

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

GRAZIELLI CRISTINA BATISTA DE OLIVEIRA

**REAÇÕES DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR MEDIADAS
POR HIDRETO DE TRI-N-BUTILESTANHO DE *META-*
IODOALILOXIBENZAMIDA DERIVADA DE D-GLICOSE**

Belo Horizonte
Faculdade de Farmácia da UFMG

2008

GRAZIELLI CRISTINA BATISTA DE OLIVEIRA

**REAÇÕES DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR MEDIADAS
POR HIDRETO DE TRI-N-BUTILESTANHO DE *META*-
IODOALILOXIBENZAMIDA DERIVADA DE D-GLICOSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Ciências Farmacêuticas.

Orientador Prof. Dra. Maria Auxiliadora Fontes Prado

Belo Horizonte
Faculdade de Farmácia da UFMG
2008

O48r Oliveira, Grazielli Cristina Batista de
Reações de carbociclicização radicalar mediadas por hidreto de tri-
n-butilestanho de *meta*-iodoaliloxibenzamida derivada de d-glicose
/ Grazielli Cristina Batista de – 2009.
112 f. : il.

Orientadora: Profa. Maria Auxiliadora Fontes Prado

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais.
Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas.

1. Medicamentos - Teses. 2. Síntese orgânica - Teses. 3.
Carboidratos. I. Maria Auxiliadora Fontes. II. Universidade
Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia.

CDD 615.19

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às pessoas que tanto me apoiaram.

A Armando, que sempre acreditou em mim e esteve ao meu lado, dedico esta e tantas outras conquistas que ainda estão por vir.

Aos meus pais, base da minha formação, orientadores do meu caráter e meus primeiros professores. Com eles aprendi o valor e a importância do conhecimento, e a eles dedico os frutos que este aprendizado produziu em minha vida.

A Maria Auxiliadora (Dôra), que me aceitou como sua aluna com toda generosidade, e me ensinou não apenas conhecimentos acadêmicos, mas valores de vida que sempre levarei comigo.

AGRADECIMENTOS

Durante a realização deste trabalho inúmeras pessoas contribuíram para sua elaboração, e por mais que eu tente enumerá-las, não conseguirei. A todas as pessoas que de alguma forma interferiram positivamente na produção desta dissertação eu deixo o meu muito obrigado.

Entretanto, algumas pessoas influenciaram de tal forma, que suas marcas ficaram profundas em minha memória e meu coração. A estas pessoas não poderia deixar de citar, e mais uma vez, agradecer por toda ajuda e disponibilidade.

Agradeço especialmente a Maria Auxiliadora Fontes Prado, por ter me recebido com tanta generosidade. Obrigada por sua paciência, dedicação, carinho e amizade. Agradeço também à sua família que com o mesmo carinho me acolheu.

Agradeço aos demais professores da QF (Química Farmacêutica) e à professora Rosemeire Brondi (DQ) por se fazerem disponíveis em todos os momentos. Agradeço às equipes das secretarias de pós-graduação e de química farmacêutica, pela ajuda e paciência. Agradeço aos colegas do laboratório da QF pela amizade, paciência e ajuda nos diversos momentos. Agradeço especialmente à aluna Ana Paula, pela presença constante na elaboração deste projeto, e pelo carinho com que colaborou neste trabalho.

Agradeço aos meus amigos Brenno, Luisa, Leo, Núbia e Guilherme por entenderem minhas ausências e me apoiarem em todos os momentos.

Agradeço à minha família por ter acreditado em mim, e compreendido meus momentos de estresse e cansaço, me apoiando sempre. A papai (Antônio Carlos), Mamãe (Maria Madalena), Kelley, Anderson e Bolinha, meu sincero muito obrigado. Agradeço também agradeço a Armando por ter me incentivado constantemente, nunca ter duvidado do meu potencial, e sempre estar disponível e presente em minha vida. Obrigado por ter se empenhado ao máximo no meu projeto, e nunca perder as esperanças.

Agradeço enfim a Deus por tudo.

RESUMO

Os macrociclos são substâncias que apresentam importantes atividades biológicas. A variedade estrutural de macrociclos bioativos pode ser observada comparando-se as estruturas dos fármacos ciclosporina, eritromicina A, vancomicina e anfotericina B. Entre os macrociclos bioativos encontram-se as macrolactamas como a vicanistatina, o pimecrolimus e outras. Muitas macrolactamas estão sendo submetidas a ensaios biológicos, testes clínicos ou já fazem parte do arsenal terapêutico. Embora a síntese de macrociclos seja considerada um dos maiores desafios da síntese orgânica, muitos grupos têm se dedicado à síntese dessas substâncias devido à diversidade estrutural e do potencial de atividade biológica. Diferentes métodos de síntese vêm sendo empregados na obtenção de macrolactamas, entre eles o de carbociclicização radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho. Considerando o desafio que constitui a síntese de macrociclos e o potencial de aplicação destas substâncias, o grupo de pesquisa do “Laboratório de Química Farmacêutica/Faculdade de Farmácia/UFMG” em conjunto com o “Departamento de Química/ICEx/UFMG” (QF/DQ/UFMG) vem investigando as reações de carbociclicização radicalar mediadas Bu_3SnH usando haletos orgânicos como precursores para sintetizar macrociclos, especialmente benzomacrolactamas derivadas de carboidratos. Macrolactamas formadas por ciclização 11-, 12- e 20-*endo* foram obtidas a partir de *orto*-iodobenzamidas contendo uma unidade de carboidrato e o grupo *O*-aliloxila. A benzamida 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desox-6-(2-iodobenzolamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila levou a uma benzomacrolactama por ciclização 11-*endo* (40% e rendimento). No âmbito deste programa de pesquisa, foi sintetizada a *meta*-iodobenzamida 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desox-6-(3-iodobenzolamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**9**) em oito etapas a partir do α -D-glicopiranosídeo de metila. A benzamida **9** foi submetida a quatro reações com Bu_3SnH em duas condições diferentes (diluição e tempo de adição da solução de $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$). Não foram isoladas macrolactamas e sim o produto de hidrogenólise e um composto inesperado: 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**13**). A estrutura de **13** foi elucidada com base em seus espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , DEPT, COSY, HMQC, HMBC e de massas de alta resolução. Foi proposto um mecanismo para a formação de **13**, envolvendo adição do radical arila, formado a partir de **9**, ao benzeno, solvente da reação, seguido de eliminação do hidrogênio *orto* ao novo radical. Duas hipóteses foram apresentadas para justificar os diferentes resultados das reações de *orto*- e *meta*-iodobenzamidas.

Palavras-chave: bifenilas, ciclização de radicais arila, aliloxiidobenzamidas

ABSTRACT

Macrocyclic natural products often display remarkable biological activities. The variety in structure of macrocycles is demonstrated by comparing the drugs cyclosporine, erythromycin A, vancomycin and amphotericin B. Among macrocycles with biological activities, there are the macrolactams, as vicienistatin, pimecrolimus and others. Many macrolactams are under biological screening, clinical study or already constitute marketed drugs. Although macrocycles synthesis is considered one of the greatest challenges in organic synthesis, the immense chemical diversity and the bioactive potential of these compounds have been stimulating their synthesis investigation. Different synthetic methods have been employed to obtain macrolactams and the tri-*n*-butyltin hydride-mediated radical carbocyclization reactions have been applied to obtain these compounds. 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) have studied the Bu₃SnH-mediated radical cyclizations using unsaturated organohalides as precursor to synthesize macrocycles, especially benzomacrolactams derived from carbohydrate. It was found that *ortho*-iodobenzamides with a carbohydrate unit and an allyloxy group furnish benzomacrolactams with 11-, 12- and 20-membered ring by regioselective *endo* aryl radical cyclization. The benzamide methyl 4-*O*-allyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-deoxy-6-(2-iodobenzoylamino)- α -D-glucopyranoside furnished a benzomacrolactam by 11-*endo* cyclization (40%). Carrying on this research program, it was synthesized the *meta*-iodobenzamide methyl 4-*O*-allyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-deoxy-6-(3-iodobenzoylamino)- α -D-glucopyranoside (**9**) in eight conventional synthetic steps using methyl α -D-glucopyranoside as starting material. The benzamide **9** was undergone to four Bu₃SnH-mediated reactions in two different conditions (concentration and addition time). Macrolactams were not isolated from any reaction. These reactions formed hydrogenolysis product together with a surprising biphenyl compound [methyl 4-*O*-allyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-deoxy-6-(3-phenylbenzoylamino)- α -D-glucopyranoside (**13**). The structure of this new biphenyl product was elucidated by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, DEPT, COSY, HMQC and HMBC experiments and ESI-MS/MS. A radical addition-elimination process for the formation of **13** and an explanation for the different outcomes for radical reactions of *ortho*- or *meta*-allyloxyiodobenzamides are presented.

Keywords: biphenyl compound, aryl radical cyclization, sugar-allyloxyiodobenzamides

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Substâncias macrocíclicas com atividade biológica.....	2
Figura 1.2 – Macrolactamas com atividade imunomoduladora.....	3
Figura 1.3 – Macrolactamas imunomoduladoras: ascomicina, tacrolimo e pimecrolimo.....	4
Figura 1.4 – Macrolactamas bioativas.....	5
Figura 1.5 – Macrolactamas ripromicina, ikarugamicina e seu epóxido.....	6
Figura 1.6 - Mecanismo geral de ciclização radicalar mediada por hidreto de tri- <i>n</i> -butilestanho.....	7
Figura 1.7 – Produtos da reação de <i>orto</i> -haloalquenilbenzenos com Bu ₃ SnH.....	8
Figura 1.8 – Ciclizações 9- <i>endo</i> a partir de bromoalil e bromobutenilcicloexanóis.....	9
Figura 1.9 – Síntese de ciclos de seis a nove membros.....	9
Figura 1.10 – Síntese de triciclos derivados de carboidratos.....	10
Figura 1.11 – Síntese de ciclopeptídeos por reação de carbociclização radicalar.....	11
Figura 1.12 – Macrolactamas obtidas a partir de <i>orto</i> -aliloxiidobenzamidas.....	14
Figura 1.13 – <i>orto</i> -Iodobenzamidas sem unidade sacarídica e produtos da reação com Bu ₃ SnH.....	15
Figura 1.14 – <i>orto</i> -Iodobenzamidas <i>glico</i> e <i>altro</i> e produtos das reações com Bu ₃ SnH.....	16
Figura 1.15 – <i>orto</i> -Aliloxiidobenzamidas <i>glico</i> e <i>galacto</i> e produtos das reações com Bu ₃ SnH.....	17
Figura 1.16 – <i>orto</i> -Aliloxiidobenzoatos e produtos das reações com Bu ₃ SnH.....	18
Figura 1.17 – Amidoésteres e amidoéteres cinamílicos e produtos das reações com Bu ₃ SnH.....	20
Figura 1.18 – Amida alquílica e produtos obtidos na reação com Bu ₃ SnH.....	21
Figura 1.19 – Produtos possíveis de serem formados por reação de 3-iodoaliloxibenzamidas com Bu ₃ SnH.....	21
Figura 1.20 - 3-Aliloxiidobenzamida de configuração <i>galacto</i> e seus produtos da reação com Bu ₃ SnH.....	22

Figura 2.1 - <i>meta</i> -Iodobenzamida 9 e seus possíveis produtos de ciclização radicalar.	24
Figura 2.2 - Rota de síntese planejada para a obtenção da benzamida 9	26
Figura 3.1 – Substâncias submetidas ao teste de atividade antifúngica e antibacteriana.....	47
Figura 4.1 – Mecanismo de formação do acetal benzilidênico 2	50
Figura 4.2 – Espectro no IV de 2	51
Figura 4.3 – Espectro de RMN ¹ H de 2 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	51
Figura 4.4 – Mapa de contornos COSY de 2 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	51
Figura 4.5 - Espectro de RMN ¹³ C e DEPT 135 de 2 (CDCl ₃ , 50 MHz).....	52
Figura 4.6 – Mapa de contornos HMQC de 2 (CDCl ₃ , 50 MHz).....	53
Figura 4.7 – Equilíbrios envolvidos na reação de catálise de transferência de fase.....	55
Figura 4.8 – Espectro no IV de 3	56
Figura 4.9 – Espectro de RMN ¹ H de 3 (CDCl ₃ , 200 MHz) - ampliação entre δ 3,5 e 3,9.....	56
Figura 4.10 – Mapa de contornos COSY de 3 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	57
Figura 4.11– Espectro de RMN ¹³ C e DEPT 135 de 3 (CDCl ₃ , 50 MHz).....	57
Figura 4.12 – Mapa de contornos HMQC de 3 (CDCl ₃ , 50 MHz).....	58
Figura.4.13 – Mecanismo de remoção do grupo acetal benzilidênico de 3	59
Figura 4.14 – Aparelho de microondas adaptado utilizado para a remoção do acetal benzilidênico (Departamento de Química/ICEX – UFMG).....	60
Figura 4.15 – Espectro no IV de 4	61
Figura 4.16 – Espectro de RMN ¹ H de 4 (CDCl ₃ , 200 MHz) - ampliação entre δ 3,3 e 3,8.....	61
Figura 4.17 – Espectro de RMN ¹³ C e DEPT 135 de 4 (CDCl ₃ , 50 MHz).....	62
Figura 4.18 – Mecanismo de substituição de grupo hidroxila por iodo.....	63
Figura 4.19 – Espectro no IV de 5	64
Figura 4.20 – Espectro de RMN ¹ H de 5 (CDCl ₃ , 200 MHz) - ampliação entre δ 3,2 e 3,9.....	65
Figura 4.21 – Espectro de RMN ¹³ C e sub-espectro DEPT 135 de 5 (CDCl ₃ , 50 MHz).....	65
Figura 4.22 – Mapa de contornos HMQC de 5 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	66

Figura 4.23 – Espectro no IV de 6	67
Figura 4.24 – Espectro de RMN ¹ H de 6 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	67
Figura 4.25 – Espectro de RMN ¹³ C e DEPT 135 de 6 (CDCl ₃ , 50 MHz).....	68
Figura 4.26 – Espectro no IV de 7	69
Figura 4.27 – Espectro de RMN ¹ H de 7 (CDCl ₃ , 200 MHz) - ampliação entre δ 3,2 e 4,4.....	70
Figura 4.28 – Espectro de RMN ¹³ C e DEPT 135 de 7 (CDCl ₃ , 50 MHz).....	70
Figura 4.29 – Mecanismo da reação de formação de amida.....	72
Figura 4.30 – Espectro no IV de 9	73
Figura 4.31 – Espectro de RMN ¹ H de 9 (CDCl ₃ , 400 MHz) –ampliação entre δ 3,2 e 5,0.....	74
Figura 4.32 – Mapa de contornos COSY de 9 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	75
Figura 4.33 – Espectro de RMN ¹³ C e DEPT 135 de 9 (CDCl ₃ , 100 MHz).....	75
Figura 4.34 – Mapa de contornos HMQC de 9 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	76
Figura 4.35 - Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 9	77
Figura 4.36 – Proposta de fragmentação para o íon de <i>m/z</i> 644.....	78
Figura 4.37 – Mecanismo de formação de cloreto de acila.....	79
Figura 4.38 – Produtos possíveis de serem formados pela reação de 9 com Bu ₃ SnH.....	80
Figura 4.39 – Mecanismo de formação das macrolactamas 10 , 11 e do produto de hidrogenólise 12 por reação de 9 com Bu ₃ SnH.....	81
Figura 4.40 – Produtos isolados das reações de 9 com Bu ₃ SnH.....	83
Figura 4.41 Proposta de mecanismo para a formação de 13	85
Figura 4.42 – Espectro no IV de 12	88
Figura 4.43 – Espectro de RMN ¹ H de 12 (CDCl ₃ , 400 MHz) – ampliação δ 3,25-5,25.....	89
Figura 4.43 – Espectro de RMN ¹³ C e DEPT 135 de 12 (CDCl ₃ , 100 MHz).....	90
Figura 4.45 - Espectros de massas [ESI (+)] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 12	91

Figura 4.46 – Proposta de fragmentação para o íon de m/z 518.....	91
Figura 4.47 – Espectro no IV de 13	93
Figura 4.48 – Espectro de RMN ^1H de 13 (CDCl_3 , 400 MHz) - ampliação entre δ 3,0 e 7,0.....	94
Figura 4.49 – Mapa de contornos COSY de 13 (CDCl_3 , 400 MHz).....	94
Figura 4.50 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 de 13 (CDCl_3 , 100 MHz).....	95
Figura 4.51 – Mapa de contornos HMQC de 13 (CDCl_3 , 400 MHz).....	95
Figura 4.52 – Mapa de contornos HMBC de 13 (CDCl_3 , 400 MHz).....	96
Figura 4.53 - Espectros de massas [ESI (+)] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de 13	97
Figura 4.54 - Proposta de fragmentação para o íon de m/z 594.....	97

LISTAS DE TABELAS

Tabela 3.1 - Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 2	30
Tabela 3.2 - Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 3	31
Tabela 3.3 - Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 4	33
Tabela 3.4 - Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 5	35
Tabela 3.5 - Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 6	36
Tabela 3.6 - Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 7	37
Tabela 3.7 - Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 9	41
Tabela 3.8 - Condições de reação de carbociclicização radicalar mediada por hidreto de tri- <i>n</i> -butilestanho e produtos obtidos.....	43
Tabela 3.9 - Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 12	44
Tabela 3.10 - Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 13	45
Tabela 3.11 - Microorganismos utilizados para os testes de atividade antimicrobiana.....	47
Tabela 4.1 - Sinais do grupo alila observados nos espectros de RMN de 7	69
Tabela 4.2 - Sinais dos grupos 2-iodobenzoilamino e alila do espectro de RMN ^1H da benzamida 9	76
Tabela 4.3 - Condições da 1 ^a e 2 ^a reações de 9 com Bu_3SnH	83
Tabela 4.4 - Condições da 3 ^a e 4 ^a reações de 9 com Bu_3SnH	84

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$[\alpha]_D$ – poder rotatório específico
ac. – açúcar
AIBN – azoisobutironitrila
alif. – alifático
arom. – aromático
ATCC – American Type Culture Culture Collection
ATR – Attenuated Total Reflectance
Bn – benzila
c – concentração em gramas por 100 mL
CCD – cromatografia em camada delgada
CCS – cromatografia em coluna de sílica
 cm^{-1} – centímetros recíprocos
COSY – *CO*rrelation *S*pectroscop*Y*
d – duplete
dd – duplete duplo
ddd – duplo duplete duplo
DEPT – *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*
DMF - *N,N*-dimetilformamida
DQ - Departamento de Química
dt – duplete triplo
dtd – duplo tripleto duplo
ES – *Eletron*Spray
F.F. – faixa de fusão
F.M. – fórmula molecular
FaFar – Faculdade de Farmácia
g – grama
HMBC - *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*
HMQC – *Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*
Hz – hertz
ICEEx – Instituto de Ciências Exatas da UFMG

IR – Infra Read
IV – infravermelho
 J – constante de acoplamento escalar spin-spin
lit. – literatura
 M – massa molar
 m – multiplete
 m/z – relação massa carga
mesh - unidade de medida de malha de peneiras
MHz – megahertz
mL – mililitro(s)
mmol – milimol
MS – *Mass Spectroscopy*
NF-ATp - fator nuclear de células T ativadas
°C – graus Celcius
p. – página
p/p – peso por peso
p/v – peso por volume
Pd-C – paládio em carvão
Ph – fenila
qd – quarteto duplo
QF – Química Farmacêutica
Rf – fator de retenção
RMN – ressonância magnética nuclear
s – simpleto
t – tripleto
td – tripleto duplo
THF – tetraidrofurano
TOF – *Time Of Flight*
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
v/v – volume por volume
 δ – deformação angular para IV

ν – deformação axial

$\bar{\nu}$ – número de onda

δ – deslocamento químico para RMN ^1H e de ^{13}C

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Macrociclos e atividade biológica.....	1
1.2 Macrociclicização radicalar mediada por hidreto de tri- <i>n</i> -butilestanho.....	6
1.3 Estudos de reações de carbociclicização radicalar com aliloxiidobenzamidas derivadas de carboidratos realizados pelo grupo de pesquisa de Química Farmacêutica/FaFar/UFMG e do Departamento de Química/ICEx/UFMG.....	11
2 JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE.....	23
2.1 Justificativa e objetivos.....	23
2.2 Plano de síntese.....	25
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	27
3.1 Equipamentos.....	27
3.2 Reagentes e solventes.....	28
3.3 Tratamento de solvente.....	28
3.3.1 Tolueno.....	28
3.3.2 <i>N,N</i> -dimetilformamida.....	28
3.3.3 Benzeno.....	28
3.4 Sínteses.....	29
3.4.1 Síntese de 4,6- <i>O</i> -benzilideno- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	29
3.4.2 Síntese do 2,3-di- <i>O</i> -benzil-4,6- <i>O</i> -benzilideno- α -D-glicopiranosídeo de metila....	30
3.4.3 Síntese de 2,3-di- <i>O</i> -benzil- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	32
3.4.4 Síntese de 2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	33
3.4.5 Síntese de 6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	35
3.4.6 Síntese de 4- <i>O</i> -alil-6-azido-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	37
3.4.7 Síntese de 4- <i>O</i> -alil-6-amino-2,3-di- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	38
3.4.8 Síntese de cloreto de 2-iodobenzoíla.....	39

3.4.9 Síntese de 4-O-alil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	40
3.4.10 Reação de carbociclicização radicalar.....	42
3.5 Testes de atividades antibacteriana e antifúngica.....	46
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	49
4.1 Síntese de 4,6-O-benzilideno- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	49
4.2 Síntese de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	53
4.3 Síntese de 2,3-di-O-benzil- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	58
4.4 Síntese de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	62
4.5 Síntese de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	66
4.6 Síntese de 4-O-alil-6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	68
4.7 Síntese de 4-O-alil-6-amino-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	71
4.8 Síntese de 4-O-alil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila.....	71
4.9 Síntese de cloreto de 3-iodobenzoíla.....	78
4.10 Reação de macrociclicização radicalar.....	79
4.10.1 Introdução.....	79
4.10.2 Discussão das reações.....	83
4.10.3 Análise dos espectros do produto de hidrogenólise 12 e do composto bifenílico 13	87
4.11 Testes de atividade biológica.....	97
5 CONCLUSÃO.....	99
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	100

1 INTRODUÇÃO

1.1 Macrociclos e atividade biológica

Os macrociclos constituem uma importante classe de compostos orgânicos, sobretudo devido às suas atividades biológicas (RAMASESHAN *et al.*, 2000; BLANKENSTEIN; ZHU, 2005; WESSJOHANN *et al.*, 2005).

Embora os macrociclos com atividade biológica sejam muito diferentes em termos estruturais, todos apresentam uma propriedade comum: a restrição conformacional em relação a compostos de cadeia aberta (RAMASESHAN *et al.*, 2000; STACHEL *et al.*, 2006). Substâncias bioativas, restritas conformacionalmente, fornecem informações sobre a conformação farmacofórica de compostos flexíveis, o que é de utilidade para o planejamento de análogos mais ativos (RAMASESHAN *et al.*, 2000; BARREIRO; FRAGA, 2001).

Inúmeros produtos naturais macrocíclicos apresentam notável atividade biológica, e muitos desses compostos, ou seus derivados, são usados como fármacos. A ocorrência relativamente alta de macrociclos bioativos pode ser relacionada ao equilíbrio entre a restrição conformacional e a flexibilidade em relação aos compostos acíclicos, o que contribui para reduzir a diminuição de entropia da ligação ao receptor e favorecer a “ligação ótima” ao alvo molecular (WESSJOHANN *et al.*, 2004).

A variedade de estrutura e de atividade biológica dos macrociclos pode ser constatada quando se comparam, por exemplo, as epotilonas, anticancerígenos; a eritromicina, antibacteriano; a rifampicina, antibacteriano e a anfotericina B, antifúngico (figura 1.1) (RAMASESHAN *et al.*, 2000; WESSJOHANN *et al.*, 2004; BLANKENSTEIN; ZHU, 2005).

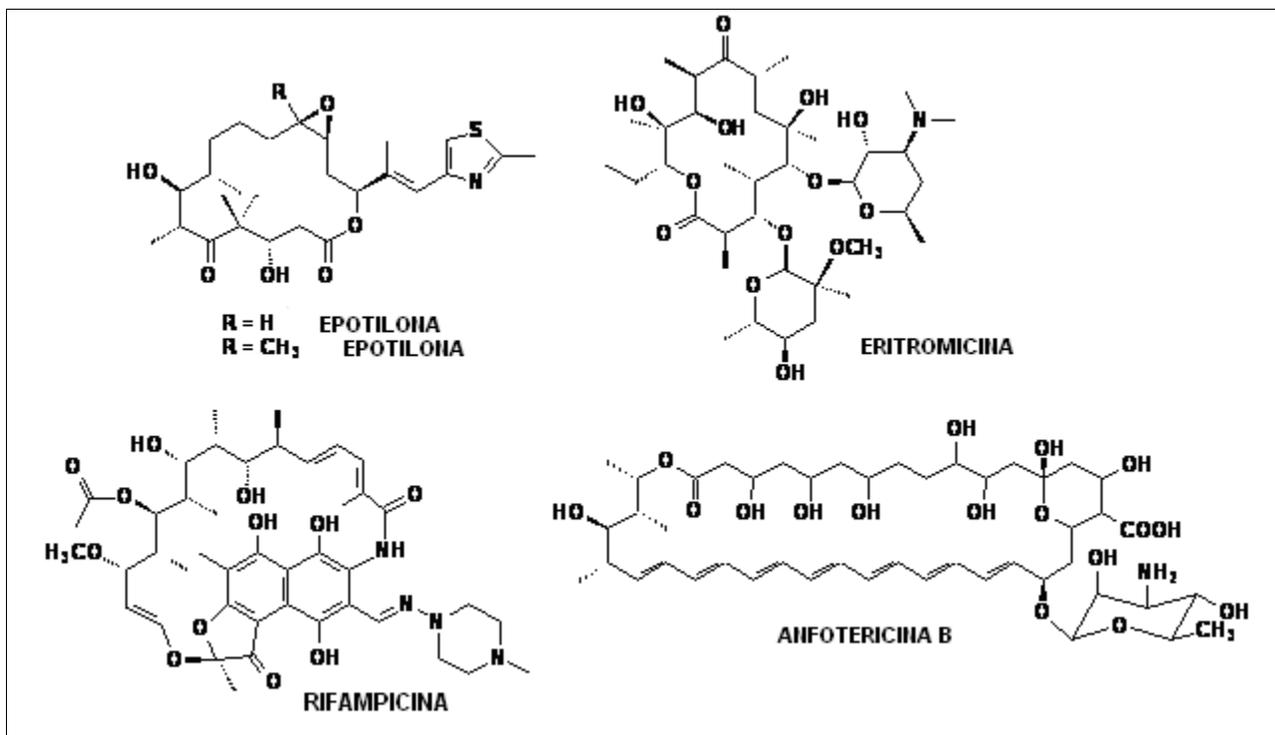


Figura 1.1 – Substâncias macrocíclicas com atividade biológica.

Entre os compostos macrocíclicos bioativos, vários são macrolactamas, conforme se pode verificar em artigo de revisão (FARACO *et al.*, 2008). A título de exemplo, serão apresentadas as estruturas e as atividades biológicas de algumas macrolactamas bioativas.

A ciclosporina (figura 1.2), um imunomodulador de uso sistêmico, foi isolada de cultura de *Tolypocladium inflatum* e se tornou o primeiro agente imunossupressor clinicamente ativo em células T, revolucionando, no início da década de 80, a terapia imunossupressiva em transplantes. A ciclosporina atua inibindo a ativação do fator nuclear de células T ativadas (NF-ATp), impedindo a transcrição de interleucinas (BORNHOVD, 2001).

Sirolimus (figura 1.2) é outra macrolactama imunomoduladora, também chamada de rapamicina. Este fármaco é um metabólito secundário fúngico e interfere no ciclo celular em uma fase posterior à interferência verificada para a ciclosporina (figura 1.2) (BORNHOVD, 2001).

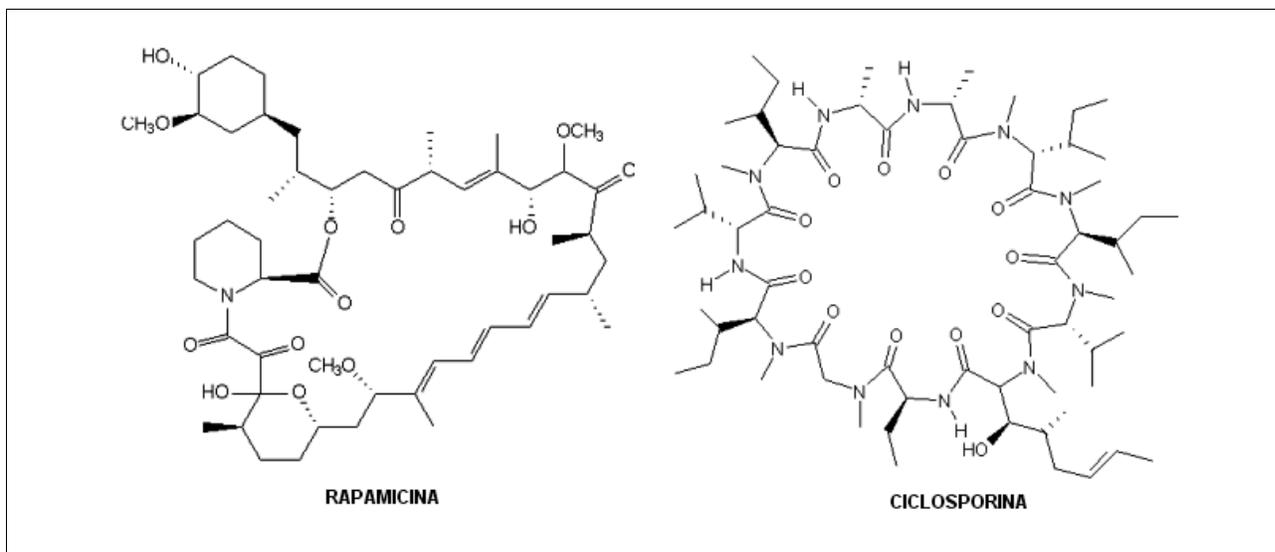


Figura 1.2 – Macrolactamas com atividade imunomoduladora.

A ascomicina (figura 1.3) é uma macrolactama imunomoduladora e antifúngica isolada de culturas de *Streptomyces hygroscopicus* (BULUSU *et al.*, 2004). O tacrolimo, macrolactama estruturalmente relacionada à ascomicina, foi isolado do caldo de fermentação de *Streptomyces tsukubaensis*. Este composto possui poderosa atividade imunossupressora, de 10 a 100 vezes maior que a do conhecido agente supressor ciclosporina (figura 1.2) (KAWAI *et al.*, 1993). O tacrolimo é utilizado em pacientes transplantados de fígado, coração, rim e pulmão e no tratamento de doenças auto-imunes (IZUSHI *et al.*, 2003). O pimecrolimo é um imunomodulador derivado da ascomicina, desenvolvido especialmente para o tratamento de doenças inflamatórias da pele, dermatites atópicas e alérgicas (ZUBERBIER *et al.*, 2001; BULUSU, *et al.*, 2004).

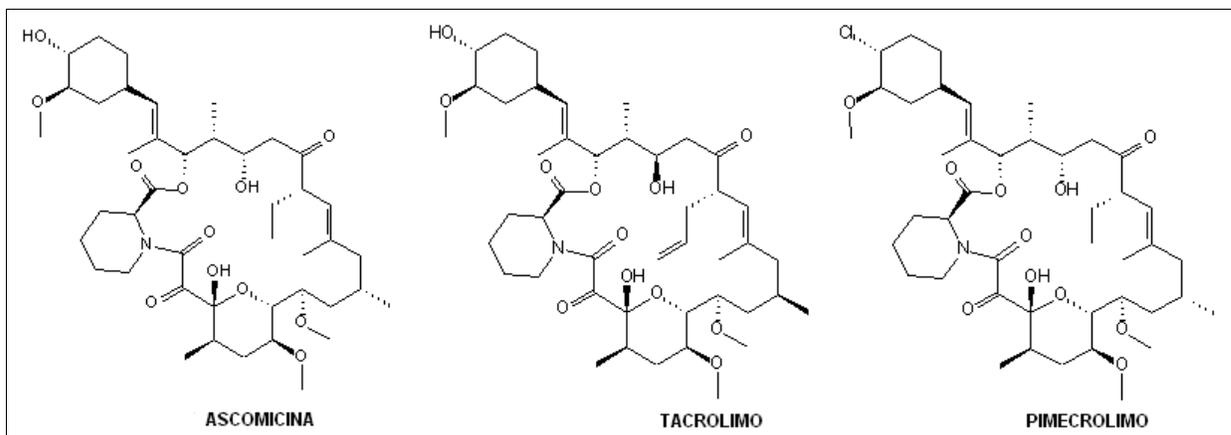


Figura 1.3 – Macrolactamas imunomoduladoras: ascomicina, tacrolimo e pimecrolimo.

O antibiótico antitumoral vicienistatina (figura 1.4), produzido por uma linhagem de *Streptomyces sp.* é uma lactama de 20 membros ligada a um aminoaçúcar. Sua atividade antitumoral foi demonstrada contra certos cânceres de cólon humano e contra leucemia humana (OTSUKA *et al.*, 1998; ARAI *et al.*, 1998).

Uma nova classe de potentes agentes antifúngicos foi isolada por Hedge e colaboradores. Faz parte desta classe a substância Sch 38516 (figura 1.4), isolada dos produtos de fermentação de *Actinomadura sp.* Este antifúngico é formado por um anel lactâmico macrocíclico de 14 membros ligado a uma molécula de açúcar e demonstrou atividade antifúngica contra *Candida sp.* e contra dermatófitos (HEDGE *et al.*, 1990).

A macrolactama verucopeptina, produto de fermentação de *Actinomadura verruscoptora*, é um poderoso antibiótico antitumoral, com atividade contra melanomas (HALE *et al.*, 2001).

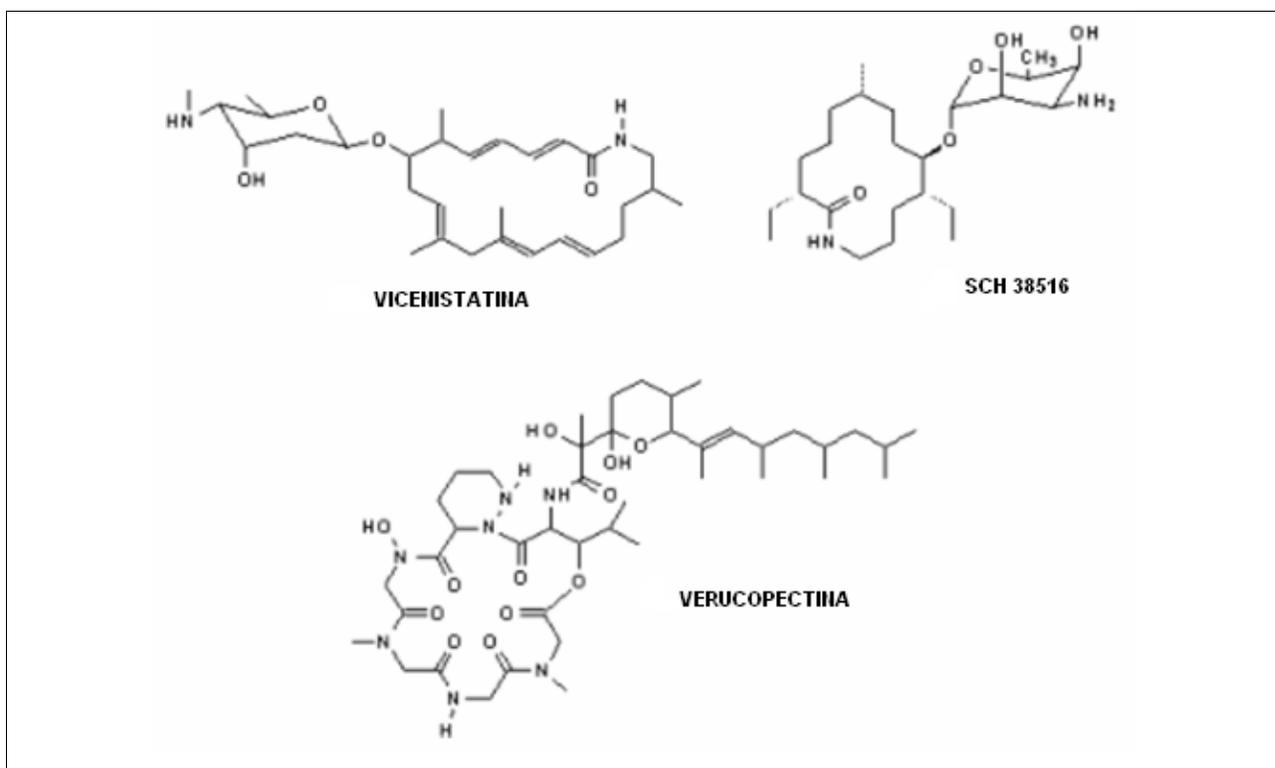


Figura 1.4 – Macrolactamas bioativas.

Dos produtos de fermentação de cepas de Tü 6239, uma nova espécie de *Streptomyces*, foram isoladas três macrolactamas: ripromicina, ikarugamicina e um epóxido da ikarugamicina (figura 1.5). Essas três substâncias apresentam atividade antibiótica contra bactérias Gram positivas e efeito citostático sobre diferentes tipos de células tumorais humanas (BERTASSO *et al.*, 2003).

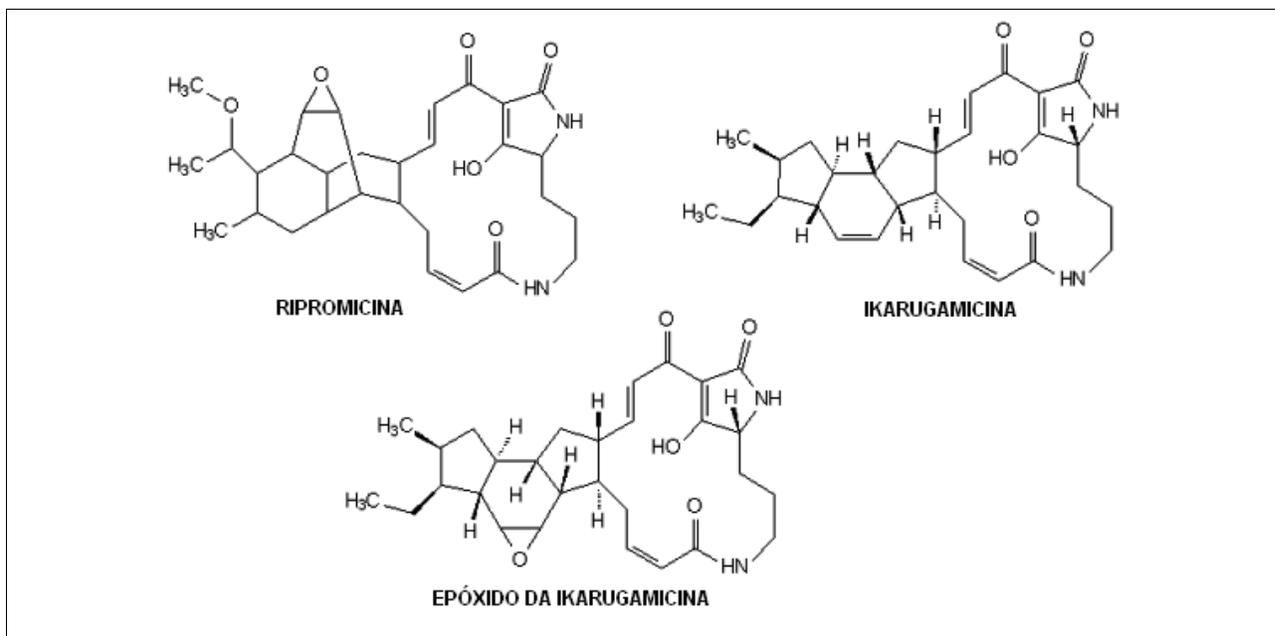


Figura 1.5 – Macrolactamas ripromicina, ikarugamicina e seu epóxido.

1.2 Macro ciclização radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho

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

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

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

2005). Um dos métodos utilizados envolve a carbociclização radicalar (ROXBURGH, 1995; HANDA; PATTENDEN, 1997) e o reagente mais usado para gerar radicais nessas reações é o hidreto de tri-*n*-butilestanho (Bu_3SnH) (BOWMAN *et al.*, 2000; ALLIN *et al.*, 2002; BOWMAN *et al.*, 2002; JESSOP *et al.*, 2003).

Um produto cíclico reduzido pode ser formado *via* mecanismo radicalar a partir de um precursor contendo halogênio e insaturação. Nestas reações o radical tri-butilestanila, proveniente do Bu_3SnH , atua como gerador de um radical no precursor, por meio da quebra homolítica da ligação carbono halogênio. Ocorre ciclização do modo *endo* ou *exo* por ataque do radical à ligação múltipla e, por fim, há redução do radical cíclico pela captura de um hidrogênio do hidreto de tri-*n*-butilestanho (figura 1.6) (ALLIN *et al.*, 2002).

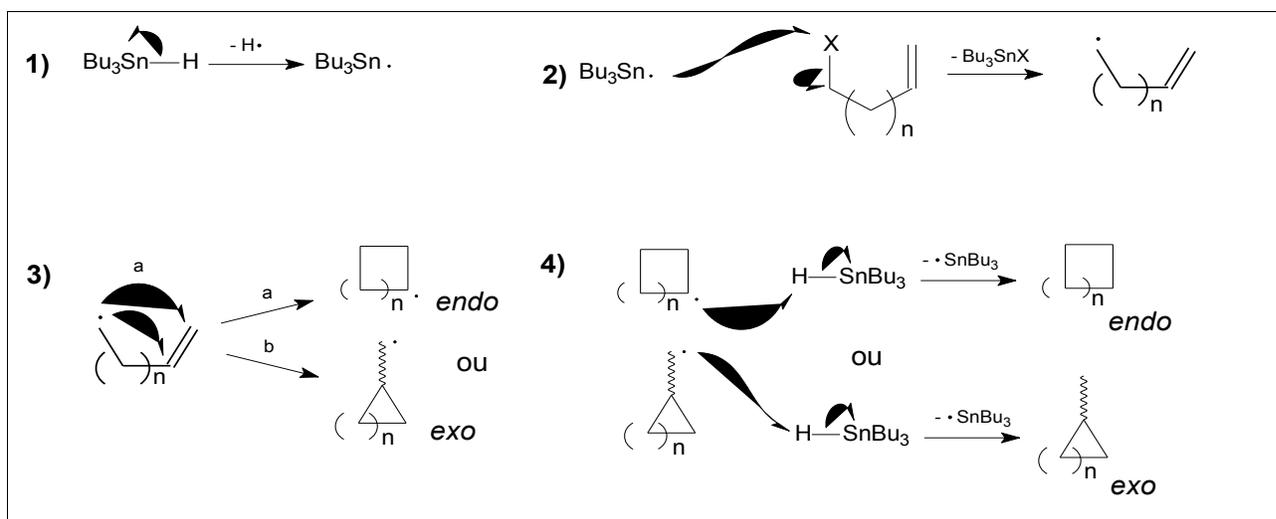


Figura 1.6 - Mecanismo geral de ciclização radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho.

