

Universidade Estadual de Campinas

INSTITUTO DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA



Dissertação de Mestrado

**ESTUDOS SINTÉTICOS PARA A PREPARAÇÃO DE
DERIVADOS LACTÂMICOS: USO DO ÁCIDO QUÍNICO**

Alessandra Prando

Orientadora: Prof^a Dra. Lúcia Helena Brito Baptistella

Dezembro de 2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP

P885e Prando, Alessandra.
Estudos sintéticos para a preparação de derivados
lactâmicos: o uso do ácido quínico / Alessandra Prando.
-- Campinas, SP: [s.n], 2007.

Orientadora: Lúcia Helena Brito Baptistella.

Dissertação - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Aminólise. 2. Reação em microondas. 3. Ácido
quínico. 4. Lactamas. I. Baptistella, Lúcia Helena Brito.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Título em inglês: Synthetic studies to preparation of lactamics derivatives: the use of
quinic acid

Palavras-chaves em inglês: Aminolise, Microwave reaction, Quinic acid, Lactams

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Lúcia Helena Brito Baptistella (orientadora), Raquel Marques
Braga (IQ-UNICAMP), Dennis Russowsky (IQ-UFRGS)

Data de defesa: 07/12/2007

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Lúcia Helena Brito Baptistella pela amizade e dedicação durante todos esses anos de convivência, por confiar a mim este trabalho e acompanhá-lo sempre de tão perto.

À Universidade Estadual de Campinas e ao Instituto de Química pela oportunidade de realizar este trabalho.

Ao conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de estudos e à Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por todo o suporte financeiro.

Aos Profs. Raquel Marques Braga e Carlos Roque Duarte Correia, pelas valiosas sugestões feitas durante o exame de qualificação.

Ao prof. Dr. Paulo Imamura, pela amizade e pelo empréstimo de reagentes a todo grupo do laboratório.

À Sonia Faneli, Sonia Crisosteno, Paula Pilli e ao Thiago pela dedicação às análises de ressonância magnética nuclear e principalmente pelos encaixes concedidos quando mais precisamos.

À Vera, uma pessoa que se mostrou uma grande amiga principalmente quando eu mais precisei e ela sabe disso...

À Ermelinda, pela amizade, e principalmente por sempre acreditar que tudo daria certo... Você sempre estará no meu coração. A Ana Paula e Luana pela amizade, adoro vocês.

A todo pessoal da vidraria e em especial ao Fontana pela forma com que se dedicou ao trabalho de fechamento e abertura de ampolas e principalmente por "quebrar vários galhos".

A todos técnicos de laboratório Juliana, Júlio e principalmente ao Leandro, com quem tive oportunidade de conviver e aprender e pela amizade.

Aos amigos e colegas de laboratório, Ana Paula, Antônio, Lucas, André, Danieli, Jacqueline, Junior (Gessy), Márcio, Cláudio, Miguel e em especial a Mariana e Cíntia pelo carinho e amizade.

Aos meus amigos Natália (IFCH), Carina (Carinão), Daniele (IQ-06), Mariana (PUC) pelo carinho e amizade.

Aos meus eternos e valiosos amigos Juliana, Fábio (Chico) e Samanta (e Bia), eles sempre estiveram ao meu lado não só nos momentos alegres, mas principalmente nos momentos de desespero.

Ao Heitor, aprendi muito com você e em boa parte da tese, tive a sua amizade e companheirismo, guardarei com muito carinho os momentos que passei ao seu lado. Gabiruzinho você é muito especial para mim. Ich habe mich im ersten Moment, in dem ich dich sah, in dich verliebt. Du warst der Mann, den ich am meisten im Leben geliebt habe.

Aos meus pais Wilson e Maria que sempre me motivaram a continuidade aos estudos, sem vocês não seria metade do que sou hoje, eu amo vocês. A você vovó Theresinha... também te amo muito!!!!

Aos meus irmãos Wilson, Juliana, Valéria e Luciana por tantos anos de convivência e amizade.

*"Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida
e viver com paixão, perder com classe e viver com ousadia.
pois o triunfo pertence a quem se atreve, e a vida
é muito bela para ser insignificante."*

*Charles
Chaplin*

*"A mente que se abre a uma nova idéia jamais
voltará ao seu tamanho original."*
Albert Einstein

CURRICULUM VITAE

FORMAÇÃO ACADÊMICA

Mestrado em Química Orgânica

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP

Mar/2005 a Dez/2007.

Bacharel em Química Tecnológica

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP

Mar/2001 a Dez/2004.

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

Mar/2007 a Jul/2007: Instituto de Química, Unicamp

Programa Estágio Docente em disciplina de Química Orgânica Experimental.

Set/2002 a Mar/2005: Laboratório de Síntese Orgânica, UNICAMP.

Estudos para transformações de dióis em hetero-amino derivados.

CURSOS

Química Medicinal e Síntese de Fármacos, UNICAMP, ago/2007.

Métodos Modernos de Caracterização Estrutural e Dinâmica de Proteínas, UNICAMP, ago/2007.

Nanobiotecnologia de Fármacos e Cosméticos, UNICAMP, ago/2007.

Carbono 13, UNICAMP, fev/2006.

Química Orgânica Avançada, UNICAMP, mar/2005.

Métodos Físicos em Química Orgânica, UNICAMP, mar/2005.

TRABALHOS EM EVENTOS

Prando, A.; Baptistella, L.H.B. New Synthetic Approach to γ -Lactam Derivatives. In: 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS), 2007, Itapema, SC, 2007.

Prando, A.; Baptistella, L.H.B. Preparação de hidroxiamidas protegidas e desproteção seletiva a partir do ácido quínico. In: 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, SP, 2007.

Prando, A.; Baptistella, L.H.B. Preparação de hidroxiamidas seletivamente protegidas a partir do ácido quínico. In: 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, SP, 2006.

Prando, A.; Baptistella, L.H.B. 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS), 2005, Canela, RS, 2005 (ouvinte).

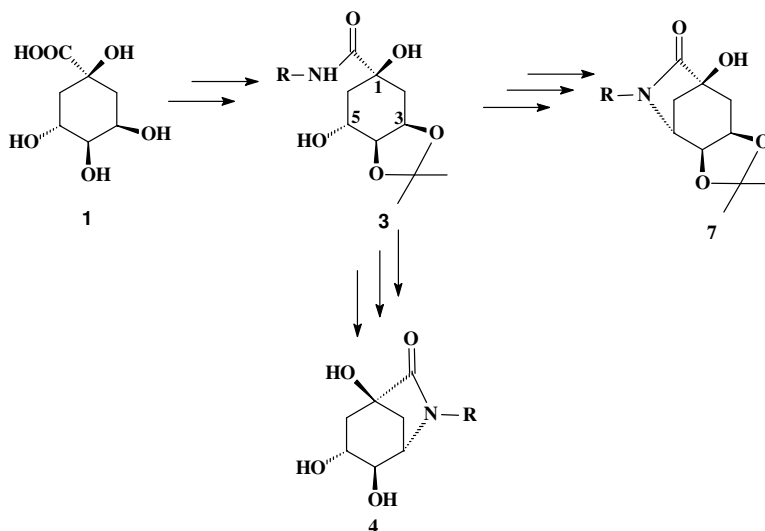
Prando, A.; Baptistella, L.H.B. Estudos para transformações de dióis em hetero-amino derivados. Prando In: XI, XII e XIII Congresso Interno de Iniciação Científica, 2003-2005, UNICAMP.

RESUMO

As lactamas, de um modo geral, são de bastante interesse como alvos sintéticos, pois podem apresentar ampla variedade de funções em substratos biológicos. Este trabalho teve como objetivo a preparação de heterociclos nitrogenados, no caso lactamas, a partir do ácido quínico **1**. Estas seriam inéditas e, além disso, não existem descrições na literatura de preparação de lactamas a partir do ácido quínico.

A rota proposta sugere a introdução do nitrogênio *via* uma aminólise assistida por microondas, após manipulações químicas no grupo carboxílico inicial. A hidroxiamida formada, aqui representada como **3**, foi utilizada para reações visando a formação das lactamas **4** e **7**, que seriam provenientes de uma ciclização intramolecular utilizando o nitrogênio da amida como nucleófilo em reação de S_N2 . Com a introdução da função nitrogenada, duas seqüências sintéticas foram exploradas visando a reação de ciclização intramolecular: uma utilizando o C3 do ácido quínico como centro eletrofílico, que levaria a **4**, e a outra utilizando o C5, que levaria a **7**.

Para uma ciclização em C3, vários testes foram realizados, mas para se chegar a um bom grupo abandonador nesta posição os resultados não foram satisfatórios. Para uma ciclização em C5 foi necessário primeiramente a inversão da estereoquímica neste centro e os melhores resultados foram obtidos via uma seqüência oxidação-redução. Após introdução de um grupo abandonador nesta posição, tratamento em meio básico levou à formação da lactama almejada. A seqüência proposta pode abrir novas alternativas para a preparação de outras lactamas e também de derivados das 4-hidroxiprolinas inéditos.

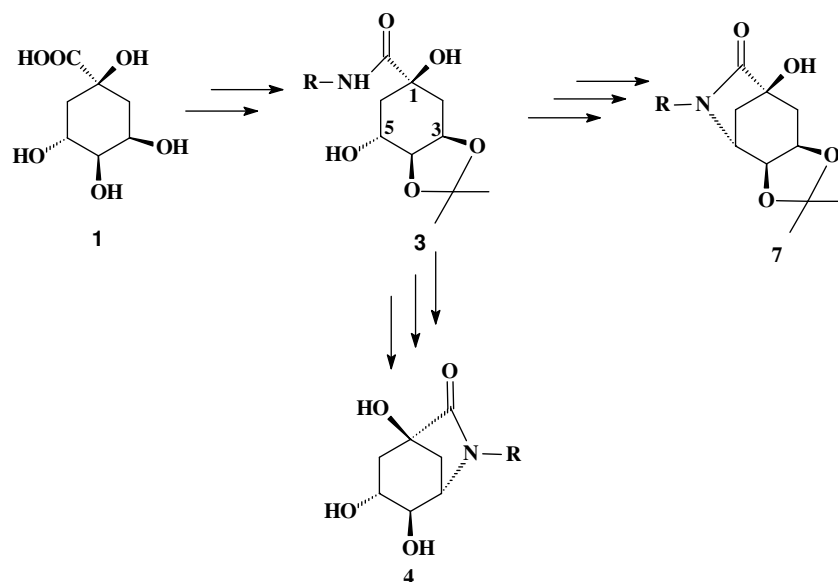


ABSTRACT

The lactams are very interesting as synthetic targets, especially because they can show a wide variety of functions on biological substrates. This work aimed the preparation of nitrogen heterocycles, in this case lactams, from quinic acid. Their structures are unprecedented, and to the best of our knowledge, there are no reports of the preparation of lactamas from quinic acid in the literature

The proposed plan suggests the introduction of the nitrogen *via* an aminolyses reaction assisted by microwaves of an advanced intermediate. The hydroxyamide formed, here represented as **3**, was used for reactions aiming the formation of the lactams skeletons **4** and **7**, which would be obtained from an intramolecular using the nitrogen of the amide group as a nucleophile on a S_N2 reaction. After the introduction of nitrogenated function, two synthetic sequences were explored aiming the intramolecular cyclisation reaction: one using the C3 of quinic acid as an electrophilic center, which would lead to **4**, and other using the C5, which would lead to **7**.

In order to make the cyclisation reaction on C3, several tests were performed but the results were not satisfactory. On the other hand, for the cyclisation on C5, it was necessary, first of all, the stereochemical inversion in this center, and best results were achieved by an oxidation-reduction sequence. After the introduction of a leaving group in this position, treatment using base led the formation of desired lactam. The proposed sequence should open new alternatives for the preparation of other lactams and also -new derivatives of 4-hidroxirolines.



ÍNDICE

Introdução	1
Resultados e Discussão	17
Conclusão	69
Experimental	73
Bibliografia	123
Espectros Seleccionados	131

INTRODUÇÃO

O ácido quínico (**1**) é um metabólito de planta de ampla ocorrência natural¹ que teve o seu uso limitado no passado como precursor quiral em síntese de múltiplas etapas. Essa aplicação mudou em anos mais recentes quando várias publicações demonstraram toda a potencialidade sintética do seu esqueleto quiral altamente funcionalizado.² Assim, enquanto ele continua sendo amplamente empregado para a preparação de moléculas com esqueletos cicloexânicos substituídos,^{2,3,4} outras rotas para a preparação de substratos quirais ciclopentânicos,^{2,5} heterocíclicos^{2,6,7} e acíclicos^{2,8} têm sido exploradas. O esquema 1 exemplifica algumas destas aplicações e inclui uma rota para um inibidor enzimático do vírus da gripe que vem sendo utilizada industrialmente com extremo êxito tanto a partir do ácido shiquímico quanto do seu precursor ácido químico.⁹

¹ a) Haslam, E. *Shikimic acid metabolism and metabolite* Wiley-interscience, NY, 1993. b) Wollf, W.J., Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, **1996**, 20, 799. c) Eliel, E.L.; Ramirez, M.B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3551.

² a) Barco, A.; Benetti, S.; Risi, C.D.; Marchetti, P.; Pollini, G.P.; Zanirato, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3515.

³ a) Hanessian, S.; Sakito, Y.; Dhanoa, D.; Baptistella, L. *Tetrahedron* **1989**, 45, 6623. b) Shing, T.K.M.; Tang, Y. *Tetrahedron* **1990**, 46, 6575. c) Shing, T.K.M.; Tam, E.K.W. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1547. d) Shing, T.K.M.; Li, T.Y.; Kok, S.H.-L. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1941. e) Barros, M.T.; Maycock, C.D.; Ventura, M.R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3233. f) Katoh, T.; Izuara, T.; Yokota, W.; Inoue, M.; Watanabe, K.; Nobeyama, A.; Suzuki, T. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1590.

⁴ a) Bianco, A.; Brufani, M.; Manna, F.; Melchioni, C. *Carbohydr. Res.* **2001**, 332, 23. b) Kok, S.H.-L.; Lee, C.C.; Shing, T.K.M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7184. c) Frederickson, M.; Coggins, J.R.; Abell, C. *Chem. Commun.* **2002**, 1886. d) Pandey, G.; Murugan, A.; Balakrishnan, M. *Chem. Commun.* **2002**, 624. e) Ono, K.; Yoshida, A.; Saito, N.; Fujishima, T.; Honzawa, S.; Suhara, Y.; Kishimoto, S.; Sugiura, T.; Waku, K.; Takayama, H.; Kittaka, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7407. f) Frederickson, M.; Roszak, A.W.; Coggins, J.R.; Lapthorn, A.J.; Abell, C. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1592. g) Usami, Y.; Ueda, Y. *Chem. Letters*, **2005**, 34, 1062.

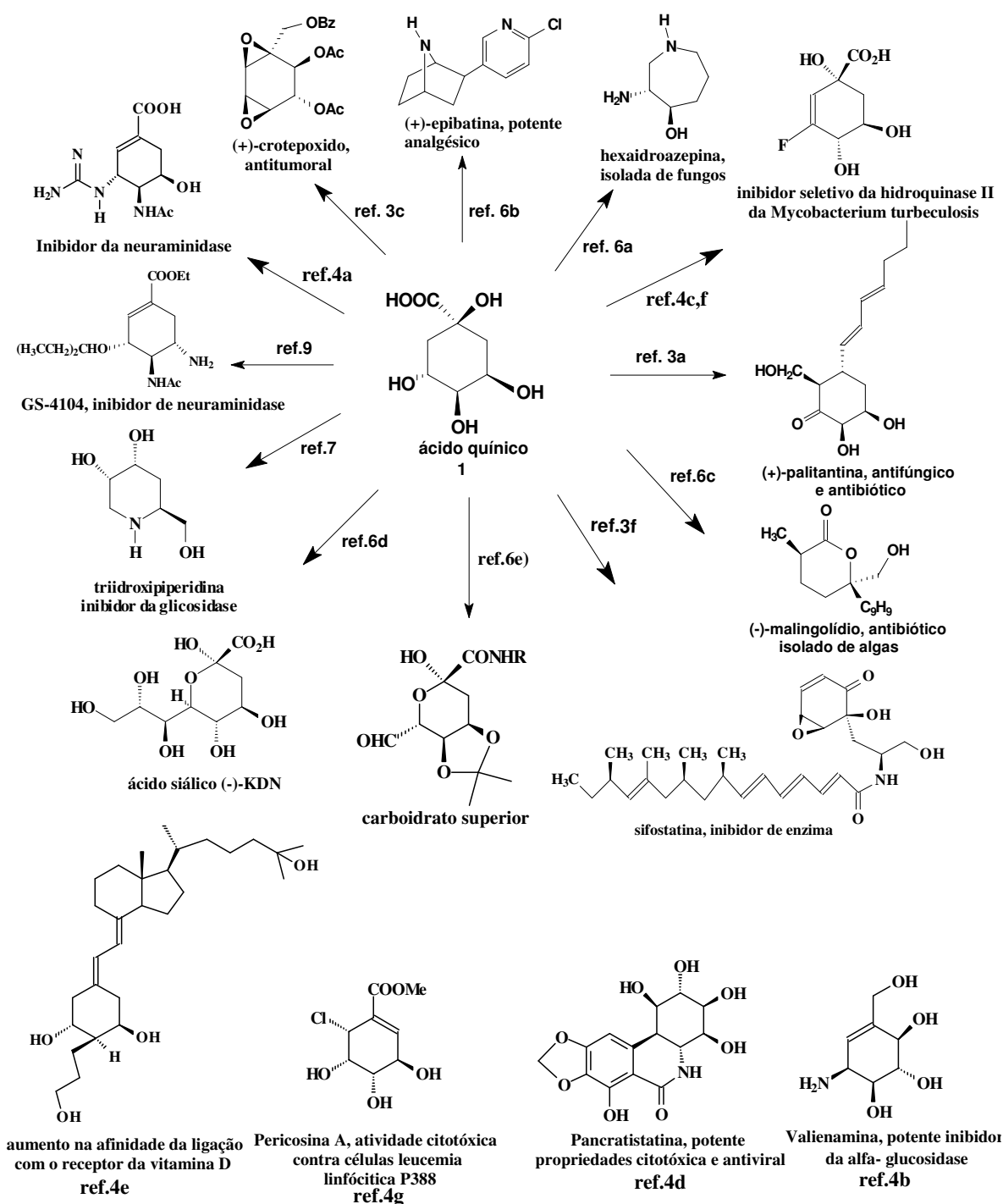
⁵ Maycock, C.D.; Barros, M.T.; Santos, A.G.; Godinho, L.S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7985.

⁶ a) Albertini, E.; Barco, A.; Benetti, S.; Risi, C.D.; Pollini, G.P.; Zanirato, V. *Synlett* **1996**, 29. b) Albertini, E.; Barco, A.; Benetti, S.; Risi, C.D.; Pollini, G.P.; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 681. c) Matsuo, K.; Matsumoto, T.; Nishiwaki, K. *Heterocycles* **1998**, 48, 1213. d) Banwell, M.G.; Hungerford, N.L.; Jolliffe, K.A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2737. e) Baptistella, L.H.B.; Cerchiaro, G. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 665.

⁷ Shin, T.L.; Kuo, W.S.; Lin, Y.L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5751.

⁸ Maycock, C.D.; Barros, M.T.; Santos, A.G.; Godinho, L.S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4633.

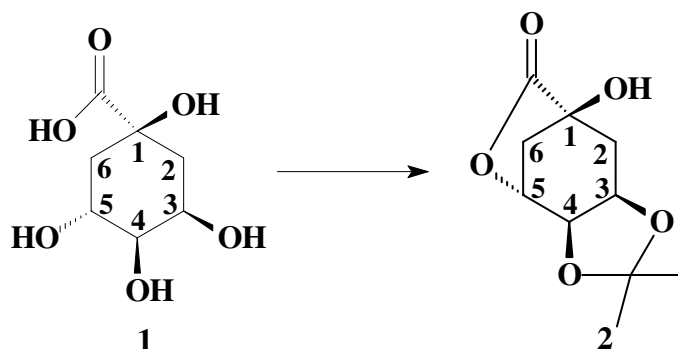
⁹ a) Rohloff, J.C.; Kent, K.M.; Postich, M.J.; Becker, M.W.; Chapman, H.H.; Kelly, D.E.; Lew, W.; Louie, M.S.; McGee, L.R.; Prisbe, E.J.; Schultze, L.M.; Yu, R.H.; Zhang, L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4545.



Esquema 1- Exemplos de aplicações sintéticas do ácido quínico.

Em muitas destas rotas existe a necessidade de uma manipulação inicial apenas das funcionalidades em C5 e C1, e isto normalmente é feito a partir de um derivado como **2** (esquema 2), obtido em uma etapa a partir de **1**.

Dentre as várias possibilidades reacionais do sistema lactônico em **2**, uma delas seria promover uma abertura da lactona através de uma aminólise sobre a carbonila de modo a introduzir um átomo de nitrogênio na estrutura e, posteriormente, utilizar esse nitrogênio para a formação de heterociclos.



Esquema 2

Com base nestas idéias, decidiu-se explorar a utilização de **2** como substrato para uma reação de aminólise assistida por microondas (vide esquema 3). Esta reação já havia sido otimizada por nosso grupo e bons resultados haviam sido obtidos por esse método.^{6e,10} O uso de reações em microondas é, na atualidade, muito comum em síntese orgânica devido principalmente a redução do tempo reacional e diminuição de formação de produtos laterais.¹¹

Desse modo seria possível a introdução do nitrogênio na estrutura possibilitando, posteriormente, a formação de uma γ -lactama (anel de 5 membros) através de manipulações sintéticas sobre os carbonos C5 ou C3 do sistema carbocíclico. Para que ocorra a ciclização em C3, que já possui a estereoquímica adequada e, adicionalmente, carrega uma função oxigenada, seria necessário a

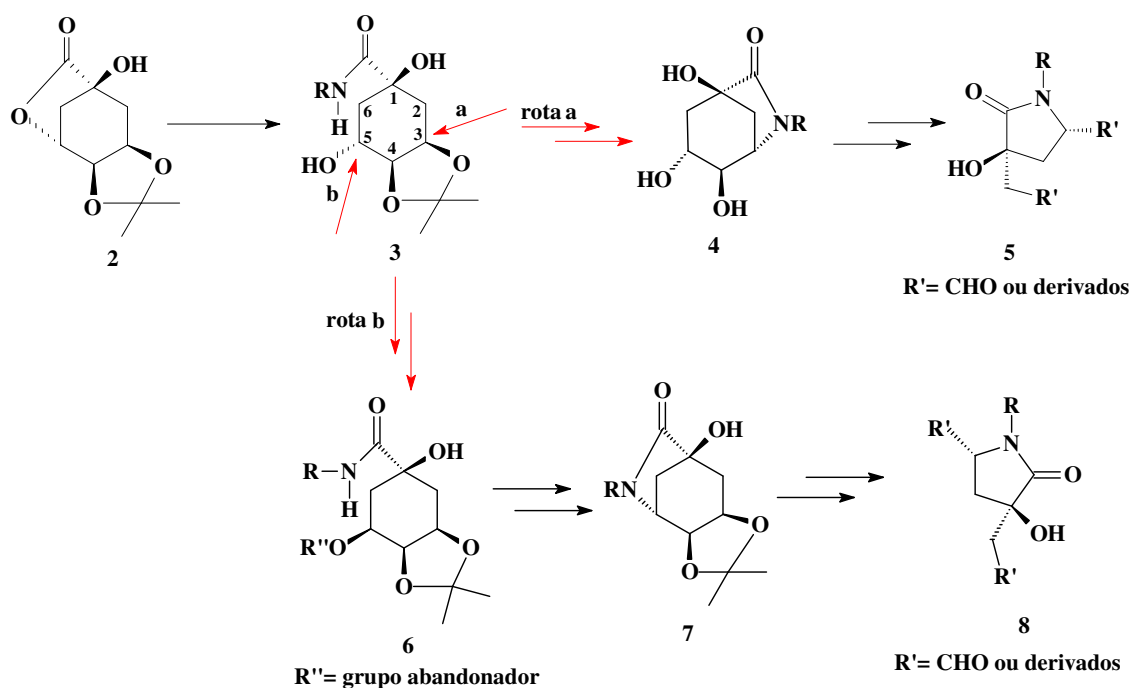
¹⁰ Baptistella, L.H.B.; Cerchiaro, G.; Caressato Jr, C.A. "Processo de síntese de quinamidas utilizando reação assistida por microondas", INPI-PI0301194-1, 10/04/03, Brasil.

¹¹ Lindröm, P.; Tiermey, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225.

introdução de um grupo abandonador que, após tratamento em meio básico, poderia levar a ciclização de uma lactama como **4** (Esquema 3- rota a).

Já para uma reação da função nitrogenada sobre o carbono 5, seria necessário primeiramente a inversão deste centro e posteriormente a derivatização do grupo em C5. Esta primeira etapa poderia ser realizada através de uma reação de Mitsunobu, em um composto como **3**, que resultaria na introdução de um grupo abandonador *in situ* e a inversão deste centro, ou através de uma seqüência de oxidação-redução-derivatização que levaria a formação majoritária de um derivado hidroxiamida como **6**, com a estereoquímica adequada em C5. Então tratamento em meio básico possibilitaria a ciclização levando a formação de uma lactama como **7** (Esquema 3- rota b).

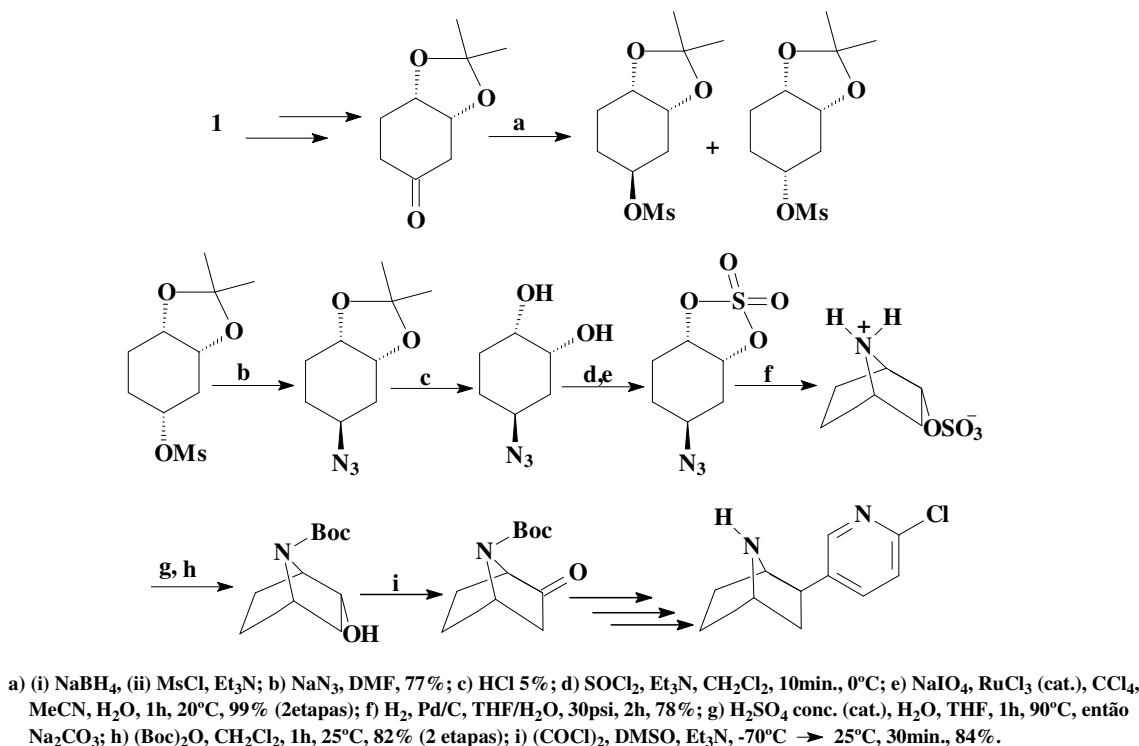
A partir de **4** e **7**, lactamas como **5** e **8** respectivamente, também seriam possíveis.



Esquema 3

Antes de se discutir os resultados, fez-se um breve levantamento da preparação de heterociclos nitrogenados a partir do ácido quínico, da preparação de lactamas a partir de amidas e do grande interesse das lactamas como alvos sintéticos ou como precursoras de outras espécies de interesse, como por exemplo, de derivados do aminoácido prolina.

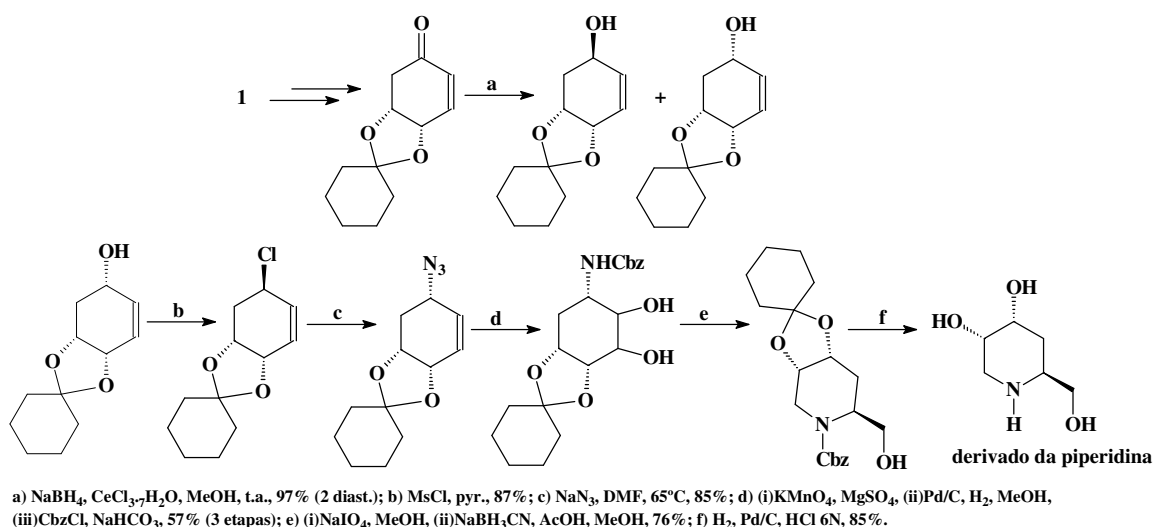
Albertini e colaboradores^{6b)} publicaram a preparação de um heterociclo com nitrogênio na estrutura a partir do ácido quínico **1** (Esquema 4).



Esquema 4: Síntese da Epibatina a partir de **1**.

Nesta sequência a função nitrogenada foi introduzida *via* uma substituição nucleofílica com azida de sódio e a seguir feita uma derivatização das hidroxilas da molécula gerando um grupo abandonador do tipo sulfato cíclico. Redução da azida por hidrogenólise levou à formação do sistema heterociclístico da epibatina.

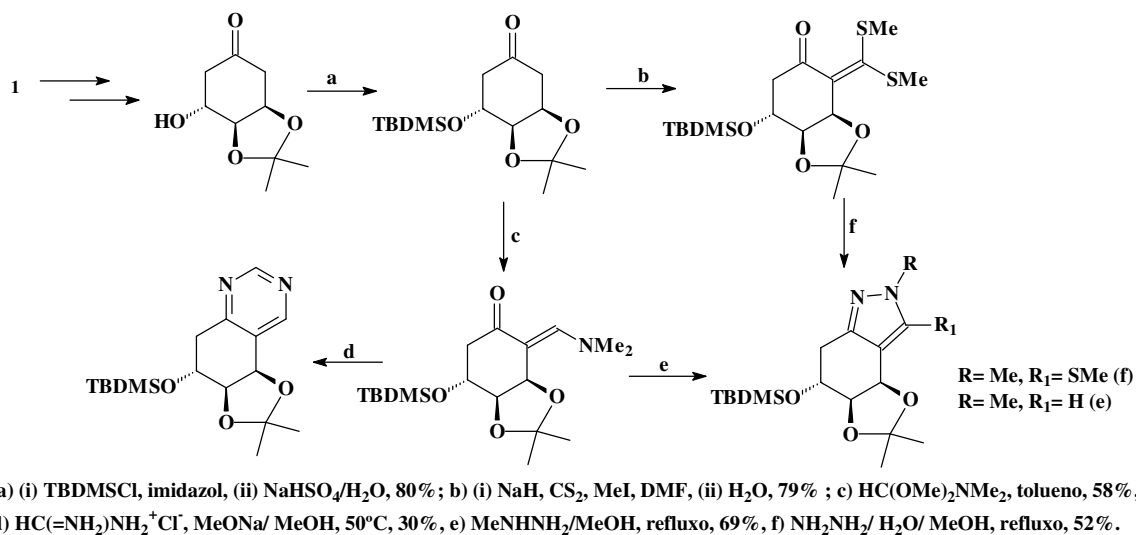
Outra sequência para a incorporação do nitrogênio na estrutura foi publicada por Shin e colaboradores⁷, que estudaram a formação de um derivado da piperidina também a partir do ácido quínico **1** (Esquema 5).



Esquema 5: Síntese de um derivado da piperidina a partir de 1.

Neste caso a função nitrogenada também foi introduzida *via* uma azida de sódio e posteriores manipulações sintéticas do sistema dihidroxilado levaram à ciclização do heterociclo desejado.

Outro estudo relatando a introdução da função nitrogenada levando a um heterociclo a partir do ácido quínico foi publicado por Peseke e colaboradores¹². Nesta reação metileno ciclohexanonas ativadas sofrem a reação de fechamento do anel com hidrato de hidrazina e metilhidrazina (Esquema 6).



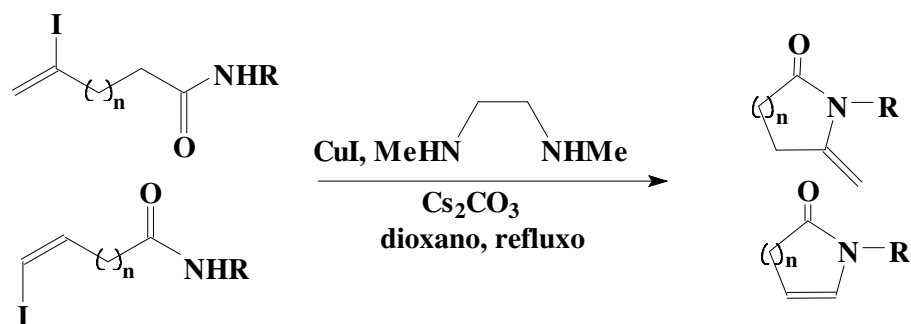
Esquema 6

¹² Herrera, L.; Feist, H.; Michalik, M.; Quincoces, J.; Peseke, K. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 293.

A introdução do nitrogênio pode levar também à preparação de lactamas.

As lactamas são de considerável interesse em um grande número de áreas, que vão desde a descoberta de um novo fármaco até a indústria de polímeros. Preparação de lactamas tem sido um tópico importante em síntese orgânica, que continua sendo pesquisado ativamente.¹³ Existem na literatura vários métodos de preparação de lactamas, que podem envolver reações radicalares,¹⁴ reações de ciclocarbonilação¹⁵, reações de sililolato com aziridinas¹⁶, reação de Ugi¹⁷ e seqüências de alcóxicarbonilação-adição de Michael.¹⁸ As metodologias mais interessantes para a preparação de lactamas de um modo geral, e aquelas mais relacionadas a este trabalho serão apresentadas a seguir.

Li e colaboradores¹³ estudaram a formação de lactamas de 5-7 membros *via* vinilação de amidas intramolecular catalisada por cobre (Esquema 7).



Esquema 7

Ikeda e colaboradores^{14a} fizeram um estudo para a preparação de γ -lactamas *via* ciclização 5-exo-trig de um radical *N*-alil- α -carbomoiil gerado pelo uso de Bu_3SnH (Esquema 8).

¹³ Li, C.; Hu, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2035.

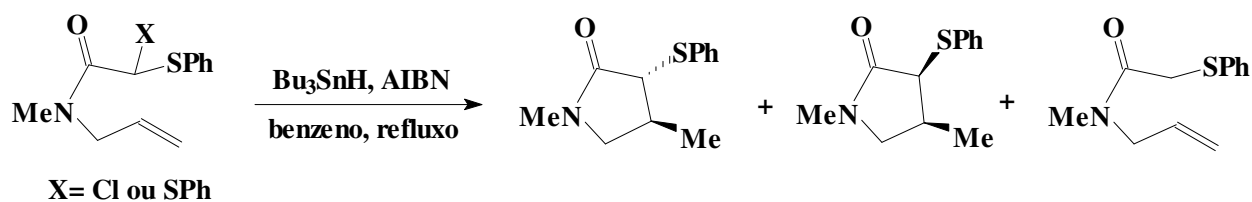
¹⁴ a) Sato, T.; Wada, Y.; Nishimoto, M.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1989**, 879. b) Sato, T.; Nakamura, N.; Ikeda, K.; Okada, M.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1992**, 2399. c) Cassayre, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1029.

¹⁵ a) Alper, H.; Ye, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1855. b) Alper, H.; El Ali, B. *Synlett* **2000**, 2, 161. c) Alper, H.; El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapolo, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4264.

¹⁶ Iwamoto, K.; Kojima, M.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 169.

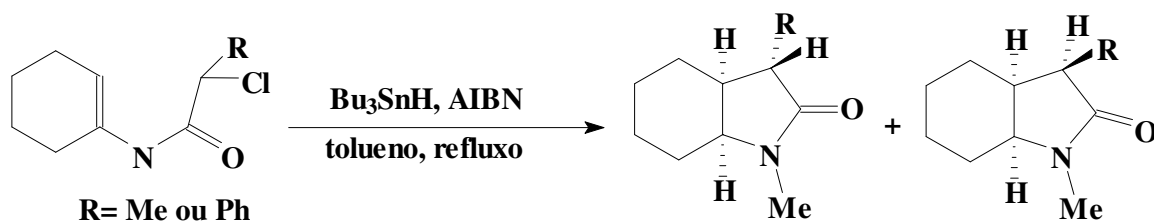
¹⁷ Harriman, G.C.B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5591.

¹⁸ Bunce, R.A.; Schilling III, C.L. *Tetrahedron* **1997**, 53, 9477.



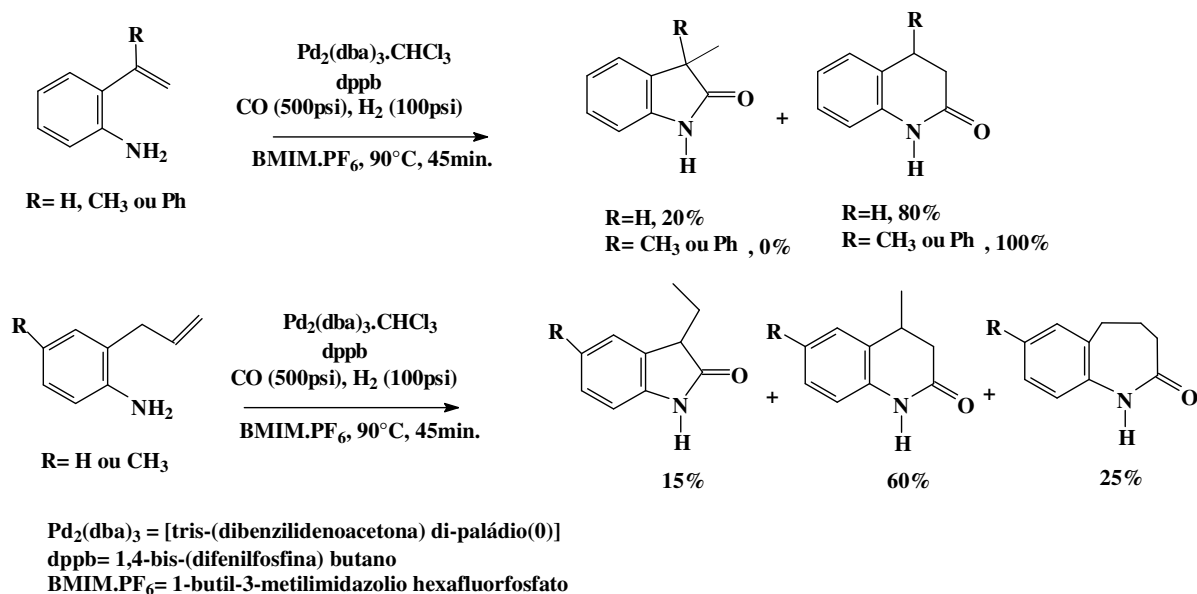
Esquema 8

Este mesmo autor^{14b} relatou também a síntese de lactamas de 5 membros *via* ciclização radicalar 5-endo-trig de 2-cloro-*N*-(1'-cicloalquil) acetamidas sob condições bastante similares (Esquema 9).



Esquema 9

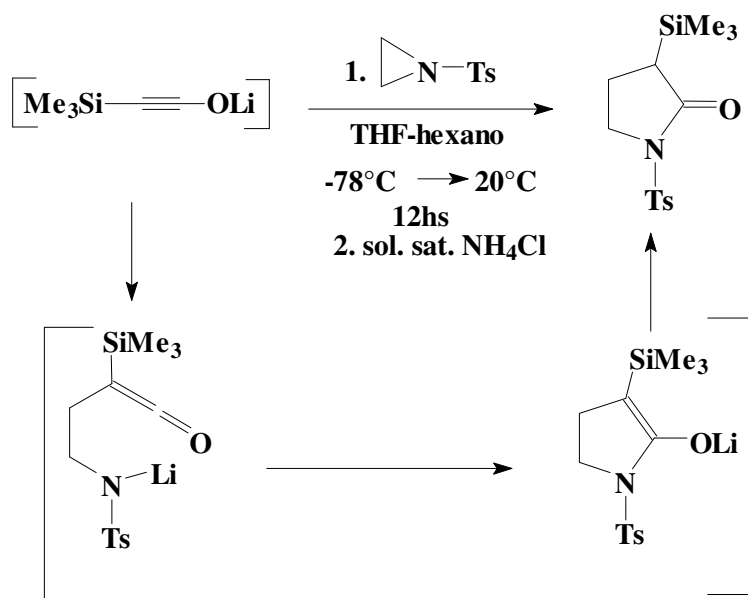
Outra metodologia, publicada recentemente por Alper e colaboradores^{15a} indica a preparação de lactamas de 5-7 membros *via* ciclocarbonilação de 2-aminoestirenos e 2-alilanilinas em líquidos iônico catalisada por paládio (Esquema 10).



Esquema 10

Esta reação procede clara e eficientemente, resultando em lactamas em boa ou excelente seletividade.

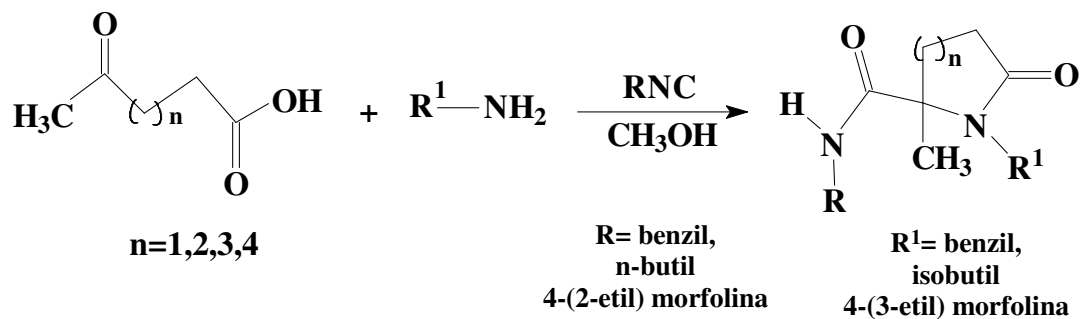
Murai e colaboradores¹⁶ também investigaram a formação de γ -lactamas através da reação de sililinolato com aziridina (Esquema 11).



Esquema 11

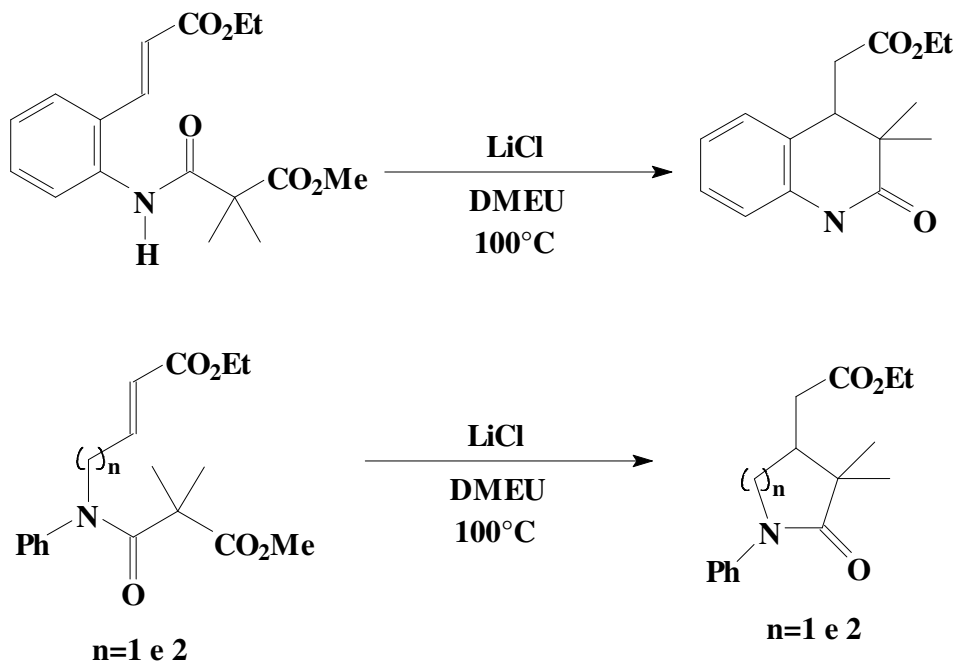
Nesta reação o átomo de nitrogênio na aziridina é capaz de coordenar com o cátion lítio do sililinolato e, como resultado, um ânion inolato mais reativo é formado por dissociação do par iônico inolato-metal, conduzindo a uma cetenilação com abertura do anel mais suave.

Harriman¹⁷ estudou a formação de lactamas 2,2-dissubstituídas via a reação de Ugi de três componentes intramolecular. As condições da reação de Ugi empregam 4 componentes : um ácido, uma amina, um aldeído ou cetona, e um isocianeto (Esquema 12).



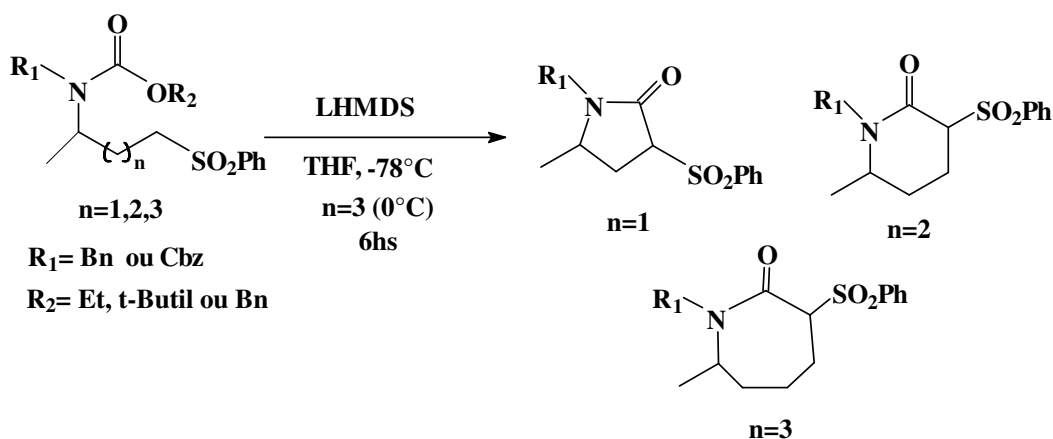
Esquema 12

Bunce e colaboradores¹⁸ investigaram a preparação de lactamas de 5 e 6 membros através de uma seqüência de dealcoxicarbonilação-adição de Michael. Neste procedimento foi utilizado cloreto de lítio em DMEU (1,3-dimetil-2-imidazolidinona) (Esquema 13).



Esquema 13

Outra metodologia encontrada na literatura foi publicada por Gopalan e colaboradores¹⁹, que estudaram as reações de ciclização intramolecular de α -sulfonil carbânios obtidos por tratamento de derivados carbamato de aminosulfonas com LHMDs (hexametildisilazida de lítio) em THF (Esquema 14). Os resultados demonstraram que estas reações de ciclização são altamente efetivas apesar da baixa reatividade dos carbamatos e amidas.



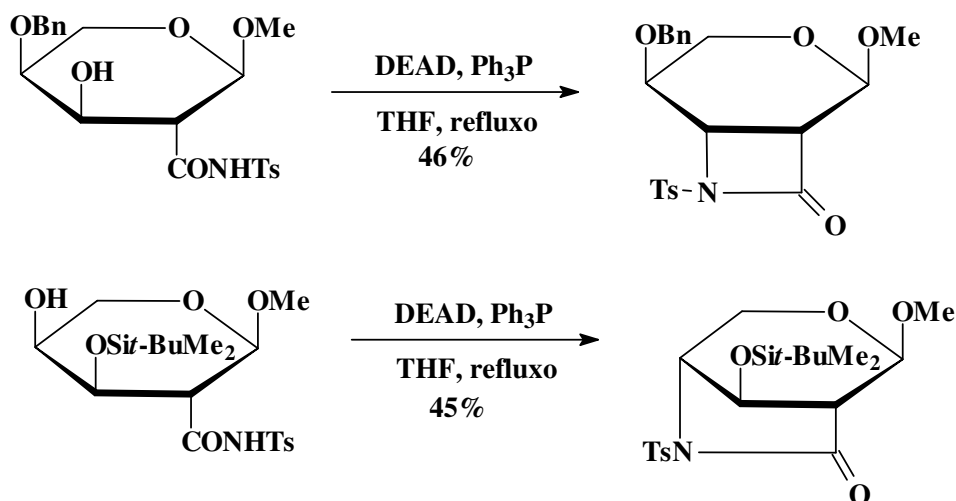
Esquema 14

Outros estudos de grande interesse para este trabalho são demonstrados a seguir.

Chmielewski e colaboradores²⁰ publicaram a formação de γ - e β -lactamas via uma reação de Mitsunobu utilizando-se como substrato um derivado amida do α -L-arabino piranosídeo de metila (Esquema 15).

¹⁹ Hernandez, N.M.; Sedano, M.J.; Jacobs, H.K.; Gopalan, A.S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4035.

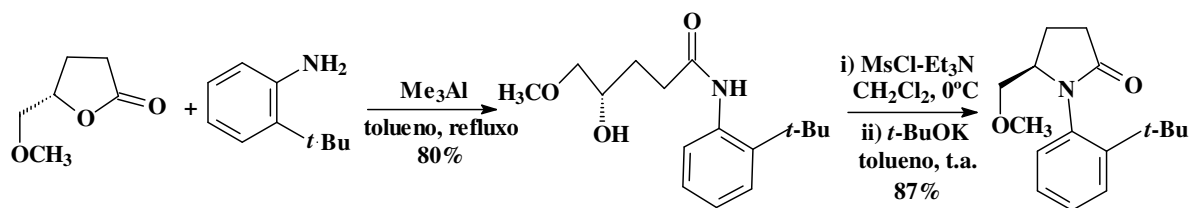
²⁰ Zegrocka, O.; Abramski, Z.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. *Carbohydr. Res.* **1998**, 307, 33.



Esquema 15

Nesta reação a formação de β e γ -lactamas pode ser controlada pelo grupo OH mantido livre na molécula. Quando a hidroxila em C3 esta livre o produto é uma β -lactama, quando a hidroxila em C4 esta livre, forma-se uma γ -lactama. Nesta etapa de ciclização de amidas levando a formação de lactamas, a acidez do hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida tem grande influência na facilidade de ciclização.²¹

Outra publicação importante e de interesse para este trabalho foi relatada por Taguchi e colaboradores²², que sintetizaram uma γ -lactama a partir de uma reação entre (*S*)-5-(metoximetil)butirolactona e *o*-*tert*-butilanilina na presença de ácido de Lewis e posterior tratamento do derivado *O*-mesilado com *t*-BuOK (Esquema 16).

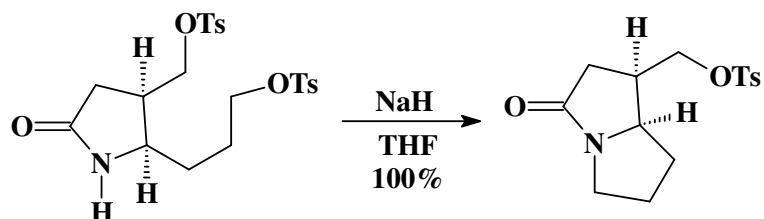


Esquema 16

²¹ Hadfield, P.S.; Galt, R.H.B.; Sawyer, Y.; Layland, N.J.; Page, M.I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1997**, 503.

²² Taguchi, T.; Fujita, M.; Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Izawa, H.; Hasegawa, H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1108.

Poli e colaboradores²³, utilizando metodologia similar, descreveu a síntese de pirrolizidinonas por tratamento básico de uma lactama contendo hidroxilas derivatizadas com o grupo tosil (Esquema 17).



Esquema 17

Existem na literatura vários exemplos que demonstram toda a importância biológica de lactamas. A maioria das β -lactamas têm atividade antibiótica como por exemplo as penicilinas, as cefalosporinas juntamente com outras não clássicas como as carbapenemas e as monobactamas.²⁴

Recentemente foi publicado um artigo demonstrando também toda a potencialidade dos compostos policíclicos gaiola. Muitos destes compostos têm importantes aplicações farmacêuticas e são utilizados no tratamento de doenças degenerativas como Parkinson e Alzheimer, agentes antivirais contra gripe, no tratamento de HIV e também no tratamento de tuberculose.²⁵

Há na literatura também algumas patentes demonstrando a atividade de γ -lactamas como inibidoras da beta-secretase²⁶ e também a importância das lactamas como inibidoras da protease NS3 do vírus da Hepatite C.²⁷

Abaixo estão alguns exemplos de β e γ -lactamas e suas atividades biológicas (Figura1).²⁸

²³ Poli, G.; Lemaire, S.; Giambastiani, G.; Prestat, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2840.

²⁴ Broccolo, F.; Cainelli, G.; Caltabiano, G.; Cocuzza, C.E.A.; Fortuna, C.G.; Galletti, P.; Giacomini, D.; Musumarra, G.; Musumeci, R.; Quintavalla, A. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2804.

²⁵ James, B.; Viji, S.; Mathew, S.; Nair, M.S.; Lakshmanan, D.; Kumar, R.A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6204.

²⁶ Lorin A., D.; Kenneth M., B.; Jianliang, S.; John E., M. Pat. N° US 20060046984, 02/03/2006, CAN 144:254000.

²⁷ Scott, P.E.; Carl P., D. (Bristol-Myers Squibb Company) Pat. N° US 7122627, 09/01/2003, CAN 138:90078.

²⁸ a) Biondi, S.; Gaviraghi, G.; Rossi, T. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 525; b) Daisuke, K.; Shinji, F.; Noriyuki, Y.; Seiichi, S.; Tomio, M. *J. of Antibiotics* **1996**, 49, 958; c) Shin-ya, A.; Takahiro, O.; Kazuya, S.; Ryota, S.; Ken-ichi, T.; Kin-ichi, T. *Bull. Chem. Soc. Japan* **2004**, 77, 1703; d) Nivsarkar, M.; Prasanna, D.; Sharma, M.; Kaushik, M.P. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1371; e) Yujiro, H.; Mitsuru, S.; Takasuke, M.; Hiroaki, G.; Shinpei, Y.; Munetaka, N.; Hideaki,

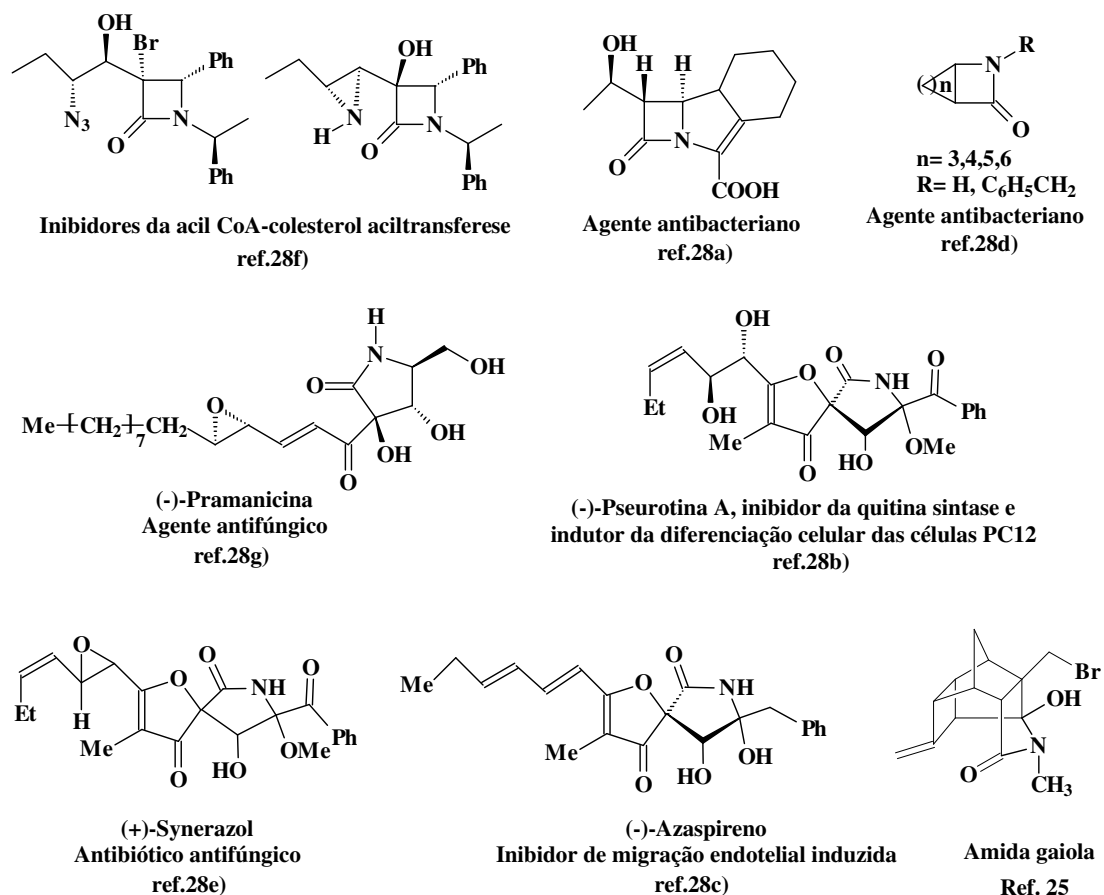
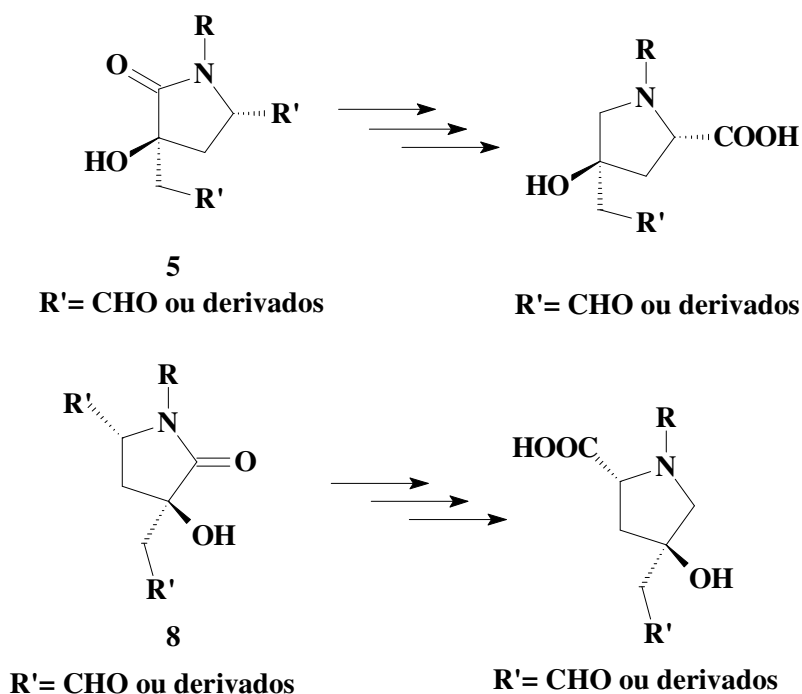


Figura 1: β e γ -lactamas

Com base nessas referências, verificamos que a formação de lactamas por reações de S_N intramolecular seria plausível. Além disso, lactamas como **4-5** ou **7-8** mostradas no esquema 3 serão inéditas, interessantes para testes biológicos e, por apresentarem um centro quartenário carbinólico α à carbonila podem ser, em trabalhos futuros, precursoras de derivados também inéditos de 4-hidroxiprolinas (Esquema 18).



Esquema 18

Alguns derivados da prolina possuem enorme potencial de atividade biológica, decorrente da conformação restrita deste anel de 5 membros heterocíclico. Por isso, os análogos destes compostos favorecem um conjunto de conformações que levam a uma diminuição da entropia do sistema e, geralmente, a uma maior afinidade com os ligantes e maior seletividade sobre seus receptores, sendo, portanto, bastante interessantes para o estudo de propriedades agonistas e antagonistas entre peptídeos e receptores.

A figura 2 a seguir mostra alguns derivados da prolina e hidroxiprolinas que já foram estudados e mostram interessantes propriedades biológicas²⁹.

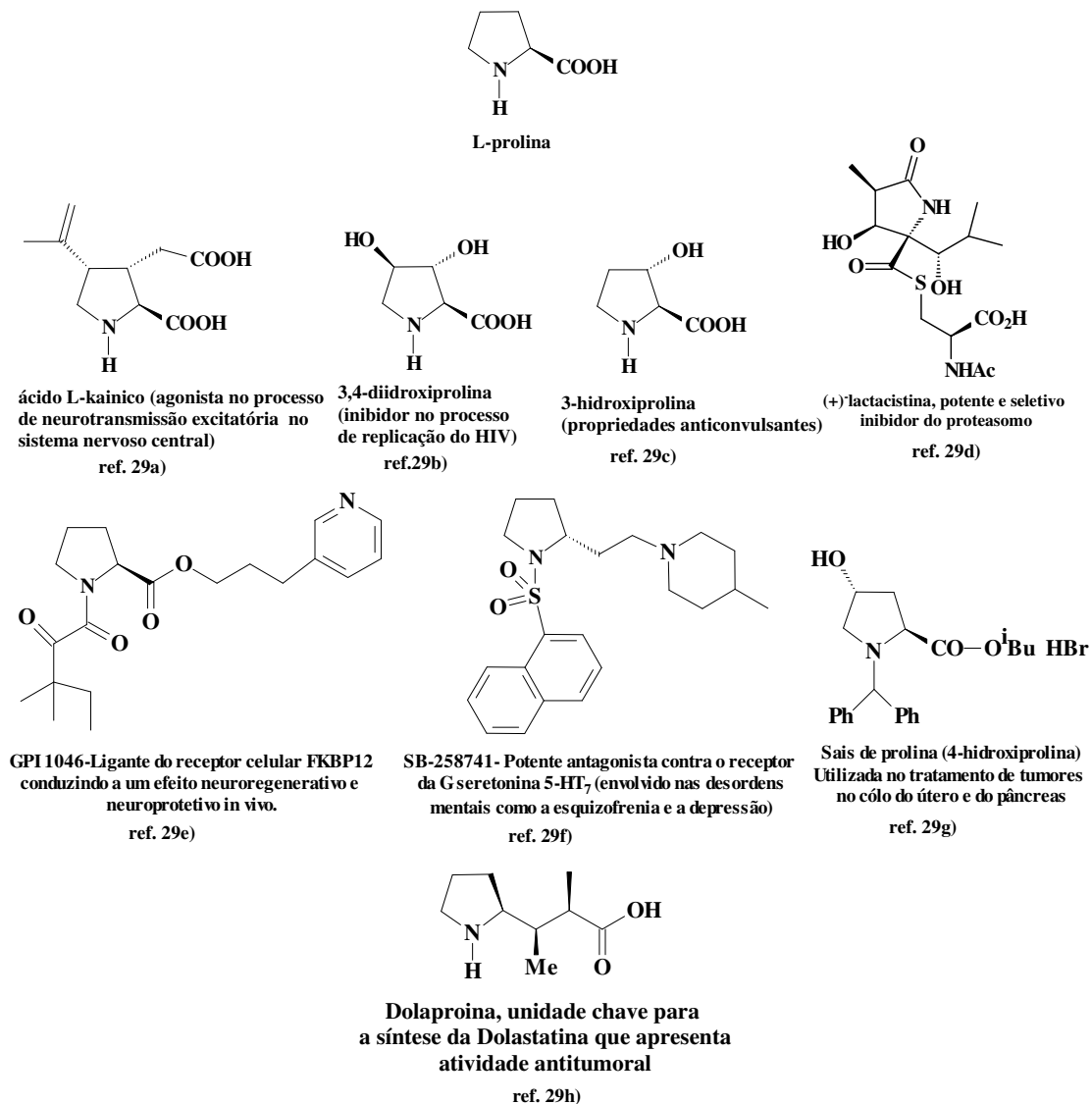


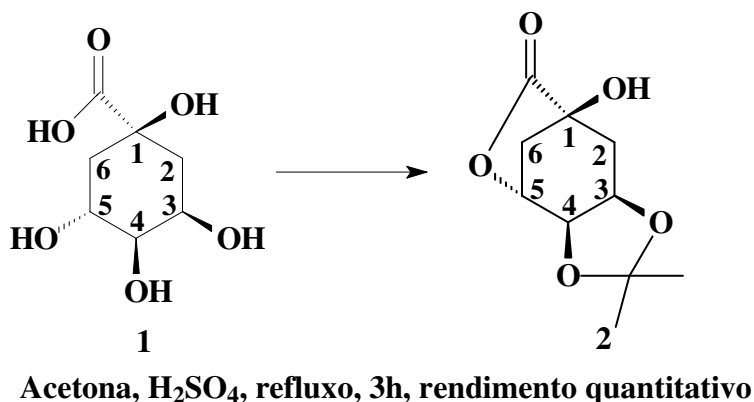
Figura 2: Derivados da prolina naturais e sintéticos

²⁹ a) Sarhan, S.; Seeler, N.; *Gen. Pharmac.* **1989**, *20*, 53. b) Yamaguchi, S.; Akutsu, N.; Nishijima, H.; Nishida, A.; Kawahara, N. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9871. c) Katoh, M.; Matsune, R.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6221. d) Fukuda, N.; Sasaki, K.; Sastry, T.V.R.S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1220. e) Wu, Y.Q. et al. *Bioorganic & Medicinal Chem.* **2003**, *11*, 4815. f) Zajdel, P.; Subra, G.; Bojarski, A.J.; Duszynska, B.; Pawlowski, M.; Martinez, J. *Bioorganic & Medicinal Chem.* **2005**, *13*, 3029. g) Salama, Zoser B., PCT Int. Appl. (2005), WO 2005058816, 20050630 (30/06/2005). h) Mordant, C.; Reymond, S.; Ratovelomanana-Vital, Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9715.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a proposta do esquema 3 a primeira etapa seria a preparação do acetal quinídio **2** a partir do ácido quínico **1**. Esta foi feita utilizando uma metodologia otimizada pelo grupo, isto é, refluxo com acetona recém destilada e ácido sulfúrico concentrado como catalisador, na presença de sulfato de sódio anidro como agente secante (Esquema 19).^{2,6e} Esta reação, apesar de bastante conhecida na literatura,^{2,3a,3f,6b} não é muito fácil de ser reproduzida e o procedimento otimizado utilizado tem se mostrado o mais robusto, barato e reprodutível.



Esquema 19

A lactona **2** foi isolada em rendimento quantitativo e sua estrutura confirmada por comparação de seus dados com aqueles da literatura.^{30,2,6c,6e,9} O experimento de COSY (correlação homonuclear) permitiu as atribuições corretas dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C2 em δ 2,16 e 2,37, os hidrogênios do C6 em δ 2,31 e 2,63 e os hidrogênios do δ C3, C4 e C5 em δ 4,49 (td, $J_{H3/H2a} = 2,8$ e $J_{H3/H4} = J_{H3/H2e} = 7,0$ Hz), 4,30 (ddd, $J_{H4/H6e} = 1,5$, $J_{H4/H5} = 2,4$ e $J_{H4/H3} = 7,0$ Hz) e 4,71 (dd, $J_{H5/H4} = 2,4$ e $J_{H5/H6e} = 6,2$ Hz), respectivamente. A proteção do diol com o grupo isopropilidenoacetal em C3 e C4 foi confirmada pela presença de duas metilas no espectro de ^1H em δ 1,32 e 1,52 e de um sinal no espectro de ^{13}C em δ 109,8 referente ao carbono C₀. A formação

³⁰ Eberle, M., Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta.*, **1960**, 20, 1508. b) Lesuisse, D., Berchtold, G.A. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 888.

da lactona foi confirmada através dos valores de I.V. 1770 cm^{-1} para C=O, característico de um éster cíclico de 5 membros, e através da desproteção do sinal de ^{13}C para C5 ($66,0 \rightarrow 75,8$ ppm).

Em seguida foi estudada a abertura da lactona através de uma aminólise sobre a carbonila de modo a introduzir um átomo de nitrogênio.

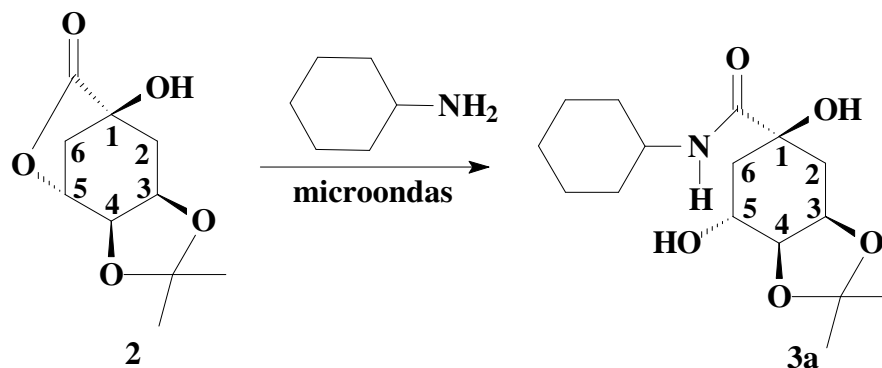
Para a aminólise da lactona **2**, inicialmente decidiu-se pela reação com cicloexilamina sob ativação de energia de microondas (M.O.), baseando-se em metodologia já otimizada pelo grupo. Já havia conhecimentos prévios^{6e} para a conversão de lactonas não ativadas em amidas utilizando energia de microondas, onde foi possível a obtenção de diferentes amidas em ótimos rendimentos em um curto período de tempo. As reações se mostraram mais limpas, livres de solvente e sem a necessidade do uso de catalisadores. Como as reações de aminólise a partir de um éster necessitam de condições mais drásticas^{31,11}, como altas temperatura e pressão, o emprego desta energia de microondas se revelou muito adequado, pois além de minimizar o tempo reacional, diminui a formação de produtos laterais.

Para esta reação a cicloexilamina foi escolhida, pois esta amina primária apresenta um substituinte lipofílico, o que poderia possibilitar uma melhor interação entre o substrato e seus possíveis receptores em testes biológicos futuros. Esta reação entre **2** e cicloexilamina foi feita utilizando equipamento de microondas convencional Brastemp³² e utilizando um equipamento de microondas próprio para síntese orgânica, da MicroSynth³³, com controle de temperatura e possibilidade de operar sob pressão. (Esquema 20).

³¹ Matsumoto, K.; Hashimoto, S.; Uchida, T.; Okamoto, T.; Otani, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1989**, *62*, 3138; b) Taylor, S. K.; Ide, N.D.; Silver, M.E.; Stephan, M.L. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2391.

³² Equipamento convencional, apenas com indicação de potência (calibrado periodicamente). Frascos reacionais de teflon com tampa rosqueada.

³³ Equipamento MicroSynth da Milestone operando a 2.45 GHz, sistema equipado com duplo magnetron com 1000W de potência pulsada disponível, acoplado com sistema Pentium para controlar agitação magnética, sensor termopar de temperatura e sensores de solvente. Frascos reacionais que suportam até 6 bar de pressão.



Esquema 20

Na reação em equipamento MicroSynth foi utilizado controle de potência e temperatura variável. Cada programa intercala tempos de irradiação a 500W com tempos de irradiação a 50W (30s cada). No equipamento convencional a amostra foi irradiada com potência de 630W também com períodos de repouso intercalados. Os resultados são mostrados na tabela a seguir (Tabela 1).

Tabela 1: Tabela comparativa das reações de formação da hidroxiamida **3a**, a partir de **2** e cicloexilamina

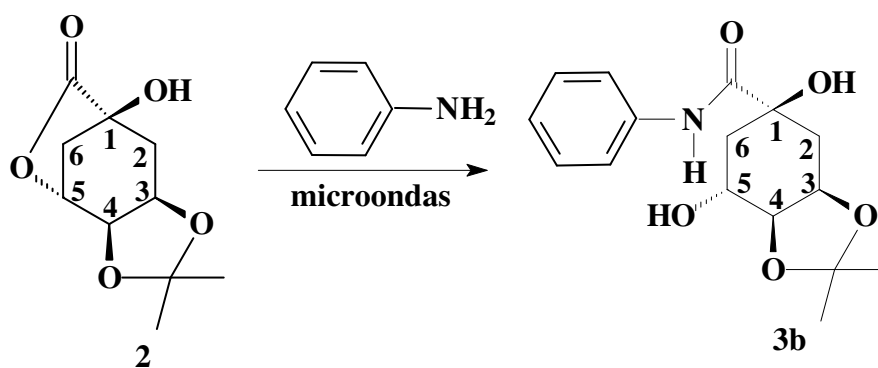
Condições	Potência utilizada	Tempo total de reação	Rdto (3a)	Observações
Reação em M.O. convencional	630W	1h,32min.	53%	Formação de subprodutos e escurecimento do meio reacional
Reação em M.O. MicroSynth	500W/ 50W	30 min.	90%	-----

Através dos resultados verificou-se que a reação realizada em equipamento de microondas da MicroSynth levou à amida desejada em melhores rendimentos. A amida **3a** foi isolada em 90% de rendimento e sua estrutura confirmada por comparação de seus dados com aqueles da literatura.^{6e} O composto **3a** foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{OH} e NH 3436, 3415 e 3290 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$ 1664 cm^{-1} e δ_{NH} em 1514 cm^{-1} . Os experimentos de COSY

e HSQC (correlação heteronuclear) permitiram as atribuições corretas dos hidrogênios da estrutura.

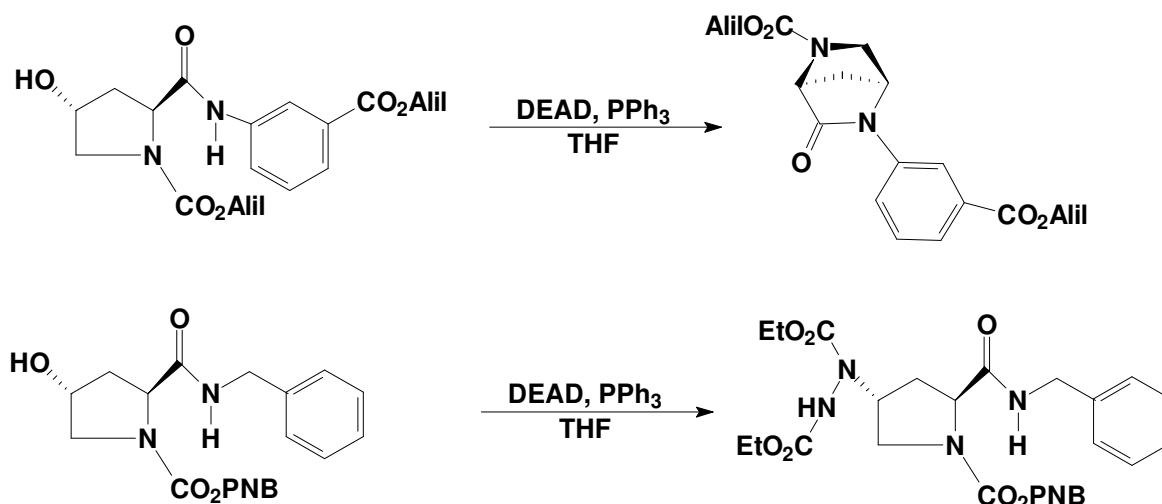
Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C2 em δ 2,05 e 2,44, os hidrogênios do C6 em δ 2,02 e 2,28, os hidrogênios do CH do anel cicloexil em δ 3,66-3,79 e os hidrogênios do C3, C4 e C5 em δ 4,60 (dt, $J_{H3/H2a} = J_{H3/H2e} = 3,0$ e $J_{H3/H4} = 7,0$ Hz), 4,18 (ddd, $J_{H4/H6e} = 1,5$, $J_{H4/H5} = 2,3$ e $J_{H4/H3} = 7,0$ Hz, H4) e 3,79-3,85 (m), respectivamente. A formação da hidroxiamida foi confirmada pela presença do sinal de hidrogênio em δ 6,88, referente ao hidrogênio ligado a um nitrogênio de amida, pela proteção do sinal do hidrogênio e carbono de C5 (CH carbinólico) e proteção do sinal do carbono de C₀ da carbonila, em relação à lactona de partida. Através do espectro de infravermelho nota-se o deslocamento da banda de C=O para uma frequência mais baixa verificando assim a abertura da lactona, e o aparecimento de uma banda fina por volta de 3400 cm^{-1} confirmando a formação da amida.

Esta reação de aminólise também foi testada com uma amina aromática: a anilina (Esquema 21). A anilina foi escolhida, pois além de possuir um grupo lipofílico apresenta um hidrogênio mais ácido comparado ao da cicloexilamina, o que facilitaria a sua remoção quando na forma de amida, na etapa de ciclização.



Esquema 21

A acidez do hidrogênio de uma amida na ciclização promovida por uma reação do tipo Mitsunobu, como a que desejamos fazer com nossos compostos (vide esquema 3), foi estudada por Hadfield e colab.²¹, onde foi verificado que com aminas com a acidez reduzida, pode ocorrer uma substituição intermolecular ao invés de intramolecular (Esquema 22).



Esquema 22

Tratamento da anilida (2*S*,4*R*)- 4-hidroxirolina com ácido tioacético sob condições de Mitsunobu resultou no 2,5-diazabicyclo[2.2.1]-3-heptanona através de uma ciclização intramolecular, porém em tratamento de *N*-benzilamidas, ou seja, amidas com hidrogênio menos ácido, o ânion hidrazida gerado na reação de Mitsunobu substitui o grupo hidroxila ativado em uma reação de substituição nucleofílica intermolecular. Por isso, decidiu-se utilizar uma amina como a anilina para a abertura da lactona, que seria de grande importância na etapa de ciclização devido à acidez de seu hidrogênio.

Vários testes foram efetuados modificando-se as condições reacionais, como por exemplo, uso de solventes, variação destes e uso de ácido de Lewis (AlCl_3)^{34,35} recém purificado.³⁶ Os resultados foram muito aquém do esperado e a hidroxiamida **3b** pode ser obtida em apenas 23% de rendimento utilizando-se o

³⁴ Gless Jr., R.D. *Synthetic Comm.* **1986**, *16*, 633-638.

³⁵ Yazawa, H.; Tanaka, K.; Kariyone, K. *Tetrahedron Lett* **1974**, 46, 3995-3996.

³⁶ Jensen, F.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1226-1231.

ácido de Lewis AlCl_3 . Os resultados obtidos para a anilina são mostrados na tabela 2.

Tabela 2: Tabela comparativa das reações de formação da hidroxiamida **3b** a partir de **2** e anilina

Método	Potência utilizada	Tempo de reação	Rdto (3b)	Observações
A	500W/ 100W	65 min.	5%	Recuperação de 2 (74%) e escurecimento do meio reacional
B (com AlCl_3 e tolueno)*	Variável (40 °C)	42 min.	23%	Recuperação de 2 (46%) e escurecimento do meio reacional
C (com AlCl_3 e tolueno)**	Variável (50-130 °C)	104 min.	8%	Recuperação de 2 (9%) e formação de subprodutos
D (com AlCl_3 e tolueno)	35 °C	4 dias	13%	Recuperação de 2 (17%) e formação de subprodutos
E (com AlCl_3 e clorobenzeno)*	Variável (130-190 °C)	90 min.	8%	Recuperação de 2 (17%) e formação de subprodutos

* Adição da lactona por último.

**Adição da lactona no início e adição da anilina por último.

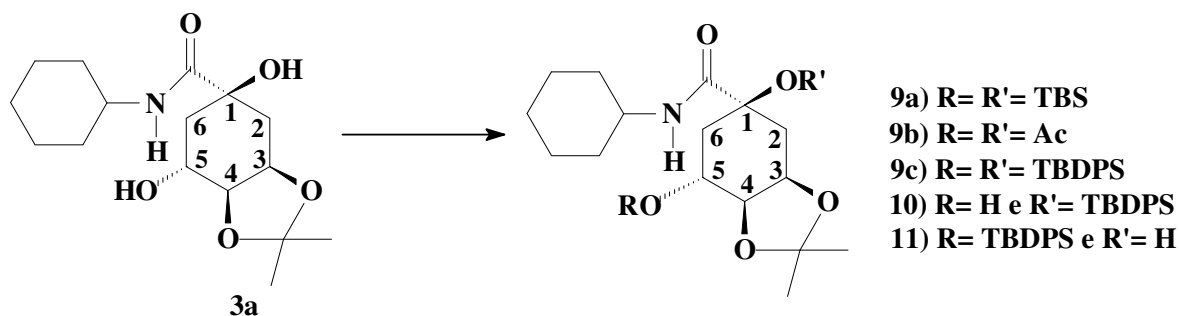
Primeiramente, esta reação foi testada utilizando energia de microondas (entradas A-C e E). De acordo com a entrada A, onde foram utilizadas potência alternada 500W/ 100W, temperatura variável e anilina como solvente e reagente, houve a formação da amida desejada, porém, em baixíssimo rendimento, além da recuperação do material de partida. Já nas entradas B e C, onde foi utilizado tolueno como solvente e um ácido de Lewis (AlCl_3) como catalisador, tanto a 40 °C quanto variando a temperatura 50-130 °C, houve um aumento do rendimento, porém este continuou abaixo do esperado, além da recuperação da lactona **2**. Já

na entrada E, onde foi utilizado clorobenzeno, que devido ao seu alto ponto de ebulição permite alcançar temperaturas maiores no microondas, e novamente um ácido de Lewis e temperatura variável, houve a formação da amida desejada porém em baixo rendimento, além da recuperação da lactona. De acordo com a entrada D, onde não foi utilizada energia de microondas, mas manteve-se a temperatura à 35 °C, utilizando como solvente tolueno e um ácido de Lewis como catalisador, obteve-se o produto desejado em baixo rendimento, em um tempo reacional muito longo quando comparado ao da entrada B, onde foi utilizada energia de microondas e obteve-se praticamente o mesmo resultado.

O composto **3b** foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, $\nu_{\text{OH e NH}}$ 3454 e 3356 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$ 1670 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=C}}$ 1602 cm^{-1} e δ_{NH} em 1524 cm^{-1} . O experimento de COSY e HSQC permitiram as atribuições corretas dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C2 em δ 2,23 e 2,55, os hidrogênios do C6 em δ 2,14 e 2,36, os hidrogênios do fenil δ 7,16, 7,36 e 7,59 e os hidrogênios do C3, C4 e C5 em δ 4,66 (dt, $J_{\text{H3/H2e}} = J_{\text{H3/H2a}} = 3,0$ e $J_{\text{H3/H4}} = 6,0$ Hz), 4,20 (ddd, $J_{\text{H4/H6e}} = 1,4$, $J_{\text{H4/H5}} = 3,4$ e $J_{\text{H4/H3}} = 6,0$ Hz) e 3,89-3,93 (m), respectivamente. A formação da hidroxiamida foi confirmada pela presença do sinal de hidrogênio em δ 8,80, referente ao hidrogênio ligado a um nitrogênio de amida, pela proteção do sinal do hidrogênio e do carbono de C5, ligado a uma hidroxila, e do sinal de C₀ da carbonila. Através do espectro de infravermelho nota-se o deslocamento da banda de C=O para uma frequência mais baixa verificando assim a abertura da lactona, e o aparecimento de duas bandas finas, uma por volta de 3356 cm^{-1} e outra por volta de 1602 cm^{-1} , confirmando a formação da amida.

Com esses resultados desfavoráveis, decidiu-se dar continuidade à rota com o produto **3a**. Como o nosso grupo já tinha experiências prévias que na etapa posterior de desproteção do isopropilideno acetal ocorria a formação de um produto muito polar e de difícil manuseio, decidiu-se proteger pelo menos uma das hidroxilas em C1 ou C5. Para isso, diferentes grupos protetores foram testados: *t*-

butildimetilsilil (TBS)³⁷, acetato e *t*-butildifenilsilil (TBDPS)³⁸ (Esquema 23 e Tabela 3).



Esquema 23

Tabela 3: Tabela comparativa das reações de proteção da hidroxiamida **3b** com diferentes grupos protetores

Grupo R	Condições	Rdto (9)	Observações
TBS	TBS-OTf, lutidina, CH ₂ Cl ₂ , -78°C- t.a., 20 min.	100% (R=TBS)	-----
Acetil (Ac)	Anidrido acético, piridina, DMAP, M.O. (10 min, 300W/30s e 10W/30s)	72% (R=Ac)	-----
TBDPS	TBDPSiCl, imidazol, DMF, 0°C-t.a, 30 min.	9% (R=TBDPS)	Formação de 4 produtos: 9c , 10 , 11 e 12 (Esquema 26)

Através da tabela foi verificado que os melhores resultados foram obtidos utilizando-se os grupos protetores TBS e acetato, com os produtos obtidos em rendimento quantitativo e em 72%, respectivamente.

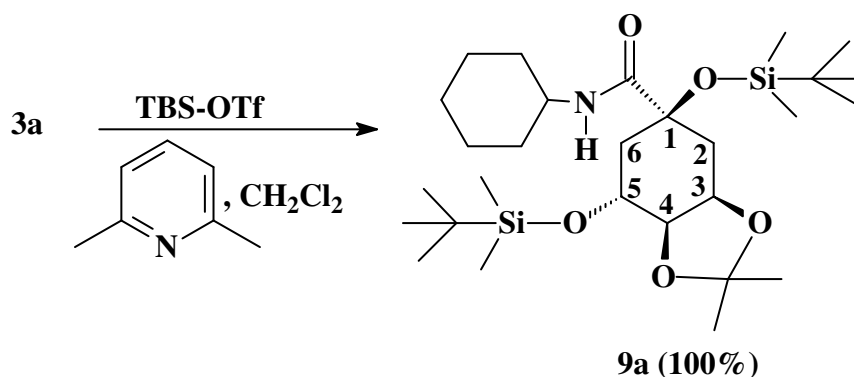
Na primeira reação foi testado o grupo protetor TBS utilizando como reagente o TBS-OTf, por ser um derivado mais reativo, e como base a lutidina. O produto **9a** foi obtido em rendimento quantitativo em um curto período de tempo.

O produto disililado com TBS **9a** (Esquema 24) foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{NH} 3438 cm⁻¹, $\nu_{\text{C=O}}$ 1681 cm⁻¹ e δ_{NH} em 1511 cm⁻¹. Os experimentos de COSY e HSQC permitiram as atribuições corretas

³⁷ Barret, A.G.M.; Dozzo, P.; White, J.P.; Williams, D.J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7303-7313.

³⁸ a) Adhikari, R.; Francis, C.L.; Simpson, G.W.; Yang, Q. *Aust. J. Chem.* **2002**, 55, 629-634. b) Nicolau, K.C.; Pavia, M.R.; Seitz, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1224-1226.

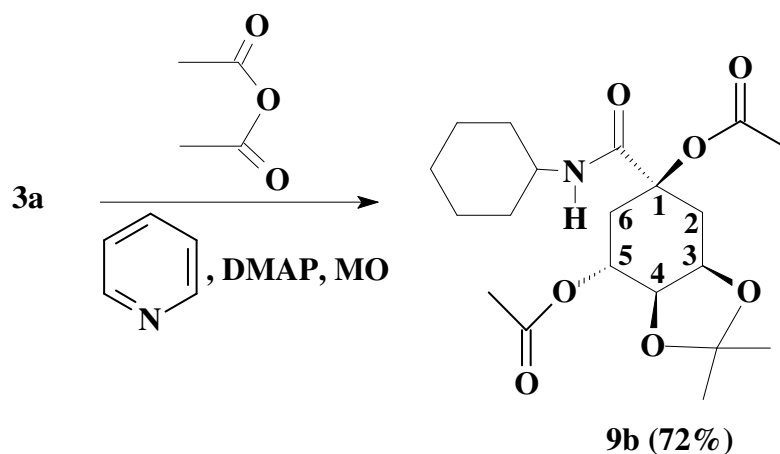
dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5 em δ 4,50-4,58 (m), 3,92-4,04 (2H, m, H4 e H5), respectivamente. A entrada do grupo TBS foi confirmada através dos sinais de hidrogênio do grupo em δ 0,10; 0,13; 0,16; 0,21 (4s, CH₃ TBS); 0,90 e 0,94 (2s, 6 CH₃ *t*-butil) e dos sinais do carbono em δ -4,70; -4,12; -2,47; -2,20 (4 CH₃ TBS); 25,9 e 26,0 (6 CH₃ *t*-butil) e 18,2 e 18,3 (2C₀ TBS). A estrutura também foi elucidada através da análise de infravermelho onde foram verificados a ausência do sinal de OH e aparecimento de um sinal fino em 3438 cm⁻¹, referente ao NH, confirmando assim a proteção de ambas as hidroxilas. A disililação também foi confirmada pela desproteção dos sinais dos carbonos C1 (72,5 $\rightarrow$ 76,7 ppm) e C5 (65,7 $\rightarrow$ 70,5 ppm) causado pela sililação destas hidroxilas.



Esquema 24

Já na reação testando-se o grupo protetor acetato foi utilizado anidrido acético, piridina como solvente e reagente e DMAP (dimetilamino piridina) como catalisador da reação e energia de microondas, pois esta reação necessita de condições mais drásticas (para proteção da hidroxila terciária) e longos períodos de reação. O produto diacetilado **9b** (Esquema 25) foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{NH} 3392 cm⁻¹, $\nu_{\text{C=O}}$ 1748 cm⁻¹ (acetil) e 1655 cm⁻¹ (amida) e δ_{NH} em 1537 cm⁻¹. Os experimentos de COSY e HSQC permitiram as atribuições corretas dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C2 em δ 1,00-2,02 e 2,25, os hidrogênios do C6 em δ 2,42 e 2,95 e os hidrogênios do C3, C4 e C5 em δ 4,38-4,45 (m), 4,05 (dd, $J_{\text{H4/H3}} = 5,5$ e $J_{\text{H4/H5}} = 7,8$ Hz) e 5,22 (m), respectivamente.

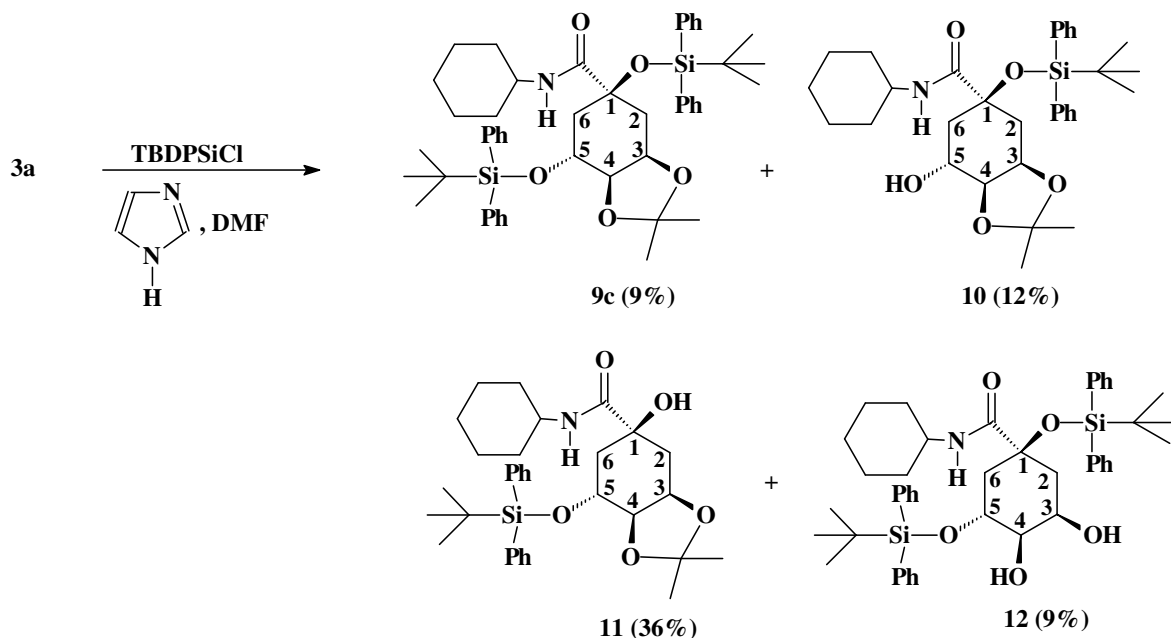
A entrada do grupo acetato foi confirmada através dos sinais de hidrogênio do grupo em δ 2,06 e 2,10 (6H, 2s, CH₃), dos sinais do carbono em δ 21,1 e 21,6 (2CH₃) e 169,4 e 169,8 (2C=O). A acetilação das hidroxilas em C1 e C5 foi confirmada pela desproteção dos sinais dos carbonos C1 (72,5 $\rightarrow$ 81,1 ppm) e C5 (65,7 $\rightarrow$ 76,5 ppm) e também pela desproteção do sinal do hidrogênio em C5 (3,79-3,85 $\rightarrow$ 5,22 ppm).



Esquema 25

Já utilizando-se o grupo protetor TBDPS, que foi escolhido por ser um grupo mais impedido e sililar a hidroxila em C5 preferencialmente, observa-se que houve, além da sililação não seletiva das hidroxilas (produtos **9c**, **10** e **11**), a desproteção do grupo isopropilideno acetal formando **12**, confirmado pela ausência do sinal das metilas do isopropilideno acetal nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C (Esquema 26).

