

**Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química**

Rozângela Magalhães Manfrini

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE N-ACETILGLICOSAMINA E
INVESTIGAÇÃO DE SUA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA**

Belo Horizonte
2007

UFMG-ICE_x/DQ. 0686^a
T. 273^a

Rozângela Magalhães Manfrini

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE *N*-ACETILGLICOSAMINA E
INVESTIGAÇÃO DE SUA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial, para obtenção do grau de Doutor em Ciências-Química.

Belo Horizonte
2007

*Este trabalho é dedicado ao meu marido
Francisco que com paciência e compreensão
festejou ao meu lado cada reação
lançada e a substância isolada.*

Agradecimentos

À Deus por ser o maior de todos os cientistas, que tem o poder de dar a vida.

Aos meus pais Manoel e Cecília por sempre preocuparem com minha educação e serem para mim um exemplo valioso de vida, dedicação e amor. Agradeço também ao Manfrini e a Graça pelo carinho, confiança e apoio incondicionais em todos os momentos. Aos meus irmãos Rosalina, Roberto e sobrinhos Cecília, Tainara, Lucas, Alberto e Alexandre pelo carinho e pela compreensão pelos muitos momentos de ausência. Aos amigos Cláudia, Leonardo, Flávia e Fábio pelas alegrias e incentivo.

Ao Francisco por seu entusiasmo, paciência e companheirismo, dedicados durante todo o trabalho e pelo amor incondicional.

Ao meu orientador Ricardo por me ensinar muito do que sei e sou. Dedicção ao trabalho, confiança, doação e muito entusiasmo são alguns destes ensinamentos que irão durar para toda vida.

À minha avó e tios pelas palavras de conforto, carinho e grande torcida.

Aos professores Maria Auxiliadora, Peixe e Elzília pela grande colaboração, interesse e participação dedicados ao trabalho.

À Dôra pelo seu carinho, amizade e companheirismo sempre disponíveis a qualquer hora, pelas palavras de consolo nos momentos difíceis e por sua alegria a cada nova substância. Ao Peixe pela empolgação, conversas e esclarecimentos durante todo o desenvolvimento do trabalho. Ao prof. Amari por sua participação em resolver as questões apontadas.

Ao professor Marcelo Bemquerer pela preocupação e seu grande interesse pelo trabalho.

Aos professores do laboratório Ricardo, Maria Auxiliadora, Basílio e Taís por seus ensinamentos e por torcerem pelo sucesso do grupo. Aos amigos do laboratório Rute, Paola, Danielle, Marilda, Diogo, Daniel, André, Renato, Carol, Magno, Arianne, Fernanda, Gleydson, Renata, Rodrigo, Maria Angélica, Márcia, Saulo, Rachel, Carlos, Valdilene, Roxane, Cristal, Janaína, Edlaine e Juliana pelas alegrias vividas todo esse tempo, pelas histórias, amizade e solidariedade. Aos amigos Luís, Alisson, Arianne, Hugo, Flávio, Gabriela e Michele pela força de vontade dedicada a este trabalho.

Aos amigos Rute, Paola, Renato, Dani, Marilda, Édson, Diogo, André e Flaviana pelas conversas, incentivo e momentos alegres. Às amigas Lavina, Raquel e Sônia pelas risadas e carinho.

Aos amigos Maria, Joaquim, Ivo, Eni, Gilson, Ide, Rute, Cleber e Álvaro pelo companheirismo, solidariedade e disposição sempre a oferecer.

Aos amigos Ivana e Ricardo pela disposição e ajuda referentes aos espectros de RMN.

Às amigas do tempo de república Paola, Danielle, Denise, Cristiane e Janaína pelas alegrias, empolgação e cumplicidade. Aos amigos Marquinho, Ramiro e Emerson por se preocuparem e

torcerem por mim. Aos amigos da secretaria de Pós-graduação pela dedicação ao trabalho e companheirismo sempre disponíveis em todos os momentos. Ao pessoal do xerox da Faculdade de Farmácia pela dedicação e ajuda.

RESUMO

Na presente tese relata-se a síntese de glicosídeos de arila derivados da *N*-acetilglicosamina, unidade monomérica da quitina, componente polimérico importante da parede dos fungos, como potenciais agentes antifúngicos e antibacterianos. Inicialmente foi efetuada modificação na posição C-6 dos *N*-acetilglicosaminídeos de 4-metilfenila e 4-metoxicarbonilfenila, por grupos azido, amino e acetamido. Em seguida, relata-se a síntese de derivados 3,6- e 4,6-diazido pela reação de derivados 4,6-*O*-dimesilados de configuração β e α do *N*-acetilglicosaminídeo de 4-metilfenila, com azida de sódio. Quando a reação foi efetuada com o anômero β di-*O*-mesilado o único produto isolado foi o derivado 3,6-diazido de configuração *D-gulo*, resultante da abertura de epóxido formado intermediariamente. A reação do anômero α 4,6-di-*O*-mesilado ocorreu *via* formação e abertura de epóxido ou *via* reação de S_N2 clássica, com a formação de produtos 4,6-*glico* e 3,6-*gulo* (*via* abertura de epóxido) e 4,6-*galacto* (reação S_N2). Nenhuma das substâncias avaliadas até o momento apresentou atividade antifúngica para fungo filamentoso (*Aspergillus niger*) e leveduras (*Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* e *Candida tropicalis*) pelo método da difusão em ágar na concentração de 1 mg/mL. Em avaliação da atividade antibacteriana (*Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*), pelo mesmo método, 2-acetamido-4,6-*O*-benzilideno-2-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila apresentou halo de inibição difuso de $24,31 \pm 1,63$ mm contra a cepa de *Bacillus subtilis*, na concentração de 1 mg/ml. O cloranfenicol, utilizado como padrão, na concentração de 1 mg/mL, apresentou halo de inibição de $22,07 \pm 1,82$ mm.

ABSTRACT

In this work is described the synthesis of aryl glycosides derived from *N*-acetylglucosamine, monomeric unit of chitin polymer, essential component of the fungal cell wall, as potential antifungal and antimicrobial agents. Initially, modification at C-6 position of 4-methylphenyl and 4-methoxycarbonylphenyl *N*-acetylglucosaminides by azido, amino and acetamido groups was performed. Next is described the synthesis of 3,6- and 4,6-diazido derivatives by reacting the β and α anomers of 4,6-*O*-dimesylate of the 4-methylphenyl *N*-acetylglucosaminide with sodium azide. When the reaction was performed with the β anomer of the di-*O*-mesylated derivative, the sole compound isolated was the 3,6-diazido derivative with *D-gulo* configuration, arising from the opening of the epoxide formed during the reaction. The reaction of the α anomer of the di-*O*-mesylated derivative resulted in the isolation of three compounds: the 4,6-diazido derivative of the *D-galacto* series obtained by direct S_N2 displacement of the mesylate groups, and the 3,6-diazido derivative of the *D-gulo* series and 4,6-diazido derivative of the *D-gluco* configuration, arising from the opening of the epoxide formed during the reaction. None of the compounds showed antifungal activity against filamentous fungi (*Aspergillus niger*) and yeast (*Saccharomyces cerevisiae*, *Cândida albicans* and *Cândida tropicallis*), when evaluated using the agar diffusion method, in the concentration of 1 mg/mL. In the evaluation of the antibacterial activity against *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, by the same procedure, 4-methylphenyl 2-acetamido-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- α -*D*-glucopyranoside showed a diffuse inhibition halo of 24.31 ± 1.63 mm against *Bacillus subtilis*, in the concentration of 1 mg/mL. Chloranfenicol, used as standard in the concentration of 1 mg/mL, showed an inhibition halo of 22.07 ± 1.82 mm.

LISTA DE FIGURAS

1.1	Desenvolvimento de fármacos antifúngicos.....	21
1.2	Estrutura e classe dos principais fármacos antifúngicos.....	22
1.3	Ação de azóis inibindo a síntese do ergosterol alterando a composição da membrana celular.....	23
1.4	Ação da anfotericina B formando poros na membrana plasmática do fungo.....	25
1.5	Estruturas de Enfumafugina, Arundifungina e Ergokonina A.....	27
1.6	Estruturas de Benanomicina e Pradimicina.....	27
1.7	Estrutura da quitina.....	28
1.8	Representação esquemática de dois possíveis mecanismos de reação de uma <i>N-acetilhexosaminidase</i> (HORSCH et al., 1997).....	30
1.9	Estrutura do sulfato de condroitina XVII	33
1.10	Alguns derivados de glicosamina inibidores de <i>transglutaminases</i> ...	33
1.11	Estrutura dos análogos de fragmento oligossacarídeo encontrado na membrana plasmática de bactérias.....	34
1.12	Estruturas do ácido <i>N</i> -acetil-murâmico e da <i>N</i> -acetil-murâmico- UDP.....	35
1.13	Derivado carboxi da glicosamina com potencial atividade antitumoral.....	35
1.14	Estrutura do ácido glicirrízico e de derivado conjugado com β -D- glicosamina.....	36
4.1	Espectro de RMN de ^1H e expansão (200MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 8 ...	45
4.2	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 9	46
4.3	Espectro de RMN de ^{13}C e expansão (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 8 ...	47
4.4	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 9	47
4.5	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 10	49
4.6	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 11	49
4.7	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 10	50
4.8	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 11	50
4.9	Espectro de RMN de ^1H e expansão (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 12	52
4.10	Espectro de RMN de ^1H e expansão (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 13	52

4.11	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 12	53
4.12	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 13	53
4.13	Espectro de RMN de ^1H e expansão (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 14	55
4.14	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 15	55
4.15	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 14	56
4.16	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 15	56
4.17	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 19	60
4.18	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 20	60
4.19	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 19	61
4.20	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 20	61
4.21	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 21	64
4.22	Espectro de RMN de ^1H e expansão (200 MHz; CDCl_3 ; δ) de 22	64
4.23	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 21	65
4.24	Espectro de RMN de ^{13}C e expansão (50 MHz; CDCl_3 ; δ) de 22	65
4.25	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 23	68
4.26	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 24	68
4.27	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 23	69
4.28	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 24	69
4.29	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 25	71
4.30	Espectro de RMN de ^1H e expansão (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 26	72
4.31	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 25	72
4.32	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 26	73
4.33	Espectro no infravermelho de 25a	76
4.34	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 25a	76
4.35	Expansão do mapa de contornos da técnica COSY (200, MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 25a	77
4.36	Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 25a	77
4.37	Expansão do mapa de contornos da técnica HMBC (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 25a	78
4.38	Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; DMSO- d_6 e CDCl_3 ; δ) de 25b	79

4.39	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6 e CDCl_3 ; δ) de 25b .	79
4.40	Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 27	81
4.41	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 28	81
4.42	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 27	83
4.43	Espectro de RMN de ^{13}C e expansão (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 28 .	82
4.44	Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; CDCl_3 ; δ) de 29	85
4.45	Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 35	86
4.46	Espectro de RMN de ^{13}C e expansão (100 MHz; CDCl_3 ; δ) de 29	87
4.47	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 35	87
4.48	Espectro de RMN de ^1H e expansão (200 MHz; CDCl_3 ; δ) de 30	89
4.49	Espectro de RMN de ^1H e expansão (200 MHz; CDCl_3 ; δ) de 36	89
4.50	Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; CDCl_3 ; δ) de 37	90
4.51	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3 ; δ) de 30	91
4.52	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3 ; δ) de 36	91
4.53	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3 ; δ) de 37	92
4.54	Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 31	97
4.55	Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; CDCl_3 ; δ) de 32	97
4.56	Espectro de RMN de ^1H e expansão (200 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de 33	98
4.57	Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de 34	98
4.58	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de 31	99
4.59	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3 ; δ) de 32	100
4.60	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3 ; δ) de 33	100
4.61	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de (34)	101
4.62	Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de 38	102
4.63	Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de 39	102
4.64	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de 38	103
4.65	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de 39	104
5.1	Foto do halo de inibição de (20) para o <i>Bacillus subtilis</i> em teste de difusão em agar.....	106

LISTA DE TABELAS

1.1	Inibição de <i>quitinases</i> fúngicas pela alosamidina X e valores de K_i	29
1.2	Inibição de <i>hexosaminidase</i> de <i>Aspergillus niger</i> pelos inibidores XI –XVI	29
4.1	Dados dos espectros no infravermelho relativos às modificações de 8 e 9	44
4.2	Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados às modificações de 8 e 9	44
4.3	Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de 8 e 9	46
4.4	Dados dos espectros no infravermelho relacionados às modificações de 19 e 20	58
4.5	Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados às modificações de 19 e 20 e outros sinais.....	59
4.6	Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de 19 e 20	59
4.7	Dados dos espectros no infravermelho de 21 e 22	62
4.8	Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados às modificações de 21 e 22	63
4.9	Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de 21 e 22	63
4.10	Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados às modificações de 23 e 24 e os materiais de partida 21 e 22	67
4.11	Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de 23 e 24 e os materiais de partida 21 e 22	67
4.12	Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados às modificações de 25 e 26 e os materiais de partida 23 e 24	70
4.13	Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de 25 e 26 e os materiais de partida 23 e 24	71
4.14	Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de 27 e 28 e dos materiais de partida 25 e 26	80
4.15	Dados dos espectros no infravermelho relacionados a 29, 30, 35, 36	

	e 37	84
4.16	Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados às modificações de 29 e 35	85
4.17	Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de 29 e 35	86
4.18	Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados a 30 , 36 e 37 em relação a 26	88
4.19	Dados do espectro de RMN de ^{13}C de 30 , 36 e 37 , em relação a 26	90
4.20	Efeito do solvente sobre o rendimento dos produtos na reação de formação do α -diazido.....	95
4.21	Dados dos espectros no infravermelho de 31 , 32 , 33 , 34 , 38 e 39	95
4.22	Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados a 31 , 32 , 33 e 34	96
4.23	Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de 31 , 32 , 33 e 34	99
4.24	Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados às modificações de 38 e 39	101

LISTA DE ESQUEMAS

1.1	Biossíntese do esterol fúngico, ergosterol, e sítios de inibição de alguns antifúngicos (GEORGOPAPADAKOU, 1998).....	21
3.1	Retrossíntese para obtenção de 10-15	38
3.2	Rota de síntese para obtenção de 10-15	39
3.3	Retrossíntese para obtenção de 29-34	40
3.4	Rota de síntese para obtenção de 29-34	41
4.1	Rota de síntese para obtenção dos glicosídeos 6, 7 e 18	43
4.2	Formação de 25a a partir de 25 e formação de 28 e 26a a partir de 26	74
4.3	Proposta mecanística para a formação de 25a	74
4.4	Esquema de formação dos diazidos protegidos 29, 30 e subprodutos 35, 36 e 37	83
4.5	Formação dos derivados diazido desprotegidos 31, 32, 33 e 34 e subprodutos 38 e 39	93
4.6	Formação de 31 via abertura em C-3 do epóxido de 27	93
4.7	Formação de 33 e 34 via abertura do epóxido de 28	94

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

δ	Deslocamento químico
Ac	Acetila
arom.	Aromático
assim.	Assimétrico
ATCC	<i>American type culture collection</i>
Bz	Benzoíla
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
COSY	<i>Spectroscopy correlation</i>
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
ddd	Duplo dupleto duplo
ddda	Duplo dupleto duplo aparente
ddds	Duplo dupleto duplo sobreposto
ddl	Dupleto duplo largo
dds	Dupleto duplo sobreposto
def.	Deformação
DEPT	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i>
dl	Dupleto largo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilssulfóxido
DNA	Ácido desoxiribonucleico
dtr	Dupleto triplo largo
dts	Dupleto triplo sobreposto
Est.	Estiramento
F.M.	Fórmula molecular
h	Horas
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bound coherence</i>
HMQC	<i>Heteronuclear multiple quantum coherence</i>
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento

K_i	Constante de inibição
Lit.	Literatura
m	Multiplete
mg/mL	Miligramas por mililitro
MHz	Mega hertz
mm	Milimetro
M.M.	Massa molar
ms	Multiplete sobreposto
m/v	Massa por volume
nm	Nanômetro
μm	Micromolar
μL	Microlitros
p.	Página
P.F.	Ponto de fusão
pi	Piridina
ppm	Partes por milhão
p/v	Peso por volume
q	Quarteto
qa	Quarteto aparente
ql	Quarteto largo
qls	Quarteto largo sobreposto
RNA	Ácido ribonucleico
s	Simpleto
RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
sim.	Simétrico
sl	Simpleto largo
sls	Simpleto largo sobreposto
sol	Solvente
t	Triplete
ta	Triplete aparente
tas	Triplete aparente sobreposto

tl	Tripleto largo
TMS	Tetrametilsilano
Ts	4-metilbenzenossulfonila (tosila)
UDP	Uridina difosfato
v/v	Volume por volume

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	<i>Antifúngicos: histórico e mecanismo de ação</i>	20
1.2	<i>Alvos moleculares para a descoberta de novos antifúngicos: quitinase e hexosaminidase</i>	26
1.3	<i>Ocorrência e importância de quitinases e hexosaminidases em outros organismos</i>	31
1.4	<i>Importância de derivados da glicosamina em outros processos biológicos</i>	33
2	OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA	37
2.1	<i>Objetivos</i>	37
2.2	<i>Justificativa</i>	37
3	PLANO DE SÍNTESE	38
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
4.1	<i>Preparação dos Intermediários-Chave 6, 7 e 18</i>	42
4.2	<i>Obtenção dos Derivados Modificados em C-6</i>	43
4.2.1	<i>Síntese de 2-acetamido-6-azido-2,6-didesoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (10) e 2-acetamido-6-azido-2,6-didesoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metoxycarbonilfenila (11)</i>	43
4.2.2	<i>Síntese de 2-acetamido-6-amino-2,6-didesoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (12) e 2-acetamido-6-amino-2,6-didesoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metoxycarbonilfenila (13)</i>	51
4.2.3	<i>Síntese de 2,6-diacetamido-2,6-didesoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (14) e 2,6-diacetamido-2,6-didesoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metoxycarbonilfenila (15)</i>	54
4.3	Modificações em C-3, C-4 e C-6	57
4.3.1	<i>Síntese de 2-acetamido-4,6-O-benzilideno-2-desoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (19) e 2-acetamido-4,6-O-benzilideno-2-desoxi-α-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (20)</i>	57
4.3.2	<i>Síntese de 2-acetamido-4,6-O-benzilideno-3-O-benzoil-2-desoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (21) e 2-acetamido-4,6-O-</i>	

	<i>benzilideno-3-O-benzoil-2-desoxi-α-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (22)</i>	62
4.3.3	<i>Síntese de 2-acetamido-3-O-benzoil-2-desoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (23) e 2-acetamido-3-O-benzoil-2-desoxi-α-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (24)</i>	66
4.3.4	<i>Síntese de 2-acetamido-3-O-benzoil-2-desoxi-4,6-di-O-metanossulfonil-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (25) e 2-acetamido-3-O-benzoil-2-desoxi-4,6-di-O-metanossulfonil-α-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (26)</i>	70
4.3.5	<i>Síntese de 2-acetamido-2-desoxi-4,6-di-O-metanossulfonil-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (27) e 2-acetamido-2-desoxi-4,6-di-O-metanossulfonil-α-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (28)</i>	73
4.3.6	<i>Síntese de 2-acetamido-3-O-benzoil-4,6-diazido-2,4,6-tridesoxi-β-D-galactopiranosídeo de 4-metilfenila (29) e 2-acetamido-3-O-benzoil-4,6-diazido-2,4,6-tridesoxi-α-D-galactopiranosídeo de 4-metilfenila (30)</i>	83
4.3.7	<i>Síntese de 2-acetamido-3,6-diazido-2,3,6-tridesoxi-β-D-gulopiranosídeo de 4-metilfenila (31), 2-acetamido-4,6-diazido-2,4,6-tridesoxi-α-D-galactopiranosídeo de 4-metilfenila (32), 2-acetamido-2,4,6-tridesoxi-4,6-diazido-α-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (33), 2-acetamido-3,6-diazido-2,3,6-tridesoxi-α-D-gulopiranosídeo de 4-metilfenila (34)</i>	92
5	TESTE DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	105
6	MATERIAIS E MÉTODOS	107
6.1	<i>Métodos Gerais</i>	107
6.1.1	<i>Aparelhagem Utilizada</i>	107
6.1.2	<i>Purificação de Solventes e Reagentes</i>	108
6.1.3	<i>Soluções Reveladoras</i>	108
6.1.4	<i>Método geral para a preparação dos glicosídeos 8 e 9 (TERANISHI, 2002)</i>	108
6.1.5	<i>Método geral para a preparação dos glicosídeos 10 e 11 (MCDONNELL et al., 2004)</i>	111

6.1.6	<i>Método geral para a preparação dos glicosídeos 12 e 13</i> (MILKEREIT et al., 2004).....	113
6.1.7	<i>Método geral para a preparação dos glicosídeos 14 e 15</i> (adaptado de ONODERA & KITAOKA, 1960).....	115
6.1.8	<i>Método geral para a preparação dos glicosídeos 19 e 20</i> (ROTH & PIGMAN, 1960).....	117
6.1.9	<i>Método geral para a preparação dos glicosídeos 21 e 22</i> (PRADO, 1991).....	119
6.1.10	<i>Método para a preparação dos glicosídeos 23 e 24</i> (HILL et al., 1968).....	121
6.1.11	<i>Método geral para a preparação dos glicosídeos 25 e 26</i> (ALI et al., 1968).....	124
6.1.12	<i>Método geral para a preparação dos glicosídeos 27 e 28</i>	126
6.1.13	<i>Método geral para a preparação dos glicosídeos 29-39</i> (MCDONNELL et al., 2004).....	130
7	CONCLUSÃO	140
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	142
	<i>Artigo 1</i>	
	<i>Carta de aceite do artigo 1</i>	
	<i>Carta de submissão do artigo 2</i>	

SÍNTESE DE DERIVADOS DE N-ACETILGLICOSAMINA E INVESTIGAÇÃO DE SUA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

1 INTRODUÇÃO

1.1 Antifúngicos: histórico e mecanismo de ação

Os fungos são microorganismos causadores de uma série de infecções denominadas micoses que atingem tanto a superfície da pele, tais como dermatofitoses e onicomicoses, quanto regiões mais profundas, como candidíases e aspergiloses (VICENTE *et al.*, 2003). As micoses superficiais geralmente não são graves e são tratadas com eficiência, enquanto que as profundas são de difícil tratamento e podem levar ao óbito (HORSCH *et al.*, 1997). O aumento da incidência destas infecções causadas por fungos oportunistas tem como alguns fatores o aumento de pacientes imunocomprometidos (quimioterapia antitumoral, transplantados, portadores de SIDA ou diabéticos) ou submetidos a algum tipo de estresse (RUIZ-HERRERA & SAN-BLAS, 2003).

O desenvolvimento de antifúngicos (Figura 1.1, p. 21) propiciou, até 1970, o tratamento das micoses com iodeto de potássio (para esporotricoses), griseofulvina (para micoses superficiais), dois polienos (nistatina e anfotericina B - micoses profundas) e uma fluoropirimidina (5-fluorocitosina - micoses profundas) que é usada em associação com anfotericina B. Na década de 70, apareceram os primeiros antifúngicos azóis (miconazol - micoses superficiais e cetoconazol - micoses profundas) e na década de 80, o fluconazol e itraconazol - micoses sistêmicas). Na década de 90 surgiram as alilaminas (terbinafina e naftifina - micoses superficiais) e a morfina (amorolfina - micoses superficiais). Na década de 90 e início do século XXI houve o desenvolvimento das modificações da anfotericina B (anfotericina B lipossomal, coloidal e lipídica).

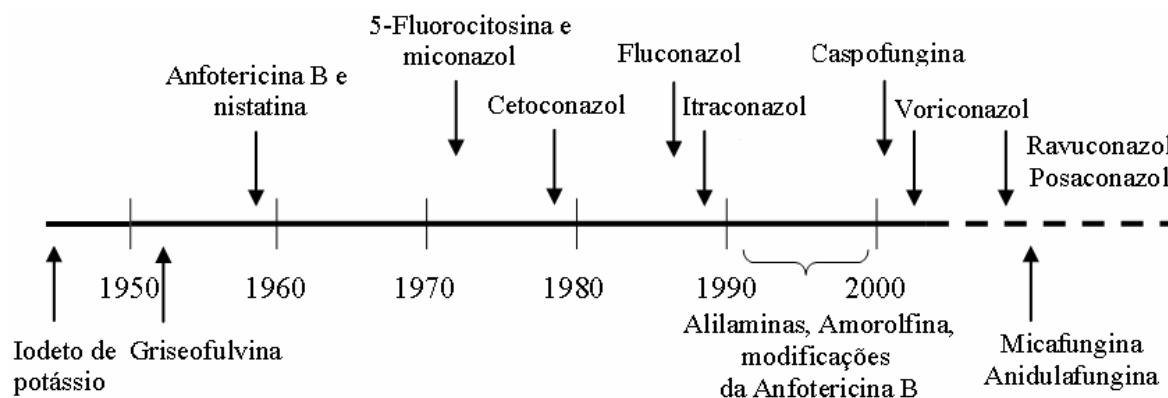
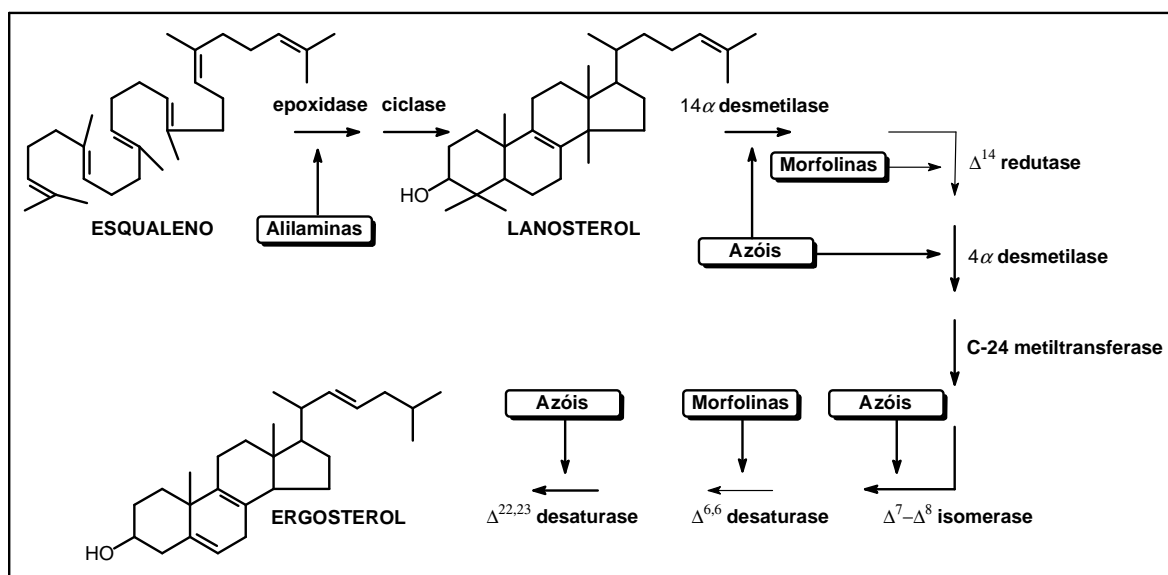


Figura 1.1 - Desenvolvimento de fármacos antifúngicos.

Ainda no início do século XXI surgiram as equinocandinas (caspofungina - amplo espectro de ação) e outros azóis como voriconazol, posaconazol, ravuconazol e, em seguida, a micafungina e a anidulafungina, também da classe das equinocandinas (FERNANDEZ *et al.*, 1998; VICENTE *et al.*, 2003; BIDART, 2004) (Figura 1.1). O excessivo uso destes fármacos (inibidores da biossíntese de um esteroide de membrana do fungo, Esquema 1.1) conduziu ao desenvolvimento de toxicidade e resistência (RUIZ-HERRERA & SAN-BLAS, 2003), fazendo aumentar as pesquisas na busca de novos fármacos antifúngicos (BEHR, 2003).



Esquema 1.1 - Biossíntese do esteroide fúngico, ergosterol, e sítios de inibição de alguns antifúngicos (GEORGOPAPADAKOU, 1998).

O tratamento de infecções fúngicas é geralmente feito de forma empírica, sem o diagnóstico específico do fungo causador, devido às dificuldades relacionadas aos testes de susceptibilidade e problemas de diagnóstico. Há no arsenal terapêutico um número

limitado de fármacos antifúngicos em uso, se comparado com os antibióticos, e na maioria das vezes apresentando alguma limitação seja na eficácia ou por toxicidade do tratamento (RUIZ-HERRERA & SAN-BLAS, 2003). Como citado anteriormente, a maioria dos fármacos antifúngicos existentes no mercado (Figura 1.2) atua interferindo na biossíntese do ergosterol, principal esteroide da membrana do fungo.

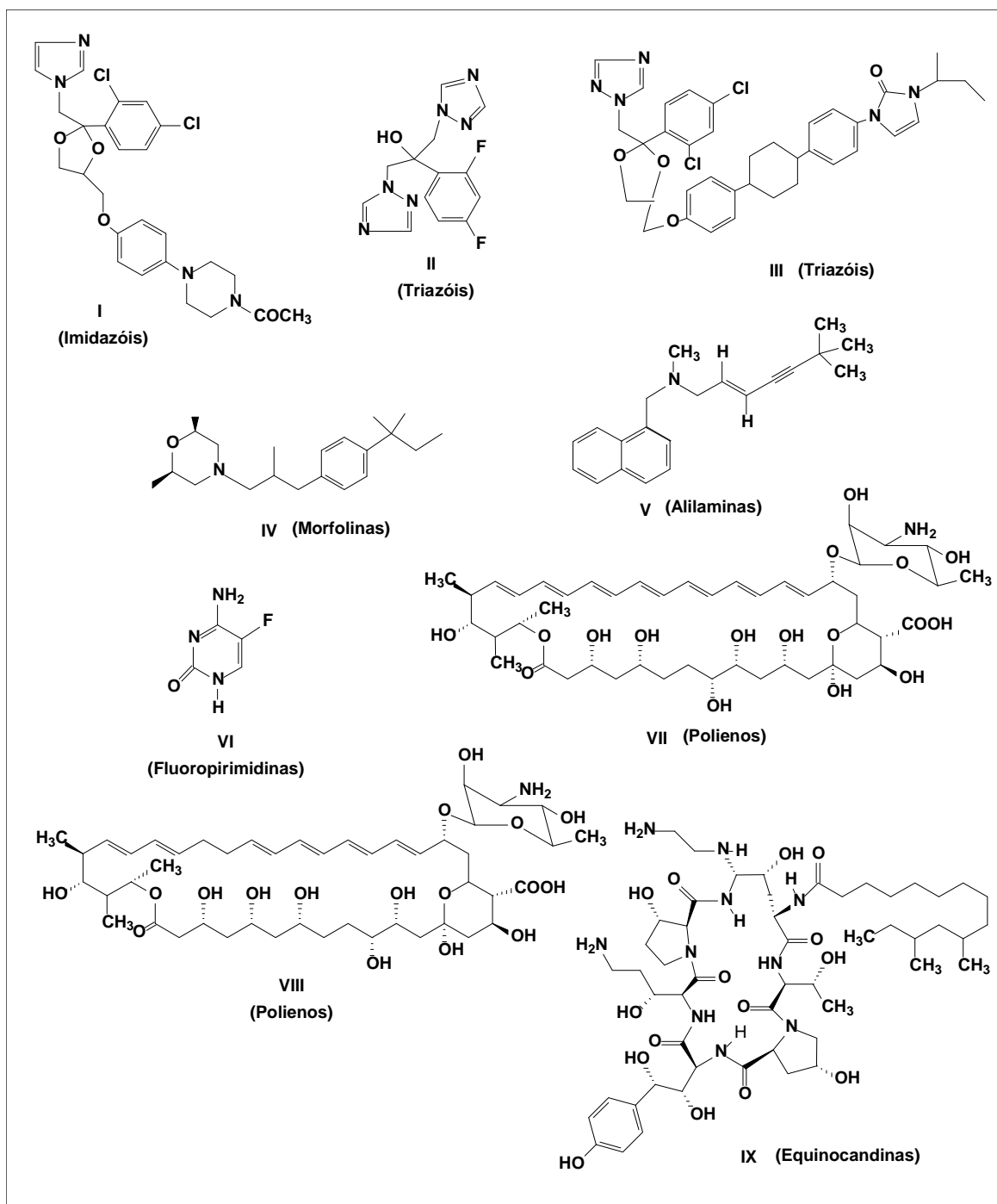


Figura 1.2 - Estrutura e classe dos principais fármacos antifúngicos.

As principais classes de antifúngicos existentes são:

- os **azóis** (representado por imidazóis e triazóis) são de origem sintética e possuem amplo espectro, agindo na maioria das leveduras e fungos filamentosos e alguns patógenos emergentes como *Trichosporon sp.* Esses fármacos agem interferindo na biossíntese de ergosterol (Esquema 1.1, p. 21) por inibir a enzima *lanosterol-14- α -desmetilase* (também denominada P-450_{DM}, por ter como grupo prostético o citocromo P-450) através da quelação com o átomo de ferro envolvido no citocromo P-450, impedindo que esse exerça sua ação catalítica. A diminuição da formação do ergosterol eleva o nível de lanosterol e outros esteróis tóxicos que interferem na estrutura da membrana plasmática, tornando-a mais vulnerável (BEHR, 2003; BENNETT, 1995) (Figura 1.3). Os azóis também alteram a atividade de várias enzimas ligadas à membrana, tais como aquelas associadas com transporte de nutrientes e síntese de quitina (GEORGOPAPADAKOU, 1998; BENNETT, 1995). O cetoconazol **I** (imidazol), fluconazol **II** e itraconazol **III** (triazóis) são representantes desta classe (Figura 1.2, p. 22).

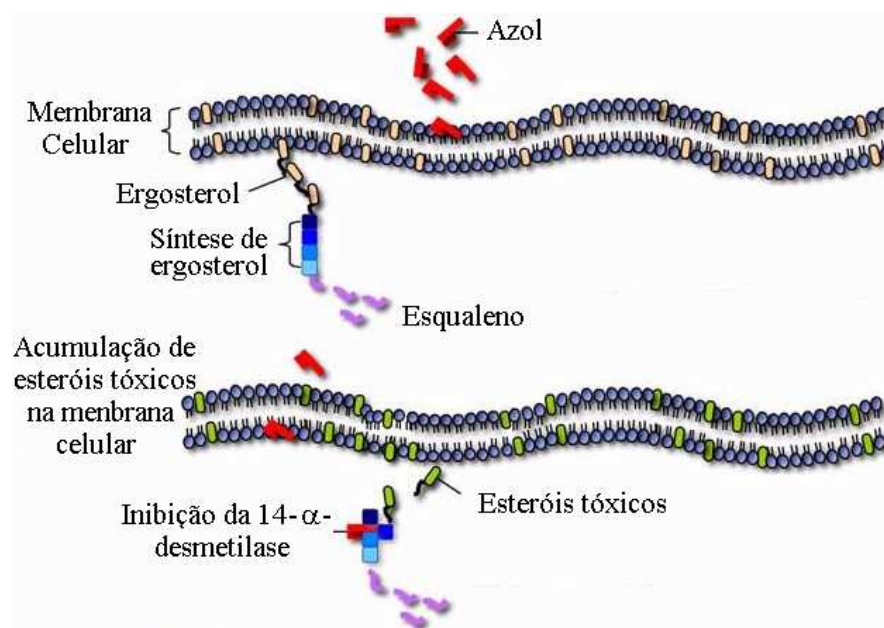


Figura 1.3 - Ação de azóis inibindo a síntese do ergosterol alterando a composição da membrana celular.

- as **morfolinas** (exemplo: amorolfina **IV**, figura 1.2, p. 22) são substâncias de origem sintética, que inibem a enzima Δ^{14} -*reductase*, responsável pela redução do 4,4-dimetil- Δ -colestatrienol, um intermediário chave formado durante a desmetilação do

lanosterol. Algumas morfolininas também afetam o processo de isomerização na qual a enzima responsável é a Δ^8 - Δ^7 isomerase (BEHR, 2003).

- as **alilaminas** (exemplo: terbinafina **V**, figura 1.2, p. 22) de origem sintética, inibem a enzima *esqualeno epoxidase* de maneira não-competitiva, interagindo com um bolso lipofílico adjacente ao sítio ativo enzimático (BEHR, 2003). Esta enzima *esqualeno epoxidase*, juntamente com a *(2,3)-óxidoesqualeno ciclase*, é responsável pela ciclicização do esqualeno em lanosterol, precursor do ergosterol. A diminuição do ergosterol e a acumulação do esqualeno afetam a estrutura da membrana e sua função, como a troca de nutrientes (GEORGOPAPADAKOU, 1998).

- as **fluoropirimidinas** (exemplo: 5-fluorocitosina **VI**, figura 1.2, p. 22) têm espectro limitado de atividade e um potencial tóxico significativo. A resistência à fluorocitosina é percebida em terapia, principalmente por espécies de *Candida*. Este fármaco é utilizado principalmente em combinação com a anfotericina B em meningite criptocócica e em casos de candidíase disseminada (DISMUKES, 2000). É também utilizado como um agente simples para o tratamento de cromoblastomicose e micoses do trato urinário (GEORGOPAPADAKOU, 1998). A 5-fluorocitosina é um pró-fármaco não pertencente à classe dos inibidores da biossíntese de esterol. Sua ação é interferir na biossíntese de ácidos nucleicos dos fungos sensíveis, após ser convertida em 5-fluorouracila pela enzima *citocina deaminase*, substituindo a uracila por 5-fluorouracila no RNA do fungo (BEHR, 2003; GEORGOPAPADAKOU, 1998). Este fármaco também é um potente inibidor da via *timidilato sintase*, cujo metabólito é o 5-fluorodesoxi-uridina monofosfato, interferindo na síntese de DNA do fungo (BEHR, 2003).

- os **polienos** (exemplos: anfotericina B **VII** e nistatina **VIII**, figura 1.2, p. 22) são fungicidas de amplo espectro, sendo utilizados clinicamente como antifúngicos sistêmicos (anfotericina B) ou tópicos (nistatina). Eles interagem com o ergosterol alterando a permeabilidade da membrana pela ligação não covalente ao mesmo, formando poros, causando o extravazamento dos componentes plasmáticos e morte celular (Figura 1.4, p. 25) (BEHR, 2003). Também causam dano oxidativo que pode contribuir para sua ação fungicida. Esses fármacos apresentam maior afinidade para o ergosterol fúngico do que para o colesterol de mamíferos, sendo menos tóxicos para as células de mamíferos (VICENTE *et al.*, 2003; NOGRADY, 1985). Apesar disso, a anfotericina B provoca lesão renal grave, podendo levar ao óbito (GEORGOPAPADAKOU, 1998).

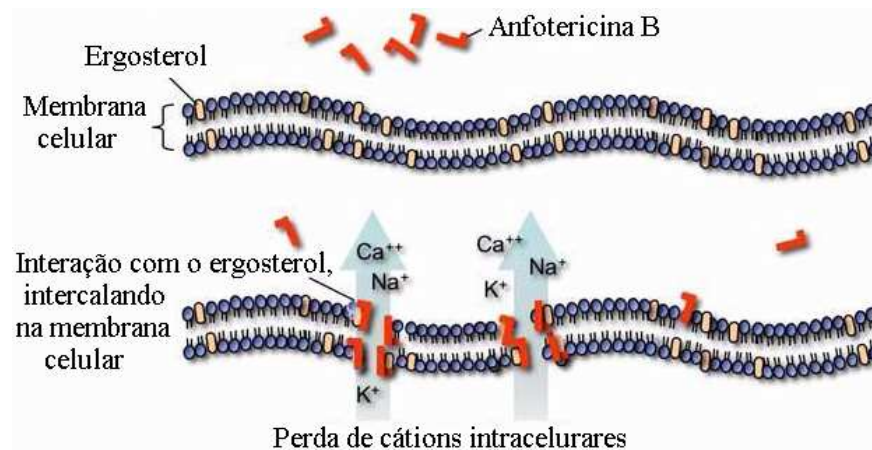


Figura 1.4 - Ação da anfotericina B formando poros na membrana plasmática do fungo.

- as **equinocandinas**, das quais o melhor representante da classe é a caspofungina **IX** (Figura 1.2, p. 22). Trata-se de um peptídeo cíclico semissintético que inibe, de maneira não-competitiva, a enzima $\beta(1,3)\text{-D-glicana sintase}$ na biossíntese de $\beta(1,3)\text{-D-glicanas}$, polissacarídeos indispensáveis à integridade da parede celular do fungo (LETSCHER-BRU & HERBRECHT, 2003; DEBONO & GORDEE, 1994). A caspofungina mostrou-se eficaz no tratamento de candidíase invasiva e aspergiloses *in vivo*, sendo a mais amplamente utilizada das equinocandinas (ANTACHOPOULOS *et al.*, 2007).

Apesar de extremamente úteis no tratamento de micoses, alguns efeitos colaterais dos fármacos antifúngicos são graves, como a lesão renal irreversível que pode ser causada pela anfotericina B e os distúrbios hormonais causados pelo cetoconazol, que, além disso, apresenta efeitos teratogênicos em cobaias. Para melhorar o perfil farmacológico da anfotericina B, reduzindo os efeitos tóxicos indesejáveis, têm sido desenvolvidas técnicas em que esta é utilizada em formulações ricas em lipídios tais como lipossomas (Ambisome®) (GEORGOPAPADAKOU, 1998; De MARIE *et al.*, 1994), lipídios complexos (Abelcet), e dispersões coloidais (Amphocil/Amphotech) (GEORGOPAPADAKOU, 1998; DISMUKES, 2000). Entretanto, tais formas farmacêuticas têm sua utilidade limitada devido ao elevado custo.

Outro problema relacionado ao uso de fármacos antifúngicos é o desenvolvimento de resistência. Para os azóis, uma limitação potencial é a interação com outros fármacos, o que pode resultar em consequências clínicas adversas. Uma das interações conduz à diminuição da concentração plasmática do azol, associada a sua baixa absorção ou diminuição de seu metabolismo. Isto ocorre no tratamento com antiácidos (que elevam o

pH do trato gastrointestinal, o que diminui a solubilidade dos azóis) ou com o fenobarbital (um indutor do metabolismo microsomal), respectivamente. Um segundo tipo de interação pode conduzir a uma toxicidade inesperada de outro fármaco usado concomitantemente com o azol. Isso ocorre devido à habilidade dos azóis inibirem o metabolismo mediado pelo sistema citocromo P-450, o que acarreta aumento no nível plasmático de fármaco por este metabolismo, podendo resultar em concentrações circulantes tóxicas (DISMUKES, 2000). A resistência aos polienos é associada à alteração dos lipídeos de membrana, particularmente os esteróis (GEORGOPAPADAKOU, 1998). Devido ao seu lançamento relativamente recente, ainda não se têm relatos de efeitos graves provocados pela caspofungina.

Em vista do acima exposto, fica evidente que o desenvolvimento de novos fármacos antifúngicos é extremamente necessário. Nesse sentido, é importante ressaltar que o desenvolvimento de fármacos que atuem por mecanismo distinto daqueles existentes no arsenal terapêutico é de interesse, pois permite o uso em associação com outros antifúngicos, evitando ou, pelo menos, diminuindo o risco de resistência. Assim, a busca de outros alvos moleculares, específicos para os fungos e essenciais para a sua viabilidade celular, tais como as enzimas envolvidas na síntese de sua parede celular, é um campo importante a ser explorado em pesquisas, e tem-se mostrado muito atrativo (BEHR, 2003).

1.2 Alvos moleculares para a descoberta de novos antifúngicos: quitinase e hexosaminidase

A parede celular dos fungos é constituída basicamente por três macromoléculas: as **glicanas**, as **manoproteínas** e a **quitina**. As **glicanas** geralmente são os elementos mais abundantes da parede e são constituídas por unidades de glicose ligadas β -(1,3)-, ou ocasionalmente β -(1,6) e α -(1,3) (BEHR, 2003). A enzima *β -1,3-glicana sintase* é a mais importante envolvida na construção deste polímero, componente essencial da parede que garante muitas de suas propriedades físicas. Estudos sobre inibidores desta enzima conduziram ao desenvolvimento da caspofungina, antifúngico anteriormente citado e pertencente à classe das equinocandinas. Outros inibidores de *β -1,3-glicana sintase* estão sendo também estudados, como por exemplo os triterpenos enfumafungina, arundifungina e ergokonina A (Figura 1.5, p. 27) (VICENTE *et al.*, 2003).

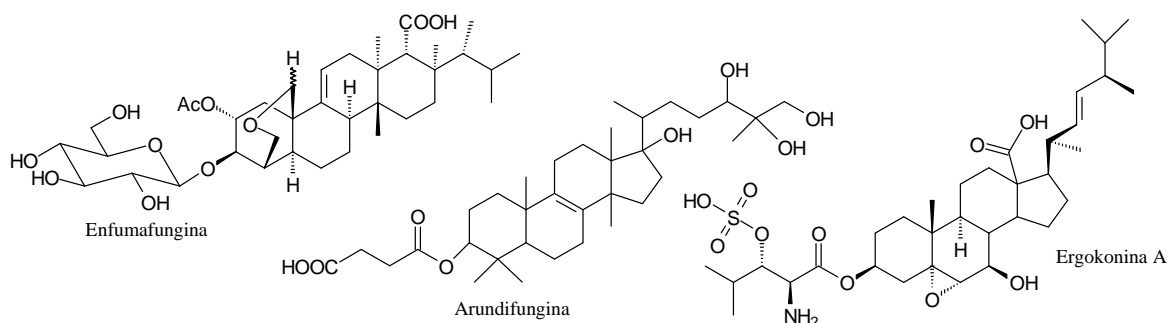


Figura 1.5 – Estruturas de Enfumafungina, Arundifungina e Ergokonina A.

As **manoproteínas** formam a camada externa da parede celular dos fungos e estão em sua maioria ligadas por β -(1,6) e β -(1,3)-glicanas, constituindo cerca de 40 % da parede celular de fungos. Inicialmente pesquisas com este alvo, como a descoberta dos produtos naturais benanomicina (CHIOU *et al.*, 2000) e pradimicina (RAWLINGS, 1997) (Figura 1.6), constataram que uma interação do grupo carboxila livre destes compostos, com a porção sacarídica das manoproteínas, conduz a destruição da membrana plasmática e extravasamento do potássio intracelular. Apesar da grande interação com as manoproteínas, estes compostos tiveram seu estudo interrompido por exibirem severa toxicidade (VICENTE *et al.*, 2003; BEHR, 2003).

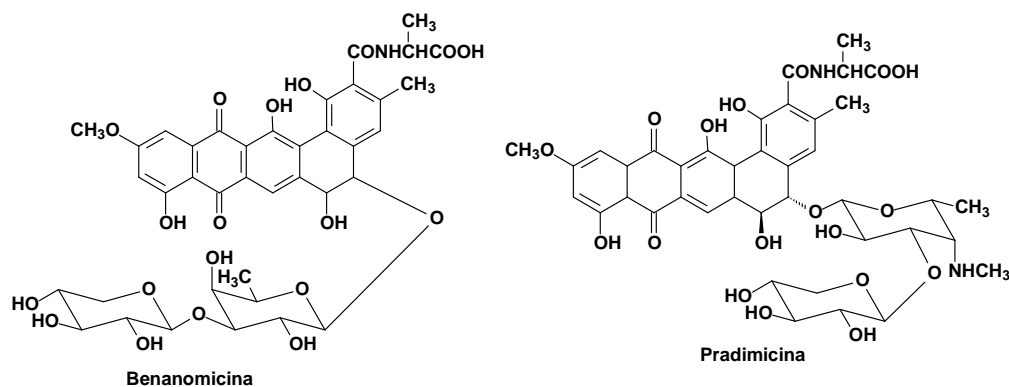


Figura 1.6 - Estruturas de Benanomicina e Pradimicina.

A **quitina** é um polímero de *N*-acetilglicosamina ligadas por ligação β -(1,4). É um importante constituinte da parede celular dos fungos, sendo responsável pela manutenção da forma da parede das células, desempenhando um papel essencial durante o crescimento do fungo (Figura 1.7, p. 28).

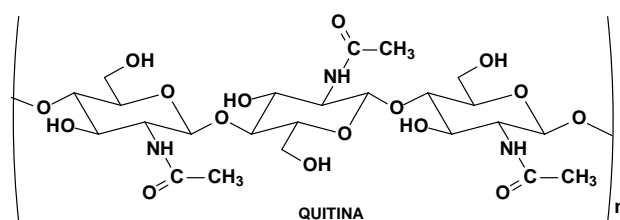


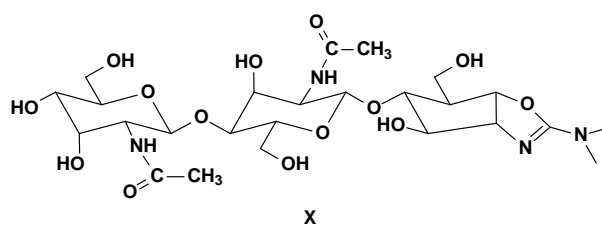
Figura 1.7 - Estrutura da quitina.

As *quitinases* e as *hexosaminidases* são duas das diversas classes de enzimas envolvidas na biossíntese de quitina. Essas enzimas são *hidrolases* com especificidades diferentes. Enquanto as *quitinases* quebram ligações glicosídicas internas da quitina (ANDERSEN *et al.*, 2005), as *hexosaminidases* quebram ligações glicosídicas a partir de extremidades não redutoras da quitina, liberando unidades de *N*-acetilglicosamina (COHEN-KUPIEC & CHET, 1998).

As *quitinases* em fungos são essenciais para o metabolismo da parede, quando há a necessidade da degradação da parede pré-existente, estando presentes em todos os estágios de atividade relacionados com o crescimento, isto é, durante a germinação do esporo, ramificação e fusão das hifas (GOODAY *et al.*, 1992). Elas também podem estar envolvidas na modelagem das microfibras de quitina dentro da parede, determinando seu comprimento de cadeia e grau de ligação com outros polímeros da parede (McNAB & GLOVER, 1991).

As *N*-acetilhexosaminidases são importantes pois desempenham a função de mediadoras entre a quebra e síntese da quitina durante o crescimento fúngico. Dessa forma, essas enzimas estão em franca atividade, já que a quitina é continuamente modificada durante aquele processo. Desse modo, *quitinases* e *hexosaminidases* são excelentes alvos para o desenvolvimento de novos antifúngicos (HORSCH *et al.*, 1997).

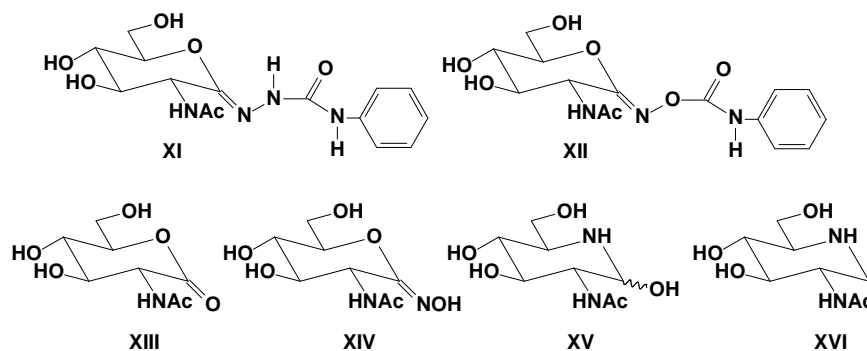
Há na literatura diversos relatos de substâncias de origem natural e sintética que apresentam atividade inibitória de *quitinases* ou *hexosaminidases* de fungos (BERECIBAR *et al.*, 1999). Os inibidores de *quitinase* são, em geral, di-ou trissacarídeos derivados de *N*-acetilglicosamina ou *N*-acetilalosamina, sendo, por exemplo, a alosamidina **X** (Tabela 1.1, p. 29), um pseudo-trissacarídeo de origem natural, um dos mais potentes e de mais amplo espectro inibidor de *quitinases*.

Tabela 1.1 - Inibição de *quitinases* fúngicas pela alosamidina **X** e valores de K_i

Fungo	K_i (μM)
<i>Candida albicans</i>	0,23
<i>Streptomyces griseus</i>	3,7
<i>Mucor rouxii</i>	6,4

K_i – constante de inibição

Diversos inibidores de *hexosaminidases* são também descritos (HORSCH *et al.*, 1997), sendo eles, de modo geral, derivados monossacarídicos ou análogos da *N*-acetilglicosamina. A Tabela 1.2 abaixo relaciona as constantes de inibição de uma série de inibidores de *hexosaminidases* de origem sintética frente a uma *hexosaminidase* do fungo *Aspergillus niger* (HORSCH *et al.*, 1997).

Tabela 1.2 - Inibição de *hexosaminidase* de *Aspergillus niger* pelos inibidores **XI**–**XVI**

	Constante de inibição (μM)					
	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI
<i>Aspergillus niger</i>	0,5	6	19,3	73	1,2	1000

Do ponto de vista sintético, o desenvolvimento de inibidores de *hexosaminidases* é mais atraente do que o de inibidores de *quitinases*, dada a sua menor complexidade estrutural. Dessa forma, há um maior número de relatos de síntese de inibidores de *hexosaminidases* quando comparados aos inibidores de *quitinases*.

Na Figura 1.8 (p. 30) são representados mecanismos de reação de uma *N*-acetilhexosaminidase. O caminho **a** mostra o mecanismo de reação segundo a hipótese mais aceita de Sinnott (SINNOTT, 1990), para β -glicosidase em geral. A quebra da ligação

glicosídica se dá por um mecanismo ácido/base que envolve dois resíduos de ácido carboxílico do sítio catalítico da enzima, um (A-H) atuando como catalisador ácido/base, e um outro, como um nucleófilo. Por esse caminho é formado um intermediário acil-enzima, ligado covalentemente. O caminho **b** representa a adaptação do mecanismo geral de β -glicosidase para um caso de *N*-acetilhexosaminidase. Nesse caso, o grupo ácido do sítio ativo atua auxiliando o ataque nucleofílico do grupo polar acetamido a C-1. Pela formação do íon oxazolíneo, o grupo acetamido do próprio substrato contribui para a estabilização do intermediário e assim, para a aceleração da liberação da aglicona (KATO *et al.*, 2005; HORSCH *et al.*, 1997).

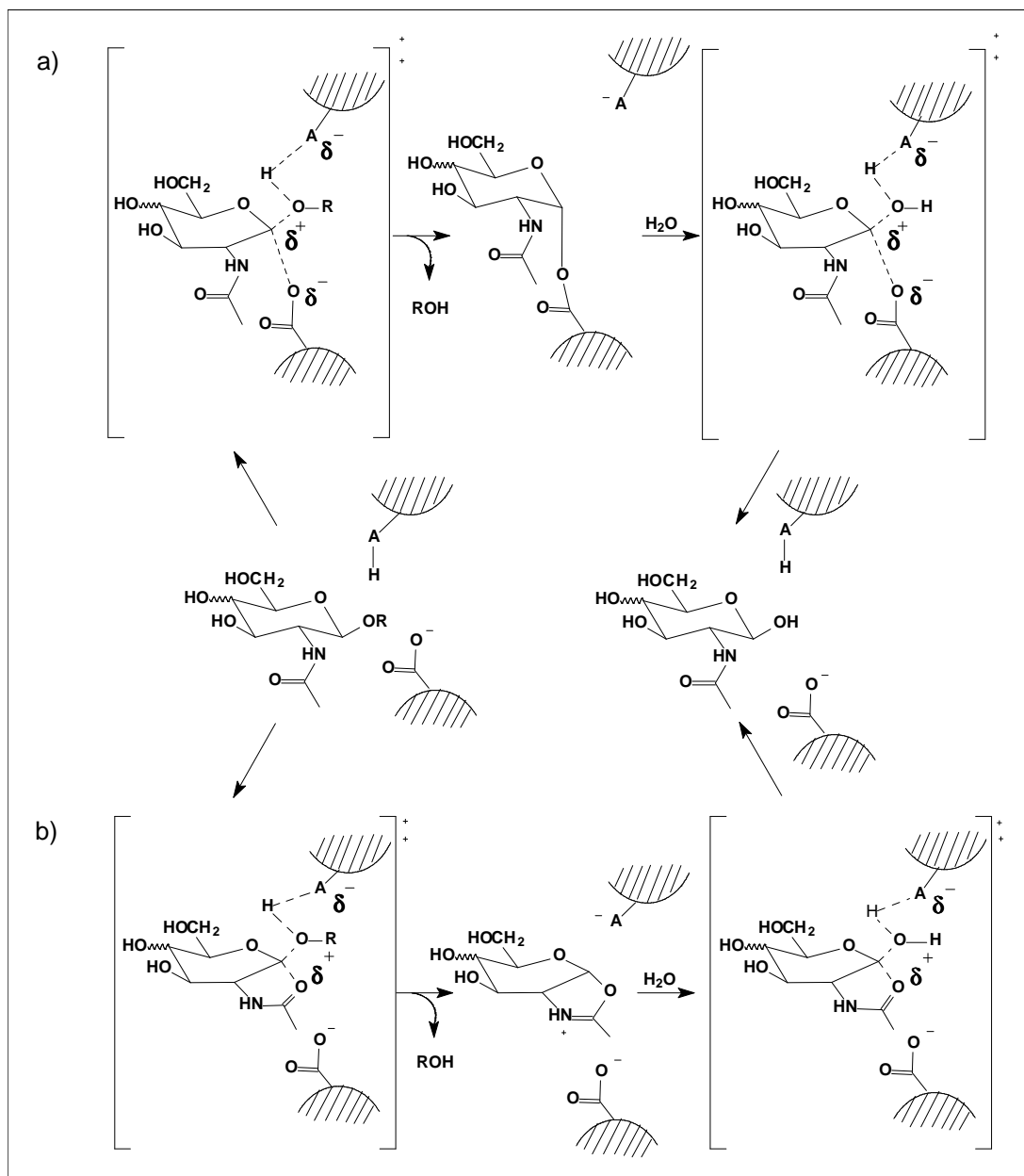


Figura 1.8 - Representação esquemática de dois possíveis mecanismos de reação de uma *N*-acetilhexosaminidase (HORSCH *et al.*, 1997).

A tolerância das *hexosaminidases* para a aglicona R é geralmente bastante grande com cadeia de carboidratos de glicoproteínas, mas é igualmente alta com resíduo não-carboidrato, como de glicosídeos fenólicos, alcalóides e esteróides.

1.3 Ocorrência e importância de quitinases e hexosaminidases em outros organismos

A quitina, além de estar presente em fungos, também se encontra em insetos e crustáceos (VICENTE *et al.*, 2003). As *quitinases* são importantes nas transformações da cutícula de insetos. A atividade destas enzimas encontra-se aumentada durante o crescimento de insetos, quando ocorre a ecdise, o que está associado à síntese e degradação da quitina (SAKUDA *et al.*, 1986).

No flebotomíneo *Aedes aegypti*, a quitina é um dos componentes principais da matriz peritrófica (MP) formada no meio intestinal da fêmea adulta após esta alimentar-se de sangue, o que ocasiona a proteção do sangue ingerido contra micróbios patogênicos, promovendo uma barreira a sua distribuição e crescimento subsequente (FILHO *et al.*, 2002). Os inibidores de *quitinases* têm utilidade como fungicidas e inseticidas (CORBETT *et al.*, 1994).

Estudos mostraram que quando o flebotomíneo *Aedes aegypti* se alimenta de alosamidina **X** (p. 29) ocorre a formação atípica da matriz peritrófica (MP), sugerindo a presença de um sistema quitinolítico no intestino do inseto, responsável pela modificação e controle da formação da MP. O conhecimento de como este sistema quitinolítico funciona e sua função na formação da MP pode facilitar o desenvolvimento de estratégias que podem ser usadas para manipular o processo natural, incluindo a interrupção da invasão de patógenos em mosquitos vetores (FILHO *et al.*, 2002).

As *quitinases* são encontradas ainda em uma grande maioria de organismos, incluindo aqueles que não apresentam a quitina em sua constituição, como em bactérias, nematódeos e plantas (COHEN-KUPIEC & CHET, 1998). Em bactérias (como *Serratia* e *Streptomyces*) e nematódeos (*Onchocerca gibsoni*) (McNAB & GLOVER, 1991), sua função está relacionada à nutrição. Dessa forma, a hidrólise de uma variedade de quitinas encontradas na natureza permite ao organismo utilizar esses polímeros como fonte de energia (VAN AALTEN *et al.*, 2001; COHEN-KUPIEC & CHET, 1998). Em nematódeos, as *quitinases* estão presentes na casca do ovo e contribuem para a manutenção de sua integridade (ARNOLD *et al.*, 1993). A alosamidina **X** (p. 29) apresenta baixa atividade

contra *quitinases* de bactéria (*Serratia* e *Streptomyces*), mas elevada atividade para *quitinases* do nematódeo *Onchocerca gibsoni* (ARNOLD *et al.*, 1993).

Em plantas, as *quitinases* são induzidas em resposta a uma grande variedade de estresse físico ou abiótico e sua atividade aumenta como parte da resposta à ação patogênica sofrida (COHEN-KUPIEC & CHET, 1998; HODGE *et al.*, 1996). Nesses casos, essas enzimas possuem um papel de defesa contra organismos que possuem quitina em sua composição, inibindo *in vitro* o crescimento de fungos filamentosos, especialmente em combinação com β -1,3-glicanase (COHEN-KUPIEC & CHET, 1998; ISELI *et al.*, 1996).

Os glicosídeos da *N*-acetilglicosamina estão extensamente distribuídos nos organismos vivos e inclusive em humanos, onde são encontrados no leite, em substâncias do grupo sanguíneo, nos antígenos lipopolissacarídeos de bactérias, onde constituem os epitopos dominantes (PISTIA-BRUEGGEMAN & HOLLINGSWORTH, 2003). Em doenças como diabetes, leucemia e câncer a atividade de *hexosaminidases* encontra-se aumentada. As glicosaminoglicanas são polissacarídeos presentes na superfície e na matriz extracelular de todas as células de animais, sendo encontradas normalmente ligadas a proteínas formando as proteoglicanas e desempenhando um papel importante na maioria dos processos de regulação. O catabolismo de glicosaminoglicanas por uma *N*-acetilglicosaminidase interfere na ação e regulação dessas proteínas, como as relacionadas ao fator de crescimento (IMBERTY *et al.*, 2007; KATO *et al.*, 2005).

Em casos de artrite reumatóide, em que ocorre inflamação articular crônica, estão associadas várias mudanças patológicas, tais como inchaço, danos à cartilagem, perda de função, etc. O sulfato de condroitina **XVII** (Figura 1.9, p. 33) é uma glicosaminoglicana que faz parte da estrutura proteoglicana da cartilagem articular e tem como estrutura precursora a glicosamina (CHOU *et al.*, 2005). A característica da artrite reumatóide e da osteoartrite é o desequilíbrio na síntese e degradação de componentes cartilagosos, como por exemplo da glicosaminoglicana, que se encontra em concentração reduzida. A degradação da cartilagem matriz é, em parte, acelerada pelo catabolismo da glicosaminoglicana, realizado por uma *hexosaminidase*. A glicosamina nestes casos, é fonte de hexosamina de precursores sulfatados para a síntese de glicosaminoglicanas. A inibição da atividade de *hexosaminidases* representa uma nova estratégia para prevenir ou reverter a degradação da cartilagem em pacientes com osteoartrite (CHOU *et al.*, 2005; REGINSTER *et al.*, 2003).

