

Este exemplar entregue
final da Tese defendida por
Lúcia Helena Brito Baptistella e
Aprovada pela Comissão julgadora
fluanor
20/02/87

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

SÍNTESE DE CARBOIDRATOS NITROGENADOS
COMPONENTES DE ANTIBIÓTICOS

Lúcia Helena Brito Baptistella

TESE DE DOUTORADO

ORIENTADORA : PROFA. DRA. Anita Jocelyne Marsaioli

JANEIRO 87

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

BANCA EXAMINADORA : PROFA. DRA. Anita Jocelyne Marsaioli
PROFA. DRA. Alaíde Braga de Oliveira
PROF. DR. Francisco de Assis Machado Reis
PROF. DR. Ronaldo Aloise Pilli
PROF. DR. Ulf Friedrich Schuchardt

Ao PAULO

pelo tudo que você é,

pelo tudo que você significa.

Nossa formação é um conjunto de pequenos aprendizados, dia a dia provenientes das mais diversas fontes. Desejaria aqui expressar meus especiais agradecimentos.

Ao Dr. GABOR LUKACS, por ter me iniciado na química dos carboidratos e pelo interesse sempre devotado à minha formação científica;

À ANITA J. MARSAIOLI, pelo apoio e incentivo inestimáveis, pela orientação amiga e competente e pela enorme confiança depositada.

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meus agradecimentos

As direções do Institut de Chimie des Substances Naturelles a Gif-sur-Yvette, na pessoa de Sir D.H.R. BARTON, e do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, pelas facilidades concedidas para a realização deste trabalho;

Ao CNPq pelas bolsas de estudo concedidas durante a execução de parte deste trabalho;

Aos Profs. C. MÉRLENNE, do Serviço de RMN da Universidade de Orsay, A. PANCRAZI, do ICSN-CNRS, J. SHOOLERY, da Varian Associates, Palo Alto, FRED Y. FUJIWARA e ao CARLOS KAISER, do I.Q.-UNICAMP, pelos espectros de RMN¹H e ¹³C. Ao Prof. FRED em especial pelos espectros de RMN¹⁹F, pela paciência com os espectros simulados no computador e pelas discussões frutuosas que tanto me ajudaram no decorrer deste trabalho;

Ao Serviço de Espectrometria de Massa do ICSN, Gif-sur-Yvette, aos Profs. CONCETTA KASCHERES, MARCOS EBERLIN e ao JOSÉ APARECIDO ALMEIDA pela obtenção dos espectros de massa;

À CÉLIA pela obtenção de alguns espectros de infravermelho;

Aos serviços de Microanálise do ICSN, Gif-sur-Yvette, e do Centro de Pesquisa da Rhodia, Campinas, pelas análises elementares;

Ao Dr. T. T. THANG, pela gentil colaboração em uma etapa deste trabalho;

Ao Dr. M. DEVYS pela realização das cromatografias líquidas de alta eficiência;

Ao FERNANDO e ao PIMPIM e Dna. NENA pelo auxílio durante o trabalho experimental;

À ELIANE, EVERALDO e PAULO pela parte artística desta tese;

À VALDA, ROSE, VERA e, muito especialmente à GRAZIELA pela incomensurável paciência e esmero no trabalho datilográfico;

Aos Drs. A. OLESKER e S. CASTILLON pela valiosa ajuda na realização deste trabalho, pelas discussões proveitosas, pe-

la amizade e apoio constantes;

À ANGELA e PAULO, pela imensa boa vontade, paciência e esmero na revisão desta tese;

À MARIA HELENA, ANGELA e SIANI pela convivência amiga e incentivo de tantos anos, pela compreensão nos momentos certos;

Finalmente, aos colegas SÔNIA SOARES COSTA, SALU, AIMÉE, RAMINE, A. LAGRANGE, MARY ANN, ADRIANA, AMÉLIA, VERA, CARMEM, CÉSAR, ANTÔNIO, GRAÇA, INÊS, VILLARDES, LOURIVALDO, PEDRO, MARA, EXPEDITO, CECÍLIA e a todos aqueles que de algum modo, pela gentileza e espírito de colaboração, tornaram este período agradável e tanto contribuíram para a realização deste trabalho.

LISTA DAS PRINCIPAIS ABREVIações EMPREGADAS

Ac, Bz	: acetil, benzoil		
Me	: metil		
Bn	: benzil		
Tf	: trifluormetanossulfonil		
Ts, Ms	: tosil, mesil		
AcOEt	: acetato de etila		
DMF	: <u>N,N</u> -dimetilformamida		
DMSO	: dimetilssulfóxido		
HMPT	: hexametilfosforotriamida		
THF	: tetraidrofurano		
Pir.	: piridina		
EtOH	: etanol		
MeOH	: metanol		
NBS	: <u>N</u> -bromossuccinimida		
FTBA	: fluoreto de tetra-n-butilamônio		
BOC	: carbamato de t-butila		
AMCPB	: ácido <u>m</u> -cloroperbenzôico		
Et ₃ N	: trietilamina		
DME	: dimetoxietano		
CBODA	: cloreto de bis-octadecil dimetil amônio		
Tf ₂ O	: anidrido trifluormetanossulfônico		
Ac ₂ O	: anidrido acético		
DBU	: 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-eno		
CCP	: clorocromato de piridínio		
CCD	: cromatografia em camada delgada		
IV	: infravermelho		
EM	: espectro de massa		
IE	: impacto eletrônico		
IQ	: ionização química		
p.f.	: ponto de fusão		
RMN	: ressonância magnética nuclear		
s	: singleto	ddd	: duplo duplo dubleto
d	: dubleto	dt	: duplo tripleto
t	: tripleto	td	: triplo dubleto
q	: quarteto	m	: multipletto
dd	: duplo dubleto	l	: largo

RESUMO

O trabalho descrito nesta tese se refere à síntese de carboidratos nitrogenados em C-3 componentes de antibióticos.

Numa primeira parte nos dedicamos à exploração de caminhos sintéticos para a obtenção dos nitro açúcares de cadeia ramificada D-rubranitrose e D-kijanose, componentes de antibióticos recentemente descobertos. Desde que os dois carboidratos apresentam estruturas com perfeita analogia configuracional, nossa proposta de síntese envolveu um mesmo intermediário-chave para ambos. A etapa principal foi a criação do centro quaternário em C-3 com os substituintes metil e grupo nitrogenado com estereoquímica correta, e para tal utilizamos um procedimento que envolveu a formação de uma cianoidrina a partir de uma 3-ulose sob condições de controle termodinâmico. Reações subsequentes de tosilação da cianoidrina, redução em espiro-aziridina e hidrogenólise do anel aziridínico levaram à ramificação em C-3 com a estereoquímica desejada. Esta foi determinada sem ambiguidades com base em dados de RMN¹³C e por transformações químicas. Referente às tentativas de obtenção da D-rubranitrose, a sequência descrita para a obtenção do intermediário 52a (9 etapas - rendimento 22%) constituiu uma síntese formal do nitro açúcar.

Numa segunda parte do trabalho nos dedicamos à síntese de carboidratos 2-fluorados, análogos dos amino açúcares L-daunosamina e L-acosamina que são componentes de antibióticos altamente eficazes como agentes antitumorais. A etapa chave nestas sínteses foi a introdução do flúor em C-2 com estereoquímica correta. Inicialmente propusemos caminhos para a obtenção de derivados 2-fluorados da L-daunosamina com o flúor e o grupo 3-amino em relação α , β -trans e α , β -cis. O primeiro (relação α , β -amino flúor trans) foi obtido em 11 etapas a partir do cloridrato de D-glucosamina, e a introdução do flúor envolveu uma reação de transposição do grupo nitrogenado em C-2 por ação de um reagente fluorado básico, via um intermediário 2,3-N-benzoil epimino. Para a obtenção do derivado α , β -amino flúor em relação cis, propusemos a introdução do flúor via uma reação de substituição nucleofílica bimolecular em C-2, utilizando como substrato um composto com o grupo nitrogenado já em C-3 com estereoquímica correta. Esta só foi possível quando visamos derivados da L-acosamina, e sua síntese envolveu 10 etapas a partir do α -D-galactopiranosídeo de metila. Todos os compostos α , β -amino flúor preparados nestas sequências (13) pu

deram ser totalmente caracterizados por seus dados espectroscópicos, especialmente de RMN¹H, RMN¹³C e RMN¹⁹F, e comentários foram feitos acerca das regularidades nas constantes de acoplamento ¹H-¹⁹F e ¹³C-¹⁹F observadas, relativamente à orientação dos centros envolvidos.

ABSTRACT

The study described in this thesis is concerned with the syntheses of C-3 nitrogenated sugars which are components of antibiotics.

In the first part we explored the synthetic pathways leading to the formation of the branched-chain nitro-sugars, D-rubranitrose and D-kijanose, which are the carbohydrate moieties of recently discovered antibiotics. The analogous configuration of these two sugars led us to propose the same key intermediate for both target molecules. The main step was the formation of the quaternary center at C-3, using stereoselective reactions to obtain the methyl and nitrogen groups with the required orientation. Thus a cyanohydrin was obtained using a 3-ulose as a starting material and the correct stereochemistry at C-3 was achieved under thermodynamic control. The cyanohydrin was tosylated, reduced to a spiroaziridine and then submitted to hydrogenolysis leading to a branched C-3 carbohydrate derivative with the desired stereochemistry, which was unambiguously determined by ^{13}C NMR and chemical transformations. For the synthesis of D-rubranitrose, the synthetic pathway for the intermediate 52a (9 steps - 22% yield) consists of a formal synthesis of the nitro sugar.

The second part of this study was devoted to the syntheses of 2-fluor-carbohydrates analogues of the amino sugars L-daunosamine and L-acosamine, which are components of highly efficient antitumor antibiotics. The key step in these syntheses was the introduction of the fluorine atom at C-2 with the desired stereochemistry. We first proposed routes leading to the synthesis of L-daunosamine analogues with a fluorine atom at C-2 and an amino group at C-3 with α , β -trans and α , β -cis relationships. The first (α , β -aminofluor compound with a trans relationship) was obtained in 11 steps starting from D-glucosamine hydrochloride. The introduction of the fluorine atom was achieved by transposing the nitrogen group from C-2 to C-3 by the action of a basic fluorine reagent via the intermediate 2,3-N-benzoyl epimino sugar derivative. In order to obtain the α , β -aminofluor sugar derivative with a cis relationship, we proposed the introduction of the fluorine atom at C-2 via a bimolecular nucleophilic substitution reaction, using as a substrate a sugar derivative with the nitrogen group on C-3 with

the correct stereochemistry. This strategy was only successful for the derivatives of L-acosamine and the syntheses were executed in 10 steps using methyl α -D-galactopyranoside as starting material. All the α , β -aminofluor derivatives prepared in the syntheses (13) were fully characterized mainly by ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR spectral data. The regularities observed in the $^1\text{H} - ^{19}\text{F}$ and $^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}$ coupling constants, relative to the orientation of the centers involved, are discussed.

ÍNDICE

	página
<u>INTRODUÇÃO GERAL</u>	1
<u>CAPÍTULO I: NITRO AÇÚCARES DE CADEIA RAMIFICADA</u> <u>TENTATIVAS DE SÍNTESE DA D-RUBRANI-</u> <u>TROSE E DA D-KIJANOSE</u> <u>SÍNTESE FORMAL DA D-RUBRANITROSE</u>	
1. INTRODUÇÃO	3
1.1. Comentários sobre a atividade dos antibió- ticos portadores de nitro açúcares	6
1.2. Objetivos	7
2. DISCUSSÃO	8
2.1. Métodos de obtenção de carbonos nitrogena- dos quaternários	8
a) síntese de hidantoínas segundo Bucherer	8
b) adição de benzilamina sobre duplas liga- ções ativadas	8
c) ciclização de dialdeídos com nitroalca- nos	9
d) introdução de um grupo azida sobre um metileno terminal	10
e) método da cianoidrina	11
2.2. Escolha da cetona de partida	14
2.3. Esquemas reacionais propostos	16
2.4. Obtenção do intermediário —chave 4-ulose <u>52</u>	18
2.5. Determinação da orientação de substituintes em carbonos quaternários	29
2.6. Métodos propostos para a obtenção da D-ru- branitrose <u>3</u>	35
2.7. Tentativas para obtenção da D-kijanose <u>4</u>	50
3. CONCLUSÃO	57

CAPÍTULO II: AMINO-AÇÚCARES FLUORADOS NA POSIÇÃO 2.
SÍNTESE DE UM DERIVADO 2-FLUORADO DA
L-DAUNOSAMINA

SÍNTESE DE UM DERIVADO 2-FLUORADO DA
L-ACOSAMINA

1. INTRODUÇÃO	59
1.1. Modo de ação da daunorubicina e da adriamici- cina	61
1.2. Isolamento e determinação da estrutura de novos compostos	62
1.3. Síntese total das agliconas e dos açúcares naturais	63
1.4. Modificações químicas sobre as antracicli- nas naturais	64
1.5. Semi-síntese de análogos	64
1.6. Interesse por carboidratos fluorados Objetivos	68
2. DISCUSSÃO	73
2.1. Métodos de introdução de um substituinte flúor em posições secundárias de carboi- dratos	73
a) Deslocamentos nucleofílicos com sais de flúor	73
b) Clivagem de epóxidos	75
c) Adições a glicais	77
d) Deslocamento direto de funções oxige- nadas (hidroxila ou carbonila) por flúor	78
e) Outros métodos	79
2.2. Síntese de um derivado 2-fluorado da L-daunosamina <u>108</u> com os grupos α , β -ami- no flúor em relação <u>trans</u>	83
2.3. Tentativas de síntese de um derivado 2-fluorado da L-daunosamina <u>108</u> com os grupos α , β -amino flúor em relação <u>cis</u>	107

	página
2.4. Síntese de um derivado 2-fluorado da L-acosamina <u>110</u> com os grupos α, β -amino flúor em relação <u>cis</u>	119
2.5. Regularidades nas constantes de aco- plamento $^1\text{H}-^{19}\text{F}$ e $^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$ em compos- tos α, β -amino flúor	155
a) Acoplamentos $^1\text{H}-^{19}\text{F}$	158
b) Acoplamentos $^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$	161
3. CONCLUSÃO	163
<u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	165
<u>APÊNDICE</u>	237
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	241
<u>ESPECTROS</u>	262

ÍNDICE DE TABELAS

	Página
Tabela 01	22
Tabela 02	26
Tabela 03	34
Tabela 04	37
Tabela 05	41
Tabela 06	96
Tabela 07	102
Tabela 08	104
Tabela 09	124
Tabela 10	144
Tabela 11	156
Tabela 12	158
Tabela 13	189
Tabela 14	203
Tabela 15	205
Tabela 16	214
Tabela 17	233
Tabela 18	233
Tabela 19	236

INTRODUÇÃO GERAL

Nas três últimas décadas evidenciou-se um enorme esforço de pesquisa dirigido à caracterização, síntese e reatividade de carboidratos nos quais um ou mais grupos hidroxilas foram substituídos por funções nitrogenadas, usualmente um grupo amino. Este interesse tem sido grandemente catalisado pela descoberta de que amino açúcares com os mais variados tipos estruturais ocorrem como componentes de agentes antibacterianos naturais, produzidos pela fermentação de certos microorganismos^{1a}.

O pioneirismo nestes estudos está na descoberta da estreptomicina, isolada de uma cultura de *Streptomyces griseus* por Waksman e colaboradores em 1944². Este amino glicosídeo foi remarcavelmente ativo contra bactérias Gram-negativas, o que foi considerado como um dos fatos mais encorajadores na chamada "era de ouro da pesquisa sobre antibióticos" (1939-1960) desde que drogas tais como a penicilina e as sulfonamidas eram efetivas principalmente contra bactérias Gram-positivas³. Até nossos dias centenas de outros antibióticos foram descobertos, e as pesquisas têm mostrado que em todas as famílias existem vários (ou muitos) membros que apresentam unidades de açúcares em suas estruturas^{3,4a, b}, e ainda, na grande maioria, esses açúcares contêm funções nitrogenadas^(*).

Afora o interesse emergente do papel biológico dos carboidratos nitrogenados como componentes de antibióticos, especialmente das relações estrutura-atividade dessas drogas^{4a, 5, 6}, existe ainda um interesse sintético nesses açúcares, sejam naturais ou modificados, sendo o principal desafio referente à criação de vários centros quirais funcionalizados e adjacentes, de uma maneira regio- e estereosseletiva⁷.

Tendo em mente os aspectos acima citados, orientamos nosso trabalho à exploração de esquemas sintéticos para carboidratos nitrogenados componentes de antibióticos medicinalmente importantes e para análogos cuidadosamente planejados. Numa primeira

(*) Sem entrar em detalhes quanto aos métodos de classificação dos antibióticos⁵, mas apenas para efeitos de nomenclatura, pode-se considerar a família dos antibióticos aminoglicosídicos como aquela cujos membros são compostos inteiramente (ou predominantemente) por unidades de carboidratos. Para as outras famílias de antibióticos contendo açúcares, mas nos quais a unidade carboidrato não é a parte majoritária, a designação genérica se baseia nos correspondentes aglicons: antibióticos nucleosídicos, antibióticos macrolídeos, antibióticos antraciclínicos, etc⁴.

parte discutiremos os caminhos propostos para a síntese dos nitro-açúcares de cadeia ramificada D-rubranitrose e D-kijanose, componentes de antibióticos recentemente descobertos (Capítulo I), e numa segunda parte nos dedicaremos à síntese de análogos 2-fluorados dos amino-açúcares L-daunosamina e L-acosamina, que são componentes de vários antibióticos altamente eficazes como agentes anti-tumorais (Capítulo II).

CAPITULO I

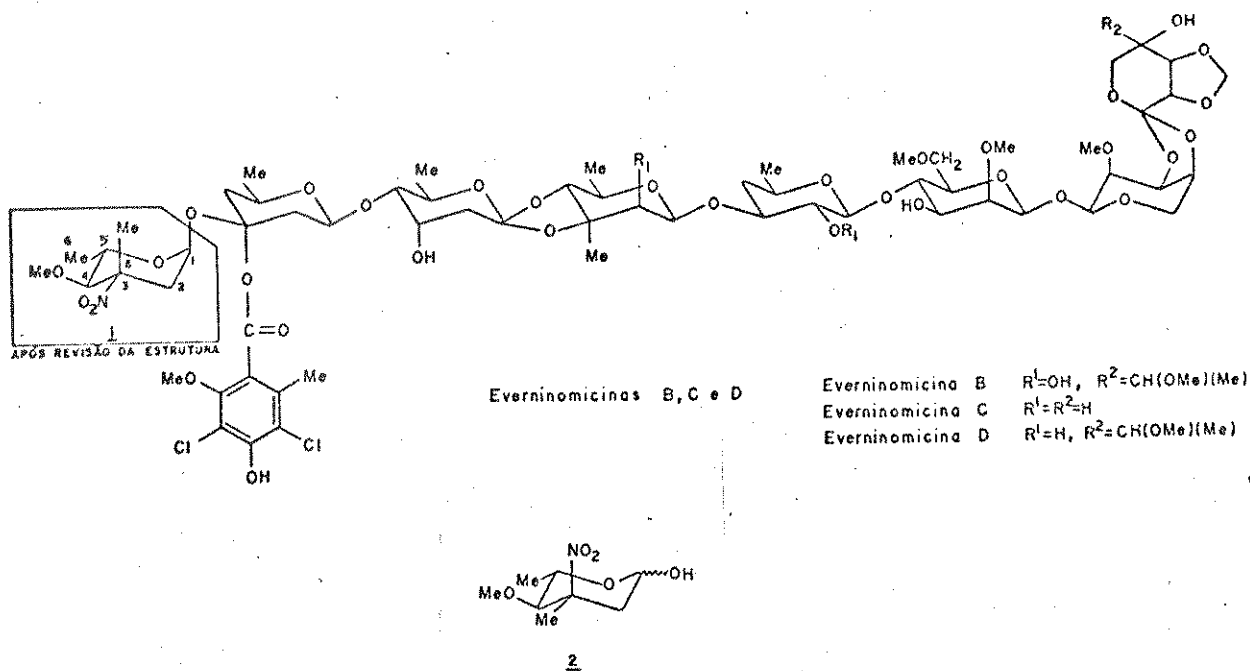
NITRO AÇÚCARES DE CADEIA RAMIFICADA

TENTATIVAS DE SINTESE DA D-RUBRANITROSE E DA D-KIJANOSE

SINTESE FORMAL DA D-RUBRANITROSE

1 - INTRODUÇÃO

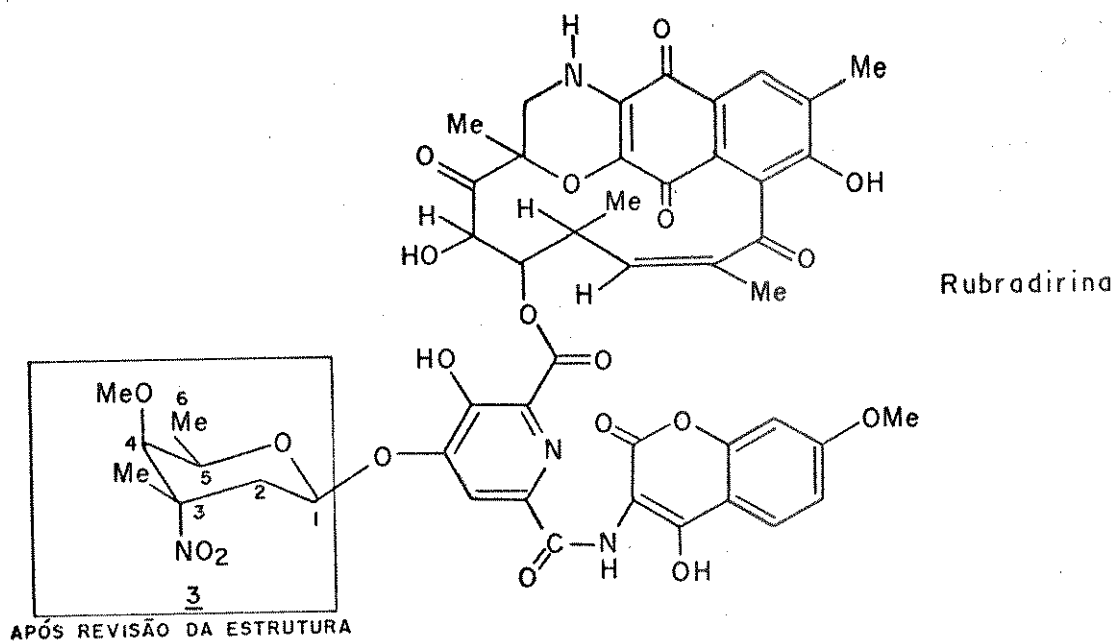
Os estudos referentes aos nitro-açúcares, carboidratos nos quais um grupo hidroxila é substituído por um grupo nitro, sempre destacaram a importância desses compostos no desenvolvimento de métodos sintéticos visando vários tipos de amino açúcares^{1a,4c}. Quando, em 1968, a evernitrose 1 foi encontrada por Ganguly e colaboradores⁸ como componente do antibiótico oligossacarídico everninomicina⁹, e foi identificada como o primeiro nitro açúcar isolado de fontes naturais, esses compostos passaram a ser vistos não apenas como precursores de outras moléculas de importância biológica, mas também como alvos sintéticos de especial interesse.



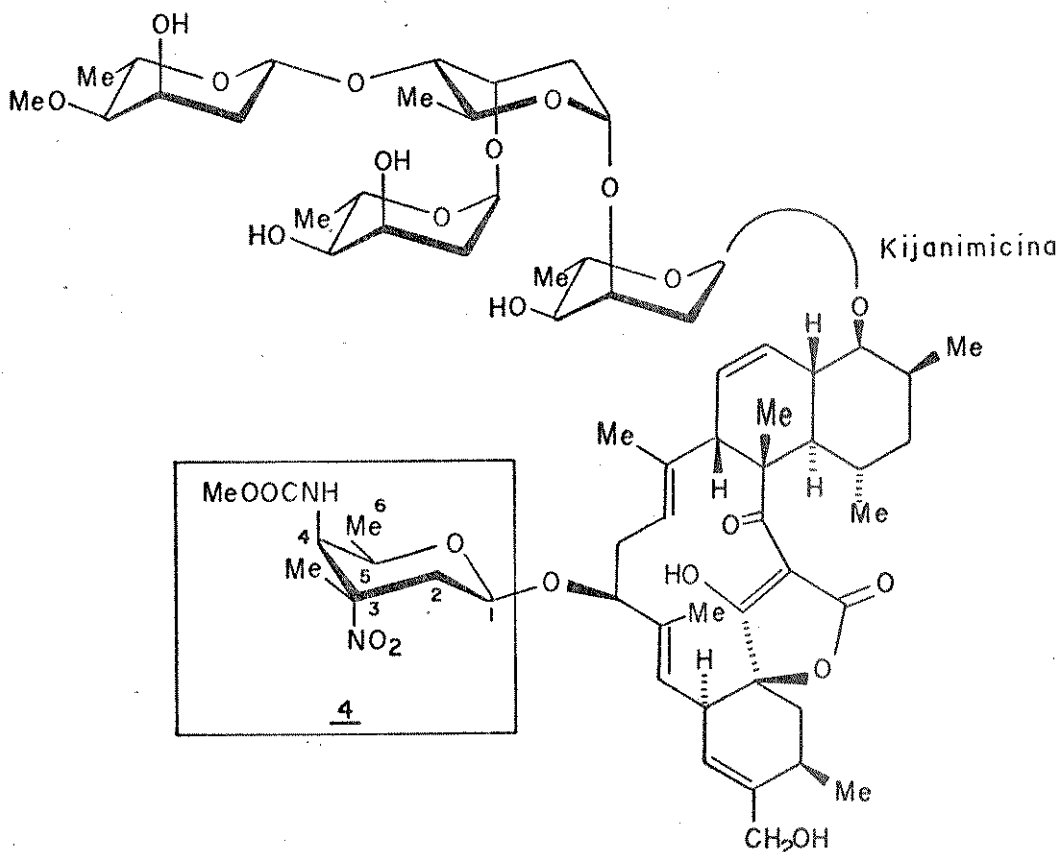
A L-evernitrose, previamente designada como de configuração L-ribo⁸ 2 (por evidências espectroscópicas e transformações químicas), foi posteriormente revisada para 2,3,6-trideoxi-3-C-metil-4-O-metil-3-nitro-L-arabinopiranosose 1 com base em análise de difração de raio-X de um derivado¹⁰. Esta estrutura, que foi mais tarde confirmada por síntese^{23a, b}, mostrou um centro quaternário em C-3, pouco comum em carboidratos naturais, com a ramificação Me-C-N.

Até nossos dias, mais três "nitroses" foram encontradas como componentes de antibióticos, todas elas apresentando o mesmo tipo de ramificação em C-3. Estas são:

- a D-rubranitrose 3¹¹, isolada do antibiótico rubradirina¹²,

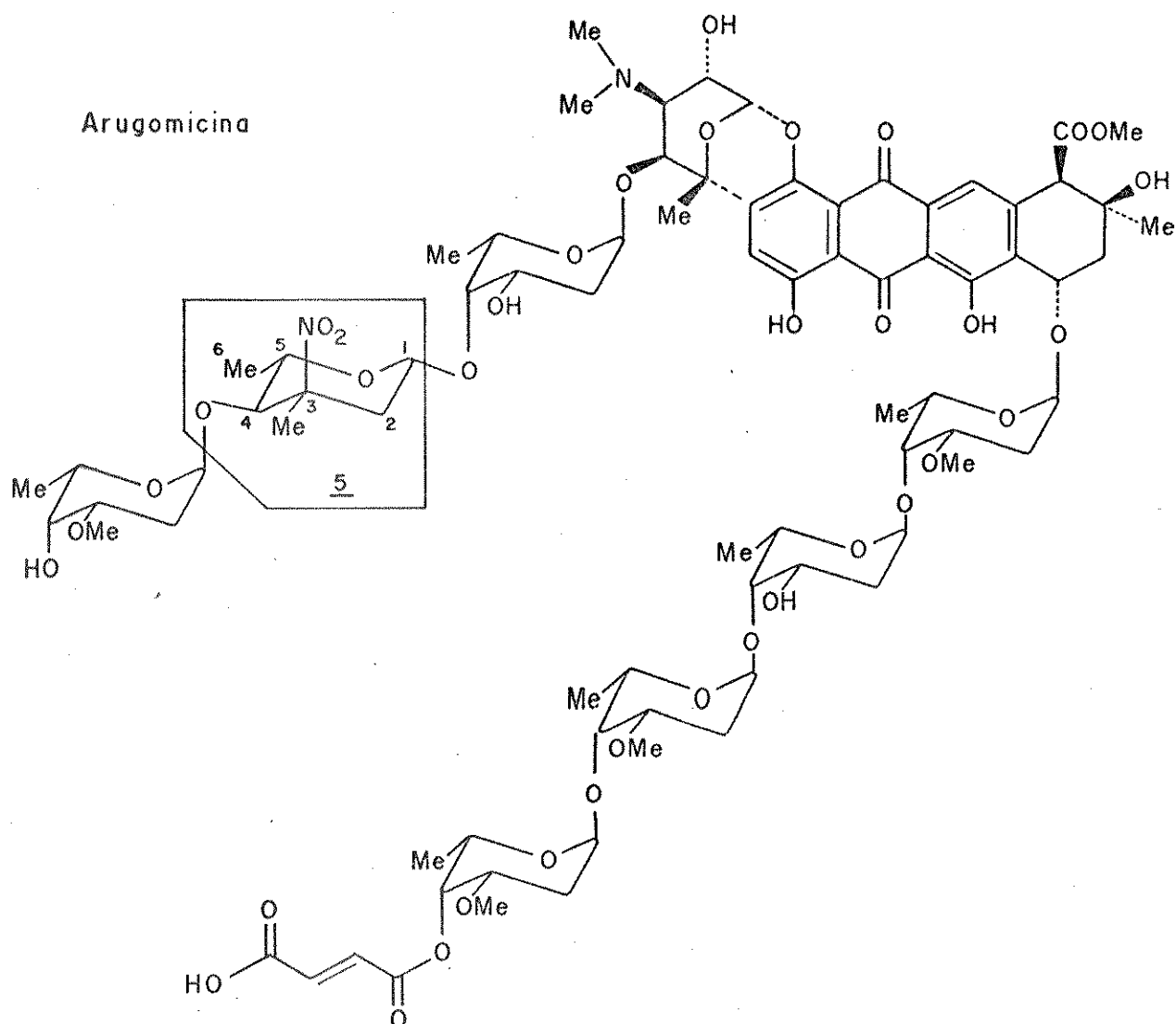


- a D-kijanose¹³ 4 (ou D-tetronitrose), isolada de uma nova classe de antibióticos macrolídios, a kijanimicina^{13, 14} e as tetrocarcinas A e B¹⁵



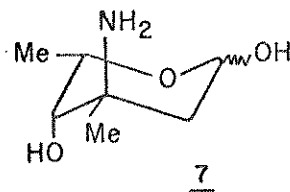
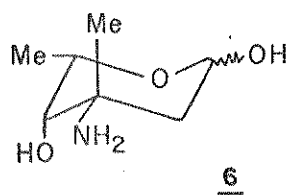
- e a L-decilonitrose¹⁶ 5, isolada de novos antibióticos antraciclínicos decilorubicina¹⁷ e arugomicina¹⁸.

Arugomicina



Afora estes, existem outros dois açúcares naturais que apresentam um carbono quaternário em C-3 portador de uma função nitrogenada, a saber:

- a L-vancosamina¹⁹ 6, constituinte do antibiótico glicopeptídico vancomicina²⁰,
- e a 3-epi-L-vancosamina²¹ 7, constituinte de um antibiótico da mesma família, o A 35512 B²².



1.1 - Comentários sobre a atividade dos antibióticos portadores de nitro açúcares.

As everninomicinas B, C e D produzidas por *Microspora carbonaceae*, são antibióticos oligossacarídicos complexos que apresentam alta atividade contra bactérias Gram-positivas e *Neisseria*, incluindo aquelas linhagens que são altamente resistentes à penicilina, tetraciclina, lincomicina, rifampicina, macrolídeos e cloranfenicol^{9c}. O modo de ação destes antibióticos não foi suficientemente elucidado, mas é provável que o sítio de ação seja localizado ao nível da membrana celular, e que eles inibam a replicação do DNA^{9d}.

Rubradirina é o membro mais importante de uma série de metabólitos secundários produzidos por várias linhagens de *Streptomyces achromogenes*, tanto em termos das quantidades relativas produzidas na fermentação, quanto em termos das atividades antibióticas específicas^{11c}. Ele é extremamente ativo contra uma variedade de bactérias Gram-positivas e contra *Haemophilus influenza*, atuando como um potente inibidor da biossíntese de polipeptídeos em sistemas de células livres regulados com mensageiro ácido ribonucleico sintético^{12c}. As rubradirinas B e C, que não possuem moléculas de açúcar ligadas à aglicona, apresentam atividade antibacteriana consideravelmente menor que a rubradirina^{11c}.

A kijanimicina é o principal componente de um complexo de antibióticos produzidos por *Actinomadura kijaniata* nov. sp. SCC 1256, e exibe atividade antitumoral, antimalária e é também ativa contra bactérias anaeróbicas, em particular *Propionibacterium acnes*^{13b}. Ela é membro de uma nova classe de antibióticos contendo o ácido tetrônico, para os quais o modo de ação não foi ainda totalmente estabelecido.

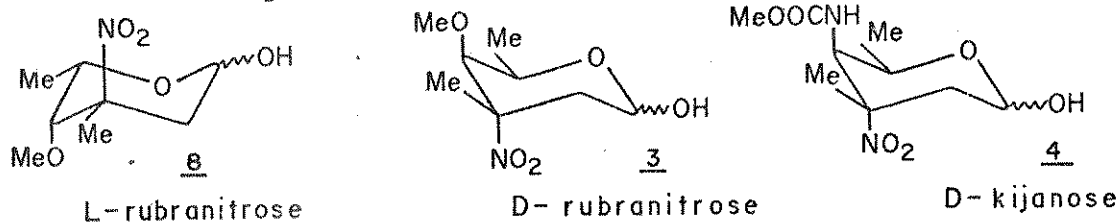
O último desses antibióticos contendo nitro açúcares descoberto, a arugomicina, pertence à uma nova classe de antraciclinas e foi isolada de uma cultura de *Streptomyces violochromogenes* 1098-AV-2¹⁸. Mostrou atividade contra bactérias Gram-positivas e forte efeito inibidor em carcinomas *Ehrlich ascite*¹⁸, não sendo de nosso conhecimento nenhum estudo referente ao modo de ação dessa droga.

Esses poucos antibióticos conhecidos portadores de nitro-açúcares não apresentam entre si características marcantes que sirvam para estabelecer relações de atividade ou de modo de a-

ção. A presença de um 2,3,6-tridesoxi-3-nitro açúcar com a mesma ramificação Me-C-NO₂ em C-3 parece ser o único fator em comum entre eles, no entanto até o momento os estudos ainda estão em fase muito preliminar para qualquer conclusão.

1.2 - Objetivos

A rubranitrose, componente do antibiótico rubradirina, tinha sido inicialmente identificada como 2,3,6-tridesoxi-3-C-metil-4-O-metil-3-nitro-L-xilopirranose 8^{11a, c}, com bases na análise de difração de raio-X de seu β-acetato e no espectro de dicroísmo circular, para o qual um efeito Cotton positivo foi observado, oposto em sinal àquele da L-evernitrose 1.



Mais tarde, por comparações do espectro de dicroísmo circular e do valor rotacional com aqueles da D-kijanose 4, cuja configuração tinha sido designada com base nas regras de isorotação de Hudson, Mallams e colaboradores^{13a} propuseram que a rubranitrose e a D-kijanose 4 deveriam possuir as mesmas configurações absolutas, isto é, que a estrutura correta para a rubranitrose deveria ser D-xilo 3.

Como a estereoquímica relativa da rubranitrose tinha sido estabelecida sem ambiguidades, e a única dúvida restante estava em sua configuração absoluta, detivemos nosso interesse na síntese dos dois nitro açúcares da série-D 3 e 4 com os seguintes objetivos:

- aproveitando da perfeita analogia configuracional entre as duas estruturas propostas 3 e 4, visualizar uma síntese quiral para a D-rubranitrose 3 que pudesse ser adaptada também para a obtenção da D-kijanose 4, e conseqüentemente,
- decidir a questão da configuração absoluta do açúcar do antibiótico.

Aqui vale salientar que, ao iniciarmos esse trabalho, a síntese de apenas um desses nitro açúcares naturais, da L-evernitrose 1, tinha sido descrita^{23a, b}.

2 - DISCUSSÃO

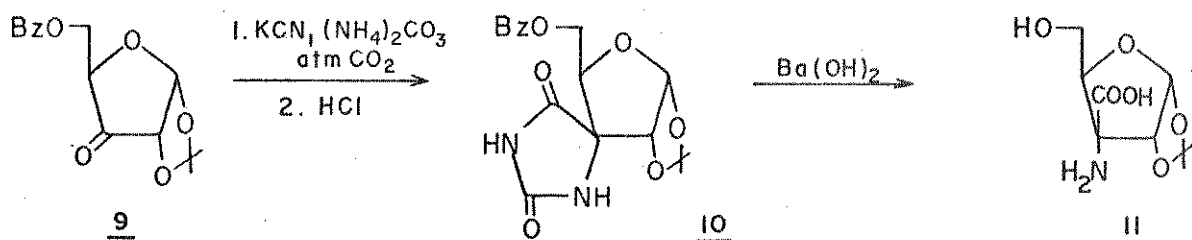
2.1 - Métodos de obtenção de carbonos nitrogenados quaternários.

A etapa chave na síntese desses açúcares de cadeia ramificada, em nosso caso na da rubranitrose e/ou na da kijanose, é justamente a criação do centro quaternário em C-3 com a estereoquímica correta ($>C(Me)N-$).

Existem vários métodos gerais que em princípio permitiriam a obtenção de tais sistemas, no entanto foi apenas em finais da década de 60, exatamente por causa da descoberta de novos amino açúcares componentes de antibióticos^{19,20}, que se evidenciou uma maior preocupação por metodologias mais suaves que permitissem a criação de tais ramificações em hidratos de carbono. Entre estas, podemos citar:

a) a síntese de hidantoínas segundo Bucherer.

Esta metodologia foi aplicada em série furanosídica por Umezawa e colaboradores^{24a} visando a síntese de derivados de nucleosídeos que apresentavam uma ramificação α -amino ácido em sua porção carboidrato. A reação de cianeto de potássio e carbonato de amônio com a cetona 9, sob atmosfera de dióxido de carbono, forneceu a 3-C-(espiro-5'-hidantoína) 10 como produto principal (33%), que pode ser transformada no derivado α -amino ácido 11 por hidrólise básica (74%) (Esquema 1)



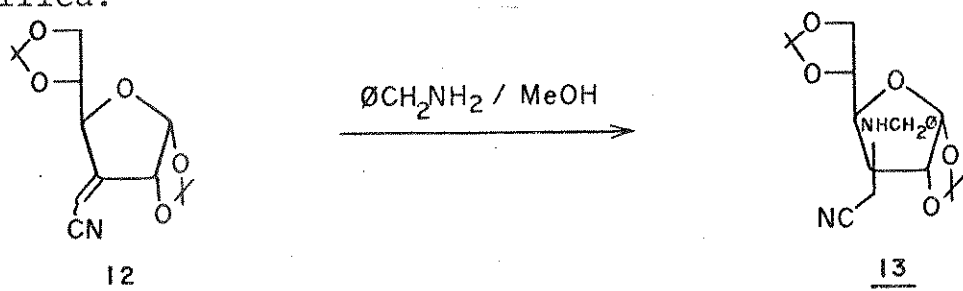
ESQUEMA I

Numa extensão desta metodologia, derivados 3-amino-3-desoxi-3-C-hidroximetil foram preparados a partir de 11^{24b}.

b) a adição de benzilamina sobre duplas ligações ativadas.

Tronchet e Bourgeois²⁵, em um estudo sobre a ação de agentes nucleofílicos em análogos 3-C-ciano metilênicos da série furanosídica como 12, utilizaram a benzilamina e conseguiram, com um baixo rendimento (25%), um derivado possuindo no ponto de ramificação uma cadeia etilênica funcionalizada (Esquema 2). Este estudo

do evidenciou uma reação altamente dependente de fatores estéricos, podendo resultar quase que exclusivamente em produtos de transposição alílica.

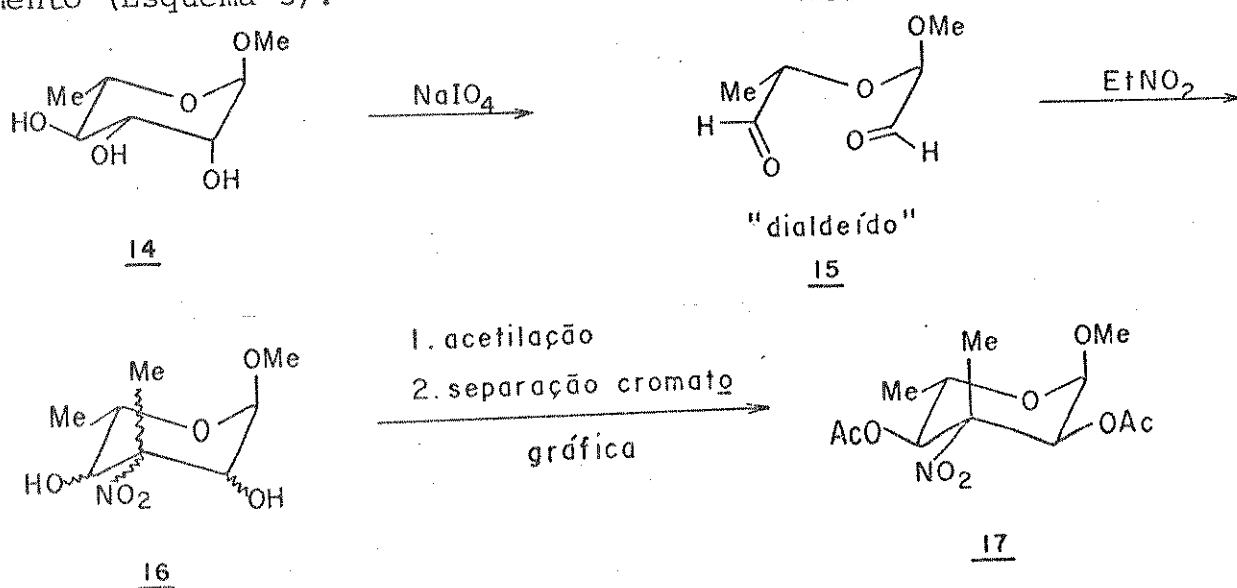


ESQUEMA 2

c) a ciclização de dialdeídos com nitroalcanos.

Ciclizações catalisadas por base de açúcares "dialdeídos" com nitrometano, introduzidas por Baer e Fischer em 1958^{26a}, tiveram ampla aceitação como método de síntese para nitro açúcares e derivados análogos^{26b}. Em contraste, estas mesmas ciclizações quando conduzidas com nitroetano ou com outros nitroalcanos, visando nitro glicosídeos de cadeia ramificada²⁷, tiveram aplicação bem mais limitada, e o principal motivo foi a total falta de controle sobre a configuração do centro quaternário formado, assim como dos carbonos adjacentes à este.

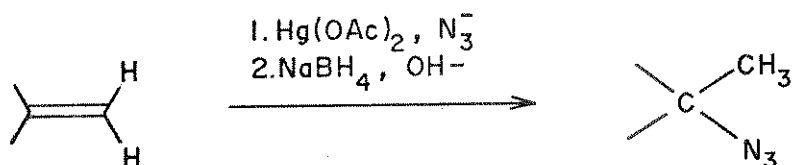
Esta metodologia foi utilizada por Brimacombe e colaboradores em tentativas de síntese da L-evernitrose^{23b}, e também para a obtenção de derivados da L-vancosamina²⁸. Partindo de α -L-ramnopiranosídeo de metila 14, a sequência oxidação-ciclização com nitroetano forneceu, após acetilação, uma mistura complexa de isômeros da qual o composto desejado 17 foi isolado em 19% de rendimento (Esquema 3).



ESQUEMA 3

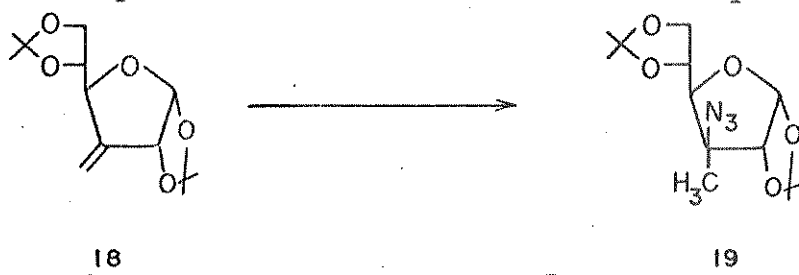
d) a introdução de um grupo azida sobre um metileno terminal.

Em 1969, Heathcock²⁹, em uma adaptação da conhecida reação de sais de mercúrio(II) com alcenos, conseguiu um eficiente método para obtenção de alquil azidas a partir de alcenos terminais (Esquema 4), tanto em sistemas acíclicos quanto cíclicos.



ESQUEMA 4

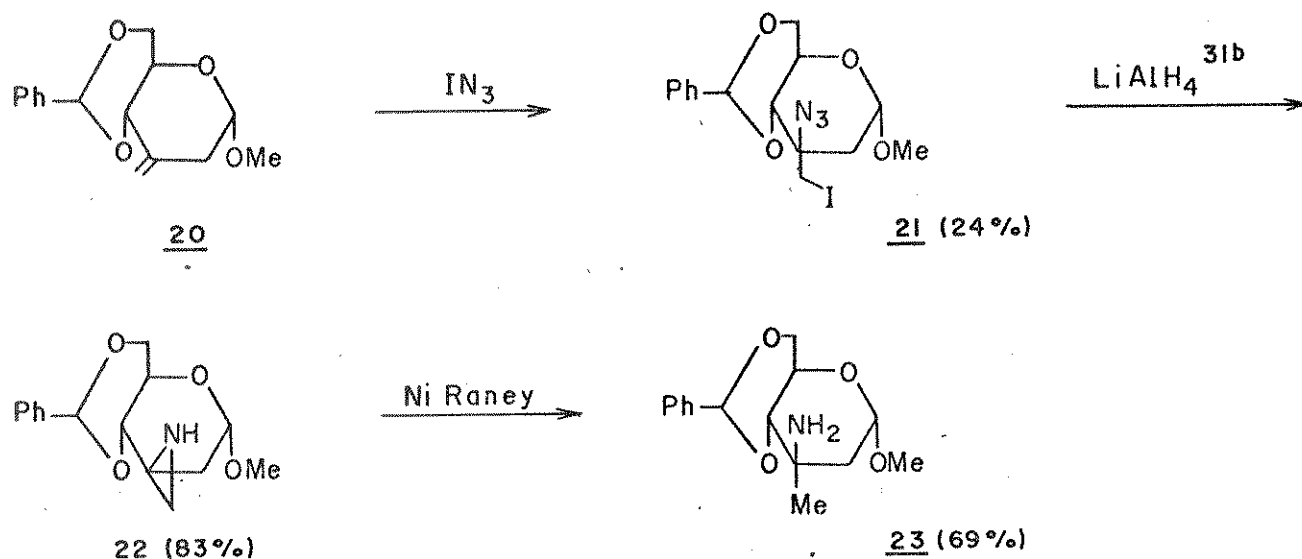
Mais tarde, este método foi utilizado por Brimacombe³⁰ em hidratos de carbono. Com derivados da série furanosídica como 18, a reação com azoteto de mercúrio resultou em um único produto de adição de configuração gluco (43%), mostrando ser regio- e estereosseletiva, com o íon azoteto atacando o centro terciário pelo lado menos impedido do sistema bicíclico (Esquema 5).



ESQUEMA 5

Por outro lado, com o carboidrato bicíclico da série piranosídica 20, tratamento sob as mesmas condições não levou a nenhum resultado satisfatório^{23c}.

Paralelamente aos trabalhos de Heathcock com azoteto de mercúrio, Hassner e colaboradores^{31a} vinham desenvolvendo uma pesquisa com azotetos de halogênios, reagentes que também se mostravam muito eficientes para a adição de uma função azida sobre substratos orgânicos, de uma maneira regio- e estereosseletiva. A sequência abaixo, utilizada por Brimacombe na síntese formal da D-evernitrose^{23c}, demonstra a aplicabilidade destes reagentes (no caso, azoteto de iodo gerado *in situ*) para a criação da ramificação Me-C-N em açúcares da série piranosídica (Esquema 6). Os principais inconvenientes desta metodologia foram o baixo rendimento e a pouca estabilidade da iodoazida 21 formada.

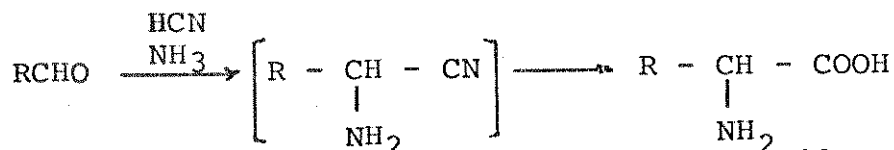


ESQUEMA 6

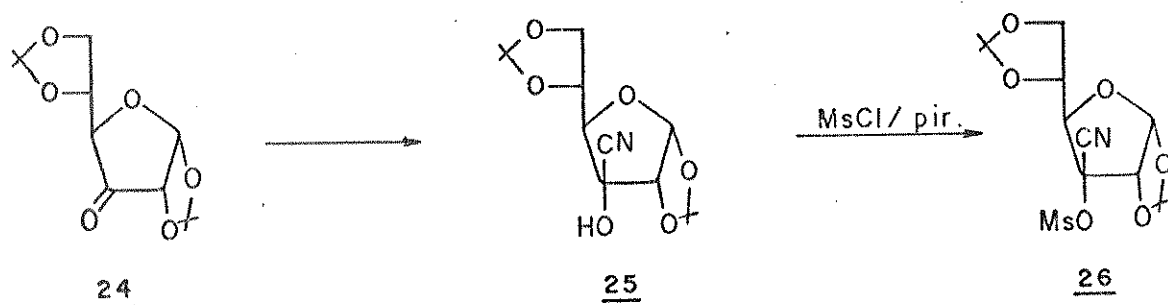
e) método da cianoidrina.

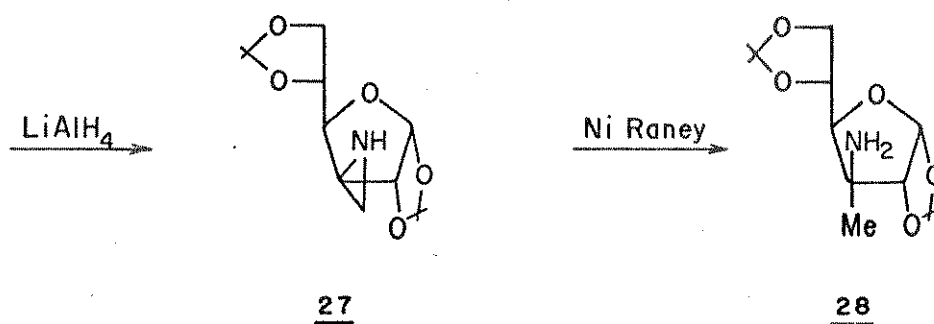
Em 1974, Bourgeois³⁵, tomando como base uma reação muito antiga utilizada na síntese de aminoácidos (Esquema 7), a reação de Strecker³² (1850),

ESQUEMA 7

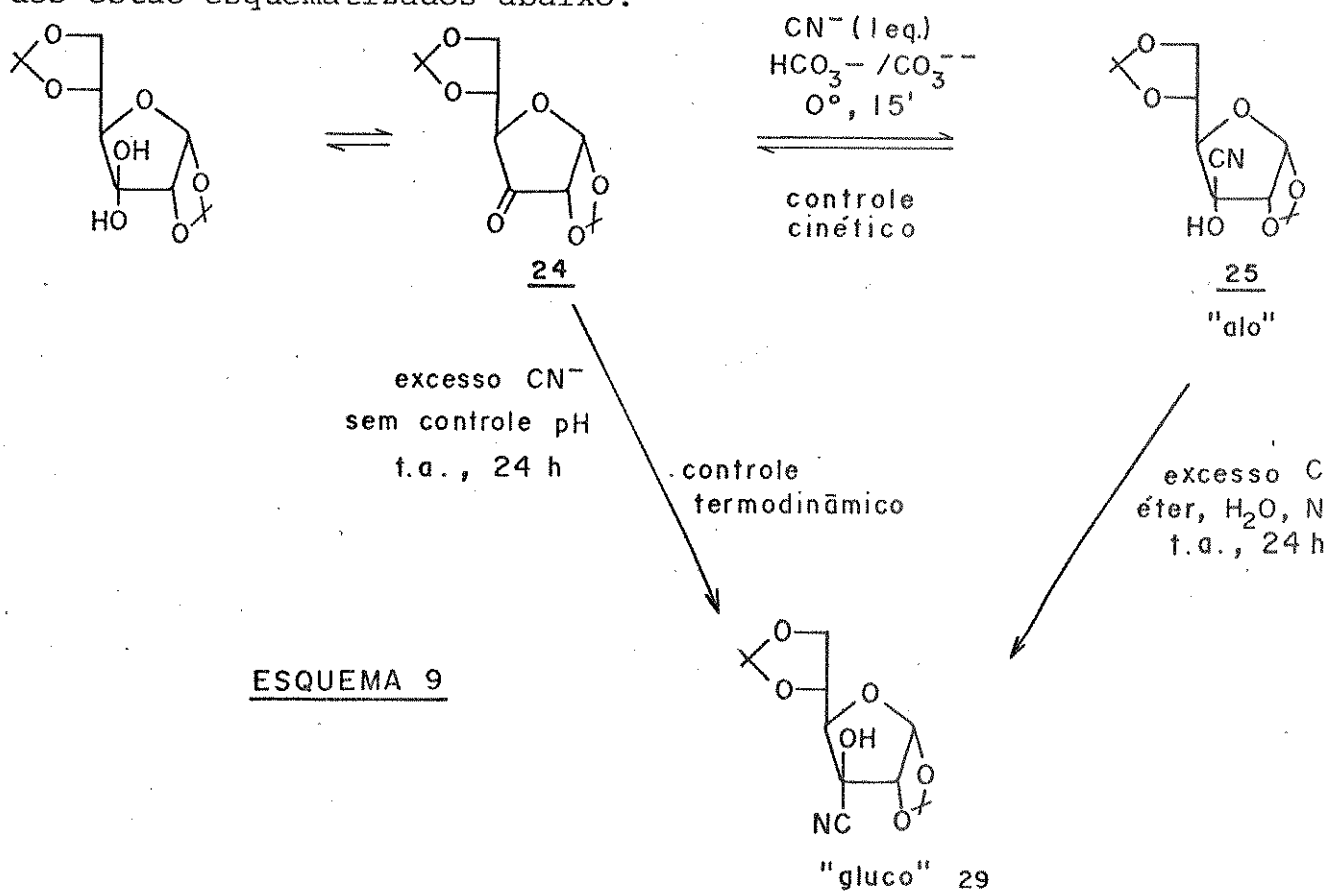


e utilizando um procedimento desenvolvido por Ichimura³³, que é a formação de uma aziridina por tratamento de uma α -halonitrila ou de uma α -sulfoniloxinitrila com hidreto de lítio e alumínio (procedimento este já testado em química de açúcares por Saeki e Ohki³⁴ na síntese da lincosamina), publicou um novo método para a criação de um centro quaternário com a ramificação Me-C-N em açúcares da série furanosídica. Este englobava subsequentes reações de formação de uma cianoidrina a partir de uma ulose, mesilação, redução em espiro-aziridina e hidrogenólise do anel aziridínico³⁵ (Esquema 8).



ESQUEMA 8

Um aspecto muito importante do trabalho de Bourgeois foi o estudo feito sobre a reação de formação da cianoidrina³⁵. Ele mostrou que variando as condições experimentais (pH, concentração de CN^- , temperatura e tempo), de modo a permitir controle cinético ou termodinâmico da reação, as respectivas cianoidrinas 25 e 29 seriam obtidas com grande estereosseletividade. Estes resultados estão esquematizados abaixo:

ESQUEMA 9

produto cinético: entrada CN^- pelo lado menos impedido.

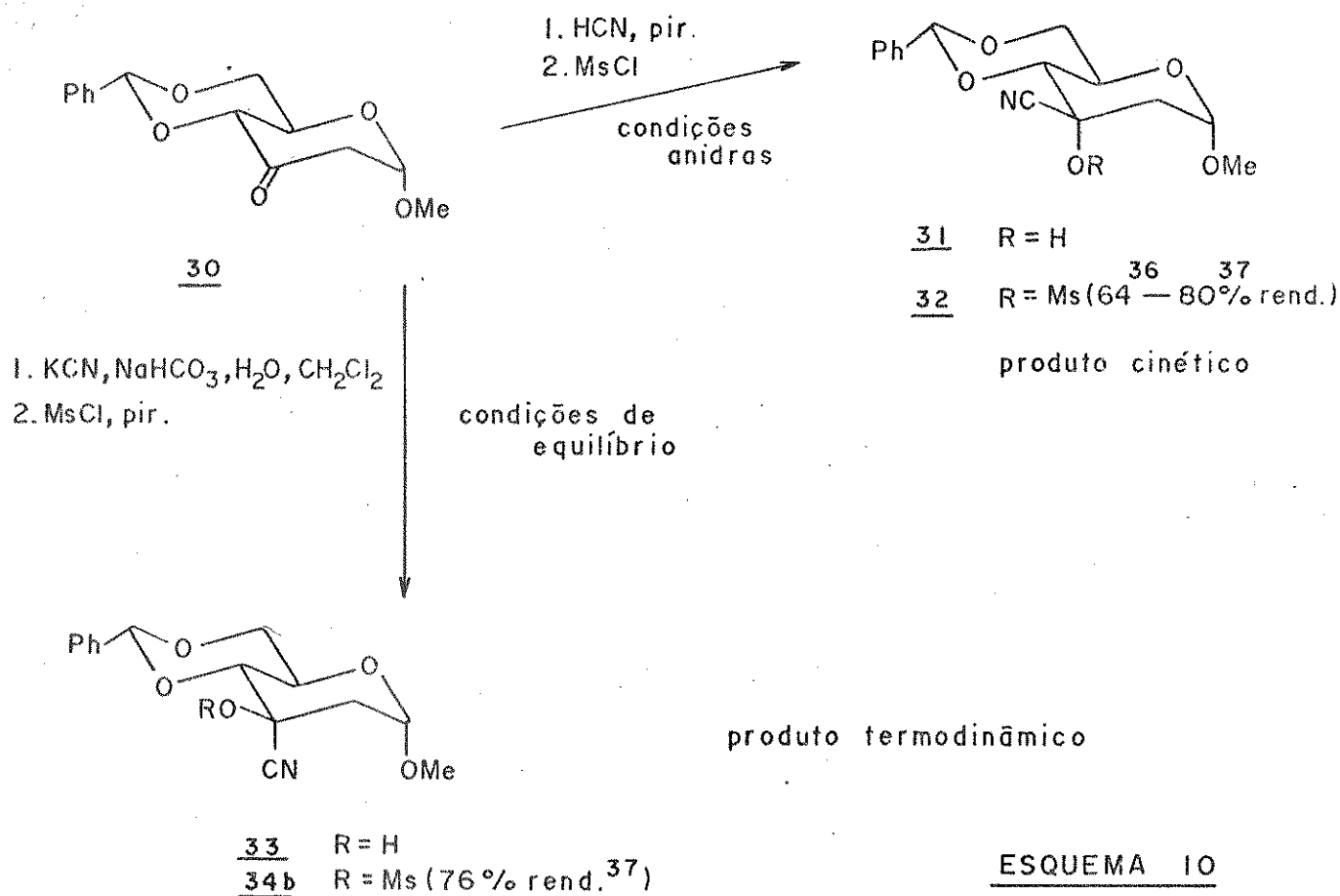
produto termodinâmico: mais forte associação do OH em C-3 (ponte de H) com os oxigênios do ciclo furanosídico ou do ciclo dioxolano em 5, 6.

Um outro aspecto interessante no trabalho de Bourgeois foi a constatação de que na formação do anel aziridínico (26 → 27) ocorria sempre inversão na configuração do carbono quaternário

rio³⁵. Isto fez supor um mecanismo tipo S_N2 intramolecular, o qual foi confirmado por um trabalho em paralelo de Brimacombe³⁰.

A aplicabilidade desta metodologia para piranoses foi demonstrada primeiramente por Yoshimura e colaboradores^{23a, 36} na síntese da D- e L-evernitrose, e por Thang e colaboradores^{37a}, na síntese de um derivado da L-vancosamina. Sob condições experimentais anidras (HCN, piridina), as várias 3-uloses testadas^{36, 37} conduziram a uma cianoidrina predominante: aquela que implicava no ataque do íon cianeto pelo lado menos impedido (cianoidrina cinética). Sob condições experimentais que permitem equilíbrio (KCN, NaHCO_3 , H_2O , CH_2Cl_2), Thang³⁷ descreveu a obtenção de uma única cianoidrina, aquela que levava ao menor número de interações oxigênio-oxigênio sin-diaxiais e/ou dipolo-dipolo (cianoidrina termodinâmica).

Assim, para a cetona 30



Dentre os métodos citados, considerando principalmente os aspectos estereoquímicos, este último nos pareceu bastante satisfatório para a criação do centro quaternário em C-3 Me-C-N com a configuração S desejada, e portanto decidimos adotá-lo em nossas tentativas de síntese da rubranitrose 3 e da kijanose 4.

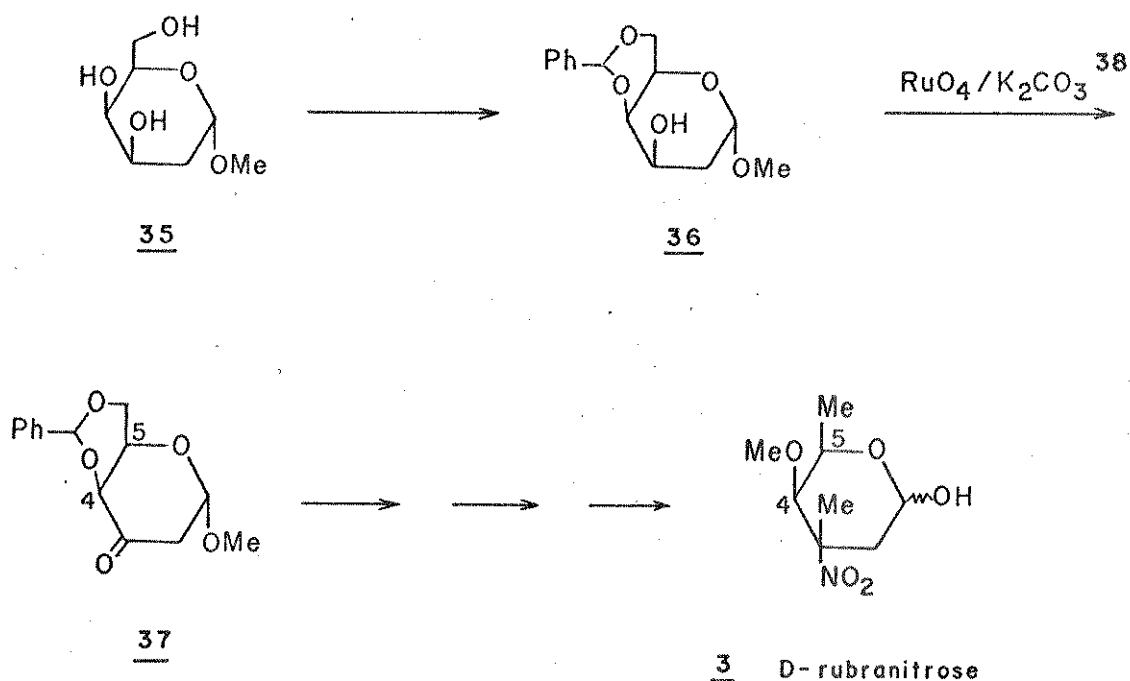
2.2 - Escolha da cetona de partida.

Considerando que os dois nitro açúcares em questão possuem a mesma configuração D-xilo, e desejando utilizar a metodologia desenvolvida por Bourgeois³⁵ para a obtenção do centro quaternário em C-3 com estereoquímica correta, duas possibilidades se apresentaram:

- . via A: utilizar como material de partida uma 2-de-soxi-3-ulose da série D-treo como 37,
- . via B: utilizar como material de partida uma 2-de-soxi-3-ulose da série D-eritro como 30.

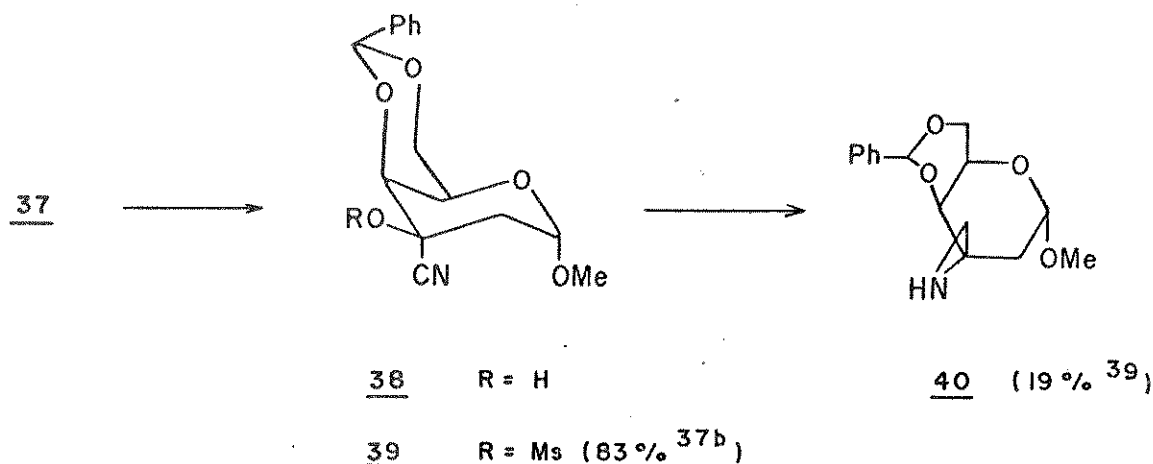
.Via A

A cetona 37, que pode ser obtida a partir do D-ga-lactal por uma sequência clássica de reações³⁸, seria interessante como material de partida para a síntese da D-rubranitrose 3, especialmente pelo fato de já apresentar os substituintes em posições C-4 e C-5 com a estereoquímica desejada (Esquema 11).



Em tentativas de sintetizar a D-vancosamina, enantiômero do açúcar natural L-vancosamina 6, Thang e colaboradores^{37b} estudaram as reações de adição de CN^- sobre 3-uloses em sistemas cis-decalínicos como 37, e mostraram que sob condições de controle cinético (HCN , piridina, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/-5^\circ\text{C}$), a cianoidrina da série D-lixo 38 poderia ser obtida em bom rendimento. No entanto, em es-

tudos posteriores, esse mesmo grupo mostrou³⁹ que a formação de espiroaziridinas a partir de cianomesilatos possuindo substituintes axiais em posição α ao centro quaternário, como é o caso de 39, ocorre em rendimentos extremamente baixos (18-25%), provavelmente devido ao impedimento estérico que dificulta a reação do tipo S_N2 interna (Esquema 12).

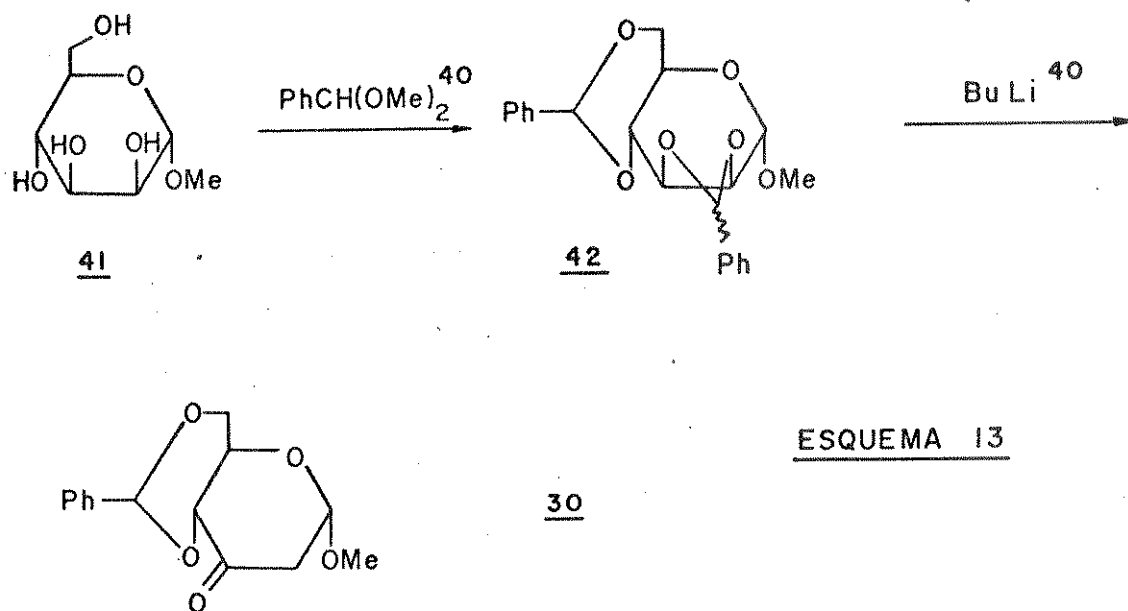


ESQUEMA 12

Com base nestas informações, e considerando que a formação da ramificação Me-C-N é justamente a etapa chave em nosso esquema sintético, decidimos eliminar esta via e optar pela cetona 30 como o material de partida mais conveniente aos nossos objetivos.

. Via B

Horton e Weckerle publicaram em 1975⁴⁰ um excelente método para a preparação da cetona 30 a partir do α -D-manopiranosídeo de metila 41, introduzindo uma pequena modificação numa reação anteriormente descoberta por Klemer e Rodemeyer⁴¹. Assim, reagindo 2,3:4,6-O-dibenzilideno- α -D-manopiranosídeo de metila 42 com n-butil lítio (THF, $-30^{\circ}C$), eles obtiveram em uma só etapa o 4,6-O-benzilideno-2-desoxi- α -D-eritropiranosid-3-ulose de metila 30, em rendimento superior à 90% e sem necessidade de purificação cromatográfica⁴⁰. Esta sequência é a comumente utilizada para a preparação de 30, mesmo em grande escala (Esquema 13).



2.3 - Esquemas reacionais propostos.

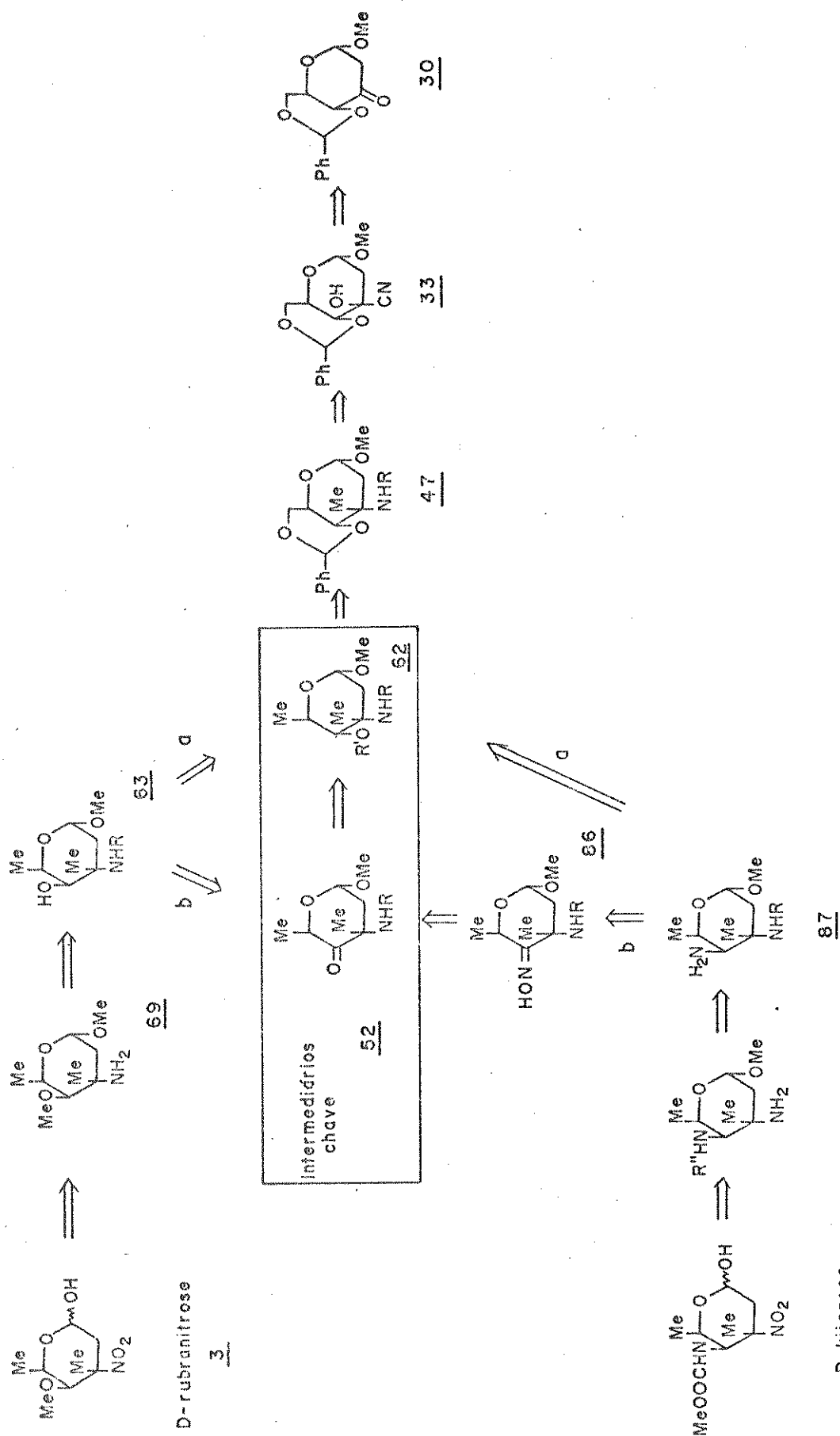
Para as tentativas das sínteses da rubranitrose 3 e da kijanose 4, propusemos então caminhos que comportassem três pontos essenciais:

a) a formação do centro quaternário em C-3 com este reoquímica correta a partir de uma 2-desoxi-3-ulose da série D-eritro utilizando a metodologia desenvolvida por Bourgeois³⁵, a saber, o método da cianoidrina,

b) a posterior inversão da configuração em C-4, ou diretamente através de uma reação de substituição nucleofílica numa posição neopentílica, ou indiretamente através de reações sucessivas de oxidação e redução, considerando neste último caso os aspectos estereoquímicos da redução,

c) a preparação de um intermediário-chave, comum para a obtenção dos dois nitro açúcares.

Estes foram considerados na análise retro-sintética das moléculas em questão (Esquema 14). Esta apresenta algumas alternativas propostas para a inversão da configuração no C-4 (caminhos a e b), as quais serão discutidas separadamente.



2.4 - Obtenção do intermediário-chave 4-ulose 52.

A cetona 30, 4,6-O-benzilideno-2-desoxi- α -D-eritro-piranosid-3-ulose de metila⁴⁰, em solução em diclorometano e em presença de água, de bicarbonato de sódio e de cianeto de potássio (adicionando em duas porções e à 3h de intervalo), após 24h à temperatura ambiente (controle termodinâmico) conduziu à cianoidrina 33 ($R_f = 0,35$), em equilíbrio com a cetona de partida 30 ($R_f = 0,60$) e com pequena quantidade da cianoidrina cinética 31 ($R_f = 0,45$ - controle CCD - diclorometano: éter etílico 5%). Purificação por cromatografia em coluna forneceu 46% da cianoidrina desejada 33, ao lado de aproximadamente igual quantidade (p/p) de uma mistura da cianoidrina cinética 31 e da cetona de partida 30. Esta mistura de 30 + 31 foi reciclada nas mesmas condições descritas acima por duas vezes sucessivas, resultando num rendimento total de 88% para a cianoidrina 33.

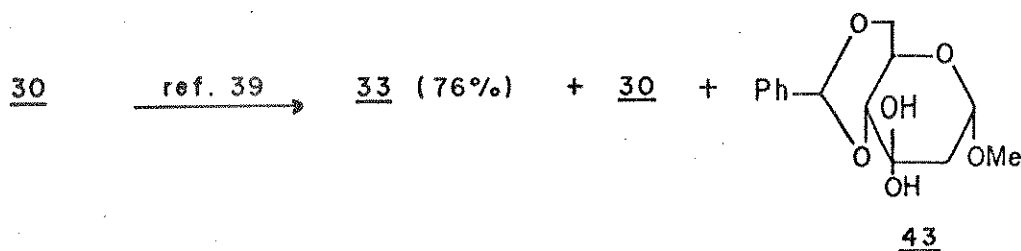
A identificação desses compostos foi feita com base em seus dados espectroscópicos e por comparações com aqueles da literatura^{36, 39, 42}. Nestas referências existe muita divergência em relação aos valores de p.f. e $[\alpha]_D$, especialmente para 33, portanto não os utilizamos em nossas comparações. Os espectros de IV de ambas as cianoidrinas evidenciam o desaparecimento da banda correspondente à absorção da carbonila (1735 cm^{-1}) e mostram forte absorção para a hidroxila (3450 cm^{-1}), no entanto não se observa banda característica de nitrila (E- 01 -composto 33). Isto pode ser explicado em termos da presença de um átomo de oxigênio, atrator de elétrons, que quando ligado ao carbono α ao grupo $C \equiv N$ reduz drasticamente a intensidade dessa absorção⁴⁴.

Os espectros de RMN¹H de 33 (E- 02) e 31 (E- 04) mostram os prótons H-2 em 2,03 (H-2a) e 2,57 ppm (H-2e) e 2,23 (H-2a) e 2,58 (H-2e), respectivamente, com acoplamentos vicinais $^3J_{H-1, H-2a} = 4\text{Hz}$ e $^3J_{H-1, H-2e} = 1\text{Hz}$, no entanto nesses casos não nos possibilitam a determinação da orientação dos substituintes atados ao carbono quaternário. Este é um problema geralmente difícil de resolver, sendo que a análise que nos traz mais informações é a dos espectros de RMN¹³C⁴³. Assim, analisando nossos dados de RMN¹³C para os produtos em questão, e comparando-os com aqueles da literatura³⁷ (apenas para os derivados cianomesilatos - vide adiante), pudemos determinar sem ambiguidades a configuração do C-3.

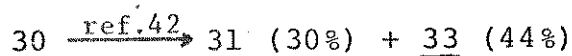
A determinação da estereoquímica do centro quaternário

rio destes compostos e de outros subsequentes, com base em RMN¹³C, será discutida no item 2.5, p. 29.

Segundo Thang e colaboradores^{37, 39}, a reação de adição de CN⁻ à 3-ulose 30, sob as condições descritas, fornece apenas a cianoidrina termodinâmica 33 (Rf = 0,3), em equilíbrio com a cetona de partida 30 e com seu hidrato 43 (Rf = 0,5 - diclorometano: éter etílico 5%). Eles declararam³⁹ que, se a cianoidrina cinética 31 se formasse sob estas condições de equilíbrio, ela não poderia ser identificada por CCD desde que apresenta o mesmo Rf que o hidrato 43, e nem poderia ser isolada, desde que em presença de água ela volta à cetona de partida 30.



Por outro lado, numa referência recente de Brimacombe⁴² foi descrita a obtenção tanto de 31 quanto de 33 a partir de 30, sob as mesmas condições de equilíbrio (KCN, NaHCO₃, H₂O, CH₂Cl₂ - temperatura ambiente), variando apenas o tempo de reação: após 19h eles isolaram 31 em 57% de rendimento, e após um período consideravelmente longo, 10 dias, eles obtiveram uma mistura de 31 e 33 em 30% e 44% de rendimento, respectivamente.



Devido à diversidade de informações acerca desta reação, resolvemos estudá-la um pouco mais detalhadamente, e apresentamos a seguir algumas de nossas observações (*):

. a adição do cianeto de potássio em uma só porção, como aparentemente feito por Brimacombe⁴², levou-nos a um rendimento inferior da cianoidrina termodinâmica 33 frente aos outros dois compostos no equilíbrio;

. deixando a reação por 10 dias à temperatura ambiente, como descrito por Brimacombe⁴², observamos que grande parte das cianoidrinas formadas nas 24h iniciais voltavam à cetona de partida. No final recuperamos 63% de 30 e apenas 10% de 33;

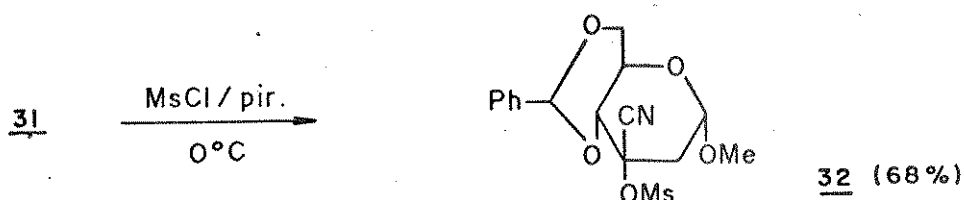
. um teste em branco feito com pequena quantidade

(*) As proporções entre os reagentes sempre foram as mesmas, tanto em nossas reações quanto naquelas descritas por Lagrange³⁹ e por Brimacombe⁴².

de material (30, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , H_2O - temperatura ambiente - controle por CCD até 48h) nos mostrou que não é possível detectar formação do hidrato sob estas condições;

. uma reação-teste foi conduzida à baixa temperatura (0°C), e controle por CCD indicou formação prioritária da cianoidrina cinética 31, com apenas traços da cianoidrina termodinâmica 33. O composto 31 foi isolado após 15h de reação à 0°C (42%), no entanto se mostrou bastante instável, voltando parcialmente à cetona de partida quando em fase de purificação ou mesmo de análise;

. esta cianoidrina cinética 31, uma vez isolada (e-la pode também ser obtida em rendimento semelhante com 2h de reação à temperatura ambiente) foi imediatamente submetida à mesilação, sendo então identificada como o derivado 32



. mantendo-se a reação-teste à baixa temperatura ($0-10^\circ\text{C}$) por um período mais longo (até 10 dias), verificamos que a cianoidrina cinética 31 inicialmente obtida voltou ao composto de partida 30, não se observando aumento na proporção do derivado termodinâmico 33.

Com base nestas observações, alguns aspectos dessa reação de equilíbrio puderam ser evidenciados:

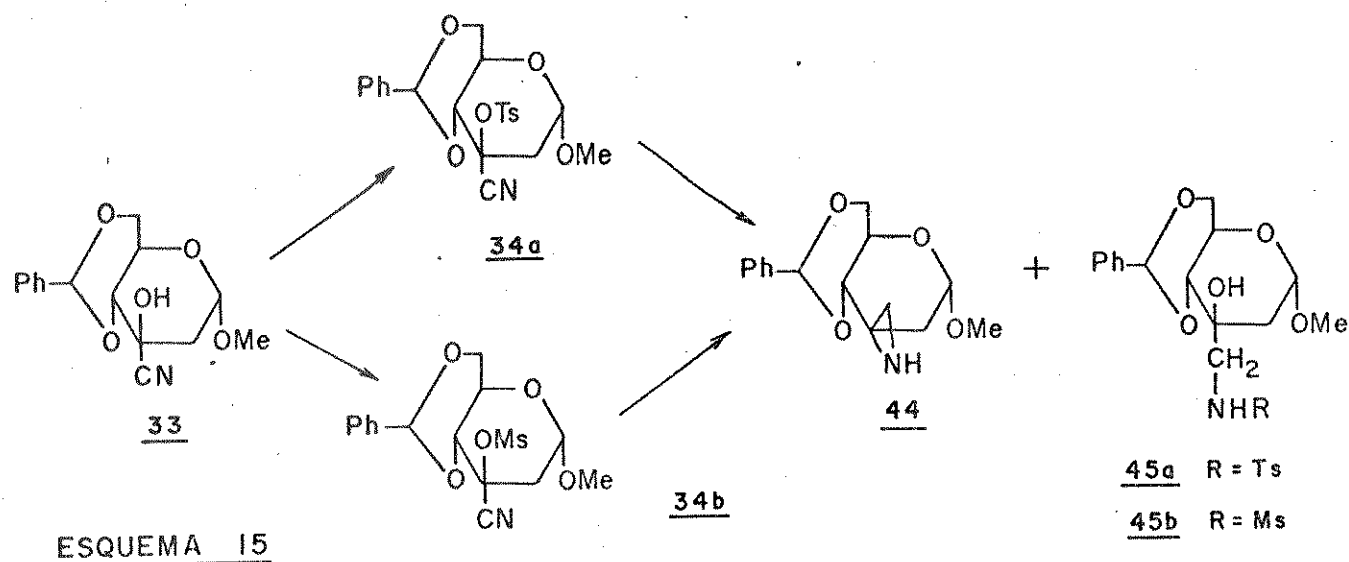
. se houver formação do hidrato 43 sob essas condições, não é possível sua detecção;

. a cianoidrina cinética 31, uma vez formada em presença de água, retorna à cetona de partida 30;

. à temperatura ambiente, é importante adicionarmos o cianeto em porções. Numa primeira fase, forma-se rapidamente a cianoidrina cinética 31 em equilíbrio com o composto de partida 30, e a adição posterior de uma nova porção de CN^- garante que o equilíbrio seja deslocado para a cianoidrina termodinâmica 33. De acordo com os nossos resultados, a melhor proporção de 33 foi conseguida após 24h de reação.

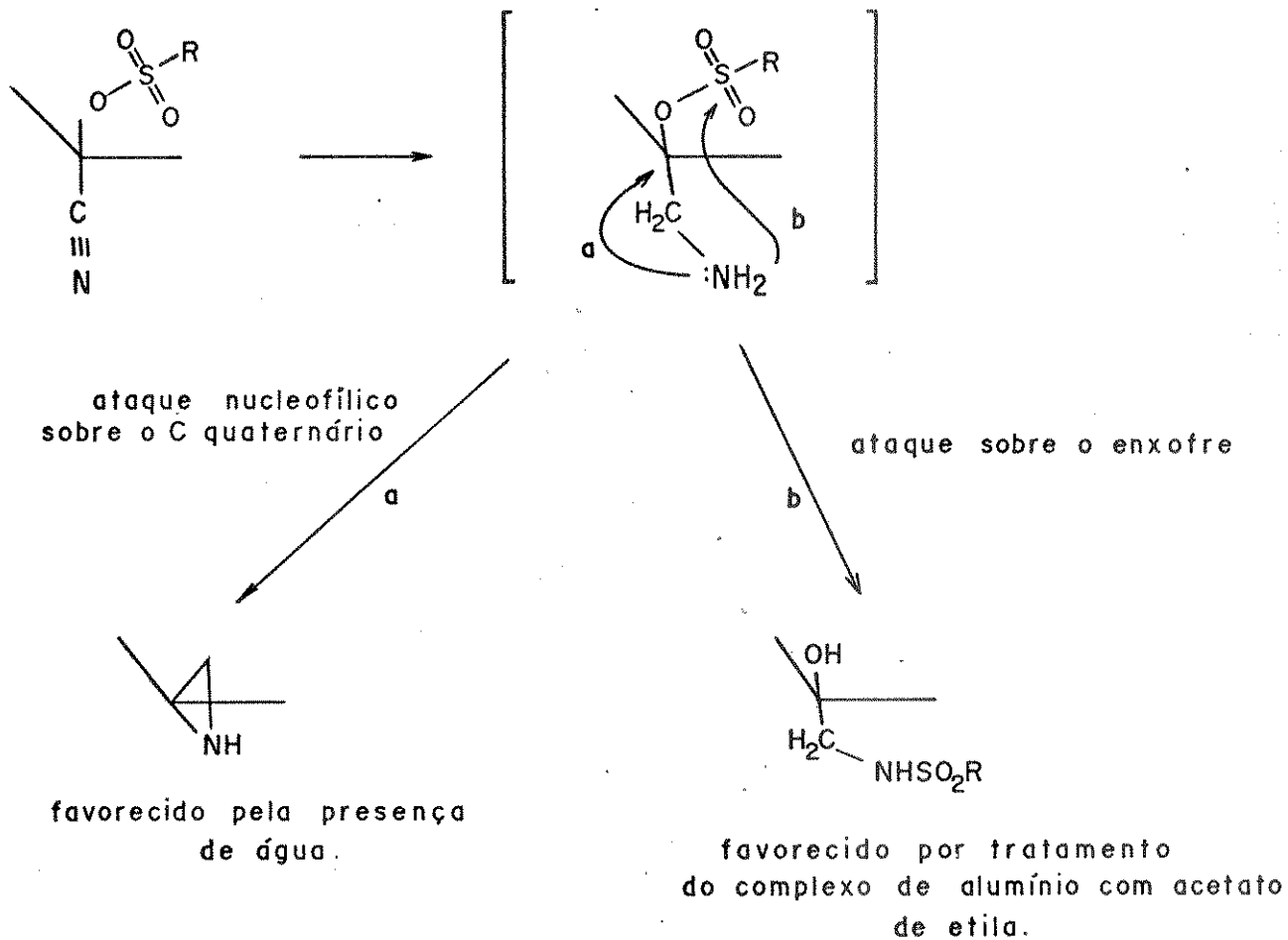
A partir de 33, e seguindo a metodologia utilizada por Bourgeois para a obtenção da ramificação Me-C-N^{35} , dois ésteres -

res sulfônicos foram preparados: o cianotosilato 34a (82% rend.) e o cianomesilato 34b (64% rend.) (Esquema 15). Ambos foram identificados com base em suas constantes físicas e espectroscópicas, e por comparações com as da literatura^{36b,37,42}. Os dados de RMN¹³C do derivado da série D-arabino 34b, juntamente com seu epímero da série D-ribo 32, serão discutidos no item 2.5, p. 29. Esses dois compostos foram testados na etapa seguinte a fim de verificarmos quais eram as melhores condições para a obtenção da aziridina 44 (Esquema 15).



A etapa chave de nossa preparação foi a redução do éster sulfônico com LiAlH_4 . Tanto 34a quanto 34b foram adicionados a frio a um excesso do redutor em éter etílico/tetraidrofurano e, após 1 hora sob agitação à temperatura ambiente o complexo foi hidrolisado com água, fornecendo dois produtos: a espiro-aziridina 44 e as sulfonamidas 45a e 45b, respectivamente.

Segundo Bourgeois³⁵, derivados tipo sulfonamidas estão sempre presentes no meio reacional, no entanto suas proporções frente à aziridina são geralmente dependentes das condições de hidrólise do complexo de alumínio formado (Esquema 16). O mecanismo desta reação parece envolver duas fases³⁵, a primeira sendo a redução do grupo nitrilo em grupo amino pelo LiAlH_4 . No momento da hidrólise do complexo de alumínio formado, o grupo amino pode reagir segundo duas vias: seja por um ataque tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ interno³⁰ com eliminação do anion sulfonato e formação de uma aziridina como 44 (via a-Esquema 16), seja por um ataque sobre o enxofre (via b-Esquema 16), resultando em uma sulfonamida como 45.



ESQUEMA 16

A separação de 44 de 45 foi efetuada por extração cuidadosa em meio levemente ácido. Desde que somente a aziridina 44 pode formar sais e portanto se solubilizar neste meio, ela pode ser isolada sem necessidade de métodos cromatográficos, os quais são muito inconvenientes para estes compostos. Pudemos constatar, como mostrado na tabela abaixo, que o rendimento global e a proporção entre os produtos obtidos foram fortemente dependentes da natureza do éster sulfônico utilizado como substrato.

TABELA 1 Reações 34a e 34b com LiAlH_4

 <u>34</u>	 <u>44</u>	 <u>45a</u>	 <u>45b</u>	Rdt total
<u>a</u> R = Ts	74 - 88%	3 - 14 %	-	88-91%
<u>b</u> R = Ms	30%	-	26%	56%

Para o caso específico desta reação de formação da aziridina, não encontramos na literatura nenhum comentário sobre diferenças de reatividade entre os grupos O-mesil e O-tosil, no entanto estas já foram observadas em outras reações tipo S_N2 com hidreto de lítio e alumínio em α -glucosídios^{1b}. Vários exemplos foram apresentados para os quais os derivados toluenossulfonatos reagiam por ruptura da ligação C-O (S_N2), enquanto os derivados metanossulfonatos reagiam exclusivamente por clivagem da ligação O-S⁴⁵. Este fato foi atribuído à menor eficiência de um O-mesil como grupo abandonador, assim como ao menor tamanho do grupo metil que favorece o ataque no S de um metanossulfonato⁴⁵.

Numa etapa posterior, a espiro -aziridina 44 foi hidrogenolizada em presença de níquel de Raney sob pressão de H_2 , conduzindo à amina 46 em 85% de rendimento (Esquema 17). A abertura do ciclo aziridínico se efetua seletivamente entre o nitrogênio e o metileno exocíclico^{35, 46}, e o composto pode ser caracterizado pelo aparecimento das bandas em 3400 e 1600 cm^{-1} no espectro de IV, devidas ao estiramento e deformação do grupo $-NH_2$, e pelo singlete em 1,43 ppm no espectro de RMN^1H (E- 10), devido à absorção dos prótons metílicos do grupo em C-3. Aqui novamente foi a análise do espectro de $RMN^{13}C$ de 46 (E- 11) que nos possibilitou a determinação correta da estereoquímica do carbono quaternário, confirmando a orientação axial do grupo amino em C-3³⁷. Esta será discutida no item 2.5, p. 29.

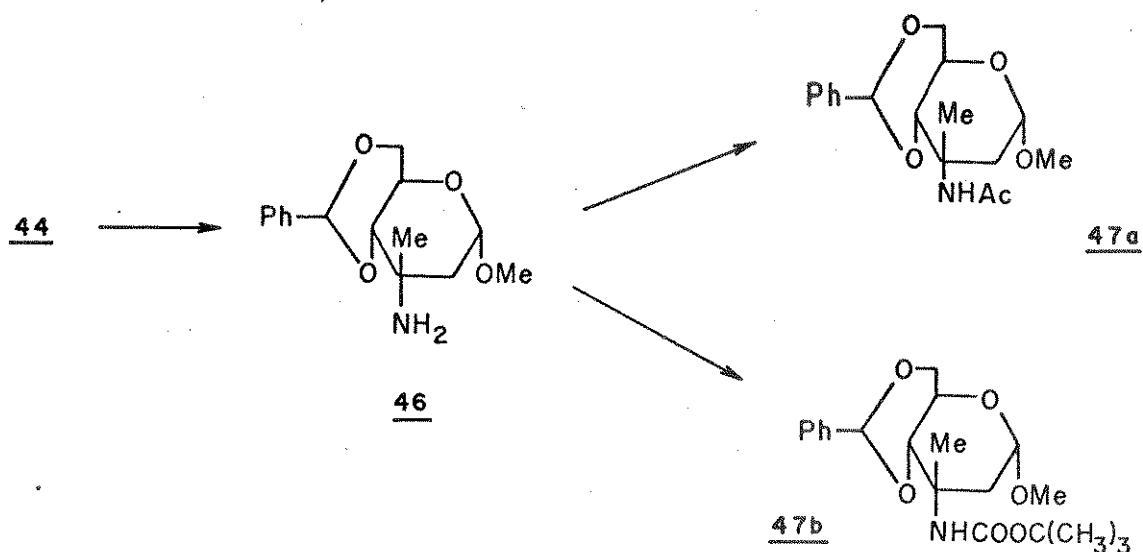
O grupo protetor escolhido para a função amina sobre o C-3 deve satisfazer duas exigências principais:

a) ser suficientemente estável e compatível com as etapas posteriores para a complementação das sínteses em questão, incluindo a inversão da configuração em C-4, e

b) ser eficientemente removível de modo a permitir a regeneração da amina livre em C-3 para posterior oxidação a nitrato, etapas que devem ser feitas no final das sínteses e sob condições suaves.

Dois derivados foram preparados a partir de 46: o acetamido 47a e o carbamato de t-butila 47b (Esquema 17). A N-acilação foi efetuada segundo métodos clássicos (anidrido acético/piridina, $0^\circ C \rightarrow t.a.$), fornecendo 47a em 89% de rendimento. Dentre vários procedimentos reportados para a t-butoxicarbonilação⁴⁷, aquele que utiliza como reagente dicarbonato de di-t-butila em meio básico⁵⁰ nos pareceu o mais adequado, tanto pelos bons rendimentos

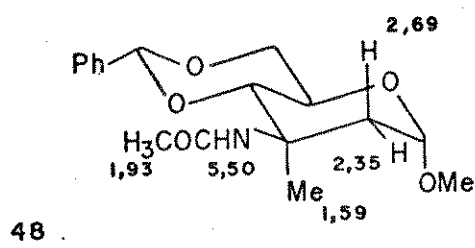
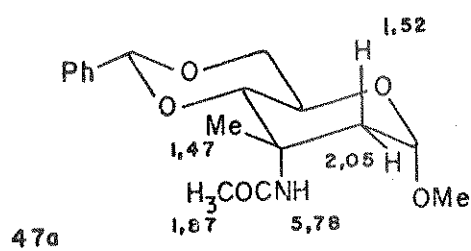
envolvidos quanto pela simplicidade do método. Assim, 47b foi obtido em 77,5% de rendimento.



ESQUEMA 17

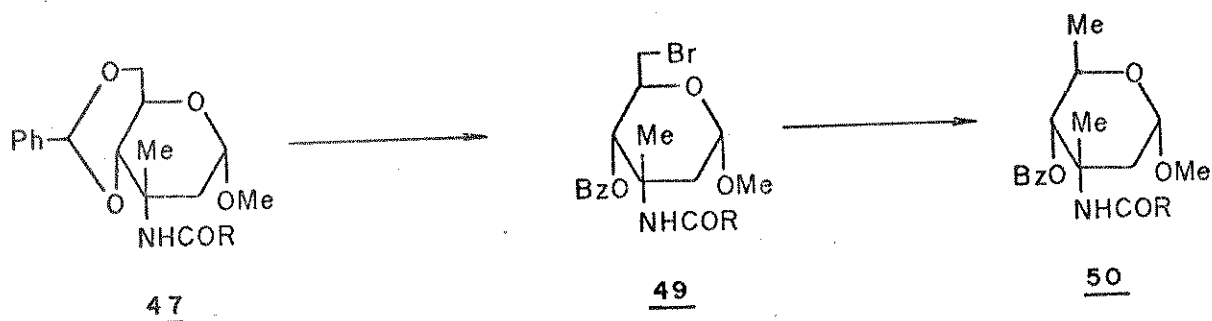
O grupamento BOC se mostra muito útil para a proteção de grupos amina, e tem sido extensivamente usado em sínteses de peptídios^{47, 48}. Em nosso caso ele parece ser conveniente pois é bastante estável sob uma variedade de condições, tais como condições básicas, de hidrogenólise e de redução com certos hidretos, e pode ser deslocado em meios ácidos sob condições suaves (CF₃COOH, HCl/HOAc, HF) ou em meios neutros não hidrolíticos (Me₃SiI)^{47,49}.

A caracterização desses dois compostos foi feita com base em seus dados espectroscópicos e, para 47a, também por comparação com os dados da literatura^{37a}. No espectro de RMN¹H de 47a (E-12), a proteção da função amina pode ser evidenciada pelo aparecimento de um singlete largo em 5,78 ppm, e de um outro singlete integrando para três prótons em 1,87 ppm, coerentes para os prótons NH e COCH₃, respectivamente, do grupo acetamido. Para 47b (E-13), verificamos o aparecimento de um singlete largo em 5,23 ppm e de um outro singlete integrando para nove prótons em 1,43 ppm, atribuídos aos prótons NH e C(CH₃)₃, respectivamente, do grupo carbamato de t-butila^{44c}. Comparando os valores de deslocamentos químicos de 47a com os descritos na literatura para seu epímero em C-3 48^{36b} pudemos ter uma comprovação adicional da estereoquímica desse centro.



A absorção dos prótons da metila terciária de **47a** em campo mais alto (1,47 ppm) é coerente para este grupo em equatorial⁵¹, no entanto as diferenças mais significativas estão nos prótons H-2, que sofrem influência direta da orientação dos substituintes em C-3. Este assunto será retomado no item 2.5, p. 29.

Para a abertura do ciclo 4,6-O-benzilidênico utilizamos o procedimento clássico descrito por Hanessian⁵²: reação de **47a** e **47b** com N-bromossuccinimida em uma suspensão de carbonato de bário forneceu os derivados 6-bromados **49a** (R=CH₃, 88% rendimento) e **49b** (R=O-t-Bu, 92% rendimento), respectivamente (Esquema 18). Este método nos possibilita a obtenção de intermediários bastante versáteis para sínteses com carboidratos⁵², uma vez que eles possuem as vantagens combinadas de um bom grupo abandonador em C-6, extremamente adequado aos nossos objetivos já que necessitamos de um derivado desoxigenado nesta posição, e de uma função hidroxila seletivamente bloqueada em C-4.



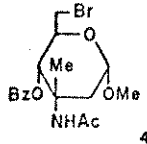
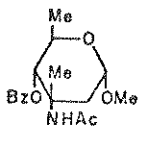
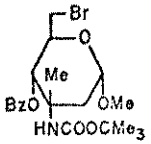
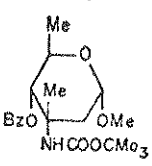
derivados	<u>a</u>	R = CH ₃
	<u>b</u>	R = OC(CH ₃) ₃

ESQUEMA 18

A abertura do ciclo 1,3-dioxano de 47a e 47b e a obtenção dos produtos 4-O-benzoil-6-bromo 49a e 49b foi caracterizada pela análise dos dados espectroscópicos desses últimos. Assim, nos espectros de IV (E- 14 -49b) observamos uma banda adicional em $1720-1725\text{ cm}^{-1}$, condizente com a absorção da carbonila de um grupo éster, enquanto que nos espectros de RMN^1H (E- 15 -49b) verificamos o desaparecimento do sinal atribuído ao próton H-7, a desproteção do H-4 em aproximadamente 1,5 ppm e a proteção dos prótons em C-6. A presença do átomo de bromo em 49b foi ainda confirmada pelos picos em $m/z + 2$ no espectro de massa, com aproximadamente igual intensidade que m/z , devidos ao isótopo ^{81}Br .

Para a hidrogenólise de 49a e 49b utilizamos como catalizador paládio sobre carbono 10%. Os melhores resultados foram obtidos quando a reação foi conduzida com trietilamina e metanol como solvente, como pode ser verificado pela tabela 2.

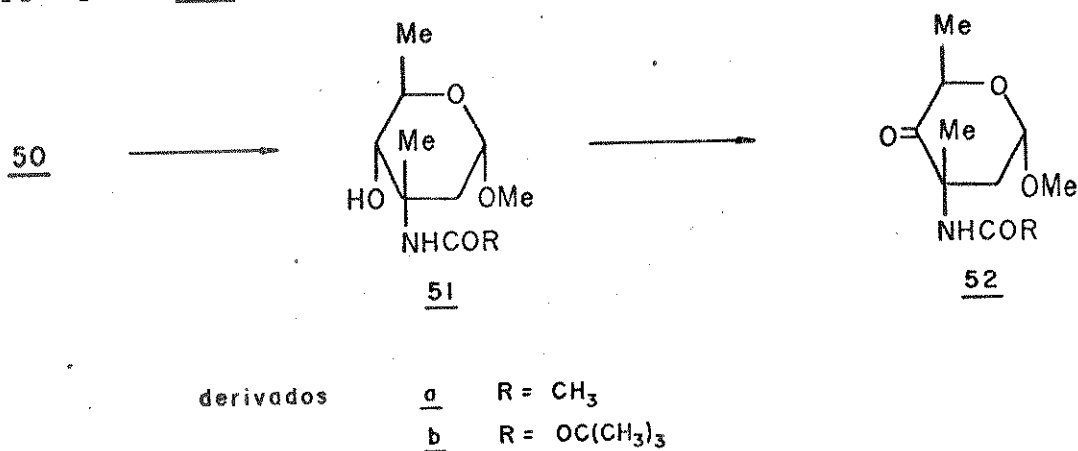
TABELA 2 Reações hidrogenólise 49a e 49b

Condições reação Composto partida	Pd/c, BaCO_3 , AcOEt H_2 , 1 atm/20h	Pd/C, BaCO_3 , AcOEt-MeOH H_2 , 1 atm/24h ³⁹	Pd/C, Et_3N , AcOEt-MeOH H_2 , 1 atm/72h	Pd/C, Et_3N , MeOH H_2 , 1 atm
 <u>49a</u>	—	—	—	24 h reação  <u>50a</u> (73%)
 <u>49b</u>	Recupera-se composto de partida	Mistura composto de partida + prod. secundários 4% rend. <u>50b</u>	Reação muito lenta Recupera-se composto partida 36% rend. <u>50b</u>	12 h reação  <u>50b</u> (94%)

O desaparecimento dos multipletos centrados em 3,39 e 3,44 ppm, atribuídos aos prótons H-6 e H-6' de 49a e 49b, respectivamente, e o aparecimento de um dubleto em 1,17 ppm ($J=6\text{Hz}$) nos espectros de RMN^1H de 50a e 50b (E- 17) caracterizaram a hidrogenólise dos derivados 6-bromados com consequente formação dos produtos com um grupo metila em C-5.

Estes foram submetidos a uma reação de O-desbenzoilação clássica com solução de metanolato de sódio, resultando nos

respectivos carboidratos livres em C-4: 3-acetamido-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil- α -D-ribopiranosídeo de metila 51a (96% rendimento) e 3-t-butoxicarbonilamino-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil- α -D-ribopiranosídeo de metila 51b (99% rendimento) (Esquema 19). Os produtos foram caracterizados pela análise de seus espectros de IV, RMN¹H (E- 19 e 20) e de massa (51b). Embora não tenhamos feito estudos de RMN¹H variando solvente, temperatura ou concentração das soluções, podemos propor pontes de hidrogênio para as hidroxilas em C-4, que aparecem como dubletos ($J = 6\text{Hz}$) em campo baixo: 5,96 ppm para 51a e 5,42 ppm para 51b.

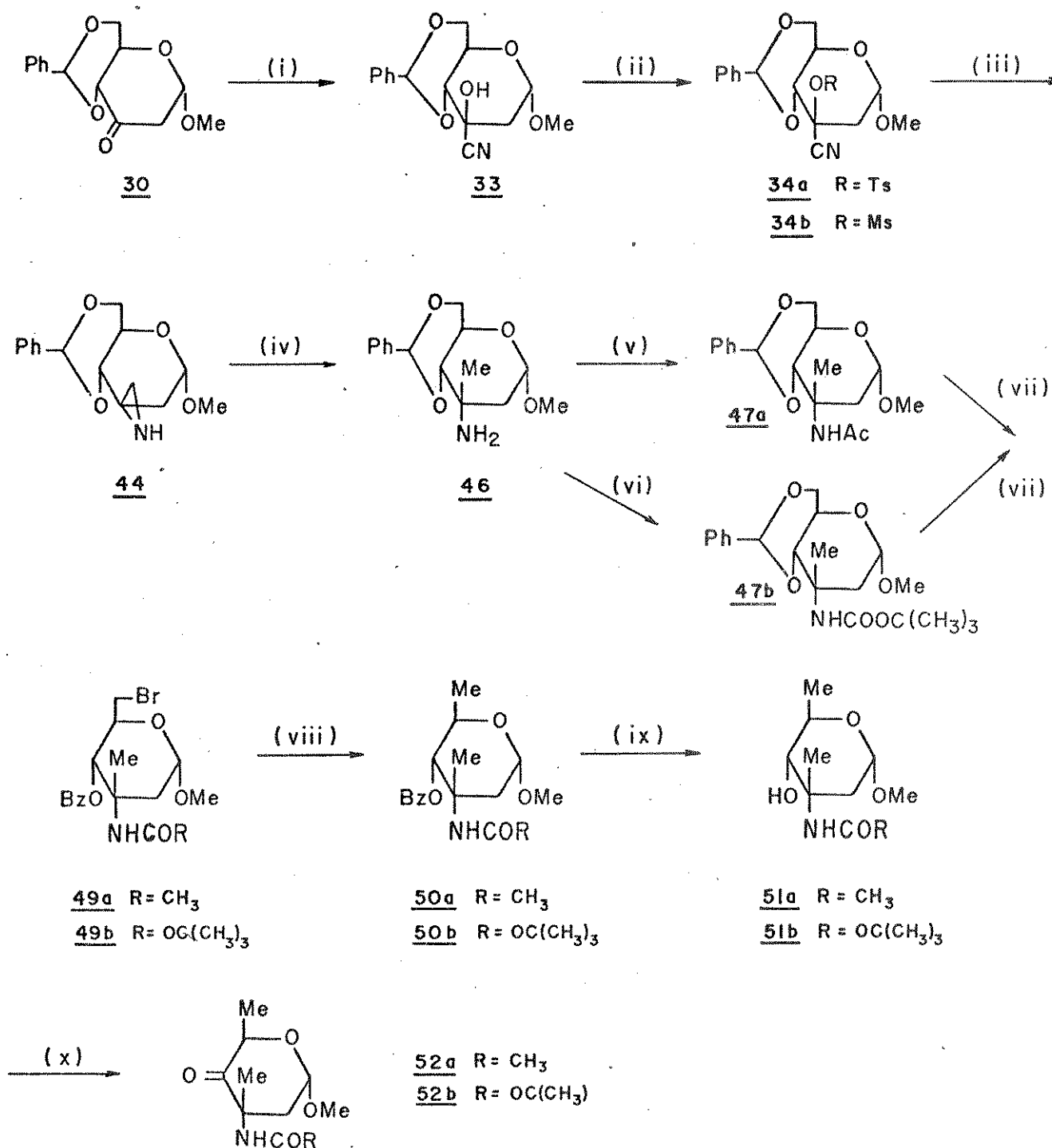


ESQUEMA 19

A oxidação de derivados carboidratos com tetróxido de rutênio é um método clássico para converter glicosídeos em glicopiranosiduloses sob condições suaves^{53a}, no entanto com nossos compostos devemos considerar que existe a possibilidade de reações laterais a nível da função nitrogenada^{53b}, o que pode afetar sobre maneira o rendimento. Reações de oxidação da hidroxila em C-4 com tetróxido de rutênio, clorocromato de piridínio^{54a} e clorocromato de piridínio adsorvido em alumina^{54b} foram testadas, e os melhores resultados foram obtidos com clorocromato de piridínio (solução benzênica sob refluxo). As 4-uloses 3-acetamido-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil- α -D-eritropiranosid-4-ulose de metila 52a e 3-t-butoxicarbonilamino-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil- α -D-eritropiranosid-4-ulose de metila 52b foram isoladas em 75% e 83% de rendimento, respectivamente, e caracterizadas por seus dados espectroscópicos de IV e RMN¹H. Nos espectros de RMN¹H (E- 21 e 23), as diferenças mais significativas em relação aos álcoois de partida são nos deslocamentos químicos do H-5 ($\Delta\delta \sim 0,75$), do NH ($\Delta\delta \sim -1$) e dos prótons em C-2. Estes últimos refletem os efeitos de desproteção anisotrópicas criados pela

circulação de elétrons π na carbonila em C-4 ($\Delta\delta$ H-2a $\sim$ 0,5) e nos grupos acetamido e carbamato em C-3 ($\Delta\delta$ H-2e $\sim$ 0,8).

Apresentamos a seguir um esquema geral onde estão incluídas todas as etapas descritas neste ítem para a preparação do intermediário-chave 52 (Esquema 20).



Reagentes: (i) KCN, NaHCO₃, H₂O/CH₂Cl₂, t.a.; (ii) RSO₂Cl, pir., 0° $\rightarrow$ t.a.; (iii) LiAlH₄, éter/THF, 0° $\rightarrow$ t.a., depois H₂O; (iv) Ni Raney, H₂, AcOEt, 2,5 atm; (v) Ac₂O, pir., 0° $\rightarrow$ t.a.; (vi) [(CH₃)₃COCO]₂O, Et₃N, dioxano/H₂O, 0° $\rightarrow$ t.a.; (vii) NBS, BaCO₃, CCl₄, refluxo; (viii) Pd/C, Et₃N, H₂, MeOH, 1 atm; (ix) MeONa, MeOH 0,4%, t.a.; (x) CCP, benzeno, refluxo.

ESQUEMA 20

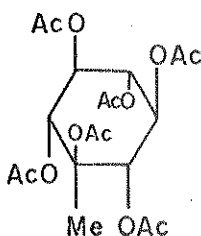
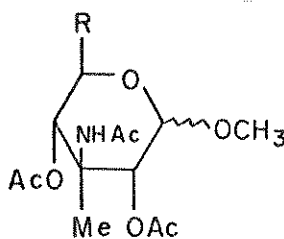
A partir de 51 e de 52 alguns caminhos foram testados para a inversão da configuração em C-4, e estes serão discutidos separadamente, de acordo com a molécula-alvo em questão, nos itens 2.6 e 2.7. Antes disso, apresentamos no próximo item uma discussão sobre métodos para a determinação da estereoquímica dos centros quaternários nos compostos estudados.

2.5 - Determinação da orientação de substituintes em carbonos quaternários.

A determinação da orientação de substituintes atados a um carbono quaternário é um problema normalmente difícil de resolver.

No caso de açúcares, um dos métodos amplamente utilizados para este fim ainda é o de transformações químicas^{23, 27, 35, 36}, em especial quando existe a possibilidade de formação de ciclos através de reações com grupos funcionais vizinhos, de estereoquímica conhecida⁵⁵.

No que concerne à utilização de dados espectroscópicos, o método de RMN¹H possui aplicação bastante restrita. Entre 1967 - 1972, Lichtenthaler e colaboradores^{27a, 56} apresentaram um estudo empírico baseado nos deslocamentos químicos dos prótons metílicos de grupos acetóxi ou acetamido atados ao centro quaternário em derivados do tipo 53 e 54.

5354

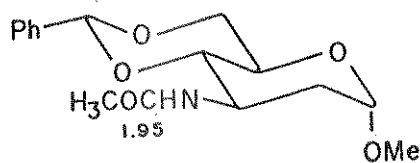
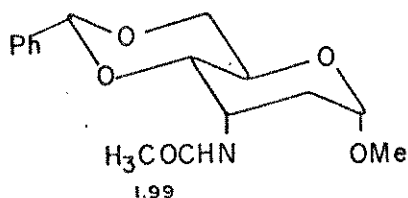
Segundo os autores^{27a, 56}, esses sinais se situam em faixas bem definidas, que dependem essencialmente da orientação equatorial ou axial dos grupos acetamido ou acetóxi terciários no anel piranosídico, e aparecem sempre a campo mais baixo (0,1 ppm) que os correspondentes picos em compostos análogos não ramificados. Embora este método tenha apresentado resultados satisfatórios quando aplicado a compostos semelhantes aos citados, experiências recentes têm revelado muitas falhas em seu uso^{27b, 43b}, especialmen-

te quando se mudam as substituições nos carbonos vizinhos ao centro de ramificação^(*).

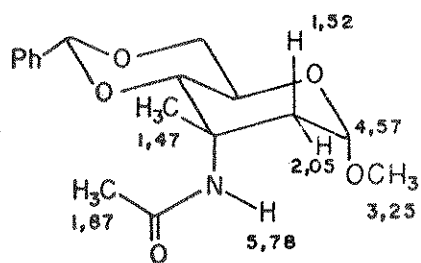
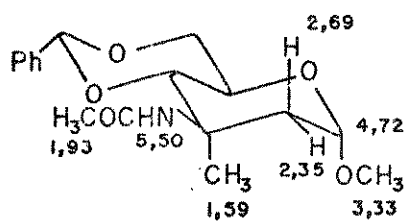
Para os compostos de nossa sequência de reações, a utilização dos outros dados de RMN^1H para a designação da estereoquímica em C-3 parece particularmente atrativa, em especial devido ao fato de termos em todos os casos um grupo metileno (H-2) vizinho ao ponto de ramificação. Esses prótons, além de serem mais facilmente atribuídos nos espectros, sofrem influência direta da orientação dos substituintes em C-3, podendo fornecer importantes informações especialmente quando um desses substituintes apresenta um efeito de anisotropia diamagnética⁵⁷ pronunciado. Este é o caso com os derivados 47a $\rightarrow$ 52a e 47b $\rightarrow$ 52b, onde temos as ramificações $\text{C}(\text{CH}_3)\text{NHAc}$ e $\text{C}(\text{CH}_3)\text{NHBOC}$, respectivamente.

Comparando nossos dados de RMN^1H na série de compostos 47a $\rightarrow$ 51a com os dos respectivos epímeros 48, 55, 55' e 56 (dados da literatura^{36b}), as variações de δ sobre os prótons H-2 são evidentes. Observamos que para cada par de compostos (47a/48, 49a/55, 50a/55' e 51a/56), os sinais tanto de H-2a quanto de H-2e aparecem em campo mais baixo quando o grupo acetamido em C-3 está orientado equatorialmente.

(*) Apenas a título de exemplificação, numa tentativa de empregarmos este método para a diferenciação entre os compostos 47a e 48, comparamos os valores δ_{NHCOCH_3} (1,87 e 1,93, respectivamente) com os valores correspondentes nos compostos não ramificados⁴⁰,

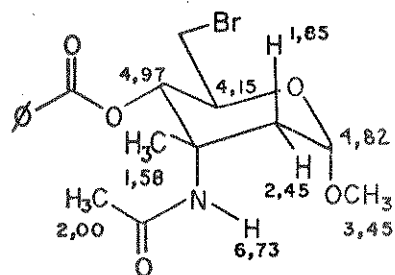
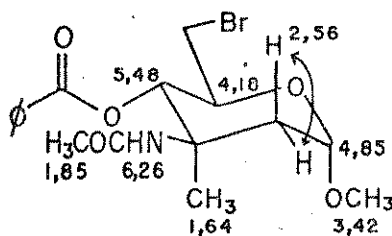


e verificamos uma total impossibilidade de chegarmos à conclusões a respeito da estereoquímica do centro quaternário com base nas proposições de Lichtenthaler.

47a48 $\Delta\delta$ (ppm) $\Delta\delta$ (47a $\rightarrow$ 48)

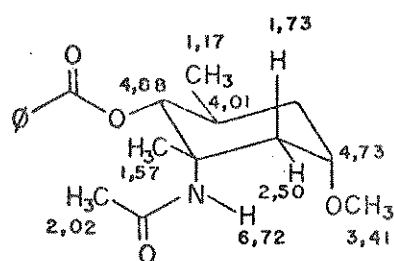
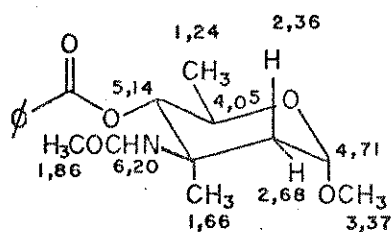
H-2a: 1,17

H-2e: 0,30

49a55 $\Delta\delta$ (49a $\rightarrow$ 55)

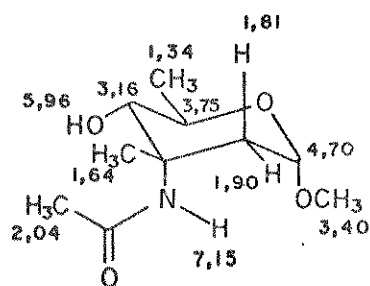
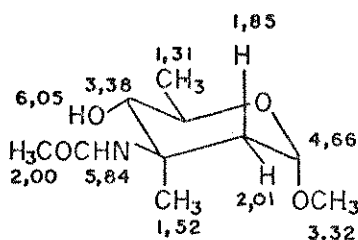
H-2a: 0,71

H-2e: 0,11

50a55' $\Delta\delta$ (50a $\rightarrow$ 55')

H-2a: 0,63

H-2e: 0,18

51a56 $\Delta\delta$ (51a $\rightarrow$ 56)

H-2a: 0,04

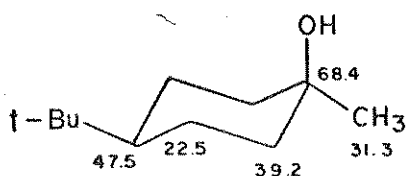
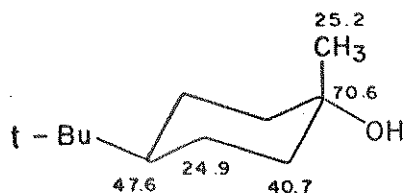
H-2e: 0,11

No entanto, para qualquer conclusão a respeito, uma série de fatores devem ser considerados, entre eles: a) a orientação do grupo metil no centro quaternário (em cicloexanos, a mudança de orientação de um substituinte metil de axial para equatorial induz uma proteção de cerca de 0,5 ppm no H axial do carbono em β e uma desproteção de cerca de 0,2 ppm no H equatorial desse mesmo carbono^{57d}); b) os possíveis rotâmeros do grupo acetamido, que dependem, entre outras coisas, das pontes de hidrogênio que podem ocorrer com os substituintes em C-1 e C-4; c) as relações 1,3-sin ou 1,3-anti dos prótons H-2 com o grupo carbonila, e d) englobando esses fatores, os efeitos de anisotropia diamagnética do grupo acetamido^{57a-c}.

Esses estudos, em fase de andamento, provavelmente permitirão conclusões quanto aos derivados citados, no entanto não poderão ser generalizados.

Até o momento, o método espectroscópico que parece o mais indicado para fornecer informações acerca da configuração de centros quaternários em açúcares é o de RMN¹³C. Tem sido demonstrado que esta análise pode ser aplicável a vários tipos de sistemas^{37, 43}, e por isso foi por nós utilizada.

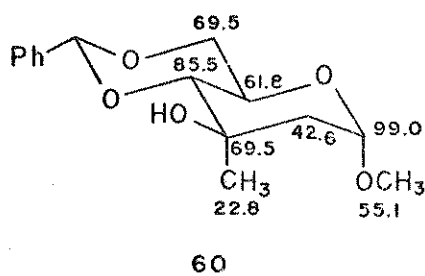
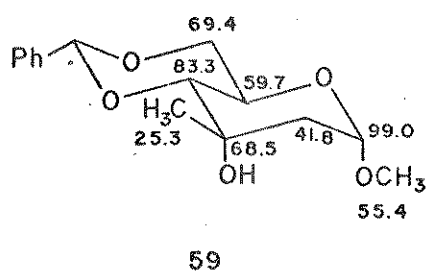
A fim de abordarmos este problema, utilizaremos como modelos alguns compostos estudados por Gero^{43a} e Thang³⁷. Analisando os dados de RMN¹³C para os dois cicloexanos epiméricos em C-1 57 e 58, Gero e colaboradores^{43a} constatarem algumas diferenças significativas, especificadas a seguir. Em primeiro lugar, o sinal para a metila equatorial em C-1 de 57 aparece a campo mais baixo que o da correspondente metila axial em 58 por cerca de 6 ppm.

5758

Por outro lado, a principal diferença sobre os deslocamentos químicos dos carbonos do ciclo está em C-3 e C-5, que aparecem a campo mais alto em 57 ($\Delta\delta \sim 2,5$), indicando que as interações do tipo γ -gauche C-3/OH e C-5/OH são superiores (em termos de proteção) às interações do tipo γ -gauche C-3/CH₃ e C-5/CH₃.

neste tipo de arranjo.

Efeitos semelhantes foram verificados por Thang e colaboradores³⁷ com os carboidratos epiméricos em C-3 59 e 60. Neste caso, como com qualquer composto polissubstituído, as demais interações existentes entre esses "carbonos-diagnóstico" (*) (no caso, 3-CH₃ e C-5) e os outros substituintes do anel (por exemplo, outras interações do tipo γ -gauche⁴³ - efeito de proteção) alteram os $\Delta\delta$ observados entre os epímeros, no entanto ainda permitem a diferenciação. Outras publicações sobre atribuição da estereoquímica em centros quaternários com base em dados de RMN¹³C confirmam plenamente estas constatações^{43b, 191}, e também reiteram que elas não são exclusivas à ramificações C(OH)CH₃, mas são perfeitamente aplicáveis à vários outros tipos C(heteroátomo) alquil.



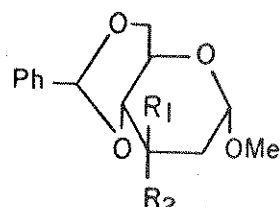
Adicionalmente, foi verificado, com base tanto nos cicloexanos quanto nos carboidratos estudados^{37,43}, que os efeitos de desproteção α e β exercidos pelos substituintes do centro quaternário são mais pronunciados quando o heteroátomo se encontra em posição equatorial.

A tabela 3 mostra os deslocamentos químicos dos compostos por nós estudados, assim como os do composto 23³⁷, utilizado para comparações com 46.

(*) Carbono do grupo alquila ligado ao centro quaternário e aqueles envolvidos em interações γ -gauche com os substituintes desse centro.

TABELA 3 Deslocamentos químicos em RMN¹³C de compostos epiméricos em C-3

	<u>33</u> (E-03)	<u>32</u> (E-06)	<u>34b</u> (E-09)	<u>46</u> (E-11)	<u>23</u> ³⁷
C-1	97,4	96,3	96,7	98,8	98,9
C-2	40,1	38,5	40,8	41,6	43,4
C-3	66,9	73,3	76,0	49,2	49,9
C-4	82,4	79,6	79,8	84,0	86,6
C-5	61,0	58,4	61,3	59,3	61,2
C-6	68,5	68,8	68,3	69,2	69,5
C-7	102,4	102,2	101,6	101,4	101,9
3-CH ₃	-	-	-	27,9	22,9
CN	118,3	115,0	113,7	-	-
OSO ₂ CH ₃	-	40,0	40,2	-	-
OCH ₃	55,2	55,7	55,3	55,0	55,0



<u>31</u>	R ₁ = CN, R ₂ = OH
<u>33</u>	R ₁ = OH, R ₂ = CN
<u>32</u>	R ₁ = CN, R ₂ = OMs
<u>34b</u>	R ₁ = OMs, R ₂ = CN
<u>46</u>	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = NH ₂
<u>23</u>	R ₁ = NH ₂ , R ₂ = CH ₃

Obs: Os sinais dos carbonos aromáticos aparecem em:

2 x 125,9 ± 0,5; 2 x 127,8 ± 0,5; 129,1 ± 0,4; 136,4 ± 1,2.

Como citado anteriormente, a instabilidade da cianoidrina cinética 31, obtida juntamente com a cianoidrina termodinâmica 33 na primeira etapa dessa síntese, não nos permitiu o registro de seu espectro de RMN¹³C, portanto esse par de epímeros será discutido apenas na forma de seus derivados cianomesilatos 32 e 34b.

Quando o carbono quaternário é substituído por um grupo alquila e por um grupo hidroxila ou amina, a determinação da estereoquímica desse carbono é grandemente facilitada. Assim, a partir dos compostos modelo 59, 60 e 23, podemos facilmente determinar a estrutura do derivado 46 com base no deslocamento químico do carbono do grupo metila em C-3. O valor de 27,9 ppm para 3-CH₃ em 46, aliado à maior proteção dos carbonos do ciclo piranosídico (relativamente à 23), estão em perfeito acordo com uma orientação

axial para a amina no centro quaternário. Ao compararmos 59 e 60 com 46 e 23, respectivamente, verificamos que a mudança no heteroátomo em C-3 ($\text{OH} \rightarrow \text{NH}_2$) praticamente não altera os valores dos deslocamentos químicos em C-1, C-2, C-4 e C-5, o que indica que os efeitos β e γ provocados por esses dois grupos são sensivelmente semelhantes.

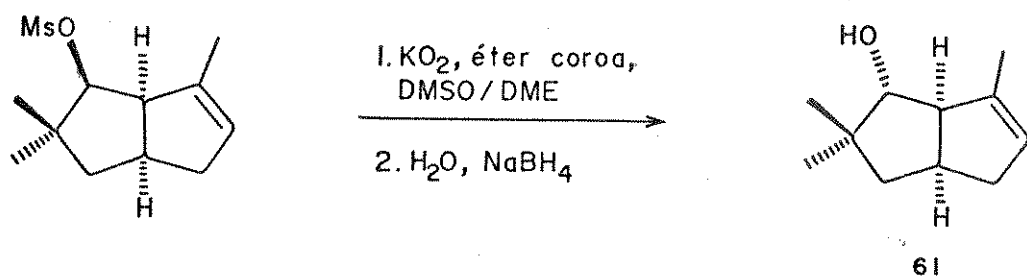
No caso dos cianomesilatos 32 e 34b, que não apresentam substituintes alquila atado ao centro quaternário, o problema é mais delicado. Sua diferenciação não pode ser efetuada sem ambiguidades com base no deslocamento químico do carbono do grupo nitrila ($\Delta\delta$ 1,3) (*). No entanto, observamos, como para os outros compostos, uma diferença mais acentuada no valor de δ para o carbono C-5 dos dois epímeros (58,4 ppm para 32 vs 61,3 ppm para 34b, portanto $\Delta\delta$ 2,9). De acordo com o que vimos anteriormente, e pelos dados da literatura para sistemas cicloexânicos monossustituídos ^{191a} (efeito de proteção γ -gauche de um substituinte -OTs: - 6,66 ppm; efeito de proteção γ -gauche de um substituinte -CN: - 5,11 ppm), é razoável considerarmos que a interação γ -gauche C-5/OMs deve provocar uma maior proteção no C-5 que a interação γ -gauche C-5/CN. Além disso, ao examinarmos os deslocamentos químicos dos carbonos C-2, C-3 e C-4, notamos que eles aparecem a campo mais alto em 32 que em 34b. Todo esse conjunto de dados nos permite deduzir a orientação dos substituintes em C-3 desses compostos, como sendo grupo -OMs axial e nitrila equatorial para 32, e o inverso para 34b.

2.6 - Métodos propostos para a obtenção da D-rubranitrose 3.

Como citado anteriormente, a inversão da configuração em C-4 foi proposta por dois caminhos: diretamente através de uma reação tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ em C-4, e indiretamente através de reações sucessivas de oxidação e redução, os quais estão representados respectivamente por a e b no esquema 14.

(*) É conhecido que quando temos um substituinte ligado a um anel cicloexânico por um carbono não portador de hidrogênio (C sp^2 , sp ou sp^3 quaternário), o deslocamento químico deste carbono não serve para indicar a orientação do substituinte^{43, 191a}.

Está bem documentada na literatura a extrema dificuldade encontrada em reações tipo S_N2 sobre ésteres sulfônicos em posições neopentílicas. No entanto, numa publicação recente sobre a síntese da dl-coriolina A⁵⁸ foram apresentados excelentes resultados neste tipo de reação usando superóxido de potássio, um reagente que apresenta o oxigênio ($O_2^{\cdot-}$) como um poderoso nucleófilo⁵⁹.

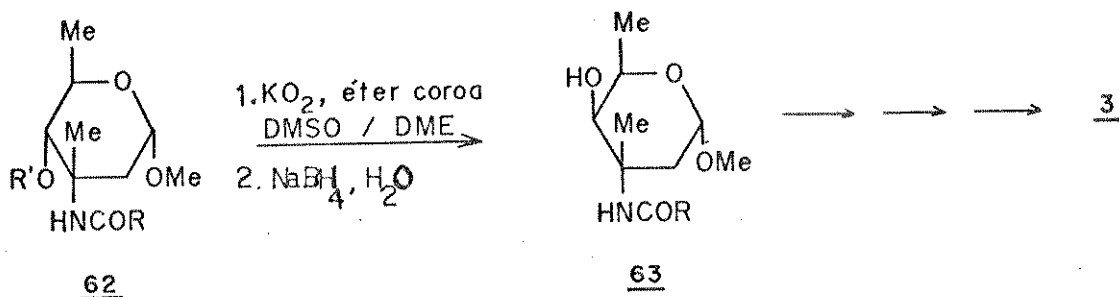


ESQUEMA 21

O íon superóxido é um ânion radical proveniente da adição de um elétron ao oxigênio molecular, e acredita-se que sua existência seja amplamente difundida na natureza, ainda que de maneira bastante transitória^{59b}.

Embora existam exemplos de que $O_2^{\cdot-}$ pode atuar como nucleófilo, base, radical ou reagente de transferência de elétrons^{59e}, tem sido demonstrado que em solventes dipolares apróticos o comportamento nucleofílico pode predominar⁵⁹, ocorrendo neste caso completa inversão de configuração, em um mecanismo típico de inversão S_N2 de Walden. As dificuldades anteriormente verificadas quanto à solubilidade problemática do KO_2 em solventes apróticos foram sobrepujadas pelo uso de dimetilssulfóxido/dimetoxietano e quantidades estequiométricas de éter coroa^{59a}.

Assim, como mostrado pelo caminho a no esquema re-trossintético 14, nossa proposição seria a seguinte:



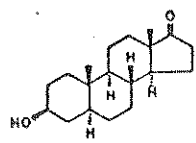
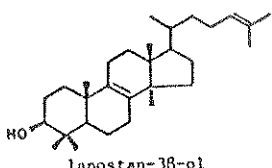
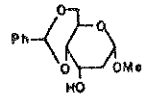
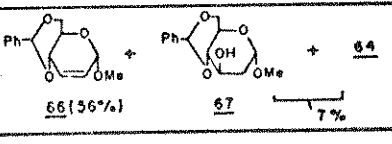
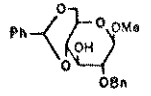
ESQUEMA 22

onde $OR' = \text{éster sulfônico como mesilato, tosilato ou, na melhor das hipóteses, triflato (trifluormetanossulfonato), um grupo abandonador remarcadamente reativo para reações } S_N2, \text{ que tem sido muito usado na química dos açúcares, principalmente na posição C-2}^{60}.$

Aqui vale salientar que na única referência encontrada na literatura sobre a utilização do superóxido de potássio em carboidratos, especificamente com carboidratos acíclicos em tentativas de reação de S_N2^{61} , a reação de eliminação foi altamente competitiva, sendo que os produtos insaturados foram mesmo predominantes em alguns casos. Deste modo, antes de nos lançarmos em reações sobre o composto 51, já bastante elaborado, iniciamos por testes sobre ésteres sulfônicos de modelos, não necessariamente em posições neopentílicas, mas que nos permitissem o desenvolvimento da técnica, assim como uma avaliação do comportamento deste poderoso reagente.

Na tabela 4 apresentamos os derivados preparados para os ensaios, assim como os resultados obtidos. Em todos os casos as condições de reação foram 5 eq. KO_2 , 5 eq. 6-éter dibenzo-18-coroa em dimetilssulfóxido/dimetoxietano, seguido da adição de excesso de água e $NaBH_4$.

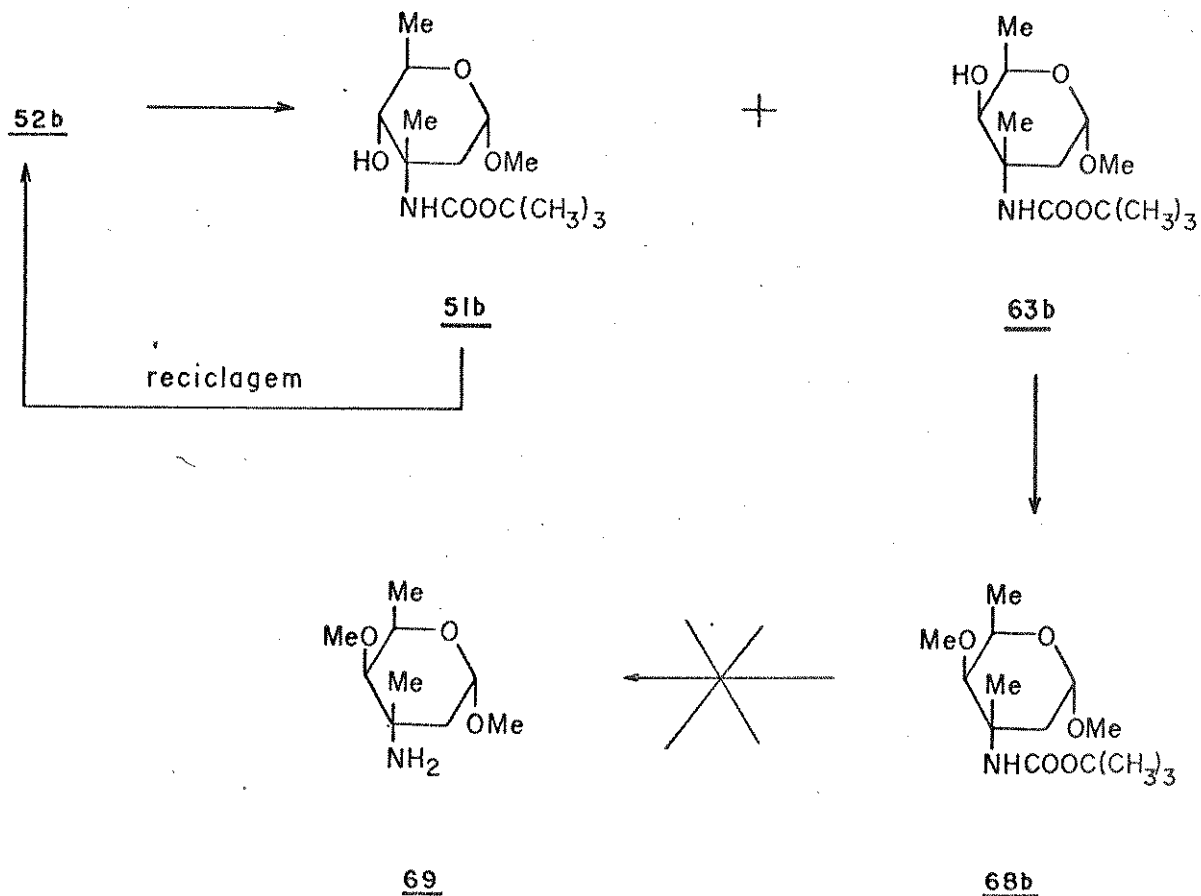
TABELA 4 Reação com KO_2 sob compostos - modelo

Álcool de Partida	Ésteres sulfônicos	Resultados
 5α-androstan-3β-ol-17-ona	3β-O-trifil (75% rend.)	decomposição no meio reacional
	3β-O-tosil (97% rend.)	produtos menos polares prioritários
 lanostan-3β-ol	3β-O-trifil (28% rend.)	decomposição no meio reacional
	3β-O-tosil (64% rend.)	4 dias de reação - grande quantidade de mat. partida + produtos secundários
 4,6-O-benzilideno-2-desoxy-α-D-ribofuranosídeo de metila	3-O-trifil (decomposição)	 66 (56%) 67 (7%)
	3-O-tosil <u>65</u> (74% rend.)	
 2-O-benzil-4,6-O-benzilideno-β-D-glucopiranosídeo de metila	3-O-tosil (25% rend.)	3 dias de reação - 50% de material de partida + 4% do álcool de part. (hidrólise)
	3-O-mesil (95% rend.)	

Esses resultados não nos motivaram a utilizar a reação com o superóxido de potássio sobre um éster sulfônico do composto 51, mesmo porque o único derivado deste tipo obtido com 51 foi o éster trifluormetanossulfônico quando o grupo protetor da função amina em C-3 era um acetato (isto é, quando trabalhamos com 51a).

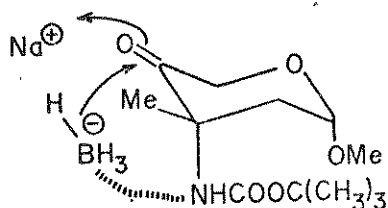
Assim optamos pela segunda via (b- esquema 14) citada para a inversão da configuração em C-4. Em primeiras tentativas pensamos em trabalhar apenas com os derivados t-butoxicarbonilamino 52b, visando deste modo evitar a utilização de métodos drásticos como aqueles normalmente empregados para a hidrólise de uma acetamida^{23b,c,36,47}.

A redução da 4-ulose 52b foi conduzida sob condições bastante suaves com NaBH_4 em metanol (1h à 0°C), seguida de tratamento com resina Amberlite MB-3. Foram obtidos dois álcoois epiméricos em C-4, 51b e 63b, isolados após separação cromatográfica em 23% e 73% de rendimento, respectivamente. Como indicado no esquema 23, o rendimento do álcool axial 63b pode ser aumentado por reciclagens sucessivas do álcool equatorial 51b.



ESQUEMA 23

A grande estereosseletividade verificada nesta redução pode ser interpretada em termos de uma participação do átomo de nitrogênio do grupo t-butoxicarbonilamino. Este, se envolvido na formação de um complexo com o átomo de boro, pode "dirigir" o ataque do hidreto à carbonila, conforme mostrado na figura abaixo, resultando num produto majoritário no qual a função nitrogenada e a hidroxila se encontram em relação trans.



A formação de complexos deste tipo, com posterior transferência de hidreto intramolecular, tem sido sugerida por vários autores em estudos da estereoquímica de reduções de sistemas carbonílicos cíclicos contendo substituintes polares em posição α ou β ⁶².

O espectro de IV de 63b (E- 25) mostra o desaparecimento da banda de carbonila em 1730 cm^{-1} (4-ulose), e o aparecimento da banda larga de hidroxila em 3480 cm^{-1} , sendo que a estereoquímica deste grupo foi determinada com base nos dados de RMN¹H (E- 26) e por comparação com aqueles do derivado 4-OH equatorial 51b (E- 20). Enquanto para 51b tínhamos um duplo dubleto em 3,16 ppm para H-4 ($J_{4a,5a} = 10\text{ Hz}$, $J_{4a,OH} = 6\text{ Hz}$), para 63b observamos um dubleto largo para esse mesmo próton ($J_{4e,5a} = 2\text{ Hz}$, $J_{4e,OH} = 6\text{ Hz}$) em campo mais baixo (3,83 ppm), juntamente com uma pequena desproteção do próton axial em H-2 ($\Delta\delta = 0,09$), evidenciando assim a orientação axial do 4-OH.

Já com a função em C-4 com estereoquímica correta, 63b foi submetido à uma reação de O-alquilação com hidreto de sódio e iodeto de metila em N,N-dimetilformamida, isolando-se o composto 4-O-metil 68b em 77% de rendimento. Este foi caracterizado por seus dados espectroscópicos de IV (E- 27) e RMN¹H (E- 28).

Como já citado no item 2.4, a desproteção de um carbamato de t-butila tem sido efetuada em meio ácido (CF_3COOH , HF) sob condições suaves^{47,48}, ou em meio não hidrolítico com o reagente iodeto de trimetilsilano^{47, 49}. Desde que um 2-desoxiaçúcar a-

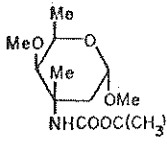
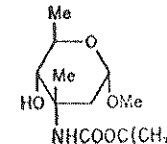
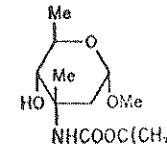
presenta, relativamente aos demais açúcares substituídos nesta posição, uma maior tendência em sofrer hidrólise do -OMe anomérico quando em meio ácido⁶³, decidimos utilizar primeiramente o iodeto de trimetilsilano com 68b, numa reação descrita como rápida sob condições neutras (1,2 eq. $\text{Me}_3\text{SiI}/\text{CHCl}_3$ anidro sob atmosfera de nitrogênio e à temperatura ambiente)⁶⁴. Após 15 min., verificamos que todo material de partida tinha reagido, resultando em um grande número de produtos. Apenas dois majoritários, diferentes de 69 puderam ser isolados, mas em quantidades insuficientes para completa identificação. Vale ressaltar que os espectros de RMN^1H desses produtos, apesar de não conclusivos, nos permitiram constatar alterações a nível dos prótons do centro anomérico.

É conhecido o fato que piranoses penta-acetiladas em reação com iodeto de trimetilsilano fornecem o iodeto de glicosila em altos rendimentos⁶⁵. Os metil glicosídeos são mais resistentes, mas o procedimento pode ser particularmente útil quando se trata de um açúcar 2-desoxi⁶⁵. Olah e Narang, em uma publicação recente, evidenciaram a versatilidade desse reagente e suas inúmeras aplicações sintéticas como um reagente duro-mole^{49c}. Iodeto de trimetilsilano contém silício como um ácido duro e iodeto como uma base mole. Ele pode, portanto, reagir com compostos orgânicos contendo oxigênio (uma base dura) formando uma forte ligação silício-oxigênio. O iodo pode então atuar como um nucleófilo forte em uma etapa subsequente de deslocamento, resultando na ruptura da ligação carbono-oxigênio.

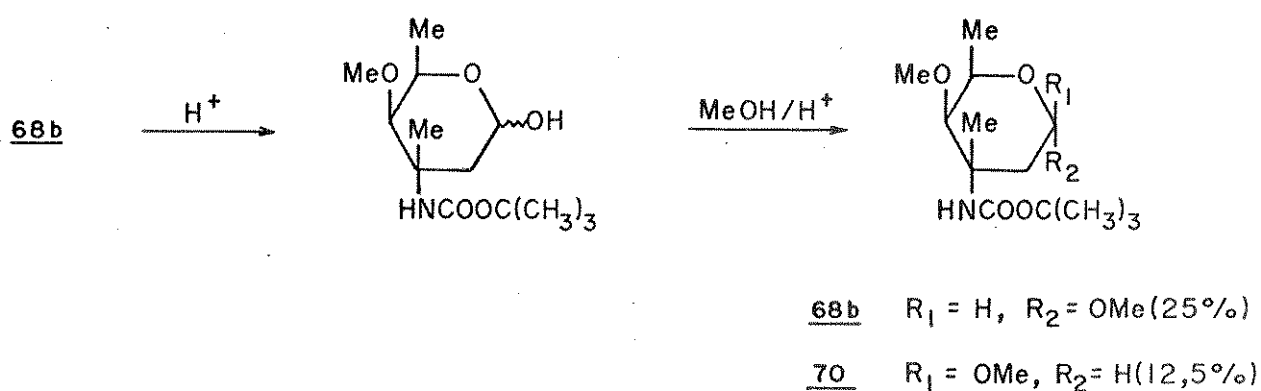
As condições de reação empregadas com 68b e Me_3SiI não permitiriam a clivagem do éter 4-OMe^{49c}, no entanto a mistura complexa de produtos resultantes, aliada aos espectros de RMN^1H dos compostos isolados, nos fazem supor que reações secundárias ocorrem a nível da ligação C-OMe anomérica.

Como esta tentativa de hidrólise do carbamato de t-butila em meio neutro não apresentou resultados satisfatórios, decidimos então testar as outras condições, como meio ácido e meio básico, as quais se encontram indicadas na tabela 5.

TABELA 5 Tentativas hidrólise carbamato de t-butila em meios ácido e básico.