Nesta reação era esperada a sililação preferencial somente da hidroxila em C5, o que foi verificado pelo rendimento majoritário obtido para o produto **11** (36%), porém houve a formação também, só que em menor rendimento, dos produtos **9c** (9%) e **10** (12%). A desproteção do isopropilideno acetal pode ter ocorrido durante o tratamento da reação, obtendo-se assim o produto **12** em 9% de rendimento.



Esquema 26

O composto **10** foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{OH} e ν_{NH} 3416 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$ 1648 cm^{-1} , δ_{NH} em 1519 cm^{-1} . O experimento de COSY permitiu a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5 em δ 4,43 (dt, $J_{\text{H3/H4}} = J_{\text{H3/H2e}} = 6,0$ e $J_{\text{H3/H2a}} = 10,0\text{ Hz}$), 4,03 (dd, $J_{\text{H4/H5}} = 3,3$ e $J_{\text{H4/H3}} = 6,0\text{ Hz}$) e 3,60-3,64 (m), respectivamente. A entrada do grupo protetor foi confirmada pelos sinais de hidrogênio em δ 1,08 (*t*-butil, TBDPS), 7,32-7,50 e 7,62-7,72 (10H, m, arom., TBDPS) e pelos sinais de ^{13}C em δ 19,4 (C_0 , *t*-butil, TBDPS), 27,1 (3CH_3 , *t*-butil, TBDPS) e 128,0; 128,1; 130,2; 130,3; 135,7; 135,8 (arom., TBDPS), 133,3 e 133,5 (C_0 , arom., TBDPS). A monoproteção do composto **10** com o grupo TBDPS em C1 foi confirmada pela desproteção do sinal do carbono C1 ($72,5 \rightarrow 78,5\text{ ppm}$).

O composto **11** foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{OH} e ν_{NH} 3410 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$ 1663 cm^{-1} , δ_{NH} em 1521 cm^{-1} . O experimento de COSY permitiu a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5 em δ 4,42-4,46 (m) e 4,02-4,16 (2H, m, H4 e H5), respectivamente. A entrada do grupo protetor foi

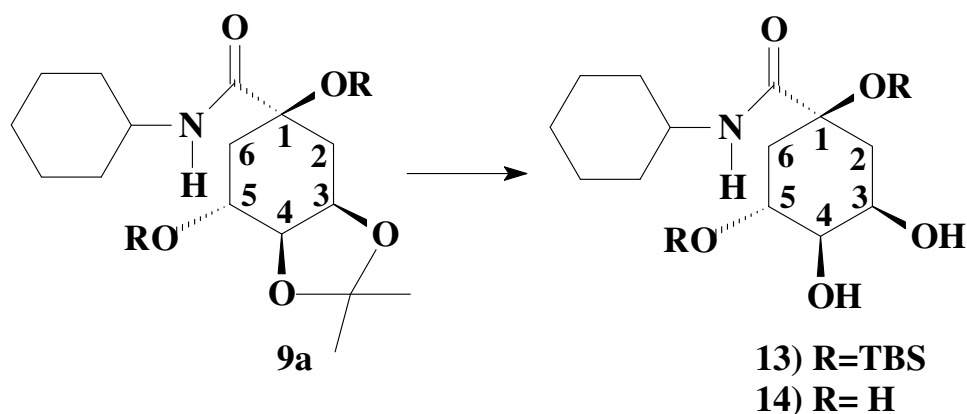
confirmada pelos sinais de hidrogênio em δ 1,07 (*t*-butil, TBDPS), 7,31-7,45 (m, arom., TBDPS), 7,65 e 7,75 ($J = 1,6, 7,7$ Hz, arom., TBDPS) e pelos sinais de ^{13}C em δ 19,2 (C_0 , *t*-butil, TBDPS), 26,9 (3CH_3 , *t*-butil, TBDPS) e 127,4; 127,5; 129,5; 129,6; 135,9; 136,3 (arom., TBDPS), 133,5 e 134,5 (C_0 , arom., TBDPS). A monoproteção do composto **11** com o grupo TBDPS em C5 foi confirmada pela desproteção do sinal do carbono C5 (65,7 $\rightarrow$ 80,8 ppm).

A estrutura do composto **9c** foi elucidada através dos experimentos de ^1H e ^{13}C . O experimento de COSY permitiu a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5 em δ 4,48 (dt, $J_{\text{H}_3/\text{H}_4} = J_{\text{H}_3/\text{H}_{2e}} = 7,3$ e $J_{\text{H}_3/\text{H}_{2a}} = 10,2$ Hz), 4,09 (t, $J_{\text{H}_4/\text{H}_3} = J_{\text{H}_4/\text{H}_5} = 7,3$ Hz) e 3,60-3,80 (m, CHN e H5), respectivamente. A entrada de dois grupos protetores foi confirmada pelos sinais de hidrogênio em δ 0,92 e 1,00 (*t*-butil, TBDPS), 7,14-7,50 (m, arom., TBDPS), 7,65 e 7,73 ($J = 1,3, 7,7$ Hz, arom., TBDPS) e pelos sinais de ^{13}C em δ 18,3 (C_0 , *t*-butil, TBDPS), 26,8 e 27,0 (6CH_3 , *t*-butil, TBDPS) e 127,2; 127,3; 127,6; 127,7; 129,2; 129,3; 129,6; 129,8; 129,9; 134,7; 135,5; 135,8 e 136,2 (arom., TBDPS) e 133,3; 133,4; 133,8 e 135,1 (C_0 , arom., TBDPS). A proteção dos carbonos C1 e C5 com o grupo protetor TBDPS foi confirmada pela desproteção dos sinais do carbono C1 (72,5 $\rightarrow$ 77,8 ppm) e do carbono C5 (65,7 $\rightarrow$ 80,1 ppm).

A estrutura do composto **12** foi confirmada através dos experimentos de ^1H e ^{13}C . O experimento de COSY permitiu a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5 em δ 4,08-4,25 (m, H3, H4 e OH) e 3,58-3,72 (m, CHN e H5), respectivamente. A entrada de dois grupos protetores foi confirmada pelos sinais de hidrogênio em δ 1,09 (*t*-butil, TBDPS), 7,39-7,44 e 7,66-7,73 (m, arom., TBDPS) e pelos sinais de ^{13}C em δ 19,3 e 26,5 (C_0 , *t*-butil, TBDPS), 27,0 (6CH_3 , *t*-butil, TBDPS) e 127,8; 127,9; 129,9; 130,0; 134,8; 135,6 e 135,8 (arom.) e 127,6; 129,6; 133,3 e 133,7 (C_0 , arom., TBDPS). A silição dos carbonos C1 e C5 com o grupo protetor TBDPS foi confirmada pela desproteção dos sinais do carbono C1 (72,5 $\rightarrow$ 77,4 ppm) e do carbono C5 (65,7 $\rightarrow$ 76,3 ppm) e a saída do grupo protetor isopropilideno acetal foi confirmada pela proteção dos sinais dos carbonos C3 (71,4 $\rightarrow$ 70,2 ppm) e C4 (71,1 $\rightarrow$ 72,2 ppm).

O produto **12** formou-se provavelmente no final da reação, durante o tratamento. Este produto seria ideal para a continuidade da rota, porém foi obtido em baixo rendimento, junto a vários outros. Então se decidiu dar continuidade à rota a partir dos produtos disililado com o grupo TBS e do diacetilado.

A próxima etapa envolveu a reação de desproteção do isopropilidenoacetal (Esquema 27). Primeiramente, algumas metodologias para a desproteção de isopropilidenos acetais e que, segundo citações da literatura, também pudessem permitir a manutenção de grupos protetores TBS, foram testadas com **9a**. Assim reagentes como ácido acético aquoso 20, 50 e 75%, $\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ ³⁹, etanoditiol⁴⁰, $\text{Ph}_3\text{P/CBr}_4$ ⁴¹, $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_2$ ⁴², tiouréia⁴³, CAN (nitrato cérico amoniacal)⁴⁴ e BiCl_3 ⁴⁵ foram usados (Tabela 4).



Esquema 27

³⁹ Agarwal, A., Vankar, Y.D. *Carbohydrate Res.* **2005**, 340, 1661.

⁴⁰ Hua, Z.; Carcache, D.A.; Tian, Y.; Li, Y.M.; Danishefsky J. *Org. Chem.* **2005**, 26, 9849.

⁴¹ Johnstone, C.; Kerr, W.J.; Scott, J.S. *Chem. Commun.* **1996**, 341.

⁴² Kim, K.S.; Song, Y.H.; Lee, B.H.; Hahn, C.S. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 404.

⁴³ Barone, G.; Bedini, E.; Iadonisi, A.; Manzo, E.; Parrilli, M. *Synlett* **2002**, 10, 1645.

⁴⁴ Majumdar, S. Bhattacharjya, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5682.

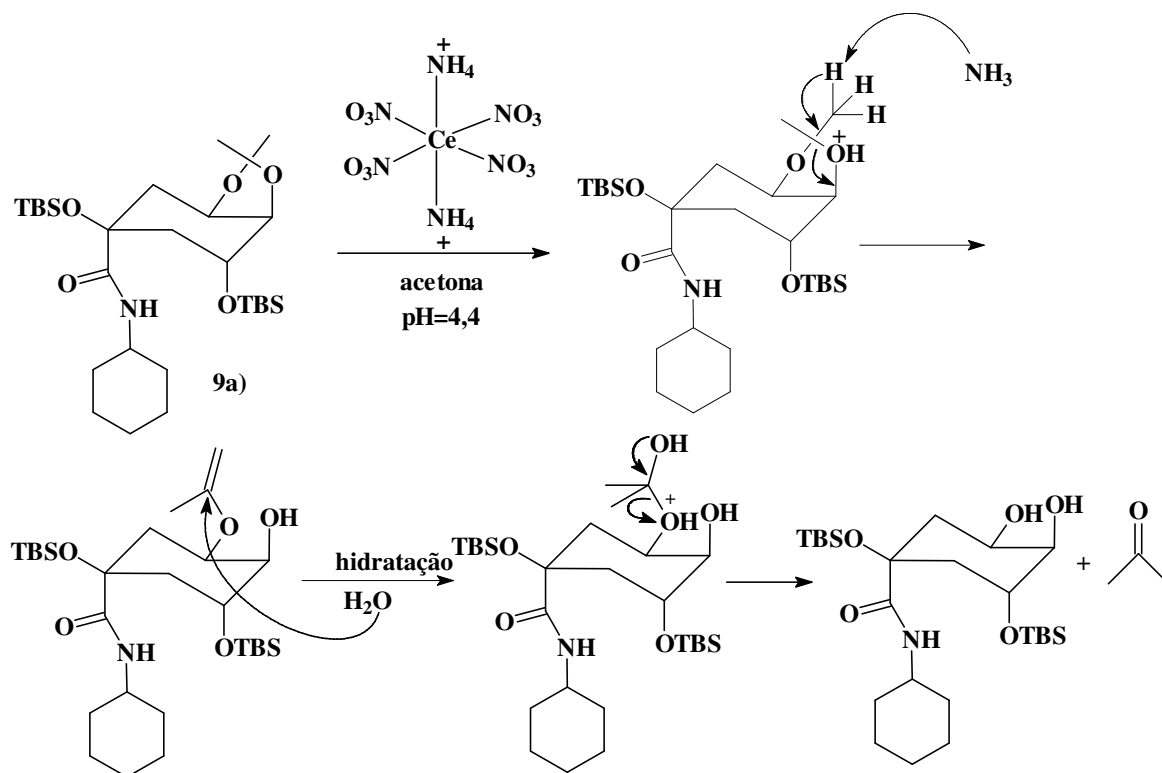
⁴⁵ Sabitha, G.; Babu, R.S.; Reddy, E.V.; Yadav, J.S. *Chem. Lett.* **2000**, 1074.

Tabela 4: Métodos testados para a desproteção do isopropilideno acetal em produto protegido com TBS

Reação	Reagente	Método	Observações e Rdto
1	Ácido acético aquoso 20%	Ácido acético aquoso 20%, t.a., 2dias	Formação do produto com desproteção total 14 , não recuperado.
2	Ácido acético aquoso 50%	Ácido acético aquoso 50% refluxo, 80°C, 20 min.	35% do produto com desproteção total 14
3	Ácido acético aquoso 75%	Ácido acético aquoso 75%, M.O. (80-90°C), 10min.	78% do produto com desproteção total 14
4	HClO ₄ /SiO ₂ ³⁹	HClO ₄ /SiO ₂ , MeOH, t.a., 2hs	42% do produto com desproteção total 14
5	Etanoditiol ⁴⁰	Etanoditiol, ácido canforssulfônico, CHCl ₃ , refluxo, 24hs	Mistura de subprodutos
6	Ph ₃ P/CBr ₄ ⁴¹	Ph ₃ P, CBr ₄ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 48hs	Formação do produto com desproteção total 14 , não recuperado.
7	FeCl ₃ /SiO ₂ ⁴²	FeCl ₃ /SiO ₂ , CHCl ₃ , t.a., 42hs	Formação do produto com desproteção total 14 , não recuperado
8	Tiouréia ⁴³	Tiouréia 0,85M, EtOH/H ₂ O, refluxo, 24hs	Recuperação do material de partida 9a
9	CAN ⁴⁴	Solução de CAN pH=4,4, acetona, 5dias	Produto não caracterizado
10	BiCl ₃ ⁴⁵	BiCl ₃ , MeOH, t.a., 1h	Produto não caracterizado

A partir dos dados acima, observa-se que para a metodologia utilizando ácido acético aquoso (reações 1-3), houve a desproteção não seletiva do isopropilideno acetal, concomitante ao TBS, levando ao produto **14**, o que já era esperado, pois os grupos siliados são sensíveis ao meio ácido. Tentativas de diminuir o tempo reacional (reações 2 e 3) não foram eficientes. Com HClO₄/SiO₂, outro ácido protônico (reação 4), ocorreu o mesmo, apesar de se utilizar condições anidras e suaves que, por indicação da literatura³⁹, não afetariam os grupos TBS. Também foram testadas outras reações que se diziam serem seletivas na

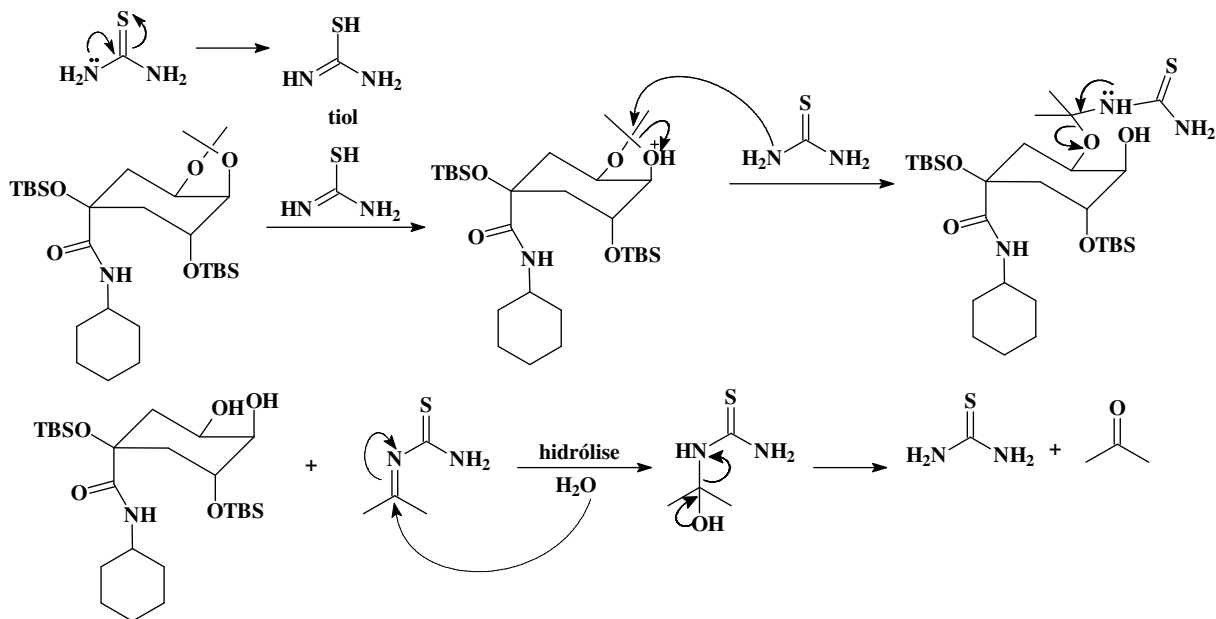
desproteção do isopropilideno acetal frente ao grupo TBS. Dentre elas a utilização de ácidos de Lewis: $\text{FeCl}_3/\text{SiO}_2$, CAN e BiCl_3 . Utilizando-se a reação de desproteção com $\text{FeCl}_3/\text{SiO}_2$ houve a formação do produto **14** e utilizando-se os reagentes de desproteção CAN (Esquema 28) e BiCl_3 houve a formação de um produto muito polar de difícil caracterização devido a sua insolubilidade em D_2O e CDCl_3 .



Esquema 28: Mecanismo esperado para a reação de desproteção do isopropilideno acetal com CAN

Nesta reação, a solução de CAN é preparada dissolvendo CAN em água e adicionando piridina até o pH desejado.

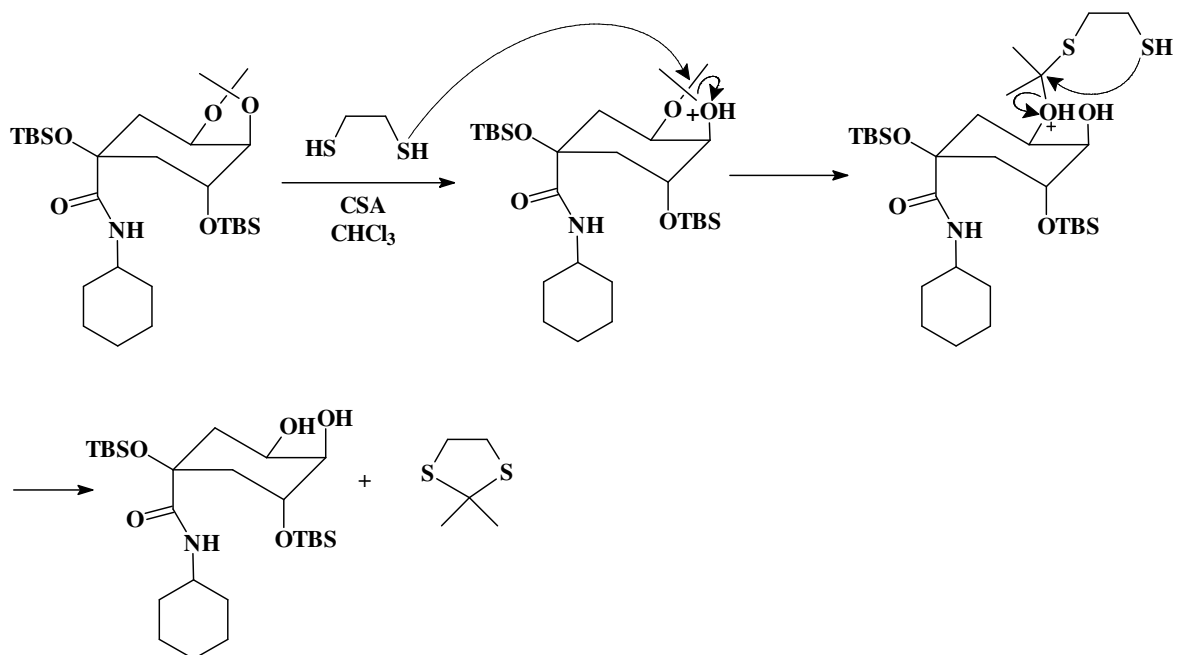
Já utilizando-se $\text{HClO}_4.\text{SiO}_2$ (reação 4) e tiouréia (reação 8) houve a formação do produto **14** e recuperação do material de partida, respectivamente. O mecanismo proposto para a reação do isopropilideno acetal com a tiouréia encontra-se abaixo (Esquema 29).



Esquema 29: Mecanismo esperado para a reação de desproteção do isopropilideno acetal com tiouréia

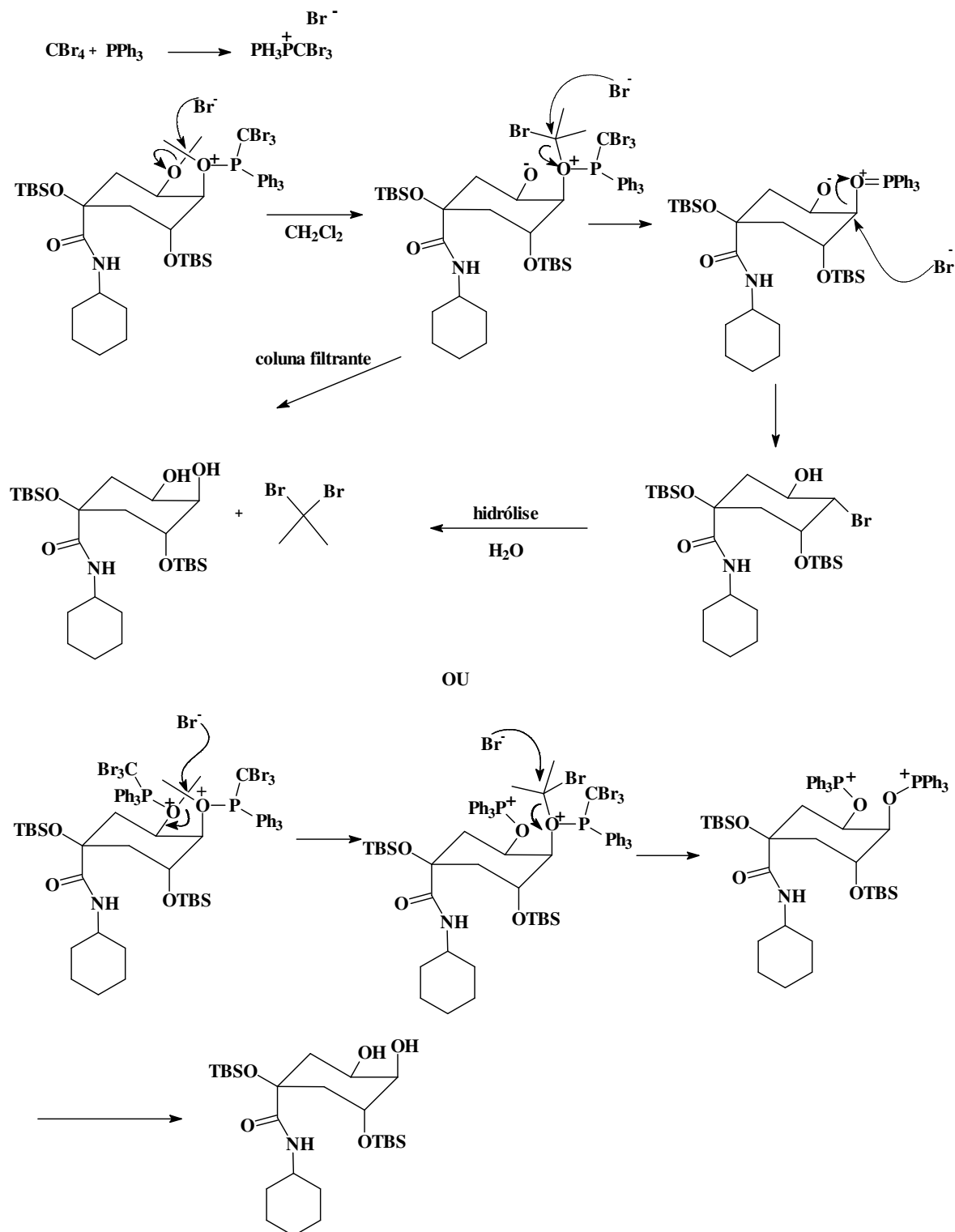
Nesta reação o pH do meio da solução de tiouréia 0,85 M é de aproximadamente 5,8 devido à formação de um espécie ácida (tiol) no próprio meio reacional. Esta espécie é ácida suficiente para catalisar a reação, protonando as hidroxilas do isopropilideno acetal e facilitando assim o ataque do nitrogênio da tiouréia sobre o carbono quaternário do isopropilideno acetal.

No caso da reação com etanoditiol (reação 5) houve a formação de vários subprodutos o que dificultou a caracterização do produto almejado. Esta reação procederia *via* uma transacetalação, ou seja, remoção do acetónídeo através de uma mudança de acetal com o etanoditiol (Esquema 30).



Esquema 30: Mecanismo esperado para a reação de desproteção do isopropilideno acetal com etilenoditiol

Também foi utilizada uma metodologia que utiliza condições neutras e anidras (reação 6) e esperava-se obter o produto desejado, mas novamente houve a formação do produto **14**, porém não recuperado. O mecanismo proposto para esta reação pode ser explicado *via* dois caminhos (Esquema 31).

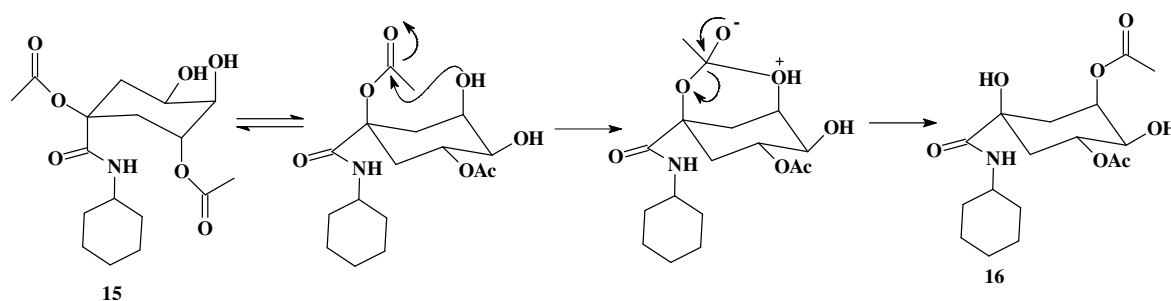


Esquema 31: Mecanismo esperado para a reação de desproteção do isopropilideno acetal com $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$

O mecanismo envolve a coordenação do aduto de fosfônio eletrofílico, formado a partir de CBr_4 e PPh_3 , com um oxigênio do grupo isopropilideno. Em seguida, substituição sucessiva por íon brometo leva a desproteção do isopropilideno acetal e formação dos subprodutos óxido de trifenilfosfina e 2,2-dibromopropano.

O composto **14** foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{OH} e ν_{NH} 3454 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$ 1640 cm^{-1} , δ_{NH} em 1527 cm^{-1} . Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5 em δ 4,02-4,07 (m), 4,03 (dd, $J_{\text{H4/H3}} = 2,9$ e $J_{\text{H4/H5}} = 9,9\text{ Hz}$) e 3,89 (td, $J_{\text{H5/H6a}} = 4,8$ e $J_{\text{H5/H4}} = J_{\text{H5/H6e}} = 9,9\text{ Hz}$), respectivamente. A desproteção total foi confirmada pela ausência dos sinais de hidrogênio e carbonos do grupo TBS e do grupo isopropilideno acetal, e conseqüente proteção dos sinais dos carbonos C1, C3, C4 e C5.

Considerando a desproteção das hidroxilas acetalizadas em C3 e C4 no composto diacetalizado **9b**, já haviam resultados anteriores do grupo⁴⁶ indicando que a desproteção do isopropilideno acetal na presença de ácido acético aquoso poderia levar a migração do grupo acetato de C1 para C3, isto devido à proximidade do grupo acetato em C1 com a hidroxila em C3 em uma das conformações em cadeira possíveis do produto desejado (Esquema 32).



Esquema 32

⁴⁶ Baptistella, L.H.B. Caressato Jr., C.A. 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS-10), Águas de São Pedro, Brasil, 2003.

Os resultados do grupo indicaram que esta reação utilizando energia de microondas leva a migração do acetato quando é utilizado um tempo reacional maior, enquanto um curto período de tempo leva ao produto desejado. Em resumo, aparentemente a migração do acetato ocorre quando os reagentes são expostos por um longo período à radiação do microondas.

Deste modo, resolveu-se testar outro método de desproteção sob condições neutras e anidras, com $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CBr}_4$. Porém, obteve-se novamente o produto **16** (56%) proveniente da migração do acetato do carbono C1 para o C3. Nesta reação deve ter formado primeiramente um composto hidroxí-bromado e por ativação da carbonila pela PPh_3 ocorreu uma migração do acetato do carbono C1 para C3. No próprio meio reacional devia ter água o que facilitou a troca do bromo por hidroxila.

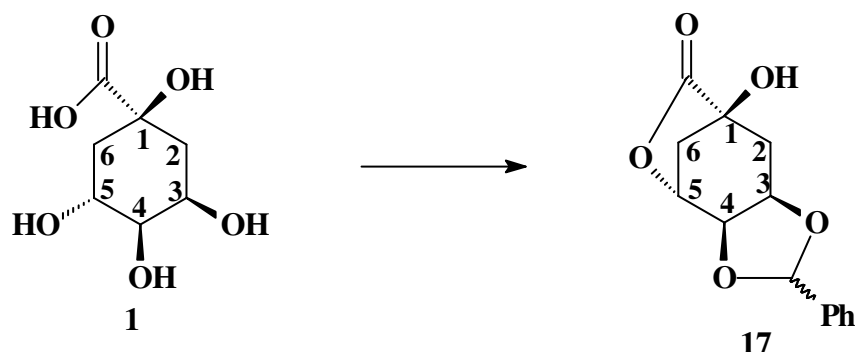
O composto **16** foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{OH} e NH 3371 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O,acetato}}$ 1738 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O,amida}}$ 1640 cm^{-1} e δ_{NH} em 1537 cm^{-1} . O experimento de COSY permitiu as atribuições corretas dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5 em 5,52 (ql, $J = 8,9\text{ Hz}$), 5,02 (dd, $J_{\text{H4/H5}} = 2,7$ e $J_{\text{H4/H3}} = 8,9\text{ Hz}$) e 4,40 (dd, $J_{\text{H5/H4}} = 2,7$ e $J_{\text{H5/H6a}} = 5,5\text{ Hz}$), respectivamente. A migração do grupo acetato foi verificada através da proteção do sinal do carbono C1 ($81,1 \rightarrow 76,1\text{ ppm}$) e da desproteção do sinal de hidrogênio de H3 ($4,02 \rightarrow 5,52\text{ ppm}$). A permanência do grupo acetato foi verificada através dos dois singletos no espectro de RMN ^1H em 2,00 e 2,10 ppm e dos sinais de carbono em 20,9 e 21,0 ppm (CH_3) e 169,8 e 170,3 ppm (C=O).

Devido aos resultados indesejáveis nas etapas de desproteção do isopropilideno acetal, decidiu-se modificar o grupo protetor das hidroxilas em C3 e C4. Optou-se pelo uso de um grupo protetor benzilideno acetal, por ter possibilidade de remoção por reação com NBS, o que levaria a um derivado bromo benzoato, ou então por hidrogenação catalítica⁴⁷. Iniciou-se com a formação da lactona **17**⁴⁸ reagindo-se o ácido quínico **1** com benzaldeído em

⁴⁷ Kocienski, P.J.. *Protecting Groups* Georg Thieme Verlag Stuttgart, NY, 1994.

⁴⁸ a) White, J.D.; Cammack, J.H.; Sakuma, K.; Rewcastle, G.W.; Widener, R.K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3600. b) Lesuisse, D.; Berchtold, G.A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 888. c) White, J.D.;

benzeno e ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador (Esquema 33). Nesta reação obtiveram-se as lactonas diastereoisoméricas **17** numa proporção de 7:3.

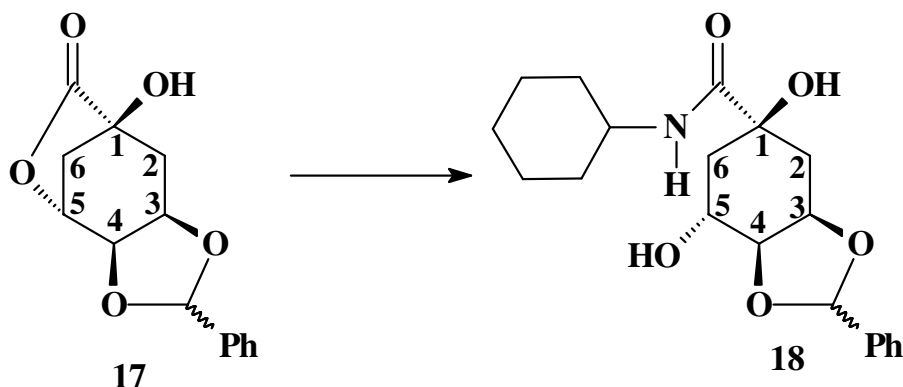


benzaldeído, ácido *p*-toluenossulfônico, benzeno, refluxo(Dean-Stark), 3hs, 72%

Esquema 33

O composto **17** foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{OH} 3428 cm^{-1} e $\nu_{\text{C=O}}$ 1794 cm^{-1} , O experimento de COSY e HSQC permitiram as atribuições corretas dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5 em 4,56 (td, $J_{\text{H3/H2e}} = 2,4$ e $J_{\text{H3/H2a}} = J_{\text{H3/H4}} = 7,0$ Hz), 4,36-4,42 (m), 4,83 (dd, $J_{\text{H5/H6a}} = 2,4$ e $J_{\text{H5/H4}} = 5,6$ Hz), respectivamente. A presença do grupo protetor foi confirmada pelo sinal do hidrogênio em 5,77 ppm (H benzílico do composto majoritário) e dos hidrogênios aromáticos em 7,38-7,53 ppm. A formação da lactona foi verificada pelo deslocamento da carbonila no espectro de infravermelho para uma região de mais alta frequência (C=O, 1794 cm^{-1}) e pelos dados de RMN¹H (H5 $\rightarrow$ 4,83 ppm) e RMN¹³C (C1 $\rightarrow$ 71,4 ppm; C5 $\rightarrow$ 75,5 ppm).

Em seguida foi feita uma reação de aminólise do éster **17** com cicloexilamina em equipamento de microondas MicroSynth. Esta reação procedeu sem problemas, obtendo-se a amida **18** em 75% de rendimento (Esquema 34).



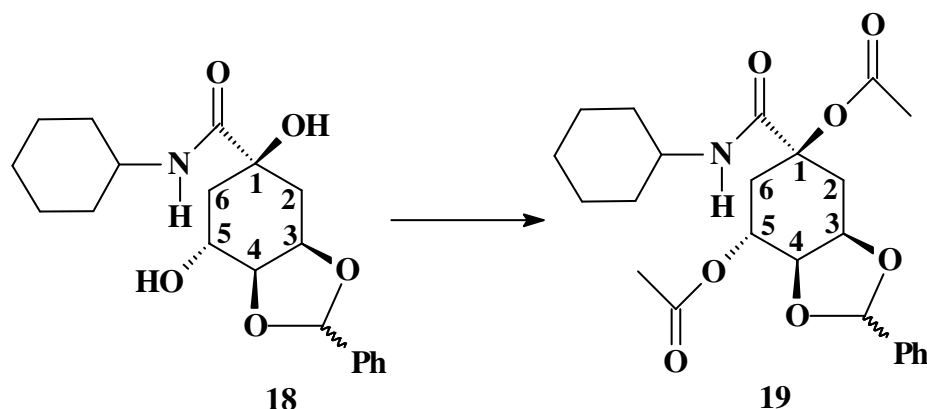
cicloexilamina, microondas (40min., 500W/30s; 50W/30s), 75 %

Esquema 34

O composto **18** foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{OH} e NH 3380 cm^{-1} e $\nu_{\text{C=O}}$ 1636 cm^{-1} e δ_{NH} em 1543 cm^{-1} . O experimento de COSY permitiu as atribuições corretas dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5 em 4,62 (ddd, $J_{\text{H3/H2e}} = 2,4$, $J_{\text{H3/H2a}} = 3,2$ e $J_{\text{H3/H4}} = 7,2\text{ Hz}$), 4,33 (dt, $J_{\text{H4/H5}} = J_{\text{H4/H2e}} = 2,4$ e $J_{\text{H4/H3}} = 7,2\text{ Hz}$), 3,96 (dt, $J_{\text{H5/H4}} = J_{\text{H5/H6a}} = 2,4$ e $J_{\text{H5/H6e}} = 4,6\text{ Hz}$), respectivamente. A formação da amida foi confirmada pela presença do sinal de hidrogênio em δ 6,90, referente ao hidrogênio ligado a um nitrogênio de amida, pela proteção dos sinais do hidrogênio e carbono de C5 e proteção do sinal do carbono de C0 da carbonila. Através do espectro de infravermelho nota-se o deslocamento da banda de C=O para uma frequência mais baixa verificando assim a abertura da lactona, e o aparecimento de uma banda fina por volta de 3400 cm^{-1} confirmando a formação da amida.

Em seguida a amida **18** foi submetida a alguns testes para acetilação das hidroxilas livres variando-se as condições reacionais (Esquema 35). A reação de acetilação foi realizada a t.a., em equipamento de microondas MicroSynth, e também foi realizada em ampola em equipamento de microondas convencional (Brastemp).

Os resultados obtidos estão sumarizados na tabela a seguir (Tabela 5).



Esquema 35

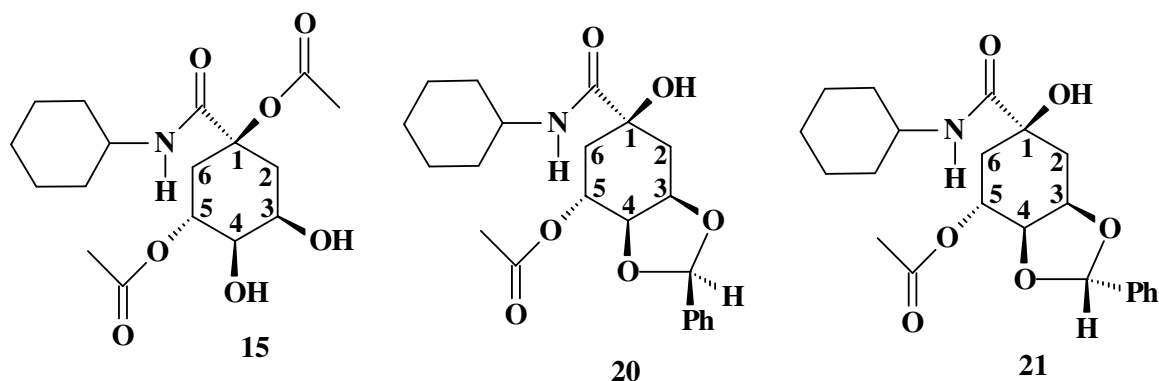
Tabela 5: Métodos testados para a acetilação da amida **18**

Reações	Condições	Produto
A	Piridina, anidrido acético, 0°C → t.a, 2hs.	15 *
B	Piridina, anidrido acético, 0°C, 2hs.	15 *
C	Anidrido acético, equipamento de microondas MicroSynth (15min., 150°C)	15 *
D	Anidrido acético, equipamento de microondas convencional, ampola, 40min.	20 (25%) e 21 (68%)

* rendimentos não determinados por impurificação

Pelos resultados acima verifica-se que, surpreendentemente, tanto na reação de acetilação com aquecimento sob ação de microondas quanto a t.a. (entradas A-C) obteve-se um produto diacetilado e com as hidroxilas em C3 e C4 desprotegidas, identificado como **15**. Este, porém, foi de difícil purificação, pois estava sempre impregnado com benzaldeído. Uma provável explicação para a formação de **15** nas entradas A-B, pode ser atribuída à neutralização incompleta pela piridina do ácido formado na reação. No caso da entrada C, o produto **15** foi formado devido à desproteção do benzilideno acetal, após a diacetilação, pelo ácido formado no próprio meio reacional.

Por outro lado, pela reação sob ação de microondas em ampola foi possível isolar dois produtos monoacetilados diastereoisoméricos (**20** e **21**). Esta reação apesar de não ser a melhor, foi a que permitiu melhor purificação dos produtos. As estruturas dos compostos **15**, **20** e **21** estão apresentadas a seguir.



Apesar do composto **15** estar impuro foi possível identifica-lo através dos sinais de RMN de ^{13}C de C1, C3, C4 e C5. Como era esperado ocorreu a desproteção dos sinais dos carbonos C1 (72,2 $\rightarrow$ 76,2 ppm) e C5 (65,2 $\rightarrow$ 73,7 ppm) devido à presença do grupo acetato e a proteção dos sinais de carbono C3 (73,9 $\rightarrow$ 71,6 ppm) e C4 (75,8 $\rightarrow$ 71,5 ppm) por causa da desproteção do benzilideno acetal.

Os compostos **20** (H $\rightarrow$ 6,28 ppm e C $\rightarrow$ 102,5 ppm) e **21** (H $\rightarrow$ 5,91 ppm e C $\rightarrow$ 104,5 ppm) foram diferenciados principalmente pelo sinal do hidrogênio benzílico^{48a}. O composto com o grupo fenil em *endo* apresenta este hidrogênio em um deslocamento químico maior, ou seja, o hidrogênio benzílico é mais desblindado e o seu carbono benzílico, por outro lado, encontra-se mais protegido devido a uma maior compressão estérica. O inverso acontece com o composto **21**. O efeito de anisotropia do anel benzênico pode ser notado pela proteção do sinal do hidrogênio em C5 do composto **20**.

O composto **20** foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{OH} e NH 3402 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O,acetato}}$ 1727 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O,amida}}$ 1650 cm^{-1} e δ_{NH} em 1527 cm^{-1} . Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5

em δ 5,44 (ddd, $J_{H3/H2e} = 5,0$, $J_{H3/H4} = 7,7$ e $J_{H3/H2a} = 12,5$ Hz), 4,42 (dd, $J_{H4/H5} = 4,7$ e $J_{H4/H3} = 7,7$ Hz) e 4,45-4,48 (m), respectivamente. A entrada do grupo acetato foi confirmada pelo sinal de hidrogênio em δ 2,12 e pelos sinais de carbono em δ 21,2 (CH_3) e 170,6 (C_0) além, da presença de uma banda de C=O no espectro de infravermelho. A entrada do grupo acetato em C5 foi confirmada pela desproteção do carbono C5 (65,2 $\rightarrow$ 74,6 ppm) no espectro de RMN de ^{13}C .

O composto **21** foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{OH} e NH 3402 cm^{-1} , $\nu_{C=O,acetato}$ 1733 cm^{-1} , $\nu_{C=O,amida}$ 1640 cm^{-1} e δ_{NH} em 1527 cm^{-1} . Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5 em δ 4,59-4,65 (m), 4,35 (tl, $J_{H4/H5} = J_{H4/H3} = 6,4$ Hz) e 5,33 (dt, $J_{H5/H4} = J_{H5/H6a} = 6,4$ e $J_{H5/H6e} = 9,9$ Hz), respectivamente. A presença do grupo acetato foi confirmada pelo sinal de hidrogênio em δ 2,11 e pelos sinais de carbono em δ 21,3 (CH_3) e 170,2 (C_0) além, da presença de uma banda de C=O no espectro de infravermelho. A entrada do grupo acetato em C5 foi confirmada pela desproteção do carbono C5 (65,2 $\rightarrow$ 71,5 ppm) no espectro de RMN de ^{13}C .

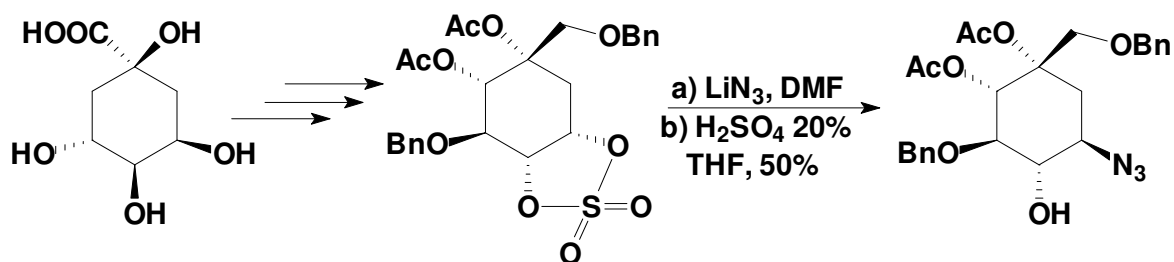
Apesar do produto **15** não estar puro testou-se a etapa seguinte, que envolveu a formação de um sulfato cíclico.⁴⁹ Os grupos sulfito ou sulfato cíclico foram utilizados com o intuito de transformar ambas hidroxilas em C3 e C4 em bons grupos abandonadores, fazendo com que esses carbonos, especialmente o C3, possam sofrer, em etapa posterior, reações do tipo S_N2 frente a nucleófilos. Neste caso, o próprio nitrogênio da amida serviria como nucleófilo para ciclizar a lactama em C3.

Antes de mostrarmos nossos resultados nestes testes, faremos uma breve discussão acerca de sulfatos e sulfitos cíclicos. Esses derivados, devido a sua natureza cíclica e reatividade semelhante à de oxiranos frente a nucleófilos, são de grande interesse na química orgânica.^{49d} A alta reatividade dos sulfatos cíclicos tem sido atribuída à tensão do anel de 5 membros, embora a origem desta tensão não seja muito clara. Existem especulações que sua possível causa seja: tensão

⁴⁹ (a) Gao, Y., Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538.; b) Kim, B.M., Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 655; c) Kim, B.M., Sharpless, K.B. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 4317; d) Lohray, B.B. *Synthesis* **1992**, 1035.

angular, caráter parcial de ligação dupla entre o oxigênio do anel e o enxofre devido a interação dos orbitais $2p(O)$ - $3d(S)$ e interações 1,3 não ligantes entre o oxigênio do anel e o oxigênio exocíclico.

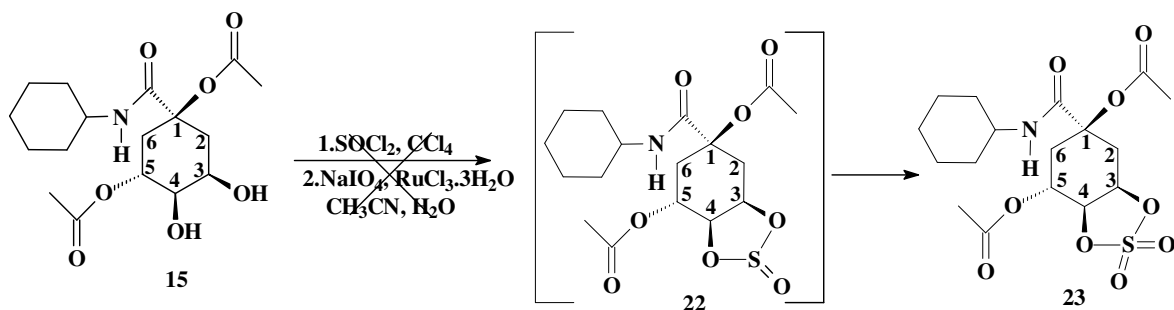
Exemplos de uso desses derivados em ciclização intramolecular ou ataque nucleofílico intermolecular foram mostrados no esquema 4 (Introdução) e estão incluídos a seguir, respectivamente (Esquema 36).



Esquema 36

Como se pode observar a posição mais reativa dos derivados do ácido quínico do tipo sulfato cíclico é a posição 3 (carbono C3).

Voltando à etapa de interesse em nosso trabalho, que era a preparação de um sulfato cíclico a partir do composto **15**: este foi submetido à reação com SOCl_2 em CCl_4 sob refluxo e em seguida o sulfito resultante foi levado à oxidação a sulfato cíclico utilizando cloreto de rutênio e periodato de sódio (Esquema 37).



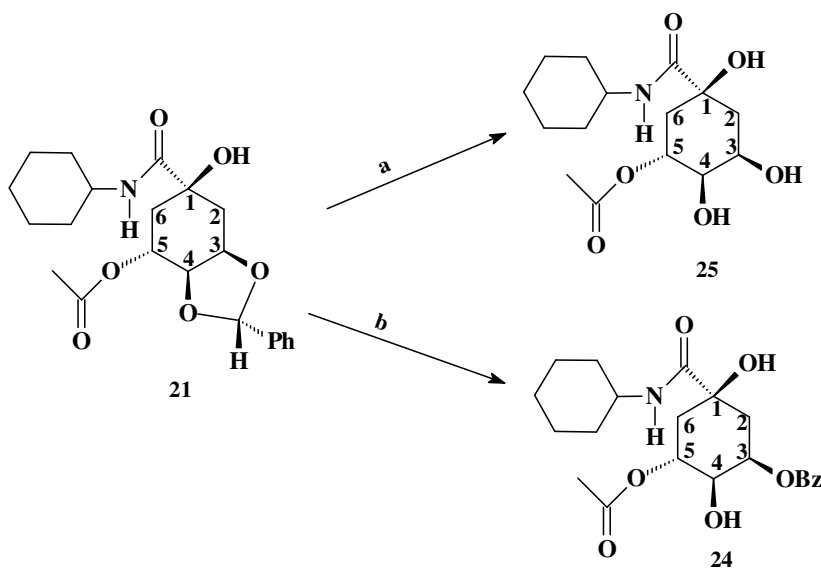
Esquema 37: Produto esperado pela reação do composto **15** com SOCl_2 /
 NaIO_4 / RuCl_3

Após tratamento e purificação do bruto reacional por coluna cromatográfica não foi possível identificar nenhum produto, pois haviam muitas impurezas diminuindo o rendimento conforme se tentava uma nova purificação.

Uma explicação para esse grande número de produtos pode ser encontrado em trabalhos de Sharpless e colab.^{49b-c} onde foi estudado que a oxidação do sulfito cíclico para sulfato usando o catalisador de rutênio é bloqueada na presença de funções nitrogenadas básicas. No entanto o material de partida estava impuro, e isto tornou bastante difícil o acompanhamento da reação.

Aqui seria possível dar continuidade à seqüência de reações, com tentativas para formação de uma lactama como **4** (vide esquema 3 – parte a) a partir do sulfito cíclico **22** (esquema 37), mas isto não foi realizado.

O que se testou foram desproteções seletivas do diol protegido com benzilideno acetal em **21** por dois métodos: reação com ácido acético aquoso 50% e reação com NBS⁵⁰. O esquema 38 mostra as respectivas reações e seus rendimentos.



a) ácido acético 50%, microondas MicroSynth, 10min., 94°C, 90%, b) NBS, BaCO₃, CCl₄, refluxo, 20hs, t.a. 46%

Esquema 38

⁵⁰ (a) Hanessian, S. *Carbohydr. Res.* **1966**, 2, 86., b) Hanessian, S., Wang, J., Montgomery, D., Stoll, V., Stewart, K.D., Kati, W., Maring, C., Kempf, D., Hutchins, C., Laver, W.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3425, c) Crich, D., Yao, Q., Bowers, A.A. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 1748,

Os resultados obtidos mostraram que a desproteção do benzilideno acetal em **21** tanto com ácido acético aquoso 50% quanto com NBS ocorreu, mas os melhores rendimentos foram obtidos *via* reação com ácido acético aquoso. A estrutura do composto **25** foi proposta pela análise dos espectros de I.V., RMN de ^1H , ^{13}C , HSQC e COSY.

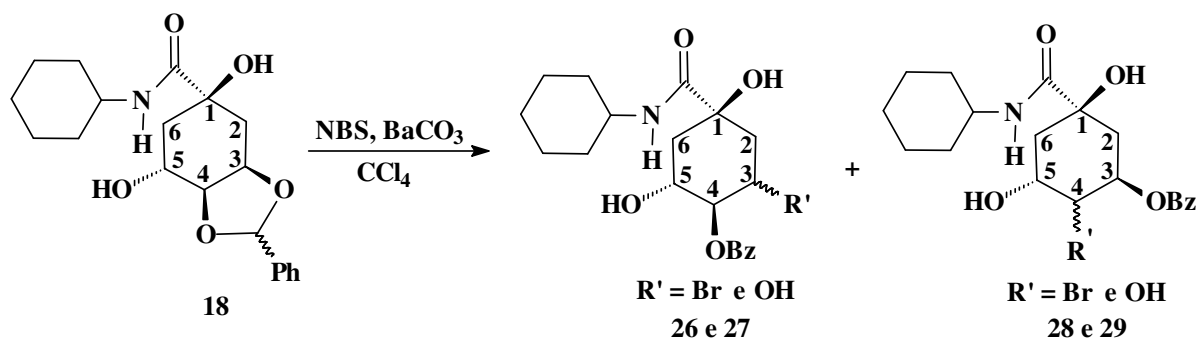
Referências^{47a,c-d} indicam que a reação de compostos análogos a **21** com NBS leva a entrada do bromo, preferencialmente, na posição C3. Se esse bromo for, posteriormente, trocado por iodo (inversão de configuração), poderia ser um excelente composto aos nossos objetivos. Era esperada a entrada do bromo no carbono C3 o que resultaria em uma proteção do sinal e a presença do bromo seria confirmada pela análise do espectro de massa. No entanto, através da análise de massa foi verificada a ausência do bromo na estrutura do composto.

O composto **24** foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, $\nu_{\text{OH e NH}}$ 3407 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O,acetato}}$ e $\nu_{\text{C=O,benzoato}}$ 1717 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O,amida}}$ 1640 cm^{-1} , δ_{NH} em 1521 cm^{-1} e $\nu_{\text{C=C}}$ 1475 cm^{-1} . Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5 em δ 5,79 (dd, $J_{\text{H3/H4}} = 3,0$ e $J_{\text{H3/H2a}} = 6,0\text{ Hz}$), 3,95 (dd, $J_{\text{H4/H3}} = 3,0$ e $J_{\text{H4/H5}} = 9,9\text{ Hz}$) e 5,43 (dt, $J_{\text{H5/H6e}} = J_{\text{H5/H6a}} = 6,0$ e $J_{\text{H5/H4}} = 9,9\text{ Hz}$), respectivamente. A permanência do grupo acetato foi confirmada pelo sinal de hidrogênio em δ 2,10 (CH_3) e pelos sinais de carbono em δ 21,2 (CH_3) e 171,3 (C=O). A desproteção do grupo protetor benzilideno acetal levou ao benzoato e sua presença foi confirmada pelos valores de hidrogênio em δ 7,45-7,52 (2H, m), 7,58-7,65 (1H, m) e 8,00-8,08 (2H, m) e pelos sinais de carbono em δ 128,7 (2CH), 129,5 (2CH), 133,5 (CH), 129,3 (C_0) e 165,4 (C=O benzoato). O bromo pode ter sido incorporado na estrutura em C4, um dos possíveis carbonos para a sua entrada, mas a presença de água pode ter provocado uma substituição nesse carbono.

O composto **25** foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, $\nu_{\text{OH e NH}}$ 3407 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O,acetato}}$ 1717 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O,amida}}$ 1655 cm^{-1} e δ_{NH} em 1506 cm^{-1} . Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5

em δ 4,31 (sl), 3,62-3,78 (2H, m, H4 e CHN) e 5,27 (dl, $J_{H5/H6e} = 7,6$ Hz), respectivamente. A permanência do grupo acetato foi confirmada pelo sinal de hidrogênio em δ 2,10 (CH₃) e pelos sinais de carbono em 21,3 (CH₃) e 172,2 (C=O), e também através da sua banda em 1717 cm⁻¹. A permanência do grupo acetato em C5 foi confirmada através do sinal de C5 em um deslocamento igual do composto **21** (71,5 ppm) e uma leve proteção do sinal de H5 (5,33 → 5,27 ppm) devido a desproteção do benzilideno acetal. A desproteção foi verificada pela ausência do sinal de ambos hidrogênio e carbono benzílico.

Esta reação com NBS também foi testada diretamente na amida **18**, sem que as hidroxilas em C1 e C5 estivessem protegidas. Como já indicado, a entrada do átomo de bromo deveria ocorrer no carbono C3. Esta reação foi realizada do mesmo modo que com **21**, porém neste caso levou à formação de 4 produtos diferentes de difícil purificação: **26**, **27**, **28** e **29** (Esquema 39). Foram realizados vários testes variando o número de equivalentes de NBS (1,2; 1,6; 2,0; 3,0 e 4,0 eq.), não ocorrendo nenhuma mudança. A pequena quantidade testada não permitiu a identificação completa dos produtos. Esta reação também foi realizada com NBS na presença de AIBN⁵¹, resultando nos mesmos produtos.

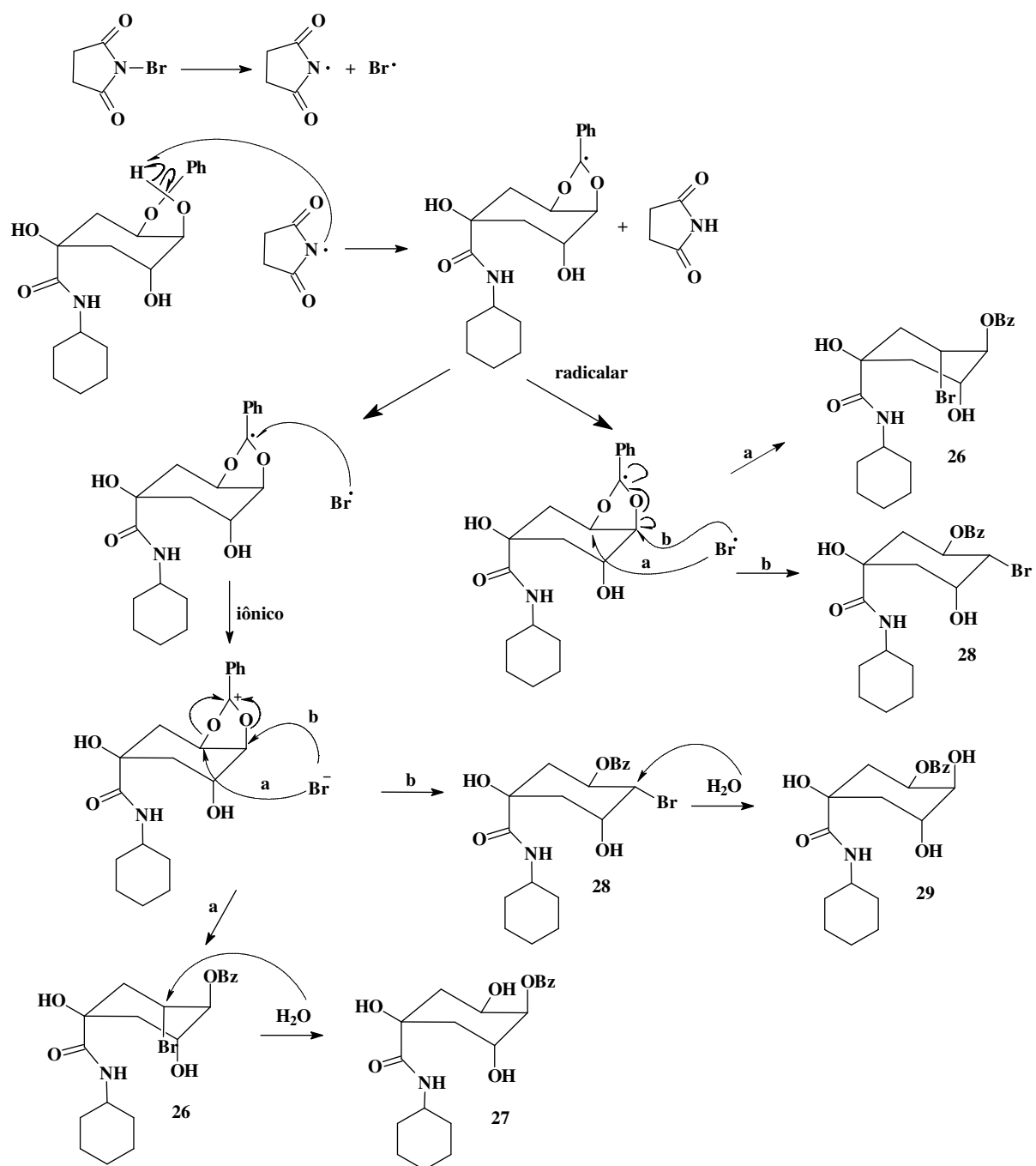


Esquema 39

O mecanismo esperado para esta reação^{50c}, que também pode explicar os produtos formados, esta mostrado a seguir (Esquema 40).

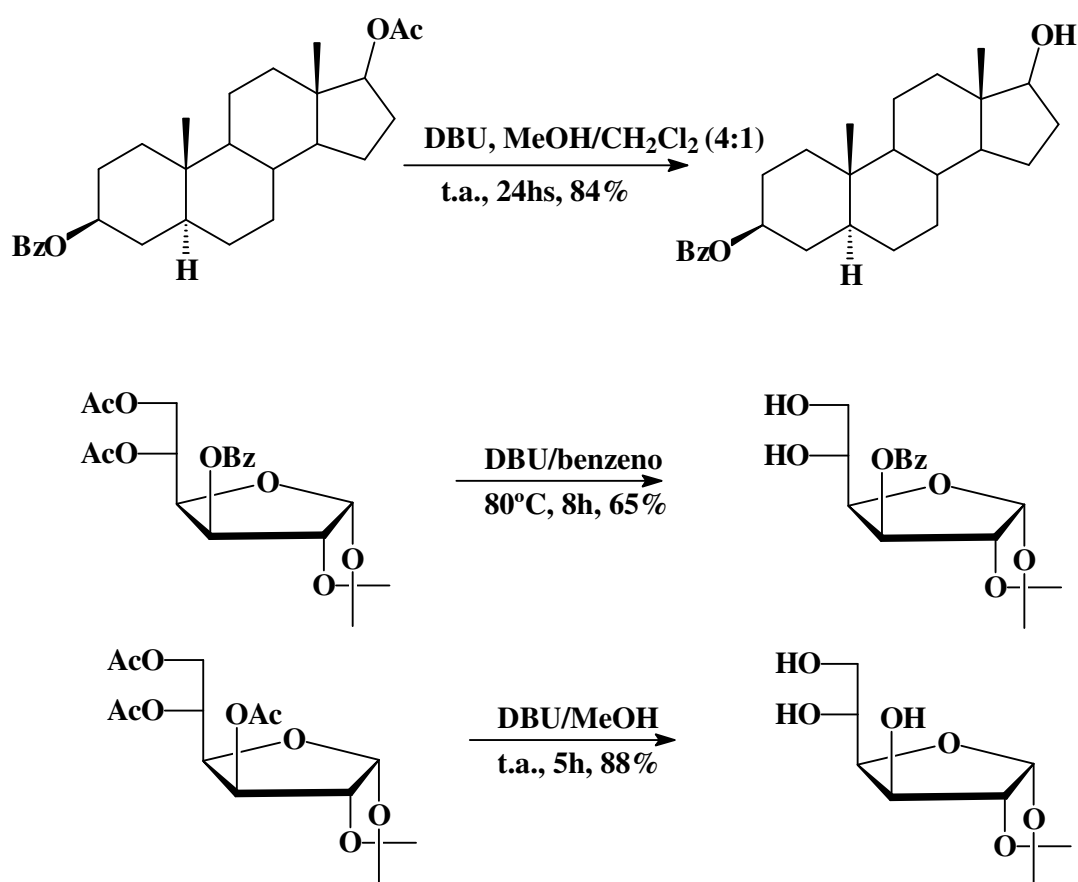
⁵¹ (a) Bartlett, P.A., Maitra, U., Chouinard, P.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8068., b) Raina, S., Srivastava, K.K., Kumar, E.S., Singh, V.K. *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 121, c) Frederickson, M., Parker, E.J., Hawkins, A.R., Coggins, J.R., Abell, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2612, d) Czifrák, K., Szilágyi, P., Somsák, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 127.

A primeira etapa envolve a formação das espécies radicalares *N*-succinimida e bromo. O radical *N*-succinimida abstrai um hidrogênio radicalar resultando na *N*-succinimida e no radical benzílico. Em seguida, o radical bromo pode abstrair um elétron do radical benzílico gerando um carbocátion e seguindo assim um mecanismo iônico, ou o radical bromo pode entrar em C4 (ou C3) levando aos produtos. Ambos os mecanismos são complementares e esta reação pode ocorrer pelos dois caminhos. No mecanismo iônico é necessário passar pelo radical antes de gerar o carbocátion. Ao final da reação, se houver presença de água, como foi explicado anteriormente, pode ocorrer uma substituição do bromo pela água (caminhos a e b).



Esquema 40

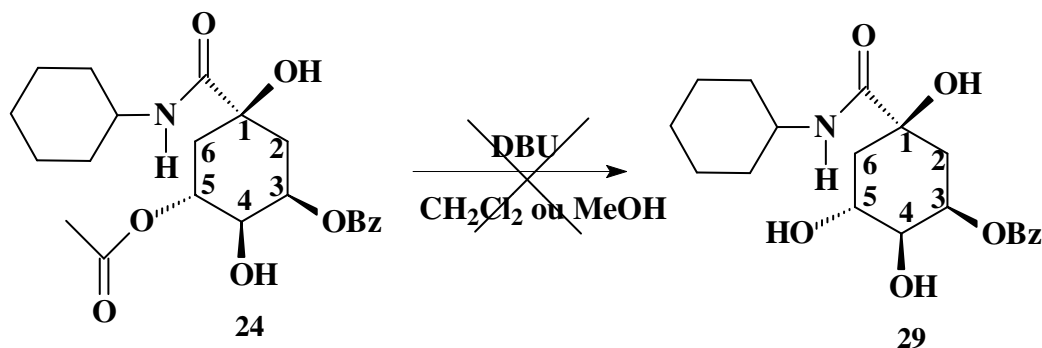
Como não havia segurança absoluta da estrutura dos produtos **26-29**, decidiu-se, a partir do composto **24**, realizar uma reação com DBU⁵² em MeOH ou CH₂Cl₂. Esta reação é específica para desproteção de grupos acetato na presença de grupos sem hidrogênio vizinho a carbonilas, como por exemplo um benzoato. Este teste foi efetuado com o propósito de obter um produto somente com a desproteção do acetato e compará-lo com a mistura obtida na reação com NBS, tentando assim saber qual dentre dos compostos da mistura é o majoritário. Existe na literatura várias reações que evidenciam a seletividade deste reagente⁵¹, e abaixo é apresentado um exemplo (Esquema 41).



Esquema 41

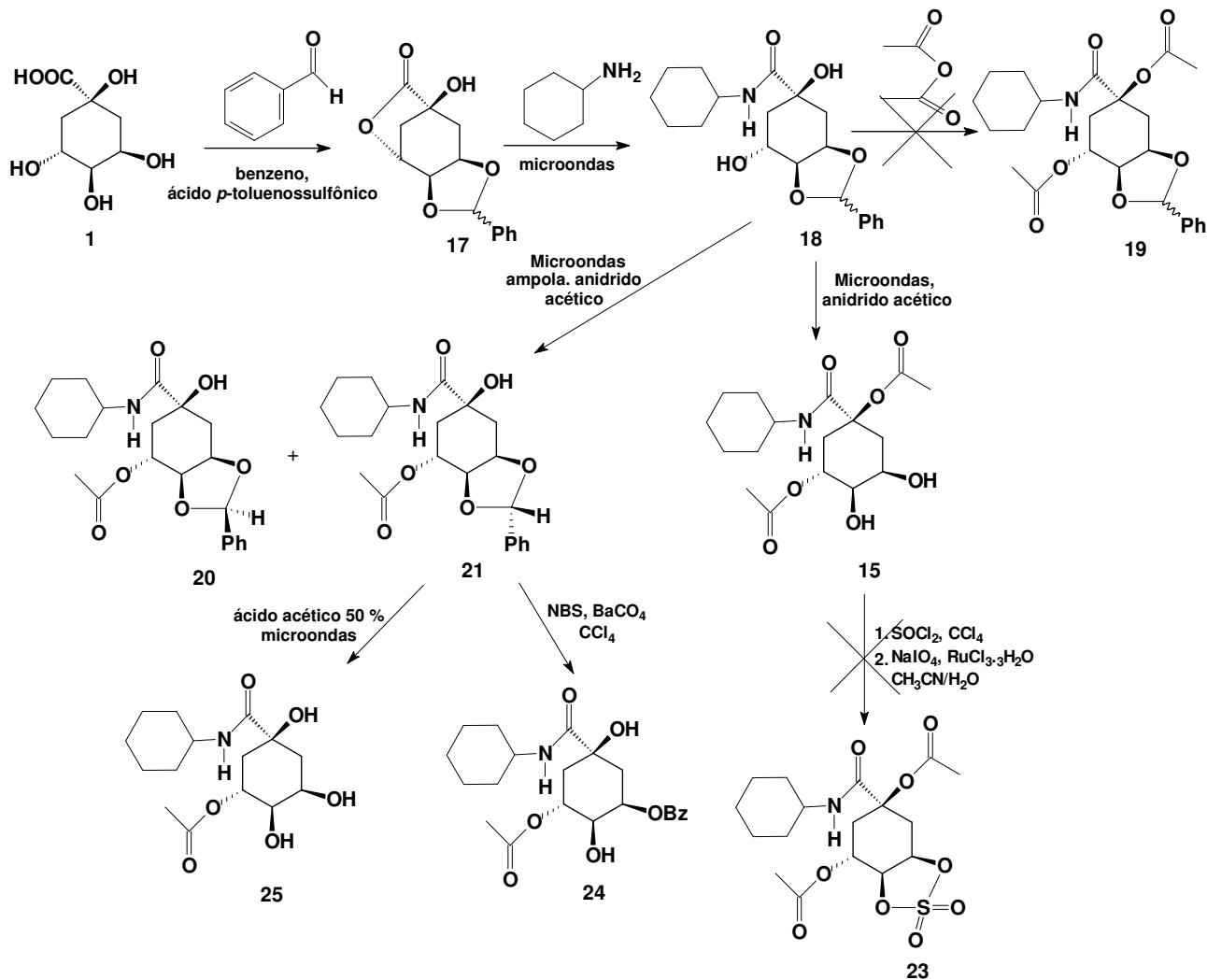
⁵² Baptistella, L.H.B., Santos, J.F., Ballabio, K.C., Marsaioli, A.J. *Synthesis* **1989**, 436.

Como pode-se verificar no esquema 41 este reagente é seletivo para desproteção de acetato na presença do grupo benzoato. No caso do composto **24**, esta reação com DBU em benzeno não foi testada. Nesta reação era esperada a formação de um produto como **29** (Esquema 42). No entanto, em ambos os casos, isto é, com o uso dos dois solventes indicados, ocorreu a desproteção total dos grupos ésteres, levando a formação do produto **14**.



Esquema 42

Abaixo encontra-se o resumo das etapas feitas nesta sequência (Esquema 43).

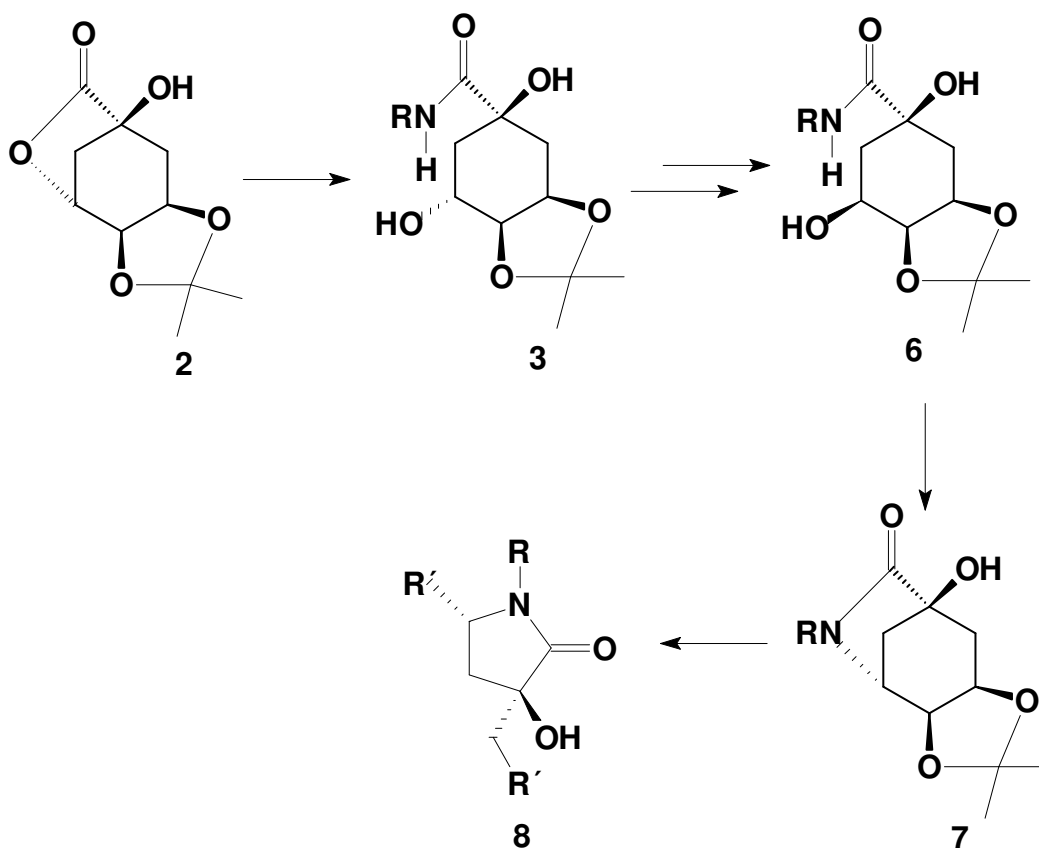


Esquema 43

Apesar do sucesso na obtenção do composto **25**, de interesse para a continuação da rota, optou-se por outras tentativas devido ao baixo rendimento na formação dos benzilideno acetais monoacetilados diastereoisoméricos **20** e **21**. Como já indicado, a reação de formação dos derivados de enxofre cíclicos (**15**→**23**, esquema 37) poderia parar no sulfito, pois este também pode ser um

bom grupo abandonador. De qualquer modo, esta possibilidade também não foi testada.

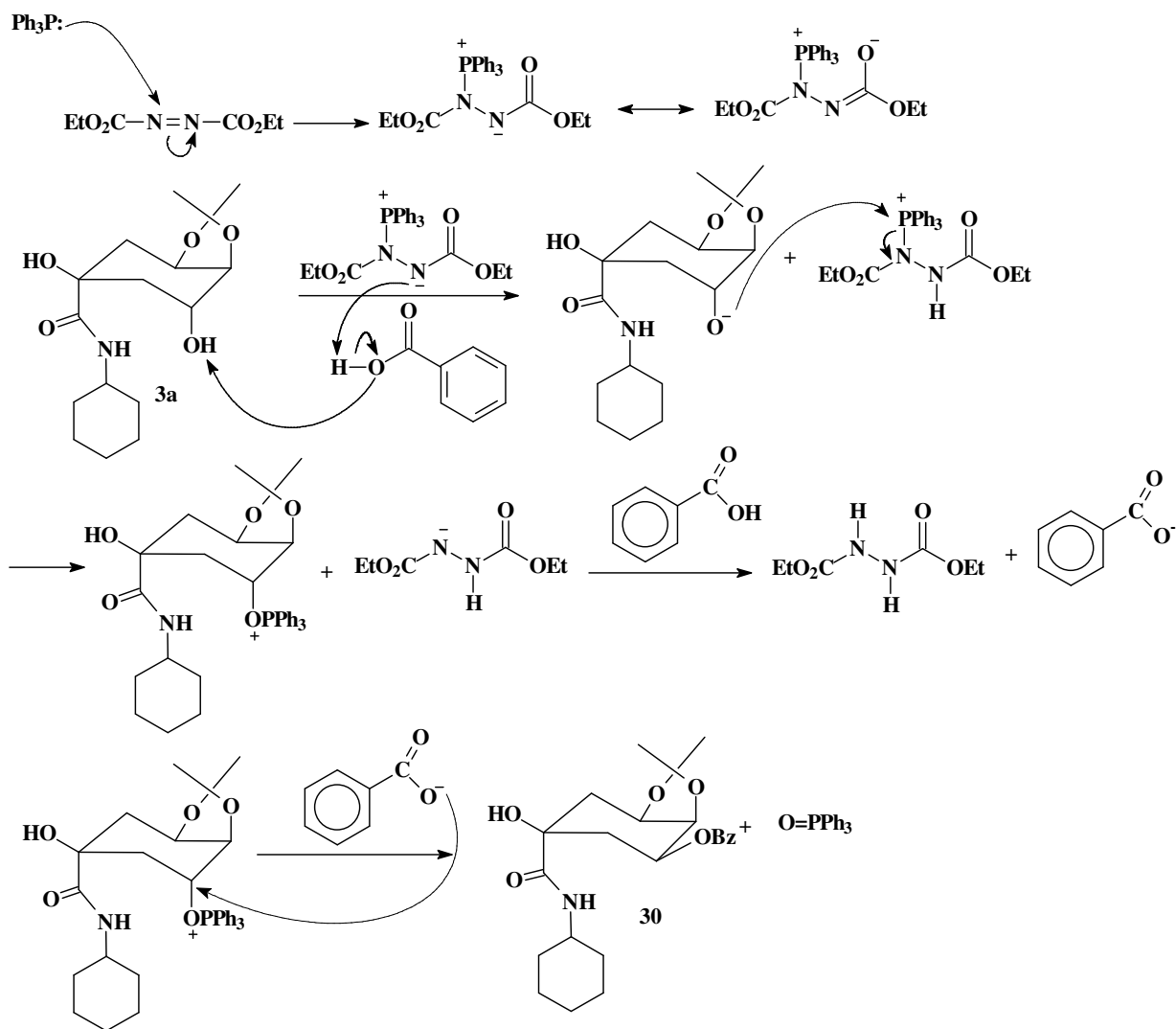
Paralelamente a estes últimos testes, decidiu-se iniciar a outra seqüência inicialmente proposta, isto é, transformar a hidroxila em C5 em um bom grupo abandonador, com estereoquímica correta, para fazer uma tentativa de ciclização da lactama em C5 ao invés de C3 (Esquema 3- INTRODUÇÃO-rota b, repetido abaixo como esquema 44).



Esquema 44

Neste caso, a transformação $3 \rightarrow 6$ seria feita *via* uma seqüência oxidação-redução-derivatização da hidroxila em C5 ou uma tentativa de inversão direta no C5 através de uma reação de Mitsunobu.

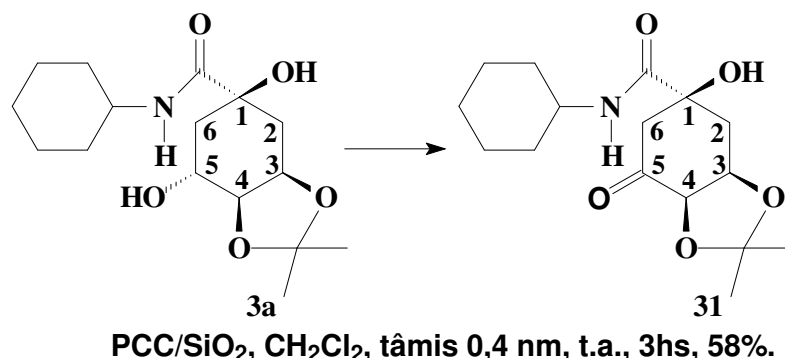
Inicialmente testou-se a reação de Mitsunobu, utilizando como reagentes DEAD (dietilazodicarboxilato), PPh_3 e ácido benzóico em THF. O produto esperado **30** está indicado no esquema 45.



Esquema 45: Mecanismo esperado para a formação do composto 30.

Os resultados dessa reação de Mitsunobu não foram satisfatórios, especialmente devido à formação de um grande número de subprodutos.

Então, a partir da amida **3a**, decidiu-se proceder à oxidação da hidroxila em C5 com PCC adsorvido em sílica⁵³ (Esquema 46).



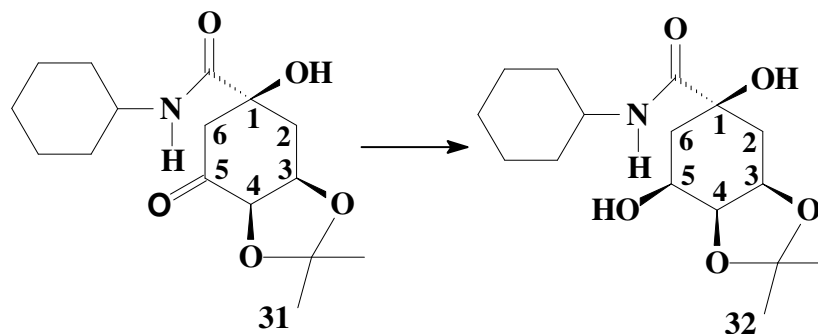
Esquema 46

O composto **31** foi obtido em rendimento razoável e sua estrutura foi caracterizada pelos dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{OH} e NH 3458 e 3386 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O, cetona}}$ 1725 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O, amida}}$ 1644 cm^{-1} e δ_{NH} em 1542 cm^{-1} . Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios de C2 em δ 2,40 (dt, $J_{\text{H2e/H3}} = J_{\text{H2e/H6e}} = 2,5$ e $J_{\text{H2gem.}} = 16,0$ Hz) e 2,77 (dd, $J_{\text{H2a/H3}} = 3,2$ e $J_{\text{H2gem.}} = 16,0$ Hz) e do C6 em 2,63 (dd, $J_{\text{H6e/H2e}} = 2,5$ e $J_{\text{H6gem.}} = 14,3$ Hz) e 3,15 (d, $J_{\text{H6gem.}} = 14,3$ Hz), e dos hidrogênios de C3 e C4 em δ 4,77 (ddd, $J_{\text{H3/H2e}} = 2,5$, $J_{\text{H3/H2a}} = 3,2$ e $J_{\text{H3/H4}} = 5,2$ Hz) e 4,45 (d, $J_{\text{H4/H3}} = 5,2$ Hz), respectivamente. A oxidação da hidroxila em C5 foi confirmada pela presença do carbono em 206,0 (C=O), ausência de sinal de hidrogênio no espectro de RMN de ^1H , além da banda de C=O em 1725 cm^{-1} característica de cetona.

Em seguida o produto **31** foi submetido à reação com NaBH_4 em MeOH ⁵⁴, obtendo-se o produto **32** em 96% de rendimento (Esquema 47).

⁵³ a) Corey, E.J., Ensley, H.E., Suggs, J.W. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 380. b) Maryanoff, B.E., McComsey, D.F. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2652.

⁵⁴ Usami, Y., Hatsuno, C., Tanabe, H.Y.M., Numata, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 1130.



NaBH₄, MeOH, 3hs, 96%.

Esquema 47

Esta reação ocorreu sem problemas, o composto **32** foi obtido em ótimo rendimento e sua estrutura foi caracterizada pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{OH} e NH 3463 e 3398 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O, amida}}$ 1643 cm^{-1} e δ_{NH} em 1528 cm^{-1} . Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios de C3, C4 e C5 em δ 4,60 (ddd, $J_{\text{H3/H2e}} = 3,6$; $J_{\text{H3/H2a}} = 4,0$ e $J_{\text{H3/H4}} = 7,1$ Hz), 4,29 (dd, $J_{\text{H4/H5}} = 4,2$ e $J_{\text{H4/H3}} = 7,1$ Hz) e 4,05 (ddd, $J_{\text{H5/H6e}} = 4,0$, $J_{\text{H5/H4}} = 4,2$ e $J_{\text{H5/H6a}} = 7,6$ Hz), respectivamente. Observando-se as variações nos valores dos carbonos C3 (71,9 $\rightarrow$ 72,7 ppm), C4 (75,7 $\rightarrow$ 73,7 ppm) e C5 (65,7 $\rightarrow$ 66,2 ppm) das amidas **3a** e **32**, observa-se uma desproteção em C3 e C5, esperada pela passagem de um substituinte na axial (5-OH em **3a**) para equatorial (5-OH em **32**).

A inversão da estereoquímica em C5 foi também confirmada através do experimento NOE (efeito Overhauser nuclear) do composto **32**. (Figura 3).

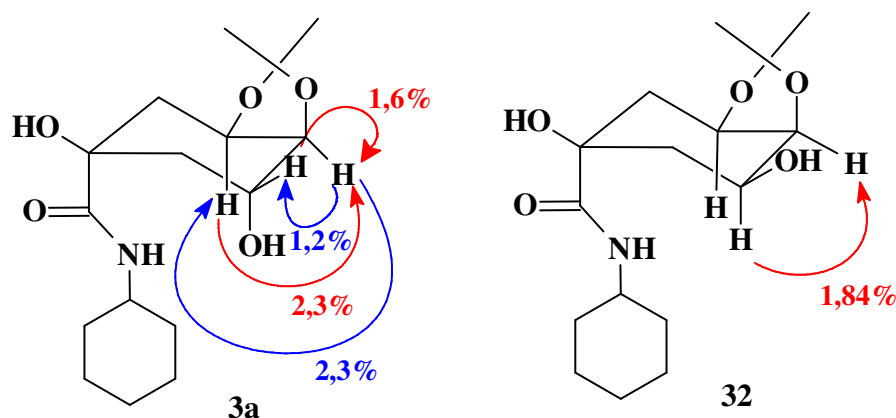
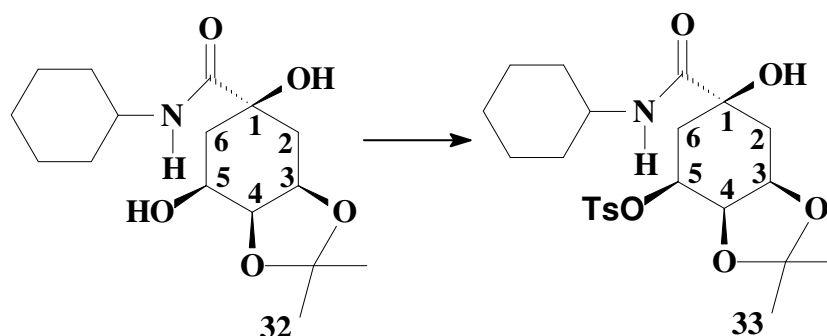


Figura 3: Experimentos de NOE para os compostos 3a e 32.

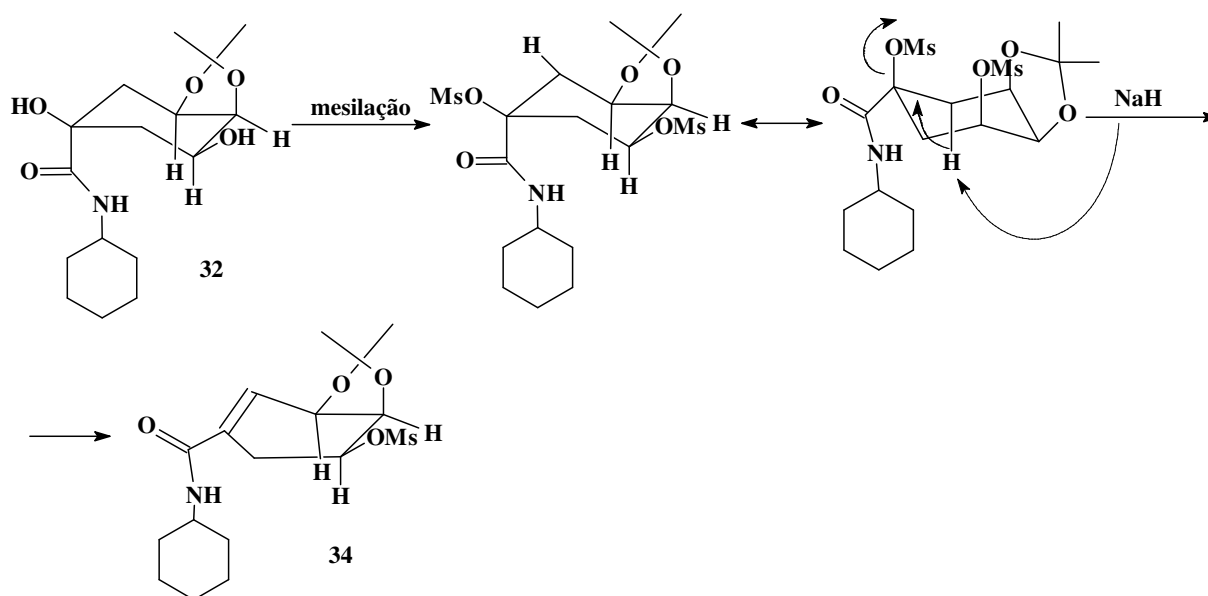
Então a partir da amida **32**, que já possui a estereoquímica em C5 adequada para a posterior ciclização, efetuou-se testes para a derivatização, isto é, a transformação desta hidroxila em um bom grupo abandonador. Inicialmente, o composto **32** foi submetido à reação com cloreto de tosilato em piridina e DMAP^{9a,55} em ampola, em equipamento de microondas convencional²² (Esquema 48).



Esquema 48

O grupo tosil foi escolhido ao invés de um mesil por ser um grupo mais volumoso e possibilitar, preferencialmente, uma reação apenas sobre a hidroxila em C5. Acreditávamos que uma dimesilação poderia ocorrer com certa facilidade em **32**, e como numa próxima etapa (ciclização intramolecular para a obtenção da lactama) um possível produto dimesilado teria de ser submetido a tratamento em meio básico, uma eliminação do grupo OMs em C1 poderia ser um problema gerando um composto como **34** (Esquema 49).

⁵⁵ Schulz, J., Beaton, M.W., Gani, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **2000**, 943.

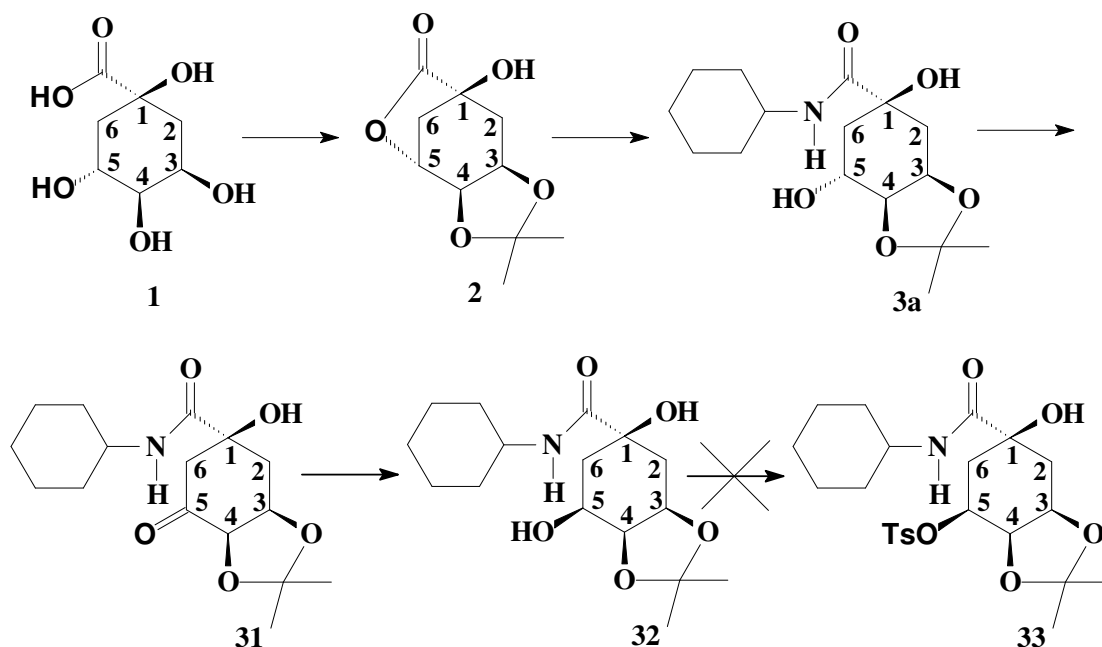


Esquema 49

Assim, para a tosilação de **32** foram realizados vários testes variando-se as condições reacionais. Foram testados TsCl e DMAP em piridina a t.a., TsCl, trietilamina em CH_2Cl_2 a t.a. $\rightarrow$ refluxo e TsCl, DMAP e piridina em ampola e microondas. No entanto, estes testes não levaram a bons resultados obtendo-se o produto **33** em baixíssimo rendimento para dar continuidade a rota. A metodologia que resultou nos melhores resultados foi TsCl, trietilamina em CH_2Cl_2 a t.a. $\rightarrow$ refluxo, obtendo-se o produto **33** em 19%.

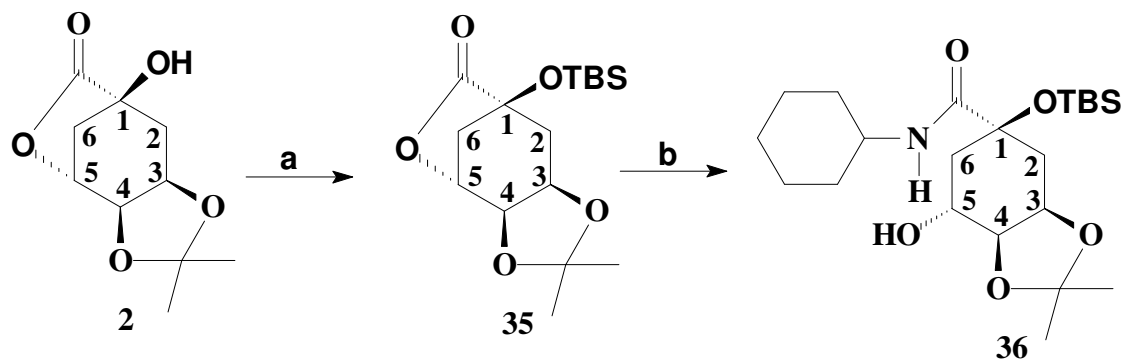
A estrutura do composto **33** foi caracterizada pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{OH} e NH 3376 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O,amida}}$ 1666 cm^{-1} , δ_{NH} 1527 cm^{-1} e $\nu_{\text{S=O}}$ em 1357 e 1176 cm^{-1} . Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios de C3, C4 e C5 em δ 4,44-4,49 (m), 4,10 (dd, $J_{\text{H4/H3}} = 2,2$ e $J_{\text{H4/H5}} = 7,3\text{ Hz}$) e 4,82 (ddd, $J_{\text{H5/H6e}} = 5,8$, $J_{\text{H5/H4}} = 7,3$ e $J_{\text{H5/H6a}} = 13,0\text{ Hz}$), respectivamente. A entrada do grupo tosil foi confirmada pelos sinais de hidrogênio em δ 2,44 (s, CH_3), 7,34 (2d, $J = 8,0\text{ Hz}$, arom.), 7,85 (2d, $J = 8,0\text{ Hz}$, arom.), e pelos sinais de carbono em 21,6 (CH_3), 128,2 e 129,6 (CH, arom.), 133,9 (C_0 , C- CH_3) e 144,6 (C_0 , C- SO_2).

