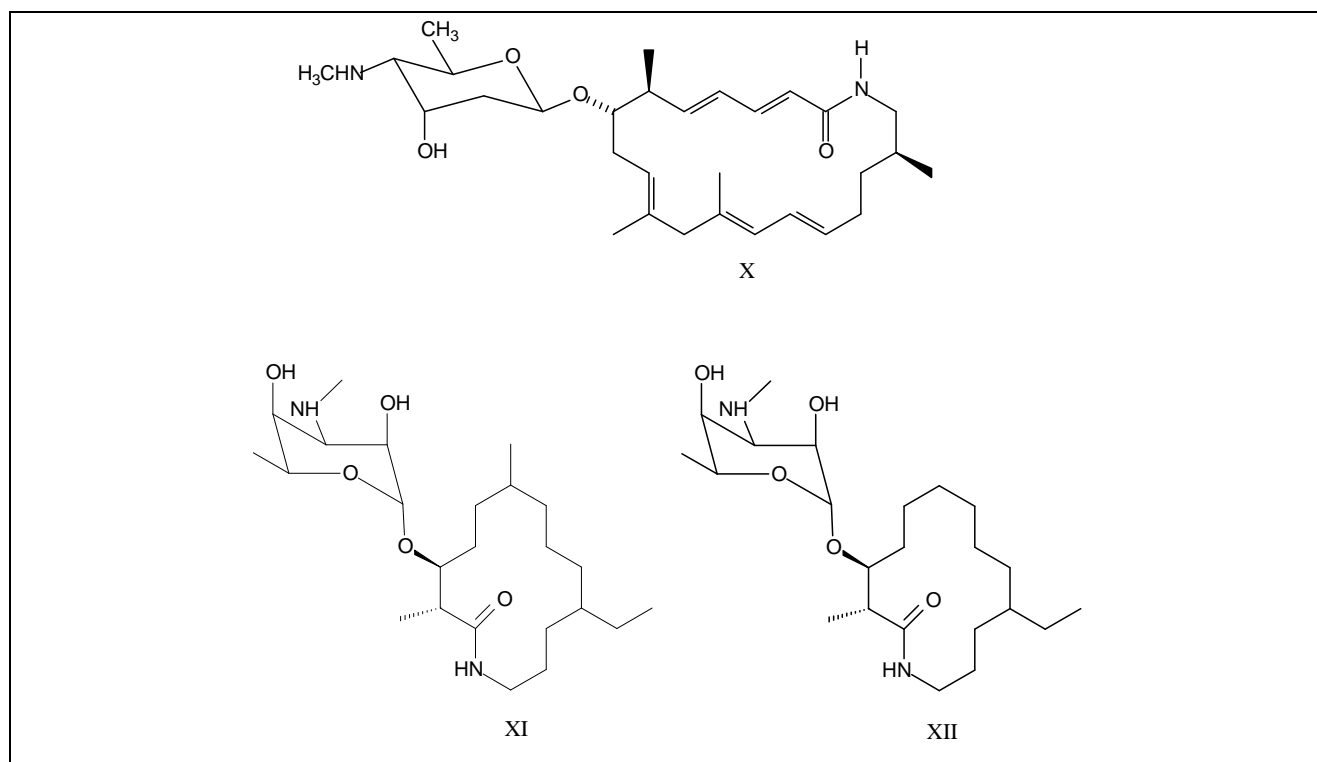


Figura 1.3 – Macrolactamas bioativas com açúcar em suas estruturas.

A leinamicina (XIII, Figura 1.4), produzida por *Streptomyces atroolivaceus*, é uma macrolactama de 18 membros que contém em sua estrutura o anel tiazólico e apresenta atividade antimicrobiana contra bactérias Gram positivas e Gram negativas, mas não contra fungos. A leinamicina apresenta também potente atividade antitumoral, principalmente contra tumores clinicamente resistentes a outros fármacos, como cisplatina, doxorubicina, mitomicina e ciclofosfamida (PATTENDEN; THOM, 1993; CHENG et al., 2002). Estudos recentes de síntese e avaliação da citotoxicidade de análogos da leinamicina demonstram a importância desta classe de substâncias (SZILAGYI et al., 2006).

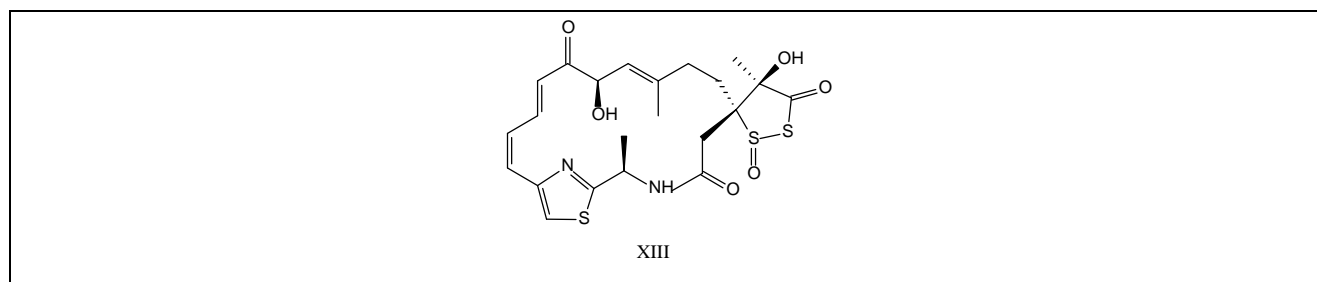


Figura 1.4 – Leinamicina.

As mixovirescinas são macrolactamas de 28 membros isoladas da fermentação de *Myxococcus virescens* e o principal componente é a mixovirescina A<sub>1</sub> (XIV, Figura 1.5), que inibe o crescimento

de *E. coli* e de outras enterobactérias (TROWITZSCH et al., 1982; ONISHI et al., 1984; WILLIAMS; LI, 1994).

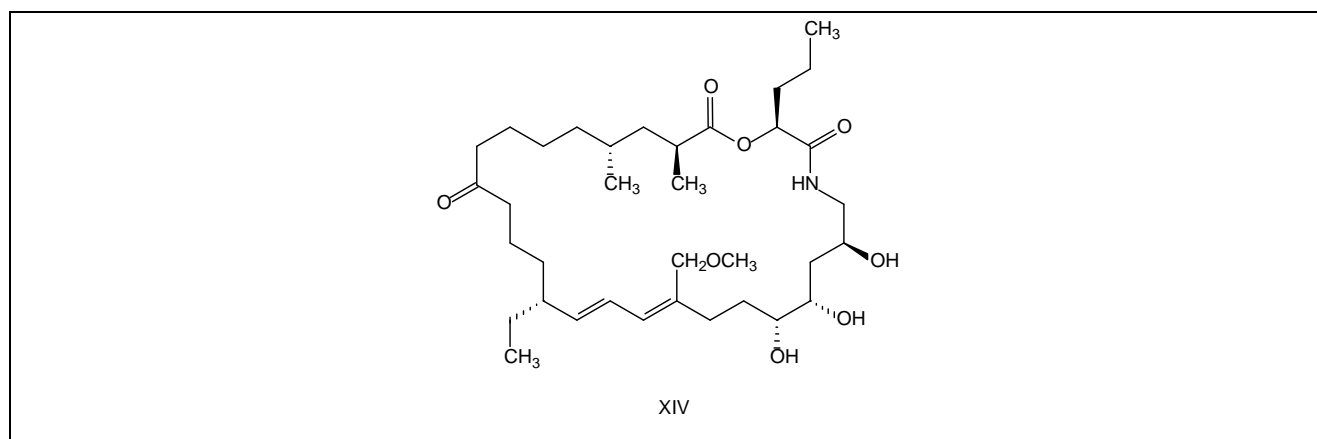


Figura 1.5 – Mixovirescina A<sub>1</sub>.

Embora a síntese de macrociclos seja considerada um dos maiores desafios da síntese orgânica, diversos grupos de pesquisa têm se dedicado à síntese dessas substâncias (BLANKENSTEIN; ZHU, 2005), inclusive de macrolactamas que demonstraram atividades biológicas relevantes (GENTILE et al., 2000; OJIMA et al., 2002; JEFFERSON et al., 2003; FRYDMAN et al., 2004; SHAN et al., 2005; STACHEL et al., 2006; PAN et al., 2007; BACK et al. 2007; LINDSLEY et al., 2007; CHEN et al., 2007; MARSAUKT et al., 2007). Em publicações recentes foram descritas atividades biológicas de macrolactamas sintetizadas até 2006 (FARACO, 2007; FARACO et al., 2008a). A seguir serão apresentadas macrolactamas sintéticas bioativas relatadas na literatura em 2007.

Pan e colaboradores (2007) relatam que Silverman e colaboradores foram pioneiros ao descreverem a citotoxicidade da macrolactama de origem natural sansalvamida A (XV, Figura 1.6) contra linhagem de células pancreáticas tumorais. Trinta e um análogos da sansalvamida foram sintetizados por Pan e colaboradores (2007) por meio de modificações estruturais tais como mudança na estereoquímica e adição de grupos polares ou apolares em relação ao protótipo XV. Dentre os análogos sintetizados destacam-se os apresentados na figura 1.6 (XVI – XXI), que apresentaram seletividade 140 vezes superior contra células pancreáticas tumorais e capacidade 140 vezes maior de inibir o crescimento dessa mesma linhagem de células, quando comparadas com as dos quimioterápicos disponíveis no mercado para o tratamento desse tipo de câncer (PAN et al., 2007).

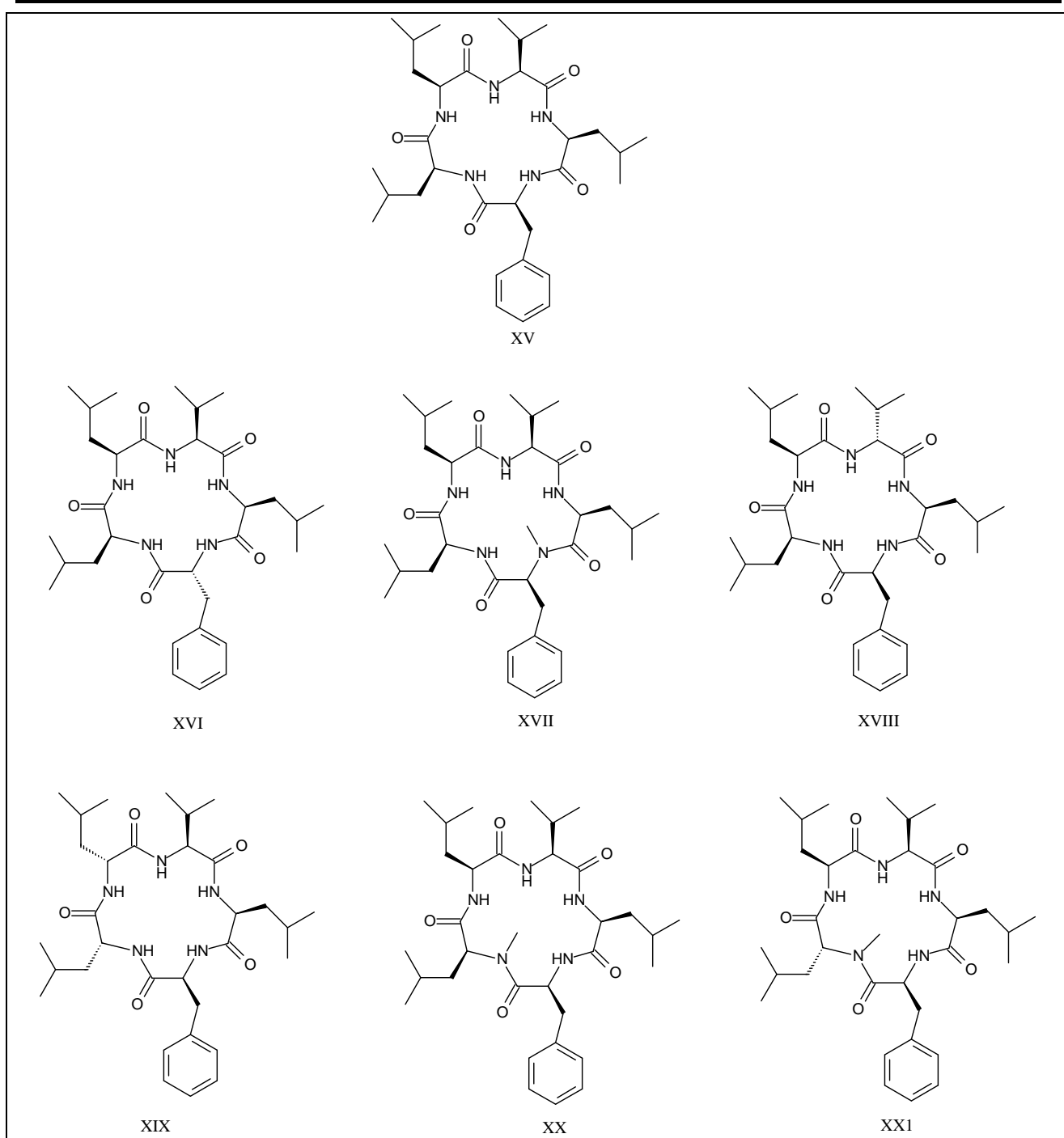


Figura 1.6 - Sansalvamida A e análogos com atividade antineoplásica.

Bäck e colaboradores (2007) citam que Llinàs-Brunet e colaboradores identificaram atividade inibidora da protease NS3 do vírus da hepatite (HCV) em um tetrapeptídeo acíclico (XXII, Figura 1.7), um potencial agente para o tratamento de pacientes com hepatite C. Na tentativa de obter compostos mais potentes, Bäck e colaboradores (2007) sintetizaram diversas macrolactamas, com diferentes tamanhos de anel, estruturalmente relacionadas ao tetrapeptídeo XXII. Estudos de relação estrutura-atividade levaram à conclusão de que a macroclicização conduziu a uma restrição conformacional favorável à ligação no sítio ativo da proteína-alvo. As atividades das macrolactamas sintetizadas também foram avaliadas *in vitro*, por meio de ensaio de inibição da replicação viral. Todos os compostos sintetizados apresentaram melhor constante de inibição que

o protótipo XXII e o composto XXIII (Figura 1.7) foi o inibidor mais potente. Observou-se também a maior afinidade pelo sítio ativo dos macrociclos de 14 membros, como o derivado XXIII (BÄCK et al., 2007).

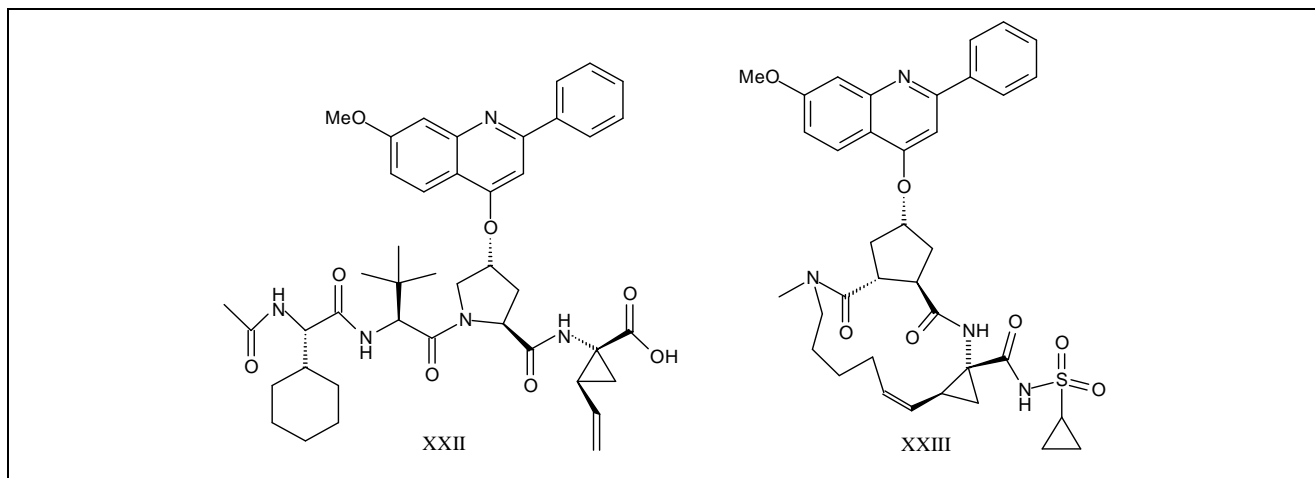


Figura 1.7 - Inibidores de protease do vírus HCV.

Outro exemplo no qual a macroclicização resultou em aumento significativo da atividade farmacológica de compostos estruturalmente relacionados foi observado nos inibidores de BACE-1 (XXIV; Figura 1.8). BACE-1 é uma enzima envolvida na síntese de substâncias amilóide insolúveis presentes no encéfalo de pacientes com doença de Alzheimer. Inibidores dessa enzima constituem, portanto, potenciais fármacos para o tratamento dessa enfermidade. Lindsley e colaboradores (2007) sintetizaram uma série de macrolactamas estruturalmente relacionadas ao inibidor acíclico de BACE-1, XXIV, e verificaram por meio de análise por cristalografia de raio X e de estudos de relação estrutura/atividade que os compostos macrocíclicos sintetizados apresentaram grande afinidade pelo receptor de BACE-1, na maioria dos casos, superior à afinidade de XXIV. Dentre os compostos sintetizados, XXV (Figura 1.8) foi o que apresentou melhor combinação entre potência (100 vezes superior a de XXIV), seletividade (cerca de 1000 maior que a de XXIV) e massa molar, já que este último parâmetro é importante para fármacos que devem atravessar a barreira hemato-encefálica (LINDSLEY et al., 2007).

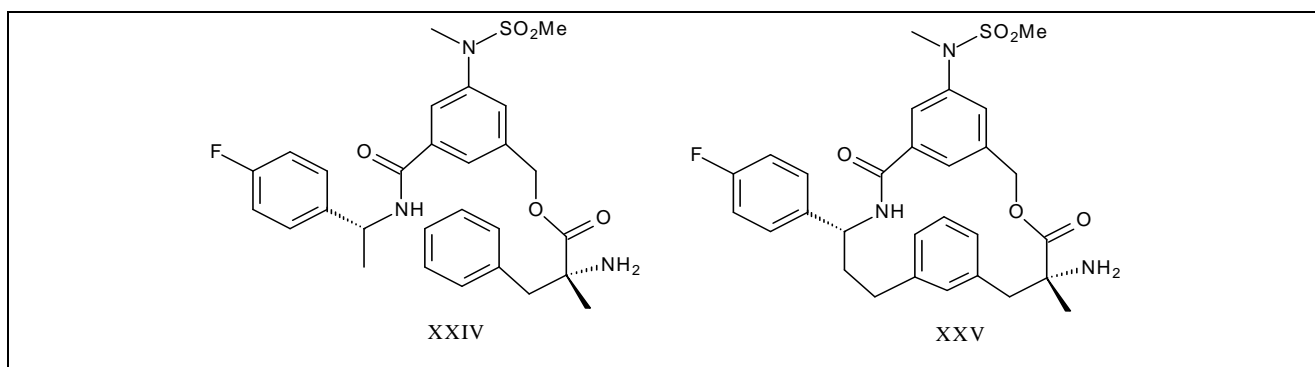


Figura 1.8 - Inibidores de BACE-1.

Chen e colaboradores (2007) sintetizaram o macrociclo peptidomimético XXVI (Figura 1.9) que é um inibidor de STAT3, um transdutor de sinal e ativador de transcrição que se encontra com ativação constitutiva em alguns casos de câncer. Esta substância pode ser um protótipo para uma nova classe de fármacos antitumorais (CHEN et al., 2007).

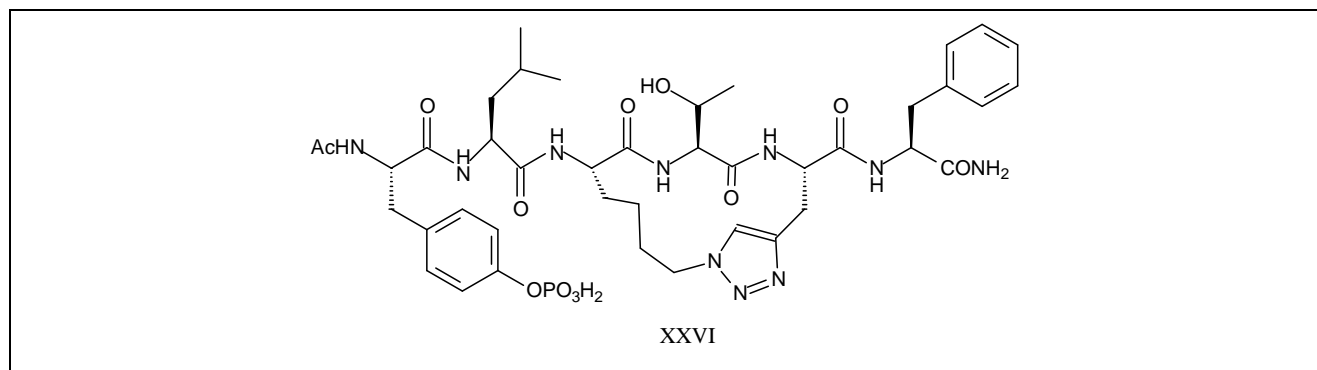


Figura 1.9 - Peptidomimético XXVI, inibidor de STAT3.

Baseado em estudos prévios de relação estrutura/atividade (SAR), Marsaukt e colaboradores (2007) identificaram e, em seguida, sintetizaram uma nova série de potenciais agentes para o tratamento de desordem do trato gastrointestinal. Tratam-se de macrociclos peptidomiméticos de estrutura geral XXVII (Figura 1.10), que são antagonistas do receptor da motilina, hormônio humano (hMOT-R). O hormônio hMOT-R é um constituinte importante no processo de contração dos músculos lisos intestinal e estomacal. Essas macrolactamas podem vir a compor o arsenal terapêutico para o tratamento de síndrome do intestino irritável e dispepsia funcional (MARSUKT et al., 2007).

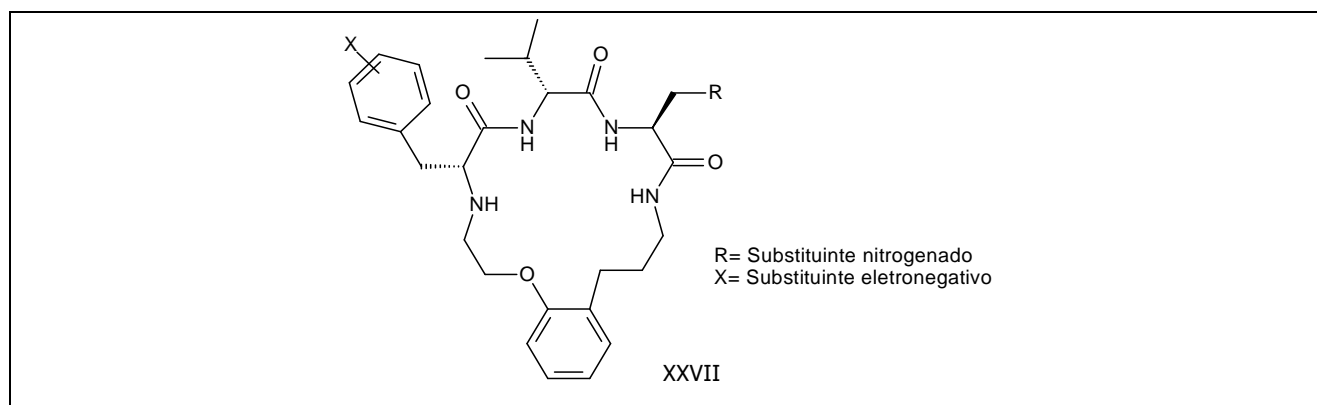


Figura 1.10 - Estrutura geral de antagonistas de hMOT-R.

Diferentes métodos de síntese têm sido empregados para a obtenção de macrociclos e, na maioria deles, são preconizadas condições de alta diluição, a fim de se evitar oligomerizações resultantes de reações intermoleculares (BLANKENSTEIN; ZHU, 2005). Algumas das estratégias usadas são a lactonização e lactamização a partir de  $\omega$ -hidroxiácidos e  $\omega$ -aminoácidos, respectivamente, reação de Diels-Alder intramolecular, expansão de anéis, acoplamento com paládio (reação de Heck), metátese de alquenos e reações de carbociclicação radicalar

(PORTER; CHANG, 1987; ROXBURGH, 1995; SHAN et al., 2005; STACHEL et al., 2006; FARACO et al., 2008a).

As reações radicalares passaram a ser usadas na síntese orgânica a partir do século XX, especialmente as de carbociclicização mediadas por hidretos de tri-organoestanho, que têm sido extensivamente aplicadas para a construção de anéis de cinco e seis membros (BALRAJU et al., 2005) e cujos fatores estéricos e eletrônicos que as regem já são bem conhecidos (GIESE, 1983; GIESE, 1986; CURRAN, 1988; HANDA; PATTENDEN, 1997). No entanto, os primeiros trabalhos em que as reações de carbociclicização radicalar foram usadas para a construção de anéis maiores que seis membros foram publicados na segunda metade dos anos 80 (PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al., 1988; COX et al., 1989; HITCHCOCK; PATTENDEN, 1990), o que justifica o fato de o conhecimento dessas reações ser limitado em relação aos de penta e hexacarbociclicizações.

O reagente mais usado para a síntese de compostos cíclicos, inclusive macrociclos, por reação radicalar, é o hidreto de tri-*n*-butilestanho ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) e a formação da ligação C-C intramolecular ocorre por ataque de um carbono radicalar (alquil, alquênil, acil, aril) a um carbono contendo insaturação (PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG., 1987; PORTER et al., 1986; CURRAN, 1988; HANDA; PATTENDEN, 1997; BOWMAN et al., 2000; ALLIN et al., 2002; BOWMAN et al., 2002; JESSOP et al., 2003; BALRAJU et al., 2005).

As características das reações com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , que justificam sua ampla aplicação nas reações de carbociclicização, são a relativa simplicidade do ponto de vista operacional e o fato de a maioria dos grupos funcionais e os centros quirais de precursores não serem alvos do reagente (MARCO-CONTELLES et al., 1998; MARTÍNEZ-GRAU; MARCO-CONTELLES, 1998). No entanto, há inconvenientes, como toxicidade, dificuldade em eliminar os resíduos de estanho dos produtos obtidos e formação de produtos acíclicos reduzidos, também denominados produtos de hidrogenólise (BERGE; ROBERTS, 1979; SALOMON et al., 2000; CLYNE; ALDABBAGH, 2006).

Os mecanismos envolvidos nas reações com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  encontram-se bem discutidos (MARINOVIC; RAMANATHAN, 1983; WALLING, 1985; CURRAN, 1988; ALLIN et al., 2002; BECKWITH et al., 2004) e estão representados na figura 1.11 para o 7-iodo-2-hepteno. Inicialmente há formação de um radical a partir do iniciador radicalar (azoisobutironitrila). Este radical capta o hidrogênio do  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  e o radical tri-butilestanila formado reage com o substrato halogenado levando à quebra homolítica da ligação carbono-halogênio. O radical formado no substrato pode seguir três caminhos: atacar o carbono mais externo da ligação dupla e levar ao ciclo maior (modo de ciclicização *endo*), atacar o carbono mais interno e conduzir ao anel menor (modo de ciclicização *exo*) ou captar o hidrogênio do  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  levando ao produto de hidrogenólise. Finalmente, os radicais formados pelos modo *endo* e *exo* reagem com o  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  e formam-se os produtos de carbociclicização. O tamanho do ciclo a ser formado, as concentrações dos precursores e do  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  são fatores que determinam o produto que é formado. A formação de produtos ciclizados

é favorecida quando a concentração do hidreto de tri-*n*-butilestanho é baixa ( $10^{-1}$  a  $10^{-2}$  mol/L). Para se alcançar baixas concentrações do reagente e favorecer as ciclizações em detrimento dos produtos de hidrogenólise, recomenda-se, além da alta diluição, a adição lenta da solução de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (MARINOVIC; RAMANATHAN, 1983; WALLING, 1985; CURRAN, 1988; ALLIN et al., 2002; BECKWITH et al., 2004).

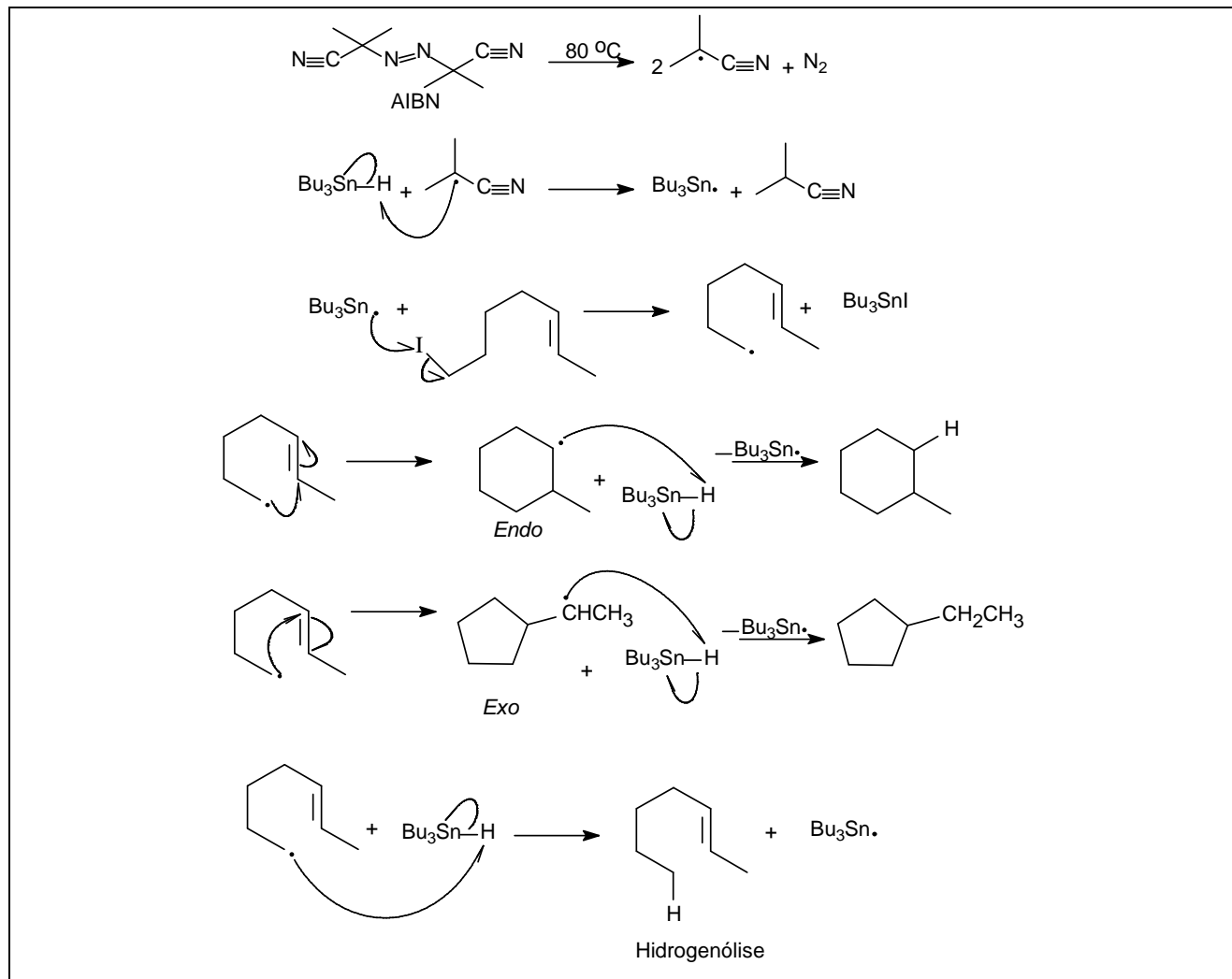


Figura 1.11 – Mecanismos envolvidos na reação radicalar mediada por  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ .

Nos substratos *ortho*-halo-benzoilamino contendo hidrogênio ligado a um carbono saturado na posição 5 em relação ao átomo de iodo pode ocorrer, além dos processos representados na figura 1.11, a transferência de radical 1,5 (Figura 1.12). O radical  $\alpha$ -amidoíla formado pode abstrair um hidrogênio do  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  e conduzir ao produto de hidrogenólise ou promover um ataque a um carbono insaturado, levando a um produto ciclizado diferente daquele formado pelo ataque do radical arila aos carbonos da ligação dupla (SNIECKUS et al., 1990).

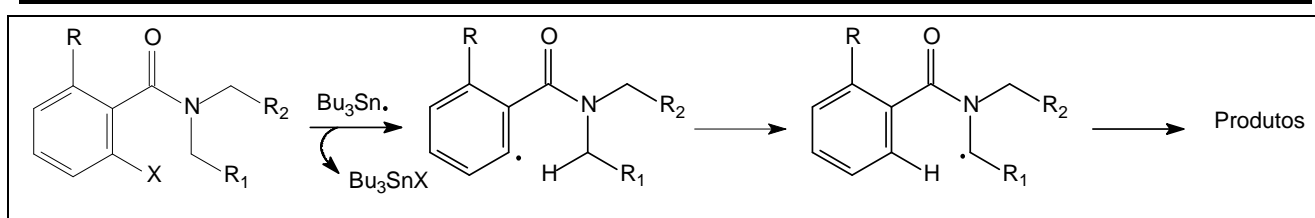


Figura 1.12 – Transferência de radical 1,5.

Embora os estudos sobre macrociclicização radicalar com Bu<sub>3</sub>SnH sejam restritos quando comparados com aqueles de obtenção de ciclos de cinco e seis membros (BALRAJU et al., 2005), já é de conhecimento que macrociclos podem ser obtidos com bons rendimentos por reação radicalar se precursores adequados forem utilizados e se certas condições de reação forem seguidas.

Os estudos pioneiros desenvolvidos por Porter e colaboradores (1986, 1987, 1988) sobre macrociclicização radicalar envolvendo ataque de radicais alquila a ligações C=C, permitiram estabelecer os seguintes princípios: i) a ciclização é favorecida nos substratos em que a ligação dupla encontra-se ativada por um grupo retirador de elétrons; ii) alta diluição do substrato (3 a 7 mmol/L) melhora o rendimento de produtos macrocíclicos, uma vez que diminui a probabilidade da ocorrência de processos bimoleculares, como redução direta do radical e reações intermoleculares; iii) em geral, precursores iodados conduzem a melhores rendimentos de produtos ciclizados do que precursores bromados; iv) em geral, as macrociclicações *endo* são preferenciais em relação às *exo*. Porter e colaboradores verificaram também que: i) a adição de radical a alquenos se dá preferencialmente na região menos impedida estericamente, ocorrendo normalmente pelo modo *endo*; ii) o modo *exo* pode ser favorecido com a inclusão de dois substituintes altamente retiradores de elétrons (CN); iii) a ciclização *exo* tem sua eficácia aumentada em ciclos maiores, observação que sugere que a macrociclicização *exo* é estericamente mais exigente que a macrociclicização *endo*, sendo necessários anéis maiores no estado de transição de exociclos (PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al., 1988).

Outros pesquisadores também desenvolveram trabalhos de macrociclicização mediada por Bu<sub>3</sub>SnH em que a ciclização é resultante do ataque intramolecular de radicais alquila a grupos alquenila e confirmaram que as macrociclicações *endo* são preferenciais em relação às *exo* (BALDWIN et al., 1991; COX et al., 1992; HITCHCOCK; PATTENDEN, 1992; SHEA et al., 1992; BEGLEY et al., 1996; BECKWITH et al., 1997; ROBERTSON et al., 1997). Um exemplo de produto ciclizado por ataque de radical alquila ao carbono mais externo de uma ligação dupla C-C encontra-se apresentado na figura 1.13. O substrato benzoato de 5-oxohept-6-enil-2-(*E*-3-bromoprop-1-enil), nas condições especificadas na figura 1.13, conduziu ao *E*-cetomacrolídeo resultante de ciclização 14-*endo*, (HITCHCOCK; PATTENDEN, 1992).



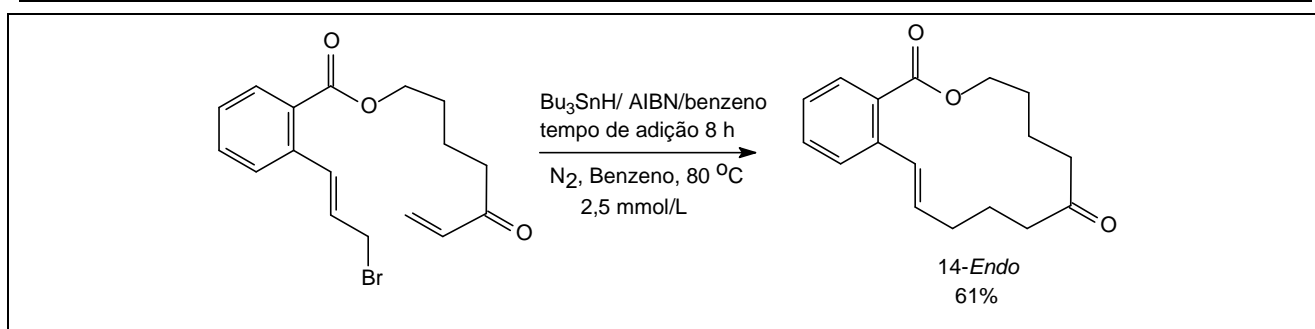


Figura 1.13 – Macrociclo formado por ataque *endo* de radical alquila à ligação C=C.

Reações radiculares mediadas por  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  têm sido empregada com sucesso para a obtenção de macrociclos provenientes de ciclização pelo modo *endo* em substratos nos quais grupos acetileno são os receptores de radicais alquila, alquenila e arila (Figura 1.14) (LAMAS et al., 1992; JONAS et al., 1995; HOULDSWORTH et al., 1997; RODRÍGUEZ et al., 1999).

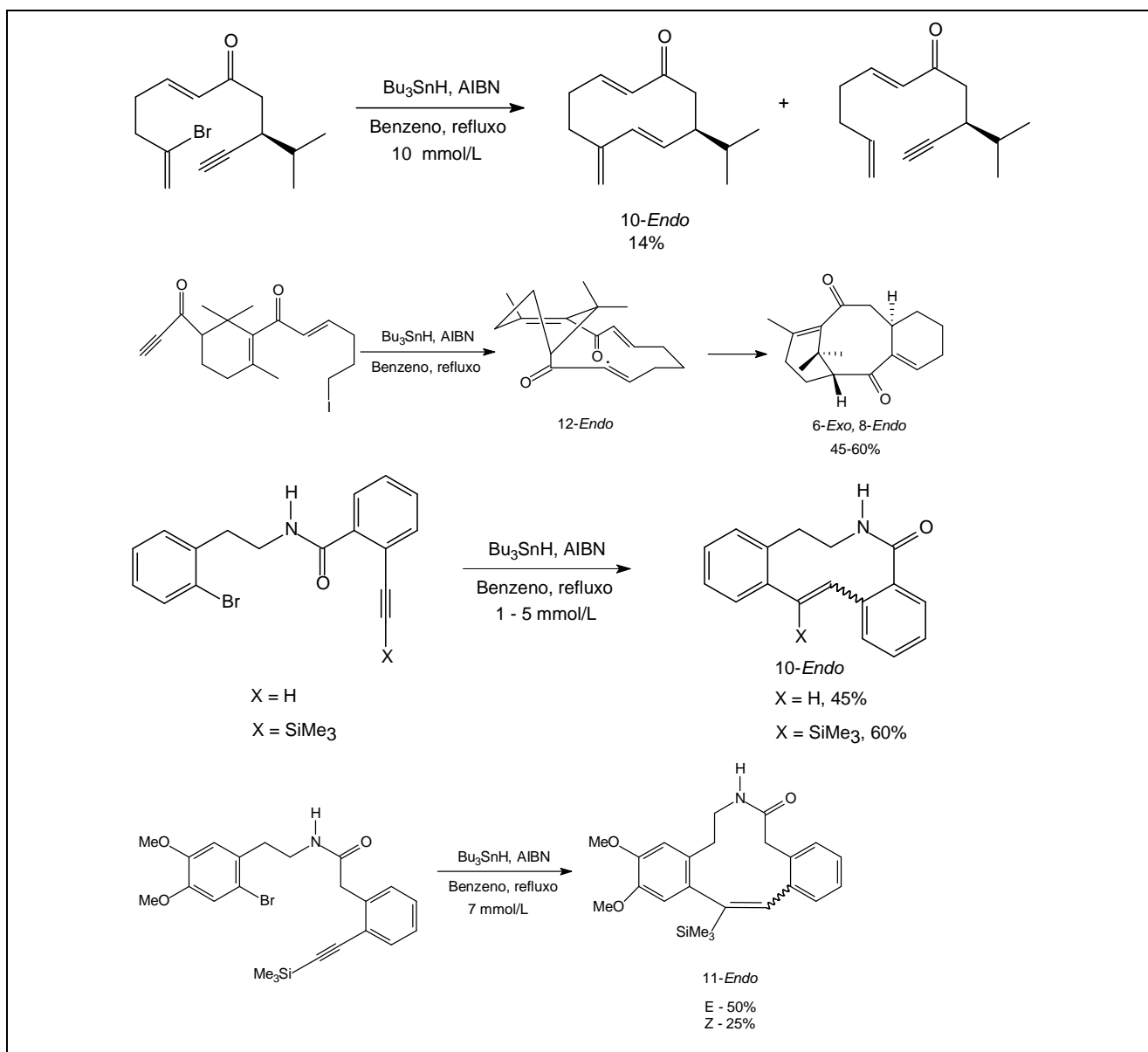


Figura 1.14 – Macrociclos formados por ataque *endo* de radicais alquenila, alquila e arila a grupos alquino.

Macrosciclos formados pelo modo *endo* também foram obtidos por meio do ataque de radicais acila a ligações C=C (BOGER; MATHVINK, 1990; ASTLEY; PATTENDEN, 1992). Astley e Pattenden (1992) sintetizaram o anel furanocembranóide encontrado na lofotóxina, uma potente substância neurotóxica isolada de corais. O precursor fenilseleniléster submetido à reação com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  levou a um radical acila que promoveu ataque pelo modo *endo* ao carbono alquênico, levando à formação do ciclo de 14 membros (Figura 1.15) (ASTLEY; PATTENDEN, 1992).

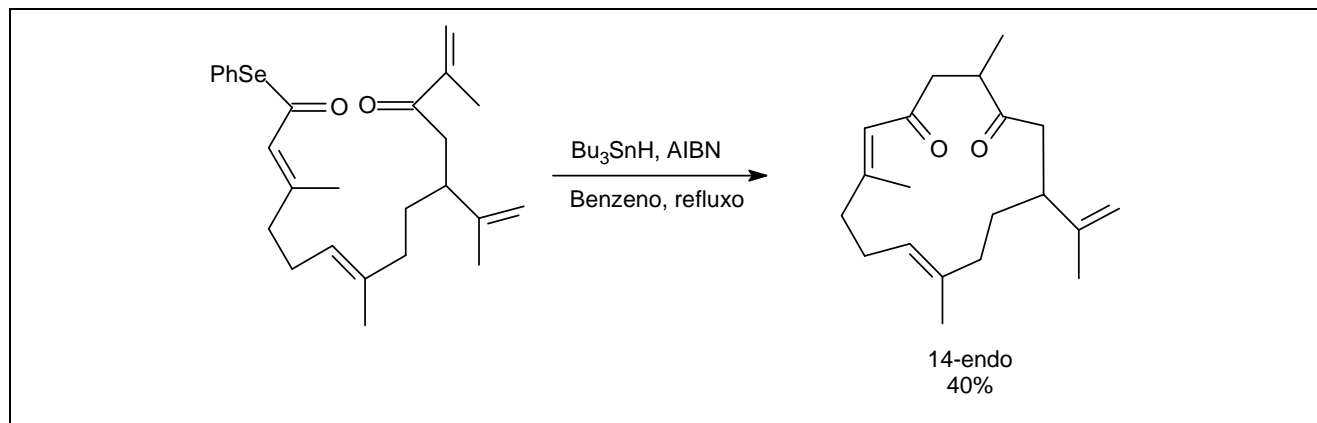


Figura 1.15 – Macrosciclo formado por ataque *endo* de radical acila à ligação C=C.

Ciclizações mediadas por  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  envolvendo ataque de radicais arila a um grupo alquênico vêm sendo amplamente utilizadas para a construção de ciclos de cinco e seis membros fundidos a anéis aromáticos (ISHIBASHI et al., 1997) e a partir da década de 90 passaram a ser usadas também para a obtenção de benzomacrociclos (GHOSH; GHATAK, 1995; GIBSON et al., 1997; HANDA; PATTENDEN, 1997; NANDI et al., 2001; NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002; BALRAJU et al., 2005). Na maioria dos trabalhos os substratos são halo-benzenos com uma cadeia contendo uma ligação dupla carbono-carbono em posição *orto* ao halogênio (GHOSH; GHATAK, 1995; GIBSON et al., 1997; HANDA; PATTENDEN, 1997; NANDI et al., 2001; NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002). Por exemplo, a síntese de anéis de seis, sete, oito e nove membros por reação de ciclização radicalar, a partir de iodobenzenos contendo uma cadeia derivada de aminoácido na posição *orto* (Figura 1.16) foi descrita por Gibson e colaboradores (1997). A adição lenta de hidreto de tri-*n*-butilestanho/AIBN sobre solução dos substratos em benzeno sob refluxo (concentração final do substrato, após adição da solução de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN: 8 mmol/L) levou aos compostos cíclicos formados pelo modo *endo* (Figura 1.16) com rendimentos que variaram entre 52% e 79% (GIBSON et al., 1997). Balraju e colaboradores (2005) descreveram a síntese de peptídeos cíclicos de 14 e 17 membros, também formados por ciclização *endo*, utilizando como substratos bromo-benzenos com substituinte peptídico em *meta* (Figura 1.16). A concentração inicial do substrato foi de 1 mmol/L, com adição lenta de 1,2 equivalente de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0,5 mL/h) e a mistura foi mantida sob refluxo por 15 horas. Acredita-se que a existência de ligação de hidrogênio intramolecular no peptídeo acíclico entre o hidrogênio do N-H e o oxigênio da carbonila seja fundamental para a ciclização. A pré-organização do peptídeo acíclico deixa os dois grupos reagentes (radical arila e grupo alquênico) próximos um do outro, facilitando o fechamento do anel.

Precusores onde não há a possibilidade de formação deste tipo de ligação de hidrogênio intramolecular mostraram-se incapazes de sofrer macrociclicização nas mesmas condições de reação (Figura 1.16) (BALRAJU et al., 2005).

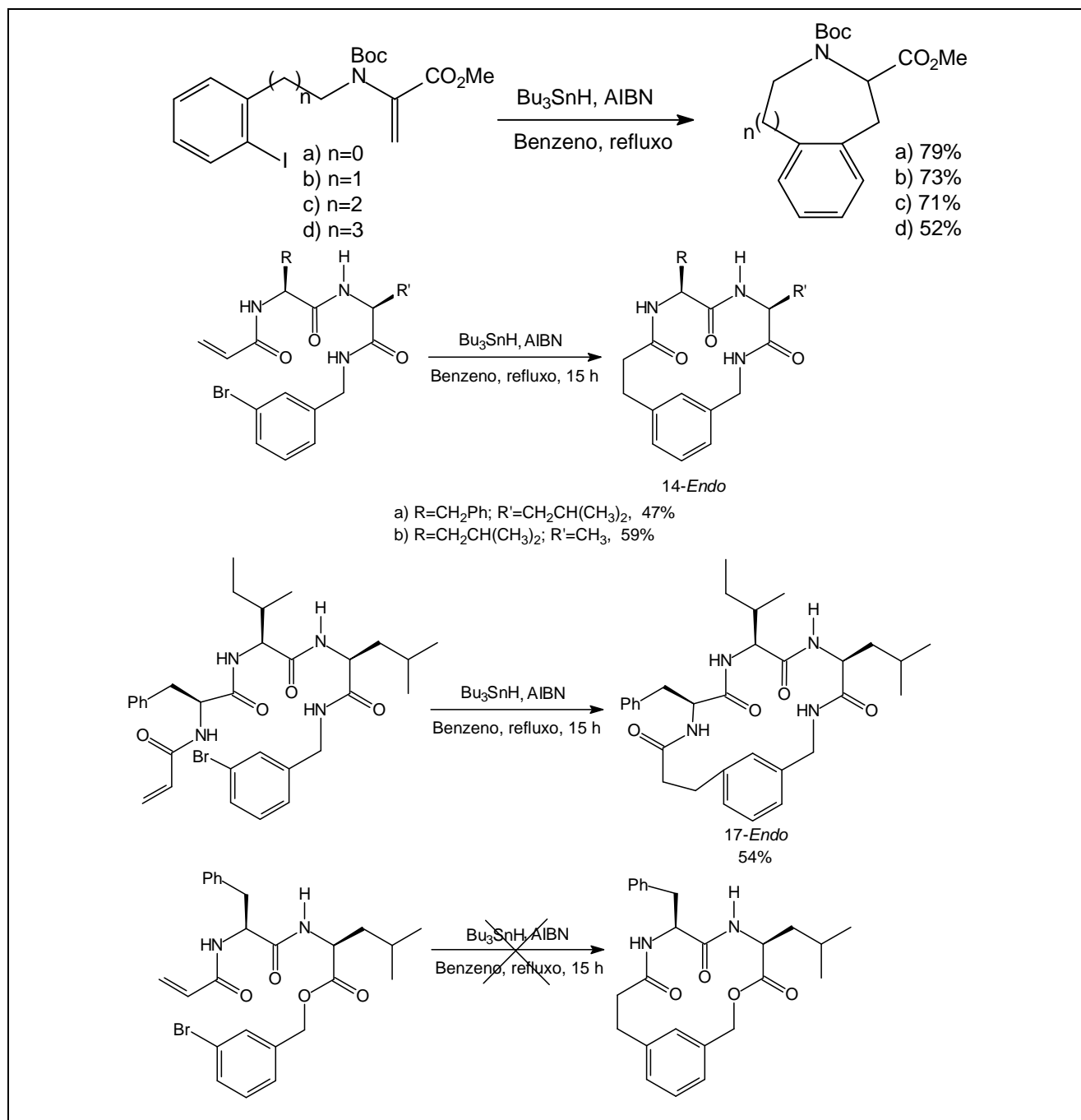


Figura 1.16 – Ciclos de seis a nove e de quatorze e dezessete membros formados por ataque *endo* de radical arila à ligação C=C.

No âmbito de um programa desenvolvido pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia/UFMG e do Departamento de Química do ICEx/UFMG ("QF/DQ/UFMG") foram desenvolvidas reações de carbociclicização radicalar mediadas por hidreto de tri-*n*-butilestanho, visando à formação de compostos cíclicos, principalmente macrociclos (PRADO et al., 2000; BINATTI, 2001; FARACO, 2001; BINATTI et al., 2002; OLIVEIRA, 2002; FARACO et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2003; FARACO et al., 2004; DE OLIVEIRA et al., 2004;

BINATTI, 2005; BINATTI et al., 2005; DIAS, 2005; OLIVEIRA., 2005; PINTO; PRADO, 2005; ROCHA et al., 2005; DIAS et al., 2006; PIRES et al., 2006; QUEIROGA; PRADO, 2006; ROCHA; PRADO, 2006; FARACO, 2007; OLIVEIRA et al., 2007; FARACO et al., 2008b; OLIVEIRA, 2008). O estímulo para o desenvolvimento deste programa de pesquisa é o desafio de sintetizar macrociclos, um dos grandes problemas da síntese orgânica (GRYKO et al., 2004; BLANKENSTEIN; ZHU, 2005), aliado à possibilidade de obter substâncias bioativas.

Especialmente as benzomacrolactamas derivadas de carboidratos, maioria das substâncias desejadas no âmbito deste programa de pesquisa (PRADO et al., 2000; BINATTI, 2001; FARACO, 2001; BINATTI et al., 2002; OLIVEIRA, 2002; FARACO et al., 2004; BINATTI, 2005; DIAS, 2005; OLIVEIRA., 2005; PINTO; PRADO, 2005; ROCHA et al., 2005; DIAS et al., 2006; PIRES et al., 2006; QUEIROGA; PRADO, 2006; FARACO, 2007; OLIVEIRA et al., 2007; FARACO et al., 2008b; OLIVEIRA et al., 2008) são potenciais agentes bioativos, pois são macrociclos, cujas atividades biológicas são em parte atribuídas à maior restrição conformacional em relação aos compostos de cadeia aberta (RAMASESHAN et al., 2000; STACHEL et al., 2006), além de apresentarem quiralidade, anel aromático e grupo amida. Carey e colaboradores (2006) relatam que, de 128 candidatos a fármacos que se encontram em desenvolvimento em três grandes indústrias farmacêuticas, mais de 90% contém anel aromático, mais de 90% apresenta átomo de nitrogênio, 69 substâncias (54%) são quirais. Dos 135 centros estereogênicos presentes nas 69 substâncias quirais, 74 são advindos dos materiais de partida e todos os centros estereogênicos de 27 candidatos a fármacos são provenientes dos materiais de partida. Além disso, 12% das reações realizadas para a síntese das 128 substâncias são de acilação, especialmente *N*-acilações. Os autores relatam ainda que as amidas estão presentes em um grande número de fármacos e dos 53 fármacos que, em 2003, foram responsáveis pela arrecadação acima de um bilhão de dólares, nove apresentam o grupo amida e três o grupo sulfonamida (CAREY et al., 2006).

A quiralidade dos compostos cíclicos obtidos no programa de pesquisa do grupo “QF/DQ/UFMG” é proveniente dos carboidratos, considerados materiais de partida atrativos em síntese orgânica, pois são abundantes, de baixo custo, enantiomericamente puros e de configuração absoluta conhecida. Além disso, apresentam hidroxilas com reatividades diferentes, o que possibilita realizar transformações químicas de suas hidroxilas de forma regioseletiva (BINKLEY, 1988; COLLINS; FERRIER, 1995; FERREIRA, 1995).

As reações de carbociclicização radicalar mediadas por hidreto de tri-*n*-butilestanho realizadas pelo grupo “QF/DQ/UFMG” e seus respectivos resultados encontram-se bem discutidos e compilados em publicações recentes (FARACO, 2007; FARACO et al., 2008a; OLIVEIRA, 2008). Assim, serão apresentadas e discutidas apenas as reações diretamente relacionadas ao trabalho desta dissertação.

A primeira reação de carbociclicização radicalar realizada no âmbito do programa de síntese de macrociclos pelo grupo de pesquisa “QF/DQ/UFMG” foi desenvolvida com a o-

aliloxiidobenzamida de configuração *glico* **1** (Figura 1.17) que conduziu à benzomacrolactama 11-*endo* **2** (40%) e ao produto acíclico reduzido **3** (PRADO et al., 2000). Em seguida, a benzamida de configuração *galacto* **4** (Figura 1.17), epímero em C-4 de **1**, foi submetida à reação com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  e conduziu à macrolactama **5**, proveniente da ciclização 11-*endo* (33%) (BINATTI, 2001; BINATTI et al., 2002), o que indicou que a configuração de C-4 do açúcar não interfere no modo de ciclização, nem significativamente no rendimento do produto de macrociclização. A formação dos macrociclos pelo modo *endo* já era prevista, uma vez que Porter e colaboradores (1986, 1987, 1988) estabeleceram o princípio de que “as macrociclizações *endo* são preferenciais em relação às *exo*” (PORTER et al., 1986, PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al., 1988), o que foi confirmado por trabalhos subseqüentes (BOGER; MATHVINK, 1990; BALDWIN et al., 1991; ASTLEY; PATTENDEN, 1992; COX et al., 1992; HITCHCOCK; PATTENDEN, 1992; LAMAS et al., 1992; SHEA et al., 1992; GHOSH; GHATAK, 1995; JONAS et al., 1995; BEGLEY et al., 1996; BECKWITH et al., 1997; GIBSON et al., 1997; HOULDSWORTH et al., 1997; ROBERTSON et al., 1997; RODRÍGUEZ et al., 1999; NANDI et al., 2001; NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002; BALRAJU et al., 2005).

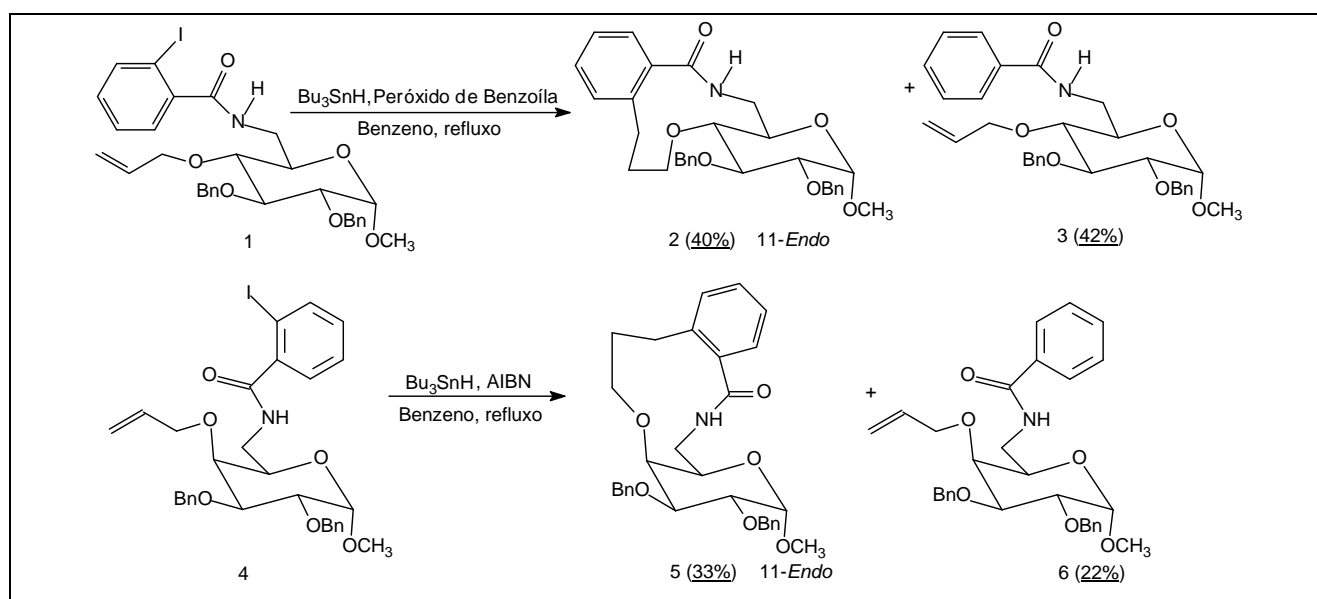


Figura 1.17 – Macrolactamas obtidas a partir de *ortho*-aliloxiidobenzamidas.

Recentemente, dando continuidade ao projeto do grupo “QF/DQ/UFMG” relacionado à síntese de benzomacrolactamas derivadas de carboidratos, duas *meta*-iodobenzamidas **7** e **11** (Figura 1.18), isômeros de posição das *ortho*-iodobenzamidas **1** e **4** (Figura 1.17), foram sintetizadas e, em seguida, submetidas à reação de carbociclização radicalar mediada por  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  para conduzir às macrolactamas provenientes de ciclização 12-*endo* **8** e **12**, respectivamente (Figura 1.18). Ambas as benzamidas conduziram, por reação com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , aos derivados bifenílicos **10** e **14**, resultante de adição do radical arila dos substratos ao benzeno, seguida de eliminação de um hidrogênio radical, e aos produtos de hidrogenólise **11** e **13** (Figura 1.18) (FARACO, 2007; FARACO et al., 2008b; OLIVEIRA, 2008). Os diferentes resultados das reações das iodobenzamidas *meta*-substituídas **8** e **12** e *ortho*-substituídas **1** e **4** foram atribuídos às diferenças de restrição

conformacional nos dois substratos, justificadas pela presença do iodo em *meta* e *orto*, respectivamente. Outra hipótese apresentada foi a de que em nenhuma das conformações possíveis para os radicais arila proveniente de **7** e **11** haveria a proximidade necessária para que ocorresse o ataque à ligação dupla e a formação do ciclo de 12 membros, ou seja, a distância entre os grupos aliloxila e o radical arila seria um dos fatores limitantes para a não ocorrência da ciclização (FARACO, 2007; FARACO et al., 2008b; OLIVEIRA, 2008).

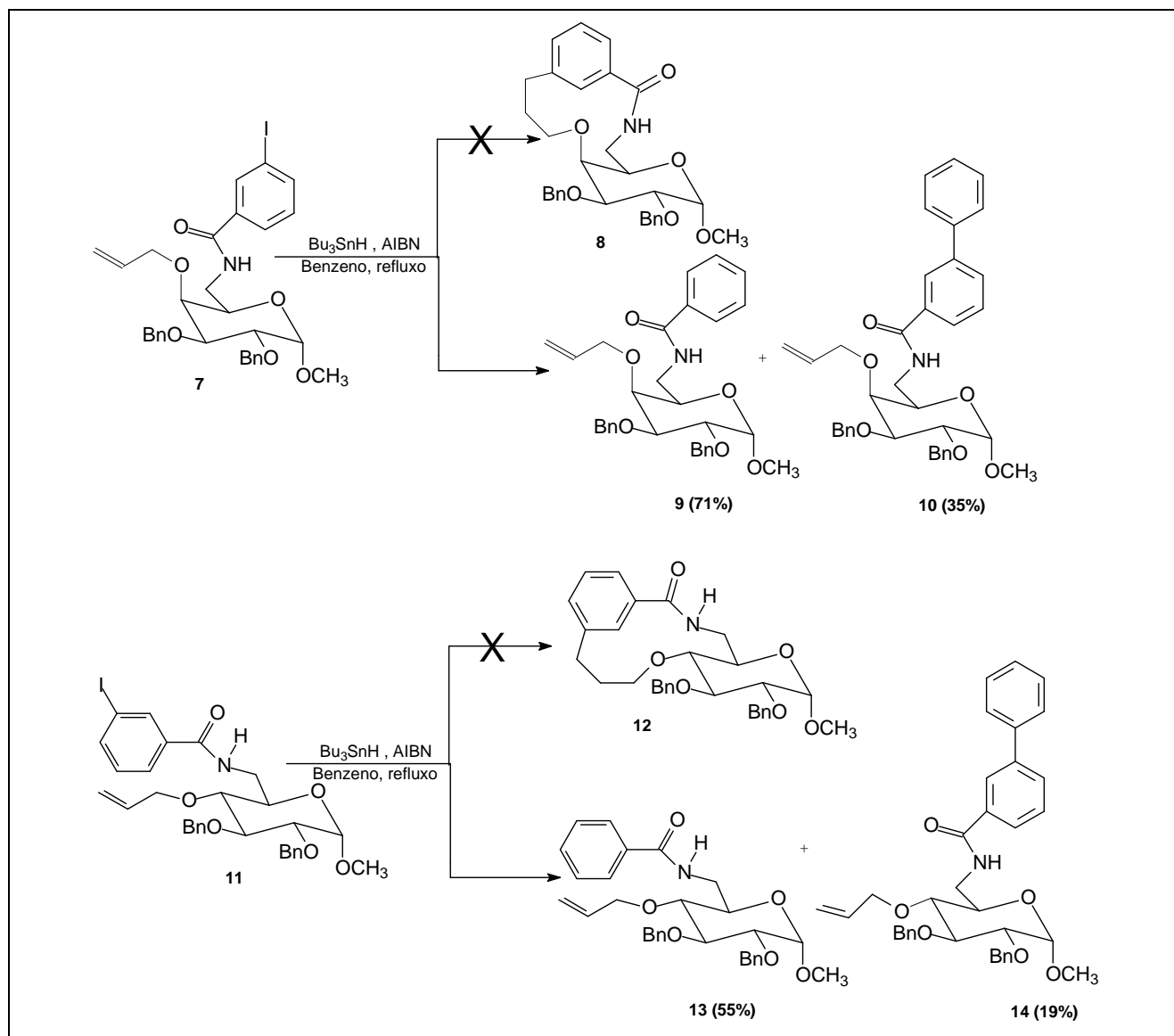


Figura 1.18 – *meta*-iodobenzamidas e produtos esperados das reações com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .

Apesar dos insucessos nas reações de carbociclização em *meta*-iodobenzamidas realizadas pelo grupo “QF/DQ/UFMG”, a perspectiva de obtenção de macrolactamas a partir de substratos com essas características estruturais apóia-se no trabalho descrito por Balraju e colaboradores (2005) que obtiveram peptídeos cíclicos de 14 e 17 membros, formados pelo modo *endo*, a partir de substratos em que o halogênio encontra-se em posição *meta* em relação ao substituinte envolvido na ciclização (Figura 1.16, p.35) (BALRAJU et al., 2005).

## 2 JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE

Conforme foi relatado na *Introdução*, considerando:

a) o desafio que constitui a síntese de macrociclos (GRYKO et al., 2004; BLANKENSTEIN; ZHU, 2005);

b) a possibilidade de obter substâncias com atividade biológica (RAMASESHAN et al., 2000; CAREY et al., 2006; STACHEL et al., 2006) e

c) que o método de escolha para a síntese de macrociclos por carbociclicização radicalar é aquele em que se utiliza o hidreto de tri-*n*-butilestanho ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) (PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG., 1987; PORTER et al., 1986; CURRAN, 1988; HANDA; PATTENDEN, 1997; BOWMAN et al., 2000; ALLIN et al., 2002; BOWMAN et al., 2002; JESSOP et al., 2003; BALRAJU et al., 2005),

o grupo de pesquisa do Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia/UFMG e do Departamento de Química do ICEX/UFMG (“QF/DQ/UFMG”) vem desenvolvendo projetos de síntese de macrociclos por reação de carbociclicização radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho utilizando como substratos substâncias contendo carbono ligado a iodo (arílico ou alquílico) e uma ligação dupla carbono-carbono (PRADO et al., 2000; BINATTI, 2001; FARACO, 2001; BINATTI et al., 2002; OLIVEIRA, 2002; FARACO et al., 2003; FARACO et al., 2004; DE OLIVEIRA et al., 2004; BINATTI, 2005; BINATTI et al., 2005; DIAS, 2005; OLIVEIRA, 2005; ROCHA et al., 2005; PINTO; PRADO, 2005; DIAS et al., 2006; ROCHA; PRADO, 2006; PIRES et al., 2006; QUEIROGA; PRADO, 2006; FARACO, 2007; OLIVEIRA et al., 2007; FARACO et al., 2008b; OLIVEIRA et al., 2008). A maioria das reações de macrociclicização radicalar foram desenvolvidas com iodobenzamidas derivadas de carboidratos contendo um grupo alquenila em posição *orto* ao átomo de iodo (PRADO et al., 2000; BINATTI, 2001; FARACO, 2001; BINATTI et al., 2002; OLIVEIRA, 2002; FARACO et al., 2004; DE OLIVEIRA et al., 2004; BINATTI, 2005; DIAS, 2005; OLIVEIRA., 2005; PINTO; PRADO, 2005; ROCHA et al., 2005; DIAS et al., 2006; PIRES et al., 2006; QUEIROGA; PRADO, 2006; OLIVEIRA et al., 2007). Para a escolha deste tipo de precursor foram avaliados os aspectos estruturais que favoreceriam tanto a ciclização, quanto a atividade biológica dos macrociclos eventualmente obtidos. A presença da unidade sacarídica se justifica pela premissa de que ela confere restrição conformacional necessária para a ciclização (BLANKENSTEIN; ZHU, 2005; STACHEL et al., 2006) e pelo fato de que as benzomacrolactamas, eventualmente obtidas, seriam quirais, característica de muitos agentes bioativos (BARREIRO et al., 1997; LIMA, 1997; CAREY et al., 2006). Além disso, anéis aromáticos e grupos amida são fragmentos estruturais presentes na maioria das moléculas bioativas (CAREY et al., 2006). Para a síntese das iodobenzamidas utilizaram-se, como materiais de partida, monossacarídeos disponíveis comercialmente.

Como também já foi explicitado na *Introdução*, os carboidratos são considerados atrativos como materiais de partida em síntese orgânica, por serem, em geral, facilmente acessíveis e baratos, além de serem obtidos com pureza enantiomérica e com configuração absoluta conhecida. Além disso, as hidroxilas destes compostos poli-hidroxilados apresentam reatividade diferente, o que possibilita desenvolver transformações regioseletivas de suas hidroxilas (BINKLEY, 1988; COLLINS; FERRIER, 1995; FERREIRA, 1995).