Substrato	Reagentes	Temp.	Tempo	Resultados
 68b	a) HCl metanólico 0,5%	t.a.	18h	Recupera-se mat. par tida
	b) HCl metanólico 1%	t.a.	12h	Recupera-se mat. par tida
	c) HCl metanólico 5%	t.a.	18h	Recupera-se mat. par tida + prod. decomp osição
	d) HCl metanólico 10%	t.a. t.a.	30min até 18h	68b(trações)+70(54%) 68b(trações) + 70
	e) Resina ácida Amberli- te IRN-7749a	t.a.	24h	Recupera-se mat. par tida
	f) Ácidotrifluoroacético metanólico 10%	0°+t.a. refluxo	6h 2h	68b(25%)+70(12%) 68b + 70
	g) Ácido trifluoroacético puro	t.a.	3min	71 (65%)
	h) KOH 10% em dioxano/á- gua	100°C	6h, 24h, 72h	Recupera-se mat. par tida
	i) KOH 20% em etileno glicol/água	150°C	4h	Recupera-se mat. par tida + prod. decomp osição
	j) KOH 20% em etileno glicol/água sob nitro- gênio	150°C	8h	Decomposição
 51b	1) DBU, metanol	t.a.	3h	Produto mais polar , instável sob condi- ções oxidação
 51b	a) Ácido trifluoroacético metanólico 10%	0°C→t.a.	3h	51b + anômero β (10%)
	b) KOH 10% em dioxano/á- gua	100°C	3h	74 (63%)

O ácido trifluoracético é sem dúvida o mais amplamente usado em reações de hidrólise desses grupos protetores^{48,66}. Trabalhando com 68b em solução metanólica de ácido trifluoroacético 10%, tanto à temperatura ambiente quanto à refluxo, observamos por CCD a formação inicial de um produto mais polar, que com o tempo foi sendo consumido e transformado em um novo composto de polaridade muito semelhante à do material de partida. Também verificamos nesta "última etapa" uma aparente regeneração de 68b. Com base nestas observações, e após identificação dos produtos isolados, podemos propor a seguinte sequência (Esquema 24).



ESQUEMA 24

A orientação β do -OMe anomérico em 70 foi evidenciada, em particular, pelo sinal em RMN^1H de H-1, que aparece como um duplo dubleto em 4,48 ppm (portanto em campo mais alto que o próton equatorial H-1 de 68b) com constantes de acoplamento $J_{1,2a} = 10 \text{ Hz}$ e $J_{1,2e} = 2 \text{ Hz}$ (E- 29). Ainda comparativamente aos dados de RMN^1H de 68b, a proteção verificada nos sinais de H-5 (4,06 ppm para 68b vs 3,88 ppm para 70) e de NH (5,99 ppm para 68b vs 4,35 ppm para 70) podem servir como evidência adicional desta anomerização, indicando eliminação de interações 1,3-diaxiais e de pontes de hidrogênio.

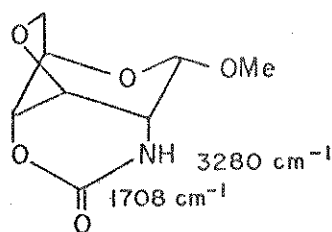
Comportamento idêntico foi observado tanto com o composto 51b (utilizado como modelo) sob estas mesmas condições, quanto com o próprio 68b, quando tratado com solução de ácido clorídrico metanólico 10% (ver experimental, p.184). Em todos os casos recuperamos misturas dos materiais de partida e de seus anômeros- β , sem qualquer indício de formação de produtos de hidrólise do grupo N-BOC.

Aqui vale ressaltar que, como a epimerização do

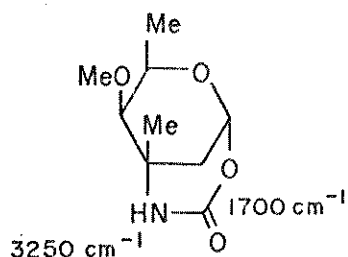
centro anomérico não afetaria nossos planos para a obtenção da D-rubranitrose 3, tentamos prolongar o tempo de reação entre 68b e os reagentes ácidos citados (até 6h com solução de ácido trifluoroacético metanólico 10% e até 18h com solução de ácido clorídrico metanólico 10%), no entanto em nenhum dos casos pudemos observar resultados diferentes aos já comentados.

Com ácido trifluoroacético puro a reação com 68b foi limpa e extremamente rápida. Após neutralização por passagem sobre uma coluna de resina Amberlite IR-45 (OH), isolamos um produto mais polar que o material de partida, cristalino, que por análise de seus dados espectrais de IV, massa (ionização química), RMN^1H 250 MHz e RMN^{13}C foi identificado como o biciclo 3-amino-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil-4-O-metil- α -D-xilopirranose-1,3-carbamato 71 (65% rendimento) (Esquema 25).

O espectro de IV de 71 (E- 30) mostra absorções em 3250 e 1700 cm^{-1} , que estão em perfeito acordo com os valores normalmente atribuídos aos grupos NH e C=O de um carbamato cíclico de 6 membros⁷⁷ (vide exemplo abaixo^{77a}). A ausência da absorção em 1500 - 1550 cm^{-1} (banda amida II) pode ser considerada como mais uma indicação de uma estrutura com amida cíclica⁷⁷.



ref. 77a

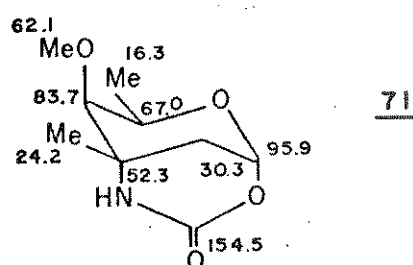
71

O espectro de massa (ionização química) de 71 mostra um pico base (100%) em m/z 202, correspondente ao íon molecular MH^+ , e um outro pico de baixa intensidade em m/z 403, que pode ser atribuído à $(2\text{M} + \text{H})^+$, provavelmente devido à associação de um íon molecular MH^+ à outra molécula do açúcar^{44a}.

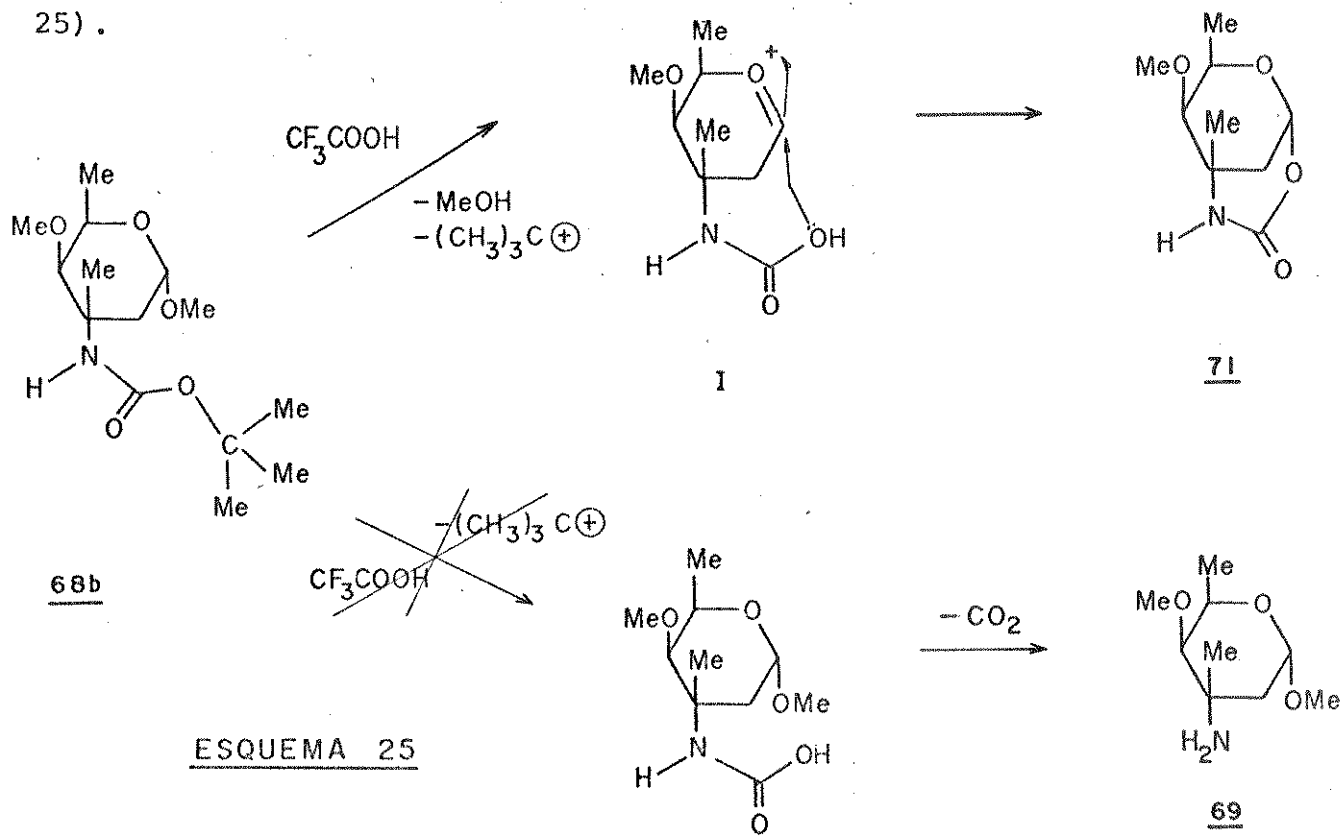
Pelo espectro de RMN^1H (E- 31) pudemos verificar o desaparecimento dos singletos relativos ao -OMe anomérico e aos metilas do grupo t-butila, assim como uma sensível desproteção do próton H-1 ($\Delta\delta$ 0,94 relativamente à 68b), que se apresenta como um duplo dubleto com $J_{1,2a} \sim 1,5$ Hz e $J_{1,2e} \sim 2$ Hz. Em um sistema rígido como 71 foi possível a observação de acoplamentos à distância tipo "W" ($J_{2a,\text{NH}} \sim J_{2e,4} \sim 1,5$ Hz), e pela técnica de dupla ir

radiação pudemos atribuir com segurança os sinais em δ 2,24 e 1,52 ppm (duplos tripletos) para os prótons H-2a e H-2e, respectivamente. Esses valores para H-2, assim como aqueles para H-1 e H-4, estão em perfeito acordo com a transformação proposta (68b $\rightarrow$ 71).

O espectro de RMN¹³C do composto (E-32) mostra um sinal para o carbono carbonílico em 154,5 ppm, como é característico para carbamatos^{44b}. Os demais sinais foram atribuídos com base nas multiplicidades e nos efeitos de eletronegatividade.

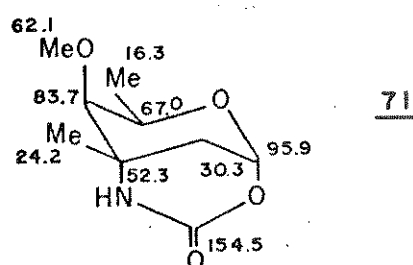


É bem conhecido o fato que na hidrólise de um carbamato de t-butila em meio ácido ocorre a ruptura da ligação O-t-butil, com formação do cátion terciário t-butilico e do ácido carbâmico, que deve reagir rapidamente liberando CO₂ e fornecendo a amina livre^{64,67}. Em nosso caso podemos propor que, sob as condições de reação empregadas, deve ter ocorrido uma rápida hidrólise do -OMe anomérico paralelamente à ruptura da ligação O-t-butil, fornecendo uma espécie altamente reativa como I, na qual a reação de ciclização intramolecular ocorreu preferencialmente (Esquema 25).

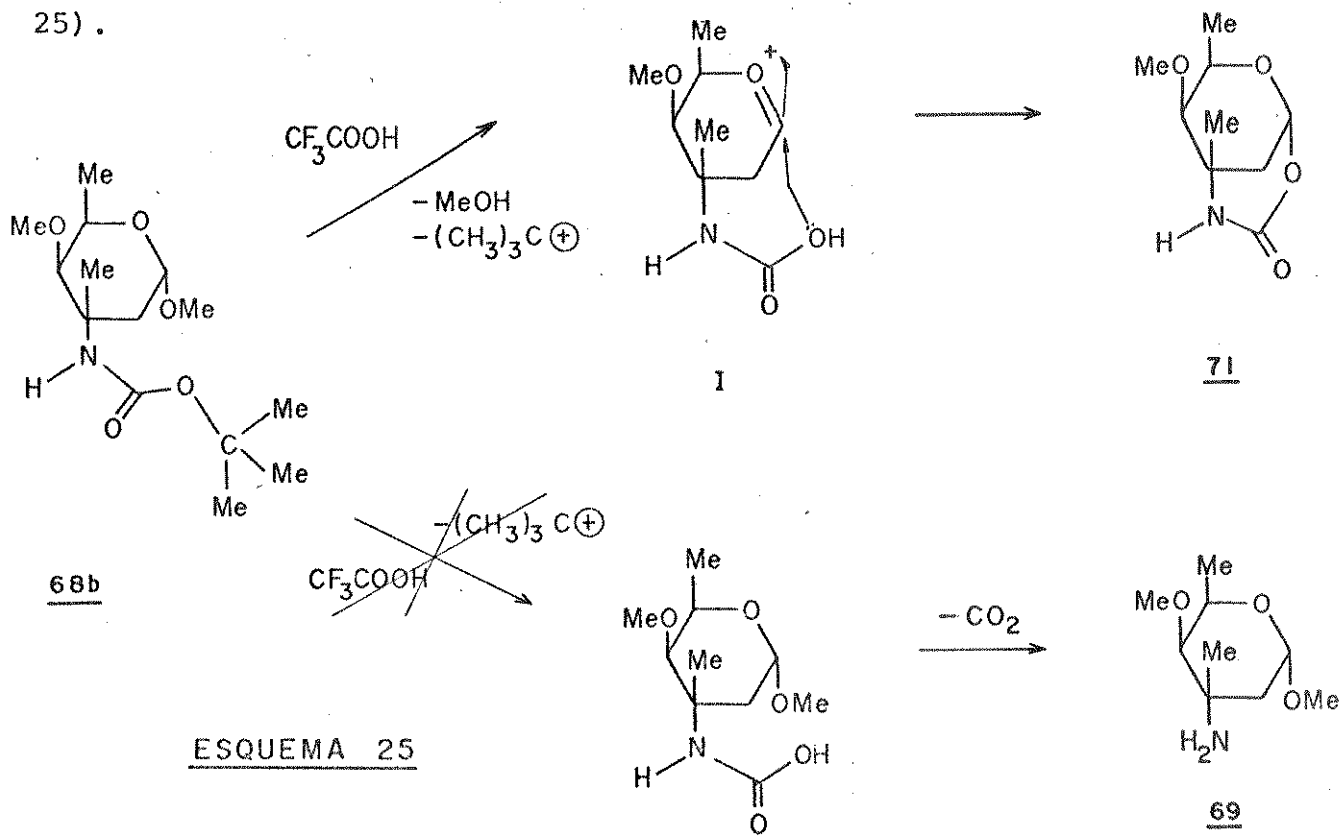


radiação pudemos atribuir com segurança os sinais em δ 2,24 e 1,52 ppm (duplos tripletos) para os prótons H-2a e H-2e, respectivamente. Esses valores para H-2, assim como aqueles para H-1 e H-4, estão em perfeito acordo com a transformação proposta (68b $\rightarrow$ 71).

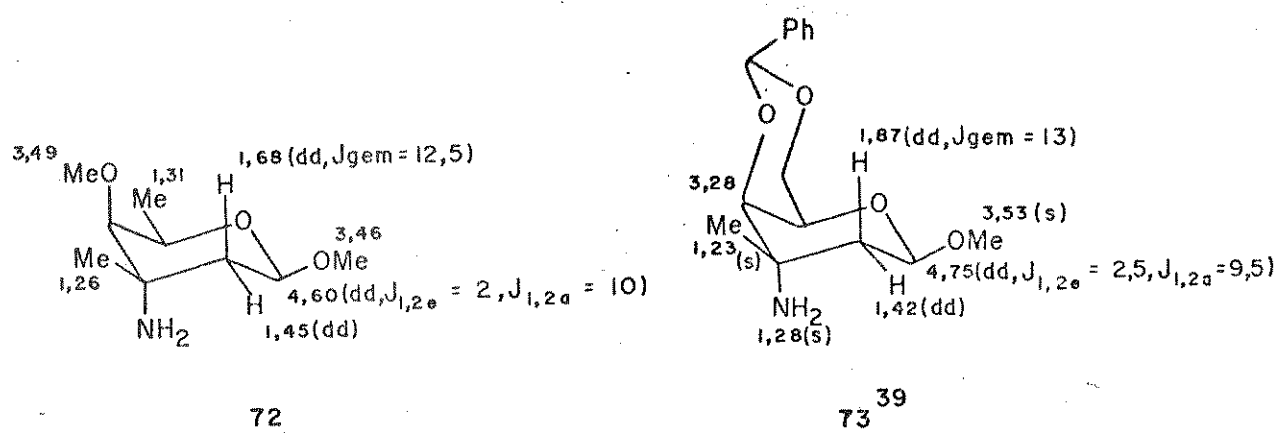
O espectro de RMN¹³C do composto (E-32) mostra um sinal para o carbono carbonílico em 154,5 ppm, como é característico para carbamatos^{44b}. Os demais sinais foram atribuídos com base nas multiplicidades e nos efeitos de eletronegatividade.



É bem conhecido o fato que na hidrólise de um carbamato de t-butila em meio ácido ocorre a ruptura da ligação O-t-butil, com formação do cátion terciário t-butilico e do ácido carbâmico, que deve reagir rapidamente liberando CO₂ e fornecendo a amina livre^{64,67}. Em nosso caso podemos propor que, sob as condições de reação empregadas, deve ter ocorrido uma rápida hidrólise do -OMe anomérico paralelamente à ruptura da ligação O-t-butil, fornecendo uma espécie altamente reativa como I, na qual a reação de ciclização intramolecular ocorreu preferencialmente (Esquema 25).

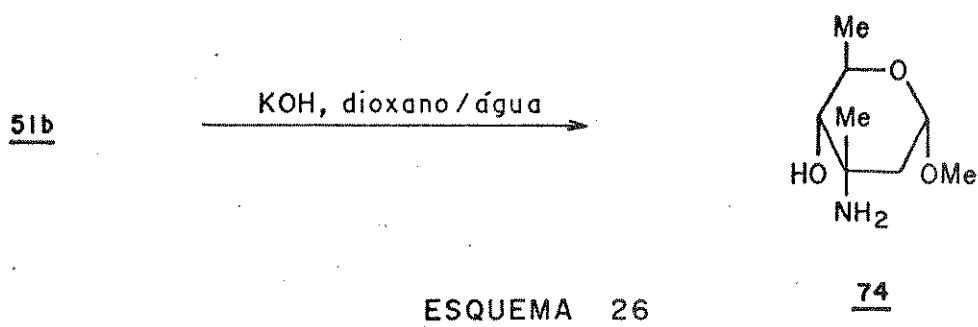


Uma tentativa de hidrólise da 1,3-oxazina-2-ona 71 com solução metanólica de ácido trifluoroacético 10% nos forneceu um produto mais polar após 8h de aquecimento à 45-50°C. Purificação do bruto por cromatografia em placa preparativa não foi totalmente satisfatória, no entanto pudemos isolar uma faixa com um produto majoritário, cujo espectro de RMN¹H a 250 Mz sugeriu o derivado β-Ome 72, principalmente devido à presença de um duplo dubleto em 4,60 ppm com acoplamentos de 10 e 2 Hz, atribuído à H-1, e por singletos em 1,26 e 3,46 ppm, que podem ser devidos aos prótons metílicos 3-CH₃ e 1-β-OCH₃. Abaixo estão indicados alguns deslocamentos químicos atribuídos à 72, juntamente com os dados de RMN¹H do composto 73³⁹, utilizado como modelo.



Para a obtenção deste produto com um melhor grau de pureza, necessária para sua completa identificação, utilizamos cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), no entanto não pudemos isolar nenhum composto com as características esperadas, provavelmente devido à ocorrência de decomposição no processo.

Sabe-se que os carbamatos de um modo geral são bastante resistentes à hidrólise básica, mas algumas referências indicam que derivados N-metoxicarbonil podem ser eficientemente desprotegidos com solução aquosa de hidróxido de potássio, sob aquecimento⁶⁸. A fim de verificarmos o comportamento de um carbamato de t-butila sob estas condições, utilizamos o composto 51b como modelo para um teste prévio. A reação com solução de hidróxido de potássio 10% em dioxano: água (8:2) à 100°C nos forneceu um produto cristalino, cujas análises espectrais estão perfeitamente de acordo com o composto esperado 74 (63% de rendimento - esquema 26).

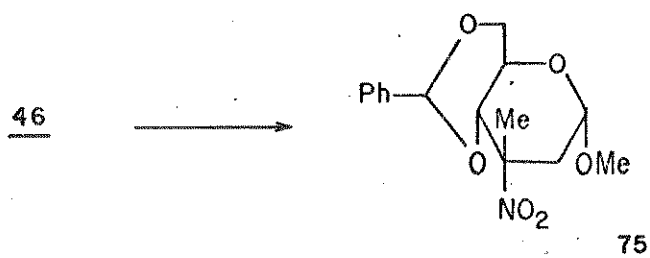


No entanto, ao repetirmos esta experiência sobre 68b recuperamos integralmente o material de partida, mesmo após 72h de aquecimento à 100°C. Conduzindo a reação sob condições mais drásticas em atmosfera de nitrogênio (vide tabela 5, p. 41), pudemos verificar a formação de um produto mais polar majoritário, mas que em tentativas de purificação por cromatografia líquida de alta eficiência (condições descritas na parte experimental para composto 72, p.186, fluxo: 3ml/min, tempo de retenção: 4 min.) se mostrou muito instável, impossibilitando assim sua identificação.

Mais recentemente, motivados por bons resultados obtidos com DBU (1,8-diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno) na hidrólise de ésteres (ver adiante, cap. II, item 2.4.), decidimos testar o comportamento desta base versátil com N-BOC. Assim, quando 68b foi tratado com DBU em metanol (temperatura ambiente, atmosfera de argônio, 3h), observamos o consumo do material de partida e formação de um produto mais polar, com R_f semelhante ao verificado para 72. De acordo com nossas experiências anteriores, decidimos não submeter este composto à purificação cromatográfica. Assim, o resíduo bruto foi diretamente submetido à oxidação com ácido *m*-cloroperbenzôico em diclorometano (40 min sob refluxo)^{23,36,69}, mas os resultados não foram satisfatórios, observando-se grande quantidade de subprodutos em baixo rendimento.

Aqui vale ressaltar que para a última etapa desta sequência, isto é, a oxidação da amina em C-3 para um grupo nitro, as condições de reação tinham sido testadas previamente sobre um composto modelo, o intermediário 46. É bem conhecido que o permanganato de potássio-sulfato de magnésio podem promover esta reação^{36b}, mas os rendimentos observados foram muito baixos (7-20%). Melhores resultados foram descritos com ácido *m*-cloroperbenzôico em diclorometano ou clorofórmio (40-60% de rendimento)^{23,36,69}. Assim, ao reagirmos a amina 46 com este oxidante, pudemos isolar o

derivado 3-nitro 75 em 48% de rendimento (Esquema 27), o qual foi caracterizado por seus dados espectroscópicos de IV (1545 e 1350 cm^{-1} , estiramento $\text{N} \equiv \text{O}$, E- 34), de massa (M^+ 309) e de RMN^1H (E- 35). Estes últimos mostram as desproteções sofridas pelos prótons em β (3- CH_3 , H-4, H-2a e H-2e) e em γ (H-5, relação 1,3-di axial) ao centro reacional, coerentes com a transformação NH_2 axial $\rightarrow$ NO_2 axial ^{23a(*)}. A desproteção de 0,87 ppm sofrida pelo próton equatorial H-2 evidencia sua relação "gauche" com o grupo nitro ^{23a, 36}.



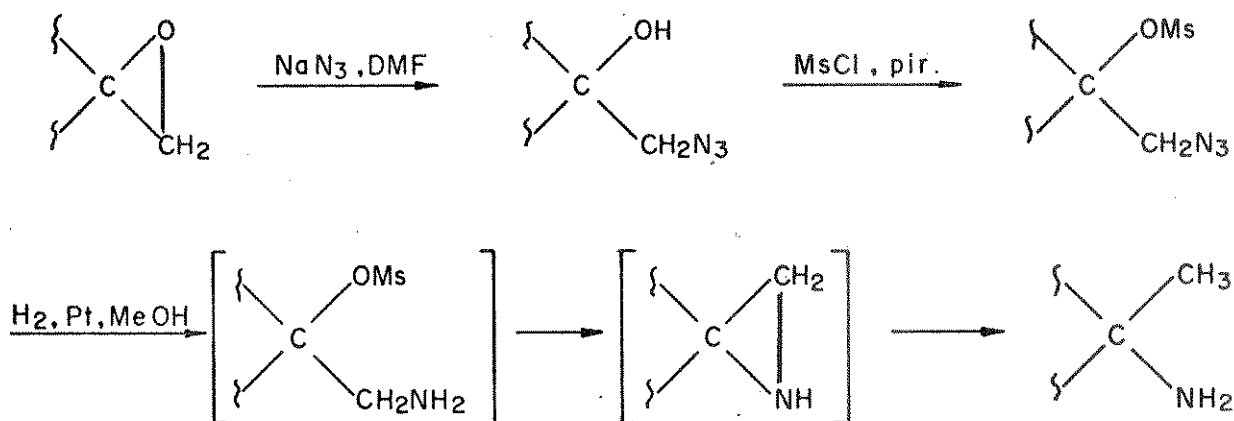
ESQUEMA 27

Como mostrado na discussão precedente, nenhuma das tentativas efetuadas para hidrólise do grupo carbamato de t-butila de 68b possibilitaram resultados satisfatórios. Sob as condições neutras (iodeto de trimetilsilano) e ácidas observamos na maioria dos casos reações sobre o centro anomérico, sem nenhuma evidência de desproteção da função amina. Por outro lado, sob condições básicas e na tentativa de abertura do biciclo 71 obtivemos um provável produto de hidrólise, mas que não nos permitiu nem total caracterização devido a problemas na fase de purificação, nem forneceu resultados conclusivos na tentativa de oxidação direta.

Desse modo, como essa última etapa na presente rota para a obtenção da D-rubranitrose apresentou problemas, pensamos retomar esta síntese via o derivado N-acetilado 52a. No entanto, neste meio tempo surgiu na literatura uma síntese da D-rubranitrose descrita por Brimacombe e colaboradores ⁷⁰, na qual, utilizando uma abordagem diferente para acria

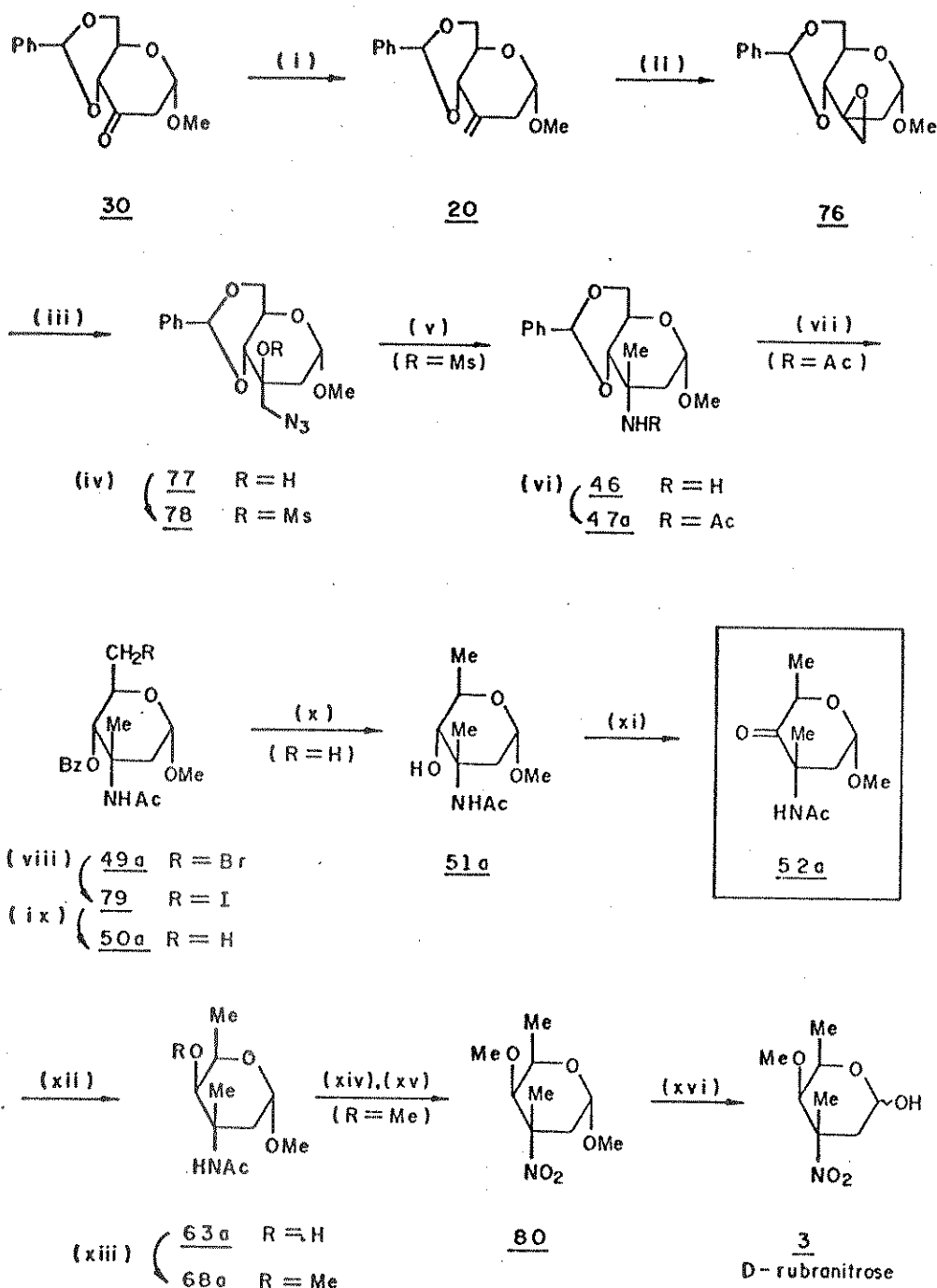
(*) Tomando como base alguns dados da literatura ^{23a, 36, 70a} referentes à trans formações análogas, verificamos que os valores dessas desproteções variam conforme o tipo e a orientação dos outros substituintes na molécula, mas de um modo geral se situam dentro das faixas: desproteção sobre H em relação gauche (NO_2 ax. / H eq.): 0,9 - 1,2 ppm; desproteção sobre H em relação trans: 0,1 - 0,5 ppm; desproteção sobre 3- CH_3 : 0,4 - 0,5 ppm; desproteção sobre H em relação 1,3-diaxial ao NO_2 : 0,6 ppm.

ção do centro quaternário, os autores obtêm exatamente o mesmo intermediário 52a. Nesta abordagem para a obtenção da ramificação em C-3, estes autores⁷⁰ se basearam nas reações mostradas no Esquema 28, as quais, em essência, envolvem a conversão de um espiro-oxirano em uma espiro-aziridina com inversão de configuração.



ESQUEMA 28

Na rota escolhida por Brimacombe⁷⁰ (Esquema 29), o controle estereoquímico observado tanto na reação de obtenção do espiro-oxirano 76 quanto na de sua abertura (76 $\rightarrow$ 77), já plenamente discutidos na literatura⁷¹, garantiram a formação do derivado 46 com a configuração correta em C-3. Na sequência apresentada, a função amina foi protegida com um grupo acetato, e na última etapa a N-desacetilação foi conduzida sob condições suaves com cálcio em amônia líquida, num procedimento já conhecido⁷², mas empregado pela primeira vez na química de carboidratos.

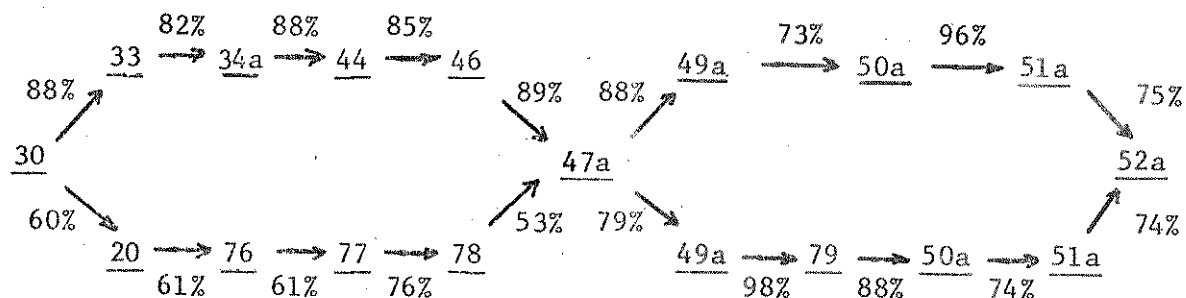


Reagentes⁷⁰: (i) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$, BuLi, THF; (ii) AMCPB, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$; (iii) NaN_3 , DMF; (iv) MsCl , pir.; (v) H_2 , Pt, MeOH; (vi) Ac_2O , pir.; (vii) NBS, CCl_4 ; (viii) NaI , 2-butanona; (ix) H_2 , Pd/C, MeOH; (x) MeONa , MeOH; (xi) PCC, CH_2Cl_2 ; (xii) L-selectrido; (xiii) CH_3I , NaH, DMF; (xiv) Ca, NH_3 liq.; (xv) AMCPB, CH_2Cl_2 ; (xvi) H_2SO_4 , dioxano.

Assim, considerando que a obtenção da D-rubranitro se 3 a partir de 52a já foi descrita, nossa sequência constitui uma síntese formal desse nitro açúcar, com uma grande vantagem: enquanto em nosso caso obtivemos um rendimento total de 48% nas reações iniciais para a criação do centro quaternário em C-3 (5 etapas - rota cianoidrina), Brimacombe em sua síntese^{70b} reportou, com o mesmo número de etapas (rota espiro-oxirano), um rendimento total de apenas 9%.

No esquema 30 estão indicados todos esses resultados numa comparação entre as duas sínteses.

Rota cianoidrina: rendimento total 30 → 52a (9 etapas): 22%



Rota espiro-oxirano⁷⁰: rendimento total 30 → 52a (10 etapas): 3%

ESQUEMA 30

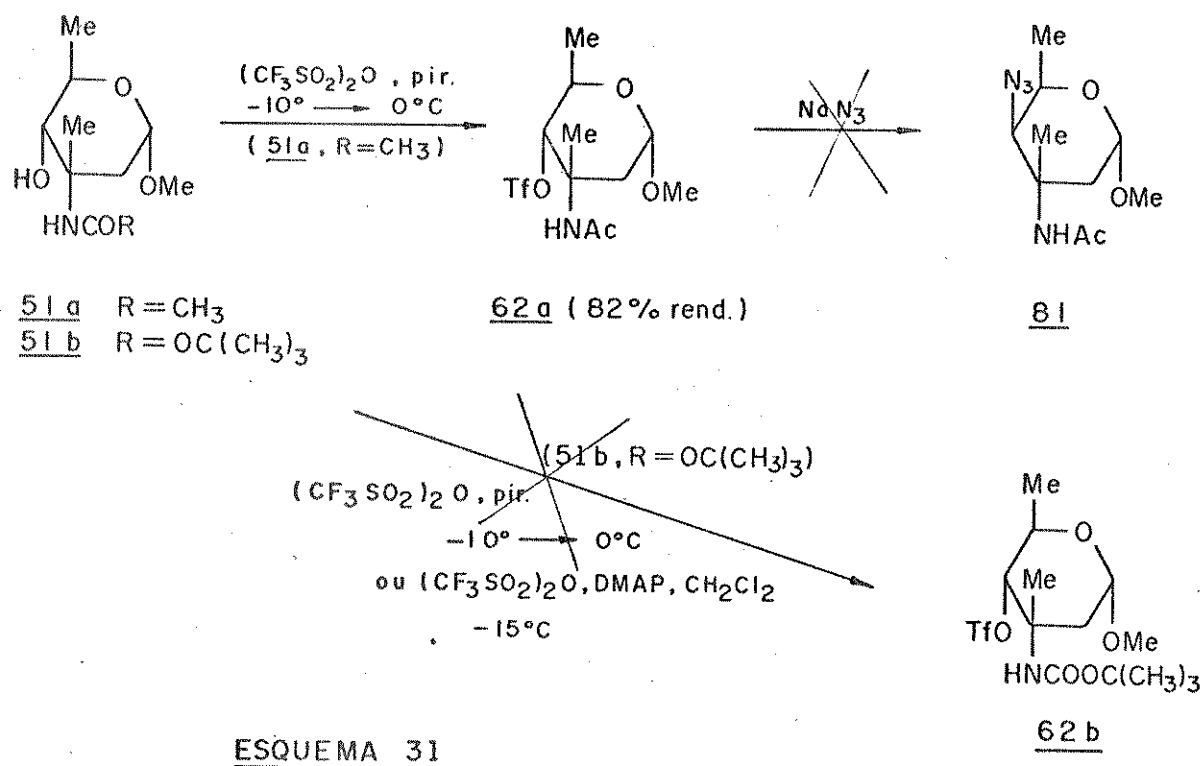
2.7 - Tentativas para obtenção da D-kijanose 4

Do mesmo modo que para a rubranitrose, propusemos para a kijanose dois métodos para a inversão da configuração em C-4 com a introdução de uma função nitrogenada.

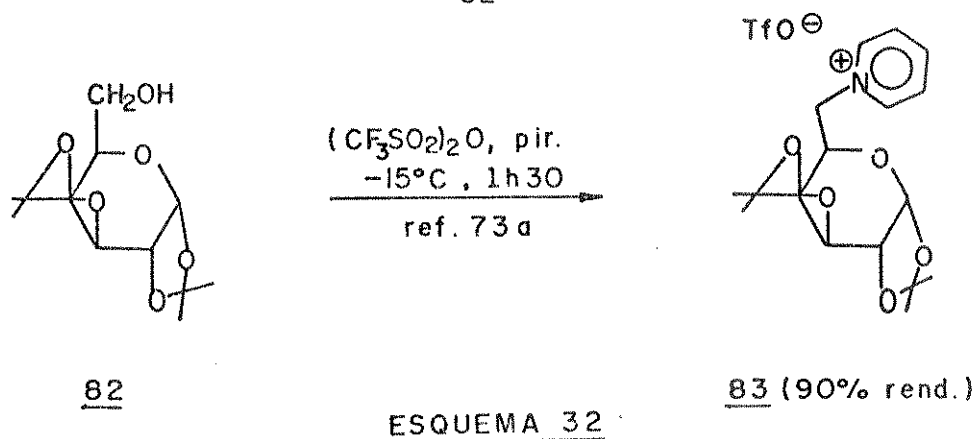
Em primeiro lugar, consideramos esta inversão por intermédio de uma reação tipo S_N2 entre um nucleófilo como o íon azoteto e um éster sulfônico obtido a partir de 51 (caminho a, esquema 14). Esta substituição em posição neopentílica exige um grupo abandonador bastante reativo em C-4, e por isto utilizamos em nossas tentativas um derivado 4-O-trifluormetanossulfonato. É importante salientar que a química dos triflatos, bem explorada na

área dos carboidratos⁶⁰, evidencia suas potencialidades como um ótimo grupo abandonador, no entanto não é de nosso conhecimento nenhuma referência quanto à seu uso em posições neopentílicas secundárias.

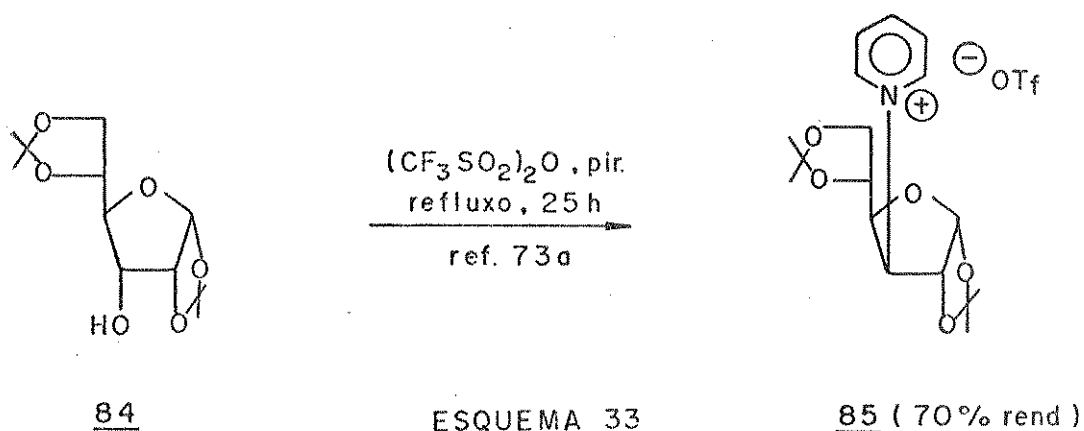
A preparação do éster trifluormetanossulfônico a partir de 51 (anidrido trifluormetanossulfônico, piridina, $-10^{\circ} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$) somente foi possível quando $R = \text{Ac}$. Várias tentativas efetuadas com o derivado t-butoxicarbonilamino 51b (mesmas condições) resultaram em produtos secundários, sendo impossível a detecção do composto desejado. Ao utilizarmos 4-N,N-dimetilaminopiridina em lugar de piridina (anidrido trifluormetanossulfônico, 4-dimetilaminopiridina, diclorometano, -15°C , 3h), obtivemos produtos extremamente polares, não identificados (Esquema 31).



É conhecido da literatura⁷³ que alguns carboidratos com hidroxilas não impedidas (primárias) podem fornecer os correspondentes sais de piridínio quando submetidos às condições clássicas de triflação (vide exemplo no esquema 32). Segundo os autores⁷³, esses produtos polares são provenientes de reações de $\text{S}_{\text{N}}2$ entre os ésteres triflicos inicialmente formados (considerados altamente reativos) e a própria piridina do meio.



Ainda segundo os autores^{73a}, apenas sob condições muito mais vigorosas este tipo de reação pode ocorrer sobre hidroxilas secundárias, o que implica em certas exigências quanto à reatividade e estabilidade do derivado triflato. Um único exemplo conhecido demonstra esta possibilidade (Esquema 33).

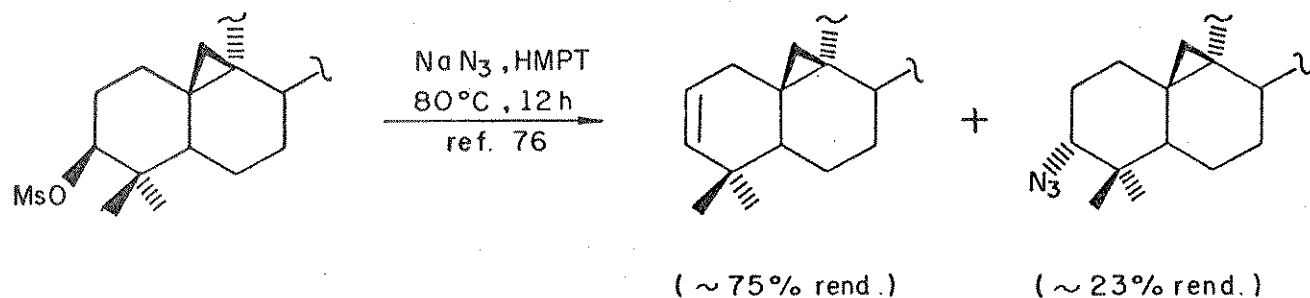


Em nosso caso, apesar de termos verificado a ocorrência de produtos muito polares nas tentativas de triflação de 51b, consideramos pouco provável a hipótese de formação de um sal de piridínio como os descritos. A inerente falta de reatividade de uma posição neopentílica frente às reações de $\text{S}_{\text{N}}2$ (vide adiante), aliada às condições empregadas para a triflação, não favoreciam a obtenção desses sais.

A reação de 62a com azoteto de sódio foi conduzida em solventes dipolares apróticos, sob aquecimento. Com N,N-dimetilformamida como solvente, reações a 80° , 100° e 120°C (3 - 24 h) resultaram sempre na recuperação do material de partida, com pouca perda por decomposição. Com HMPT (hexametilfósforotriamida) como solvente e temperatura ao redor de 150°C obtivemos produtos mais polares ao lado de cerca de 20% de material de partida. Estes produtos mais polares, de difícil purificação, não apresentaram dados espectrais que evidenciassem produtos de inversão ou de eliminação.

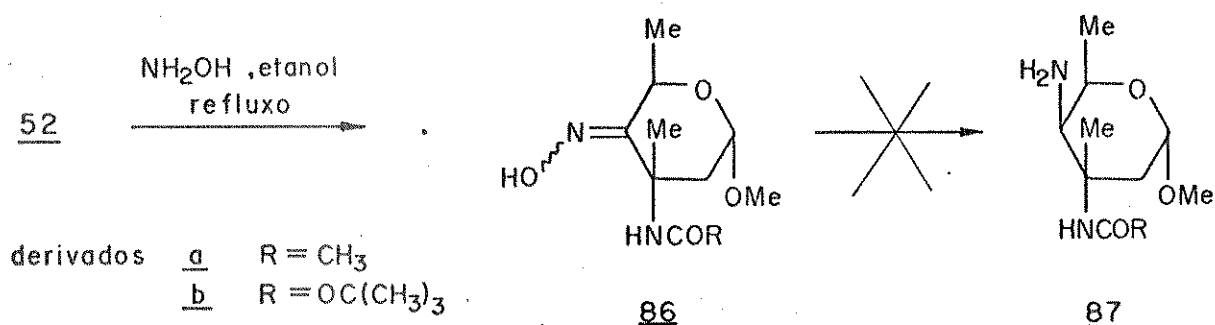
Estes resultados vêm a reforçar as afirmativas anteriores referentes à difícil reatividade de ésteres sulfônicos em

posições neopentílicas. É de nosso conhecimento uma referência ⁷⁶ na qual esta reação de S_N2 com íon azoteto forneceu o produto de inversão. De qualquer modo este foi minoritário frente ao produto de eliminação (Esquema 34).



ESQUEMA 34

A segunda rota proposta para a inversão da configuração em C-4 foi testada via uma oxima (caminho b - esquema 14). Partindo de 52, esperávamos que reações sucessivas de formação e redução de uma oxima permitissem a obtenção da amina axial 87 com boa estereosseletividade (Esquema 35). Esta idéia de estereosseletividade foi baseada, em parte, em nossa experiência prévia de redução da cetona em C-4 com $NaBH_4$ (73% do álcool axial 63b e 23% do álcool equatorial 51b a partir de 52b - vide p.182). Segundo referências da literatura ^{74a}, isto pode ser perfeitamente viável, já que as interações estéricas envolvidas nos processos de redução de oximas são, de um modo geral, similares àsquelas envolvidas nos processos de redução das respectivas cetonas.



ESQUEMA 35

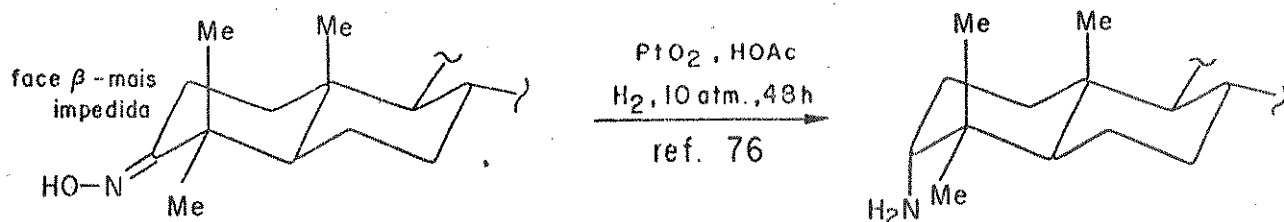
Assim, 52a e 52b foram submetidas a tratamento com solução etanólica de hidroxilamina sob refluxo, resultando em uma mistura de oximas isoméricas 86 (E e Z) em 82% e em rendimento quantitativo, respectivamente.

Esta mistura de oximas isoméricas não foi separada. O espectro de RMN¹H de 86a (E- 36) mostra dois sinais largos a

7,25 e 6,28 ppm, numa proporção de 1:0,35, que são coerentes com o esperado para os prótons NH do grupo 3-acetamido. O próton hidroxílico da oxima aparece centrado em 8,31 ppm.

A etapa seguinte não apresentou resultados satisfatórios. A função oxima em C-4, contrariamente à função carbonila, se mostrou muito resistente às condições de redução utilizadas. Por tratamento com hidreto de lítio e alumínio, o material de partida (tanto 86a quanto 86b) foi totalmente consumido apenas após 24 h sob refluxo (éter etílico/tetraidrofurano), resultando, em ambos os casos, em uma mistura intratável de produtos bastante polares. Esses resultados sugerem que reações secundárias devem ter ocorrido a nível dos grupos protetores da função amina em C-3, o que seria previsível no caso do derivado 86a⁴⁷ (R = Ac).

Para as tentativas de redução da oxima sob condições de hidrogenação catalítica, utilizamos dióxido de platina em acetato de etila/ácido acético ou em ácido acético puro^(*). A escolha deste catalisador foi baseada em dois motivos principais: (a) apresentar ótimos resultados na redução de oximas, sendo amplamente utilizado na química de carboidratos^{74,75} (sínteses de amino-açúcares) e (b) favorecer reações estereosseletivas, com a entrada de hidrogênio pelo lado equatorial^{74,75}. Esta estereosseletividade foi verificada inclusive em sistemas neopentílicos, como mostrado por Khuong-Huu e colaboradores⁷⁶ na síntese de triterpenos aminados (Esquema 36)



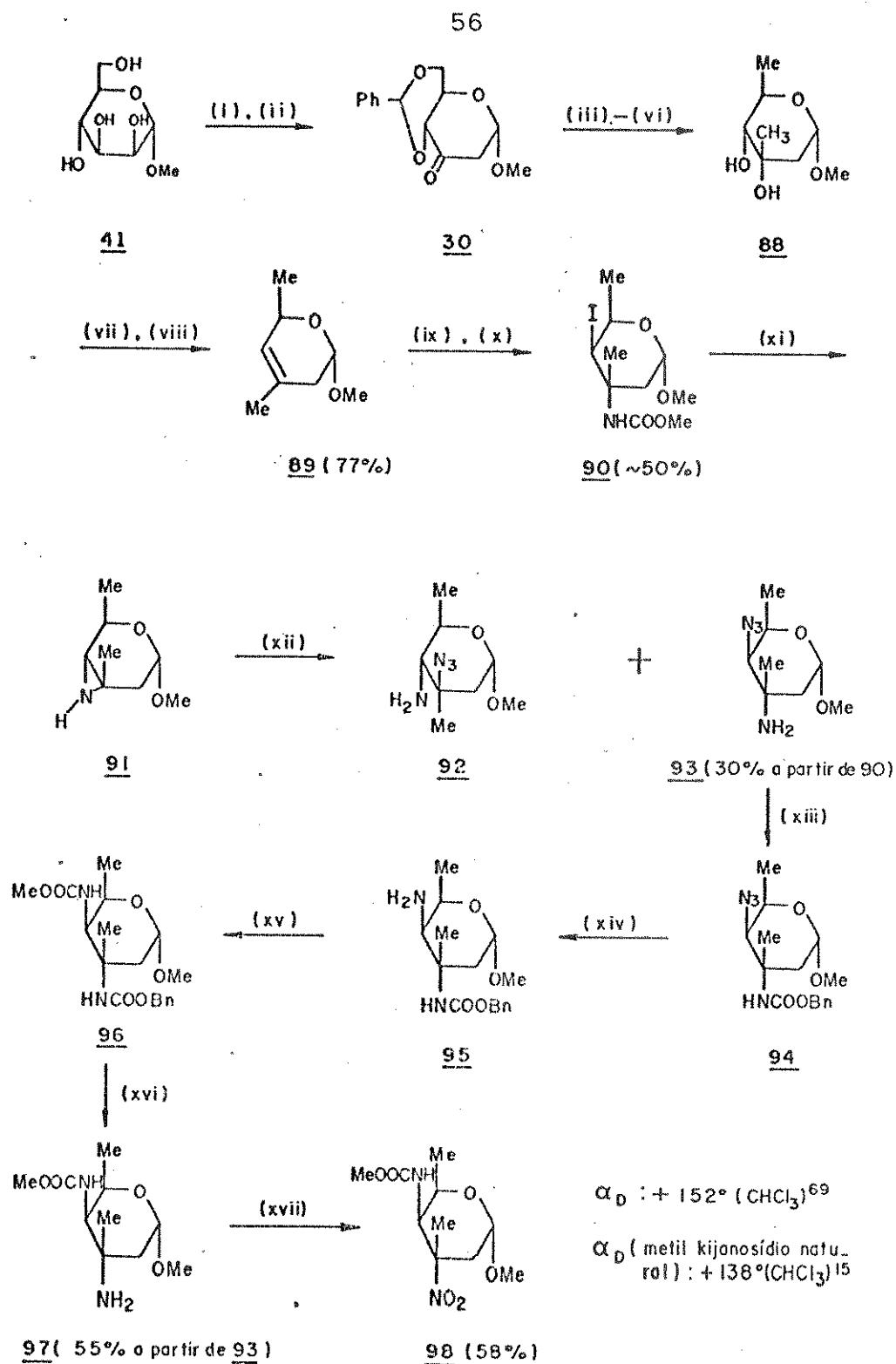
ESQUEMA 36

Quando 86 foi submetido às condições de hidrogenólise citadas acima (PtO_2 , AcOEt/HOAc ou PtO_2/HOAc), recuperamos o material de partida com decomposição. Vários testes foram feitos, au

(*) Testes prévios com composto modelo indicaram que o grupo HN-BOC se mantém estável em meio de ácido acético.

mentando a pressão de hidrogênio para até 60 atm. Neste último caso observamos a formação de produtos mais polares, mas em misturas excessivamente complexas para qualquer análise.

A partir desse ponto, nossas tentativas para a introdução de uma função nitrogenada em C-4 com estereoquímica correta não foram adiante, não apenas pela falta de resultados observada nas várias reações discutidas acima, mas principalmente pelo fato de ter surgido na literatura um excelente trabalho de Yoshii e colaboradores sobre a síntese do metil kijanosídeo 98⁶⁹. Nesta síntese, apresentada no esquema 37, a etapa-chave envolveu a adição regio- e estereosseletiva de isocianato de iodo ao açúcar insaturado 89, obtido a partir do α -D-mangopiranosídeo de metila 41 em 8 etapas. Na sequência, os autores descreveram a introdução da segunda função nitrogenada no sistema via o derivado 3,4-epimino 91, através de uma reação de abertura do anel por ataque nucleofílico com o íon azoteto.



Reagentes⁶⁹: (i) e (ii) esquema 13; (iii) MeI, Mg, éter etílico; (iv) NBS, BaCO₃, CCl₄; (v) NiRaney, H₂, AcOEt; (vi) MeONa, MeOH; (vii) N,N'-tiocarbonyldiimidazol, tolueno; (viii) (MeO)₂POSiMe₃; (ix) AgNCO, I₂, éter etílico; (x) MeONa, MeOH; (xi) KOH, MeOH; (xii) NaN₃, NH₄Cl, etanol; (xiii) ClCOOCH₂Ph, piridina; (xiv) NaBH₄, NiCl₂, etanol; (xv) ClCOOMe, piridina; (xvi) Et₃SiH, Pd-C, MeOH; (xvii) AMCPB, CH₂Cl₂.

3 - CONCLUSÃO

Neste capítulo discutimos sequências reacionais que nos permitiram a síntese formal da D-rubranitrose 3.

Como citado anteriormente, nosso objetivo era obter esse nitro-açúcar através de uma rota sintética que pudesse ser adaptada também para a obtenção da D-kijanose 4, envolvendo um único intermediário-chave. Portanto, propusemos os caminhos mostrados no esquema 14, utilizando como material de partida o derivado 4,6-O-benzilideno-2-desoxi- α -D-eritropiranosid-3-ulose de metila 30.

A etapa chave nesta síntese foi, sem dúvida, a formação do centro quaternário em C-3 com estereoquímica correta. Para tal empregamos com sucesso uma metodologia desenvolvida por Bourgeois, que envolveu a formação de uma cianoidrina a partir da 3-ulose citada, sob controle termodinâmico. Nesta etapa constatamos que a adição do reagente cianeto de potássio em porções foi essencial para o deslocamento do equilíbrio de reação no sentido de uma melhor proporção da cianoidrina desejada. Por reações subsequentes de formação de um éster sulfônico, redução em espiro-aziridina e hidrogenólise desta, o carboidrato com a ramificação correta em C-3 46 foi obtido num rendimento de 54% (4 etapas). Verificamos na etapa de redução do éster sulfônico da cianoidrina em espiro-aziridina com hidreto de lítio e alumínio que a eficiência (rendimento) da reação dependia diretamente da natureza do éster sulfônico (tosilato ou mesilato) utilizado. Os melhores resultados foram obtidos com o tosilato, sendo que com o mesilato tivemos problemas devido à formação competitiva do derivado sulfonamida 45b. Atribuímos este fato à menor eficiência de um O-mesil como grupo abandonador e à maior facilidade com que pode sofrer ataque nucleofílico sobre o enxofre (menor impedimento estérico).

O grupo t-butoxicarbonil utilizado como protetor da função amina em C-3 se mostrou suficientemente estável para as etapas de inversão da configuração em C-4, no entanto não nos permitiu sucesso nas tentativas de regeneração da amina livre no final da síntese, principalmente pela ocorrência de reações laterais indesejáveis a nível da posição anomérica.

A inversão da configuração em C-4 para a obtenção do açúcar de configuração desejada D-xilo (4C_1) foi conseguida por

reações sucessivas de oxidação e redução, sendo que na etapa de redução da 4-ulose verificamos uma boa estereosseletividade no sentido de formação do álcool axial, provavelmente devido à uma participação do átomo de nitrogênio do grupo em C-3.

A estereoquímica dos centros quaternários dos compostos estudados neste capítulo puderam ser determinadas com base nos dados de RMN¹³C, sendo que a formação do produto bicíclico 71 pode ser considerada como uma comprovação suplementar da configuração S em C-3.

Finalmente, vale ressaltar que nossas proposições de síntese para a D-rubranitrose 3 e a D-kijanose 4 se referem à obtenção dos nitro-açúcares naturais, desde que a configuração absoluta destes foi estabelecida sem ambiguidades como sendo D - xilo (⁴C₁) por Brimacombe⁷⁰ e Yoshii⁶⁹, respectivamente.

CAPITULO II

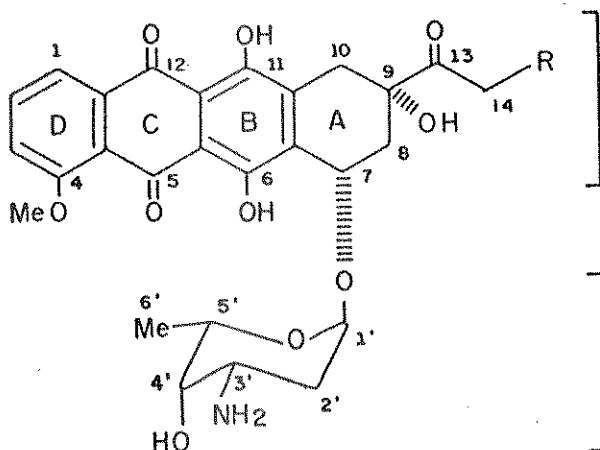
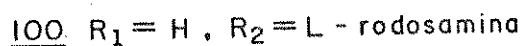
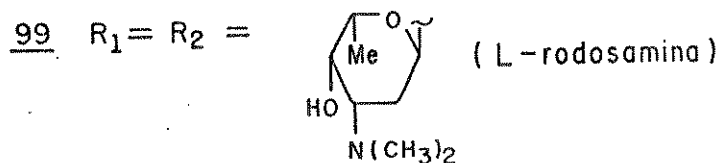
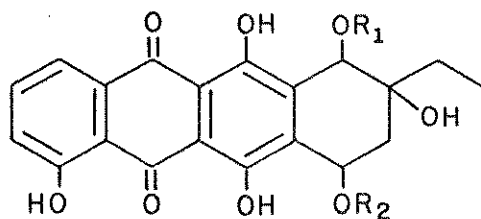
AMINO-AÇÚCARES FLUORADOS NA POSIÇÃO 2

SINTESE DE UM DERIVADO 2-FLUORADO DA L-DAUNOSAMINA

SINTESE DE UM DERIVADO 2-FLUORADO DA L-ACOSAMINA

1 - INTRODUÇÃO

Os antibióticos antraciclínicos (ou simplesmente antraciclinas) primeiramente estudados por H. Brockmann^{78a} nos anos 50, por exemplo, rodomicina A e B (99 e 100, respectivamente), mostraram atividade antibacteriana excepcional. Suas propriedades antitumorais foram rapidamente reconhecidas, no entanto eles não puderam receber aplicação terapêutica devido ao fato de apresentarem uma forte cardiotoxicidade com efeito acumulativo^{78a}. Na década de 60, esta situação mudou radicalmente pela descoberta simultânea na França^{78b} e na Itália^{78c} da daunorubicina 101 (ou daunomicina ou rubidomicina), e mais tarde da adriamicina^{78d} 102 (ou doxorubicina), ambas isoladas de linhagens dos microorganismos *Streptomyces peucetius*. Essas substâncias se revelaram agentes antitumorais eficazes, ativos contra numerosas formas de cânceres em animais superiores. Os estudos referentes à essas propriedades biológicas, desenvolvidos principalmente nos laboratórios FARMITALIA CARLO ERBA⁷⁹, evidenciaram suas potencialidades para utilização clínica, e até nossos dias essas drogas vêm sendo empregadas com sucesso na forma de combinações quimioterapêuticas.



daunomicinona (R=H)

adriamicinona (R=OH)

L - daunosamina

101 Daunorubicina (R=H)

102 Adriamicina (R=OH)

Do ponto de vista químico, os primeiros trabalhos se referiram à elucidação da estrutura e da estereoquímica desses dois antibióticos^{78d, 80}. As características estruturais que diferenciaram a daunorubicina e a adriamicina das outras antraciclinas foram: a cadeia lateral metil-cetona em C-9, o grupo metoxila em C-4 e o amino-açúcar, daunosamina, cuja ocorrência natural é restrita. O modelo de hidroxilação do cromóforo aromático, de substituição do anel A e a estereoquímica da espécie glicosídica eram comuns aos de outras antraciclinas⁷⁹.

Desde esta época, as pesquisas químicas se orientam, paralelamente aos estudos biológicos, em quatro direções principais:

- isolamento e determinação da estrutura de novos compostos;
- síntese total das agliconas e dos açúcares naturais;
- modificações químicas das antraciclinas naturais;
- semi-síntese de análogos.

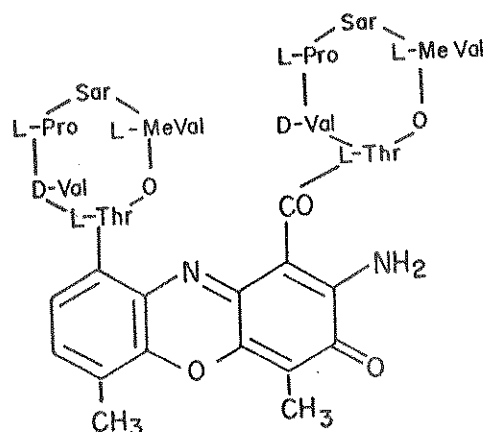
A principal motivação para esses trabalhos provém da toxicidade das duas antraciclinas naturais: a daunorubicina 101 e a adriamicina 102, apesar de amplamente utilizadas em clínica, não estão isentas de apresentarem efeitos secundários indesejáveis, limitantes das doses, tais como alopecia, estomatite, náuseas e, num quadro mais grave e irreversível, depressão medular e cardiotoxicidade cumulativa^{5, 79}.

Deste modo, tornou-se altamente interessante a pesquisa de compostos análogos à 101 e 102, sempre com a finalidade de se encontrar um novo antibiótico que conserve as notáveis propriedades antitumorais, mas que ao mesmo tempo apresente uma toxicidade pelo menos atenuada. Além disso, esses estudos devem igualmente permitir um melhor discernimento das relações estrutura-atividade, tornando assim mais compreensível o modo de ação dessas drogas ao nível molecular. Como resultado de sua importância clínica, as antraciclinas têm sido assunto de inúmeros trabalhos desde sua descoberta. Apresentamos algumas excelentes revisões recentes que englobam muitos desses aspectos^{79, 81, 98, 99}. Discutiremos rapidamente cada uma dessas linhas de pesquisa citadas, detendo especial atenção à semi-síntese de análogos modificados na porção carboidrato, que é o assunto de nosso trabalho. Antes porém, faremos breves comentários acerca do modo de ação desses dois prin

cipais membros da classe dos antibióticos antraciclínicos.

1.1 - Modo de ação da daunorubicina e da adriamicina.

O exato modo de ação da daunorubicina, assim como o da adriamicina, não são conhecidos; em alguns aspectos eles se assemelham ao da actinomicina D (103), que é considerada como uma das mais ativas drogas antitumorais⁵.



Sar=sarcosina ; D-Val=D-Valina ; L-Thr=L-treonina ;
L-Pro=L-prolina ; L-MeVal=L-metil-valina

103

Tais antibióticos se ligam às bases purínicas e pirimidínicas do DNA, formando um complexo com ambas as cadeias das espirais (ligações não covalentes). Esta complexação estabiliza a hélice dupla, mas ao mesmo tempo induz uma distorção local do "template", resultando na inibição dos processos de replicação e de transcrição do DNA^{5, 6}. Recentemente, Quigley e colab.⁸⁵ resolveram a estrutura de um complexo entre a daunomicina e um fragmento de DNA sintético, e mostraram que a porção carboidrato ocupa um pequeno encaixe da hélice B do DNA. Tem sido sugerido que nesta posição o amino açúcar pode se ligar às enzimas DNA- e RNA- polimerases, o que levaria à inibição dos processos citados.

Nas células de mamíferos, a influência da daunorubicina sobre o DNA é mais pronunciada que sobre o RNA, embora o grau de inibição na biosíntese varie nas diferentes espécies. A adriamicina, por sua vez, parece inibir igualmente tanto a síntese do DNA quanto a do RNA⁵.

Os estudos efetuados com esses antibióticos (e principalmente com seus análogos) permitiram ressaltar a importância de alguns dos requerimentos moleculares para a formação do complexo: a estrutura e a estereoquímica da porção açúcar e o cromóforo planar quinona^{79, 98}.

Sabe-se que os processos de penetração e extrusão do

antibiótico ao nível celular, assim como sua distribuição e metabolismo nos tecidos (processos relacionados tanto à eficiência quanto à toxicidade da droga) são dependentes da estrutura e da esteoquímica da porção carboidrato⁷⁹, no entanto a natureza exata de tal dependência não se encontra totalmente estabelecida. Assim, por exemplo: várias hipóteses têm sido formuladas para explicar o mecanismo da cardiotoxicidade causada pela adriamicina (tais como^{82, 98}: inibição da síntese do RNA dependente do DNA, inibição da Na-K AT Pase, aumento da concentração de cálcio no tecido ventricular, inibição da fosforilação oxidativa na mitocôndria, peroxidação dos lipídios cardíacos, interação com a enzima isocitrato-desidrogenase e ligação com as proteínas de contração cardíaca^{82b}), no entanto até o momento não se tem uma resposta adequada à causa desse efeito⁸². Desse modo, as pesquisas com análogos dos antibióticos modificados tanto na porção carboidrato (para provocar alterações nos processos acima citados), quanto na porção quinona (para provocar alterações no caráter lipofílico da droga⁷⁹) se tornam muito importantes, e qualquer informação coletada é susceptível de permitir um maior progresso no estabelecimento das relações estrutura-atividade⁹⁸.

1.2 - Isolamento e determinação da estrutura de novos compostos.

As antraciclinas naturais conhecidas podem ser classificadas em duas categorias:

a) Antraciclinas do tipo monossacarídico

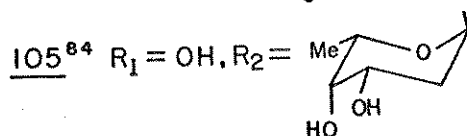
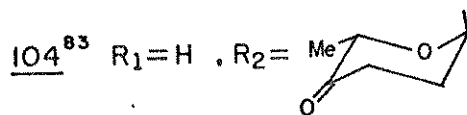
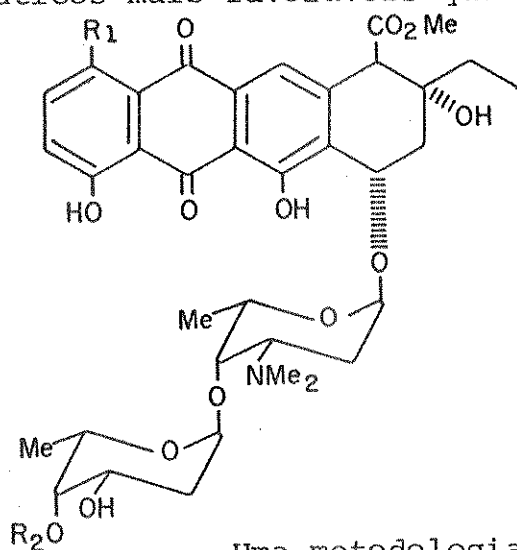
Esses compostos comportam duas sub-unidades: um amino açúcar (2,3,6-tridesoxi) e uma aglicona do tipo antraciclina, sempre ligadas por uma ligação glicosídica α -L. Exemplos: 100, 101 e 102.

b) Antraciclinas do tipo polissacarídico

Esses compostos comportam uma unidade antraciclina e duas (ou mais) unidades glicosídicas, e podem ser separados em duas sub-categorias, dependendo se os açúcares se encontram ligados a posições diferentes da genina (ex: 99) ou se encontram ligados entre eles (ex: 104 e 105).

O número de substâncias do tipo antraciclinas isoladas cresce dia a dia (de acordo com referências recentes⁸¹, existem cerca de 100 antraciclinas naturais catalogadas); algumas dentre elas apresentam atividade antitumoral interessante, tais como

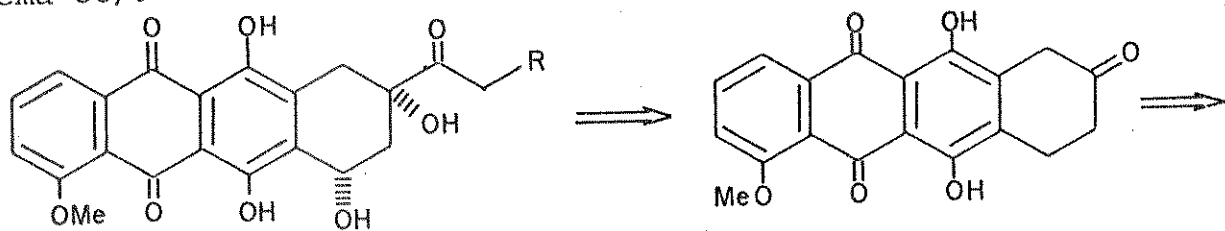
a aclacinomicina A (104) e a marcelomicina (105), com índices terapêuticos mais favoráveis que o da daunorubicina⁹⁸.



Uma metodologia bastante atual para a obtenção de novas antraciclínas, explorada pelos laboratórios FARMITALIA⁷⁹, tem sido a indução de mutações em culturas de *Streptomyces peucetius*, os microorganismos produtores da daunorubicina e da adriamicina. Alguns novos antibióticos foram isolados^{79, 86}, e estão em fases de testes^{81, 86}.

1.3 - Síntese total das agliconas e dos açúcares naturais.

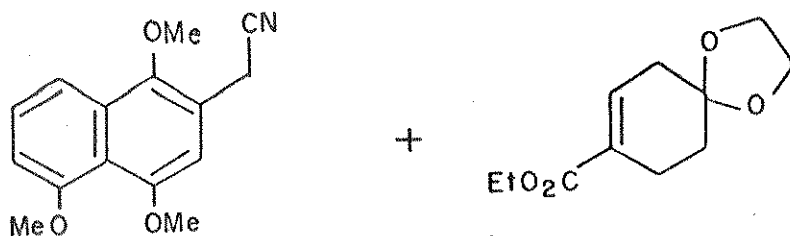
Numerosos trabalhos referentes à síntese total da daunomicinona 106 por anelação regioespecífica de quinonas foram publicados^{81, 87, 98}. A adriamicinona 107, por sua vez, normalmente é obtida a partir de 106 por sequência clássica de reações (Esquema 38).



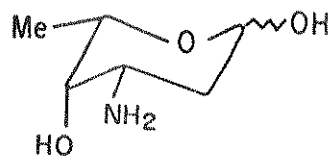
106 R = H

107 R = OH

ESQUEMA 38



A síntese total da porção carboidrato L-daunosamina 108, tem recentemente despertado interesse^{88a, b, f}; o fato de se ter nos hidratos de carbono uma fonte abundante de compostos quirais torna a rota de transformações por semi-síntese muito mais atrativa, e as numerosas publicações a respeito^{88c-f} demonstram que este é o método normalmente adotado.

108

1.4 - Modificações químicas sobre as antraciclinas naturais.

A ligação glicosídica entre o açúcar 2-desoxi e o álcool benzílico sobre o C-7 da antraciclina é muito lábil em meio ácido e sob condições de hidrogenólise. Por outro lado, a presença de uma função hidroxila terciária sobre o C-9 favorece a aromatização do ciclo A em meio básico. Apesar destas limitações, um certo número de reações foram efetuadas sobre a daunorubicina e a adriamicina (revisão na ref. 81), e elas concernem:

- a cadeia lateral em C-9 (redução, oxidação, epoxidação, esterificação, O-alquilação, halogenação),
- a posição C-10,
- o anel D,
- o carboidrato:
 - sobre a função amina: mono- e di-alquilação, formação amida,
 - sobre a função álcool: esterificação, eterificação, inversão,
 - sobre as duas funções em C-3' e C-4': ciclização⁸⁹.

1.5 - Semi-síntese de análogos

A preparação de análogos dos antibióticos antraciclínicos pode ser considerada por duas vias diferentes:

- acoplamento entre uma aglicona modificada e o açúcar natural,
- acoplamento entre uma aglicona natural e o açúcar modificado.

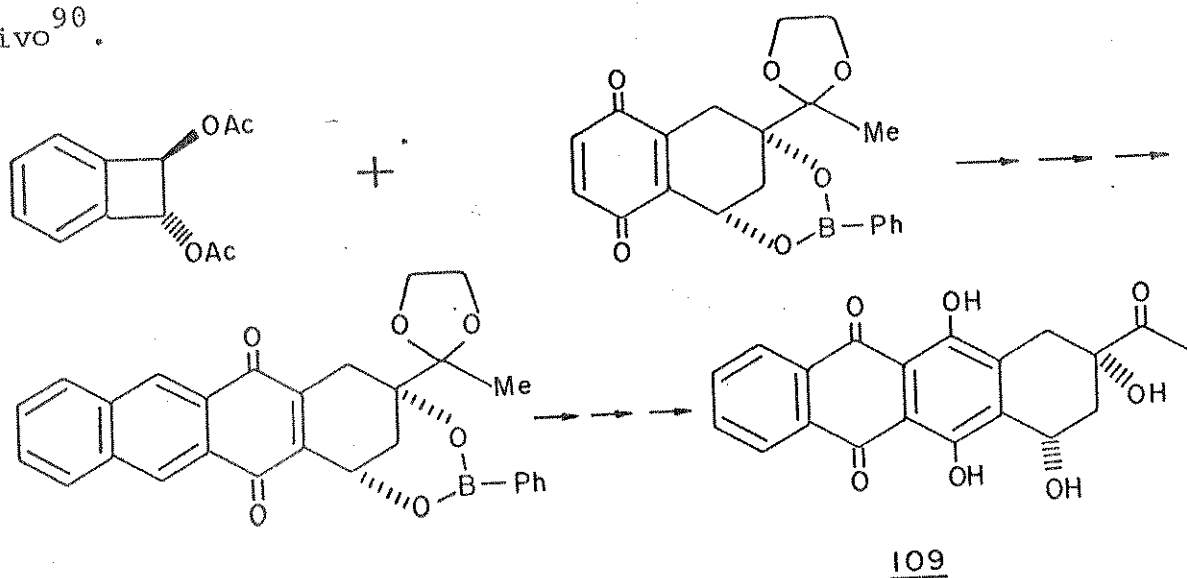
A síntese de análogos modificados sobre ambas as partes não é normalmente a abordagem mais lógica; ela é levada em con

sideração apenas se a aplicação independente das duas vias citadas se mostra muito vantajosa.

a) Semi-síntese de análogos modificados sobre a porção antraciclinona.

Como citado anteriormente, a presença de um cromóforo planar quinônico parece ser requisito indispensável à atividade antitumoral do antibiótico. Vários compostos similares à 106 e 107, modificados apenas a nível das substituições em C-1, C-4, C-6 e C-11, foram sintetizados (revisão na ref. 81). Após acoplamento com a porção carboidrato, os respectivos antibióticos foram testados e, de um modo geral, apresentaram atividade antitumoral inferior ou, na melhor das hipóteses, semelhante àquela exibida pelas antraciclina naturais⁸¹.

Relativamente à esses resultados, a principal exceção se deve à 4-desmetoxidaunorubicina (ou idarubicina). Esta droga, obtida por acoplamento entre a 4-desmetoxidaunorubicinona 109 e a L-daunosamina 108, foi selecionada para estudos intensivos por se mostrar muito mais ativa que a daunorubicina sob determinadas condições experimentais (leucemias e tumores sólidos em modelos animais). Também apresentou menor cardiotoxicidade e, o mais interessante, foi ativa mesmo quando administrada oralmente (ao contrário das antraciclina naturais)^{79, 81}. Várias rotas sintéticas têm sido propostas para a 4-desmetoxidaunorubicinona 109⁸¹, e a sequência mostrada no esquema 39 exemplifica uma rota de valor preparativo⁹⁰.

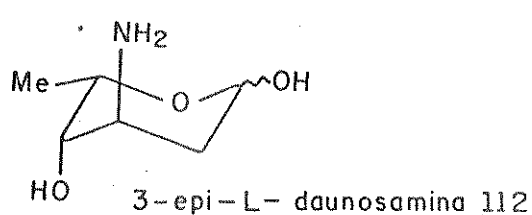
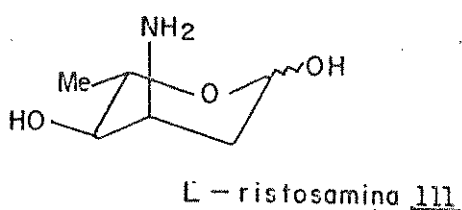
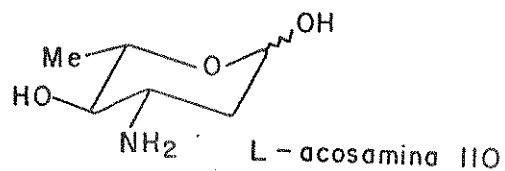
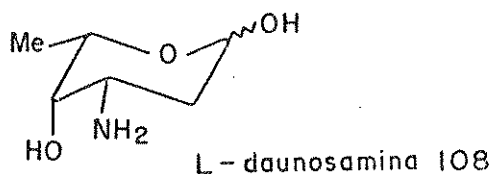


ESQUEMA 39

b) Semi-síntese de análogos modificados sobre a por

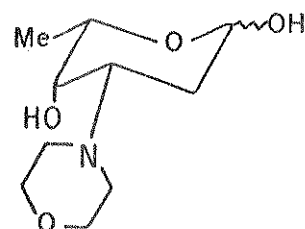
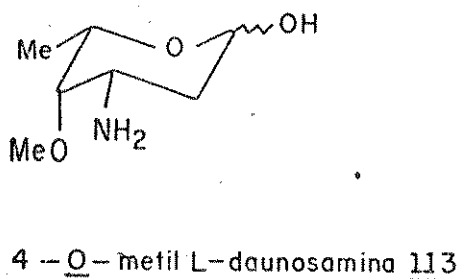
ção carboidrato.

Os primeiros trabalhos nesta área consistiram em glicosilar açúcares diferindo da L-daunosamina apenas pela configuração dos carbonos C-3, C-4 e/ou C-5⁹¹ (ou C-3', C-4' e/ou C-5'- numeração no antibiótico). Entre esses açúcares podemos citar:



Esses isômeros da L-daunosamina 108 foram todos sintetizados^{81, 91}, sendo que alguns como a L-acosamina^{92a} 110 e a L-ristosamina^{92b} 111 foram encontrados também em antibióticos naturais.

Posteriormente, foram preparados amino-açúcares enantioméricos à 108, 110-112⁹³ (série D), além de inúmeros outros derivados dos portadores de funções protegidas sobre os carbonos C-3 e C-4 (ex: 113-114)⁸¹.



3-morfolino L-daunosamina 114

Os resultados de testes biológicos com os análogos da daunorubicina e da adriamicina modificados na parte carboidrato permitiram a formulação de algumas considerações gerais^{81, 91}:

- a conformação ¹C₄ do carboidrato (série L) parece ser requisito indispensável à atividade antitumoral no antibiótico⁹³;

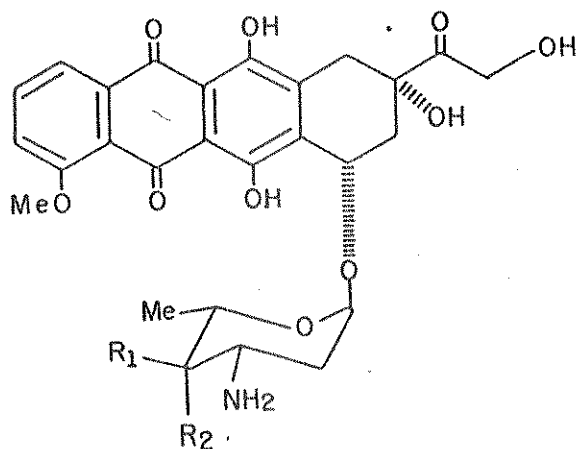
- o grupo 3'-amino livre, que até muito recentemente era considerado indispensável para a estabilização do complexo droga-DNA via formação de uma ligação eletrostática com o DNA-fosfato;

to^{79, 91, 94}, parece não ser essencial para a atividade do antibiótico. Alguns análogos 3'-hidroxi têm demonstrado boa atividade e menor toxicidade⁹⁵, e o mesmo ocorrendo com derivados 3'-N-acil, que comprovadamente não apresentam ligação com o DNA^{95c, 98}. Proposições para o mecanismo de ação dessas drogas ainda estão em fase especulativa^{95, 98};

- quando o grupo 3'-amino está presente, ele deve conservar a configuração "natural": a inversão da configuração tanto de C-3' quanto de C-5' leva à perdas sensíveis da atividade (ex: a 3'-epi-daunorubicina é praticamente inativa frente à testes de atividade antitumoral^{91, 93});

- a ligação glicosídica deve ser α . Alguns anômeros β -L testados (todos sintéticos, desde que não se conhece nenhuma antraciclina natural com esta estereoquímica em C-1') apresentaram atividade antitumoral cerca de 16 vezes menor que os correspondentes anômeros α -L⁹³;

- as alterações a nível da configuração ou da substituição em C-4' parecem proporcionar os melhores resultados. Assim a 4'-epidoxorubicina^{79, 81, 91, 96} 115 (ou epirubicina) e a 4'-desoxidoxorubicina⁹⁷ 116 (ou esorubicina), (e em menor escala a 4'-O-metildoxorubicina¹⁰⁰ 117 e a 4'-O-metil-4'-epidoxorubicina¹⁰⁰ 118) apresentaram atividade antitumoral da mesma ordem que a doxorubicina 102 (ou mesmo superior em relação a certos tipos de tumores), mas com cardiotoxicidade significativamente menor^{79, 81}. Foi sugerido que esta propriedade se deve ao fato de que tais substâncias ficam menos tempo retidas em certos órgãos⁷⁹.



115 $R_1 = OH$, $R_2 = H$

116 $R_1 = R_2 = H$

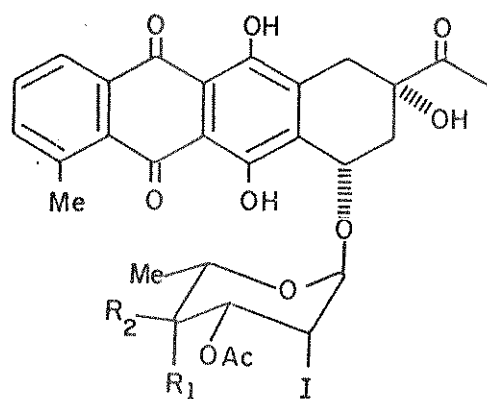
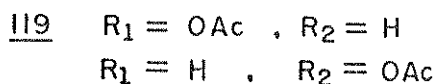
117 $R_1 = H$, $R_2 = OMe$

118 $R_1 = OMe$, $R_2 = H$

Vários desses antibióticos modificados estão atualmente em fase de extensiva avaliação pré-clínica e clínica. A menor toxicidade e o amplo potencial de ação observados com a 4'-epidoxorubicina 115 tornam esse análogo como um dos mais fortes candida -

tos à cuidadosa substituição da doxorubicina em combinações químio terapêuticas para o tratamento de diferentes tipos de cânceres humanos^{79, 81}.

Praticamente não existem estudos relativos à substituições no C-2'. Sugestões anteriores de que substituintes nesta posição conduziriam à inativação da droga¹⁰¹ talvez tenham sido o principal motivo para o abandono de investigações acerca da possível interferência de tais grupos. Recentemente, e em paralelo ao início de nosso trabalho, Horton e colaboradores¹⁰² publicaram que a introdução de um halogênio na posição C-2' de análogos 3'-de-aminados da daunorubicina, no caso um iodo (119), resultou num aumento da eficiência das drogas *in vivo*.



Substituição por flúor não foi incluída nesses estudos, e análogos halogenados na porção carboidrato com retenção da função 3'-amino nunca tinham sido registrados.

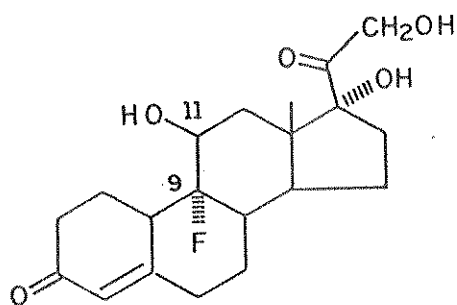
Desse modo, nós nos propusemos, dentro da ótica de preparação de carboidratos relacionados à L-daunosamina, a examinar caminhos sintéticos para a obtenção de amino-açúcares fluorados na posição 2, que poderiam servir para um posterior acoplamento com a aglicona antraciclina resultando em análogos 2'fluorados de antibióticos úteis para avaliação biológica.

1.6 - Interesse por carboidratos fluorados. Objetivos.

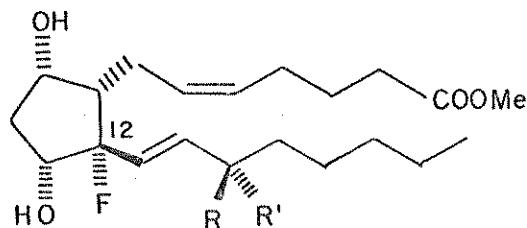
Nosso interesse por carboidratos fluorados foi estimulado, ao menos em parte, pela observação de outros tipos de compostos fluorados¹⁰³. Uma mudança radical na atividade biológica pode resultar da introdução de um único átomo de flúor numa molécula orgânica, às vezes transformando-as em antimetabólitos, mas mais frequentemente aumentando suas potencialidades biológicas¹⁰³⁻¹⁰⁶.

Assim, por exemplo, conversão de ácido acético em ácido fluoracético produz um composto altamente tóxico. O ácido fluoracético é transformado *in vivo* em ácido fluorcitrônico, o qual por

sua vez inibe as enzimas succínica-desidrogenase e aconitase e, conseqüentemente, bloqueia o ciclo do ácido cítrico¹⁰³ (síntese letal). O ácido fluorcítico é um antimetabólito; este mesmo modo de ação (síntese letal: composto tóxico-antimetabólito-gerado a partir de um outro composto normalmente não tóxico através de um processo metabólico normal) tem sido observado em uma variedade de agentes farmacologicamente ativos, e a potencialidade de análogos fluorados como inibidores metabólicos seletivos tem inspirado muitas pesquisas nesta área^{103, 104, 114}. No entanto, o efeito de um substituinte flúor pode ser manifestado também de outros modos, como por exemplo: a atividade glicogênica da hidrocortisona é aumentada mais que dez vezes pela introdução de um flúor na posição 9- α ^{103-105a} (120), possivelmente por causa da eletronegatividade de deste grupo que aumenta a acidez da hidroxila em 11- β ; a atividade contraceptiva da prostaglandina PGF_{2 α} contendo flúor em posição C-12 (121) é nitidamente superior à da prostaglandina natural¹⁰⁶ (cerca de 12,5 vezes).



120



121 a R = H, R' = OH

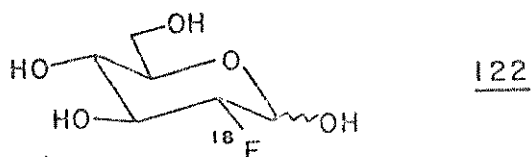
121 b R = OH, R' = H

No campo dos carboidratos verifica-se uma crescente preocupação pela química dos derivados desoxi-flúor^(*), tanto com objetivos de avaliação da atividade biológica, quanto pelo próprio desafio sintético envolvido na introdução seletiva de um átomo de flúor em moléculas poli-funcionalizadas^{104, 107}.

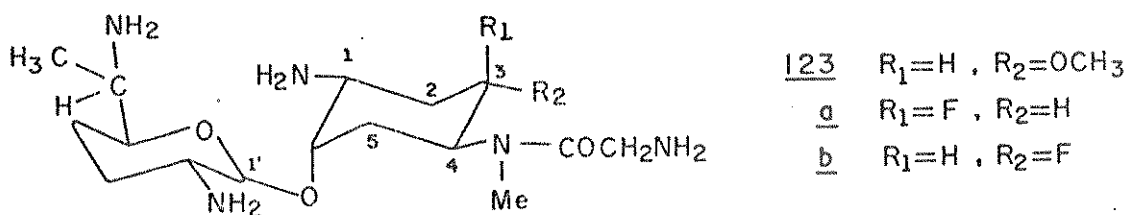
Os primeiros trabalhos datam da década de 40^{108a}, e coincidem com a época em que o interesse pela química dos compostos organofluorados começou a verificar sua grande expansão (descoberta e aplicações industriais de Freons e politetrafluoretileno, projeto Manhattan, inseticidas, etc). No entanto, durante cerca de 25 anos pouquíssimos carboidratos fluorados foram descritos^{108b}, e o principal motivo não foi a falta de interesse ou de dedica-

(*) O termo desoxi-flúor engloba carboidratos nos quais uma ou mais funções hidroxila, afora o centro anomérico, foram substituídas por um flúor.

ção¹⁰⁹, mas sim a falta de métodos sintéticos gerais que fossem aplicáveis à esta classe de compostos. A partir de 1967, os resultados começaram a aparecer: novos métodos para a síntese de açúcares fluorados emergiram¹¹⁰ e, como consequência, muitos derivados se tornaram acessíveis em quantidades adequadas para permitir a avaliação de suas propriedades químicas e atividade biológica. No que concerne à atividade biológica, eles foram principalmente utilizados em estudos relacionados à especificidade de enzimas, metabolismo microbiano e sistemas de transporte em membranas^{104, 111}. Os recentes desenvolvimentos em medicina nuclear e química radiofarmacêutica aumentaram ainda mais o interesse por monossacarídeos fluorados: esses análogos, quando marcados com ^{18}F , um emissor de pósitrons ($t_{1/2}$ 110 min), têm sido utilizados como "sondas" em estudos comparativos do metabolismo da glucose em cérebros sadios e doentes¹¹². A $[^{18}\text{F}]$ -2-desoxi-2-flúor-D-glucose 122 tem apresentado os melhores resultados nestes estudos, desde que exibe características metabólicas similares às da glucose^{111, 112}.



De interesse quimioterapêutico pode-se citar a 6-desoxi-6-flúor-D-glucose^{105b}, que é ativa contra tumores sólidos. No tocante aos efeitos da introdução de um flúor na porção carboidrato de um antibiótico, as referências são bastante restritas; Tsuchiya e colaboradores^{105c}, em um trabalho recente, descrevem que a introdução de um flúor em lugar de um grupo metoxila no antibiótico aminoglicosídico esporaricina A 123 não afeta a atividade antibacteriana da droga, no entanto diminui consideravelmente sua toxicidade.



Todos esses estudos efetuados com substâncias fluora - das de várias classes (carboidratos e outras) permitiram sugerir que as modificações verificadas nas suas atividades biológicas pela introdução de um átomo de flúor podem ser devidas a vários fatores. As hipóteses formuladas podem ser resumidas como segue:

- o efeito indutivo de um átomo de flúor, altamente eletronegativo, pode afetar a acidez de grupos hidroxila (ou a basicidade de grupos amina) em posições β (ou mesmo mais afastadas), alterando consideravelmente o pK_a (ou pK_b) da molécula. Por exemplo, no caso da esporaricina 123^{105c}, esta hipótese foi considerada: a presença do flúor em C-3 poderia diminuir a basicidade do grupo amino em C-1 e uma consequência seria uma menor toxicidade do antibiótico. Isto foi realmente observado com os derivados fluorados 123a e 123b. O caso da 9 α -flúor hidrocortisona 120^{103-105a}, já citado, é um outro exemplo, desta vez relacionando aumento da acidez de um grupo -OH vizinho ao flúor com o aumento da atividade da droga;

- a capacidade de um átomo de flúor de formar pontes de hidrogênio pode afetar as interações substrato-solventes, substrato-enzimas ou substrato-receptor e, consequentemente afetar a potencialidade e/ou o mecanismo de ação do substrato. Assim, por exemplo, enquanto um grupo -OH pode atuar tanto como "aceptor" quanto como "doador" de pontes de hidrogênio em interações de carboidratos com moléculas de solventes e enzimas, um substituinte flúor pode funcionar apenas como "aceptor" de tais pontes. Assim, o papel de cada grupo -OH de um carboidrato na formação de um complexo enzima-substrato pode ser avaliado com base nas afinidades dos correspondentes derivados fluorados com a enzima^{103,107,111,113};

- flúor e hidrogênio possuem raios de Van der Waals semelhantes, mas diferem drasticamente na polarização de suas ligações ao carbono, portanto substituição de um hidrogênio por flúor pode influir no comprimento e consequentemente na força das ligações entre átomos vizinhos¹⁰³.

Esta última hipótese foi considerada por nós ao propormos a síntese de análogos 2-fluorados da daunosamina. Substituição de um hidrogênio por flúor na posição C-2' de uma antraciclina poderia estabilizar a ligação glicosídica vizinha, e seria um meio efetivo de controlar a grande susceptibilidade de hidrólise desta ligação *in vivo*. Este mesmo raciocínio foi considerado por Horton e Priebe¹⁰² em seus recentes trabalhos com análogos 2'-iodo-3'-de-

amino daunorubicina 119, no entanto enquanto com um substituinte flúor em C-2' podemos prever uma interferência mínima nos requerimentos estéricos para ligação e transporte da droga, o mesmo não ocorre com um substituinte 2'-iodo.

No curso deste trabalho, planejamos sintetizar amino-açúcares com o flúor em C-2 tanto em relação trans quanto em relação cis ao grupo nitrogenado em C-3, de modo a ser possível uma posterior verificação da influência da estereoquímica de um substituinte halogênio. Além disso, a disponibilidade de derivados α , β -amino flúor sintéticos poderia ser uma contribuição adicional às pesquisas relacionadas ao envolvimento do grupo amino tanto na atividade quanto na cardiotoxicidade das antraciclinas naturais.

2 - DISCUSSÃO

Como citado anteriormente, as primeiras tentativas para introdução de um átomo de flúor num hidrato de carbono, especialmente em posições secundárias, não foram muito bem sucedidas. Muitos dos métodos sintéticos utilizados para a preparação de derivados de açúcares clorados, bromados e iodados não foram aplicáveis para os análogos fluorados^{108b}. Além disso, muitas das reações utilizadas com sucesso para a introdução de um flúor em compostos de outras classes ou falharam, ou tomaram curso inesperado quando aplicadas à moléculas de carboidratos^{104a}.

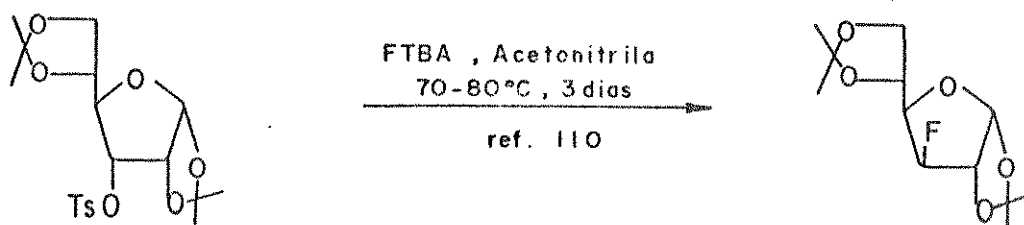
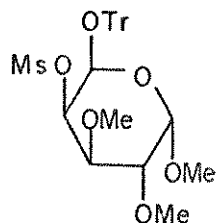
Para tais substâncias são requeridos métodos suaves. Três tipos de reações são de especial valor em sínteses de açúcares fluorados, a saber, deslocamentos nucleofílicos com sais de flúor, clivagem de epóxidos e adições a glicais. Nos restringiremos às reações sobre posições secundárias.

2.1 - Métodos de introdução de um substituinte flúor em posições secundárias de carboidratos.

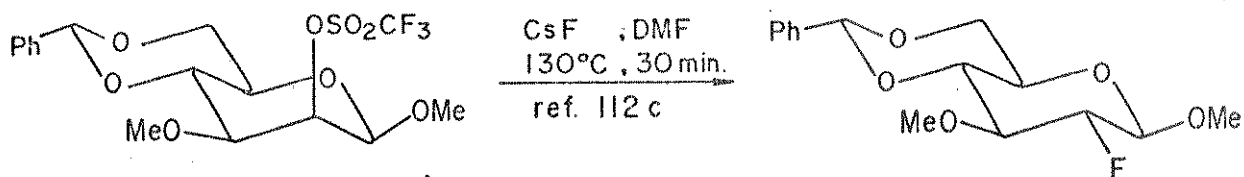
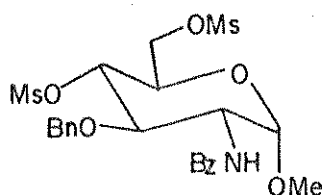
a) Deslocamentos nucleofílicos com sais de flúor.

As reações de deslocamentos de sulfonatos secundários de carboidratos por ação do íon fluoreto começaram a ter sucesso após a introdução do reagente fluoreto de tetra-n-butilamônio, utilizado em conjunto com solventes dipolares apróticos¹¹⁰.

Este reagente, usado inicialmente no campo dos esteróides¹¹⁵ no deslocamento de ésteres sulfônicos atados a compostos carbocíclicos de cinco e de seis membros (axiais ou equatoriais), forneceu os derivados fluorados em bons rendimentos, sempre com inversão de configuração. No campo dos carboidratos os primeiros resultados com derivados furanosídicos¹¹⁰ e piranosídicos¹¹⁶ (Esquema 40), e posteriormente todos os demais resultados, inclusive com derivados acíclicos, também revelaram que a inversão de Walden acompanha tais deslocamentos, como seria esperado para reações tipo S_N2 ¹⁰⁴.

124125 (71% rend.)126127 (71% rend.)ESQUEMA 40

Fluoreto de potássio e fluoreto de césio são os outros reagentes que também já foram utilizados em tentativas de deslocamentos nucleofílicos de sulfonatos secundários, no entanto suas aplicações em hidratos de carbono foram muito restritas, provavelmente devido às baixas solubilidades em solventes dipolares apróticos^{104, 116}. As reações no esquema 41 exemplificam o emprego desses reagentes.

128129 (41% rend.)130131 (77% rend.)ESQUEMA 41

Ao se propor sínteses de açúcares fluorados através de reações de deslocamentos nucleofílicos com sais de flúor, alguns

aspectos devem ser considerados:

- o rendimento de tais reações com fluoreto de tetra-
n-butilamônio depende muito da qualidade do reagente, que é termi-
camente instável e extremamente higroscópico¹⁰⁴. Phillip Cox¹¹⁷, nu-
ma publicação recente sobre a reatividade deste reagente anidro,
descreveu os cuidados necessários para sua obtenção;

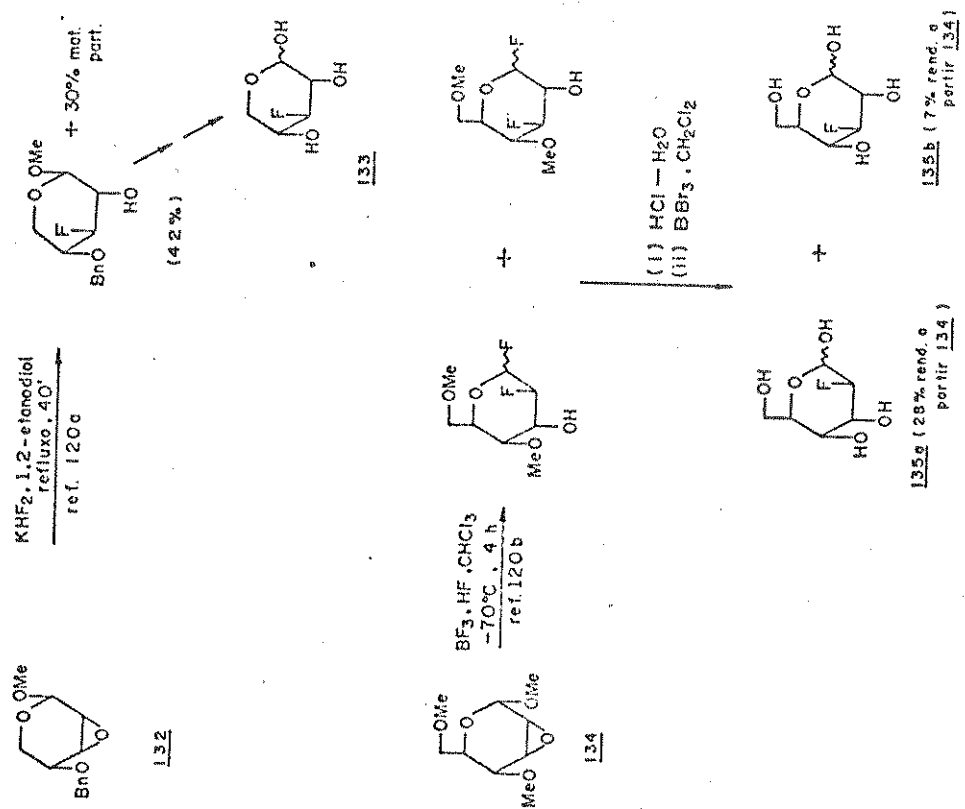
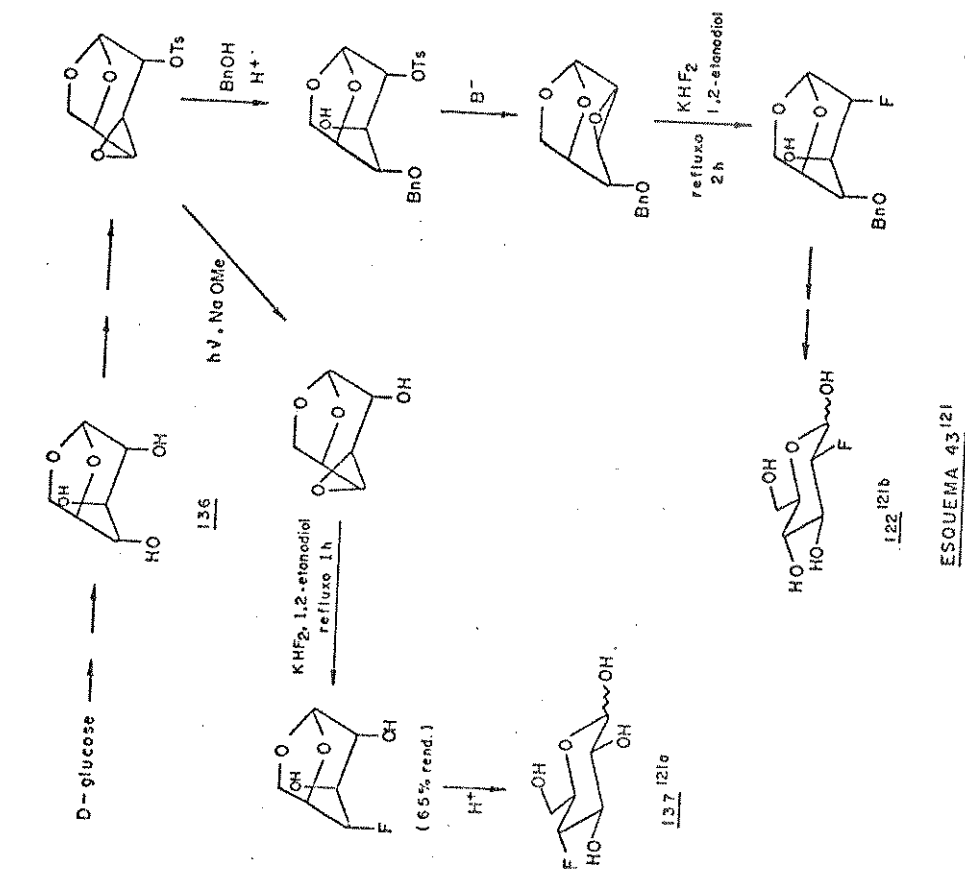
- eliminação é a principal reação competitiva devido
à alta basicidade e baixa nucleofilicidade do íon fluoreto¹⁰⁴ ou,
em termos dos princípios "ácido-base duro-mole", porque o íon fluo-
reto é uma base "dura"¹¹⁸. Acetonitrila e N,N-dimetilformamida
são os melhores solventes, com os quais a proporção de produtos de
eliminação é fortemente desfavorecida frente aos produtos de subs-
tituição¹⁰⁴;

- é conhecido que a reatividade de grupos sulfonatos
diretamente atados a um anel de seis membros em relação a nucleófi-
los carregados depende (a) da energia do estado fundamental do
substrato, e (b) da energia do correspondente estado de transição,
isto é, de todas as forças torcionais, interações eletrostáticas e
interações estéricas não ligantes existentes entre o nucleófilo
que se aproxima e/ou o grupo abandonador e os outros substituintes
do anel¹¹⁹. Portanto, em um composto poli-funcionalizado como uma
piranose, a reatividade de um éster sulfônico frente ao íon fluore-
to se torna extremamente dependente de sua posição na molécula.

Os principais fatores estéricos e polares que afetam a
formação dos estados de transição em reações S_N2 de piranoses fo-
ram bem discutidos por Richardson^{119a} e Miljkovic^{119b}, e retornare-
mos ao assunto no decorrer de nossa discussão.

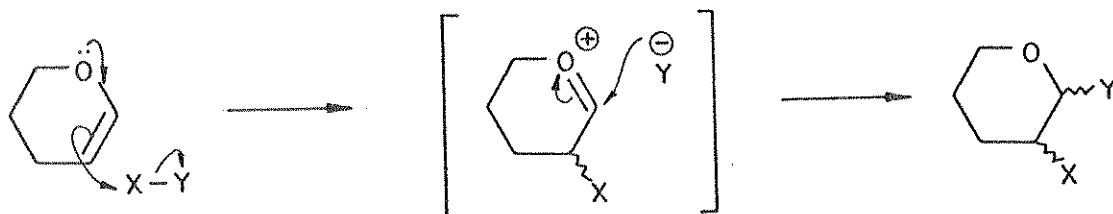
b) Clivagem de epóxidos.

A reação de epóxidos com HF ou com seus equivalentes
(KHF_2 , $BF_3 \cdot HF$) fornece trans - fluoridrinas¹⁰⁴. Com epóxidos deri-
vados de carboidratos monocíclicos uma fluoridrina frequentemente
predomina, como mostrado nos exemplos do esquema 42, no entanto, os
melhores substratos para esta rota são aqueles que apresentam sis-
temas rígidos. Assim, epóxidos derivados da 1,6-anidro- β -D-glucó-
piranose 136 têm sido muito utilizados para a síntese de açúcares
fluorados, desde que suas conformações rígidas asseguram a regio-
seletividade na abertura do anel de 3 membros pelo nucleófilo¹⁰⁴
(produto trans - diaxial, de acordo com a regra de Fürst-Plattner).
As sequências no esquema 43 exemplificam este método¹²¹.

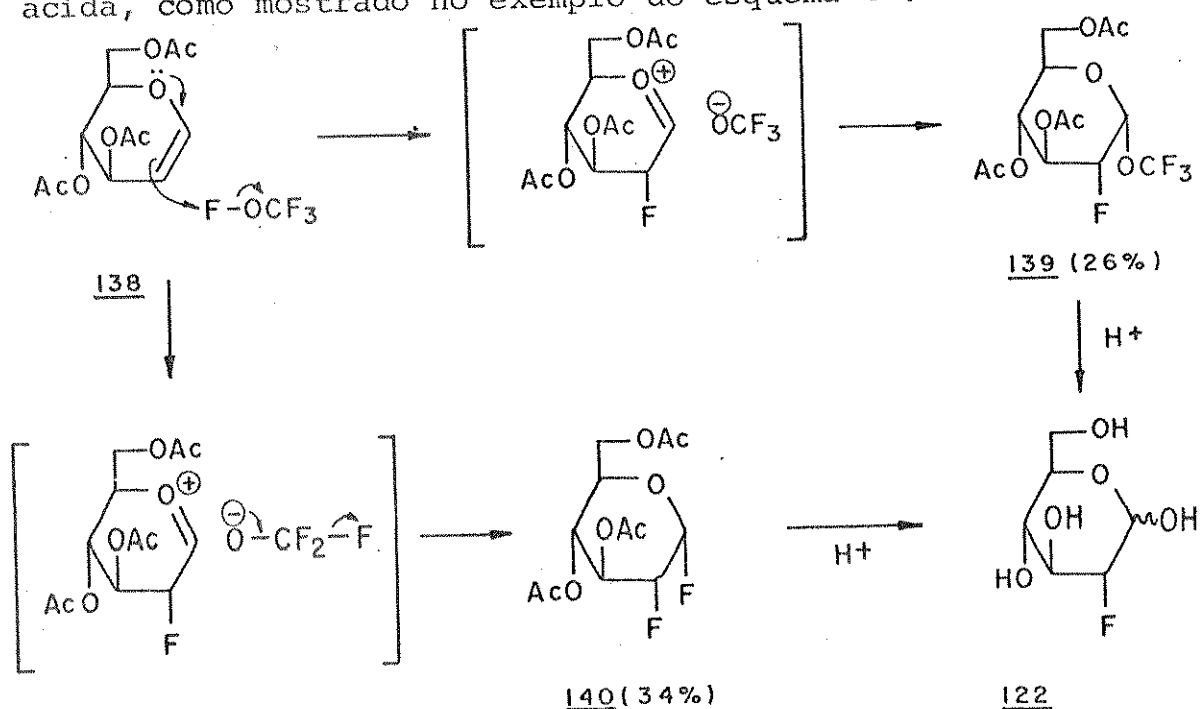


c) Adições a glicais.

Glicais (enol éters) constituem uma classe de carboidratos que são de especial interesse para a síntese de derivados 2-desoxi e também para o desenvolvimento de novos métodos de glicosilação. Em reações de adição-1,2, o C-2 de um glicai se comporta como o centro nucleofílico, e a reação se processa como indicado abaixo.



A conversão de glicais em açúcares 2-desoxi-2-flúor requer a adição de flúor molecular (F_2)¹²² ou então de reagentes que forneçam flúor eletrofílico¹⁰⁴. Isto é conseguido com reagentes onde o flúor está atado a bons grupos abandonadores, altamente eletronegativos, com por exemplo com o trifluor (fluoroxi) metano ($CF_3OF \rightarrow CF_3O^- + F^+$)¹²³ ou fluoreto de perclorila ($ClO_3F \rightarrow ClO_3^- + F^+$)¹²³. Com estes compostos a adição é cis, e o ataque ocorre principalmente pelo lado menos impedido da dupla ligação¹⁰⁴. Dois produtos majoritários são formados, e ambos podem ser facilmente convertidos às respectivas 2-desoxi-2-flúor-piranoses por hidrólise ácida, como mostrado no exemplo do esquema 44.

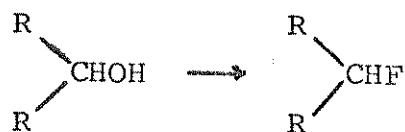


ESQUEMA 44

Esta reação com CF_3OF ^{123b}, que sem dúvida é o reagente mais utilizado com glicais, também fornece os outros dois isômeros provenientes da entrada do flúor pela face β da molécula (13%). Outros reagentes utilizados para este fim são hipofluorito de acetila (CH_3COOF)^{112b, 124a} e difluoreto de xenônio (XeF_2)^{124b}.

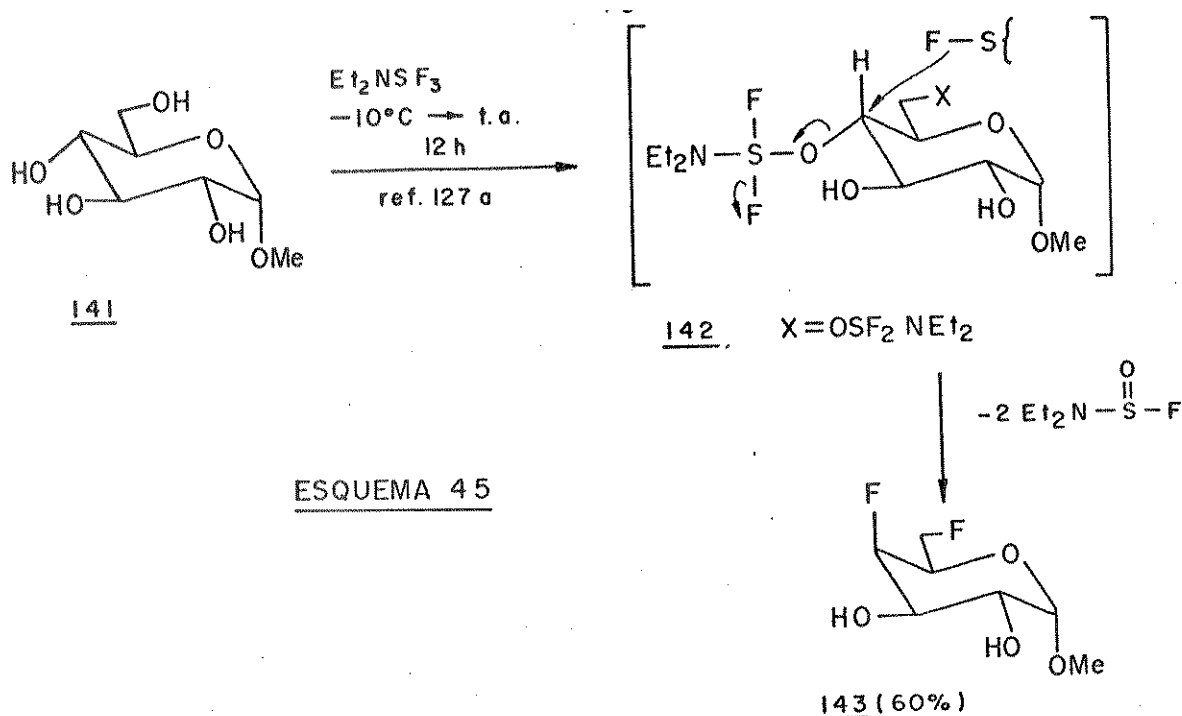
d) Deslocamento direto de funções oxigenadas (hidroxila ou carbonila) por flúor.

O tetrafluoreto de enxofre (SF_4) é um reagente bastante conhecido para a fluoração de compostos orgânicos¹²⁵ através de reações do tipo



Entre 1973 - 1975, Markovskij^{126a} e Middleton^{126b} publicaram que a substituição de um átomo de flúor por um grupo dialquilamino no SF_4 conduzia a um derivado flúor-amino-enxofre com propriedades semelhantes ao tetrafluoreto de enxofre. Eles demonstraram que o trifluoreto de dietilamina enxofre (D.A.S.T.) se comportava como um excelente agente de fluoração, mesmo superior ao SF_4 , e com uma série de vantagens sobre este último: menor toxicidade, condições de reação mais suaves e possibilidade de utilização com uma aparelhagem de rotina (vidraria).

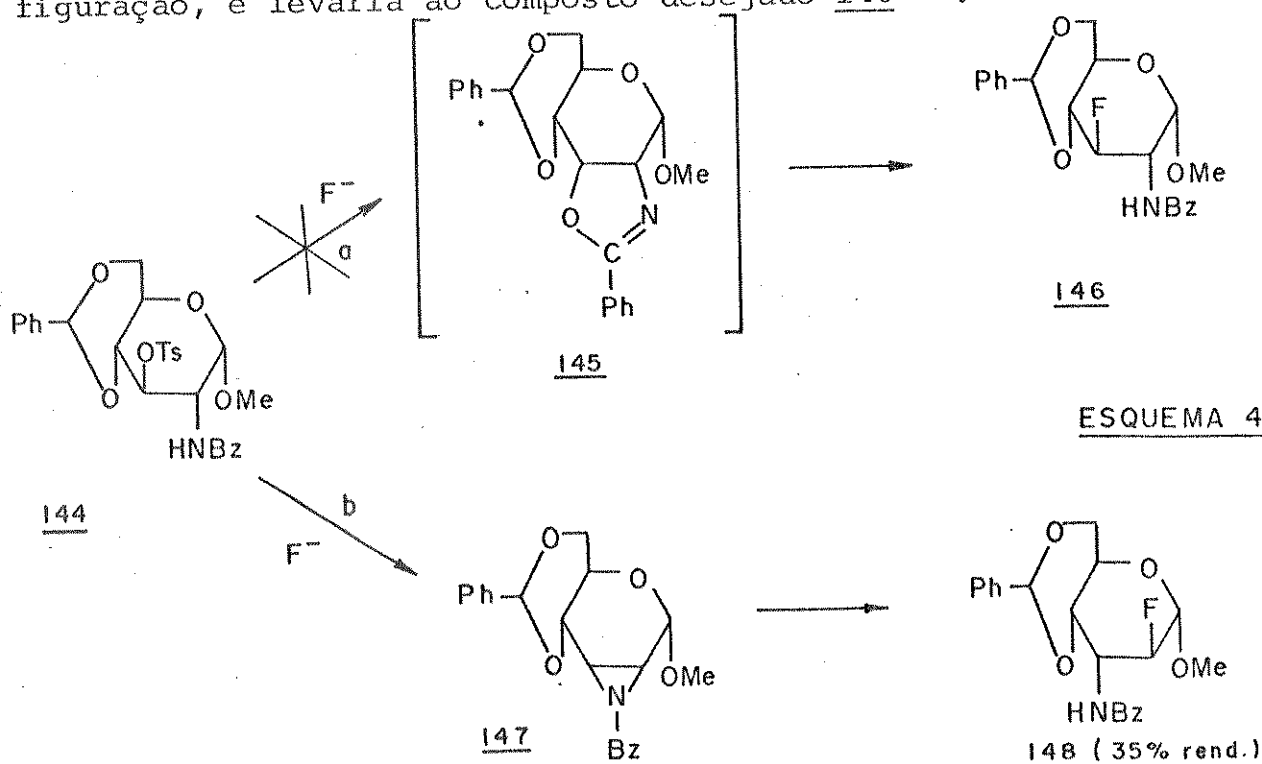
O primeiro exemplo de utilização do D.A.S.T. em carboidratos foi publicado por Korytnyk em 1977^{105b}, e se refere à síntese de 6-desoxi-6-flúor-D-piranoses. Depois disso, o emprego deste reagente para a introdução de flúor em posições secundárias de açúcares também foi considerado, e vários artigos apareceram na literatura^{104b, 127}. Com base nos produtos obtidos, um mecanismo tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ como o mostrado no esquema 45 foi proposto. Este envolve um intermediário sulfoxo (142), cuja formação e reatividade parece ser altamente dependente de fatores estéricos e polares¹²⁷.



e) Outros métodos.

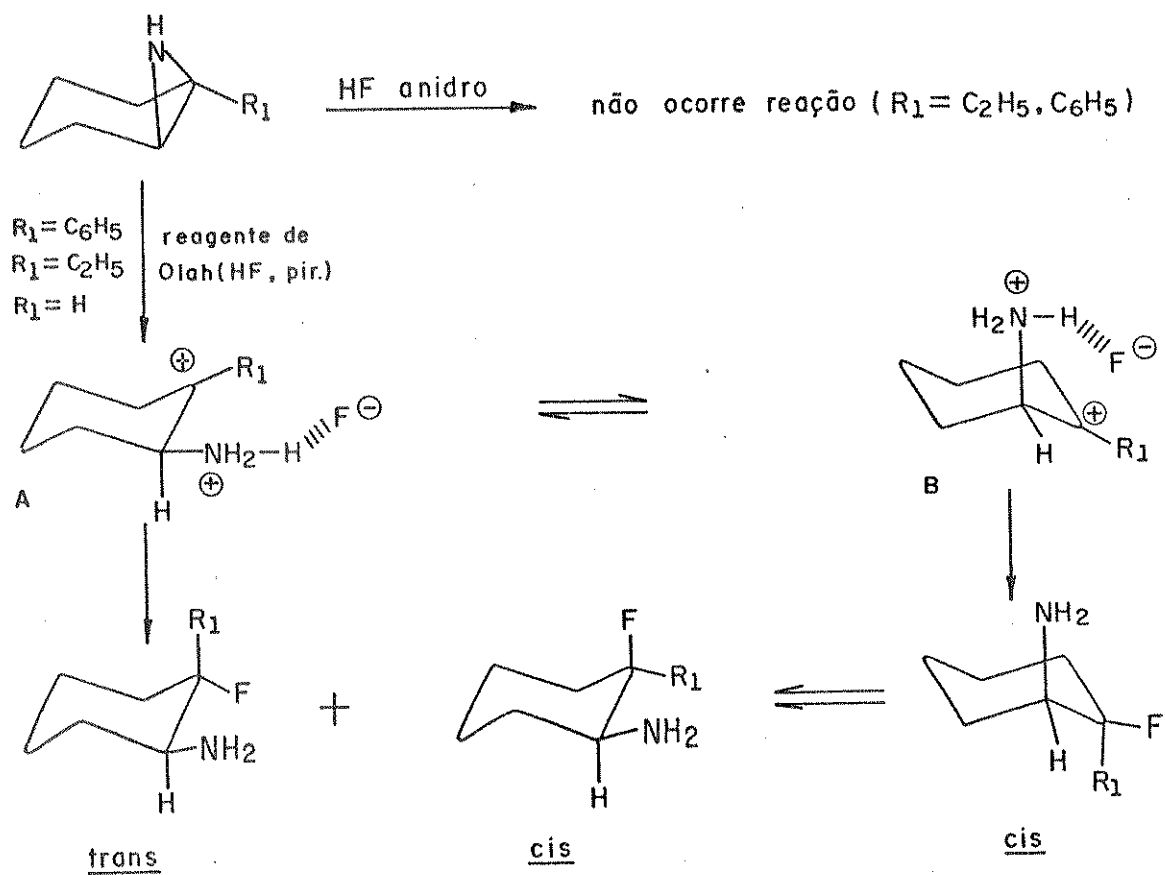
Neste ítem incluiremos apenas os métodos que foram investigados visando a síntese de açúcares α , β -amino flúor.

Em 1980, Richardson e colaboradores¹²⁸ descreveram uma tentativa de obtenção de um derivado 2-amino-3-flúor glucosídico a partir de uma reação entre 2-benzamido-4,6-O-benzilideno-2-de-soxi-3-O-tosil- α -D-glucopiranosídeo de metila 144 e o ânion fluoreto. Embora os autores considerassem, com base em suas próprias experiências anteriores^{119a}, que um deslocamento do sulfonato secundário por uma reação tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ seria improvável, eles esperavam que houvesse participação do grupo vizinho N-benzoil (Esquema 46 - rota a). Isto favorecería a substituição com retenção total de configuração, e levaria ao composto desejado 146¹²⁸.



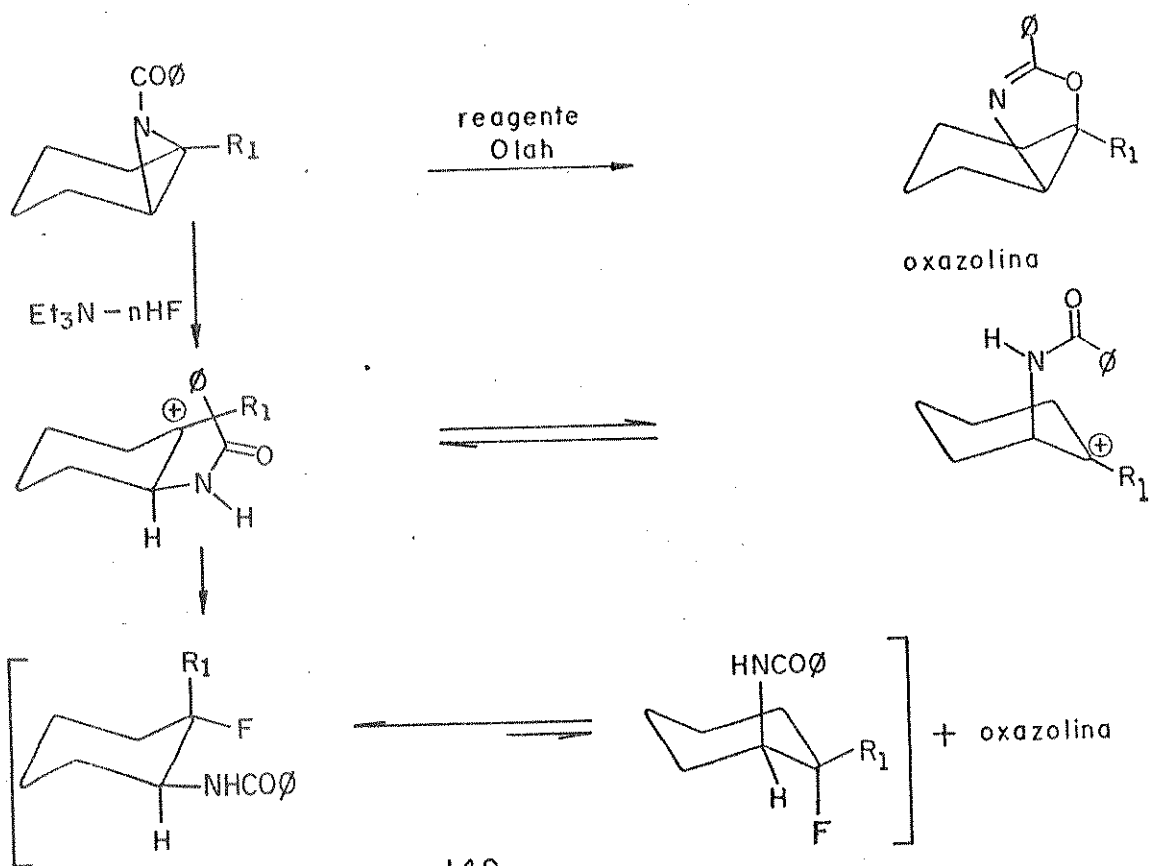
No entanto, utilizando fluoreto de tetra-*n*-butilamônio (FTBA) em hexametilfosforotriamida (HMPT) ou em acetonitrila, eles observaram a rápida formação da *N*-benzoil epimina 147, que com excesso do reagente foi sendo vagarosamente convertida no derivado 2-flúor- α -D-altropiranosídeo 148 (Esquema 46 - rota b). Esta foi a primeira citação na literatura relativa à síntese de um açúcar α , β -aminoflúor.

Paralelamente ao trabalho de Richardson, Wade^{129a} e Laurent^{129b} publicaram um estudo sobre a abertura de aziridinas por ação do reagente de Olah (HF, piridina) ou do complexo $R_3N \cdot nHF$. Segundo os autores, com esses dois reagentes os mecanismos de abertura do anel parecem envolver intermediários carbocatiônicos (Esquema 47). No caso das reações entre aziridinas bicíclicas secundárias e o reagente de Olah, a formação majoritária de derivados cis foi explicada em termos de uma complexação entre o nitrogênio do ciclo e o HF. As interações estéricas entre o grupo R_1 e a função amina foram consideradas responsáveis pelo deslocamento do equilíbrio conformacional do carbocátion intermediário (A e B, Esquema 47), e explicaram a obtenção também de derivados trans no caso de $R_1 = C_2H_5$ ou $R_1 = H$ ¹²⁹. Com aziridinas *N*-ativadas (ex: *N*-benzoil aziridinas), a reação com o reagente de Olah levou principalmente a 2-fenil- Δ^2 -oxazolininas. Com o complexo $Et_3N \cdot 3HF$, que é um agente de fluoração menos ácido e mais nucleofílico que o reagente de Olah^{129b}, os produtos prioritários foram as trans-fluoraminas 149, ao lado das correspondentes oxazolininas. Como neste caso também foi sugerido o envolvimento de um intermediário carbocatiônico, a formação exclusiva de flúor-aminas trans foi explicada em termos de impedimento estérico devido ao substituinte no nitrogênio do anel^{129b}.

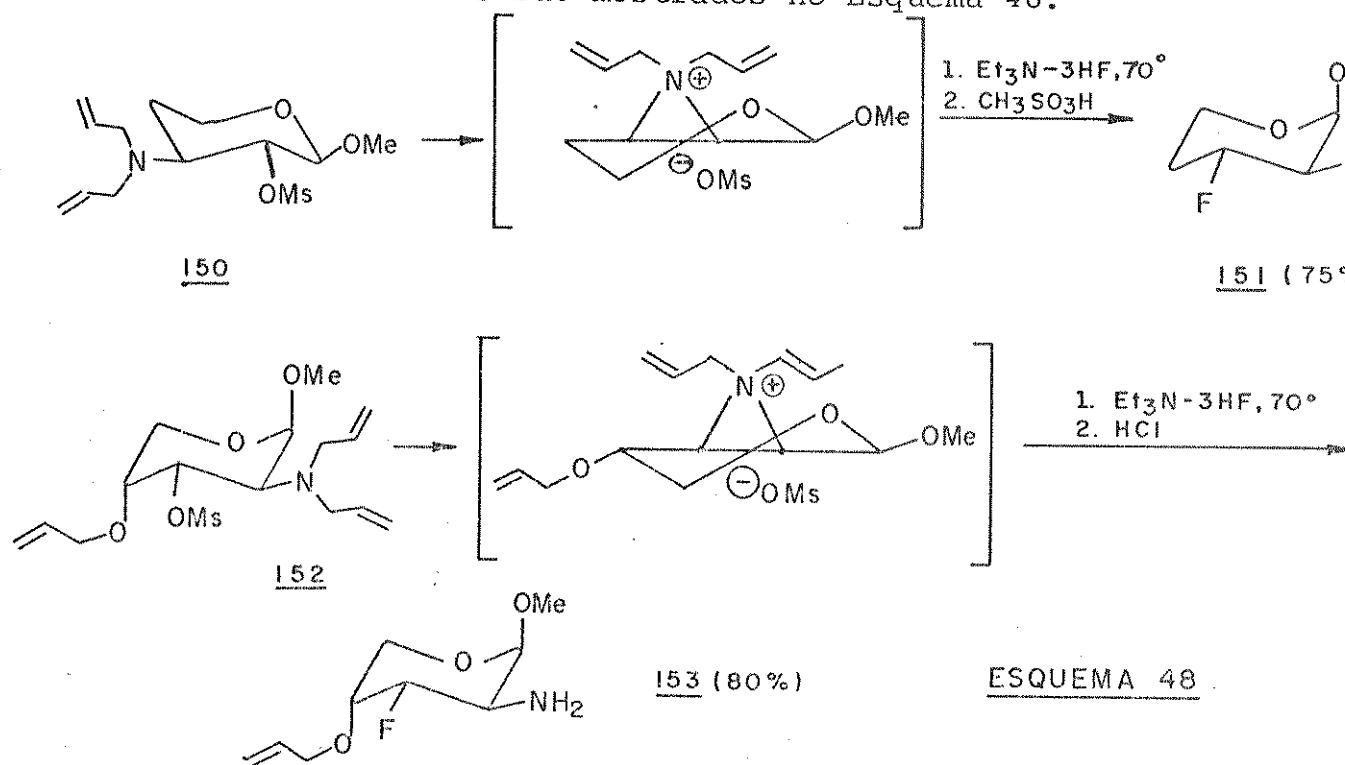


Se

$R_1 = C_6H_5$	$\longrightarrow$	0% trans, 100% cis
$R_1 = C_2H_5$	$\longrightarrow$	22% trans, 78% cis
$R_1 = H$	$\longrightarrow$	34% trans, 66% cis



A aplicabilidade do complexo $\text{Et}_3\text{N}-3\text{HF}$ na química dos hidratos de carbono foi demonstrada por Laurent e colaboradores^{130a} em 1983. Partindo de derivados N,N-dialilamino, eles propuseram que a entrada do flúor ocorreria por intermédio de um íon aziridí-nio, e que a abertura desses íons se processava com a mesma regio-seletividade que os epóxidos de estereoquímica análoga^{130b}. Al-guns de seus resultados são mostrados no Esquema 48.



Um grande inconveniente ao se trabalhar com o reagen-te de Olah ou com o complexo $\text{Et}_3\text{N}-3\text{HF}$ é a impossibilidade de utili-zação com uma aparelhagem de rotina.

Considerando os métodos citados, e de acordo com nos-sos objetivos de síntese de análogos 2-fluorados da L-daunosamina 108, decidimos:

a) no caso da síntese do derivado com os grupos 3-amino e 2-flúor em relação trans, utilizar como substrato um com-posto com o substituinte nitrogenado em posição 2, e tentar a in-trodução do flúor via uma reação de transposição deste grupo nitro-genado por um reagente fluorado básico (tomando como base o traba-lho de Richardson¹²⁸);

b) no caso da síntese do derivado com os grupos 3-a-amino e 2-flúor em relação cis, utilizar como substrato um composto com o substituinte nitrogenado já em posição 3, e tentar a introdu-ção do flúor via uma reação de substituição nucleofílica bimolecu-lar direta sobre um éster sulfônico em posição 2.

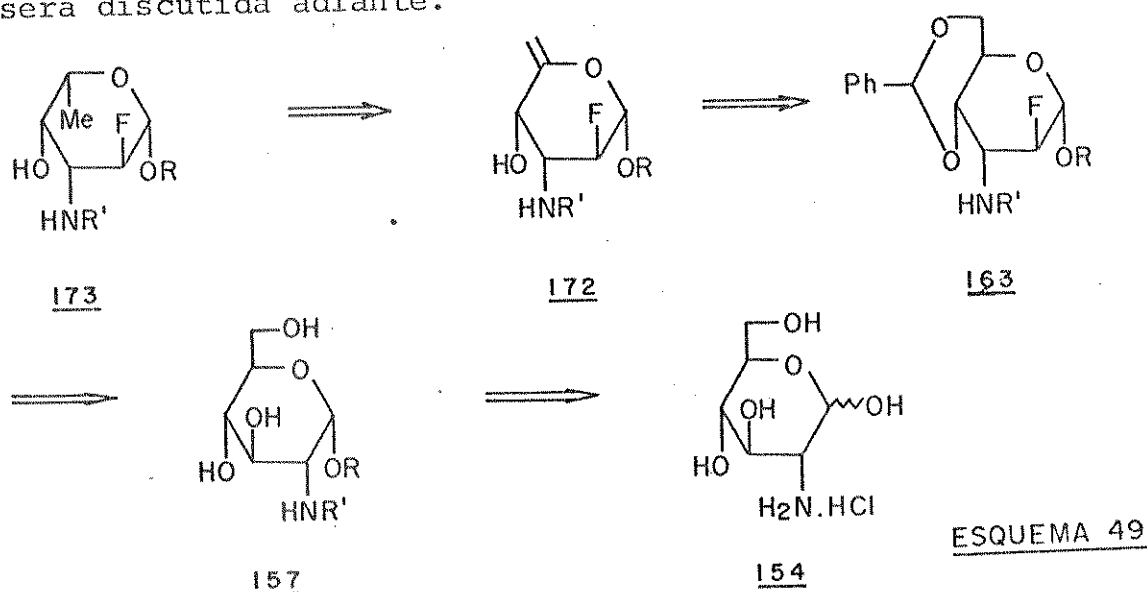
Pela escolha desses dois métodos, visamos também contribuir com algumas informações adicionais acerca de ítems normalmente discutíveis:

- formação e clivagem de aziridinas em meio básico;
- substituição nucleofílica bimolecular em posição C-2 de carboidratos com nucleófilos carregados.

2.2 - Síntese de um derivado 2-fluorado da L-daunosamina 108 com os grupos α , β -amino flúor em relação trans.

Como pode ser visto pela análise retrossintética apresentada no esquema 49, nossa proposição de síntese para o derivado 3-amino-2,3,6-tridesoxi-2-flúor- β -L-galactopiranosídico 173 comporta três pontos essenciais:

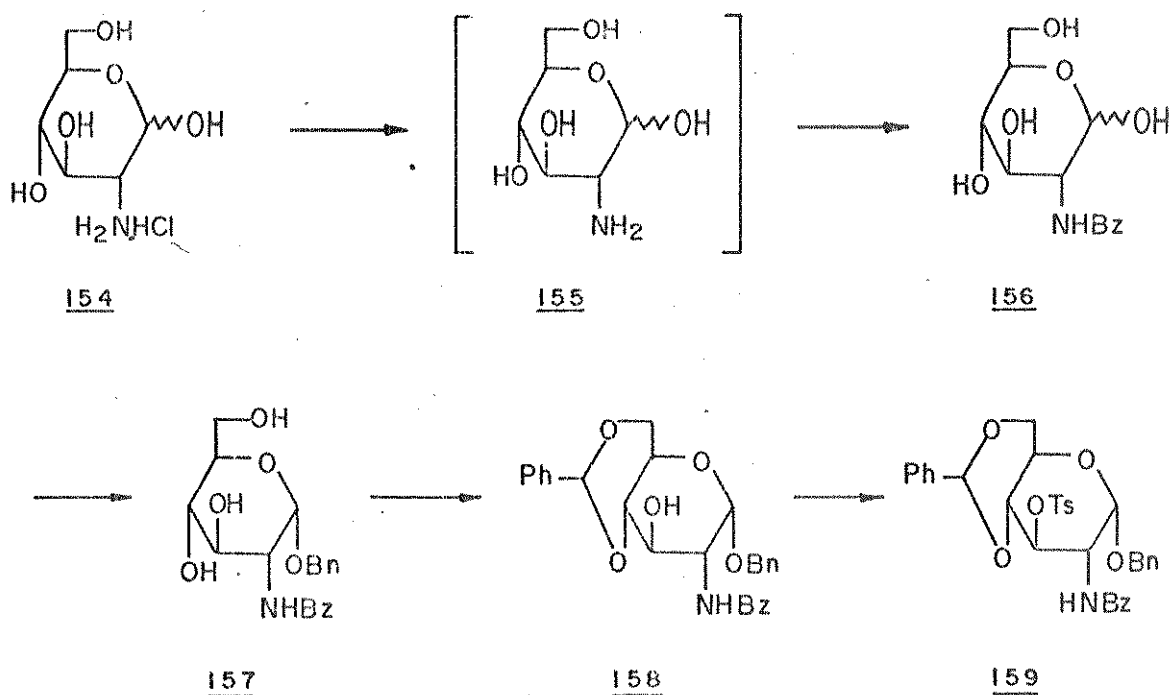
- a) a utilização do cloridrato de glucosamina 154, uma 2-amino-2-desoxi-piranoose natural abundante e facilmente acessível como material de partida;
- b) a introdução do flúor via uma reação de transposição do grupo nitrogenado por um reagente fluorado básico, como citado anteriormente;
- c) a inversão da configuração em C-5 via hidrogenação controlada de uma 5,6-enose. A estereosseletividade desta reação será discutida adiante.



É conhecido que a D-glucosamina 155 é liberada de seu sal por tratamento com base forte ^{131a}, sendo deste modo levemente solúvel em álcool (1 parte por 38 de metanol em ebulição ^{131a}).

No entanto, se uma suspensão de cloridrato de D-glucosamina 154 em um volume adequado de metanol for tratada com quantidade equivalente de metóxido de sódio, uma solução super-saturada da D-glucosamina livre 155 pode ser obtida^{131b}. Esta por sua vez pode ser mantida por algum tempo à temperatura ambiente em concentrações até superiores a 10%, e por adição de um pequeno excesso de anidrido de ácido, conduz à precipitação da N-acil-D-glucosamina em rendimento quase que quantitativo e pureza bastante satisfatória^{131b}. Utilizando este método, e por ação do anidrido benzóico, a N-benzoil-D-glucosamina 156 foi obtida a partir de 154 em 96% de rendimento (Esquema 50). Seus valores de p.f. e α_D foram concordantes com os da literatura^{131b}.

Tendo em mente o objetivo final dessas sínteses, que é a glicosilação dos açúcares e os testes para verificação das atividades biológicas dos respectivos antibióticos, consideramos um grupo protetor para a hidroxila anomérica que pudesse ser removido sem grandes dificuldades. Os glicosídeos benzílicos são muito úteis nestes casos, desde que a obtenção do açúcar livre por hidrogenólise requer condições bastante suaves¹³². Além disso, o núcleo aromático facilita a solubilidade em solventes orgânicos e a cristalização. Através da reação clássica com solução de álcool benzílico em meio ácido^{132a}, o composto 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosídeo de benzila 157 foi separado por cristalização em etanol absoluto (Esquema 50).



ESQUEMA 50.

Os valores de p.f. e $[\alpha]_D$ de 157 foram concordantes com aqueles registrados na literatura para o anômero α -D^{132b}. O espectro de IV (E- 37) mostra as absorções características dos grupos OH, NH e amida, e adicionalmente apresenta absorções na região de impressão digital de D-glucopiranoses (740-920 cm^{-1}), que podem ser utilizadas para diferenciar anômeros- α de anômeros- β ¹³³. Assim, as bandas em 865 e 855 cm^{-1} (vibração do $\text{C}_1\text{-H}$) e em 740 cm^{-1} (vibração do anel piranosídico) estão em perfeito acordo com um açúcar- α ¹³³. Esta designação também pode ser confirmada pelo dublêto em 5,60 ppm que aparece no espectro de RMN^1H de 157. Sua constante de acoplamento de 3,5 Hz é coerente para uma relação equatorial-axial entre H-1 e H-2.

O acetal benzilideno é normalmente o derivado de escolha para a proteção dos grupos hidroxilas em posições 4 e 6 de D-piranosídios durante reações subsequentes com os demais grupos OH. Até fins da década de 70, vários métodos foram publicados para a preparação desses acetais¹³⁴, no entanto os rendimentos eram variáveis e, na maior parte das vezes, bastante insatisfatórios, sendo que a única vantagem na escolha desse grupo protetor era relacionada à facilidade com que podia ser removido.

Em 1980, Hall^{134b} relatou que o complexo cloreto de zinco-benzaldeído, anteriormente mencionado por Van Cleve^{134a}, poderia atuar como um intermediário chave na formação de acetais benzilidênicos, e mostrou que com seu uso os rendimentos com D-glucopiranosídios poderiam ser nitidamente superiores. Segundo Hall^{134b}, este complexo catalisador não é formado totalmente, ou é envenenado, se o açúcar for adicionado ao benzaldeído antes do cloreto de zinco, e isto pode explicar porque certas vezes os rendimentos dos acetais obtidos foram tão variáveis^{134b}. Com base no trabalho de Hall^{134b}, preparamos o derivado 158 a partir de 157 (Esquema 50) ; esta reação, como já citado, exigiu uma determinada ordem para a adição dos reagentes (ZnCl_2 fundido + $\text{PhCHO} \rightarrow 15 \text{ min} \rightarrow$ composto 157) e foi bastante lenta (3 dias), no entanto forneceu 158 em 93% de rendimento como cristais com pureza adequada para a próxima etapa.

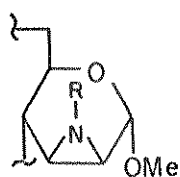
Este composto, como mencionado na literatura^{132a}, forma um hidrato muito estável, sendo difícil remover sua água de cristalização. Os valores de p.f. e $[\alpha]_D$ de 158 foram ligeiramente inferiores aos da literatura^{132a} (relativos ao composto anidro), e os cristais obtidos após 3 dias de secagem sob vácuo apresentaram análise elementar condizente com um monohidrato. Os da-

dos espectroscópicos de IV(E- 38), EM e RMN^1H de 158 estão em perfeito acordo com a estrutura proposta. No espectro de RMN^1H (E- 39), verificamos o aparecimento de um singlete em 5,85 ppm, con-
dizente com o sinal esperado para o próton benzílico do anel 1,3-
dioxano . Os demais sinais relativos aos outros prótons do siste-
ma bicíclico, assim como suas constantes de acoplamento, puderam
ser atribuídos sem ambiguidades pela técnica de dupla irradiação.
Assim, por irradiação do duplo duplo dubleto centrado em 5,20 ppm,
sinal este atribuído ao prótons H-2 (por irradiação do dubleto de-
vido ao próton H-1), verificamos, além da simplificação do sinal
em 5,64 ppm (H-1), a coalescência do triplete em 4,74 ppm para um
dubleto largo, o qual foi então atribuído a H-3. Por irradiação
deste último, pudemos relacionar o sinal em 4,05 ppm ao próton H-4.

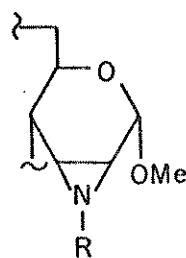
O derivado 158 foi submetido à uma reação de tosila-
ção sob condições clássicas com cloreto de tosila/piridina, forne-
cendo 2-benzamido-4,6-O-benzilideno-2-desoxi-3-O-p-toluenossulfo -
nil- α -D-glucopiranosídeo de benzila 159 (Esquema 50) em 78% de ren-
dimento. O espectro de IV do composto (E- 40) apresenta absor-
ções fortes em 1370, 1185 e 845 cm^{-1} , que caracterizam o grupo O-
tosil: as duas primeiras referentes ao estiramento do SO_2 de um
sulfonato, e a última referente à deformação de um anel aromático
p-dissubstituído. No espectro de RMN^1H (E- 41) verificamos o
aparecimento de um singlete em 2,24 ppm devido à absorção dos pró-
tons metílicos do grupo O-tosil. Todos os demais dados espectroscó-
picos de RMN^1H estão coerentes com a transformação efetuada; os
sinais centrados em 4,57 e 5,10 ppm puderam ser atribuídos aos pró-
tons H-2 e H-3, respectivamente, utilizando-se da técnica de dupla
irradiação.

Neste ponto, na tentativa de conseguirmos resultados
semelhantes àqueles obtidos por Richardson em seu trabalho¹²⁸ (Es-
quema 46), isto é, obtenção de um sistema α , β -aminoflúor trans
via um intermediário N-benzoilepimino, submetemos o composto 159
a uma reação com fluoreto de tetra-n-butilamônio.