Como a reação de tosilção foi realizada sem sucesso (resumo das etapas-esquema 50), decidiu-se modificar a seqüência.



Esquema 50

Decidiu-se primeiramente, antes da aminólise, proteger a hidroxila em C1 da lactona **2** com o grupo protetor TBS. O grupo TBS foi escolhido por três razões: bons rendimentos obtidos anteriormente, facilidade de remoção, mas, principalmente, por ser inerte às condições propostas para esta rota, pelo menos nessas etapas iniciais. A proteção da hidroxila terciária em **2** com TBS, com formação de **35**, e a aminólise, levando a **36**, foram realizadas como mostrado abaixo (Esquema 51).



a) TBS-OTf, lutidina, CH_2Cl_2 , -78°C , t.a., 8hs, 100%

b) cicloexilamina, M.O. (500W/ 30s - 50W/ 30s), 40min., 90%

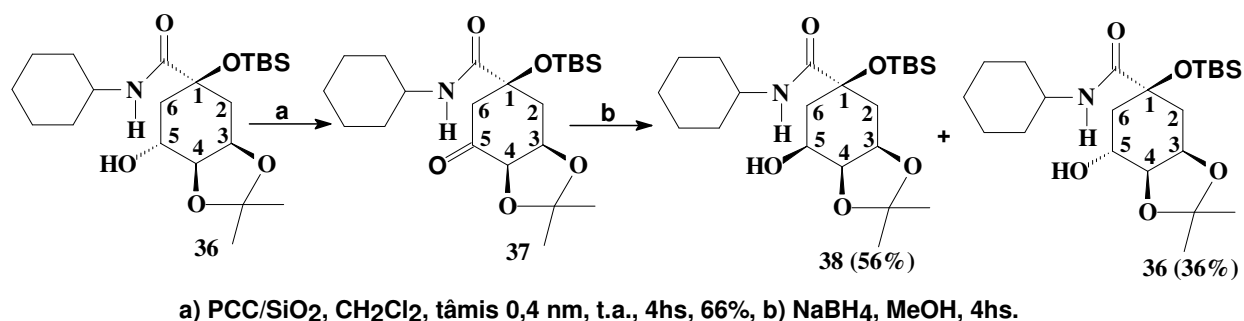
Esquema 51

O composto **35** foi obtido em rendimento quantitativo e sua estrutura foi caracterizada pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, $\nu_{\text{C=O}}$ em 1804 cm^{-1} . Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C2 em δ 2,08 (dd, $J_{\text{H2a/H3}} = 3,0$ e $J_{\text{H2gem.}} = 14,6$ Hz) e 2,45 (ddd, $J_{\text{H2e/H6e}} = 2,3$, $J_{\text{H2e/H3}} = 7,6$ e $J_{\text{H2gem.}} = 14,6$ Hz) e do C6 em δ 2,29 (dddd, $J_{\text{H6e/H4}} = 1,5$, $J_{\text{H6e/H2e}} = 2,3$, $J_{\text{H6e/H5}} = 6,2$ e $J_{\text{H6gem.}} = 11,7$ Hz) e 2,55 (d, $J_{\text{H6gem.}} = 11,7$ Hz), e os hidrogênios do C3, C4 e C5 em δ 4,47 (ddd, $J_{\text{H3/H2a}} = 3,0$, $J_{\text{H3/H4}} = 6,2$ e $J_{\text{H3/H2e}} = 7,6$ Hz), 4,28 (ddd, $J_{\text{H4/H6e}} = 1,5$, $J_{\text{H4/H5}} = 2,3$ e $J_{\text{H4/H3}} = 6,0$ Hz) e 4,65 (dd, $J_{\text{H5/H4}} = 2,3$ e $J_{\text{H5/H6e}} = 6,2$ Hz), respectivamente. A entrada do grupo protetor TBS foi confirmada pelos sinais de hidrogênio em δ 0,14 (s, CH_3), 0,18 (s, CH_3), 0,90 (s, 3 CH_3) e pelos sinais de carbono em δ - 3,00 (CH_3), - 2,88 (CH_3), 18,00 (C_0) e 25,6 (3 CH_3) e também através da desproteção do sinal de C1 ($71,5 \rightarrow 75,7$ ppm).

O composto **36** foi obtido em 90% de rendimento e sua estrutura foi caracterizada pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{OH} e NH 3438 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$ 1645 cm^{-1} e δ_{NH} em 1532 cm^{-1} . Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios do C3, C4 e C5 em δ 4,50 (dt, $J_{\text{H3/H4}} = J_{\text{H3/H2e}} = 5,5$ e $J_{\text{H3/H2a}} = 9,0$ Hz) e 4,08-4,20 (m, H4 e H5), respectivamente. A formação da amida foi confirmada pela presença do sinal de hidrogênio em δ 6,90, referente ao

hidrogênio ligado a um nitrogênio de amida e pela proteção do sinal do hidrogênio e carbono de C5 ($74,9 \rightarrow 67,0$ ppm). Através do espectro de infravermelho nota-se o deslocamento da banda de C=O para uma frequência mais baixa verificando assim a abertura da lactona.

Estas etapas foram realizadas sem problemas, obtendo-se os produtos desejados em ótimos rendimentos. Em seguida, a hidroxiamida **36** foi submetida a uma oxidação e, a seguir, a uma redução sob as mesmas condições reacionais utilizadas anteriormente (Esquema 52).



Esquema 52

O composto **37** foi obtido em rendimento razoável e sua estrutura foi caracterizada pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{NH} 3423 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O, cetona}}$ 1738 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O, amida}}$ 1666 cm^{-1} e δ_{NH} em 1521 cm^{-1} . Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios de C3 e C4 em δ 4,55 (dt, $J_{\text{H3/H4}} = J_{\text{H3/H2e}} = 6,7$ e $J_{\text{H3/H2a}} = 9,0$ Hz) e 4,49 (d, $J_{\text{H4/H3}} = 6,7$ Hz), respectivamente. A oxidação da hidroxila em C5 foi confirmada pela presença do carbono em 200,7 (C=O) e ausência de sinal de hidrogênio no espectro de RMN de ^1H , além da banda de C=O em 1738 cm^{-1} característica de cetona.

O composto **38**, neste caso, foi obtido em rendimento médio, junto ao seu epímero **36**. A estrutura de **38** foi caracterizada pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, $\nu_{\text{OH e NH}}$ 3436 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O, amida}}$ 1677 cm^{-1} e δ_{NH} em 1511 cm^{-1} . Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios de C3, C4 e C5

em δ 4,61 (ddd, $J_{H3/H4} = 5,4$, $J_{H3/H2e} = 7,1$ e $J_{H3/H2a} = 9,1$ Hz), 4,34 (dd, $J_{H4/H5} = 4,8$ e $J_{H4/H3} = 5,4$ Hz) e 4,26 (ddd, $J_{H5/H4} = 4,8$, $J_{H5/H6e} = 4,5$ e $J_{H5/H6a} = 10,0$ Hz), respectivamente.

Observando-se as variações nos valores dos carbonos C3 (72,1 $\rightarrow$ 73,9 ppm), C4 (77,3 $\rightarrow$ 74,9 ppm) e C5 (67,0 $\rightarrow$ 66,4 ppm) das amidas **36** e **38**, observa-se que houve uma mudança mais significativa no caso de C3 (desproteção) e C4 (proteção), e também se verifica-se uma desproteção no sinal de H5 (4,08-4,20 $\rightarrow$ 4,26 ppm).

A inversão da stereoquímica em C5 foi confirmada através do experimento NOE (efeito Overhauser nuclear) (Figura 4), quando apenas o composto **38** apresentou incremento entre os sinais de H3 e H5.

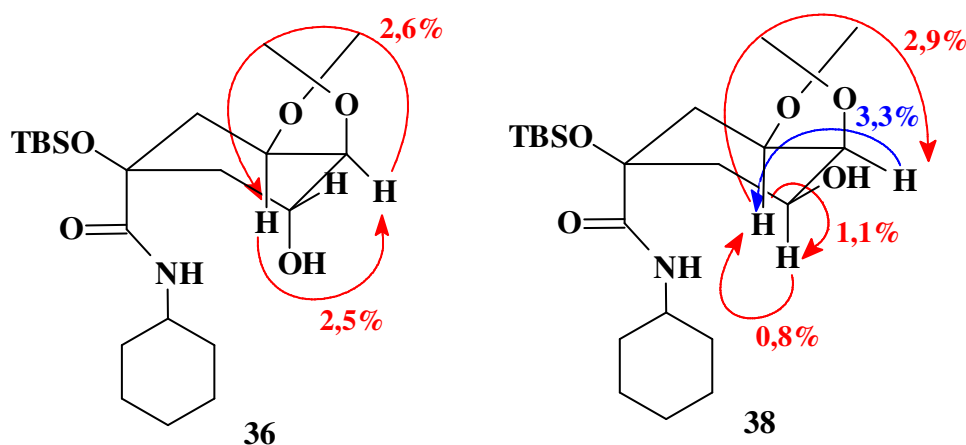
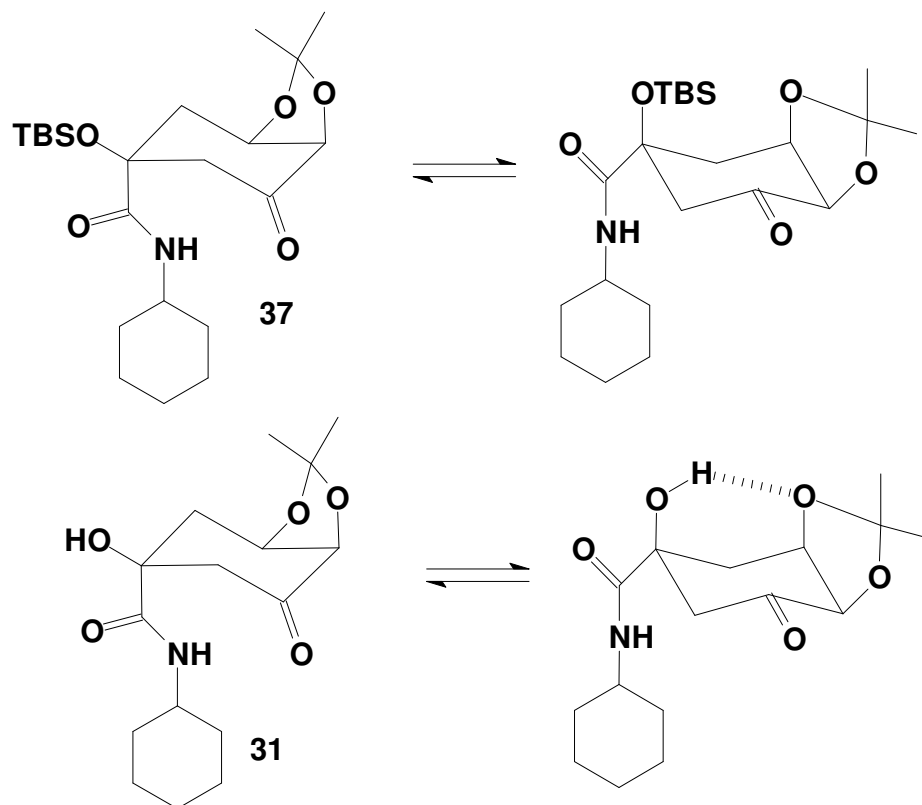


Figura 4: Experimento de NOE para os compostos 36 e 38.

Novamente estas etapas foram realizadas sem problemas, no entanto, na etapa de redução houve, além da formação da amida **38**, que é majoritária (entrada do hidreto pela face menos impedida da molécula), a formação do produto **36** (36%). Esta falta de seletividade é provavelmente devida às conformações que o composto **37** adquire. Aparentemente ele se encontra em equilíbrio conformacional (a hidroxila protegida com TBS em C1 não faz ligação de hidrogênio com o oxigênio do isopropilideno acetal em C3), e nenhuma das faces de sua cetona fica muito impedida para a entrada do hidreto. No caso do composto **31**, como a hidroxila em C1 está livre e faz ligação de hidrogênio com o

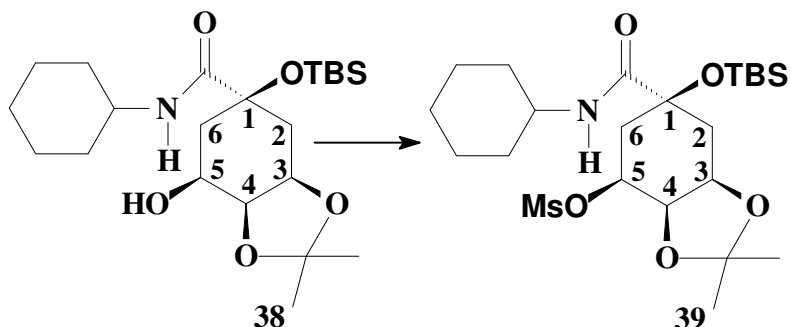
oxigênio do isopropilideno acetal, uma das faces encontra-se mais impedida, possibilitando assim a entrada do hidreto pela outra face preferencialmente (Esquema 53).



Esquema 53

Em seguida a preparação de dois ésteres sulfônicos para a hidroxila em C5 da amida **38** foi testada: tosil^{9a} e mesil⁵⁶. A reação de derivatização com o grupo tosil não ocorreu, talvez devido ao impedimento estérico causado pelo grupo protetor TBS em C1. Já a reação de derivatização com o grupo mesil ocorreu sem problemas, obtendo-se o produto **39** em rendimento quantitativo (Esquema 54).

⁵⁶ a) Yadav, J.S., Mysorekar, S.. *Synthetic Comm.* **1989**, 19, 1057., b) Cushman, M., Jurayj, J. *Synthetic Comm.* **1990**, 20, 1463. c) Lee, H.J.; Ravn, M.M.; Coates, R.M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6155.



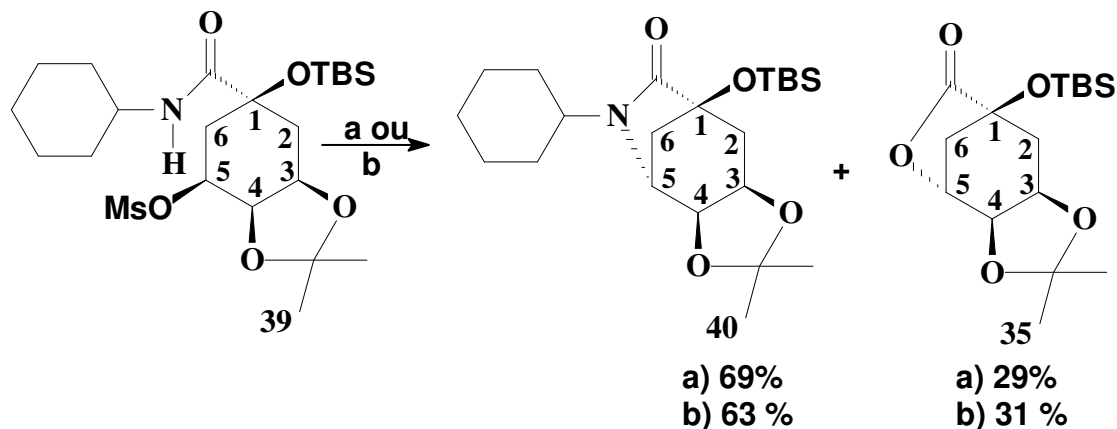
MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C, 30min., 100%.

Esquema 54

O composto **39** foi caracterizado pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, ν_{NH} 3424 cm⁻¹, $\nu_{\text{C=O,amida}}$ 1666 cm⁻¹, δ_{NH} em 1516 cm⁻¹ e $\nu_{\text{S=O}}$ 1356 e 1176 cm⁻¹, RMN¹H e RMN¹³C. Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios de C3, C4 e C5 em δ 4,62 (ddd, $J_{\text{H3/H4}} = 4,5$, $J_{\text{H3/H2e}} = 6,9$ e $J_{\text{H3/H2a}} = 9,0$ Hz), 4,46 (ddl, $J_{\text{H4/H5}} = 4,5$ Hz) e 5,36 (dt, $J_{\text{H5/H4}} = J_{\text{H5/H6e}} = 4,5$ e $J_{\text{H5/H6a}} = 10,7$ Hz), respectivamente. A entrada do grupo mesil foi confirmada pelo sinal de hidrogênio em δ 3,07 (s, CH₃) e pelo sinal de carbono em δ 38,6 (CH₃) do grupo e pela desproteção dos sinais do C5 (66,4 → 75,7 ppm) e do H5 (4,26 → 5,36 ppm).

Então a partir do produto **39**, começaram os testes para a ciclização da lactama e para tal meio básico foi utilizado. A base escolhida não deve ser nucleofílica, para evitar uma reação do tipo S_N2 sobre o carbono C5. Foram testados NaH²⁰ e *t*-BuOK¹⁹ recém sublimado⁵⁷ (Esquema 55). Ambas as reações levaram à ciclização com a formação da lactama **40** em 69% e 63% de rendimento, respectivamente. Houve também um segundo produto isolado em ambos os casos, posteriormente identificado como a lactona **35** (aproximadamente 30% de rendimento).

⁵⁷ Graves, B.B., Vicent Jr, B.F. *Chem. Ind.* **1962**, 2137.



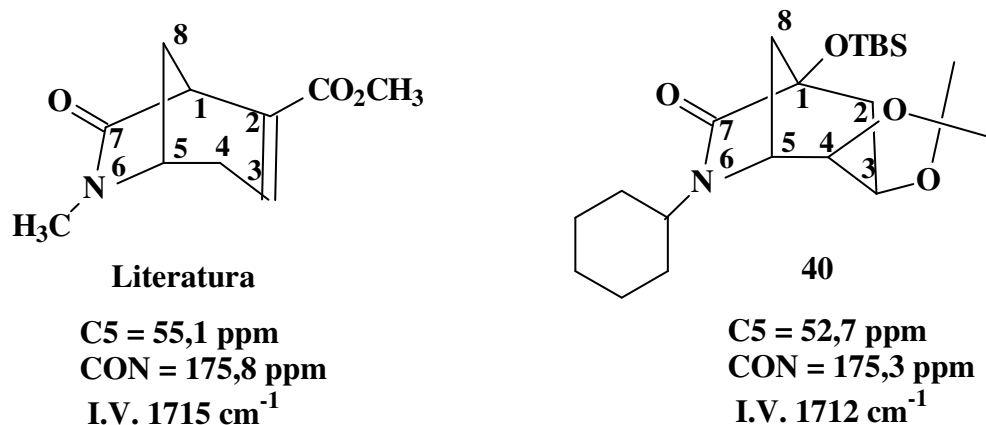
a) NaH, THF, t.t., 19hs, b) t-BuOK, tolueno, 0 °C, 1h.

Esquema 55

A lactama tricíclica **40** foi caracterizada pelos seus dados espectroscópicos de infravermelho, $\nu_{\text{C=O, lactama}}$ 1712 cm^{-1} , RMN¹H e RMN¹³C. Os experimentos de COSY e HSQC permitiram a atribuição correta dos hidrogênios da estrutura. Assim, atribuíram-se os hidrogênios de C3, C4 e C5 em 4,35 (ddd, $J_{\text{H3/H2e}} = 3,8$, $J_{\text{H3/H4}} = 6,5$ e $J_{\text{H3/H2a}} = 7,9\text{ Hz}$, H3), 4,14 (ddl, $J_{\text{H4/H2e}} = 1,4$ e $J_{\text{H4/H3}} = 6,5\text{ Hz}$) e 3,78 (dd, $J_{\text{H5/H6a}} = 3,1$ e $J_{\text{H5/H4}} = 5,6\text{ Hz}$), respectivamente. A ciclização da γ -lactama foi confirmada pela ausência de sinal de δ_{NH} e presença do sinal de $\nu_{\text{C=O}}$ em uma frequência maior comparada ao sinal de uma carbonila de amida no espectro de infravermelho. Além disso, nos espectros de RMN¹H e RMN¹³C, foi observado proteção do sinal de H5 e do sinal de C5 (52,7, carbono cabeça de ponte ligado a nitrogênio) e desblindagem do sinal de carbonila ($173,6 \rightarrow 175,3\text{ ppm}$), confirmando a ciclização da lactama. Os dados de I.V. para C=O da lactama e os valores de carbono para CON e C5 estão muito próximos da estrutura análoga da lactama **40** (Esquema 56).^{58,59}

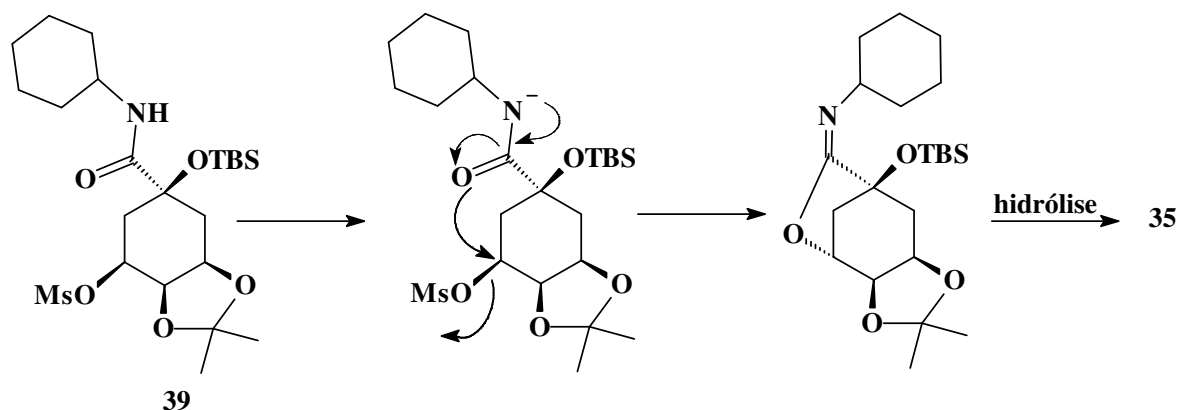
⁵⁸ Quirante, J.; Vila, X.; Bonjoch, J.; Kozikowski, A.P.; Johnson, K.M. Bioorg. & Med. Chem. 2004, 12, 1383.

⁵⁹ A numeração das lactamas a seguir esta de acordo com a numeração dos bicíclis, mas na parte experimental esta de acordo com a numeração do ácido quínico.



Esquema 56

A formação da lactona **35** é proveniente do ataque do oxigênio da carbonila da amida à posição C5, resultando numa lactona após hidrólise do sistema N-cicloexil-imido-lactônico inicialmente formado (Esquema 57).



Esquema 57

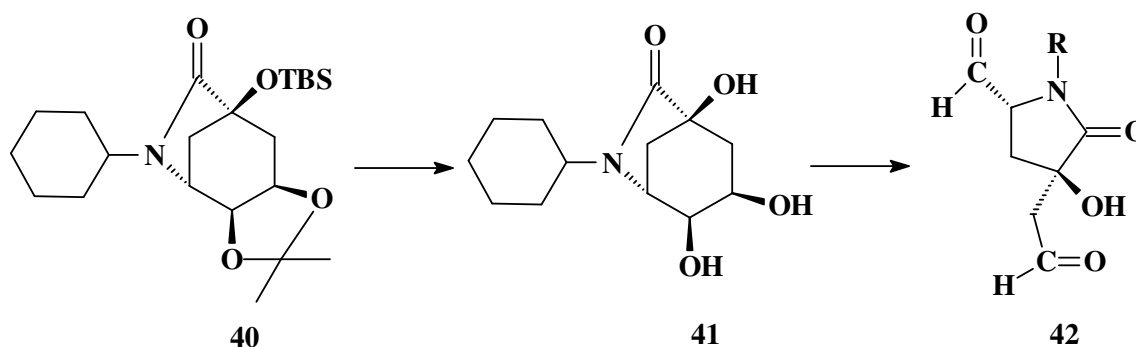
Abaixo encontra-se uma tabela comparativa dos valores de I.V., RMN de ¹H e ¹³C dos compostos **39** e **40** (Tabela 6).

Tabela 6: Comparação dos dados espectroscópicos entre os compostos **39** e **40**.

Dados espectroscópicos	Composto 39	Composto 40
H3	4,62 ppm	4,35 ppm
H4	4,46 ppm	4,14 ppm
H5	5,36 ppm	3,78 ppm
C1	76,9 ppm	76,0 ppm
C3	74,0 ppm	72,6 ppm
C4	73,1 ppm	72,5 ppm
C5	75,7 ppm	52,7 ppm
C-N	47,7 ppm	51,8 ppm
NH	6,66 ppm	-----
C=O	173,6 ppm	175,3 ppm
I.V. $\nu_{C=O}$	1666 cm^{-1}	1712 cm^{-1}
I.V. $\nu_{S=O}$	1356 e 1176 cm^{-1}	-----

Como se pode observar e já foi discutido acima, existem valores na tabela 7 que indicam a formação do sistema lactâmico.

A partir da lactama **40** ainda seriam necessárias algumas etapas para se chegar à lactama monocíclica **42** (Esquema 58), indicada com a estrutura geral **8** no esquema 3 (rota b), na Introdução.

**Esquema 58**

Para a obtenção deste produto, seria necessário a clivagem do isopropilideno acetal e do grupo TBS, obtendo-se o triol **41**, seguida de uma clivagem oxidativa do diol em *cis* entre C3-C4, obtendo-se um derivado lactâmico como **42**.

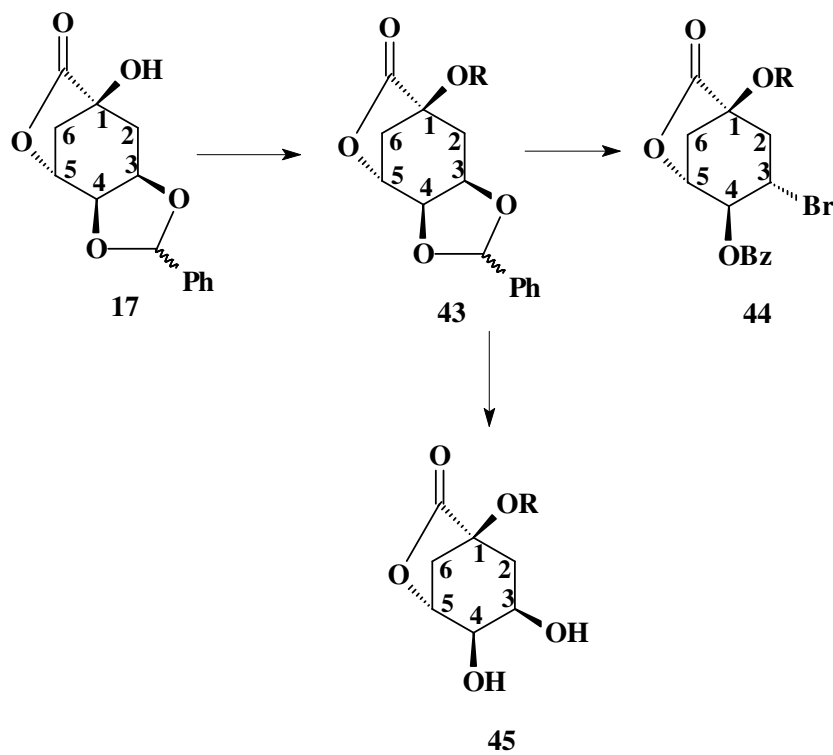
Porém estas duas ultimas etapas não foram feitas, ficando para trabalhos futuros.

CONCLUSÃO

Os estudos efetuados até o momento permitem afirmar que a transformação do sistema ácido quínico em lactamas é bastante viável e a partir dele pode-se concluir:

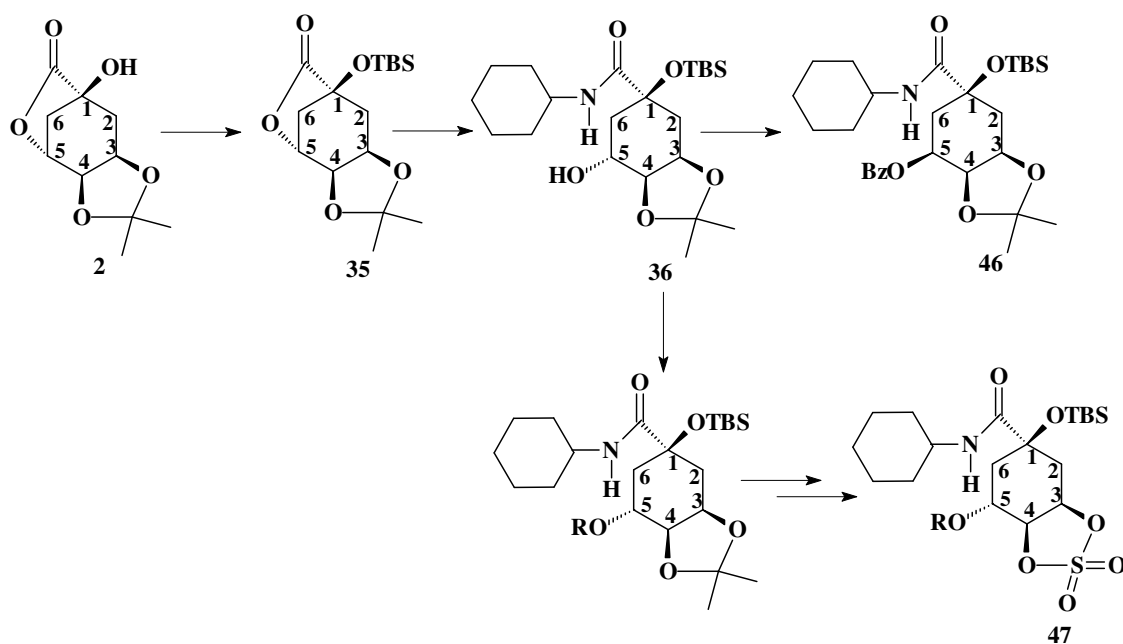
A hidroxila em C1 sem grupo protetor pode influenciar muito em algumas reações, impedindo mesmo algumas seqüências. Esse efeito depende da conformação que a molécula adota, sendo que em alguns casos as interações não ligantes existentes, especialmente ligações de hidrogênio, podem inibir a reação desejada.

A partir da lactona protegida com benzilideno acetal **17** (esquema 33), uma alternativa a se testar para minimizar os problemas na sua reação com NBS, seria a proteção da hidroxila em C1 da lactona **17** obtendo-se um composto como **43**. Em seguida, reação com NBS poderia levar a um composto como **44**, com o grupo R inerte ao NBS. Uma outra alternativa seria a desproteção do benzilideno acetal **43** via uma hidrogenação catalítica obtendo-se o composto **45**, como mostrado abaixo (esquema 59).



Esquema 59

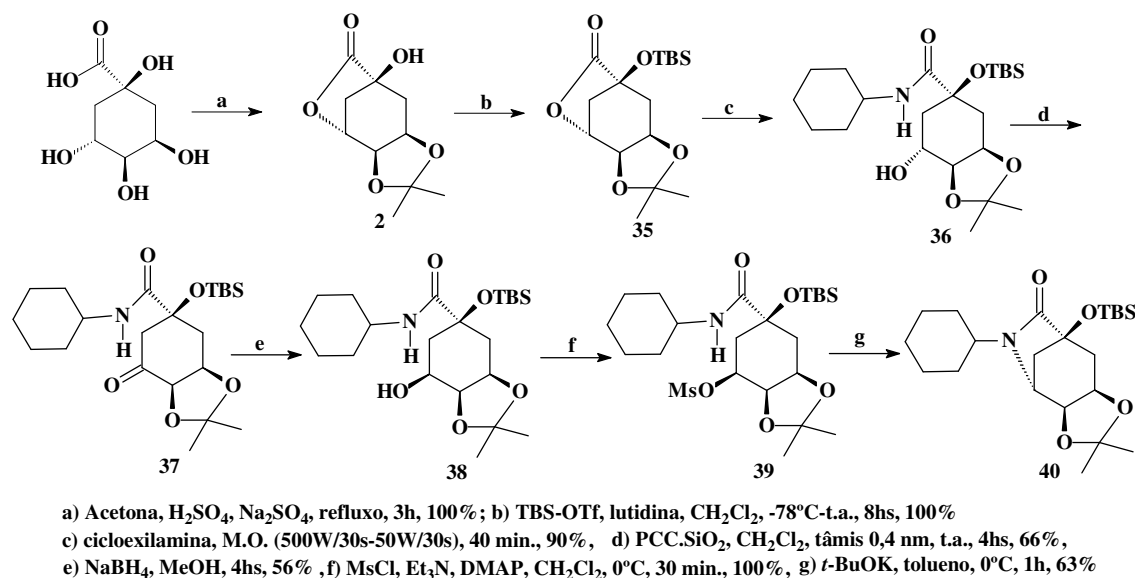
A tentativa da reação de Mitsunobu utilizada para a conversão da hidroamida **3a** em **30** (esquema 45) confirmou a influência da hidroxila em C1 livre, e a proteção desta hidroxila anterior à reação de Mitsunobu seria uma alternativa se testar. Também seria plausível testar a formação do sulfato cíclico com a hidroxila em C1 e C5 protegida com diferentes grupos protetores e após desproteção seletiva do isopropilideno acetal e reação para a formação do sulfato cíclico, obter-se-ia o composto **47** (Esquema 60).



Esquema 60

Com os estudos mostrados nessa dissertação, novas possibilidades foram abertas para a obtenção de lactamas a partir do ácido quínico, e a rota que se mostrou mais viável, segundo nossas propostas sintéticas, foi aquela designada pela rota a (esquema 3-Introdução). Adicionalmente, esta seqüência poderá ser útil, em trabalhos futuros, para a obtenção de derivados de hidroxiprolinas, aminoácidos conformacionalmente restritos, de interesse para estudos de atividade biológica.

Um resumo da rota que forneceu os melhores resultados para a transformação do ácido quínico na lactama de interesse é apresentado no esquema 61.



Esquema 61

Esta seqüência levou a um produto como **40** que permitirá, em trabalhos futuros, testar a formação de derivados γ -lactâmicos monocíclicos e, posteriormente, de derivados da hidroxi-prolina.

Além do fato desta última rota sintética se mostrar relativamente simples, rápida e reprodutível (7 etapas, 21% de rendimento global), atualmente não existe na literatura descrição de lactamas obtidas a partir da ácido quínico.

PARTE EXPERIMENTAL

EXPERIMENTAL

Considerações Gerais

Substratos e solventes

As reações sensíveis à umidade foram conduzidas sob atmosfera de argônio (99,999%). A vidraria foi seca em estufa a 140 °C por um período de 4h e resfriada em dessecador contendo sílica gel com indicador de umidade.

Purificações especiais de reagentes e solventes foram efetuadas segundo Perrin e colaboradores⁶⁰: tetraidrofurano recém destilado foi tratado com sódio e benzofenona e destilado imediatamente antes do uso; tolueno foi destilado, seco com Na⁰ e re-destilado; diclorometano foi seco com cloreto de cálcio, pentóxido de fósforo e destilado; trietilamina, lutidina e piridina foram tratadas com hidróxido de sódio e destiladas; tetraidrofurano foi destilado, seco com Na⁰ e re-destilado; metanol foi destilado a partir de uma mistura de magnésio e iodo e armazenado sob peneira molecular 4 Å; acetona foi tratada com permanganato de potássio e destilada imediatamente antes do uso. Os demais reagentes e solventes foram utilizados após destilações, quando líquidos, ou secagens quando sólidos, com alguns sendo empregados como obtidos de fornecedores, sem previa purificação. Os reagentes *N*-bromosuccinimida, cloreto de tosilato e imidazol foram recristalizados com água, éter etílico e clorofórmio, respectivamente.

Reações em microondas

As reações em microondas foram realizadas em um equipamento MicroSynth da Milestone, operando a 2,5 GHz com duplo magnetron com 1000W de potência pulsada disponível, programas microprocessados com controle de tempo, temperatura (termopar), pressão, agitação magnética e sensores de solventes. Os frascos são de Pyrex com tampa rosqueada e suportam até 6 bar de

⁶⁰ Perrin, D.D.; Armarego, W.I.F.; Perrin, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals* Pergamon Press, 1983, Oxford.

pressão. O equipamento convencional utilizado é da Brastemp, operando a 2,45 GHz, magnetron com até 950W de potência com calibração periódica segundo o seguinte procedimento (fornecido pelo Prof. Dr. Marco Aurélio Zezzi Arruda IQ-UNICAMP):

1. Pesar 1000g de água em béquer de plástico;
2. Medir a temperatura inicial da água (T_i), que deverá estar em torno de 24 °C;
3. Aquecer a primeira amostra por 120 s (100% de potência);
4. Medir a temperatura final da água (T_f) durante os 30 s após terminado o aquecimento;
5. Esfriar até atingir novamente a temperatura ambiente;
6. Repetir as etapas 2-5, para 80, 60, 40 e 20% de potência;
7. Calcular a potência da unidade de microondas: $Pot = (k \cdot cp \cdot m \cdot \Delta t) / t$
Para $m = 1000g$ e $t = 120s$, $Pot (W) = 34,87 \Delta t$, onde:

cp = calor específico da água

m = massa em gramas

$\Delta t = T_f - T_i$

t = tempo de aquecimento

Os frascos usados são de vidro, inseridos em um frasco de Teflon com tampa rosqueada, ou então são ampolas de vidro.

Análises e separações cromatográficas

Na cromatografia em coluna (CC) foi utilizada sílica gel 60 (200-400 mesh) como adsorvente. O acompanhamento reacional foi realizado através de cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando-se cromatofolhas com sílica gel 60 e indicador de fluorescência (UV 254 nm), suportada em placa de alumínio, espessura de 0,2 mm, da *Sorbent*. Para visualização do analito foi utilizada

lâmpada de UV (254 nm) e a seguir um revelador de imersão de sulfato de cério, ácido sulfúrico e molibdato de amônio em água⁶¹ seguido de aquecimento.

Análises de dados físicos e espectroscópicos

Rotação Ótica

As medidas de rotação ótica foram realizadas a 20°C em um polarímetro *PerkinElmer 341* e lidas diretamente a partir da raia D do sódio (589 nm). Também foram feitas análises no equipamento ORD 306-M acoplado ao polarímetro J720 JASCO com lâmpada de xenônio a 16 atm. Os solventes são indicados em cada caso e as concentrações (c) são expressas em g/ 100 mL.

Para a correção de temperatura foi utilizada a seguinte fórmula retirada do Manual de instrução do aparelho Polarímetro automático de rotina (Polamat) da Carl Zeiss Jena:

$$\alpha_t = \alpha_{20} [1 + 0,000143 (t-20)]$$

Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram obtidos com a ajuda de uma placa aquecedora Reichert acoplada à um microscópio, e não foram corrigidos.

Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram adquiridos em um aparelho *Bomen MB-series* com uma resolução de 4 cm⁻¹ utilizando-se pastilhas de KBr anidro ou aplicadas como um filme em uma janela de NaCl. As absorções são expressas em cm⁻¹

⁶¹ A- 1g de sulfato de cério dissolvido em 10 mL de H₂SO₄ concentrado. B – 2,5g de molibdato de amônio dissolvido em 90 mL de H₂O. Juntar soluções A e B.

Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton e de carbono 13 foram obtidos nos seguintes aparelhos: *Varian Gemini 2000* (300 MHz para RMN¹H e 75 MHz para RMN¹³C), *Varian Inova 500* (500 MHz para RMN¹H e 125 MHz para RMN¹³C), Bruker Avance DPX 250 (250 MHz para RMN¹H e 63 MHz para RMN¹³C) e Bruker Avance II 300 (300 MHz para RMN¹H e 75 MHz para RMN¹³C). Os experimentos foram conduzidos a 25 °C. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm tendo clorofórmio (δ = 7,27 e 77,0 para RMN¹H e RMN¹³C, respectivamente) como referência quando o solvente foi CDCl₃ e água (δ = 4,67 e 96,0 (CCl₄) para RMN¹H e RMN¹³C, respectivamente) quando o solvente foi D₂O. Os espectros de RMN¹H são tabulados na ordem: multiplicidade (s, simpleto; d, dubleto; t, tripleto; dd, duplo dubleto; ddl, duplo dubleto largo, ddd, duplo duplo dubleto; dddd, duplo duplo duplo dubleto; dt, duplo tripleto; td, triplo dubleto; q, quarteto; ql, quarteto largo ; sl, sinal largo), número de prótons e constante de acoplamento (Hz). As absorções de RMN¹H e RMN¹³C são tabuladas em ordem crescente de deslocamento químico.

Espectrometria de Massa

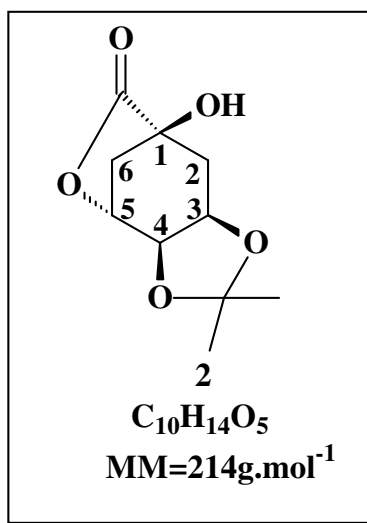
Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho Autospec-Micromass-EBE-Alta Resolução (IE) e também utilizando o equipamento QTOF Waters-Micromass (ES).

Parte Experimental

Preparação da lactona com as hidroxilas em C3 e C4 protegidas com isopropilideno acetal

Preparação do 1S,3R,4R,5R-O-isopropilidenoquinato 2

Em um balão de duas bocas foi aquecida sob refluxo uma mistura de ácido quínico **1** (1,50g, 10,4 mmol), sulfato de sódio anidro (6,0g, 42,2 mmol), 8 gotas de ácido sulfúrico concentrado e 150 mL de acetona previamente destilada. Após o término da reação (2hs, eluente: hexano/ acetato de etila 50%) a mistura reacional foi neutralizada com NaHCO₃ até pH 6-7, e o solvente foi filtrado e evaporado. Em seguida o produto foi diluído em diclorometano e extraído com água; a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi filtrado e evaporado isolando-se **2** como um sólido branco em rendimento quantitativo.



Dados do produto 2

P.f. = 136°C -138 °C; $\alpha_D^{20} = -34^\circ$ (c = 1,3, CHCl₃)

RMN¹H (500MHz, CDCl₃): δ 1,32 e 1,52 (6H, 2s, metilas geminais); 2,16 (1H, dd, $J_{H2a/H3} = 2,8$ e $J_{H2gem.} = 14,6$ Hz, H2a); 2,31 (1H, dddd, $J_{H6e/H4} = 1,5$, $J_{H6e/H2e} = 2,4$, $J_{H6e/H5} = 6,2$ e $J_{H6gem.} = 11,9$ Hz, H6e); 2,37 (1H, ddd, $J_{H2e/H6e} = 2,4$, $J_{H2e/H3} = 7,0$ e $J_{H2gem.} = 14,6$, H2e); 2,63 (1H, d, $J_{H6gem.} = 12,0$ Hz, H6a); 3,29 (1H, s, OH); 4,30 (1H, ddd, $J_{H4/H6e} = 1,5$, $J_{H4/H5} = 2,4$ e $J_{H4/H3} = 7,0$ Hz, H4); 4,49 (1H, td, $J_{H3/H2a} = 2,8$ e $J_{H3/H4} = J_{H3/H2e} = 7,0$ Hz, H3); 4,71 (1H, dd, $J_{H5/H4} = 2,4$ e $J_{H5/H6e} = 6,2$ Hz, H5). (anexo E01)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 24,3 e 27,0 (2CH₃, isop.); 34,3 (CH₂, C6); 38,2 (CH₂, C2); 71,4 (CH, C3); 71,5 (C₀, C1); 72,1 (CH, C4); 75,8 (CH, C5); 109,8 (C₀, isop.); 178,8 (C₀, C=O lactona). (anexo E01)

COSY (anexo E02)

IV(pastilha): 3433 cm⁻¹, ν_{OH} ; 1777 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$; 1459 e 1387 cm⁻¹, δ_{CH_3} (anexo E03)

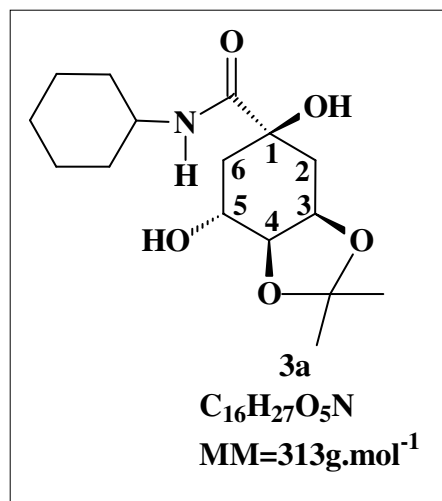
EM (IE): m/z encontrado 214.08412; m/z calculado para **2** 214.2156

Aminólise da lactona

Preparação do (1S,3R,4S,5R)-1-cicloexilamida-1,5-diidroxí-3,4-O-isopropilideno cicloexano 3^a

Em um frasco de Pyrex foram adicionados 0,10g (0,47 mmol) da lactona **2** e 2,0 mL (17,5 mmol) de cicloexilamina previamente destilada, este foi conectado a um sensor de temperatura e foi irradiado durante 30 min. a 500W em equipamento microondas MicroSynth, com intervalos de 30s com potência próxima de 50W.

Ao término da reação (30 min., eluente: hexano/ acetato de etila 50%) a mistura reacional foi diluída em CH₂Cl₂ e lavada com uma solução de HCl 0.5M gelado, seguido de solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi filtrado e evaporado. Após purificação por coluna cromatográfica (hexano/ acetato 20-40%) obteve-se **3a** como um sólido branco em 90% de rendimento (0,13 g).



Dados do produto 3a

P.f. = 114°C -116 °C; $\alpha_D^{20} = -20^\circ$ (c = 1,2, $CHCl_3$).

RMN¹H (500MHz, $CDCl_3$): δ 1,36 e 1,52 (6H, 2s, metilas geminais); 1,10 -1,8 (10H, m, cicloexil); 2,02 (1H, dd, $J_{H6a/H5} = 2,6$ e $J_{H6gem.} = 15,0$ Hz, H6a); 2,05 (1H, dd, $J_{H2a/H3} = 3,0$ e $J_{H2gem.} = 15,6$ Hz, H2a); 2,28 (1H, ddd, $J_{H6e/H4} = 1,5$, $J_{H6e/H5} = 5,0$ e $J_{H6gem.} = 15,0$ Hz, H6e); 2,44 (1H, dd, $J_{H2e/H6e} = 2,3$ e $J_{H2gem.} = 15,6$ Hz, H2e); 3,35 (1H, s, OH); 3,66-3,79 (1H, m, CHN, cicloexil); 3,79-3,85 (1H, m, H5); 4,18 (1H, ddd, $J_{H4/H6e} = 1,5$, $J_{H4/H5} = 2,3$ e $J_{H4/H3} = 7,0$ Hz, H4); 4,60 (1H, dt, $J_{H3/H2a} = J_{H3/H2e} = 3,0$ e $J_{H3/H4} = 7,0$ Hz, H3); 5,00 (1H, d, $J = 4,0$ Hz, OH sec.); 6,88 (1H, d, $J = 7,3$ Hz, NH). (*anexo E04*)

RMN¹³C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 24,3 e 27,0 (2 CH_3 , isop.); 24,8; 25,5; 32,8; 32,9 (5 CH_2 , cicloexil); 34,4 (CH_2 , C2); 36,9 (CH_2 , C6); 48,3 (CHN, cicloexil); 65,7 (CH, C5); 71,9 (CH, C3); 72,5 (C_0 , C1); 75,7 (CH, C4); 108,5 (C_0 , isop.); 175,4 (C_0 , C=O amida). (*anexo E04*)

COSY e HSQC (*anexo E05 e E06*)

IV(pastilha): 3436, 3415 e 3290 cm^{-1} , ν_{OH} e ν_{NH} ; 2934 e 2855 cm^{-1} , ν_{CH} , 1664 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$ amida; 1514 cm^{-1} , δ_{NH} . (*anexo E07*)

EM (IE): m/z encontrado 313,18892; m/z calculado para **3a** 313.3913

Preparação do (1S,3R,4S,5R)-1-fenilamida-1,5-diidroxi-3,4-O-isopropilideno cicloexano **3b**

Método A

Em um frasco de Pyrex foram adicionados 0,43g (2,0 mmol) da lactona **2** e 4,0 mL (34,8 mmol) de anilina previamente destilada, este foi conectado a um sensor de temperatura e o frasco foi irradiado durante 65min. à 500W em equipamento microondas MicroSynth, com intervalos de 30s com potência próxima de 100W.

Ao término da reação (65min., eluente: hexano/ acetato de etila 50%) a mistura reacional foi diluída em CH₂Cl₂ e lavada com uma solução de HCl 0.5M gelado, seguido de solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi filtrado e evaporado. Após purificação por coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 50-70%) obteve-se **3b** como um sólido branco em 5% de rendimento (7,3mg).

Método B e C

Em um frasco de Pyrex foram adicionados 0,03g (0,23 mmol) de AlCl₃, 0,02 mL (0,23 mmol) de anilina e 2,0 mL de tolueno. Após 10 min. de agitação a 40°C foram adicionados lentamente 0,05 g (0,23 mmol) de **2** e o frasco foi irradiado a 40°C no equipamento microondas MicroSynth.

Ao término da reação (42 min., eluente: hexano/ acetato de etila 50%) a mistura reacional foi diluída em CH₂Cl₂ e lavada com uma solução de HCl 0.5M gelado, seguido de solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. Após purificação por placa preparativa (hexano/acetato de etila 50%) obteve-se **3b** como um sólido branco em 23% de rendimento (0,01g). O método C é idêntico só mudando a ordem de adição dos reagentes (anilina por último) e temperatura foi variada de 50-130°C (8% de rendimento).

Método D:

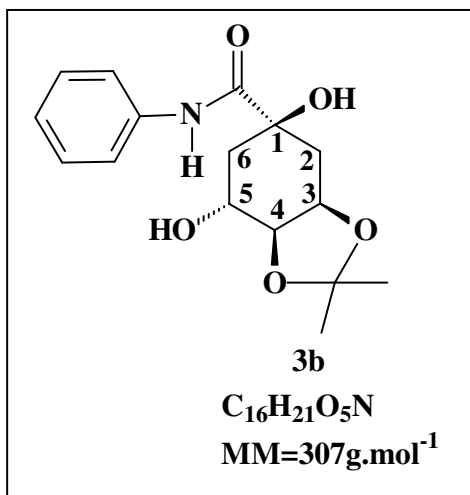
Em um balão foram adicionados 0,04g (0,31 mmol) de AlCl_3 e 0,23 mL de tolueno sob atmosfera de argônio. Então anilina 0,09 mL (0,9 mmol) foi adicionada gota a gota durante 5 min. à 35°C e a resultante solução foi agitada durante 1 hora. Então 0,10 g (0,47 mmol) de lactona **2** foi adicionado a reação. Após 4 dias, a mistura reacional foi diluída em CH_2Cl_2 e lavada com uma solução de HCl 0.5M gelado, seguido de solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, e o solvente foi filtrado e evaporado. Após purificação por coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 50-70%) obteve-se **3b** como um sólido branco em 13% de rendimento (16,1mg).

Método E:

Em um frasco de Pyrex foram adicionados 0,04 g (0,32 mmol) de AlCl_3 e sob atmosfera de argônio 2,0ml de clorobenzeno. Em seguida 0,18 mL (1,9 mmol) de anilina previamente destilada foi adicionada lentamente gota a gota resultando em uma solução branca que permaneceu sob agitação durante uma hora a 45°C.

Após este período foi adicionada lentamente a mistura reacional uma solução de **2** em clorobenzeno (0,10 g; 0,46 mmol em 1,0 mL de clorobenzeno) resultando em uma solução de aspecto leitoso. Então o frasco foi irradiado durante 90min. de 130-190°C no equipamento microondas MicroSynth.

Como esta reação não é completa, após este tempo o solvente foi evaporado e a massa resultante foi purificada por placa preparativa (hexano/acetato de etila 50%) resultando em **3b** como um sólido branco em 8% de rendimento (10,2 mg).



Dados do produto **3b**

P.f. = 146°C -147 °C; $\alpha_D^{20} = -18^\circ$ (c = 1,9 $CHCl_3$).

RMN¹H (500MHz, $CDCl_3$): δ 1,39 e 1,56 (6H, 2s, metilas geminais); 2,14 (1H, dd, $J_{H6a/H5} = 3,0$ e $J_{H6gem.} = 15,0$ Hz, H6a); 2,23 (1H, dd, $J_{H2e/H3} = 3,0$ e $J_{H2gem.} = 15,7$ Hz, H2e); 2,36 (1H, ddd, $J_{H6e/H4} = 1,4$, $J_{H6e/H5} = 6,0$ e $J_{H6gem.} = 15,0$ Hz, H6e); 2,55 (1H, dd, $J_{H2a/H3} = 3,0$ e $J_{H2gem.} = 15,7$ Hz, H2a); 3,72 (1H, s, OH); 3,89 - 3,93 (1H, m, H5); 4,20 (1H, ddd, $J_{H4/H6e} = 1,4$, $J_{H4/H5} = 3,4$ e $J_{H4/H3} = 6,0$ Hz, H4); 4,37 (1H, d, $J = 3,7$ Hz, OH sec.); 4,66 (1H, dt, $J_{H3/H2e} = J_{H3/H2a} = 3,0$ e $J_{H3/H4} = 6,0$ Hz, H3); 7,16 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, arom.); 7,36 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, arom.); 7,59 (2H, d, $J = 7,6$ Hz, arom.); 8,80 (1H, sl, NH). (*anexo E08*)

RMN¹³C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 24,4 e 27,1 (2 CH_3 , isop.); 34,3 (CH_2 , C2); 37,2 (CH_2 , C6); 66,0 (CH, C5); 72,2 (CH, C3); 73,3 (C_0 , C1); 76,1 (CH, C4); 108,8 (C_0 , isop.); 119,9; 124,9 e 129,1 (5 CH, arom.); 136,8 (C_0 , arom.); 174,5 (C_0 , C=O amida). (*anexo E08*)

COSY e HSQC (*anexo E09 e E10*)

IV(pastilha): 3454 e 3356 cm^{-1} , ν_{OH} e ν_{NH} ; 2931 cm^{-1} , ν_{CH} , 1670 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$; 1602 cm^{-1} , $\nu_{C=C}$ (arom.), 1524 cm^{-1} , δ_{NH} . (*anexo E11*)

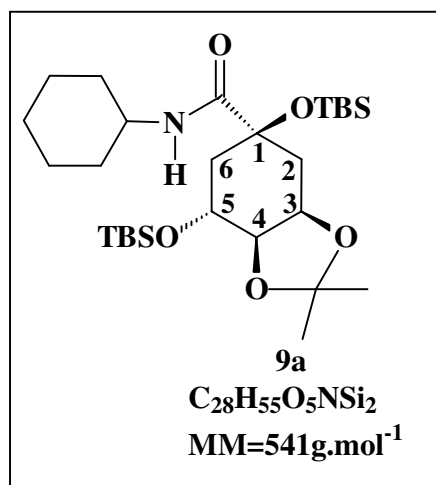
EM (IE): m/z encontrado 307.14197; m/z calculado para **3b** 307.3439

Proteção das hidroxilas em C1 e C5

Preparação do (1S,3R,4R,5R)-1-cicloexilamida -1,5-di-t-butildimetilsililoxi-3,4-O-isopropilideno cicloexano **9a**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 0,10 g (0,32 mmol) da amida **3a** e 2,0 mL de CH₂Cl₂ anidro sob atmosfera de argônio. Em seguida, com agitação, abaixou-se a temperatura para -78 °C e foram adicionados 0,22 mL (1,92 mmol) de lutidina e 0,22 mL (0,96 mmol) de TBDMS-OTf. Então o meio reacional foi submetido a um aumento de temperatura de forma natural até a t.a. e a reação continuou sob atmosfera de argônio.

Após o término da reação (20 min., hexano/ acetato de etila 50%) solução saturada de NH₄Cl foi adicionada ao meio reacional, a fase aquosa foi lavada com CH₂Cl₂ e as fases orgânicas foram agrupadas e lavadas com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. Após filtração em coluna (hexano/ acetato de etila 30%) obteve-se o composto **9a**, um óleo amarelado, em rendimento quantitativo (0,17 g).



Dados do produto 9a

$\alpha_D^{20} = -20^\circ$ ($c = 1,6$, CHCl_3).

RMN¹H (500MHz, CDCl_3): δ 0,10; 0,13; 0,16 e 0,21 (12H, 4s, TBS); 0,90 e 0,94 (18H, 2s, *t*-butil); 1,32 e 1,47 (6H, 2s, metilas geminais); 1,00 -2,10 (13H, 10 cicloexil, H2a, H6a e H6e); 2,24 (1H, dd, $J_{\text{H2e/H3}} = 5,8$ e $J_{\text{H2gem.}} = 13,0$ Hz, H2e); 3,60-3,72 (1H, m, CHN); 3,92-4,04 (2H, m, H4 e H5); 4,50-4,58 (1H, m, H3); 6,52 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, NH). (*anexo E12*)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ -4,70; -4,12; -2,47 e -2,20 (4CH₃, *t*-butil); 18,2 e 18,3 (2C₀, *t*-butil); 25,9 e 26,0 (2CH₃, *t*-butil); 24,9 (CH₂, C2); 25,5 (CH₂, C6); 25,8 e 27,7 (2CH₃, isop.); 33,1; 33,2; 38,1 e 42,2 (5CH₂, cicloexil); 48,0 (CH, CHN); 70,5 (CH, C5); 72,7 (CH, C3); 76,7 (C₀, C1); 80,8 (CH, C4); 108,2 (C₀, isop.); 174,8 (C₀, C=O amida). (*anexo E12*)

COSY e HSQC (*anexo E13 e E14*)

IV(filme): 3438 cm^{-1} , ν_{NH} ; 2933 e 2856 cm^{-1} , ν_{CH} ; 1681 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$; 1511 cm^{-1} , δ_{NH} . (*anexo E15*)

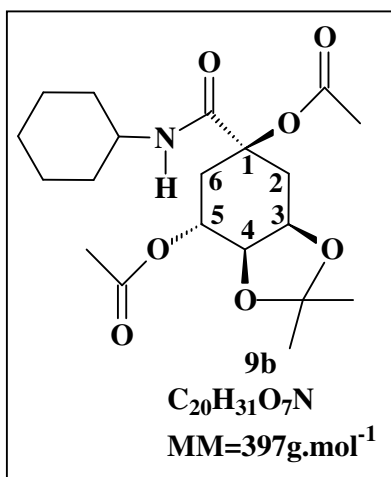
EM (ES): m/z encontrado 541.3697; m/z calculado para **9a** 541.9165

Preparação do (1S,3R,4R,5R)-1,5-diacetil-1-cicloexilamida-3,4-O-isopropilideno cicloexano 9b

Em um frasco de Pyrex foram dissolvidos 0,79 g (2,5 mmol) do composto **3a** em 4,0 mL (0,05 mmol, 20eq.) de piridina e uma ponta de espátula de DMAP. A solução foi resfriada em banho de gelo/ água sob agitação e, após este período, foram adicionados gota a gota 0,60 mL (0,05 mmol; 20 eq.) de anidrido acético.

O sistema foi aquecido em potência próxima de 300 W por 10 min. em equipamento microondas MicroSynth, com intervalos de 30s com potência próxima de 10-50W a cada 30s de aquecimento. Após o término da reação (10 min., hexano/ acetato de etila 50%) a mistura reacional foi diluída em CH_2Cl_2 e lavada com solução de HCl gelado, solução de CuSO_4 , solução de NaHCO_3 e com H_2O . O solvente orgânico foi seco sobre Na_2SO_4 anidro, filtrado e evaporado.

O produto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 50%) obtendo-se o composto **9b**, um sólido branco, em 72% de rendimento (0,72g).



Dados do produto **9b**

P.f. = 63°C - 65 °C

RMN¹H (300MHz, CDCl₃): δ 1,32 e 1,49 (6H, 2s, metilas geminais); 2,06 e 2,10 (6H, metilas dos acetatos), 1,00 - 2,02 (11H, m, cicloexil e H2a); 2,25 (1H, ddd, $J_{H2e/H6e} = 2,6$, $J_{H2e/H3} = 4,4$ e $J_{H2gem.} = 13,5$ Hz, H2e); 2,42 (1H, dd, $J_{H6a/H5} = 4,4$ e $J_{H6gem.} = 16,6$ Hz, H6a); 2,95 (1H, dt, $J_{H6e/H5} = J_{H6e/H2e} = 2,6$ e $J_{H6gem.} = 16,6$ Hz, H6e); 3,60-3,76 (1H, m, CHN, cicloexil); 4,05 (1H, dd, $J_{H4/H3} = 5,5$ e $J_{H4/H5} = 7,8$ Hz, H4); 4,38-4,45 (1H, m, H3), 5,22 (1H, m, H5); 5,70 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, NH). (*anexo E16*)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 21,1 e 21,6 (2CH₃, acetato), 25,7 e 28,1 (2CH₃, isop.); 24,5; 24,7; 25,4; 29,0; 32,7; 32,8 e 36,3 (7 CH₂, cicloexil, C2 e C6); 48,2 (CHN, cicloexil); 70,9 (CH, C3); 73,1 (CH, C4); 76,5 (CH, C5); 81,1 (C₀, C1); 109,9 (C₀, isop.); 169,4 e 169,8 (C₀, dos acetatos); 170,4 (C₀, C=O amida). (*anexo E16*)

IV(pastilha): 3392 cm⁻¹, ν_{NH} ; 2933 e 2861 cm⁻¹, ν_{CH} , 1748 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, acetato, 1655 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, amida; 1537 cm⁻¹, δ_{NH} . (*anexo E18*)

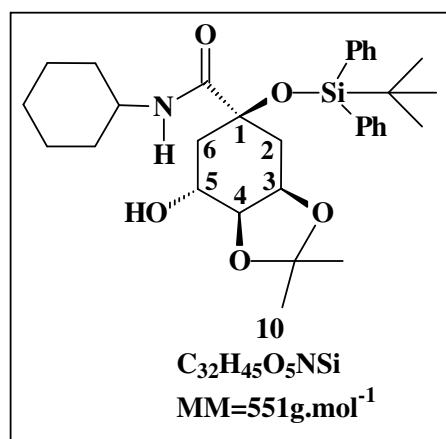
EM (IE): 397.21005 (massa molecular)

Proteção com TBDPSiCl

Imidazol (0,14g, 2,11mmol) foi adicionado a uma solução de amida **3a** (0,10g, 0,32 mmol) em 2,0mL de DMF sob atmosfera de argônio. A temperatura da reação foi abaixada a 0°C com banho de gelo e em seguida, TBDPSiCl (0,30mL, 1,06mmol) foi adicionado a reação e esta permaneceu 10min. sob agitação a 0°C e depois a t.a. durante 30min. resultando em uma solução rosada.

Após o término da reação (30min., hexano/acetato de etila 50%), a mistura reacional foi concentrada e purificada por placa preparativa (hexano/acetato de etila 20%) resultando no produto **10**, **11**, **9c** e **12** em 12% (22,4mg), 36% (65,3mg), 9,0% (21,8mg) e 9,0% (23,2mg), respectivamente.

(1S,3R,4S,5R)-1-cicloexilamida-5-hidroxi-3,4-O-isopropilideno-1-t-butildifenilsililoxi
cicloexano 10



Dados do produto 10

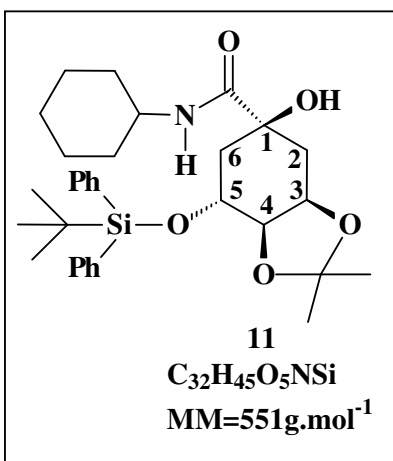
RMN¹H (300MHz, CDCl₃): δ 1,08 (9H, s, *t*-butil), 1,08 e 1,23 (6H, 2s, metilas geminais); 1,00 -2,20 (14H, m, 10H cicloexil, H2a, H2e, H6a e H6e); 3,60-3,64 (1H, m, H5), 3,64-3,81 (1H, m, CHN); 4,03 (1H, dd, $J_{H4/H5} = 3,3$ e $J_{H4/H3} = 6,0$ Hz, H4); 4,43 (1H, dt, $J_{H3/H4} = J_{H3/H2e} = 6,0$ e $J_{H3/H2a} = 10,0$ Hz, H3); 4,80 (1H, d, $J = 10,0$ Hz, OH sec.), 7,22 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, NH), 7,32-7,50 e 7,62-7,72 (10H, m, arom.).
(*anexo E19*)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,4 (C₀, *t*-butil), 25,7 e 27,9 (2CH₃, isop.); 24,6 e 25,4 (2CH₂, C2 e C6), 27,1 (3CH₃, *t*-butil), 24,6; 32,7; 32,8; 39,1 e 39,9 (5 CH₂, cicloexil); 48,1 (CH, CHN); 67,5 (CH, C5); 72,1 (CH, C3); 77,6 (CH, C4); 78,5 (C₀, C1); 108,0 (C₀, isop.); 128,0; 128,1; 130,2; 130,3; 135,7; 135,8 (10CH, arom.), 133,3 e 133,5 (2C₀, arom.), 176,0 (C₀, C=O amida). (*anexo E19*)

COSY (*anexo E20*)

IV(pastilha): 3416 cm⁻¹, ν_{OH} e NH ; 2933 e 2858 cm⁻¹, ν_{CH} , 1648 cm⁻¹, ν_{C=O}; 1519 cm⁻¹, δ_{NH}, 1428 e 1371 cm⁻¹, δ_{CH}, *t*-butil. (*anexo E21*)

(1*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-1-cicloexilamida-1-hidroxi-3,4-*O*-isopropilideno-5-*t*-butildifenilsililoxicicloexano 11



Dados do produto 11

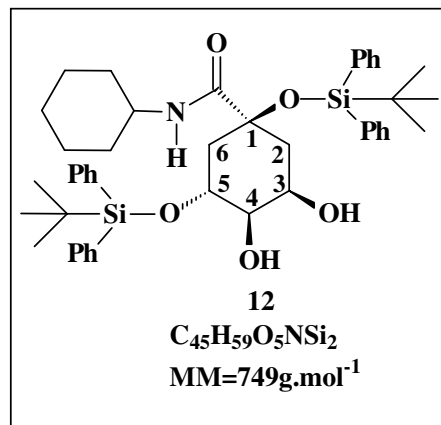
RMN¹H (300MHz, CDCl₃): δ 1,07 (9H, s, *t*-butil), 1,07 e 1,03 (6H, 2s, isop.); 1,10-2,08 (13H, m, 10H cicloexil, H6a, H2e e H2a); 2,36 (1H, dd, J_{H6e/H5} = 4,0 e J_{H6gem.} = 15,7 Hz, H6e); 3,55 (1H, s, OH terc.); 3,60-3,73 (1H, m, CHN); 4,02-4,16 (2H, m, H4 e H5); 4,42-4,46 (1H, m, H3); 6,75 (1H, d, J = 4,0 Hz, NH), 7,31-7,45 (6H, m, arom.); 7,65 e 7,75 (4H, 2 dd, J = 1,6 e 7,7 Hz, arom.) (*anexo E22*)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,2 (C₀, terc-butil), 24,7 e 25,5 (2CH₂, C2 e C6); 26,1 e 27,8 (2CH₃, isop.), 24,7; 32,9; 33,0; 33,8 e 40,2 (5 CH₂, cicloexil); 26,9 (3CH₃, terc-butil); 47,5 (CHN, cicloexil); 71,0 (CH, C3); 75,1 (CH, C4); 75,5 (C₀, C1); 80,8 (CH, C5); 108,8 (C₀, isop.); 127,4; 127,5; 129,5; 129,6; 135,9; 136,3 (10CH, arom.), 133,5 e 134,5 (2C₀, arom.), 172,8 (C₀, C=O amida). (*anexo E22*)

COSY (*anexo E23*)

IV(pastilha): 3410 cm⁻¹, ν_{OH} e NH ; 2932 e 2855 cm⁻¹, ν_{CH}; 1663 cm⁻¹, ν_{C=O} ; 1521 cm⁻¹, δ_{NH}, 1428 e 1369 cm⁻¹, δ_{CH}, *t*-butil. (*anexo E24*)

(1*S*,3*R*,4*R*,5*R*) -1-cicloexilamida-3,4-diidroxi-1,5-d-*t*-butildifenilsililoxicicloexano 12



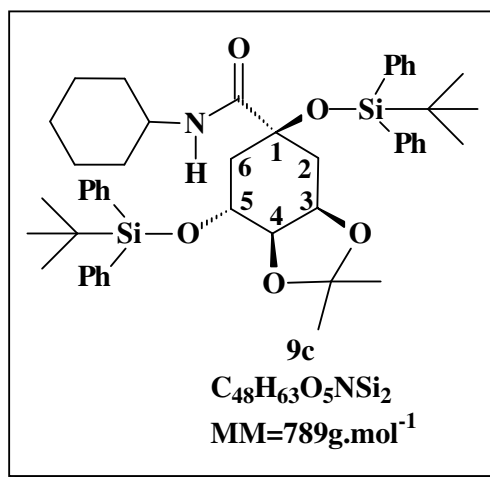
Dados do produto 12

RMN¹H (300MHz, CDCl₃): δ 1,09 (9H, s, *t*-butil), 1,09 e 2,20 (14H, m, 10H cicloexil, H6a, H6e H2e e H2a); 3,58-3,72 (2H, m, CHN e, H5); 4,08-4,25 (3H, m, H3, H4 e OH); 6,82 (1H, d, J = 8,0 Hz, NH), 7,39-7,44 e 7,66-7,73 (20H, m, arom.). (*anexo E25*)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19,3 e 26,5 (2C₀, *t*-butil), 24,7 e 25,5 (2CH₂, C2 e C6); 24,7; 32,8; 32,9; 36,5 e 41,6 (5 CH₂, cicloexil); 27,0 (6CH₃, *t*-butil); 47,7 (CH, CHN); 70,2 (CH, C3); 71,1 (CH, C4); 76,3 (CH, C5); 77,4 (C₀, C1); 127,8; 127,9; 129,9; 130,0; 134,8; 135,6 e 135,8 (10CH, arom.); 127,6; 129,6; 133,3 e 133,7 (4C₀, arom.), 172,8 (C₀, C=O amida). (*anexo E25*)

COSY (*anexo E26*)

(1S,3R,4R,5R)-1-cicloexilamida-3,4-isopropilideno-1,5-di-*t*-butildifenilsiloxicicloexano 9c



Dados do produto 9c

RMN¹H (300MHz, CDCl₃): δ 0,92 e 1,00 (18H, 2s, terc-butil), 1,10 e 1,16 (6H, 2s, isop.); 1,00-2,20 (14H, m, 10H cicloexil, H6a, H6e H2e e H2a); 3,60-3,80 (2H, m, CHN e H5); 4,09 (1H, t, J_{H4/H5} = 7,3 Hz, H4); 4,48 (1H, dt, J_{H3/H4} = J_{H3/H2e} = 7,3 e J_{H3/H2a} = 10,2 Hz, H3); 6,71 (1H, d, J = 8,0 Hz, NH), 7,14-7,50 (14H, m, arom.); 7,65 e 7,73 (6H, 2dd, J = 1,3 e J = 7,7 Hz, arom.). (*anexo E27*)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 18,3 (C₀, *t*-butil), 24,8 e 25,5 (2CH₂, C2 e C6); 26,6 e 26,8 (2CH₃, isop.), 24,8; 32,9; 38,0 e 42,9 (5 CH₂, cicloexil); 26,8 e 27,0 (6CH₃, *t*-butil); 48,0 (CH,CHN); 71,4 (CH, C3); 72,2 (CH, C4); 77,8 (C₀, C1); 80,1 (CH, C5); 107,9 (C₀, isop.); 127,2; 127,3; 127,6; 127,7; 129,2; 129,3; 129,6; 129,8; 129,9; 134,7; 135,5; 135,8 e 136,2 (20CH, arom.), 133,3; 133,4; 133,8 e 135,1 (4C₀, arom.), 174,8 (C₀, C=O amida). (*anexo E27*)

COSY (*anexo E28*)

Desproteção do isopropilideno acetal do composto 9a

Preparação do (1S,3R,5R) -1-cicloexilamida -1,3,4,5-tetraidroxícicloexano 14

Método A: Desproteção com ácido acético 75%

Em um frasco de teflon foram adicionados 0,12 g (0,22 mmol) do álcool sililado **9a** e 10 mL de uma solução de ácido acético 75%. O sistema foi aquecido sob energia do microondas MicroSynth, com temperatura de 90°C e potência variável durante 10 min. Após o término da reação (10 min., hexano/ acetato de etila 50%) o solvente foi evaporado e o produto purificado em coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 40%-acetato) obtendo o produto **14**, um sólido branco em 78% de rendimento (0,05 g).

Método B: Desproteção com ácido acético 50%

Em um balão de 25 mL foram adicionados 0,05g (0,10 mmol) de álcool sililado **9a** e 5,0 mL de solução de ácido acético 50% sob condições de refluxo (80°C). Após o término da reação (20 min., hexano/ acetato de etila 50%) o solvente foi evaporado e o produto purificado em coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 80%) resultando no produto de desproteção total **14** em 35% de rendimento (8,0 mg).

Método C: Desproteção com ácido acético 20%

Em um balão de 25 mL foram adicionados 0,10g (0,19 mmol) de álcool sililado **9a** e 5,0 mL de solução de ácido acético 20% a t.a. sob agitação magnética. Após 2 dias em agitação o solvente foi evaporado sob nitrogênio obtendo-se o produto de desproteção total **14**, não recuperado.

Método D: Desproteção com PPh_3 e CBr_4

Em um balão de 25 mL foram adicionados 0,05g (0,09 mmol) do álcool sililado **9a**, 0,06g (0,18 mmol) de CBr_4 e 1,0mL de CH_2Cl_2 anidro a 0°C sob atmosfera de argônio. Em seguida foi adicionada uma solução de PPh_3 (0,05g; 0,18mmol em 1,0mL de CH_2Cl_2) gota a gota à mistura reacional resultando em uma solução transparente.

Após o término da reação (48hs, hexano/ acetato de etila 20%) a mistura reacional foi filtrada em sílica para a remoção do óxido de trifenilfosfina e após concentração do solvente, o produto foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 20%) resultando no mesmo produto **14**, não recuperado.

Método E: Desproteção com $HClO_4/SiO_2$

Preparação do reagente:

Em um erlenmeyer de 250mL foram adicionados 0,12mL de solução de $HClO_4$ 70% a uma suspensão de 4,0g de sílica gel (200-400mesh) em 40mL de EtOH enquanto agitava.

Em seguida, a mistura foi concentrada no rotaevaporador e o resíduo obtido foi aquecido por 6hs à 100°C sob vácuo com agitação magnética obtendo-se $HClO_4/SiO_2$ como um pó marrom claro.

Reação:

Em um balão de 10mL foram adicionados 102,6g (0,19mmol) do álcool sililado **9a** e 99,2mg de $HClO_4/SiO_2$ em 1,5mL de CH_3OH . A mistura foi agitada a t.a. e após o término da reação (2h, hexano/acetato de etila 50%) a mistura foi filtrada e lavada com CH_3OH . O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo purificado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 60%) e recristalizado (MeOH/ acetato de etila) resultando no produto **14**, um sólido branco, em 42 % rendimento (0,02 g).

Método F: Desproteção com etanoditiol

Em um balão de duas bocas de 100mL foram adicionados 0,10g (0,18mmol) de álcool sililado **4**, 6,0mL de CHCl_3 e 0,60mL (7,2mmol) de etanoditiol sob atmosfera de argônio.

Em seguida foi adicionada à mistura reacional 1,0 mL de solução (uma ponta de espátula de ácido canforssulfônico dissolvido em 1,0mL de CHCl_3) e a reação foi mantida em agitação sob refluxo (70 °C).

Após o término da reação (24hs, hexano/acetato 10%), a mistura reacional foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 e a fase aquosa extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaCl e seco sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi filtrado e evaporado resultando em um óleo amarelado que foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 10-30%) obtendo-se uma mistura de subprodutos do material de partida.

Método G: Desproteção com FeCl_3 adsorvido em sílica

Preparação do FeCl_3 adsorvido em sílica

Para uma solução de cloreto férrico pentaidratado (1,3 g) em acetona (17 mL) foram adicionados 10,1 g de sílica gel (70-230 mesh) a t.a. Após alguns minutos sob agitação o solvente foi evaporado sob pressão reduzida à 30 °C. Em seguida a mistura foi mantida no rotaevaporador a 60 °C por 30 min. resultando em um pó amarelado.

Desproteção do isopropilideno acetal com FeCl_3 adsorvido em sílica

Em um balão foram adicionados 0,10 g (0,18 mmol) do álcool sililado **9a** e 3,7 mg (0,016 mmol) de $\text{FeCl}_3 \cdot \text{SiO}_2$ em 2,0 mL de CHCl_3 sob agitação a t.a..

Após o término da reação (42hs, hexano/acetato de etila 70%), a mistura reacional foi filtrada e o solvente evaporado. Após purificação por coluna cromatográfica (hexano/acetato 70%), obteve-se o produto **14**, não recuperado.

Método H: Desproteção do isopropilideno acetal com tiouréia 0,85 M

Em um balão de duas bocas foram adicionados 0,10g (0,18 mmol) álcool sililado **9a** e 5,0 mL de uma solução H₂O:EtOH (1:1) de tiouréia 0,85 M e esta foi mantida sob refluxo.

Após 24hs de reação (hexano/acetato de etila 70%), a solução foi extraída com CH₂Cl₂ e em seguida a fase orgânica foi lavada com água, seca sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente foi filtrado e evaporado recuperando-se o composto **9a** (0,09 g).

Método I: Desproteção do isopropilideno acetal com CAN (nitrato cérico amoniacal)

A solução aquosa de CAN pH=4,4 é preparada dissolvendo 105 mg (0,19mmol) de CAN em 19 mL de água e adicionando 60 µL de piridina.

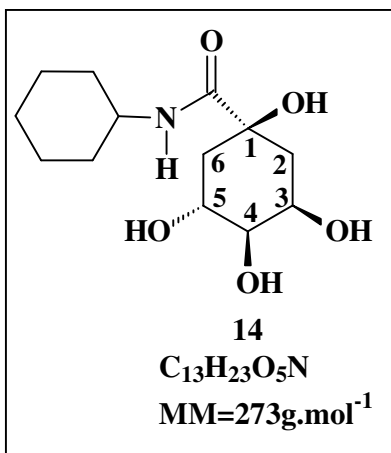
Uma alíquota da solução de CAN (1mL, 0,01 mmol, pH= 4,4) foi adicionada para a solução do álcool sililado **9a** (0,10g, 0,18 mmol) em 5,0 mL de acetona. A mistura foi mantida sob agitação durante 5 dias intercalando tempos de aquecimento e também adicionando-se alíquotas da solução de CAN.

Após este período a reação foi isolada adicionando-se piridina até alcançar pH neutro e então lavada com acetato de etila. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente foi filtrado e evaporado. Não foi possível a análise do produto, pois este mostrou-se completamente insolúvel em CDCl₃ e D₂O.

Método J: Desproteção do isopropilideno acetal com BiCl₃

Em um balão foram adicionados 0,05g (0,095 mmol) do álcool sililado **9a**, 5,0 mL de MeOH e 17,5 mg (0,05 mmol) de BiCl₃ sob agitação a t.a..

Após o término da reação (1h, hexano/acetato de etila 70%), o solvente foi evaporado e foi adicionado gelo moído a mistura reacional. Em seguida a reação foi extraída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica lavada com água. Como produto estava contido na fase aquosa esta foi evaporada sob nitrogênio, porém o produto não pode ser analisado pois este se mostrou insolúvel em CDCl₃ e D₂O.



Dados do produto 14

P.f. = 200°C -203 °C; $\alpha_D^{20} = -28^\circ$ (c = 0,7, MeOH).

RMN¹H (300MHz, D₂O): δ 0,90 e 1,83 (13H, m, 10H cicloexil, H2a, H6a e H2e); 1,88 (1H, dd, $J_{H6e/H4} = 2,7$ e $J_{H6gem.} = 15,4$ Hz, H6e); 3,37 (1H, dd, $J_{H4/H3} = 2,9$ e $J_{H4/H5} = 9,9$ Hz, H4); 3,38-3,48 (1H, m, CHN); 3,89 (1H, td, $J_{H5/H6a} = 4,8$ e $J_{H5/H4} = J_{H5/H6e} = 9,9$ Hz, H5); 4,02-4,07 (1H, m, H3); 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz, NH). (*anexo E29*)

RMN¹³C (75 MHz, D₂O/ CCl₄): δ 24,3; 24,7; 31,5; 31,6 (5 CH₂, cicloexil); 36,8 (CH₂, C2); 40,0 (CH₂, C6); 48,6 (CH, CHN); 66,1 (CH, C5); 70,1 (CH, C3); 74,7 (CH, C4); 76,3 (C₀, C1); 175,3 (C₀, C=O amida). (*anexo E29*)

COSY (*anexo E30*)

IV(pastilha): 3454 cm⁻¹, ν_{OH} e NH ; 2928 e 2851 cm⁻¹, ν_{CH} , 1640 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$; 1527 cm⁻¹, δ_{NH} . (*anexo E31*)

EM (ES): *m/z* encontrado 273.1641; *m/z* calculado para **14** 273.3267

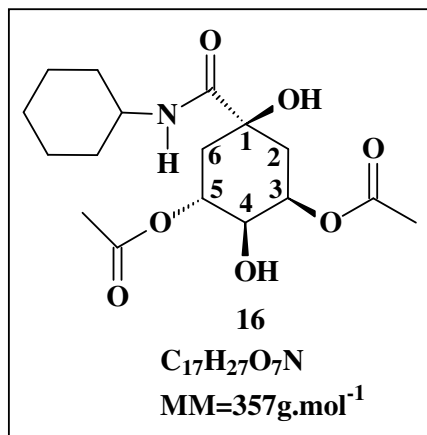
Desproteção do isopropilideno acetal do composto 9b

Em um balão de 25 mL foram adicionados 0,04 g (0,11 mmol) do composto acetilado **9b**, 0,07 g (0,21 mmol) de CBr₄ e 1 mL de CH₂Cl₂ anidro sob atmosfera de argônio. A temperatura foi abaixada a 0°C, e em seguida foi adicionada uma solução de PPh₃ em 1 mL de CH₂Cl₂ (0,05 g, 0,18 mmol) gota a gota na mistura reacional.

Após o término da reação (20hs, acetato de etila/ metanol 4%) a mistura reacional foi filtrada em sílica para a remoção do óxido de trifenilfosfina e após

concentração do solvente, o produto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 80%) resultando no produto **15**, uma mistura de trifenilfosfina com **15**, e **16**, um sólido branco produto de migração do acetato, em 56% de rendimento (0,04 g).

(1S,3R,5R)-3,5-diacetil-1-cicloexilamida-1,4-diidroxicicloexano **16**



Dados do produto 16

RMN¹H (300MHz, CDCl₃): δ 2,00 e 2,10 (6H, 2s, metilas dos acetatos); 1,10-2,20 (13H, m, 10H cicloexil, H2a, H6a e H6e); 2,25 (1H, dd, $J_{H2e/H3} = 2,7$ e $J_{H2gem.} = 15,0$ Hz, H2e); 3,60-3,75 (1H, m, CHN); 4,40 (1H, dd, $J_{H5/H4} = 2,7$ e $J_{H5/H6a} = 5,5$ Hz, H5); 4,88 (1H, m, OH); 5,02 (1H, dd, $J_{H4/H5} = 2,7$ e $J_{H4/H3} = 8,9$ Hz, H4); 5,52 (1H, ql, $J = 8,9$ Hz, H3); 6,96 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, NH). (*anexo E32*)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 20,9 e 21,0 (2CH₃, acetatos); 24,7; 24,8; 25,4; 32,8; 32,9; 36,8 e 39,1 (7 CH₂, cicloexil, C2 e C6); 47,9 (CH, CHN); 67,5 (CH, C4); 70,2 (CH, C3); 74,9 (CH, C5); 76,1 (C₀, C1); 169,8 e 170,3 (2C₀, acetato); 172,2 (C₀, C=O amida). (*anexo E32*)

COSY (*anexo E33*)

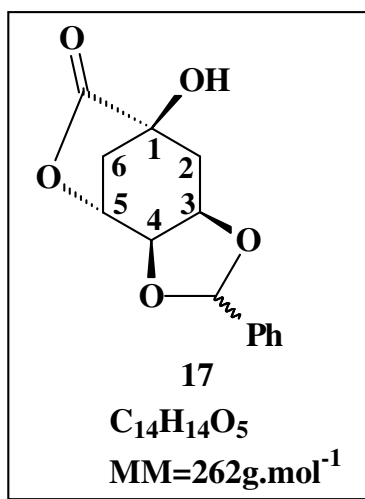
IV(pastilha): 3371 cm⁻¹, ν_{OH} e NH; 2938 e 2856 cm⁻¹, ν_{CH} ; 1738 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, acetato; 1640 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, amida; 1537 cm⁻¹, δ_{NH} . (*anexo E34*)

Preparação da lactona com as hidroxilas em C3 e C4 protegidas com benzilideno acetal **17**

Preparação do (1S,3R,4R,5R)-3,4-O-benzilidenoquinato **17**

Em um balão de duas bocas foram adicionados 1,46 g (7,6 mmol) de ácido quínico **1**, 6,0mL (59,4 mmol) de benzaldeído e 0,07g (0,39mmol) de ácido *p*-toluenossulfônico em 30,0mL de benzeno e a mistura foi mantida sob refluxo com remoção de água *via* Dean- Stark.

Após o término da reação (hexano/acetato de etila 50%), a mistura reacional foi resfriada e em seguida lavada com solução saturada de bissulfito de sódio. A fase orgânica foi lavada várias vezes com solução de bissulfito e então lavada com solução saturada de NaHCO₃ e seca sobre Na₂SO₄ anidro. O solvente foi filtrado e evaporado obtendo-se um produto branco pastoso **17** (diastereoisômeros 7:3) em 72% de rendimento (1,43g).



Dados do produto 17

P.f. = 70°C -73 °C

RMN¹H (500MHz, CDCl₃): δ 2,20 (1H, dd, J_{H2e/H3} = 3,5 e J_{H2gem.} = 14,3 Hz, H2e min.); 2,32-2,54 (5H, m, H2a e H2e maj., H6e maj. e H6a e H6e min.); 2,62 (1H, d, J_{H2gem.} = 12,0 Hz, H2a min.); 2,80 (1H, d, J_{H6gem.} = 12,0Hz, H6a maj.); 4,36-4,42 (1H, m, H4 maj. e min.); 4,56 (1H, td, J_{H3/H2e} = 3,5 e J_{H3/H2a} = J_{H3/H4} = 7,0 Hz, H3); 4,83 (1H, dd, J_{H5/H6a} = 2,4 e J_{H5/H4} = 5,6 Hz, H5 maj.); 4,91 (1H, dd, J_{H5/H6a} = 2,4 e J_{H5/H4} = 5,6 Hz, H5 min.); 5,77 (1H, s, H benzílico maj.); 6,26 (1H, s, H benzílico min.); 7,38-7,53 (5H, m, arom.). (*anexo E35*)

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 34,3 e 35,6 (CH₂, C2 maj. e min.); 37,7 e 37,8 (CH₂, C6 maj. e min.); 71,3 (C₀, C1, min.); 71,4 (C₀, C1, maj.); 72,1 (CH, C3 min.); 72,4 (CH, C4 min.); 72,7 (CH, C3 maj.); 72,9 (CH, C4 maj.); 75,5 (CH, C5 maj.); 75,6 (CH, C5 min.); 103,7 (CH, benzílico); 125,9; 128,5 e 129,3 (5CH, arom., min.); 126,6; 128,6 e 129,9 (5CH, arom. maj.); 135,3 (C₀, arom. maj.); 137,5 (C₀, arom. min.); 178,2 (C₀, C=O lactona, min.); 178,8 (C₀, C=O lactona, maj.). (*anexo E35*)

COSY e HSQC (*anexo E36 e E37*)

IV(pastilha): 3428 cm⁻¹, ν_{OH}; 2932 cm⁻¹, ν_{CH}, 1794 cm⁻¹, ν_{C=O}. (*anexo E38*)

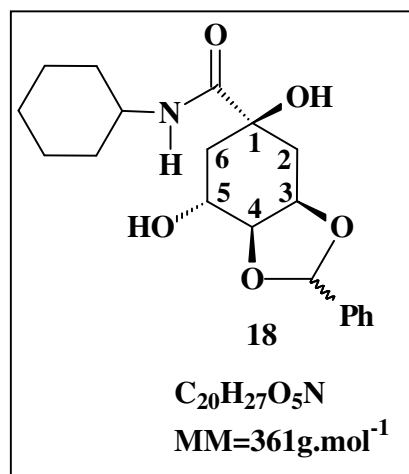
Aminólise da lactona 17

Preparação do (1S,3R,4S,5R)-1-cicloexilamida-3,4-O-benzilideno-1,5-diidroxi cicloexano 18

Em um frasco de Pyrex foram adicionados 0,78g (3,0mmol) da lactona **17**, 4,0mL (34,8mmol) de cicloexilamina previamente destilada e o frasco foi conectado a um sensor de temperatura. O frasco irradiado durante 40 min. a 500W em equipamento microondas MicroSynth, com intervalos de 30s com potencia próxima de 50W.

Ao término da reação (40 min., eluente: hexano/ acetato de etila 50%), a mistura reacional foi diluída em CH₂Cl₂ e lavada com uma solução de HCl 0,5M gelado e de solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, e o solvente foi filtrado e evaporado. Após purificação por coluna

cromatográfica (hexano/ acetato de etila 30%) obteve-se **18** (diastereoisômeros 8:2) como um sólido branco em 75% de rendimento (0,81 g).



Dados do produto 18

P.f. = 126°C -128 °C

RMN¹H (500MHz, CDCl₃): δ 1,15-2,32 (12H, m, 10H cicloexil, H6a e H2a maj. e min.); 2,33 (1H, dd, $J_{H6e/H2e} = 1,8$ e $J_{H6e/H5} = 4,6$ Hz, H6e maj.); 2,36 (1H, dd, $J_{H6e/H2e} = 1,8$ e $J_{H6e/H5} = 3,9$ Hz, H6e min.); 2,44 (1H, dd, $J_{H2e/H3} = 2,4$ e $J_{H2gem.} = 15,7$ Hz, H2e min.); 2,56 (1H, dd, $J_{H2e/H3} = 2,4$ e $J_{H2gem.} = 15,7$ Hz, H2e maj.); 3,68-3,77 (1H, m, CHN); 3,96 (1H, dt, $J_{H5/H4} = J_{H5/H2a} = 2,4$ e $J_{H5/H6e} = 4,6$ Hz, H5 maj.); 4,03 (1H, dt, $J_{H5/H6e} = J_{H5/H4} = 3,9$ e $J_{H5/H6a} = 6,2$ Hz, H5 min.); 4,06-4,50 (3H, m, H3 e H4 min., OH); 4,33 (1H, dt, $J_{H4/H5} = J_{H4/H2e} = 2,4$ e $J_{H4/H3} = 7,2$ Hz, H4 maj.); 4,62 (1H, ddd, $J_{H3/H2e} = 2,4$, $J_{H3/H2a} = 3,2$ e $J_{H3/H4} = 7,2$ Hz, H3 maj.); 5,80 (1H, s, H benzílico maj.); 6,30 (1H, s, H benzílico min.); 6,90 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, NH maj.); 6,95 (1H, 2d, $J = 8,2$ Hz, NH min.); 7,34-7,68 e 7,88-7,92 (5H, m, arom.). (*anexo E39*)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 24,7; 25,4; 32,7; 32,8; 34,2 e 36,9 (7CH₂, cicloexil, C2 e C6); 48,3 (CH, CHN); 65,2 (CH, C5 maj.); 65,6 (CH, C5 min.); 72,0 (CH, C3); 72,2 (C₀, C1 maj.); 73,1 (C₀, C1 min.); 73,9 (CH, C3); 75,8 (CH, C4); 102,8 (CH, C benzílico min.); 103,3 (CH, C benzílico maj.); 125,6; 128,4 e 129,0 (5CH, arom min.); 126,4; 128,6 e 129,8 (5CH, arom. maj.); 134,4 (C₀, arom. maj.); 136,0 (C₀,

arom. min.); 175,1 (C₀, C=O amida min.); 175,7 (C₀, C=O amida maj.). (*anexo E39*)

COSY (*anexo E40*)

IV(pastilha): 3380 cm⁻¹, $\nu_{\text{OH e NH}}$, 2932 e 2852 cm⁻¹, ν_{CH} , 1636 cm⁻¹, $\nu_{\text{C=O}}$; 1543 cm⁻¹, δ_{NH} . (*anexo E41*)

EM (IE): 361.18892 (massa molecular)

Desproteção do benzilideno acetal com NBS

Em um balão de duas bocas foram adicionados o composto **18** (0,21g, 0,6 mmol) em 10 mL de CCl₄ e 0,87 g (4,4 mmol) de BaCO₃. Então 0,12g (0,69 mmol) de *N*-bromosuccinimida foram adicionados à mistura reacional e esta permaneceu sob refluxo.

Após 4 hs de reação (hexano/ acetato de etila 50%) o meio reacional foi filtrado a quente sobre celite e o solvente evaporado. Após purificação em coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 50%) houve a formação de vários subprodutos não totalmente identificados **26**, **27**, **28** e **29**.

Desproteção do benzilideno acetal com NBS e AIBN

Para uma solução do composto **18** (0,11g, 0,3 mmol) em 6,0 mL de CCl₄, foram adicionados 0,07 g (0,4 mmol) de *N*-bromosuccinimida e quantidade catalítica de AIBN.

Após 2 h de reação (hexano/ acetato de etila 50%) o solvente foi evaporado. Após purificação em placa preparativa (hexano/ acetato de etila 40%, 2X) houve a formação de vários subprodutos não totalmente identificados **26**, **27**, **28** e **29**.