Embora a construção de anéis pequenos por reação de carbociclização radicalar seja bem documentada na literatura (BECKWITH; GARA, 1975; GIESE, 1983; GIESE, 1986; BOWMAN *et al.*, 1988; CURRAN, 1988, ESCOLANO; JONES, 2000; ISHIBASHI *et al.*, 2000), os relatos de macrociclizações são limitados (HANDA; PATTENDEN, 1997; BARALJU *et al.*, 2005).

Halobenzenos substituídos em posição *orto* com grupos alquenila têm sido amplamente utilizados para a síntese de compostos contendo ciclos fundidos a anéis aromáticos (ISHIBASHI *et al.*, 1997). Nestas reações, são obtidos os produtos provenientes das ciclizações dos modos *endo* e/ou *exo* e os de hidrogenólise (figura 1.7).

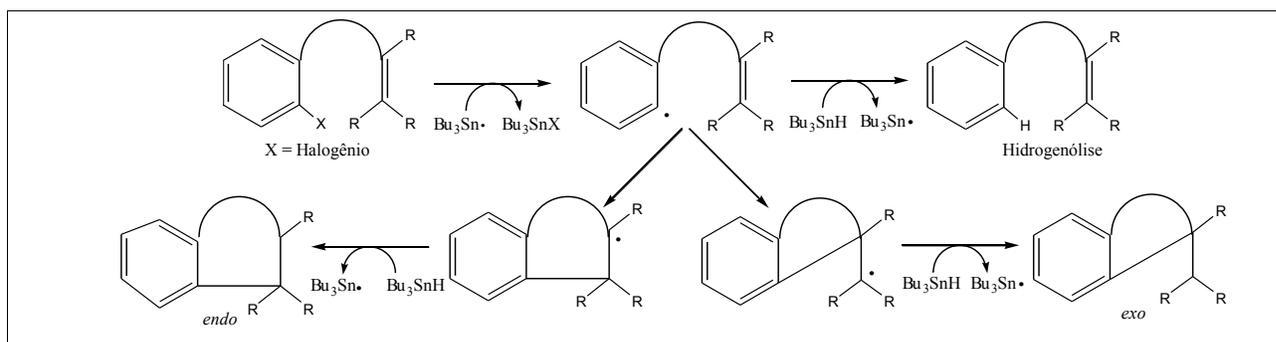


Figura 1.7 - Produtos da reação de *ortho*-haloalquenilbenzenos com Bu_3SnH .

Os relatos de construção de anéis de cinco e seis membros fundidos a anéis aromáticos por reação de ciclização mediada por Bu_3SnH também são encontrados amplamente na literatura (BECKWITH; GARA, 1975; BOWMAN *et al.*, 1988; JONES; WILKINSON, 1992; SCHULTZ *et al.*, 1993; JONES *et al.*, 1994; ISHIBASHI *et al.*, 1997; BRUNTON; JONES, 2000; ISHIBASHI *et al.*, 2000; JIA; LOWN, 2000; ISHIBASHI *et al.*, 2001; BECKWITH *et al.*, 2004; KURONO *et al.*, 2004). Por outro lado, somente a partir da década de 90 as reações de carbociclicação radicalar mediadas por Bu_3SnH passaram a ser usadas para a obtenção de ciclos com mais de seis membros fundidos a anéis benzênicos (GHOSH; GHATAK, 1995; HANDA.; PATTENDEN, 1997; GIBSON *et al.*, 1997; NANDI *et al.*, 2001; NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002; BALRAJU *et al.*; 2005).

Reação de bromoalil e bromobutenilciclohexanóis com Bu_3SnH conduziu a compostos cíclicos fundidos a anéis aromáticos, por meio de ciclização 9-*endo* de radicais arila (figura 1.8) (GHOSH; GHATAK, 1995).

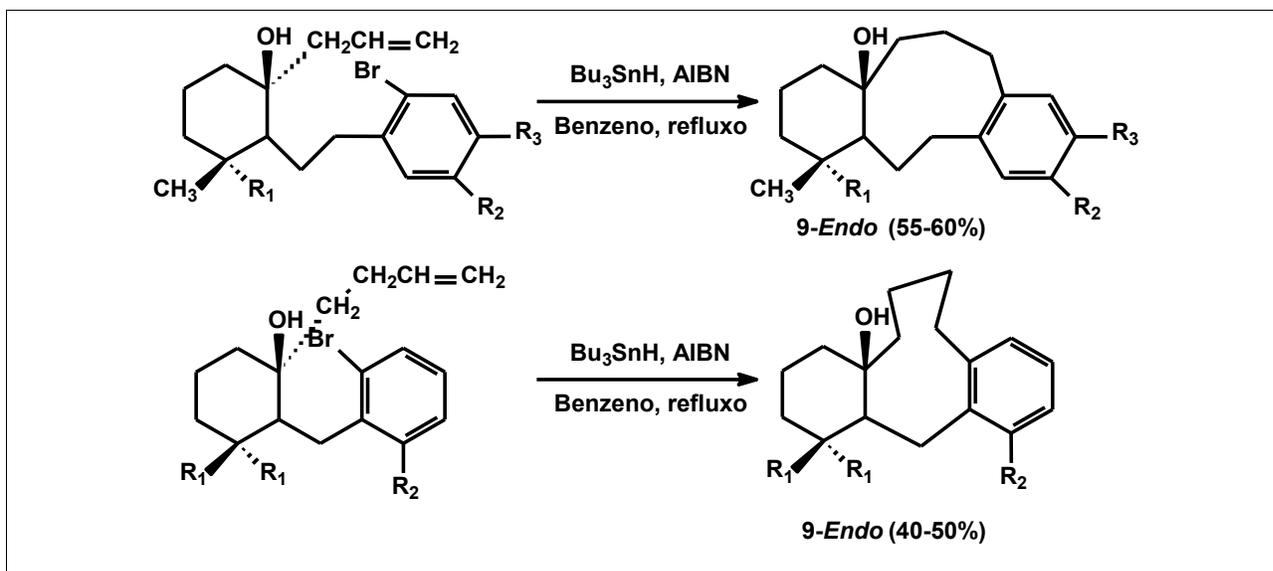


Figura 1.8 – Ciclizações 9-*endo* a partir de bromoalil e bromobutenilcicloexanóis.

Por reação de iodobenzenos contendo uma cadeia derivada de aminoácido na posição *orto*, com Bu_3SnH foram obtidos compostos cíclicos de seis a nove membros, formados pelo modo *endo* (figura 1.9) (GIBSON *et al.*, 1997).

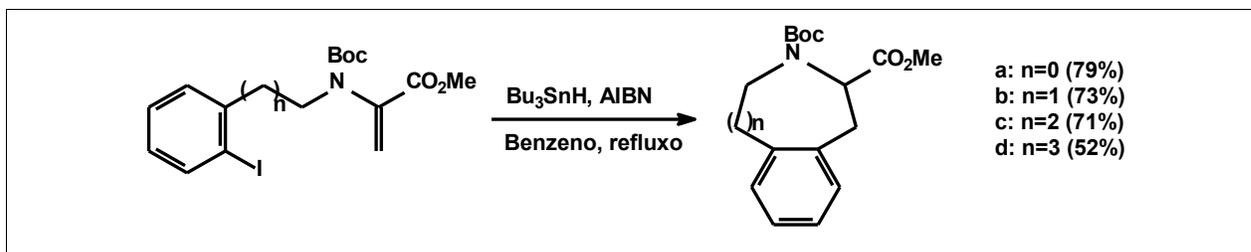


Figura 1.9 – Síntese de ciclos de seis a nove membros.

Nandi e colaboradores (NANDI *et al.*, 2001) obtiveram ciclos fundidos a anéis aromáticos a partir de derivados da D-glicose (figura 1.10). Nos substratos em que a relação dos substituintes envolvidos na ciclicização é *cis*, as ciclizações ocorreram sem dificuldade e os rendimentos dos triciclos variaram entre 50 e 58%. Os produtos de ciclicização dos substratos *trans* foram obtidos com rendimentos bem inferiores (15-20%) e sob condições de alta diluição e adição muito lenta do hidreto de tri-*n*-butilestanho (8 horas). Estes resultados mostram que as ciclizações de derivados de carboidratos podem ser estereosseletivas (NANDI *et al.*, 2001). Entretanto, na síntese de triciclos a partir de derivados da D-manose de configuração *trans*, os rendimentos dos produtos de

ciclização 8-*endo* variaram entre 60-75% (figura 1.10) (NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002).

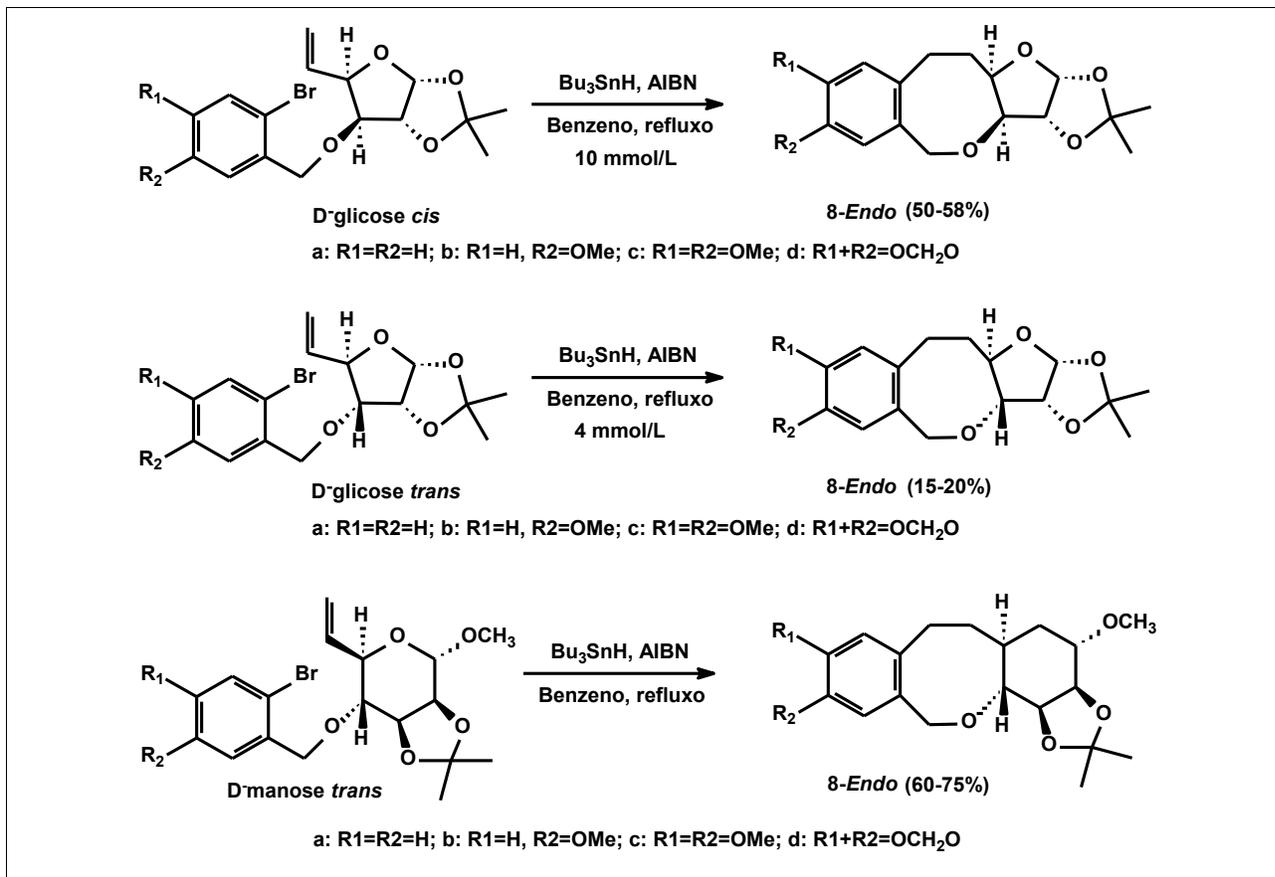


Figura 1.10 – Síntese de triciclos derivados de carboidratos.

A síntese de peptídeos cíclicos de 14 e 17 membros, formados pelo modo *endo*, foi descrita por Balraju e colaboradores (BALRAJU *et al.*, 2005) e envolveu reação de *meta*-bromobenzenos (figura 1.11) com Bu₃SnH e AIBN em benzeno. Acredita-se que a existência de ligações de hidrogênio intramoleculares no peptídeo acíclicos entre o hidrogênio dos N-H e o oxigênio da carbonila seja fundamental para a ciclização. Precursores em que o grupo *NH* benzílico foi substituído por oxigênio, onde não há a possibilidade de formação deste tipo de ligação de hidrogênio intramolecular, mostraram-se incapazes de sofrer macrociclização nas mesmas condições de reação (figura 1.11) (BALRAJU *et al.*, 2005).

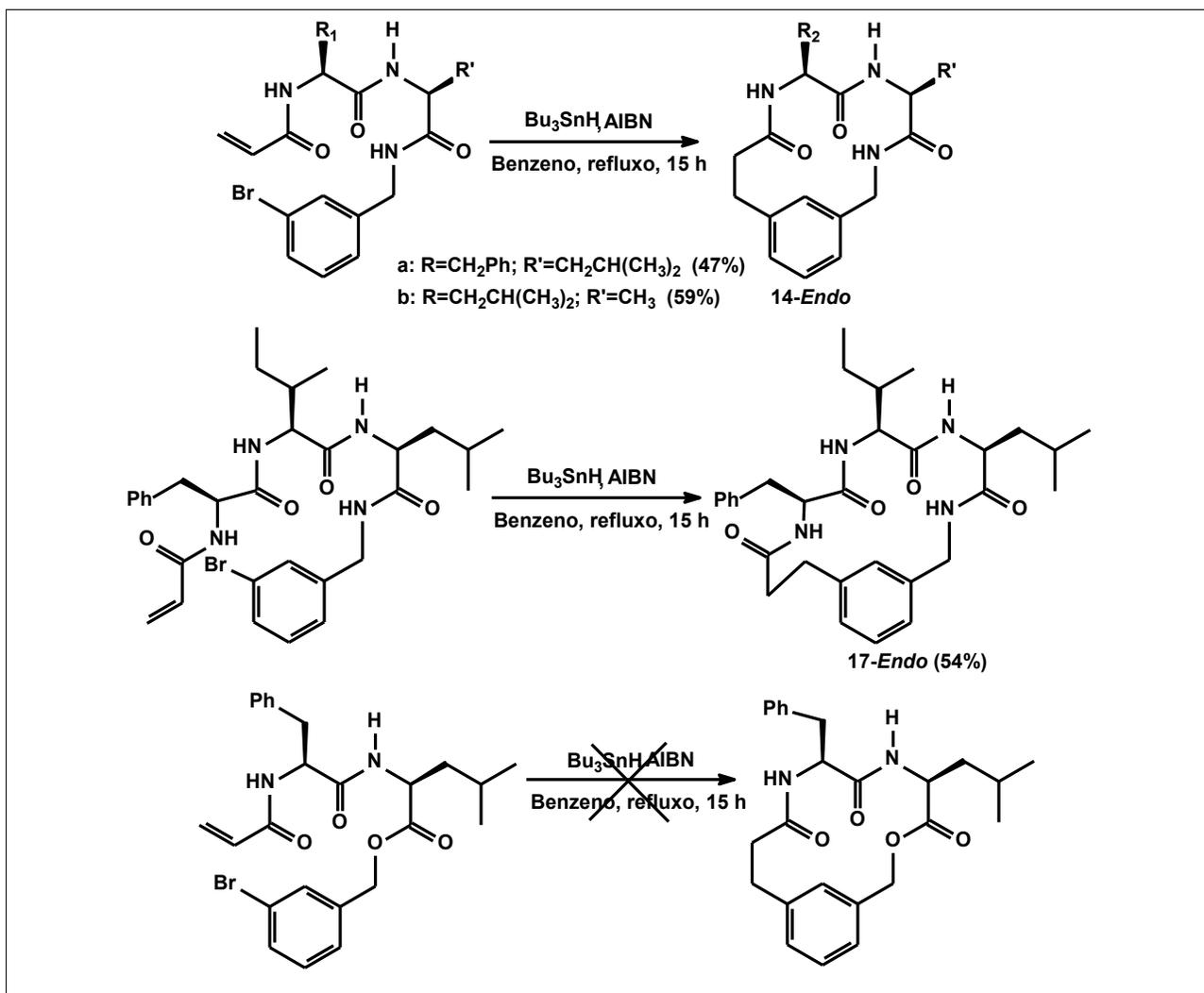


Figura 1.11 – Síntese de ciclopeptídeos por reação de carbociclicação radicalar.

1.3 Estudos de reações de carbociclicação radicalar com aliloxiidobenzamidas derivadas de carboidratos realizados pelo grupo de pesquisa de Química Farmacêutica/FaFar/UFMG e do Departamento de Química/ICEx/UFMG.

A síntese de moléculas com pureza enantiomérica é um dos principais alvos da química orgânica moderna (MARCO-CONTELLES *et al.*, 1998), sobretudo quando se trata da síntese de substâncias com atividade biológica (BARREIRO *et al.*, 1997; BARREIRO; FRAGA, 2001).

Os carboidratos, além de serem facilmente acessíveis e, em sua maioria, baratos, são obtidos com pureza enantiomérica. As hidroxilas destes compostos poli-hidroxilados

apresentam reatividades diferentes, o que possibilita desenvolver transformações regioseletivas de suas hidroxilas. Essas características tornam os carboidratos atrativos como materiais de partida para a síntese de substâncias polifuncionalizadas e enantiomericamente puras (BINKLEY, 1988; COLLINS; FERRIER, 1995).

A reação de carbociclicização radicalar mediada por Bu_3SnH , além de ser relativamente simples do ponto de vista operacional (MARCO-CONTELLES *et al.*, 1998), tem sido usada com sucesso na síntese de compostos cíclicos enantiomericamente puros e altamente funcionalizados (BECKWITH; GARA, 1975; JONES; WILKINSON, 1992; ISHIBASHI *et al.*, 1997; BRUNTON; JONES, 2000; ISHIBASHI *et al.*, 2000; ISHIBASHI, *et al.*, 2002). Na reação de ciclização radicalar há conservação da integridade estereoquímica de todos os estereocentros do precursor do radical, o que é importante para a manutenção da pureza enantiomérica de compostos com vários centros quirais como os açúcares (MARCO-CONTELLES *et al.*, 1998; MARTÍNEZ-GRAU; MARCO-CONTELLES, 1998). No entanto, o Bu_3SnH apresenta alguns inconvenientes como toxicidade, dificuldade em eliminar os resíduos de estanho dos produtos obtidos e redução do radical formado antes que a ciclização ocorra (BERGE; ROBERT, 1979; SALOMON *et al.*, 2000; CLYNE; ALDABBAGH, 2006).

Tendo em vista que:

- muitos macrociclos apresentam atividades biológicas,
- os carboidratos apresentam características que os tornam materiais de partida adequados para a síntese de substâncias quirais,
- a metodologia de carbociclicização radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butiestanho é relativamente simples e apropriada para a formação de ciclos em substratos quirais, e
- o desafio que constitui a síntese de macrociclos,

o grupo de pesquisa de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia (UFMG) e do Departamento de Química do ICEx (UFMG), "QF/DQ/UFMG", passou a desenvolver um projeto de síntese de macrociclos por reação de substratos derivados de carboidratos com Bu_3SnH (PRADO *et al.*, 2000; BINATTI, 2001; FARACO, 2001; BINATTI *et al.*, 2002; OLIVEIRA, 2002; FARACO *et al.*, 2003; FARACO *et al.*, 2004; BINATTI, 2005a;

BINATTI *et al.*, 2005b; DIAS, 2005; OLIVEIRA, 2005; DIAS *et al.*, 2006; FARACO, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2007). O método do Bu_3SnH foi aplicado a substratos não sacarídicos (FARACO, 2001; FARACO *et al.*, 2003) e também na síntese de ciclos menores (OLIVEIRA, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2004).

Na maior parte dos estudos de ciclização radicalar até então desenvolvidos pelo grupo de pesquisa “QF/DQ/UFMG” utilizaram-se como precursores *orto*-alilxiiodobenzamidas derivadas de carboidratos (PRADO *et al.*, 2000; BINATTI, 2001; FARACO, 2001; BINATTI *et al.*, 2002; FARACO *et al.*, 2004; BINATTI, 2005a; BINATTI *et al.*, 2005b; DIAS, 2005; OLIVEIRA, 2005; DIAS *et al.*, 2006, OLIVEIRA *et al.*, 2007). Da reação de carbociclização radicalar mediada por Bu_3SnH desenvolvida com 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**I**), foram isolados, após cromatografia em coluna de sílica, a benzomacrolactama **II**, proveniente de carbociclização 11-*endo*, e o produto de hidrogenólise **III**, com rendimentos de 40 e 42%, respectivamente (figura 1.12) (PRADO *et al.*, 2000). Utilizando-se o precursor 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)- α -D-galactopiranosídeo de metila (**IV**) foram obtidos a benzomacrolactama de 11 membros **V** (33%) e o produto reduzido não ciclizado **VI** (22%) (figura 1.12) (BINATTI, 2001; BINATTI *et al.*, 2002), o que indicou que a configuração de C-4 do açúcar não interfere no modo pelo qual a macrociclização ocorre, nem significativamente no rendimento do produto de macrociclização.

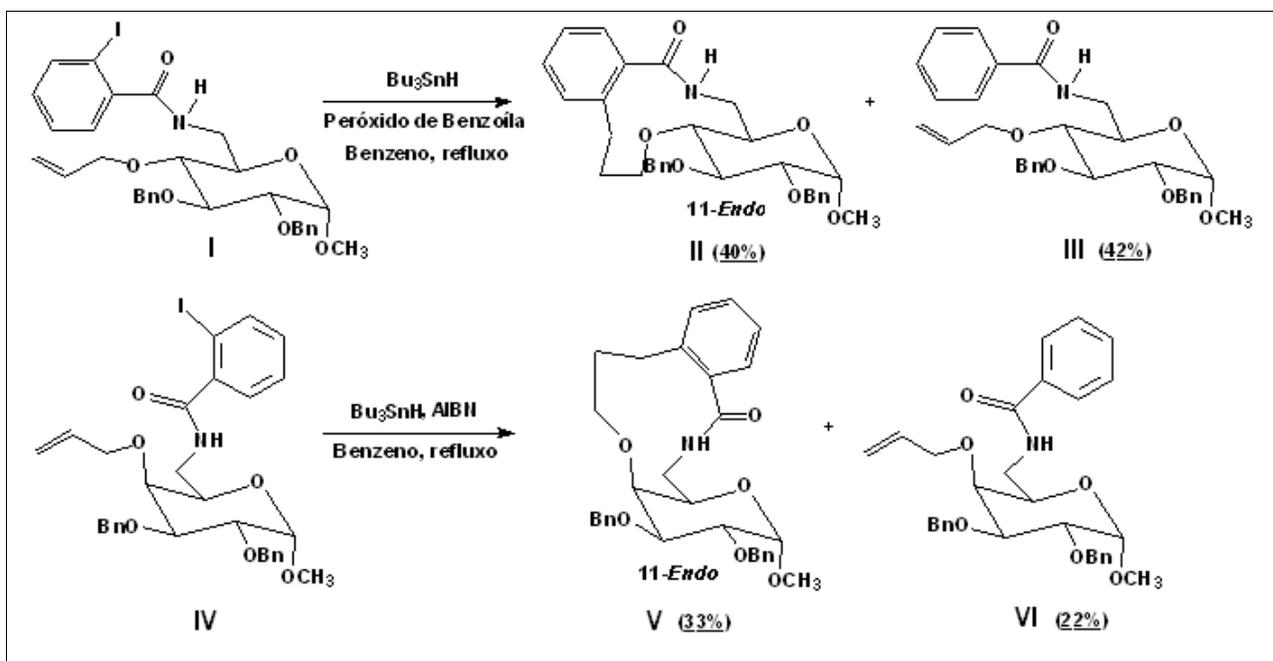


Figura 1.12 – Macrolactamas obtidas a partir de *orto*-aliloxiidobenzamidas.

A formação dos macrociclos pelo modo *endo* já era prevista, uma vez que Porter e colaboradores, pioneiros nos estudos de reações de macrociclicização radicalar com Bu₃SnH, estabeleceram o princípio de que as macrociclicizações *endo* são preferenciais em relação às *exo* (PORTER *et al.*, 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER *et al.*, 1988).

A fim de verificar a influência da unidade sacarídica na reação de macrociclicização radicalar, Prado e colaboradores submeteram a *O*-iodobenzamida **VII** (figura 1.13), desprovida de unidade sacarídica, à reação com Bu₃SnH. Desta reação foi obtida a macrolactama **VIII** (14%), proveniente da ciclização 11-*endo*, mas com rendimento inferior aos das lactamas contendo unidade de açúcar (PRADO *et al.*, 2000). Este resultado sugere a importância da restrição conformacional conferida pela presença do açúcar na macrociclicização (PRADO *et al.*, 2000).

As *O*-iodobenzamidas sem unidade sacarídica **X** e **XII** (figura 1.13) foram submetidas à reação de carbociclicização radicalar (FARACO, 2001; FARACO *et al.*, 2003). O substrato **XII** levou à macrolactama de 12 membros **XIII** (19%), mas da reação de **X**, que poderia conduzir a um ciclo de 10 membros pelo modo *endo*, foi obtido apenas o produto de hidrogenólise (figura 1.13). Considerando que as benzamidas **VII** e **XII**,

homólogas de **X**, conduziram a produtos de ciclização *endo*, pode-se supor que as macrociclizações 11- e 12-*endo* sejam mais favorecidas que a 10-*endo* (FARACO *et al.*, 2003).

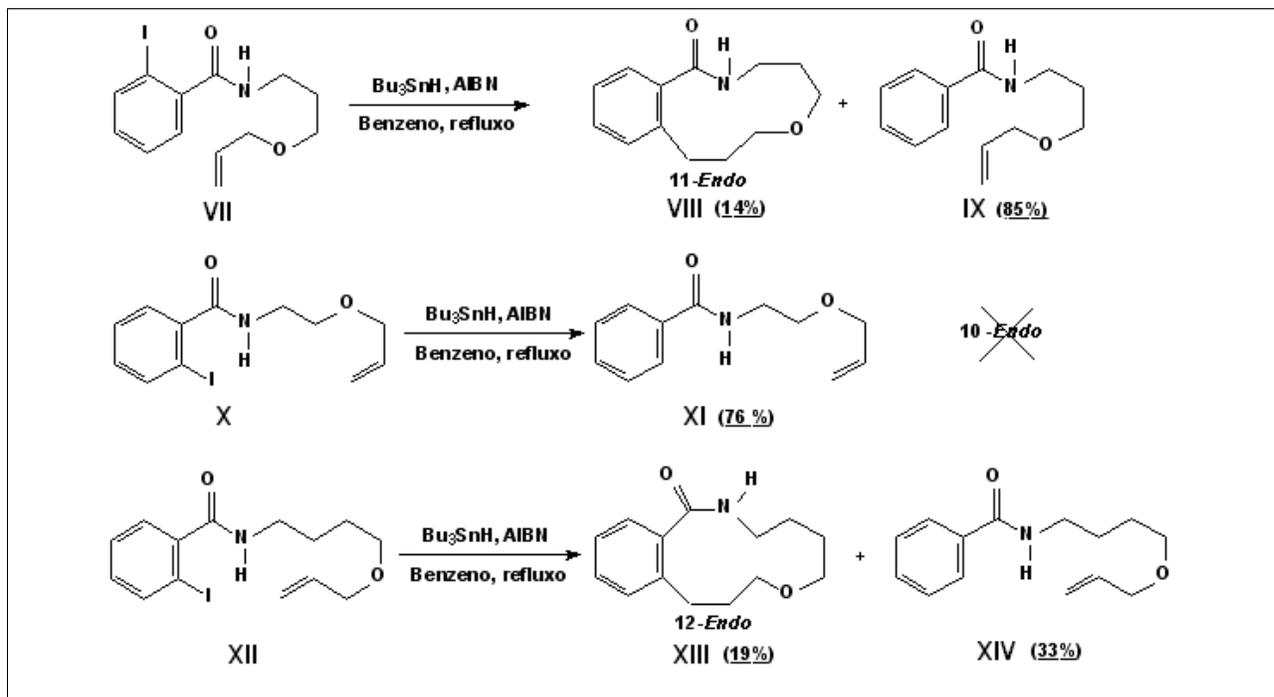


Figura 1.13 – *ortho*-Iodobenzamidas sem unidade sacarídica e produtos da reação com Bu_3SnH .

Na expectativa de que a presença de uma unidade de carboidrato pudesse conferir restrição conformacional ao substrato e favorecer a ciclização 10-*endo*, sintetizou-se a *O*-iodobenzamida *glico* **XV** (figura 1.14), que por reação com Bu_3SnH conduziu à dilactama macrocíclica de 20 membros **XVI**, formada por ataque intermolecular do radical arila ao carbono terminal do alqueno, seguido de macrociclização 20-*endo* (FARACO, 2001; FARACO *et al.*, 2004). As *o*-aliliodobenzamidas **XVIII** e **XX**, respectivamente, isômero de posição (*O*-alil em C2 e 2-iodobenzoilamino em C3) e diastereoisômero (configuração *altro*) de **XV** (figura 1.14), só conduziram aos respectivos produtos reduzidos não ciclizados **XIX** e **XXI** (BINATTI, 2005a). A princípio estes resultados confirmariam a dificuldade de ocorrência de ciclização 10-*endo*. Vale observar, no entanto, que os substituintes envolvidos na ciclização apresentam relação

trans, o que pode ter contribuído para o insucesso das ciclizações. Embora haja relatos de ciclização em derivados de carboidratos com substituintes *trans* (NANDI; CHATTOPADHYAY, 2002) em outros substratos observou-se estereosseletividade nas ciclizações, que foram mais favorecidas nos substratos *cis* (NANDI et al., 2001).

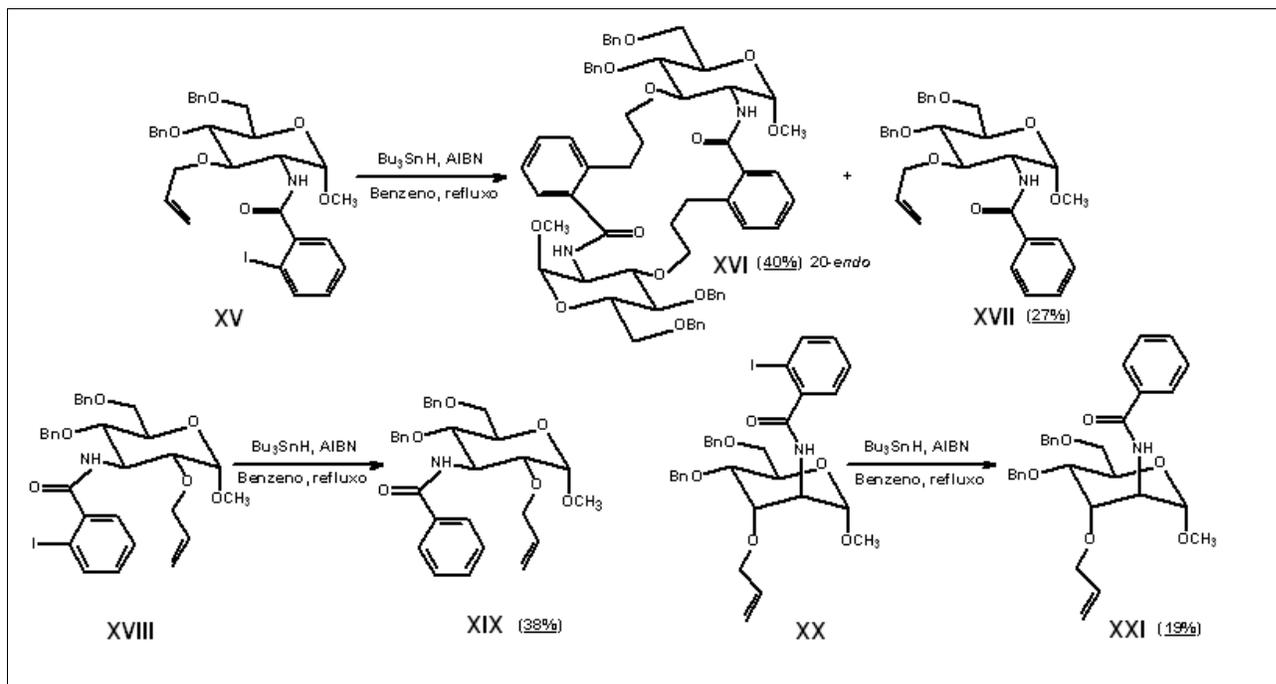


Figura 1.14 – *ortho*-Iodobenzamidas *glico* e *altro* e produtos das reações com Bu_3SnH .

As benzamidas **XXII** e **XXV** (figura 1.15) conduziram aos macrociclos 11-*endo* **XXIII** (17%) (DIAS, 2005; DIAS *et al.*, 2006) e **XXV** (8%) (PIRES *et al.*, 2006), respectivamente. Os rendimentos bem inferiores aos das macrolactamas formadas a partir de **I** (**II** 40%) e **IV** (**V** 33%) (figura 1.12) (PRADO *et al.*, 2000; BINATTI, 2001; BINATTI *et al.*, 2002) indicam a importância da posição dos grupos *O*-aliloxila (em C4) e 2-iodobenzoilamino (em C6) na porção sacarídica das iodobenzamidas de configuração *glico* (DIAS, 2005; DIAS *et al.*, 2006) e *galacto* (PIRES *et al.*, 2006).

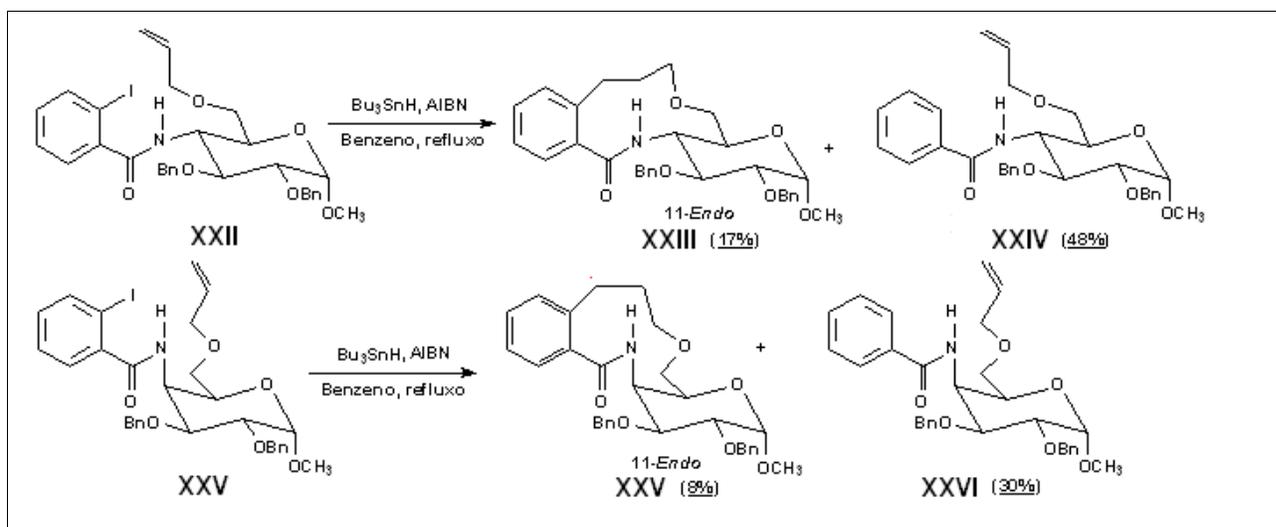


Figura 1.15 – *ortho*-Aliloxiidobenzamidas *glico* e *galacto* e seus produtos das reações com Bu_3SnH .

Os *o*-aliloxiidobenzoatos **XXVII** e **XXIX** (figura 1.16) foram sintetizados e submetidos à reação de ciclização radicalar (BINATTI, 2005a; BINATTI *et al.*, 2005b). Da reação do benzoato *glico* **XXVII** só foi isolado o produto não ciclizado **XXVIII**. O substrato de configuração *galacto* **XXIX** (500 mg) conduziu a 30 mg de uma mistura contendo a macrolactama 11-*endo* **XXX** e ao produto de hidrogenólise **XXXI** (figura 1.16). As diferenças observadas em relação às reações dos análogos nitrogenados **I** e **IV** (figura 1.12) foram atribuídas à menor restrição conformacional em **XXVII** e **XXIX**, tanto pelo fato de as rotações serem mais restritas nas amidas que nos ésteres, quanto pela possível formação em **I** e **IV** de uma ligação de hidrogênio entre o hidrogênio amídico e o oxigênio do grupo aliloxila (BINATTI *et al.*, 2005b).

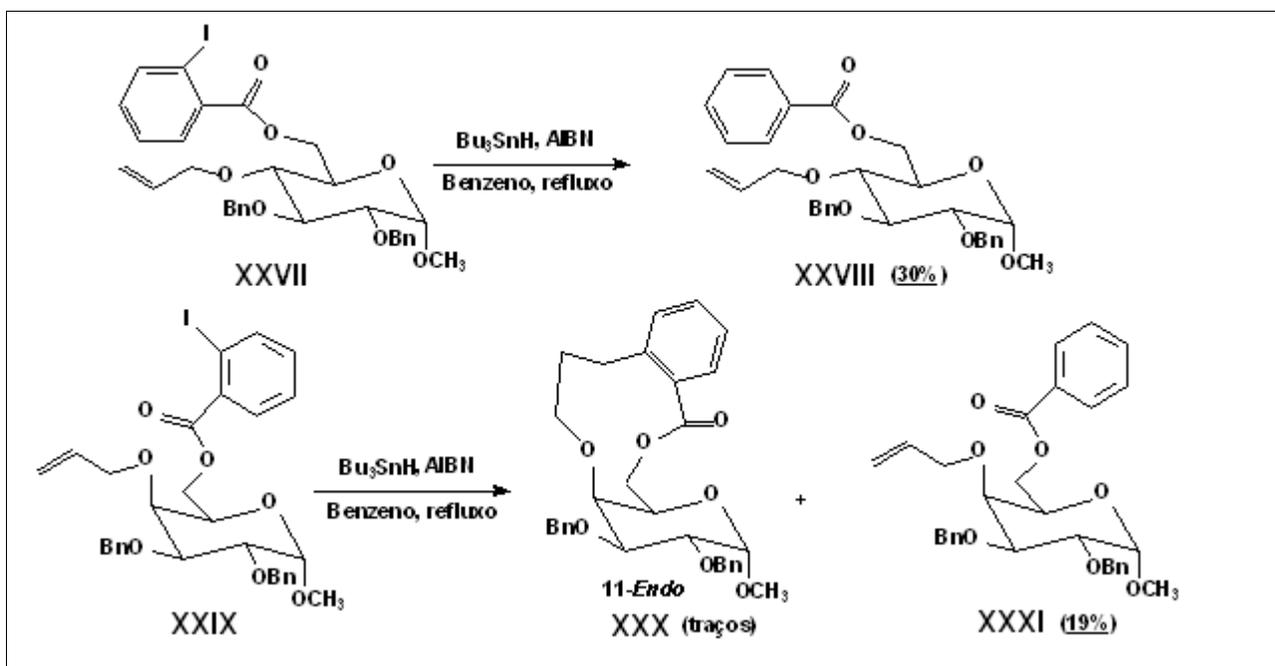


Figura 1.16 – *ortho*-Aliloxiidobenzoatos e produtos das reações com Bu_3SnH .

Em outros trabalhos realizados (OLIVEIRA *et al.*, 2004; ROCHA *et al.*, 2005; PINTO; PRADO, 2005; QUEIROGA; PRADO, 2006) foram sintetizados dois amidoésteres (XXXIII e XXXVI, figura 1.17) e quatro amidoéteres (XXXIX, XLII, XLIV e XLVI, figura 1.17) contendo o grupo cinamila como alvo de ataque do radical arila, diferentemente dos trabalhos até então realizados, em que os substratos eram derivados alílicos. Esperava-se que, quando submetidos à reação com Bu_3SnH , estes substratos levassem a macrociclos 11-*endo*, em geral mais favorecidos (PORTER; CHANG, 1987) e/ou 10-*exo*. A ciclização 10-*exo* poderia ocorrer tanto pelo fato de os dois carbonos da ligação dupla serem substituídos, portanto do ponto de vista estérico serem aproximadamente equivalentes, quanto em função da estabilidade do radical benzílico que seria formado no caso do ataque 10-*exo*. Além disso, qualquer que fosse o modo de ciclização, 10-*exo* ou 11-*endo*, haveria formação de um novo centro estereogênico e seria possível verificar a estereosseletividade da ciclização. Das reações dos amidoésteres derivados do ácido cinâmico XXXIII e XXXVI com Bu_3SnH foram isolados as imidas inesperadas XXXIV e XXXVII (figura 1.17), provenientes de ciclização 10-*exo* seguida de contração de anel, e os produtos de hidrogenólise XXXV e XXXVIII, respectivamente (OLIVEIRA *et al.*, 2004). Nenhum dos amidoéteres cinamílicos (XXXIX,

XLII, XLIV e XLVI) conduziu a produtos de ciclização quando submetidos à reação com Bu_3SnH . Foram isolados os respectivos produtos de hidrogenólise (**XLI, XLIII, XLV e XLVII**, figura 1.17) e da reação desenvolvida com **XXXIX** foi isolado também o derivado arilestanho **XL** (figura 1.17) (ROCHA *et al.*, 2005; PINTO, PRADO; 2005; QUEIROGA; PRADO, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2007). O fato de não terem sido isolados produtos de macrociclização das reações desenvolvidas com os substratos amidoéteres cinâmílicos (**XXXIX, XLII, XLIV e XLVI**, figura 1.17), ao contrário do que ocorreu com os respectivos amidoéteres *O*-alílicos (**I, IV, XXII e XXV**, figuras 1.12 e 1.15), indica que o grupo fenila, possivelmente por impedimento estérico, dificulta o ataque do radical arila ao carbono mais externo da ligação dupla e não facilita o ataque 10-*exo*, reconhecidamente mais difícil (PORTER *et al.*, 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER *et al.*, 1988).