Os resultados das reações de carbociclicização radicalar mediadas por  $Bu_3SnH$  envolvendo ataque de radicais a grupos alquênica, até então desenvolvidas pelo grupo "QF/DQ/UFMG", aliados àqueles descritos na literatura, foram utilizados para o planejamento deste trabalho. Citam-se as observações que foram fundamentais neste planejamento:

- as macrociclicações pelo modo *endo* são preferenciais em relação às *exo* (PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al., 1988; BOGER; MATHVINK, 1990; BALDWIN et al., 1991; ASTLEY; PATTENDEN, 1992; COX et al., 1992; HITCHCOCK; PATTENDEN, 1992; LAMAS et al., 1992; SHEA et al., 1992; GHOSH; GHATAK, 1995; JONAS et al., 1995; BEGLEY et al., 1996; BECKWITH et al., 1997; GIBSON et al., 1997; HOULDSWORTH et al., 1997; ROBERTSON et al., 1997; RODRÍGUEZ et al., 1999; PRADO et al., 2000; BINATTI, 2001; FARACO, 2001; NANDI et al., 2001; BINATTI et al., 2002; NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002; FARACO et al., 2003; FARACO et al., 2004; BALRAJU et al., 2005; DIAS, 2005; DIAS et al., 2006; PIRES et al., 2006; ROCHA; PRADO, 2006);
- a restrição conformacional imposta pela presença de um ciclo no substrato, como o da unidade de açúcar, favorece a reação de ciclização (PRADO et al. 2000; BINATTI, 2001; FARACO, 2001; BINATTI et al., 2002);
- a configuração de C-4 do açúcar (*glico* ou *galacto*) não afeta o modo de ciclização e nem, significativamente, o rendimento do produto ciclizado (BINATTI, 2001; BINATTI et al., 2002);
- a reação de ciclização é mais favorecida quando o grupo 2-iodobenzoilamino encontra-se ligado ao C-6 do açúcar e o alqueno encontra-se no substituinte de C-4 do que no caso de os dois grupos estarem em posições trocadas (DIAS, 2005; DIAS et al., 2006; PIRES et al., 2006);
- a presença de um grupo fenila em substituição a um hidrogênio no carbono terminal do alqueno prejudica (ou impede) a ciclização em substratos contendo anel piranosídico (PINTO; PRADO, 2005; ROCHA et al., 2005; OLIVEIRA, 2005; QUEIROGA; PRADO, 2006; OLIVEIRA et al., 2007);
- a ciclização é mais favorecida em benzamidas do que em benzoatos (BINATTI, 2005; BINATTI et al., 2005);
- a ciclização é mais favorecida em substratos ariliodados do que nos alquiliodados (ROCHA; PRADO, 2006);



- substratos *orto*-halosubstituídos são adequados para a obtenção de macrociclos (GOSH; GHATAK, 1995; GIBSON et al., 1997; HANDA; PATTENDEN, 1997; PRADO et al., 2000; NANDI et al., 2001; BINATTI, 2001; BINATTI et al., 2002; NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002; FARACO, 2001; FARACO et al., 2003; FARACO et al., 2004; DIAS, 2005; DIAS et al., 2006; PIRES et al., 2006);
- é possível obter macrociclos de 14 e 17 membros, formados pelo modo *endo*, utilizando-se substratos aromáticos em que o halogênio encontra-se em posição *meta* em relação ao substituinte que sofre o ataque do radical arila (BALRAJU et al., 2005);
- as ciclizações 12-*endo* não ocorreram quando se utilizaram como substratos *meta*-iodobenzamidas e o grupo *O*-alila em C-4 do açúcar e uma das hipóteses apresentadas para explicar a ausência de produtos ciclizados diz respeito à proximidade insuficiente entre o radical arila e a ligação C=C (FARACO, 2007, FARACO et al., 2008b; OLIVEIRA, 2008);
- em geral, a formação de macrociclos maiores é mais favorecida do que a de macrociclos menores (PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al., 1988; BOGER; MATHWINK, 1990; BALDWIN et al., 1991; LAMAS et al., 1992; BECKWITH et al., 1997).

Estas observações possibilitaram determinar os requisitos estruturais de precursores que teriam possibilidade de conduzir a novas benzomacrolactamas de 12, 13 e 14 membros, potenciais agentes bioativos, provenientes de ciclização *endo*: iodo-benzamidas derivadas de um carboidrato (optou-se pelo de configuração *glicó*), contendo o grupo *O*-1-butenila e *O*-1-pentenila em C-4 e os grupos 2- e 3-iodobenzoilamino em C-6. Foi suposto que nas 3-iodobenzamidas contendo os grupos *O*-1-butenila e *O*-1-pentenila, homólogos do grupo *O*-alila (presente em **7** e **11**, Figura 1.18, p. 38), a proximidade entre os radicais arila e a ligação C=C seria suficiente para a ocorrência do ataque intramolecular e, conseqüentemente, haveria a formação dos macrociclos de 13 e 14 membros. As benzamidas com os grupos *O*-alquenila em posição *orto* ao átomo de iodo seriam sintetizadas para conduzir a novas macrolactamas e para comparar suas reações de ciclização com as das 3-iodobenzamidas contendo os grupos *O*-butenila e *O*-pentenila e com a reação do homólogo **1**, que levou à formação da benzomacrolactama **2** (Figura 1.17, p. 37).

Assim, inicialmente, planejou-se a síntese dos precursores 2,3-di-*O*-benzil-4-*O*-(1-butenil)-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**15**), 2,3-di-*O*-benzil-4-*O*-(1-butenil)-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**17**), 2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-*O*-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**19**) e 2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-*O*-(1-petenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**21**), que seriam submetidos à reação de carbociclicização radicalar com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  para conduzir às macrolactamas **16** (12 membros), **18** (13 membros), **20** (13 membros) e **22** (14 membros), respectivamente, por meio de ciclização pelo modo *endo* (Figura 2.1).

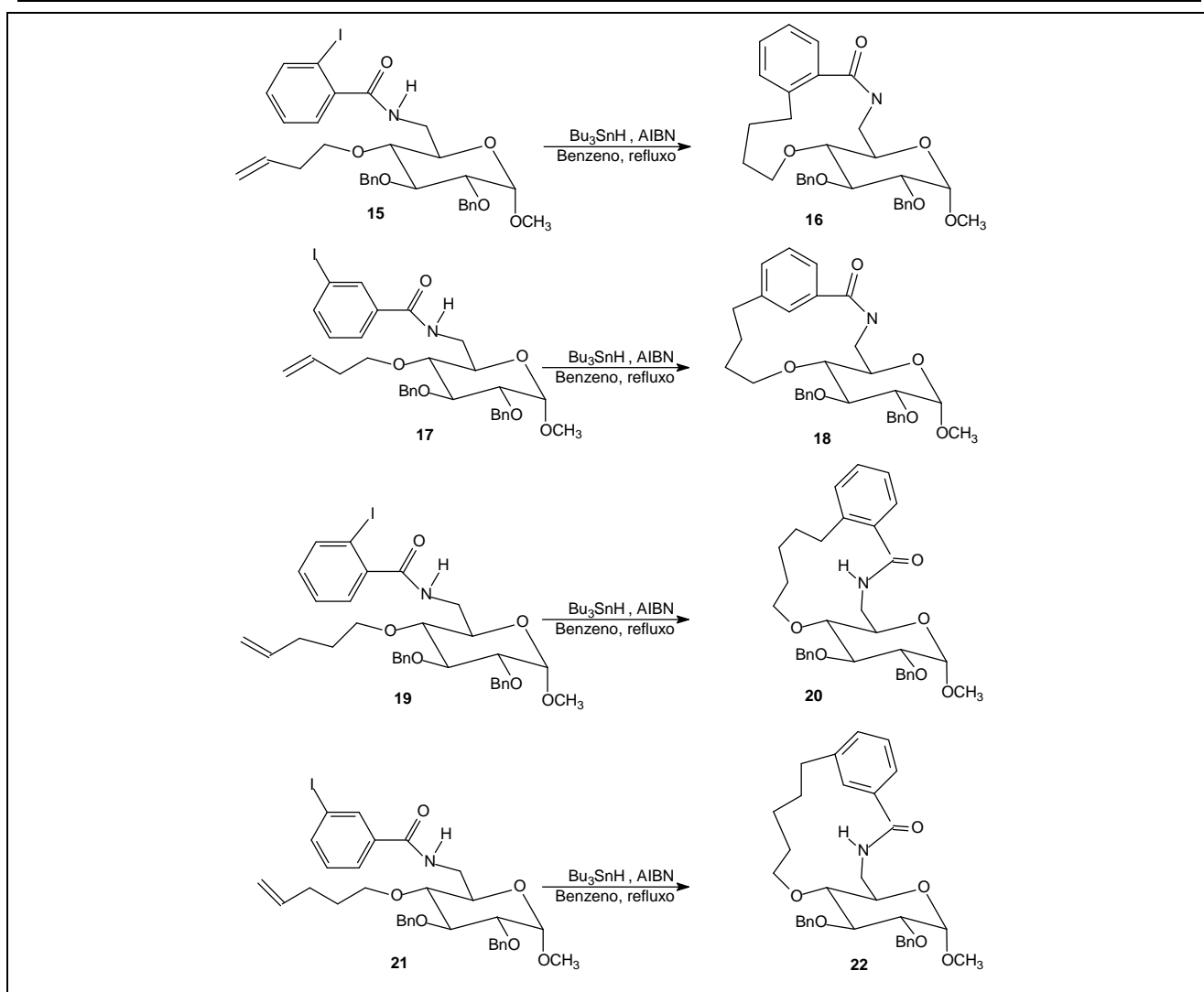


Figura 2.1 – Possíveis produtos de ciclização *endo* das iodobenzamidas **15**, **17**, **19** e **21**.

Analisando as estruturas das benzamidas planejadas concluiu-se que o  $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila **23**, disponível comercialmente, é o material de partida adequado. A análise retróssintética completa das benzamidas **15**, **17**, **19** e **21** pode ser visualizada na figura 2.2.

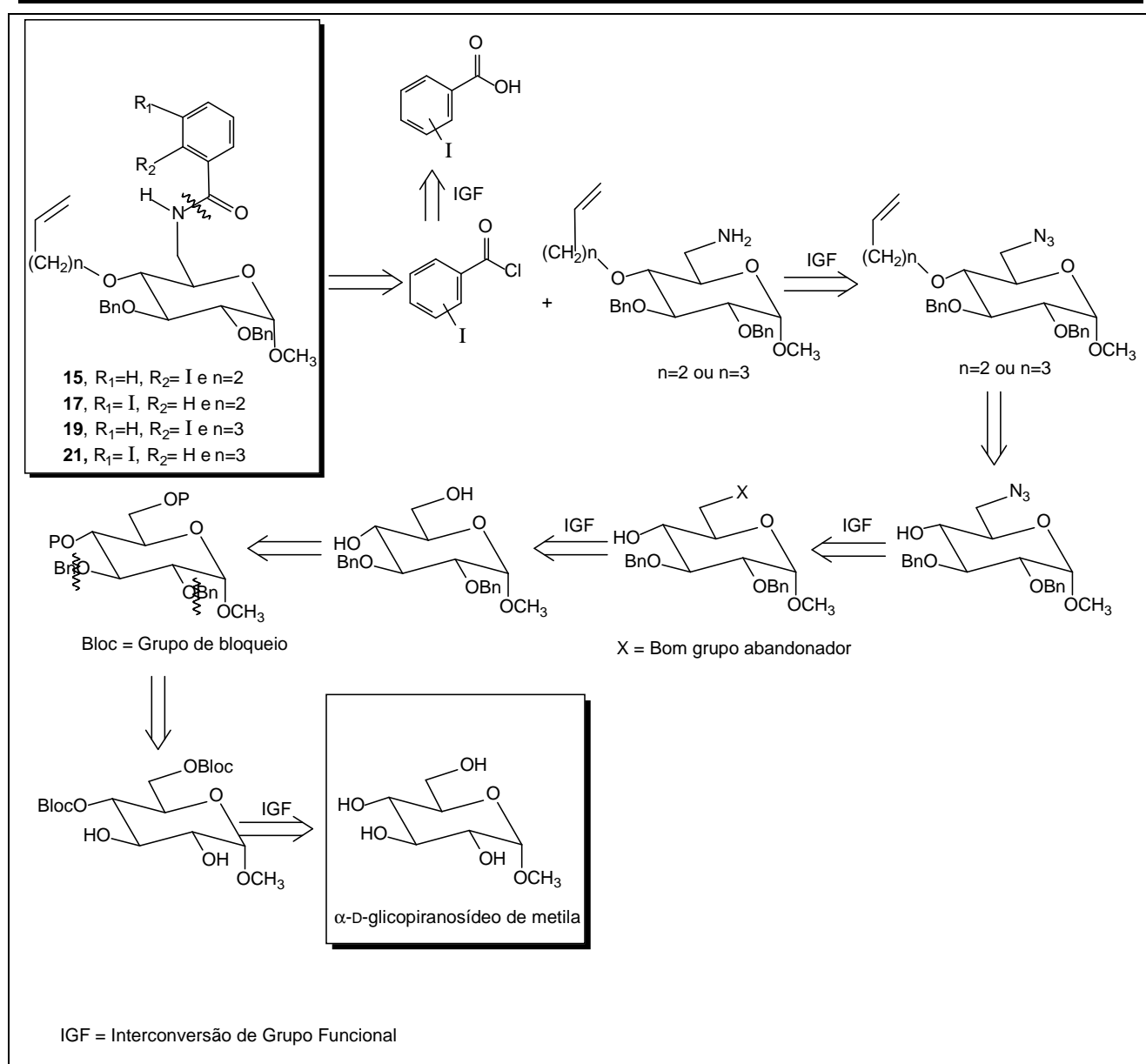


Figura 2.2 - Retrossíntese das benzamidas **15**, **17**, **19** e **21**.

Para obter as benzamidas que foram planejadas (**15**, **17**, **19** e **21**), as hidroxilas de C-2, C-3 e C-4 de **23** seriam transformadas nos respectivos éteres e a hidroxila em C-6 seria substituída por um grupo possível de ser transformado em amino, o qual conduziria à amida.

Para se promover modificações nas hidroxilas de C-2 e de C-3 do  $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**23**), há necessidade de proteger previamente as hidroxilas de C-4 e C-6. A forma mais conveniente de fazê-lo é por meio da formação de um acetal, como o acetal benzilidênico, que protege essas duas hidroxilas, deixando as hidroxilas em C-2 e C-3 livres para serem eterificadas. O acetal benzilidênico é facilmente formado, em tempo relativamente curto, resiste a condições básicas e é facilmente removido em presença de água e ácido (BINKLEY, 1988 ; COLLINS; FERRIER, 1997).

A primeira etapa seria a transformação do  $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**23**) em 4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**24**) (HALL, 1980). Em seguida, as hidroxilas livres em

C-2 e C-3 seriam eterificadas por reação de **24** com cloreto de benzila em meio básico (PIETRASZKIEWICZ; JURCKZAK, 1984). A remoção do grupo acetal benzilidênico (BELL; LORBER, 1940; COURI et al., 2005) deixaria as hidroxilas de C-4 e C-6 livres. Devido a maior reatividade da hidroxila em C-6, em relação à hidroxila em C-4, pode-se proceder à transformação regioseletiva daquela hidroxila em um bom grupo abandonador. Tal transformação seria feita por meio de uma metodologia clássica na química de carboidratos, em que há substituição de uma hidroxila por um átomo de iodo, formando desoxi-iodoacúcares (GAREGG; SAMUELSSON, 1980). Em seguida, o iodo seria deslocado pelo nucleófilo íon azida conduzindo a **28**. Esse intermediário por reação com os haletos de alquênica 4-bromo-1-buteno e 5-bromo-1-penteno daria origem aos dois derivados éter-azido **29** e **31**. O grupo azido seria reduzido de forma quimiosseletiva gerando os intermediários desoxi-aminoacúcares, os quais seriam acoplados aos cloretos dos ácidos *orto*- e *meta*-iodobezóicos para conduzir às amidas desejadas (**15**, **17**, **19** e **21**). As rotas sintéticas planejadas para a obtenção das benzamidas **15**, **17**, **19** e **21** estão representadas na figura 2.3.

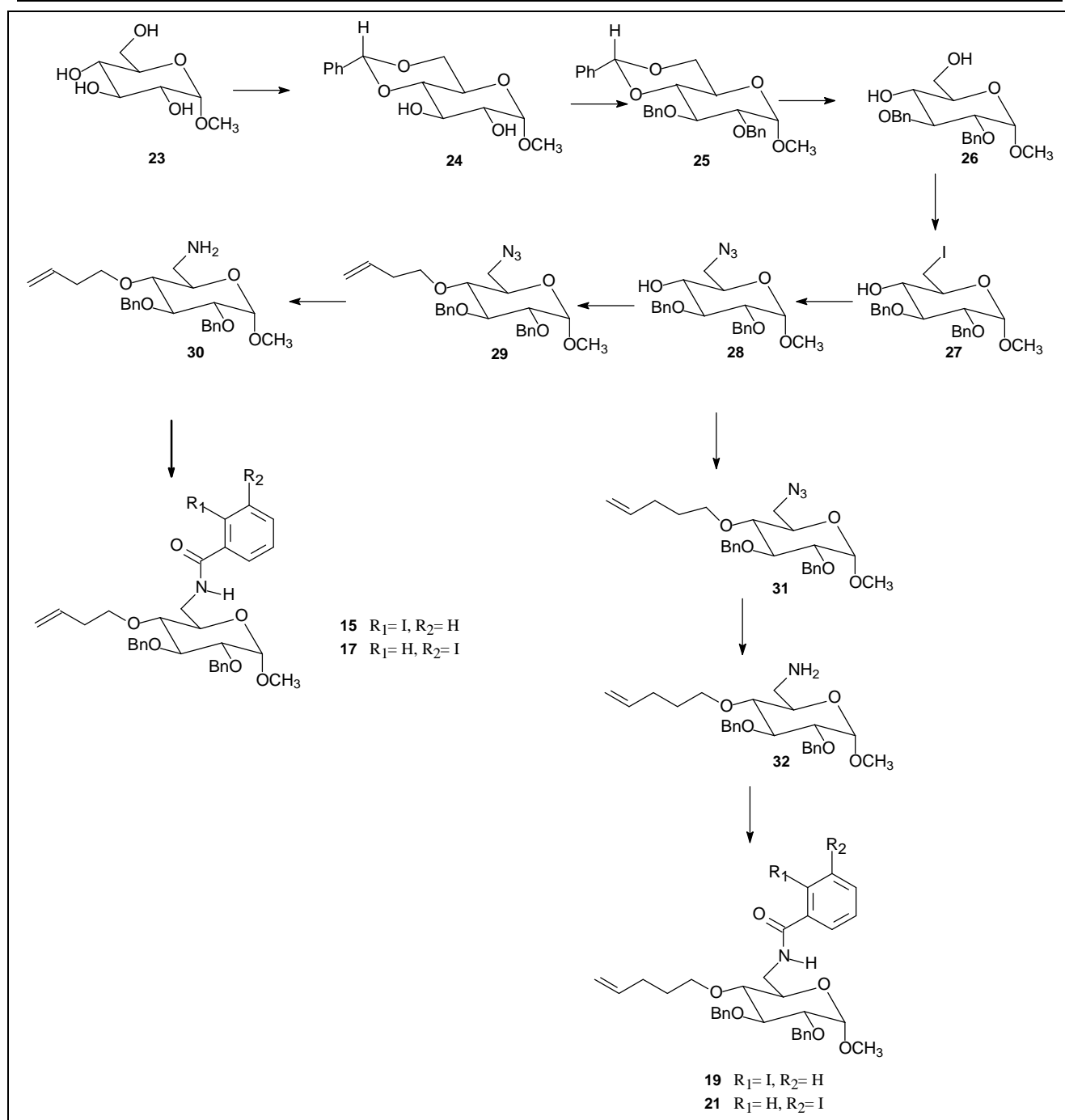


Figura 2.3 - Rotas de síntese planejada para a obtenção das benzamidas **15**, **17**, **19** e **21**.

Em resumo, foram objetivos deste trabalho:

- sintetizar, purificar e caracterizar os intermediários e as benzamidas **15**, **17**, **19** e **21**;
- desenvolver reações de carbociclação radicalar mediadas por  $Bu_3SnH$  com **15**, **17**, **19** e **21**;
- isolar, purificar e caracterizar os produtos obtidos das reações de carbociclação radicalar;
- comparar os resultados das seguintes reações radicalares: **15** com **19** (homólogos), **17** com **21** (homólogos), **15** com **17** (isômeros de posição), **19** com **21** (isômeros de posição),

**19** e **21** com **7** e **11** (homólogos; Figura 1.18, p.38), **15** e **19** com **1** (homólogos; Figura 1.17, p. 37);

- elaborar hipóteses que justifiquem as diferenças nos resultados das reações de carbociclicização radicalar;
- encaminhar todas as substâncias inéditas (os intermediários **29** e **31**, as quatro benzamidas **15**, **17**, **19** e **21** e os produtos das reações de carbociclicização radicalar) para testes de atividade antifúngica e antibacteriana (Professora Elzília de Aguiar Nunan, Faculdade de Farmácia/UFMG);
- encaminhar as benzamidas **15**, **17**, **19** e **21** e os produtos das reações radicalares para testes de atividade antineoplásica (National Cancer Institute, USA).
- encaminhar as benzamidas **15**, **17**, **19** e **21** e os produtos das reações radicalares para testes de citotoxicidade em células de mamíferos (Professora Elaine Maria Souza Fagundes, Instituto de Ciências Biológicas/UFMG).

## **3 MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1 Métodos gerais**

#### **3.1.1 Aparelhagem utilizada**

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

As medidas de rotação específica,  $[\alpha]_D$ , foram realizadas em polarímetro Perkin Elmer 341 (Laboratório de Química Orgânica, Departamento de Química, ICEX, UFMG).

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

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

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e de RMN  $^{13}\text{C}$  foram registrados no aparelho BRUKER AVANCE DRX-400 (Laremar, Departamento de Química, ICEX, UFMG), utilizando-se sonda dual  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  de detecção direta de 5 mm para os experimentos unidimensionais de RMN  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 e sonda de detecção inversa de 5 mm equipada com bobina para o emprego de pulsos de gradiente de campo para os experimentos bidimensionais (COSY e HMQC). Como referência interna utilizou-se o tetrametilsilano (TMS).

Os espectros de massas foram adquiridos em um espectrômetro de massas Micromass Q-TOF (Laboratório Thomson de Espectrometria de Massas de alta resolução e alta exatidão (5 ppm), sob a coordenação do Professor Marcos N. Eberlin, Instituto de Química, UNICAMP. As amostras foram analisadas por ionização por elétronspray (modo positivo), através de infusão direta (bomba Harvard, fluxo 5  $\mu\text{L}/\text{minuto}$ ). Para todas as amostras utilizou-se voltagem capilar de +3000 V, com temperatura de dessolvatação de 100  $^\circ\text{C}$ . As voltagens do cone foram +45 V. Na dissociação induzida por colisão (CID) a energia de colisão foi otimizada para cada componente, variando entre 0 e 20 eV. As amostras foram solubilizadas em uma solução a 50% v/v de Metanol (grau HPLC) / Água desionizada com 0,1% de ácido fórmico.

#### **3.1.2 Cromatografia**

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

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

### 3.1.3 Purificação de solventes

- Tolueno (VOGEL, 1981)

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

- Dimetilformamida (ARMAREGO; PERRIN, 1996)

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

- Benzeno (ARMAREGO; PERRIN, 1996)

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

### 3.1.4 Reveladores

- Vapor de iodo (revelador 1)
- Solução de ácido sulfúrico em etanol (15% v/v), seguido de aquecimento em estufa (revelador 2)
- Solução de ninhidrina em etanol (0,5% m/v), seguido de aquecimento em estufa (revelador 3)

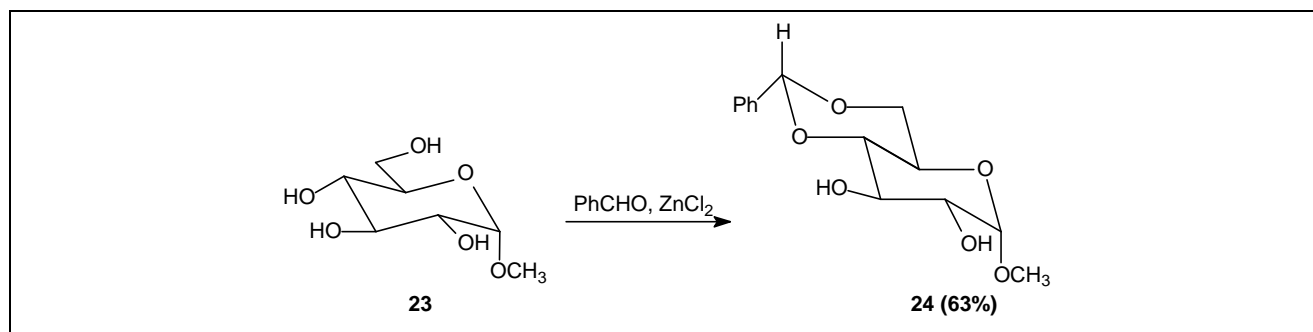
### 3.1.5 Procedimentos Gerais

- “Elaboração usual” – O termo elaboração usual refere-se ao seguinte procedimento: reuniram-se as fases orgânicas de uma extração, lavou-se com água destilada, manteve-se a solução orgânica em contato com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente por destilação sob pressão reduzida, usando evaporador rotativo.
- “Ambiente isento de umidade” – O termo ambiente isento de umidade significa que foi utilizado tubo secante contendo cloreto de cálcio anidro conectado ao balão de reação ou ao condensador de refluxo, quando for o caso.
- Para o desenvolvimento de todas as reações, salvo quando descrição diferente é relatada, utilizou-se balão de fundo redondo e a mistura foi mantida sob agitação magnética.
- Todas as reações foram realizadas mais de uma vez e as condições descritas referem-se à reação na qual foi obtido o melhor rendimento.



### 3.2 Sínteses

#### 3.2.1 Síntese de 4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila – **24** (HALL, 1980)



Em ambiente isento de umidade, colocaram-se 30 mL (30,77 g; 0,29 mol) de benzaldeído e 15,00 g (0,11 mol) de cloreto de zinco anidro. Aguardou-se até a formação de pasta esbranquiçada. Adicionaram-se o  $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**23**) (10,00 g; 0,052 mol) e quantidade adicional de benzaldeído (30 mL; 30,77 g; 0,29 mol). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: clorofórmio/metanol 9:1; reveladores: 1 e 2) e após 3 horas evidenciou-se que a reação não mais evoluía. A mistura da reação foi vertida em um funil de separação contendo 100 mL de água/gelo e 100 mL de éter de petróleo. Agitou-se vigorosamente até a formação de um precipitado branco, que foi filtrado sob vácuo e recristalizado em solução de isopropanol/água 1:3 v/v. Foram obtidos 9,50 g (0,034 mmol) de **24**, o que corresponde a 63% de rendimento.

Tabela 3.1 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de **24**

Reagentes	Quantidade	Relação molar
Benzaldeído	30 mL + 30 mL (0,58 mol)	10,8
Cloreto de Zinco	15 g (0,11 mol)	2
$\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>23</b> )	10,0 g (0,054mol)	1

Tabela 3.2 – Dados físico-químicos e bandas de absorção na região do infravermelho de **24**

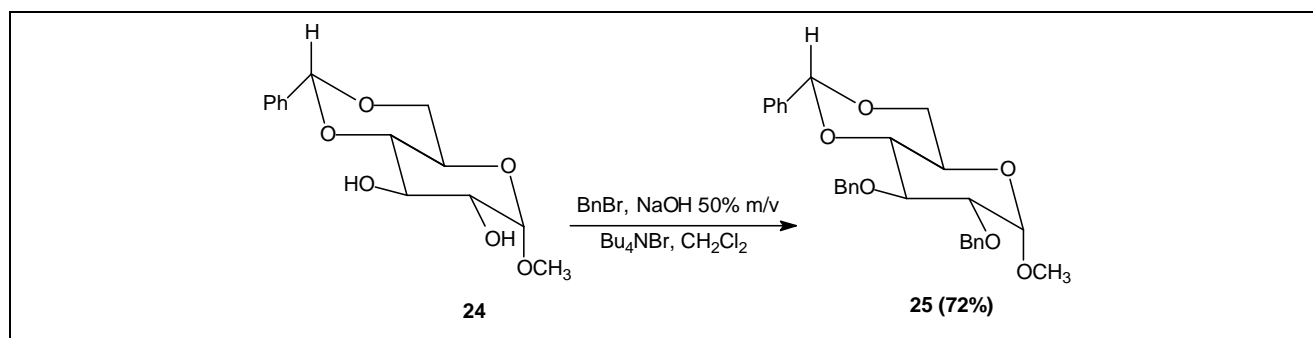
F.M.:	$C_{14}H_{18}O_6$
M.M.:	282,29 g / mol
F.F.:	163,1 – 163,9 °C
F.F. Literatura (HALL, 1980):	166,0 – 167,0 °C
$[\alpha]_D$ :	+108,0 (c 2,00; $CHCl_3$ )
$[\alpha]_D$ Literatura (HALL, 1980):	+113,0 (c 2,00; $CHCl_3$ )
IV: Figura 4.6, p. 86	

$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ ( $cm^{-1}$ )	Atribuição
3445	v O-H

Tabela 3.2 (conclusão)

2976	v C-H aromático
2919	v C-H alifático
1471, 1450	v C=C aromático
753, 696	δ C-H aromático monossustituído

### 3.2.2 Síntese de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila – **25** (PIETRASZKIEWICZ; JURCZAK, 1984)



A uma solução de 9,00 g (31,91 mmol) de **24** em 250 mL de diclorometano foram adicionados 2,30 g (7,10 mmol) de brometo de tetrabutilamônio e 85 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 50% m/v. A mistura foi deixada sob agitação magnética por 30 minutos. Após esse tempo, 13 mL (18,69 g; 0,109 mol) de brometo de benzila foram adicionados. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente hexano/acetato de etila 8:2; reveladores: 1 e 2). Após 72 horas separou-se a fase orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 80 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido foi submetido à purificação em CCS com eluição em gradiente (o produto foi eluído em hexano/acetato de etila 8:2). Foram obtidos 10,62 g (22,96 mmol) de **25** puro, o que corresponde a 72 % de rendimento.

Tabela 3.3 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de **25**

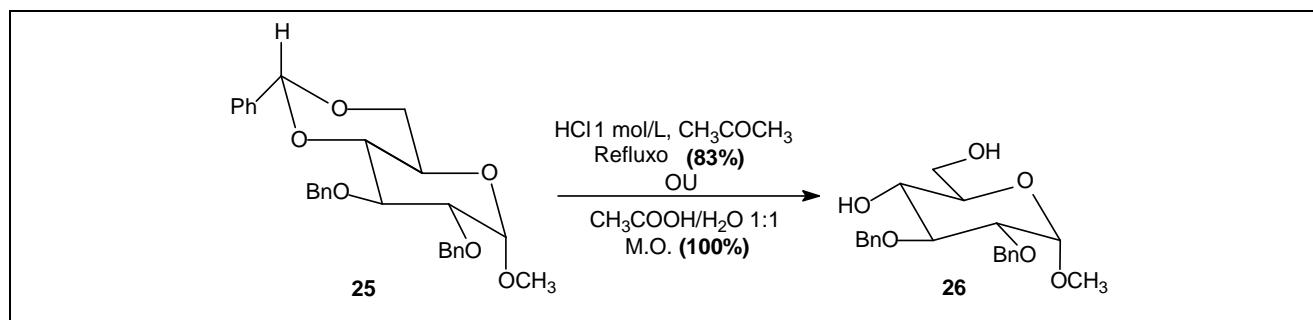
Reagentes	Quantidade	Relação molar
4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>24</b> )	9,00 g (31,91 mmol)	1
Diclorometano	250 mL	-
Brometo de tetrabutilamônio	2,30 g (7,10 mmol)	0,2
Solução aquosa de hidróxido de sódio 50% m/v	85 mL	-
Brometo de benzila	13 mL (18,69 g; 0,109 mol)	3,3

Tabela 3.4 – Dados físico-químicos e bandas de absorção na região do infravermelho de **25**

F.M.:	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> O <sub>6</sub>
M.M.:	462,54 g / mol
F.F.:	91,6 – 93,9 °C
P.F. Literatura (BELL; LORBER, 1940):	93 °C
[α] <sub>D</sub> :	-31,7 (c 5,01; CHCl <sub>3</sub> )
[α] <sub>D</sub> Literatura (BELL; LORBER, 1940):	-33,0 (c 5,00; CHCl <sub>3</sub> )
IV: Figura 4.9, p. 88	

$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3032	v C-H aromático
2915	v C-H alifático
1497, 1449	v C=C aromático
734, 693	δ C-H aromático monossustituído

### 3.2.3 Síntese de 2,3-di-O-benzil-α-D-glicopiranosídeo de metila – **26** (BELL; LORBER, 1940; COURI et al., 2005)



#### Método I (BELL; LORBER, 1940)

Em um sistema acoplado a um condensador de refluxo, adicionaram-se 2,30 g (5,00 mmol) de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno-α-D-glicopiranosídeo de metila (**25**), 30 mL de acetona, 7 mL de água destilada e 2 mL de solução aquosa de ácido clorídrico 1 mol/L. A mistura foi mantida sob refluxo (cerca de 70 °C) por 5 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: 1 e 2). A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, adicionaram-se 4,00 g (20,20 mmol) de carbonato de bário e deixou-se sob agitação magnética por 24 horas, até neutralização. Filtrou-se, lavou-se o resíduo com acetona e eliminou-se o solvente por destilação sob pressão reduzida, em evaporador rotativo, utilizando etanol como co-destilante. Obteve-se um resíduo oleoso, o qual foi cristalizado utilizando éter de petróleo e atrito. Foi obtido 1,86 g (4,10 mmol) do produto **26**, correspondendo a um rendimento de 83%.

*Método II* (COURI et al., 2005)

Em um balão acoplado a um condensador de refluxo adaptado ao aparelho de microondas, adicionaram-se 5,20 g (11,20 mmol) de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**25**), 37 mL de água destilada e 37 mL de ácido acético. A mistura foi mantida sob aquecimento em microondas por 19 minutos, em uma potência de aproximadamente 250 W, tomando-se o cuidado de interromper o aquecimento a cada um minuto para evitar o superaquecimento da mistura. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: 1 e 2). Eliminou-se a mistura água/ácido acético por destilação sob pressão reduzida, usando evaporador rotativo, e obteve-se um resíduo oleoso, o qual foi cristalizado utilizando éter de petróleo e atrito. Foram obtidos 4,12 g (11,00 mmol) do produto, correspondendo a um rendimento quantitativo (100%).

Tabela 3.5 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de **26**

Reagentes	Quantidade
<i>Método I</i>	
2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>25</b> )	2,30 g (5,00 mmol)
Acetona	30 mL
Água destilada	7mL
Solução aquosa de HCl 1 mol/L	2mL
<i>Método II</i>	
2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>25</b> )	5,20 g (11,20 mmol)
Água destilada	37mL
Ácido acético	37mL

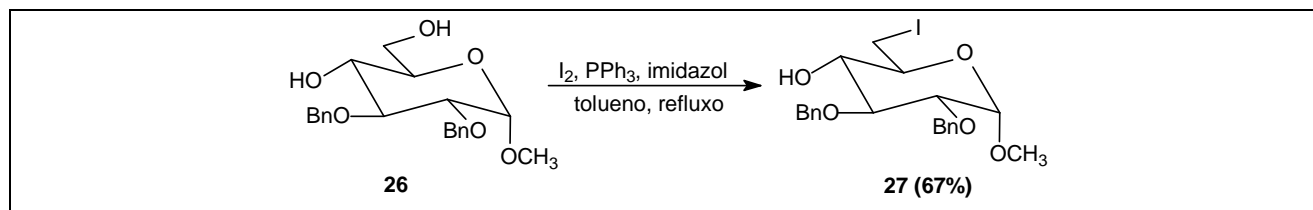
Tabela 3.6 – Dados físico-químicos e bandas de absorção na região do infravermelho de **26**

F.M.:	$C_{21}H_{26}O_6$
M.M.:	374,43 g / mol
F.F.:	72,0 – 73,4 °C
F.F. Literatura (BELL; LORBER, 1940):	75,0 – 76,0 °C, recristalizado em éter de petróleo.
$[\alpha]_D$ :	+18,6 (c 5,00; $CHCl_3$ )
$[\alpha]_D$ Literatura (BELL; LORBER, 1940):	+18,8 (c 4,90; $CHCl_3$ )
IV: Figura 4.12, p. 90	
$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ ( $cm^{-1}$ )	Atribuição
3272	v O-H
3031	v C-H aromático

Tabela 3.6 (conclusão)

2890	v C-H alifático
1498, 1468, 1452	v C=C aromático
734, 696	δ C-H aromático monossubstituído

### 3.2.4 Síntese de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-iodo- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila – 27 (GAREGG; SAMUELSSON, 1980)



Em um sistema isento de umidade e acoplado a um condensador de refluxo, adicionaram-se 3,77 g (10,10 mmol) de 2,3-di-O-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**26**), 152 mL de tolueno anidro, 1,36 g (20,00 mmol) de imidazol, 2,63 g (10,00 mmol) de trifetilfosfina e 2,58 g (10,20 mmol) de iodo. A mistura foi mantida sob refluxo (cerca de 110 °C) e após 1 hora de reação, adicionaram-se mais 0,67 g (9,80 mmol) de imidazol, 1,32 g (5,00 mmol) de trifetilfosfina e 1,29 g (5,10 mmol) de iodo. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: 1 e 2) e, duas horas depois da segunda adição, verificou-se que a reação havia se completado. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e adicionaram-se 150 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi separada e adicionou-se iodo pulverizado até permanência de coloração castanho-amarelada, característica de presença de iodo. Em seguida, adicionou-se solução aquosa de tiosulfato de sódio 20% m/v, sob agitação, até desaparecimento da coloração castanho-amarelada. Separou-se novamente a fase orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 50 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido foi filtrado em coluna de sílica utilizando como eluente tolueno/acetato de etila 2:1 (500 mL). O novo resíduo obtido após destilação da mistura de solventes orgânicos foi submetido à CCS com eluição em gradiente (hexano/acetato de etila). O produto **27** (3,31 g; 6,80 mmol; 67%), um óleo avermelhado, foi eluído em hexano/acetato de etila 8:2.

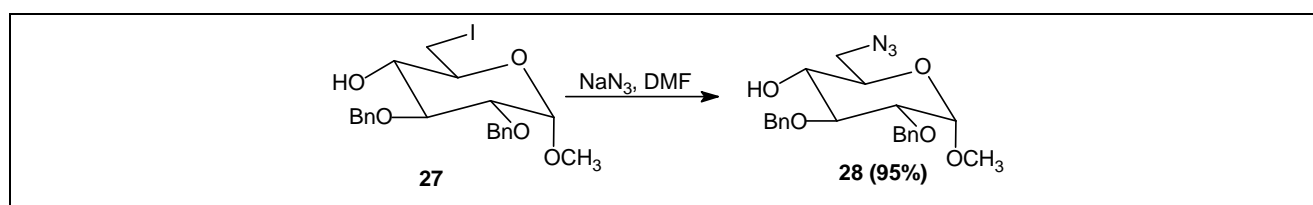
Tabela 3.7 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de **27**

Reagentes	Quantidade	Relação molar
2,3-di-O-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>26</b> )	3,77 g (10,10 mmol)	1
Tolueno anidro	152 mL	-
Imidazol	1,36 g (20,0 mmol) + 0,67 g (9,80 mmol)	2 + 1
Trifenilfosfina	2,63 g (10,0 mmol) + 1,32 g (5,00 mmol)	1 + 0,5
Iodo	2,58 g (10,2 mmol) + 1,29 g (5,10 mmol)	1 + 0,5

Tabela 3.8 – Dados físico-químicos e bandas de absorção na região do infravermelho de **27**

F.M.:	$C_{21}H_{25}IO_5$
M.M.:	484,33 g / mol
$[\alpha]_D$ :	+29,5 (c 1,02; $CHCl_3$ )
$[\alpha]_D$ Literatura (SAKAIRI, KUZUHARA, 1982):	+30,0 (c 1,03; $CHCl_3$ )
IV <sub>ATR</sub> : Figura 4.15, p. 92	
$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ ( $cm^{-1}$ )	Atribuição
3459	$\nu$ O-H
3030	$\nu$ C-H aromático
2907	$\nu$ C-H alifático
1496, 1453	$\nu$ C=C aromático
734, 696	$\delta$ C-H aromático monossustituído

### 3.2.5 Síntese de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila – **28** (UMEZAWA et al., 1974)



Em um sistema isento de umidade, adicionaram-se 4,62 g (9,50 mmol) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-iodo- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**27**), 100 mL de dimetilformamida anidra e 1,86 g (28,60 mmol) de azida de sódio. A mistura de reação foi mantida sob agitação vigorosa à temperatura ambiente por 36 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: 1 e 2). A dimetilformamida foi eliminada por destilação à pressão reduzida, com auxílio de uma bomba de vácuo, e ao resíduo obtido adicionaram-se 50 mL de água

destilada, extraiu-se com diclorometano (3 x 80 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido foi purificado por CCS com eluição em gradiente (o produto foi eluído em hexano/acetato de etila 8:2). Foram obtidos 3,63 g (9,10 mmol) de **28**, um óleo incolor. O rendimento foi de 95%.

Tabela 3.9 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de **28**

Reagentes	Quantidade	Relação molar
2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-iodo- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>27</b> )	4,62 g (9,50 mmol)	1
Dimetilformamida	100 mL	-
Azida de Sódio	1,86 g (28,60 mmol)	3

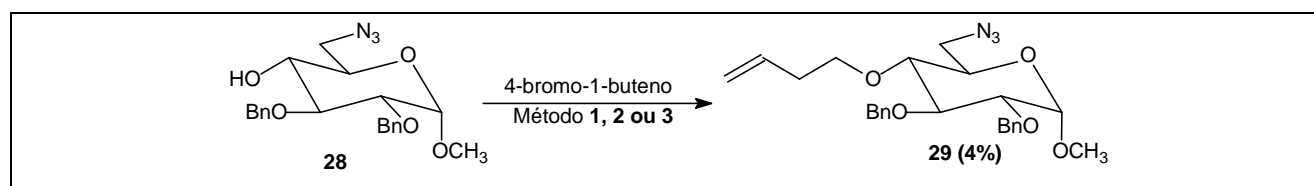
Tabela 3.10 – Dados físico-químicos e bandas de absorção na região do infravermelho de **28**

F.M.:	$C_{21}H_{25}N_3O_5$
M.M.:	399,44 g / mol
$[\alpha]_D$ :	+19,1 (c 2,10; $CHCl_3$ )
$[\alpha]_D$ Literatura (UMEZAWA, 1974):	+20,0 (c 2,00; $CHCl_3$ )

IV: Figura 4.17, p. 93

$\bar{\nu}_{\max}$ ( $cm^{-1}$ )	Atribuição
3467	v O-H
3031	v C-H aromático
2912	v C-H alifático
2097	v $N_3$
1497, 1453	v C=C aromático
735, 696	$\delta$ C-H aromático monossustituído

### 3.2.6 Síntese de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila – **29** (PIETRASZKIEWICZ; JURCZAK, 1984; BERNOTAS et al., 1990; DUFOUR et al., 1992; FRÉCHET; BAER, 1975).



---

*Método I* (PIETRASZKIEWICZ; JURCZAK, 1984)

À uma solução do derivado azidoálcool **28** (1,48 g; 3,70 mmol) em 30 mL de diclorometano (ou éter etílico) foram adicionados brometo de tetrabutilamônio (0,60 g; 1,85 mmol) e 10 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 50% m/v. Após 10 minutos, adicionou-se 0,75 mL (1,00 g; 7,40 mmol) de 4-bromo-1-buteno. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: 1 e 2). Após 48 horas de reação foi observado que a reação não mais evoluía e que o material de partida era ainda o produto predominante. Adicionou-se mais agente alquilante (0,75 mL; 1,00 g; 7,40 mmol) e deixou-se a mistura reacional sob agitação vigorosa por mais 48 horas. A reação novamente não evoluiu. Adicionaram-se 20 mL de água destilada, separou-se a fase orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 60 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido foi purificado por CCS com eluição em gradiente (o produto e o material de partida foram eluídos em hexano/acetato de etila 8:2). O produto planejado **29** (0,069 g; 0,015 mmol) foi obtido com 4% de rendimento e 65% do material de partida foi recuperado.

*Método II* (BERNOTAS et al., 1990; DUFOUR et al., 1992)

Em um balão bitubulado acoplado a um tubo de cloreto de cálcio e a um funil de adição fechado com “rolha de saia”, colocou-se 0,20 g de hidreto de sódio a 60% m/m (0,12 g de NaH, 5,00 mmol). Com auxílio de uma seringa adicionaram-se 4 mL de DMF (ou THF) anidra ao funil de adição. Em seguida, adicionou-se o solvente anidro, gota a gota, sob banho de gelo e agitação magnética, ao balão contendo hidreto de sódio. Utilizando o mesmo procedimento foram adicionadas as soluções de **28** (0,50 g, 1,25 mmol em 4 mL de DMF ou THF anidros) e, após 15 minutos à temperatura ambiente, a solução de 4-bromo-1-buteno (0,25 mL, 0,34 g; 2,50 mmol, 2 mL de DMF ou THF anidros). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7/3; reveladores 1 e 2) e após 24 horas verificou-se que o material de partida não havia sido consumido. O aquecimento da mistura também não levou à formação do produto esperado. Mesmo sem a formação de nenhum novo produto, a dimetilformamida foi eliminada por destilação à pressão reduzida, com auxílio de uma bomba de vácuo (no caso da reação em THF, a destilação foi feita em evaporador rotativo). Ao resíduo obtido adicionaram-se 10 mL de água destilada, extraiu-se com diclorometano (3 x 30 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido foi purificado por CCS com eluição em gradiente (o material de partida foi eluído em hexano/acetato de etila 7:3). Foi recuperado 80% (0,40 g; 1,00 mmol) do material de partida, **28**.

*Método III* (FRÉCHET; BAER, 1975)

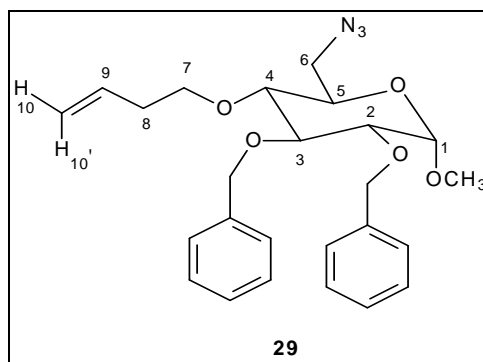
Em um sistema isento de umidade e acoplado a um condensador de refluxo, adicionaram-se 0,20 g (0,50 mmol) de **28**, 0,14 g (2,50 mmol) de hidróxido de potássio pulverizado e 0,63 mL (0,84 g; 6,25 mmol) de 4-bromo-1-buteno. Manteve-se a mistura sob aquecimento (65 °C) e acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores 1 e



2). Após 24 horas a reação não mais evoluía, mas pôde-se verificar a formação de **29**, embora houvesse nítido predomínio do material de partida. Adicionou-se mais 0,9 ml (1,20 g, 8,90 mmol) de 4-bromo-1-buteno e manteve-se a mistura sob agitação magnética e a 50 °C durante 24 horas. Por CCD, verificou-se que a reação não evoluiu. Adicionou-se água à mistura de reação, extraiu-se com diclorometano (3 x 15 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido foi submetido à CCS com eluição em gradiente (o material de partida, **28**, e o produto **29** foram eluídos em hexano/acetato de etila 8:2). O produto **29** foi obtido com rendimento de 3% (7,0 mg; 0,015 mmol) e recuperou-se 50% de **28** (101 mg; 0,25 mmol).

Tabela 3.11 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de **29**

Reagentes	Quantidade	Relação molar
<i>Método I</i>		
6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>28</b> )	1,48 g (3,70 mmol)	1
Diclorometano (ou éter etílico)	30 mL	-
Brometo de tetrabutilamônio	0,60 g (1,85 mmol)	1,5
Solução aquosa de hidróxido de sódio 50% m/v	10 mL	-
4-Bromo-1-buteno	1,50 mL (2,00 g; 14,80 mmol)	4
<i>Método II</i>		
6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>28</b> )	0,50 g (1,25 mmol)	1
4-bromo-1-buteno	0,25 mL (0,34 g; 2,50 mmol)	2
DMF (ou THF) anidras	10 mL	-
NaH 60% m/m	0,20 g (0,12 g de NaH, 5,00 mmol)	4
<i>Método III</i>		
6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>28</b> )	0,20 g (0,50 mmol)	1
4-bromo-1-buteno	1,53 mL (2,04 g; 15,15 mmol)	30,3
KOH pulverizado	0,14 mg (2,50 mmol)	5

Tabela 3.12 – Dados físico-químicos e espectrométricos de **29**

F.M.:	$C_{25}H_{31}N_3O_5$
M.M.:	453,54 g / mol
$[\alpha]_D$ :	+56,3 (c 0,95; $CHCl_3$ )
IV: Figura 4.21, p. 96	

$\bar{\nu}_{\text{máx}} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	Atribuição
3031	v C-H aromático
2917	v C-H alifático
2097	v $N_3$
1497, 1454	v C=C aromático
735, 696	$\delta$ C-H aromático monossustituído

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): Figuras 4.22 e 4.23, p. 98

$\delta$	Multiplicidade	Integral	Atribuição	$J$ (Hz)
7,35 – 7,25	m	10 H	H aromáticos	-
5,80 – 5,70	m	1 H	H-9	-
5,05	dd	1 H	H-10'	$J_{10'-10}$ ou $J_{10'-8'} = 1,5$ $J_{10'-9} = 17,1$
5,02	dl	1 H	H-10	$J_{10-9} = 9,5$
4,96	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 10,8$
4,77	m	2 H	H benzílicos	-
4,64	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,1$
4,60	d	1 H	H-1	$J_{1-2} = 3,5$
3,89	td	1 H	H-7	$J_{gem} = 9,1$ $J_{7-8} = 6,6$
3,88	t	1 H	H-3	$J_{3-2} = J_{3-4} = 9,4$
3,73 – 3,70	m	1 H	H-5	-

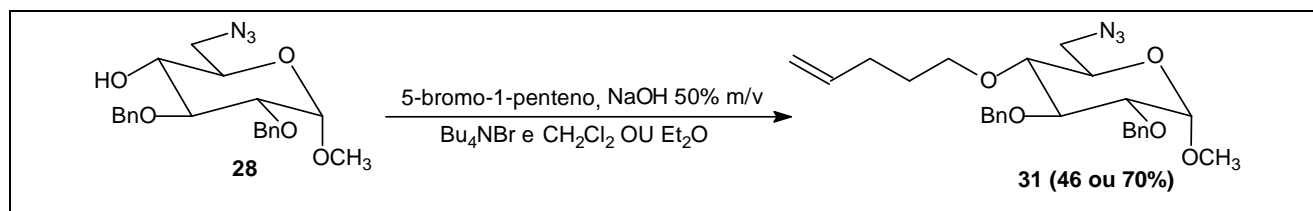
Tabela 3.12 (conclusão)

3,56	td	1 H	H-7'	$J_{gem} = 9,1$ $J_{7'-8} = 6,6$
3,51 – 3,47	m	2 H	H-6, H-2	-
3,41 – 3,38	m	4 H	H-6', OCH <sub>3</sub>	-
3,23	t	1 H	H-4	$J_{4-3} = J_{4-5} = 9,4$
2,26	q	2 H	H-8	$J_{8-7} = J_{8-7} = J_{8-9} = 6,6$

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): Figura 4.25, p. 100

$\delta$	Atribuição
138,69; 138,09	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
135,07	C-9
128,48; 128,40; 128,07; 127,95; 127,64	C aromáticos
116,71	C-10
98,09	C-1
81,67	C-3
79,90	C-2
78,81	C-4
75,66, 73,43	C benzílicos
72,52	C-7
70,05	C-5
55,34	OCH <sub>3</sub>
51,44	C-6
34,71	C-8

### 3.2.7 Síntese de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila – 31 (PIETRASZKIEWICZ; JURCZAK, 1984)



A uma solução do derivado **28** (0,30 g; 0,75 mmol) em 7 mL de diclorometano (ou éter etílico) foram adicionados brometo de tetrabutilamônio (0,12 g; 0,37 mmol) e 5 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 50% m/v. A mistura foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, adicionou-se 0,28 mL (0,34 g; 2,25 mmol) de 5-bromo-1-penteno. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de

etila 7:3; reveladores: 1 e 2). Após 48 horas de reação, adicionaram-se 5 mL de água destilada, separou-se a fase orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (ou éter etílico) (3 x 20 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido foi purificado por CCS com eluição em gradiente e dois produtos, **31** e **33**, foram eluídos em hexano/acetato de etila 8:2. Obteve-se **31**, um óleo amarelo, com 46% e 70% de rendimento, usando diclorometano e éter etílico como solvente, respectivamente. A reação desenvolvida em diclorometano conduziu também à formação de um subproduto, o dímero **33** (um óleo branco-translúcido) com 30% de rendimento.

Tabela 3.13 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de **31**

Reagentes	Quantidade	Relação molar
6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>28</b> )	0,30 g (0,75 mmol)	1
Diclorometano (ou éter etílico)	7 mL	-
Brometo de tetrabutilamônio	0,12 g (2,80 mmol)	1,5
Solução aquosa de hidróxido de sódio 50% m/v	5 mL	-
5-bromo-1penteno	0,28 mL (0,34 g; 2,25 mmol)	3

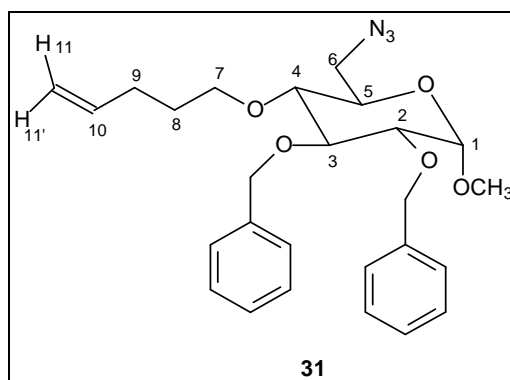


Tabela 3.14 – Dados físico-químicos e espectrométricos de **31**

F.M.:	$C_{26}H_{33}N_3O_5$
M.M.:	467,57 g / mol
$[\alpha]_D$ :	+61,3 (c 1,00; $CHCl_3$ )
IV: Figura 4.31, p. 104	

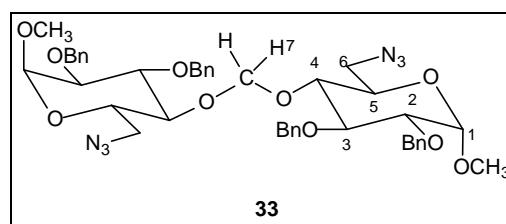
$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição
3031	$\nu$ C-H aromático
2919	$\nu$ C-H alifático
2097	$\nu$ $N_3$
1497, 1454	$\nu$ C=C aromático
735, 696	$\delta$ C-H aromático monossustituído

Tabela 3.14 (continuação)

RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz): Figuras 4.32 e 4.33, p. 105 e 106				
δ	Multiplicidade	Integral	Atribuição	J (Hz)
7,35 – 7,25	m	10 H	H aromáticos	-
5,81 – 5,71	m	1 H	H-10	-
4,98	dl	1 H	H-11	$J_{10-11} = 17,3$
4,96 – 4,93	m	2 H	H-11' + H-benzílico	-
4,77	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,1$
4,76	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 10,8$
4,64	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,1$
4,60	d	1 H	H-1	$J_{1-2} = 3,5$
3,87	t	1 H	H-3	$J_{3-4} = J_{3-2} = 9,4$
3,89 – 3,38	m	1 H	H-7	-
3,73 – 3,70	m	1 H	H-5	-
3,51 – 3,49	m	3 H	H-2, H-6, H-7'	-
3,40	s	3 H	OCH <sub>3</sub>	-
3,39 – 3,35	m	1 H	H-6'	-
3,21	t	1 H	H-4	$J_{4-5} = J_{4-3} = 9,4$
2,05	q	2 H	H-9	$J_{9-8} = J_{9-10} = 7,1$
1,61	m	2 H	H-8	-
RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz): Figura 4.34, p. 106				
δ	Atribuição			
138,70; 138,10	C <i>ipso</i> dos grupos benzila			
138,04	C-10			
128,42; 128,39; 128,07; 127,93 e 127,63	C aromáticos			
114,90	C-11			
98,10	C-1			
81,72	C-3			
79,88	C-2			
78,79	C-4			
75,68; 73,44	C benzílicos			
72,65	C-7			

Tabela 3.14 (conclusão)

70,11	C-5
55,35	OCH <sub>3</sub>
51,48	C-6
30,23	C-9
29,51	C-8

Tabela 3.15 – Dados físico-químicos e espectrométricos de **33**

F.M.:	C <sub>43</sub> H <sub>50</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub>
M.M.:	810,88 g / mol
[α] <sub>D</sub> :	+76,9 (c 0,78; CHCl <sub>3</sub> )
IV: Figura 4.37, p. 108	

$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3031	v C-H aromático
2910	v C-H alifático
2097	v N <sub>3</sub>
1496, 1453	v C=C aromático
734, 696	δ C-H aromático monossustituído

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): Figura 4.38, p. 109

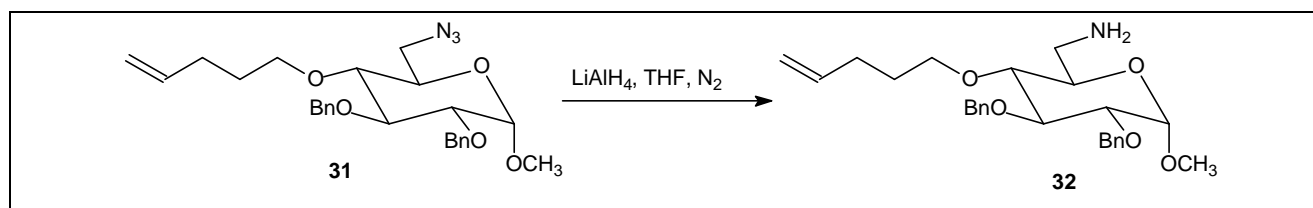
δ	Multiplicidade	Integral	Atribuição	J (Hz)
7,31 – 7,26	m	20 H	H aromáticos	-
4,91 – 4,58	m	12 H	H benzílicos, H-1, H-7	-
3,81	t	2 H	H-3	J <sub>3-2</sub> = J <sub>3-4</sub> 9,4
3,66-3,64	m	2 H	H-5	-
3,53-3,42	m	6 H	H-2, H-6	-
3,38	s	6 H	OCH <sub>3</sub>	-
3,31	t	2 H	H-4	J <sub>4-3</sub> = J <sub>4-5</sub> = 9,4

Tabela 3.15 (conclusão)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): Figura 4.39, p. 110

$\delta$	Atribuição
138,61; 137,97	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
128,46; 128,31; 128,02; 127,94; 127,78; 127,50	C aromáticos
98,97	C-7
97,96	C-1
80,73	C-3
79,84	C-2
77,52	C-4
75,43; 73,32	C benzílicos
69,65	C-5
55,42	OCH <sub>3</sub>
51,24	C-6

### 3.2.8 Síntese de 6-amino-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - **32** (DUFOR et al., 1992)

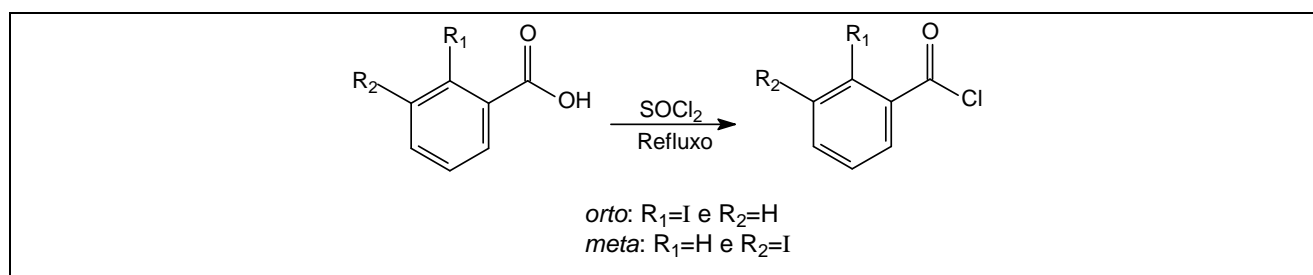


Em um balão bitubulado, acoplado em uma das extremidades a um condensador conectado a um sistema de escape de gás (tubo contendo óleo mineral), adicionou-se 0,097 g (2,56 mmol) de hidreto de lítio e alumínio. A outra extremidade do balão foi fechada com “rolha de saia” e o sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio. Com o auxílio de uma seringa, foram adicionados lentamente 4 mL de tetraidrofurano (grau HPLC) e uma solução de **31** (0,60 g; 1,28 mmol) em 10 mL de tetraidrofurano (grau HPLC). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: (a) 1 e 2; (b) 1 e 3). Após 2 horas de reação adicionaram-se, cuidadosamente, 3 mL de água destilada, 3 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 2 mol/L e mais 10 mL de água destilada. Separou-se a camada orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 50 mL) e procedeu-se à elaboração usual. O resíduo obtido (0,56 g), na forma de um óleo incolor transparente, foi utilizado no mesmo dia na reação subsequente, sem purificação adicional.

Tabela 3.16 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de **32**

Reagentes	Quantidades	Relação molar
6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>31</b> )	0,60 g (1,28 mmol)	1
Tetraidrofurano (para <b>31</b> )	10 mL	-
Hidreto de lítio e alumínio	0,097 g (2,56 mmol)	2
Tetraidrofurano (para LiAlH <sub>4</sub> )	4 mL	-

### 3.2.9 Síntese de Cloreto de 3-iodobenzoíla e Cloreto de 2-iodobenzoíla (BEAK et al., 1988)



A um sistema isento de umidade acoplado a condensador de refluxo, foram adicionados 0,24 g (0,97 mmol) de ácido 3-iodobenzóico (ou ácido 2-iodobenzóico) e 1,4 mL (2,30 g; 19,30 mmol) de cloreto de tionila. A mistura foi mantida sob refluxo (aproximadamente 90 °C) por 3 horas. O excesso de cloreto de tionila foi removido por co-destilação com benzeno, usando evaporador rotativo, sob pressão reduzida.

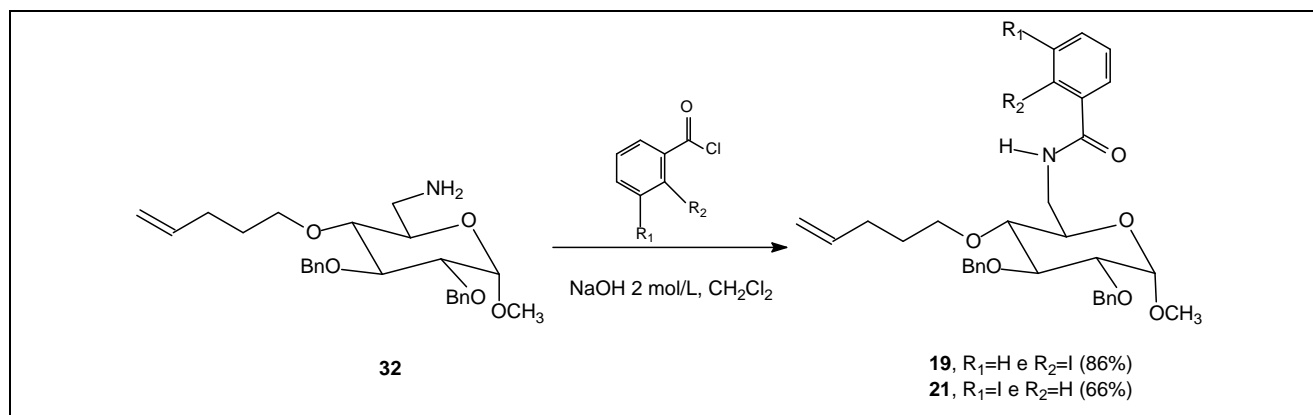
Tabela 3.17 – Quantidade de reagentes utilizados nas reações de obtenção dos cloretos de ácido

Reagentes	Quantidades	Relação molar
Ácido 3-iodobenzóico ou 2-iodobenzóico	0,24 g (0,97 mmol)	2*
Cloreto de tionila	1,4 mL (2,30 g; 19,30 mmol)	40*

\*As relações molares em relação ao derivado azidoéter (**31**).



**3.2.10 Síntese de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - **19** e de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - **21** (BEAK et al., 1988)**



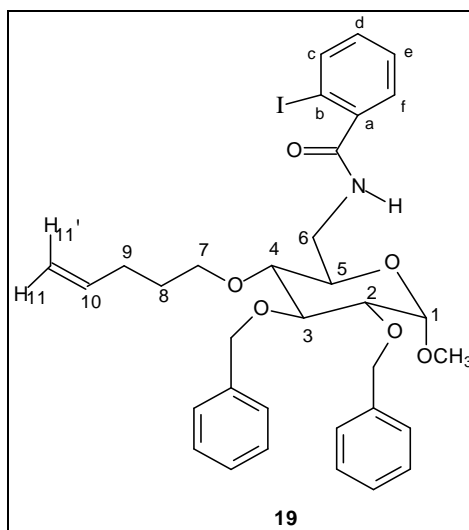
A uma solução em diclorometano (3 mL) de cloreto de 3-iodobenzoíla (para a síntese de **21**) ou de cloreto de 2-iodobenzoíla (para a síntese de **19**), obtidos conforme descrito no item **3.2.9**, foram adicionados, sob resfriamento em banho de gelo, 2 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 2 mol/L e solução em diclorometano (3 mL) da amina **32**, obtida conforme descrito no item **3.2.8**. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: (a) 1 e 2; (b) 1 e 3). Após 45 minutos adicionaram-se 15 mL de água destilada e 15 mL de diclorometano. Separou-se a camada orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 25 mL) e procedeu-se à elaboração usual. Os resíduos obtidos foram purificados por CCS com eluição em gradiente (**19** foi eluído em hexano/acetato de etila 6:4 e **21** foi eluído em hexano/acetato de etila 7:3). Os produtos **19** (0,385 g; 0,55 mmol) e **21** (0,296 g; 0,42 mmol) foram obtidos com rendimentos de 86 e 66%, respectivamente, calculados em relação ao azidoéter **31**.

Tabela 3.18 – Quantidade de reagentes utilizados na reação de obtenção de **19** e **21**

Reagentes	Quantidades	Relação Molar
6-amino-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila ( <b>32</b> )		1*
Diclorometano (para <b>32</b> )	3 mL	-
Solução de hidróxido de sódio 2 mol/L	2 mL	-
Cloreto de 3- ou 2-iodobenzoíla		2**
Diclorometano (para os cloretos de 3- e 2-iodobenzoíla)	3 mL	-

\*Considerando rendimento quantitativo (100%) de **32**.

\*\*Considerando rendimentos quantitativos (100%) dos cloretos de ácido.