Os derivados 2,3-epimino mano- e alopiranosídicos
(160 e 161, respectivamente), por suas reconhecidas utilidades co-
mo intermediários sintéticos¹³⁵, foram objeto de várias publica-
ções. Acreditava-se que para sua preparação um dos pré-requisitos
essenciais era uma relação trans-diaxial entre os grupos nos carbo-
nos C-2 e C-3, enquanto que uma relação trans-diequatorial favore-
cia a formação de uma oxazolina^{135a, b}. Na realidade foi verifica-

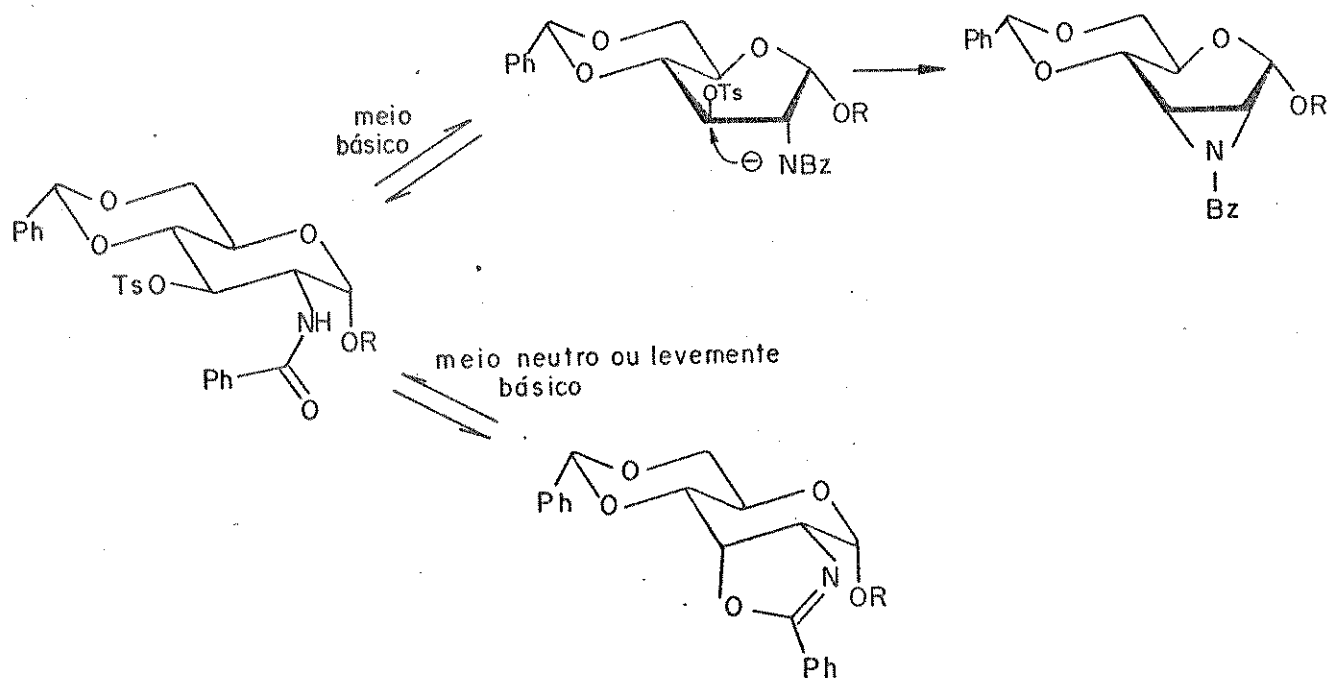


160



161

do posteriormente (e o trabalho de Richardson¹²⁸ serviu como uma comprovação suplementar) que a N-participação ou a O-participação de um grupo amida era função das condições de reação^{135c}. A formação da epimina a partir de um sistema α , β -transacilamina-sulfoniloxido provavelmente requer um arranjo anti-periplanar dos substituintes participantes^{135d}; isto pode ser favorecido pelo uso de altas temperaturas, no entanto a força diretora é uma catálise básica que possibilita a formação de um ânion nucleofílico poderoso como o acilamino (Esquema 51). Por outro lado, sob condições neutras ou levemente básicas, as quais não favorecem a formação do ânion, o ataque predominante pelo átomo de oxigênio carbonílico pode ocorrer para dar a oxazolina^{135c} (Esquema 51).



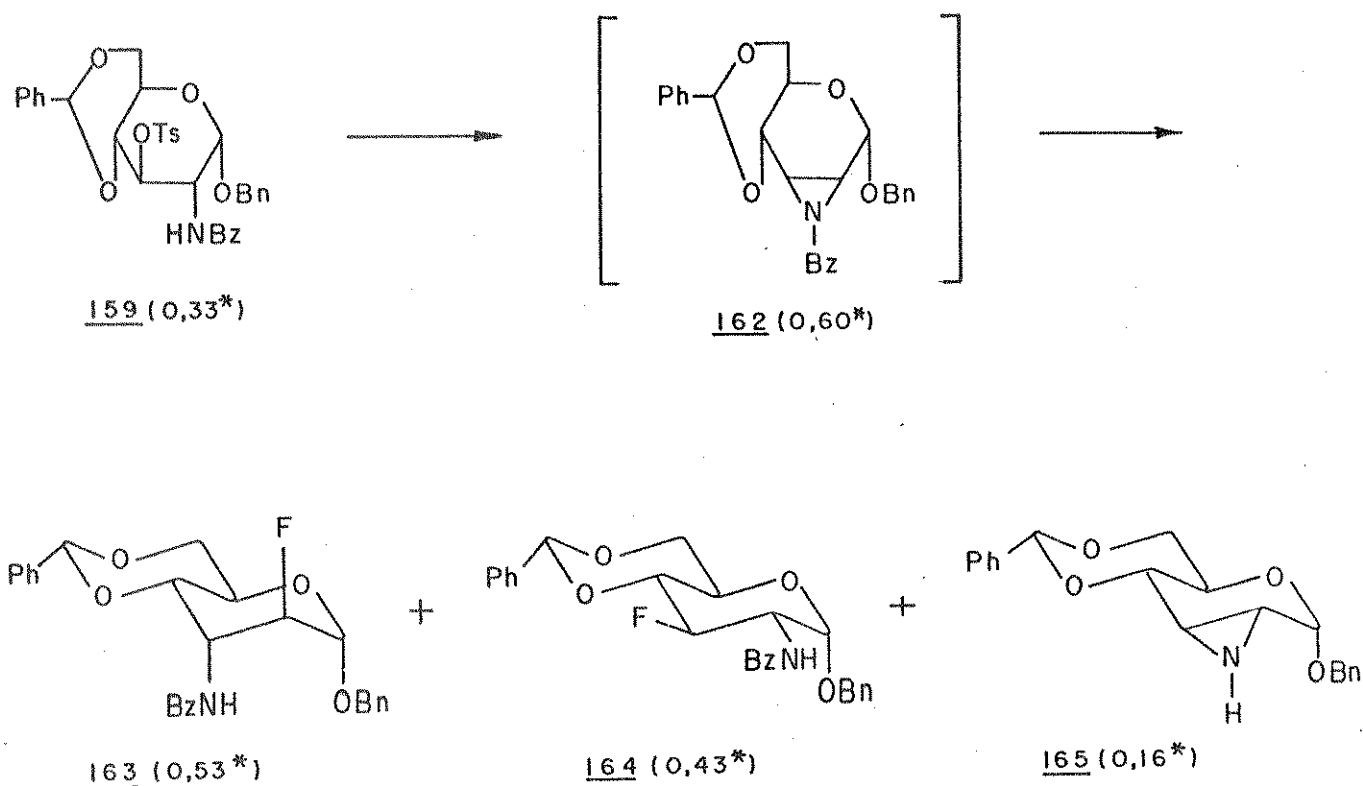
ESQUEMA 51

A abertura do anel epimínico e de seus derivados N-acil com íon azida e com haletos de amônio (exceto fluoretos) foi

bastante estudada^{135c, 136}, e embora tenha havido inicialmente muita discussão acerca de resultados "anômalos" com alo-epiminas (isto é, abertura de anel trans-diequatorial) foi concluído mais tarde^{128, 135c, 136b} que a abertura "normal" trans-diaxial era a que ocorria predominantemente.

De acordo com essas observações, o fluoreto de tetra-n-butilamônio, reagente escolhido para nossa síntese, é capaz de fornecer um meio bastante básico necessário à formação da alo-epimina a partir de um sistema α , β -acilamina-sulfonilóxido trans-diequatorial como 159, e ao mesmo tempo tem no íon fluoreto um poderoso nucleófilo, capaz de promover a abertura trans-diaxial desta mesma epimina.

Quando 159 foi aquecido com fluoreto de tetra-n-butilamônio (obtido a partir do tri-hidrato de acordo com procedimento da literatura¹¹⁷) em hexametilfosforotriamida, controle de reação por CCD (vide experimental) indicou gradual formação de pelo menos dois produtos menos polares, juntamente com menor proporção de sub-produtos mais polares, com Rf próximos à origem. O componente de maior Rf, que foi formado primeiro e que foi posteriormente identificado como a N-benzoilepimina 162, foi sendo vagarosamente consumido, e transformado no segundo produto menos polar indicado acima, enquanto que os componentes de menor Rf (próximos à origem) aparentemente aumentavam de proporção. Separação cromatográfica dessa mistura nos permitiu o isolamento de três desses componentes, que por análise dos dados espectroscópicos puderam ser identificados como o derivado 2-flúor- α -D-altropiranosídico 163 (37%), o derivado 3-flúor- α -D-glucopiranosídico 164 (5%) e a epimina livre 165 (4%) (Esquema 52). Aqui vale salientar que a obtenção direta de 163 a partir de 159 só ocorreu quando trabalhamos com pequena quantidade de material. Sempre que trabalhávamos com maior quantidade de 159 (> 2g), isolávamos a N-benzoil epimina 162 como principal produto de reação, mesmo considerando que esta era conduzida com grande excesso do reagente (7,5 eq.) e longo tempo de aquecimento. Uma explicação seria a dificuldade em se secar corretamente o fluoreto de tetra-n-butilamônio quando usado em maiores quantidades. Considerando a obtenção de 163 em duas etapas, pudemos melhorar o rendimento para 64%.



(*) Rf - solvente : cicloexano : acetato de etila 40%.

ESQUEMA 52

A identificação do intermediário **162** foi feita com base em seus dados espectroscópicos. Assim, no espectro de IV (E- 42), a presença de uma única banda relativa ao grupo amida em 1675 cm^{-1} (banda amida I - $\nu\text{C} = \text{O}$), assim como o desaparecimento da banda devida ao estiramento N-H, são coerentes com a formação de uma *N*-benzoilepimina. O espectro de RMN^1H de **162** (E- 43), relativamente ao do derivado **159**, mostra, juntamente com o desaparecimento do singlete relativo aos prótons metílicos do grupo *O*-tosil, uma sensível proteção dos sinais referentes aos prótons H-2 e H-3. As constantes de acoplamento entre esses dois prótons ($J_{2,3} = 6,5\text{ Hz}$), assim como entre H-1 e H-2 ($J_{1,2} = 4\text{ Hz}$) e H-3 e H-4 ($J_{3,4} = 2,5\text{ Hz}$) estão coerentes com a mudança de configuração em C-3 e a formação de um sistema cíclico 2,3-epimino.

A identificação de **163** e **164** foi feita com base nos dados espectroscópicos (IV, RMN^1H a 400 MHz e RMN^{13}C , este último apenas para **164**) e, para **163**, por analogia com os dados do composto modelo **148**. A determinação da estrutura de compostos fluorados pelo método de R.M.N. é um exercício nem sempre simples, mas que possibilita importantes informações acerca da posição e da configuração do flúor. Como o spin nuclear do flúor-19 é 1/2 (abundância natural 100%), os espectros de RMN^1H e de RMN^{13}C mostram acoplamentos desses núcleos com o halogênio. A magnitude

dos acoplamentos $^1\text{H} - ^{19}\text{F}$ são muito maiores que os correspondentes valores $^1\text{H} - ^1\text{H}$ e, de um modo geral, os parâmetros que os governam são mais complexos que os que governam os acoplamentos $^1\text{H} - ^1\text{H}$. Isto também é válido para os acoplamentos $^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}$, e normalmente ambos os espectros citados aparecem complicados pela presença desse núcleo. Vários autores se dedicaram ao estudo da estereoquímica de compostos fluorados em função da grandeza de suas constantes de acoplamento $^1\text{J}_{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}}$, $^2\text{J}_{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}}$, $^2\text{J}_{^1\text{H}-^{19}\text{F}}$, $^3\text{J}_{^{13}\text{C}-^{19}\text{F}}$, $^3\text{J}_{^1\text{H}-^{19}\text{F}}$, $^4\text{J}_{^1\text{H}-^{19}\text{F}}$, sendo que os trabalhos mais significativos no domínio dos carboidratos são devidos a Hall¹³⁷ e a Wray¹³⁸.

O espectro de IV de 163 (E- 44) mostra bandas em 3420, 1675 e 1525 cm^{-1} , referentes ao estiramento N-H, estiramento C=O (banda amida I) e deformação N-H (banda amida II), respectivamente. No caso do composto 164, os sinais referentes a essas mesmas absorções aparecem em 3300, 1640 e 1535 cm^{-1} (E- 46). Estes últimos valores são equivalentes a aqueles encontrados para o material de partida 159 (e também para 158), e sugerem um grupo amida mais associado ^{133}C . Isto está coerente com tal grupo em equatorial, e nos permite propor uma vizinhança configuracional semelhante para 159 e para 164. As absorções fortes na região 1000 - 1200 cm^{-1} , que frequentemente são utilizadas para caracterizar ligações C-F^{133b}, não podem servir de diagnóstico para os compostos em estudo por causa da superposição destas com as bandas de estiramento C-O e C-O-C.

O espectro de RMN¹H de 163 (E- 45) mostra o sinal para o próton anomérico em 5,12 ppm como um dubleto largo, com $\text{J}_{\text{H-1},\text{F}} = 8,5$ Hz. As magnitudes das constantes de acoplamento $^1\text{H} - ^1\text{H}$ $^3\text{J}_{1,2} \sim 1$ e $^3\text{J}_{2,3} = 2$ Hz estão coerentes com prótons equatoriais em C-1, C-2 e C-3 e, juntamente com as demais constantes de acoplamento $^1\text{H} - ^1\text{H}$ $^3\text{J}_{3,4} = 4,5$ e $^3\text{J}_{4,5} = 10$ Hz, sugerem um sistema α -D-altro numa conformação normal $^4\text{C}_1$. A posição do substituinte flúor em C-2 foi evidenciada pela divisão do sinal correspondente a H-2 (atribuído por irradiação de H-1) em duas partes iguais, cada uma integrando para 0,5 próton, com um valor $^2\text{J}_{\text{H-2},\text{F}} = 44$ Hz. A complexidade do sinal referente a H-3 (5,14 ppm) não nos permitiu a medida da constante de acoplamento vicinal $^3\text{J}_{\text{H-3},\text{F}}$, no entanto nossos dados $^3\text{J}_{\text{H-1},\text{F}}$ e $^2\text{J}_{\text{H-2},\text{F}}$, ambos já cita-

dos, concordam plenamente com aqueles descritos para o derivado análogo α -D-altro 148¹²⁸. A magnitude do acoplamento $^{19}\text{F} - ^1\text{H}$ sobre quatro ligações em piranoses é dependente da configuração desses núcleos, como observado para os correspondentes acoplamentos $^1\text{H} - ^1\text{H}$ ^{104b}. O valor encontrado $^4J_{\text{H-4}, \text{F}} = 2,5 \text{ Hz}$ para 163 é concordante com aqueles registrados para sistemas com relação 1,3-diaxial entre tais núcleos^{104b}.

Por análise do espectro de RMN^1H (E- 47) do produto de reação minoritário 164, observamos valores das constantes de acoplamento vicinais $^1\text{H} - ^1\text{H}$ ($^3J_{1,2} = 3,5$, $^3J_{2,3} = 10$, $^3J_{3,4} = 9$ e $^3J_{4,5} = 10 \text{ Hz}$) coerentes com os prótons em axial (exceto H-1, que é equatorial), e conseqüentemente com uma configuração α -D-glucose (4C_1) para o sistema. A posição do substituinte flúor em C-3 foi indicada pelo grande acoplamento $^{19}\text{F} - ^1\text{H}$ ($^2J_{\text{H-3}, \text{F}} = 53 \text{ Hz}$) presente no sinal relativo à H-3, e pelas constantes vicinais $^3J_{\text{H-2}, \text{F}}$ e $^3J_{\text{H-4}, \text{F}} \sim 12 \text{ Hz}$). Os valores dessas constantes de acoplamento foram obtidos através da análise conjunta dos espectros de RMN^1H e de RMN^{19}F (E- 49) com o auxílio de espectros simulados por computador, e são coerentes para aqueles encontrados num arranjo F-C-C-H gauche do mesmo tipo^{104b}. Adicionalmente, 164 mostrou acoplamentos à longa distância pequenos $^4J_{\text{H-1}, \text{F}} = 3 \text{ Hz}$ e $^5J_{\text{H-6e}, \text{F}} = 2 \text{ Hz}$. Estes acoplamentos à distância, estereoespecíficos (conformação W coplanar e "W - estendida" entre os núcleos) são característicos para o halogênio em configuração-3 β . Resultados similares foram encontrados nos espectros de RMN^1H da 3-desoxi-3-flúor-D-glucose e derivados^{104b}.

Uma confirmação da estrutura proposta para 164 foi obtida por análise do espectro de RMN^{13}C (E- 48). O valor da constante de acoplamento $^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}$ para o C-1 (o mais facilmente atribuído no espectro- 99 ppm, $J_{\text{C-1}, \text{F}} = 9,1 \text{ Hz}$) fornece evidência para a presença do flúor no C-3^{104b, 138c}, juntamente com as demais constantes de acoplamento $^2J_{^{13}\text{C-19F}}$ e $^3J_{^{13}\text{C-19F}}$, permitiram a dedução da estereoquímica desse substituinte. É bem conhecido que os valores $^2J_{^{13}\text{C-19F}}$ são muito sensíveis à orientação dos substituintes atados ao carbono acoplado: constantes de acoplamento geminais maiores que 23 Hz e menores que 19 Hz (valores absolutos) caracterizam, respectivamente, relações trans-diaxiais e trans-diequatoriais (ou cis) entre o flúor e o substi-

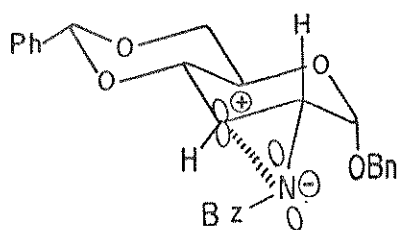
tuante atado ao carbono em questão^{104b, 138c} (*). Assim, com base nestas observações, os valores encontrados para 164, $^2J_{C-2,F} = 17,1$ Hz e $^2J_{C-4,F} = 16,5$ Hz, sugerem uma relação trans-diequatorial entre o flúor e os substituintes vizinhos. Adicionalmente, $^3J_{C-1,F} = 9,1$ Hz e $^3J_{C-5,F} = 7,5$ Hz indicam uma relação trans entre o halogênio e os carbonos C-1 e C-5 ($^3J_{F,C \text{ trans}} > ^3J_{F,C \text{ gauche}}$)^{138c}. Como a magnitude de $^3J_{^{13}C-^{19}F}$ é também dependente da eletronegatividade dos substituintes, valores maiores são observados quando o carbono anomérico está envolvido no acoplamento^{138c}, o que explica $^3J_{C-1,F} > ^3J_{C-5,F}$ por cerca de 2 Hz.

A identificação de um dos produtos mais polares isolados desta reação como a epimina livre 165 foi feita por comparação de seus dados com aqueles descritos na literatura¹³⁹. Como indicado por Richardson e colaboradores¹³⁵ em seus estudos de preparação de derivados 2,3-epimino a partir de sistemas trans amida-sulfonilóxido, as N-acilepiminas, ao contrário das amidas normais, são hidrolisadas muito facilmente em meio básico, e portanto podemos sugerir que a formação da epimina livre 165 ocorreu via o intermediário N-benzoil epimina 162.

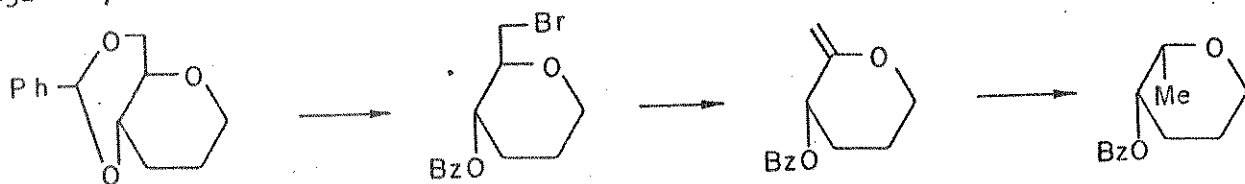
Aqui vale ressaltar alguns comentários acerca da obtenção do composto 164 a partir de 159 (Esquema 52). Como citado anteriormente, a abertura de um anel epimínico com um nucleófilo deve levar predominantemente a um produto trans-diequatorial^{128, 135c, 136b} (mecanismo clássico S_N2), e nossos resultados servem como uma comprovação suplementar dessa observação. O isolamento de uma pequena proporção do produto com os substituintes 2,3-trans-diequatoriais 164 pode ser explicado em termos de um mecanismo intermediário envolvendo a formação de um par iônico íntimo. Esta reação seria iniciada pela heterólise da ligação C-3-N^(**), levando a um estado de transição tipo par iônico intramolecular 166, o qual por sua vez sofreria o ataque do nucleófilo. Este estado de transição explicaria porque apenas o produto trans é obtido. Richardson e colaboradores^{135c} observaram resulta

(*) Estes valores, utilizados como referência para análise dos acoplamentos $^{13}C-^{19}F$ (assim como $^1H-^{19}F$) de nossos compostos, foram todos provenientes de estudos feitos com carboidratos fluorados com substituintes oxigenados^{104b, 137, 138}. Numa primeira análise, não estamos tentando diferenciar nenhum efeito de eletronegatividade de substituintes nitrogenados.

dos similares na abertura de N-benzoil-aloepiminas com cloreto de amônio, e sugeriram esta explicação. Uma proposta alternativa para a preparação de 164 a partir de 159, envolvendo a O-participação do grupo N-benzoil para formar um intermediário oxazolina, que forneceria o sistema 2-benzamido-3-fluor por ataque nucleofílico no C-3, certamente pode ser descartada, desde que a oxazolina em questão (ou melhor, seu análogo C-1-OMe), independentemente preparada^{135c}, mostrou ser muito resistente à ataque nucleofílico mesmo pelo íon azida em N,N-dimetilformamida sob refluxo^{135c}.

166

Em continuação à síntese proposta (Esquema 49), teríamos a considerar, a partir de 163, a obtenção de um derivado 6-de-soxi da série L. A passagem de um açúcar da série D para a série L é normalmente feita via um intermediário 5,6-insaturado, que sofre redução (com controle estereoquímico) por hidrogênio, com resultante inversão na configuração de C-5. Partindo de um derivado 4,6-O-benzilideno, que seria o nosso caso, o que comumente se faz é tratar com N-bromossuccinimida pelo método geral de Hanes⁵² (discutido no cap- I), e desidrobromar de forma branda com AgF^{140} , obtendo assim o composto 5,6-insaturado (Esquema 53). Es-

ESQUEMA 53

(**) Existem dois fatores que poderiam favorecer esta heterólise da ligação C-3-N^{135c}. Primeiro, o efeito retirador de elétrons do grupo acetal anomérico poderia desestabilizar uma carga positiva no C-2, mas não no C-3. Segundo, a clivagem da ligação C-3-N, que daria origem ao par iônico 166, teria o nitrogênio com carga negativa numa posição equatorial. Se ambos os centros carregados estiverem num estado de hibridização sp^2 , seria possível uma estabilização do íon carbônico por superposição de orbitais $\text{p}\pi$ (orbital p desocupado em C-3 e orbital p ocupado no nitrogênio seriam paralelos).

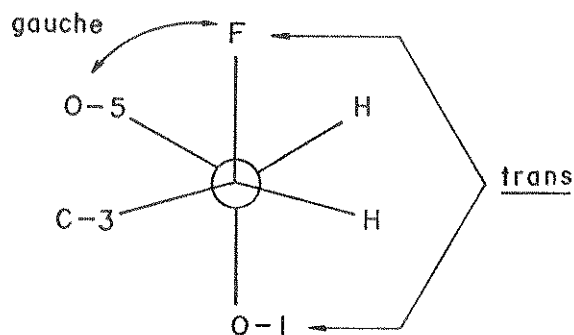
ta sequência foi utilizada com muito êxito na síntese clássica da L-daunosamina 108 efetuada por Horton e Weckerle⁴⁰.

Na presente síntese tivemos de adotar outra sequência, desde que a utilização de N-bromossuccinimida iria provocar a bromação do metileno benzílico no substituinte anomérico. Assim, optamos por uma hidrólise ácida sob condições brandas (solução etanólica de HCl 0,1 M), e o diol 167 foi isolado em rendimento quantitativo (Esquema 54). Os dados espectroscópicos deste composto caracterizaram a abertura do ciclo 1,3-dioxano de 163 e a obtenção do produto 4,6-diol 167. Assim, verificamos o aparecimento de absorções largas em 3320 e 3460 cm^{-1} em seu espectro de IV (E- 50), que revelam grupos hidroxilas, e o desaparecimento do singlete atribuído ao próton H-7 em seu espectro de RMN¹H (E- 51). Neste último, a atribuição correta dos sinais pode ser feita utilizando da técnica de irradiação seletiva. Alguns valores das constantes de acoplamento ¹H-¹H e ¹H-¹⁹F somente puderam ser determinadas pelo espectro de RMN¹⁹F (E-53) e com auxílio de espectros simulados por computador. Estes valores são análogos àqueles encontrados para o derivado 163, indicando que o anel piranosídico em 167 conserva a mesma conformação ⁴C₁.

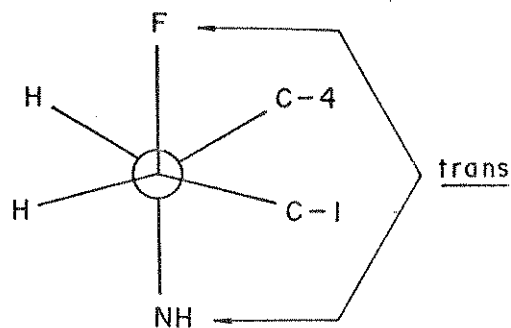
No espectro de RMN¹³C de 167 (E- 52), os valores das constantes de acoplamento ²J_{C-1, F} e ²J_{C-3, F} (30,8 e 26,7 Hz, respectivamente) estão em perfeito acordo com relações trans-diaxiais entre o flúor e os substituintes ligados aos carbonos em questão^{104b, 138c}. É conhecido que, de um modo geral, os valores dos acoplamentos ²J_{13C-19F} não são muito sensíveis à variações na eletronegatividade dos substituintes atados ao carbono, no entanto a situação muda quando o carbono anomérico está envolvido, especificamente quando um dos substituintes no carbono anomérico for trans ao flúor^{104b, 138}.

Neste caso, e isto pode ser exemplificado por ²J_{C-1, F} de 167, verifica-se um aumento de alguns Hz na magnitude do acoplamento. Se observarmos as projeções de Newman através das ligações C-2 - C-1 e C-2 - C-3 deste composto, temos no primeiro caso, adicionalmente à relação trans entre o flúor e o substituinte no carbono acoplado, uma interação gauche entre o flúor e o oxigênio do anel. Isto leva a um valor

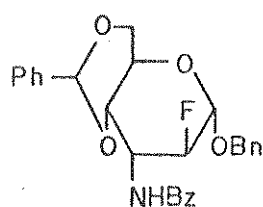
$^2J_{C-1, F}$ maior que $^2J_{C-3-F}$ (*).



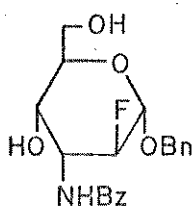
Projeção de Newman
C-2 - C-1



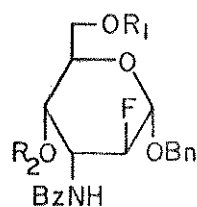
Projeção de Newman
C-2 - C-3



163



167



168 $R_1 = Ts, R_2 = H$

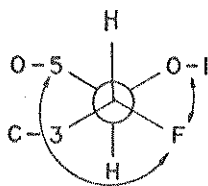
169 $R_1 = Ms, R_2 = H$

170 $R_1 = R_2 = Ms$

ESQUEMA 54

A preparação de um sistema 5,6-insaturado a partir de um diol como 167 normalmente envolve três etapas, a saber, sulfonação seletiva da hidroxila primária, deslocamento nucleofíli

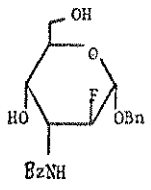
(*) É importante ter em mente que a relação trans flúor-substituinte do anel exerce um maior efeito sobre $^2J_{13C-19F}$ que a trans flúor-oxigênio do anel^{104b, 138c}. Assim, por exemplo, $^2J_{C-1, F}$ em 2-desoxi-2-flúor- β -D-glucopiranosose é de apenas 23 Hz^{104b}, apesar das relações flúor-substituintes em C-1 serem iguais às do composto 167.



co do sulfonato por iodeto e desidro-halogenação.

A sulfonação seletiva de uma hidroxila primária normalmente não apresenta problemas, principalmente quando se prepara um O-tosilato^{45a}. No caso do substrato 167, foram efetuadas várias tentativas para a tosilação da hidroxila em C-6, no entanto todas elas foram infrutíferas, resultando na recuperação do material de partida ao lado de uma pequena proporção do produto mono-tosilado 168 (Esquema 54). Os melhores resultados (43% de 168) foram conseguidos quando a reação foi conduzida com 1,1 eq. de cloreto de p-toluenossulfonila e N,N-dimetilamino piridina como base, no entanto este rendimento pode ainda ser considerado como altamente insatisfatório para esse tipo de reação. As condições utilizadas nos vários testes, assim como os resultados obtidos são indicados na tabela 6.

TABELA 6 Tentativas para tosilação da hidroxila primária em 167

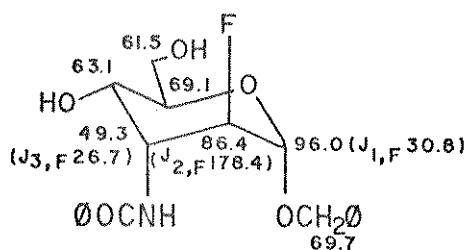
Substrato	Reagentes	Solv.	Temp.	Tempo	Resultados
 <u>167</u>	1) TsCl(1,1eq.)/pir.	piridina	0° → t.a.	85 Hs	<u>167</u> + 8% <u>168</u>
	2) TsCl(1,5eq.)/pir.	CH ₂ Cl ₂	0° → t.a. t.a. → 50°	36 Hs 6 dias	recupera-se mat. part. recupera-se mat. part.
	3) TsCl(1,5eq.)/pir./ dimetilaminopiridina	CH ₂ Cl ₂	t.a.	48 Hs	<u>167</u> + 26% <u>168</u>
	4) TsCl(1,1eq.)/DMAP	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24 Hs	<u>167</u> + 43% <u>168</u>
	5) TsCl(2eq.)/DMAP	CH ₂ Cl ₂	0° → t.a.	5 Hs	<u>167</u> + vários produtos

Deste modo, optamos por uma tentativa de mesilação seletiva da hidroxila primária. A reação de 167 com 1,1 eq. do cloreto de metanossulfonila em piridina à baixa temperatura condu-

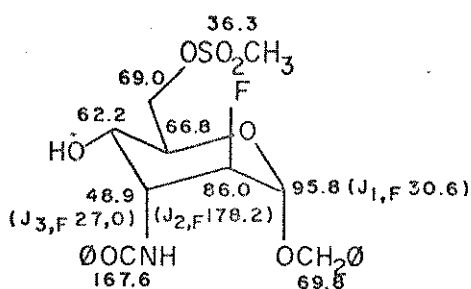
ziu rapidamente à dois produtos, que foram isolados e identificados como o derivado monomesilado 169 e o derivado dimesilado 170. Apesar da obtenção desses dois produtos, a reação pode ser considerada satisfatória, desde que a proporção entre eles foi de 8,8 : 1,2 (81% de rendimento de 169 vs 11% de rendimento de 170) (Esquema 54).

No espectro de IV de 169 (E- 54) observamos, além de uma banda larga de intensidade média em $3300-3600\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo hidroxila, absorções em 1330 e 1180 cm^{-1} devidas ao estiramento do $-\text{SO}_2$ em sulfonatos. A O-sulfonação também foi evidenciada pela análise do espectro de RMN^1H (E- 55), onde verificamos o aparecimento de um singlete integrando para 3 prótons em 3,16 ppm, característico para os prótons metílicos de um grupo O-metanossulfonato. No caso do derivado dimesilado 170, o espectro de RMN^1H (E- 58) mostra, além de dois singletos em 3,12 e 3,18 ppm atribuídos aos prótons metílicos dos dois grupos O-mesil, um duplo dubleto em 5,06 ppm, com constantes de acoplamento de 10,5 e 4 Hz, coerente com a ressonância do próton em C-4 ($\Delta\delta$ 1 em relação ao composto 169, com a hidroxila livre em C-4).

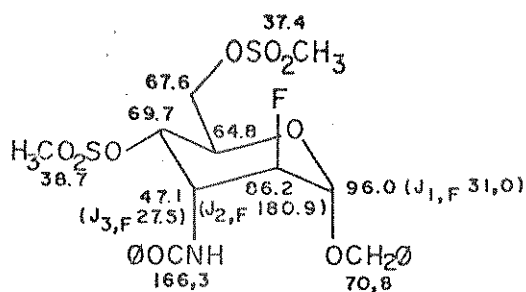
Comparando os espectros de RMN^{13}C dos produtos mono- e dimesilados com aquele do diol de partida, é esperada uma desproteção do carbono portador do álcool esterificado por cerca de 7 ppm, e uma proteção dos carbonos adjacentes por cerca de 2 - 3 ppm devido ao efeito γ^{185} (efeito de proteção γ -gauche devido à população de rotâmeros que mantêm o éster sulfônico gauche aos carbonos em questão). Assim, com base nestas observações e em todas as demais considerações de rotina (efeitos de eletronegatividade dos substituintes, acoplamentos $^{19}\text{F} - ^{13}\text{C}$ já discutidos) foi possível a atribuição de todos os carbonos dos sistemas em questão, sem ambiguidades.



167 (E. 52)



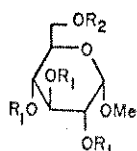
169 (E.56)



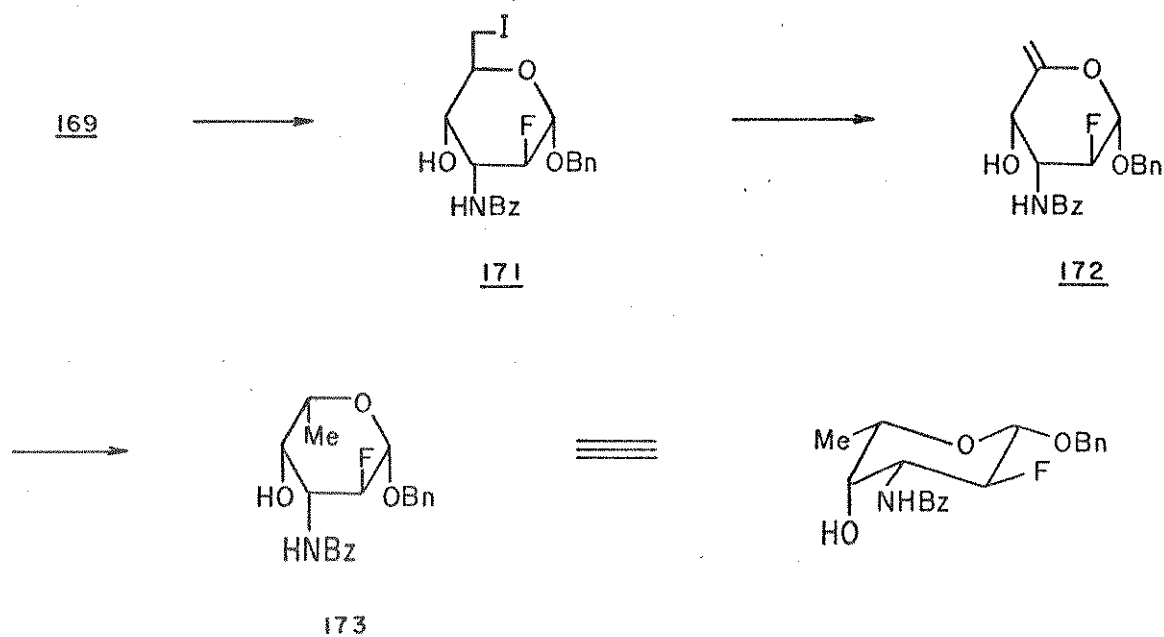
170 (E.59)

Para a etapa de deslocamento do grupo sulfonato com iodeto, fizemos testes prévios, em paralelo, com o derivado O-tosil 168 e o derivado O-mesil 169. Nosso objetivo foi comparar a reatividade desses dois ésteres sulfônicos frente à tal halogênio, e nossos resultados (vide experimental) indicaram que o mesilato, apesar de reagir lentamente, fornece o produto 6-iodo 171 em rendimento semelhante ao obtido a partir do tosilato (78-80%)^(*). Introduzindo uma pequena modificação nos métodos utilizados para os testes prévios, substituímos o solvente acetona por 2-butanona a fim de possibilitar uma reação a temperaturas mais elevadas. Isto resultou na diminuição do tempo necessário ao deslocamento nucleofílico e num rendimento do produto 6-iodo bastante superior (97%) (Esquema 55).

(*) Segundo referências da literatura¹⁴¹, piranoses como as indicadas abaixo não exibiram diferenças de reatividade no deslocamento dos grupos 6-O-tosil ou 6-O-mesil com o íon iodeto.



R₁ = Ac ou Bz
R₂ = Ts ou Ms



ESQUEMA 55

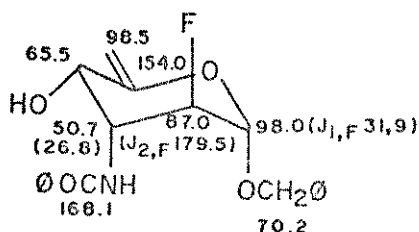
Os dados espectroscópicos do produto 171 caracterizaram a reação indicada. Assim, no espectro de IV (E- 61) constatamos o desaparecimento das absorções correspondentes ao grupo $-\text{SO}_2$ ($1330-1360$ e 1180 cm^{-1}) (*), enquanto no espectro de RMN^1H (E- 62) observamos, além do desaparecimento do singlete atribuído aos prótons metílicos do éster sulfônico, uma proteção dos sinais relativos aos prótons H-6, H-6' e H-5. Proteções análogas foram verificadas em transformações equivalentes ($6\text{-OTs} \rightarrow 6\text{-I}$ e $6\text{-OMs} \rightarrow 6\text{-I}$) e podem ser relacionadas ao efeito de eletronegatividade do halogênio^{57a, 141, 149}. Adicionalmente às análises citadas, a presença de iodo no composto 171 pode ser confirmada sem ambiguidade pelo aparecimento de um pico de alta intensidade no espectro de massa em m/z 360 (IQ), equivalente a $\text{MH}^+ - \text{I}$, e pela concordância dos valores de micro-análise observados com aqueles calculados

(*) A absorção referente ao estiramento C-I não pode ser observada nos espectros analisados, desde que ela ocorre em região de baixa frequência ($500-600\text{ cm}^{-1}$)^{57d, 133b}, não atingida pelo espectrofotômetro em questão (vide experimental).

para $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot FI$.

A desidro-halogenação de 171 foi conduzida sob condições brandas com fluoreto de prata em piridina, segundo procedimento clássico¹⁴⁰ utilizado por Horton e Weckerle⁴⁰ na síntese da L-daunosamina 108. Na etapa de extração, introduzimos uma pequena modificação no método (gotejamento da suspensão AgF /piridina sobre éter, com forte agitação), o que nos permitiu a obtenção do derivado 5,6-insaturado 172, sob forma cristalina, em 89% de rendimento (Esquema 55). A análise dos dados espectroscópicos deste composto possibilitou sua total caracterização. Assim, no espectro de IV, as absorções fortes em 1675 e 885 cm^{-1} , atribuídas às vibrações de estiramento $C=C$ e de deformação ("wagging") $\underline{CH}_2=C$, respectivamente, aparecem em frequências características para sistemas metilênicos exocíclicos⁴⁴. O espectro de RMN^1H de 172 (E- 63) foi registrado em benzeno- d_6 a fim de possibilitar uma melhor separação dos sinais, e mostrou dois dubletos finos em $4,90$ e $5,18\text{ ppm}$ ($J_{gem} = 1\text{ Hz}$), coerentes com os sinais relativos aos prótons olefínicos H-6 e H-6'. Os demais valores de $^3J_{1H-1H}$ (alguns obtidos através da técnica de irradiação seletiva e também de espectros simulados por computadores), juntamente com os valores J_{1H-19F} (obtidos dos espectros de RMN^1H e de RMN^{19F} (E- 65)), são bastante similares àqueles registrados para os piranosídeos precedentes, sugerindo que também neste caso a conformação 4C_1 (série D) é fortemente favorecida.

No espectro de $RMN^{13}C$ de 172 (E- 64), os deslocamentos químicos de carbonos da hexose puderam ser atribuídos sem ambiguidades. Comparando esses valores àqueles do derivado 167, verificamos que, como esperado, a introdução da dupla ligação exocíclica induz uma desproteção nos carbonos do anel^{142, 185}, e estas foram de $+2,4\text{ ppm}$ no carbono α (C-4), $+1,4$ e $+2,0\text{ ppm}$ nos carbonos β (C-3 e C-1, respectivamente) e $+0,6\text{ ppm}$ no carbono γ (C-2). Com exceção da variação do deslocamento químico no carbono α , os



172 (E.64)

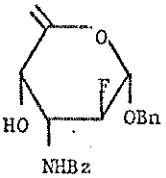
demais $\Delta\delta$ são proporcionais aqueles observados em transformações semelhantes de sistemas cicloexênicos¹⁸⁵. Em analogia ao verificado com os valores de $J_{1_H-1_H}$ e $J_{1_H-19_F}$, os acoplamentos $^{13}C-^{19}F$ obtidos para 172 mostraram uma estreita relação com aqueles dos sistemas precedentes α -D-altro (4C_1), e portanto servem como uma confirmação suplementar da estrutura proposta.

Para nossa próxima etapa, teríamos a considerar a hidrogenação do derivado 5,6-insaturado 172. É conhecido que a redução de uma olefina 5,6 em um açúcar da série D por hidrogenação catalítica fornece com grande estereosseletividade o açúcar da série L se o grupo anomérico do material de partida for axial (α)^{37a, 40, 143-147}. No caso de substituintes em C-1 equatoriais (açúcar β), preve-se a obtenção de uma mistura de isômeros D e L^{145b, c, 147}, embora tenhamos verificado, num trabalho paralelo¹⁴⁸, que pode ocorrer predominância do isômero L sob certas condições^(*) (retornaremos à esse assunto no decorrer da discussão). Existem vários catalisadores descritos como adequados para promover a hidrogenação de hex-5-enopiranosídeos: óxido de platina¹⁴³, paládio negro¹⁴⁴, paládio sobre sulfato de bário^{37a, 40, 145}, paládio sobre carbono^{146, 148} e níquel de Raney^{146a, 147, 148}, e em alguns poucos casos^{146a, (*)} foi citado que a seletividade foi influenciada pela escolha do catalisador.

Em nossa síntese, a configuração axial (ou pseudo-axial) dos substituintes em C-1 e C-3 no derivado 172 garantiriam uma grande estereosseletividade na hidrogenação da olefina, no entanto condições muito brandas deveriam ser utilizadas para impedir, ou ao menos minimizar, a hidrogenólise do grupo O-benzil anomérico. Assim, alguns reagentes que reconhecidamente podem promover reduções seletivas de olefinas frente a outros grupos sensíveis foram testados, e os resultados são apresentados na tabela 7.

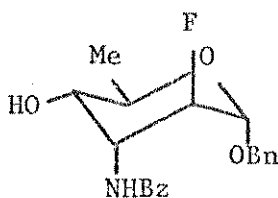
(*) Com substratos que não possuem grandes impedimentos estéricos devido a substituintes axiais, vários exemplos da literatura¹⁴³⁻¹⁴⁵ explicam os produtos prioritários em termos de um ataque axial do hidrogênio. Nosso trabalho em paralelo¹⁴⁸ mostrou que, nesses casos, o catalisador níquel de Raney é bastante efetivo.

TABELA 7 Tentativas para hidrogenação do 5,6-enosídeo 172

Substrato	Catalisadores	Solv.	Tempo	Resultados
 <u>172</u>	1) Pd/BaSO ₄ ¹⁴⁹	AcOEt	5hs	prod. secundários
	2) PtO ₂ ¹⁵⁰	AcOEt	4hs	14% <u>173</u> + prod. secundários
	3) Pt/C 5% ¹⁵⁰	AcOEt	1h 30'	prod. secundários
	4) diimida ¹⁵¹	EtOH	6hs	recupera-se mat. part.
	5) Pd/C 10%-Et ₃ N	MeOH	25'	76% <u>173</u>
	6) Rh/Al ₂ O ₃ 5% ^{150, 152}	THF	2hs	80% <u>173</u>

Quando Pd/BaSO₄¹⁴⁹, PtO₂¹⁵⁰ ou Pt/C 5%¹⁵⁰ foram utilizados como catalisadores, controle da reação por CCD indicou formação de vários produtos mais polares que 172, provavelmente provenientes de uma competição entre as reações possíveis de hidrogenação da olefina e de hidrogenólise do grupo -OBn. Por outro lado, com Pd/C 10% - trietilamina e com Rh/Al₂O₃ 5%^{150, 152} foram conseguidos resultados altamente satisfatórios: em ambos os casos, controle das reações por CCD mostrou consumo rápido do material de partida com formação de um produto majoritário um pouco mais polar, identificado como o derivado da 2-flúor daunosamina 173 (Esquema 55). Nas condições em que trabalhamos (vide experimental), observamos por CCD a formação de traços de um outro produto de polaridade semelhante à 173, provavelmente o isômero D referido acima, isolado em quantidade insuficiente para completa identificação (*).

(*) Os resultados descritos acima foram conseguidos trabalhando-se com uma relação 1:0,20-0,25 (p/p) entre 172: catalisador. Através de um comunicado do Prof. G. Lukacs, soubemos que numa repetição da hidrogenação de 172 com Pd/C-trietilamina efetuada com uma relação 1:1 (p/p) entre 172: catalisador, os dois isômeros foram isolados: 173 e 174, em 58% e 8% de rendimento, respectivamente.

174

Estas hidrogenações com Pd/C-trietilamina e com Rh/Al₂O₃ como catalisadores foram repetidas algumas vezes, e os resultados foram sempre reprodutivos, não sendo possível em nenhum dos casos detecção de produtos de hidrogenólise do grupo -OBn.

O composto 173 foi totalmente caracterizado por seus dados espectroscópicos de IV, EM, RMN¹H, RMN¹³C e RMN¹⁹F, sendo que a análise desses três últimos espectros foi imprescindível para a designação da configuração β -L-galacto. No espectro de IV (E- 66), o desaparecimento das absorções em 1675 e 885 cm⁻¹ sugerem a redução do sistema metilênico exocíclico. Por outro lado, as bandas referentes ao estiramento N-H, estiramento C=O e deformação N-H do grupo amida em 3290, 1625 e 1550 cm⁻¹, respectivamente, são indicativas de tal grupo mais associado^{133c}, e coerentes com uma orientação equatorial.

Os espectros de RMN¹H de 173 a 250 e 400 MHz foram registrados em vários solventes (CDCl₃, acetona-d₆, benzeno-d₆, piridina-d₅), no entanto em todos os casos mostraram sistemas de spins de segunda ordem (os prótons H-1, H-2 e H-3 são parte ABC de um sistema de spins ABCMX, onde M = NH e X = F) que impossibilitaram uma atribuição correta dos deslocamentos químicos de todos os prótons e das constantes de acoplamento ¹H-¹H e ¹H-¹⁹F. A 400 MHz e numa solução em benzeno-d₆, 173 apresentou no espectro de RMN¹H (E- 67) um quarteto largo em 2,98 ppm, que por irradiação do dubleto em 0,94 ppm (5-CH₃, J_{5,6} = 6,5 Hz) se transformou, num singlete largo (J ~ 1 Hz). Este sinal, atribuído então a H-5, sugere uma relação equatorial-equatorial ou axial-equatorial entre H-4 e H-5. Como a possibilidade de termos um grupo axial em C-5 é extremamente remota (salvo poucas exceções, como açúcares de configuração D-ido⁶³), consideramos 4-OH axial. O multiplete em 3,24 ppm, atribuído à H-4 por irradiação do sinal de H-5, apresenta largura à meia altura (W 1/2) de ~ 8 Hz e também nos permite concluir^{57a-1} que o grupo hidroxila em C-4 é axial. Através da análise conjunta dos espectros de RMN¹H e de RMN¹⁹F (E- 69), e com o auxílio de espectros simulados por computador, pudemos determinar os valores das demais constantes de acoplamento J_{1¹H-¹H} e

J_{1¹H-¹⁹F}. Assim, ³J_{1,2} = 7,3, ³J_{2,3} = 10,1 e ³J_{3,4} = 3 Hz es-

tão coerentes com prótons axiais em C-1, C-2 e C-3 e, juntamente com as outras constantes já citadas, sugerem um sistema β -L-galac

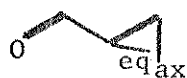
to numa conformação normal 1C_4 . Relativamente às constantes de acoplamento ${}^{19}F - {}^1H$, é conhecido que, independente se o átomo de flúor está axial ou equatorial, mudanças na orientação dos substituintes acoplados ao carbono vizinho de axial para equatorial resultam num acréscimo da ordem de 3 Hz no valor ${}^2J_{H,F}$ ^{138b}. No caso, o acréscimo de 6-7 Hz observado na constante de acoplamento geminal F-H-2 de 173 (${}^2J_{F,H-2} = 51,2$ Hz) relativamente às dos compostos precedentes (da ordem de 44-45 Hz) serve como uma indicação segura da ocorrência de uma mudança conformacional ${}^4C_1 \rightarrow {}^1C_4$.

Os acoplamentos vicinais ${}^1H - {}^{19}F$ gauche são controlados por vários fatores, entre eles: i) o número de substituintes oxigenados atados aos átomos de carbono do fragmento acoplado, ii) a presença de um átomo de oxigênio trans ao flúor no caminho de acoplamento, e iii) a presença de um grupo oxigenado trans à ligação C-C entre os núcleos acoplados^{104b, 138a}. Phillips e Wray^{138a} propuseram valores numéricos para esses fatores que permitem, através de cálculos, uma predição dos desvios das constantes de acoplamento ${}^3J_{H,F}$ -gauche a partir de um valor padrão de 16 Hz (observado no fluoretano). Essas contribuições empíricas para a diminuição do J_{vic} são listadas na tabela 8^{138a}. Aplicando esses cálculos para o composto em questão 173, podemos

TABELA 8 Contribuições empíricas para desvios nos valores ${}^3J_{H,F}$ -gauche

Valor padrão p/ ${}^3J_{H-19F}$	16 Hz
Perturbação	Contribuição no valor ${}^3J_{H,F}$ - <u>gauche</u>
i) substituinte oxigenado	-2,5 Hz para cada um
ii) oxigênio do anel ou grupo oxigenado <u>trans</u> ao flúor, <u>via</u> a ligação C-C	-7,0 Hz
iii)-subst. oxigenado <u>trans</u> a C- C, no sentido (x)* ou (y)*	-2,0 Hz
-subst. oxigenado <u>trans</u> a C- C, no sentido (z)*	+2,0 Hz

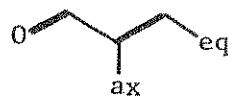
*



(x)



(y)



(z)

predizer $^3J_{F, H-1} = 2 \text{ Hz}$ [16-5 (2 subst. oxig.) -7(0 do anel trans ao flúor)-2(subst. em C-3 trans a C-C, segundo(x))] e $^3J_{F, H-3} = 11,5 \text{ Hz}$ [16-2,5(1 subst. nitrog.)-2(subst. em C-1 trans a C-C, segundo(x))], isto se considerarmos que os efeitos exercidos por um grupo nitrogenado serão semelhantes aos exercidos por um grupo oxigenado. Os valores encontrados de $^3J_{F, H-1} = 3 \text{ Hz}$ e $^3J_{F, H-3} = 11,9 \text{ Hz}$ são muito próximos aos calculados, indicando que neste caso, esta consideração é perfeitamente aplicável (*).

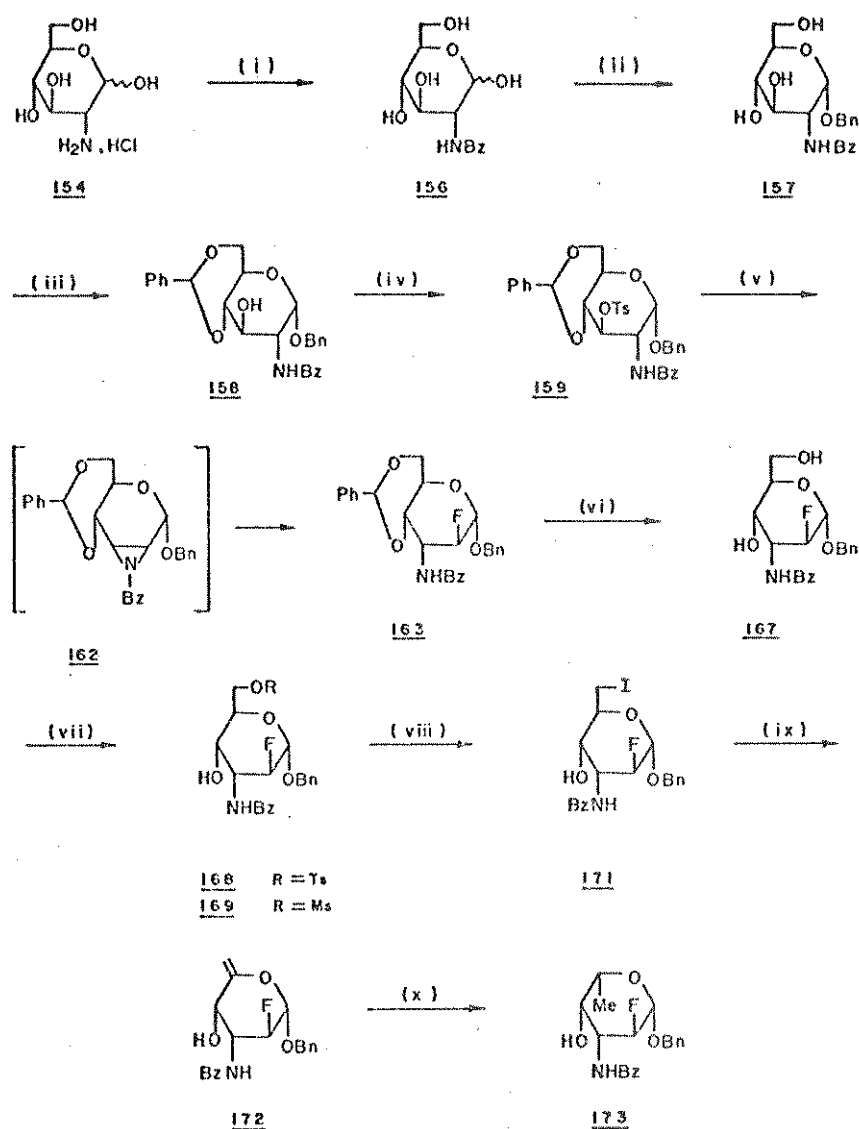
Uma confirmação adicional da estrutura proposta para 173 foi obtida por análise de seu espectro de RMN¹³C (E- 68). É conhecido que alinhamentos H-H 1,3-diaxiais exercem um pronunciado efeito de desproteção sobre os deslocamentos químicos dos carbonos envolvidos¹⁴². Assim, o fato de termos para 173 um deslocamento químico para C-5 em campo relativamente baixo (71,8 ppm), aliado às sensíveis desproteções sofridas pelos carbonos C-1 e C-3 (relativamente aos compostos anteriores) são perfeitamente explicáveis se considerarmos um açúcar em configuração L, com substituintes equatoriais em C-1, C-3 e C-5. Como já discutido anteriormente (p. 94 e 95), o valor de $^2J_{13C-19F}$, apesar de não ser muito dependente da eletronegatividade dos substituintes atados ao carbono acoplado, é acrescido de alguns Hz caso o carbono anomérico esteja envolvido^{104b, 138c}. Assim, os valores encontrados para 173 de $^2J_{C-1, F} = 22,8 \text{ Hz}$ e $^2J_{C-3, F} = 17,8 \text{ Hz}$ sugerem relações trans-die quatoriais entre o flúor e os substituintes nos carbonos citados^{104b}, e estão perfeitamente coerentes com aqueles registrados para compostos com arranjo gauche do mesmo tipo(**), como por exemplo para 2-desoxi-2-flúor-β-D-glucopiranosose^{138c} ($^2J_{C-1, F} = 23,0 \text{ Hz}$, $^2J_{C-3, F} = 17,3 \text{ Hz}$ - vide p. 95). Adicionalmente, $^3J_{C-4, F} = 8,1 \text{ Hz}$ encontrado para 173 indica o halogênio em equatorial, trans ao carbono C-4^{104b, 138c}.

Apresentamos a seguir um esquema geral onde estão incluídos todas as etapas descritas neste item para a preparação

(*) Ao final do capítulo II faremos comentários gerais acerca das regularidades nas interações de acoplamento $^1H - ^{19}F$ dos compostos estudados, e retornaremos à esse assunto.

(**) Independente da natureza do substituinte.

do derivado 2-fluor-L-daunosamina 173, com os grupos α , β -amino flúor em relação trans (Esquema 56) (*).

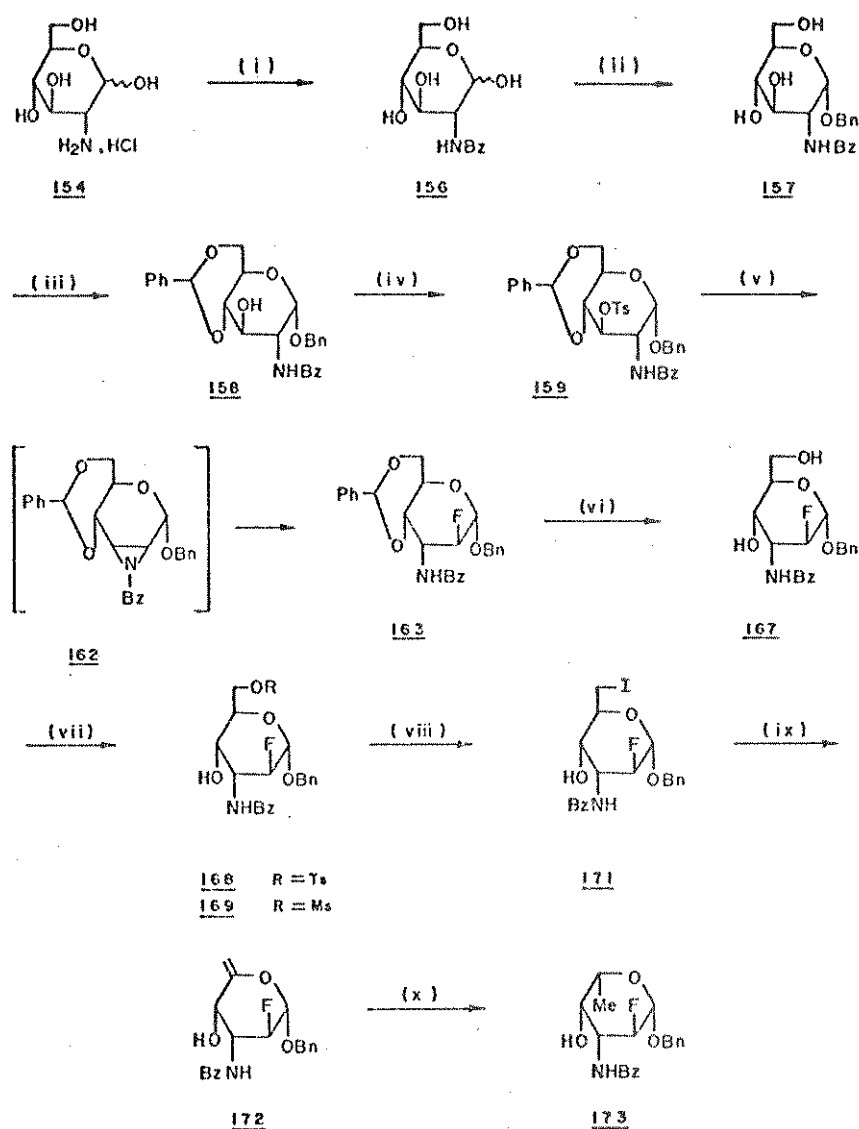


Reagentes: (i) MeONa, MeOH, depois $(\text{CO})_2\text{O}$, 5°C ; (ii) HCl 2% em CH_2OH , 70°C ; (iii) CHO , ZnCl_2 , t.a.; (iv) TsCl, piridina, $0^\circ \rightarrow$ t.a.; (v) FTBA anidro, HMPT, 85°C ; (vi) HCl 0,1M em etanol, $0^\circ \rightarrow$ t.a.; (vii) TsCl, DMAP, CH_2Cl_2 , $0^\circ \rightarrow$ t.a./MsCl, piridina, 0°C ; (viii) NaI, 2-butanona, refluxo; (ix) AgF, piridina, t.a.; (x) Pd/C, Et_3N , MeOH, H_2 , 1 atm ou Rh/ Al_2O_3 , THF, H_2 , 1 atm.

ESQUEMA 56

(*) Depois que este trabalho foi completado, duas outras versões para a síntese de derivados metilados da 2-fluor-L-daunosamina (flúor equatorial) foram descritas¹⁸⁹, ambas utilizando a metodologia desenvolvida por Richardson¹²⁸ para a introdução do flúor.

do derivado 2-fluor-L-daunosamina 173, com os grupos α , β -amino flúor em relação trans (Esquema 56) (*).



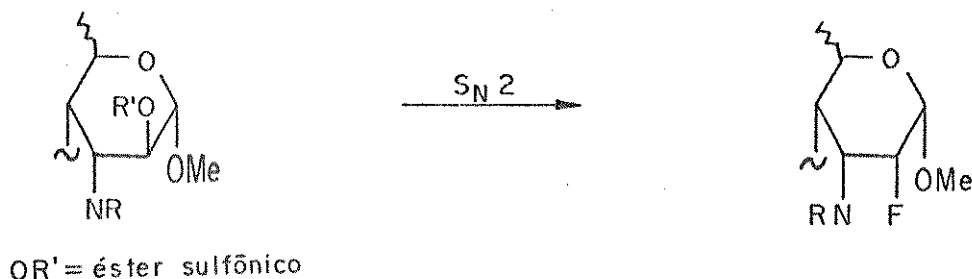
Reagentes: (i) MeONa, MeOH, depois $(\text{CO})_2\text{O}$, 5°C ; (ii) HCl 2% em CH_2OH , 70°C ; (iii) CHO , ZnCl_2 , t.a.; (iv) TsCl, piridina, $0^\circ \rightarrow$ t.a.; (v) FTBA anidro, HMPT, 85°C ; (vi) HCl 0,1M em etanol, $0^\circ \rightarrow$ t.a.; (vii) TsCl, DMAP, CH_2Cl_2 , $0^\circ \rightarrow$ t.a./MsCl, piridina, 0°C ; (viii) NaI, 2-butanona, refluxo; (ix) AgF, piridina, t.a.; (x) Pd/C, Et_3N , MeOH, H_2 , 1 atm ou Rh/ Al_2O_3 , THF, H_2 , 1 atm.

ESQUEMA 56

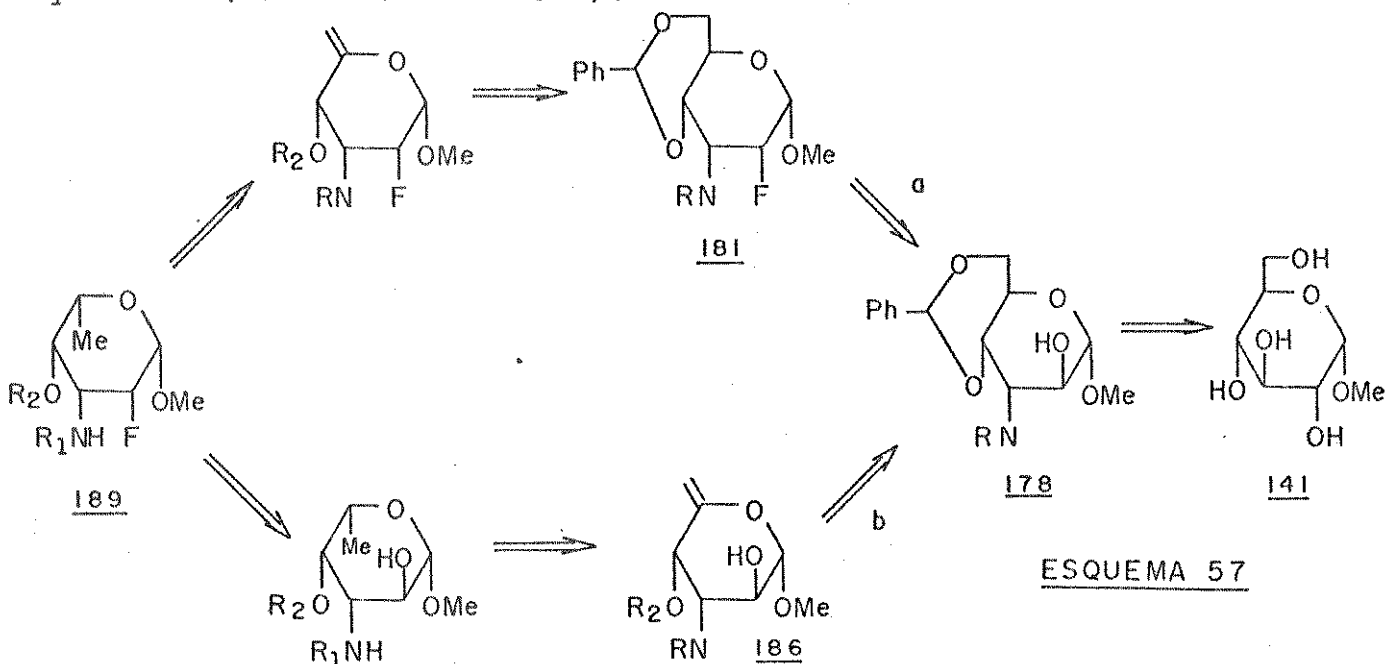
(*) Depois que este trabalho foi completado, duas outras versões para a síntese de derivados metilados da 2-fluor-L-daunosamina (flúor equatorial) foram descritas¹⁸⁹, ambas utilizando a metodologia desenvolvida por Richardson¹²⁸ para a introdução do flúor.

2.3 - Tentativas de síntese de um derivado 2-fluorado da L-daunosa 108 com os grupos α , β -amino flúor em relação cis.

Para a obtenção de um derivado epimérico de 173 em C-2, isto é, com os grupos flúor e amino em relação cis, consideramos que a introdução do átomo de flúor poderia ser feita através de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular direta sobre um derivado éster sulfônico da série D-altropiranosídica ou L-galactopiranosídica.



Assim, propusemos dois caminhos sintéticos para o derivado 3-amino-2,3,6-tridesoxi-2-flúor- β -L-talopiranosídico 189, como pode ser visto na análise retro-sintética apresentada no Esquema 57 (alternativas a e b).



Em ambos os caminhos propostos consideramos a preparação de um intermediário-chave como 178 utilizando como material de partida o α -D-glucopiranosídio de metila 141, um açúcar comercial de baixo custo e facilmente acessível. Este intermediário 178 deve apresentar o grupo nitrogenado em C-3, já com a estereoquímica correta, trans à função oxigenada em C-2, de modo a permi-

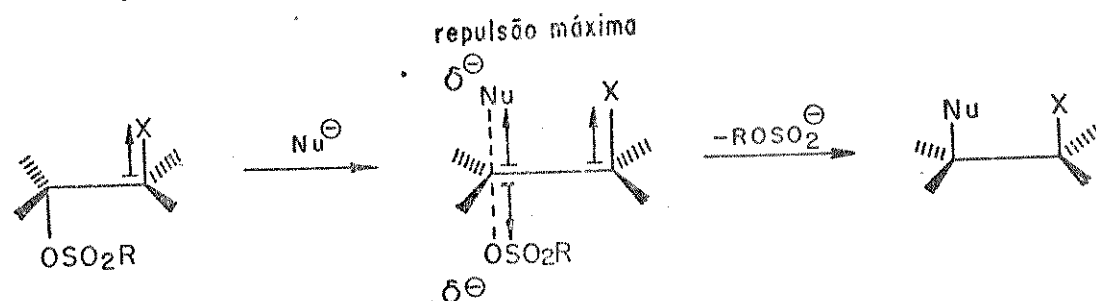
tir a obtenção do sistema α,β -amino flúor cis por reação de S_N2 com o íon fluoreto.

Antes de iniciarmos a discussão das sequências reacionais exploradas, faremos alguns comentários acerca de substituições nucleofílicas bimoleculares em posição C-2 de açúcares.

a) Comentários gerais

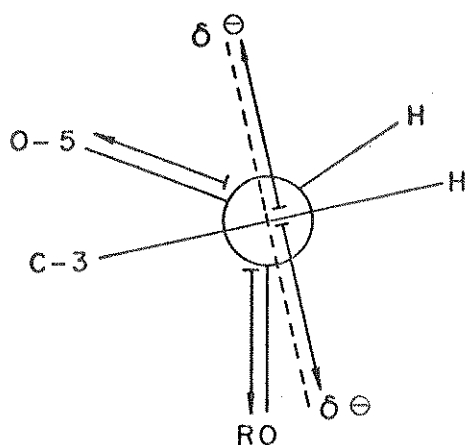
No ítem 2.1 -a) citamos que, de um modo geral, a reatividade de grupos sulfonatos diretamente atados a um anel de seis membros em relação a nucleófilos carregados depende (a) da energia do estado fundamental do substrato, e (b) da energia do correspondente estado de transição. A geometria do estado de transição em reações S_N2 é bem conhecida, e em sua formação são envolvidas duas ligações altamente polares, uma num processo de clivagem ($C \cdots OSO_2R$) e outra num processo de formação propriamente dito ($C \cdots Nu$). A energia desse estado de transição será grandemente afetada pela presença de substituintes polares vizinhos, principalmente se eles possuírem caráter eletronegativo.

Nesse caso, o dipolo permanente associado à ligação carbono-substituinte poderá mesmo impedir o desenvolvimento do estado de transição quando um nucleófilo aniônico é utilizado. As repulsões serão máximas quando os dipolos estiverem orientados na mesma direção (vide figura).

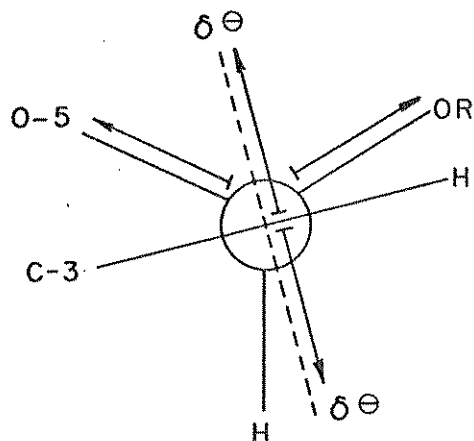


No caso de uma reação de S_N2 com nucleófilos carregados a partir de ésteres sulfônicos (mesilatos ou tosilatos) em posição C-2 de D-piranosídeos, as dificuldades são bem conhecidas¹¹⁹, havendo uma dependência direta da configuração anomérica: as forças torcionais e as interações dipolares no estado de transição (citadas acima) são os fatores mais importantes nestas reações. A situação pode ser melhor visualizada pelas projeções de Newman ao

longo das ligações C2 - Cl¹¹⁹.



anômero α -D



anômero β -D

Pode ser visto que para o anômero α -D, ambas as ligações polares do estado de transição estão inclinadas num ângulo de $\sim 30^\circ$ em relação aos dipolos permanentes das ligações C-1 - O1 e C-1 - O-5, dando origem a fortes tensões torcionais e a interações eletrostáticas desfavoráveis. Claramente deve existir considerável "oposição" à formação de tais estados de transição¹¹⁹. Para o anômero β -D, existe um dipolo permanente (ligação C-1 - O-5) antiparalelo ($\sim 30^\circ$) às ligações polares do estado de transição, e outro (ligação C-1 - O-1) perpendicular, portanto neste caso, apesar de ainda termos um estado de transição de alta energia, as repulsões são menores e as reações de S_N2 podem ser realizadas mais facilmente¹¹⁹.

Atualmente, é conhecido que três fatores combinados podem facilitar as reações de S_N2 em posição C-2 de α -D-piranosídeos:

- grupos abandonadores mais efetivos,
- maior nucleofilicidade dos reagentes,
- solventes dipolares apróticos

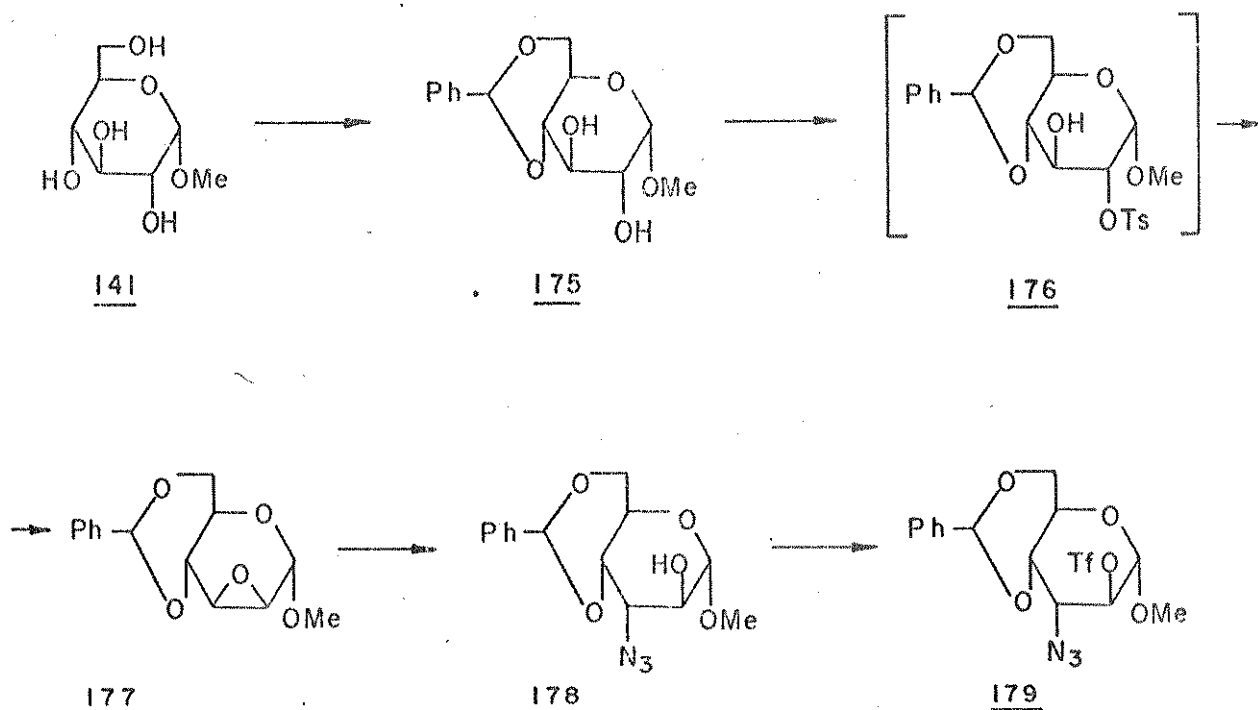
Recentemente, Ishido e Sakairi^{60b} publicaram um trabalho no qual demonstraram que, utilizando um trifluormetanossulfonato como éster sulfônico em C-2, a reação de S_N2 se processava em excelentes condições com diversos nucleófilos (NaOBz, NaN₃, NaSMe, NaSPh e NaOMe), mesmo em série α -D-glucopiranosídica.

Como já citado, considerável sucesso em deslocamentos de sulfonatos secundários de carboidratos com o íon fluoreto (em posição C-2 ou outras) foi conseguido com o reagente fluoreto

de tetra-n-butilamônio anidro¹¹⁷ em conjunção como solventes dipolares apróticos^{104, 153}. Em um solvente prótico o íon fluoreto sofre solvatação e não é um bom nucleófilo, no entanto em solventes dipolares apróticos somente os cátions são fortemente solvatados^{110, 154} e a nucleofilicidade do íon fluoreto é significativamente aumentada. Outro fator talvez mais importante é que um solvente dipolar aprótico promove uma eficiente solvatação do estado de transição, diminuindo assim a entalpia de ativação da reação^{104, 119 e 155}. Os melhores solventes são acetonitrila e N,N-dimetil-formamida, com os quais a proporção de produtos de eliminação (principal reação competitiva) é fortemente desfavorecida frente aos produtos de substituição^{104, 153}.

b) Sequências reacionais propostas

Para a preparação do derivado éster sulfônico da série altropiranosídica anteriormente citado, consideramos a introdução da função nitrogenada em C-3 via abertura de um epóxido em C-2 - C-3 de configuração D-mano (177) com o íon azida (Esquema 58).



ESQUEMA 58

Partindo de α -D-glucopiranosídeo de metila 141, o composto 4,6-O-benzilideno- α -D-glucopiranosídeo de metila 175 foi obtido em 91% de rendimento segundo procedimento da literatura^{134b} (benzaldeído, ZnCl_2).

Para a obtenção de um epóxido em C-2 - C-3 da série D-mano, o procedimento clássico envolve uma monotosilação seletiva em 2-OH, seguida de tratamento com base^{45b}. É conhecido que num sistema com as hidroxilas C-2 e C-3 livres, a posição 2 é normalmente a mais reativa, provavelmente devido à maior acidez do OH-2¹⁵⁶. Bons resultados nestas monotosilações em α -D-glucopiranosídeos foram conseguidos usando N-tosilimidazol^{157a} ou procedimentos que envolvem o uso de cloreto de tosila com reagentes de transferência de fase^{157b}. Fraser-Reid e Hicks^{157a}, desenvolvendo o procedimento de sulfonilação seletiva com N-tosilimidazol, verificaram que tratamento de 175 (1 eq.) com este reagente (1,5 eq.) e metóxido de sódio (1,5 eq.) conduzia ao monotosilato 176 em 78% de rendimento, no entanto, utilizando hidreto de sódio (excesso) como base, o oxirano 177 era obtido diretamente em 78% de rendimento. Em nossa síntese, adotamos esse último procedimento^{157a(*)}, e obtivemos o derivado 177 em uma só etapa a partir de 175 em 70% de rendimento (Esquema 58). Os valores de p.f., $[\alpha]_D$ e os dados espectroscópicos de RMN^1H de 177 foram concordantes com aqueles descritos na literatura^{71a, 158}. No espectro de RMN^1H (E-70), observa-se um sinal largo em 4,83 ppm, atribuído ao próton H-1, com $^3J_{1,2} \ll 1$ Hz. Este acoplamento pequeno é característico de uma relação trans entre os prótons do anel oxirano e os prótons dos carbonos vizinhos¹⁵⁸.

O íon azoteto é um poderoso nucleófilo, e rotas fazendo uso desta propriedade têm sido amplamente empregadas para a introdução de funções nitrogenadas em carboidratos. No presente caso, podemos prever que um ataque nucleofílico ($\text{N}_3^\ominus$) sobre o derivado 2,3-anidro 177 será altamente regiosseletivo, levando ao produto trans-diaxial. A entrada do nucleófilo em C-2 exigiria um mecanismo intermediário (por ex., envolvendo a formação de um par iônico íntimo) que seria extremamente improvável pelos motivos já cita

(*) N-tosilimidazol foi preparado a partir de imidazol e de cloreto de p-toluenossulfonila segundo procedimento da literatura^{157a}.

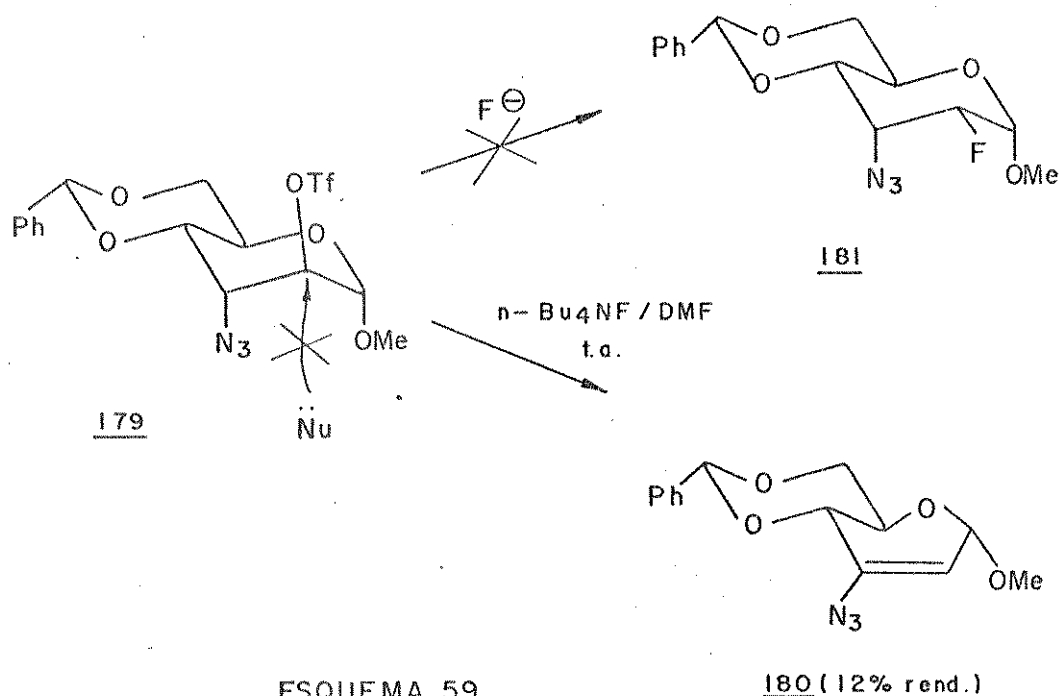
dos no item 2.2^{135c}. Assim, a abertura do anel epóxido em 177 foi conduzida com azoteto de sódio em 2-metoxietanol a refluxo¹⁵⁹, fornecendo, como previsto, apenas o derivado azido-álcool trans-dial 178 em 93% de rendimento (Esquema 58). Este foi caracterizado por seus valores de p.f., $[\alpha]_D$ (condizentes com os da literatura¹⁵⁹) e pelos dados espectroscópicos de IV (ν_{OH} em 3480 cm^{-1} e ν_{N_3} em 2115 cm^{-1} - E-71) e de RMN¹H (E-72). Neste último espectro, verificamos um sinal largo em 4,49 ppm, atribuído ao próton H-1, cuja constante de acoplamento $^3J_{1,2} \sim 1\text{ Hz}$ é indicativa da relação eq.-eq. entre esses dois prótons.

De acordo com a rota a proposta (Esquema 57), submetemos o azido-álcool 178 a um tratamento com anidrido trifluormetanossulfônico em piridina a frio ($-10^\circ \rightarrow 0^\circ\text{C}$), isolando o derivado 3-azido-4,6-O-benzilideno-3-desoxi-2-O-trifluormetanossulfonil- α -D-altropiranosídeo de metila 179 em 75% de rendimento (Esquema 58). A ocorrência da sulfonilação foi evidenciada pela análise dos dados espectroscópicos de 179. Assim, no espectro de IV, observamos o desaparecimento da absorção devida à hidroxila e o aparecimento de bandas características de um SO_2 de sulfonato ligado a substituinte eletronegativo (1415 e 1210 cm^{-1}), enquanto no espectro de RMN¹H (E-73) observamos desproteção dos sinais relativos à H-2 e, em menor extensão, à H-1. Estes sinais ($\delta\text{ H}_2 = 4,90$ e $\delta\text{ H}_1 = 4,77$) foram atribuídos pela técnica de dupla irradiação, e mostram acoplamentos pequenos $^3J_{1,2} \sim 1$ e $^3J_{2,3} = 2\text{ Hz}$ (sistema α -D-altro). No espectro de RMN¹³C de 179 (E-74) verificamos, além dos sinais devidos aos carbonos do sistema piranosídico, que puderam ser designados sem ambiguidades (com exceção de C-3 e C-5, que podem ser trocados), quatro pequenos sinais (quarteto) centrados em $117,1\text{ ppm}$, com acoplamento de $308,3\text{ Hz}$, atribuídos ao carbono do grupo $\text{CF}_3\text{-SO}_2\text{-O}^{(*)}$.

Quando 179 foi submetido à reação com fluoreto de tetra-n-butilamônio anidro (obtido a partir do tri-hidrato segundo procedimento da literatura¹¹⁷) em N,N-dimetilformamida à tem

(*) Deslocamento químico e constante de acoplamento análogos foram registrados na literatura¹⁹⁴ para tais carbonos em derivados trifluormetanossulfonatos de vários tipos.

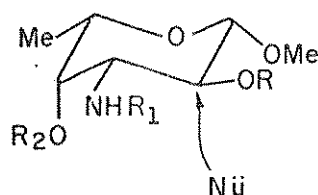
peratura ambiente, controle por CCD (hexano: clorofórmio 4:6) indicou formação de vários produtos, sendo que apenas um deles (o majoritário) pode ser analisado. Os dados espectroscópicos desse composto, apesar de indicarem sua contaminação com o material de partida (18% de 179 com base nas integrações do espectro de RMN¹H) permitiram identificá-lo como o produto de eliminação 180 (Esquema 59). O espectro de IV de 180 mostra, ao lado de uma absorção em 1670 cm⁻¹, característica de uma dupla ligação (ν C=C), um aumento na frequência de absorção do grupo azida de 35 cm⁻¹ (2120 cm⁻¹ em 179 vs 2155 cm⁻¹ em 180), sugerindo sua conjugação. No espectro de RMN¹H (E-75), observamos um duplo dubleto em 5,33 ppm, atribuído ao próton H-2, com acoplamentos de 3 Hz (J_{vic} H-1, H-2) e 2 Hz (J_{alil} H-2, H-4). O próton H-1 aparece em 5,02 ppm como um duplete largo (³J_{1,2} = 3 Hz e ⁵J_{1,4} < 1 Hz). No espectro de RMN¹³C (E-76) de 180, verificamos o deslocamento de dois sinais para campo baixo (comparativamente ao espectro de RMN¹³C de 179), numa região característica de carbonos sp², correspondentes a C-2 (110,1 ppm) e C-3 (138,4 ppm), e a desproteção de C-5 em 5,8 ppm, coerente com a eliminação de uma interação γ-gauche¹⁸⁵.



Os demais compostos formados nesta reação foram isolados em quantidades muito pequenas para permitir qualquer análise. Considerando a alta sensibilidade de uma reação de S_N2 a fatores estéricos podemos sugerir que o insucesso da reação de 179 com fluoreto de tetra-n-butilamônio se deveu ao fato de termos um sis-

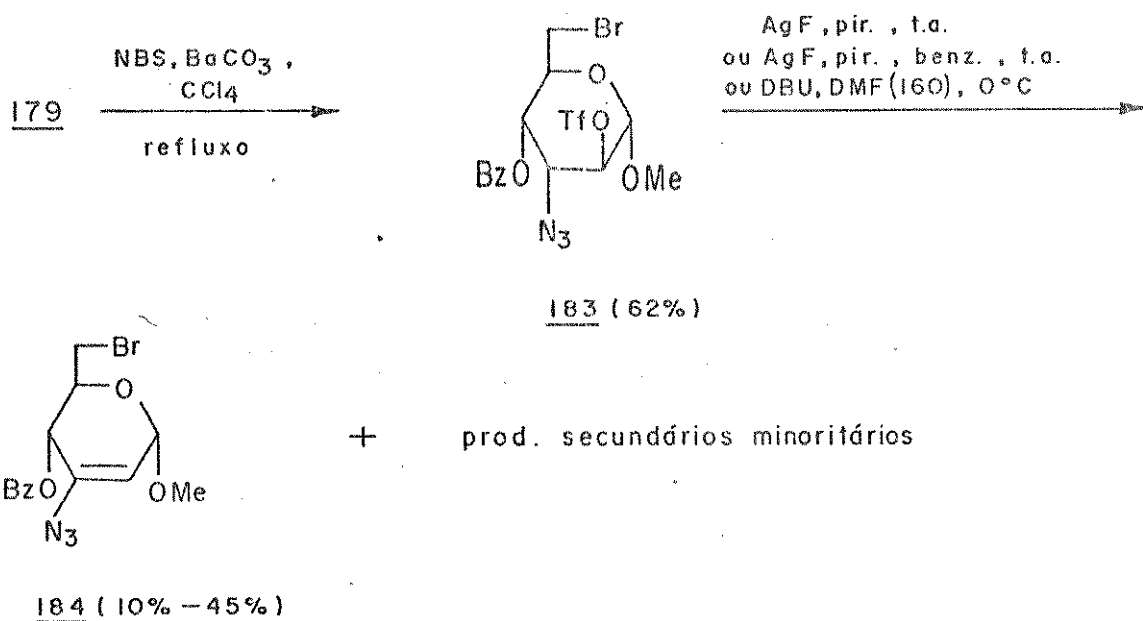
tema rígido ${}^4C_1(D)$, com os dois substituintes vizinhos ao C-2 axiais^{119a}.

Deste modo, optamos pela sequência reacional b mostrada no Esquema 57, que nos permitiria chegar primeiramente a um derivado da série L como 182, cuja conformação seria, em princípio, mais adequada para a reação de deslocamento com $F^\ominus$.

182

OR = éster sulfônico

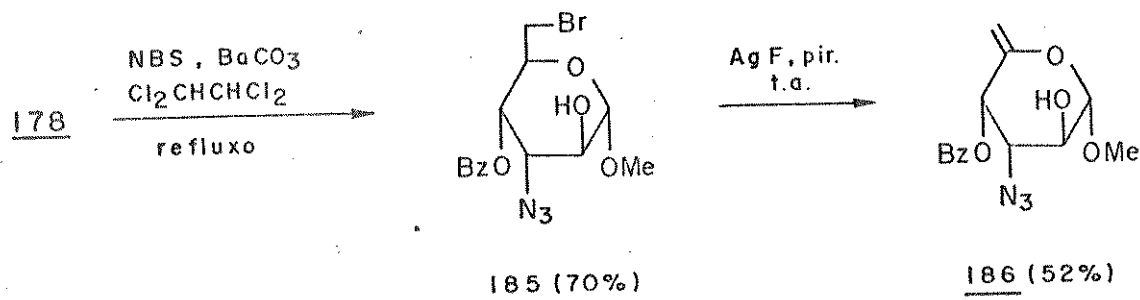
A utilização do grupo triflato como "protetor" da hidroxila em C-2 durante as reações para inversão da configuração em C-5 (mudança açúcar série α -D $\rightarrow$ β -L) não seria possível, desde que sua extrema labilidade não permitiria o uso das condições básicas necessárias à obtenção do derivado 5,6-enosídico, precursor do açúcar da série L. De fato, um teste rápido feito com pequenas quantidades de material confirmou essas previsões, como mostrado no Esquema 60.



ESQUEMA 60

Estes compostos (183 e 184) foram caracterizados por seus espectros de RMN^1H e de massa. No espectro de RMN^1H de 183 (E-77) observamos um duplo dubleto em campo baixo (5,34 ppm), atribuído ao próton H-4, com $^3J_{3,4} = 4 \text{ Hz}$ e $^3J_{4,5} = 9 \text{ Hz}$. Os prótons H-6 e H-6' aparecem como um multiplete em 3,59 ppm, como é característico para sistemas 5- CH_2Br . No espectro de RMN^1H do composto 184 observamos, além de um sistema em campo baixo (5,18 e 5,58 ppm) muito semelhante ao mostrado pelos prótons H-1 e H-2 de 180, um multiplete em 3,49 ppm, atribuído aos prótons H-6 e H-6', sugerindo que a eliminação do 2-O-trifluormetanossulfonato ocorreu preferencialmente à desidrobromação. Em campo baixo (5,66 ppm) temos um outro duplo dubleto, coerente com o esperado para o próton H-4 ($^3J_{4,5} = 9 \text{ Hz}$ e $^4J_{2,4} = 1,5 \text{ Hz}$).

Uma outra possibilidade para a obtenção de um sistema como 182 seria, a partir de 178, realizar todas as etapas para a inversão da configuração do açúcar com o 2-OH livre, preparando o triflato apenas no momento de testarmos a substituição nucleofílica pelo flúor. Nestas etapas foram empregadas reações já discutidas (Esquema 61), com uma única modificação: o solvente utilizado na abertura do anel 1,3-dioxano com NBS foi o 1,1,2,2-tetracloroetano, que permitiu uma melhor solubilização do substrato 178.

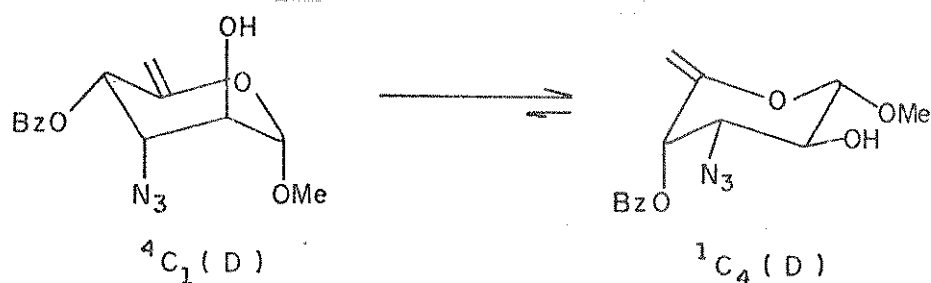


ESQUEMA 61

O espectro de RMN^1H de 185 (E-78) exibe sistemas muito semelhantes àqueles de 183 (com exceção dos deslocamentos químicos de H-1, H-2 e H-3), e mostra acoplamentos $^3J_{1,2} = 1 \text{ Hz}$, $^3J_{3,4} = 3 \text{ Hz}$ e $^3J_{4,5} = 9 \text{ Hz}$ que sugerem uma conformação prioritária 4C_1 (série D) em solução.

Para 186, o espectro de RMN^1H (E-79) mostra dois dubletos finos (4,91 e 4,94 ppm), integrando para um próton cada, coerentes com o esperado para H-6 e H-6' ($^2J_{6,6'} = 1 \text{ Hz}$). Neste

caso, os prótons H-1 e H-2 aparecem em 4,43 e 4,14 ppm como um duplete e um duplo duplo dublete, respectivamente, com $^3J_{1,2} = 7$, $^3J_{2,3} = 10$ e $^3J_{2,OH} = 2,5$ Hz ($\delta_{OH} = 2,94$). Os grandes valores verificados para as constantes de acoplamento $^3J_{1,2}$ e $^3J_{2,3}$ servem como indicação de que os três prótons H-1, H-2 e H-3 estão dispostos trans-diaxialmente, e sugerem que neste composto a conformação 1C_4 (D) foi fortemente favorecida em solução, a despeito do efeito anômérico (*). Esta predisposição para a mudança conformacional na passagem 185 $\rightarrow$ 186 pode ter sido o resultado de uma forte interação entre os grupos 1-metoxil e 3-azido na conformação 4C_1 (série D), já que em 186 o substituinte metileno em C-5 não exibe nenhum efeito significativo favorecendo uma ou outra conformação (o que já não ocorre em 185. Neste caso o grupo volumoso $-CH_2Br$ em C-5 impõe uma certa "rigidez" ao sistema).



Composto 186 em solução

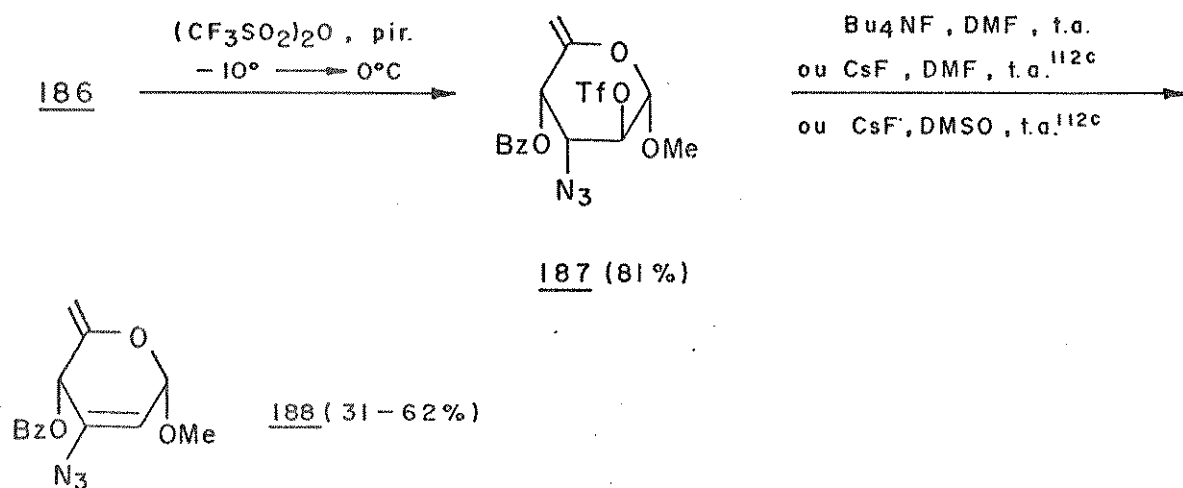
Como já comentado, a hidrogenação de uma olefina terminal 5,6 em um açúcar 1C_4 (D) como 186 certamente levaria a uma mistura de isômeros D e L, e a melhor maneira de termos predominância do isômero L seria partirmos de um derivado com a hidroxila 4-OH livre(**) e efetuarmos a hidrogenação com níquel de Raney como catalisador¹⁴⁸. Em nosso caso não poderíamos seguir esta rota, desde que a hidrólise do O-benzoato em C-4 implicaria na obtenção de duas hidroxilas livres (em C-2 e em C-4), que não possibilitariam

(*) O efeito anômérico favorece o equilíbrio conformacional no sentido de uma orientação axial para o grupo em C-1¹⁶¹.

(**) Em nossos estudos acerca da seletividade de hidrogenações de 5,6-enosídeos¹⁴⁸, verificamos que os resultados com níquel de Raney como catalisador foram bastante sensíveis à presença de funções éster em C-4. Assim, se estas reações forem efetuadas com substratos 4-O-benzoil, os rendimentos diminuem pela ocorrência de reações laterais a nível desse grupo (ex: transposição da dupla com eliminação do $-OBz$). Isto já foi comentado em referências da literatura^{146b, 147b}.

uma posterior triflação seletiva (apenas em OH-2) necessária à reação de S_N2 com o flúor.

Assim, considerando que 186 já apresentava os substituintes em C-1 e C-3 equatoriais, portanto em situação análoga ao derivado desejado 182, preparamos o éster trifluormetanossulfônico 187 e o submetemos às reações com o íon fluoreto como indicado no Esquema 62.



ESQUEMA 62

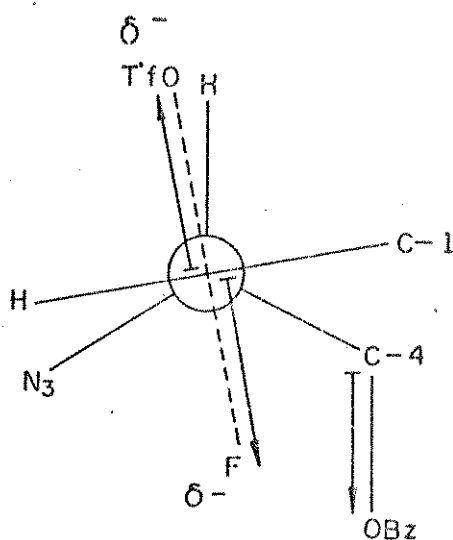
O espectro de RMN^1H de 187 (E-80) mostra o desaparecimento do dubleto atribuído ao próton hidroxílico de 186 (2,94, ppm), assim como a desproteção do sinal devido ao próton H-2 em 0,8 ppm, evidenciando assim a sulfonilação da função em C-2. A transformação 2-OH $\rightarrow$ 2-OTf (186 $\rightarrow$ 187) provocou desproteções nos prótons vicinais H-1 e H-3 da mesma ordem de grandeza ($\Delta\delta$ 0,25 sobre H-1 e $\Delta\delta$ 0,18 sobre H-3) que as anteriormente observadas com os compostos da série α -D-altro (178 $\rightarrow$ 179).

Quando 187 foi submetido à reação com fluoreto de tetra-n-butilamônio anidro¹¹⁷ em *N,N*-dimetilformamida à temperatura ambiente, vários produtos foram formados, sendo que apenas o maioritário pode ser identificado. Este composto se apresentou como um óleo instável à temperatura ambiente, no entanto pode ser identificado por análise do espectro de RMN^1H como o produto de eliminação do 2-O-triflato 188. Este espectro (E-81) mostra sinais correspondentes a cinco prótons, além daqueles relativos aos prótons aromáticos e metoxílicos, em campo relativamente baixo (entre 4,69 e 6,00 ppm), de acordo com o esperado para um sistema insaturado como 188. O sinal para o próton H-4 aparece como um singleto largo em 6,00 ppm, indicando um acoplamento alílico pequeno (1 Hz) com H-2 (5,25 ppm). A grande desproteção verificada para o

próton H-1 (5,56 ppm), assim como sua constante de acoplamento com H-2 ($^3J_{1,2} = 3$ Hz) idêntica à observada para o composto 180, sugerem um posicionamento pseudo-axial para o grupo anomérico. Adicionalmente, a proteção verificada para os prótons H-6 e H-6' (relativamente à seus deslocamentos químicos em 187 ou 186) nos permite propor o grupo 4-OBz pseudo-equatorial com os referidos prótons sofrendo os efeitos de proteção anisotrópica da carbonila.

Outras tentativas para a obtenção do derivado 2-fluorado a partir de 187 foram efetuadas utilizando fluoreto de césio como fonte de flúor nucleofílico. Segundo referência recente^{112c}, este sal foi empregado com sucesso em reações de S_N2 sobre o C-2 de carboidratos da série β -D, no entanto em nosso caso os resultados não foram satisfatórios: como com fluoreto de tetra-n-butilamônio, obtivemos um só composto majoritário, o produto de eliminação 188.

Novamente aqui a eliminação sin foi favorecida em detrimento da reação de substituição. Apesar de haver divergências na literatura^{119a} acerca da efetividade de reações de S_N2 em sistemas com substituintes β -trans-axiais, podemos supor que em nosso caso a interação 1,3-diaxial existente no estado de transição entre o 4-OBz e o nucleófilo atacante, aliada à basicidade acentuada dos reagentes fluorados, foram fatores determinantes nos resultados observados. Estes efeitos de substituintes β -trans-axiais, que provavelmente ocorreram devido a fatores estéricos e polares no estado de transição^{119a}, podem ser melhor visualizados pela projeção de Newman através da ligação C-2 - C-3.

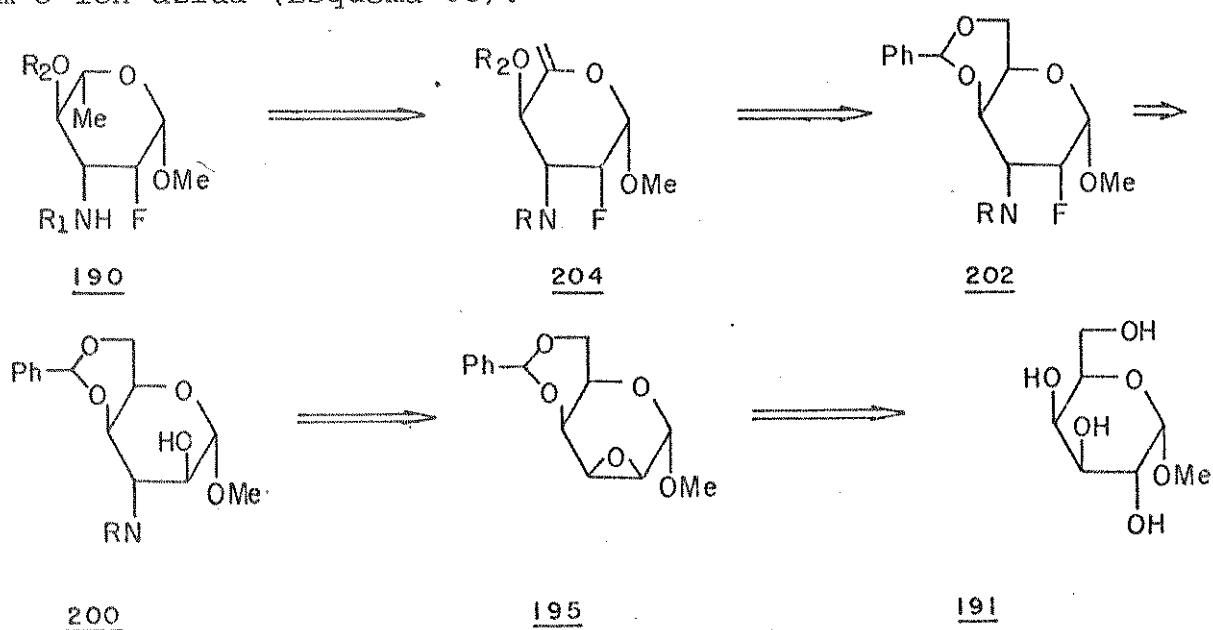


Desde que nosso interesse principal era a obtenção de um açúcar correlacionado à L-daunosamina com o flúor em C-2 e o

grupo amino em C-3 em relação cis, decidimos testar a eficiência dessas mesmas reações propostas em um sistema que não apresentasse substituintes em posições 1,3-diaxiais, ou qualquer outra que apresentasse efeitos estéricos ou polares desfavoráveis no estado de transição. Assim, optamos por reiniciar nosso trabalho com carboidratos da série α -D-galactopiranosídica, que nos levaria à obtenção de um análogo 2-fluorado do amino-açúcar L-acosamina 110. Em termos de nossos objetivos gerais, esta modificação não acarretaria muitas diferenças, desde que os estudos com antibióticos antraciclínicos nos quais a L-daunosamina foi substituída pela L-acosamina têm apresentado resultados altamente satisfatórios^{79, 81, 91, 96}, favoráveis mesmo à substituição da doxorubicina 102 pela 4'-epidoxorubicina 115 em tratamentos quimioterapêuticos de cânceres humanos^{79, 81}.

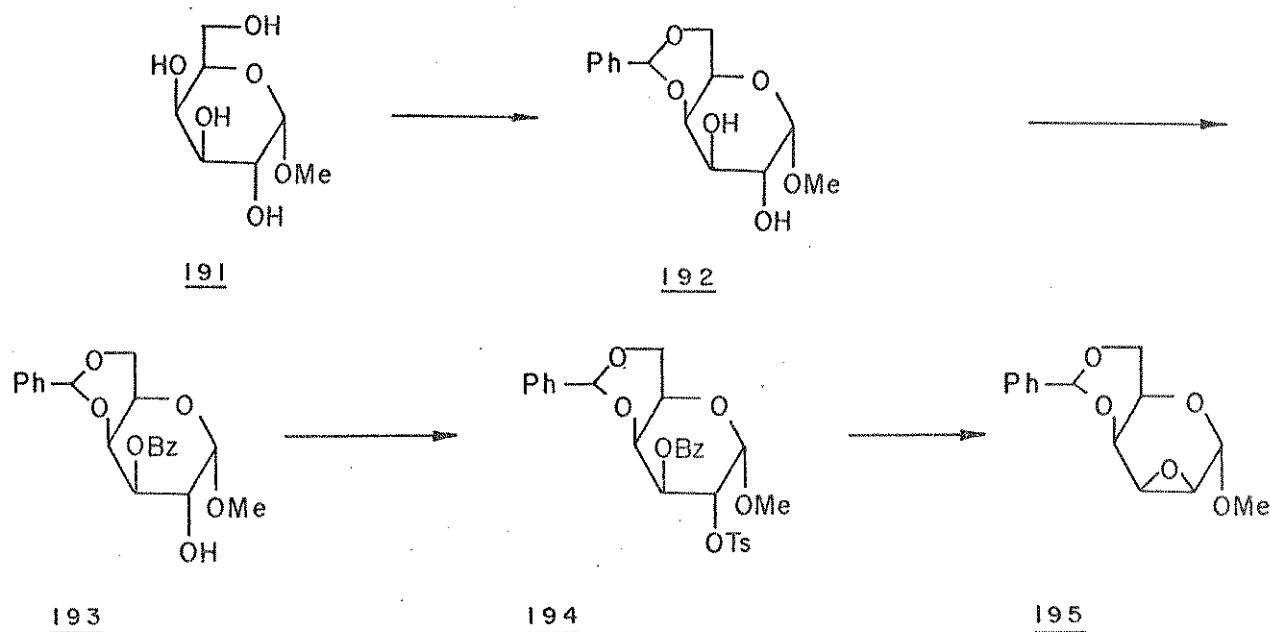
2.4 - Síntese de um derivado 2-fluorado da L-acosamina 110 com os grupos α , β -amino flúor em relação cis.

Para a síntese do derivado 2-fluorado da L-acosamina 190, consideramos uma sequência de reações análoga àquela sugerida para a preparação de 189 (rota a - Esquema 57). Assim, propusemos a obtenção de um intermediário-chave como 200, proveniente da abertura de um epóxido em C-2 - C-3 de configuração D-talo (195) com o íon azida (Esquema 63).



ESQUEMA 63

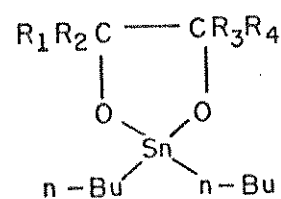
Um método clássico¹⁶² para a obtenção do 2,3-anidro-4,6-O-benzilideno- α -D-talopiranosídeo de metila 195 é, partindo do α -D-galactopiranosídeo de metila 191, efetuar proteção das hidroxilas em C-4 e C-6, monobenzoilação do diol, separação do derivado 3-O-benzoil 193, tosilação da hidroxila em C-2 e, finalmente, formação do epóxido 195 (Esquema 64).



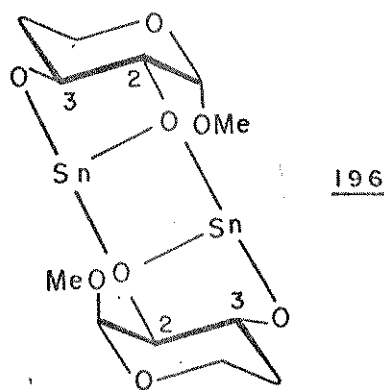
ESQUEMA 64

Em uma primeira tentativa seguimos esta sequência. O derivado 192 foi obtido a partir de α -D-galactopiranosídeo de metila 191 (comercial) segundo o mesmo método descrito na literatura para a preparação do composto da série α -D-glucosídeo 175^{134b} (benzal - deído, ZnCl_2). Neste caso o produto 4,6-O-benzilideno 192 foi separado por cuidadosa extração (vide experimental), sendo isolado em 80% de rendimento com grau de pureza satisfatório (valores de p. f. e $[\alpha]_D$ concordantes com os da literatura^{163, 196}) para ser utilizado na próxima etapa.

A benzoilação regioespecífica do diol 192 foi testada via o complexo "dibutilestanileno" 196. É conhecido^{164, 165} que as reações de 1,2-dióis com óxido de dibutilestanho em benzeno, com remoção azeotrópica de água, formam os chamados "dibutilestanilenos".



"dibutilestanileno"

196

Por suas propriedades gerais, tem-se considerado que esses complexos existem como dímeros em solventes não polares¹⁶⁵ (o derivado dibutilestanileno do 4,6-O-benzilideno- α -D-glucopiranosídeo de metila foi analisado por cristalografia em raio X¹⁶⁶ e se apresentou como um dímero), e que nestes dímeros o átomo de oxigênio que estiver coordenado a dois átomos de estanho é desativado em relação a qualquer ataque eletrofílico em sua vizinhança¹⁶⁵. David e Thieffry¹⁶⁶, em estudos de reações com derivados estanilenos, mostraram que no caso da galactose é o oxigênio-2 de cada unidade monomérica que se encontra coordenado aos dois átomos de estanho do dímero, como visto em 196. Trabalhando com a série β -D-galactopiranosídica, eles relataram¹⁶⁶ que o tratamento do derivado estanileno com cloreto de benzoíla em presença de peneira molecular, sem adição de base, forneceu o monobenzoato em C-3 em 95% de rendimento. Em nosso caso, aplicando esse método ao diol α -D-galactopiranosídico 192, não obtivemos exclusivamente o 3-O-benzoato desejado, mas ele foi majoritário (68% de 193) em relação aos demais produtos, provavelmente o 2-O-benzoato e o 2,3-di-O-benzoato.

Os valores de p.f. e $[\alpha]_D$ de 193 foram concordantes com aqueles da literatura¹⁶². O espectro de RMN¹H do composto (E-83) mostra um dublete em 4,90 ppm ($J = 3,5$ Hz), coerente com o esperado para o próton H-1, que ao ser irradiado leva à simplificação de um multiplete em 4,20 - 4,40 ppm, atribuído então ao próton H-2. Este multiplete também é simplificado por irradiação do sinal largo em 2,23 ppm, relativo ao próton hidroxílico 2-OH. Por irradiação do sinal devido a H-2, verificamos, além da esperada modificação no sinal de H-1, a simplificação de um duplo dublete ($J = 3,5$ e 10 Hz) em 5,32 ppm, que passa a um dublete com $J = 3,5$ Hz. Esses dados servem como uma confirmação suplementar da estrutura proposta 193, com o grupo O-benzoil em C-3.

A partir de 193, 194 foi preparado segundo procedimento clássico (TsCl, piridina), e este foi submetido a tratamento com solução de hidróxido de sódio sob refluxo¹⁶⁷, fornecendo o talo-epóxido 195 em 89% de rendimento (Esquema 64).

Os dados de p.f. e $[\alpha]_D$ de 194 e 195 estão coerentes com os da literatura¹⁶². O espectro de RMN¹H de 195 (E-85) mostra, além do desaparecimento do singlete em 2,34 ppm, relativo aos prótons metílicos do grupo O-tosil em 194 (E-84), uma sensível pro

teção dos sinais relativos aos prótons H-2 e H-3, que aparecem em 3,14 e 3,55 ppm, respectivamente. Aqui, como com 177, verificamos um acoplamento pequeno H-1 - H-2 (< 1 Hz), indicativo de uma relação trans entre o anel oxirano e o substituinte em C-1¹⁵⁸, ao lado de um acoplamento maior entre H-3 - H-4 (5,5 Hz) que é característico para tais prótons em cis¹⁵⁸. Esses dados estão de acordo com a estrutura α -D-talo proposta para o epóxido 195.

O rendimento global nas etapas 192 $\rightarrow$ 193 $\rightarrow$ 194 $\rightarrow$ 195 foi de 56%. Como 195 seria praticamente nosso material de partida nessa sequência, decidimos verificar o comportamento de 192 sob condições diretas de tosilação seletiva sobre 2-OH.

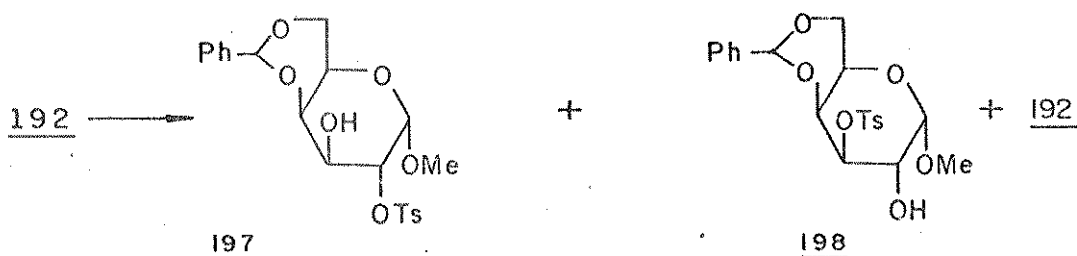
A monotosilação de dióis é de grande utilidade em sínteses de carboidratos. Já descrevemos os bons resultados obtidos em série α -D-glucopiranosídica com N-tosilimidazol^{157a}, no entanto repetindo o mesmo procedimento em série α -D-galactopiranosídica não observamos nenhuma seletividade, e as conclusões não foram satisfatórias. Isto sugere, como Fraser-Reid já havia comentado em seu trabalho^{157a}, que a grande seletividade em monotosilações não é um atributo geral do N-tosilimidazol.

No procedimento para monotosilações com catálise de transferência de fase, um artigo de Garegg e colaboradores^{157b} indica altos rendimentos de 2-O-tosilatos para açúcares em séries α -D-gluco e α -D-mano, utilizando cloreto de tosila (1,4 eq.) e hidrogênio sulfato de tetra-n-butilamônio ($nBuN^+ HSO_4^-$) em diclorometano/NaOH aquoso. A base em fase aquosa promove a formação do par iônico $Q^+_{aq} \cdot RO^-_{aq}$, que é transferido para a fase orgânica no equilíbrio, onde ocorre a tosilação. O monotosilato, uma vez formado, apresenta um menor coeficiente de partição entre a fase aquosa e a orgânica e, conseqüentemente, mostra pouca tendência em sofrer ditosilação.



Quando submetemos 192 à esse tratamento, controle da reação por CCD (tolueno: acetato de etila 2:1) indicou a formação de dois compostos menos polares que o material de partida, com R_f muito próximos um do outro. Por purificação cromatográfica do resíduo bruto, foram isolados esses dois produtos menos polares numa relação 1,3(R_f 0,40): 1(R_f 0,32) (p/p), ao lado de 3% do mate

rial de partida 192 que não reagiu. Por comparação dos valores de p.f. e $[\alpha]_D$ de cada um desses compostos com aqueles da literatura 195, assim como pela análise de seus dados de RMN^1H , pudemos identificá-los como os derivados 2-O-tosil 197 (Rf 0,40 - 25% de rendimento) e 3-O-tosil 198 (Rf 0,32 - 20% de rendimento) (Esquema 65).

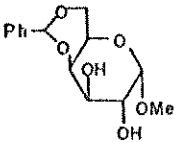


ESQUEMA 65

O espectro de RMN^1H de 197 (E-87) apresenta um duplo dubleto em 4,72 ppm, que se transforma num dubleto ($J = 10 \text{ Hz}$) quando o sinal em 4,92 ppm, relativo ao próton H-1, é irradiado. Este duplo dubleto pode então ser atribuído à H-2, e está coerente com o esperado para um derivado 2-O-tosil. O espectro de RMN^1H de 198 (E-88), por sua vez, apresenta um duplo dubleto em 4,88 ppm, parcialmente encoberto pelo sinal relativo à H-1 (4,94 ppm). Por irradiação do multipletto centrado em 4,15 ppm (H-2), tivemos simplificação do dubleto em 4,94 ppm (H-1) e do duplo dubleto em 4,88 ppm, o qual foi então atribuído à H-3 e está coerente com o esperado para um derivado 3-O-tosil. A proteção sofrida pelo próton H-7 em 198 (5,55 ppm em 197 vs 5,41 ppm em 198) pode ser explicada em termos de uma proteção anisotrópica exercida pelo anel benzênico em certos rotâmeros do grupo 3-O-tosil.

Na tentativa de obtermos uma melhor seletividade nestas reações, utilizamos alguns outros compostos com propriedades de reagentes de transferência de fase, e os resultados estão indicados na tabela 9.

TABELA 9 Tentativas para tosilação seletiva do diol 192

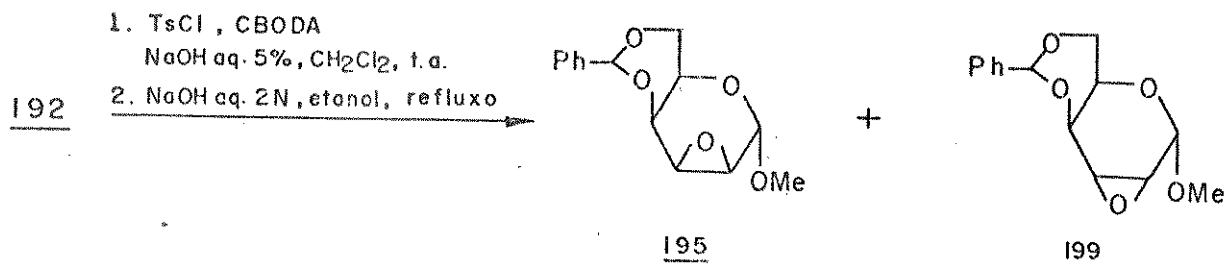
Substrato	Reagentes*	Tempo	Temp.	Resultados
 <u>192</u>	Detergente neutro Dextran MA (Merck)	7 dias	t.a.	reação muito lenta, com ainda 50% de mat. de partida
	Dioctil sulfossuccinato de sódio (aniônico)	50 h	t.a.	$\frac{197+198(31\%)}{192(24\%)}(1,5:1)$
	Cloreto de bis-octadecil dimetil amônio(catiônico)	48 h	t.a.	$\frac{197+198(74\%)}{192(4\%)}(1,7:1)$

* TsCl (1,5 eq.), sol. aq. NaOH 5%, diclorometano

As relações entre 197 e 198 indicadas na tabela 9 foram determinadas pela integração dos sinais equivalentes aos prótons H-7 nos espectros de RMN¹H das misturas.

Devido ao fato dos dois monotosilatos 197 e 198 apresentarem R_f muito semelhantes^(*), a separação cromatográfica não foi muito eficiente, especialmente quando trabalhamos com maiores quantidades do material de partida 192. Deste modo, decidimos realizar essa purificação apenas na etapa posterior, com os compostos na forma de epóxidos. Assim, utilizando cloreto de bis-octadecil dimetil amônio (CBODA) como reagente de transferência de fase, e submetendo a mistura de monotosilatos 197 + 198 à tratamento com base (segundo o método descrito para a preparação de 195 a partir de 194¹⁶⁷), isolamos, após separação cromatográfica dos epóxidos, 46% do composto desejado 195 e 26% do gulo-epóxido 199 (Esquema 66).

(*) Foram testados vários sistemas de solventes: benzeno: acetato de etila 1:1; hexano: éter etílico 1:3; clorofórmio: metanol 3%; tolueno: acetato de etila 2:1.



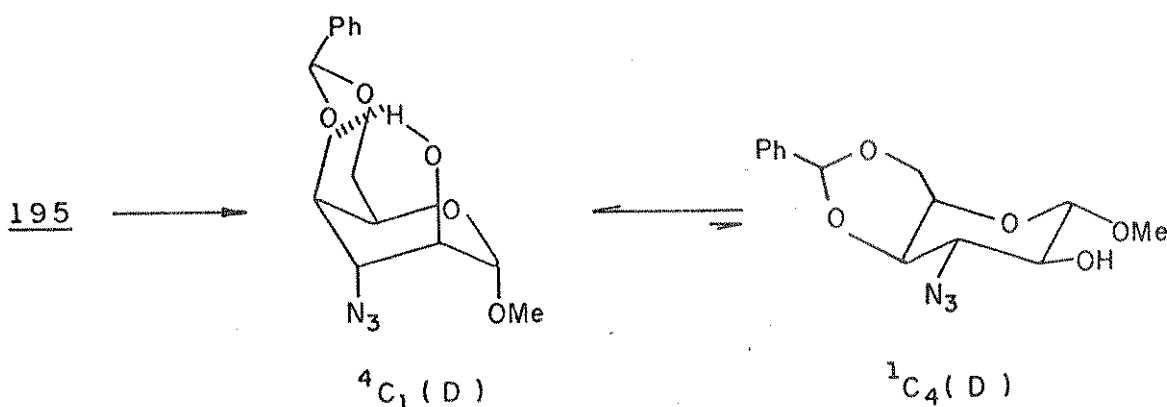
ESQUEMA 66

O derivado 199 foi caracterizado por seus dados de p.f. e $[\alpha]_D$, concordantes com os da literatura¹⁶², e por comparações com 195. Por análise do espectro de RMN¹H de 199 (E-90) observamos valores das constantes de acoplamento $^3J_{1,2}$ e $^3J_{3,4}$ perfeitamente coerentes com o esperado para um epóxido de configuração α -D-gulo, isto é, um acoplamento pequeno entre H-3 e H-4 ($^3J_{3,4} = 1,25$ Hz), indicativo de uma relação trans entre esses prótons, e um acoplamento um pouco maior entre H-1 e H-2 ($^3J_{1,2} = 2,5$ Hz), indicativo de uma relação cis entre esses prótons.

Como indicado, o rendimento global na obtenção de 195 a partir de 192 pela rota da monotosilação (192 → 197 → 195) foi de 46%. Apesar de nossos resultados mostrarem um rendimento um pouco superior na obtenção de 195 a partir de 192 pela rota da benzoilação (56%), esta última envolve uma etapa a mais, e portanto não pode ser considerada como nitidamente preferencial. De um modo geral, pudemos concluir que a seletividade das hidroxilas em C-2 e C-3 de α -D-galactopiranosídeos, tanto frente à condição de benzoilação quanto frente às de tosilção utilizadas, foi apenas modesta.

A abertura do anel oxirano em 195 foi conduzida segundo método da literatura¹⁶⁷, com azoteto de sódio em 2-metoxietanol a refluxo contendo cloreto de amônio, e o 3-azido-4,6-O-benzilideno-3-desoxi- α -D-idopiranosídeo de metila 200 foi isolado em 86% de rendimento (Esquema 67). Este foi caracterizado por seus valores de p.f., $[\alpha]_D$ (condizentes com os da literatura¹⁶⁷), e pelos dados espectroscópicos de IV (ν_{OH} 3270 cm⁻¹ e ν_{N_3} em 2108 cm⁻¹ - E-91), RMN¹H (E-92) e RMN¹³C (E-93). No espectro de RMN¹H do composto, verificamos apenas acoplamentos pequenos entre os prótons (com exceção de $^2J_{6,6'}$), o que demonstra que o sistema se mantém numa configuração α -D-ido 4C_1 , com os substituintes em C-1, C-2, C-3 e C-4 axiais. O valor da absorção da hidroxila em C-2 no

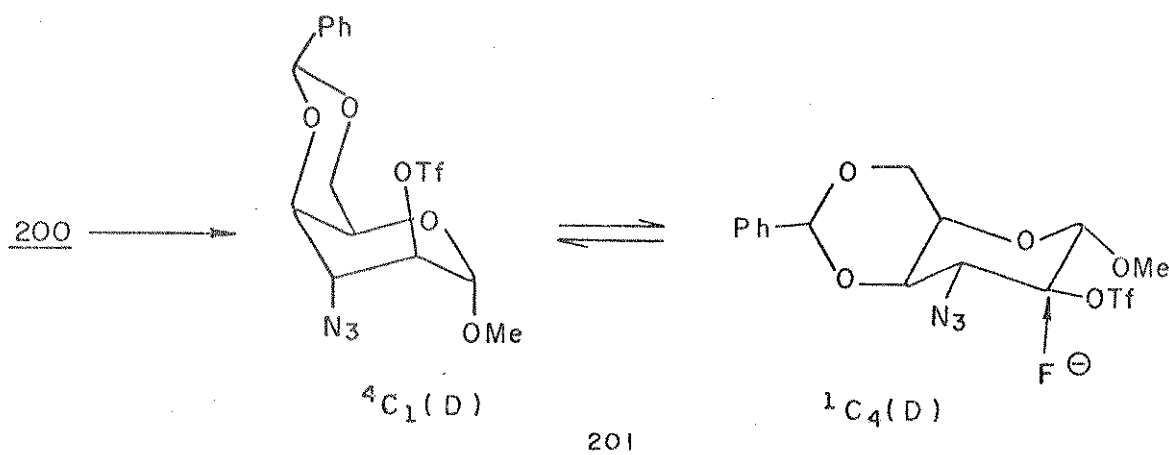
espectro de IV de 200 (3270 cm^{-1}), assim como o deslocamento químico de seu próton no espectro de RMN^1H ($3,95 - 4,08\text{ ppm}$), sugerem que este grupo se encontra associado (provavelmente com o oxigênio do substituinte em C-4), e este pode ser um dos motivos que leva à predominância da conformação ${}^4\text{C}_1$ (série D) para o sistema. Esta "retenção de conformação" por pontes de hidrogênio já foi proposta em outros sistemas α -D-ido com grupos hidroxila em C-2¹⁶⁸.

200ESQUEMA 67

A partir de 200, a triflação da hidroxila em C-2 foi conduzida como já citado para o açúcar epimérico em C-4 178, fornecendo o derivado 2-O-trifil 201 cristalino em 82% de rendimento (Esquema 68). No espectro de IV de 201 (E-94) verificamos o desaparecimento da banda relativa à hidroxila (3270 cm^{-1} em 200) e o aparecimento de absorções fortes em 1420 e 1210 cm^{-1} (ν_{SO_2}), evidenciando assim a ocorrência da sulfonilação. O espectro de RMN^1H do composto (E-95 - CDCl_3) mostra, além da já prevista desproteção do próton H-2, cujo sinal aparece como um duplo dubleto em $4,77\text{ ppm}$, valores para as constantes de acoplamento ${}^1\text{H} - {}^1\text{H}$ (${}^3\text{J}_{1,2} = 2,5\text{ Hz}$, ${}^3\text{J}_{2,3} = 6\text{ Hz}$) que sugerem equilíbrio entre as conformações ${}^4\text{C}_1$ (série D) e ${}^1\text{C}_4$ (série D)¹⁶⁸. Paulsen e Friedmann¹⁶⁸, numa série de artigos sobre o equilíbrio conformacional de derivados D-idopiranosídicos, propõem que o solvente exerce uma influência direta sobre a posição de tais equilíbrios. Assim, em solventes mais polares, o efeito anomérico normalmente é enfraquecido e pode existir predominância da conformação ${}^1\text{C}_4$ (série D), ou ao menos de conformações intermediárias tipo barco torcido, mudando a magnitude das constantes de acoplamento¹⁶⁹. Registrando o espectro de RMN^1H de 201 em acetona- d_6 , verificamos ${}^3\text{J}_{1,2} = 3,5\text{ Hz}$ e ${}^3\text{J}_{2,3} = 7\text{ Hz}$, confirmando o deslocamento do equilíbrio proposto no sentido de uma maior proporção do conformero ${}^1\text{C}_4$ (série D). Infelizmente

não nos foi possível a análise do espectro de RMN^1H de 201 à baixas temperaturas (em acetona $-d_6$), pois ocorreu alargamento e superposição dos picos. Esperaríamos neste caso um deslocamento do equilíbrio conformacional no sentido de maior proporção da forma 4C_1 (Série D)^{168, 169}.

O espectro de RMN^{13}C de 201 (E-96), comparativamente ao do azido álcool 200 (E-93), mostra a sensível desproteção do carbono C-2 ($\Delta\delta$ 13,2) ao lado de uma proteção do carbono C-1 em 2,6 ppm, devido ao efeito $\gamma^{(*)}$. O fato de terem ocorrido pequenas desproteções nos sinais relativos aos carbonos C-3 e C-5 sugere mudança conformacional do sistema.



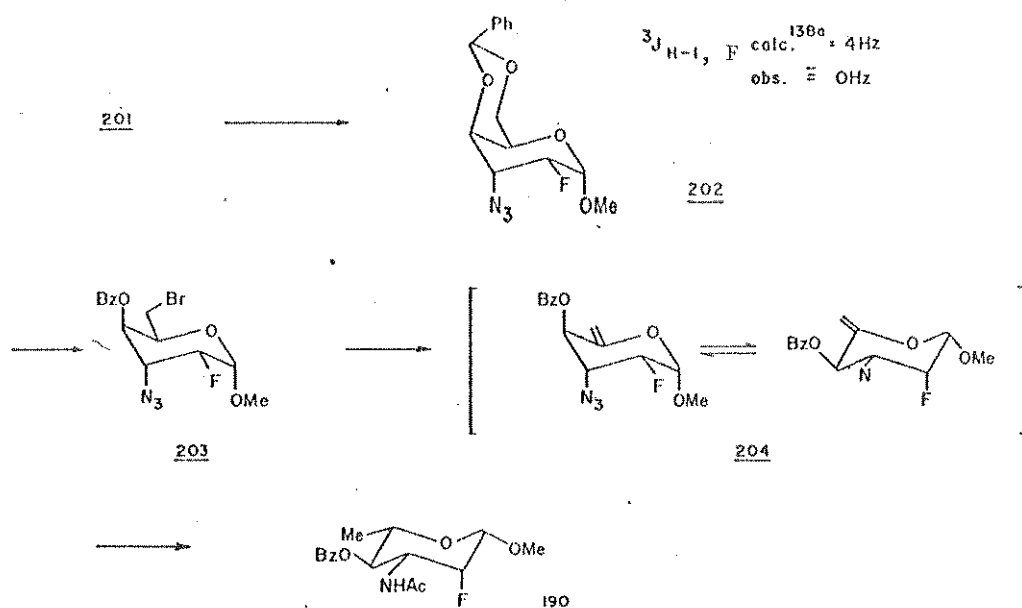
ESQUEMA 68

Quando 201 foi submetido à tratamento com fluoreto de tetra-n-butilamônio anidro¹¹⁷ em *N,N*-dimetilformamida à temperatura ambiente, observamos a formação de um produto fortemente majoritário que, após isolamento e purificação, apresentou dados espectrais (especialmente RMN^1H e RMN^{13}C) condizentes com o composto 3-azido-4,6-O-benzilideno-2,3-didesoxi-2-flúor- α -D-gulopiranosídeo de metila 202 (78% de rendimento), com flúor equatorial e em relação *cis* ao grupo nitrogenado (Esquema 69).

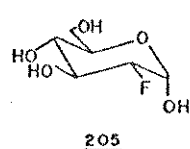
O espectro de IV de 202 (E-97) mostra o desaparecimento das absorções em 1420 e 1210 cm^{-1} , referentes ao grupo sulfonato em 201, e a manutenção da banda forte em 2120 cm^{-1} , referente ao estiramento do grupo azida, no entanto não nos fornece nenhuma informação conclusiva acerca da obtenção do produto fluorado. O

(*) Vide comentários de tal efeito γ na p. 97.

espectro de RMN¹H do composto (E-98) mostra um dubleto em 5,05 ppm (integrando para um próton), atribuído à H-1, com $^3J_{1,2} = 4$ Hz, e dois tripletos, integrando para 0,5 próton cada, com acoplamentos de 45 e 4 Hz; estes dois últimos sinais estão coerentes com o esperado para o próton H-2 em axial (e portanto 2-fluor em equatorial), sendo $^2J_{H-2,F} = 45$ Hz, e $^3J_{H-1,H-2} = ^3J_{H-2,H-3} = 4$ Hz. A magnitude das constantes de acoplamento vicinais $^1H-^1H$ citadas, juntamente com as demais $^3J_{3,4} = 4$ e $^3J_{4,5} < 1$ Hz sugerem um sistema α -D-gulo, numa conformação 4C_1 . O valor encontrado para o acoplamento vicinal de 202 $^3J_{H-1,F} \sim 0$ Hz está perfeitamente de acordo com o registrado na literatura para sistemas análogos, como para 2-desoxi-2-flúor- α -D-glucopirranose 205^{138a} ($^3J_{H-1,F} = 0,5$ Hz). Segundo os cálculos propostos por Phillips e Wray^{138a}, deveríamos ter para esses acoplamentos cerca de 4 Hz, no entanto os próprios autores sugerem que interações trans hidrogênio-substituintes eletronegativos no caminho do acoplamento, não consideradas nos cálculos, podem contribuir para a diminuição da magnitude dos acoplamentos vicinais. De acordo com nossos resultados, essa consideração não parece ser aplicável em todos os casos, como por exemplo com 163 e com os compostos posteriores de mesma conformação; retornaremos à essa discussão no item 2.5.



ESQUEMA 69



$^3J_{H-1,F}$ calc. ^{138a} = 2 Hz
 observado ^{138a} = 0,5 Hz
 $^2J_{C-1,F}$ ^{138c} = 21,4 Hz

Uma confirmação da estrutura proposta para 202 foi obtida por análise de seu espectro de RMN¹³C (E-99). O sinal correspondente à C-1 aparece como um dubleto em 97,4 ppm, com $^2J_{C-1,F} = 22,3$ Hz. Este valor de acoplamento, além de servir como uma indicação segura da posição do flúor em C-2, sugere uma relação cis^{104b, 138c} entre o halogênio e o substituinte em C-1, o mesmo ocorrendo com o valor do acoplamento geminal encontrado para C-3, $^2J_{C-3,F} = 16,6$ Hz. É conveniente salientar que a outra possibilidade de conformação para 202, α -D-gulo (¹C₄) pode ser excluída pela análise conjunta desses dados de $^2J_{13C-19F}$ com os de $^1J_{13C-19F}$, $^3J_{13C-19F}$ e pelos deslocamentos químicos dos carbonos dos anéis. O valor de $^2J_{C-1,F} = 22,3$ Hz é bastante semelhante a aquele registrado para o sistema análogo 2-desoxi-2-flúor- α -D-glucopiranosose 205^{138c} ($^2J_{C-1,F} = 21,4$ Hz). O valor de 190,7 Hz observado para o acoplamento direto $^1J_{C-2,F}$ em 202 está perfeitamente coerente com o flúor em equatorial, portanto trans ao oxigênio do anel^{104b, 138c}, enquanto $^3J_{C-4,F} = 6,1$ Hz indica uma relação trans entre o halogênio e o carbono em questão^{104b, 138c}, o que é possível apenas se o sistema estiver numa conformação ⁴C₁. Adicionalmente, o fato de observarmos valores análogos para os deslocamentos químicos dos carbonos C-5, C-6 e C-7 nos derivados 200 (58,7, 69,5 e 101,7 ppm, respectivamente) e 202 (58,9, 69,0 e 101,1 ppm, respectivamente) confirma a predominância do conformero ⁴C₁ (série D) para o produto fluorado. A desproteção sofrida por C-4 ($\Delta\delta$ 2,6) na passagem 201 $\longrightarrow$ 202 reflete a perda de uma interação γ -gauche 2-OR-C-4 pela entrada do flúor equatorial em C-2.

Como esperado, nossos resultados indicaram uma diferença de comportamento entre os dois ésteres sulfônicos 179 e 201 frente à reação de S_N2 com o íon fluoreto, e podemos sugerir que um dos principais motivos tenha sido diferença de energia no estado de transição. Enquanto com 179 o sistema rígido trans-decalínico ⁴C₁(D) só possibilitaria a formação de um estado de transição de alta energia (Esquema 59) com o derivado α -D-ido 201 o sistema mais flexível cis-decalínico, que apresenta em solução espécies em conformação ¹C₄ (série D) (Esquema 68) e, portanto, com menos interações estéricas e/ou polares desfavoráveis, permite a formação de estados de transição bem menos energéticos e a reação, consequentemente, se torna bem mais suscetível de ocorrer.

Em continuação a síntese proposta, 202 foi submeti

do à reação com N-bromossuccimida segundo o método clássico de Hanessian⁵², ocorrendo a abertura do acetal 4,6-O-benzilideno com formação do derivado 4-O-benzoil-6-bromo 203, isolado em 56% de rendimento (Esquema 69). Este composto foi totalmente caracterizado por seus dados espectroscópicos de IV, RMN¹H e RMN¹³C. O espectro de IV apresenta uma absorção forte em 1725 cm⁻¹, como é esperado para a absorção da carbonila num grupo O-benzoil. No espectro de RMN¹H de 203 (E-100) verificamos o desaparecimento do singlete relativo à H-7 (5,53 ppm em 202) e a proteção sofrida pelos prótons H-6 e H-6', que aparecem como um dubleto (³J_{5,6} = ³J_{5,6'} = 4,5 Hz) em 3,50 ppm. Por irradiação deste dubleto, ocorreu a simplificação (para um singlete largo) do triplete largo em 4,54 ppm que foi atribuído à H-5, com ³J_{4,5} ~ 1 Hz. O triplete largo em campo baixo (5,38 ppm), juntamente com o duplo triplete centrado em 5,04 ppm (J = 4,4 e 4 Hz) foram simplificados por irradiação do quarteto devido ao H-3 em 4,44 ppm, e estão coerentes com o esperado para H-4 (³J_{3,4} = ⁴J_{4,F} = 4 Hz, ³J_{4,5} ~ 1 Hz) e H-2 (²J_{2,F} = 44 Hz, ³J_{1,2} = ³J_{2,3} = 4 Hz), respectivamente. Os acoplamentos ¹H-¹⁹F verificados para 203 sugerem que ele manteve a conformação do material de partida 202. Adicionalmente, o fato do sinal correspondente à H-4 ter sido deslocado para campo baixo em 203, em uma região livre da influência dos demais prótons, nos permitiu a medida da constante de acoplamento à distância ⁴J_{H-4,F} = 4 Hz, que é característica de uma relação W coplanar entre tais núcleos^{104b, 138}.

O espectro de RMN¹³C de 203 (E-101) mostra, como previsto para a reação ocorrida, o desaparecimento do sinal em 101 ppm, relativo à C-7, o aparecimento de um sinal correspondente a um C-quartenário em 164,6 ppm, característico do carbono carbonílico OCOPh, e alterações a nível dos deslocamentos químicos dos carbonos C-4, C-5 e C-6 (além de alterações no δ dos carbonos aromáticos). A grande proteção sofrida pelo carbono C-6 caracteriza a entrada do bromo, e é conhecida como "efeito do átomo pesado"¹⁸⁵. Este efeito, que sobrevém principalmente pela entrada de átomos de bromo ou iodo numa molécula, é devido à proteção diamagnética produzida pelo grande número de elétrons no átomo do halogênio¹⁸⁵. As constantes de acoplamento ¹³C-¹⁹F observadas para 203 mostram uma estreita relação com aquelas do composto anterior, e portanto servem como mais uma confirmação da estrutura α -D-gulo

(4C_1) proposta.

A desidro-halogenação de 203 foi conduzida com flúo-
reto de prata em piridina, segundo o procedimento¹⁴⁰ utilizado na
transformação 171 $\rightarrow$ 172, fornecendo o derivado 5,6-insaturado 204
em 72% de rendimento (esquema 69). A formação da dupla ligação e
xocíclica pode ser caracterizada pelos dados espectroscópicos de
IV (E-102- absorções fortes em 1670 - $\nu_{C=C}$ - e 880 cm^{-1} - $\delta_{C=CH_2}$),
RMN¹H (E-103 - dois singletos largos em 4,83 e 4,96 ppm, coerentes
com os sinais esperados para os prótons olefínicos H-6 e H-6', J_{gem}
= 1,5 Hz) e RMN¹³C (E-104- sinais em 149,3 e 101,5 ppm, relativos à
C-quartenário (C-5) e $C=CH_2$ (C-6), respectivamente).

Contrariamente ao verificado na passagem 171 $\rightarrow$ 172,
onde a desidro-halogenação não provocou mudança conformacional no
sistema, no presente caso (203 $\rightarrow$ 204) os valores das constantes
de acoplamento $^1H-^1H$, $^1H-^{19}F$ e $^{13}C-^{19}F$ de 204 sugerem, não uma mu-
dança total de conformação de 4C_1 (série L) para 1C_4 (série L), mas sim um equi-
líbrio entre estas ou ainda uma conformação intermediária tipo se-
mi-cadeira. Assim, relativamente aos acoplamentos $^1H-^{19}F$, os valo-
res encontrados para $^3J_{H-1,F} = 8,5$ Hz e $^3J_{H-3,F} = 16$ Hz são maio-
res que os calculados^{138a} supondo uma conformação 4C_1 (L) para
204 (que seriam 4 e 13,5 Hz, respectivamente), no entanto são bem
menores que os esperados caso o sistema se encontrasse em confor-
mação 1C_4 (L). Também no caso dos acoplamentos geminais $^2J_{^{13}C-^{19}F}$,
o valor encontrado para 204 $^2J_{C-1,F} = 19,3$ Hz, portanto 3 Hz me-
nor que aquele registrado para os compostos anteriores α -D-gulo
(4C_1) 202 e 203 (22,3 Hz), sugere que houve uma mudança conforma-
cional no sistema. Esta diminuição no valor de J pode ser conside-
rada como proveniente da "perda" (*) de uma interação anti entre o
flúor e o oxigênio do anel^{104b, 138c} (vide explicação p.94). O
mesmo pode ser relacionado ao acoplamento vicinal $^3J_{C-4,F'}$ que pas-
sou de cerca de 5,9 Hz nos compostos anteriores (interação anti en-
tre o flúor e o carbono em questão) à 4,5 Hz no composto 204.

Como já citado anteriormente, a obtenção estereosse-
letiva de um açúcar L (1C_4) por hidrogenação catalítica de um 5,6-

(*) É óbvio que esta "perda" pode estar relacionada à um equilíbrio
entre conformações que conservam e que não conservam esta inte-
ração anti.

enosídeo (4C_1) depende muito da orientação dos substituintes em C-1 e C-3 no material de partida, os quais devem estar axiais ou pseudo-axiais. Apesar de termos observado um equilíbrio conformacional $^4C_1 \rightleftharpoons ^1C_4$ ou ainda uma conformação intermediária para o derivado 204, resolvemos verificar seu comportamento sob condições de hidrogenação catalítica. Assim, 204 foi submetido à reação sob pressão normal de hidrogênio, com Pd/C como catalisador, num meio que possibilitasse a proteção "in situ" do grupo amino formado (por hidrogenólise do 3-azido), e o isômero L 3-acetamido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi-2-flúor- β -L-manopiranosídeo de metila 190 foi isolado em 60% de rendimento (esquema 69). Não detectamos nesta reação nenhum outro produto que pudesse sugerir a ocorrência de hidrogenação pela face α da molécula. Esta estrutura proposta foi totalmente caracterizada pelos dados espectroscópicos de IV, RMN 1H , RMN ^{13}C e EM.

O espectro de IV do composto 190 (E-105), comparativamente ao do material de partida 204, mostra o desaparecimento das bandas em 2110, 1670 e 880 cm^{-1} e o aparecimento de absorções fortes em 3300, 1650 e 1540 cm^{-1} , indicando a hidrogenólise do grupo azida e a redução do metileno exocíclico, com formação de um sistema portador de uma amida secundária.

Contrariamente ao verificado com o composto β -L-galacto 173, onde os sistemas de spins de H-1, H-2 e H-3 levaram a espectros de RMN 1H de 2ª ordem, mesmo a 400 MHz e em vários solventes, no presente caso os sistemas de spins em 190 levaram a um espectro de RMN 1H de 1ª ordem (E-106), com todos os sinais bem resolvidos, não apresentando problemas para a atribuição dos deslocamentos químicos e para a determinação das constantes de acoplamento 1H - 1H e 1H - ^{19}F . Assim, o espectro mostra um dubleto em 1,46 ppm e um singlete em 2,00 ppm, ambos integrando para 3 prótons, que podem ser atribuídos sem ambiguidades à 5-CH $_3$ e -NHCOCH $_3$, respectivamente. A região de 3,80 à 6,20 ppm, que apresenta sinais correspondentes à todos os prótons do anel piranosídico, além do NH, foi analisada com a ajuda do espectro em duas dimensões homonuclear deslocamento químico vs deslocamento químico (COSY)¹⁷⁰. O gráfico de contornos desta região é mostrado na fig. 1, juntamente o espectro normal 1-D, que para efeito de comparação foi reproduzido na mesma escala que o gráfico de contornos 2-D.