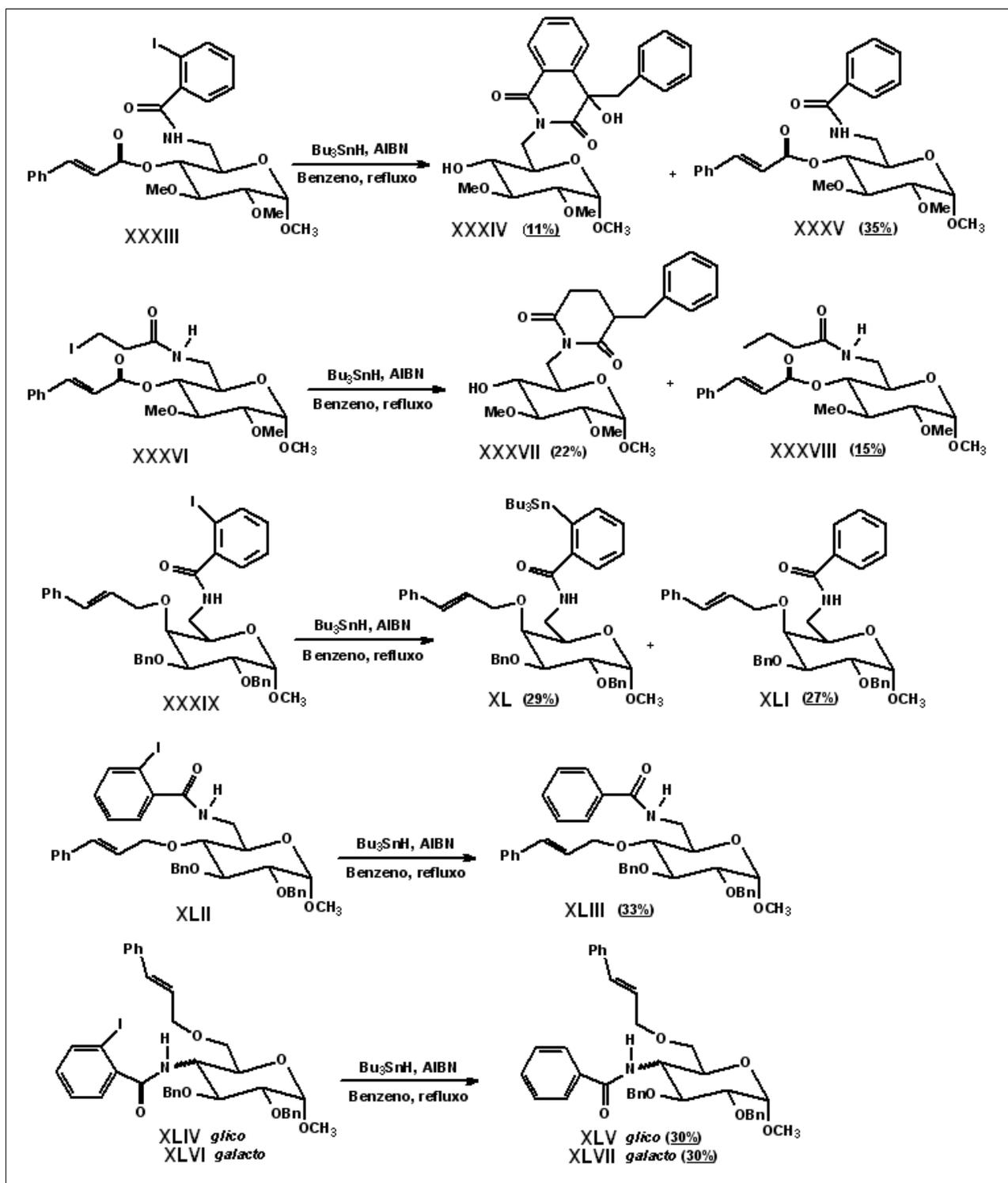


Figura 1.17 – Amidoésteres e amidoéteres cinâmílicos e produtos das reações com Bu_3SnH .

A amida **XLVIII** (figura 1.18), que apresenta o grupo 3-iodopropanoilamino em substituição ao 2-iodobenzoilamino em C6 de **I** (figura 1.12) por reação com Bu_3SnH conduziu majoritariamente ao produto de hidrogenólise **L** e à macrolactama **XLIX** (4%) (ROCHA; PRADO, 2006). Este resultado, comparado com o da reação radicalar da benzamida **I** (figura 1.12), demonstra que o ataque do radical arila é mais favorecido que o do radical alquila, possivelmente devido à maior liberdade conformacional do grupo alquila.

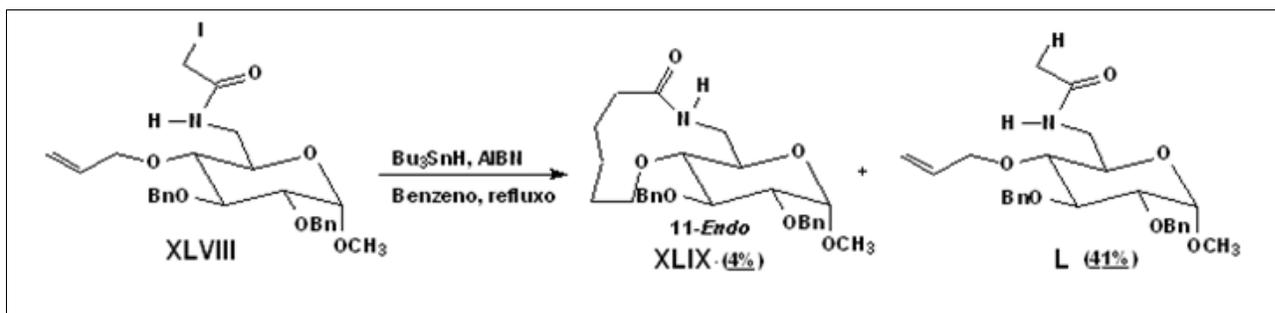


Figura 1.18 – Amida alquílica e produtos obtidos na reação com Bu_3SnH .

Dando continuidade ao estudo de reações de carbociclicação radicalar mediadas por Bu_3SnH para a obtenção de benzomacrolactamas, optou-se por investir na pesquisa dessas reações utilizando-se como precursores 3-iodoaliloxibenzamidas do tipo **LI**, que poderiam levar a macrolactamas do tipo **LII** e/ou **LIII**, provenientes de ciclização 12-*endo* e/ou 11-*exo*, respectivamente (figura 1.19).

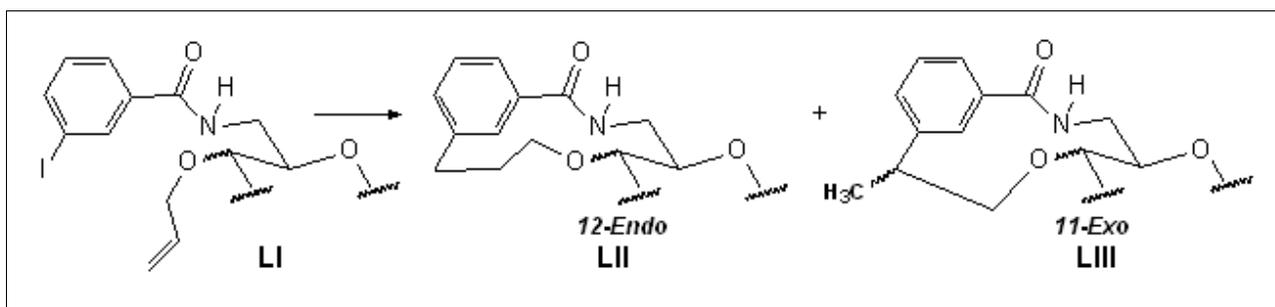


Figura 1.19 – Produtos possíveis de serem formados por reação de 3-iodoaliloxibenzamidas com Bu_3SnH .

No entanto, como o modo *endo* é favorecido nas macrociclicações (PORTER *et al.*, 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER *et al.*, 1988; GHOSH; GHATAK, 1995; HANDA; PATTENDEN, 1997; GIBSON *et al.*, 1997; NANDI *et al.*, 2001; NANDI;

CHATTOPADHYAY, 2002; BALRAJU *et al.*; 2005), poderia-se supor que macrolactamas do tipo **LII** seriam formadas preferencialmente em relação às do tipo **LIII**.

A 3-aliloxiidobenzamida de configuração *galacto* **LIV** quando submetida à reação com Bu_3SnH conduziu ao derivado bifenílico **LVI** e ao produto de hidrogenólise **LV** (figura 1.20) (FARACO, 2007).

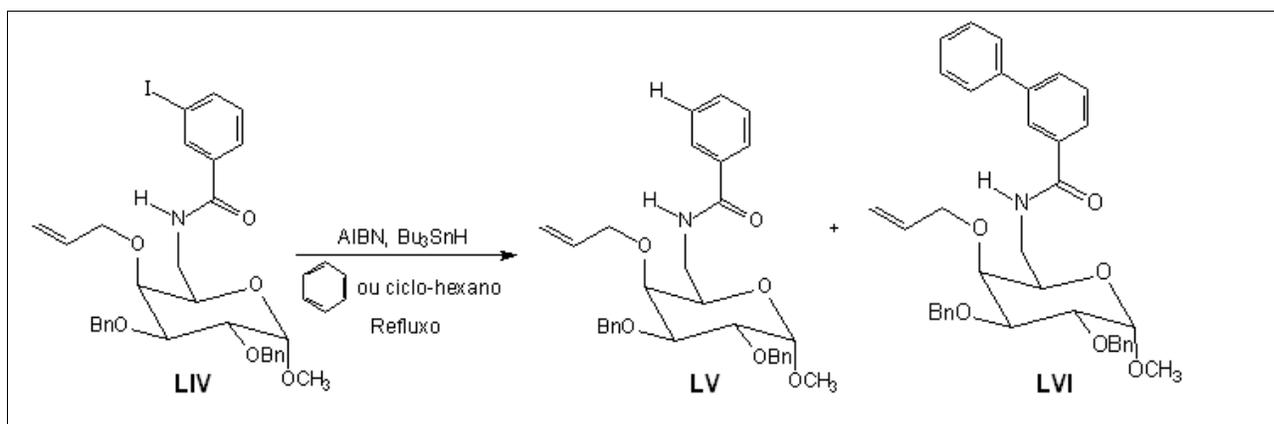


Figura 1.20 - 3-aliloxiidobenzamida de configuração *galacto* e seus produtos da reação com Bu_3SnH .

A formação de **LVI** foi atribuída à adição do radical arila proveniente do substrato ao benzeno, seguida de eliminação de um hidrogênio radical (FARACO, 2007). Os diferentes resultados das reações radiculares da iodobenzamida *meta*-substituída **LVI** e *orto*-substituída **IV** (figura 1.12) foram atribuídos às diferenças de restrição conformacional nos dois substratos: a presença do iodo em posição *orto* em relação ao grupo amida em **IV** confere restrição conformacional que favoreceria a ciclização. Outra hipótese apresentada foi a de que em nenhuma das conformações possíveis para os radicais arila provenientes de **LVI** 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).

2 JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE

2.1 Justificativa e objetivos

Um recente artigo publicado (CAREY *et al.*, 2006) impulsionou o grupo de pesquisa “QF/DQ/UFMG” a continuar os trabalhos de síntese de benzomacrolactamas derivadas de carboidratos. Segundo o artigo, de 128 candidatos a fármacos que estão em desenvolvimento em três grandes indústrias farmacêuticas mais de 90% contêm um átomo de nitrogênio, mais de 90% contêm anel aromático e 69 (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. Para a síntese das substâncias foram realizadas 1039 reações químicas, das quais 128 (12%) correspondem a acilações, com predomínio de *N*-acilações. Os autores relatam ainda que de 53 fármacos, relativos a “pequenas moléculas”, responsáveis pela arrecadação que excede um bilhão de dólares, em 2003, nove apresentam grupo amida e três o grupo sulfonamida (CAREY *et al.*, 2006).

O estímulo para o desenvolvimento de trabalhos relacionados à síntese de benzomacrolactamas é o desafio de sintetizar macrociclos, reconhecidamente um dos grandes problemas da síntese orgânica (BLANKENSTEIN; ZHU, 2005), aliado à possibilidade de obter substâncias bioativas. Especialmente as benzomacrolactamas derivadas de carboidratos são potenciais agentes bioativos, pois:

- i) 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),
- ii) apresentam o grupo amida e anéis aromáticos, fragmentos estruturais presentes em um grande número de substâncias bioativas (CAREY *et al.*, 2006) e
- iii) apresentam pureza enantiomérica, característica desejável para substâncias quirais bioativas (BARREIRO; FRAGA, 2001; BARREIRO *et al.*, 1997; CAREY *et al.*, 2006), conferida pelo carboidrato usado como material de partida.

Dando continuidade ao estudo de reações de carbociclicização radicalar mediadas por Bu_3SnH para a obtenção de benzomacrolactamas derivadas de carboidratos, foi proposta para este trabalho a investigação da reação de 4-O-alil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**9**) (figura 2.1).

Como o modo *endo* é favorecido nas macroclicizações (PORTER *et al.*, 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER *et al.*, 1988; GHOSH; GHATAK, 1995; HANDA; PATTENDEN, 1997; GIBSON *et al.*, 1997; PRADO *et al.*, 2000; BINATTI, 2001; NANDI *et al.*, 2001; FARACO, 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), avaliou-se que a macrolactama **10**, de 12 membros, seria formada preferencialmente em relação à lactama **11**, obtida por ciclicização 11-*exo*. (Figura 2.1).

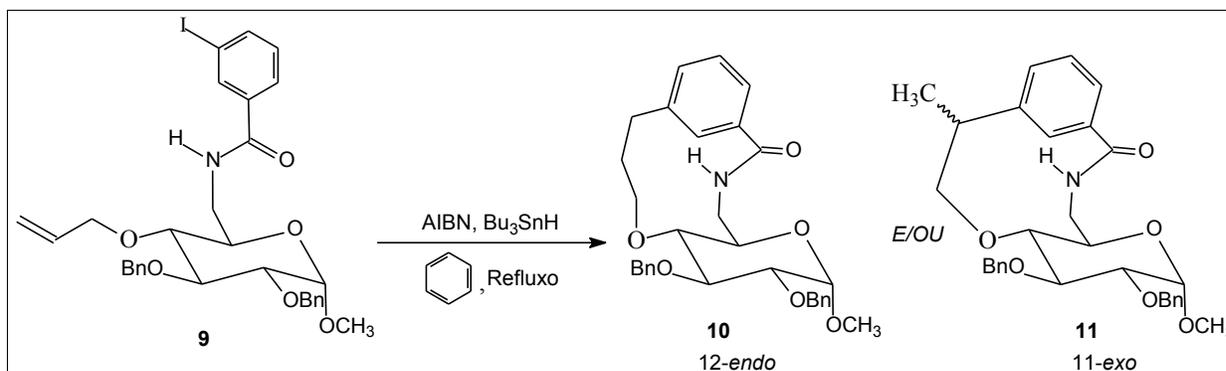


Figura 2.1 – *meta*-iodobenzamida **9** e seus possíveis produtos de ciclicização radicalar.

A premissa de que seria obtida a macrolactama de 12 membros por reação de **9** com Bu_3SnH se justifica pelo fato de que encontram-se descritas na literatura as sínteses de macrociclos a partir de *meta*-iodobenzamidas (BALRAJU *et al.*, 2005) e de macrociclos formados por ciclicização radicalar 12-*endo* (FARACO, 2001; FARACO *et al.*, 2003; PORTER; CHANG, 1987; PORTER *et al.*, 1988; BOGER; MATHVINK, 1990; BALDWIN *et al.*, 1991; BECKWITH *et al.*, 1997; HOULDSWORTH *et al.*, 1997).

Portanto, foram objetivos deste trabalho:

- i) sintetizar, purificar e caracterizar por métodos físico-químicos e espectrométricos os intermediários e a *meta*-iodobenzamida **9**;

- ii) desenvolver a reação de **9** com hidreto de tri-*n*-butilestanho, visando à obtenção de benzomacrolactamas;
- iii) purificar e caracterizar os produtos obtidos na reação de carbociclicização radicalar por meio de métodos espectrométricos;
- iv) encaminhar a benzamida **9** e os produtos da reação radicalar para realização de testes de atividade antibacteriana e antifúngica.

2.2 Plano de síntese

Para o cumprimento desses objetivos, planejou-se a rota de síntese apresentada na figura 2.2, em oito etapas, utilizando-se α -D-glicopiranosídeos de metila (**1**) como material de partida e reações clássicas da química de carboidratos. Inicialmente, as hidroxilas de C4 e C6 do α -D-glicopiranosídeo de metila seriam protegidas na forma de acetal benzilidênico (HALL, 1980) e as hidroxilas de C2 e C3 seriam benziladas (PIETRASZKIEWICZ; JURCKZAK, 1984), levando ao intermediário **3**. Em seguida, o grupo acetal benzilidênico de **3** seria removido (BELL; LORBER, 1940) e a hidroxila de C6 seria substituída por iodo (GAREG; SAMUELSSON, 1980) para conduzir ao derivado 6-iodo **5**. Substituição do átomo de iodo pelo grupo azido (UMEZAWA *et al.*, 1974), seguida de *O*-alilação da hidroxila livre de C4 (PIETRASZKIEWICZ; JURCKZAK, 1984; PRADO *et al.*, 2000) e de redução quimiosseletiva do grupo azido a amino (DUFOUR *et al.*, 1992) levariam à obtenção de **8**. A benzamida **9** seria sintetizada por reação de acoplamento entre o 6-desoxi-aminoaçúcar **8** e o cloreto de 3-iodobenzoíla (BEAK *et al.*, 1988).

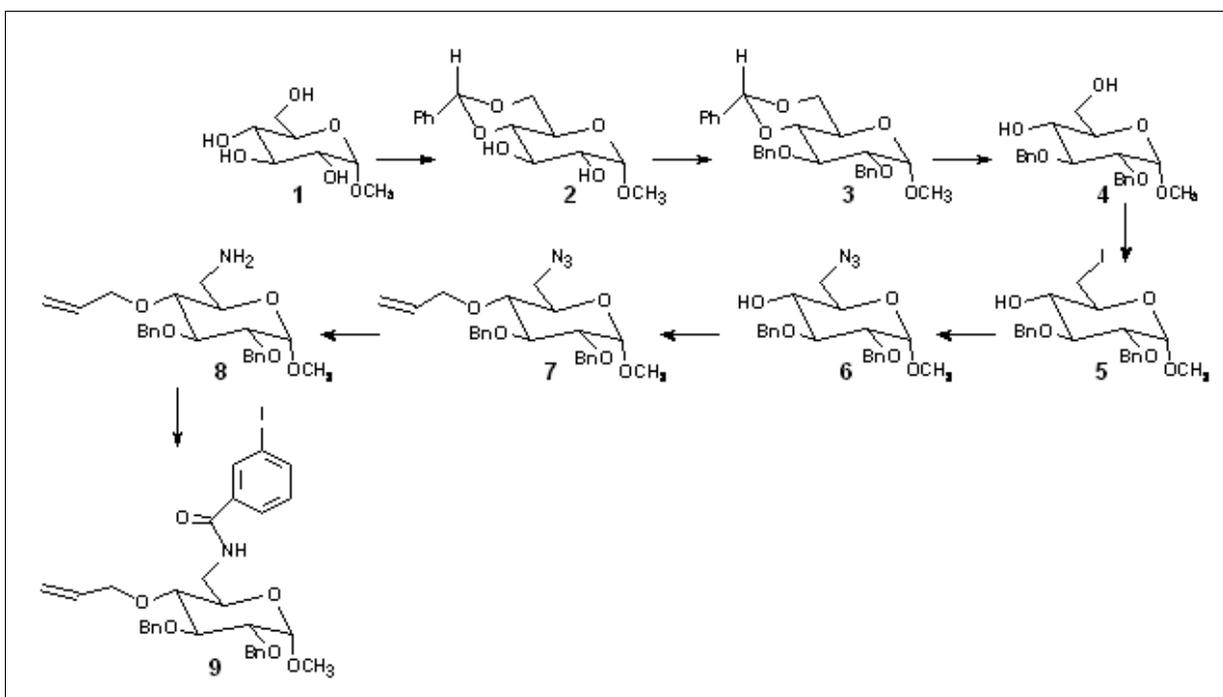


Figura 2.2 - Rota de síntese planejada para a obtenção da benzamida **9**.

A reação de carbociclicação radicalar seria desenvolvida nas condições preconizadas para minimizar a formação do produto de hidrogenólise e a ocorrência de reações intermoleculares, ou seja, alta diluição e adição lenta da solução de Bu₃SnH e quantidade catalítica de AIBN em benzeno sobre a solução de **9** em benzeno, sob refluxo (MARINOVIC; RAMANATHAN, 1983; BALDWIN *et al.*, 1992; BECKWITH *et al.*, 1997; PRADO *et al.*, 2000; BINATTI, 2001; FARACO, 2001; BINATTI *et al.*, 2002; FARACO *et al.*, 2003; FARACO *et al.*, 2004; DIAS, 2005; OLIVEIRA, 2005; DIAS *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2007).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Equipamentos

Os pontos de fusão foram medidos em aparelho **Microquímica MQAPF 301** (Laboratório de Química Farmacêutica, FaFar, UFMG) e não foram corrigidos.

Os espectros no infravermelho foram registrados em espectrômetro ATR-IR, **Perkin-Elmer – modelo Spectrum One** (Laboratório de Química Farmacêutica, FaFar, UFMG).

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram registrados nos aparelhos **Bruker Avante DPX 200** ou **Bruker Avante DRX 400** (Departamento de Química, ICEX, UFMG).

As determinações de $[\alpha]_D$ foram realizadas em aparelho **Bellingham + Stanley Ltd., modelo ADP220** (Laboratório de Química Farmacêutica, FaFar, UFMG) e Perkin Elmer 341 (Laboratório de Produtos Naturais, Departamento de Química, ICEX, UFMG).

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

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

3.2 Reagentes e solventes

Para cromatografia em camada delgada foi utilizada “**sílica gel 60-G para cromatografia em camada fina**” sobre lâmina de vidro e a espessura foi de 0,25 mm.

Para a cromatografia em coluna foi utilizada “**sílica gel 60 para cromatografia em coluna**” (0,063 a 0,200; 70 a 230 mesh).

Utilizaram-se em todos os experimentos realizados **solventes grau analítico**, sem prévia purificação, exceto tolueno, benzeno e dimetilformamida, que foram tratados antes do uso.

3.3 Tratamento de solventes

3.3.1 Tolueno (VOGEL, 1981)

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

3.3.2 *N,N*-dimetilformamida (ARMAREGO; PERRIN, 1996)

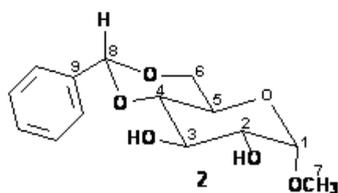
Um litro de DMF foi mantido em contato com pastilhas de hidróxido de potássio por 24 horas. Após esse período, procedeu-se à filtração e à destilação da *N,N*-dimetilformamida utilizando coluna de *vigreux*.

3.3.3 Benzeno (ARMAREGO; PERRIN, 1996)

Adicionaram-se lascas de sódio ao benzeno. Em seguida adicionou-se benzofenona e manteve-se a sob refluxo até que fosse observada a permanência da coloração azul. Finalmente o benzeno foi destilado e utilizado imediatamente.

3.4 Sínteses

3.4.1 Síntese de 4,6-O-benzilideno- α -D-glicopiranosídeo de metila (**2**) (HALL, 1980)



Sólido branco.

F.M.: C₁₄H₁₈O₆.

M: 282,29 g/mol.

[α]_D: +111,0 (*c* 2,1; CHCl₃); lit. +108,0 (*c* 2,0; CHCl₃) (HALL, 1980).

F.F.: 160,6-162,5 °C; lit. 166,0-167,0 °C (HALL, 1980).

Em um balão de fundo redondo conectado a um tubo de cloreto de cálcio, foram adicionados 15,0 g (0,11 mmol) de cloreto de zinco e 30 mL (30,7 g; 0,29 mol) de aldeído benzóico. O sistema foi mantido sob agitação magnética até a formação de uma massa gelatinosa branca. Em seguida, foram adicionados 10,000 g (51,00 mmol) de α -D-glicopiranosídeo de metila (**1**) e mais 30 mL (30,7 g; 0,29 mol) de aldeído benzóico. Manteve-se a agitação magnética durante todo o tempo da reação. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente clorofórmio/metanol 9:1; reveladores: vapor de iodo sublimado e solução etanólica de ácido sulfúrico 15% v/v, seguida de aquecimento em estufa). Após o término da reação (5 horas), a mistura foi vertida em um funil de separação contendo 80 mL de água/gelo e 80 mL de éter de petróleo. Agitou-se vigorosamente até a formação de um precipitado branco. A mistura foi filtrada e recristalizada em solução de isopropanol/água 1:3 v/v. Foram obtidos 7,050 g (24,97 mmol) de **2**, o que corresponde a 49% de rendimento.

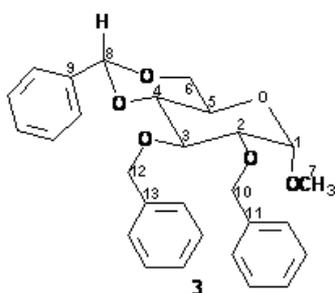
IV ($\bar{\nu}$ cm⁻¹): 3349 (ν O-H); 3065 (ν C-H aromático); 2937 (ν C-H alifático); 1452, 1421 (ν C=C aromático); 747, 696 (δ C-H aromático).

Tabela 3.1 - Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **2**

δ	Sinal	Nº de H	J (Hz)	H
3,42	m	4	-	H7 e H4
3,53	dd	1	$J_{2,3}= 9,2; J_{1,2}= 3,8$	H2
3,62-3,76	m	2	-	H5 e H6
3,87	t	1	$J_{3,2}= J_{3,4}= 9,2$	H3
4,22-4,25	m	1	-	H5
4,67	d	1	$J_{1,2}= 3,8$	H1
5,48	s	1	-	H8
7,34	m	3	-	H arom.
7,47	m	2	-	H arom.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz, δ): 55,35 (C7); 62,28 (C5); 68,81 (C6); 71,19 (C3); 72,60 (C2); 80,86 (C4); 99,81 (C1); 101,78 (C8); 126,29; 128,20; 129,11 (C aromáticos); 137,02 (C9).

3.4.2 Síntese do 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- α -D-glicopiranosídeo de metila (**3**) (PIETRASZKIEWCZ, JURCZAK, 1984)



Sólido branco.

F.M.: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_6$.

M: 462,54 g/mol.

$[\alpha]_D$: -33,0 (*c* 2,0; CHCl_3); lit. -31,2 (*c* 5,0; CHCl_3) (BELL; LORBER, 1940).

F.F.: 88,2-93,6 °C (lit. 93,0 °C; BELL, LORBER, 1940).

Foi solubilizado, sob agitação magnética, 1,880 g (6,66 mmol) de **2** em 80 mL de diclorometano. A esta mistura foram adicionados 0,6 g (1,90 mmol) de brometo de tetrabutilamônio e 31 mL de solução de hidróxido de sódio 50% p/v. A solução foi deixada sob agitação magnética por 30 minutos. Após este tempo adicionaram-se 5 mL (7,2 g; 56,80 mmol) de cloreto de benzila. A solução foi deixada sob agitação

magnética vigorosa à temperatura ambiente durante aproximadamente 90 horas. Terminada a reação, separaram-se as fases orgânica e aquosa, e esta foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas foram reunidas, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente em evaporador rotativo. O resíduo foi submetido à purificação em CCS com eluição em gradiente e o produto foi eluído em hexano/acetato de etila 8:2. Foi obtido 1,470 g (3,18 mmol) de **3** puro, o que corresponde a 48% de rendimento.

IV ($\bar{\nu}$ cm^{-1}): 3028 (ν C-H aromático); 2920 (ν C-H alifático); 1496, 1452 (ν C=C aromático); 743, 696 (δ C-H aromático).

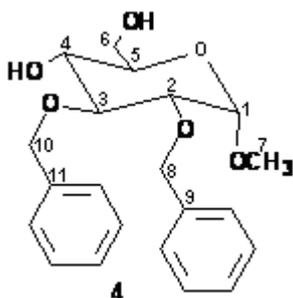
Tabela 3.2 - Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **3**

δ	Sinal	Nº de H	J (Hz)	H
3,40	s	3	-	H7
3,52-3,59	m	2	-	H2 e H4
3,69	t	1	$J_{6',5} = J_{6',6} = 9,8$	H6'
3,80	dt	1	$J_{5,4} = J_{5,6} = 9,8$; $J_{5,6} = 4,2$	H5
4,04	t	1	$J_{3,2} = J_{3,4} = 9,2$	H3
4,26	dd	1	$J_{6',6} = 9,8$; $J_{6,5} = 4,2$	H6
4,59	d	1	$J_{1,2} = 3,6$	H1
4,68	d	1	$J_{gem} = 12,2$	H10 ou H12
4,80-4,89	m	2	-	H10 e H12
4,92	d	1	$J_{gem} = 11,4$	H10 ou H12
5,54	s	1	-	H8
7,23-7,51	m	15	-	H arom.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz, δ): 55,3 (C7); 62,28 (C5); 69,01 (C6); 73,74; 75,29 (C10, C12); 78,55 (C3); 79,13; 82,08 (C4, C2); 99,19 (C1); 101,21 (C8); 125,98; 127,53;

127,87; 127,98; 128,07; 128,17; 128,26; 128,40; 128,86 (C aromáticos); 137,36; 138,11; 138,66 (C9, C11, C13).

3.4.3 Síntese de 2,3-di-O-benzil- α -D-glicopiranosídeo de metila (4)



Sólido branco.

F.M.: C₂₁H₂₆O₆.

M: 374,43 g/mol.

[α]_D: +19,0 (c 1,8; CHCl₃); lit. +18,8 (c 4,9; CHCl₃) (BELL; LORBER, 1940).

F.F.: 69,0-71,2 °C; lit. 75,0-76,0 °C; (BELL; LORBER, 1940).

Método I (BELL; LORBER, 1940)

Em um balão de fundo redondo foram solubilizados 2,830 g (5,34 mmol) de **3** em 37 mL de acetona. Em seguida foram adicionados 8 mL de água e 3 mL de solução de ácido clorídrico um mol/L. O sistema foi mantido sob refluxo até o término da reação (23 horas), verificado por CCD (eluente hexano/acetato 7:3, reveladores: vapor de iodo sublimado e solução etanólica de ácido sulfúrico 15% v/v, seguida de aquecimento em estufa). A mistura de reação foi neutralizada com carbonato de bário sólido, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotativo por co-destilação com álcool etílico. Obteve-se um resíduo oleoso que foi cristalizado utilizando éter de petróleo e atrito. Foi obtido 1,494 g (3,99 mmol) do produto, o que corresponde a 53% de rendimento.

Método II (COURI *et al.*, 2005)

Em um balão acoplado a um condensador de refluxo adaptado ao aparelho de microondas, adicionaram-se 1,206 g (2,60 mmol) de 2,3-di-O-benzil-4,6-O-benzilideno- α -D-glicopiranosídeo de metila (**3**) e 32 mL de solução água/ácido acético 1:1. A mistura foi mantida sob aquecimento em microondas por 10 minutos, na potência 6. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente hexano/acetato de etila 7:3, reveladores: vapor de iodo sublimado e solução etanólica de ácido sulfúrico 15% v/v, seguido de aquecimento em estufa). Eliminou-se a água e o ácido acético por co-destilação com álcool etílico sob pressão reduzida. Obteve-se um resíduo oleoso que foi cristalizado utilizando éter de

petróleo e atrito. Foi obtido 0,970 g (2,70 mmol) do produto, o que corresponde a um rendimento de 100%.

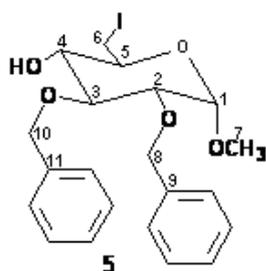
IV ($\bar{\nu}$ cm^{-1}): 3272 (ν O-H); 3060-3006 (ν C-H aromático); 2919 (ν C-H alifático); 1498, 1467, 1452 (ν C=C aromático); 754, 734, 696 (δ C-H aromático).

Tabela 3.3 - Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **4**

δ	Sinal	Nº de H	J (Hz)	H
2,74	s	2	-	OH
3,36	s	3	-	H7
3,48	dd	1	$J_{2,3}= 9,6; J_{2,1}= 3,6$	H2
3,55-3,57	m	1	-	H açúcar
3,74-3,83	m	4	-	H6, H6', 2 H açúcar
4,58	d	1	$J_{1,2}= 3,6$	H1
4,66-4,79	m	3	-	H8 e H10
5,00	d	1	$J_{gem}= 11,5$	H8 ou H10
7,25-7,33	m	10	-	H arom.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz, δ): 55,41 (C7); 62,42 (C6); 70,46; 70,91 (C açúcar); 73,30; 75,57 (C8, C10); 79,95; 81,50 (C açúcar); 98,35 (C1); 128,04; 128,13; 128,26; 128,65; 128,75 (C aromáticos); 138,15; 138,87 (C9, C11).

3.4.4 Síntese de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila (5) (GAREGG; SAMUELSSON, 1980; KOHN; SCHIMIDT, 1987)



Óleo amarelado.
 F.M.: $C_{21}H_{25}O_5I$.
 M: 484,31 g/mol.
 $[\alpha]_D$: +29,0 (c 1,0; $CHCl_3$).

Solubilizou-se, em um balão de fundo redondo, 1,989 g (5,31 mmol) de **4** em 80 mL de tolueno anidro. Adicionaram-se 0,7 g (10,50 mmol) de imidazol, 1,3 g (5,30 mmol) de iodo e 1,3 g (5,20 mmol) de trifenilfosfina. A mistura foi aquecida até atingir temperatura de refluxo, em um sistema isento de umidade. Após uma hora de reação, foram adicionados 0,4 g (5,40 mmol) de imidazol, 0,7 g (2,70 mmol) de iodo e 0,7 g (10,50 mmol) de trifenilfosfina. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: vapor de iodo sublimado e solução de ácido sulfúrico em etanol a 15% v/v seguido de aquecimento em estufa). Mesmo após 13 horas de reação observou-se ainda presença de **4**. Acrescentaram-se mais 0,4 g (5,40 mmol) de imidazol, 0,7 g (2,70 mmol) de iodo e 0,7 g (2,70 mmol) de trifenilfosfina. O refluxo foi mantido por 15 horas, até o término da reação. Esfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 80 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio mantendo agitação magnética durante 10 minutos. Separou-se a fase orgânica, utilizando funil de separação. A esta fase foi adicionado iodo até permanência de cor amarelada, e em seguida, adicionou-se solução de tiosulfato de sódio um mol/L, sob agitação magnética, até que houvesse desaparecimento da coloração amarelada (indicadora da presença de iodo). As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi submetida à extração com diclorometano. As fases orgânicas foram reunidas, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotativo. O resíduo foi submetido à filtração em CCS com eluição em tolueno/acetato de etila 2:1. O resíduo obtido após eliminação do solvente em evaporador rotativo foi purificado em CCS, com eluição em gradiente e o produto foi eluído em hexano/acetato de etila 8:2. Foi obtido 1,320 g (2,72 mmol) de **5**, que corresponde a um rendimento de 51%.

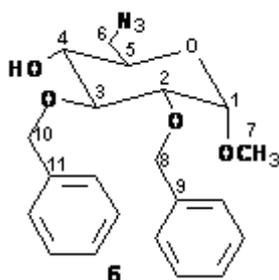
IV ($\bar{\nu}$ cm⁻¹): 3471 (ν O-H); 3030 (ν C-H aromático); 2909 (ν C-H alifático); 1496, 1453 (ν C=C aromático); 731, 696 (δ C-H aromático).

Tabela 3.4 - Dados de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) de **5**

δ	Sinal	Nº de H	J (Hz)	H
2,29	d	1	$J_{OH,4} = 2,4$	OH
3,19-3,37	m	3	-	H6, H4, H5
3,42	s	3	-	H7
3,48-3,54	m	2	-	H2, H6'
3,77	t	1	$J_{3,2} = J_{3,4} = 8,9$	H3
4,63	d	1	$J_{1,2} = 3,4$	H1
4,64	d	1	$J_{gem} = 12,0$	H8 ou H10
4,67	d	1	$J_{gem} = 11,5$	H8 ou H10
4,76	d	1	$J_{gem} = 12,0$	H8 ou H10
5,02	d	1	$J_{gem} = 11,5$	H8 ou H10
7,24-7,34	s	10	-	H arom.

RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz, δ): 7,05 (C6); 55,52 (C7); 69,76 (C4 ou C5); 73,12; 75,36 (C8, C10); 73,63 (C4 ou C5); 80,70; 79,86 (C2, C3); 98,09 (C1); 127,99; 128,06; 128,50; 128,67 (C aromáticos); 137,84; 138,51 (C9, C11).

3.4.5 Síntese de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (**6**) (UMEZAWA, 1974)



Óleo transparente.

F.M.: C₂₁H₂₅O₅N₃.

M: 399,44 g/mol.

$[\alpha]_D$: +34,5 (c 1,9; CHCl₃); lit. +20,0 (c 2,0; CHCl₃) (UMEZAWA, 1974).

A uma solução de 1,530 g (3,16 mmol) de **5** em 100 mL de dimetilformamida anidra, adicionou-se 0,6 g (9,50 mmol) de azida de sódio. A mistura de reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: vapor de iodo sublimado e solução etanólica de ácido sulfúrico a 15% v/v seguido de aquecimento em estufa). Após o término da reação (24 horas), a dimetilformamida foi eliminada por destilação sob pressão reduzida. Ao resíduo foram adicionados água e diclorometano, separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano. As fases orgânicas foram reunidas, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotativo. O resíduo obtido foi submetido à CCS com eluição em gradiente e o produto foi eluído em hexano/acetato de etila 8:2. Foi obtido 1,023 g (2,56 mmol) de **6**, que corresponde a um rendimento de 81%.

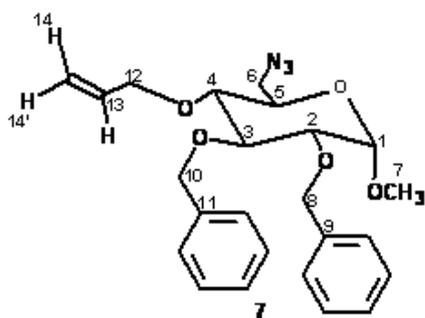
IV ($\bar{\nu}$ cm⁻¹): 3459 (ν O-H); 3031 (ν C-H aromático); 2917 (ν C-H alifático); 2097 (ν N=N=N); 1496, 1453 (ν C=C aromático); 735, 696 (δ C-H aromático).

Tabela 3.5 - Dados de RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz) de **6**

δ	Sinal	Nº de H	J (Hz)	H
2,26	sl	1	-	OH
3,36-3,45	m	6	-	H7, H açúcar
3,52	dd	1	$J_{2,3} = 9,3$; $J_{2,1} = 3,5$	H2
3,71-3,79	m	2	-	H açúcar
4,65-4,79	m	3	-	H1, H8, H10
5,03	d	1	$J_{gem} = 11,5$	H8 ou H10
7,26-7,35	m	10	-	H arom.

RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz, δ): 51,69 (C6); 55,58 (C7); 70,43; 70,80 (C açúcar); 73,29; 75,56 (C8, C10); 79,93; 81,24 (C açúcar); 98,24 (C1); 128,17; 128,26; 128,71; 128,87; 129,17; 129,94 (C aromáticos); 138,03; 138,74 (C9, C11).

3.4.6 Síntese de 4-O-alil-6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de etila (7) (PIETRASZKIEWICZ; JURCKZAK, 1984)



Óleo transparente.
 F.M.: C₂₄H₂₉O₅N₃.
 M: 439,21 g/mol.
 [α]_D: +55,5 (c 1,7; CHCl₃).

Foram adicionados, em um balão de fundo redondo, 0,806 g (2,02 mmol) de **6**, 16 mL de diclorometano, 0,1 g (0,40 mmol) de brometo de tetrabutilamônio, 6 mL de solução hidróxido de sódio 50% p/v e 0,5 mL (0,7 g; 6,00 mmol) de brometo de alila. A solução foi deixada sob agitação vigorosa até o término da reação (50 horas). Seu desenvolvimento foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: vapor de iodo sublimado e solução etanólica de H₂SO₄ 15% v/v seguido de aquecimento em estufa). Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano. As fases orgânicas foram reunidas, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotativo. O resíduo obtido foi purificado por CCS, com eluição em gradiente e o produto foi eluído em hexano/acetato de etila 8:2. Foi obtido 0,653 g (1,48 mmol) de **7** puro, o que corresponde a um rendimento de 74%.

IV ($\bar{\nu}$ cm⁻¹): 3031 (ν C-H aromático); 2916 (ν C-H alifático); 2097 (ν N=N=N); 1497, 1454 (ν C=C aromático); 734, 696 (δ C-H aromático).

Tabela 3.6 - Dados de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) de **7**

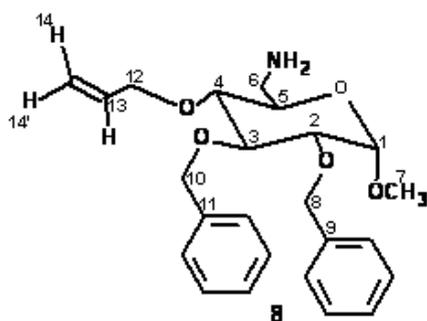
δ	Sinal	Nº de H	J (Hz)	H
3,29	t	1	$J_{4,3} = J_{4,5} = 9,2$	H4
3,36-3,43	m	5	-	H7, H6, H6'
3,49	dd	1	$J_{2,3} = 9,2; J_{2,1} = 3,5$	H2
3,71-3,79	m	1	-	H5

Tabela 3.6 (Continuação)

3,90	t	1	$J_{3,2} = J_{3,4} = 9,2$	H3
4,07	dd	1	$J_{12,12'} = 12,2; J_{12,13} = 5,8$	H12
4,34	dd	1	$J_{12',12} = 12,2; J_{12',13} = 5,4$	H12'
4,60	d	1	$J_{1,2} = 3,5$	H1
4,64	d	1	$J_{gem} = 12,2$	H8 ou H10
4,76-4,82	m	2	-	H8 e H10
4,94	d	1	$J_{gem} = 10,8$	H8 ou H10
5,13-5,27	m	2	-	H14 e H14'
5,77-5,96	m	1	-	H 13
7,25-7,34	m	10	-	H arom.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz, δ): 51,63 (C6); 55,57 (C7); 70,19 (C açúcar); 73,63; 74,13; 75,93 (C8, C10, C12); 78,47; 80,04; 81,91 (C açúcar); 98,28 (C1); 117,44 (C14); 127,85; 128,17; 128,26; 128,59; 128,68 (C aromáticos); 134,71 (C13); 138,27; 138,84 (C9, C11).