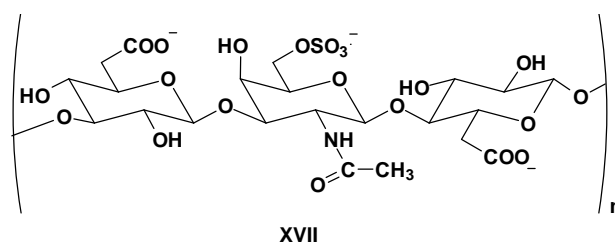


Figura 1.9 - Estrutura do sulfato de condroitina XVII.

1.4 Importância de derivados da glicosamina em outros processos biológicos

Além da importância nos processos apresentados anteriormente, a glicosamina e seus derivados estão amplamente distribuídos em vários outros processos biológicos, seja fazendo parte de componentes importantes ou por atuação de seus derivados na inibição de enzimas envolvidas em processos patológicos. Dessa forma, vários derivados da glicosamina estão sendo atualmente estudados como:

- inibidores de *transglutaminases*: derivados de glicosamina que apresentam grupos hidrofóbicos acila (de 2 a 18 átomos de carbono) e grupos alquila (de 1 a 5 átomos de carbono) nas posições C-1, C-3, C-4 e C-6, além do grupo amino livre (Figura 1.10) estão sendo estudados em testes de inibição de *transglutaminases*. Estas enzimas desempenham um papel importante na patologia de várias doenças como artrite degenerativa, doenças auto-imunes, câncer, meningite, úlcera gástrica, e doenças neurológicas tais como mal de Alzheimer, demência, Parkinson, por causarem um desequilíbrio no controle regulatório associado a seu nível de expressão, que nestes casos se encontra elevado. O mecanismo de inibição de *transglutaminases* pela glicosamina e seus derivados está relacionado à formação de uma cadeia de glicosamina na qual o grupo amino se liga ao sítio ativo da enzima (KIM, 2007).

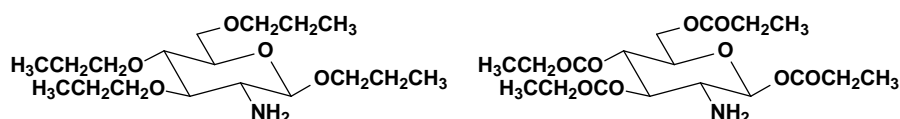


Figura 1.10 - Alguns derivados de glicosamina inibidores de *transglutaminases*.

- antibacterianos: análogos sintéticos de um fragmento de uma superfície polissacarídica bacteriana como os derivados oligossacarídicos de glicosamina com 5, 7, 9 e 11 resíduos de monossacarídeos com os grupos amino livres ou acetilados (Figura 1.11) estão sendo investigados quanto às suas propriedades imunológicas. Estes fragmentos são utilizados como antígenos e têm-se mostrado potencialmente bons como agentes imunoterapêuticos. Um dos maiores componentes de superfície de origem oligossacarídica, derivado da glicosamina, é o poli- $\beta(1,6)$ -*N*-acetilglicosamina, inclusive para a superfície de *Stafilococcus aureus*. (GENING *et al.*, 2007).

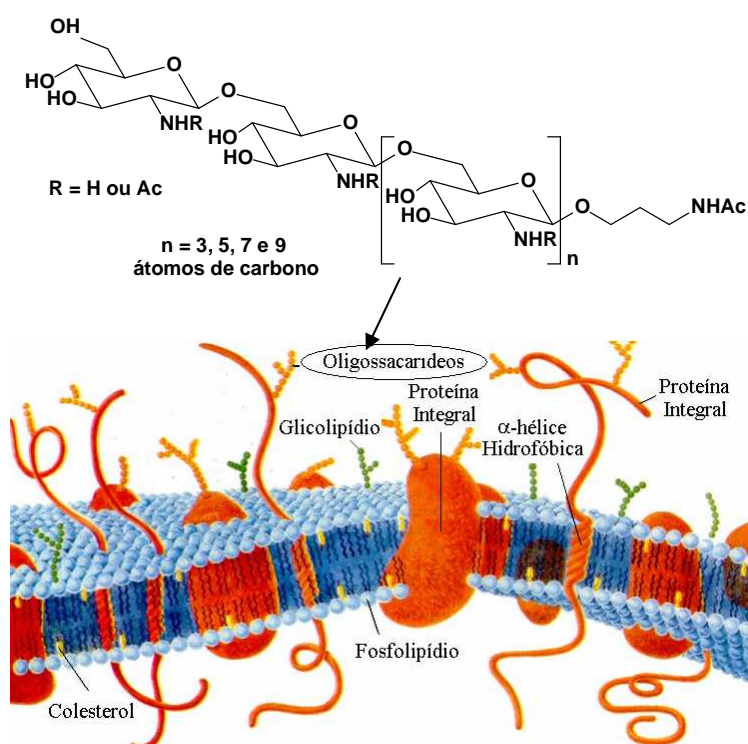


Figura 1.11 - Estrutura dos análogos de fragmentos oligossacarídicos encontrados na membrana plasmática de bactérias.

Derivados do ácido murâmico também estão sendo desenvolvidos como antibacterianos. O ácido *N*-acetilmurâmico participa da biossíntese do ácido *N*-acetilmurâmico-UDP (Figura 1.12, p. 35) que é um substrato de enzimas *Mur ligases*. Estas enzimas catalisam passos essenciais da biossíntese da parede celular bacteriana. A síntese total deste substrato foi realizada por Babic em 2007, o que propiciou também, a obtenção de intermediários modificados que estão sendo avaliados pelo grupo (BABIC & PECAR, 2007).

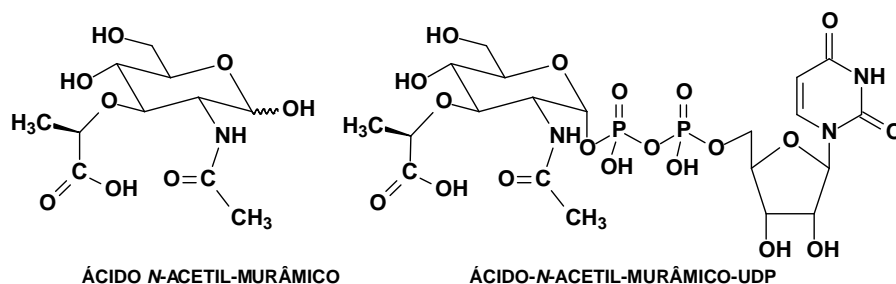


Figura 1.12 - Estruturas do ácido *N*-acetil-murâmico e do *N*-acetil-murâmico-UDP.

- antitumorais: derivados de glicosamina têm sido estudados como inibidores de enzimas responsáveis pela degradação da matriz proteica extracelular. Por exemplo, a enzima MMP-9, da classe das *metaloproteinases da matriz extracelular* (MMPs), é encontrada em níveis elevados durante os processos de metástases de tumores malignos. O derivado carboxi da glicosamina (Figura 1.13) inibe a expressão e atividade da enzima MMP-9 em linhagem de célula HT1080 de fibrosarcoma humano (MENDIS *et al.*, 2006).

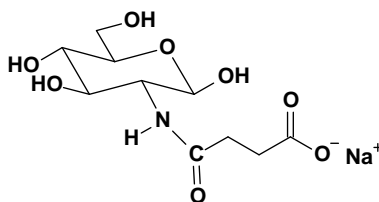


Figura 1.13 - Derivado carboxi da glicosamina com potencial atividade antitumoral

- antivirais: derivados mais polares do ácido glicirrízico, obtidos por introdução de α -D-glicosamina e β -D-glicosilaminas em sua cadeia glicosídica, têm sido estudados como inibidores da replicação de DNA e RNA viral (Figura 1.14, p. 36). O ácido glicirrízico e seu sal são inibidores *in vitro* da replicação do DNA e RNA de vírus, por exemplo, em casos de herpes simples e estomatite vesicular. Alguns estudos com a administração do ácido glicirrízico em pacientes portadores do HIV-1, demonstraram que ocorre um aumento no nível de linfócitos T-4 e diminuição do nível de antígenos virais (KONDRATENKO *et al.*, 2004).

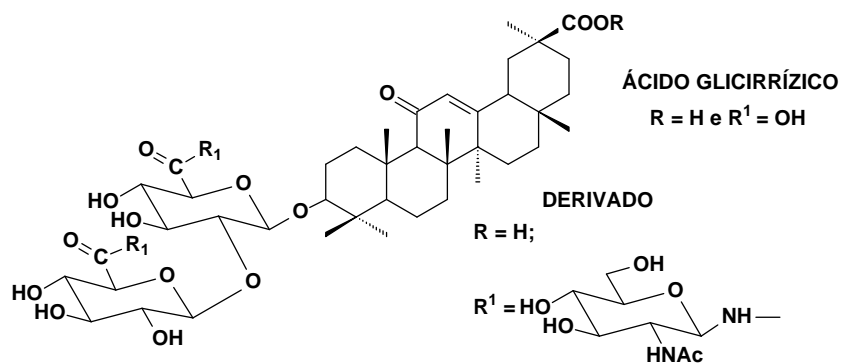


Figura 1.14 - Estrutura do ácido glicirrízico e de derivado conjugado com β -D-glicosilamina.

Com base no exposto nesta introdução, pode-se esperar que derivados da *N*-acetilglicosamina possam interferir em vários processos biológicos, incluindo os de biossíntese de parede celular de fungos e bactérias, impedindo o crescimento desses microorganismos, o que poderá levá-los à morte.

Assim, no âmbito de um programa de síntese de potenciais agentes antifúngicos e antibacterianos a partir de carboidratos, relata-se neste trabalho a síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de alguns derivados e análogos da *N*-acetilglicosamina.

2 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA

2.1 Objetivos

Planejou-se neste trabalho a síntese de glicosídeos aromáticos da *N*-acetilglicosamina de série α e β em que os grupos hidroxila de C-3, C-4 e C-6 fossem substituídos por grupos azido, com inversão (C-3 e C-4) ou retenção de configuração (C-4). Objetivou-se avaliar a possibilidade dessas modificações resultarem em substâncias com potencial atividade antimicrobiana. Hipoteticamente essas substâncias poderiam atuar como antimetabólitos ou inibidores enzimáticos no metabolismo de fungos e bactérias.

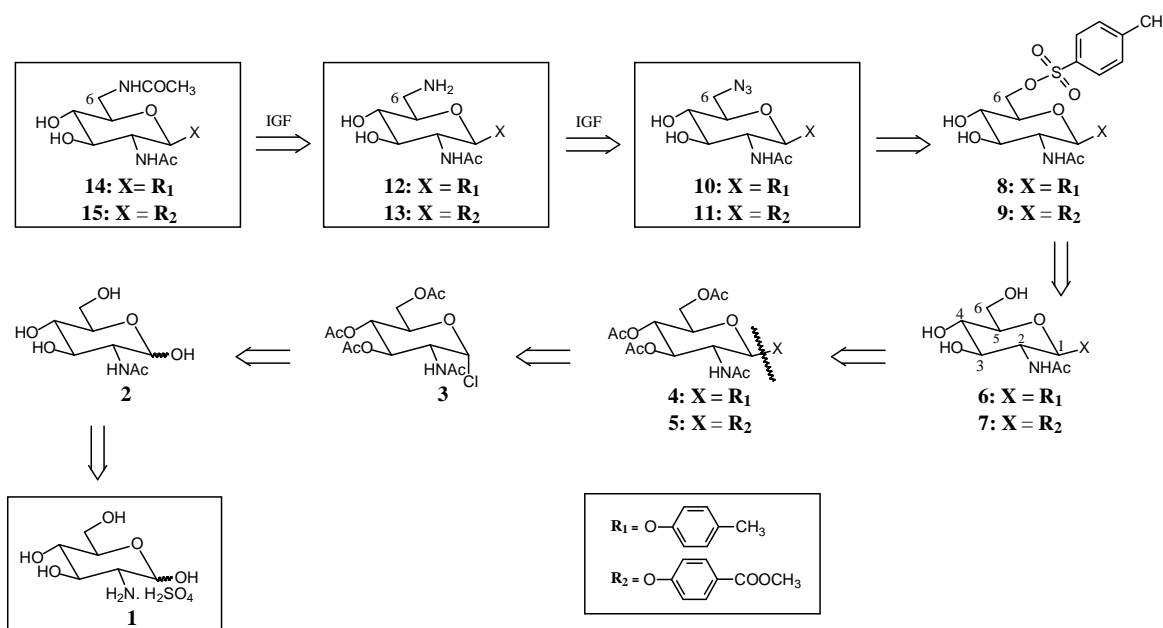
2.2 Justificativa

A obtenção de substâncias derivadas de carboidratos com atividade biológica, pela substituição de grupo hidroxila por azido é descrita (MAGALHÃES, 2002; CIOLETTI, 2000).

3 PLANO DE SÍNTESE

Neste trabalho, foram planejadas duas séries de derivados:

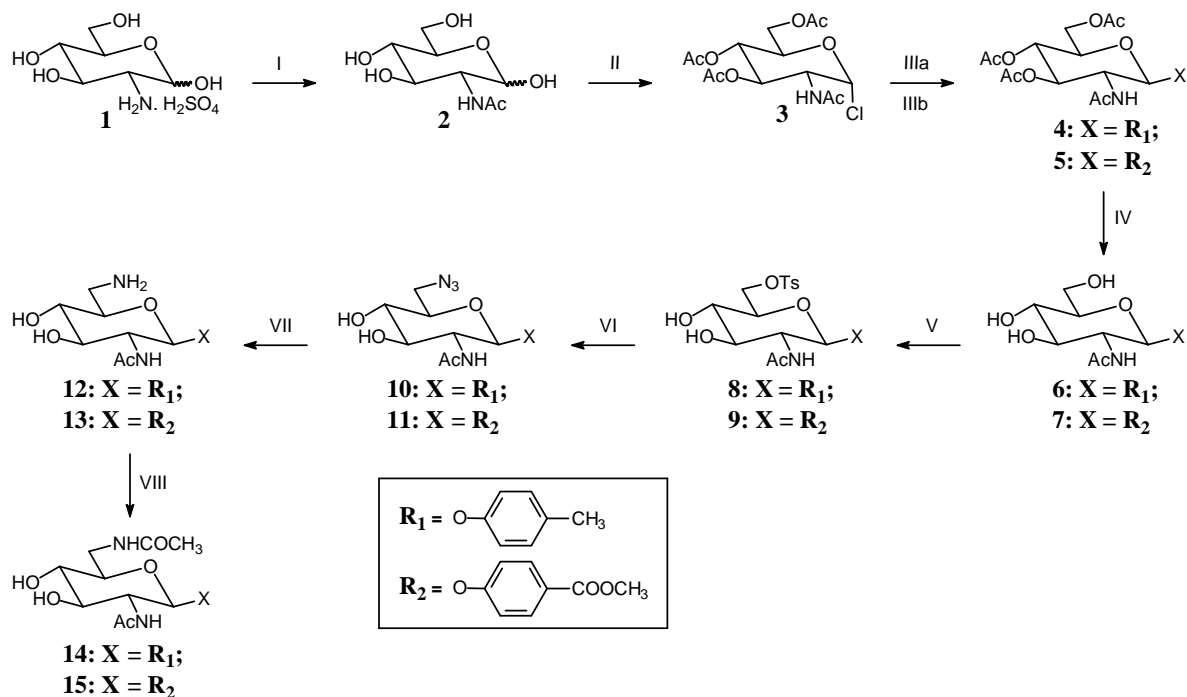
- uma em que o grupo hidroxila da posição C-6 de derivados glicosídicos da *N*-acetilglicosamina seria substituído por N_3 , NH_2 e $NHCOCH_3$. Utilizariam-se glicosídeos aromáticos de configuração β por serem os mais comumente encontrados nos derivados naturais da *N*-acetilglicosamina. A análise retrossintética para obtenção de **10-15** está mostrada no Esquema 3.1. Como agliconas aromáticas foram escolhidas o 4-metilfenol e o 4-metoxycarbonilfenol, ambos disponíveis em quantidade no laboratório, contendo grupos no anel aromático com efeitos eletrônicos contrários, um indutivo positivo (CH_3) e outro mesomérico retirador de elétrons ($COOCH_3$), passíveis de serem transformados para obtenção de derivados adicionais.



Esquema 3.1 – Retrossíntese para obtenção de **10-15**.

A proposta de síntese é apresentada no esquema 3.2 (p. 39). A estratégia seria inicialmente a obtenção dos intermediários **6** e **7**, derivados β do 4-metilfenol e do 4-metoxycarbonilfenol respectivamente, a partir do sulfato da *N*-acetilglicosamina e suas utilizações para as modificações posteriores na posição C-6 do açúcar. A hidroxila da posição C-6 de ambos os intermediários seria transformada em grupo tosila e posterior substituição do mesmo por grupo azido, pela reação com azida de sódio, conduziria aos

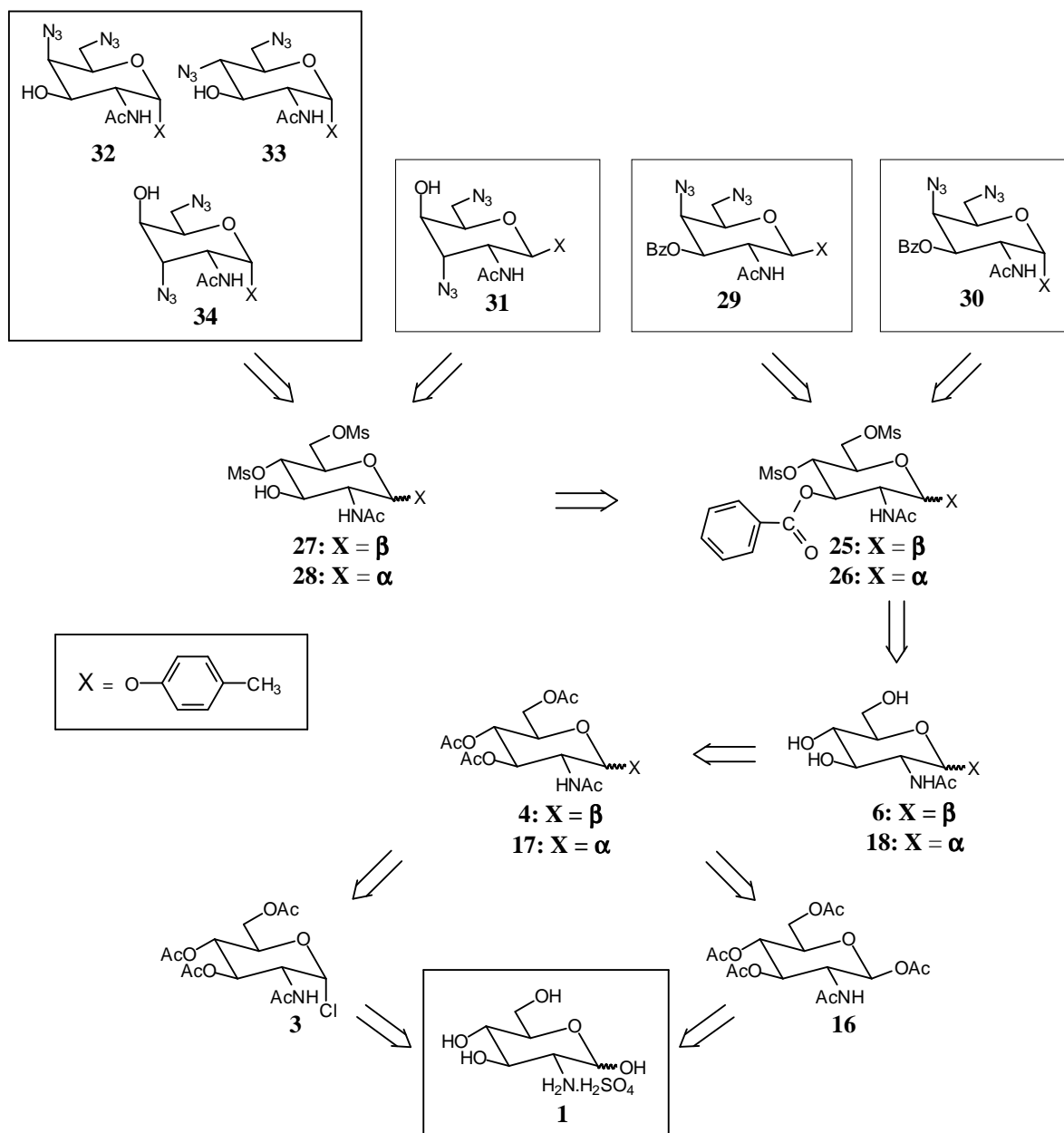
derivados monoazido **10** e **11**, respectivamente. As modificações seguintes como redução e posterior acetilação conduziriam aos derivados amino **12** e **13**, e acetamido **14** e **15**, respectivamente.



I) MeONa/MeOH, Ac₂O; II) CH₃COCl; IIIa) 4-Metilfenol, Bu₄N⁺Br, NaOH; IIIb) 4-Metoxycarbonilfenol, Bu₄N⁺Br, NaOH; IV) MeONa/MeOH; V) Cloreto de tosilato, py; VI) NaN₃, DMF; VII) H₂/Pd-C, MeOH; VIII) Ac₂O, MeOH

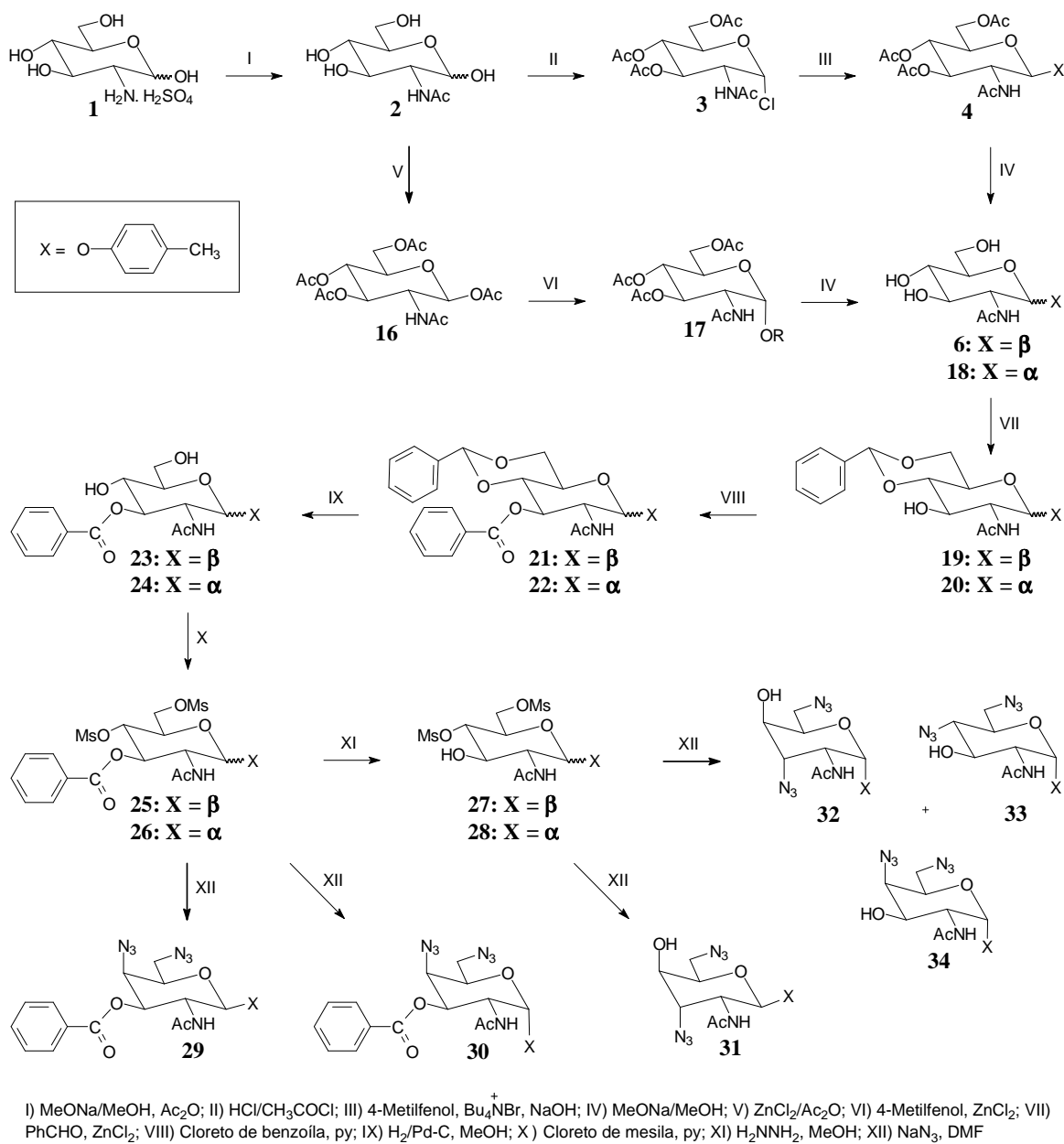
Esquema 3.2 – Rota de síntese para a obtenção de **10-15**.

- a outra série consistiria na substituição dos grupos hidroxila das posições C-3, C-4 e C-6 de glicosídeos aromáticos da *N*-acetilglicosamina por grupos azido, gerando derivados 3,6-diazido da série *D-gulo* ou 4,6-diazido das séries *D-glico* ou *D-galacto*, dependendo do grupo substituinte em C-3 e da posição da aglicona aromática (anômero α ou β) nos intermediários 4,6-di-*O*-mesilados. A análise retró sintética está mostrada no esquema 3.3 (p. 40).

Esquema 3.3 – Retrossíntese para obtenção de **29-34**.

Na proposta de síntese apresentada no esquema 3.4 (p. 41) pode-se observar que o mesmo intermediário (**6**) proposto anteriormente (Esquema 3.2, p. 39) também seria utilizado na formação de derivados diazido das séries *galacto* **29** e *gulo* **31**, pela conversão das hidroxilas de C-4 e C-6 em grupos mesila e posterior reação com azida de sódio.

O derivado α do 4-metoxicarbonilfenol **18** também seria obtido a partir do sulfato de glicosamina, sendo utilizado na síntese que conduziria a modificações em dois carbonos por grupos mesila e posterior grupo azido, na preparação dos derivados diazido da série *galacto* **30** e **32** e dos derivados diazido das séries *glico* **33** e *gulo* **34**.



Esquema 3.4 – Rota de síntese para a obtenção de 29-34.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

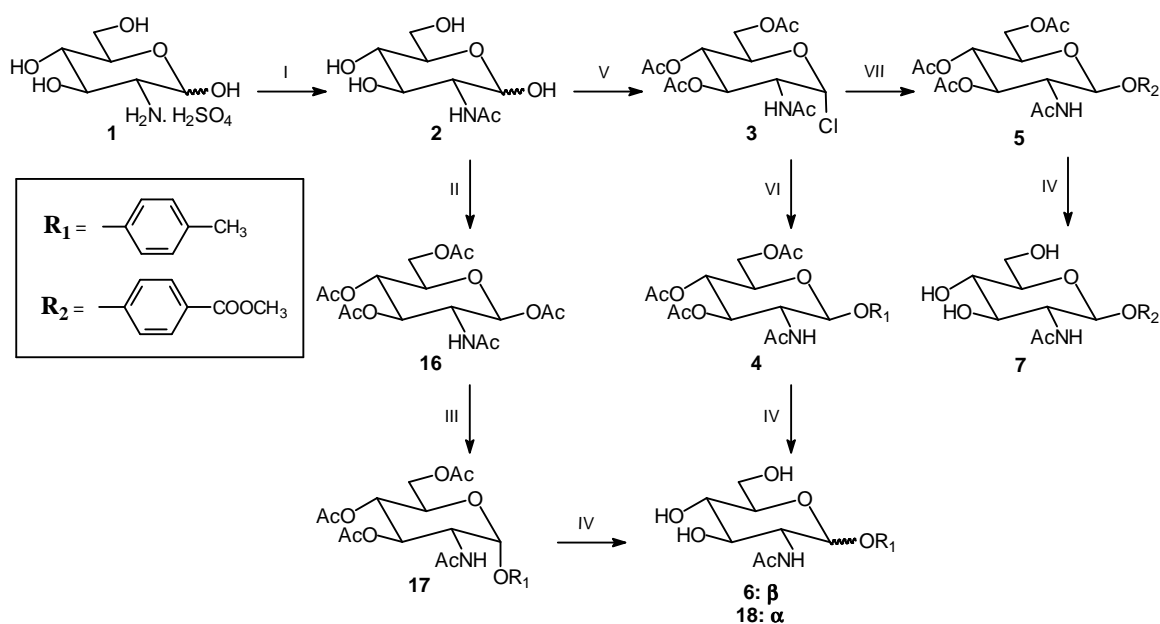
4.1 Preparação dos Intermediários-Chave 6, 7 e 18

A primeira etapa de síntese proposta para a formação dos intermediários-chave **6**, **7** e **18** (Esquema 4.1, p. 43) consistiu na obtenção da *N*-acetilglicosamina **2**, com rendimento de 95 %, a partir do sulfato de glicosamina **1**, pela reação deste com metóxido de sódio em metanol, seguida de filtração do sulfato de sódio formado e adição de anidrido acético (INOUE *et al.*, 1955). Em seguida, **2**, passando por um intermediário peracetilado, foi convertido no cloreto de glicosila **3**, com 69 % de rendimento, pela reação com cloreto de acetila. O derivado **3** foi formado por reação do intermediário peracetilado em presença de cloreto de hidrogênio, produzido *in situ* (HORTON, 1973). O cloreto de glicosila **3** foi convertido nos glicosídeos de arila de configuração β , **4** e **5**, por reação com o 4-metilfenol e 4-metoxicarbonilfenol, respectivamente, na presença de hidróxido de sódio, em condições de transferência de fase (ROY *et al.*, 1990), com 39 % e 60 % de rendimento, respectivamente.

Foi efetuada, paralelamente, a síntese do glicosídeo de arila de configuração α **17**, derivado do 4-metilfenol (Esquema 4.1, p. 43). Na preparação de **17**, inicialmente o composto **2** foi tratado com anidrido acético, em presença de cloreto de zinco, conduzindo ao peracetilado **16**, com 32 % de rendimento (CONCHIE *et al.*, 1957). Em seguida, **16** foi convertido no α -glicosídeo protegido **17**, com 59 % de rendimento, por reação de Helferich com 4-metilfenol, na presença de cloreto de zinco (VOCADLO *et al.*, 2005).

Os glicosídeos **6**, **7** e **18** (Esquema 4.1, p. 43) foram obtidos por reação de transesterificação de **4**, **5** e **17**, com metóxido de sódio em metanol (VOCADLO *et al.*, 2005), com rendimento quantitativo.

Tendo em vista que **6**, **7** e **18** são descritos na literatura, serão discutidos apenas os resultados referentes aos produtos obtidos a partir deles.

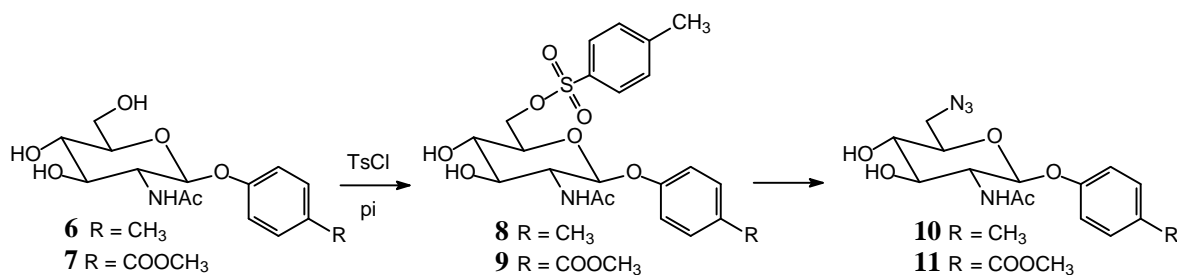


I) MeONa/MeOH, Ac₂O; II) ZnCl₂/Ac₂O; III) 4-Metilfenol, ZnCl₂; IV) MeONa/MeOH; V) HCl/CH₃COCl; VI) 4-Metilfenol, Bu₄NBr, NaOH; VII) 4-Metoxicarbonilfenol, Bu₄NBr, NaOH

Esquema 4.1 - Rota de síntese para obtenção dos glicosídeos **6**, **7** e **18**.

4.2 Obtenção dos Derivados Modificados em C-6

4.2.1 Síntese de 2-acetamido-6-azido-2,6-dideoxi- β -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**10**) e 2-acetamido-6-azido-2,6-dideoxi- β -D-glicopiranosídeo de 4-metoxicarbonilfenila (**11**)



A preparação dos derivados azido **10** e **11** requer primeiramente a ativação da hidroxila que se pretende substituir por grupo azido. A reação de tosilção é uma estratégia importante para a ativação de álcoois, objetivando a substituição (via S_N2) do grupo toсила por um nucleófilo (ARITA *et al.*, 1978; TERANISHI, 2002). A tosilção conduz a um sulfonato com retenção de configuração já que não há ligação sendo formada ou quebrada no átomo de carbono (WARREN *et al.*, 2001). Em vista de ser volumoso, o grupo toсила reage seletivamente com a hidroxila primária, sendo esta estericamente mais acessível (CAREY & SUNDBERG, 1993; COLLINS & FERRIER, 1996).

Os sulfonatos utilizados para ativar um álcool podem ser os metanossulfonatos (mesilatos), *p*-toluenossulfonatos (tosilatos), *p*-bromobenzenossulfonatos (brosilatos) e trifluorometanossulfonatos (triflatos), preparados em piridina anidra e usando-se o cloreto de ácido correspondente ou o anidrido trifluorometanossulfônico (STICK, 2001).

A reação de tosilção de **6** (FIGUEIREDO, 2000) e **7** utilizando o cloreto de *p*-toluenossulfonila em piridina a - 30 °C (freezer) forneceu **8** com 62 % de rendimento e **9** com 77 % de rendimento, após purificado por CCS. A adição de 3 a 3,5 equivalente molar do cloreto de *p*-toluenossulfonila de uma só vez e não aos poucos como descrito por FIGUEIREDO, foi uma tentativa de acelerar a velocidade da reação, o que de fato ocorreu.

Nos espectros no infravermelho de **8** e **9** foram verificadas, além das bandas referentes ao estiramento de C=O de amida e deformação angular de N-H de amida, bandas relativas ao grupo tosila referentes ao estiramento assimétrico e simétrico de S-O₂, apresentados na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 - Dados dos espectros no infravermelho relativos às modificações de **8** e **9**

Atribuição	$\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$	
	8	9
S-O ₂ estiramento assimétrico	1339	1345
S-O ₂ estiramento simétrico	1176	1175
S-O-C estiramento	971	961

Nos espectros de RMN de ¹H de **8** e **9** (Figuras 4.1, p. 45 e 4.2, p. 46) observaram-se dois dupletos com integrais para dois hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios aromáticos do grupo tosila e o sinal atribuído aos três hidrogênios metílicos desse grupo, conforme indicado na Tabela 4.2. Os sinais foram atribuídos com o auxílio de mapa de contornos COSY.

Tabela 4.2 - Dados dos espectros de RMN de ¹H relacionados às modificações de **8** e **9**

δ (ppm)		Multiplicidade		J (Hz)		Atribuição
8	9	8	9	8	9	8 e 9
7,73	7,70	d	d	$J_{12,13}$ 8,2	$J_{12,13}$ 8,2	H-12
7,36	7,30	d	d	$J_{13,12}$ 8,2	$J_{13,12}$ 8,2	H-13
2,36	2,32	s	s	-	-	SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃

É importante ressaltar que neste trabalho todas as substâncias são derivadas da *N*-acetilglicosamina e algumas modificações como introdução de grupo azido à molécula foram realizadas. Observaram-se em alguns espectros de RMN de ^1H bandas com sinais alargados para H-2, H-3, H-4 e H-6 quando estes hidrogênios acoplam com grupos contendo o átomo de nitrogênio. Este pequeno alargamento ocorre por efeito do quadrupolo elétrico do ^{14}N relativo ao aumento de sua velocidade de relaxação de T_1 (GIL & GERALDES, 1987).

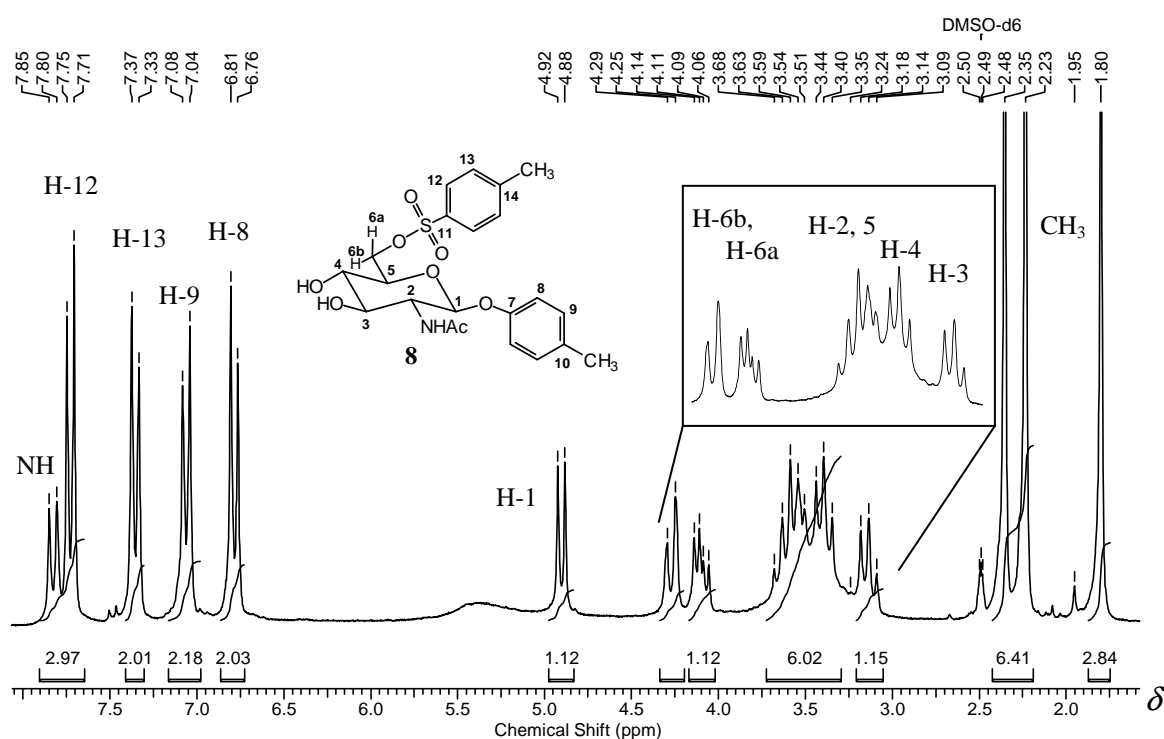


Figura 4.1 - Espectro de RMN de ^1H e expansão (200MHz; DMSO- d_6 ; δ) de **8**.

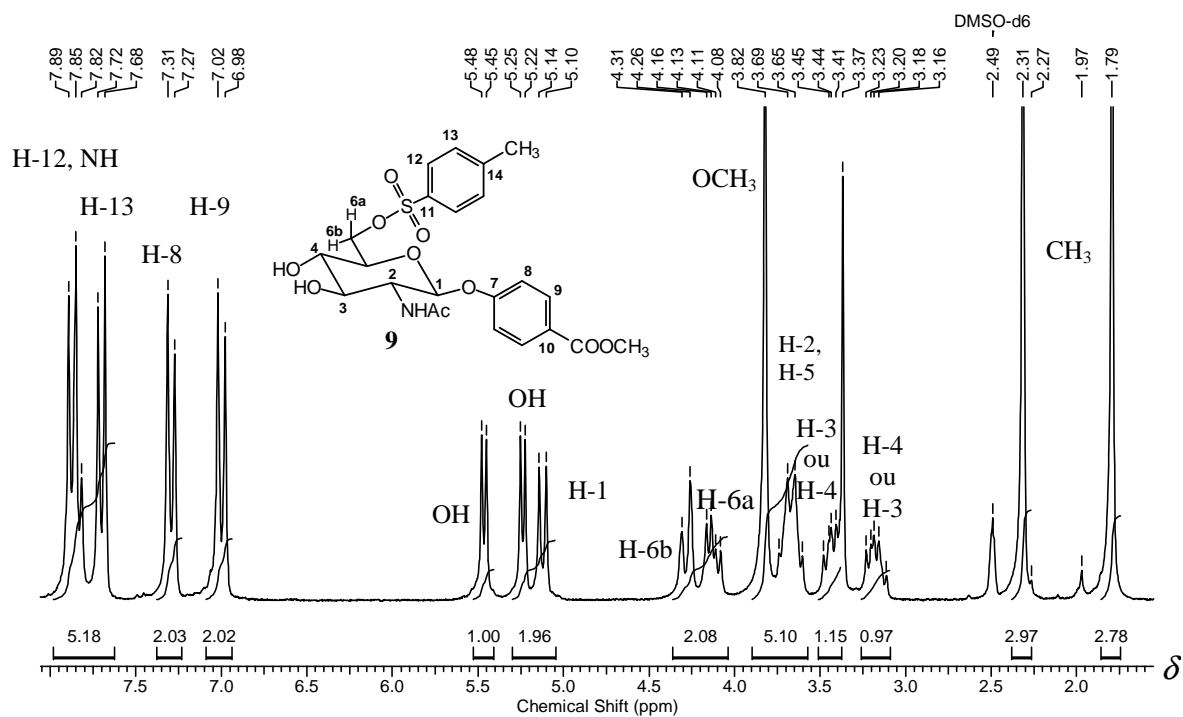


Figura 4.2 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; δ) de **9**.

Nos espectros de RMN de ^{13}C de **8** e **9** (Figuras 4.3 e 4.4, p. 47) observaram-se os sinais relativos aos carbonos aromáticos e metila do grupo toсила (Tabela 4.3). Os sinais foram atribuídos com o auxílio do mapa de contornos HMQC.

Tabela 4.3 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de **8** e **9**

δ (ppm)		Atribuição	
8	9	8	9
144,9	144,8	C-11	C-11
132,1	132,1	C-14	C-14
130,0	129,9	C-13	C-13
126,3	127,5	C-12	C-12
21,1	100,9	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$

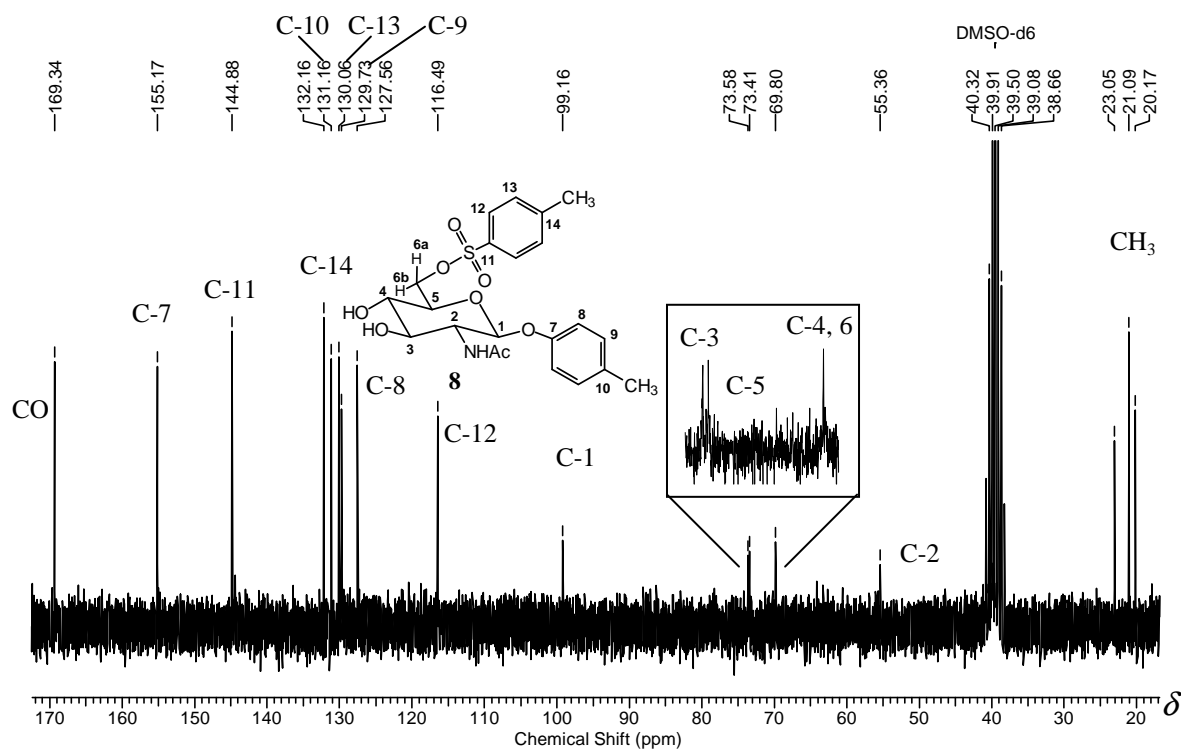


Figura 4.3 - Espectro de RMN de ¹³C e expansão (50 MHz; DMSO-*d*₆; δ) de **8**.

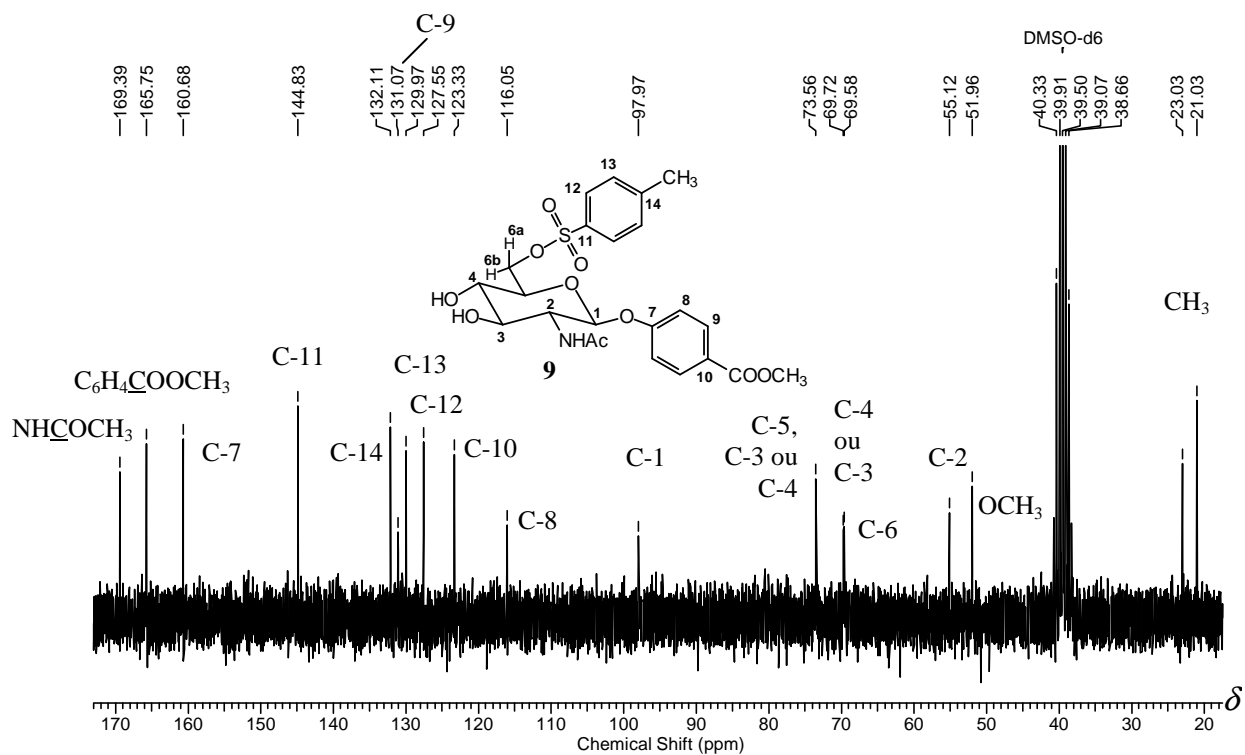


Figura 4.4 - Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; DMSO-*d*₆; δ) de **9**.

A próxima etapa de síntese foi a substituição via S_N2 dos tosilatos pelo nucleófilo azido. Estes derivados são intermediários importantes para a síntese de vários compostos contendo nitrogênio, principalmente aminas. O grupo azido é usualmente introduzido *via* reação S_N2 entre um derivado halogenado ou sulfonado e a azida de sódio, sob aquecimento usualmente em DMF ou DMSO (COLLINS & FERRIER, 1996; MCDONNELL *et al.*, 2004).

Nas sínteses de **10** e **11** foram realizadas a substituição nucleofílica de **8** e **9** com azida de sódio em DMF, a 60 °C, fornecendo **10** e **11** com 99 % e 76 % de rendimento, respectivamente, após purificação por CCS.

Nos espectros no infravermelho de **10** e **11** observou-se uma banda intensa em 2099 e 2109 cm⁻¹, respectivamente, característica de estiramento de grupo azido e na região de 1180 cm⁻¹ do espectro de infravermelho não foi observada a banda de estiramento de S(=O)₂, como esperado.

Nos espectros de RMN de ¹H de **10** e **11** (Figuras 4.5 e 4.6, p. 49) verificaram-se dois sinais relativos aos hidrogênios aromáticos, um atribuído a H-9 a δ 7,08 e 7,91 ppm e outro atribuído a H-8 a δ 6,84 e 7,08 ppm, respectivamente. Os hidrogênios metílicos e aromáticos do grupo tosilato não foram observados, evidenciando a substituição do grupo tosilato pelo azido. No espectro de **8** os sinais de hidrogênios metílicos H-6b e H-6a são observados a δ 4,28 e 4,09 ppm e no espectro de **9** a δ 4,29 e 4,13 ppm, respectivamente e deslocando-se no espectro de **10** para δ 3,51 ppm referente aos H-6 e no espectro de **11** para δ 3,52 e 3,51-3,40 ppm referentes a H-6b e H-6a, respectivamente.

Nos espectros de RMN de ¹³C de **10** e **11** (Figuras 4.7 e 4.8, p. 50) observaram-se dois sinais de carbonos aromáticos padrão *p*-substituído atribuídos respectivamente aos carbonos C-9 e C-8 a δ 129,8 e 116,5 ppm no espectro de **10** e a δ 131,0 e 116,0 ppm no espectro de **11**. O sinal de carbono metílico do grupo tosilato não foi observado, indicando a remoção daquele grupo. Observa-se um sinal no espectro de **10** a δ 51,3 e no espectro de **11** a δ 51,1 ppm, atribuído aos respectivos C-6.

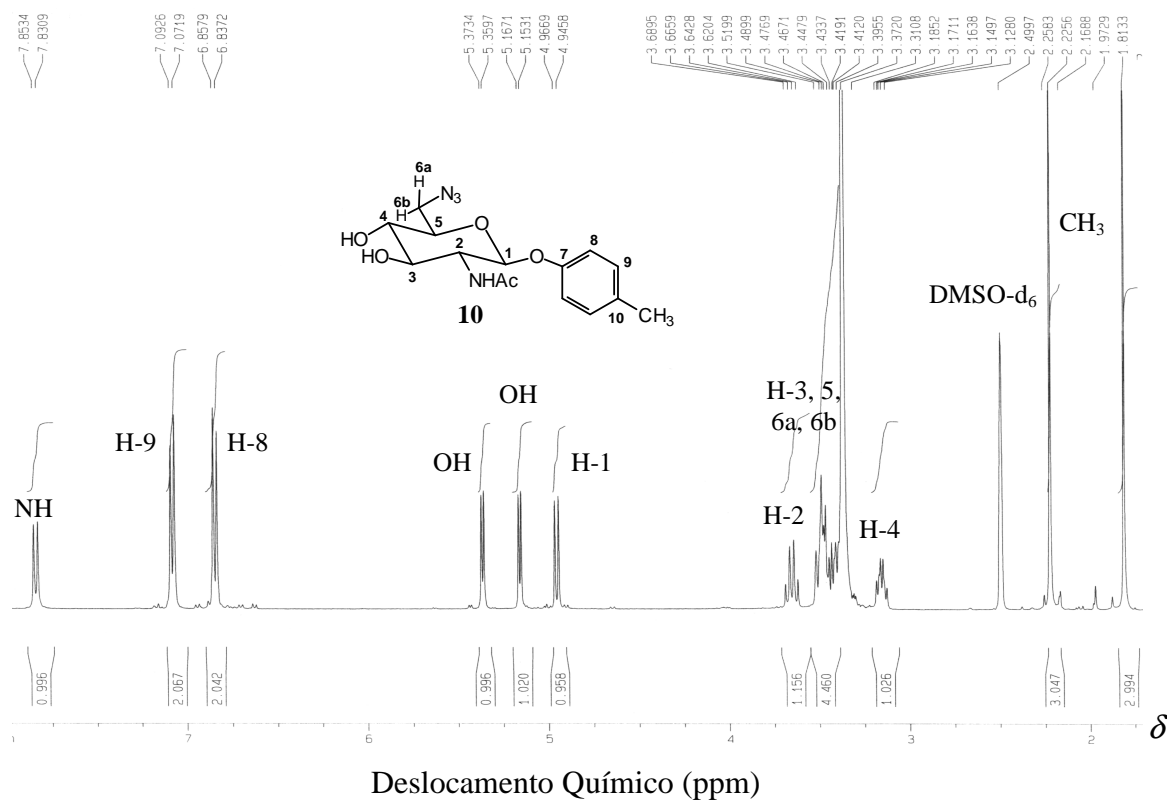


Figura 4.5 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; δ) de **10**.

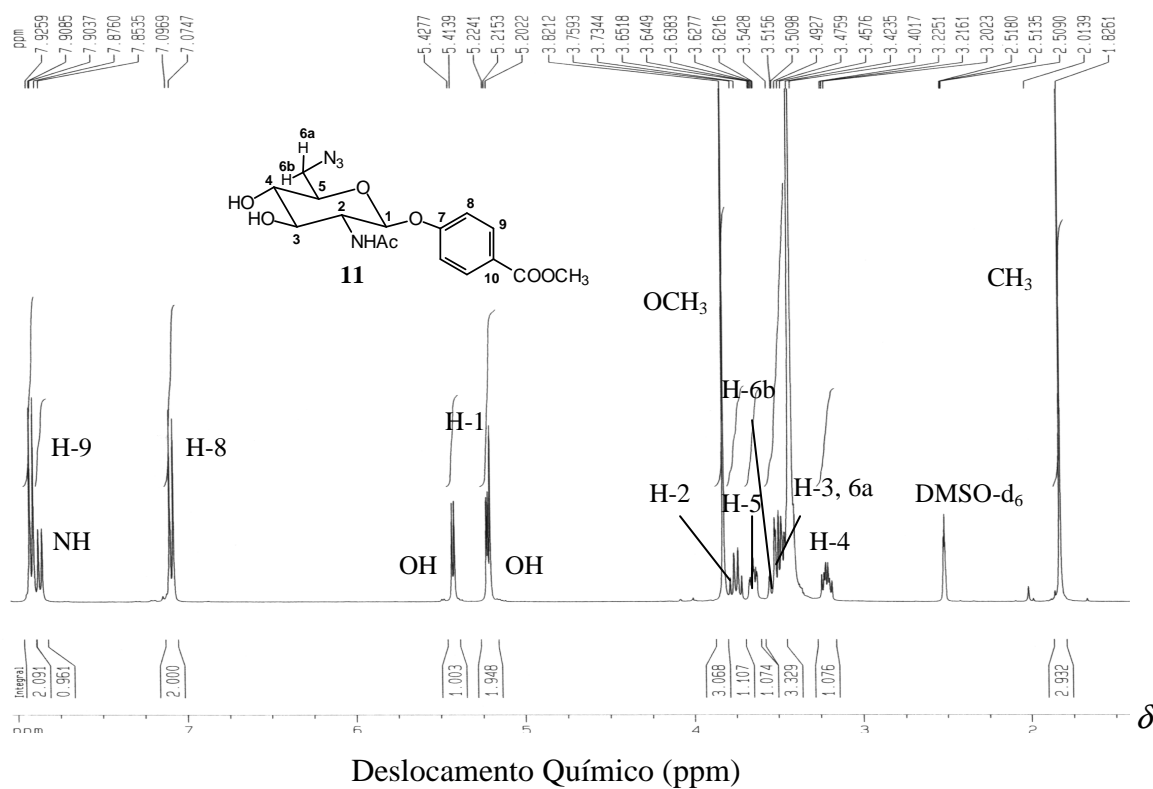


Figura 4.6 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; δ) de **11**.

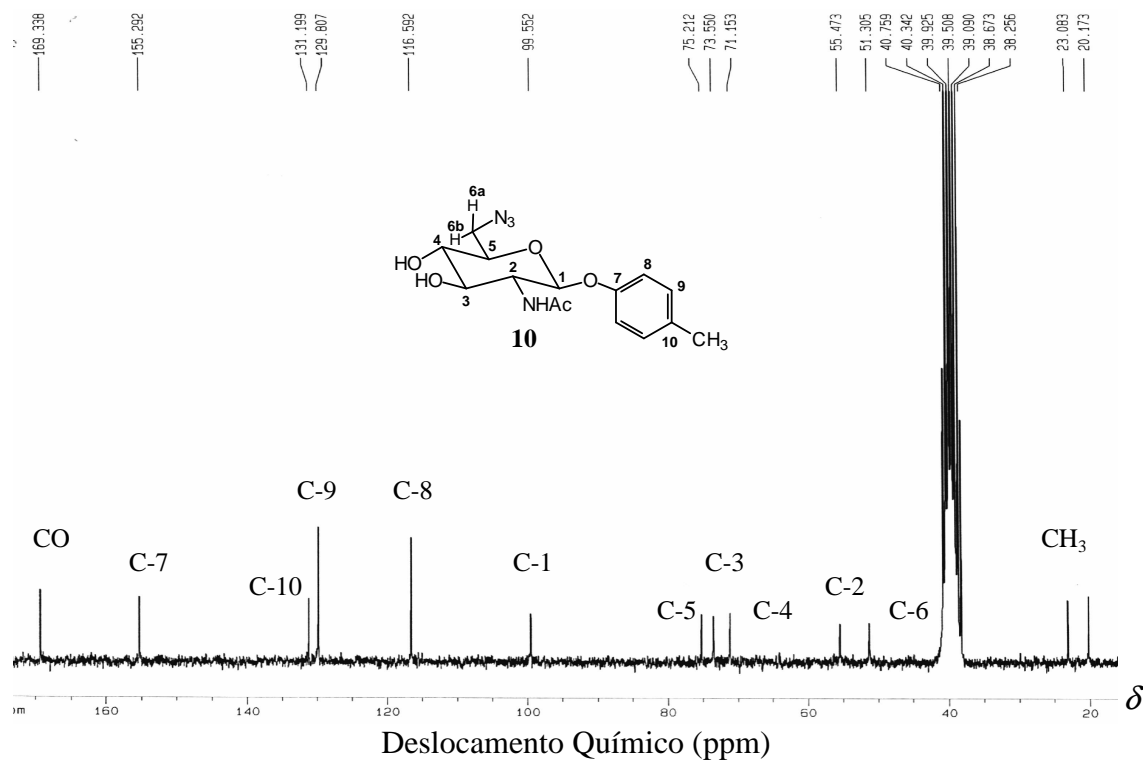


Figura 4.7 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆; δ) de **10**.

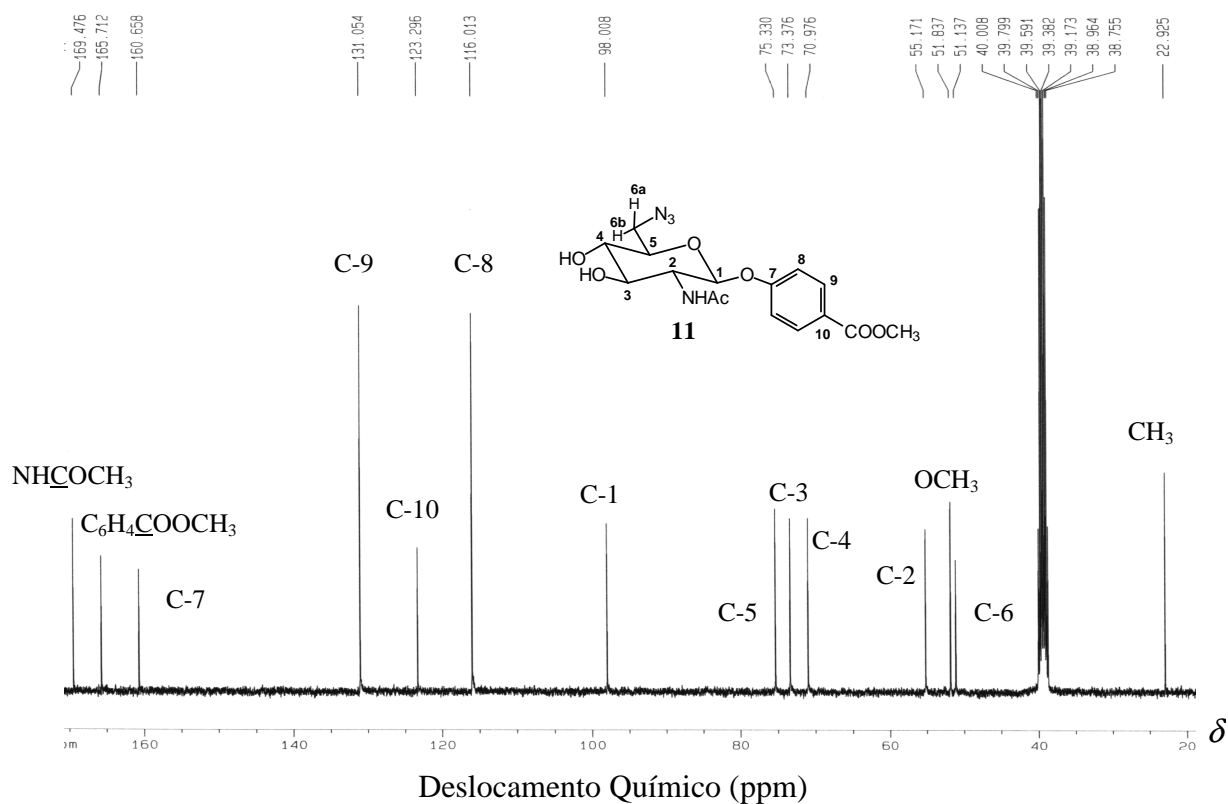
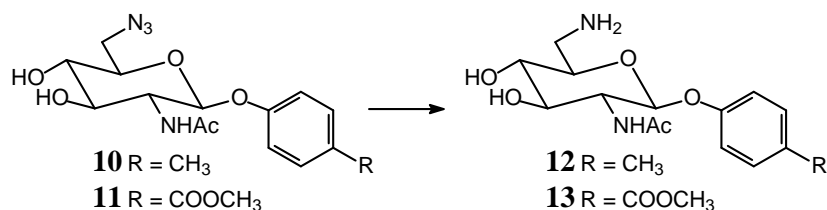


Figura 4.8 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆; δ) de **11**.