Reações de acetilação- testes

Foram realizados três testes:

1° teste: Em um balão de duas bocas foram adicionados a hidroxiamida **18** (0,10g, 0,28 mmol) e 1,8 mL de piridina sob atmosfera de argônio. Em seguida a temperatura foi abaixada a 0°C e foi adicionado 0,70 mL (7,3 mmol) de anidrido acético permanecendo sob agitação a t.a.

Após o término da reação (2hs, hexano/ acetato de etila 50%), o solvente foi evaporado sob nitrogênio.

2° teste: Em um balão de duas bocas foram adicionados a hidroxiamida **18** (0,05g, 0,14 mmol) e 0,87 mL de piridina sob atmosfera de argônio. Em seguida a temperatura foi abaixada a 0°C e foi adicionado 0,35 mL de anidrido acético permanecendo sob agitação a 0°C.

Após o término da reação (2hs, hexano/ acetato de etila 50%), o solvente foi evaporado sob nitrogênio.

3° teste: Em um frasco de Pyrex foram adicionados 0,05g (0,15 mmol) da hidroxiamida **18** e 5,0 mL de anidrido acético. Após 15 min. irradiado por equipamento microondas MicroSynth (t = 150°C), a reação já havia terminado e então o solvente foi evaporado sob nitrogênio.

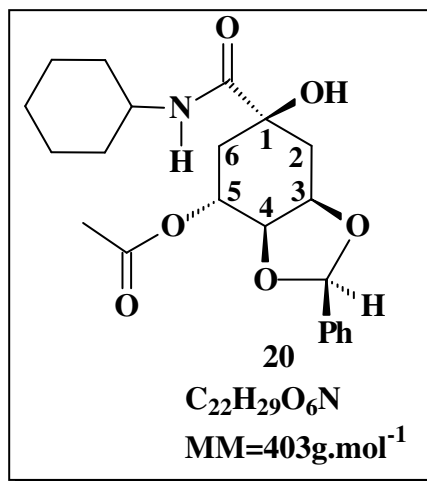
Nos três testes houve a formação do produto diacetilado **15** com a desproteção concomitante do benzilideno acetal, porém sempre impregnado de benzaldeído.

Reações de acetilação em ampola

Preparação do (1S,3R,4R,5R)-1-cicloexilamida-3,4-O-benzilideno-5-acetil-1-hidroxi cicloexano **20** e **21**

O composto **18** (0,29 g, 0,81 mmol) foi adicionado juntamente com 3,0 mL de anidrido acético em ampola e esta dentro de um frasco de teflon que foi irradiado por potencia 3 (aprox. 150°C) do microondas convencional durante 40 min.

. Após o término da reação (40 min., hexano/ acetato de etila 50%), o pH da reação foi medido (pH = 6) e como este encontrava-se praticamente neutro o solvente foi evaporado sob nitrogênio. Em seguida o produto foi purificado em placa preparativa (hexano/ acetato de etila 30%, 4X) isolando-se dois produtos **20** e **21**, ambos óleos grudento em 25% (0,08 g) e 68% (0,22 g), respectivamente.



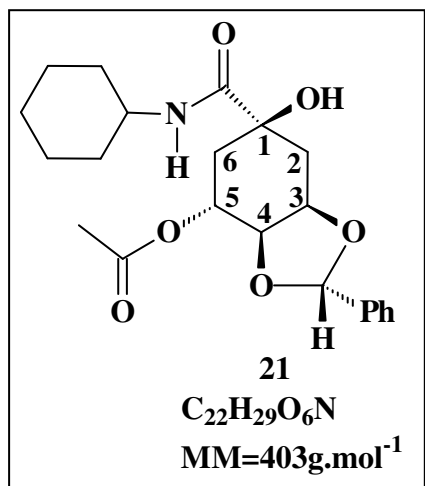
Dados do produto 20

RMN¹H (500MHz, CDCl₃): δ 1,00-2,30 (13H, m, 10H cicloexil, H2e, H6a e H2a); 2,12 (3H, s, acetato); 2,47 (1H, dd, $J_{H6a/H5} = 3,6$ e $J_{H6gem.} = 15,7$ Hz, H6a); 3,66-3,75 (1H, m, CHN); 4,42 (1H, dd, $J_{H4/H5} = 4,7$ e $J_{H4/H3} = 7,7$ Hz, H4); 4,45-4,48 (1H, m, H5); 5,44 (1H, ddd, $J_{H3/H2e} = 5,0$, $J_{H3/H4} = 7,7$ e $J_{H3/H2a} = 12,5$ Hz, H3); 6,28 (1H, s, H benzílico); 7,00 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, NH); 7,36-7,41 e 7,42-7,44 (5H, arom.).
 (anexo E42)

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 21,2 (CH₃, acetato); 24,7; 24,8; 25,4; 32,8; 32,9; 33,8 e 36,7 (7CH₂, cicloexil, C2 e C6); 47,9 (CH, CHN); 68,9 (CH, C3); 74,6 (CH, C5); 75,3 (C₀, C1); 78,0 (CH, C4); 102,5 (CH, C benzílico); 126,0; 128,4 e 129,2 (5CH, arom.); 138,3 (C₀, arom.); 170,6 (C₀, acetato); 172,3 (C₀, C=O amida).
 (anexo E42)

COSY e HSQC (anexo E43 e E44)

IV(filme): 3402 cm⁻¹, ν_{OH} ; 2928 cm⁻¹, ν_{CH} , 1727 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, acetato, 1650 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, amida; 1527 cm⁻¹, δ_{NH} . (anexo E45)



Dados do produto 21

RMN¹H (500MHz, CDCl₃): δ 1,06-2,34 (13H, m, 10H cicloexil, H2a, H6a e H6e); 2,11 (3H, s, acetato); 2,56 (1H, dd, $J_{H2e/H3} = 4,0$ e $J_{H2gem.} = 15,7$ Hz, H2e); 3,60-3,77 (1H, m, CHN); 4,35 (1H, tl, $J_{H4/H3} = J_{H4/H5} = 6,4$ Hz, H4); 4,59-4,65 (1H, m, H3); 5,33 (1H, dt, $J_{H5/H4} = J_{H5/H6a} = 6,4$ e $J_{H5/H6a} = 9,9$ Hz, H5); 5,91 (1H, s, H benzílico); 6,92 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, NH); 7,38-7,46 e 7,48-7,54 (5H, arom.). (*anexo E46*)

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 21,3 (CH₃, acetato); 24,6; 25,3; 32,8; 32,9; 33,8; 36,3 e 38,6 (7CH₂, cicloexil, C2 e C6); 47,9 (CH, CHN); 71,5 (CH, C5); 73,8 (CH, C4); 74,7 (C₀, C1); 76,2 (CH, C3); 104,5 (CH, C benzílico); 126,5; 128,6 e 129,7 (5CH, arom.); 136,3 (C₀, arom.); 170,2 (C₀, acetato); 172,5 (C₀, C=O amida). (*anexo E46*)

COSY e HSQC (*anexo E47 e E48*)

IV(filme): 3402 cm⁻¹, ν_{OH} ; 2933 cm⁻¹, ν_{CH} ; 1733 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, acetato; 1640 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, amida; 1527 cm⁻¹, δ_{NH} . (*anexo E49*)

Formação do sulfato cíclico

Em um balão de 3 bocas, equipado com um condensador de refluxo, no topo do condensador uma guarda com CaCl_2 e este conectado a um trap para HCl foram adicionados 0,05 g (0,14 mmol) do composto **15** em 5,0 mL de CCl_4 . Em seguida, cloreto de tionila (0,01 mL, 0,17 mmol) foi adicionado via uma seringa e a solução permaneceu sob refluxo durante 3 hs.

Após este período, a solução foi resfriada e diluída com CH_3CN (5,0 mL). Em seguida $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5,0 mg) e NaIO_4 (0,04 g, 0,21 mmol) foram adicionados seguidos por água (7,5 mL) e esta permaneceu sob agitação durante uma hora a t.a.

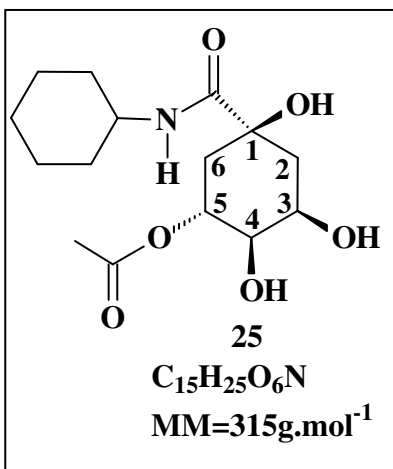
A mistura foi então diluída em éter etílico e as duas fases separadas. A fase orgânica foi lavada com água, solução saturada de NaHCO_3 e solução saturada de NaCl . Em seguida a fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e a solução foi filtrada em uma coluna filtrante para a remoção do rutênio. Após evaporação do solvente e purificação por coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 30%) obtiveram-se vários subprodutos de difícil purificação.

Desproteção do benzilideno acetal com ácido acético 50%

Preparação do (1S,3R,4R,5R)-1-cicloexilamida-5-acetil-1,3,4-triidroxicicloexano **25**

Em um frasco de Pyrex foram adicionados o composto **21** (0,03 g, 0,08 mmol) e 3,0 mL de ácido acético 50%. O frasco foi irradiado no equipamento microondas MicroSynth durante 10 min. com potência variável e temperatura constante (94°C).

Após o término da reação (10 min., acetato de etila) o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Em seguida o produto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 80%) isolando-se o composto **25**, um óleo transparente, em 90% de rendimento (23,8 mg).



Dados do produto 25

RMN¹H (500MHz, CDCl₃): δ 1,18-2,16 (14H, 10H cicloexil, H2a, H2e, H6a e H6e); 2,10 (3H, s, acetato); 3,62-3,78 (2H, m, H4 e CHN); 4,31 (1H, sl, H3); 4,72 (3H, sl, 3OH); 5,27 (1H, dl, $J_{H5/H6e} = 7,6$ Hz, H5); 7,04 (1H, d, $J = 5,8$ Hz, NH). (*anexo E50*)

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 21,3 (CH₃, acetato); 24,7; 25,4; 32,8; 36,6 e 38,5 (7CH₂, cicloexil, C2 e C6); 47,9 (CH, CHN); 71,5 (2CH, C3 e C5); 73,7 (CH, C4); 76,2 (C₀, C1); 172,2 (C₀, C=O acetato); 172,8 (C₀, C=O amida). (*anexo E50*)

COSY e HSQC (*anexo E51 e E52*)

IV(filme): 3407 cm⁻¹, ν_{OH} e NH; 2923 e 2851 cm⁻¹, ν_{CH} ; 1717 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, acetato; 1655 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, amida; 1506 cm⁻¹, δ_{NH} . (*anexo E53*)

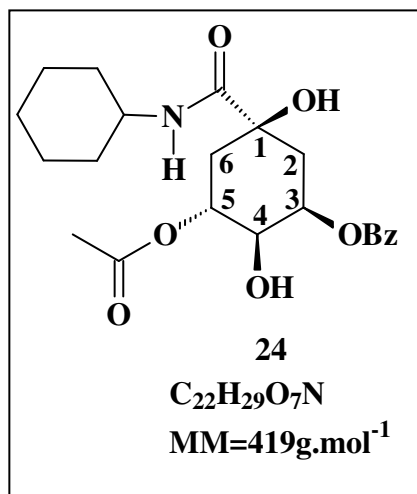
Desproteção do benzilideno acetal com NBS

Preparação do (1S,3S,4S,5R)-1-cicloexilamida-5-acetil-3-benzoato-1,4-diidroxi-cicloexano 24

Em um balão de duas bocas foram adicionados o benzilideno acetal **21** (0,03g, 0,07 mmol) em 5,0 mL de CCl₄ e 0,06g (0,29mmol) de BaCO₃. Então 0,02g (0,11 mmol) de *N*-bromosuccinimida foram adicionados à mistura reacional e esta permaneceu sob refluxo.

Após 4,0hs de reação como ainda havia material de partida, a reação permaneceu overnight sob agitação a t.a. Após o término da reação (20hs, hexano/ acetato de etila 50%) o meio reacional foi aquecido e filtrado sobre celite

a quente e o solvente evaporado. Após purificação por placa preparativa (hexano/acetato de etila 50%) foi isolado o composto **24**, um óleo translúcido, em 46% de rendimento (15,8 mg).



Dados do produto 24

RMN¹H (500MHz, CDCl₃): δ 1,00 e 2,28 (13H, m, 10H cicloexil, H2a, H6a e H6e); 2,10 (3H, s, acetato); 2,46 (1H, dd, $J_{H2e/H3} = 3,0$ e $J_{H2gem.} = 15,7$ Hz, H2e); 3,36 (1H, sl, OH); 3,60-3,75 (1H, m, CHN); 3,95 (1H, dd, $J_{H4/H3} = 3,0$ e $J_{H4/H5} = 9,9$ Hz, H4); 5,43 (1H, dt, $J_{H5/H6e} = J_{H5/H6a} = 6,0$ e $J_{H5/H4} = 9,9$ Hz, H5); 5,79 (1H, dd, $J_{H3/H4} = 3,0$ e $J_{H3/H2a} = 6,0$ Hz, H3); 6,88 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, NH); 7,45-7,52 (2H, m, arom.); 7,58-7,61 (1H, m, arom.); 8,00-8,08 (2H, m, arom.). (*anexo E54*)

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 21,2 (CH₃, acetato); 24,8; 25,5; 33,0 36,3 e 38,6 (5CH₂, cicloexil, C2 e C6); 48,0 (CH, CHN); 70,7 (CH, C3); 72,5 (CH, C4); 73,5 (CH, C5); 76,2 (C₀, C1); 128,7; 129,5 e 133,5 (5CH, arom.); 129,3 (C₀, C=O arom.); 165,4 (C₀, C=O benzoato); 171,3 (C₀, C=O acetato); 172,0 (C₀, C=O amida). (*anexo E54*)

COSY e HSQC (*anexo E55 e E56*)

IV(filme): 3407 cm⁻¹, ν_{OH} e NH; 2933 e 2856 cm⁻¹, ν_{CH} ; 1717 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, acetato e $\nu_{C=O}$, benzoato; 1640 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, amida; 1521 cm⁻¹, δ_{NH} ; 1475 cm⁻¹, $\nu_{C=C}$. (*anexo E57*)

EM (ES): m/z encontrado 419.1843; m/z calculado para **24** 419.4711

Reação de Mitsunobu

Dietilazodicarboxilato (0,1 mL, 0,54 mmol, 1,5 eq.) foi adicionado para uma solução em agitação a 0°C do composto **3a**, ácido benzóico (0,06 g, 0,54 mmol, 1,5 eq.) e PPh₃ (0,14 g, 0,54 mmol, 1,5 eq.) em THF (8,0 mL).

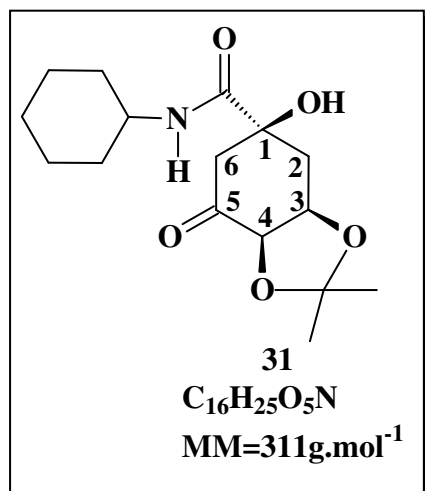
Após 13 hs de reação (hexano/ acetato de etila 50%) o solvente foi evaporado e a mistura reacional foi purificada por coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 10-30%) levando a formação de vários subprodutos.

Oxidação da hidroxila em C5 com PCC

Preparação do (1S,3R,4S)-1-cicloexilamida-3,4-O-isopropilideno-1-hidroxi cicloexanona **31**

Em vidraria previamente seca na estufa e sob atmosfera de argônio adicionou-se a hidroxiamida **3a** (0,10g, 0,35 mmol), 15 mL de CH₂Cl₂ anidro, PCC (0,15g, 0,70 mmol) e tâmis (0,4 nm, triturado e previamente ativado por 3hs a 300°C, 0,30g). Agitou-se por 3hs a t.a. protegendo-se o balão da luz.

Após o término da reação (3hs, hexano/ acetato de etila 60%) o CH₂Cl₂ foi parcialmente evaporado e foi adicionado éter a mistura reacional mantendo-a a t.a. com agitação durante 1h. Em seguida o solvente foi evaporado e o bruto reacional purificado por coluna cromatográfica (CH₂Cl₂/ MeOH 2%) isolando-se o produto oxidado **31** como um óleo transparente em 58% de rendimento (62,4 mg).



Dados do produto **31**

P.f. = 145°C -148 °C; $\alpha_D^{20} = -17^\circ$ (c = 1,7, CHCl₃).

RMN¹H (500MHz, CDCl₃): δ 1,10 e 1,92 (10H, m, cicloexil); 1,40 e 1,47 (6H, 2s, isop.); 2,40 (1H, dt, $J_{H2e/H3} = J_{H2e/H6e} = 2,5$ e $J_{H2gem.} = 16,0$ Hz, H2e); 2,63 (1H, dd, $J_{H6a/H2e} = 2,5$ e $J_{H6gem.} = 14,3$ Hz, H6e); 2,77 (1H, dd, $J_{H2a/H3} = 3,2$ e $J_{H2gem.} = 16,0$ Hz, H2a); 3,15 (1H, d, $J_{H6gem.} = 14,3$ Hz, H6a); 3,65-3,75 (1H, m, CHN); 4,08 (1H, sl, OH); 4,45 (1H, d, $J_{H4/H3} = 5,2$ Hz, H4); 4,77 (1H, ddd, $J_{H3/H2e} = 2,5$, $J_{H3/H2a} = 3,2$ e $J_{H3/H4} = 5,2$ Hz, H3); 6,9 (1H, d, J = 7,9 Hz, NH). (*anexo E58*)

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 24,6; 24,7; 25,4; 32,8 e 33,9 (5CH₂, cicloexil); 25,8 e 27,2 (2CH₃, isop.); 33,9 (CH₂, C2); 48,0 (CH, CHN); 49,6 (CH₂, C6); 77,3 (CH, C3); 78,2 (C₀, C1); 78,6 (CH, C4); 110,5 (C₀, isop.); 170,8 (C₀, C=O amida); 206,0 (C₀, C5). (*anexo E58*)

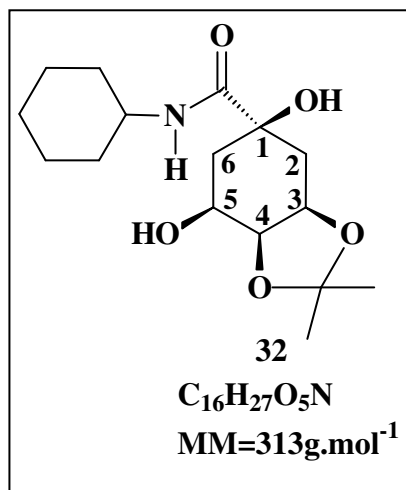
COSY e HSQC (*anexo E59 e E60*)

IV(filme): 3458 e 3386 cm⁻¹, ν_{OH} e ν_{NH} ; 2927 e 2854 cm⁻¹, ν_{CH} ; 1725 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, cetona; 1644 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$, amida; 1542 cm⁻¹, δ_{NH} . (*anexo E61*)

Redução da hidroxiamida oxidada com NaBH₄

Preparação do (1S,3R,4S,5S)-1-cicloexilamida-3,4-O-isopropilideno-1,5-diidroxi cicloexano **32**

Para uma suspensão de NaBH₄ (0,85mmol, 32,3 mg) em 8,0 mL de MeOH, a hidroxiamida **31** (0,32 mmol, 0,1001 g) em 3,0 mL de MeOH foi adicionada lentamente a -10°C. Após o término da reação (CH₂Cl₂/ MeOH 2%, 3hs) foi adicionado a mistura reacional NH₄Cl e então extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente filtrado e evaporado. Em seguida o produto foi purificado por coluna cromatográfica (CH₂Cl₂/ MeOH 2%) isolando o produto **32** como um óleo transparente em 96% de rendimento (0,097 g).



Dados do produto 32

$\alpha_D^{20} = -19^\circ$ ($c = 1,2$, $CHCl_3$).

RMN¹H (500MHz, $CDCl_3$): δ 1,10 e 2,30 (13H, m, 10H cicloexil, H2a, H6a e H2e); 1,41 e 1,57 (6H, 2s, isop.); 2,35 (1H, dd, $J_{H6e/H5} = 4,0$ e $J_{H6gem.} = 15,5$ Hz, H6e); 3,62-3,78 (1H, m, CHN); 4,05 (1H, ddd, $J_{H5/H6e} = 4,0$, $J_{H5/H4} = 4,2$ e $J_{H5/H6a} = 7,6$ Hz, H5); 4,29 (1H, dd, $J_{H4/H5} = 4,2$ e $J_{H4/H3} = 7,1$ Hz, H4); 4,48 (1H, sl, OH); 4,60 (1H, ddd, $J_{H3/H2e} = 3,6$, $J_{H3/H2a} = 4,0$ e $J_{H3/H4} = 7,1$ Hz, H3); 6,93 (1H, d, $J = 7,7$ Hz, NH). (*anexo E62*)

RMN¹³C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 24,2 e 26,2 (2CH₃, isop.); 24,7; 25,4; 32,9; 34,7 e 36,8 (7CH₂, cicloexil, C2 e C6); 47,7 (CH, CHN); 66,2 (CH, C5); 72,7 (CH, C3); 73,4 (C₀, C1); 73,7 (CH, C4); 108,9 (C₀, isop.); 173,9 (C₀, C=O amida). (*anexo E62*)

COSY e HSQC (*anexo E63 e E64*)

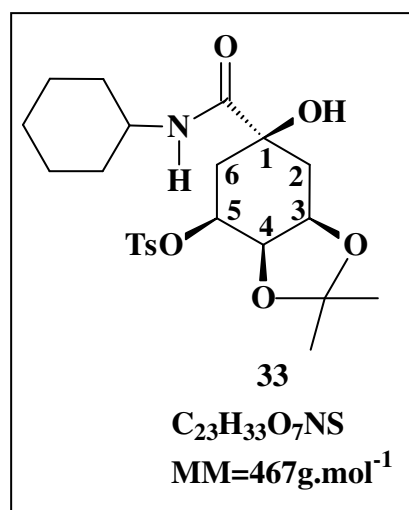
IV(filme): 3463 e 3398 cm^{-1} , ν_{OH} e ν_{NH} ; 2945 e 2857 cm^{-1} , ν_{CH} ; 1643 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$; 1528 cm^{-1} , δ_{NH} . (*anexo E65*)

Derivatização da hidroxila em C5 com TsCl em Py

Preparação do (1S,3R,4R,5S)-1-cicloexilamida-3,4-O-isopropilideno-5-tosil-1-hidroxicicloexano **33**

Para uma solução da hidroxiamida **32** (0,05g, 0,17mmol) em piridina (2,0mL) e DMAP em ampola foram adicionados cloreto de tosila (0,19g, 1,02mmol) e esta foi colocada dentro de um frasco de Pyrex que foi irradiado por potencia 2 (aprox. 105W) em equipamento microondas convencional durante 3 hs.

Após o término da reação (CH_2Cl_2 / MeOH 2%, 3hs) o solvente foi evaporado e o bruto reacional diluído em água, extraído em acetato de etila e em seguida a fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de NaCl, seca sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente foi filtrado e evaporado. Este foi purificado por placa preparativa (hexano/ acetato de etila 50%) resultando no produto tosilado **33** como um sólido branco em 14 % de rendimento (7,7mg).



Dados do produto **33**

RMN^1H (500MHz, CDCl_3): δ 1,00-2,36 (13H, m, 10H cicloexil, H2a, H6a e H6e); 1,25 e 1,29 (6H, 2s, isop.); 2,40 (1H, dd, $J_{\text{H2e}/\text{H3}} = 4,0$ e $J_{\text{H2gem.}} = 15,7$ Hz, H2e); 2,44 (3H, s, tosil); 3,55-3,76 (1H, m, CHN); 4,10 (1H, dd, $J_{\text{H4}/\text{H3}} = 2,2$ e $J_{\text{H4}/\text{H5}} = 7,3$ Hz, H4); 4,44-4,49 (1H, m, H3); 4,82 (1H, ddd, $J_{\text{H5}/\text{H6e}} = 5,8$, $J_{\text{H5}/\text{H4}} = 7,3$ e $J_{\text{H5}/\text{H6a}} = 13,0$ Hz, H5); 6,88 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, NH); 7,34 (2H, 2d, $J = 8,0$ Hz, arom.); 7,85 (2H, 2d, $J = 8,0$ Hz, arom.). (anexo E66)

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 21,6 (CH₃, tosil); 25,9 e 27,7 (2CH₃, isop.); 24,7; 25,5; 32,9; 33,0; 33,6 e 37,8 (7CH₂, cicloexil, C2 e C6); 47,8 (CH, CHN); 75,0 (CH, C3); 75,4 (C₀, C1); 76,8 (CH, C4); 80,2 (CH, C5); 109,6 (C₀, isop.); 128,2 e 129,6 (4CH, arom.); 133,9 (C₀, arom.); 144,6 (C₀, tosil); 171,8 (C₀, C=O amida). (*anexo E66*)

COSY e HSQC (*anexo E67 e E68*)

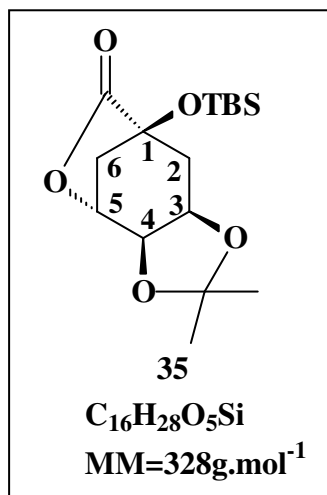
IV(pastilha): 3376 cm⁻¹, ν_{OH} e ν_{NH}; 2933 cm⁻¹, ν_{CH}; 1666 cm⁻¹, ν_{C=O}; 1527 cm⁻¹, δ_{NH}; 1357 e 1176 cm⁻¹, ν_{S=O}. (*anexo E69*)

Proteção da hidroxila em C1 da lactona **2**

Preparação do (1S,3R,4R,5R)-1-t-butildimetilsililoxi- 3,4-O-isopropilideno quinato **35**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 0,60 g (2,82 mmol) da lactona **2** e 10,0 mL de CH₂Cl₂ anidro sob atmosfera de argônio. Em seguida, com agitação, abaixou-se a temperatura para -78°C e foram adicionados 0,98 mL (8,46 mmol, 3,0 eq.) de lutidina e 0,98 mL (4,2 mmol, 1,5 eq.) de TBDMS-OTf. Então o meio reacional foi submetido a um aumento de temperatura de forma natural até a t.a. e a reação continuou sob atmosfera de argônio.

Após o término da reação (8hs, hexano/ acetato de etila 30%) foi adicionado ao meio reacional solução saturada de NH₄Cl, a fase aquosa lavada com CH₂Cl₂ e as fases orgânicas agrupadas e lavadas com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente foi evaporado. Após purificação em coluna (hexano/ acetato de etila 20%) obteve-se o composto **35**, um óleo transparente, em rendimento quantitativo (0,93 g).



Dados do produto 35

$\alpha_D^{20} = +0,4^{\circ}$ ($c = 1,2$, $CHCl_3$).

RMN¹H (500MHz, $CDCl_3$): δ 0,14 e 0,18 (6H, 2s, metilas TBS); 0,90 (9H, s, *t*-butil); 1,33 e 1,53 (6H, 2s, isop.); 2,08 (1H, dd, $J_{H2a/H3} = 3,0$ e $J_{H2gem.} = 14,6$ Hz, H2a); 2,29 (1H, dddd, $J_{H6e/H4} = 1,5$, $J_{H6e/H2e} = 2,3$, $J_{H6a/H5} = 6,2$ e $J_{H6gem.} = 11,7$ Hz, H6e); 2,45 (1H, ddd, $J_{H2e/H6e} = 2,3$, $J_{H2e/H3} = 7,6$ e $J_{H2gem.} = 14,6$ Hz, H2e); 2,55 (1H, d, $J_{H6gem.} = 11,7$ Hz, H6a); 4,28 (1H, ddd, $J_{H4/H6e} = 1,5$, $J_{H4/H5} = 2,3$ e $J_{H4/H3} = 6,2$ Hz, H4); 4,47 (1H, ddd, $J_{H3/H2a} = 3,0$, $J_{H3/H4} = 6,2$ e $J_{H3/H2e} = 7,6$ Hz, H3); 4,65 (1H, dd, $J_{H5/H4} = 2,3$ e $J_{H5/H6e} = 6,2$ Hz, H5). (*anexo E70*)

RMN¹³C (125 MHz, $CDCl_3$): δ - 3,00 e - 2,88 (2CH₃, TBS); 18,00 (C₀, *t*-butil); 24,3 e 27,0 (2CH₃, isop.); 25,6 (3CH₃, *t*-butil); 35,5 (CH₂, C6); 39,3 (CH₂, C2); 71,6 (CH, C3); 72,2 (CH, C4); 73,2 (C₀, C1); 74,9 (CH, C5); 109,6 (C₀, isop.); 177,1 (C₀, C=O lactona). (*anexo E70*)

COSY e HSQC (*anexo E71 e E72*)

IV(filme): 2938 e 2859 cm^{-1} , ν_{CH} ; 1804 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$. (*anexo E73*)

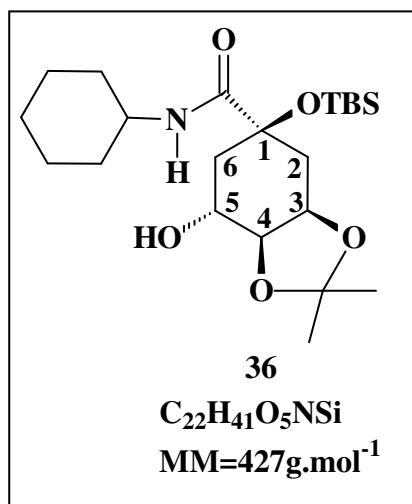
EM (ES): m/z encontrado 328.1784; m/z calculado para **35** 328.4782

Aminólise da lactona **35**

Preparação do (1S,3R,4S,5R)-1-cicloexilamida-1-t-butildimetilsililoxi-5-hidroxi-3,4-O-isopropilidenocicloexano **36**

Em um frasco de Pyrex foram adicionados 0,30g (0,93 mmol) da lactona **35** e 2,0 mL (17,5 mmol) de cicloexilamina previamente destilada, e este foi conectado a um sensor de temperatura e o frasco foi irradiado durante 40 min. a 500W em equipamento microondas MicroSynth, com intervalos de 30s com potência próxima de 50W.

Ao término da reação (40 min., eluente: hexano/ acetato de etila 30%) a mistura reacional foi diluída em CH₂Cl₂ e lavada com uma solução de HCl 0,5M gelado, seguido de solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. Após purificação por coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 20-30%) obteve-se o composto **36**, um óleo transparente, em 90% de rendimento (0,36 g).



Dados do produto 36

$\alpha_D^{20} = -2,3^\circ$ ($c = 1,5$, CHCl_3).

RMN¹H (500MHz, CDCl_3): δ 0,17 e 0,19 (6H, 2s, TBS); 0,93 (9H, s, *t*-butil); 1,10-2,20 (13H, m, 10H cicloexil, H6a, H2e e H6e); 1,36 e 1,49 (6H, 2s, isop.); 1,77 (1H, dd, $J_{\text{H2a/H3}} = 9,0$ e $J_{\text{H2gem.}} = 13,1$ Hz, H2a); 3,62-3,74 (1H, m, CHN); 4,08-4,20 (2H, m, H4 e H5, resp.); 4,50 (1H, dt, $J_{\text{H3/H4}} = J_{\text{H3/H2e}} = 5,5$ e $J_{\text{H3/H2a}} = 9,0$ Hz, H3); 6,90 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, NH). (*anexo E74*)

RMN¹³C (125 MHz, CDCl_3): δ -2,33 e -2,01 (2CH₃, TBS); 18,0 (C₀, *t*-butil); 24,6; 25,3; 32,7; 32,8; 38,0 e 39,7 (7CH₂, cicloexil, C2 e C6); 25,6 e 28,2 (2CH₃, isop.); 25,8 (3CH₃, *t*-butil); 48,1 (CH, CHN); 67,0 (CH, C5); 72,1 (CH, C3); 75,7 (C₀, C1); 77,3 (CH, C4); 108,6 (C₀, isop.); 176,6 (C₀, C=O amida). (*anexo E74*)

COSY e HSQC (*anexo E75 e E76*)

IV(filme): 3438 cm^{-1} , ν_{OH} e ν_{NH} ; 2923 e 2851 cm^{-1} , ν_{CH} ; 1645 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$; 1532 cm^{-1} , δ_{NH} . (*anexo E77*)

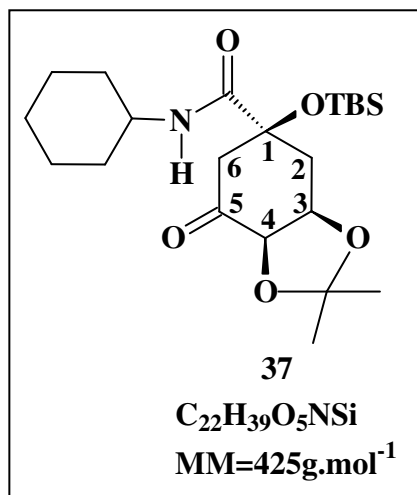
EM (ES): m/z encontrado 427.2792; m/z calculado para **36** 427.6539

Oxidação da hidroxila em C5 com PCC

Preparação do (1S,3R,4S)-1-cicloexilamida-1-*t*-butilsililoxi-3,4-*O*-isopropilideno-5-cicloexanona **37**

Em vidraria previamente seca na estufa e sob atmosfera de argônio adicionou-se o composto **36** (0,96g, 2,24 mmol), 20 mL de CH_2Cl_2 anidro, PCC (1,21g, 5,6 mmol, 2,5 eq.) e tâmis (0,4 nm, triturado e previamente ativado por 3hs a 300 °C, 0,96g). Agitou-se por 4hs a t.a. protegendo-se o balão da luz.

Após o término da reação (4hs, hexano/ acetato de etila 30%) foi adicionado 5,0 mL de éter etílico a mistura reacional e esta permaneceu sob agitação por 30 min. Então, a mistura reacional foi passada por uma coluna filtrante (acetato de etila) e o solvente evaporado. O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 30%) isolando-se o produto oxidado **37**, um óleo transparente, em 66% de rendimento (0,63 g).



Dados do produto 37

$\alpha_D^{20} = +24,6^\circ$ ($c = 1,5$, $CHCl_3$).

RMN¹H (500MHz, $CDCl_3$): δ 0,18 e 0,21 (6H, 2s, TBS); 0,93 (9H, s, *t*-butil); 1,00-1,90 (11H, m, 10H cicloexil e H6a); 1,35 e 1,52 (6H, 2s, isop.); 1,90 (1H, dd, $J_{H2a/H3} = 9,0$ e $J_{H2gem.} = 12,8$ Hz, H2a); 2,37 (1H, ddd, $J_{H2e/H6e} = 2,3$, $J_{H2e/H3} = 7,0$ e $J_{H2gem.} = 12,8$ Hz, H2e); 2,74 (1H, s, H6e); 3,59-3,67 (1H, m, CHN); 4,49 (1H, d, $J_{H4/H3} = 6,7$ Hz, H4); 4,55 (1H, dt, $J_{H3/H4} = J_{H3/H2e} = 6,7$ e $J_{H3/H2a} = 9,0$ Hz, H3); 6,65 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, NH). (*anexo E78*)

RMN¹³C (125 MHz, $CDCl_3$): δ -2,50 e -2,24 (2CH₃, TBS); 18,0 (C₀, *t*-butil); 24,5; 25,3; 32,8 e 32,9 (5CH₂, cicloexil); 25,5 e 27,9 (2CH₃, isop.); 25,6 (3CH₃, *t*-butil); 41,3 (CH₂, C2); 47,9 (CH, CHN); 48,7 (CH₂, C6); 73,2 (CH, C3); 77,0 (C₀, C1); 77,2 (CH, C4); 110,6 (C₀, isop.); 173,3 (C₀, C=O amida); 200,7 (C₀, C5). (*anexo E78*)

COSY e HSQC (*anexo E79 e E80*)

IV(filme): 3423 cm^{-1} , ν_{NH} ; 2917 e 2856 cm^{-1} , ν_{CH} ; 1738 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$, cetona; 1666 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$, amida; 1521 cm^{-1} , δ_{NH} . (*anexo E81*)

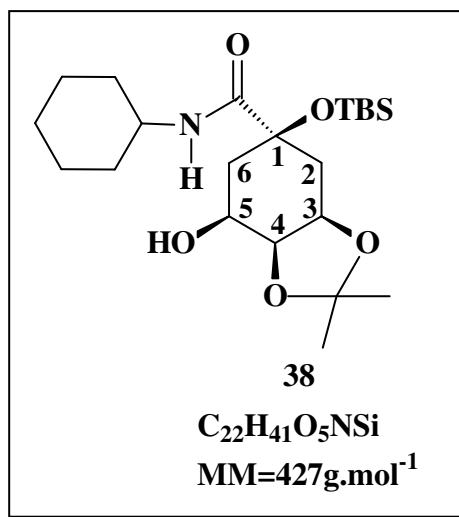
EM (ES): m/z encontrado 425.2676; m/z calculado para **37** 425.6381

Redução da hidroxiamida oxidada com NaBH_4

Preparação do (1S,3R,4S,5S)-1-cicloexilamida-1-t-butilsililo-3,4-O-isopropilideno- 5-hidroxicicloexano **38**

Para uma suspensão de NaBH_4 (0,14g, 3,7 mmol, 2,5 eq.) em 10,0 mL de MeOH, o composto **37** (0,63 g, 1,48 mmol) em 5,0 mL de MeOH foi adicionada lentamente a -10°C .

Após o término da reação (4hs, hexano/ acetato de etila 40%) foi adicionado a mistura reacional NH_4Cl e então extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente filtrado e evaporado. Em seguida, o produto foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 20-40%) isolando o produto **38**, um óleo transparente, em 56% de rendimento (0,36 g) juntamente com o composto **36** (36%, 0,22 g).



Dados do produto 38

$\alpha_D^{20} = -5,5^\circ$ ($c = 2,3$, CHCl_3).

RMN¹H (500MHz, CDCl_3): δ 0,18 e 0,20 (6H, 2s, TBS); 0,92 (9H, s, *t*-butil); 1,10-1,92 (10H, m, cicloexil); 1,37 e 1,53 (6H, 2s, isop.); 1,80 (1H, dd, $J_{\text{H2a/H3}} = 9,1$ e $J_{\text{H2gem.}} = 12,6$ Hz, H2a); 1,93 (1H, dd, $J_{\text{H6a/H5}} = 10,0$ e $J_{\text{H6gem.}} = 12,8$ Hz, H6a); 2,03 (1H, ddd, $J_{\text{H6e/H2e}} = 1,8$, $J_{\text{H6e/H5}} = 4,5$ e $J_{\text{H6gem.}} = 12,8$ Hz, H6e); 2,14 (1H, ddd, $J_{\text{H2e/H6e}} = 1,8$, $J_{\text{H2e/H3}} = 7,1$ e $J_{\text{H2gem.}} = 12,6$ Hz, H2e); 3,57-3,66 (1H, m, CHN); 4,26 (1H, ddd, $J_{\text{H5/H6e}} = 4,5$, $J_{\text{H5/H4}} = 4,8$ e $J_{\text{H5/H6a}} = 10,0$ Hz, H5); 4,34 (1H, dd, $J_{\text{H4/H5}} = 4,8$ e $J_{\text{H4/H3}} = 5,4$ Hz, H4); 4,61 (1H, ddd, $J_{\text{H3/H4}} = 5,4$, $J_{\text{H3/H2e}} = 7,1$ e $J_{\text{H3/H2a}} = 9,1$ Hz, H3); 6,66 (1H, d, $J = 7,9$ Hz, NH). (*anexo E82*)

RMN¹³C (125 MHz, CDCl_3): δ -2,30 e -2,20 (2CH₃, TBS); 18,1 (C₀, *t*-butil); 24,6; 24,7; 25,4; 32,9 e 33,0 (5CH₂, cicloexil); 25,8 (3CH₃, *t*-butil); 26,0 e 28,2 (2CH₃, isop.); 39,3 (CH₂, C2); 40,2 (CH₂, C6); 47,6 (CH, CHN); 66,4 (CH, C5); 73,9 (CH, C3); 74,9 (CH, C4); 77,3 (C₀, C1); 108,7 (C₀, isop.); 174,4 (C₀, C=O amida). (*anexo E82*)

COSY e HSQC (*anexo E83 e E84*)

IV(filme): 3436 cm^{-1} , ν_{OH} e NH ; 2918 e 2856 cm^{-1} , ν_{CH} ; 1677 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$, amida; 1511 cm^{-1} , δ_{NH} . (*anexo E85*)

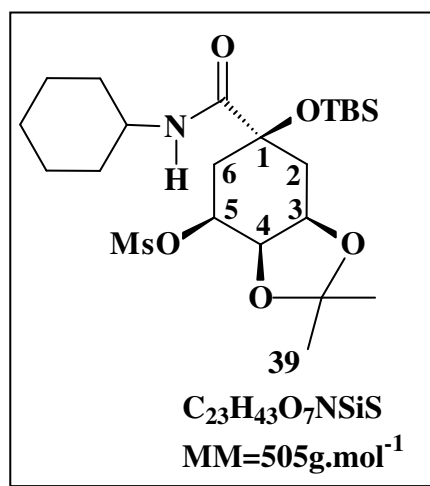
EM (ES): m/z encontrado 427.2832; m/z calculado para **38** 427.6539

Derivatização da hidroxila em C5 com MsCl em Py

Preparação do (1S,3R,4R,5S)-1-cicloexilamida-1-*t*-butildimetilsililoxi-5-metano sulfoniloxi-3,4-*O*-isopropilideno cicloexano 39

Em um balão de duas bocas foram adicionados 0,36g (0,83 mmol) do composto **38** em 15,0 mL de CH_2Cl_2 anidro sob atmosfera e agitação. Em seguida foram adicionados trietilamina (0,69 mL, 5,0 mmol, 6 eq.) e quantidade catalítica de DMAP. Então a mistura foi resfriada a 0°C e cloreto de metanossulfonila (0,19 mL, 2,5 mmol, 3,0 eq.) foi adicionado.

Após o término da reação (30 min., hexano/ acetato de etila 30%), foi adicionado à mistura reacional gelo picado e esta permaneceu sob agitação por mais 30 min., após o qual foi extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com água e seca sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente filtrado e evaporado. Após purificação por coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 30%) obteve-se o produto **39**, óleo transparente, em rendimento quantitativo (0,43 g).



Dados do produto 39

$\alpha_D^{20} = +3,0^\circ$ (c = 2,1, CHCl₃).

RMN¹H (500MHz, CDCl₃): δ 0,19 e 0,21 (6H, 2s, TBS); 0,92 (9H, s, *t*-butil); 1,00-2,30 (14H, m, cicloexil, H_{2a}; H_{2e}; H_{6a} e H_{6e}); 1,38 e 1,57 (6H, 2s, isop.); 3,07 (3H, s, mesil); 3,58-3,68 (1H, m, CHN); 4,46 (1H, ddl, $J_{H4/H5} = 4,5$ Hz, H₄); 4,62 (1H, ddd, $J_{H3/H4} = 4,5$, $J_{H3/H2e} = 6,9$ e $J_{H3/H2a} = 9,0$ Hz, H₃); 5,36 (1H, dt, $J_{H5/H4} = J_{H5/H6e} = 4,5$ e $J_{H5/H6a} = 10,7$ Hz, H₅); 6,66 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, NH). (*anexo E86*)

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ -2,29 e -2,21 (2CH₃, TBS); 18,0 (C₀, *t*-butil); 24,6; 24,7; 25,4; 32,8; 32,9; 37,5 e 39,3 (7CH₂, cicloexil, C₂ e C₆); 25,7 (3CH₃, *t*-butil); 26,2 e 28,3 (2CH₃, isop.); 38,6 (CH₃, mesil); 47,7 (CH, CHN); 73,1 (CH, C₄); 74,0 (CH, C₃); 75,7 (CH, C₅); 76,9 (C₀, C₁); 109,7 (C₀, isop.); 173,6 (C₀, C=O amida). (*anexo E86*)

COSY e HSQC (*anexo E87 e E88*)

IV(filme): 3424 cm^{-1} , ν_{NH} ; 2933 e 2857 cm^{-1} , ν_{CH} ; 1666 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$; 1516 cm^{-1} , δ_{NH} ; 1356 e 1176 cm^{-1} , $\nu_{\text{S=O}}$. (*anexo E89*)

EM (ES): m/z encontrado 505.2407; m/z calculado para **39** 505.7447

Ciclização da amida **39**

Preparação do (1S,3R,4S,5S)- 1,5- cicloexillactama-1-t-butildimetilsililoxi-3,4-O-isopropilideno cicloexano **40**

Ciclização com *t*-BuOK

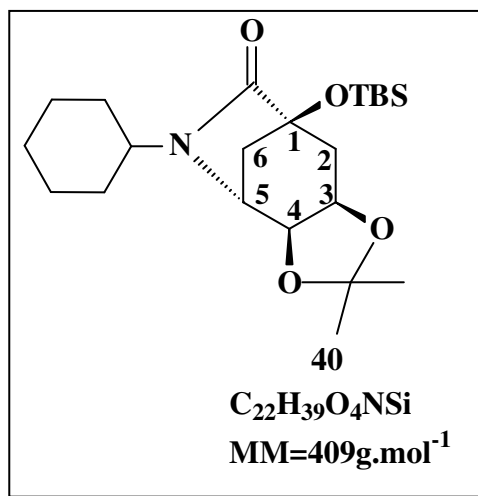
Em um balão de duas bocas foram adicionados 0,036g (0,07 mmol) do composto **39** em 5,0 mL de tolueno sob atmosfera e agitação. Em seguida foram adicionados 0,024g (0,21 mmol, 3 eq.) de *t*-BuOK esta permaneceu sob agitação a t.a.

Após o término da reação (1h, hexano/ acetato de etila 10%), a mistura reacional foi extraída com solução saturada de NaHCO_3 e solução saturada de NaCl . A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente foi filtrado e evaporado. Após purificação em coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 10%) obteve-se o produto **40**, óleo transparente, em 63% de rendimento (0,016g).

Ciclização com NaH

Em um balão de duas bocas foram adicionados 0,032g (0,06 mmol) do composto **39** em 6,0 mL de THF sob atmosfera e agitação. Em seguida a temperatura foi abaixada a 0°C e foram adicionados 0,006g (0,25 mmol, 4 eq.) de NaH (60% dispersão em óleo mineral) esta permaneceu sob agitação a t.a.

Após o término da reação (19hs, hexano/ acetato de etila 10%), foi adicionada a mistura reacional solução saturada de NH_4Cl gota a gota, e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente foi filtrado e evaporado. Após purificação em coluna cromatográfica (hexano/ acetato de etila 10%) obteve-se o produto **40**, um óleo transparente, em 69% de rendimento (0,018g).



Dados do produto 40

$\alpha_D^{20} = +14,1^\circ$ ($c = 1, 4, CHCl_3$).

RMN¹H (500MHz, CDCl₃): δ 0,10 e 0,19 (6H, 2s, TBS); 0,88 (9H, s, *t*-butil); 1,00-2,18 (11H, m, cicloexil, H2a); 1,32 e 1,53 (2CH₃, isop.); 1,84 (1H, dd, $J_{H6a/H5} = 3,1$ e $J_{H6gem.} = 14,2$ Hz, H6a); 2,36 (1H, ddd, $J_{H6e/H2e} = 2,4$, $J_{H6e/H5} = 7,9$ e $J_{H6gem.} = 14,2$ Hz, H6e); 2,39 (1H, d, $J_{H2gem.} = 10,7$ Hz, H2e); 3,76-3,86 (1H, m, CHN); 3,78 (1H, dd, $J_{H5/H6a} = 3,1$ e $J_{H5/H4} = 5,6$ Hz, H5); 4,14 (1H, ddl, $J_{H4/H2e} = 1,4$ e $J_{H4/H3} = 6,5$ Hz, H4); 4,35 (1H, ddd, $J_{H3/H2e} = 3,8$, $J_{H3/H4} = 6,5$ e $J_{H3/H2a} = 7,9$ Hz, H3). (*anexo E90*)

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ -2,89 e -2,66 (2CH₃, TBS); 18,1 (C₀, *t*-butil); 25,3; 25,4; 25,6; 30,2 e 31,8 (5CH₂, cicloexil); 24,7 e 27,3 (2CH₃, isop.); 25,7 (3CH₃, *t*-butil); 37,6 (CH, C2); 38,8 (CH, C6); 51,8 (CH, CHN); 52,7 (CH, C5); 72,5 (CH, C4); 72,6 (CH, C3); 76,0 (C₀, C1); 109,5 (C₀, isop.); 175,3 (C₀, C=O lactama). (*anexo E90*)

COSY e HSQC (*anexo E91 e E92*)

IV(filme): 2933 e 2856 cm⁻¹, ν_{CH} ; 1712 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$. (*anexo E93*)

EM (ES): m/z encontrado 409.2638; m/z calculado para **40** 409.6391.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.a) Haslam, E. *Shikimic acid metabolism and metabolite* Wiley-interscience, NY, 1993. b) Wollf, W.J., Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, **1996**, 20, 799. c) Eliel, E.L.; Ramirez, M.B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3551.
- 2.a) Barco, A.; Benetti, S.; Risi, C.D.; Marchetti, P.; Pollini, G.P.; Zanirato, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3515.
- 3.a) Hanessian, S.; Sakito, Y.; Dhanoa, D.; Baptistella, L. *Tetrahedron* **1989**, 45, 6623. b) Shing, T.K.M.; Tang, Y. *Tetrahedron* **1990**, 46, 6575. c) Shing, T.K.M.; Tam, E.K.W. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1547. d) Shing, T.K.M.; Li, T.Y.; Kok, S.H.-L. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1941. e) Barros, M.T.; Maycock, C.D.; Ventura, M.R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3233. f) Katoh, T.; Izura, T.; Yokota, W.; Inoue, M.; Watanabe, K.; Nobeyama, A.; Suzuki, T. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1590.
- 4.a) Bianco, A.; Brufani, M.; Manna, F.; Melchioni, C. *Carbohydr. Res.* **2001**, 332, 23. b) Kok, S.H.-L.; Lee, C.C.; Shing, T.K.M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7184. c) Frederickson, M.; Coggins, J.R.; Abell, C. *Chem. Commun.* **2002**, 1886. d) Pandey, G.; Murugan, A.; Balakrishnan, M. *Chem. Commun.* **2002**, 624. e) Ono, K.; Yoshida, A.; Saito, N.; Fujishima, T.; Honzawa, S.; Suhara, Y.; Kishimoto, S.; Sugiura, T.; Waku, K.; Takayama, H.; Kittaka, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7407. f) Frederickson, M.; Roszak, A.W.; Coggins, J.R.; Laphorn, A.J.; Abell, C. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1592. g) Usami, Y.; Ueda, Y. *Chem. Letters*, **2005**, 34, 1062.
5. Maycock, C.D.; Barros, M.T.; Santos, A.G.; Godinho, L.S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7985.
- 6.a) Albertini, E.; Barco, A.; Benetti, S.; Risi, C.D.; Pollini, G.P.; Zanirato, V. *Synlett* **1996**, 29. b) Albertini, E.; Barco, A.; Benetti, S.; Risi, C.D.; Pollini, G.P.; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 681. c) Matsuo, K.; Matsumoto, T.; Nishiwaki, K. *Heterocycles* **1998**, 48, 1213. d) Banwell, M.G.; Hungerford, N.L.; Jolliffe, K.A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2737. e) Baptistella, L.H.B.; Cerchiaro, G. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 665.
7. Shin, T.L.; Kuo, W.S.; Lin, Y.L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5751.

8. Maycock, C.D.; Barros, M.T.; Santos, A.G.; Godinho, L.S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4633.
- 9.a) Rohloff, J.C.; Kent, K.M.; Postich, M.J.; Becker, M.W.; Chapman, H.H.; Kelly, D.E.; Lew, W.; Louie, M.S.; McGee, L.R.; Prisbe, E.J.; Schultze, L.M.; Yu, R.H.; Zhang, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4545.
10. Baptistella, L.H.B.; Cerchiaro, G.; Caressato Jr, C.A. "Processo de síntese de quinamidas utilizando reação assistida por microondas", INPI-PI0301194-1, 10/04/03, Brasil.
11. Lindröm, P.; Tiermey, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225.
12. Herrera, L.; Feist, H.; Michalik, M.; Quincoces, J.; Peseke, K. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 293.
13. Li, C.; Hu, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2035.
- 14.a) Sato, T.; Wada, Y.; Nishimoto, M.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1989**, 879. b) Sato, T.; Nakamura, N.; Ikeda, K.; Okada, M.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1992**, 2399. c) Cassayre, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1029.
- 15.a) Alper, H.; Ye, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1855. b) Alper, H.; El Ali, B. *Synlett* **2000**, *2*, 161. c) Alper, H.; El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapolo, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4264.
16. Iwamoto, K.; Kojima, M.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 169.
17. Harriman, G.C.B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5591.
18. Bunce, R.A.; Schilling III, C.L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9477.
19. Hernandez, N.M.; Sedano, M.J.; Jacobs, H.K.; Gopalan, A.S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4035.
20. Zegrocka, O.; Abramski, Z.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. *Carbohydr. Res.* **1998**, *307*, 33.
21. Hadfield, P.S.; Galt, R.H.B.; Sawyer, Y.; Layland, N.J.; Page, M.I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1997**, 503.
22. Taguchi, T.; Fujita, M.; Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Izawa, H.; Hasegawa, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1108.

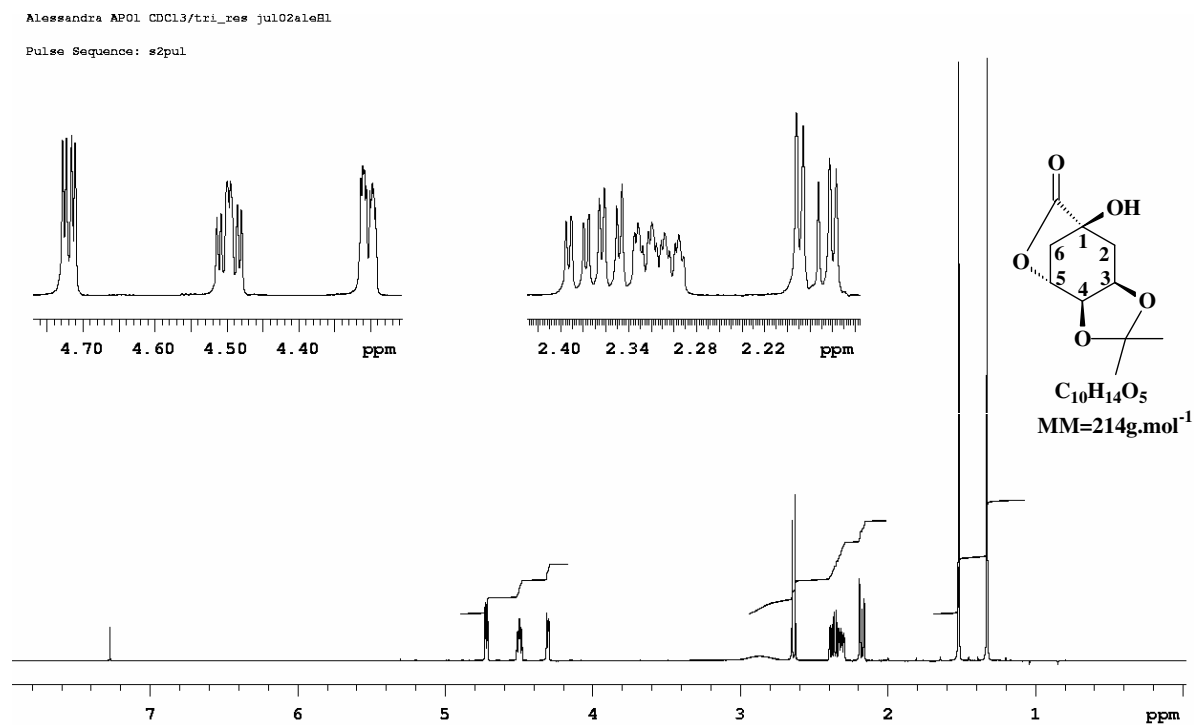
23. Poli, G.; Lemaire, S.; Giambastiani, G.; Prestat, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2840.
24. Broccolo, F.; Cainelli, G.; Caltabiano, G.; Cocuzza, C.E.A.; Fortuna, C.G.; Galletti, P.; Giacomini, D.; Musumarra, G.; Musumeci, R.; Quintavalla, A. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2804.
25. James, B.; Viji, S.; Mathew, S.; Nair, M.S.; Lakshmanan, D.; Kumar, R.A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6204.
26. Lorin A., D.; Kenneth M., B.; Jianliang, S.; John E., M. U.S. PATENT and TRADEMARK OFFICE PRE-GRANT PUBLICATION, março 2006, PATNO: US20060046984.
27. Scott, P.E.; Carl P., D. (Bristol-Myers Squibb Company) U.S. PATENT and TRADEMARK OFFICE PRE-GRANT PUBLICATION, outubro 2006, PATNO: US7122627.
28. a) Biondi, S.; Gaviraghi, G.; Rossi, T. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 525; b) Daisuke, K.; Shinji, F.; Noriyuki, Y.; Seiichi, S.; Tomio, M. *J. of Antibiotics* **1996**, 49, 958; c) Shin-ya, A.; Takahiro, O.; Kazuya, S.; Ryota, S.; Ken-ichi, T.; Kin-ichi, T. *Bull. Chem. Soc. Japan* **2004**, 77, 1703; d) Nivsarkar, M.; Prasanna, D.; Sharma, M.; Kaushik, M.P. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1371; e) Yujiro, H.; Mitsuru, S.; Takasuke, M.; Hiroaki, G.; Shinpei, Y.; Munetaka, N.; Hideaki, K.; Hiroyuki, O. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5643; f) Benfatti, F.; Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Perciaccante, R.; Tolomelli, A.; Catapano, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9229; g) Shin-ya, A.; Taro, T.; Yukari, M.; Ken-ichi, T.; Kin-ichi, T. *Heterocycles* **2006**, 69, 49.
29. a) Sarhan, S.; Seeler, N.; *Gen. Pharmac.* **1989**, 20, 53. b) Yamaguchi, S.; Akutsu, N.; Nishijima, H.; Nishida, A.; Kawahara, N. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9871. c) Katoh, M.; Matsune, R.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6221. d) Fukuda, N.; Sasaki, K.; Sastry, T.V.R.S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1220. e) Wu, Y.Q. et al. *Bioorganic & Medicinal Chem.* **2003**, 11, 4815. f) Zajdel, P.; Subra, G.; Bojarski, A.J.; Duszynska, B.; Pawlowski, M.; Martinez, J. *Bioorganic & Medicinal Chem.* **2005**, 13, 3029. g) Salama, Zoser B.,

- PCT Int. Appl. (2005), WO 2005058816, 20050630 (30/06/2005). h) Mordant, C.; Reymond, S.; Ratovelomanana-Vital, Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9715.
- ³⁰. Eberle, M., Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta.*, **1960**, *20*, 1508. b) Lesuisse, D., Berchtold, G.A. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 888.
- ³¹. Matsumoto, K.; Hashimoto, S.; Uchida, T.; Okamoto, T.; Otani, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1989**, *62*, 3138; b) Taylor, S. K.; Ide, N.D.; Silver, M.E.; Stephan, M.L. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2391.
- ³². Equipamento convencional, apenas com indicação de potência (calibrado periodicamente). Frascos reacionais de teflon com tampa rosqueada.
- ³³. Equipamento MicroSynth da Milestone operando a 2.45 GHz, sistema equipado com duplo magnetron com 1000W de potência pulsada disponível, acoplado com sistema Pentium para controlar agitação magnética, sensor termopar de temperatura e sensores de solvente. Frascos reacionais que suportam até 6 bar de pressão.
- ³⁴. Gless Jr., R.D. *Synthetic Comm.* **1986**, *16*, 633-638.
- ³⁵. Yazawa, H.; Tanaka, K.; Kariyone, K. *Tetrahedron Lett* **1974**, *46*, 3995-3996.
- ³⁶. Jensen, F.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1226-1231.
- ³⁷. Barret, A.G.M.; Dozzo, P.; White, J.P.; Williams, D.J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7303-7313.
- ³⁸. a) Adhikari, R.; Francis, C.L.; Simpson, G.W.; Yang, Q. *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 629-634. b) Nicolau, K.C.; Pavia, M.R.; Seitz, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1224-1226.
- ³⁹. Agarwal, A., Vankar, Y.D. *Carbohydrate Res.* **2005**, *340*, 1661.
- ⁴⁰. Hua, Z.; Carcache, D.A.; Tian, Y.; Li, Y.M.; Danishefsky J. *Org. Chem.* **2005**, *26*, 9849.
- ⁴¹. Johnstone, C.; Kerr, W.J.; Scott, J.S. *Chem. Commun.* **1996**, 341.
- ⁴². Kim, K.S.; Song, Y.H.; Lee, B.H.; Hahn, C.S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 404.
- ⁴³. Barone, G., Bedini, E., Iadonisi, A., Manzo, E., Parrilli, M. *Synlett* **2002**, *10*, 1645.
- ⁴⁴. Majumdar, S. Bhattacharjya, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5682.
- ⁴⁵. Sabitha, G., Babu, R.S., Reddy, E.V., Yadav, J.S. *Chem. Lett.* **2000**, 1074.

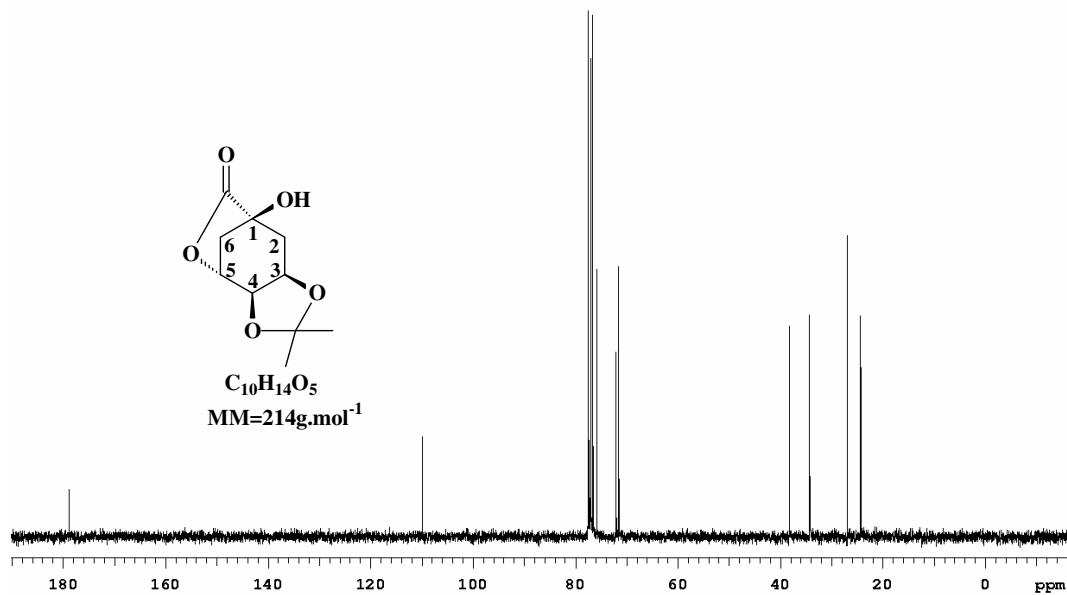
- ⁴⁶. Baptistella, L.H.B. Caressato Jr., C.A. 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS-10), Águas de São Pedro, Brasil, 2003.
- ⁴⁷. Kocienski, P.J.. *Protecting Groups* Georg Thieme Verlag Stuttgart, NY, 1994.
- ⁴⁸.a) White, J.D.; Cammack, J.H.; Sakuma, K.; Rewcastle, G.W.; Widener, R.K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3600. b) Lesuisse, D.; Berchtold, G.A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 888. c) White, J.D.; Toske, S.G.; Yakura, T. *Synlett* **1994**, 591. d) White, J.D.; Cammack, J.H.; Sakuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8970.
- ⁴⁹.a) Gao, Y., Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538., b) Kim, B.M., Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 655; c) Kim, B.M., Sharpless, K.B. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 4317; d) Lohray, B.B. *Synthesis* **1992**, 1035.
- ⁵⁰. (a) Hanessian, S. *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 86., b) Hanessian, S., Wang, J., Montgomery, D., Stoll, V., Stewart, K.D., Kati, W., Maring, C., Kempf, D., Hutchins, C., Laver, W.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3425, c) Crich, D., Yao, Q., Bowers, A.A. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1748.
- ⁵¹. (a) Bartlett, P.A., Maitra, U., Chouinard, P.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8068., b) Raina, S., Srivastava, K.K., Kumar, E.S., Singh, V.K. *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 121, c) Frederickson, M., Parker, E.J., Hawkins, A.R., Coggins, J.R., Abell, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2612, d) Czifrák, K., Szilágyi, P., Somsák, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 127.
- ⁵². Baptistella, L.H.B., Santos, J.F., Ballabio, K.C., Marsaioli, A.J. *Synthesis* **1989**, 436.
- ⁵³. a) Corey, E.J., Ensley, H.E., Suggs, J.W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 380. b) Maryanoff, B.E., McComsey, D.F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2652.
- ⁵⁴. Usami, Y., Hatsuno, C., Tanabe, H.Y.M., Numata, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1130.
- ⁵⁵. Schulz, J., Beaton, M.W., Gani, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **2000**, 943.
- ⁵⁶. a) Yadav, J.S., Mysorekar, S.. *Synthetic Comm.* **1989**, *19*, 1057., b) Cushman, M., Jurayj, J. *Synthetic Comm.* **1990**, *20*, 1463. c) Lee, H.J.; Ravn, M.M.; Coates, R.M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6155.
- ⁵⁷. Graves, B.B., Vicent Jr, B.F. *Chem. Ind.* **1962**, 2137.

- ⁵⁸. Quirante, J.; Vila, X.; Bonjoch, J.; Kozikowski, A.P., Johnson, K.M. *Bioorg. & Med. Chem.* **2004**, *12*, 1383.

ESPECTROS SELECCIONADOS



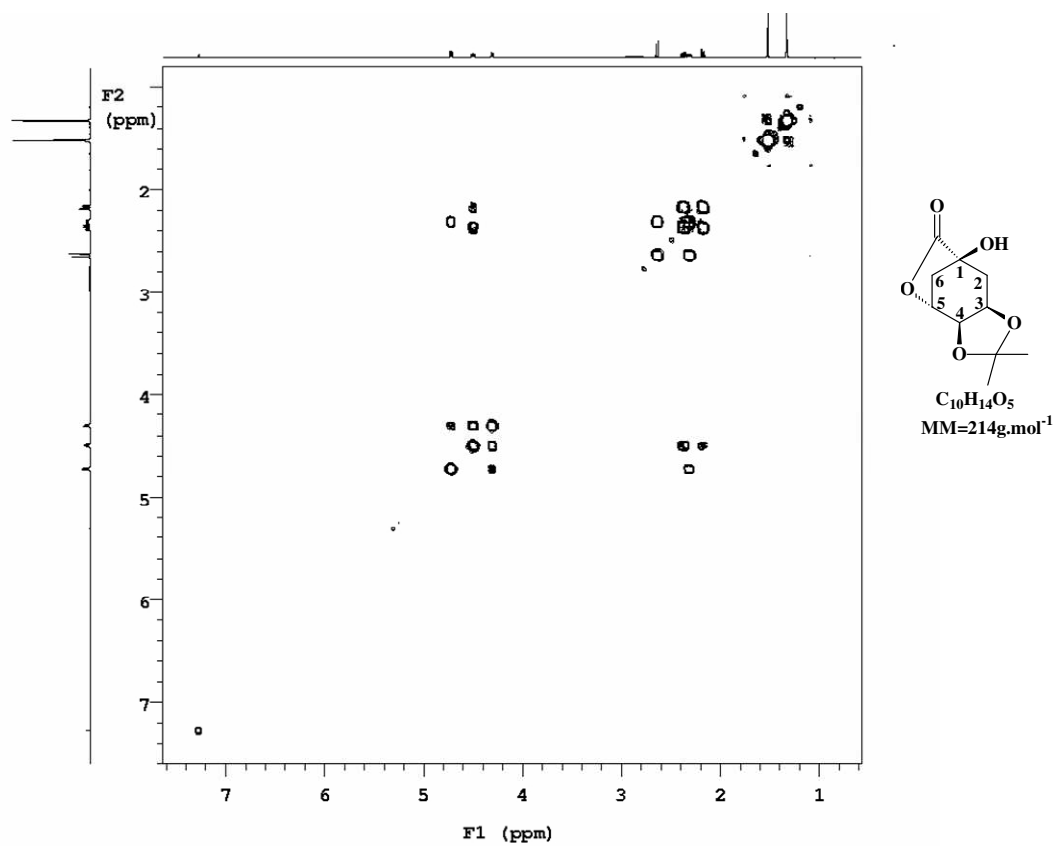
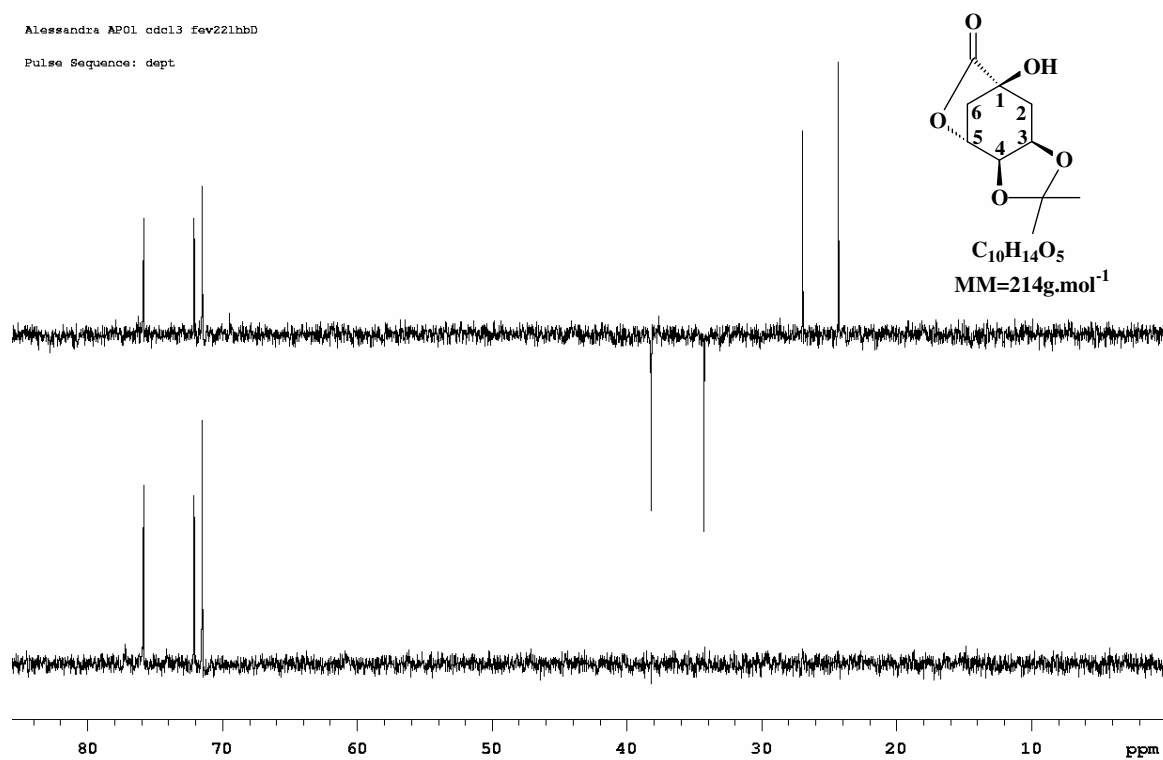
Alessandra AP01, cdcl3, fev21lhbC2
Pulse Sequence: s2pul



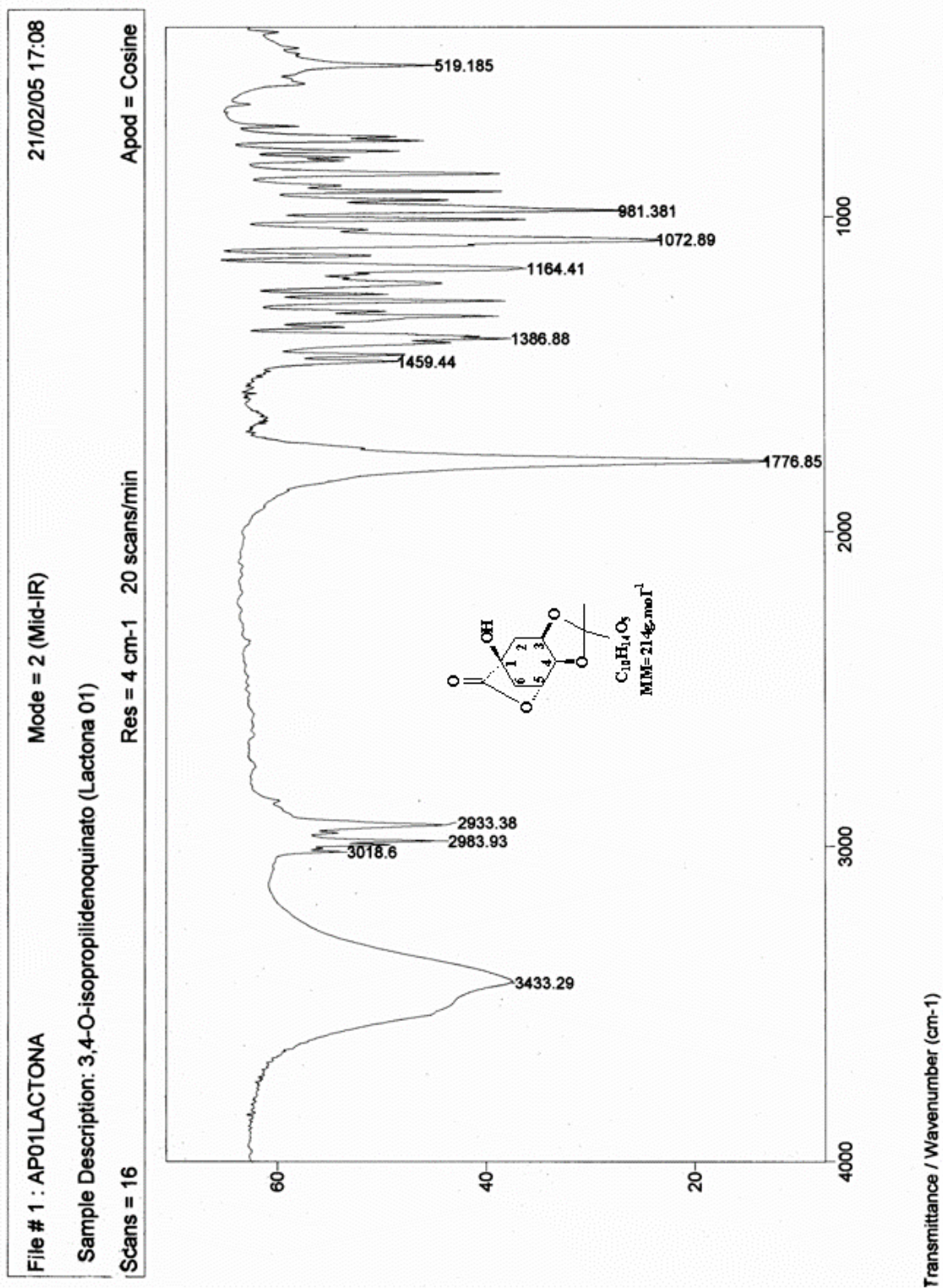
E01. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 2.

Alessandra AP01 cdcl3 fev221bbD

Pulse Sequence: dept



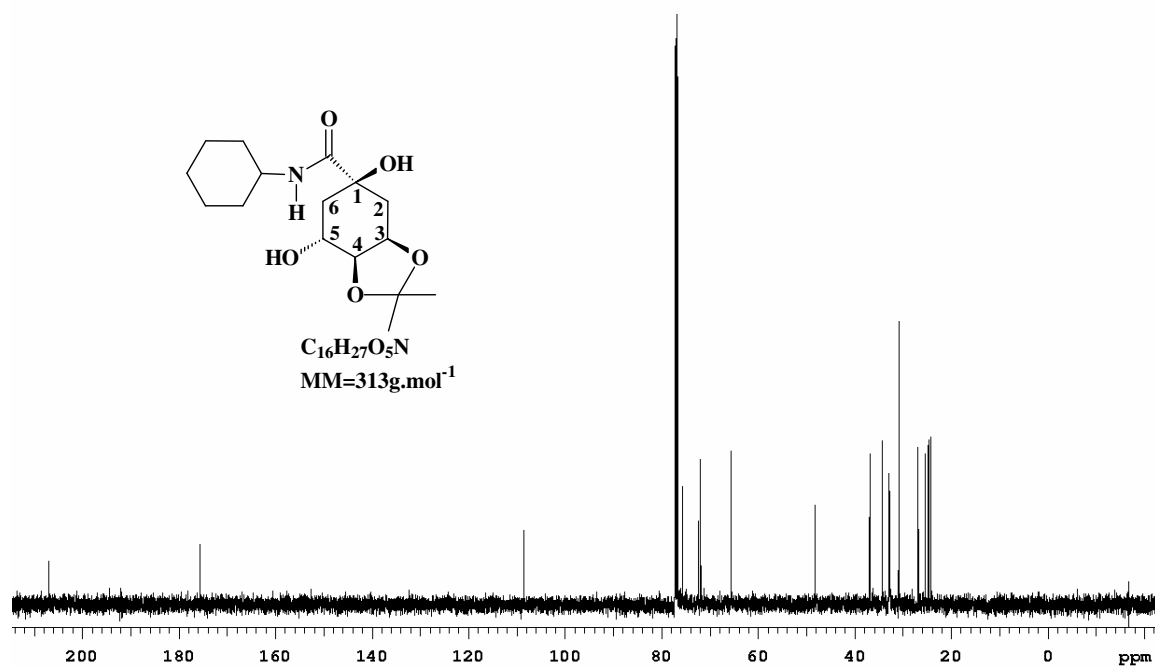
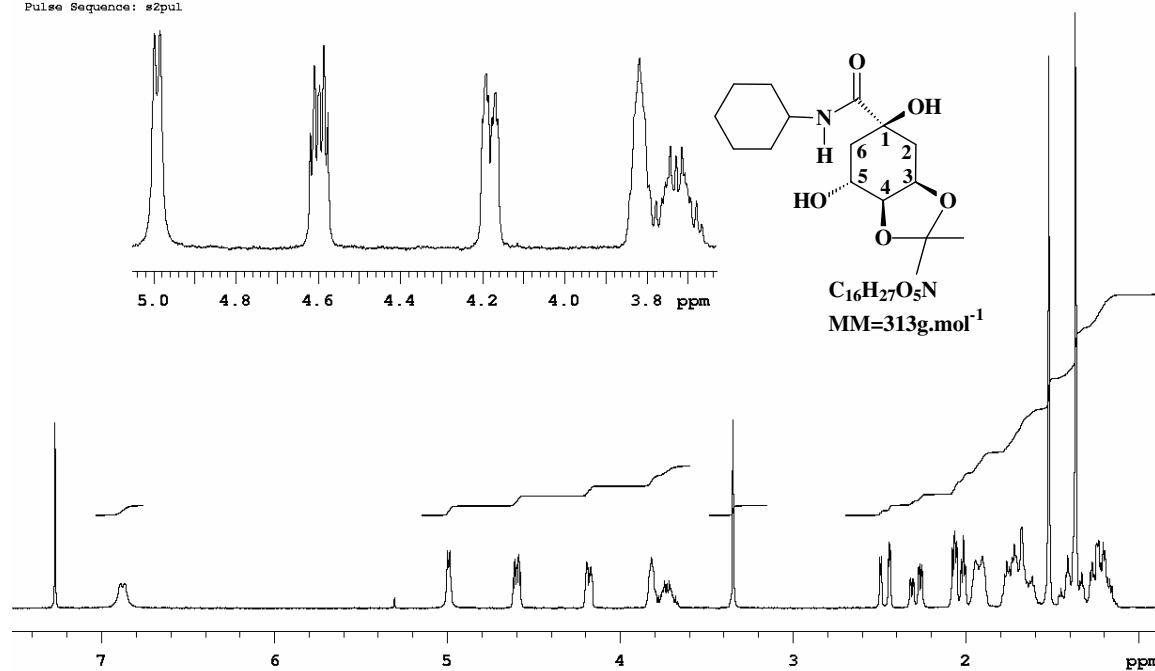
E02. Experimento Dept e COSY do composto 2.



E03. Espectro de IV do composto 2.

Alessandra AP02 cdcl3 mar09a1eB

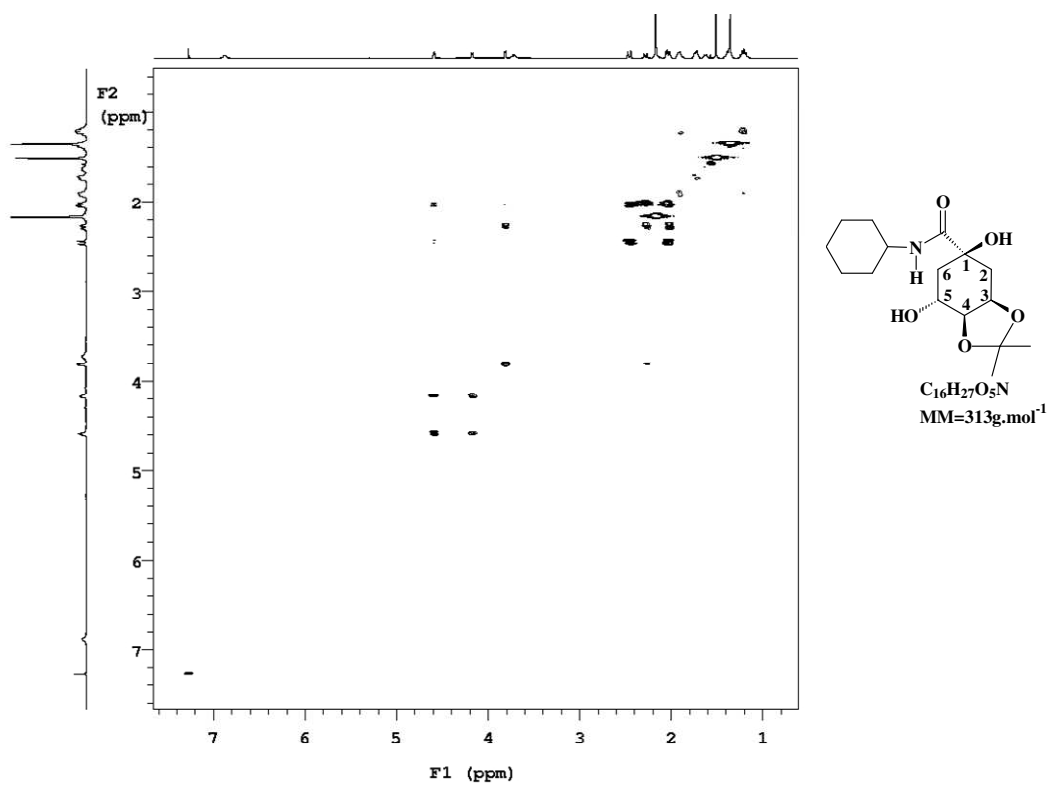
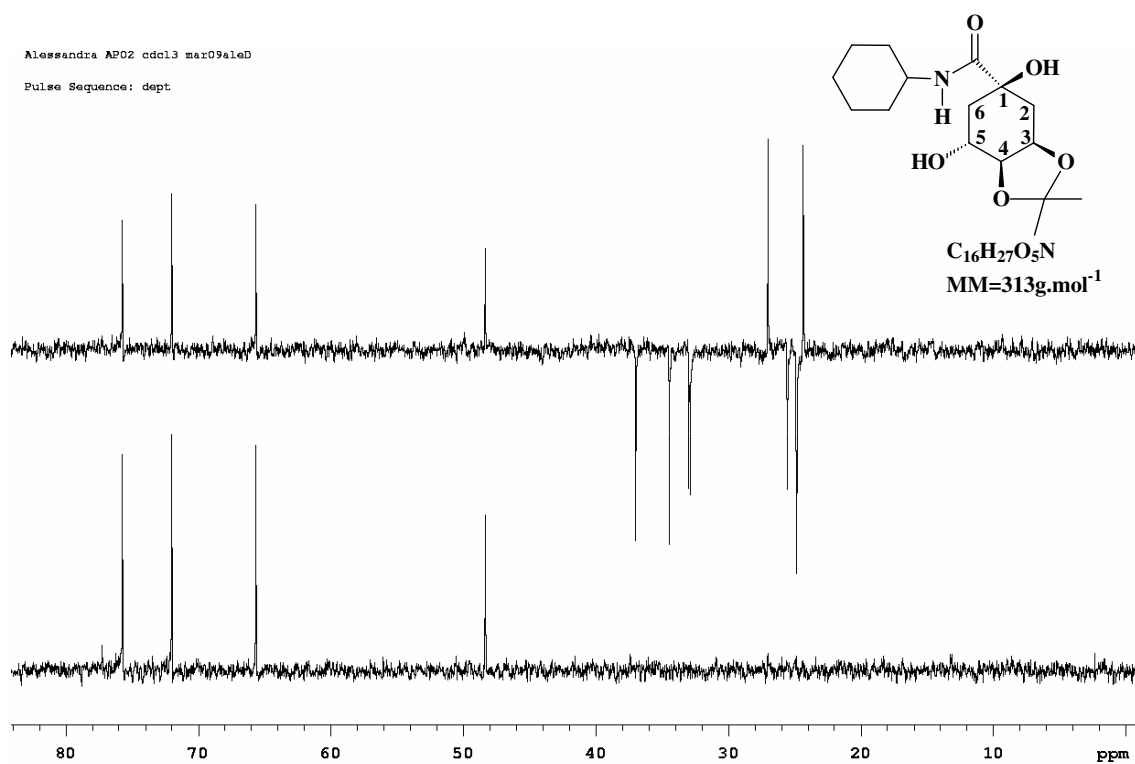
Pulse Sequence: #2pul



E04. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 3a.

Alessandra AP02 cdcl3 mar09aleD

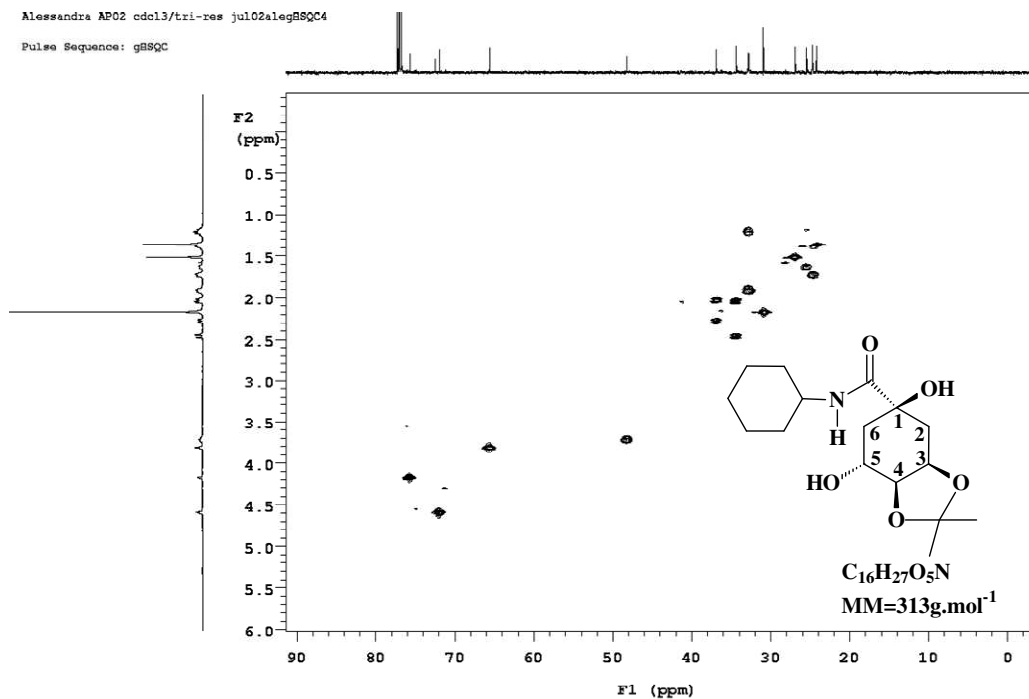
Pulse Sequence: dept



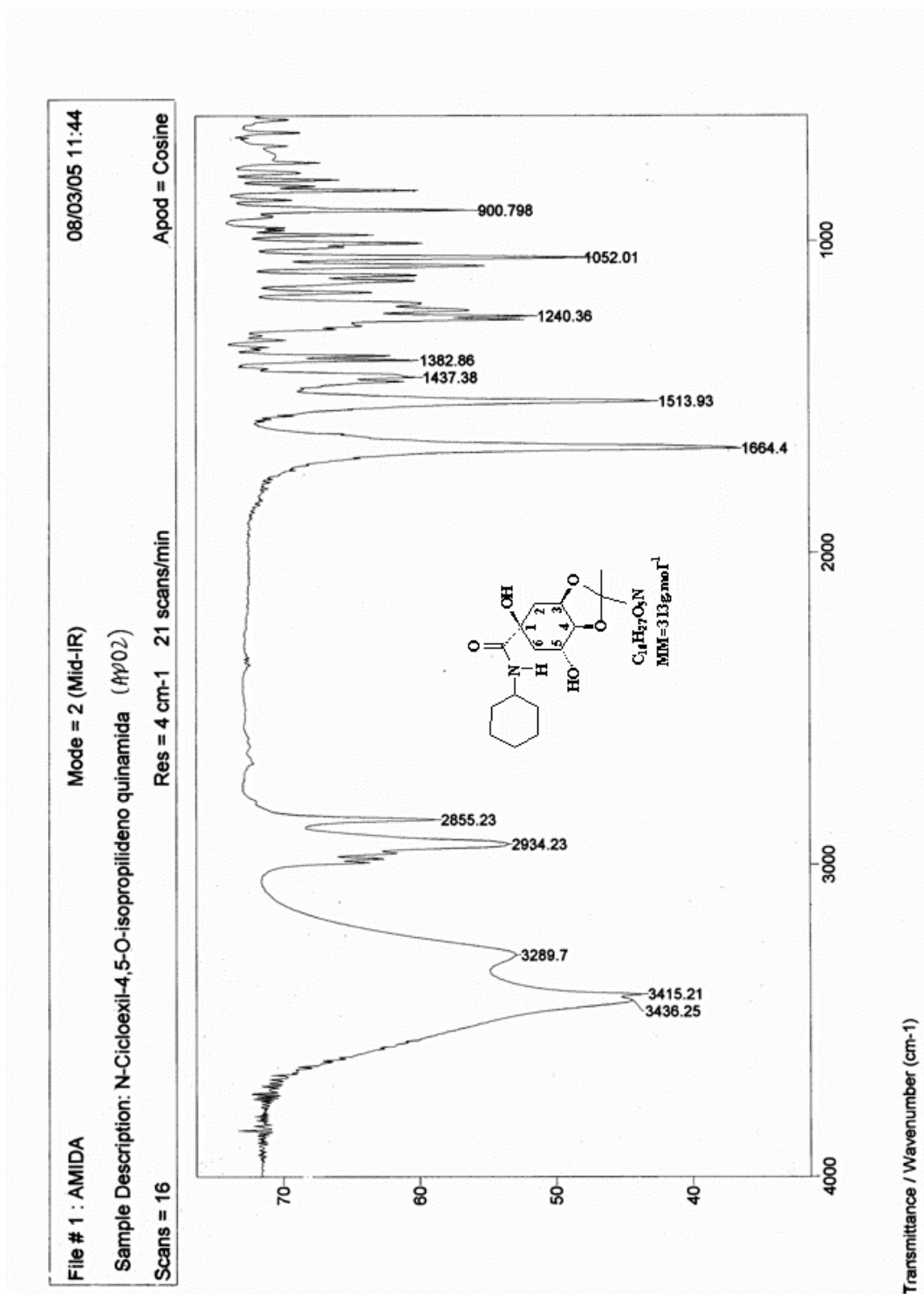
E05. Experimento Dept e COSY do composto 3a.

Alessandra AP02 cdcl3/tri-res jul02aleg88QC4

Pulse Sequence: g88QC



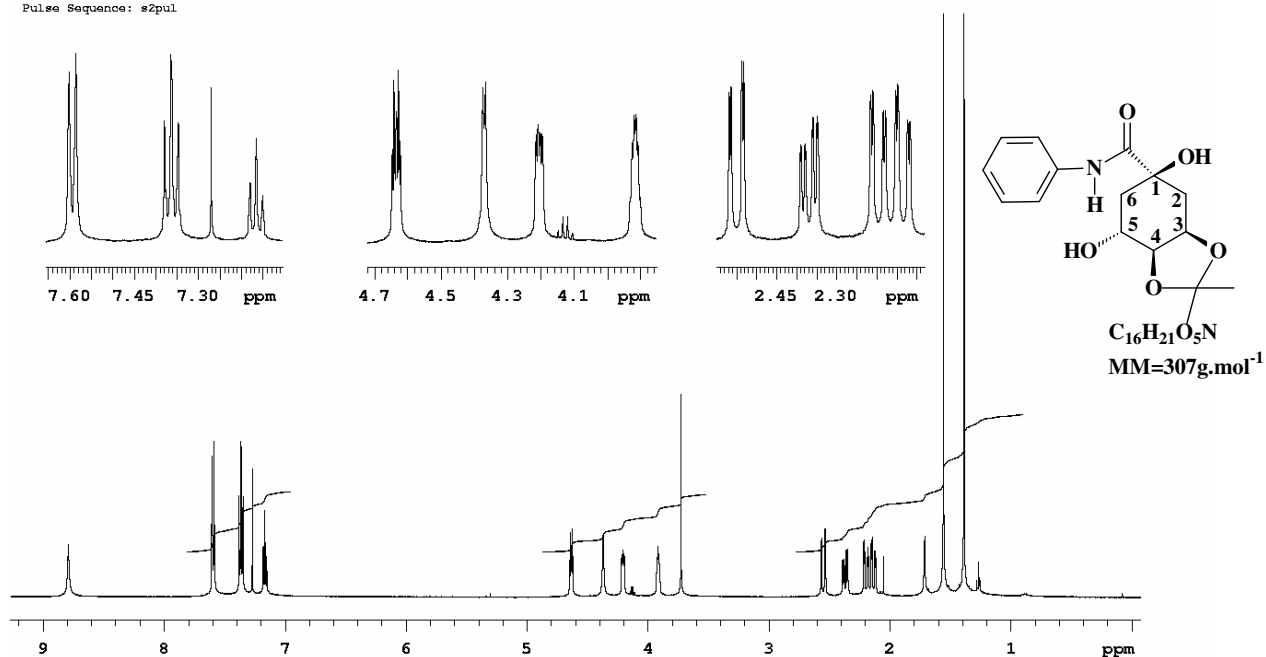
E06. Experimento HSQC do composto 3a.