3.4.7 Síntese de 4-O-alil-6-amino-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (8) (DUFOR et al., 1992)

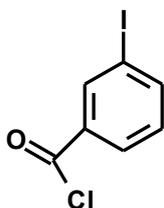


Óleo transparente.
F.M.: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}$.
M: 413,51 g/mol.

Em um balão bitubulado, adaptado a um condensador, foi colocado 0,1 g (2,60 mmol) de hidreto de lítio e alumínio. Em seguida, fecharam-se a saída do condensador e a outra saída do balão com rolhas de saia e adaptou-se à rolha de saia do condensador um tubo de nujol. O sistema foi colocado sob banho de gelo e

atmosfera de nitrogênio. Adicionaram-se, lentamente, utilizando-se uma seringa, 4 mL de THF anidro. Uma solução de 0,555 g (1,26 mmol) de **7** em 8 mL de THF anidro foi adicionada lentamente com o auxílio de uma seringa. O banho de gelo foi retirado e o sistema foi deixado sob agitação magnética. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: vapor de iodo sublimado, solução etanólica de ácido sulfúrico 15% v/v e de ninidrina 2% p/v, seguido de aquecimento em estufa). Ao final da reação (aproximadamente 1,5 hora), foram adicionados 1 mL de solução de hidróxido de sódio 5% p/v e 2 mL de água. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (três vezes 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se por destilação do solvente em evaporador rotativo. Foi obtido um óleo transparente que foi utilizado na etapa seguinte, sem purificação prévia. Considerou-se o rendimento de 100%.

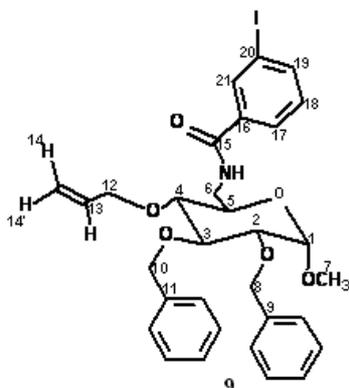
3.4.8 Síntese de cloreto de 3-iodobenzoila (BEAK et al., 1988)



Óleo transparente.
FM: C₇H₄IOCl.
M: 266,51 g/mol.

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo adaptado a um tubo de cloreto de cálcio, foram adicionados 0,600 g (2,30 mmol) de ácido 3-iodobenzóico e 1 mL (2,9 g; 24,50 mmol) de cloreto de tionila. O sistema foi deixado sob refluxo por 2 horas. Ao fim da reação, o cloreto de tionila foi eliminado por co-destilação com benzeno em evaporador rotativo. O resíduo foi utilizado, sem purificação, para sintetizar o composto **9**. Considerou-se o rendimento de 100%.

3.4.9 Síntese de 2,3-di-O-benzil-4-O-aliil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (9) (BEAK et al., 1988)



Sólido branco.

F.M.: C₃₁H₃₄O₆NI.

M: 643,51g/mol.

F.F.: 120,1-121,7 °C.

[α]_D +15,1 (c 1,6; CHCl₃).

O cloreto de 3-iodobenzoíla, obtido conforme descrito no item anterior, foi solubilizado em 10 mL de diclorometano em um balão de fundo redondo. A esta solução foram adicionados 10 mL de solução de hidróxido de sódio 2 mol/L. O composto **8**, obtido conforme descrito no item 3.4.7 a partir de 1,26 mmol de **7**, foi solubilizado em 20 mL de diclorometano e esta solução foi adicionada à solução do cloreto de ácido lentamente. Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: vapor de iodo; solução etanólica de ácido sulfúrico a 15% seguido de aquecimento em estufa). Após 5 minutos de reação, constatou-se que essa já havia terminado. Seguiu-se então a separação das fases orgânica e aquosa. Extraíu-se a fase aquosa com diclorometano. As fases orgânicas foram reunidas, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente em evaporador rotativo. O produto obtido foi purificado por CCS, com eluição em gradiente e o produto foi eluído em hexano/acetato de etila 6:4 e hexano/acetato de etila 1:1. Foi obtido 0,414 g (0,64 mmol) de **9** puro, o que corresponde a um rendimento de 51%.

IV ($\bar{\nu}$ cm⁻¹): 3290 (ν N-H); 2907 (ν C-H alifático); 1640 (ν C=O); 1592, 1497, 1454 (ν C=C aromático); 1547 (δ N-H sobreposta a ν C=C aromático); 737, 695 (δ C-H aromático).

Tabela 3.7 - Dados de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **9**

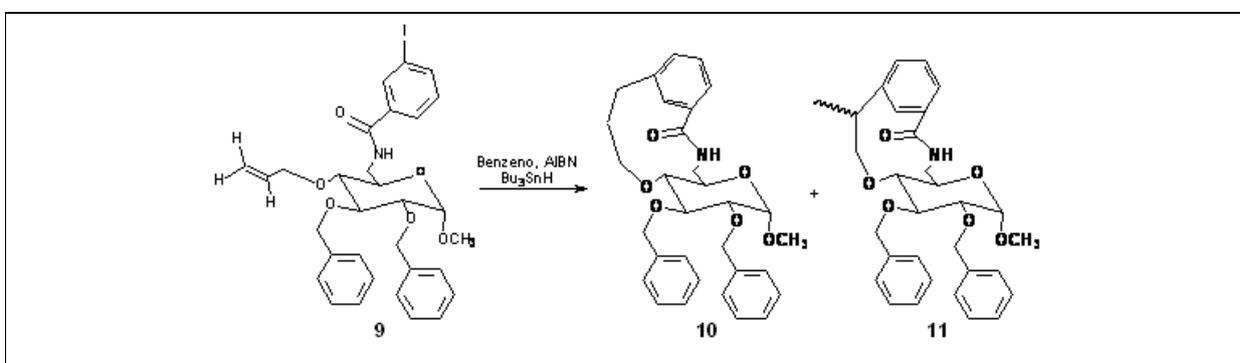
δ	Sinal	Nº de H	J (Hz)	H
3,21	t	1	$J_{4,3} = J_{4,5} = 9,4$	H-4
3,39	s	3	-	H7
3,46	dd	1	$J_{2,3} = 9,4; J_{2,1} = 3,5$	H2
3,59	td	1	$J_{6',6} = 13,7; J_{6',5} = J_{6',NH} = 4,5$	H6'
3,73-3,77	m	1	-	H5
3,86	ddd	1	$J_{6,6'} = 13,7; J_{6,5} = 7,1; J_{6,NH} = 5,8$	H6
3,94	t	1	$J_{3,2} = J_{H3,4} = 9,4$	H3
4,17	dd	1	$J_{12',12} = 12,1; J_{12',13} = 6,0$	H12'
4,34	dd	1	$J_{12,12'} = 12,1; J_{12,13} = 6,8$	H12
4,57	d	1	$J_{1,2} = 3,5$	H1
4,65	d	1	$J_{gem} = 10,6$	H8 ou H10
4,79	d	1	$J_{gem} = 12,1$	H8 ou H10
4,80	d	1	$J_{gem} = 10,6$	H8 ou H10
4,94	d	1	$J_{gem} = 12,1$	H8 ou H10
5,17	dd	1	$J_{14',13} = 10,3; J_{14',14 \text{ ou } 12 \text{ ou } 12'} = 1,5$	H14'
5,27	qd	1	$J_{14,13} = 17,2; J_{14,14'} = J_{14,12} = J_{14,12'} = 1,5$	H14
5,89-5,98	m	1	-	H13
6,40	dd	1	$J_{NH,6} = 5,8; J_{NH,6'} = 4,4$	NH
7,16	t	1	$J_{18,17} = J_{18,19} = 7,8$	H18
7,26-7,37	m	10	-	H arom.
7,67	ddd	1	$J_{17,18} = 7,8; J_{17,21} = 1,5; J_{17,19} = 1,1$	H17
7,82	ddd	1	$J_{19,18} = 7,8; J_{19,21} = 1,5; J_{19,17} = 1,1$	H19
8,06	t	1	$J_{21,19} = J_{21,17} = 1,5$	H21

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ): 40,50 (C6); 55,36 (C7); 68,92 (C5); 73,46 (C10 ou C8); 74,05 (C12); 75,84 (C8 ou C10); 78,97(C4); 79,83(C2); 81,70(C3); 94,29 (C20);

98,14 (C1); 117,58 (C14) 126,04 (C17) 127,72; 127,97; 128,06; 128,43; 128,49 (C aromáticos); 130,25 (C18); 134,59 (C13); 135,96 (C21); 136,45 (C16); 138,07; 138,49 (C9, C11); 140,41 (C19); 165,69 (C15).

Massa de alta resolução (TOF MS ES; TOF MSMS ES): $[C_{31}H_{34}INO_6 + H]^+$: valor calculado m/z 644,1509, valor encontrado m/z 644,1597; $[C_{31}H_{34}INO_6 + K]^+$: valor calculado m/z 682,1067, valor encontrado m/z 682,1193; $[C_{31}H_{34}INO_6 + Na]^+$: valor calculado m/z 666,1328, valor encontrado m/z 666,1329.

3.4.10 Reação de carbociclização radicalar (MARINOVIC; RAMANATHAN, 1983; BECKWITH et. al., 1997)



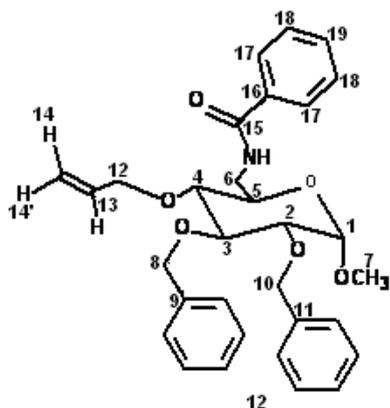
As reações de carbociclização radicalar foram realizadas conforme a técnica descrita abaixo. As concentrações dos reagentes e o tempo de reação foram aqueles descritos na tabela 3.8.

A um balão tritubulado foram adaptados um funil de adição fechado com uma rolha de saia, um condensador de refluxo conectado a um tubo com óleo mineral (escape de gás) e uma rolha de saia para entrada do nitrogênio. Em tal balão foi solubilizada a amida **9** em benzeno anidro previamente tratado. Esta mistura foi mantida sob agitação magnética em temperatura de refluxo (90 °C) e sob atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se lentamente, pelo funil de adição, uma solução contendo 0,06 mmol de AIBN (0,010 g) e Bu_3SnH em benzeno anidro. Após esta adição, a solução foi mantida sob refluxo e agitação magnética por mais uma hora. Ao final deste período, o sistema foi resfriado e o benzeno foi destilado sob pressão reduzida usando o evaporador rotativo. O resíduo foi submetido à purificação em CCS com 10% de KF com eluição em gradiente. Os produtos **9**, **12** e **13** foram eluídos em hexano/acetato de etila 1:1.

Tabela 3.8 - Condições de reação de carbociclicação radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho e produtos obtidos

Reação	Tempo de adição (horas)	Material de partida 9 (mmol)	Concentração final (mmol/L)		Produtos obtidos			
			9	Bu ₃ SnH	9	9 + 12	12	13
1	2	0,15	8,0	12,0	0,0084 g 0,01 mmol 7%	-	0,0098 g 0,02 mmol 13%	0,0070 g 0,01 mmol 7%
2	2	0,15	8,0	12,0	-	0,0125 g	0,0449 g 0,09 mmol 60%	0,0160 g 0,03 mmol 20%
3	5	0,46	4,0	6,0	0,1030 g 0,16 mmol 34%	-	0,0400 g 0,08 mmol 17%	0,0138 g 0,02 mmol 4%
4	5	0,31	4,0	6,0	0,0808 g 0,13 mmol 40%	0,0741 g	-	0,0223 g 0,04 mmol 13%

4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (**12**)



Sólido branco.

F.M.: C₃₁H₃₅O₆N.

M: 517,24 g/mol.

F.F.: 145,9-152,4 °C.; lit.: 148-151 (PRADO *et al.*, 2000).

[α]_D +16,5 (c 2,7 CHCl₃); lit.: +19,0 (c 2,7 CHCl₃) (PRADO *et al.*, 2000).

IV ($\bar{\nu}$ cm⁻¹): 3269 (ν N-H); 2922 (ν C-H alifático); 1639 (ν C=O); 1550 (δ N-H sobreposta a ν C=C aromático); 737, 680 (δ C-H aromático).

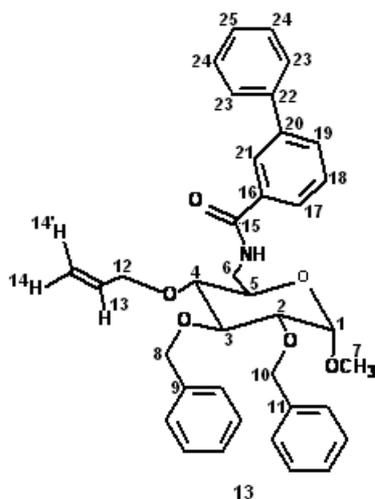
Tabela 3.9 - Dados de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **12**

δ	Sinal	Nº de H	J (Hz)	H
3,23	t	1	$J_{4,3} = J_{4,5} = 9,2$	H-4
3,39	s	3	-	H7
3,46	dd	1	$J_{2,3} = 9,4; J_{2,1} = 3,5$	H2
3,59	td	1	$J_{6',6} = 13,2; J_{6',5} = J_{6',\text{NH}} = 3,9$	H6'
3,74-3,78	m	1	-	H5
3,84	m	1	-	H6
3,94	t	1	$J_{3,2} = J_{3,4} = 9,2$	H3
4,18	dd	1	$J_{12',12} = 12,2; J_{12',13} = 5,9$	H12'
4,33	dd	1	$J_{12,12'} = 12,2; J_{12,13} = 5,6$	H12
4,57	d	1	$J_{1,2} = 3,5$	H1
4,65	d	1	$J_{\text{gem}} = 12,1$	H8 ou H10
4,79	m	2	-	H8 e H10
4,94	d	1	$J_{\text{gem}} = 10,7$	H8 ou H10
5,15	d largo	1	$J_{14',13} = 10,6$	H14'
5,27	dd	1	$J_{14,13} = 17,2; J_{14',14} = 1,4$	H14
5,9	m	1	-	H13
6,35	s largo	1	-	NH
7,25-7,36	m	12	-	H arom.
7,43	d	1	$J_{\text{orto}} = 7,6$	H arom.
7,73	d	2	$J_{17,18} = 8,2$	H17

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ): 40,39 (C6); 55,32 (C7); 69,13 (C5); 73,46 (C10, C8); 74,05 (C12); 75,86 (C8, C10); 78,99 (C4); 79,93 (C2); 81,76 (C3); 98,18 (C1); 117,49 (C14); 126,87; 127,69; 127,95; 128,05; 128,41; 128,49; 128,59; 131,50 (C aromáticos); 134,55 (C16); 134,69 (C13); 138,16; 138,59 (C9, C11); 167,27 (C15).

Massa de alta resolução (TOF MS ES; TOF MSMS ES): $[C_{31}H_{35}O_6N + H]^+$: valor calculado m/z 518,2542, valor encontrado m/z 518,2445; $[C_{31}H_{35}O_6N + Na]^+$: valor calculado m/z 540,2362, valor encontrado m/z 540,2319; $[C_{31}H_{35}O_6N + K]^+$: valor calculado m/z 556,2101, valor encontrado m/z 556,2130.

4-O-alil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**13**)



Sólido branco.
F.M.: $C_{37}H_{39}O_6N$.
 M : 593.27 g/mol.
F.F.: 64,7-66,9 °C.
 $[\alpha]_D +17,2$ (c 1,6; $CHCl_3$).

IV ($\bar{\nu}$ cm^{-1}): 3335 (ν N-H); 2924 (ν C-H alifático); 1643 (ν C=O); 1520 (δ N-H sobreposta a ν C=C aromático); 735 (δ C-H aromático).

Tabela 3.10 - Dados de RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) de **13**

δ	Sinal	Nº de H	J (Hz)	H
3,22-3,39	m	4	-	H4 e H7
3,46	dd	1	$J_{2,3} = 9,2$; $J_{2,1} = 3,4$	H2
3,68-3,65	m	1	-	H6'
3,7-3,79	m	1	-	H5
3,85-3,88	m	1	-	H6
3,95	t	1	$J_{3,2} = J_{3,4} = 9,2$	H3
4,18	dd	2	$J_{12',12} = 11,3$; $J_{12',13} = 5,2$	H12'
4,34	dd	2	$J_{12,12'} = 11,3$; $J_{12,13} = 5,0$	H12
4,35	d	1	$J_{1,2} = 3,4$	H1

Tabela 3.10 (Continuação)

4,64	d	1	$J_{gem} = 12,3$	H8 ou H10
4,79	m	2	-	H8 e H10
4,93	d	1	$J_{gem} = 10,6$	H8 ou H10
5,14	d	1	$J_{14',13} = 9,6$	H14'
5,27	d largo	1	$J_{14,13} = 17,3$	H14
5,83-5,97	m	1	-	H13
6,46	s largo	1	-	NH
7,26-7,39	m	12	-	H18 e H arom.
7,44-7,51	m	2	-	H arom.
7,58	d	2	$J_{orto} = 7,9$	H arom.
7,79-7,67	m	2	-	H17 e H arom.
7,97	s largo	1	-	H21

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ): 40,48 (C6); 55,33 (C7); 69,13 (C5); 73,47 (C10 ou C8); 74,06 (C12); 75,83 (C8, C10); 79,05 (C4); 79,93 (C2); 81,75 (C3); 98,17 (C1); 117,47 (C14); 125,47; 125,88; 127,21; 127,53; 127,68; 127,78; 127,95; 128,05; 128,41; 128,48; 128,90; 129,01; 130,20 (C aromáticos); 134,7 (C13); 135,16 (C16); 138,15 e 138,6 (C9, C11); 140,27 (C20 ou C22); 141,81 (C 20 ou C22); 167,24 (C15).

Massa de alta resolução (TOF MS ES; TOF MSMS ES): $[\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{N} + \text{H}]^+$: valor calculado m/z 594,2855, valor encontrado m/z 594,288; $[\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{N} \text{Na}]^+$: valor calculado m/z 616,2675, valor encontrado m/z 616,273.

3.5 Testes de atividades antibacteriana e antifúngica

Foram realizados testes de atividade antibacteriana e antifúngica com **6**, **7** e com as substâncias inéditas **9**, **12** e **13** (figura 3.1), no Laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico (Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, UFMG), sob a coordenação da Profa. Elzília de Aguiar Nunan.

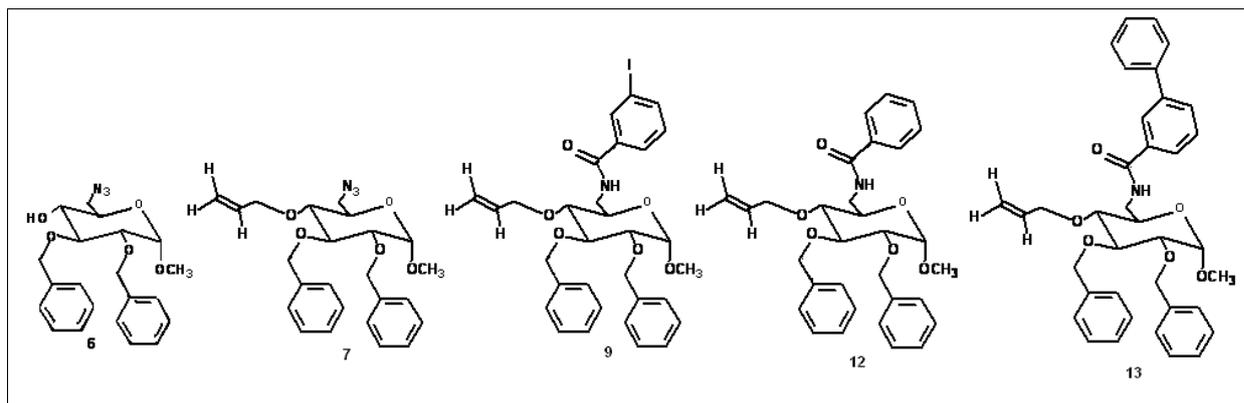


Figura 3.1 – Substâncias submetidas ao teste de atividade antifúngica e antibacteriana.

A atividade antimicrobiana das substâncias foi determinada contra os fungos e bactérias especificados na tabela 3.11.

Tabela 3.11 – Microorganismos utilizados para os testes de atividade antimicrobiana

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

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

Prepararam-se inóculos a 0,05 % v/v, a partir de culturas de 24 horas, suspensas em solução salina 0,9 % estéril. Os inóculos foram padronizados em espectrofotômetro a 40 % de transmitância e a um comprimento de onda de 580 nm, empregando-se

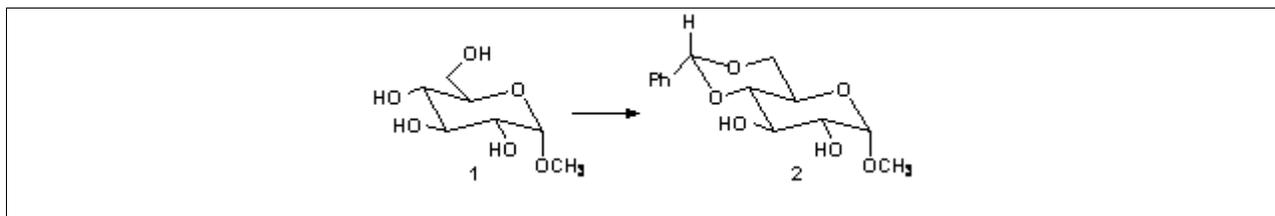
solução salina como branco. Para *B. subtilis* e fungos acrescentou-se à salina Tween 80 a 0,2 % v/v.

As amostras foram ensaiadas em triplicata, empregando-se o método convencional de difusão em ágar (FARMACOPÉIA..., 1988). Discos de papéis estéreis (diâmetro de 6 mm) foram impregnados com 20 µL das soluções das substâncias **6**, **7**, **9**, **12** e **13** (1 mg/mL em clorofórmio). Como controle positivo, os discos foram impregnados com 10 µL das soluções de cloranfenicol, gentamicina e anfotericina B. Como prova em branco, os discos foram impregnados com clorofórmio.

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

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese de 4,6-O-benzilideno- α -D-glicopiranosídeo de metila (**2**)



A primeira etapa da rota de síntese planejada para a obtenção da benzamida **9** (p. 26) envolve a proteção das hidroxilas em C4 e C6 do α -D-glicopiranosídeo de metila (**1**) na forma de acetal benzilidênico. Usualmente, esse é o grupo de escolha para proteção de tais hidroxilas de carboidratos, quando se deseja manter as outras hidroxilas livres, para promover transformações químicas seletivas posteriores. Esse grupo é removido em condições brandas (meio aquoso ligeiramente ácido), nas quais muitos grupos funcionais são resistentes (HALL, 1980; COLLINS; FERRIER, 1995).

Devido à variação no tamanho dos anéis e a configuração dos centros estereogênicos de carboidratos na forma cíclica, as reações com aldeídos para levar à formação de acetais são freqüentemente complexas, e a natureza dos produtos depende de muitos fatores. Nos anéis piranosídicos pode haver formação em quantidades apreciáveis de acetais de seis membros, envolvendo as hidroxilas de C-4 e C-6, e de cinco membros com hidroxilas vicinais *cis* (COLLINS; FERRIER, 1995; SOLOMONS; FRYHLE, 2001).

No caso específico do α -D-glicopiranosídeo de metila (**1**) a formação do acetal 4,6-benzilidênico (**2**) é favorecida cineticamente, pelo fato de a hidroxila em C6 ser primária, e termodinamicamente por se formar anel de seis membros com o grupo volumoso (fenila) em posição equatorial (COLLINS; FERRIER, 1995).

Para a obtenção do acetal benzilidênico **2** foram utilizados benzaldeído e cloreto de zinco (HALL, 1980). O complexo zinco-benzaldeído funciona como catalisador e é essencial para o bom rendimento de produto. Para a melhor formação do complexo, o cloreto de zinco e o benzaldeído devem ser adicionados primeiro, e só após a formação de uma pasta branca, que caracteriza a formação do complexo, é que o

glicopiranosídeo de metila (**1**) deve ser adicionado (HALL, 1980). O mecanismo da reação de formação de **2** está representado na figura 4.1.

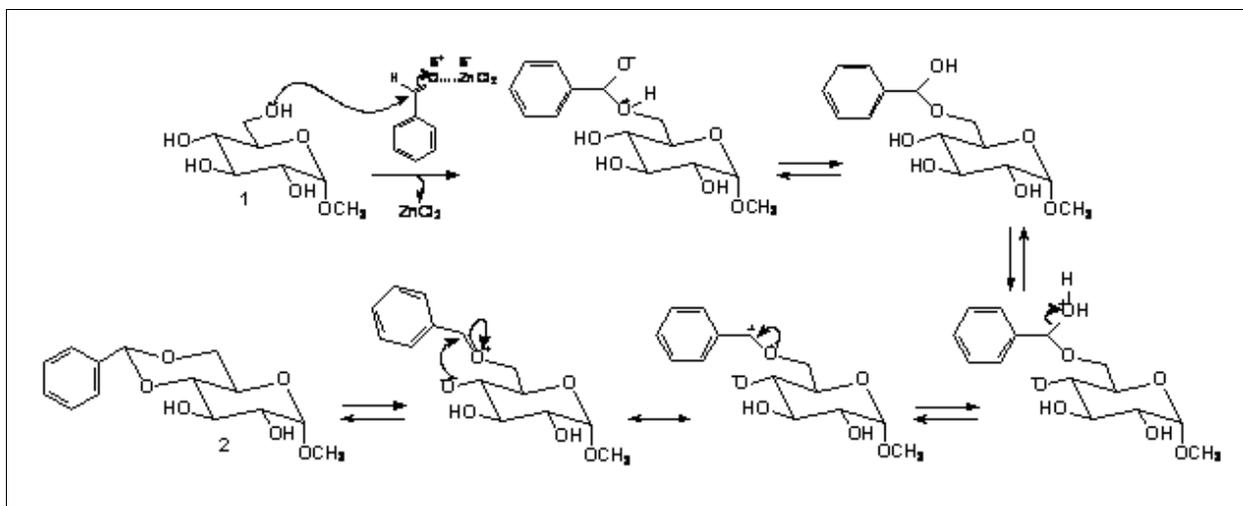


Figura 4.1 – Mecanismo de formação do acetal benzilidênico **2**.

A substância **2** foi obtida como um sólido branco, com rendimento de 49%. O ponto de fusão e o poder rotatório específico do produto obtido foram compatíveis com aqueles descritos na literatura para o acetal **2** (HALL, 1980). A formação da substância **2** foi confirmada pelas análises dos espectros no IV e de RMN. No espectro no IV (figura 4.2) verificaram-se, além de outras bandas, aquelas relativas à deformação axial de ligação O-H (3349 cm^{-1}) e às deformações axiais e angulares de anel aromático (3065 cm^{-1} , ν C-H aromático; 1452 cm^{-1} , 1421 cm^{-1} , ν C=C aromático; 747 cm^{-1} , 696 cm^{-1} , δ C-H δ aromático). No espectro de RMN ^1H (figura 4.3) os sinais entre δ 7,49 e 7,33, relativos a cinco hidrogênios aromáticos, e o simpleto em δ 5,48, referente ao hidrogênio benzilidênico, indicam a formação de **2**. No espectro de RMN ^{13}C (figura 4.5), observam-se, além dos sinais dos carbonos do açúcar, sinais referentes aos quatro tipos de carbonos aromáticos (δ 126,29, 128,20, 129,11 e 137,02) e ao carbono benzilidênico (δ 101,78). Nos mapas de contornos COSY e HMQC (figuras 4.4 e 4.6) observam-se as correlações que confirmaram ou permitiram identificar os sinais de hidrogênios e carbonos. As atribuições dos sinais de hidrogênios e carbonos do intermediário **2**, assim como de todas as outras substâncias sintetizadas, encontram-se apresentadas nas respectivas tabelas no item “Materiais e Métodos”.

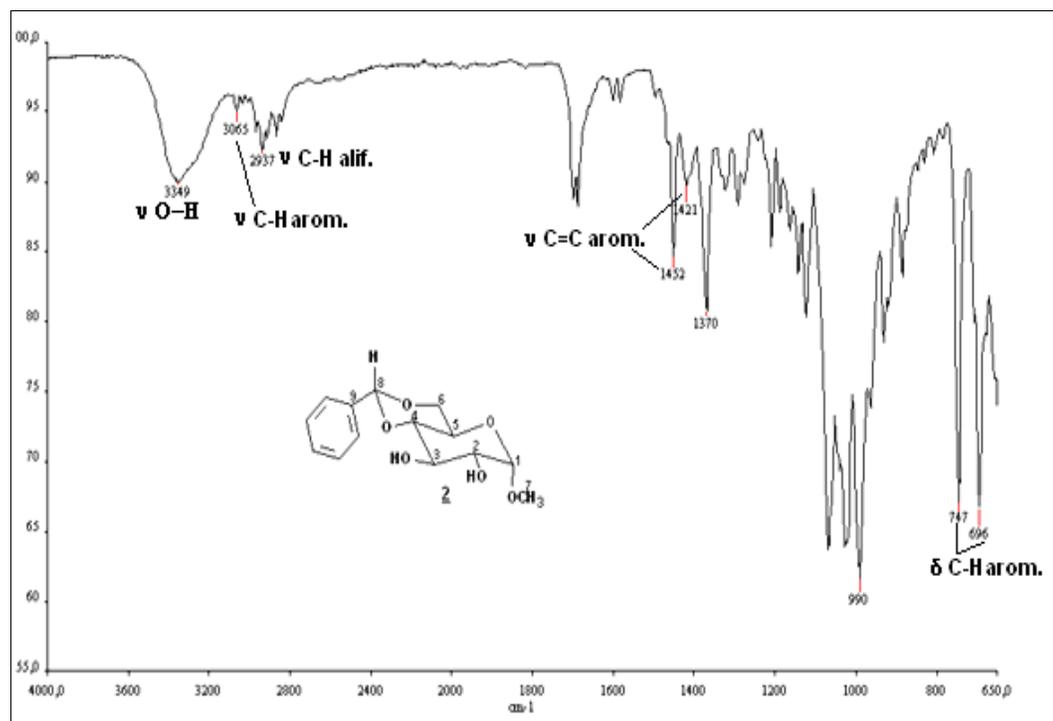


Figura 4.2 – Espectro no IV de 2.

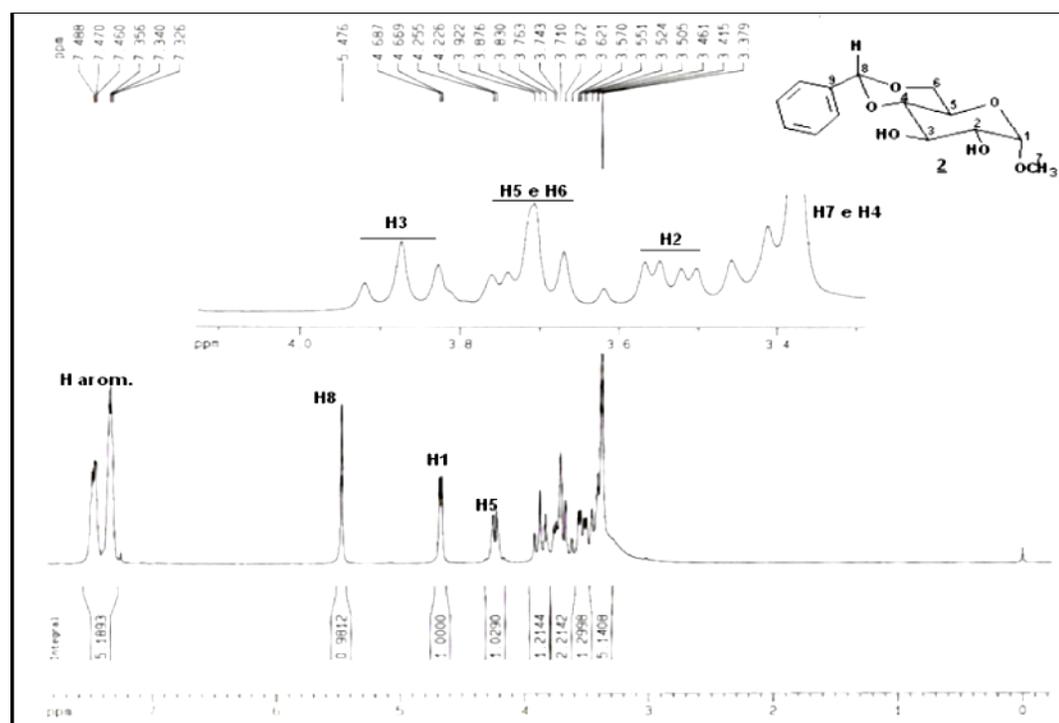


Figura 4.3 – Espectro de RMN ^1H de 2 (CDCl_3 , 200 MHz).

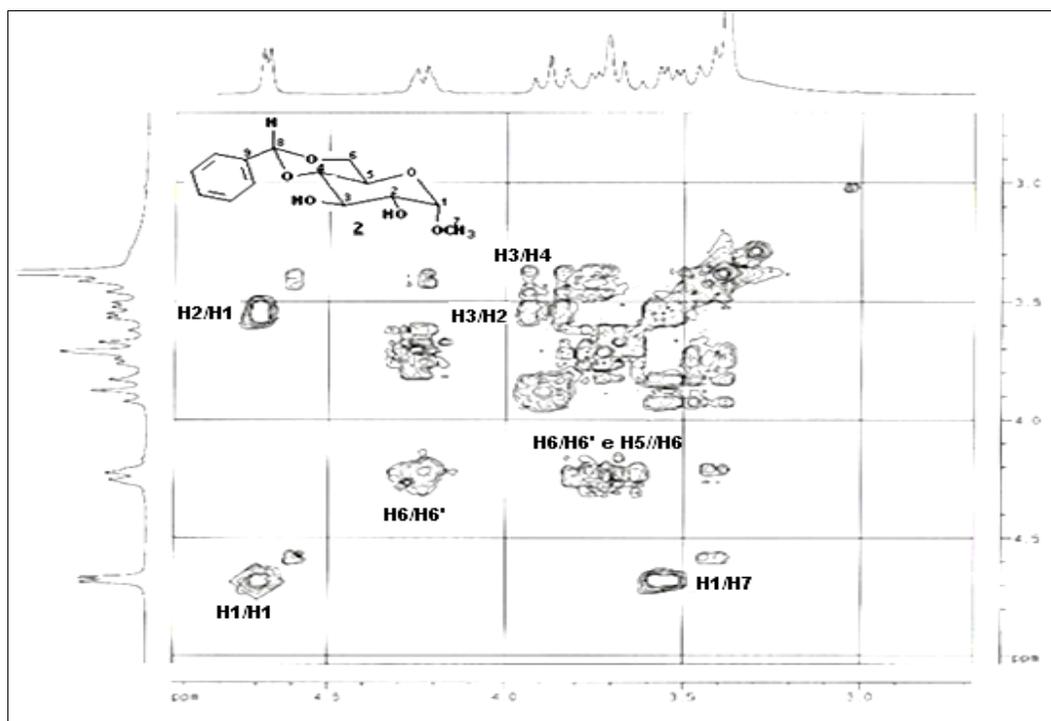


Figura 4.4 – Mapa de contornos COSY de **2** (CDCl₃, 200 MHz).

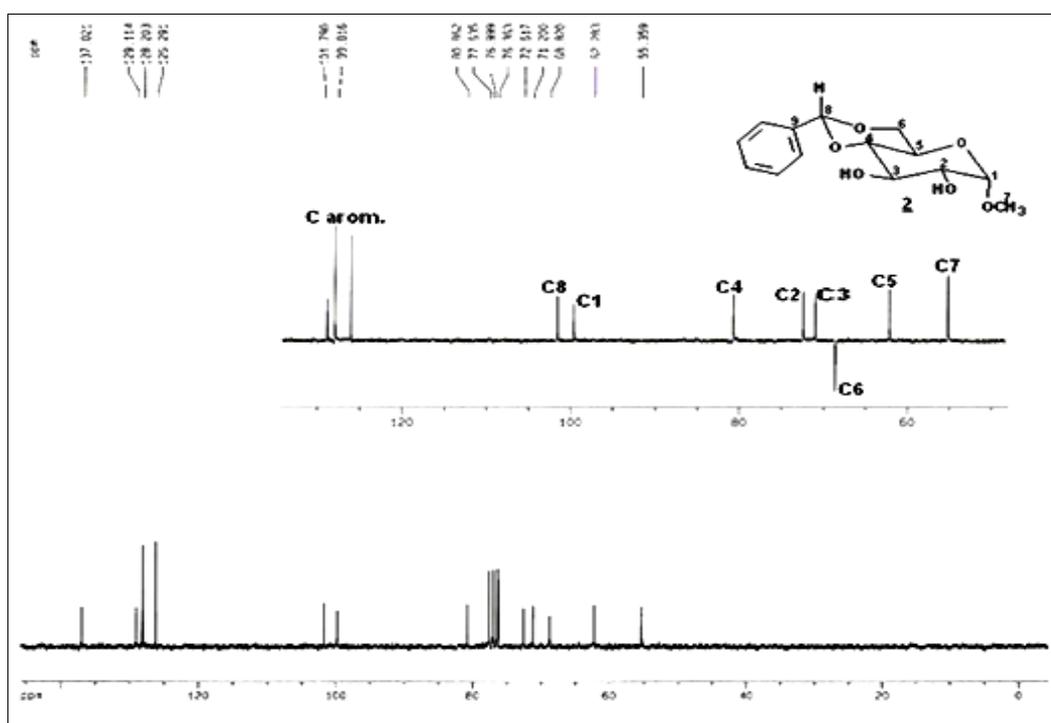


Figura 4.5 - Espectro de RMN ¹³C e DEPT 135 de **2** (CDCl₃, 50 MHz).

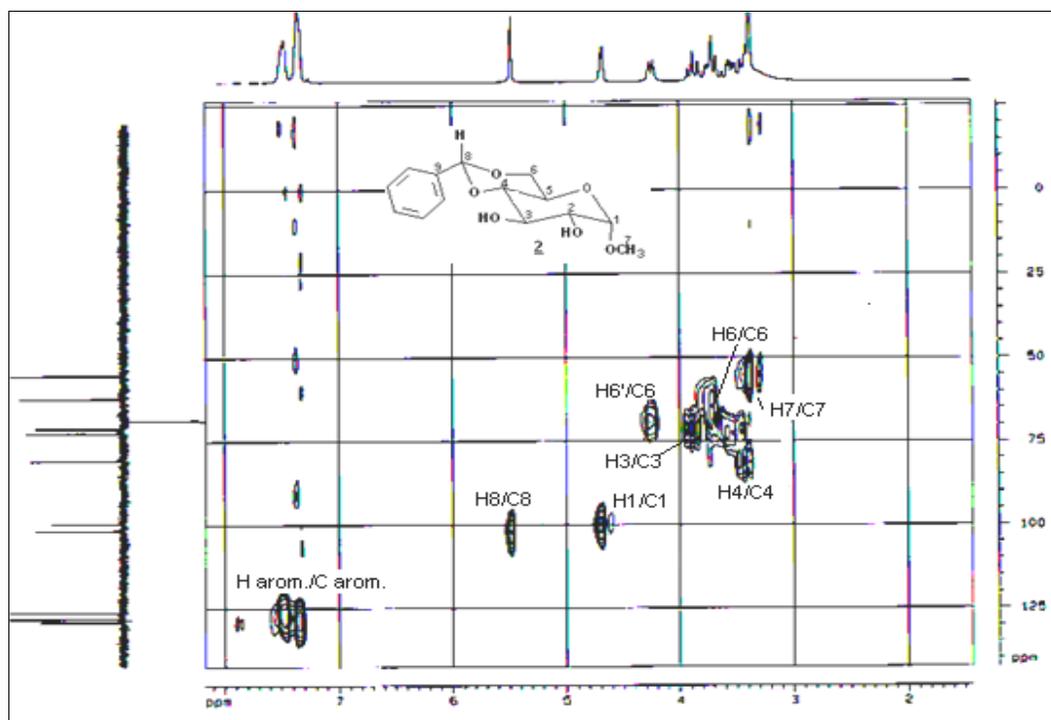
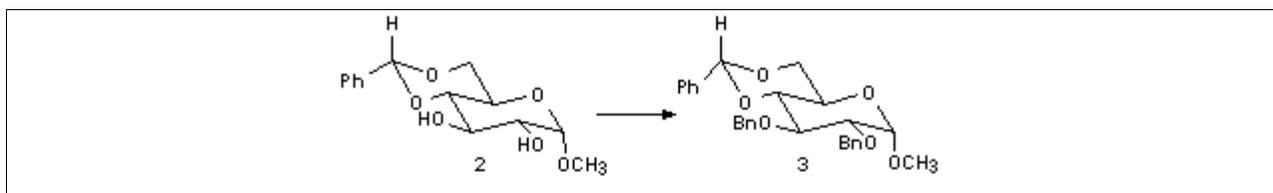


Figura 4.6 – Mapa de contornos HMQC de **2** (CDCl₃, 50 MHz).

4.2 Síntese de 2,3-di-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilideno- α -D-glicopiranosídeo de metila (**3**)



Esta etapa tem por objetivo proteger as hidroxilas de C2 e C3. Foi planejada para que se pudesse promover as transformações subseqüentes em C4 e C6 e a reação de carbociclicação radicalar que levaria às benzomacrolactamas **10** e/ou **11** (figura 2.1, p. 24). Além disso, o grupo *O*-benzil em C2 e C3 faz parte da estrutura das benzomacrolactamas possíveis de serem formadas.

A estabilidade dos éteres benzílicos sob condições ácidas e básicas e a possibilidade de remoção do grupo benzila em condições nas quais a maior parte dos grupos funcionais são estáveis, são características que os tornam grupos protetores de

importância fundamental na síntese orgânica, especialmente na química de compostos polihidroxiados, como os carboidratos (COLLINS; FERRIER, 1995).

No método clássico de transformação de hidroxilas em éteres, síntese de Williamson, utilizam-se base forte e haleto de alquila (SOLOMONS; FRYHLE, 2001). Para a síntese de éter benzílico, além da metodologia clássica, podem-se utilizar cloreto de benzila em excesso e hidróxido de potássio pulverizado (COLLINS; FERRIER, 1995; FRÉCHET; BAER, 1974) e o método de catálise de transferência de fase (PIETRASZKIEWCZ; JURCZAK, 1984; COLLINS; FERRIER, 1995; LUCCHESI; MARZORATI, 2000).

A técnica de transferência de fase é utilizada para provocar ou acelerar a reação entre substâncias que estão dissolvidas em ou que constituam fases diferentes, pela atuação de um agente transferidor. Esse agente ou catalisador forma um par iônico com a espécie química da fase aquosa, que dessa forma é extraída para a fase orgânica, reagindo com o substrato ali presente (LUCCHESI; MARZORATI, 2000). Esse método apresenta vantagens em relação a outros, tais como:

- utilização de condições mais brandas de reação (temperaturas mais baixas e bases mais fracas);
- utilização de solventes sem a necessidade de tratamentos prévios para torná-los anidros;
- aumento da velocidade das reações;
- simplicidade operacional (LUCCHESI; MARZORATI, 2000).