4.2.2 Síntese de 2-acetamido-6-amino-2,6-didesoxi- β -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**12**) e 2-acetamido-6-amino-2,6-didesoxi- β -D-glicopiranosídeo de 4-metoxicarbonilfenila (**13**)



O método de redução utilizado para a conversão do grupo azido em grupo amino foi a hidrogenação catalítica.

O catalisador de escolha, paládio/carvão, é excepcionalmente ativo e promove a redução de muitos grupos funcionais sob condições suaves. Nestas condições as nitrilas, oximas, azidas e nitrocompostos são facilmente convertidos a amins primárias (CARRUTHERS, 1986). O catalisador paládio metálico/carvão se enquadra como catalisador heterogêneo, devido a sua insolubilidade no meio de reação (MARCH, 1992).

A preparação de **12** e **13** foi efetuada a partir de **10** e **11** utilizando paládio/carvão 10 % em metanol anidro, sob atmosfera de hidrogênio, com 94 % e 98 % de rendimento, respectivamente (MILKEREIT *et al.*, 2004).

Nos espectros no infravermelho de **12** e **13** a banda de estiramento do grupo azido em 2100 cm⁻¹ está ausente, confirmando a redução deste.

Nos espectros de RMN de ¹H de **12** e **13** (Figuras 4.9 e 4.10, p. 52) observaram-se que os sinais relativos à ressonância dos hidrogênios H-6b a δ 2,89 e 2,99 ppm e H-6a a δ 2,62 e 2,71 ppm, dos derivados **12** e **13**, respectivamente, apresentam deslocamento diamagnético, quando comparados aos sinais de H-6b e H-6a dos derivados azido a δ 3,51-3,41 ppm (m; H-3, H-5, H-6a e H-6b) no espectro de **10** e para o derivado **11** a δ 3,52 ppm (ddl; H-6b) e 3,51-3,40 ppm (m; H-3 e H-6a). As atribuições foram realizadas com auxílio de mapa de contornos COSY.

Nos espectros de RMN de ¹³C de **12** e **13** (Figuras 4.11 e 4.12, p. 53) observou-se um sinal de ressonância de carbono a δ 43,1 e 42,1 ppm, respectivamente, atribuído ao C-6 ligado ao grupo amino, devido ao deslocamento diamagnético, se comparado ao C-6 nos espectros de **10** e **11**, respectivamente a δ 51,3 e 51,1 ppm. Os sinais foram atribuídos com auxílio do subespectro de DEPT-135 e, quando necessário, dos mapas de contornos HMBC.

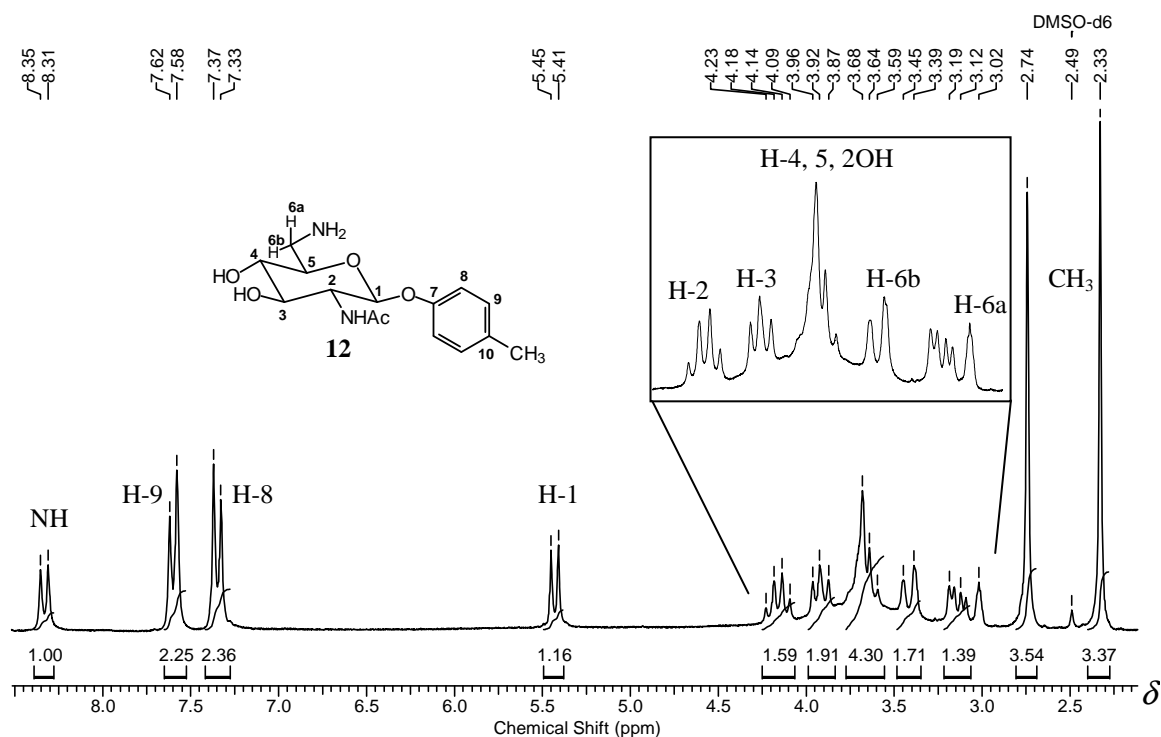


Figura 4.9 - Espectro de RMN de ¹H e expansão (200 MHz; DMSO-d₆; δ) de **12**.

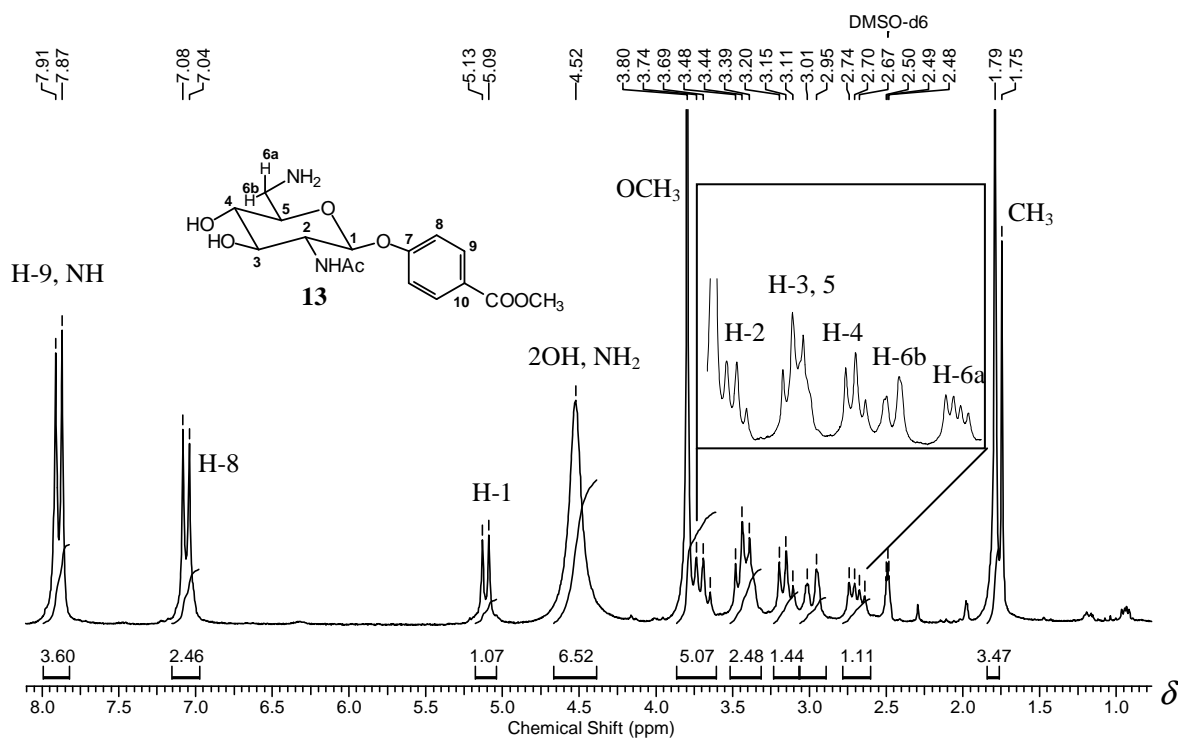


Figura 4.10 - Espectro de RMN de ¹H e expansão (200 MHz; DMSO-d₆; δ) de **13**.

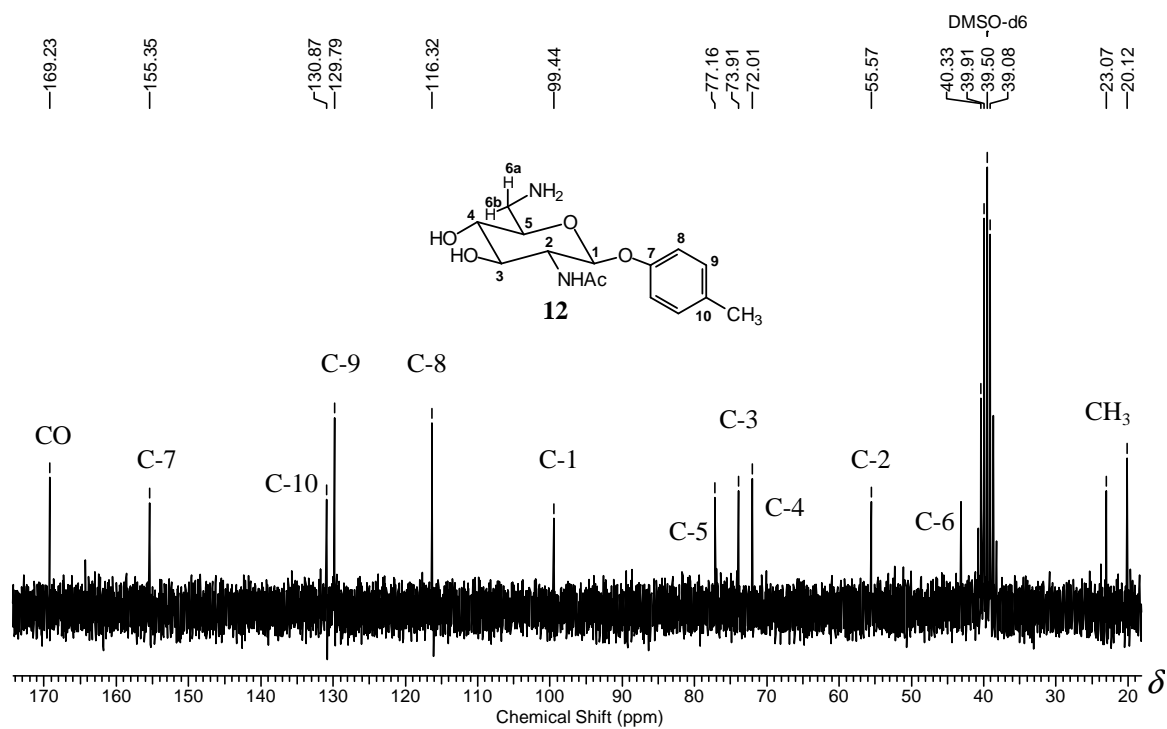


Figura 4.11 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de **12**.

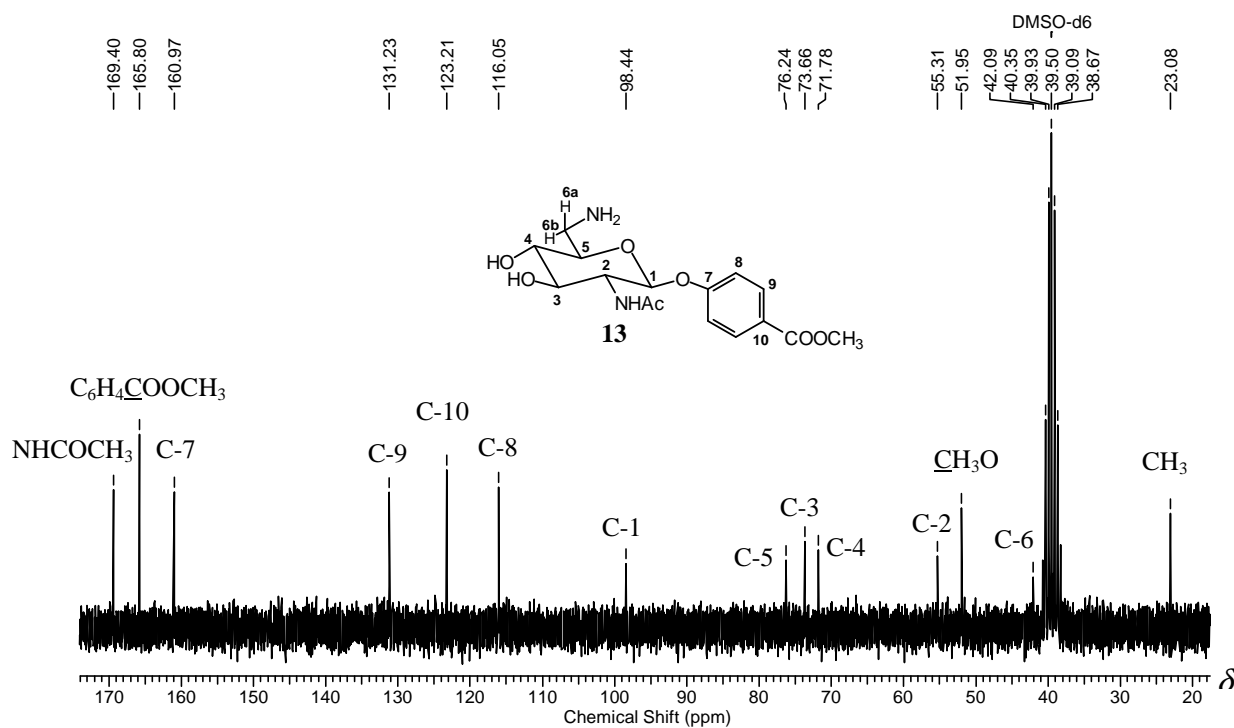
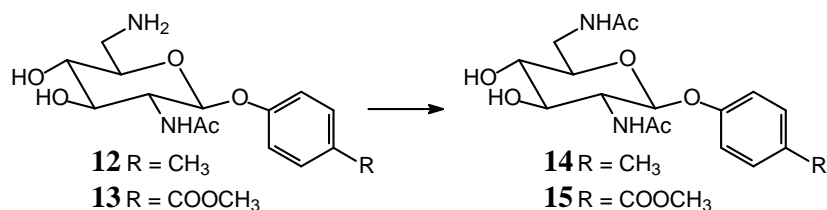


Figura 4.12 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de **13**.

4.2.3 Síntese de 2,6-diacetamido-2,6-didesoxi- β -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**14**) e 2,6-diacetamido-2,6-didesoxi- β -D-glicopiranosídeo de 4-metoxycarbonilfenila (**15**)



A última modificação em C-6 trata-se da acetilação das aminas **12** e **13**. Os derivados diacetamido **14** e **15** foram obtidos pelo tratamento de **12** e **13** com o anidrido acético em metanol, obtendo-se **14** e **15** com 100 % e 96 % de rendimento, respectivamente (ONODERA & KITAOKA, 1960).

Nos espectros no infravermelho de **14** e **15** observou-se um alargamento das bandas relativas ao estiramento de C=O de amida-banda I em 1653 e 1652 cm⁻¹ e deformação angular de N-H de amida-banda II em 1547 e 1544 cm⁻¹, respectivamente.

Nos espectros de RMN de ¹H de **14** e **15** (Figuras 4.13 e 4.14, p. 55) observou-se, entre outros, o tripleto aparente no espectro de **14** atribuído ao hidrogênio NH do grupo acetamido de C-6. No espectro de **15** o mesmo sinal observou-se como um duplete de integral para dois hidrogênios, sobreposto ao sinal de NH de C-2. Os simpletos a δ 1,83 e 1,79 ppm e a δ 1,82 e 1,79 ppm foram atribuídos aos hidrogênios metílicos dos dois grupos acetamido de **14** e **15**, respectivamente, com integral para três hidrogênios cada. Os sinais foram atribuídos com auxílio de mapa de correlação COSY.

Nos espectros de RMN de ¹³C de **14** e **15** (Figuras 4.15 e 4.16, p. 56) observaram-se dois sinais de C=O, atribuídos aos dois grupos acetamido a δ 169,7 e 169,2 ppm no espectro de **14** e a δ 169,8 e 169,3 ppm no espectro de **15**, além de dois sinais de ressonância de carbonos metílicos dos grupos acetamido a δ 23,0 e 22,5 ppm e a δ 23,0 e 22,4 ppm, nos espectros de **14** e **15**, respectivamente.

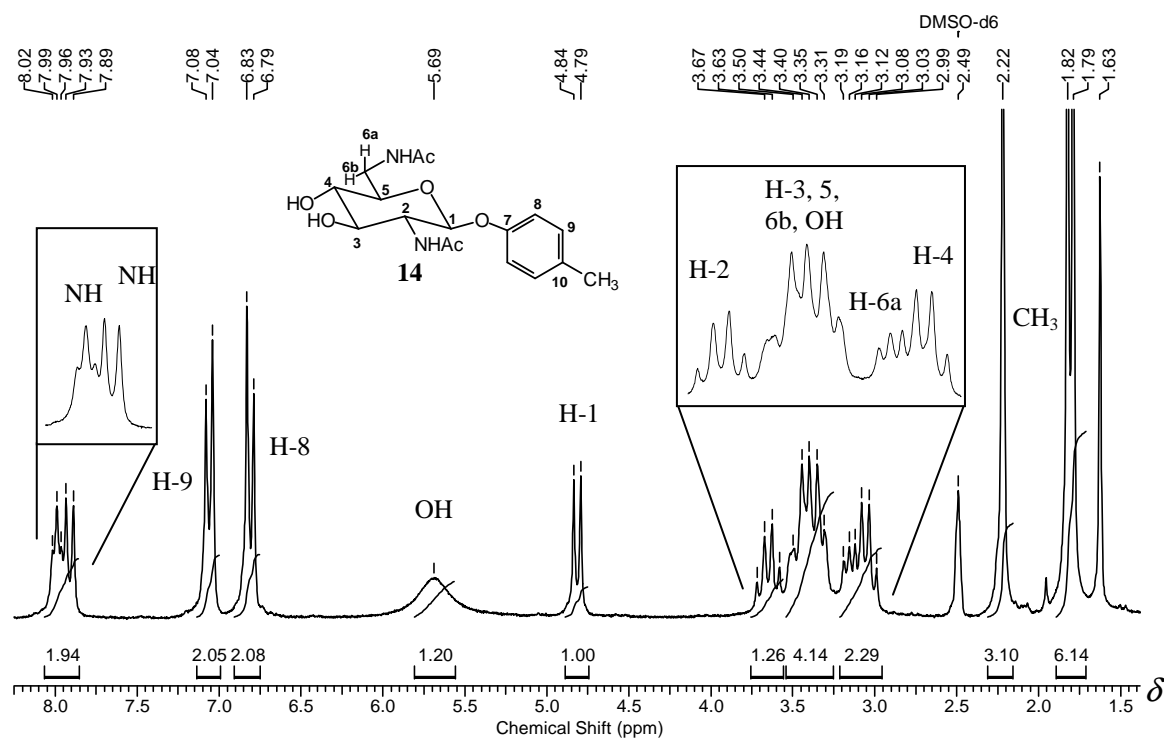


Figura 4.13 - Espectro de RMN de ¹H e expansão (200 MHz; DMSO-d₆; δ) de **14**.

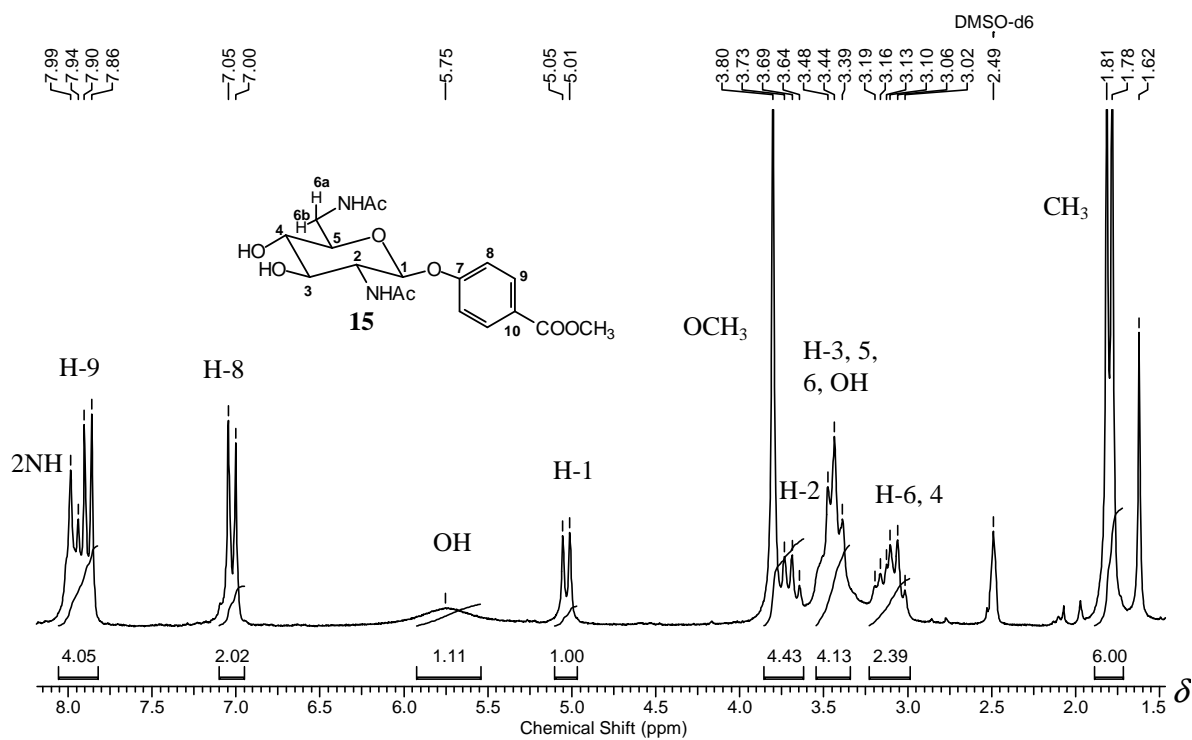


Figura 4.14 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-d₆; δ) de **15**.

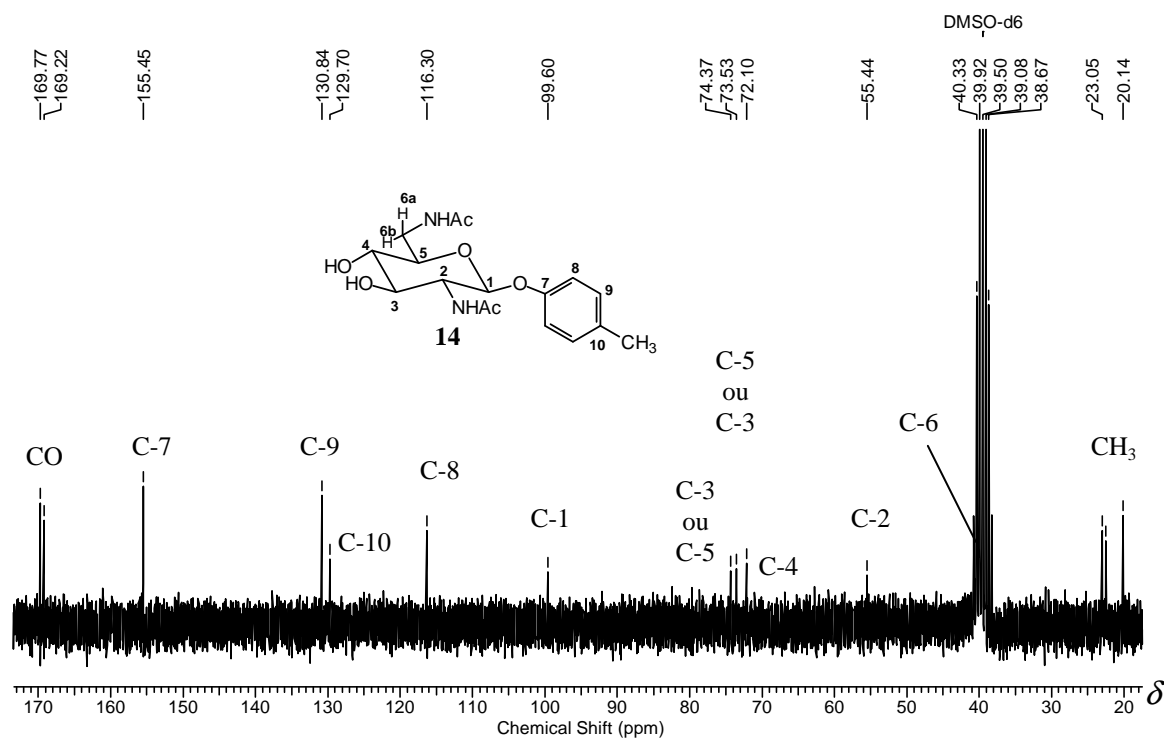


Figura 4.15 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de **14**.

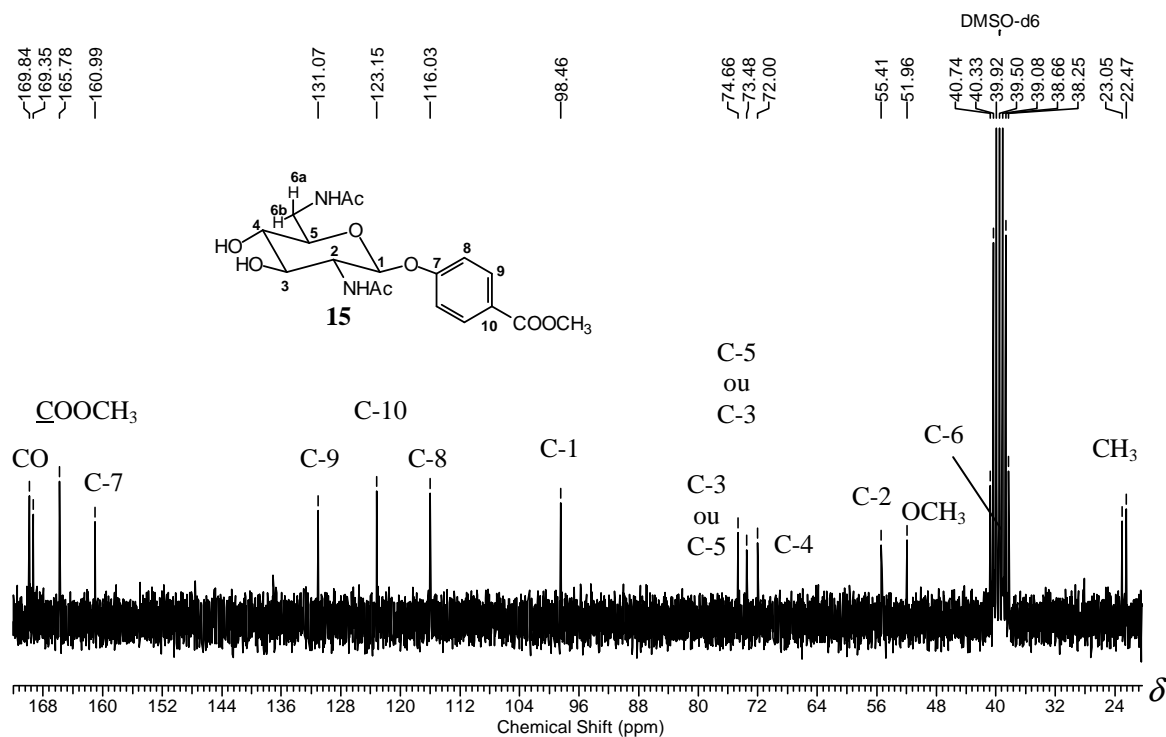
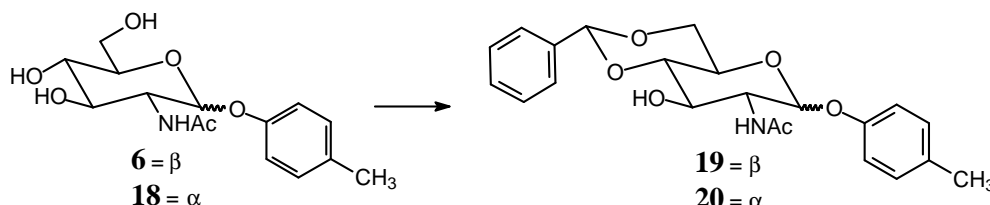


Figura 4.16 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de **15**.

4.3 Modificações em C-3, C-4 e C-6

4.3.1 Síntese de 2-acetamido-4,6-O-benzilideno-2-desoxi- β -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**19**) e 2-acetamido-4,6-O-benzilideno-2-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**20**)



Para a síntese dos 4,6-derivados diazido, fez-se necessária a obtenção dos intermediários em que os substituintes nas posições C-4 e C-6 foram modificados por bons grupos abandonadores.

Dessa forma, foram inicialmente protegidos os grupos hidroxila presentes nas referidas posições C-4 e C-6 de **6** e **18**, na forma dos respectivos acetais benzilidênicos **19** e **20**. A formação do acetal benzilidênico é uma estratégia de proteção para dióis de compostos poli-hidroxilados, muito utilizada principalmente em reações de glicosídeos onde pares de grupos hidroxila são seletivamente protegidos (COLLINS & FERRIER, 1996; STICK, 2001). Quando se quer trabalhar com hidroxilas estratégicas de um composto poli-hidroxilado, faz-se necessário a proteção destas hidroxilas com grupos protetores diferentes daqueles utilizados para as outras hidroxilas presentes na molécula. Esta consideração é devido à desproteção consecutiva, geralmente com ácido diluído, no caso dos acetais, que deverá ocorrer nas hidroxilas desejadas e não alterar as demais.

Para este tipo de proteção de hidroxilas são empregados frequentemente acetaldeído, benzaldeído e acetona, originando derivados do tipo etilideno, benzilideno e isopropilideno, respectivamente. Outros compostos carbonílicos também podem ser utilizados. Normalmente, o carboidrato é tratado com um grande excesso de aldeído ou cetona, na presença de quantidade catalítica de ácido, como ácido sulfúrico concentrado ou ácido de Lewis (cloreto de zinco). Em alguns casos é necessária a adição de agente dessecante, como o sulfato de cobre anidro, uma vez que água é formada durante a condensação (COLLINS & FERRIER, 1996; CAREY & SUNDBERG, 1993).

Neste trabalho foi utilizada a metodologia que consiste no tratamento dos glicosídeos desprotegidos **6** e **18** com benzaldeído, tendo como ácido de Lewis o cloreto de

zinco (ROTH & PIGMAN, 1960), fornecendo **19** e **20** com 89 % e 81 % de rendimento, respectivamente.

Nos espectros no infravermelho de **19** e **20** observou-se uma banda larga referente ao estiramento do grupo hidroxila, menos intensa do que aquela observada para **6** e **18** e bandas referentes à deformação angular fora do plano de CH de anel aromático monosubstituído (Tabela 4.4).

Tabela 4.4 - Dados dos espectros no infravermelho relacionados às modificações de **19** e **20**

Atribuição	$\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$	
	19	20
OH estiramento	3406	3408
CH def. angular fora do plano de arom. mono.	751 e 696	749 e 696

Nos espectros de RMN de ^1H de **19** e **20** (Figuras 4.17 e 4.18, p. 60) observaram-se sinais relativos aos hidrogênios aromáticos e ao H-11 do grupo benzilidênico. Verificou-se em ambos os espectros apenas um sinal de hidrogênio de hidroxila, além de outros sinais de hidrogênio característicos do anel piranosídico de cada anômero, cujas análises estão apresentadas na Tabela 4.5 (p. 59). Para a atribuição de alguns sinais de RMN de ^1H de **19** foi necessária a análise dos mapas de correlação COSY e HMQC. No espectro de **19** o multipletto presente entre δ 3,83-3,75 ppm foi atribuído aos hidrogênios H-2, H-3 e H-6a e o multipletto compreendido entre δ 3,61-3,54 ppm foi atribuído aos hidrogênios H-4 e H-5. As atribuições foram realizadas a partir da correlação observada no mapa de contornos COSY para o espectro de **19** entre os hidrogênios H-1 e H-2 e entre OH e H-3. A atribuição do sinal de H-6a foi realizada através da interpretação das correlações do mapa de contornos HMQC entre o carbono C-6 e os dois hidrogênios H-6a e H-6b, respectivos. Foi observado a desproteção do hidrogênio H-6a a δ 4,22 ppm no espectro de **19** em relação ao sinal correspondente a δ 3,73-3,11 ppm (m; H-2; H-3; H-4; H-5; H-6a; H-6b e OH) do espectro de **6**.

Tabela 4.5 - Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados às modificações de **19** e **20** e outros sinais

δ (ppm)		Multiplicidade		J/Hz		Atribuição
19	20	19	20	19	20	19 e 20
7,95	8,19	d	dl*	$J_{\text{NH},2}$ 8,0	$J_{\text{NH},2}$ 7,0	NH
7,53-7,36	7,45-7,38	m	m	-	-	C_6H_5
7,09	7,11	d	dl*	$J_{9,8}$ 8,4	$J_{9,8}$ 7,9*	H-9
6,88	6,95	d	dl*	$J_{8,9}$ 8,4	$J_{8,9}$ 7,9	H-8
5,62	5,64	s	s	-	-	H-11
2,23	2,24	s	s	-	-	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$
1,82	1,88	s	s	-	-	NHCOCH_3

* a constante de acoplamento de sinais largo foi definida pelo sinal mais resolvido.

No espectro de RMN de ^{13}C de **19** e **20** (Figuras 4.19 e 4.20, p. 61) foram observados sinais referentes aos carbonos do grupo benzilidênico relativos aos carbonos C-11, C-13, C-14 e C-15, sendo as atribuições realizadas com auxílio do mapa de contornos HMQC (Tabela 4.6). Os sinais de ^{13}C de **19** a δ 81,0; 67,7; 70,2; 66,0 e 56,2 ppm, relativos respectivamente aos carbonos C-4, C-6, C-3, C-5 e C-2 do anel piranosídico, foram também atribuídos com auxílio do mapa de contornos HMQC. Os sinais de C-4 e C-6 de **19** foram observados com maior deslocamento paramagnético, quando comparados com os sinais de C-4 (70,4 ppm) e C-6 (60,8 ppm) no espectro de **6**.

A mesma observação para C-4 e C-6 foi feita no espectro de RMN de ^{13}C de **20** em relação aos carbonos C-4 a δ 81,8 ppm e C-6 a δ 67,9 ppm e os sinais de C-4 a δ 71,7 ppm e C-6 a δ 62,0 ppm do espectro de **18**. O subespectro de DEPT-135 foi utilizado na confirmação das atribuições do sinal de C-6 para ambos os espectros.

Tabela 4.6 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de **19** e **20**

δ (ppm)		Atribuição
19	20	
137,7	137,6	C-12
128,9	128,9	C-15
128,0	128,0	C-13
126,3	126,4	C-14
100,7	100,9	C-11

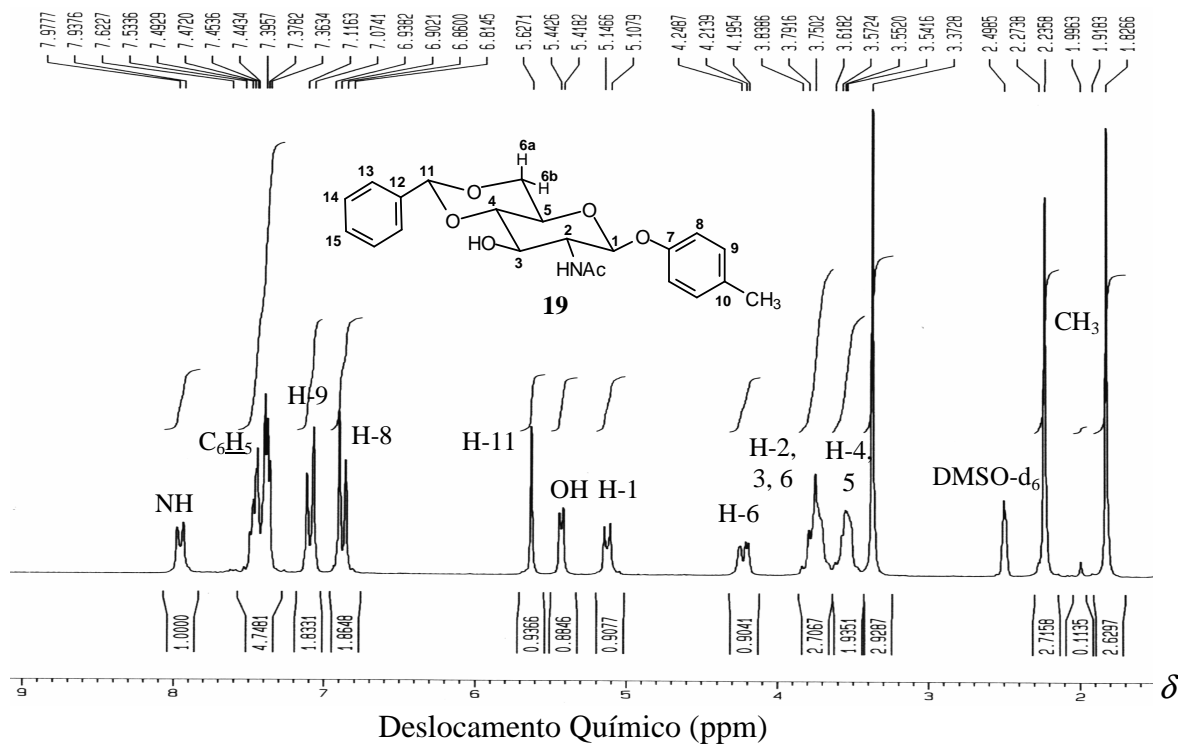


Figura 4.17 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-d₆; δ) de **19**.

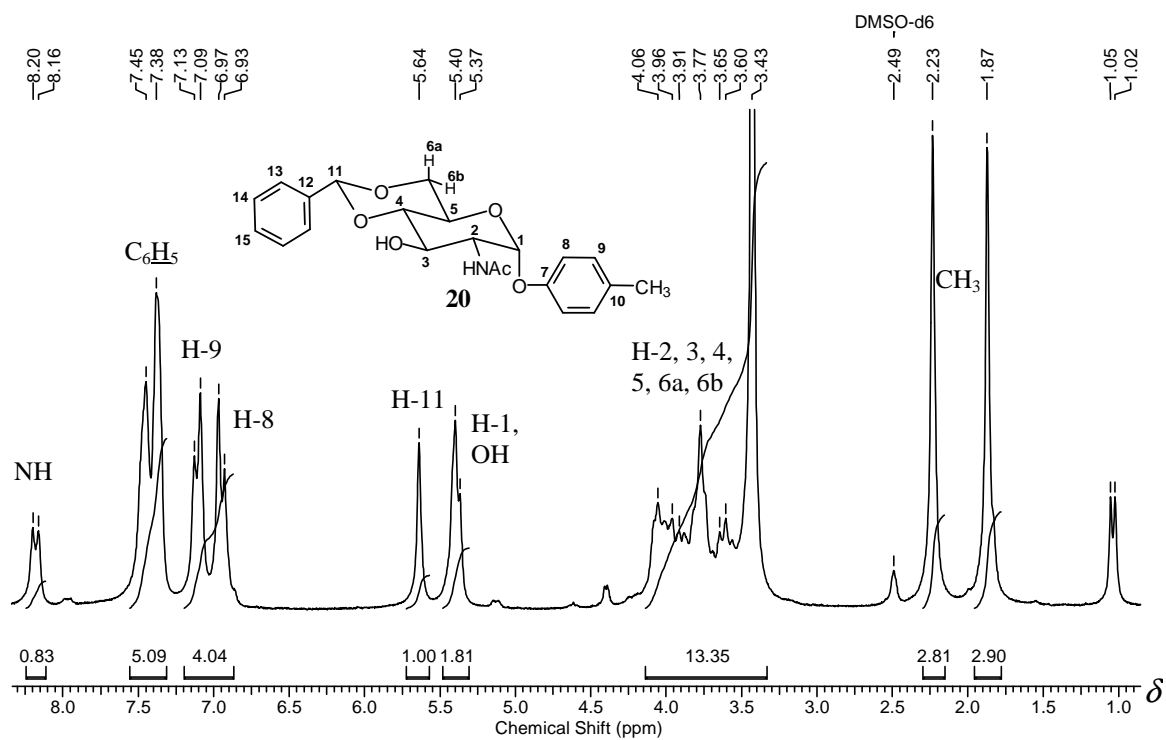


Figura 4.18 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-d₆; δ) de **20**.

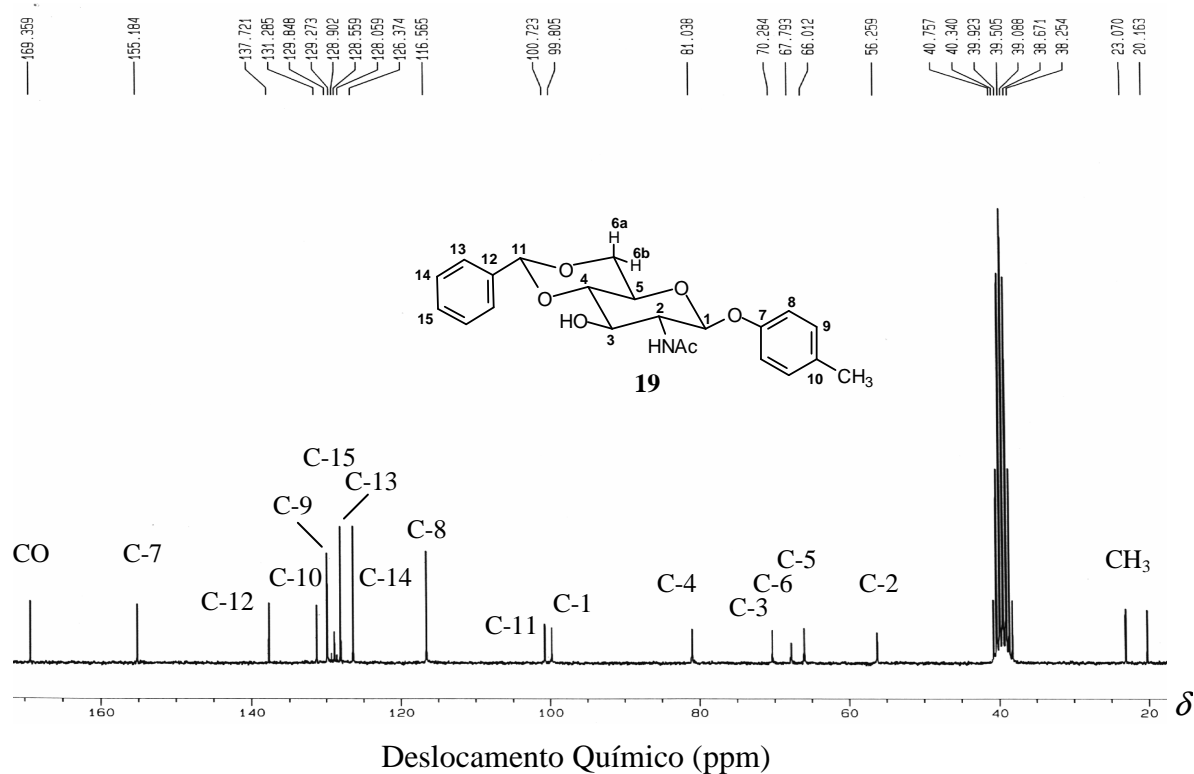


Figura 4.19 - Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; DMSO-d₆; δ) de **19**.

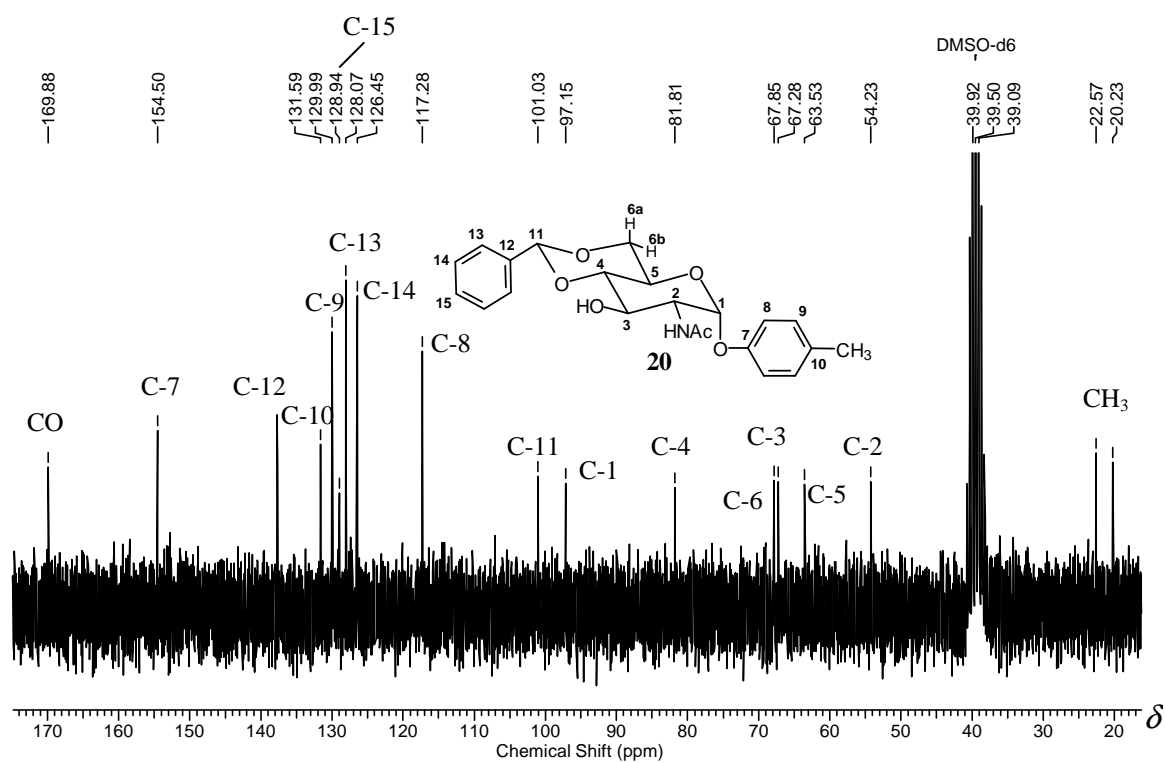
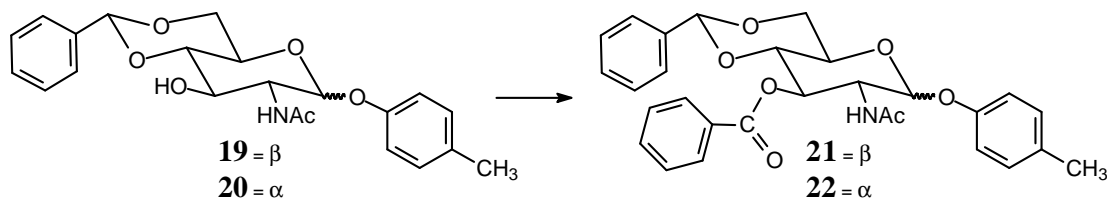


Figura 4.20 - Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; DMSO-d₆; δ) de **20**.

4.3.2 Síntese de 2-acetamido-4,6-O-benzilideno-3-O-benzoil-2-desoxi- β -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**21**) e 2-acetamido-4,6-O-benzilideno-3-O-benzoil-2-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**22**)



A proteção da hidroxila de C-3 de **19** e **20** foi realizada por meio de benzoilação. Esta proteção permite o acesso às hidroxilas de C-4 e C-6, após a remoção do grupo acetal benzilidênico.

Os derivados **21** e **22** foram obtidos pelo tratamento de **19** e **20** com cloreto de benzoíla em piridina (PRADO, 1991), obtendo rendimentos de 100 % e 99 %, respectivamente.

Nos espectros no infravermelho de **21** e **22** observou-se uma banda relativa ao estiramento de C=O de éster do grupo benzoíla e outra banda relativa ao estiramento de (C-C(=O)-O) de éster aromático. A banda larga, referente ao estiramento de grupo hidroxila, não foi observada em nenhum dos espectros (Tabela 4.7).

Tabela 4.7 - Dados dos espectros no infravermelho de **21** e **22**

Atribuição	$\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$	
	21	22
C=O estiramento de éster	1726	1727
C=O estiramento de amida banda-I	1668	1664
C-C(=O)-O estiramento assim. de éster aromático	1270	1266

Nos espectros de RMN de ^1H de **21** e **22** (Figuras 4.21 e 4.22, p. 64) observaram-se sinais relativos aos hidrogênios do grupo benzoíla H-17, H-18 e H-19. Outros hidrogênios caracterizados como sendo H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a e H-6b foram atribuídos com auxílio do mapa de contornos COSY. O hidrogênio H-3 encontra-se desblindado em **21** e **22**, em decorrência da presença do grupo benzoíla em C-3. Os sinais atribuídos que foram destacados estão apresentados na Tabela 4.8 (p. 63).

Tabela 4.8 - Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados às modificações de **21** e **22**

δ (ppm)		Multiplicidade		J/Hz		Atribuição	
21 (DMSO- d_6)	22 (CDCl $_3$)	21	22	21	22	21	22
7,94	8,04	dl	dl	$J_{17,18}^* 7,5$	$J_{17,18}^* 7,0$	H-17	H-17
7,65	7,55	tl	tl	$J_{19,18}^* 7,5$	$J_{19,18}^* 7,0$	H-19	H-19
7,52	7,46-7,24	tl	m	$J_{18,17}=$ $J_{18,19}^* 7,5$	-	H-18	H-18, C $_6$ H $_5$
5,50	5,81	t	t	$J_{3,2}=J_{3,4} 9,7$	$J_{3,2}=J_{3,4}^* 9,3$	H-3	H-3
4,32-4,18	4,69	m	dtl	-	$J_{2,1}^* 3,5;$ $J_{2,\text{NH}}=J_{2,3}^* 9,3$	H-2, H-6	H-2
4,02	3,97	tl	t	$J_{4,3}=J_{4,5}^* 9,7$	$J_{4,3}=J_{4,5} 9,3$	H-4	H-4
3,88-3,81	4,24	m	dd	-	$J_{6b,6a} 9,6;$ $J_{6b,5} 4,6$	H-5, H-6	H-6b
-	4,11	-	dd	-	$J_{5,4} 9,3;$ $J_{5,6b} 4,6$	-	H-5
-	3,78	-	t	-	$J_{6a,5}=J_{6a,6b} 9,3$	-	H-6a

* a constante de acoplamento de sinais largo foi definida pelo sinal mais resolvido.

Nos espectros de RMN de ^{13}C de **21** e **22** (Figuras 4.23 e 4.24, p. 65) observaram-se sinais referentes ao carbono carbonílico e aos carbonos aromáticos C-16, C-17, C-18 e C-19 do grupo benzóila, que foram atribuídos com auxílio do mapa de contornos HMQC. A desblindagem observada para C-3 é decorrente da presença do grupo benzóila. Os sinais de RMN de ^{13}C para os carbonos C-2, C-3 e C-4 também foram atribuídos com auxílio do mapa de contornos HMQC (Tabela 4.9).

Tabela 4.9 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de **21** e **22**

δ (ppm)		Atribuição
21 (DMSO- d_6)	22 (CDCl $_3$)	
165,3	167,2	$\underline{\text{COC}}_6\text{H}_5$
133,5	133,5	C-19
129,3	130,0	C-17
129,3	129,5	C-16
128,7	128,6	C-18
78,1	79,4	C-4
72,5	70,7	C-3
53,7	52,8	C-2

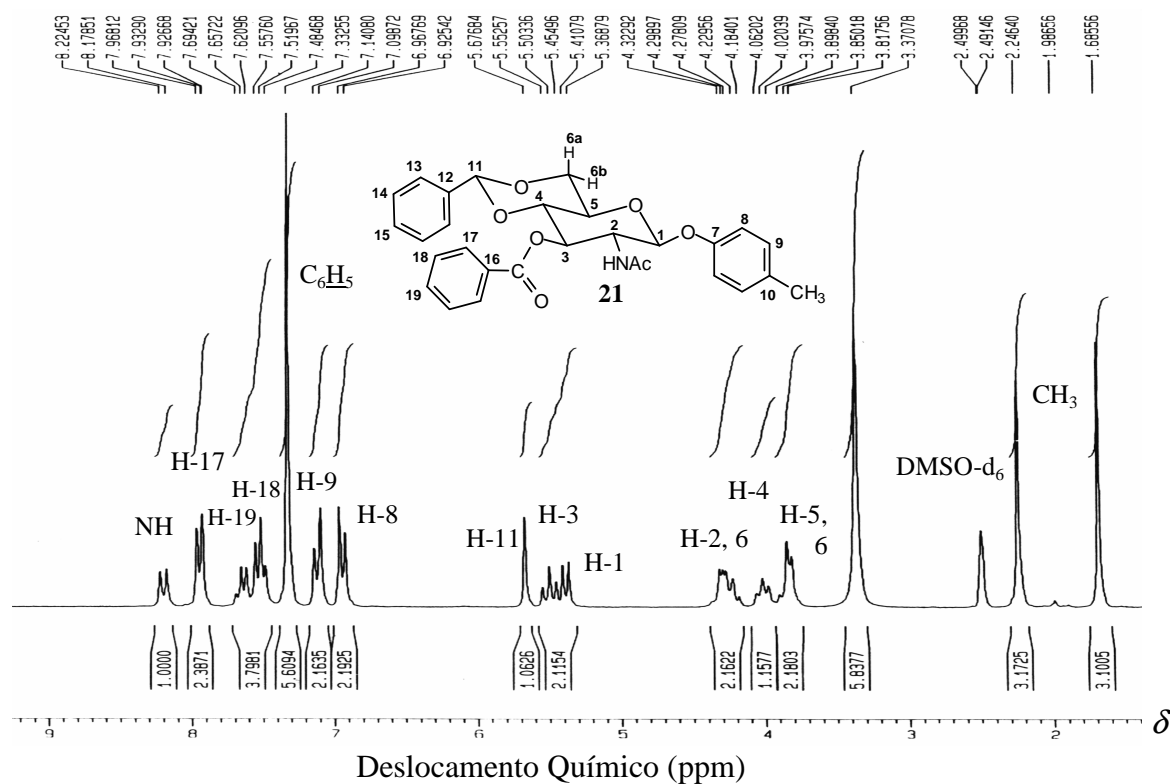


Figura 4.21 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-*d*₆; δ) de **21**.

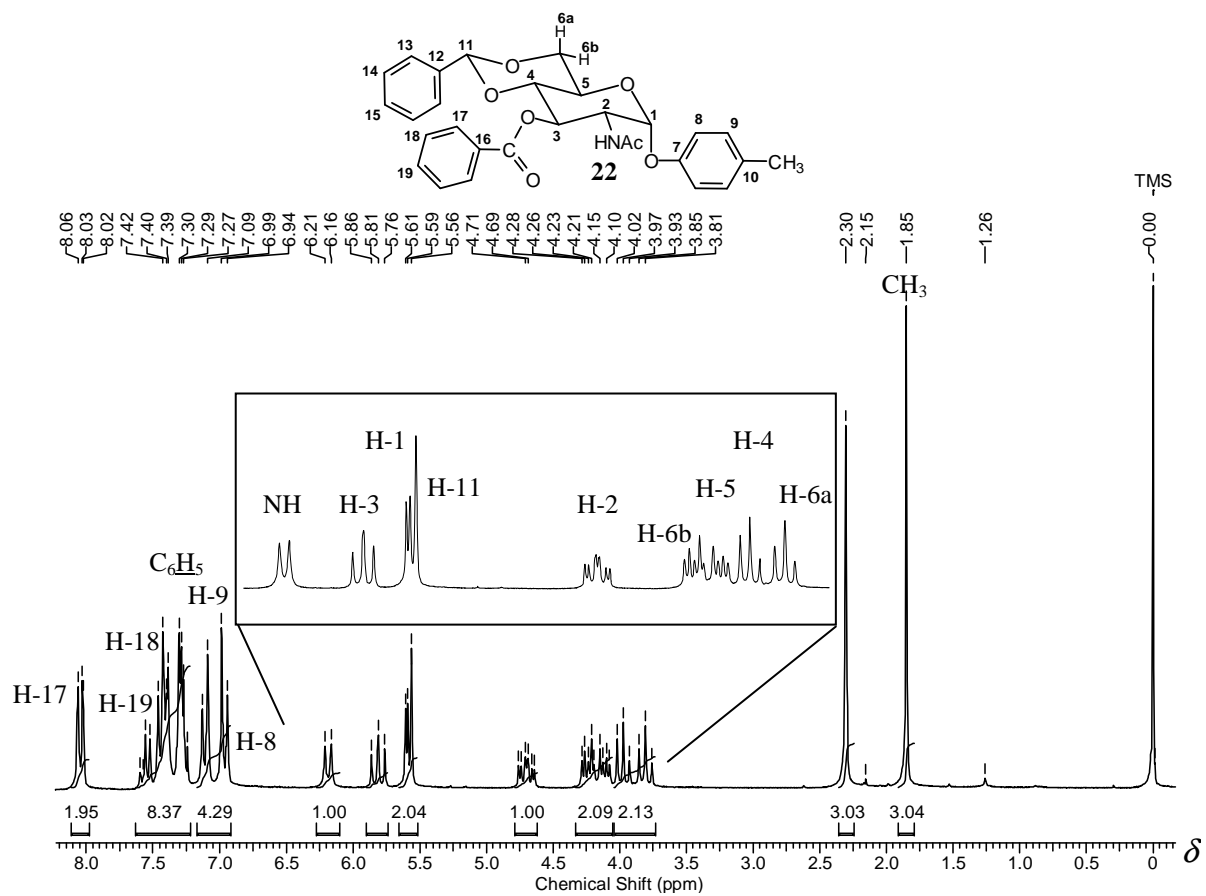


Figura 4.22 - Espectro de RMN de ¹H e expansão (200 MHz; CDCl₃; δ) de **22**.

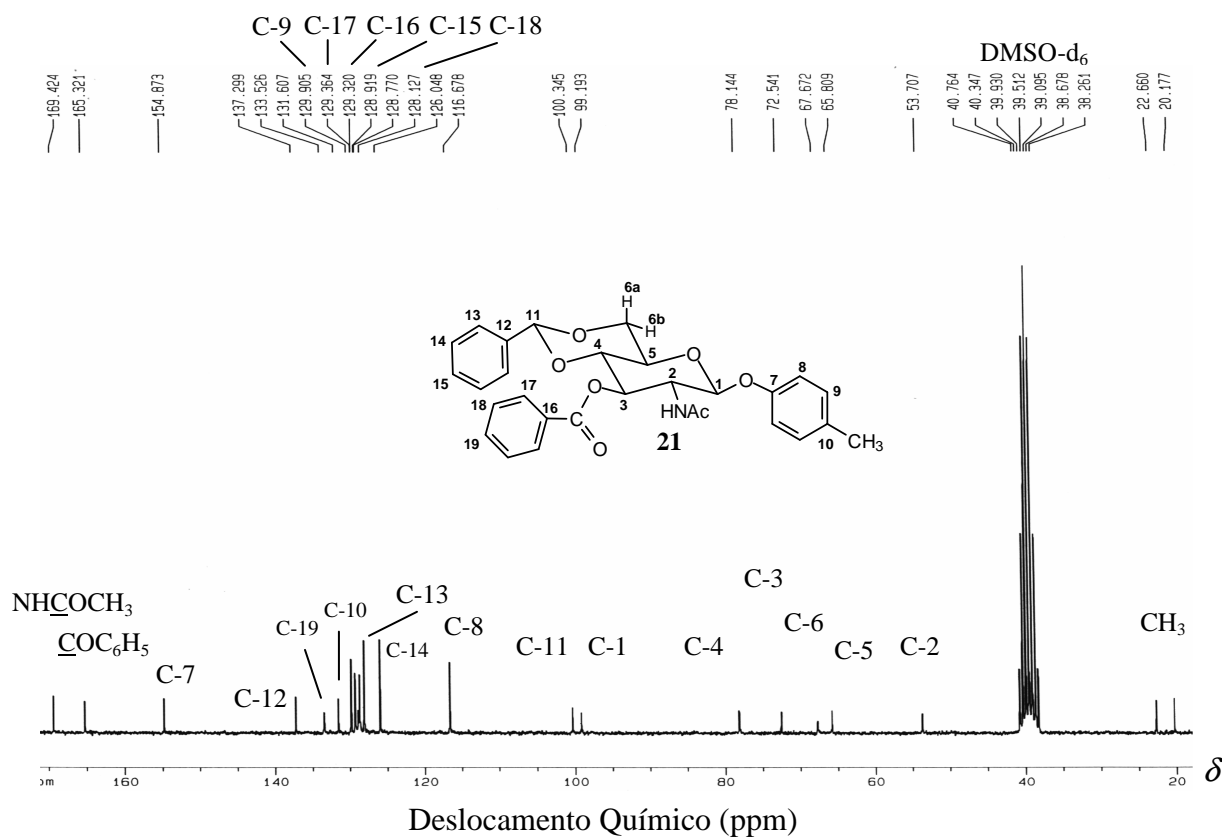


Figura 4.23 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO-d_6 ; δ) de **21**.