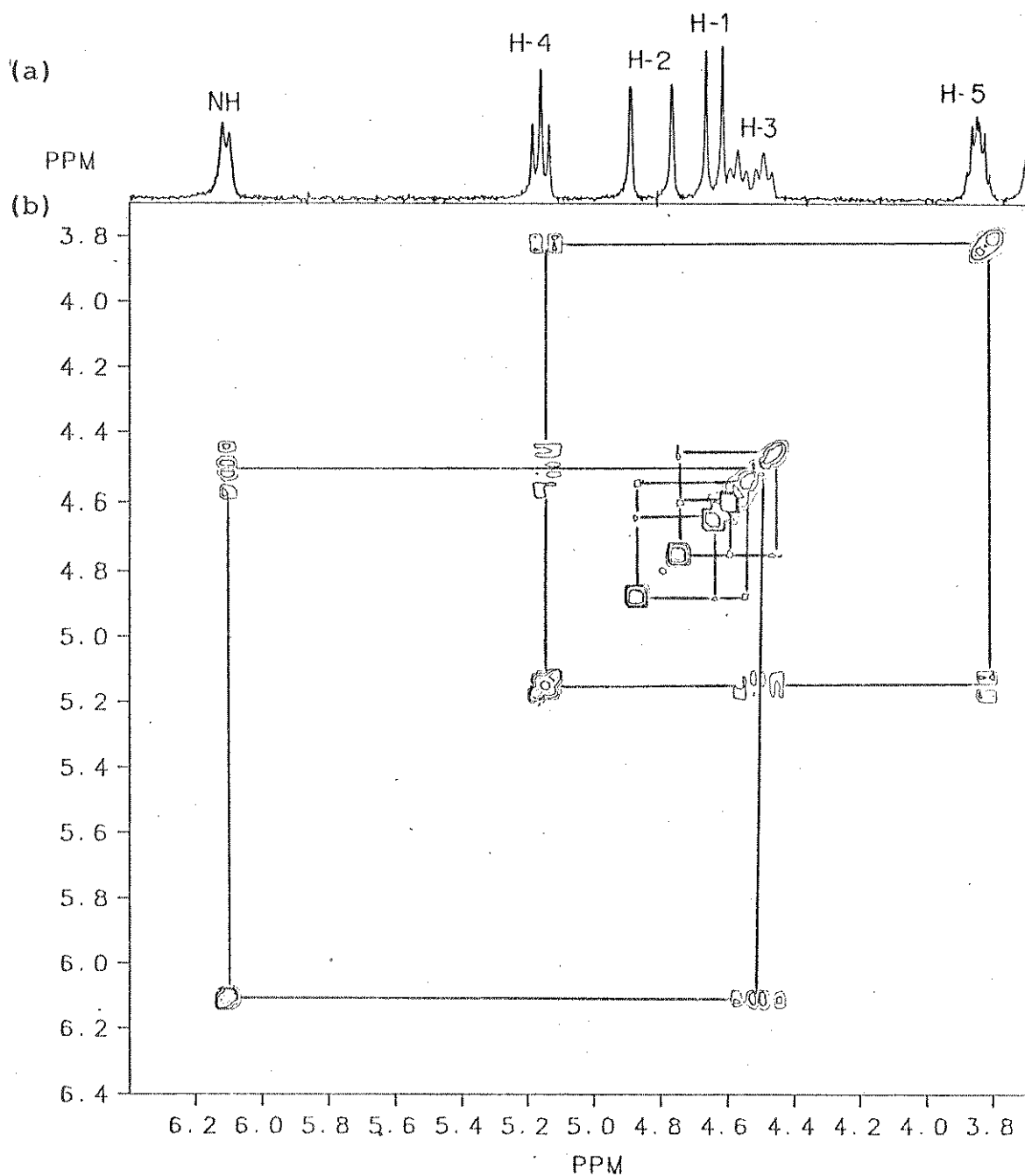


Fig. 1 (a) expansão do espectro de RMN^1H de 190 (400 MHz) em CDCl_3 na região 3,70-6,40 ppm
 (b) gráfico de contornos 2-D de 190 da mesma região do espectro, com a cor relação dos prótons acoplados.

O dubleto largo à campo baixo (6,12 ppm), atribuído ao próton $-\text{NHCOCH}_3$, mostra acoplamento ($^3J_{\text{H-3,NH}} = 9 \text{ Hz}$) com

o duplo triplete largo centrado em 4,53 ppm, que pode então ser designado ao próton H-3. O acoplamento grande (31 Hz) apresentando por H-3 está coerente com o esperado para uma relação vicinal $^3J_{H-3,F}$ anti, sendo que os outros acoplamentos, indicados na fig. 1 e medidos pela expansão mostrada no espectro 106, p. 369, são $^3J_{H-3,H-4} = 10$ Hz (H-4: 5,16 ppm) e $^3J_{H-2,H-3} = 2$ Hz (H-2 : 4,83 ppm). Aqui vale salientar alguns comentários acerca dos acoplamentos pequenos $^3J_{H-2,H-3}$ e $^3J_{H-1,H-2}$. Pela expansão dos sinais de H-1, H-2 e H-3, mostradas no espectro 106, p. 369, pudemos medir esses valores como $^3J_{H-2,H-3} = 2,3$ Hz e $^3J_{H-1,H-2} < 0,5$ Hz. No gráfico de contornos da fig. 1, verificamos que cada metade do sinal de H-3 mostra acoplamento com uma única metade do sinal relativo à H-2, o mesmo ocorrendo entre o dubleto largo devido à H-2 (4,83 ppm) e o dubleto devido à H-1 (4,64 ppm). Isto pode ser explicado se considerarmos que um espectro de RMN¹H 2-D deste tipo fornece informações equivalentes às obtidas pelo desacoplamento de spins^{127b, 171}: a irradiação de uma das metades de um sinal com acoplamento grande irá perturbar apenas uma das populações do sistema de spins acoplado, o que irá provocar uma distorção em seu sinal. Desde que o gráfico de contornos é registrado apenas a partir de um certo nível ("threshold"), um dos lados do sinal "distorcido", que diminui de intensidade, será perdido no ruído, e somente o outro lado, que aumenta de intensidade, poderá ser visualizado. Apenas a título de ilustração deste fenômeno, mostramos na fig. 2 a irradiação de uma das metades do sinal relativo à H-2 (duplo triplete) do composto 202, e a respectiva "distorção" causada no sinal de H-3; as linhas pontilhadas representam o nível (hipotético) à partir do qual o gráfico de contornos num espectro 2-D é registrado.

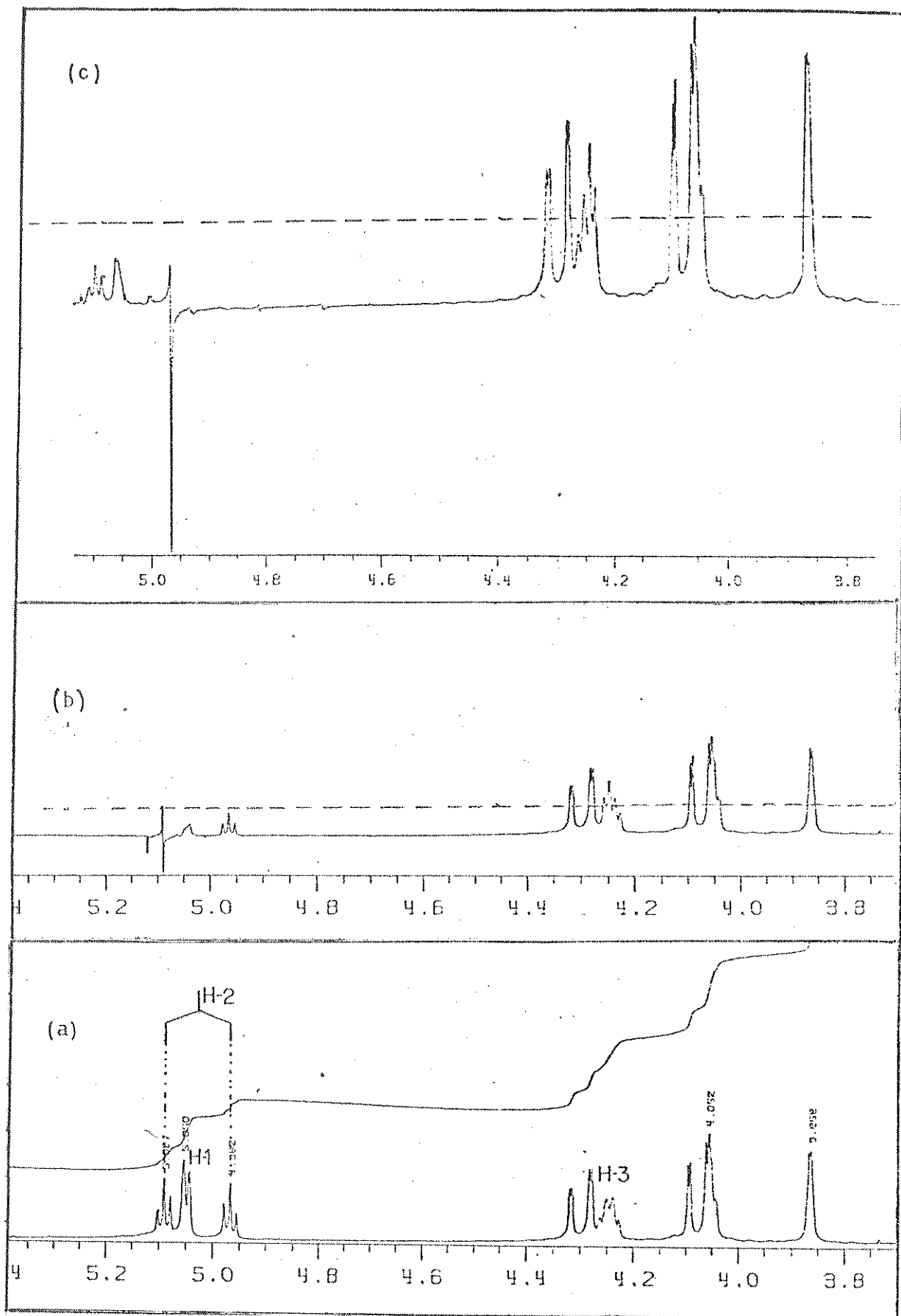
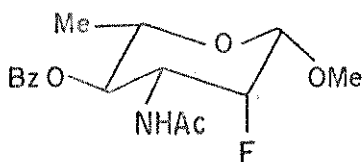
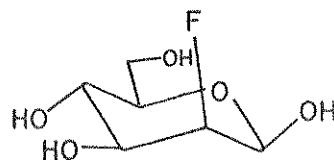


Fig. 2 (a) expansão do espectro de RMN^1H de 202 na região 3.8 a 5.2 ppm;
 (b) irradiação de uma das metades do sinal de H-2, com a respectiva distorção em H-3;
 (c) irradiação da outra metade do sinal de H-2 com a respectiva distorção de H-3.

Em continuação à análise do espectro de RMN¹H de 190 (E-106), os valores das constantes de acoplamento $^3J_{H-3,H-4} = ^3J_{H-4,H-5} = 10$ Hz sugerem um posicionamento axial para esses prótons, e portanto uma configuração L-manose (1C_4) para o sistema. Esta conclusão foi também corroborada pelos valores das constantes de acoplamento $^1H-^{19}F$ geminal ($^2J_{H-2,F} = 50,5$ Hz) e vicinais ($^3J_{H-1,F} = 19,5$ e $^3J_{H-3,F} = 31$ Hz). Relativamente à primeira, o acréscimo de 5,5 - 6,5 Hz verificado em seu valor, em comparação aos dos compostos precedentes (com exceção de 204, que não pode ser considerada por estar em equilíbrio conformacional), serve como uma indicação segura de que os substituintes nos carbonos vizinhos ao C-2 mudaram de axial para equatorial^{138a,b} (vide explicação na p. 104), e conseqüentemente, de que o sistema mudou de $^4C_1(D)$ para $^1C_4(L)$. Adicionalmente, os valores grandes encontrados para as constantes de acoplamento vicinais $^3J_{H-1,F}$ e $^3J_{H-3,F}$ estão, como já citado, coerentes com uma relação trans entre esses núcleos^{104b, 138a,b}, e se mostram muito semelhantes ao indicado na literatura^{138a} para sistemas com relações análogas, como 2-desoxi-2-flúor-β-D-manopirranose 206^{138a}.

190

$^3J_{H-1,F}$	19,5 Hz
$^3J_{H-3,F}$	31,0 Hz
$^2J_{H-2,F}$	50,5 Hz

206^{138a}

$^3J_{H-1,F}$	20 Hz
$^3J_{H-3,F}$	32 Hz
$^2J_{H-2,F}$	52 Hz

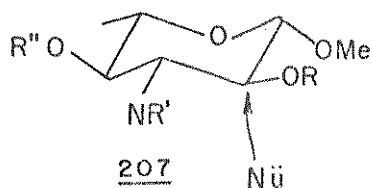
A estrutura β-L-manose proposta para 190 foi também confirmada pela análise de seu espectro de RMN¹³C (E-107). Em termos dos deslocamentos químicos dos carbonos do anel piranosídico^(*),

(*) A atribuição dos picos em 71,4 ppm e 71,9 ppm a C-4 e C-5, respectivamente, foi feita por desacoplamento seletivo, irradiando-se na frequência de ressonância do próton H-4.

o fato dos sinais referentes aos carbonos C-1 e C-5 aparecerem em campo relativamente baixo (99,7 e 71,9 ppm, respectivamente) serve como uma forte indicação de um açúcar em conformação 1C_4 (série L), com os substituintes em C-1, C-3 e C-5 em equatorial (vide explicação para o composto 173, p. 105). Igualmente, os valores encontrados para as constantes de acoplamento ${}^{13}C-{}^{19}F$ direta (${}^1J_{C-2,F} = 183,7$ Hz) e geminais (${}^2J_{C-1,F} = 16,5$ Hz, ${}^2J_{C-3,F} = 16,5$ Hz) suportam essa proposição. Assim, o decréscimo de 8,5 Hz no valor de ${}^1J_{C-2,F}$, relativamente aos compostos anteriores (considerando 192,2 Hz como um valor médio para 202 e 203), sugere a perda de uma interação trans entre o átomo de flúor e o oxigênio do anel ^{104b,138c}, o mesmo ocorrendo em relação ao acoplamento geminal ${}^2J_{C-1,F}$, que passou de 22,3 Hz em 202 e 203 para 16,5 Hz em 190 (*) (vide explicação para este último nas p. 94 e 131). Todos esses dados, juntamente com o fato de não se verificar acoplamento ${}^3J_{C-4,F}$, só podem ser explicados em termos de uma configuração β -L-manose para 190, onde as únicas interações entre o flúor e os substituintes nos carbonos C-1 e C-3, assim como entre o flúor e o C-4 e o oxigênio do anel, são do tipo gauche.

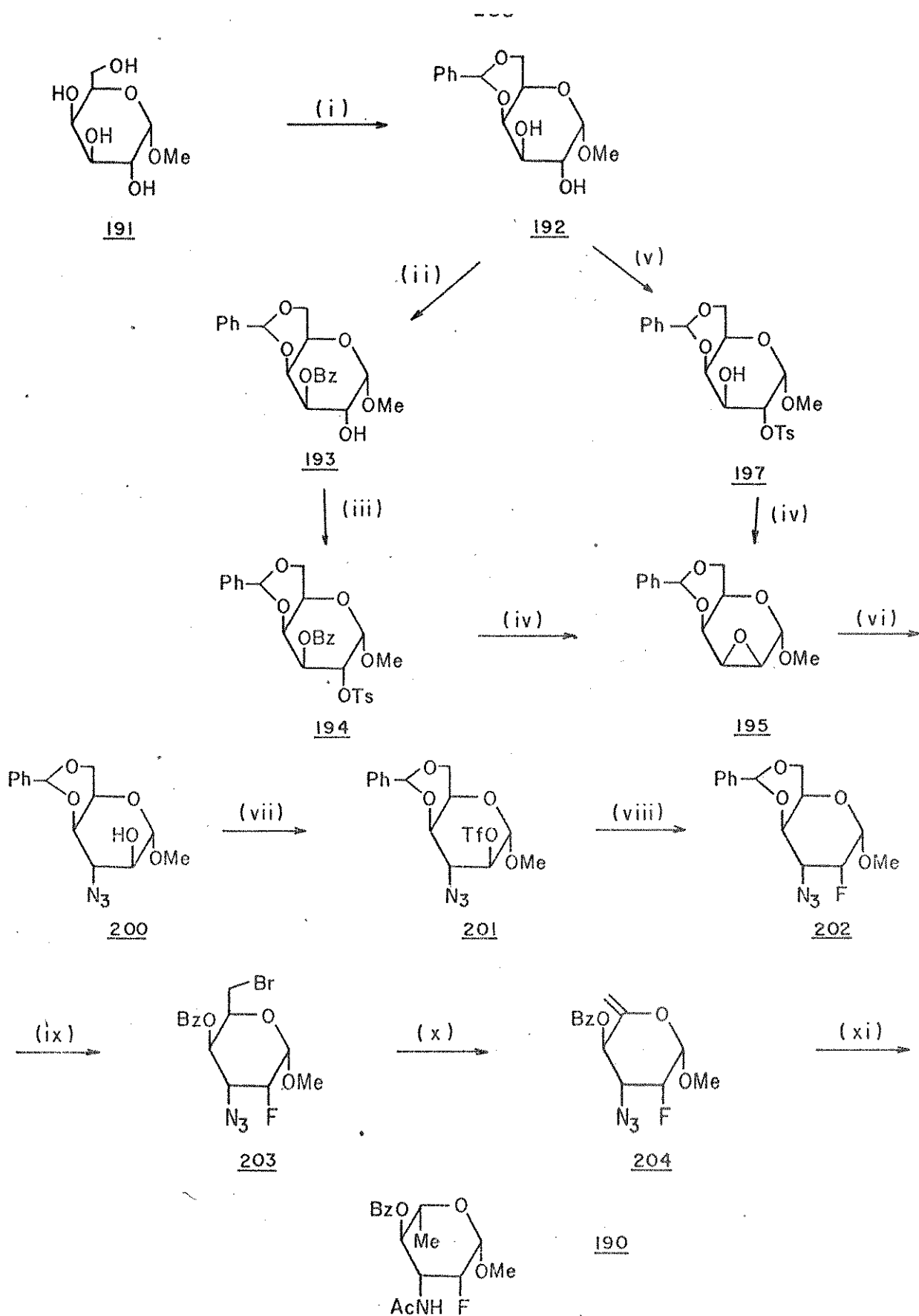
Apresentamos a seguir um esquema geral onde estão incluídas todas as etapas descritas neste item que possibilitaram a preparação do derivado da 2-flúor-L-acosamina 190, com os grupos α,β -amino flúor em relação cis (esquema 70).

No item anterior (item 2.3, p.118), propusemos que uma das causas para o insucesso da reação de S_N2 com o íon fluoretado em um composto monocíclico como 187 foi o efeito de um substituinte β -trans-axial (4-O Bz), cuja presença pode ter levado a fatores estéricos e polares desfavoráveis no estado de transição. A fim de verificarmos a validade dessa nossa suposição, resolve-mos testar uma sequência reacional que nos permitisse, a partir de um sistema α -D-galactose, chegar a um derivado como 207, para então tentarmos a introdução do flúor.



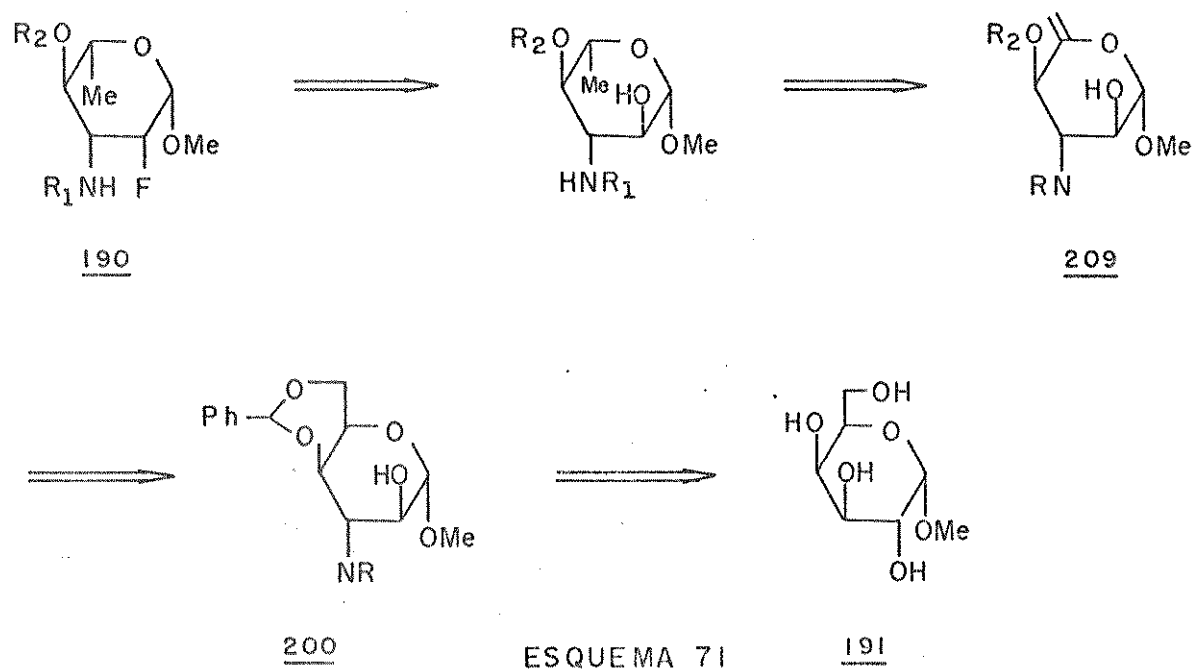
OR = éster sulfônico
(comparar com 182)

(*) Os valores encontrados para 190, ${}^2J_{C-1,F} = 16,5$ Hz e ${}^2J_{C-3,F} = 16,5$ Hz exibem boa concordância com aqueles registrados na literatura para compostos com relações análogas (independente da natureza dos substituintes), como 2-desoxi-2-flúor- β -D-manopiranosose 206^{138c} (${}^2J_{C-1,F} = 15,8$ Hz e ${}^3J_{C-3,F} = 17,6$ Hz).



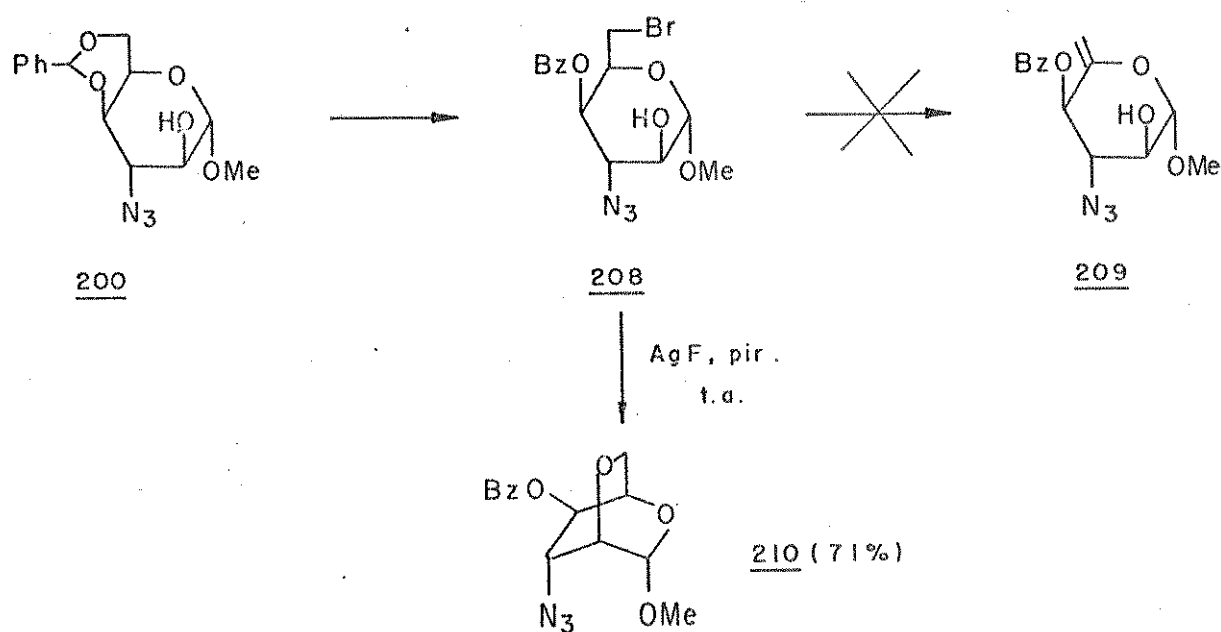
Reagentes: (i) ϕCHO , ZnCl_2 , t.a.; (ii) Bu_2SnO , benzeno, refluxo, depois ϕCOCl , peneira molecular, t.a.; (iii) TsCl , piridina, $0^\circ \rightarrow \text{t.a.}$; (iv) sol.aq. NaOH 2N, etanol, refluxo; (v) TsCl , CBODA, sol. NaOH aq. 5%, CH_2Cl_2 , t.a.; (vi) NaN_3 , NH_4Cl , 2-metoxi-etanol, refluxo; (vii) $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, piridina, $-10^\circ \rightarrow 0^\circ\text{C}$; (viii) FTBA anidro, DMF, t.a.; (ix) NBS, BaCO_3 , CCl_4 , refluxo; (x) AgF , piridina, t.a.; (xi) Pd/C , Ac_2O , MeOH , H_2 , 1 atm.

Tal sequência, que seria um método alternativo para a preparação de 190, é bastante análoga àquela sugerida para o derivado 2-fluorado da L-daunosamina (rota b - esquema 57), como pode ser visto na análise retro-sintética apresentada no esquema 71.



Assim, o azido-álcool α -D-ido 200 preparado a partir do α -D-galactopiranosídeo de metila 191 de acordo com discussão anterior, foi tratado com N-bromossuccinimida em uma solução 1:1 de tetracloreto de carbono : 1,1,2,2-tetracloroetano a refluxo, e o composto 3-azido-4-O-benzoil-6-bromo-2,6-didesoxi- α -D-idopiranosídeo de metila 208 foi isolado em 78% de rendimento (esquema 72). Este apresenta dados espectroscópicos de IV (E-108) e RMN¹H (E-109) coerentes com a transformação efetuada, no entanto os valores das constantes de acoplamento vicinais ¹H-¹H ($^3J_{1,2} = ^3J_{4,5} = 3$ Hz, $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4} = 5,5$ Hz) sugerem uma conformação intermediária tipo barco torcido ou mesmo um equilíbrio conformacional $^4C_1(D) \rightleftharpoons ^1C_4(D)$, de ocorrência bastante comum em sistemas α -D-ido¹⁶⁸. O espectro de RMN¹³C de 208 (E-110) mostra, como esperado, os sinais referentes à C-4 e C-6 em campo mais alto que no composto anterior ($\Delta\delta$ - 3,3 e - 40,4, respectivamente) e o sinal referente à C-5 em campo mais baixo ($\Delta\delta$ 9,3), no entanto uma variação de + 3,2 ppm a nível de C-2, não explicável pela transformação química efetuada, sugere mudança conformacional do sistema.

Quando 208 foi submetido às condições de desidro-halogenação clássica com fluoreto de prata¹⁴⁰, verificamos a formação de um único produto menos polar isolado como um sólido cristalino estável. Os dados espectrais de IV, RMN¹H e RMN¹³C do composto (espectros E-111, E-112 e E-113, respectivamente) não foram con-
dizentes com os esperados para um sistema 5,6-insaturado como 209 (esquema 72), mas indicaram ausência de hidroxila livre (IV), de carbono sp² (RMN¹H e RMN¹³C) ou de carbono sp³ ligado a bromo (RMN¹H e RMN¹³C), e evidenciaram -CH₂- ligado a oxigênio (RMN¹H e RMN¹³C). Estas informações nos levaram a propor a estrutura 210 para o produto em questão, como proveniente de uma ciclização intra-
molecular (esquema 72).



ESQUEMA 72

Por análise mais detalhada dos dados espectroscópicos do produto 210, pudemos confirmar essa proposição. Assim, o espectro de RMN¹H (E-112) do composto a 400 MHz mostra um multipletto à campo baixo (5,48 ppm), atribuído ao próton H-4, cuja dupla irradiação levou à simplificação dos sinais em 4,18 ppm (de triplete com J = 3 Hz passou a dubleto com J = 3 Hz) em 3,93 ppm (de duplo duplo dubleto com J = 10, 3 e 1,5 Hz passou à duplo dubleto com J = 10 e 3 Hz) e em 3,87 ppm (de duplo dubleto largo com J = 6 e 2 Hz

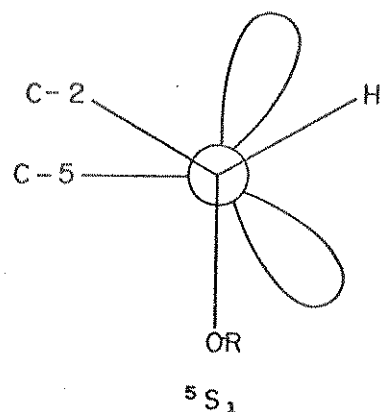
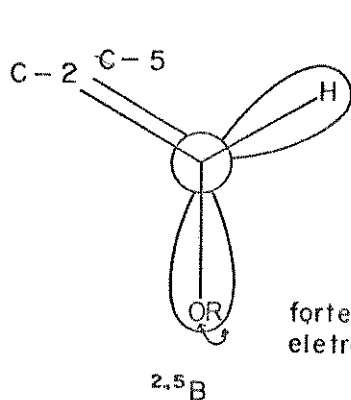
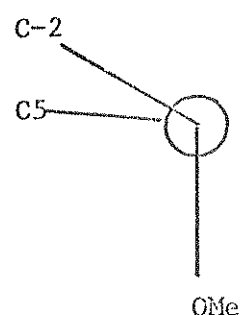
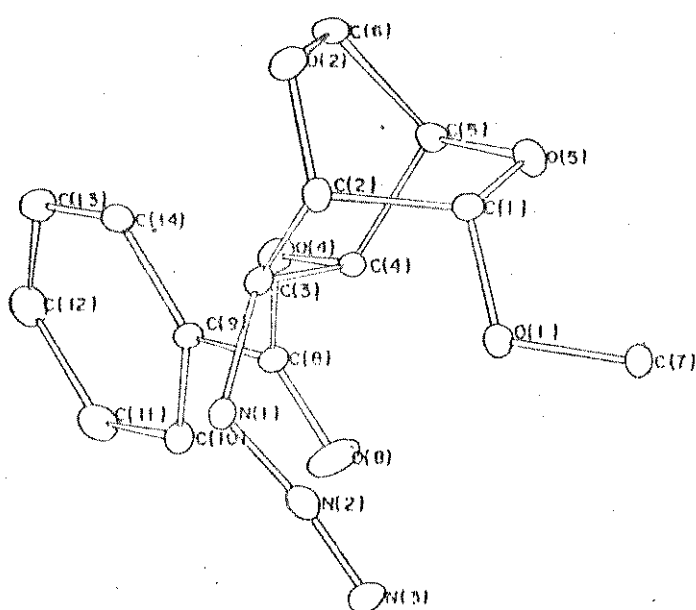
passou à dubleto largo com $J = 2\text{ Hz}$). Estes acoplamentos com H-4 de 3,15 e 6 Hz, verificados pela irradiação, estão coerentes com o esperado para H-5, H-6' e H-3, respectivamente, considerando o sistema numa conformação de barco (α -D-ido) ou de barco torcido, como sugerido para 208. Por irradiação do triplete em 4,18 ppm, atribuído à H-5, observamos a simplificação do sinal em 3,93 ppm (de um duplo duplo dubleto com $J = 10,3$ e $1,5$ Hz passou à um dubleto largo com $J = 10$ e $1,5$ Hz), que foi relacionado à H-6', e obviamente do multiplete devido à H-4 em 5,48 ppm. Os acoplamentos à distância verificados para 210 H-4, H-6' ($1,5$ Hz) e H-1, H-3 (1 Hz) caracterizam um arranjo W entre tais núcleos, e, juntamente com as demais constantes de acoplamento de 210, estão de acordo com os valores encontrados na literatura para sistemas 2,6-anidro- α -D-ido¹⁷².

Neste ponto, gostaríamos de ressaltar alguns aspectos sobre a conformação de tais sistemas com base em análise dos espectros de RMN¹H. Nesta referência citada anteriormente¹⁷², os autores propoem, para um composto que apresenta valores de J muito semelhantes aos de 210, uma conformação de barco torcido ⁵S₁ (série D). É de nosso conhecimento que existem na literatura referências nas quais os autores^{144, 190}, trabalhando com carboidratos monocíclicos, descartam a possibilidade de conformação de barco torcido para seus sistemas por observarem acoplamentos à distância entre os prótons (⁴J). Acreditamos que em nosso caso, o fato desses pequenos acoplamentos terem sido visíveis não deve ser suficiente para descartarmos uma conformação de barco torcido para 210, especialmente porque verificamos acoplamentos diferentes entre H-5-H-6 e H-5-H-6'.

O espectro de RMN¹³C do biciclo (E-113) mostra, relativamente ao do composto anterior 208, o desaparecimento do sinal em campo alto (29,1 ppm), referente ao $-\text{CH}_2\text{Br}$, e o aparecimento, de um pico, correspondente a um $-\text{CH}_2-$ (espectro DFF), em 62,4 ppm, atribuído ao carbono C-6 da ponte 2,6-anidro. Notamos que os deslocamentos químicos dos carbonos do ciclo piranosídico não diferem grandemente daqueles do composto anterior, nem mesmo o que seria previsto pela transformação química efetuada¹⁸⁵. Esta discrepância entre valores de deslocamentos químicos de ¹³C esperados e obtidos pode ser uma indicação de mudança conformacional do sistema.

A estrutura no estado sólido do derivado 2,5-dioxa-

biciclo-[2,2,2]-octano 210 foi determinado sem ambiguidades por análise de difração de Raio-X. Uma representação da molécula vista segundo um eixo definido pelos pontos médios entre as ligações C1-C-2 e C-4-C-5 enfatiza a conformação de 210 no estado cristalino, e a projeção de Newman através da ligação C-1-O-5 evidencia que o anel piranosídico nesta molécula tem uma conformação intermediária entre barco $^{2,5}B$ (série D) e barco torcido $^{5}S_1$ (série D). Como visto anteriormente, as constantes de acoplamento $^1H-^1H$ no espectro de RMN 1H sugerem que esta mesma conformação pode ser predominante em solução.

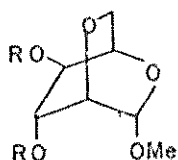


Köll e colaboradores^{172, 173}, numa série de artigos referentes à derivados 2,5-dioxabíciclo-[2,2,2]-octanos, evidenciaram aspectos conformacionais dos anéis piranosídicos e, numa única referência onde citam um sistema α -D-ido¹⁷², sugerem uma conformação 5S_1 (série D) com base em dados de RMN¹H. Uma conformação semelhante à encontrada para nosso sistema (intermediária entre barco $^{2,5}B$ (série D) e barco torcido 5S_1 (série D)) já tinha sido citada na literatura^{173a} para o caso de um derivado 2,6-anidro- α -D-altropiranosídico, também com base em análise de difração de Raio-X.

Aqui vale salientar alguns comentários acerca da obtenção de 210, um novo membro de uma classe de compostos pouco e xemplificada como os 2,6-anidro- α -D-idopiranosídios^(*), à partir, de 208 (esquema 72). Vimos anteriormente que quando 185, composto epimérico de 208 em C-4, foi submetido à condições de eliminação (AgF, piridina), a reação se processou como esperado, e a olefina 186 foi isolada como único produto (esquema 61). Nós acreditamos que a diferença de comportamento entre 185 e 208 pode ser racionalizada em termos de diferenças conformacionais. Enquanto o composto 185 se apresenta numa conformação 4C_1 (série D), deduzida de suas constantes de acoplamento no espectro de RMN¹H (E-78), o composto 208, como discutido, mostra valores de J que não são compatíveis nem com uma conformação em cadeira, nem com uma tipo barco. Uma conformação tipo barco torcido 5S_1 (série D) poderia certamente explicar as características espectroscópicas (p.139) e o comportamento químico de 208, desde que neste caso os grupos 2-OH e 5-CH₂Br estariam numa proximidade tal que favoreceria a reação de substituição nucleofílica intramolecular em detrimento da reação de eliminação. Infelizmente, esta sugestão não pode ser confirmada por análise de difração de raio-X de 208, pois todas as tentativas para obtê-lo em forma cristalina foram infrutíferas.

Tendo em mente nosso objetivo de sintetizar o composto 5,6-insaturado 209, na tentativa de favorecer a reação de eliminação β frente à reação de substituição, resolvemos testar

(*) De nosso conhecimento, apenas uma referência na literatura trata de 2,5-dioxabíciclo-[2,2,2]-octanos de configuração α -D-ido, com apenas dois exemplos¹⁷²: 2,6-anidro- α -D-idopiranosídio de metila 211 e seu derivado diacetilado 212.



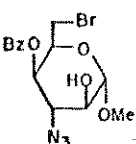
211 R=H
212 R=Ac

outras bases. Assim, 208 foi submetido à tratamento com DBU (1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-eno) em benzeno¹⁶⁰, à temperatura ambiente e à refluxo, no entanto obtivemos apenas o produto de ciclização 210 como majoritário^(*). Por tratamento com DBN (1,5-diazabicyclo-[4,3,0]non-5-eno)¹⁶⁰, também em benzeno, não verificamos reação à temperatura ambiente, e à refluxo o material de partida foi sujeito à extensa decomposição.

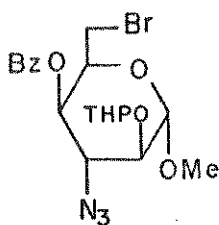
Devido às dificuldades encontradas para efetuar a desidro-halogenação de 208 conservando a hidroxila em C-2 livre, tivemos de protegê-la numa etapa prévia. Para tal, tínhamos a considerar um grupo protetor que fosse compatível com as outras reações a serem realizadas e, principalmente, que fosse fácil de ser eliminado quando necessário.

Entre alguns grupos considerados convenientes, como 0-benzil e 0-tetraidropiranyl, nenhum poderia ser preparado antes da abertura do acetal 4,6-0-benzilideno com NBS, pois não são compatíveis com esse reagente⁴⁷. Por outro lado, também seriam dificilmente inseridos a nível do composto 208 sem que houvesse uma forte competição com a reação de ciclização interna, principalmente o grupo benzil, cuja introdução necessita de um meio básico. De fato, foi isto que observamos em alguns testes prévios, e os resultados são indicados na Tabela 10.

TABELA 10 Reações proteção 2-OH em 208

Substrato	Reagentes/Solventes	Tempo	Temp.	Resultados
 <u>208</u>	OCH_2Cl , NaH, n-Bu ₄ NI, THF anidro ¹⁷⁴	2 h	t.a.	$\frac{208 + 210}{(31:69)}$ Rdt <u>210</u> :45%
	Diidropirano, PPTS- p - toluenossulfonato de piridínio, CH_2Cl_2 anidro ¹⁷⁵	5 h	t.a.	$\frac{208 + 210 + 213}{(9:67:24)}$ Rdt <u>213</u> :24%

(*) À refluxo, a formação majoritária de 210 foi constatada por CCD, no entanto esta foi acompanhada pela formação de muitos produtos secundários.



213

Estes dois métodos^{174, 175} foram selecionados por reconhecidamente possibilitarem reações sob condições suaves e rápidas, no entanto estas não foram suficientes para evitar a ocorrência da substituição nucleofílica bimolecular, com formação prioritária de 210. Mesmo no caso da O-tetraidropiranilação, a obtenção do produto esperado 213^(*) não nos permitiu considerarmos o método como conveniente, desde que seu rendimento foi, em função da reação competitiva, extremamente baixo para esse tipo de reação.

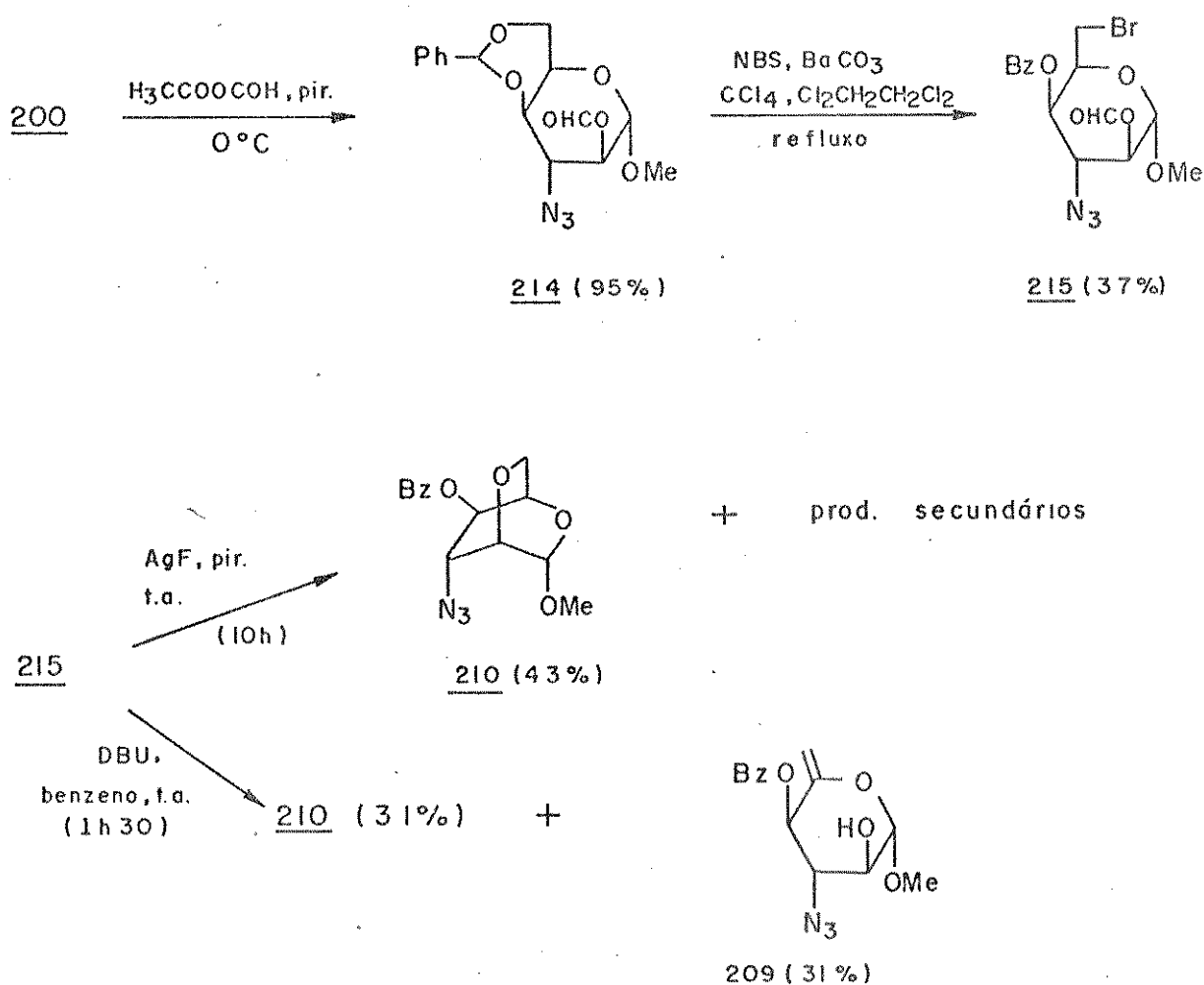
Deste modo, a opção adotada foi a de proteção da hidroxila em C-2 antes da abertura do anel 1,3-dioxano, e para isso decidimos utilizar um éster que apresentasse reatividade diferente daquela de um O-benzoato, de modo a permitir sua remoção seletiva frente à esse último. Considerando que os ésteres provenientes de ácidos carboxílicos mais fortes que o ácido benzóico poderiam satisfazer esta exigência^{176a}, testamos preliminarmente um grupo O-formil como protetor do 2-OH. A grande vantagem desse grupo é que eles podem ser hidrolisados sob condições muito suaves⁴⁷; assim, por exemplo, é conhecido que eles podem ser totalmente removidos com metanol em ebulição^{176a}, ou com solução de bicarbonato de sódio em metanol^{176b}, o que seria extremamente adequado às nossas necessidades.

Para a preparação de derivados O-formil, o procedimento que apresenta melhores resultados é o que utiliza anidrido misto fórmico-acético^{176a, 177}, obtido a partir do ácido fórmico - anidrido acético, em piridina à baixa temperatura. Nestas condições a proporção de O-acetilação (reação lateral) normalmente é mínima e tende a ser tanto menor quanto maior o impedimento estérico do álcool sob reação^{177b}.

(*) O derivado 213 foi totalmente caracterizado por seus dados espectroscópicos de IV e RMN¹H. O espectro de RMN¹H (E-114) mostra um multipeto correspondente à 6H em campo alto (1,25-1,80 ppm), perfeitamente coerente com o esperado para os prótons em C-2, C-3 e C-4 do anel O-tetraidropiranil. Em campo baixo (4,90 ppm) temos um outro sinal, correspondente a um próton atribuído ao H-1 deste mesmo anel. Os deslocamentos químicos dos prótons do anel piranosídico não variam muito relativamente à 208.

Assim, o anidrido misto fórmico-acético foi preparado segundo o método descrito por Miyatake e colaboradores^{177a}, e utilizado para o tratamento do azido-álcool 200, em piridina à 0°C. O derivado 2-O-formil 214 foi isolado em 95% de rendimento (esquema 73) e foi caracterizado por seus dados espectroscópicos de IV e RMN¹H. No espectro de RMN¹H (E-116) observamos, juntamente ao aparecimento de um singlete em campo baixo (8,19 ppm), atribuído ao próton do grupo O-formil, uma grande desproteção do próton H-2 (relativamente ao seu deslocamento químico no material de partida 200), que aparece como um multiplete em 5,07 ppm ($\Delta\delta$ 1.18). Os deslocamentos químicos dos demais prótons do anel piranosídico não diferem muito daqueles do composto 200.

Os resultados das duas etapas, subsequentes, abertura do anel 1,3-dioxano com N-bromossuccinimida (método clássico⁵²) e desidro-halogenação com AgF¹⁴⁰ e com DBU¹⁶⁰, estão apresentados no esquema 73 e, como pode ser verificado não foram satisfatórios.



ESQUEMA 73

Na reação com NBS, obtivemos o produto 6-bromado 215 em rendimento muito baixo, ao lado de inúmeros produtos secundários. Na etapa de desidro-halogenação, tratamento de 215 com AgF, piridina levou à formação majoritária do produto de ciclização intramolecular 210, sugerindo que em tal meio, a reação de clivagem do grupo formiato deve ser bastante rápida, o suficiente para permitir que ocorra a substituição nucleofílica preferencialmente à desidro-halogenação^(*). Para esta mesma etapa, numa tentativa de reação com DBU como base (em benzeno à temperatura ambiente) verificamos que o material de partida foi rapidamente consumido, ocorrendo a formação de dois produtos mais polares. Por tratamento da mistura reacional e separação cromatográfica, esses dois produtos puderam ser identificados como o biciclo 210 (31% de rendimento) e o carboidrato 5,6-insaturado com a hidroxila em C-2 livre 209 (31% de rendimento).

O espectro de IV de 209 (E-118) mostra, ao lado das bandas em 2120 e 1730 cm^{-1} , devidas ao estiramento dos grupos azida e carbonila do éster benzóico, respectivamente, uma absorção forte em 3500 cm^{-1} , característica do substituinte hidroxila, e duas absorções de intensidade média em 1665 e 885 cm^{-1} , indicativas de uma dupla ligação terminal. No espectro de RMN^1H (E-119) verificamos um duplo tripleto em campo baixo (5,58 ppm), com acoplamentos de 8 e 1,5 Hz, coerente com o esperado para H-4, com $^3J_{3,4} = 8$, $^4J_{4,6} = ^4J_{4,6'} = 1,5$ Hz. O grande valor encontrado para a constante de acoplamento H-3-H-4, assim como para H-1-H-2 ($\delta_{\text{H-1}} 4,42$, $^3J_{1,2} = 7$ Hz) sugerem prótons preferencialmente axiais em C-1, C-2, C-3 e C-4, o que implica em que a conformação 1C_4 (série L) deve ser fortemente favorecida em 209. Em 4,64 e 4,86 ppm aparecem dois tripletos finos atribuídos à H-6 e H-6', com acoplamentos geminais ($^2J_{6,6'} = 1,5$ Hz) e alílicos ($^4J_{4,6} = ^4J_{4,6'} = 1,5$ Hz) pequenos, como é comum em sistemas 5,6-insaturados com o próton em C-4 axial ^{144,145c, 146,147b}. Comparando os espectros de RMN^1H de 186 (E-79)

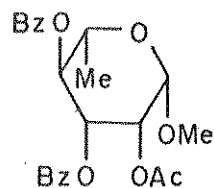
(*) No caso do derivado 6-bromado 215, as constantes de acoplamento ^1H - ^1H no espectro de RMN^1H (E-117) sugerem uma conformação 4C_1 para o sistema α -D-ido¹⁶⁸ ($^3J_{1,2} = 1$, $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4} = 3$, $^3J_{4,5} = 2$ Hz), a despeito dos substituintes em C-2, C-3 e C-4 axiais. Podemos supor que na clivagem do formiato, a molécula assume uma conformação tipo barco torcido (como a do composto 208), o que acaba por favorecer a ciclização.

e 209 (E-119), compostos epiméricos em C-4, observamos uma grande variação no deslocamento químico de H-2 (186:4,14 ppm; 209:3,51-3,77 ppm), indicando que em 186 este próton deve estar situado na zona de desproteção anisotrópica de certos rotâmeros do éster benzóico.

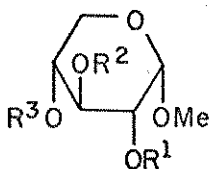
O espectro de RMN¹³C de 209 (E-120) apresenta um sinal, correspondente a um carbono quartenário, em 151,2 ppm, e outro, correspondente a um CH₂, em 96,9 ppm, ambos perfeitamente coerentes com o esperado para C-5 e C-6, respectivamente, de um sistema 5,6-insaturado.

Apesar da obtenção do derivado 209, que já apresenta a hidroxila em C-2 livre, diretamente a partir de 215, não pudemos considerar esse caminho como satisfatório, devido à grande proporção do derivado bicíclico 210 formado e, conseqüentemente, ao baixo rendimento do produto desejado 209. Os resultados dessa última etapa sugerem que, sob as condições descritas, as reações de desidro-halogenação e clivagem do O-formil devem ser altamente competitivas.

Uma última opção testada para a proteção da hidroxila em C-2 foi um grupo acetato. Este é reconhecidamente estável sob as condições a serem empregadas, mas por outro lado apresenta reatividade muito semelhante a um benzoato⁴⁷, o que implica em dificuldades para sua remoção seletiva. Assim, desacetilação por catálise básica, como é de regra, não oferece quase nenhuma seletividade frente a um grupo benzoato^{47,178}. Tentativas de uma desacetilação seletiva por transesterificação efetuadas em compostos como 216^{181b} falharam mesmo quando bases fracas como metóxido de magnésio em metanol¹⁷⁹ foram utilizadas. A catálise ácida, por sua vez, apesar de ser muito menos difundida, parece fornecer os melhores resultados: algumas referências recentes demonstram que a remoção seletiva de um grupo O-acetil em presença de um O-benzoil por metanólise catalisada por ácido pode ser conduzida sob condições bastante brandas^{180,181}. A aplicabilidade dessa reação em sínteses de carboidratos foi evidenciada por Petrákova^{181a} (β -D-xilopiranosídeos como 217-219) e Kochetkov^{181b} (mono- e dissacarídeos de estruturas L-mano e D-gluco), e em nenhum dos casos estudados foi observada a ocorrência de O-desbenzoilação.



216



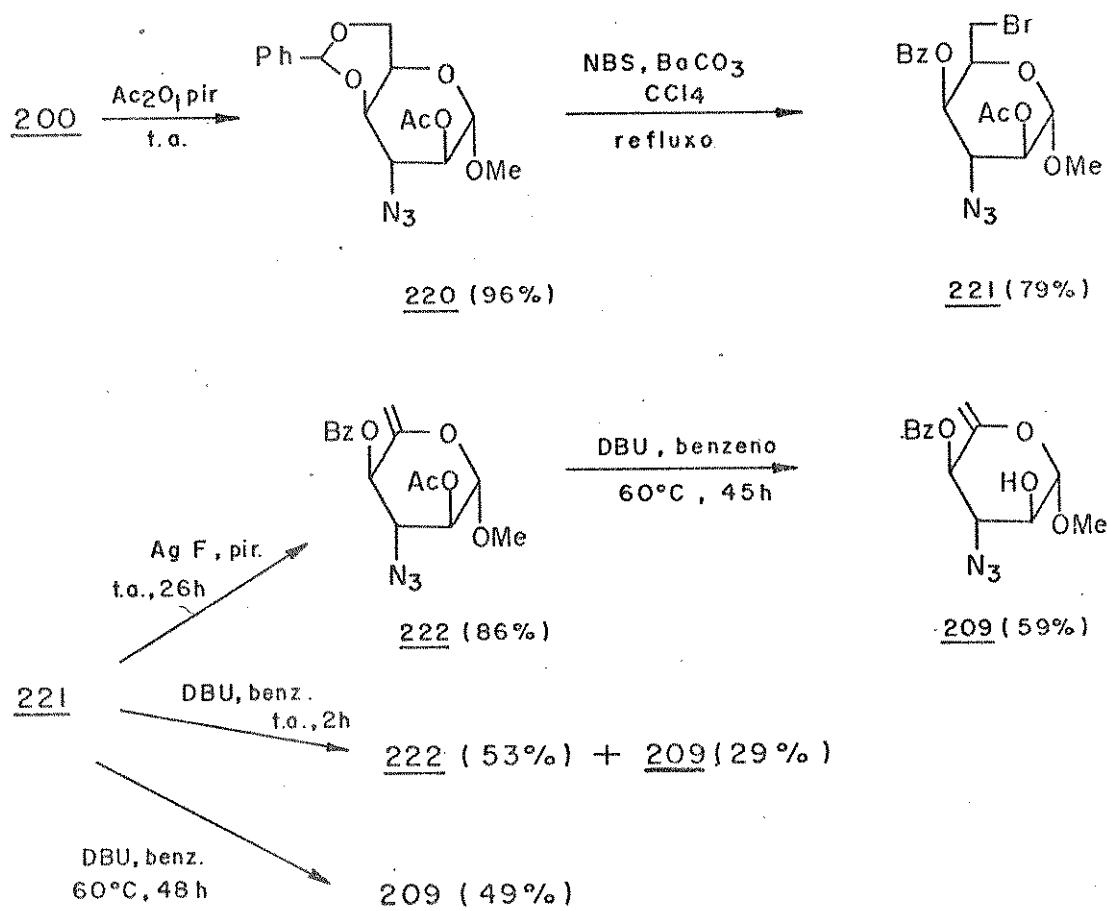
217 $R^1=R^2=Ac, R^3=Bz$

218 $R^1=R^3=Ac, R^2=Bz$

219 $R^1=Bz, R^2=R^3=Ac$

Desse modo, resolvemos optar por um grupo acetato como protetor do 2-OH em 200, efetuar as etapas para a inversão da configuração do açúcar, e posteriormente verificar as possibilidades de reação de O-desacetilação por catálise ácida.

A sequência no esquema 74 mostra nossos resultados nessas primeiras etapas para a inversão de configuração do açúcar, que foram bastante surpreendentes.



ESQUEMA 74

O azido-álcool 200 foi submetido à acetilação, sob condições clássicas, fornecendo 220 em 96% de rendimento. A abertura do ciclo 1,3-dioxano com NBS também ocorreu sem problemas, e o produto 221 foi isolado como um óleo em 79% de rendimento.

Os espectros de IV, RMN^1H e RMN^{13}C de 220 e 221 evidenciam as transformações efetuadas. É conhecido que, na conversão $\text{H-C-OH} \rightarrow \text{H-C-OAc}$, as mudanças mais marcantes nos espectros de RMN são¹⁸²: em RMN^1H , o próton assinalado é desprotegido por cerca de 1 ppm, e em RMN^{13}C , o carbono assinalado é desprotegido por cerca de 1-1,5 ppm e os carbonos adjacentes são protegidos por 2-2,5 ppm. Segundo estudos feitos por Petrákova e Schraml¹⁸² com O-acetil- β -D-xilopiranosídeos modificações nestes $\Delta\delta$ em ^{13}C refletem alterações conformacionais no sistema. Na transformação 200 $\rightarrow$ 220 verificamos, no espectro de RMN^1H de 220 (E-121), além do aparecimento de um singlete (3H) em 2,11 ppm, correspondente aos prótons metílicos do grupo acetato, uma desproteção de 1,05 ppm no sinal referente à H-2. No espectro de RMN^{13}C do composto (E-122) as variações ocorridas nos deslocamentos químicos de C-1 ($\Delta\delta$ -1,9 em relação à 200) e C-2 ($\Delta\delta$ 1,4) correspondem ao esperado, no entanto o fato de praticamente não observarmos mudança no sinal de C-3 sugere pequena alteração conformacional¹⁸² (o valor $^3J_{\text{H-1,H-2}}$ -1 Hz no espectro de RMN^1H de 220 não confirma essa sugestão).

Quando 221 foi submetido às condições de desidro-halogenação com AgF em piridina¹⁴⁰, um único produto foi formado e isolado em bom rendimento. Por análise dos dados espectroscópicos de IV(E-126), RMN^1H (E-127) e RMN^{13}C (E-128) pudemos identificá-lo como o composto 5,6-insaturado 222 (Esquema 74).

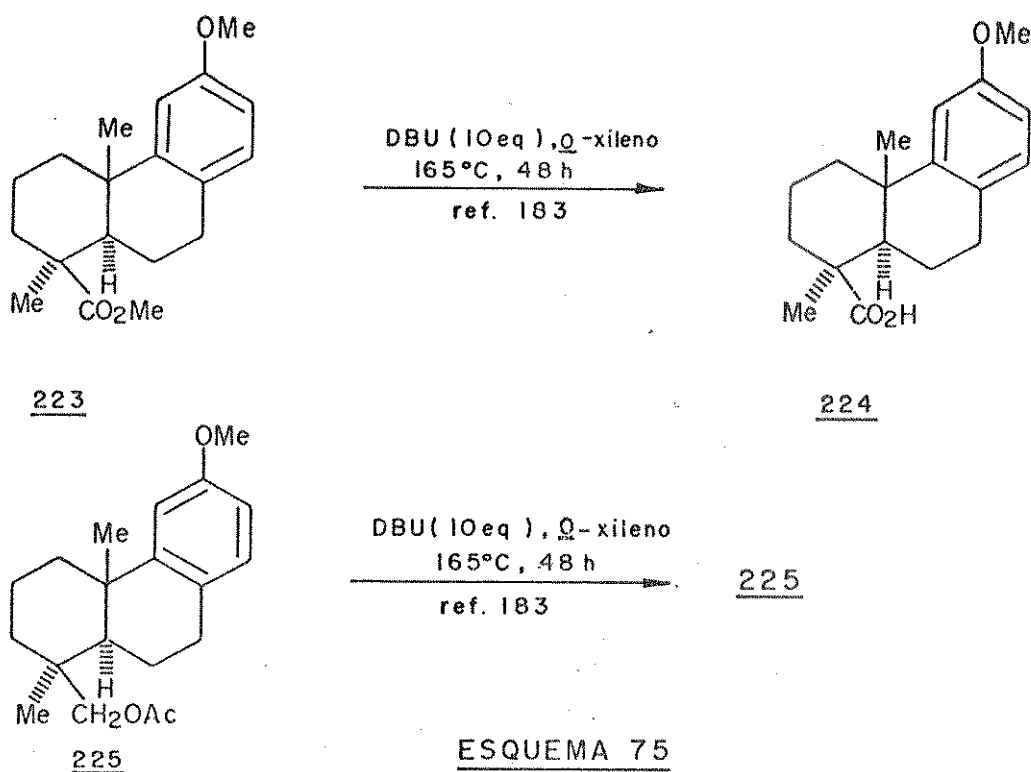
O espectro de IV de 222(E-126) mostra, além das absorções fortes características dos grupos azida (2110 cm^{-1}) e carbonilas (1755 , 1225 e 1030 cm^{-1} para OCOCH_3 e 1730 cm^{-1} para o $\text{OCO}\emptyset$), bandas em 1665 e 890 cm^{-1} , referentes à insaturação terminal. No espectro de RMN^1H (E-127) observamos um duplo triplete em 5,82 ppm, com acoplamentos de 9 e 1,5 Hz, que, como em 209, está coerente com o esperado para H-4. Este se encontra acoplado aos dois tripletos finos ($J = 1,5\text{ Hz}$) em 4,60 e 4,84 ppm, devidos à H-6' e H-6. Por irradiações seletivas pudemos atribuir os sinais em 5,06, 4,70 e 3,84 ppm à H-2, H-1 e H-3, respectivamente. Como com 209, as grandes constantes de acoplamento $^3J_{1,2}$ (5 Hz), $^3J_{2,3}$ (7 Hz) e $^3J_{3,4}$ (9 Hz)

indicam uma conformação 1C_4 (série L) para o sistema. O espectro de RMN ${}^{13}C$ de 222 (E-128), comparativamente ao do azido álcool insaturado 209 (E-120) apresenta, como esperado, sinais em campo mais alto para C-1 e C-3 ($\Delta\delta$ -3,3 e -2,3, respectivamente) e em campo mais baixo para C-2 ($\Delta\delta$ + 1,9).

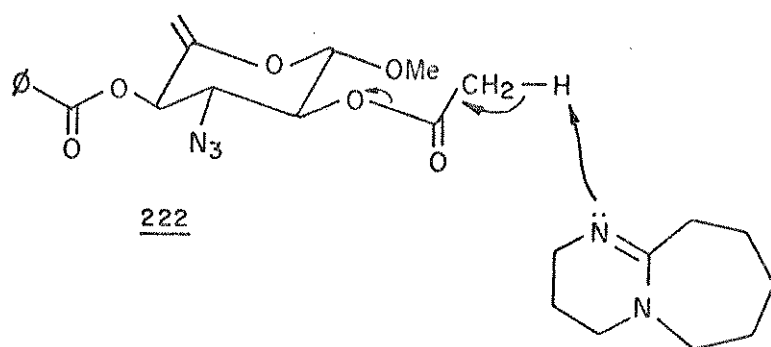
Quando o mesmo material de partida 221 foi submetido à ação de DBU em benzeno, à temperatura ambiente, verificamos a formação de um produto (controle por CCD) de R_f semelhante à 221, que lentamente se transformou num outro mais polar. Após 2 h, a mistura reacional foi tratada e submetida à purificação cromatográfica, e os dois produtos isolados puderam ser identificados como 222 e 209, obtidos em 53% e 29% de rendimento, respectivamente. Pela obtenção inesperada de 209 a partir de 221 com DBU em benzeno, podemos supor que o tempo requerido para este reagente dar início à desacilação seletiva deve ser suficiente para a completa desidro-halogenação do composto, desde que em nenhum momento foi detectada a formação do produto bicíclico 210.

Para testarmos a viabilidade de uma reação direta de 221 para 209, submetemos separadamente 221 e 222 à reação com DBU em benzeno. Após longo tempo sob aquecimento (45-48 h), as reações foram completas, e 209 foi isolado em 49% e 59% de rendimento respectivamente (esquema 74). A fim de tentarmos diminuir o tempo dessa reação de desacilação seletiva, assim como melhorar seu rendimento, submetemos 222 à ação do DBU em solventes que permitissem o uso de temperaturas maiores, como o tolueno e o xileno. Em ambos os casos, pudemos realmente diminuir o tempo da reação (para 35 e 12 h, respectivamente), no entanto os rendimentos foram menores (30% com tolueno como solvente e 41% com xileno). Desse modo, consideramos as alterações nos resultados como não significativas.

Aqui valem alguns comentários acerca da obtenção inesperada de 209 a partir de 221 (ou 222) por ação do DBU. De nosso conhecimento, existe uma única referência na literatura¹⁸³ que trata da clivagem de um éster (trabalharam apenas com ésteres metílicos de diterpenos como 223 e de compostos acíclicos) por ação dessa base. No entanto, nessa referência¹⁸³ os autores afirmam que a clivagem do éster não procede por uma rota hidrolítica, desde que tratando o acetato 225 com DBU, eles recuperaram apenas o material de partida. Sugeriram que a obtenção dos ácidos deveria ser proveniente de uma clivagem O-Me nos respectivos ésteres.

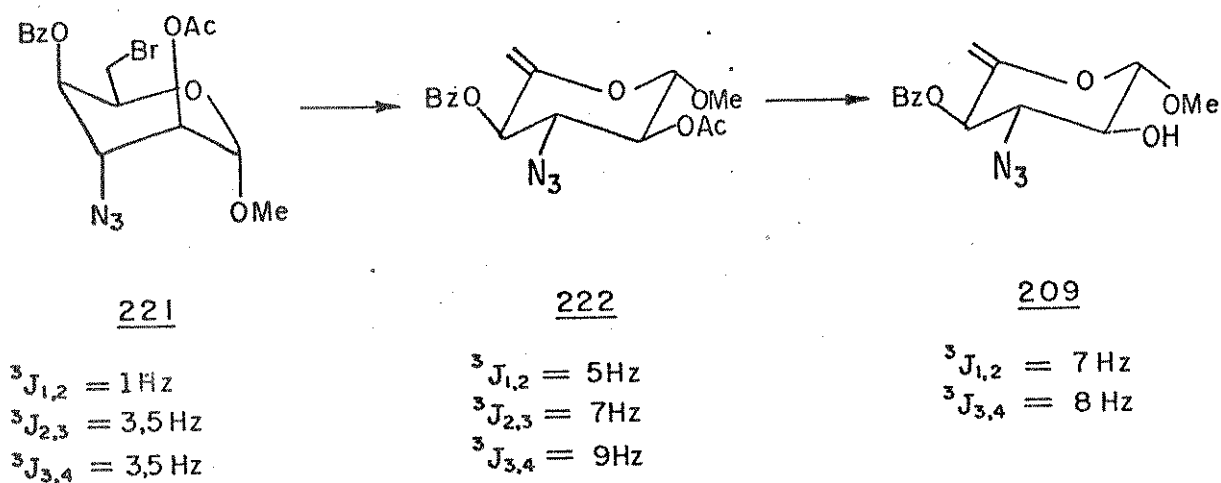


Ora, nossos resultados (mostrados no esquema 74), assim como outros resultados do grupo^{184, (*)} demonstram que a desacetilação com DBU como base pode ser possível, e ainda, pode ser seletiva frente a outros ésteres. Esta seletividade nos faz supor uma rota não hidrolítica para o processo, e uma proposição prévia para o mecanismo é a seguinte:

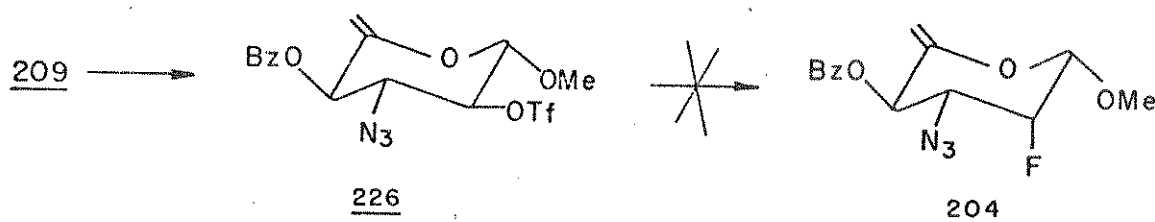


Um estudo paralelo está, no momento, sendo conduzido, no sentido de avaliarmos o alcance dessa reação, assim como verificarmos a validade do mecanismo previamente proposto.

(*) Além dos açúcares citados (desacetilação seletiva-esquema 74), os seguintes compostos apresentaram resultados satisfatórios nas desacetilações com DBU¹⁸⁴: acetato de lanosterol e 2-acetoxi-1-metileno-5,5,8a-trimetil decahidronaftaleno.



Assim, submetemos o composto 209 à ação do anidrido trifluormetanossulfônico, como feito anteriormente para o composto epímero em C-4 186, e após 2 h 30 minutos constatamos consumo total do material de partida (vs 4h no caso de 186). No entanto, contrariamente ao epímero 187, o derivado 2-O-trifil 226 foi isolado em baixo rendimento (42%) e se mostrou muito instável (esquema 76). Foi possível caracterizá-lo por análise dos dados espectroscópicos de IV e RMN¹H, que estão condizentes com as transformações efetuadas. Enquanto no espectro de IV (E-129) de 226 verificamos o desaparecimento da banda larga em 3500 cm⁻¹ (OH) e o aparecimento de absorções fortes em 1420 e 1210 cm⁻¹ (-SO₂-), no espectro de RMN¹H (E-130) observamos desproteções nos sinais devidos à H-1, H-2 e H-3 em ordem de grandeza similar àsquelas registradas na passagem 186 → 187. A magnitude das constantes de acoplamento ³J_{1,2} (5 Hz), ³J_{2,3} (7,5 Hz) e ³J_{3,4} (9,5 Hz) confirmam a estrutura β-L-xilo proposta para 226.



ESQUEMA 76

Quando 226 foi submetido à ação de fluoreto de tetra-*n*-butilamônio, segundo procedimento já descrito nos casos precedentes, verificamos a formação de inúmeros produtos, sendo impossível o isolamento e/ou identificação de qualquer deles. Atribuímos isto à alta instabilidade do material de partida 226, que deve ter sofrido decomposição no meio reacional.

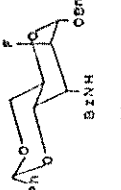
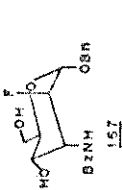
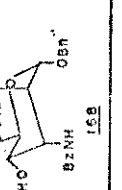
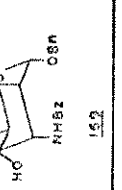
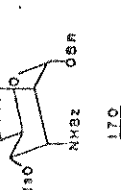
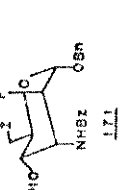
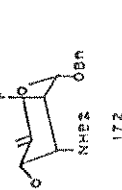
Em vista destes últimos resultados, que incluem desde a impossibilidade de obtermos um sistema 5,6-insaturado conservando a hidroxila em C-2 livre, até os baixos rendimentos nas etapas 222 $\longrightarrow$ 209 $\longrightarrow$ 226 e o insucesso na reação 226 $\longrightarrow$ 204, consideramos essa sequência não satisfatória como opção de rota sintética para 190. Deste modo, apesar de não ter sido possível conclusões acerca do efeito de substituintes β -*trans*-axiais em reações de S_N2 com o íon fluoreto em sistemas monocíclicos, foi possível demonstrarmos que, dentre as sequências testadas, a mais viável para a obtenção do análogo 2-fluorado da L-acosamina (grupos α, β -amino flúor em *cis*) é aquela na qual a introdução do flúor é feita sobre o sistema bicíclico, como mostrado no esquema 70.

2.5. - Regularidades nas constantes de acoplamento $^1\text{H}-^{19}\text{F}$ e $^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$ em compostos α , β -amino flúor

Nas duas sequências discutidas anteriormente, que resultaram na síntese dos amino açúcares fluorados análogos à L-daunosamina e à L-acosamina (esquemas 56 e 70, respectivamente), trabalhamos com dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C de uma série de compostos fluorados (intermediários sintéticos), e notamos regularidades nas interações de acoplamento $^1\text{H}-^{19}\text{F}$ e $^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$ de acordo com a orientação dos centros envolvidos, as quais merecem alguns comentários.

Para facilitar a comparação de tais valores nos diversos sistemas estudados, os apresentamos em conjunto na tabela 11.

TABELA 11 Acoplamentos ^1H - ^{19}F e ^{13}C - ^{19}F de derivados fluorados

Compostos	Acoplamentos ^1H - ^{19}F (Hz) (i)				Acoplamentos ^{13}C - ^{19}F (Hz)			
	$^3\text{J}_{1,\text{F}}$	$^2\text{J}_{2,\text{F}}$	$^3\text{J}_{3,\text{F}}$	$^4\text{J}_{4,\text{F}}$	$^2\text{J}_{1,\text{F}}$	$^1\text{J}_{2,\text{F}}$	$^2\text{J}_{3,\text{F}}$	$^3\text{J}_{4,\text{F}}$
 163	8.5 (4)	44 (47)		2.5				
 167	9.5 (4)	44.5 (47)	8.5 (4.5)	2	30.8	178.4	26.7	
 168	7.5 (4)	45 (47)						
 169	7.5 (4)	44 (47)	8.5 (4.5)		30.6	178.2	27.0	
 170	7.5 (4)	45 (47)	8 (4.5)		31.0	180.9	27.5	
 171	8 (4)	43 (47)		2				
 172	8 (4)	44.5 (47)	~8 (4.5)	3	31.9	179.5	26.8	

Continuação da TABELA 11

Compostos	Acoplamentos ¹ H- ¹⁹ F (Hz) (1)					Acoplamentos ¹³ C- ¹⁹ F (Hz)				
	3J _{1,F}	2J _{2,F}	3J _{3,F}	4J _{4,F}	2J _{1,F}	1J _{2,F}	2J _{3,F}	3J _{4,F}	Outros	3J _{5,F} =7.5
 173	3 (2)	51.2 (50)	11.9 (11.5)	2	22.8	187.4	17.8	8.1		
 202	-0 (4)	45 (44)	4 (13.5)		22.3	190.7	16.6	6.1		
 203	-0 (4)	44 (44)	4 (13.5)	4	22.3	193.7	17.1	5.6		
 204	8.5	47 (53)	16	2	19.3	192.1	17.7	4.5		
 190	19.5 (21.5)	50.5 (53)	31 (32.5)		16.5	183.7	16.5	-0		
 184	4J _{1,F}	3J _{2,F}	2J _{3,F}	3J _{4,F}	Outros	3J _{1,F}	2J _{2,F}	1J _{3,F}	2J _{4,F}	Outros
	-3	12 (11.5)	-53 (52)	12 (11.5)	5J _{6eq,F} =2	9.1	17.1	191.0	16.5	3J _{5,F} =7.5

(i) Os valores calculados são apresentados entre parênteses, abaixo dos valores experimentais.

a) Acoplamentos $^1\text{H}-^{19}\text{F}$

Como já citado, os trabalhos mais significativos referentes a acoplamentos $^1\text{H}-^{19}\text{F}$ em carboidratos fluorados são devidos a Hall¹³⁷ e a Wray¹³⁸. Nestes estudos¹³⁷⁻¹³⁸ foram propostas regras empíricas que consideraram a dependência das constantes de acoplamento da geometria molecular e da natureza dos substituintes presentes (principalmente efeitos de eletronegatividade).

Assim, esses autores^{104b, 137, 138} mostraram que os acoplamentos geminais $^1\text{H}-^{19}\text{F}$ variavam numa faixa de aproximadamente 10 Hz, dependendo da eletronegatividade dos substituintes nos carbonos vizinhos (consideraram apenas substituintes oxigenados e halogenados) e da orientação espacial desses substituintes. Essas contribuições foram aditivas a um valor-base de 50 Hz, proveniente de medidas em sistemas-modelo^{138b}. Esses parâmetros^{138b}, mostrados na tabela 12, foram aplicados aos nossos compostos α , β -amino flúor, numa consideração inicial de que os efeitos de um substituinte nitrogenado seriam semelhantes aos exercidos por um grupo oxigenado. Nestes primeiros cálculos não tentamos diferenciar nenhum efeito de eletronegatividade, e os valores calculados são apresentados na tabela 11, entre parenteses (abaixo dos valores observados).

TABELA 12 Contribuições empíricas para desvios nos valores $^2J_{\text{H}, \text{F}}$

$^2J_{^1\text{H}-^{19}\text{F}}$ da estrutura modelo		50 Hz
Troca de um C- α por O		+1 Hz
Efeitos de Substituintes X		
Orientação do F		Contribuição
F ax.	F eq.	
Orientação de X		
X ax.	X eq. O no anel	
X		+1 Hz
	X	+1 Hz
X		+1 Hz
	X	-2 Hz
X		-2 Hz
	X	-2 Hz

De um modo geral, os valores de $^2J_{1H-19F}$ observados foram menores que os calculados, no entanto os desvios entre essas duas grandezas permaneceram numa faixa restrita de 3 Hz. As maiores discrepâncias, verificadas com 171 e 204, devem ser principalmente devidas ao fato desses compostos se apresentarem em conformações diferentes daquelas representadas para os cálculos (equilíbrios ou distorções conformacionais). É interessante notar que, com exceção de 204, as menores diferenças entre os acoplamentos geminais calculados e observados foram verificadas em compostos com relações gauche entre flúor e substituintes vizinhos (164, 173, 202, 203 e 190).

Relativamente às interações vicinais $^1H-^{19}F$, a situação parece ser mais complexa. Os parâmetros empíricos considerados para o cálculo dessas constantes de acoplamento, em particular nos casos onde essas relações são gauche, também foram propostos por Hall¹³⁷ e Wray^{138a}, e foram baseados apenas em efeitos de substituintes oxigenados vizinhos ao flúor. Esses parâmetros já foram apresentados no decorrer de nossa discussão (item 2.2, tabela 8, p. 104) e, novamente aqui, vamos utilizá-los considerando que os efeitos exercidos por um grupo nitrogenado devem ser semelhantes aos exercidos por um substituinte oxigenado (*). Os valores calculados são mostrados na tabela 11, entre parênteses.

Analisando os dados desta tabela, verificamos que os únicos compostos que exibem boa correspondência entre os J_{vic} calculados e observados são aqueles que possuem o flúor equatorial, vizinho a substituintes também equatoriais: 164 e 173 (este último já discutido). Isto pode sugerir que, dentre os parâmetros empíricos levados em consideração para esses cálculos (mostrados na tabela 8, e repetidos a seguir(**) apenas para efeito de clareza), os fatores i) e iii) (utilizados tanto para $^3J_{H-1, F}$ quanto para $^3J_{H-3, F}$ de 164 e 173) não são muito sensíveis à troca de um substituinte oxigenado (equatorial) por um nitrogenado. O fator ii), considerado no cálculo de $^3J_{H-1, F}$ de 173, não envolveu o nitrogênio.

(*) Segundo referências da literatura, as diferenças entre valores de J_{vic} experimentais e calculados para uma grande variedade de piranoses fluoradas foram menores que 1 Hz, independentemente da natureza do substituinte oxigenado (OH, OMe, OBz ou OAc)^{138a}.

Por outro lado, quando o flúor e/ou os substituintes nos carbonos vizinhos estão axiais, a situação muda radicalmente. Já foi comentado que existem sugestões na literatura^{104 b, 138 a} de que interações trans hidrogênio - substituintes eletro-negativos no caminho do acoplamento, que não são incluídas nos cálculos, podem contribuir para a diminuição dos valores de J_{vic} . No caso de nossos compostos, esta proposição pode se aplicar aos derivados α -D-gulo 202 e 203 (H-2 trans aos substituintes em C-1 e C-3), no entanto não se aplica aos demais compostos α -D-altro (163, 167 - 172), que também possuem H-2 trans a um substituinte eletronegativo (oxigênio do anel), mas apresentam valores de $^3J_{H-1, F}$ maiores que os calculados. Para esses derivados α -D-altro, nossos dados nos permitem sugerir que a presença de um substituinte nitrogenado trans a um flúor axial, fora ou no caminho do acoplamento (portanto, aplicável a $^3J_{H-1, F}$ e a $^3J_{H-3, F}$, respectivamente), deve contribuir para aumentar o valor do J vicinal gauche em cerca de 4 Hz.

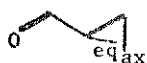
É conhecido que no caso de carboidratos fluorados com interações vicinais 1H - ^{19}F trans, os valores de 3J são consideravelmente menores que o valor padrão de 43,5 Hz^{138 a} (observado para o fluoreto de cicloexila), e isto é provavelmente devido aos substituintes eletronegativos no caminho do acoplamento. No caso de substituintes oxigenados, o decréscimo verificado foi de cerca de 11 Hz para cada oxigênio ligado aos carbonos em ques

(**)

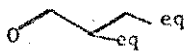
TABELA 8 Contribuições empíricas para desvios no valores $^3J_{H, F}$ gauche

Valor padrão p/ $^3J_{H-19F}$	16 Hz
Perturbação	Contribuição no valor $^3J_{H, F}$ <u>gauche</u>
i) substituinte oxigenado	-2,5 Hz para cada um
ii) oxigênio do anel ou grupo oxigenado <u>trans</u> ao flúor, via a ligação C-C	-7,0 Hz
iii)-subst. oxigenado <u>trans</u> a C-C, no sentido (x)* ou (y)*	-2,0 Hz
-subst. oxigenado <u>trans</u> a C-C, no sentido (z)*	+2,0 Hz

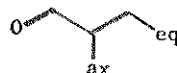
*



(x)



(y)



(z)

tão 104 b, 137, 138. Aplicando esses cálculos a 190, temos 21,5 Hz para $^3J_{H-1, F}$ e 32,5 Hz para $^3J_{H-3, F}$, que estão em perfeito acordo com os valores observados (tabela 11). Para este composto, que apresenta os substituintes eletronegativos nos carbonos vizinhos ao flúor em equatorial, constatamos que, como havíamos constatado com 164 e 173 (salientando que com 164 e 173 as relações vicinais $^1H-^{19}F$ são gauche, no entanto os substituintes nos carbonos vizinhos ao flúor também se encontram em equatorial), a troca de um substituinte oxigenado por um nitrogenado não provoca grandes alterações nos valores de $^3J_{H-19F}$.

De um modo geral, foram verificadas boas correlações em valores de acoplamentos $^1H-^{19}F$ para séries de amino flúor glicosídeos estruturalmente análogos.

b) Acoplamentos $^{13}C-^{19}F$

Relativamente às constantes de acoplamento $^{13}C-^{19}F$, verificamos também uma boa regularidade em séries de amino flúor glicosídeos estruturalmente relacionados (ver tabela 11).

Como foi comentado no decorrer da discussão, onde foi possível fazer comparações dos dados obtidos, em especial de $^2J_{^{13}C-^{19}F}$ e $^3J_{^{13}C-^{19}F}$, com aqueles da literatura para compostos com configurações (relativas) análogas, observamos uma excelente correlação, ressaltando que estes últimos (os da literatura) sempre foram referentes à carboidratos com substituintes oxigenados.

É conhecido que os valores de $^1J_{^{13}C-^{19}F}$ dependem (i) da eletronegatividade¹⁸⁶ dos átomos atados aos carbonos acoplados (1J aumenta conforme a eletronegatividade dos átomos atados aos carbonos acoplados aumenta) e (ii) da orientação, com relação ao flúor, dos substituintes nos carbonos adjacentes 104 b, 138 c. Se a orientação do flúor passa de gauche (em relação ao oxigênio do anel) para trans, Wray^{138 c} verificou um aumento de $2,8 \pm 0,3$ Hz na magnitude de 1J , enquanto um efeito oposto foi encontrado quando a orientação do grupo hidroxila em β muda de gauche para trans em relação ao flúor (-7,8 Hz).

Aplicando esses parâmetros à nossos compostos, de veríamos ter na mudança do sistema α -D-altro para β -L-galacto,

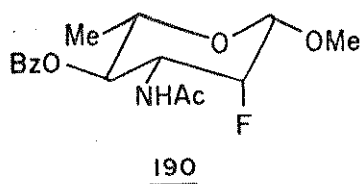
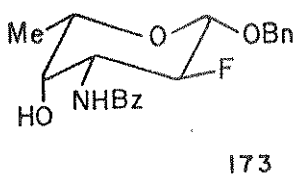
uma variação de +10,6 Hz na magnitude de $^1J_{C-2, F}$ (+2,8 Hz para a mudança gauche $\rightarrow$ trans flúor - oxigênio do anel e + 7,8 Hz pela mudança trans $\rightarrow$ gauche flúor - substituintes vizinhos). Na realidade, verificamos uma variação de +8,7 Hz (considerando 178,7 Hz como o valor médio para $^1J_{C-2, F}$ dos compostos α -D-altro 167, 169 e 172), o que pode ser considerado como uma concordância razoável. Na mudança da série α -D-gulo (ex: 203) para β -L-mano (190), esses mesmos cálculos nos levariam à uma variação de -2,8 Hz no valor de $^1J_{C-2, F}$, no entanto observamos - 10 Hz. Portanto, neste caso verificamos, referente ao item (i) citado anteriormente, um efeito oposto ao esperado, isto é, uma diminuição no valor de 1J como o aumento da eletronegatividade do substituinte¹⁸⁶ no carbono vizinho. Este "efeito reverso" já foi registrado em estudos da dependência de $^1J_{13C-19F}$ da eletronegatividade dos substituintes¹⁸⁷, no entanto para nossos compostos, os poucos dados disponíveis (principalmente de outros açúcares fluorados de mesma estereoquímica, com substituintes nitrogenados diferentes em C-3) não nos permitem qualquer conclusão a respeito.

De qualquer modo, é reconhecido que os efeitos que governam os valores de $^1J_{13C-19F}$ não são simples, principalmente por causa da natureza complexa das interações mútuas entre as funções polares nas moléculas.

3 - CONCLUSÃO

Neste capítulo discutimos sequências reacionais que nos permitiram a síntese de derivados 2-fluorados dos amino a çúcares:

- . L-daunosamina, apresentado os grupos α , β -amino flúor em relação trans (173), e
- . L-acosamina, apresentando os grupos α , β -amino flúor em relação cis (190)



A etapa chave nestas síntese foi, sem dúvida, a introdução estereosseletiva do flúor em C-2 e, em ambos os casos, os métodos escolhidos nos permitiram obter os intermediários 2-fluorados previstos em rendimentos bastante satisfatórios.

Para a síntese de 173, realizada em 11 etapas a partir do cloridrato de D-glucosamina 154 (rendimento global de 14%), esta etapa chave envolveu a introdução do flúor via uma reação de transposição do grupo nitrogenado por ação de um reagente fluorado básico, no caso fluoreto de tetra-n-butilamônio. Esta reação nos permitiu constatar que na abertura de 2,3-N-benzoil epiminas (como 162) com o íon fluoreto (meio básico), o mecanismo clássico S_N2 , que conduziria ao produto 3-benzamido-2-flúor trans-diequatorial (163), apesar de ser predominante, não é o único; uma pequena proporção de derivados 2-benzamido-3-flúor trans-diequatorial (164) foi sempre obtida, sugerindo que um mecanismo intermediário com formação de um par iônico íntimo pode também estar envolvido.

A síntese de 190, por sua vez, foi realizada em 10 etapas a partir do α -D-galactopiranosídeo de metila 191, num rendimento total de 6%. A introdução do flúor em C-2 pode ser

efetivada por uma reação de S_N2 a partir de um substrato altamente reativo, um éster trifluormetanossulfônico. Dentre as rotas propostas para a obtenção do análogo 2-fluorado da L-acosamina, pudemos verificar que a mais viável é aquela na qual a introdução do flúor é feita numa etapa anterior à abertura do sistema bicíclico cis - decalínico que envolve a proteção dos grupos funcionais em C-4 e C-6.

De acordo com nossos resultados nas várias tentativas de substituição nucleofílica em C-2 com o íon fluoreto para obtenção de sistemas α , β -amino flúor cis, pudemos constatar que tal reação é extremamente sensível a fatores estéricos ou polares que possam aumentar a energia do estado de transição. Atribuímos a estes fatores o insucesso nas tentativas de síntese de derivados da L-daunosamina com o flúor em C-2 axial.

Em ambas sínteses concluídas (173 e 190), a obtenção dos sistemas 6-desoxi de configuração L pode ser efetivada com boa estereosseletividade por hidrogenação catalítica (Pd/C como catalisador) de intermediários 5,6-insaturados.

PARTE EXPERIMENTAL

MÉTODOS GERAIS

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

- Os valores de rotação ótica ($[\alpha]_D$) foram medidos com a ajuda de um polarímetro Perkin-Elmer 141MC ou de um polarímetro fotoelétrico da Carl Zeiss, ambos com lâmpada de sódio (raia D), utilizando clorofórmio como solvente.

- Os espectros de absorção no infra-vermelho (IV) foram registrados em espectrofotometro Perkin-Elmer, modelo 399B, em pastilhas de KBr (1-2% da amostra) ou em filmes sobre celas de KBr. A absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno foi utilizada como referência.

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN^1H) foram registrados em espectrometros Varian T-60 ou EM-360L (60 MHz), Bruker WP-80 (80 MHz), Varian XL-100 (100 MHz), Cameca TSN-250 (250 MHz), Bruker WM-400 ou Varian XL-400 (400 MHz). O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado (CDCl_3) tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em ppm, e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN^{13}C) foram obtidos em instrumentos Varian XL - 100 (25,2 MHz), Bruker WM-400 (100,62 MHz) ou Varian XL - 400 (100,56 MHz). Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Os solventes utilizados foram clorofórmio [$\delta(\text{Me}_4\text{Si}) = \delta(\text{CHCl}_3) + 77,2\text{ ppm}$] ou clorofórmio deuterado [$\delta(\text{Me}_4\text{Si}) = \delta(\text{CDCl}_3) + 76,9\text{ ppm}$].

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de flúor-19 (RMN^{19}F) foram registrados em um instrumento da Varian modelo XL-100 (94,1 MHz), em solução de clorofórmio deuterado com ácido trifluoracético como referência externa. Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em ppm e foram corrigidos utilizando o tricloroflúormetano (CFC_3) como referência [$\delta(\text{CFC}_3) = \delta(\text{CF}_3\text{COOH}) - 78,5\text{ ppm}$].

- Os espectros de massa (EM) por impacto eletrônico foram obtidos com a ajuda de espectrometros Varian MAT-311 ou AEI

MS-50. Os espectros de massa por ionização química foram registrados em um aparelho AEI MS-9 utilizando isobutano como gás reagente.

- As análises elementares foram realizadas no laboratório de Microanálise do Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, França, ou no Centro de Pesquisas da Rhodia, Campinas, SP.

- As cromatografias em camada delgada (CCD) analíticas foram efetuadas em sílica gel 1500 LS-254 da Schleicher-Schüll sobre suporte plástico ou em sílica gel GF₂₅₄ da Merck A.G. sobre suporte de vidro (espessura 0,25 mm). Para a detecção dos compostos utilizou-se irradiação com lâmpada ultra-violeta a 254 nm e pulverização com solução ácido sulfúrico: metanol (1:1), seguida de carbonização.

- As cromatografias em escala preparativa foram realizadas em sílica gel PF₂₅₄ ou GF₂₅₄ (espessura 1 mm) da Merck A. G. A detecção dos compostos foi feita por irradiação com lâmpada ultra-violeta a 254 nm ou por pulverização com solução etanólica de morina 2%, seguida por irradiação com lâmpada ultra-violeta a 254 nm.

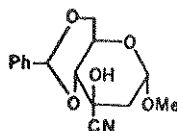
- As cromatografias em coluna foram realizadas em sílica gel 60 (0,06 — 0,20 mm) da Merck. Uma suspensão da sílica (~30x o peso da mistura bruta a purificar) e do solvente de eluição foi vertida na coluna e, após empacotamento, o produto foi disposto em sua superfície, seja em solução no solvente de eluição, seja adsorvido em sílica.

- Exceto em casos onde existem outras indicações, as reações foram conduzidas com solventes anidros, recentemente destilados e sob atmosfera inerte. Solventes orgânicos e alguns reagentes foram purificados segundo as técnicas descritas por Perrin¹⁹².

- Por "tratamento normal" entende-se que o meio reacional foi extraído com um solvente orgânico apropriado após diluição com água, que a fase orgânica foi lavada com água, com bicarbonato de sódio (se necessário), com água novamente, foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e que o solvente foi removido sob pressão reduzida.

-As análises de NMR simuladas por computador foram efetuadas em um computador DEC-VAX, utilizando o programa UEA¹⁹⁷.

CAPÍTULO I

33 4,6-O-benzilideno-3-C-ciano-2-desoxi- α -D-arabinopiranosídeo de metila

À uma solução de 4,6-O-benzilideno-2-desoxi- α -D-eritropiranosídeo-3-ulose de metila⁴⁰ 30 (22,71 g, 86 mmol) em diclorometano (240 ml) foram adicionados uma solução de bicarbonato de sódio (15g, 179 mmol) em água (120 ml) e cianeto de potássio (11,50 g, 177 mmol), este último em duas porções e à 3h de intervalo. Após uma noite à temperatura ambiente sob agitação vigorosa, extração normal com diclorometano conduziu a um resíduo oleoso (25,52 g). Este foi triturado com um mínimo de éter de petróleo: éter etílico (2:1), recuperando-se assim, após precipitação e filtração, uma grande parte (10,91 g) da cetona 30 que não reagiu, juntamente com pequena proporção da cianoidrina cinética 31. A mistura restante foi submetida à cromatografia em coluna (diclorometano, após diclorometano: éter etílico até 5%), obtendo-se a cianoidrina 33 (11,48 g, 46%). A cetona 30 e a cianoidrina cinética 31 recuperadas (total: ppt + separado pela coluna: 13,10 g) foram recicladas nas mesmas condições descritas anteriormente: após duas operações sucessivas obteve-se 22,02 g (88%) da cianoidrina 33 pura.

. p.f.: 122-124°C (diclorometano: éter etílico: éter petróleo)
Lit.³⁹: 122-124°C (hexano: éter etílico)

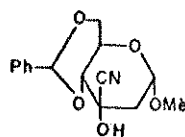
. $[\alpha]_D$: + 127,9° (c = 0,91, CHCl₃)
Lit.⁴²: + 94 ± 5° (c = 1, CHCl₃)

. IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3440 cm⁻¹ (OH). [E- 1]

. RMN¹H (100 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p. 189. [E- 2]

. RMN¹³C (25,2 MHz -CHCl₃): δ 40,1 (C-2), 55,2 (OCH₃), 61,0 (C-5), 66,9 (C-3), 68,5 (C-6), 82,4 (C-4), 97,4 (C-1), 102,4 (C-7), 118,3 (CN), [126,4 x 2, 128,3 x 2, 129,5, 136,4 (arom.)].
[E- 3].

31 **4,6-O-benzilideno-3-C-ciano-2-desoxi- α -D-
ribopiranosídeo de metila**



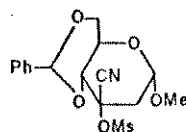
A um sistema de 2 fases contendo 30⁴⁰ (66 mg, 0,25 mmol) e bicarbonato de sódio (47 mg, 0,56 mmol) em diclorometano (1 ml) e água (0,2 ml), sob vigorosa agitação e à 0°C, foi adicionado cianeto de potássio (30 mg, 0,45 mmol) em uma só porção. A mistura foi mantida sob agitação vigorosa à 0° ~ 5°C por 15h, depois foi vertida em diclorometano (2 ml) e água (1 ml), e após tratamento normal, o resíduo obtido foi purificado rapidamente por cromatografia em placa preparativa (diclorometano: éter etílico 4%). Foram isolados três compostos, a saber: a cianoidrina termo dinâmica 33 (Rf 0,30-6 mg, 8% rend.), a cianoidrina cinética 31 (Rf 0,40-31 mg, 42% rend.) e a cetona de partida 30 (Rf 0,55 - 21 mg).

Composto 31: IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3450 cm⁻¹ (OH).

. RMN¹H (60 MHz): ver tabela 13, p.189. [E- 4] .

. EM(IE): m/z 291(M⁺, 8%), 105 (ØC ≡ O⁺, 100%).

32 **4,6-O-benzilideno-3-C-ciano-2-desoxi-3-O-
metanossulfonil- α -D-ribopiranosídeo de me
tila**

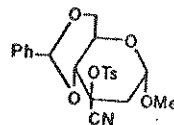


À uma solução da cianoidrina 31 (45 mg, 0,15 mmol) em piridina (1 ml) à 0°C, foi adicionado cloreto de mesila (0,1 ml, 1,3 mmol). Após 3 dias à ~5°C, a mistura reacional foi vertida sobre gelo-água e extraída com diclorometano (3x). As fases orgânicas reunidas forneceram, após tratamento habitual, um resíduo que foi purificado por cromatografia em placa preparativa (diclorometano). O ciano-mesilato 32 foi isolado em 68% de rendimento (39 mg).

. p.f.: 160-161°C (diclorometano: éter petróleo)
Lit.⁴²: 162,5-164°C (clorofórmio: hexano)

- $[\alpha]_D$: + 58,7° (c = 0,68, CHCl₃)
Lit.⁴²: + 56° (c = 1, CHCl₃).
- IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1320 e 1170 cm⁻¹ (-OSO₂-).
- RMN¹H (100 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.189. [E- 5].
- RMN¹³C (25,2 MHz -CDCl₃): δ 38,5(C-2), 40,0(OSO₂CH₃), 55,7(OCH₃), 58,4(C-5), 68,8(C-6), 73,3(C-3), 79,6(C-4), 96,3(C-1), 102,2(C-7), 115,0(CN), [126,1 x 2, 128,2 x 2, 129,3, 136,3 (arom.)]. [E- 6].

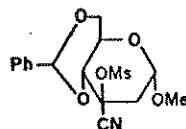
34a 4,6-O-benzilideno-3-C-ciano-2-desoxi-3-O-p-toluenossulfonil- α -D-arabinopiranosídeo de metila



À uma solução da cianoidrina 33 (18,03 g, 62 mmol) em piridina (100 ml) à 0°C, foi adicionado cloreto de tosilato (27,01 g, 142 mmol) recentemente recristalizado (clorofórmio: éter de petróleo¹⁹²). Após 3 dias à temperatura ambiente, a mistura reacional foi vertida sobre água-gelo e o precipitado formado foi separado por filtração. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e, após tratamento habitual, os resíduos combinados foram submetidos à cromatografia em coluna (diclorometano: hexano 1:1 até diclorometano puro), obtendo-se 34a (22,60 g) em 82% de rendimento.

- p.f.: 130-131°C (diclorometano: éter etílico: éter petróleo)
- $[\alpha]_D$: + 78,3° (c = 0,43, CHCl₃)
- IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1370 e 1180 (-OSO₂-), 835 cm⁻¹ (arom. disubst.-p).
- RMN¹H (100 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p. 189.
- EM(IE): m/z 445 (M⁺, 59%)

34b 4,6-O-benzilideno-3-C-ciano-2-desoxi-3-O-metanossulfonil- α -D-arabinopiranosídeo de metila



À uma solução da cianoidrina 33 (4,20 g, 14,4 mmol) em piridina (24 ml) à 0°C, foi adicionado cloreto de mesila (6,2 ml, 79,6 mmol) gota a gota. Após 1 dia à temperatura ambiente, a mistura reacional foi vertida sobre gelo-água, e extraída com diclorometano (2x) e com acetato de etila (1x). As fases orgânicas, após tratamento habitual, forneceram um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano: diclorometano 1:1 até diclorometano puro). O ciano-mesilato 34b foi isolado em 64% de rendimento (3,43 g).

. p.f.: 151-152°C (diclorometano: metanol)
Lit.^{36b}: 151-151,5°C

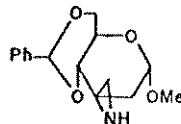
. $[\alpha]_D$: +103,3° (c = 0,88, CHCl₃)
Lit.^{36b}: + 102,1° (c = 1,0, CHCl₃)

. IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1360 e 1190 cm⁻¹ (-OSO₂-). [E- 7].

. RMN^{1H} (100 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.189. [E- 8].

. RMN^{13C} (25,2 MHz -CHCl₃): δ 40,2 (OSO₂CH₃), 40,8 (C-2), 55,3 (OCH₃), 61,3 (C-5), 68,3 (C-6), 76,0 (C-3), 79,8 (C-4), 96,7 (C-1), 101,6 (C-7), 113,7 (CN), [125,4 x 2, 127,4 x 2, 128,6, 135,3 (arom.)] [E- 9].

44 Espiro [aziridina-2,3'-(4,6-O-benzilideno-2,3-didesoxi- α -D-ribopiranosídeo de metila)]



a) A partir do ciano-tosilato 34a

À uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (5,21 g, 137 mmol) em éter etílico anidro (450 ml) resfriada à

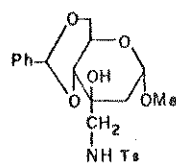
- 20°C, foi adicionada, sob agitação constante, uma solução de ciano tosilato 34a (10,00 g, 22,5 mmol) em tetraidrofurano anidro (40 ml), deixando a temperatura alcançar 0°C. A suspensão foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1h suplementar (controle por CCD), após o que o excesso de hidreto foi destruído por diluição com éter etílico, seguido de adição gota a gota de água gelada. Após separação da camada etérea, a fase aquosa foi re-extraída com éter (2 x 300 ml) e as fases orgânicas reunidas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi rapidamente re-dissolvido em acetato de etila (500 ml), e a aziridina foi extraída por uma solução gelada de HCl aquoso 0,05N (3 x 250 ml). As fases aquosas foram reunidas e alcalinizadas com uma solução saturada de bicarbonato de sódio a frio até pH 9. Extração normal com diclorometano conduziu à aziridina 44 (5,53 g 88% Rdt), homogênea por CCD, que foi rapidamente utilizada na reação subsequente.

. p.f.: 101-105°C (dec.)

. RMN¹H (100 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.189.

A fase orgânica de acetato de etila conduziu, após tratamento normal, à sulfonamida 45a (0,16 g, 3%).

Este composto foi comparado à amostra autêntica gentilmente cedida pelo Dr. T. T. Thang.



. p.f.: 138-140°C

. $[\alpha]_D$: + 74° (c = 1,34, CHCl₃)

. RMN¹H (60 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.189.

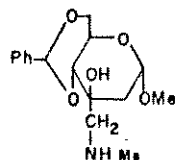
b) A partir do ciano-mesilato 34b

A espiro-aziridina 44 foi obtida a partir do ciano-mesilato 34b (0,92 g, 2,5 mmol) segundo a técnica descrita no i tem a).

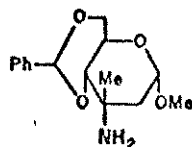
Rdt: 0,21 g (30,5%)

Nesta preparação, a fase orgânica de acetato de etila conduziu, após tratamento normal, à sulfonamida 45b (0,24 g, 26%)

Este composto foi comparado à amostra autêntica gentilmente cedida pelo Dr. T. T. Thang.



46 3-amino-4,6-O-benzilideno-2,3-didesoxi-3-C-metil- α -D-ribopiranosídeo de metila



Uma solução da espiro-aziridina 44 (2,77 g, 10 mmol) em acetato de etila (50 ml) foi submetida à hidrogenólise em presença de níquel de Raney W2 (~6g) sob 3,5 atm de pressão de H_2 durante 40h. A mistura reacional foi filtrada sobre celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, conduzindo à amina 46 sob forma de sólido amorfo (2,36 g, 85%), homogênea por CCD. Uma pequena fração foi purificada por cromatografia em coluna (dicloro metano, depois diclorometano: metanol até 4%).

. p.f.: 98-100°C (diclorometano: éter etílico)
Lit.^{37a}: 97-99°C (hexano: éter etílico)

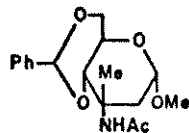
. $[\alpha]_D$: + 91,7° (c = 0,32, $CHCl_3$)
Lit.^{37a}: + 75° (c = 2,0, $CHCl_3$)

. IV: ν_{max}^{KBr} : 3400 e 1600 (NH_2), 1050 cm^{-1} (C-N)

. RMN^{1H} (250 MHz-- $CDCl_3$): ver tabela 13, p.189.[E-10].

. RMN^{13C} (25,2 MHz): 27,9 (3- $\underline{CH}_3$), 41,6 (C-2), 49,2 (C-3), 55,0 ($O\underline{CH}_3$), 59,3 (C-5), 69,2 (C-6), 84,0 (C-4) 98,8 (C-1), 101,4 (C-7), [125,9 x 2, 128,0 x 2, 128,9, 137,7 (arom.)]. [E-11].

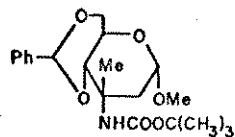
47a 3-acetamino-4,6-O-benzilideno-2,3-didesoxi-3-C-metil- α -D-ribopiranosídeo de metila



À uma solução da amina 46 (0,47 g, 1,7 mmol) em piridina (5 ml) a 0°C, anidrido acético (3,3 ml, 35 mmol) foi adicionado gota a gota. Após uma noite à temperatura ambiente, a mistura reacional foi vertida sobre gelo-água e extraída com diclorometano. Após tratamento habitual, o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (diclorometano: éter etílico 20%), fornecendo 47a como um óleo (0,48 g, 89%).

- $[\alpha]_D$: + 105, 7° (c = 1,03, CHCl₃)
Lit.^{37a}: + 104° (c = 1,2, CHCl₃)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$: 3420 (NH), 1670 e 1520 cm⁻¹ (NHCOCH₃)
- RMN¹H (60 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p. 189. [E-12].

47b 4,6-O-benzilideno-3-t-butoxicarbonilamino-2,3-didesoxi-3-C-metil- α -D-ribopiranosídeo de metila



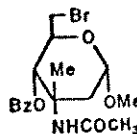
À uma solução da amina 46 (4,21 g, 15mmol) em dioxano (53 ml) e água (27 ml) foi adicionada trietilamina (46 ml de uma solução 1N em água, 46 mmol) e a mistura foi resfriada à 0°C. A seguir juntou-se dicarbonato de di-t-butila (4,34 g 20 mmol) dissolvido em 10 ml de dioxano e a solução foi mantida à temperatura ambiente por uma noite. Após evaporação do dioxano a base foi neutralizada com solução gelada de ácido clorídrico 0,05N, e o composto foi extraído com acetato de etila. Tratamento habitual da fase orgânica forneceu um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano: diclorometano 1:1 até diclorometano puro) obtendo-se 47b (4,42 g) na forma de um óleo em 77,5% de rendimento.

. $[\alpha]_D$: + 106,5° (c = 0,98, CHCl₃)

. RMN¹H (80 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.189. [E-13].

. EM(IE): m/z 379 (M⁺, 6%), 322 (M⁺ -C(CH₃)₃, 5%)

49a 3-acetamido-4-O-benzoil-6-bromo-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil-α-D-ribopiranosí -
dio de metila



À uma solução de 47a (0,51 g, 1,6 mmol) em tetracloreto de carbono anidro (30 ml) foram adicionados carbonato de bário (1,25 g, 6,3 mmol) e N-bromossuccinimida recentemente recristalizada (água¹⁹²) (0,42 g, 2,4mmol). Após 2 h sob refluxo, a suspensão foi filtrada à quente sobre celite, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano, e após tratamento normal, o produto bruto foi filtrado sobre sílica (diclorometano), obtendo-se 49a (0,56 g) em 88% de rendimento.

. p.f.: 141-142°C (hexano: éter etílico)

Lit.^{70b}: 141-142°C (hexano: éter etílico)

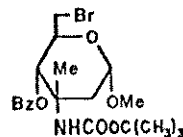
. $[\alpha]_D$: + 24,2° (c = 1,32, CHCl₃)

Lit.^{70b}: + 20° (c = 1,0, CHCl₃)

. IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3400 (NH), 1720 (CO), 1660 e 1510 cm⁻¹ (NHCOCH₃)

. RMN¹H (60 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.189.

49b 4-O-benzoil-6-bromo-3-t-butoxicarbonilamino-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil-α-D-ribopiranosídio de metila

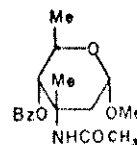


O derivado 6-bromado 49b foi obtido a partir de 47b (2,28 g, 6 mmol) segundo a técnica descrita para a preparação de 49a.

- . Rdt: 2,54 g (92,5%)
- . p.f.: 186-189°C (hexano: éter etílico)
- . $[\alpha]_D$: + 50,1° (c = 0,67, CHCl₃)
- . IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3400 (NH), 1725 (COØ), 1710 (COOt-Bu), 1525 (NHBOC), 1275, 1250 e 940 cm⁻¹ (C(CH₃)₃). [E-14].
- . RMN¹H (60 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.189. [E-15].
- . EM(IE): m/z 457 e 459 (M⁺, 8,5%) 426 e 428 (M⁺ -OCH₃, 10%)
- . Anal. Elem. Calc. para C₂₀ H₂₈ NO₆ Br

	%C	%H	%N	%O	%Br
calc.	52.41	6.16	3.06	20.94	17.43
obs.	52.52	6.21	3.32	20.97	17.74

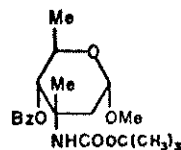
50a 3-acetamido-4-O-benzoil-2,3,6-trideso-
xi-3-C-metil-α-D-ribopiranosídeo de me
tila



À uma solução de 49a (0,55 g, 1,4 mmol) em metanol (25 ml) foi adicionado trietilamina (0,4 ml, 2,8 mmol) e paládio sobre carbono 10% (0,50 g). Após 24 h de agitação sob atmosfera de hidrogênio (pressão ordinária), o catalisador foi eliminado por filtração sobre celite. O filtrado, evaporado sob pressão reduzida, forneceu um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (diclorometano: éter 5%) dando 50a (0,32 g) em 73% de rendimento.

- . p.f.: 116-118°C (hexano: éter)
- . $[\alpha]_D$: + 63,3° (c = 0,85, CHCl₃)
Lit.^{70b}: + 62° (c = 0,9, CHCl₃)
- . IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3400 (NH), 1720 (COØ), 1655 e 1540 cm⁻¹ (NHCOCH₃)
- . RMN¹H (60 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.189.

50b 4-O-benzoil-3-t-butoxicarbonilamino-2,
3,6-tridesoxi-3-C-metil- α -D-ribopirano
sídio de metila



O composto 50b foi obtido a partir de 49b (1,55 g, 3,4 mmol) segundo a técnica descrita para a preparação de 50a.

. Rdt: 1,20 g (óleo - 94%).

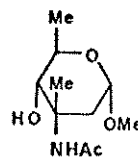
. $[\alpha]_D$: + 86,2° (0,29, CHCl₃)

. IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3400 e 1510 (NH), 1720 (C = O), 1260, 1240 e 960 cm⁻¹ (C(CH₃)₃). [E-16].

. RMN¹H (60 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.189 . [E-17].

. EM(IE): . 379 (M⁺, 3,5%), 348 (M⁺ -OCH₃, 5%)

51a 3-acetamido-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil-
 α -D-ribopiranosídio de metila



O composto 50a (0,25 g, 0,8 mmol) foi tratado por uma solução metanólica de metanolato de sódio 0,4% (25 ml) por 1 h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi neutralizada por agitação com resina Amberlite IRC-50 (H⁺) (1 g resina/20 mg Na), filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, fornecendo 51a (0,16 g, 96,5%), homogêneo por CCD.

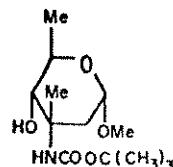
. p.f.: 135-136°C (hexano: éter etílico)
Lit.^{70b}: 138-139°C (hexano: AcOEt)

. $[\alpha]_D$: + 35,7° (c = 0,63, CHCl₃)
Lit.^{70b}: + 31° (c = 1,0, CHCl₃)

. IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3360 (NH), 3100-3500 (OH), 1650 e 1545 cm⁻¹ (NHCOCH₃)
[E-18].

. RMN¹H (250 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p. 189. [E-19].

51b 3-t-butoxicarbonilamino-2,3,6-trideso-
xi-3-C-metil- α -D-ribopiranosídeo de
metila



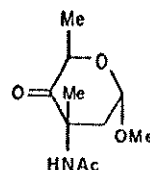
O composto 51b foi obtido a partir de 50b (0,81 g, 2,1 mmol) segundo a técnica descrita para a preparação de 51a. A reação foi completa após 24 h à temperatura ambiente e o resíduo, obtido após agitação da mistura reacional com resina Amberlite IRC-50 (H⁺) (1g resina/20 mg Na), filtração e evaporação do solvente, foi purificado por cromatografia em coluna (diclorometano até diclorometano: clorofórmio 5%), fornecendo 51b (0,58 g, 99%) como um óleo.

. $[\alpha]_D$: + 41,5° (c = 0,26, CHCl₃)

. RMN¹H (250 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.190. [E-20].

. EM(IE): m/z 275 (M⁺, 3%), 244 (M⁺ -OCH₃, 4%), 218 (M⁺ -C(CH₃)₃, 21%), 201 (M⁺ -HOC(CH₃)₃, 92%), 174 (M⁺ -COOC(CH₃)₃, 15,5%)

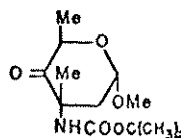
52a 3-acetamido-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil-
 α -D-eritropiranosid-4-ulose de metila



O composto 51a (91 mg, 0,4 mmol) em benzeno (15 ml) foi tratado, à refluxo, com 3,3 eq. de clorocromato de piridínio (0,28 g, 1,3 mmol). Após 1 h, a mistura reacional foi diluída com tolueno (10 ml), e o material insolúvel foi eliminado por filtração a quente sobre celite. O resíduo, obtido após evaporação do filtrado sob pressão reduzida, foi re-dissolvido numa mistura hexano: acetato de etila (9:1) e foi filtrado sobre celite. Por evaporação do solvente a cetona 52a foi obtida (68 mg) em 75% de rendimento.

- . p.f.: 150-152°C (diclorometano: éter: éter petróleo)
Lit.^{70b}: 151-152°C (éter petróleo: AcOEt)
- . $[\alpha]_D$: + 249,8° (c = 0,51, CHCl₃)
Lit.^{70b}: + 243° (c = 0,6, CHCl₃)
- . IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3250 (NH), 1730 (C=O), 1630 e 1540 cm⁻¹ (NHCOCH₃)
- . RMN¹H (80 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.190. [E-21].

52b 3-t-butoxicarbonilamino-2,3,6-trideso-
xi-3-C-metil- α -D-eritropiranosid-4-ulo
se de metila

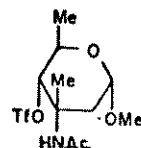


A cetona **52b** foi obtida a partir de **51b** (0,40 g, 1,5 mmol) segundo a técnica descrita para a preparação de **52a**. A reação foi completa após 2 h sob refluxo, e o resíduo resultante pelo tratamento indicado foi purificado por cromatografia em coluna (diclorometano).

- . Rdt: 0,33 g (83%)
- . p.f.: 118-120°C (hexano-éter)
- . $[\alpha]_D$: + 172,3° (c = 0,94, CHCl₃)
- . IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3380 (NH), 1735 (C = O), 1715 (COOt-Bu), 1520 cm⁻¹ (NHBOC). [E-22].
- . RMN¹H (60 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.190. [E-23].
- . EM(IE): m/z 273 (M⁺, < 1%), 216 (M⁺ -C(CH₃)₃, 3%) 200 (M⁺ -OC(CH₃)₃, 61%)
- . Anal. Elem. Calc. para C₁₃ H₂₅ NO₅

calc.	57,13%C	8,48%H
obs.	57,16	8,43

62a 3-acetamido-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil-
4-O-trifluormetanossulfonil- α -D-ribopi
ranosídeo de metila



À uma solução de 51a (65 mg, 0,30 mmol) em piridina (5 ml) resfriada à -10°C e sob atmosfera de nitrogênio, anidrido trifluormetanossulfônico (0,10 ml, 0,6 mmol) foi adicionado gota à gota. Após 1h de agitação à 0°C , a mistura foi vertida sobre água-gelo e extraída com acetato de etila. Após tratamento habitual, o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano: acetato de etila 15%), fornecendo 62a como um óleo em 82% de rendimento (85 mg).

. $[\alpha]_{\text{D}}$: + 65,2° (c = 0,81, CHCl_3)

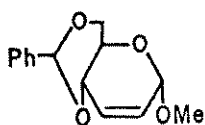
. RMN^1H (80 MHz - CDCl_3): ver tabela 13, p.190. [E-24].

**Reação de superóxido de potássio com
4,6-O-benzilideno-2-desoxi-3-O-p-toluenossulfonil- α -D-ribopiranosídeo
metila 65**

Este procedimento exemplifica a técnica utilizada na reação de todos os ésteres sulfônicos indicados na tabela 4, p. 37, com superóxido de potássio. Os resultados em cada caso estão incluídos na mesma tabela.

À uma suspensão de KO_2 (0,17 g, 2,4 mmol - pesado e mascerado rapidamente) e de 6-éter dibenzo-18-coroa (0,81 g, 2,3 mmol) em dimetilssulfóxido: dimetóxietano 1:1 (4 ml) anidros sob agitação vigorosa e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionada gota à gota uma sol. do éster sulfônico 65 (0,19 g, 0,45 mmol) na mesma mistura de solventes (2 ml), e a reação foi mantida por 4h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi então resfriada (água-gelo), e o excesso de superóxido foi destruído por adição cui

dadosa de água (~ 3 ml). NaBH_4 (91 mg, 2,4 mmol) foi juntado em pequenas porções, a agitação foi mantida por 20 min., e então o produto bruto foi extraído com éter (3 x 6 ml). Após tratamento habitual, o resíduo foi purificado por cromatografia em placa preparativa (diclorometano), isolando-se dois compostos

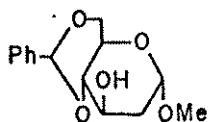
**66**

4,6-O-benzilideno-2,3-didesoxi-2-eno-α-D-eritropiranosídeo de metila

. Rdt : 62 mg (56%)

. p.f.: 118-119°C (diclorometano: hexano)
Lit.^{193a}: 119,5 - 120°C

. RMN¹H (80 MHz - CDCl_3): δ 3,56 (s, 3H, OCH_3), 3,70-4,33 (m, 4H, H-4, 5, 6, 6'), 4,86 (d, 1H, $J_{1,2} = 2$ Hz, H-1), 5,53 (s, 1H, H-7), 5,65 (dt, 1H, $J_{1,2} = J_{2,4} = 2$ Hz, $J_{2,3} = 10$ Hz, H-2), 6,08 (dl, 1H, $J_{3,4} < 1$ Hz, $J_{2,3} = 10$ Hz, H-3), 7,23 - 7,50 (m, 5H, arom.).

**67**

4,6-O-benzilideno-2-desoxi-α-D-arabinopiranosídeo de metila

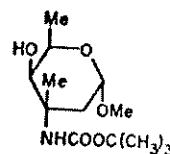
. Rdt : 9 mg (7%)

. p.f. : 148-150°C (diclorometano: éter etílico)
Lit.^{193b}: 152 - 153°C

. RMN¹H (400 MHz - CDCl_3): δ 1,55 (sl, 1H, OH), 1,72 (ddd, 1H, $J_{1,2a} = 4$, $J_{2a,3} = 11$, $J_{\text{gem}} = 14$ Hz, H-2a), 2,17 (dd, 1H, $J_{1,2e} < 1$, $J_{2e,3} = 5$, $J_{\text{gem}} = 14$, H-2e), 3,28 (s, 3H, OCH_3), 3,41 (t, 1H, $J_{4,5} = J_{3,4} = 9$ Hz, H-4), 3,68 (t, 1H, $J_{5,6} = J_{\text{gem}} = 10$ Hz, H-6a), 3,72 (m, 1H, H-5), 4,1 (m, 1H, H-3), 4,19 (dd, 1H,

$J_{5,6e} = 3$, $J_{gem} = 10\text{Hz}$, H-6e), 4,73 (d, 1H, $J_{1,2a} = 4\text{ Hz}$, H-1), 5,5 (s, 1H, H-7), 7,23 - 7,58 (m, 5H, arom.).

63b 3-t-butoxicarbonilamino-2,3,6-trideoxi-3-C-metil- α -D-xilopiranosídeo de metila



À uma solução da cetona 52b (0,30 g, 1,1 mmol) em metanol anidro (30 ml) à 0°C, foi adicionado boroidreto de sódio (52 mg, 1,4 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação por 30 min. à 0°C (controle por CCD - diclorometano: éter 5%). Após tratamento do meio reacional com resina Amberlite MB-3, filtração sobre celite e evaporação do solvente, o óleo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (diclorometano até diclorometano: éter etílico 5%), separando-se os dois álcoois epiméricos em C-4, 51b (Rf 0,79, 69 mg, 23%) e 63b (Rf 0,43, 0,22 g, 73%).

63b: . p.f. 87-90°C (hexano: éter etílico)

. $[\alpha]_D$: + 91° (c = 2,3, CHCl₃)

. IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3480 (OH), 3405 (NH), 1710 (COO t-Bu), 1515 cm⁻¹ (NH BOC) [E-25].

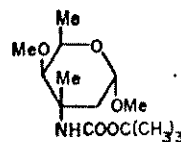
. RMN¹H (250 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.190.[E-26].

. EM(IE): m/z 275 (M⁺, 3%), 244 (M⁺ - OCH₃, 7%), 218 (M⁺ - C(CH₃)₃, 33%), 201 (M⁺ - HOC(CH₃)₃, 98%)

. Anal. Elem. calc. para C₁₃ H₂₅ NO₅:

	%C	%H	%N
calc.	56,71	9,15	5,09
obs.	56,48	9,13	5,08

68b 3-t-butoxicarbonilamino-2,3,6-tride
soxi-3-C-metil-4-O-metil- α -D-xilopi
ranosídeo de metila



Hidreto de sódio (54 mg, 2,3 mmol, 50% disperso em óleo mineral) foi lavado 3 vezes com hexano anidro sob atmosfera de nitrogênio, e em seguida foi mantido em N,N-dimetilformamida (2 ml). Uma solução do composto 63b (0,21g, 0,8 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 ml) foi adicionado à esta suspensão, e após 30 - 40 min. sob agitação à temperatura ambiente, iodeto de metila (0,06 ml, 1mmol - recentemente destilado) foi juntado gota à gota. Após 2h à temperatura ambiente, a mistura reacional foi vertida sobre água-gelo, extraída com tolueno e a fase orgânica foi tratada de maneira habitual, fornecendo um resíduo que foi purificado por cromatografia em placa preparativa (diclorometano: metanol 3%). O composto 68b foi obtido em 77% de rendimento (0,17 g).

. p.f.: 67-70°C (diclorometano: éter etílico)

. $[\alpha]_D^{20}$: +146,2° (c = 0,21, CHCl₃)

. IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3410 (NH), 1720 (COOt-Bu), 1515 cm⁻¹ (NHBOC). [E-27]

. RMN¹H (80 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.190. [E-28].

. EM(IE): m/z 289 (M⁺, 7%), 257 (M⁺ -HOCH₃, 20%), 218 (M⁺ -71, 100%).

. Anal. Elem. calc. para C₁₄H₂₇NO₅

	%C	%H
calc.	58,11	9,40
obs.	57,92	9,55

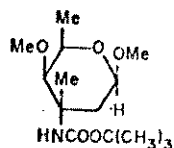
Tentativas hidrólise N-BOC (meio ácido ou básico)

a) a partir de 68b

a.1) com solução metanólica de ácido clorídrico 10%

A solução metanólica de ácido clorídrico 10% (p/v) foi preparada adicionando-se 19,5 ml de cloreto de acetila recentemente destilado à 100 ml de metanol anidro, segundo Fieser & Fieser^{177d}.

O composto 68b (13 mg, 0,04 mmol) foi dissolvido na solução metanólica de ácido clorídrico 10% (1 ml) e a mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 30 min. Controle por CCD indicou formação de produtos mais polares. A mistura reacional foi neutralizada por filtração sobre uma coluna de resina Amberlite IR-45 (OH), após diluição com metanol. O resíduo bruto obtido por evaporação do solvente mostrou por CCD um produto majoritário com polaridade semelhante ao material de partida. Este foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano: acetato de etila: metanol 6:2:2) fornecendo o derivado 70 em 54% de rendimento (7 mg), e apenas traços do material de partida 68b.



70

3-t-butoxycarbonilamino-2,3,6-tri-desoxi-3-C-metil-4-O-metil-β-D-xilopiranosídeo de metila

RMN¹H 70 (250 MHz -CDCl₃) : ver tabela 13, p.190. [E-29].

EM(IE): m/z 289 (M⁺, 55%), 257 (M⁺ - HOCH₃, 11%), 218 (M⁺ - 71, 100%).

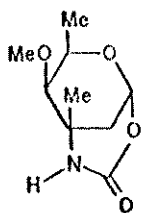
a.2) com solução metanólica de ácido trifluoroacético 10%

À uma solução de 68b (16 mg, 0,06 mmol) em metanol anidro (1,5 ml) à 0°C, ácido trifluoroacético (0,15 ml) foi adicionado gota a gota. Controle por CCD mostrou formação muito rápida de um produto mais polar (menos de 10 min.) que lentamente foi sendo consumido e transformado em produtos com polaridade seme-

lhante ao material de partida. Após 6h à temperatura ambiente, a mistura reacional foi tratada como indicado no item anterior. Evaporação do solvente (metanol) conduziu a um resíduo, que foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano: acetato de etila: metanol 6:2:2) fornecendo dois compostos majoritários: 68b (4 mg, 25%) e seu anômero β 70 (2 mg, 12,5%).

a.3) com ácido trifluoracético puro

Ácido trifluoracético puro (0,2 ml) foi gotejado sobre o composto 68b seco (16 mg, 0,06 mmol) apenas para dissolvê-lo e imediatamente a mistura reacional foi diluída com éter/metanol (2-3 min.) e neutralizada por filtração sobre uma coluna de resina Amberlite IR-45 (OH). Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia de placa preparativa (hexano: acetato de etila: metanol 6:2:2) obtendo-se 71 (7 mg, 65%) em forma cristalina.



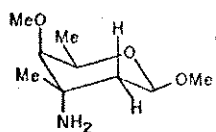
71

3-amino-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil-4-O-metil- α -D-xilopiranosose 1,3-carbamato

- p.f.: 130-133^o (hexano: acetato de etila)
- $[\alpha]_D$: +13,2^o (c = 0,3, CHCl₃)
- IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3250 (NH), 1700 cm⁻¹ (C = O). [E-30].
- RMN¹H (250 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.190. [E-31].
- RMN¹³C (100,56 MHz -CDCl₃): δ 16,3 (C-6), 24,2 (3-CH₃), 30,3 (C-2), 52,3 (C-3), 62,1 (OCH₃), 67,0 (C-5), 83,7 (C-4), 95,9 (-C-1), 154,5 (C = O). [E-32].
- EM(IQ): m/z 403 (2M + H⁺, 5,5%) 202 (MH⁺, 100%)

a.3.1) tentativa hidrólise da oxazolidona 71

À uma solução de 71 (5 mg, 0,02 mmol) em metanol anidro (0,8 ml) à 0°C, ácido trifluoroacético (0,1 ml) foi adicionado. A mistura reacional foi mantida sob aquecimento a 45-50°C por 8h, então foi diluída com metanol e neutralizada por filtração sob resina Amberlite IR-45(OH) e o solvente foi evaporado. O resíduo foi submetido a cromatografia em placa preparativa (hexano: acetato de etila: metanol 6:2:2), separando-se uma faixa com 72 como produto majoritário (4 mg). Numa nova tentativa de purificação por cromatografia líquida de alta eficiência, utilizou-se um aparelho Perkin-Elmer LC-75 (injetor Rhéodyne 7125, detector espectrofotométrico Perkin-Elmer LC-75, 220 nm) equipado com duas colunas de sílica (Whatman Portesil 10CCS/C8), com as seguintes condições: eluição com metanol: água 75:25, fluxo 2 ml/min., tempo de retenção: 8 min. Não foi possível o isolamento de nenhum composto com as características esperadas, provavelmente devido à ocorrência de decomposição.



72 3-amino-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil-4-O-metil- β -D-xilopiranosídeo de metila

• RMN¹H (250 MHz -CDCl₃): δ 4,60(dd, $J_{1,2e} = 2$, $J_{1,2a} = 10$ Hz, H-1), 3,49(s, 4-OMe), 3,46(s, 1-OMe), 1,68(dd, $J_{1,2a} = 10$, $J_{gem} = 12,5$ Hz, H-2a), 1,45(dd, $J_{1,2e} = 2$, $J_{gem} = 12,5$ Hz, H-2e), 1,31(d, $J_{5,6} = 6,5$ Hz, 5-CH₃), 1,26(s1, 3-CH₃ e NH₂).

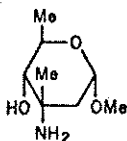
b) a partir de 51b

b.1) com solução metanólica de ácido trifluoroacético 10%

À uma solução de 51b (9 mg, 0,03 mmol) em metanol anidro (0,7 ml) à 0°C, ácido trifluoroacético (0,07 ml) foi adicionado. Comportamento idêntico ao descrito para 68b no item a.2) foi observado. Após 3h à temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada com resina Amberlite IR-45(OH) e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano: acetato de etila: metanol 6:2:2), recuperando-se 51b (7 mg) juntamente com cerca de 10% de seu anômero-β (determinado com base no espectro de RMN¹H da mistura).

b.2) com solução de hidróxido de potássio 10% em dioxano: água (8:2)

O composto 51b (15 mg, 0,05 mmol) foi dissolvido em uma solução de hidróxido de potássio 10% em dioxano: água (8:2, 2 ml) e foi mantido à 100°C por 3h. A mistura foi diluída com água e extraída com diclorometano (2 x 5 ml). Após tratamento habitual, evaporação do solvente à pressão reduzida conduziu à 74 (6 mg, 63%) em forma cristalina.



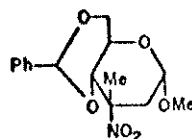
74 3-amino-2,3,6-tridesoxi-3-C-metil-α-D-ribopiranosídeo de metila

. p.f.: 228 - 230°C

. IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2800 ~ 3600 (larga, OH e NH₂), 1560 cm⁻¹ (δ NH₂)

. RMN¹H (250 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p.190. [E-33].

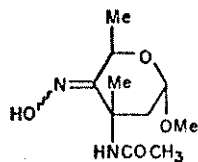
75 4,6-O-benzilideno-2,3-didesoxi-3-C-metil-3-nitro-α-D-ribopiranosídeo de metila



Uma solução da amina 46 (30 mg, 0,11 mmol) em cloroformio (3 ml) foi adicionada gota a gota, durante 15 min., a uma solução de ácido meta-cloroperbenzôico (0,15 g, 0,87 mmol) em cloroformio (5 ml) sob refluxo. O aquecimento foi mantido por 45 min., então a mistura reacional foi resfriada e lavada com solução de sulfito de sódio 10%, com solução saturada de bicarbonato de sódio e com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em placa preparativa (diclorometano: hexano 15%), separando-se 75 (16 mg) em 48% de rendimento.

- . p.f.: 147 - 149°C (diclorometano: éter petróleo)
- . $[\alpha]_D^{25}$: + 99,9° (c = 1,23, CHCl₃)
- . IV: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1545, 1350 (NO₂), 900 cm⁻¹ (C-N) [E-34].
- . RMN¹H (250 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p. 190. [E-35].
- . EM(IE): m/z 309 (M⁺, 42,5%), 308 (M⁺-1; 40%), 266 (M⁺-43; 13%)

86a 3-acetamido-2,3,4,6-tetradeso-3-C-metil-4-oximino- α -D-eritropiranosídeo de metila



Uma solução etanólica da hidroxilamina foi preparada por tratamento de hidrocloreto de hidroxilamina (71 mg, 1,02 mmol) com hidróxido de sódio (42 mg, 1,05 mmol) em etanol (5 ml), seguida de filtração do cloreto de sódio formado. A 4-ulose 52a (36 mg, 0,17 mmol) foi adicionada a esta solução recentemente preparada, e a mistura foi mantida sob refluxo por 2h. Após evaporação do solvente à pressão reduzida, o resíduo foi extraído com diclorometano: acetato de etila 2%. Tratamento habitual da fase orgânica resultou na mistura das oximas isoméricas 86a (32 mg) em 82% de rendimento.

- . RMN¹H (80 MHz -CDCl₃): ver tabela 13, p. 190. [E-36].

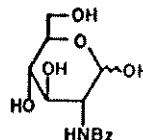
TABELA 13. Dados de RMN-¹H em CDCl₃, salvo exceções assinaladas

Compostos	Deslocamentos químicos: δ (ppm)										Constantes de acoplamento: J (Hz)							
	H-1	H-2a	H-2e	H-4	H-5	H-6 (a)	H-6' (e)	OCH ₃	NH	arom.	outros	J _{1,2e}	J _{1,2a}	J _{2a,2e}	J _{4,5}	J _{5,6} (a)	J _{5,6'} (e)	outros
<u>33^c</u>	4.87 (dd)	2.03 (dd)	2.57(dd)	—3.56 - 4.42 (m)—			—	3.42 (s)		7.34-7.60 (m)	1.66 ^l (s1); 5.60 ^h (s)	1	4	14				
<u>31^a</u>	4.80 (dd)	2.23 (dd)	2.58(dd)	—3.67 - 4.47 (m)—			—	3.40 (s)		7.30-7.58 (m)	1.57 ^l (s1); 5.72 ^h (s)	2	4	15				
<u>34^{a,c}</u>	4.86 (dd)	2.44 (dd)	3.14(dd)	—3.70 - 4.56 (m)—			—	3.39 (s)		7.26-7.88 (m)	2.38 ⁿ (s); 5.53 ^h (s)	1	4	14				
<u>34^{b,c}</u>	4.87 (dd)	2.38 (dd)	3.12(dd)	—3.71 - 4.44 (m)—			—	3.42 (s)		7.36-7.60 (m)	3.20 ^m (s); 5.64 ^h (s)	1	4	14				
<u>32^c</u>	4.89 (dl)	2.31 (dd)	3.25(dd)	—3.64 - 4.46 (m)—			—	3.42 (s)		7.38-7.64 (m)	3.21 ^m (s); 5.72 ^h (s)	1	4.5	15				
<u>44^c</u>	4.82 (dd)	2.38 (dd)	1.31-2.02 (m)	—3.74 - 4.38 (m)—			—	3.43 (s)	1.31-2.02 (m)	7.34-7.46 (m)	5.64 ^h (s); 1.31-2.02 ^q (m)	<1	4	15				
<u>45^{a,a}</u>	4.70 (dl)	—1.60-2.20(m)—		—3.20 - 4.40 (m)—			—	3.15 (s)	5.30 (m)	7.20-7.80 (m)	5.47 ^h (s); 2.40 ⁿ (s); 3.20-4.40 ^{l,q} (m)	<1	3					
<u>46^d</u>	4.72 (dl)	1.79 (dd)	1.98(dl)	3.43 (d)	3.97 (m)	3.77 (t)	4.32 (dd)	3.36 (s)		7.30-7.51 (m)	1.43 ^f (s); 2.098(s1); 5.64 ^h (s)	-1	5	15	10	10	5	J _{6,6'} =10
<u>47^{a,a}</u>	4.57 (dl)	1.52 (dd)	2.05(dl)	—3.37 - 4.40 (m)—			—	3.25 (s)	5.78 (s1)	7.13-7.48 (m)	1.47 ^f (s); 1.87 ⁱ (s); 5.48 ^h (s)	-1	4	12				
<u>47^{b,b}</u>	4.69 (dl)	1.43-1.73 (m)		3.45 (d)	—3.58-4.43(m)—			—	3.34 (s)	7.35-7.61 (m)	1.43 ^j (s); 1.45 ^f (s); 5.60 ^h (s)	-1	4		9			
<u>49^{a,a}</u>	4.82 (dl)	1.85 (dd)	2.45(dl)	4.97 (d)	4.15 (m)	3.35-3.42 (m)		3.45 (s)	6.73 (s1)	7.33-8.10 (m)	1.58 ^f (s); 2.00 ⁱ (s)	-1	4	14	10			
<u>49^{b,a}</u>	4.83 (dl)	1.77 (dd)	2.32(dl)	5.00 (d)	4.19 (m)	—3.44(m)—		3.47 (s)	6.02 (s1)	7.20-8.20 (m)	1.43 ^j (s); 1.53 ^f (s)	-1	4	14	10			
<u>50^{a,a}</u>	4.73 (dl)	1.73 (dd)	2.50(dl)	4.88 (d)	4.01 (m)	1.17(d)		3.41 (s)	6.72 (s1)	7.37-8.17 (m)	1.57 ^f (s); 2.02 ⁱ (s)	-1	4	14	10	—	6	—
<u>50^{b,a}</u>	4.68 (dl)	1.73 (dd)	2.33(dl)	4.87 (d)	4.07 (m)	1.17(d)		3.37 (s)	5.97 (s1)	7.2 -8.13 (m)	1.42 ^j (s); 1.48 ^f (s)	-1	4	14	10	—	6	—
<u>51^{a,d}</u>	4.70 (dd)	1.81 (dd)	1.90(dd)	3.16 (dd)	3.75 (m)	1.34(d)		3.40 (s)	7.15 (s1)		1.64 ^f (s); 2.04 ⁱ (s); 5.96 ^l (d)	1	4	14	10	—	6	— J _{4,OH} =6

Compostos	Deslocamentos químicos: δ (ppm)										Constantes de acoplamento: J (Hz)								
	H-1	H-2a	H-2e	H-4	H-5	H-6 (a)	H-6' (e)	OCH ₃	NH	arom.	outros	J _{1,2e}	J _{1,2a}	J _{2a,2e}	J _{4,5}	J _{5,6} (a)	J _{5,6'} (e)	outros	
<u>51b^d</u>	4.67 (dd)	1.78 (dd)	1.88(d1)	3.16 (dd)	3.78 (m)	1.32(d)		3.39 (s)	6.26 (sl)		1.44 ^j (s); 1.58 ^f (s); 5.42 ^l (d)	-1	4	15	10	—	6	—	J _{4,OH} =6
<u>52a^b</u>	4.88 (t)	2.34 (dd)	2.75(dd)		4.56 (q)	1.35(d)		3.41 (s)	6.24 (sl)		1.54 ^f (s); 1.95 ⁱ (s)	6.5	6.5	14		—	6.5	—	
<u>52b^a</u>	4.83 (t)	2.37-2.60(m)			4.50 (q)	1.32(d)		3.41 (s)	5.23 (sl)		1.43 ^j (s); 1.50 ^f (s)	6.5	6.5			—	6.5	—	
<u>62a^b</u>	4.78 (dd)	1.85 (dd)	2.13(dd)	4.60 (d)	3.95 (m)	1.20(d)		3.43 (s)	7.00 (sl)		1.43 ^f (s); 2.16 ⁱ (s)	-1	4	15	10	—	6.5	—	
<u>63b^d</u>	4.72 (d1)	1.87 (dd)	1.55(d1)	3.83 (d1)	4.20 (q1)	1.24(d)		3.38 (s)	5.98 (sl)		1.43 ^j (s); 1.49 ^f (s); 2.02 ^l (s1)	<1	4	15	2	—	6.5	—	
<u>68b^b</u>	4.66 (d1)	1.89 (dd)	1.35-1.54 (m)	3.41 (sl)	4.06 (q1)	1.24(d)		3.33 (s)	5.99 (sl)		1.43 ^j (s); 1.46 ^f (s); 3.51 ^o (s)	-1	4	15	-2	—	6.5	—	
<u>70^d</u>	4.48 (dd)	—1.43-1.8(m)—		3.48 (sl)	3.88 (q)	1.3 (d)		3.45 (s)	4.35 (sl)		1.43 ^j (s); 1.25 ^f (s); 3.52 ^o (s)	-2	10			—	6	—	
<u>71^d</u>	5.60 (t)	2.24 (dt)	1.52(dt)	2.76 (t)	4.14 (dq)	1.28(d)			6.67 (sl)		1.35 ^f (s); 3.52 ^o (s)	-1.5	-2	13	-2	—	6.5	—	J _{2a,NH} =1.5 J _{2e,4-1.5}
<u>74^d</u>	4.71 (d1)	1.78 (dd)	1.91(d1)	2.86 (d)	3.47 (m)	1.29(d)		3.33 (s)			1.10 ^f (s); 1.67-1.968,1 (m)	-1	3.5	13	10	—	6	—	
<u>75^d</u>	4.70 (d1)	2.03 (dd)	2.85(d1)	3.64 (d)	4.59 (td)	3.66 (t)	4.36 (dd)	3.29 (s)		7.34-7.54 (m)	1.70 ^f (s); 5.53 ^h (s)	<1	3.5	15	10	10	5		J _{6,6'} =10
<u>86a^b</u>	4.85 (t)				4.75 (m)	1.50(d)		3.34 (s)	6.28 (sl) e 7.25 (sl)		1.74 ^f (s); 1.94 ⁱ (s), 8.31P(1)	6.5	6.5			—	7	—	

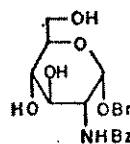
Legendas: a) espectros à 60 MHz; b) à 80 MHz; c) à 100 MHz; d) à 250 MHz; e) à 400 MHz; f) grupo metil em C-3; g) prótons do grupo NH₂; h) próton benzílico; i) prótons do grupo acetamido-COCH₃; j) prótons metílicos do grupo t-butil; l) prótons do grupo -OH; m) -SO₂CH₃; n) -SO₂PhCH₃; o) prótons do grupo 4-OMe; p) =N-OH; q) CH₂-NH.

CAPÍTULO II - item 2.2

156 2-benzamido-2-desoxi-D-glucopirranose

Hidrocloreto de D-glucosamina 154 (20,00 g, 9,3 mmol) foi tratado com uma solução metanólica de metanolato de sódio (2,15 g de Na - 93,5 mmol - em 150 ml de metanol), e o cloreto de sódio precipitado foi removido por filtração. Anidrido benzóico (29,5 g, 130,5 mmol) foi então vagarosamente adicionado à solução metanólica de D-glucosamina, a mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3 h e depois foi conservada em câmara fria por 5-6 dias. Por evaporação do solvente sob pressão reduzida obteve-se um resíduo que foi recristalizado em metanol, fornecendo 156 (25,15 g) em 96% de rendimento.

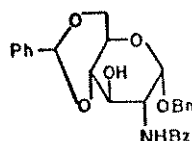
- . p.f. : 204-207°C (metanol)
Lit.^{131b} : 204-206°C (metanol)
- . $[\alpha]_D$: +28,0° (depois 24 h, c = 1,02, água)
Lit.^{131b} : +31° (depois 24 h, c=2, água)

157 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosídeo de benzila

Uma mistura de 156 (20,00 g, 71 mmol) em uma solução 2% de ácido clorídrico em álcool benzílico (420 ml) foi agitada por 1 h 30 à 70°C, em seguida foi resfriada, neutralizada com carbonato de chumbo (75 g) e filtrada. 2-Isopropoxipropano (cerca de 1000 ml) foi adicionado ao filtrado, o qual foi mantido à -10°C por uma noite. O produto em suspensão foi separado por filtração, lavado repetidas vezes com éter etílico e hexano gelados e recristalizado em etanol à -10°C (2x). O rendimento total, após secagem por 24 h à 50°C no vácuo, foi 59% (15,55 g).

- . p.f. : 214-216°C (etanol)
Lit.^{132b} : 212-213°C
- . $[\alpha]_D$: +134,9° (c = 0,71, piridina)
Lit.^{132b} : +153° (c = 1,02, piridina)
- . IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3150-3500(OH), 3300(NH), 1640 e 1540 ($\text{NHCO}\emptyset$), 865 e 855 ($\delta\text{C}_1\text{-H}$) e 740 cm^{-1} (δ anel). [E-37].
- . RMN¹H (250 MHz, piridina-d₅): ver tabela 14, p. 203.

**158 2-benzamido-4,6-O-benzilideno-2-deso-
xi- α -D-glucopiranosídeo de benzila**



Com agitação vigorosa, cloreto de zinco (15 g -fundido 2 vezes sobre a chama e resfriado em dissecador) foi rapidamente adicionado à benzaldeído anidro (25 ml), sob atmosfera de nitrogênio. Depois de 15-20 min, quando a mistura se transformou numa pasta branca, gelatinosa, o composto 157 (13,50 g, 36,2 mmol) foi juntado em uma só vez, e a agitação foi mantida por 3 dias, com o frasco reacional protegido da luz e sob atmosfera de nitrogênio. Após esse tempo, a pasta branca foi vertida sobre uma mistura água-gelo (200 ml) e hexano (200 ml), sob agitação vigorosa, e a massa cristalina assim obtida foi separada por filtração e lavada alternadamente (por 4x) com hexano (50 ml) e com água gelada (50 ml). O produto 158, seco ao ar e depois em bomba de vácuo, se mostrou homogêneo por CCD, e foi usado diretamente em reações posteriores. Obs.: este composto forma um hidrato muito estável, difícil de remover a água de cristalização^{132a}.

- . Rdt : 15,60 g (93,5%).
- . p.f. : 207-210°C (diclorometano:éter etílico:éter petróleo)
Lit. ^{132a}: 218-220°C (dioxano:éter).
- . $[\alpha]_D$: +111,1° (c = 0,92, piridina)
Lit. ^{132a}: +115° (c = 1, piridina).
- . IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3200-3600(OH), 3300(NH), 1640 e 1540 cm^{-1} ($\text{NHCO}\emptyset$).
[E-38].

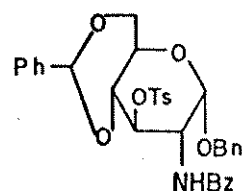
. RMN¹H (250 MHz, piridina-d₅) : ver tab. 14, pág. 203. [E-39].

. EM(IE) : m/z 370 (M⁺-C₇H₇, 74%), 264 (370-C₆H₅CHO, 97%).

. Anal. Elem. calc. para C₂₇H₂₇NO₆.H₂O

	%C	%H	%N	%O
calc.	67,63	6,10	2,92	23,36
obs.	67,62	6,14	3,11	23,13

159 2-benzamido-4,6-O-benzilideno-2-deso-
xi-3-O-p-toluenossulfonil- α -D-glucopi-
ranosídeo de benzila



Uma solução de 158 (14,00 g, 30,4 mmol) em piridina anidra (200 ml) foi tratada à 0°C com cloreto de p-toluenossulfonila (17,36 g, 91,1 mmol) e então foi mantida por 3 dias à temperatura ambiente. Após completada a reação (controle CCD), a mistura reacional foi vertida sobre gelo-água e o precipitado cristalino que se formou foi separado por filtração. A água-mãe foi extraída com diclorometano, fornecendo, após tratamento normal, um resíduo constituído principal^{mente} por 159. O material combinado foi submetido à recristalização em etanol, e o produto 159 puro foi separado em 78% de rendimento (14,51 g).

. p.f. : 215° (diclorometano:éter:hexano)

. [α]_D : +37,8° (c = 0,66, CHCl₃)

. IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3300(NH), 1645 e 1535(NHCOØ), 1370 e 1185(-OSO₂), 845 cm⁻¹ (arom. disubst. -p) [E-40].

. RMN¹H (100 MHz-CDCl₃) : ver tabela 14, p. 203. [E-41].

. EM(IE) : m/z 524 (M⁺-C₇H₇, 21%), 418 (524-C₆H₅CHO, 73%).

. Anal. Elem. calc. para C₃₄H₃₃NO₈S

	%C	%H	%N	%O	%S
calc.	66,33	5,40	2,27	20,79	5,21
obs.	66,15	5,36	2,55	20,99	5,03

Nas operações que se seguem foi necessária uma cuidadosa exclusão de umidade, e as reações foram conduzidas sob atmosfera de nitrogênio anidro. O fluoreto de tetra-n-butilamônio tri-hidratado foi seco por aquecimento por 48 h em uma pistola de secagem (refluxo de etanol- P_2O_5 -vácuo 1 mm Hg)¹¹⁷, então foi dissolvido em hexametilfosforotriamida¹⁹² e utilizado nas reações.

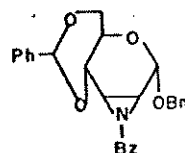
(a) Uma solução de 159 (0,61 g, 1 mmol) e fluoreto de tetra-n-butilamônio anidro (1,96 g, 7,5 mmol) em hexametilfosforotriamida¹⁹² (2,5 ml) foi aquecida a 85°C durante 6 h. Controle da reação por CCD (cicloexano:acetato de etila 40%) mostrou consumo de 159 (R_f 0,33) com gradual formação de pelo menos dois produtos menos polares (R_f 0,53 e 0,60), juntamente com outros de menor R_f (0,16-0,05). O componente de maior R_f (0,60), que foi formado primeiro, foi sendo vagarosamente consumido e transformado no segundo produto menos polar indicado acima (R_f 0,53). Após o tempo indicado, a mistura reacional foi vertida sobre água-gelo, o sólido formado foi separado por filtração e a água-mãe foi ainda extraída 2 vezes com acetato de etila. O sólido foi re-dissolvido em acetato de etila, e as fases orgânicas combinadas forneceram, após tratamento habitual, um óleo que foi purificado por cromatografia em placa preparativa (diclorometano:metanol 1%, 2x). Foram isolados e identificados três compostos: o derivado 2-flúor- α -D-altropiranosídico 163 (0,17 g, 37% rendimento), o derivado 3-flúor- α -D-glucopiranosídico 164 (23 mg, 5% de rendimento) e a epimina livre 165 (13 mg, 4% rendimento).