Para a alquilação de álcoois com haletos de alquila, que leva à formação de éteres, a catálise de transferência de fase é largamente utilizada, e os sais de amônio quaternários, como o brometo de tetrabutilamônio, são os catalisadores mais usados, estando disponíveis comercialmente. Nesse tipo de reação, o alcóxido formado na interface do sistema é transferido da fase aquosa para a fase orgânica pela formação de um par iônico com o cátion do catalisador. Na fase orgânica, o alcóxido reage com o haleto de alquila. Os principais equilíbrios envolvidos nessa reação estão representados na figura 4.7 (LUCCHESI; MARZORATI, 2000).

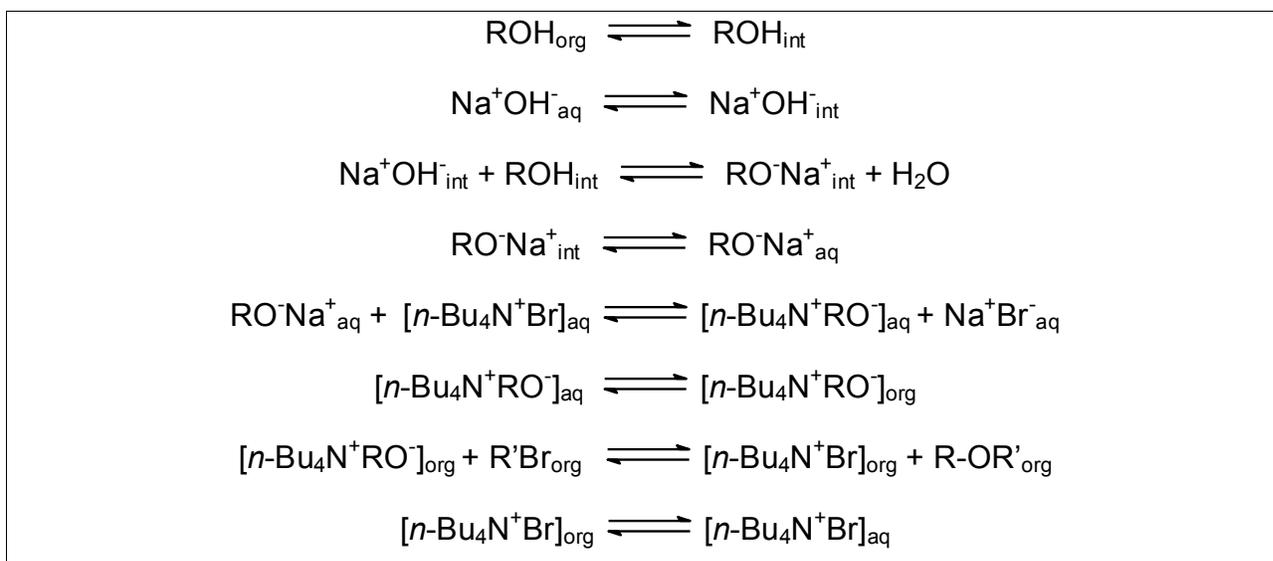


Figura 4.7 – Equilíbrios envolvidos na reação de catálise de transferência de fase.

Optou-se por promover a dibenzilação de **2**, utilizando a metodologia de catálise de transferência de fase (PIETRASZKIEWCZ; JURCZAK, 1984), tendo em vista as vantagens desta técnica. A substância **3**, um sólido branco com ponto de fusão e o poder rotatório específicos compatíveis com aqueles descritos na literatura, foi obtida com 48% de rendimento.

A ausência de banda referente à deformação axial da ligação O-H no espectro no IV (figura 4.8) e a presença de sinais entre δ 7,47 e 7,23, relativos a 15 hidrogênios aromáticos, e de sinais referentes a quatro hidrogênios benzílicos (δ 4,68 a 4,94) no espectro de RMN ^1H (figura 4.9), foram evidências espectrais importantes para a confirmação da introdução de dois grupos benzila. Além disso, foi possível identificar no espectro de RMN ^{13}C (figura 4.11), com auxílio do sub-espectro DEPT 135 (figura 4.11), os sinais dos carbonos benzílicos (δ 73,74 e 75,29). A atribuição detalhada dos sinais, que foi possível com auxílio dos espectros bidimensionais COSY (figura 4.10) e HMQC (figura 4.12), encontra-se no item “Materiais e Métodos”.

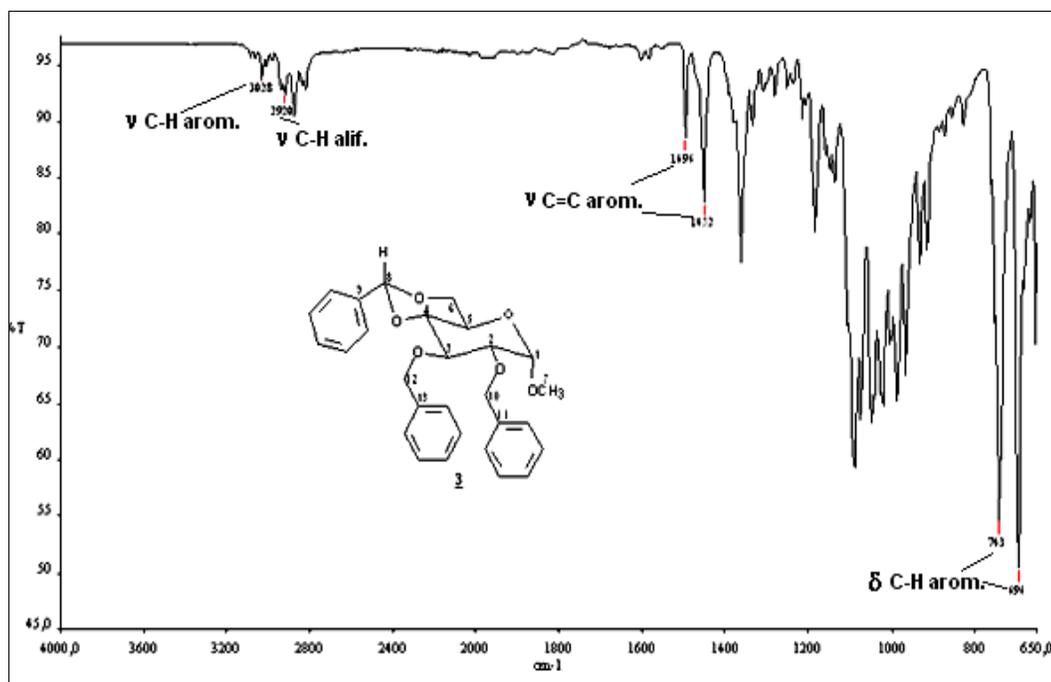


Figura 4.8 – Espectro no IV de 3.

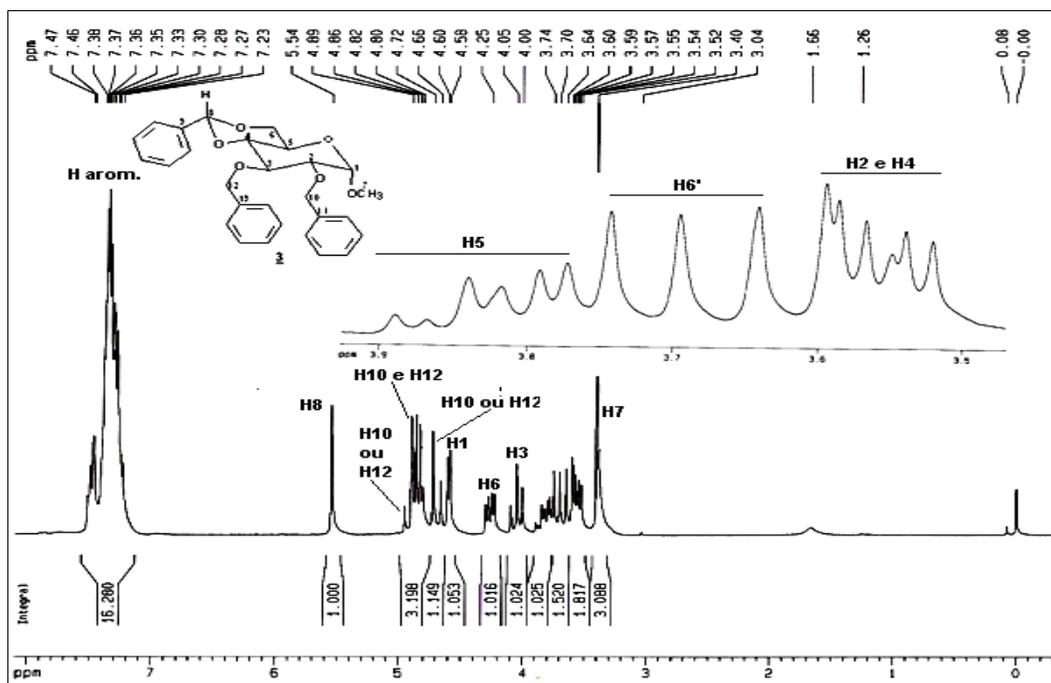


Figura 4.9 – Espectro de RMN ¹H de 3 (CDCl₃, 200 MHz) - ampliação entre δ 3,5 e 3,9.

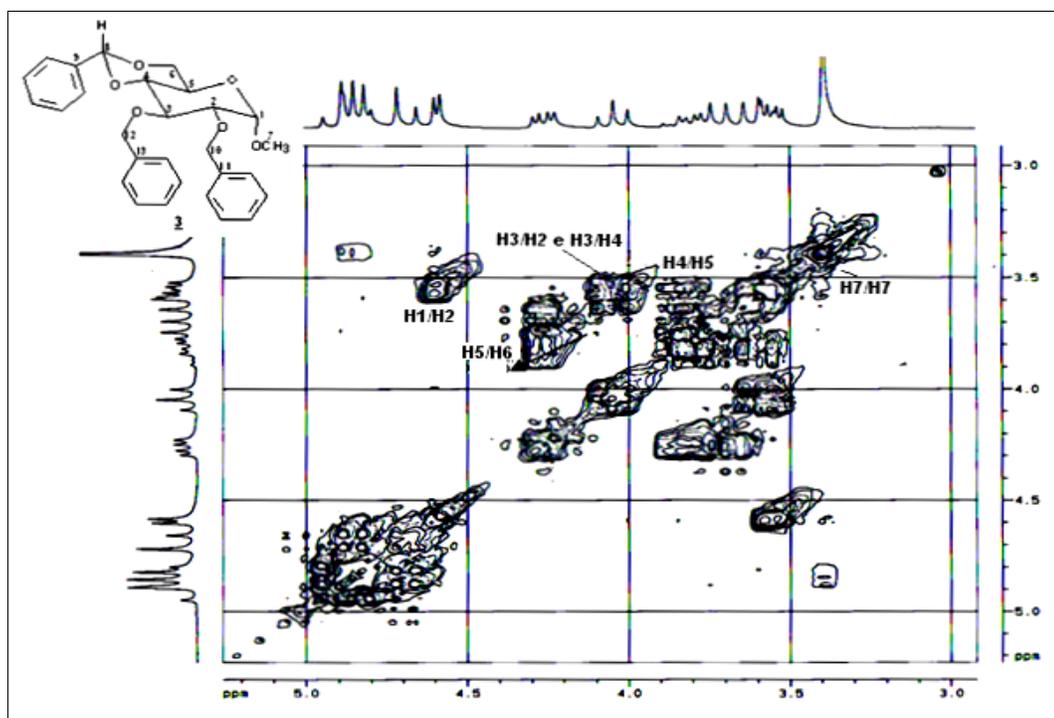


Figura 4.10 – Mapa de contornos COSY de **3** (CDCl₃, 200 MHz).

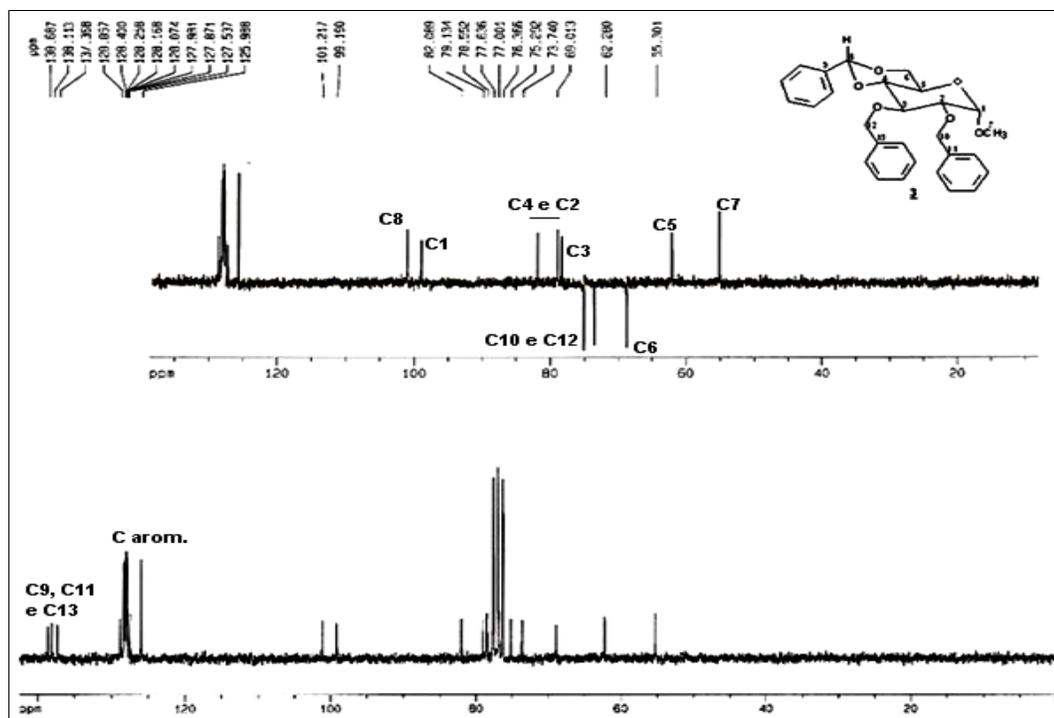


Figura 4.11– Espectro de RMN ¹³C e DEPT 135 de **3** (CDCl₃, 50 MHz).

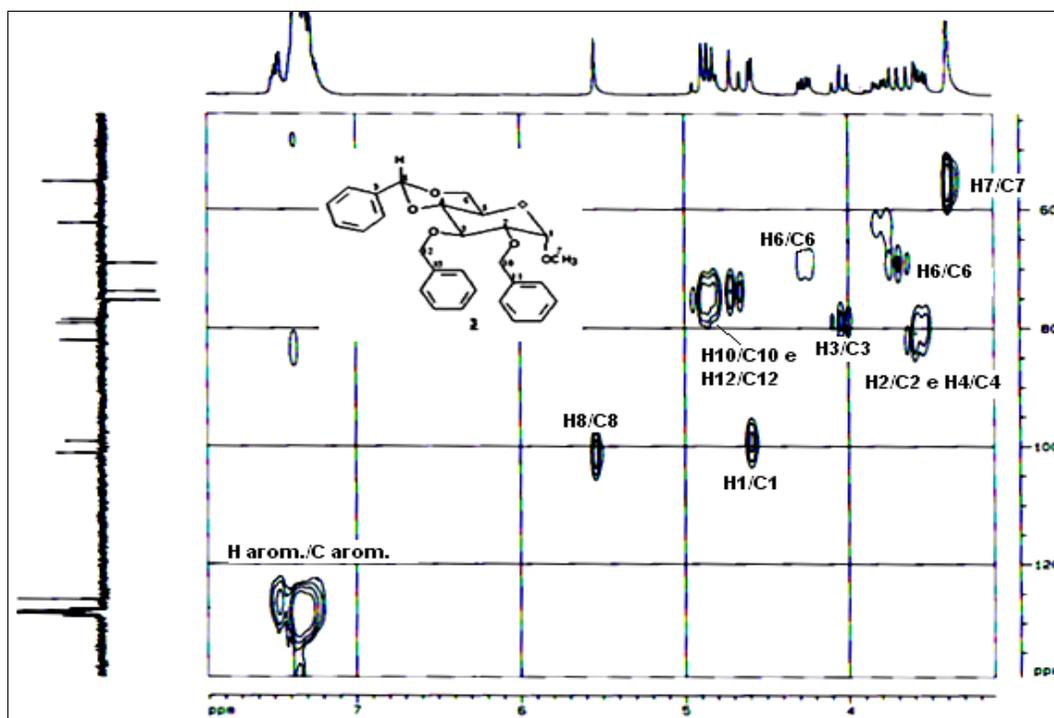
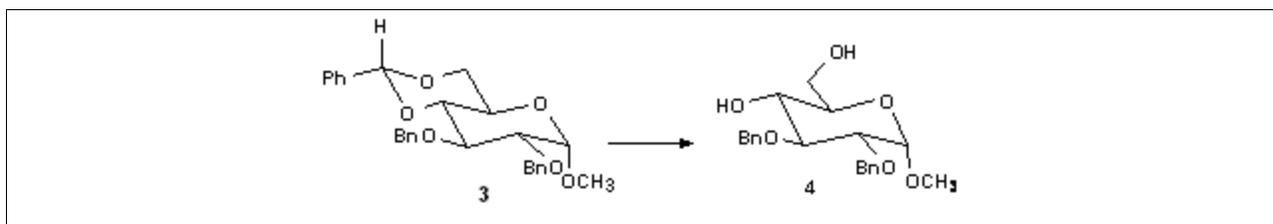


Figura 4.12 – Mapa de contornos HMBC de **3** (CDCl_3 , 50 MHz).

4.3 Síntese de 2,3-di-O-benzil- α -D-glicopiranosídeo de metila (**4**)



Conforme consta do plano de síntese de **9** (figura 2.2, p. 26), para dar seqüência à rota de síntese, é preciso promover a remoção do grupo acetal benzilidênico.

Muitos métodos encontram-se descritos na literatura para remoção do grupo acetal benzilidênico, entre eles a hidrogenólise catalítica utilizando Pd-C e hidrogênio. Uma desvantagem desse método é a falta de seletividade, podendo ocorrer a remoção simultânea dos grupos benzila (XIA; HUI, 1996). Classicamente a hidrólise de acetal benzilidênico é desenvolvida utilizando-se água e catálise ácida (BINKLEY, 1988; CIOLETTI *et al.*, 2000; COURI *et al.*, 2005).

Hidrólise em meio ácido seria condição suficiente para a clivagem dos dois grupos acetais presentes em **3**. No entanto, em condições brandas de hidrólise, é possível remover regioseletivamente o grupo benzilidênico (BINKLEY, 1988). Assim optou-se por adotar a metodologia de hidrólise catalisada por ácido para a obtenção de **4** (BELL; LORBER, 1940). O mecanismo da reação de hidrólise encontra-se representado na figura 4.13.

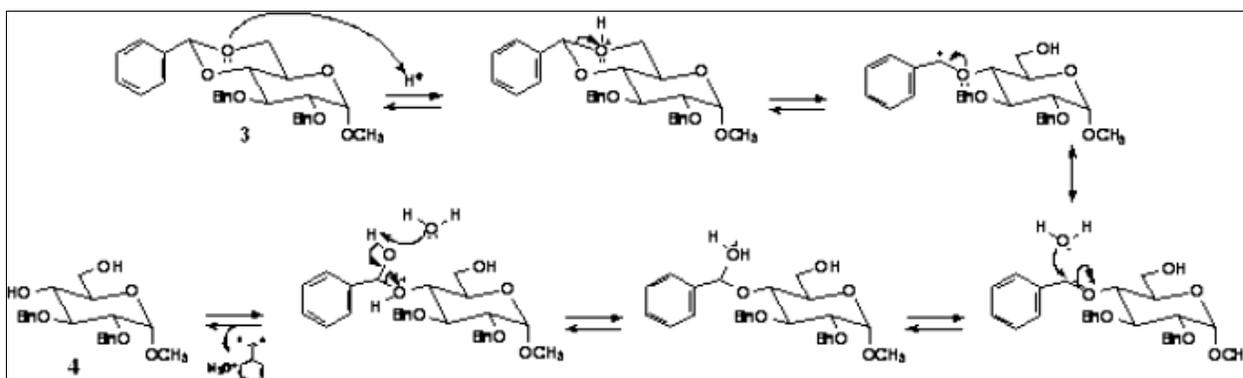


Figura 4.13 – Mecanismo de remoção do grupo acetal benzilidênico de **3**.

O produto **4** foi obtido como um sólido branco, com 53% de rendimento e as características físico-químicas foram compatíveis com as descritas na literatura para o 2,3-di-O-benzil- α -D-glicopiranosídeo de metila (BELL; LORBER, 1940).

Em outra técnica descrita na literatura para a remoção do acetal benzilidênico utiliza-se a irradiação de microondas para promover o aquecimento necessário para acelerar a reação de remoção do grupo acetal benzilidênico (COURI *et al.*, 2005). A substância **4** foi obtida também utilizando-se a metodologia descrita por Couri e colaboradores com pequenas alterações. Utilizou-se um aparelho de microondas doméstico adaptado, cuja fotografia pode ser visualizada na figura 4.14. Foi obtido um sólido branco, com rendimento de 100%. As características físico-químicas do produto obtido por hidrólise em microondas foram compatíveis com as descritas na literatura para o 2,3-di-O-benzil- α -D-glicopiranosídeo de metila (**4**) (BELL; LORBER, 1940).



Figura 4.14 – Aparelho de microondas adaptado utilizado para a remoção do acetal benzilidênico (Departamento de Química/ICEX – UFMG).

Ao se comparar os resultados das reações de hidrólise ácida sob aquecimento tradicional e em microondas, verifica-se que a segunda técnica apresentou vantagens, como redução do tempo de reação de 23 horas para 10 minutos, e aumento no rendimento de 53% para 100%.

A confirmação da eliminação do grupo acetal benzilidênico foi feita com base nos espectros no IV (figura 4.15) e de RMN (figuras 4.16 e 4.17). No espectro no IV observa-se banda característica da ligação O-H (3272 cm^{-1}) e no espectro de RMN ^1H observam-se sinais relativos a apenas 10 hidrogênios aromáticos (δ 7,25-7,33). No espectro de RMN ^{13}C não se observa o sinal do carbono benzilidênico presente no espectro de **2** (δ 101,78) e de **3** (δ 101,21). A permanência do grupo metoxila, indicada pelos sinais em δ 55,24 no espectro de RMN ^{13}C e em δ 3,36 no espectro de RMN ^1H , confirmam a permanência do grupo metoxila e a regioseletividade da hidrólise.

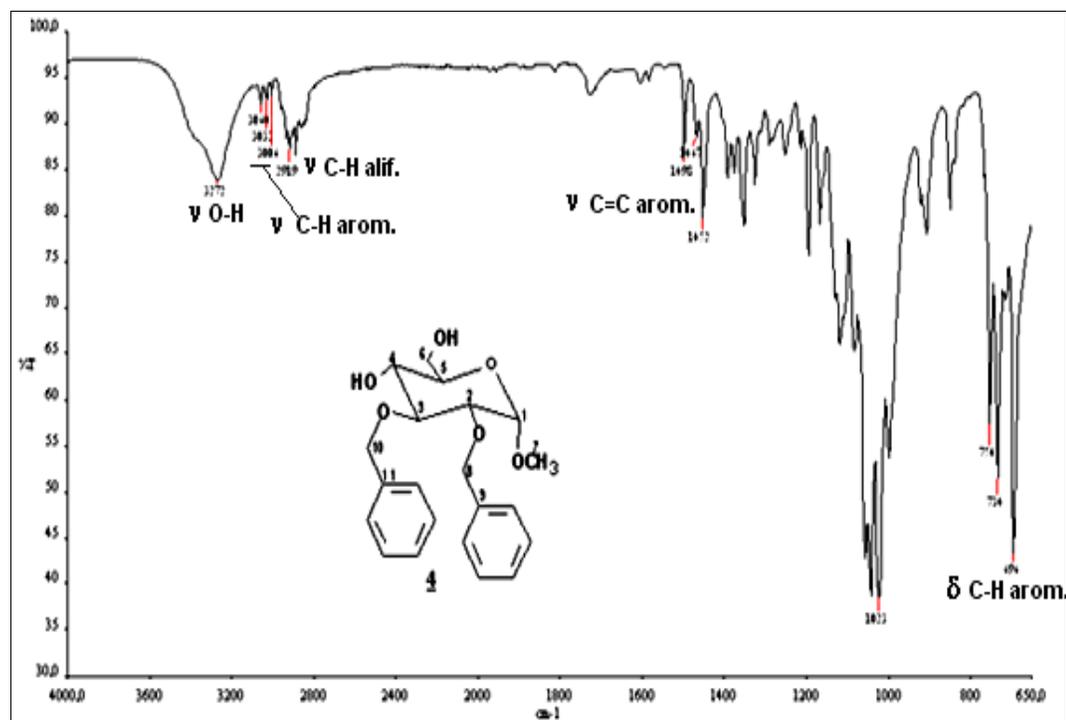


Figura 4.15 – Espectro no IV de 4.

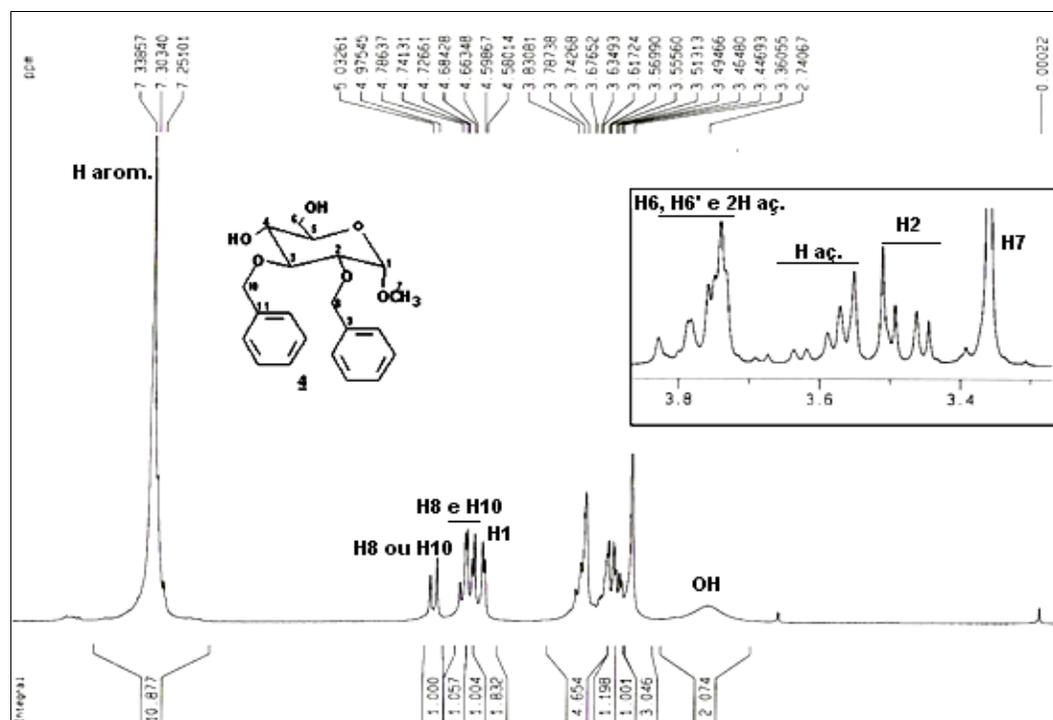


Figura 4.16 – Espectro de RMN ¹H de 4 (CDCl₃, 200 MHz) - ampliação entre δ 3,3 e 3,8.

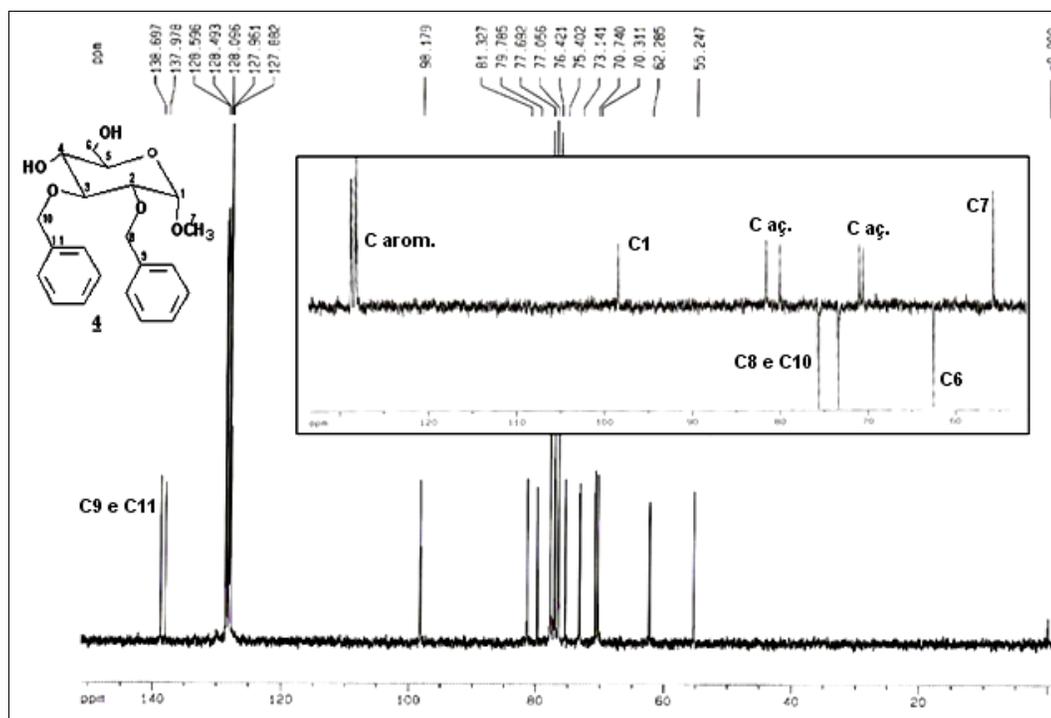
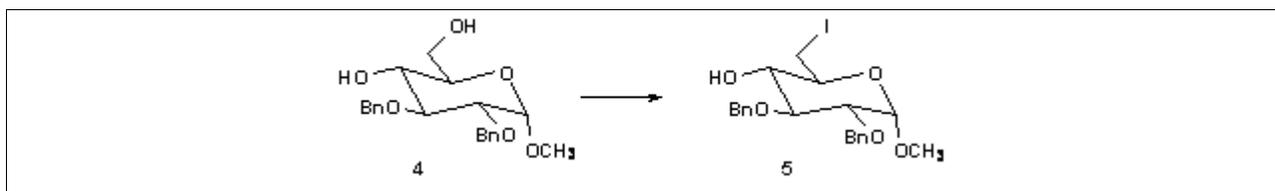


Figura 4.17 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 de **4** (CDCl_3 , 50 MHz).

4.4 Síntese de 2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila (**5**)



Segundo Binkley (BINKLEY, 1988), a transformação da hidroxila em grupo abandonador, como os halogênios, seguida de substituição por grupo azido e posterior redução constitui a estratégia mais adequada de se obter desoxiaminoaçúcares, como **8**, precursor da amida desejada **9**.

Uma variedade de reagentes são utilizados para a substituição regioseletiva da hidroxila em C6 de carboidratos por halogênio, entre eles cloreto de metanossulfonila em *N,N*-dimetilformamida, *N*-halosuccinimida e trifetilfosfina em *N,N*-dimetilformamida e tetra-haleto de carbono e triarilfosfina em piridina (ANISUZZAMAN *et al.*, 1978).

A estratégia clássica para obtenção de 6-desoxi-iodo-açúcares consiste na transformação da hidroxila de C6 em ésteres sulfônicos (tosilato e mesilato) e subsequente substituição dos grupos O-tosila e O-mesila por iodeto (GAREGG; SAMUELSSON, 1980).

Um método alternativo para a substituição de hidroxila por iodo e que vem sendo amplamente utilizado na química de carboidratos envolve o uso de trifetilfosfina, imidazol e iodo em tolueno sob refluxo. O imidazol tem um papel crucial na solubilização dos reagentes. Apenas a trifetilfosfina e o iodo em tolueno não se solubilizam e assim a reação se torna inviável. Em presença de imidazol, forma-se um complexo trifetilfosfina-iodo-imidazol solúvel e rapidamente ocorre a reação com o álcool. É indispensável a adição de imidazol, trifetilfosfina e iodo inicialmente (em tolueno) para que o complexo se forme, e só então é adicionado o substrato. O mecanismo da reação encontra-se representado na figura 4.18 (GAREGG; SAMUELSSON, 1980).

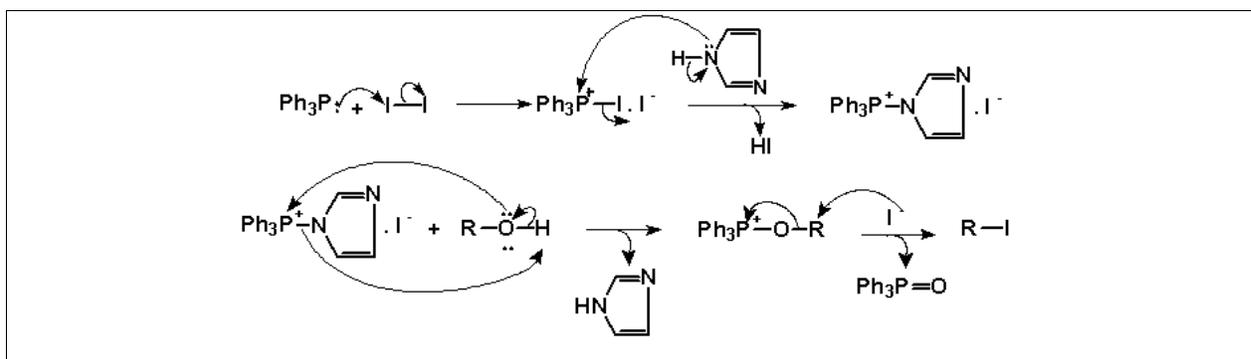


Figura 4.18 – Mecanismo de substituição de grupo hidroxila por iodo.

Para a obtenção de **5**, optou-se por substituir a hidroxila de C6 por iodo, o halogênio mais facilmente deslocado por um nucleófilo como o íon azida (ANISUZZAMAN *et al.*, 1978), utilizando a metodologia em que são utilizados trifetilfosfina-iodo-imidazol em tolueno (GAREGG; SAMUELSSON, 1980; KÖHN; SCHIMIDT, 1987). Embora a substância **4** apresente duas hidroxilas livres (C4 e C6), a halogenação regioseletiva da hidroxila em C6 é possível por se tratar de uma hidroxila primária e, portanto, menos impedida estericamente. Assim, a regioseletividade da halogenação pode ser

conseguida pelo controle cinético da reação, ou seja, acompanhando-se sua evolução por CCD.

A substância **5** foi obtida como um óleo transparente com rendimento de 51% e foi caracterizada utilizando-se os espectros no IV (figura 4.19), de RMN ^1H (figura 4.20) e de RMN ^{13}C (figura 4.21). No espectro de RMN ^{13}C do composto iodado observa-se o sinal de C6 mais próximo do TMS (δ 7,05) quando comparado com o sinal do mesmo carbono no espectro da substância **4** (δ 62,28). Essa alteração substancial de deslocamento químico se deve ao fato de o iodo ser menos eletronegativo que a hidroxila e, sobretudo, por esse átomo exercer o “efeito do átomo pesado” (SILVERSTEIN *et al.*, 2005). As evidências de que a substituição da hidroxila foi regioseletiva, apenas em C6, foram a presença de uma banda em 3471 cm^{-1} , referente à ligação O-H no espectro no IV (figura 4.19) e o sinal em δ 2,29, referente a um hidrogênio de hidroxila observado no espectro de RMN ^1H (figura 4.20). A análise do mapa de contornos HMQC (figura 4.22) confirmou ou permitiu fazer as atribuições dos sinais de hidrogênio e carbono, que estão especificadas no item “Materiais e Métodos”.

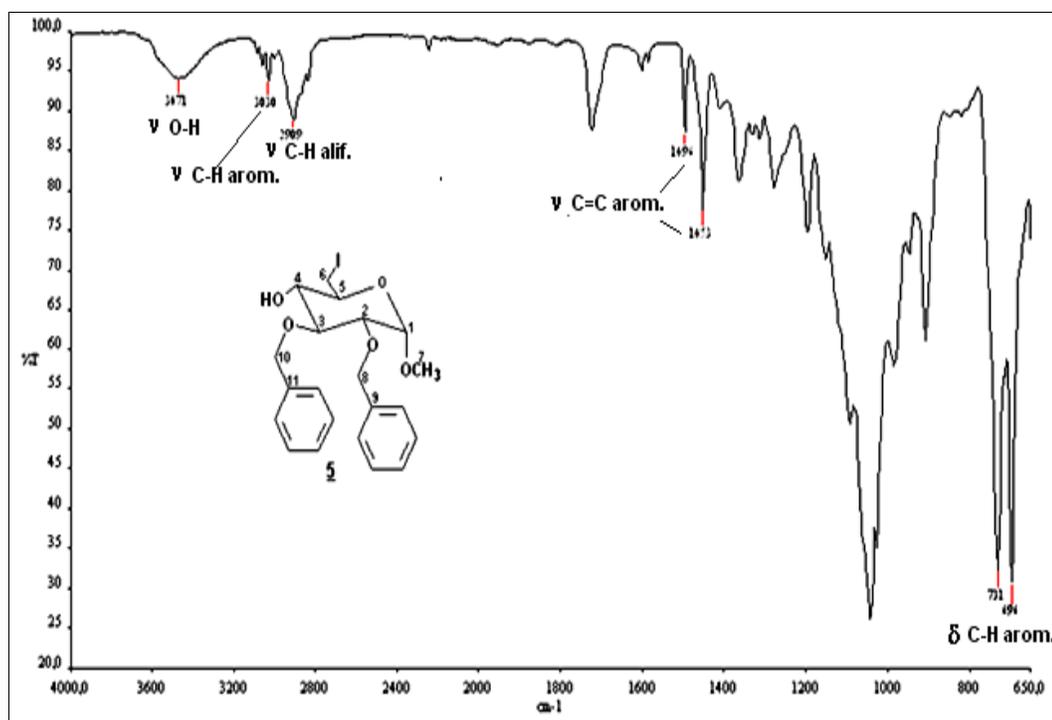


Figura 4.19 – Espectro no IV de **5**.

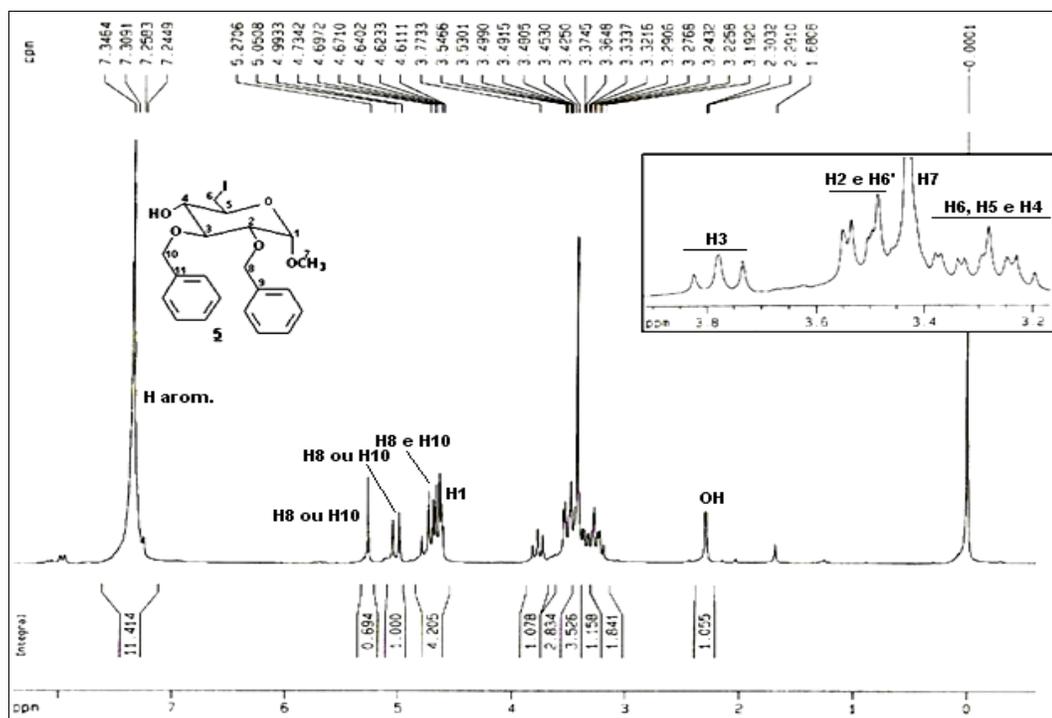


Figura 4.20 – Espectro de RMN ¹H de **5** (CDCl₃, 200 MHz) - ampliação entre δ 3,2 e 3,9.

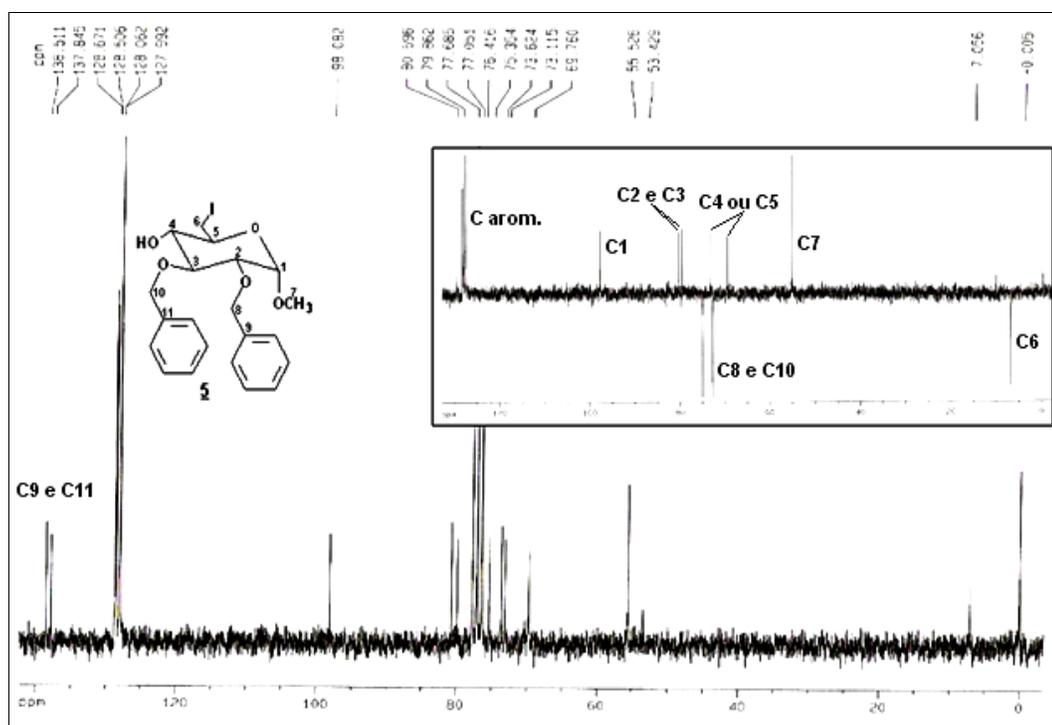


Figura 4.21 – Espectro de RMN ¹³C e sub-espectro DEPT 135 de **5** (CDCl₃, 50 MHz).