E07. Espectro de IV do composto 3a.

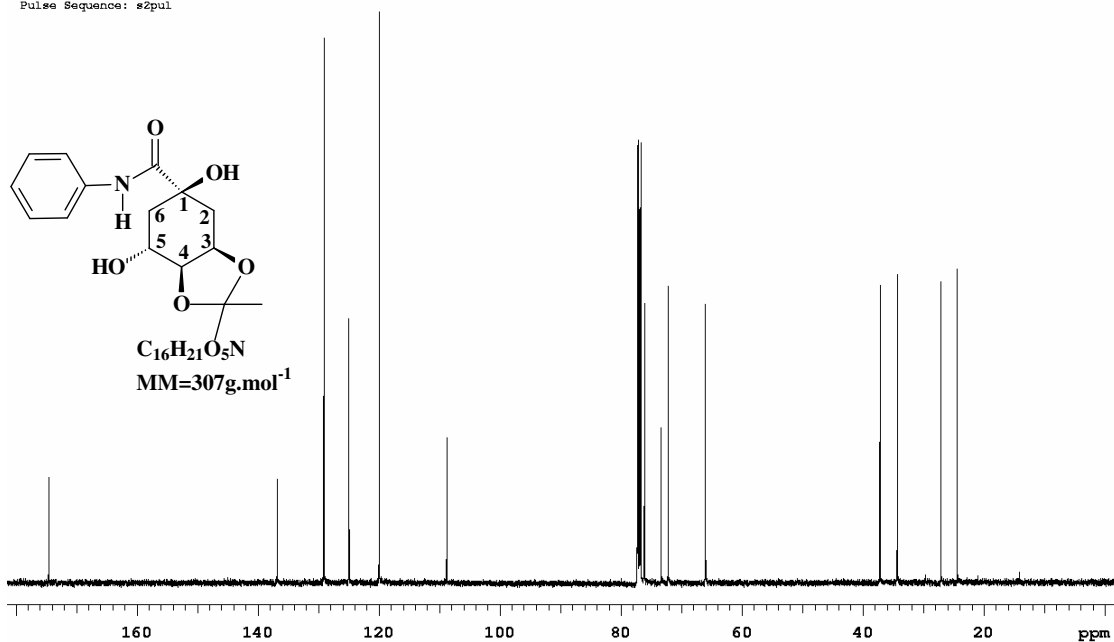
Alessandra AP28F1 cdcl3/bbl05 out04a1eH

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra AP28F1/CDCl3 out07a1eC

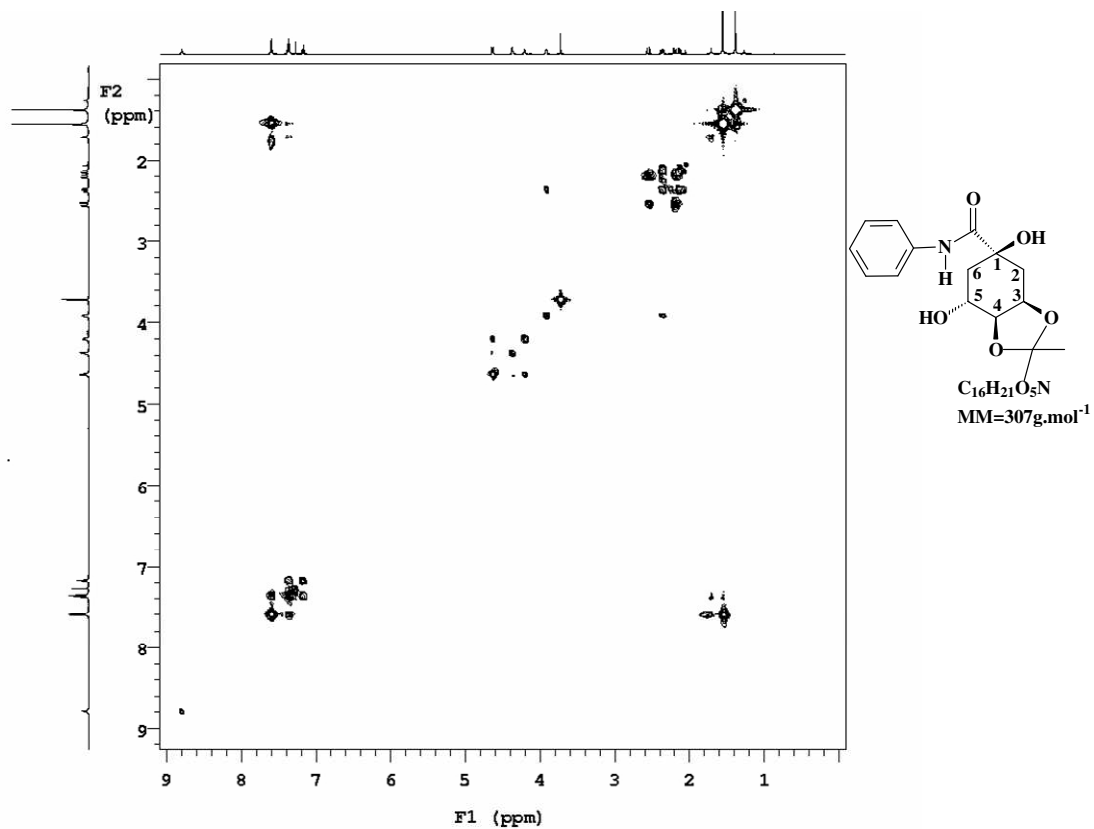
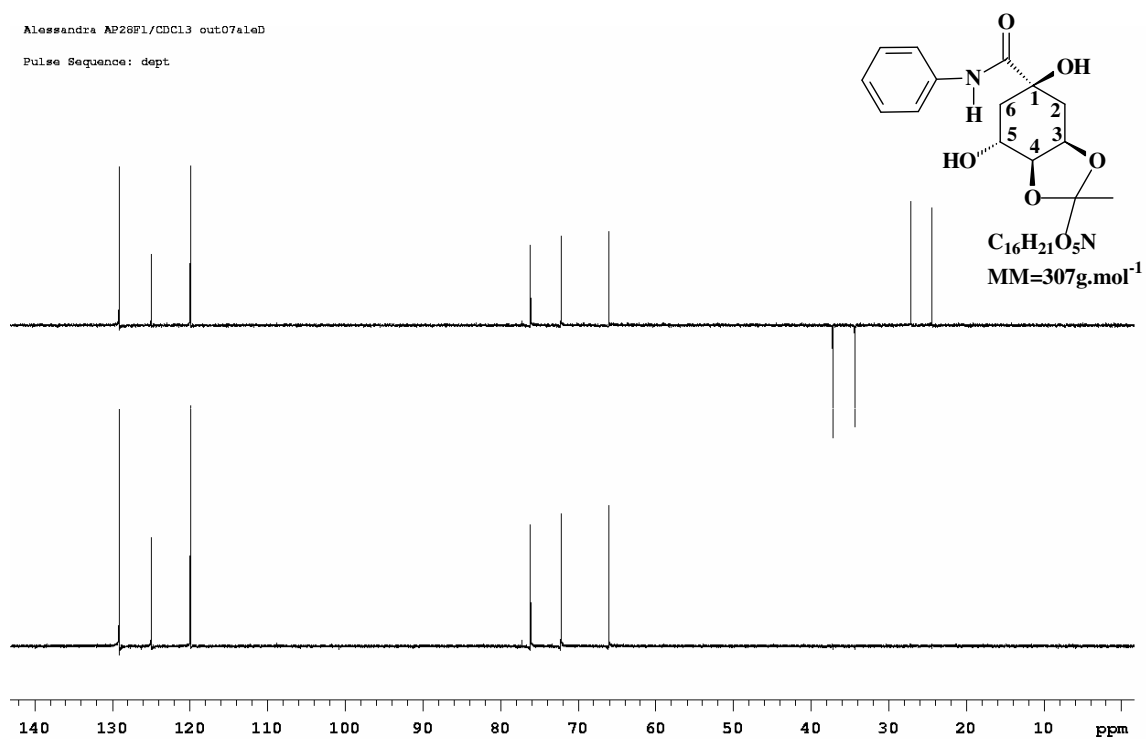
Pulse Sequence: s2pul



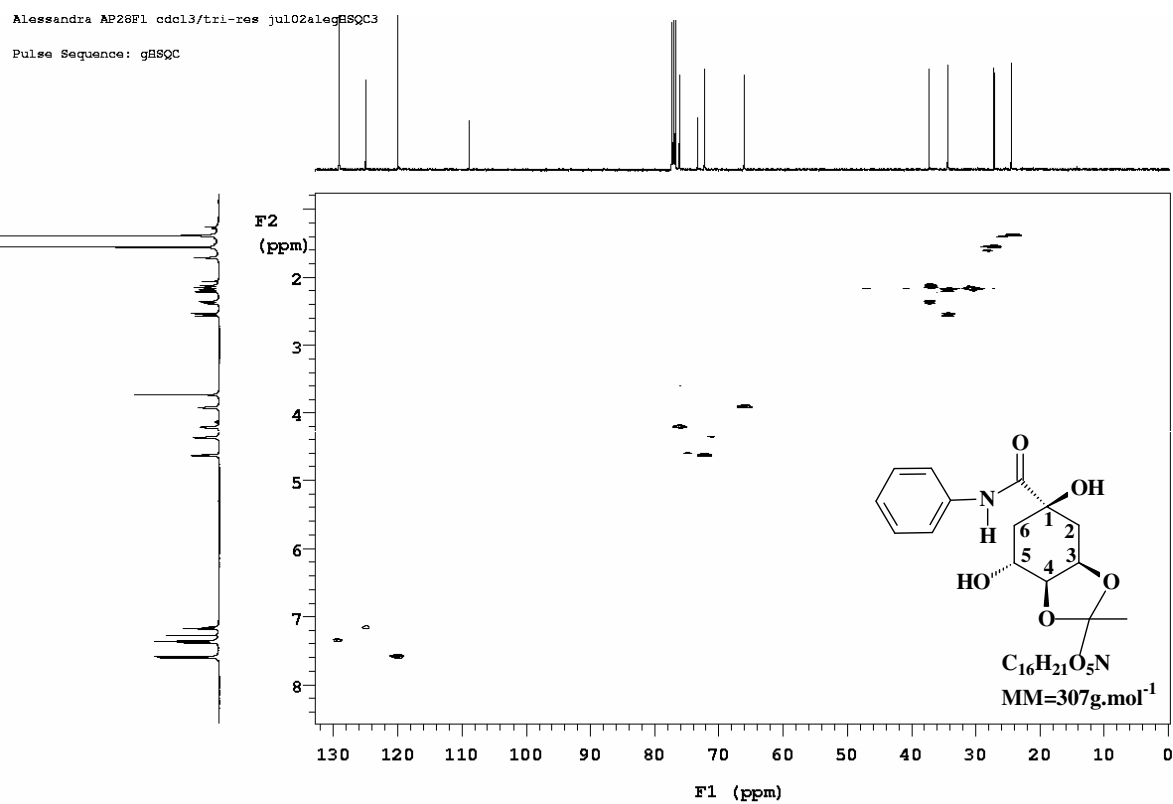
E08. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 3b.

Alessandra AP28F1/CDC13 out07aleD

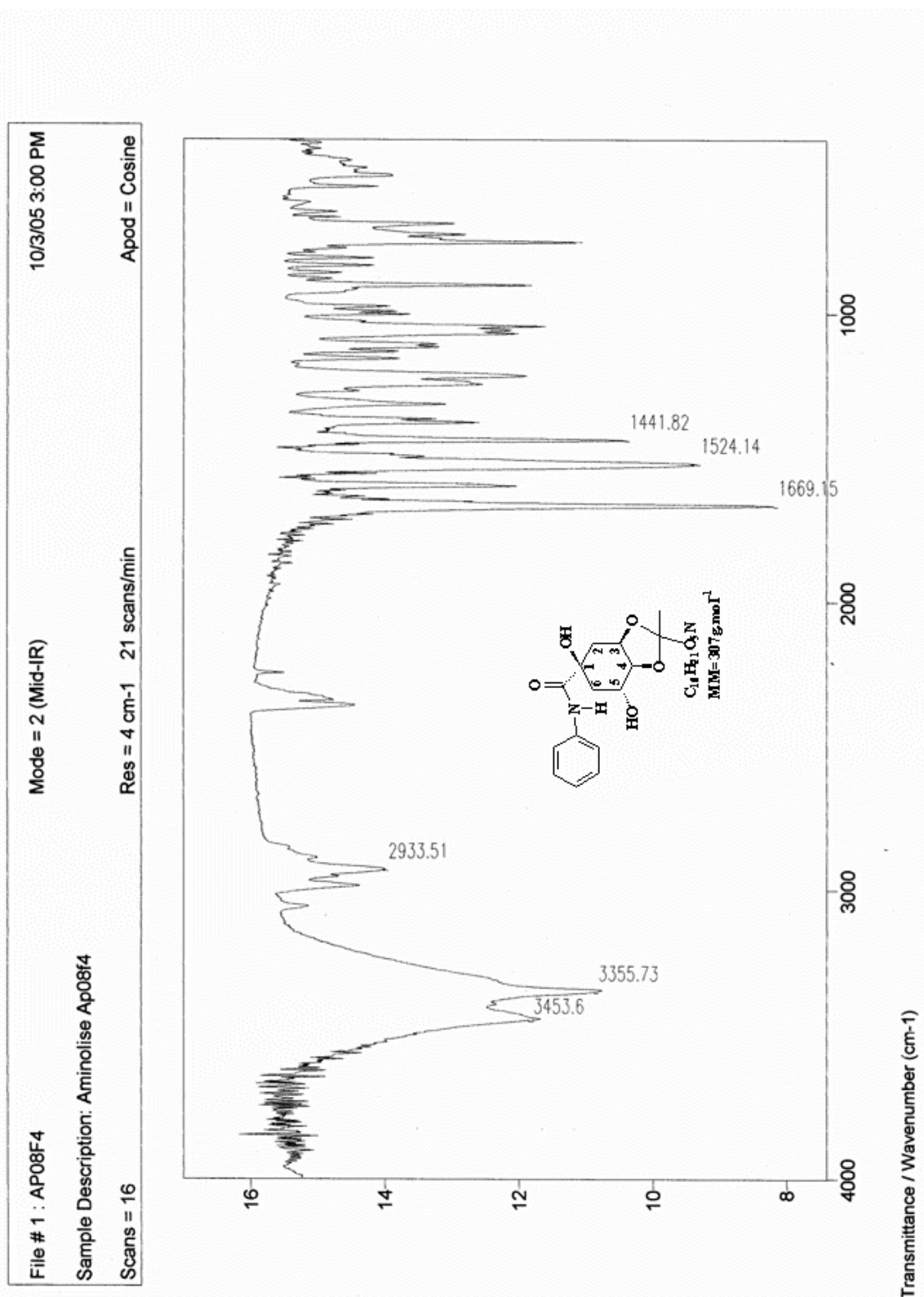
Pulse Sequence: dept



E09. Experimento Dept e COSY do composto 3b.



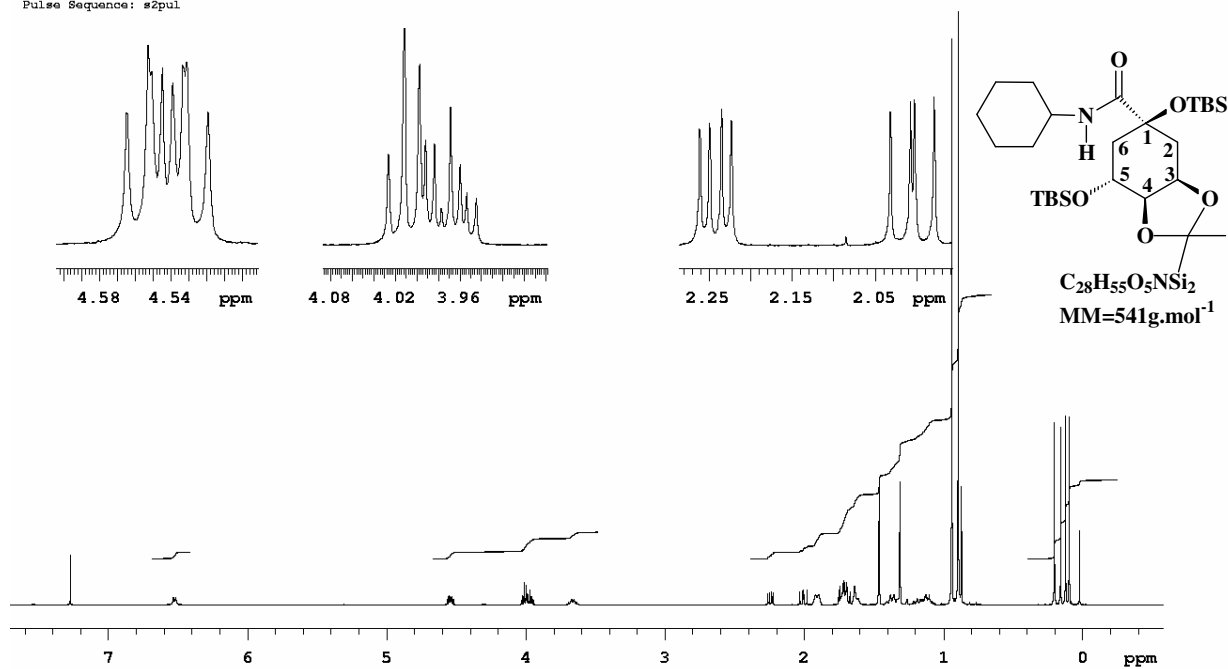
E10. Experimento HSQC do composto 3b.



E11. Espectro de IV do composto 3b.

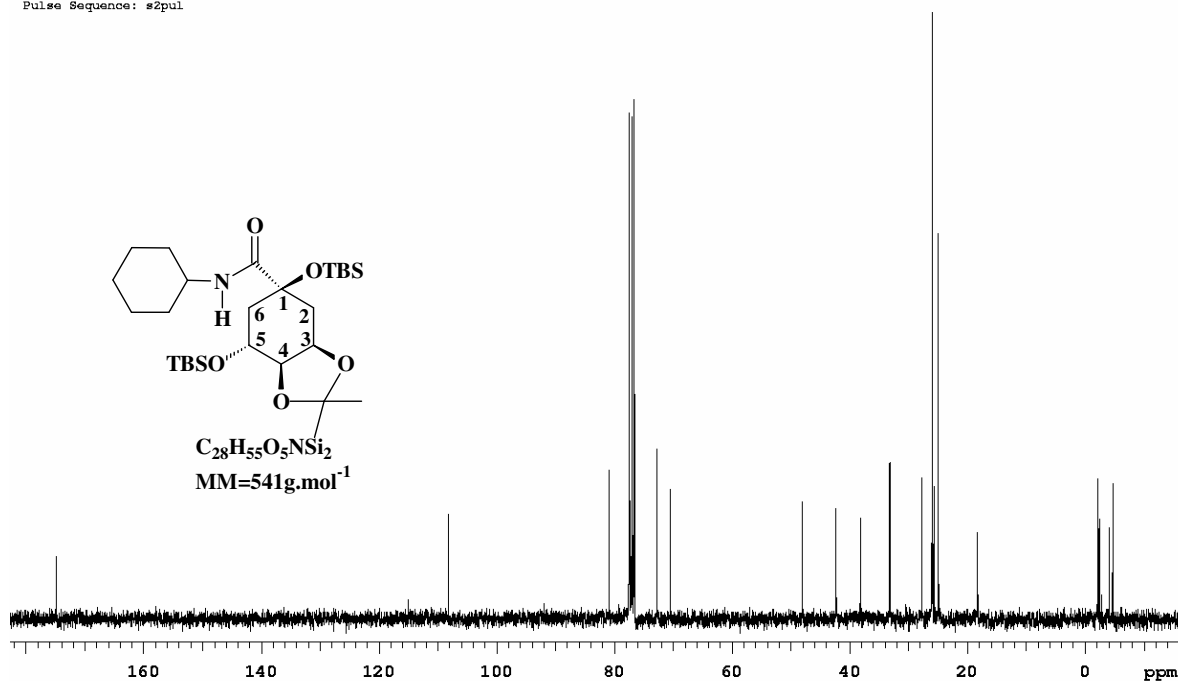
Alessandra Api2 cdcl3/tri-res jull3aleB

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra Api2 cdcl3 jull3aleC

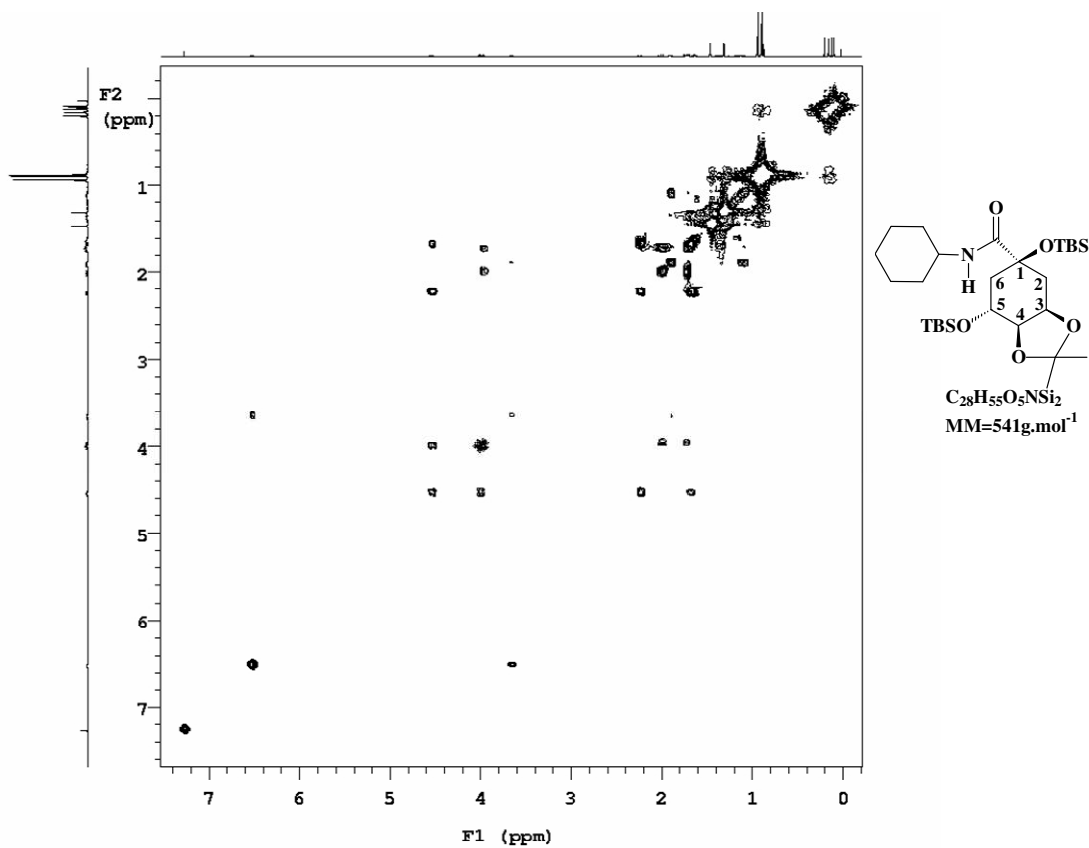
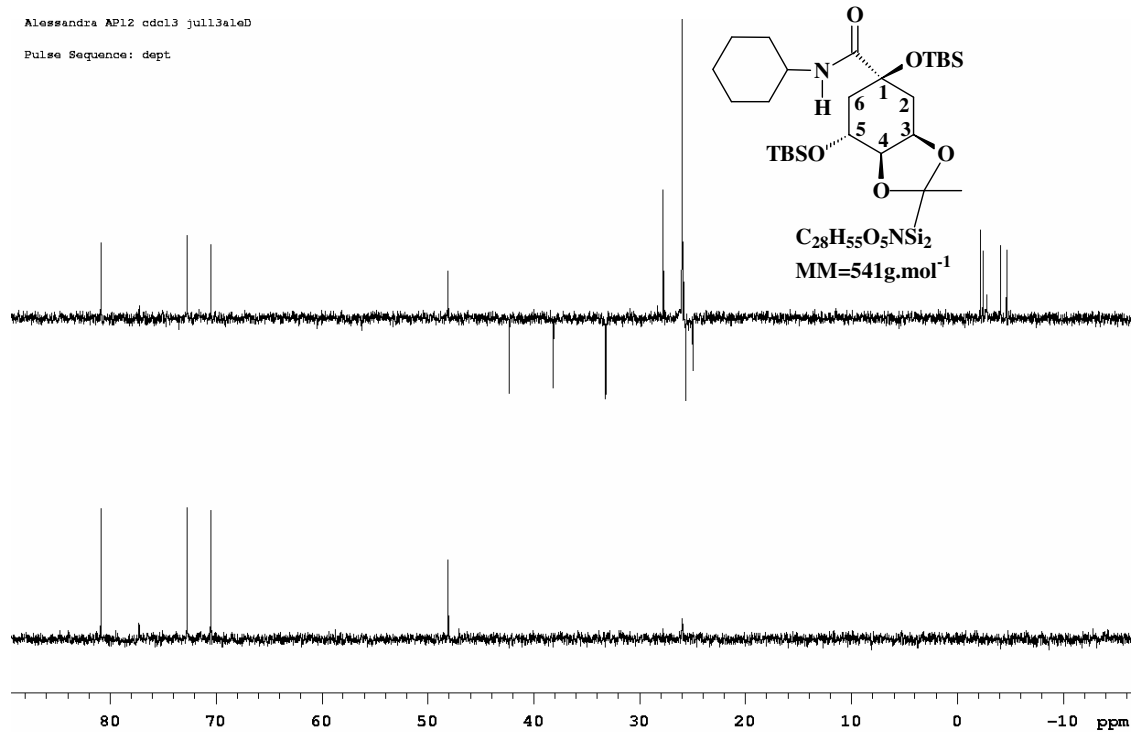
Pulse Sequence: s2pul



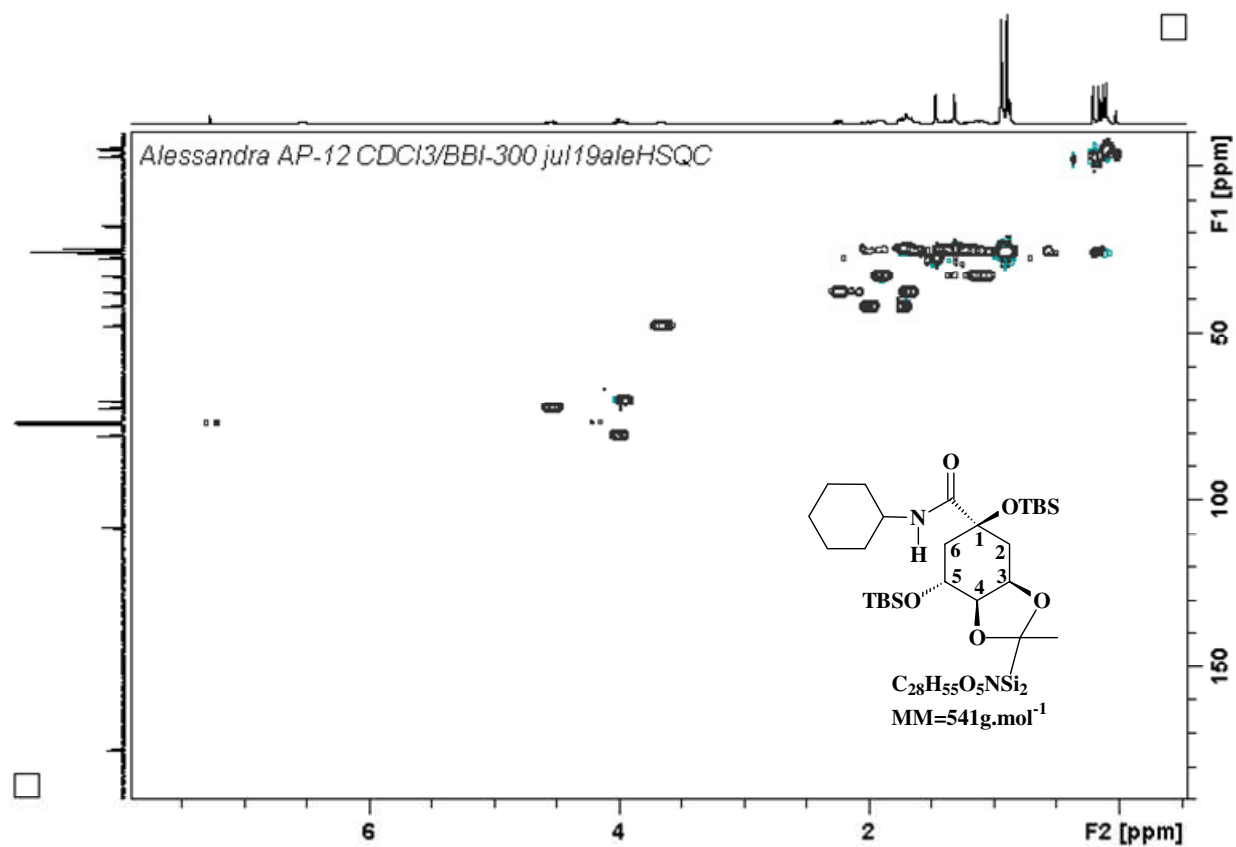
E12. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 9a.

Alessandra AP12 cdcl3 jull3aleD

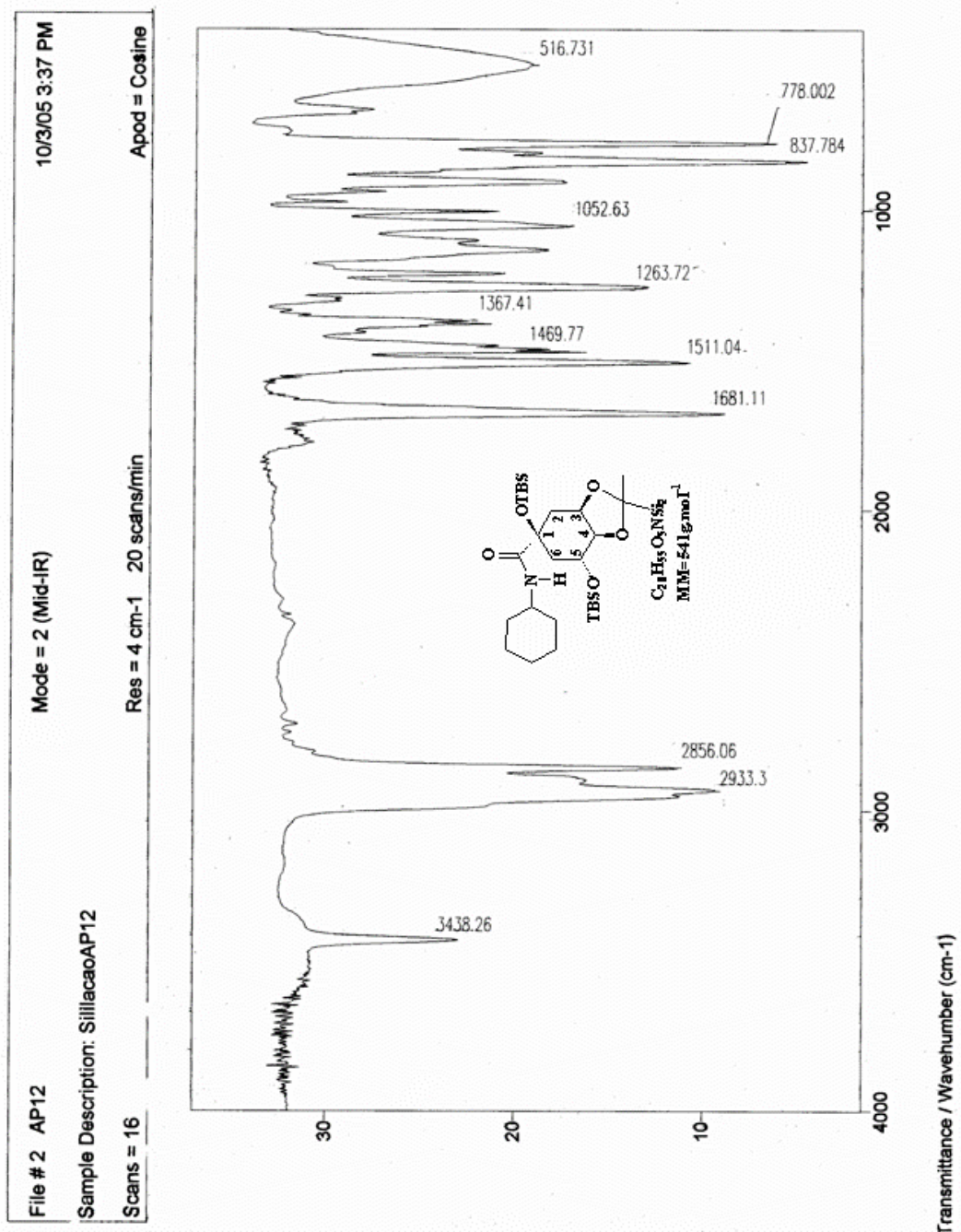
Pulse Sequence: dept



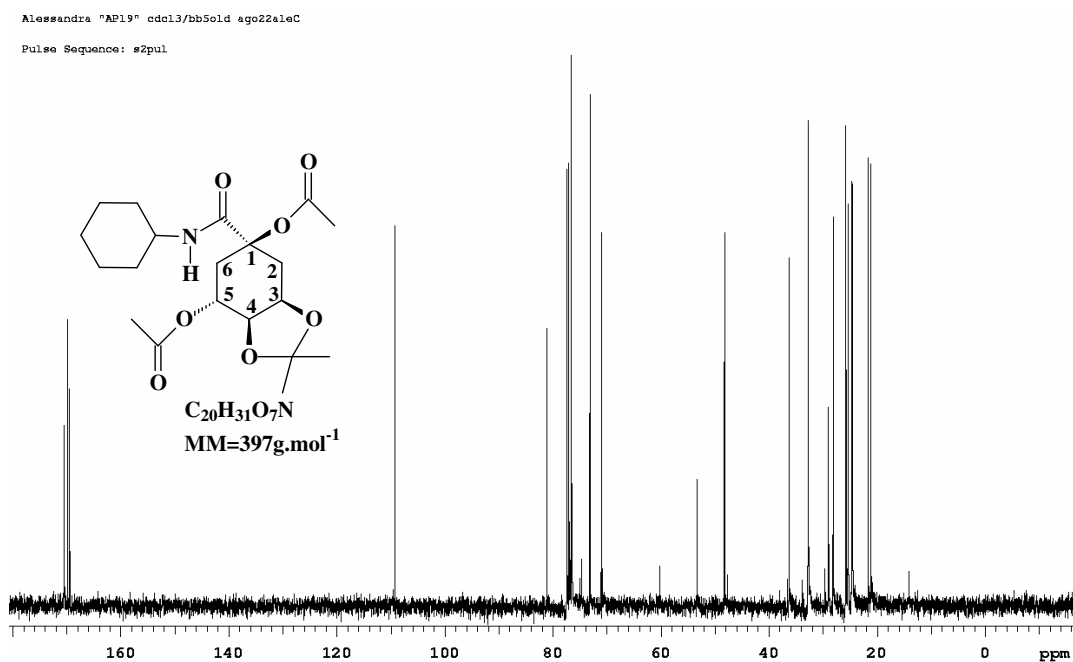
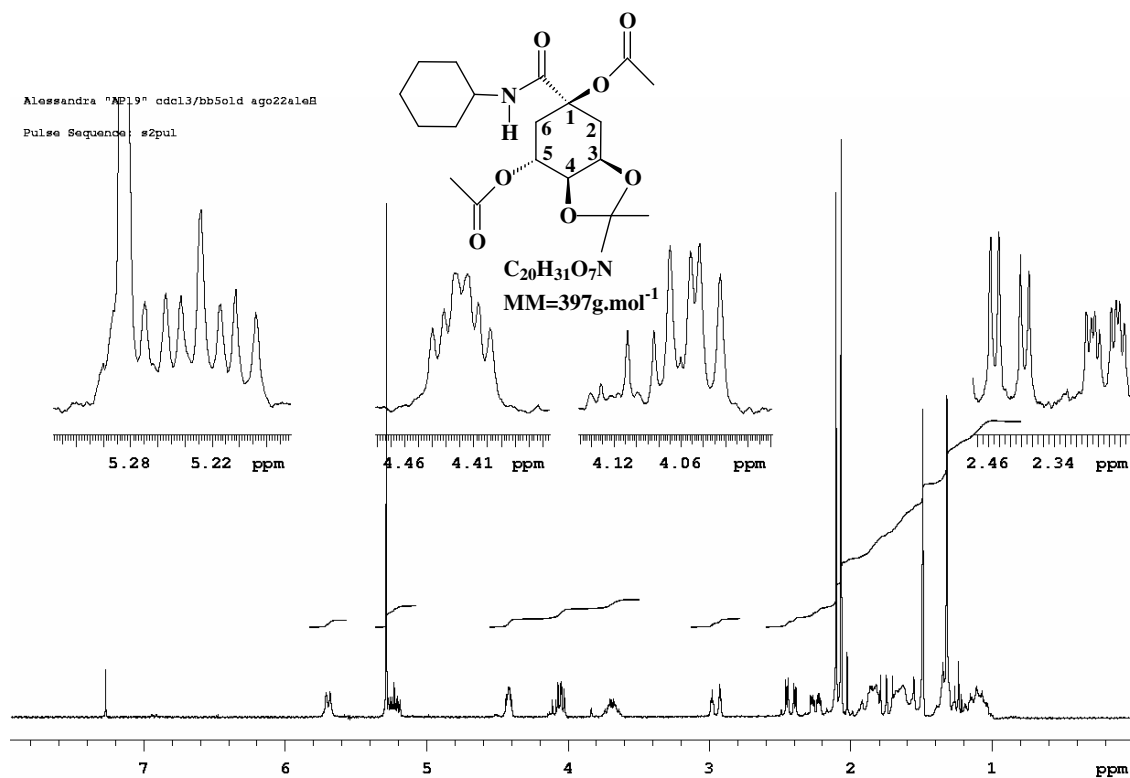
E13. Experimento Dept e COSY do composto 9a.



E14. Experimento HSQC do composto 9a.



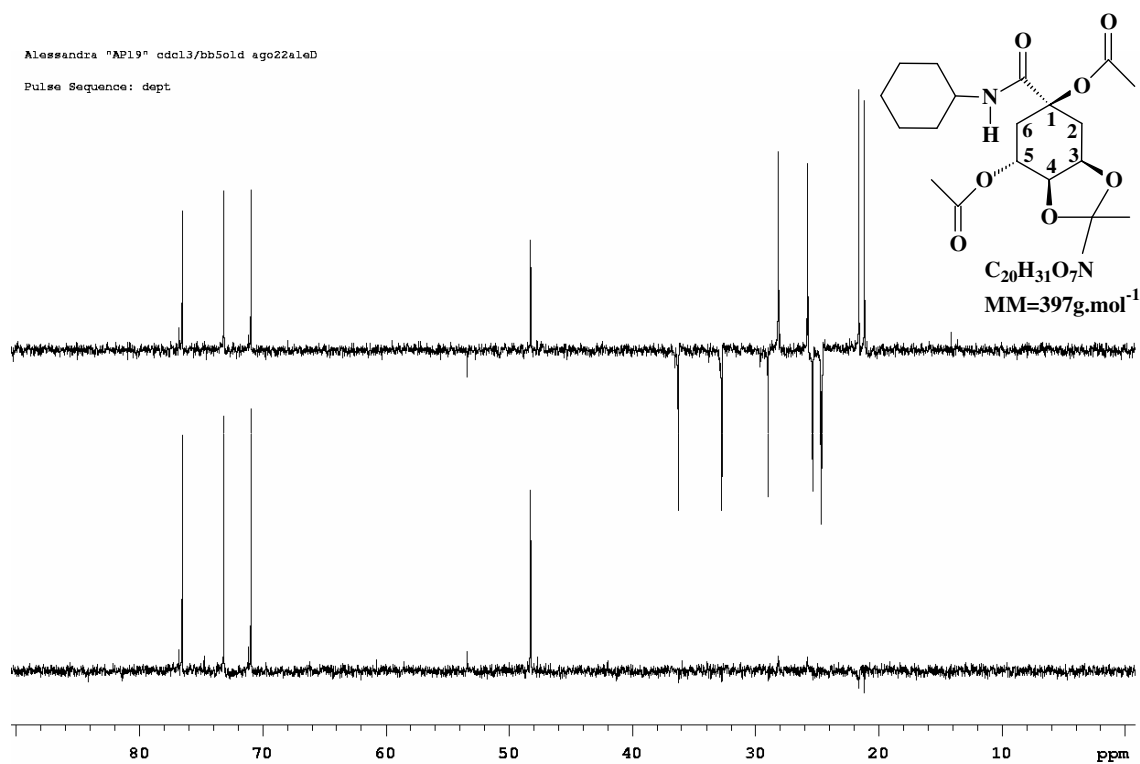
E15. Espectro de IV do composto 9a.



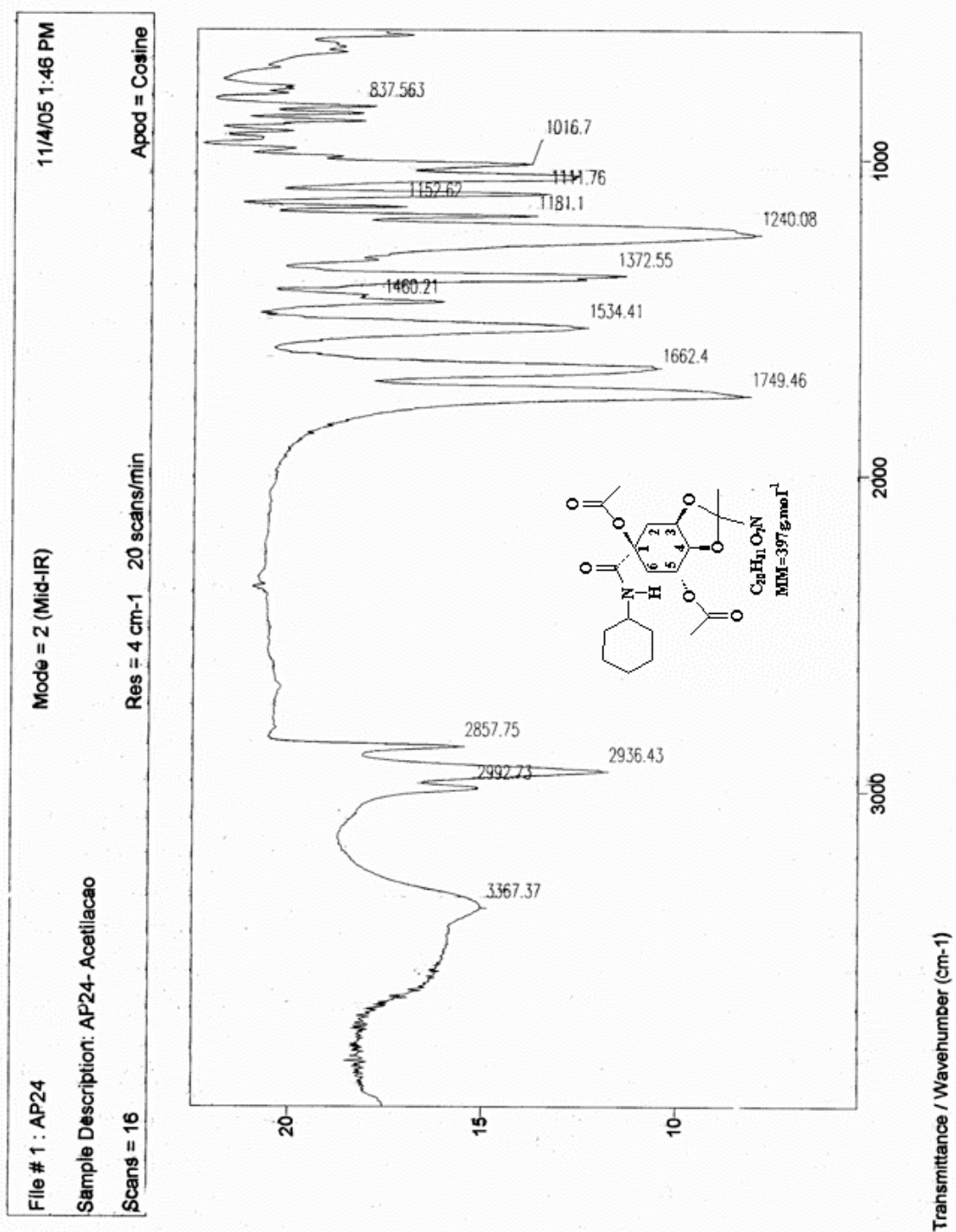
E16. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 9b.

Alessandra "AP19" cdcl3/bb5old ago22aleD

Pulse Sequence: dept



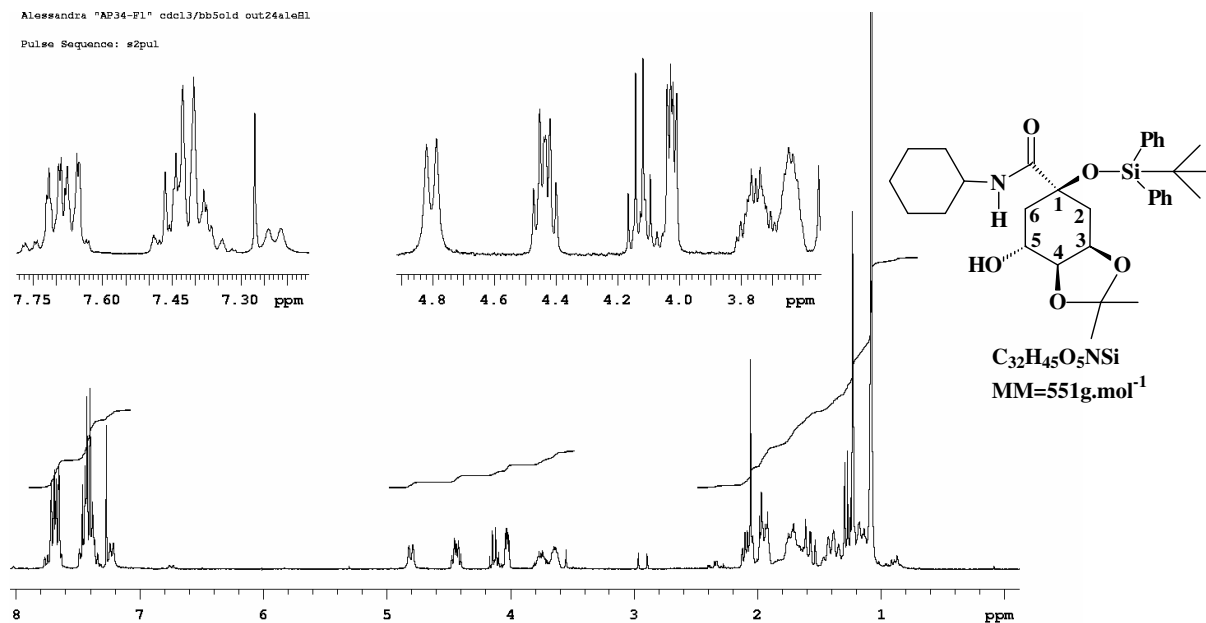
E17. Experimento Dept do composto 9b.



E18. Espectro de IV do composto 9b.

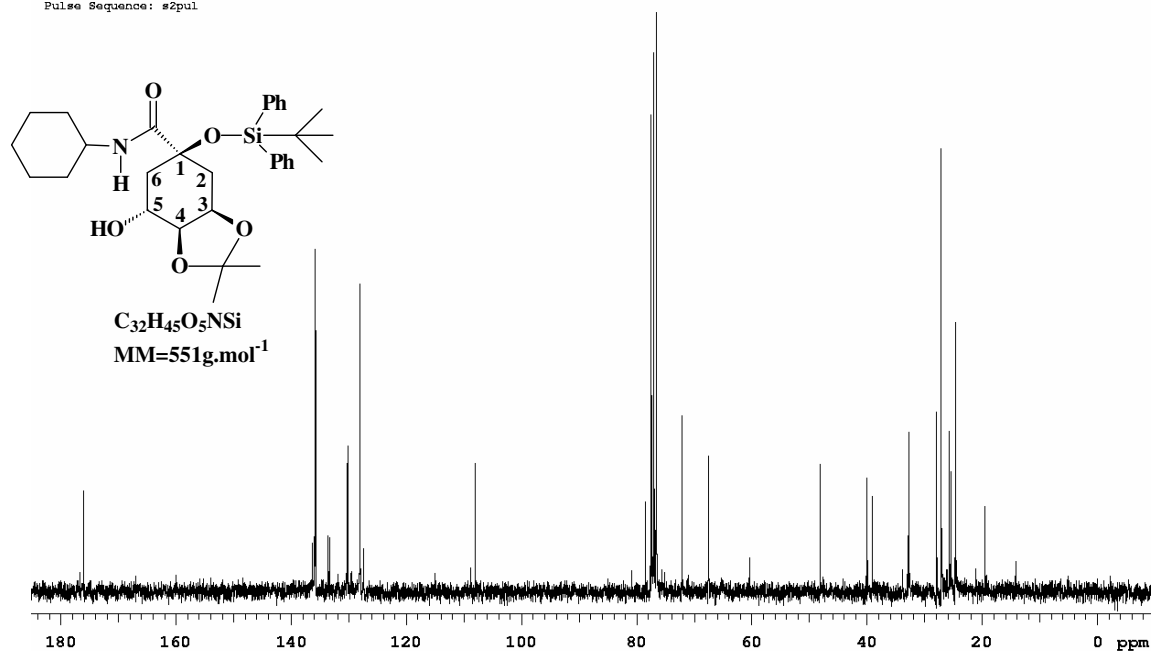
Alessandra "AP34-F1" cdc13/bb5old out24e1eB1

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra "AP34-F1" cdc13/bb5old out24e1eC1

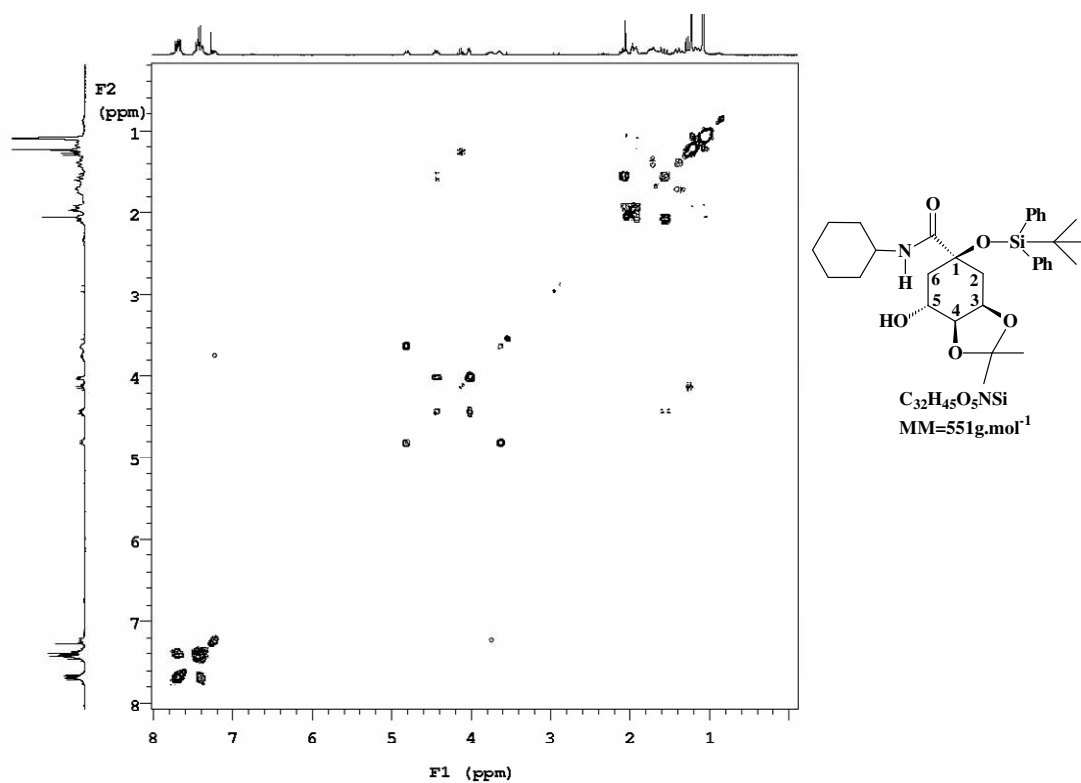
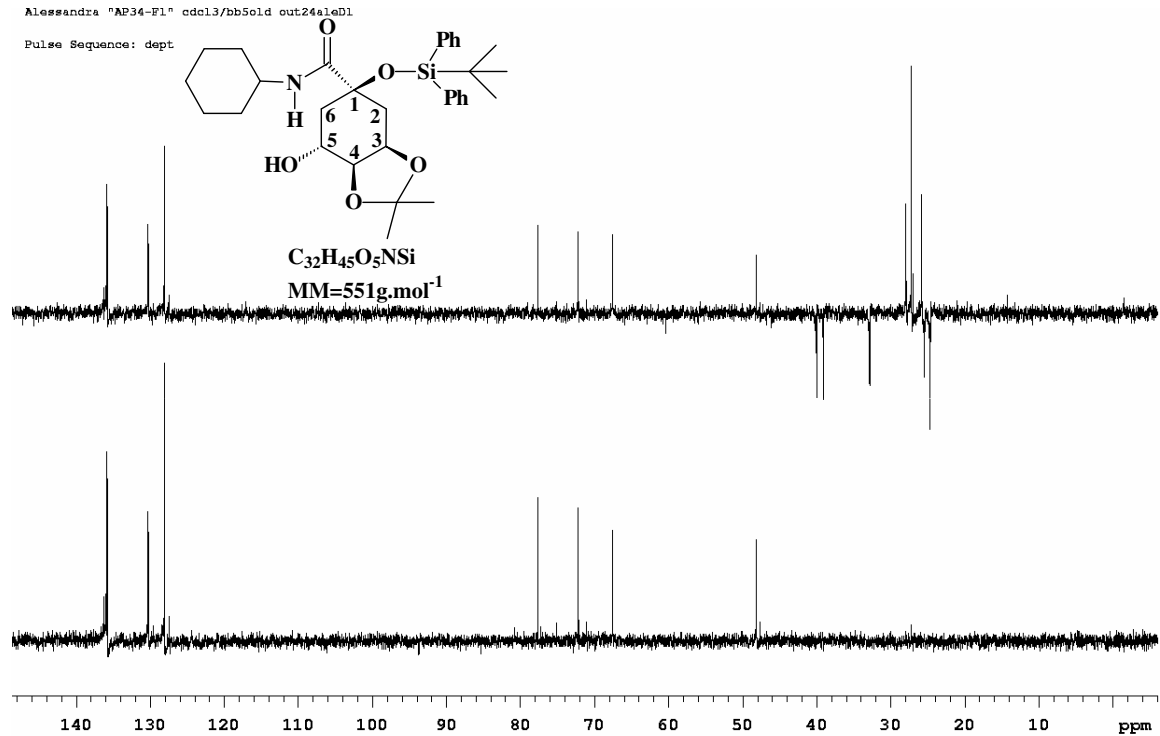
Pulse Sequence: s2pul



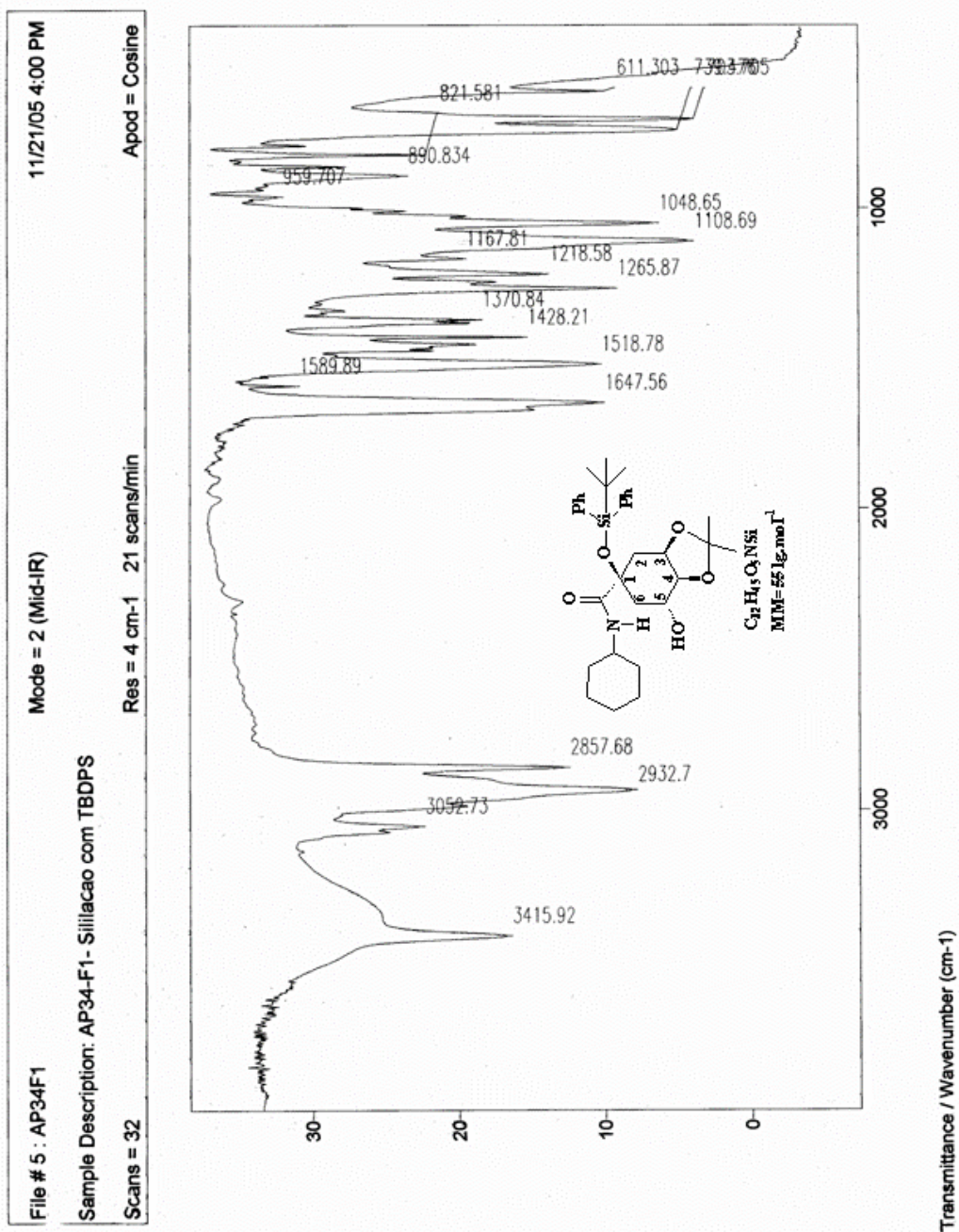
E19. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 10.

Alessandra "AP34-F1" cdcl3/bb5old out24aleD1

Pulse Sequence: dept



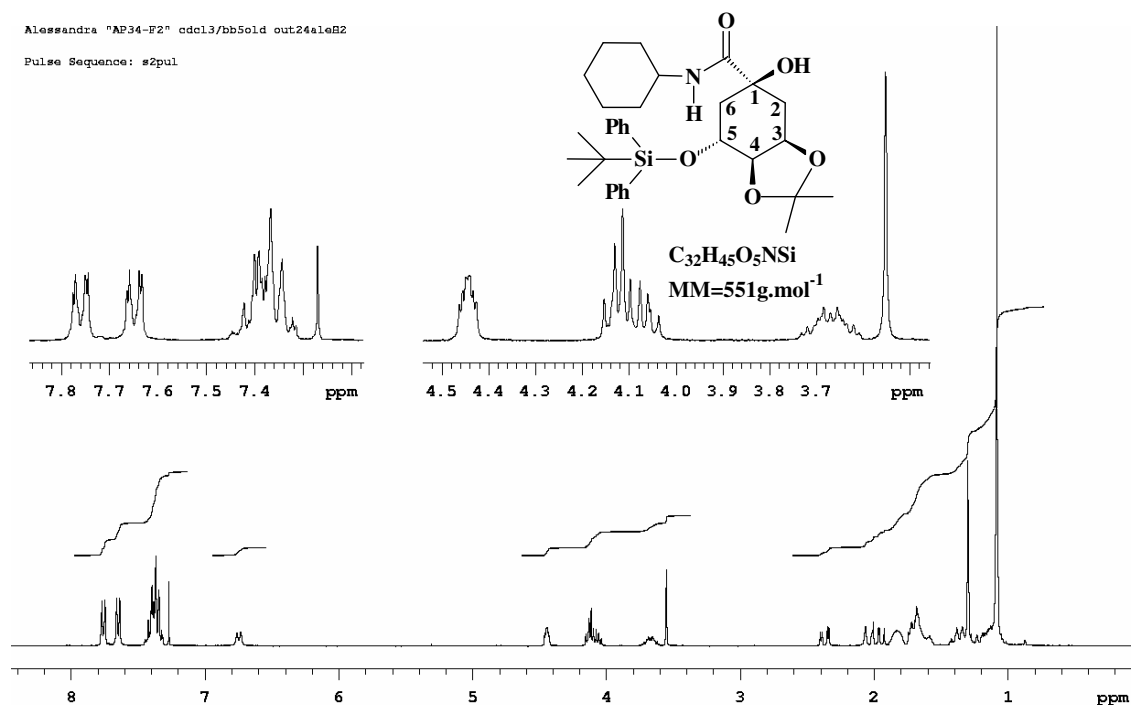
E20. Experimento Dept e COSY do composto 10.



E21. Espectro de IV do composto 10.

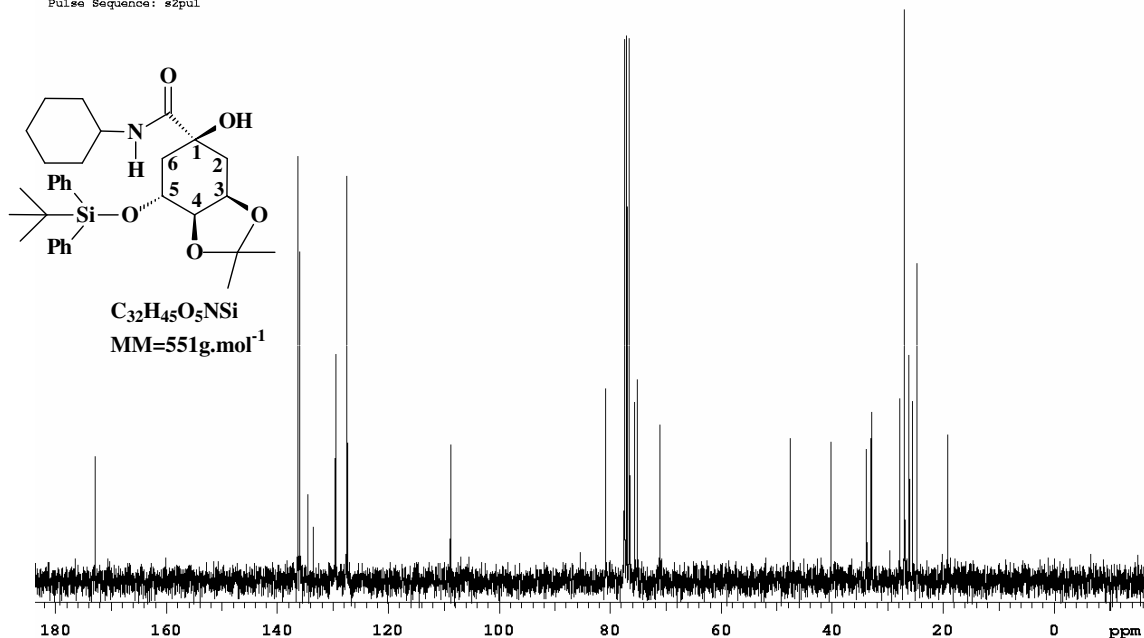
Alessandra "AP34-F2" cdcl3/bb5old out24a1eB2

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra "AP34-F2" cdcl3/bb5old out24a1eC2

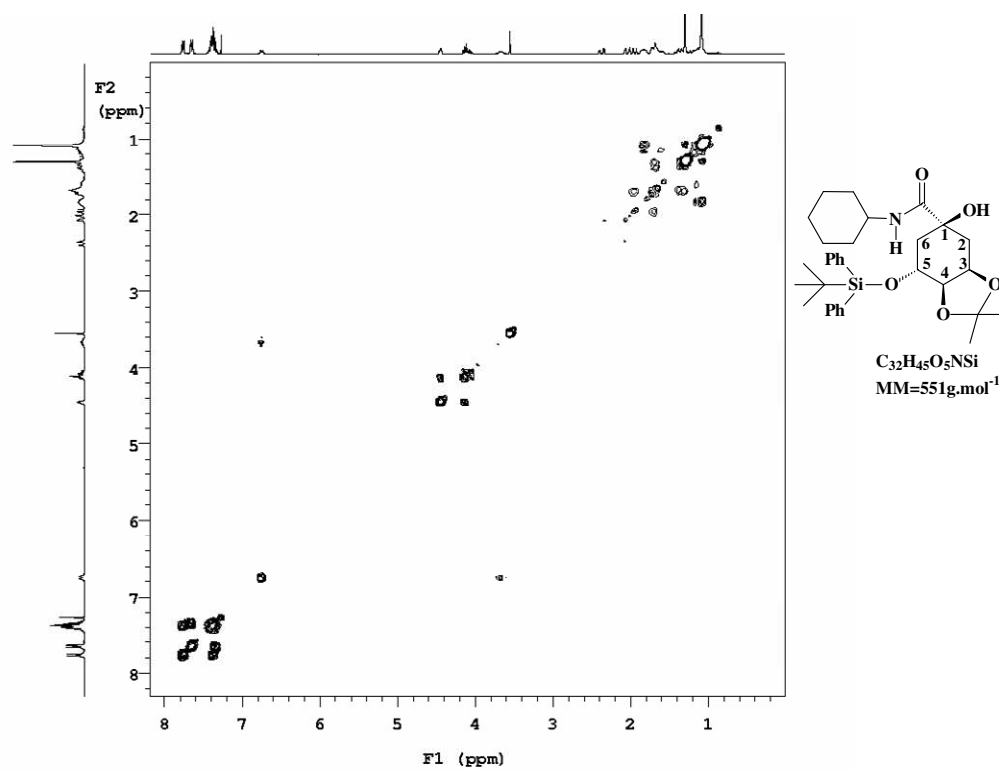
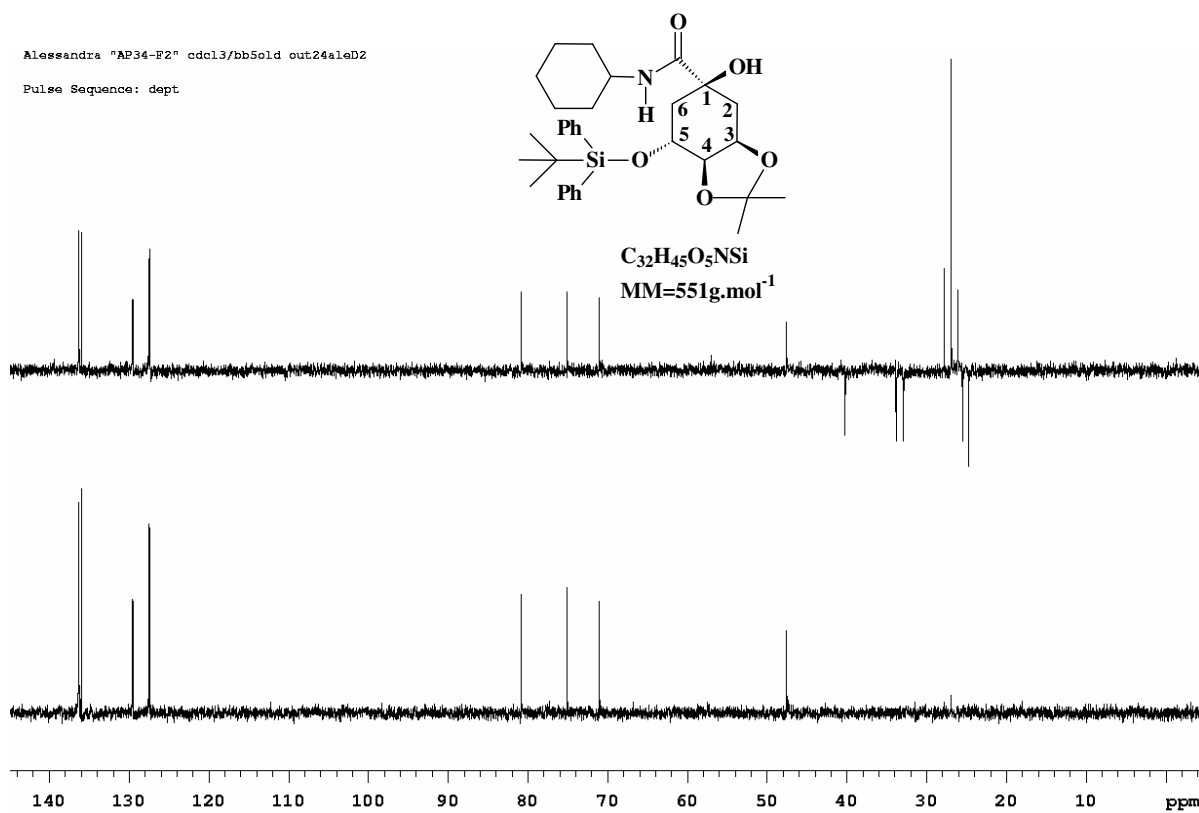
Pulse Sequence: s2pul



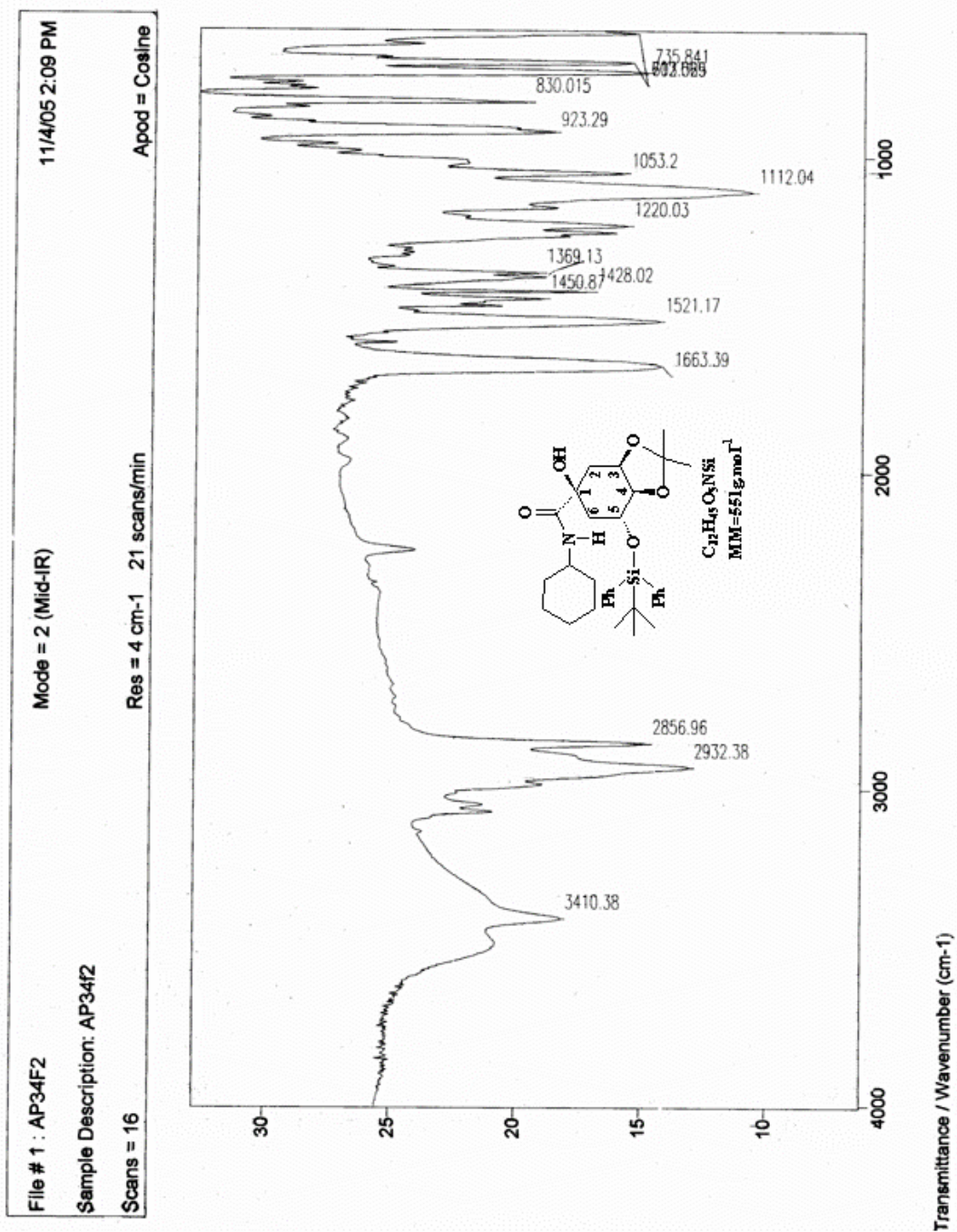
E22. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 11.

Alessandra "AP34-F2" cdcl3/bb5old out24aleD2

Pulse Sequence: dept



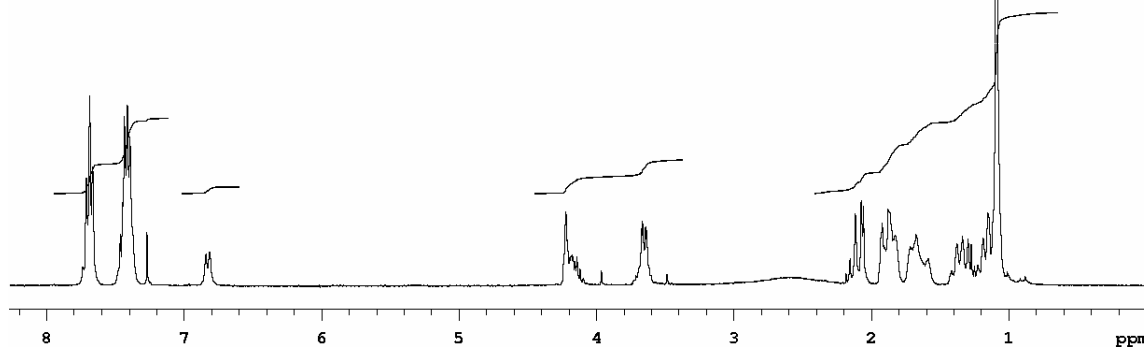
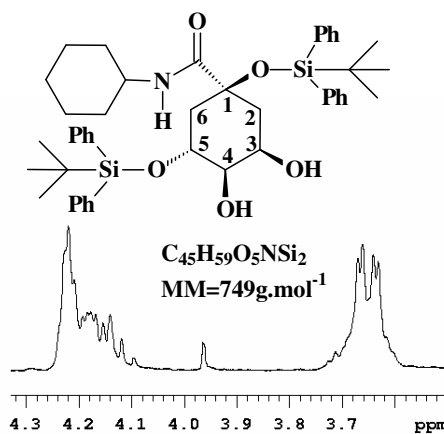
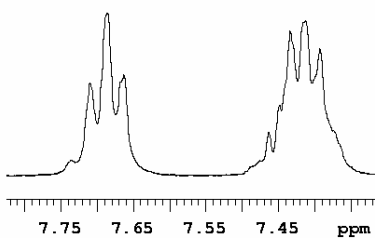
E23. Experimento Dept e COSY do composto 11.



E24. Espectro de IV do composto 11.

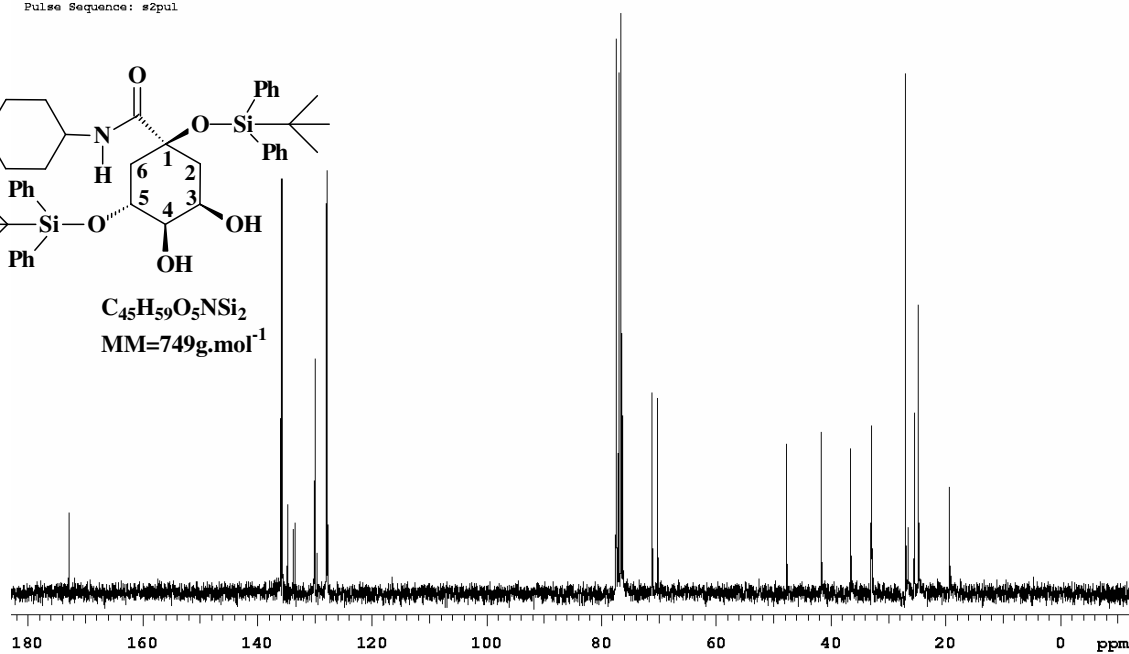
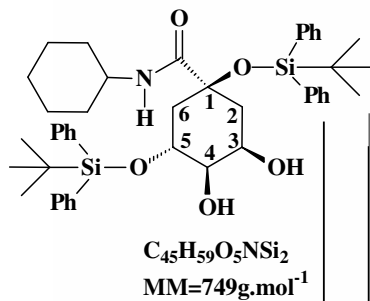
Alessandra Ap34-2 f.r1 cdcl3 nov07aleB1

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra "Ap34Z f.r1" cdcl3/bbdcl3 nov08aleC1

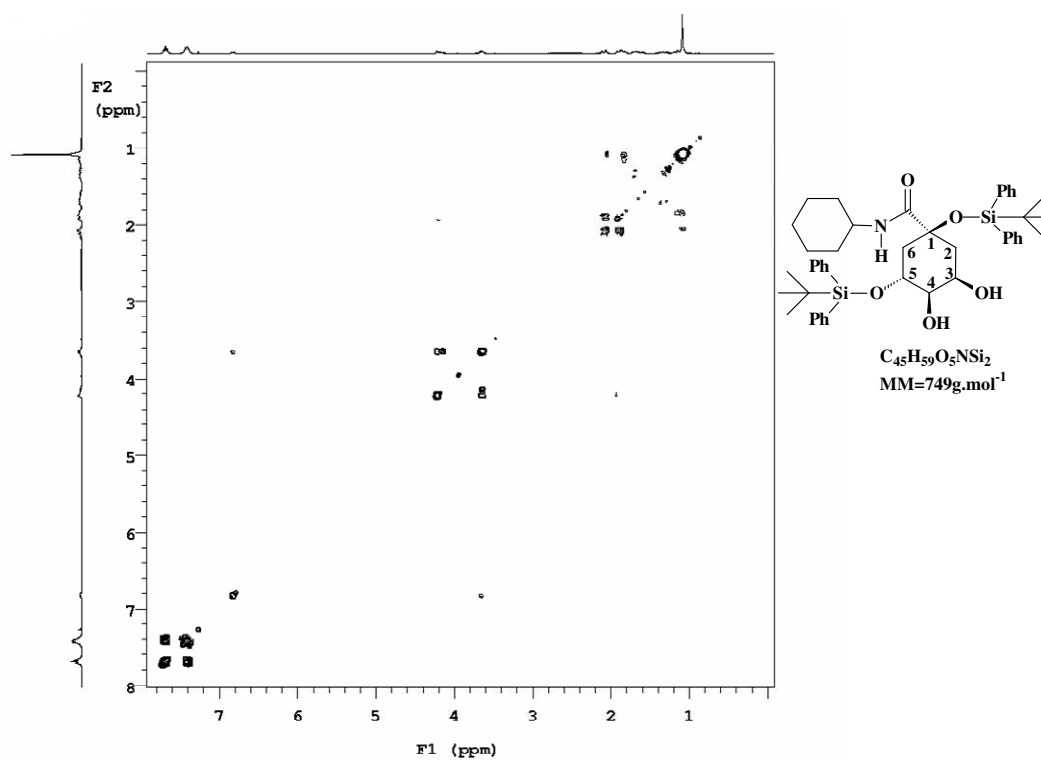
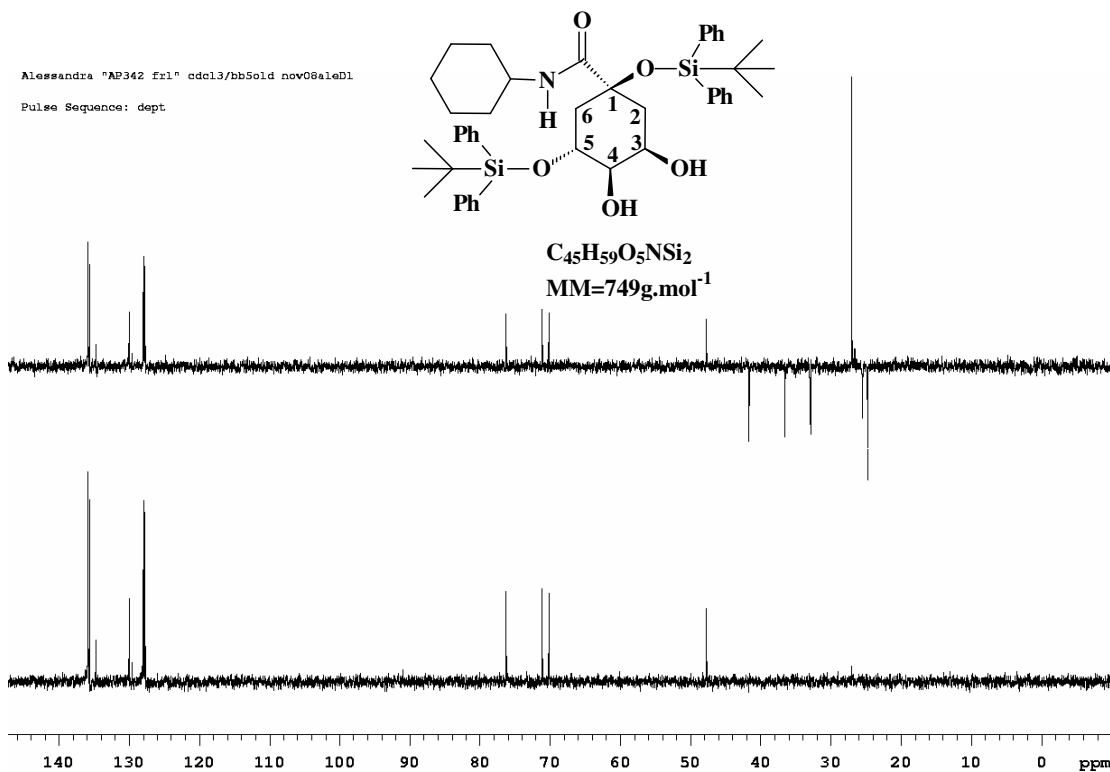
Pulse Sequence: s2pul



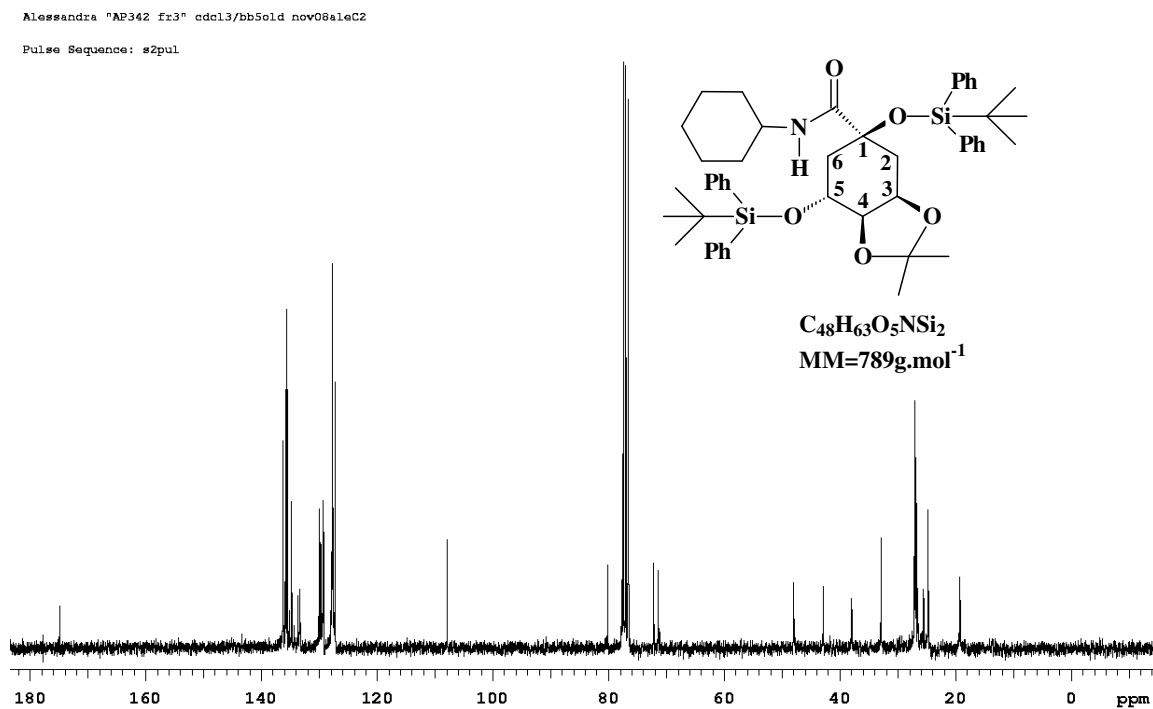
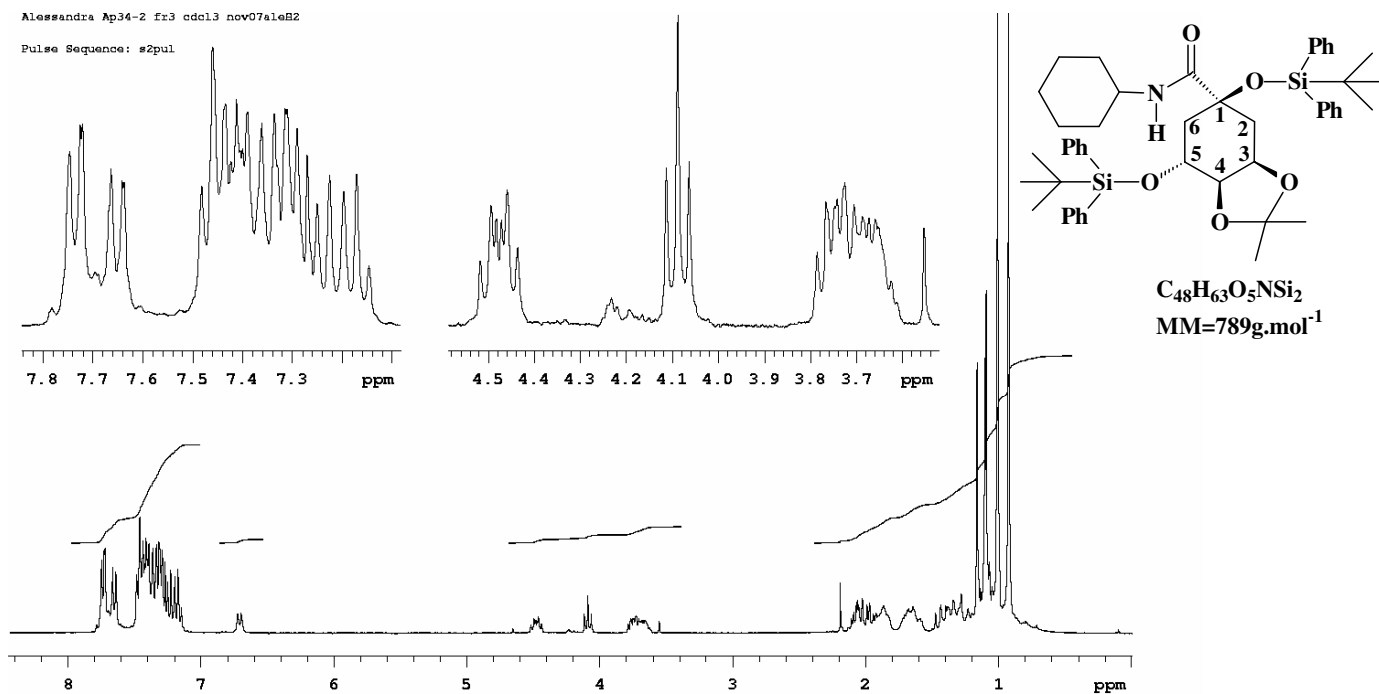
E25. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 12

Alessandra "AP342 f21" cdc13/bb5old nov08a1eD1

Pulse Sequence: dept



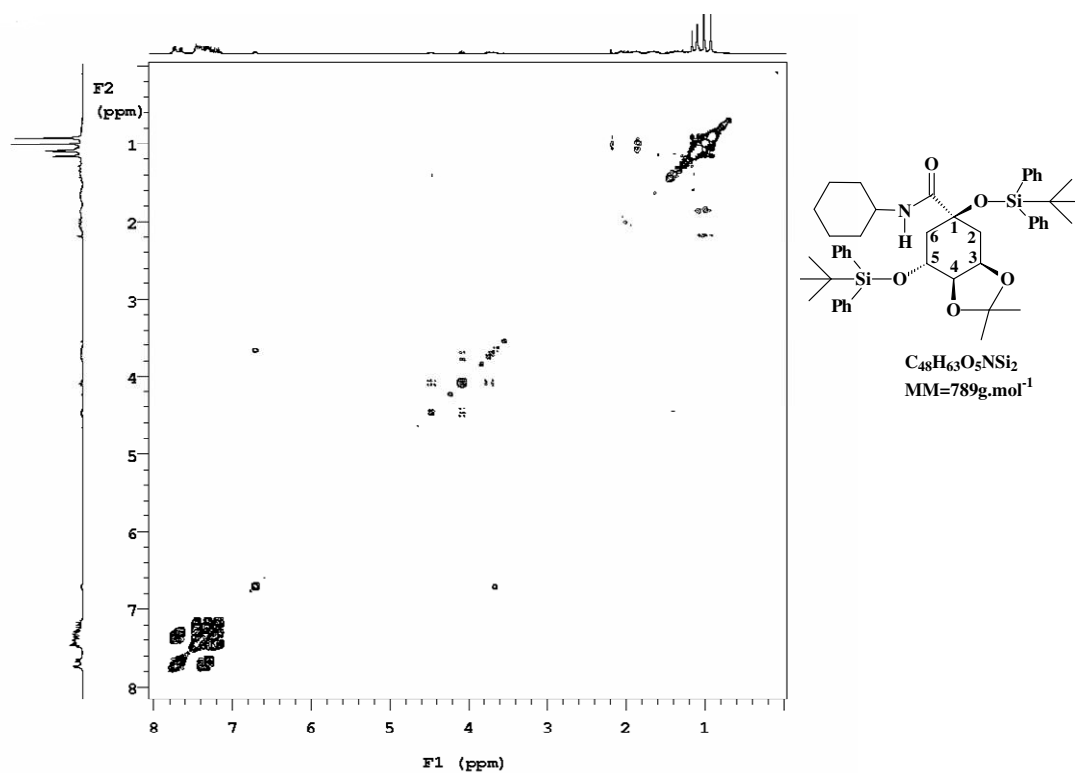
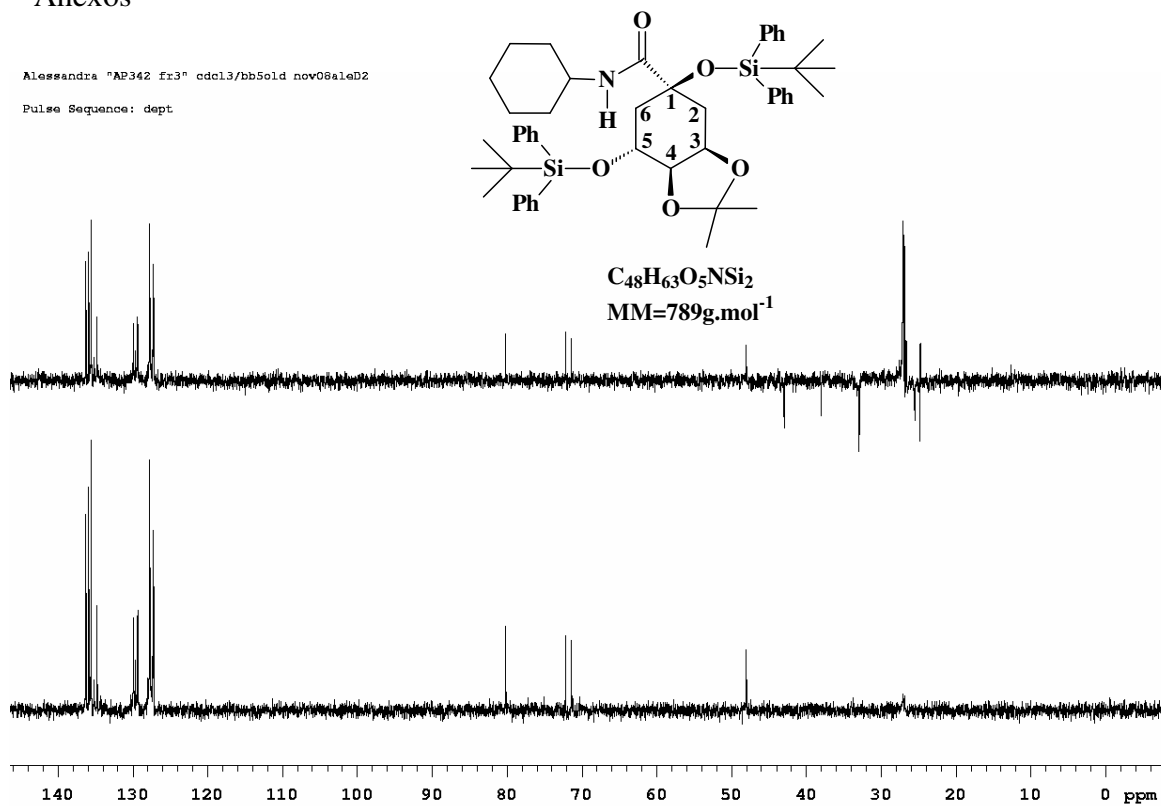
E26. Experimento Dept e COSY do composto 12.