Tabela 3.19 – Dados físico-químicos e espectrométricos de **19**

F.M.:	$C_{33}H_{38}INO_6$
M.M.:	671,57 g / mol
F.F.:	130,0 – 132,1 °C
$[\alpha]_D$ :	+18,2 (c 0,75, $CHCl_3$ )

IV: Figura 4.45, p.114

$\bar{\nu}_{\text{máx}} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	Atribuição
3275	v N-H amida
3032	v C-H aromático
2921	v C-H alifático
1648	v C=O amida
1551	$\delta$ N-H
1585; 1497, 1454	v C=C aromático

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): Figuras 4.47 e 4.48, p. 115 e 116

$\delta$	Multiplicidade	Integral	Atribuição	$J$ (Hz)
7,86	d	1 H	H-c	$J_{d-c} = 7,9$
7,42 – 7,26	m	12 H	H aromáticos	-
7,11 – 7,07	m	1 H	H-d	-
6,03	tl	1H	<u>NH</u>	-
5,82 – 5,75	m	1 H	H-10	-
5,00	dd	1 H	H-11'	$J_{11'-10} = 17,0$ $J_{11'-11}$ ou $J_{11'-9} = 1,6$
4,94	d	1 H	H benzílico	$J_{\text{gem}} = 10,7$
4,93	d	1 H	H-11	$J_{11-10} = 9,0$

Tabela 3.19 (continuação)

4,79	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 10,7$
4,78	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,2$
4,63	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,2$
4,52	d	1 H	H-1	$J_{1-2} = 3,4$
3,91	t	1 H	H-3	$J_{3-2} = J_{3-4} = 9,3$
3,87 – 3,83	m	2 H	H-7, H-6	-
3,81 – 3,76	m	1 H	H-5	-
3,45 – 3,42	m	2 H	H-7', H-6'	-
3,44	dd	1 H	H-2	$J_{2-3} = 9,3$ $J_{2-1} = 3,4$
3,38	s	3 H	OCH <sub>3</sub>	-
3,23	t	1H	H-4	$J_{4-3} = J_{4-5} = 9,3$
2,14 – 2,08	m	2 H	H-9	-
1,76 – 1,63	m	2 H	H-8	-

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): Figura 4.50, p. 117

$\delta$	Atribuição
169,20	C=O
142,34	C-a ( <i>ipso</i> )
139,95	C-c
138,66; 138,13	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
138,36	C-10
131,14	C-d
128,48; 128,40; 128,29; 128,18; 128,09; 128,02; 127,95; 127,67	C aromáticos
114,72	C-11
98,22	C-1
92,32	C-b ( <i>ipso</i> )
81,86	C-3
79,74	C-2
79,38	C-4
75,78; 73,44	C benzílicos
73,10	C-7
69,11	C-5
55,52	OCH <sub>3</sub>
40,32	C-6
30,28	C-9
29,64	C-8

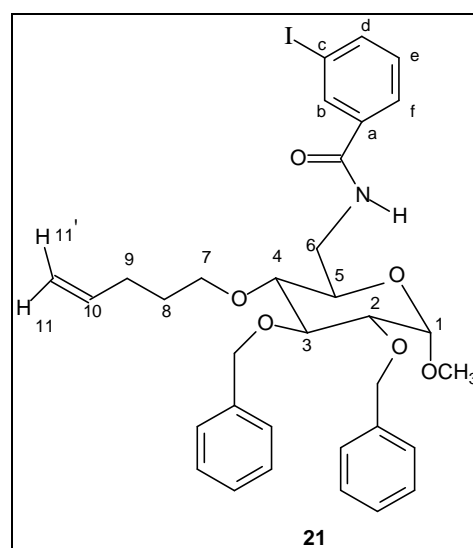
Tabela 3.19 (conclusão)

Massas de alta resolução TOF MS ES Figura 4.58, p. 123

Íon	m/z	
	Calculado	Encontrado
[M + H] <sup>+</sup>	672,182	672,180
[M + H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>	689,185	689,188

Massas de alta resolução TOF MSMS ES do pico de m/z 672 Figura 4.58, p. 123

Íon	m/z
[M + H] <sup>+</sup>	672
[M + H] <sup>+</sup> – CH <sub>3</sub> OH (A)	640
(A) – BnOH (B)	532
(B) – CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	446
(B) – o-idobenzoilamina	285

Tabela 3.20 – Dados físico-químicos e espectrométricos de **21**

F.M.:	C <sub>33</sub> H <sub>38</sub> INO <sub>6</sub>
M.M.:	671,57 g / mol
F.F.:	70,3 – 72,0 °C
[α] <sub>D</sub> :	+12,7 (c 1,71, CHCl <sub>3</sub> )
IV: Figura 4.46, p. 114	

$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3295	v N-H amida
3032	v C-H aromático

Tabela 3.20 (continuação)

		2928		v C-H alifático	
		1639		v C=O amida	
		1538		$\delta$ N-H	
		1497, 1453		v C=C aromático	
RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): Figuras 4.52 e 4.53, p. 120					
$\delta$	Multiplicidade	Integral	Atribuição	$J$ (Hz)	
8,07	s	1 H	H-b	-	
7,82	d	1 H	H-d	$J_{d-e} = 7,8$	
7,67	d	1 H	H-f	$J_{f-c} = 7,8$	
7,36 – 7,26	m	10 H	H aromáticos	-	
7,16	t	1 H	H-e	$J_{e-d} = J_{e-f} = 7,8$	
6,33	tl	1 H	NH	-	
5,84 – 5,74	m	1 H	H-10	-	
5,00	dd	1 H	H-11'	$J_{11'-10} = 17,1$ $J_{11'-11}$ ou $J_{11'-9} = 1,5$	
4,96	d	1 H	H-11	$J_{11-10} = 10,5$	
4,94	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 10,7$	
4,79	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,1$	
4,78	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 10,7$	
4,64	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,1$	
4,57	d	1 H	H-1	$J_{1-2} = 3,5$	
3,90	t	1 H	H-3	$J_{3-2} = J_{3-4} = 9,3$	
3,86 – 3,56	m	5 H	H-7, H-6, H-5	-	
3,45	dd	1 H	H-2	$J_{2-3} = 9,3$ $J_{2-1} = 3,5$	
3,37	s	3 H	OCH <sub>3</sub>	-	
3,12	t	1 H	H-4	$J_{4-3} = J_{4-5} = 9,3$	
2,14 – 2,08	m	2 H	H-9	-	
1,73 – 1,61	m	2 H	H-8	-	

Tabela 3.20 (conclusão)

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): Figura 4.55, p. 121

$\delta$	Atribuição
165,68	$\text{C}=\text{O}$
140,40	C-d
138,60; 138,14	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
138,20	C-10
136,59	C-a ( <i>ipso</i> )
136,00	C-b
130,27	C-e
128,50; 128,41; 128,07; 128,00; 127,97; 127,68	C aromáticos
125,99	C-f
114,77	C-11
98,17	C-1
94,32	C-c ( <i>ipso</i> )
81,68	C-3
79,91	C-2
79,57	C-4
75,79; 73,48	C benzílicos
72,91	C-7
69,15	C-5
55,34	$\text{OCH}_3$
40,49	C-6
30,27	C-9
29,62	C-8

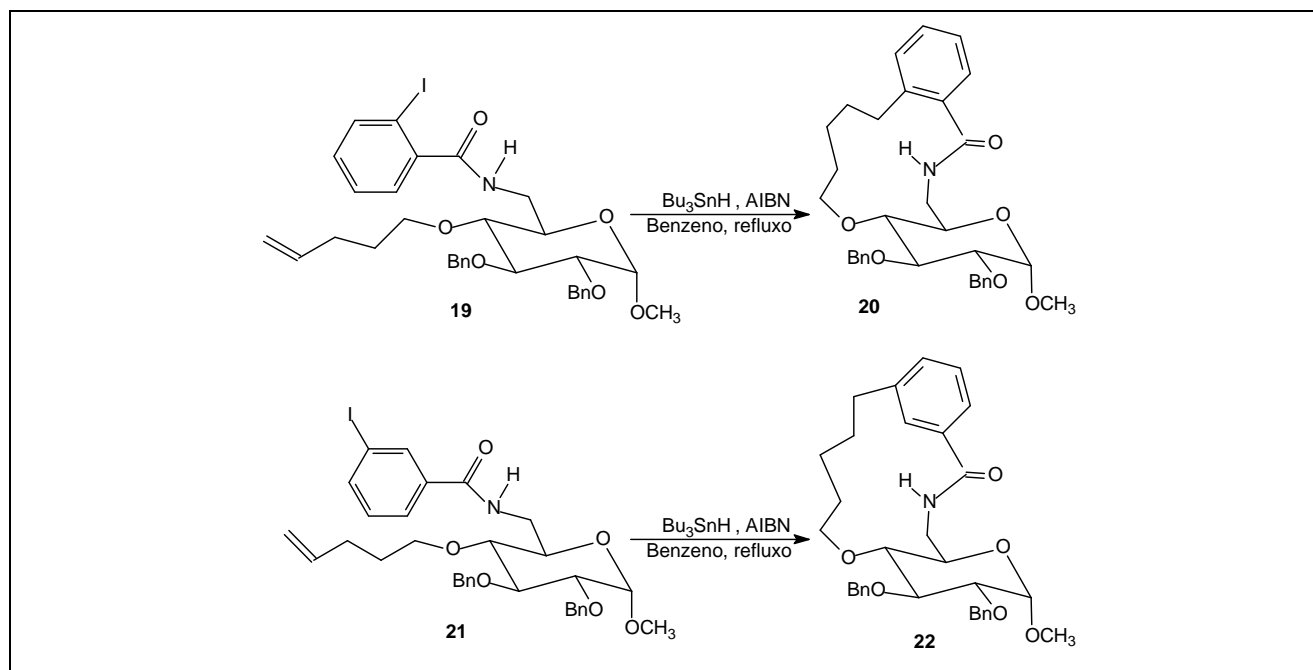
Massas de alta resolução TOF MS ES Figura 4.59, p. 124

Íon	$m/z$	
	Calculado	Encontrado
$[\text{M} + \text{H}]^+$	672,182	672,150
$[\text{M} + \text{H}_2\text{O}]^+$	689,185	689,188

Massas de alta resolução TOF MSMS ES do pico de  $m/z$  672 Figura 4.59, p. 124

Íon	$m/z$
$[\text{M} + \text{H}]^+$	672
$[\text{M} + \text{H}]^+ - \text{CH}_3\text{OH}$ (A)	640
(A) – $\text{BnOH}$ (B)	532
(B) – $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$	446
(B) – <i>m</i> -iodobenzoilamina	285

## 3.2.11 Reações de macrociclização radicalar



Para as reações de macrociclização radicalar foi utilizado um balão tritubulado, adaptado em uma das extremidades a um condensador de refluxo conectado a um sistema de escape de gás (tubo contendo óleo mineral). Outra extremidade foi fechada com rolha de saia por onde se introduziu o nitrogênio (durante toda a reação foi mantida a atmosfera de nitrogênio) e a terceira extremidade do balão foi adaptada a um funil de adição fechado com “rolha de saia”. À solução da *o*-iodobenzamida **19** ou da *m*-iodobenzamida **21** em solvente anidro, sob agitação magnética e refluxo, adicionou-se, lentamente, por meio do funil de adição, solução de AIBN (quantidade catalítica) e hidreto de tri-*n*-butilestanho, em solvente anidro. Uma hora após o término da adição, eliminou-se o solvente por destilação sob pressão reduzida usando evaporador rotativo. O resíduo obtido foi submetido à CCS (fase estacionária: sílica gel:KF 9:1) com eluição em gradiente (eluente: hexano/acetato de etila). As condições de cada reação de macrociclização radicalar das iodobenzamidas **19** e **21**, assim como os produtos isolados e seus respectivos rendimentos, encontram-se apresentados nas tabelas 3.21 e 3.22.

Tabela 3.21 – Condições empregadas nas reações radiculares de **19**, produtos isolados e seus respectivos rendimentos

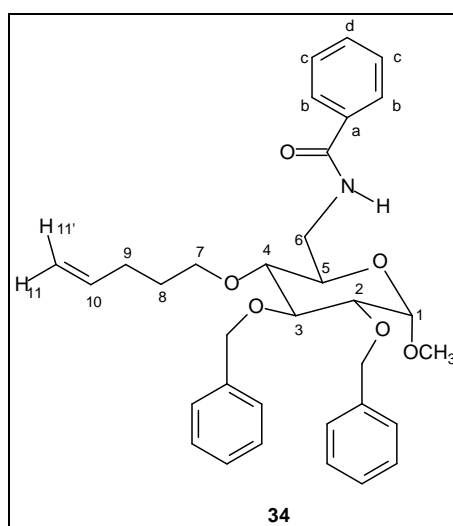
Reação	[ <b>19</b> ] (mmol/L) final	[Bu <sub>3</sub> SnH] (mmol/L) final	Tempo de adição (h)	Solvente (Volume total)	Produtos obtidos e respectivos rendimentos
1	8,0	12,0	1,5	PhH (18,0 mL)	<b>34</b> (67%)
2	3,6	5,4	4,0	PhH (40,0 mL)	<b>34</b> (66%)

\* Para todas as reações, 20% do volume total do solvente foi utilizado para preparar a solução de Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN..

Tabela 3.22 – Condições empregadas nas reações radiculares de **21**, produtos isolados e seus respectivos rendimentos

Reação	[ <b>21</b> ] (mmol/L) final	[Bu <sub>3</sub> SnH] (mmol/L) final	Tempo de adição (h)	Solvente (Volume total)	Produtos obtidos e respectivos rendimentos
1	8,0	12,0	1,5	PhH (18,0 mL)	<b>34</b> (59%)
2	3,6	5,4	3,0	PhH (40,0 mL)	<b>35</b> (67%)
3	3,6	5,4	3,0	Ciclo-hexano + PhH (40,0 mL)	<b>34</b> (97%)
4	3,6	5,4	3,0	Acetonitrila (58,0 mL)	<b>34</b> (55%)

\* Para todas as reações, 20% do volume total do solvente foi utilizado para preparar a solução de Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN. \*\*Na reação realizada em ciclo-hexano, foi adicionado benzeno anidro em quantidade suficiente para solubilizar a benzamida **21** e a mistura de Bu<sub>3</sub>SnH e AIBN. \*\*\*Na reação realizada em acetonitrila, foi adicionado benzeno anidro em quantidade suficiente para solubilizar a benzamida **21**.

Tabela 3.23 – Dados físico-químicos e espectrométricos de **34**

F.M.:	C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>6</sub>
M.M.:	545,68 g / mol
F.F.:	66,2 – 67,0 °C
[α] <sub>D</sub> :	+14,1 (c 2,10; CHCl <sub>3</sub> )

IV: Figura 4.66, p. 131

$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuição
3287	v N-H amida
3032	v C-H aromático
2920	v C-H alifático



Tabela 3.23 (continuação)

1638	v C=O amida
1544	$\delta$ N-H
1489, 1454	v C=C aromático

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): Figuras 4.67 e 4.68, p. 132 e 133

$\delta$	Multiplicidade	Integral	Atribuição	$J$ (Hz)
7,73	dl	2 H	H-b	$J_{b-c} = 7,3$
7,49	tl	1 H	H-d	$J_{d-c} = 7,3$
7,42	tl	2 H	H-c	$J_{c-b} = J_{c-d} = 7,3$
7,36 – 7,29	m	10 H	H aromáticos	-
6,36	tl	1 H	NH	-
5,82 – 5,73	m	1 H	H-10	-
5,00	dd	1 H	H-11'	$J_{11'-10} = 17,1$ $J_{11'-11}$ ou $J_{11'-9} = 1,6$
4,93	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 10,7$
4,92	d	1 H	H-11	$J_{11-10} = 10,1$
4,79	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,2$
4,78	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 10,7$
4,65	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,2$
4,57		1 H	H-1	$J_{1-2} = 3,5$
3,91	t	1 H	H-3	$J_{3-4} = J_{3-2} = 9,3$
3,84 – 3,60	m	5 H	H-6, H-7, H-5	-
3,46	dd	1 H	H-2	$J_{2-3} = 9,3$ $J_{2-1} = 3,5$
3,37	s	3 H	OCH <sub>3</sub>	-
3,15	t	1 H	H-4	$J_{4-3} = J_{4-5} = 9,3$
2,14 – 2,08	m	2 H	H-9	-
1,72 – 1,58	m	2 H	H-8	-

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): Figura 4.70, p. 134

$\delta$	Atribuição
167,23	C=O
138,64; 138,18	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
138,34	C-10
134,62	C-a ( <i>ipso</i> )
131,48	C-b

Tabela 3.23 (conclusão)

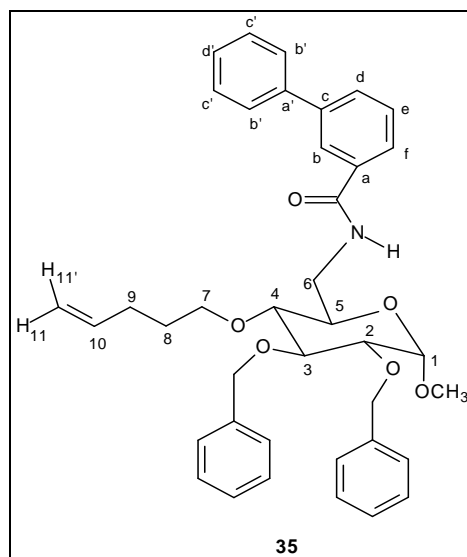
128,61; 128,43; 128,06; 128,00; 127,94; 127,66	C aromáticos
126,85	C-d
114,72	C-11
98,17	C-1
81,65	C-3
81,65	C-2
79,61	C-4
75,79; 73,47	C benzílicos
72,92	C-7
69,30	C-5
55,29	OCH <sub>3</sub>
40,38	C-6
30,27	C-9
29,63	C-8

Massas de alta resolução TOF MS ES Figura 4.72, p. 135

Íon	<i>m/z</i>	
	Calculado	Encontrado
[M + H] <sup>+</sup>	546,286	546,294
[M + Na] <sup>+</sup>	568,267	568,253
[M + K] <sup>+</sup>	584,241	584,240

Massas de alta resolução TOF MSMS ES do pico de *m/z* 546 Figura 4.72, p. 135

Íon	<i>m/z</i>
[M + H] <sup>+</sup>	546
[M + H] <sup>+</sup> – CH <sub>3</sub> OH (A)	614
(A) – BnOH (B)	406
(B) – CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	320
(B) – benzoilamina	285

Tabela 3.24 – Dados físico-químicos e espectrométricos de **35**

F.M.:	$C_{39}H_{43}NO_6$
M.M.:	621,77 g / mol
F.F.:	97,2 – 98,8 °C
$[\alpha]_D$ :	+15,2 (c 1,71; $CHCl_3$ )
IV: Figura 4.74, p. 137	

$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ ( $cm^{-1}$ )	Atribuição
3324	v N-H amida
3031	v C-H aromático
2908	v C-H alifático
1635	v C=O amida
1540	$\delta$ N-H
1473, 1454	v C=C aromático

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): Figuras 4.75 e 4.76, p. 139

$\delta$	Multiplicidade	Integral	Atribuição	$J$ (Hz)
7,98	s	1 H	H-b	-
7,71	d	1 H	H-d	$J_{d-e} = 7,6$
7,67	d	1 H	H-f	$J_{f-e} = 7,6$
7,60	dl	2 H	H-b'	$J_{b'-c'} = 7,6$
7,49	t	1 H	H-e	$J_{e-f} = J_{e-d} = 7,6$
7,46	t	2H	Hc'	$J_{c'-b'} = J_{c'-d'} = 7,6$
7,39 – 7,25	m	11 H	H aromáticos	-
6,44	tl	1 H	<u>NH</u>	-

Tabela 3.24 (continuação)

5,83 – 5,73	m	1 H	H-10	-
5,00	d	1 H	H-11'	$J_{11'-10} = 17,2$
4,94	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 10,8$
4,92	d	1 H	H-11	$J_{11-10} = 10,0$
4,78	dl	2 H	H benzílico	-
4,64	d	1 H	H benzílico	$J_{gem} = 12,0$
4,57	d	1 H	H-1	$J_{1-2} = 3,5$
3,91	t	1 H	H-3	$J_{3-2} = J_{3-4} = 9,2$
3,85 – 3,60	m	5 H	H-6, H-7, H-5	-
3,45	dd	1 H	H-2	$J_{2-3} = J_{2-1} = 3,5$
3,40	s	3 H	OCH <sub>3</sub>	-
3,15	t	1 H	H-4	$J_{4-3} = 9,2$ $J_{4-5} = 9,2$
2,14-2,09	m	2 H	H-9	-
1,73 – 1,64	m	2 H	H-8	-

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): Figuras 4.78, p. 140

$\delta$	Atribuição
167,24	C=O
141,83	C-c ( <i>ipso</i> )
140,28	C-a' ( <i>ipso</i> )
138,65; 138,16	C <i>ipso</i> dos grupos benzila
138,24	C-10
135,23	C-a ( <i>ipso</i> )
130,19	C-d
129,04	C-e ou C-c'
128,91	C-e ou C-c'
128,47; 128,41; 128,07; 128,00; 127,95; 127,79; 127,66	C aromáticos
127,21	C-b'
125,88	C-b
125,44	C-f
114,44	C-11
98,18	C-1
81,71	C-3
79,95	C-2

Tabela 3.24 (conclusão)

79,63	C-3
75,78; 73,48	C benzílicos
72,92	C7
69,32	C-5
55,30	OCH <sub>3</sub>
40,47	C-6
30,28	C-9
29,65	C-8

Massas de alta resolução TOF MS ES Figura 4.83, p. 143

Íon	<i>m/z</i>	
	Calculado	Encontrado
[M + H] <sup>+</sup>	622,317	622,316
[M + Na] <sup>+</sup>	644,299	644,307

Massas de alta resolução TOF MSMS ES do pico de *m/z* 622 Figura 4.83, p. 143

Íon	<i>m/z</i>
[M + H] <sup>+</sup>	622
[M + H] <sup>+</sup> – CH <sub>3</sub> OH (A)	590
(A) – BnOH (B)	483
(B) – CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	396
(B) – 3-(fenil)-benzoilamina	285

### 3.3 Testes de atividade biológica

#### 3.3.1 Testes de atividade antibacteriana e antifúngica

Foram realizados testes de atividade antibacteriana e antifúngica com as substâncias inéditas **29**, **31**, **33**, **19**, **21**, **34** e **35** (Figura 3.1), no Laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico (Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais), sob a coordenação da Profa. Elzília de Aguiar Nunan.

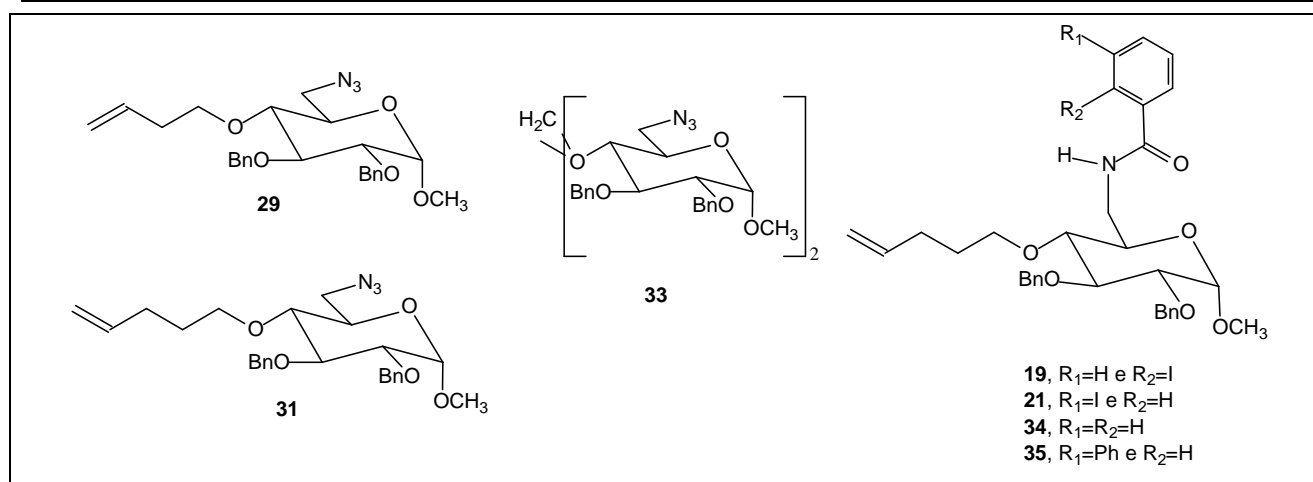


Figura 3.1 – Substâncias inéditas submetidas a testes de atividade antibacteriana e antifúngica.

A atividade antimicrobiana das substâncias foi determinada contra os fungos e bactérias especificados na tabela 3.25.

Tabela 3.25 – Microorganismos utilizados para os testes de atividade antimicrobiana

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

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

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

As amostras foram ensaiadas em triplicata, empregando-se o método convencional de difusão em ágar (FARMACOPÉIA..., 1988). Discos de papéis estéreis (diâmetro de 6 mm) foram impregnados com 20 µL das soluções das substâncias **29**, **31**, **33**, **19**, **21**, **34** e **35** (5 mg/mL em clorofórmio). Como controle positivo, os discos foram impregnados com 10 µL das soluções de cloranfenicol, gentamicina e anfotericina B, em triplicata. Como prova em branco, os discos foram impregnados com clorofórmio, em triplicata.

Tabela 3.26 – Quantidade de matéria das substâncias e padrões usados no teste de atividade antimicrobiana

Substância	MM (g)	Massa (µg)	Quantidade de matéria (µmol)
<b>29</b>	453,54	100	0,220
<b>31</b>	467,57	100	0,214
<b>33</b>	810,88	100	0,123
<b>19</b>	671,57	100	0,149
<b>21</b>	671,57	100	0,149
<b>34</b>	545,68	100	0,183
<b>35</b>	621,77	100	0,161
cloranfenicol	323,13	10	0,031
anfotericina	924,09	20	0,022
gentamicina	477,6	10	0,021

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

### 3.3.2 Testes de atividade antineoplásica

Quatro substâncias sintetizadas (**19**, **21**, **34** e **35**; Figura 3.2) foram cadastradas no Projeto “In Vitro Cell Line Screening Project (IVLSP)” no âmbito do programa “Developmental Therapeutics Program (DTP)” do “National Cancer Institute (NCI)” visando à realização de ensaios de atividade antineoplásica. A *meta*-iodobenzamida **21** e seus produtos das reações mediadas por hidreto de tri-*n*-butilestanho, o produto de hidrogenólise **34** e o composto bifenílico **35**, foram selecionados para a realização dos testes e a amida **19** foi recusada.

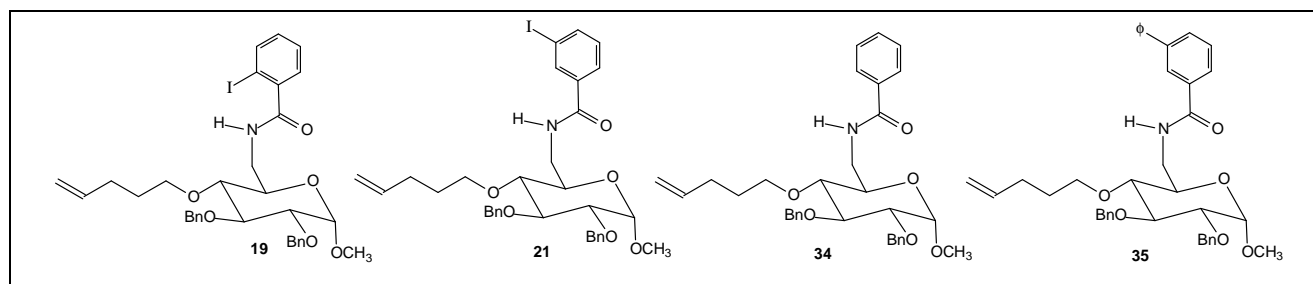


Figura 3.2 – Substâncias inéditas cadastradas para a realização de testes de atividade antineoplásica.

Foram utilizados para os testes suspensões de 62 linhagens de células de nove tipos de câncer (próstata, cólon, mama, pulmão, melanoma, SNC, renal, ovário, leucemia) diluídas de modo a se obter uma densidade específica para cada tipo de célula. Com auxílio de uma pipeta, transferiram-se 100 µL da suspensão de células para um poço de uma placa de ELISA de 96-poços, com quantidades de células variando entre 5000 e 40000. O número de células foi pré-definido de acordo com as características de crescimento de cada tipo de célula. As placas inoculadas foram

pré-incubadas por um período de 24 horas a 37 °C para a estabilização. Em seguida, foram adicionados 100 µL das soluções das substâncias de tal forma que concentração final fosse de 10 µmol/L. A incubação foi feita por 48 horas em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>, 95% de ar e 100% de umidade relativa. O crescimento celular foi quantificado usando leitor de densidade ótica. Os resultados foram reportados em porcentagem de crescimento celular e em um gráfico construído por meio de um programa denominado COMPARE.

No projeto IVLSP de busca de novos agentes antineoplásicos, compostos que apresentam significativa inibição do crescimento celular são novamente avaliados, em uma segunda fase, contra as mesmas 60 linhagens de célula utilizando cinco diferentes diluições. O parâmetro para um composto ser selecionado para a segunda fase é apresentar uma inibição de crescimento maior que 60% (percentual de crescimento não maior que 40%) em pelo menos nove linhagens das 60 testadas.

### **3.3.3 Testes de avaliação do efeito citotóxico em células mononucleares do sangue periférico**

As substâncias **19**, **34** e **35** (Figura 3.2, p. 79) foram investigadas neste ensaio a fim de se avaliar seu efeito citotóxico para células normais, bem como seu potencial imunomodulador *in vitro*. As células mononucleares do sangue periférico humano (CMSP) foram separadas conforme o método descrito por Souza-Fagundes e colaboradores (2002) com modificações. O sangue heparinizado foi aplicado em tubos siliconizados de 50 mL contendo uma mistura de Ficoll-diatrozoato, obtida comercialmente na proporção de uma parte de Ficoll-diatrozoato para duas partes de sangue. Essa preparação foi centrifugada por 40 minutos, 500 g a 18°C. Após a centrifugação, as células foram removidas com o auxílio de uma pipeta e transferidas para um tubo estéril de fundo cônico de 50 mL. Em seguida, as células foram lavadas e a densidade celular ajustada para  $2,0 \times 10^6$  células/mL. 0,1 mL desta suspensão (200.000 células) foram cultivados em presença de diferentes concentrações das substâncias ( $5 \times 10^{-5}$  mol/L a  $5 \times 10^{-11}$  mol/L) e estimuladas com PHA por 72 horas. As células foram mantidas em meio de cultivo completo contendo RPMI, suplementado de 5% de soro humano normal AB Rh<sup>+</sup> previamente inativado, 1,6% de L-Glutamina, 3% da mistura de antibiótico-antimicótico (solução estoque 1000 U/mL de penicilina, 1000 µg/mL de estreptomicina e 25 µg/mL de fungisona). A proliferação e viabilidade celular foram avaliadas pelo método do MTT, com modificações (MOSMMAN, 1983).



## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme foi relatado no item "Justificativa, objetivos e plano de síntese" (p. 39) planejaram-se as sínteses dos precursores 2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**15**), 2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**17**), 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**19**) e 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**21**), que seriam submetidos à reação de carbociclicação radicalar com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  para conduzir às macrolactamas **16** (12 membros), **18** (13 membros), **20** (13 membros) e **22** (14 membros), respectivamente, por meio de ciclicação pelo modo *endo* (Figura 4.1).

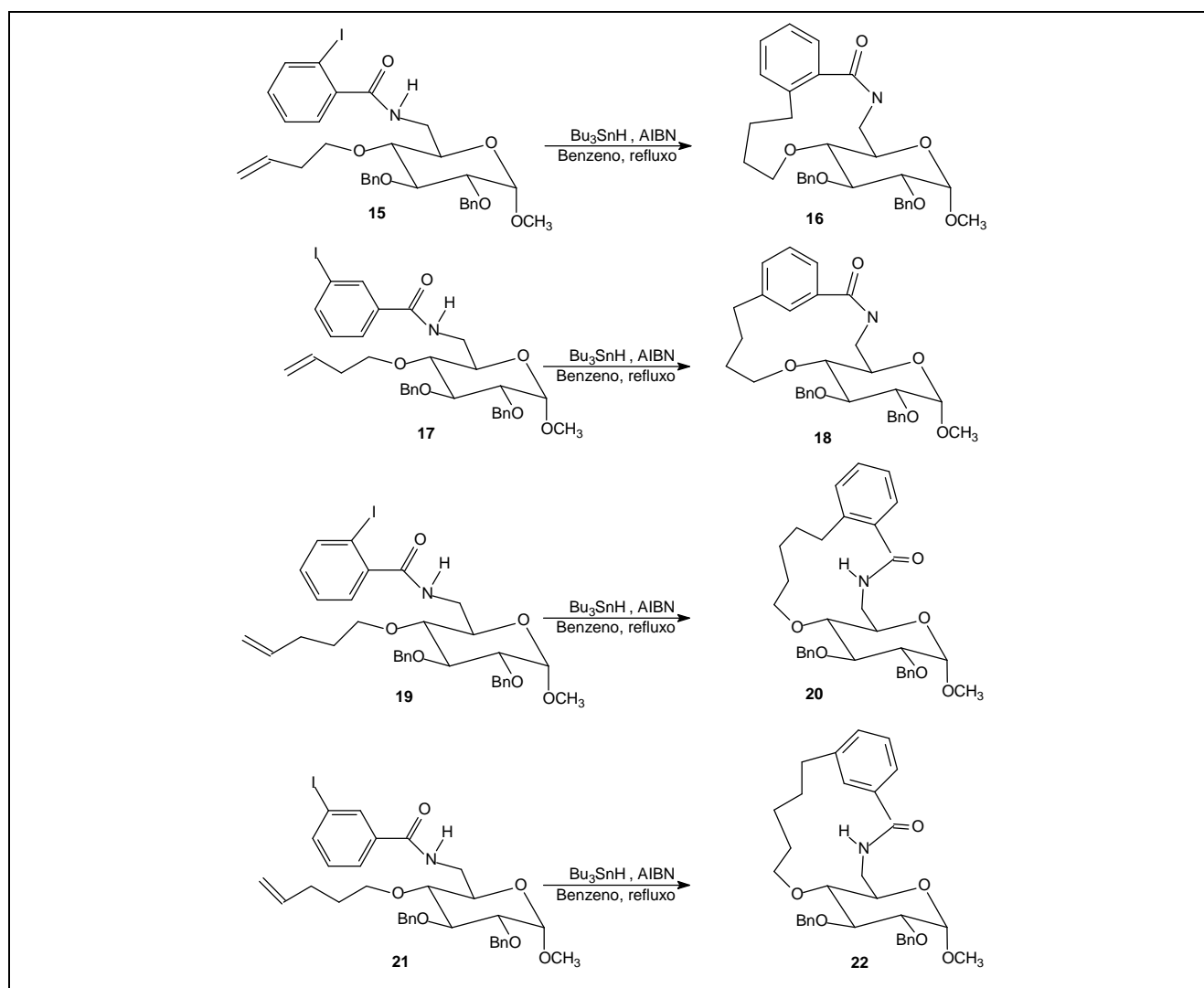


Figura 4.1 – Possíveis produtos de ciclicação *endo* das iodobenzamidas **15**, **17**, **19** e **21**.

Para as sínteses das benzamidas foi utilizado como material de partida o  $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**23**), que em cinco etapas, utilizando reações clássicas da química de carboidatos [proteção regioseletiva de grupos hidroxila (1ª etapa), O-alkilação (2ª etapa), remoção de grupo protetor (3ª etapa), substituição regioseletiva de hidroxila por iodo (4ª etapa), substituição nucleofílica de iodo por grupo azido (5ª etapa)] conduziu a **28**, intermediário comum para as

sínteses das quatro benzamidas (Figura 4.2). A sexta etapa envolveu a eterificação da hidroxila em C-4 com dois diferentes grupos alquênlicos (1-butenila e 1-pentenila), seguida de redução quimioseletiva do grupo azida (7<sup>a</sup> etapa) e posterior acilação das aminas (8<sup>a</sup> etapa) usado cloreto de 2- e 3-iodobenzoíla, para a obtenção das *orto* e *meta*-iodobenzamidas, respectivamente (Figura 4.2).

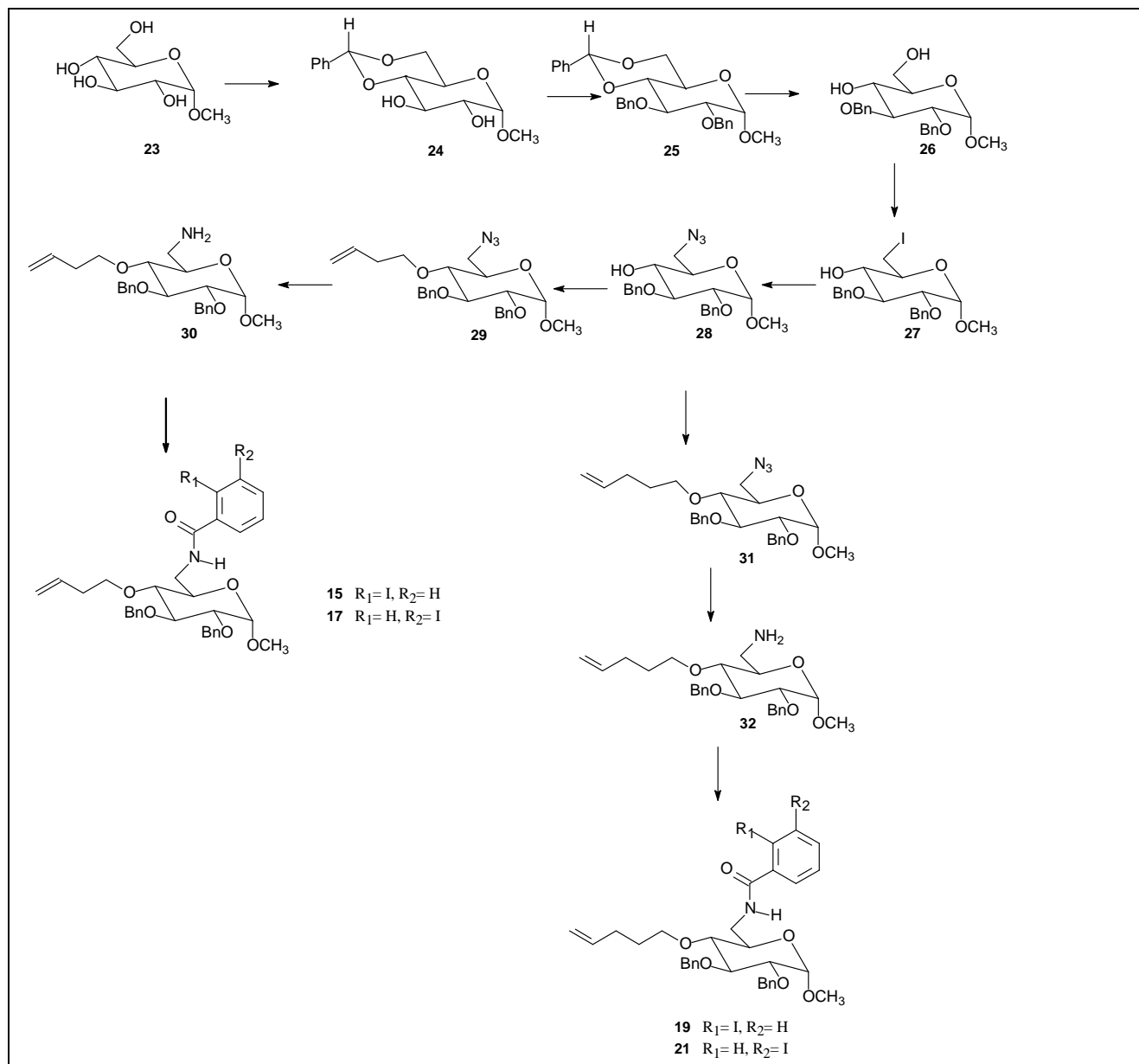


Figura 4.2 - Rota de síntese planejada para a obtenção das benzamidas 15, 17, 19 e 21.

Para as substâncias inéditas foram determinados ponto de fusão e rotação específica e foram obtidos os espectros no IV, de RMN  $^1H$ , de RMN  $^{13}C$ , DEPT e os espectros bidimensionais COSY e HMQC. Os espectros de RMN bidimensionais HMBC e espectros de massas de alta resolução e exatidão foram obtidos para as benzamidas e os produtos resultantes das reações com  $Bu_3SnH$ . Para a atribuição das bandas no IV e dos sinais de RMN utilizaram-se como referência Silverstein e colaboradores e Pavia e colaboradores (SILVERSTEIN et al., 2005; PAVIA et al., 2001). Para as

substâncias não-inéditas, foram obtidos os espectros no IV e os perfis cromatográficos em CCD, que foram comparados com os de padrões devidamente caracterizados pelos métodos espectrométricos. Além disso, essas substâncias tiveram suas constantes físico-químicas, tais como ponto de fusão e rotação específica comparadas com dados previamente relatados na literatura.

#### 4.1 Síntese de 4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**24**)

Quando uma substância orgânica polifuncionalizada é usada em uma rota sintética, alguma estratégia deve ser adotada para se realizar uma reação seletivamente em um de seus grupos funcionais. Para tanto, devem ser usados reagentes que reajam especificamente com o grupo funcional em questão ou pode-se lançar mão da proteção dos demais grupos funcionais presentes na molécula, deixando livre somente o grupo no qual se deseja fazer a transformação, e pode-se também fazer uma combinação dessas duas estratégias (BINKLEY, 1988).

Essas condutas são muito comuns na química de carboidratos, em especial a utilização de grupos de proteção, já que os carboidratos são moléculas polifuncionais, contendo diversos grupos hidroxila de reatividade muito semelhante, o que limita muito a utilização de reagentes regioseletivos. Diversas metodologias de proteção de hidroxilas são descritas na literatura para carboidratos, dentre as quais as mais utilizadas são a formação de glicosídeos, de acetais, de ésteres e de éteres. Para serem sinteticamente úteis os grupos de proteção devem possuir algumas características. Devem ser introduzidos com facilidade, devem ser estáveis às condições de reação às quais o produto protegido será submetido e deve ser de fácil remoção e separação do meio de reação realizada para sua remoção (BINKLEY, 1988).

A primeira etapa da rota de síntese (Figura 4.3) envolveu a proteção das hidroxilas em C-4 e C-6 do  $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**23**) na forma de acetal benzilidênico, seguindo metodologia em que se utilizam benzaldeído e cloreto de zinco como reagentes (HALL, 1980).

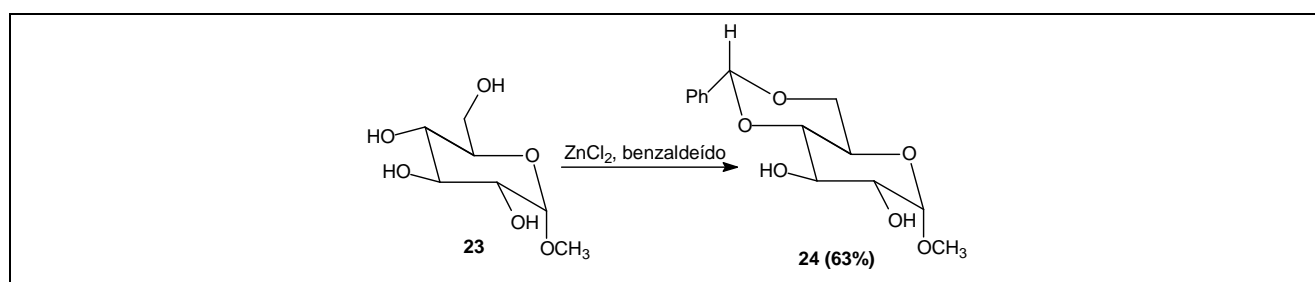


Figura 4.3 – Formação do acetal benzilidênico **24**.

O acetal benzilidênico é geralmente o grupo de escolha para proteção das hidroxilas de C-4 e C-6 em D-glicosídeos, devido à facilidade de sua formação e posterior remoção (HALL, 1980).

A regioseletividade da proteção das hidroxilas em C-4 e C-6 na forma de acetal benzilidênico é preferencial pelo fato de este ser o produto de controle termodinâmico e cinético da reação. Uma vez que as reações de formação dos acetais são reversíveis, a distribuição dos produtos no

equilíbrio é determinada pela estabilidade relativa de cada produto. A formação do anel de seis membros (1,3-dioxano), envolvendo as hidroxilas em C-6 e em C-4, é preferencial, já que neste produto há uma conformação na qual o grupo fenila (mais volumoso) encontra-se na posição equatorial. Os anéis de cinco membros (1,3-dioxolano), que poderiam se formar entre as hidroxilas em C-2 e C-3 ou entre as hidroxilas em C-4 e C-3 são menos estáveis devido ao fato de os anéis assumirem a conformação eclipsada. O controle cinético da reação também favorece a formação do acetal benzilidênico entre C-4 e C-6, devido ao menor impedimento estérico presente na hidroxila primária em C-6, o que favorece o ataque nucleofílico dessa hidroxila sobre o carbono da carbonila do benzaldeído (BINKLEY, 1988; COLLINS; FERRIER, 1995). Portanto, pelo fato de o acetal benzilidênico nas hidroxilas em C-4 e C-6 ser formado mais rapidamente (controle cinético) e ser mais estável (controle termodinâmico), o 4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**24**) é o produto predominante da reação. A despeito de ser possível ocorrer isomerização catalisada por ácido do anel acetal benzilidênico de seis membros para o anel de cinco membros (Figura 4.4), no equilíbrio esse fenômeno não é importante, devido à maior estabilidade termodinâmica do acetal 4,6-O-benzilidênico e dessa forma nenhum produto com anel 1,3-dioxolano é isolado da reação (BINKLEY, 1988).

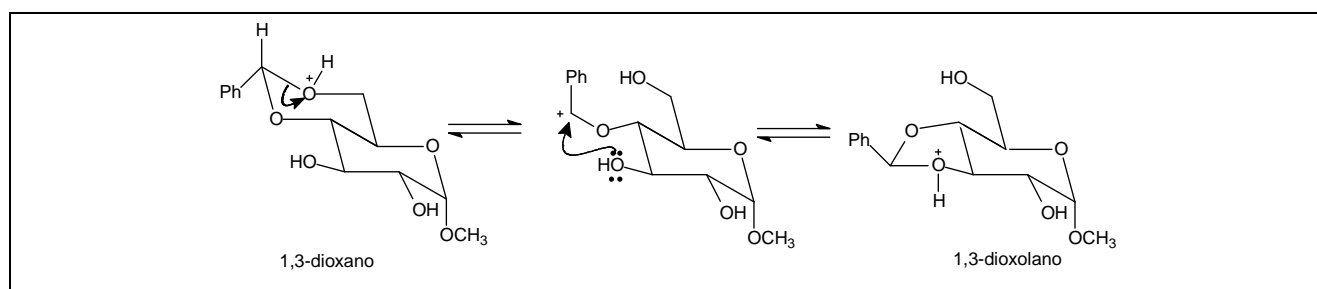


Figura 4.4 – Mecanismo de isomerização do acetal benzilidênico (**24**) catalisada por ácido.

Como já foi explicitado anteriormente, optou-se pela síntese do 4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**24**), seguindo a metodologia descrita por Hall (1980), em que se protegem regioselectivamente as hidroxilas em C-4 e C-6 de **23** utilizando benzaldeído e cloreto de zinco (HALL, 1980). Como pode ser visualizado no mecanismo apresentado na figura 4.5, a reação se inicia pelo ataque da hidroxila em C-6 ao complexo benzaldeído/cloreto de zinco (BINKLEY, 1988; COLLINS; FERRIER, 1995; HENDRICKSON et al., 1970).

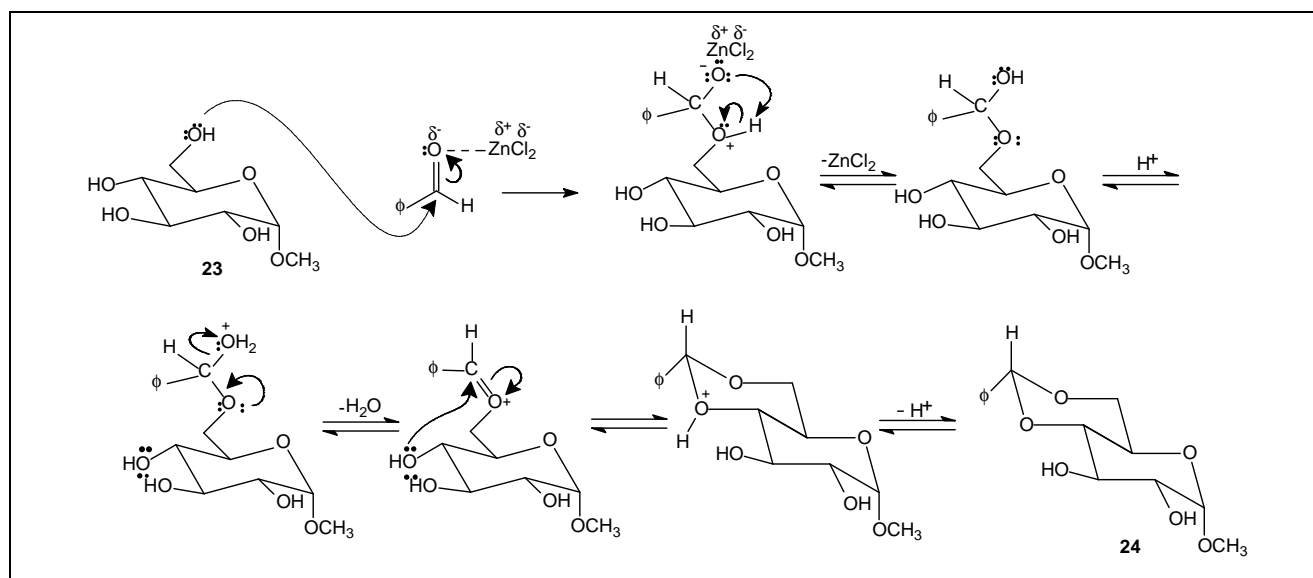


Figura 4.5 – Mecanismo para a formação do acetal benzilidênico **24**.

O procedimento seguido nesta reação envolveu a manutenção da mistura de cloreto de zinco e parte do benzaldeído sob agitação magnética vigorosa até a formação de uma pasta branca. O cloreto de zinco atua como um ácido de Lewis, ou seja, é capaz de complexar com a carbonila do benzaldeído de tal forma que favorece o ataque nucleofílico da hidroxila de C-6 do açúcar no carbono carbonílico do benzaldeído. Após a formação dessa pasta gelatinosa branca, adicionou-se o restante do benzaldeído (que funciona como solvente da reação). É importante que o açúcar seja adicionado somente após a formação da pasta gelatinosa branca, pois caso contrário, a formação do complexo cloreto de zinco-benzaldeído não é completada de modo efetivo e a reação não conduz a bons rendimentos do produto (HALL, 1980). Após o término da reação, a mistura foi vertida em um funil de separação contendo água gelada e éter de petróleo e agitou-se vigorosamente até a formação de uma massa branca, que foi filtrada e recristalizada com isopropanol e água. Esse procedimento com o éter de petróleo e água promove a separação do acetal benzilidênico, do cloreto de zinco, do benzaldeído e do  $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila que não tenham sido consumidos (HALL, 1980). Após recristalização do sólido, obteve-se **24** com 63% de rendimento.

Como **24** trata-se de uma molécula já extensivamente sintetizada no âmbito do grupo “QF/DQ/UFMG”, sua identificação foi realizada de forma simples, por meio da comparação direta em CCD com padrão previamente caracterizado. A faixa de fusão e a rotação específica do produto são compatíveis com as descritas na literatura (163,1 – 163,9 °C; Lit.: 166,0 – 167,0 °C, HALL, 1980; +108,0,  $c$  2,00,  $\text{CHCl}_3$ ; Lit.: +113,0,  $c$  2,00,  $\text{CHCl}_3$ , HALL 1980). O espectro no infravermelho de **24** (Figura 4.6) também foi obtido com o objetivo de acompanhar as transformações dos grupos funcionais da molécula durante o desenvolvimento da rota sintética. No espectro no infravermelho de **24** observam-se, entre outras bandas, aquelas referentes à deformação axial da ligação O-H ( $\bar{\nu}$  3445  $\text{cm}^{-1}$ ), à deformação axial de C=C de anel aromático ( $\bar{\nu}$

1471, 1450  $\text{cm}^{-1}$ ) e à deformação angular de C-H de anel aromático monossustituído ( $\bar{\nu}$  753 e 696  $\text{cm}^{-1}$ ).

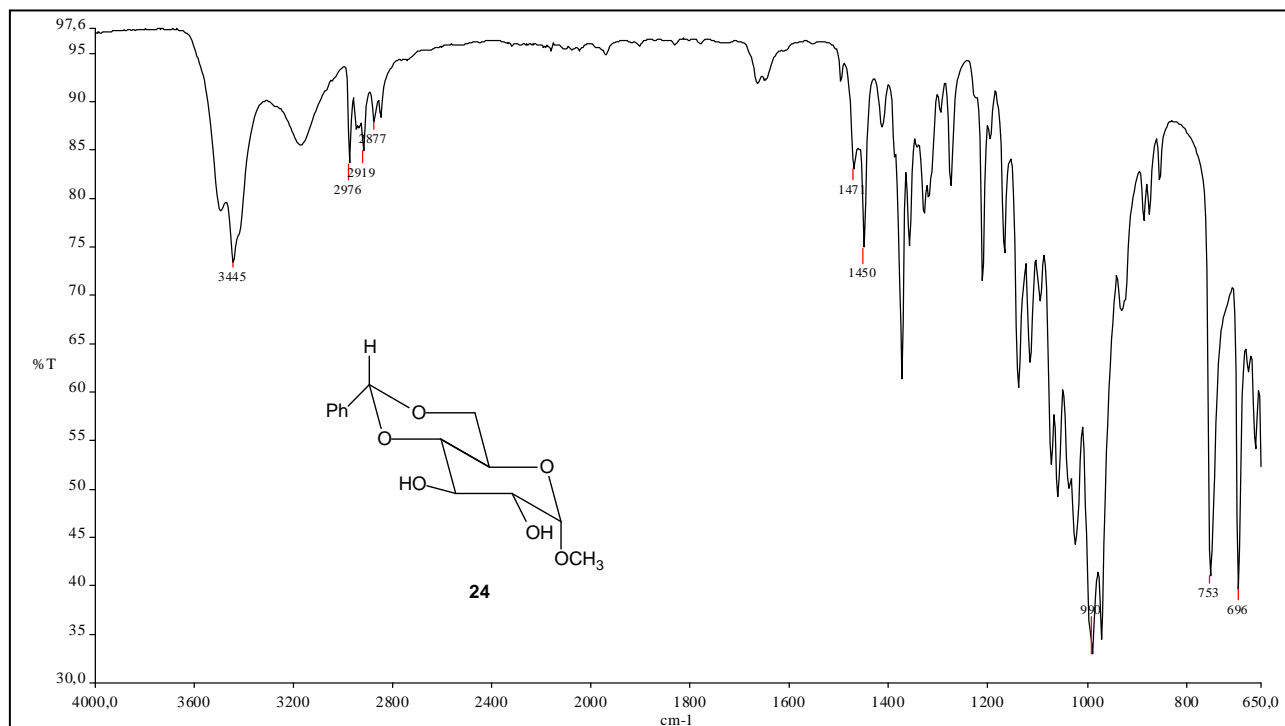


Figura 4.6 – Espectro no IV de 4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**24**).

#### 4.2 Síntese de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**25**)

A etapa seguinte consistiu na proteção das hidroxilas em C-2 e C-3 na forma de éter benzílico, por reação com brometo de benzila (Figura 4.7), como descrita por Pietraszkiwicz e Jurczak (1984).

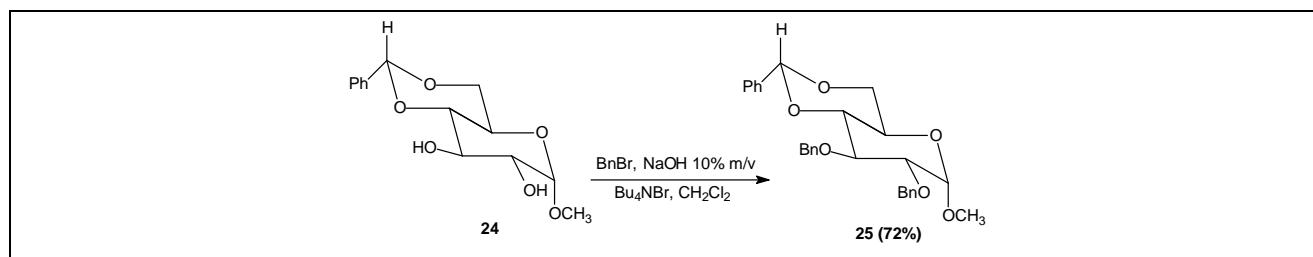


Figura 4.7 – Formação do éter benzílico **25**.

Para que as reações de O-alkilação ocorram é necessária a presença de uma base capaz de abstrair o próton da hidroxila do carboidrato, transformando-o em um bom nucleófilo (alcóxido), para que o ataque sobre o haleto de alkila seja favorecido. A metodologia clássica para esse tipo de proteção é a que utiliza hidreto de sódio como base em solventes anidros, em geral, a dimetilformamida e o dimetilsulfóxido (DUFOR et al., 1992; BERNOTAS et al., 1990). Para o desenvolvimento dessas reações são necessários cuidados especiais, como adição lenta e sob resfriamento da solução do álcool sobre a base, uma vez que se forma hidrogênio nesta reação. Além disso, há necessidade de se utilizar solventes anidros, para evitar o consumo do hidreto pela

água, e de se utilizar pressões muito baixas para eliminar os solventes (que apresentam altos pontos de ebulição) sem que haja degradação do produto, o que requer a utilização de bomba de vácuo.

O método escolhido para essa etapa de reação foi a alquilação com brometo de benzila em condições de catálise por transferência de fase, usando brometo de tetrabutilamônio como transferidor e solução aquosa de hidróxido de sódio como base (PIETRASZKIEWICZ; JURCKZAK, 1984). As reações realizadas por catálise em transferência de fase apresentam vantagens em relação à metodologia clássica: utilização de solventes sem a necessidade de tratamentos prévios para torná-los anidros, aumento da velocidade de reação e/ou emprego de temperaturas menores, uso de hidróxidos e carbonatos alcalinos em lugar de bases extremamente fortes (hidretos, amidetos e alcóxidos) e que requerem cuidados especiais e, sobretudo, a maior simplicidade operacional (LANG; COMASSETO, 1988; LUCCHESI; MARZORATI, 2000).

A reação por catálise em transferência de fase é baseada no princípio de que reagentes solúveis em diferentes fases (orgânica e aquosa) podem ser colocados para reagir entre si com auxílio de um agente transferidor, que promove o contato entre eles pelo fato de ser solúvel em ambas as fases. Por meio da formação de um par iônico com o íon hidróxido, o transferidor de fase é o responsável pela transferência da base para a fase orgânica, possibilitando assim a formação do alcóxido, que reage com o haleto de alquila levando à formação do éter (Figura 4.8) (LANG; COMASSETO, 1988; LUCCHESI; MARZORATI, 2000). Para que esta metodologia seja empregada com sucesso um fator determinante é a agitação vigorosa, que permite maior contato entre as fases orgânica e aquosa (LANG; COMASSETO, 1988).

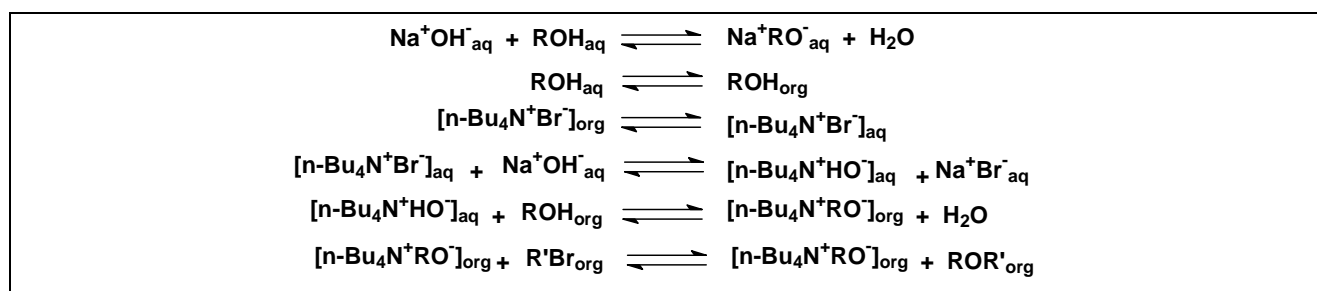


Figura 4.8 – Equilíbrios envolvidos em uma reação em transferência de fase.

Da reação de O-alkilação do 4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**24**), utilizando-se a metodologia por catálise em transferência de fase, isolou-se, após purificação por CCS, o produto **25**, um sólido cristalino, com rendimento de 72%. O produto foi identificado por comparação direta em CCD com um padrão disponível. A faixa de fusão encontrada foi de 91,6 – 93,9 °C (Lit.: 93 °C, BELL; LORBER, 1940) e a rotação específica foi de -31,7, *c* 5,01; CHCl<sub>3</sub> (Lit.: -33,0, *c* 5,00; CHCl<sub>3</sub>, BELL; LORBER, 1940). No espectro no IV de **25** (Figura 4.9), pode-se notar que não há banda de deformação axial de O-H, como encontrada no espectro do precursor **24**.

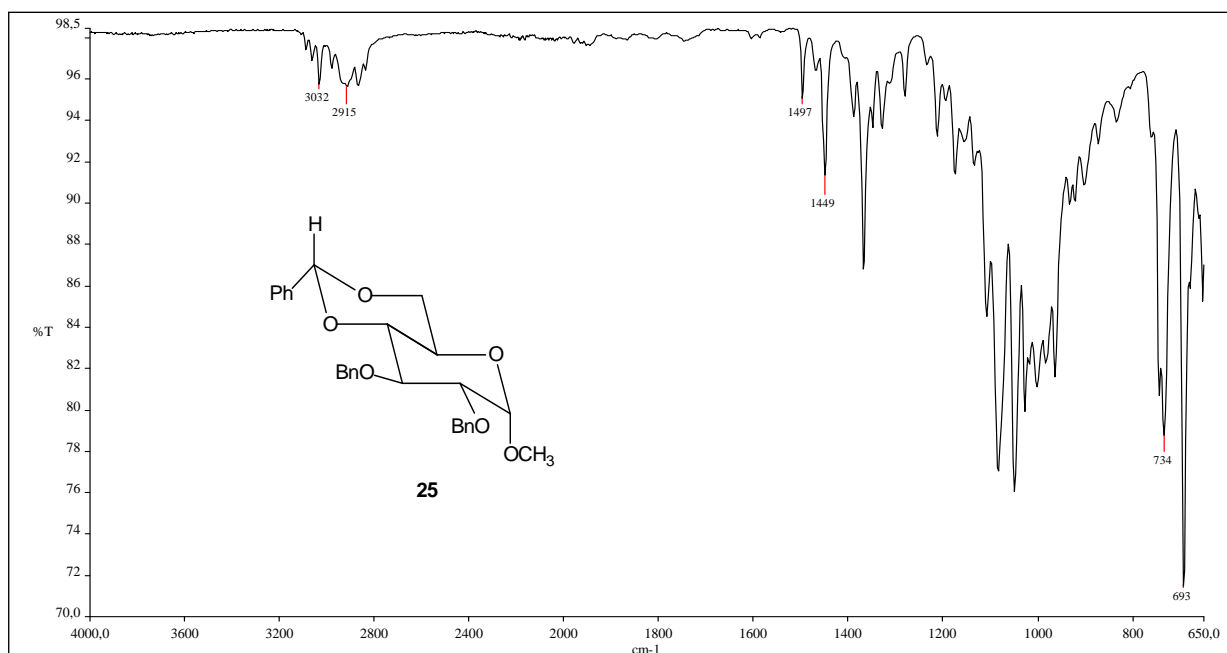


Figura 4.9 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**25**).

#### 4.3 Síntese de 2,3-di-O-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**26**)

Dando prosseguimento à rota de síntese proposta (Figura 4.2), foi realizada a remoção do grupo acetal benzilidênico de **25**, seguindo duas metodologias de hidrólise catalisada por ácidos (Figura 4.10), com o objetivo de deixar as hidroxilas em C-4 e C-6 livres para posteriores transformações que conduziriam aos demais intermediários.

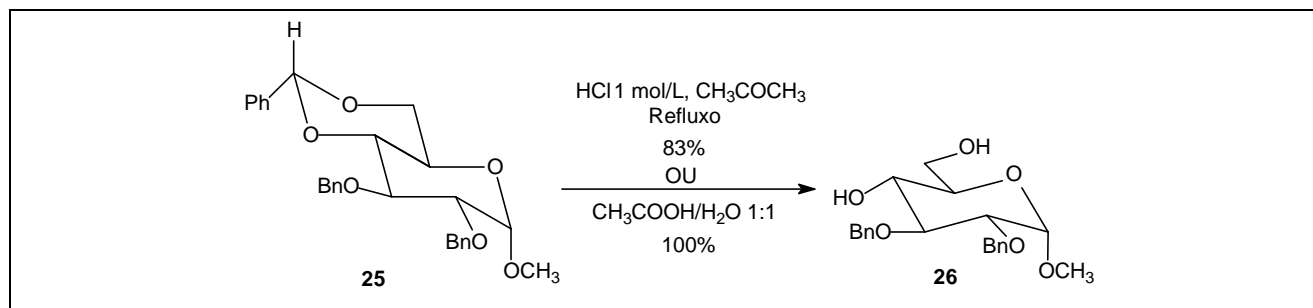


Figura 4.10 – Formação de **26**.

A remoção do grupo acetal benzilidênico pode ser realizada com facilidade por meio de hidrólise ácida, em condições brandas (BINKLEY, 1988; COLLINS; FERRIER, 1995) e o mecanismo de hidrólise encontra-se apresentado na figura 4.11.



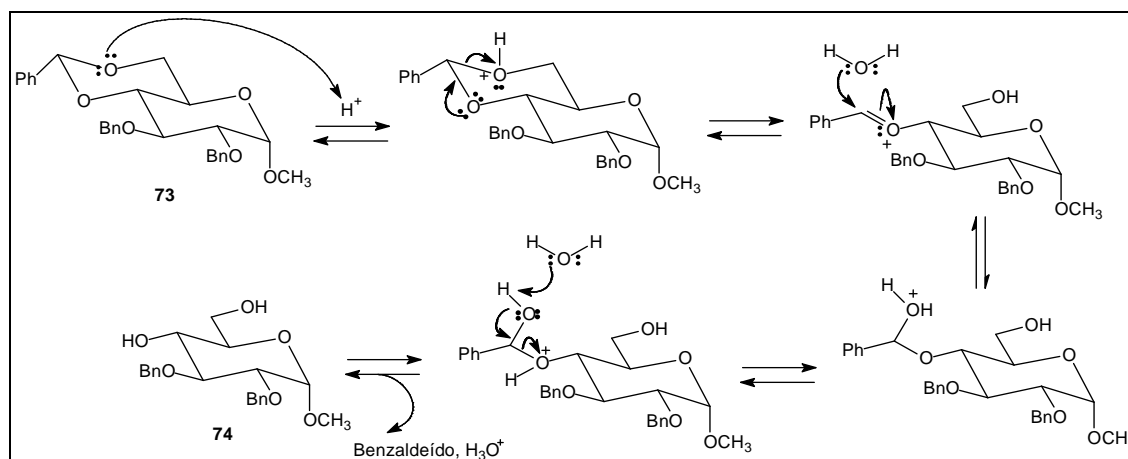


Figura 4.11 - Mecanismo de hidrólise catalisada por ácido do acetal benzilênico **25**.

A primeira metodologia de hidrólise do acetal benzilidênico foi realizada utilizando-se mistura de acetona, água e solução de ácido clorídrico 1 mol/L, sob refluxo por cerca de cinco horas (BELL; LORBER, 1940). A elaboração envolveu adição de carbonato de bário (dez equivalentes molares em relação à quantidade de HCl) sobre a mistura de reação até neutralização (cerca de 24 horas), filtração lenta e co-distilação do filtrado com etanol. O produto **26**, oleoso, foi cristalizado (sólido branco) usando éter de petróleo e o rendimento foi de 83%.

A segunda metodologia utilizada foi a que é descrita por Couri e colaboradores (2005), na qual o material de partida **25** é adicionado sobre uma mistura de água:ácido acético 1:1 e o aquecimento é realizado por irradiação de microondas em um forno de microondas doméstico adaptado (COURI et al., 2005). Durante o processamento da reação, o aquecimento foi interrompido periodicamente (a cada um minuto aproximadamente) para evitar o super aquecimento da mistura de reação e a conseqüente projeção. Inicialmente a reação foi acompanhada por CCD, porém pôde-se perceber que com o desenvolvimento da reação ocorria o desaparecimento de um sólido insolúvel (**25**), fazendo com que a reação se tornasse, depois de completada, uma mistura homogênea (constatado por CCD). A partir dessa observação, as demais reações realizadas seguindo essa metodologia foram acompanhadas baseadas nessa alteração macroscópica.