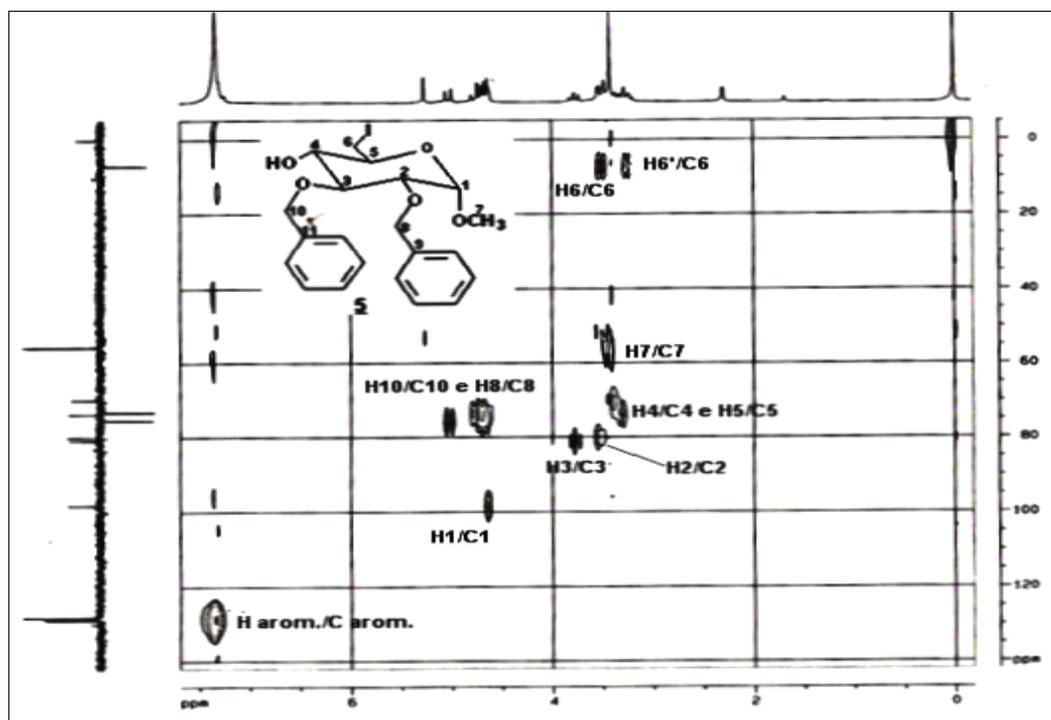
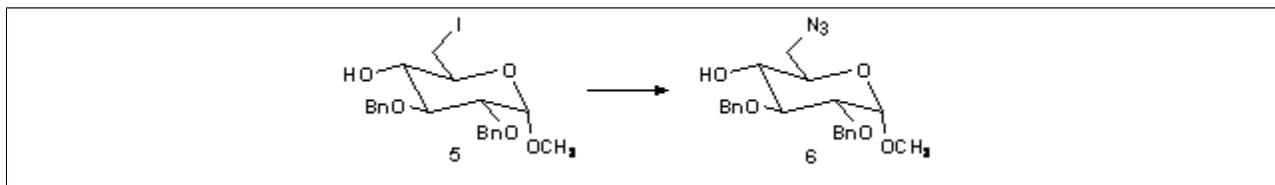


Figura 4.22 – Mapa de contornos HMQC de **5** (CDCl_3 , 200 MHz).

4.5 Síntese de 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (**6**)



Para a obtenção do derivado **6**, utilizou-se azida de sódio em DMF, metodologia clássica para substituição nucleofílica de halogênio por grupo azida (UMEZAWA *et al.*, 1974).

O 6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (**6**) foi obtido como um óleo transparente com rendimento de 81%.

No espectro no IV (figura 4.23) observa-se uma banda em 2097 cm^{-1} referente à deformação axial do grupo azido ($\text{N}=\text{N}=\text{N}$), evidenciando a formação de **6**. No espectro de RMN ^1H (figura 4.24) estão presentes sinais compatíveis com a estrutura de **6** e no espectro de RMN ^{13}C (figura 4.25) observa-se que o sinal de C6 encontra-se mais

distante do TMS (δ 51,69) quando comparado com o sinal do mesmo carbono no espectro da substância **5** (δ 7,05).

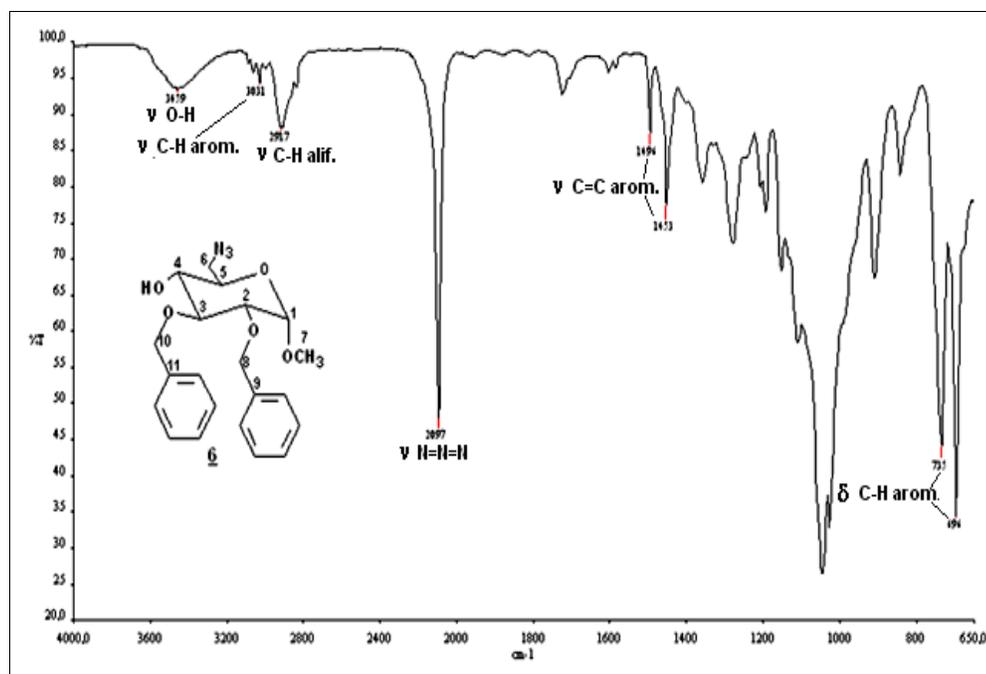


Figura 4.23 – Espectro no IV de **6**.

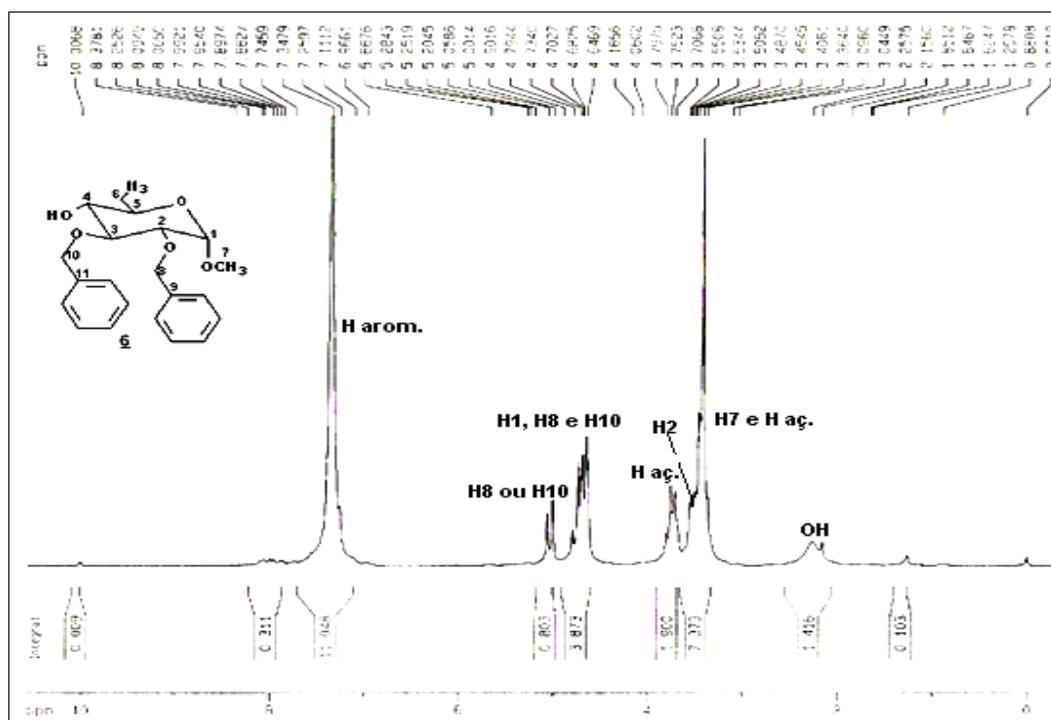


Figura 4.24 – Espectro de RMN ^1H de **6** (CDCl_3 , 200 MHz).

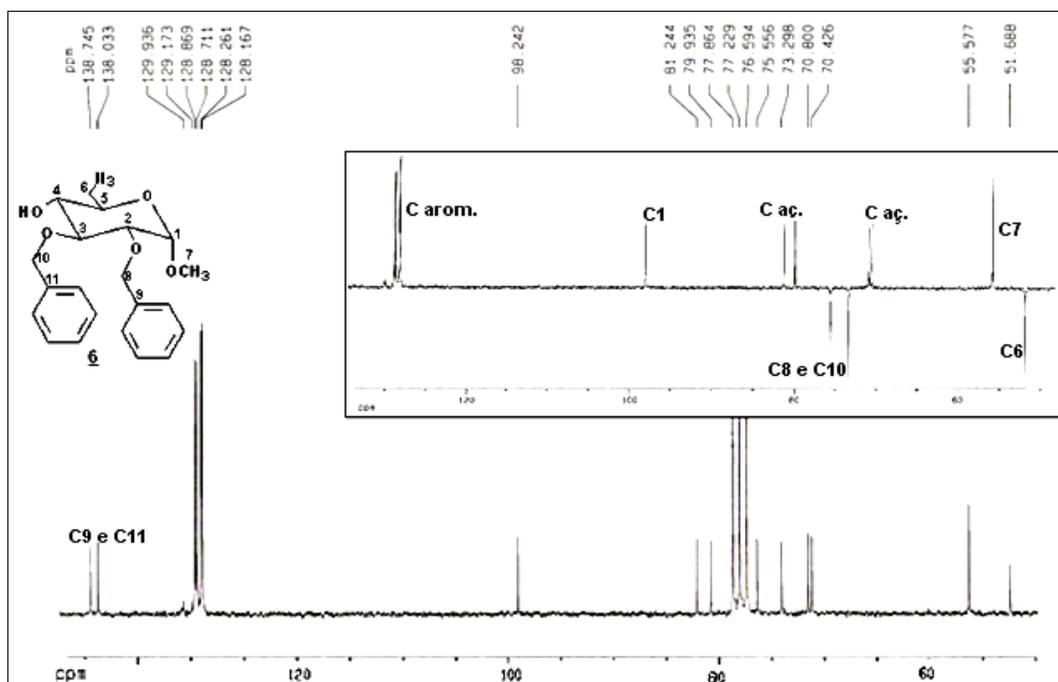
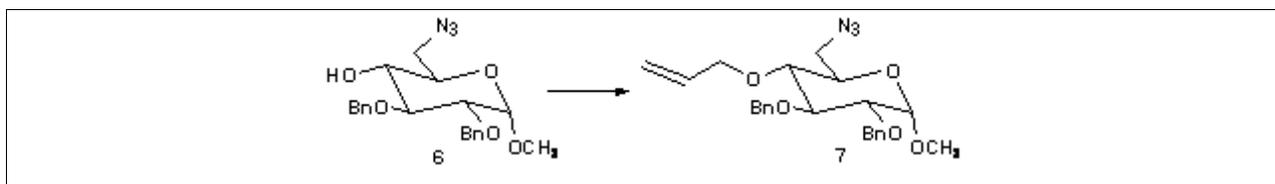


Figura 4.25 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 de **6** (CDCl_3 , 50 MHz).

4.6 Síntese de 4-O-aliil-6-azido-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (**7**)



Para a transformação da hidroxila de C6 em éter alílico também foi utilizada a técnica de transferência de fase líquido-líquido (PIETRASZKIEWICZ; JURCKZAK, 1984), tendo em vista as vantagens citadas anteriormente. O derivado **6** foi submetido à reação com brometo de alila, utilizando-se brometo de tetrabutilamônio como agente transferidor de fase, solução aquosa de hidróxido de sódio como base e diclorometano como solvente orgânico.

Obteve-se o produto **7** na forma de óleo amarelado com rendimento de 74%. Dos espectros no IV (figura 4.26), de RMN ^1H (figura 4.27), de RMN ^{13}C e DEPT 135 (figura 4.28) foram obtidas evidências que confirmam a formação de **7**.

No espectro no IV não se observa banda referente à deformação axial de O-H, indicando que ocorreu a O-aliilação.

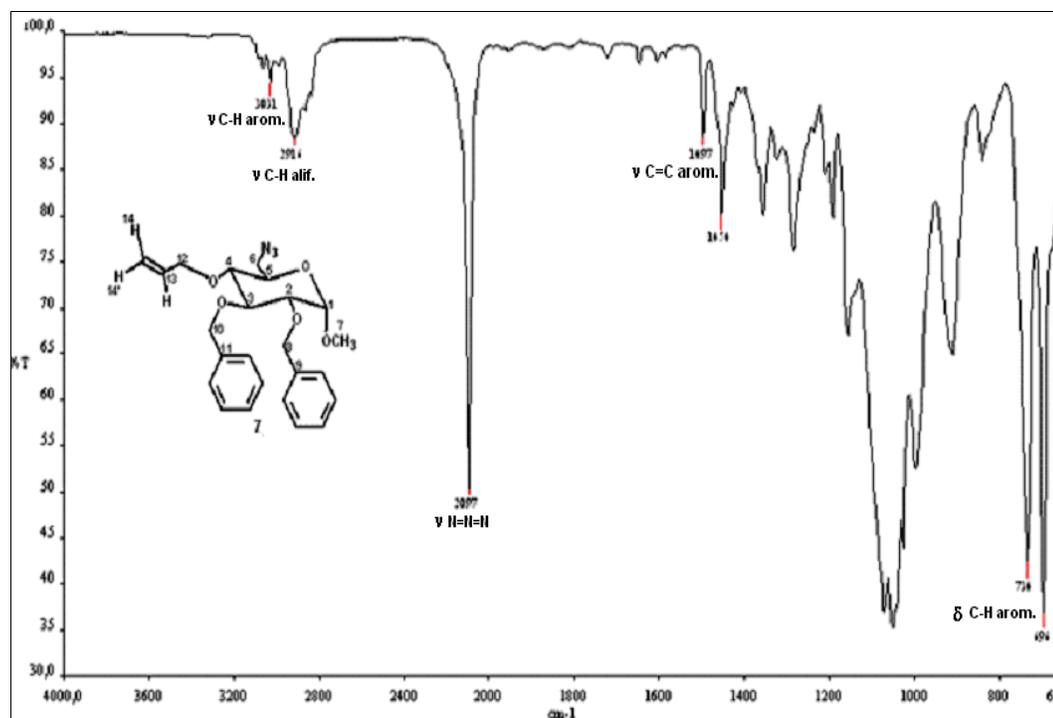


Figura 4.26 – Espectro no IV de 7.

Sinais relativos ao grupo alila foram observados nos espectros de RMN ^1H (figura 4.27) e de RMN ^{13}C (figura 4.28) e encontram-se destacados na tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Sinais do grupo alila observados nos espectros de RMN de 7

Sinais no espectro de RMN ^1H	Sinais no espectro de RMN ^{13}C
H12 – δ 4,07 (dd)	C12 – δ 73,63 ou 74,13 ou 75,93
H12' – δ 4,34 (dd)	
H13 – δ 5,77-5,96 (m)	C13 – δ 134,71
H14 e H14' – δ 5,13-5,27 (m)	C14 – δ 117,44

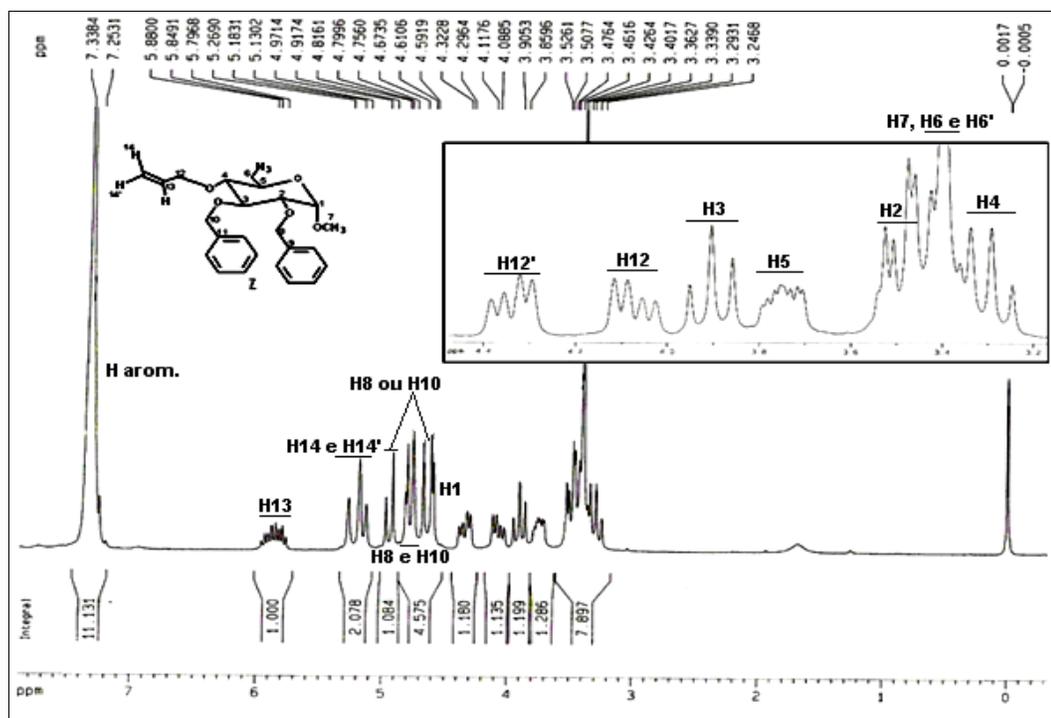


Figura 4.27 – Espectro de RMN ¹H de 7 (CDCl₃, 200 MHz) - ampliação entre δ 3,2 e 4,4.

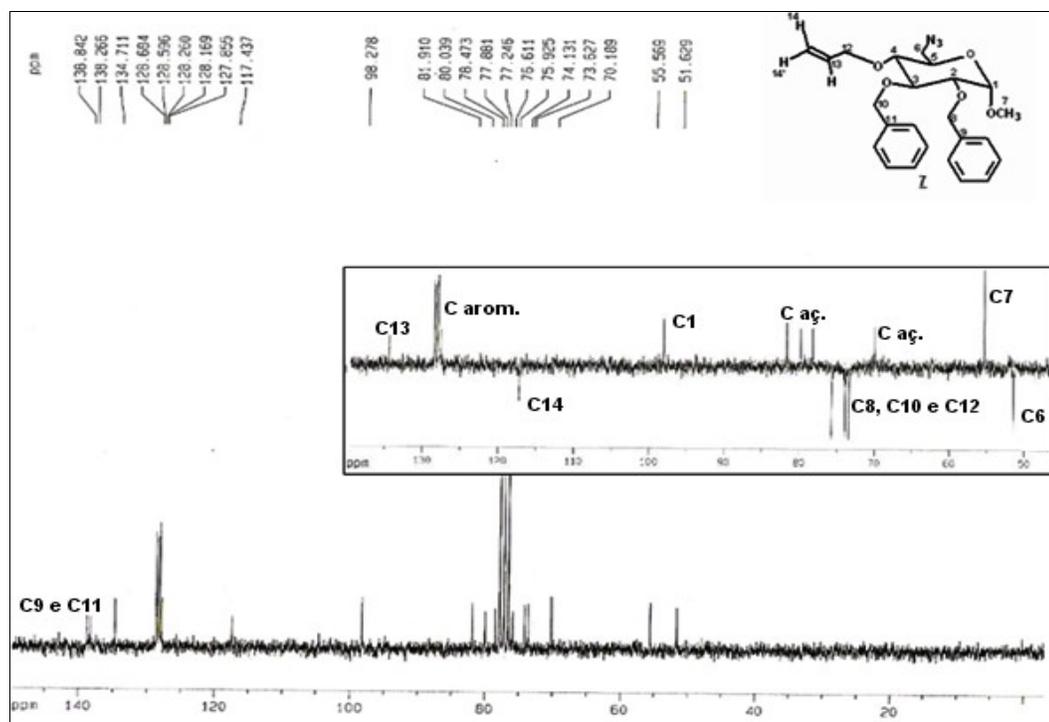
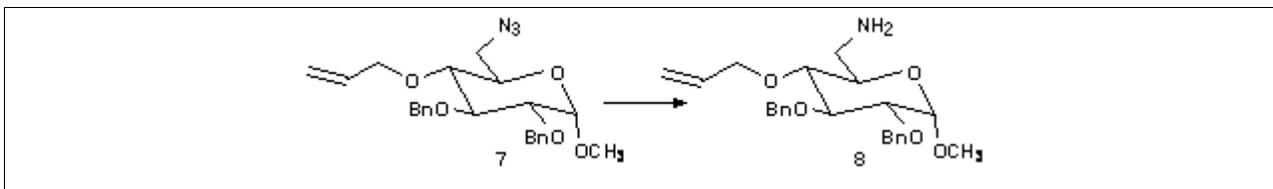


Figura 4.28 – Espectro de RMN ¹³C e DEPT 135 de 7 (CDCl₃, 50 MHz).

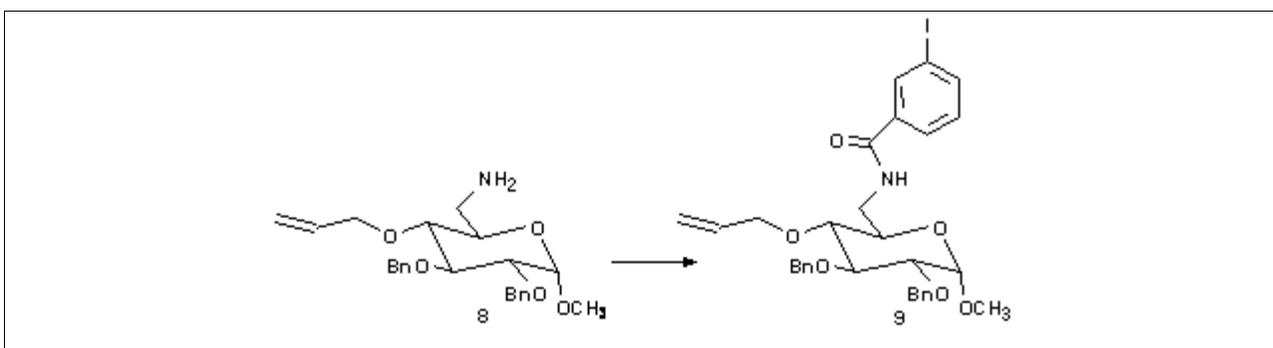
4.7 Síntese de 4-O-alil-6-amino-2,3-di-O-benzil-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (8)



O grupo azido é susceptível à transformação em amina por uma variedade de agentes redutores, entre eles, hidreto de alumínio e lítio, hidrogênio-catalisador metálico, boridreto de sódio e trifenilfosfina (COLLINS; FERRIER, 1995).

Para a redução de **7** utilizou-se hidreto de alumínio e lítio em THF (DUFOR *et al.*, 1992). A amina obtida não foi purificada e nem caracterizada por técnicas espectrométricas. No entanto, sua formação foi observada por CCD, pois **8** apresenta Rf diferente de **7** e é revelada com solução alcoólica de ninidrina. Além disso, a confirmação da formação da amina **8**, que foi utilizada na etapa seguinte, imediatamente após sua obtenção, foi feita pela análise dos espectros da amida **9**.

4.8 Síntese de 4-O-alil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (9)



Amidas podem ser obtidas de várias maneiras: a partir de haleto de acila, de anidridos de ácidos carboxílicos, de ésteres, de ácidos carboxílicos utilizando-se DCC como ativante e de sais de ácidos carboxílicos. Todos esses métodos envolvem reações de substituição nucleofílica entre a amina e o carbono carbonílico (SOLOMONS; FRYHLE, 2001).

Um dos métodos mais utilizados para a preparação de amidas consiste no tratamento de cloretos de acila com aminas. A reação é altamente exotérmica e, por este motivo, há a necessidade de controle cuidadoso da temperatura utilizando-se banho de gelo durante o desenvolvimento da reação (MARCH, 1985). Para que a reação seja efetiva a adição de base se faz necessária, uma vez que há liberação de cloreto de hidrogênio, conforme se verifica no mecanismo representado na figura 4.29. A base utilizada pode ser orgânica, como a trietilamina (DUFOR *et al.*, 1992), e inorgânica, como hidróxido de sódio em solução aquosa (BEAK *et al.*, 1988). O procedimento em que se utiliza solução aquosa de hidróxido de sódio é denominado *Schotten–Bowmann* (MARCH, 1985).

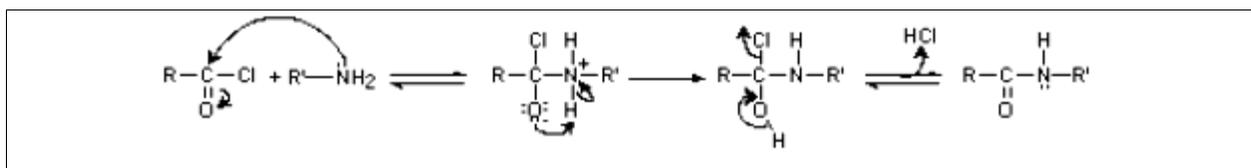


Figura 4.29 – Mecanismo da reação de formação de amida.

A benzamida **9**, um sólido branco, foi obtida utilizando-se o procedimento de *Schotten – Bowmann* (BEAK *et al.*, 1988) com rendimento de 51% (considerando-se que o rendimento da amina **8** foi quantitativo). As constantes físico-químicas da substância **9** foram determinadas [faixa de fusão 120,1-121,7 °C; $[\alpha]_D +15,1$ (c 1,6; CHCl_3)] e a caracterização da estrutura foi realizada com base nas análises dos espectros de RMN, no IV e de massas.

No espectro no IV (figura 3.30) observam-se bandas características de deformação axial e angular das ligações do grupo amida (3290 cm^{-1} ν N-H, 1640 cm^{-1} ν C=O, 1547 cm^{-1} δ N-H).

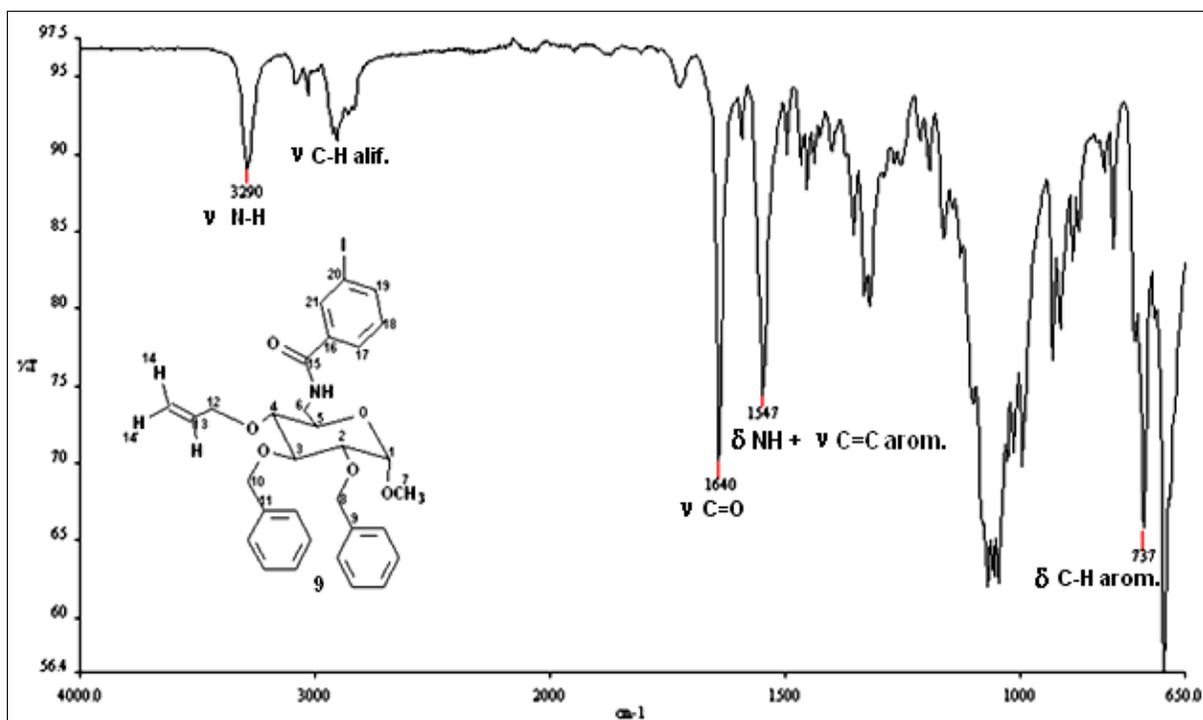


Figura 4.30 – Espectro no IV de **9**.

No espectro de RMN ^1H (figura 4.31) foi fundamental para a identificação de **9** observar o duplete duplo referente ao hidrogênio amídico, os sinais dos hidrogênios do grupo 2-iodobenzoíla e os sinais referentes aos hidrogênios do grupo alila (tabela 4.2). Devido ao efeito desprotetor da carbonila e do iodo, os sinais dos hidrogênios do grupo iodobenzoíla vizinhos da carbonila e do iodo (H21, H19 e H17) encontram-se mais distantes do sinal do TMS do que os sinais dos outros hidrogênios aromáticos. O sinal de H21 foi identificado por ser o mais distante do sinal do TMS (desprotegido pela carbonila e pelo iodo), pela multiplicidade (triplete) e valor da constante de acoplamento (1,5 Hz; característica de acoplamento entre hidrogênios *meta*). No mapa de contornos COSY (figura 4.32) observam-se as correlações entre o sinal de H21 com dois dupletos duplos correspondentes a H19 e H17. A distinção entre os sinais desses dois hidrogênios só foi possível pela análise do mapa de contornos HMQC (figura 4.34) após a identificação dos sinais de C19 (δ 140,41) e C17 (δ 126,04) no espectro de RMN ^{13}C (figura 4.33). Os sinais desses dois carbonos estão presentes também no espectro DEPT 135 (figura 4.33), indicando que se tratam de carbonos ligados a hidrogênio. A identificação dos sinais de C19 e C17 foi feita com base nos deslocamentos químicos,

tendo em vista que o iodo exerce efeito desprotetor sobre o carbono *orto* (cerca de 10 ppm), enquanto o grupo amida exerce pequeno efeito protetor sobre o carbono *orto* (cerca de 1 ppm) (SILVERSTEIN *et al.*, 2005; BREITMAIER; WOLFGANG, 1987). No espectro de RMN ^{13}C (figura 4.33) observa-se o sinal referente ao carbono carbonílico em δ 165,69. Dos sinais de carbonos aromáticos, quatro não estão presentes no sub-espectro DEPT 135, indicando que se tratam de sinais de carbonos *ipso*. As atribuições dos sinais dos carbonos *ipso* foram feitas com base nos cálculos realizados utilizando-se valores tabelados ($128,5 +$ ou $-$ valor tabelado para o substituinte em C1 – carbono ao qual o substituinte está ligado) (SILVERSTEIN *et al.*, 2005): C11 e C9 δ 138,49 e 138,07; C16 δ 136,45; C20 δ 94,29). Destaca-se o baixo valor de deslocamento químico do carbono *ipso* ligado a iodo (δ 94,29) devido ao “efeito do átomo pesado”. Os sinais de hidrogênios dos grupos 2-iodobenzoíla e alila estão relacionados na tabela 4.2.

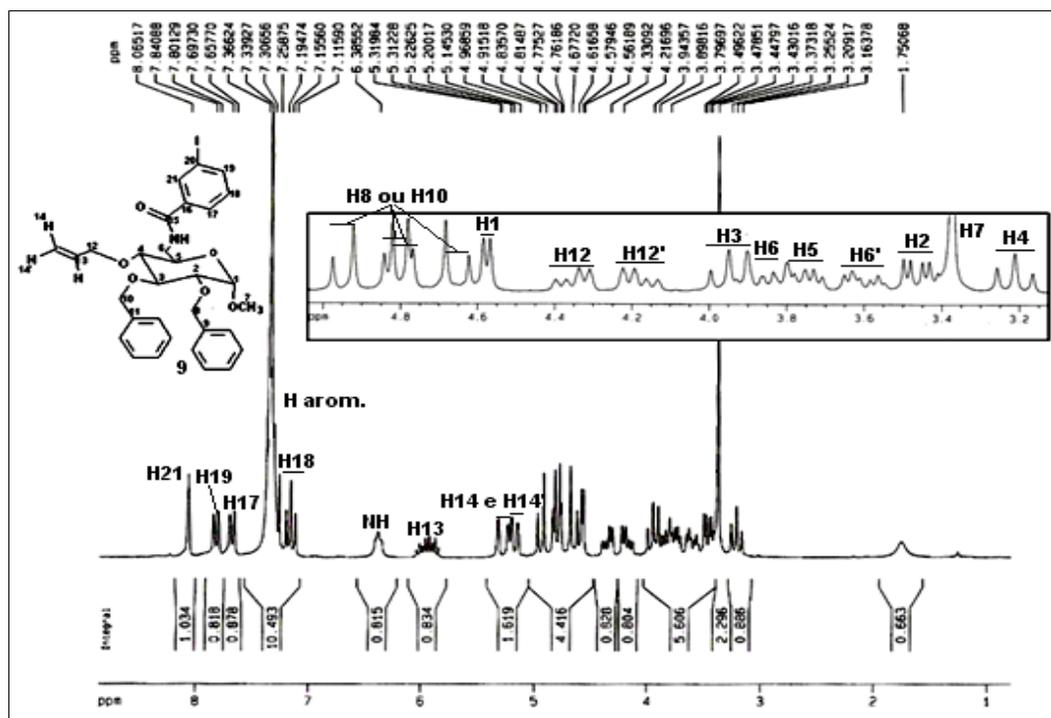


Figura 4.31 – Espectro de RMN ^1H de **9** (CDCl_3 , 400 MHz) –ampliação entre δ 3,2 e 5,0.

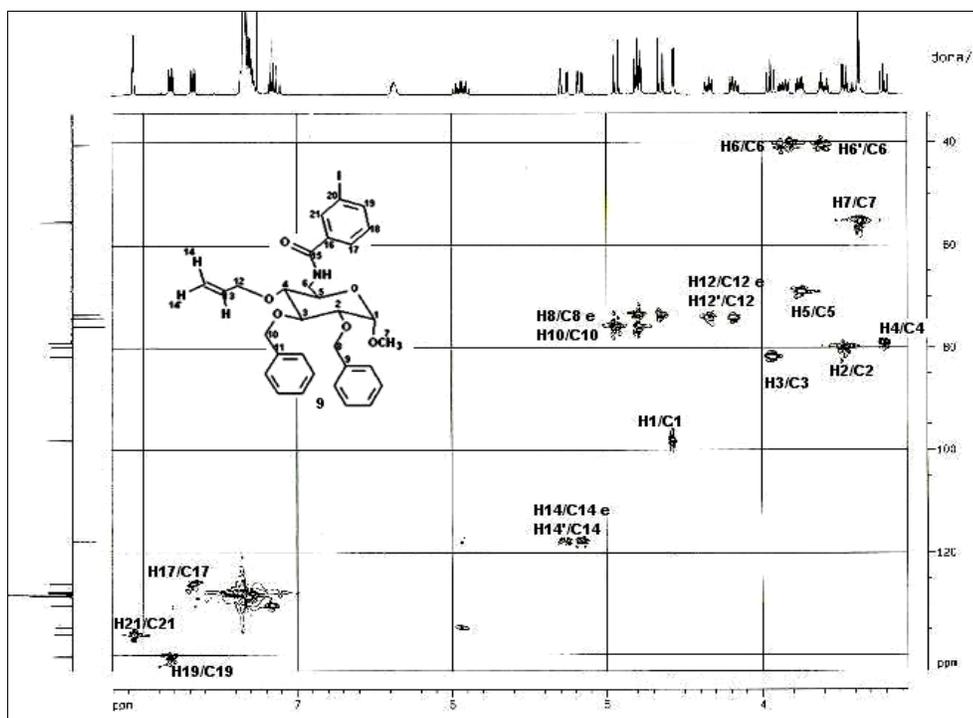

 Figura 4.34 – Mapa de contornos HMBC de **9** (CDCl₃, 400 MHz).

 Tabela 4.2 – Sinais dos grupos 2-iodobenzoilamino e alila do espectro de RMN ¹H da benzamida **9**

δ	Sinal	Nº de H	J (Hz)	H
5,17	dd	1	$J_{14',13}= 10,3; J_{14', 13 \text{ ou } 12 \text{ ou } 12'}= 1,5$	H14'
5,27	qd	1	$J_{14,13}= 17,2; J_{14,12}= J_{14,12'}= J_{14,14'}=1,5$	H14
5,89-5,98	m	1	-	H13
6,40	dd	1	$J_{NH,6}= 5,8; J_{NH,6'}= 4,4$	NH
7,16	t	1	$J_{18,17}= J_{18,19}=7,8$	H18
7,67	ddd	1	$J_{17,18}= 7,8; J_{17,21}= 1,5; J_{17,19}= 1,1$	H17
7,82	ddd	1	$J_{19,18}= 7,8; J_{19,21}= 1,5; J_{19,17}= 1,1$	H19
8,06	t	1	$J_{21,19}= J_{21,17}= 1,5$	H21

Análise dos espectros de massas de **9** (figura 4.35) confirmou a obtenção da amida desejada. Observa-se o pico relativo a $[M+H]^+$ de m/z 644,1597 (calculado: 644,1509) e os picos referentes a $[M+Na]^+$ e $[M+K]^+$ de m/z 666,1329 e 682,1193, respectivamente.

No espectro massa/massa (figura 4.35), observam-se, além do pico correspondente a $[M+H]^+$, três outros picos de m/z 612,1812, m/z 504,1122, m/z 446,0625 relativos aos fragmentos $[M+H]^+ - \text{MeOH}$, $[M+H]^+ - \text{MeOH} - \text{BnOH}$ e $[M+H]^+ - \text{MeOH} - \text{BnOH} - \text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OH}$, respectivamente. Inicialmente ocorre perda de metanol, formando uma ligação dupla, em seguida a perda de álcool benzílico, favorecida pela formação de duas duplas conjugadas e, posteriormente, a perda de álcool alílico, levando a mais uma ligação dupla conjugada (figura 4.36).

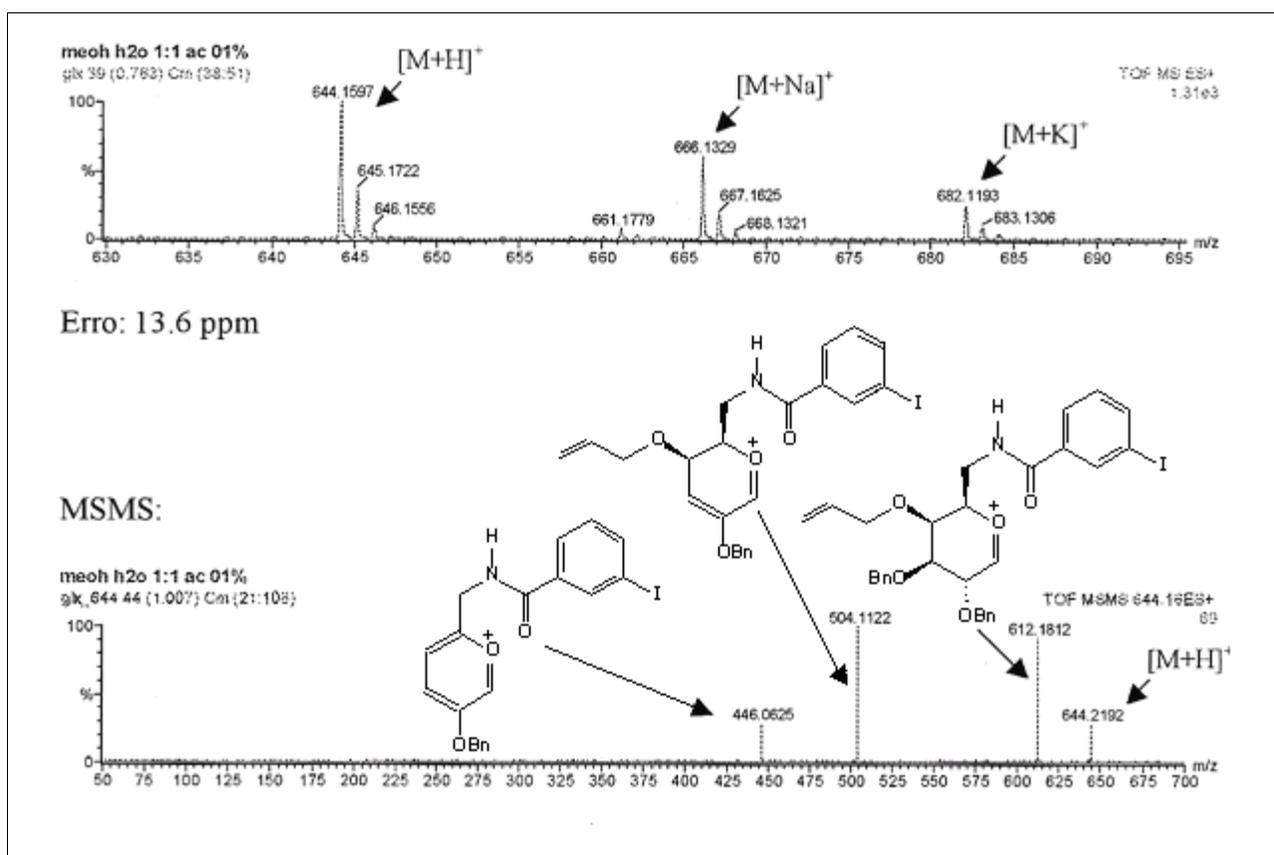


Figura 4.35 - Espectros de massas [ESI(+)-MS] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de **9**.