(b) Uma solução de 159 (4,11 g, 6,7 mmol) e fluoreto de tetra-n-butilamônio anidro (12,20 g, 46,7 mmol) em hexametilfosforotriamida¹⁹² (15 ml) foi aquecida a 85°C durante 6 h. A mistura reacional foi então tratada como descrito no item (a), e o material bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (diclorometano:éter etílico 0,5% até 5%), fornecendo o derivado N-benzoilepimina 162 (2,12 g, 72%), o derivado 2-flúor- α -D-altropiranosídico 163 (0,48 g, 15,5%) e o derivado 3-flúor- α -D-glucopiranosídico 164 (60 mg, 2%).

Uma solução de 162 (1,70 g, 3,8 mmol) e fluoreto de tetra-n-butilamônio anidro (2,98 g, 11,4 mmol) em hexametilfosforotriamida¹⁹² (8 ml) foi aquecida a 90°C durante 5 h. A mistura reacional foi tratada como descrito no item (a), e o produto bruto foi

purificado por cromatografia em coluna (diclorometano:éter etílico 0,5% até 5%), fornecendo 163 (1,20 g) e 164 (25 mg) em 68% e 2% de rendimento, respectivamente. Os produtos mais polares desta reação não foram isolados.

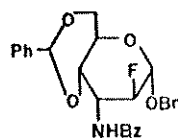
162 4,6-O-benzilideno-2,3-N-benzoilepimina-2,3-didesoxi- α -D-alopiranosídeo de benzila



- . p.f. : 191-194°C (diclorometano:éter etílico)
- . $[\alpha]_D$: +86,4° (c = 0,92, CHCl₃)
- . IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1675 (CO), 1290 (C-N), 750 e 700 cm⁻¹ (arom. monosubst.). [E-42].
- . RMN¹H (400 MHz-CDCl₃): ver tabela 14, p. 203. [E-43].
- . EM(IE): m/z 443 (M⁺, 19%), 366 (M⁺-C₆H₅, 14%), 337 (M⁺-HCO, 18%).
- . Anal. Elem. calc. para C₂₇H₂₅NO₅

	%C	%H	%N	%O
calc.	73,12	5,68	3,16	18,04
obs.	72,86	5,75	3,44	17,91

163 3-benzamido-4,6-O-benzilideno-2,3-didesoxi-2-flúor- α -D-altropiranosídeo de benzila

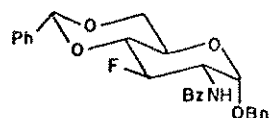


- . p.f. : 144-146°C (hexano:éter etílico)
- . $[\alpha]_D$: +79° (c = 0,97, CHCl₃)
- . IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3420(NH), 1675 e 1525 cm⁻¹ (NHCO). [E-44].
- . RMN¹H (400 MHz-CDCl₃): ver tabela 14, p. 203. [E-45].
- . EM(IQ): m/z 464 (MH⁺, 100%), 374 (MH⁺-C₇H₇, 62,5%), 356 (MH⁺-C₇H₇OH, 16%).

Anal. Elem. calc. para $C_{27}H_{26}NO_5F$

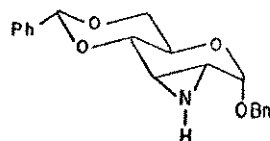
	%C	%H	%N	%F
calc.	69,97	5,65	3,02	4,10
obs.	69,75	5,59	3,18	3,99

164 2-benzamido-4,6-O-benzilideno-2,3-di-desoxi-3-flúor- α -D-glucopiranosídeo de benzila



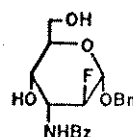
- p.f. : 223-226°C (hexano:éter etílico)
- $[\alpha]_D$: +94° (c = 0,96, $CHCl_3$)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3300(NH), 1640 e 1535 cm^{-1} (NHCOØ). [E-46].
- RMN¹H (400 MHz- $CDCl_3$): ver tabela 14, p. 203. [E-47].
- RMN¹³C (50,33 MHz-piridina- d_5): ver tabela 15, p. 205. [E-48].
- RMN¹⁹F (94,1 MHz- $CDCl_3$): -199,0 ppm (m, $J_{3,F} = 53$, $J_{2,F} = 12$, $J_{4,F} = 12$, $J_{1,F} = 3$, $J_{6,F} = 2$ Hz). [E-49].

165 4,6-O-benzilideno-2,3-didesoxi-2,3-epi-mino- α -D-alopiranosídeo de benzila



- p.f. : 187-189°C (metanol)
Lit.¹³⁹ : 188-189°C (metanol)
- $[\alpha]_D$: +145,8° (c = 0,43, $CHCl_3$)
Lit.¹³⁹ : +151° (c = 0,5, $CHCl_3$).
- RMN¹H (80 MHz- $CDCl_3$): ver tabela 14, p. 203.

167 3-benzamido-2,3-dideoxi-2-flúor- α -D-altropiranosídeo de benzila



O composto 163 (1,18 g, 2,5 mmol) foi tratado por uma solução etanólica de ácido clorídrico 0,1 M (100 ml) à 0°C, e esta foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 4 h. A mistura reacional foi então neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio a frio até pH6, filtrada e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e, após tratamento habitual, forneceu 167 (0,95 g) em rendimento quantitativo.

. p.f. : 164-168°C (metanol:éter etílico)

. $[\alpha]_D$: +83,2° (c = 0,66, MeOH)

. IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3320-3460 (OH), 3420 (NH), 1645 e 1535 cm^{-1} (NHCOØ).
[E-50].

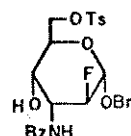
. RMN¹H (250 MHz, piridina-d₅): ver tabela 14, p. 203. [E-51].

. RMN¹³C (25,2 MHz-CHCl₃): ver tabela 15, p. 205. [E-52].

. RMN¹⁹F (94,1 MHz-CDCl₃): -191,5 ppm (m, $J_{2,F}=44,5$, $J_{1,F}=9,5$, $J_{3,F}=8,5$, $J_{4,F}=2$ Hz). [E-53].

. EM(IQ) : m/z 376 (MH⁺, 100%), 356 (MH⁺-HF, 4%), 286 (MH⁺-C₇H₇, 26%).

168 3-benzamido-2,3-didesoxi-2-flúor-6-O-p-toluenossulfonil- α -D-altropiranosí-dio de benzila

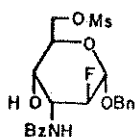


A uma solução de 167 (70 mg, 0,19 mmol) em diclorometano anidro (3 ml) foram adicionados *N,N*-dimetilaminopiridina (27 mg, 0,22 mmol) e após, à 0°C, cloreto de p-toluenossulfonila (40 mg, 0,21 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 24 h à temperatura ambiente, depois foi vertida sobre água-gelo e extraída com diclorometano. Tratamento habitual da fase orgânica forneceu um resíduo que foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano:acetato de etila 1:2). O monotosilato 168 foi isolado (42 mg) em 43% de rendimento.

- p.f. : 158° (hexano:acetato de etila)
- $[\alpha]_D$: $+19,2^{\circ}$ ($c = 0,97$, CHCl_3)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3300-3600(OH), 3430(NH), 1665 e 1530($\text{NHCO}\emptyset$), 1365 e 1185(OSO_2), 810 cm^{-1} (arom. di-subst-p).
- RMN^1H (400 MHz- CDCl_3): ver tabela 14, p. 203.
- Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_7\text{FS}$

	%C	%H	%N
calc.	61,24	5,33	2,64
obs.	60,35	5,67	2,59

169 3-benzamido-2,3-didesoxi-2-flúor-6-O-metanossulfonil- α -D-altropiranosídeo de benzila

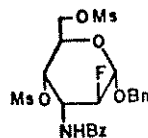


À uma solução de 167 (0,95 g, 2,5 mmol) em piridina anidra (35 ml) à 0°C , cloreto de metanossulfonila (0,2 ml, 2,8 mmol) foi adicionado gota à gota. A mistura foi mantida sob agitação por 1 h 30', depois foi vertida sobre gelo-água e foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica sofreu tratamento habitual, fornecendo um resíduo oleoso que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etila 1:1). Primeiramente foi isolado o di-mesilato 170 (0,14g, 11%), e a seguir o mono-mesilato 169 (0,93 g) como um óleo em 81% de rendimento.

- $[\alpha]_D$: $+22,2^{\circ}$ ($c = 2,81$, CHCl_3)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ 3300-3600(OH), 3430(NH), 1665 e 1535($\text{NHCO}\emptyset$), 1330-1360 e 1180 cm^{-1} ($-\text{OSO}_2-$). [E-54].
- RMN^1H (250 MHz- CDCl_3): ver tabela 14, p. 203. [E-55].
- RMN^{13}C (25,2 MHz- CHCl_3): ver tabela 15, p. 205. [E-56].
- RMN^{19}F (94,1 MHz- CDCl_3): -191,01 ppm (m, $J_{2,\text{F}}=44$, $J_{1,\text{F}}=7,5$, $J_{3,\text{F}}=8,5\text{ Hz}$). [E-57].

. EM(IQ) : m/z 454(MH⁺, 100%), 434(MH⁺-HF, 4%), 364(MH⁺-C₇H₇, 11%).

170 3-benzamido-2,3-didesoxi-2-flúor-4,6-di-O-metanossulfonil- α -D-altropiranosídeo de benzila



. p.f. : 171^o (clorofórmio:éter petróleo)

. [α]_D : +36,3^o (c = 0,91, CHCl₃).

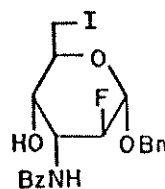
. IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3430(NH), 1665 e 1525(NHCOØ), 1345 e 1180 cm⁻¹ (-OSO₂-).

. RMN¹H (250 MHz-CDCl₃): ver tabela 14, p. 204. [E-58].

. RMN¹³C (25,2 MHz-CHCl₃): ver tabela 15, p. 205. [E-59].

. RMN¹⁹F (94,1 MHz-CDCl₃): -190,59 ppm (m, J_{2,F}=45, J_{3,F}=8, J_{1,F}=7,5 Hz). [E-60].

171 3-benzamido-2,3,6-tridesoxi-2-flúor-6-iodo- α -D-altropiranosídeo de benzila



(a) À uma solução de 169 (0,29g, 0,64 mmol) em 2-butanona (30 ml) foi adicionado iodeto de sódio (0,62 g, 4,13 mmol). A mistura foi mantida sob refluxo por 15 h, então o solvente foi evaporado e o resíduo foi extraído com diclorometano depois com acetato de etila. As soluções foram filtradas sobre celite, combinadas e concentradas sob pressão reduzida. O composto 171 foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etila 1:2), sendo isolado em 97% de rendimento (0,30 g).

. p.f. : 148-150^o (diclorometano:hexano:éter etílico)

. [α]_D : -43,2^o (c = 1,05, CHCl₃)

. IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3250-3560(OH), 3420(NH), 1665 e 1540 cm⁻¹ (NHCOØ). [E-61].

. RMN^1H (400 MHz- CDCl_3): ver tabela 14, p. 204 . [E-62].

. EM(IQ) : m/z 486(MH^+ , 100%), 360($\text{MH}^+ - \text{I}$, 100%).

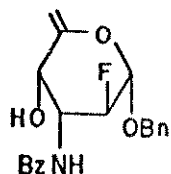
. Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{FI}$

	%C	%H	%N	%F	%I
calc.	49,50	4,36	2,88	3,91	26,15
obs.	49,60	4,37	2,85	3,81	26,54

(b) À uma solução de 168 (31 mg, 0,06 mmol) em acetona (3 ml) foi adicionado iodeto de sódio (45 mg, 0,30 mmol). A mistura foi mantida sob refluxo por 50 h, então foi tratada como em (a). O resíduo foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano:acetato de etila 1:2, 2x), isolando-se 171 (22 mg) em 78% de rendimento.

(c) À uma solução de 169 (29 mg, 0,06 mmol) em acetona (3 ml) foi adicionado iodeto de sódio (48 mg, 0,32 mmol). A mistura foi mantida sob refluxo por 72 h, então foi tratada como em (a). O resíduo foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano:acetato de etila 1:2, 2x), isolando-se 171 (25 mg) em 80% de rendimento.

172 3-benzamido-2,3,6-tridesoxi-2-flúor- α -D-arabino-hex-5-enopiranosídeo de benzila



À uma solução de 171 (0,86 g, 1,8 mmol) em piridina anidra (70 ml) foi adicionado fluoreto de prata (1,35 g, 10,6 mmol). A suspensão foi mantida por 10 h sob agitação à temperatura ambiente, protegida da luz, e após foi gotejada vagarosamente sobre éter etílico (250 ml) com forte agitação. A mistura resultante foi filtrada sobre celite e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etila 7:3), fornecendo 172 (0,56 g) em 89% de rendimento.

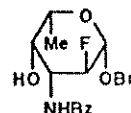
. p.f. : 180-183 $^{\circ}$ (diclorometano:éter etílico)

. $[\alpha]_D$: +12,5 $^{\circ}$ (c = 1,08, CHCl_3)

- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3250-3450(OH), 3420(NH), 1675(C=C), 1665 e 1530 (NHCOØ) e 885 cm^{-1} (C=CH₂).
- RMN¹H (250 MHz-benzeno-d₆): ver tabela 14, p. 204. [E-63].
- RMN¹³C (50,33 MHz-CDCl₃): ver tabela 15, p. 205. [E-64].
- RMN¹⁹F (94,1 MHz-CDCl₃): -191,84 ppm (m, J_{2,F}=44,5, J_{1,F}=J_{3,F}=8, J_{4,F}=3 Hz). [E-65].
- EM(IQ): m/z 358(MH⁺, 100%), 338(MH⁺-HF, 10%), 268(MH⁺-C₇H₇, 21%).
- Anal. Elem. calc. para C₂₀H₂₀NO₄F

	%C	%H	%N	%F
calc.	67,22	5,64	3,92	5,32
obs.	66,98	5,69	4,17	5,73

173 3-benzamido-2,3,6-tridesoxi-2-flúor-β-L-galactopiranosídio de benzila



(a) Uma solução de 172 (0,20 g, 0,56 mmol) em metanol (100 ml) contendo trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol) foi hidrogenada (pressão ordinária) durante 25 min. em presença de paládio sobre carbono 10% (54 mg). A suspensão foi então filtrada sobre celite e o solvente evaporado, resultando em um resíduo cristalino que foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano:acetato de etila 1:1). O composto 173 majoritário foi isolado em 76% de rendimento (0,15 g).

- p.f. : 126-128^o (diclorometano:éter etílico:éter petróleo)
- [α]_D : -11,5^o (c = 0,51, CHCl₃)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3450(OH), 3290(NH), 1625 e 1550 cm^{-1} (NHCOØ). [E-66].
- RMN¹H (400 MHz, benzeno-d₆): ver tabela 14, p. 204. [E-67].
- RMN¹³C (100,56 MHz, CDCl₃): ver tabela 15, p. 205. [E-68].
- RMN¹⁹F (94,1 MHz, CDCl₃): -206,6 ppm (m, J_{2,F}=51,2, J_{1,F}=3,

$J_{3,F}=11,9$, $J_{4,F}=2$ Hz). [E-69].

. EM(IQ): m/z 360 (MH^+ , 100%), 340 (MH^+-HF , 4%), 270 ($MH^+-C_7H_7$, 7%), 252 ($MH^+-\phi CH_2OH$, 15%).

. Anal. Elem. calc. para $C_{20}H_{22}NO_4F$

	%C	%H	%N	%F
calc.	66,84	6,17	3,90	5,29
obs.	66,77	6,25	4,17	5,35

(b) Uma solução de 172 (50 mg, 0,14 mmol) em tetrahydrofurano (20 ml) foi hidrogenada (pressão ordinária) durante 2 h em presença de ródio sobre alumina (10 mg). A suspensão foi então filtrada sobre celite e o solvente evaporado, resultando em um resíduo que foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano:acetato de etila 1:1). O composto 173 majoritário foi isolado em 80% de rendimento (40 mg).

(c) Uma suspensão de 172 (31 mg, 0,08 mmol) em acetato de etila (5 ml) e óxido de platina (PtO_2 , 7 mg) foi mantida sob pressão normal de hidrogênio durante 4 h, com agitação. Após filtração sobre celite, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano:acetato de etila 2:1 (1x) e 1:1 (1x)). O composto 173 foi isolado em 14% de rendimento (4 mg), ao lado de produtos minoritários não identificados.

TABELA 14. Dados de RMN¹-H em solução CDCl₃, salvo exceções assinaladas

Composto	Deslocamentos químicos: δ (ppm)										Constantes de acoplamento: J (Hz)									
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6e	CH ₂ ϕ	-NH	arom.	outros	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6} ; J _{5,6'}	J _{1,F}	J _{2,F}	J _{3,F}	outros
<u>57^{c,e}</u>	5.60 (d)	5.04(ddd)	4.96-5.04 (m)	4.14-4.60 (m)	3.84 (m)	4.58 e 4.96 (2d)	9.27 (d)	7.16-7.4 (m) 8.17(m)				3.5	12							J _{gem} (CH ₂ ϕ)=11.5 J ₂ , NH=8
<u>58^{c,e}</u>	5.64 (d)	5.20(ddd)	4.74 (tl)	4.05 (t)	4.34 (td)	3.96 (t)	4.49 (dd)	4.62 e 4.90 (2d)	9.71 (d)	7.24-7.62 (m) 8.24(m)	5.85 ^f (s); 5.14 ⁱ (sl)	3.5	10	9	9.5	9.5 (5.6a) 5(5,6e)				J _{gem} (CH ₂ ϕ)=11.5 J _{6,6'} =9,5 J ₂ , NH=7.5 J _{gem} (CH ₂ ϕ)=12; J _{6,6'} =10; J ₂ , NH=8 J _{6,6'} =10; J _{gem} (CH ₂ ϕ)=12
<u>59^b</u>	5.24 (d)	4.50-4.64 (m)	5.10 (tl)	3.64-4.10(m)	4.26 (dd)	4.55 e 4.76 (2d)	6.85 (d)	6.93-7.94 (m)	5.43 ^f (s)			4	10	10		4(5,6e)				
<u>62^d</u>	5.22 (d)	3.39(dd)	3.16(dd)	3.98 (dd)	4.35 (m)	3.72 (t)	4.18 (dd)	4.74 e 4.86 (2d)	7.27-8.38 (m)			4	6.5	2.5	9	10(5,6a) 5(5,6e)				
<u>63^d</u>	5.12 (d)	4.77(dd)	5.14(m)	4.17 (ddd)	4.11 (td)	3.92 (t)	4.37 (dd)	4.56 e 4.83 (2d)	7.00 (d)	7.20-7.50 (m)	5.67 ^f (s)	-1	2	4.5	10	10(5,6a) 4.5(5,6e)	8.5	44		J ₄ , F=2.5; J _{6,6'} = 10; J ₃ , NH=7 J _{gem} (CH ₂ ϕ)=11
<u>64^d</u>	5.11 (t)	4.75(m)	4.83(ddd)	3.92-4.05 (m)	3.88 (t)	4.34 (ddd)	4.55 e 4.78 (2d)	6.45 (d)	7.32-7.78 (m)			-3	10	9	10 ^h	10(5,6a) 4.5(5,6e)	-3	-12	-53	J _{gem} (CH ₂ ϕ)=11.5; J _{6,6'} =10; J _{6e} , F= 2; J ₂ , NH=8; J ₄ , F
<u>65^a</u>	5.08 (d)	2.70-2.93 (m)		— 3.60 - 4.15 (m)		—	4.60 e 4.80 (2d)	3.60 7.25-7.58 -4.15 (m)	5.56 ^f (s)			-2								20 03
<u>67^{c,e}</u>	5.42 (dd)	5.14(ddd)	5.51(m)	4.81 (m)	4.44-4.60 (m)	4.37 (dd)	4.61 e 5.01 (2d)	8.10 (d)	7.20-7.85 (m)			1.5	4	4 ^h	-8 ^h	5.5(5,6e)	9.5	44.5	8.5 ^h	J _{6,6'} =11; J _{gem} (CH ₂ ϕ)=11; J ₃ , NH=8, 5 J ₄ , F=2 ^h
<u>68^d</u>	5.12 (dd)	4.67(ddd)	4.92(m)	4.00-4.10 (m)	4.33 (dd)	4.51 (dd)	4.56 e 4.87 (2d)	7.83 (d)	7.23-7.49 (m)			1	3.5			1.5 e 6.5	7.5	45		J ₃ , NH=8; J _{gem} (CH ₂ ϕ)=10.5; J _{6,6'} =11
<u>69^c</u>	5.19 (dd)	4.68(ddd)	4.97(m)	4.00-4.20 (m)	4.49 (dd)	4.64 (dd)	4.62 e 4.92 (2d)	7.15-7.60(m)	3.16 ^j (s); 3.72 ⁱ (s)			1	3	4.0 ^h		1.5 e 5.5	7.5	44	8.5 ^h	J _{6,6'} =11; J _{gem} (CH ₂ ϕ)=12

Composto	Deslocamentos químicos: δ (ppm)										Constantes de acoplamento: J (Hz)											
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6e	CH ₂ ϕ	-NH	arom.	outros	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{5,6'}	J _{1,F}	J _{2,F}	J _{3,F}	outros	
<u>170^c</u>	5.22 (dd)	4.69(ddd)	5.18(m)	5.06 (dd)	4.24 (ddd)	4.44 (dd)	4.60 (dd)	4.62 e 4.91 (2d)	7.20-7.47(m)		3.12j(s); 3.18j(s)	1	3	4	10.5	2 e 5.5		7.5	45	8.0 ^h	J _{gem} (CH ₂ ϕ)=10.5; J _{6,6'} =11	
<u>171^d</u>	5.20 (dd)	4.70(ddd)	4.92(m)	3.99 (dt)	3.87 (td)	3.32 (dd)	3.76 (dd)	4.62 e 5.10 (2d)	7.20-7.48(m)		3.60i(sl)	1	3.5	2.5	10	2 e 9		8	43		J _{gem} (CH ₂ ϕ)=10; J _{4,F} =2; J _{6,6'} =1.1	
<u>172^{c,1}</u>	4.74 (dd)	4.25(ddd)	5.06(m)	4.81 (m)		4.90 e 5.18 (2d)		3.87 e 4.61 (2d)	6.80-7.50(m)		3.68i(sl)	1	2.5	2 ^h				8	44.5	-8 ^h	J _{6,6'} =1; J _{gem} (Cl) 10.5; J _{3,NH} =8 ^h ; J _{4,F} =3 ^h	
<u>173^{d,1}</u>	—	4.30 - 4.60(m)	—	3.24 (m)	2.98 (q)	0.94(d)		4.51 e 4.83 (2d)	6.45	6.82-7.52 (m)		7.3 ^h	10.1 ^h	3 ^h	-1	6.5		3 ^h	51.2 ^h	11.9 ^h	J _{3,NH} =8; J _{gem} (CH ₂ ϕ)=12; J _{4,F}	

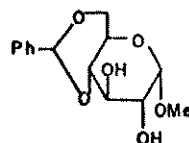
Legendas: a) espectros à 80 MHz; b) à 100 MHz; c) à 250 MHz; d) à 400 MHz; e) solvente: piridina-d₅; f) próton benzílico do anel 1,3-dioxano; g) prótons metílicos do grupo O-tosil; h) valores obtidos dos espectros de RMN¹⁹F e por simulação no computador; i) próton do grupo hidroxila -OH; j) prótons metílicos do grupo O-metil; l) solvente: benzeno-d₆.

TABELA 15. Dados de RMN¹³C em soluções CHCl₃, salvo exceções assinaladas

Composto	Deslocamentos químicos: δ (ppm)										Constantes de acoplamento: J (Hz)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C=O	CH ₂ Ø	arom.	outros	J _{1,F}	J _{2,F}	J _{3,F}	J _{4,F}	outros
<u>164^{b,d}</u>	99.0(d)	54.5(d)	89.5(d)	81.0(d)	63.4(d)	69.3	102.1	168.7	70.7			9.1	17.1	191.0	16.5	J _{5,F} =7.5
<u>167^a</u>	96.0(d)	86.4(d)	49.3(d)	63.1	69.1	61.5			69.7	135.8;132.6;131.2; 128.7;128.2(2); 128.0(2);127.5; 126.5;126.2(2)		30.8	178.4	26.7		
<u>169^a</u>	95.8(d)	86.0(d)	48.9(d)	62.2	66.8	69.0		167.6	69.8	135.5;132.3;131.1; 128.0(2);127.8(2); 127.3;126.5; 126.1(2)	36.3 ^e	30.6	178.2	27.0		
<u>170^a</u>	96.0(d)	86.2(d)	47.1(d)	69.7	64.8	67.6		166.3	70.8	135.1;132.3;131.6; 129.3;128.7(2); 128.3(2);126.4(2)	37.4 ^e ;38.7 ^e	31.0	180.9	27.5		
<u>172^{b,f}</u>	98.0(d)	87.0(d)	50.7(d)	65.5	154.0	98.5		168.1	70.2	135.8;133.0;131.5; 128.6(3);128.3(2); 126.8(2)		31.9	179.5	26.8		
<u>173^c</u>	100.3(d)	89.6(d)	54.0(d)	72.0(d)	71.8	16.1		167.9	71.0	137.0;134.0;131.8; 128.6(3);128.5(2); 128.0(2);127.3(2)		22.8	187.4	17.8	8.1	

Legendas: a) espectro à 25.2 MHz; b) à 50.33 MHz; c) à 100.56 MHz; d) solvente: piridina-d₅; e) -SO₂CH₃; f) solvente: CDCl₃

CAPÍTULO II - item 2.3

175 **4,6-O-benzilideno- α -D-glucopiranosídeo
de metila^{134b}**

O composto 175 foi preparado a partir de α -D-glucopiranosídeo de metila 141 pelo mesmo método descrito para a preparação de 158. Cloreto de zinco (20 g - fundido sobre a chama e resfriado em dissecador) foi juntado de uma só vez sobre benzaldeído anidro (70 ml), com agitação vigorosa e sob atmosfera de argônio. Após 5-10 min à temperatura ambiente, o metilglucosídeo 141 (20 g, 0,1 mol) foi adicionado e a agitação foi mantida por 4 h. A mistura foi então vertida sobre gelo:água/éter de petróleo (200 ml/200 ml) em um funil de separação e foi vigorosamente agitada. O precipitado formado foi separado por filtração, e foi lavado alternadamente (4x, 50 ml cada) com água gelada e com éter de petróleo. Após secagem ao ar e no vácuo, o composto 175 foi obtido em 91% de rendimento (26,3 g), e foi utilizado diretamente nas etapas posteriores.

. p.f. : 163-165°C (água:isopropanol 3:1)
Lit.^{134b}: 166-167°C.

. $[\alpha]_D$: +109,9° (c = 1,03, CHCl₃)
Lit.^{134b}: +108° (c = 2, CHCl₃)

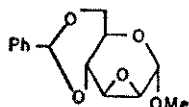
N-p-toluenossulfonil imidazol^{157a}

Imidazol (3,78 g, 55,5 mmol) foi dissolvido em clorofórmio (33 ml) e cloreto de p-toluenossulfonila (4,29 g, 22,6 mmol) foi adicionado em porções, com agitação constante. A mistura foi mantida por 1 h à temperatura ambiente, o hidrocloreto de imidazol formado foi removido por filtração, e o filtrado foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (10 ml), com água (2x10 ml) e seco sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e evaporação do solvente, o resíduo foi recristalizado em benzeno:éter de petróleo,

fornecendo N-tosil imidazol em 77% de rendimento (3,85 g).

- . p.f. : 77,0-77,5°C
- . Lit.^{157a}: 74,5-76,0°C.

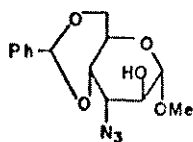
**177 2,3-anidro-4,6-O-benzilideno- α -D-mano-
piranosídeo de metila^{157a}**



Hidreto de sódio (1,2 g, 50 mmol-80% em dispersão de parafina) foi colocado em um frasco seco equipado com agitador magnético e com tubo secante, e foi lavado com hexano (3x10 ml). N,N-dimetilformamida (200 ml) foi adicionada, seguida por 4,6-O-benzilideno- α -D-glucopiranosídeo de metila 175 (5,64 g, 20 mmol) e a mistura foi agitada por 30-40 min à temperatura ambiente. N-p-toluenossulfonil imidazol (4,88 g, 22 mmol) foi então juntado e a agitação foi mantida por 1 h adicional (controle por CCD). A suspensão foi vertida sobre gelo-água (1,5 l), o precipitado resultante foi filtrado e lavado com água até as águas de lavagem saírem incolores. O produto bruto (precipitado + resultante da extração do filtrado com clorofórmio) foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:éter 10% até 15%), isolando-se 177 (3,69 g) em 70% de rendimento.

- . p.f. : 144-147°C (hexano:éter)
Lit.^{71a}: 147°C
- . $[\alpha]_D$: +109,3° (c = 0,99, CHCl₃)
Lit.^{71a}: +107,4° (c = 1,61, CHCl₃)
- . RMN¹H (60 MHz-CDCl₃): ver tabela 16, p.214. [E-70].

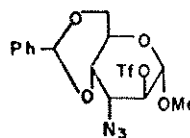
**178 3-azido-4,6-O-benzilideno-3-desoxi- α -D-
altropiranosídeo de metila¹⁵⁹**



O anidro-manosídio 177 (0,72 g, 2,73 mmol), azoteto de sódio (1,40 g, 21,5 mmol) e cloreto de amônio (0,70 g, 13,1 mmol) em 2-metoxietanol (50 ml) foram aquecidos sob refluxo por 4 h. A solução foi diluída com acetona, filtrada sobre celite e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (clorofórmio), fornecendo 178 em 93% de rendimento (0,78 g).

- p.f. : 136-137°C (etanol)
Lit.¹⁵⁹: 135-136°C (etanol)
- $[\alpha]_D$: +39,8° (c = 1,12, CHCl₃)
Lit.¹⁵⁹: +37,9° (c = 1,00)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3480(OH), 2115 cm⁻¹(N₃). [E-71].
- RMN¹H (80 MHz-CDCl₃): ver tabela 16, p.214 . [E-72].

179 3-azido-4,6-O-benzilideno-3-desoxi-2-O-trifluormetanossulfonil- α -D-altropiranosídio de metila



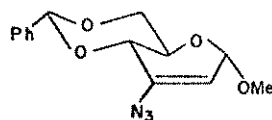
A uma solução de 178 (0,77 g, 2,5 mmol) em piridina anidra (6 ml) à -10°C, anidrido trifluormetanossulfônico (0,8 ml, 4,8 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi mantida sob agitação à 0°C por 2 h, então foi vertida sobre gelo-água, formando um precipitado amarelo claro. Este foi filtrado, e a fase aquosa foi ainda extraída com clorofórmio (3x). Após tratamento habitual, o produto bruto combinado (precipitado + extraído) foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:clorofórmio 1:1), fornecendo 179 em 75% de rendimento (0,82 g).

- p.f. : 131-133°C(hexano:clorofórmio)
- $[\alpha]_D$: +44,7° (c = 1,41, CHCl₃)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2120(N₃), 1415 e 1210 cm⁻¹ (-OSO₂-)

- RMN¹H (100 MHz-CDCl₃): ver tabela 16, p. 214 . [E-73].
- RMN¹³C (25,2 MHz-CHCl₃): ver tabela 17, p. 233 . [E-74].
- EM(IE): m/z 439 (M⁺, 20%), 411 (M⁺-N₂, 5%), 290 (M⁺-OSO₂CF₃, 38%)
- Anal. Elem. calc. para C₁₅H₁₆N₃O₇F₃S

	%C	%H	%N
calc.	41,01	3,67	9,56
obs.	40,8±0,2	3,7±0,1	9,5±0,1

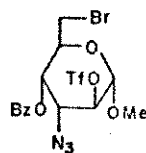
180 3-azido-4,6-O-benzilideno-2,3-didessoxi-
2-eno-α-D-eritropiranosídeo de metila



Uma solução de 179 (0,24 g, 0,55 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (2 ml) foi adicionada gota à gota sobre fluoreto de tetra-n-butilamônio anidro¹¹⁷ (0,99 g, 3,8 mmol), sob argônio e à temperatura ambiente. A mistura foi mantida com agitação por 6 h, então foi vertida sobre gelo-água e extraída com clorofórmio. A fase orgânica, após tratamento habitual, forneceu um resíduo que foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano:clorofórmio 4:6), isolando-se o composto majoritário 180 em 12% de rendimento (19 mg).

- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2155(N₃), 1670 cm⁻¹ (>C=C<)
- RMN¹H (100 MHz-CDCl₃): ver tabela 16, p. 214 . [E-75].
- RMN¹³C (25,2 MHz-CDCl₃): ver tabela 17, p. 233 . [E-76].

183 3-azido-4-O-benzoil-6-bromo-3,6-didessoxi-2-O-trifluormetanossulfonil-α-D-al-
tropiranosídeo de metila



O composto 6-bromado 183 foi obtido à partir de 179 segundo a técnica descrita para a preparação de 49a. Uma suspensão de 179 (0,44g, 1,0 mmol), carbonato de bário (0,94 g, 4,8 mmol) e N-bro-

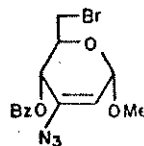
mossuccinimida (0,30 g, 1,7 mmol) em tetracloreto de carbono (25 ml) foi aquecida sob refluxo por 2h. Tratamento como o indicado para 49a resultou em um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (diclorometano), isolando-se 183 como um óleo em 62% de rendimento (0,32 g).

. $[\alpha]_D$: $-17,4^\circ$ ($c = 1,94$, CHCl_3)

. RMN^1H (80 MHz- CDCl_3): ver tabela 16, p. 214 . [E-77].

. EM(IE): m/z 487 e 485 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OH}$, 8%), 412 e 414 ($\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{O}$, 40%)

184 3-azido-4-O-benzoil-6-bromo-2,3,6-tri-desoxi-2-eno- α -D-eritropiranosídeo de metila



(a) À uma solução de 183 (0,28 g, 0,54 mmol) em piridina anidra (3 ml) foi adicionado fluoreto de prata (0,35 g, 2,8 mmol). A suspensão foi mantida por 20 h sob agitação à temperatura ambiente, protegida da luz, e depois foi tratada como descrito na preparação do composto 172. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano:tolueno:acetato de etila 7:2:1), fornecendo 184 (70 mg) como um óleo em 35% de rendimento.

. $[\alpha]_D$: $+158,8^\circ$ ($c = 0,81$, CHCl_3)

. RMN^1H (250 MHz- CDCl_3): ver tabela 16, p. 214 .

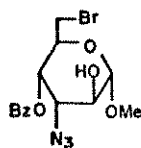
. EM(IE): m/z 339 e 341 (M^+-N_2 , 42 e 40%)

(b) Preparação idêntica à descrita no item anterior, substituindo-se piridina por piridina:benzeno (1:1, 3 ml). O produto 184 neste caso foi isolado em 45% de rendimento (89 mg).

(c) À uma solução de 183 (0,14 g, 0,27 mmol) em N,N-dimetilformamida (1,5 ml), sob atmosfera de nitrogênio e à 0°C , DBU -1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno- foi adicionado gota a gota

(0,06 ml, 0,40 mmol). Controle por CCD indicou formação de muitos produtos secundários. Após 2 h à 0°C, a mistura foi vertida sobre água:gelo, extraída com clorofórmio e tratada normalmente. O resíduo bruto foi purificado como em (a), fornecendo 184 em apenas 10% de rendimento.

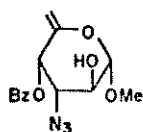
**185 3-azido-4-O-benzoil-6-bromo-3,6-dideso-
xi- α -D-altropiranosídeo de metila**



Uma suspensão de 178 (3,07 g, 10 mmol), carbonato de bário (9,30 g, 47,2 mmol) e N-bromossuccinimida (2,99 g, 16,8 mmol) em 1,1,2,2-tetracloretoano (200 ml) foi aquecida sob refluxo por 2 h. Após completada a reação, a mistura foi tratada como descrito na preparação do composto 49a, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (diclorometano), fornecendo 185 em 70% de rendimento (2,70 g).

- p.f. : 114-117°C (hexano:éter)
- $[\alpha]_D$: -13,0° (c = 1,20, CHCl₃)
- RMN¹H (80 MHz-CDCl₃): ver tabela 16, p. 214 . [E-78].
- EM(IE): m/z 354 e 356 (M⁺-OCH₃, 4%)

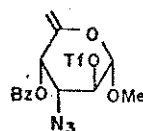
**186 3-azido-4-O-benzoil-3,6,-didesoxi- α -D-
arabino-hex-5-enopiranosídeo de metila**



À uma solução de 185 (2,40 g, 6,2 mmol) em piridina anidra (60 ml) foi adicionado fluoreto de prata (3,70 g, 29,3 mmol). A mistura foi deixada por 30 h sob agitação à temperatura ambiente, protegida da luz, e depois foi tratada como descrito para o composto 172. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (diclorometano) fornecendo 186 em 52% de rendimento (0,99 g).

- p.f. : 120-122^o (MeOH)
- $[\alpha]_D$: -8,0^o (c = 1,50, CHCl₃)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3150-3600(OH), 2120(N₃), 1730(-OCO $\emptyset$), 1665 cm⁻¹ (C=C)
- RMN¹H (250 MHz-CDCl₃): ver tabela 16, p. 214 . [E-79].
- EM(IE): m/z 263 (M⁺-N₃, 46%).

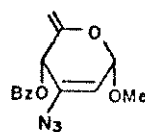
187 3-azido-4-O-benzoil-3,6-didesoxi-2-O-trifluormetanossulfonil- α -D-arabino-hex-5-enopiranosídeo de metila



À uma solução de 186 (0,18 g, 0,6 mmol) em piridina anidra (3 ml) à -10^oC, anidrido trifluormetanossulfônico (0,2 ml, 1,2 mmol) foi adicionado gota à gota. A mistura foi mantida com agitação à 0^oC por 4 h, então foi tratada como descrito na preparação do composto 179. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:clorofórmio 1:1), fornecendo 187 em 81% de rendimento (0,21 g).

- p.f. : 82-84^oC (diclorometano:hexano)
- $[\alpha]_D$: +173,2^o (c = 4,21, CHCl₃)
- RMN¹H (80 MHz-CDCl₃): ver tabela 16, p. 214. [E-80].
- EM(IE): m/z 437 (M⁺, <1%), 406 (M⁺-OCH₃, 6%), 395 (M⁺-N₃, 100%).

188 3-azido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi-2-eno- α -D-gliceral-hex-5-enopiranosídeo de metila



(a) Uma solução de 187 (44 mg, 0,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 ml) foi adicionada gota à gota sobre fluoreto de tetra-n-butilamônio anidro¹¹⁷ (57 mg, 0,2 mmol) dissolvido no mesmo solvente (0,5 ml), sob argônio e à temperatura ambiente. A mis-

tura foi mantida com agitação por 3 h, então foi tratada com descrito na preparação do composto 180. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano:acetato de etila 8:2), sendo que o composto majoritário 188 foi isolado como um óleo em 31% de rendimento (9 mg).

. $[\alpha]_D$: +231,2° (c = 2,14, CHCl₃)

. RMN¹H (250 MHz-CDCl₃): ver tabela 16, p. 214. [E-81].

(b) à uma solução de 187 (44 mg, 0,1 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 ml) foi adicionado fluoreto de césio (61 mg, 0,4 mmol). A mistura foi mantida com agitação à temperatura ambiente por 4 h, depois o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano:acetato de etila 8:2). O composto 188 majoritário foi isolado em 62% de rendimento (18 mg).

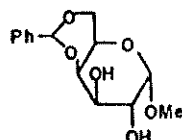
(c) Preparação idêntica à descrita no item anterior, substituindo-se N,N-dimetilformamida por dimetilssulfóxido (1 ml). O produto 188 neste caso foi separado em 58% de rendimento (17mg).

TABELA 16. Dados de RMN¹H em soluções CDCl₃, salvo exceções assinaladas

Composto	Deslocamentos químicos: δ (ppm)										Constantes de acoplamento: J (Hz)							
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	H-7	OMe	arom.	outros	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6} 5,6'	outros	
<u>177^a</u>	4.83(sl)	3.13(d)	—	3.43 - 4.33 (m)	—	—	—	5.52(s)	3.43(s)	7.23-7.62(m)	—	—	—	—	—	—	—	
<u>178^b</u>	4.49(sl)	—	—	3.59 - 4.63 (m)	—	—	—	5.53(s)	3.38(s)	7.20-7.50(m)	2.50 ^f (sl)	-1	—	—	—	—	—	
<u>179^c</u>	4.77(sl)	4.90(dd)	—	3.67 - 4.46 (m)	—	—	—	5.66(s)	3.46(s)	7.34-7.60(m)	—	-1	2	—	—	—	—	
<u>180^c</u>	5.02(d1)	5.33(dd)	—	—	—	3.74 - 4.42 (m)	—	5.52(s)	3.46(s)	7.33-7.56(m)	—	3	—	—	—	—	J _{2,4} =2	
<u>183^b</u>	4.86(sl)	4.93(m)	4.23-4.48 (m)	5.34(dd)	4.23-4.48 (m)	—	3.59(m)	—	3.50(s)	7.25-8.08(m)	—	-1	4	9	—	—	—	
<u>184^d</u>	5.18(dd)	5.58(dd)	—	5.66(dd)	4.37(dt)	—	3.49(m)	—	3.54(s)	7.44-8.12(m)	—	3.5	9	2.5	—	—	J _{2,4} =1.5	
<u>185^b</u>	4.69(sl)	—	3.97-4.25(m)	5.41(dd)	4.27(m)	3.37-3.62(m)	—	—	3.47(s)	7.22-8.10(m)	3.37(m) ^f	-1	3	9	—	—	—	
<u>186^d</u>	4.43(d)	4.14(ddd)	3.72(dd)	5.82(d)	—	4.91 e 4.94(2d)	—	—	3.64(s)	7.40-8.10(m)	2.94 ^f (d)	7	10	3.5	—	—	J _{6,6'} =1; J _{2,OH} =2.5	
<u>187^b</u>	4.68(d)	4.88-5.05 (m)	3.90(dd)	5.93(d)	—	4.88-5.05(m)	—	—	3.59(s)	7.26-8.03(m)	—	6	9	3.5	—	—	—	
<u>188^b</u>	5.56(d)	5.25(dd)	—	6.00(sl)	—	4.69 e 4.78(2d)	—	—	3.51(s)	7.21-8.05(m)	—	3	—	—	—	—	J _{2,4} =1; J _{6,6'} =1	

Legendas: a) espectros à 60 MHz; b) à 80 MHz; c) à 100 MHz; d) à 250 MHz; e) à 400 MHz; f) próton hidroxílico -OH.

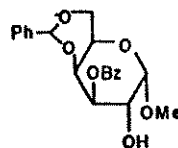
CAPÍTULO II - item 2.4

192 **4,6-O-benzilideno- α -D-galactopiranosí-**
dio de metila

O composto 192 foi preparado à partir de α -D-galactopiranosídeo de metila 191 por método semelhante àquele descrito para o composto 158. Com agitação vigorosa, cloreto de zinco (20 g -fundido 3 vezes sobre a chama e resfriado em dissecador) foi rapidamente adicionado à benzaldeído anidro (65 ml), sob atmosfera de argônio. Depois de 30 min, quando a mistura se transformou numa pasta branca gelatinosa, o composto 191 (20 g, 0,1 mol) foi juntado em uma só vez e a agitação foi mantida por 12 h (controle por CCD), com o frasco reacional protegido da luz e sob atmosfera de argônio. A solução foi então vertida sobre água gelada:éter de petróleo (300 ml:300 ml) e foi vigorosamente agitada, não ocorrendo neste caso precipitação do produto. Uma solução água:metanol 9:1 (80 ml) foi adicionada e a fase orgânica (éter de petróleo) foi separada. Todo o benzaldeído foi eliminado por lavagens sucessivas (4x100 ml) da fase aquosa com hexano, a qual foi em seguida tratada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio à quente até pH neutro (esta etapa foi cuidadosamente conduzida em um frasco Erlenmeyer de 2 l, ocorrendo liberação de CO₂ e precipitação de carbonato de zinco). A mistura foi aquecida à refluxo, o carbonato de zinco foi separado por filtração e lavado repetidas vezes com metanol à quente. O metanol foi eliminado por evaporação do filtrado à pressão reduzida, e a fase aquosa resultante foi saturada com cloreto de sódio e extraída com clorofórmio (3x200 ml). A porção orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada à pressão reduzida. O produto 192 (23,1 g, 79,5%), homogêneo por CCD, foi utilizado diretamente nas reações posteriores.

- p.f. : 173-175°C (clorofórmio:éter:éter petróleo)
Lit.¹⁶³: 170-172°C (éter petróleo:etanol)
- $[\alpha]_D$: +137,0° (c = 1,25, CHCl₃)
Lit.¹⁹⁶: +144° (CHCl₃)

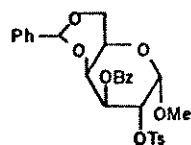
193 **4,6-O-benzilideno-3-O-benzoil- α -D-ga-**
lactopiranosídio de metila



Uma mistura do diol 192 (1,13 g, 4 mmol) e óxido de dibutilestanho (1,09 g, 4,4 mmol) em benzeno (100 ml) foi refluxada durante uma noite, com remoção azeotrópica da água formada através de um condensador Dean-Stark. O solvente foi então concentrado até cerca de 20 ml, e o derivado estanileno bruto foi utilizado sem purificações adicionais. À esta solução benzênica, cloreto de benzoila (0,51 ml, 4,4 mmol) e peneira molecular (4 Å, 3 g) foram adicionados, com bastante agitação. A suspensão foi mantida por 10 min à temperatura ambiente (controle CCD), depois foi filtrada e o solvente evaporado. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (clorofórmio) isolando-se o produto majoritário 193 em 68% de rendimento (1,05 g), ao lado de 0,22 g de uma mistura de compostos menos polares, provavelmente os derivados 2-O-benzoil e 2,3-di-O-benzoil.

- . p.f. : 139-143°C (clorofórmio:éter petróleo)
 Lit.¹⁶²: 137-139°C (éter etílico:éter petróleo)
- . $[\alpha]_D$: +224,1° (c = 0,3, CHCl₃)
 Lit.¹⁶²: $[\alpha]_D^{19}$ 236° (c = 0,99, CHCl₃)
- . IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3450(OH), 1730 cm⁻¹(COO). [E-82].
- . RMN¹H (80 MHz-CDCl₃): ver tabela 18, p. 233. [E-83].

194 **4,6-O-benzilideno-3-O-benzoil-2-O-p-to-**
luenossulfonil- α -D-galactopiranosídio
de metila

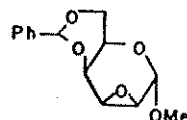


À uma solução de 193 (1,22 g, 3,2 mmol) em piridina anidra (40 ml) à 0°C, cloreto de p-toluenossulfonila (2,75 g, 14,4 mmol) foi adicionado. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 2 dias, então foi tratada como descrito para a preparação do composto 34a. O material bruto foi submetido à cromatografia em coluna (clorofórmio) isolando-se o produto majoritário 194 em 68% de rendimento (1,05 g), ao lado de 0,22 g de uma mistura de compostos menos polares, provavelmente os derivados 2-O-benzoil e 2,3-di-O-benzoil.

tografia em coluna (hexano:acetato de etila 20%), obtendo-se 194 em 93% de rendimento (1,59 g).

- . p.f. = 108-110°C (diclorometano:éter etílico)
Lit.¹⁶²: 112-114°C (éter petróleo:éter etílico)
- . $[\alpha]_D$: +216,3° (c = 0,81, CHCl₃)
Lit.¹⁶²: +212,5° ± 2° (c = 1,64, CHCl₃)
- . IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1725(CO), 1370 e 1180 cm⁻¹ (-OSO₂-).
- . RMN¹H (250 MHz, CDCl₃): ver tabela 18, p. 233. [E-84].

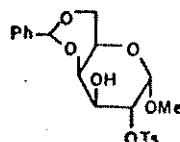
195 2,3-anidro-4,6-O-benzilideno- α -D-talo-
piranosídeo de metila



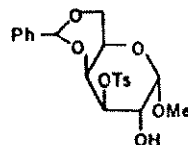
À uma solução em refluxo de 194 (1,20 g, 2,2 mmol) em etanol (50 ml) contendo uma gota de fenolftaleína, foi adicionado hidróxido de sódio aquoso 2 N gota a gota até que uma cor violeta permanente foi observada (8 h). O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo obtido foi extraído com éter etílico e depois com clorofórmio. Após tratamento normal, o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (clorofórmio), isolando-se o talo-epóxido 195 em 89% de rendimento (0,52 g).

- . p.f. : 232-236°C (etanol)
Lit.¹⁶²: 235-240°C (clorofórmio:éter etílico)
- . $[\alpha]_D$: -24,9° (c = 0,87, CHCl₃)
Lit.¹⁶²: $[\alpha]_D^{190}$ -40° (c = 0,97, CHCl₃).
- . IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1250, 900 e 860 cm⁻¹ (bandas de estiramento do anel epóxido).
- . RMN¹H (100 MHz-CDCl₃): ver tabela 18, p. 233. [E-85].

197 4,6-O-benzilideno-2-O-p-toluenossulfonil- α -D-galactopiranosídeo de metila



198 4,6-O-benzilideno-3-O-p-toluenossulfonil- α -D-galactopiranosídeo de metila



(a) O diol 192 (0,25 g, 0,9 mmol), hidrogênio sulfato de tetra-n-butilamônio (60 mg, 0,18 mmol) e cloreto de p-toluenossulfonila (0,25 g, 1,3 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (25 ml). Uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5% (2 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada por 24 h à temperatura ambiente (controle CCD). As duas camadas foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em placa preparativa (tolueno:acetato de etila 2:1) isolando-se os derivados 2-O-tosil 197 (R_f 0,40, 97 mg, 25%), 3-O-tosil 198 (R_f 0,32, 76 mg, 20%) e recuperando-se 3% (8 mg) do material de partida 192.

Composto 197

- p.f. : 180-185°C
Lit.¹⁹⁵: 187-188°C
- $[\alpha]_D$: +115,8° (c = 1,2, CHCl₃)
Lit.¹⁹⁵: +116,6° (c = 1,2, CHCl₃)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3520(OH), 1360, 1350 e 1185 cm⁻¹ (-OSO₂-). [E-86].
- RMN¹H (100 MHz-CDCl₃): ver tabela 18, p.233 . [E-87].

Composto 198

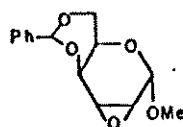
- p.f. : 165-169°C
Lit.¹⁹⁵: 177-178°C
- $[\alpha]_D$: +180,9° (c = 1,1, CHCl₃)
Lit.¹⁹⁵: +185°
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3450(OH), 1360, 1355 e 1180 cm⁻¹ (-OSO₂-)
- RMN¹H (100 MHz-CDCl₃): ver tabela 18, p.233 . [E-88].

(b) O diol 192 (0,13 g, 0,46 mmol), dioctil sulfos-

succinato de sódio (46 mg, 0,1 mmol) e cloreto de p-toluenossulfonila (0,14 g, 0,73 mmol) foram dissolvidos em clorofórmio (15 ml). Uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5% (2 ml) foi adicionada, e a agitação foi mantida por 50 h, à temperatura ambiente. A mistura foi tratada como descrito no item (a), e após separação por cromatografia em placa preparativa (clorofórmio:metanol 4%), isolou-se 31% da mistura de tosilatos 197+198 (63 mg) e recuperou-se 24% (32 mg) do material de partida. A relação 197:198 foi de 1,5:1, determinada pela integração dos sinais referentes à H-7 no espectro de RMN¹H da mistura.

(c) O diol 192 (0,13 g, 0,46 mmol), cloreto de bis-octadecildimetilamônio (77 mg, 0,13 mmol) e cloreto de p-toluenossulfonila (0,14 g, 0,73 mmol) foram dissolvidos em clorofórmio (15 ml). Uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5% (2 ml) foi adicionada, e a agitação foi mantida por 48 h à temperatura ambiente. A mistura foi tratada como descrito no item (a) e após separação por cromatografia em placa preparativa (clorofórmio:metanol 4%), isolou-se 74% da mistura de tosilatos 197+198 (0,15 g) e recuperou-se 4% (5 mg) do material de partida. A relação 197:198 foi de 1,7:1, determinada pela integração dos sinais referentes à H-7 no espectro de RMN¹H da mistura.

199 2,3-anidro-4,6-O-benzilídono- α -D-gulo-piranosídeo de metila



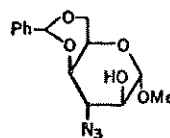
Este composto foi obtido juntamente com o taloepóxido 195 quando a mistura de mono-tosilatos 197+198 foi tratada com solução de hidróxido de sódio, como descrito na preparação de 195 a partir de 194. O diol 192 (15,8 g, 56 mmol) forneceu a mistura de mono-tosilatos 197+198 em 75% de rendimento (18,3 g-método (c) descrito no item anterior), que submetida ao tratamento indicado, levou à obtenção do gulo-epóxido 199 em 26% de rendimento (3,8 g) e do talo-epóxido 195 em 46% de rendimento (6,8 g).

Composto 199

- p.f. : 177-178°C (diclorometano:hexano)
- Lit.¹⁶²: 178°C

- $[\alpha]_D$: $-10,2^\circ$ ($c = 1,23$, CHCl_3)
Lit.¹⁶²: -7° ($c = 1,0$, CHCl_3)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1250, 905 e 845 cm^{-1} (bandas de estiramento do anel epóxido). [E-89].
- RMN^1H (100 MHz- CDCl_3): ver tabela 18, p.233 . [E-90].

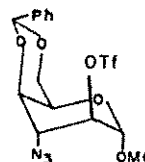
200 3-azido-4,6-O-benzilideno-3-desoxi- α -D-idopiranosídeo de metila¹⁶⁷



O composto 200 foi obtido a partir de 195 (6,70 g, 25,4 mmol) segundo a técnica descrita para a preparação de 178. Uma solução de 195, azoteto de sódio (14,61 g, 0,2 mol) e cloreto de amônio (6,49 g, 0,1 mol) em 2-metoxietanol (120 ml) foi aquecida sob refluxo por 3 h. Após o tratamento indicado, o resíduo bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (clorofórmio), e o composto 200 puro foi separado em 86% de rendimento (6,68 g).

- p.f. : $154-155^\circ\text{C}$ (clorofórmio:éter etílico:éter petróleo)
Lit.¹⁶⁷: $153-154^\circ\text{C}$
- $[\alpha]_D$: $+111,1^\circ$ ($c = 0,87$, CHCl_3)
Lit.¹⁶⁷: $+105^\circ$ ($c = 0,94$, CHCl_3)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3270(OH), 2108 cm^{-1} (N_3). [E-91].
- RMN^1H (100 MHz- CDCl_3): ver tabela 18, p.234 . [E-92].
- RMN^{13}C (25,2 MHz- CHCl_3): ver tabela 19, p.236 . [E-93].

201 3-azido-4,6-O-benzilideno-3-desoxi-2-O-trifluorometanossulfonil- α -D-idopiranosídeo



O composto 201 foi obtido a partir de 200 segundo a técnica descrita para a preparação de 179. A uma solução de 200

(1,03 g, 3,4 mmol) em piridina anidra (8 ml) à -10°C , anidrido tri fluormetanossulfônico (1,2 ml, 7,1 mmol) foi adicionado gota à gota. A mistura foi mantida sob agitação à 0°C por 2 h, então foi tratada como indicado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:clorofórmio 1:1), isolando-se 201 em 82% de rendimento (1,21 g).

. p.f. : $114-116^{\circ}\text{C}$ (clorofórmio:éter petróleo)

. $[\alpha]_{\text{D}}$: $+80,8^{\circ}$ ($c = 1,01$, CHCl_3)

. IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2120 (N_3), 1420 e 1210 cm^{-1} ($-\text{OSO}_2^-$). [E-94].

. RMN^1H (100 MHz- CDCl_3): ver tabela 18, p. 234 .[E-95].

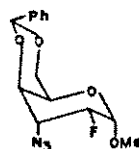
. RMN^{13}C (25,2 MHz- CHCl_3): ver tabela 19, p. 236 . [E-96].

. EM(IE): m/z 439 (M^+ , 42%), 408 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 7%).

. Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_7\text{F}_3\text{S}$

	%C	%H	%N
calc.	41,01	3,67	9,56
obs.	$40,5 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,1$	$9,40 \pm 0,2$

202 3-azido-4,6-O-benzilideno-2,3-didesoxi-
2-flúor- α -D-gulopiranosídeo de metila



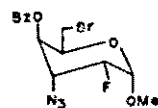
Uma solução de 201 (1,23g, 2,8 mmol) em N,N-dimetil formamida anidra (5 ml) foi adicionada gota à gota sobre fluoreto de tetra-n-butilamônio anidro¹¹⁷ (5,85 g, 22,4 mmol), sob atmosfera de argônio e à temperatura ambiente. A mistura foi mantida com agitação por 5 h, então foi vertida sobre gelo-água e extraída com clorofórmio (5x30 ml). A fase orgânica, após tratamento habitual, forneceu um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:éter etílico 10% até 15 %), isolando-se 202 em 78% de rendimento (0,67 g).

. p.f. : $91,5-92,5^{\circ}\text{C}$ (metanol:éter etílico)

- $[\alpha]_D : +191,0^\circ$ ($c = 0,85$, CHCl_3)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} 2120 \text{ cm}^{-1} (\text{N}_3)$. [E-97].
- RMN^1H (400 MHz- CDCl_3): ver tabela 18, p. 234 . [E-98].
- RMN^{13}C (25,2 MHz- CHCl_3): ver tabela 19, p. 236 . [E-99].
- EM(IE): m/z 309 (M^+ , 33%), 278 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 7%), 267 ($\text{M}^+ - \text{N}_3$, 9%).
- Anal. Elem. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$

	%C	%H	%N
calc.	54,37	5,21	13,59
obs.	$54,4 \pm 0,3$	$5,2 \pm 0,2$	$13,7 \pm 0,2$

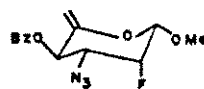
203 3-azido-4-O-benzoil-6-bromo-2,3,6-tri-desoxi-2-fluor- α -D-gulopiranosídeo de metila



O composto 6-bromado 203 foi obtido a partir de 202 segundo a técnica descrita para a preparação de 49a. Uma suspensão de 202 (0,42 g, 1,4 mmol), carbonato de bário (1,36 g, 6,9 mmol) e N-bromossuccinimida (0,37 g, 2,1 mmol) em tetracloreto de carbono (15 ml) foi aquecida sob refluxo por 1 h 30'. Tratamento como o indicado para 49a resultou em um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:éter etílico 2%), isolando-se 203 como um óleo em 56% de rendimento (0,29 g).

- $[\alpha]_D : +166,1^\circ$ ($c = 1,88$, CHCl_3)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} 2120 (\text{N}_3)$, $1725 \text{ cm}^{-1} (\text{COO})$.
- RMN^1H (400 MHz- CDCl_3): ver tabela 18, p. 234 . [E-100].
- RMN^{13}C (25,2 MHz- CHCl_3): ver tabela 19, p. 236 . [E-101].
- EM(IE): m/z 356 e 358 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, <1%).

204 3-azido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi-2-flúor-β-L-lixo-hex-5-enopiranosídeo de metila

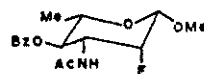


A uma solução de 203 (0,23 g, 0,6 mmol) em piridina anidra (6 ml) foi adicionado fluoreto de prata (0,51 g, 4,0 mmol). A suspensão foi mantida por 12 h com agitação, protegida da luz, e depois foi tratada como descrito na preparação do composto 172. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano : éter etílico 2%), fornecendo 204 em 72% de rendimento (0,13 g).

- . p.f. : 57,5-59⁰C (hexano:éter etílico)
- . $[\alpha]_D$: +85,7⁰ (c = 1,05, CHCl₃)
- . IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2110(N₃), 1735(COØ), 1670 (C=C), 880 cm⁻¹ (C=CH₂). [E-102].
- . RMN¹H (400 MHz-CDCl₃): ver tabela 18, p. 234. [E-103].
- . RMN¹³C (25,2 MHz-CHCl₃): ver tabela 19, p.236 . [E-104].
- . EM(IE): m/z 307 (M⁺, <1%), 265 (M⁺-N₃, 28%).
- . Anal. Elem. calc. para C₁₄H₁₄N₃O₄F

%C	%H	%N
calc. 54,72	4,59	13,67
obs. 54,5±0,2	4,5±0,1	13,7±0,1

190 3-acetamido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi-2-flúor-β-L-manopiranosídeo de metila



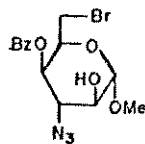
Uma solução de 204 (16 mg, 0,02 mmol) em metanol anidro (5 ml) e anidrido acético (0,3 ml, 3 mmol) foi hidrogenada por 12 h (pressão normal de H₂) em presença de paládio sobre carvão 10% (20 mg). A suspensão foi filtrada sobre celite e concentrada. O resíduo foi purificado sobre cromatografia em placa prepara-

tiva (2 x clorofórmio:metanol 0,5%), isolando-se 190 em 60% de rendimento (10 mg).

- . p.f. : 184,5-185,5°C (diclorometano:éter petróleo)
- . $[\alpha]_D$: +31,9° (c = 0,30, CHCl₃)
- . IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3300(NH), 1720(CO), 1650 e 1540 cm⁻¹ (NHCOCH₃). [E-105].
- . RMN¹H (400 MHz-CDCl₃): ver tabela 18, p. 234. [E-106].
- . RMN¹³C (100,56 MHz-CDCl₃): ver tabela 19, p. 236. [E-107].
- . EM(IQ): m/z 326 (MH⁺, 100%), 294 (MH⁺-OMe, 46%).
- . Anal. Elem. calc. para C₁₆H₂₀NO₅F

	%C	%H	%N
calc.	59,07	6,20	4,31
obs.	59,1±0,2	6,2±0,1	4,4±0,1

208 3-azido-4-O-benzoil-6-bromo-3,6-dideso-
xi- α -D-idopiranosídeo de metila

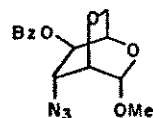


O composto 6-bromado 208 foi obtido à partir de 200 segundo a técnica descrita para a preparação de 185. Uma suspensão de 200 (0,45 g, 1,5 mmol), carbonato de bário (1,44 g, 7,3 mmol) e N-bromossuccinimida (0,39 g, 2,2 mmol) em tetracloreto de carbono (10 ml) e 1,1,2,2-tetracloroetano (10 ml) foi aquecida sob refluxo por 4 h. Após completada a reação, a mistura foi tratada como indicado, e o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna (clorofórmio), fornecendo 208 como um óleo em 78% de rendimento (0,44 g).

- . $[\alpha]_D$: +126,0° (c = 1,96, CHCl₃)
- . IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ 3450(OH), 2090(N₃), 1710 cm⁻¹ (OCO). [E-108].

- RMN¹H (100MHz-CDCl₃): ver tabela 18, p. 234. [E-109].
- RMN¹³C (25,2 MHz-CHCl₃): ver tabela 19, p. 236. [E-110].
- EM(IE): m/z 281 e 283 (M⁺-C₆H₅C≡O⁺, <1%).

210 **2,6-anidro-3-azido-4-O-benzoil-3-deso-**
xi-α-D-idopiranosídeo de metila



(a) Uma suspensão de 208 (0,23 g, 0,6 mmol) e fluoreto de prata (0,44 g, 3,5 mmol) em piridina anidra (15 ml) foi mantida sob agitação por 12 h à temperatura ambiente, protegida da luz. A mistura foi então vertida gota a gota sobre éter etílico (200 ml), depois filtrada sobre celite e concentrada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (clorofórmio), fornecendo 210 (0,13 g) em 71% de rendimento.

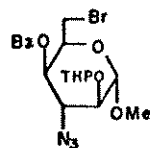
- p.f. : 124-125°C (clorofórmio:éter etílico:éter petróleo).
- [α]_D : +158,2° (c = 0,44, CHCl₃)
- IV : ν_{max}^{KBr} 2100(N₃), 1715 cm⁻¹ (COØ). [E-111].
- RMN¹H (400 MHz-CDCl₃): ver tabela 18, p. 234. [E-112].
- RMN¹³C (25,2 MHz-CHCl₃): ver tabela 19, p. 236. [E-113].
- EM(IE): m/z 305 (M⁺, <1%), 274 (M⁺ -OCH₃, <1%), 263 (M⁺-N₃, <1%).
- Anal. Elem. calc. para C₁₄H₁₅N₃O₅

	%C	%H	%N
calc.	55,08	4,95	13,76
obs.	55,0±0,2	4,7±0,2	13,7±0,2

(b) À uma solução de 208 (24 mg, 0,06 mmol) em benzeno (2 ml), sob atmosfera de argônio, DBU-1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno-(0,01 ml, 0,07 mmol) foi adicionado. Após 24 h à temperatura ambiente, a mistura foi vertida sobre água-gelo, extraída com clorofórmio e tratada normalmente. O resíduo bruto foi purifi-

cado por cromatografia em placa preparativa (clorofórmio), fornecendo 210 em 47% de rendimento (9 mg).

213 3-azido-4-O-benzoil-6-bromo-3,6-didesoxi-2-O-tetraidropiranil- α -D-idopiranosídio de metila

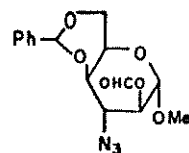


Uma solução de 208 (61 mg, 0,16 mmol) e diidropirano (0,03 ml, 0,33 mmol) em diclorometano anidro (3 ml) contendo PPTS (p-toluenossulfonato de piridínio-8 mg, 0,03 mmol) foi agitada por 5 h à temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com éter etílico, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de sódio anidro. A fase aquosa foi ainda extraída com clorofórmio, e as fases orgânicas reunidas foram concentradas à pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em placa preparativa (2x clorofórmio), isolando-se 210 (32 mg, 66%), 213 (18 mg, 24%) e ainda 10% do material de partida 208 que não reagiu.

IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2120 (N_3) e 1715 cm^{-1} ($\text{OCO}\phi$).

RMN¹H (60 MHz- CDCl_3): ver tabela 18, p. 234. [E-114].

214 3-azido-4,6-O-benzilideno-3-desoxi-2-O-formil- α -D-idopiranosídio de metila



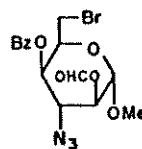
O anidrido misto fórmico-acético foi preparado como descrito por Miyatake e colab.^{177a}: 25 mmol de anidrido acético recentemente destilado (2,3 ml) foi resfriado à 0°C e 25 mmol de ácido fórmico 98-100% (MERCK) (1 ml) foi adicionado gota à gota, com agitação, não permitindo que a temperatura ultrapassasse 10°C. A solução foi deixada em repouso no congelador por 4 h.

A uma solução de 200 (29 mg, 0,09 mmol) em piridina anidra (1 ml) à 0°C, foi adicionado anidrido misto fórmico-acético (0,3 ml da solução descrita acima, 2,3 mmol). A mistura foi manti-

da à 0°C por uma noite, depois foi vagorosamente vertida sobre gelo-água e extraída com clorofórmio. Após tratamento normal, o derivado O-formil 214 obtido (30 mg, 95%), homogêneo por CCD, foi utilizado diretamente nas reações posteriores.

- . $[\alpha]_D$: +49,7° (c = 0,16, CHCl₃)
- . IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2120(N₃), 1725 e 1190 cm⁻¹ (-OCOH). [E-115].
- . RMN¹H (100 MHz-CDCl₃): ver tabela 18, p. 234. [E-116].
- . EM(IE): m/z 335 (M⁺, 4%), 334 (M⁺-H•, 6%), 304 (M⁺-OMe, 8%), 293 (M⁺-N₃, 5%).

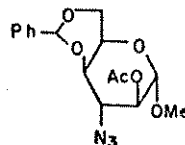
215 3-azido-4-O-benzoil-6-bromo-3,6-dideso-
xi-2-O-formil- α -D-idopiranosídeo de me-
tila



O composto 6-bromado 215 foi obtido à partir de 214 segundo a técnica descrita para a preparação de 49a. Uma suspensão de 214 (26 mg, 0,08 mmol), carbonato de bário (47 mg, 0,24 mmol) e N-bromossuccinimida (21 mg, 0,12 mmol) em tetracloreto de carbono (2 ml) e 1,1,2,2-tetracloroetano (0,5 ml) foi aquecida sob refluxo por 3 h. Tratamento como o indicado para 49a resultou em um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (clorofórmio), isolando-se 215 como um óleo em 37% de rendimento (12 mg). Produtos secundários minoritários não foram isolados.

- . $[\alpha]_D$: +10,7° (c = 0,15, CHCl₃)
- . RMN¹H (100 MHz-CDCl₃): ver tabela 18, p. 234. [E-117].
- . EM(IE): m/z 367 e 369 (M⁺-HCOOH, <1%), 308 e 310 (M⁺-C₆H₅C≡O, <1%).

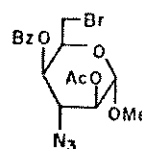
220 2-O-acetil-3-azido-4,6-O-benzilideno-
3-desoxi- α -D-idopiranosídio de metila



A uma solução de 200 (1,82 g, 5,9 mmol) em piridina anidra (30 ml) à 0°C, anidrido acético (2,8 ml, 29,6 mmol) foi adicionado gota à gota. A mistura foi mantida com agitação por 12 h à temperatura ambiente, depois foi cuidadosamente vertida sobre água-gelo (500 ml), ocorrendo a formação de um precipitado. Este foi separado por filtração, lavado com bastante água gelada, e a água-mãe foi ainda extraída com clorofórmio. Após tratamento habitual da fase orgânica, o resíduo bruto resultante da extração foi purificado por cromatografia em placa preparativa (hexano:éter etílico 30%). O produto 220 puro foi obtido em rendimento total (precipitado+extraído) de 96% (1,99 g).

- p.f. : 156°C (hexano-éter etílico)
- $[\alpha]_D$: +153,7° (c = 0,97, CHCl₃)
- RMN¹H (100 MHz-CDCl₃): ver tabela 18, p. 234. [E-121].
- RMN¹³C (25,2 MHz-CHCl₃): ver tabela 19, p. 236. [E-122].

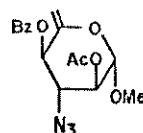
221 2-O-acetil-3-azido-4-O-benzoil-6-bromo-3,6-didesoxi- α -D-idopiranosídio de metila



O composto 6-bromado 221 foi obtido à partir de 220 segundo a técnica descrita para a preparação de 49a. Uma suspensão de 220 (1,67 g, 4,8 mmol), carbonato de bário (4,82 g, 24,5 mmol) e N-bromossuccinimida (1,34 g, 7,5 mmol) em tetracloreto de carbono (50 ml) foi mantida sob refluxo por 4 h 30'. Tratamento como o indicado para 49a resultou em um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:éter etílico 20%), isolando-se 221 puro como um óleo incolor em 79% de rendimento (1,62 g).

- $[\alpha]_D : +129,1^\circ$ ($c = 1,94$, CHCl_3)
- IV : $\nu_{\text{filme max}}^{2110(\text{N}_3), 1750, 1230 \text{ e } 1050 (\text{OCOCH}_3), 1735 (-\text{OCO}\emptyset)}$
[E-123].
- RMN^1H (100 MHz- CDCl_3): ver tabela 18, p. 234. [E-124].
- RMN^{13}C (25,2 MHz- CDCl_3): ver tabela 19, p. 236. [E-125].
- EM(IE): m/z 395 e 397 (M^+-HOCH_3 , <1%), 385 e 387 (M^+-N_3 , <1%).

222 2-O-acetil-3-azido-4-O-benzoil-3,6-di-
desoxi- β -L-xilo-hex-5-enopiranosídeo
de metila



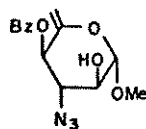
(a) O composto 222 foi obtido à partir de 221 segundo a técnica descrita para a preparação de 172. À uma solução de 221 (0,76 g, 1,8 mmol) em piridina anidra (15 ml) foi adicionado fluoreto de prata (1,35 g, 10,6 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 26 h, protegida da luz, depois foi tratada como indicado para o composto 172. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:éter 5%), isolando-se 222 como um óleo em 86% de rendimento (0,53 g).

- $[\alpha]_D : +118,9^\circ$ ($c = 2,61$, CHCl_3)
- IV : $\nu_{\text{filme max}}^{2110(\text{N}_3), 1755, 1225 \text{ e } 1030 (\text{OCOCH}_3), 1730 (-\text{OCO}\emptyset), 1665 (\text{C}=\text{C}), 890 \text{ cm}^{-1} (\text{C}=\text{CH}_2)}$. [E-126].
- RMN^1H (100 MHz- CDCl_3): ver tabela 18, p. 235. [E-127].
- RMN^{13}C (25,2 MHz- CHCl_3): ver tabela 19, p. 236. [E-128].
- EM(IE): m/z 347 (M^+ , <1%), 316 (M^+-OCH_3 , <1%), 305 (M^+-N_3 , <1%).

(b) À uma solução de 221 (61 mg, 0,14 mmol) em benzeno anidro (1,5 ml), sob atmosfera de argônio, foi adicionado DBU-1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno- (0,1 ml, 0,67 mmol), gota à gota.

ta. A mistura foi mantida com agitação à temperatura ambiente por 2 h, a seguir o solvente foi evaporado e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em placa preparativa (clorofórmio). Dois compostos foram isolados: 222 (R_f superior, 26 mg, 53%) e 209 (R_f inferior, 13 mg, 29%).

209 3-azido-4-O-benzoil-3,6-didesoxi- β - L-xilo-hex-5-enopiranosídeo de metila



(a) à partir de 221

À uma solução de 221 (26 mg, 0,06 mmol) em benzeno anidro (2 ml), DBU-1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,1 ml, 0,67 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida à 60°C por 48 h, a seguir o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em placa preparativa (2x clorofórmio). O composto 209 foi isolado em 49% de rendimento (9 mg).

(b) à partir de 222

O composto 209 foi obtido à partir de 222 pela mesma técnica descrita no item anterior. À uma solução de 222 (54 mg, 0,16 mmol) em benzeno (2 ml), DBU (0,2 ml, 1,34 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida à 60°C por 45 h. O resíduo obtido após o tratamento indicado foi purificado por cromatografia em placa preparativa (clorofórmio:metanol 1%), isolando-se 209 em 59% de rendimento (28 mg).

- p.f.: 66-68°C (clorofórmio:éter etílico:éter petróleo)
- $[\alpha]_D$: +88,1° (c = 0,72, CHCl₃)
- IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{sol.}}$ 3500(OH), 2120(N₃), 1730(-OCO $\emptyset$), 1665(C=C), 885 cm⁻¹ (C=CH₂). [E-118].
- RMN¹H (100 MHz-CDCl₃): ver tabela 18, p. 234. [E-119].
- RMN¹³C (25,2 MHz-CHCl₃): ver tabela 19, p. 236. [E-120].

. EM(IE): m/z 263 ($M^+ - N_3$, 6%).

(c) à partir de 222, utilizando tolueno como solvente.

Procedimento idêntico ao descrito no item (b), partindo-se de 222 (45 mg, 0,13 mmol) e utilizando tolueno anidro (6,5 ml) como solvente. A reação foi completa após 35 h sob refluxo e, após purificação por cromatografia em coluna (clorofórmio), forneceu 209 em 30% de rendimento (12 mg).

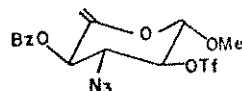
(d) à partir de 222, utilizando xileno como solvente

Procedimento idêntico ao descrito no item (b), partindo-se de 222 (11 mg, 0,03 mmol) e utilizando xileno (mistura o, m e p-p.e.-138°C) como solvente. A reação foi completa após 12 h sob refluxo, e após purificação por cromatografia em coluna (clorofórmio), forneceu 209 em 41% de rendimento (4 mg).

(e) à partir de 215

A uma solução de 215 (17 mg, 0,04 mmol) em benzeno anidro (1 ml) foi adicionado DBU (0,1 ml, 0,67 mmol) e a solução foi mantida sob argônio, à temperatura ambiente, por 1 h 30'. O solvente foi então evaporado e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em placa preparativa (clorofórmio:metanol 1%), isolando-se 209 (4 mg, 31%) e 210 (4 mg, 31%).

226 3-azido-4-O-benzoil-3,6-didesoxi-2-O-trifluor metanossulfonil- β -L-xilo-hex-5-enopiranosídeo de metila



O composto 226 foi obtido à partir de 209 segundo a técnica descrita para a preparação de 179. À uma solução de 209 (0,12 g, 0,4 mmol) em piridina anidra (5 ml) à -10°C, anidrido trifluormetanossulfônico (0,15 ml, 0,89 mmol) foi adicionado gota à gota, sob atmosfera de argônio. A mistura foi mantida sob agitação à 0°C por

2 h 30', então foi vertida sobre gelo-água e extraída com clorofórmio. Após tratamento normal da fase orgânica, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida em coluna (hexano:éter etílico 20%), fornecendo 226 como um óleo em 42% de rendimento (73 mg).

. $[\alpha]_D$: +21,3° (c = 0,94, CHCl₃)

. IV : $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ 2120(N₃), 1740(CO), 1670(C=C), 1420 e 1210 (-OSO₂-), 860 cm⁻¹(C=CH₂). [E-129].

. RMN¹H (100 MHz-CDCl₃): ver tabela 18, p. 235 . [E-130].

TABELA 17. Dados de RMN¹³C em soluções CHCl₃, salvo exceções assinaladas

Composto	Deslocamentos químicos: δ (ppm)								Constantes de acoplamento: J (Hz)		
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	OCH ₃	arom.	outros	
<u>179^a</u>	98.1	81.2	58.6 ^c	74.9	57.9 ^c	68.6	102.3	56.1	136.5; 129.2; 128.2(2); 126.0(2)	117.1 ^d (q)	J _{C,F} = 308.3
<u>180^a</u>	96.4	110.1	138.4	74.9	63.7	69.0	102.0	55.7	136.6; 128.9; 128.1(2); 126.0(2)		

Legendas: idem tabela 19

TABELA 18. Dados de RMN¹H em soluções CDCl₃, salvo exceções assinaladas

Composto	Deslocamentos químicos: δ (ppm)										Constantes de acoplamento: J (Hz)									
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	H-7	OMe	arom.	outros	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6} 5,6'	J _{1,F}	J _{2,F}	J _{3,F}	outros
<u>193^b</u>	4.90 (d)	3.85- 4.40 (m)	5.32 (dd)	3.85- 4.40 (m)	3.69 (sl)	3.85-4.40 (m)		5.44 (s)	3.42 (s)	7.43-8.08 (m)	2.23 ^f (sl)	3.5	10							
<u>194^d</u>	4.99 (d)	5.13 (dd)	5.54 (dd)	4.53 (d)	3.80 (sl)	4.04 (dd)	4.26 (dd)	5.48 (s)	3.40 (s)	7.00-7.83 (m)	2.34 ^g (s)	3.0	11	3.5	<1	<1				J _{6,6'} =12.5
<u>195^c</u>	5.11 (sl)	3.14 (dl)	3.55 (m)	4.36 (dd)	3.62 (m)	4.21(m)		5.67 (s)	3.54 (s)	7.34-7.66 (m)		<1	3.5	5.5	2.5					
<u>197^c</u>	4.92 (d)	4.72 (dd)	4.05-4.30 (m)	4.05-4.30 (m)	3.72 (sl)	4.03 (dd)	4.28 (dd)	5.55 (s)	3.38 (s)	7.31-7.94 (m)	2.44 ^g (s); 2.20 ^f (sl)	3.5	10							J _{6,6'} = 12
<u>198^c</u>	4.94 (d)	3.95- 4.44 (m)	4.88 (dd)	3.95- 4.44 (m)	3.68 (m)	3.95-4.44 (m)		5.41 (s)	3.44 (s)	7.27-7.93 (m)	2.04 ^f (sl); 2.42 ^g (s)	4	11	3.5						
<u>199^c</u>	5.12 (d)	3.41-3.51 (m)		4.35 (dd)	3.66 (m)	4.08 (dd)	4.33 (dd)	5.61 (s)	3.49 (s)	7.32-7.62 (m)		2.5		1.25	3	1.5				J _{6,6'} = 12

Composto	Deslocamentos químicos: δ (ppm)										Constantes de acoplamento: J (Hz)										
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	H-7	OMe	arom.	outros	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6} 5,6'	J _{1,F}	J _{2,F}	J _{3,F}	outros	
200 ^c	4.92 (sl)	3.89 (m)	3.95-4.08 (m)	3.75 (m)	4.12 (dd)	4.40 (dd)		5.59 (s)	3.48 (s)	7.32-7.60 (m)	3.95-4.08 ^f (m)	1				2					J _{6,6'} = 12
201 ^c	5.03 (d)	4.77 (dd)	4.02-4.10 (m)	3.78 (m)	4.11 (dd)	4.33 (dd)		5.57 (s)	3.49 (s)	7.34-7.68 (m)		2.5	6			1.5 e 2					J _{6,6'} = 13
202 ^e	5.05 (d)	5.03 (dt)	4.24 (m)	4.04 (m)	3.86 (m)	4.07 (dd)	4.29 (dd)	5.53 (s)	3.53 (s)	7.36-7.50 (m)		4	4	4	-1	1.5 e 2	-0	45	4		J _{6,6'} = 12.5
203 ^e	5.17 (d)	5.04 (dt)	4.44 (q)	5.38 (tl)	4.54 (tl)	-3.50(d) —			3.71 (s)	7.54-8.15 (m)		4	4	4	-1	4.5	-0	44	4		J _{4,F} = 4
204 ^e	4.88 (dd)	5.07 (dt)	4.02 (ddd)	5.77 (dd)		4.83 (sl)	4.96 (sl)		3.64 (s)	7.46-8.08 (m)		-2.5	3	6.5			8.5	47	16		J _{4,F} = 2; J _{6,6'} = 1.5
190 ^e	4.64 (d)	4.83 (dd)	4.53 (dtl)	5.16 (t)	3.85 (m)	-1.46(d) —			3.71 (s)	7.54-8.12 (m)	2.00 ^h (s); 6.12 ⁱ (d)	-0	2	10	10	6	19.5	50.5	31		J _{3,NH} = 9.0
208 ^c	4.82 (d)	3.74 (dd)	4.00 (t)	5.26 (dd)	4.48 (td)	-3.51(m) —			3.56 (s)	7.42-8.20 (m)		3	-5.5	-5.5	3	7					
210 ^e	5.08 (dd)	3.90- 3.96 (m)	3.87 (dd)	5.48 (m)	4.18 (t)	4.03 (d)	3.93 (ddd)		3.53 (s)	7.48-8.10 (m)		2	2	6	3	3 e -0					J _{1,3} = 1; J _{6,6'} = 10 J _{4,6'} = 1.5
213 ^a	4.74 (d)	3.63-4.52 (m)	5.13 (m)	3.63- 4.52 (m)	3.42-3.50 (m)				3.50 (s)	7.25-8.13 (m)	1.25-1.80 ^m (m); 3.63- 4.52 ⁿ (m); 4.90 ^o (m)	3									
214 ^c	4.93 (d)	5.07 (m)	3.91-4.08 (m)	3.86 (m)	4.17 (dd)	4.40 (dd)		5.61 (s)	3.50 (s)	7.36-7.65 (m)	8.19j(s)	2				2					J _{6,6'} = 13
215 ^c	4.86 (d)	5.02 (dd)	4.10 (t)	5.16 (dd)	4.48 (td)	3.46 (d)	3.53 (d)		3.54 (s)	7.40-8.24 (m)	8.02j(s)	-1	-3	-3	2	7					
209 ^c	4.42 (d)	3.51-3.77 (m)	5.58 (dt)		4.64 (t)	4.86 (t)			3.65 (s)	7.46-8.28 (m)	2.64 ^f (sl)	7		8							J _{4,6'} =J _{4,6'} = 1.5; J _{6,6'} =1.5 J _{6,6'} = 13
20 ^c	4.90 (sl)	4.94 (m)	3.89-4.01 (m)	3.84 (m)	4.14 (dd)	4.37 (dd)		5.58 (s)	3.47 (s)	7.36-7.66 (m)	2.11 ^l (s)	-1				2					
21 ^c	4.85 (sl)	4.91 (dd)	4.10 (td)	5.13 (dd)	4.47 (td)	3.48 (d)	3.55 (d)		3.55 (s)	7.43-8.24 (m)	1.90 ^l (s)	1	3.5	3.5	2	7					J _{1,3} = 1

Composto	Deslocamentos químicos: δ (ppm)											Constantes de acoplamento: J (Hz)									
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	H-7	OMe	arom.	outros	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6} 5,6'	J _{1,F}	J _{2,F}	J _{3,F}	outros	
<u>222^c</u>	4.70 (d)	5.06 (dd)	3.84 (dd)	5.82 (dt)	4.60 (t)	4.84 (t)	4.84 (t)		3.56 (s)	7.46-8.26 (m)	2.16 ^l (s)	5	7	9							J _{4,6} =J _{4,6'} 1.5; J _{6,6'} =
<u>226^c</u>	4.70 (d)	4.89 (dd)	3.92 (dd)	5.78 (dt)	4.64 (t)	4.86 (t)			3.55 (s)	7.46-8.22 (m)		5	7.5	9.5							J _{4,6} =2 ; J _{4,6'} =J _{6,6} 1.5

Legendas: a) espectros à 60 MHz; b) à 80 MHz; c) à 100 MHz; d) à 250 MHz; e) à 400 MHz; f) próton hidroxílico -OH; g) prótons metílicos do grupo O-tosil; h) prótons metílicos do grupo acetamido NHCOCH₃; i) próton do grupo NHAc; j) próton do grupo formil -CHO; l) prótons metílicos do grupo O-acetil (OCOCH₃); m) prótons tílicos do grupo acetamido NHCOCH₃; n) prótons 5' e 5" do grupo O-tetraidropiranil; o) próton 1' do grupo O-tetraidropiranil.

TABELA 19. Dados de RMN¹³C em soluções CHCl₃, salvo exceções assinaladas

Composto	Deslocamentos químicos: δ (ppm)										Constantes de acoplamento: J (Hz)				
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	OCH ₃	arom.	outros	J _{1,F}	J _{2,F}	J _{3,F}	J _{4,F}	outros
<u>200^a</u>	101.3 ^c	65.7	59.2 ^c	73.8	58.7 ^c	69.5	101.7 ^c	55.6	137.0; 129.0; 128.1(2); 125.7(2)						
<u>201^a</u>	98.7	78.9	60.0 ^c	73.2	59.8 ^c	68.7	100.7	55.9	137.0; 129.1; 128.0(2); 126.0(2)	118.6 ^{d(q)}					
<u>202^a</u>	97.4(d)	85.6(d)	57.9(d)	75.8(d)	58.9	69.0	101.1	56.3	137.1; 129.1; 128.1(2); 125.9(2)		22.3	190.7	16.6	6.1	
<u>203^a</u>	97.1(d)	85.5(d)	57.2(d)	71.0(d)	65.8	29.1		56.4	133.8; 129.6(2); 128.6(3)	164.8 ^e	22.3	193.7	17.1	5.6	
<u>204^a</u>	99.4(d)	86.7(d)	59.5(d)	69.5(d)	149.3	101.5		57.1	133.6; 129.7(2); 128.8; 128.5(2)	164.6 ^e	19.3	192.1	17.7	4.5	
<u>190^b</u>	99.7(d)	89.1(d)	52.3(d)	71.4	71.9	17.6		57.4	133.6; 129.8(2); 128.6(3)	23.1 ^f	16.5	183.7	16.5	-0	
<u>208^a</u>	101.3	68.9 ^c	60.9	70.5	68.0 ^c	29.1		56.1	133.7; 129.6(2); 128.5(3)	165.0 ^e					
<u>210^a</u>	99.1	68.0	61.6	71.3	66.5	62.4		55.6	133.5; 129.7(2); 128.7; 128.5(2)	165.2 ^e					
<u>209^a</u>	104.6	69.9	64.9	72.6	151.2	96.9		57.3	133.6; 129.8(2); 128.8; 128.5(2)	164.8 ^e					
<u>220^a</u>	99.4	67.1	59.7 ^c	73.4	58.7 ^c	69.3	100.8	55.7	137.5; 129.0; 128.0(2); 126.1(2)	169.7 ^g ; 20.9 ^h					
<u>221^a</u>	98.8	67.8 ^c	56.8	66.8 ^c	66.0	29.7		55.8	133.6; 129.6(2); 128.7 ;128.3(2)	169.0 ^g ; 165.0 ^e , 20.5 ^h					
<u>222^a</u>	101.3	71.8	62.6	68.2	150.8	95.3		56.3	133.5; 129.6(2); 128.6; 128.3(2)	168.9 ^g ; 164.4 ^e , 20.5 ^h					

Legendas: a) espectros à 25.2 MHz; b) à 100.56 MHz; c) atribuições podem ser trocadas; d) grupos -CF₃; e) carbonila do grupo Q-benzoil-COØ; f) metila do grupo acetamido -NHCOCH₃; g) carbonila do grupo Q-acetil -C OCH₃; h) metila do grupo Q-acetil -OCOCH₃.



APÊNDICE

APÊNDICE I

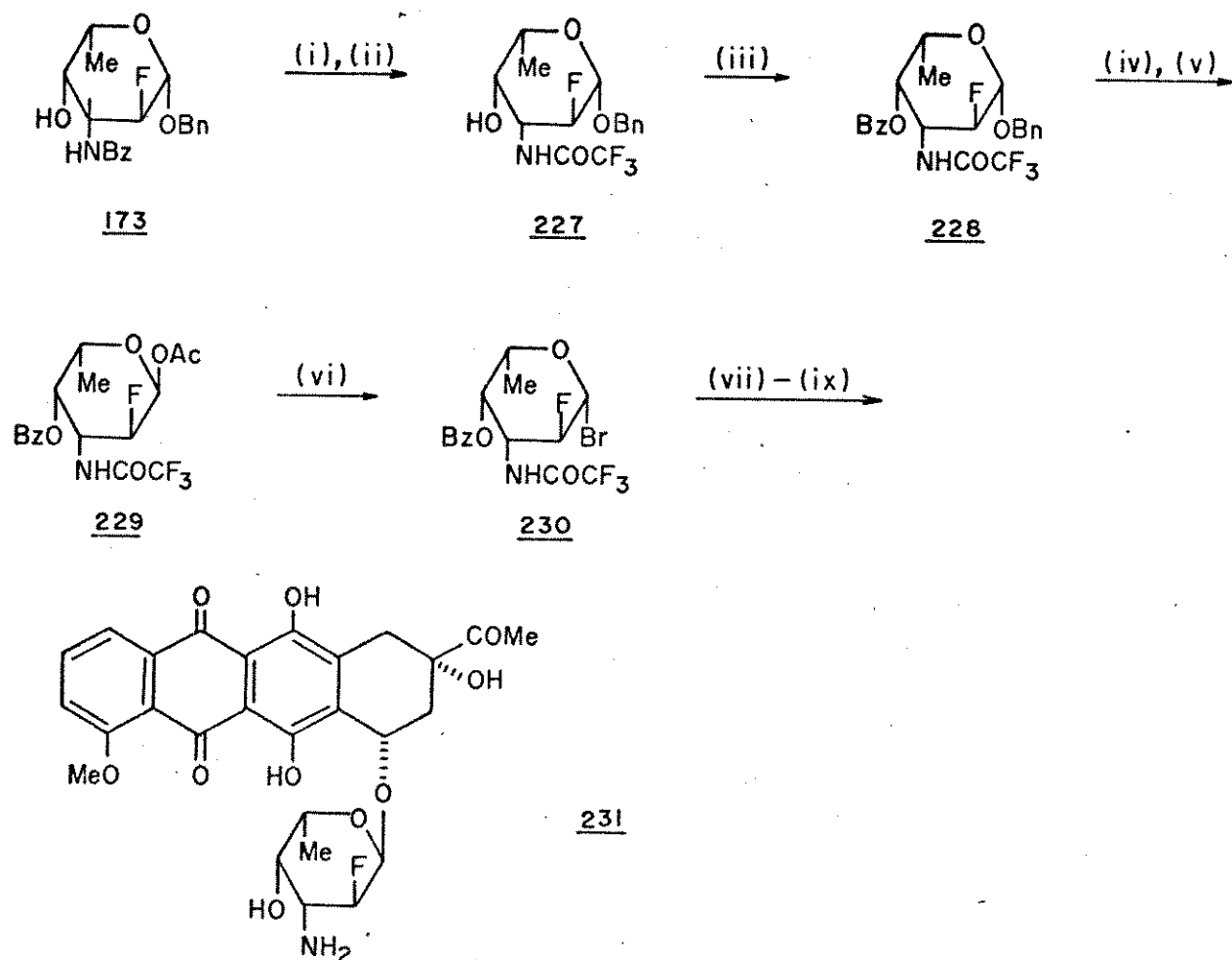
Como especificado no início do capítulo II, uma de nossas proposições ao examinarmos caminhos sintéticos para a obtenção de amino açúcares fluorados na posição 2, era de que estes poderiam ser utilizados para o posterior acoplamento com a aglicona antraciclinona, resultando em análogos 2-fluorados de drogas úteis para avaliação biológica.

Em continuação^(*) ao trabalho descrito nesta dissertação, o derivado 3-benzamido-2, 3, 6-tridesoxi-2-flúor- β -L-galactopiranosídeo de benzila 173 foi convertido no brometo de 4-O-benzoil-2-flúor-2, 3, 6-tridesoxi-3-trifluoracetamido- β -L-galactopiranosil 230 em 6 etapas. Uma α -glicosilação estereoespecífica da daunomicinona 106 com 230, com posterior eliminação dos grupos protetores da porção carboidrato, levou à obtenção da C-2' β -flúor daunomicina 231¹⁸⁸ (esquema 77).

Os testes biológicos de 231, na forma de seu sal cloridrato, foram realizados pelo Dr. F. Lavelle, da Rhône-Poulenc Company - França, e os resultados podem ser resumidos como abaixo:

A atividade citostática do cloridrato de C-2' β -flúor daunomicina 231. HCl contra células leucemicas P 388 *in vitro* foram aproximadamente idênticos àqueles conseguidos com o antibiótico natural daunomicina (ou daunorubicina) 101. No entanto, em relação aos testes *in vivo* contra este mesmo tipo de células, a faixa de doses ativas de 231. HCl foram consideravelmente mais altas que aquelas da daunomicina 101.

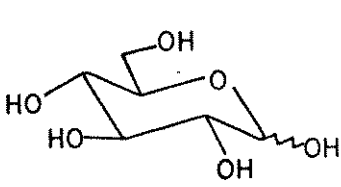
(*) A. Dessinges, A. Olesker e G. Lukacs



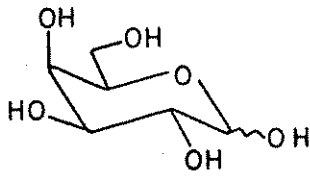
Reagentes: (i) Ba(OH)₂, H₂O; (ii) (CF₃CO)₂O, piridina, CH₂Cl₂; (iii) ØCOCl, piridina; (iv) Pd/C, H₂, MeOH; (v) Ac₂O, ACONa; (vi) HBr, HOAc; (vii) daunomicina 106, AgTf, peneira molecular, CH₂Cl₂; (viii) NaOH, MeOH; (ix) Ba(OH)₂, MeOH, então HCl, CH₂Cl₂.

APENDICE - II

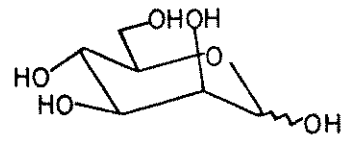
D-Aldohexoses — formas cíclicas



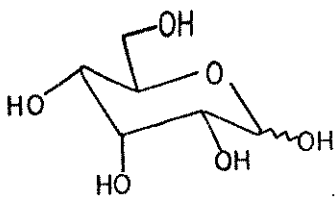
glucose



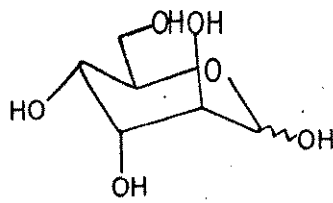
galactose



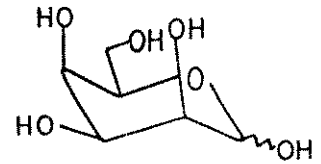
manose



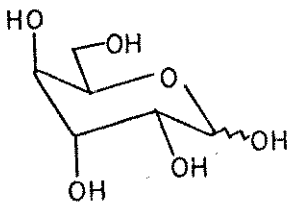
alose



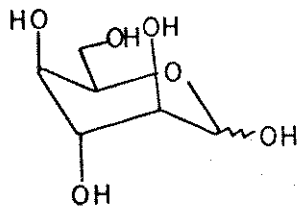
altrose



talose

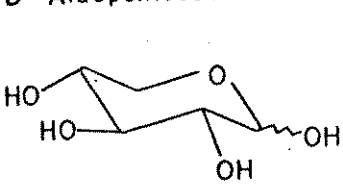


gulose

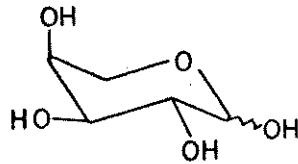


idose

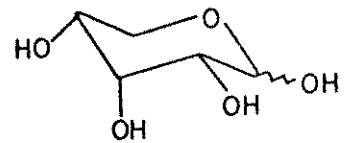
D-Aldopentoses — formas cíclicas



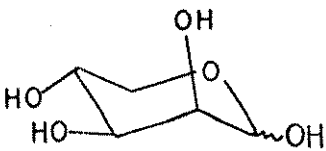
xilose



L-arabinose

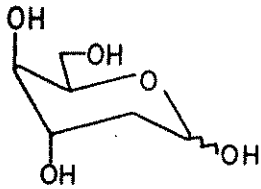


ribose

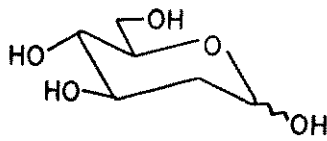


lixose

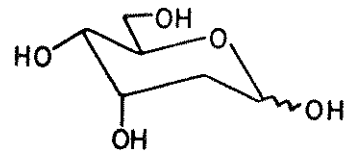
2 - desoxi-D-aldo-hexoses - formas cíclicas



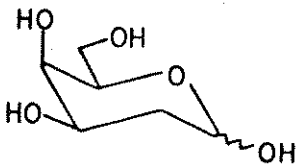
xilose



arabinose

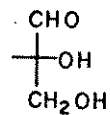


ribose

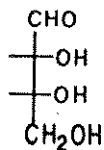


lixose

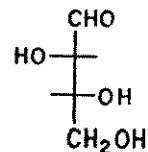
Aldoses da série D – formas – acíclicas



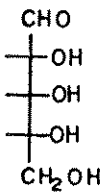
gliceraldeído



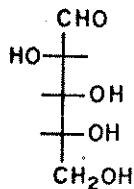
eritrose



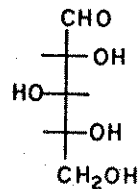
treose



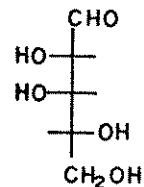
ribose



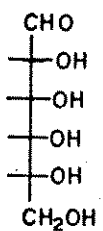
arabinose



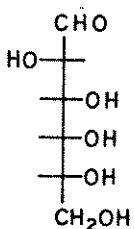
xilose



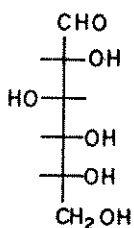
lixose



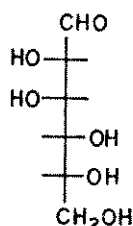
close



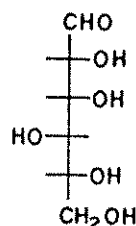
altrose



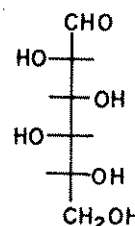
glucose



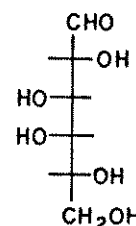
manose



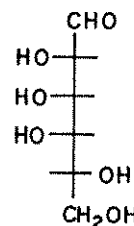
gulose



idose



galactose



talose

BIBLIOGRAFIA

1. (a) A. C. Richardson, "Amino and nitro sugars" em M. T. P. International Review of Science, Organic Chemistry, Carbohydrates; G. O. Aspinall, ed.; Butterworths, London, 1973; series 1, vol. 7, p. 105-145.
 (b) J. G. Buchanan, "Displacement, Elimination and Rearrangement Reactions", idem, p. 49-51
2. A. Schatz, E. Bugie e S. A. Waksman, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1944, 55, 66.
3. S. Umezawa, *Pure Appl. Chem.*, 1978, 50, 1453-1476.
4. (a) J. Asselineau e J. P. Zalta, "Les antibiotiques: structure et exemples de mode d'action", Hermann, Paris, 1973;
 (b) S. Umezawa, "Sugar-containing antibiotics" em M. T. P. International Review of Science, Organic Chemistry, Carbohydrates; G. O. Aspinall, ed.; Butterworths, London, 1976; series 2, vol. 7, p. 149-200;
 (c) A. C. Richardson, "The nitro sugars", idem, p. 131-147.
5. "Antibióticos, uma revisão crítica"; W. Kurylowicz, ed.; Editora Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 1981.
6. A. Korolkovas, "Fundamentos de Farmacologia Molecular", Editora Universidade de São Paulo, SP, 1974.
7. P. J. Maurer, C. G. Knudsen, A. D. Palkowitz e H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 325-332 e referências citadas.
8. A. K. Ganguly, O. Z. Sarre e H. Reimann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 7129-7130.
9. (a) A. K. Ganguly e A. K. Saksena, *J. Antibiot.*, 1975, 28, 707-709;
 (b) A. K. Ganguly e S. Szmulewicz, idem, 710-712;
 (c) A. K. Ganguly, O. Z. Sarre, D. Greeves e J. Morton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 1982-1985.

- (d) M. J. Weinstein, G. M. Luedemann, E. M. Oden e G. H. Wagman, *Antimicrob. Agents Chemotherapy*, 1964, 26.
10. A. K. Ganguly, O. Z. Sarre, A. T. McPhail e K. D. Onam, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1977, 313-314.
11. (a) S. A. Mizzak, H. Hoeksema e L. M. Pschigoda, *J. Antibiot.*, 1979, 32, 771-772;
 (b) J. Yoshimura, T. Yasumori, T. Kondo e K. Sato, *Carbohydr. Res.*, 1982, 106, C1-C3;
 (c) H. Hoeksema, S. A. Mizzak, L. Baczynskyj e L. M. Pschigoda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 5173-5181.
12. (a) H. Hoeksema, C. Chedesler, S. A. Mizzak e L. Baczynskyj, *J. Antibiot.*, 1978, 31, 1067-1069;
 (b) H. Hoeksema, S. A. Mizzak e L. Baczynskyj, *idem*, 1979, 32, 773-776;
 (c) F. Reusser, *Biochemistry*, 1973, 12, 1136-1142.
13. (a) A. K. Mallams, M. S. Puar e R. R. Rossman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 3938-3940;
 (b) A. K. Mallams, M. S. Puar, R. R. Rossman, A. T. McPhail, R. D. Macfarlane e R. L. Stephens, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1983, 1497-1534.
14. A. K. Mallams, M. S. Puar, R. R. Rossman, A. T. McPhail e R. D. Macfarlane, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 3940-3943.
15. F. Tomita, T. Tamaoki, K. Shirahata, M. Kasai, M. Morimoto, S. Ohkubo, K. Mineura e S. Ishii, *J. Antibiot.*, 1980, 33, 668.
16. K. Ishii, Y. Nishimura, S. Kondo e H. Umezawa, *J. Antibiot.*, 1983, 36, 454-456.
17. K. Ishii, S. Kondo, Y. Nishimura, M. Hamada, T. Takeuchi e H. Umezawa, *J. Antibiot.*, 1983, 36, 451-453.

18. H. Kawai, Y. Hayakawa, M. Nakagawa, K. Furihata, H. Seto e N. Otaka, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 1937-1940, 1941-1944.
19. A. W. Johson, R. M. Smith e R. D. Guthrie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1972, 2153-2159.
20. M. P. Williamson e D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 6580-6585.
21. M. Debono e R. M. Molloy, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4685-4687.
22. K. Michel, R. M. Shah e R. L. Hamill, 17th Conference on Anti-microbial Agents and Chemotherapy, New York, 1977, Abstr. 41 ou *Chem. Abst.*, 1981, 94: 172813Z.
23. (a) J. Yoshimura, M. Matsuzawa, K. I. Sato e Y. Nagasawa, *Carbohydr. Res.*, 1979, 76, 67-78;
 (b) J. S. Brimacombe e A. S. Mengech, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1980, 2054-2060;
 (c) J. S. Brimacombe, M. S. Saeed e J. R. Weakley, *idem*, p. 2061-2064.
24. (a) H. Yanagisawa, M. Kinoshita, S. Nakada e S. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1970, 43, 246-252;
 (b) H. Yanagisawa, M. Kinoshita e S. Umezawa, *idem*, 1971, 44 3399-3405.
25. J. M. Tronchet e J. M. Bourgeois, *Carbohydr. Res.*, 1973, 29, 373-385.
26. (a) H. H. Baer e H. O. L. Fischer, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1958, 44, 991;
 (b) F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.*, 1964, 76, 84-97.
27. (a) F. W. Lichtenthaler, *Fortschr. Chem. Forsch.*, 1970, 14, 556-577 e referências citadas;
 (b) M. M. Abuaan, J. S. Brimacombe e J. N. Low, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1980, 995-1002 e partes anteriores.

28. H. I. Ahmad, J. S. Brimacombe, A. S. Mengech e L. C. N. Tucker, *Carbohydr. Res.*, 1981, 93, 288-293.
29. C. H. Heathcock, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, 1969, 8, 134-135.
30. J. S. Brimacombe, J. A. Miller e U. Zakir, *Carbohydr. Res.*, 1976, 49, 233-242.
31. (a) A. Hassner, *Acc. Chem. Res.*, 1971, 4, 9-16;
 (b) A. Hassner, G. J. Matthews e F. W. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 5046-5054.
32. A. Strecker, *Ann.*, 1850, 75, 27-45; 1854, 91, 349-367.
33. K. Ichimura e M. Ohta, *Bull Chem. Soc. Jpn.*, 1967, 40, 432.
34. H. Saeki e E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1970, 18, 789-802.
35. J. M. Bourgeois, *Helv. Chim. Acta*, 1973, 56, 2879-2882; 1974, 57, 2553-2557; 1975, 58, 363-372; 1976, 59, 2114-2124.
36. (a) J. Yoshimura, M. Matsuzawa, K. Sato e M. Funabashi, *Chem. Lett.*, 1977, 1403-1406;
 (b) J. Yoshimura, M. Matsuzawa e M. Funabashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1978, 51, 2064-2067.
37. (a) T. T. Thang, F. Winternitz, A. Olesker, A. Lagrange e G. Lukacs, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1979, 153-154;
 (b) idem, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 4495-4498.
38. G. B. Howarth, W. A. Szarek e J. K. Jones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1968, 62-63.
39. A. Lagrange, "Synthèse d'hydrates de carbone branchés et synthèse chirale de substances naturelles à partir de sucres", Tese de Doutorado, Orsay, 1981.
40. D. Horton e W. Weckerle, *Carbohydr. Res.*, 1975, 44, 227-240.

41. A. Klemer e G. Rodemeyer, *Chem. Ber.*, 1974, 107, 2612-2614.
42. J. S. Brimacombe, A. S. Mengech, K. M. M. Rahaman e L. C. N. Tucker, *Carbohydr. Res.*, 1982, 110, 207-215.
43. (a) A. M. Sepulchre, B. Septe, G. Lukacs, S. Gero, W. Voelter e E. Breitmaier, *Tetrahedron*, 1974, 30, 905-915;
 (b) K. Sato, M. Matsuzawa, K. Ajisawa e J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1980, 53, 189-191 e referências citadas.
44. R. M. Silverstein, C. G. Bassler e T. C. Morrill, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 4ª ed., John Wiley & Sons, NY, 1981, cap. 3;
 (a) idem, cap. 2, p. 13;
 (b) idem, cap. 5;
 (c) idem, cap. 4.
45. (a) R. S. Tipson, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 1953, 8, 107-215;
 (b) D. H. Ball e F. W. Parrish. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1969, 24, 139-197;
 (c) S. Umezawa, T. Tsuchiya e H. Hineno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1970, 1212-1218.
46. O. C. Dermer e G. E. Ham, "Ethyleneimine and other aziridines", Academic Press, NY, 1969, p. 296-300.
47. T. W. Greene, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, NY, 1981.
48. L. A. Carpino, *Acc. Chem. Res.*, 1973, 6, 191-198 e referências citadas.
49. (a) C. J. Gray e A. M. Khoujah, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 2647-2650;
 (c) M. E. Jung e M. A. Lyster, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1978, 315-316;
 (c) G. A. Olah e S. C. Narang, *Tetrahedron*, 1982, 38, 2225-2277 e referências citadas.

50. L. Moroder, A. Hallet, E. Wunsch, O. Keller e G. Wersin, *Z. Physiol. Chem.*, 1976, 357, 1651-1653.
51. (a) F. Johnson, N. A. Starkovsky e W. D. Gurowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 3492-3500;
 (b) N. S. Bhacca e D. H. Williams, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", Holden-Day, Inc., San Francisco, 1964, cap. 2.
52. S. Hanessian e N. R. Plessas, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 1045-1053 e referências citadas.
53. (a) P. J. Beynon, P. M. Collins, P. T. Doganges e W. G. Overend, *J. Chem. Soc. (C)*, 1966, 1131-1136;
 (b) J. L. Courtney e K. F. Swansborough, *Rev. Pure Appl. Chem.*, 1972, 22, 47-54.
54. (a) D. H. Hollenberg, R. S. Klein e J. J. Fox, *Carbohydr. Res.*, 1978, 67, 491-494;
 (b) Y. S. Cheng, W. L. Liu, S. Chen, *Synthesis*, 1980, 223-224.
55. J. Yoshimura, K. Kobayashi, K. Sato e M. Funabashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1972, 45, 1806-1812.
56. (a) F. W. Lichtenthaler e P. Emig, *Tetrahedron Lett.*, 1967, 577-582;
 (b) F. W. Lichtenthaler e H. Zinke, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 1612-1621.
57. (a) L. M. Jackman e S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2ª ed., Pergamon Press, Oxford, 1969, cap. 2-2;
 (a.1) idem, cap. 4-2;
 (b) H. Paulsen e K. Todt, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, 1966, 5, 899-900;
 (c) L. D. Hall, *Tetrahedron Lett.*, 1964, 1457-1460;

- (d) E. Pretsch, J. Seidl, W. Simon e T. Clerc, "Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds", Springer-Verlag, Berlin, 1983.
58. (a) T. Ito e colab., *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 1721-1724;
 (b) T. Ito e colab., *Tetrahedron*, 1984, 40, 241-255.
59. (a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, M. Shibasaki, Y. Machida e C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 3183-3186;
 (b) W. C. Danen e R. J. Warner, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 989-992;
 (c) J. S. Filippo Jr., C. I. Chern e J. S. Valentine, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1678-1680;
 (d) C. J. Chern, R. Di Cosimo, R. D. Jesus e J. San Filippo Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 7317-7327;
 (e) S. T. Purrington e G. B. Kenion, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1982, 731-732 e referências citadas.
60. (a) R. Ranganathan, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1291-1294;
 (b) T. Ishido e N. Sakairi, *Carbohydr. Res.*, 1981, 97, 151-155;
 (c) T. W. Flechtner, *Carbohydr. Res.*, 1979, 77, 262-266 e referências citadas.
61. V. S. Rao e A. S. Perlin, *Can. J. Chem.*, 1981, 59, 333-338.
62. H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2ª ed., Benjamin - Cummings Publ. Comp., Menlo Park, 1972, cap. 2.
63. R. D. Guthrie, "Introduction to Carbohydrate Chemistry" 4ª ed., Clarendon Press, Oxford, 1974, p. 23-24.
64. R. Lott, V. Chauhan e C. Stammer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1979, 495-496.
65. J. Thiem e B. Meyer, *Chem. Ber.*, 1980, 113, 3075-3085.
66. (a) Y. Ohfume e M. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 3511-3513;

- (b) S. M. Hecht e colab., *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 5237-5239.
67. Comprehensive Organic Chemistry; D. Barton e D. Ollis, ed; Pergamon Press, Oxford; 1979, vol. 2, p. 1083-1090.
68. (a) E. Wenkert, T. Hudlicky e H. D. H. Showalter, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 4893-4894;
- (b) C. Clarke, I. D. Elliot e J. H. Jones, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1978, 1088-1090.
69. K. Funaki, K. Takeda e E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 3069-3072; idem, *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30, 4031-4036.
70. (a) J. S. Brimacombe e K. M. M. Rahman, *Carbohydr. Res.*, 1983, 113, C6-C9; idem, 1983, 114, C1-C2; idem, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1985, 1067-1072;
- (b) idem, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1985, 1073-1079.
71. (a) N. R. Williams, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 1970, 25, 109-179;
- (b) W. G. Overend e N. R. Williams, *J. Chem. Soc.*, 1965, 3446-3448;
- (c) R. J. Ferrier, W. G. Overend, G. A. Rafferty, H. M. Wall e N. R. Williams, *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 1091-1095;
- (d) M. Funabashi, N. Hong, H. Kodama e J. Yoshimura, *Carbohydr. Res.*, 1978, 67, 139-145.
72. (a) G. Stork, S. D. Darling, I. T. Harrison e P. S. Warton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 2018-2020;
- (b) A. J. Pearson e D. C. Rees, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1982, 2467-2476.
73. (a) L. D. Hall e D. C. Miller, *Carbohydr. Res.*, 1975, 40, C1-C2; idem, 1976, 47, 299-305;
- (b) M. G. Ambrose e R. W. Binkley, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 674-677.
74. (a) P. J. Beynon, P. M. Collins e W. G. Overend, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 272-281 e referências citadas;

- (b) A. K. Chatterjee, D. Horton, J. S. Jewel e K. D. Phillips, *Carbohydr. Res.*, 1968, 7, 173-179.
75. "Amino-Sugars" em Carbohydrate Chemistry, A Specialist Periodical Report; The Royal Society of Chemistry, London; 1968-1983, vol. 1-15.
76. F. Khuong-Huu e M. Tassel, *Bull. Soc. Chim. France*, 1971, 4072-4078.
77. (a) A. B. Foster, M. Stacey e S. V. Vardehein, *Acta. Chem. Scand.*, 1959, 13, 281-288;
 (b) S. Umezawa, Y. Takagi e T. Tsuchiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1971, 44, 1411-1415.
78. (a) H. Brockmann, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe*, 1963, 21, 121-182;
 (b) M. Dubost, P. Ganter, R. Maral, L. Ninet, S. Pinnert, J. Preud'Homme e G. H. Werner, *C. R. Acad. Sci.*, 1963, 257, 1813-1815;
 (c) A. Di Marco e colaboradores, *Nature*, 1964, 201, 706;
 (d) F. Arcamone, G. Franceschi, S. Penco e A. Selva, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 1007-1010.
79. S. Penco, *Process. Biochem.*, 1980, 12-17.
80. (a) F. Arcamone, G. Franceschi, P. Orezzi, G. Cassinelli, W. Barbieri e R. Mondelli, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 5334-5335;
 (b) F. Arcamone, G. Cassinelli, P. Orezzi, G. Franceschi e R. Mondelli, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 5335-5336.
81. F. Arcamone, *Med. Res. Rev.*, 1984, 4, 153-188.
82. (a) B. K. Sinha e C. F. Chignell, *Chem. Biol. Interac.*, 1979, 28, 301;
 (b) W. Lewis, J. Kleinerman e S. Puszkin, *Circ. Res.*, 1982, 50, 547;

- (c) M. Yasumi, T. Minaga, K. Nakamura, A. Kizv e H. Ijichi, *Bio-Chem. Biophys. Res. Comm.*, 1980, 93, 631 e referências citadas.
83. (a) T. Oki, *J. Antibiot.*, 1977, 30, S-70;
 (b) T. Oki e colab., *J. Antibiot.*, 1979, 32, 801-819.
84. D. E. Nettleton e colab., *J. Antibiot.*, 1977, 30, 525.
85. C. A. A. van Boeckel, *Recl. Trav. Chim. Pays - Bas*, 1986, 105, 35-53.
86. G. Cassinelli, S. Forenza, G. Rivola, F. Arcamone, A. Grein, S. Merli e A. M. Casazza, *J. Nat. Prod.*, 1985, 48, 435-439
87. (a) K. A. Parker e J. L. Kallmerten, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 1197-1200;
 (b) A. S. Kende, J. Rizzi e J. Riemer, *idem*, 1979, 1201-1204.
88. (a) P. M. Wovkulich e M. R. Uskoković, *Tetrahedron*, 1985, 41, 3455-3462;
 (b) G. Grethe, J. Sereno, T. H. Williams e M. R. Uskoković; *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 5315-5317;
 (c) J. S. Brimacombe, R. Hanna e L. C. N. Tucker, *Carbohydr. Res.*, 1985, 136, 419-425;
 (d) G. Grethe, T. Mitt, T. H. Williams e M. R. Uskoković, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 5309-5315;
 (e) Y. Kimura, T. Matsumoto, M. Suzuki e S. Terashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1986, 59, 663-664;
 (f) F. M. Hauser e S. R. Ellenberger, *Chem. Rev.*, 1986, 86, 35-67.
89. R. Mondelli, A. Arnone, G. Fronza, G. Cassinelli, B. Gioia e A. Vigevani, *J. Chem. Res. (S)*, 1984, 180-181.
90. M. J. Broadhurst, C. H. Hassal e G. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1982, 2249-2255.

91. F. Arcamone, *Lloydia*, 1977, 40, 45-66.
92. (a) N. N. Lomakina, I. A. Spiridonova, Yu N. Sheinker e T. F. Vlasova, *Khim. Prir. Soedin.*, 1973, 101-107; *Chem. Abs.*, 1973, 78:148170m;
 (b) R. Bogнар, F. Sztaricskai, M. E. Munk e J. Tomas, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 2971-2974.
93. (a) J. Boivin, A. Montagnac, C. Monneret e M. Païs, *Carbohydr. Res.*, 1980, 85, 223-242.
 (b) J. Boivin, "Synthèses et Glycosidations de didesoxy-2,6 hexoses. Application à l'hemi-synthèse d'analogues de la daunorubicine", Tese de Doutorado, Orsay, 1981.
94. G. L. Tong, H. Y. Wu, T. H. Smith e D. W. Henry, *J. Med. Chem.*, 1979, 22, 912-918.
95. (a) D. Horton, W. Priebe e W. R. Turner, *Carbohydr. Res.*, 1981, 94, 11-25 e referências citadas;
 (b) E. F. Fuchs, D. Horton, W. Weckerle e E. Winter-Mihaly, *J. Med. Chem.*, 1979, 22, 406-411;
 (c) M. Israel e R. J. Murray, *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 24-28.
96. F. Arcamone e colab., *J. Med. Chem.*, 1975, 18, 703-707.
97. F. Arcamone, S. Penco, S. Redaelli e S. Hanessian, *J. Med. Chem.*, 1976, 19, 1424-1425.
98. J. R. Brown e S. H. Imam, "Recent Studies on Doxorubicin and its analogues" em *Progress in Medicinal Chemistry*; G. P. Ellis e G. B. West, ed.; Elsevier Science Publ., Amsterdam, 1984; vol. 21, p. 169-236.
99. "Anthracycline Antibiotics"; H.S.El Khadem, ed.; Academic Press, NY, 1982.
100. G. Cassinelli, D. Ruggieri e F. Arcamone, *J. Med. Chem.*, 1979, 22, 121-123.

101. F. Arcamone, "Doxorubicin , Medicinal Chemistry", Academic Press, NY, 1981; ser. 17.
102. (a) D. Horton e W. Priebe, *J. Antibiot.*, 1983, 36, 1211-1215;
(b) idem, *Carbohydr. Res.*, 1984, 130, C1-C3;
(c) idem, *Carbohydr. Res.*, 1985, 136, 391-396.
103. P. Goldman, *Science*, 1969, 164, 1123-1130.
104. (a) A. B. Foster e J. H. Westwood, *Pure Appl. Chem.*, 1973, 35, 147-168 e referências citadas;
(b) A. A. E. Penglis, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1981, 38, 195-285 e referências citadas.
105. (a) "Organic Reactions in Steroid Chemistry"; J. Fried e J. A. Edwards, ed.; Van Nostrand-Reinhold, NY, 1972; vol. 1, p. 423-493;
(b) M. Sharma e W. Korytnyk, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 573-576;
(c) T. Tsuchiya, T. Torii, Y. Suzuki e S. Umezawa, *Carbohydr. Res.*, 1983, 116, 277-287.
106. (a) P. A. Grieco, W. Owens, C. L. J. Wang, E. Williams e W. J. Schillinger, *J. Med. Chem.*, 1980, 23, 1072-1077;
(b) P. A. Grieco e T. Takigawa, *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 839-843.
107. D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.*, 1984, 25, 21-25.
108. (a) B. Helferich e A. Gnuchtel, *Ber.*, 1941, 74, 1035-1039;
(b) J. E. G. Barnett, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 1967, 22, 177-227.
109. P. W. Kent, D. R. Marshall e N. F. Taylor, *J. Chem. Soc. (C)*, 1966, 1281-1282 e artigos anteriores.
110. A. B. Foster, R. Hems e J. M. Webber, *Carbohydr. Res.*, 1967, 5, 292-301.

111. A. Romaschin, N. F. Taylor, D. A. Smith e D. Lopes, *Can. J. Biochem.*, 1977, 55, 369-375.
112. (a) T. Ido, C. N. Wan, J. S. Fowler e A. P. Wolf, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 2341-2342;
(b) M. J. Adam, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1982, 730-731;
(c) S. Levy, E. Livni, D. Elmaleh e W. Curatolo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1982, 972-973.
113. E. M. Bessel, A. B. Foster e J. H. Westwood, *Biochem. J.*, 1972, 128, 199-204.
114. M. Schlosser, *Tetrahedron*, 1978, 34, 3-17.
115. H. B. Hembest e W. R. Jackson, *J. Chem. Soc.*, 1962, 954-959.
116. A. B. Foster, R. Hems e J. H. Westwood, *Carbohydr. Res.*, 1970, 15, 41-49.
117. D. Phillip Cox, J. Terpinski e W. Lawrynowicz, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3216-3219.
118. T. L. Ito, *Tetrahedron*, 1985, 41, 3-86.
119. (a) A. C. Richardson, *Carbohydr. Res.*, 1969, 10, 395-402;
(b) M. Miljkovic, M. Gligorijevic e D. Glisin, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3223-3226.
120. (a) J. A. Wright e N. F. Taylor, *Carbohydr. Res.*, 1967, 3, 333-339;
(b) I. Johansson e B. Lindberg, *Carbohydr. Res.*, 1966, 1, 467-473.
121. (a) A. D. Barford, A. B. Foster, J. H. Westwood, L. D. Hall e R. N. Johnson, *Carbohydr. Res.*, 1971, 19, 49-61;
(b) K. Pacak, Z. Tocik e M. Cerny, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1966, 77.

122. T. Ido, C. N. Wan, J. S. Fowler e A. P. Wolf, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 2341-2342.
123. (a) R. H. Hesse, *Isr. J. Chem.*, 1978, 17, 60-70;
 (b) J. Adamson, A. B. Foster, L. D. Hall, R. N. Johnson e R. H. Hesse, *Carbohydr. Res.*, 1970, 15, 351-359.
124. (a) M. J. Adam, B. D. Pate, J. R. Nesser e L. D. Hall, *Carbohydr. Res.*, 1983, 124, 215-224;
 (b) W. Korytnyk e S. Valentekovic-Hovard, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 1493-1496.
125. (a) G. A. Boswell Jr., W. C. Ripka, R. M. Scribner e C. W. Tullock, *Org. React.*, 1974, 21, 1-124 e referências citadas;
 (b) J. Kallonitsch, S. Marburg e L. M. Perkins, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 771-777.
126. (a) L. N. Markovskij, V. G. Pashinnik e A. V. Kirsanov, *Synthesis*, 1973, 787-788;
 (b) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 574-578.
127. (a) C. W. Somawardhana e E. G. Brunngraber, *Carbohydr. Res.*, 1983, 121, 51-60;
 (b) P. J. Card e G. S. Reddy, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4734-4743.
128. L. Hough, A. A. E. Penglis e A. C. Richardson, *Carbohydr. Res.*, 1980, 83, 142-145.
129. (a) T. N. Wade, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 5328-5333;
 (b) G. M. Alvernhe, C. M. Ennakowa, S. M. Lacombe e A. J. Laurent, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4938-4948.
130. (a) D. Picq, D. Anker, C. Rousset e A. Laurent, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 5619-5622;

- (b) D. Picq, M. Cottin, D. Anker e H. Pacheco, *Tetrahedron*, 1983, 39, 1797-1801.
131. (a) O. Westphal e H. Holzmann, *Ber.*, 1942, 75, 1274-1282;
(b) Y. Inouye, K. Onodera, S. Kitaoka e S. Hirano, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 4722-4726.
132. (a) P. H. Gross e R.W. Jeanloz, *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 2759-2763;
(b) K. Miyai, P. H. Gross e H. K. Zinnerman, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1969, 722, 210-218;
133. (a) K. Nakanishi, "Infrared Absorption Spectroscopy", Nankodo Comp., Tokyo, 1969, p. 34 e 150;
(b) idem, p. 57 e 221;
(c) idem, p. 45 e 46;
134. (a) J. W. Van Cleve, *Carbohydr. Res.*, 1971, 17, 461-464;
(b) D. M. Hall, *Carbohydr. Res.*, 1980, 86, 158-160.
135. (a) D. H. Buss, L. Hough e A. C. Richardson, *J. Chem. Soc.*, 1963, 5295-5301;
(b) idem, 1965, 2736-2743;
(c) Y. Ali, A. C. Richardson, C. F. Gibbs e L. Hough, *Carbohydr. Res.*, 1968, 7, 255-271;
(d) C. F. Gibbs, L. Hough e A. C. Richardson, *Carbohydr. Res.*, 1965, 1, 290-296.
136. (a) R. D. Guthrie e D. Murphy, *J. Chem. Soc.*, 1965, 3828-3834;
(b) R. D. Guthrie e G. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1976, 801-804.
137. (a) L. D. Hall e P. R. Steiner, *Can. J. Chem.*, 1970, 48, 451-458 e referência citadas;
(b) A. B. Foster, R. Hems e L. D. Hall, *Can. J. Chem.*, 1970, 48, 3937-3945.

138. (a) L. Phillips e V. Wray, *J. Chem. Soc. (B)*, 1971, 1618-1624;
(b) idem, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1974, 928-933;
(c) V. Wray, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1976, 1598-1605.
139. W. Meyer zu Reckendorf e H.-J. Lenzen, *Liebigs Ann. Chem.*, 1982, 265-274.
140. M. G. Blair, *Methods Carbohydr. Chem.*, 1963, 2, 415-418.
141. (a) H. B. Sinclair e L. W. Tjarks, *Carbohydr. Res.*, 1971, 19, 402-406 e referências citadas;
(b) R. T. Sleeter e H. B. Sinclair, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 3804-3807.
142. (a) H. Beierbeck e J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, 1976, 54, 2985-2995;
(b) H. Beierbeck, J. K. Saunders e J. W. ApSimon, *Can. J. Chem.*, 1977, 55, 2813-2828;
(c) T. Pehk e E. Lippmaa, *Org. Magn. Res.*, 1971, 3, 679-687.
143. R. Klan e L. Hough, *Carbohydr. Res.*, 1972, 24, 147-151.
144. D. Ikeda, T. Tsuchiya e S. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1971, 44, 2529-2537.
145. (a) T. M. Cheung, D. Horton e W. Weckerle, *Carbohydr. Res.*, 1977, 58, 139-151;
(b) C. Monneret, C. Conreur e Q. Khuong-Huu, *Carbohydr. Res.*, 1978, 65, 35-45;
(c) I. Pelyvás, F. Sztaricskai, L. Szilágyi, R. Bognár e J. Tomás, *Carbohydr. Res.*, 1979, 76, 79-84.
146. (a) L. E. S. Barata, A. J. Marsaioli, L. Valente, A. Olesker, G. Lukács e T. T. Thang, *Carbohydr. Res.*, 1981, 90, 326-328;
(b) T. M. Cheung, D. Horton, R. J. Sorenson e W. Weckerle, *Carbohydr. Res.*, 1978, 63, 77-89;

- (c) M. K. Gurjar, V. J. Patil, J. S. Yadav e A. V. Rama Rao, *Carbohydr. Res.*, 1984, 129, 267-270.
147. (a) J. Boivin, M. Pais e C. Monneret, *Carbohydr. Res.*, 1978, 64, 271-278;
- (b) T. F. Gallagher e D. Horton, *Carbohydr. Res.*, 1983, 116, 227-237.
148. S. Castillon e L. H.B. Baptistella, resultados não publicados.
149. (a) S. S. Costa, "Preparation d' intermédiaires chiraux pour la synthèse d' antibiotiques macrolides à partir d' hydrides de carbone", Tese de Doutorado, Orsay, 1982;
- (b) S. S. Costa, A. Olesker, T. T. Thang e G. Lukacs, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 2338-2341.
150. C. H. Heathcock e R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 1746-1757.
151. (a) E. E. van Tamelen e colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 4302;
- (b) D. J. Hart e K. Kanai, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 1555-1560.
152. J. S. Bindra e A. Grodski, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 3240-3241.
153. A. Olesker, A. Dessinges, T. T. Thang e G. Luckacs, *C. R. Acad. Sci.*, 1982, 575-577.
154. (a) A. J. Parker, *Quant. Rev.*, 1962, 16, 163-187;
- (b) idem, *Adv. Org. Chem.*, 1965, 5, 1.
155. P. Haberfield, A. Nudelman, A. Bloom, R. Room, H. Ginsberg e P. Steinherz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1968, 194-195.
156. P. J. Garegg, *Acta Chem. Scand*, 1963, 17, 1343-1347.
157. (a) D. R. Hicks e B. Fraser-Reid, *Synthesis*, 1974, 203;

- (b) P. J. Garegg, T. Iversen e S. Oscarson, *Carbohydr. Res.*, 1977, 53, C5-C7.
158. (a) D. H. Buss, L. Hough, L. D. Hall e J. F. Manville, *Tetrahedron*, 1965, 21, 69-74;
(b) F. Sweet e R. K. Brown, *Can. J. Chem.*, 1968, 46, 1481-1486.
159. R. D. Guthrie e D. Murphy, *J. Chem. Soc.*, 1963, 5288-5294.
160. (a) P. Walkoff, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 1944-1948;
(b) H. Oediger, F. Möller e K. Eiter, *Synthesis*, 1972, 591-598;
(c) S. M. Schmidt, D. B. R. Johnston e B. G. Christensen, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 1135-1142.
161. P. L. Durette e D. Horton, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1971, 26, 49-125.
162. M. Gyr e T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 1945, 28, 226-233.
163. G. J. Robertson e R. A. Lamb, *J. Chem. Soc.*, 1934, 1321-1322.
164. J. C. Pommier e M. Pereyre, "Organotin Alkoxides and Amines: New Chemistry and Applications" em *Organotin Compounds: New Chemistry and Application*, Adv. Chem. Series; J.J. Zuckerman, Ed.; Am. Chem. Soc., Washington, 1976; Vol. 157, p. 82-122.
165. (a) J. Bornstein e colaboradores, *J. Org. Chem.*, 1959, 24, 836-837;
(b) P. J. Smith, R. F. M. White e L. Smith, *J. Organometal. Chem.*, 1972, 40, 341-353.
166. S. David e A. Thieffry, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1979, 1568-1573.
167. S. Hanessian e T. H. Haskell, *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 1080-1085.
168. (a) H. Paulsen e M. Friedmann, *Chem. Ber.*, 1972, 105, 705-717;
(b) idem, 718-730.

169. S. J. Angyal, *Angew. Chem.*, 1969, 8, 157-166.
170. (a) W. P. Ave, E. Bartholdi, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, 1976, 64, 2229-2246;
(b) M. A. Bernstein, L. D. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 5553-5555.
171. (a) G. A. Gray, "Appication of two-dimensional NMR experiments in liquids", Varian Associates, Polo Alto, 1985;
(b) J. W. Akitt, "NMR and Chemistry", 2^a ed., Chapman and Hall, Londres, 1983, p. 165-169.
172. P. Koll, F. S. Tayman e K. Heyns, *Chem. Ber.*, 1979, 112, 2305-2313.
173. (a) P. Koll, H. Komander e J. Kopf, *Chem. Ber.*, 1980, 113, 3919-3926;
(b) P. Koll e H. Komander, *Liebigs Ann. Chem.*, 1981, 1960-1966;
(c) P. Koll e F. S. Tayman, *Chem. Ber.*, 1979, 112, 2296-2304.
174. S. Czernecki, C. Georgoulis e C. Provelenghiou, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 39, 3535-3536.
175. M. Miyashita, A. Yoshikoshi e P. A. Grieco *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 3772-3774.
176. (a) I. Žemlička, J. Beranek e J. Smrt, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1962, 27, 2784-2795;
(b) J. Thiem, M. Gerken e R. Bock, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1983, 462-470 ou idem, CA: 98: 215917 p.
177. (a) K. Miyatake, A. Okano, K. Hoji, T. Miki, A. Sakashita, *Chem. Pharm. Bull.*, 1961, 9, 524-528;
(b) W. Stevens e A. VanEs, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1964, 83, 1287-1293;
(c) L. F. Fieser e M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley e Sons, Inc., N.Y, 1967; vol. 1, p. 4.

(d) *idem*, p. 668

178. A. H. Haines, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1981, 39, 13-70.
179. S. Josephson e D. Bundle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1980, 297-301.
180. E. J. Corey e colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 1436-1439.
181. (a) E. Petráková e J. Schraml, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1983, 48, 877-888;
 (b) N. E. Byramova, M. V. Ovchinnikov, L. V. Backinowsky e N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.*, 1983, 124, C8-C11.
182. E. Petráková e J. Schraml, *Carbohydr. Res.*, 1983, 117, 285-290.
183. E. J. Parish e D. Howard Miles, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 1223-1224.
184. J. F. dos Santos, L. H. B. Baptistella, M. H. Sarragiotto e A. J. Marsaioli, resultados não publicados.
185. (a) F. W. Wehrli e T. Wirthlin, "Interpretation of Carbon ¹³ NMR Spectra", Heyden & Son Ltd, London, 1976.
 (b) E. Breitmaier e W. Voelter, "¹³C NMR Spectroscopy", 2ª ed., Verlag Chemie, Weinheim, 1978, p. 247-263.
186. M. L. Huggins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75, 4123-4126
187. (a) N. Muller e D. T. Carr, *J. Phys. Chem.*, 1963, 67, 112-115;
 (b) L. Phillips e V. Wray, *J. Chem. Soc. (B)*, 1971, 2068-2074.
188. A. Castillon, A. Dessinges, R. Faghih, G. Lukacs, A. Olesker e T. T. Thang, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 4913-4917.
189. (a) M. K. Gurjar, V. J. Patil, J. S. Yadav e A. V. RamaRao, *Carbohydr. Res.*, 1984, 135, 174-177;

(b) H. H. Baer e A. J. Sobiesiak, *Carbohydr. Res.*, 1985, 140, 201-214.

190. B. Coxon, *Carbohydr. Res.*, 1966, 1, 357-364.

191. (a) H. J. Schneider e V. Hoppen, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 3866-3873;

(b) P. M. Collins e V. R. N. Munasinghe, *Carbohydr. Res.*, 1978, 62, 19-26.

192. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego e D. R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", 2ª ed; Pergamon Press, Oxford; 1980.

193. (a) R. U. Lemieux, E. Fraga e K. A. Watanake, *Can. J. Chem.*, 1968, 46, 61-69;

(b) J. Kovák, V. Dienstbierová e J. Jarý, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1967, 32, 2498-2503.

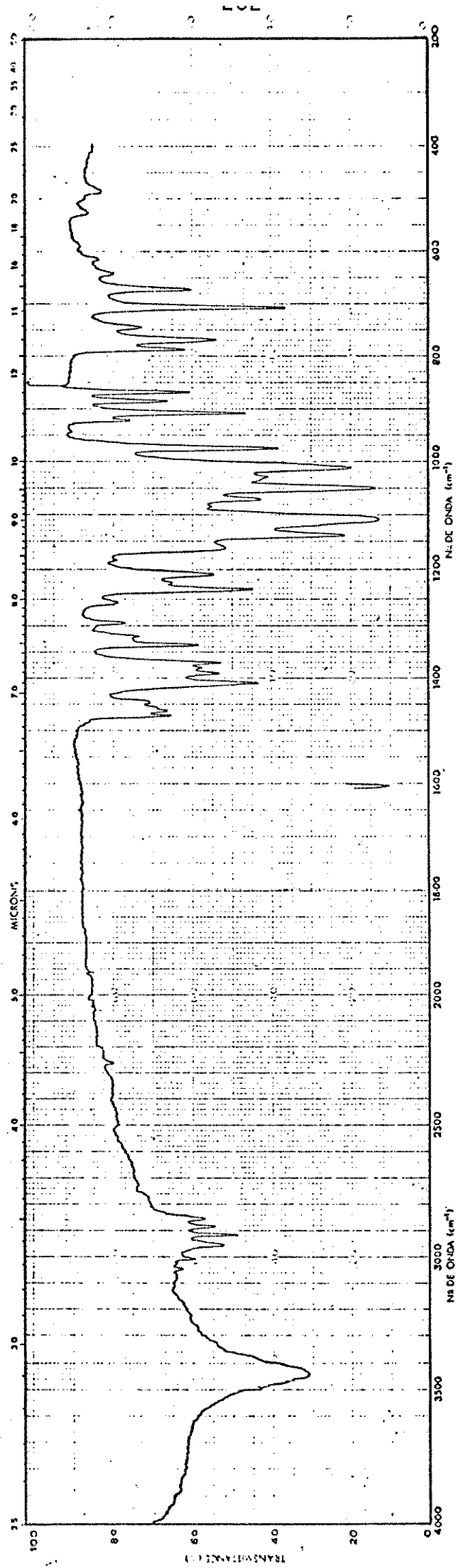
194. R. D. Chapman, J. L. Andreshak, S. P. Herrlinger, S. A. Shackelford, R. A. Hildreth e J. P. Smith, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 3792-3798.

195. F. Reber e T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 1945, 28, 1164-1176.

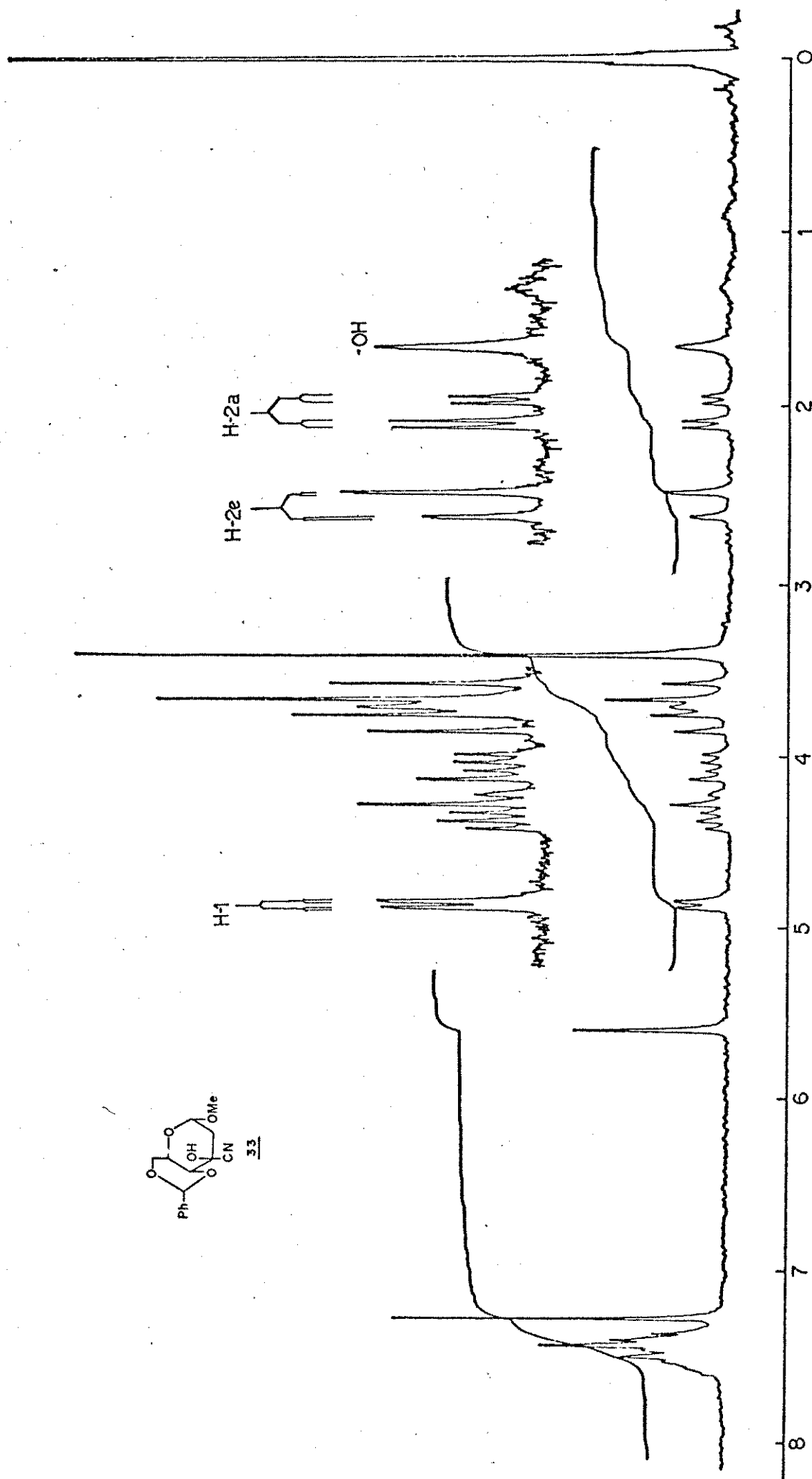
196. Dictionary of Organic Compounds, 4ª ed; Eyre & Spottiswoode Publ., London; vol. 3, 1965, p. 1488.