A metodologia descrita por Couri e colaboradores (2005) apresentou vantagens, em relação à hidrólise clássica. O tempo foi consideravelmente menor, tanto no que diz respeito ao tempo de reação (18 minutos, contra quatro horas), quanto com relação ao tempo de elaboração. A elaboração da reação desenvolvida em microondas é feita por meio da eliminação da mistura água:ácido acético sob pressão reduzida em evaporador rotativo. Na elaboração proposta por Bell e Lorber (1940), a neutralização com carbonato de bário é lenta e, além disso, tanto o excesso de carbonato de bário, quanto o sal que é formado durante a neutralização são constituídos de partículas muito finas. Por isso, a filtração deve ser feita com muito cuidado para que não haja passagem dos sólidos através do filtro. Além disso, rendimentos quantitativos (100%) foram obtidos utilizando a metodologia descrita por Couri e colaboradores (2005). O sólido cristalino obtido

foi identificado por meio de comparação direta por CCD com padrão disponível. Além disso, caracterizou-se **26** pela faixa de fusão (72–73,4 °C; Lit.: 75–76 °C, recristalizado em éter de petróleo, BELL; LORDER 1940), rotação específica (+18,60, *c* 5,0, CHCl<sub>3</sub>; Lit.: +18,8, *c* 4,90, CHCl<sub>3</sub>, BELL; LORDER 1940) e por espectrometria no IV (Figura 4.12), no qual se observa, além de outras bandas, aquela referente à deformação axial de ligação O-H ( $\bar{\nu}$  3272 cm<sup>-1</sup>), ausente no espectro **25** (Figura 4.9).

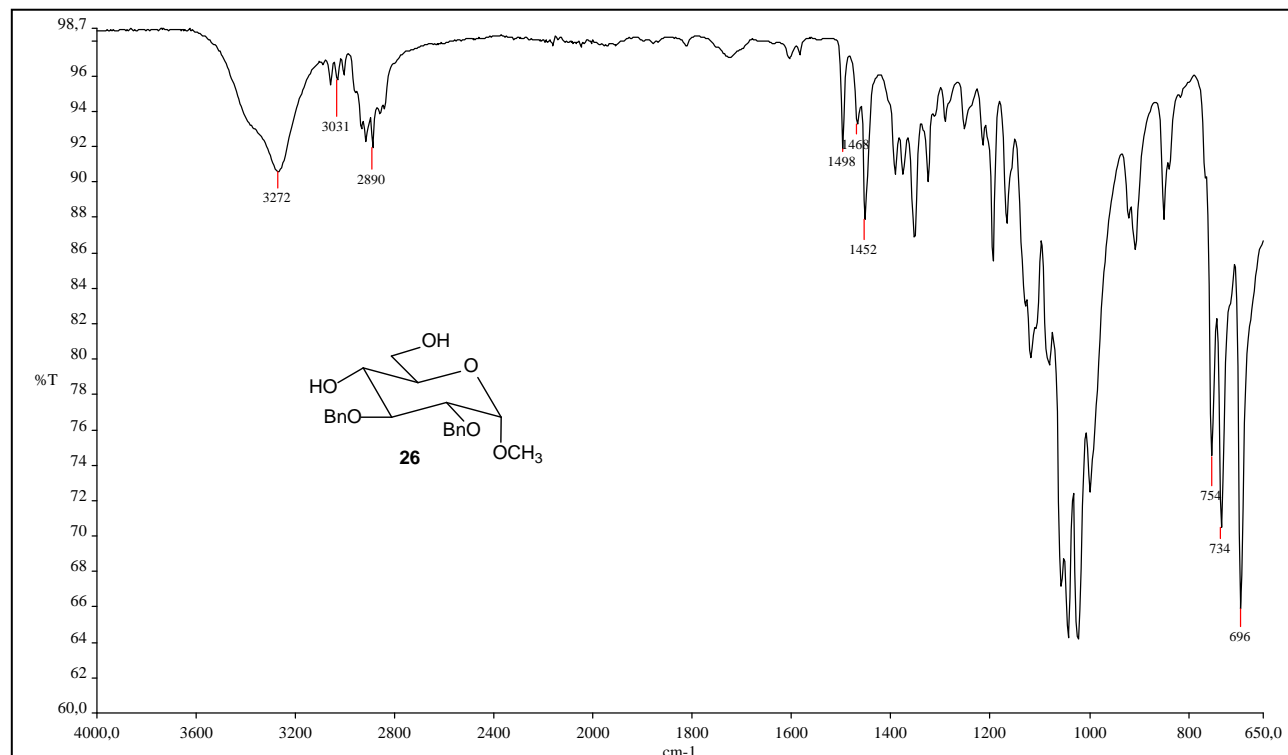


Figura 4.12 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**26**).

#### 4.4 Síntese de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-iodo- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**27**)

Nessa etapa, a hidroxila em C-6 deve ser regioseletivamente substituída por um bom grupo abandonador, para que na etapa posterior esse novo grupo possa ser substituído pelo íon azida, em uma substituição nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2). Redução do grupo azida conduz a uma amina e esse conjunto de transformações químicas é o mais utilizado para a obtenção de desoxiaminoacúcares (BINKLEY, 1988). Neste trabalho optou-se por substituir a hidroxila de C-6 pelo átomo de iodo, o halogênio mais facilmente deslocado pelo íon azida. Há diversas metodologias descritas na literatura para essa transformação, que pode ser realizada tanto por um método direto, proposto por Garegg e Samuelsson (1980), quanto por um método indireto, no qual uma etapa intermediária envolve a conversão da hidroxila em um éster sulfônico (mesilato ou tosilato) e, posteriormente, esse grupo é substituído por ataque nucleofílico do íon iodeto (GAREGG; SAMUELSSON, 1980).

Optou-se por sintetizar o derivado 6-desoxi-6-iodo **27** pelo método direto, no qual se utilizam iodo, imidazol e trifetilfosfina em tolueno sob refluxo (Figura 4.13) (GAREGG; SAMUELSSON, 1980).

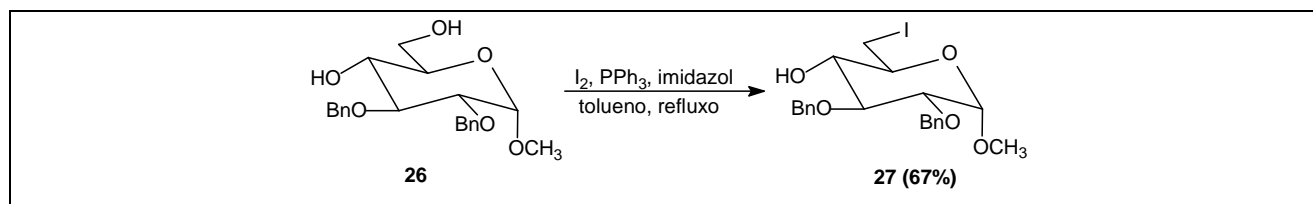


Figura 4.13 – Formação de **27**.

O método escolhido permite a substituição regioseletiva em C-6, em virtude da maior reatividade dessa hidroxila em relação à de C-4, proporcionada por seu menor impedimento estérico. Embora a hidroxila primária em C-6 seja mais reativa que a hidroxila secundária em C-4, não se deve descartar a formação do derivado diiodado, o que exige que a reação seja cuidadosamente acompanhada por CCD para se evitar a formação do mesmo.

Garegg e Samuelsson (1980) discutem a importância da adição de imidazol nessa reação, o qual é responsável pela formação de um complexo com iodo e trifetilfosfina que os torna solúvel em tolueno, garantindo que a reação se processe com bons rendimentos. O mecanismo proposto para a reação de substituição da hidroxila de **26** por iodo, via  $S_N2$ , pode ser visualizado na figura 4.14 (GAREGG; SAMUELSSON, 1980).

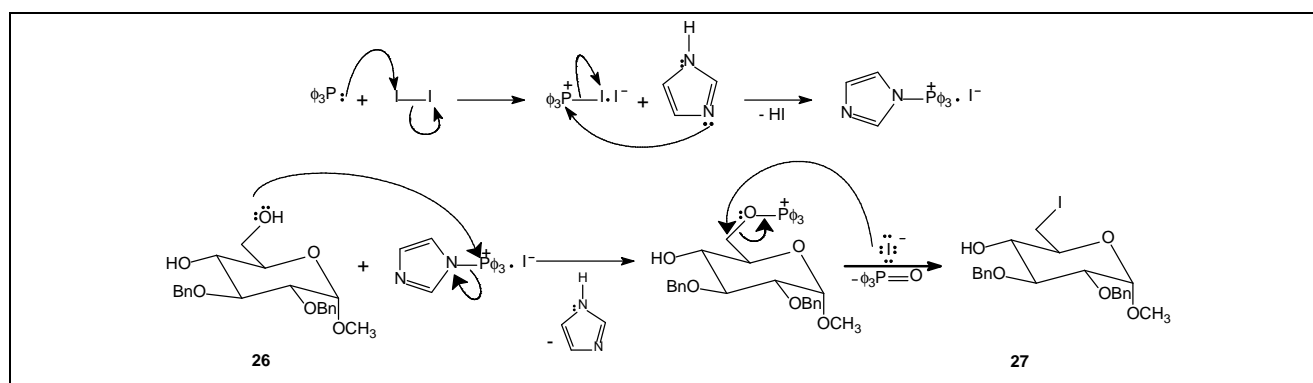


Figura 4.14 – Mecanismo proposto para a substituição da hidroxila em C-6 de **26** por iodo.

A mistura de reação foi mantida sob refluxo durante duas horas, e após procedimentos usuais de elaboração, o resíduo obtido foi submetido à purificação em CCS. Usando como eluente tolueno:acetato 1:1 foi possível separar óxido de trifetilfosfina, que fica retido na sílica, dos outros produtos. O resíduo obtido após eliminação do solvente utilizado na eluição da primeira coluna foi submetido à CCS. O intermediário iodado **27** foi obtido na forma de um óleo amarelado, com 67% de rendimento. Comparação do perfil cromatográfico em CCD com um padrão e da rotação específica com a descrita na literatura (+29,5,  $c$  1,02,  $CHCl_3$ ; Lit.: +30,0,  $c$  1,03,  $CHCl_3$ , SAKAIRI; KUZUHARA, 1982) permitiu comprovar que o produto obtido era o desejado (**27**). O espectro no infravermelho de **27** (Figura 4.15) não permite diferenciá-lo de seu precursor **26**, já que a única

diferença entre eles reside na substituição de uma das ligações C-OH em **26** por C-I em **27** e a absorção da ligação C-I ocorre em frequência abaixo das detectadas pelo aparelho usado.

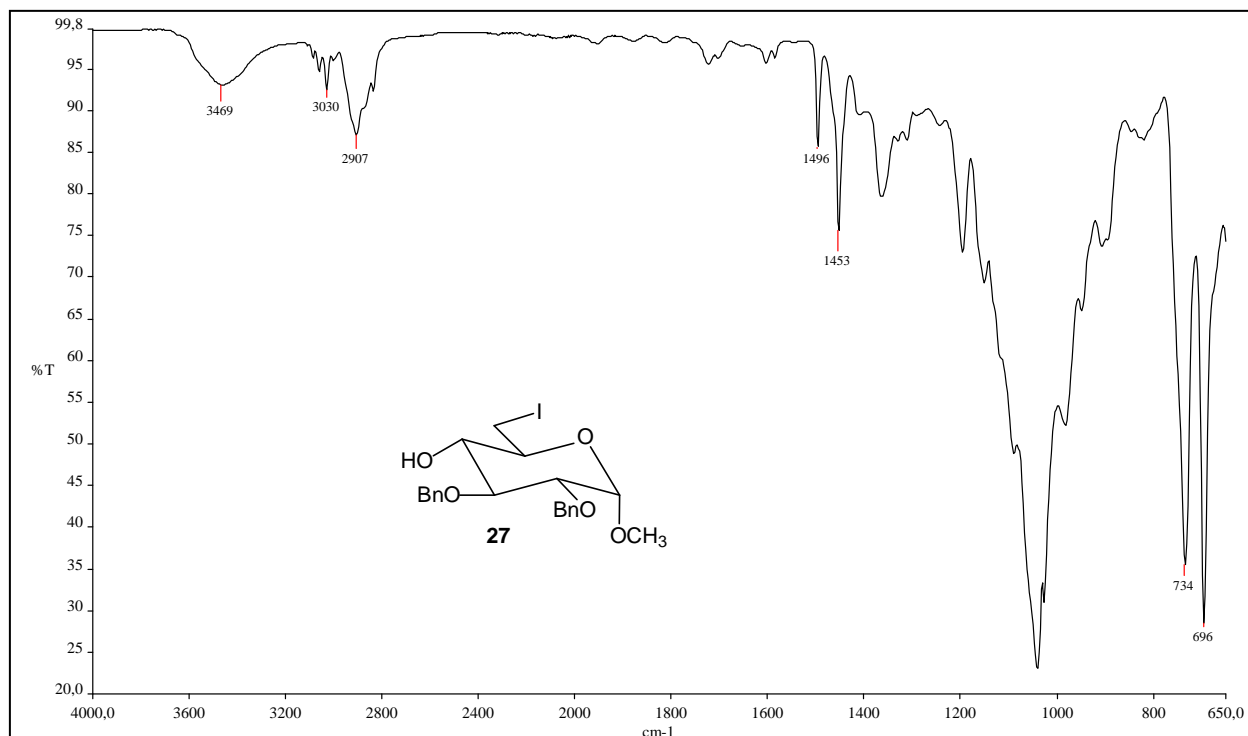


Figura 4.15 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-iodo- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**27**).

#### 4.5 Síntese de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**28**)

A substituição nucleofílica de haletos de alquila pelo íon azida, seguida de redução do derivado azido é um método extensivamente utilizado em química orgânica para a síntese de aminas (MARCH, 1985). Essa estratégia corresponde a duas etapas planejadas na rota sintética (Figura 4.2, p. 82) desenvolvida para a obtenção das benzamidas, precursoras da benzomacrolactamas. A substituição nucleofílica do átomo de iodo por um grupo azida, em DMF à temperatura ambiente foi a quinta etapa realizada e está esquematizada na figura 4.16.

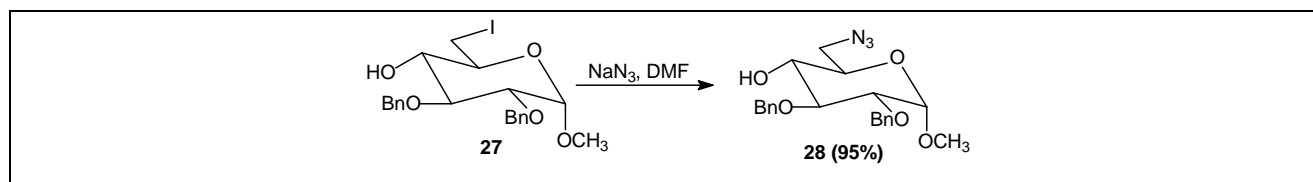


Figura 4.16 – Formação de **28**.

Essa etapa consiste em uma substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) na qual o grupo azida como bom nucleófilo que é, ataca o átomo de carbono ligado ao átomo de iodo, fazendo com que a ligação entre o iodo e o carbono seja rompida. Os produtos são o derivado azida e um ânion iodeto, um bom grupo retirante devido ao alto poder polarizante do átomo de iodo (MARCH, 1985).

A metodologia empregada para a síntese de **28** foi descrita por Umezawa e colaboradores (1974) e são usadas azida de sódio, como reagente, e DMF, como solvente (UMEZAWA et al., 1974). O solvente empregado na reação deve ser polar aprótico, como a DMF, para deixar o ânion azida livre para realizar o ataque nucleofílico sobre o átomo de carbono ligado ao iodo (MARCH, 1985). A elaboração da reação consistiu na eliminação da DMF sob pressão reduzida com auxílio de uma bomba de vácuo seguida de extração do produto por partição em diclorometano/água. Posterior CCS do resíduo obtido após a eliminação do solvente orgânico conduziu à obtenção do derivado 4-hidroxi-6-azido com rendimento de 95%. A eliminação da DMF à pressão reduzida evita a degradação do produto que poderia ocorrer em virtude da elevação temperatura até de ebulição da DMF à pressão atmosférica.

O intermediário **28** foi identificado por meio de comparação direta em CCD com padrão disponível em nosso laboratório e teve sua rotação específica determinada (+19,1, *c* 2,10, CHCl<sub>3</sub>) e comparada com a disponível na Literatura (+20,0, *c* 2,00, CHCl<sub>3</sub>, UMEZAWA et al., 1974). No espectro no infravermelho de **28** (Figura 4.17) observa-se uma banda intensa em  $\bar{\nu}$  2097 cm<sup>-1</sup>, que corresponde à deformação axial das ligações N=N=N do grupo azida, o que confirma a substituição do átomo de iodo pelo grupo azida.

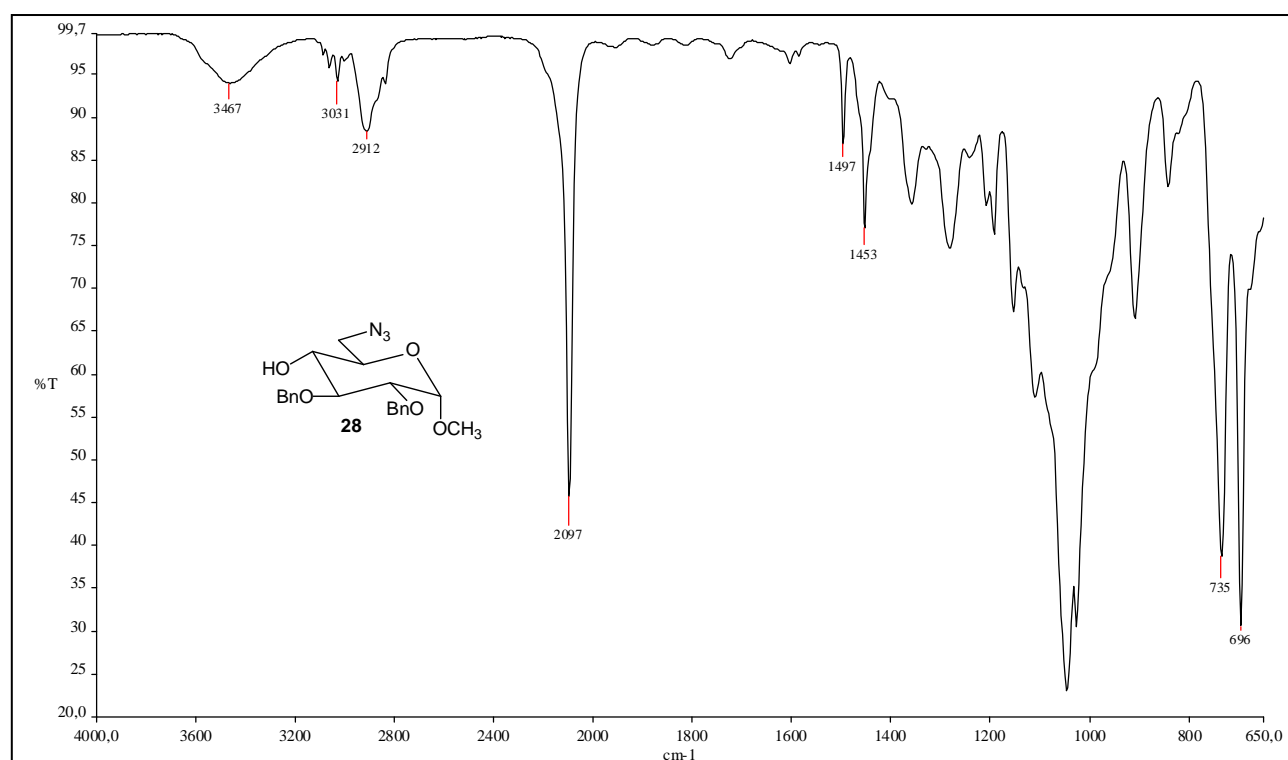


Figura 4.17 – Espectro no IV de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**28**).

#### 4.6 Reações de O-alkilação em C-4

A sexta etapa planejada para a obtenção das benzamidas **15**, **17**, **19** e **21** consiste na O-alkilação da hidroxila em C-4 usando como agente alquilante um haleto de alquila contendo uma insaturação com o objetivo de introduzir na molécula o grupo receptor de radical, pré-requisito

estrutural para a construção de compostos cíclicos via reação radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho (PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al., 1986; CURRAN, 1988; HANDA; PATTENDEN, 1997; BOWMAN et al., 2000; ALLIN et al., 2002; BOWMAN et al., 2002; JESSOP et al., 2003; BALRAJU et al., 2005).

#### 4.6.1 Síntese de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**29**)

O derivado O-alkilado **29** foi obtido a partir do derivado álcool-azido **28**, usando como agente alkilante o 4-bromo-1-buteno. Três metodologias foram testadas para essa etapa, porém nenhuma delas conduziu ao intermediário **29** com rendimentos satisfatórios que permitissem a continuação da rota de síntese planejada para a obtenção das benzamidas **15** e **17**.

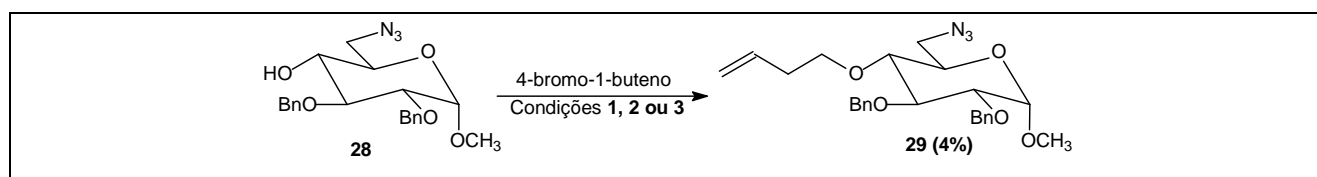


Figura 4.18 – Formação de **29**.

A primeira metodologia empregada foi a de catálise em transferência de fase descrita por Pietraszkiewicz e Jurczak (1984), que foi aplicada para a síntese do intermediário 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**25**) (PIETRASZKIEWICZ; JURCZAK, 1984). Não foi possível obter um rendimento superior a 4%. Algumas variações da técnica, descritas a seguir, foram empregadas com o objetivo de aumentar o rendimento da reação.

- 1) Adição de maior quantidade de agente alkilante. Enquanto na técnica convencional utiliza-se 1,5 equivalente molar de agente alkilante para cada hidroxila a ser alkilada, nesse trabalho foram testadas adições consecutivas de agente alkilante até se atingir 12 equivalentes molares para cada hidroxila passível de ser alkilada.
- 2) Modificação da concentração de base na fase aquosa. Foram testadas as soluções de hidróxido de sódio a 5%, 10% e 50% m/v.
- 3) Variação da quantidade de transferidor de fase. A reação foi realizada empregando brometo de tetra-*N*-butilamônio como transferidor de fase em quantidades de 0,5, 1,0 e 1,5 equivalente molar em relação à quantidade do substrato **28**.
- 4) Modificação do solvente orgânico. Inicialmente foi utilizado como solvente o diclorometano. No entanto, a constatação de que houve formação do dímero **33** (Figura 4.19), resultante da reação entre o diclorometano e o substrato **28**, levou à substituição do diclorometano por éter etílico. Detalhes relacionados à reação de formação, isolamento e identificação de **33** encontram-se relatados nos itens 4.6.2.1 (p. 101 – 103) e 4.6.2.3 (p. 108 – 112).



Figura 4.19 – Esquema de formação do dímero **33**.

Nenhuma das modificações na metodologia original descrita por Pietraszkiewicz e Jurczak (1984) levou à obtenção de **29** com rendimentos satisfatórios (o maior rendimento foi de 4%).

A segunda metodologia aplicada para a síntese do intermediário éter-azido **29** foi a “síntese de Williamson”. Nessa técnica o álcool a ser alquilado é transformado em alcóxido por reação com uma base forte (em geral, hidreto ou amideto) e o alcóxido formado promove ataque nucleofílico em um haleto de alquila. A reação foi realizada à temperatura ambiente e sob aquecimento, porém nem traços do intermediário **29** puderam ser identificados.

Uma terceira e última alternativa de metodologia utilizada para a obtenção de **29** foi a descrita por Fréchet e Baer (1975). A reação é realizada em fase heterogênea, usa-se hidróxido de potássio pulverizado como base e o agente alquilante é o próprio solvente da reação que é processada sob refluxo. Por meio dessa metodologia obteve-se **29** com rendimento de 3%.

Diversos éteres em C-2, C-3 e C-4 já foram sintetizados no âmbito do grupo de pesquisa “QF/DQ/UFMG” usando outros agentes alquilantes tais como: brometo e cloreto de benzila, brometo de alila e brometo de cinamila. Todos esse haletos são relativamente mais reativos que o 4-bromo-1-buteno, devido a fatores estéricos e eletrônicos que favorecem o ataque nucleofílico sobre o carbono ligado ao halogênio.

Já é bem conhecido, e exaustivamente relatado na literatura, que reações de substituição competem com reações de eliminação (SOLOMONS; FRYHLE, 2000). Apesar de o haleto orgânico 4-bromo-1-buteno apresentar fatores que favorecem a substituição nucleofílica, tal como o fato de ser um haleto primário, o que confere menor impedimento estérico para o ataque nucleofílico, também devido ao fato de apresentar um bom grupo abandonador, o que também é favorável à substituição, a reação de eliminação foi um importante fator de competição quando esse haleto reagiu com bases fortes. Acredita-se que o fato de não se ter isolado o derivado O-alquilado **29** com rendimentos satisfatórios é consequência da competição da reação de substituição com a de eliminação no 4-bromo-1-buteno, que conduz a um produto com duplas conjugadas, o 1,3-butadieno (Figura 4.20). Embora o dieno não tenha sido isolado, por ser gasoso à temperatura ambiente, pôde-se especular que a O-alkilação não tenha ocorrido devido ao consumo do 4-bromo-1-buteno na reação de eliminação, ou seja, a concentração do agente alquilante não foi suficiente para que a reação de substituição ocorresse satisfatoriamente.

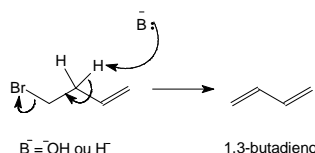


Figura 4.20 – Mecanismo da reação de eliminação e formação do dieno conjugado 1,3-butadieno.

Apesar do baixo rendimento, foi obtida quantidade suficiente do intermediário inédito **29** que permitiu sua completa identificação por meio de seus espectros de RMN (uni e bidimensionais) e no infravermelho. Além disso, foi possível determinar sua rotação específica (+56,3,  $c$  0,95,  $\text{CHCl}_3$ ).

No espectro no infravermelho de **29** (Figura 4.21) pode-se notar que não há banda de deformação axial de OH de álcool, que está presente no espectro de **28** (Figura 4.17), confirmando que a hidroxila em C-4 foi alquilada.

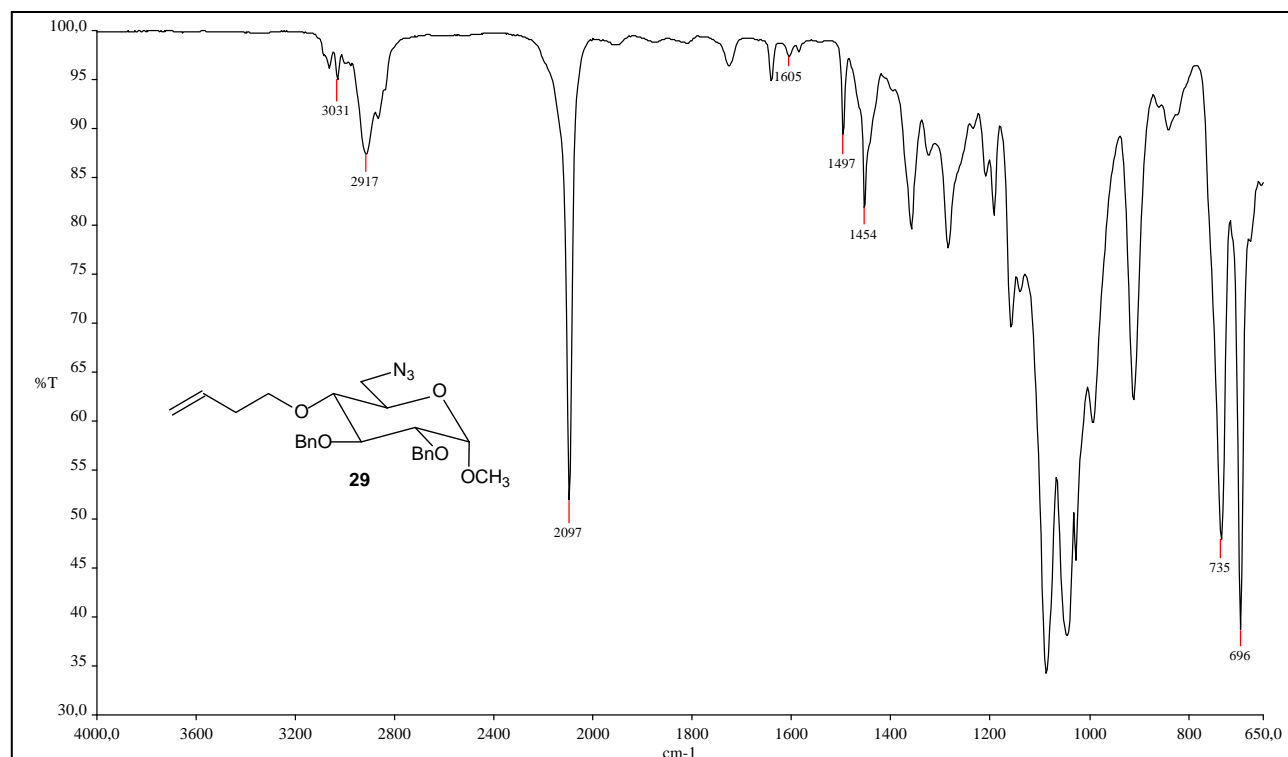
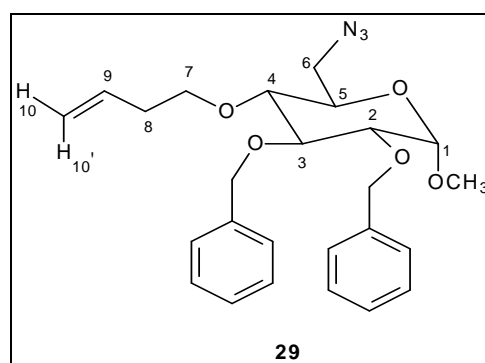


Figura 4.21 – Espectro no IV de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)- 6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**29**).



No espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **29** (Figuras 4.22 e 4.23, p. 98) foram identificados um multipletto em  $\delta$  7,35 – 7,25, com valor de integral correspondendo a dez hidrogênios, os quais são correspondentes aos hidrogênios aromáticos dos grupos benzila; um multipletto em  $\delta$  5,80 – 5,70, com integral de um hidrogênio, correspondente ao hidrogênio interno do alceno (H-9), um dupletto-



duplo em  $\delta$  5,05 e um duplete largo em  $\delta$  5,02, com integral de um hidrogênio cada, correspondente aos hidrogênios olefínicos externos de configuração *E* (H-10) e *Z* (H-10') em relação a H-9, respectivamente. Entre 4,96 e 4,64 encontram-se os sinais referentes aos quatro hidrogênios benzílicos identificados tanto pelos valores de  $\delta$  quanto pelas constantes de acoplamento características de hidrogênios geminais. Em  $\delta$  4,60 há um duplete com integral de um hidrogênio e constante de acoplamento de 3,5 Hz, característica de hidrogênio anomérico (H-1) de D-glicosídeos de configuração  $\alpha$ . Verifica-se a presença de um simpleto em  $\delta$  3,39, com integral de três hidrogênios, correspondente aos hidrogênios da metoxila. O sinal correspondente a H-8 foi atribuído facilmente, pois trata-se do hidrogênio mais protegido da molécula, logo deve-se localizar em campo mais alto (mais próximo do sinal do TMS) que os demais (quarteto em  $\delta$  2,26).

A atribuição dos sinais dos demais hidrogênios do açúcar (H-2, H-3, H-4, H-5 e H-6) e de H-7 foi possível graças à análise do mapa de contornos homonuclear COSY (Figura 4.24). O ponto de partida foi o sinal referente ao hidrogênio anomérico (H-1). Pôde-se então identificar, por meio da mancha correspondente ao acoplamento entre H-1 e H-2, que o sinal de H-2 encontra-se em  $\delta$  3,39. H-2 apresenta no COSY, além da mancha de correlação com H-1, outra mancha de correlação com H-3, e este parâmetro foi usado para determinar o sinal de H-3, que é um tripleto com *J* típico de acoplamento entre hidrogênios axiais, em  $\delta$  3,88. Continuando a análise do mapa de correlação homonuclear COSY, pôde-se encontrar os sinais referentes a H-4 e H-5, que são respectivamente um tripleto em  $\delta$  3,23 e um múltiplo  $\delta$  3,73 – 3,70 com integral de um hidrogênio cada. Já para a identificação do sinal de H-7 teve-se como partida o sinal referente a H-8. Esse hidrogênio acopla com H-9 (sinal já identificado) e com H-7. Pode-se perceber no mapa de contorno COSY que excluindo a mancha de correlação entre H-8 e H-9 restam ainda mais duas manchas de correlação com H-8. Esta observação é compatível com o que é esperado para H-7, pois como o carbono ao qual H-7 está ligado é vizinho de um centro quiral, seus hidrogênios são magneticamente diferentes. Assim, apresentam deslocamentos químicos diferentes e acoplam entre si (acoplamento geminal) e com H-8. São dois tripletos duplos, um em  $\delta$  3,89 e outro em  $\delta$  3,56, com integral de um hidrogênio cada, correspondentes aos H-7.

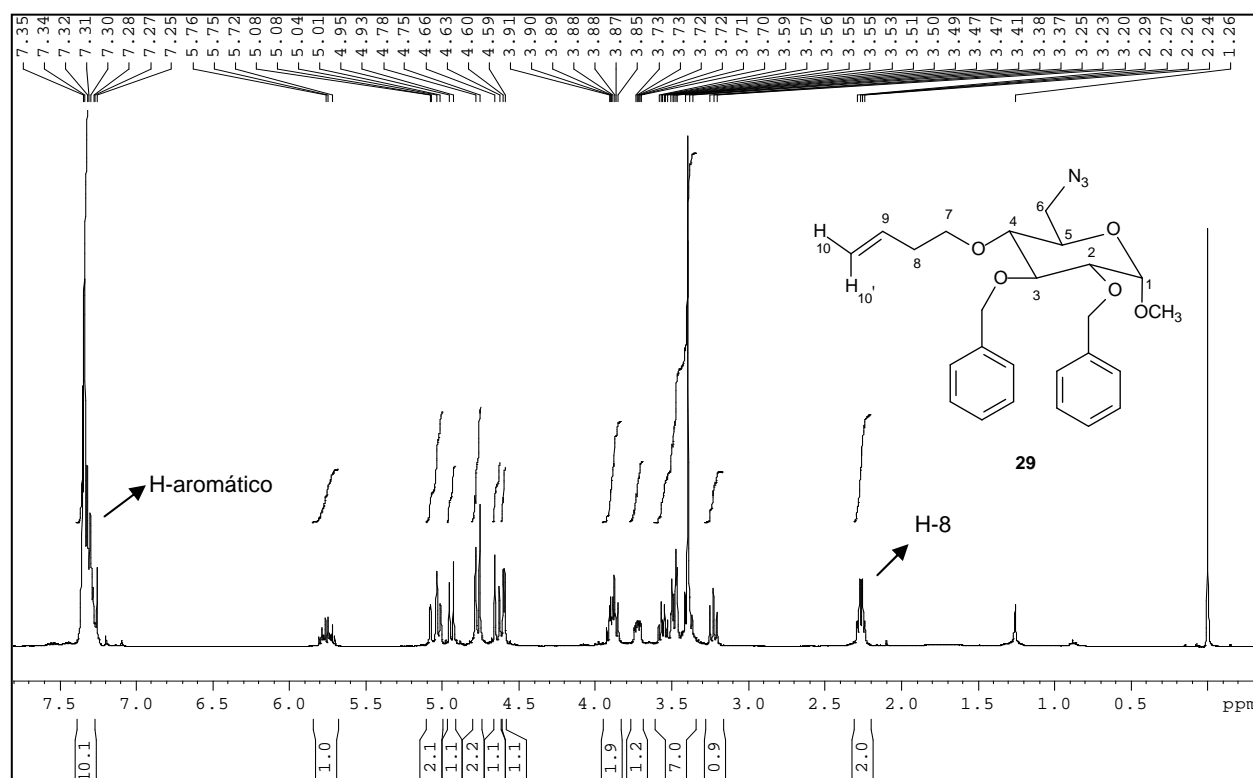


Figura 4.22 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-deoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (29).

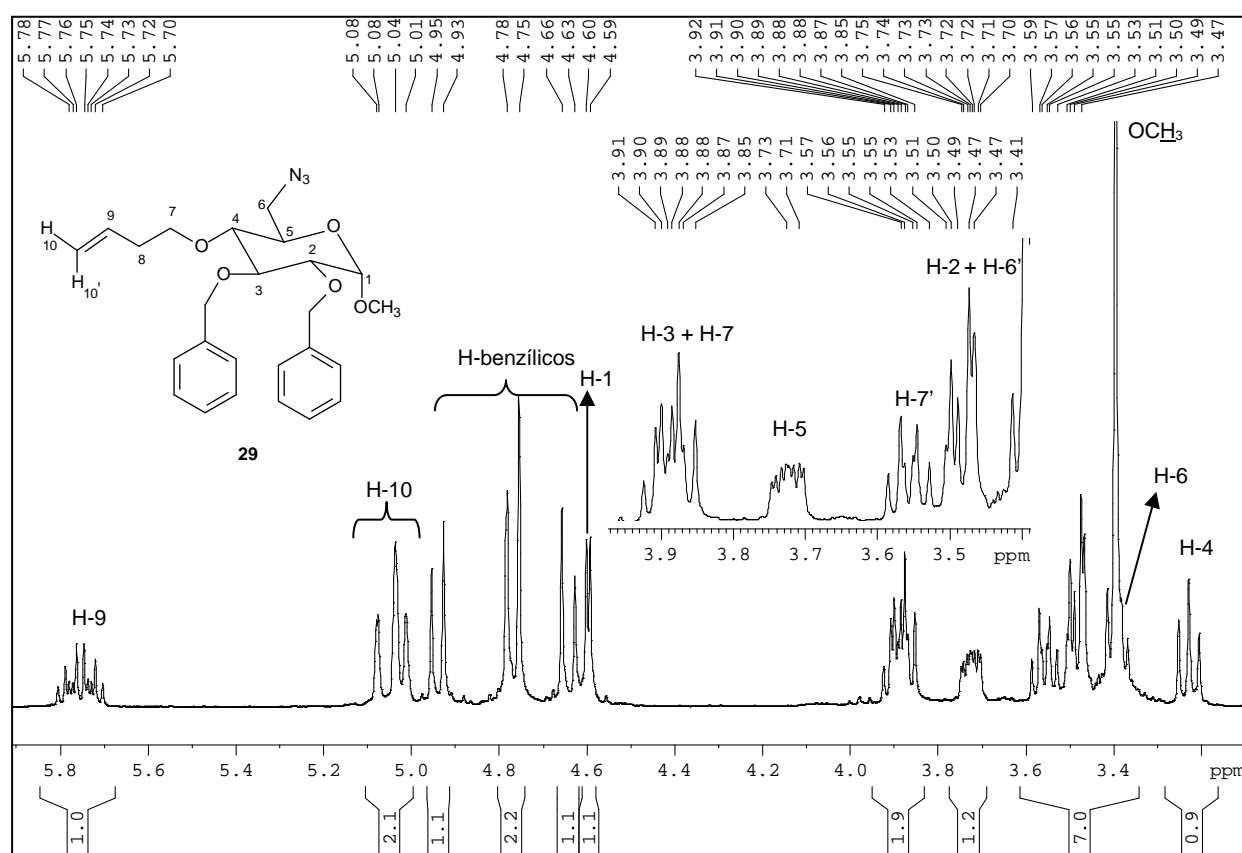


Figura 4.23 – Seção expandida na região de  $\delta$  6,0 – 3,0 do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-deoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (29).

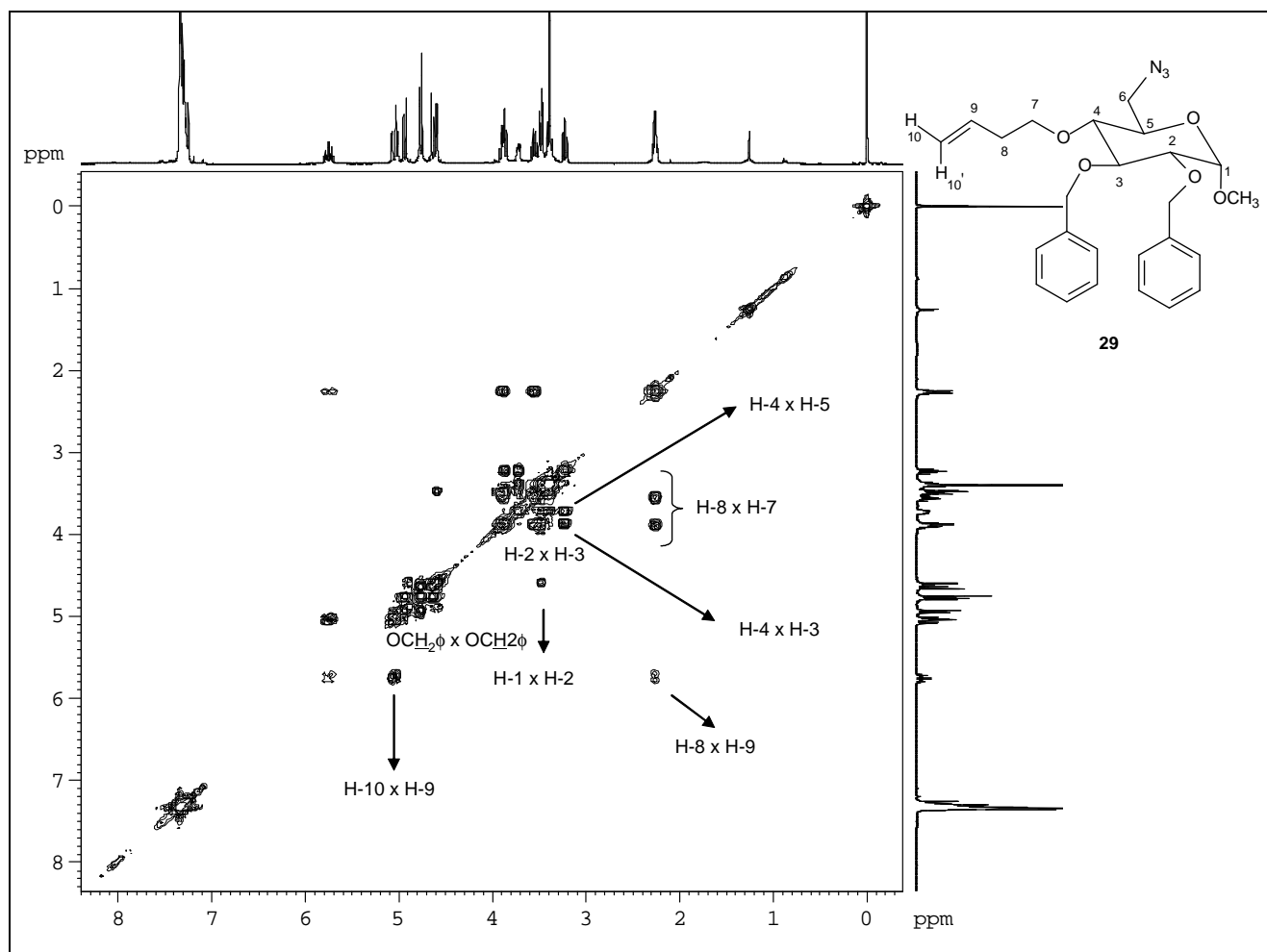


Figura 4.24 – Mapa de contornos COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**29**).

A análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , auxiliada pelo espectro DEPT 135 (Figura 4.25), permitiu a atribuição segura dos seguintes sinais de ressonância: em  $\delta$  138,69 e 138,09 sinais dos carbonos *ipso* dos grupos benzila; em  $\delta$  128,48, 128,40, 128,07, 127,96 e 127,64 sinais referentes a carbonos aromáticos; em  $\delta$  116,71 sinal referente a C-10, em  $\delta$  55,52 sinal correspondente ao carbono metoxílico e, finalmente, em  $\delta$  34,71 sinal referente a C-8. Atribuição inequívoca dos demais sinais foi possível graças ao mapa de contornos heteronuclear HMQC (Figura 4.26). Como todos os hidrogênios haviam sido previamente atribuídos inequivocamente, observação direta das manchas de correlação permitiu atribuição dos seguintes sinais: de C-9 em  $\delta$  135,09; dos carbonos do anel piranosídico em  $\delta$  98,09 (C-1), 81,67 (C-3), 79,90 (C-2), 78,81 (C-4), 70,05 (C-5) e 51,44 (C-6). Por fim, o sinal de C-7 foi identificado em  $\delta$  72,52, pois apresenta manchas de correlação com dois hidrogênios distintos no mapa de contorno HMQC, confirmando o comportamento magneticamente distinto dos dois hidrogênios ligado a C-7. Os sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 que foram essenciais para a verificação de que **29** realmente havia sido obtido, foram aqueles correspondentes ao grupo alquenílico, principalmente os sinais dos carbonos e hidrogênios olefínicos.

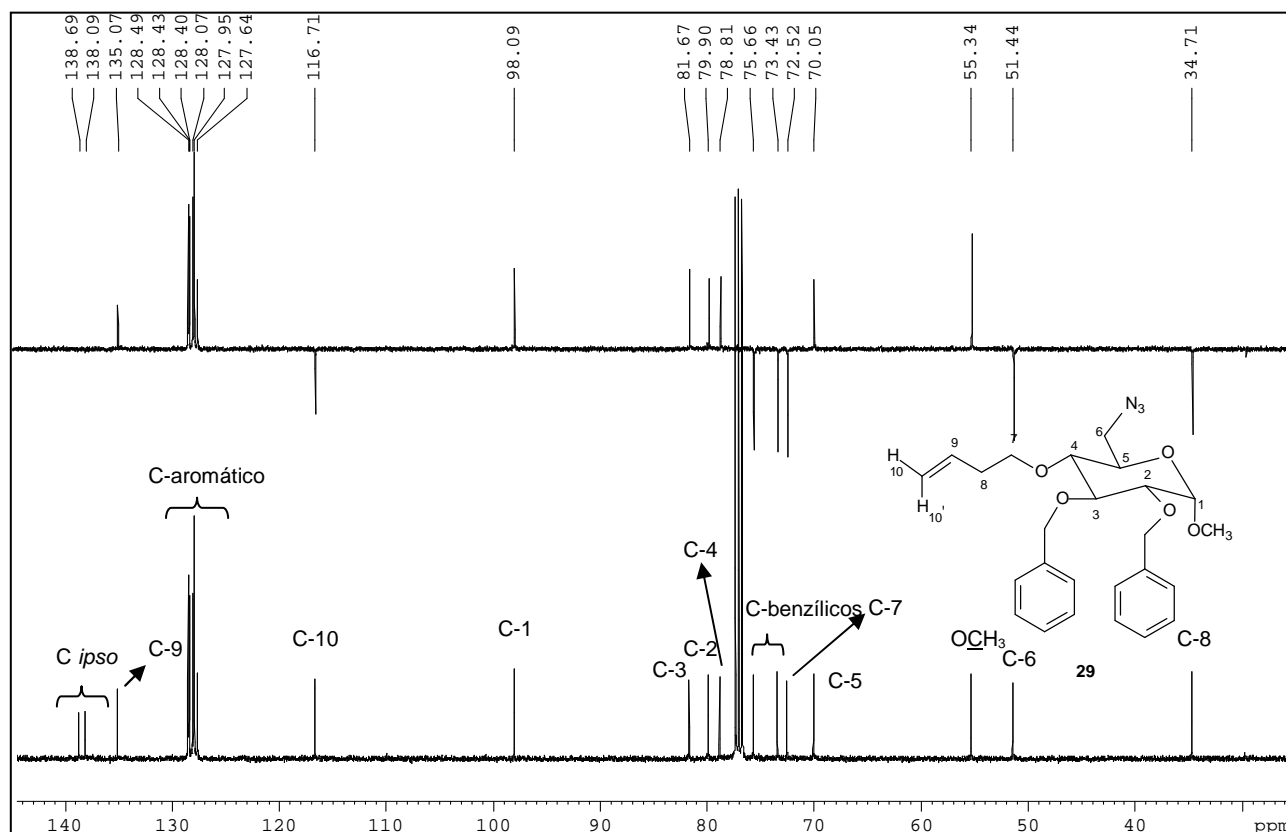


Figura 4.25 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**29**).

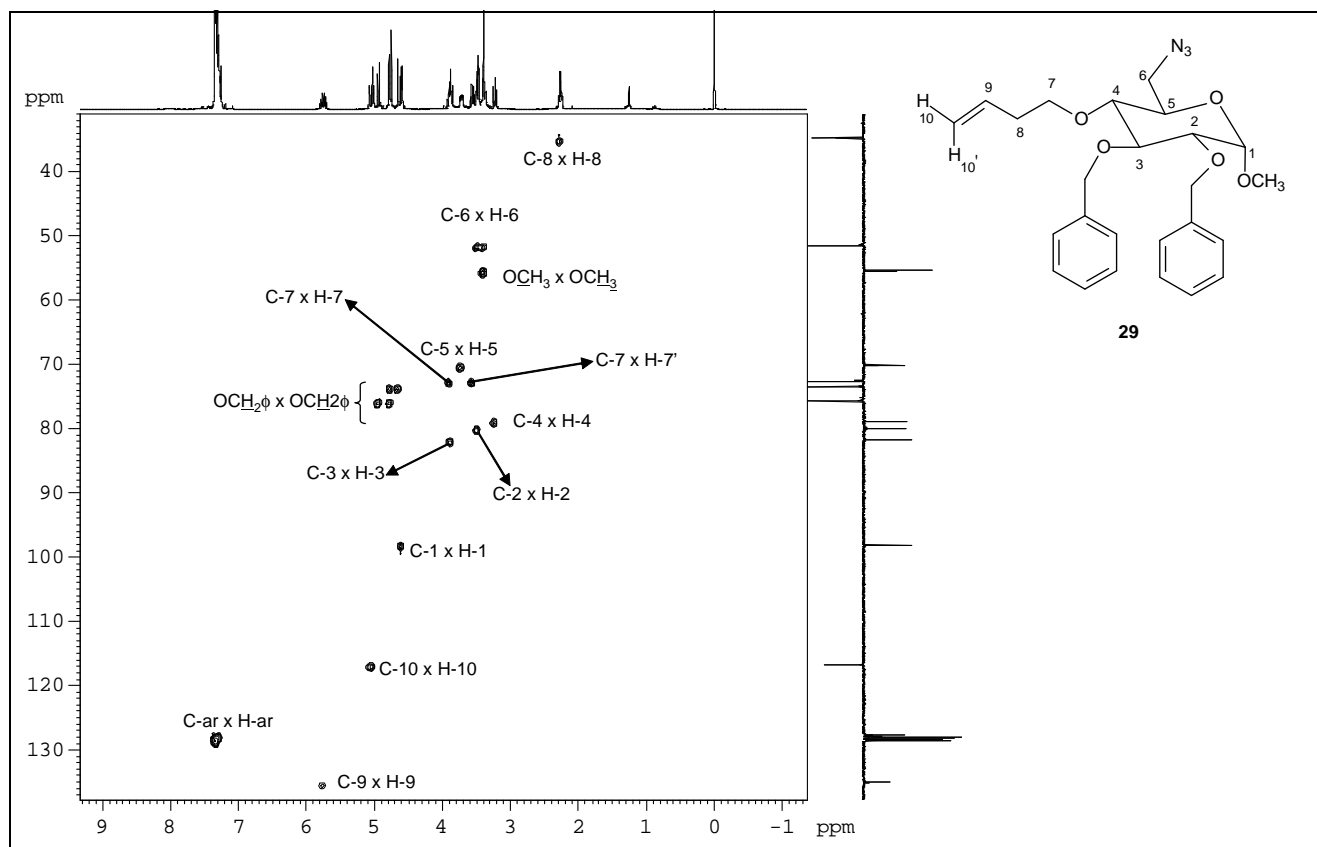


Figura 4.26 – Mapa de contornos HMQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-4-O-(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**29**).

Na reação desenvolvida para obtenção de **29** em diclorometano foi observada a formação de traços de um subproduto por CCD, porém somente da reação de alquilação de **28** com 5-bromo-1-penteno, por CTF usando diclorometano com solvente, esse produto pôde ser isolado em quantidade suficiente para ser devidamente identificado pelos métodos espectrométricos (item 4.6.2.3); trata-se do dímero **33** (Figura 4.27).

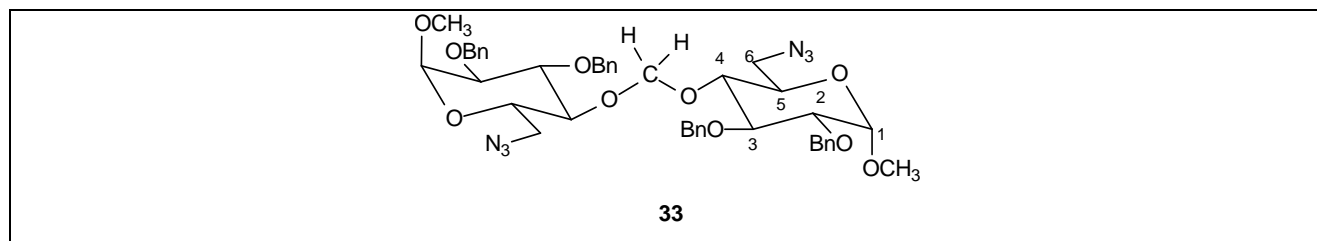


Figura 4.27 – Subproduto dimérico formado nas reações de alquilação de **28** em CTF.

#### 4.6.2 Síntese de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila – (**31**)

O intermediário O-alkilado **31** foi sintetizado a partir do derivado álcool-azido **28**, usando como agente alquilante o 5-bromo-1-penteno e empregando-se a reação em CTF (Figura 4.28) (PIETRASZKIEWICZ; JURCZAK, 1984).

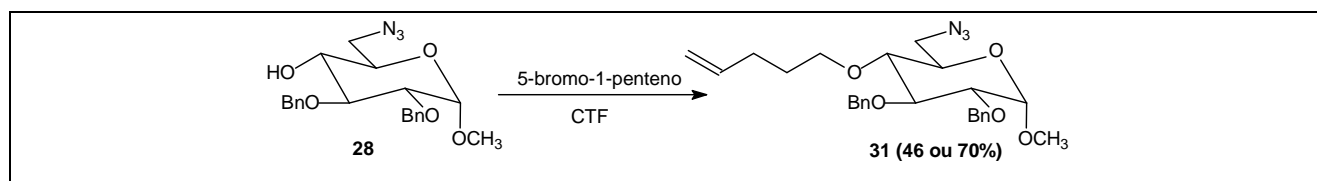


Figura 4.28 – Formação de **31**.

Inicialmente, a reação foi realizada usando diclorometano como solvente e foram isolados o produto desejado **31** (48%) e o dímero **33** (Figura 4.27) com 30% de rendimento. Considerando que **33** foi formado por ataque nucleofílico do substrato **28** ao diclorometano e visando ao aumento do rendimento do derivado O-alkilado **31**, optou-se por substituir o diclorometano por éter etílico.

A utilização de éter etílico como solvente eliminou a formação do produto indesejável **33** (Figura 4.27). A partir dessa observação, as demais reações para obtenção de **31** foram realizadas utilizando éter etílico como solvente e, após purificação por CCS, o produto puro **31**, um óleo amarelo límpido de rotação específica +76,9 (c 0,78; CHCl<sub>3</sub>), foi obtido com rendimento de 70%.

##### 4.6.2.1 Discussão da reação de formação do dímero **33**

No âmbito do programa de síntese de macrociclos desenvolvido pelo grupo “QF/DQ/UFMG” já foram sintetizados vários intermediários com a hidroxila em C-4 ou C-6 eterificada. Esses intermediários foram sintetizados por meio de reações por CTF usando com agentes alquilantes brometos de alila ou cinamila e diclorometano como solvente (PRADO et al., 2000; BINATTI,

2001; BINATTI et al., 2002; FARACO, 2001; OLIVEIRA, 2002; DE OLIVEIRA et al., 2004; FARACO et al., 2004; BINATTI, 2005; BINATTI et al., 2005; DIAS et al., 2005; OLIVEIRA, 2005; PINTO et al., 2005; DIAS et al., 2006; PIRES et al., 2006; ROCHA; PRADO, 2006; FARACO, 2007; OLIVEIRA et al., 2007; OLIVEIRA, 2008). Em nenhum dos trabalhos citados foi relatada a identificação do produto dímérico como subproduto da reação, e esta observação deve-se ao fato de o brometo de alila e o brometo de cinamila serem melhores agentes alquilantes que o diclorometano. A maior reatividade desses haletos pode ser entendida examinando suas estruturas e o mecanismo da reação de alquilação. Durante a reação de alquilação o nucleófilo representado pelo grupo alcóxido, ataca um centro eletropositivo levando à saída de um grupo abandonador, que no caso de todos os haletos usados é o íon brometo, um bom grupo retirante. Porém, no caso do brometo de alila e cinamila, devido à presença de uma ligação dupla alílica em relação ao grupo retirante, esta ligação dupla assiste a saída do grupo abandonador, tornando esses agentes alquilantes mais reativos. No caso específico do brometo de alila devido à presença da ligação dupla alílica e da ausência de substituintes no carbono terminal da dupla, o ataque do nucleófilo ( $\text{RO}^-$ ) ao agente alquilante pode se dar em qualquer um dos carbonos da extremidade, o que aumenta a chance da ocorrência de um ataque efetivo dando origem ao derivado eterificado em C-4 ou C-6. Na figura 4.29, encontra-se representado um estado de transição hipotético para a reação entre o brometo de alila e a hidroxila do açúcar. Observa-se como o ataque do nucleófilo ocorrendo em ambos os carbonos apontados pelas setas é possível e conduzem ao mesmo produto final. Nos trabalhos onde se utilizou o brometo de cinamila como agente alquilante, também não se isolou o produto dimérico indesejável, e este resultado advém, como já discutido anteriormente, da maior reatividade desse agente alquilante, em comparação com o diclorometano. Porém, no caso do brometo de cinamila sua maior reatividade é devida somente à ativação pela presença da ligação dupla em conjugação com anel aromático. Ao contrário do brometo de alila que apresenta duas possibilidades de substituição, o brometo de cinamila apresenta apenas uma, pelo fato de um dos carbonos da ligação dupla estar ligado a um grupo fenila. Na figura 4.29 estão destacados com auxílio de setas os carbonos nos quais pode ocorrer o ataque nucleofílico da hidroxila livre do açúcar nos brometos de alila e de cinamila.

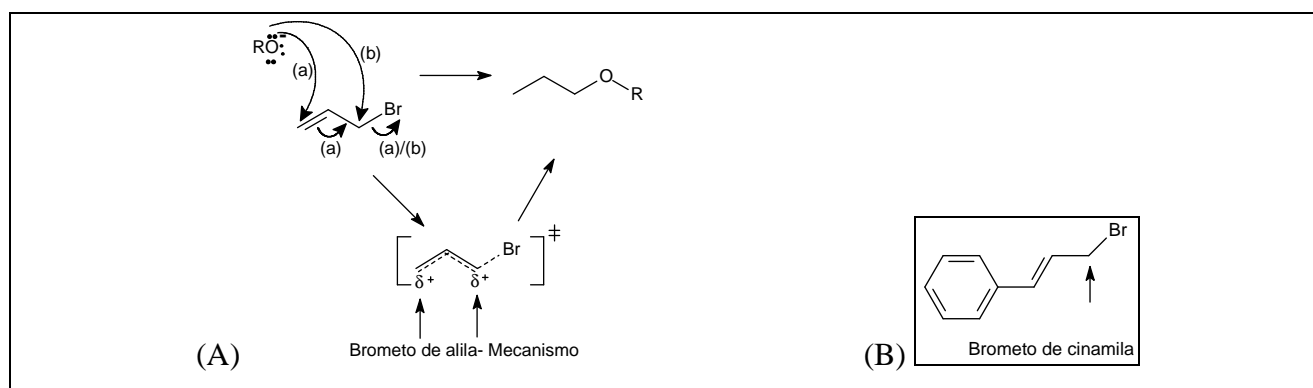


Figura 4.29 – (A) Mecanismo da reação de alquilação da hidroxila livre de um açúcar pelo brometo de alila.

(B) Estrutura do brometo de cinamila.

O mecanismo proposto para a formação do dímero **33** está representado na figura 4.30. Inicialmente ocorre o ataque do nucleófilo, o íon alcóxido formado pela desprotonação do álcool pela base, sobre o carbono eletrofílico do cloreto de metileno levando à formação do intermediário A. Em seguida, esse intermediário conduz ao íon oxônio B por meio da saída de um íon cloreto. Por fim, o íon oxônio sofre outro ataque de outro íon alcóxido e levando à formação do produto dimérico **33**. (Figura 4.30).

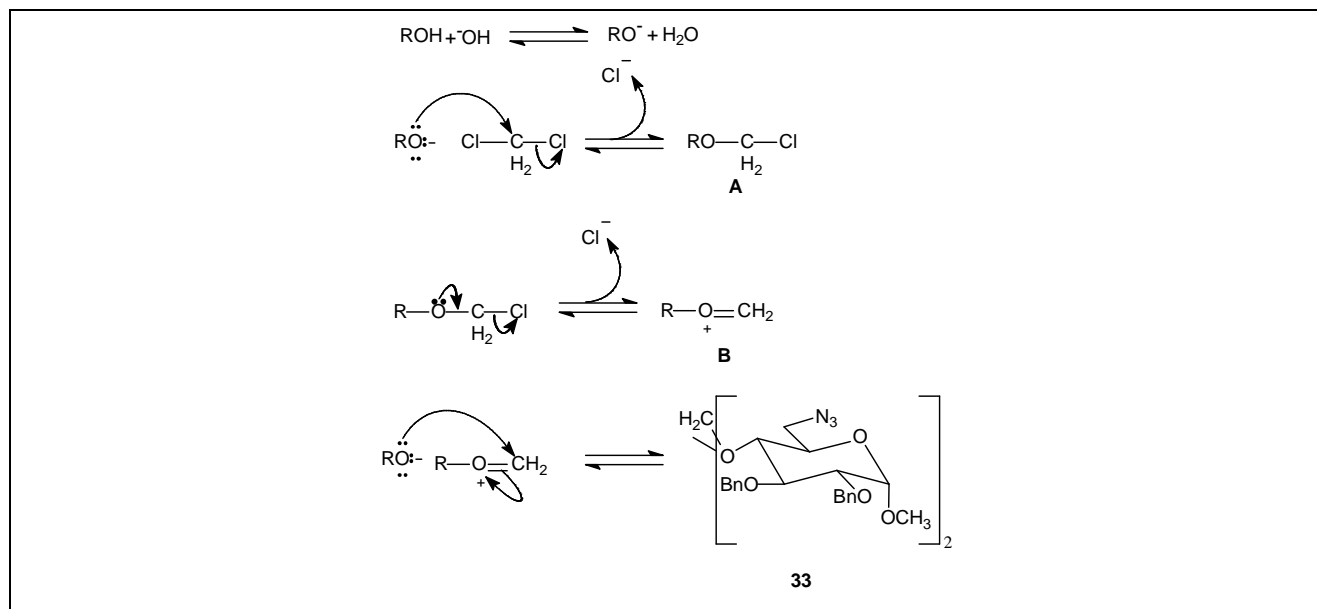


Figura 4.30 – Mecanismo proposto para a formação do composto dimérico **33**.

Na reação de alquilação usando o 4-bromo-1-buteno, apesar de ter sido possível identificar, por CCD, traços do produto dimérico **33**, devido à pequena quantidade, não foi possível isolá-lo. Tendo em vista que o produto desejado **29** também não se formou em quantidade significativa e que o substrato **28** foi recuperado, esperar-se-ia que o dímero fosse formado em quantidades apreciáveis. Até o momento, não há uma hipótese que justifique este resultado.

#### 4.6.2.2 Análise dos espectros de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila – (31)

O derivado eterificado **31** foi devidamente caracterizado por meio de seus espectros de RMN (uni e bidimensionais) e no infravermelho.

No espectro no infravermelho (Figura 4.31) pode-se notar, como no espectro do derivado **29** (Figura 4.21), que não há banda de deformação axial de OH, que está presente no espectro de **28** (Figura 4.17), confirmando que a hidroxila em C-4 foi realmente alquilada.

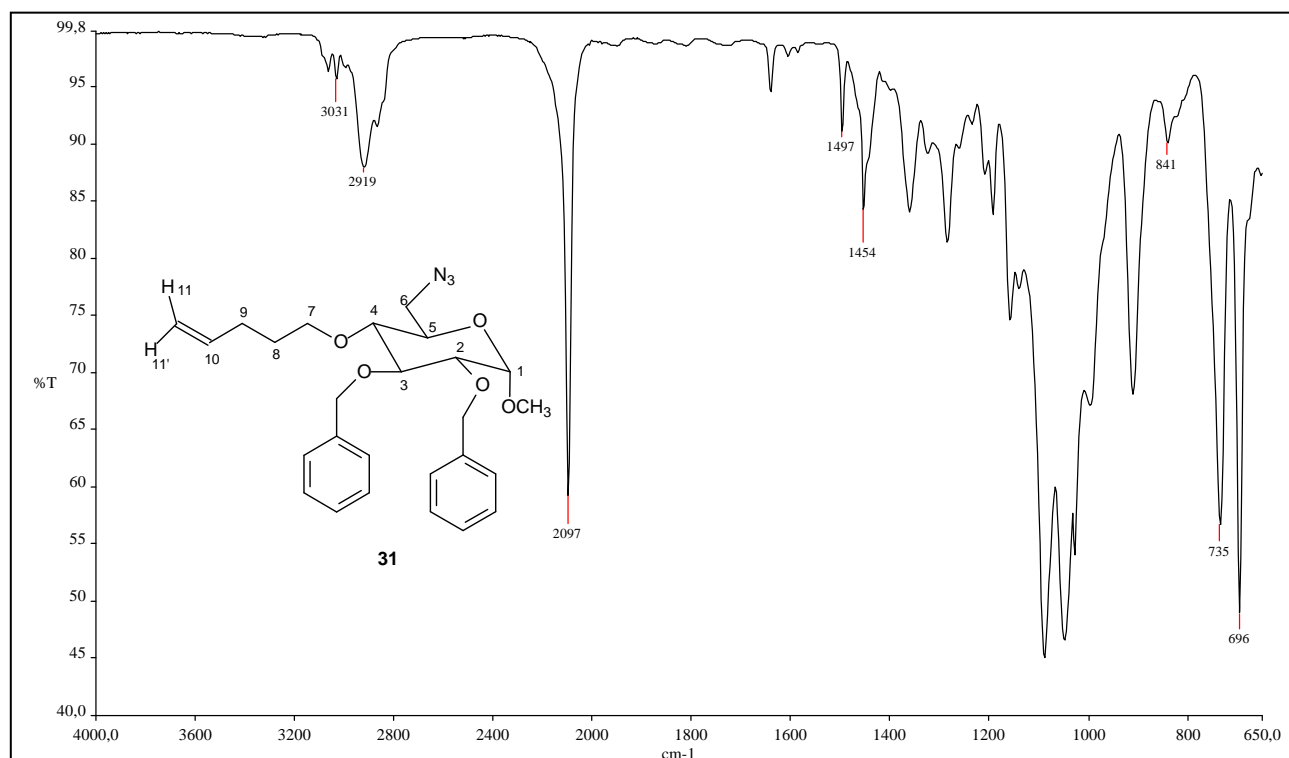
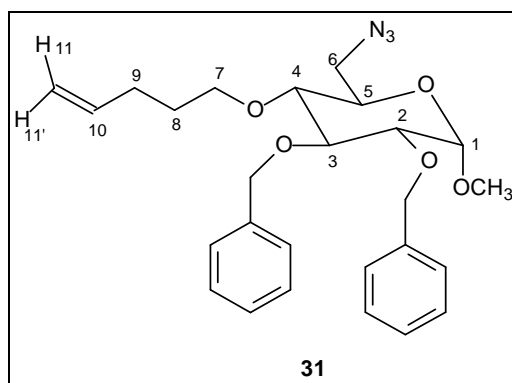


Figura 4.31 – Espectro no IV de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-petenil)-  $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**31**)



Somente pelo espectro no IV não se pode diferenciar **29** de **31**. Apesar de muitas semelhanças estruturais entre **29** e **31**, algumas diferenças são notáveis nos espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135, e somente elas serão abordadas nesta discussão, já que os demais sinais em comum, já foram extensivamente discutidos na análise espectral de **29**.