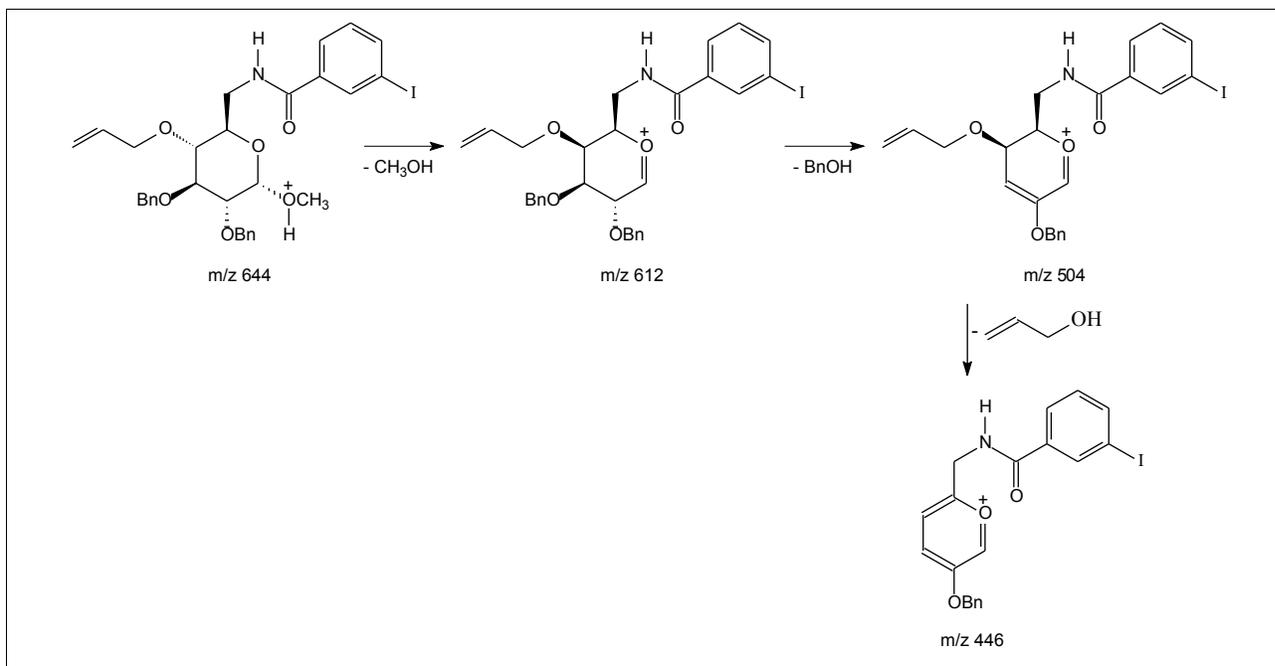
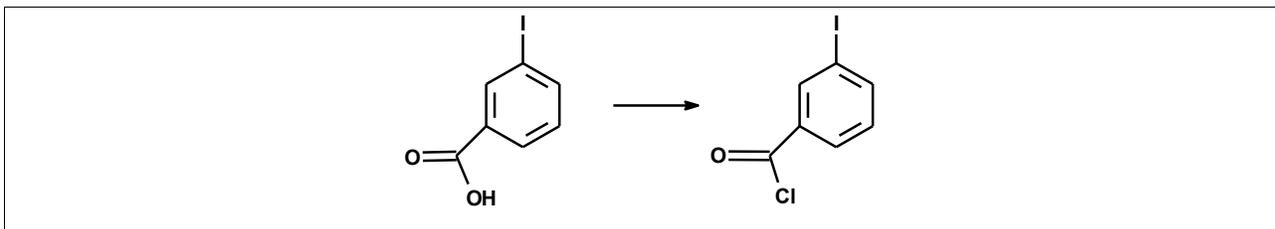


Figura 4.36 – Proposta de fragmentação para o íon de m/z 644.

4.9 Síntese de cloreto de 3-iodobenzoíla



Os cloretos de ácido podem ser preparados, com bons rendimentos, por reação do ácido carboxílico com pentacloreto de fósforo, tricloreto de fósforo e cloreto de tionila. Essas reações envolvem substituição nucleofílica pelo íon cloreto sobre um intermediário reativo. No caso do uso de cloreto de tionila, o íon cloreto promove o ataque nucleofílico no carbono carbonílico do intermediário clorossulfito de acila protonado levando à formação do cloreto de acila, dióxido de enxofre e cloreto de hidrogênio. O mecanismo geral da reação de ácido carboxílico com cloreto de tionila encontra-se representado na figura 4.37 (SOLOMONS; FRYHLE, 2001).

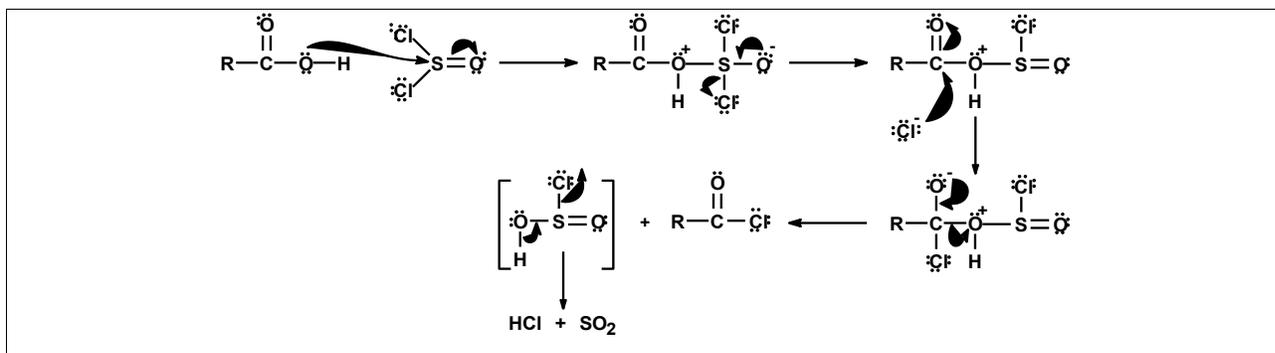


Figura 4.37 – Mecanismo de formação de cloreto de acila.

Para a síntese do cloreto de 3-iodobenzoíla seguiu-se a metodologia descrita por Beak e colaboradores (BEAK *et al.*, 1988): ácido 3-iodobenzóico e cloreto de tionila sob refluxo e posterior eliminação do excesso de cloreto de tionila por destilação. O cloreto de ácido obtido não foi purificado e nem caracterizado sendo utilizado imediatamente após sua obtenção para a síntese da amida **9**.

4.10 Reações de macrociclicização radicalar

4.10.1 Introdução

Como se encontra descrito no item “Justificativa, Objetivos e Plano de Síntese” o modo *endo* é favorecido nas macrociclicações radicalares mediadas por hidreto de tri-*n*-butilestanho (PORTER *et al.*, 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER *et al.*, 1988; GHOSH; GHATAK, 1995; HANDA; PATTENDEN, 1997; GIBSON *et al.*, 1997; PRADO *et al.*, 2000; BINATTI, 2001; NANDI *et al.*, 2001; FARACO, 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). Assim, da reação de carbociclicização radicalar da benzamida **9** era de se esperar a obtenção preferencial do produto de ciclicização 12-*endo* (**10**) (figura 4.38). Porém não poderia ser descartada a possibilidade de formação do produto de ciclicização 11-*exo* (**11**) e do produto de hidrogenólise (**12**) (figura 4.38) (WALLING, 1985; CURRAN, 1988; BECKWITH *et al.*, 2004; ALLIN *et al.*, 2002; JESSOP *et al.*, 2003).

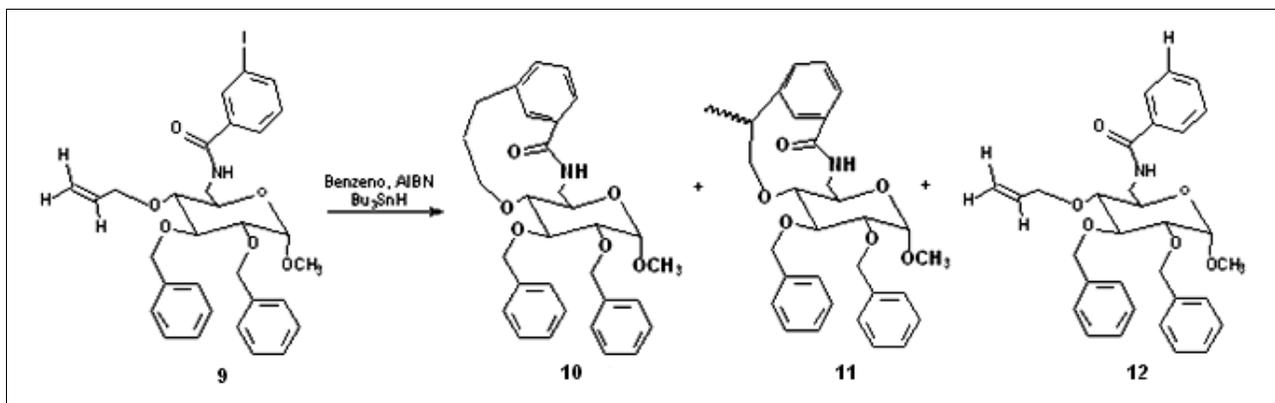


Figura 4.38 – Produtos possíveis de serem formados pela reação de **9** com Bu₃SnH.

A formação dos produtos **10**, **11** e **12** ocorreria pelo mecanismo apresentado na figura 4.39. O radical tri-*n*-butilestanila, formado pela reação de Bu₃SnH com o iniciador radicalar AIBN, atacaria o iodo da benzamida, formando o radical arila (**C**). Esse radical precisa ter um tempo de vida suficiente para que, por reação intramolecular, sejam formados os radicais **A** e **B**, que originam os produtos de ciclização *endo* e *exo* respectivamente. A reação do radical arila **C** com o Bu₃SnH leva à formação do produto de hidrogenólise **12** e a velocidade de formação desse produto está diretamente relacionada à concentração de hidreto de tri-*n*-butilestanho na solução. Baixas concentrações de hidreto acarretam a diminuição da velocidade de captura de um radical hidrogênio do Bu₃SnH pelo radical **C** e, conseqüentemente, há tempo para a transformação do radical **C** em **A** e **B**, precursores dos produtos de ciclização **10** e **11**, respectivamente. Tais concentrações podem ser alcançadas com reações desenvolvidas em altas diluições e com adição lenta da solução de hidreto de tri-*n*-butilestanho/AIBN (MARINOVIC; RAMANATHAN, 1983; WALLING, 1985; BECKWITH *et al.*, 1997).

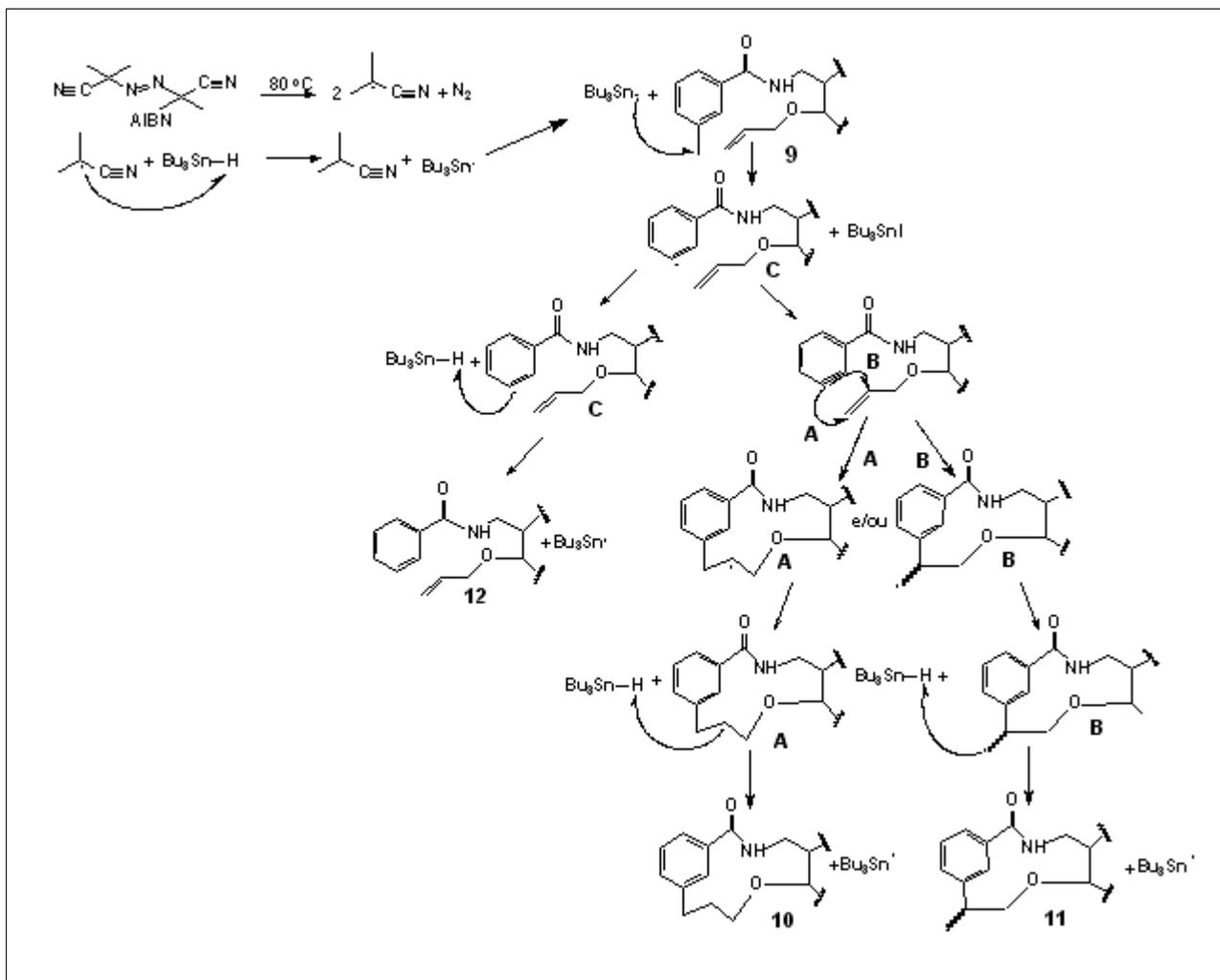


Figura 4.39 – Mecanismo de formação das macrolactamas **10**, **11** e do produto de hidrogenólise **12** por reação de **9** com Bu_3SnH .

4.10.2 Discussão das reações

Foram realizadas quatro reações de **9** com Bu_3SnH . Na primeira e na segunda empregou-se a metodologia descrita por Marinovick e Ramanathan (MARINOVIC; RAMANATHAN, 1983) e utilizada pelo grupo QF/DQ/UFMG (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). Uma solução de Bu_3SnH (1,5 equivalentes molares)/AIBN (quantidade catalítica) em benzeno, sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionada lentamente (cerca de 2 horas) à solução da benzamida **9** (1 equivalente molar) em benzeno, sob refluxo. As concentrações finais de **9** e Bu_3SnH foram

respectivamente 8 e 12 mmol/L. Após o término da adição, a solução foi mantida sob refluxo e atmosfera de nitrogênio por mais 1 hora. Em seguida, a solução foi resfriada, o benzeno foi eliminado sob pressão reduzida, usando evaporador rotativo.

Por meio de CCD dos resíduos obtidos após eliminação do benzeno das duas reações verificou-se que houve formação de misturas complexas com predominância de três produtos, um de Rf igual ao do material de partida **9**, outro com Rf ligeiramente abaixo do de **9** e o terceiro de Rf menor. A presença de mistura de muitos produtos formados nas reações, por si só dificultaria a obtenção de compostos em quantidade suficiente e com pureza adequada para a elucidação estrutural. Outro fator limitante, que já era previsto, é a reconhecida dificuldade de purificação de produtos formados em reações mediadas por Bu_3SnH , devido à presença de derivados organo-estanho (BERGE; ROBERTS, 1979; SALOMON *et al.*, 2000; CLYNE; ALDABBAGH, 2006). De fato, das misturas indicadas por CCD, apenas os três produtos predominantes foram obtidos puros. Para a separação e purificação dos três compostos foi necessário desenvolver sucessivas cromatografias em coluna utilizando como fase estacionária uma mistura de sílica gel e KF (9:1), seguindo procedimento recomendado para facilitar a purificação de substâncias contaminadas com derivados organo-estanho (HARROWVEN *et al.*, 2004).

O produto de maior Rf entre os três, é um sólido branco de Rf, faixa de fusão e $[\alpha]_D$ iguais aos da benzamida **9** (figura 4.40), sintetizada e devidamente caracterizada pelos métodos espectrométricos. Portanto, esse produto trata-se do material de partida da reação radicalar, que foi recuperado. A substância de Rf ligeiramente abaixo do Rf de **9**, foi identificada como sendo o produto de hidrogenólise **12** (figura 4.40). A identificação de **12** foi feita com base na análise de seus espectros (no IV, de RMN e de massas) e pela constatação de que os valores de suas constantes físico-químicas [faixa de fusão 145,9-152,4 °C e $[\alpha]_D +16,5$ (c 2,7 CHCl_3)] são próximos daqueles descritos na literatura (PRADO *et al.*, 2000) para o mesmo produto [faixa de fusão 148-151 °C e $[\alpha]_D +19,0$ (c 2,7 CHCl_3)]. A análise dos espectros de RMN uni e bidimensional do produto de menor Rf que o de **12** indicou tratar-se do composto bifenílico **13** (figura 4.40). As bandas observadas no seu espectro no IV e os picos presentes nos seus espectros de massas são compatíveis com a estrutura proposta.

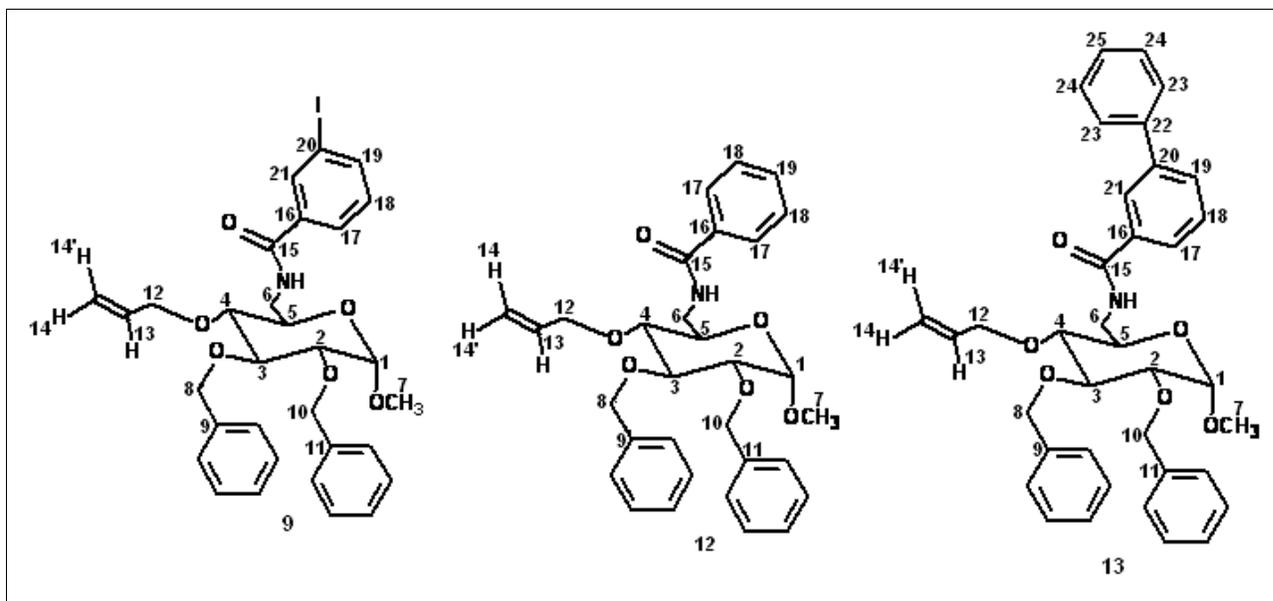


Figura 4.40 – Produtos isolados das reações de **9** com Bu_3SnH .

Na tabela 4.3 encontram-se as condições e os produtos obtidos da 1^a e 2^a reações radiculares medidas por Bu_3SnH .

Tabela 4.3 – Condições da 1^a e 2^a reações de **9** com Bu_3SnH

Reação	Tempo de adição (h)	Concentração final		Produtos obtidos			
		9 (mmol/L)	Bu_3SnH (mmol/L)	9	9 + 12	12	13
1 ^a	2	8,0	12,0	0,0084 g 0,01 mmol 7%	-	0,0098 g 0,02 mmol 13%	0,0070 g 0,01 mmol 7%
2 ^a	2	8,0	12,0	-	0,0125 g	0,0449 g 0,09 mmol 60%	0,0160 g 0,03 mmol 20%

Como se verifica na tabela 4.3 os rendimentos dos três produtos puros isolados destas duas reações (o material de partida **9**, o produto de hidrogenólise **12** e o composto bifenílico **13**) foram diferentes. Essas diferenças podem ser atribuídas à dificuldade de separação e purificação dos produtos, o que exigiu o desenvolvimento de sucessivas cromatografias em coluna, como foi explicitado anteriormente.

Considerando que não se obtiveram produtos ciclizados na 1^a e 2^a reações, optou-se por desenvolver a reação em condições de menor concentração dos reagentes e maior tempo de adição. Esta alteração de procedimento teve como relatos da literatura. Porter e colaboradores realizaram diversos estudos que indicaram que a concentração de 3 a 6 mmol/L do substrato favorece a formação dos produtos de macrociclicização em detrimento do produto de hidrogenólise (PORTER *et al.*, 1986; PORTER; CHANG, 1987; PORTER *et al.*, 1988). Outros autores também descrevem a obtenção de macrociclos com bons rendimentos quando realizaram reações mediadas por Bu₃SnH em condições de alta diluição e maior tempo de adição da solução de Bu₃SnH/AIBN (MARINOVIC; RAMANATHAN, 1983; WALLING, 1985; BECKWITH *et al.*, 1997; ROBERTSON *et al.*, 1997; BOWMAN *et al.*, 2000; NANDI *et al.*, 2001).

Como se pode observar na tabela 4.4, mesmo se aumentado a diluição e o tempo de adição da solução reagente, não foram obtidos produtos de ciclização. Os mesmos produtos isolados da 1^a e 2^a reações foram obtidos da 3^a e 4^a.

Tabela 4.4 – Condições da 3^a e 4^a reações de **9** com Bu₃SnH

Reação	Tempo de adição (h)	Concentração final		Produtos obtidos			
		9 (mmol/L)	Bu ₃ SnH (mmol/L)	9	9 + 12	12	13
3 ^a	5	4,0	6,0	0,1030 g 0,16 mmol 34%	-	0,0400 g 0,08 mmol 17%	0,0138 g 0,02 mmol 4%
4 ^a	5	4,0	6,0	0,0808 g 0,13 mmol 40%	0,0741 g	-	0,0223 g 0,04 mmol 13%

Comparando-se os rendimentos de produtos das reações desenvolvidas em diferentes condições (2^a e 3^a, por exemplo), observa-se que o aumento da diluição levou à redução da formação do produto de hidrogenólise, como é desejável para que ocorra a macrociclicização. No entanto, houve aumento da recuperação do material de partida e diminuição da formação de **13**, ou seja, a redução da concentração dos reagentes levou à diminuição da formação do radical arila, intermediário comum para a formação dos

produtos de hidrogenólise e dos macrociclos (figura 4.39, p. 81) e do composto bifenílico 4-O-alil-2,3-di-O-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**13**) (figura 4.41).

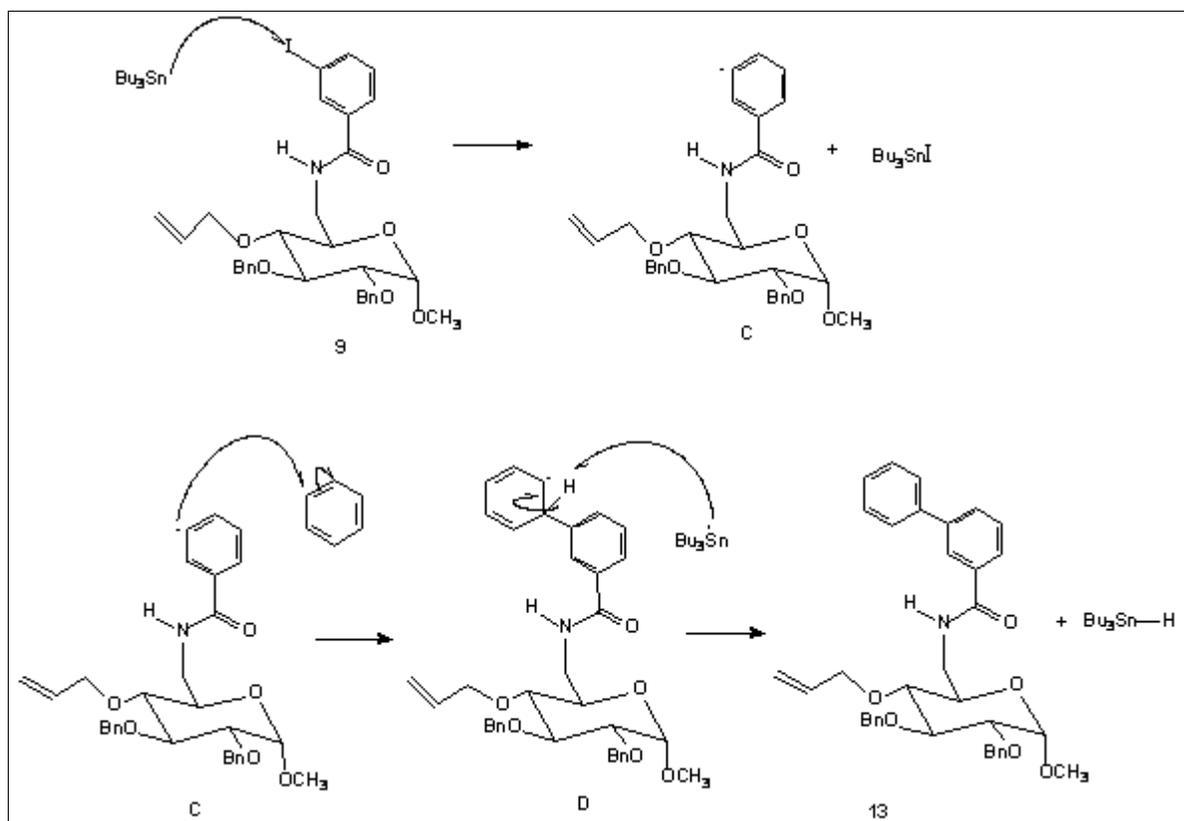


Figura 4.41 - Proposta de mecanismo para a formação de **13**.

O mecanismo proposto para a formação de **13** envolve substituição aromática, por meio de reação de adição-eliminação radicalar (FOSSEY *et al.*, 1995). Inicialmente, forma-se o radical arila **C**, como já foi mostrado na figura 4.39. Em seguida, o radical **C** promove um ataque em um carbono do benzeno, solvente da reação, conduzindo ao radical **D**. O radical tributilestânica capta o hidrogênio vizinho ao carbono radicalar de **D** e a aromaticidade que tinha sido perdida é restabelecida no produto **13** (figura 4.41). Esta proposta de mecanismo tem como base relatos de que em reações conduzidas em altas diluições, radicais arila atacam o benzeno gerando intermediários radicalares. (WALLING, 1985; BOWMAN *et al.*, 2000; BECKWITH *et al.*, 2004).

A ausência de produtos de ciclização das reações da amida **9** com Bu_3SnH , inicialmente, foi uma surpresa, pois há vários relatos na literatura de sucesso nas macrociclizações 12-*endo* (PORTER; CHANG, 1987; PORTER *et al.*, 1988; BOGER.; MATHVINK, 1990; BALDWIN *et al.*, 1991; BECKWITH *et al.*, 1997; HOULDSWORTH *et al.*, 1997; FARACO *et al.*, 2003) e não havia nenhuma razão óbvia que justificasse os diferentes resultados das reações desenvolvidas com **9** e com a *orto*-aliloxiidobenzamida **I**, isômero de posição de **9**, que conduziu ao macrociclo 11-*endo* (figura 1.12, p. 14) (PRADO *et al.*, 2000). As mesmas hipóteses que foram apresentadas para explicar os diferentes resultados das reações com Bu_3SnH da *meta*-aliloxiidobenzamida de configuração *galacto* **LIV** (ausência de ciclização; figura 1.20, p. 22) (FARACO, 2007) e de seu isômero *orto* **IV** (obtenção da macrolactama **V**, figura 1.12, p. 14) (BINATTI, 2001; BINATTI *et al.*, 2002), podem justificar os resultados das reações radiculares de **9** e **I**.

A importância da pré-organização no substrato para que haja sucesso nas reações de macrociclização é bem conhecida (WESSJOHANN *et al.*, 2005), assim como a das forças intramoleculares e elementos estruturais que contribuem para a pré-organização estrutural, que facilita a macrociclização (BALRAJU *et al.*, 2005; BLANKENSTEIN.; ZHU, 2005).

Em trabalhos anteriormente realizados pelo grupo de pesquisa “QF/DQ/UFMG”, considerou-se que a reação de ciclização era favorecida pela restrição conformacional dos precursores devido à ligação amídica, à unidade de açúcar e a uma ligação de hidrogênio formada entre o hidrogênio do grupo amida e oxigênio do grupo *O*-aliloxila (PRADO *et al.*, 2000; BINATTI *et al.*, 2002; BINATTI *et al.*, 2005b; DIAS *et al.*, 2006).

A ausência de produto de ciclização da reação de **9** com Bu_3SnH indica que as restrições de rotação das ligações do benzeno à carbonila e da ligação $\text{O}=\text{C}-\text{N}$ da amida presentes em **I** devido ao átomo de iodo em posição *orto* à carbonila (LEWIN, *et al.*, 1975; SNIECKUS *et al.*, 1990) também contribui para a pré-organização que favorece a ciclização. Embora as restrições de rotação dessas ligações não existam nos radicais arila formados a partir de *orto*-iodobenzamidas, supõe-se que a quantidade relativa de cada conformero radicalar seja determinada pela concentração dos

confórmeros nos materiais de partida, devido ao pequeno tempo de vida de radicais (SNIECKUS *et al.*, 1990). Provavelmente, na benzamida **9**, e conseqüentemente, em seus radicais arila, coexistam um grande número de rotâneos devido à ausência de restrição de rotação das ligações Ph-C=O e O=C-N, ou seja não há a pré-organização que favorece a ciclização.

Outra hipótese apresentada para explicar os diferentes resultados das reações de **LIV** e **IV** com Bu₃SnH (FARACO, 2007) poderia também justificar as diferenças nas reações de **9** e **I**: em nenhuma das conformações possíveis para o radical arila proveniente de **9** haveria a proximidade necessária para a formação dos macrociclos 12-*endo* **10** e 11-*exo* **11** (figura 4.38, p. 80).

4.10.3 Análise dos espectros do produto de hidrogenólise 12 e do composto bifenílico 13

No espectro no IV do produto de hidrogenólise **12** (figura 4.42) não se observam diferenças apreciáveis em relação ao de seu precursor **9**, pois a banda de absorção da ligação C-I, presente em **9**, mas não no produto acíclico reduzido **12**, é observada em frequência abaixo da detectada em aparelhos usados para obtenção de espectros no IV de substâncias orgânicas. O espectro obtido com a substância **12** apresenta bandas características do grupo amida (3269 cm^{-1} ν N-H, 1639 cm^{-1} ν C=O, 1550 cm^{-1} δ N-H) e de anéis aromáticos, que também são observadas no espectro da benzamida **9**.

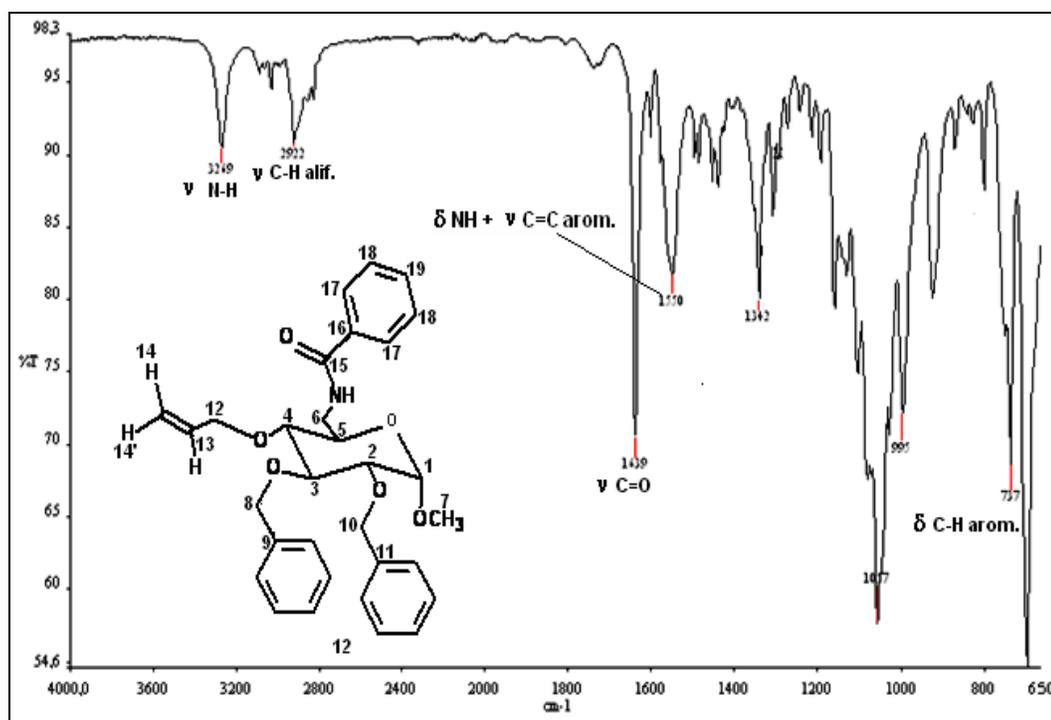


Figura 4.42 – Espectro no IV de **12**.

No espectro de RMN ^1H de **12** (figura 4.43) observa-se um duplete, referente a dois hidrogênios em δ 7,73, indicando que os dois hidrogênios vizinhos à carbonila são magneticamente equivalentes. Esse sinal e aqueles correspondentes ao grupo alila (δ 5,90 H13, δ 5,27 H14, δ 5,15 H14', δ 4,33 H12, δ 4,18 H12') são as principais evidências do espectro de RMN ^1H de que a substância isolada da reação de carbociclização radicalar trata-se do produto de hidrogenólise **12** e não de um produto de ciclização.

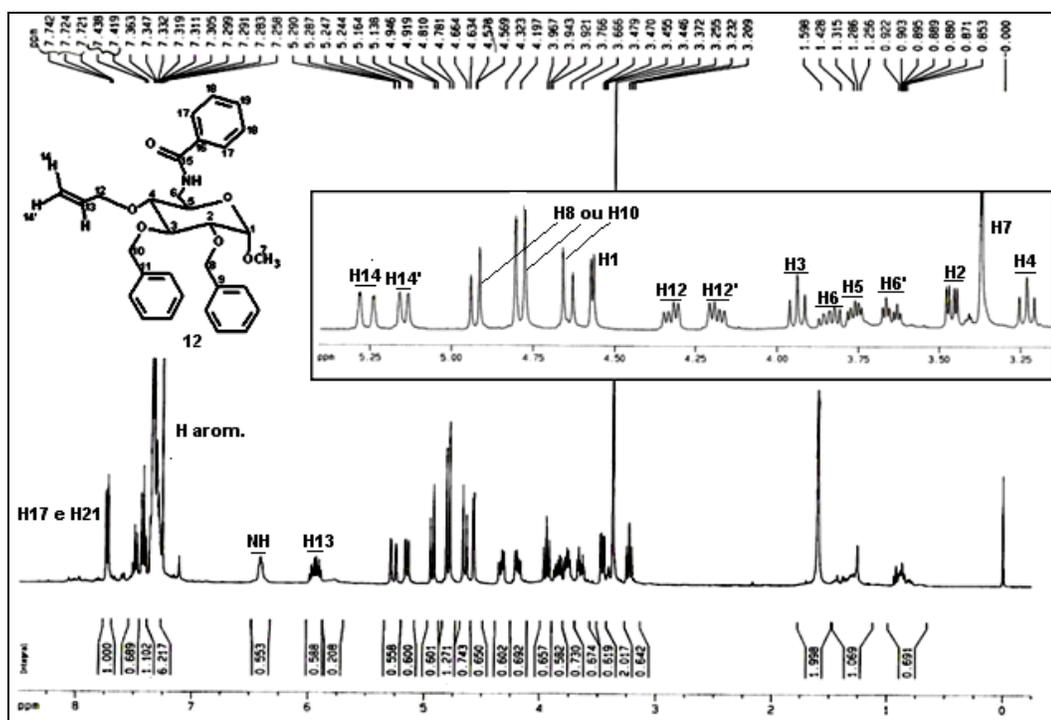


Figura 4.43 – Espectro de RMN ¹H de **12** (CHCl₃, 400 MHz) – ampliação δ 3,25-5,25.

A análise do espectro de RMN ¹³C e do espectro DEPT 135 (figura 4.44) evidencia que o átomo de iodo presente na estrutura de **9** foi substituído por um hidrogênio: não se observa o sinal em δ próximo de 90, característico de carbono aromático ligado a iodo, e encontram-se sinais de apenas três carbonos *ipso* (C9, C11 e C16). A presença de sinais referentes aos carbonos do grupo alila (δ 134,7 C13, δ 117,5 C14, δ 74,0 C12) e de apenas três carbonos *ipso* são evidências de que a substância não é produto de ciclização e sim o produto de hidrogenólise **12**.

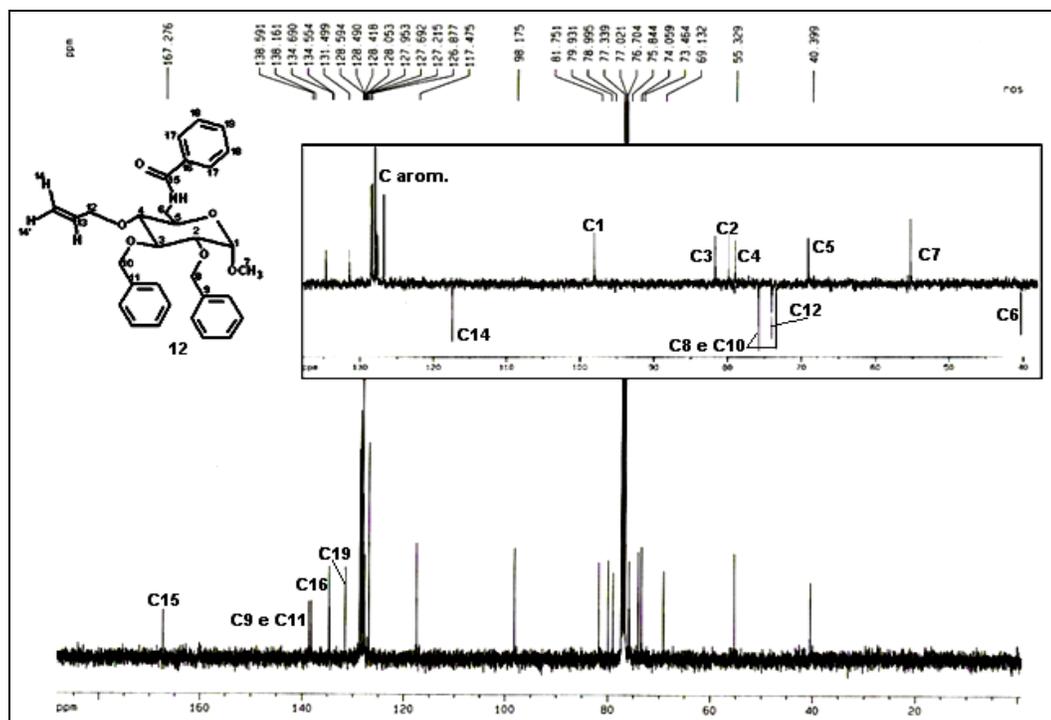


Figura 4.44 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 de **12** (CHCl_3 , 100 MHz).

A análise dos espectros de massas da substância isolada (figura 4.45) confirmou que se trata do produto não ciclizado **12**. Observam-se os picos relativos a $[\text{M}+\text{H}]^+$ de m/z 518,2445 (calculado: 518,2542) e a $[\text{M}+\text{Na}]^+$ e $[\text{M}+\text{K}]^+$ de m/z 540,2319 e 556,2130, respectivamente. No espectro massa/massa (figura 4.43) observam-se, além do pico correspondente a $[\text{M}+\text{H}]^+$, três outros picos de m/z 486,2326, 379,1969 e 320,1544 relativos aos fragmentos $[\text{M}+\text{H}]^+ - \text{MeOH}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ - \text{MeOH} - \text{BnOH}$ e $[\text{M}+\text{H}]^+ - \text{MeOH} - \text{BnOH} - \text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OH}$, respectivamente. Esses fragmentos são formados pelas perdas sucessivas de metanol, álcool benzílico e álcool alílico, favorecidas pela formação de três ligações duplas conjugadas. Outro pico que se observa, de m/z 428,2132, corresponde ao fragmento $[\text{M}+\text{H}]^+ - \text{MeOH} - \text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OH}$, que apresenta duas duplas conjugadas. A proposta de fragmentação para o íon de m/z 518 está representada na figura 4.46.