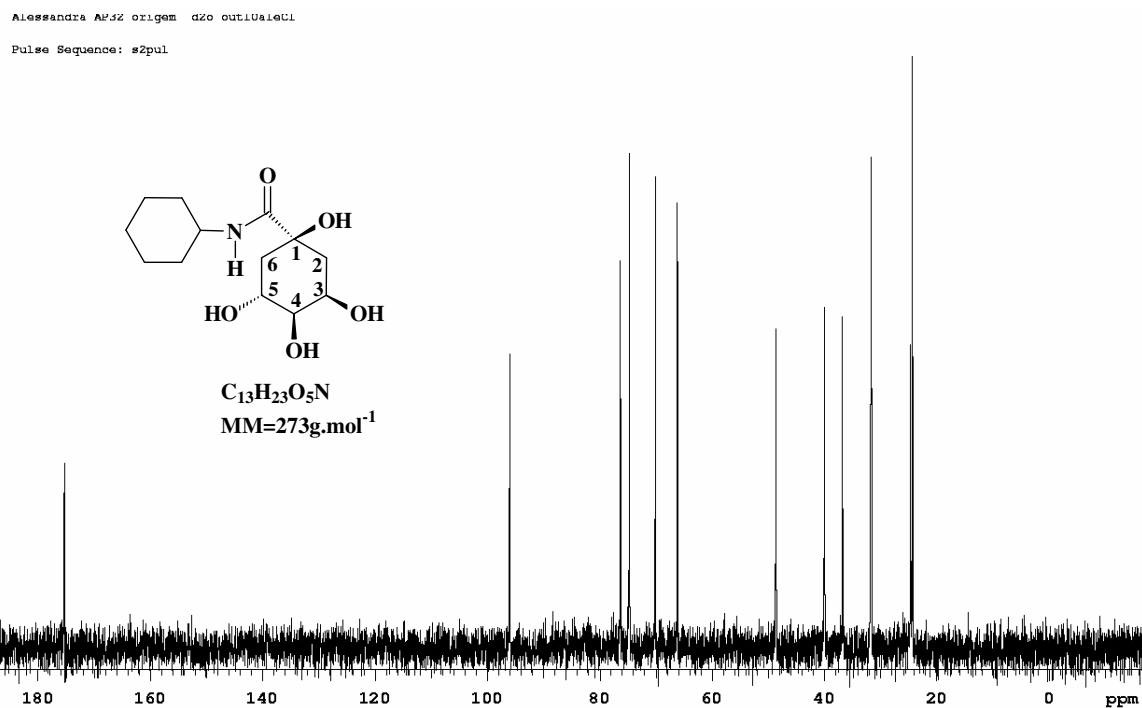
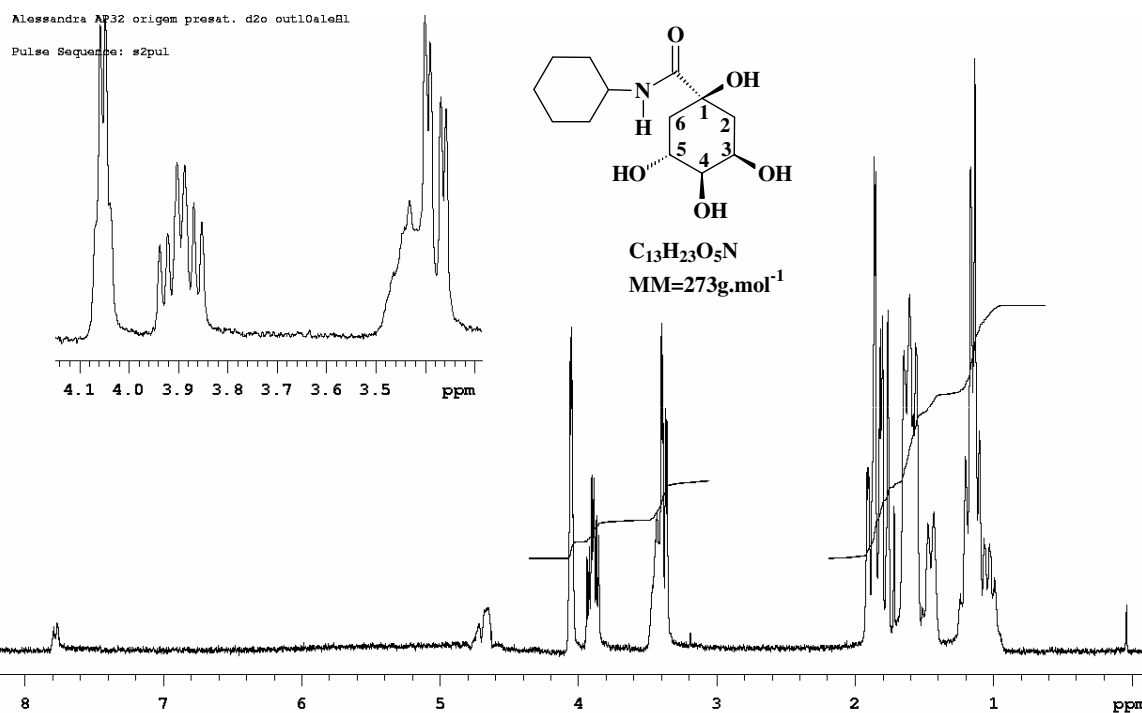
E27. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 9c

Alessandra "AP342 fr3" cdcl3/bb5old nov08aleD2

Pulse Sequence: dept



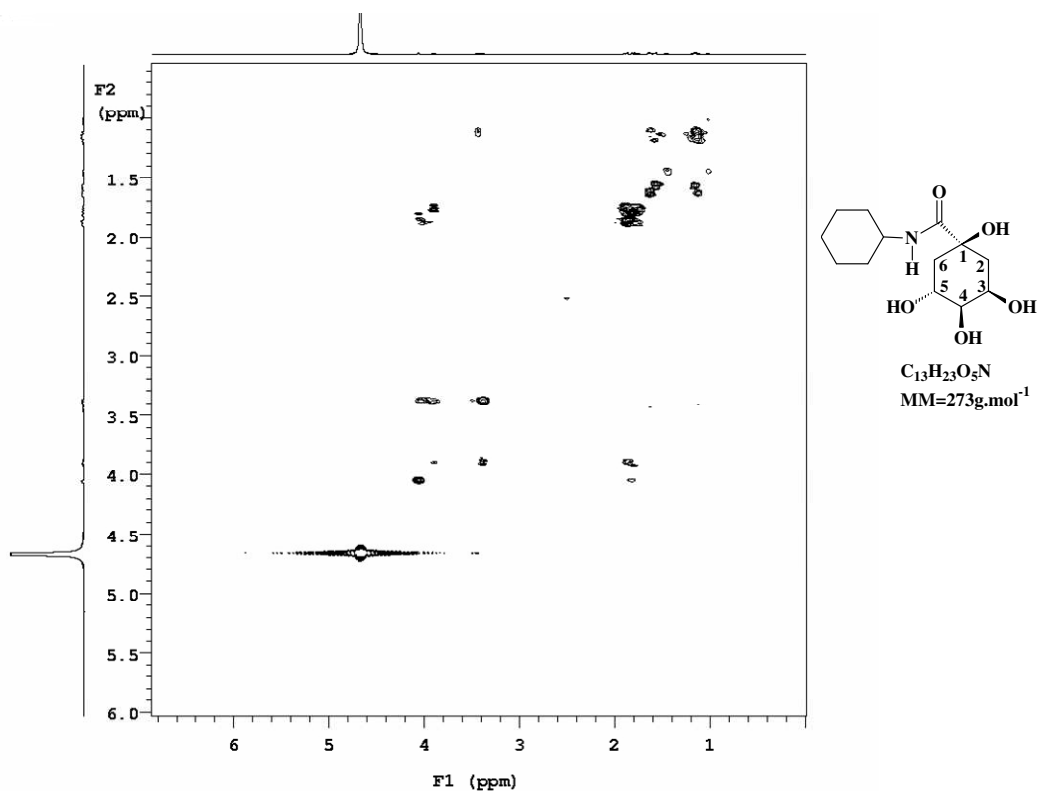
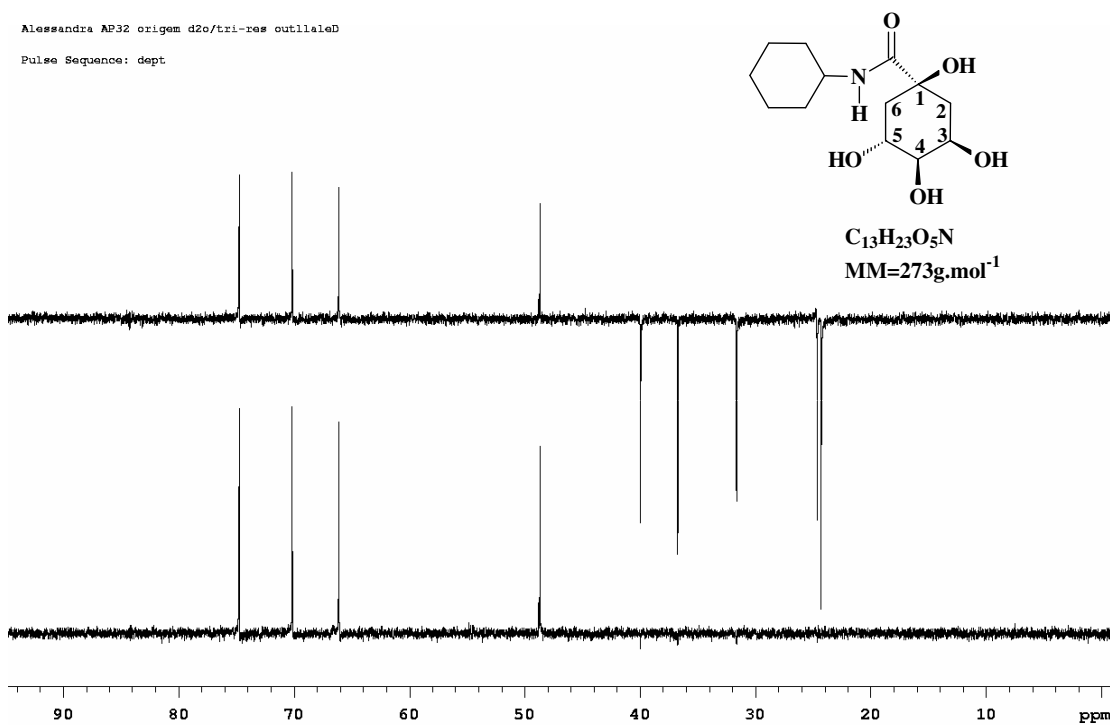
E28. Experimento Dept e COSY do composto 9c.



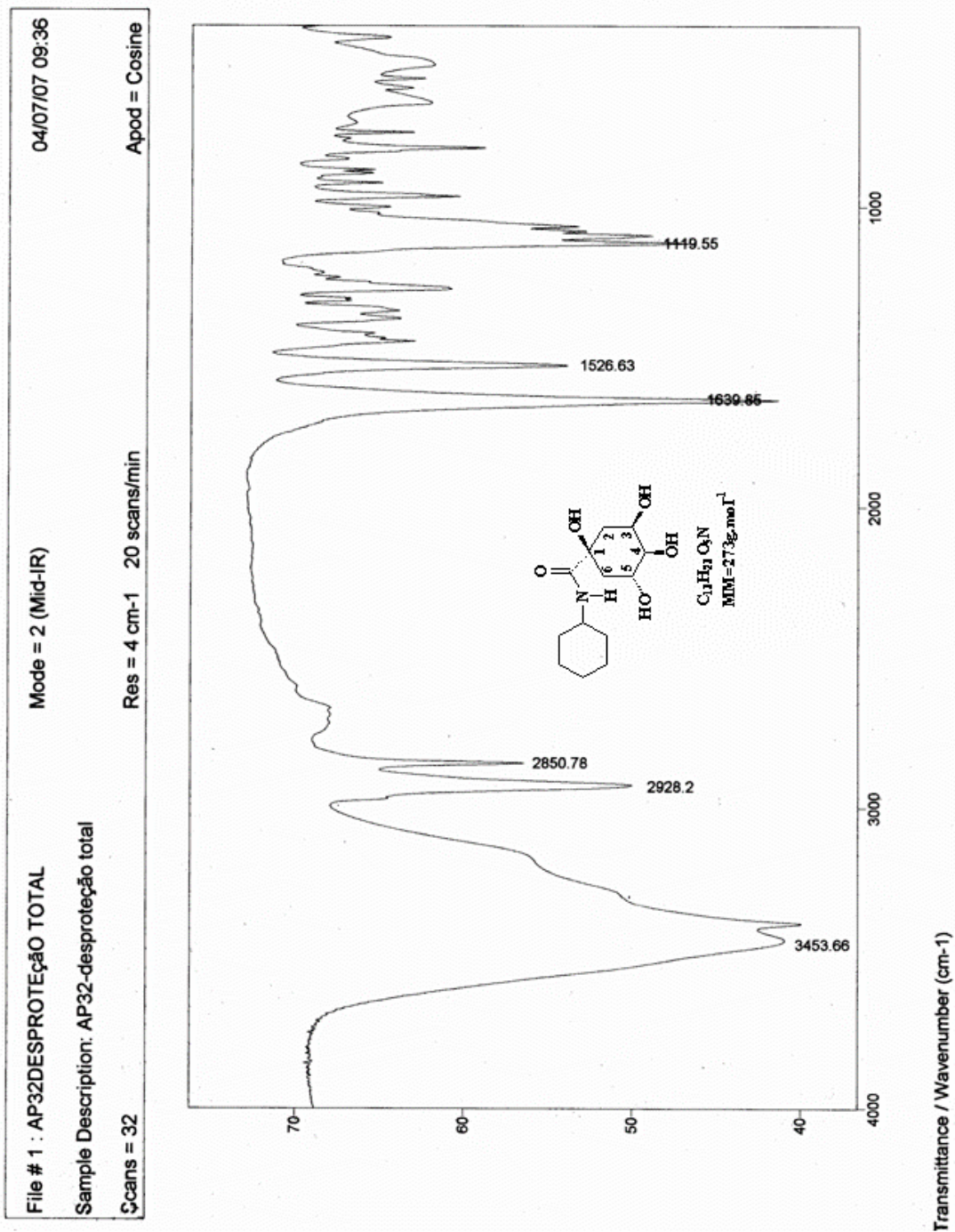
E29. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 14.

Alessandra AP32 origem d2o/tzi-res outliled

Pulse Sequence: dept



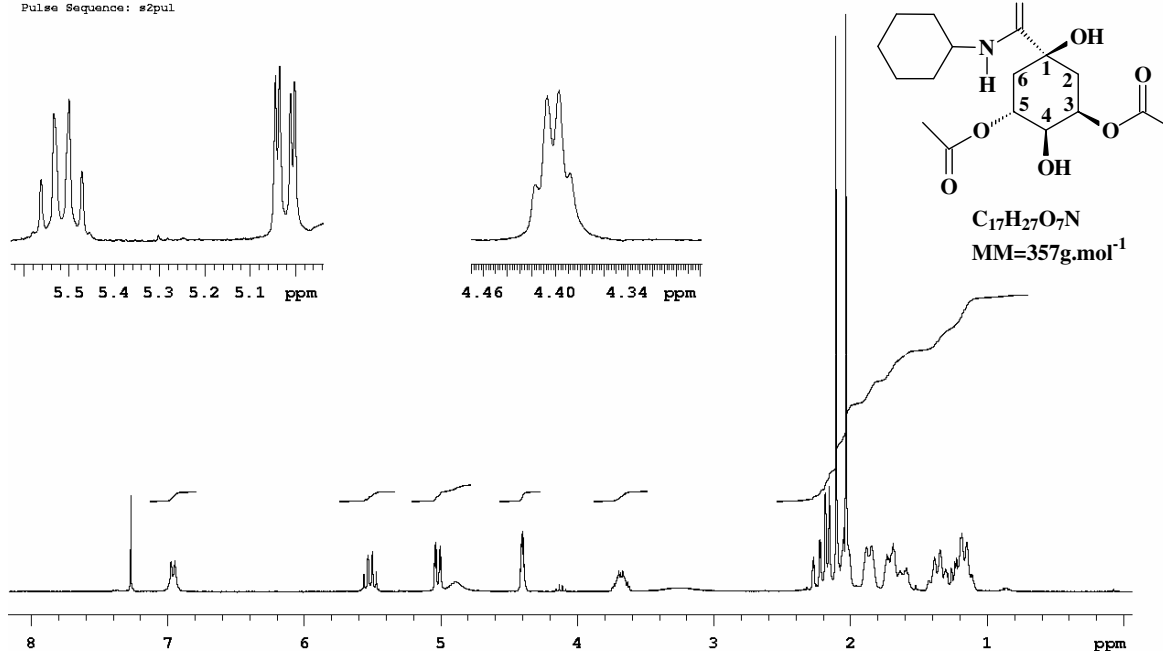
E30. Experimento Dept e COSY do composto 14.



E31. Espectro de IV do composto 14.

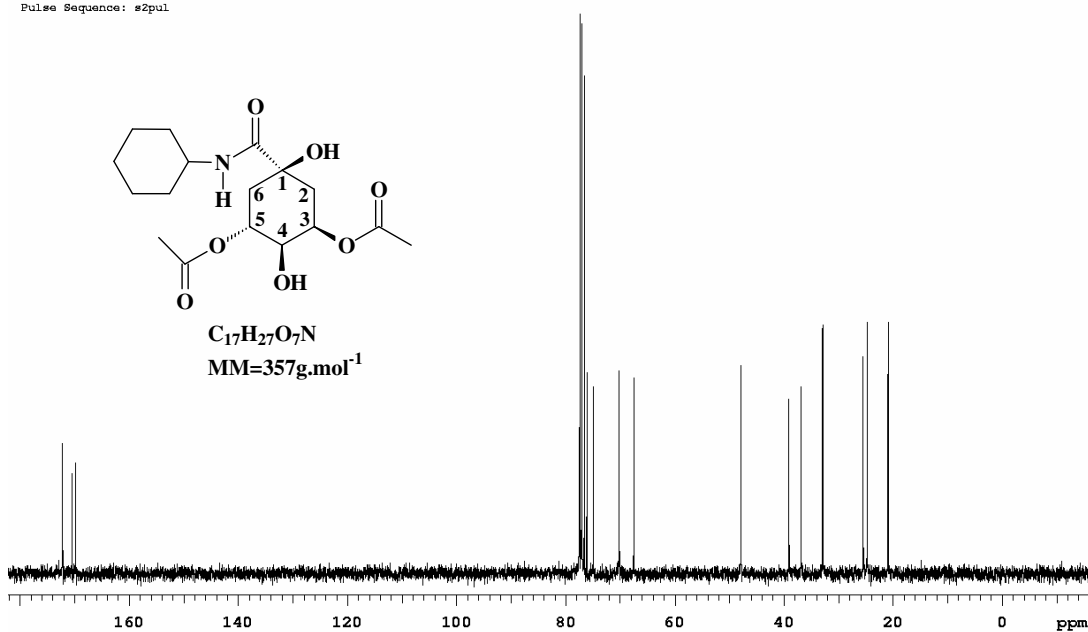
Alaessandra AP25F2 cdc13 set05a1eB2

Pulse Sequence: s2pul



Alaessandra AP25F2 cdc13 set05a1eC2

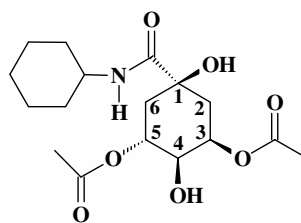
Pulse Sequence: s2pul



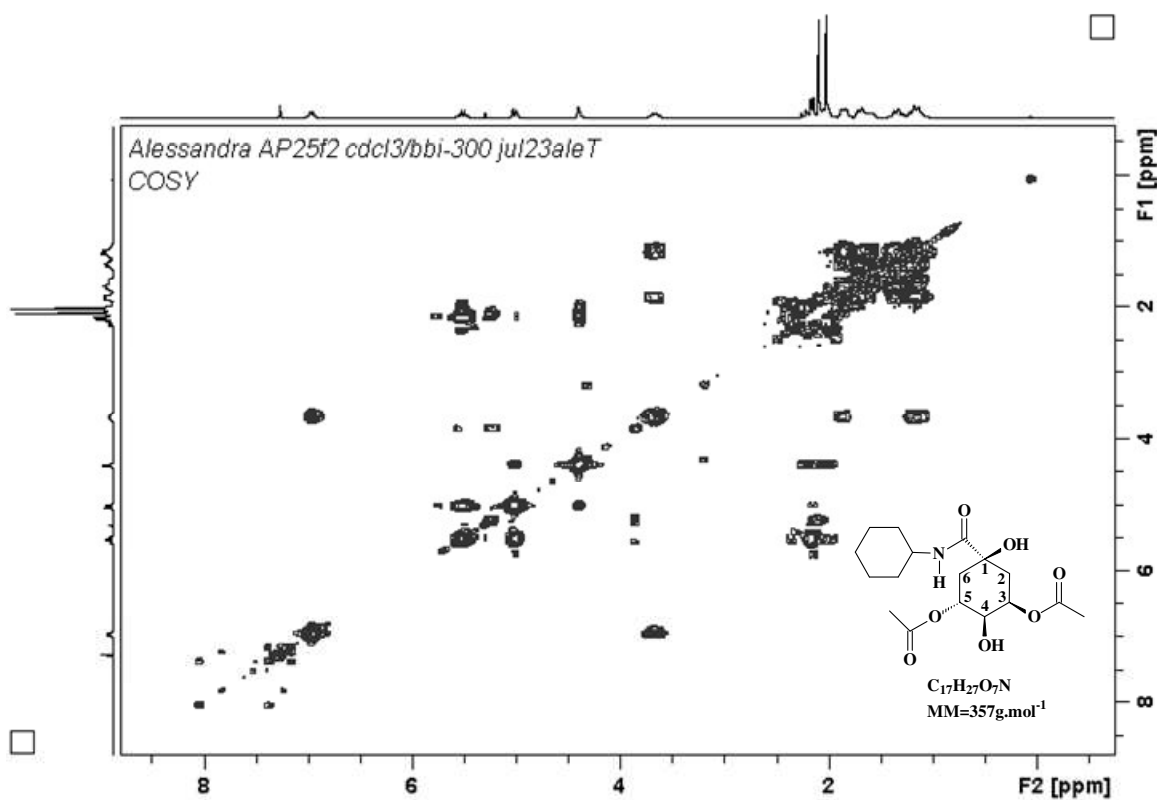
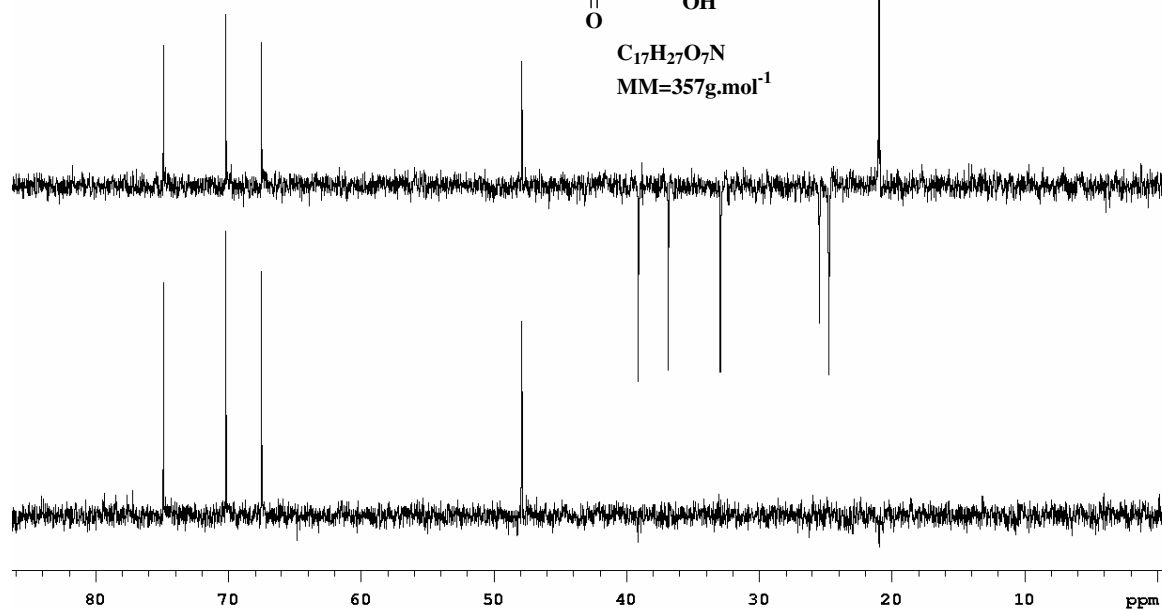
E32. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 16.

Alessandra AP25F2 cdcl3 set05aleD2

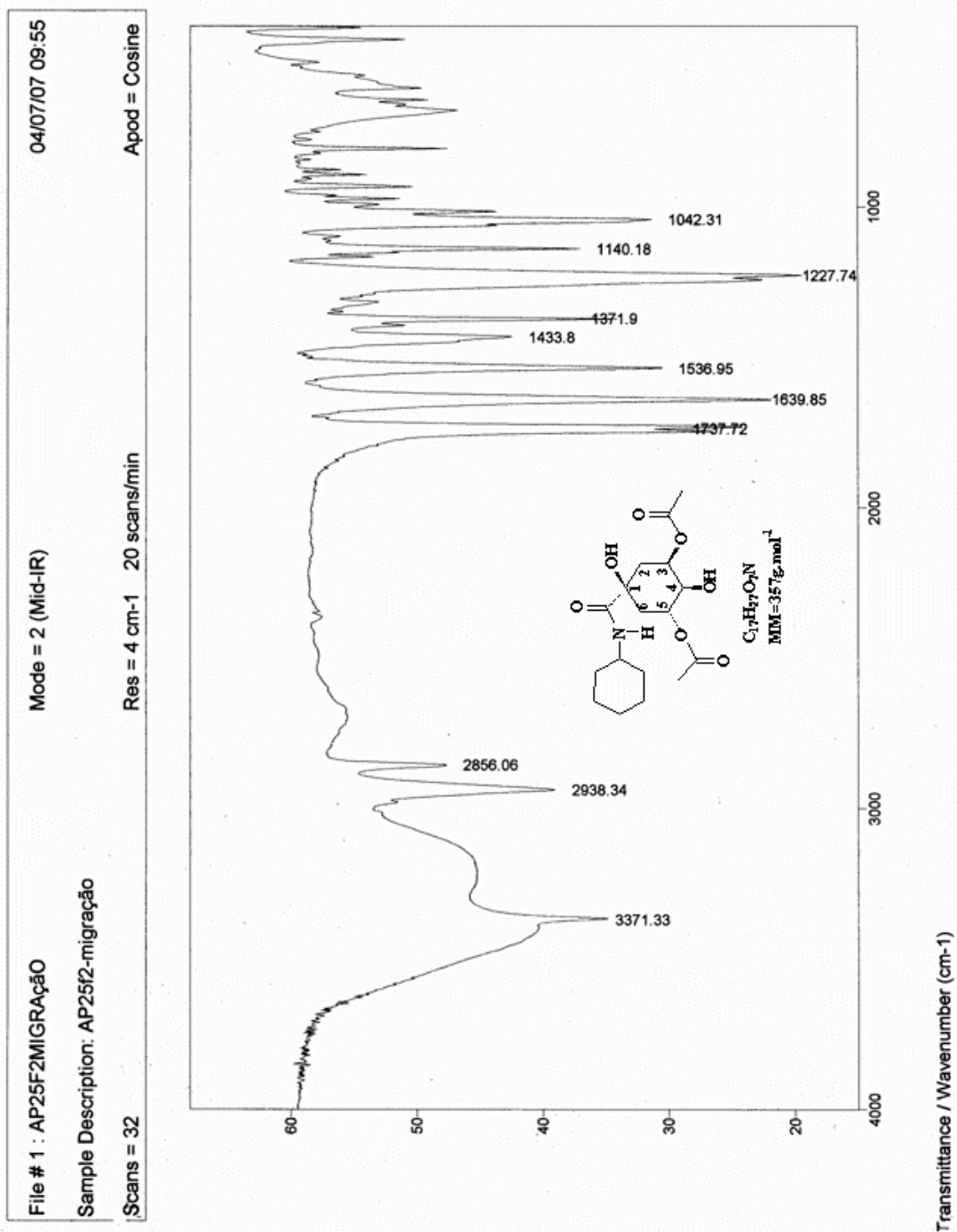
Pulse Sequence: dept



$C_{17}H_{27}O_7N$
MM=357g.mol⁻¹



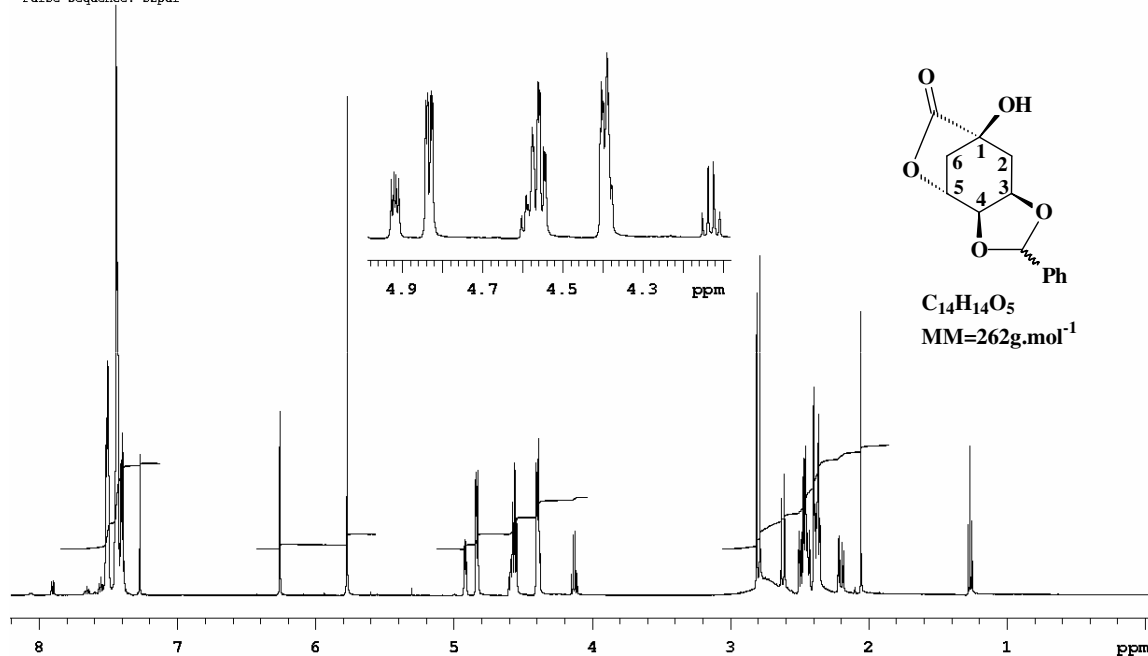
E33. Experimento Dept e COSY do composto 16.



E34. Espectro de IV do composto 16.

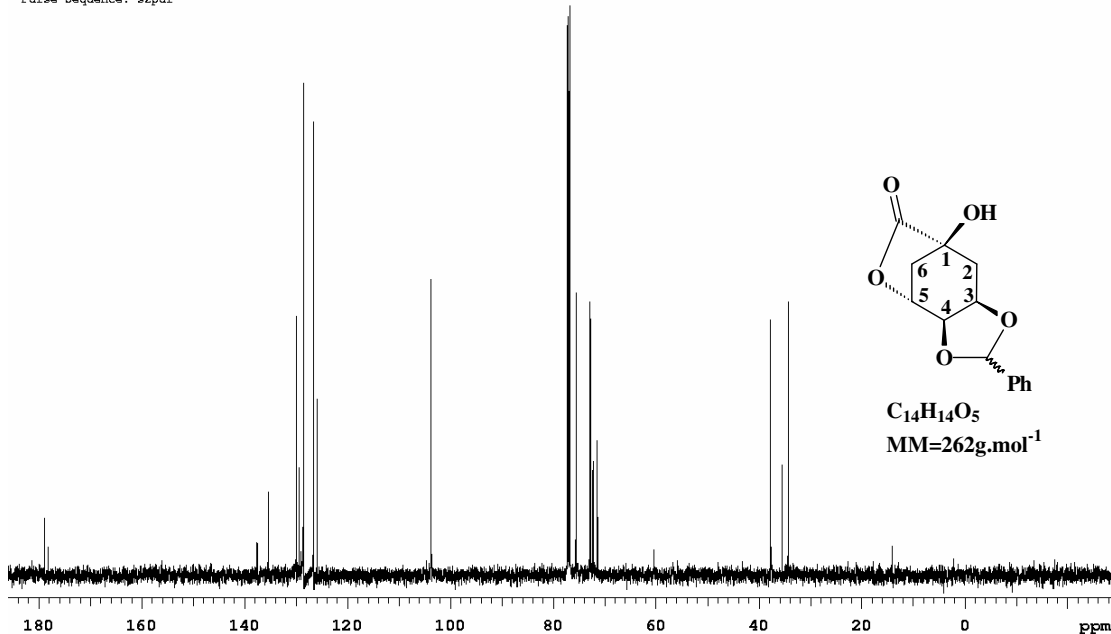
Alessandra AP38 FrInf cdcl3/tri-res nov22aleB

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra AP38 FrInf cdcl3/tri-res nov22aleC

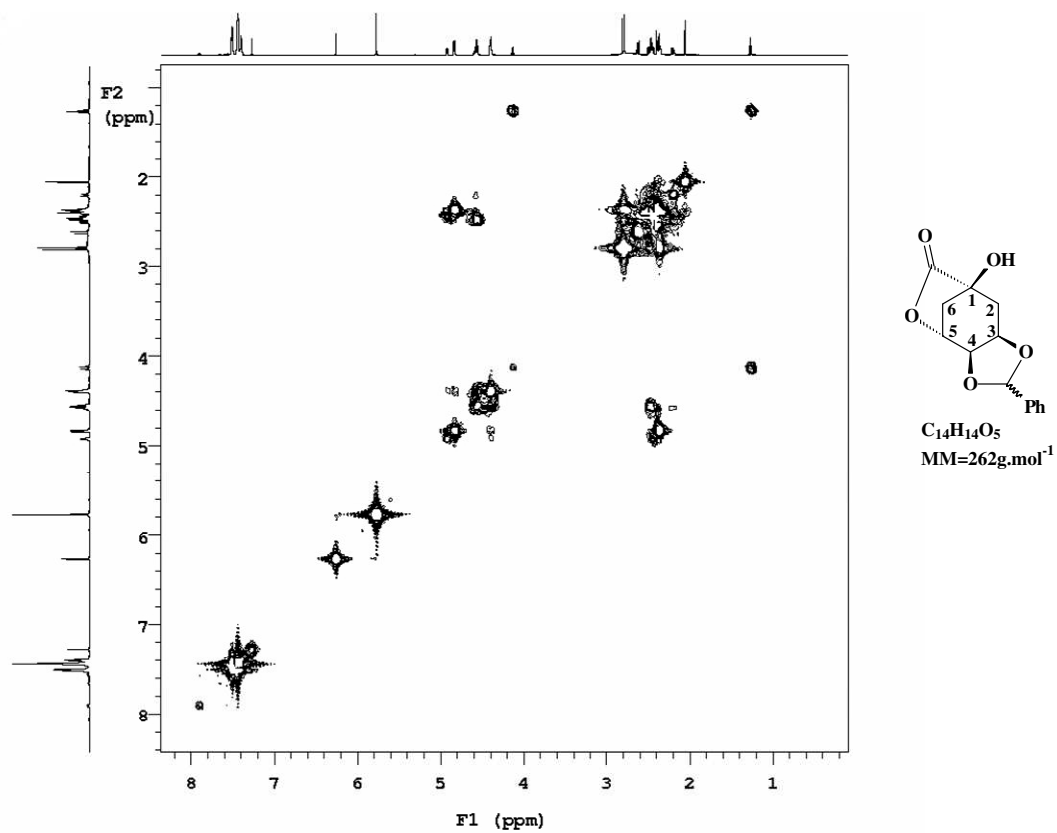
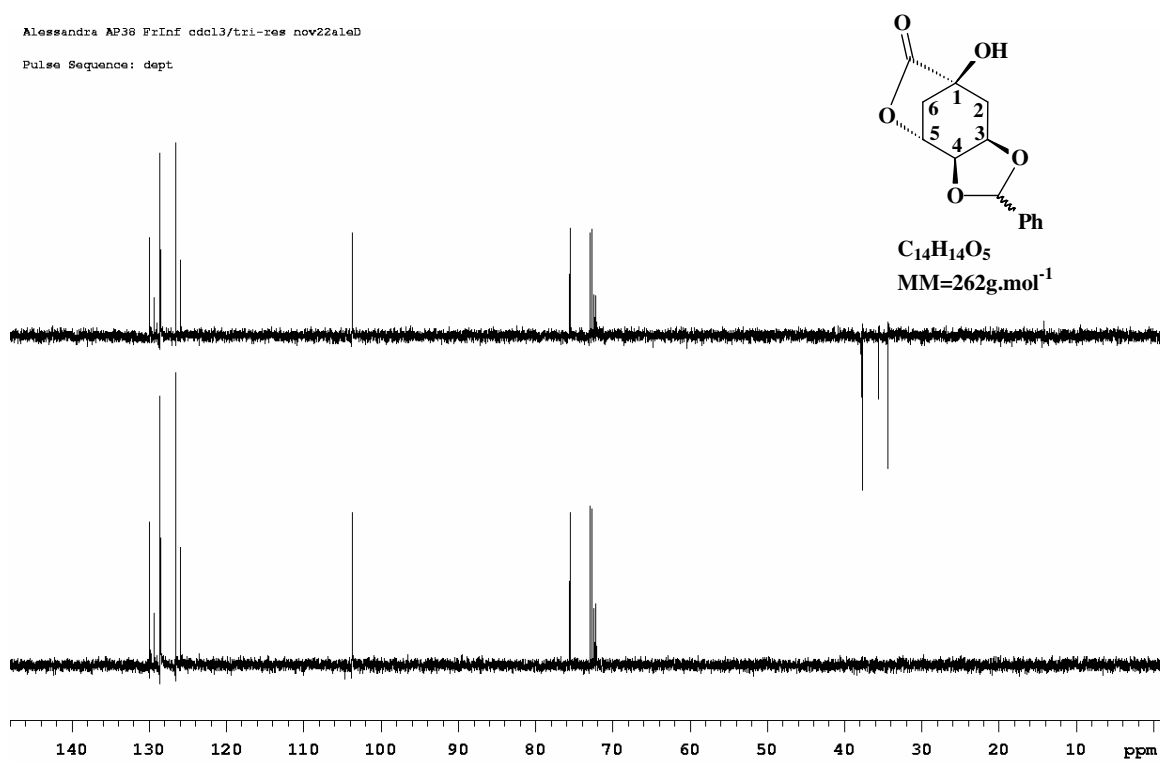
Pulse Sequence: s2pul



E35. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 17.

Alessandra AP36 FrInf cdcl3/tri-res nov22aleD

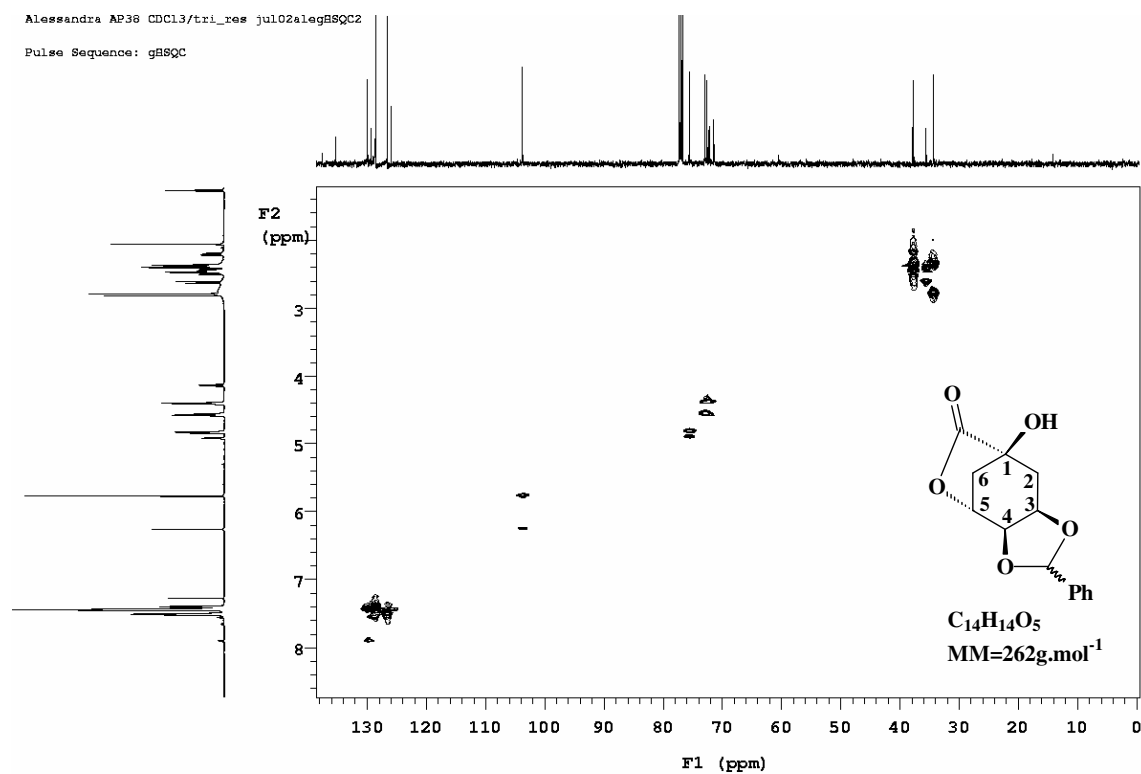
Pulse Sequence: dept



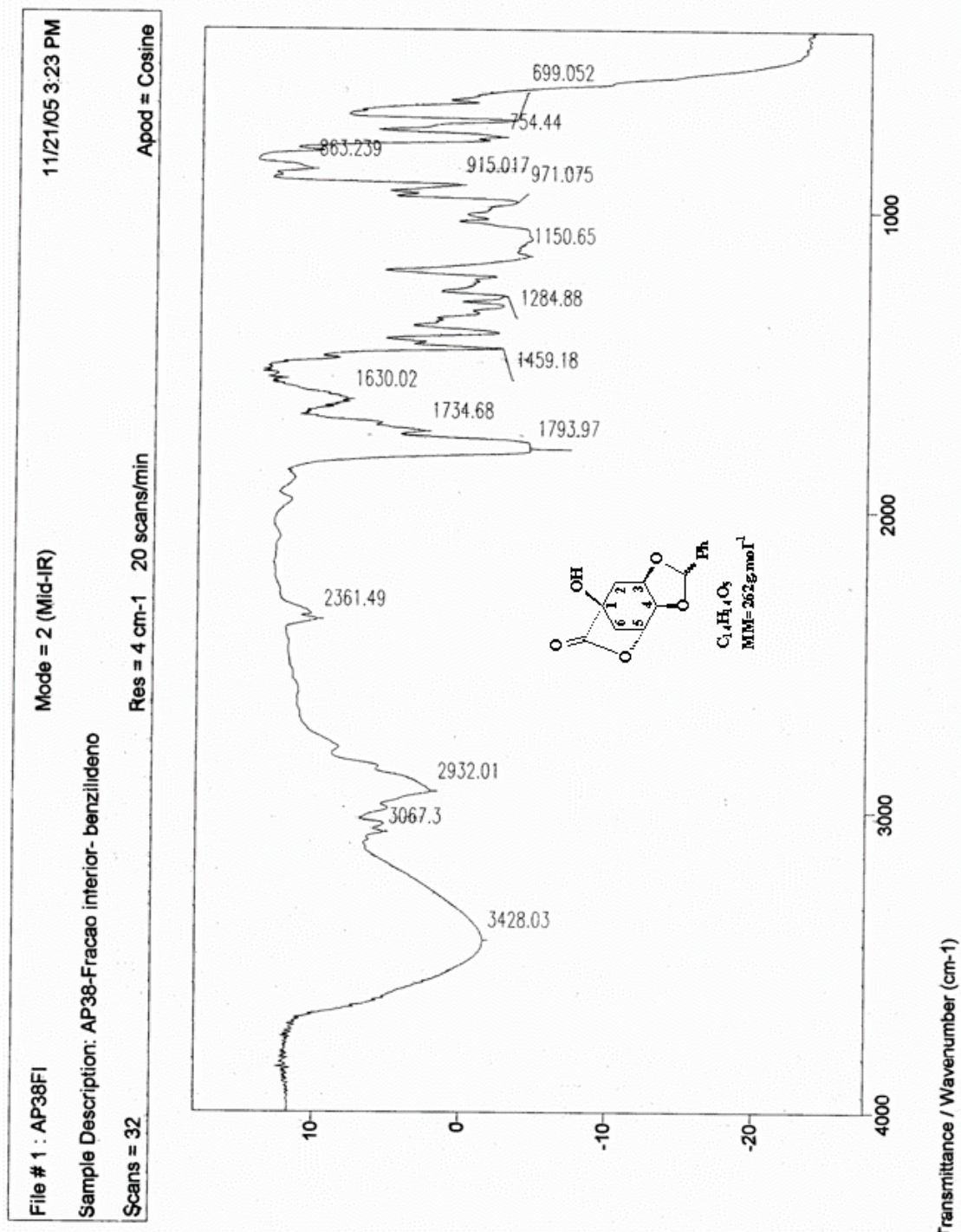
E36. Experimento Dept e COSY do composto 17.

Alessandra AP36 CDCl3/tri_res jul02a1egBSQC2

Pulse Sequence: gBSQC



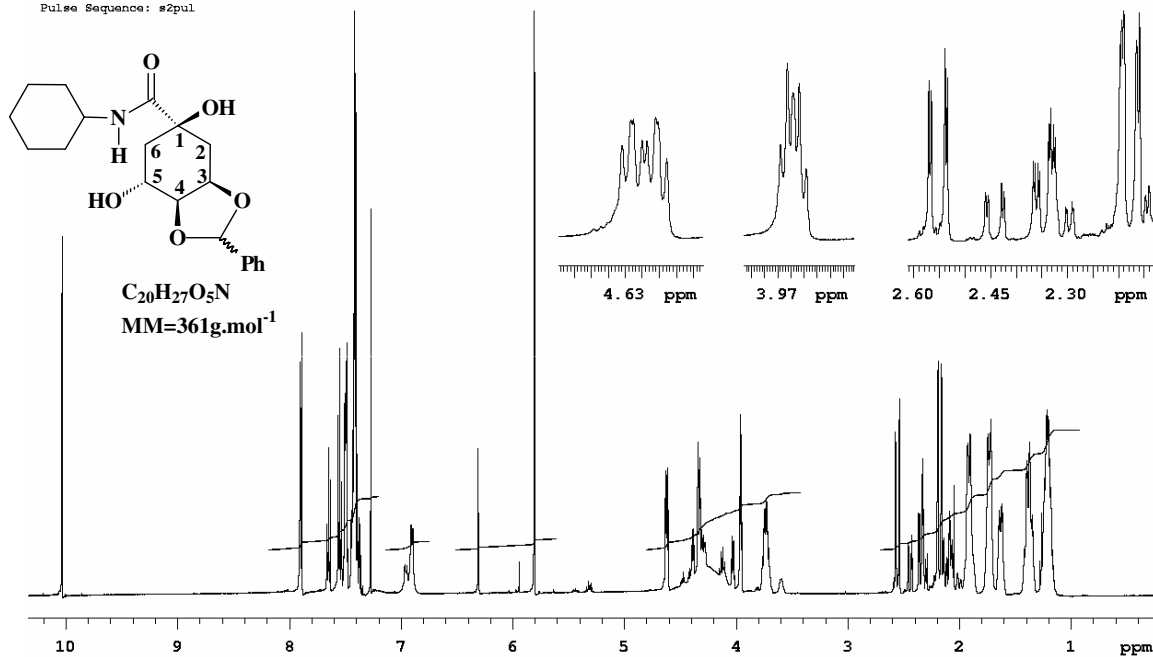
E37. Experimento HSQC do composto 17.



E38. Espectro de IV do composto 17.

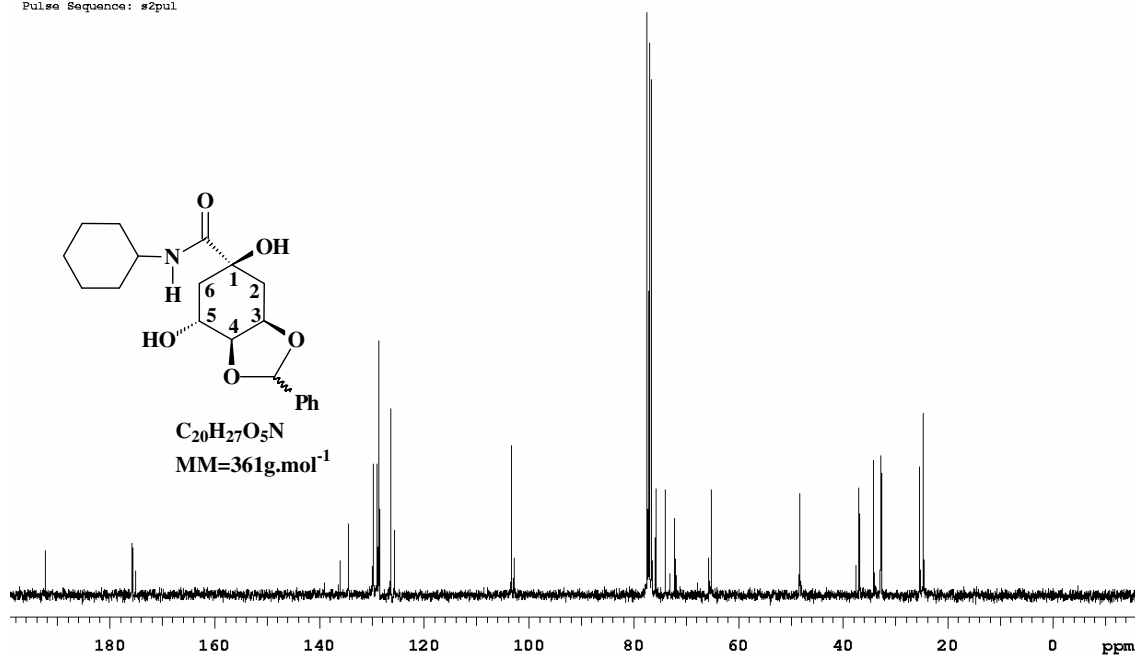
Alessandra AP40 cdcl3/tri_res nov25aleB

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra AP40 Fr INF cdcl3 nov25aleC

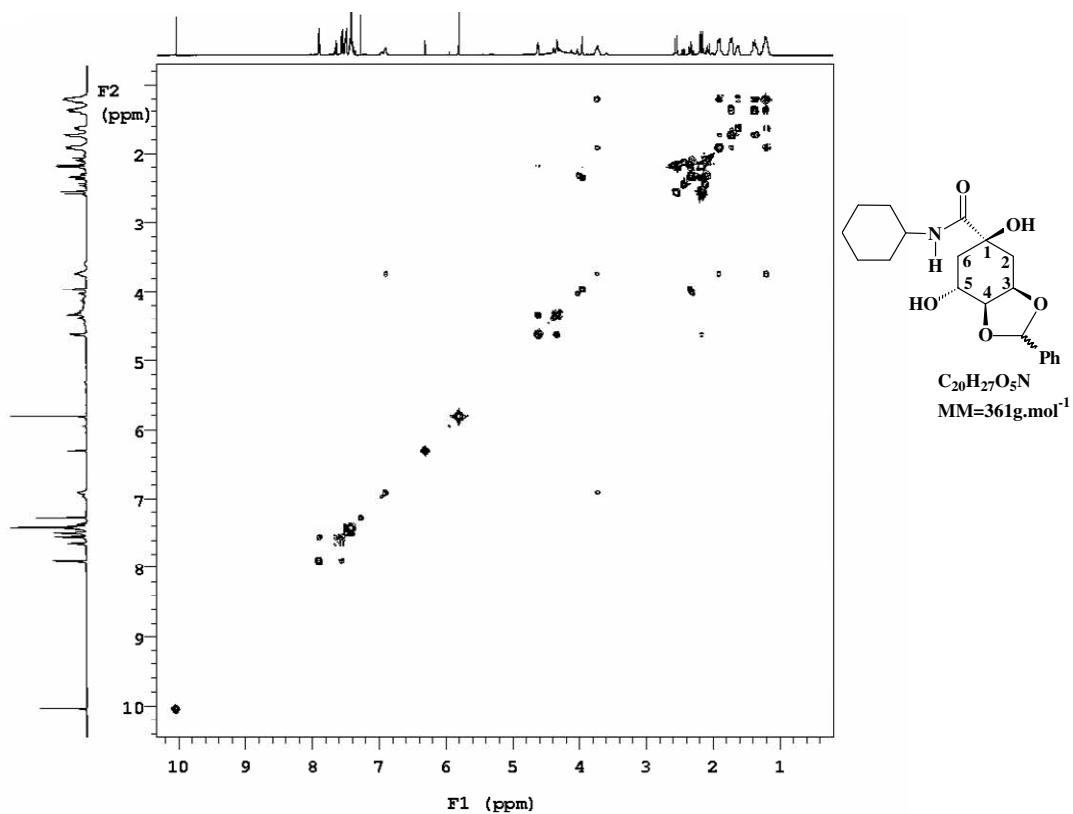
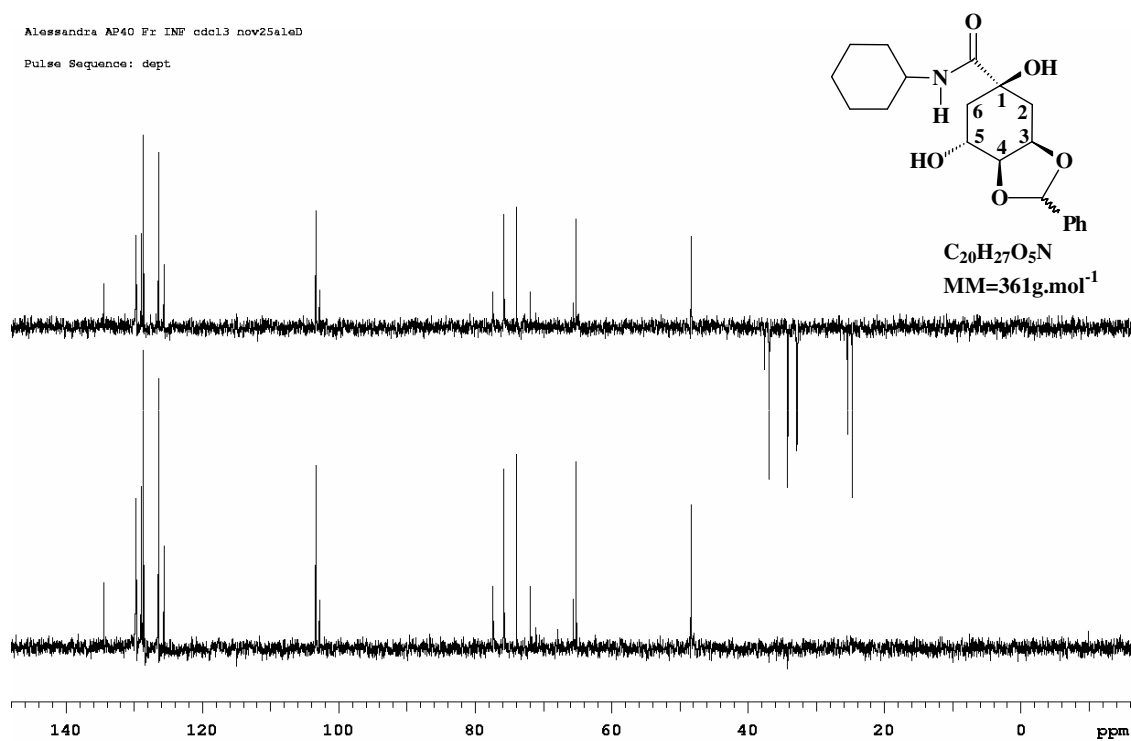
Pulse Sequence: s2pul



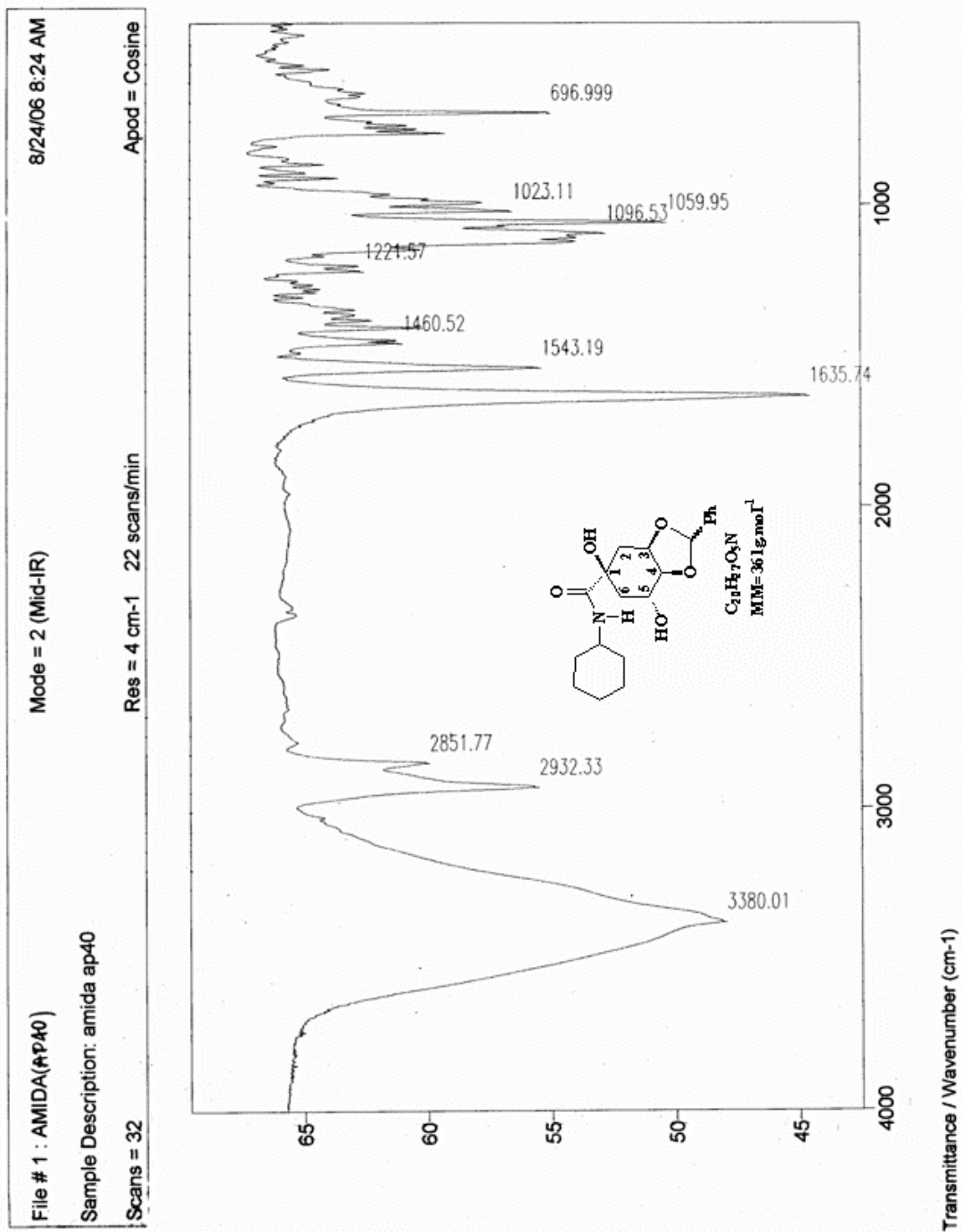
E39. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 18.

Alessandra AP40 Fr INF cdcl3 nov25a1eD

Pulse Sequence: dept



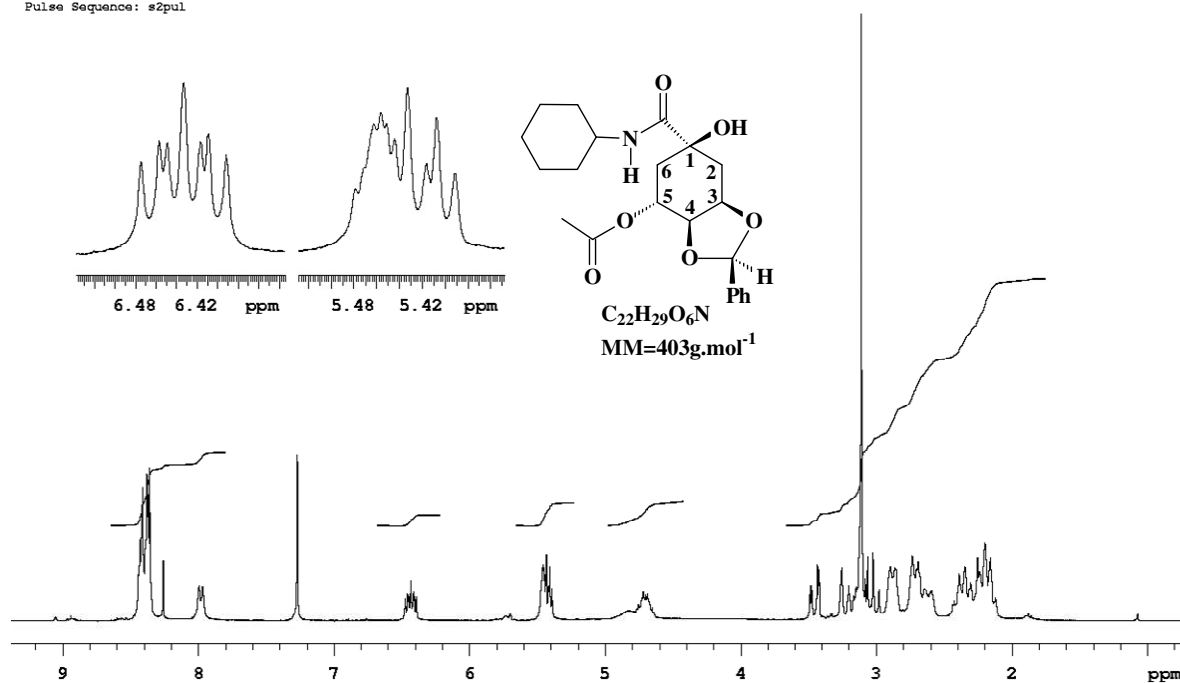
E40. Experimento Dept e COSY do composto 18.



E41. Espectro de IV do composto 18.

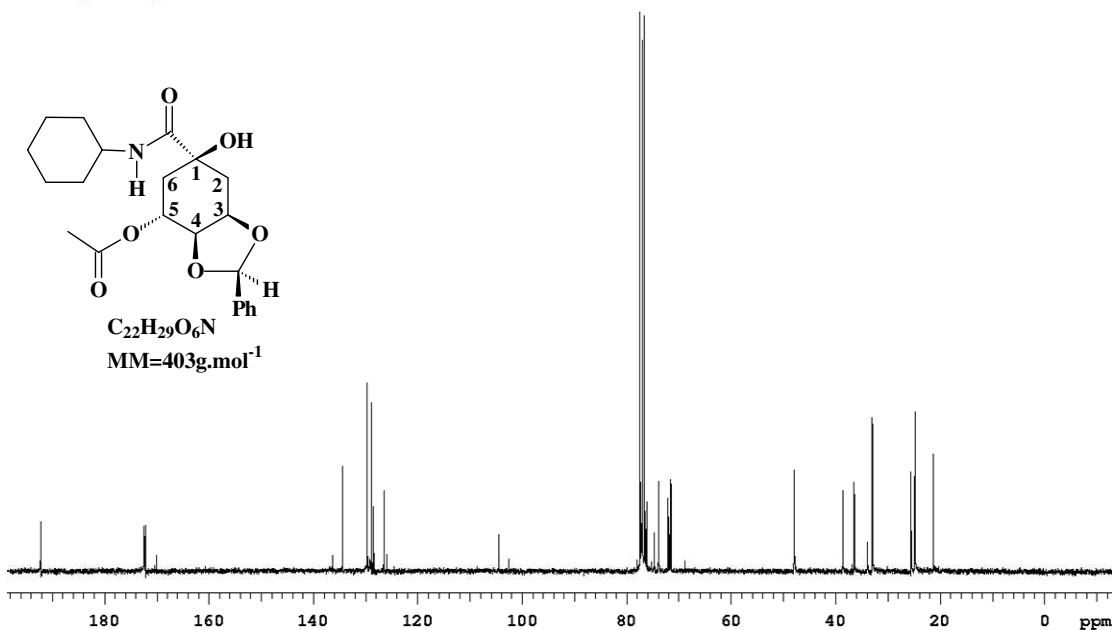
Alessandra, ap105 fracao superior, CDCl3/bb5old, set21ale81

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra ap105f cdcl3 set21aleC1

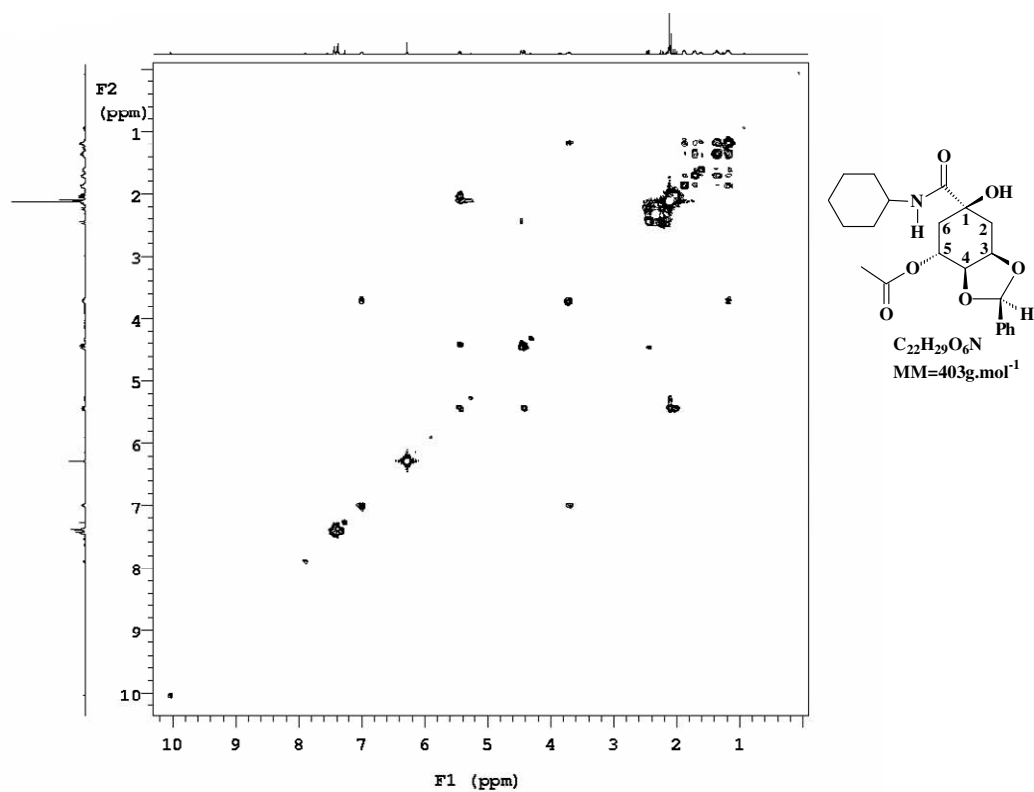
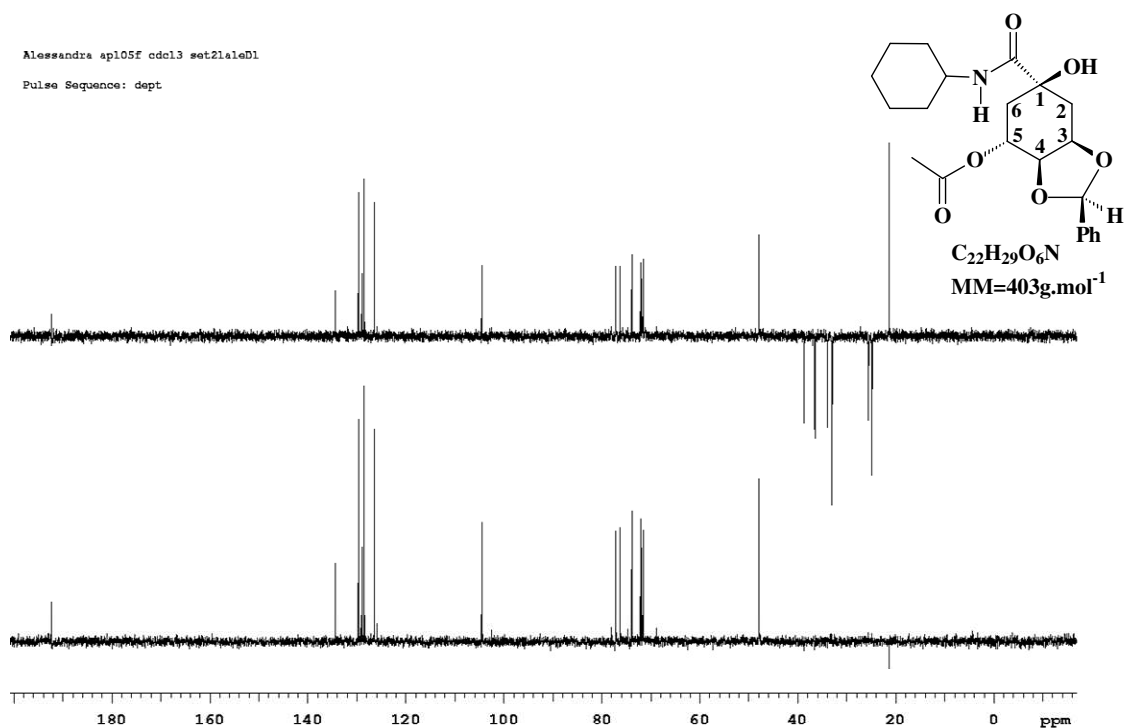
Pulse Sequence: s2pul



E42. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 20.

Alessandra ap105f cdcl3 set21aleD1

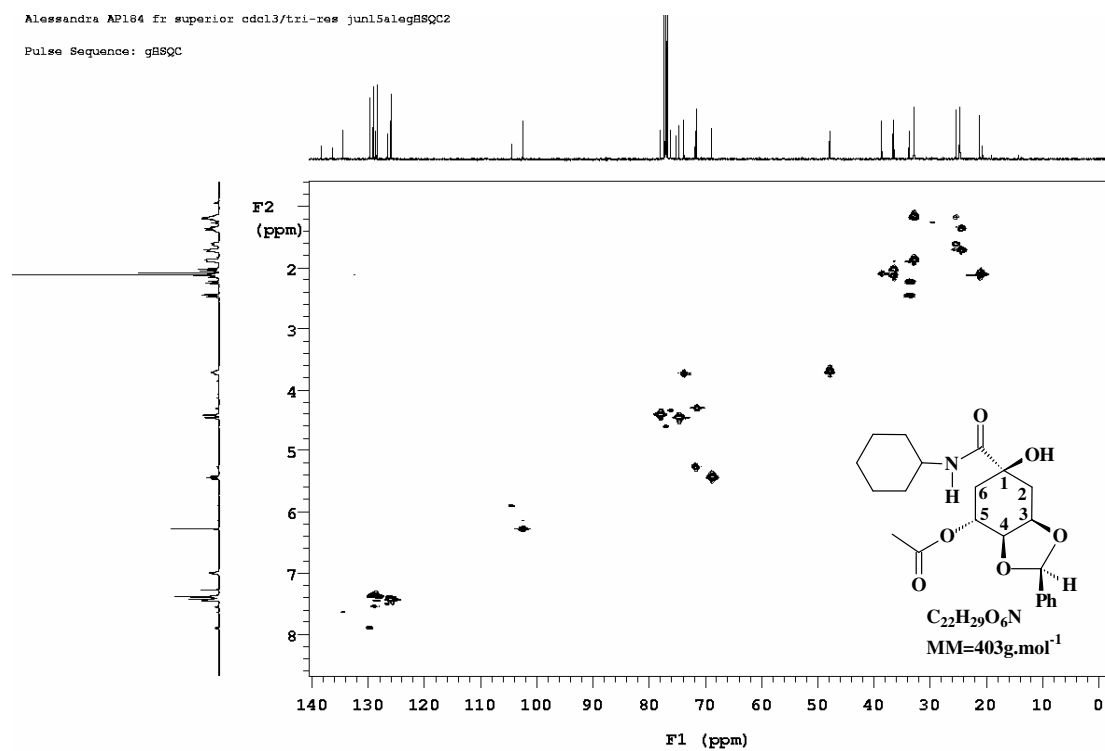
Pulse Sequence: dept



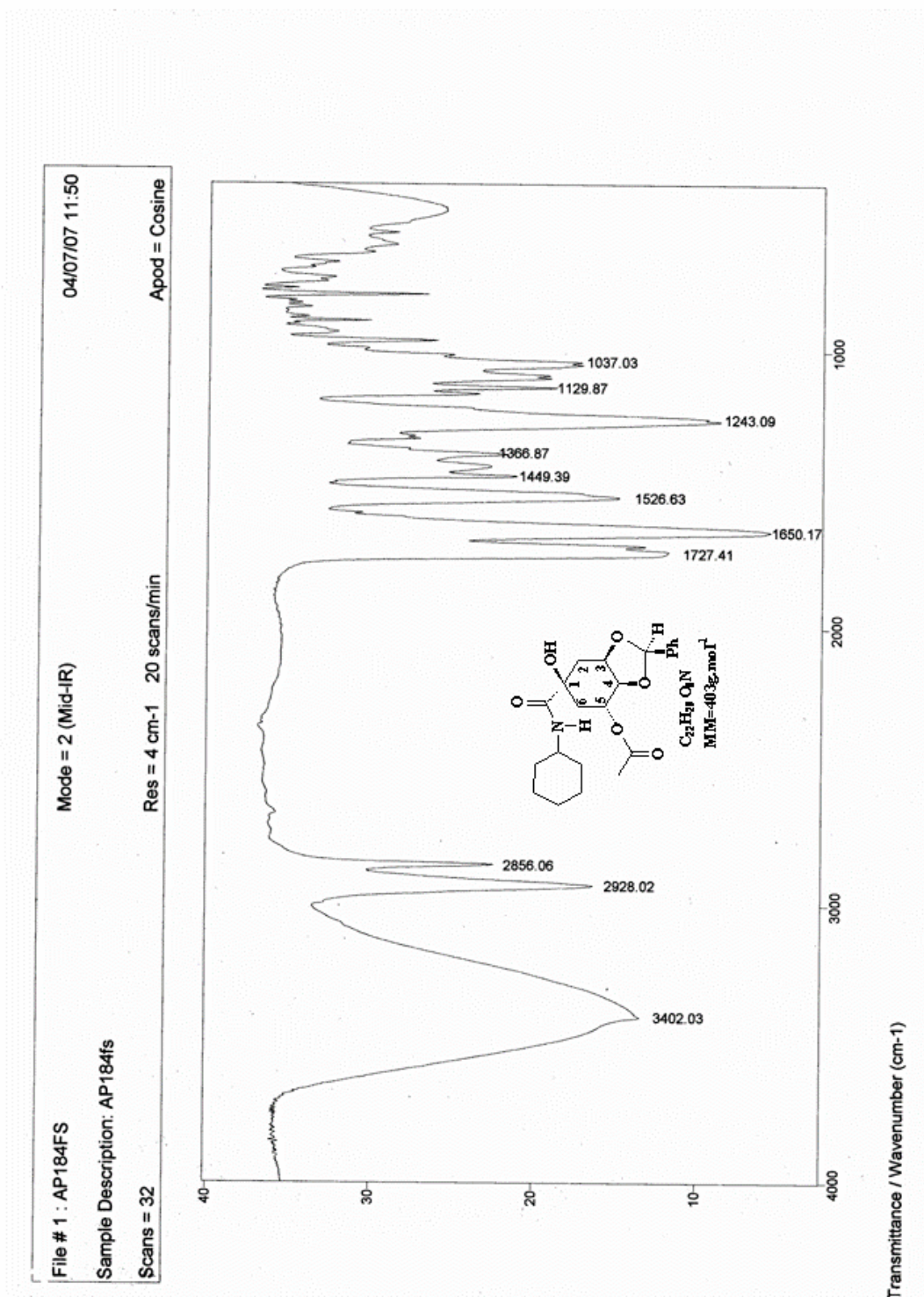
E43. Experimento Dept e COSY do composto 20.

Alessandra AP184 fr superior edcl3/tri-res jun15alegBSQC2

Pulse Sequence: gBSQC



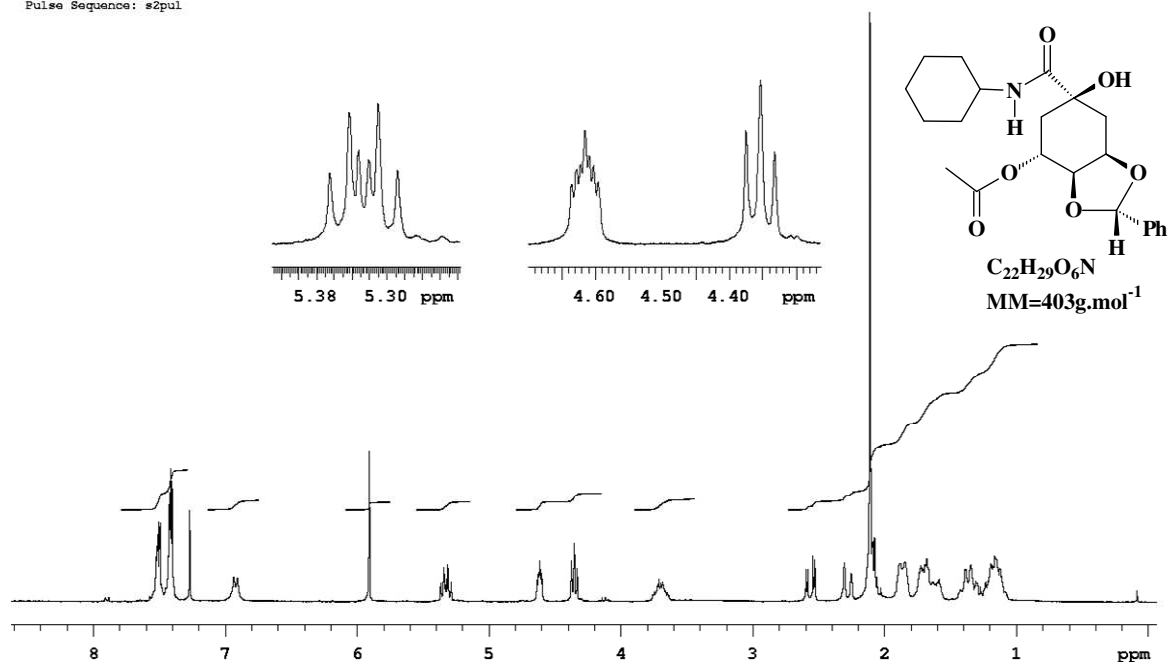
E44. Experimento HSQC do composto 20.



E45. Espectro de IV do composto 20.

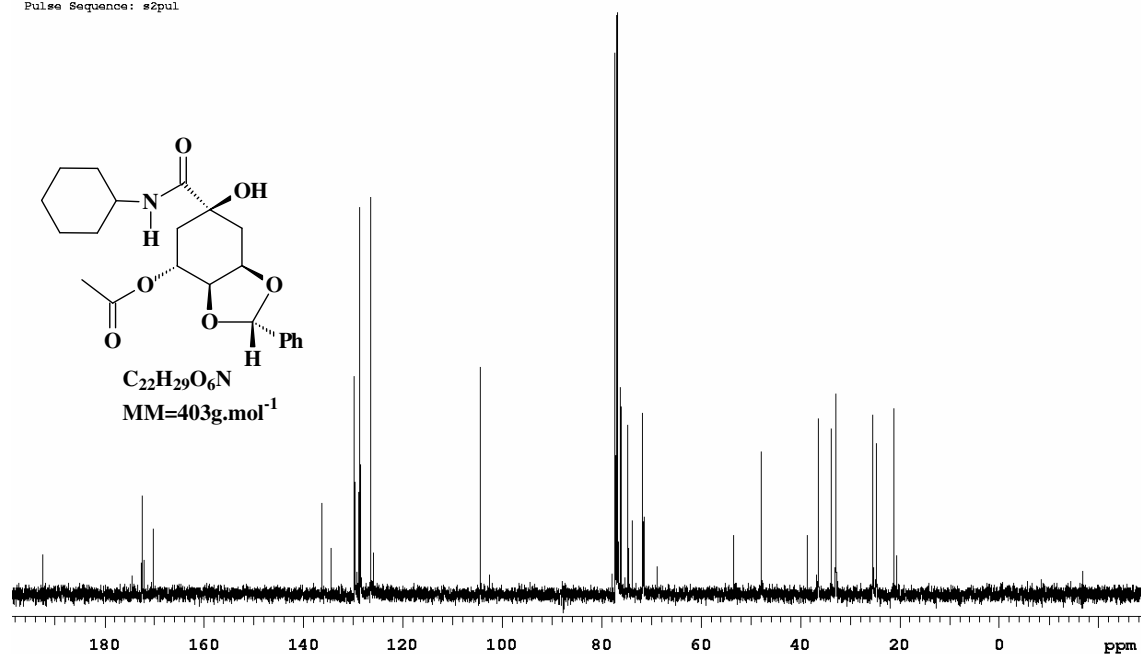
Alessandra, spl05 fracao intermediaria, CDCl3/bb5old, set21aleB2

Pulse Sequence: s2pul



alessandra Apl04 fr inferior cdcl3/tri-res jun15aleC1

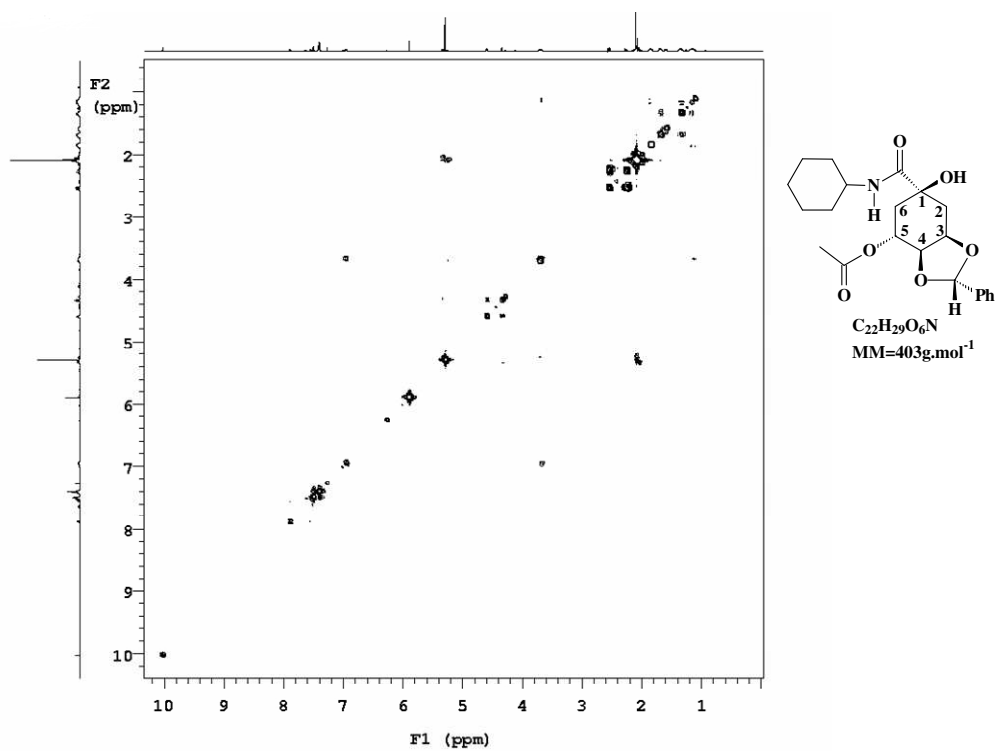
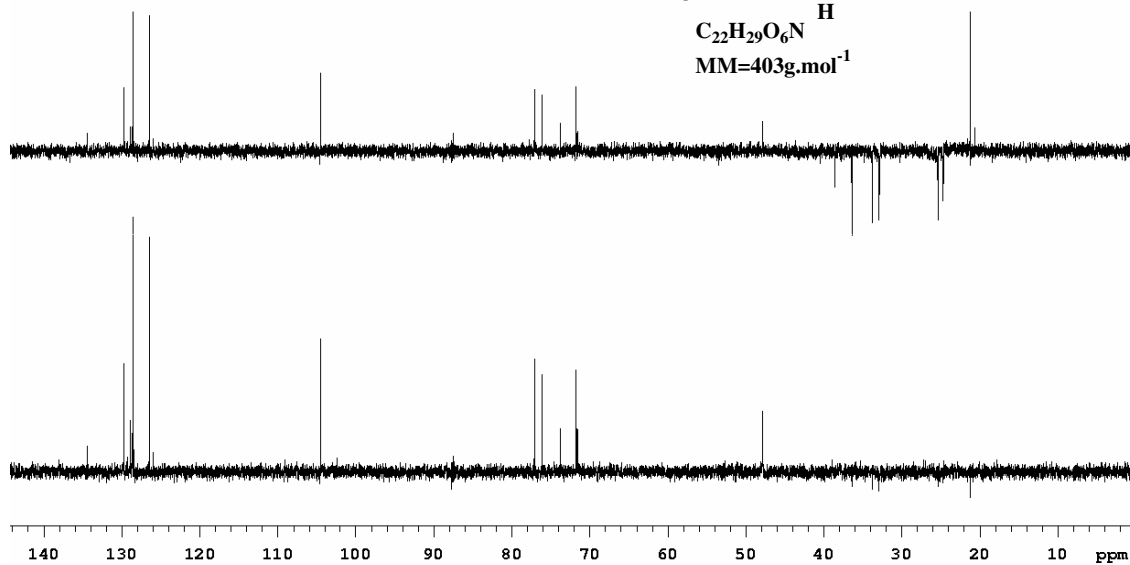
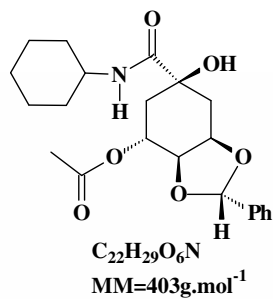
Pulse Sequence: s2pul



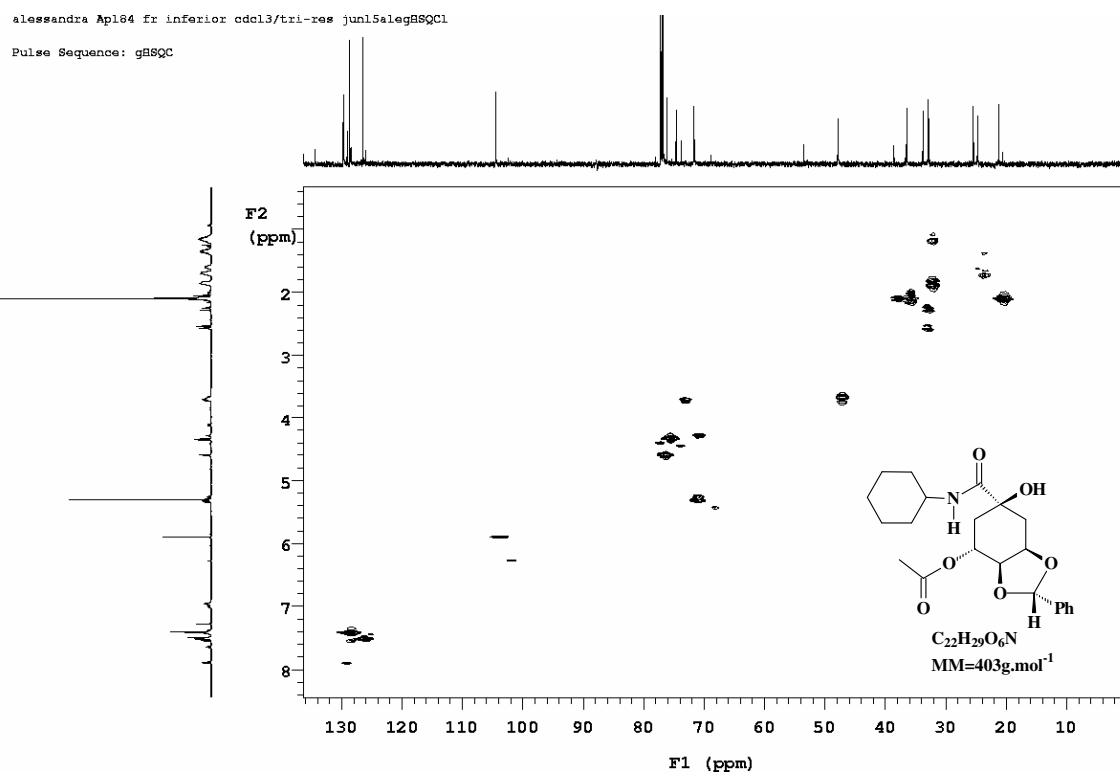
E46. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 21.

alessandra Apl84 fr inferior cdcl3/tri-res jun15aleDl

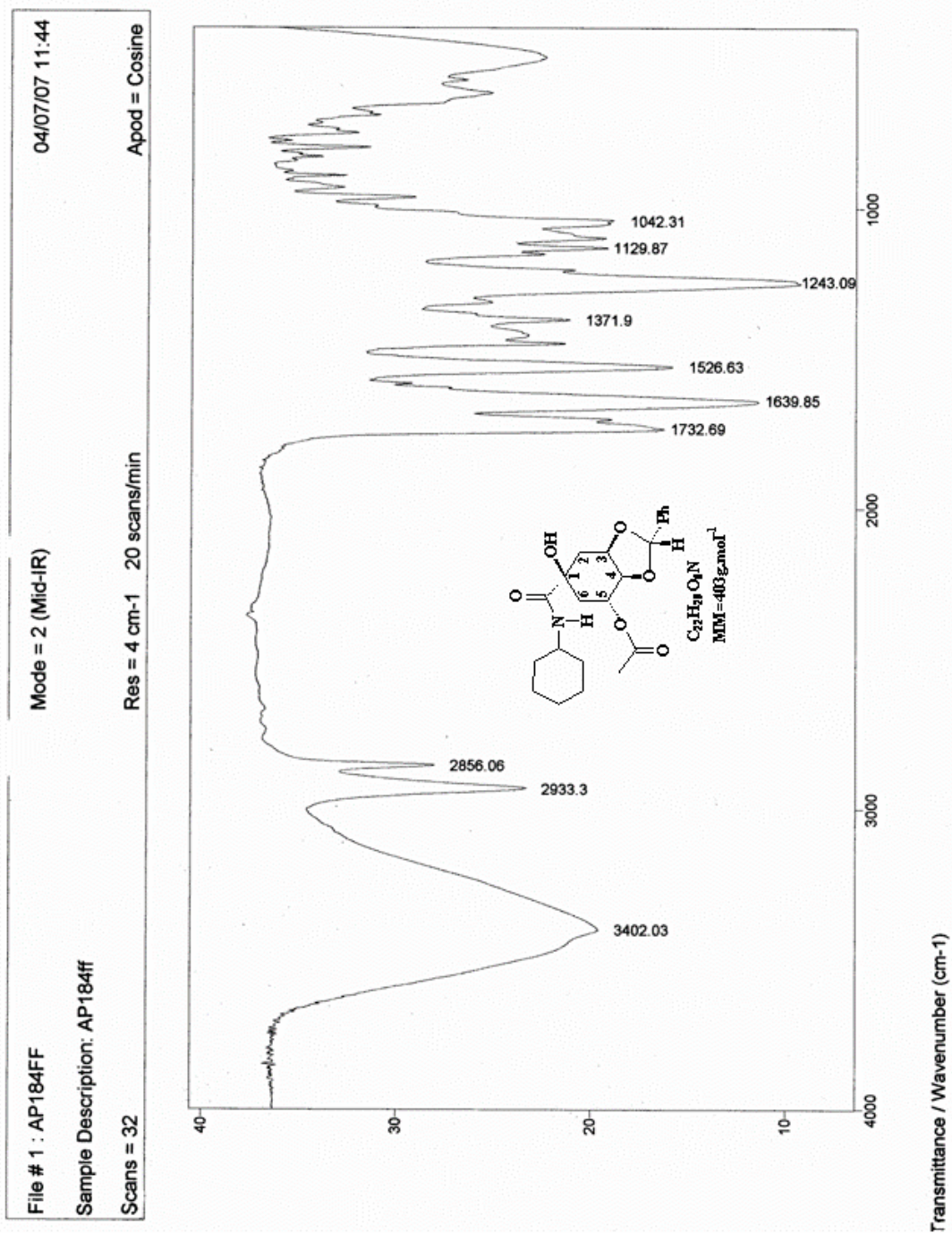
Pulse Sequence: dept



E47. Experimento Dept e COSY do composto 21.