197. J.A. Ferritti, R.K. Harris, R.B. Johannen, *J. Magn. Res.*, 1970, 3, 84.

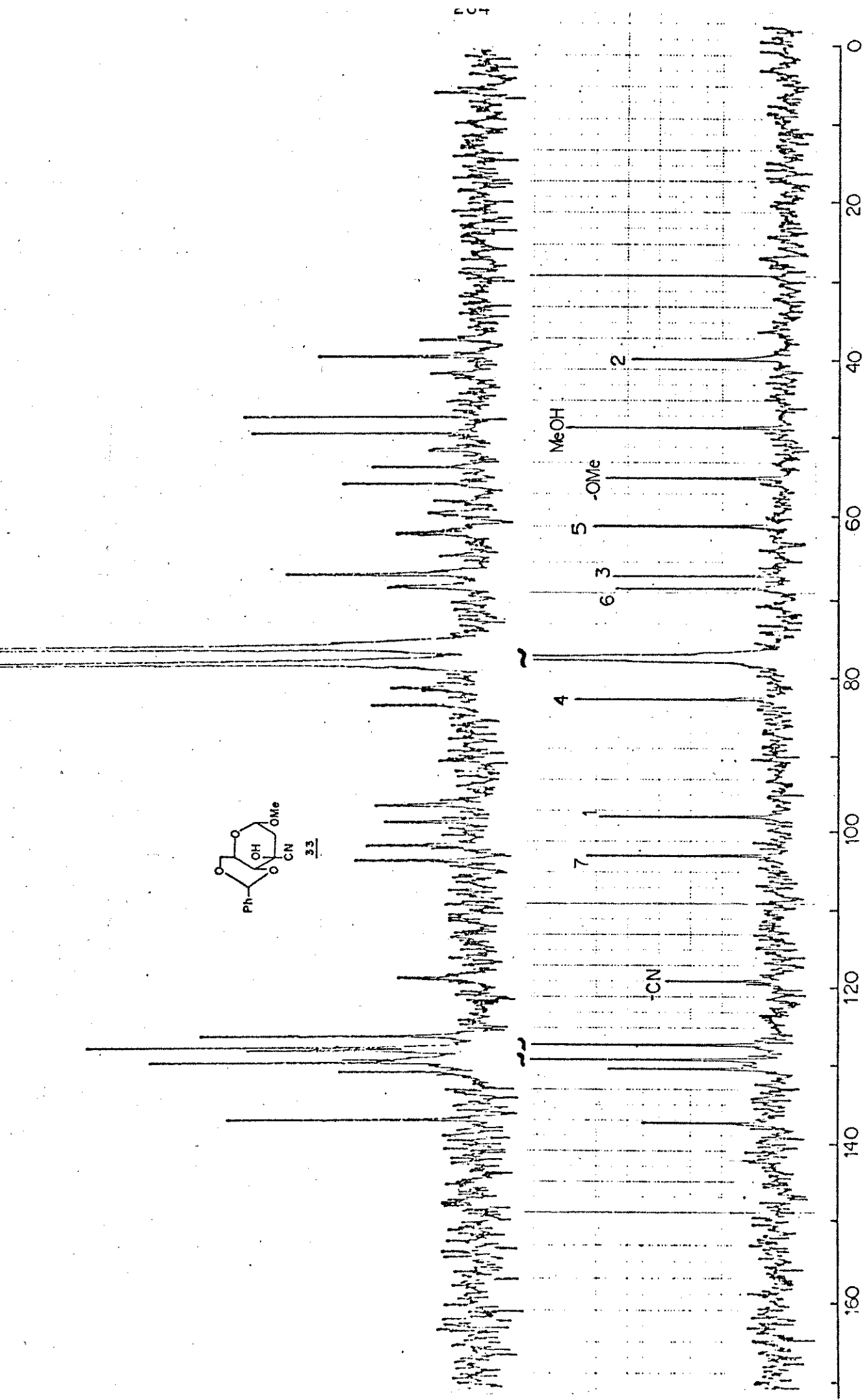
ESPECTROS



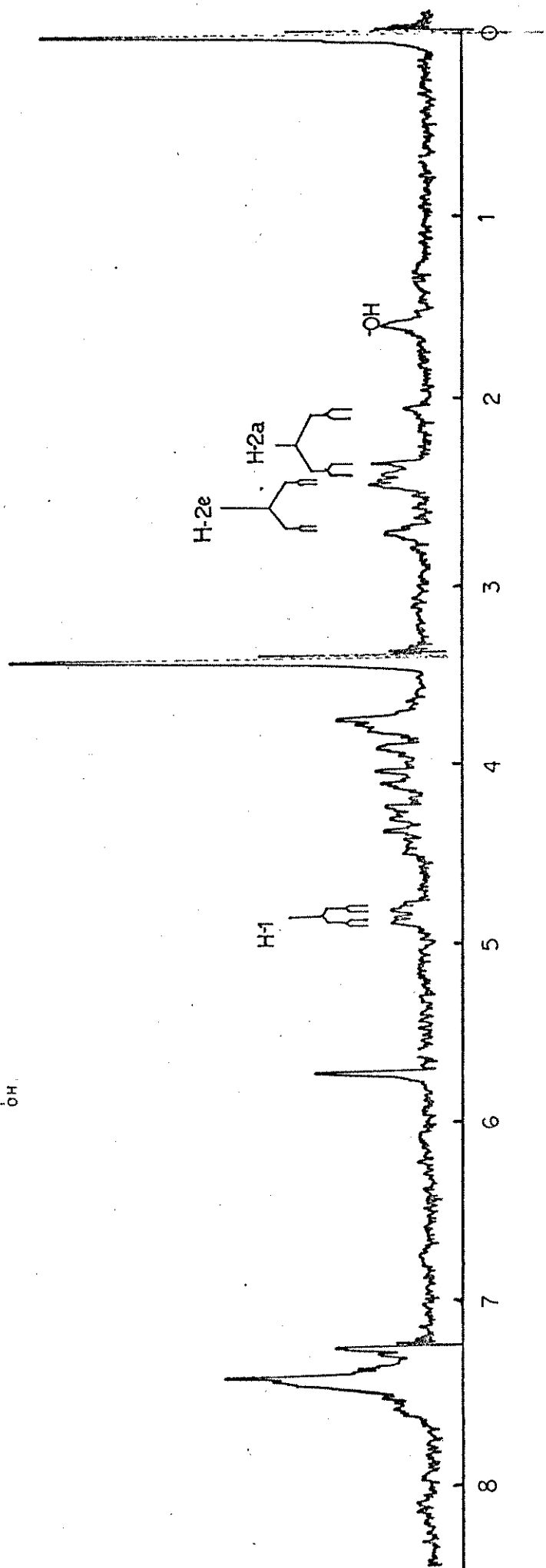
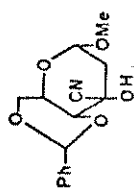
E-1 - Espectro IV (KBr) composto 33



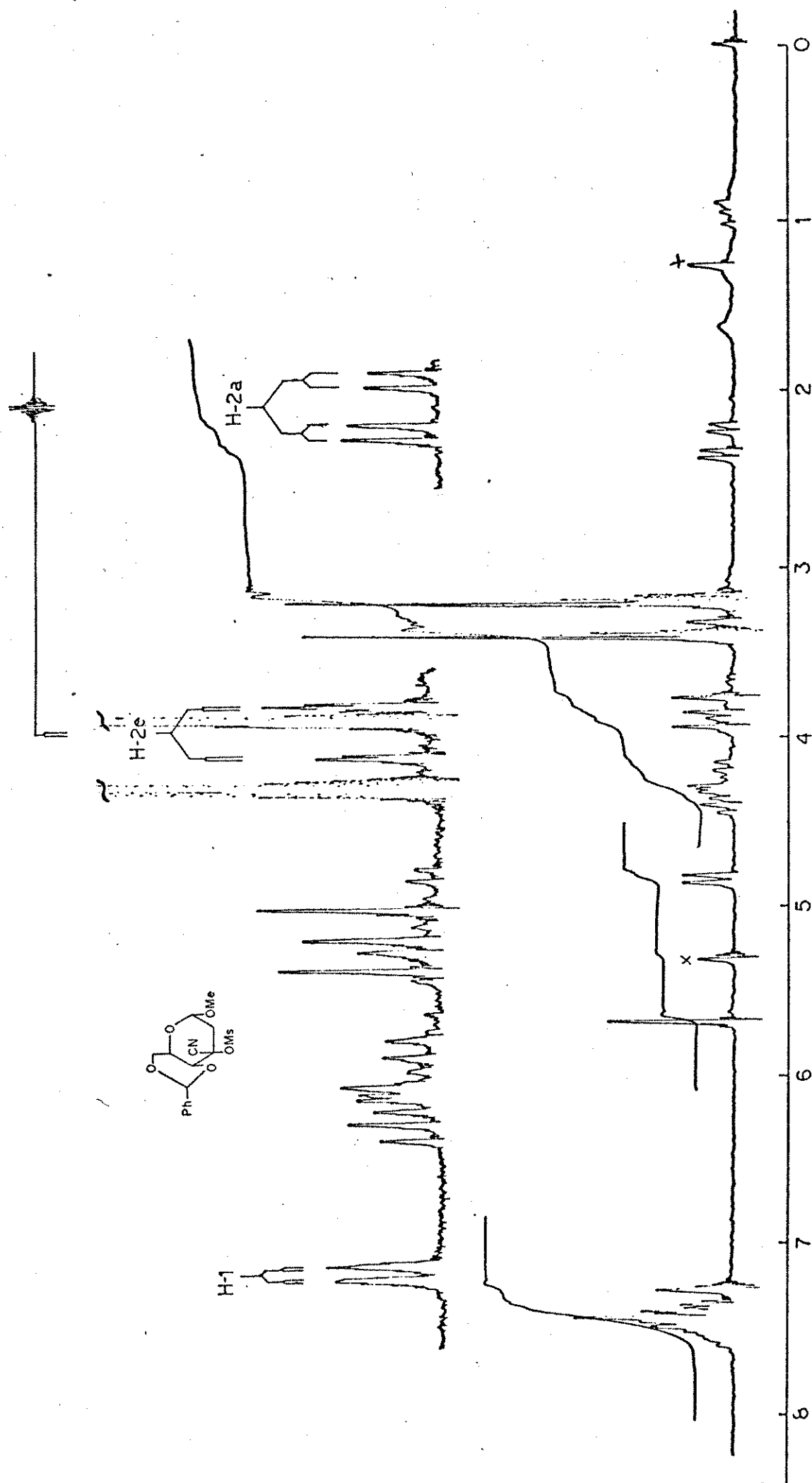
E-2 - Espectro RMN¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 33



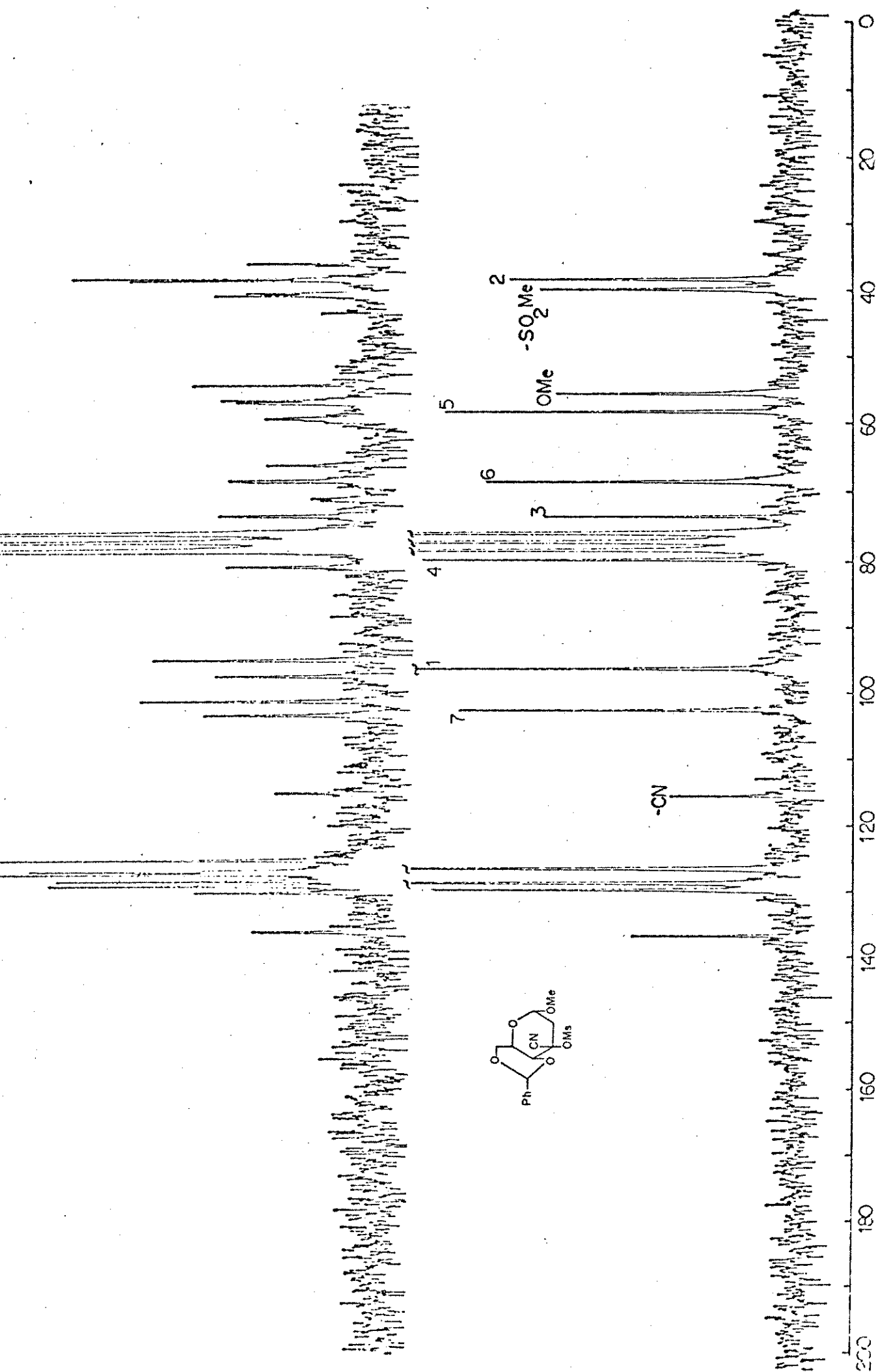
E-3 - Espectro RMN¹³C (25,2 MHz -CHCl₃) composto 33

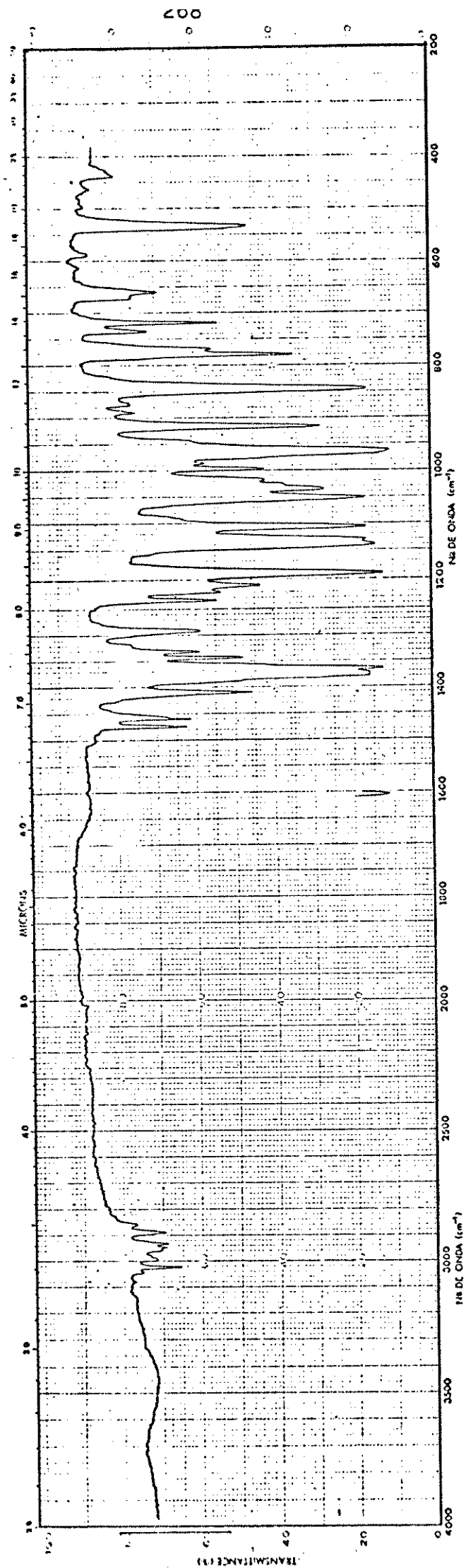


E-4 - Espectro RMN^1H (60 MHz -CDCl_3) composto 31

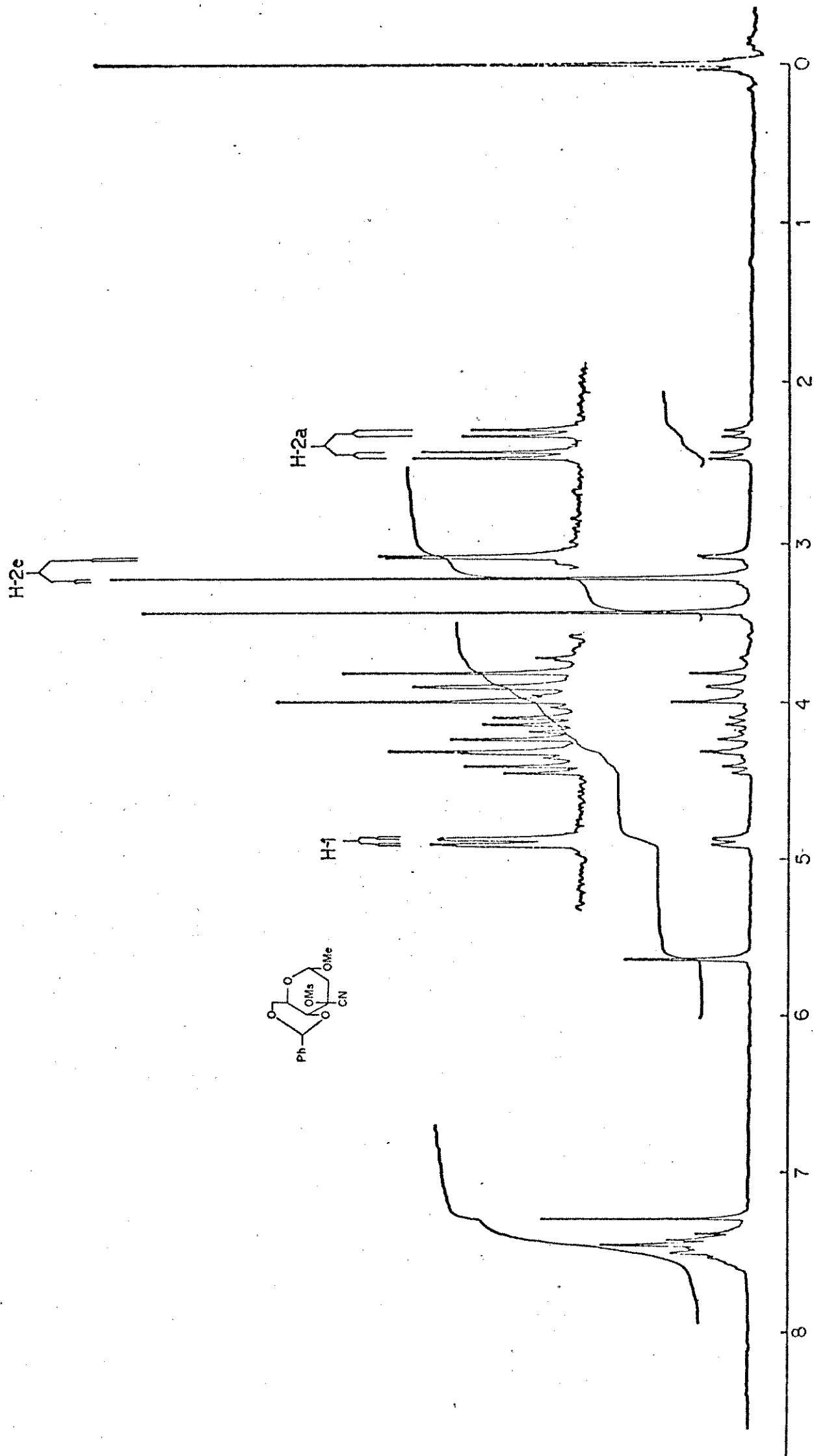


E-5 - Espectro RMN^1H (100 MHz - CDCl_3) composto 32

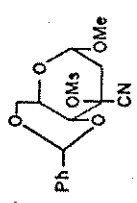
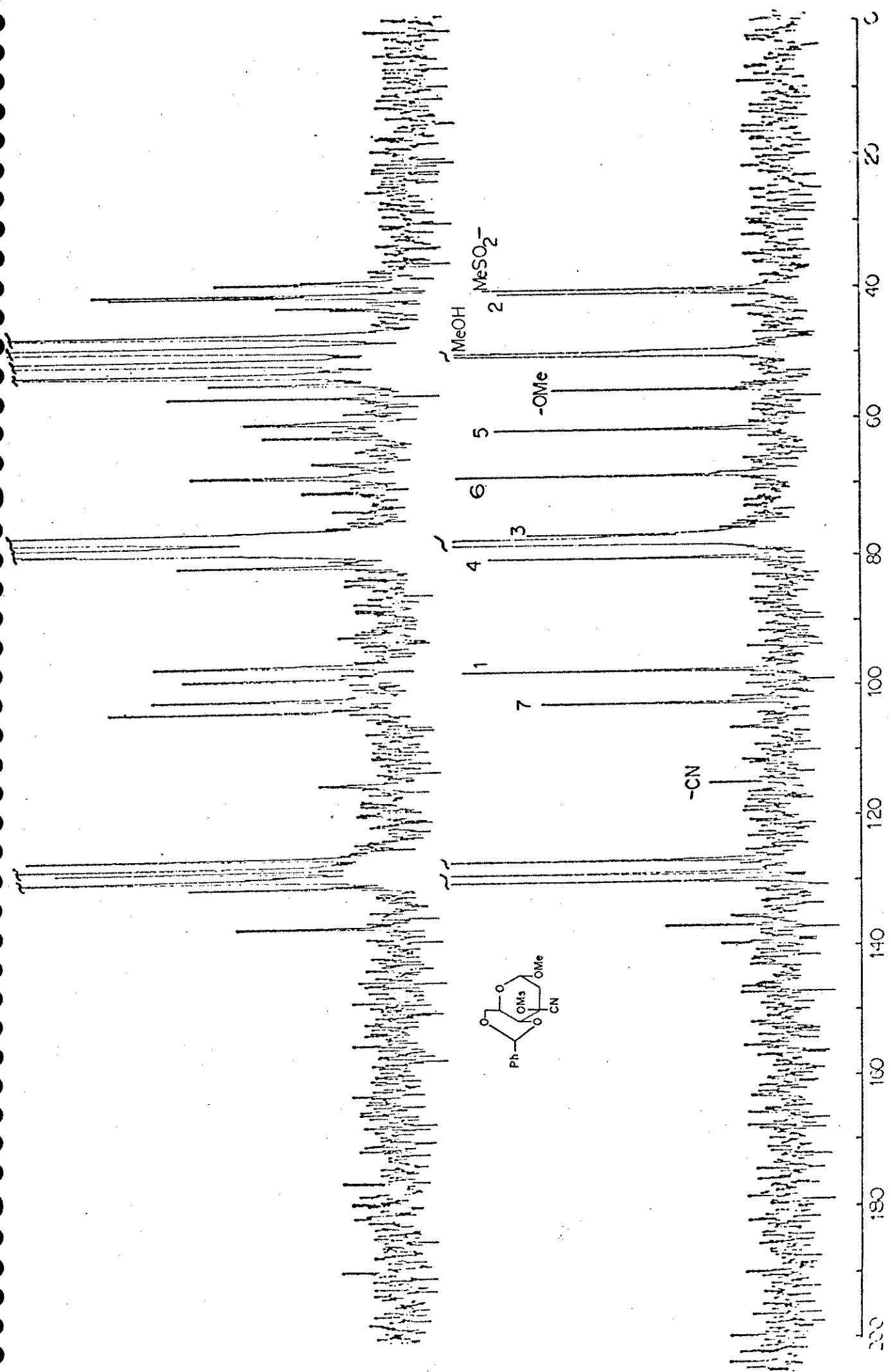


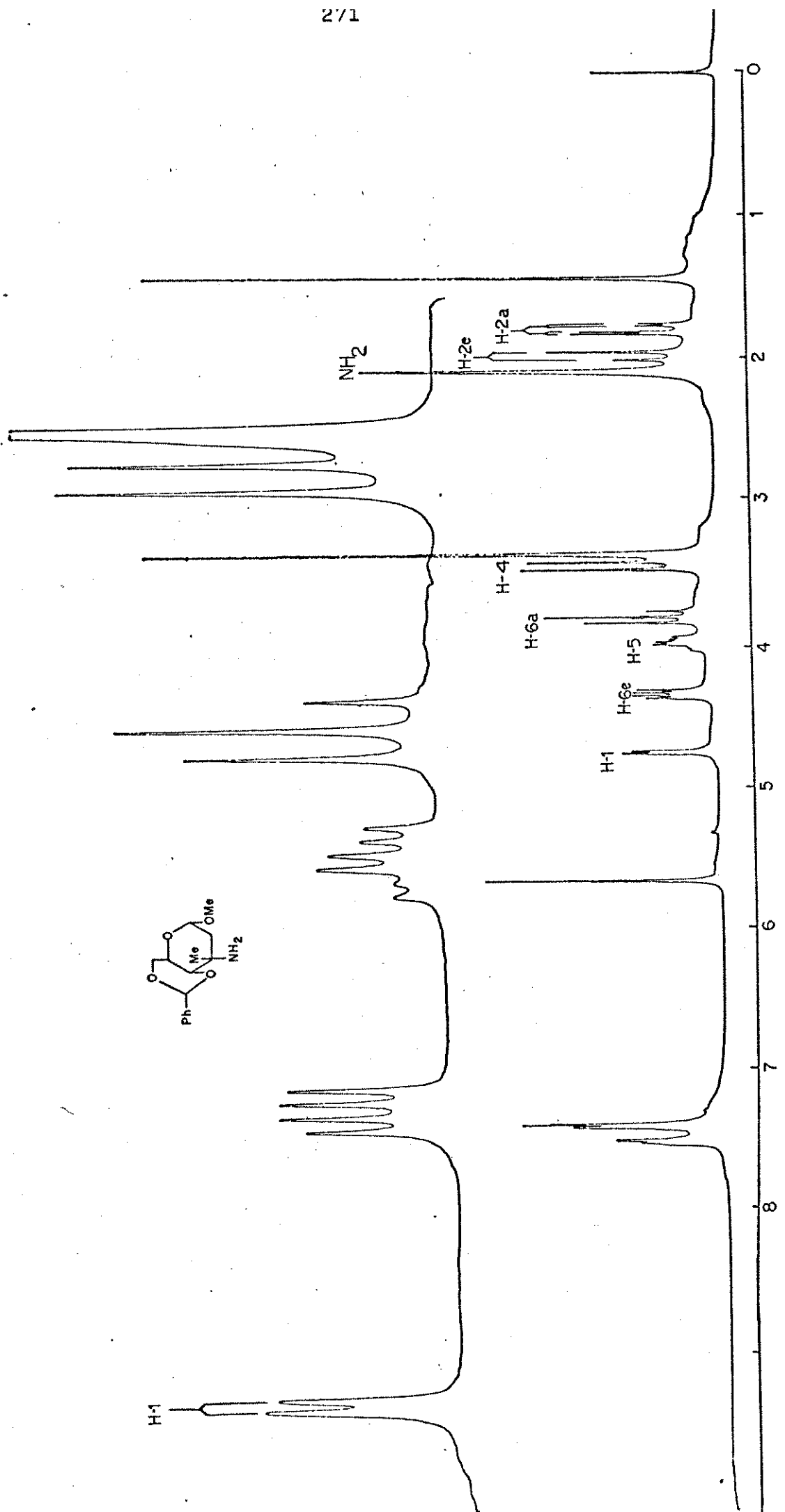


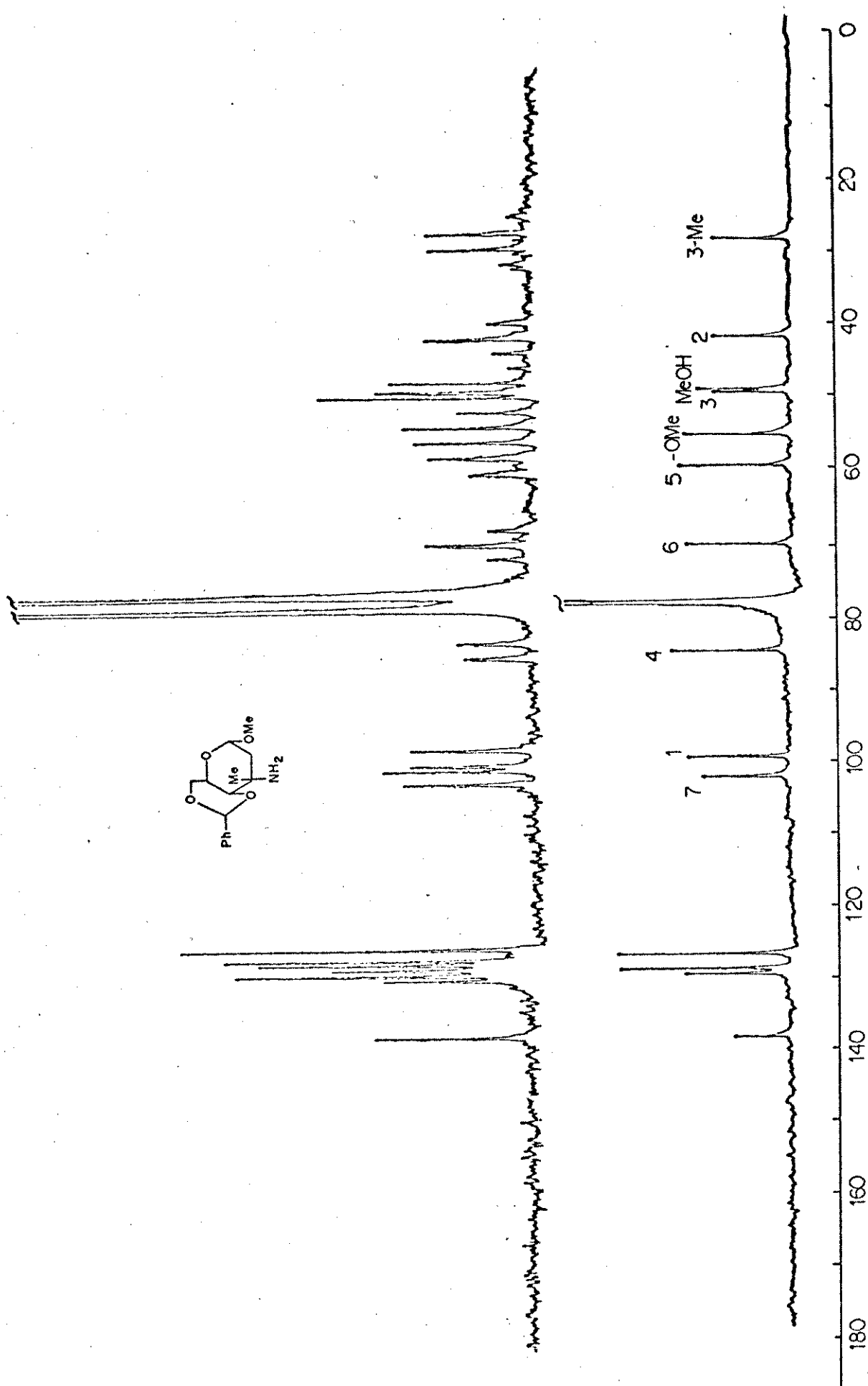
E-7 - Espectro IV (KBr) composto 34b

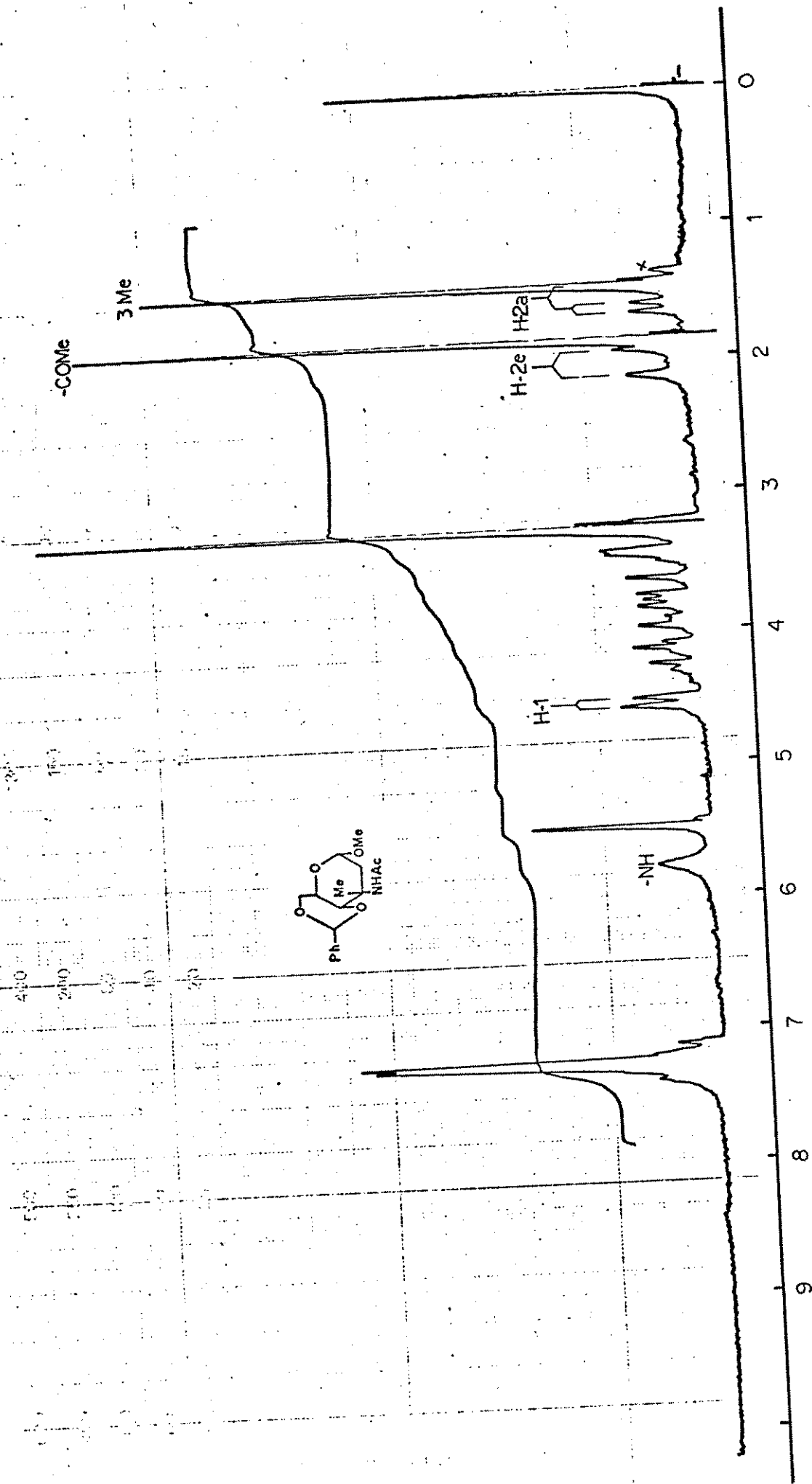


100 MHz, CDCl₃, 25°C

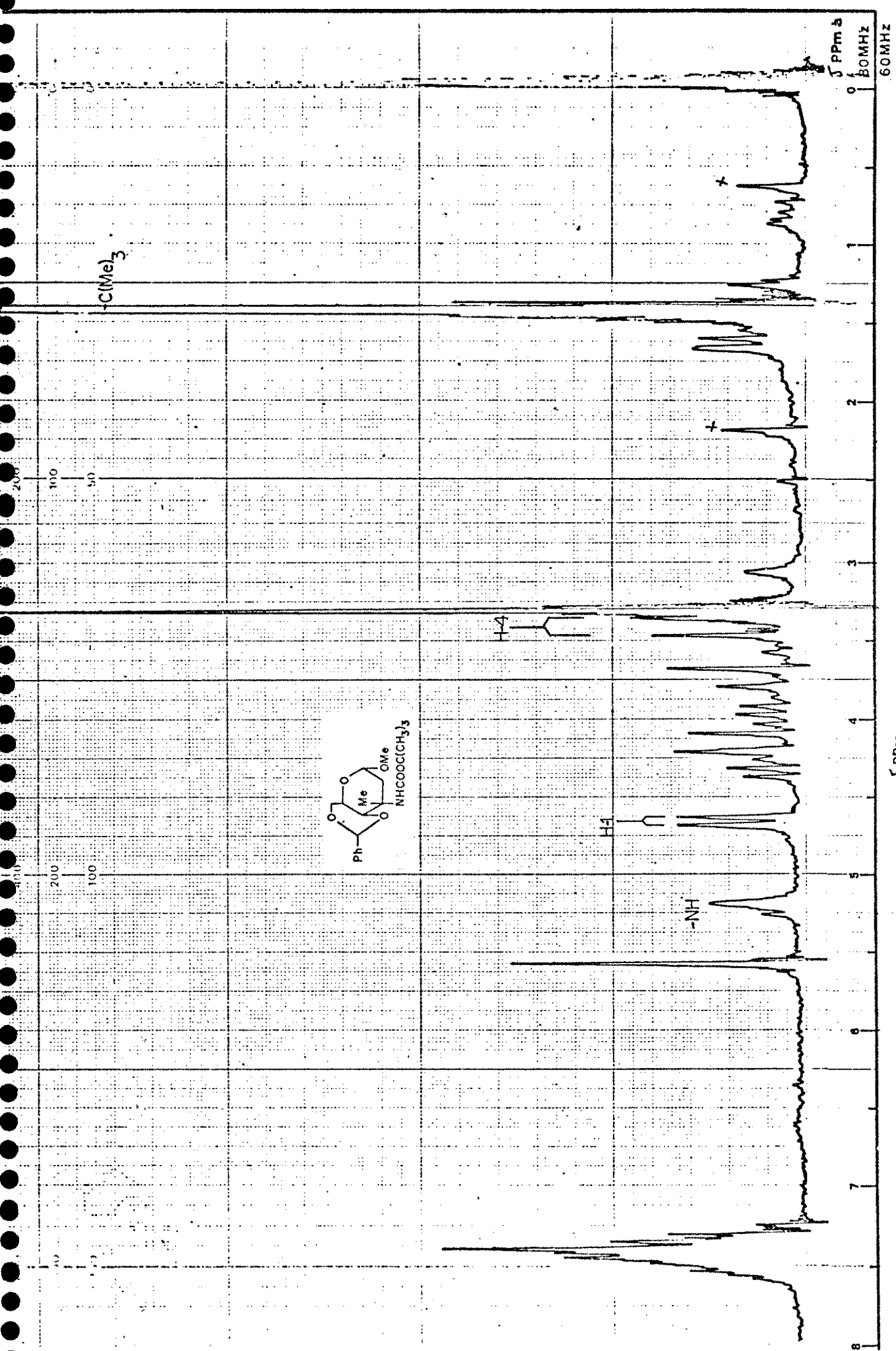


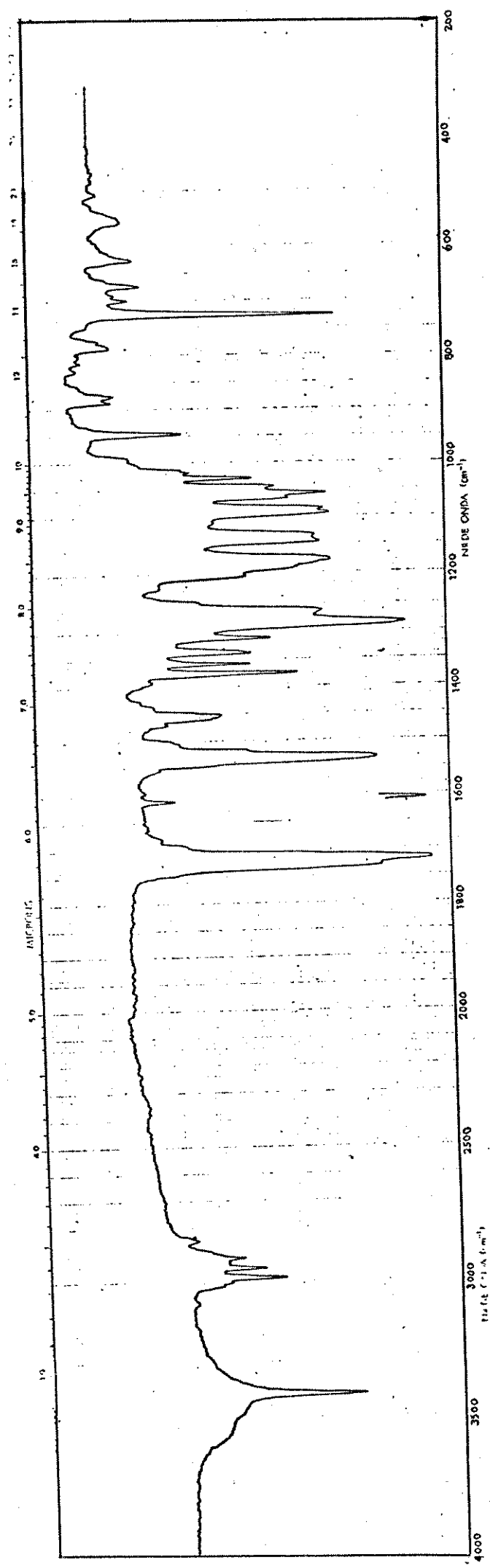






E-12 - Espectro RMN¹H (60 MHz -CDCl₃) composto 47a

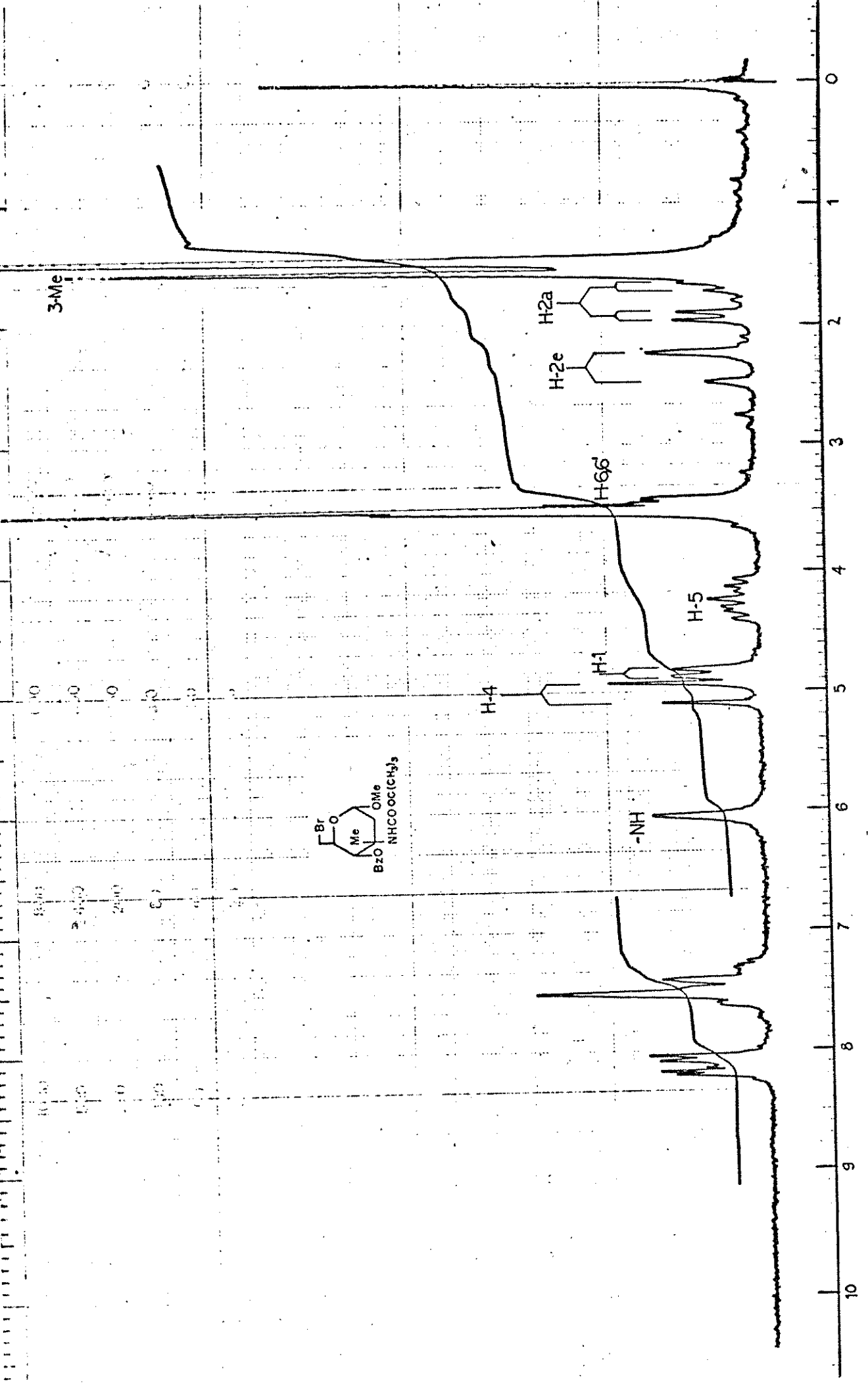




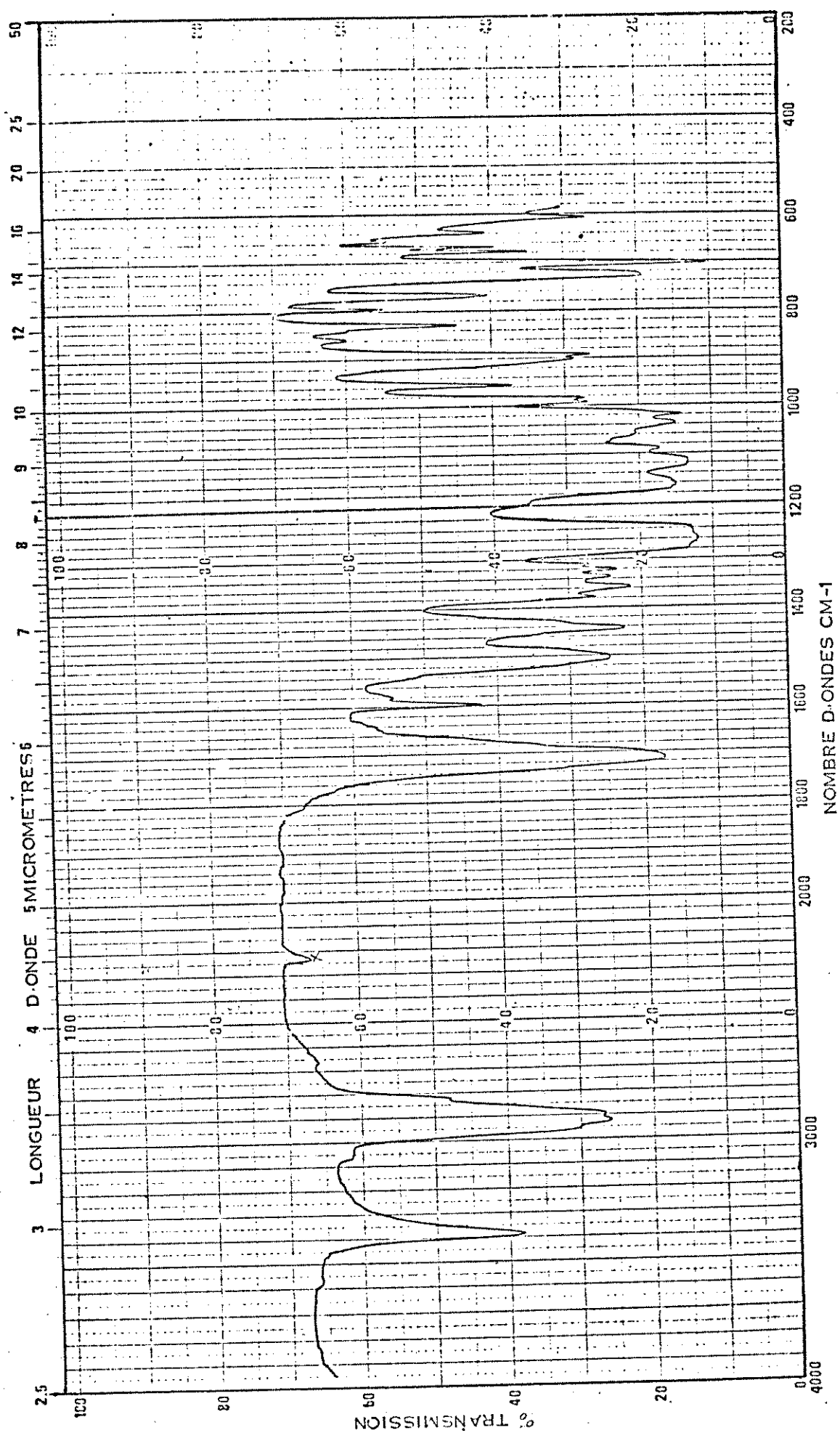
E-14 - Espectro IV (KBr) composto 49b

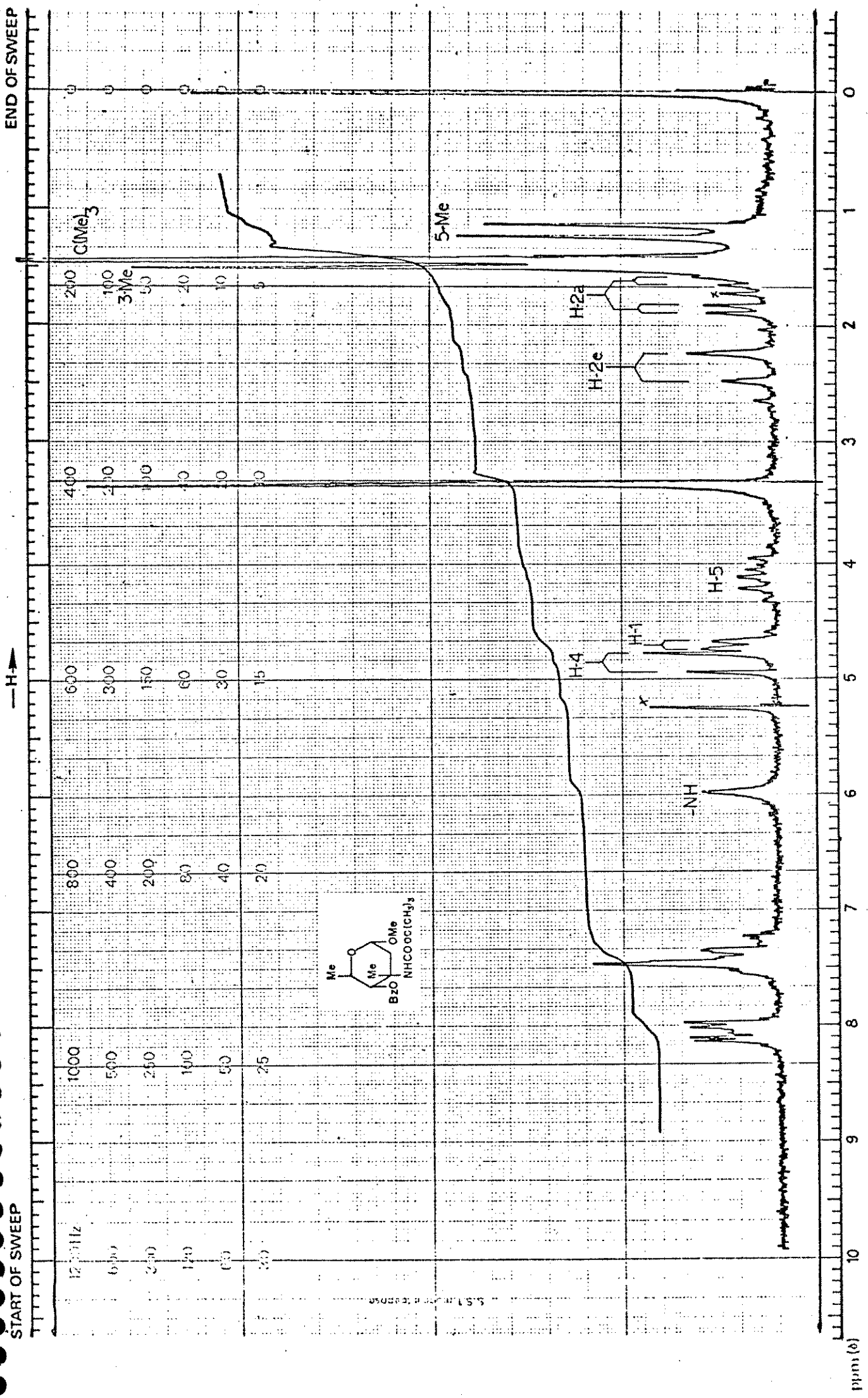
START OF SPECTRUM

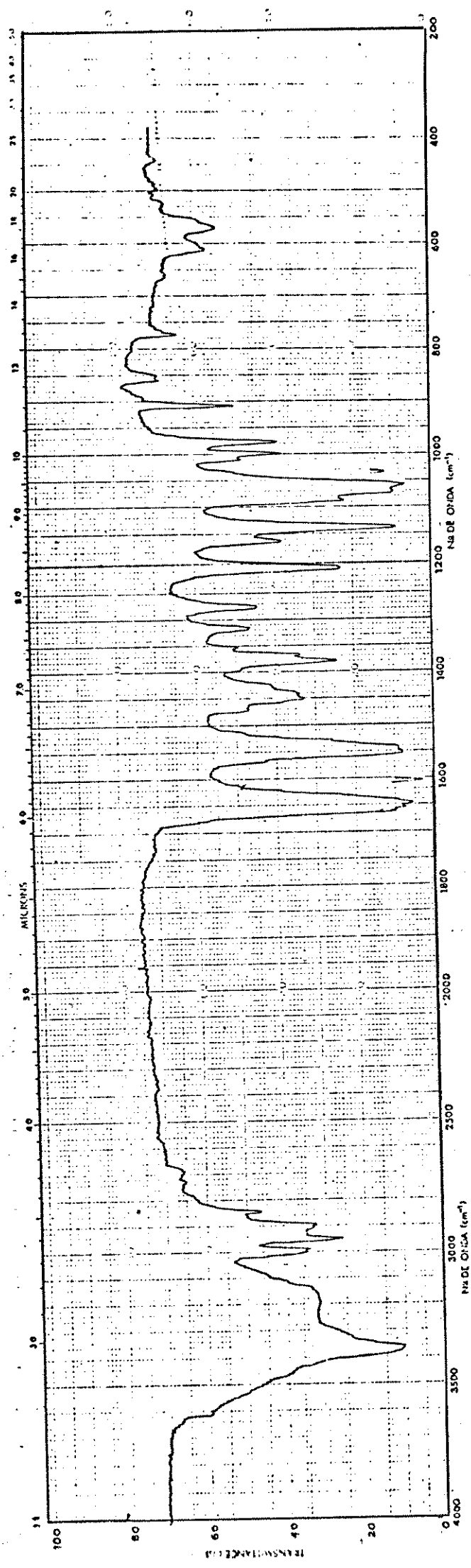
END OF SPECTRUM



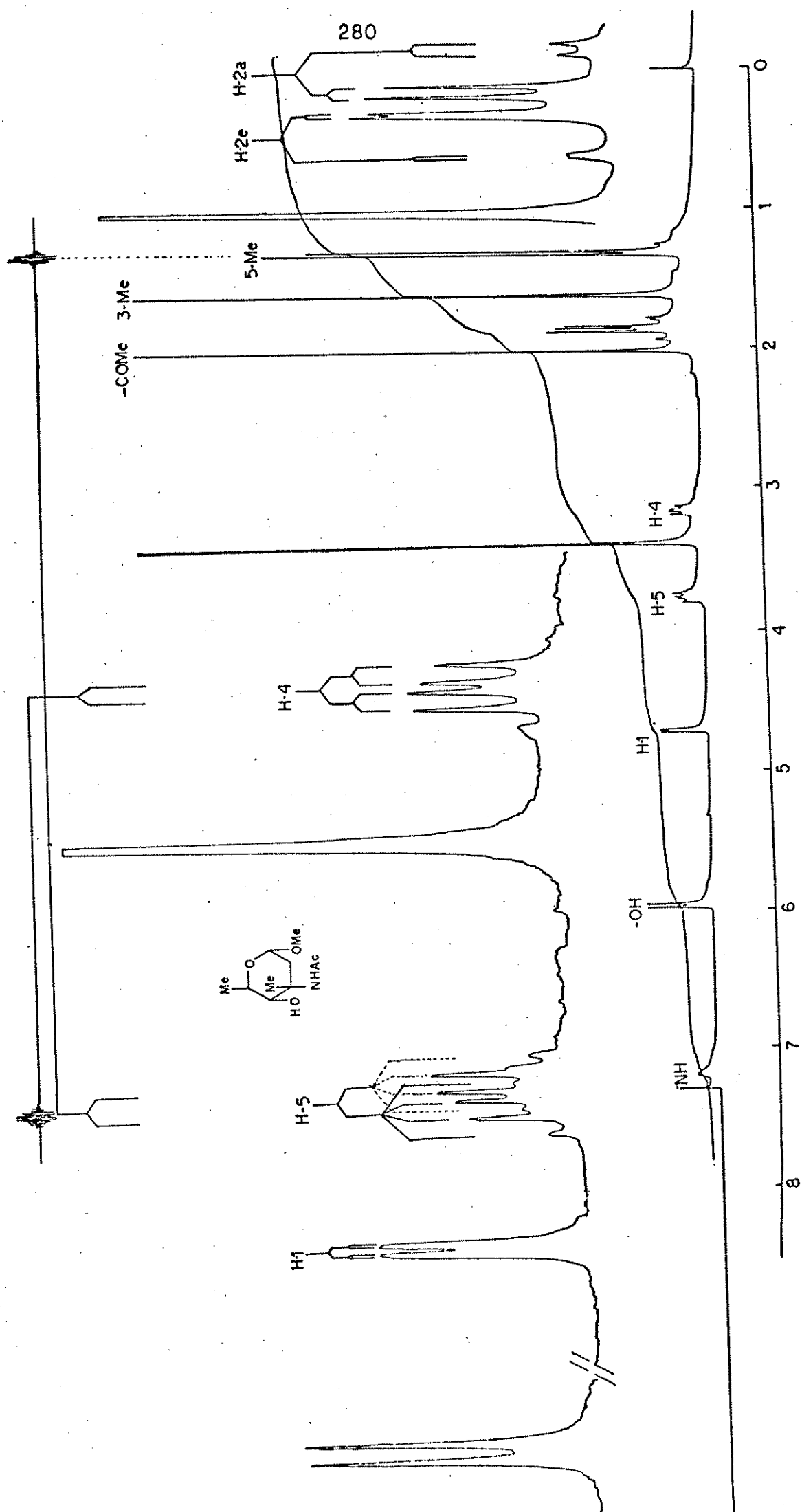
E-15 - Espectro RMN^1H (60 MHz - CDCl_3) composto 49b

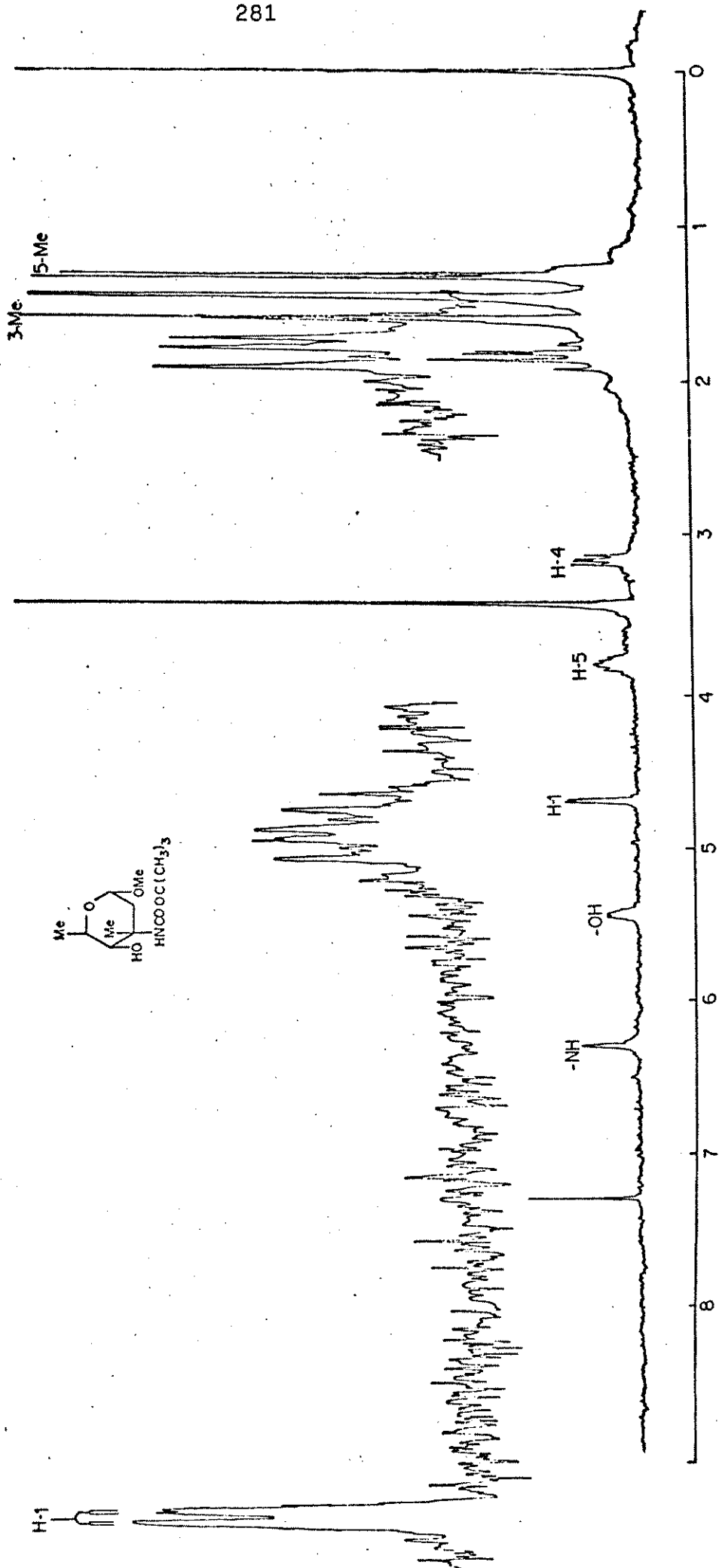


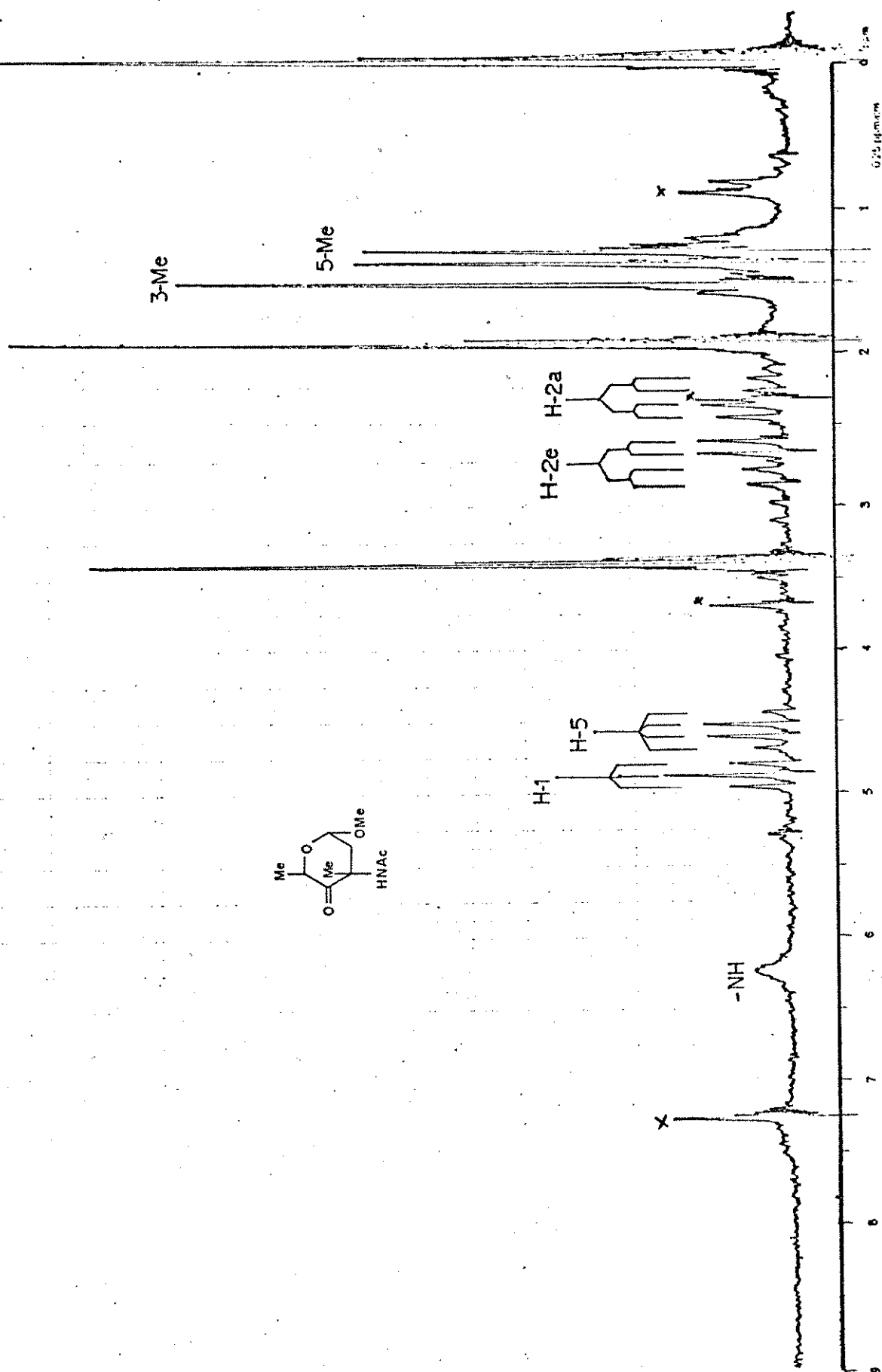


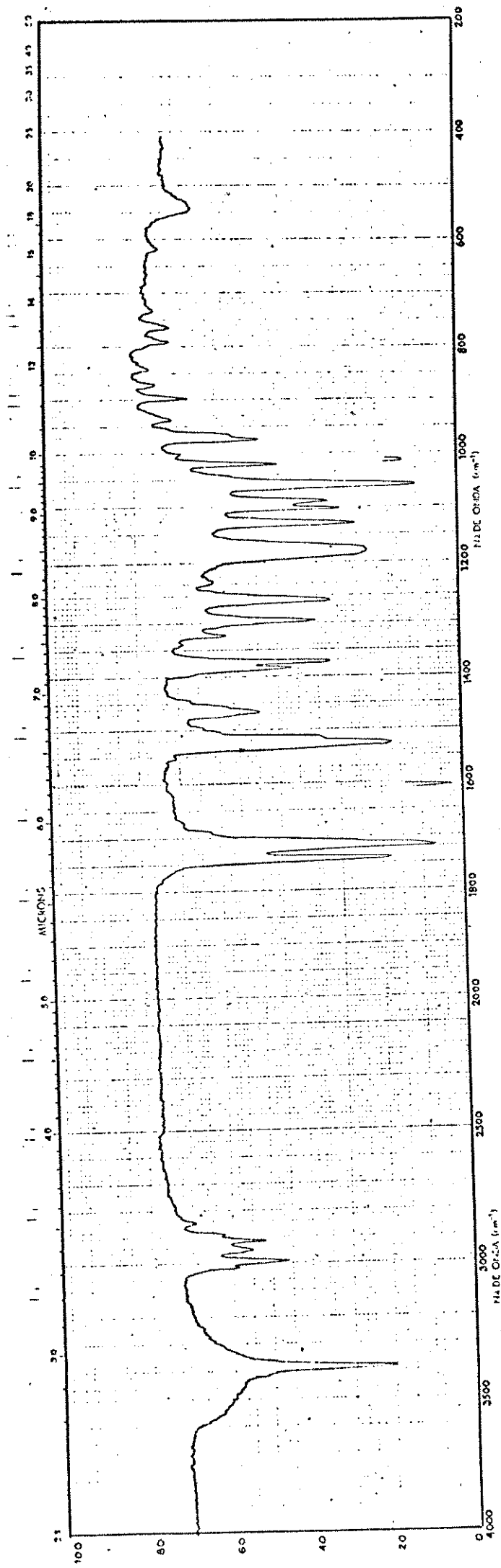


E-18 - Espectro IV (KBr) composto 51a





E-21 - Fenetro RMN ^1H (80 MHz - CDCl_3) composto 52a



E-22 - Espectro IV (KBr) composto 52b

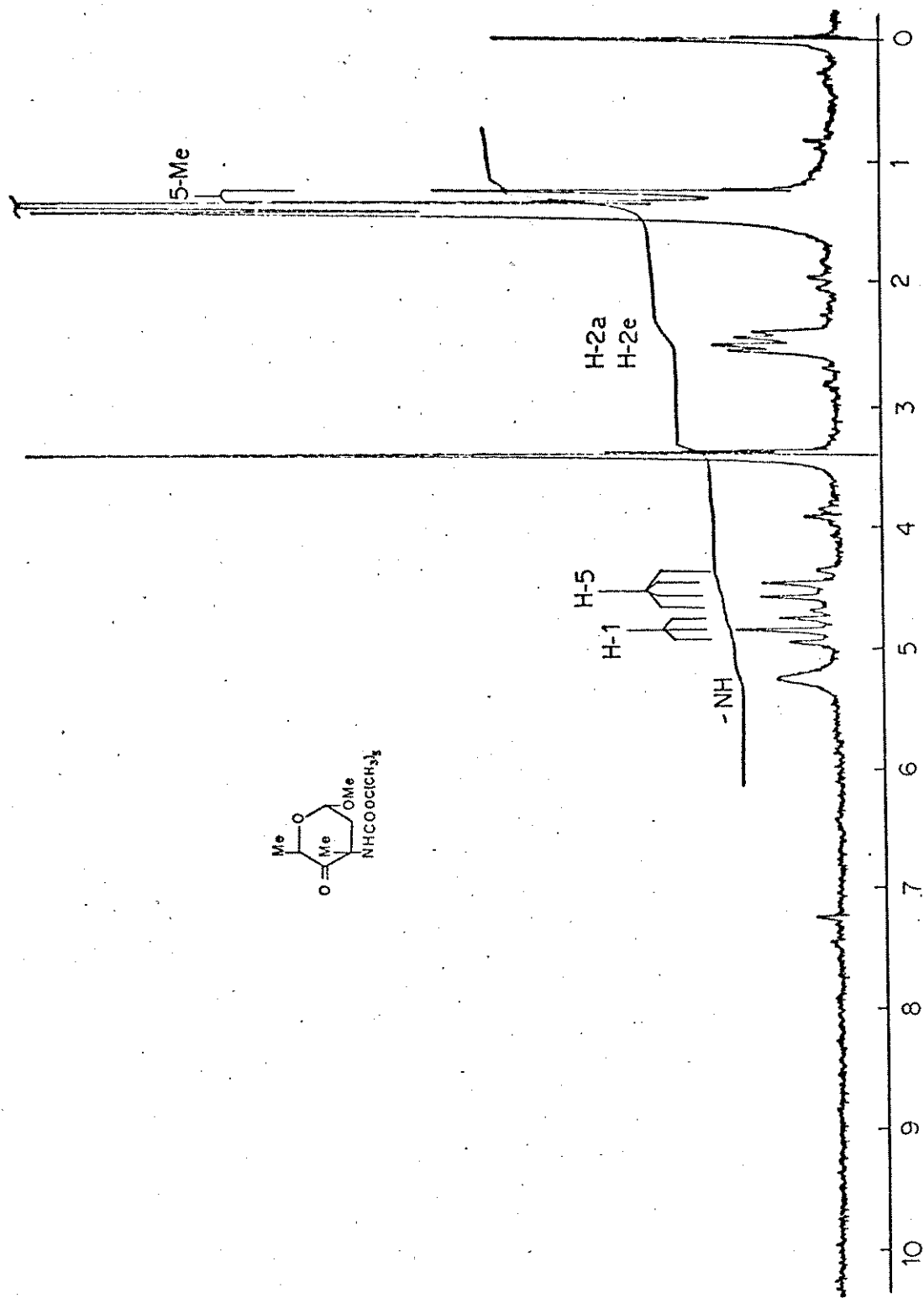
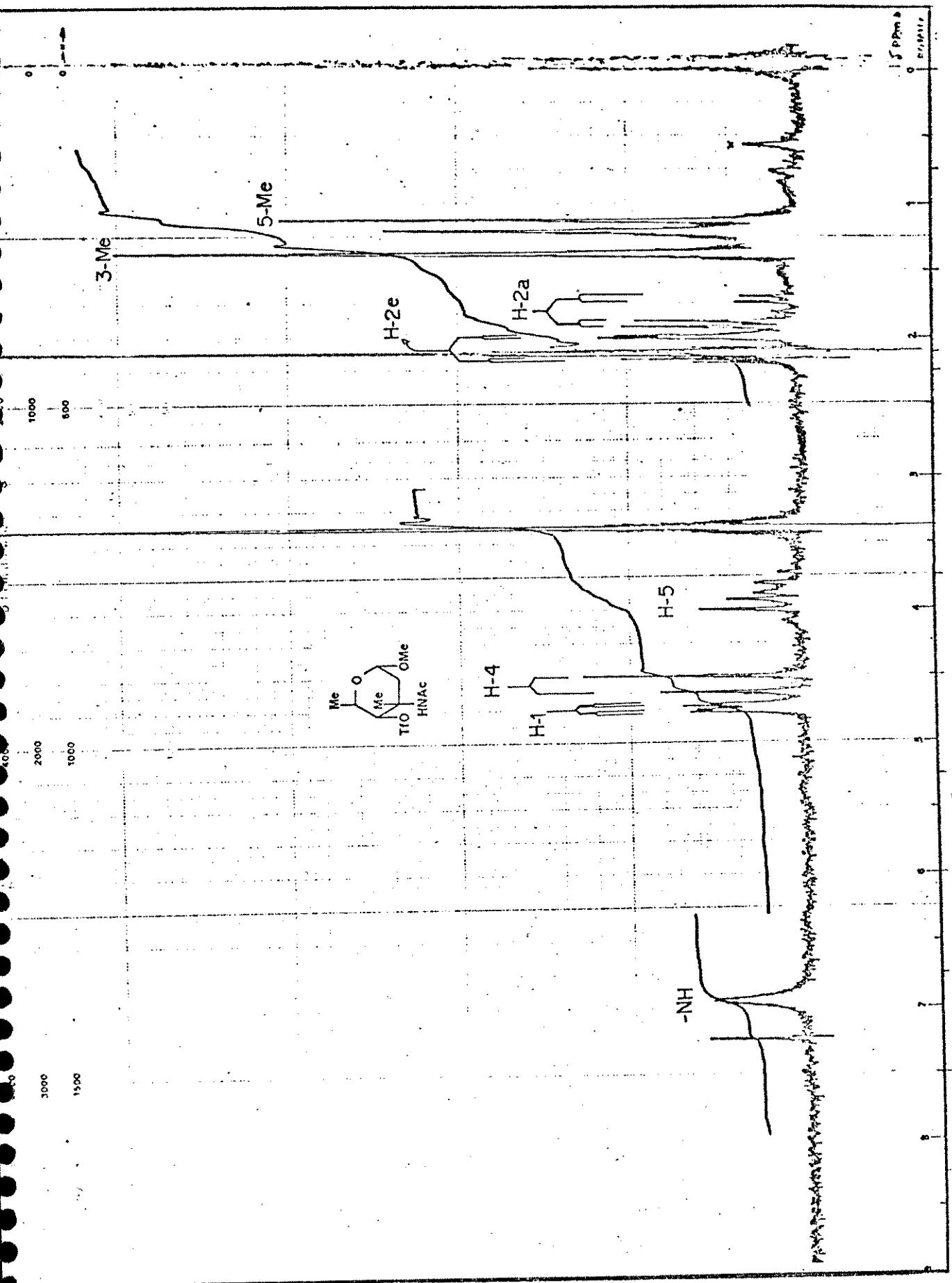
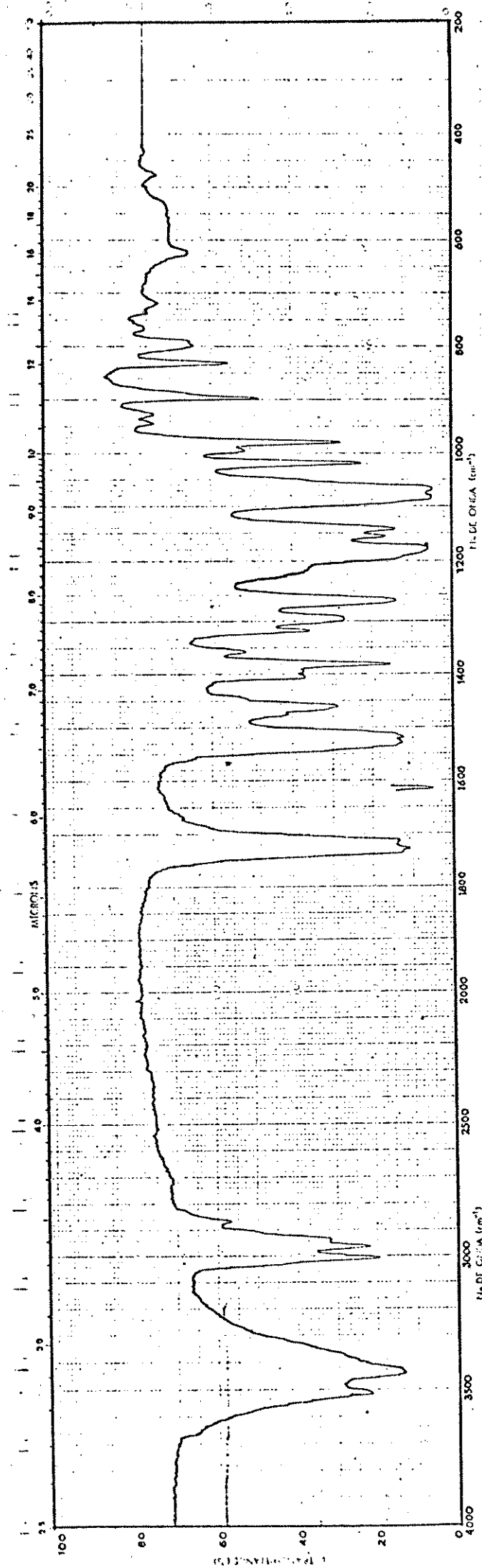
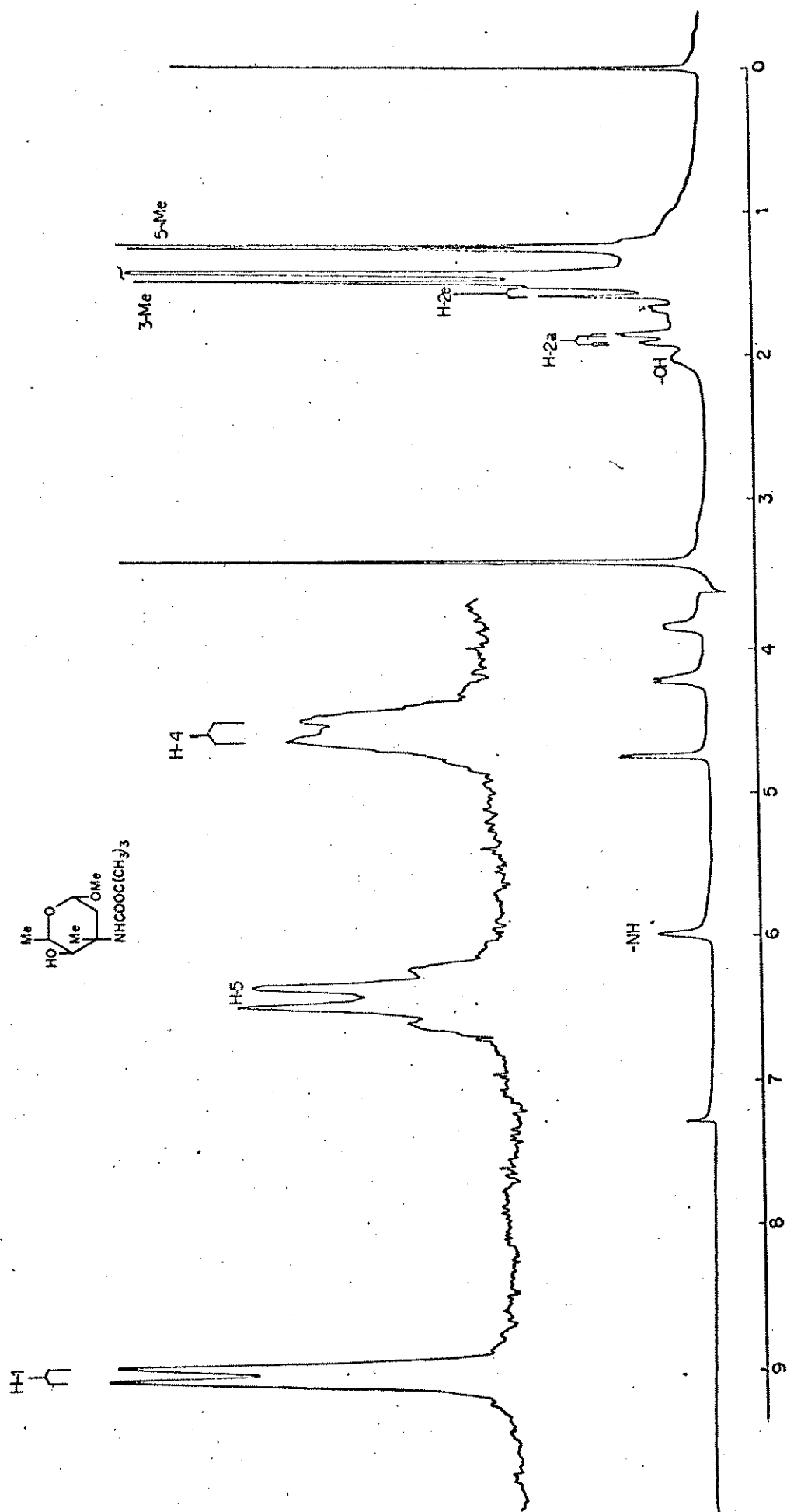


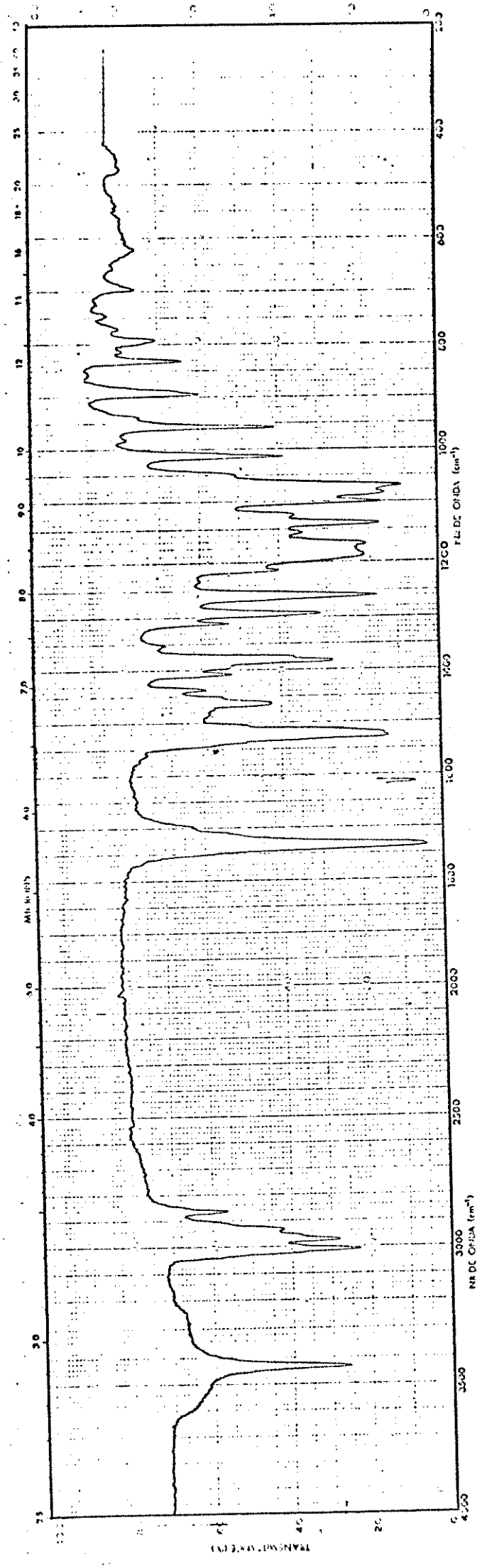
Fig. 2 - ¹H NMR spectrum of compound 52b (60 MHz, CDCl₃)





E-25 - Espectro IV (KBr) composto 63b

E-26 - Espectro RMN¹H (250 MHz -CDCl₃) composto 63b



E-27 - Espectro IV (KBr) composto 68b

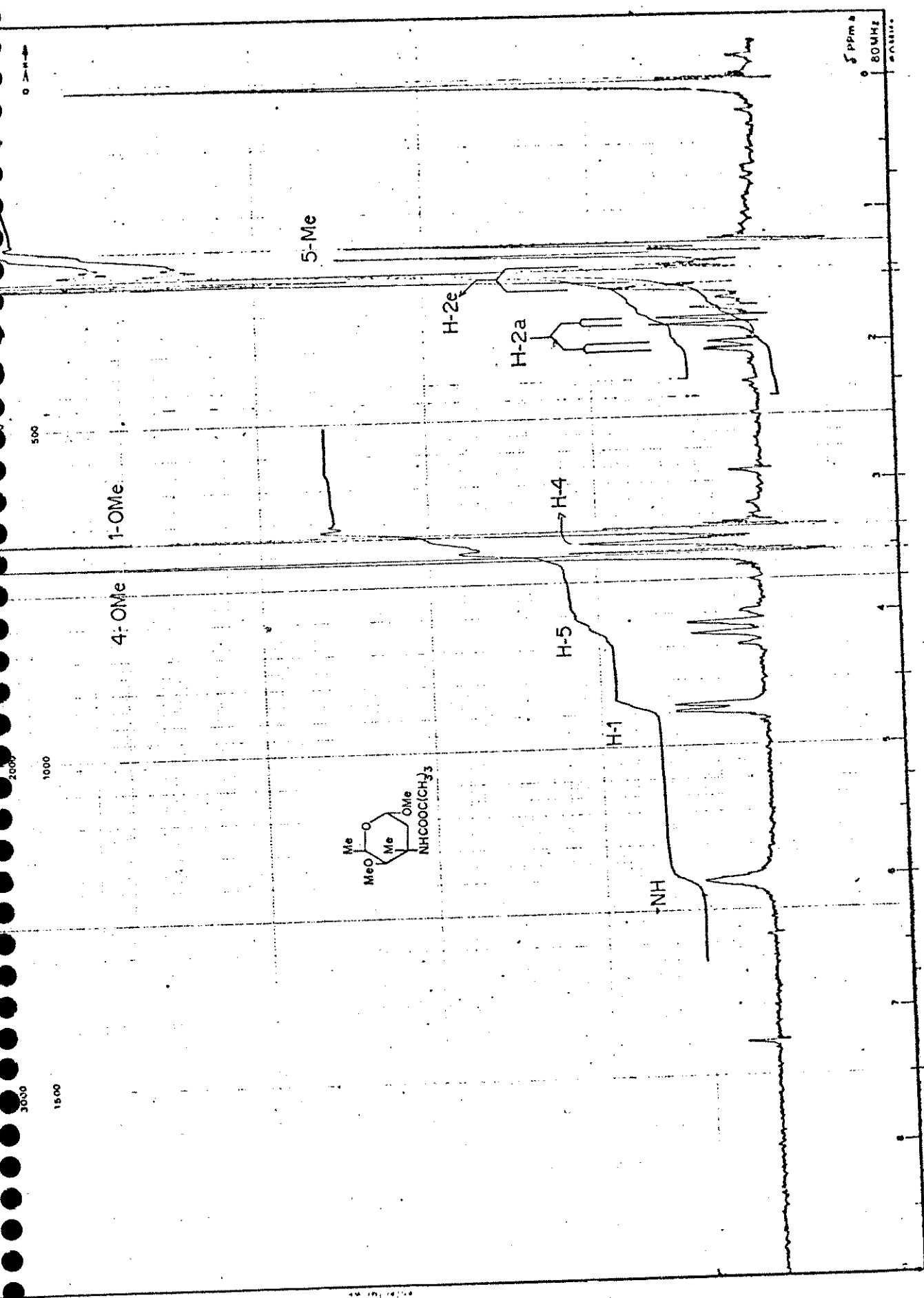
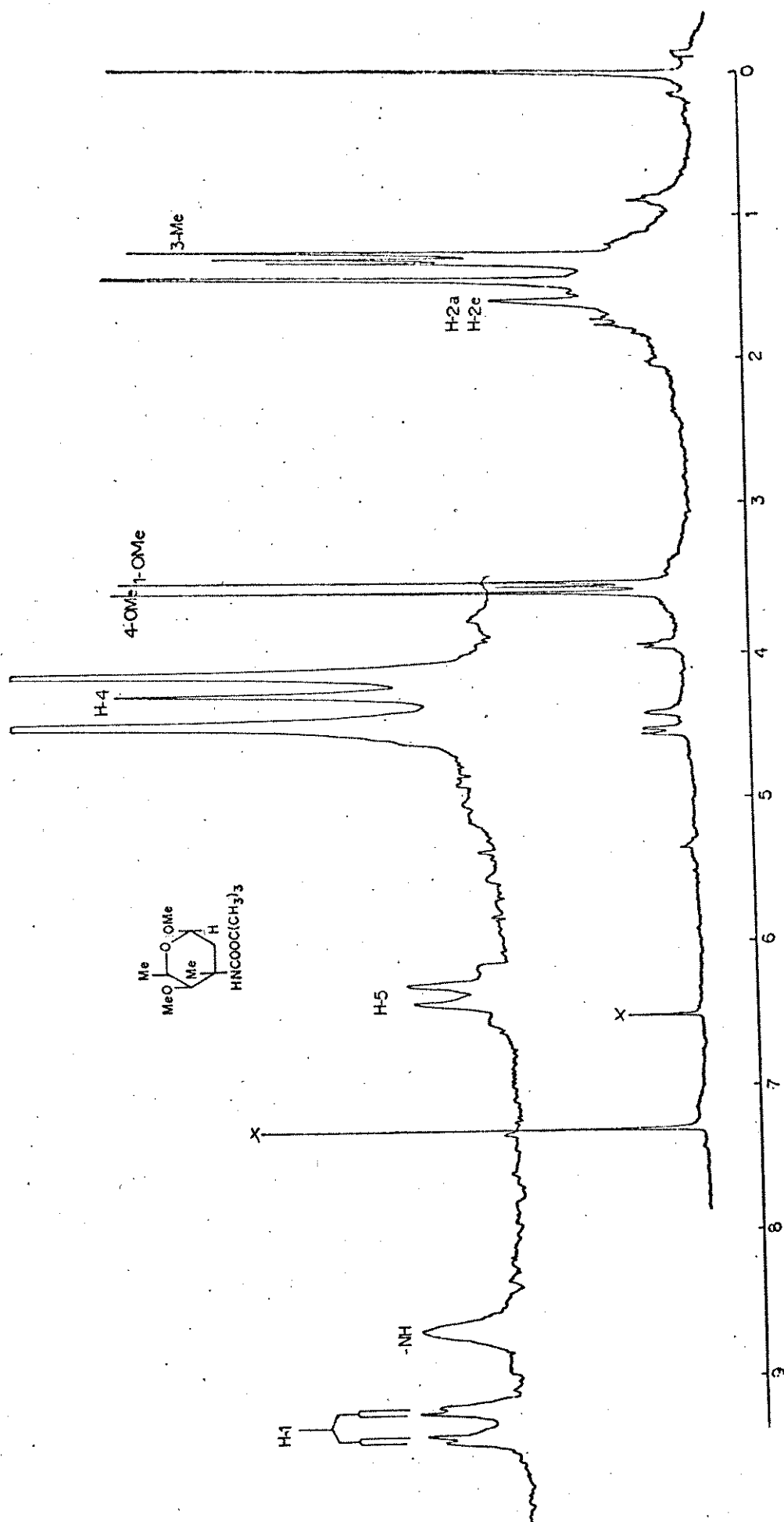
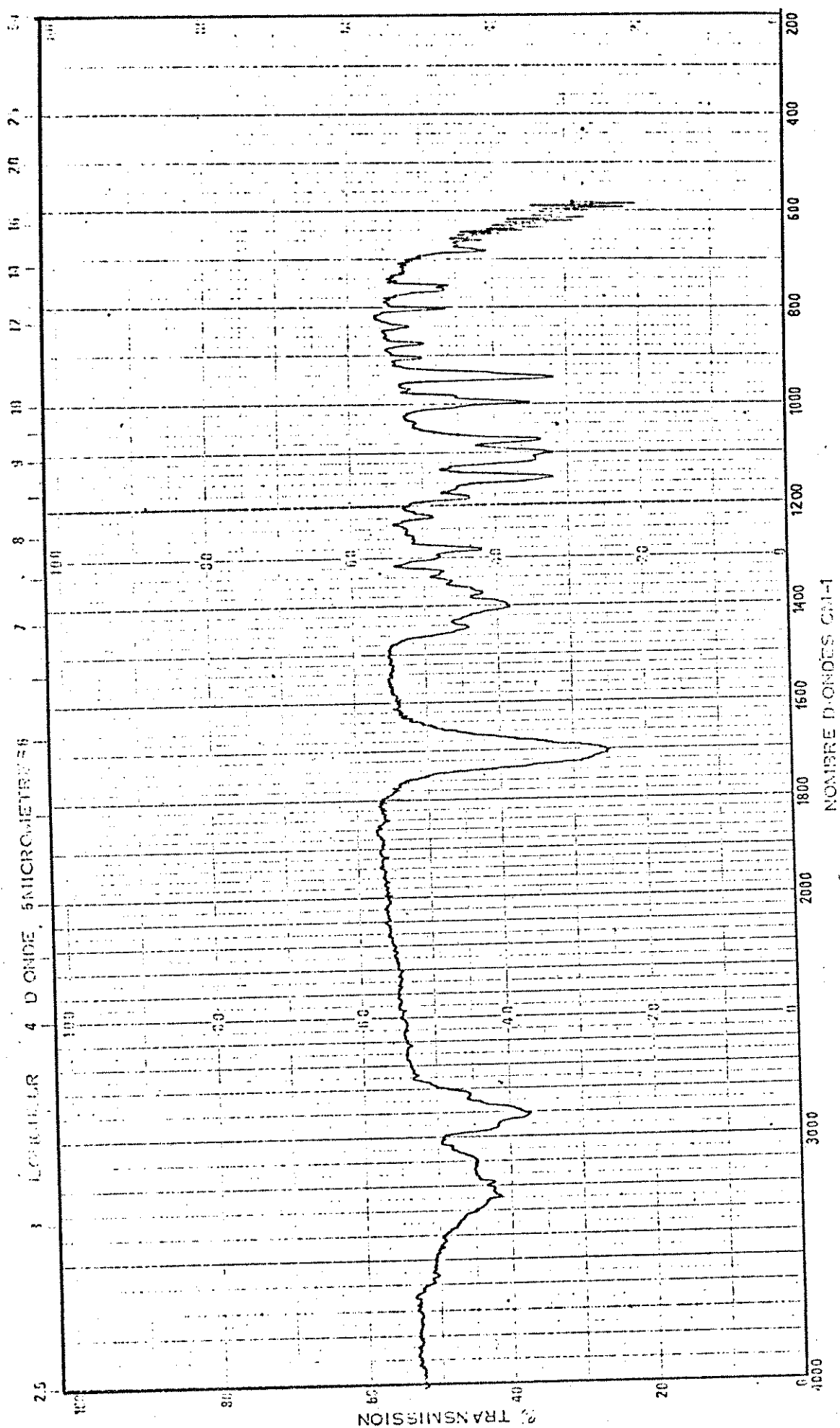
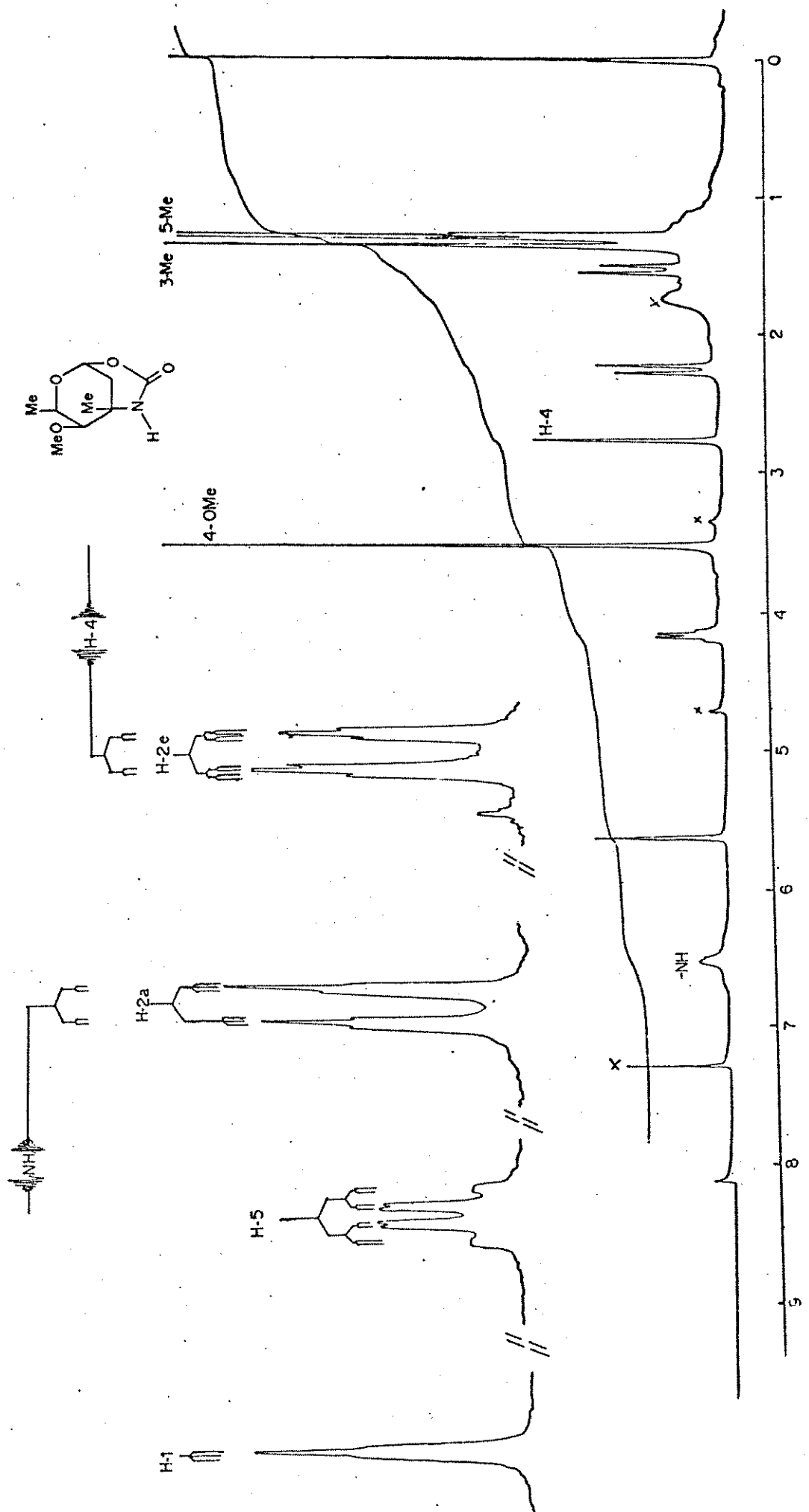
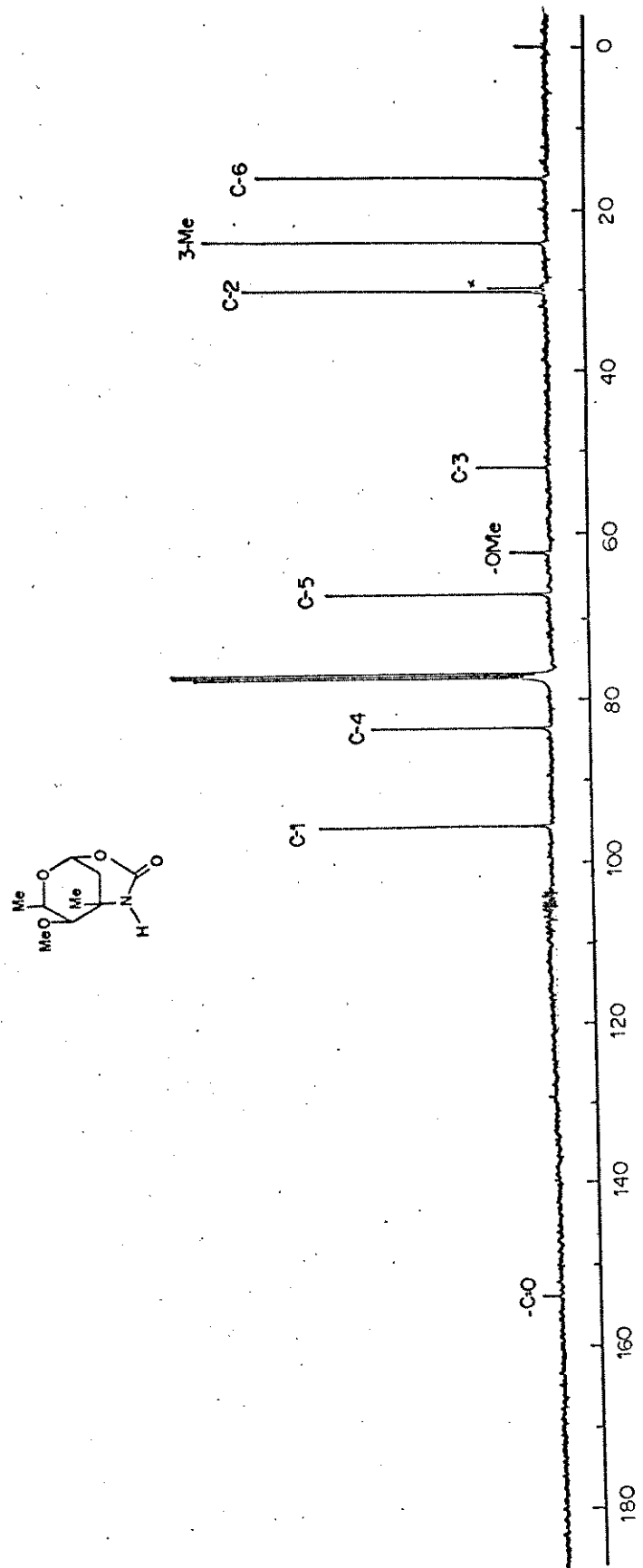


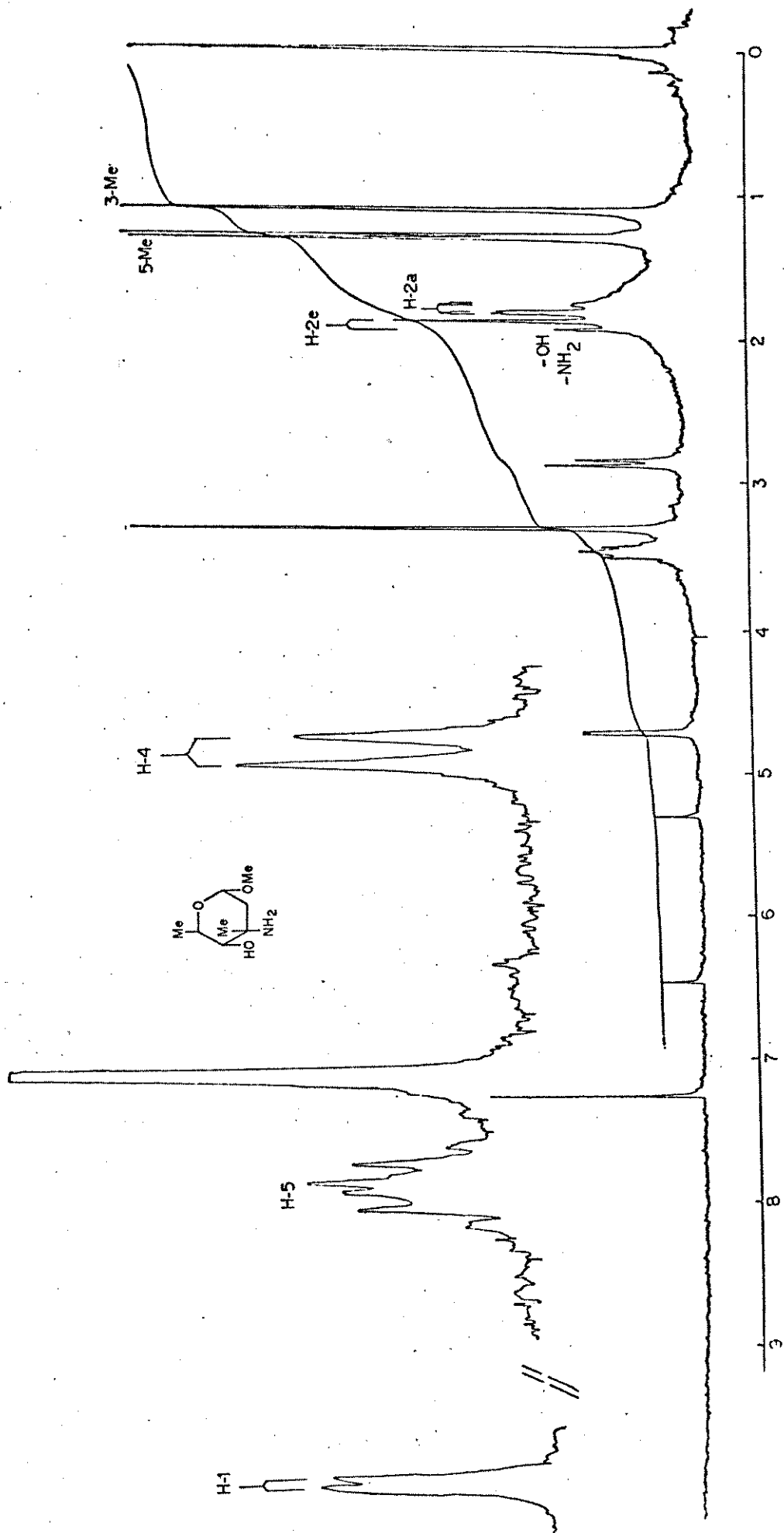
Fig. 2 - Espectro RMN¹H (80 MHz -CDCl₃) composto 68b

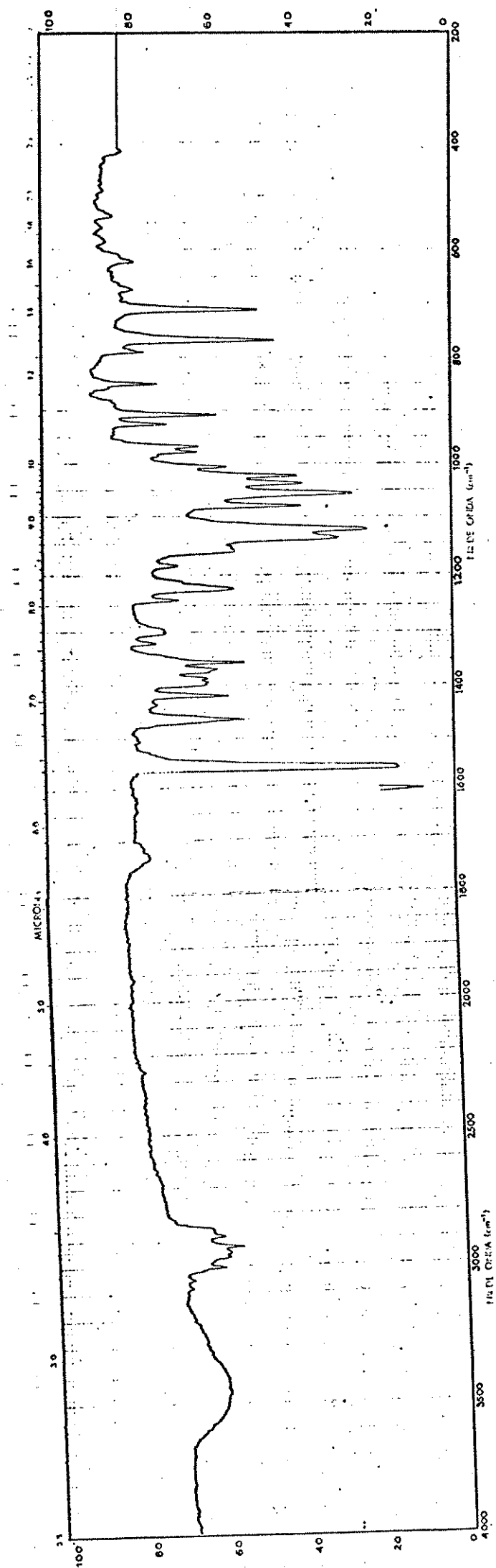
E-29 - Espectro RMN^1H (250 MHz - CDCl_3) composto 70



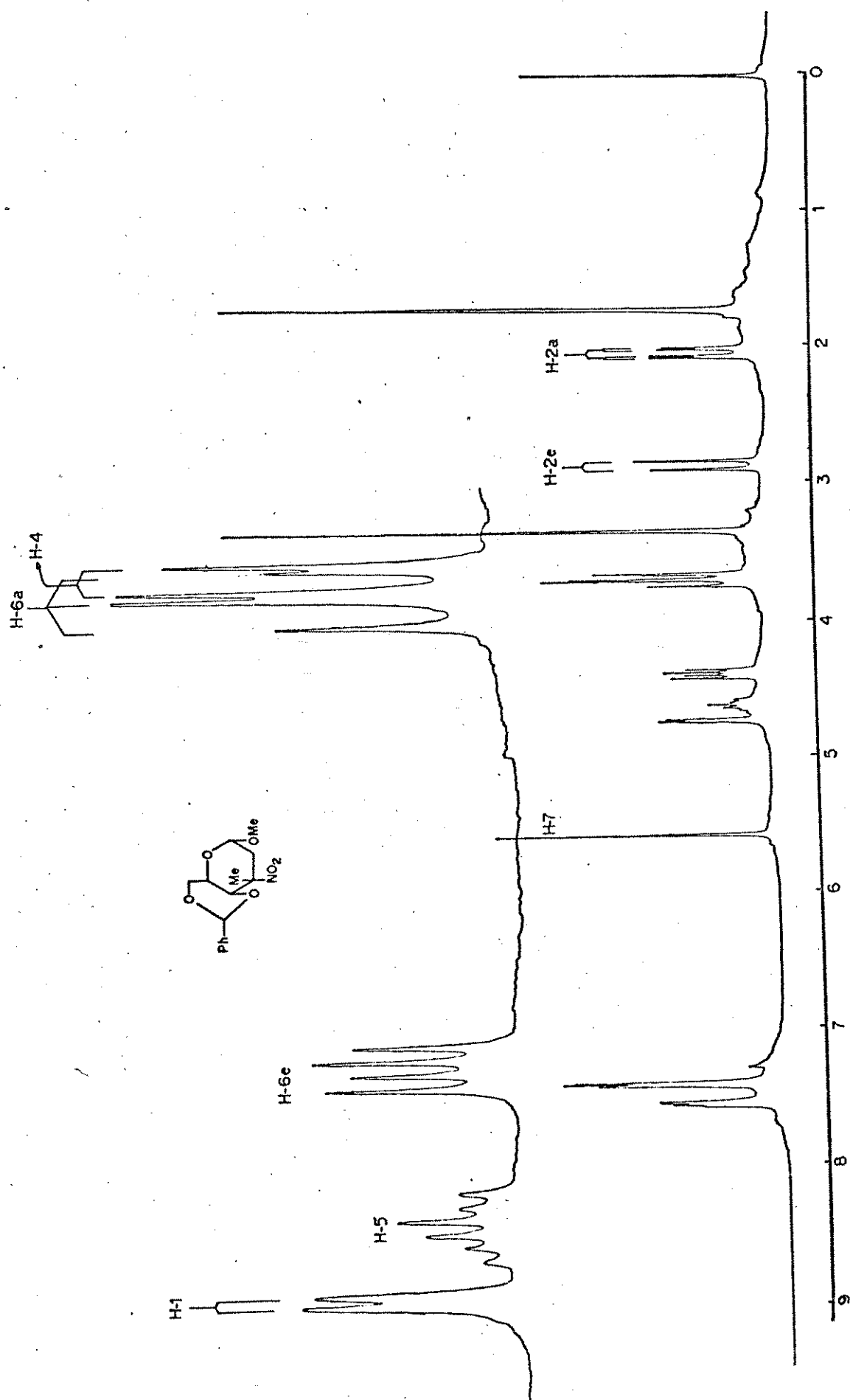


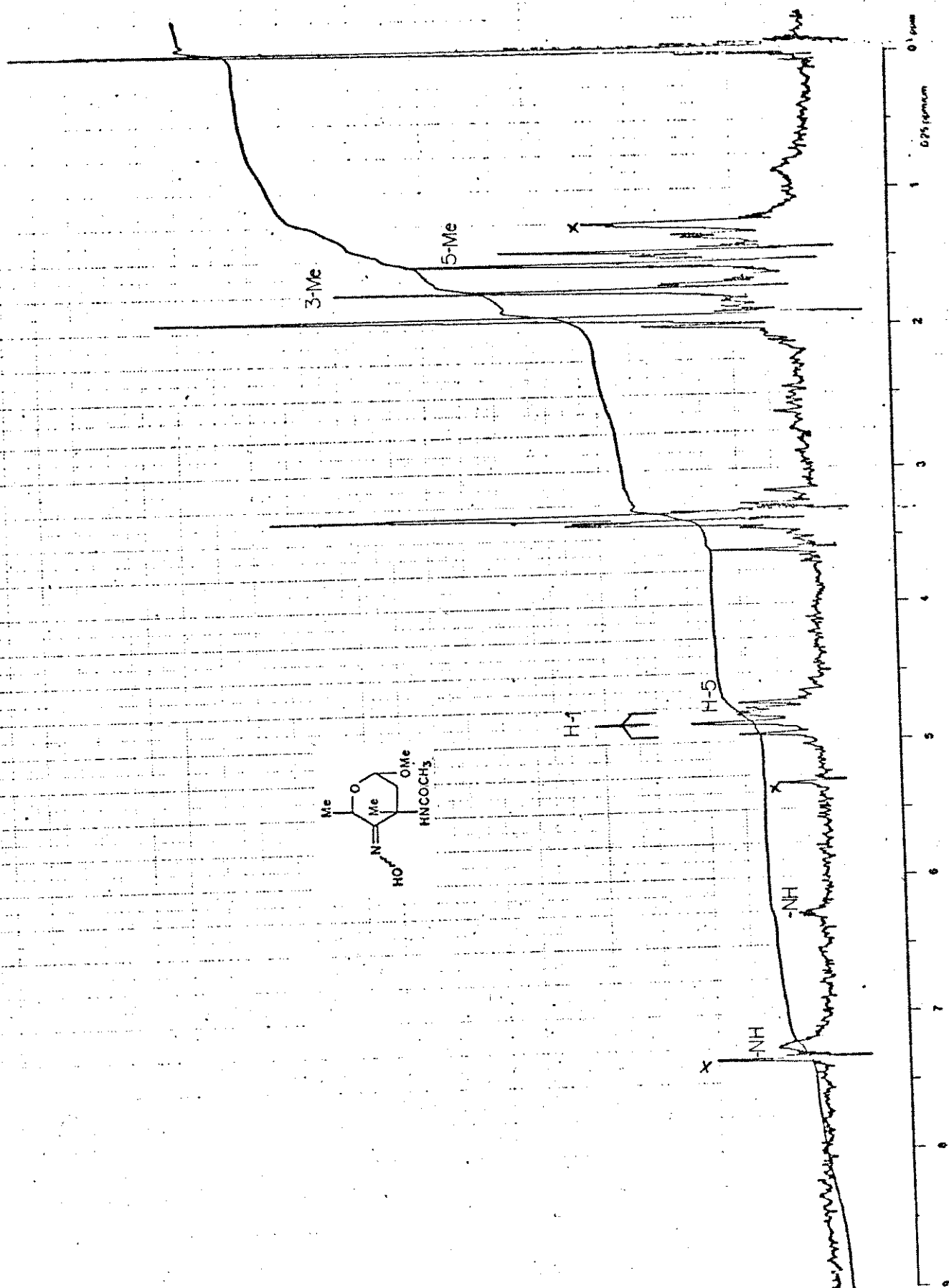
F-32 - Espectro RMN ^{13}C (100,56 MHz CDCl_3) composto 71



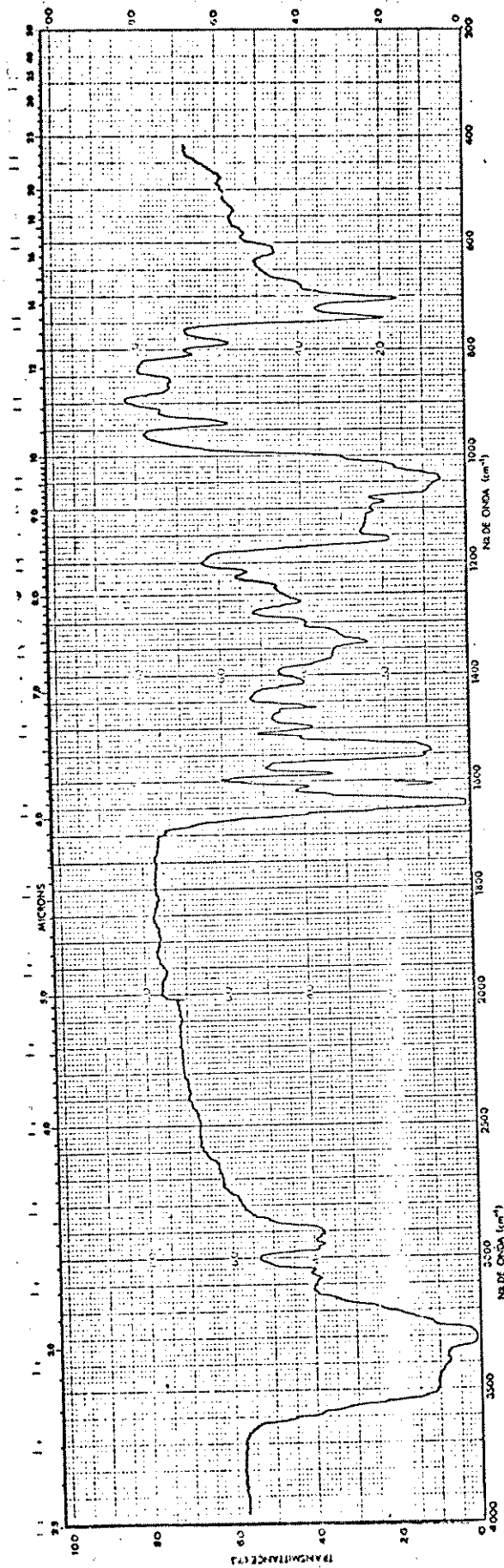


E-34 - Espectro IV (KBr) composto 75

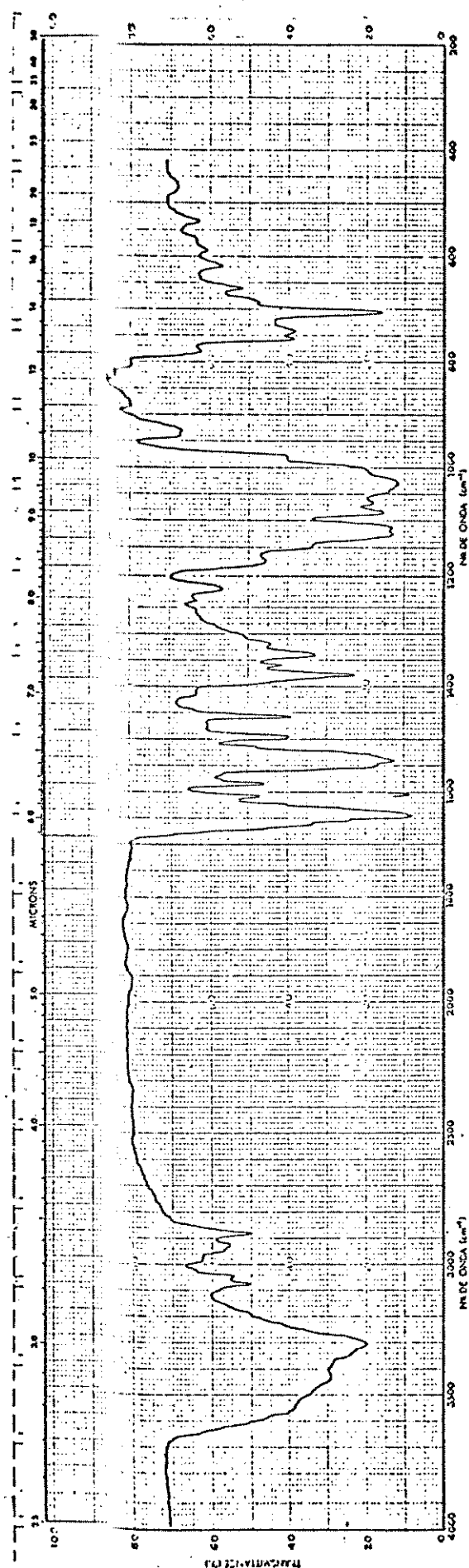




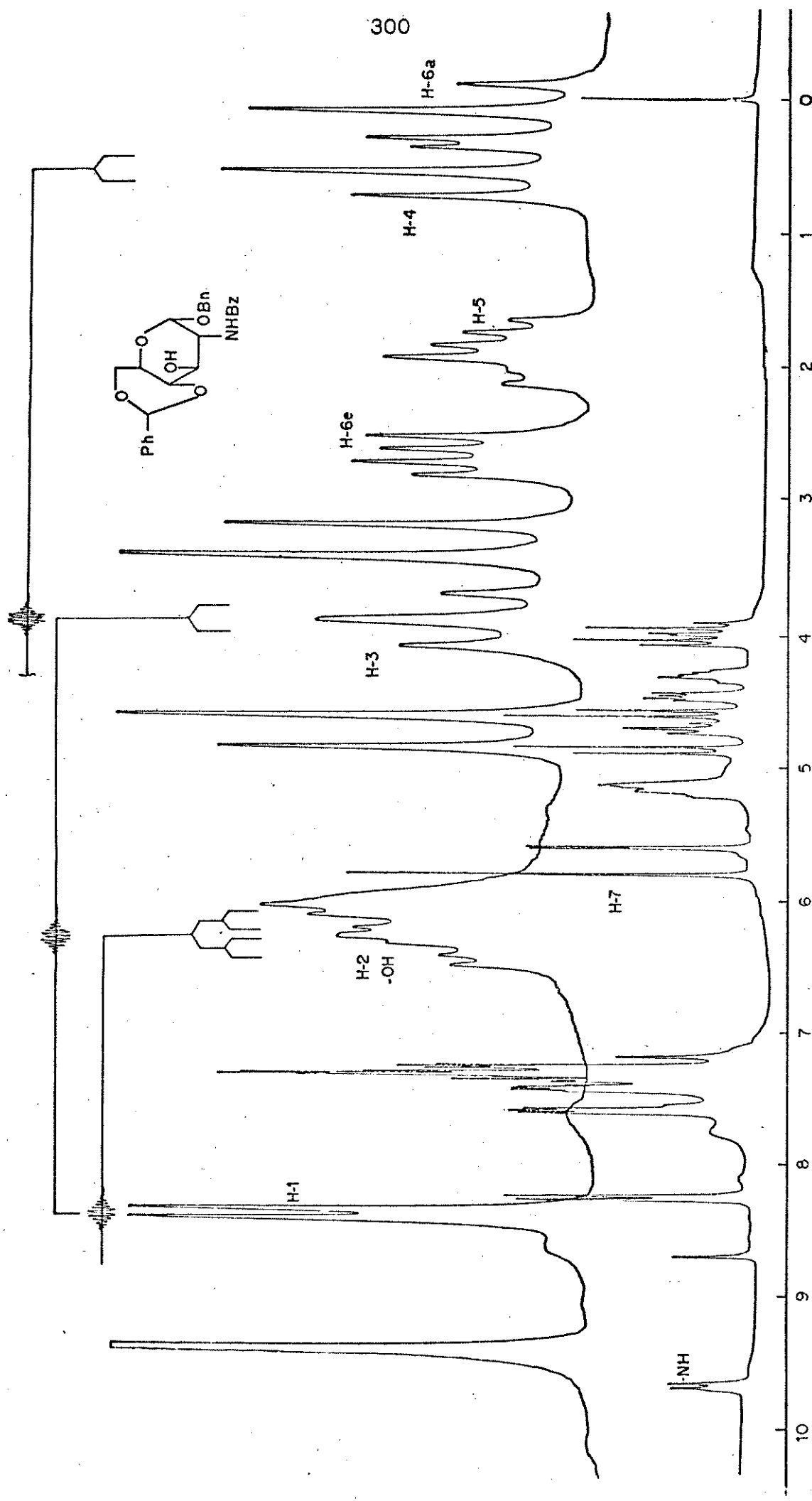
E-36 - Espectro RMN¹H (60 MHz -CDCl₃) composto 86a



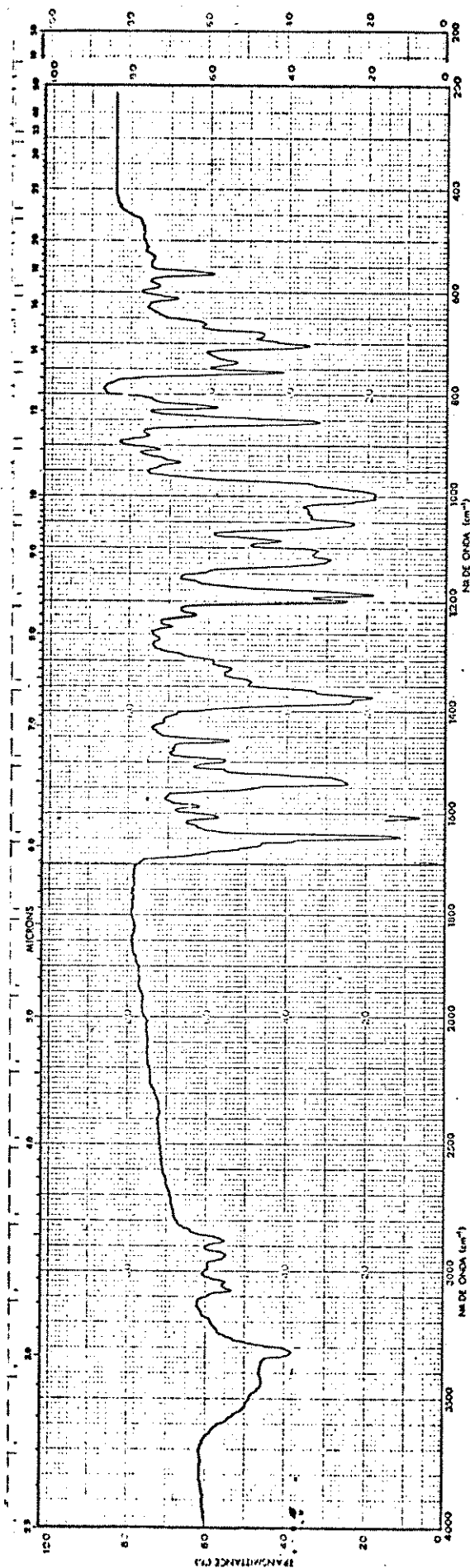
E-37 - Espectro IV (KBr) composto 157



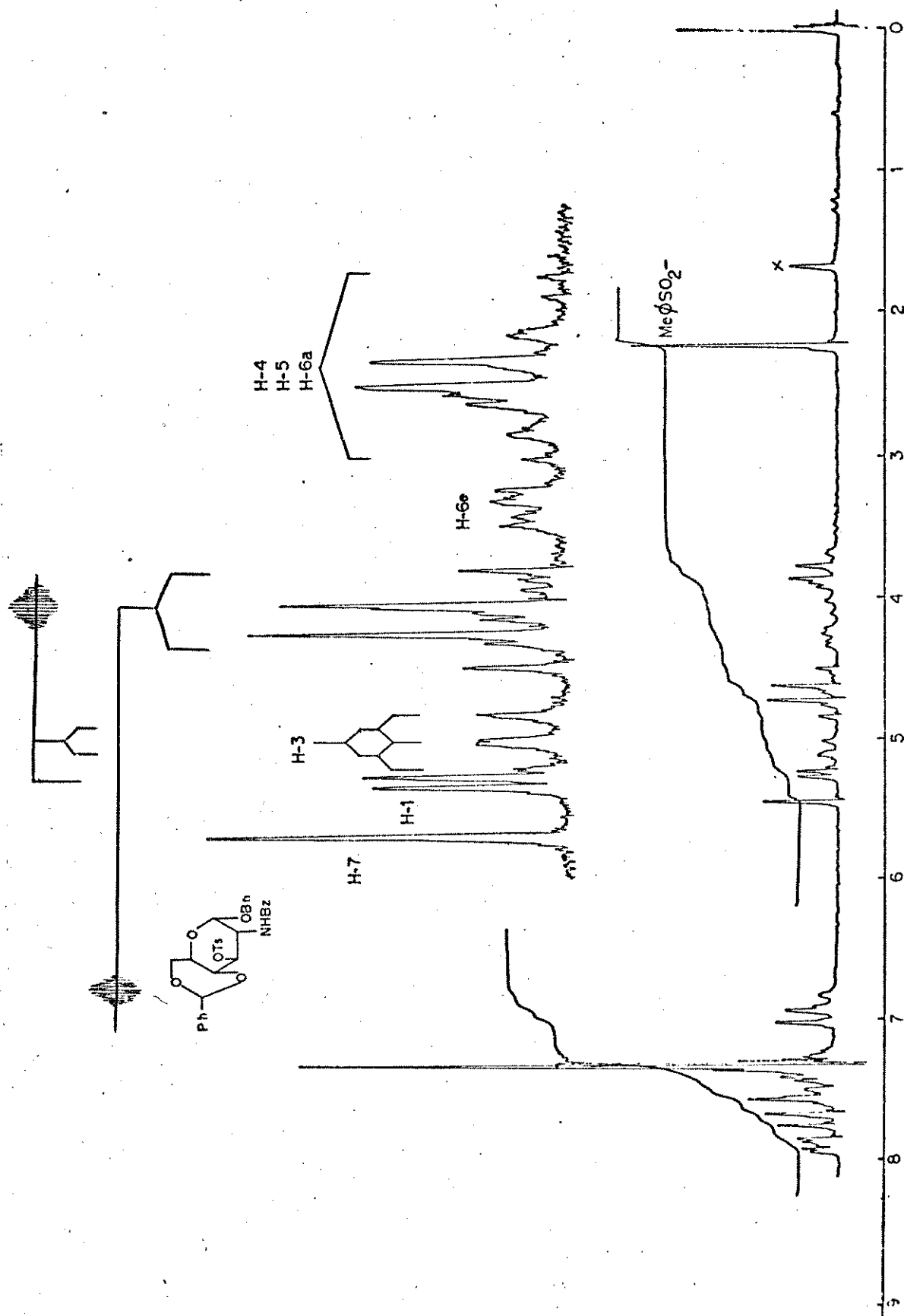
E-38 - Espectro IV (KBr) composto 158

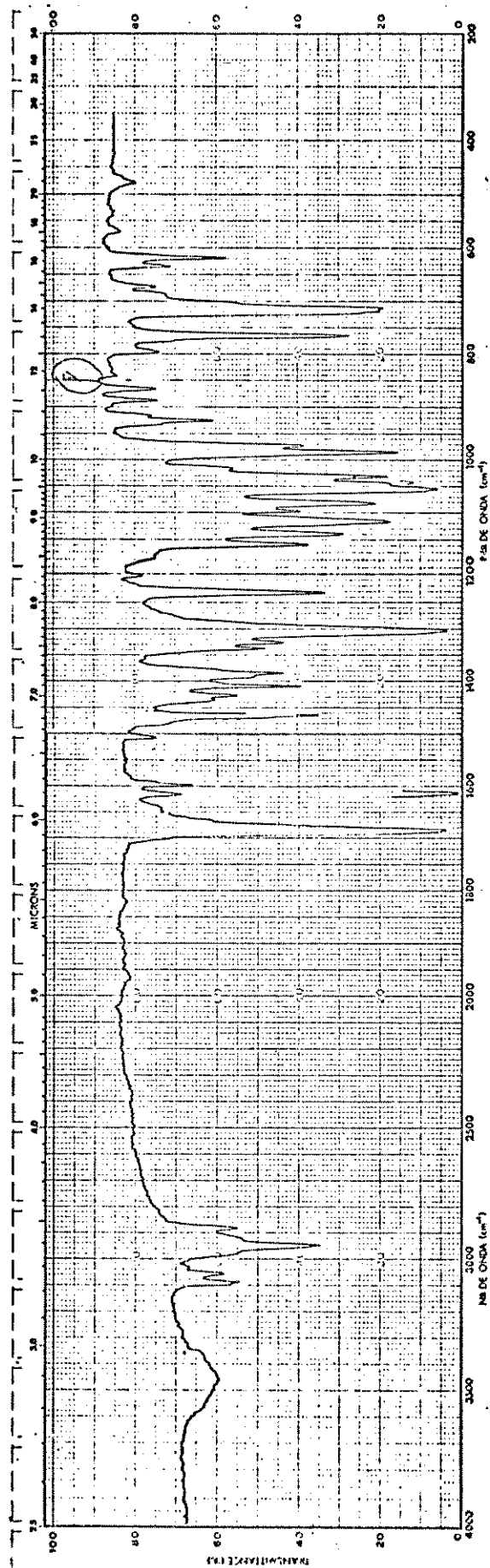


E-39 - Espectro RMN¹H (250 MHz -piridina-d₅) composto 158

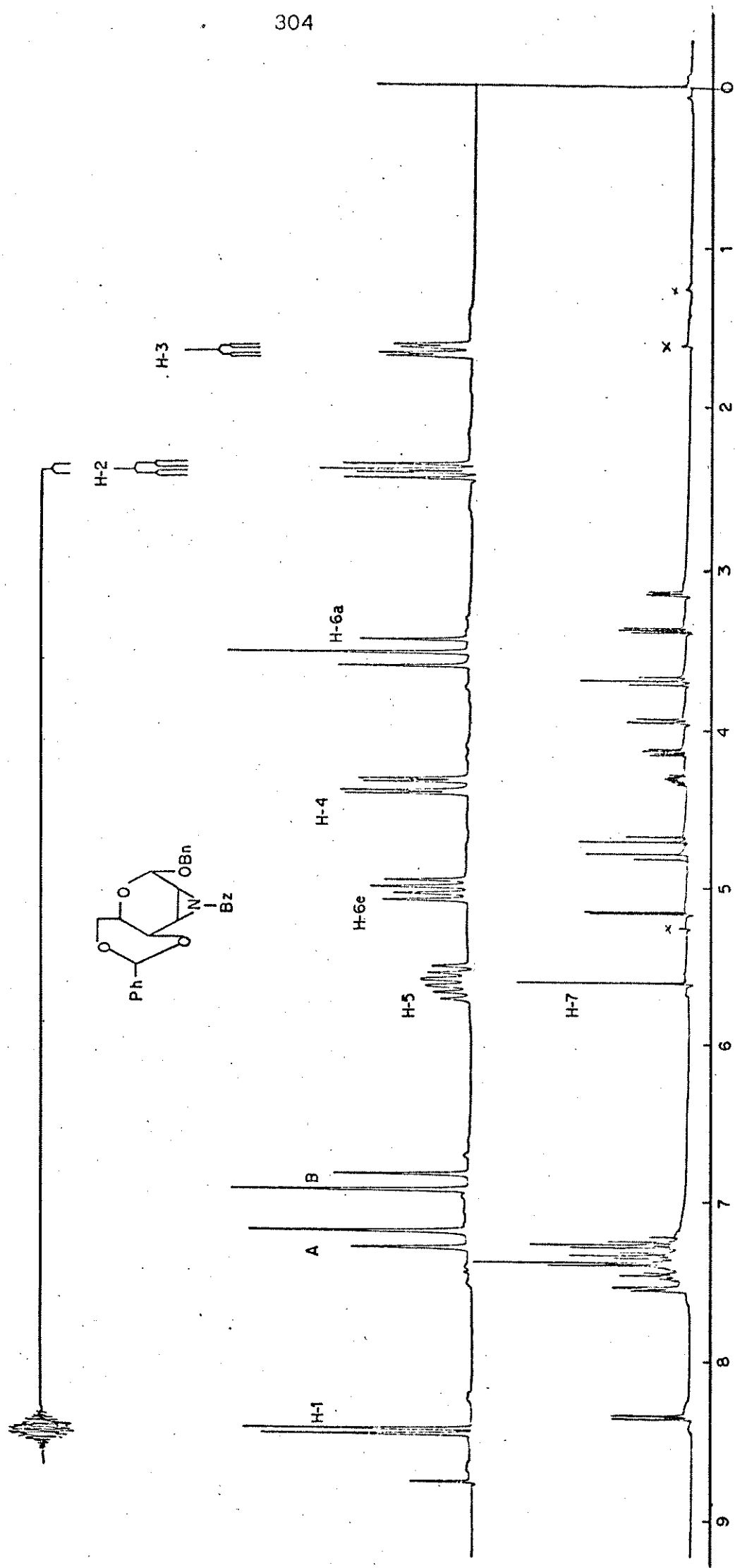


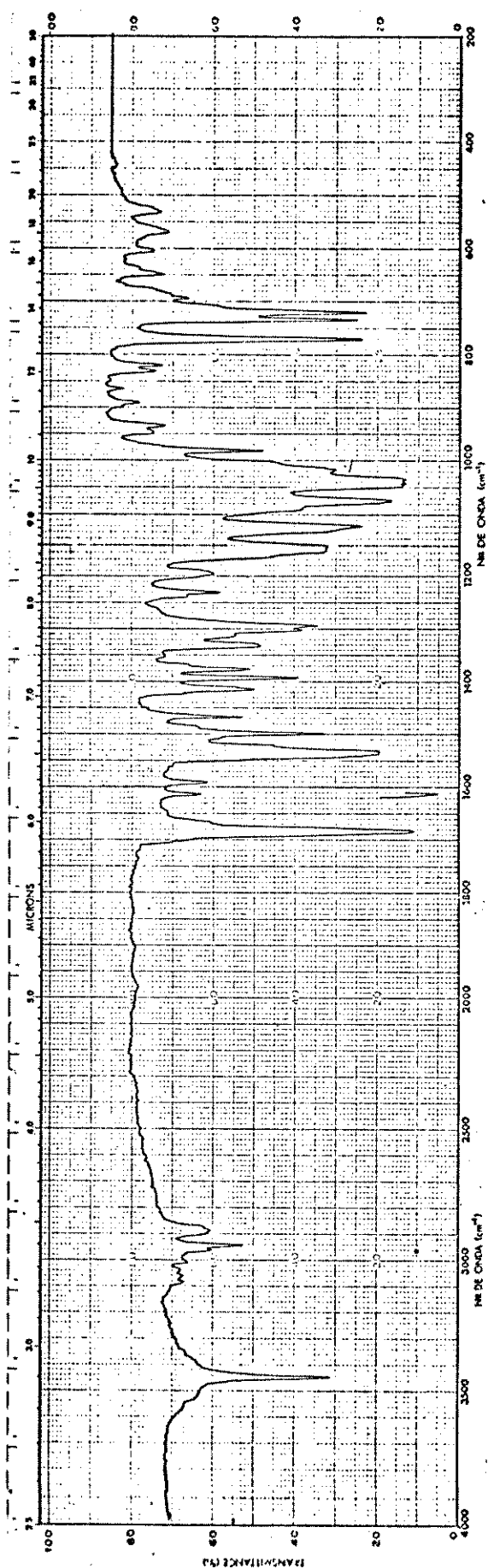
E-40 - Espectro IV (KBr) composto 159

E-41 - Espectro RMN¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 159

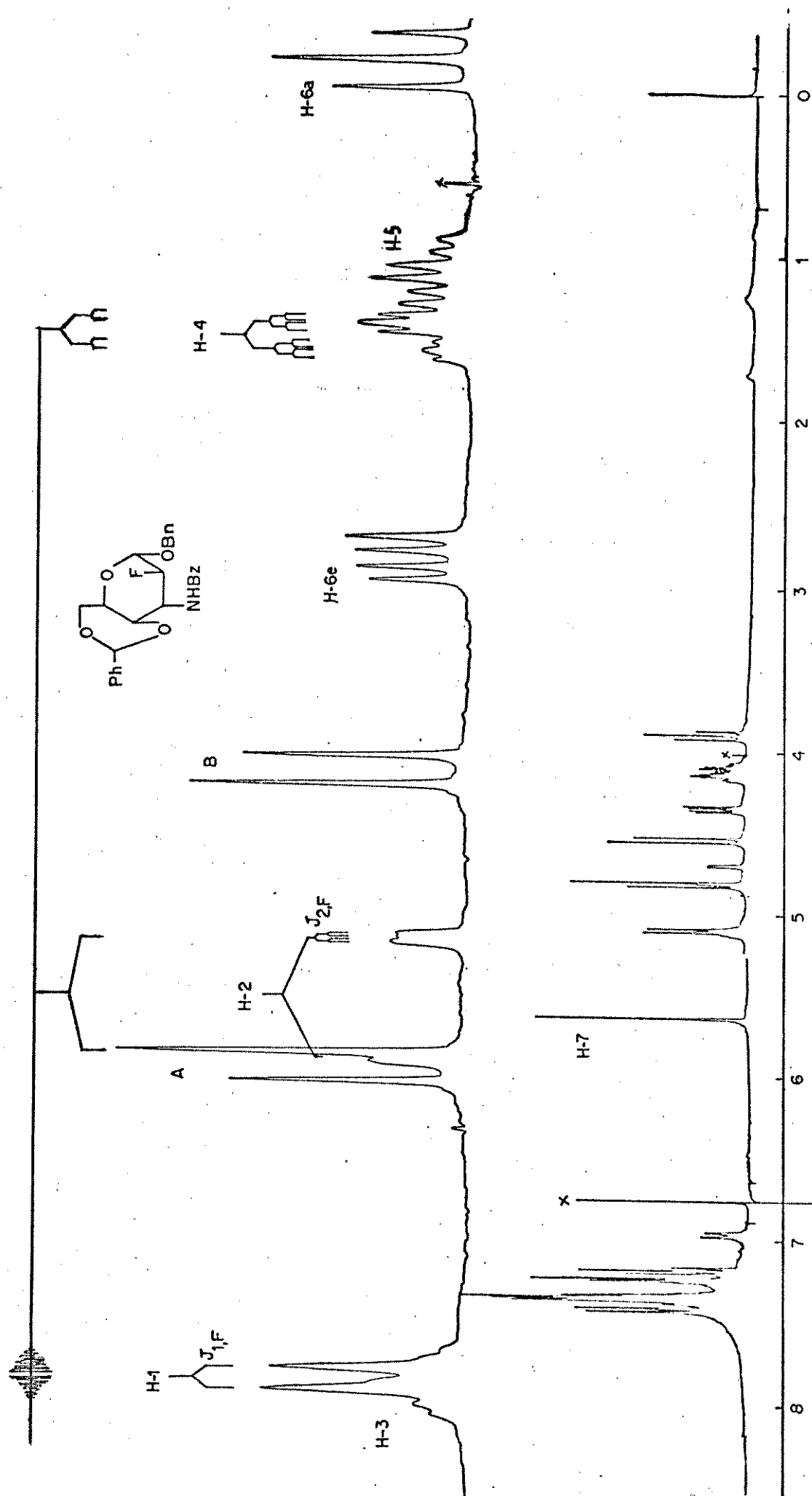


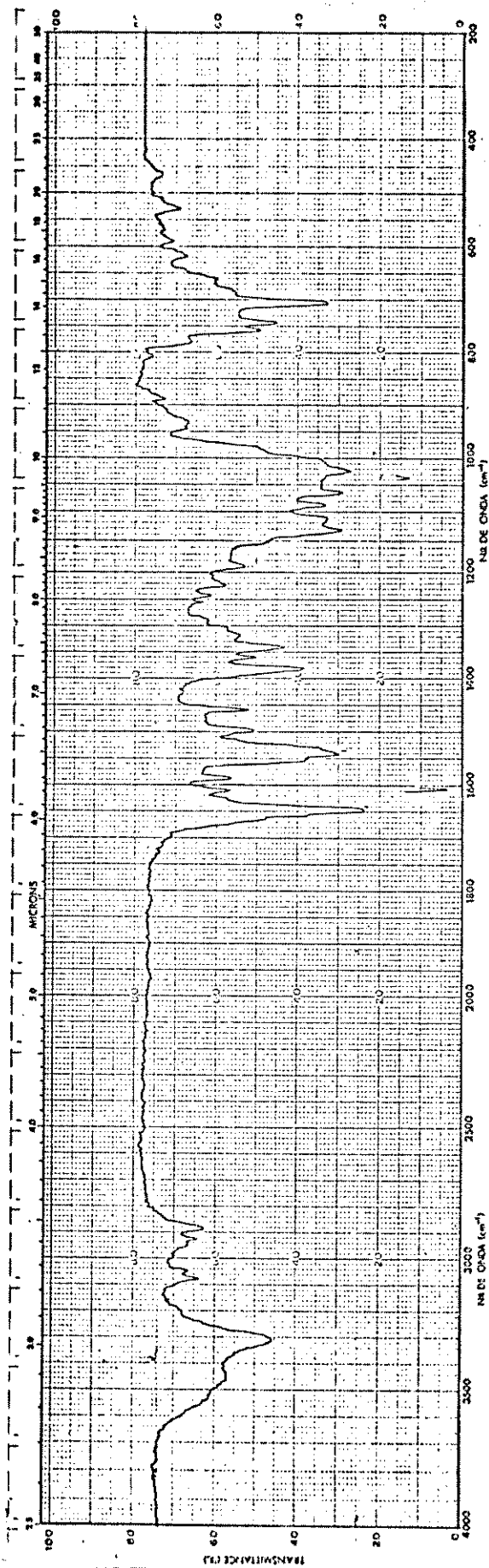
E-42 - Espectro IV (KBr) composto 162

E-43 - Espectro RMN^1H (400 MHz - CDCl_3) composto 162

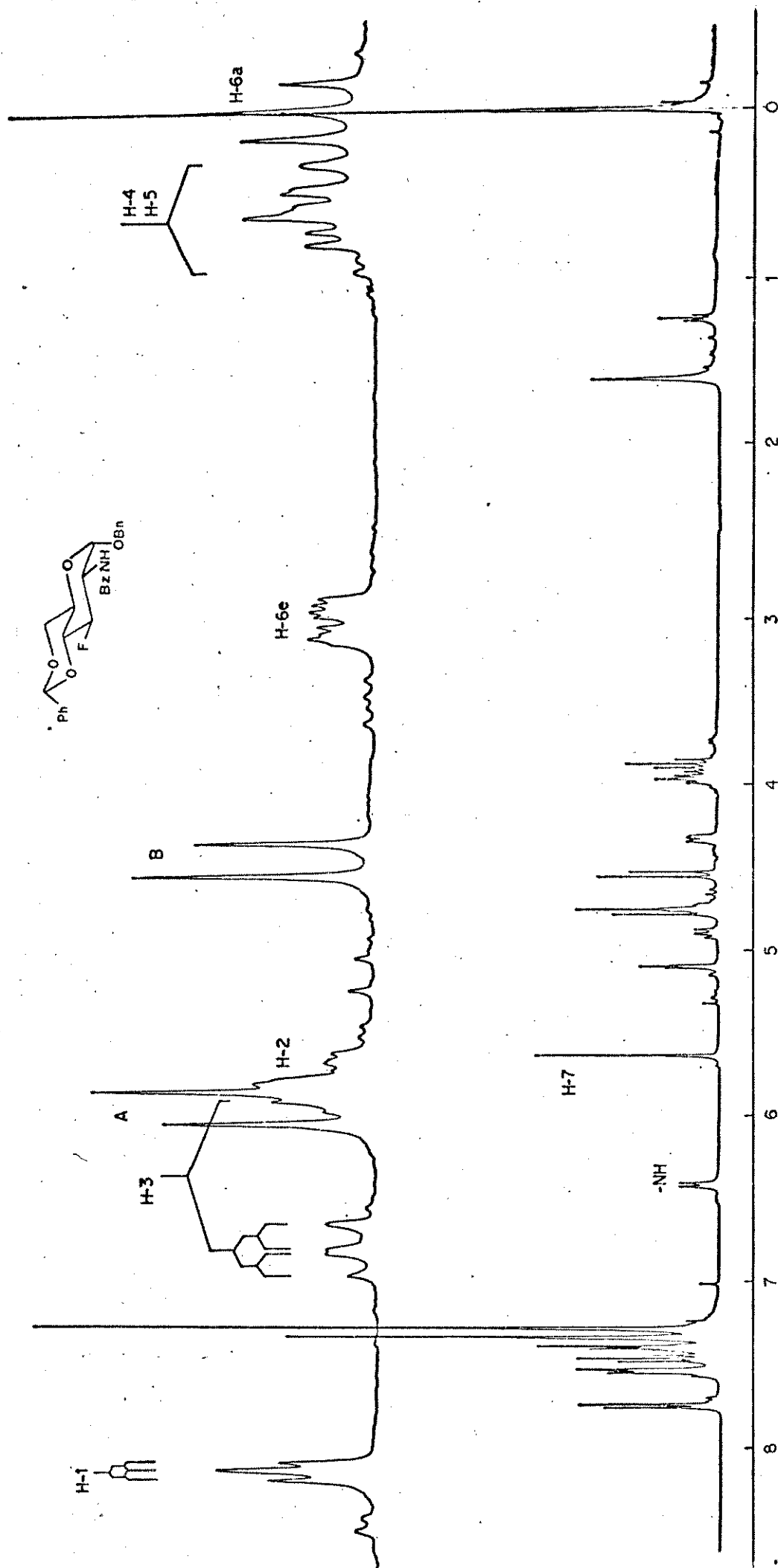


E-44 - Espectro IV (KBr) composto 163

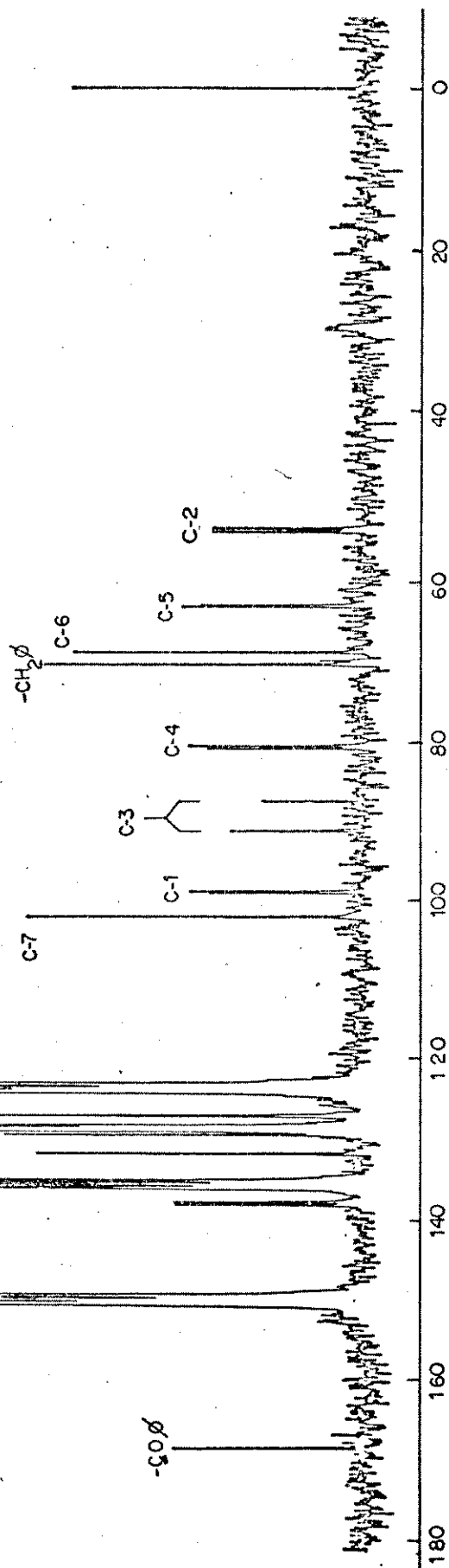
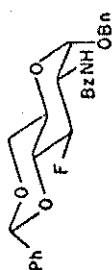
E-45 - Espectro RMN^1H (400 MHz - CDCl_3) composto 163