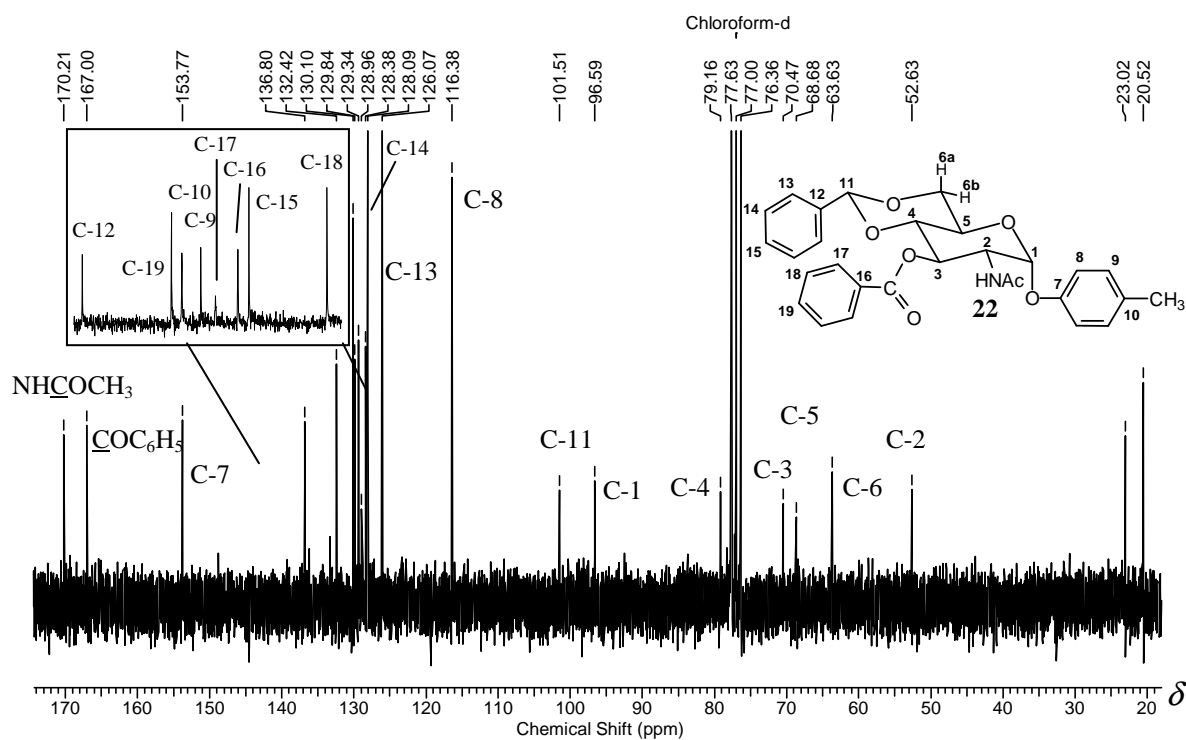
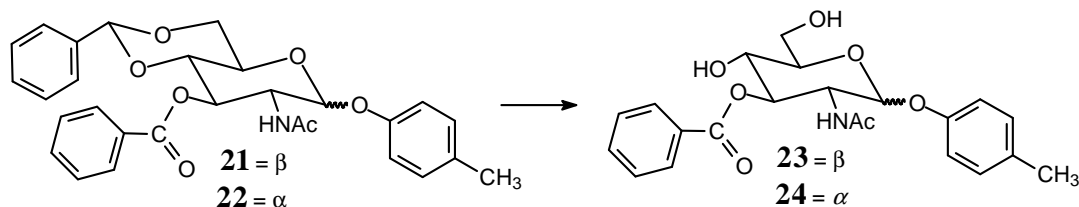


Figura 4.24 - Espectro de RMN de ^{13}C e expansão (50 MHz; CDCl_3 ; δ) de **22**.

4.3.3 Síntese de 2-acetamido-3-O-benzoil-2-desoxi- β -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**23**) e 2-acetamido-3-O-benzoil-2-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**24**)



A hidrólise do acetal benzilidênico e, conseqüentemente, regeneração das hidroxilas nas posições C-4 e C-6, pode ser realizada hidrólise ácida, hidrogenólise ou redução sob condições de Birch (STICK, 2001).

A desproteção de **21** e **22** foi realizada por hidrogenação catalítica Pd-C (HILL *et al.*, 1968), fornecendo os derivados desprotegidos **23** e **24**, ambos na forma de sólido cristalino e com rendimento quantitativo.

Nos espectros no infravermelho de **23** e **24** observou-se uma banda de estiramento de OH em 3393 cm^{-1} e 3290 cm^{-1} , respectivamente.

Nos espectros de RMN de ^1H de **23** e **24** (Figuras 4.25 e 4.26, p. 68) observaram-se sinais relativos aos hidrogênios do grupo hidroxila, que foram atribuídos às posições C-4 e C-6 do anel piranosídico, com o auxílio do mapa de contornos COSY. Os sinais de hidrogênio relativos ao grupo acetal benzilidênico estão ausentes. Os hidrogênios H-4, H-6a e H-6b apresentaram-se blindados em relação aos sinais correspondentes no espectro de **21** e **22**. Os sinais de hidrogênio acima citados estão atribuídos na Tabela 4.10 (p. 67).

Tabela 4.10 - Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados às modificações de **23** e **24** e os materiais de partida **21** e **22**

δ (ppm)		Multiplicidade		J/Hz		Atribuição	
23	24	23	24	23	24	21	22
5,50	8,04	sl	d	-	$J_{\text{OH},4}$ 6,0	OH	
4,75	7,55	sl	tl	-	$J_{\text{OH},6}^*$ 5,5	OH	
3,78-3,38	3,72-3,61	m	m	-	-	H-4, H-5, H-6a, H-6b	
21	22	21	22	21	22	21	22
4,32-4,18	4,24	m	dd	-	$J_{6b,6a}$ 9,6; $J_{6e,5}$ 4,6	H-2, H-6	H-6b
4,02	4,11	tl	dd	$J_{4,3}=J_{4,5}^*$ 9,76	$J_{5,4}$ 9,3*; $J_{5,6b}^*$ 4,6	H-4	H-5
3,88-3,81	3,97	m	t	-	$J_{4,3}=J_{4,5}$ 9,3	H-5, H-6	H-4
-	3,78	-	t	-	$J_{6a,6b}=J_{6a,5}$ 9,6	-	H-6a

* a constante de acoplamento de sinais largo foi definida pelo sinal mais resolvido.

Nos espectros de RMN de ^{13}C de **23** e **24** (Figuras 4.27 e 4.28, p. 69) os sinais dos carbonos do grupo benzilideno não foram observados. Os sinais de carbono referentes a C-4 e C-6 apresentaram-se com deslocamento diamagnético devido à remoção do grupo acetal benzilidênico. Estes sinais foram caracterizados com auxílio do mapa de contornos HMQC. Os sinais acima citados estão atribuídos na Tabela 4.11.

Tabela 4.11 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de **23** e **24** e os materiais de partida **21** e **22**

δ (ppm)				Atribuição
21	22	23	24	
65,8	63,8	76,8	74,2*	C-5
72,5	70,7	76,6	73,6*	C-3
78,1	79,4	67,8	67,9	C-4
67,6	68,9	60,3	60,1	C-6

* permutáveis

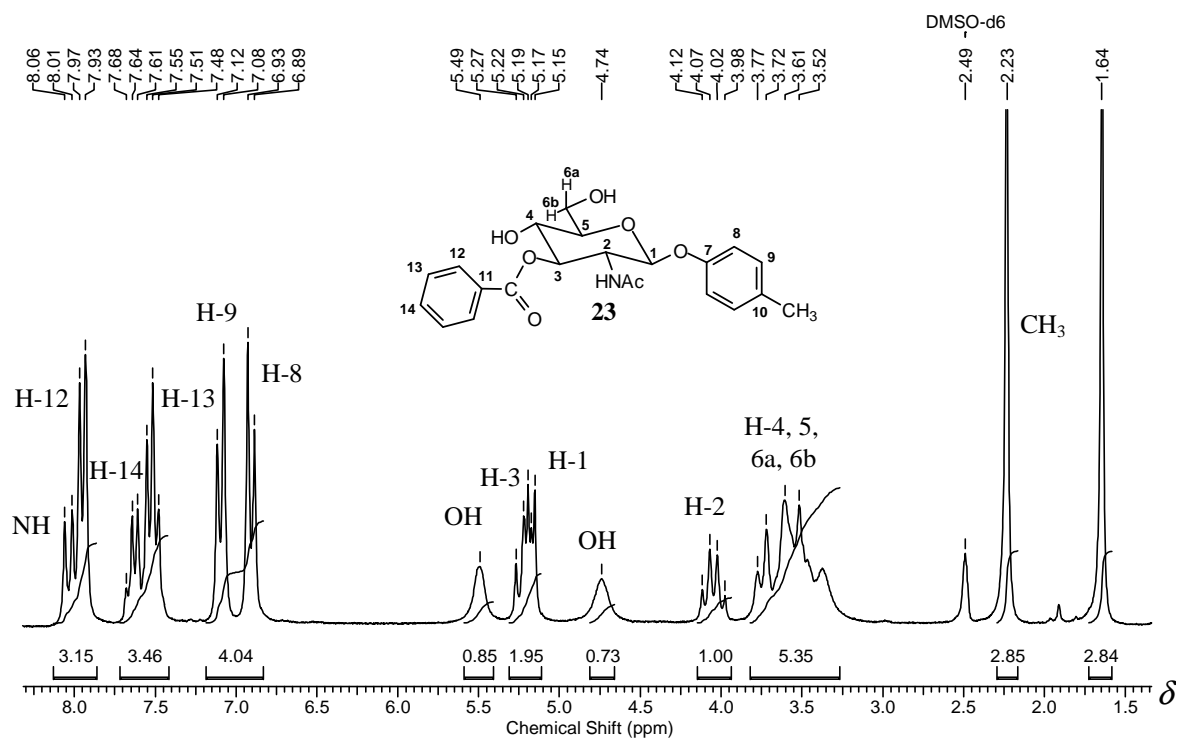


Figura 4.25 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-*d*₆; δ) de **23**.

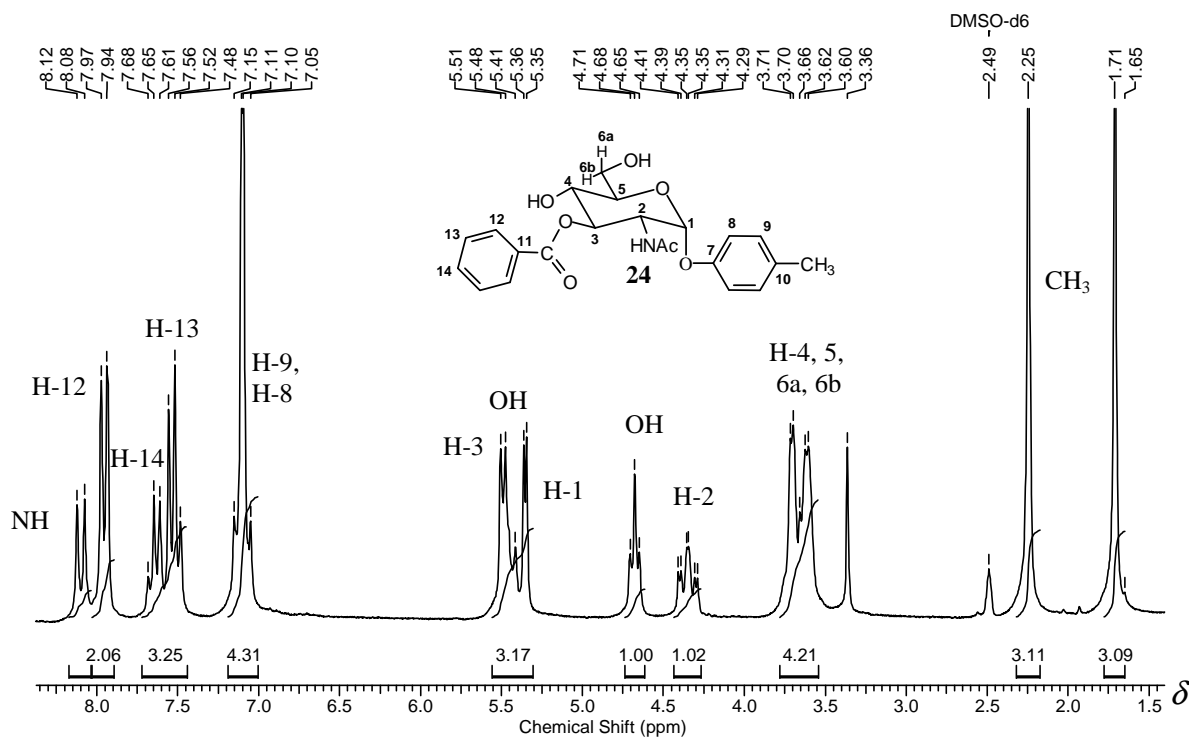


Figura 4.26 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; DMSO-*d*₆; δ) de **24**.

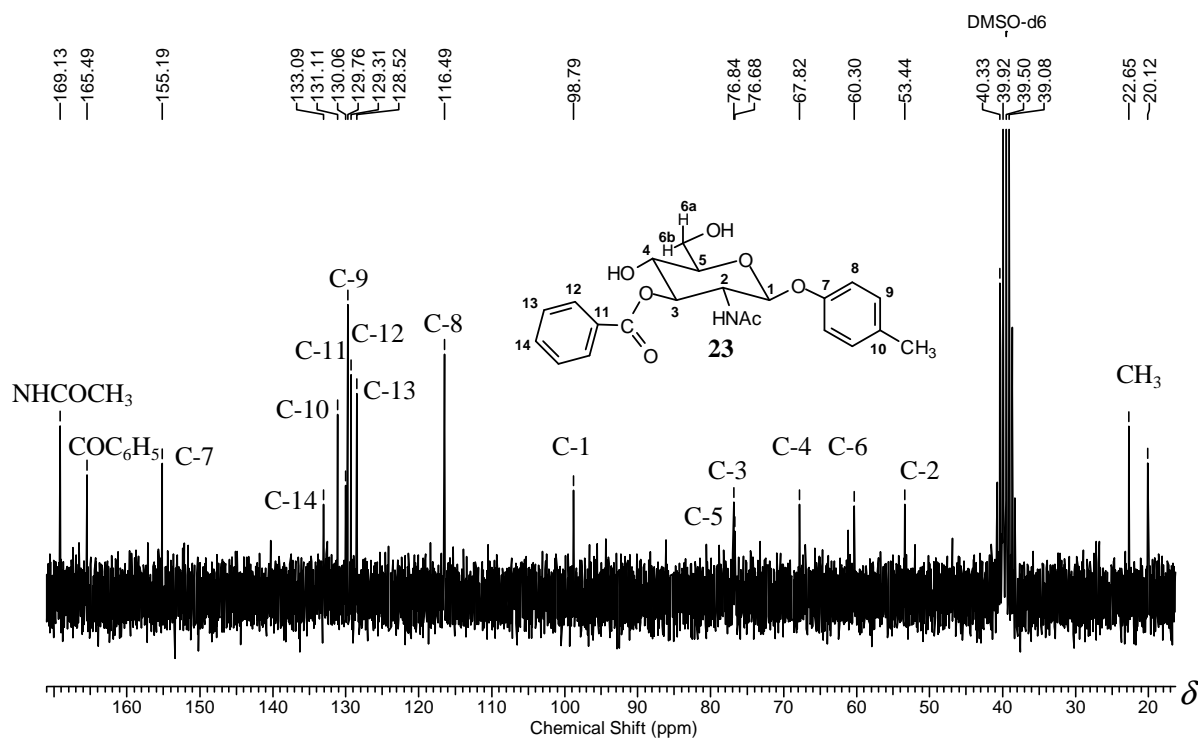


Figura 4.27 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de **23**.

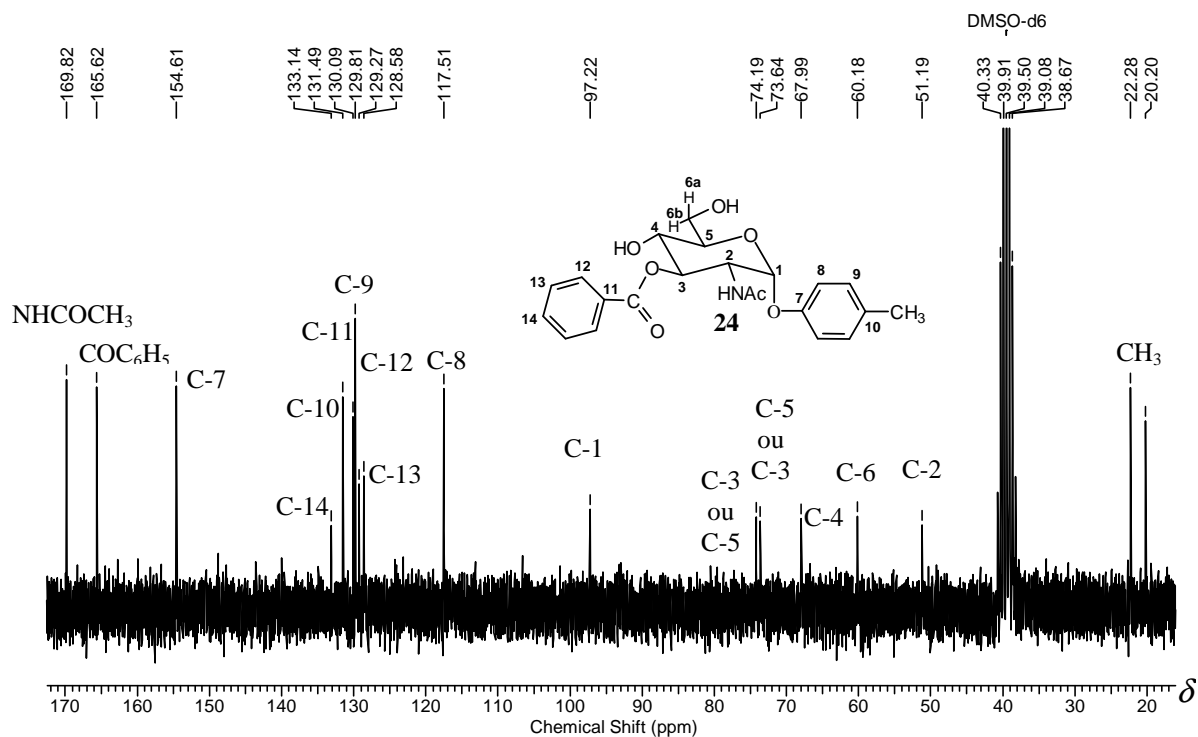
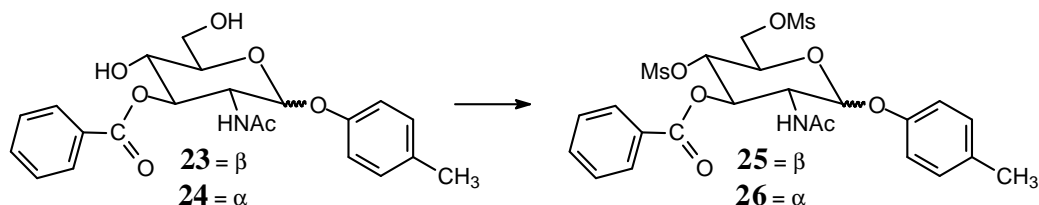


Figura 4.28 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de **24**.

4.3.4 Síntese de 2-acetamido-3-O-benzoil-2-desoxi-4,6-di-O-metanossulfonil- β -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (25) e 2-acetamido-3-O-benzoil-2-desoxi-4,6-di-O-metanossulfonil- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (26)



O tratamento de **23** e **24** com cloreto de metanossulfonila em piridina (ALI & RICHARDSON, 1968), conduziu aos derivados **25** e **26**, com 78 % e 87 % de rendimento, respectivamente.

Nos espectros no infravermelho de **25** e **26** observaram-se bandas características do grupo metanossulfonila referentes aos estiramentos assimétrico em 1344 e 1180 cm^{-1} e simétrico de S-O₂ em 1350 e 1174 cm^{-1} , respectivamente. A banda de estiramento de OH está ausente em ambos os espectros.

Nos espectros de RMN de ¹H de **25** e **26** (Figuras 4.29, p. 71 e 4.30, p. 72) observaram-se dois simpletos relativos aos hidrogênios dos grupos metanossulfonila a δ 3,15 e 3,13 ppm, para **25** e a δ 3,17 e 3,14 ppm, para **26**. Os sinais referentes aos hidrogênios dos grupos hidroxila estão ausentes em ambos os espectros. Os hidrogênios H-4, H-5, H-6a e H-6b encontraram-se desblindados em relação aos sinais correspondentes no espectro de **23** e **24**, devido ao efeito indutivo negativo gerado pela deslocalização no grupo mesila, que aumenta a eletronegatividade do carbono, desprotegendo as posições C-4 e C-6 (Tabela 4.12).

Tabela 4.12 - Dados dos espectros de RMN de ¹H relacionados às modificações de **25** e **26** e aos materiais de partida **23** e **24**

δ (ppm)		Multiplicidade		J/Hz		Atribuição
25	26	25	26	25	26	
4,93	5,04	t	t	$J_{4,3}=J_{4,5}^* 9,7$	$J_{4,3}=J_{4,5} 9,4$	H-4
4,54-4,32	4,42-4,29	m	m	-	-	H-5, H-6a, H-6b
23	24	23	24	23	24	23 e 24
3,78-3,38	3,72-3,61	m	m	-	-	H-4, H-5, H-6a, H-6b

* a constante de acoplamento de sinais largo foi definida pelo sinal mais resolvido.

Nos espectros de RMN de ^{13}C de **25** e **26** (Figuras 4.31, p. 72 e 4.32, p. 73) observaram-se, dentre outros, sinais relativos aos carbonos dos grupos metanossulfonila. Os sinais de carbono de C-4 e C-6 apresentaram com deslocamento paramagnético, devido ao efeito gerado pelo grupo mesila nas posições C-4 e C-6. Os sinais acima citados estão atribuídos na Tabela 4.13.

Tabela 4.13 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de **25** e **26** e os materiais de partida **23** e **24**

δ (ppm)				Atribuição	
23	24	25	26	23, 25, 26	24
76,8	74,2	70,5	67,8	C-5	C-5*
76,6	73,6	72,6	70,6	C-3	C-3*
67,8	67,9	74,1	73,9	C-4	C-4
60,3	60,1	67,7	67,5	C-6	C-6

* permutáveis

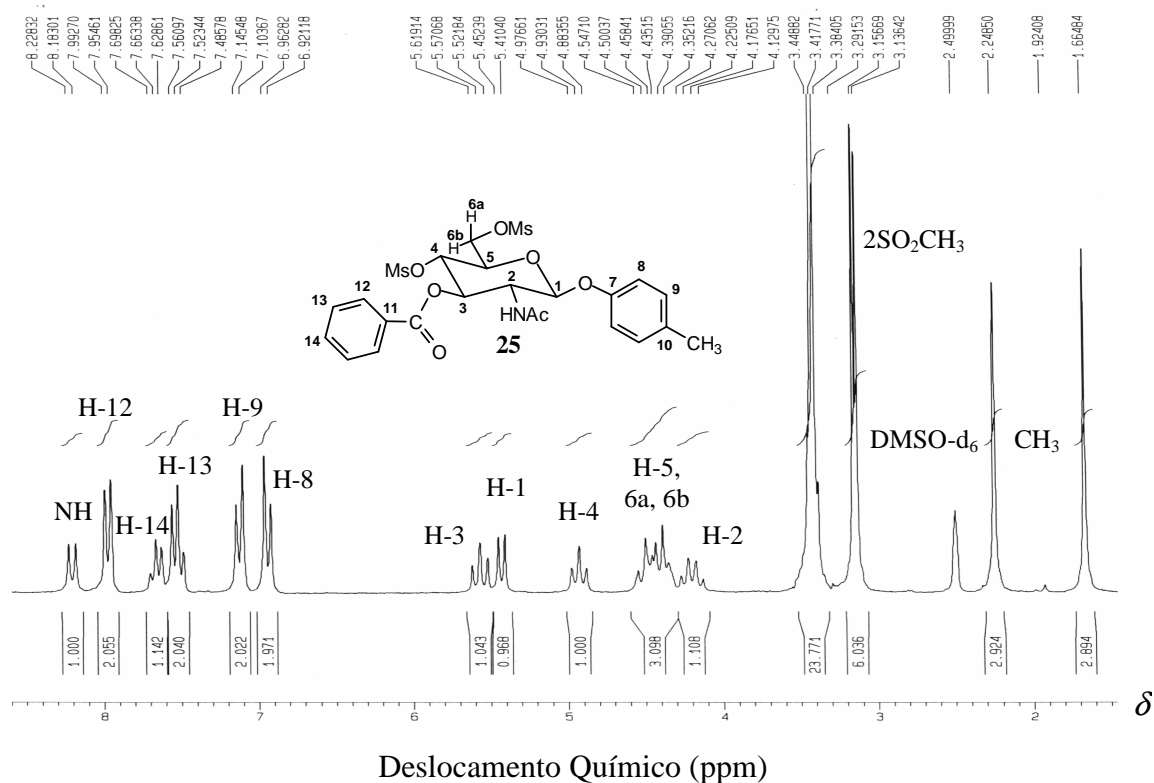


Figura 4.29 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; δ) de **25**.

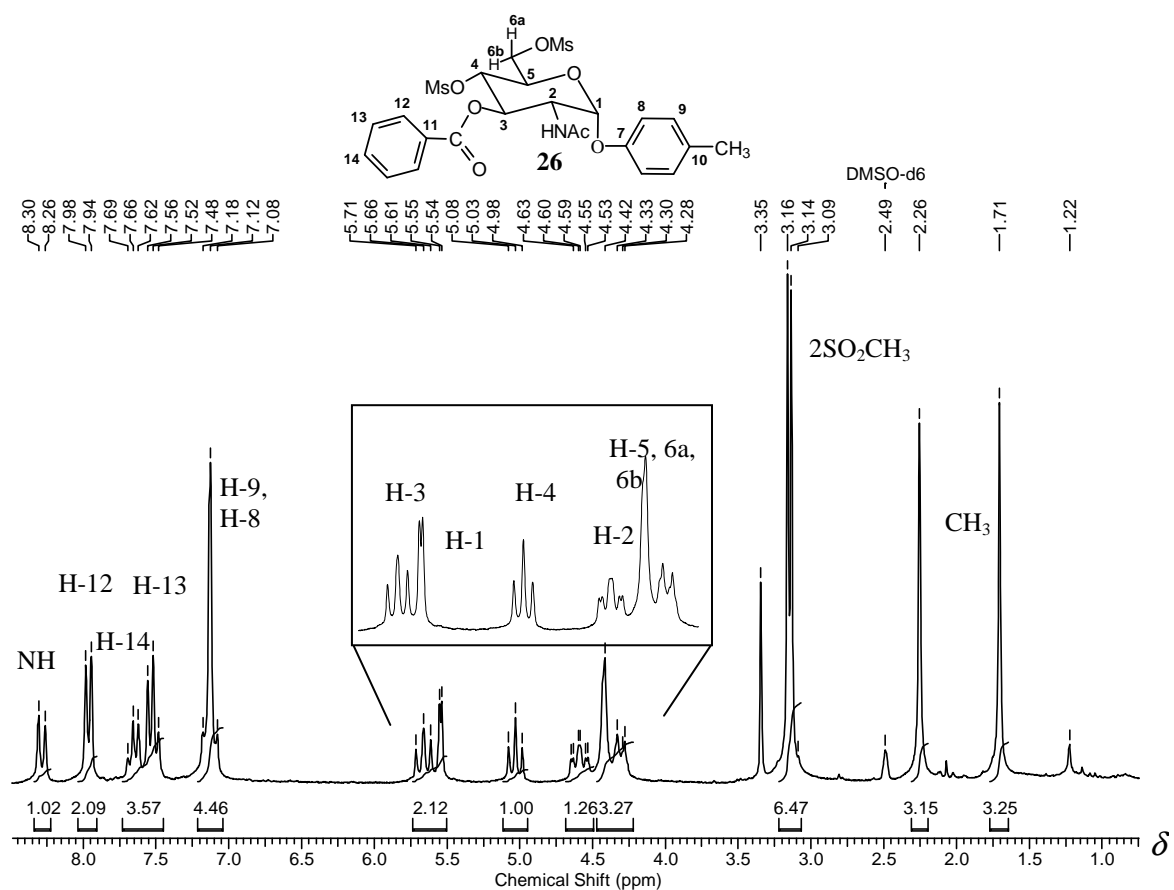


Figura 4.30 - Espectro de RMN de ¹H e expansão (200 MHz; DMSO-d₆; δ) de **26**.

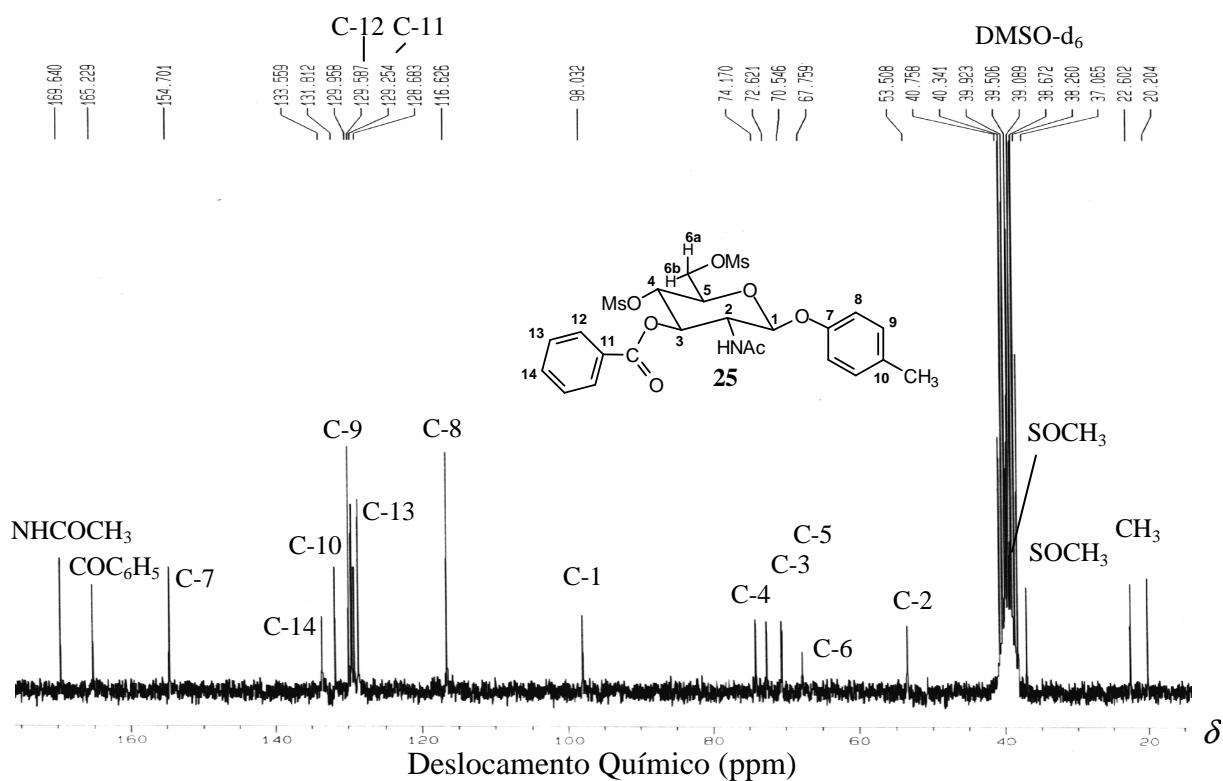


Figura 4.31 - Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; DMSO-d₆; δ) de **25**.

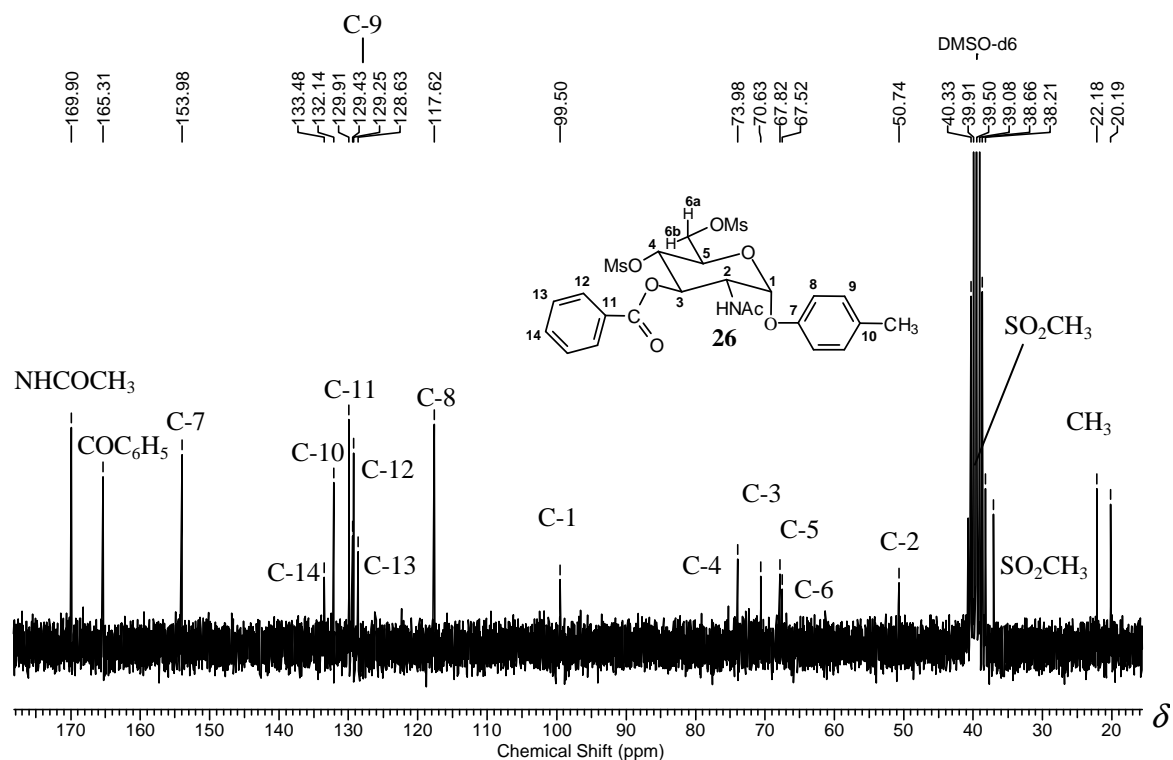
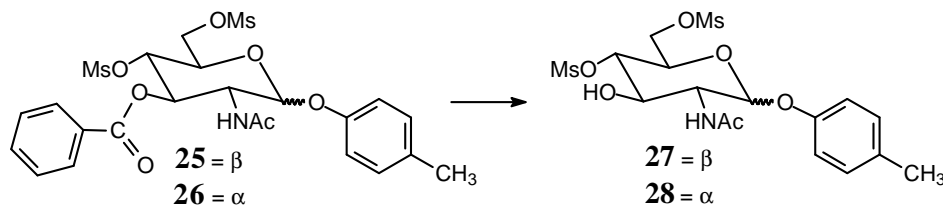
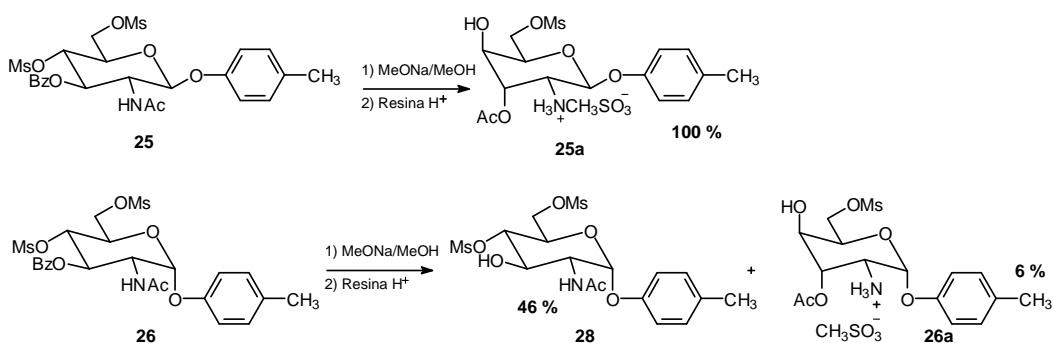


Figura 4.32 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; δ) de **26**.

4.3.5 Síntese de 2-acetamido-2-desoxi-4,6-di-O-metanossulfonil- β -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**27**) e 2-acetamido-2-desoxi-4,6-di-O-metanossulfonil- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**28**)

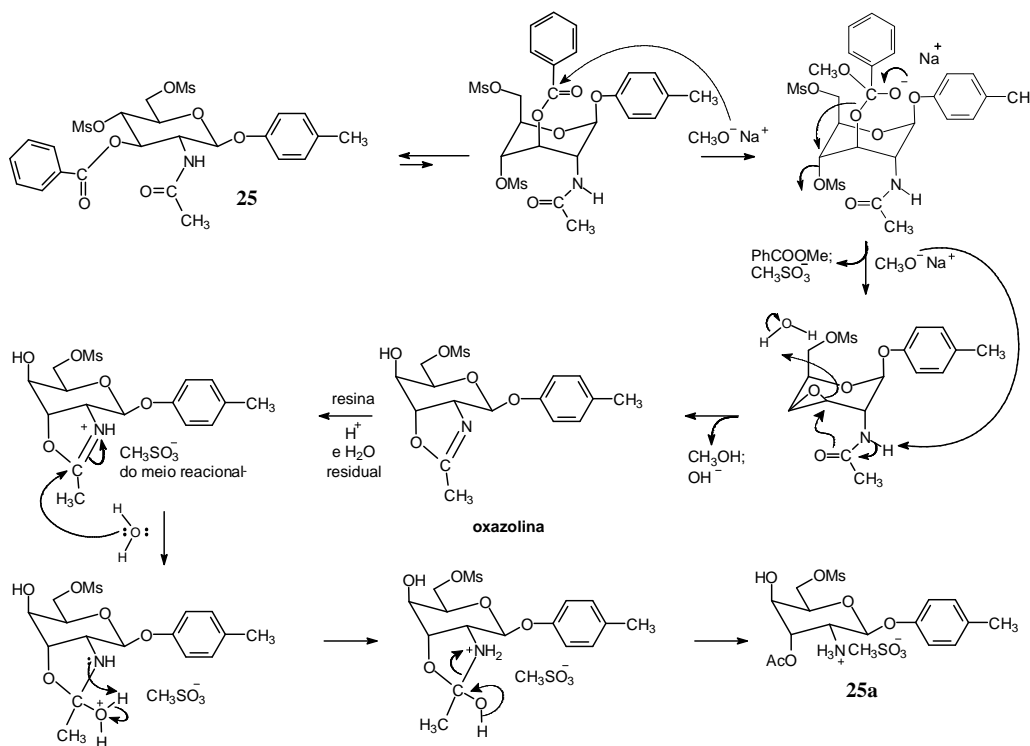


A primeira tentativa empregada para a remoção do grupo benzóila de **25** e **26** foi por reação de transesterificação com metóxido de sódio/metanol (HORNER & RICHARDSON *et al.*; 1971). Utilizando-se esse método, o derivado **25** conduziu ao **25a** de configuração *gulo*, com 100 % de rendimento após elaboração, na qual o grupo acetila presente em C-2 migra para a posição C-3 (Esquema 4.2, p. 74). O derivado **26**, por esta metodologia, forneceu após separação por CCDS, o produto desejado **28** com 46 % de rendimento. Além disso, o derivado de configuração *gulo* **26a** (p. 74) foi isolado com rendimento de cerca de 6 %, contaminado com **28**.



Esquema 4.2 - Formação de **25a** a partir de **25** e formação de **28** e **26a** a partir de **26**.

Gross e colaboradores (1964) descreveram que um derivado *glico* protegido apresentando em C-2 o grupo benziloxycarbonilamino e em C-4 o grupo metanossulfonila conduzia a um epóxido por tratamento básico e a sua abertura por catálise ácida formaria uma oxazolina. A hidrólise desta oxazolina geraria a 2-amino-2-desoxi-D-gulose. Dessa forma, Horner & Richardson (1971) propuseram um estudo sintético e conformacional partindo de 2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-2-desoxi-4-*O*-metanossulfonil- α -D-glicopiranosídeo de metila que, por tratamento com metóxido de sódio em metanol, passa por uma oxazolina via abertura de epóxido-3,4 (HORNER & RICHARDSON *et al.*; 1971). A oxazolina seria formada pela participação do grupo benzamido de C-2 na abertura do derivado 3,4-epóxido. Com base nessas informações, propusemos o mecanismo mostrado a seguir para a formação de **25a** (Esquema 4.3). O mesmo se aplica à formação de **26a**.



Esquema 4.3 - Proposta mecanística para a formação de **25a**.

A proposta mecanística para a formação do sulfonato de amônio **25a** por este método, passa por um intermediário 3,4-epóxido e posterior formação de uma oxazolina (Esquema 4.3, p. 74). O epóxido é formado por remoção do grupo benzofila de C-3 e posterior ataque do oxigênio de C-3 ao carbono C-4, eliminando o grupo abandonador metanossulfonato. A abertura do 3,4-epóxido ocorre pela participação do grupo vizinho acetamido de C-2, formando uma oxazolina. Provavelmente, durante a elaboração da reação, pelo tratamento com a resina Amberlite IRA-120, o ácido metanossulfônico formado e a água residual presente, conduziriam à migração do grupo acetila para C-3.

A presença de **26a** na mistura de reação com **28** foi inferida por análise de CCD (mancha revelável em ninidrina e mais polar em relação a **28**) e verificada pela análise do espectro de RMN ^1H do bruto de reação (relação **28:26a** \cong 2:1). Os espectros no infravermelho e RMN ^1H e ^{13}C não foram feitos, pois a substância não foi isolada pura.

No espectro no infravermelho de **25a** (Figura 4.33, p. 76) observaram-se bandas de estiramento de OH em 3403 cm^{-1} , de NH_3^+ em $3200\text{-}2081\text{ cm}^{-1}$, além de bandas de C=O de éster em 1724 cm^{-1} . Não foram observadas bandas de C=O e N-H relativas ao grupo acetamido. As bandas de estiramento assimétrico e simétrico de S-O₂ do grupo metanossulfonila estão presentes em 1355 e 1172 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H de **25a** (Figura 4.34, p. 76) observou-se um sinal largo a δ 8,46 ppm, correspondendo a três hidrogênios que foi atribuído ao grupo NH_3^+ e um duplete ($J=5,27\text{ Hz}$) relativo ao hidrogênio do grupo hidroxila acoplado a H-4. O sinal a δ 5,11 ppm, correspondendo ao hidrogênio H-3, e o sinal a δ 3,81 ppm, referente ao hidrogênio H-4, apresentaram-se na forma de simpleto largo, ou seja, apresentam constantes de acoplamento pequenas, caracterizando a mudança de conformação *glico* para *gulo*. A atribuição de H-3, além de outros sinais, foi realizada com auxílio do mapa de contornos COSY (Figura 4.35, p. 77).

No espectro de RMN de ^{13}C de **25a** (Figura 4.36, p. 77) observou-se o sinal referente ao carbono carbonílico a δ 169,4 ppm. O sinal de carbono a δ 63,9 ppm referente à C-4, apresentou-se blindado em relação ao C-4 a δ 74,1 ppm observado no espectro de **25**, ausente de grupo mesila nesta posição. Os sinais de C-3 a δ 70,89 ppm e C-2 a δ 48,37 ppm encontram-se blindados no espectro de **25a**, se comparados com os respectivos sinais a δ 72,62 e 53,50 ppm no espectro de **25**, devido ao efeito do campo elétrico criado pela carga positiva no nitrogênio (WEHRLI & WIRTHLIN, 1978). Os dois sinais correspondentes aos grupos metanossulfonila foram observados a δ 38,3 e 37,1 ppm. A

posição inequívoca do grupo acetila foi confirmada com o auxílio do mapa de contornos HMBC pela correlação de CO/H-3 (Figura 4.37, p. 78).

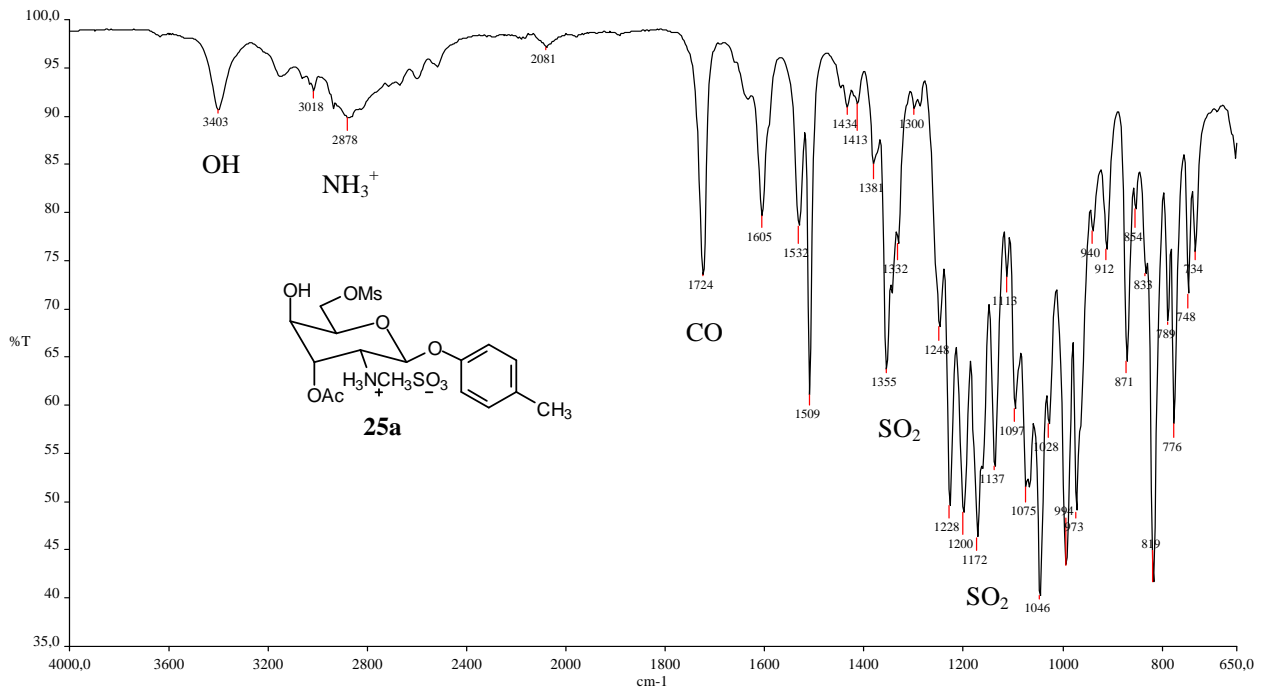


Figura 4.33 – Espectro no infravermelho de **25a**.

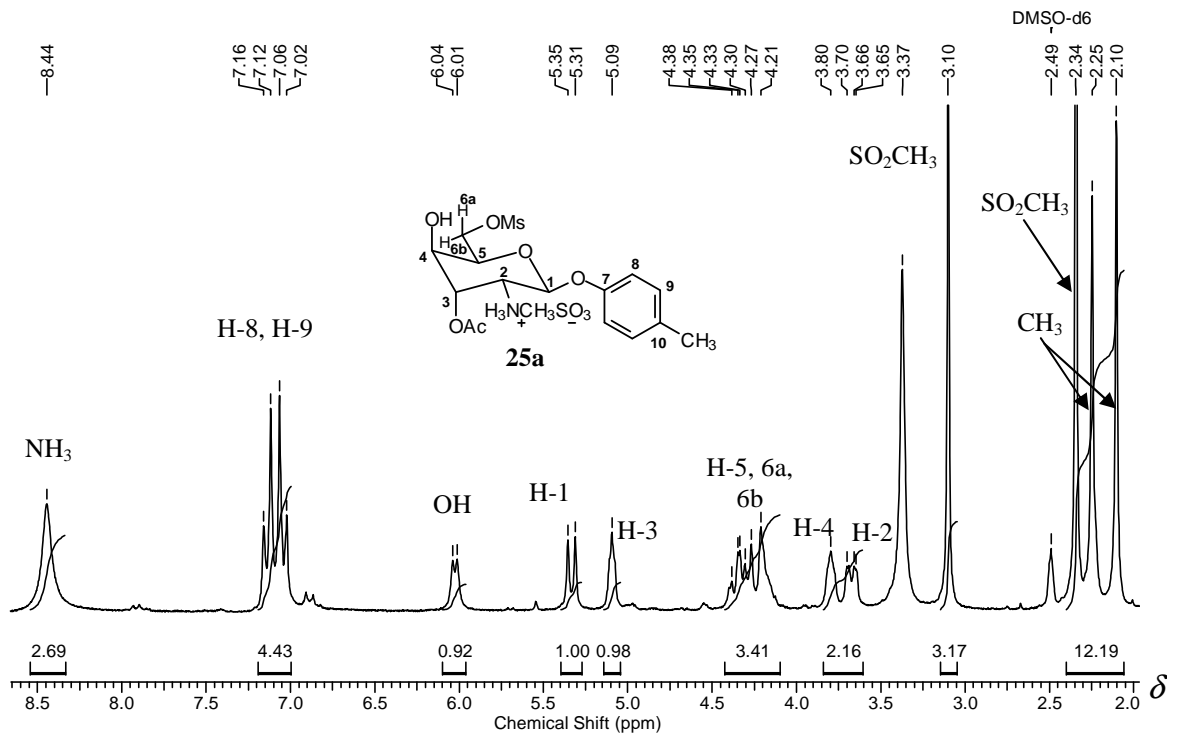


Figura 4.34 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; δ) de **25a**.

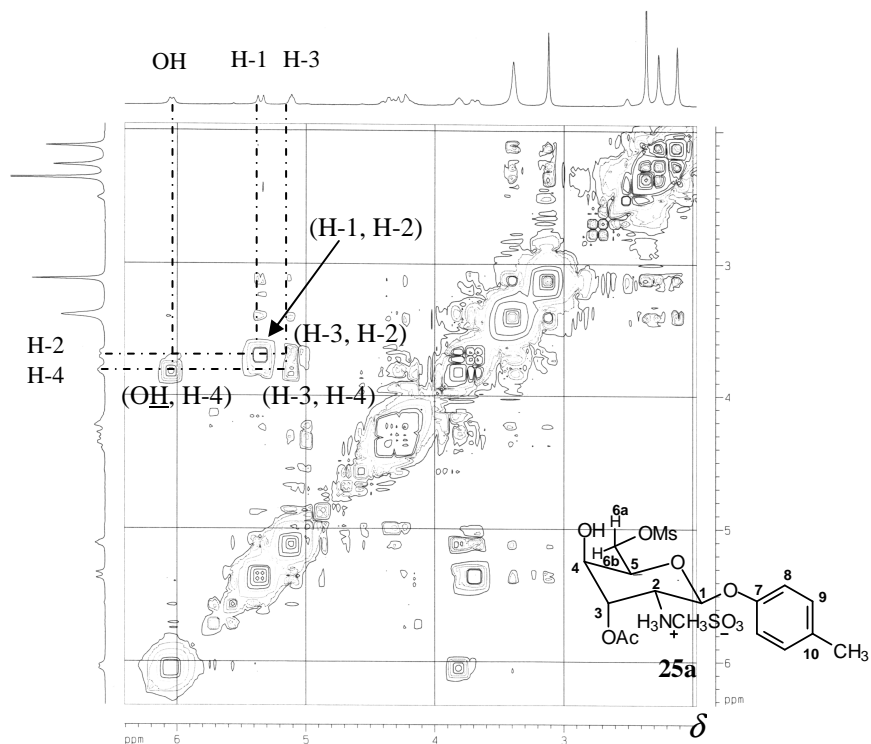


Figura 4.35 - Expansão do mapa de contornos da técnica COSY (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de **25a**.

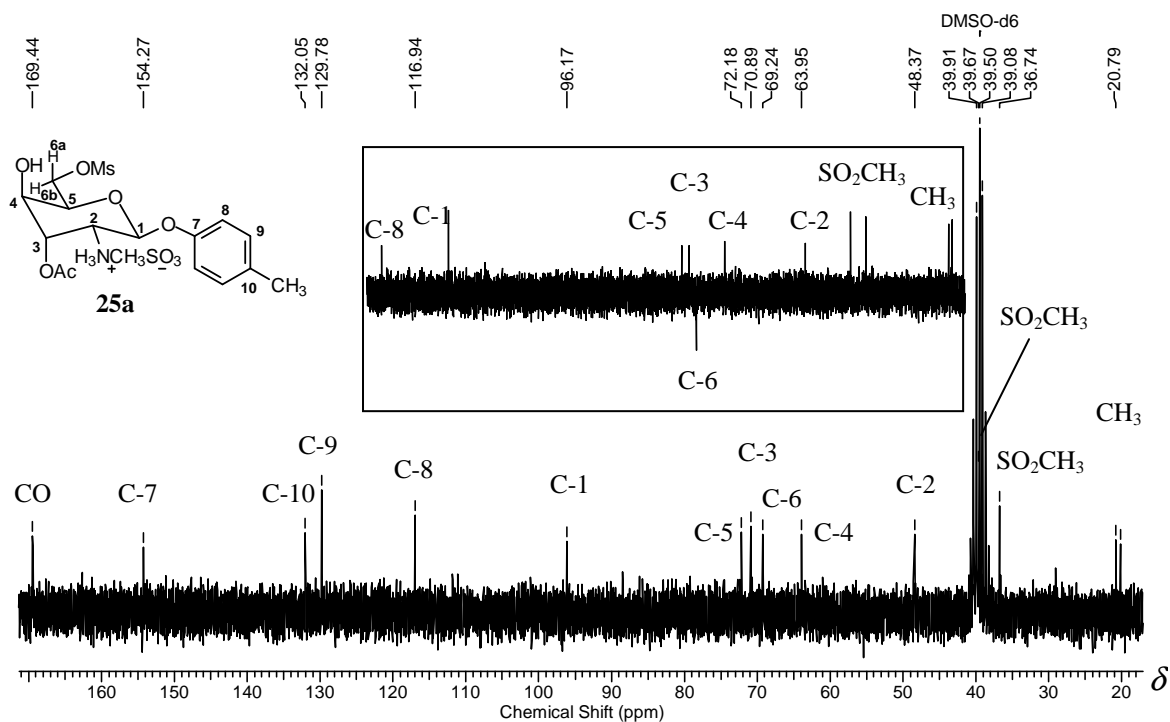


Figura 4.36 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT-135 (50 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de **25a**.

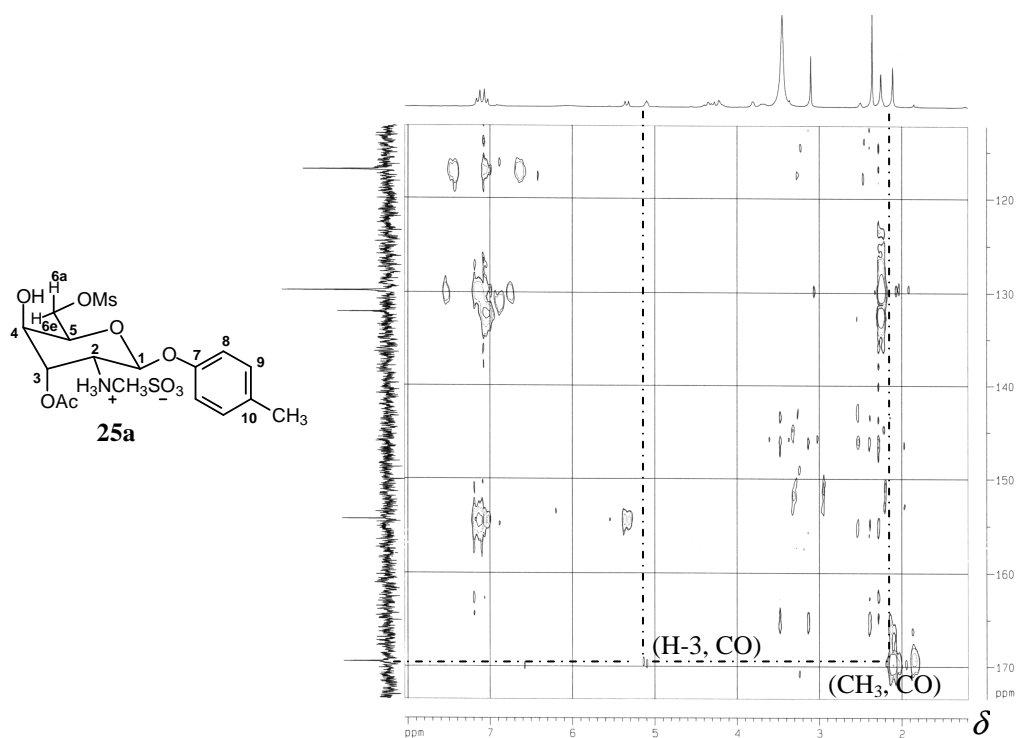


Figura 4.37 – Expansão do mapa de contornos da técnica HMBC (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de **25a**.

No processo de purificação, por CCDS de **25a**, isolou-se o derivado **25b**, quantitativamente, sendo formado pela migração do grupo acetila, durante a purificação.

No espectro no infravermelho de **25b** foram verificadas bandas referentes ao estiramento de C=O de amida e deformação angular de NH de amida banda-II em 1652 e 1546 cm^{-1} , respectivamente. As bandas relativas ao estiramento assimétrico e simétrico de SO_2 do grupo metanossulfonila estão presentes em 1340 e 1175 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H de **25b** (Figura 4.38, p. 79) verificou-se um duplete com integral de 1H em δ 7,0 ppm, referente a NH. O tripleto aparente com constante de acoplamento pequena, foi atribuído ao sinal de hidrogênio H-3 a δ 4,04 ppm, apresentando-se um deslocamento diamagnético em relação ao sinal correspondente, a δ 5,09 ppm no espectro de **25a**, confirmando a regeneração do grupo acetamido em C-2 e mantendo a configuração *gulo*. O simpleto referente aos três hidrogênios do grupo metanossulfonila foi observado a δ 2,89 ppm.

No espectro de RMN de ^{13}C de **25b** (Figura 4.39, p. 79) verificou-se apenas um sinal de carbono referente ao grupo metanossulfonila a δ 37,1 ppm. Além disso, observou-se um sinal em δ 23,2 ppm referente ao carbono metílico do grupo acetamido.

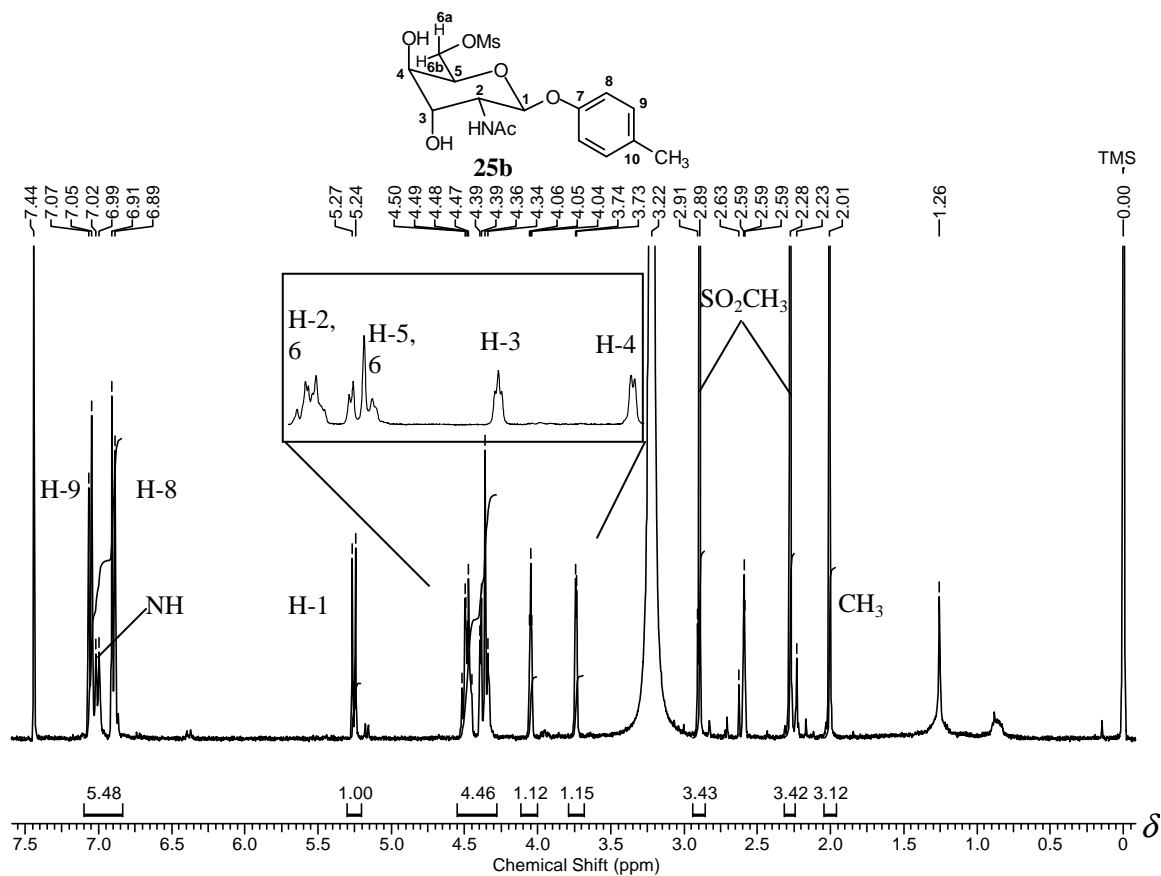


Figura 4.38 - Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$ e CDCl_3 ; δ) de **25b**.

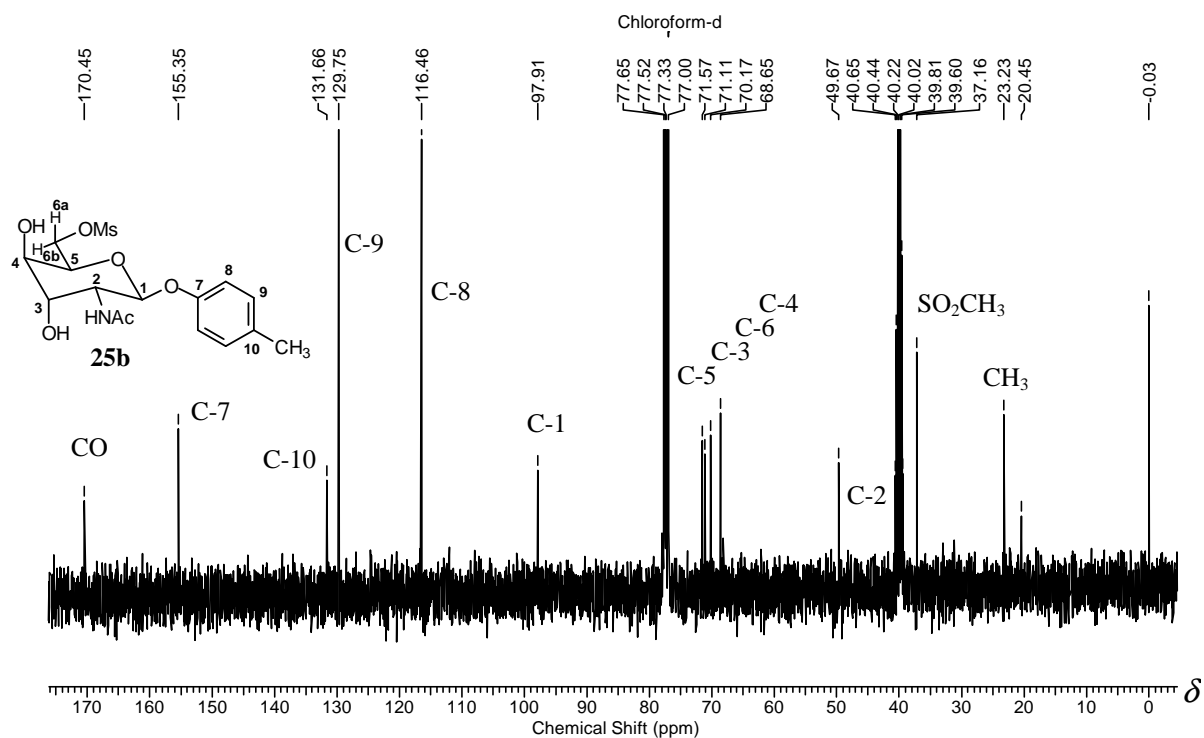


Figura 4.39 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; $\text{DMSO-}d_6$ e CDCl_3 ; δ) de **25b**.

A remoção do grupo benzoíla de C-3 dos derivados **25** e **26** foi realizada também por reação com hidrazina mono-hidratada (98%) em metanol. Utilizando-se esse procedimento (LI & WANG, 2004), foi obtido **27**, com 74 % de rendimento e **28**, com 88 % de rendimento.