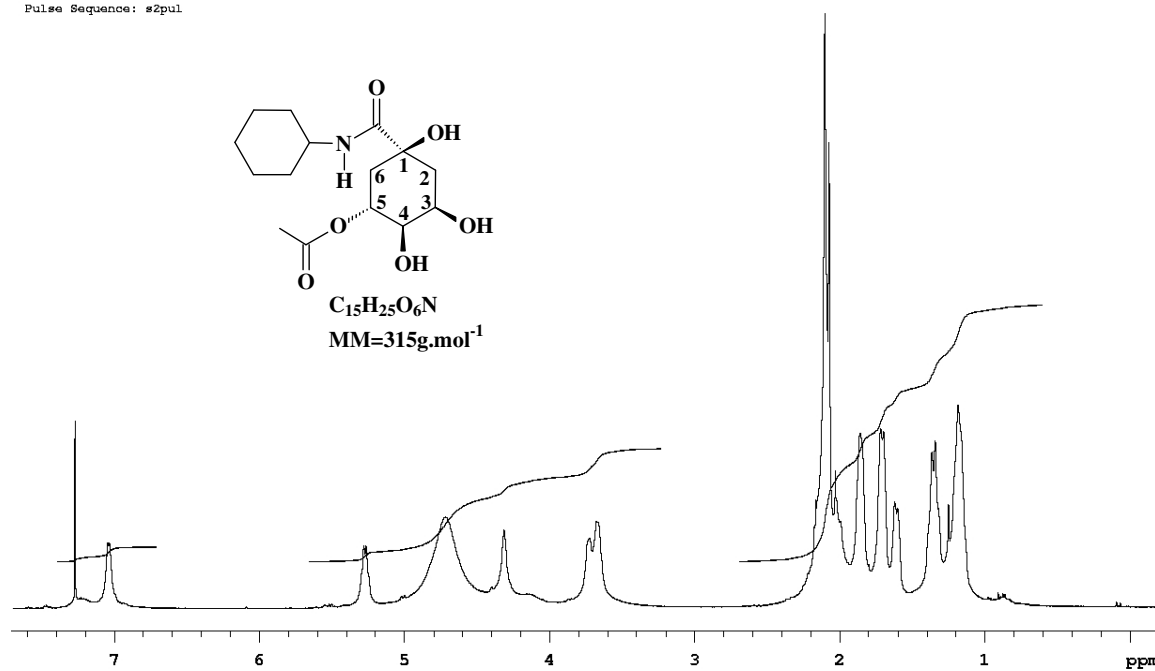
E48. Experimento HSQC do composto 21.



E49. Espectro de IV do composto 21.

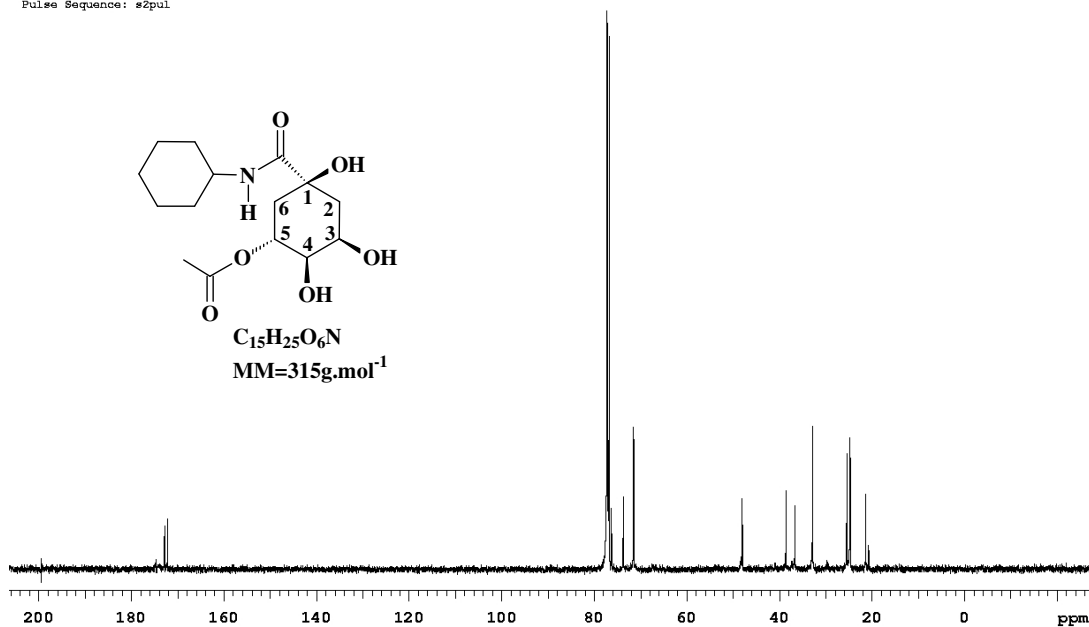
Alessandra AP68/Desprotecao CDCl3/bbsw dez06a1eB2

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra AP68/Desprotecao CDCl3/bbsw dez06a1eC2

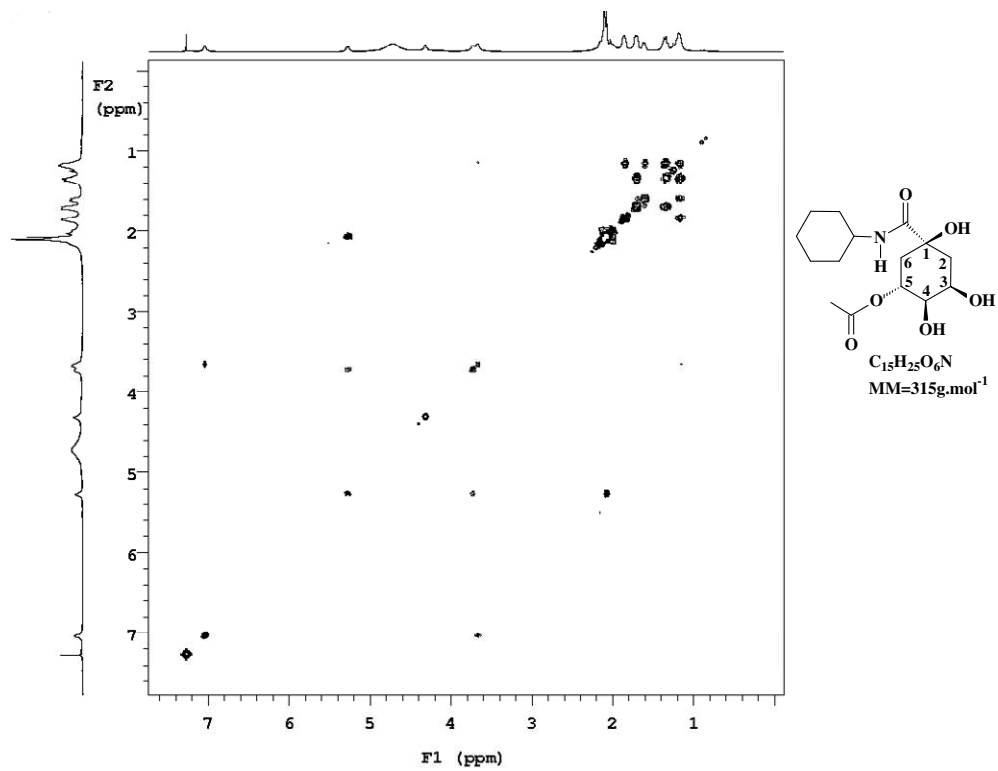
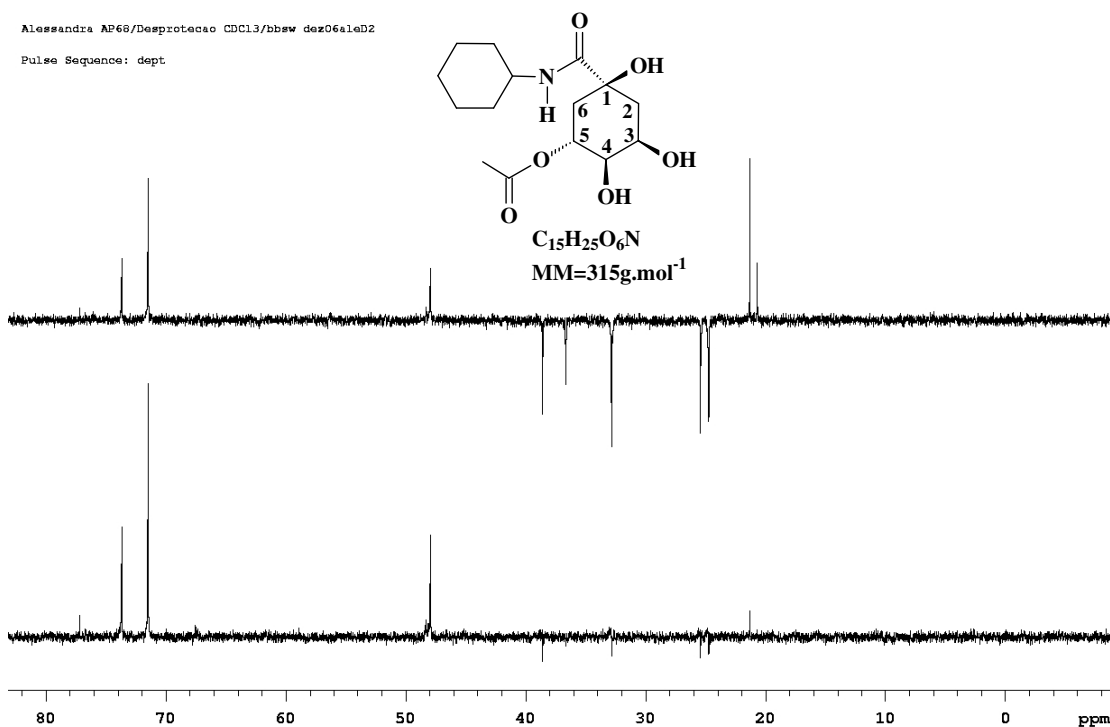
Pulse Sequence: s2pul



E50. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 25.

Alessandra AP68/Desprotecao CDCl3/bbsw dez06aleD2

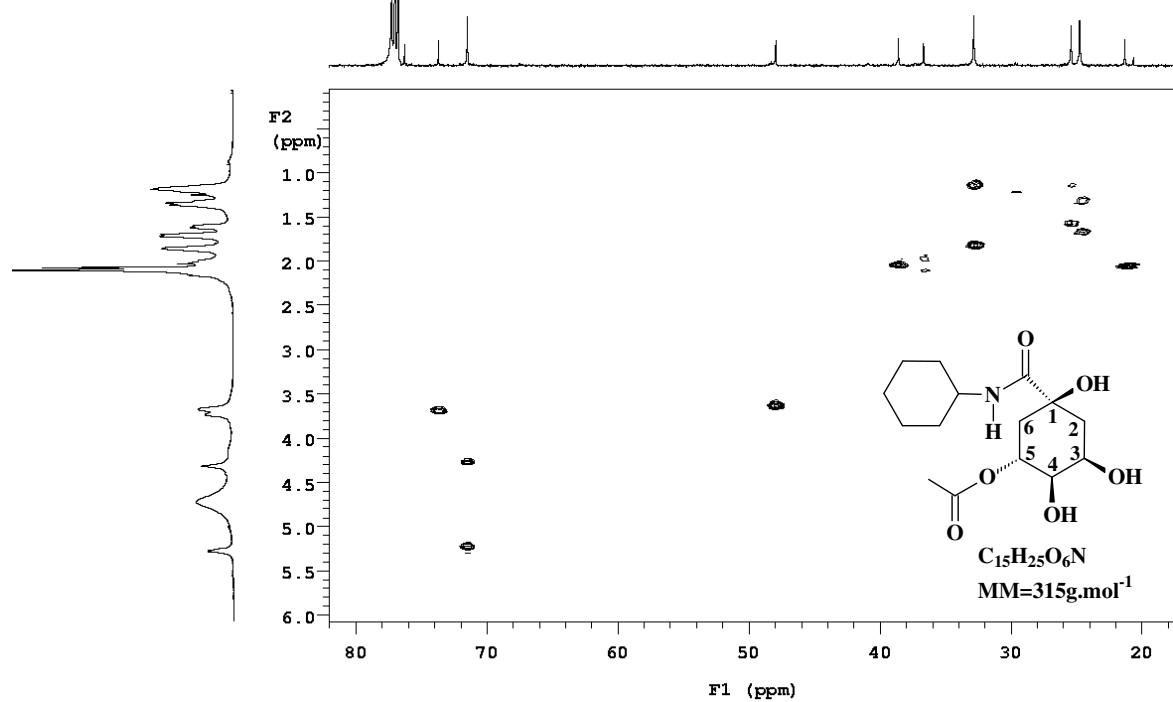
Pulse Sequence: dept



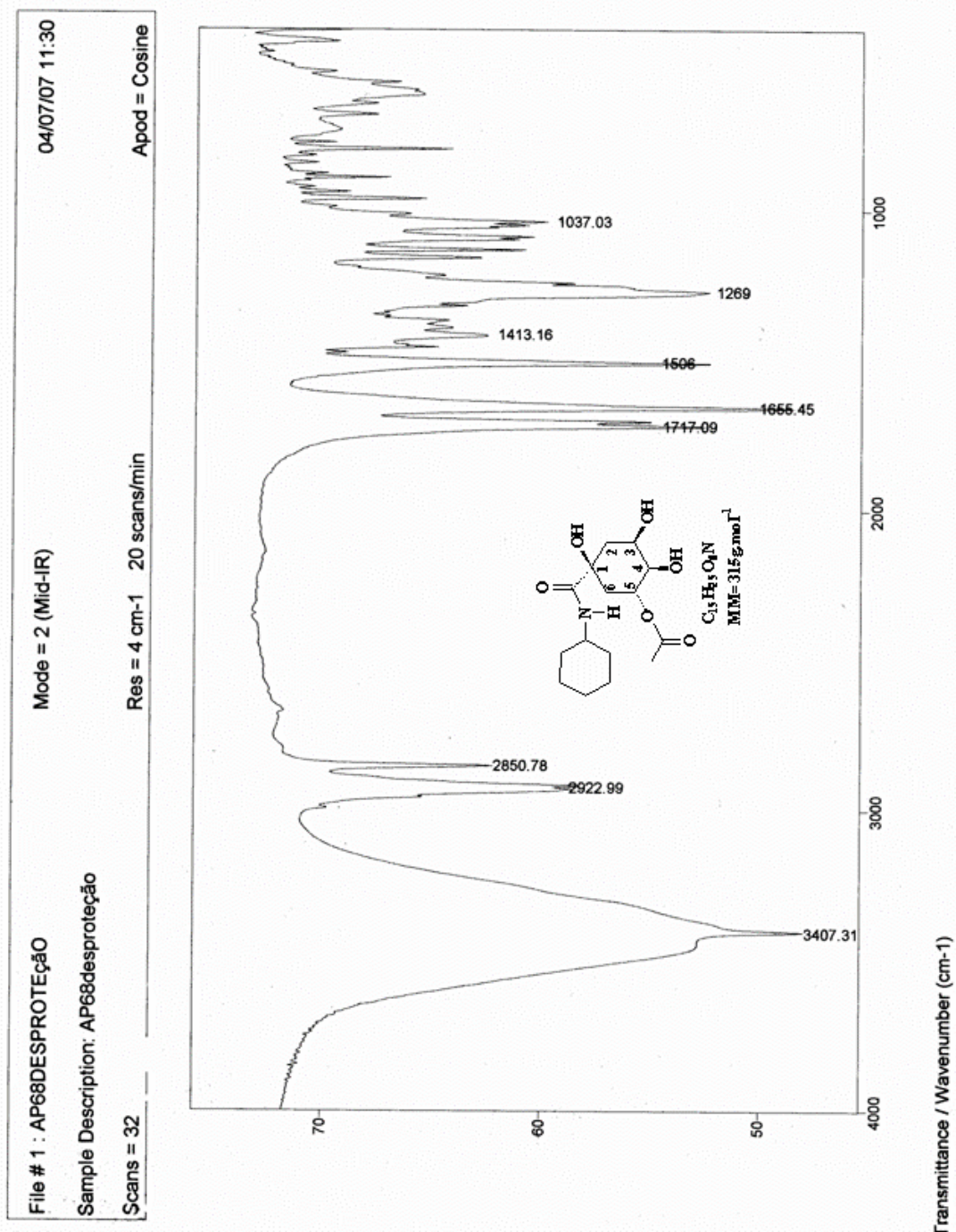
E51. Experimento Dept e COSY do composto 25.

Alessandra AP66/Desprotecao CDCl3/bbsw dez06a1gBSQC2

Pulse Sequence: gBSQC



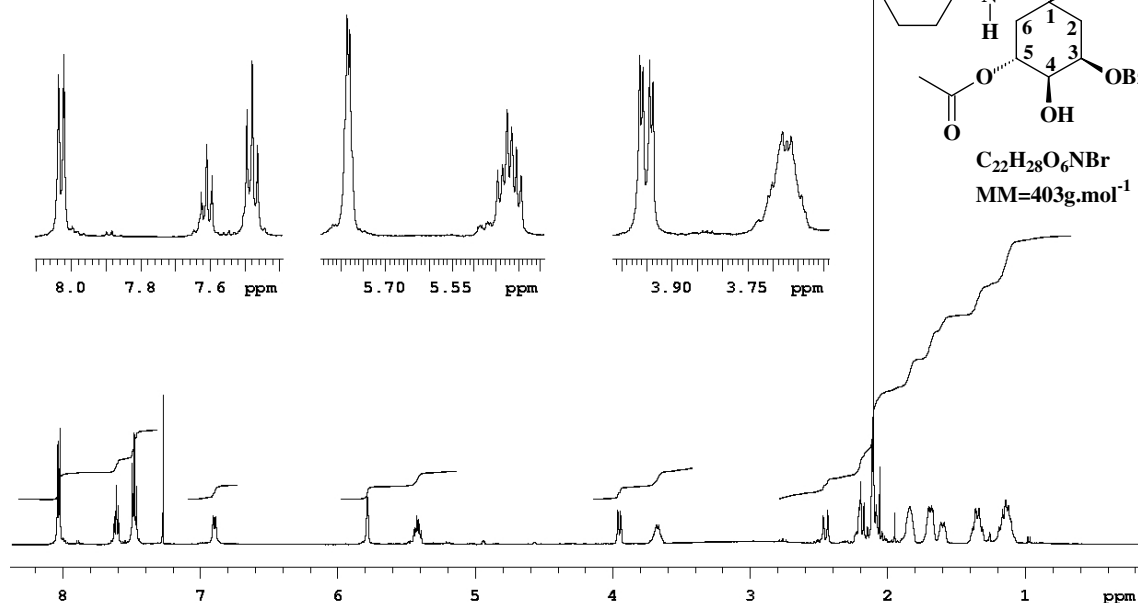
E52. Experimento HSQC do composto 25.



E53. Espectro de IV do composto 25.

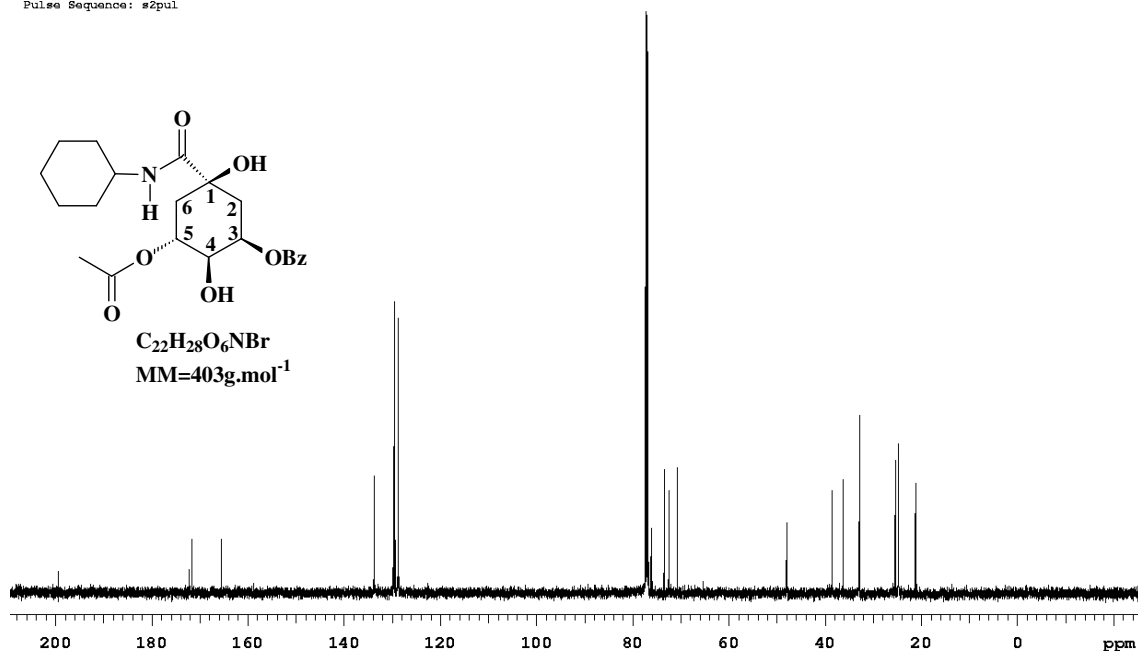
Alessandra AP-70/F3 CDCl₃/bbw dez06aleB1

Pulse Sequence: s2pul

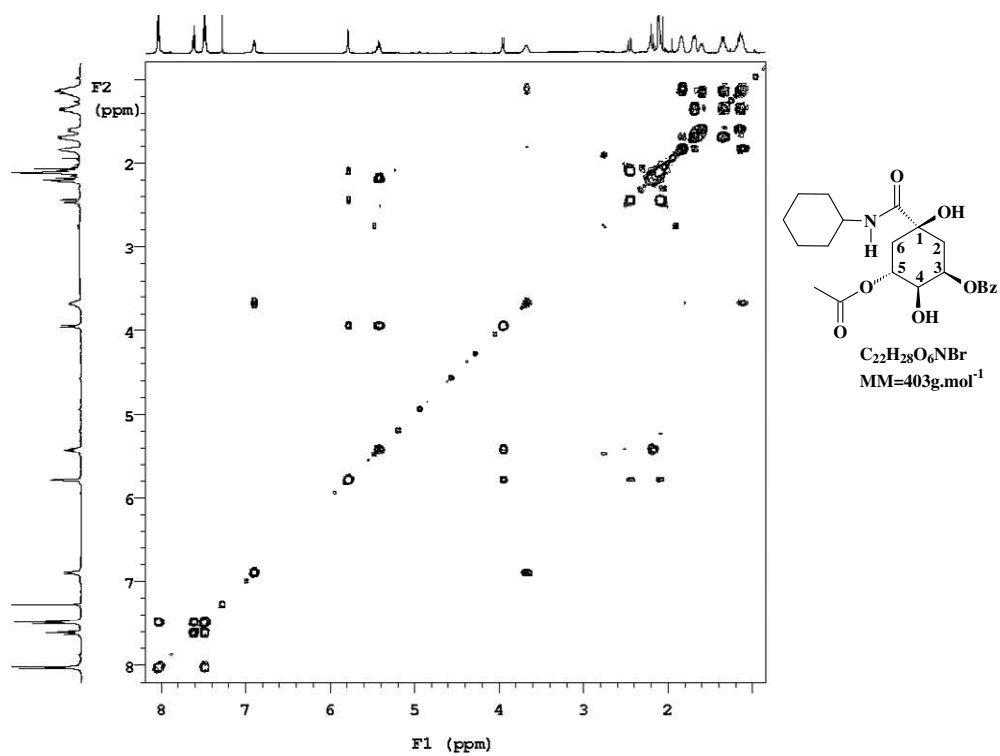
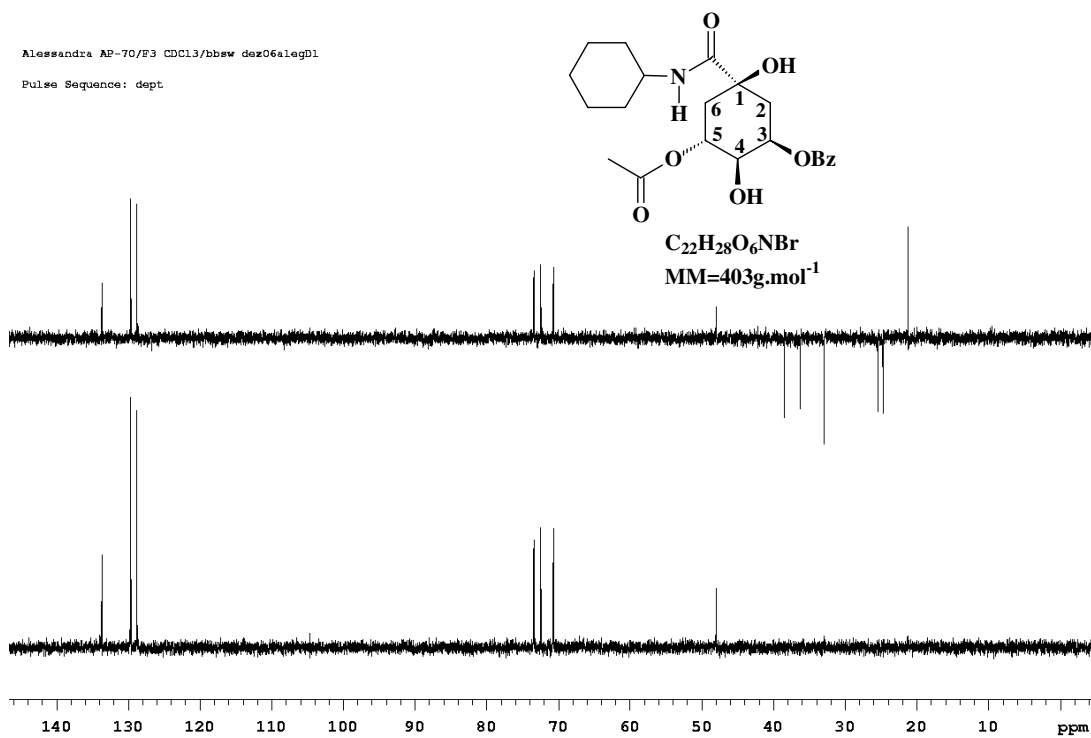


Alessandra AP-70/F3 CDCl₃/bbw dez06alegC1

Pulse Sequence: s2pul



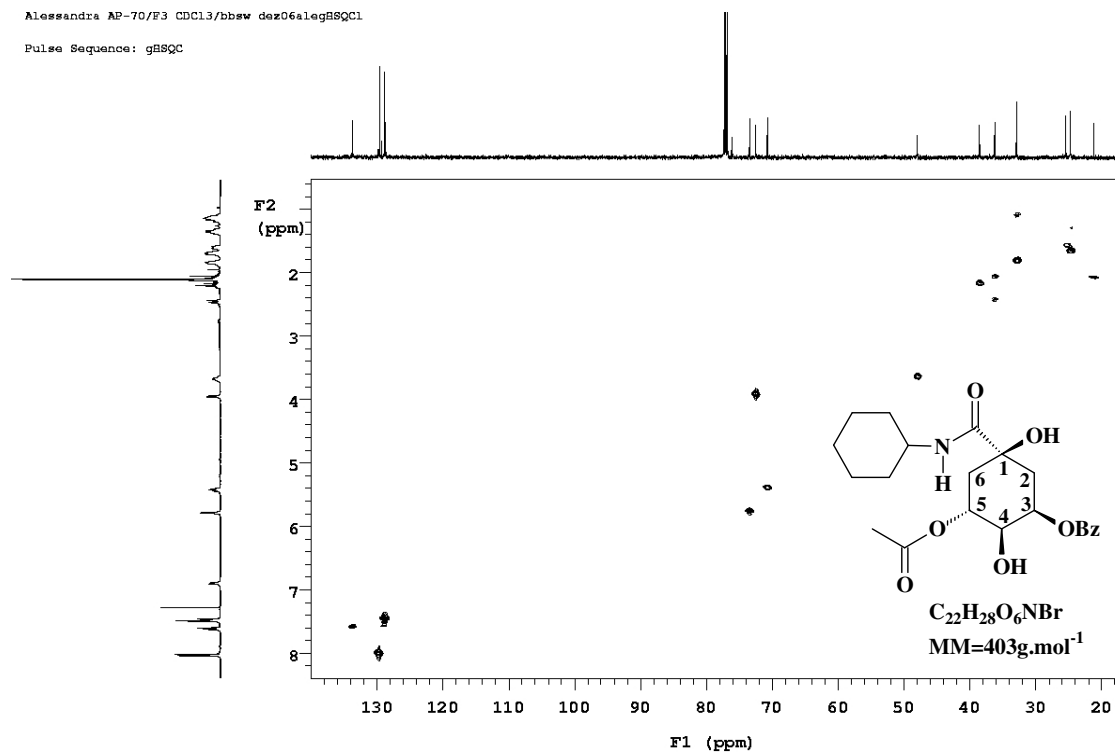
E54. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 24.



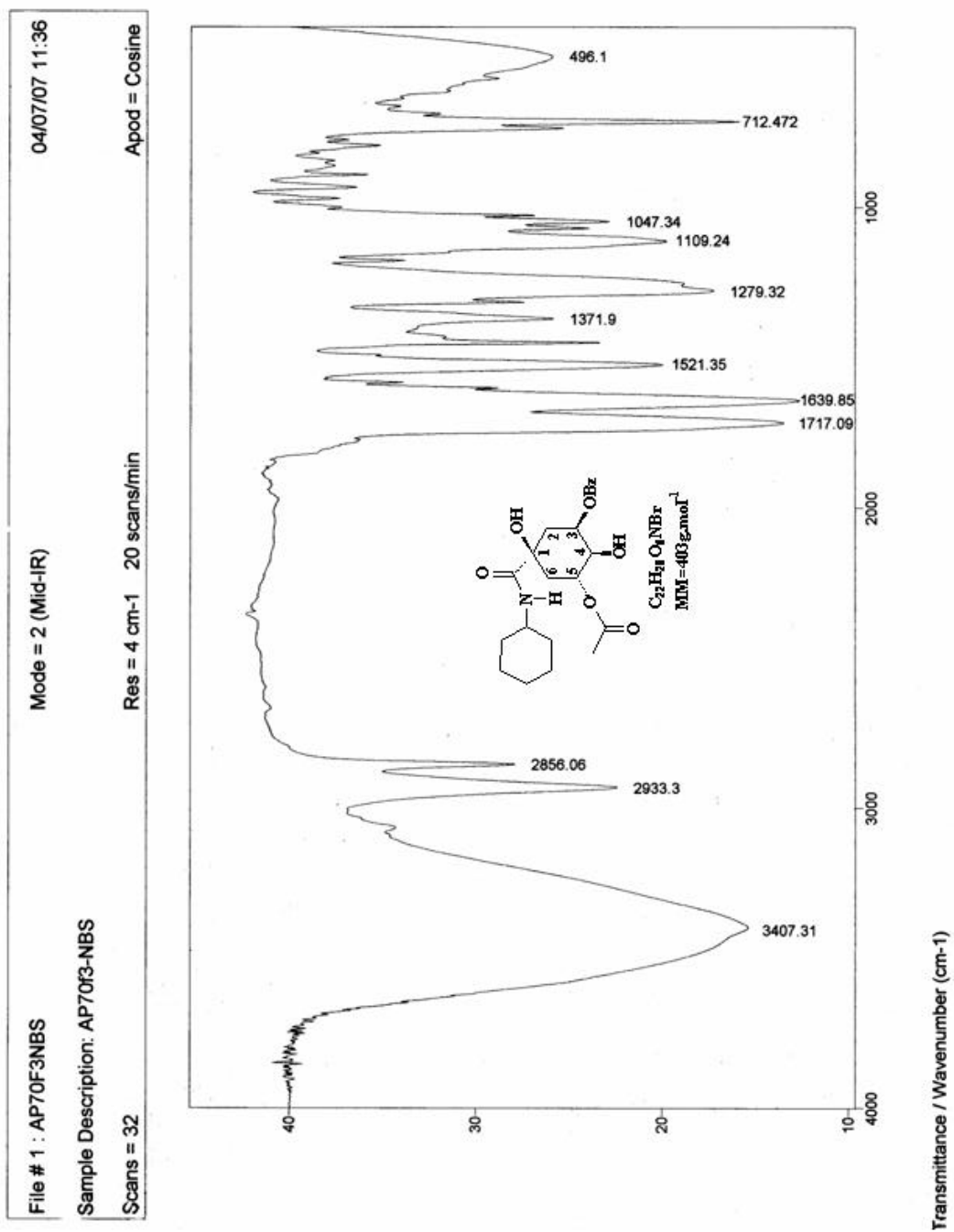
E55. Experimento Dept e COSY do composto 24.

Alessandra AP-70/F3 CDCl₃/bbw dez06a1egB8QC1

Pulse Sequence: gB8QC



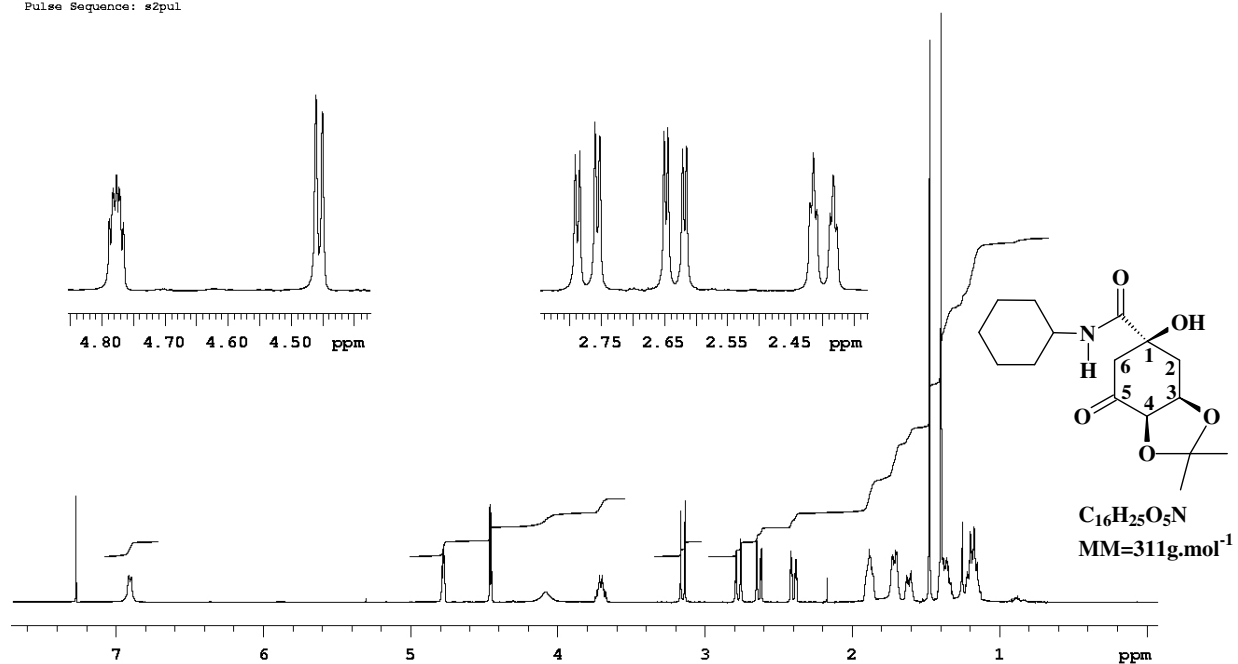
E56. Experimento HSQC do composto 24.



E57. Espectro de IV do composto 24.

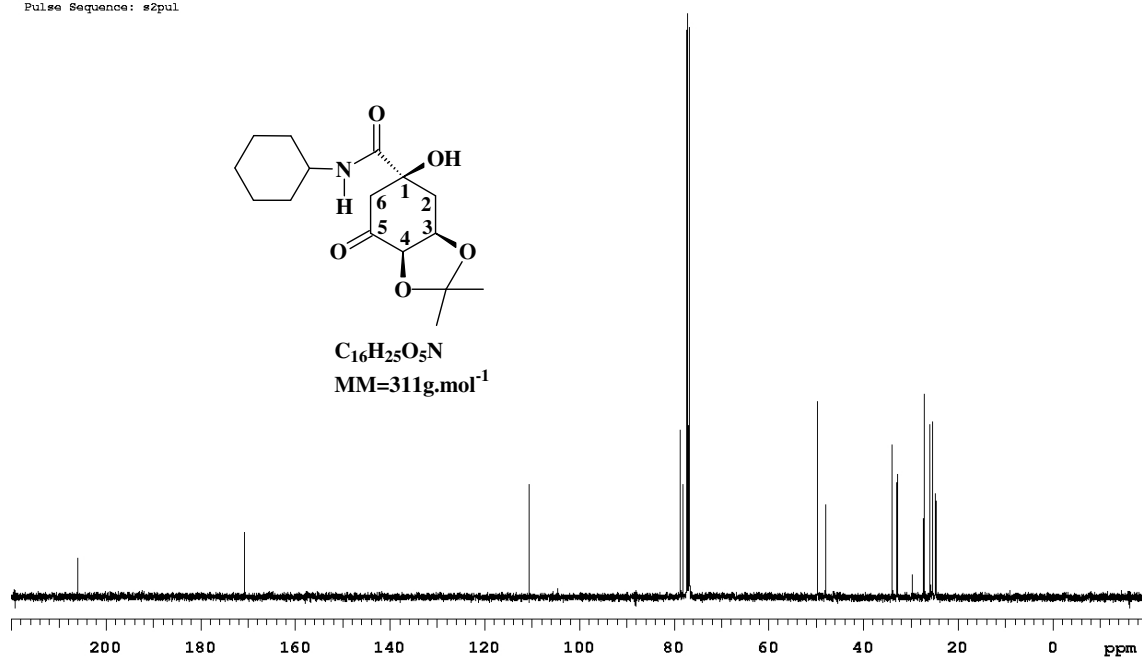
Alessandra AP-129 CDCl₃/tri_res dez14aleB

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra AP-129 CDCl₃/tri_res dez14aleC

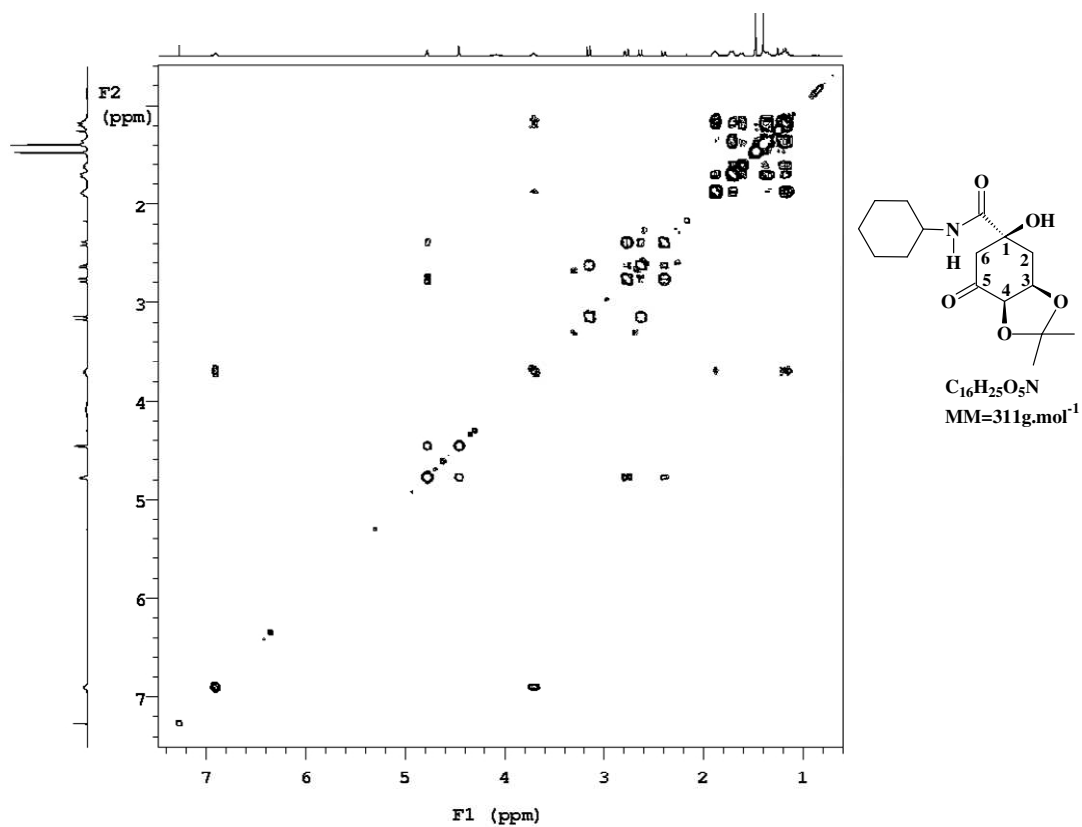
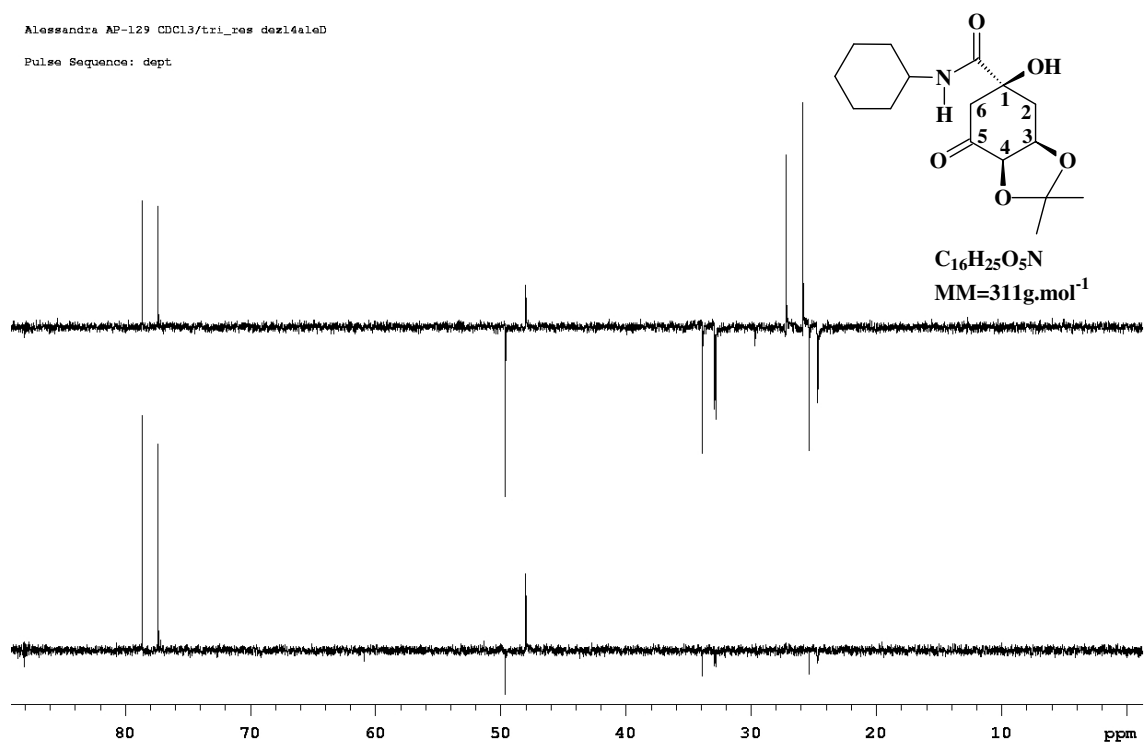
Pulse Sequence: s2pul



E58. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 31.

Alessandra AP-129 CDCl₃/tri_res dozi4aleD

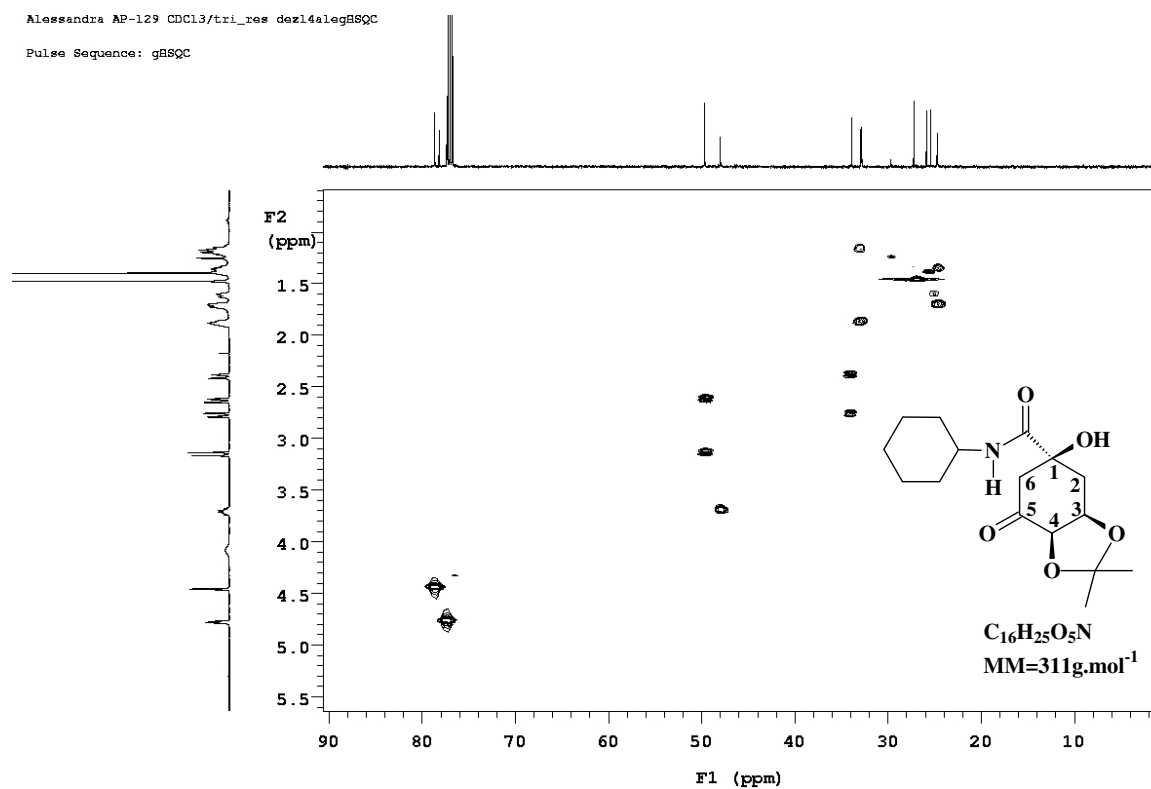
Pulse Sequence: dept



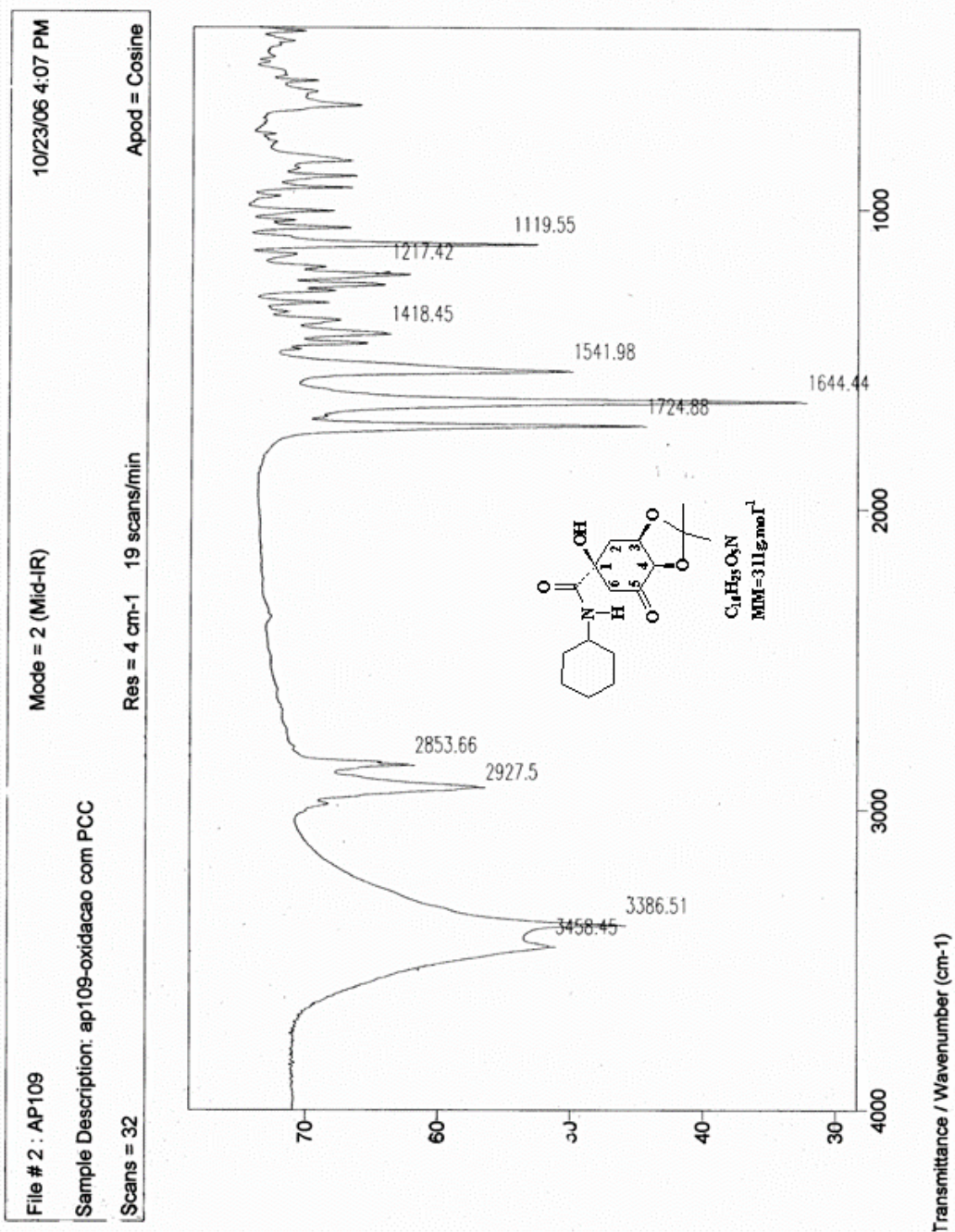
E59. Experimento Dept e COSY do composto 31.

Alessandra AP-129 CDCl₃/tri_res dez14alegBSQC

Pulse Sequence: gBSQC



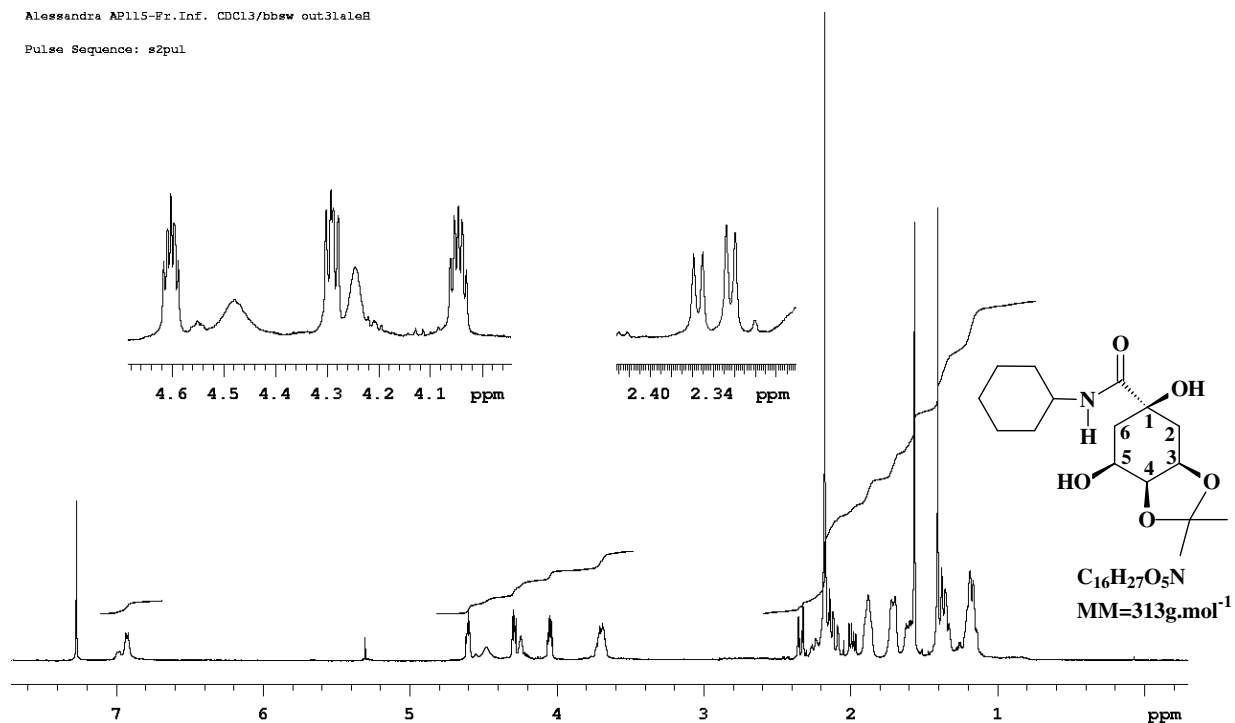
E60. Experimento HSQC do composto 31.



E61. Espectro de IV do composto 31.

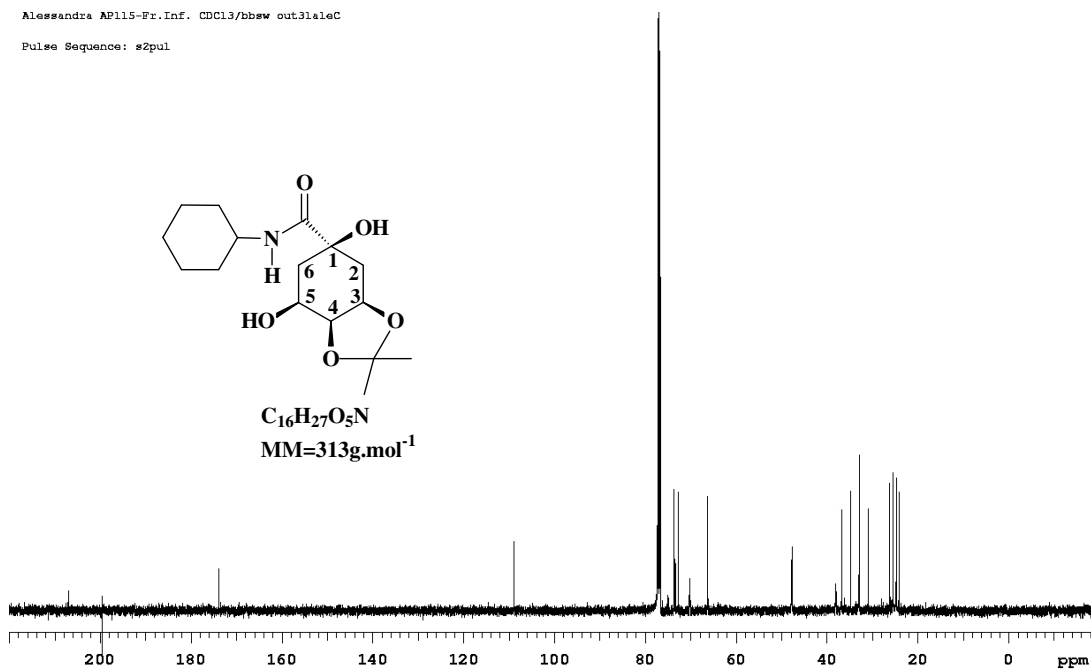
Alessandra AP115-Fr.Inf. CDCl3/bbsw out31aleB

Pulse Sequence: s2pul



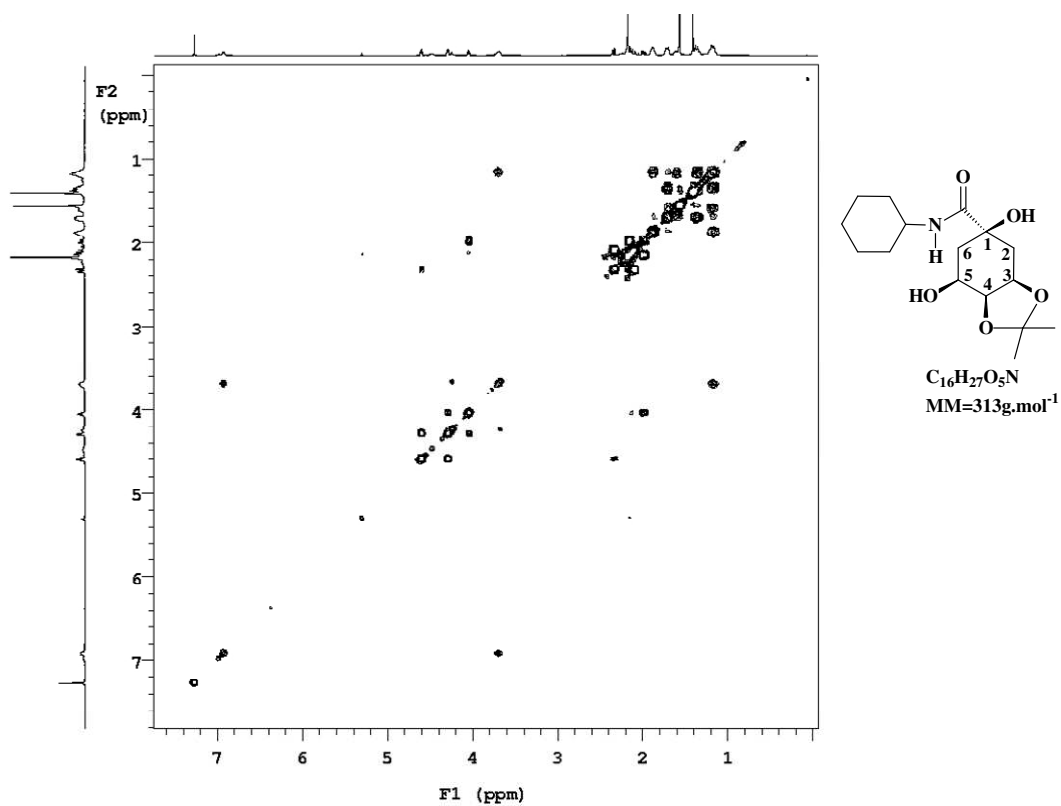
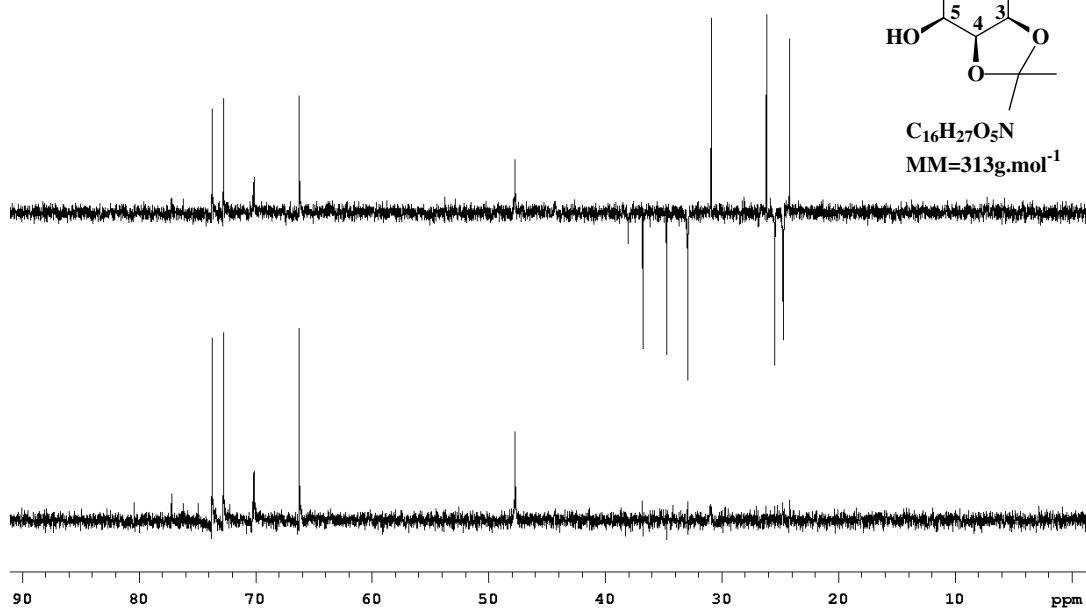
Alessandra AP115-Fr.Inf. CDCl3/bbsw out31aleC

Pulse Sequence: s2pul



E62. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 32.

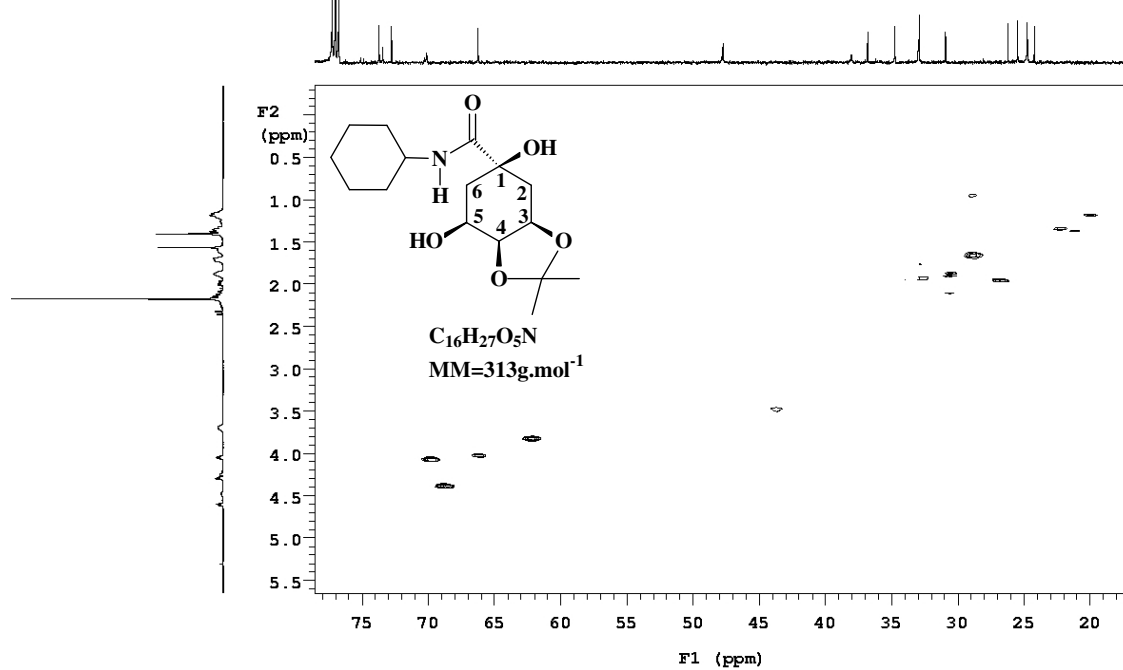
Alessandra AP115-Pr.Inf. CDCl3/bbw out31aleD
Pulse Sequence: dept



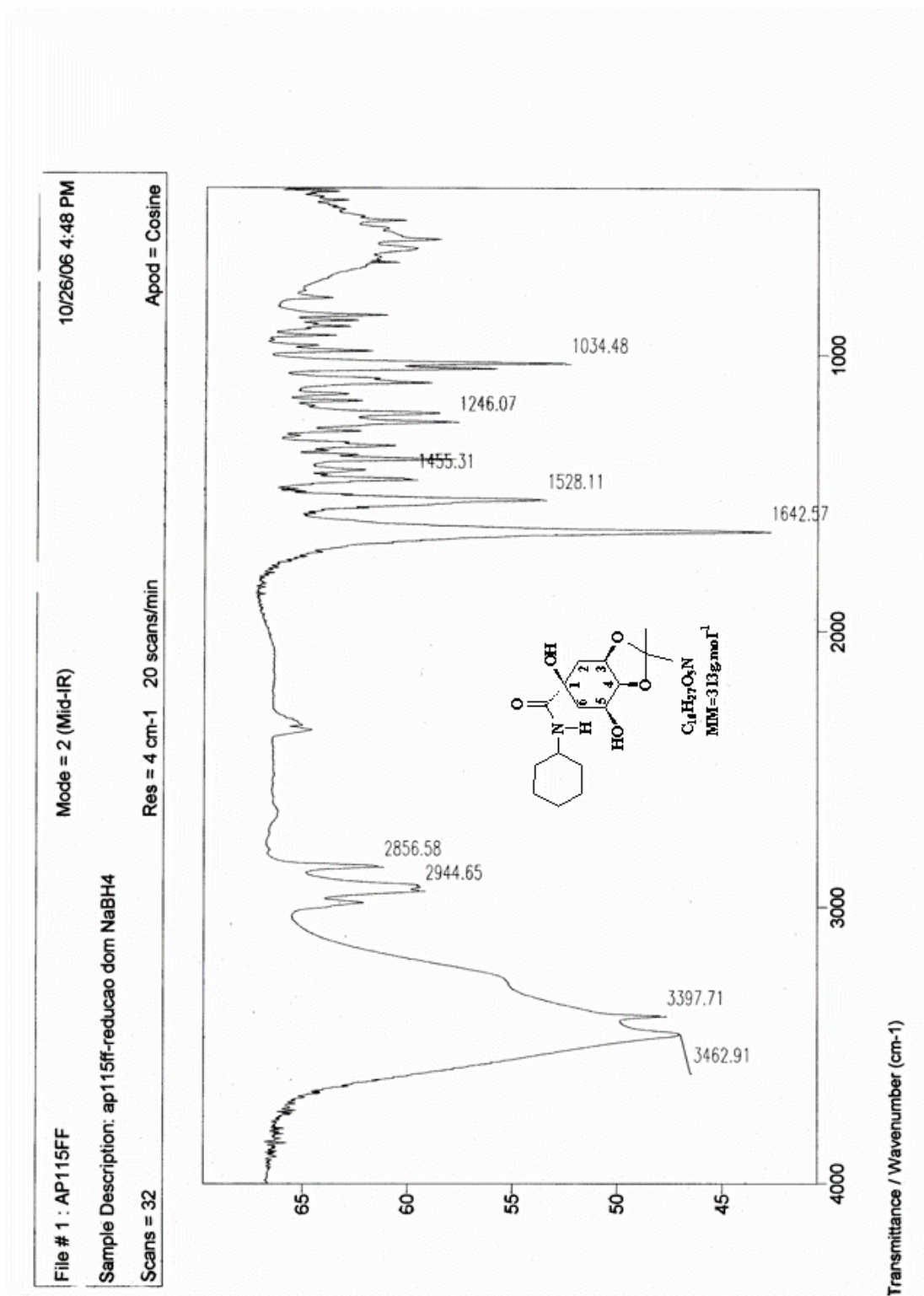
E63. Experimento Dept e COSY do composto 32.

Alessandra AP115-Fr.Inf. CDCl3/bbsw out31legBSQC

Pulse Sequence: gBSQC



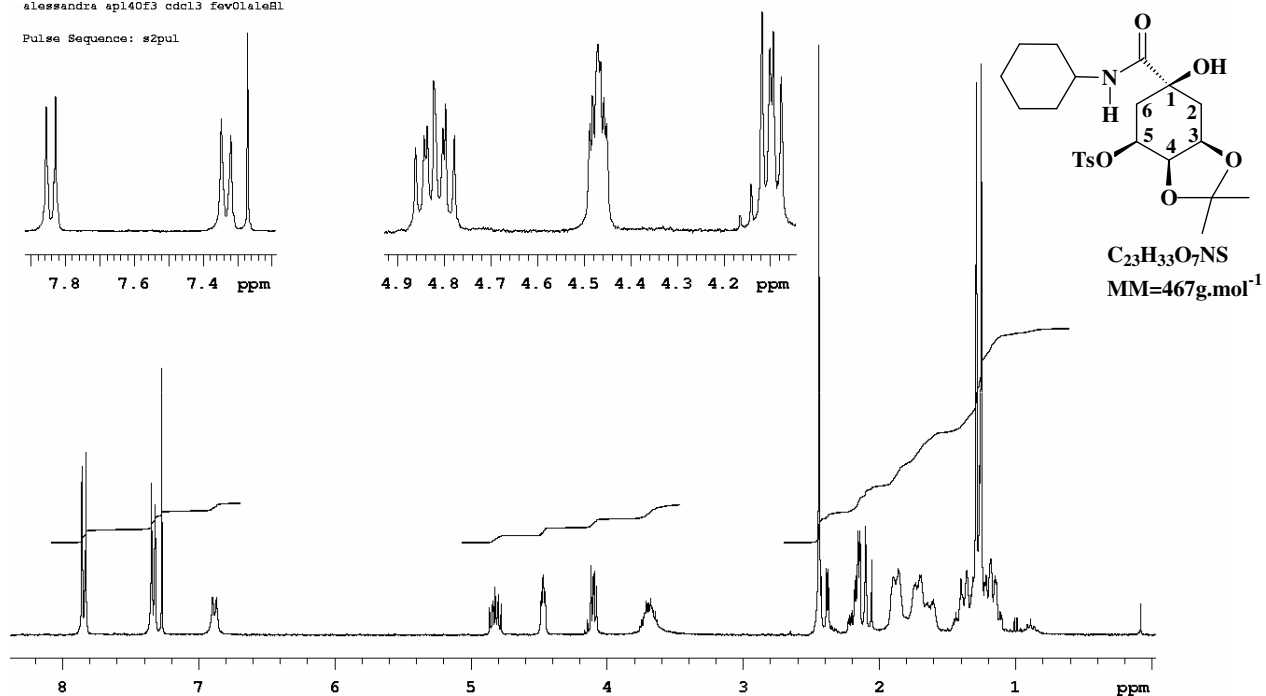
E64. Experimento HSQC do composto 32.



E65. Espectro de IV do composto 32.

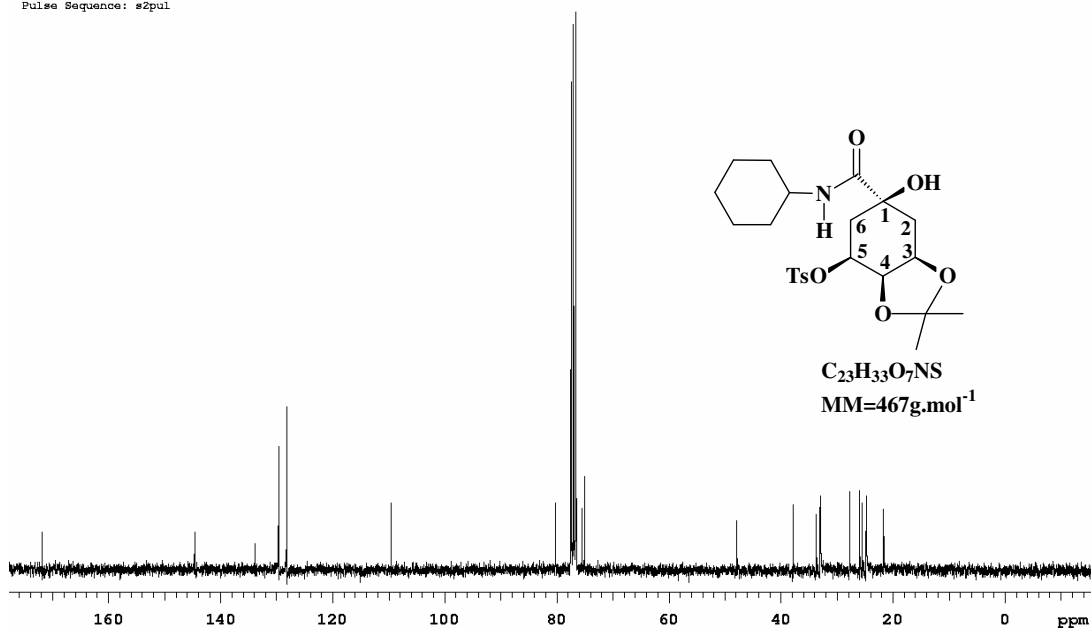
alessandra spi40f3 cdcl3 fev01aleBl

Pulse Sequence: s2pul



alessandra spi40f3 cdcl3 fev01aleBl

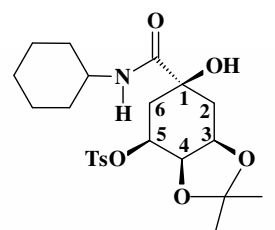
Pulse Sequence: s2pul



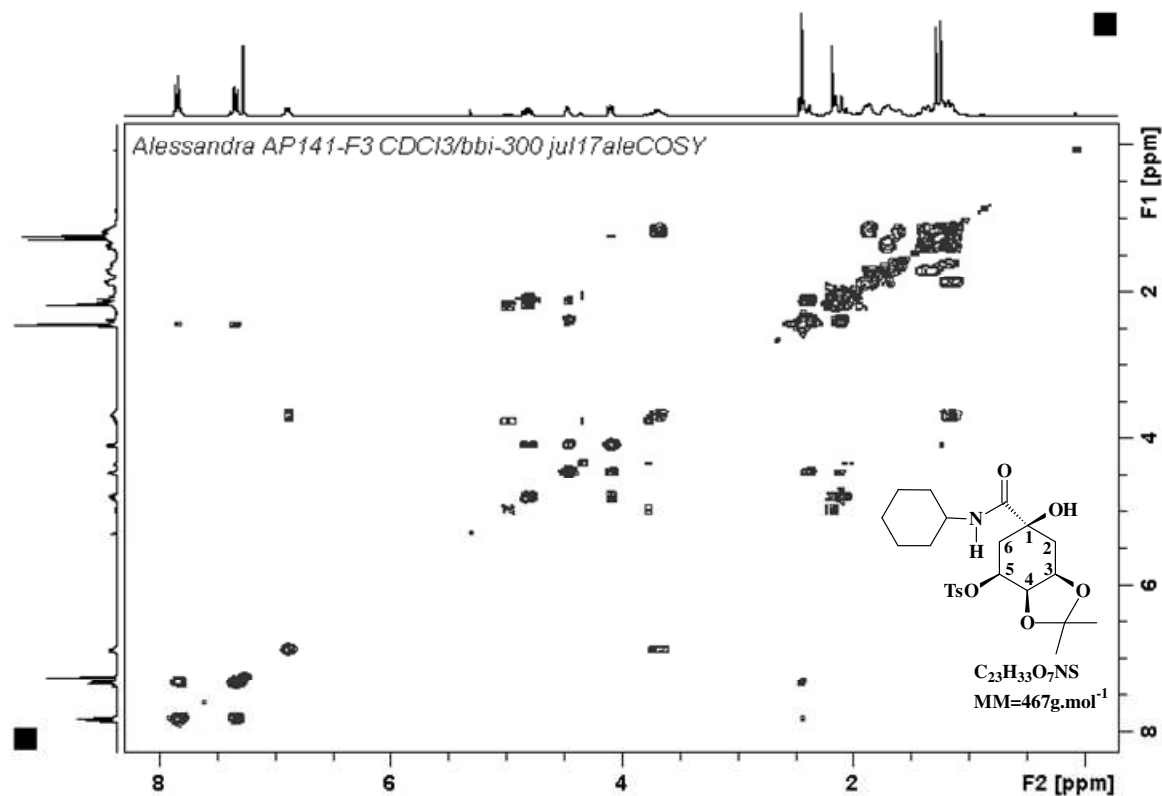
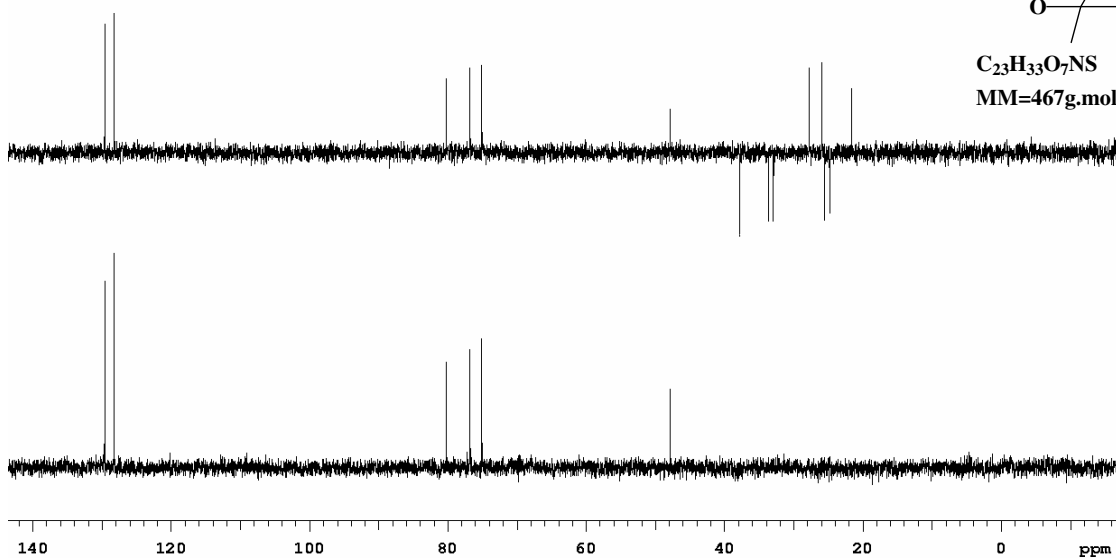
E66. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 33.

alessandra ap140f3 cdcl3 fev01aleD1

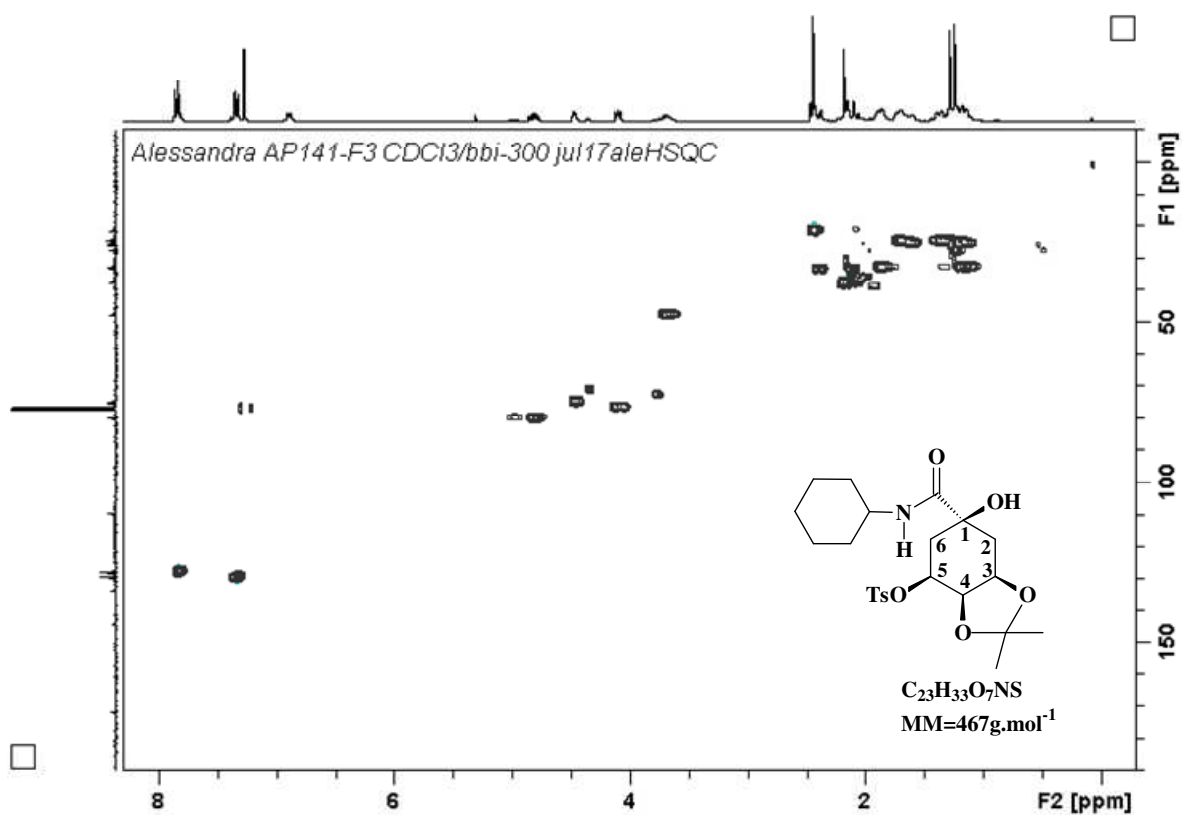
Pulse Sequence: dept



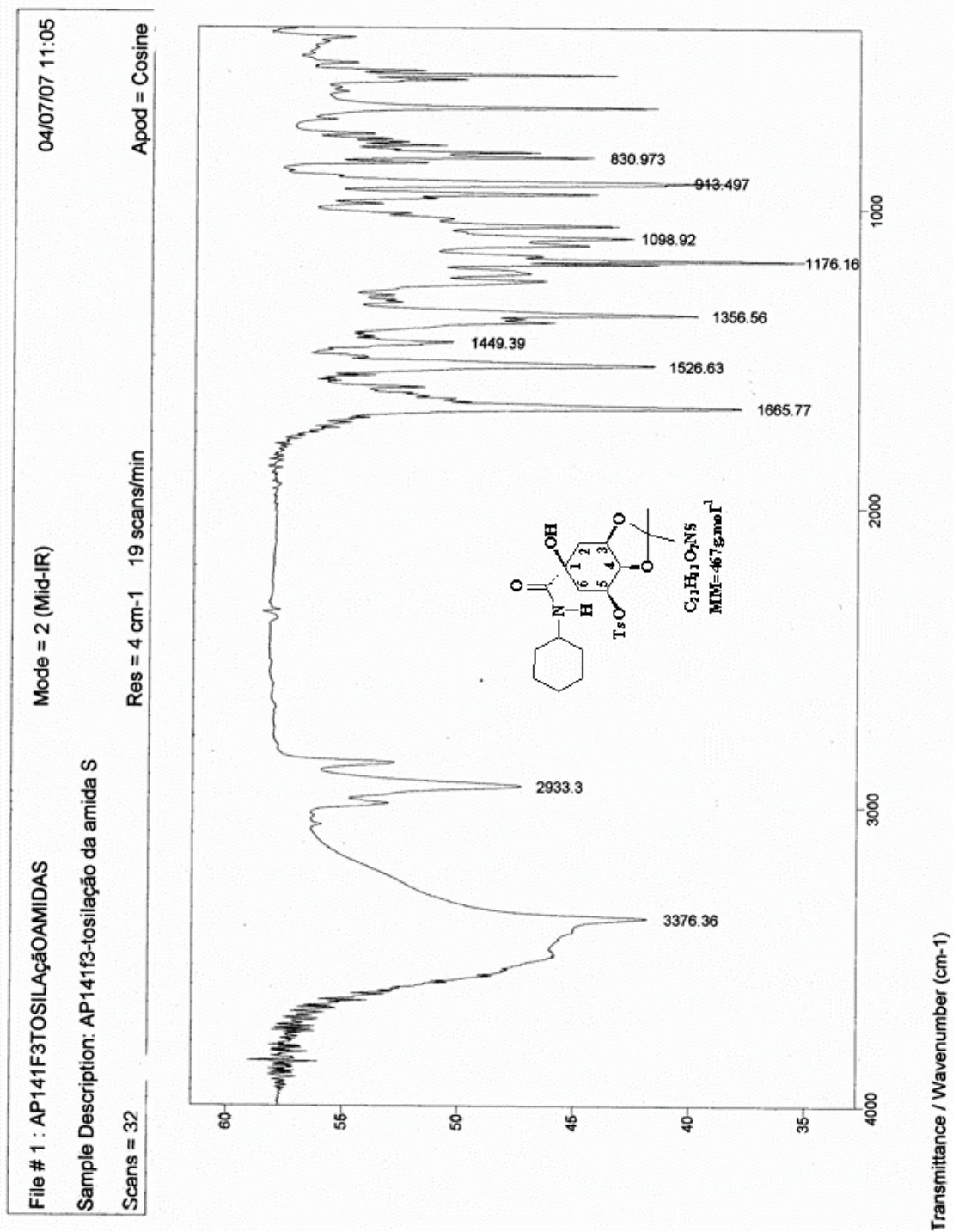
$C_{23}H_{33}O_7NS$
MM=467g.mol⁻¹



E67. Experimento Dept e COSY do composto 33.



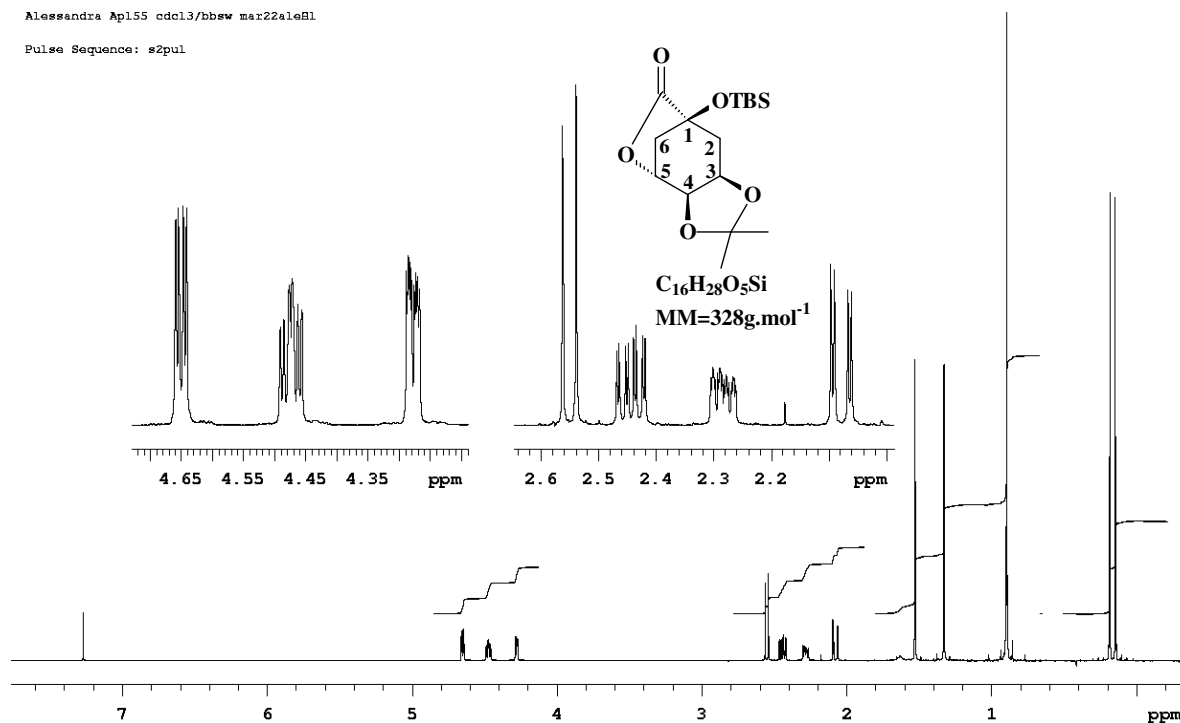
E68. Experimento HSQC do composto 33.



E69. Espectro de IV do composto 33.

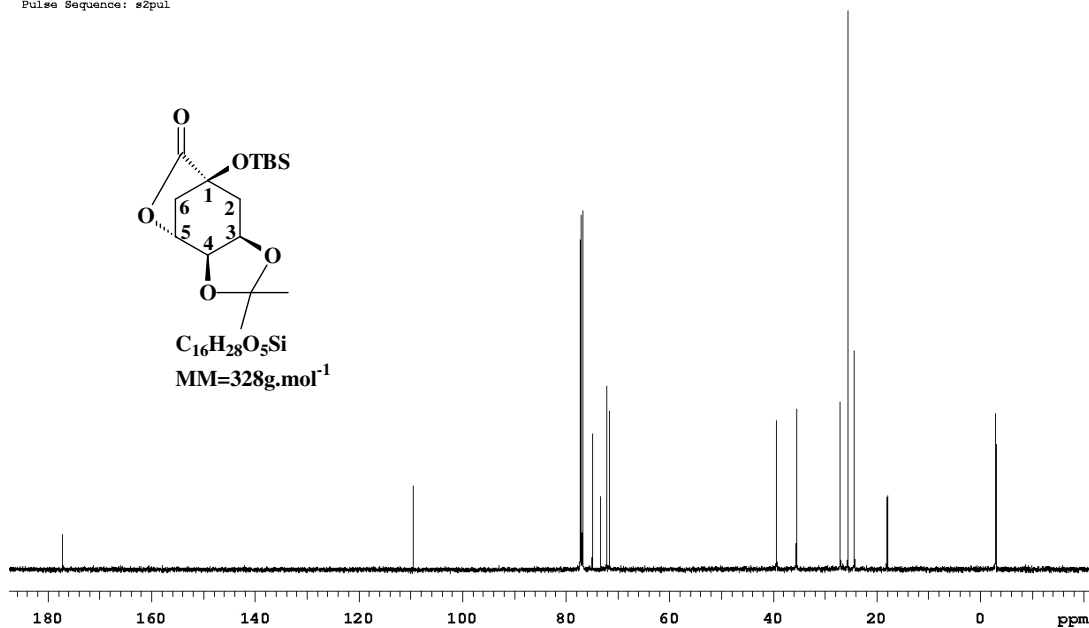
Alessandra Apl55 cdcl3/bbsw mar22aleB1

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra Apl55 cdcl3/bbsw mar22aleC1

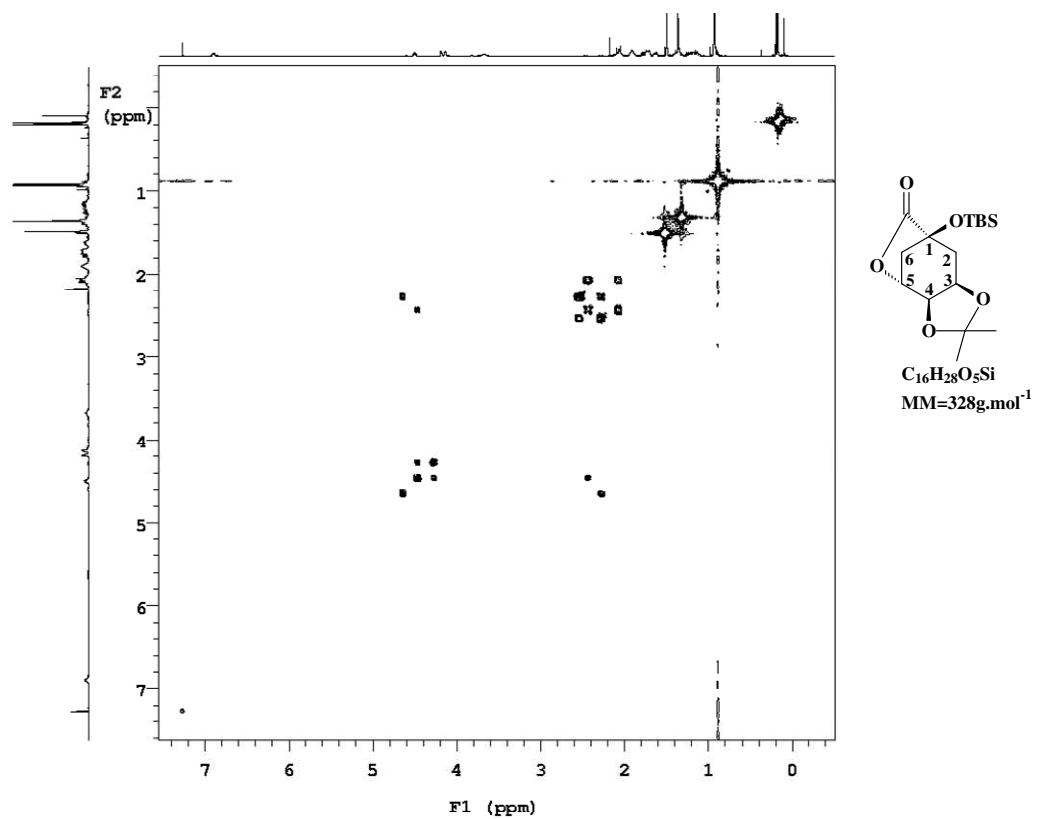
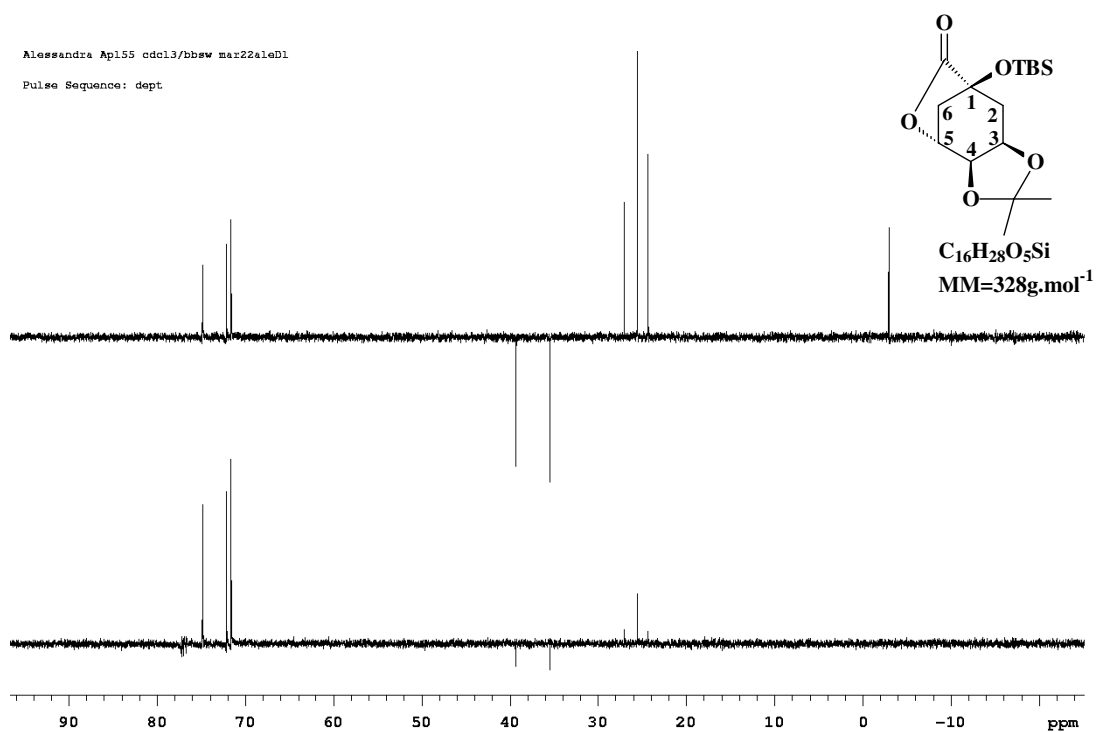
Pulse Sequence: s2pul



E70. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 35.