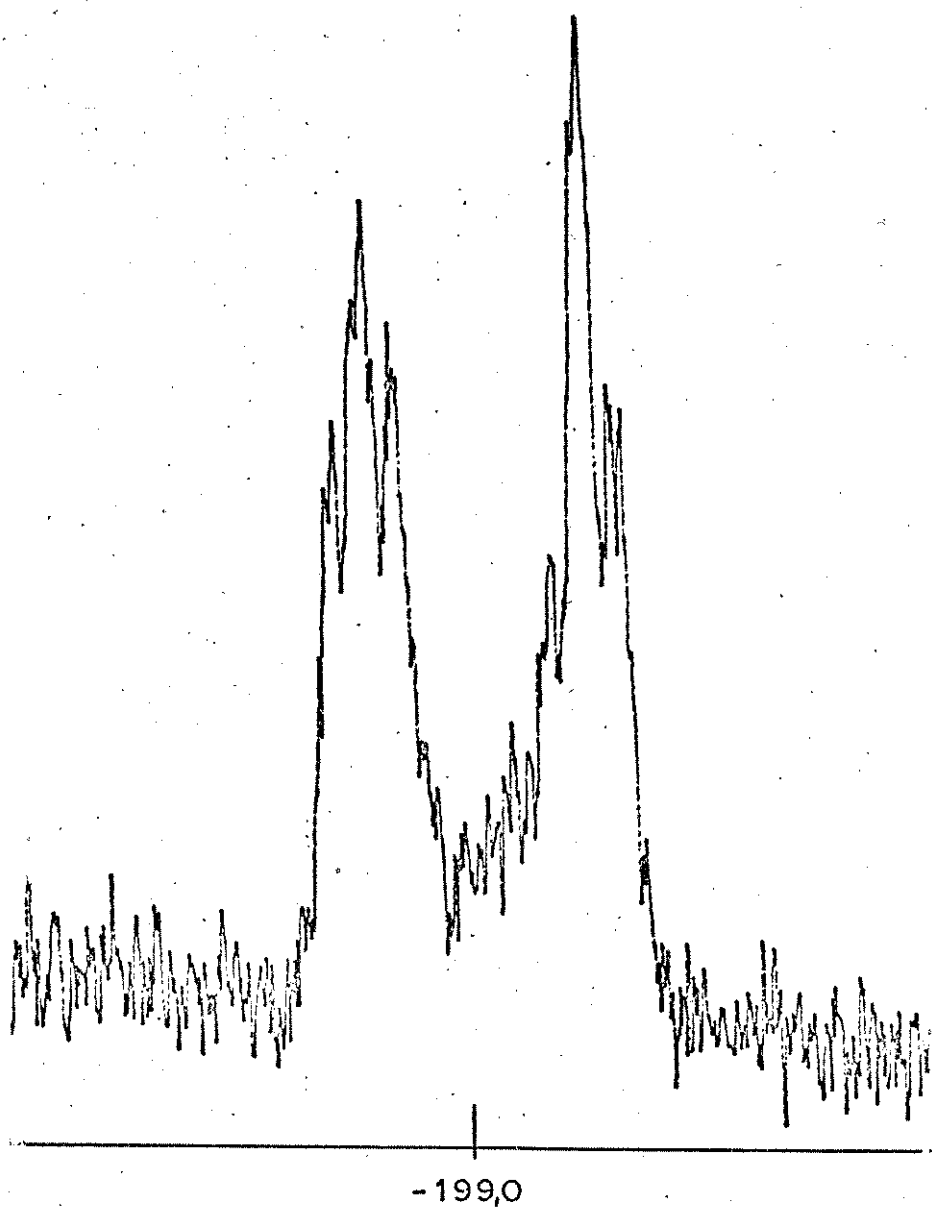
E-46 - Espectro IV (KBr) composto 164



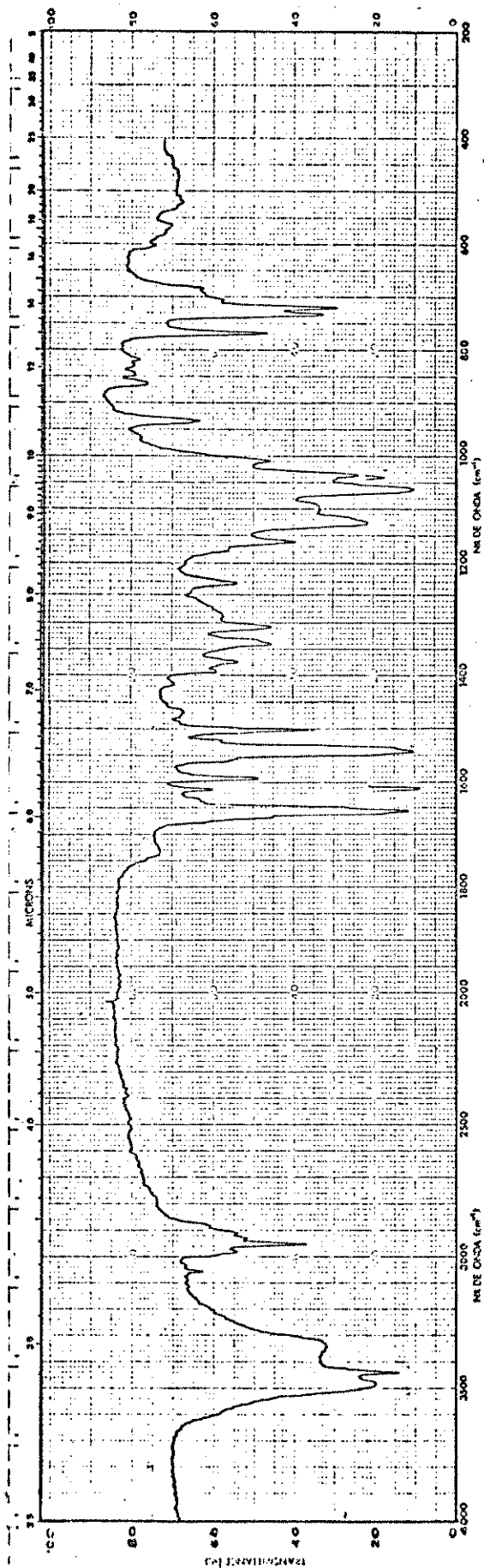
E-47 - Espectro RMN^1H (400 MHz $-\text{CDCl}_3$) composto 164



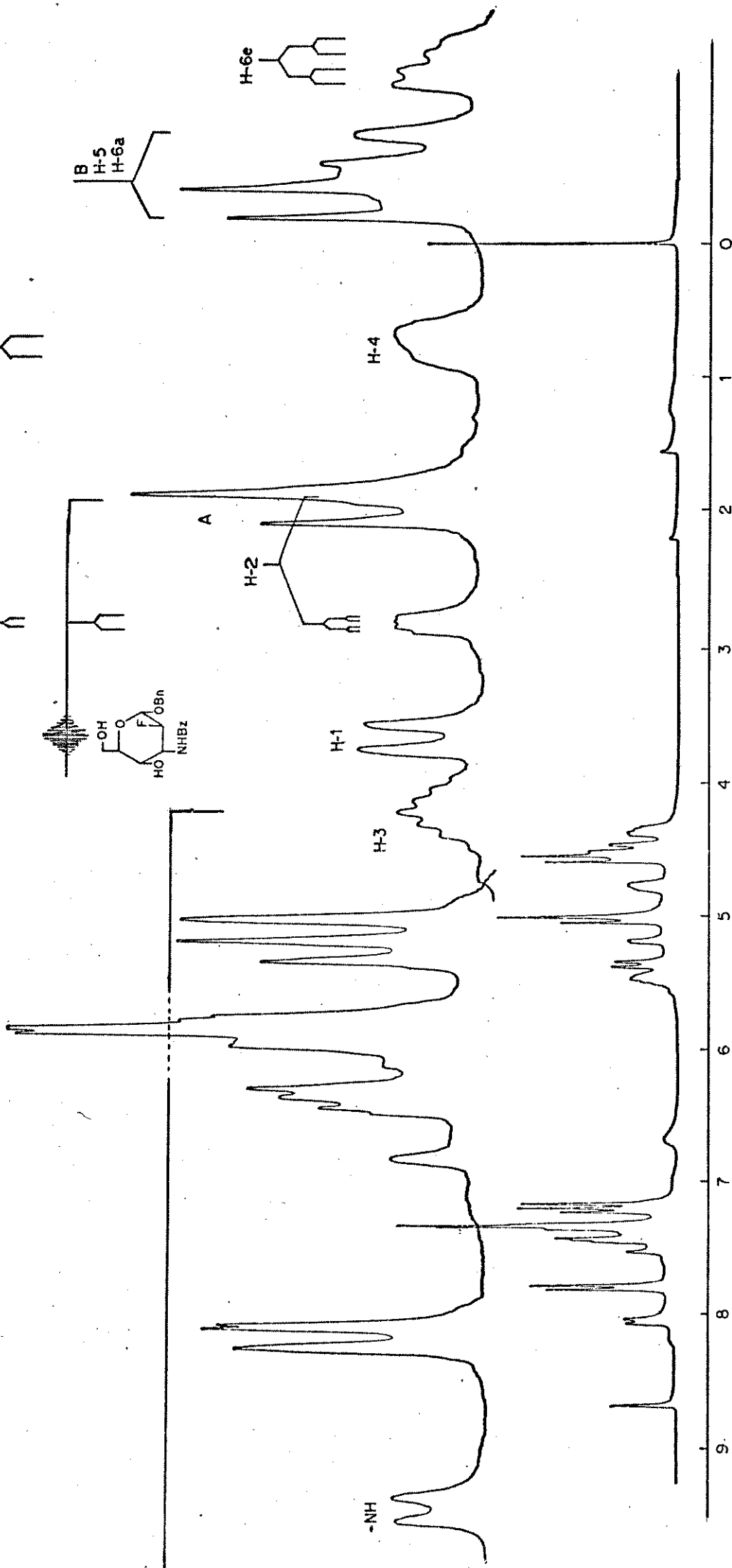
E-48 - Espectro RMN ^{13}C (50,33 MHz -piridina- d_5) composto 164



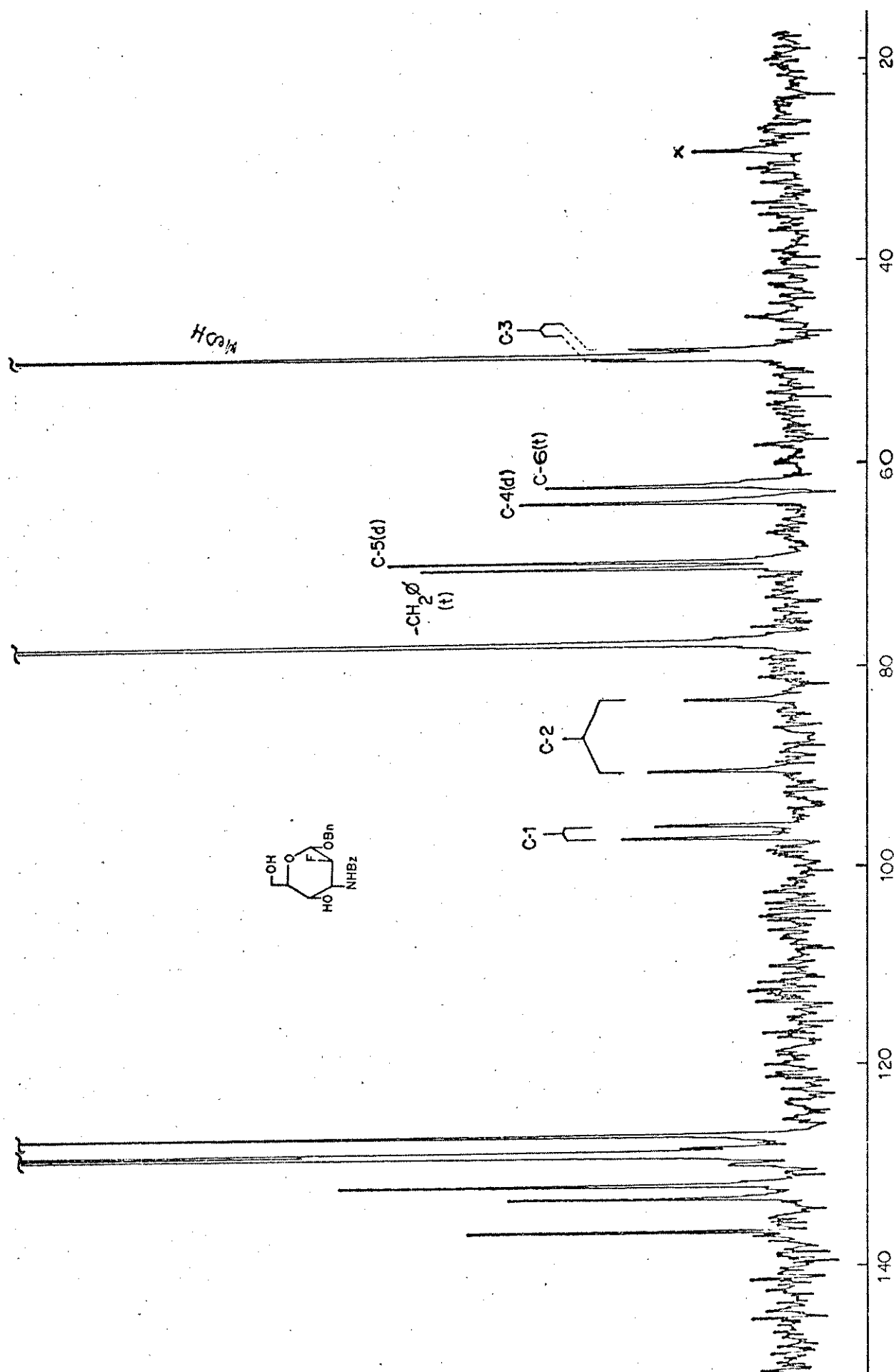
E-49 RMN ^{19}F (94,1 MHz - CDCl_3) composto 164



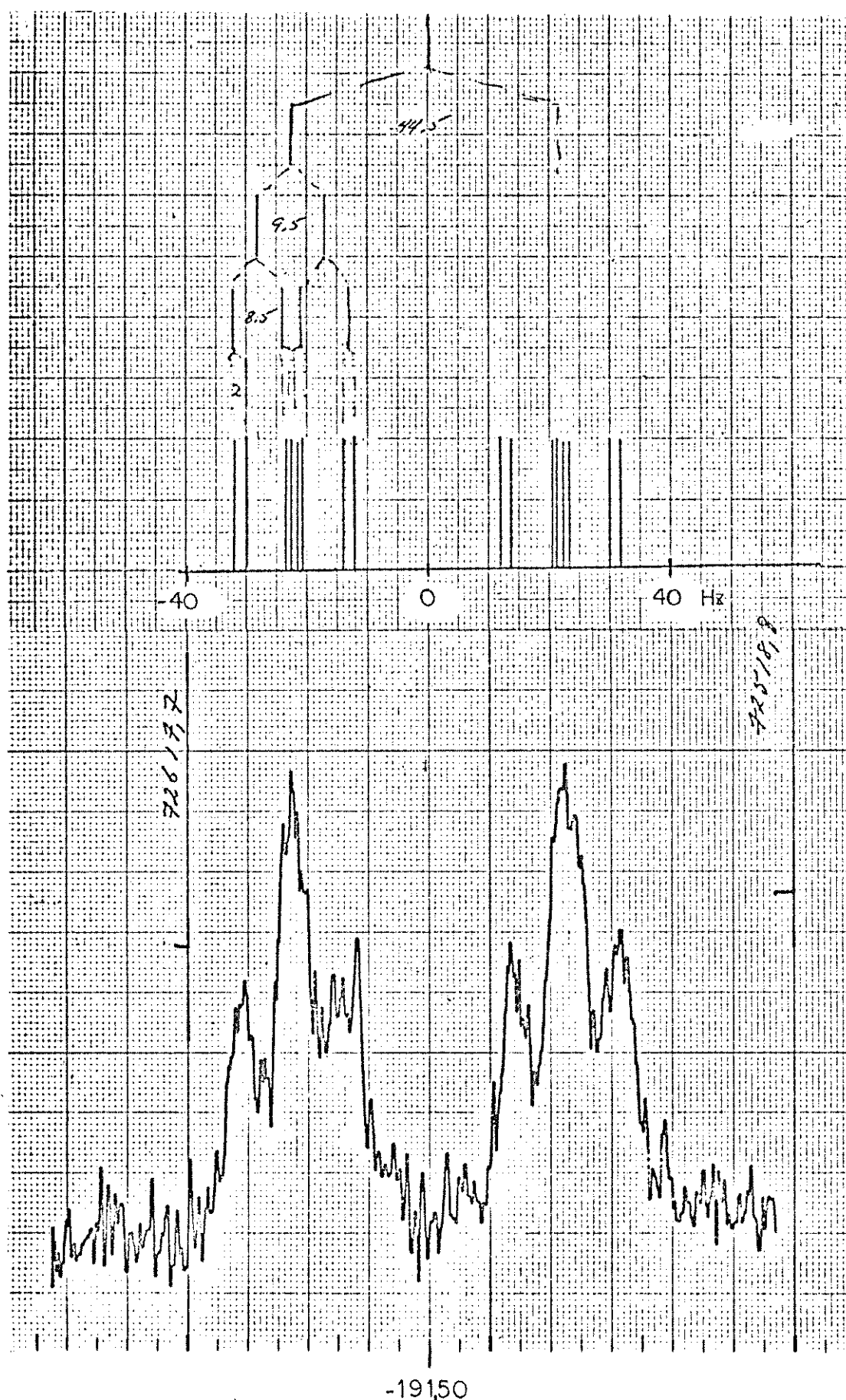
E-50 - Espectro IV (KBr) composto 167



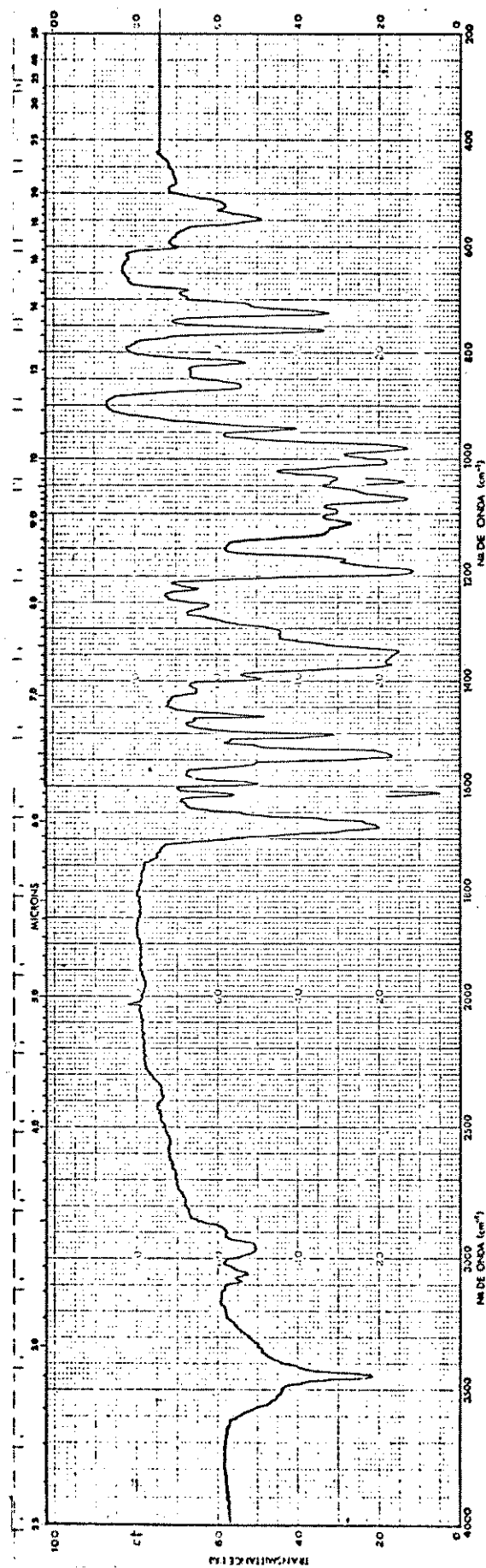
E-51 - Espectro RMN^1H (250 MHz -piridina- d_5) composto 167



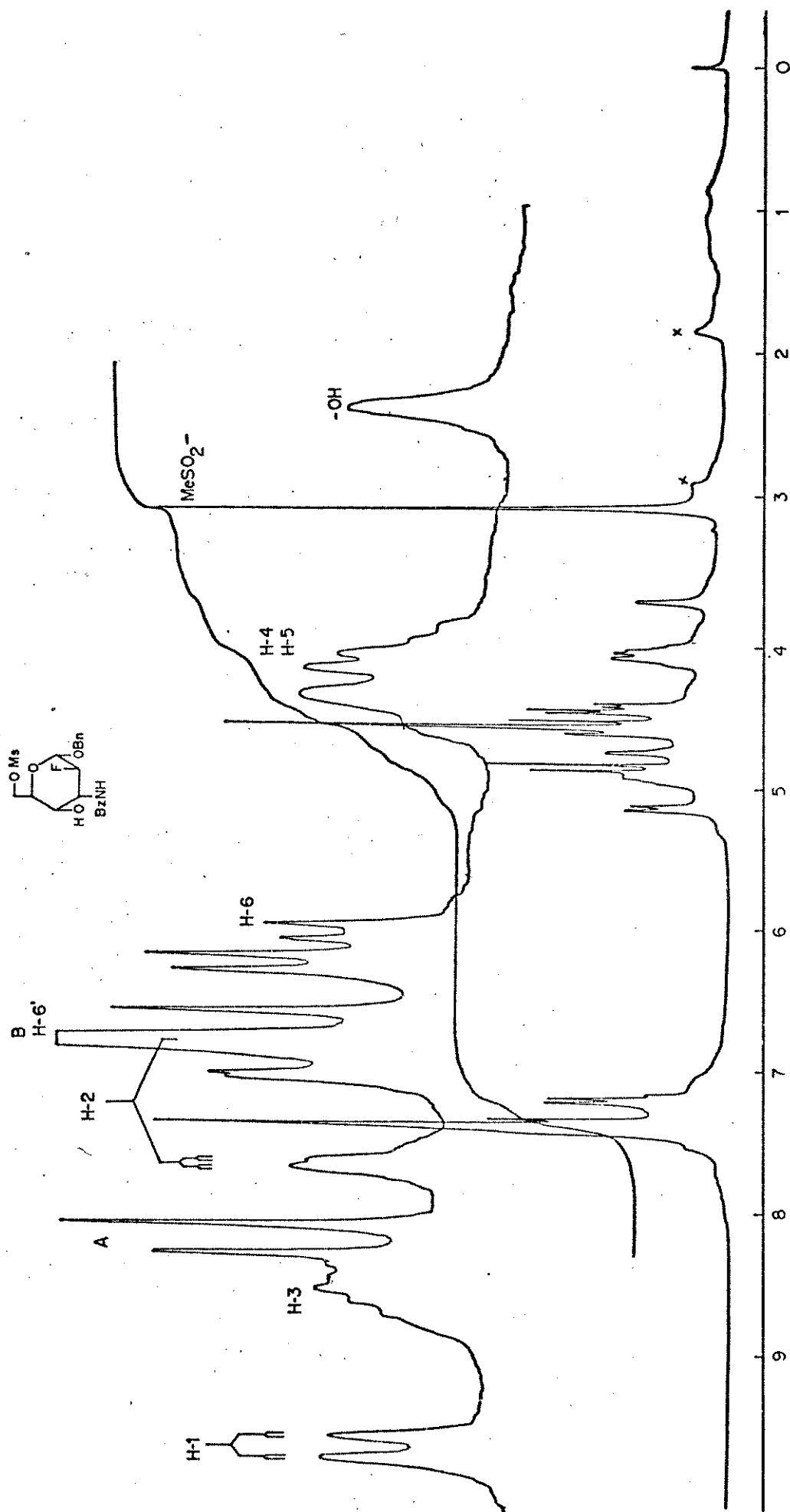
E-52 - Espectro RMN ^{13}C (25,2 MHz - CHCl_3) composto 167



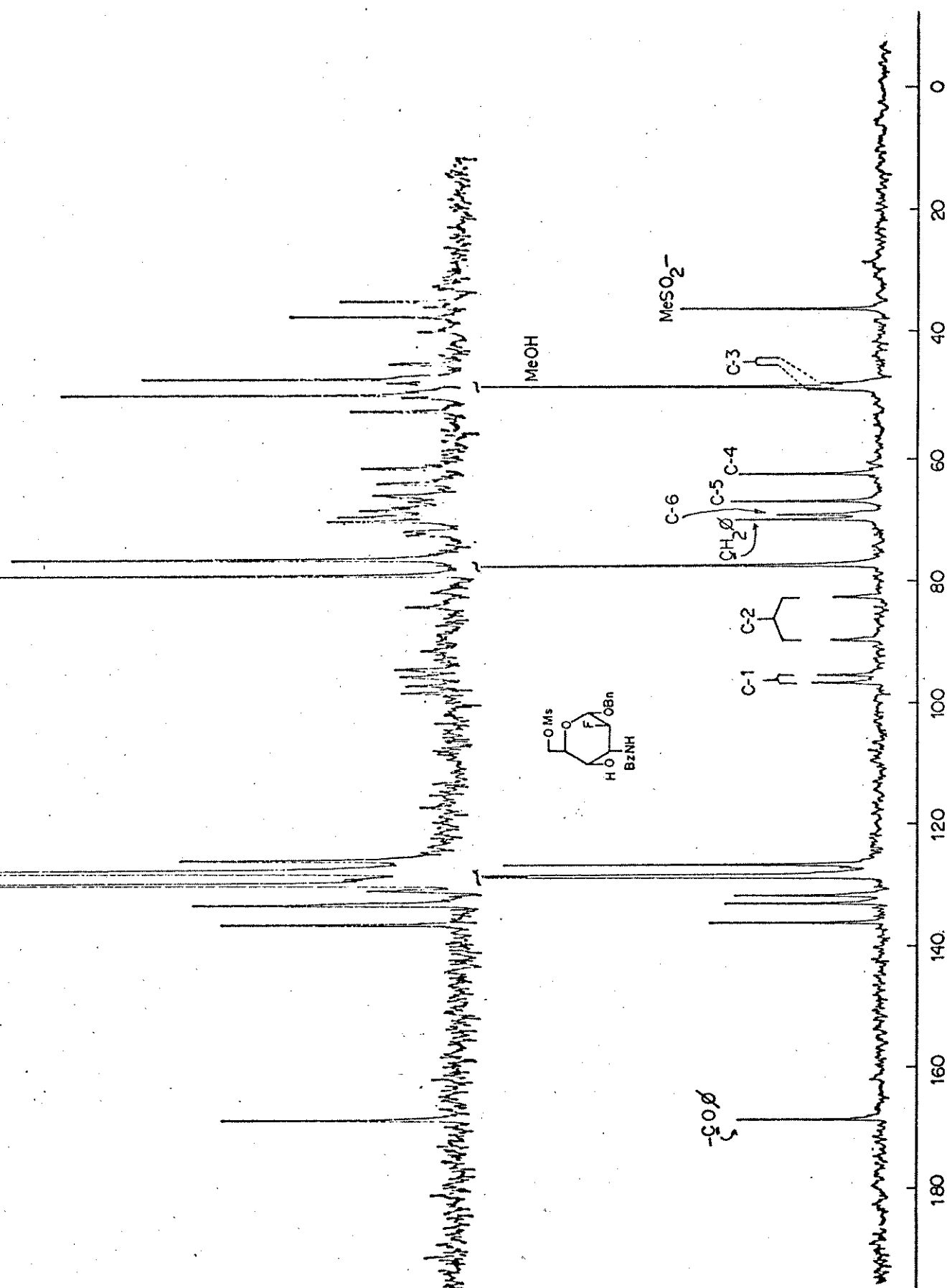
E-53 - Espectro RMN ^{19}F (94,1 MHz - CDCl_3) composto 167



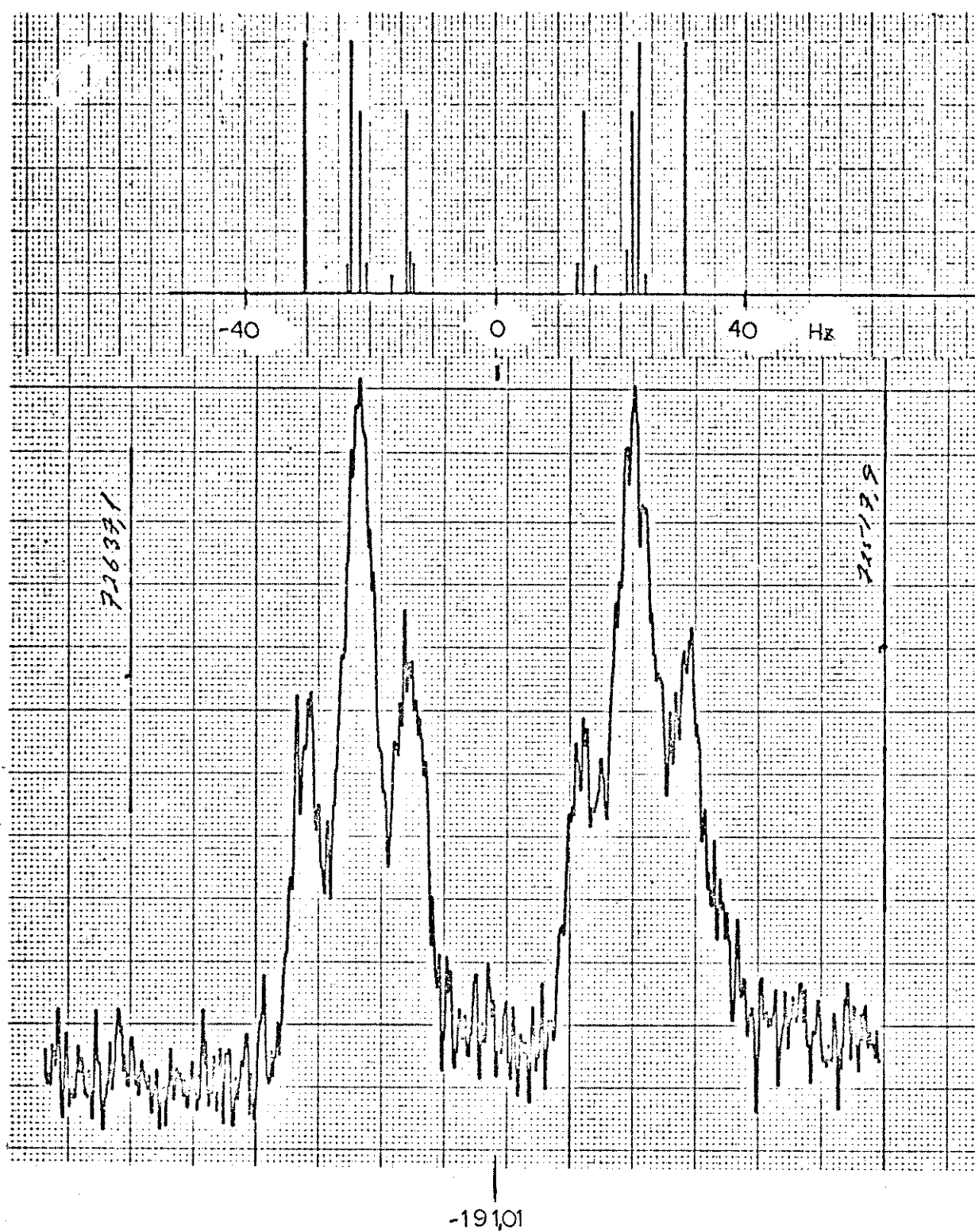
E-54 - Espectro IV (filme) composto 169



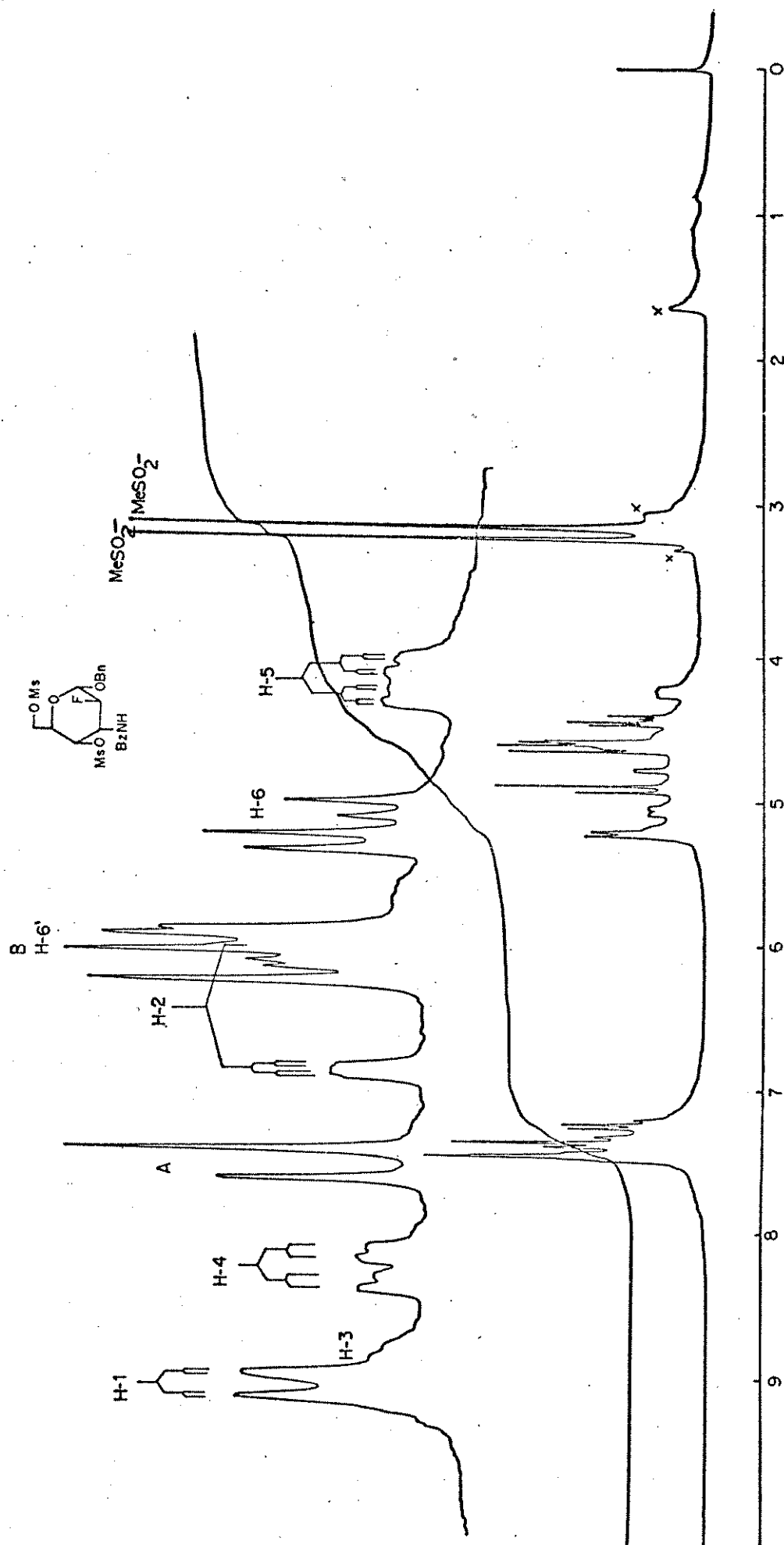
E-55 - Espectro RMN¹H (250 MHz -CDCl₃) composto 169



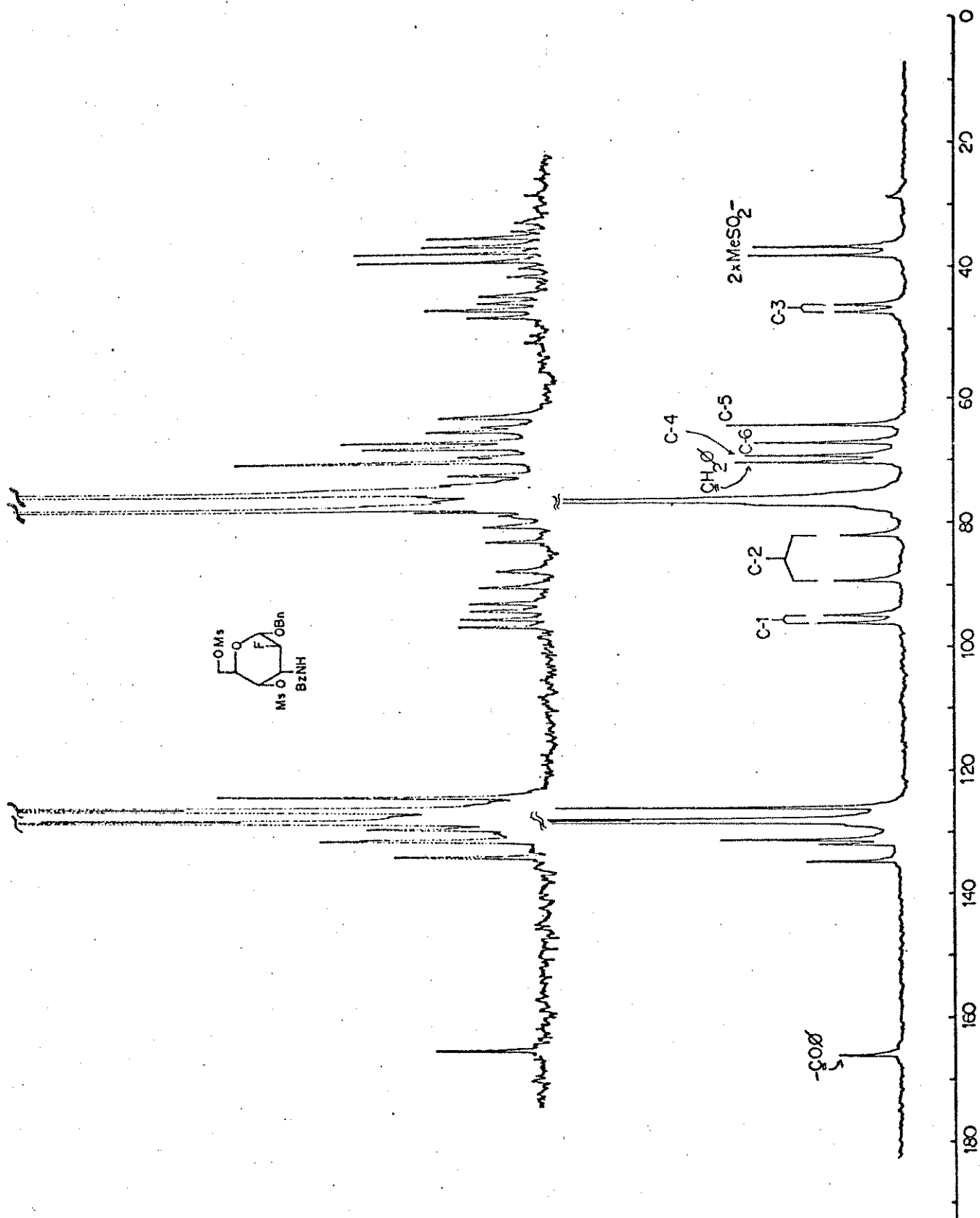
E-56 - Espectro RMN¹³C (25,2 MHz -CHCl₃) composto 169



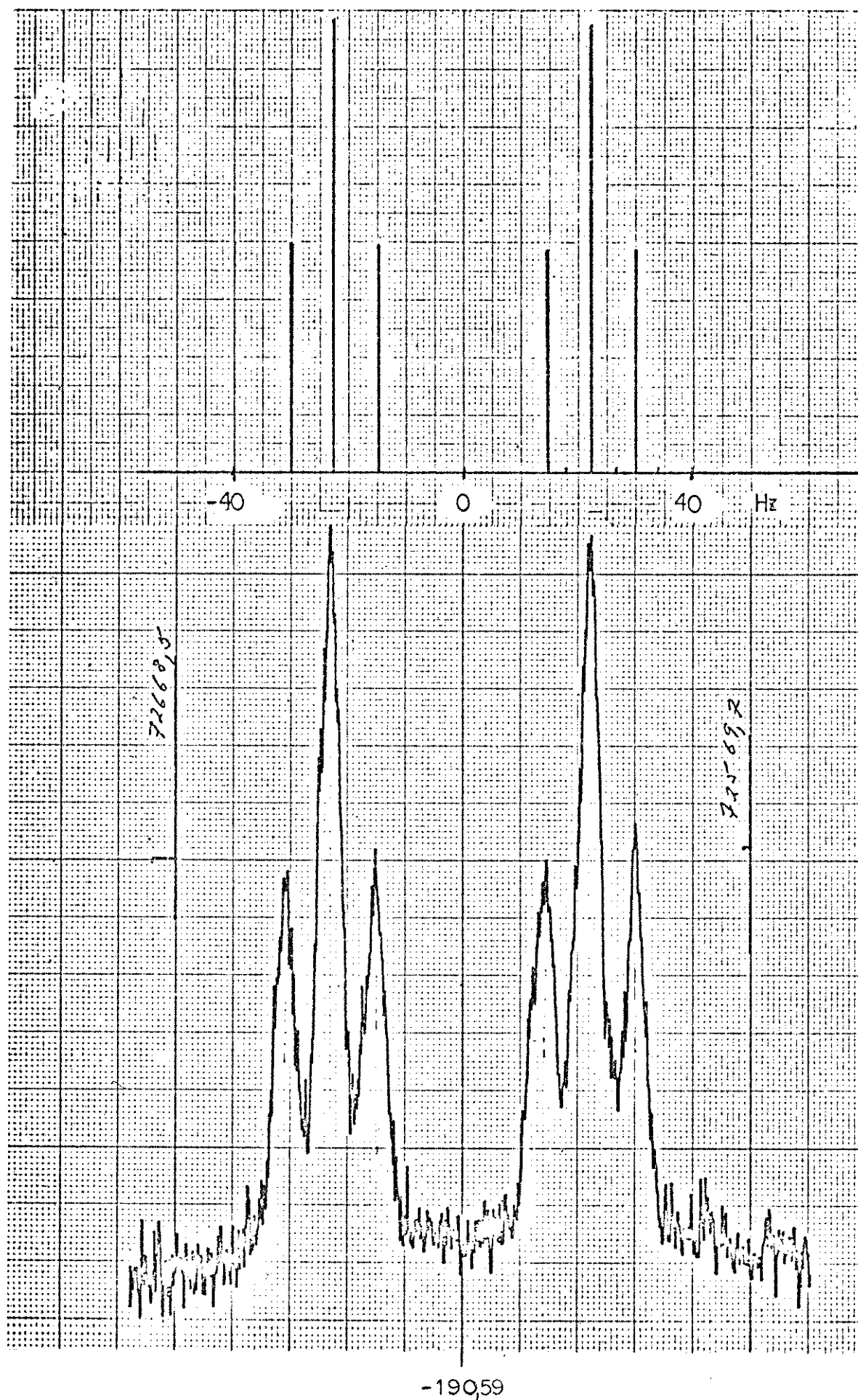
E-57 - Espectro RMN ^{19}F (94,1 MHz $-\text{CDCl}_3$) composto 169



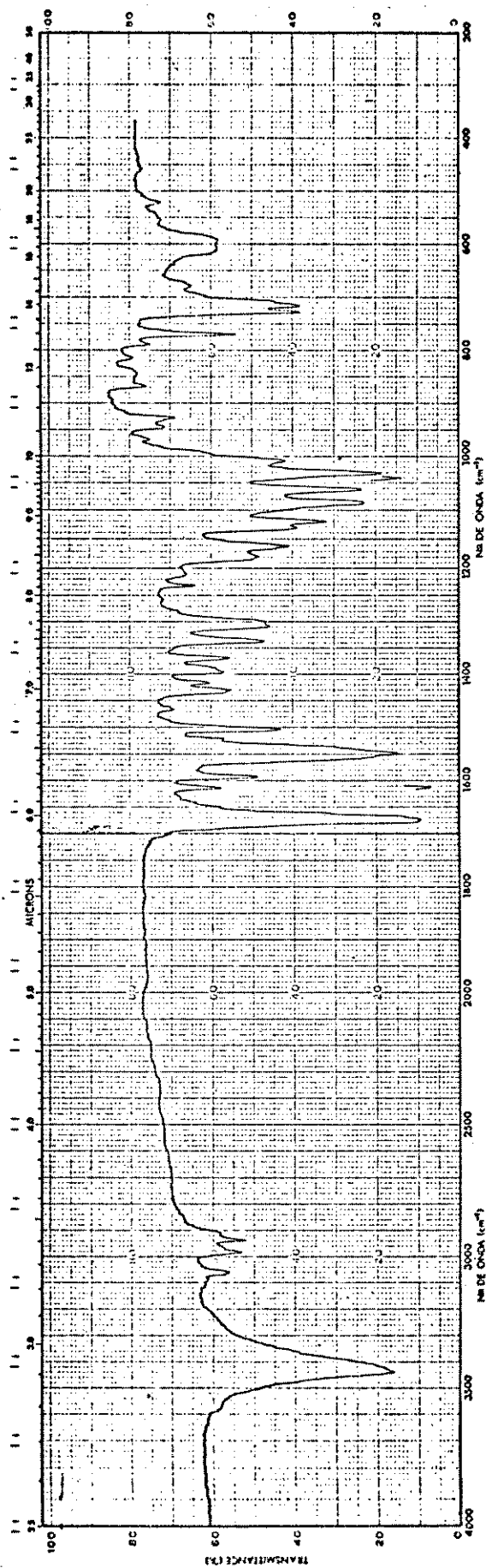
E-58 - Espectro RMN^1H (250 MHz $-\text{CDCl}_3$) composto 170



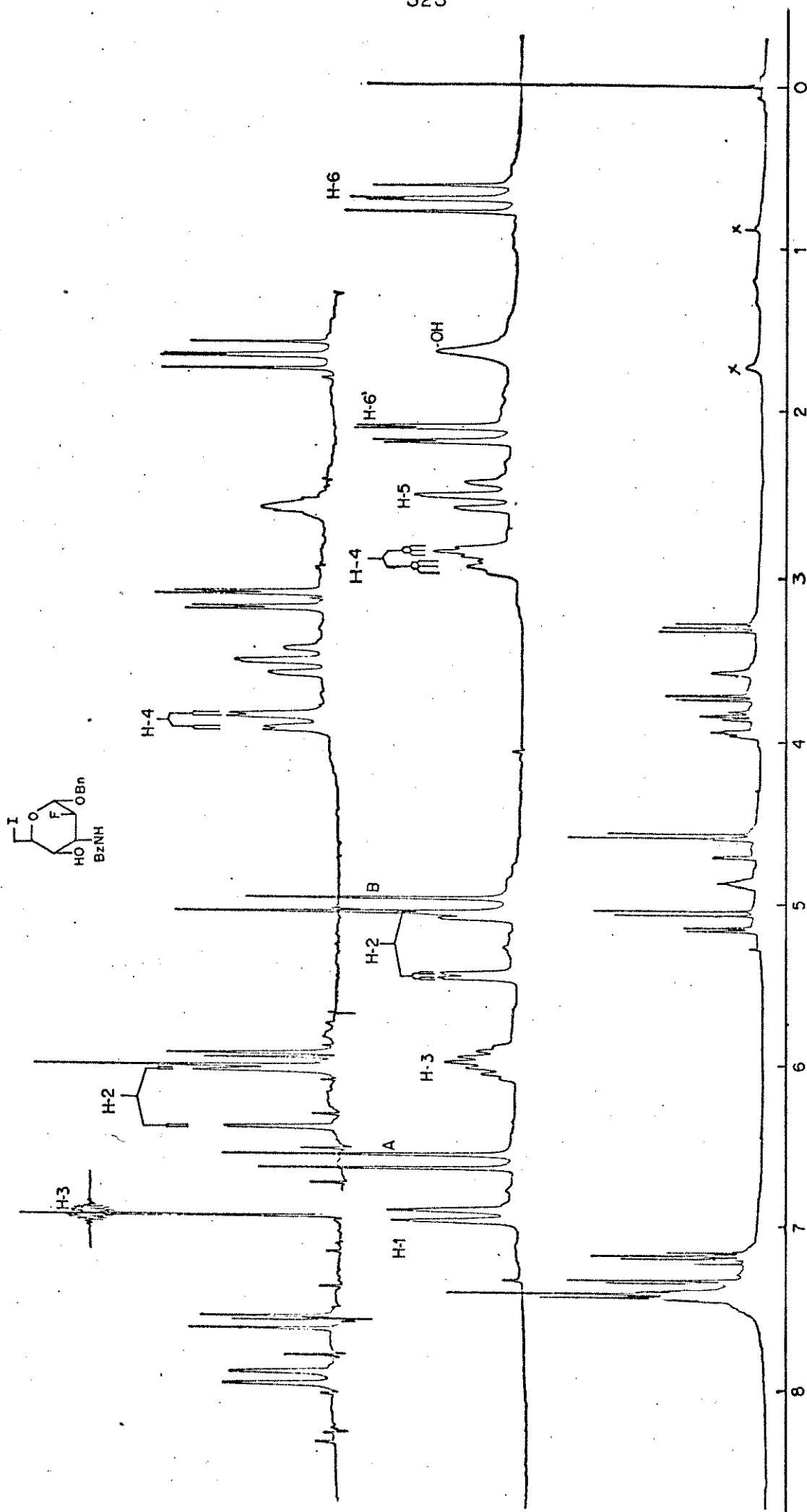
E-59. - Espectro RMN¹³C (25,2 MHz - CHCl₃) composto 170



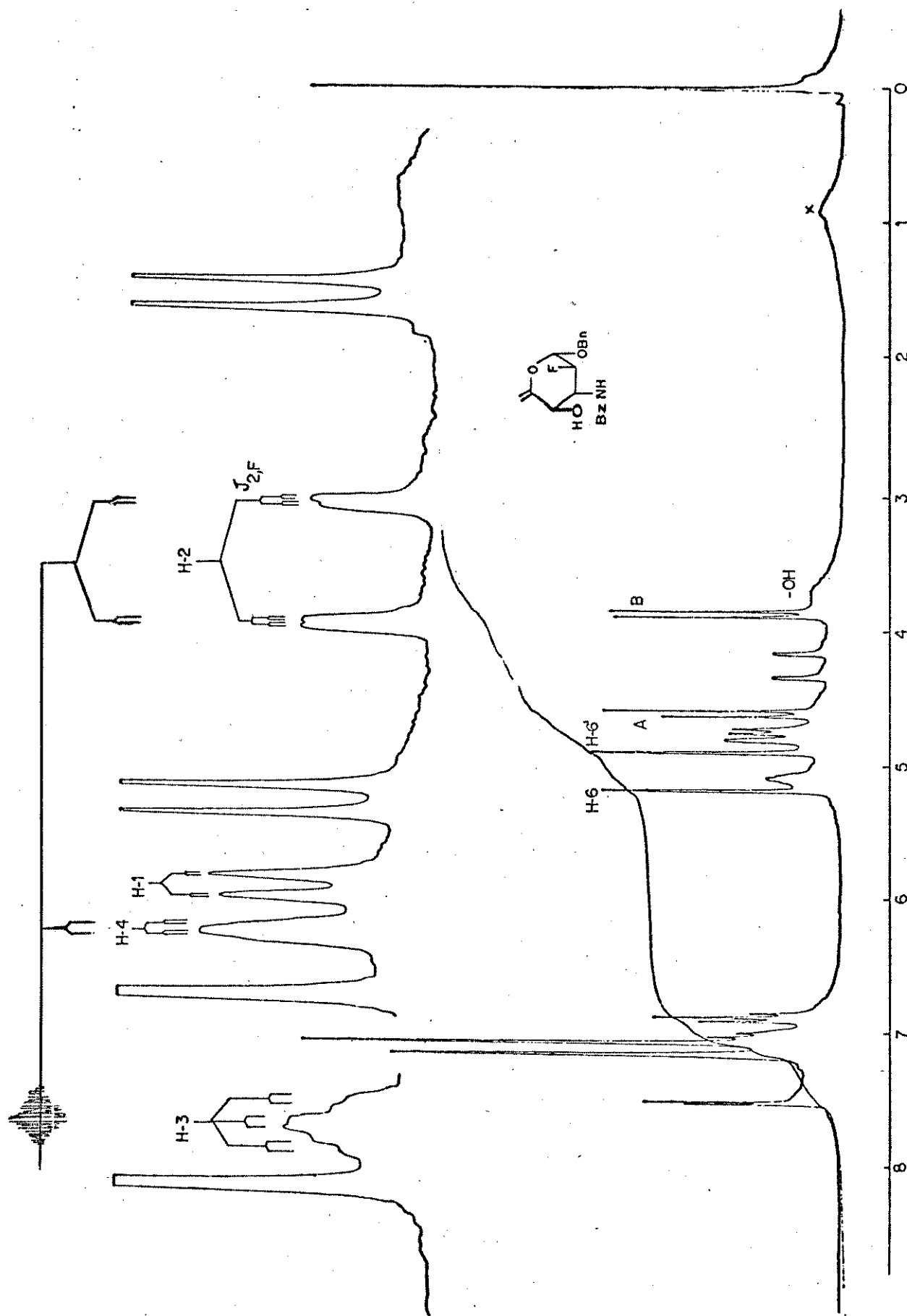
E-60 - Espectro RMN ^{19}F (94,1 MHz - CDCl_3) composto 170



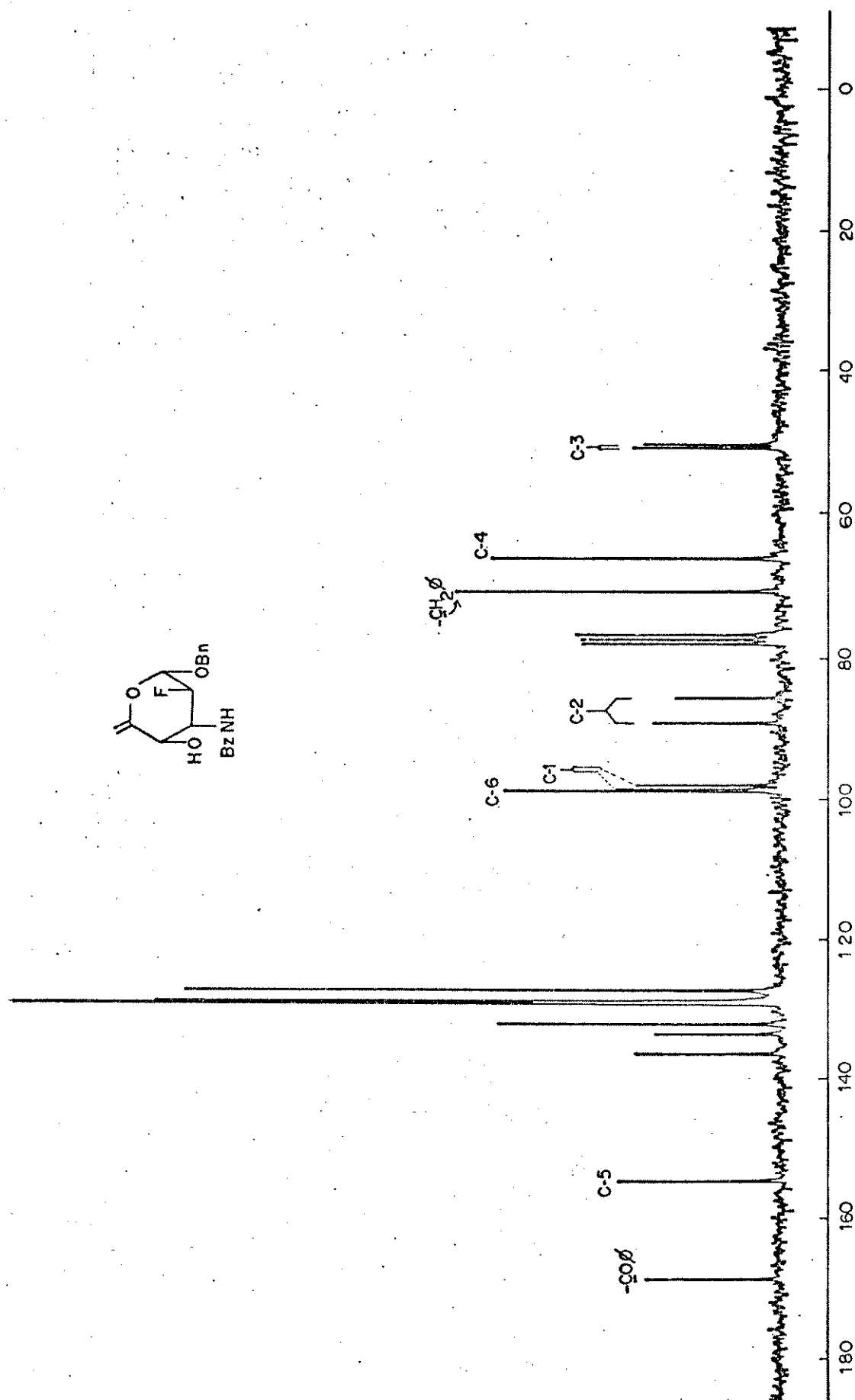
E-61 - Espectro IV (KBr) composto 171

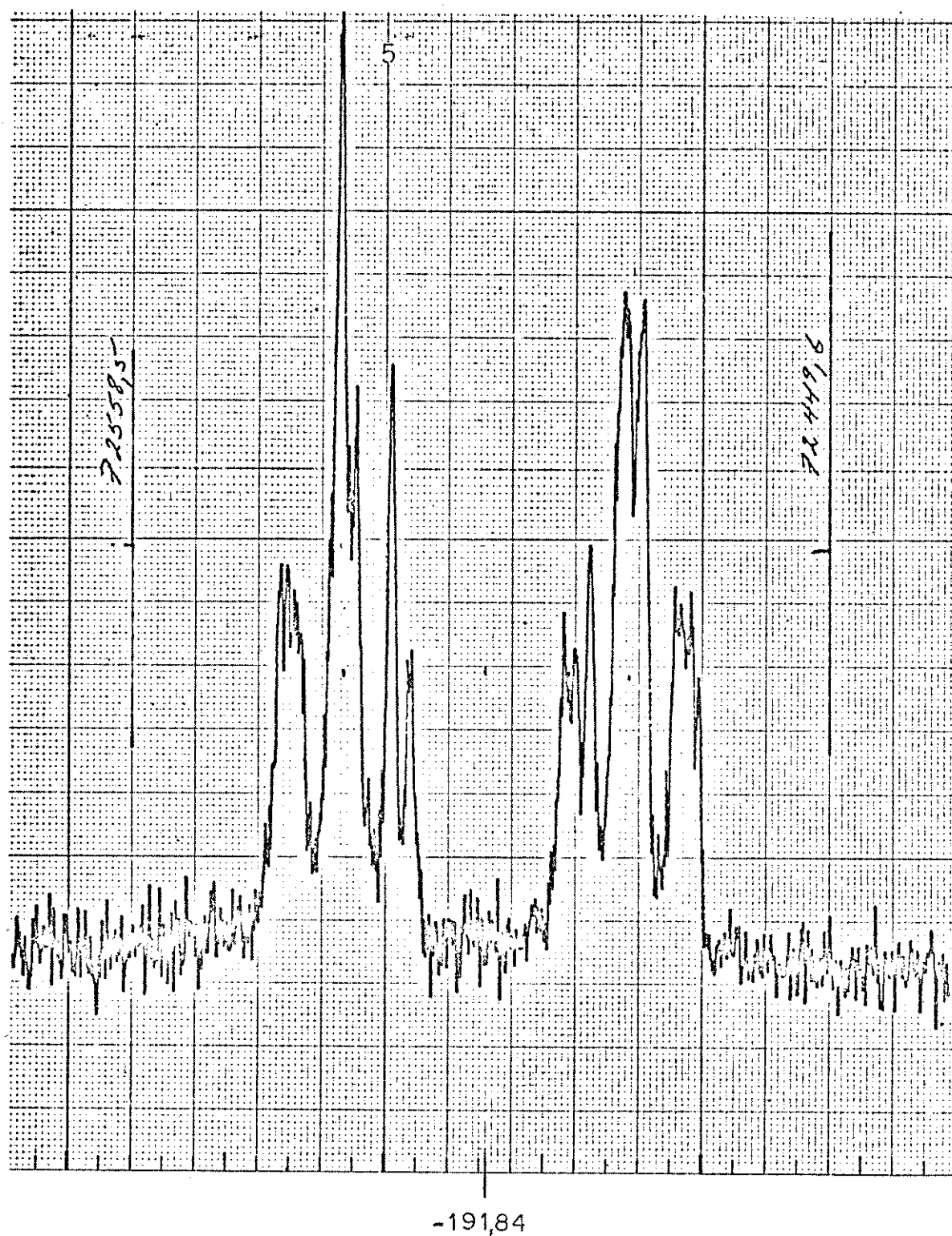


E-62 - Espectro RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) composto 171

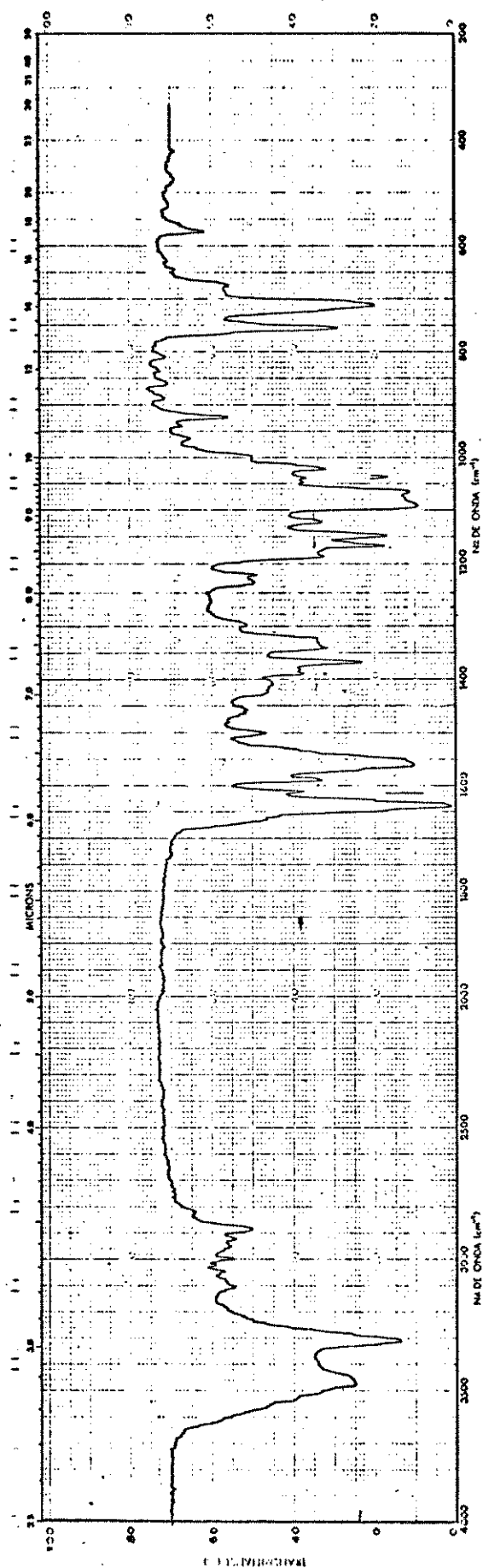


E-63 - Espectro RMN^1H (250 MHz -benzeno- d_6) composto 172

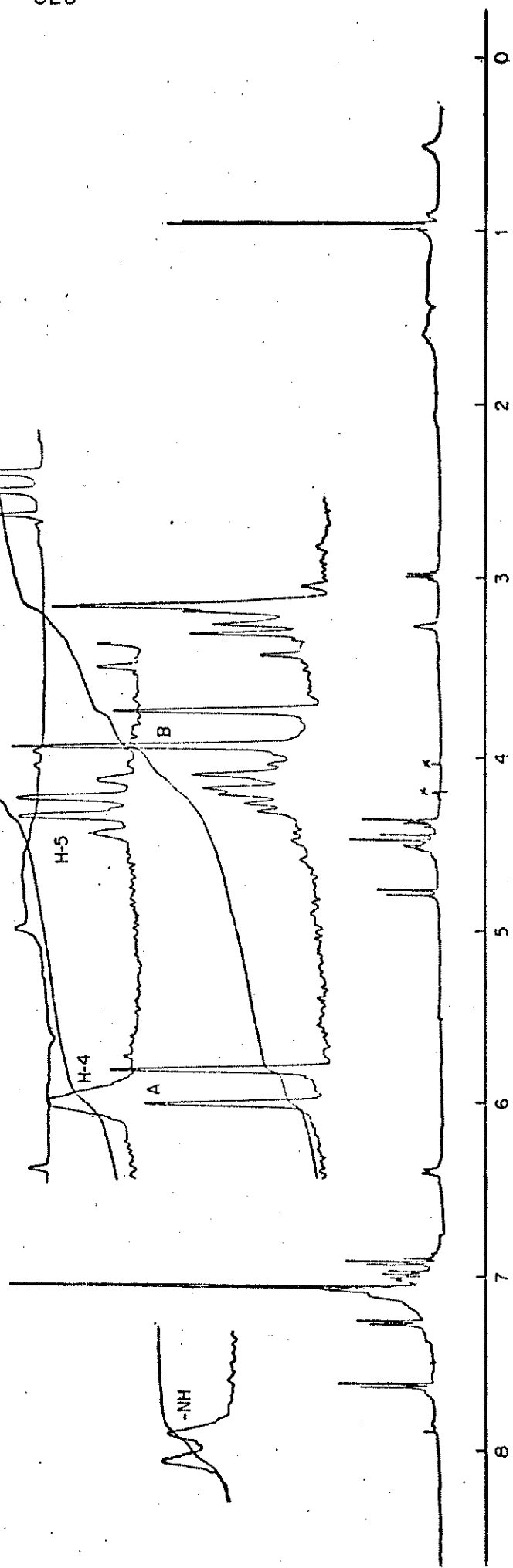
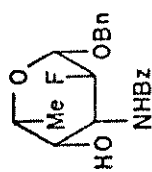
E-64 - Espectro RMN¹³C (50,33 MHz -CDCl₃) composto 172



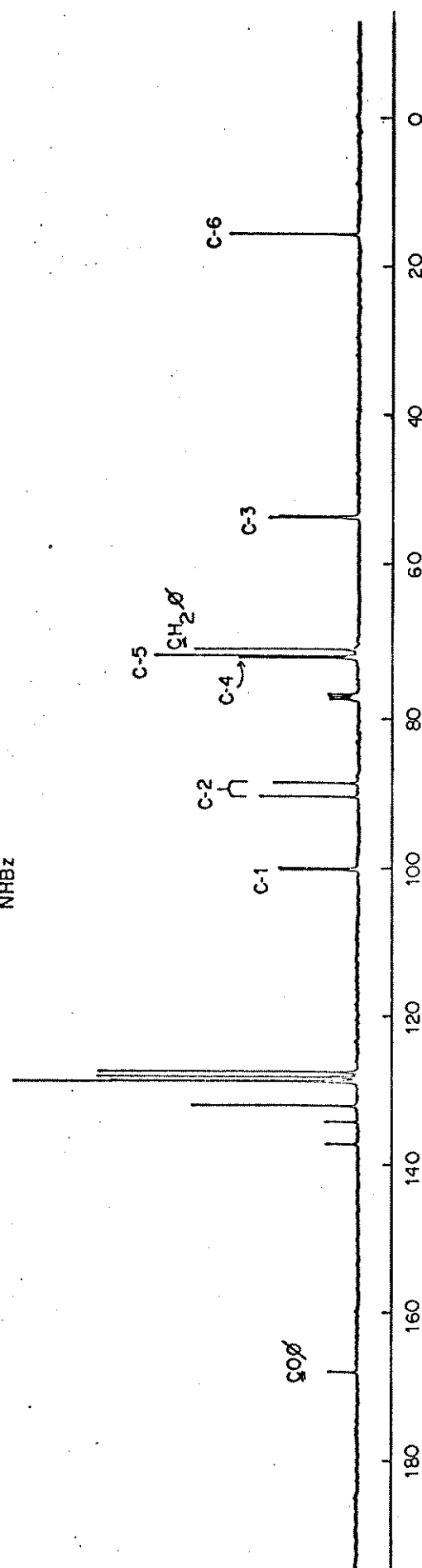
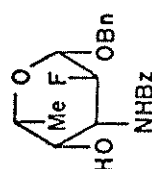
E-65 - Espectro RMN¹⁹F (94,1 MHz -CDCl₃) composto 172



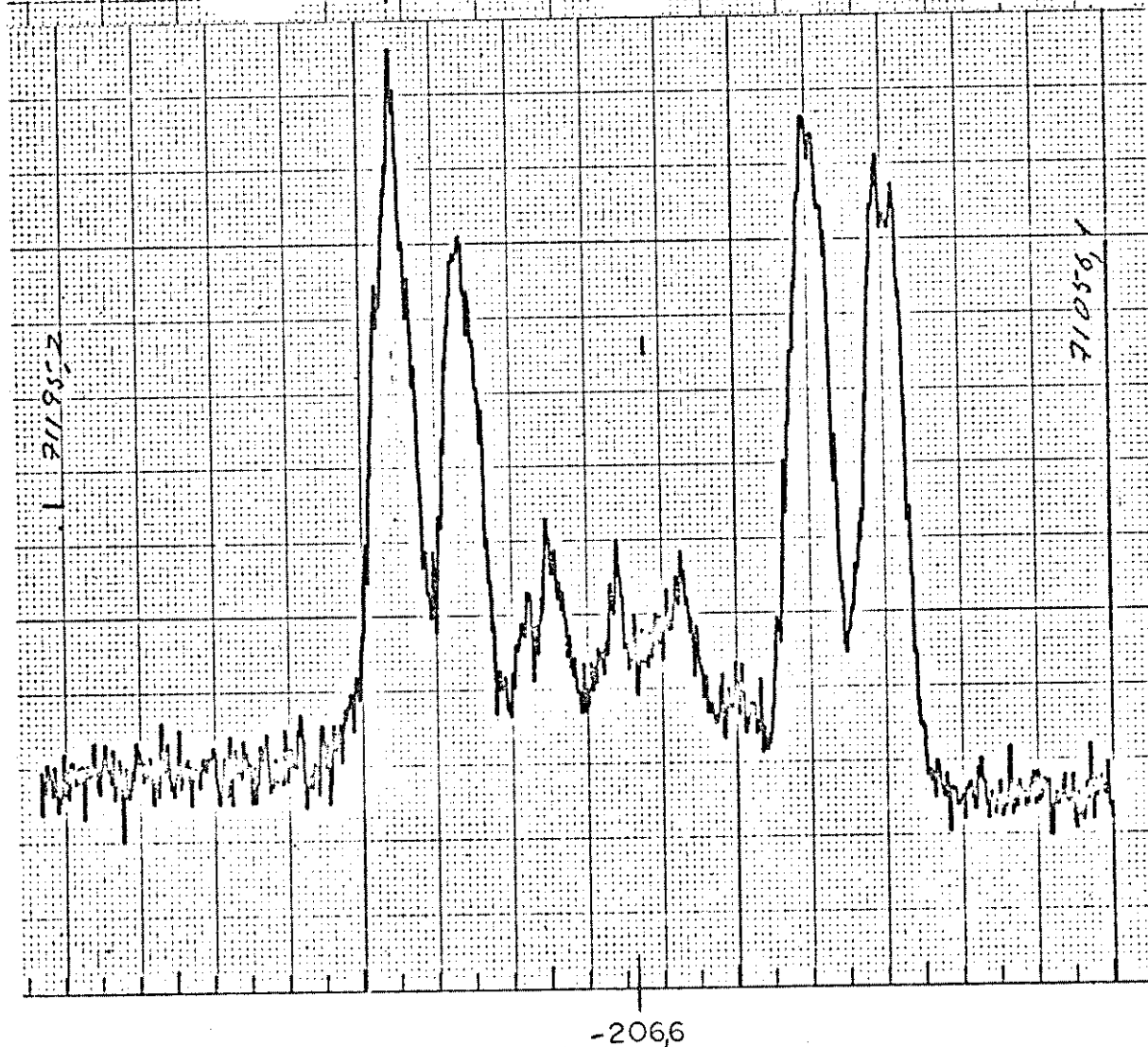
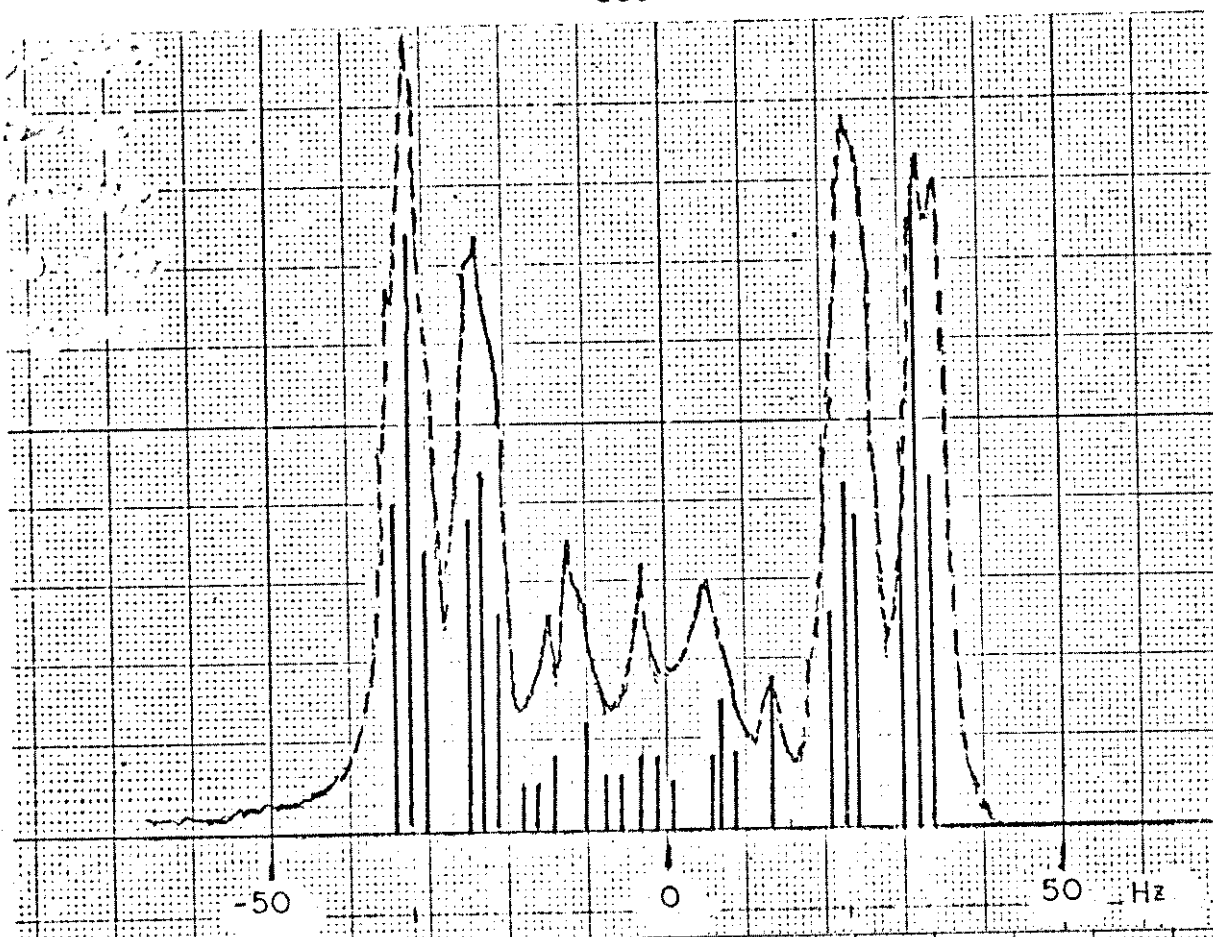
E-66 - Espectro IV (KBr) composto 173



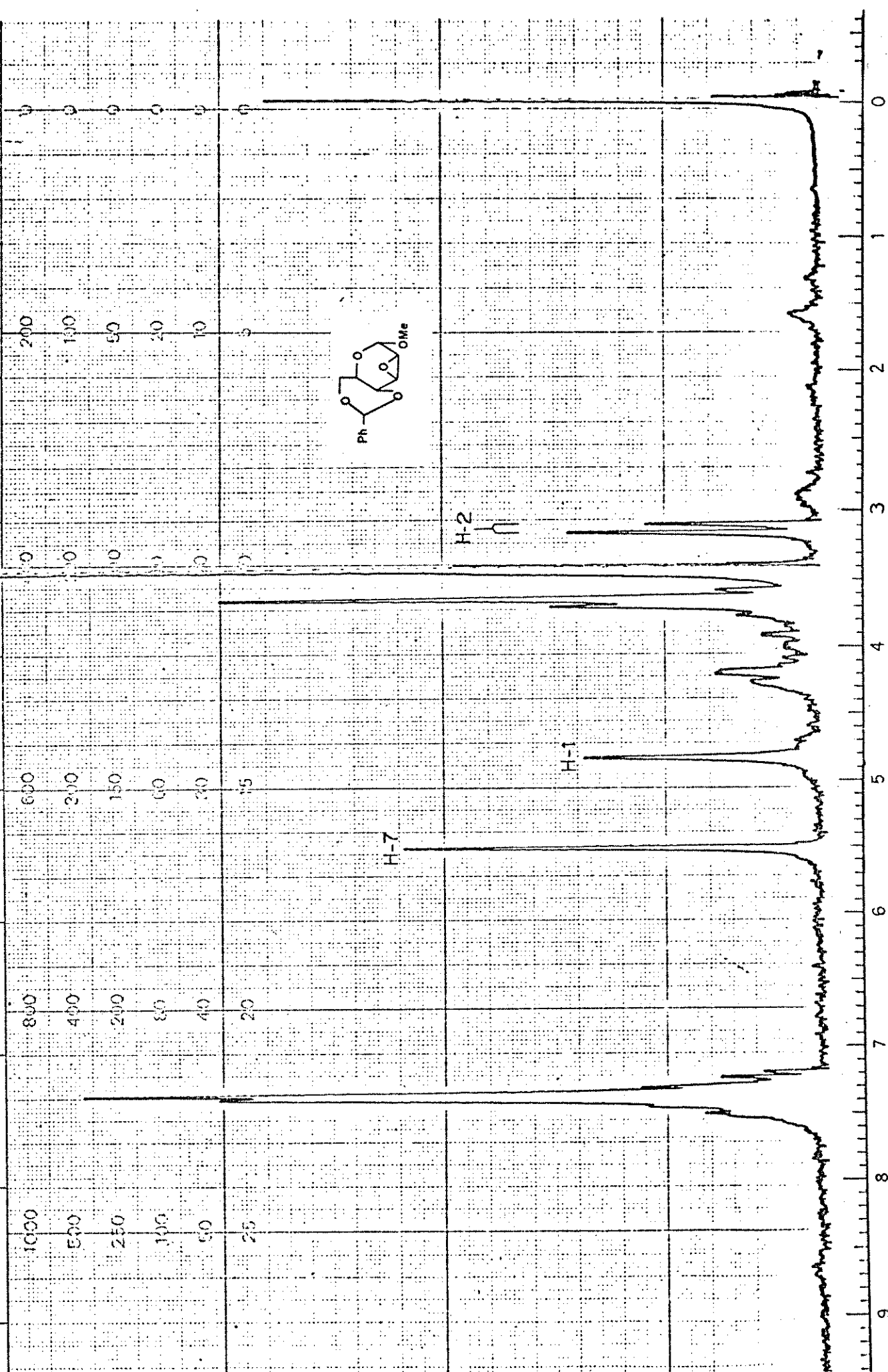
E-67 - Espectro RMN¹H (400 MHz -benzeño-d₆) composto 173



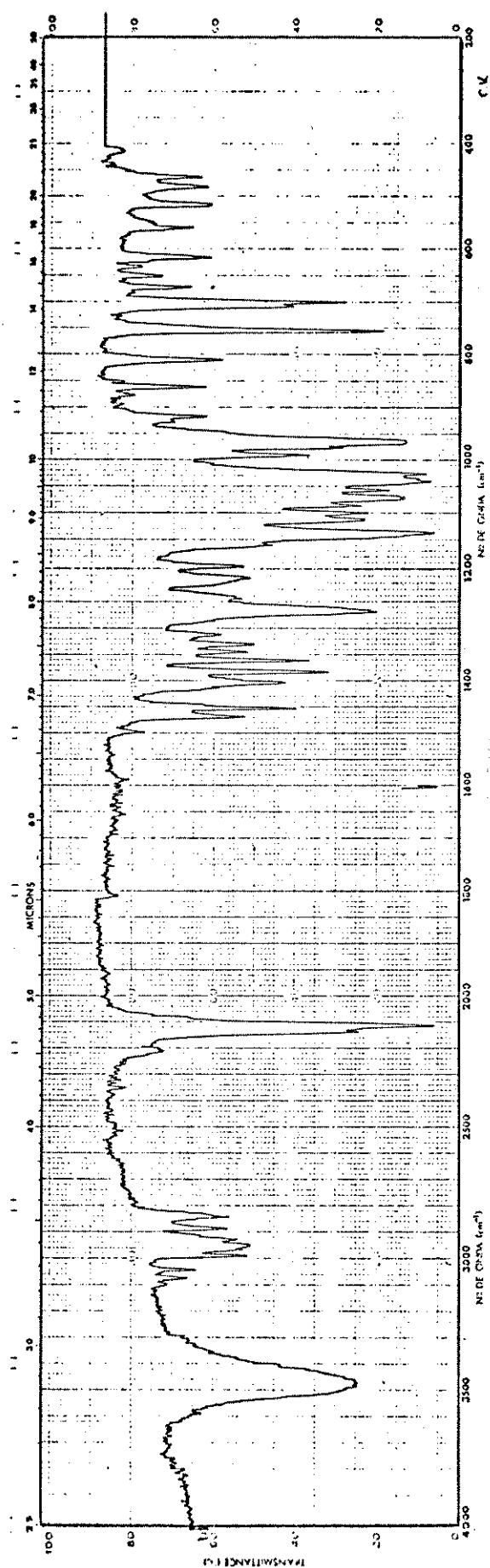
E-68 - Espectro RMN¹³C (100,56 MHz -CDCl₃) composto 173



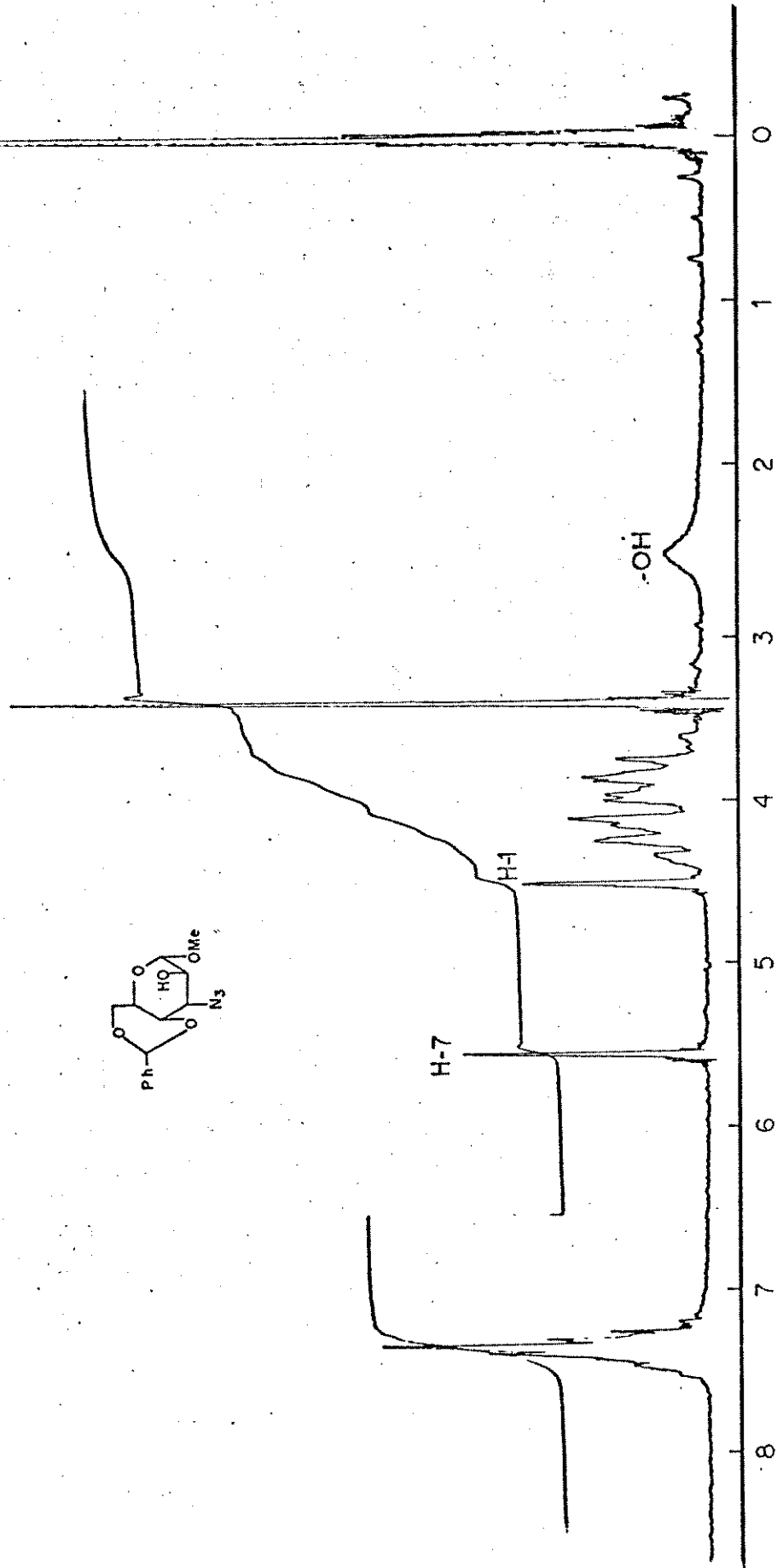
E-69 - Espectro RMN ^{19}F (94,1 MHz - CDCl_3) composto 173

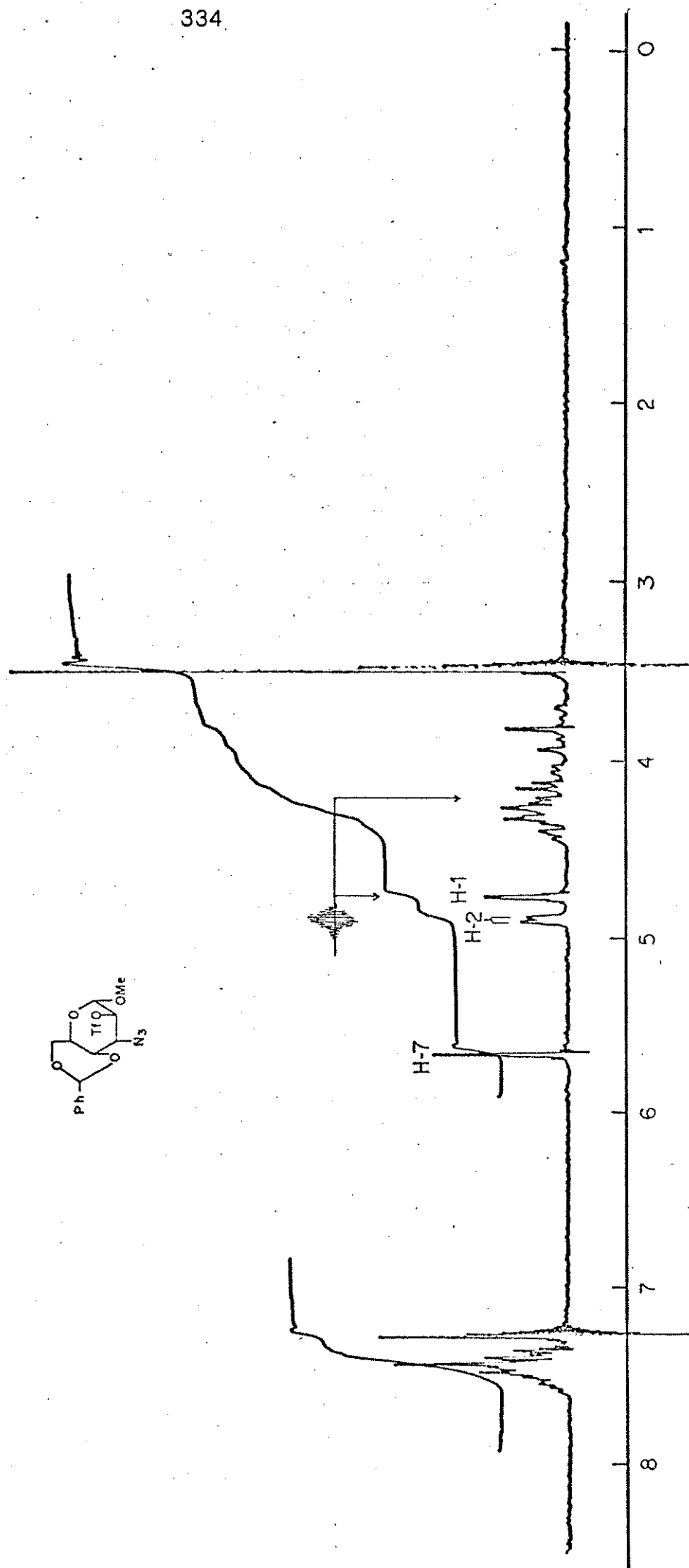


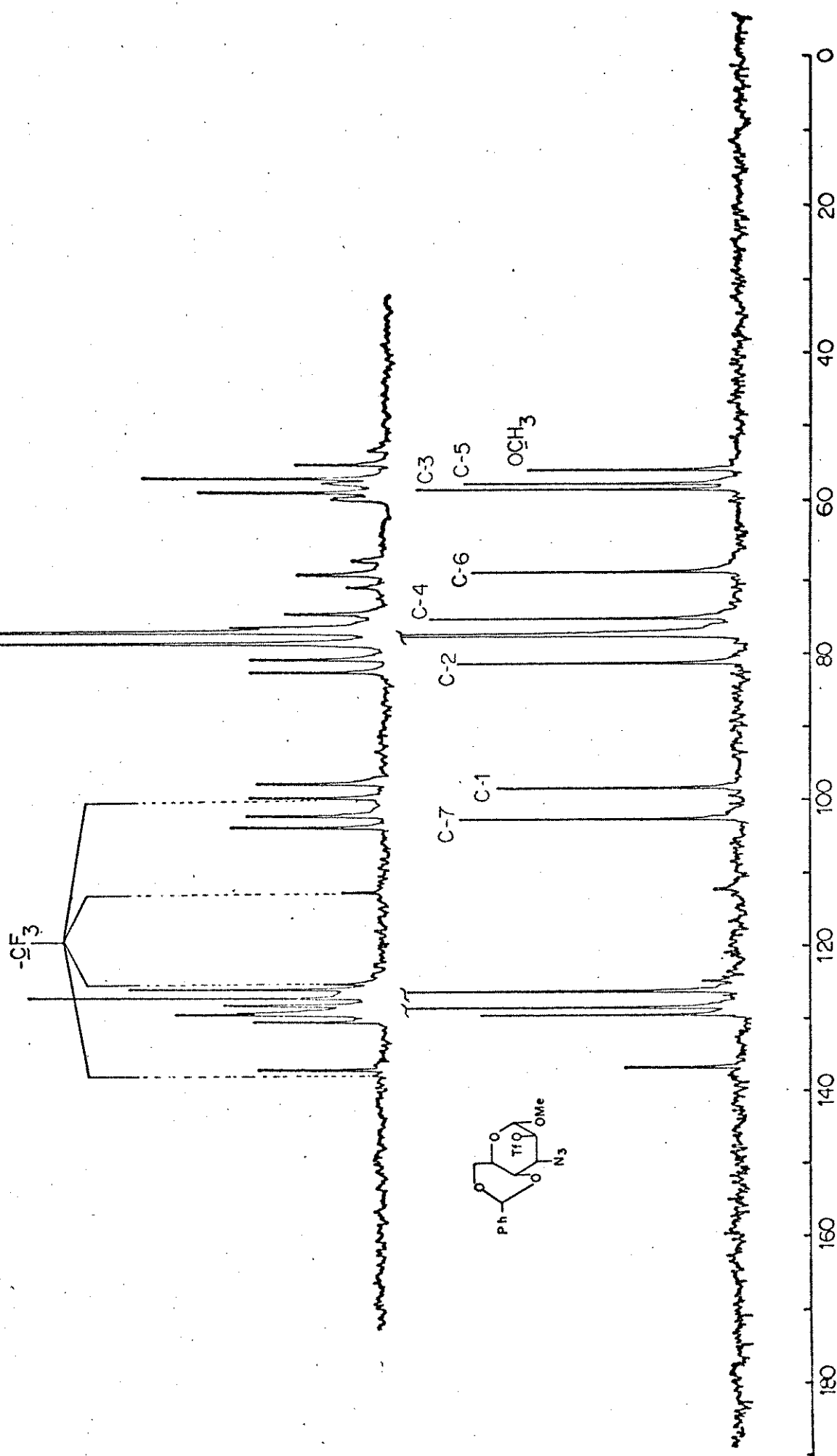
E-70 - Espectro RMN¹H (60 MHz -CDCl₃) composto 177



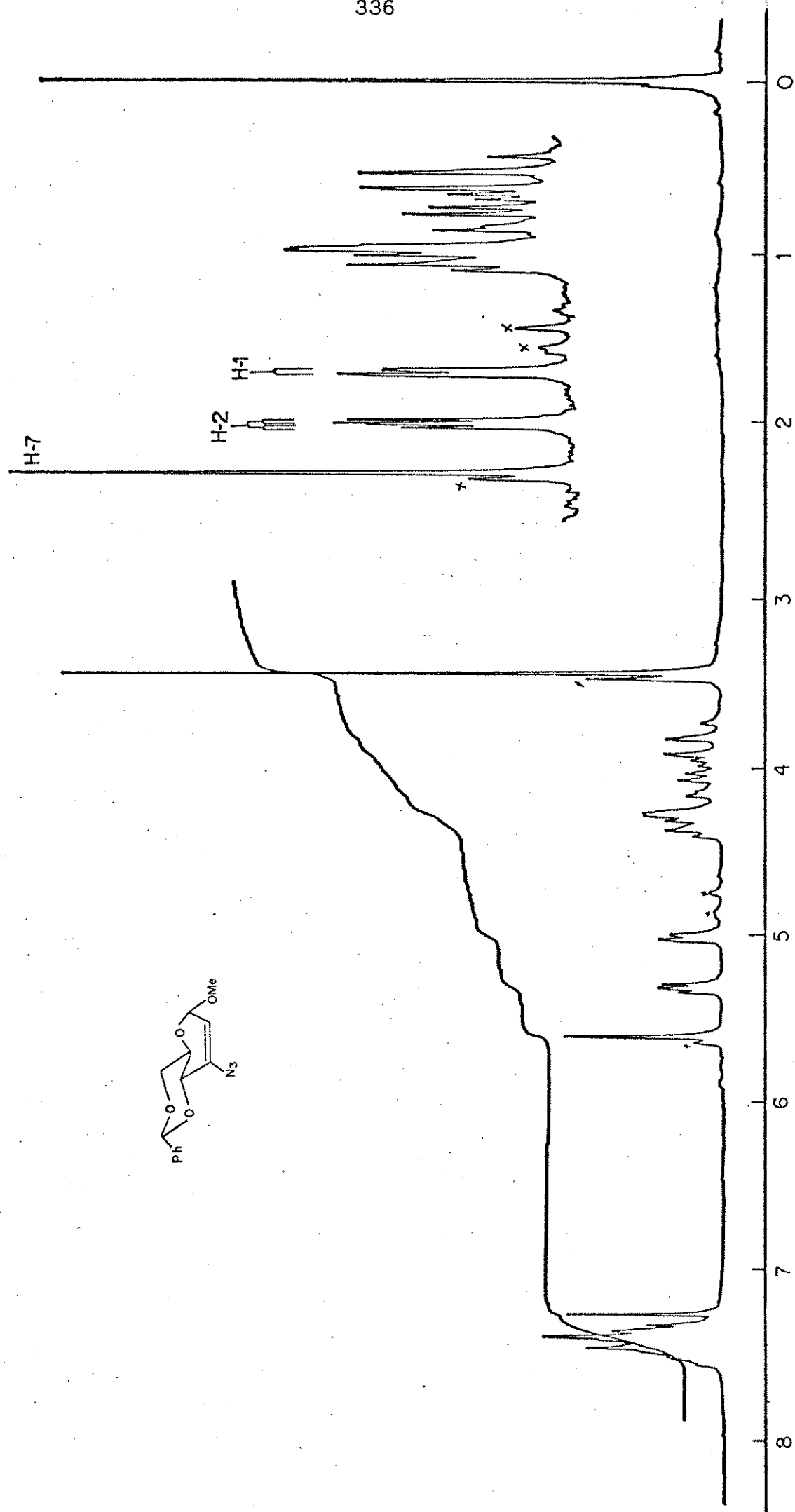
E-71 - Espectro IV (KBr) composto 178



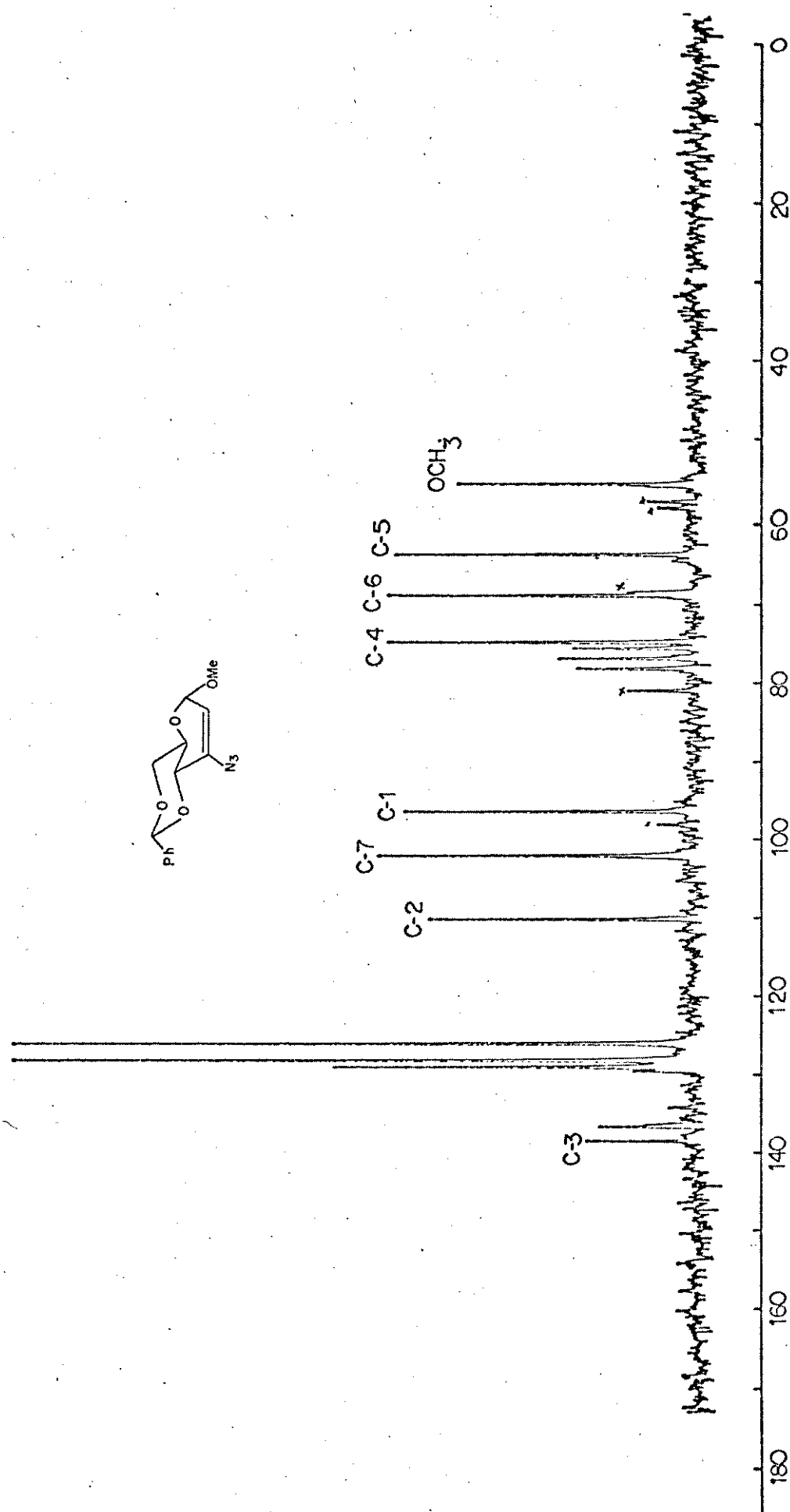
E-73 - Espectro RMN^1H (100 MHz - CDCl_3) composto 179



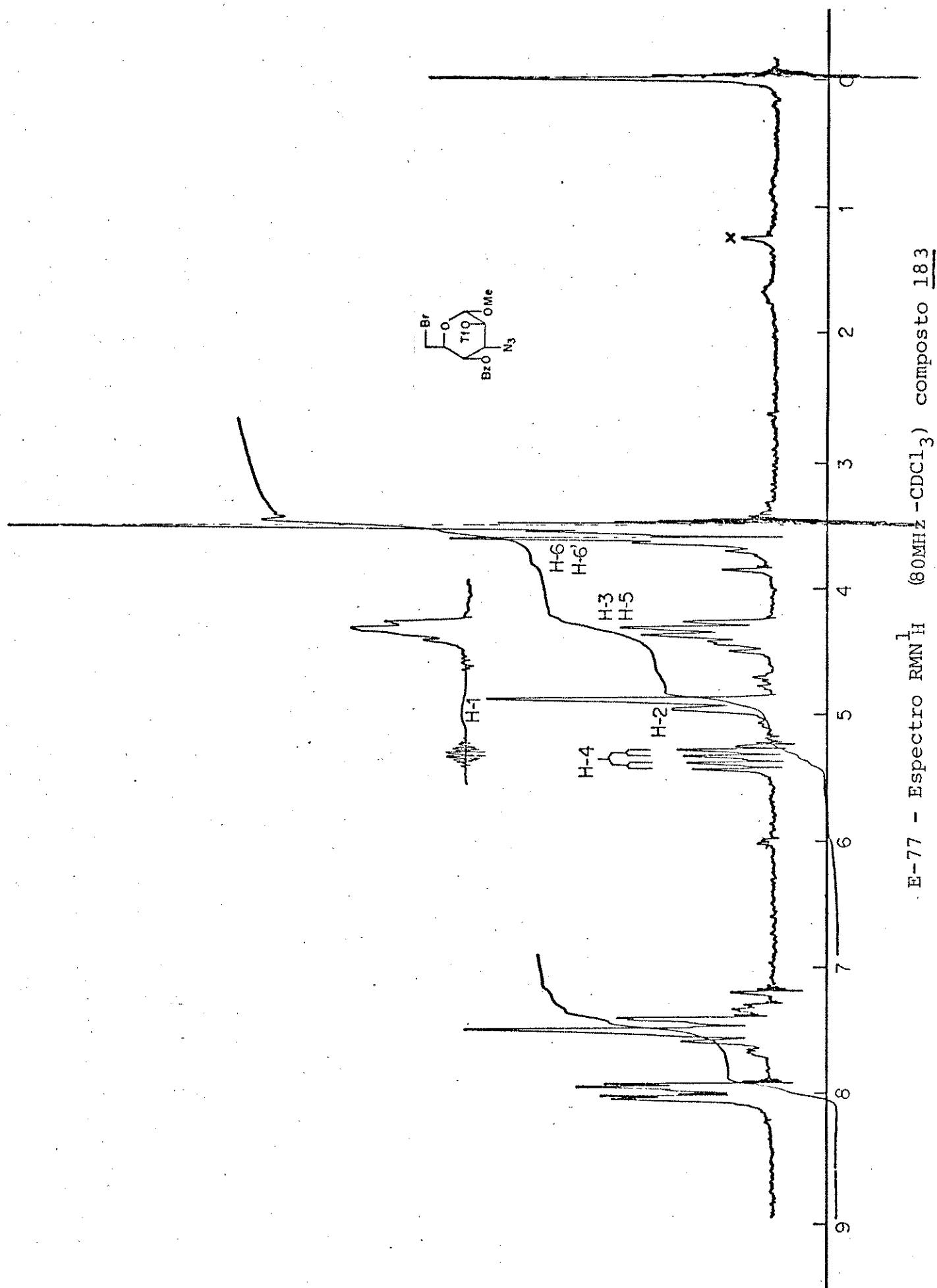
E-74 - Espectro RMN¹³C (25,2 MHz -CHCl₃) composto 179



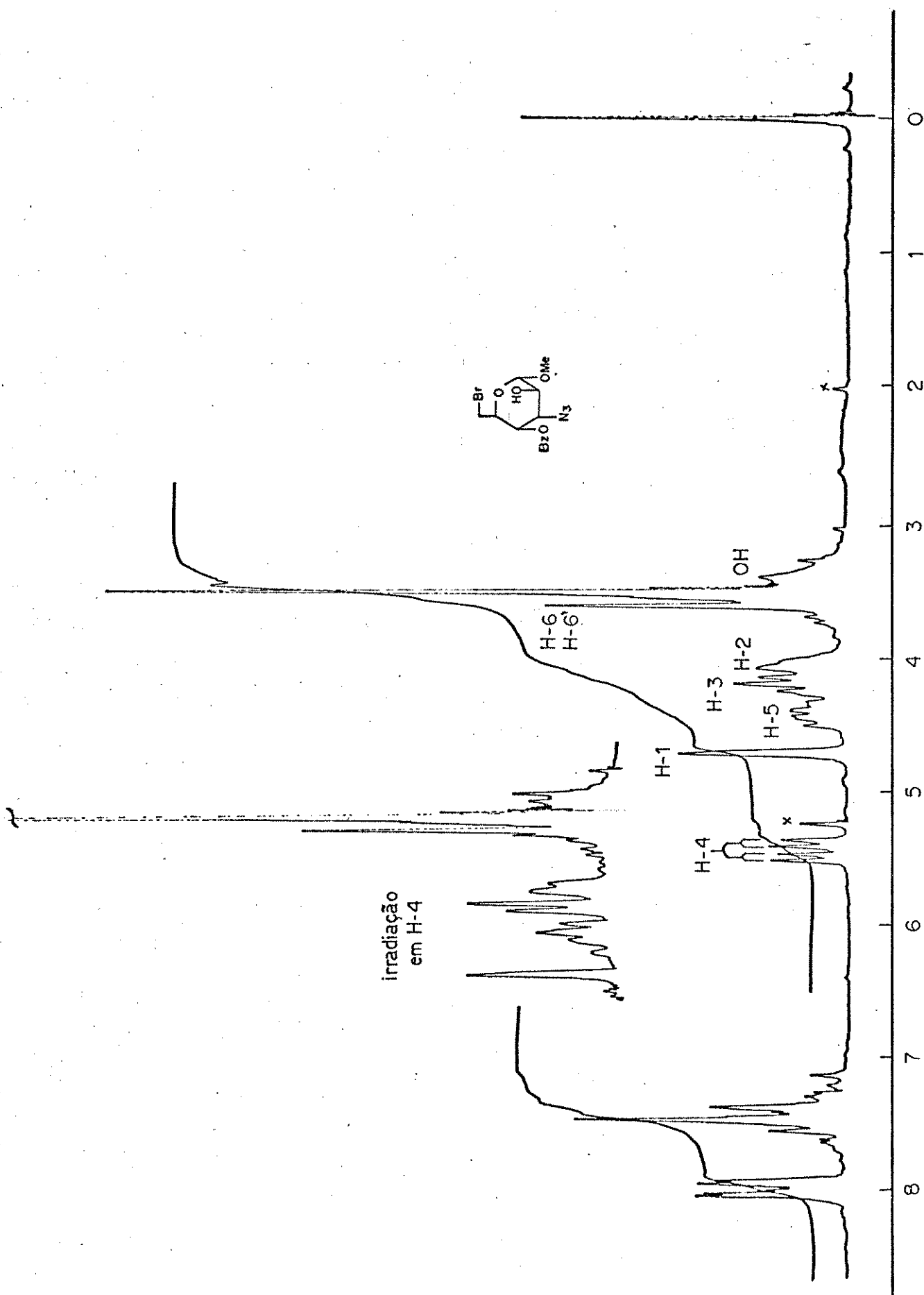
E-75 - Espectro RMN¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 180

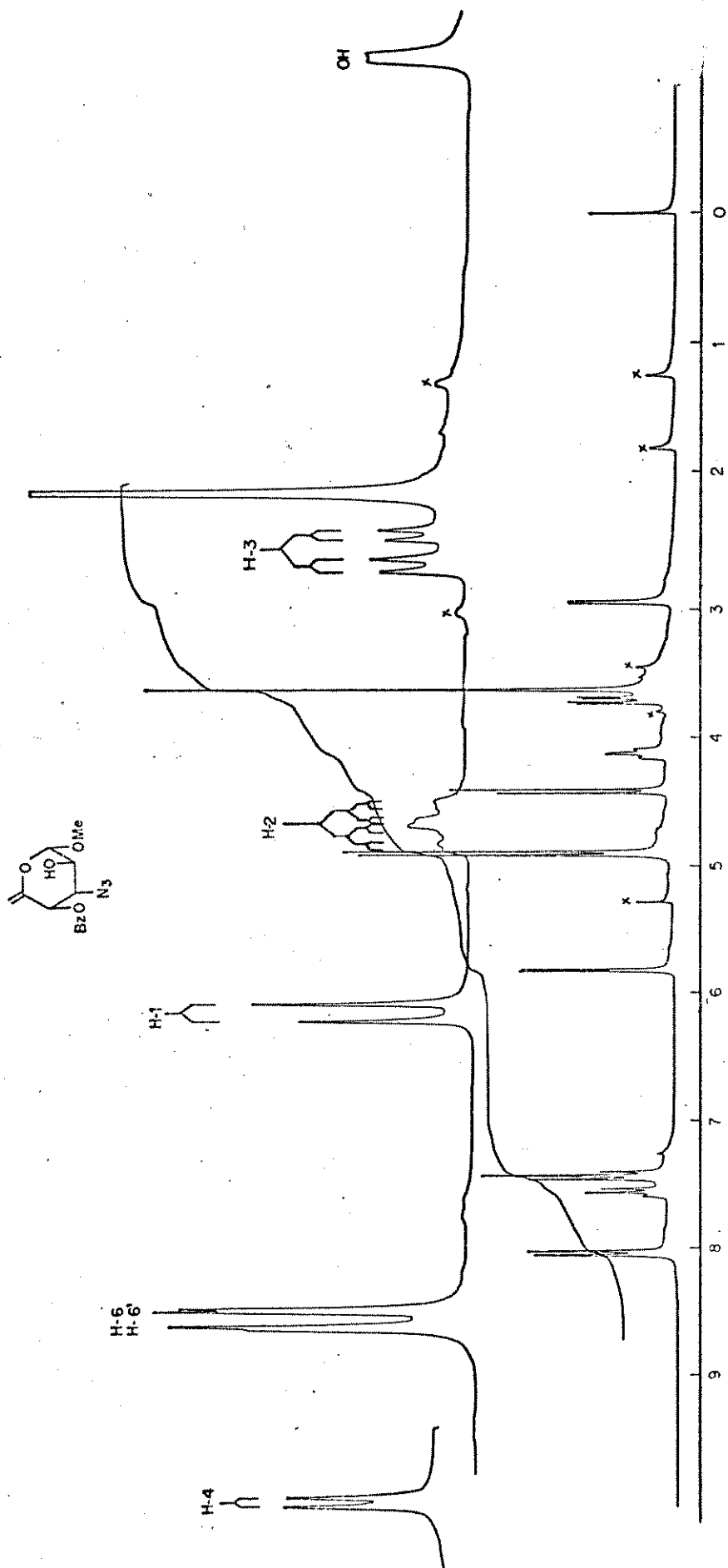


E-76 - Espectro RMN¹³C (25,2 MHz -CDCl₃) composto 180

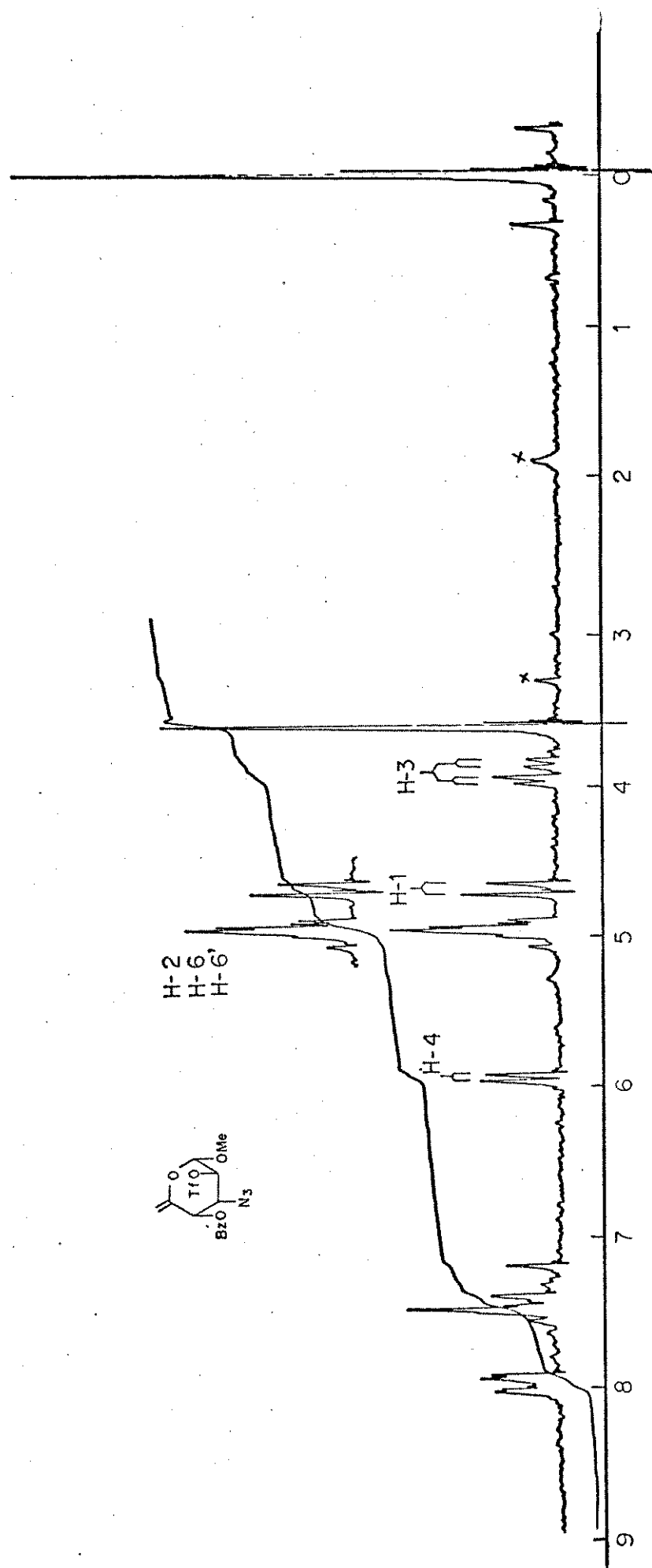


E-77 - Espectro RMN¹H (80MHz-CDCl₃) composto 183

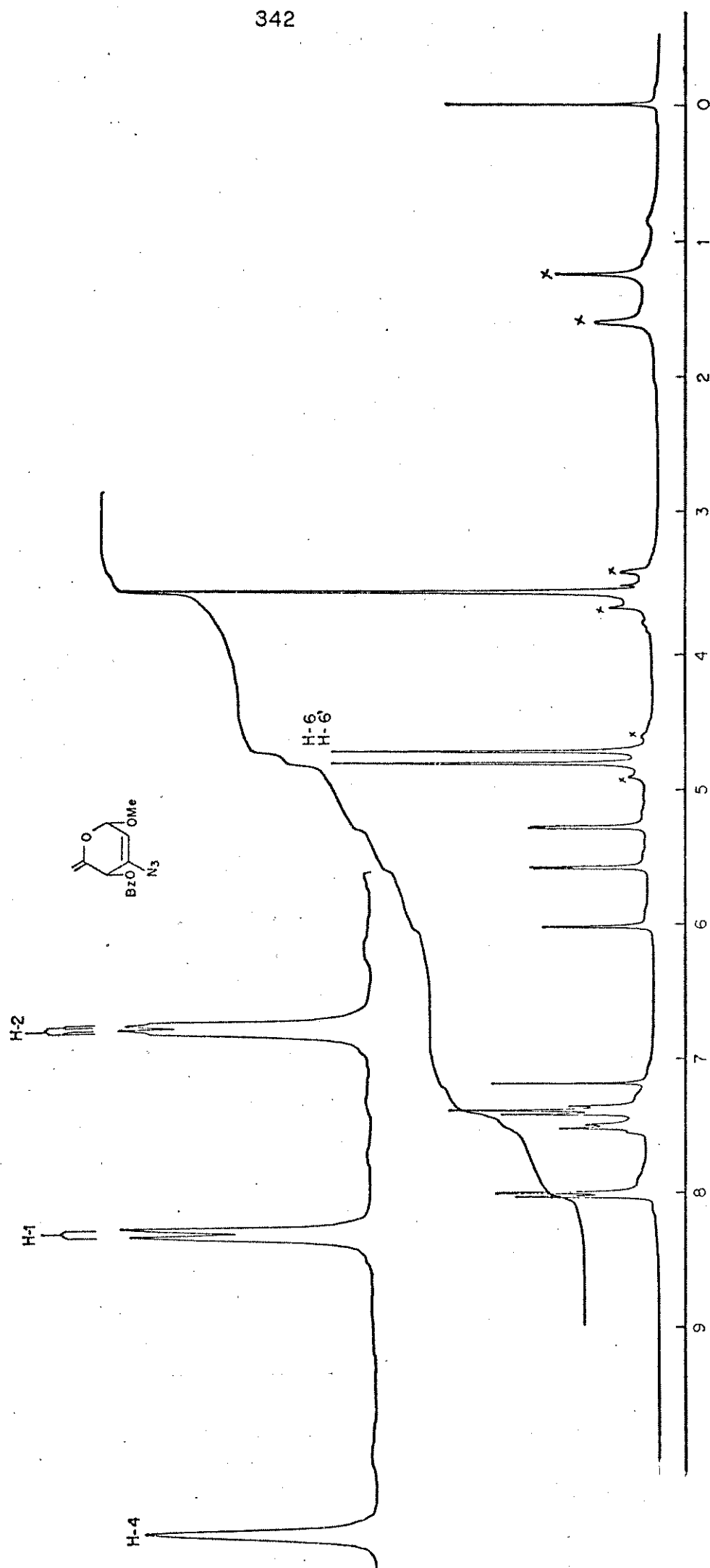
E-78 - Espectro RMN^1H (80 MHz - CDCl_3) composto 185

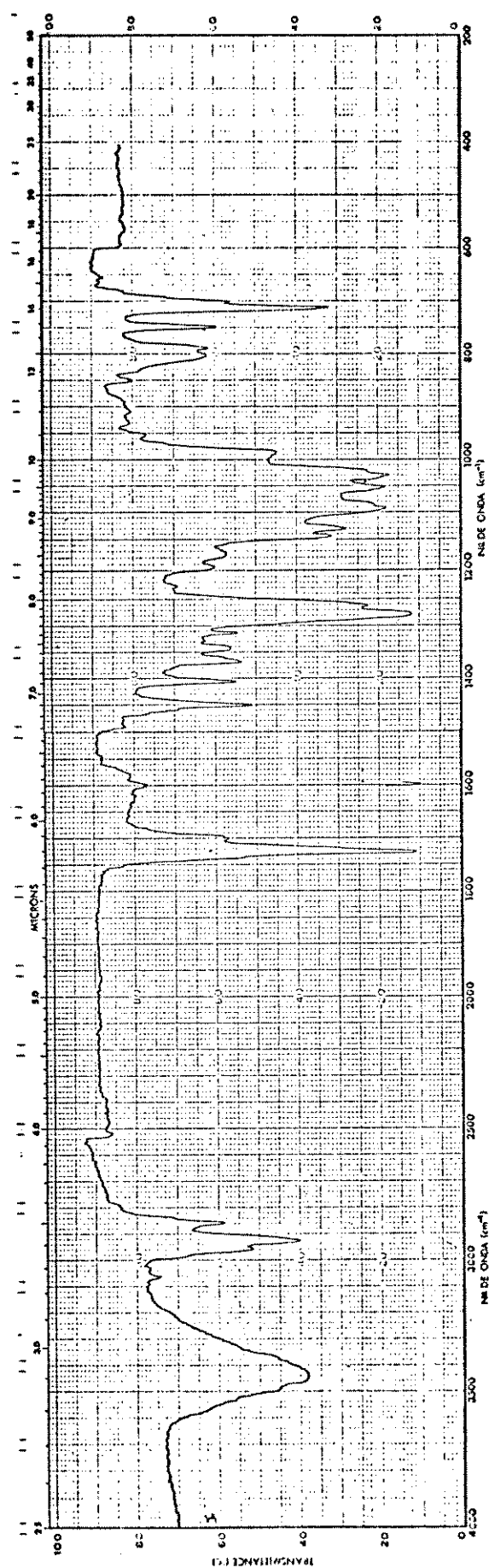


E-79 - Espectro RMN^1H (250 MHz - CDCl_3) composto 186

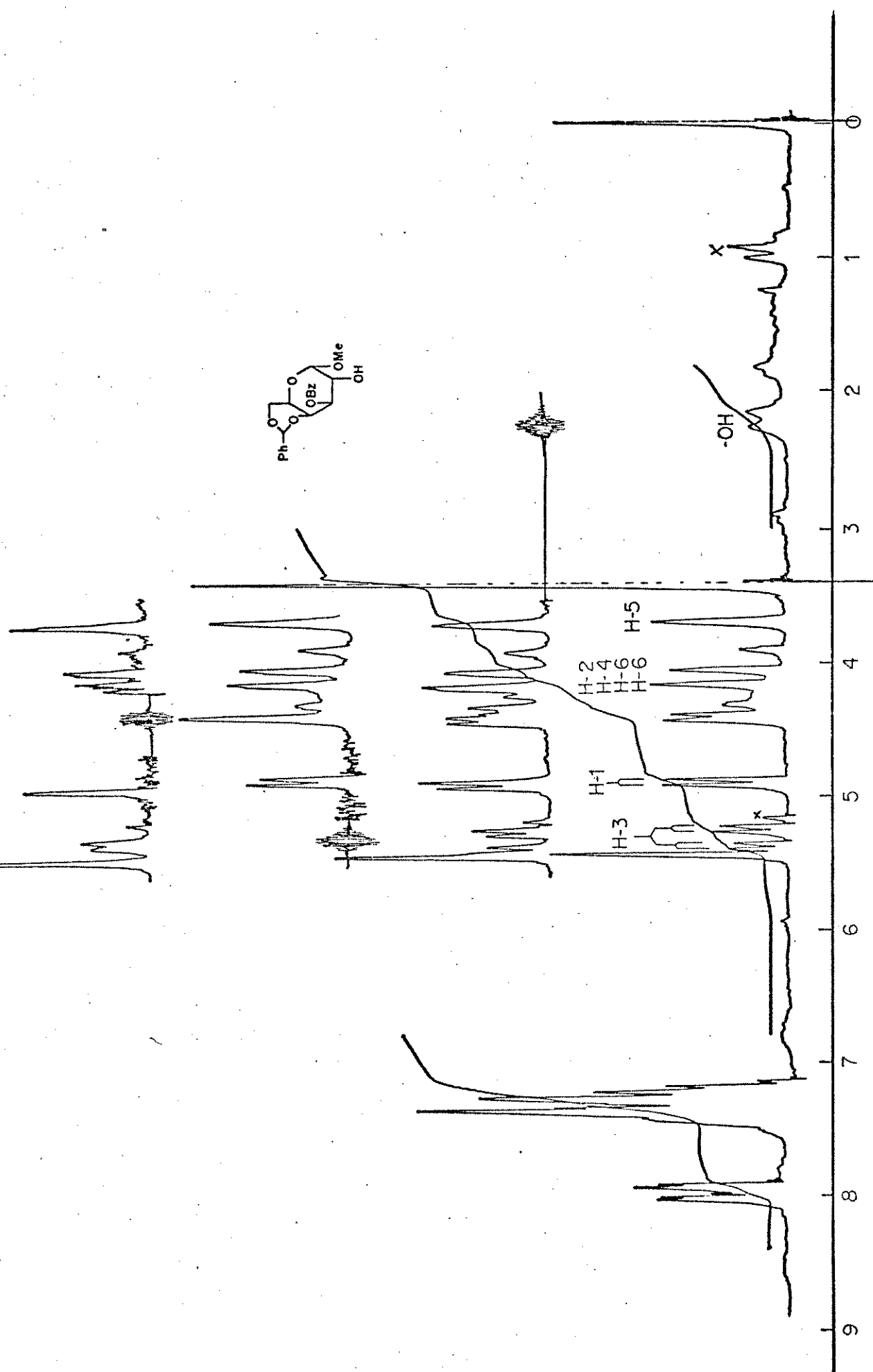


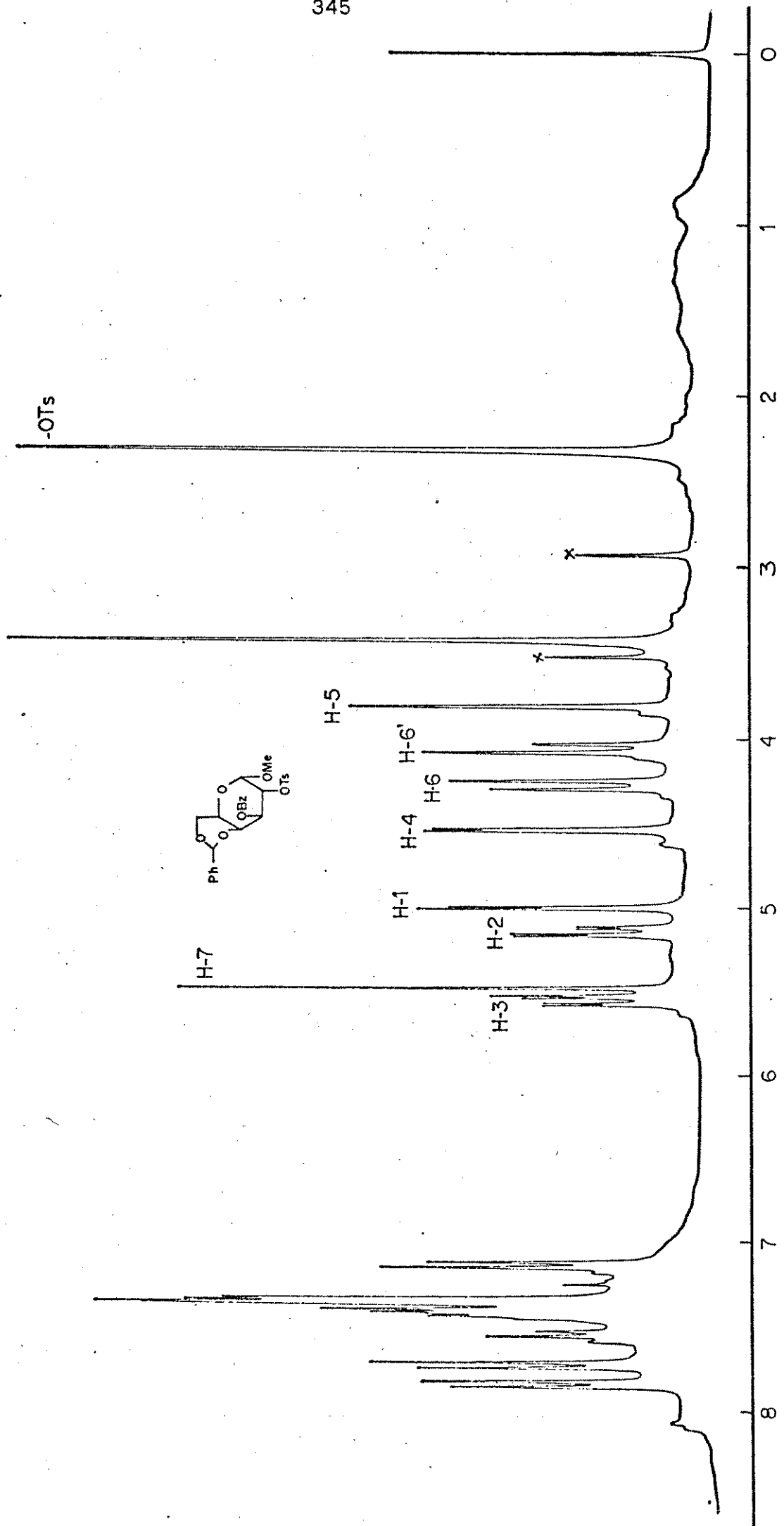
E-80 - Espectro RMN¹H (80 MHz- CDCl₃) composto 187

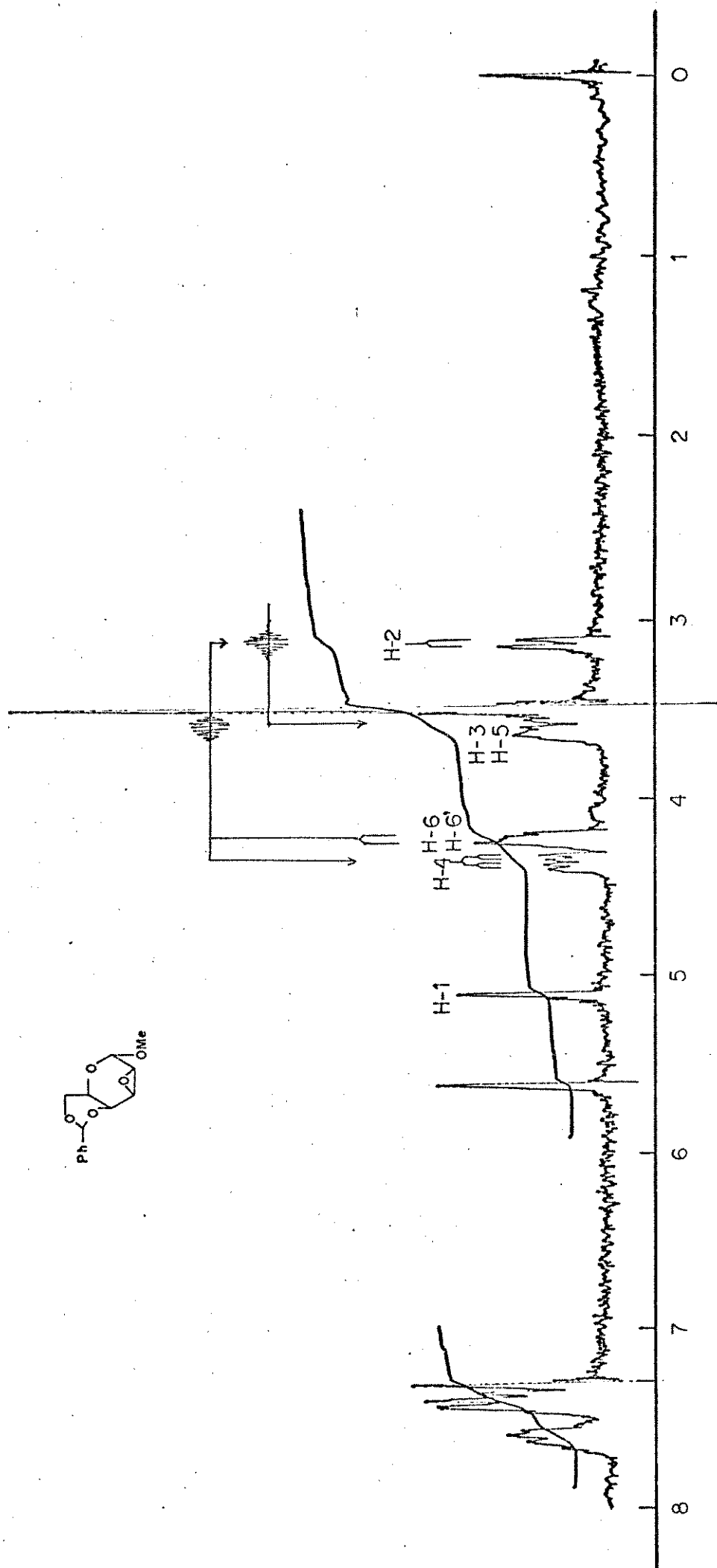
E-81 - Espectro RMN¹H (250 MHz - CDCl₃) composto 188



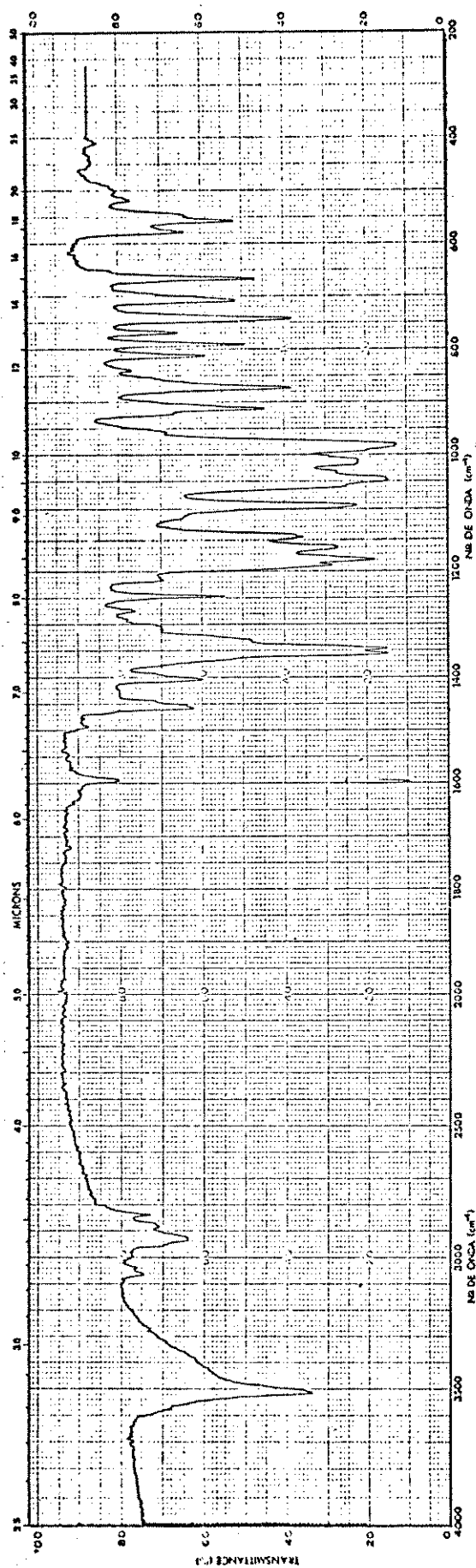
E-82 - Espectro IV (KBr) composto 193



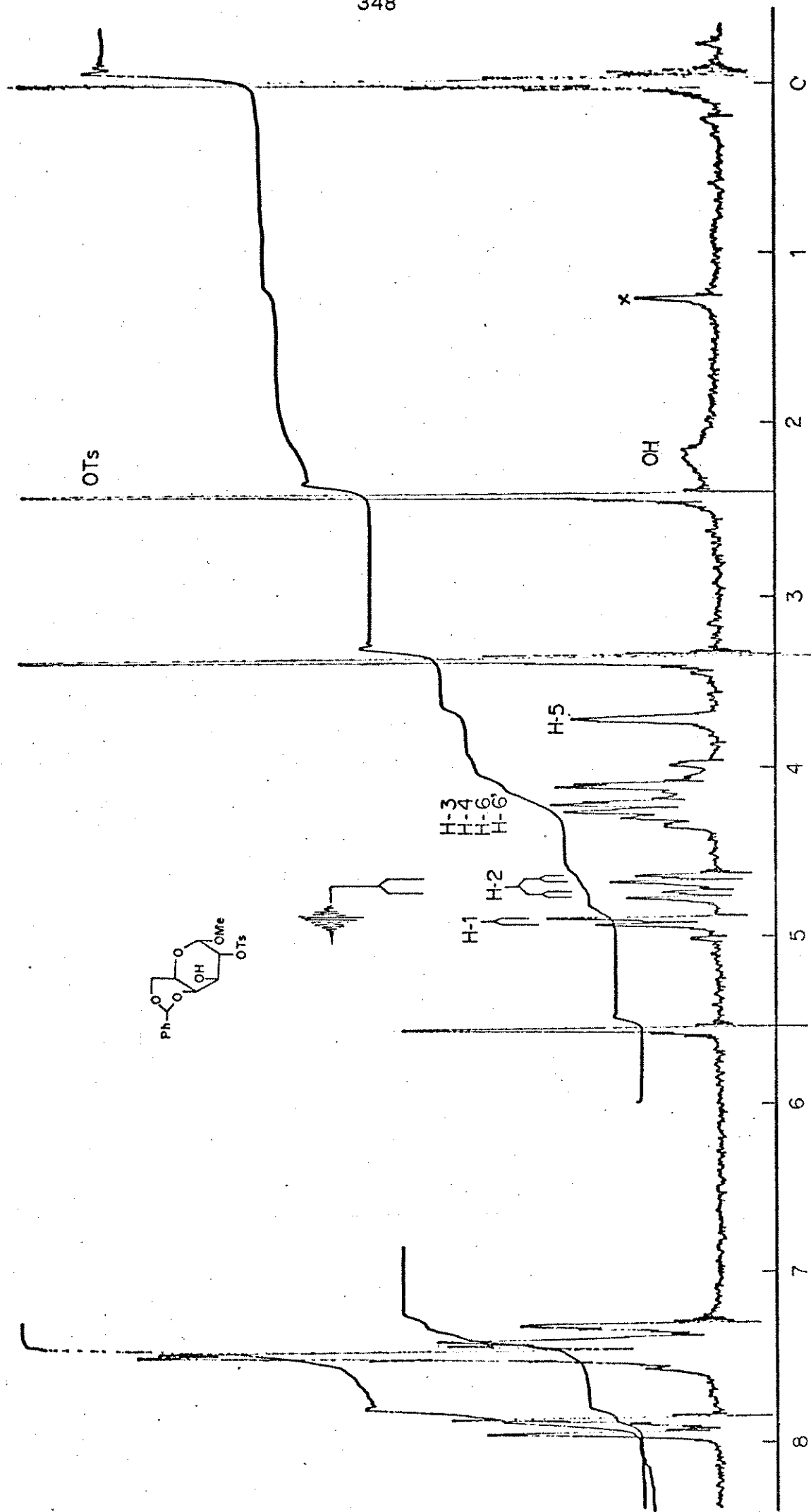
E-84 - Espectro RMN¹H (250 MHz-CDCl₃) composto 194



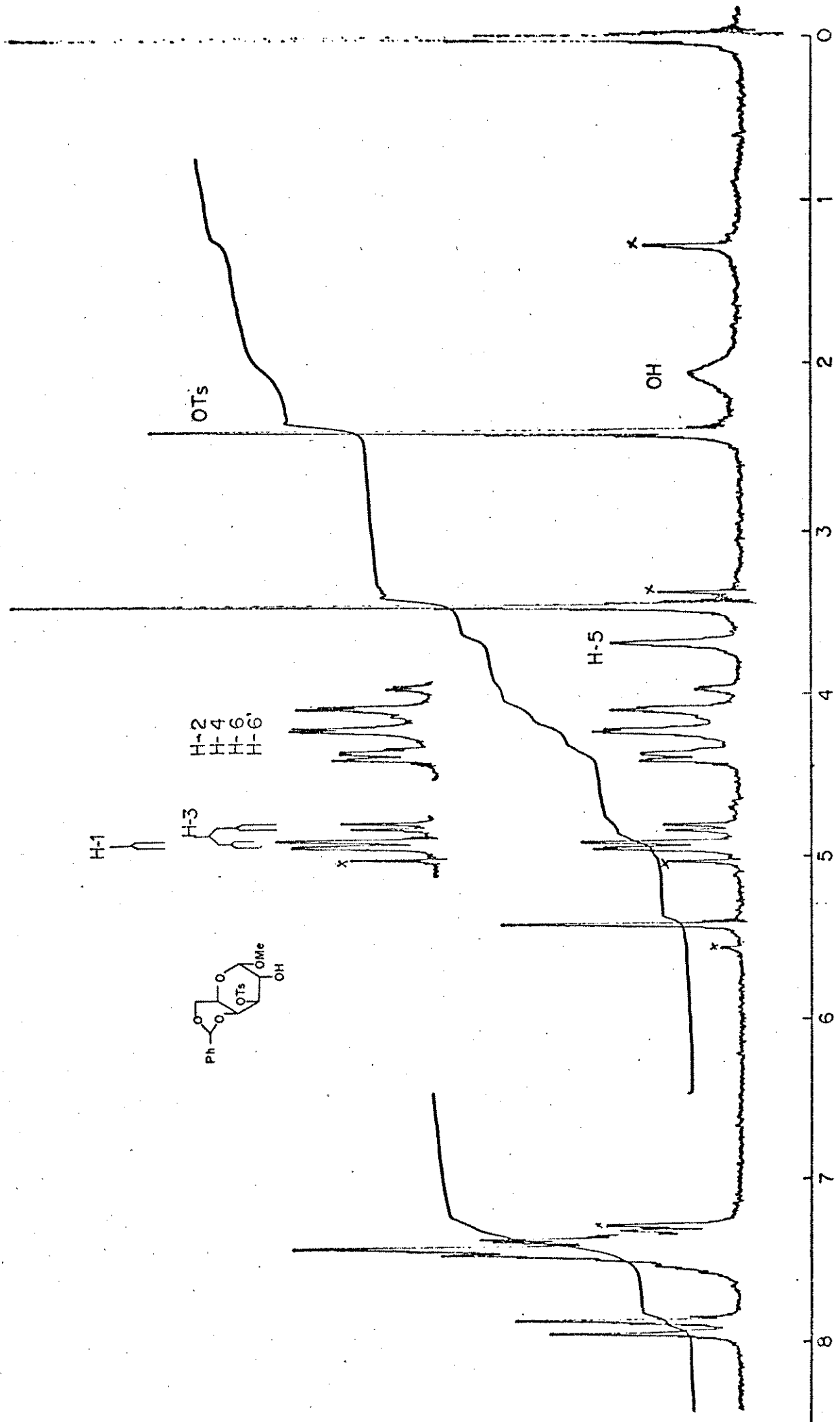
E-85 - Espectro RMN¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 195



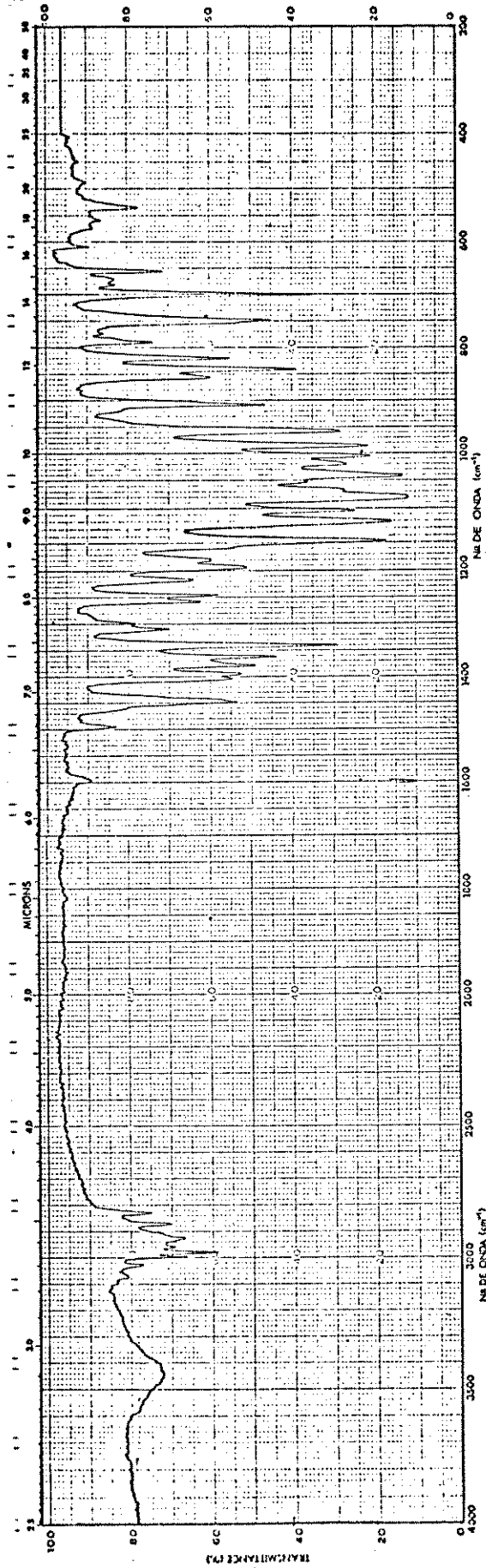
E-86 - Espectro IV (KBr) composto 197



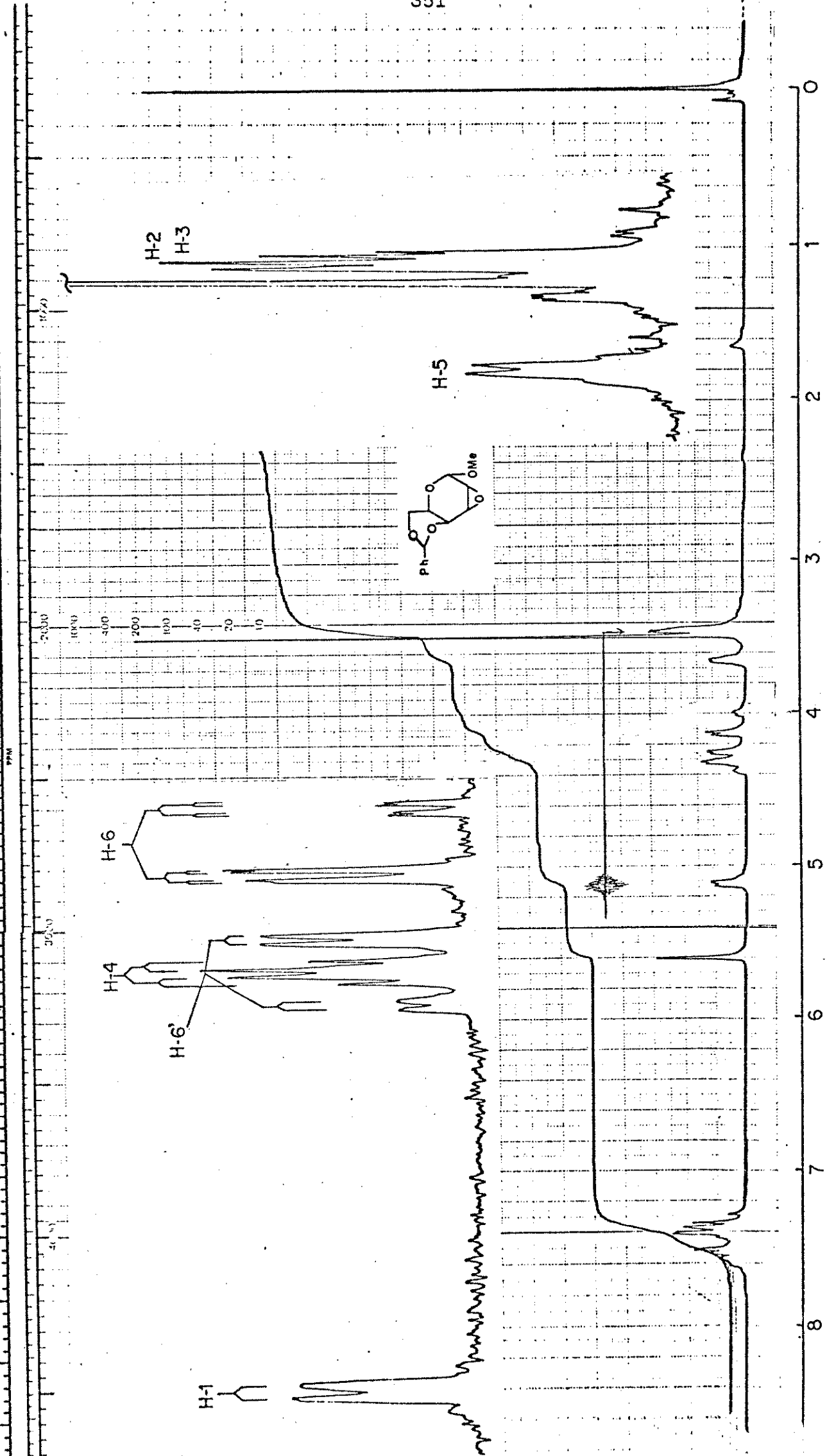
E-87 - Espectro RMN ^1H (100 MHz - CDCl_3) composto 197