Estruturalmente, o intermediário éter-azido **31** é homólogo de **29**, pois apresenta um grupo metilênico adicional no grupo O-alquenílico ligado ao C-4. Essa diferença estrutural resulta em diferenças nos espectros de RMN:

1) A presença, no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figuras 4.32 e 4.33), de dois multipletos, um em  $\delta$  1,72 – 1,63, e outro em  $\delta$  2,14 – 2,08, com integral de dois hidrogênios cada, correspondentes respectivamente a H-8 e a H-9. A atribuição discriminada entre esses dois grupos de hidrogênios foi feita utilizando-se valores de deslocamentos químicos tabelados para hidrogênios metilênicos (SILVERSTEIN et al., 2005; PAVIA et al., 2001). Posteriormente essa atribuição pode ser



confirmada pelas correlações observadas nos espectros bidimensionais homo e heteronuclear, respectivamente COSY e HMQC (Figuras 4.35 e 4.36).

2) A presença no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 4.34) de um sinal adicional em campo alto (mais próximo do sinal do TMS) referente ao carbono do grupo metilênico adicional [esse mesmo sinal no espectro de DEPT 135 (Figura 4.33) encontra-se em fase invertida], o que confirma tratar de um grupo metilênico. Desta forma, pôde-se atribuir os dois sinais presentes em campo mais alto no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\delta$  29,51 e 30,23 aos carbonos C-8 e C-9. Com auxílio do mapa de contornos HMQC (Figura 4.36) foi possível atribuir os sinais em  $\delta$  29,51 e 30,23 a C-8 e C-9, respectivamente, após a identificação dos sinais de H-8 e H-9, atribuídos com base na análise do mapa de contorno homonuclear COSY (Figura 4.35).

O mapa de contorno homonuclear COSY (Figura 4.35) permite a fácil distinção entre H-8 e H-9. O sinal de partida para essas atribuições é o multipletto em  $\delta$  5,81 – 5,91, com integral de um hidrogênio, correspondente a H-10. Pôde-se então identificar, por meio da mancha correspondente ao acoplamento entre H-10 e H-9, que o sinal de H-9 encontra-se em  $\delta$  2,14 – 2,08. H-9 apresenta no COSY, além da mancha de correlação com H-10, outra mancha de correlação com H-8, e este é parâmetro foi usado para determinar H-8, que é um multipletto em  $\delta$  1,72 – 1,63.

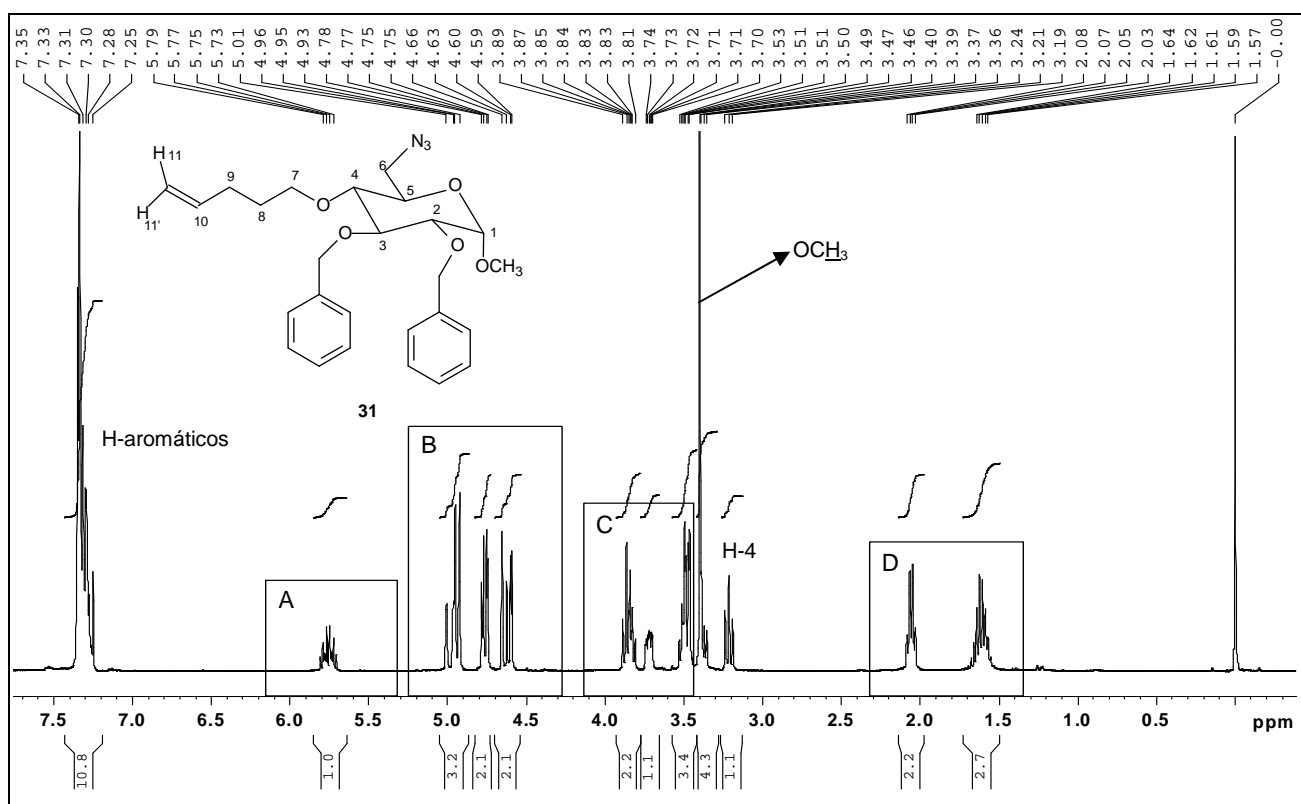


Figura 4.32 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxy-4-O-(1-petenil)-  $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**31**).

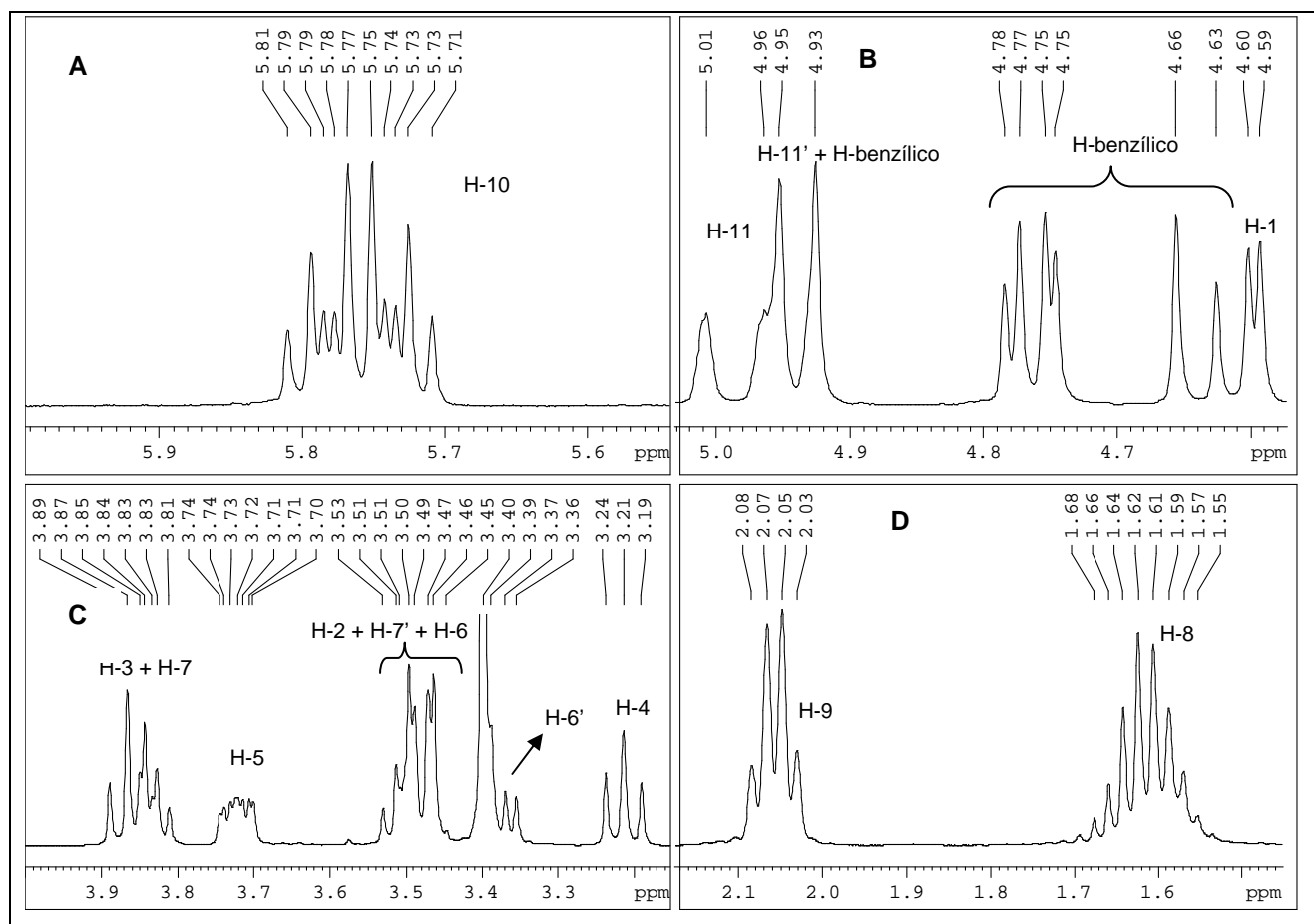


Figura 4.33 – Seções expandidas das regiões A, B, C e D do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-petenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**31**).

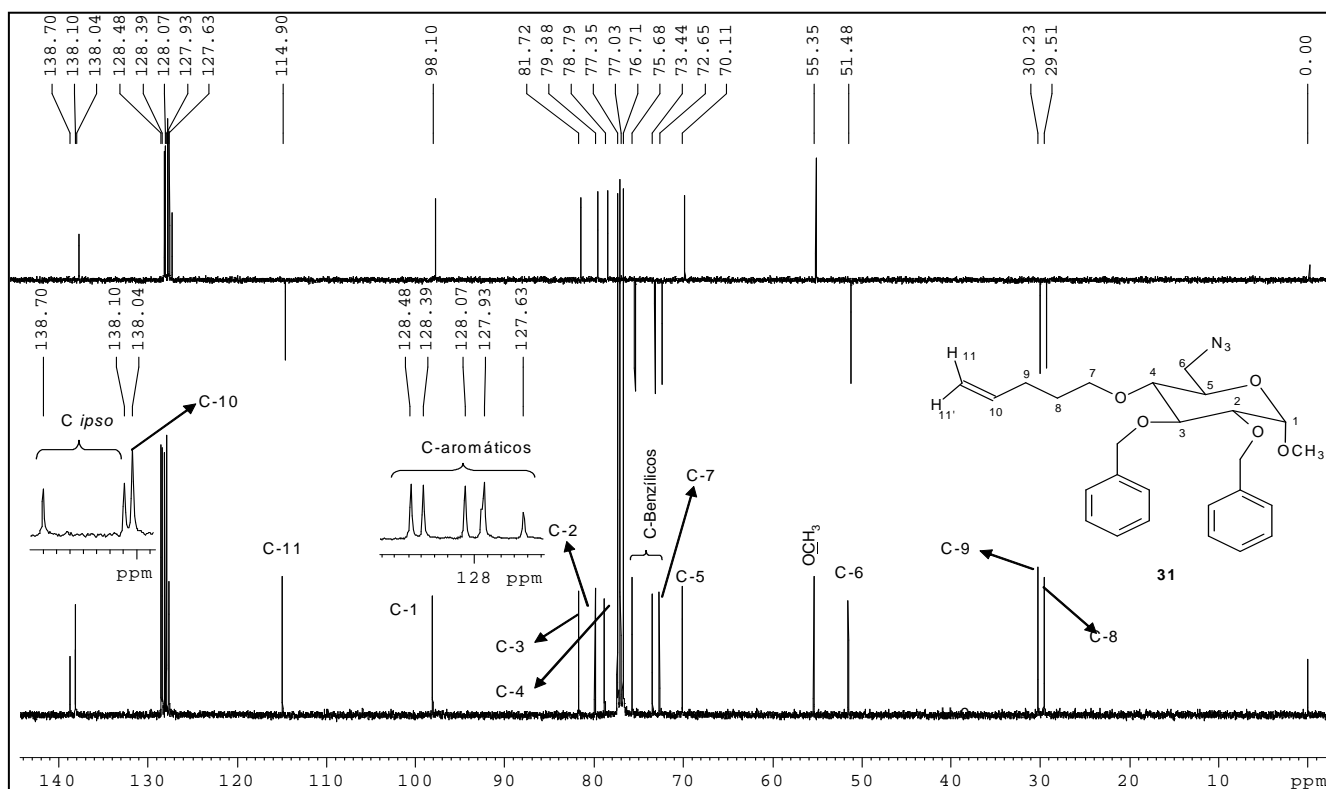


Figura 4.34 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-petenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**31**).

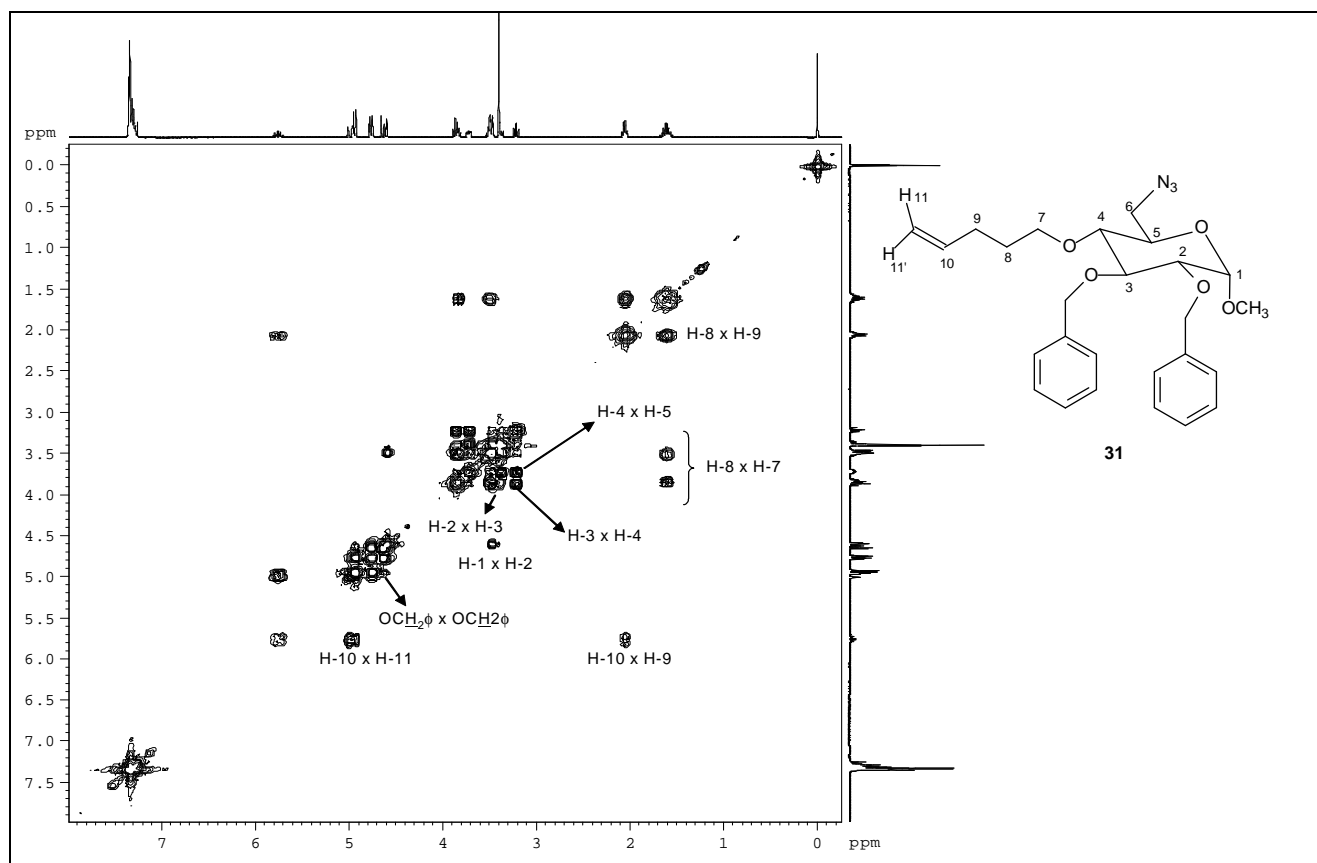


Figura 4.35 – Mapa de contornos COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-petenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**31**).

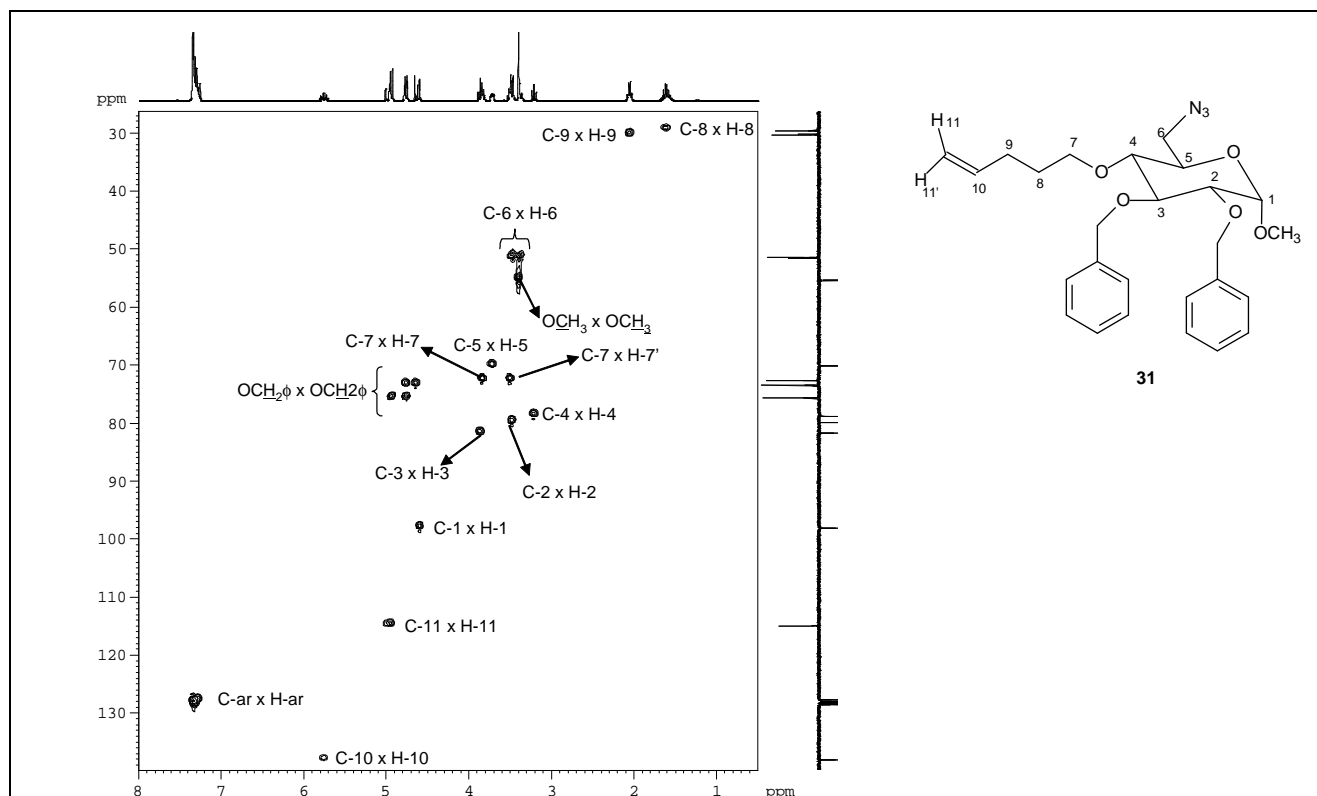


Figura 4.36 – Mapa de contornos HMBC (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-petenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**31**).

#### 4.6.2.3 Análise dos espectros do dímero 33

O subproduto **33** (Figura 4.27) apresenta-se na forma de um óleo incolor translúcido, com rotação específica igual +76,9 ( $c$  0,775;  $\text{CHCl}_3$ ). A elucidação estrutural de **33** foi feita com base nos seus espectros no infravermelho e de RMN uni e bidimensionais. No espectro no infravermelho de **33** (Figura 4.37) não se observa a banda de deformação axial da ligação O-H, presente no espectro do monômero **28** (Figura 4.17).

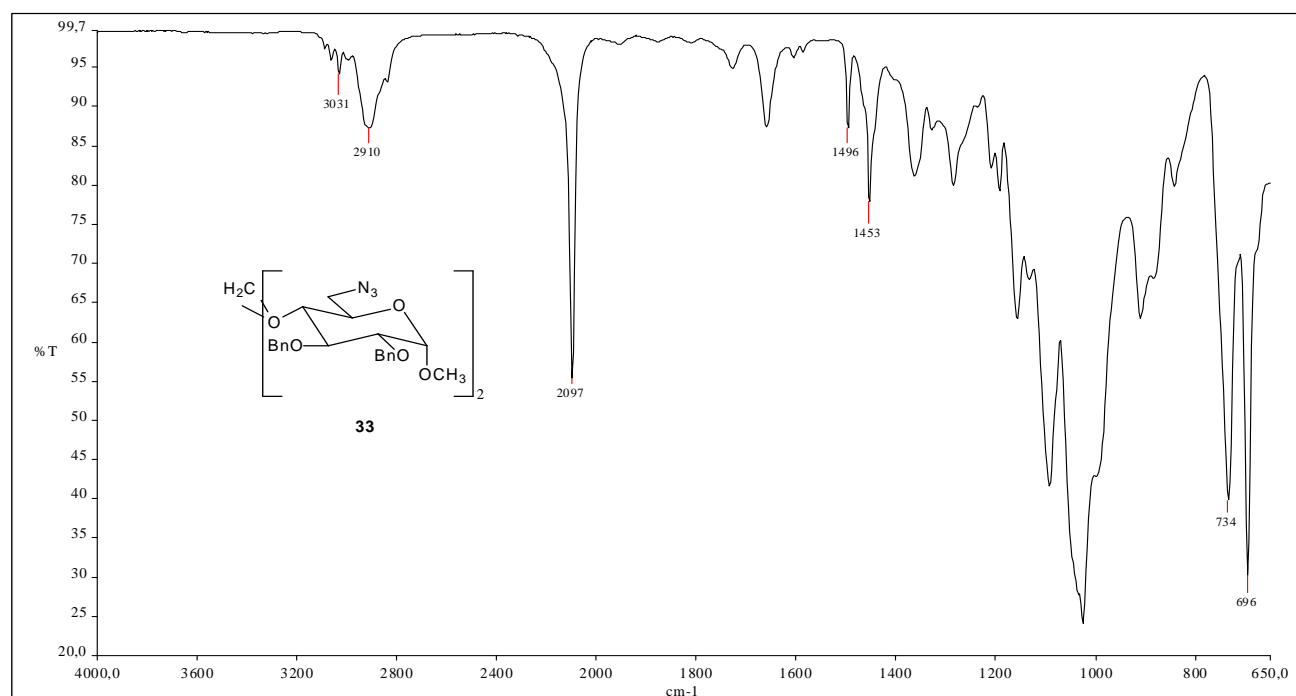
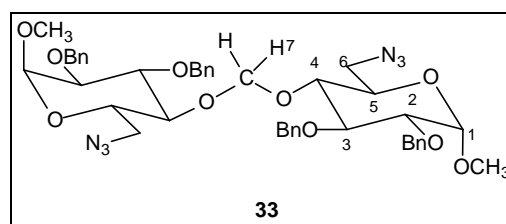


Figura 4.37 – Espectro no IV do produto dimérico **33**.



Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (Figuras 4.38 e 4.39) apresentam evidências muito peculiares que indicam a formação do produto inesperado **33**. Uma observação importante no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , que, entretanto, só foi claramente interpretada após a análise do mapa de correlação heteronuclear HMQC (Figura 4.41), é o valor das integrais na região de  $\delta$  4,98 a 4,58. Nessa região encontram-se, geralmente, os H-benzílicos e H-1. Porém os valores das integrais não correspondiam ao esperado, sugerindo que nessa região haveria outro grupo de hidrogênios quimicamente muito semelhantes aos hidrogênios tipicamente encontrados nessa região. Aventou-se a hipótese de que o produto isolado seria um dímero, no qual haveria um grupo metilênico (proveniente da molécula de diclorometano) vizinho de dois grupos alcóxido. O deslocamento químico encontrado para esse tipo de hidrogênio está de acordo com valores de

deslocamentos aproximados tabelados para grupos metilênicos (SILVERSTEIN et al., 2005; PAVIA et al., 2001). A análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (Figura 4.39) indicou a presença de um sinal em  $\delta$  98,97 (com fase invertida no DEPT 135) próximo ao sinal do carbono anomérico ( $\delta$  97,94). Esta foi mais uma evidência de que o produto isolado seria o dímero **33**. Por meio do mapa de contorno heteronuclear HMQC (Figura 4.41) observou-se a correlação entre o sinal em  $\delta$  98,97 no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , correspondente a C-7, com o multipletto em  $\delta$  4,98 a 4,58 no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , onde se encontram os sinais de H-7.

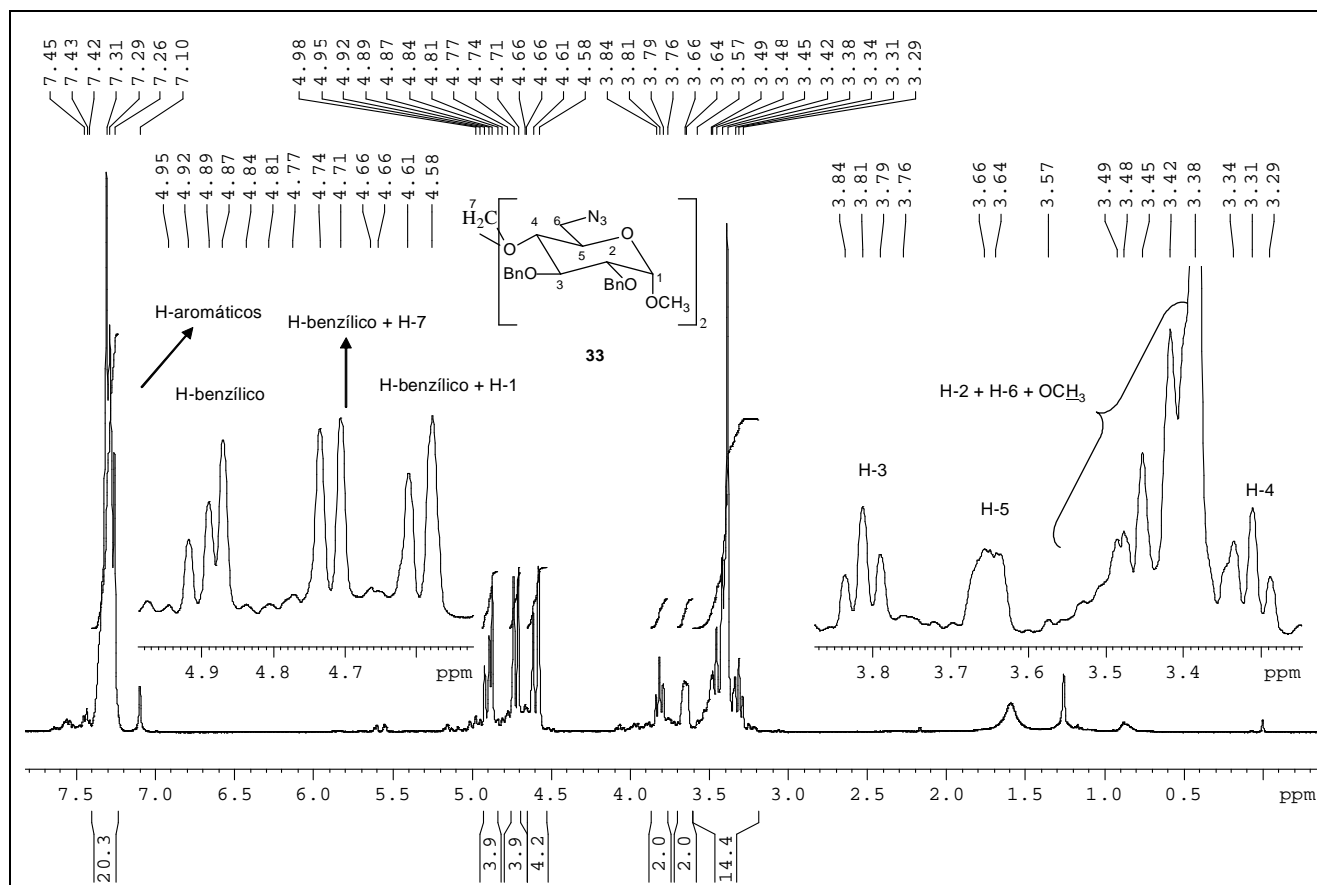


Figura 4.38 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **33**.

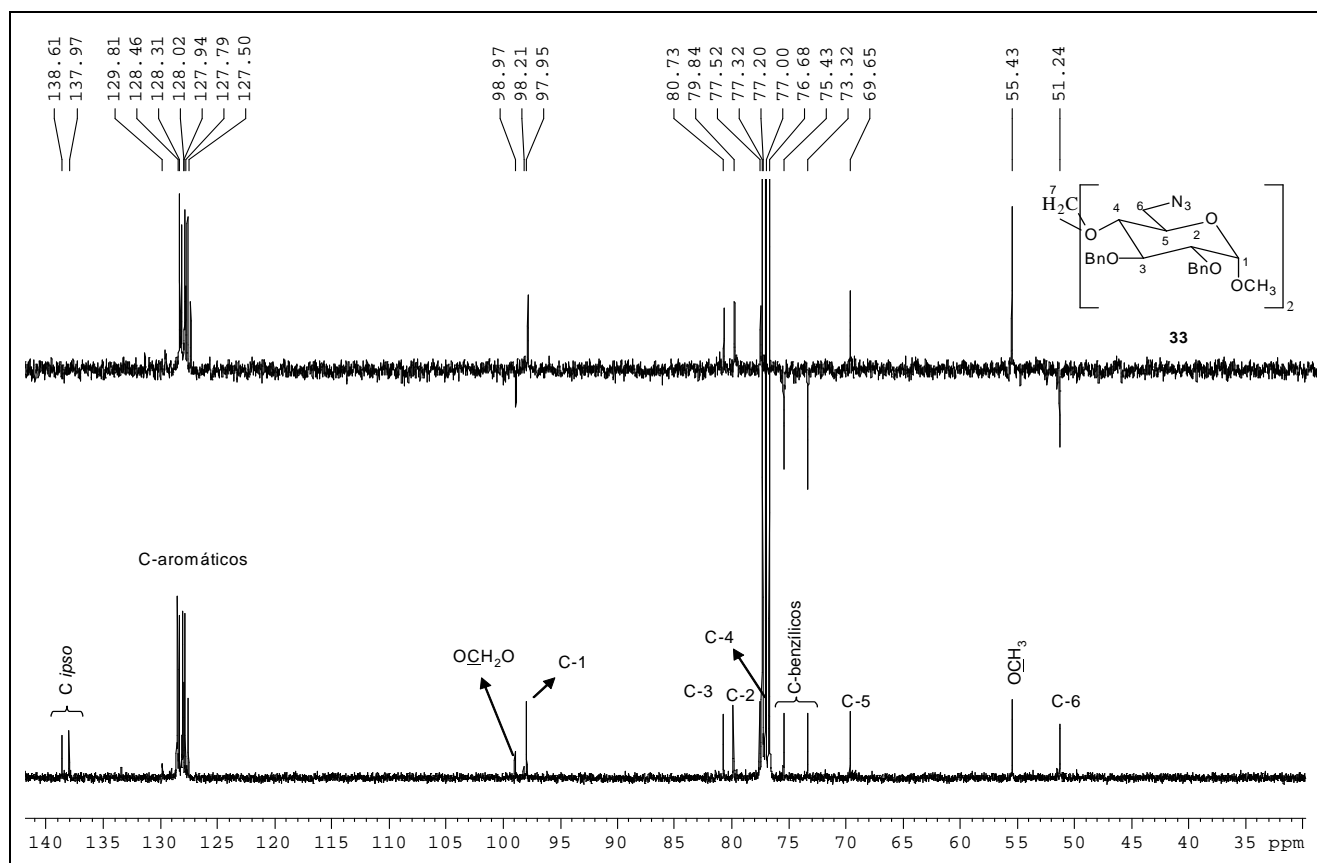


Figura 4.39 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **33**.

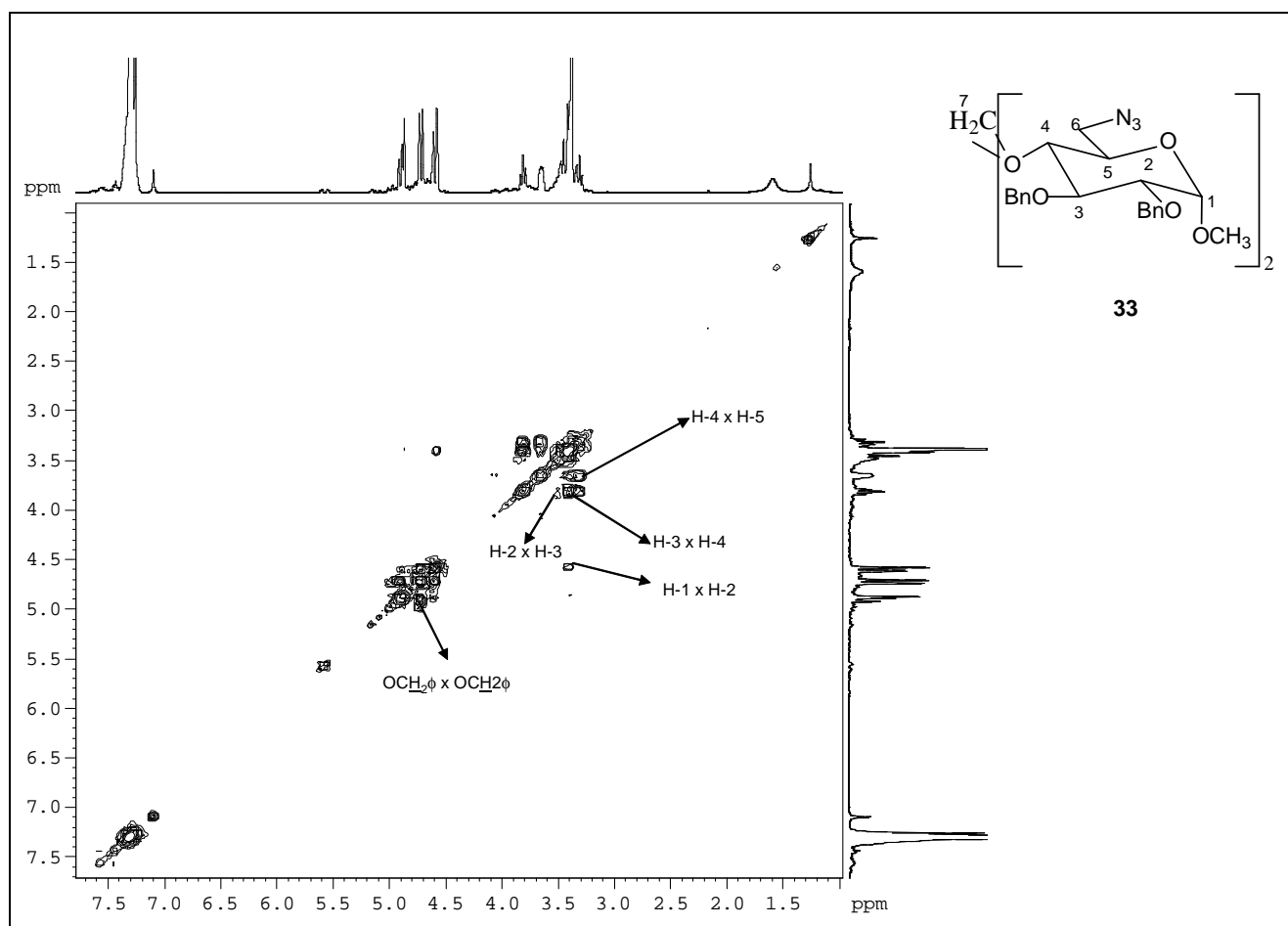


Figura 4.40 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **33**.

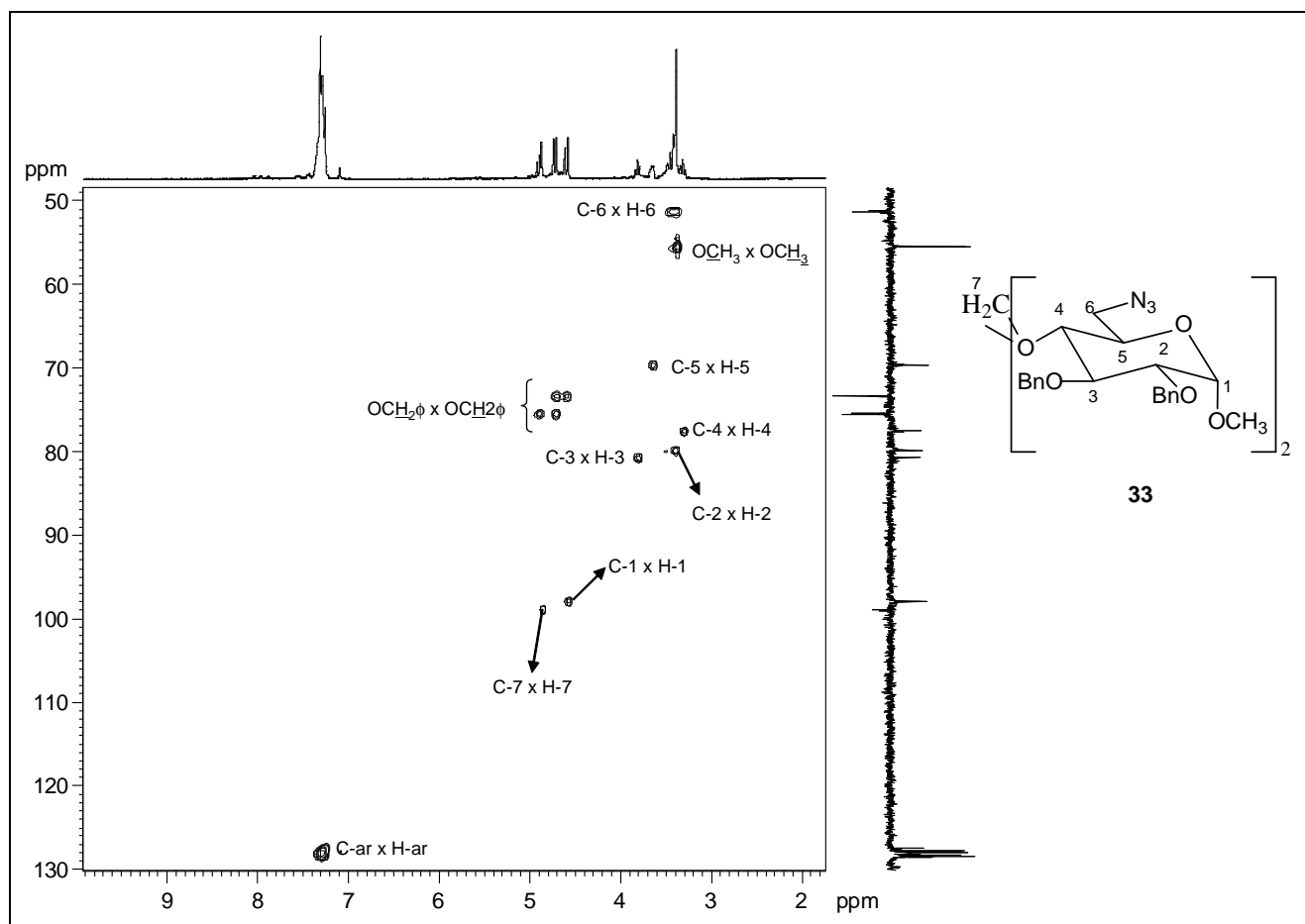


Figura 4.41 – Mapa de contornos HMQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **33**.

#### 4.7 Síntese de 6-amino-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila – (**32**)

Um grande número de reagentes tem sido relatado na literatura para a redução de grupo azida, e o reagente mais empregado para tal é o hidreto de alumínio e lítio, o qual é usado em grande excesso. Outros métodos de redução incluem a hidrogenação catalítica e a que utiliza reagentes derivados de boridreto. A hidrogenação catalítica é um processo muito mais severo que o do hidreto de alumínio e lítio e não possui seletividade para redução de grupos azida em compostos com insaturações, levando à formação de composto amino-saturado. Os derivados do boridreto são reagentes mais brandos, mas também apresentam desvantagens em relação ao hidreto de alumínio e lítio quanto à seletividade (SALUNKE et al., 2002). Como a presença da ligação dupla é característica estrutural necessária para a ocorrência da ciclização de **19** e **21**, o reagente escolhido para a obtenção da amina foi o hidreto de alumínio e lítio (Figura 4.42).

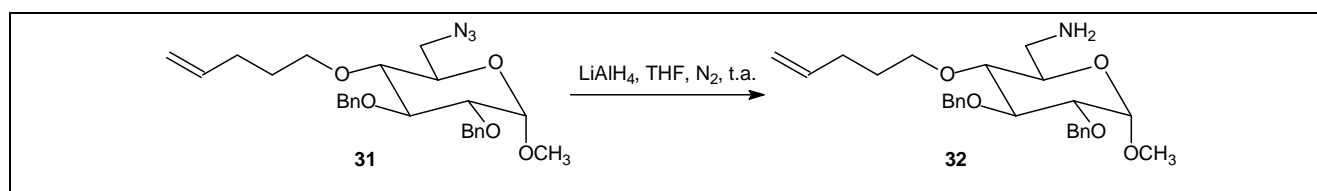


Figura 4.42 – Redução do grupo azido para obtenção de **32**.

Seguiu-se a metodologia descrita por Dufour e colaboradores (1992). Uma solução do derivado éter-azido **31** em THF anidro foi adicionada sobre uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio em THF anidro, sob atmosfera de nitrogênio. Após a constatação do término da reação, água e solução aquosa de hidróxido de sódio foram adicionadas à mistura de reação com o objetivo de se consumir o excesso do agente redutor. Seguiram-se extração e eliminação do solvente (DUFOR et al., 1992). O produto obtido foi usado na etapa posterior sem prévia purificação. O desenvolvimento dessa reação é acompanhado por CCD, usando com revelador, além de vapor de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico, solução alcoólica de ninhidrina, composto indicador da presença de grupo amino na molécula.

#### 4.8 Síntese de Cloreto de 3-iodobenzoíla e Cloreto de 2-iodobenzoíla

Os cloretos de 2-iodobenzoíla (A) e 3-iodobenzoíla (B) foram obtidos a partir do ácido 2-iodobenzóico (C) e do ácido 3-iodobenzóico (D), respectivamente, por reação clássica de formação de cloretos de ácido, usando cloreto de tionila (Figura 4.43) (MARCH, 1985).

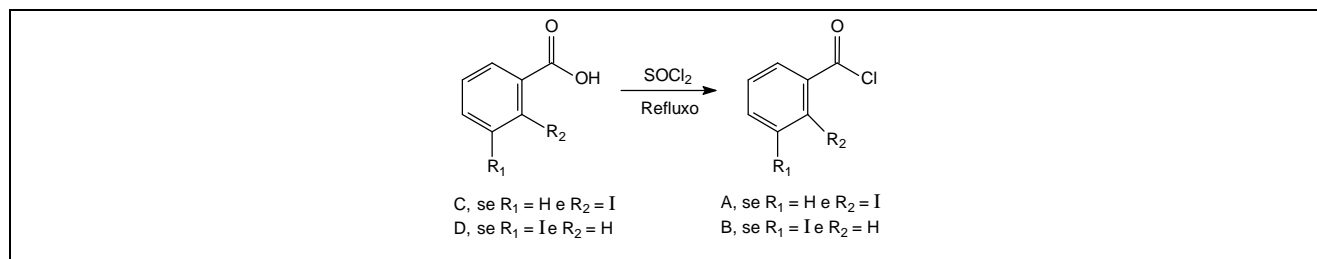


Figura 4.43 – Formação dos cloretos de ácido A e B.

Para a obtenção dos cloretos de ácido A e B, foi adotada a técnica descrita por Beak e colaboradores (1988): o ácido carboxílico (C ou D) e excesso de cloreto de tionila foram mantidos sob refluxo por aproximadamente duas horas. Em seguida, o excesso de cloreto de tionila foi removido por co-destilação com benzeno, sob pressão reduzida em evaporador rotativo (BEAK et al., 1988). Os cloretos de acila não foram purificados.

#### 4.9 Síntese de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - **19** e de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila - **21**

Amidas podem ser preparadas de várias maneiras, partindo de cloretos de ácido, anidridos de ácidos carboxílicos, ésteres e sais de ácidos carboxílicos. Todos esses métodos, exceto o último, envolvem reações de adição-eliminação nucleofílica por uma amina (ou amônia) em um carbono acílico. A reatividade é função da estabilidade do grupo abandonador e do caráter eletropositivo do carbono carbonílico, e nesse contexto os cloretos de ácido são os derivados carbonílicos mais reativos (SOLOMONS; FRYHLE, 2000). As sínteses das iodobenzamidas **19** e **21** foram realizadas por reação do derivado amino **32** com os respectivos cloretos de ácido (Figura 4.44) (BEAK et al., 1988).



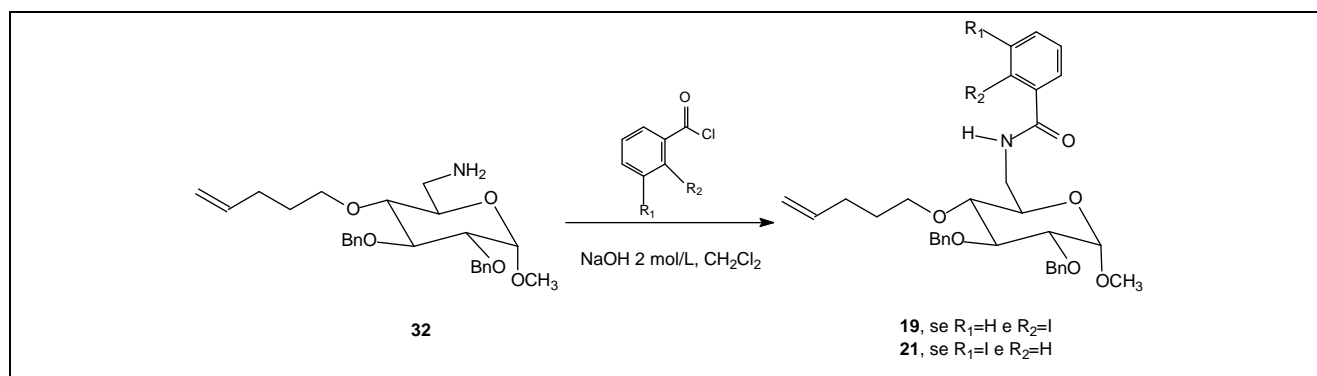


Figura 4.44 – Formação das iodobenzamidas **19** e **21**.

A metodologia empregada para as sínteses de **19** e **21** é conhecida como reação de Schotten–Bowmann (MARCH, 1985). Durante a reação de um cloreto de ácido com uma amina ocorre formação de cloreto de hidrogênio que deve ser neutralizado para se evitar a protonação do nucleófilo (amina) pelo ácido. Para tanto, torna-se necessária a adição de uma base no meio de reação com o objetivo de consumir o ácido, deixando o nucleófilo livre para realizar o ataque sobre o carbono acílico. Na reação descrita por Schotten–Bowmann usa-se uma base (hidróxido de sódio) em fase aquosa, enquanto os demais reagentes dissolvem-se na fase orgânica, de modo a evitar o ataque nucleofílico da base sobre o cloreto de ácido levando à sua hidrólise. Para o bom processamento dessa reação deve-se mantê-la sob agitação vigorosa para permitir o contato entre as duas fases. Além disso, por se tratar de uma reação exotérmica, deve-se desenvolvê-la em banho de gelo, para evitar o superaquecimento (MARCH, 1985). Em outra técnica, descrita por Dufour e colaboradores (1992), utilizam-se condições anidras e uma base orgânica (triethylamina) para a síntese de amidas a partir de cloreto de ácido (DUFOR et al., 1992). Devido aos bons rendimentos alcançados com a técnica clássica de síntese de amidas (Schotten–Bowmann), somado à simplicidade operacional em comparação com a técnica descrita por Dufour e colaboradores (1992), que requer condições anidras, essa foi a metodologia de escolha para a síntese das iodobenzamidas **19** e **21**. As amidas **19** e **21** foram obtidas, após purificação por CCS, na forma de sólidos cristalinos, com rendimentos de 86 e 66%, respectivamente, em relação ao derivado **31**. As faixas de fusão foram 130,0 – 132,2 °C para **19** e 97,2 – 98,8 °C para **21**. As rotações específicas encontradas foram +18,2 ( $c$  0,75,  $\text{CHCl}_3$ ) e 12,7 ( $c$  1,71,  $\text{CHCl}_3$ ) para **19** e **21**, respectivamente. Seus espectros no infravermelho e de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135 e os espectros de RMN bidimensionais, bem como seus espectros de massas de alta resolução e exatidão confirmaram que os produtos isolados eram **19** e **21**.

No espectro no infravermelho das iodobenzamidas (Figuras 4.45 e 4.46) não se observa a banda intensa em  $\bar{\nu}$  2097  $\text{cm}^{-1}$ , presente no espectro do derivado **31**, correspondente à deformação axial de N=N=N. Além disso, observam-se as bandas características do grupo amida referentes à deformação axial da ligação N-H ( $\bar{\nu}$  3275  $\text{cm}^{-1}$  no IV de **19** e  $\bar{\nu}$  3295  $\text{cm}^{-1}$  no IV de **21**) e à deformação axial de ligação C=O de amida ( $\bar{\nu}$  1648  $\text{cm}^{-1}$  no IV de **19** e  $\bar{\nu}$  1639  $\text{cm}^{-1}$  no IV de **21**).

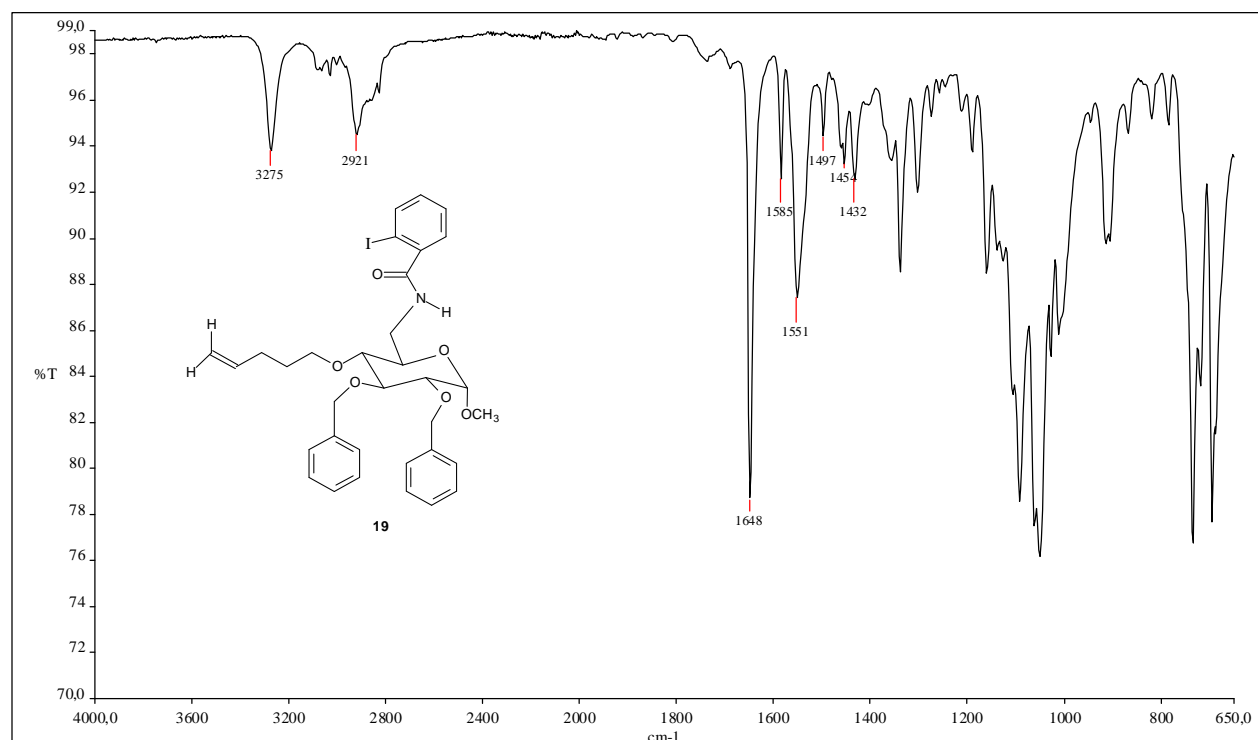


Figura 4.45 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**19**).

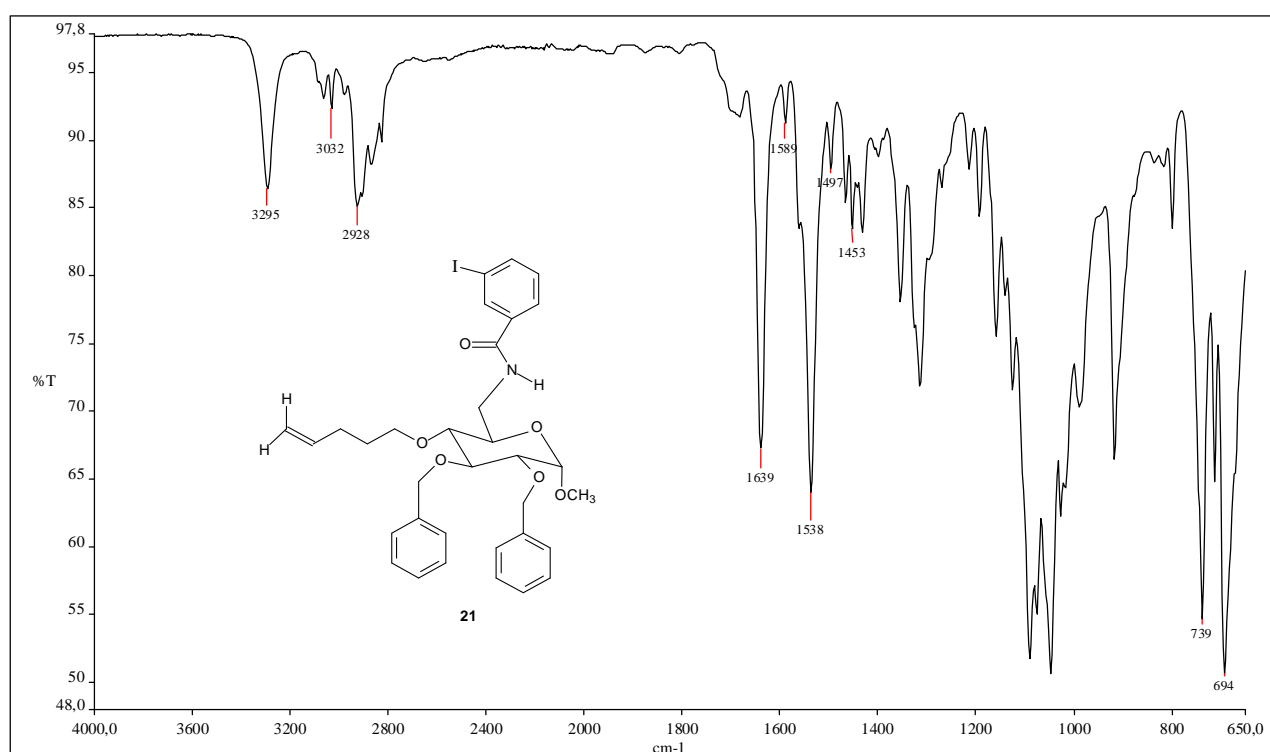
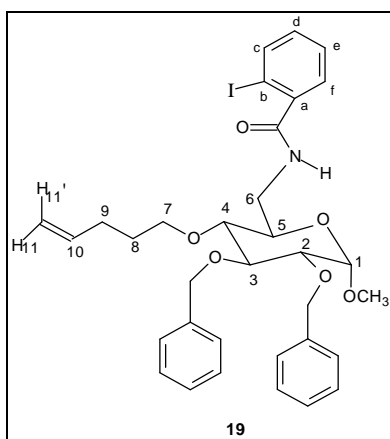


Figura 4.46 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**21**).



A análise dos espectros de RMN de **19** permite identificar os sinais que o distingue de seu precursor devidamente caracterizado, o intermediário **31**. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **31** (Figura 4.32, p. 105) observa-se um multipeto na região de sinais de hidrogênios aromáticos relativos aos dez hidrogênios dos grupos benzila. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **19** (Figuras 4.47 e 4.48) observam-se: um dupeto em  $\delta$  7,86, com integral de um hidrogênio, correspondente a H-c; um multipeto em  $\delta$  7,42–7,26, com integral de doze hidrogênios, relativo aos dez hidrogênios aromáticos dos grupos benzila e dois hidrogênios aromáticos do grupo 2-iodobenzoíla (H-e e H-f); um multipeto em  $\delta$  7,08, com integral de um hidrogênio, correspondente a H-d; um triplete largo em  $\delta$  6,03, com integral de um hidrogênio, referente ao hidrogênio do grupo amida. Vale notar que o espectro bidimensional COSY (Figura 4.49) foi essencial para a atribuição de alguns sinais do espectro de RMN  $^1\text{H}$ .

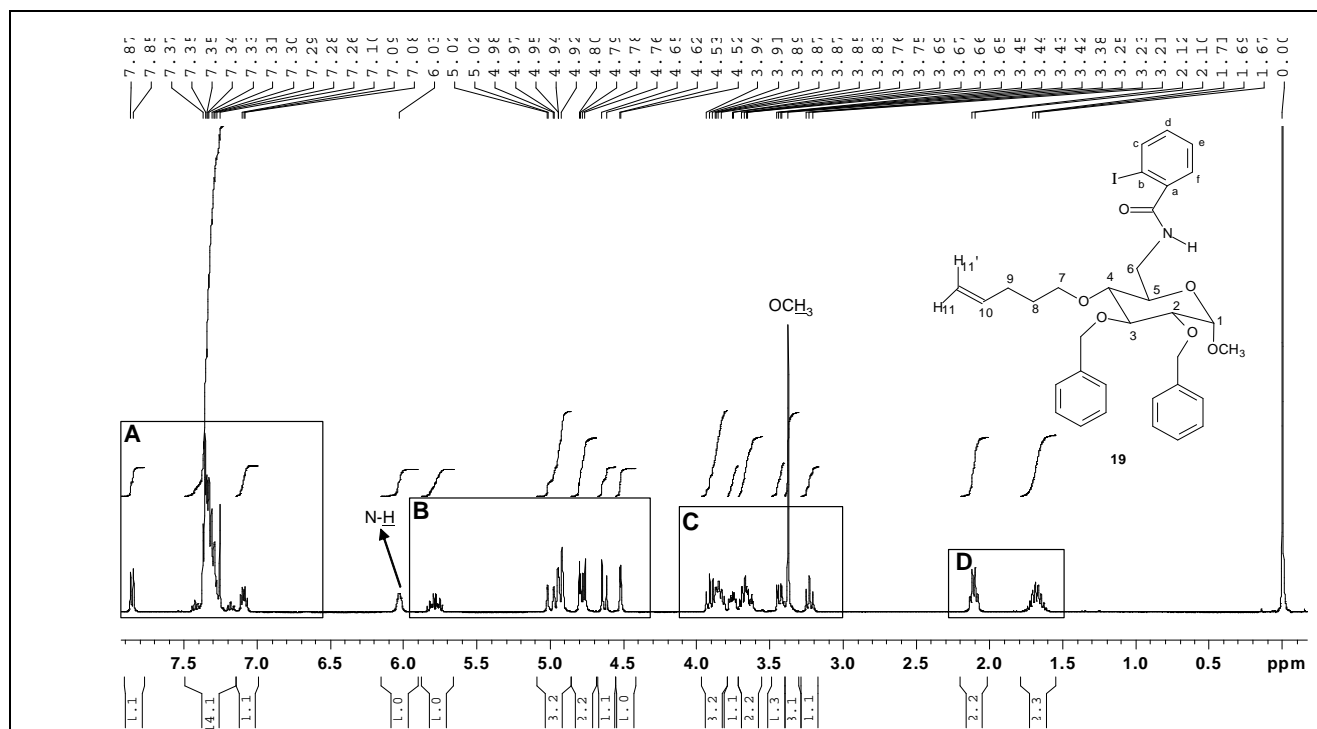


Figura 4.47 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**19**).

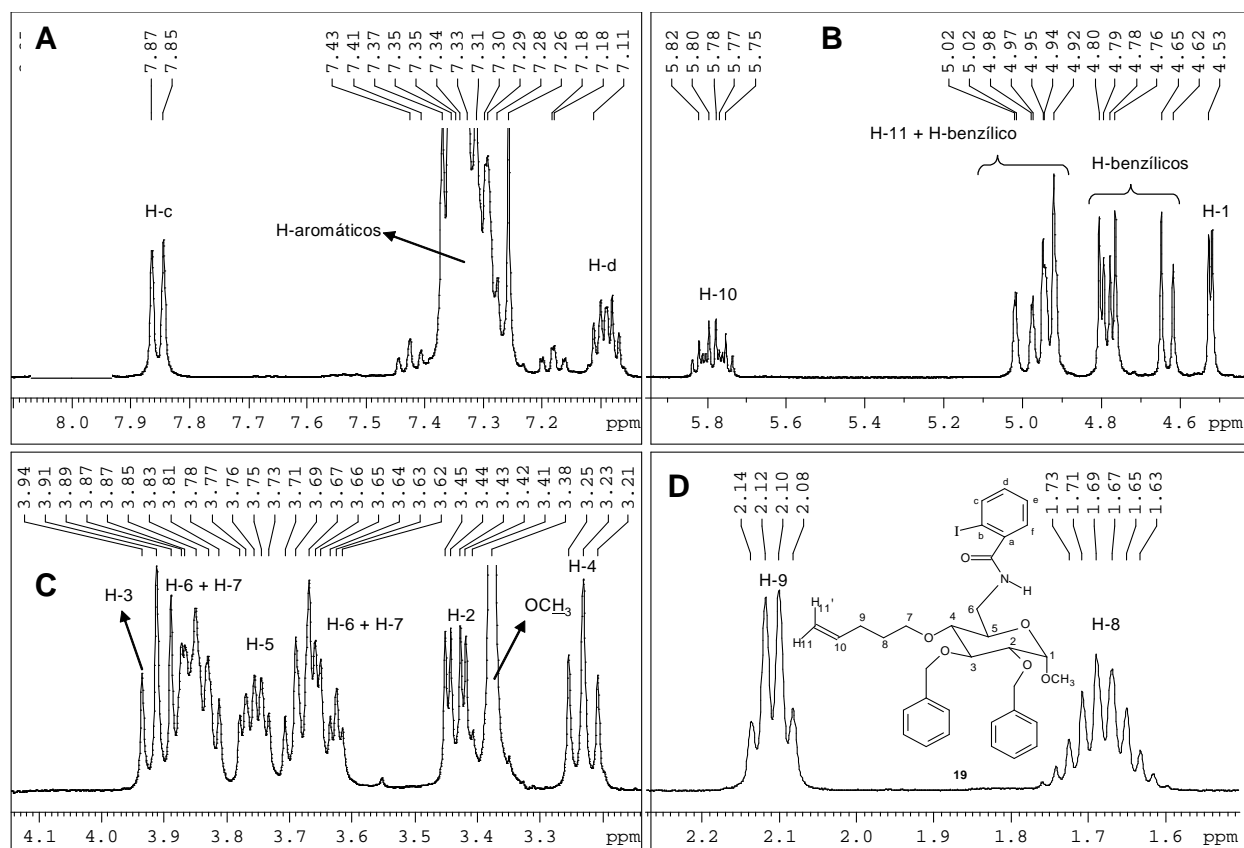


Figura 4.48 – Seções expandidas das regiões A, B, C e D do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**19**).

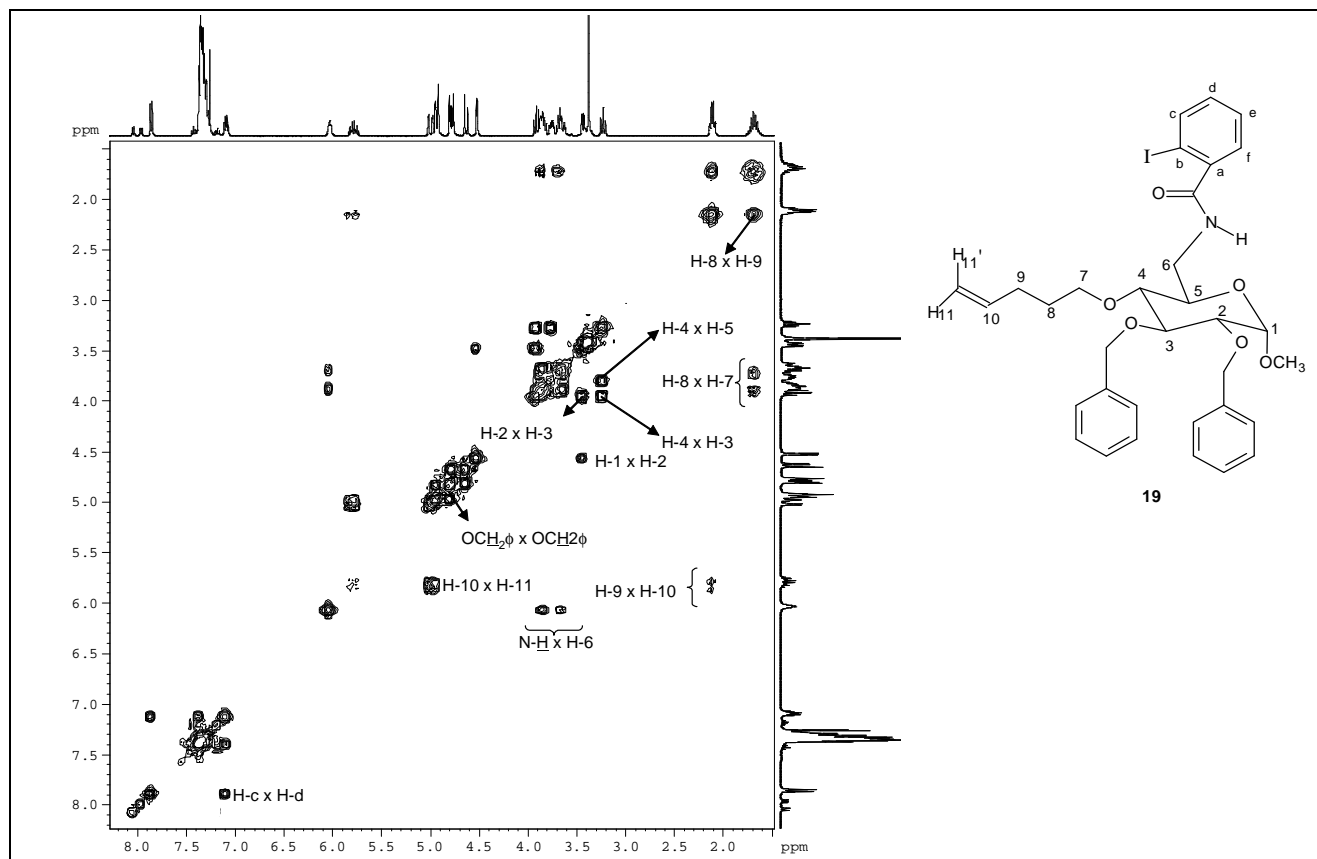


Figura 4.49 – Mapa de contornos COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**19**).