Alessandra Apl55 odcl3/bbaw mar22aleDl

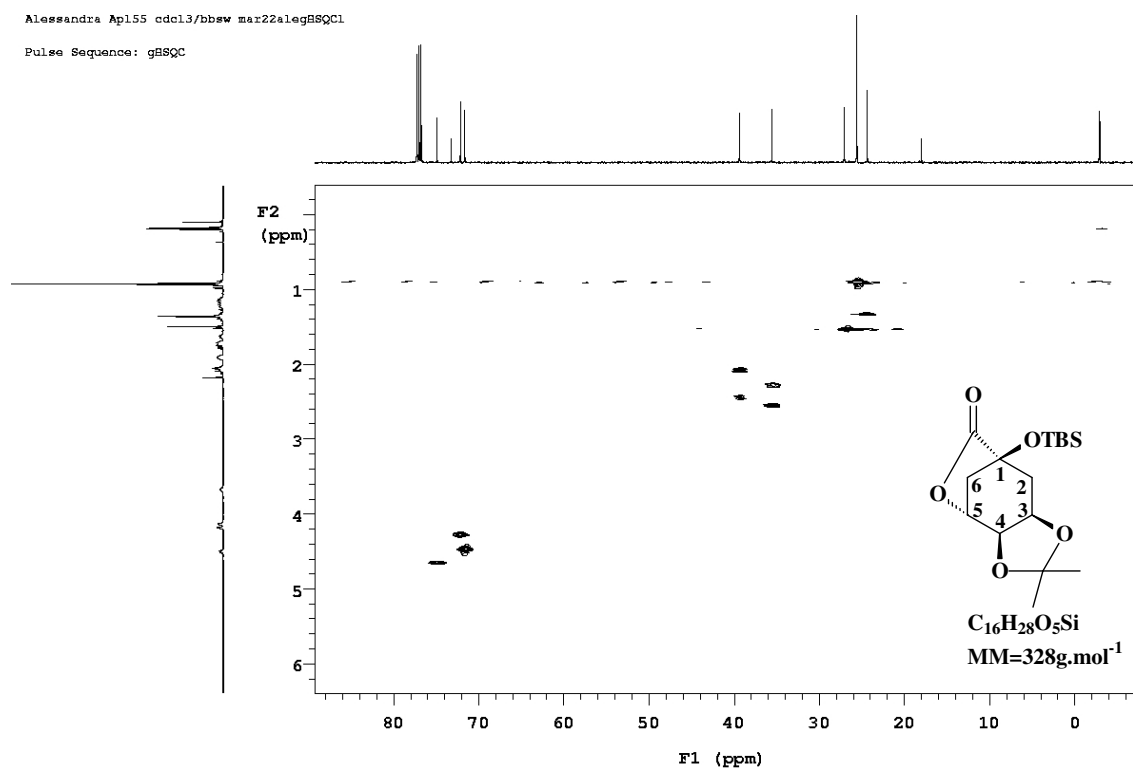
Pulse Sequence: dept



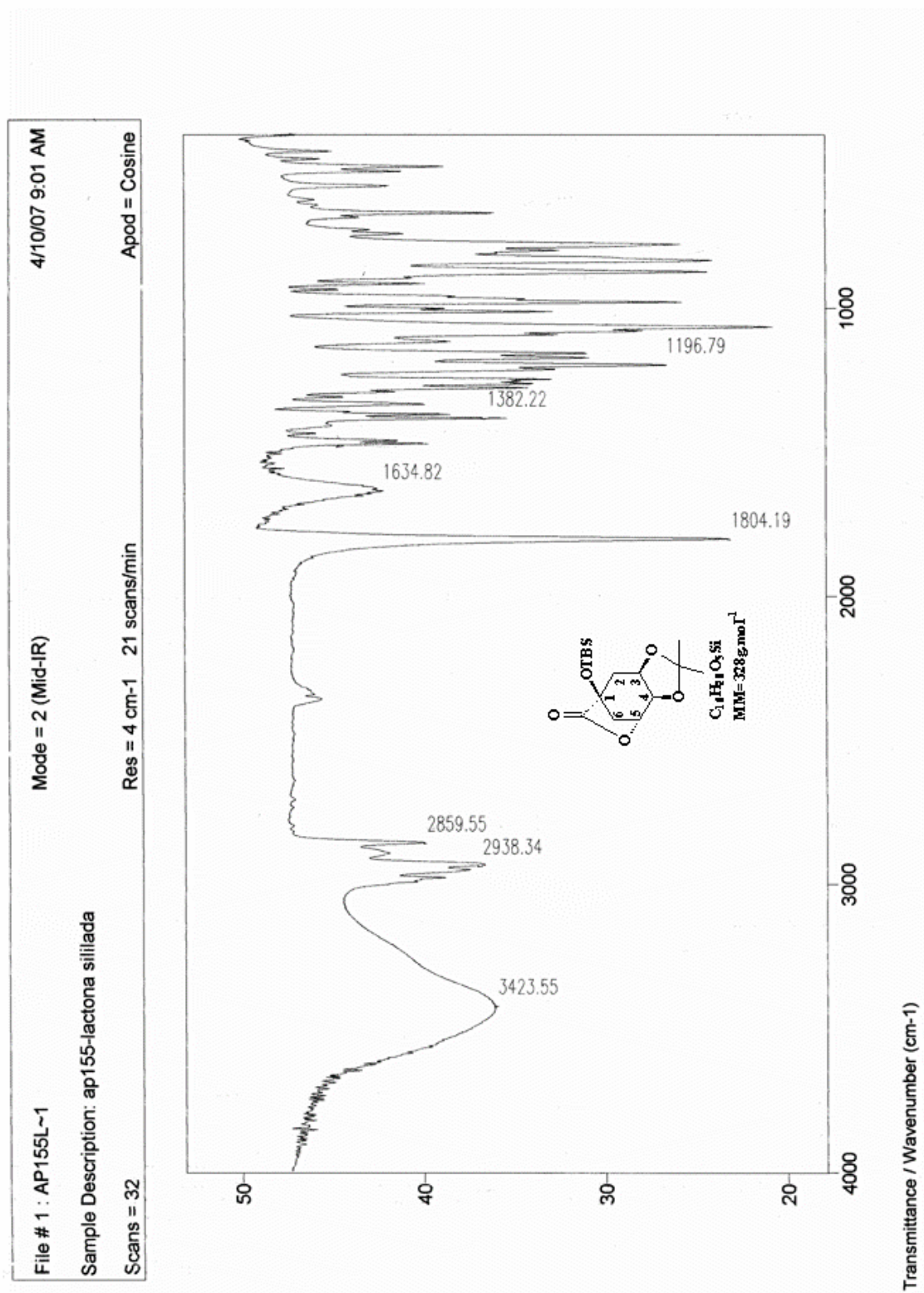
E71. Experimento Dept e COSY do composto 35.

Alessandra Ap155 cdcl3/bbsw mar22a1egBSQC1

Pulse Sequence: gBSQC



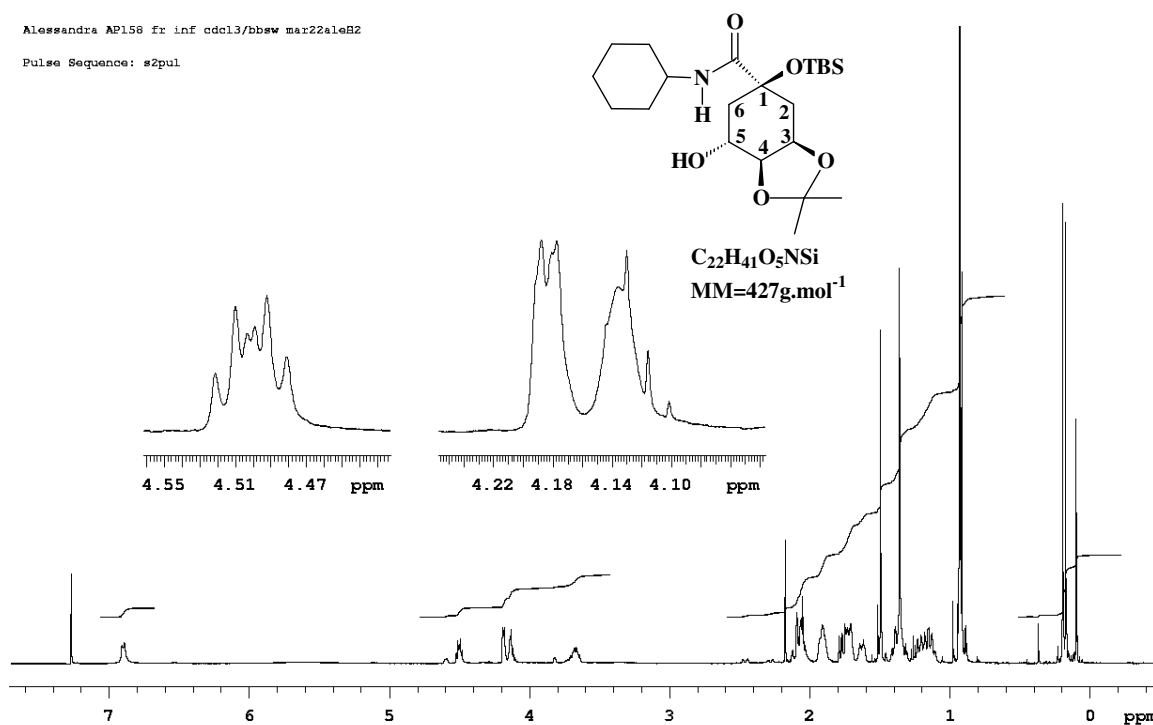
E72. Experimento HSQC do composto 35.



E73. Espectro de IV do composto 35.

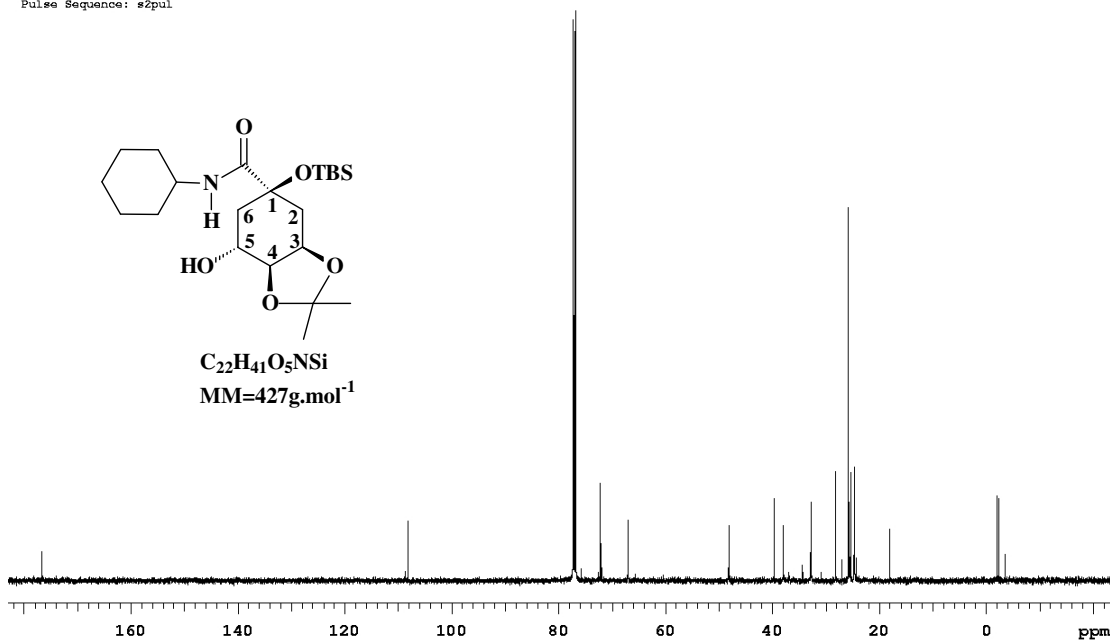
Alessandra AP156 fr inf cdcl3/bbsw mar22aleB2

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra AP156 fr inf cdcl3/bbsw mar22aleC2

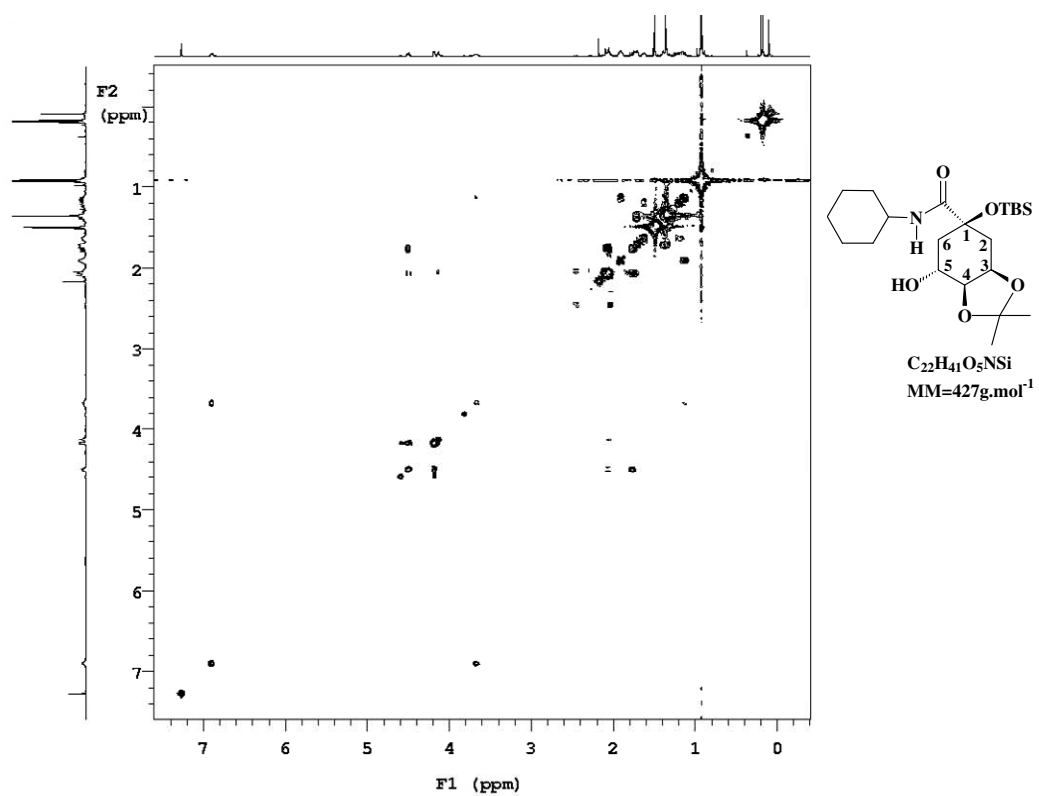
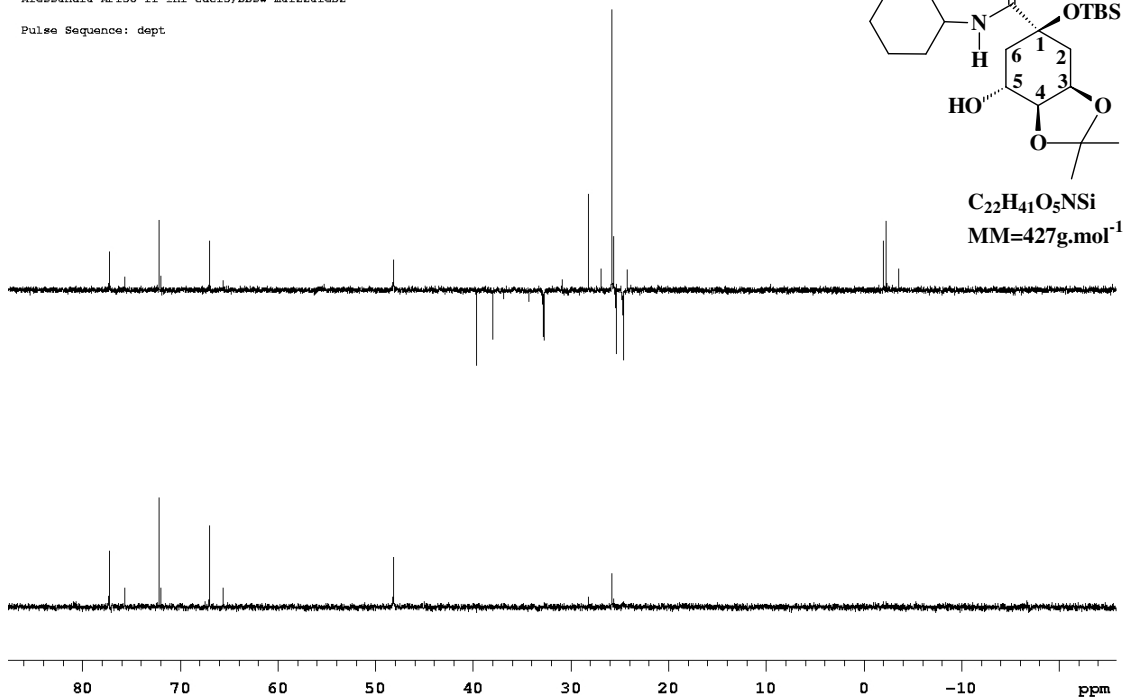
Pulse Sequence: s2pul



E74. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 36.

Alessandra AP158 fr inf cdcl3/bbsw mar22aleD2

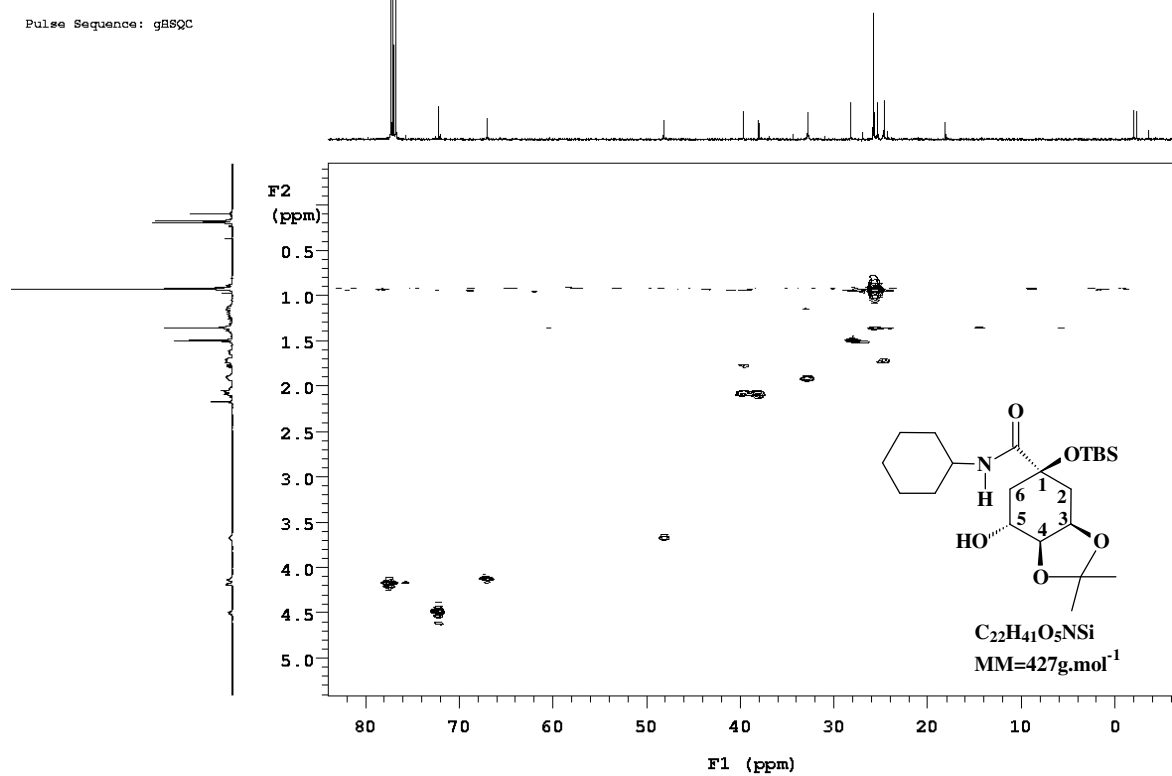
Pulse Sequence: dept



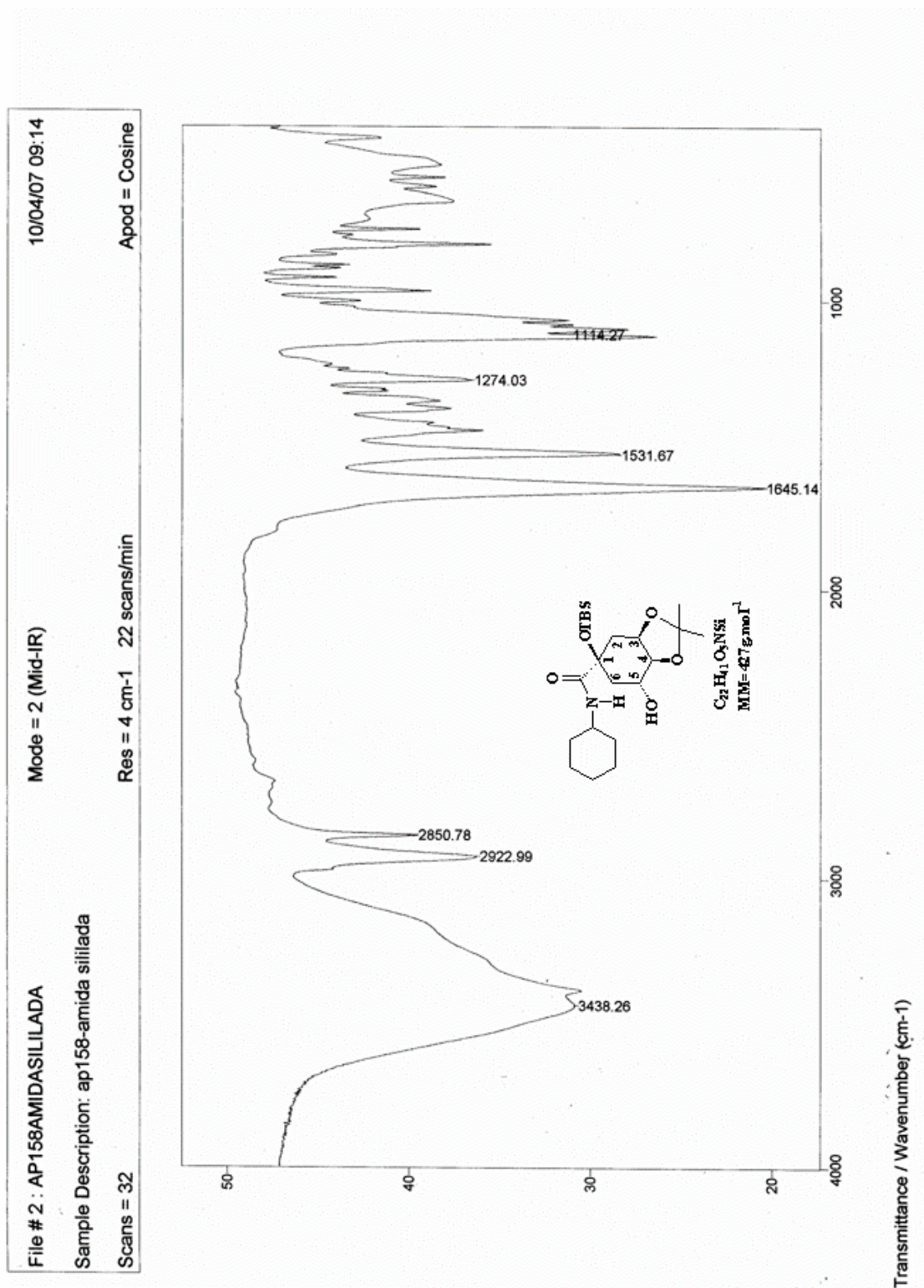
E75. Experimento Dept e COSY do composto 36.

Alessandra AP158 fr inf cdcl3/bbsw mar22alegBBOC2

Pulse Sequence: gBSQC



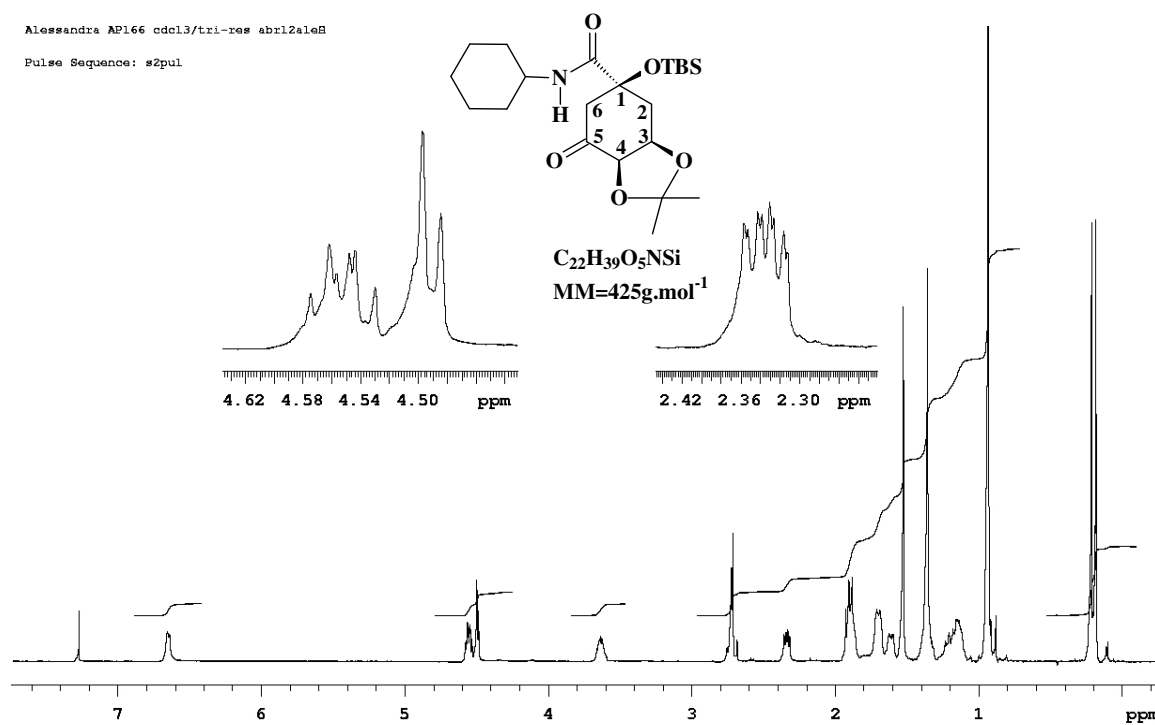
E76. Experimento HSQC do composto 36.



E77. Espectro de IV do composto 36.

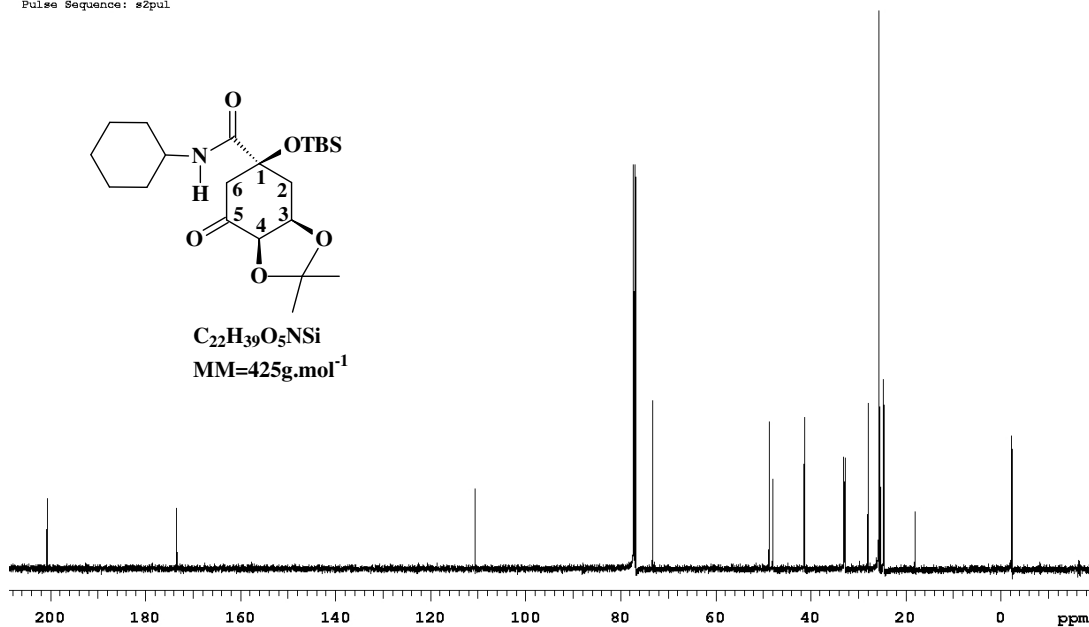
Alessandra AP166 cdcl3/tri-res abrl2aleB

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra AP166 cdcl3/tri-res abrl2aleC

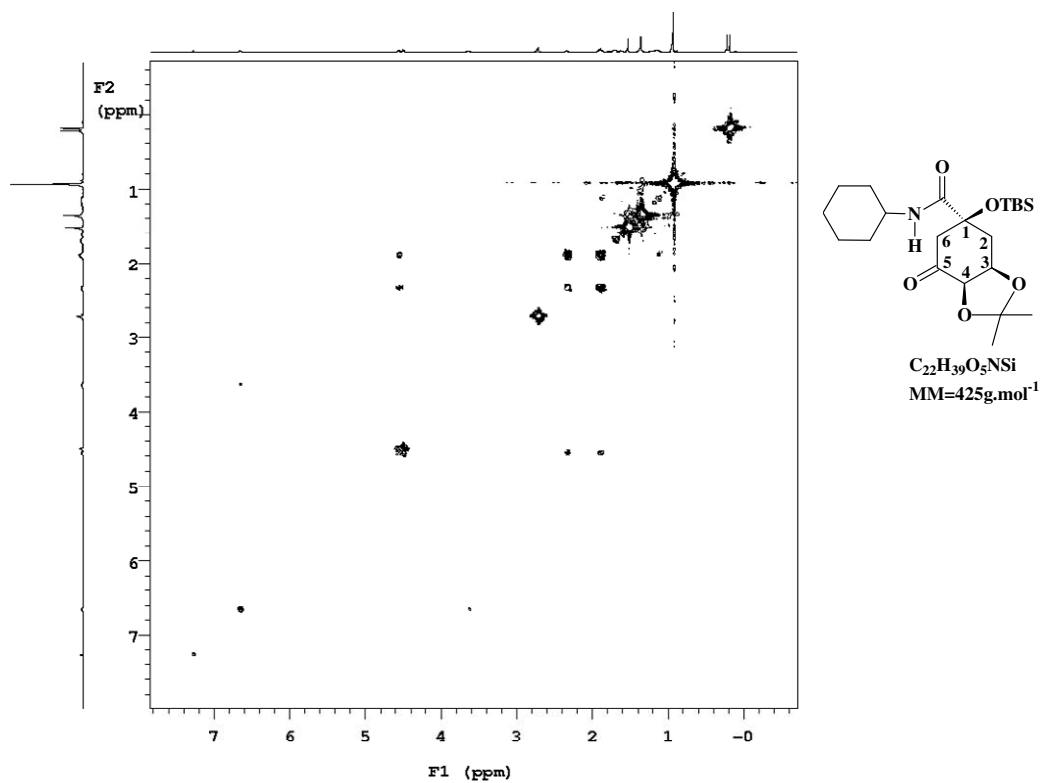
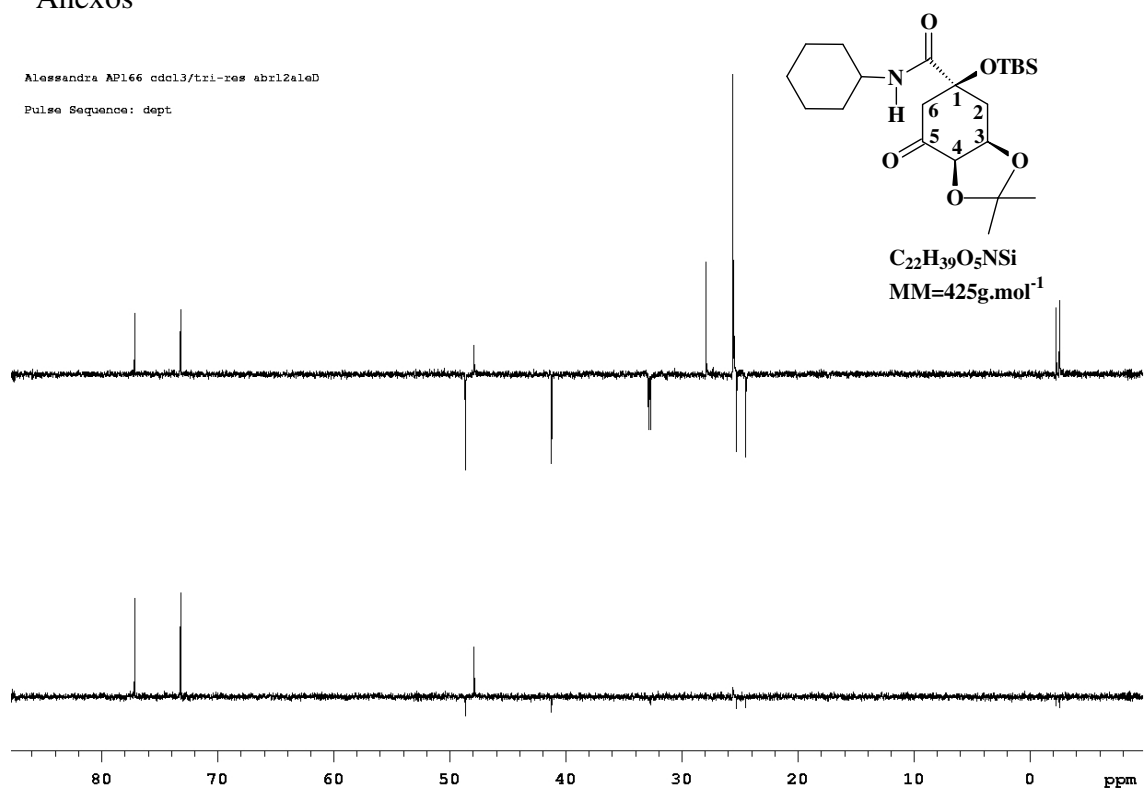
Pulse Sequence: s2pul



E78. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 37.

Alessandra AP166 cdcl3/tri-res abril2aleD

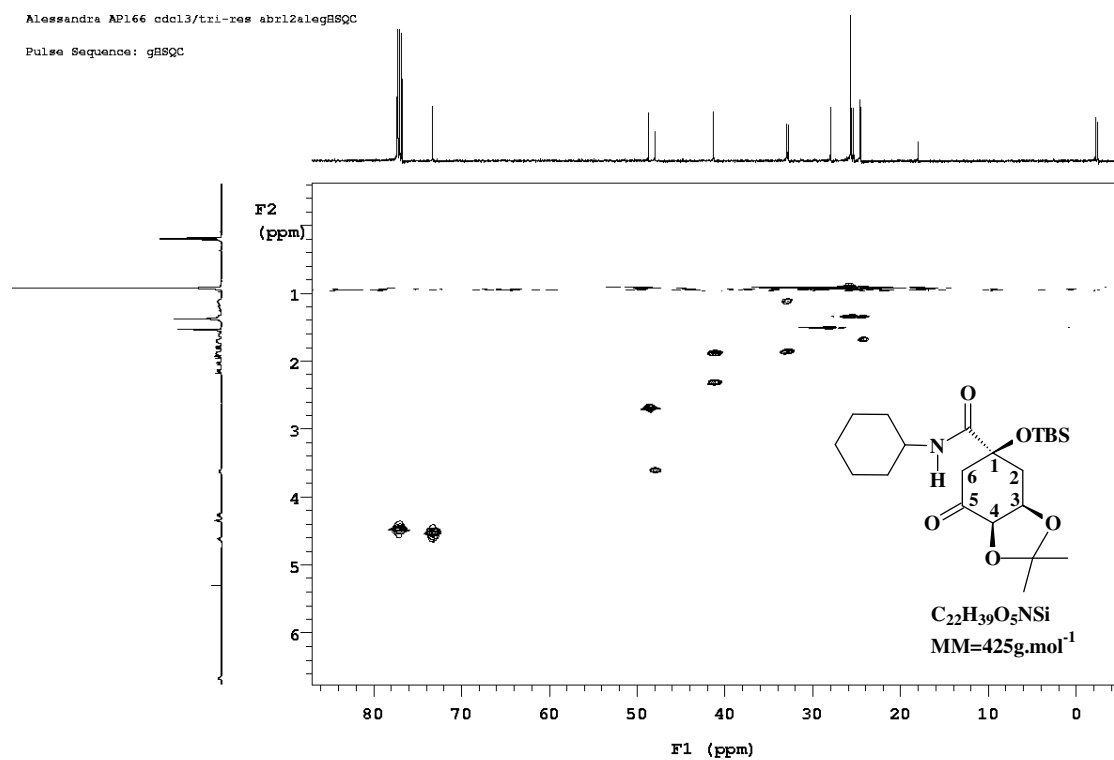
Pulse Sequence: dept



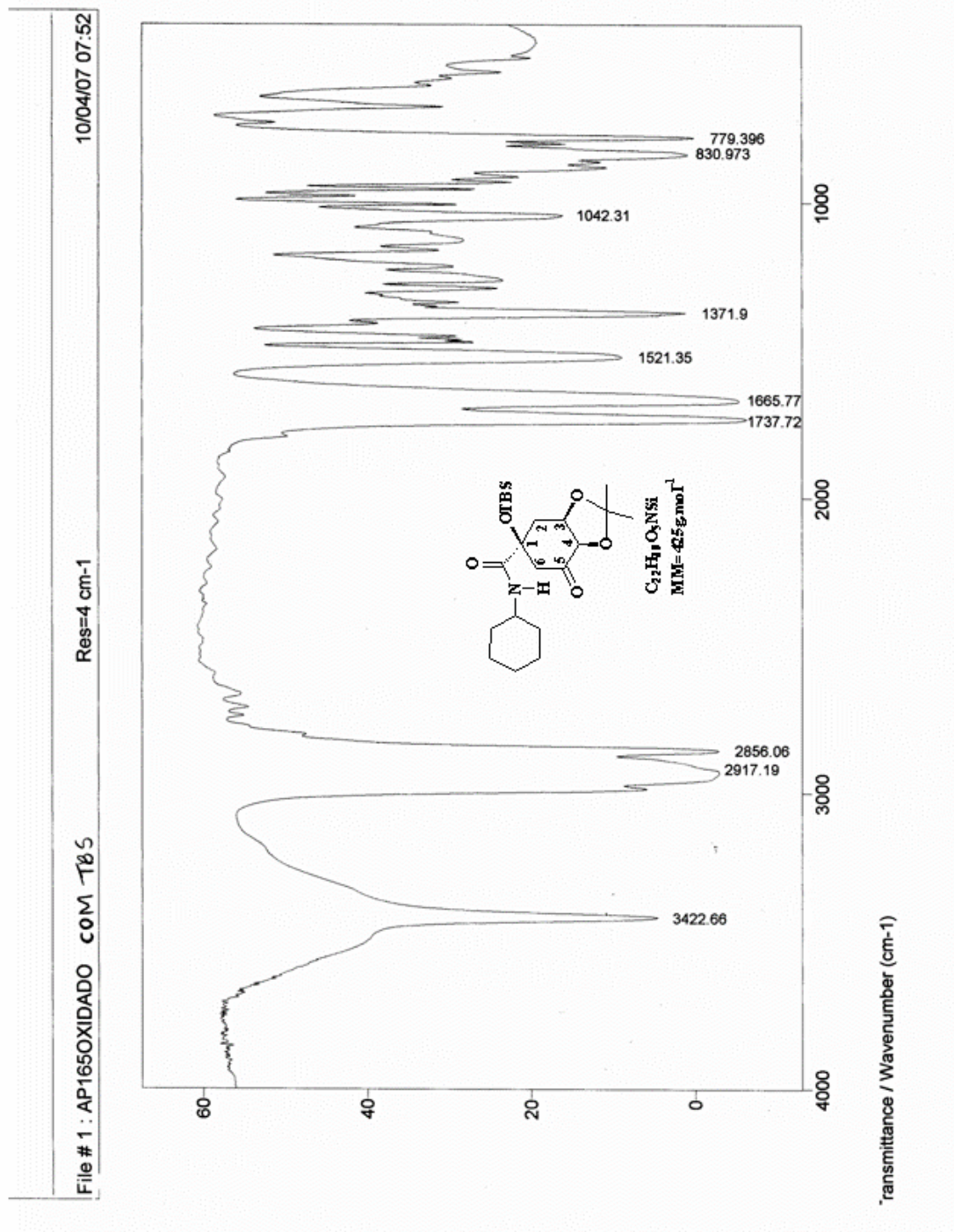
E79. Experimento Dept e COSY do composto 37.

Alessandra AP166 cdcl3/tri-res abrl2alegB8QC

Pulse Sequence: gB8QC



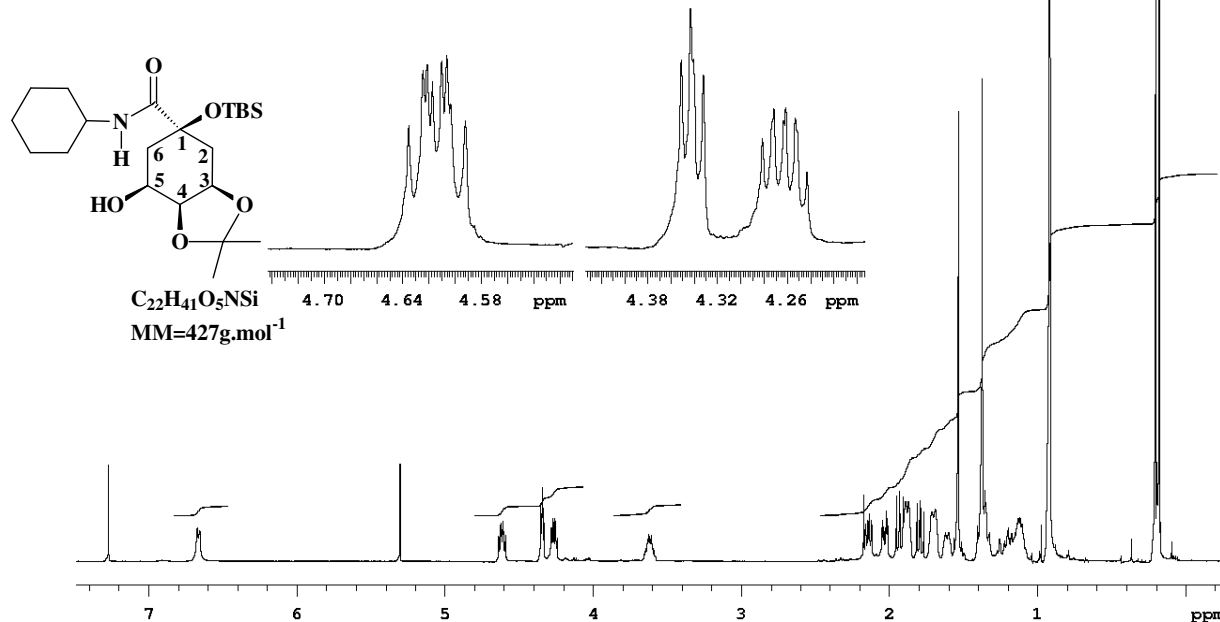
E80. Experimento HSQC do composto 37.



E81. Espectro de IV do composto 37.

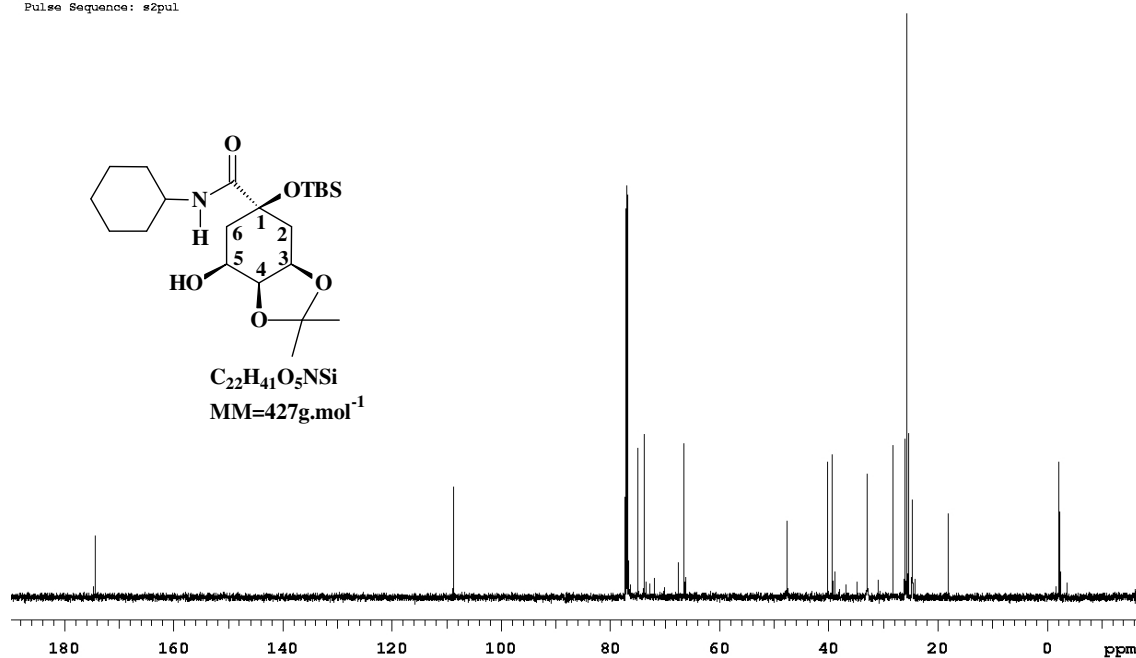
Alessandra AP166Fr Inferior cdcl3/tri-res abrl9aleH

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra AP166fracao/CDCl3/tri-res abrl9aleC

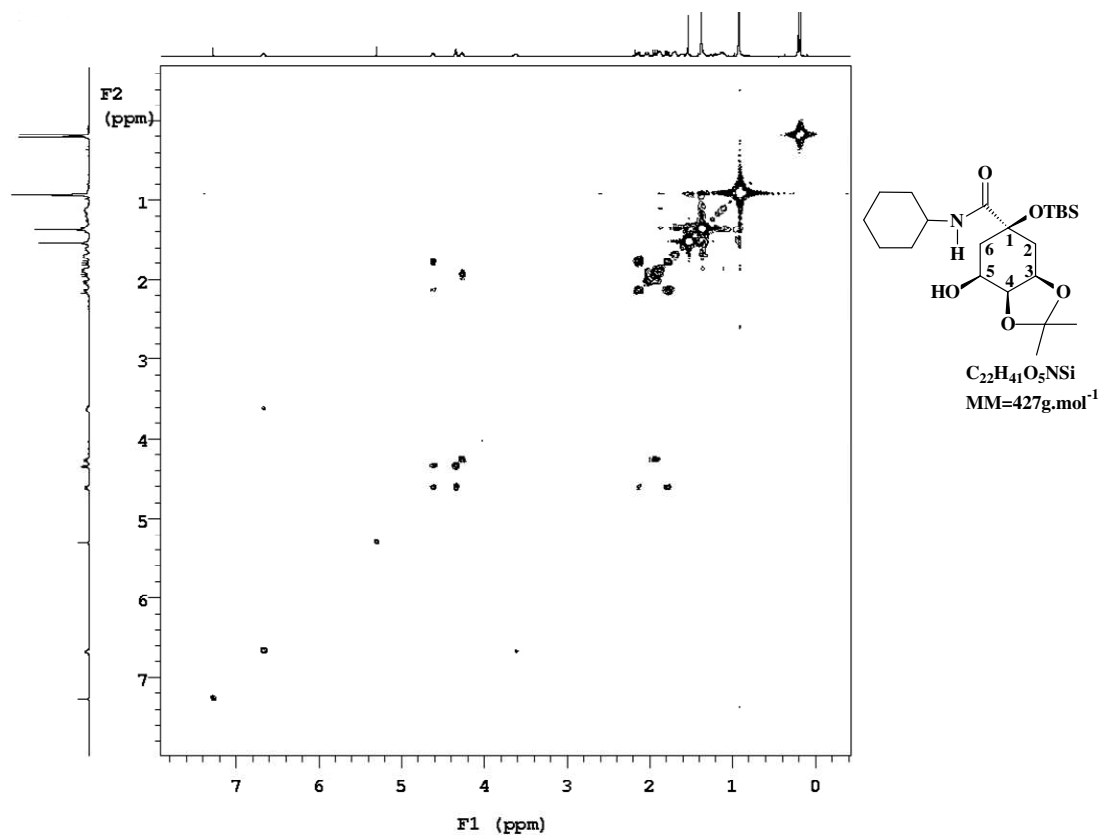
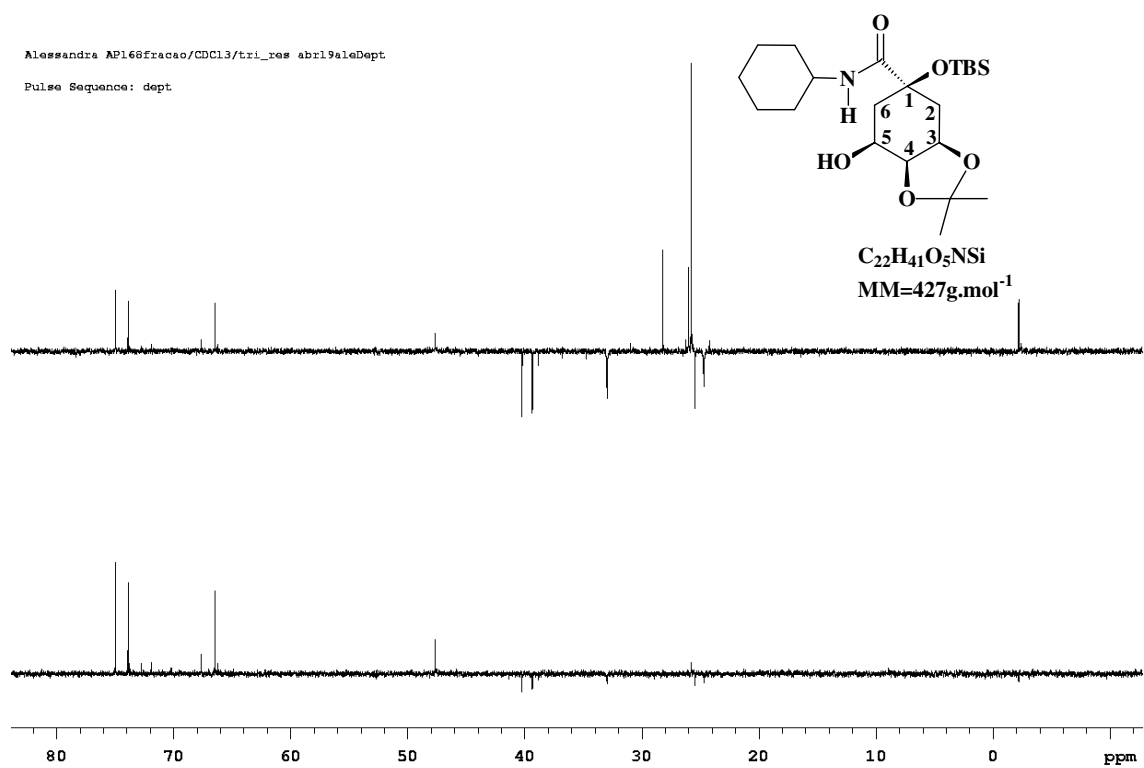
Pulse Sequence: s2pul



E82. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 38.

Alessandra AP168fracao/CDCl3/tri_res abril9aleDept

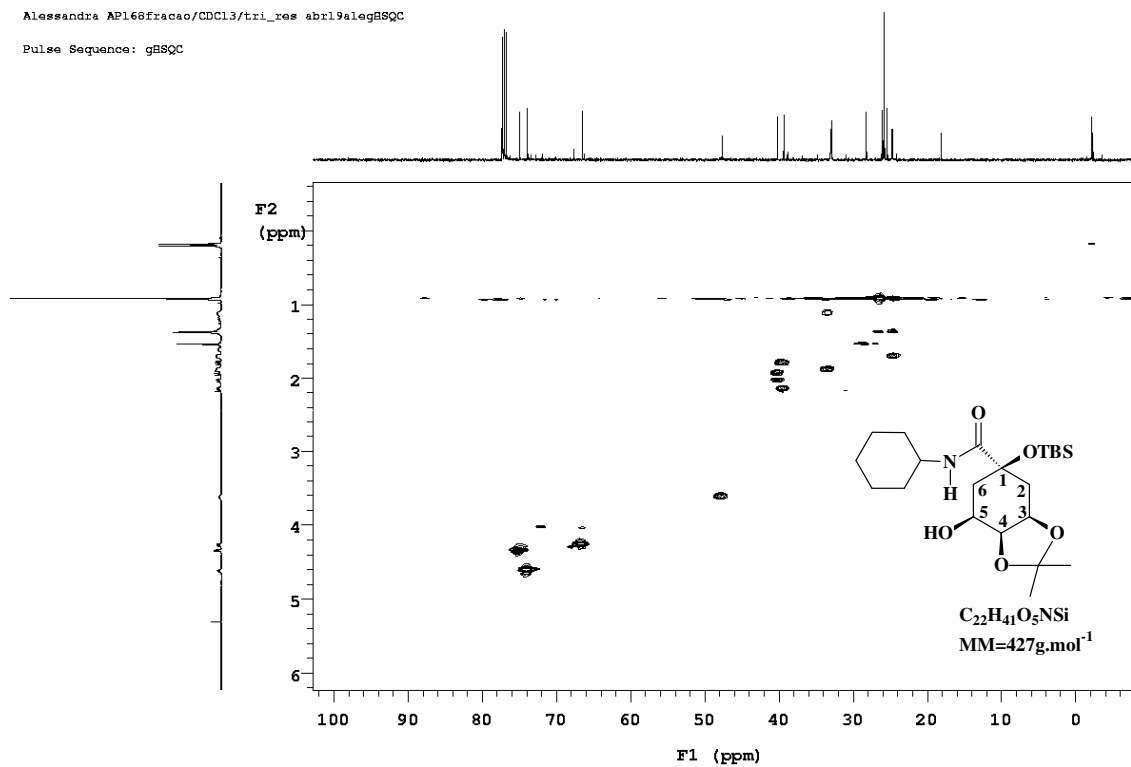
Pulse Sequence: dept



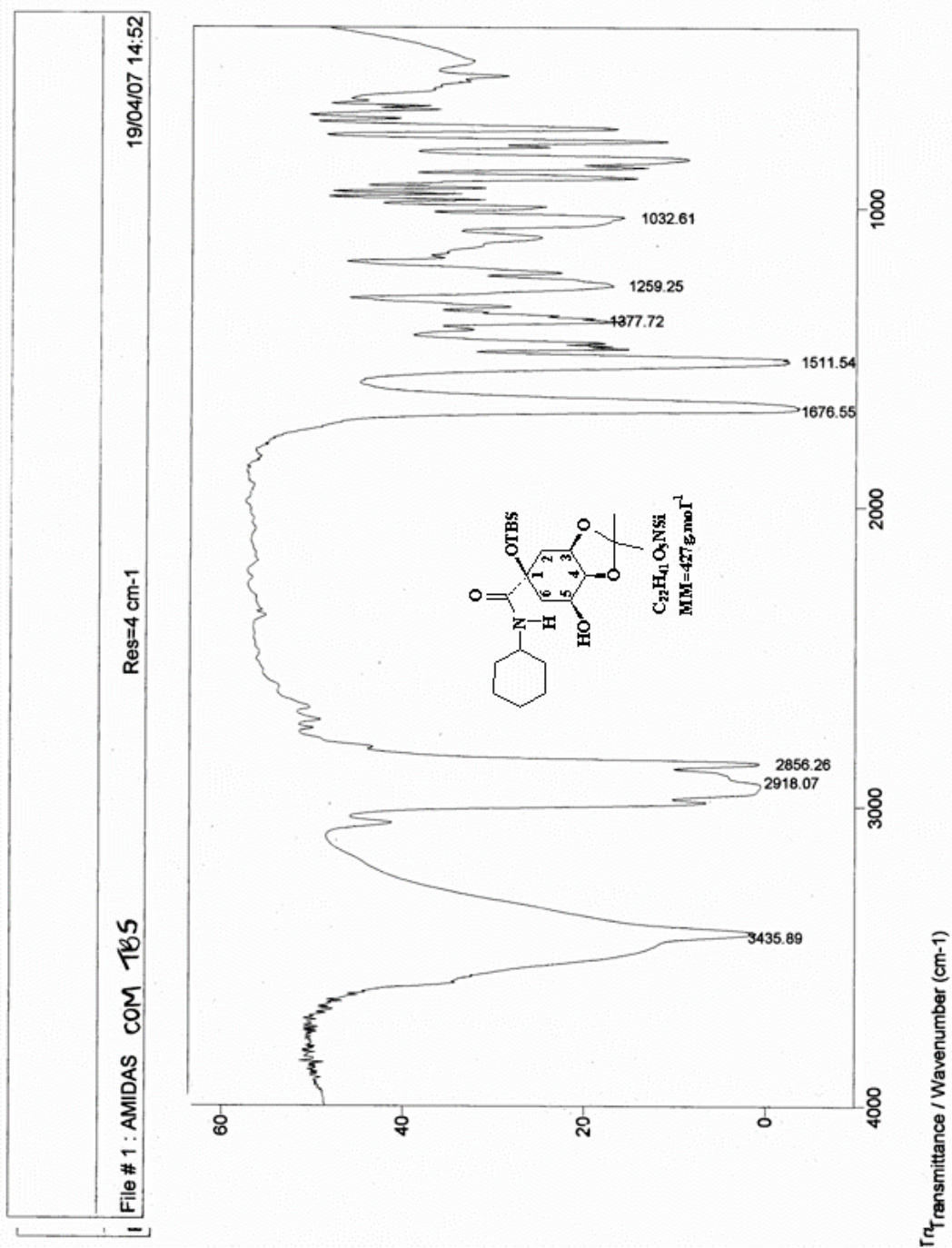
E83. Experimento Dept e COSY do composto 38.

Alessandra API66fracao/CDCl3/tri_res abril9alegBSQC

Pulse Sequence: gBSQC



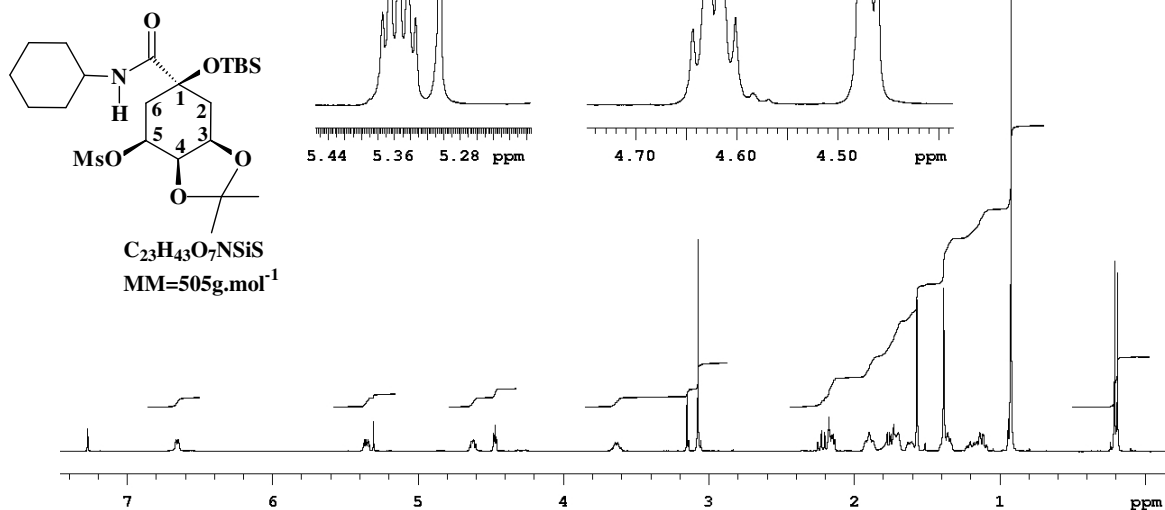
E84. Experimento HSQC do composto 38.



E85. Espectro de IV do composto 38.

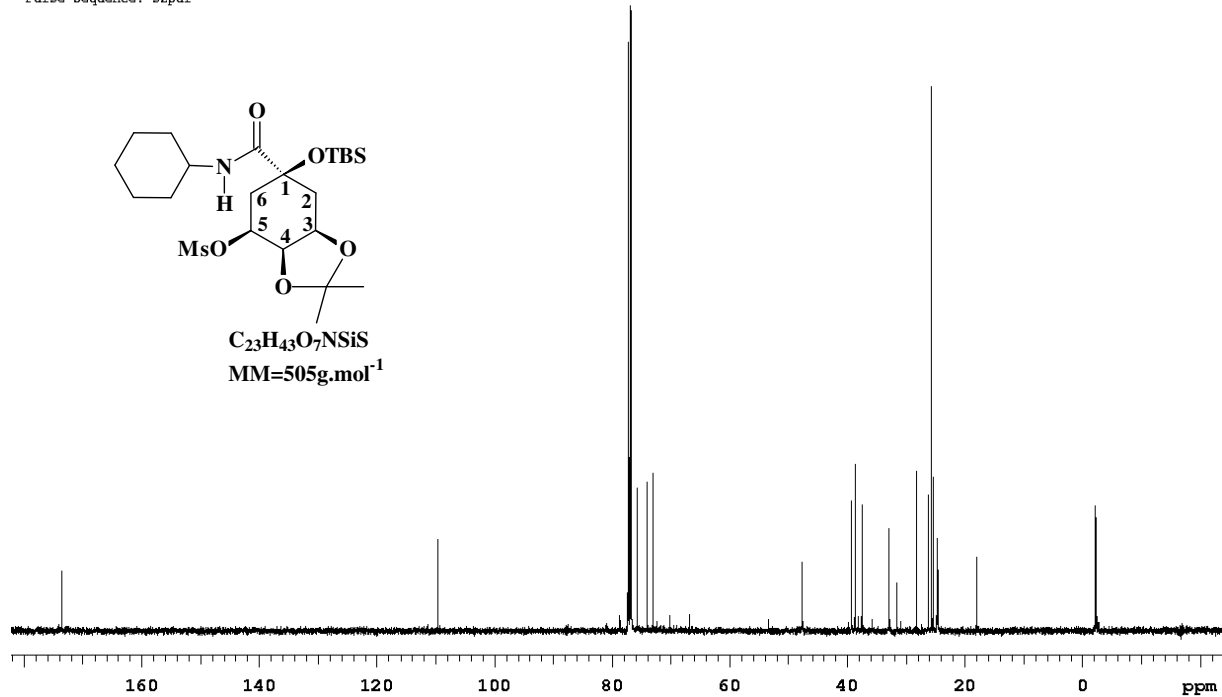
Alessandra Mesilado/CDCl₃/tri_res jun14aleB

Pulse Sequence: s2pul



Alessandra Mesilado/CDCl₃/tri_res jun14aleC

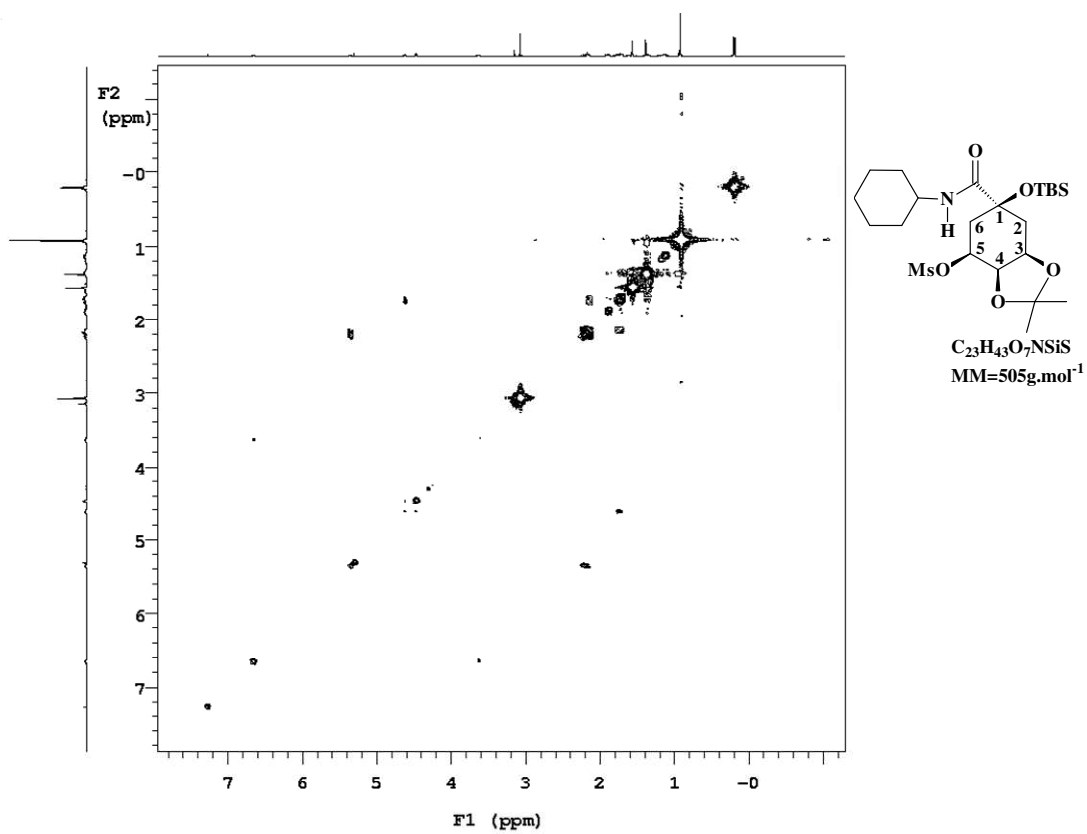
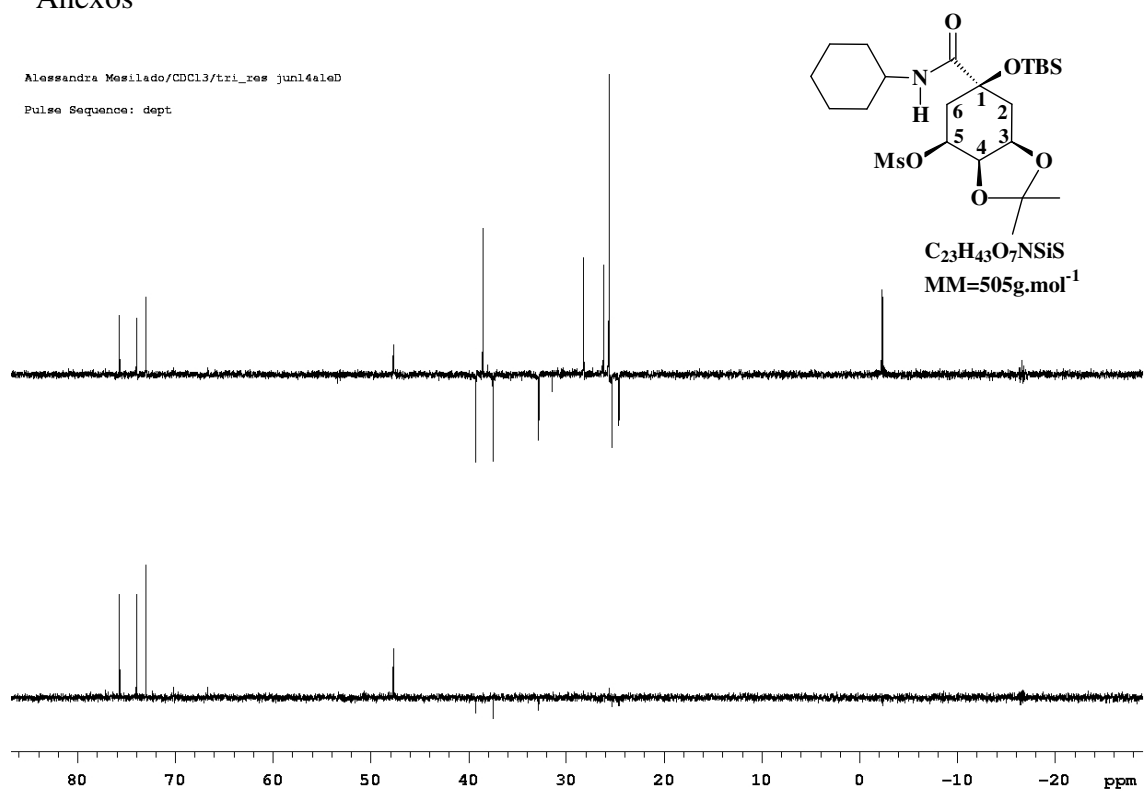
Pulse Sequence: s2pul



E86. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 39.

Alessandra Mesilado/CDCl₃/tri_res_juni4aleD

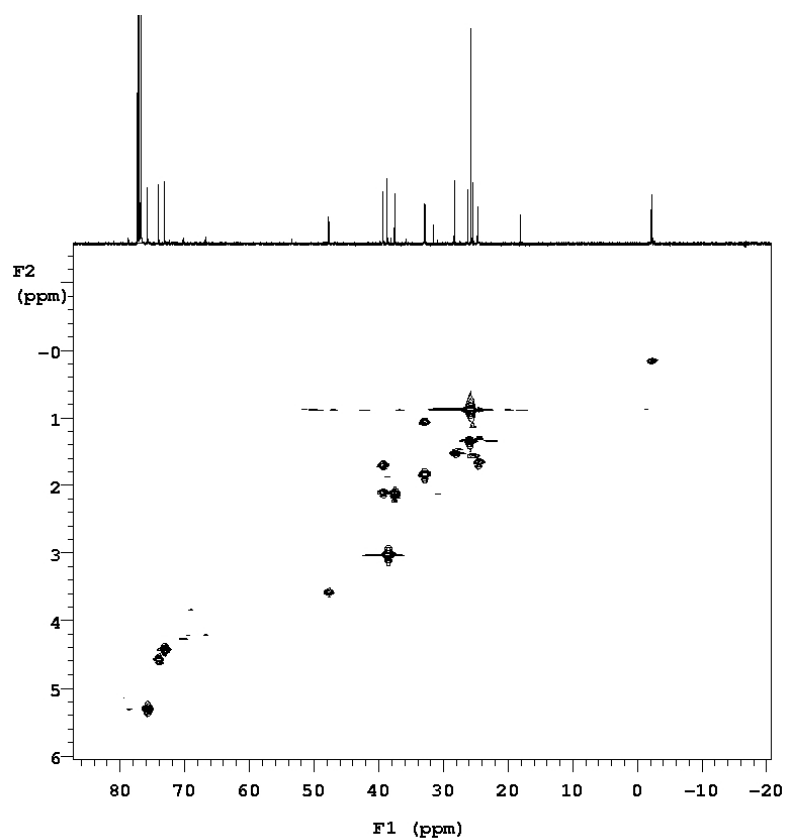
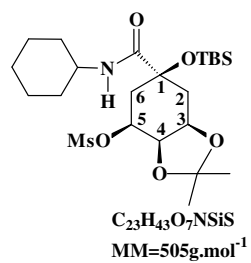
Pulse Sequence: dept



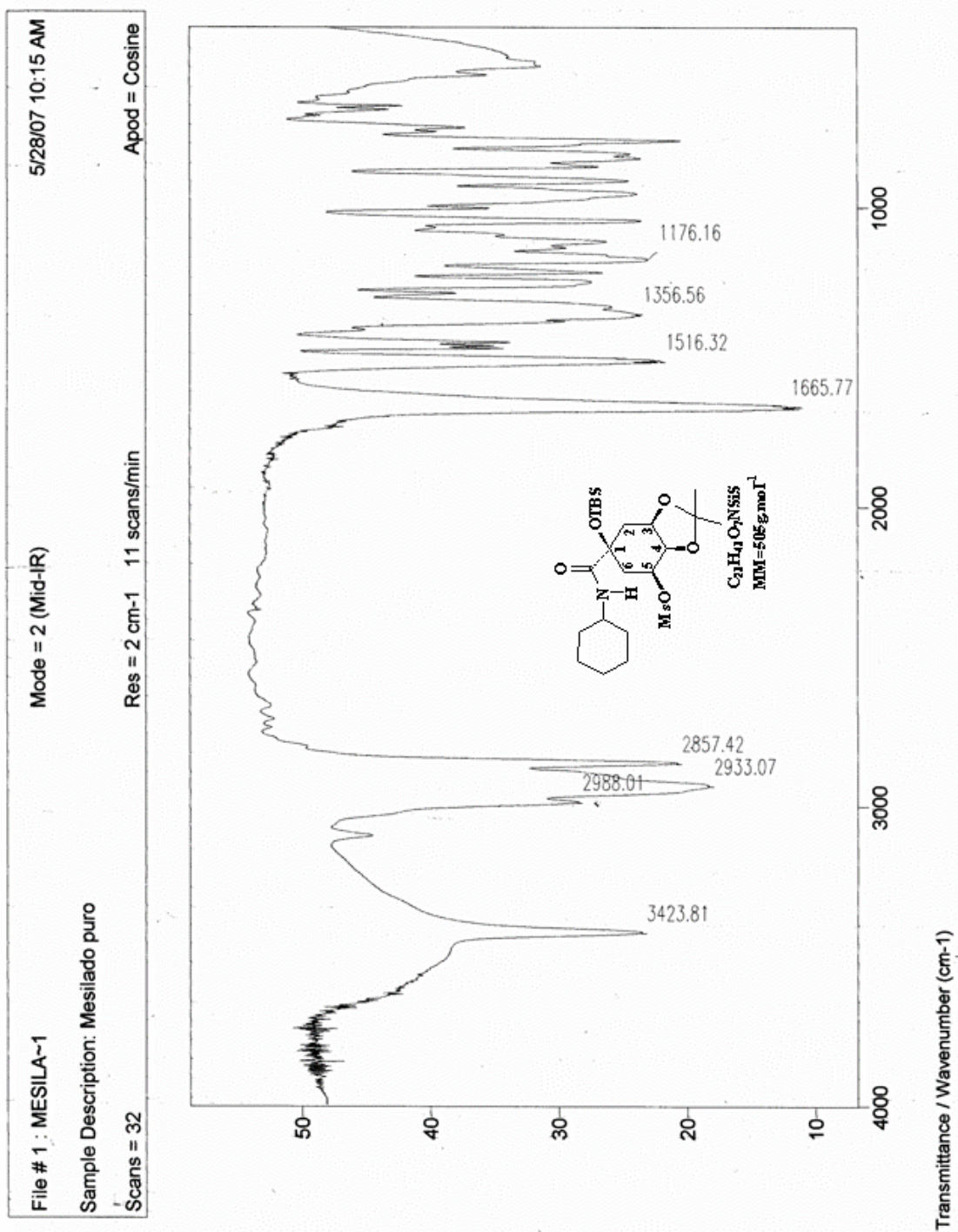
E87. Experimento Dept e COSY do composto 39.

Alessandra Mesilado/CDCl₃/tri_res jun14a1eg88QC

Pulse Sequence: g88QC



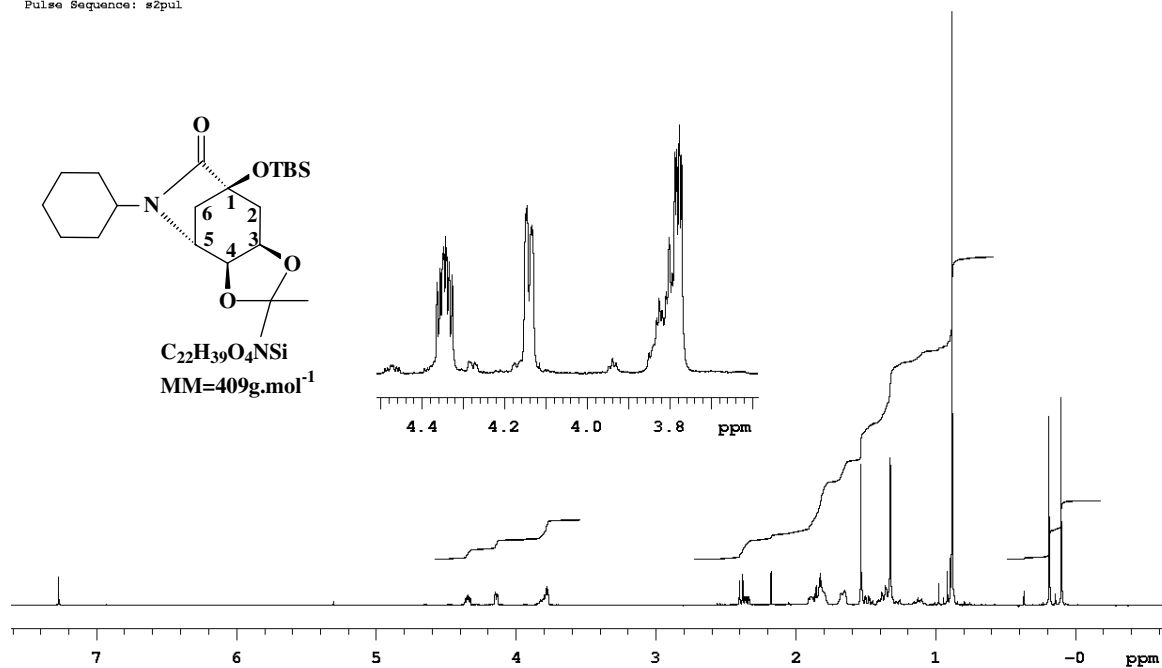
E88. Experimento HSQC do composto 39.



E89. Espectro de IV do composto 39.

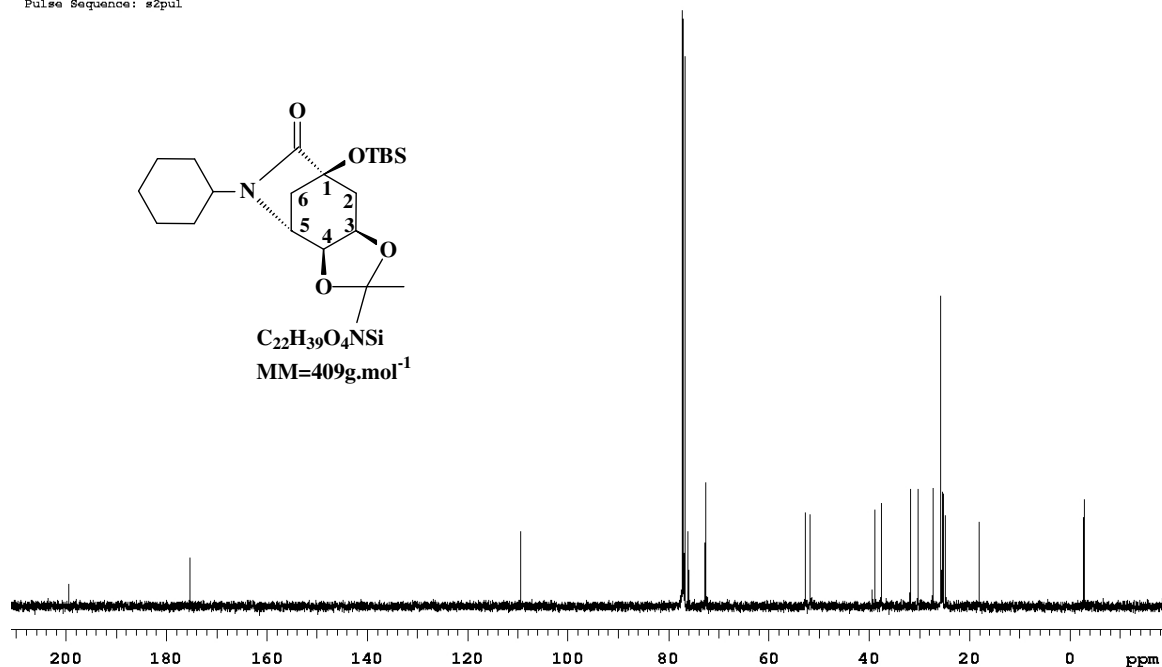
Alessandra Apl80-Fr.Inf. CDCl₃/bbsw jun08aleB

Pulse Sequence: s2pul

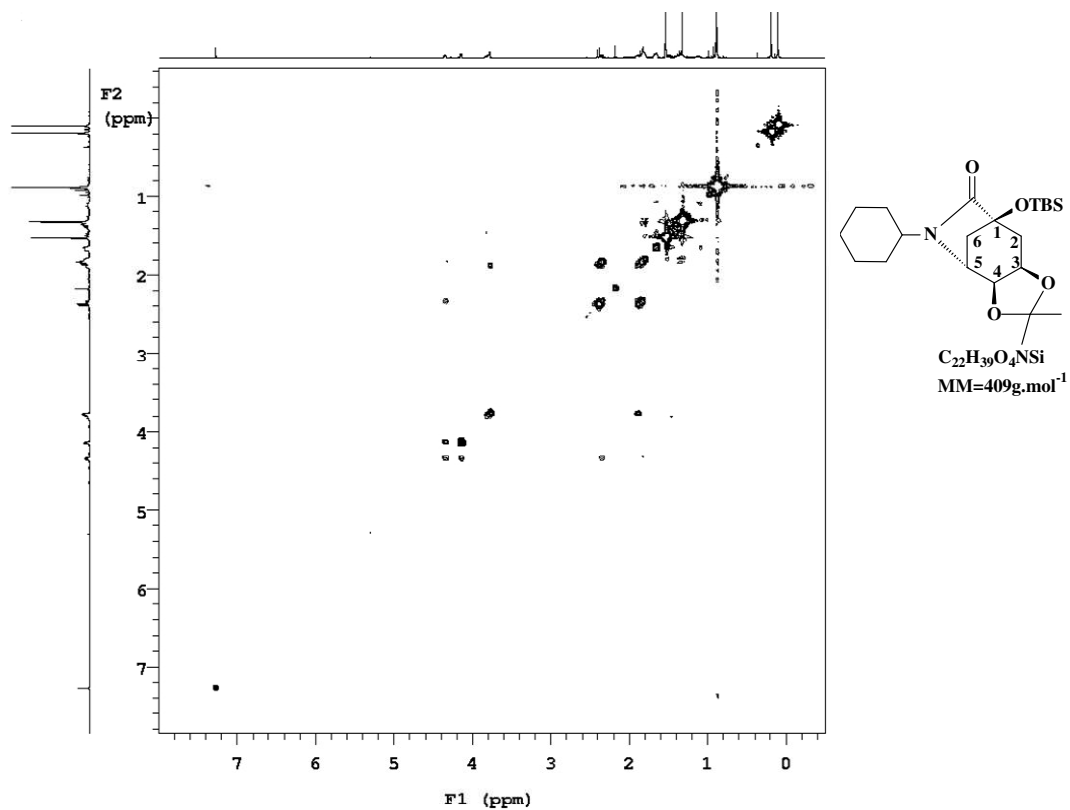
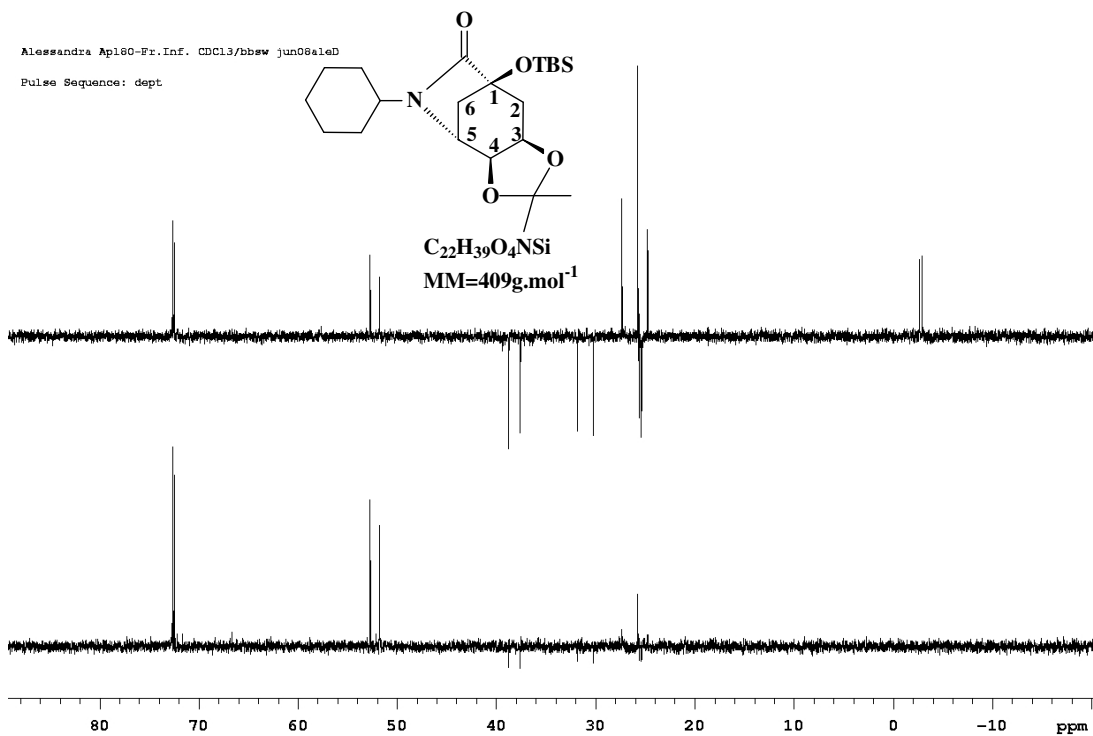


Alessandra Apl80-Fr.Inf. CDCl₃/bbsw jun08aleC

Pulse Sequence: s2pul



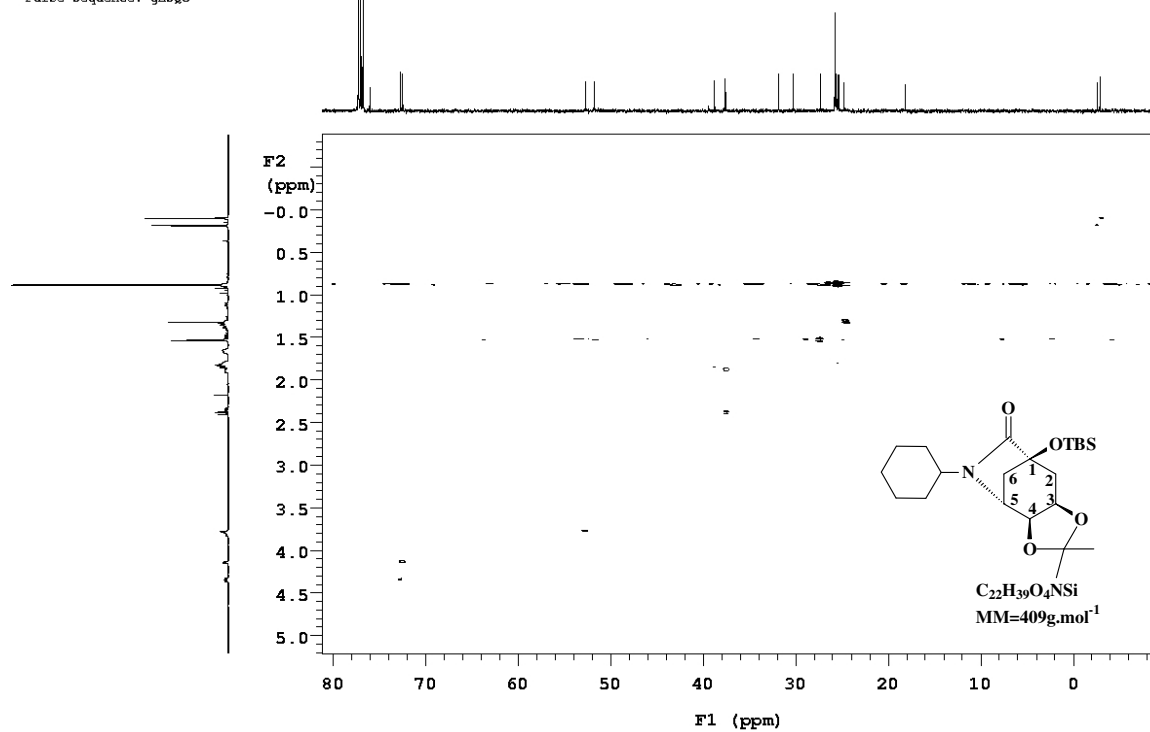
E90. Espectro de RMN¹H e RMN¹³C do composto 40.



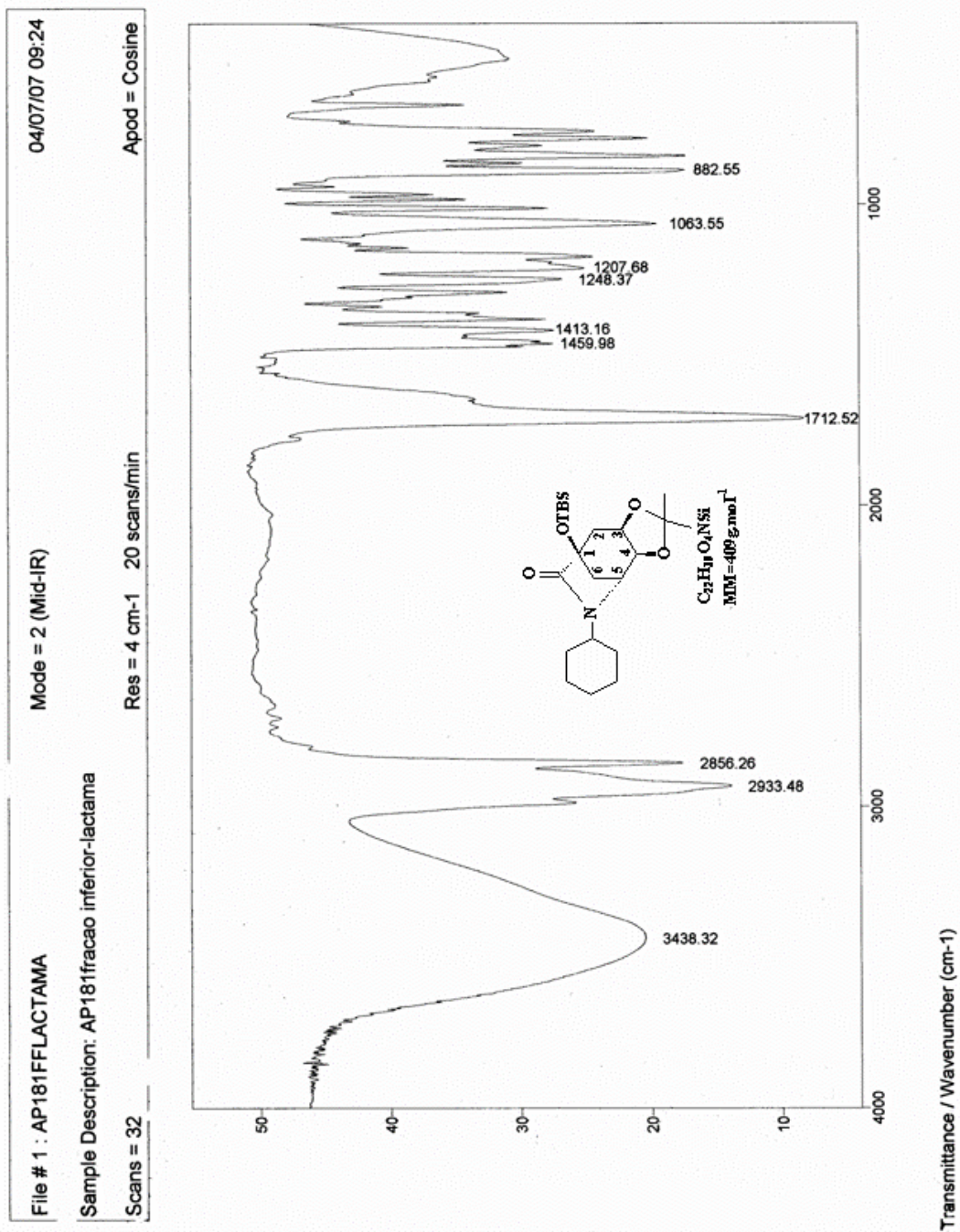
E91. Experimento Dept e COSY do composto 40.

Alessandra Apl80-Fr.Inf. CDCl3/bbw jun08a11gBSQC

Pulse Sequence: gBSQC



E92. Experimento HSQC do composto 40.



E93. Espectro de IV do composto 40.