Não se observou, nesse caso, a formação de **25a**, possivelmente pelo fato de não se formarem espécies carregadas negativamente nessa reação, dificultando a formação do epóxido.

Nos espectros no infravermelho de **27** e **28** não foi observada banda de estiramento relativa ao grupo carbonila de éster aromático.

Nos espectros de RMN de ^1H de **27** e **28** (Figuras 4.40 e 4.41, p. 81) observou-se um duplete ($J=6,4$ Hz de **27** e $7,0$ Hz de **28**) relativo ao hidrogênio do grupo hidroxila de C-3 a δ 5,88 e 5,75 ppm, respectivamente. Os sinais relativos ao grupo benzoíla estão ausentes.

Nos espectros de RMN de ^{13}C de **27** e **28** (Figuras 4.42 e 4.43, p. 82) os sinais de carbono carbonílico e aromáticos relativos ao grupo benzoíla estão ausentes. O sinal de C-3 apresentou-se com deslocamento diamagnético em relação aos sinais correspondentes nos espectros de **25** e **26** (Tabela 4.14).

Tabela 4.14 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de **27** e **28** e dos materiais de partida **25** e **26**

δ (ppm)				Atribuição
25	26	27	28	
74,1	73,9	78,8	79,0	C-4
72,6	70,6	70,8	68,2	C-3
53,5	50,7	55,6	53,4	C-2

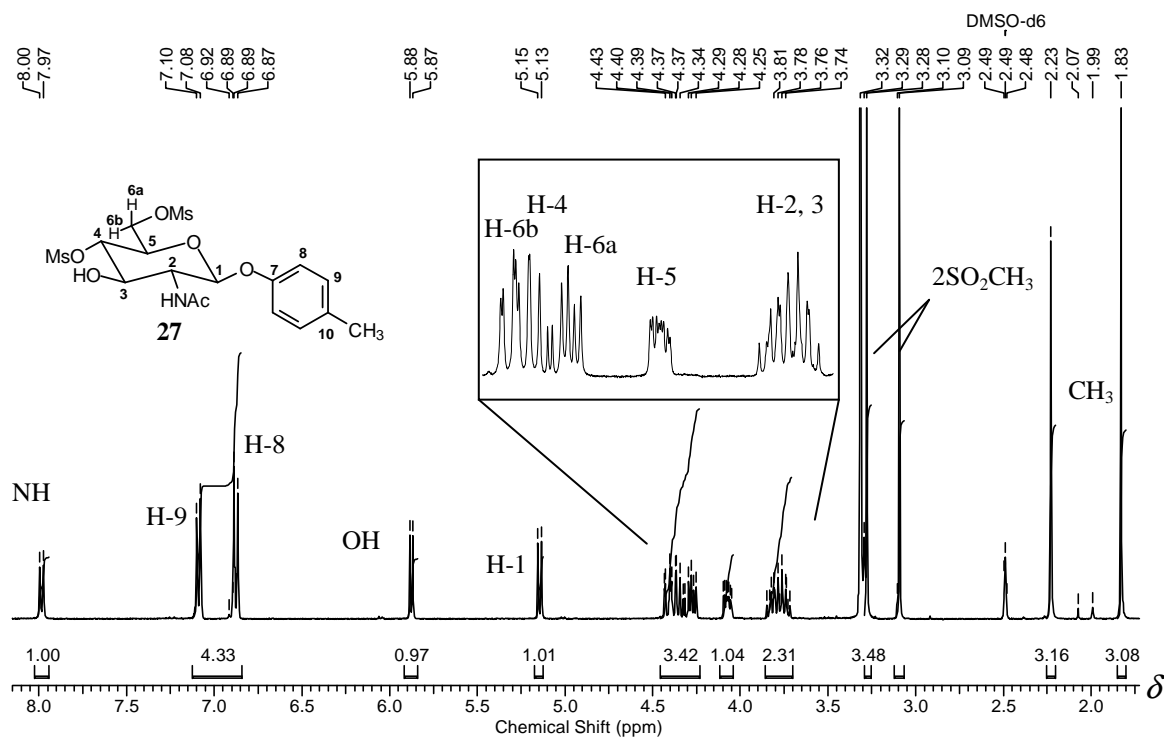


Figura 4.40 - Espectro de RMN de ^1H expansão (400 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de **27**.

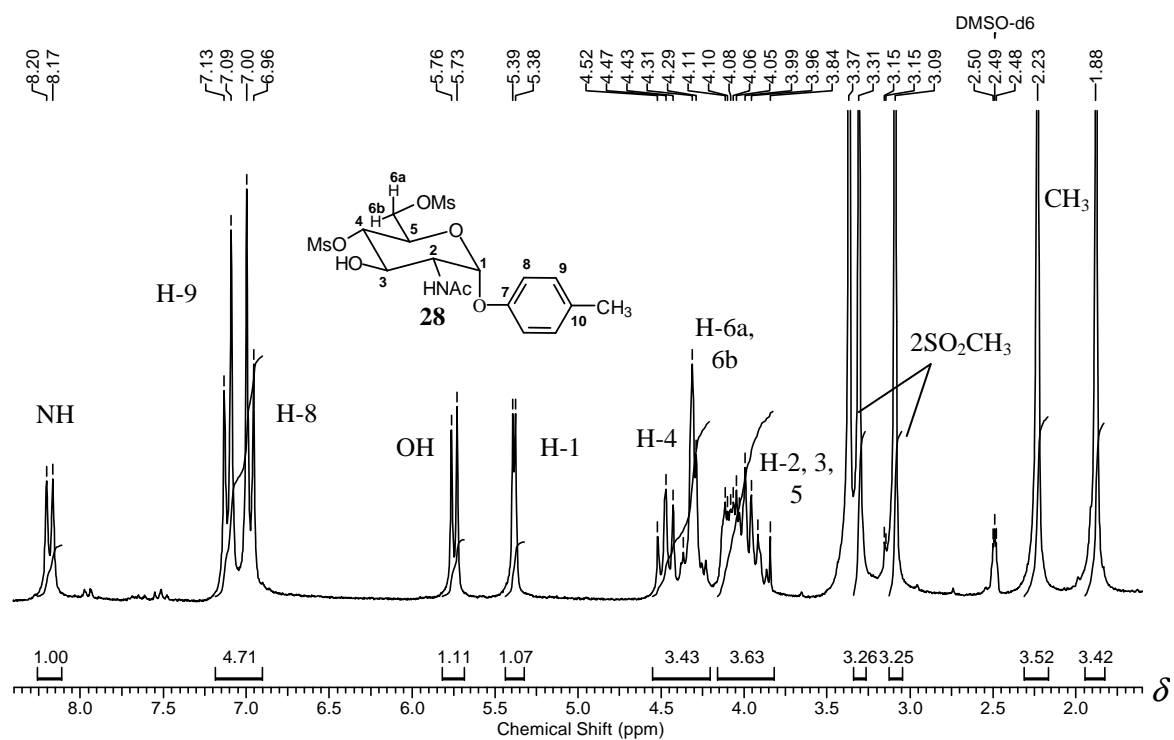


Figura 4.41 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO- d_6 ; δ) de **28**.

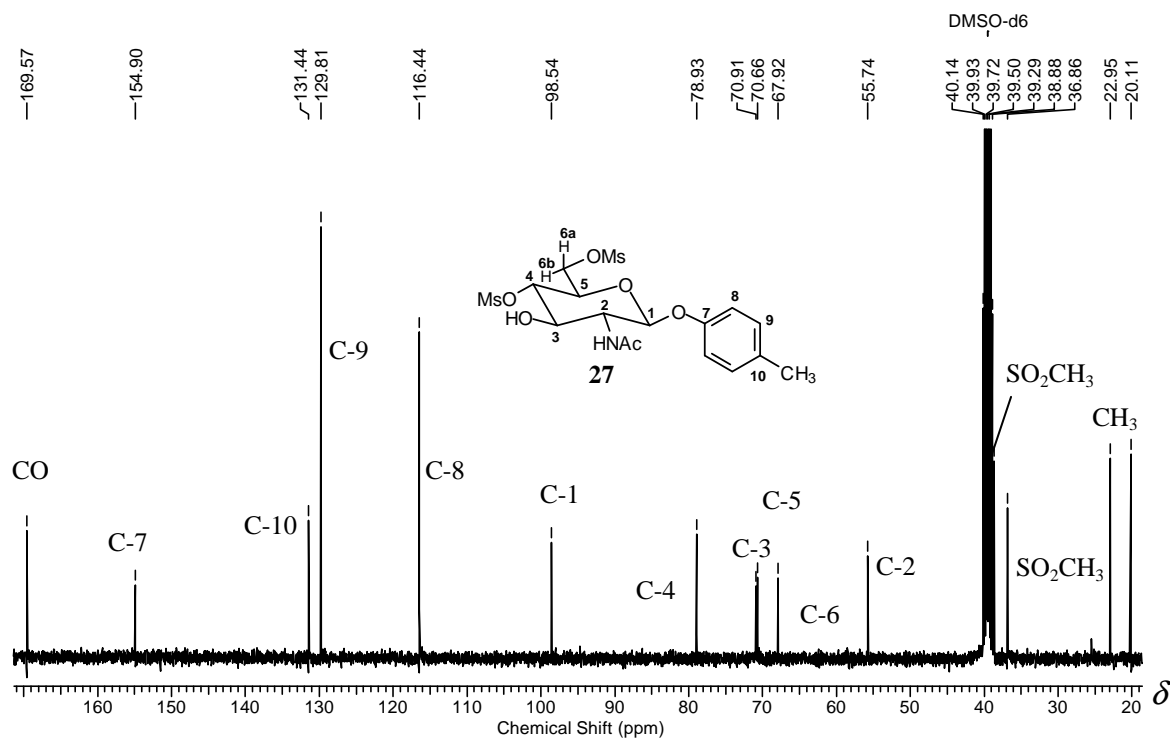


Figura 4.42 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆; δ) de **27**.

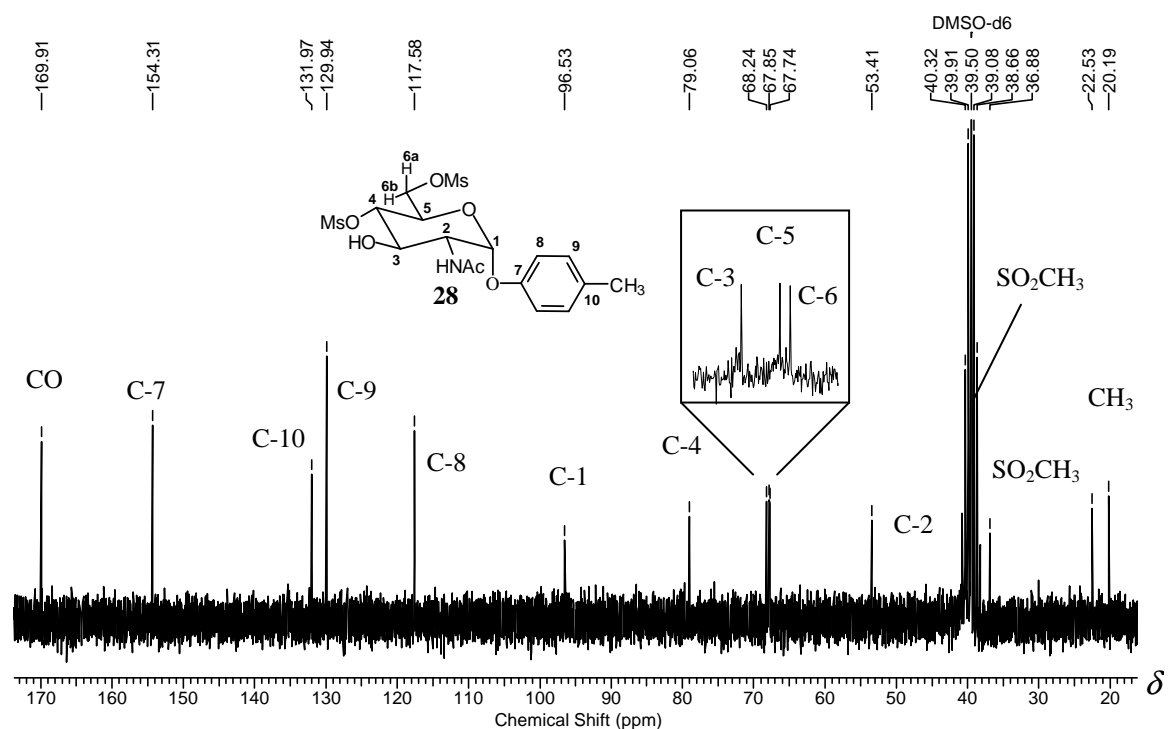
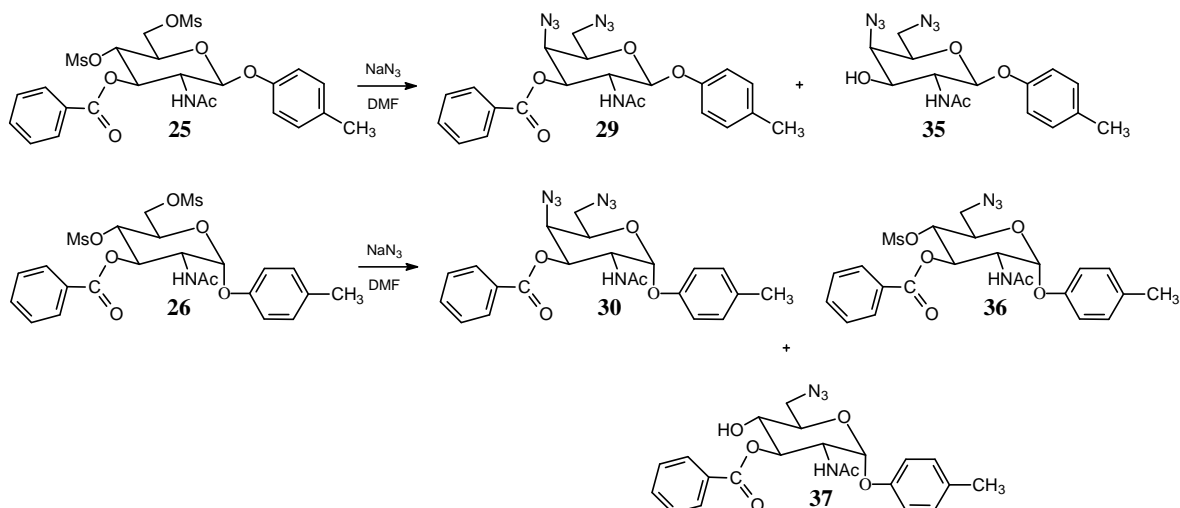


Figura 4.43 - Espectro de RMN de ¹³C e expansão (50 MHz; DMSO-d₆; δ) de **28**.

4.3.6 Síntese de 2-acetamido-3-O-benzoil-4,6-diazido-2,4,6-tridesoxi- β -D-galactopiranosídeo de 4-metilfenila (**29**) e 2-acetamido-3-O-benzoil-4,6-diazido-2,4,6-tridesoxi- α -D-galactopiranosídeo de 4-metilfenila (**30**)

Esta etapa de síntese refere-se à substituição nucleofílica do tipo S_N2 do grupo metanossulfonato por grupo azido, utilizando azida de sódio em DMF (MCDONNELL *et al.*, 2004). Os derivados dimesilados benzoilados **25** e **26** foram submetidos à reação de substituição por grupo azido, conduzindo aos produtos **29** com 29 % de rendimento e **30** com 45 % de rendimento. Parte do produto obtido **29** foi hidrolisado durante a reação, tendo sido obtido **35** com 39 % de rendimento. Na reação de obtenção do diazido **30** foram também obtidos os subprodutos **36** e **37** com 29 % e 7 % de rendimento, respectivamente (Esquema 4.4).



Esquema 4.4 - Esquema de formação dos diazidos protegidos **29**, **30** e subprodutos **35**, **36** e **37**.

O derivado **37** pode ter sido formado por hidrólise do éster metanossulfonato em C-4 de **36**, ou, ainda, poderia ser resultante de um provável contaminante monomesilato em C-6 formado durante a obtenção de **26**.

Nos espectros no infravermelho dos derivados **29**, **30** e **37** observaram-se bandas de estiramento de N_3 e banda de estiramento de $C=O$ de grupo benzoila. Não foram observadas bandas de estiramento simétrico e assimétrico de $S-O_2$ de grupo metanossulfonila. Nos espectros no infravermelho de **35** e **37** verificou-se, além da banda de estiramento de N_3 , a presença de banda de estiramento de hidroxila.

No espectro no infravermelho de **36** verificou-se a presença de bandas de estiramento de N₃, estiramento de C=O de grupo benzoíla e de estiramento assimétrico e simétrico de S-O₂ do grupo metanossulfonila. Os dados de **29**, **30**, **35**, **36** e **37** para a caracterização no infravermelho encontram-se na Tabela 4.15.

Tabela 4.15 - Dados dos espectros no infravermelho relacionados a **29**, **30**, **35**, **36** e **37**

Atribuição	$\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$				
	29	30	35	36	37
Estiramento de OH	-	-	3274	-	3288
Estiramento de N ₃	2100	2116, 2097	2117, 2104	2100	2099
Estiramento de C=O de benzoíla	1718	1721	-	1718	1718
Estiramento assim. de SO ₂	-	-	-	1345	-
Estiramento sim. de SO ₂	-	-	-	1174	-

No espectro de RMN de ¹H de **29** (Figura 4.44, p. 85) observaram-se os sinais dos hidrogênios H-4 e H-6 com deslocamento diamagnético, sem o efeito de desproteção gerado pelo grupo mesila, se comparados aos sinais correspondentes no espectro de **25** a δ 4,93 e 4,54-4,32 ppm, respectivamente. Os sinais referentes aos grupos metanossulfonila estão ausentes. O sinal de H-4 no espectro de **29** apresentou-se como um duplete largo (acoplamento pequeno com H-3 e H-5), sugerindo a configuração *galacto* da estrutura. O sinal de H-4 foi atribuído com o auxílio do mapa de contornos COSY.

No espectro de RMN de ¹H de **35** (Figura 4.45, p. 86) observa-se um duplete relativo ao hidrogênio da hidroxila e o hidrogênio H-3 blindado, em relação ao sinal correspondente no espectro de **29**. Os sinais referentes aos hidrogênios do grupo benzoíla estão ausentes. Todos os sinais acima citados foram atribuídos com auxílio do mapa de contornos COSY e encontram-se relatados na Tabela 4.16 (p. 85).

Tabela 4.16 - Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados às modificações de **29** e **35**

δ (ppm)		Multiplicidade		J /Hz		Atribuição	
29	35	29	35	29	35	29	35
5,84	4,01-3,96	dd	m	$J_{3,2}$ 11,1; $J_{3,4}$ 3,5	-	H-3	H-3, H-4
4,38-3,31	3,92-3,84	m	m	-	-	H-2	H-2, H-5
4,16	-	dl	-	$J_{4,3}$ 3,5*	-	H-4	-
3,70	3,55	dd	dd	$J_{6a,6b}$ 12,6; $J_{6a,5}$ 7,1	$J_{6a,6b}$ 12,9; $J_{6a,5}$ 8,5	H-6a	H-6a
3,43	3,39	dd	dd	$J_{6b,6a}$ 12,6; $J_{6b,5}$ 6,0	$J_{6b,6a}$ 12,9; $J_{6b,5}$ 4,1	H-6b	H-6b

* a constante de acoplamento de sinais largo foi definida pelo sinal mais resolvido.

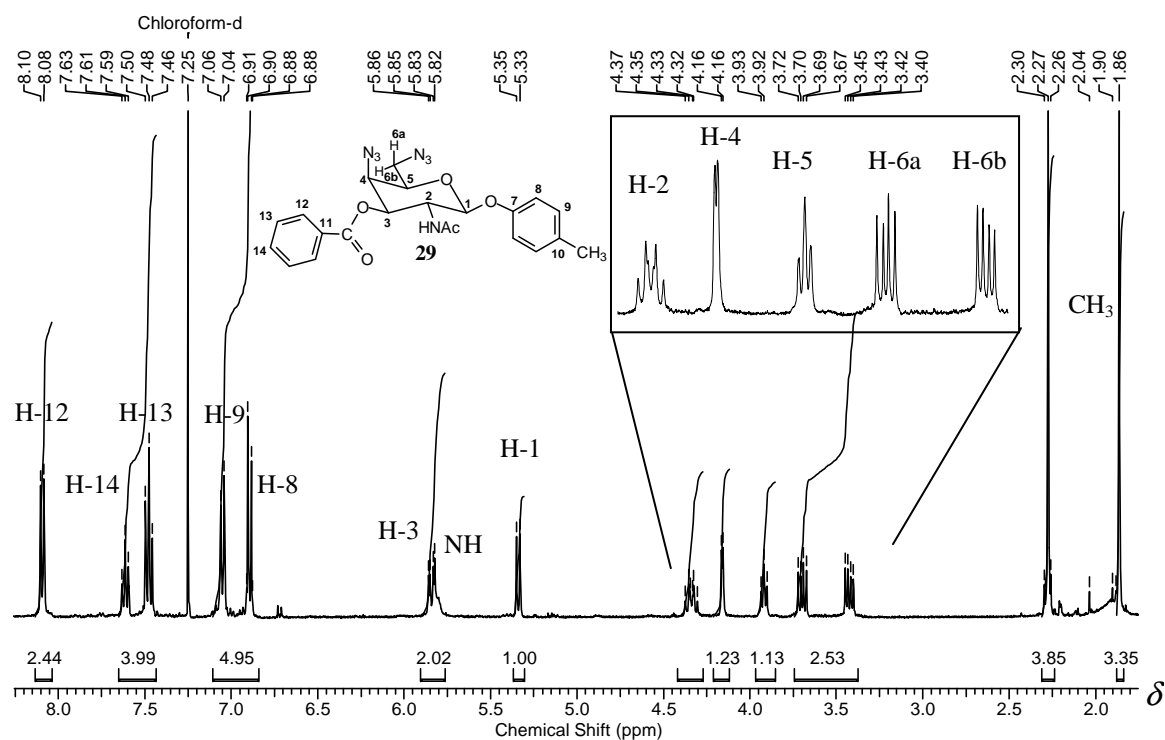


Figura 4.44 - Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; CDCl_3 ; δ) de **29**.

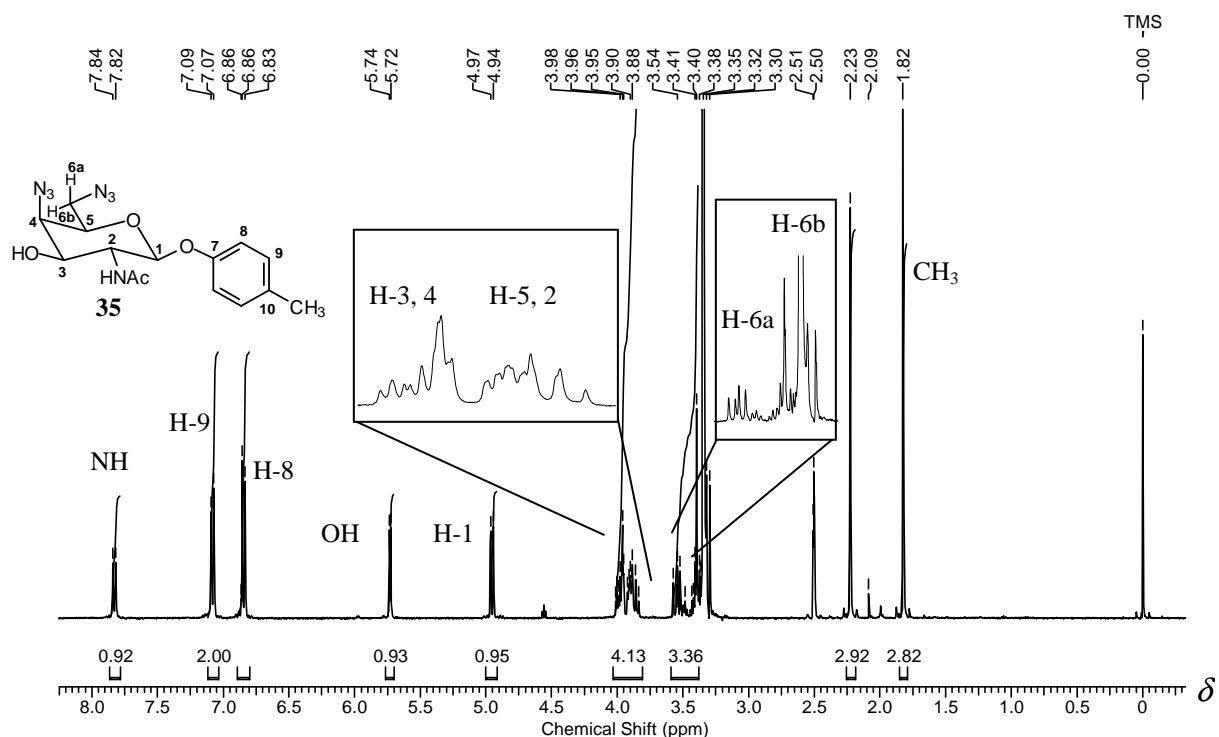


Figura 4.45 - Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; δ) de **35**.

No espectro de RMN de ^{13}C de **29** (Figura 4.46, p. 87) observaram-se sinais referentes a C-4 e C-6 com maior deslocamento diamagnético em relação aos correspondentes em **25**, que neste apresentaram-se a δ 74,1 e 67,7 ppm. Os sinais de carbono do grupo metanossulfonila estão ausentes.

No espectro de RMN de ^{13}C de **35** (Figura 4.47, p. 87) verificou-se que os sinais de carbonila e carbonos aromáticos característicos do grupo benzoíla, estão ausentes. Os sinais de C-4 e C-6 no espectro de **35** estão deslocados diamagneticamente. Nos espectros de **29** e **35**, o sinal de C-6 foi atribuído com o auxílio do subespectro de DEPT-135 e os demais com o auxílio do mapa de contornos HMQC (Tabela 4.17).

Tabela 4.17 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de **29** e **35**

δ (ppm)		Atribuição	
29	35	29	35
72,1	71,6	C-5*	C-5
72,0	70,4	C-3 *	C-3
60,3	62,4	C-4	C-4
52,2	52,1	C-2	C-2
51,2	51,2	C-6	C-6

* permutáveis

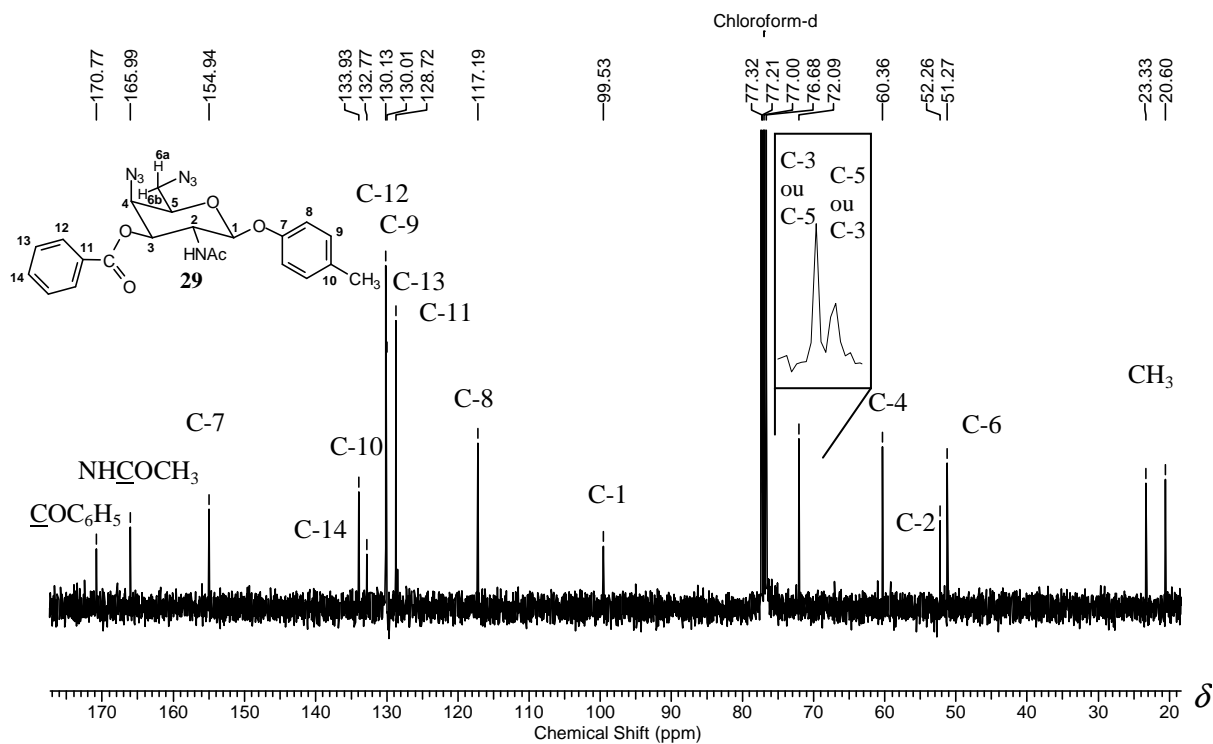


Figura 4.46 - Espectro de RMN de ^{13}C e expansão (100 MHz; CDCl_3 ; δ) de **29**.

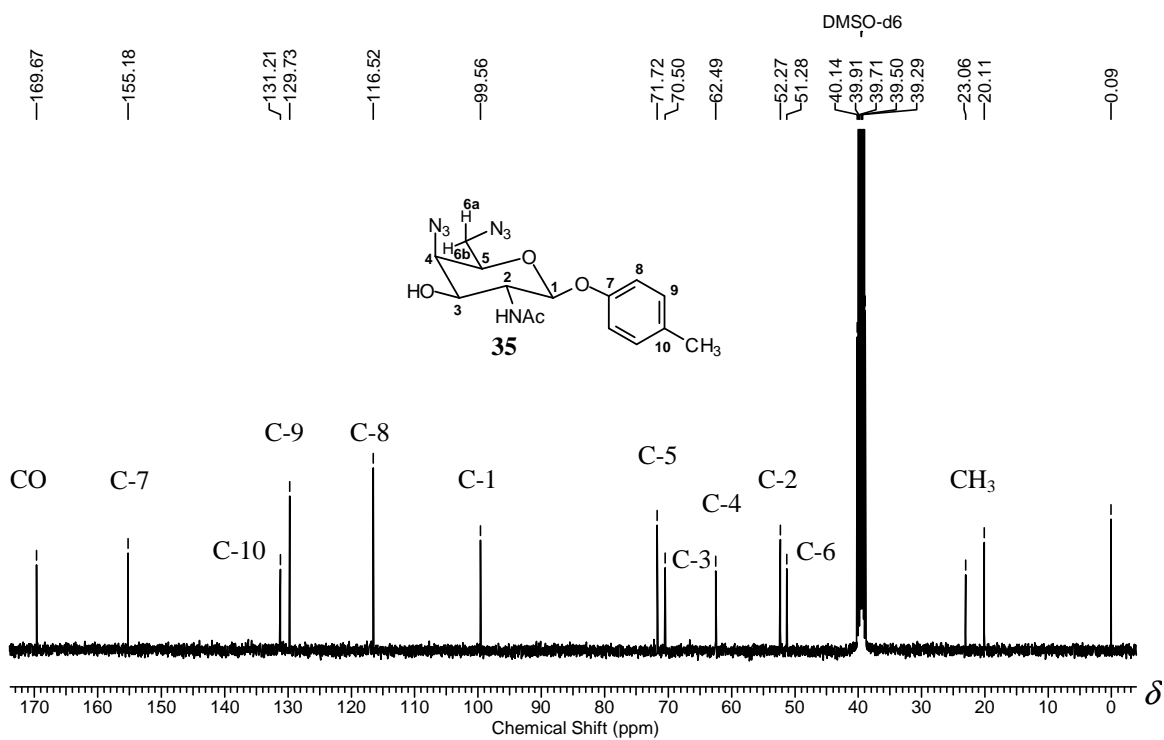


Figura 4.47 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6 ; δ) de **35**.

Nos espectros de RMN de ^1H de **30**, **36** e **37** (Figuras 4.48 e 4.49, p. 89 e 4.50, p. 90) observaram-se que H-6a e H-6b encontram-se blindados em relação aos mesmos no espectro de **26**, além da presença de sinais relativos aos hidrogênios aromáticos do grupo benzoíla. No espectro de **30** observou-se, também, que H-4 encontra-se mais blindado e o respectivo sinal de hidrogênio relativo ao grupo metanossulfonila está ausente. No espectro de **36** observou-se um simpleto a δ 2,86 ppm, relativo ao grupo metanossulfonila remanescente, e um sinal correspondente ao H-4 apresentando o mesmo deslocamento químico do espectro de **26**. No espectro de **37** observou-se que o hidrogênio H-4 encontra-se blindado e o sinal de hidrogênio do grupo metanossulfonila está ausente. Os sinais foram atribuídos com o auxílio do mapa de contornos COSY. Os dados referentes aos sinais citados estão relatados na Tabela 4.18.

Tabela 4.18 - Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados a **30**, **36** e **37** em relação a **26**

δ (ppm)		Multiplicidade		J/Hz		Atribuição	
30	36	30	36	30	36	30	36
4,20-4,14	5,02	m	t	-	$J_{4,3}=J_{4,5}$ 9,6	H-4, H-5	H-4
3,58	3,57-3,54	dd	m	$J_{6a,6b}$ 12,5; $J_{6a,5}$ 7,2	-	H-6a	H-6a, H-6b
3,31	2,86	dd	s	$J_{6b,6a}$ 12,5; $J_{6b,5}$ 7,2	-	H-6b	SO ₂ CH ₃
37	26	37	26	37	26	37	26
4,03-3,93	5,04	m	t	-	$J_{4,3}=J_{4,5}$ 9,4	H-4, H-5	H-4
3,56-3,48	4,42-4,29	m	m	-	-	H-6a, H-6b	H-5, H-6a, H-6b
-	3,17	-	s	-	-	-	SO ₂ CH ₃
-	3,14	-	s	-	-	-	SO ₂ CH ₃

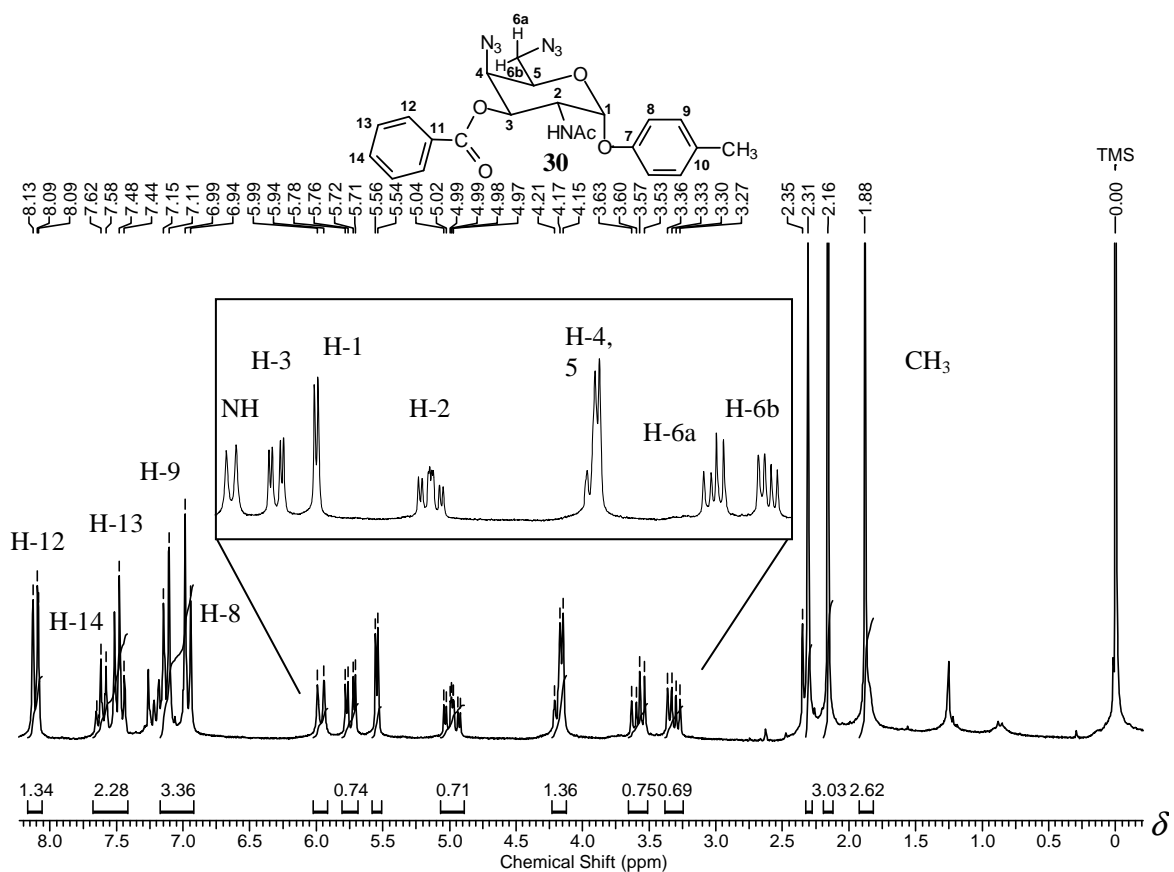


Figura 4.48 - Espectro de RMN de ^1H e expansão (200 MHz; CDCl_3 ; δ) de **30**.

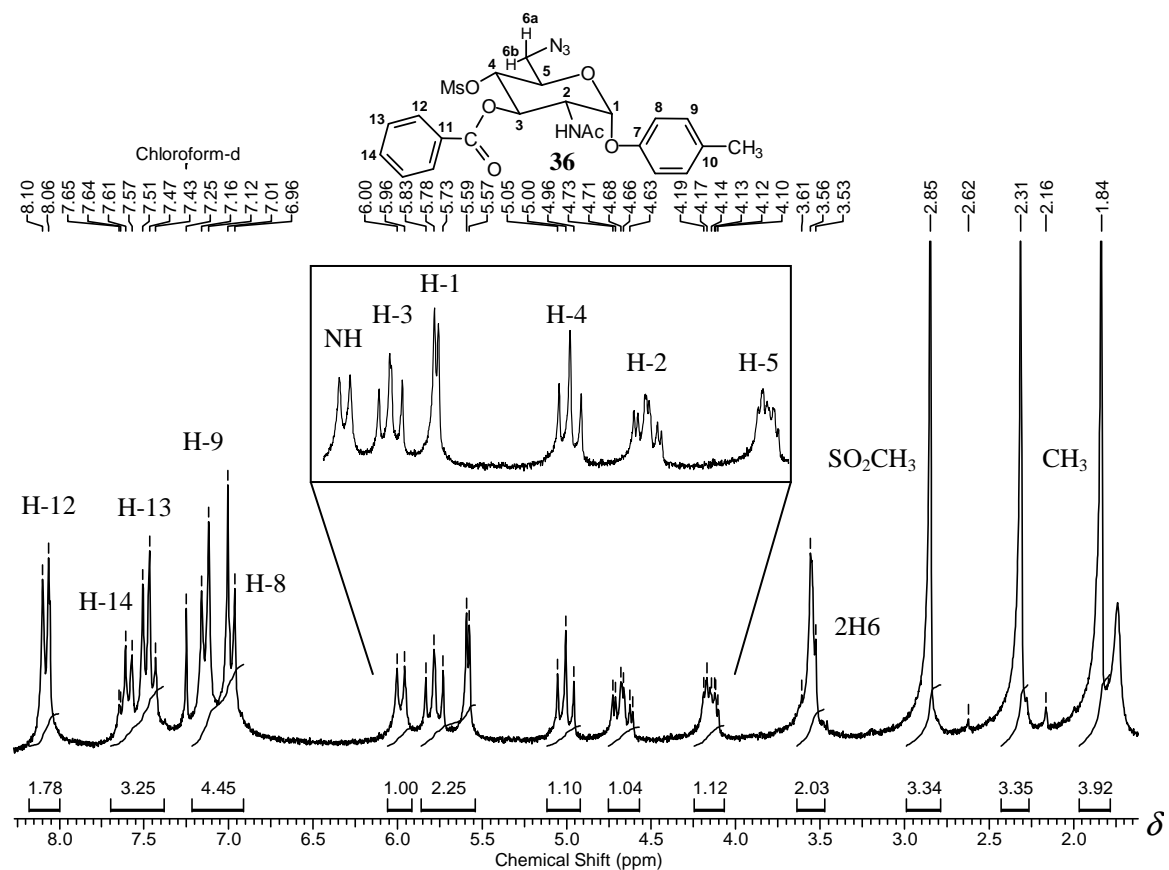


Figura 4.49 - Espectro de RMN de ^1H e expansão (200 MHz; CDCl_3 ; δ) de **36**.

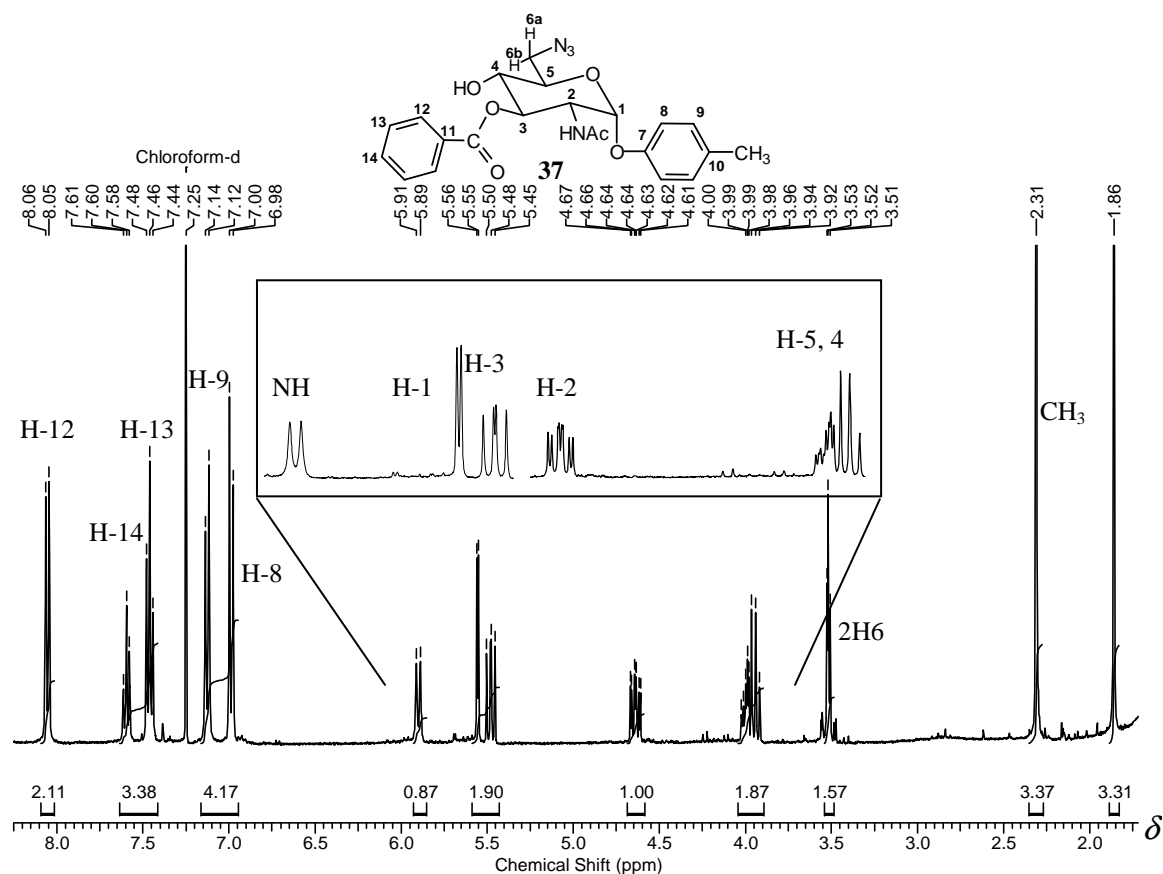


Figura 4.50 - Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; CDCl_3 ; δ) de **37**.

Nos espectros de RMN de ^{13}C de **30**, **36** e **37** (Figuras 4.51 e 4.52, p. 91 e 4.53, p. 92) observou-se um sinal referente a C-6 mais protegido que o correspondente sinal de **26**, além da presença de sinais de carbono carbonílico e carbonos aromáticos de grupo benzoíla. Nos espectros de **30** e **37** constatou-se que o carbono C-4 encontra-se blindado revelando ou a substituição por grupo azido ou o corte do grupo mesila. O sinal referente ao carbono do grupo metanossulfonila está ausente em ambos os espectros. No espectro de **36** observou-se um sinal de carbono do grupo metanossulfonila remanescente. Os dados de carbono relatados acima estão apresentados na Tabela 4.19.

Tabela 4.19 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C de **30**, **36** e **37**, em relação a **26**

26	δ (ppm)			Atribuição
	30	36	37	
73,9	61,0	75,4	69,7	C-4
67,5	51,3	50,7	51,1	C-6
50,7	48,2	52,3	51,5	C-2
38,2	-	39,0	-	SO_2CH_3
37,0	-	-	-	SO_2CH_3

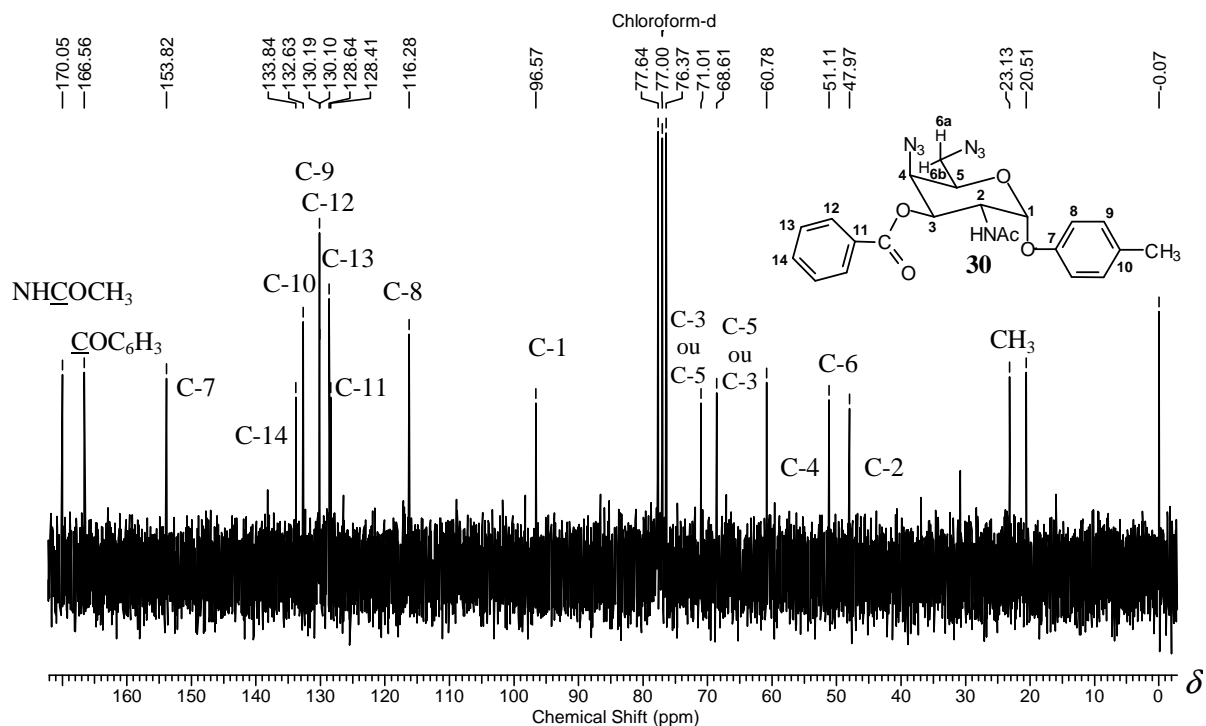


Figura 4.51 - Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃; δ) de **30**.

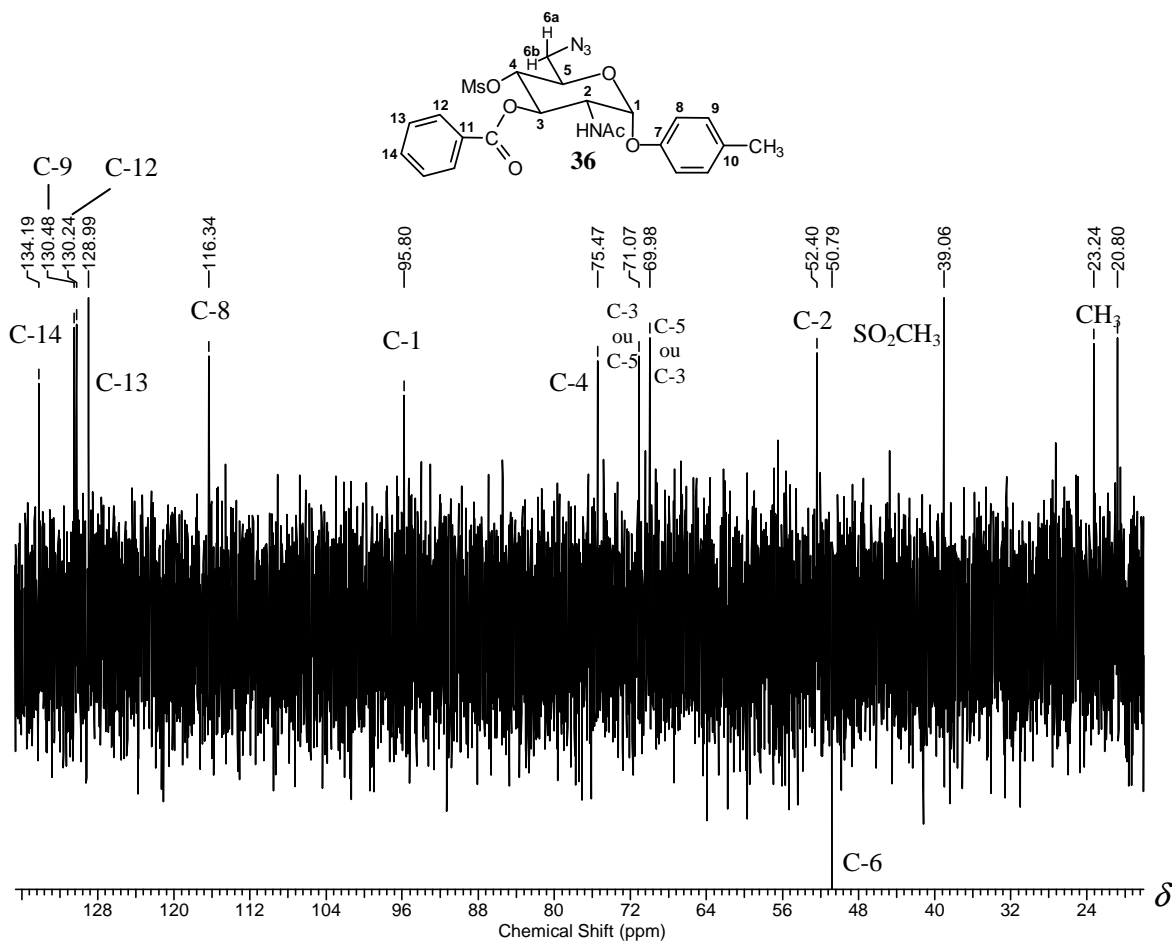


Figura 4.52 - Espectro de RMN de ¹³C, (DEPT-135, 50 MHz; CDCl₃; δ) de **36**.

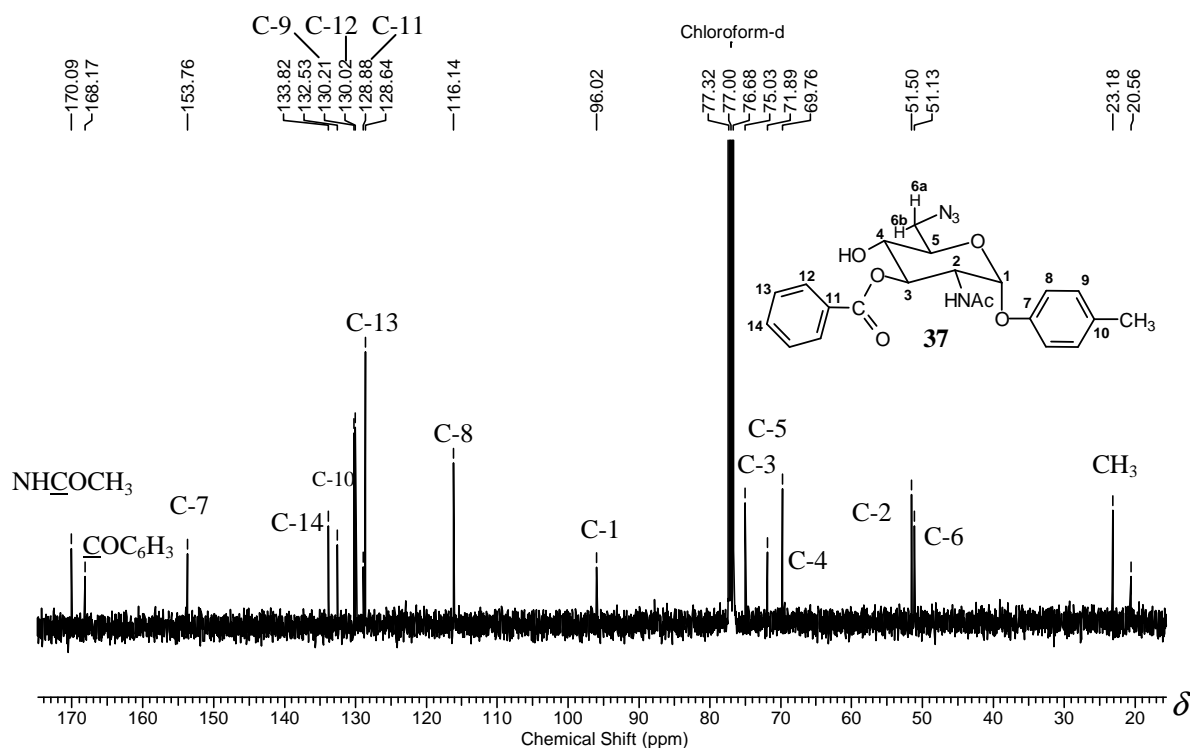
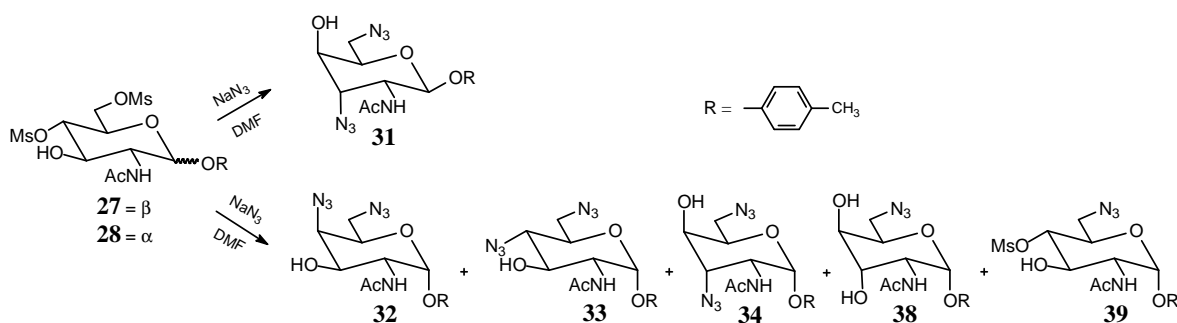


Figura 4.53 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3 ; δ) de **37**.

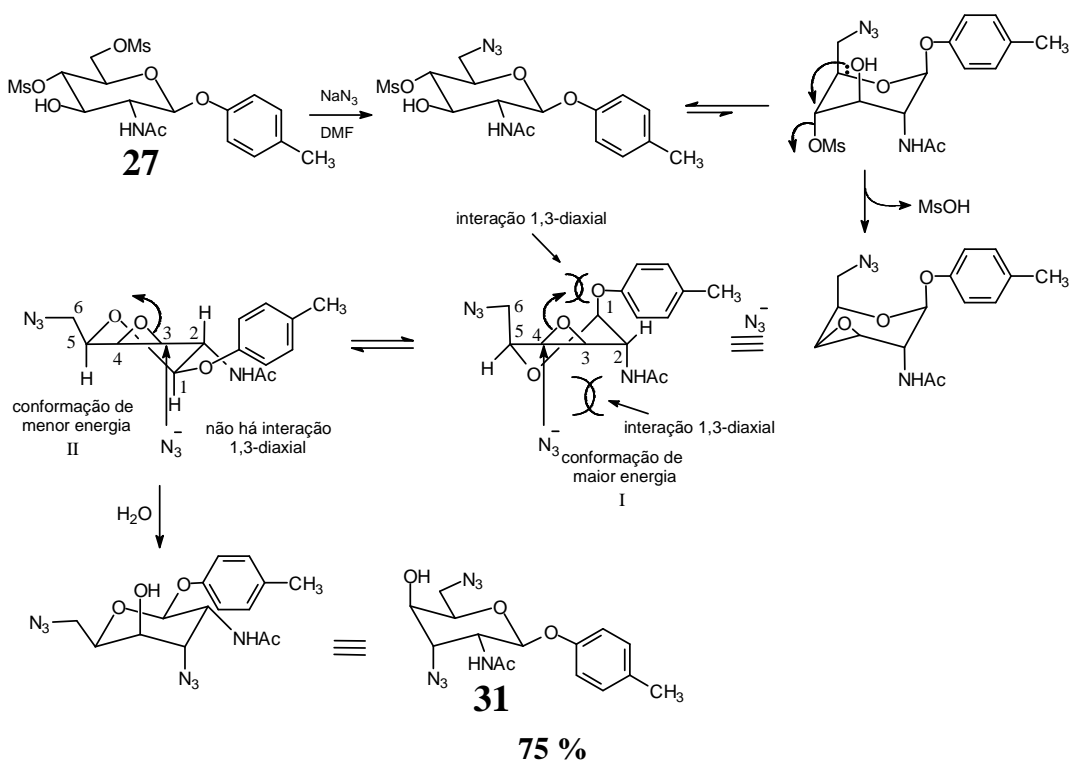
4.3.7 Síntese de 2-acetamido-3,6-diazido-2,3,6-tridesoxi- β -D-gulopiranosídeo de 4-metilfenila (**31**), 2-acetamido-4,6-diazido-2,4,6-tridesoxi- α -D-galactopiranosídeo de 4-metilfenila (**32**), 2-acetamido-4,6-diazido-2,4,6-tridesoxi- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**33**), 2-acetamido-3,6-diazido-2,3,6-tridesoxi- α -D-gulopiranosídeo de 4-metilfenila (**34**)

Esta etapa refere-se à reação dos derivados di-*O*-mesilados desprotegidos **27** e **28** com azida de sódio em DMF (MCDONNELL *et al.*, 2004). O derivado **27** conduziu ao derivado diazido **31** de configuração *gulo*, como único produto isolado na reação. O derivado **28** conduziu ao diazido *galacto* **32** e ao monoazido *glico* **39** como produtos principais da reação. Além desses produtos, a reação de **28** também conduziu aos derivados diazido *glico* **33** e diazido *gulo* **34**, além do monoazido *gulo* **38** (Esquema 4.5, p. 93).



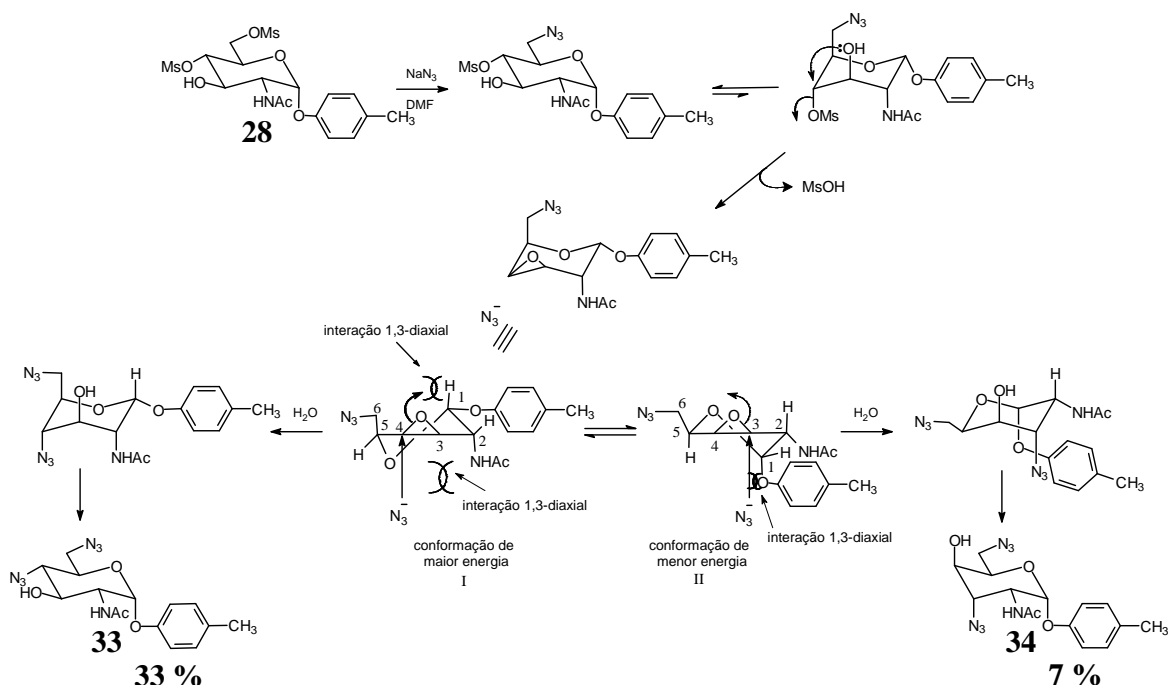
Esquema 4.5 - Formação dos derivados diazido desprotegidos **31**, **32**, **33** e **34** e subprodutos **38** e **39**.

A formação de **31** foi interpretada como se segue. Inicialmente tem-se a substituição do mesilato de C-6, mais acessível estericamente. Em seguida, ocorre a formação do epóxido por deslocamento do mesilato de C-4 pelo grupo hidroxila de C-3. Uma vez formado, o epóxido adota preferencialmente a conformação com os grupos em posição pseudo-equatorial (II). Conforme os critérios stereoeletrônicos, a abertura do epóxido deve ser *trans*-diaxial (Regra de Fürst-Plattner) preferencialmente, com estado de transição tipo cadeira (POPSAVIN *et al.*, 2005). Assim, a abertura do epóxido na conformação II leva ao produto **31**, com 75 % de rendimento (Esquema 4.6). Além de ser de maior energia, a abertura do epóxido na conformação (I) geraria interações 1,3-diaxiais, desfavoráveis, o que não ocorre na abertura de II.



Esquema 4.6 - Formação de **31** via abertura em C-3 do epóxido de **27**.