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (Figura 4.50) poucos sinais podem ser atribuídos sem auxílio do mapa de contornos heteronuclear HMQC (Figura 4.51): os sinais de C=O em  $\delta$  169,20, do carbono *ipso* C-a em  $\delta$  142,34 e do carbono *ipso* ligado ao iodo (C-b) em  $\delta$  92,22, o qual, apesar de aromático, está localizado em campo mais alto que os demais carbonos aromáticos em função do efeito do átomo pesado do iodo. A atribuição dos demais sinais de **19** só foi possível com auxílio do mapa de contornos HMQC (Figura 4.51). Por meio da correlação com os hidrogênios previamente identificados, pôde-se atribuir os sinais de C-d em  $\delta$  131,14 e C-c em  $\delta$  139,95.

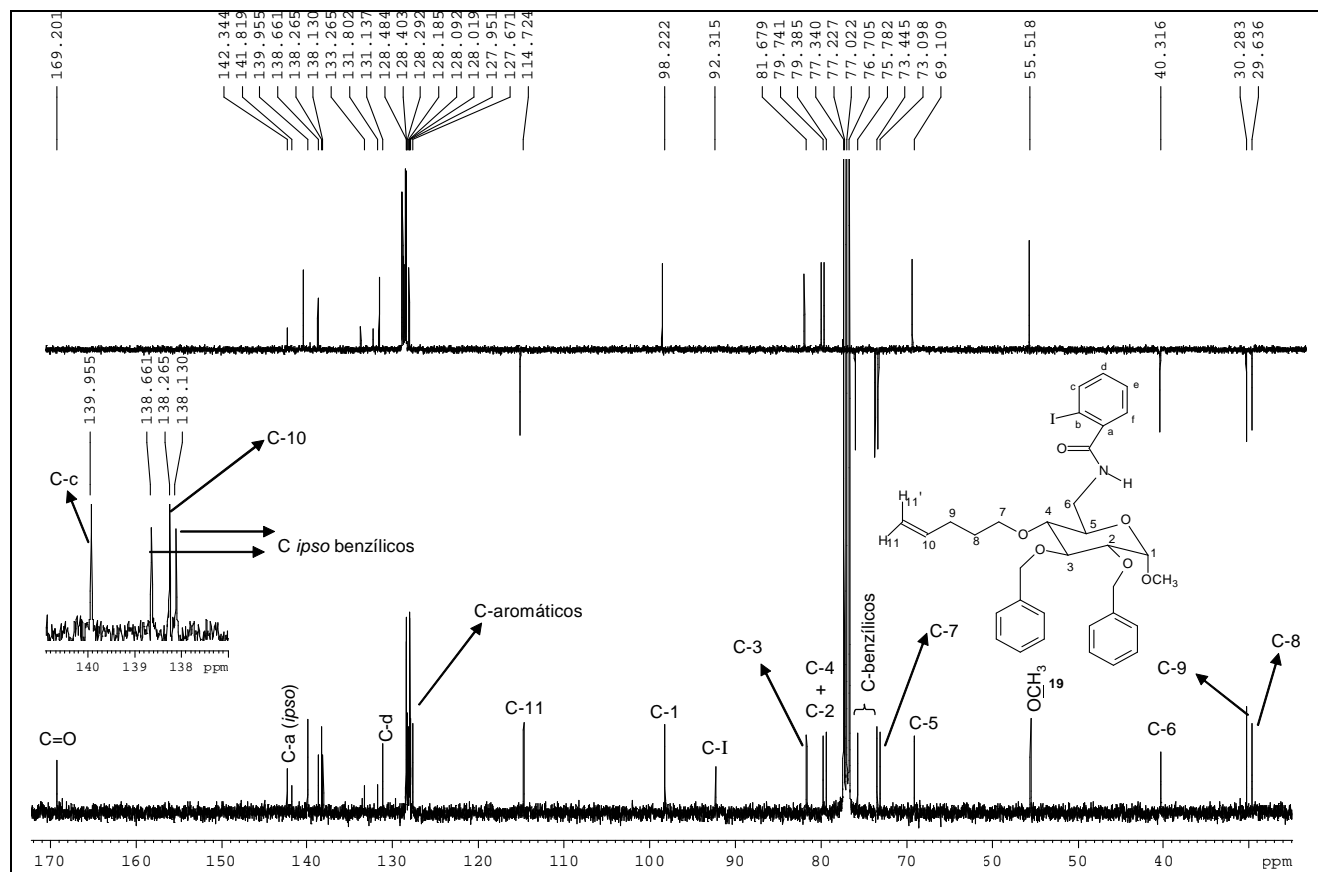


Figura 4.50 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**19**).

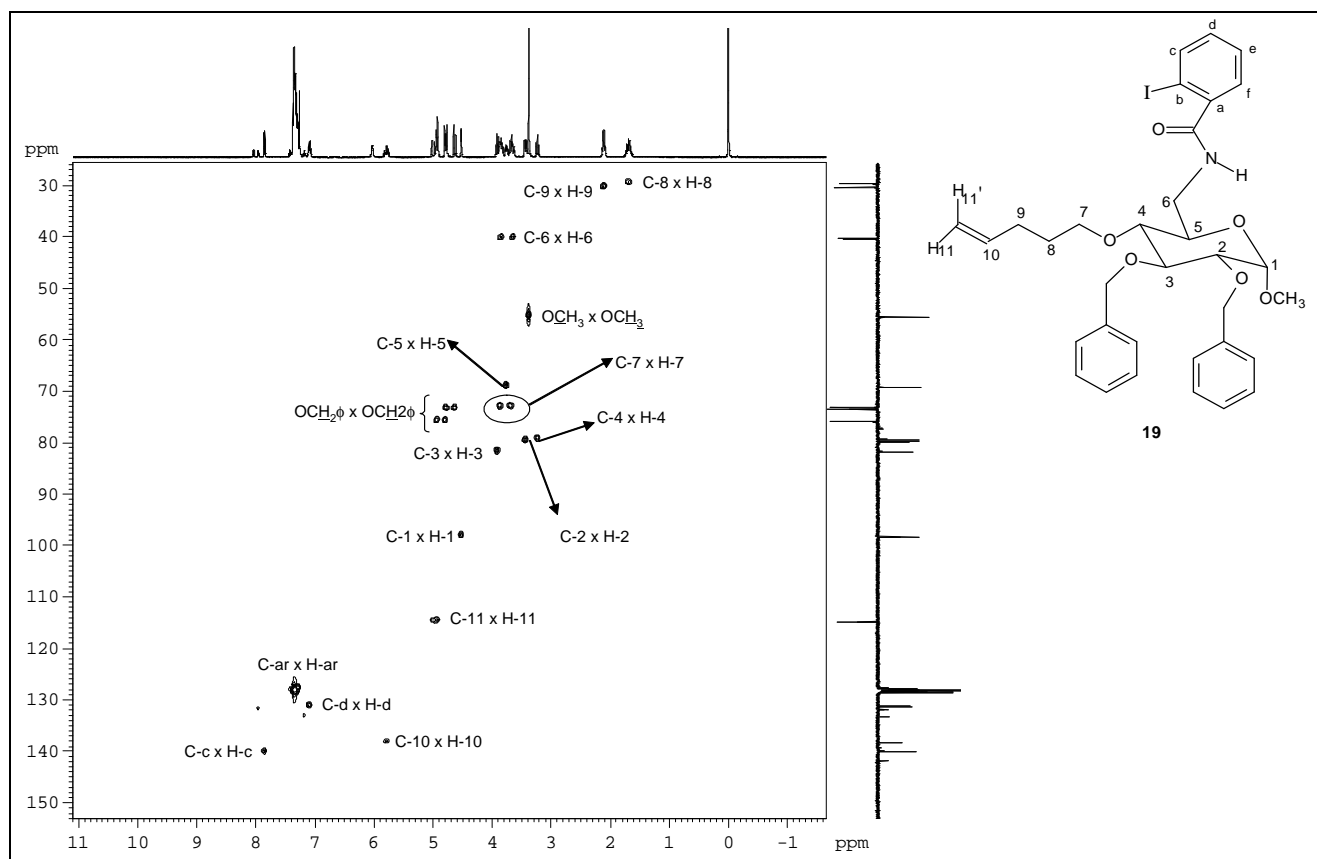
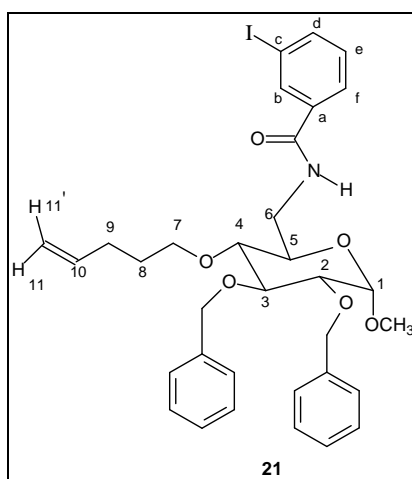


Figura 4.51 – Mapa de contornos HMBC (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**19**).

A atribuição dos demais sinais observados nos espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 de **19** referentes aos mesmos grupos presentes no intermediário éter-azido **31** não será discutida, mas a atribuição detalhada pode ser verificada no item *Materiais e Métodos* nas páginas 66 e 67.



As diferenças espectrais entre a iodobenzamida **21** e o precursor **31** são semelhantes às discutidas para **19**. Uma diferença notável no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figuras 4.52 e 4.53), refere-se à integral do sinal referente aos hidrogênios aromáticos: dez, no espectro de **31** e quatorze no espectro de **21**. Como no caso de **19**, no espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **21** há um tripleto largo em  $\delta$  6,33, com integral de um hidrogênio, correspondente ao hidrogênio do grupo N-H. No espectro

RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (Figura 4.54) observa-se, em relação a **31**, maior número de sinais em decorrência do acréscimo do grupo 3-iodobenzoíla em C-6. Os sinais referentes ao grupo 3-iodobenzoíla que podem ser atribuídos, considerando-se os valores tabelados e/ou a indicação no espectro DEPT 135 de que se tratam de carbonos sem ou com hidrogênio, são: em  $\delta$  165,68 referente ao carbono da carbonila; em  $\delta$  136,0 referente a C-b, em  $\delta$  130,27 referente C-e, e em  $\delta$  94,32 relativo a C-c (*ipso*). Todos os hidrogênios do grupo 3-iodobenzoíla puderam ser atribuídos com auxílio dos mapas de contorno COSY, HMQC e HMBC (Figuras 4.54, 4.56 e 4.57). É na região de hidrogênios aromáticos que se podem identificar as principais diferenças nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  das iodobenzamidas **19** e **21**. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **21** são sinais dos hidrogênios do grupo 3-iodobenzoíla: o simpleto em  $\delta$  8,07, com integral de um hidrogênio, correspondente a H-b, o duplete em  $\delta$  7,82, com integral de um hidrogênio, correspondente a H-d, o duplete em  $\delta$  7,67, com integral de um hidrogênio, correspondente a H-f e o triplete em  $\delta$  7,16, com integral de um hidrogênio, correspondente a H-e. Observa-se que o sinal de H-b é um simpleto largo mais distante do TMS do que os sinais dos outros hidrogênios aromáticos de **21** e daqueles de **31** e de **19**. Este sinal é um simpleto largo pelo fato de não ter nenhum hidrogênio *orto* a ele e de as constantes de acoplamento com hidrogênios *meta* serem muito pequenas. O sinal de H-b é mais distante do TMS do que os dos outros hidrogênios aromáticos devido à desproteção causada pela presença do átomo de iodo e da carbonila em posição *orto*.

A partir da atribuição dos hidrogênios do grupo 3-iodobenzoíla, pode-se, como auxílio dos mapas de contorno HMQC e HMBC (Figuras 4.55 e 4.56), atribuir os sinais dos carbonos desse grupo que não haviam sido atribuídos, C-d e C-f, em  $\delta$  140,40 e em  $\delta$  125,99, respectivamente.

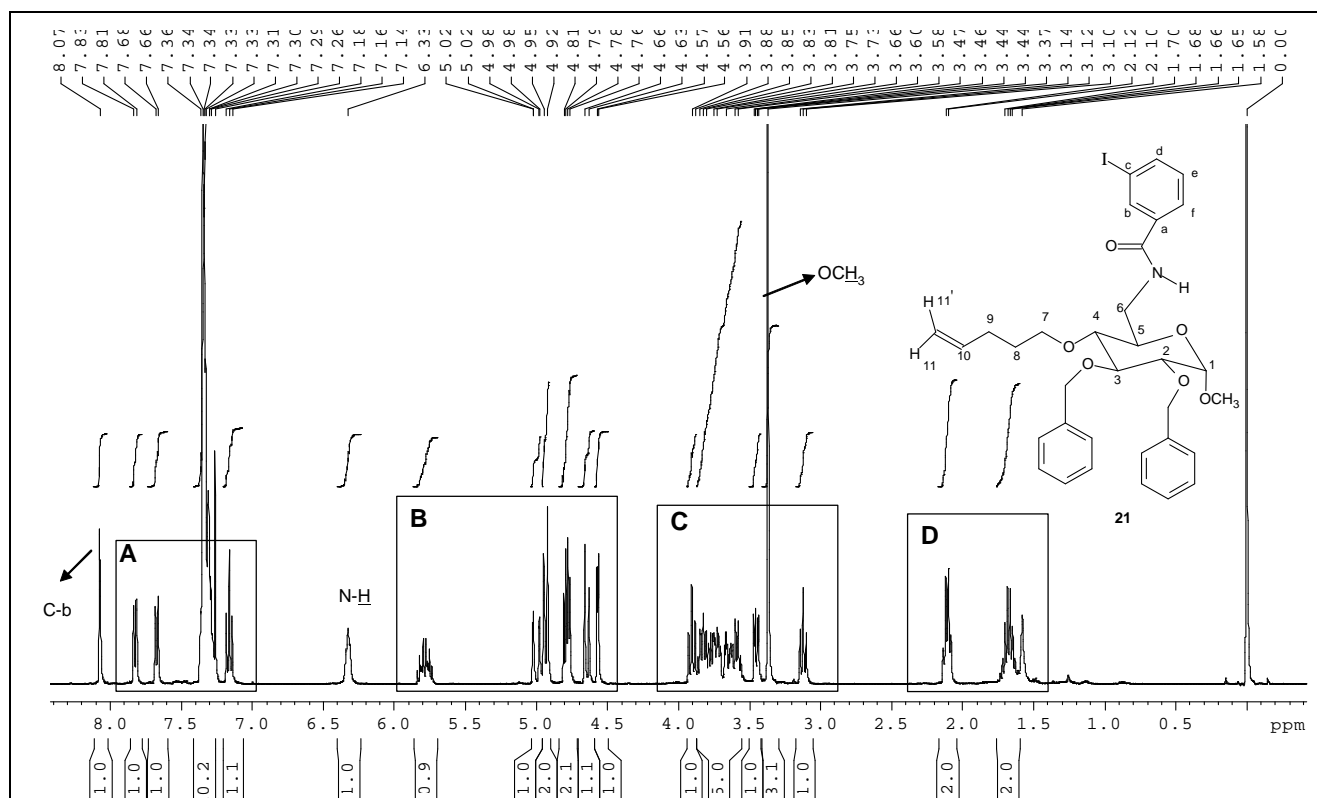


Figura 4.52 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**21**).

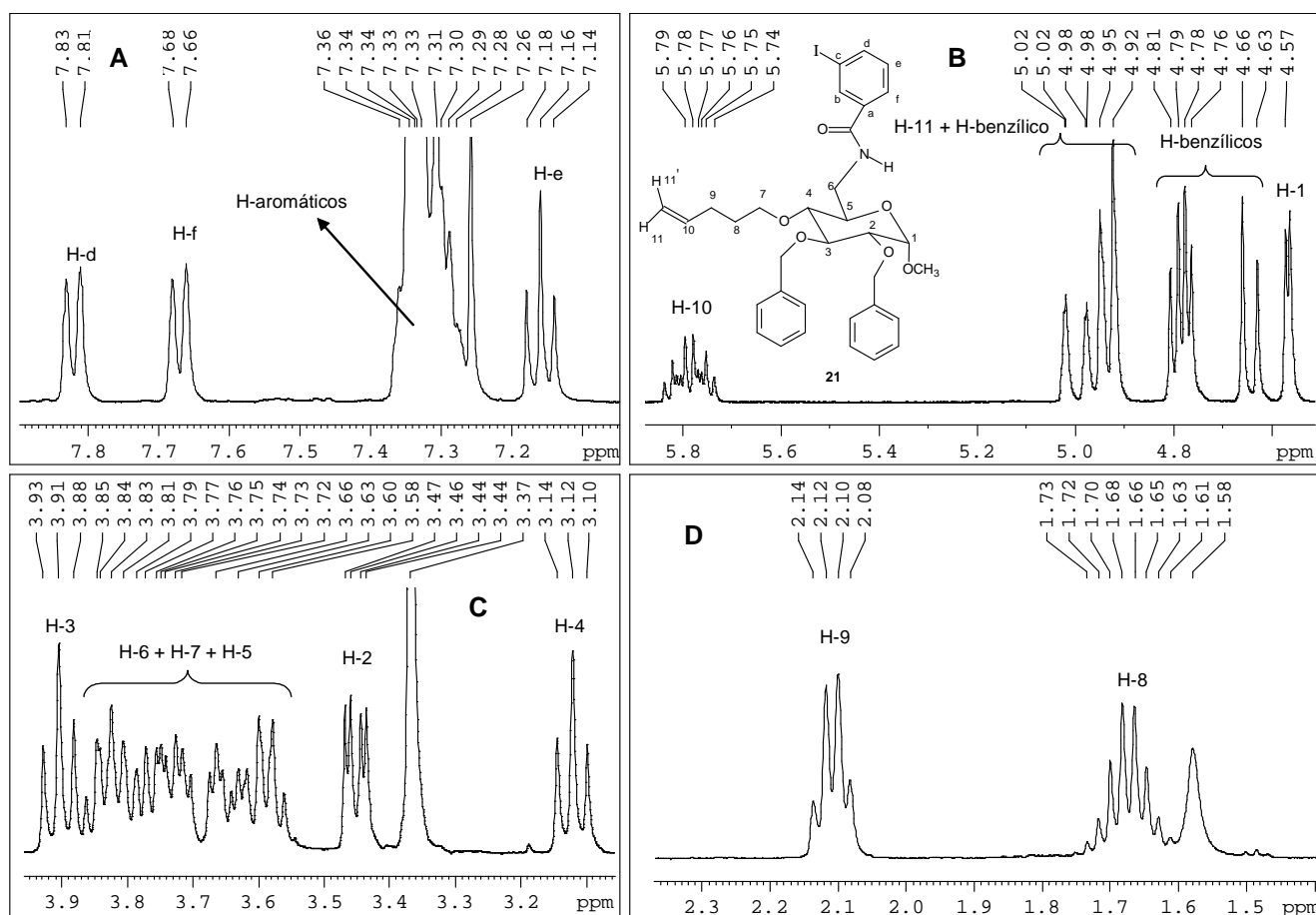


Figura 4.53– Seções expandidas das regiões A, B, C e D do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**21**).



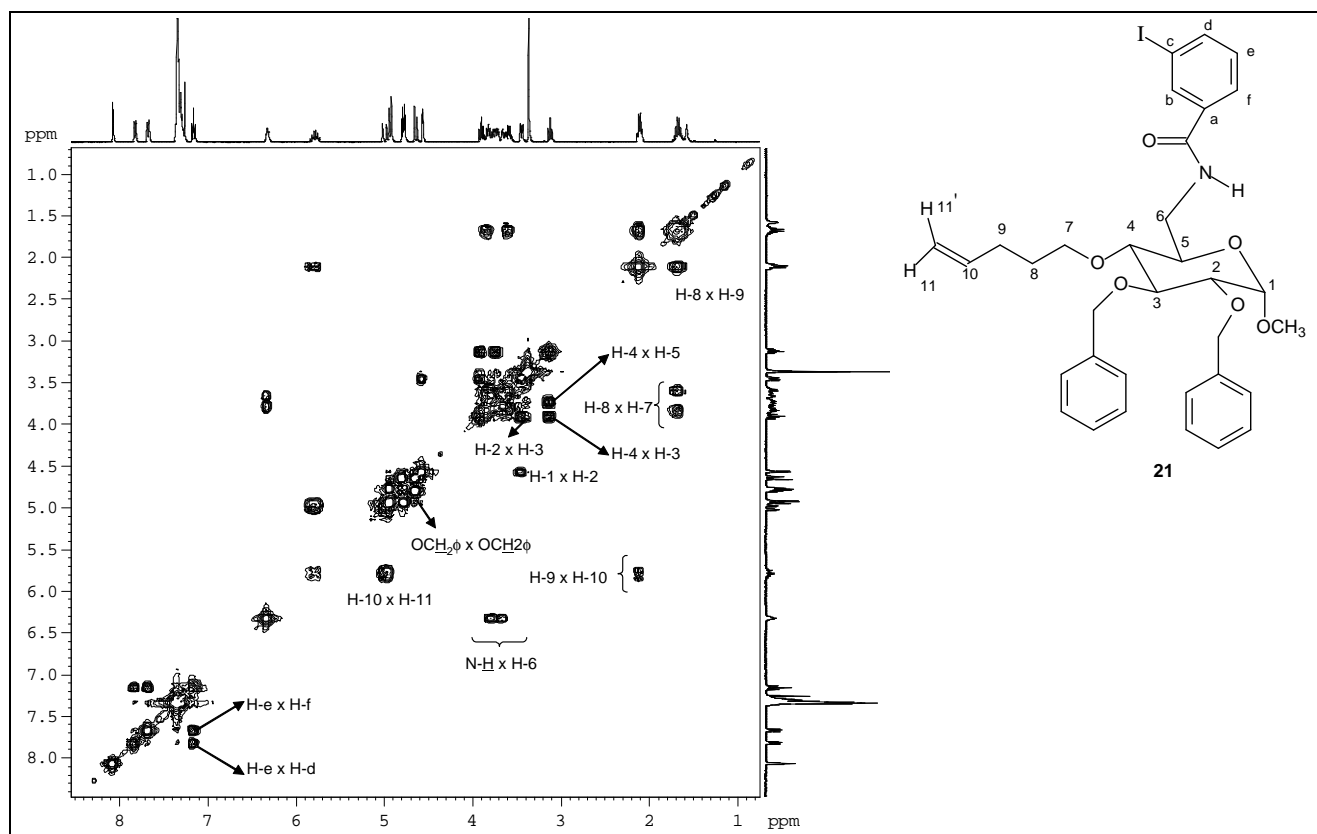


Figura 4.54 – Mapa de contornos COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**21**).

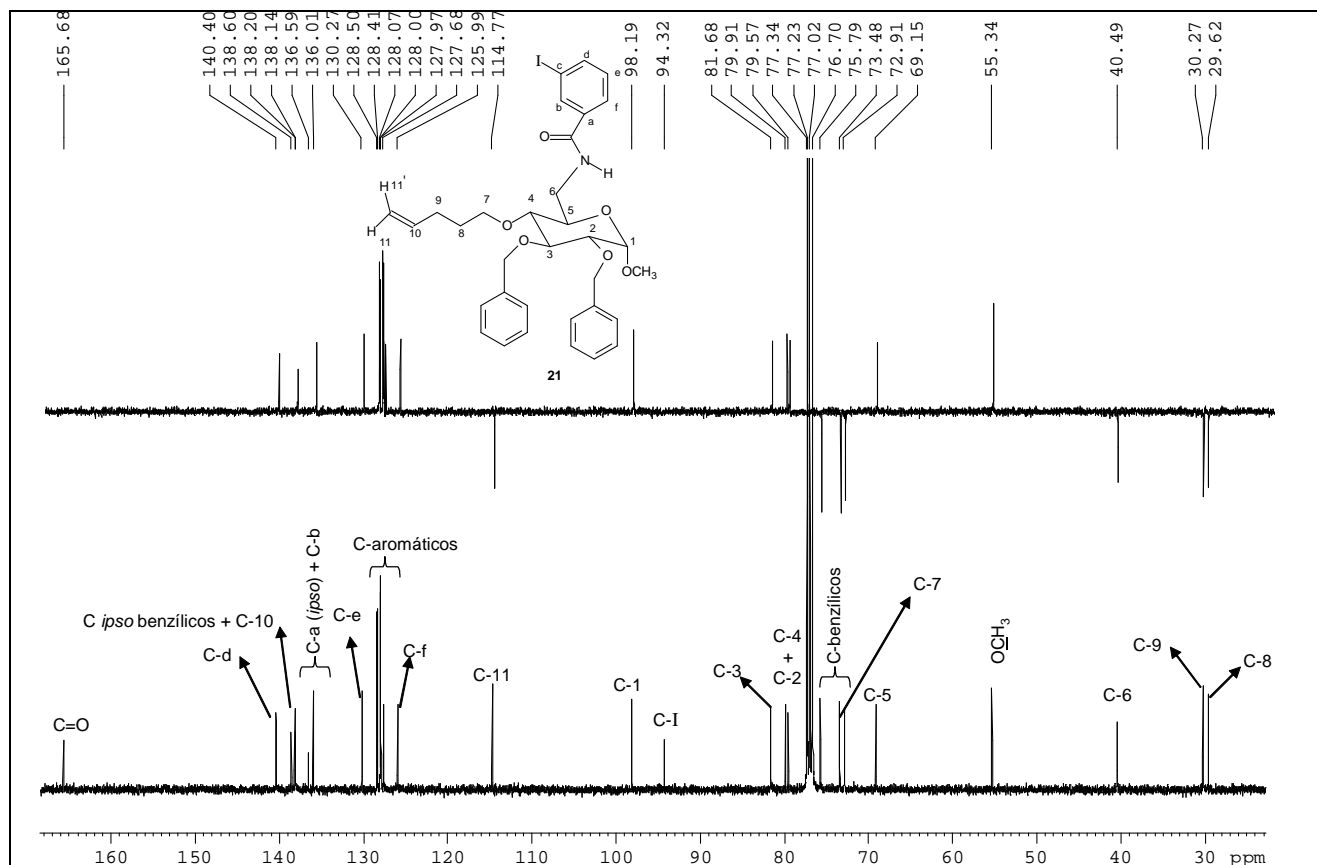


Figura 4.55 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**21**).

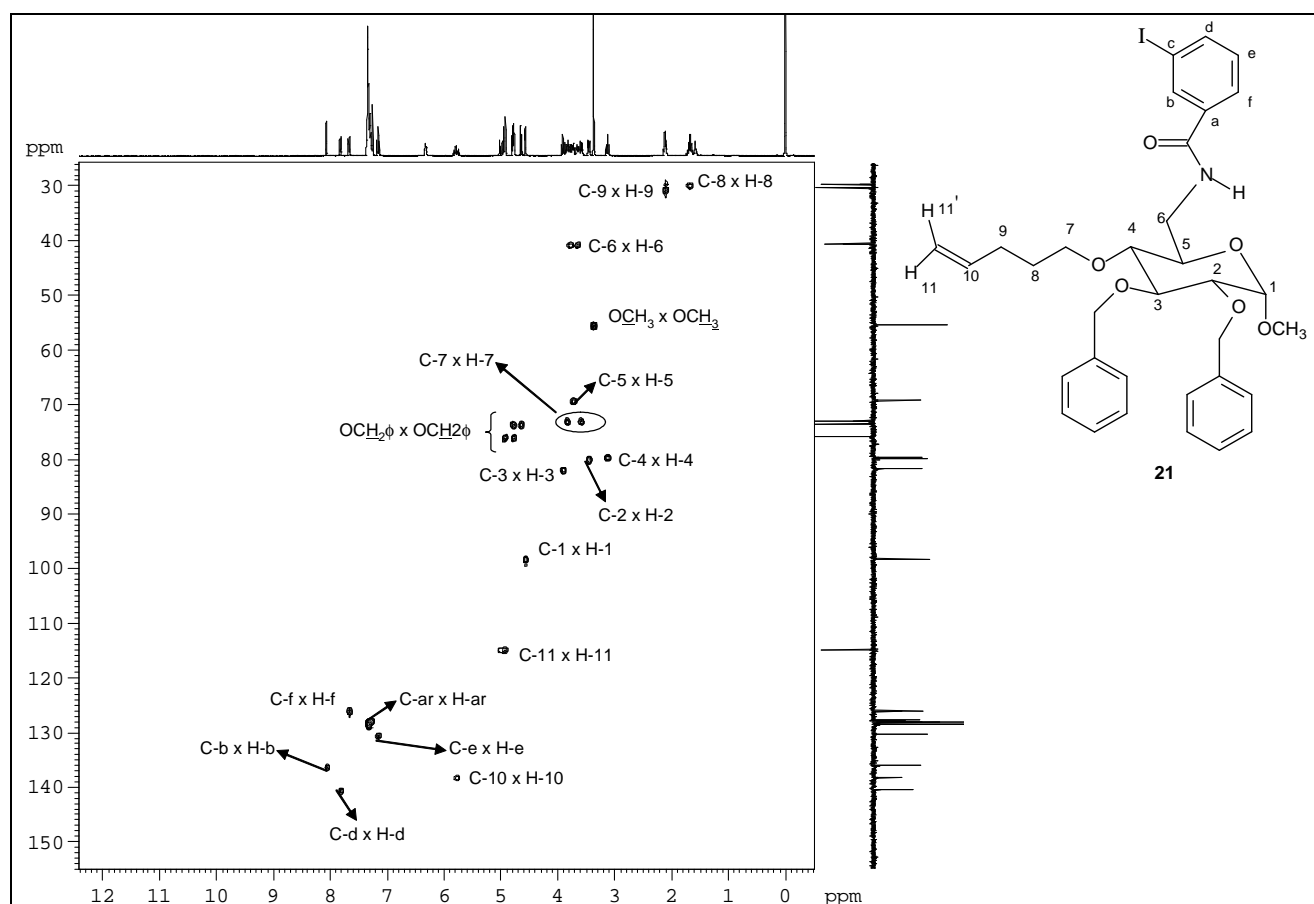


Figura 4.56 – Mapa de contornos HMQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**21**).

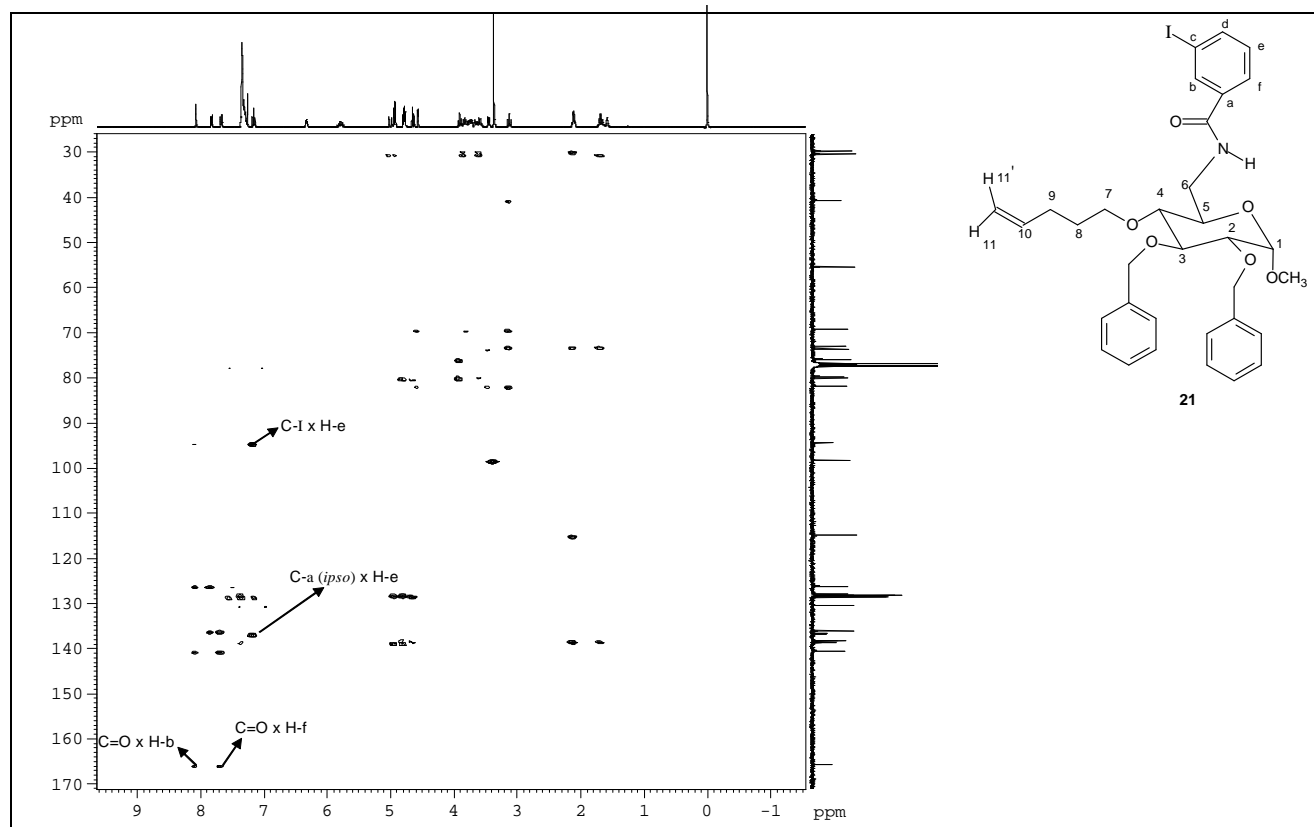


Figura 4.57 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**21**).

Nos espectros de massas de **19** (Figura 4.58) e **21** (Figura 4.59), observam-se os picos correspondentes a  $[M+H]^+$  ( $m/z$  672,180, para **19** e  $m/z$  672,150 para **21**;  $m/z$  calculado: 672,182) e  $[M+H_2O]^+$  ( $m/z$  689,188, para ambas as benzamidas;  $m/z$  calculado: 689,185). Nas figuras 4.58 e 4.59 encontram-se também os espectros tandem MS/MS de **19** e **21**, respectivamente, nos quais os mesmos picos estão presentes, o que indica que **19** e **21** apresentam o mesmo padrão de fragmentação.

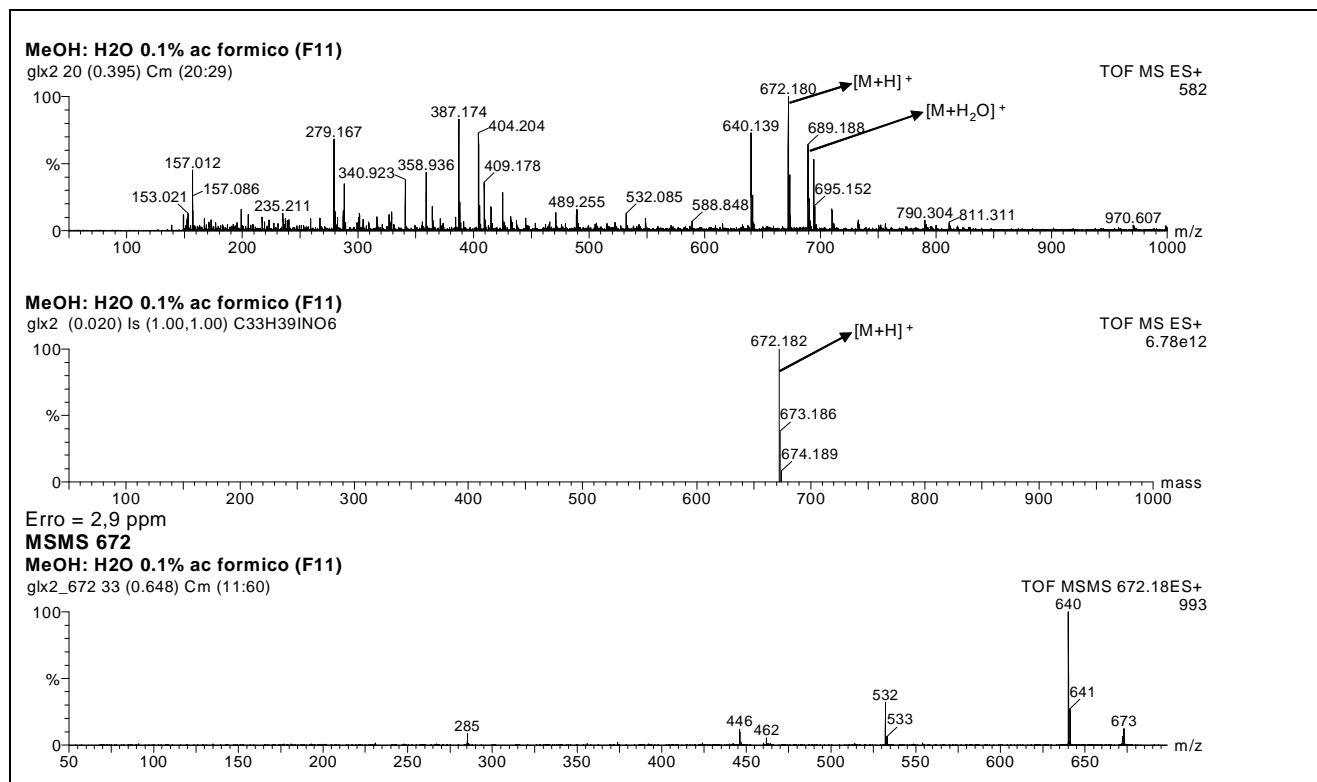


Figura 4.58 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**19**).

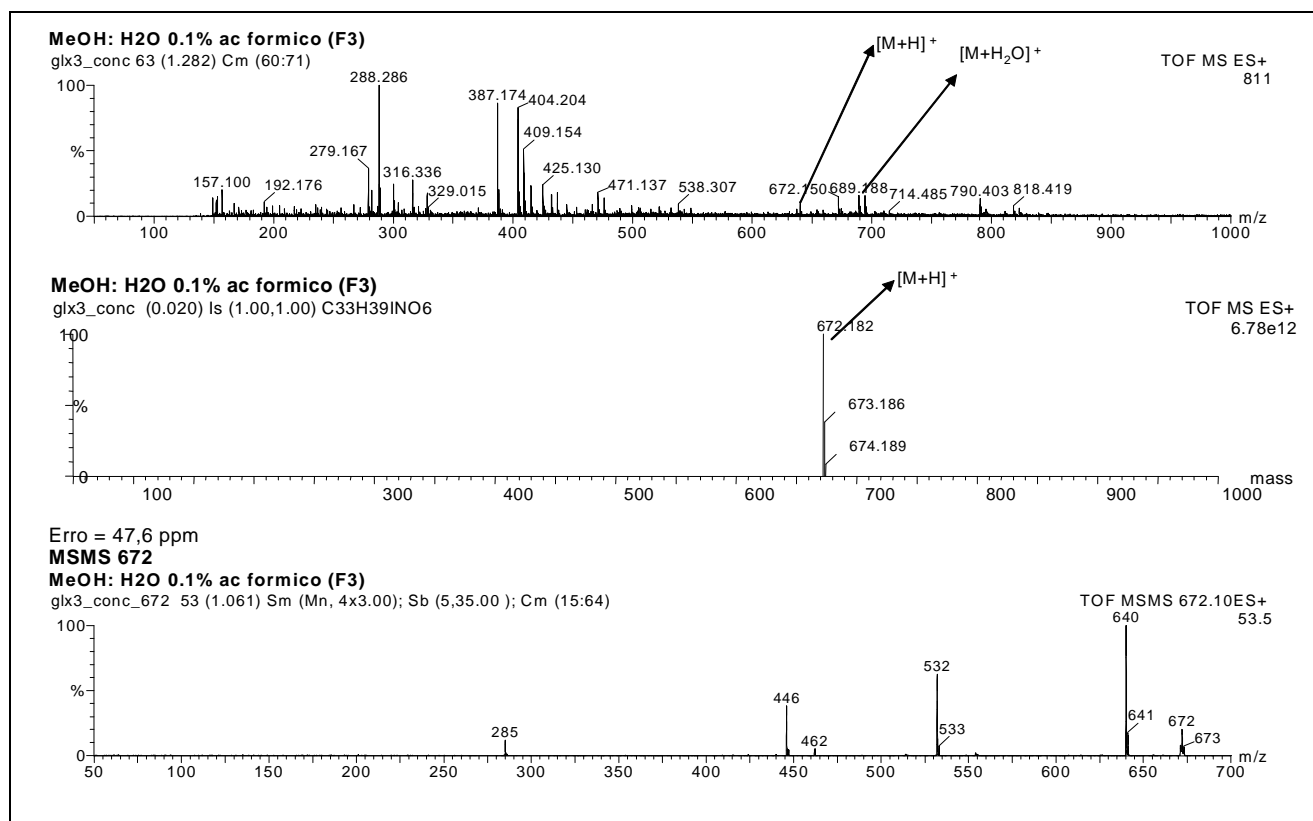


Figura 4.59 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**21**).

Os picos visualizados nos espectros tandem MS/MS são os de  $m/z$  672 correspondente ao íon *quasimolecular*, 640, referente à perda de MeOH (metanol), e 532 relativo à subsequente perda de BnOH (álcool benzílico). O fragmento correspondente ao pico de  $m/z$  532, por sua vez, pode dar origem a dois fragmentos distintos, um de  $m/z$  446, correspondente à perda do 1-penten-5-ol e outro de  $m/z$  285, correspondendo à perda de iodobenzoilamina, que ocorre por meio do rearranjo de Mc Lafferty. As propostas de fragmentação estão esquematizadas nas figuras 4.60 e 4.61. Nos espectros tandem MS/MS de **19** e de **21** pode-se verificar que o pico correspondente à perda do álcool 1-peten-5-ol, a partir do fragmento de  $m/z$  532, é mais intenso que o pico originado pela perda de iodobenzoilamina, originado a partir do mesmo fragmento, indicando que a perda de 1-penten-5-ol é favorecida no fragmento de  $m/z$  532. Isto ocorre porque a perda de 1-pente-5-ol leva à formação de um íon mais estável com ligações duplas conjugadas no anel de seis membros.

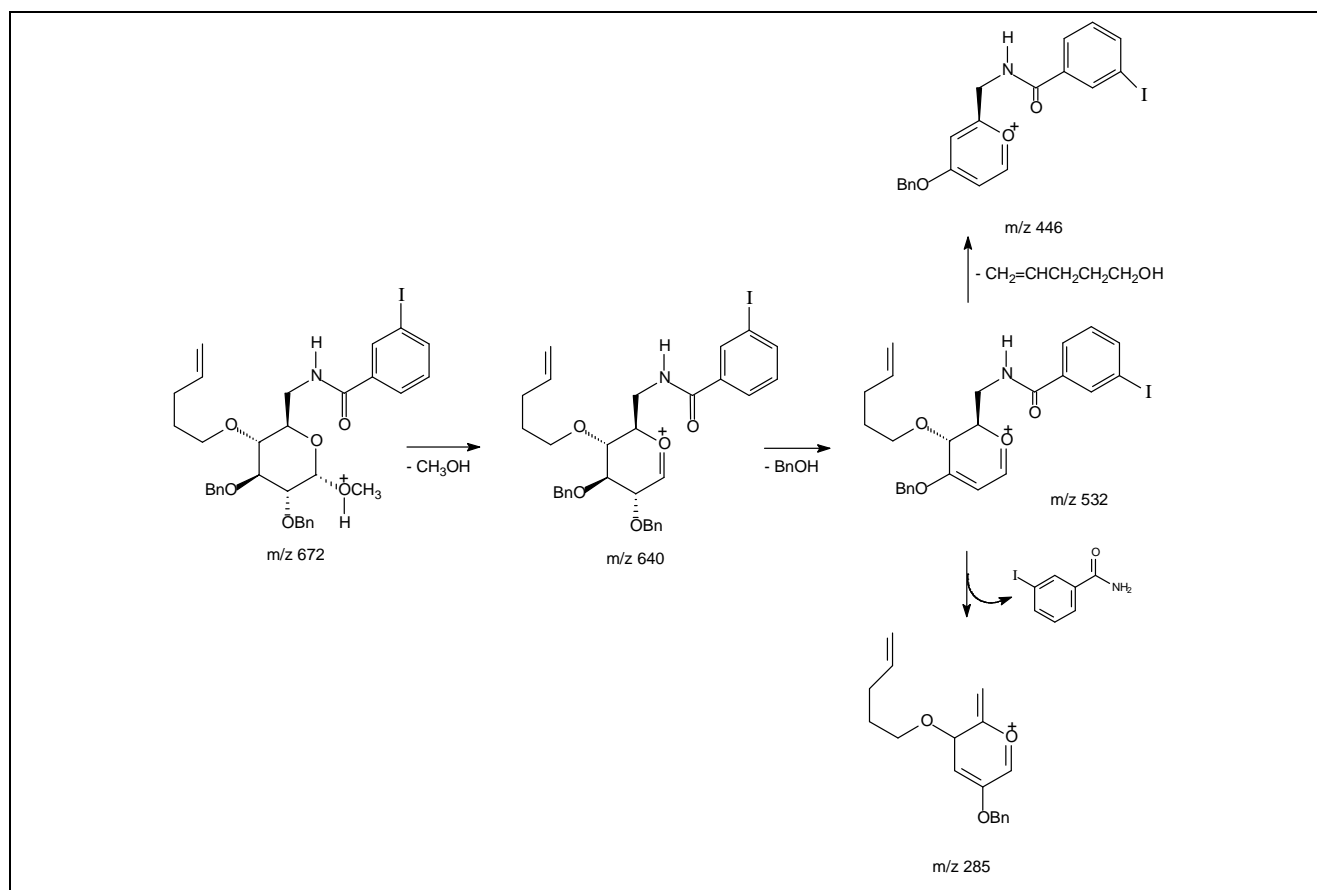


Figura 4.60 – Proposta de fragmentação para o íon de  $m/z$  672 após análise seqüencial 2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-*O*-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**21**)\*.

\* O mesmo mecanismo de fragmentação é proposto para **19**.

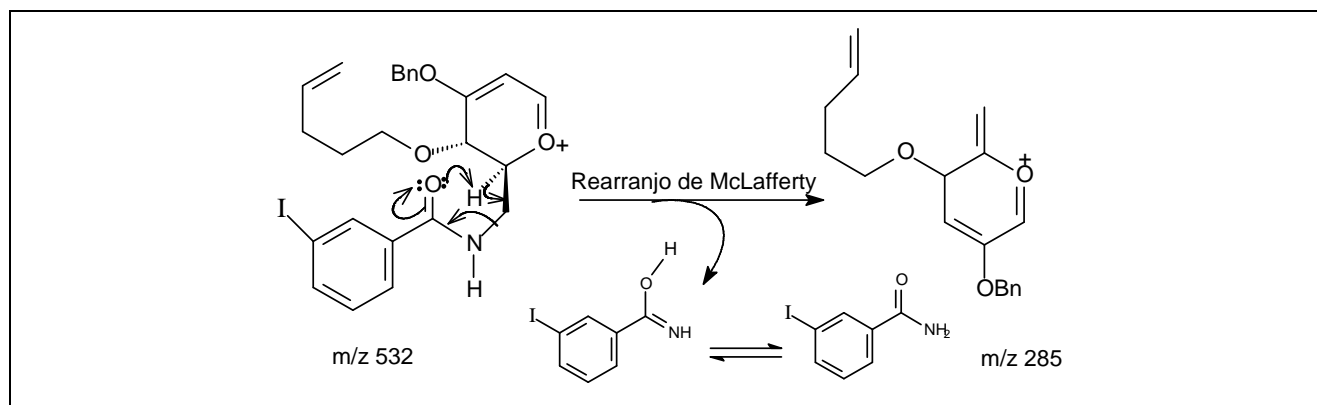


Figura 4.61 – Rearranjo de Mc Lafferty ocorrido no íon de  $m/z$  532 para a geração do íon de  $m/z$  285 com perda de 3-iodobenzoilamina.

#### 4.10 Reações de macrociclicização radicalar

Depois de sintetizadas e purificadas, as benzamidas **19** e **21** foram submetidas à última etapa da rota sintética planejada, que consiste na reação radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho, visando à obtenção das macrolactamas **20** e **22**, pelo modo de ciclicização *endo* (Figura 4.62).

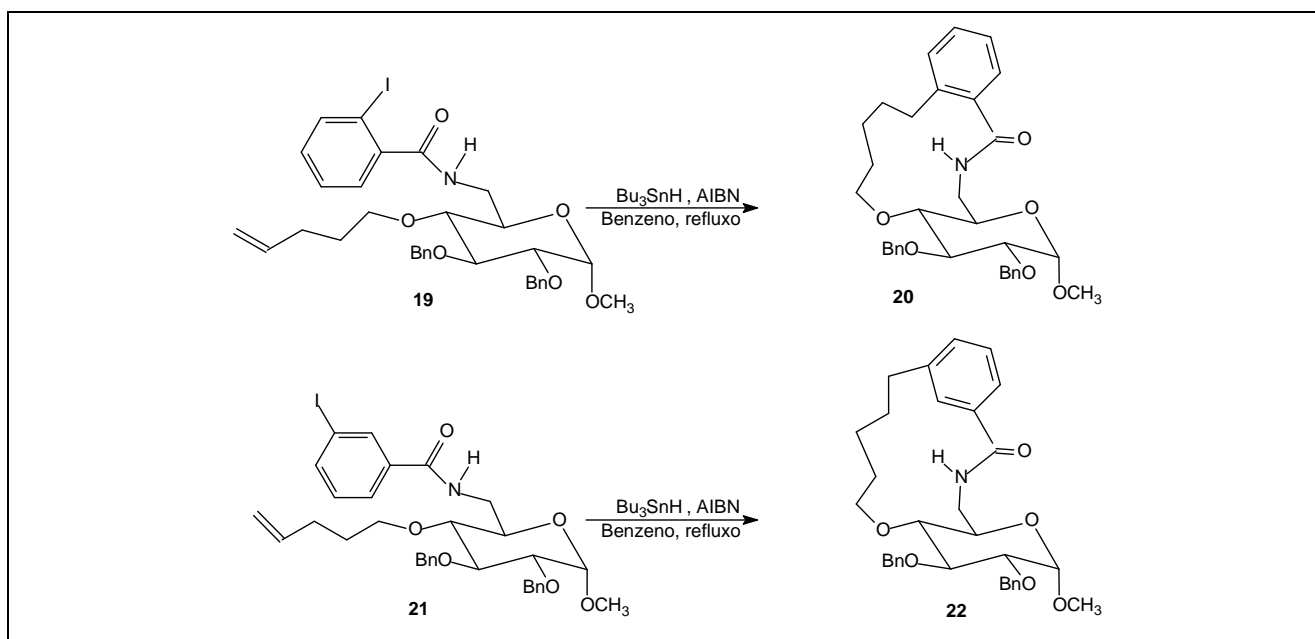


Figura 4.62 – Reação radicalar mediada por  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  das benzamidas **19** e **21** e seus produtos de macrociclicação pelo modo *endo*.

Os mecanismos de formação dos macrociclos pelo modo *endo* e do produto de hidrogenólise em reações radicalares mediadas por hidreto de tri-*n*-butilestanho, em presença de AIBN, encontram-se representados na figura 4.63, usando a iodobenzamida **21** como exemplo de substrato. Os produtos de hidrogenólise sempre são formados em reações de carbociclicação radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho (WALLING, 1985; CURRAN, 1988; ALLIN et al., 2002; BECKWITH et al., 2004), apesar de todos os esforços em se tentar minimizar a sua formação.

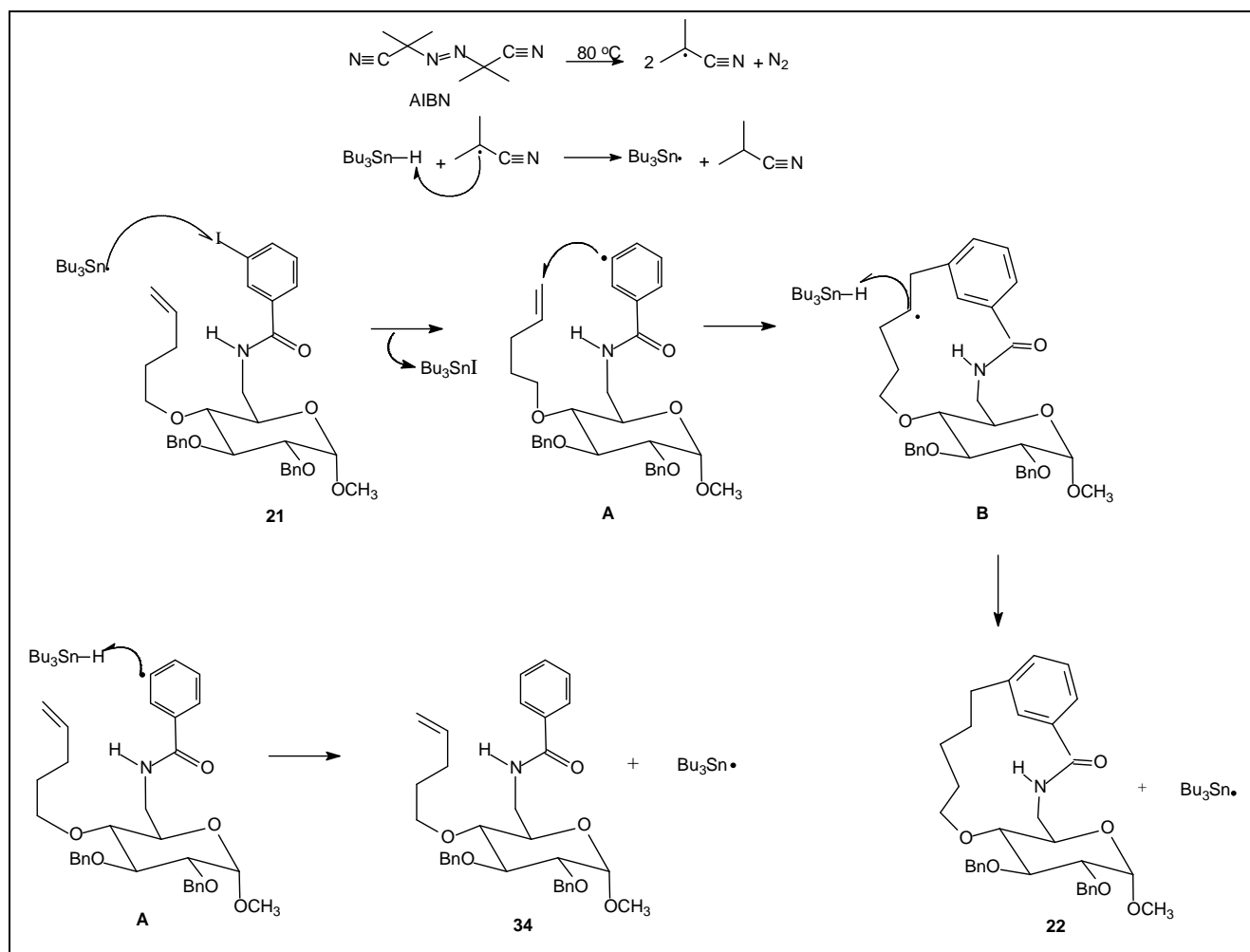


Figura 4.63 – Mecanismo de formação da macrolactama **22** (*endo*) e do produto de hidrogenólise **34**, por reação da benzamida **21** com hidreto de tri-*n*-butilestanho.

Como se verifica na figura 4.63, inicialmente há formação do radical isobutironitrila a partir de 2,2'-azobisisobutironitrila (AIBN), que abstrai o átomo de hidrogênio do hidreto de tri-*n*-butilestanho levando à formação do radical tributilestanila. O novo radical formado ao reagir com o substrato halogenado, neste exemplo a iodobenzamida **21**, leva à quebra homolítica da ligação C-I e conseqüente formação do radical arila (**A**). A partir dessa etapa, a reação pode seguir dois caminhos distintos, dependendo da estabilidade do radical **A**. Caso o tempo de meia vida do radical **A** não seja suficientemente grande, será formado predominantemente o produto de hidrogenólise (**34**), a partir da reação entre o radical arila **A** e o hidreto de tri-*n*-butilestanho, que doa um hidrogênio para o radical. Para favorecer a transformação do radical **A** no radical **B**, que levaria à macrolactama **22**, em detrimento da formação do produto de hidrogenólise **34**, é necessário que a concentração do hidreto de tri-*n*-butilestanho seja mantida baixa durante o desenvolvimento da reação. Essa condição é conseguida pelo aumento da diluição e pela adição lenta da solução de  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$  à solução do substrato. O radical arila **A** por meio de ataque ao carbono olefínico pelo modo *endo* (ataque ao carbono mais externo da ligação dupla, que predomina nas reações de macrociclização) conduz ao radical **B**, que, em seguida, reage com o

hidreto de tri-*n*-butilestanho levando à formação do produto ciclizado **22** (WALLING, 1985; CURRAN, 1988; ALLIN et al., 2002; BECKWITH et al., 2004).

Quando as benzamidas **19** e **21** foram submetidas à reação radicalar utilizando 1,5 equivalente molar de Bu<sub>3</sub>SnH (em relação aos substratos) em quantidade suficiente de benzeno para levar à concentração final de Bu<sub>3</sub>SnH de 12 mmol/L e de substrato de 8 mmol/L com 1,5 hora de adição da solução de Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN, somente o produto de hidrogenólise **34** foi isolado (Figura 4.64). Torna-se importante observar que condições semelhantes foram empregadas em trabalhos do grupo de pesquisa “QF/DQ/UFGM” e que foram formadas macrolactamas pelo modo *endo* (PRADO et al., 2000; BINATTI, 2001; FARACO, 2001; BINATTI et al., 2002; FARACO et al., 2003; FARACO et al., 2004; DIAS et al., 2006; PIRES et al., 2006; ROCHA; PRADO, 2006).

Como muitos autores relatam que o aumento da diluição e do tempo de adição da mistura AIBN/Bu<sub>3</sub>SnH favorecem a ciclização à expensas da formação do produto de hidrogenólise (MARINIVIC; RAMANATHAN, 1983; WALLING, 1985; PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; CURRAN, 1988; PORTER et al., 1988; ROBERTSON et al., 1997; NANDI et al., 2001.; ALLIN et al., 2002; BECKWITH et al., 2004), as benzamidas **19** e **21** foram submetidas à reação de carbociclização radicalar utilizando maiores diluição e tempo de adição (concentração final de Bu<sub>3</sub>SnH de 5,4 mmol/L e de substrato de 3,6 mol/L, 3 ou 4 horas para a adição da solução de Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN). Também nessas condições não se obteve produto ciclizado. Da reação desenvolvida com a 2-iodobenzamida **19** isolou-se, após CCS, exclusivamente, o produto de hidrogenólise **34** e da reação desenvolvida com a 3-iodobenzamida **21** isolou-se apenas o produto de adição do radical arila ao benzeno **35** (Figura 4.64).

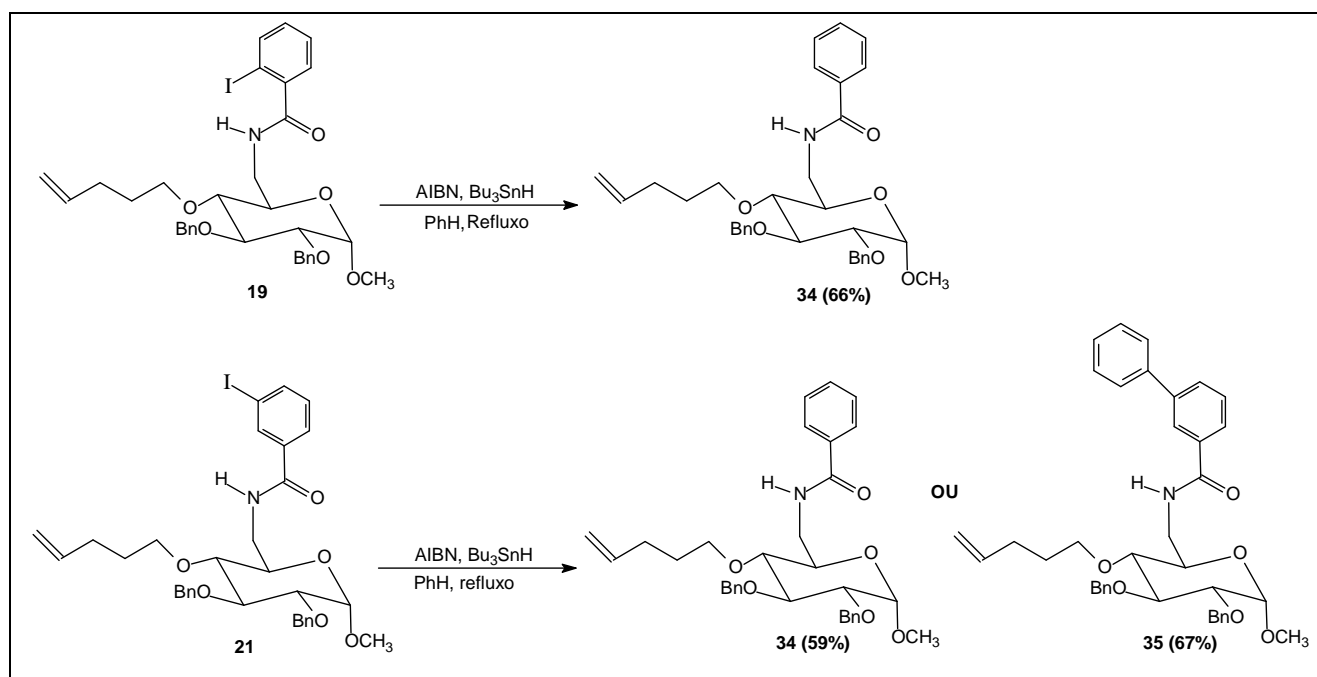


Figura 4.64 – Produtos isolados das reações das iodobenzamidas **19** e **21** com hidreto de tri-*n*-butilestanho.



O isolamento do derivado bifenílico **35** da reação da *meta*-iodobenzamida **21** com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  em condições de alta diluição não foi surpresa, já que em trabalhos anteriores do grupo “QF/DQ/UMG” outros compostos bifenílicos foram obtidos a partir de precursores *meta*-iodobenzamidas, em condições semelhantes (Figura 1.18, p. 38; *Introdução*) (FARACO, 2007, FARACO et al., 2008b; OLIVEIRA, 2008). Outros autores também já identificaram a formação de produtos bifenílicos, como subprodutos, em reações de carbociclicização radicalar realizadas em benzeno (WALLING, 1985; BOWMAN et al., 2000; BECKWITH et al., 2004). No entanto, em nenhum desses relatos os rendimentos dos derivados bifenílicos foram da magnitude dos encontrados anteriormente nos trabalhos do grupo “DQ/QF/UMG e de **35** (67%).

O mecanismo da formação de produtos bifenílicos, proposto por Fossey e colaboradores (1995), envolve substituição aromática, por meio de reação de adição-eliminação radicalar (FOSSEY et al., 1995). Para a formação de **35**, inicialmente, forma-se o radical arila **A**, que em seguida, promove um ataque em um carbono do benzeno, solvente da reação, conduzindo à formação do radical **B**. O radical tributilestanila capta o hidrogênio vizinho ao carbono radicalar de **B** e a aromaticidade que tinha sido perdida é restabelecida no produto **35** (Figura 4.65).

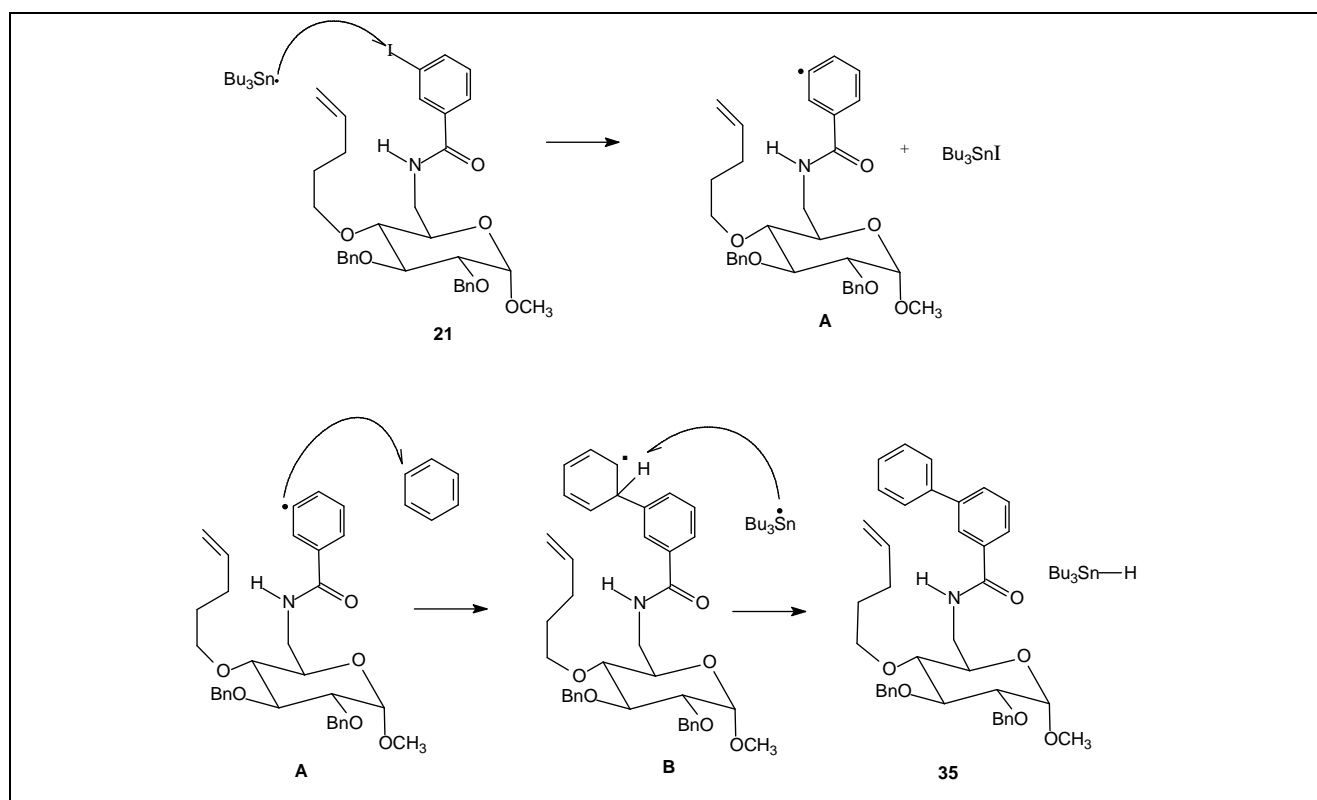


Figura 4.65 – Proposta de mecanismo para a formação de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**35**).

Possivelmente, o impedimento estérico na posição *orto* do radical arila proveniente da benzamida **19** justifica o fato de ela não ter conduzido ao produto de adição ao benzeno, como ocorreu na reação da benzamida **21**, quando se aumentou a diluição e o tempo de adição da solução reagente.

Tento em vista que nas condições testadas nas reações de carbociclicização radicalar da *orto*-iodobenzamida **19** não se obteve nenhum composto diferente do produto de hidrogenólise **34**, decidiu-se por prosseguir os estudos apenas com a *meta*-iodobenzamida **21**. Considerando que o aumento da diluição dos reagentes em benzeno e do tempo de adição da solução de Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN levou à reação do radical arila com o próprio benzeno foi suposto que o desenvolvimento da reação de **21** em outro solvente poderia conduzir à macrociclicização. A mudança de solvente evitaria a reação de adição-eliminação ao benzeno, já que este estaria presente em quantidade muito pequena (quantidade suficiente para a solubilização do substrato ou dos reagentes AIBN e BU<sub>3</sub>SnH) e, além disso, minimizaria a possibilidade de formação do produto de hidrogenólise, devido à alta diluição e ao elevado tempo de adição da mistura AIBN/Bu<sub>3</sub>SnH. Nesse contexto, e considerando que há relatos na literatura de desenvolvimento de reações com Bu<sub>3</sub>SnH em solventes diferentes do benzeno (BOWMAN et al., 2000; BECKWITH et al., 2004, CLYNE; ALDABBAG, 2006) dois solventes foram testados, ciclo-hexano e acetonitrila, ambos anidros (grau HPLC). Entretanto, nenhuma dessas novas condições conduziu a produtos ciclizados. Em ambos os solventes foi isolado apenas o produto de hidrogenólise **34**.