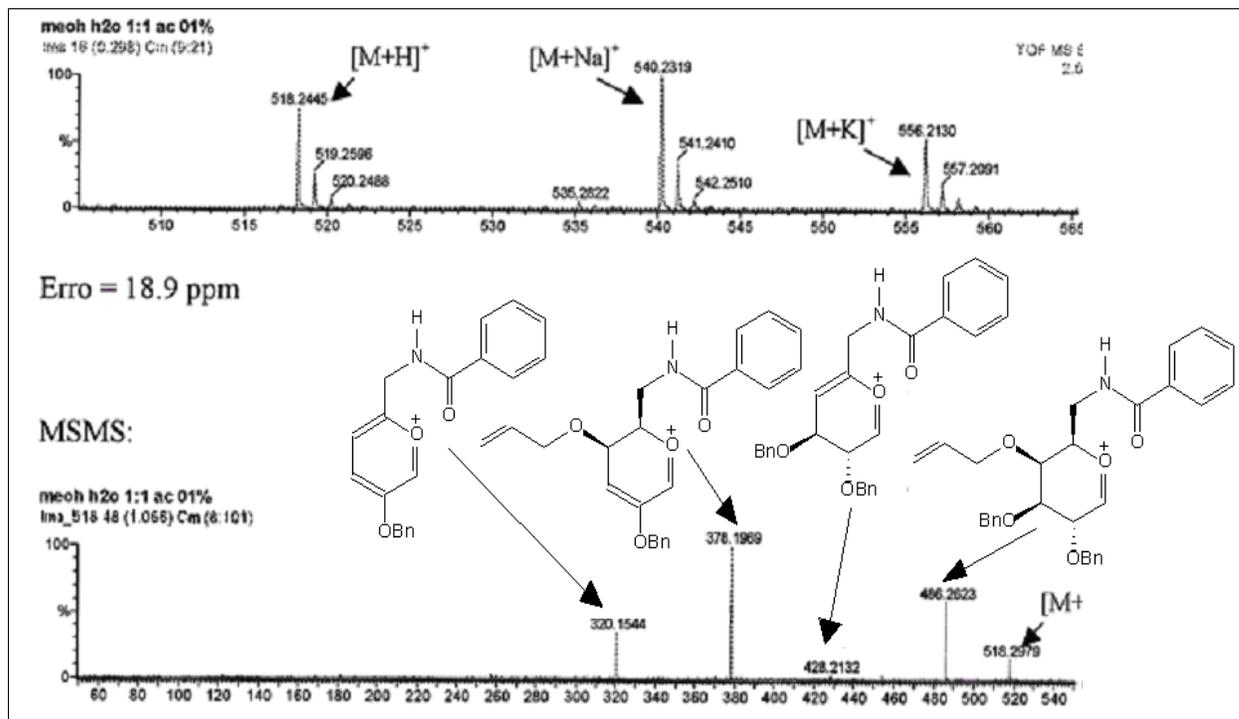


Figura 4.45 - Espectros de massas [ESI (+)] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de **12**.

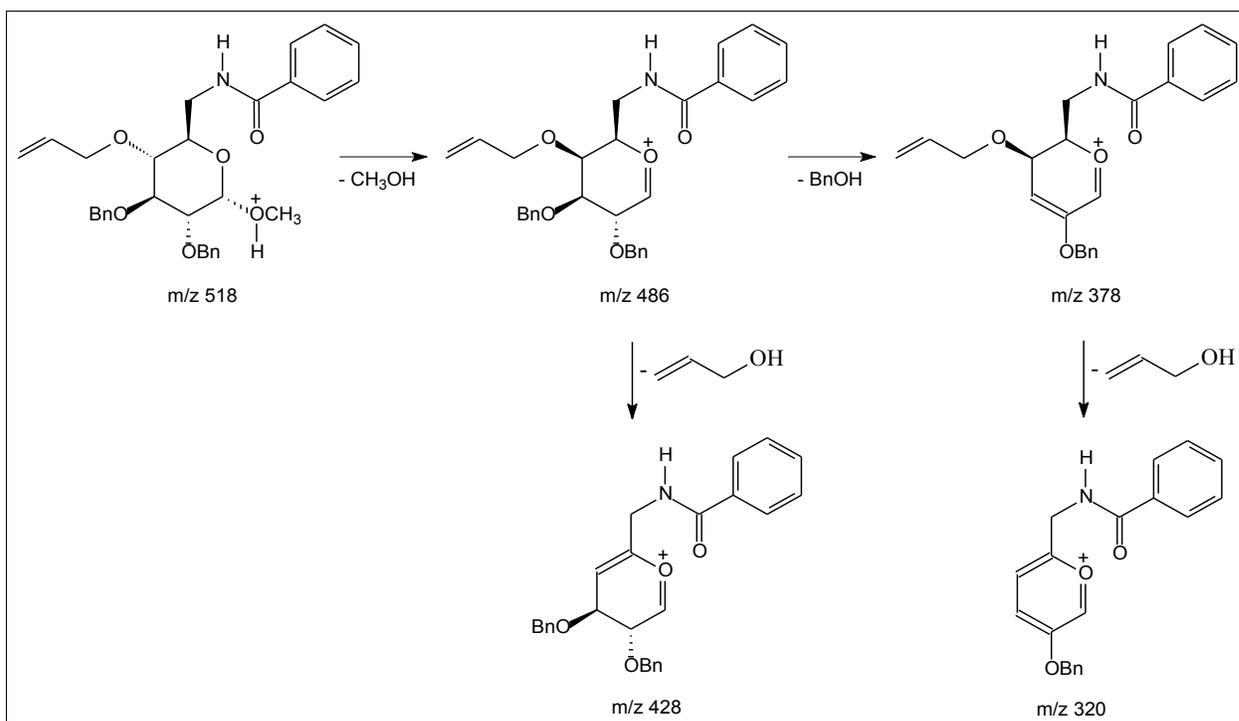


Figura 4.46 – Proposta de fragmentação para o íon de m/z 518.

Para a substância de Rf menor entre os três produtos que foram isolados das reações de **9** com Bu₃SnH foram obtidos os espectros no IV (figura 4.47), de RMN ¹H (figura 4.48), o mapa de contorno COSY (figura 4.49), os espectros de RMN ¹³C e DEPT 135 (figura 4.50), os mapas de contornos HMQC e HMBC (figuras 4.51 e 4.52, respectivamente) e os espectros de massas de alta resolução (figura 4.53). A possibilidade de que o produto de Rf menor entre os três que foram isolados da reação de **9** com Bu₃SnH fosse um macrociclo foi descartada ao se verificar a presença de sinais característico de hidrogênios olefínicos (H13, m, δ 5,83-5,97; H14, d, δ 5,27, *J* 17,3 Hz; H14', d, δ 5,14, *J* 9,6 Hz) no espectro de RMN ¹H (figura 4.48). Descartou-se também a possibilidade de o produto ser o de hidrogenólise (**12**) pelo fato de o Rf ser menor do que o do produto caracterizado como sendo o de hidrogenólise e também ao se observar que os sinais presentes na região de hidrogênios aromáticos não eram compatíveis com aqueles de anéis monossustituídos. O simpleto largo em δ 7,97 (o sinal mais distante do TMS), relativo a um hidrogênio, indicou a presença de um hidrogênio *orto* à carbonila, sem hidrogênio vicinal. Portanto, a um dos carbonos *meta* à carbonila estaria ligado um substituinte e o simpleto foi atribuído a H-21. Pelo número de hidrogênios aromáticos (19), suspeitou-se que o substituinte seria um grupo fenila. No mapa de contornos homonuclear COSY (figura 4.49) verificaram-se manchas de correlação compatíveis com a estrutura de **13**.

A análise dos espectros de RMN ¹³C e DEPT 135 (figura 4.50) do produto de menor Rf isolado das reações de ciclização radicalar forneceu mais evidências de que a substância trata-se do derivado bifenílico **13**. Observam-se 18 sinais de carbonos aromáticos, entre eles cinco que correspondem a carbonos não hidrogenados, o que é perfeitamente compatível com a estrutura de **13**. Com base nos valores de deslocamentos químicos tabelados e na análise do espectro DEPT 135 atribuíram-se os sinais do carbono carbonílico e dos carbonos *ipso* dos grupos benzila. Além disso, considerando-se que, de acordo com valores tabelados, carbono ligado a anel fenila é desprotegido de cerca de 12 ppm, considerou-se que os sinais de carbono *ipso* mais distantes do TMS (δ 141,8 e 141,3) referem-se a C20 e C22. As manchas de correlação observadas no mapa de contornos heteronuclear HMQC (figura 4.51) e HMBC (figura 4.52) possibilitaram identificar os sinais de vários outros hidrogênios e carbonos. A

atribuição detalhada dos sinais dos espectros de RMN encontra-se apresentada no item “Materiais e Métodos”.

O espectro no IV de **13** (figura 4.47) não fornece evidências da estrutura proposta para o produto. No entanto, as bandas presentes no espectro são compatíveis com a estrutura de **13**. Destacam-se as bandas referentes ao grupo amida (3335 cm^{-1} ν N-H, 1643 cm^{-1} ν C=O, 1520 cm^{-1} δ N-H) e aos anéis aromáticos.

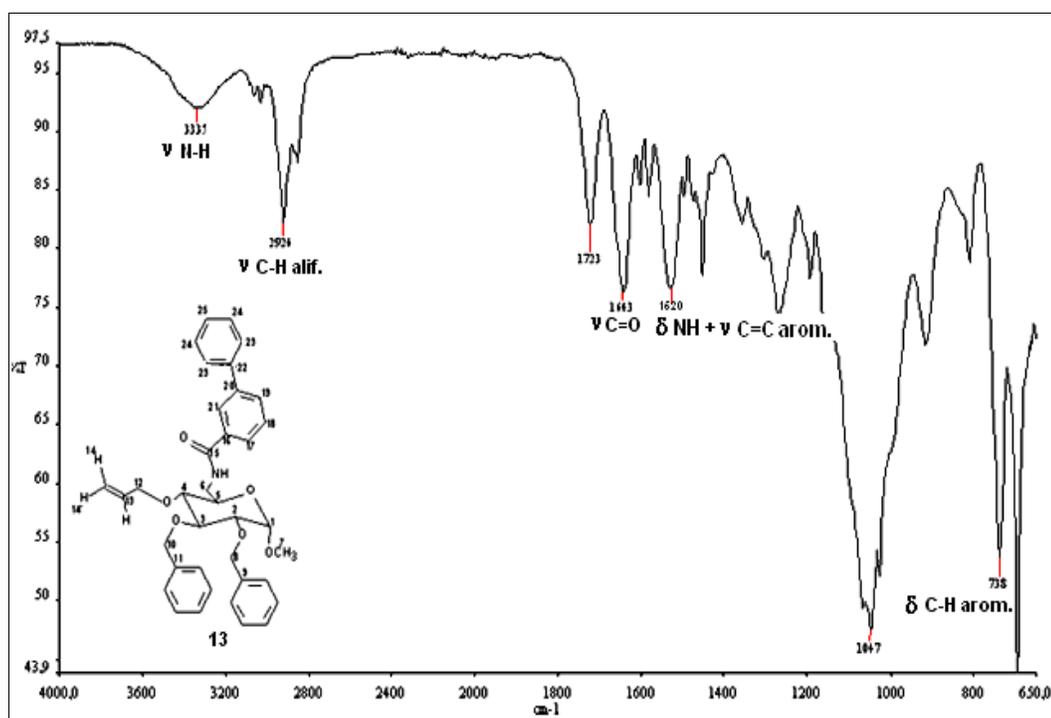


Figura 4.47 – Espectro no IV de **13**.

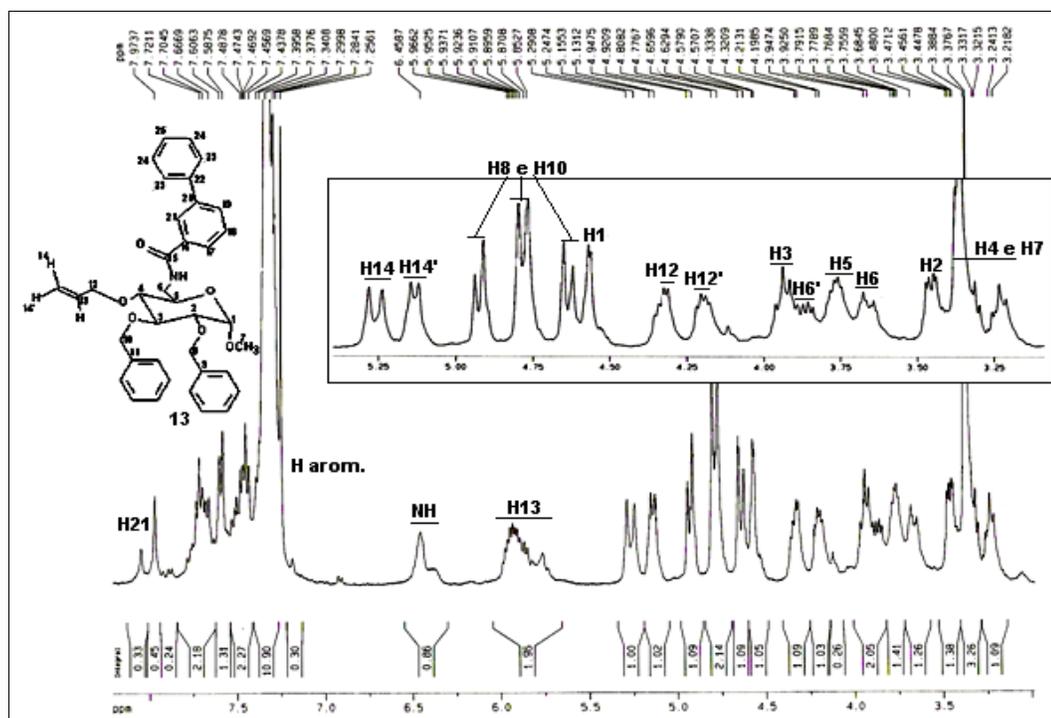


Figura 4.48 – Espectro de RMN ^1H de **13** (CHCl_3 , 400MHz) - ampliação entre δ 3,0 e 7,0.

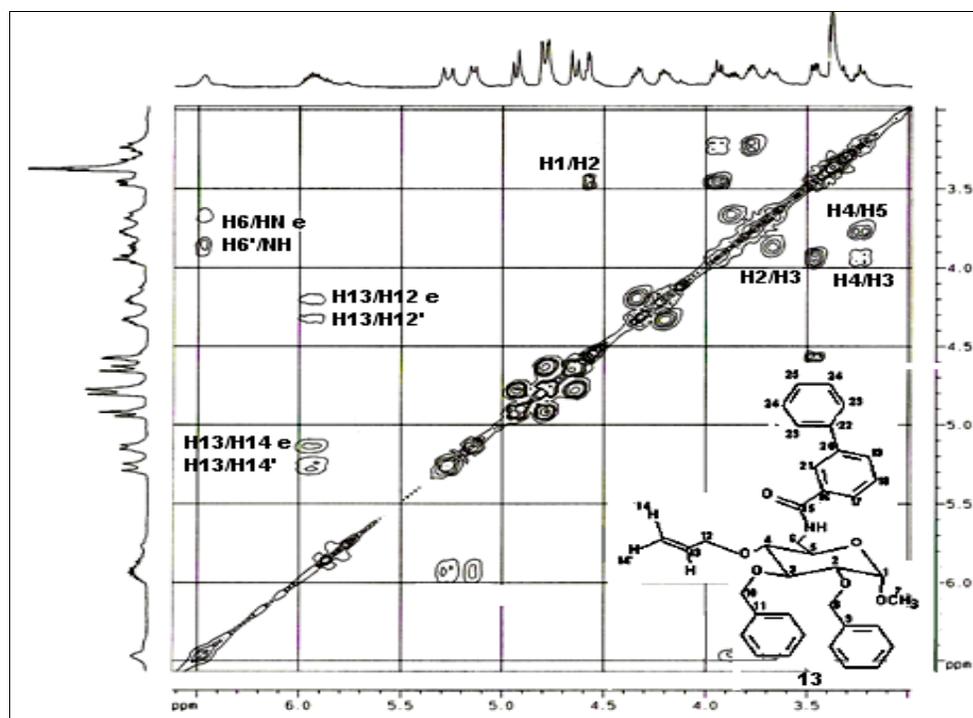


Figura 4.49 – Mapa de contornos COSY de **13** (CDCl_3 , 400 MHz).

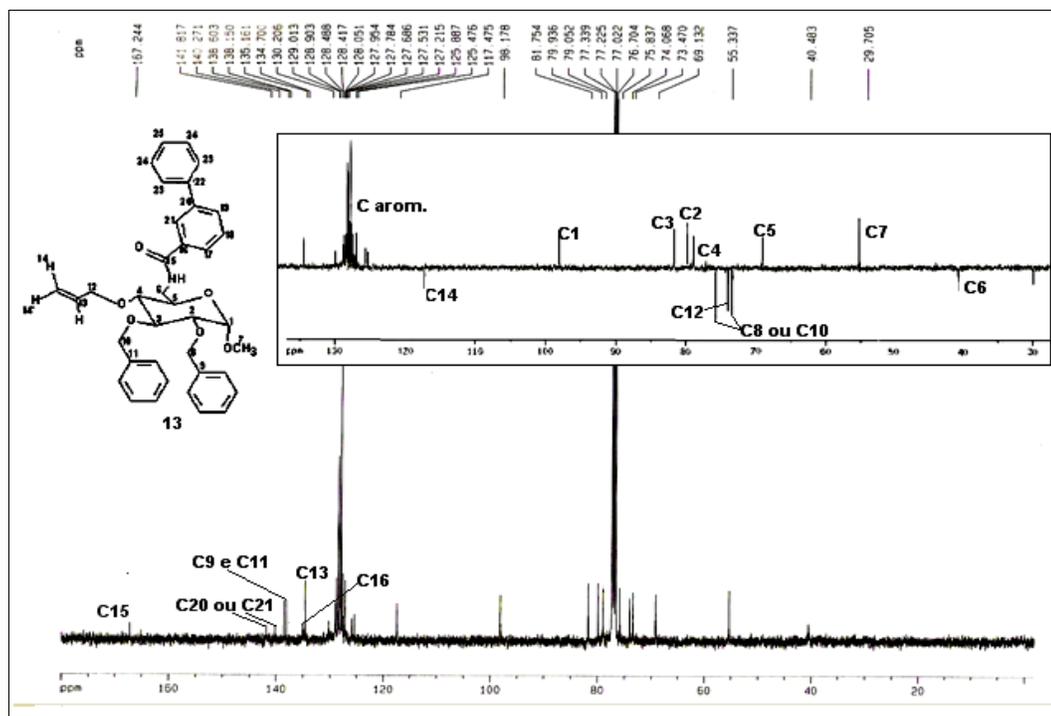


Figura 4.50 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 de **13** (CHCl_3 , 100MHz).

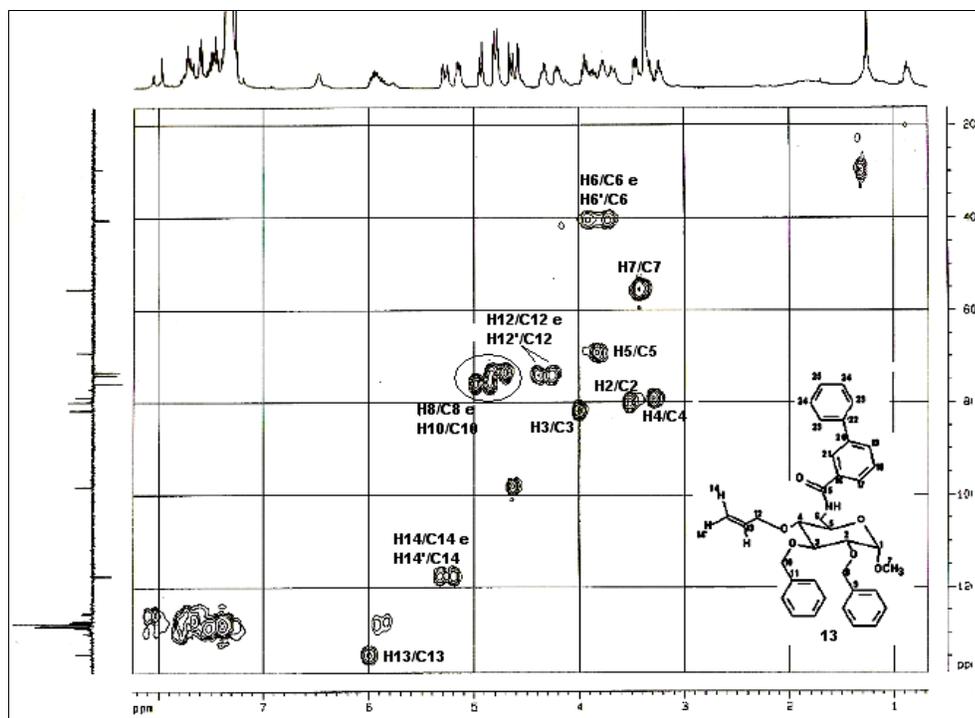


Figura 4.51 – Mapa de contornos HMBC de **13** (CDCl_3 , 400 MHz).

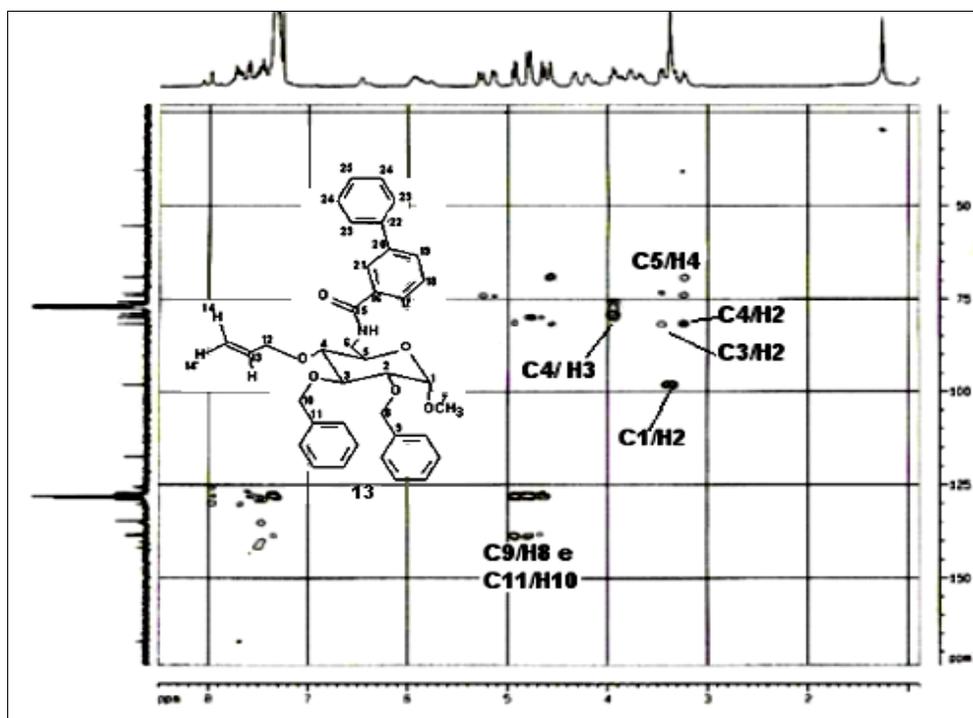


Figura 4.52 – Mapa de contornos HMBC de **13** (CDCl₃, 400 MHz).

No espectro de massas de **13** (figura 4.53) estão presentes os picos relativos a $[M+H]^+$ de m/z 594,288 (calculado: 594,2855) e a $[M+Na]^+$ de m/z 616,27. No espectro MS/MS observam-se os picos referentes aos fragmentos $[M+H]^+ - \text{MeOH}$ (m/z 562,225) e $[M+H]^+ - \text{MeOH} - \text{BnOH}$ (m/z 454,168). As perdas consecutivas de metanol e álcool benzílico levam à formação de duas ligações duplas conjugadas (figura 4.54).

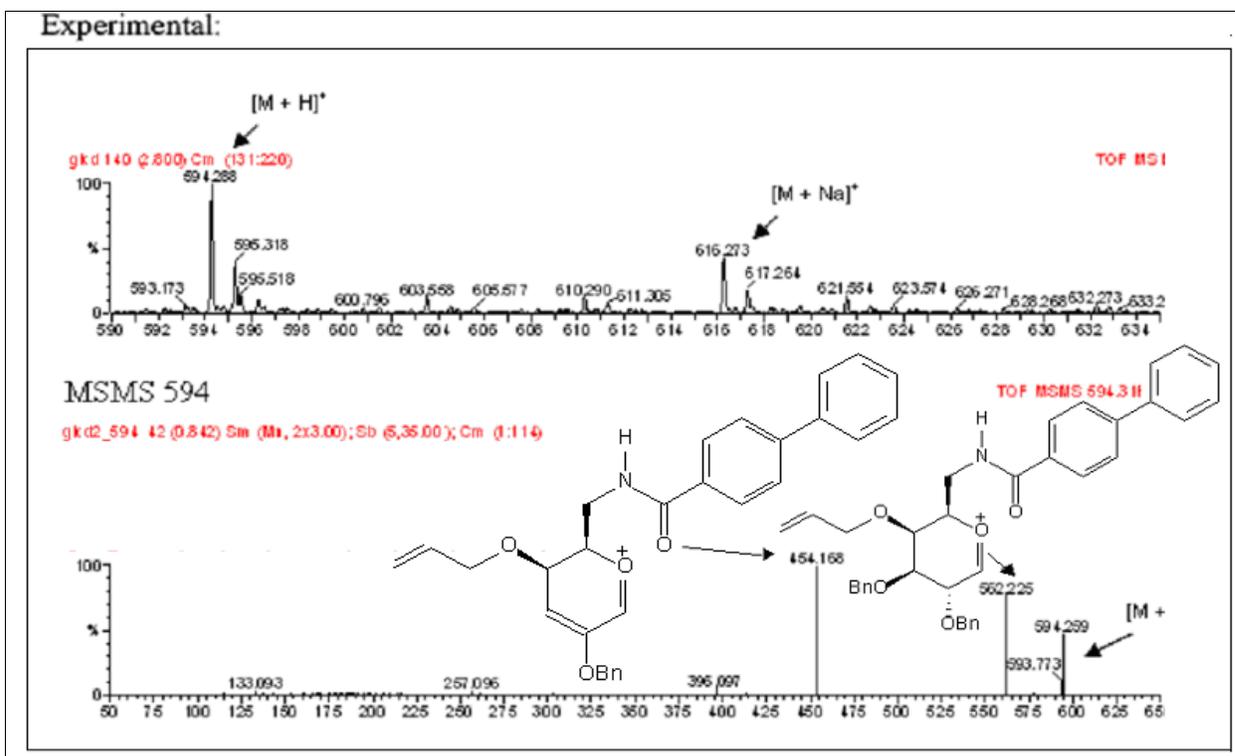


Figura 4.53 - Espectros de massas [ESI (+)] e análise seqüencial [ESI(+)-MS/MS] de **13**.

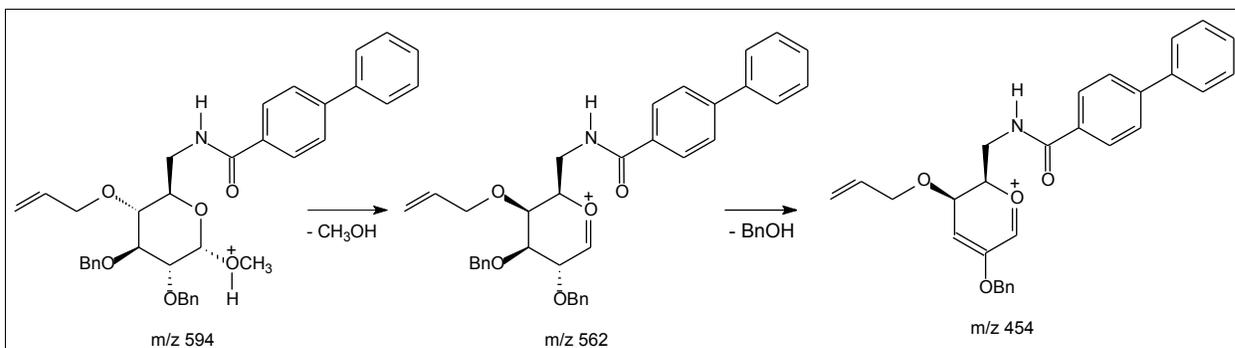


Figura 4.54 - Proposta de fragmentação para o íon de m/z 594.

4.11 Testes de atividades antibacteriana e antifúngica

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

As soluções das substâncias **6**, **7**, **9**, **12** e **13** (figura 3.1, p. 47) não levaram à formação

de halos de inibição nos testes de atividade antimicrobiana realizados.

Portanto, as substâncias testadas não demonstraram atividade antibacteriana e antifúngica contra os microrganismos usados (tabela 3.11, p. 47), nas condições em que os experimentos foram realizados (item **3.5**, p. 46).

5 CONCLUSÃO

Foi sintetizada a *m*-aliloxiidobenzamida inédita 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**9**) a partir do α -D-glicopiranosídeo de metila. A benzamida **9** foi submetida a reações de carbociclicização radicalar mediadas por Bu₃SnH, visando à síntese de benzomacrolactamas por ciclicização 12-*endo* ou 11-*exo*.

Foram realizadas quatro reações de **9** com Bu₃SnH, nas quais se variaram a diluição e o tempo de adição da solução de Bu₃SnH/AIBN. De nenhuma reação radicalar isolaram-se macrolactamas. Foram obtidos o material de partida **9**, o produto de hidrogenólise, 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-benzoilamino-6-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila (**12**), e um composto inesperado, 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(3-fenilbenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**13**), formado por reação de adição-eliminação radicalar entre o radical arila proveniente da benzamida **9** e o benzeno, o solvente da reação. A análise dos espectros de RMN uni (¹H, ¹³C e DEPT) e bidimensionais (COSY, HMQC e HMBC) foi de fundamental importância para a elucidação da estrutura de **13**. Os espectros de massas de alta resolução confirmaram a proposta de estrutura.

A benzamida 4-*O*-alil-2,3-di-*O*-benzil-6-desoxi-6-(2-iodobenzoilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila (**I**), isômero de posição de **9**, que foi sintetizada anteriormente, conduziu à macrolactama **II**, com rendimento de 40%. Os diferentes resultados das reações radicalares da *meta*-iodobenzamida **9** e de seu isômero *orto* **I** foram atribuídos às diferenças de restrição conformacional nos dois substratos. A presença do iodo em posição *orto* em relação ao grupo amida em **I**, devido ao efeito estérico, restringiria as rotações das ligações Ph-C=O e O=C-N, ou seja, na benzamida **I** haveria restrição conformacional que favoreceria a ciclicização. Na amida **9**, como o iodo está em posição *meta* em relação ao grupo carbonila as rotações das ligações Ph-C=O e O=C-N não sofreriam restrição rotacional de tal forma que muitos conformeros co-existiriam, ou seja não haveria no substrato a pré-organização necessária para que ocorresse a ciclicização. Outra hipótese apresentada foi a de que em nenhuma das conformações possíveis para os radicais arila proveniente de **9** haveria a proximidade necessária para que ocorresse o ataque do radical arila à ligação dupla. Significa dizer que a distância entre os grupos aliloxila e o radical arila seria um dos fatores limitantes para a ocorrência da ciclicização.

A *m*-aliloxiidobenzamida **9**, os produtos isolados das reações radicalares (**12** e **13**) e os intermediários **6** e **7** foram submetidos a testes de atividade antibacteriana e antifúngica e não demonstraram atividade contra os fungos e bactérias utilizados nos ensaios e nas condições em que os testes foram realizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

ARAI, H.; MATSUSHIMA, Y.; EGUCHI, T.; SHINDO, K.; KAKINUMA, K. Absolute stereochemistry of vicienistatin, a novel 20-membered macrocyclic lactam antitumor antibiotic. **Tetrahedron Lett.**, v. 39, n. 20, p. 3181-3184, 1998.

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

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

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

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

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 2001. 243 p.

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

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

BECKWITH, A. L. J.; GARA, W. B. Some intramolecular reactions of ortho-substituted aryl radicals. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2**, p. 593-600, 1975.

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

BECKWITH, A. L. J.; BOWRY, V. W.; BOWMAN, W. R.; MANN, E.; PARR, J.; STOREY, J. M. D. The mechanism of Bu_3SnH -mediated homolytic aromatic substitution. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 43, p. 95-98, 2004.

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

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

BERTASSO, M.; HOLZENKÄMPFER, M.; ZEECK, A.; STACKEBRANDT, E.; BEIL, W.; FIEDLER, H. Ripromycin and other polycyclic macrolactams from streptomyces spl Tü 6239: taxonomy, fermentation, isolation and biological properties. **J. antibiot.**, v.56, nº 4, p. 364-371, 2003.

BINATTI, I. **Síntese de benzolactamas por carbociclicação 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.

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. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 13, n. 5, p. 570-575, 2002.

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 carbocilização de *orto*-iodoaliloxibenzoato derivados de D-glicose e D-galactose e comparação com as reações de análogos benzamidas. **Quim. Nova**, v. 28, n. 5, p. 1023-1029, 2005b.

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

BLANKENSTEIN, J.; ZHU, J. Conformation-directed macrocyclization reactions. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 1949-1964, 2005.

BOGER, D. L.; MATHVINK, R. J. Intramolecular acyl radical alkene addition-reactions - macrocyclization reactions. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 112, n. 10, p. 4008-4011, 1990.

BORNHOVD, E.; BURGDORF, W. H. C.; WOLLENBERG, A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 45, n. 5, p. 736-743, 2001.

BOWMAN, W. R.; HEANEY, H.; JORDAN, B. M. Synthesis of oxindoles by radical cyclisation. **Tetrahedron Lett.**, v. 29, n. 50, p. 6657-6660, 1988.

BOWMAN, W. R.; MANN, E.; PARR, J. Bu₃SnH mediated oxidative radical cyclisations: synthesis of 6H-benzo[c]chromen-6-ones. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, p. 2991-2999, 2000.

BOWMAN, W. R.; FLETCHER, A. J.; POTTS, G. B. S. Synthesis of heterocycles by radical cyclisation. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, n. 24, p. 2747-2762, 2002.

BREITMAIER, E.; WOLFGANG, V. **Carbon-13 NMR spectroscopy** . 3. ed. New York, 1987. 515 p.

BRUNTON, S. A.; JONES, K. Selective metal cation activation of a DNA alkylating agent: synthesis and evaluation of methyl 1,2,9,9a-tetrahydrocyclopropa[c]pyrido[3,2-e]indol-4-one-7-carboxylate (CPyl). **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, p. 763-768, 2000.

BULUSU, M. A. R. C.; WALDSTATTEN, P.; TRICOTET, T.; ROCHAIS, C.; STECK, A.; BACHER M. Synthesis of 6-vinyl and 5-vinylproline analogues of ascomycin. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, n. 30, p. 5833-5836, 2004.

CAREY, J. S.; LAFFAN, D.; THOMSON, C.; WILLIAMS, M. T. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules. **J. Org. biomol. Chem.**, v. 4, n. 12, p. 2337-2347, 2006.

CIOLETTI, A. G.; ALVES, R. J.; SOUZA, J. D.; CHAVES, J. G.; PRADO, M. A. F. **Synth. Commun.**, v. 30, n. 11, p. 2019-2028, 2000.

CLYNE, M. A.; ALDABBAGH, F. Photochemical intramolecular aromatic substitutions of the imidazol-2-yl radical are superior to those mediated by Bu_3SnH . **J. Org. biomol. Chem.**, v. 4, p. 268-277, 2006.

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

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. **Synth. Commun.**, v. 35, p. 2025-2031, 2005.

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

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

DIAS, D. F.; Prado, M. A. F.; Pinto, G. D.; Alves, R. J. Síntese de aliloxi-*orto*-iodobenzamida derivada de D-glicose e reação de ciclização radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho. **Quim. Nova**, v. 29, n. 3, p. 444-451, 2006.

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

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

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, A. A. G.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J.; SOUZA FILHO, 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. **Synth. Commun.**, v. 33, n. 3, p. 463-474, 2003.

FARACO, A. A. G.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J.; SOUZA FILHO, J. D.; ALVES, R. B.; PRADO, R. F.; 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 Lett.**, v. 45, n. 16, p. 3317-3320, 2004.

FARACO, R. F. P. **Reações de carbociclização radicalar de *meta*-iodobenzamida derivada de D-galactose visando à obtenção de macrolactamas, potenciais agentes bioativos**. 2007. 85f – (dissertação) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia – 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 macrociclos por reação de carbociclicização radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho. **Quim. Nova**, 2008. (aceito)

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

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

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

GAREGG, J.; SAMUELSSON. B. Novel reagent system for converting a hydroxy-group into a iodo-group in carbohydrates with inversion of configuration. Part 2. **J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1**, v. 1, n. 12, p. 2866-2869, 1980.

GHOSH, K.; GHATAK, U. R. Regioselective 9-endo aryl radical cyclization: a new synthetic route to decahydro-5h-dibenzo[a,d] and [a,e]-cyclonononols. **Tetrahedron Lett.**, 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. **Chem. Commun.**, p. 637-638, 1997.

GIESE, B. Formation of cc bonds by addition of free-radicals to alkenes. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 22, n. 10, p. 753-764, 1983.

GIESE, B. **Radical in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds**. Oxford: Pergamon Press, 1986. 294 p.

HALE, K. J.; LAZARIDES, L.; CAI, J. A synthetic strategy for the cyclodespsipeptide core of the antitumor antibiotic verucopeptin. **Org. Lett.**, v. 3, n. 18, p. 2927-2930, 2001.

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

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

HARROWVEN D. C.; SUTTON B. J.; COULTON S. Intramolecular radical additions to pyridines. **Org. Biomol. Chem.**, v. 1, n. 22, p. 4047-4057, 2004.

HEGDE, V. R.; PATEL, M. G.; GULLO, V. P.; GANGULY, A. K.; SARRE, O.; PUAR, M. S.; MCPHAIL, A. T. Macrolactams: a new class of antifungal agents. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 112, p. 6403-6405, 1990.

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

ISHIBASHI, H.; KAWANAMI, H.; IKEDA, M. Sulfur-controlled 5-exo selective aryl radical cyclisation of *N*-vinylic 2-bromobenzamides: synthesis of lennoxamine and chilene. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, p. 817-821, 1997.

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

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

ISHIBASHI, H.; SATO, T.; IKEDA, M. 5-endo-trig radical cyclizations. **Synthesis**, n. 6, p. 695-713, 2002.

IZUISHI, K.; FUJIWARA, M.; HOSSAIN, M. A.; USUKI, H.; MAETA, H. Effect of an immunosuppressive agent, tacrolimus (FK 506), on the activities of cytochrome P-450-linked monooxygenase systems of rat liver microsomes. **Transplant. Proc.**, v. 35, p. 575-576, 2003.

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

JIA, G.; LOWN, J. W. Design, synthesis and cytotoxicity evaluation of 1-chloromethyl-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benz[e]indole (seco-CBI) dimers. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 8, n. 7, p. 1607-1617, 2000.

JONES, K.; WILKINSON, J. A total synthesis of horsfiline *via* aryl radical cyclisation. **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, p. 1767-1769, 1992.

JONES, K.; WILKINSON, J.; EWIN, R. Intramolecular reactions using amide links: aryl radical cyclisation of silylated acryloylanilides. **Tetrahedron Lett.**, v. 35, n. 41, p. 7673-7676, 1994.

KAWAI, M.; LANE, B. C.; HSIEH, G. C.; MOLLISON, K. W.; CARTER, G. W.; LULY, J. R. Structure-activity profiles of macrolactam immunosuppressant FK-506 analogues. **FEBS**, v. 316, n. 2, p. 107-113, 1993.

KÖHN, A.; SCHMIDT, R. R. Untersuchungen zur synthese von C₁-verzweigten aus D-glucose. **Liebigs Ann. Chem.**, p. 1045-1054, 1987.

KURONO, N.; HONDA, E.; KOMATSU, F.; ORITO, K.; TOKUDA, M. Regioselective synthesis of substituted 1-indanols, 2,3-dihydrobenzofurans and 2,3-dihydroindoles by electrochemical radical cyclization using an arene mediator. **Tetrahedron**, v. 60, p. 1791-1801, 2004.

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

LUCCHESI, A. M.; MARZORATI, L. Catálise de Transferência de Fase. **Quim. Nova**, v. 23, n. 5, 641-652, 2000.

MARCH, J. **Advanced organic chemistry**. 3. ed. 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 Lett.**, v. 24, n. 18, p. 1871-1874, 1983.

MARTÍNEZ-GRAU, A.; MARCO-CONTELLES, J.; Carbocycles from carbohydrates via free radical cyclizations: new synthetic approaches to glycomimetics. **Chem. Soc. Rev.**, v. 27, p. 155-162, 1998.

NANDI, A.; MUKHOPADHYAY, R.; CHATTOPADHYAY, P. Synthesis of chiral *cis*- and *trans*-furo[3,2-c][2]benzoxocines from D-glucose by regioselective 8-*endo* aryl radical cyclisation. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, p. 3346-3351, 2001.

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

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

OLIVEIRA, R. B.; PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J.; SOUZA FILHO, J. D.

Stereoselective synthesis of carbohydrate-based fused bicyclic δ -lactones. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 14, n. 3, p. 442-448, 2003.

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

OLIVEIRA, M. T. **Reações de macrociclicização radicalar de orto-iodobenzamida derivada da D-galactose e estudos teóricos da ciclização radicalar régio e estereosseletiva de γ lactonas e da transferência de hidrogênio entre soluto radical e solvente.** 2005. 113f (dissertação) – Instituto de Ciências Exatas – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

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. **J. Braz. Chem. Soc.**, 2007, v. 18, n 2, 364-369.

OTSUKA, M.; EGUCHI, T.; SHINDO K.; KAKINUMA, K. Non-fatty acyl polyketide starter in the biosynthesis of vicienistatin, an antitumor macrolactam antibiotic. **Tetrahedron Lett.**, v. 39, p. 3185-3188, 1998.

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 carbociclicização 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. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 108, n. 10, p. 2787-2788, 1986.

PORTER, N. A.; CHANG, V. H. T. Macrolide formation by free-radical cyclization. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 109, n. 16, p. 4976-4981, 1987.

PORTER, N. A.; CHANG, V. H. T.; MAGNIN, D. R.; WRIGHT, B. T. Free-radical macrocyclization-transannular cyclization. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 110, n. 11, p. 3554-3560, 1988.

PRADO, M. A. F.; ALVES, R. J.; SOUZA FILHO, 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. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, 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.; ELLINGBOEYVES, J. W.; DORY, Y. L.; DESLONGCHAMPS, P. Design and synthesis of macro-heterocycles structurally related to tirofiban. **Tetrahedron Lett.**, 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.; CORÊA, 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.

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

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

SCHULTZ, A. G.; HOLOBOSKI, M. A.; SMYTH, M. S. The first asymmetric synthesis of a lycorine alkaloid. total synthesis of (+)-1-deoxylycorine. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 115, n. 17, p. 7904-7905, 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.

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. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 112, n. 2, p. 896-898, 1990.

SOLOMONS, T. W. G; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica**. v. 1, 7. ed. Rio de Janeiro: LTC Livros técnicos e Científicos Editora S. A., 2001. 645 p.

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

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

VOGEL, A. I. **Química Orgânica: Análise Orgânica Qualitativa**. 4. ed. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico, 1981. 3 v.

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

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

XIA, J.; HUI, YZ. A convenient method for highly selective deprotection of benzylidene acetals from sugars. **Synth. Commun.**, v. 26, n. 5, p. 881-886, 1996.

ZUBERBIER, T.; CHONG, SU; GRUNOW, K.; GUHL, S.; WELKER, P.; GRASSBERGER, M.; HENZ, B. M. The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 108, n. 2, p. 275-280, 2001.