A formação dos derivados **33** e **34** (Esquema 4.7) também ocorre por substituição do mesilato de C-6 por grupo azido e formação do epóxido por deslocamento do mesilato de C-4 pelo grupo hidroxila de C-3. Primeiramente, o epóxido adota a conformação com os grupos NHAc e N₃ em posição pseudo-axial (I). Considerando a regra de Fürst-Plattner provavelmente a abertura do epóxido ocorre através da conformação I e o estado de transição de menor energia (tipo cadeira), conduzindo ao produto principal **33** com 33 % de rendimento. A mesma consideração foi proposta para a formação de **34**, em que a abertura *trans*-diaxial e o estado de menor energia são favoráveis para a abertura do epóxido na conformação II, fornecendo **34** com 7 % de rendimento. A interação 1,3-diaxial entre o grupo azido e o grupo 4-metilfenoxila seria responsável pela menor eficiência da reação de abertura do epóxido em II e, em conseqüência, ao menor rendimento de **34**.



Esquema 4.7 - Formação de **33** e **34** via abertura do epóxido de **28**.

Um resultado semelhante obtido em nosso laboratório foi a obtenção de 4,6-diazido-2-[(3,5-dinitrobenzoil)amino]-2,4,6-tridesoxi- α -D-glicopiranosídeo de metila via a abertura de epóxido de um derivado 4,6-dimesilado correspondente (CHAVES, 2000).

O produto **38**, formado na mesma reação com 8 % de rendimento, foi obtido pela abertura do epóxido, de acordo com o caminho observado para o produto **34**, pela água presente no solvente, que teria atuado como nucleófilo.

Na tentativa de otimizar a formação do α -diazido **33**, foram efetuadas reações em solventes como *N*-metilpirrolidona e DMSO, cujos rendimentos estão apresentados na Tabela 4.20.

Tabela 4.20 – Efeito do solvente sobre o rendimento dos produtos na reação de formação do α -diazido

Solvente	32	33	34	38	39
<i>N</i> -metilpirrolidona	17,5 %	54,5 %	10 %	18 %	-
DMSO	27 %	45 %	4,5 %	23 %	-
DMF	31 %	33 %	7 %	8 %	1,2 %

Em todas as reações foram encontrados os derivados *glico*, *galacto* e *gulo*, sendo que na reação em *N*-metilpirrolidona o derivado *glico* **33** foi obtido com o melhor rendimento.

Nos espectros no infravermelho de **31**, **32**, **33** e **34** observaram-se bandas de estiramento de N₃ e não são observadas bandas de estiramento assimétrico e simétrico de S-O₂ do grupo metanossulfonila.

Nos espectros no infravermelho de **38** e **39** observaram-se bandas de estiramento de N₃ e verifica-se a presença, no espectro de infravermelho de **39**, de bandas de estiramento assimétrico e simétrico de SO₂ do grupo metanossulfonila. Os dados de infravermelho para estes derivados estão relatados na Tabela 4.21.

Tabela 4.21 - Dados dos espectros no infravermelho de **31**, **32**, **33**, **34**, **38** e **39**

Atribuição	$\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$					
	31	32	33	34	38	39
Estiramento de N ₃	2097	2123, 2093	2123, 2091	2095	2097	2093
Estiramento assim. de SO ₂	-	-	-	-	-	1342
Estiramento sim. de SO ₂	-	-	-	-	-	1177

Nos espectros de RMN de ¹H de **31-34** (Figuras 4.54 e 4.55, p. 97, 4.56 e 4.57, p. 98) foi observado que H-6a e H-6b encontram-se blindados em relação aos H-6a e H-6b dos materiais de partida **27** (a δ 4,28 ppm; H-6a e a δ 4,42 ppm; H-6b) e **28** (a δ 4,37-4,24 ppm; H-6a e H-6b). Nos espectros de RMN de ¹H dos derivados *gulo* **31** e **34** verificaram-se sinais com constantes de acoplamento pequenas, referentes aos hidrogênios H-3 e H-4, sendo H-4 blindado no espectro de **31**, indicando que estes se encontram em relação sin-

clinal aos hidrogênios H-2 e H-5. O acoplamento de $J_{4,5}$ para o sinal de H-4 no espectro de **34** não foi visualizado no mapa de contornos COSY. Nos espectros de RMN de ^1H dos derivados *galacto* **32** e *glico* **33**, H-4 encontra-se blindado. O duplete largo ($J_{4,3}=3,6$ Hz) observado no espectro do diazido *galacto* **32** referente ao hidrogênio H-4 indica que este encontra-se em relação sin-clinal aos hidrogênios H-3 e H-5, compatível com as configurações propostas. O tripleto ($J_{4,3}=J_{4,5}$ 8,4 Hz) observado no espectro do diazido *glico* **33** a δ 4,02 ppm, referente ao hidrogênio H-4, indica que este hidrogênio se encontra em relação antiperiplanar aos hidrogênio H-3 e H-5. Os sinais de hidrogênio foram atribuídos com auxílio do mapa de contornos COSY. Para a atribuição do sinal dos hidrogênios H-6a e H-6b do espectro de **31** também se fez necessário o auxílio do mapa de contornos HMQC (Tabela 4.22).

Tabela 4.22 - Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados a **31**, **32**, **33** e **34**

δ (ppm)		Multiplicidade		J/Hz		Atribuição	
31	34	31	34	31	34	31	34
4,09	4,61- 4,59	t	m	$J_{3,2}=J_{3,4}$ 3,5	-	H-3	H-3, H-5
3,61	4,29	tl	dl	$J_{4,5}^*$ 4,0; $J_{4,3}$ 3,5	$J_{4,3}^*$ 3,2	H-4	H-4
3,52- 3,47	3,93	m	dd	-	$J_{6a,5}$ 8,5; $J_{6a,6b}$ 12,6	H-6a	H-6a
3,33	3,58	dd	dd	$J_{6b,5}$ 4,0; $J_{6b,6a}$ 13,0	$J_{6b,5}$ 4,5; $J_{6b,6a}$ 12,6	H-6b	H-6b
32	33	32	33	32	33	32	33
4,21	4,61	dd	tl	$J_{3,4}$ 3,6; $J_{3,2}$ 10,6	$J_{3,2}=J_{3,4}^*$ 8,4	H-3	H-3
3,91	4,02	dl	t	$J_{4,3}^*$ 3,6	$J_{4,3}=J_{4,5}$ 8,4	H-4	H-4
3,58	3,59	dd	d	$J_{6a,5}$ 7,7; $J_{6a,6b}$ 12,6	$J_{6a,5}=J_{6b,5}$ 3,7	H-6a	H-6a, H-6b
3,29	-	dd	-	$J_{6b,5}$ 5,5; $J_{6b,6a}$ 12,6	-	H-6b	-

* a constante de acoplamento de sinais largo foi definida pelo sinal mais resolvido.

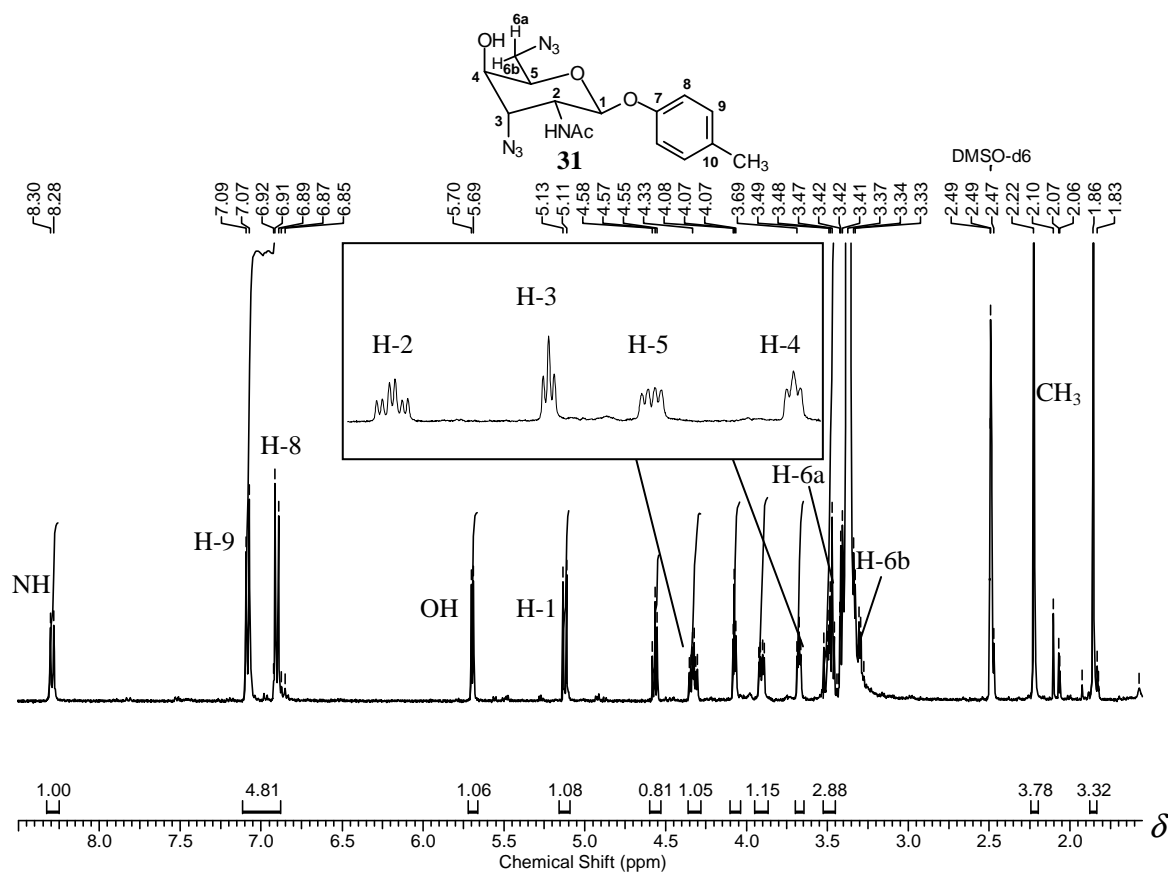


Figura 4.54 - Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; DMSO-d_6 ; δ) de **31**.

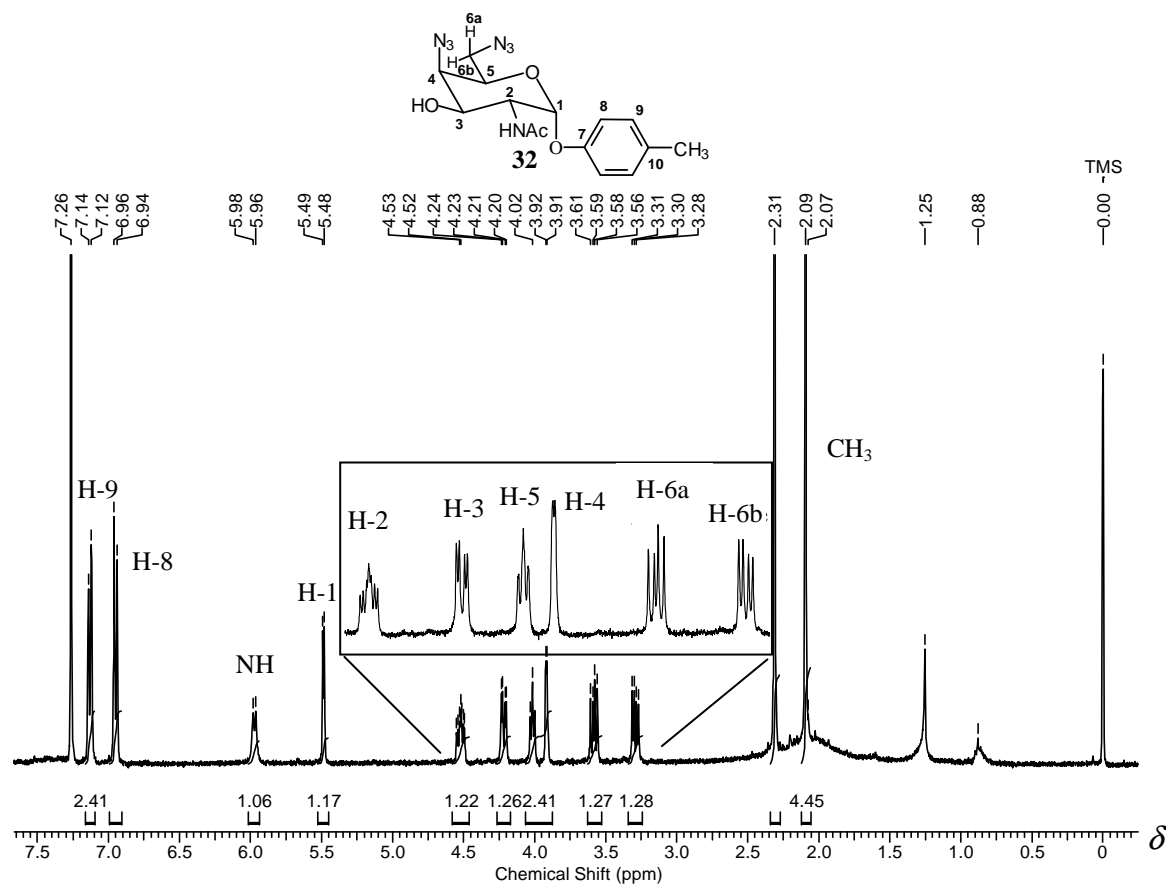


Figura 4.55 - Espectro de RMN de ^1H expansão (400 MHz; CDCl_3 ; δ) de **32**.

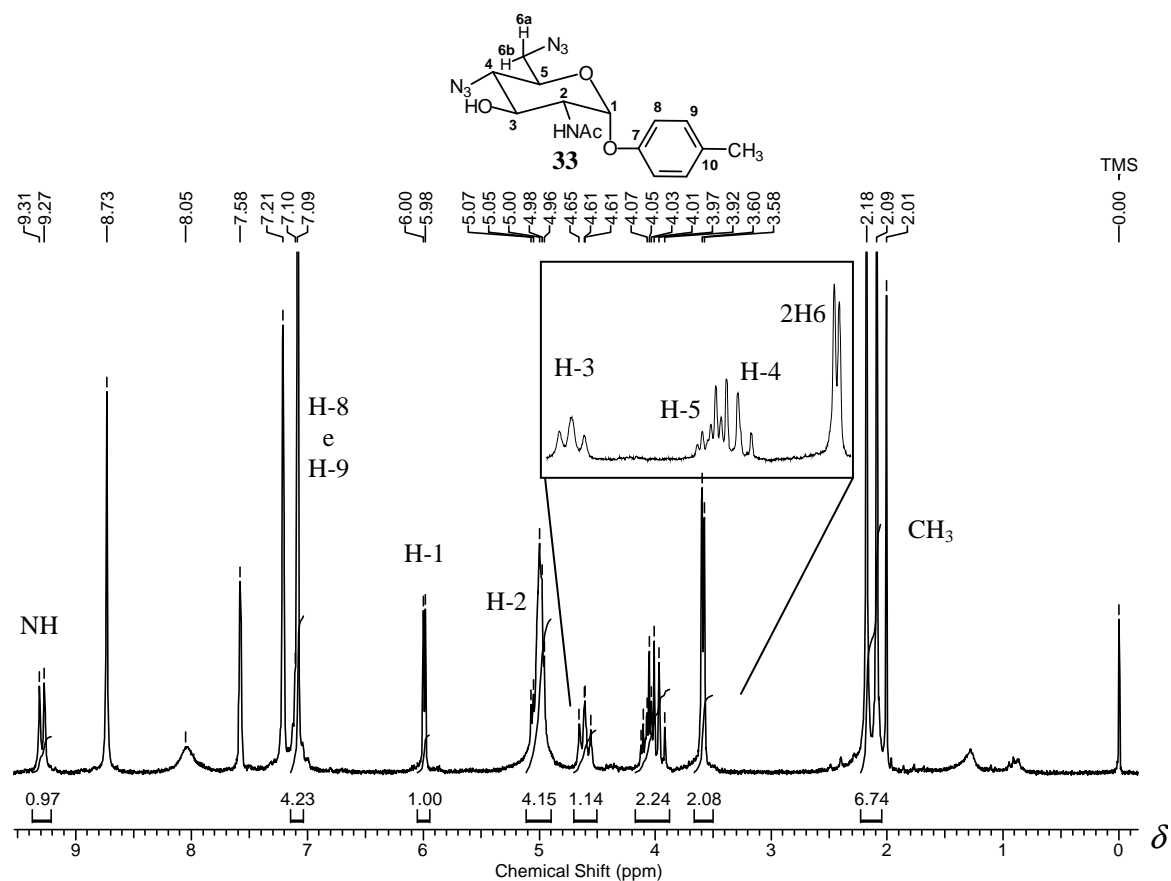


Figura 4.56 - Espectro de RMN de ^1H e expansão (200 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de **33**.

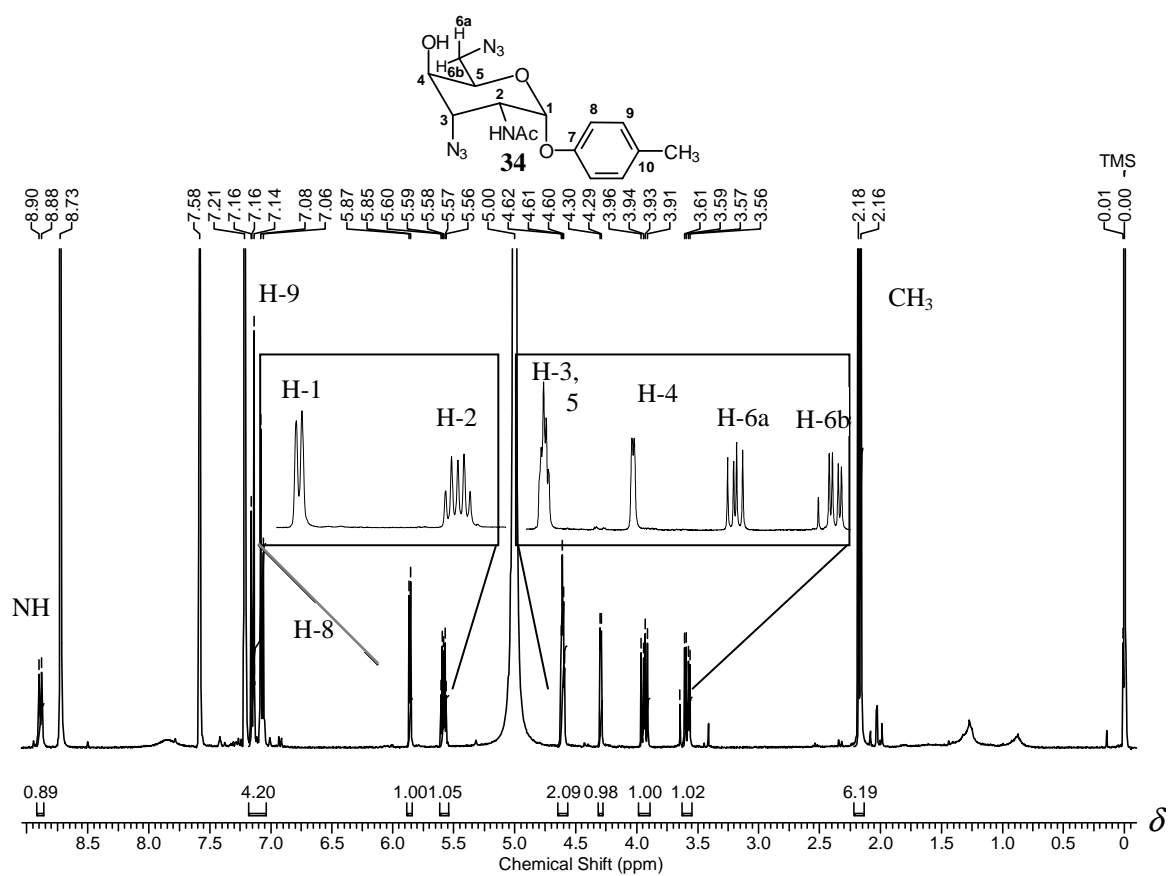


Figura 4.57 - Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de **34**.

Nos espectros de RMN de ^{13}C de **31**, **32**, **33** e **34** (Figuras 4.58, p. 99 e 4.59, 4.60, p. 100 e 4.61, p. 101) observaram-se sinais apresentando deslocamento diamagnético relativos a C-6. Os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados diazido *gulo* **31** e **34** apresentaram o sinal de C-3 com deslocamento diamagnético. Já os derivados diazido *glico* **33** e *galacto* **32** apresentaram o sinal de C-4 com maior proteção diamagnética. Os sinais foram atribuídos com o auxílio do subespectro de DEPT-135 e mapa de contornos HMQC (Tabela 4.23).

Tabela 4.23 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C relacionados às modificações de **31**, **32**, **33** e **34**

δ (ppm)						Atribuição
27	28	31	32	33	34	
70,8	68,2	64,2	72,0	71,9	63,0	C-3
78,8	79,0	66,7	62,5	65,6	67,9	C-4
67,8	67,7	51,1	51,5	52,7	52,0	C-6

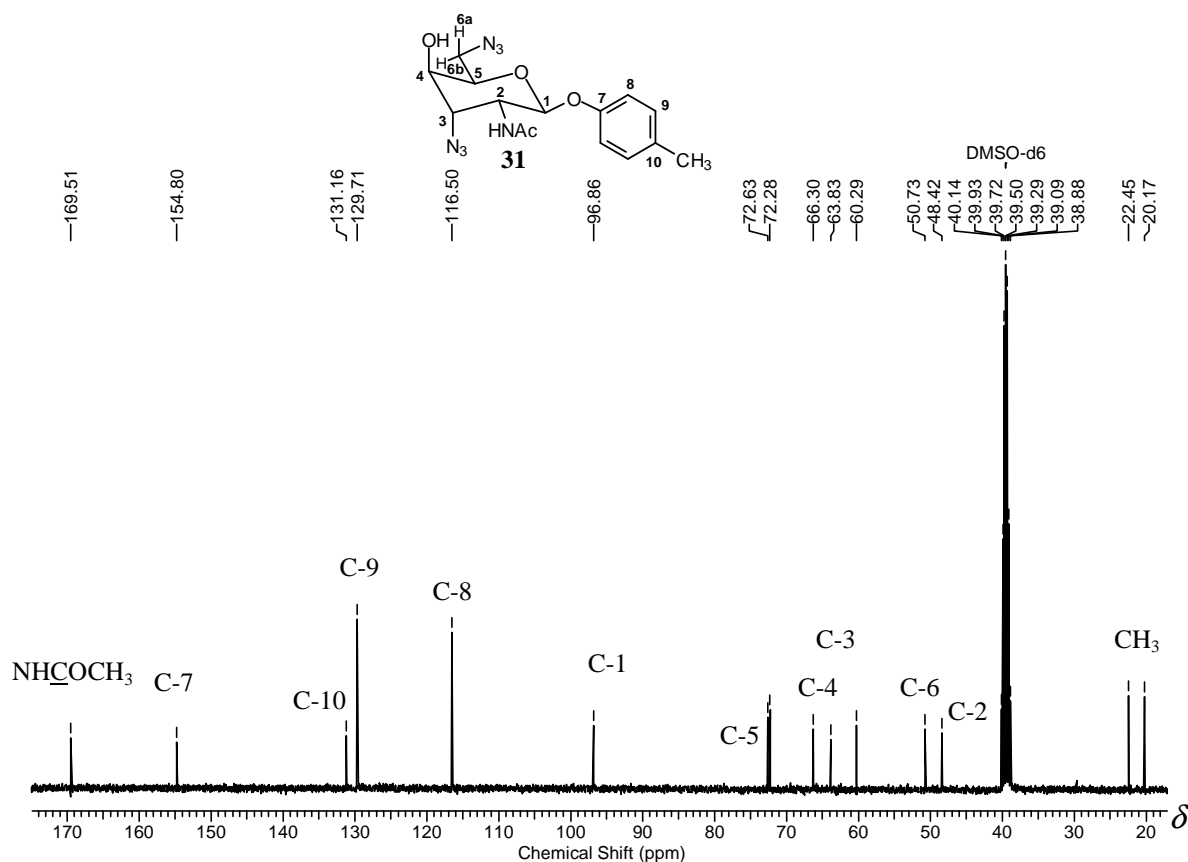


Figura 4.58 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; δ) de **31**.

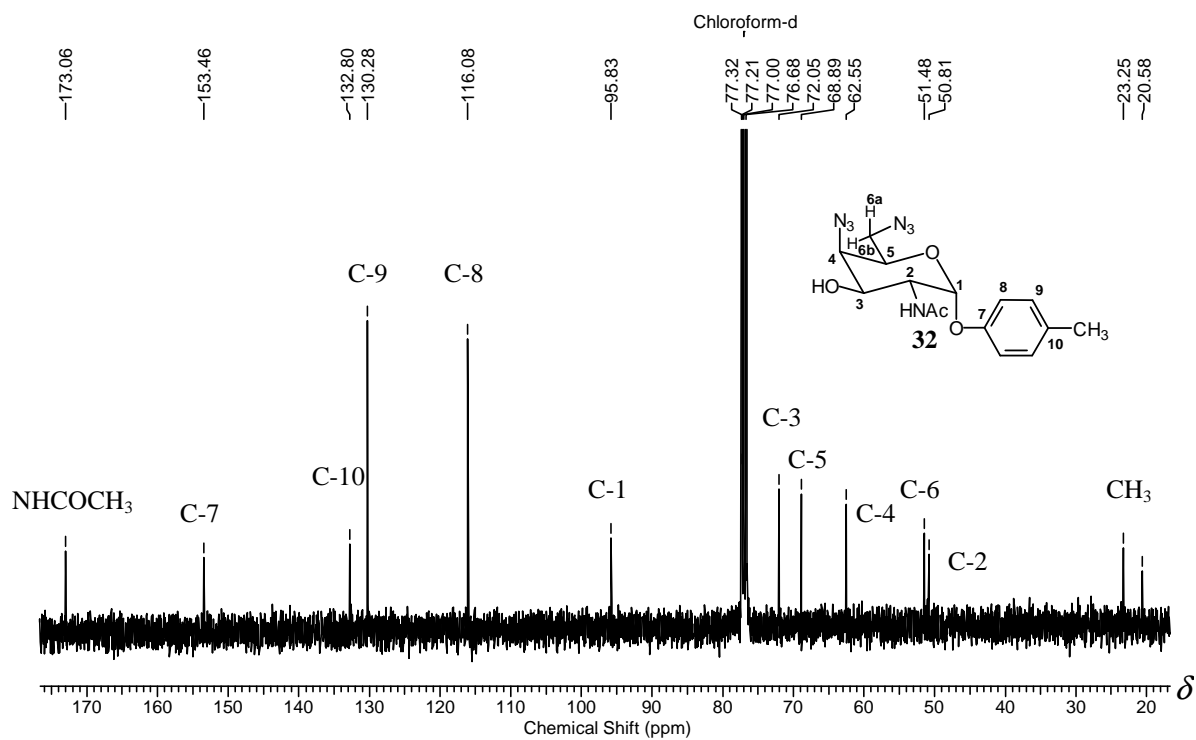


Figura 4.59 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3 ; δ) de **32**.

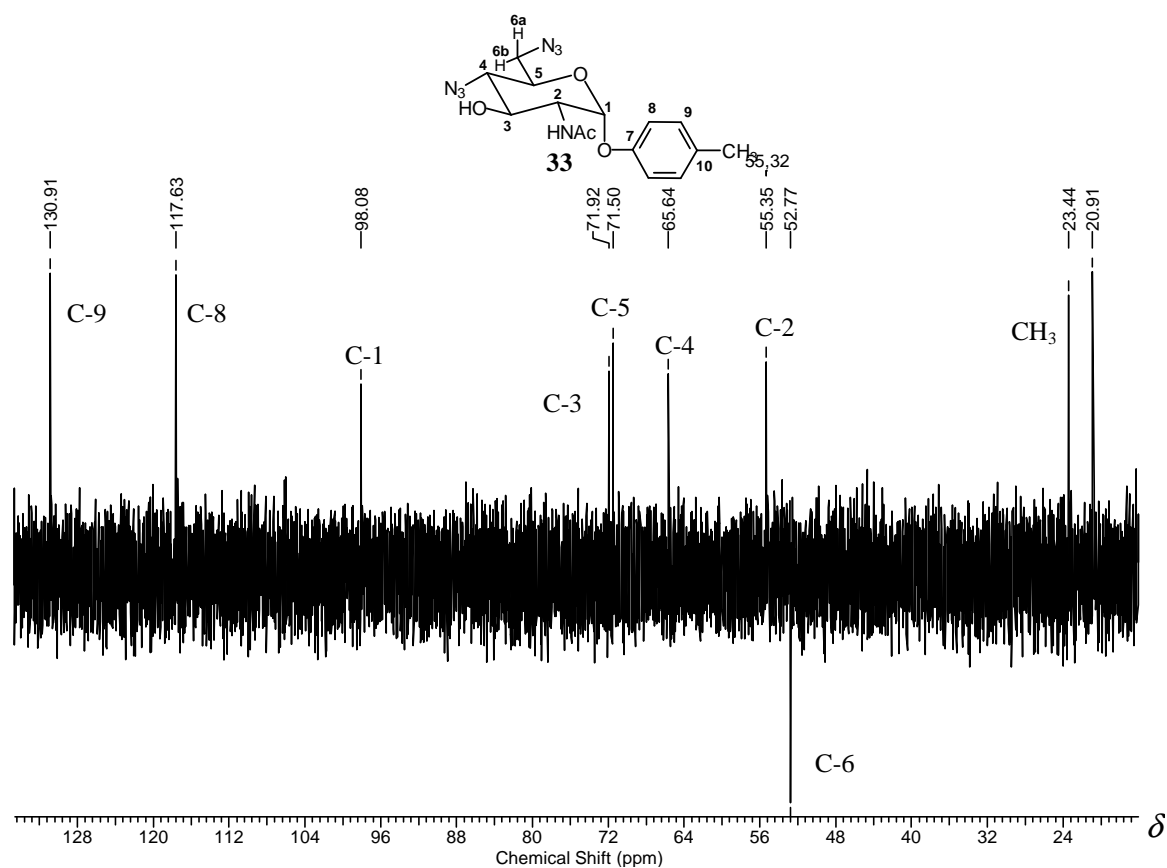


Figura 4.60 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3 ; δ) de **33**.

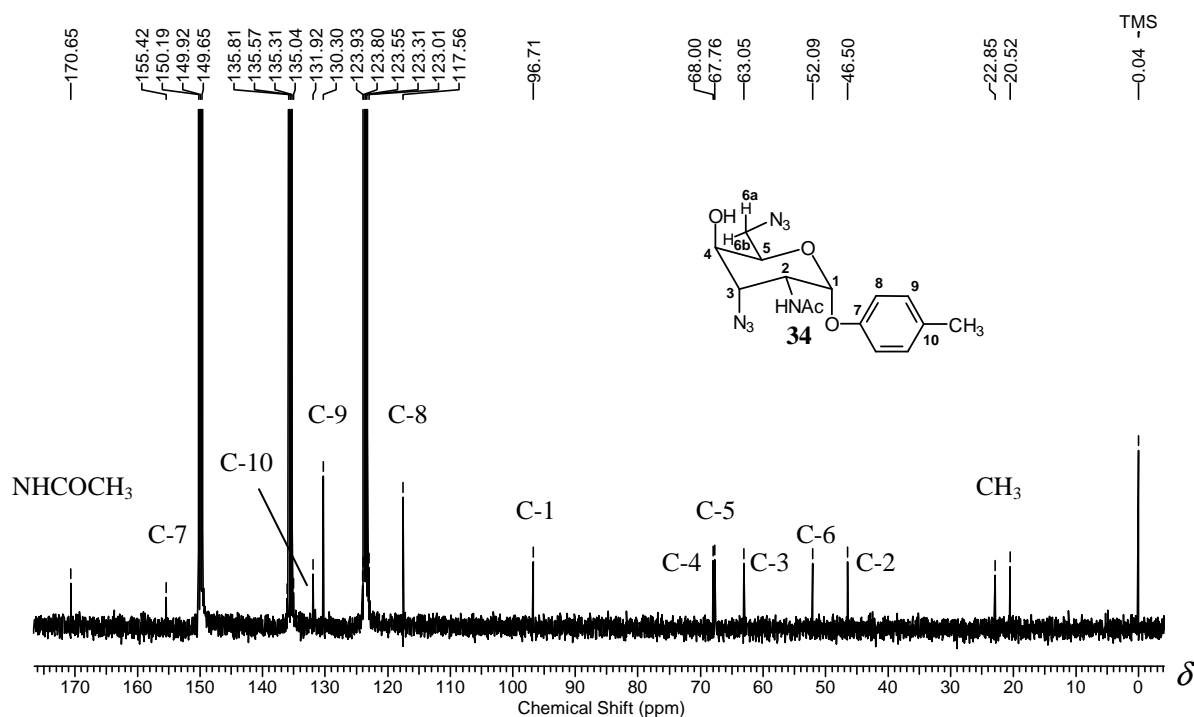


Figura 4.61 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de **34**.

Nos espectros de RMN de ^1H de **38** e **39** (Figuras 4.62 e 4.63 p. 102) observou-se que os hidrogênios H-6a e H-6b estão protegidos em relação aos correspondentes de **28**. No espectro de RMN de ^1H de **38** o sinal referente aos hidrogênios do grupo metanossulfonila está ausente e no espectro de **39** verificou-se um simpleto a δ 3,74 ppm devido aos hidrogênios do grupo metanossulfonila remanescente. As constantes de acoplamento dos hidrogênios H-3 e H-4 no espectro de **38** indicam a configuração *gulo* para esse derivado. Os sinais foram atribuídos com auxílio do mapa de contornos COSY (Tabela 4.24).

Tabela 4.24 - Dados dos espectros de RMN de ^1H relacionados às modificações de **38** e **39**

δ (ppm)		Multiplicidade		J/Hz		Atribuição	
38	39	38	39	38	39	38	39
4,66	5,10	tl	t	$J_{3,2}=J_{3,4}^* 3,2$	$J_{4,3}=J_{4,5} 9,58$	H-3	H-4
4,33	4,61	dl	tl	$J_{4,3}^* 3,2$	$J_{3,2}=J_{3,4}^* 9,58$	H-4	H-3
4,01	3,74	dd	dl	$J_{6a,5} 8,5; J_{6a,6b} 12,6$	$J_{6a,5}=J_{6b,5}^* 4,32$	H-6a	H-6a, H-6b
3,64	-	dd	-	$J_{6b,5} 4,5; J_{6b,6a} 12,6$	-	H-6b	-

* a constante de acoplamento de sinais largos foi definida pelo sinal mais resolvido.

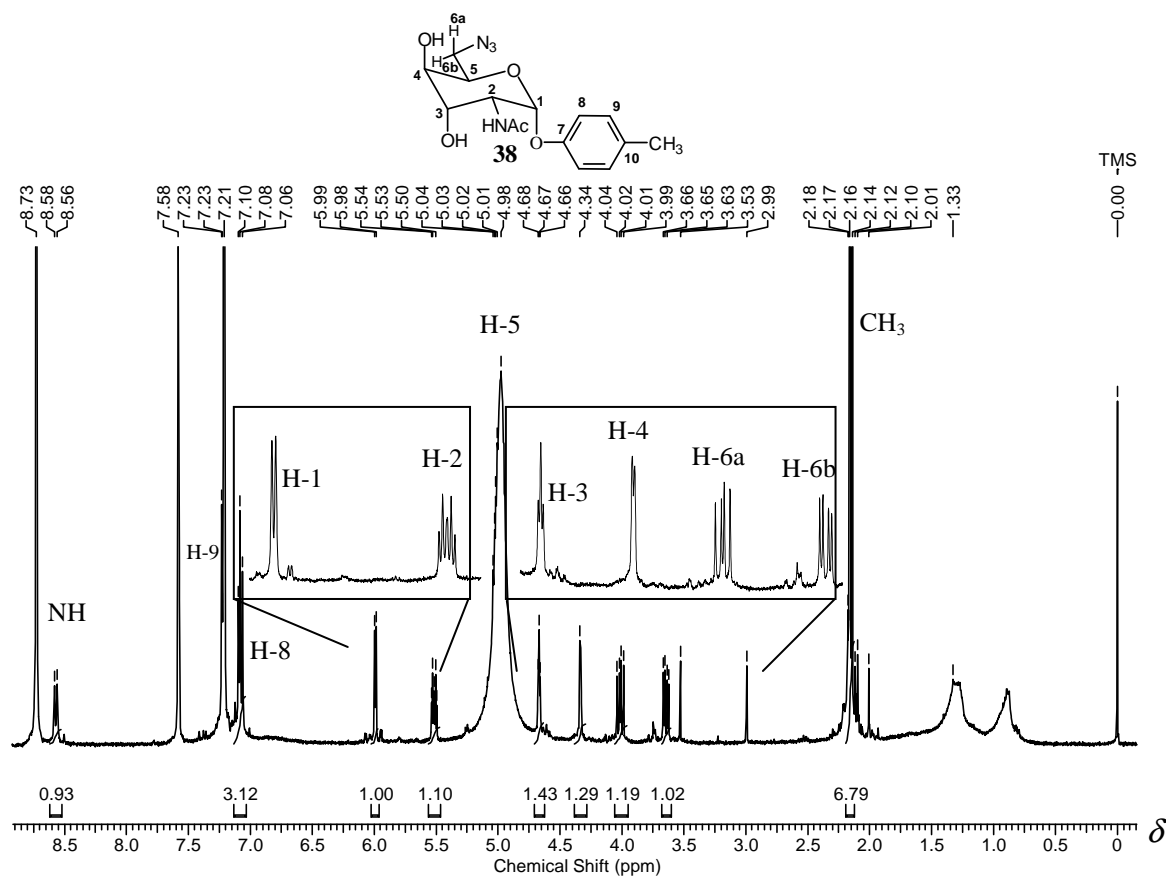


Figura 4.62 - Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de **38**.

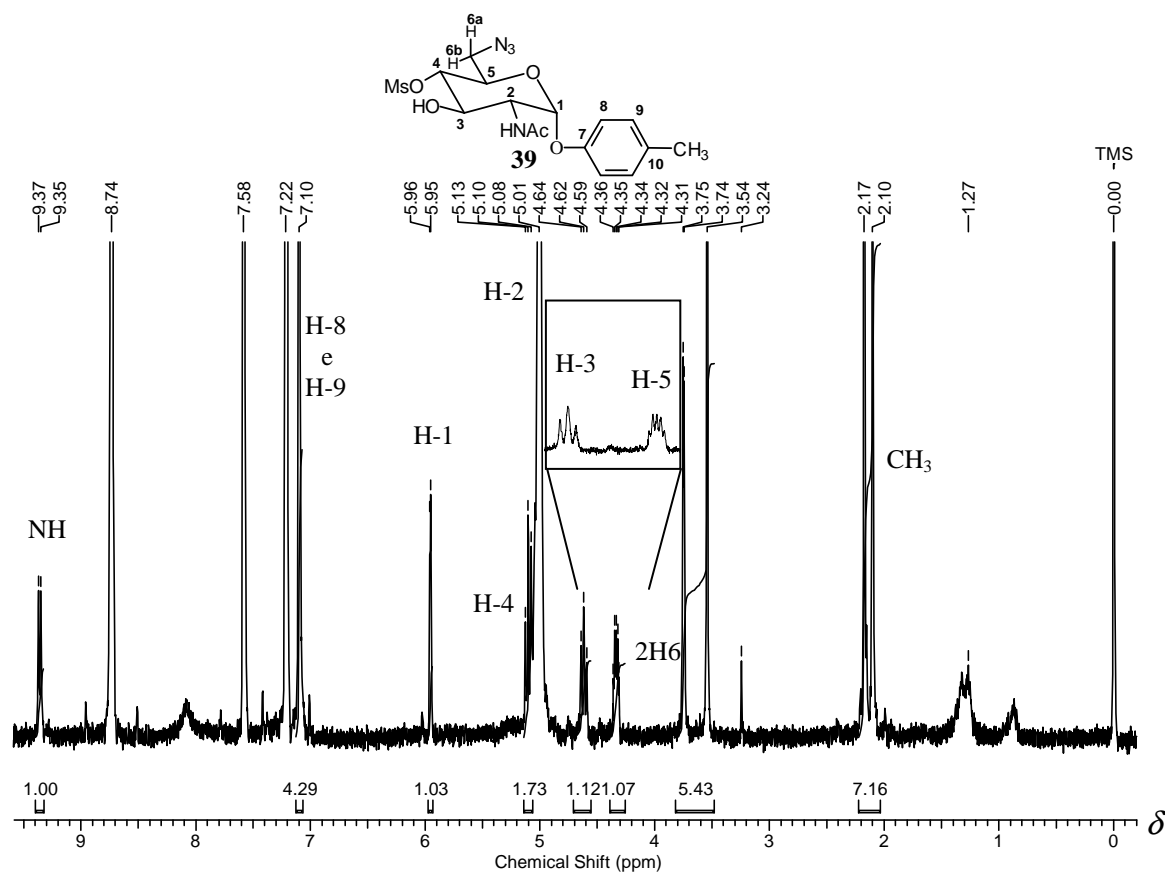


Figura 4.63 - Espectro de RMN de ^1H e expansão (400 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de **39**.

Nos espectros de RMN de ^{13}C de **38** e **39** (Figuras 4.64, p. 103 e 4.65, p. 104) observou-se que os sinais dos carbonos C-6 são registrados a δ 52,4 e δ 51,7 ppm, respectivamente, exibindo deslocamento diamagnético. No espectro de **38** observou-se que o sinal do grupo metanossulfonila está ausente e o sinal de C-4 encontra-se a δ 70,8 ppm, típico de carbono de açúcar ligado a OH. No espectro de **39** o sinal observado a δ 39,3 ppm é relativo ao carbono do grupo metanossulfonila em C-4.

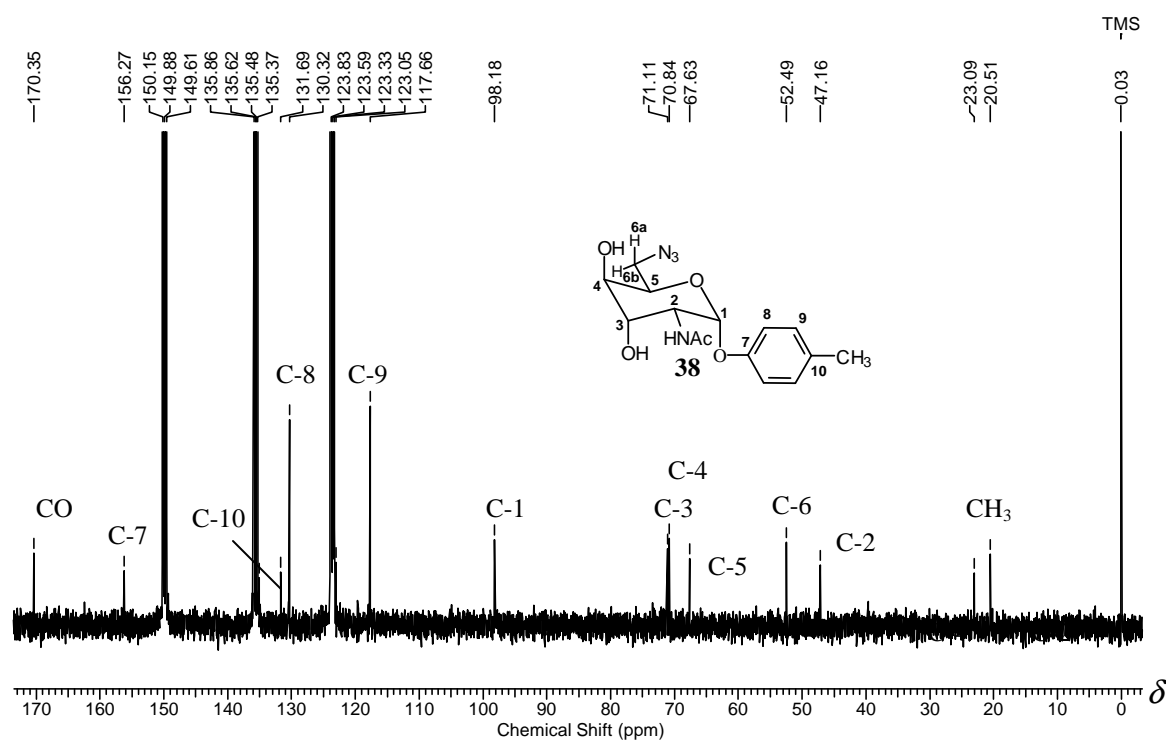


Figura 4.64 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de **38**.

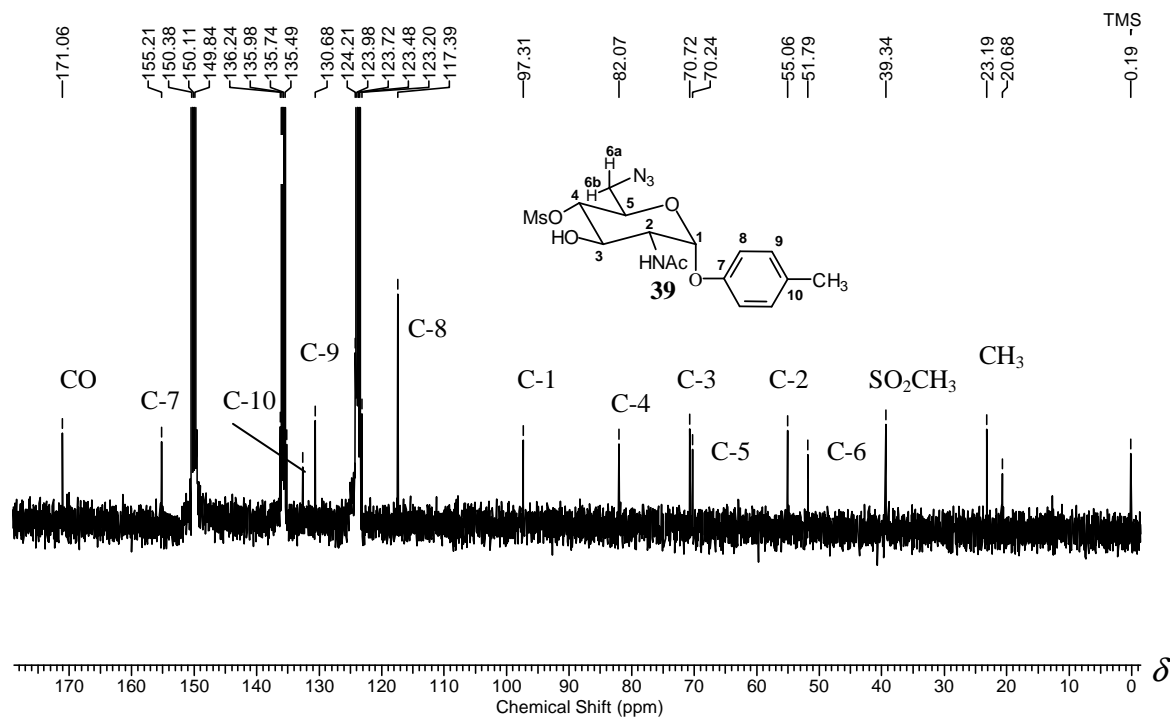
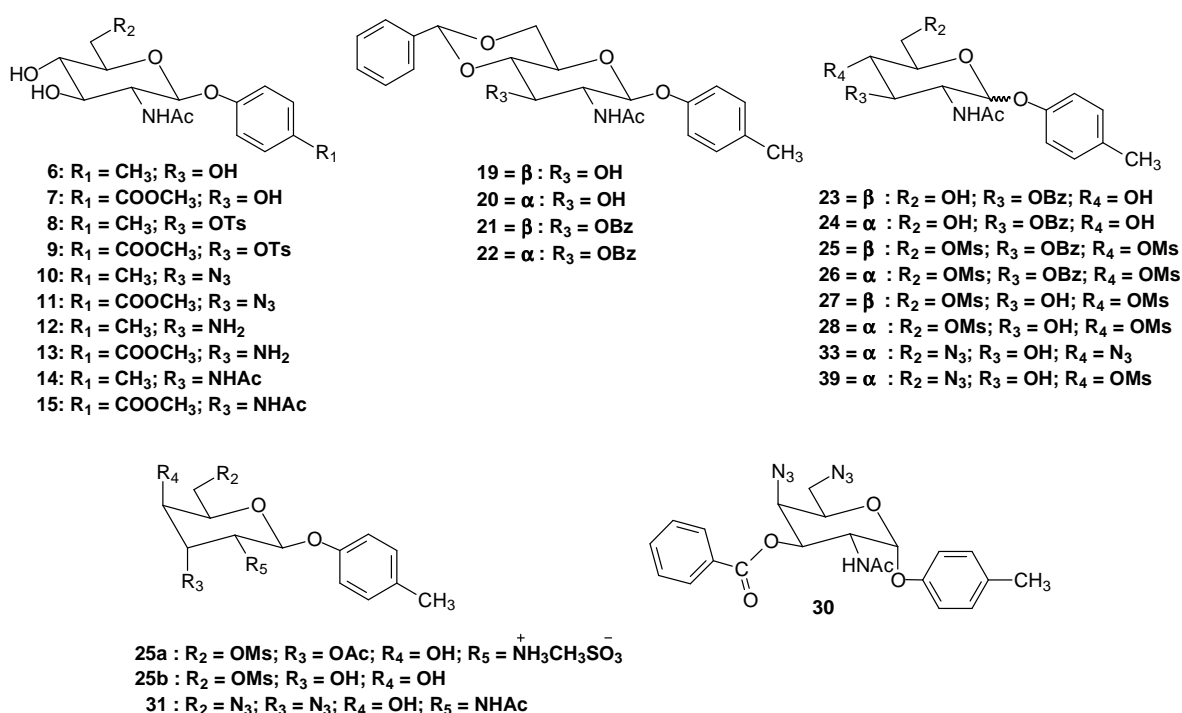


Figura 4.65 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; δ) de **39**.

5 TESTE DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

De todas as substâncias obtidas nesse trabalho, as que tem suas estruturas mostradas abaixo foram avaliadas contra bactérias (*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538p, *Escherichia coli* ATCC 8739 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027), fungo filamentosos (*Aspergillus niger* ATCC 16404) e leveduras (*Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601, *Candida albicans* ATCC 10231 e *Candida tropicalis* ATCC 1641), na concentração de 1 mg/mL, em teste de difusão em agar (GAVIN, 1957).



O controle utilizado nos testes com fungo e leveduras foi solução aquosa de anfotericina B, na concentração de 2 mg/mL em água destilada, armazenada sob refrigeração, no prazo máximo de uma semana. Para os testes de atividade antibacteriana contra *Pseudomonas aeruginosa* utilizou-se como controle a solução aquosa de gentamicina, na concentração de 1 mg/mL. Para as demais bactérias o controle utilizado foi solução aquosa de cloranfenicol, na concentração de 1 mg/mL. No momento dos testes, discos de papel foram impregnados com 10 µL da solução controle de anfotericina B, 10 µL da solução controle de gentamicina e 10 µL da solução controle de cloranfenicol. As substâncias a serem testadas foram utilizadas na concentração de 1 mg/mL do solvente

adequado e o disco impregnado com 20 μL da solução a ser testada. Como branco foi utilizado disco impregnado com 20 μL do solvente utilizado para cada substância a ser testada. Após incubação a 37 $^{\circ}\text{C}$ por vinte e quatro horas (bactérias), setenta e duas horas (*Aspergillus niger*) e quarenta e oito horas (leveduras), mediu-se o halo de inibição com auxílio de paquímetro. Todos os testes foram feitos em triplicata.

Das substâncias testadas, a substância **20** apresentou halo de inibição difuso de $24,31 \pm 1,63$ mm contra *Bacillus subtilis* ATCC 6633, em relação ao halo do controle (disco central) de $22,07 \pm 1,82$ mm (Figura 5.1). As demais substâncias avaliadas não apresentaram atividade, na concentração utilizada de 1 mg/mL. As demais das substâncias sintetizadas (**29**, **32**, **34**, **35**, **36**, **37** e **38**) serão submetidas a testes de atividade antimicrobiana oportunamente.

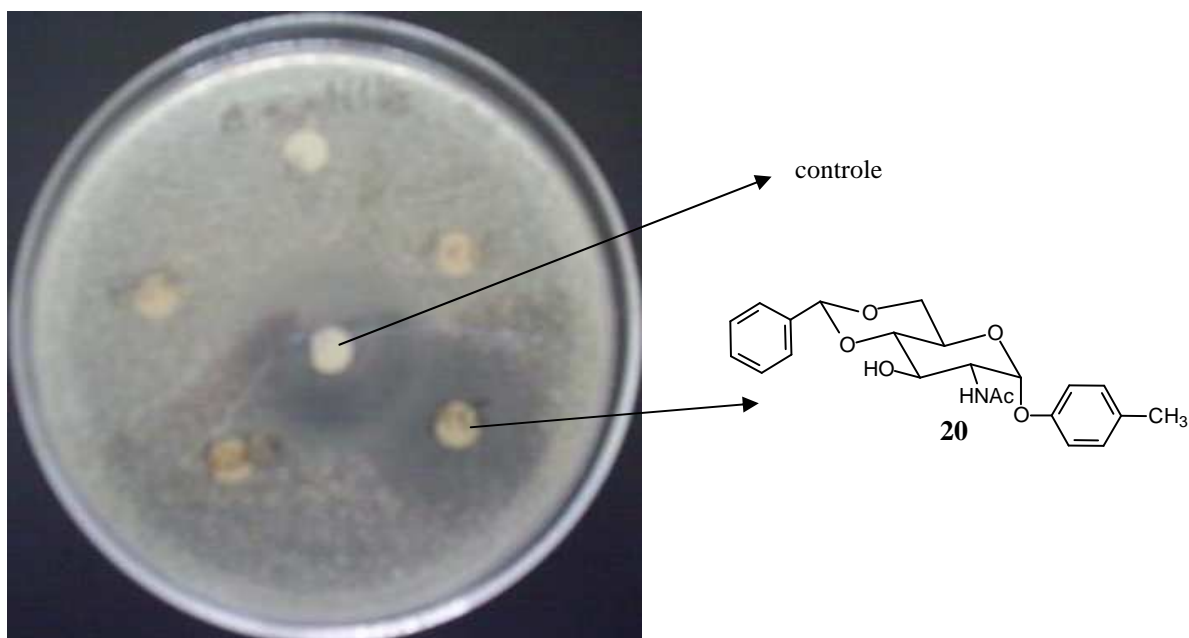


Figura 5.1 – Foto do halo de inibição de **20** para o *Bacillus subtilis* em teste de difusão em agar.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Métodos Gerais

6.1.1 Aparelhagem Utilizada

As temperaturas de fusão foram determinadas nos aparelhos *Microquímica MQAs* 301 (Laboratório de Química Farmacêutica, Fafar, UFMG) e *Mettler FP80HT Central Processos* acoplado a aparelho *Mettler FP82HT Hot Stoge* e a microscópio *Olympus CH-2* (Departamento de Química, ICEX, UFMG) e não foram corrigidas.

As leituras de poder rotatório específico, $[\alpha]_D$, foram feitas em polarímetros ADP220 Bellinghan + Stanley Ltd. ou Perkin Elmer 341, a 20 °C.

Os espectros no infravermelho foram registrados em aparelho Spectrum One, Perkin-Elmer/ATR.

Os experimentos de RMN foram obtidos com programas de pulso da biblioteca das estações de trabalho dos espectrômetros. O único parâmetro modificado foi o número de aquisições ou número de experimentos para os experimentos unidimensionais e bidimensionais, respectivamente. Nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm). Para os espectros de RMN ^1H as constantes de acoplamentos (J) têm como unidade o Hertz.

Os espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C , subespectro de DEPT e mapas de contornos COSY, HMQC e HMBC foram registrados em espectrômetros Bruker *AVANCE DPX200* ou *DRX400*. Como referência interna foi utilizada o tetrametilsilano ou o solvente respectivo para o RMN de ^1H . O processamento dos dados de RMN foi feito com o programa ACD 6.0, utilizando parâmetros internacionais convencionais configurados no programa.

A evolução das reações foi acompanhada por cromatografia em camada delgada de sílica (CCDS), utilizando-se sílica gel 60 G Merck com espessura de camada de 0,25 mm e, como reveladores, solução de ácido sulfúrico 15 % v/v em etanol ou solução a 0,5 % p/v de ninidrina em etanol e aquecimento da placa em estufa.

As purificações por cromatografia em coluna de sílica foram realizadas com silicagel 60, 0,063-0,20 mm (Merck) e silicagel 60, 0,040-0,063 mm (Merck).

6.1.2 Purificação de Solventes e Reagentes

Anidrido acético: destilação com coluna de vigreux.

Cloreto de *p*-toluenossulfonila: solubilizou-se o cloreto de *p*-toluenossulfonila em quantidade mínima de clorofórmio. Adicionou-se éter de petróleo (o equivalente a 5 vezes o volume de clorofórmio utilizado na solubilização do cloreto). Obteve-se uma mistura viscosa castanha que foi filtrada. Adicionou-se ao filtrado carvão ativo. Filtrou-se novamente, e concentrou-se o filtrado em evaporador rotatório até reduzir em 80 % o seu volume. Deixou-se a solução esfriar a temperatura ambiente. Observou-se a formação de cristais incolores que foram isolados por filtração e, posteriormente, armazenados em lugar seco ao abrigo da luz (FIESER & FIESER, 1967).

Metanol anidro: refluxou-se com iodo e magnésio metálico durante uma hora, destilando em seguida. Recolheu-se o destilado em frasco contendo peneira molecular (4 Å) (VOGEL, 1987).

N,N-Dimetilformamida: destilação anterior ao uso.

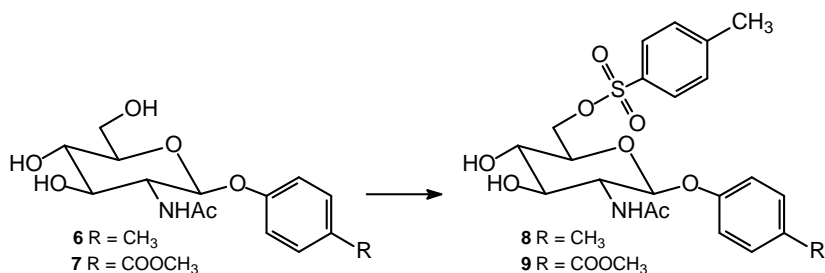
6.1.3 Soluções Reveladoras.

Solução de ácido sulfúrico: solução a 15 % v/v de ácido sulfúrico concentrado em etanol.

Solução de ninidrina: solução a 0,5 % m/v de ninidrina em etanol.

Vapores de iodo.

6.1.4 Método geral para a preparação dos glicosídeos **8** e **9** (TERANISHI, 2002).



Em um balão de 50 mL foi solubilizado o derivado desprotegido **6** ou **7** (VOCADLO, 2005) em piridina e, em seguida, foi adicionado cloreto de *p*-toluenossulfonila, mantendo-se a mistura reagente fechada em freezer até o término da reação, conforme avaliado por CCDS (eluente: acetato de etila/metanol 3 %; reveladores:

iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % e aquecimento a 120 °C). A mistura reagente foi vertida em gelo pilado, com agitação magnética, acidificada (sol. HCl 1:3) até pH 1, e o material foi extraído com diclorometano (3x40 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada e resfriada de bicarbonato de sódio e, em seguida, com água destilada resfriada, até pH 7, foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/hexano 1:1, 2:8, acetato de etila 100 %).

2-Acetamido-2-desoxi-6-O-(4-metilbenzenossulfonil)-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**8**)

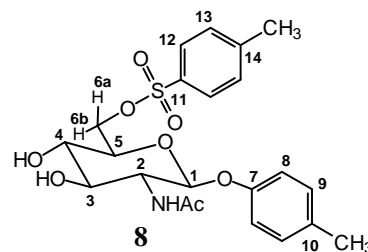
Foram obtidos 1,17 g de **8** (2,51 mmol), 62 % de rendimento, a partir de 1,22 g (3,92 mmol) de **6**, 37 mL de piridina e 2,24 g (11,77 mmol) de cloreto de *p*-toluenossulfonila, em 48 hs de reação.

F.M.: C₂₂H₂₇NO₈S; **M.M.:** 465 g/mol

Sólido branco. **F.F.:** 146,7-147,8 °C

(literatura: 143,3-144,5°C, Figueiredo, 2000).

[α]_D - 17,3 (c 1, MeOH).



IV($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3292 (NH_{est.}), 3187-2868 (CH_{est.} arom e alifático), 1655 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1543 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1510 (C=C_{est.} arom.), 1339 (S-O_{2est.} assim.), 1228 (C-O-C_{est.} assim. de éter arom.), 1176 (S-O_{2est.} sim.), 1108-1076 (C-O-C_{est.} assim. éter e O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 971 (S-O-C_{est.}), 807 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. *p*-substituído).

RMN de ¹H (δ, DMSO-*d*₆; 200 MHz): 7,83 (d; *J*_{NH,2} 8,8 Hz; N-H); 7,73 (d; *J*_{12,13} 8,2 Hz; H-12); 7,36 (d; *J*_{13,12} 8,2 Hz; H-13); 7,07 (d; *J*_{9,8} 8,4 Hz; H-9); 6,79 (d; *J*_{8,9} 8,4 Hz; H-8); 4,91 (d; *J*_{1,2} 8,3 Hz; H-1); 4,28 (dl; *J*_{6b,6a}* 10,5 Hz; H-6b); 4,09 (ddl; *J*_{6a,6b}* 10,5 Hz; *J*_{6a,5}* 6 Hz; H-6a); 3,68-3,51(m; H-2* e H-5*); 3,37 (tl; *J*_{3,2}=*J*_{3,4} 9 Hz; H-3*), 3,12 (tl; *J*_{4,3}=*J*_{4,5}* 9 Hz; H-4*); 2,36 (s; SO₂C₆H₄CH₃*); 2,24 (s; C₆H₄CH₃); 1,80 (s; NHCOCH₃).

* aproximadamente, * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ¹³C (δ, DMSO-*d*₆; 50 MHz): 169,3 (NHCOCH₃); 155,1 (C-7); 144,9 (C-11); 132,1 (C-14); 131,1 (C-10); 130,0 (C-13*); 129,7 (C-9*); 127,5 (C-12*); 116,5 (C-8); 99,1 (C-1); 73,6 (C-3*); 73,4 (C-5*); 69,8 (C-4*); 69,7 (C-6⁻); 55,3 (C-2*); 22,0 (NHCOCH₃);

21,0 ($\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3^*$); 20,1 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). \approx atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

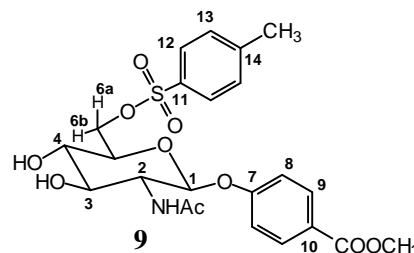
2-Acetamido-2-desoxi-6-O-(4-metilbenzenossulfonil)- β -D-glicopiranosídeo de 4-metoxicarbonilfenila (9)

Foi obtido 0,51 g (0,98 mmol), 77 % de rendimento, a partir de 0,46 g (1,35 mmol) de **7**, 17 mL de piridina e 0,9 g (4,73 mmol) de cloreto de *p*-toluenossulfonila, em 60 hs de reação.

F.M.: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_{10}\text{S}$; **M.M.:** 509 g/mol

Sólido branco. **F.F.:** 168,3-169,2 °C.