Em resumo, em todas as condições testadas para a carbociclicização radicalar da benzamida **19** somente o produto de hidrogenólise, **34**, foi obtido. Já a *meta*-iodobenzamida **21**, conduziu a dois produtos diferentes, o de hidrogenólise, **34**, e o bifenílico **35**, dependendo das condições empregadas nas reações.

Os dois produtos isolados das reações de carbociclicização (**34** e **35**) foram purificados por meio de CCS usando como fase estacionária uma mistura de Sílica gel:KF 9:1. A utilização de KF como um ingrediente da fase estacionária é recomendado para facilitar a eliminação de derivados organo-estanho, normalmente difíceis de serem eliminados (HARROWVEN et al., 2004).

O produto de hidrogenólise **34**, após sucessivas purificações por CCS (Sílica gel:KF 9:1), apresentou-se como um sólido branco de faixa de fusão 66,2 – 67,0 °C e rotação específica +14,1 (c 2,10, CHCl<sub>3</sub>). A análise espectral permitiu a completa identificação de **34**. No seu espectro no infravermelho (Figura 4.66), não se pode notar diferença nas bandas de absorção em relação aos espectros de seus precursores iodados, uma vez que a banda de absorção da ligação C-I, presente nos precursores, mas não no produto acíclico reduzido, ocorre em frequência abaixo da detectada em aparelhos utilizados para obtenção de espectros no IV de substâncias orgânicas.

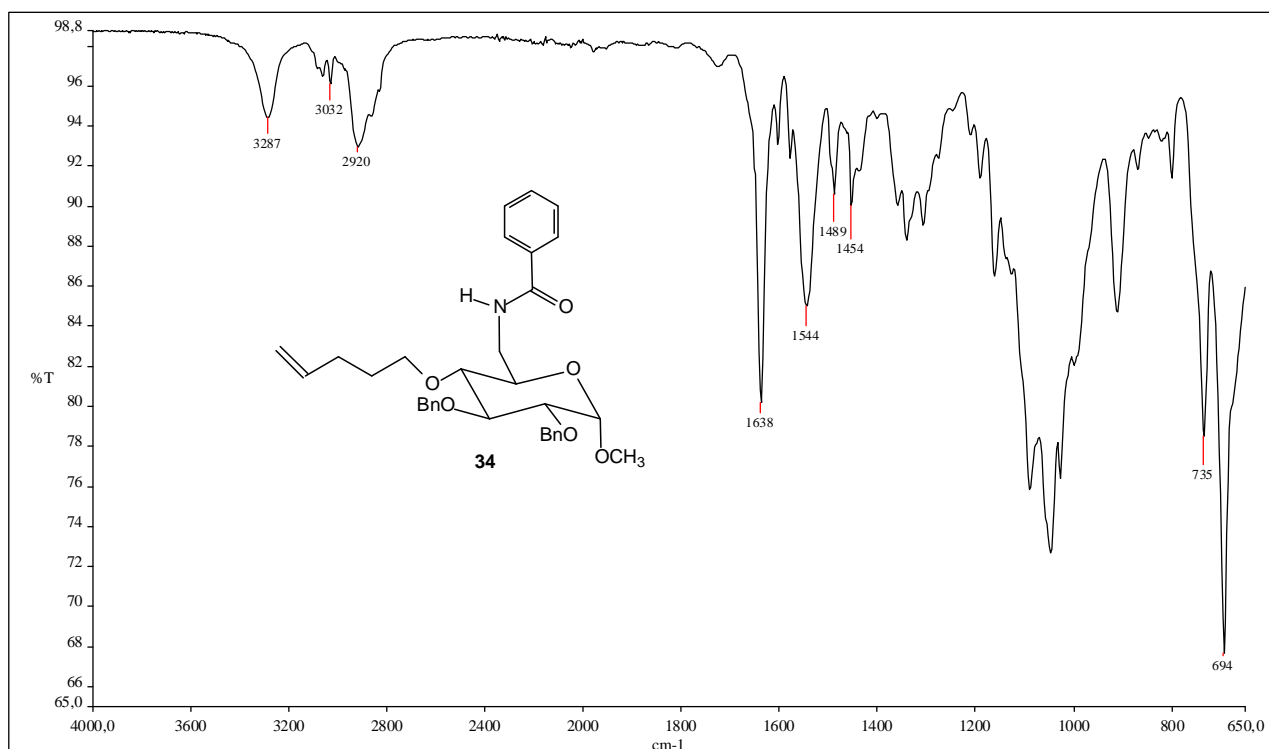
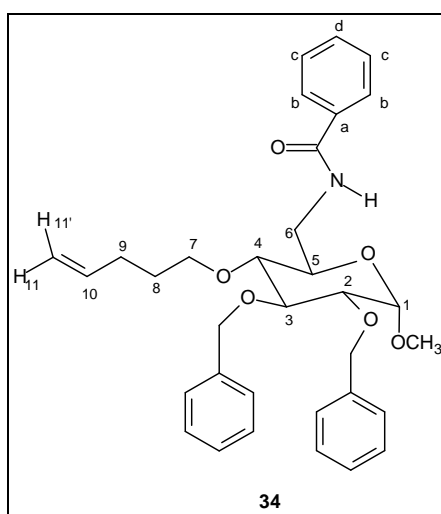


Figura 4.66 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**34**).



A análise superficial do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figuras 4.67 e 4.68) evidenciou que o produto isolado não se tratava de um macrociclo, pois o multiplete em  $\delta$  5,82 – 5,73 é indicativo da presença de hidrogênio metínico olefínico (H-10), o que é incompatível com a estrutura de um produto ciclizado. Devido à proximidade entre os Rf's do produto isolado e das iodobenzamidas utilizadas como materiais de partida das reações com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  era possível que as reações não tivessem processado e que o produto isolado fosse o material de partida. Tal hipótese foi descartada com auxílio do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (Figura 4.70). No espectro não se observa a presença do sinal referente à ligação C-I, característico de iodo ligado a anel aromático, presentes nos espectros de **21** ( $\delta$  94,32) e de **19** ( $\delta$  92,32). Outros sinais do espectro de RMN  $^1\text{H}$

(Figuras 4.67 e 4.68) foram importantes para certificação de que o produto isolado tratava-se do produto de hidrogenólise **34**: o duplete largo em  $\delta$  7,73 (2 H, H-b), um triplete largo em  $\delta$  7,49 (1 H, H-d) e um triplete largo em  $\delta$  7,42 (2 H, H-c). Esses sinais foram atribuídos com a leitura do RMN  $^1\text{H}$  considerando-se a multiplicidade, o valores das integrais e dos deslocamentos químicos tabelados (SILVERSTEIN et al., 2005; PAVIA et al., 2001). A análise do mapa de contornos homonuclear COSY confirma as atribuições feitas para os hidrogênios do grupo benzilamino. As manchas de correlação presentes no espectro de correlação heteronuclear HMQC (Figura 4.71) permitem atribuir os sinais em  $\delta$  131,48 e em  $\delta$  126,65 aos carbonos aromáticos C-b e C-d, respectivamente. Pela análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (Figura 4.70) conclui-se que os sinais em  $\delta$  167,28, em  $\delta$  138,64, em  $\delta$  138,18 e em  $\delta$  134,62 correspondem aos seguintes carbonos não hidrogenados: o carbonílico, os dois carbonos *ipso* dos grupos benzílicos e C-a, respectivamente. A presença de três carbonos *ipso* é compatível com a estrutura proposta para o produto **34**, e não é compatível com as estruturas dos materiais de partida que apresentam quatro carbonos *ipso*. Apesar de os demais sinais dos espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 não serem discutidos nessa sessão, eles foram cuidadosamente atribuídos, como pode ser visto na tabela 2.23, p. 72-74 do item *Materiais e Métodos*.

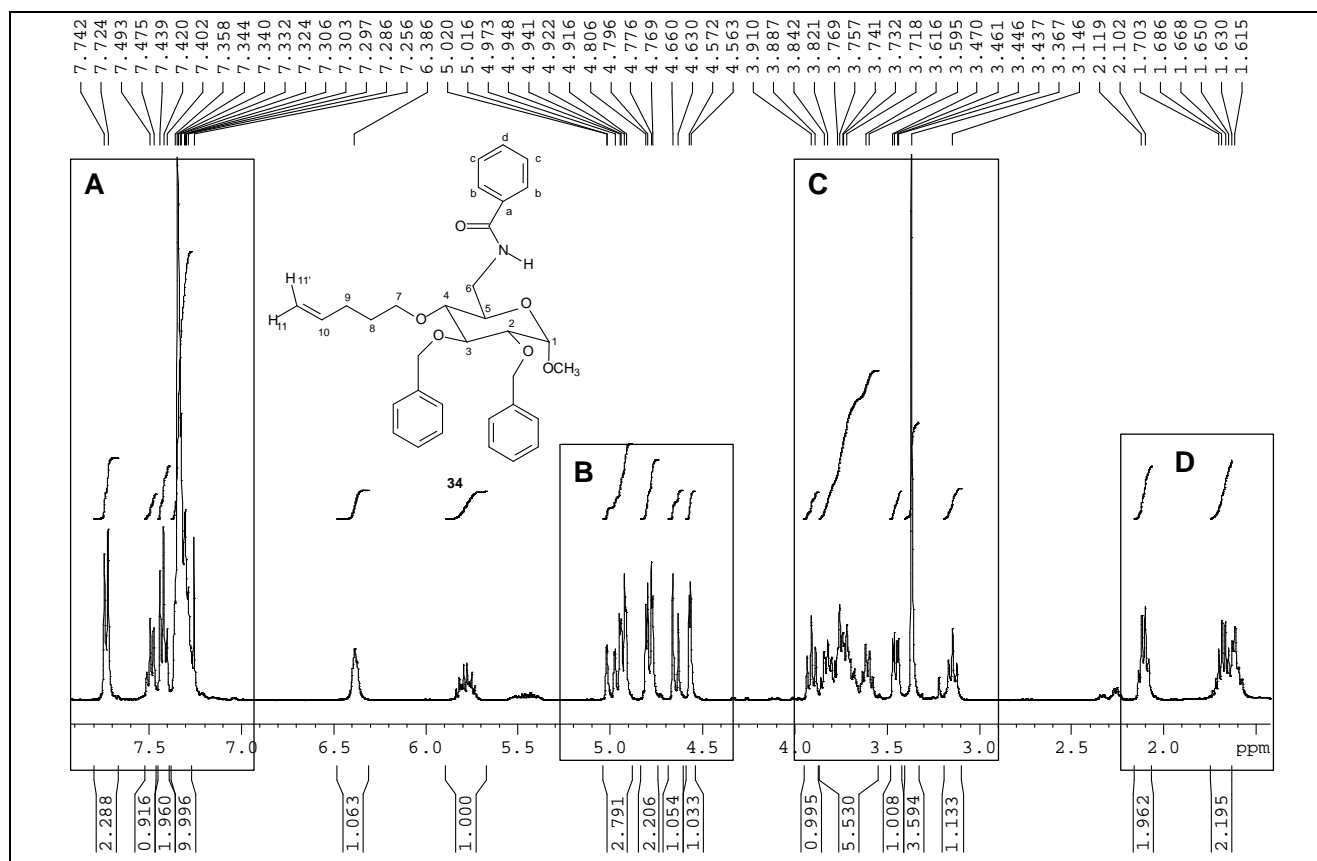


Figura 4.67– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**34**).

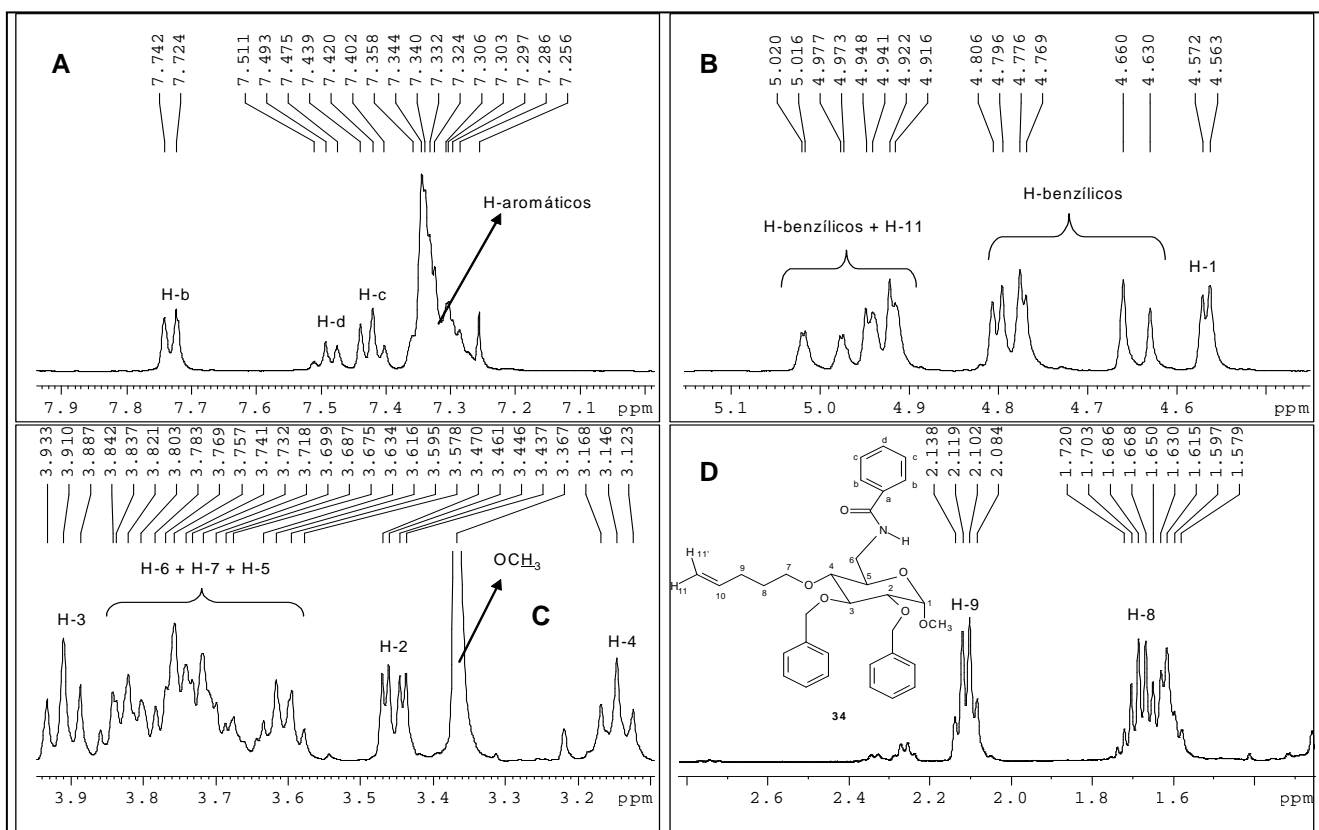


Figura 4.68 – Seções expandidas do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**34**).

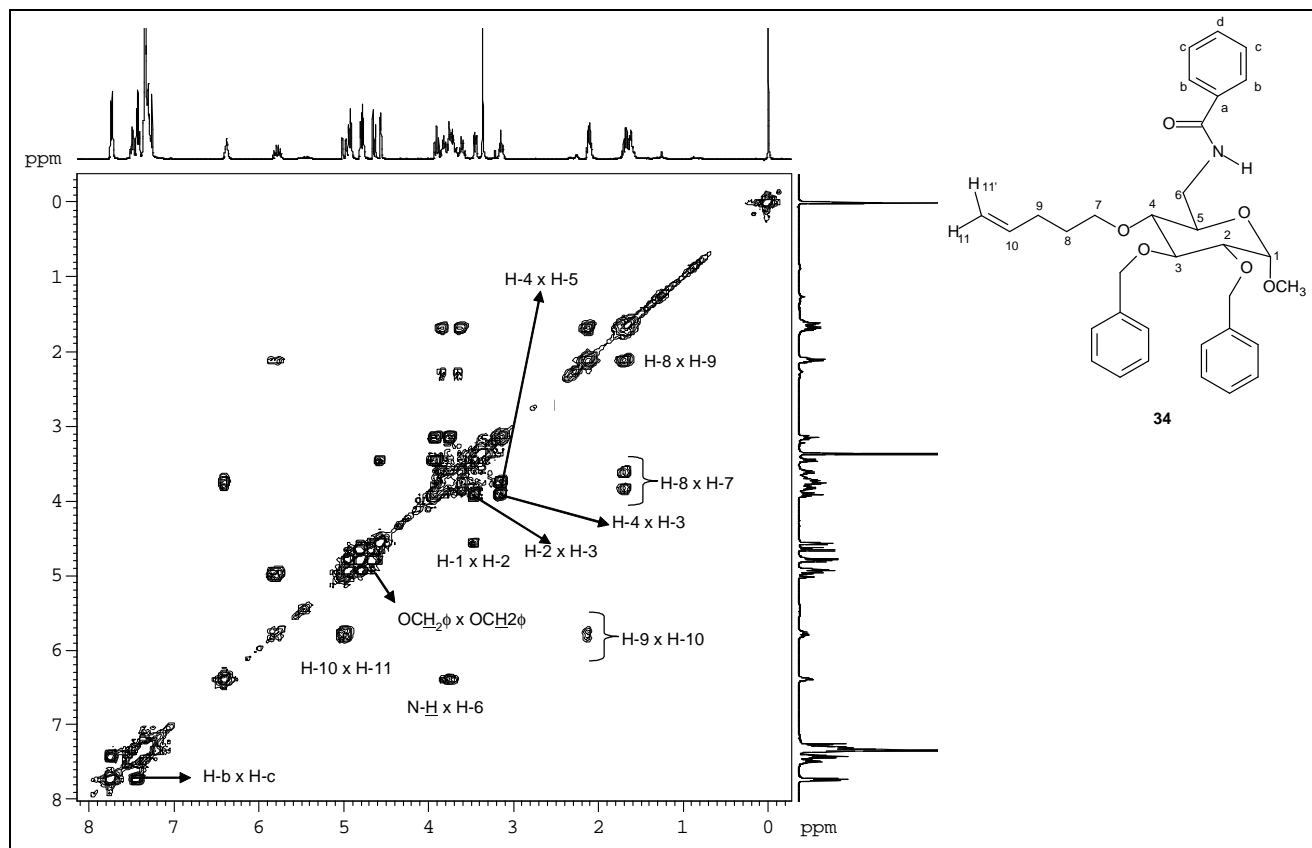


Figura 4.69 – Mapa de contornos COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**34**).

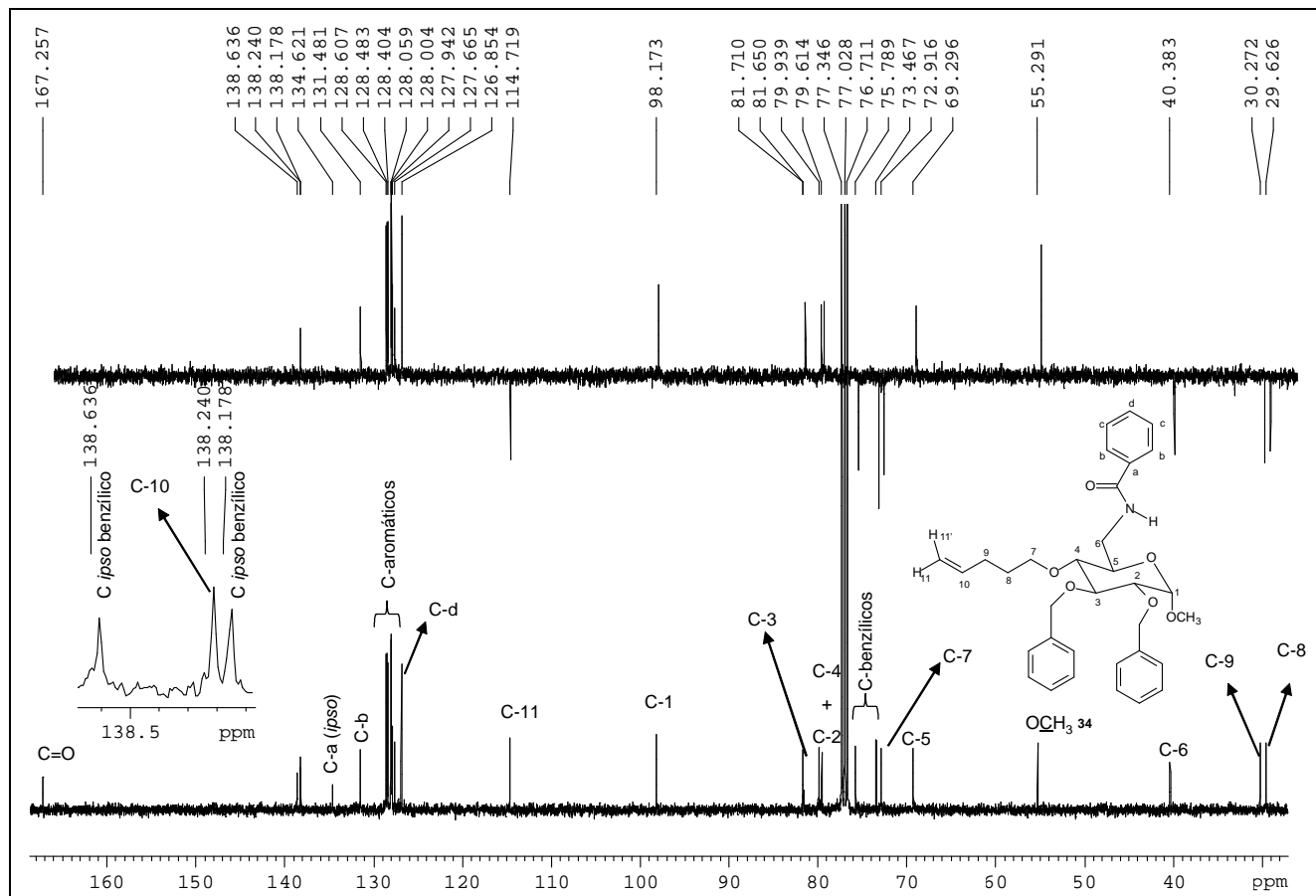


Figura 4.70 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**34**).

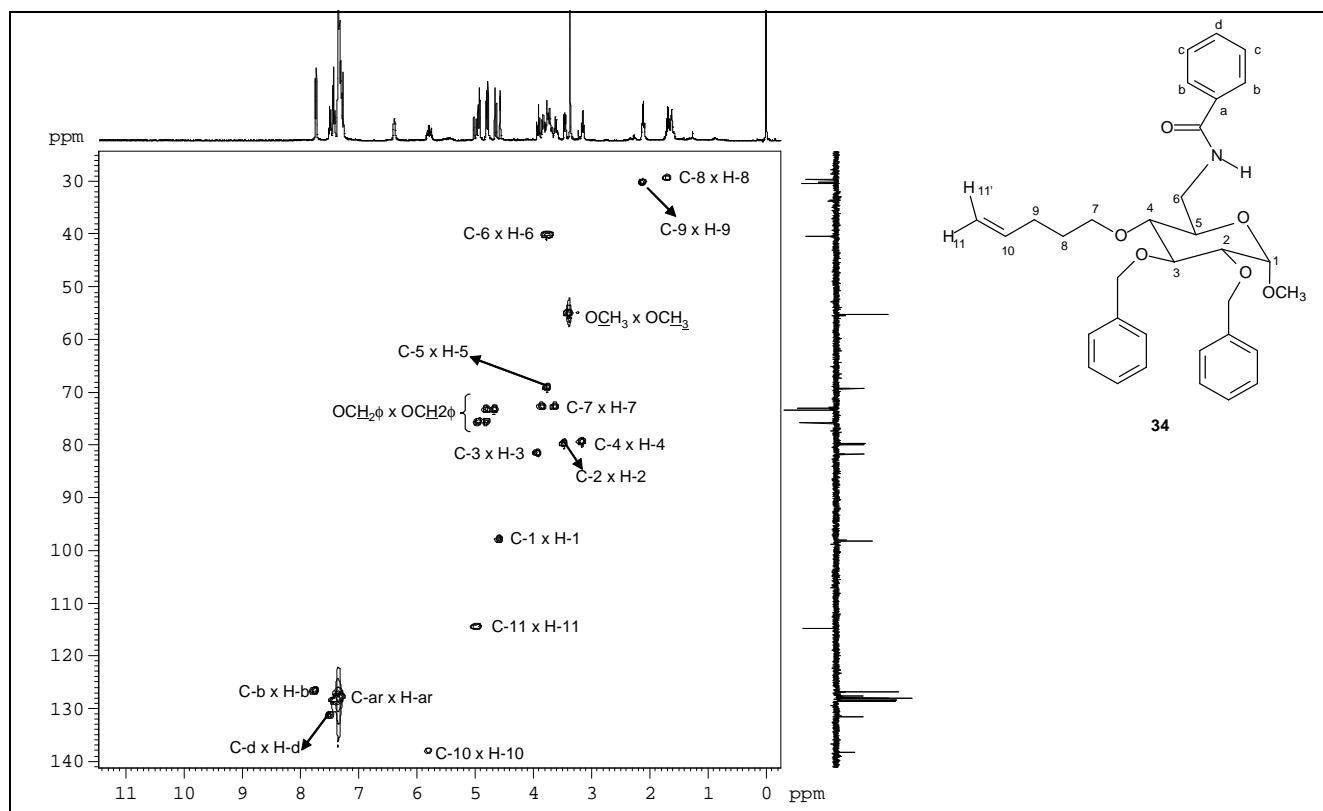


Figura 4.71 – Mapa de contornos HMBC (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**34**).

No espectro de massas de **34** (Figura 4.72) observam-se os picos correspondentes a  $[M+H]^+$  de  $m/z$  546,294 (calculado: 546,286),  $[M+Na]^+$  de  $m/z$  568,253 (calculado: 568,267) e  $[M+K]^+$  de  $m/z$  584,240 (calculado: 584,241). No espectro tandem MS/MS do íon *quasimolecular* de **34** ( $m/z$  546) (Figura 4.72) observam-se, além do pico correspondente a  $[M+H]^+$ , os picos correspondentes à perda de MeOH ( $m/z$  514) e à perda subsequente de BnOH ( $m/z$  406). O fragmento de  $m/z$  406 pode fragmentar-se de duas maneiras distintas gerando os picos de  $m/z$  320, correspondente à perda de 1-penten-5-ol, e o pico de  $m/z$  285, correspondente à perda de benzoilamina por meio de um rearranjo de Mc Lafferty. A seqüência de perdas de álcoois e da benzoilamina que dão origem aos fragmentos está representada na figura 4.73.

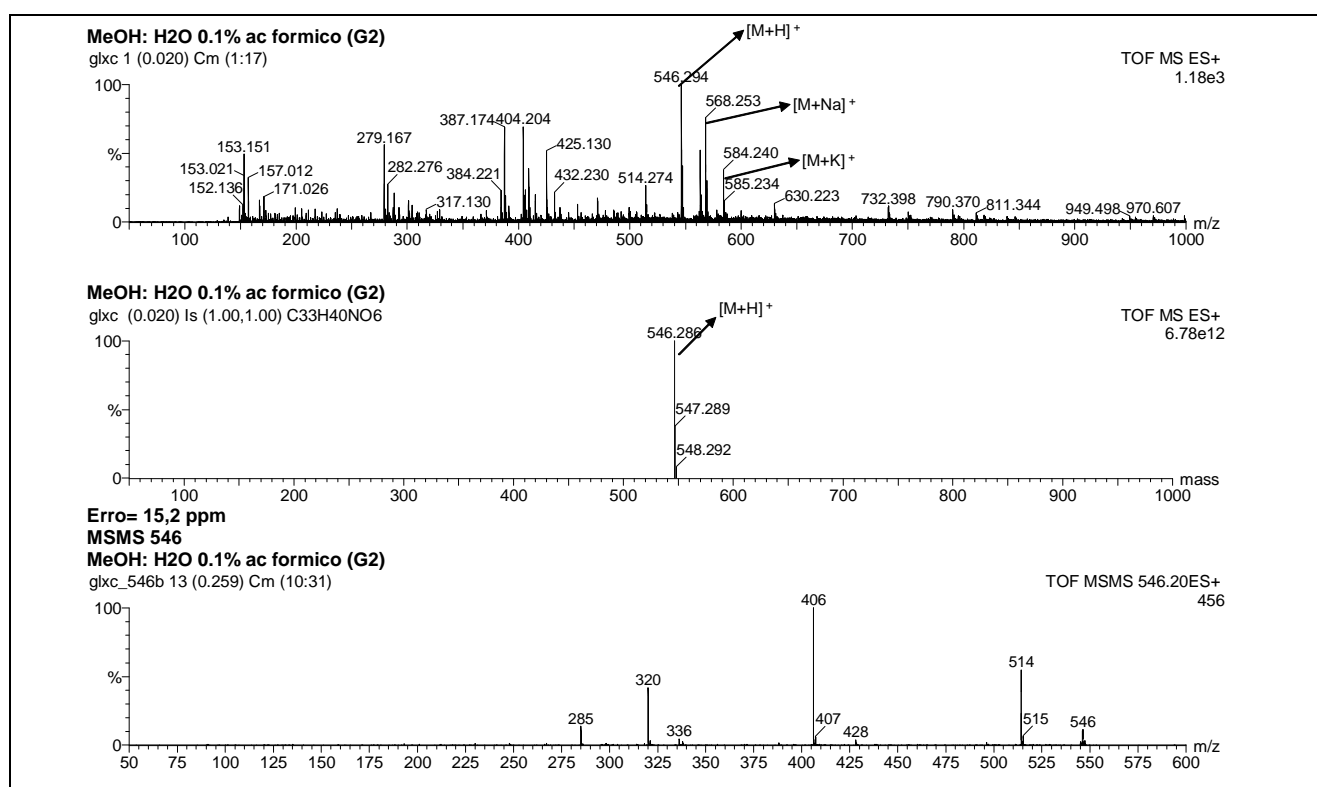


Figura 4.72 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 2,3-di-O-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**34**).

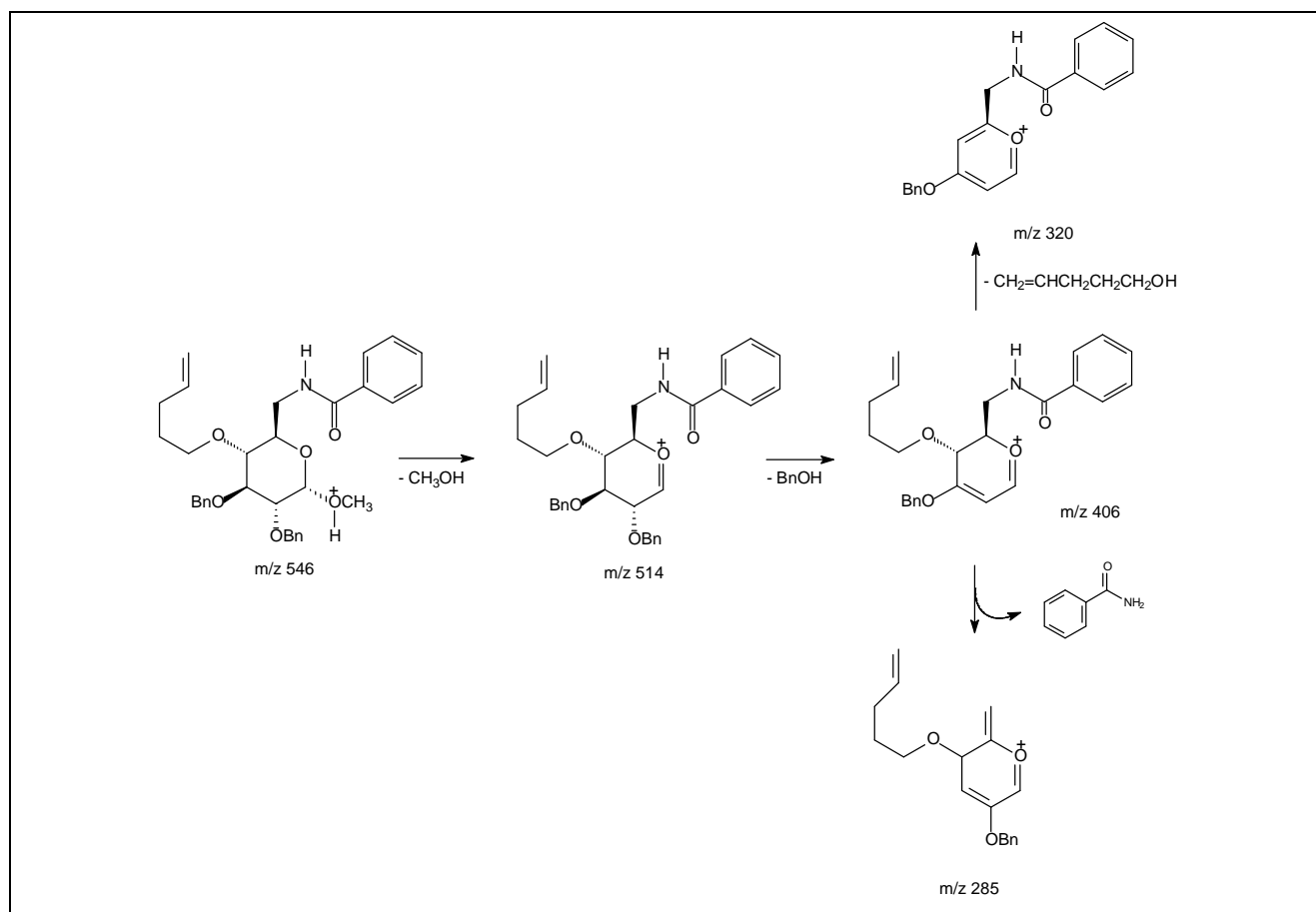


Figura 4.73 – Proposta de fragmentação para o íon de  $m/z$  546 após análise seqüencial de 2,3-di-*O*-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi-4-*O*-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**34**).

O produto de adição do radical arila ao benzeno, seguida de eliminação de hidrogênio, o derivado bifênílico **35**, também foi cuidadosamente purificado por meio de sucessivas CCS (Sílica gel:KF 9:1) apresentando-se como um sólido branco de faixa de fusão 97,2 – 98,8 °C e rotação específica +15,2 ( $c$  1,71,  $\text{CHCl}_3$ ). No seu espectro no infravermelho (Figura 4.74), como ocorre com o produto de hidrogenólise, também não se pode notar diferenças significativas nas bandas de absorção em relação ao espectro de seu precursor **21**.



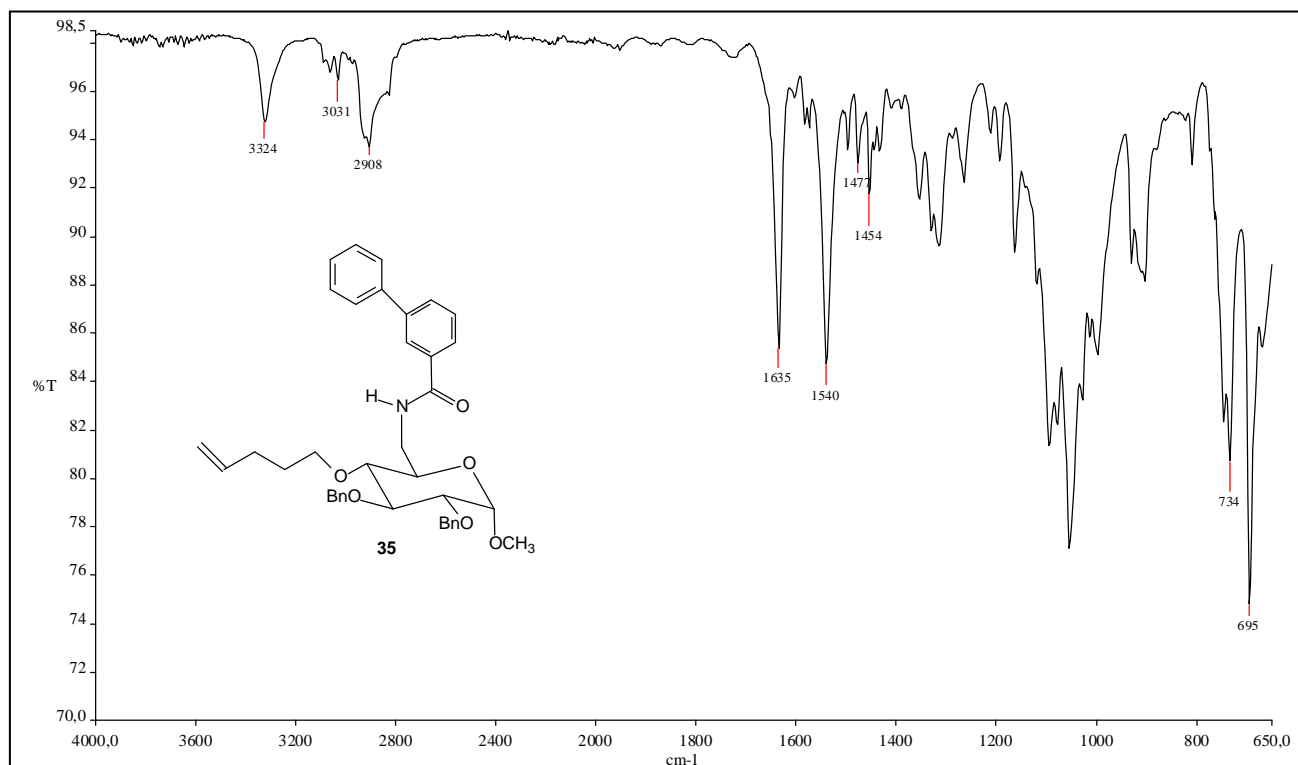
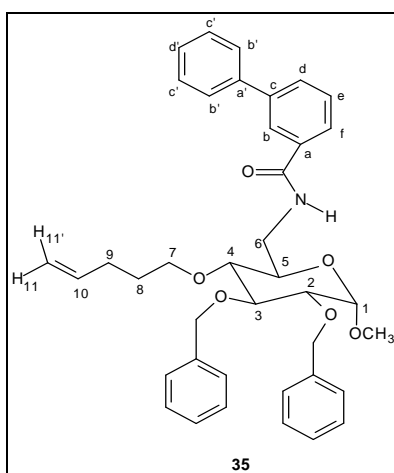


Figura 4.74 – Espectro no IV de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**35**).



A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figuras 4.75 e 4.76) de **34** permitiu concluir que o produto formado não se tratava de produto de ciclização. Os macrocíclos planejados não possuem hidrogênios olefínicos, desse modo não se esperaria em seus espectros de RMN  $^1\text{H}$  a presença do multipeto em  $\delta$  5,83 – 5,73, o qual é correspondente ao hidrogênio olefínico metínico, além dos sinais dos hidrogênios metilênicos vinílicos (dois dupletos em  $\delta$  5,00 e 4,52). A primeira observação no espectro de RMN  $^1\text{H}$  que apontou para a formação do produto bifenílico **35** foi o valor da integral do sinal dos hidrogênios aromáticos que corresponde a dezenove hidrogênios, o que só seria possível se um novo anel aromático tivesse sido adicionado à molécula do substrato durante a reação de carbociclização radicalar. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (Figura 4.78) também apresenta maior número de sinais de carbonos na região onde normalmente são

encontrados os sinais de carbonos aromáticos. A hipótese de que se tratava do produto bifenílico **35** ficou mais evidente quando se constatou, pela análise dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135, que o produto isolado apresenta seis carbonos sem hidrogênio, o carbono da carbonila e cinco carbonos *ipso*. O material de partida, **21**, apresenta quatro carbonos *ipso*, dessa forma, a substituição do iodo da iodobenzamida **21** por um grupo fenila seria compatível com o espectro adquirido para o produto isolado da reação de **21** com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .

A análise cuidadosa dos espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 e dos espectros bidimensionais COSY (Figura 4.77), HMQC (Figuras 4.79 e 4.80) e HMBC (Figuras 4.81 e 4.82), permitiu a atribuição de todos os sinais do produto **35**. Os sinais no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figuras 4.75 e 4.76) que são importante para identificar **35** são: um simpleto em  $\delta$  7,98, com integral de um hidrogênio, correspondente a H-b, dois dupletos, um em  $\delta$  7,71 e outro em  $\delta$  7,67, com integral de um hidrogênio cada, correspondentes, respectivamente, a H-d e H-f, um duplete largo em  $\delta$  7,60, com integral de dois hidrogênios, correspondente a H-b', e mais dois tripletos, um em  $\delta$  7,49 e outro em  $\delta$  7,46, os quais são correspondentes a H-e e H-c'.

Nos espectro RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (Figura 4.78) é importante notar que não se encontra o sinal do carbono *ipso* em  $\delta$  94,32 presente no espectro do material de partida **21**, correspondente ao carbono aromático ligado ao iodo. Como consequência da substituição do iodo por um radical fenila há um novo carbono *ipso* em **35**, o que explica a presença de cinco sinais de carbonos *ipso* no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 4.78). Em  $\delta$  167,24 observa-se o sinal do carbono carbonílico e na região de sinais de carbonos aromáticos identificam-se os sinais de carbonos *ipso*: em  $\delta$  141,83 o sinal de C-c, em  $\delta$  140,28 o sinal de C-a', em  $\delta$  138,65 e 138,16 os sinais relativos aos carbonos *ipso* dos grupos benzila, e em  $\delta$  135,23 o sinal de C-a. Outros sinais de carbonos aromáticos do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , que foram identificados com auxílio do espectro DEPT 135 e dos mapas de correlação heteronuclear HMQC e HMBC (Figuras 4.79 – 4.82) foram: o sinal em  $\delta$  130,19, correspondente a C-d, os sinais em  $\delta$  129,04 relativo a C-e ou C-c', o sinal em  $\delta$  127,21 correspondente a C-b', o sinal  $\delta$  125,88 de C-b e o sinal em  $\delta$  125,44 relativo a C-f.

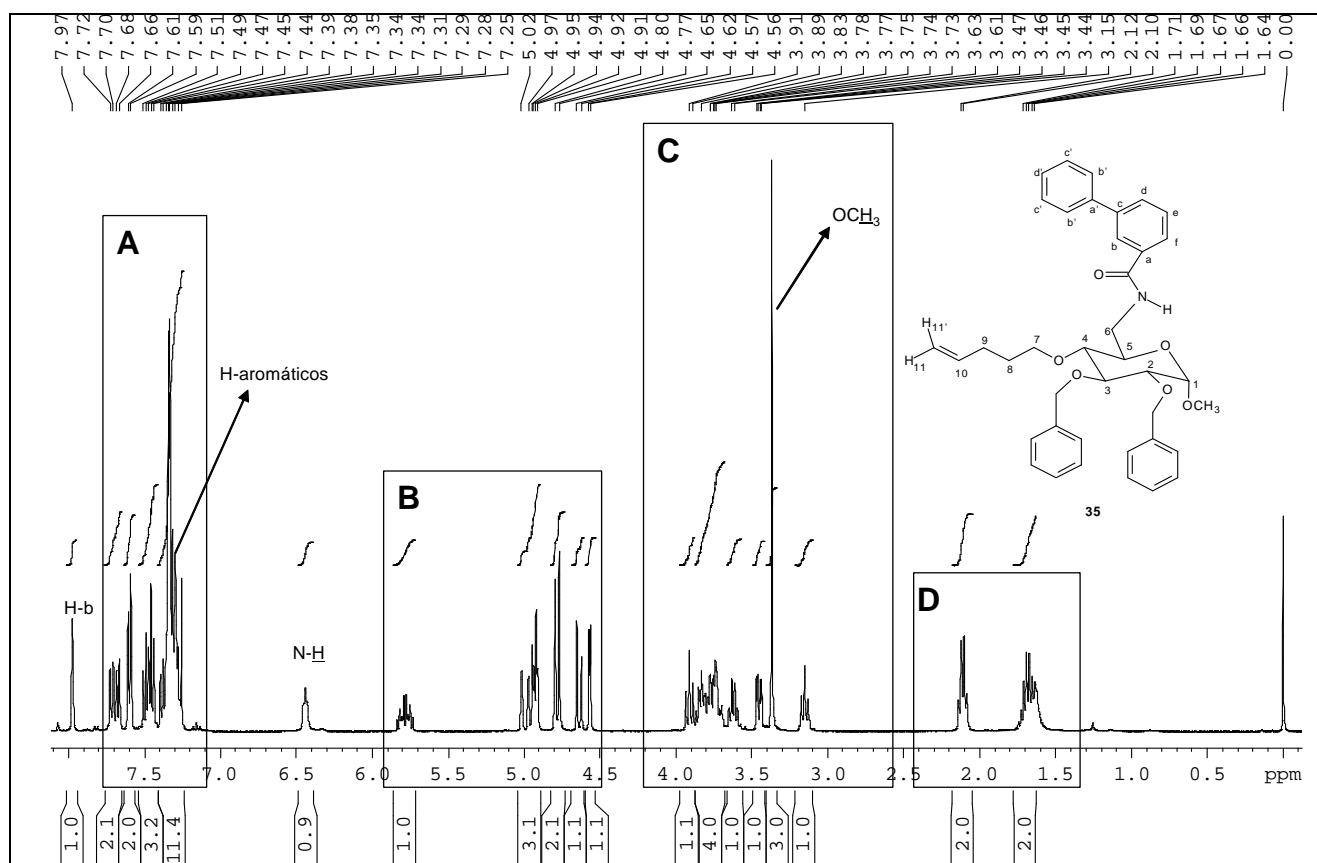


Figura 4.75 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoylamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**35**).

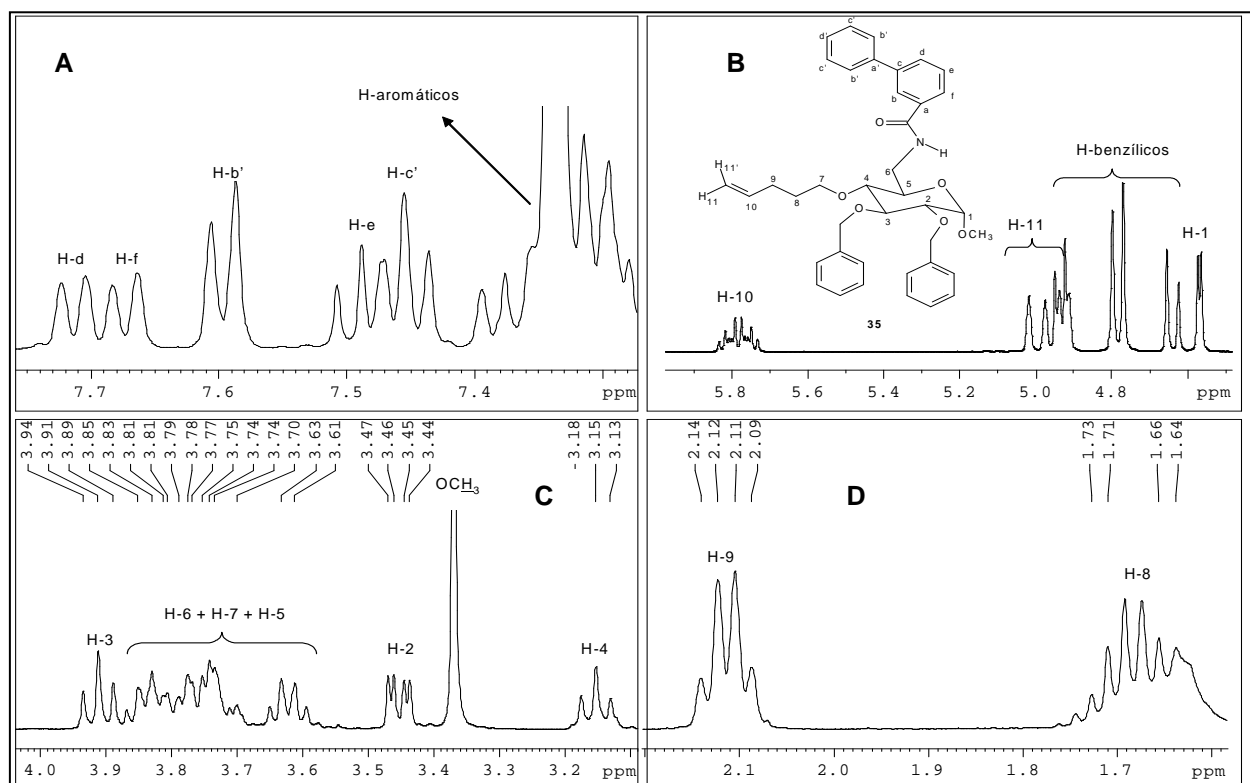


Figura 4.76 – Seções expandidas do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoylamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**35**).

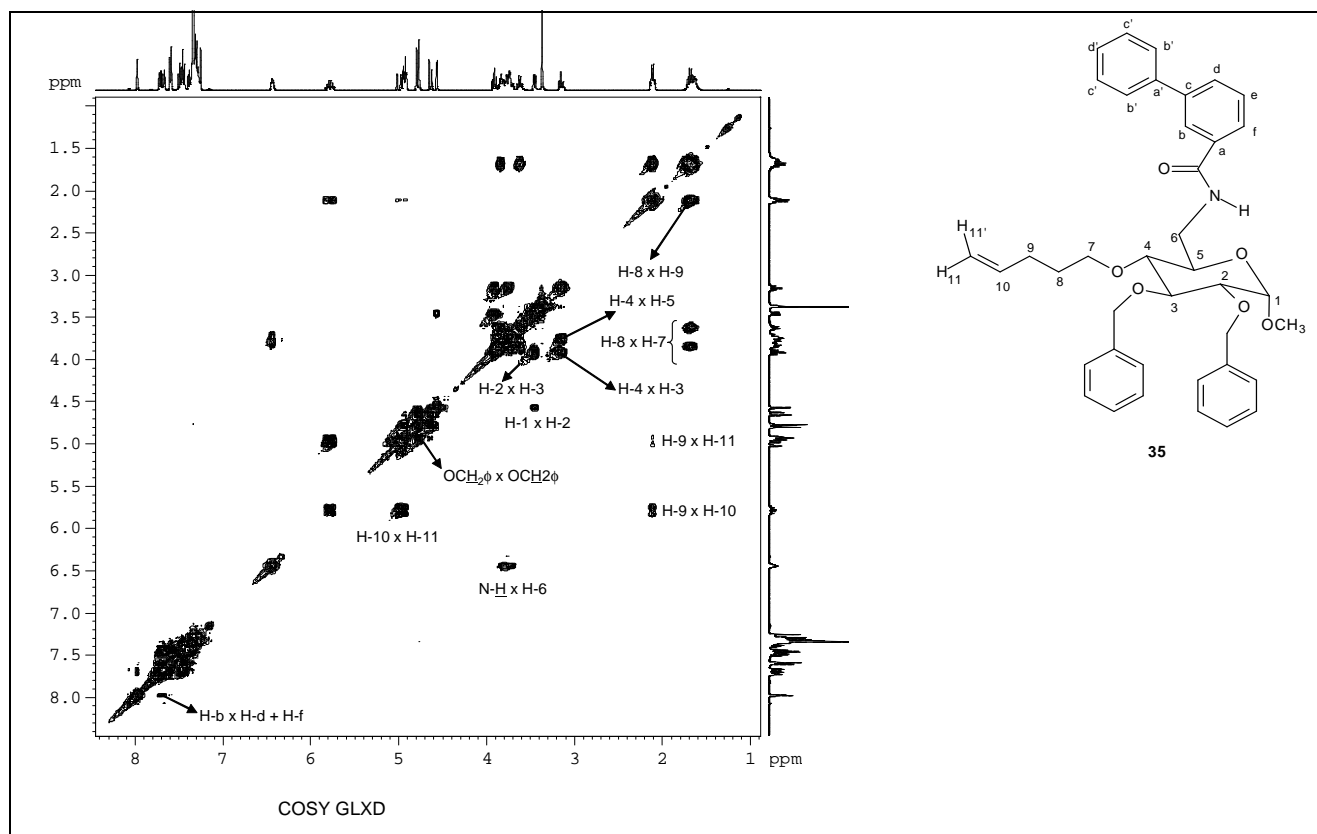


Figura 4.77 – Mapa de contornos COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**35**).

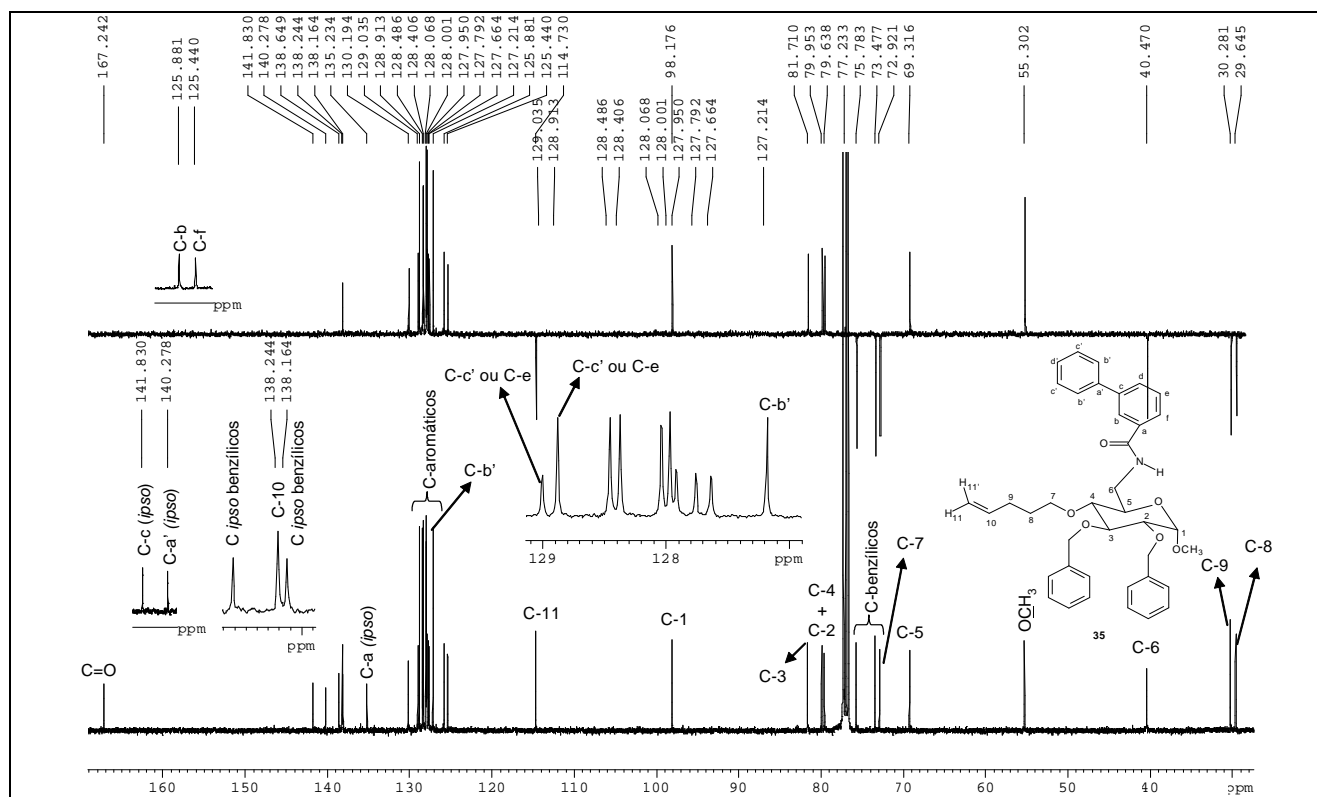


Figura 4.78 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**35**).

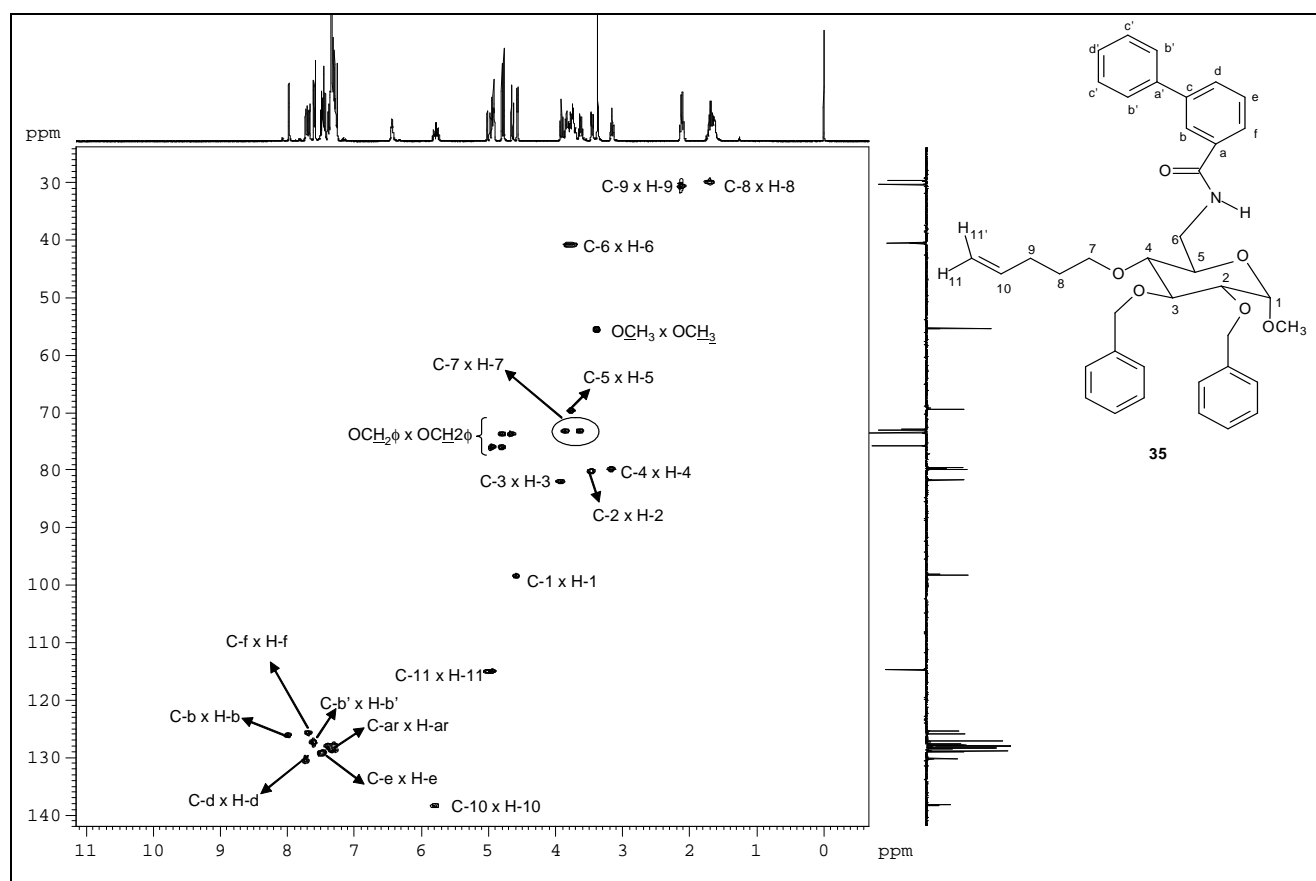


Figura 4.79 – Mapa de contornos HMQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoi-amino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**35**).

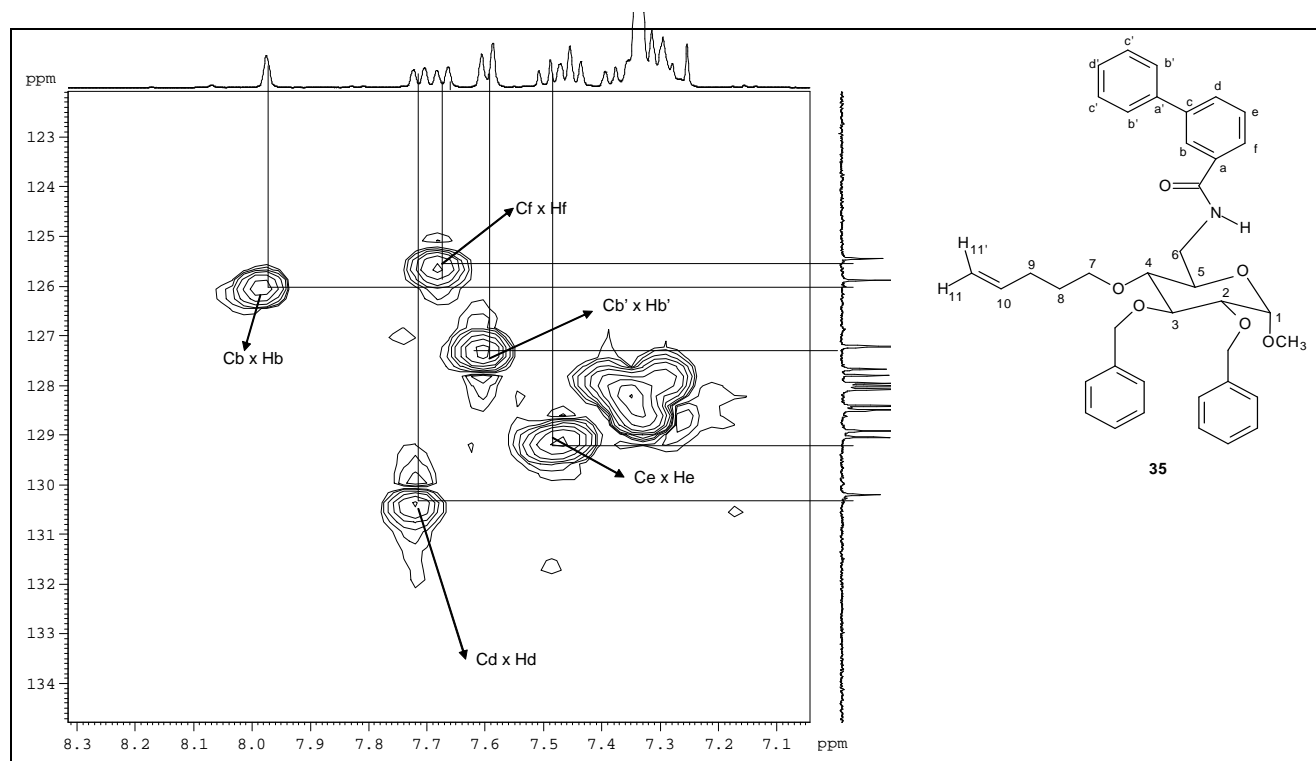


Figura 4.80 – Seção expandida do mapa de contornos HMQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoi-amino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**35**).

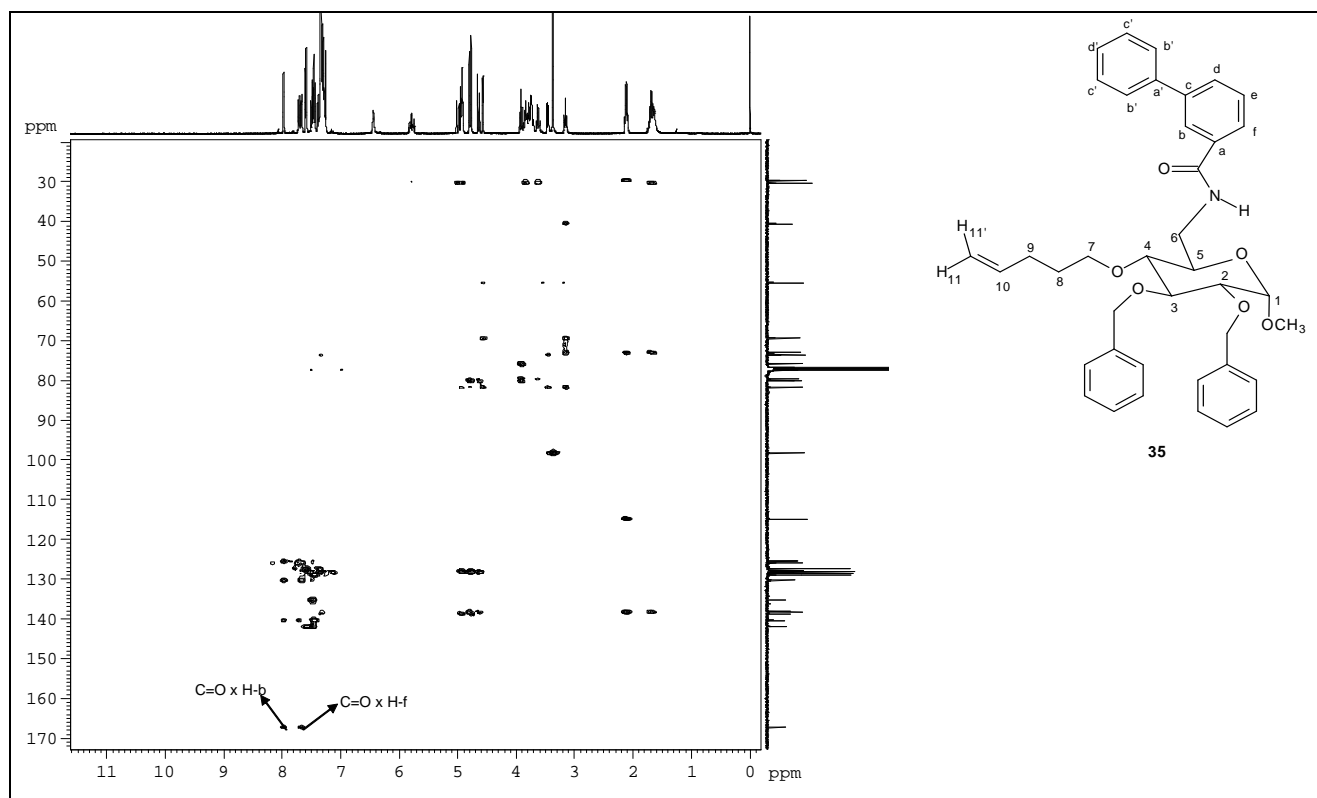


Figura 4.81 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**35**).

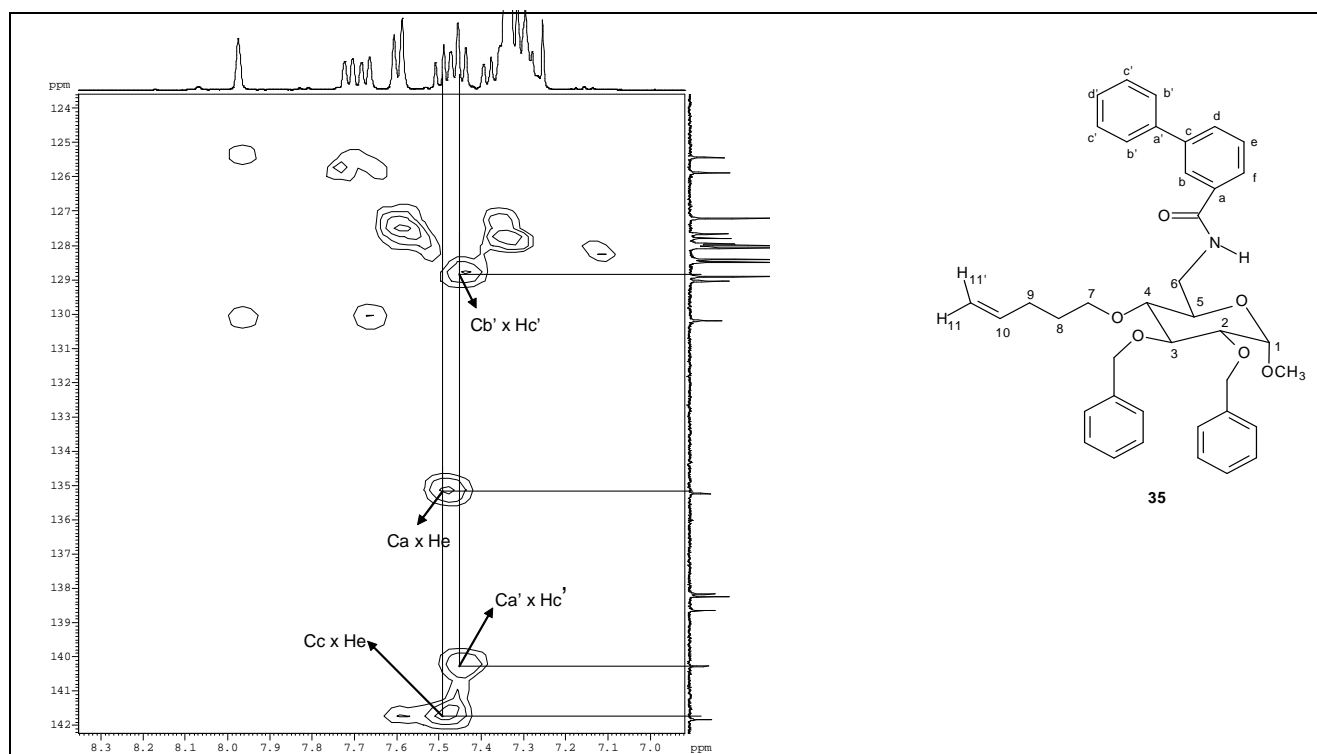


Figura 4.82– Secção expandida do mapa de contornos HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino) 4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**35**).