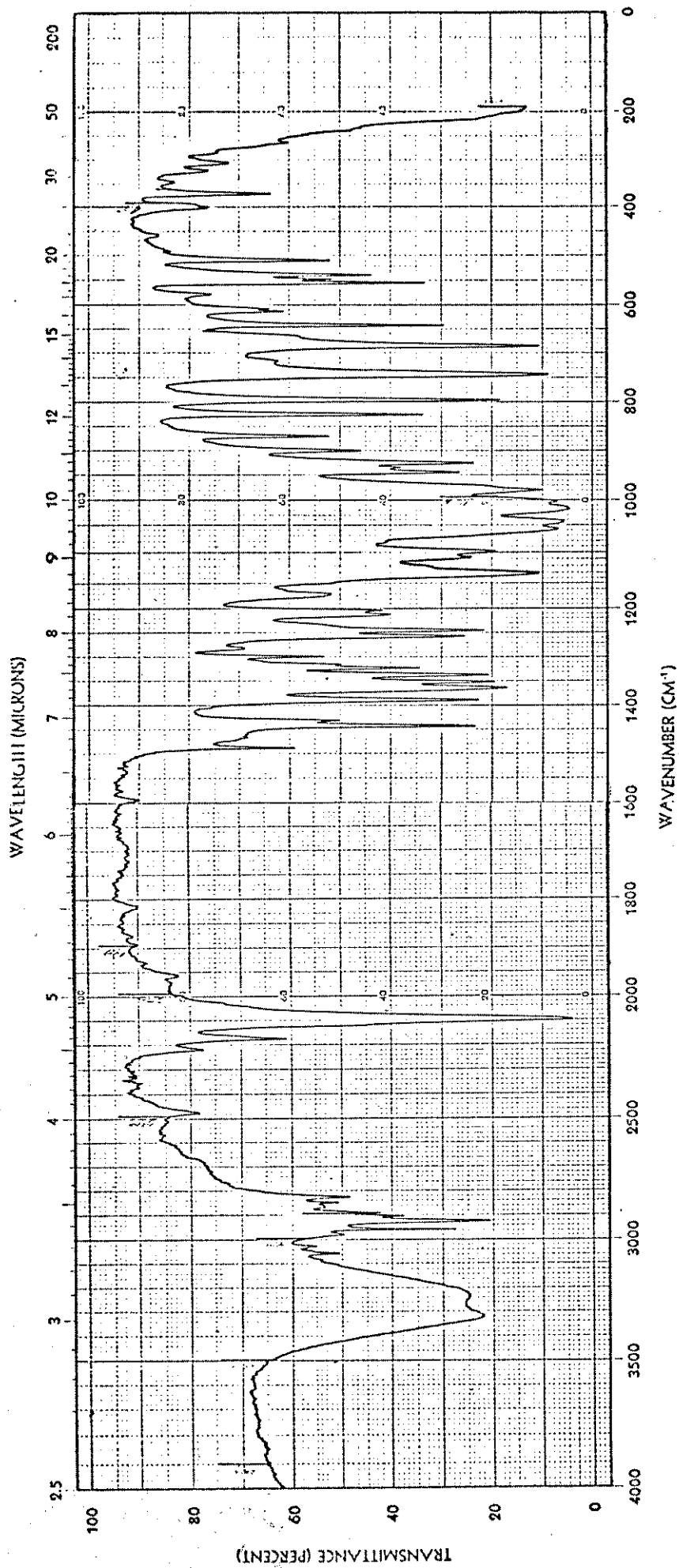
E-88 - Espectro RMN¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 198



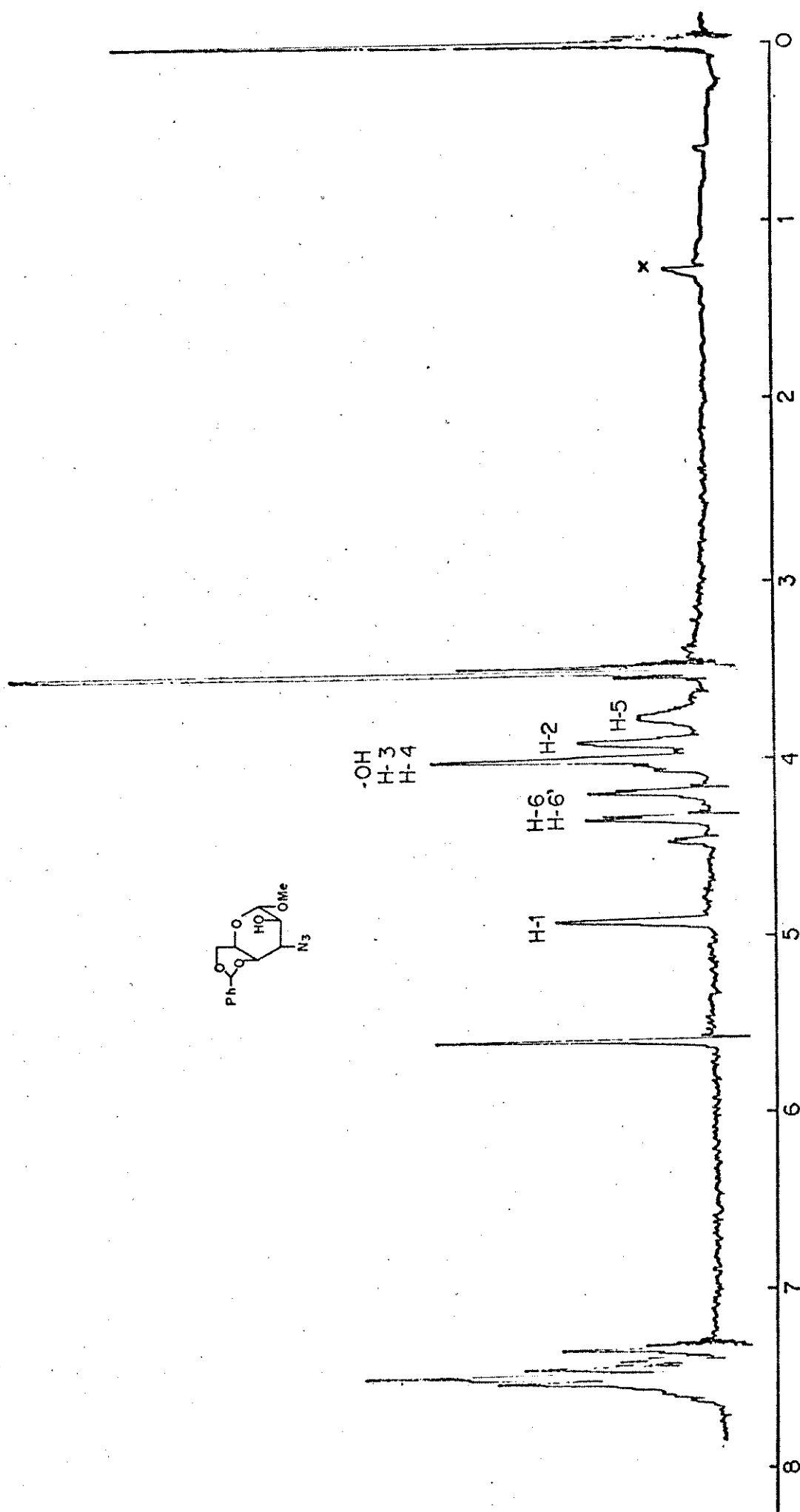
E-89 - Espectro IV (KBr) composto 199

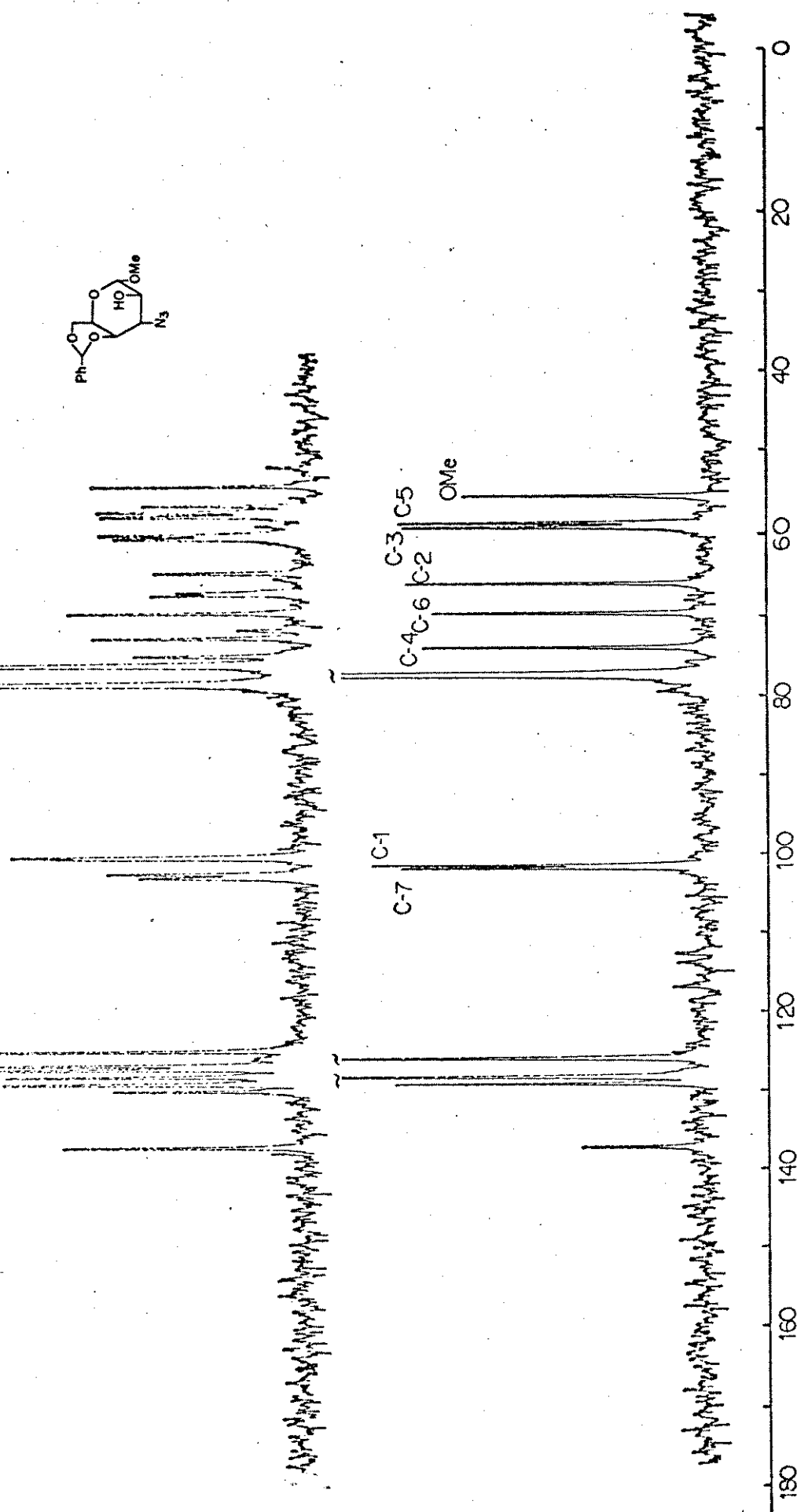
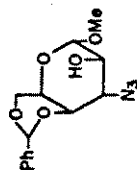


E-90 - Espectro RMN¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 199

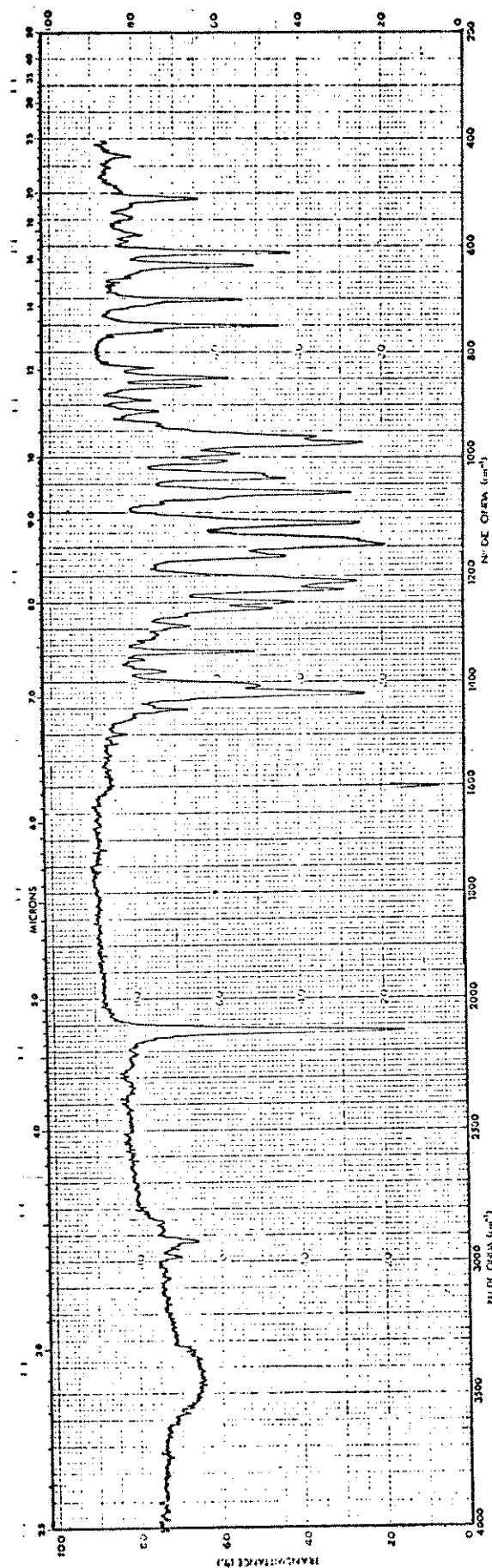


E-91 - Espectro IV (KBr) composto 200

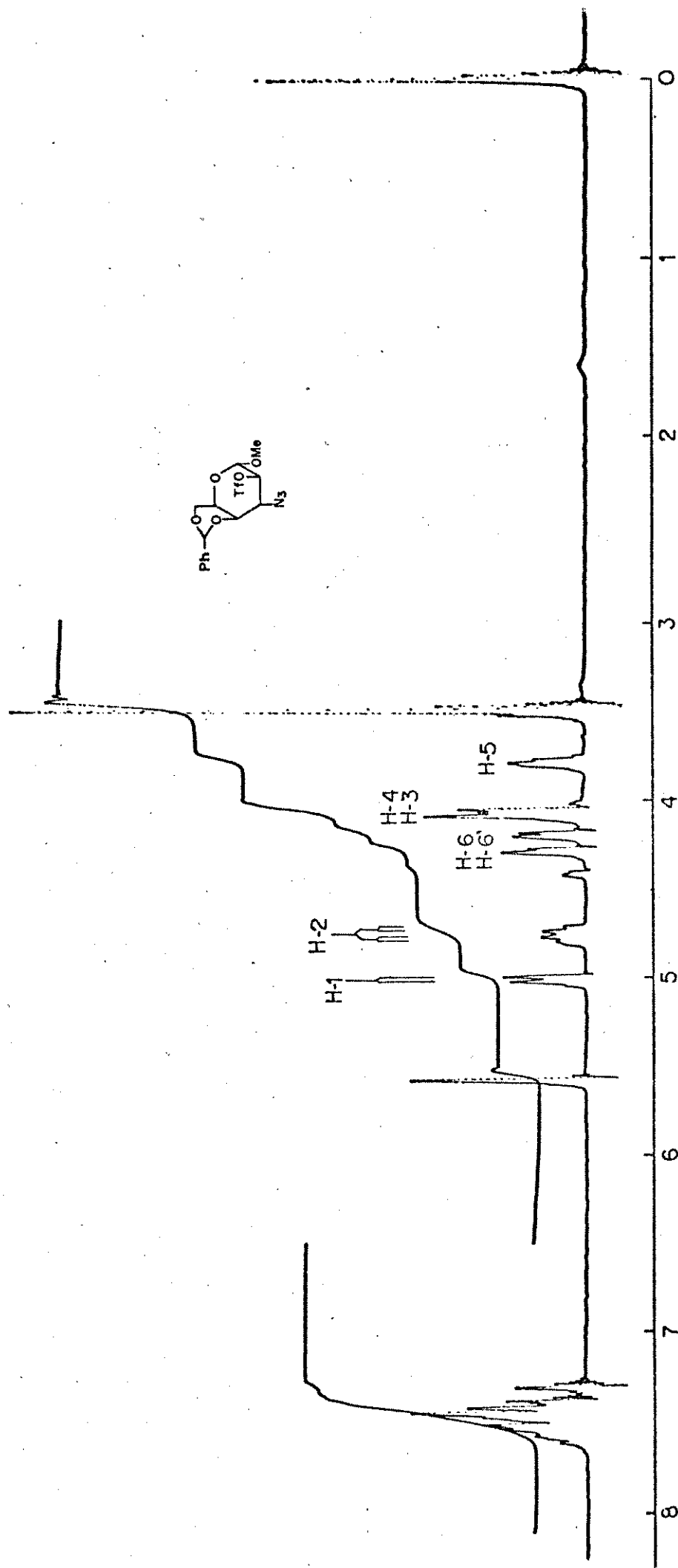
E-92 - Espectro RMN¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 200

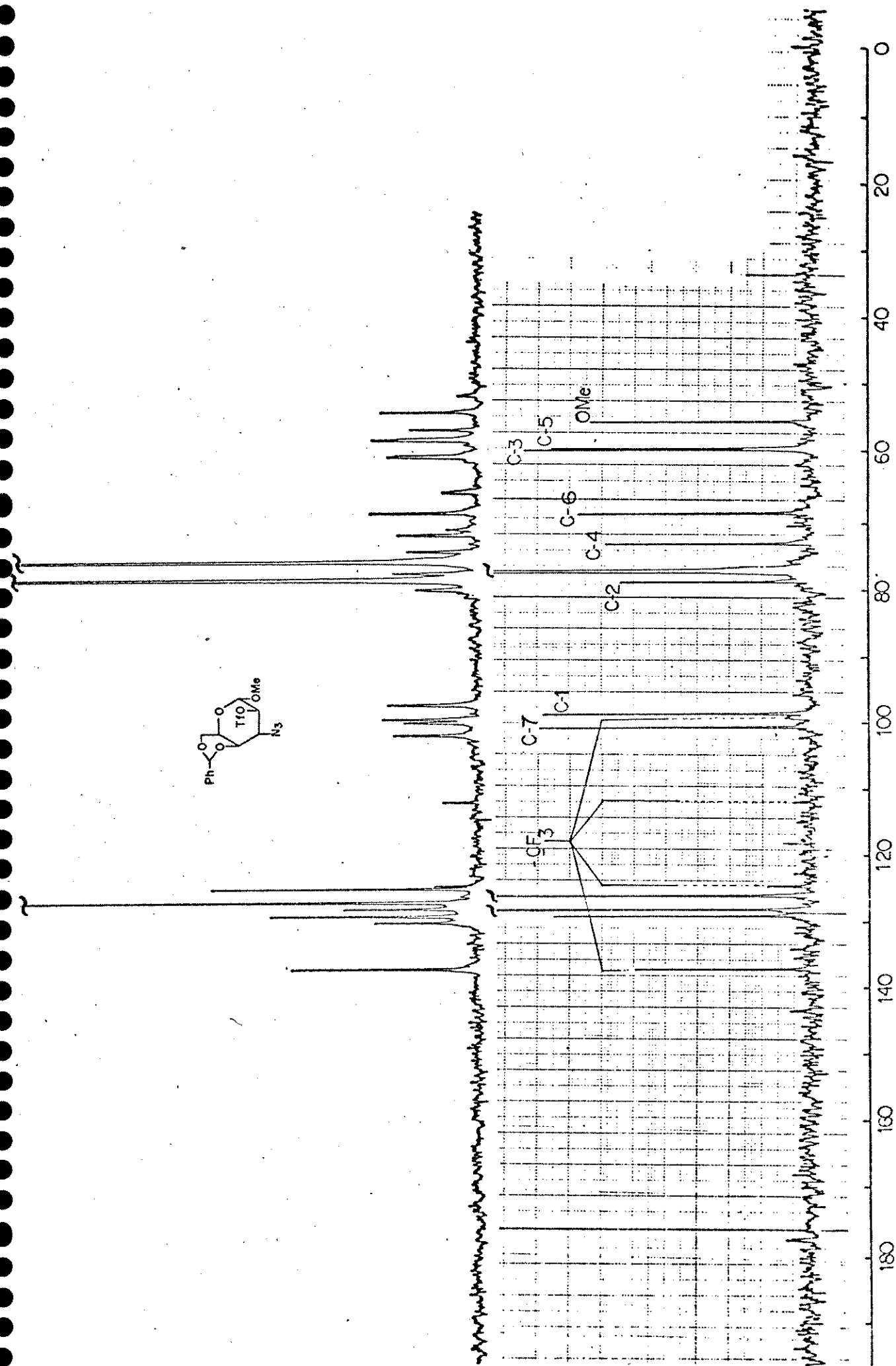
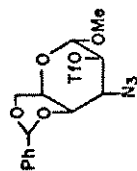


E-93 - Espectro RMN¹³C (25,2 MHz -CDCl₃) composto 200

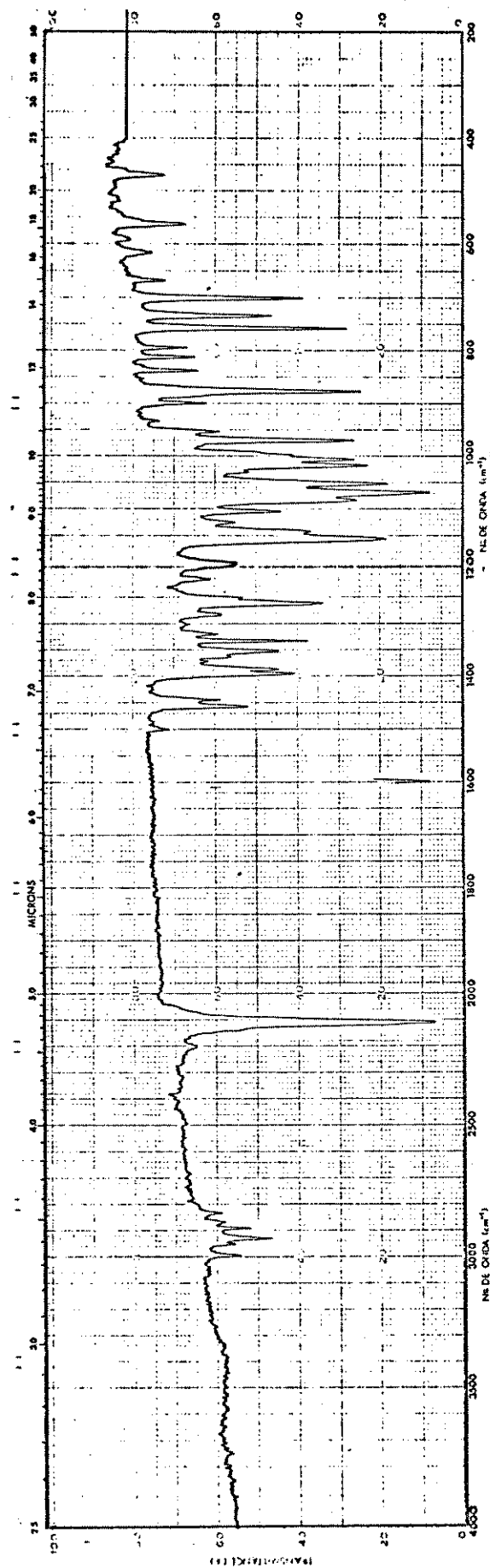


E-94 - Espectro IV (KBr) composto 201

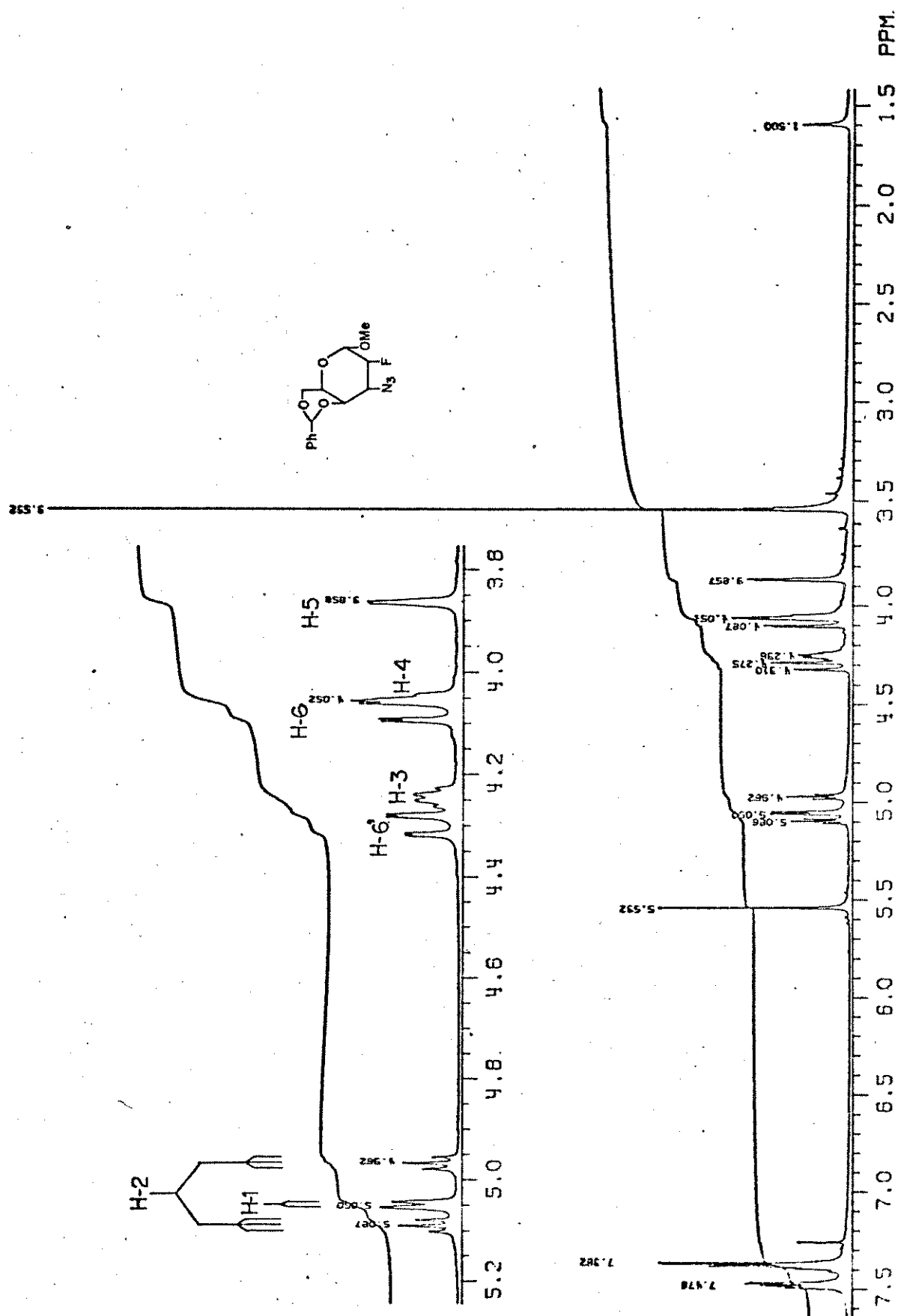
E-95 - Espectro RMN¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 201



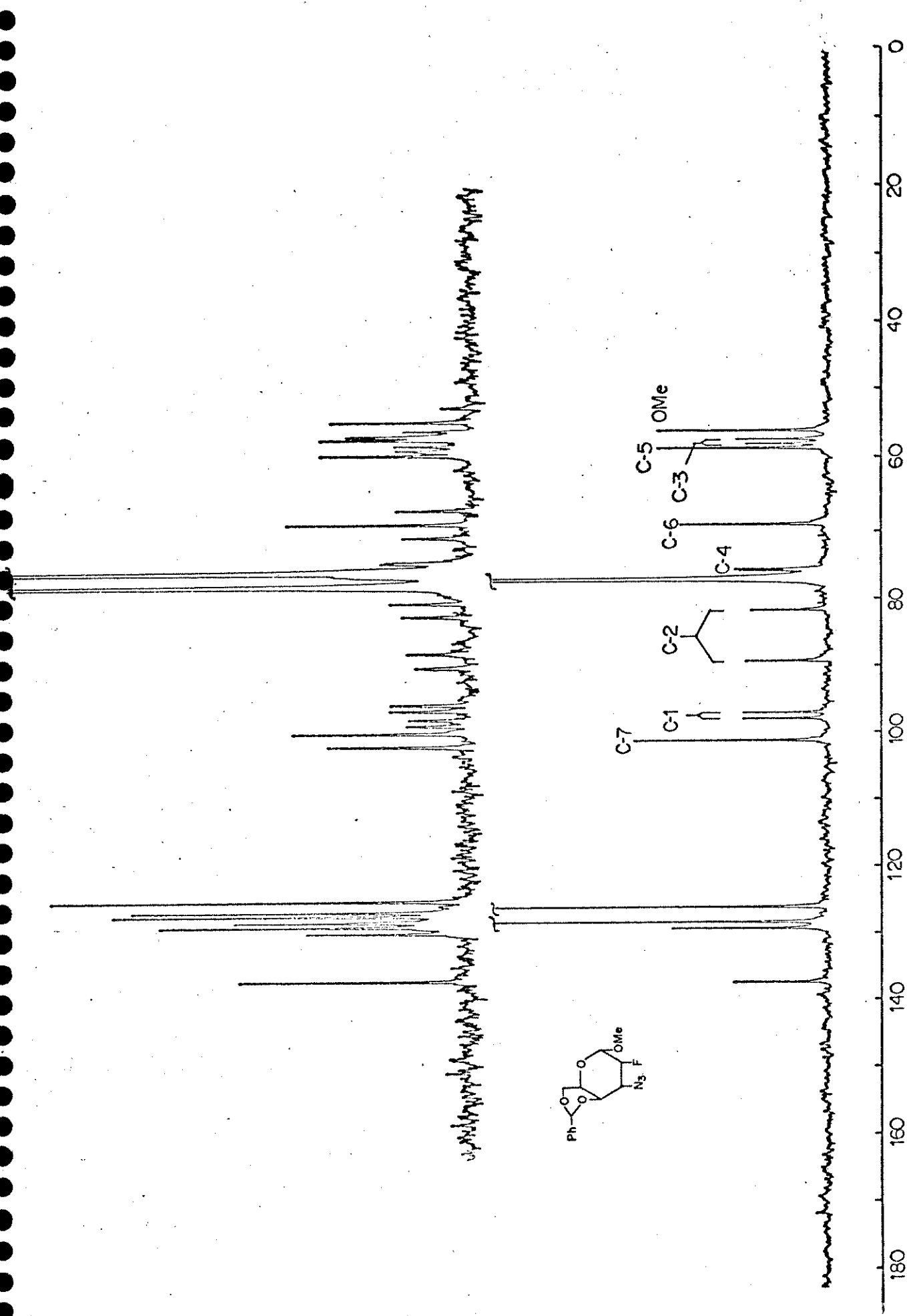
E-96 - Espectro RMN¹³C (25,2 MHz -CHCl₃) composto 201



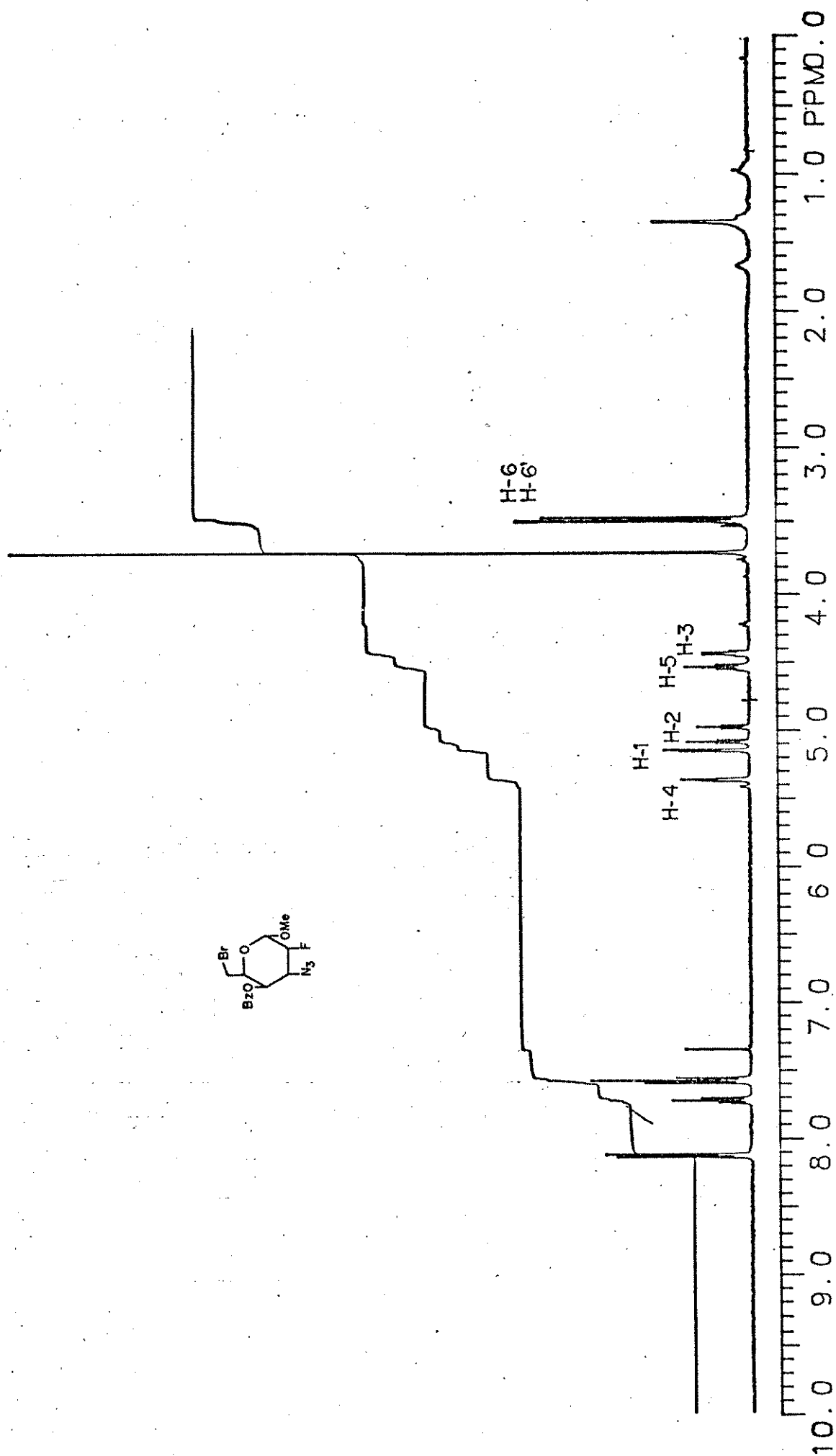
E-97 - Espectro IV (KBr) composto 202



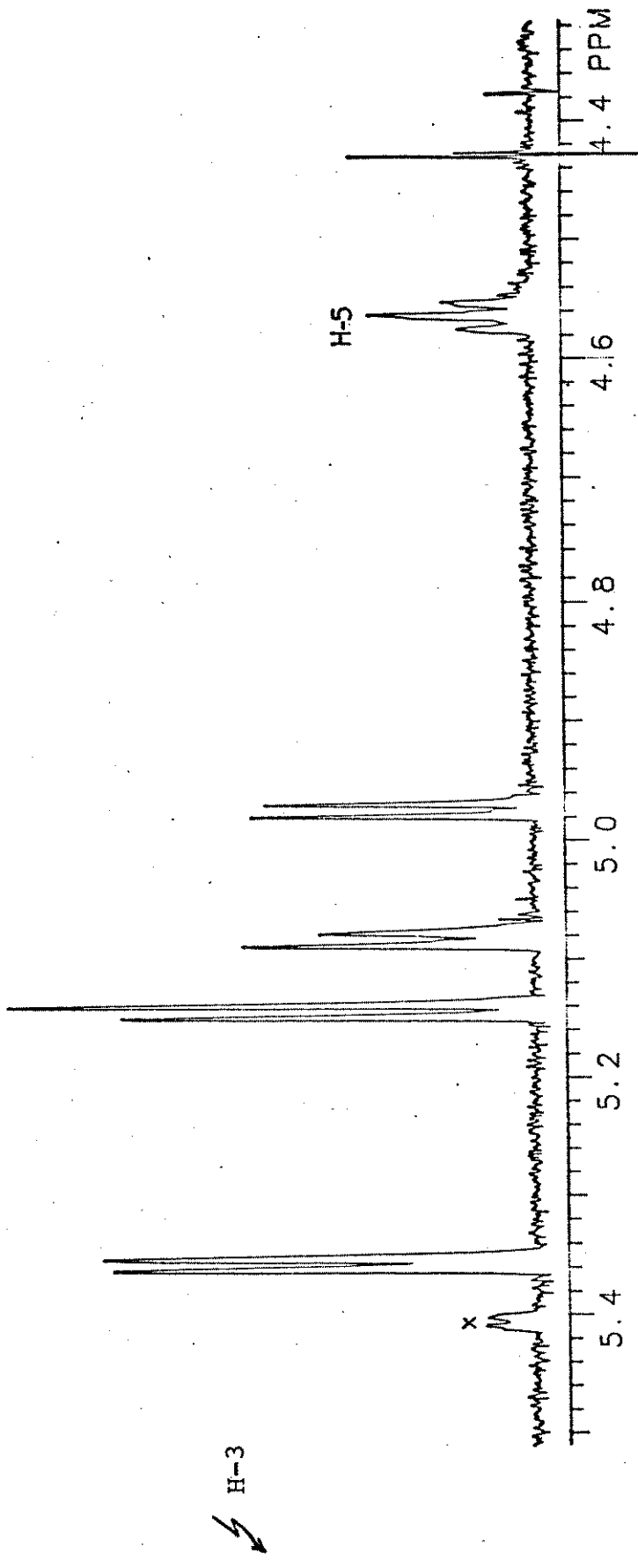
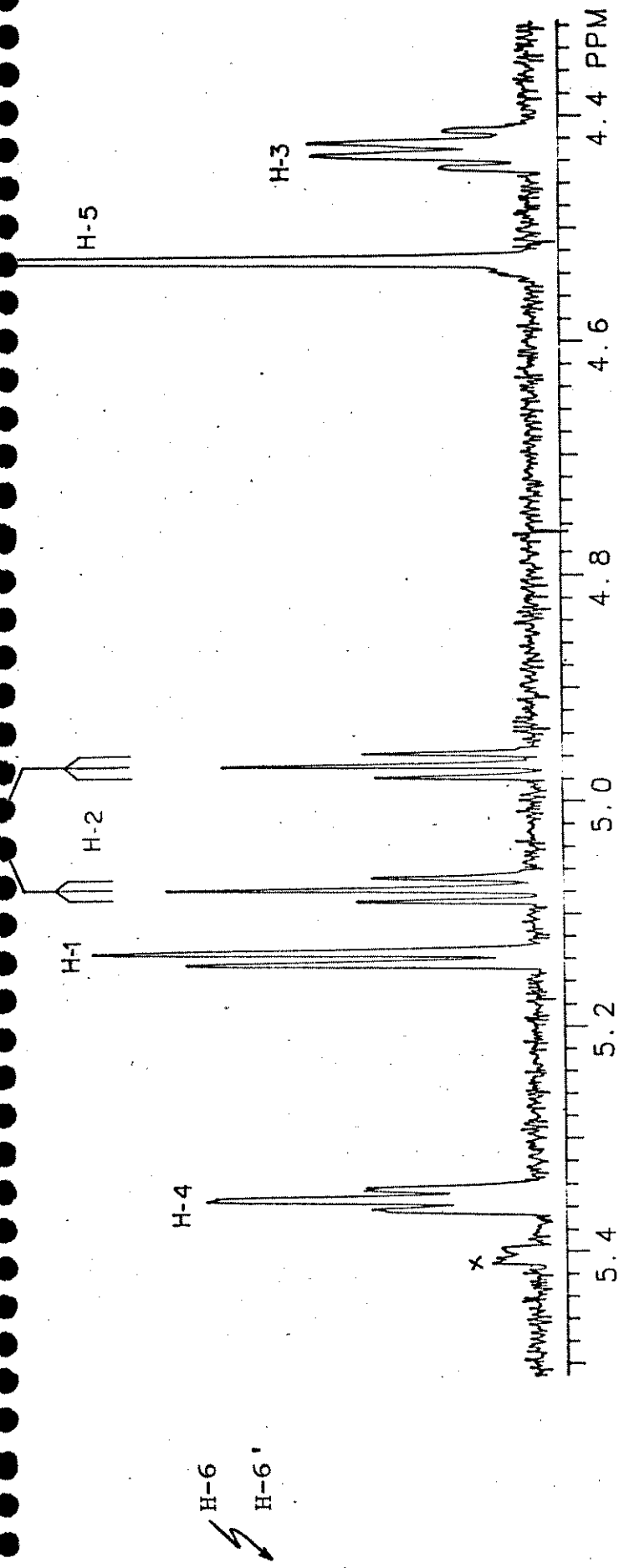
E-98 - Espectro RMN¹H (400 MHz -CDCl₃) composto 202

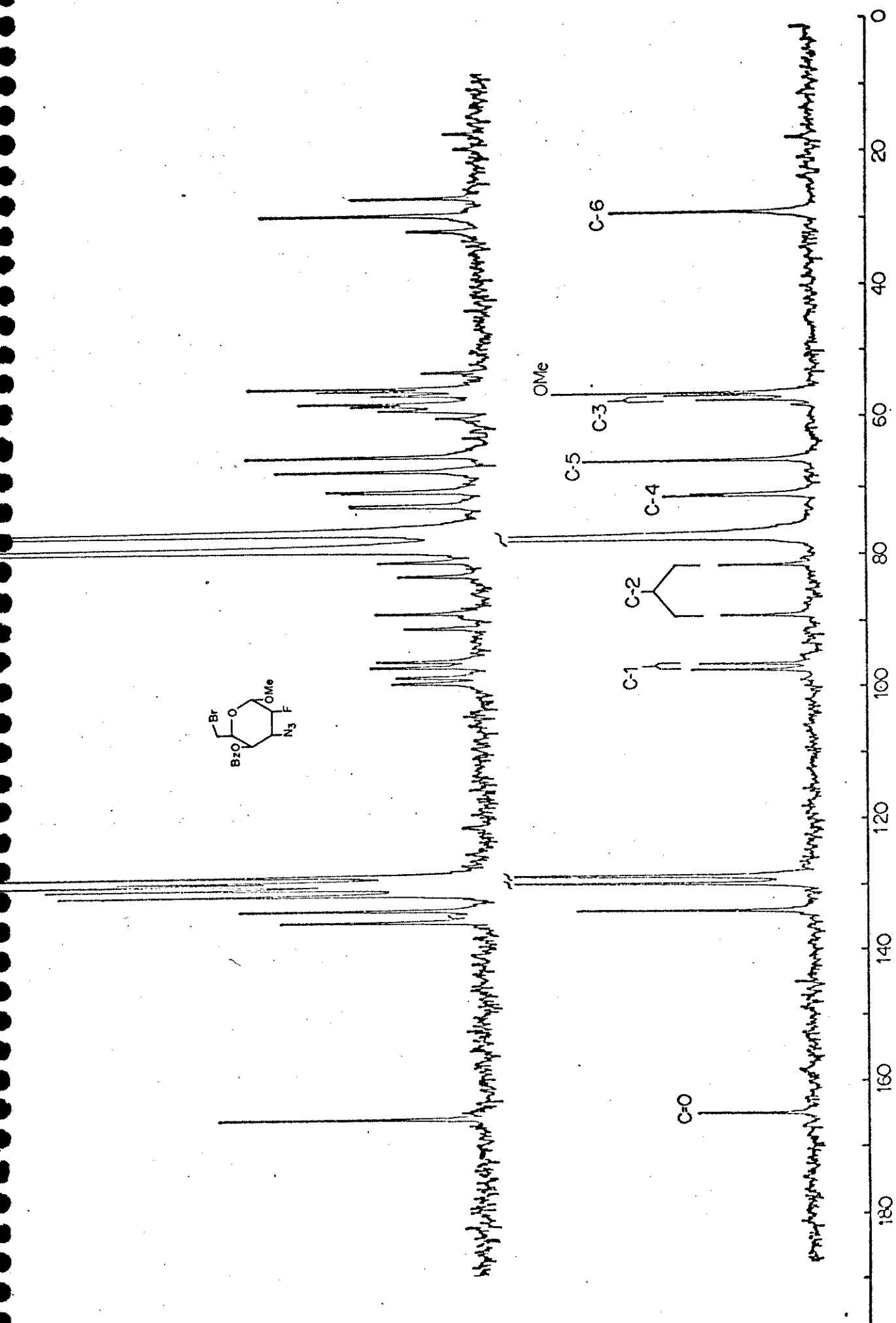


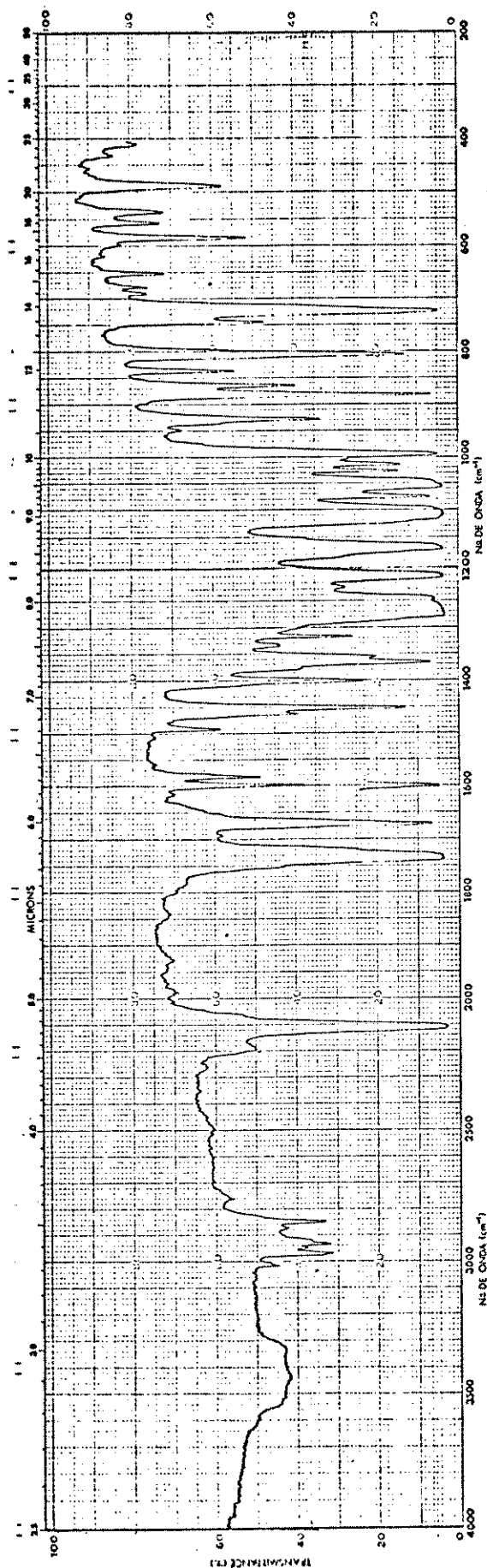
E-99 - Espectro RMN¹³C (25,2 MHz - CHCl₃) composto 202



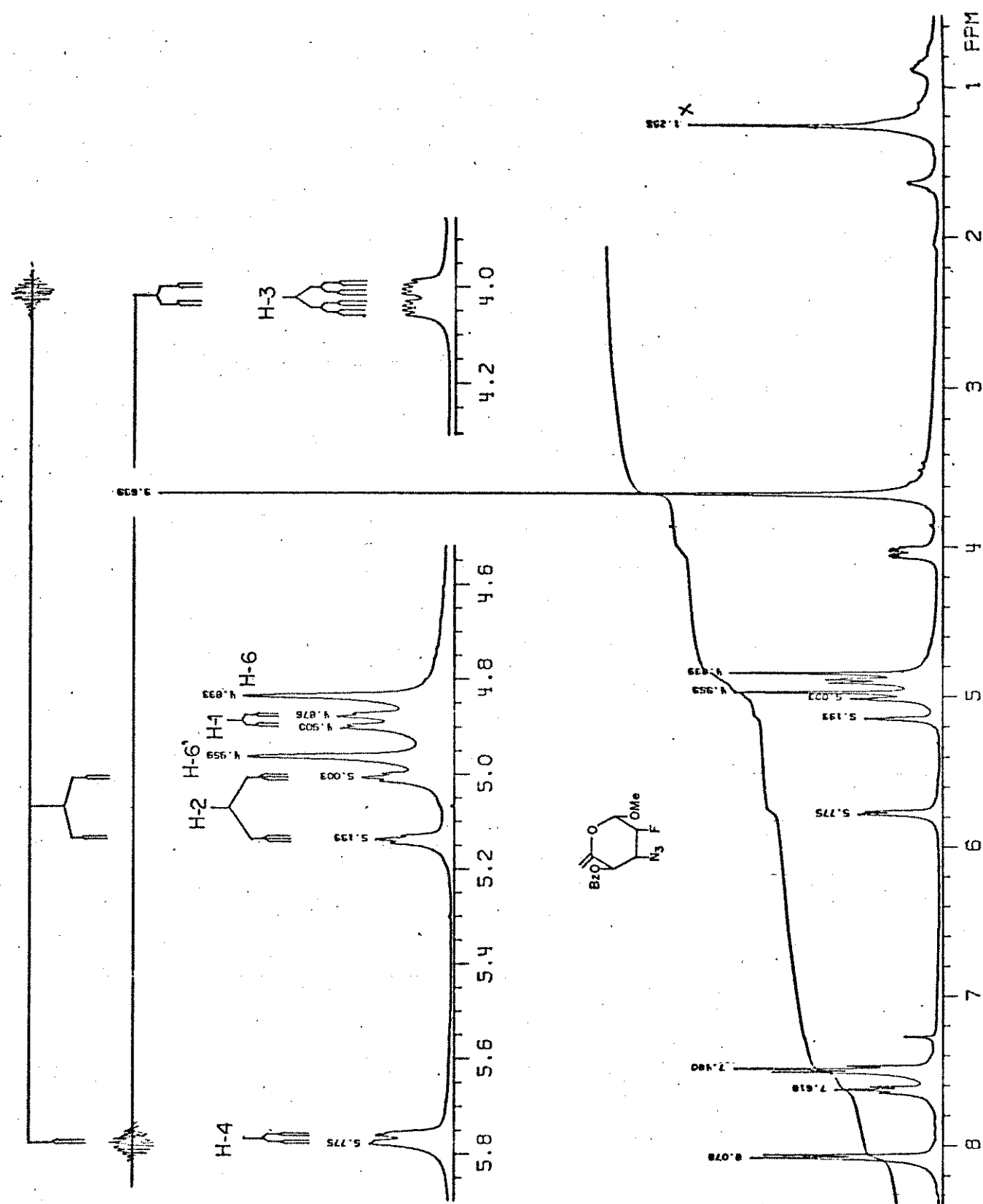
E-100 - Espectro RMN¹H (400 MHz -CDCl₃) composto 203



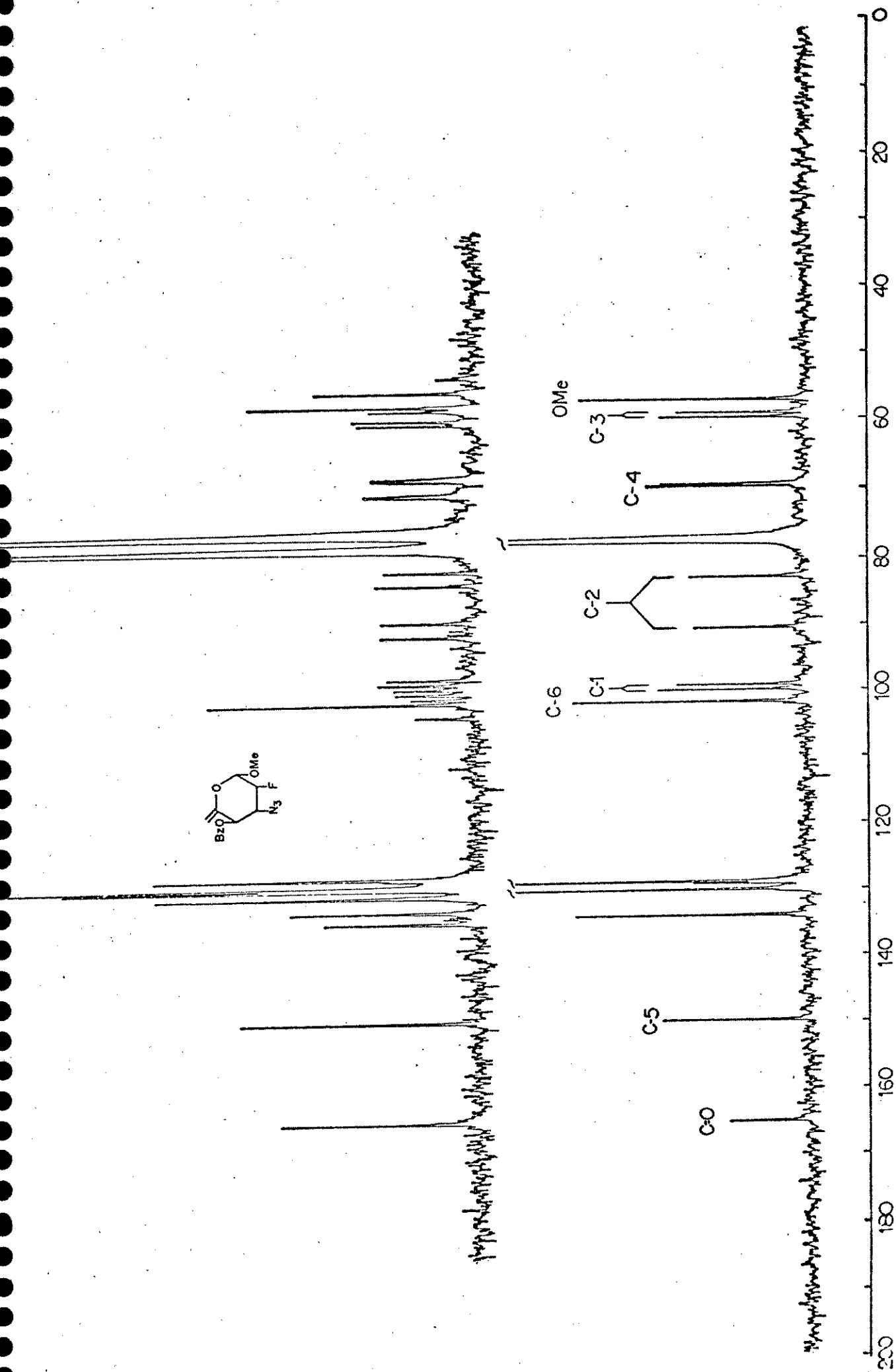


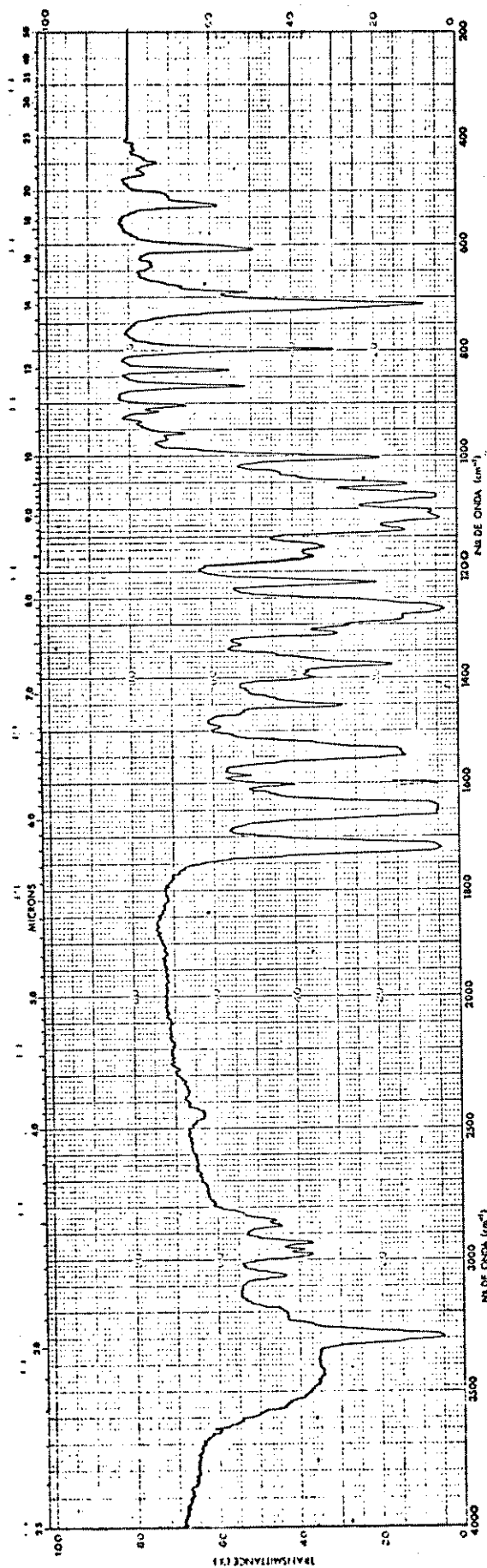


E-102 - Espectro IV (KBr) composto 204

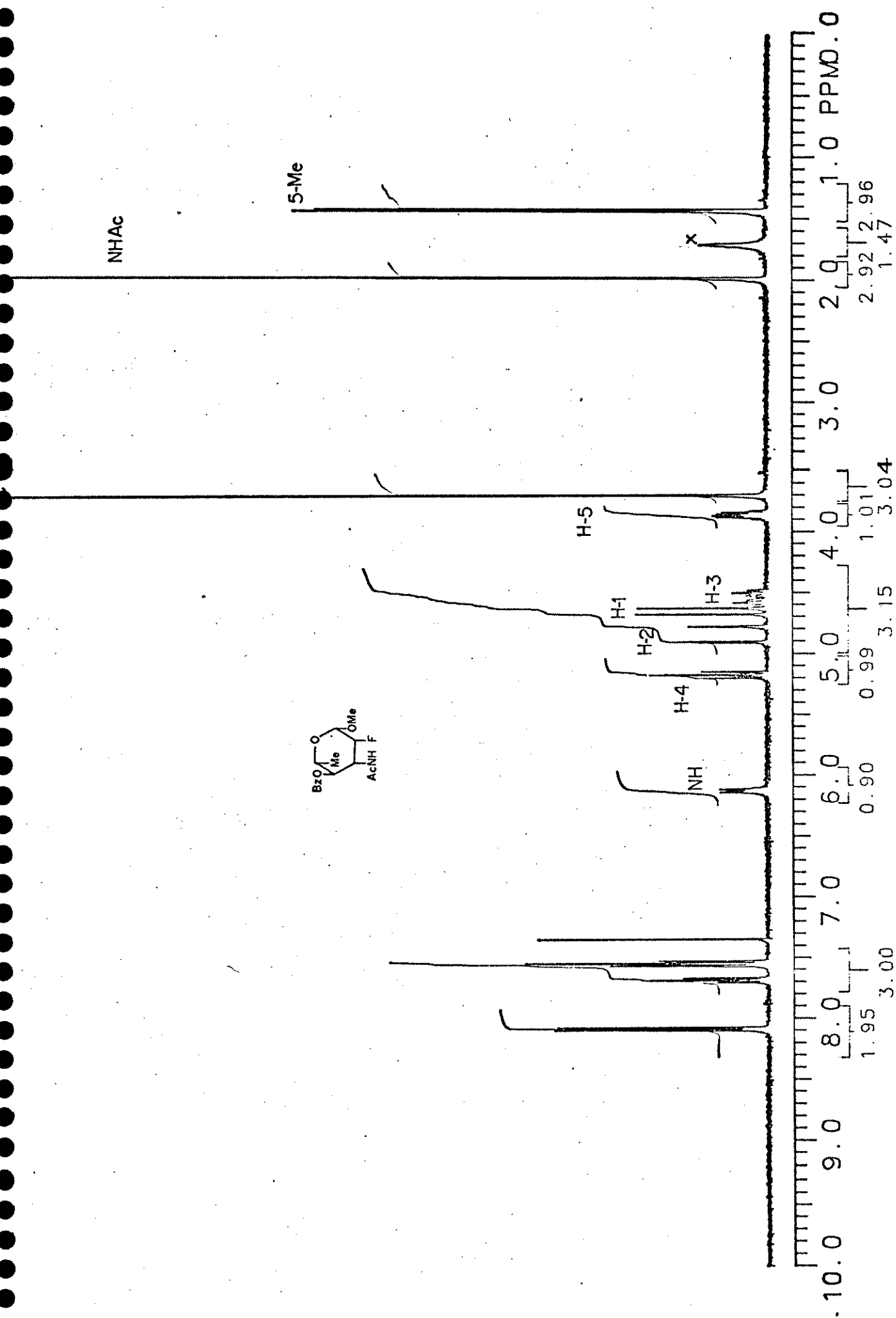


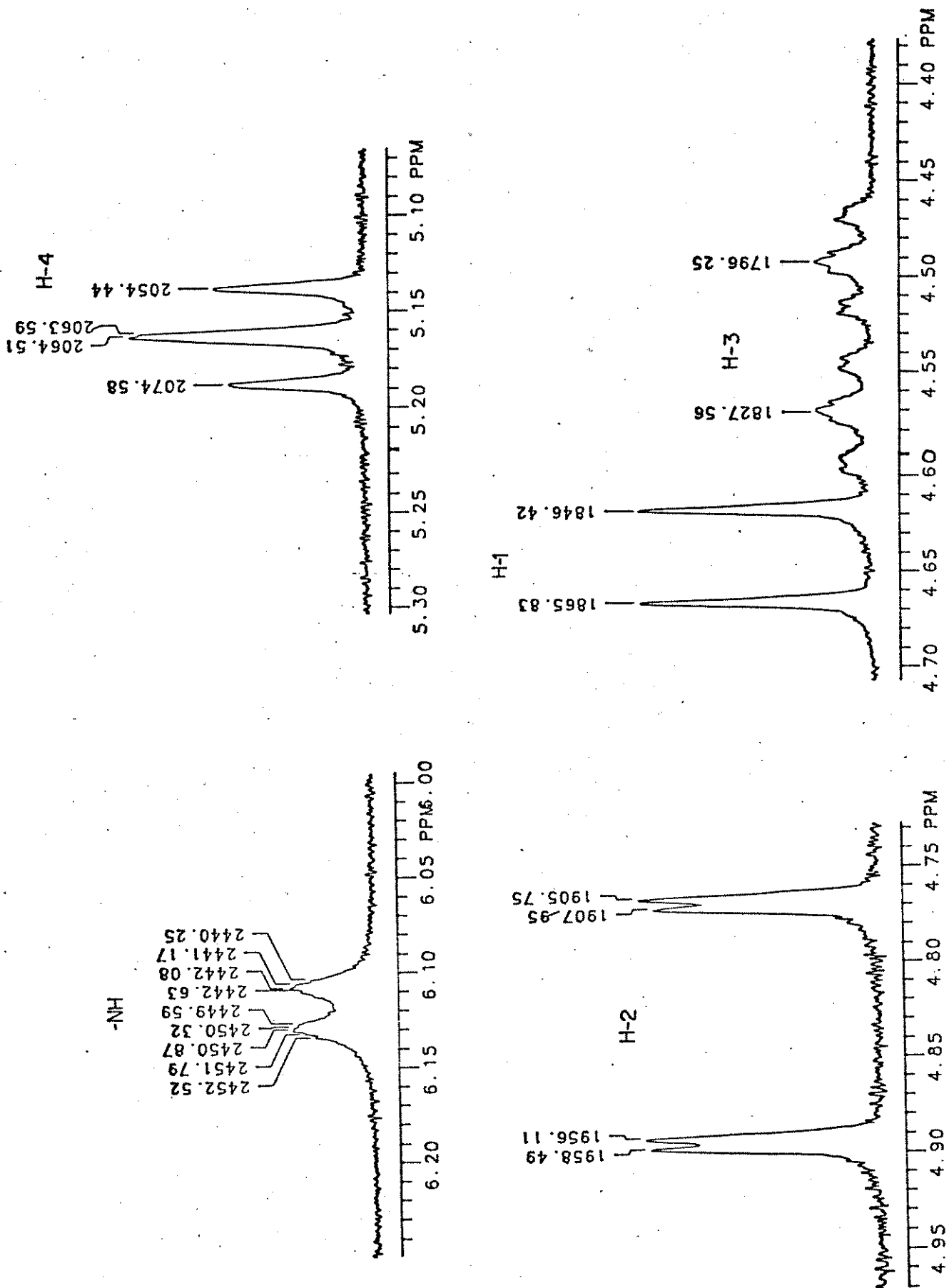
E-103 - Espectro RMN¹H (400 MHz -CDCl₃) composto 204

E-104 - Espectro RMN¹³C (25,2 MHz -CHCl₃) composto 204

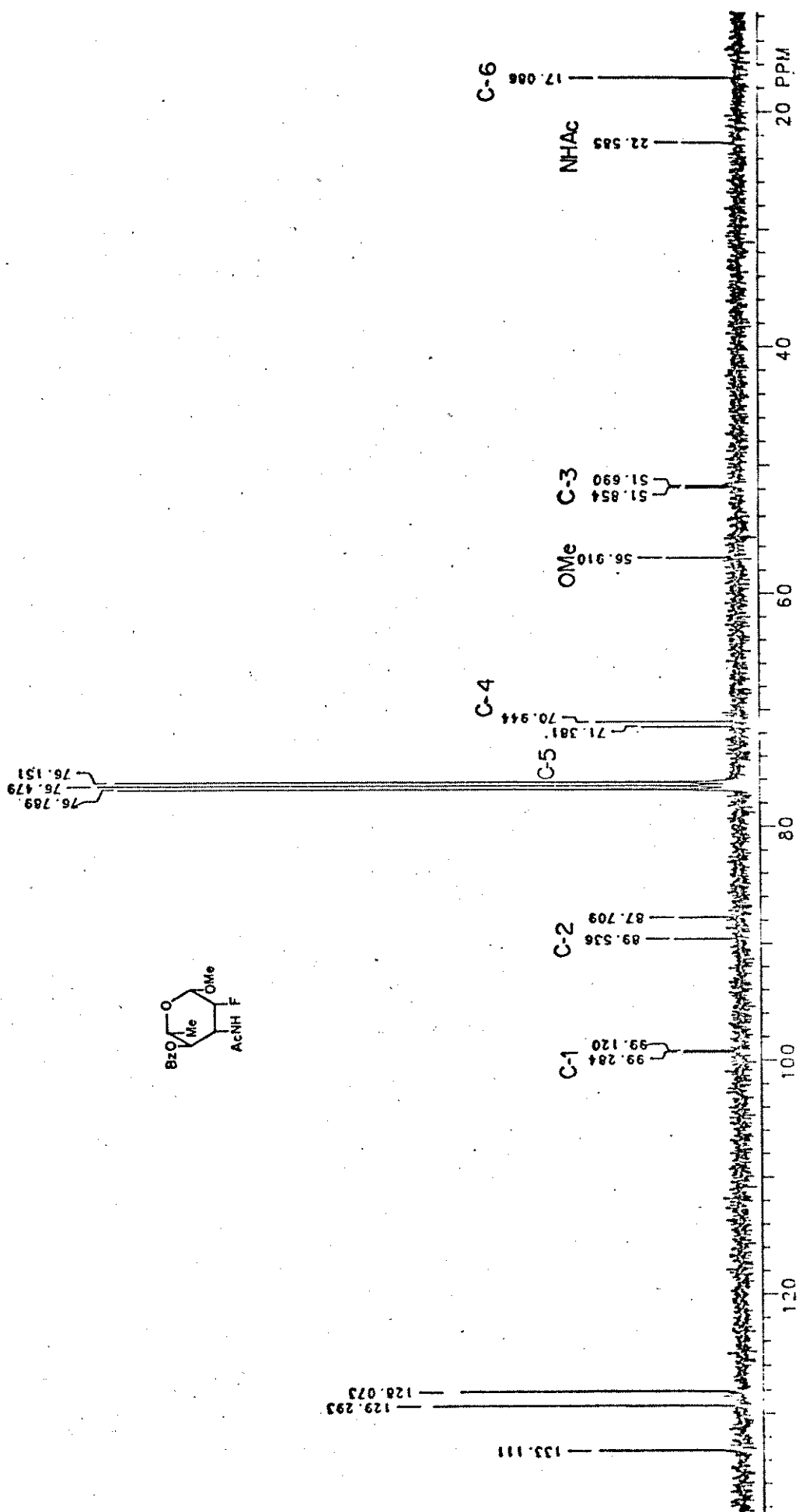


E-105 - Espectro IV (KBr) composto 190

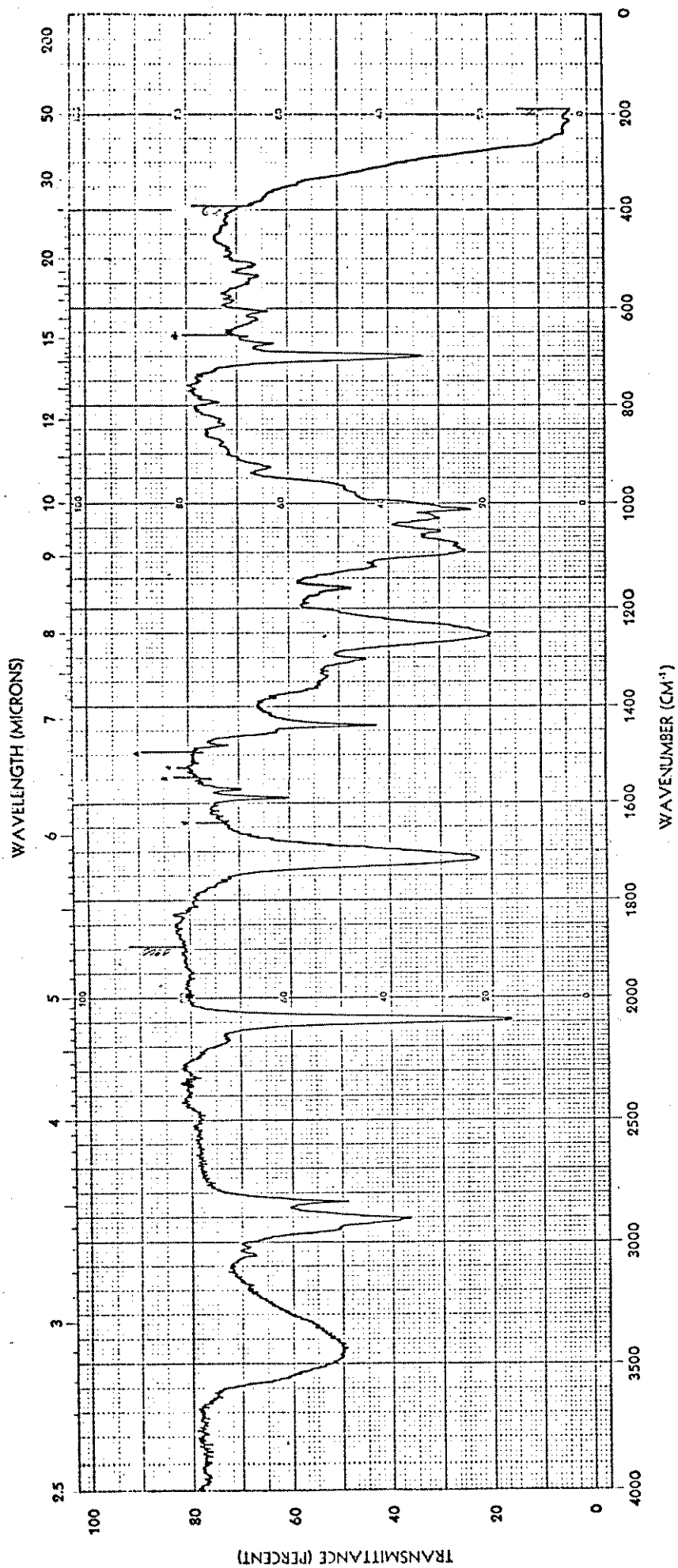




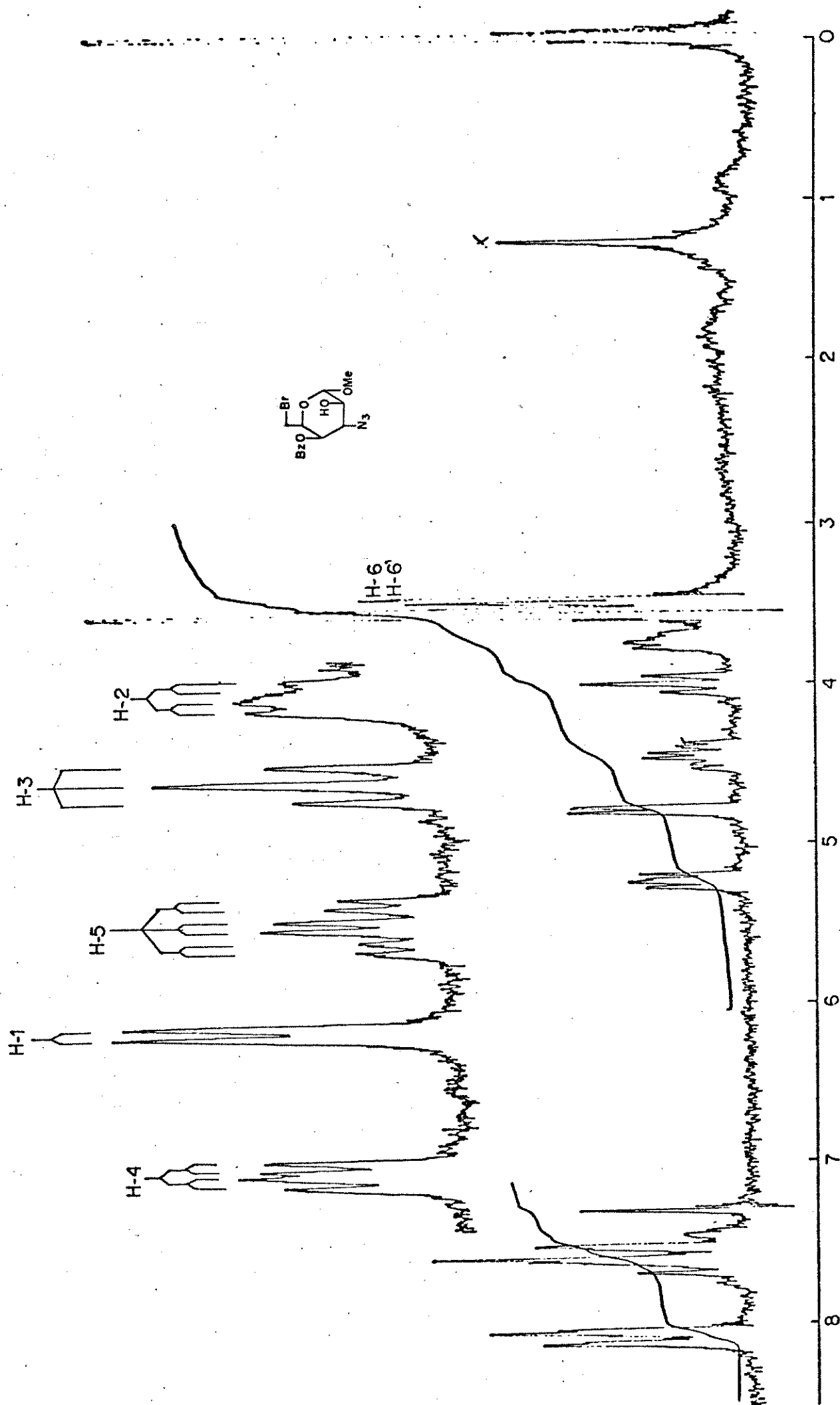
E-106 - Expansão RMN^1H do composto 190 na região indicada



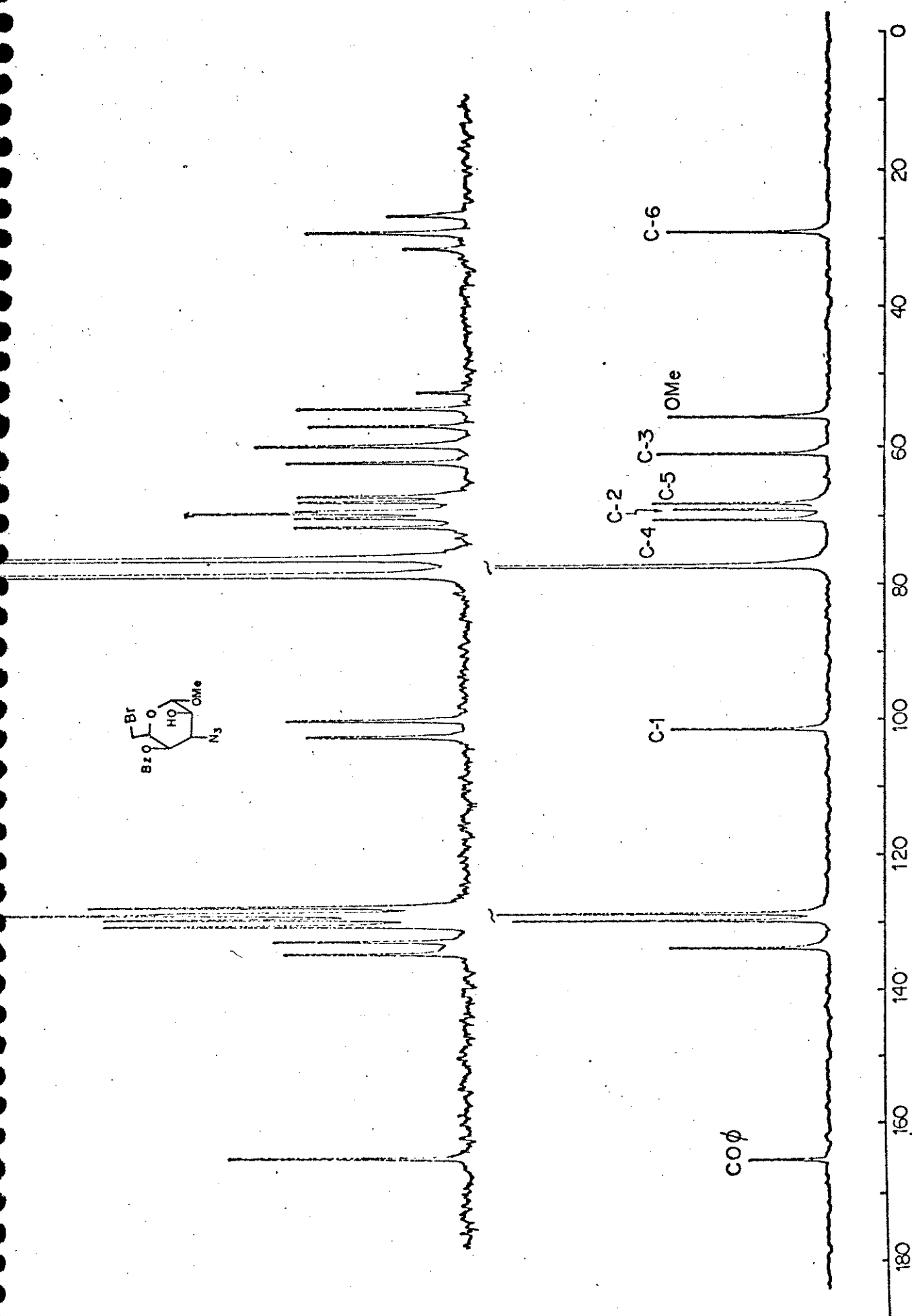
E-107 - Espectro RMN¹³C (100,56 MHz -CDCl₃) composto 190



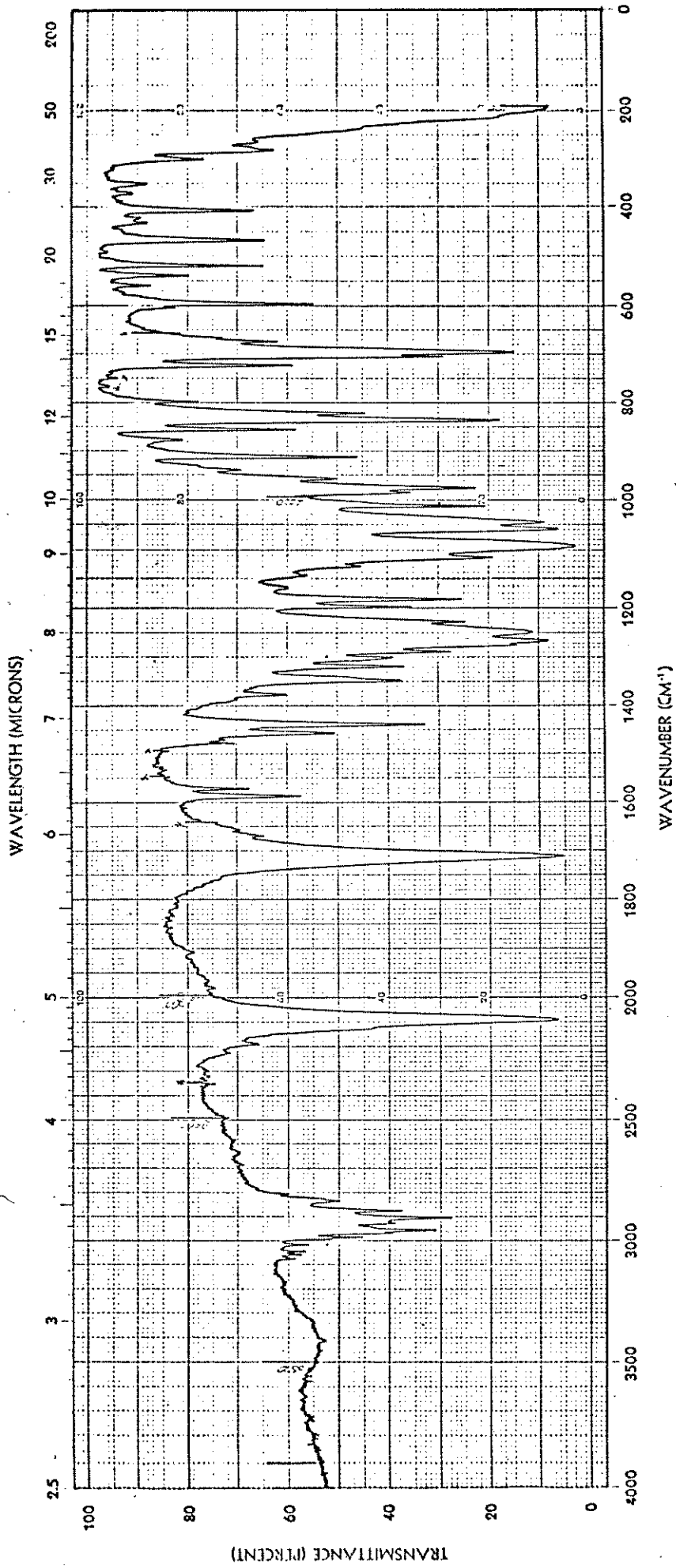
E-108 Espectro IV (filme) composto 208



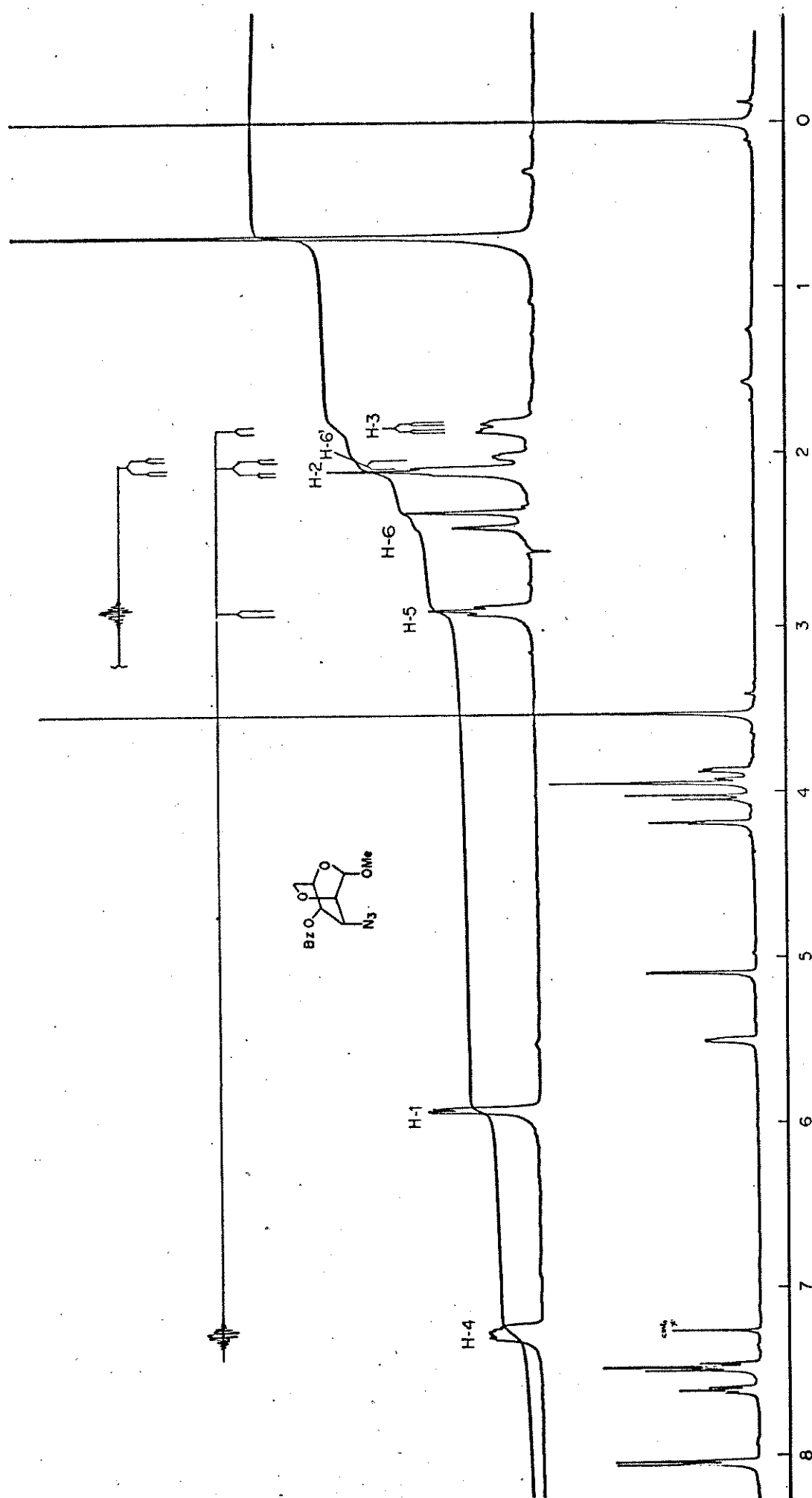
E-109 - Espectro RMN¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 208



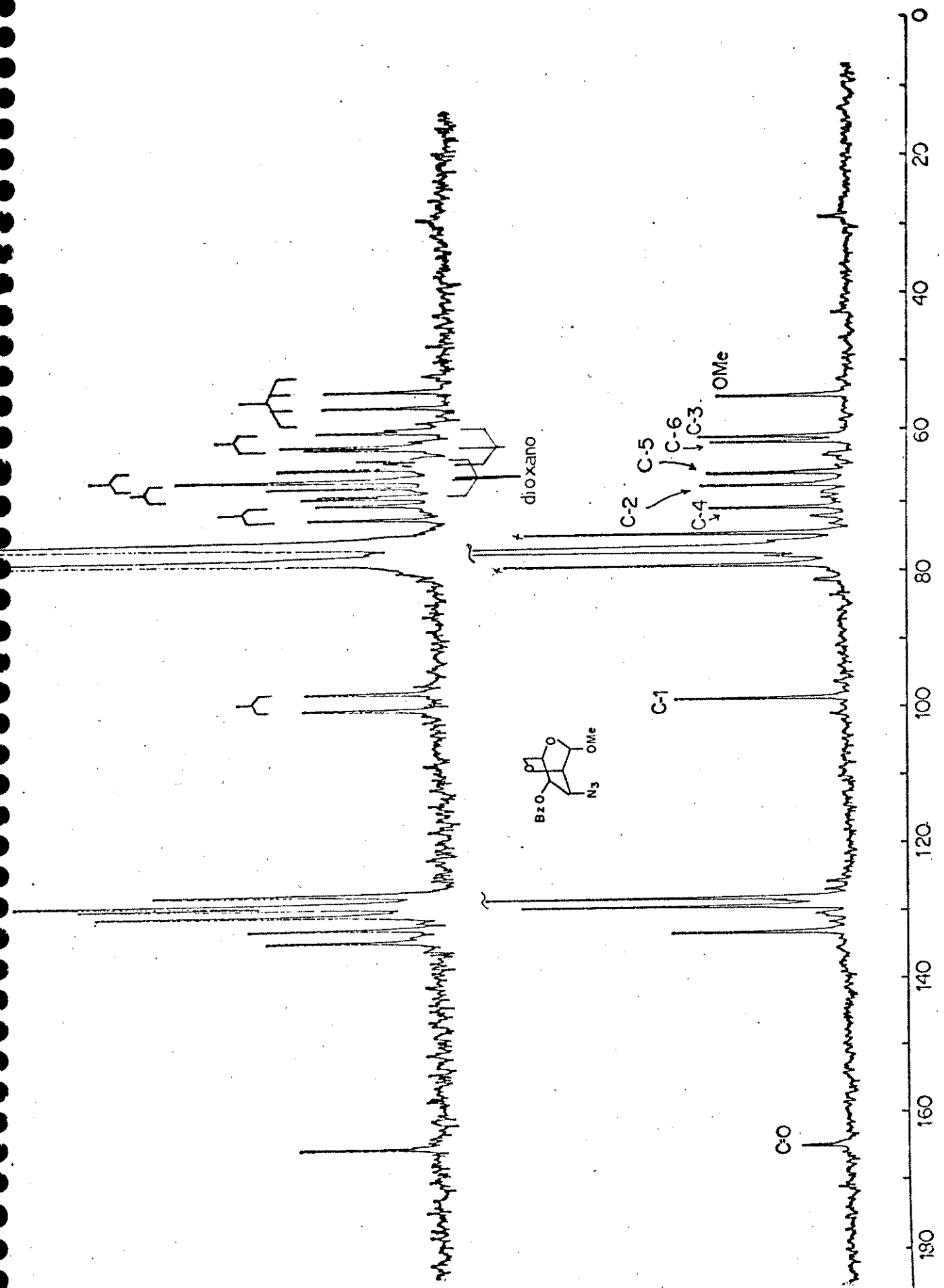
E-110 - Espectro RMN ^{13}C (25,2 MHz - CHCl_3) composto 208



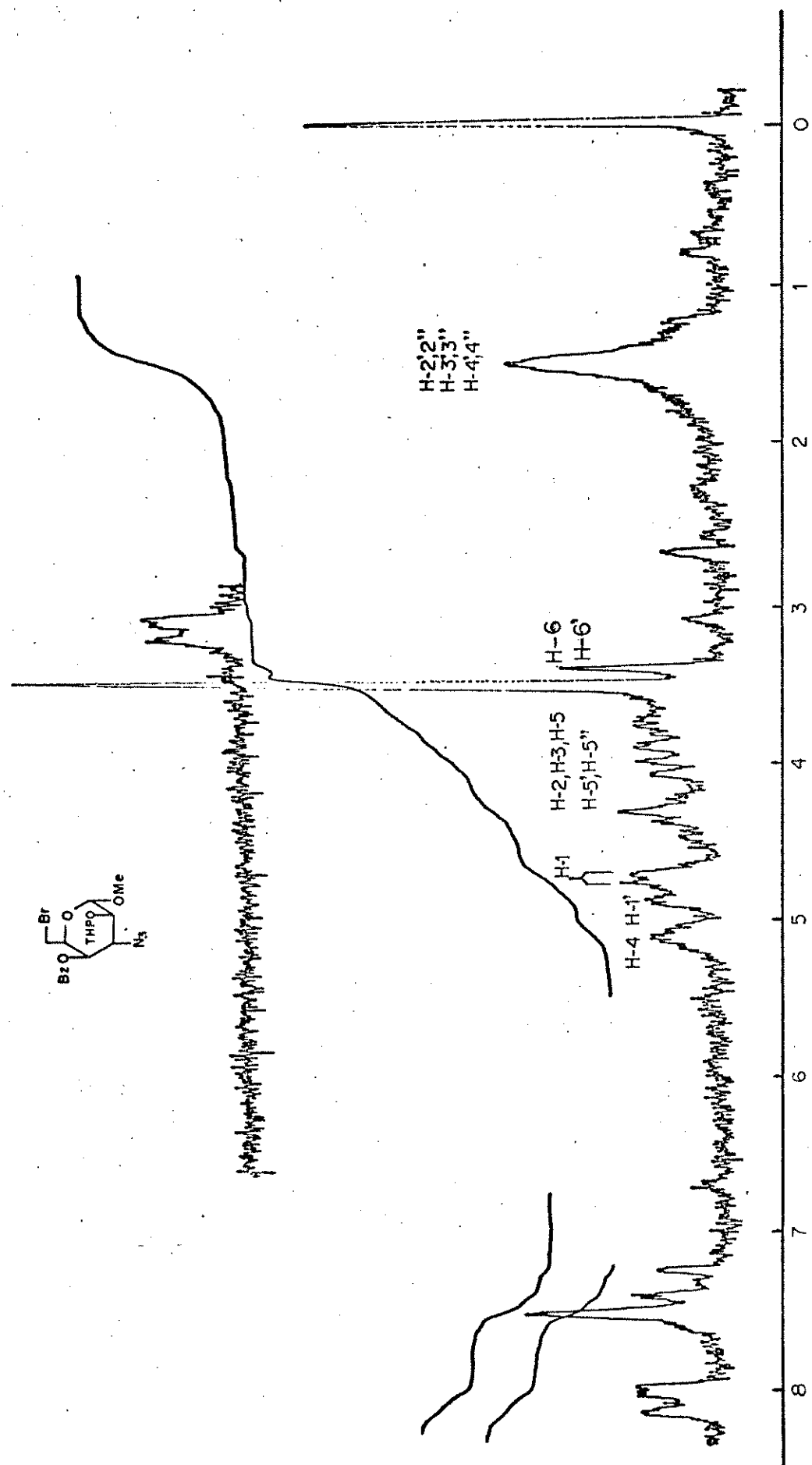
E-111 - Espectro IV (KBr) composto 210



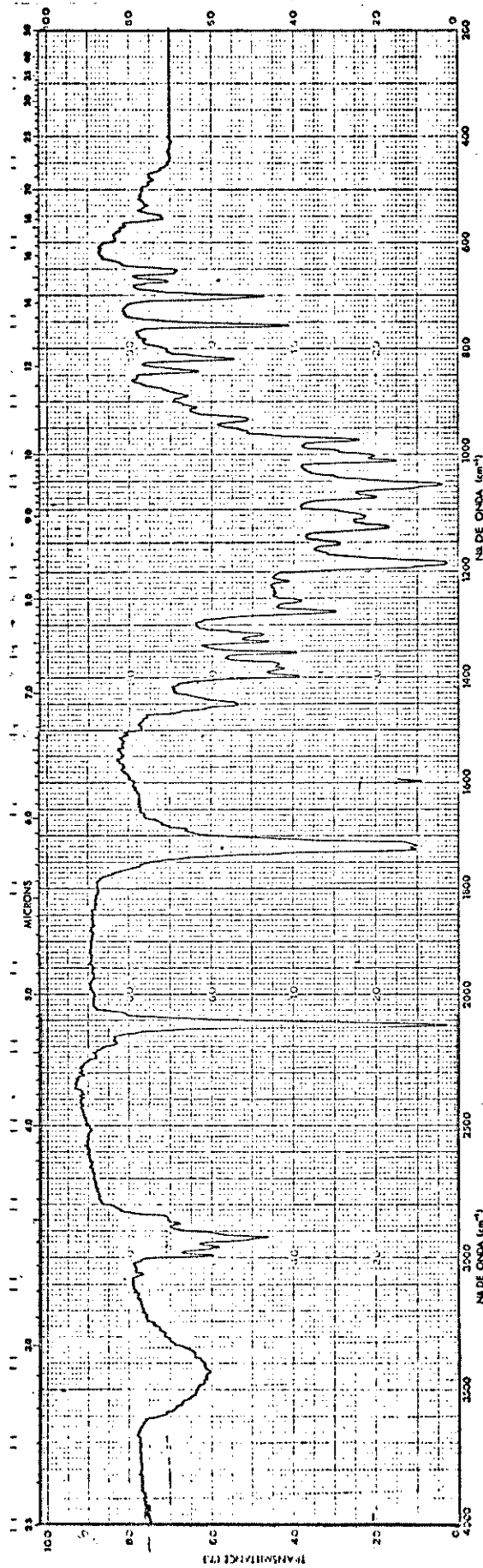
E-112 - Espectro RMN¹H (400 MHz -CDCl₃) composto 210



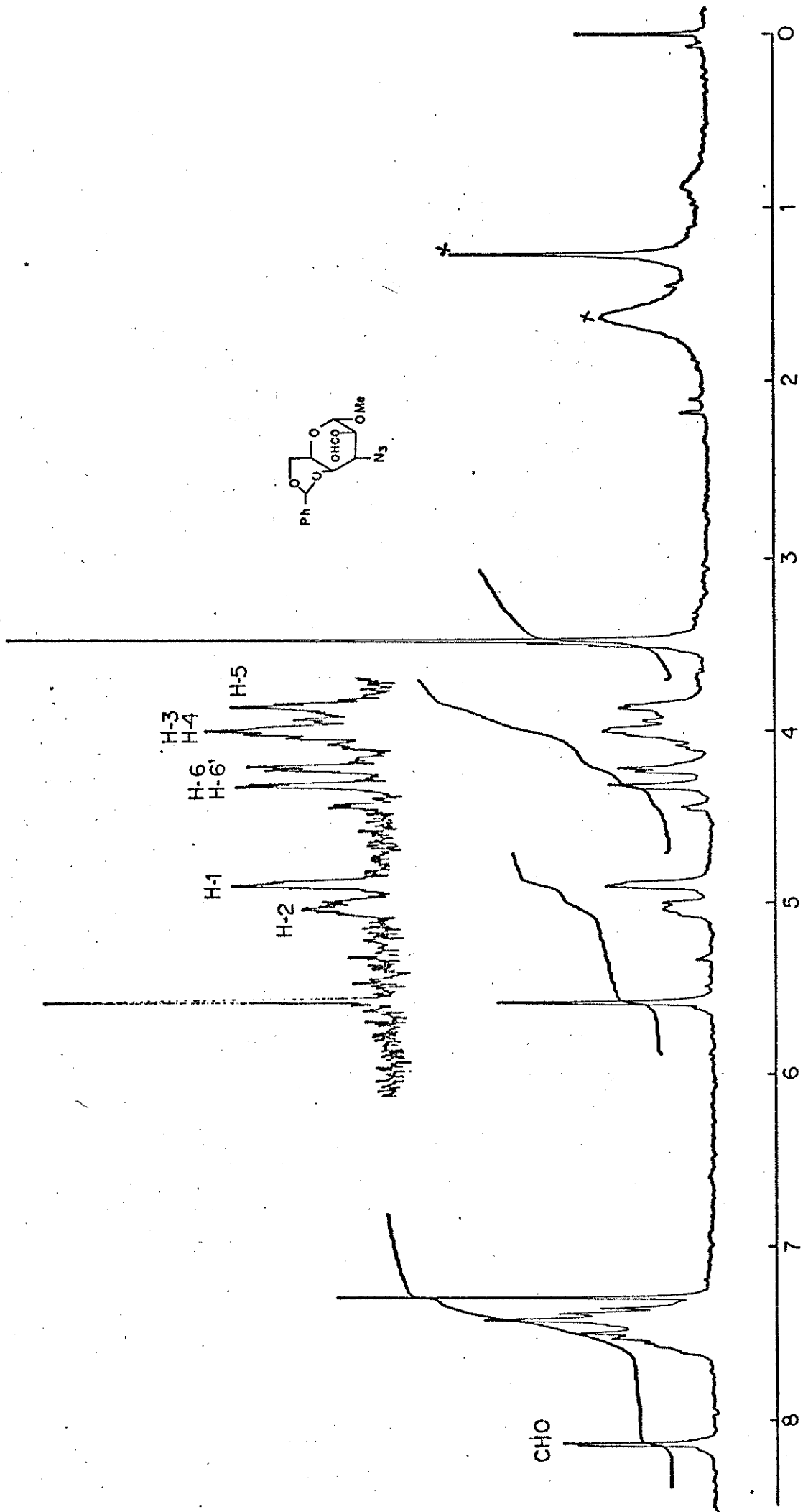
E-113 - Espectro RMN¹³C (25,2 MHz -CHCl₃) composto 210

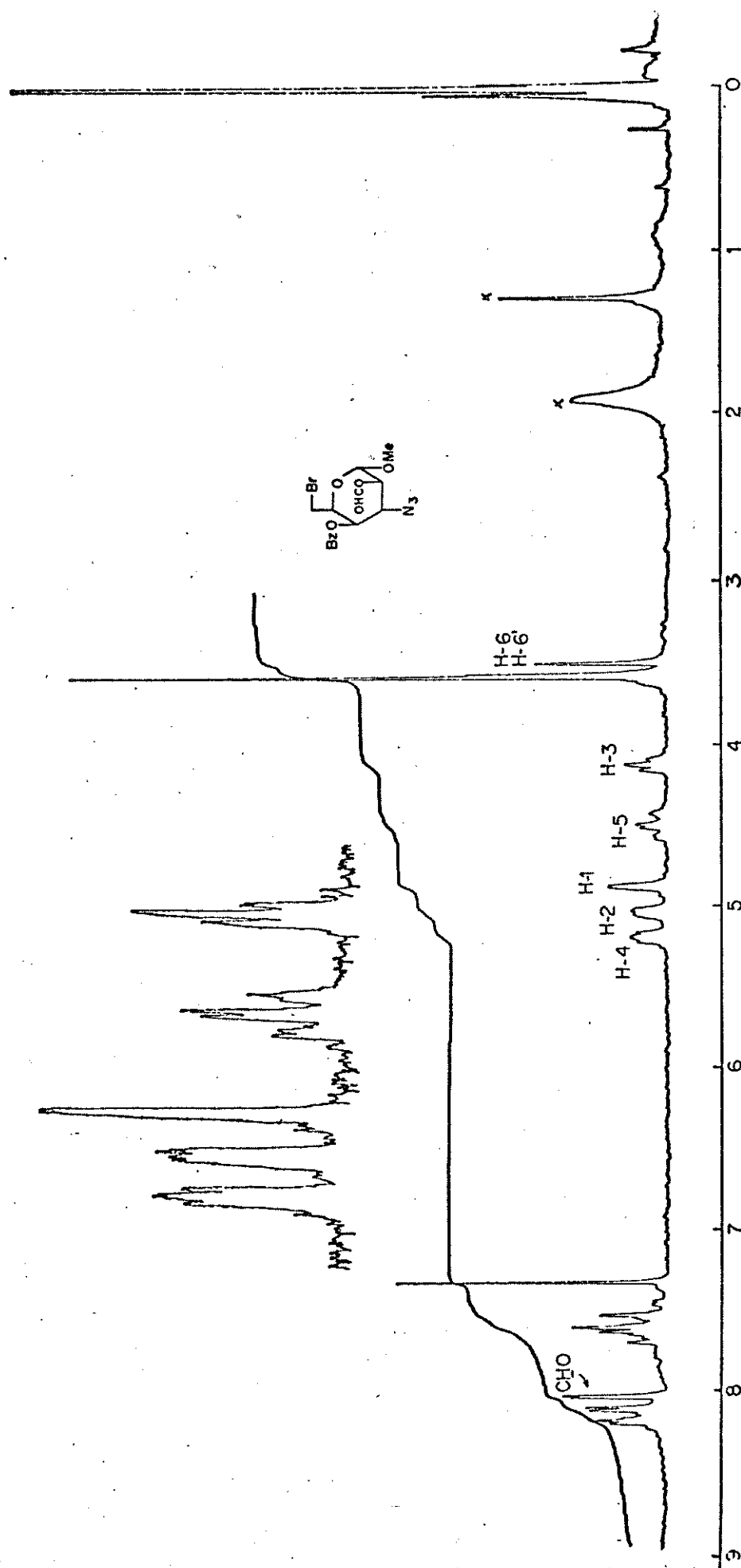


E-114 - Espectro RMN ¹H (60 MHz -CDCl₃) composto 213

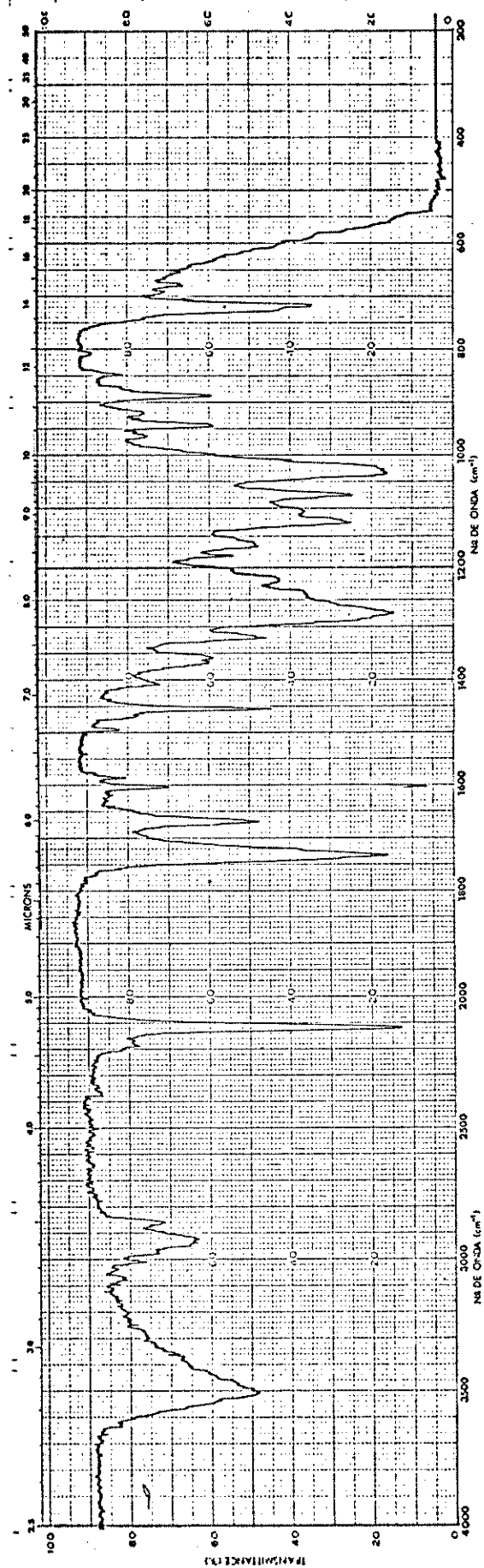


E-115 - Espectro IV (KBr) composto 214

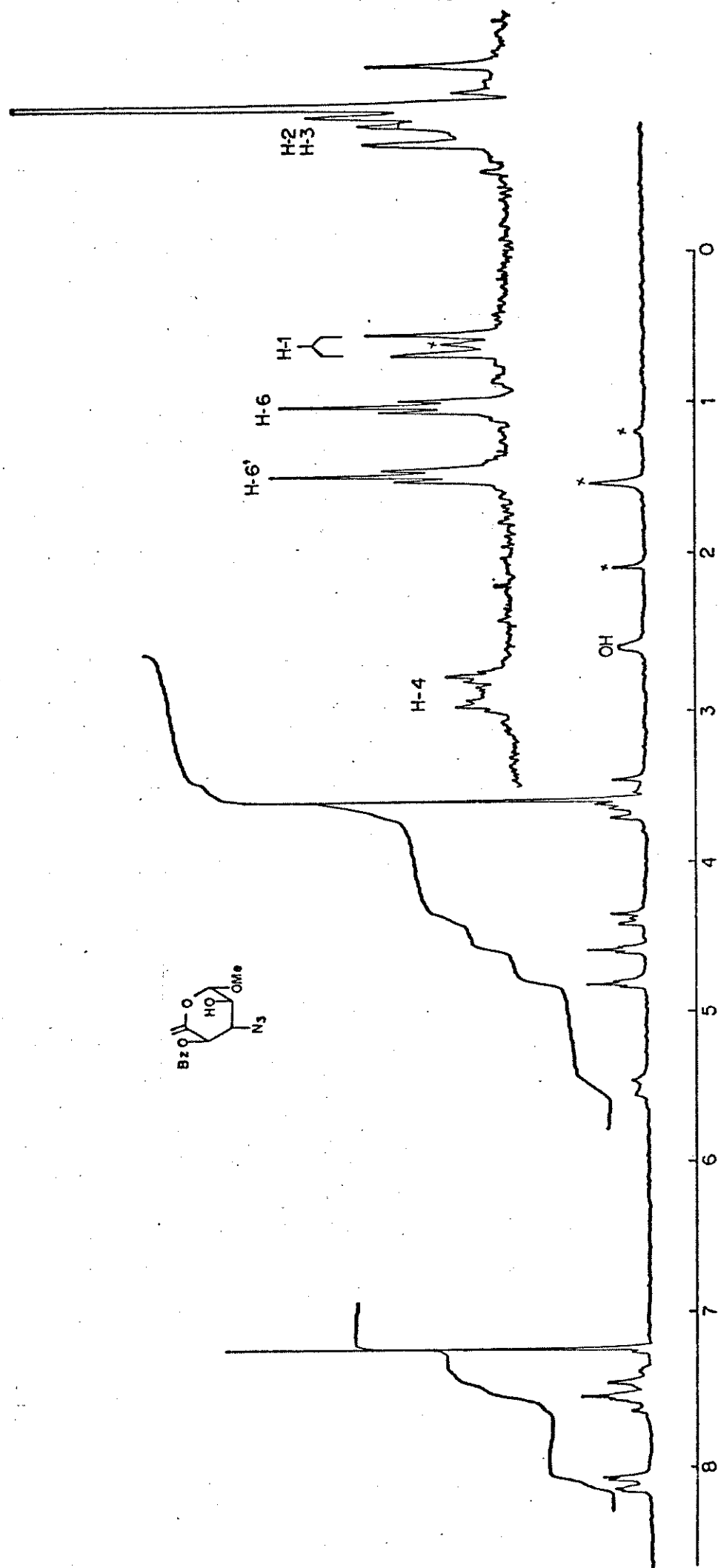
E-116 - Espectro RMN¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 214



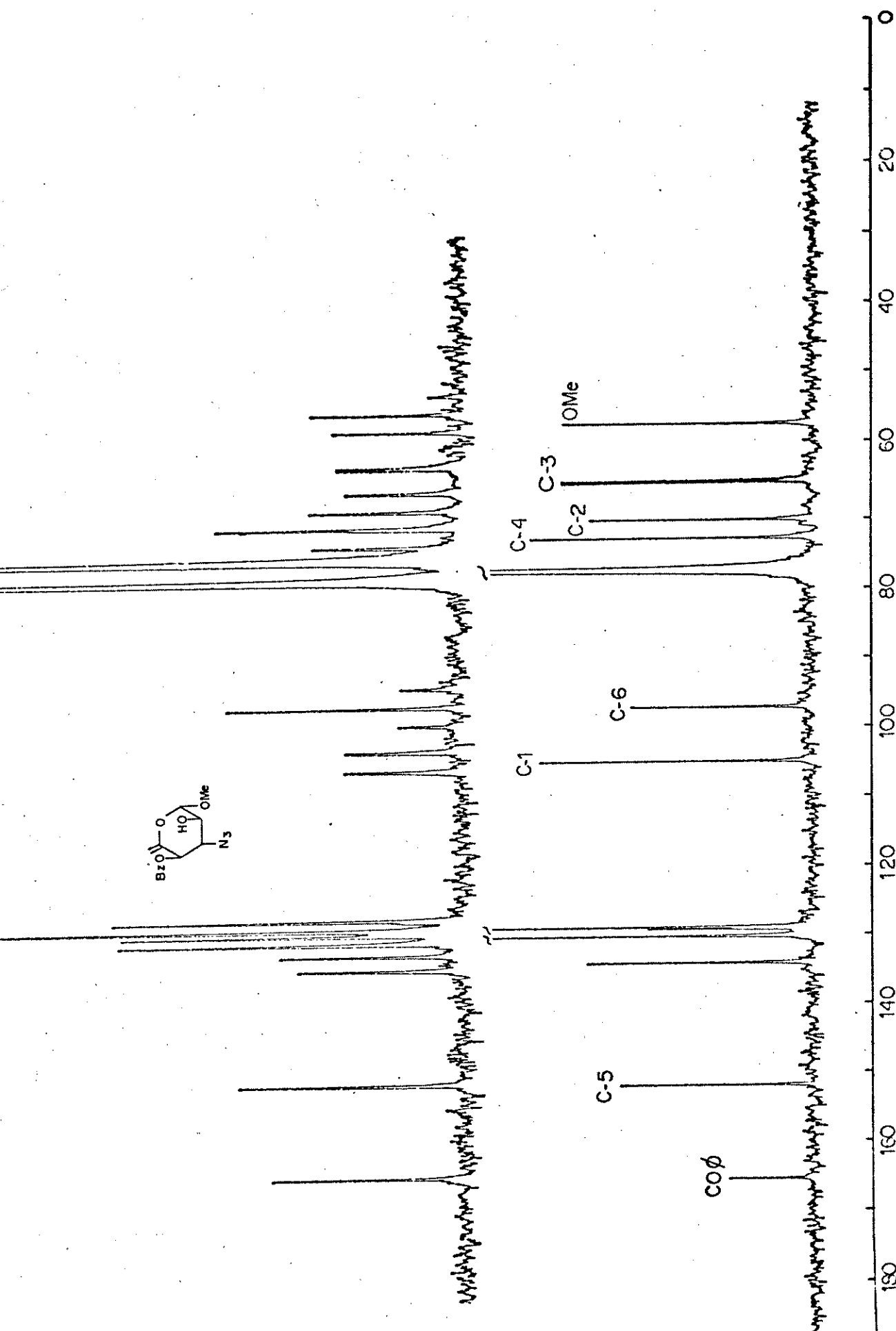
E-117 - Espectro RMN¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 215



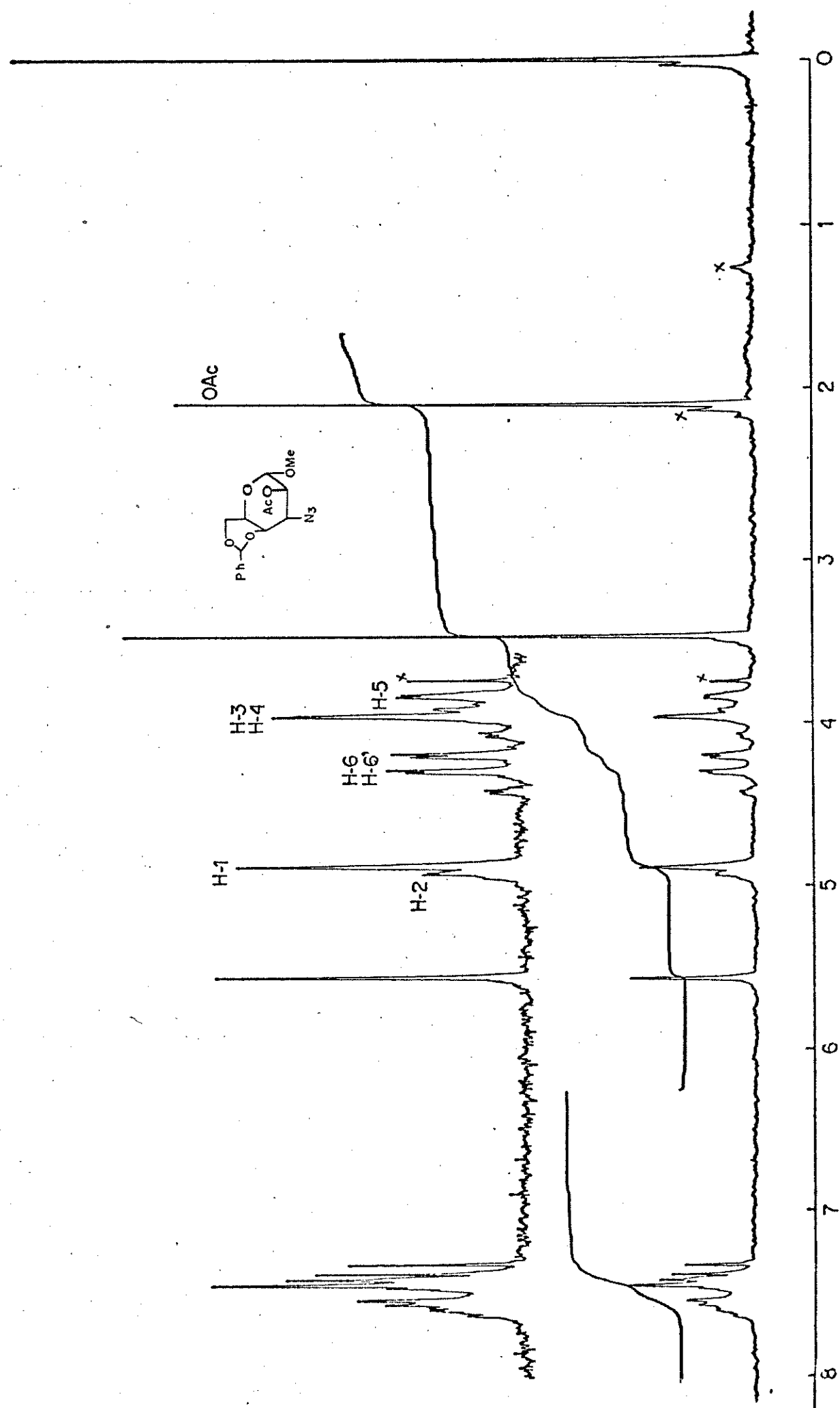
E-118 - Espectro IV (solução) composto 209

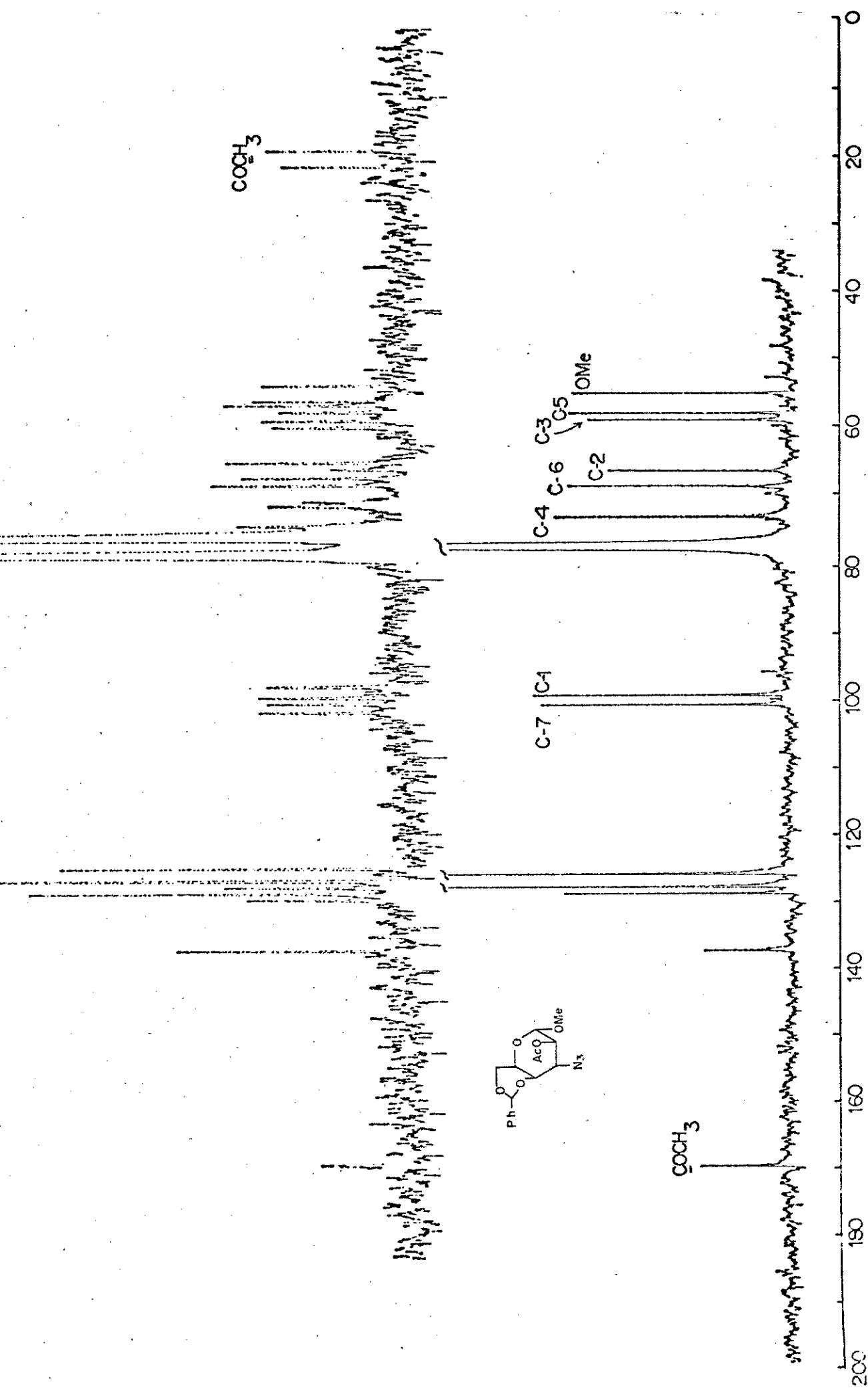


E-119 - Espectro RMN ¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 209

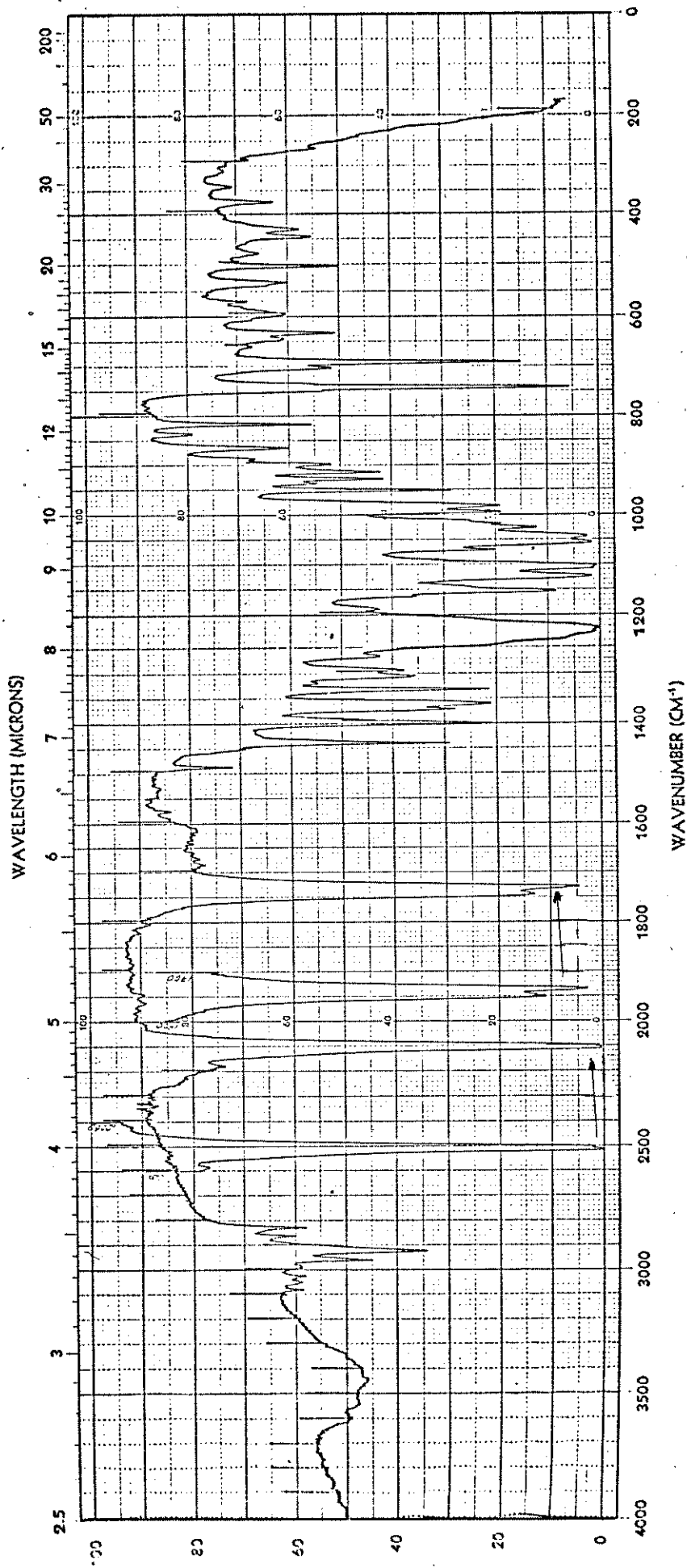


E-120 - Espectro RMN¹³C (25,2 MHz -CHCl₃) composto 209

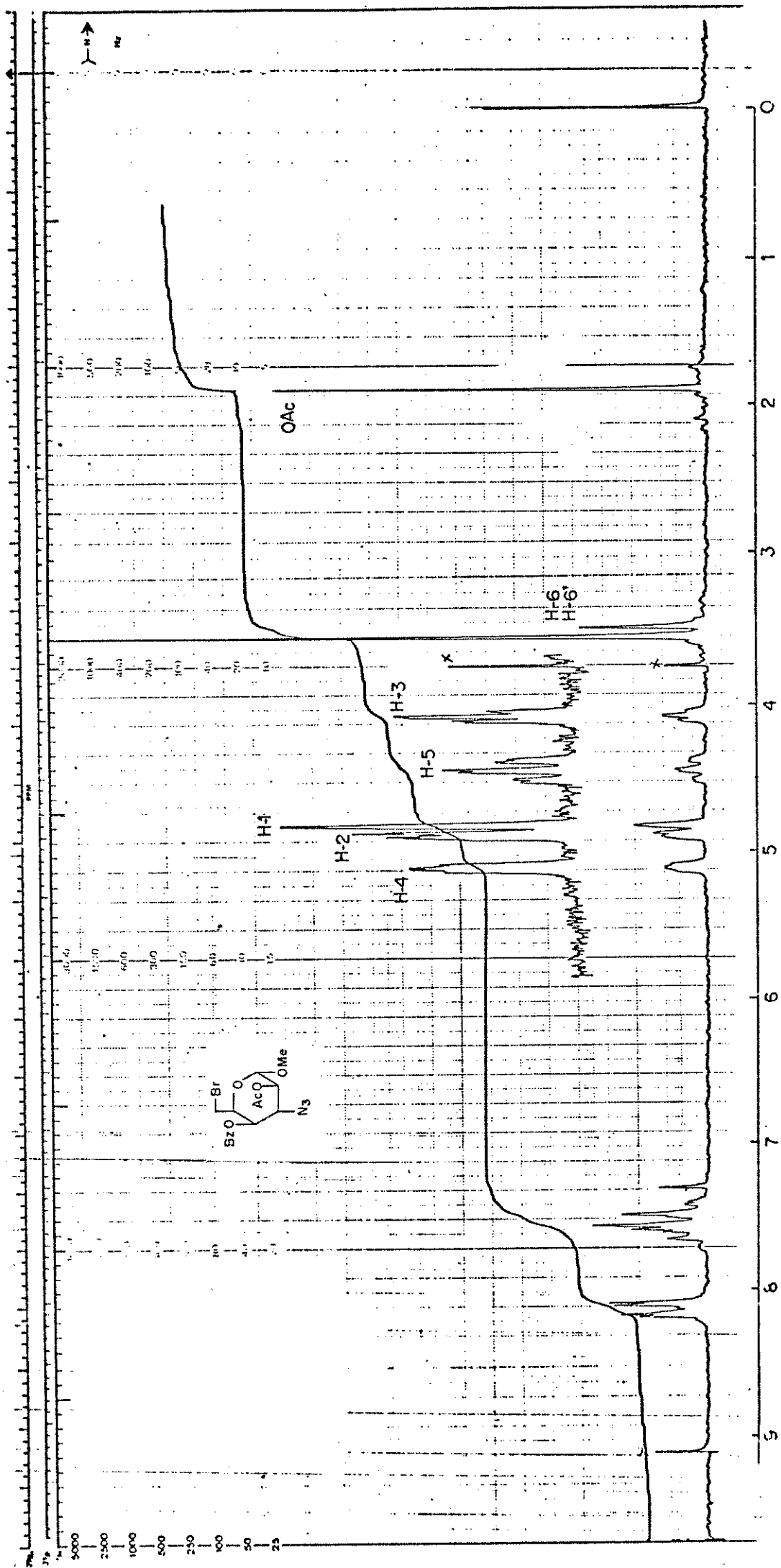
E-121 - Espectro RMN¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 220



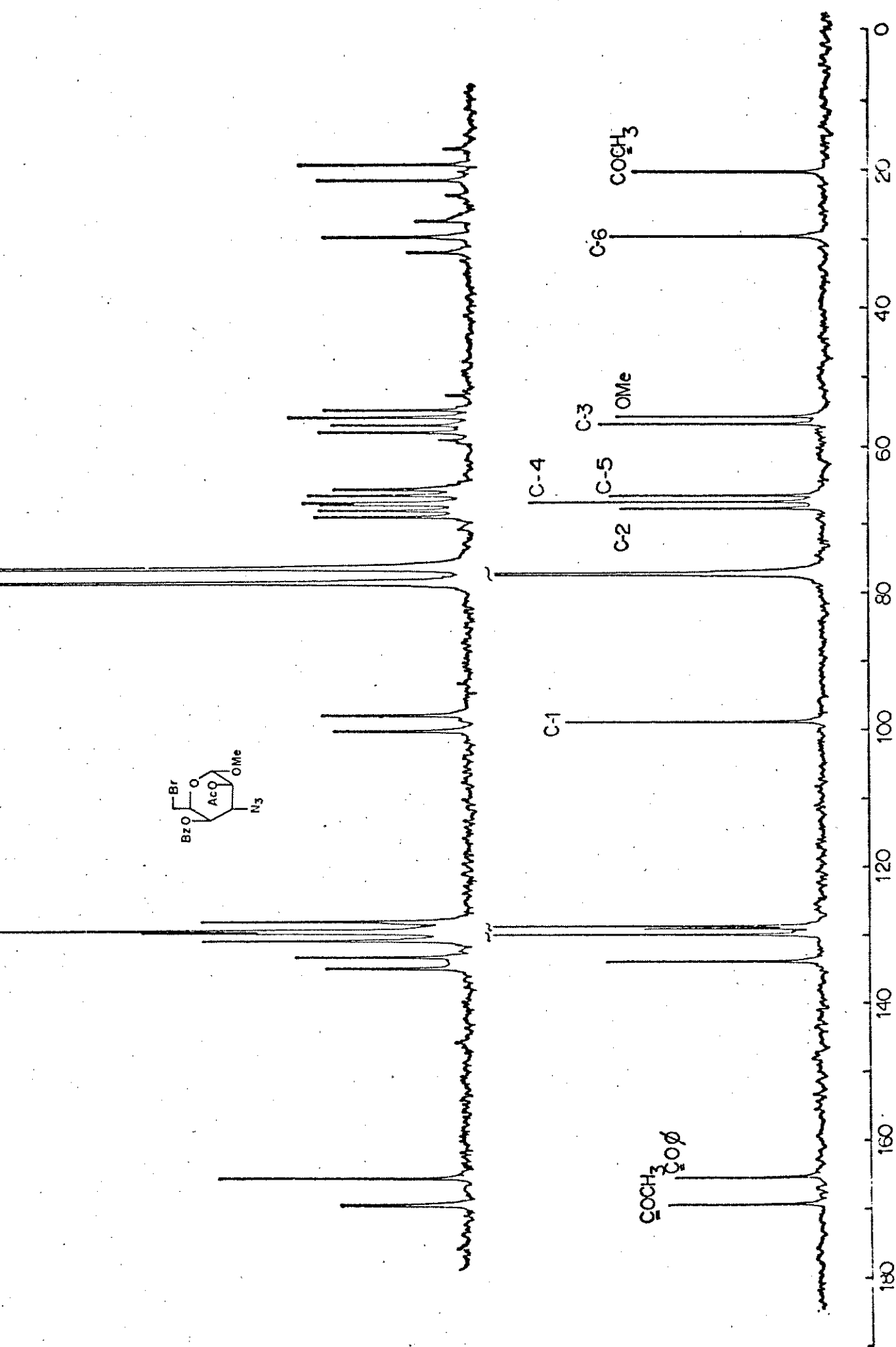
E-122 - Espectro RMN^{13}C (25,2 MHz $-\text{CHCl}_3$) composto 220



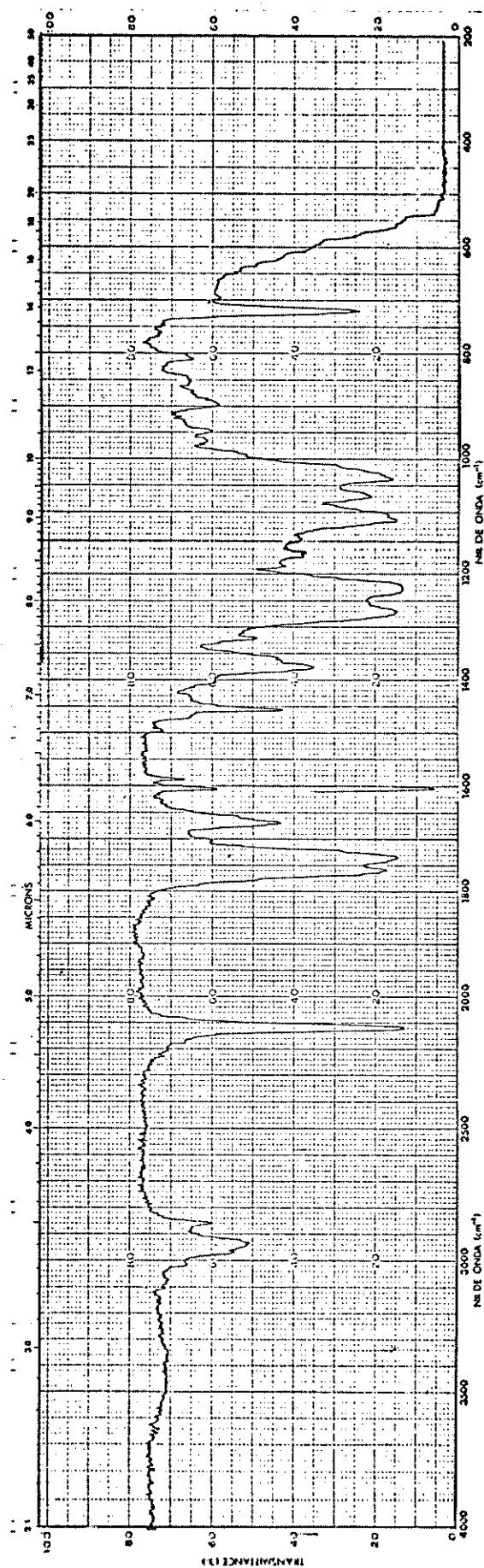
E-123 - Espectro IV (filme) composto 221



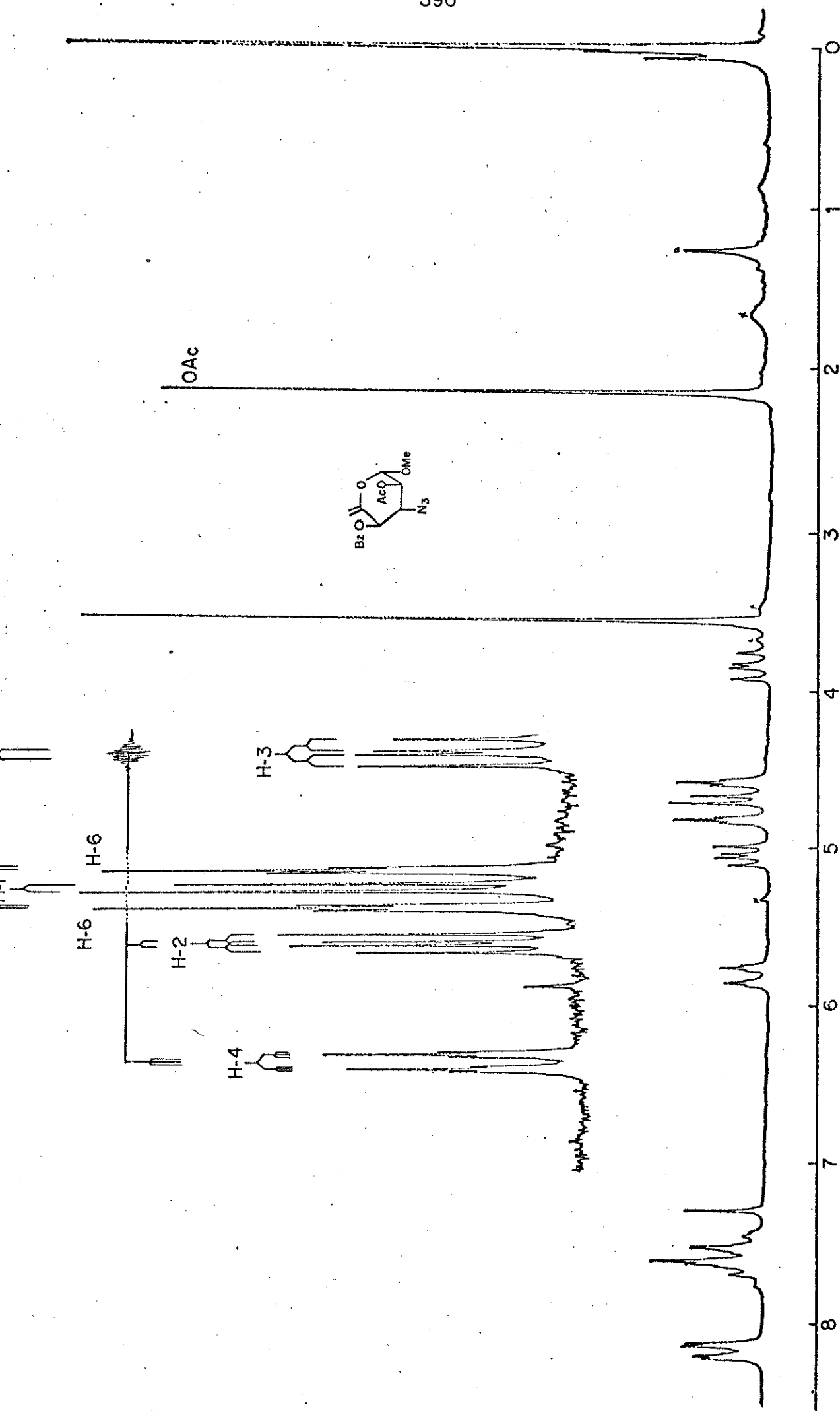
E-124 - Espectro RMN¹H (100 MHz -CDCl₃) composto 221



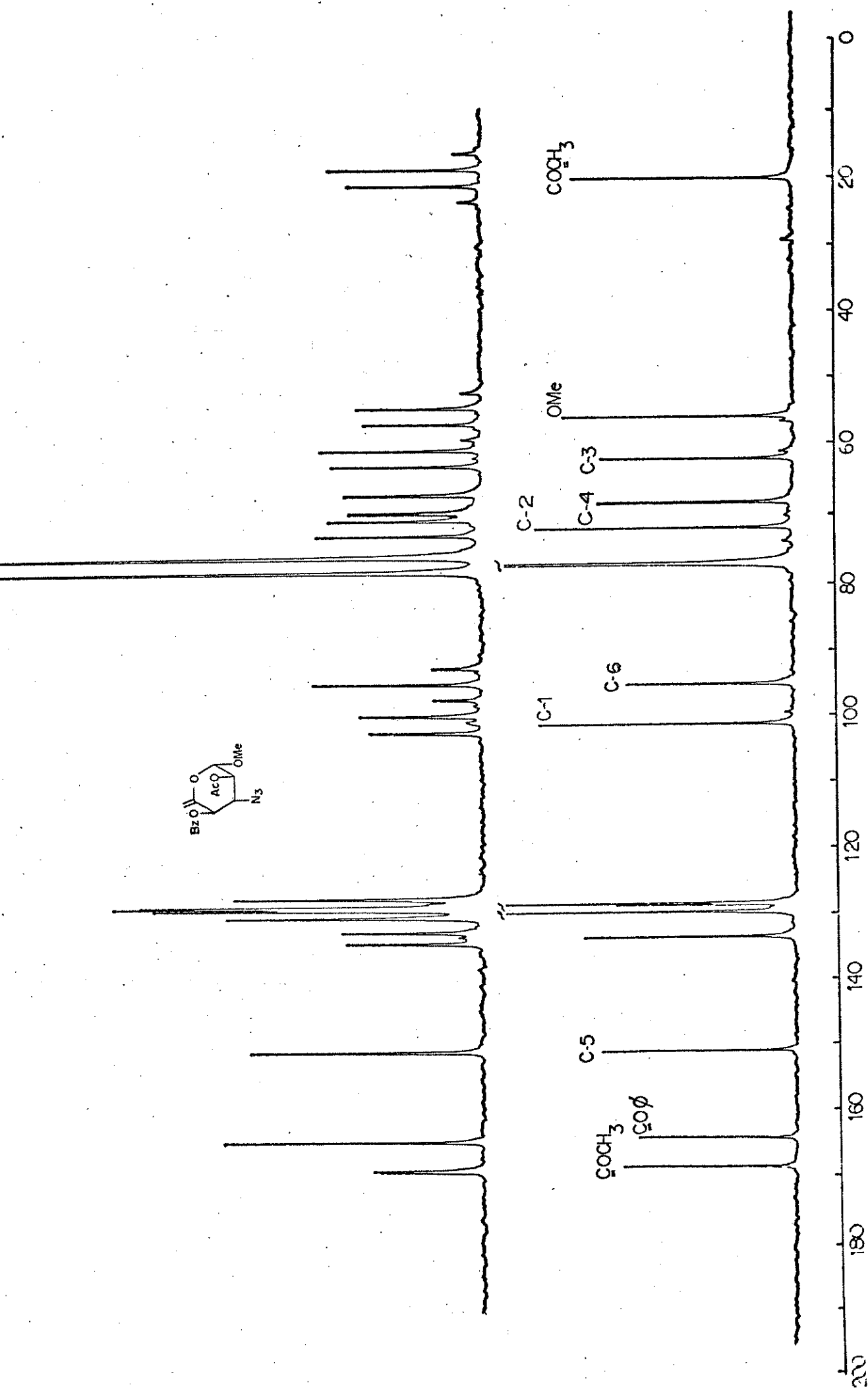
E-125 - Espectro RMN¹³C (25,2 MHz -CHCl₃) composto 221



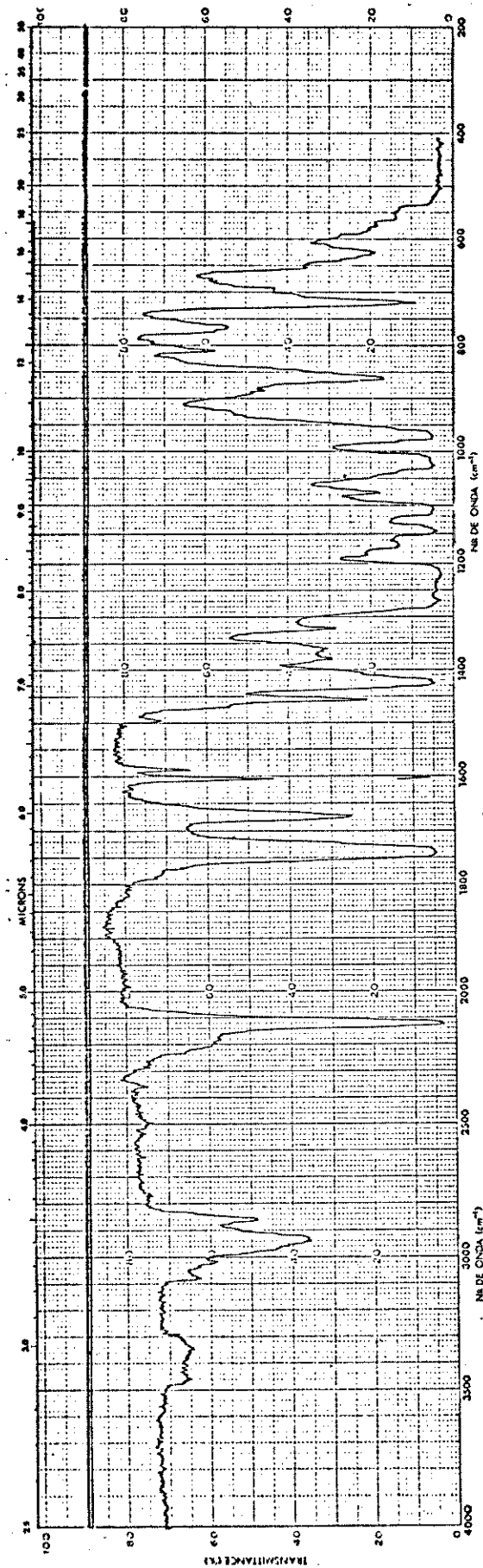
E-126 - Espectro IV (filme) composto 222



E-127 - Espectro RMN¹H (100MHz -CDCl₃) composto 222



E-128 - Espectro RMN¹³C (25,2 MHz -CHCl₃) composto 222



E-129 - Espectro IV (filme) composto 226