$[\alpha]_{\text{D}} - 24,9$ (*c* 1, MeOH).

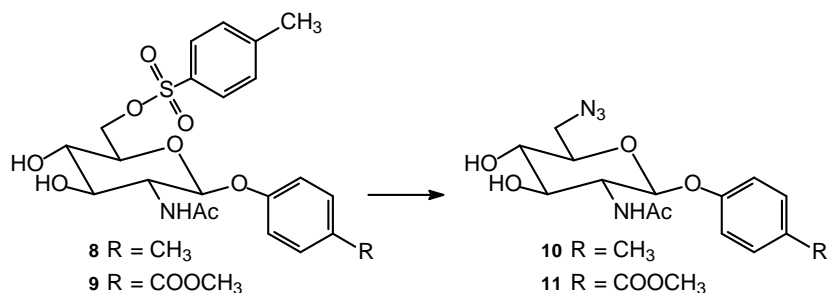


IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3372 ($\text{OH}_{\text{est.}}$), 2952, 2889 ($\text{CH sp}^3_{\text{est. alifático}}$), 1714 ($\text{C=O}_{\text{est.}}$), 1648 ($\text{C=O}_{\text{est. amida banda-I e C=C}_{\text{est. arom.}}$), 1606 ($\text{C=C}_{\text{est. arom.}}$), 1529 ($\text{NH}_{\text{def. angular amida banda-II}}$), 1508 ($\text{C=C}_{\text{est. arom.}}$), 1345 ($\text{S-O}_{2\text{est. assim.}}$), 1283 ($\text{C-C(=O)-O}_{\text{est. éster arom.}}$), 1231 ($\text{C-O-C}_{\text{est. assim. éter arom.}}$), 1175 ($\text{S-O}_{2\text{est. sim.}}$), 1112-1022 (O-C-C e $\text{C-O-C}_{\text{est. assim. açúcar}}$), 961 ($\text{S-O-C}_{\text{axial}}$), 768 ($\text{CH}_{\text{est. fora do plano de anel arom. p-substituído}}$).

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$; 200MHz): 7,88 (d; $J_{9,8}$ 8,6 Hz; H-9^*); 7,90-7,82 (m, NH^*); 7,70 (d; $J_{12,13}$ 8,2 Hz; H-12^*); 7,30 (d; $J_{13,12}$ 8,2 Hz; H-13^*); 7,00 (d; $J_{8,9}$ 8,6 Hz; H-8^*); 5,47 (d; $J_{\text{OH},4}$ 5,4 Hz; OH^*); 5,24 (d; $J_{\text{OH},3}$ 5,5 Hz; OH^*); 5,13 (d; $J_{1,2}$ 8,3 Hz; H-1); 4,29 (dl; $J_{6b,6a}$ 10,6 Hz; H-6b^*); 4,13 (dd; $J_{6a,6b}$ 10,6 Hz; $J_{6a,5}$ 6 Hz; H-6a^*); 3,82 (s; CH_3O); 3,69-3,61 (m; H-2^* , H-5^*); 3,48-3,37 (m; H-3 ou H-4^*); 3,23-3,12 (m; H-4 ou H-3^*); 2,32 (s; $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 1,80 (s; NHCOCH_3). * aproximadamente; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO-}d_6$; 50MHz): 169,4 (NHCOCH_3); 165,7 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{COOCH}_3$); 160,6 (C-7); 144,8 (C-11^*); 132,1 (C-14^*); 131,0 (C-9^*); 129,9 (C-13^*); 127,5 (C-12); 123,3 (C-10); 116,0 (C-8); 97,8 (C-1); 73,5 (C-5^* ; C-3^* ou C-4); 69,7 (C-4^* ou C-3); 69,5 (C-6^*); 55,1 (C-2^*); 51,9 (CH_3O); 23,0 (NHCOCH_3); 21,0 ($\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). \approx atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

6.1.5 Método geral para a preparação dos glicosídeos **10** e **11** (MCDONNELL *et al.*, 2004).



A um balão de 50 mL foi adicionado o derivado tosilado **8** ou **9** (TERANISHI, 2002) e azida de sódio em DMF anidra. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo e a mistura reagente mantida a 60 °C em banho de óleo, com agitação magnética. Após o término da reação, observado por CCDS (eluente: acetato de etila/metanol 9:1; reveladores: iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % e aquecimento a 120 °C), a mistura reagente foi concentrada por destilação a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluente: acetato de etila 100 %, acetato de etila/metanol 7:3, 6:4).

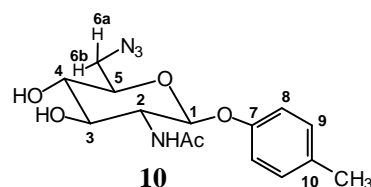
2-Acetamido-6-azido-2,6-didesoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**10**)

Foi obtido 0,36 g (1,07 mmol), 99 % de rendimento, a partir de 0,5 g (1,07 mmol) de **8**, 21 mL de DMF anidra e 0,49 g (7,54 mmol) de azida de sódio, em 16 hs de reação.

F.M.: C₁₅H₂₀N₄O₅; **M.M.:** 336 g/mol

Sólido branco. **F.F.:** 242,3-243,7 °C.

[α]_D - 57,1 (c 1, MeOH).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3398 (OH_{est.}), 2938, 2879 (CH sp³_{est. alifático}), 2099 (N_{3est.}), 1650 (C=O_{est. amida banda-I} e C=C_{est. arom.}), 1526 (NH_{def. angular amida banda-II}), 1507 (C=C_{est. arom.}), 1219 (C-O-C_{est. assim. de éter arom.}), 1115-1015 (O-C-C e C-O-C_{est. assim. açúcar}), 808 (CH_{def. angular fora do plano de anel arom. p-substituído}).

RMN de ¹H (δ, DMSO-*d*₆; 400MHz): 7,84 (d; $J_{\text{NH},2}^*$ 8,4 Hz; NH); 7,08 (d; $J_{9,8}$ 8,2 Hz; H-9); 6,84 (d; $J_{8,9}$ 8,2 Hz; H-8); 5,36 (d; $J_{\text{OH},4}$ 5,5 Hz; OH^{*}); 5,16 (d; $J_{\text{OH},3}$ 5,6 Hz; OH^{*}); 4,95 (d; $J_{1,2}$ 8,4 Hz; H-1); 3,65 (q; $J_{2,\text{NH}}=J_{2,1}=J_{2,3}^*$ 8,4 Hz; H-2^{*}); 3,51-3,41 (m; H-3^{*}, H-5^{*}, H-6a^{*} e H-6b^{*}); 3,15 (dt; $J_{4,3}=J_{4,5}$ 8,5 Hz; $J_{4,\text{OH}}$ 5,5 Hz; H-4^{*}); 2,22 (s; C₆H₄CH₃); 1,81 (s; NHCOCH₃). * aproximadamente; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 ; 50MHz): 169,3 (NHCOCH₃); 155,2 (C-7); 131,1 (C-10); 129,8 (C-9); 116,5 (C-8); 99,5 (C-1); 75,2 (C-5[□]); 73,5 (C-3[□]); 71,1 (C-4^{*}); 55,4 (C-2^{*}); 51,3 (C-6[≈]); 23,0 (NHCOCH₃); 23,1 (C₆H₄CH₃). [≈] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC; [□] atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMBC.

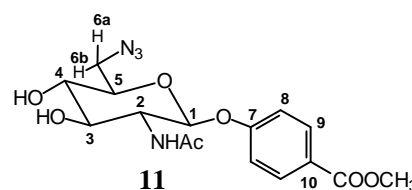
2-Acetamido-6-azido-2,6-didesoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metoxicarbonilfenila (11)

Foi obtido 0,29 g (0,76 mmol), 76 % de rendimento, a partir de 0,51 g (1,0 mmol) de **9**, 21 mL de DMF anidra e 0,46 g (7,07 mmol) de azida de sódio, em 119 hs de reação.

F.M.: C₁₆H₂₀N₄O₇; **M.M.:** 380 g/mol

Sólido branco. **F.F.:** 217,9-218,8°C.

[α]_D - 77,6 (*c* 1, MeOH).



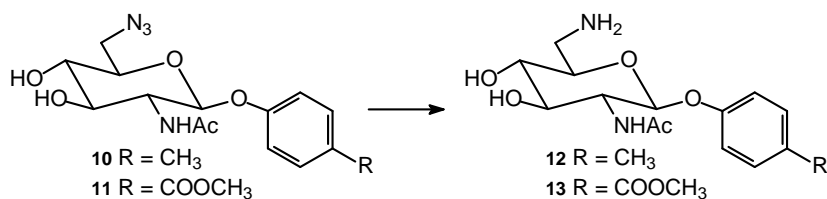
IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3274 (NH_{est.}), 2954, 2867 (CH sp³_{est. alifático}), 2109 (N_{3est.}), 1716 (C=O_{est.}), 1651 (C=O_{est. amida banda-I} e C=C_{est. arom.}), 1607 (C=C_{est. arom.}), 1540 (NH_{def. angular amida banda-II}), 1507 (C=C_{est. arom.}), 1279 (C-C(=O)-O_{est. éster arom.}), 1238 (C-O-C_{est. assim. éter arom.}), 1173 (O-C-C_{est. sim. éster}), 1113-1012 (O-C-C e C-O-C_{est. assim. açúcar}), 768 (CH_{def. angular fora do plano de anel arom. p-substituído}).

RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 ; 400MHz): 7,91 (d; $J_{9,8}$ 8,8 Hz; H-9); 7,86 (d; $J_{\text{NH},2}$ * 8,7 Hz; NH); 7,08 (d; $J_{8,9}$ 8,8 Hz; H-8); 5,42 (d; 5,5 Hz; OH); 5,21 (d; $J_{1,2}$ 8,7 Hz; H-1); 5,20 (d; 5,2 Hz; OH); 3,82 (s; CH₃O); 3,74 (ql; $J_{2,\text{NH}}^*=J_{2,1}=J_{2,3}$ 8,7 Hz; H-2^{*}); 3,64 (ddd; $J_{5,4}$ 9,1 Hz; $J_{5,6a}$ 6,7 Hz; $J_{5,6b}$ 2,5 Hz; H-5^{*}); 3,52 (ddl; $J_{6a,6b}$ 13,8 Hz; $J_{6b,5}$ * 2,5 Hz; H-6b^{*}); 3,51-3,40 (m; H-3^{*} e H-6a^{*}); 3,20 (dt; $J_{4,3}=J_{4,5}$ 9,1 Hz; $J_{4,\text{OH}}$ 5,5 Hz; H-4^{*}); 1,82 (s; NHCOCH₃).

* aproximadamente; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 ; 100MHz): 169,4 (NHCOCH₃); 165,7 (C₆H₄COOCH₃); 160,6 (C-7); 131,0 (C-9); 123,2 (C-10); 116,0 (C-8); 98,0 (C-1); 75,3 (C-5^{*}); 73,3 (C-3^{*}); 70,9 (C-4^{*}); 55,1 (C-2^{*}); 51,8 (CH₃O); 51,1 (C-6[≈]); 22,9 (NHCOCH₃). [≈] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

6.1.6 Método geral para a preparação dos glicosídeos **12** e **13** (MILKEREIT *et al.*, 2004).



Em um balão de 25mL de fundo redondo foi adicionado o derivado azido **10** ou **11** (MCDONNELL *et al.*, 2004) e o paládio/carvão (10 %) em metanol anidro. O balão foi fechado com septo de borracha e mantido sob agitação magnética. Gás nitrogênio foi introduzido no sistema. Em seguida, introduziu-se gás hidrogênio, permitindo-se a saída do nitrogênio por agulha de escape. A mistura reagente foi mantida sob atmosfera de hidrogênio, com agitação magnética. Após o término da reação, observado por CCDS (eluente: metanol 100 %; reveladores: iodo, solução etanólica de ninidrina 0,5 % p/v, solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % em aquecimento a 120 °C), o catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório.

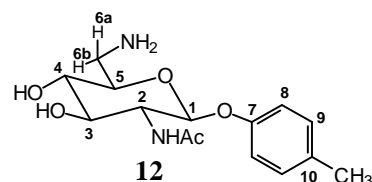
2-Acetamido-6-amino-2,6-didesoxi- β -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**12**)

Foi obtido 0,38 g (1,22 mmol), 94 % de rendimento, a partir de 0,44 g (1,32 mmol) de **10**, 12 mL de metanol anidro e 0,047 g de Pd/C (10 %), em 15 hs de reação.

F.M.: C₁₅H₂₂N₂O₅; **M.M.:** 310 g/mol

Sólido branco. **F.F.:** 214,8-216,5 °C.

[α]_D - 1,21 (c 1, MeOH).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3372, 3288 (NH_{est.}), 2961-2849 (CH sp³_{est.} alifático), 1654 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1542 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1509 (C=C_{est.} arom.), 1236 (C-O-C_{est.} assim. de éter arom.), 1066 (C-N_{est.}), 1042-1031 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 818 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. *p*-substituído).

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆; 200MHz): 7,81 (d; $J_{\text{NH},2}^*$ 8,3 Hz; N-H); 7,08 (d; $J_{9,8}$ 8,3 Hz; H-9); 6,83 (d; $J_{8,9}$ 8,3 Hz; H-8); 4,91 (d; $J_{1,2}$ 8,3 Hz; H-1); 3,64 (q; $J_{2,\text{NH}}=J_{2,1}=J_{2,3}^*$ 8,3 Hz; H-2); 3,40 (tl; $J_{3,4}=J_{3,2}$ 8,3 Hz; H-3^{*}); 3,16-3,07 (m; H-4^{*}; H-5^{*}; 2OH); 2,89 (dl; $J_{6b,6a}^*$; 13,1 Hz; H-6b); 2,62 (ddl; $J_{6a,6b}^*$ 13,1 Hz; $J_{6a,5}^*$ 5,7 Hz; H-6a); 2,22 (s; C₆H₄CH₃); 1,80 (s; NHC(O)CH₃). * aproximadamente; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 ; 50MHz): 169,2 (NHCOCH₃); 155,3 (C-7); 130,8 (C-10); 129,8 (C-9); 116,3 (C-8); 99,4 (C-1); 77,1 (C-5^{ax}); 73,9 (C-3^{ax}); 72,0 (C-4^{ax}); 55,5 (C-2^{ax}); 43,1 (C-6^{ax}); 23,0 (NHCOCH₃); 20,1 (C₆H₄CH₃). ^{ax} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMBC.

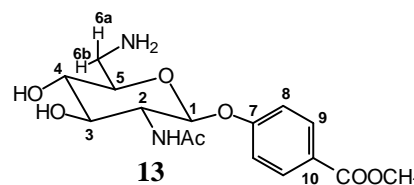
2-Acetamido-6-amino-2,6-didesoxi- β -D-glicopiranosídeo de 4-metoxicarbonilfenila (13)

Foi obtido 0,21 g (0,59 mmol), 98 % de rendimento, a partir de 0,17 g (0,57 mmol) de **11**, 7 mL de metanol anidro e 0,015 g de Pd/C (10 %), em 18 hs de reação.

F.M.: C₁₆H₂₂N₂O₇; **M.M.:** 354 g/mol

Sólido branco. **F.F.:** 199,4-200,6 °C.

[α]_D - 4,9 (*c* 1, MeOH).

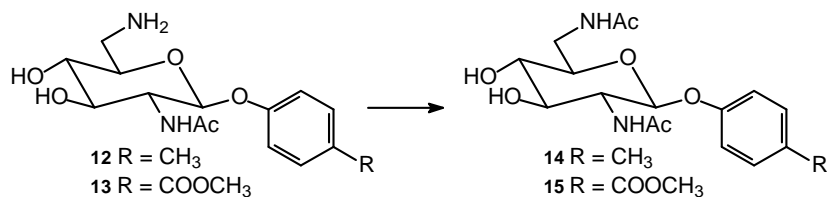


IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3268 (NH_{est.}), 2954, 2879 (CH_{est. arom e alifático}), 1716 (C=C_{est.}), 1649 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est. arom.}), 1606 (C=C_{est. arom.}), 1547 (NH_{def. angular amida banda-II}), 1508, 1434 (C=C_{est. arom.}), 1279 (C-C(=O)-O_{est. assim. éster arom.}), 1239 (C-O-C_{est. assim. éter arom.}), 1172 (O-C-C_{est. sim. éster}), 1068 (C-N_{est.}), 1028 (O-C-C e C-O-C_{est. assim. açúcar}), 768 (CH_{def. angular fora do plano de anel arom. p-substituído}).

RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 ; 200MHz): 7,90 (d; $J_{9,8}$ 8,7 Hz; H-9 e NH); 7,07 (d; $J_{8,9}$ 8,7 Hz; H-8); 5,12 (d; $J_{1,2}$ 8,4 Hz; H-1); 4,53 (sl, 2OH, NH₂); 3,80 (s; CH₃O); 3,80-3,65 (qls[•]; $J_{2,1}=J_{2,3}=J_{2,\text{NH}}^*$ 8,4 Hz; H-2[•]); 3,49-3,39 (m; H-3[•] e H-5[•]); 3,16 (tl; $J_{4,3}=J_{4,5}^*$ 8,4 Hz; H-4[•]); 2,99 (ddl; $J_{6b,6a}$ 13,3 Hz; H-6b[•]); 2,71 (ddl; $J_{6a,6b}^*$ 13,3 Hz; $J_{6a,5}^*$ 7 Hz; H-6a[•]); 1,80 (s; NHCOCH₃). [•] aproximadamente; [•] quarteto largo sobreposto (H-2); [•] atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 ; 100MHz): 169,4 (NHCOCH₃); 165,8 (C₆H₄COOCH₃); 160,9 (C-7); 131,2 (C-9); 123,2 (C-10); 116,0 (C-8); 98,4 (C-1); 76,2 (C-5[•]); 73,6 (C-3[•]); 71,8 (C-4[•]); 55,3 (C-2[•]); 51,9 (CH₃O); 42,1 (C-6[≈]); 23,0 (NHCOCH₃). [≈] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; [•] atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

6.1.7 Método geral para a preparação dos glicosídeos **14** e **15** (adaptado de ONODERA & KITAOKA, 1960).



A um balão de fundo redondo de 25 mL contendo o derivado amino **12** ou **13** (MILKEREIT *et al.*, 2004) em metanol sob banho de gelo, foi adicionado anidrido acético. O balão foi tampado com septo de borracha e a mistura de reação mantida sob agitação magnética em. Após o término da reação, observado por CCDS (eluente: metanol 100 %; reveladores: iodo, solução etanólica de ninidrina 0,5 % p/v, solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % e aquecimento a 120 °C), adicionou-se solução de metóxido de sódio em metanol recém preparada, até pH = 10. A mistura reagente foi deixada em agitação por 5 minutos e neutralizada com resina amberlite IRA-120, filtrada a vácuo e concentrada em evaporador rotatório.

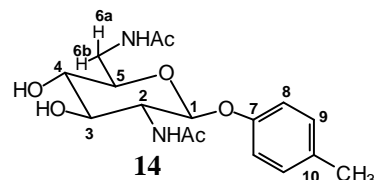
2,6-Diacetamido-2,6-dideoxi- β -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**14**)

Foi obtido 0,63 g (1,8 mmol), 100 % de rendimento, a partir de 0,56 g (1,8 mmol) de **12**, 15 mL de metanol e 0,43 mL (4,63 mmol) de anidrido acético, em 20 minutos de reação.

F.M.: C₁₇H₂₄N₂O₆; **M.M.:** 352 g/mol

Sólido bege. **F.F.:** 217,0-218,8 °C.

[α]_D - 10,3 (*c* 1, MeOH).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3433 (OH_{est.}), 3294 (NH_{est.}), 1653 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1615 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1547 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1510 (C=C_{est.} arom.), 1370 (CH sp³_{def.} angular sim.), 1229 (C-O-C_{est.} assim. de éter arom.), 1073 (C-N_{est.}), 1051-1015 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar).

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆; 200MHz): 7,99 (ta[•]; NH₂^{*}); 7,92 (d; J_{NH_2} ^{*} 8,4 Hz; NH₂^{*}); 7,06 (d; $J_{9,8}$ 8,3 Hz; H-9); 6,81 (d; $J_{8,9}$ 8,3 Hz; H-8); 5,69 (sl; OH); 4,82 (d; $J_{1,2}$ 8,4 Hz; H-1); 3,65 (ql; $J_{2,1}=J_{2,3}=J_{2,\text{NH}}$ ^{*} 8,4 Hz; H-2); 3,50-3,31 (m; H-3^{*}, H-5, H-6b^{*} e OH); 3,19-3,08 (dds[•]; $J_{6a,5}$ 6,5 Hz; H-6a^{**}); 3,04 (tl; $J_{4,3}=J_{4,5}$ ^{*} 8,4 Hz; H-4); 2,22 (s; C₆H₄CH₃); 1,83 (s; NHCOCH₃); 1,79 (s; NHCOCH₃). * aproximadamente; [•] tripleto aparente (NH) e duplete duplo

sobreposto (H-6a); * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 ; 50MHz): 169,7 (NHCOCH₃); 169,2 (NHCOCH₃); 155,4 (C-7); 130,8 (C-9); 129,7 (C-10); 116,3 (C-8); 99,6 (C-1); 74,4 (C-3 ou C-5); 73,5 (C-5 ou C-3); 72,1 (C-4*); 55,4 (C-2*); 40,2 (C-6[~]); 23,0 (NHCOCH₃); 22,5 (NHCOCH₃); 20,1 (C₆H₄CH₃). [~] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

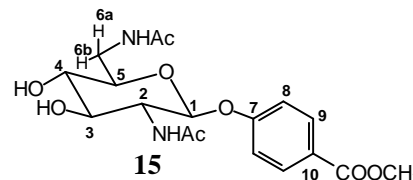
2,6-Diacetamido-2,6-didesoxi- β -D-glicopiranosídeo de 4-metoxicarbonilfenila (**15**)

Foi obtido 0,16 g (0,40 mmol), 96 % de rendimento, a partir de 0,15 g (0,42 mmol) de **13**, 3 mL de metanol e 0,1 mL (1,08 mmol) de anidrido acético, em 20 minutos de reação.

F.M.: C₁₈H₂₄N₂O₈; **M.M.:** 396 g/mol

Sólido bege. **F.F.:** 202,1- 203,1 °C.

[α]_D - 12,7 (*c* 1, MeOH).



V ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3276 (NH_{est.}), 2954 (CH sp³_{est. alifático}), 1716 (C=O_{est.}), 1652 (C=O_{est. amida} banda-I e C=C_{est. arom.}), 1607 (C=O_{est. amida} banda-II e C=C_{est. arom.}), 1544 (NH_{def. angular amida} banda-II), 1508, 1433 (C=C_{est. arom.}), 1371 (CH sp³_{def. angular sim.}), 1279 (C-C(=O)-O_{est. assim. éster arom.}), 1236 (C-O-C_{est. assim. de éter arom.}), 1071 (C-N_{est.}), 1044, 1013 (O-C-C e C-O-C_{def. angular assim. açúcar}), 768 (CH_{def. angular fora do plano de anel arom. p-substituído}).

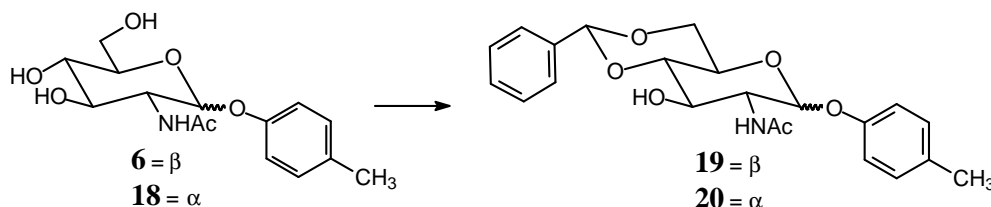
RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 ; 200MHz): 7,97 (dl; $J_{\text{NH},2}=J_{\text{NH},6a}=J_{\text{NH},6e}$ * 8,4 Hz; 2NH); 7,89 (d; $J_{9,8}$ 8,7 Hz; H-9); 7,03 (d; $J_{8,9}$ 8,7 Hz; H-8); 5,76 (sl; OH); 5,04 (d; $J_{1,2}$ 8,4 Hz; H-1); 3,81 (s; CH₃O); 3,81-3,65 (qls*; $J_{2,1}=J_{2,3}=J_{2,\text{NH}}$ * 8,4 Hz; H-2*); 3,48-3,39 (m; H-3*, H-5, H-6* e OH); 3,17-3,02 (m; H-6* e H-4*); 1,82 (s; NHCOCH₃); 1,79 (s; NHCOCH₃). *

aproximadamente; * quarteto largo sobreposto (H-2); * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 ; 50MHz): 169,8 (NHCOCH₃); 169,3 (NHCOCH₃); 165,8 (C₆H₄COOCH₃); 161,0 (C-7); 131,1 (C-9); 123,1 (C-10); 116,0 (C-8); 98,5 (C-1); 74,6 (C-3 ou C-5); 73,4 (C-5 ou C-3); 71,9 (C-4*); 55,2 (C-2*); 51,9 (OCH₃); 40,1 (C-6[~]); 23,0

(NHCOCH₃); 22,4 (NHCOCH₃). ≈ atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

6.1.8 Método geral para a preparação dos glicosídeos **19** e **20** (ROTH & PIGMAN, 1960).



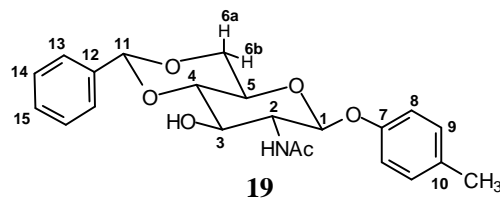
A um balão de 50 mL foram adicionados benzaldeído e cloreto de zinco. O sistema foi protegido da umidade com tubo de cloreto de cálcio. A mistura reagente foi submetida a agitação magnética vigorosa por cerca de 15 minutos, até a formação de uma pasta branca. Em seguida, foram adicionados o derivado **6** ou **18** (VOCADLO, 2005) e mais benzaldeído. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente até o término da reação, conforme avaliado por CCDS (eluente: acetato de etila/metanol 5 %; reveladores: iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % e aquecimento a 120 °C). A mistura reagente foi lavada com água destilada e éter de petróleo, alternadamente, até a formação de um precipitado branco, o qual foi recolhido por filtração a vácuo e lavado com pequenas porções, alternadas, de água destilada e éter de petróleo e transferido para dessecador. **F.M.:** C₂₂H₂₅NO₆; **M.M.:** 399 g/mol.

2-Acetamido-4,6-O-benzilideno-2-desoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**19**)

Foi obtido 0,91 g (2,28 mmol), 89 % de rendimento, a partir de 0,8 g (2,57 mmol) de **6** e 3,4 mL de benzaldeído (3,53 g; 33,32 mmol) em 2,4 mL de benzaldeído (2,496 g; 23,52 mmol) e 1 g (7,33 mmol) de cloreto de zinco

Sólido branco. **F.F.:** 278,5-281,2 °C.

[α]_D - 25,3 (c 1; DMSO).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3406 (OH_{est.}), 3276 (NH_{est.}), 3106-2880 (CH_{est.} arom. e alifático), 1639 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1544 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1508 (C=C_{est.} arom.), 1369 (CH sp³ def. angular sim.), 1238 (C-O-C_{est.} assim. de éter arom.), 1086 (C-O-C_{est.} assim. éter), 1030, 1008 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. de açúcar) 811 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. *p*-substituído), 751, 696 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. monosubstituído).

RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 ; 200MHz): 7,95 (d; $J_{\text{NH},2}$ 8,0 Hz; NH); 7,53-7,36 (m; C_6H_5); 7,09 (d; $J_{9,8}$ 8,4 Hz; H-9); 6,88 (d; $J_{8,9}$ 8,4 Hz; H-8); 5,62 (s; H-11); 5,43 (d; $J_{\text{OH},3}$ 4,8 Hz; OH); 5,12 (d; $J_{1,2}$ 7,7 Hz; H-1); 4,22 (m; H-6 *); 3,83-3,75 (m; H-2 * ; H-3 * ; H-6 *); 3,61-3,54 (m; H-4; H-5 *); 2,23 (s; $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 1,82 (s; NHCOCH_3). * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

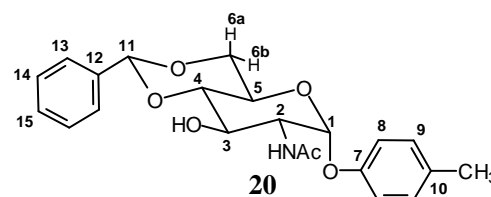
RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 ; 50MHz): 169,3 (NHCOCH_3); 155,1 (C-7); 137,7 (C-12); 131,2 (C-10); 129,8 (C-9); 128,90 (C-15); 128,0 (C-13 *); 126,3 (C-14 *); 116,5 (C-8); 100,7 (C-11 *); 99,8 (C-1); 81,0 (C-4 *); 70,2 (C-3 *); 67,7 (C-6 $^{\sim}$); 66,0 (C-5 *); 56,25 (C-2 *); 23,0 (NHCOCH_3); 20,1 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). $^{\sim}$ atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

2-Acetamido-4,6-O-benzilideno-2-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**20**)

Foi obtido 0,52 g (1,30 mmol), 81 % de rendimento, a partir de 0,5 g (1,71 mmol) de **18** e 2,16 mL (2,24 g; 21,16 mmol) de benzaldeído em 0,44 mL (0,45 g; 4,31 mmol) de benzaldeído e 0,65 g (4,76 mmol) de cloreto de zinco, em 17 horas de reação.

Sólido branco. F.F.: 246,1-247,4 °C.

$[\alpha]_{\text{D}} +150$ (c 0,4; DMSO).



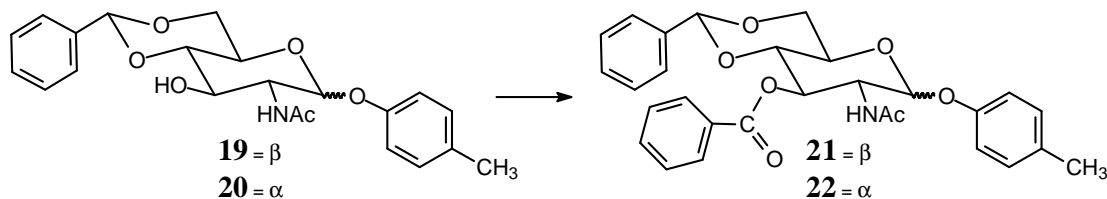
IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3408 ($\text{OH}_{\text{est.}}$), 3284 ($\text{NH}_{\text{est.}}$), 3186-2867 ($\text{CH}_{\text{est.}}$ arom. e alifático), 1631 ($\text{C}=\text{O}_{\text{est.}}$ amida banda-I e $\text{C}=\text{C}_{\text{est.}}$ arom.), 1548 ($\text{NH}_{\text{def.}}$ angular amida banda-II), 1509, 1452 ($\text{C}=\text{C}_{\text{est.}}$ arom.), 1374 ($\text{CH sp}^3_{\text{def.}}$ angular sim.), 1225 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{est.}}$ assim. de éter arom.), 1085 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{est.}}$ assim. éter), 1029, 1001 ($\text{O}-\text{C}-\text{C}$ e $\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{est.}}$ assim. açúcar), 817 ($\text{CH}_{\text{def.}}$ angular fora do plano de anel arom. *p*-substituído), 749, 696 ($\text{CH}_{\text{def.}}$ angular fora do plano de anel arom. monosubstituído).

RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 ; 200MHz): 8,19 (dl; $J_{\text{NH},2}^*$ 7,0 Hz; NH); 7,45-7,38 (m; C_6H_5); 7,11 (dl; $J_{9,8}$ 7,9 Hz; H-9); 6,95 (dl; $J_{8,9}$ 7,9 Hz; H-8); 5,64 (s; H-11); 5,40-5,37 (sl; H-1; OH); 4,06-3,57 (m; H-2; H-3; H-4; H-5; H-6a; H-6b); 2,24 (s; $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 1,88 (s; NHCOCH_3). * aproximadamente.

RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 ; 50MHz): 169,8 (NHCOCH_3); 154,5 (C-7); 137,6 (C-12); 131,5 (C-10); 130,0 (C-9); 128,9 (C-15); 128,0 (C-13); 126,4 (C-14); 117,2 (C-8); 100,9

(C-11); 97,1 (C-1); 81,8 (C-4); 67,9 (C-6); 67,2 (C-3); 63,5 (C-5); 54,2 (C-2); 22,5 (NHCOCH₃); 20,2 (C₆H₄CH₃).

6.1.9 Método geral para a preparação dos glicosídeos **21** e **22** (PRADO, 1991).



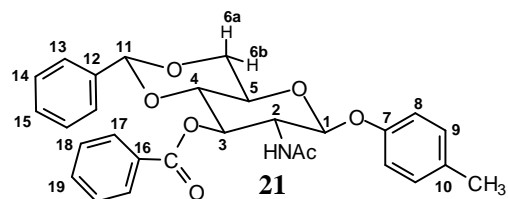
A um balão de 50 mL foi adicionado o derivado **19** ou **20** (ROTH & PIGMAN, 1960) em piridina anidra sob agitação magnética. O sistema foi protegido da umidade com tubo de cloreto de cálcio. Em seguida, em banho de gelo, adicionou-se cloreto de benzoíla, lentamente. Após o término da reação, observado por CCDS (eluente: acetato de etila/hexano 1:1; reveladores: iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % e aquecimento a 120 °C), a mistura reagente foi vertida em gelo pilado sob agitação magnética, acidificada (sol. HCl 1:3) até pH 1 e deixado em repouso por cerca de 2 horas. O material precipitado foi recolhido por filtração à vácuo, lavado com água destilada e secada no dessecador. **F.M.**: C₂₉H₂₈NO₇; **M.M.**: 502 g/mol.

2-Acetamido-4,6-O-benzilideno-3-O-benzoil-2-desoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**21**)

Foram obtidos 1,26 g (2,51 mmol), 100 % rendimento, a partir de 1 g (2,51 mmol) de **19**, 15 mL de piridina anidra a 0 °C e 0,9 mL (1,09 g; 6,96 mmol) de cloreto de benzoíla, em 4 hs de reação.

Sólido branco. **F.F.**: 296,1-297,4 °C.

[α]_D - 26,63 (c 1; CHCl₃).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3275 (NH_{est.}), 3096-2882 (CH_{est.} arom. e alifático), 1726 (C=O_{est.}), 1668 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1558 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1510, 1451 (C=C_{est.} arom.), 1270 (C-C(=O)-O_{est.} assim. éster arom.), 1230 (C-O-C_{est.} assim. éter), 1178 (O-C-C_{est.} assim. éster), 1091-1013 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 815 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. *p*-substituído), 706, 698 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. monosubstituído).

RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 ; 200MHz): 8,20 (d; $J_{\text{NH},2}$ 9,2 Hz; NH); 7,94 (dl; $J_{17,18}^*$ 7,5 Hz; H-17); 7,65 (tl; $J_{19,18}^*$ 7,5 Hz; H-19); 7,52 (tl; $J_{18,17}^*=J_{18,19}^*$ 7,5 Hz; H-18); 7,33 (s; C_6H_5); 7,11 (d; $J_{9,8}$ 8,4 Hz; H-9); 6,94 (d; $J_{8,9}$ 8,4 Hz; H-8); 5,67 (s; H-11); 5,50 (t; $J_{3,2}=J_{3,4}$ 9,7 Hz; H-3 *); 5,38 (d; $J_{1,2}$ 8,4 Hz; H-1); 4,32-4,18 (m; H-2; H-6 *); 4,02 (tl; $J_{4,3}=J_{4,5}^*$ 9,7 Hz; H-4); 3,88-3,81 (m; H-5; H-6 *); 2,24 (s; $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 1,68 (s; NHCOCH_3). * aproximadamente; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

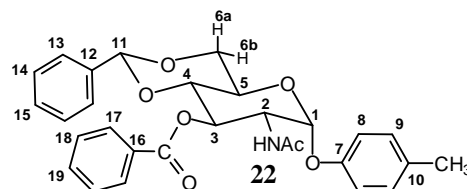
RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 ; 50MHz): 169,4 (NHCOCH_3); 165,3 (COC_6H_5); 154,8 (C-7); 137,2 (C-12); 133,5 (C-19 *); 131,6 (C-10); 129,9 (C-9 *); 129,3 (C-17 *); 129,3 (C-16 *); 128,9 (C-15 *); 128,7 (C-18 *); 128,1 (C-13 *); 126,0 (C-14 *); 116,6 (C-8 *); 100,3 (C-11 *); 99,1 (C-1); 78,1 (C-4 *); 72,5 (C-3 *); 67,6 (C-6 *); 65,80 (C-5 *); 53,7 (C-2 *); 22,6 (NHCOCH_3); 20,1 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). * atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

2-Acetamido-4,6-O-benzilideno-3-O-benzoil-2-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (22)

Foram obtidos 1,96 g (3,90 mmol), 99 % rendimento, a partir de 1,57 g (3,93 mmol) de **20**, 23 mL de piridina anidra a 0 °C e 1,27 mL (1,54 g; 9,84 mmol) de cloreto de benzoila, em 24 hs de reação.

Sólido branco. **F.F.**: 194,2-196,7 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 53$ (c 1; CHCl_3).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3280 ($\text{NH}_{\text{est.}}$), 3067-2876 ($\text{CH}_{\text{est.}}$ arom. e alifático), 1727 ($\text{C}=\text{O}_{\text{est.}}$), 1664, 1644 ($\text{C}=\text{O}_{\text{est.}}$ amida banda-I e $\text{C}=\text{C}_{\text{est.}}$ arom.), 1541 ($\text{NH}_{\text{def.}}$ angular amida banda-II), 1509, 1450 ($\text{C}=\text{C}_{\text{est.}}$ arom.), 1372 ($\text{CH sp}^3_{\text{def.}}$ angular sim.), 1266 ($\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}_{\text{est.}}$ assim. éster arom.), 1092 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{est.}}$ assim. éter), 1027-966 ($\text{O}-\text{C}-\text{C}$ e $\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{est.}}$ assim. açúcar), 814 ($\text{CH}_{\text{def.}}$ angular fora do plano de anel arom. p -substituído), 705, 696 ($\text{CH}_{\text{def.}}$ angular fora do plano de anel arom. monosubstituído).

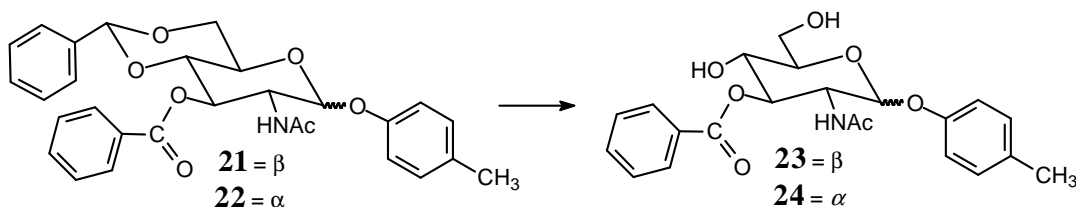
RMN de ^1H (δ , CDCl_3 ; 200MHz): 8,04 (dl; $J_{17,18}^*$ 7,0 Hz; H-17); 7,55 (tl; $J_{19,18}^*$ 7,0 Hz; H-19); 7,46-7,24 (m; H-18 e C_6H_5); 7,11 (d; $J_{9,8}$ 8,5 Hz; H-9); 6,96 (d; $J_{8,9}$ 8,5 Hz; H-8); 6,18 (d; $J_{\text{NH},2}$ 9,3 Hz; NH); 5,81 (t; $J_{3,2}=J_{3,4}^*$ 9,3 Hz; H-3 *); 5,89 (d; $J_{1,2}$ 3,5 Hz; H-1); 5,56 (s; H-11); 4,69 (dtl; $J_{2,\text{NH}}=J_{2,3}^*$ 9,3 Hz; $J_{2,1}^*$ 3,5 Hz; H-2); 4,24 (dd; $J_{6b,6a}$ 9,6 Hz; $J_{6b,5}$

4,6 Hz; H-6b^{*}); 4,11 (dd; $J_{5,4}$ * 9,3 Hz; $J_{5,6b}$ * 4,6 Hz; H-5^{*}); 3,97 (t; $J_{4,3}=J_{4,5}$ 9,3 Hz; H-4^{*}); 3,78 (t; $J_{6a,5}=J_{6a,6b}$ 9,6 Hz; H-6a^{*}) 2,30 (s; C₆H₄CH₃); 1,85 (s; NHCOCH₃).

* aproximadamente; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 50MHz): 170,4 (NHCOCH₃); 167,2 (COC₆H₅); 154,0 (C-7); 137,0 (C-12); 133,5 (C-19^{*}); 132,6 (C-10); 130,3 (C-9^{*}); 130,0 (C-17^{*}); 129,5 (C-16^{*}); 129,2 (C-15^{*}); 128,6 (C-18^{*}); 128,3 (C-13^{*}); 126,3 (C-14^{*}); 116,6 (C-8^{*}); 101,7 (C-11^{*}); 96,8 (C-1); 79,4 (C-4^{*}); 70,7 (C-3^{*}); 68,9 (C-6[≈]); 63,8 (C-5^{*}); 52,8 (C-2^{*}); 23,2 (NHCOCH₃); 20,7 (C₆H₄CH₃). [≈] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

6.1.10 Método para a preparação dos glicosídeos **23** e **24** (HILL *et al.*, 1968).



- Método para a preparação do glicosídeo **23**:

A um balão de 250 mL de fundo redondo foram adicionados o derivado benzoilado **21** (PRADO, 1991) e paládio/carvão (10 %) em metanol anidro. O balão foi fechado com septo de borracha e a mistura mantida sob agitação magnética. Gás nitrogênio foi introduzido no sistema. Em seguida, introduziu-se gás hidrogênio, permitindo-se a saída do nitrogênio por agulha de escape. A mistura reagente foi mantida sob atmosfera de hidrogênio, com agitação magnética. Após o término da reação, observado por CCDS (eluente: acetato de etila/hexano 1:1; reveladores: iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % em aquecimento a 120 °C), o catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório.

- Método para a preparação do glicosídeo **24** (HILL *et al.*, 1968).

Em um recipiente acoplado ao hidrogenador foram adicionados o derivado benzoilado **22** (PRADO, 1991) e paládio/carvão (10 %) em metanol anidro. Em seguida, o recipiente foi fechado com uma rolha e adaptado a agitação mecânica do hidrogenador.

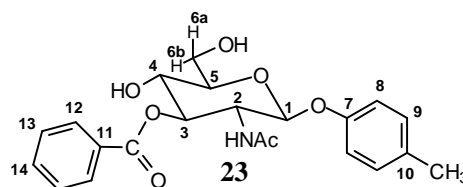
Gás nitrogênio foi introduzido no sistema. Logo após, introduziu-se gás hidrogênio, após o escape do gás nitrogênio pelo hidrogenador. A mistura reagente foi mantida sob atmosfera de hidrogênio à 15 torr, com agitação mecânica. Após o término da reação, observado por CCDS (eluente: acetato de etila/hexano 1:1; reveladores: iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % em aquecimento a 120 °C), o catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório. **F.M.:** C₂₂H₂₅NO₇; **M.M.:** 415 g/mol.

2-Acetamido-3-O-benzoil-2-desoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (23)

Foram obtidos 1,24 g (2,99 mmol), 100 % de rendimento, a partir de 1,5 g (2,99 mmol) de **21**, 150 mL de metanol anidro e 0,36 g de Pd/C (10 %), em 24 hs de reação.

Sólido branco. **F.F.:** 190,3-192,5 °C.

[α]_D + 50 (c 1; CH₃OH).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3393 (OH_{est.}), 3274 (NH_{est.}), 3064-2862 (CH_{est.} arom. e alifático), 1724 (C=O_{est.}), 1654 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1539 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1507, 1450 (C=C_{est.} arom.), 1283, 1267 (C-C(=O)-O_{est.} assim. éster arom.), 1219 (C-O-C_{est.} assim. éter arom.), 1119-1026 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 714 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. monossubstituído).

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆; 200MHz): 8,04 (d; $J_{\text{NH},2}$ 9,2 Hz; NH); 7,96 (d; $J_{12,13}$ 7,3 Hz; H-12); 7,65 (tl; $J_{14,13}^*$ 7,3 Hz; H-14); 7,52 (tl; $J_{13,12}=J_{13,14}^*$ 7,3 Hz; H-13); 7,10 (d; $J_{9,8}$ 8,2 Hz; H-9); 6,91 (d; $J_{8,9}$ 8,2 Hz; H-8); 5,50 (sl; OH^{*}); 5,23 (d; $J_{1,2}$ 8,3 Hz; H-1); 5,18 (tas^{*}; H-3^{*}); 4,75 (sl; OH^{*}); 4,05 (qa^{*}; H-2); 3,78-3,38 (m; H-4; H-5; H-6a e H-6b); 2,24 (s; C₆H₄CH₃); 1,65 (s; NHCOCH₃). * aproximadamente; ^{*} tripleto aparente sobreposto (H-3) e quarteto aparente (H-2); ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆; 50MHz): 169,1 (NHCOCH₃); 165,5 (COC₆H₅); 155,2 (C-7); 133,1 (C-14); 131,1 (C-10); 130,0 (C-11); 129,7 (C-9); 129,3 (C-12^{*}); 128,5 (C-13^{*}); 116,5 (C-8); 98,7 (C-1); 76,8 (C-5^{*}); 76,6 (C-3^{*}); 67,8 (C-4^{*}); 60,3 (C-6[~]); 53,4 (C-2); 22,6 (NHCOCH₃); 20,1 (C₆H₄CH₃). [~] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135;

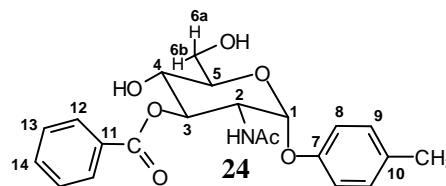
^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

2-Acetamido-3-O-benzoil-2-desoxi- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**24**)

Foi obtido 0,29 g (0,70 mmol), 100 % de rendimento, a partir de 0,35 g (0,70 mmol) de **22**, 34 mL de metanol anidro e 0,083 g de Pd/C (10 %), em 8 hs de reação.

Sólido branco. F.F.: 76,7-77,1 °C.

$[\alpha]_D^{25} + 132$ (c 1; CH₃OH).

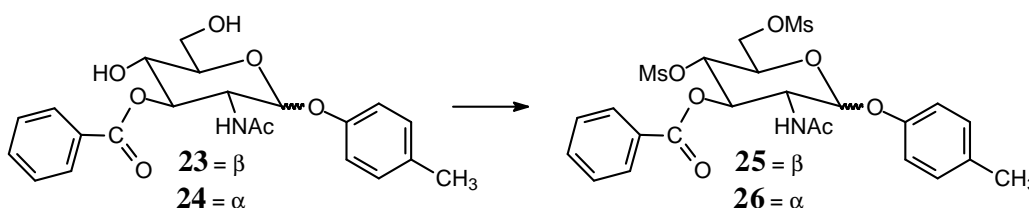


IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3290 (OH_{est.}), 3186-2926 (CH_{est.} arom. e alifático), 1706 (C=O_{est.}), 1657 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1543 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1508, 1450 (C=C_{est.} arom.), 1372 (CH sp³_{def.} angular sim.), 1268 (C-C(=O)-O_{est.} éster arom.), 1221 (C-O-C_{est.} assim. éter arom.), 1115-1025 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim.), 816 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. *p*-substituído), 709 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. monosubstituído).

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆; 200MHz): 8,10 (d; $J_{\text{NH},2}$ 9,3 Hz; NH); 7,96 (dl; $J_{12,13}^*$ 7,5 Hz; H-12); 7,65 (tl; $J_{14,13}^*$ 7,5 Hz; H-14); 7,52 (tl; $J_{13,12}^* = J_{13,14}^*$ 7,5 Hz; H-13); 7,16-7,06 (m; H-8; H-9); 5,51-5,42 (ms[•]; H-3); 5,50 (d; $J_{\text{OH},4}$ 6,0 Hz; OH^{*}); 5,36 (d; $J_{1,2}$ 3,2 Hz; H-1); 4,68 (tl; $J_{\text{OH},6}^*$ 5,5 Hz; OH); 4,36 (dts[•]; $J_{2,\text{NH}} = J_{2,3}^*$ 9,3 Hz ; $J_{2,1}^*$ 3,2 Hz; H-2); 3,72-3,61 (m; H-4; H-5; H-6a e H-6e); 2,25 (s; C₆H₄CH₃); 1,72 (s; NHCOCH₃). * aproximadamente; [•] multiplete sobreposto (H-3) e duplete triplo sobreposto (H-2); ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆; 50MHz): 169,8 (NHCOCH₃); 165,6 (COC₆H₅); 154,6 (C-7); 133,1 (C-14); 131,5 (C-10); 130,1 (C-11); 129,8 (C-9); 129,2 (C-12); 128,6 (C-13); 117,5 (C-8); 97,2 (C-1); 74,2 (C-3 ou C-5); 73,6 (C-5 ou C-3); 67,9 (C-4); 60,1 (C-6[~]); 51,2 (C-2); 22,2 (NHCOCH₃); 20,22 (C₆H₄CH₃). [~] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135.

6.1.11 Método geral para a preparação dos glicosídeos **25** e **26** (ALI *et al.*, 1968).



Em um balão de 25 mL contendo uma mistura do derivado desprotegido **23** ou **24** (Hill *et al.*, 1968) em piridina a 0 °C, protegida da umidade, foi adicionado cloreto de metanossulfonila. A mistura reagente foi mantida a 0 °C sob agitação magnética até o término da reação, conforme avaliado por CCDS (eluente: acetato de etila/hexano 1:1; reveladores: iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % e aquecimento a 120 °C). A mistura reagente foi vertida em gelo pilado sob agitação magnética e acidificada (sol. HCl 1:3) até pH 1.

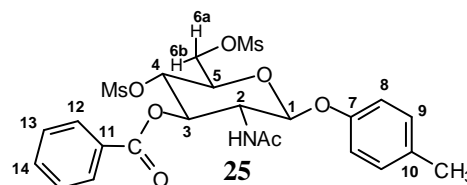
F.M.: C₂₄H₂₉NO₁₁S₂; **M.M.:** 571,2 g/mol

2-Acetamido-3-O-benzoil-2-desoxi-4,6-di-O-metanossulfonil-β-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (25)

Após a acidificação conforme descrito no item anterior, o material foi extraído com clorofórmio (3x40 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada e resfriada de bicarbonato de sódio e, em seguida, com água destilada resfriada, até pH 7, seca com sulfato de sódio e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto da reação foi recristalizado em álcool isopropílico a quente. Foram obtidos 2,09 g (3,66 mmol), 78 % de rendimento, a partir de 1,95 g (4,70 mmol) de **23**, 15,5 mL de piridina a 0 °C e 0,66 mL (0,98 g; 8,56 mmol) de cloreto de mesila, em 20 minutos de reação.

Sólido branco. **F.F.:** 168,6-169,7 °C.

[α]_D + 4,23 (*c* 1; CHCl₃).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3307 (NH_{est.}), 3036-2806 (CH_{est.} arom. e alifático), 1733 (C=O_{est.}), 1668 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1511 (C=C_{est.} arom.), 1365 (CH sp³_{def.} angular sim.), 1344 (S-O_{2est.} assim.), 1272 (C-C(=O)-O_{est.} assim. éster arom.), 1224 (C-O-C_{est.} assim. éter arom.), 1180 (S-O_{2est.} sim.), 1070-943 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 712 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. monosubstituído).

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆; 200MHz): 8,20 (d; $J_{\text{NH},2}$ 9,0 Hz; NH); 7,97 (d; $J_{12,13}^*$ 7,5 Hz; H-12); 7,66 (tl; $J_{14,13}^*$ 7,5 Hz; H-14); 7,52 (t; $J_{13,12}=J_{13,14}^*$ 7,5 Hz; H-13); 7,12 (d; $J_{9,8}$ 8,3 Hz; H-9); 6,94 (d; $J_{8,9}$ 8,3 Hz; H-8); 5,57 (t; $J_{3,2}=J_{3,4}$ 9,7 Hz; H-3^{*}); 5,43 (d; $J_{1,2}$ 8,3 Hz; H-1); 4,93 (t; $J_{4,3}=J_{4,5}^*$ 9,7 Hz; H-4^{*}); 4,54-4,32 (m; H-5^{*}; H-6a; H-6b); 4,27-4,12 (qa[•]; H-2^{*}); 3,15 (s; SO₂CH₃); 3,13 (s; SO₂CH₃); 2,24 (s; C₆H₄CH₃); 1,66 (s; NHCOCH₃).

* aproximadamente; • quarteto aparente (H-2); ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

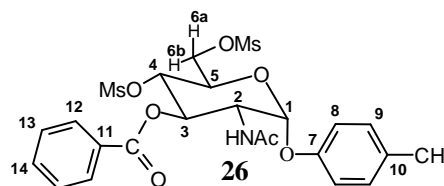
RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 ; 50MHz): 169,6 (NHCOCH₃); 165,2 (COC₆H₅); 154,7 (C-7[□]); 133,5 (C-14^{*}); 131,8 (C-10^{*}); 129,9 (C-9^{*}); 129,5 (C-12^{*}); 129,2 (C-11); 128,6 (C-13^{*}); 116,6 (C-8^{*}); 98,0 (C-1^{*}); 74,1 (C-4^{*}); 72,6 (C-3^{*}); 70,5 (C-5^{*}); 67,7 (C-6[◊]); 53,5 (C-2^{*}); 38,2 (SO₂CH₃[◊]); 37,0 (SO₂CH₃); 22,6 (NHCOCH₃); 20,2 (C₆H₄CH₃). [◊] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC; [□] atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMBC.

2-Acetamido-3-O-benzoil-2-desoxi-4,6-di-O-metanossulfonil- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (26)

Após acidificação conforme descrito no item anterior, a mistura foi deixada em repouso e o precipitado formado foi recolhido por filtração, lavado com água destilada, seca com sulfato de sódio e deixado no dessecador. Foram obtidos 1,3 g (2,27 mmol), 87 % de rendimento a partir de 1,08 g (2,60 mmol) de **24**, 13,5 mL de piridina a 0 °C e 1 mL de cloreto de mesila (1,48 g; 12,92 mmol), em 6 hs de reação.

Sólido branco. **F.F.**: 112,8-113,8 °C.

[α]_D + 108 (*c* 1; CHCl₃).



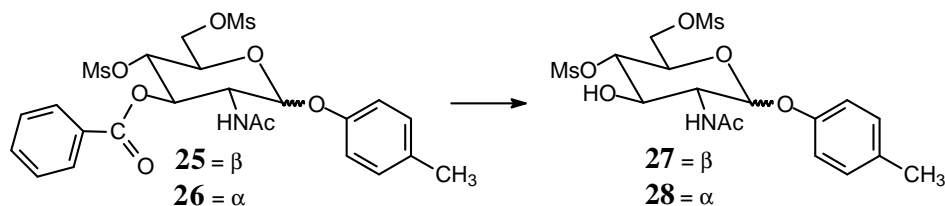
IV ($\bar{\nu}$ máx/cm⁻¹): 3293 (NH_{est.}), 3032-2852 (CH_{est.} arom. e alifático), 1721 (C=O_{est.}), 1661 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1538 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1508 (C=C_{est.} arom.), 1350 (S-O_{2est.} assim.), 1265 (C-C(=O)-O_{est.} assim. éster arom.), 1217 (C-O-C_{est.} assim. éter arom.), 1174 (S-O_{2est.} sim.), 1117-998 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 950 (S-O-C_{est.}), 815 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. *p*-substituído), 710 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. monosubstituído).

RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 ; 200MHz): 8,29 (dl; $J_{\text{NH},2}^*$ 9,4 Hz; NH); 7,97 (dl; $J_{12,13}^*$ 7,5 Hz; H-12); 7,66 (tl; $J_{14,13}^*$ 7,5 Hz; H-14); 7,53 (t; $J_{13,12}=J_{13,14}^*$ 7,5 Hz; H-13); 7,19-7,09 (sl; H-8; H-9); 5,67 (t; $J_{3,2}=J_{3,4}^*$ 9,4 Hz; H-3^{*}); 5,55 (d; $J_{1,2}$ 3,1 Hz; H-1); 5,04 (t; $J_{4,3}=J_{4,5}$ 9,4 Hz; H-4^{*}); 4,60 (dts^{*}; $J_{2,\text{NH}}=J_{2,3}^*$ 9,4 Hz; $J_{2,1}^*$ 3,1 Hz; H-2); 4,42-4,29 (m; H-5^{*}; H6a; H-6b); 3,17 (s; SO₂CH₃); 3,14 (s; SO₂CH₃); 2,26 (s; C₆H₄CH₃); 1,71 (s; NHCOCH₃).

* aproximadamente; • duplete triplo sobreposto (H-2); ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 ; 50MHz): 169,9 (NHCOCH₃); 165,3 (COC₆H₅); 153,9 (C-7); 133,4 (C-14); 132,1 (C-10); 129,9 (C-11); 129,4 (C-9); 129,2 (C-12); 128,6 (C-13); 117,6 (C-8); 96,5 (C-1); 73,9 (C-4^{*}); 70,6 (C-3^{*}); 67,8 (C-5^{*}); 67,5 (C-6[≈]); 50,7 (C-2); 38,2 (SO₂CH₃[≈]); 37,0 (SO₂CH₃); 22,1 (NHCOCH₃); 20,1 (C₆H₄CH₃). [≈] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

6.1.12 Método geral para a preparação dos glicosídeos **27** e **28**.



a) A partir de hidrazina monohidratada (98%) em metanol (LI & WANG, 2004).

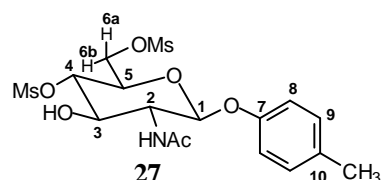
A um balão de 50 mL foram adicionados o derivado **25** ou **26** (ALI *et al.*, 1968) e hidrazina monohidratada (98 %) em metanol. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente até o término da reação, conforme avaliado por CCDS (eluente: acetato de etila/metanol 10 %; reveladores: iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % e aquecimento a 120 °C). A mistura reagente foi vertida em cápsula e secada ao ar. **F.M.:** C₁₇H₂₅NO₁₀S₂; **M.M.:** 467,2 g/mol

2-Acetamido-2-desoxi-4,6-di-O-metanossulfonil- β -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (**27**)

O produto bruto da reação acima descrita foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluente: acetato de etila 100 %). Foi obtido 0,061 g (0,13 mmol), 74 % de rendimento, a partir de 0,1 g (0,17 mmol) de **25**, 2 mL (2,023 g; 40,46 mmol) de hidrazina monohidratada (98 %) e 16 mL de metanol, em 25 hs de reação.

Sólido branco. **F.F.:** 167,02-168,20 °C.

[α]_D - 20,7 (*c* 2; DMSO).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3593 (OH_{est.}), 3310 (NH_{est.} amida), 3038, 2939 (CH_{est.} arom. e alifático), 1658 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1535 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1510 (C=C_{est.} arom.), 1337

(S-O_{2est.} assim.), 1225 (C-O-C_{est.} assim. éter), 1178 (S-O_{2est.} sim.), 1101-983 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 962 (S-O-C_{est.}), 812 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. *p*-substituído).

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆; 400MHz): 7,99 (d; $J_{\text{NH},2}$ 8,4 Hz; NH); 7,10 (d; $J_{9,8}$ 8,4 Hz; H-9); 6,88 (d; $J_{8,9}$ 8,4 Hz; H-8); 5,88 (d; $J_{\text{OH},3}$ 6,4 Hz; OH); 5,15 (d; $J_{1,2}$ 8,0 Hz; H-1); 4,42 (dd; $J_{6b,6a}$ 11,4 Hz; $J_{6b,5}$ 2,0 Hz; H-6b); 4,37 (tl; $J_{4,3}=J_{4,5}^*$ 9,8 Hz; H-4^{*}); 4,28 (dd; $J_{6a,6b}$ 11,4 Hz; $J_{6a,5}$ 5,7 Hz; H-6a); 4,08 (ddd; $J_{5,4}$ 9,8 Hz; $J_{5,6a}$ 5,7 Hz; $J_{5,6b}$ 2,0 Hz; H-5); 3,86-3,72 (m; H-2^{*}; H-3^{*}); 3,29 (s; SO₂CH₃); 3,10 (s; SO₂CH₃); 2,24 (s, C₆H₄CH₃); 1,83 (s; NHCOCH₃).

* aproximadamente; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆; 100MHz): 169,5 (NHCOCH₃); 154,8 (C-7); 131,3 (C-10); 129,7 (C-9); 116,3 (C-8); 98,4 (C-1); 78,8 (C-4^{*}); 70,8 (C-3^{*}); 70,5 (C-5^{*}); 67,8 (C-6[~]); 55,6 (C-2); 38,6 (SO₂CH₃[~]); 36,7 (SO₂CH₃); 22,8 (NHCOCH₃); 20,0 (C₆H₄CH₃).

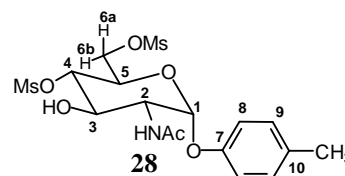
[~] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

2-Acetamido-2-desoxi-4,6-di-O-metanossulfonil- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (28)

Foi obtido 0,43 g (0,92 mmol), 88 % de rendimento, a partir de 0,6 g (1,05 mmol) de **26**, 12 mL (12,14 g; 242,8 mmol) de hidrazina monohidratada (98 %) e 99 mL de metanol, em 5 hs de reação.

Sólido branco. F.F.: 138,7-139,4 °C.

[α]_D +144 (c 1; CH₃OH).



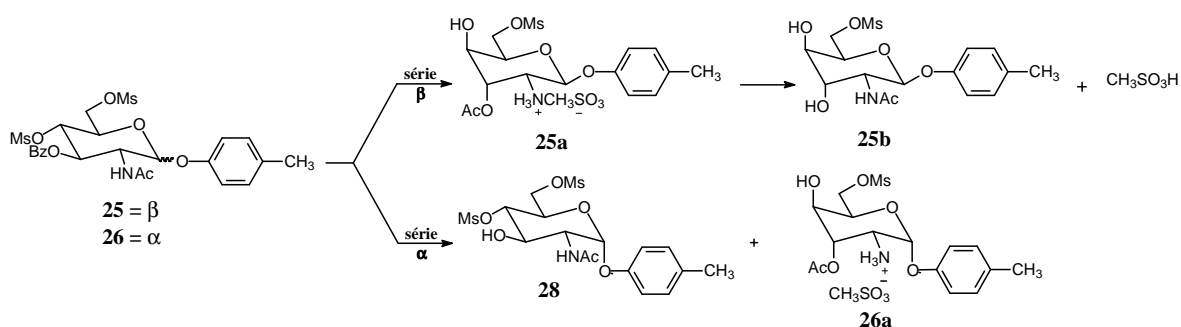
IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3579 (OH_{est.}), 3322 (NH_{est.}), 3039-2939 (CH_{est.} arom. e alifático), 1652 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1533 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1511 (C=C_{est.} arom.), 1332 (S-O_{2est.} assim.), 1221 (C-O-C_{est.} assim.), 1176 (S-O_{2est.} sim.), 1032-965 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 953 (S-O-C_{est.}).