A análise dos espectros de massas de **35** (Figura 4.83) indica que a estrutura proposta para o produto é compatível com o espectro adquirido. Nos espectros observam-se os picos correspondentes a  $[\text{M}+\text{H}]^+$  de  $m/z$  622,316 (calculado: 622,317) e  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  de  $m/z$  644,307

(calculado: 644,299). No espectro tandem MS/MS do íon *quasimolecular* de **35** ( $m/z$  622) (Figura 4.83) observam-se, além do pico correspondente a  $[M+H]^+$ , os picos correspondentes às perdas consecutivas de MeOH ( $m/z$  590) e de BnOH ( $m/z$  482). O fragmento de  $m/z$  482 pode fragmentar-se de duas maneiras distintas gerando os picos de  $m/z$  396, correspondente à perda de 1-penten-5-ol, e o pico de  $m/z$  285, relativo à perda de grupo 3-(fenil)-benzoilamina (Figura 4.84).

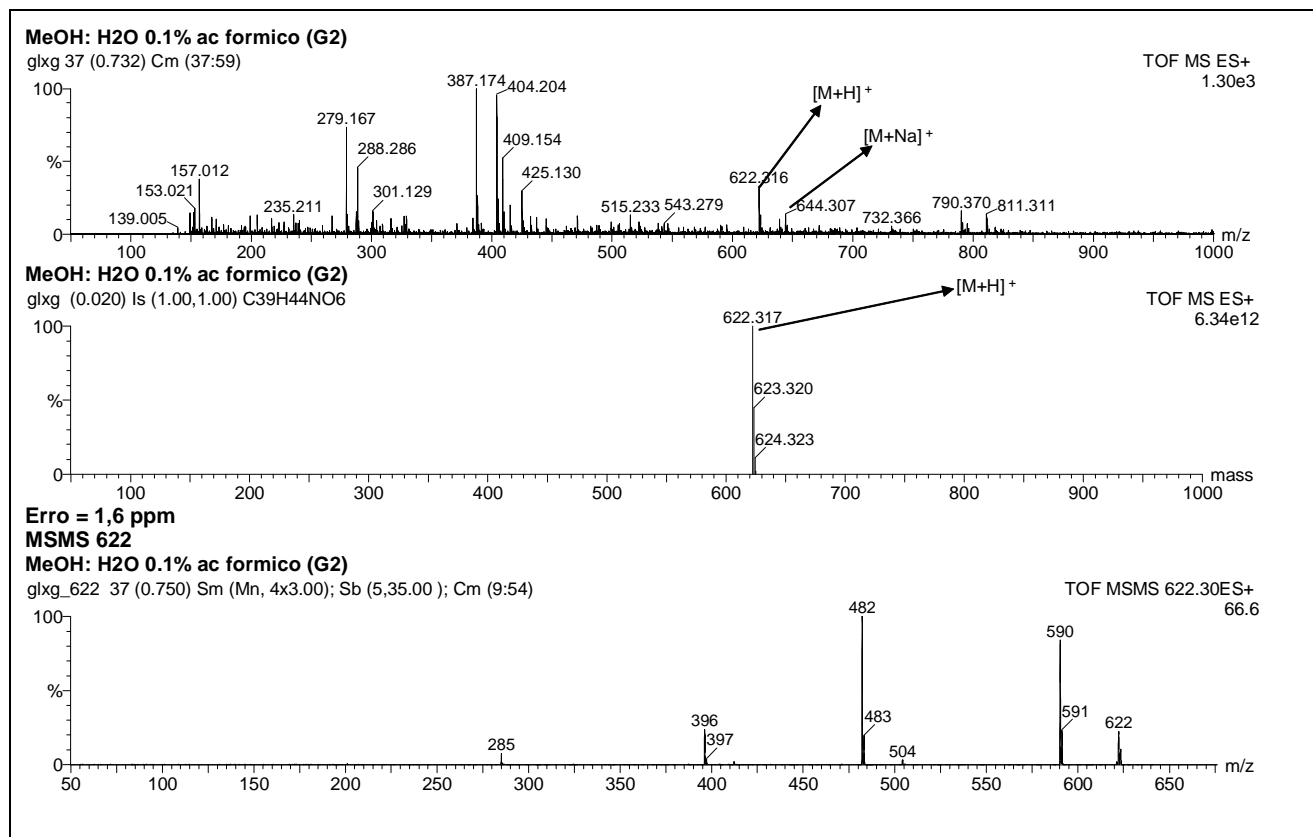


Figura 4.83 – Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)-4-O-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**35**).

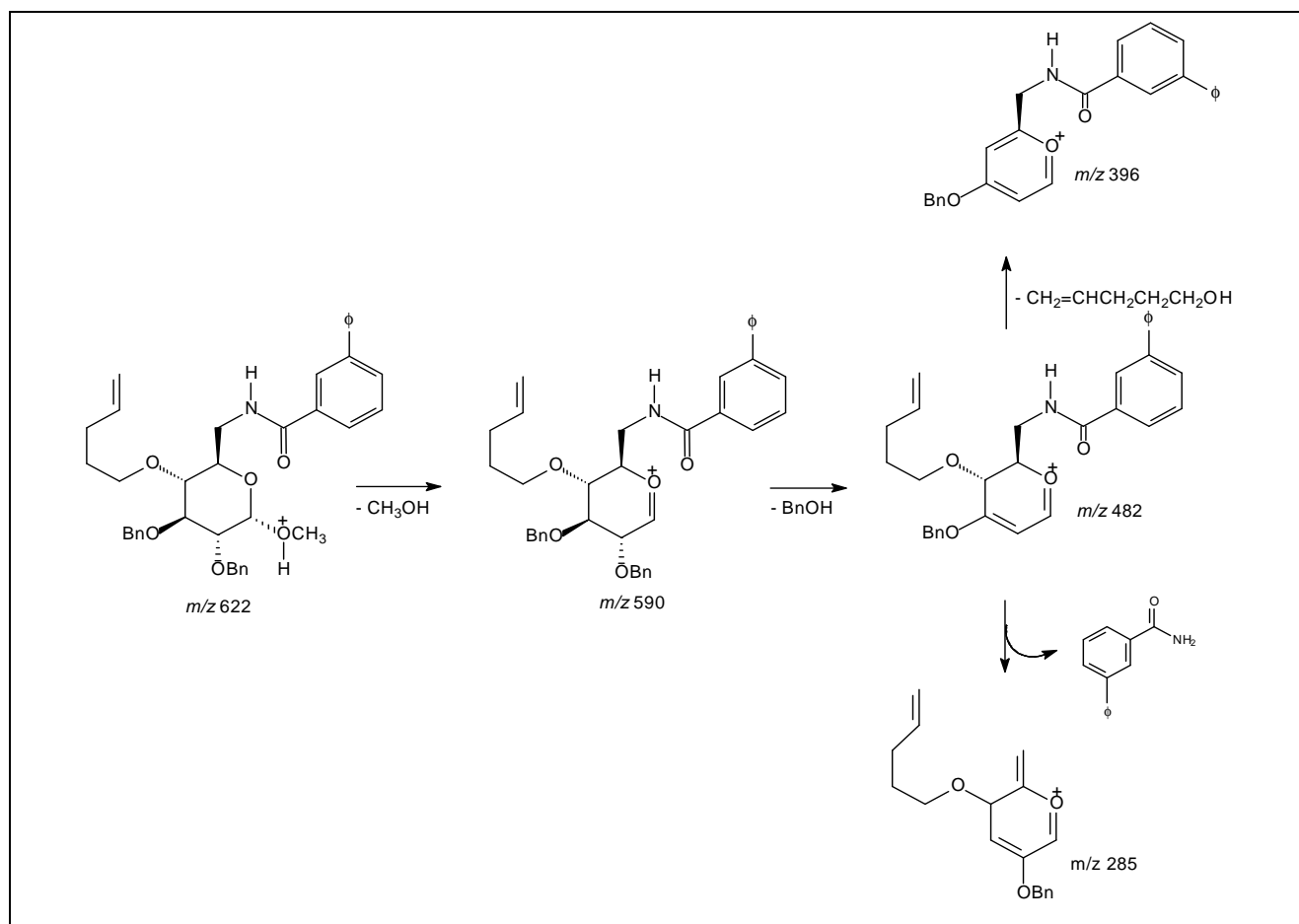


Figura 4.84 – Proposta de fragmentação para o íon de  $m/z$  622 após análise seqüencial de 2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)-4-*O*-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**35**).

Apesar de todas as variações na metodologia da reação de carbociclicização radicalar, não foi possível isolar nem mesmo traços de produto de ciclicização, o que indica a dificuldade da ciclicização das benzamidas sintetizadas por reação radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho. Algumas hipóteses podem ser aventadas para explicar os resultados das reações de **19** e **21** com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .

A *orto*-iodobenzamida **19** é homóloga da *orto*-iodobenzamida **1** (Figura 4.85), que conduziu ao macrociclo **2** pelo modo de ciclicização *endo*, quando submetida à reação radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho, com 40% de rendimento (PRADO et al., 2000).



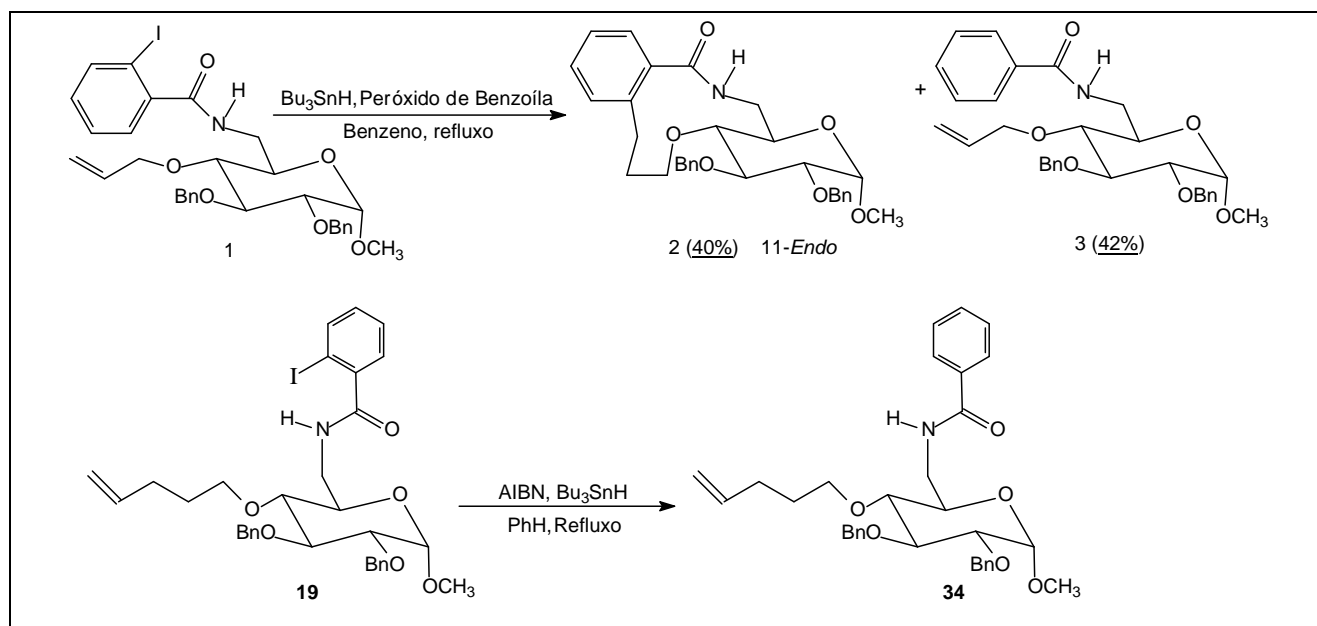


Figura 4.85 – Produtos da reação de ciclização mediada por  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  de *ortho*-iodobenzamidas homólogas **1** e **19**.

Nas *ortho*-iodobenzamidas existem fatores estruturais que favorecem a formação do rotâmero capaz de conduzir aos produtos de ciclização. Nelas, além da restrição de rotação da ligação C-N, característica das amidas, há restrição da ligação Ar-CO, atribuída ao efeito estérico do halogênio em *ortho*, e há predominância do rotâmero no qual o anel aromático e a carbonila não estão coplanares entre si (LEWIN et al., 1975). Considerando como exemplo a *ortho*-iodobenzida **1**, quanto à ligação C-N, existe a possibilidade da existência de dois confôrmeros, **1a** no qual o grupo mais volumoso ligado ao nitrogênio encontra-se em posição *syn* em relação à carbonila, e **1b** no qual a posição entre esses dois grupos é *anti* (Figura 4.86). Nas *ortho*-iodobenzamidas, devido à presença do átomo de iodo em *ortho*, ocorre a predominância do rotâmero *syn* (SNIECKUS et al., 1990). É sabido que a população inicial de rotâmeros do substrato determina o curso da reação, já que uma vez formado o radical a partir de um dos rotâmeros (*syn* ou *anti*) não há mais a possibilidade de ocorrer interconversão, pois o tempo de meia vida do radical ( $t=10^{-5}$  s) é muito menor que tempo gasto para ocorrer a interconversão de rotâmeros *syn/anti* ( $t=10^{-1}$ - $10^{-2}$  s) (SNIECKUS et al., 1990). Considerando o que foi exposto, e considerando também que ambos os confôrmeros, *syn* e *anti*, são igualmente reativos com o hidreto de tri-*n*-butilestanho, ocorrerá a predominância do radical **1a'**, formado a partir do rotâmero *syn* (Figura 4.86).

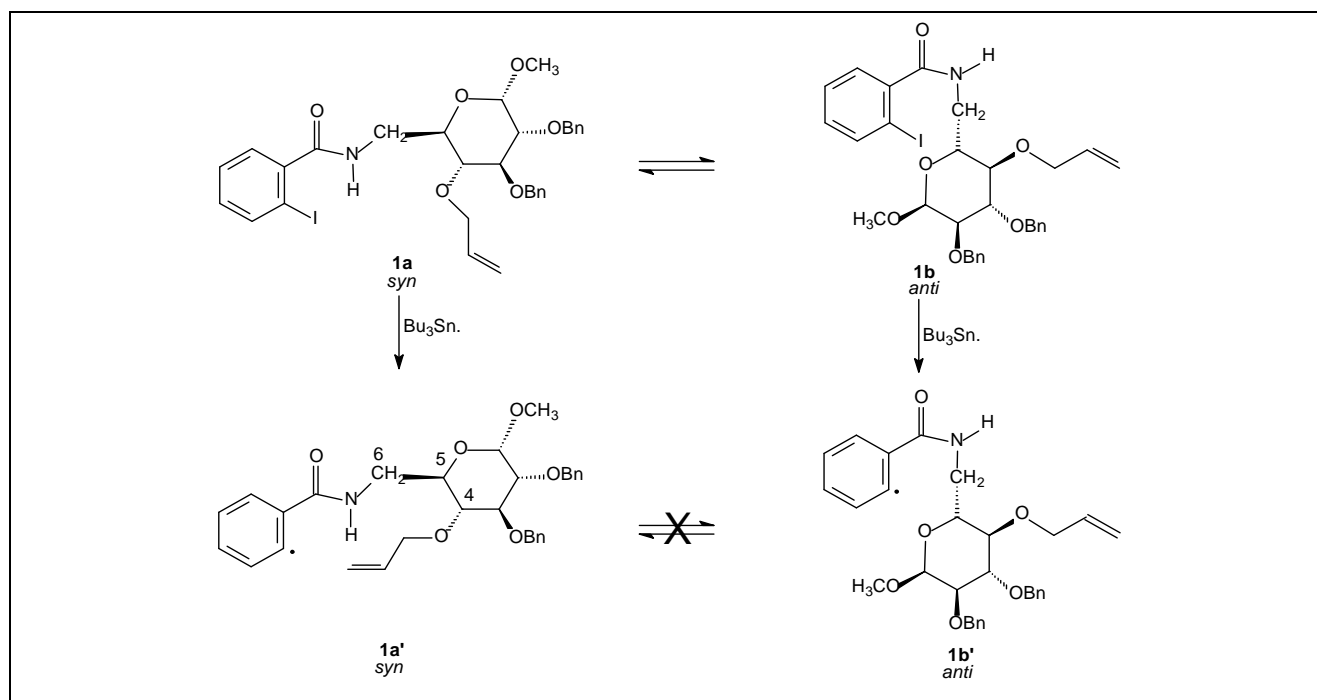


Figura 4.86 – Conformações *syn* e *anti* da *o*-iodobenzamida **1** e dos respectivos radicais.

Em relação à ligação C-6/C-5 de **1**, no rotâmero *syn* há uma conformação alternada estabilizada por formação de ligação de hidrogênio entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio e o oxigênio do grupo aliloxila, formando um ciclo de seis membros. Nesta conformação o radical arila encontra-se adequadamente localizado para promover o ataque à ligação dupla, com formação do radical **1a''** e subsequentemente do produto ciclizado (BINATTI et al., 2005; DIAS, 2005; DIAS et al., 2006; FARACO, 2007) (Figura 4.87).

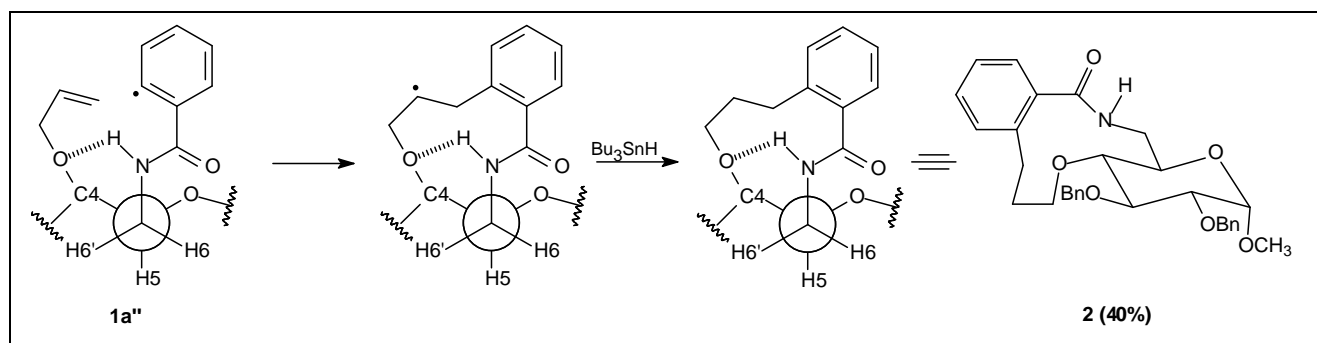


Figura 4.87 – Conformação **1a''** estabilizada por ligação de hidrogênio e formação do macrociclo **2**.

Como **19** é uma *orto*-iodobenzamida, os efeitos que favorecem a formação do radical na conformação adequada para a ocorrência da macroclização em **1**, também são observados em **19**. Considerando também que a formação de ciclos maiores é mais favorecida que a de “macrociclos menores” (PORTER et al., 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER et al., 1988; BOGER; MATHWINK, 1990; BALDWIN et al., 1991; LAMAS et al., 1992; BECKWITH et al., 1997), esperar-se-ia que **19** conduzisse ao produto de ciclização pelo modo *endo* de 14 membros, porém não foi o que ocorreu. Duas hipóteses foram aventadas para justificar esse fato, e, evidentemente, ambas levam em consideração a única diferença estrutural existente entre as *orto*-iodobenzamidas **19** e **1**,

ou seja, o grupo receptor de radical em C-4 do açúcar (*O*-alil em **1** e *O*-1-pentenil em **19**). Como já foi discutido anteriormente, para que a reação radicalar seja desenvolvida com sucesso, deve haver o ataque do radical arila, formado pela abstração do átomo de iodo pelo radical tributilestanila, sobre a ligação dupla do grupo receptor de radical. Portanto, para que essa etapa seja efetiva, os grupos envolvidos devem dispor-se na conformação adequada, que para a *orto*-iodobenzamida **1** é a conformação **1a''**. (Figura 4.87). Como o grupo receptor de radical em **19** apresenta dois grupos metilênicos entre o oxigênio do açúcar (ponto onde uma restrição conformacional é conferida à molécula) e a ligação dupla aceptora de radicais a mais que a benzamida **1**, um maior número de conformêmeros pode coexistir em **19**, pelo fato de esses grupos metilênicos possuírem giro livre entre suas ligações  $\sigma$  devido à ausência de fatores estéricos e eletrônicos que favoreçam a predominância de qualquer conformação, inclusive de uma conformação adequada para que ocorra a ciclização. A segunda hipótese aventada para o insucesso da macrociclização de **19** leva em consideração a eletrofilicidade da ligação dupla do grupo receptor do radical. Na iodobenzamida **1**, a etapa em que ocorre a reação radicalar intramolecular no radical **1a''**, levando a formação do radical cíclico, pode ser entendida como um ataque nucleofílico do radical arila sobre a dupla ligação. Dessa forma, a ligação dupla atua como um eletrofílo e qualquer fator que aumente seu caráter eletropositivo, como, por exemplo, um grupo retirador de elétrons, favorece o ataque do radical arila, levando à formação dos macrociclos. Como na benzamida **1**, existe um oxigênio, retirador de elétron, próximo da ligação dupla, separados entre si por um único grupo metilênico, sua eletrofilicidade é relativamente grande, o que favorece o ataque do radical arila e a formação do macrociclo **2**. No caso de **19**, apesar de o grupo receptor estar também ligado ao oxigênio da hidroxila de C-4 do carboidrato, o efeito retirador de elétron do oxigênio não será significativo, pois esse efeito é sensível à distância (o oxigênio e a ligação dupla estão separados por três grupos metilênicos). Além disso, é possível que os grupos metilênicos existentes entre o oxigênio e a ligação dupla, exerçam efeito indutivo doador de elétrons sobre os carbonos da ligação dupla, fazendo com que a eletrofilicidade da ligação dupla seja ainda menor em **19** (GIESE, 1983).

A *meta*-iodobenzamida **21**, em todas as condições testadas também não conduziu ao produto de ciclização esperado **22**. A benzamida **21** é homóloga da benzamida **11** (Figura 4.88), que também não conduziu a produtos de ciclização quando foi submetida à reação com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (FARACO et al., 2008b; OLIVEIRA, 2008). Resultados semelhantes foram alcançados para o epímero de **11**, a *m*-iodobenzamida **7** (Figura 4.88) que também não conduziu a produto ciclizado (FARACO, 2007; FARACO et al., 2008b). As *meta*-iodobenzamidas **7** e **11**, por reação com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  levaram aos produtos de hidrogenólise **9** e **13** e aos produtos de adição do radical arila ao benzeno **10** e **14** (Figura 4.88) (FARACO, 2007; FARACO et al., 2008, OLIVEIRA, 2008).

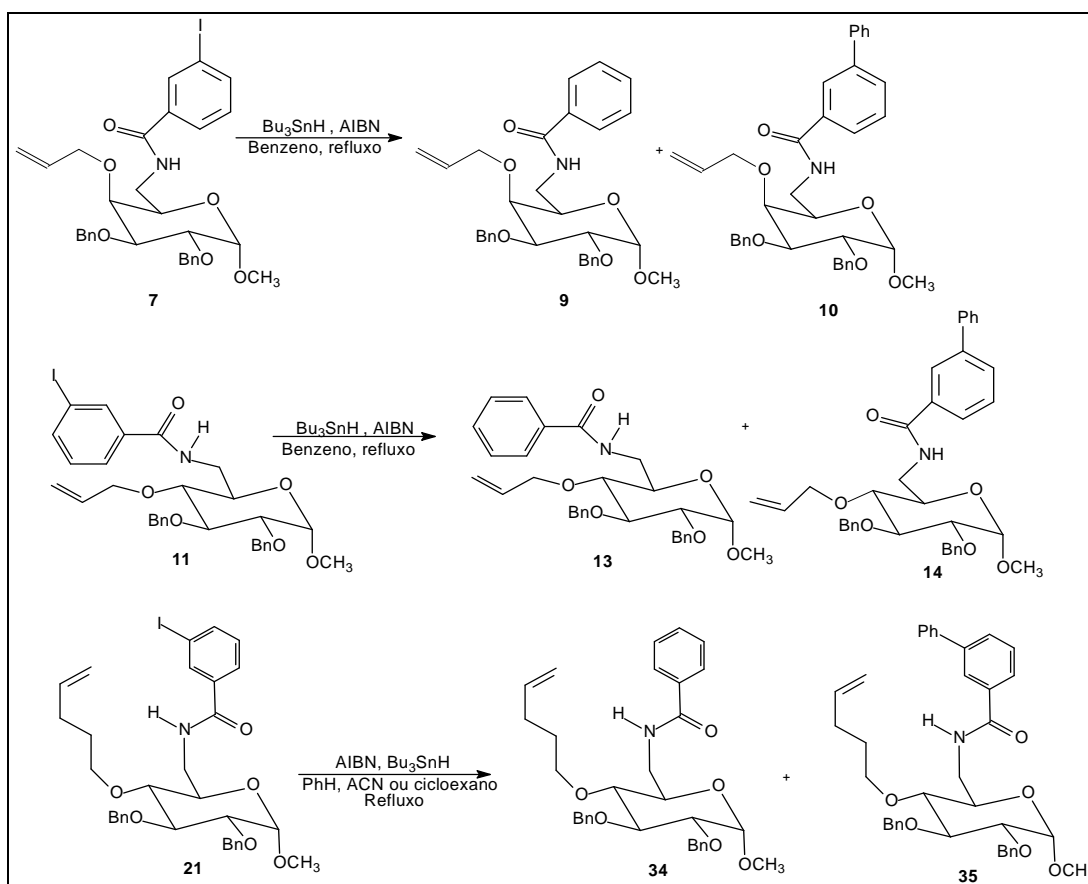


Figura 4.88 – *meta*-iodobenzamidas **7**, **11** e **21** e produtos obtidos nas reações radiculares mediadas por  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .

As benzamidas **11** e **7** são isômeros de posição das *orto*-iodobenzamidas **1** e **4**, respectivamente, que submetidas à reação radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho, conduziram aos macrociclos **2** e **5** (Figura 4.89) com rendimentos de 40% e 33%, respectivamente (PRADO et al., 2001; BINATTI et al., 2001; BINATTI et al., 2002).

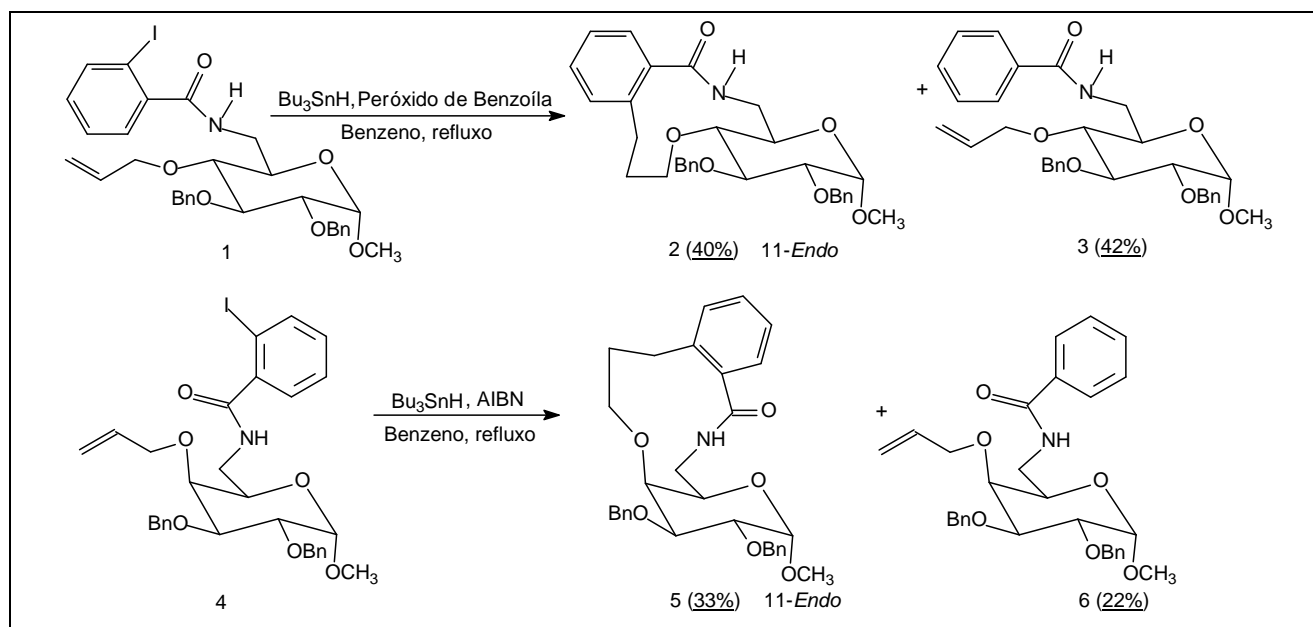


Figura 4.89 – *orto*-iodobenzamidas **1** e **4** e produtos da reação com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .

Baseadas nesses resultados, duas hipóteses foram aventadas para explicar o insucesso das reações macrociliação das *meta*-iodobenzamidas **7** e **11** (FARACO, 2007; FARACO et al., 2008b; OLIVEIRA, 2008). A primeira hipótese também pode ser utilizada para explicar o insucesso da reação de carbocicliação radicalar da *meta*-iodobenzamida **21**. Segundo essa hipótese, como o iodo está em *meta*, a barreira de rotação da ligação Ar-CO é significativamente menor do que nas *orto*-iodobenzamidas (LEWIN et al., 1975). Além disso, possivelmente, não há predominância entre os rotâmeros *syn* (**a**) ou *anti* (**b**) (Figura 4.90), uma vez que não há repulsão estérica entre o halogênio em *meta* e o substituinte do nitrogênio. A menor restrição rotacional da ligação Ar-CO e o fato de as conformações das amidas *syn* e *anti* coexistirem no substrato e, portanto, nos radicais (**a'** e **b'**), são argumentos que permitem supor que **7**, bem como seu epímero **11**, e **21**, homólogo de **11**, não conduziram a produtos de cicliação pelo fato de coexistirem muitas conformações, não havendo predominância de alguma que seja adequada para a cicliação. Ou seja, nas *meta*-iodobenzamidas **7**, **11** e **21** não haveria a pré-organização necessária para a cicliação, requisito essencial para a obtenção de macrociclos por carbocicliação radicalar (BLANKESTEIN; ZHU, 2005). Não ocorrendo a cicliação, os radicais arila reagiram com o Bu<sub>3</sub>SnH, levando aos respectivos produtos de hidrogenólise **9**, **13** e **34**, ou com o próprio solvente (benzeno) para conduzir aos produtos bifenílicos **10**, **14** e **35** (Figura 4.90), dependendo das condições de reação.

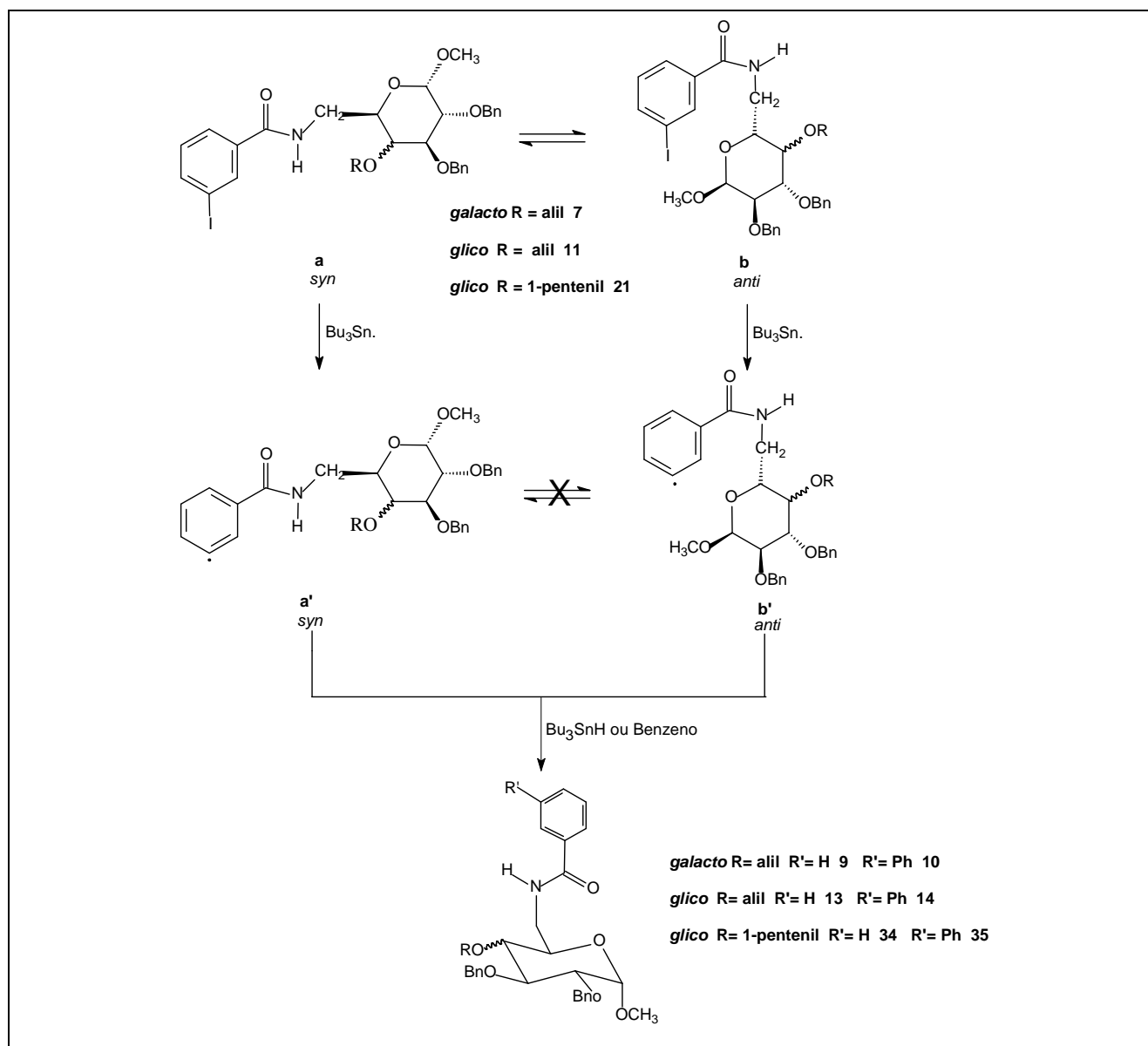


Figura 4.90 – Conformações *syn* e *anti* de *meta*-iodobenzamidas e de seus radicais e produtos formados por reação com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  e benzeno.

A outra hipótese que foi aventada (FARACO, 2007; FARACO et al., 2008; OLIVEIRA, 2008) para explicar a razão de as *meta*-iodobenzamida **7** e **11** não terem conduzido a produtos de ciclização na reação com  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  diz respeito à distância dos grupos envolvidos na reação radicalar. Foi suposto que em nenhuma das conformações possíveis para os radicais arila proveniente de **7** e **11** haveria a proximidade necessária entre os radicais arila e o carbono mais externo da ligação dupla para que ocorresse o ataque e formação dos ciclos de 12 membros. A síntese da *meta*-iodobenzamida **21** foi proposta com o objetivo de comparar os resultados obtidos em sua reação de carbociclização radicalar, com aqueles dos epímeros **11** e **7**. Pretendia-se, com a síntese de **21**, construir uma iodobenzamida que possuísse uma cadeia alquenílica maior de modo a permitir a aproximação adequada entre os grupos envolvidos na ciclização. Se tivesse sido obtido o produto de ciclização de **21**, seria conclusiva a hipótese aventada de que não haveria a aproximação suficiente entre os grupos receptor e doador de radical nas benzamidas **11** e **7**.

Como não foi possível obter macroclicos a partir de **21**, não se pode concluir se essa hipótese é válida. Os resultados obtidos na reação de carbociclicização radicalar do isômero *orto* de **21**, a benzamida **19**, sugerem que existem outros fatores comuns a essas duas benzamidas que influenciam negativamente o processo de ciclização, pois a benzamida **19** apesar de todos os fatores estruturais que favorecem sua ciclização não conduziu a nenhum produto de ciclização. Certamente um fator que influencia negativamente a ciclização é o excesso de grau de liberdade apresentado pelo grupo *O*-alquenílico presente em C-4. Como o grupo receptor de **21** e **19** é o mesmo (1-pentenil), a influência negativa, devido à coexistência de inúmeros confômeros, para obtenção de produtos de ciclização, é observada em ambas as benzamidas. A hipótese que leva em consideração o efeito da eletropositividade da ligação dupla, discutida para a benzamida **19**, também pode ser aventada para explicar o insucesso da reação de carbociclicização radicalar de **21**.

É importante ressaltar que só foi encontrado um trabalho publicado em que é relatada a obtenção de benzomacroclicos (14 e 17 membros) por carbociclicização radicalar mediada por  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  a partir de substratos em que o halogênio encontra-se *meta* em relação ao substituinte envolvido na ciclização (Figura 1.16 p. 35, *Introdução*) (BALRAJU et al., 2005). Porém nesse trabalho o substrato submetido à reação radicalar apresenta um grupo receptor de radical consideravelmente mais eletropositivo que os presentes nas benzamidas **19** e **21**. Considerado a influência da eletropositividade do grupo receptor de radical, anteriormente discutida, pode-se verificar que a presença de uma carbonila vizinha à ligação dupla no substrato com halogênio em *meta* que conduziu a produtos de ciclização, aumenta a eletropositividade da ligação dupla, tornando mais efetivo o ataque do radical arila sobre a dupla para conduzir ao produto de ciclização. Em todos os outros trabalhos de obtenção de macroclicos fundidos a anéis benzênicos utilizaram-se substratos com o halogênio em *orto* ao substituinte que contém a ligação dupla (GHOSH; GHATAK, 1995; GIBSON et al., 1997; HANDA; PATTENDEN, 1997; NANDI et al., 2001; NANDI; CHATTOPADHYAY, PRADO et al., 2000; BINATTI, 2001, FARACO, 2001; BINATTI et al, 2002; FARACO et al., 2003; FARACO et al., 2004; DIAS, 2005; DIAS et al., 2006; PIRES et al., 2006). Todos esses resultados demonstram a dificuldade de se obter macroclicos a partir da reação radicalar de substratos com halogênio em *meta*. Estudos teóricos poderão ser importantes para se ter conclusões mais fundamentadas a respeito dos fatores e efeitos que desfavorecem a ciclização desses substratos *meta*-halogenados.

#### 4.11 Testes de atividade biológica

##### 4.11.1 Testes de atividade antibacteriana e antifúngica

Todas as soluções de padrões internos (cloranfenicol, gentamicina e anfotericina B) conduziram a halos de inibição que variaram entre 9,79 e 31,77 mm. Os desvios padrão calculados para todos os ensaios, realizados em triplicata, foram aceitáveis.

As substâncias inéditas **29**, **31**, **33**, **19**, **21**, **34** e **35** (Figura 3.1, p.78, Item *Material e Métodos*) tiveram sua atividade antimicrobiana avaliada em cepas de fungos e bactérias (Tabela 3.25, p.78, Item *Material e Métodos*).

Somente o produto de hidrogenólise **34** conduziu a um halo de inibição para as cepas de *Staphylococcus aureus* testadas. O teste foi realizado em triplicada, sendo em seguida repetido para confirmar a atividade antimicrobiana apresentada por **34** (Figura 4.91). A média do halo inibição apresentado por **34** foi de  $9,6 \pm 0,3$  mm, em ambos os experimentos. Embora a série sintética na qual **34** está contido não tenha conduzido à macrolactama desejada, o fato de esse análogo não-ciclizado apresentar atividade antimicrobiana alimenta a perspectiva de o produto ciclizado apresentar acentuada atividade antibacteriana, já que compostos cíclicos, em sua grande maioria exibem maior atividade que seus análogos não-cíclicos, devido à sua restrição conformacional (RAMASESHAN et al., 2000; STACHEL et al., 2006).

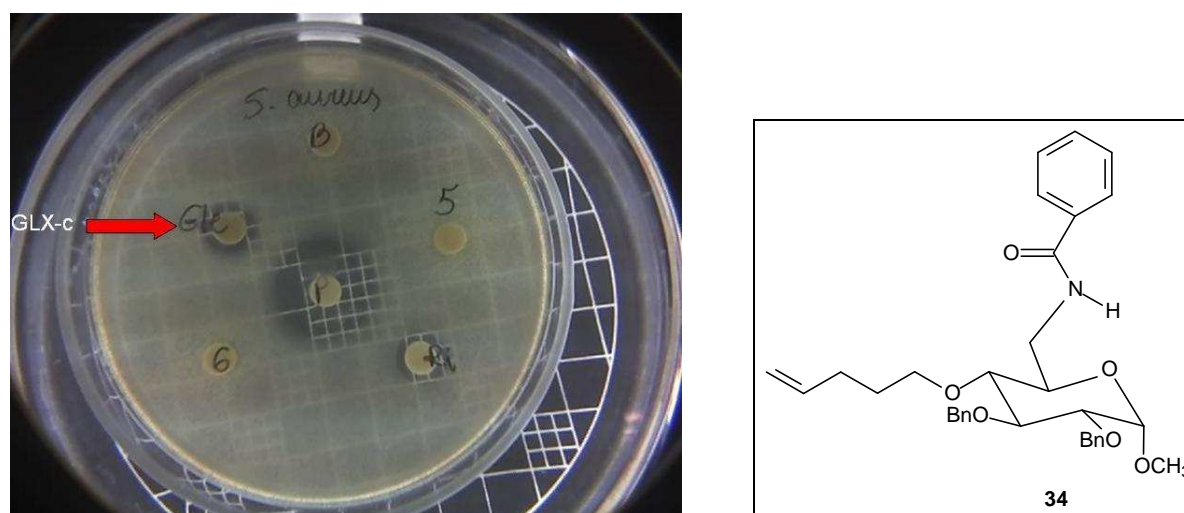


Figura 4.91 - Resultado do teste de avaliação da atividade antimicrobiana. Inibição do crescimento de *Staphylococcus aureus* produzido pela substância **34**.

#### 4.11.2 Testes de atividade antineoplásica

Quatro substâncias, as amidas **19** e **21**, o produto de hidrogenólise **34** e o composto bifenílico **35** (Figura 3.2, p. 79) foram submetidas ao “National Cancer Institute (NCI)” para realização de testes de atividade antineoplásica. Três (**21**, **34** e **35**) foram aceitas e a amida **19** foi recusada.

A atividade antineoplásica de **21**, **34** e **35** foi avaliada na concentração de  $1 \times 10^{-5}$  mol/L para nove tipos de câncer compreendendo 62 linhagens diferentes. Os resultados, expressos em porcentagem de crescimento celular, encontram-se na tabela 4.1.



Tabela 4.1 – Resultados dos testes preliminares de avaliação da atividade antineoplásica das substâncias **21**, **34** e **35**.

Tipo Celular	Linhagem	Percentual de crescimento		
		21	34	35
Câncer de pulmão	A549/ATCC	<b>27,19</b>	74,49	84,26
	EKVX	<b>36,29</b>	71,97	71,25
	HOP-62	77,75	81,27	117,51
	HOP-92	67,15	51,03	79,55
	NCI-H226	66,54	73,81	71,95
	NCI-H23	44,22	80,84	78,72
	NCI-H322N	70,34	88,66	86,62
	NCI-H460	<b>-7,83**</b>	80,45	81,81
	NCI-H522	42,11	62,54	67,06
Câncer de Cólon	COLO 205	<b>36,90</b>	108,63	108,16
	HCC-2998	86,69	102,15	99,55
	HCT-116	<b>19,84</b>	57,62	56,96
	HCT-15	<b>24,91</b>	82,51	64,90
	HT29	<b>33,06</b>	81,52	83,56
	KN12	<b>38,52</b>	90,97	98,25
	SW-620	<b>32,60</b>	85,86	95,50
Câncer de mama	BT-549	57,54	86,78	92,27
	HS 578T	79,70	81,19	173,01
	MCF7	<b>20,37</b>	74,21	74,52
	MDA-MB-231/ATCC	58,02	77,47	73,77
	MDA-MB-435	-	89,39	93,31
	MDA-MB-468	<b>24,78</b>	76,90	67,69
	NCI/ADR-RES	-	58,56	73,12
	T-47D	<b>33,35</b>	51,59	60,01
Câncer de ovário	IGROV1	43,15	82,68	103,90
	OVCAR-3	50,11	90,69	111,92
	OVCAR-4	<b>22,62</b>	67,82	73,11
	OVCAR-5	68,98	85,13	86,72
	OVCAR-8	51,84	86,53	96,56
	SK-OV-3	45,51	78,13	86,75
	NCI/ADR-RES	<b>25,92</b>	-	-
Leucemia	CCRF-CEM	<b>13,85</b>	-	89,62

Tabela 4.1 (conclusão)

	HL-60(TB)	55,09	72,72	77,77
	K-562	51,98	62,14	67,77
	MOLT-4	<b>20,40</b>	43,69	47,97
	RPMI-8226	<b>8,34</b>	43,09	70,33
	SR	<b>26,83</b>	<b>24,98</b>	47,58
Câncer Renal	786-0	<b>39,51</b>	82,86	79,16
	A498	71,24	101,56	108,31
	ACHN	<b>32,87</b>	62,95	76,69
	CAQI-1	<b>38,32</b>	58,31	77,37
	RXF 393	<b>38,10</b>	91,41	87,54
	SN12C	<b>38,75</b>	80,64	82,24
	TK-10	64,49	89,16	111,44
	UO-31	<b>35,44</b>	58,94	63,71
Melanoma	LOX IMVI	<b>11,40</b>	98,43	78,22
	M14	47,11	98,21	86,23
	MALME-3M	80,40	89,11	101,44
	SK-MEL-28	78,51	113,59	98,05
	SK-MEL-5	<b>-6,80**</b>	48,29	51,04
	UACC-257	<b>36,75</b>	92,03	100,41
	UACC-62	<b>30,89</b>	70,14	60,29
	MDA-MB-435	44,72	-	-
Câncer de Próstata	DU-145	49,70	94,14	95,19
	PC-3	<b>24,99</b>	-	72,36
Câncer de SNC*	SF-268	<b>31,31</b>	81,60	87,97
	SF-295	<b>35,01</b>	57,78	89,88
	SF-539	<b>31,79</b>	82,57	86,77
	SNB-19	49,87	82,83	83,34
	SNB-75	54,39	87,60	109,88
	U251	25,40	89,15	87,56

\* Sistema Nervoso Central

\*\* Morte celular

Para o prosseguimento da seqüência de testes estabelecida no NCI, a substância deve inibir o crescimento celular de pelo menos nove linhagens em, no mínimo, 60%, ou seja, a porcentagem de crescimento deve ser inferior a 40. Como se verifica na tabela 4.1, as substâncias **34** e **35** não foram selecionadas para a continuidade dos testes pelo fato de não terem apresentado o requisito estabelecido. Por outro lado, a porcentagem de crescimento celular nos ensaios realizados com a amida **21** foi inferior a 40% em 32 linhagens de células neoplásicas e os testes tiveram prosseguimento. A atividade antineoplásica de **21** foi testada novamente contra as mesmas 60

linhagens de células tumorais utilizadas no teste preliminar, em cinco diferentes concentrações ( $10^{-4}$  a  $10^{-9}$  mol/L) objetivando a construção de uma curva dose-resposta e a determinação do GI50 (concentração da substância que inibe 50% do crescimento da célula tumoral), do TGI (concentração da substância que inibe 100% do crescimento da célula tumoral) e do LC50 (concentração da substância que reduz a quantidade de célula tumoral a 50% da quantidade inicial). Segundo comunicação do “Nacional Cancer Institute” os resultados encontrados não foram indicativos para a continuação dos testes com a benzamida **21**.

#### **4.11.3 Testes de avaliação do efeito citotóxico em células mononucleares do sangue periférico**

O efeito citotóxico dos compostos **19**, **34** e **35** foi avaliado em células mononucleares do sangue periférico. Este modelo tem sido utilizado para avaliação do potencial citotóxico e imunomodulador de vários xenobióticos. Entre os órgãos que são alvos de efeitos deletéricos de fármacos está o sistema imune. Os ensaios preditivos para tais efeitos incluem proliferação celular e produção de citocinas, que têm sido amplamente utilizados com células humanas e de roedores. Em 80% das células viáveis, informações sobre funções celulares podem ser determinadas com o uso de mitógenos como as lecitinas de plantas (fitohemaglutinina – PHA) (CARFI et al, 2007). Este ensaio *in vitro* já está bem estabelecido na literatura e tem sido utilizado como ensaio preditivo para atividade citotóxica e imunomoduladora.

No protocolo utilizado, células mononucleares do sangue periférico humano, estimuladas com PHA, foram incubadas em presença de diferentes concentrações dos compostos **19**, **34** e **35**. Após 72 horas a proliferação celular foi quantificada pelo ensaio de MTT. Como é possível observar na figura 4.92, nenhum dos compostos apresentou um efeito dose-resposta dependente nas concentrações utilizadas. A *meta*-iodobenzamida **19** inibiu significativamente a proliferação dos linfócitos estimulados na concentração de  $5 \times 10^{-5}$  mol/L. Nesta mesma concentração o DMSO, veículo utilizado para solubilização das amostras, inibiu significativamente a proliferação celular sugerindo que a toxicidade observada para esta substância é devida à elevada concentração de DMSO utilizado como solvente (0,5% v/v). Contudo, para as substâncias **34** e **35**, nesta mesma concentração, a inibição da proliferação celular não foi significativa ( $p > 0,05$ ).

Um efeito interessante foi observado para todas as substâncias (**19**, **34** e **35**). Todas elas apresentaram uma curva dose-resposta bifásica, sendo que as substâncias **34** e **35** apresentaram atividade citotóxica em uma única concentração -  $5 \times 10^{-9}$  mol/L. Portanto, os resultados sugerem que estas substâncias apresentam citotoxicidade para leucócitos do sangue periférico nesta concentração.

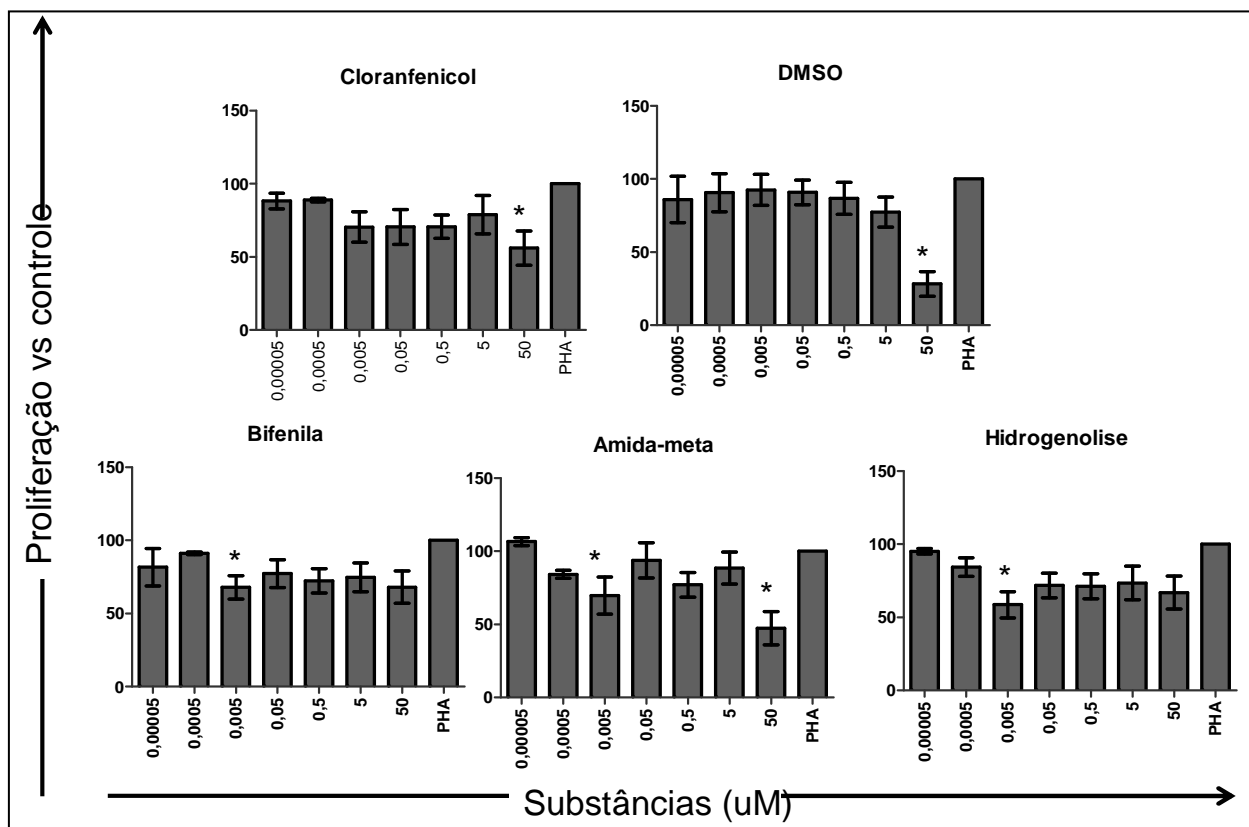


Figura 4.92 - Resultado do teste de avaliação do efeito citotóxico. Os gráficos apresentam as porcentagens de inibição do crescimento celular de células mononucleares do sangue periférico em diferentes concentrações das substâncias **34** (hidrogenólise), **35** (bifenila) e **19** (amida-meta).

## 5 CONCLUSÃO

Foram sintetizadas duas iodobenzamidas inéditas 2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)-4-*O*-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**19**) e 2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)-4-*O*-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**21**) a partir do  $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila, por um caminho de síntese em oito etapas, utilizando reações clássicas da química de carboidratos. As benzamidas foram submetidas a reações de carbociclicização radicalar mediadas por hidreto de tri-*n*-butilestanho visando à obtenção de benzomacrolactamas de 13 e 14 membros e ao estudo comparativo das reações realizadas com outras benzamidas anteriormente sintetizadas no âmbito de um projeto desenvolvido pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Química Farmacêutica/FaFar/UFMG e do Departamento de Química/ICEx/UFMG.

De nenhuma das reações radicalares realizadas isolaram-se as macrolactamas desejadas. Dependendo das condições de reação em que se variaram solvente, diluição e tempo de adição da solução de Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN o isômero *meta*-iodobenzamida **21** conduziu ao produto de hidrogenólise, 2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-benzoilamino-4-*O*-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**34**), ou ao composto bifenílico, 2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)-4-*O*-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**35**), resultante da reação entre o radical arila formado a partir da benzamida **21** e o benzeno, solvente da reação. Da reação radicalar da benzamida *orto* **19** isolou-se apenas o produto de hidrogenólise **34**.

Na reação de *O*-alquenação de C-4, sexta etapa da rota de síntese planejada para a obtenção dos homólogos das benzamidas **19** e **21** com o grupo butenila em substituição ao pentenila não se obteve sucesso, embora três diferentes metodologias tenham empregadas. O intermediário 6-azido-2,3-di-*O*-benzil-4-*O*-(1-butenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**29**) foi obtido com, no máximo, 4% de rendimento, o que inviabilizou o prosseguimento da rota de síntese. Em uma das tentativas de obtenção de **29**, isolou-se o dímero **33**, resultante da *O*-alquilação do substrato pelo diclorometano, solvente da reação.

Os intermediários **29** e 6-azido-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-4-*O*-(1-pentenil)- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo de metila (**31**), o dímero **33**, as benzamidas **19** e **21**, e os produtos da reação da reação radicalar **34** e **35** foram submetidos a testes de atividade antibacteriana e antifúngica e o produto de hidrogenólise **34** demonstrou, nas condições testadas, atividade contra *Staphylococcus aureus*. A benzamida **21** e seus produtos de reação **34** e **35** foram submetidos a testes de atividade antineoplásica no "National Cancer Institute", USA. A benzamida **21** inibiu de forma significativa o crescimento de células neoplásicas e foi selecionada para testes subseqüentes, entretanto nessa segunda fase de testes não apresentou resultados expressivos e a avaliação da atividade antineoplásica dessa substância foi finalizada. As substâncias **21**, **34**, **35** foram encaminhadas

para testes de citotoxicidade em células mononucleares do sangue periférico e todas elas se mostraram tóxica em pelo menos uma das concentrações ensaiadas.

---

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

AYERS, S.; ZINK, D.; MOHN, K.; POWELL, J. S.; BROWN, C. M.; MURPHY, T.; SINGH, S.B. Anthelmintic Macrolactams from *Nonomurea turkmeniaca* MA7364. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 8, p. 1371-1373, 2007.

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

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

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

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

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

BÄCK, M.; JOHANSSON, P.; WANGSELL, F.; THORSTENSSON, F.; KVARNSTRÖM, I.; AYESA, S.; WÄHLING, H.; PELCMAN, M.; JANSSON, K.; LINDSTRÖN, S.; WALLBERG, H.; CLASSON, B.; RYDERGARD, C.; VRANG, I.; HAMELINK, E.; HALLBERG, A.; ROSENQUIST, A.; SAMUELSSON, B. Novel potent macrocyclic inhibitors of the hepatitis C vírus NS3 protease: Use of cyclopentane and cyclopentene P2-motifs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 22, p. 7184-7202, 2007.

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

BECKWITH, A. L. J.; BOWRY, V. W.; BOWMAN, W. R.; MANN, E.; PARR, J.; STOREY, J. M. D. The mechanism of  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ -mediated homolytic aromatic substitution. **Angewandte Chemie, International Edition**, v. 43, n. 1, p. 95-98, 2004.

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

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

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

BERGE, J. M.; ROBERTS, S. M. Recommended work-up procedure for reductions employing tri-n-butyltin hydride. **Synthesis**, p. 471-472, 1979.

BERNOTAS, R. C. A short, versatile approach to polyhydroxylated pyrrolidines utilizing a reductive elimination-reductive amination as a key step. **Tetrahedron Letter**, v. 31, n. 4, p. 469-472, 1990.

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

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

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

BINATTI, I.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J.; FILHO, J. D. S. Synthesis of benzomacrolactam by 11-endo selective aryl radical cyclization of 2-iodobenzamide derived from D-galactose. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 13, n. 5, p. 570-575, 2002.

BINKLEY, R. W. **Modern Carbohydrate Chemistry**. New York: Marcel Dekker, 1988. 343 p.



- BLANKENSTEIN, J.; ZHU, J. P. Conformation-directed macrocyclization reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 10, p. 1949-1964, 2005.
- BOGER, D. L.; MATHVINK, R. J. Intramolecular acyl radical alkene addition-reactions - macrocyclization reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 10, p. 4008-4011, 1990.
- BOWMAN, W. R.; FLETCHER, A. J.; POTTS, G. B. S. Synthesis of heterocycles by radical cyclisation. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 24, p. 2747-2762, 2002.
- BOWMAN, W. R.; MANN, E.; PARR, J. Bu<sub>3</sub>SnH mediated oxidative radical cyclisations: synthesis of 6H-benzo[c]chromen-6-ones. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 17, p. 2991-2999, 2000.
- CARFI, M.; GENNARI, A.; MALERBA, I.; CORSINI, E.; PALLARDY, M.; PIETERS R.; VAN LOVEREN, H.; VOHR, H. W.; HARTUNG, T.; GRIBALDO, L. In vitro tests to evaluate immunotoxicity: A preliminary study. **Toxicology**, v. 229, n. 1-2, p. 11-22, 2007.
- CAREY, J. S.; LAFFAN, D.; THOMSON, C.; WILLIAMS, M. T. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 4, n. 12, p. 2337-2347, 2006.
- CHEN, J.; NIKOLOVSKA-COLESKA, Z.; YANG, C.; GOMEZ, C.; GAO, W.; KRAJEWSKI, K.; JIANG, S.; ROLLER, P.; WANG, S. Design and synthesis of new, conformationally constrained, macrocyclic small-molecule inhibitor of STAT3 via 'click chemistry'. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 14, p. 3939-3942, 2007.
- CHENG, Y. Q.; TANG, G. L.; SHEN, B. Identification and localization of the gene cluster encoding biosynthesis of the antitumor macrolactam leinamycin in *Streptomyces atroolivaceus* S-140. **Journal of Bacteriology**, v. 184, n. 24, p. 7013-7024, 2002.
- CLYNE, M. A.; ALDABBAGH, F. Photochemical intramolecular aromatic substitutions of the imidazol-2-yl radical are superior to those mediated by Bu<sub>3</sub>SnH. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 4, n. 2, p. 268-277, 2006.
- COLLINS, P. M.; FERRIER, R. J. **Monosaccharides: Their Chemistry and Their Roles in Natural Products**. New York: John Wiley & Sons Inc, 1995. 574 p.
- COURI, M. R. C.; EVANGELISTA, E. A.; ALVES, R. B.; PRADO, M. A. F.; GIL, R. P. F.; ALMEIDA, M. V.; RASLAN, D. S. Microwave-assisted rapid deacetalation of carbohydrates. **Synthetic Communications**, v. 35, p. 2025-2031, 2005.

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

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

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

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

DIAS, D. F. **Síntese de macrolactama a partir de substrato derivado de carboidrato de configuração glico**. 2005. 125f. (dissertação) – Programa de Pós-Graduação Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

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

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

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

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

FARACO, A. A. G. **Síntese de macrolactamas por carbociclização radicalar e elucidação estrutural por técnicas avançadas de ressonância magnética nuclear**. 2001. 218f (tese) – Instituto de Ciências Exatas – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

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

FARACO, R. F. P.; OLIVEIRA, G. C. B.; PINTO, G. D.; ROCHA, A. P. C.; ALVES, R. J.; ALVES, R. B.; ABDELNUR, P. V.; EBERLIN, M. N.; PRADO, M. Q. F. Radical reactions of *meta*-allyloxyiodobenzamides derived from carbohydrates. Surprising formation of biphenyl compounds and comparison with the radical reactions of their *ortho*-regioisomers. **Synthetic Communications** 2008b. (submetido).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GRYCO, D.; GRYCO, D.; SIERZPUTOWSHA-GRACZ, H.; PIATEK, P.; JUNUSH, J.; Factors influencing the course of the Macrocyclization of the □□-Diamines with Esters of □□-Dicarboxylic Acids. **Helvetica Chimica Acta**, v. 87, p 156-166, 2004.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LINDSLEY, S. R.; MORRE, K. P.; RAJAPAKSE, H. A.; SELNICK, H. G.; YOUNG, M. B.; ZHU, H.; MUNSHI, S.; KUO, L.; McGAUGHEY, G. B.; COLUSSI, D.; CROUTHAMEL, M.; LAI, M.; PIETRAK, B.; PRICE, E. A.; SANKARANARAYANAN, S.; SIMON, A. J.; SEABROOK, G. R.; HAZUDA, D. J.; PUDVAH, N. T.; HOCHAMAN, J. H.; GRAHAM, S. L.; VACCA, J. P.; NANTERMET, P. G. Design, synthesis, and SAR of macrocyclic tertiary carbinamine BACE-1 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 14, p. 4057-4061, 2007.

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

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

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

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

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

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

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

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

MARSAULT, E.; BENAKLI, K.; BEAUBIEN, S.; SAINT-LOUIS, C.; DÉZIL, R.; FRASER, G. Potent macrocyclic antagonists to the motilin receptor presenting novel unnatural amino acids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 15, p. 4187-4190, 2007.

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

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal Immunological Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.

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

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

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

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

OLIVEIRA, M. T.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. B.; CESAR, A.; ALVES, R. J.; QUEIROGA, C. G.; SANTOS, L. S.; EBERLIN, M. N. Tri-*n*-butyltin hydride-mediated radical reaction of a 2-iodobenzamide: formation of an unexpected carbon-tin bond. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, n. 2, p. 364-369, 2007.

OLIVEIRA, R. B. **Síntese estereosseletiva de  $\beta$ -lactonas, macrolactonas e macrolactamas derivadas de carboidrato utilizando-se reações de carbociclicação radicalar.** 2002. 334f (tese) – Instituto de Ciências Exatas – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

OLIVEIRA, R. B.; ALVES, R. J.; DE SOUZA, J. D.; PRADO, M. A. F. Stereoselective synthesis of carbohydrate-based fused bicyclic  $\beta$ -lactones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. v. 14, n. 3, p. 442-448, 2003.

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

PAN, P.; MCGUIRE, K. L.; McALPINE, S. R. Identification of Sansalvamide a analog potent against pancreatic cancer lines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 18, p. 5072-5077, 2007.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



- ROXBURGH, C. J. The syntheses of large-ring compounds. **Tetrahedron**, v. 51, n. 36, p. 9767-9822, p. 1995.
- SAKAIRI, N.; KUZUHARA, H. Synthesis of amylostatin (XG),  $\alpha$ -glucosidase inhibitor with basic pseudotrisaccharide structure. **Tetrahedron Letters**, v. 23, n. 50, p. 5327-5330, 1982.
- SALOMON, C. J.; DANELON, G. O.; MASCARETTI, O. A. A practical method for the disposal of organotin residues from reaction mixtures. **Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 26, p. 9220-9222, 2000.
- SALUNKE, A. M.; RAMACHANDRAN, P. V.; BROWN, H. C. Selective reductions. Part 60: Chemoselective reduction of organyl azides with dicloroborane – dimethyl sulfide. **Tetrahedron**, v. 58, p. 10059-10064, 2002.
- SHAN, D. D.; CHEN, L.; NJARDARSON, J. T.; GAUL, C.; MA, X. J.; DANISHEFSKY, S. J.; HUANG, X. Y. Synthetic analogues of migrastatin that inhibit mammary tumor metastasis in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America**, v. 102, n. 10, p. 3772-3776, 2005.
- SNIECKUS, V.; CUEVAS, J. C.; SLOAN, C. P.; LIU, H.; CURRAN, D. P. Intramolecular alpha-amidoyl to aryl 1,5-hydrogen atom transfer-reactions - heteroannulation and alpha-nitrogen functionalization by radical translocation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 2, p. 896-898, 1990.
- SHEA, K. J.; ODELL, R.; SASAKI, D. Y. Free-radical induced macrocyclizations. **Tetrahedron Letters**, v. 33, n. 33, p. 4699-4702, 1992.
- SHINDO, K.; KAMISHOHARA, M.; ODAGAWA, A.; MATSUOKA, M.; KAWAI, H. Vicenistatin, a novel 20-membered macrocyclic lactam antitumor antibiotic. **Journal of Antibiotics**, v. 46, n. 7, p. 1076-1081, 1993.
- SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, 490 p.
- SOLOMONS, T. W. G; FRYHLE, C. B. **Organic Chemistry**. 7. ed. New York: John Wiley & Sons, 2000, 1258 p.
- SOUZA-FAGUNDES, E. M.; QUEIROZ, A. B. R.; MARTINS-FILHO, O. A.; GAZZINELLI, G.; CORRÊA-OLIVEIRA, R.; ALVES, T. M. A.; ZANI, C. L.; Screening and fractionation of plant extracts with antiproliferative activity on human peripheral blood mononuclear cells. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 8, p. 1207-1212, 2002.

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

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

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

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

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

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

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

WILLIAMS, D. R.; LI, J. Total synthesis of myxovirescin A<sub>1</sub>. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 29, p. 5113-5116, 1994.

WESSJOHAN, L.A.; RUIJTER, E.; GARCIA-RIVERA, D.; BRANDT, W. What can a chemist learn from nature's macrocycles? – A brief, conceptual view. **Molecular Diversity**, v. 9, p. 171-186, 2005.

YOKOKAWA, F.; SAMESHIMA, H.; KATAGIRI, D.; AOYAMA, T.; SHIOIRI, T. Total syntheses of lyngbyabellins A and B, potent cytotoxic lipopeptides from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. **Tetrahedron**, v. 58, n. 46, p. 9445-9458, 2002.