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆; 200MHz): 8,19 (d; $J_{\text{NH},2}$ 7,6 Hz; NH); 7,12 (d; $J_{9,8}$ 8,4 Hz; H-9); 6,98 (d; $J_{8,9}$ 8,4 Hz; H-8); 5,75 (d; $J_{\text{OH},3}$ 7,0 Hz; OH); 5,39 (d; $J_{1,2}$ 3,0 Hz; H-1); 4,48 (tl; $J_{4,3}^*=J_{4,5}^*$ 9,1 Hz; H-4^{*}); 4,37-4,24 (m; H-6a^{*}; H-6b^{*}); 4,12-3,92 (m; H-2^{*}; H-3^{*}; H-

5[♠]); 3,31 (s; SO₂CH₃); 3,10 (s; SO₂CH₃); 2,24 (s; C₆H₄CH₃); 1,88 (s; NHCOCH₃). * aproximadamente; [♠] atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ¹³C (δ, DMSO-*d*₆; 50MHz): 169,9 (NHCOCH₃); 154,3 (C-7); 131,9 (C-10); 129,9 (C-9); 117,6 (C-8); 96,5 (C-1); 79,0 (C-4); 68,2 (C-3[♠]); 67,8 (C-5[♠]); 67,7 (C-6[~]); 53,4 (C-2); 38,6 (SO₂CH₃[~]); 36,8 (SO₂CH₃); 22,5 (NHCOCH₃); 20,2 (C₆H₄CH₃). [~] atribuição realizada com auxílio do subspectro de DEPT-135; [♠] atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

b) Tentativa de obtenção de **27** e **28** pela reação de **25** e **26** com metóxido de sódio em metanol (HORNER & RICHARDSON, 1971).



A uma solução de metóxido de sódio em metanol, preparada pela adição de sódio metálico em metanol anidro, foi adicionado, com refrigeração em banho de gelo, o derivado **25** ou **26** (ALI *et al.*, 1968), sob agitação magnética, sendo o sistema protegido da umidade com tubo de cloreto de cálcio. Após o término da reação, conforme avaliado por CCDS (eluente: acetato de etila/metanol 10 %; reveladores: iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % e aquecimento a 120 °C), foi realizada a neutralização do excesso de metóxido de sódio com resina ácida IRA-120, sob agitação e banho de gelo. A mistura reagente foi filtrada e concentrada sob vácuo, em evaporador rotatório à temperatura ambiente.

3-O-Acetil-2-metanossulfato de amônio-2-desoxi-6-O-metanossulfonil-β-D-gulopiranosídeo de 4-metilfenila (25a)

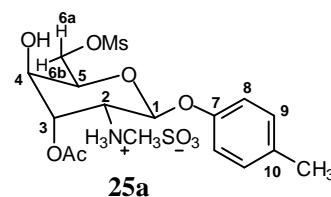
Foi obtido 0,041 g (0,08 mmol), 98 % de rendimento, a partir de 0,05g (0,08 mmol) de **25**, 12 mL de uma solução de metóxido de sódio/metanol, em 1 h de reação.

F.M.: C₁₇H₂₇NO₁₁S₂; **M.M.:** 485,2 g/mol

Sólido branco. **F.F.:** 145,3-150,2 °C (decomposição).

[α]_D - 27 (c 1; CH₃OH).

IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3403 (OH_{est.}), 3200-2081 (NH₃⁺ est. e



bandas de combinação e harmônicas), 1724 (C=O_{est.} éster), 1605 (NH_{est.} sais de amina), 1509 (C=C_{est.} arom. e NH_{axial} sais de amina), 1355 (S-O_{2est.} assim.), 1172 (S-O_{2est.} sim.), 1046 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar).

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆; 200MHz): 8,46 (sl; NH₃); 7,17-6,92 (qa[•]; H-8; H-9); 6,04 (dl; *J*_{OH,4} 5,2 Hz; OH^{*}); 5,34 (d; *J*_{1,2} 8,5; H-1); 5,11 (sl; H-3^{*}); 4,40-4,22 (m; H-5^{*}; H-6a^{*}; H6b^{*}); 3,81 (sl; H-4^{*}); 3,71-3,67 (dda[•]; H-2^{*}); 3,11 (s; SO₂CH₃); 2,35 (s; SO₃CH₃); 2,26 (s; C₆H₄CH₃); 2,11 (s; OCOCH₃). [•] quarteto aparente (H-8; H-9) e duplete duplo aparente (H-2); ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆; 50MHz): 169,4 (OCOCH₃[▲]); 154,2 (C-7); 132,0 (C-10); 129,7 (C-9); 116,9 (C-8); 96,2 (C-1); 72,1 (C-5^{*}); 70,7 (C-3^{*}); 69,2 (C-6[≈]); 63,9 (C-4^{*}); 48,4 (C-2); 39,6 (SO₃CH₃^{*}); 36,7 (SO₂CH₃^{*}); 20,7 (NH₃⁺CH₃SO₃⁻); 20,1 (C₆H₄CH₃). [≈] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC; [▲] atribuição inequívoca da posição da carbonila realizada com o auxílio do mapa de contornos HMBC.

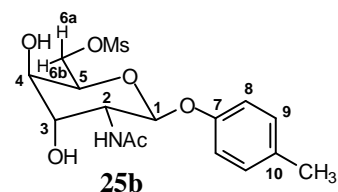
2-Acetamido-2-desoxi-6-O-metanossulfonil- β -D-gulopiranosídeo de 4-metilfenila (**25b**)

Foi obtido quantitativamente, por migração do grupo acetila de 25a em uma tentativa de purificação de uma amostra impura deste por cromatografia em coluna de sílica (eluente: acetato de etila/hexano 6:4), durante a evaporação do solvente.

F.M.: C₁₆H₂₃NO₈S; **M.M.:** 389,1 g/mol

Sólido branco. **F.F.:** 144,5-146,0 °C.

[α]_D - 46,5 (*c* 0,43; DMSO).



IV ($\bar{\nu}$ máx/cm⁻¹): 3555 (OH_{est.}), 3318 (NH_{est.}), 2921, 2854 (CH_{est.} alifático), 1652 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1546 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1512 (C=C_{est.} arom.), 1340 (S-O_{2est.} assim.), 1226 (C-O-C_{est.} assim. éter arom.), 1175 (S-O_{2est.} sim.), 1090-1023 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar).

RMN de ¹H (δ , CDCl₃; DMSO-*d*₆ e CDCl₃; 400MHz): 7,05 (d; *J*_{9,8}^{*} 8,4 Hz; H-9); 7,0 (d; *J*_{NH,2} 9,1 Hz; NH); 6,89 (d; *J*_{8,9} 8,4 Hz; H-8); 5,26 (d; *J*_{1,2} 8,6 Hz; H-1); 4,51-4,47 (m; H-2^{*}; H-6^{**}); 4,39-4,34 (m; H-5; H-6^{**}); 4,04 (ta[•]; H-3^{*}); 3,73 (dl; *J*_{4,3} 3,2 Hz; H-4^{*}); 2,89 (s; SO₂CH₃); 2,27 (s; C₆H₄CH₃); 2,0 (s; NHCOCH₃). ^{*} aproximadamente; [•] tripleto aparente (H-

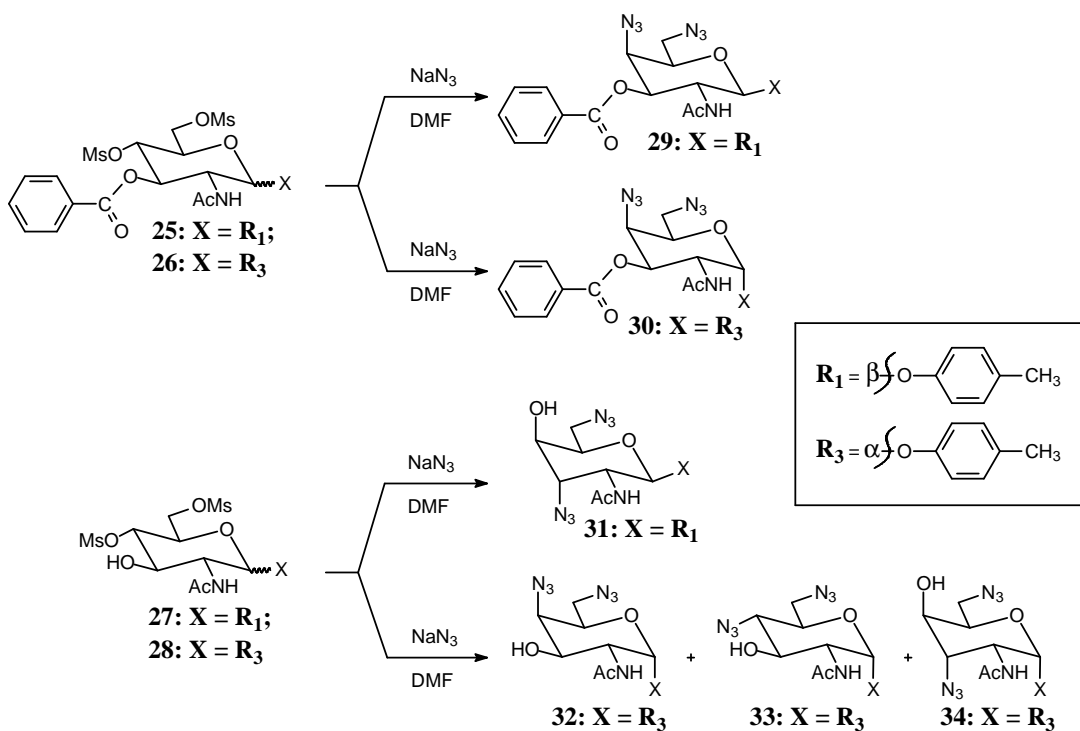
3); * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 ; $\text{DMSO-}d_6$ e CDCl_3 ; 100MHz): 170,4 (NHCOCH_3); 155,3 (C-7); 131,6 (C-10); 129,7 (C-9); 116,4 (C-8); 97,9 (C-1); 71,6 (C-5*); 71,1 (C-3*); 70,2 (C-6 \approx); 68,6 (C-4*); 49,7 (C-2*); 37,1 (SO_2CH_3); 23,2 (NHCOCH_3); 20,4 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). \approx atribuição realizada com auxílio do subspectro de DEPT-135; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

2-Acetamido-2-desoxi-4,6-di-O-metanossulfonil- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (28) e 3-O-acetil-2-metanossulfato de amônio-2-desoxi-6-O-metanossulfonil- α -D-gulopiranosídeo de 4-metilfenila (26a)

Utilizando-se o procedimento descrito à página 109, seguindo-se purificação por CCDS (acetato de etila) foi obtido **28** (0,06 g; 0,13 mmol), 46 % de rendimento a partir de 0,05 g (0,087 mmol) de **26**, 12 mL de uma solução de metóxido de sódio em metanol, em 0,3 h de reação. O produto secundário foi **26a** isolado, contaminado com **28**, com rendimento de cerca de 6%.

6.1.13 Método geral para a preparação dos glicosídeos **29-39** (MCDONNELL *et al.*, 2004).



A um balão de fundo redondo foram adicionados o derivado dimesilado benzoilado **25** ou **26** (ALI *et al.*, 1968) ou o derivado dimesilado **27** ou **28** (LI & WANG, 2004) e azida de sódio em DMF anidra. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo e a mistura reagente mantida em banho de óleo, com agitação magnética. Após o término da reação, observado por CCDS, a mistura reagente foi concentrada por ventilação. Os produtos brutos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica.

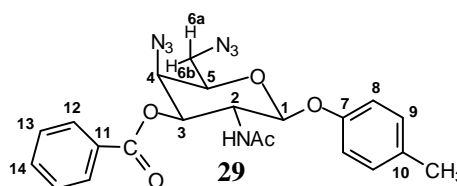
2-Acetamido-3-O-benzoil-4,6-diazido-2,4,6-tridesoxi-β-D-galactopiranosídeo de 4-metilfenila (29)

O produto bruto de reação descrita acima a partir de **25** foi purificado em CCDS (eluente: acetato de etila 100 %). Foi obtido, como sólido branco, 0,036 g (0,08 mmol) de **29**, 29 % de rendimento, a partir de 0,15 g (0,26 mmol) de **25**, 6 mL de DMF anidra a 70 °C e 0,34 g (5,23 mmol) de azida de sódio, em 11 dias de reação (eluente CCDS: acetato de etila/metanol 5 %; reveladores: iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % e aquecimento a 120 °C). O derivado **35**, produto de hidrólise de **29**, foi isolado por recromatografia em CCDS (eluente: acetato de etila/hexano 4:6) e obtido em 0,037 g (0,10 mmol) com 39 % de rendimento.

F.M.: C₂₂H₂₃N₇O₅; **M.M.:** 465 g/mol

F.F.: 78,8-79,9 °C.

[α]_D - 101,6 (c 1; CHCl₃).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3284 (NH_{est.}), 3074-2861 (CH_{est.} arom. e alifático), 2100 (N_{3est.}), 1718 (C=O_{est.}), 1654 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1544 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1508, 1452 (C=C_{est.} arom.), 1268 (C-C(=O)-O_{est.} assim. éster arom.), 1227 (C-O-C_{est.} éter arom.), 1093-953 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 707 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. monosubstituído).

RMN de ¹H (δ, CDCl₃; 400MHz): 8,10 (dl; J_{12,13}* 7,5 Hz; H-12); 7,62 (tl; J_{14,13}* 7,5 Hz; H-14); 7,48 (tl; J_{13,12}*=J_{13,14}* 7,5 Hz; H-13); 7,05 (d; J_{9,8} 8,4 Hz; H-9); 6,90 (d; J_{8,9} 8,4 Hz; H-8); 5,84 (dd; J_{3,2} 11,1 Hz; J_{3,4} 3,5 Hz; H-3[♦]); 5,84-5,80 (sls[•]; NH[♦]); 5,34 (d; J_{1,2} 8,3 Hz; H-1); 4,38-4,31 (m; H-2); 4,16 (dl; J_{4,3}* 3,5 Hz; H-4[♦]); 3,92 (tl; J_{5,6a} 7,1 Hz; J_{5,6b} 6,0 Hz; H-5[♦]); 3,70 (dd; J_{6a,6b} 12,6 Hz; J_{6a,5} 7,1 Hz; H-6a); 3,43 (dd; J_{6b,6a}* 12,6 Hz; J_{6b,5}* 6,0 Hz; H-6b); 2,28 (s, C₆H₄CH₃); 1,87 (s; NHCOCH₃). * aproximadamente; [•] simpleto largo sobreposto (NH); [♦] atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

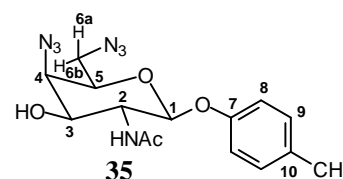
RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 ; 100MHz): 170,7 (NHCOCH_3); 166,0 (COC_6H_5); 154,9 (C-7[□]); 133,9 (C-14^{*}); 132,7 (C-10[□]); 130,1 (C-12^{*}); 130,0 (C-9^{*}); 128,7 (C-13^{*}); 128,4 (C-11^{*}); 117,2 (C-8^{*}); 99,5 (C-1); 72,1 (C-5 ou C-3^{*}); 72,0 (C-3 ou C-5^{*}); 60,3 (C-4^{*}); 52,2 (C-2); 51,2 (C-6[□]); 23,3 (NHCOCH_3); 20,6 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). [□] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC; [□] atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMBC.

2-Acetamido-4,6-diazido-2,4,6-tridesoxi- β -D-galactopiranosídeo de 4-metilfenila (35)

F.M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_4$; **M.M.:** 361 g/mol

Sólido branco. **F.F.:** 156,8-159,2 °C.

$[\alpha]_{\text{D}} - 90,2$ (c 0,43; CH_3OH).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3274 ($\text{NH}_{\text{est.}}$ e $\text{OH}_{\text{est.}}$), 3189-2871 ($\text{CH}_{\text{est.}}$ arom. e alifático), 2117 ($\text{N}_{3\text{est.}}$), 2104 ($\text{N}_{3\text{est.}}$), 1651 ($\text{C}=\text{O}_{\text{est.}}$ amida banda-I e $\text{C}=\text{C}_{\text{est.}}$ arom.), 1550 ($\text{NH}_{\text{def.}}$ angular amida banda-II), 1509 ($\text{C}=\text{C}_{\text{est.}}$ arom.), 1224 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{est.}}$ assim. éter arom.), 1112-1039 ($\text{O}-\text{C}-\text{C}$ e $\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{est.}}$ assim. açúcar).

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$; 400MHz): 7,83 (d; $J_{\text{NH},2}$ 8,8 Hz; NH); 7,08 (d; $J_{9,8}$ 8,4 Hz; H-9); 6,84 (d; $J_{8,9}$ 8,4 Hz; H-8); 5,73 (d; $J_{\text{OH},3}$ 4,0 Hz; OH); 4,95 (d; $J_{1,2}$ 8,4 Hz; H-1); 4,01-3,96 (m; H-3^{*}; H-4^{*}); 3,92-3,84 (m; H-5^{*}; H-2^{*}); 3,55 (dd, $J_{6a,6b}$ 12,9 Hz; $J_{6a,5}$ 8,5 Hz; H-6a^{*}); 3,39 (dd; $J_{6b,6a}$ 12,9 Hz; $J_{6b,5}$ 4,1 Hz; H-6b^{*}); 2,23 (s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 1,83 (s; NHCOCH_3).

^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO}-d_6$; 100MHz): 169,5 (NHCOCH_3); 155,1 (C-7); 131,1 (C-10); 129,6 (C-9); 116,4 (C-8); 99,4 (C-1); 71,6 (C-5^{*}); 70,4 (C-3^{*}); 62,4 (C-4^{*}); 52,1 (C-2^{*}); 51,2 (C-6[□]); 22,9 (NHCOCH_3); 20,0 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). [□] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

2-Acetamido-3-O-benzoil-4,6-diazido-2,4,6-tridesoxi- α -D-galactopiranosídeo de 4-metilfenila (30)

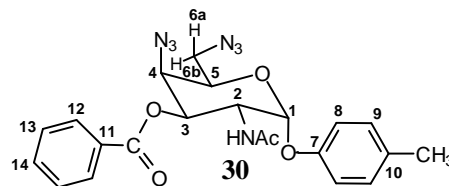
O produto bruto de reação acima descrita (p. 130 e 131) a partir de **26** foi submetido a CCDS-sílicagel 60 (0,04-0,063mm) (eluente: tolueno/etanol 0,5 %). Foi obtido, como sólido branco, 0,055 g (0,12 mmol) de **30**, 45 % de rendimento, a partir de 0,15 g (0,26 mmol) de **26**, 6 mL de DMF anidra a 90 °C e 0,34 g (5,23 mmol) de azida de sódio, em 24 hs de reação (eluente CCDS: tolueno/etanol 5 %; reveladores: iodo, solução etanólica

de ácido sulfúrico 15 % e aquecimento a 120 °C). Os derivados **36** (0,04 g; 0,08 mmol; 29 % de rendimento) e **37** (0,008 g; 0,018 mmol; 7 % de rendimento) também foram isolados.

F.M.: C₂₂H₂₃N₇O₅; **M.M.:** 465 g/mol

F.F.: 119,0-121,4 °C.

$[\alpha]_D + 37,7$ (*c* 1; CHCl₃).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3304 (NH_{est.}), 3033-3856 (CH_{est.} arom. e alifático), 2116 (N_{3est.}), 2097 (N_{3est.}), 1721 (C=O_{est.}), 1652 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1541 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1508, 1452 (C=C_{est.} arom.), 1260 (C-C(=O)-O_{est.} éster arom.), 1219 (C-O-C_{est.} assim. éter arom.), 1108-1015 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 709 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. monosubstituído).

RMN de ¹H (δ , CDCl₃; 200MHz): 8,10 (dl; $J_{12,13}^*$ 7,6 Hz; H-12); 7,61 (tl; $J_{14,13}^*$ 7,6 Hz; H-14); 7,47 (tl; $J_{13,12}=J_{13,14}^*$ 7,6 Hz; H-13); 7,12 (d; $J_{9,8}$ 8,5 Hz; H-9); 6,96 (d; $J_{8,9}$ 8,5 Hz; H-8); 5,96 (dl; $J_{\text{NH},2}^*$ 9,6 Hz; NH); 5,74 (dd; $J_{3,2}$ 11,2 Hz; $J_{3,4}$ 3,2 Hz; H-3^{*}); 5,54 (d; $J_{1,2}$ 3,5 Hz; H-1); 4,97 (dddd^{*}; $J_{2,3}^*$ 11,2 Hz; $J_{2,\text{NH}}^*$ 9,6 Hz; $J_{2,1}^*$ 3,5 Hz; H-2); 4,20-4,14 (m; H-4^{*} e H-5^{*}); 3,58 (dd; $J_{6a,6b}$ 12,5 Hz; $J_{6a,5}$ 7,2 Hz; H-6a); 3,31 (dd; $J_{6b,6a}$ 12,5 Hz; $J_{6b,5}$ 6,1 Hz; H-6b); 2,30 (s; C₆H₄CH₃); 1,88 (s; NHCOCH₃). * aproximadamente; ^{*} duplo duplete duplo sobreposto (H-2); ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

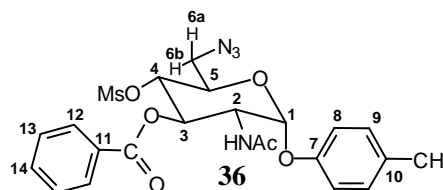
RMN de ¹³C (δ , CDCl₃; 50MHz): 170,2 (NHCOCH₃); 166,8 (COC₆H₅); 154,0 (C-7); 134,0 (C-14); 132,8 (C-10); 130,4 (C-9); 130,3 (C-12); 128,8 (C-13); 128,6 (C-11); 116,50 (C-8); 96,7 (C-1); 71,2 (C-5 ou C-3); 68,8 (C-3 ou C-5); 61,0 (C-4); 51,3 (C-6[≈]); 48,2 (C-2); 23,3 (NHCOCH₃); 20,7 (C₆H₄CH₃). [≈] atribuição realizada com auxílio do subspectro de DEPT-135.

2-Acetamido-6-azido-3-O-benzoyl-2,6-dideoxi-4-O-metanossulfonil-α-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (36)

F.M.: C₂₃H₂₆N₄O₈S; **M.M.:** 518,1 g/mol

Sólido branco. **F.F.:** 109,6-111,4 °C.

$[\alpha]_D + 100,2$ (*c* 1; CHCl₃).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3297-3032 (CH_{est.} arom.), 2938 (CH sp³_{est.} alifático), 2100 (N_{3est.}), 1718 (C=O_{est.}), 1654 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1509 (C=C_{est.} arom.), 1345 (S-O_{2est.} assim.),

1269 (C-C-(=O)-O_{est.} assim. éster arom.), 1219 (C-O-C_{est.} assim. éter arom.), 1174 (S-O_{2est.} sim.), 1113-1013 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 948 (S-O-C_{est.}), 815 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. *p*-substituído), 709 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. monosubstituído).

RMN de ¹H (δ, CDCl₃; 200MHz): 8,10 (dl; $J_{12,13}^*$ 7,2 Hz; H-12); 7,62 (tl; $J_{14,13}^*$ 7,2 Hz; H-14); 7,48 (t; $J_{13,12}=J_{13,14}^*$ 7,2 Hz; H-13); 7,15 (d; $J_{9,8}$ 8,5 Hz; H-9); 7,0 (d; $J_{8,9}$ 8,5 Hz; H-8); 6,0 (d; $J_{NH,2}^*$ 9,3 Hz; NH); 5,80 (tl; $J_{3,2}=J_{3,4}^*$ 9,6 Hz; H-3[•]); 5,60 (d; $J_{1,2}$ 3,4 Hz; H-1); 5,02 (t; $J_{4,3}=J_{4,5}$ 9,6 Hz; H-4[•]); 4,69 (dddd[•]; $J_{2,3}^*$ 9,6 Hz; $J_{2,NH}^*$ 9,3 Hz; $J_{2,1}$ 3,4 Hz; H-2); 4,20-4,12 (m; H-5); 3,57-3,54 (m; H-6a[•] e H-6b[•]); 2,86 (s; SO₂CH₃); 2,33 (s; C₆H₄CH₃); 1,85 (s; NHCOCH₃). * aproximadamente; • dupletoduplo sobreposto (H-2); [•] atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

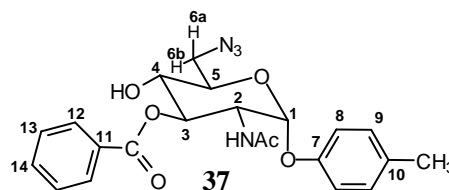
RMN de ¹³C, subspectro de DEPT-135 (δ, CDCl₃; 50MHz): 134,2 (C-14); 130,5 (C-9); 130,2 (C-12); 128,9 (C-13); 116,3 (C-8); 95,8 (C-1); 75,4 (C-4); 71,0 (C-3 ou C-5); 69,9 (C-5 ou C-3); 52,3 (C-2); 50,7 (C-6); 39,0 (SO₂CH₃); 23,2 (NHCOCH₃); 20,7 (C₆H₄CH₃).

2-Acetamido-6-azido-3-O-benzoil-2,6-didesoxi-α-D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (37)

F.M.: C₂₂H₂₃N₄O₆; **M.M.:** 439 g/mol

Óleo bege.

[α]_D + 81,81 (c 1,1; CHCl₃).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3288 (OH_{est.}), 2925, 2856 (CH_{est.} arom. e alifático), 2099 (N_{3est.}), 1718 (C=O_{est.}), 1655 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1508, 1450 (C=C_{est.} arom.), 1267 (C-C(=O)-O_{est.} éster arom.), 1218 (C-O-C_{est.} assim. éter arom.), 1114-1026 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 816 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. *p*-substituído), 709 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. monosubstituído).

RMN de ¹H (δ, CDCl₃; 400MHz): 8,06 (d; $J_{12,13}^*$ 7,6 Hz; H-12); 7,61 (tl; $J_{14,13}^*$ 7,6 Hz; H-14); 7,47 (t; $J_{13,12}=J_{13,14}^*$ 7,6 Hz; H-13); 5,91 (d; $J_{NH,2}^*$ 9,4 Hz; NH); 5,56 (d; $J_{1,2}$ 3,5 Hz; H-1); 5,49 (dd; $J_{3,2}$ 10,7 Hz; $J_{3,4}$ 8,7 Hz; H-3[•]); 4,67-4,61 (dddd[•]; $J_{2,3}$ 10,7 Hz; $J_{2,NH}^*$ 9,4 Hz; $J_{2,1}^*$ 3,5 Hz; H-2); 4,03-3,93 (m; H-5[•]; H-4[•]); 3,56-3,48 (m; H-6a[•]; H-6b[•]); 2,32 (C₆H₄CH₃); 1,87 (NHCOCH₃). * aproximadamente; • duplo duplete duplo sobreposto (H-2); [•] atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ^{13}C (δ ; CDCl_3 ; 100MHz): 170,1 (NHCOCH_3); 68,1 (COC_6H_5); 153,7 (C-7); 133,8 (C-14); 132,5 (C-10); 130,2 (C-9 *); 130,0 (C-12 *); 128,9 (C-11); 128,6 (C-13 *); 116,1 (C-8 *); 96,0 (C-1); 75,0 (C-3 *); 71,9 (C-5 *); 69,7 (C-4 *); 51,5 (C-2); 51,1 (C-6 $^{\sim}$); 23,1 (NHCOCH_3); 20,5 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). $^{\sim}$ atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

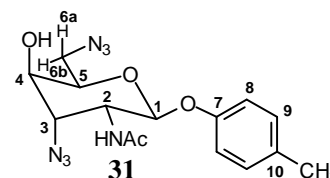
2-Acetamido-3,6-diazido-2,3,6-tridesoxi- β -D-gulopiranosídeo de 4-metilfenila (31)

O produto bruto de reação acima descrita (p. 110 e 111) a partir de **27** foi submetido a CCDS-sílicagel 60 (0,063-0,20 mm) (eluente: acetato de etila/hexano 1:1; 6:4 e acetato 100 %). Foi obtido 0,087 g (0,24 mmol), 75 % de rendimento, a partir de 0,15 g (0,32 mmol) de **27**, 7,5 mL de DMF anidra a 100 °C e 0,42 g (6,46 mmol) de azida de sódio, em 7 hs de reação (eluente CCDS: acetato de etila/hexano 8:2; reveladores: iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico 15 % e aquecimento a 120 °C).

F.M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_4$; **M.M.:** 361 g/mol

Sólido bege. **F.F.:** 49,8-50,6 °C.

$[\alpha]_{\text{D}} - 114,18$ (c 1,1; CHCl_3).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3281 ($\text{OH}_{\text{est.}}$), 3073, 2923 ($\text{CH}_{\text{est. arom. e alifático}}$), 2097 ($\text{N}_{3\text{est.}}$), 1655 ($\text{C}=\text{O}_{\text{est. amida banda-I e C}=\text{C}_{\text{est. arom.}}$), 1508 ($\text{C}=\text{C}_{\text{est. arom.}}$), 1219 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{est. assim. éter arom.}}$), 1128-1042 ($\text{O}-\text{C}-\text{C}$ e $\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{est. assim. açúcar}}$), 816 ($\text{CH}_{\text{def. angular fora do plano de anel arom. p-substituído}}$).

RMN de ^1H (δ ; $\text{DMSO}-d_6$; 400MHz): 8,31 (d; $J_{\text{NH},2}^*$ 8,7 Hz; NH); 7,10 (d; $J_{9,8}$ 8,4 Hz; H-9); 6,92 (d; $J_{8,9}$ 8,4 Hz; H-8); 5,71 (d; $J_{\text{OH},4}$ 5,4 Hz; OH); 5,14 (d; $J_{1,2}$ 8,7 Hz; H-1); 4,34 (dt; $J_{2,\text{NH}}=J_{2,1}^*$ 8,7 Hz; $J_{2,3}^*$ 3,5 Hz; H-2); 4,09 (t; $J_{3,2}=J_{3,4}$ 3,5 Hz; H-3 *); 3,92 (ddl; $J_{5,6a}^*$ 8,5 Hz; $J_{5,4}^*$ 4,0 Hz; H-5 *); 3,61 (tl; $J_{4,5}^*$ 4,0 Hz; $J_{4,3}^*$ 3,5 Hz; H-4 *); 3,52-3,47 (m; H-6a **); 3,33 (dd; $J_{6b-,6a}$ 13,0 Hz; $J_{6b,5}$ 4,0 Hz; H-6b **); 2,24 (s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 1,87 (s; NHCOCH_3). * aproximadamente; $^{\diamond}$ atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY; ** atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

RMN de ^{13}C (δ ; $\text{DMSO}-d_6$; 100MHz): 169,9 (NHCOCH_3); 155,2 (C-7); 131,6 (C-10); 130,1 (C-9); 116,9 (C-8); 97,3 (C-1); 73,0 (C-5 *); 72,7 (C-6 $^{\sim}$); 66,7 (C-4 *); 64,2 (C-3 *); 48,8 (C-2); 22,8 (NHCOCH_3); 20,6 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). $^{\sim}$ atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

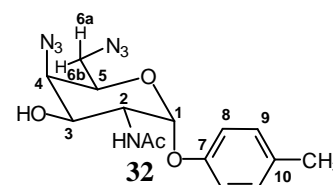
2-Acetamido-4,6-diazido-2,4,6-tridesoxi- α -D-galactopiranosídeo de 4-metilfenila (**32**)

O produto bruto de reação a partir de **28** foi submetido a CCDS-sílicagel 60 (0,04-0,063 mm), sob pressão (eluente: tolueno/etanol 2 %) e a recromatografia em CCDS-sílicagel 60 (0,04-0,063mm), sob pressão (eluente: tolueno/etanol 1 %). Foi obtido 0,048 g (0,13 mmol), 31 % de rendimento de **32** e 0,051 g (0,14 mmol), 33 % de rendimento de **33** por recromatografia. Foi também obtido 0,011 g (0,30 mmol), 7 % de rendimento do derivado **34**, 0,012 g (0,036 mmol) com 8 % de rendimento de **38** e 0,0021 g (0,0051 mmol) com 1,2 % de rendimento de **39**, a partir de 0,2 g (0,43 mmol) de **28**, 10 mL de DMF anidra a 80 °C e 0,6 g (9,23 mmol) de azida de sódio por 133 hs, por cromatografia do bruto de reação de **28**.

F.M.: C₁₅H₁₉N₇O₄; **M.M.:** 361 g/mol

Sólido branco. **F.F.:** 129,7-130,5.

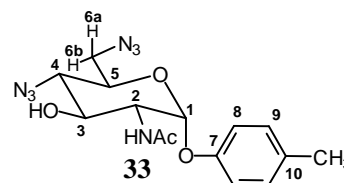
[α]_D + 47,95 (c 0,49; CHCl₃).



IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3314 (NH_{est.}), 2924, 2855 (CH sp³_{est. alifático}), 2123 (N_{3est.}), 2093 (N_{3est.}), 1627 (C=O_{est. amida banda-I} e C=C_{est. arom.}), 1547 (NH_{def. angular amida banda-II}), 1508 (C=C_{est. arom.}), 1116-1015 (O-C-C e C-O-C_{est. assim. açúcar}).

RMN de ¹H (δ , CDCl₃; 400MHz): 7,13 (d; $J_{9,8}$ 8,0 Hz; H-9); 6,95 (d; $J_{8,9}$ 8,0 Hz; H-8); 5,97 (dl; $J_{\text{NH},2}$ 8,4 Hz; NH); 5,48 (d; $J_{1,2}$ 3,7 Hz; H-1); 4,54-4,49 (m; H-2^{*}); 4,21 (dd; $J_{3,2}$ 10,6 Hz; $J_{3,4}$ 3,6 Hz; H-3^{*}); 4,03-3,99 (tl; $J_{5,6a}$ 7,7 Hz; $J_{5,6b}$ 5,5 Hz; H-5^{*}); 3,91 (dl; $J_{4,3}$ 3,6 Hz; H-4^{*}); 3,58 (dd; $J_{6a,6b}$ 12,6 Hz; $J_{6a,5}$ 7,7 Hz; H-6a); 3,29 (dd; $J_{6b,6a}$ 12,6 Hz; $J_{6b,5}$ 5,5 Hz; H-6b); 2,31 (s; C₆H₄CH₃); 2,09 (s; NHCOCH₃). * aproximadamente; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃; 100MHz): 173,0 (NHCOCH₃); 153,4 (C-7); 132,8 (C-10); 130,3 (C-9); 116,1 (C-8); 95,8 (C-1); 72,0 (C-3^{*}); 68,9 (C-5^{*}); 62,5 (C-4^{*}); 51,5 (C-6[≈]); 50,8 (C-2^{*}); 23,2 (NHCOCH₃); 20,5 (C₆H₄CH₃). [≈] atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

2-Acetamido-2,4,6-tridesoxi-4,6-diazido- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (33)**F.M.:** C₁₅H₁₉N₇O₄; **M.M.:** 361 g/molSólido branco. **F.F.:** 131,4-132,9 °C.[α]_D + 122,6 (c 0,52; CHCl₃).

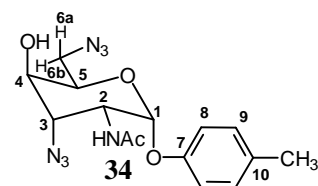
IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3306 (NH_{est.}), 2921 (CH sp³_{est.} alifático), 2123 (N_{3est.}), 2091 (N_{3est.}), 1623 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1548 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1508 (C=C_{est.} arom.), 1208 (C-O-C_{est.} éter arom.), 1116-1014 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar).

RMN de ¹H (δ , C₅D₅N; 200MHz): 9,30 (d; $J_{\text{NH},2}$ 8,6 Hz; NH); 7,09 (s; H-8; H-9); 6,0 (d; $J_{1,2}$ 3,4 Hz; H-1); 5,07-5,96 (m; H-2^{*}); 4,61 (tl; $J_{3,2}=J_{3,4}$ 8,4 Hz; H-3^{*}); 4,13-3,92 (m; H-5^{*}); 4,02 (t; $J_{4,3}=J_{4,5}$ 8,4 Hz; H-4^{*}); 3,59 (d; $J_{6a,5}=J_{6b,5}$ 3,7 Hz; H-6a^{*}; H-6b^{*}); 2,18 (s, C₆H₄CH₃); 2,10 (s; NHCOCH₃). * aproximadamente; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ¹³C, subspectro de DEPT-135 (δ , C₅D₅N; 50MHz): 130,8 (C-9); 117,6 (C-8); 98,0 (C-1); 71,9 (C-3); 71,4 (C-5); 65,6 (C-4); 55,3 (C-2); 52,7 (C-6[~]); 23,4 (NHCOCH₃); 20,8 (C₆H₄CH₃). [~] atribuição realizada com auxílio do subspectro de DEPT-135.

2-Acetamido-3,6-diazido-2,3,6-trideoxi- α -D-gulopiranosídeo de 4-metilfenila (34)**F.M.:** C₁₅H₁₉N₇O₄; **M.M.:** 361 g/mol

Óleo bege.

[α]_D + 57,69 (c 1,04; CHCl₃).

IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3317 (OH_{est.}), 3033-2857 (CH_{est.} arom. e alifático), 2095 (N_{3est.}), 1654 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1506 (C=C_{est.} arom.), 1217 (C-O-C_{est.} assim. éter arom.), 1087-1015 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 817 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. *p*-substituído).

RMN de ¹H (δ , C₅D₅N; 400MHz): 8,89 (d; $J_{\text{NH},2}$ 8,7 Hz; NH); 7,15 (d; $J_{9,8}$ 8,4 Hz; H-9); 7,07 (d, $J_{8,9}$ 8,4 Hz, H-8); 5,86 (d; $J_{1,2}$ 4,0 Hz; H-1); 5,58 (tds[•]; $J_{2,\text{NH}}$ 8,7 Hz; $J_{2,1}=J_{2,3}$ 4,0 Hz; H-2); 4,61-4,59 (m; H-3^{*} e H-5^{*}); 4,29 (dl; $J_{4,3}$ 3,2 Hz; H-4^{*}); 3,93 (dd; $J_{6a,6b}$ 12,6 Hz; $J_{6a,5}$ 8,5 Hz; H-6a); 3,58 (dd; $J_{6b,6a}$ 12,6 Hz; $J_{6b,5}$ 4,5 Hz; H-6b); 2,18 (s, C₆H₄CH₃);

2,16 (s; NHCOCH_3). * aproximadamente; • triplete duplo sobreposto (H-2); ✧ atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

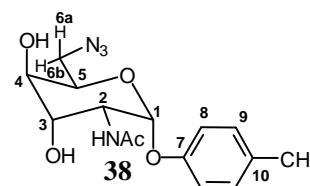
RMN de ^{13}C (δ ; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 100MHz): 170,6 (NHCOCH_3); 155,4 (C-7); 131,8 (C-10); 130,2 (C-9); 117,5 (C-8); 96,6 (C-1); 67,9 (C-4*); 67,7 (C-5*); 63,0 (C-3*); 52,0 (C-6 \approx); 46,4 (C-2); 22,8 (NHCOCH_3); 20,4 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). \approx atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

2-Acetamido-6-azido-2,6-didesoxi- α -D-gulopiranosídeo de 4-metilfenila (38)

F.M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$; **M.M.:** 336 g/mol

Óleo bege.

$[\alpha]_{\text{D}} + 88,3$ (c 1,29; CHCl_3).



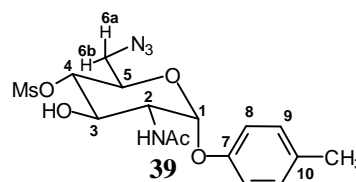
IV ($\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3321 ($\text{OH}_{\text{est.}}$), 2924, 2856 ($\text{CH sp}^3_{\text{est. alifático}}$), 2097 ($\text{N}_{3\text{est.}}$), 1651 ($\text{C=O}_{\text{est. amida banda-I e C=C}_{\text{est. arom.}}$), 1507 ($\text{C=C}_{\text{est. arom.}}$), 1217 ($\text{C=C}_{\text{est. éter arom.}}$), 1095, 1044 ($\text{O-C-C e C-O-C}_{\text{est. assim. açúcar}}$), 817 ($\text{CH}_{\text{def. angular fora do plano de anel arom. p-substituído}}$).

RMN de ^1H (δ ; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 400MHz): 8,57 (d; $J_{\text{NH},2}$ * 8,4 Hz; NH); 7,23-7,21 (m; H-8); 7,09-7,06 (m; H-9); 5,98 (d; $J_{1,2}$ 4,0 Hz; H-1); 5,51 (tds•; $J_{2,\text{NH}}$ 8,4 Hz; $J_{2,1}$ 4 Hz; $J_{2,3}$ * 3,2 Hz; H-2); 5,03-4,97 (m; H-5*); 4,66 (tl; $J_{3,2}=J_{3,4}$ * 3,2 Hz; H-3*); 4,33 (dl; $J_{4,3}$ * 3,2 Hz; H-4*); 4,01 (dd; $J_{6a,6b}$ 12,6 Hz; $J_{6a,5}$ 8,5 Hz; H-6a); 3,64 (dd; $J_{6b,6a}$ 12,6 Hz; $J_{6b,5}$ 4,5 Hz; H-6b) 2,15 (s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 2,14 (s; NHCOCH_3). * aproximadamente; • triplete duplo sobreposto (H-2); ✧ atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ^{13}C (δ ; $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 100MHz): 170,3 (NHCOCH_3); 156,3 (C-7); 131,6 (C-10); 130,2 (C-9); 117,6 (C-8); 98,1 (C-1); 71,0 (C-3*); 70,8 (C-4*); 67,5 (C-5*); 52,4 (C-6 \approx); 47,1 (C-2); 23,0 (NHCOCH_3); 20,4 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). \approx atribuição realizada com auxílio do subespectro de DEPT-135; * atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

2-Acetamido-6-azido-2,6-dideoxy-4-O-metanossulfonil- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila (39)

F.M.: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$; **M.M.:** 414,1 g/mol



Sólido branco. **F.F.:** 141,6-143,4 °C.

[α]_D + 62 (*c* 1; CHCl₃).

IV ($\bar{\nu}$ máx/cm⁻¹): 3582 (OH_{est.}), 3284 (NH_{est.}), 3034-2855 (CH_{est.} arom. e alifático), 2093 (N_{3est.}), 1633 (C=O_{est.} amida banda-I e C=C_{est.} arom.), 1543 (NH_{def.} angular amida banda-II), 1509 (C=C_{est.} arom.), 1342 (S-O_{2est.} assim.), 1219 (C-O-C_{est.} assim. éter), 1177 (S-O_{2est.} sim.), 1102-985 (O-C-C e C-O-C_{est.} assim. açúcar), 954 (S-O-C_{est.}), 818 (CH_{def.} angular fora do plano de anel arom. *p*-substituído).

RMN de ¹H (δ , C₅D₅N; 400MHz): 9,35 (d; $J_{\text{NH},2}$ 8,8 Hz; NH); 7,09 (s; H-8, H-9); 5,95 (d; $J_{1,2}$ 3,2 Hz; H-1); 5,10 (t; $J_{4,3}=J_{4,5}$ 9,58 Hz; H-4^{*}); 5,00 (m; H-2^{*}); 4,61 (tl; $J_{3,2}=J_{3,4}$ ^{*} 9,58 Hz; H-3); 4,33 (tdl; $J_{5,4}$ ^{*} 9,58 Hz; $J_{5,6a}=J_{5,6b}$ ^{*} 4,32 Hz; H-5); 3,74 (dl; $J_{6a,5}=J_{6b,5}$ ^{*} 4,32 Hz; H-6a, H-6b); 3,74 (s; SO₂CH₃); 2,17 (s; C₆H₄CH₃); 2,09 (s; NHCOCH₃). *

aproximadamente; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos COSY.

RMN de ¹³C (δ , C₅D₅N; 100MHz): 171,0 (NHCOCH₃); 155,1 (C-7); 132,5 (C-10); 130,6 (C-9); 117,3 (C-8); 97,2 (C-1); 82,0 (C-4); 70,6 (C-3^{*}); 70,2 (C-5^{*}); 55,0 (C-2^{*}); 51,7 (C-6[~]); 39,3 (SO₂CH₃); 23,1 (NHCOCH₃); 20,6 (C₆H₄CH₃). [~] atribuição realizada com auxílio do

subespectro de DEPT-135; ^{*} atribuição realizada com auxílio do mapa de contornos HMQC.

7 CONCLUSÃO

No desenvolvimento deste trabalho foi possível obter 40 substâncias sendo 28 inéditas (**14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 25a, 25b, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 e 39**), nove substâncias descritas na literatura e três (**11, 12, 13**) sintetizadas anteriormente pelo grupo em um trabalho de mestrado. A caracterização das substâncias foi realizada utilizando as espectrometrias no infravermelho e de ressonância magnética nuclear. As técnicas de RMN utilizadas foram RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , subspectro de DEPT-135 e, quando necessário, os mapas de contornos HMQC e HMBC.

A síntese dos glicosídeos derivados da *N*-acetilglicosamina, modificados em C-6, levou aos produtos planejados (**10, 11, 12, 13, 14 e 15**) com bons rendimentos. A etapa-chave foi a tosilção regioseletiva da hidroxila primária, devido à maior dificuldade em vista da possibilidade de formação de produtos di- e tri-tosilados.

A síntese dos glicosídeos derivados da *N*-acetilglicosamina dissubstituídos com grupos azido em C-3 e C-6 ou C-4 e C-6 levou a resultados interessantes, reflexo do comportamento diferente de reagentes de série β glicosídica em relação à α .

Durante a etapa de remoção do grupo benzoila de **25** (anômero β) e **26** (anômero α), houve a formação do sal **25a** e **26a**, por reação destes com metóxido de sódio em metanol, respectivamente. O sal **25a** se forma com 100% de rendimento e o **26a** com relação de **28:26a** de 2:1 do bruto de reação. Para este derivado **25** a reação se passa, exclusivamente, por um estado de transição epóxido, dando o sal em sua totalidade.

Observou-se, também, que a proporção dos regioisômeros (C-3/C-6 vs C-4/C-6) bem como a formação de epímeros em C-4 (4,6-*glico* vs 4,6-*galacto*) nas reações de substituição de 4,6-dimetanossulfonatos com azida de sódio dependeu da estereoquímica de C-1 e da natureza do substituinte em C-3. Quando o substituinte em C-3 era um grupo benzoato, os produtos principais de reação, tanto na série α -anomérica como β -anomérica, eram os derivados 4,6-diazido de série D-*galacto*, como esperado. Por outro lado, quando C-3 tinha um grupo hidroxila, o dimesilado de série β - forneceu como único produto isolado o derivado 3,6-diazido de série D-*gulo*. Já o derivado de série α forneceu, como produto principal, o derivado 4,6-diazido de série D-*glico*. O derivado 3,6-diazido de série *gulo* foi isolado como produto secundário.

Os resultados dessas reações foram explicados com base na formação de intermediários 3,4-epóxido de série D-*glico* e a abertura regioseletiva desses pelo íon azida sendo controlada por efeitos estereoeletrônicos.

Das substâncias testadas, a substância **20** apresentou um halo de inibição de $24,31 \pm 1,63$ mm em relação ao padrão $22,07 \pm 1,82$ mm de cloranfenicol, contra *Bacillus subtilis* ATCC 6633. As demais substâncias avaliadas não apresentaram atividade, na concentração utilizada. As modificações dos grupos hidroxila de C-3, C-4 e C-6 efetuadas no presente estudo não resultaram em substâncias com atividade antimicrobiana em teste de difusão em agar na concentração de 1 mg/mL.

O desenvolvimento deste trabalho, além de possibilitar a obtenção de várias substâncias inéditas, o estudo das reações e o entendimento da obtenção de subprodutos, utilizou técnicas espectrométricas na elucidação estrutural de todos os compostos obtidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, Y.; RICHARDSON, A. C. Nucleophilic replacement reactions of sulfonates. 3. The synthesis of derivatives of 2,3,4,6-tetra-amino-2,3,4,6-tetra-deoxy-D-galactose and D-idose. **Journal of Chemical Society (C)**, p. 1764-1769, 1968.

ANDERSEN, O. A.; DIXON, M. J.; ENGGLESTON, I. M.; VAN AALTEN, D. M. F. Natural product family 18 chitinase inhibitors. **Natural Product Reports**, v. 22, p. 563-579, 2005.

ARITA, H.; SUGITA, K.; NOMURA, A.; SATO, K.; KAWANAMI, J. Studies on antiviral glycosides. Synthesis and biological evaluation of various phenyl glycosides. **Carbohydrate Research**, v. 62, p. 143-154, 1978.

ARNOLD, K.; BRYDON, L. J.; CHAPPELL, L. H.; GOODAY, G. W. Chitinolytic activities in *Heligmosomoides polygyrus* and their role in egg hatching. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 58, p. 317-324, 1993.

BABIČ, A.; PEČAR, S. An improved total synthesis of UDP-*N*-acetyl-muramic acid. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 4403-4405, 2007.

BEHR, J. B. Chitin synthase as an antifungal target: recent advances. **Current Medicinal Chemistry - Anti-Infective Agents**, v. 2, n° 2, p. 1-17, 2003.

BENNETT, J. E. **Fármacos antimicrobianos: fármacos antifúngicos. In: Goodman & Gilman's As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed (trad). Rio de Janeiro: McGraw Hill, 1995, p. 864-875.

BERECIBAR, A.; GRANDJEAN, C.; SIRIWARDENA, A. Synthesis and biological activity of natural aminocyclopentitol glycosidase inhibitors: mannostatins, trehazolin, allosamidins, and their analogues. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 779-844, 1999.

BIDARTH, T. Lo antiguo y lo nuevo en antifúngicos y antivirales - Rol de voriconazol y caspofungina en terapia antifúngica. **Revista Chilena Infectología**, v. 21, n° 1, p. 13-19, 2004.

CAREY, F.A. & SUNDBERG, R.J. **Advanced Organic Chemistry**. 3th ed. New York: Plenum Press, 800 p (part B), 1993.

CARRUTHERS, W. **Some modern methods of organic synthesis**. 3th ed. Cambridge: Cambridge University Press, p. 526, 1986.

CHAVES, J. G. **Estudo da síntese de complexos de platina com seletividade para células em hipóxia, de oxilactamas e oxilactonas macrocíclicas a partir de carboidratos**. Belo Horizonte: Departamento de Química-ICEX-UFMG, 2000. 276 p. (Tese).

CHIOU, C. C.; GROLL, A. H.; WALSH, T. J. New drugs and novel targets for treatment of invasive fungal infections in patients with cancer. **The Oncologist**, v. 5, p. 120-135, 2000.

CHOU, M. M.; VERGNOLLE, N.; MCDUGALL, J.; WALLACE, J. L.; MARTY, S.; TESKEY, V.; BURET, A. G. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1 β , matrix metalloprotease-9, and cartilage damage in arthritis. **Experimental Biology and Medicine**, v. 230, p. 255-262, 2005.

CIOLETTI, A. G. Síntese de β -D-glicopiranosídeos de arila inibidores potenciais de glicosidades e síntese de intermediários para a obtenção de peptideomiméticos da seqüência tripeptídica RGD. Belo Horizonte: Departamento de Química-ICEX-UFMG, 2000. 284 p. (Tese).

CIOLETTI, A. G.; ALVES, R. J.; SOUZA FILHO, J. D.; CHAVES, J. G.; FONTES PRADO, M. A. Mild selective hydrolysis of acetals in carbohydrates. **Synthetic Communications**, v. 30, p. 2019, 2000.

COHEN-KUPIEC, R.; CHET, I. The molecular biology of chitin digestion. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 9, p. 270-277, 1998.

COLLINS, P. M.; FERRIER, R. J. **Monosaccharides. Their chemistry, and biochemistry. Their roles in natural products.** New York: John & Sons Wiley, 1996. 574 p.

CONCHIE, J.; LEVVY, G. A.; MARSH, C. A. Methyl and phenyl glycosides of the common sugars. **Advances in Carbohydrate Chemistry**, v. 12, p. 157-179, 1957.

CORBETT, D. F.; DEAN, D. K.; ROBINSON, S. R. Synthesis of pseudo-disaccharides related to allosamidin. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n° 3, p. 459-462, 1994.

DEBONO, M.; GORDEE, A. S. Antibiotics that inhibit fungal cell-wall development. **Annual Review Microbiology**, v. 48, p. 471-497, 1994.

De MARIE, S.; JANKNEGT, R.; BAKKER-WOONDENBERG, I. A. J. M. Clinical use of liposomal and lipid-complexed amphotericin B. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 33, p. 907-916, 1994.

DISMUKES, W. E. Introduction to antifungal drugs. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, p. 653-657, 2000.

FIESER, L.F. & FIESER, M. **Reagents for organic synthesis** New York. John Wiley & Sons. Iss 1, p. 1179, 1967.

FERNÁNDEZ, C. A. M.; URÍA, J. C.; ARENAS, R. C.; PURURERA, J. M.; IRIBAR, W. T. Tratamiento de las micosis profundas. Estado actual. **Acta Medica**, v. 8, n° 1, p. 80-85, 1998.

FIGUEIREDO, R. C. **Síntese de 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glicopiranosídeos de arila inibidores potenciais de N-acetilglicosaminidases.** Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2000, 147 p. (Dissertação).

FILHO, B. P. D.; LEMOS, F. J. A.; SECUNDINO, N. F. C.; PÁSCOA, V.; PEREIRA, S. T.; PIMENTA, P. F. P. Presence of chitinase and beta-*N*-acetylglucosaminidase in the *Aedes aegypti* A chitinolytic system involving peritrophic matrix formation and degradation. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 32, p. 1723-1729, 2002.

GAVIN, J. J. Microbiological Process Report. Analytical Microbiology. II The Diffusion Methods. **Applied Microbiology**, v. 5, p. 25-33, 1957.

GENING, M. L.; TSVETKOV, Y. E.; PIER, G. B.; NIFANTIEV, N. E. Synthesis of β -(1,6)- linked glucosamine oligosaccharides corresponding to fragments of the bacterial surface polysaccharide poly-*N*-acetylglucosamine. **Carbohydrate Research**, v. 342, p. 567-575, 2007.

GEORGOPAPADAKOU, N. H. Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs. **Current Opinion in Microbiology**, v. 1, p. 547-557, 1998.

GIL, V. S.; GERALDES, C. F. G. C. **Ressonância magnética nuclear-Fundamentos, métodos e aplicações**. Fundação Calouste Gulbenkian-Lisboa. p.1012, 1987.

GOODAY, G. W.; ZHU W.-Y.; O' DONNELL, R. W. What are the roles of chitinases in the growing fungus? **Microbiology Letters**, v. 100, p. 387-392, 1992.

HILL, S.; HOUGH, L.; RICHARDSON, A. C. Nucleophilic replacement reactions of sulphonates. Part I. The preparation of derivatives of 4,6-diamino-4,6-dideoxy-D-glucose and D-galactose. **Carbohydrate Research**, v. 8, p. 7-18, 1968.

HODGE, A.; GOODAY, G. W.; ALEXANDER, I. J. Inhibition of chitinolytic activities from tree species and associated fungi. **Phytochemistry**, v. 41, p. 77-84, 1996.

HORNER, M. W.; RICHARDSON, A. C. Derivatives of 2-amino-2-deoxy-D-glucose: synthetic and conformational studies. **Journal of Chemical Society (C)**, p. 99-102, 1971.

HORSCH, M.; MAYER, C.; SENNHAUSER, U.; RAST, D. M. β -*N*-acetylhexosaminidase: a target for the design of antifungal agents. **Pharmacology Therapeutics**, v. 76, p. 187-218, 1997.

HORTON, D. 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- α -D-glucopyranosyl chloride. **Organic Syntheses**, Collective v. 5, ed. New York. John Wiley & Sons, p. 1-5, 1973.

IMBERTY, A.; LORTAT-JACOB, H.; PÉREZ, S. Structural view of glycosaminoglycan-protein interactions. **Carbohydrate Research**, v. 342, p. 430-439, 2007.

INOUYE, Y.; ONODERA, K.; KITAOKA, S.; KIRII, T. A simplified preparation of *N*-acetyl-D-glucosamine. **Chemical Research**, v. 33, p. 270-271, 1955.

ISELI, B.; ARMAND, S.; BOLLER, T.; NEUHAUS, J. M.; HENRISSAT, B. Plant chitinases use two different hydrolytic mechanisms. **FEBS Letters**, v. 382, p. 186-188, 1996.

KATO, M.; UNO, T.; HIRATAKE, J.; SAKATA, K. α -Glucopyranoimidazolines as intermediate analogue inhibitors of family 20 β -*N*-acetylglucosaminidases. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 1563-1571, 2005.

KIM, S. Y. Glucosamine and derivatives thereof useful as TG inhibitors. **Internacional Application Published under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**, n° WO 2007/026996 A1, 29 p., 2007.

KONDRATENKO, R. M.; BALTINA, L. A.; MUSTAFINA, S. R.; VASIL'EVA, E. V.; POMPEI, R.; DEIDDA, D.; PLYASUNOVA, O. A.; POKROVSKII, A. G.; TOLSTIKOV, G. A. The synthesis and antiviral activity of glycyrrhizic acid conjugates with α -D-glucosamine and some glycosylamines. **Russian Journal of Bioorganic Chemistry**, v. 30, n° 3, p. 275-282, 2004.

LI, J.; WANG, Y. An efficient and regioselective deprotection method for acetylated glycosides. **Synthetic Communications**, v. 34, n° 2, p. 211-217, 2004.

MAGALHÃES, R. **Síntese de 6-azido-6-desoxi-β-D-glicopiranosídeos de arila e investigação de sua atividade inibitória de beta-glicosidades.** Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia-FAFAR-UFMG, 2002. 171 p. (Dissertação).

MARCH, J. **Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure.** 4th ed. New York. John Wiley & Sons. p. 1495, 1992.

MCDONNELL, C.; LÓOEZ, O.; MURPHY, P.; BOLANÕS, F.; HAZELL, R.; BOLS, M. Conformational effects on glycoside reactivity: study of the high reactive conformer of glucose. **Journal of American Chemical Society**, v. 126, p. 12374-12385, 2004.

MCNAB, R.; GLOVER, L. A. Inhibition of *Neurospora crassa* cytosolic chitinase by allosamidin. **FEMS Microbiology Letters**, v. 82, p. 79-82, 1991.

MENDIS, E.; KIM, M. M.; RAJAPAKSE, N.; KIM, S. K. Carboxy derivatized glucosamine is a potent inhibitor of matrix metalloproteinase-9 in HT1080 cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, p. 3105-3110, 2006.

MILKEREIT, G.; MORR, M.; THIEM, J.; VILL, V., Thermotropic and lyotropic properties of long chain alkyl glycopyranosides. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 127, p. 47-63, 2004.

NOGRADY, T. **Medicinal Chemistry. A biochemical approach.** New York: Oxford Univ. Press, 1985, p. 19.

ONODERA, K.; KITAOKA, S. *N*-acylation of unsubstituted glycosylamines. **Journal Organic Chemistry**, v. 25, n° 8, p. 1322-1325, 1960.

PISTIA-BRUEGGEMAN, G.; HOLLINGSWORTH, R. I. The use of the *O*-nitrophenyl group as a protecting/activating group for 2-acetamido-2-deoxyglucose. **Carbohydrate Research**, v. 338, p. 455-458, 2003.

POPSAVIN, V.; BENEDEKOVIĆ, G.; POPSAVIN, M.; SREĆO, B.; DJOKOVIĆ, D. Regiochemistry of epoxide ring opening in methyl 2,3-anhydro-4-azido-4-deoxy- α - and β -L-lyxopyranosides. **Carbohydrate Research**, v. 340, p. 1866-1871, 2005.

PRADO, M. A. F. **Síntese de complexos de platina (II) com diaminoaçúcares, de diastereoisômeros protegidos da lincosamina e de vic-dióis do antibiótico tilosina**. Belo Horizonte: Dept. Química-ICEX-UFMG, 1991. 291p. (Tese).

RAWLINGS, B. J. Biosynthesis of polyketides. **Natural Product Reports**, p. 523-556, 1997.

REGINSTER, J. Y.; TANCREDI, A.; RABENDA, V. Glucosamine Sulphate in osteoarthritis. **Osteoarthritis**, p. 57-59, 2003.

ROTH, W.; PIGMAN, W. Glycosides of 2-acetamido-2-deoxy-D-glucosamine and benzylidene derivatives. **Journal of American Chemical Society**, v. 82, p. 4608-4611, 1960.

ROY, R. & TROPPER, F. Stereospecific synthesis of aryl β -D-N-acetylglucopyranosides by phase transfer catalysis. **Synthetic communications**, v. 20, n° 14, p. 2097-2102, 1990.

RUIZ-HERRERA, J.; SAN-BLAS, G. Chitin synthesis as a target for antifungal drugs. **Current Drug Targets – Infectious Disorders**, v. 3, p. 77-91, 2003.

SAKUDA, S.; ISOGAI, A.; MATSUMOTO, S.; SUZUKI, A. The structure of allosamidin, a novel insect chitinase inhibitor, produced by *Streptomyces sp.* **Tetrahedron Letters**, v. 27, n° 22, p. 2475-2478, 1986.

SILVERSTEIN, R.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 6 ed. LTC- Livros Técnicos e Científicos Editora S. A, 460 p. 2000.

SINNOTT, M. L. Catalytic mechanisms of enzymic glycosyl transfer. **Chemical Reviews**, v. 90, n° 7, p. 1171-1202, 1990.

STICK, R. V. **Carbohydrates: the sweet molecules of life**. London: Academic Press, 2001. 256 p. *Advances in Carbohydrate Chemistry*, v. 26. p. 103-109, 2001.

TERANISHI, K., Direct regioselective 2-*O*-(*p*-toluenesulfonylation) of sucrose. **Carbohydrate Research**, v. 337, n° 7, p. 613-619, 2002.

VAN AALTEN, D. M. F.; KOMANDER, D.; SYNSTAD, B.; GÅSEIDNES, S.; PETER, M. G.; EIJSINK, V. G. H. Structural insights into the catalytic mechanism of a family 18 exo-chitinase. **Proceedings of the National Academy at Sciences of the United States of America**, v. 98, n° 16, p. 8979-8984, 2001.

VOCADLO, D. J.; WITHERS, S. G., The chemical synthesis of 2-deoxy-2-fluorodisaccharide probes of the hen egg white lysozyme mechanism. **Carbohydrate Research**, v. 340, n° 3, p. 379-388, 2005.

VICENTE, M. F.; BASILIO, A.; CABELLO, A.; PELÁEZ, F. Microbial natural products as a source of antifungals. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 9, n° 1, p. 15-32, 2003.

VOGEL, A. **Textbook of practical organic chemistry**. 4th ed. New York: Longman, 1371 p., 1987.

WARREN, S.; CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WOTHERS, P. **Organic Chemistry**. 1 ed. New York: Oxford University Press, p. 1512, 2001.

WEHRLI, F. W.; WIRTHLIN, T. Interpretation of carbon-13 NMR spectra. Heyden & Son Ltd., Philadelphia, p. 310, 1978.