



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA
LABORATÓRIO DE SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS ORGÂNICAS

TESE DE DOUTORADO

UTILIZAÇÃO DE ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS
NA SÍNTESE DE AZANUCLEOSÍDEOS

Autor: Edson Roberto Costenaro

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Outubro de 2005

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP**

C824u Costenaro, Edson Roberto.
Utilização de enecarbamatos endocíclicos na síntese
de azanucleosídeos / Edson Roberto Costenaro. --
Campinas, SP: [s.n], 2005.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Tese – Universidade Estadual de Campinas, Instituto
de Química.

1. Azanucleosídeo. 2. Enecarbamato. 3. *Heck*.
4. Diazônio. I. Correia, Carlos Roque Duarte.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Título em inglês: Use of endocyclic enecarbamates in the synthesis of azanucleosides.

Palavras-chaves em inglês: Azanucleosides, Enecarbamate, Heck, Diazonium.

Área de concentração: Química Orgânica.

Titulação: Doutor em Ciências.

Banca examinadora: Carlos Roque Duarte Correia (UNICAMP), Mara Elisa Fortes Braibante (UFSC), Vítor Francisco Ferreira (UFF), Fernando Antonio Santos Coelho (UNICAMP), Lúcia Helena Brito Baptistella (UNICAMP).

Data de defesa: 07/10/2005.

AGRADECIMENTOS

Uma obra acabada é o resultado de um esforço coletivo. Esta tese não é exceção. Várias pessoas contribuíram de uma forma ou de outra para a realização deste trabalho, seja prestando apoio técnico, material, estrutural ou mesmo moral e aos quais eu deixo meu agradecimento:

Ao Instituto de Química da UNICAMP, pela excelente infra-estrutura, aos seus funcionários e professores.

Ao meu orientador, prof. Carlos Roque Duarte Correia, pelo exemplo de dedicação à pesquisa, pelo incentivo e pelo apoio intelectual.

Aos professores Luiz Carlos Dias, Anita Marsaioli e Lúcia Baptistella pelas valiosas sugestões apresentadas durante o exame de qualificação. E, aos professores Ronaldo Pilli e Fernando Coelho sempre prestativos, colaborando com sugestões, empréstimos de reagentes e equipamentos.

Aos professores Mara Braibante e Vítor Ferreira, que prontamente aceitaram o convite para compor a banca examinadora da defesa de tese.

Aos órgãos financiadores: CAPES, pela bolsa concedida e ao CNPq e FAPESP, pelo financiamento do projeto.

A EMBRAPA, em especial ao CNPT (Centro Nacional de Pesquisas do Trigo), que foi sensível ao meu pedido de licença para a conclusão deste trabalho.

Ao Ângelo, por ter “segurado as pontas” durante minha licença para a conclusão deste trabalho. E, em extensão, aos colegas do setor de fisiologia vegetal do CNPT: Erivelton, Mauro, Osmar, Décio, Jorge e batatinha, pelo apoio e confiança recebidos.

Ao Dr. João Ernesto de Carvalho, do CPQBA (Centro de Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas) da UNICAMP pela avaliação da atividade biológica dos compostos obtidos.

Aos amigos da “velha guarda” do grupo de pesquisa: Claudia, Adrian, Elias Salvador, Marcos, Rafael, Denílson, Paulo de Tarso, Paulo Miranda, Mary Anne, Nunes, Luís, Ângelo, Antonio, Ariel, Ítalo e Marcelo, que contribuíram no desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos da “jovem guarda” do grupo de pesquisa: Késia, Ricardo, Antônio Burtoloso, Karen, Fabrício, Júlio, Paulo Meira, Juliana, Paula, Laura e Marla. Todos prestaram uma valiosa contribuição para o fechamento deste trabalho.

Aos amigos Elias Severino, Daniela, Davi e Rodrigo, que com muita serenidade foram responsáveis pela manutenção de um ambiente alegre e cooperativo dentro do laboratório. Sem falar da intensa colaboração técnica e dos bons momentos fora do laboratório.

Aos amigos dos grupos vizinhos, pela troca de informações, empréstimos de reagentes e equipamentos.

Aos amigos de convívio: Neife, Bira, Eliane, Cleci, Cleunice, Zé, Betinho, Oclésio, Sandra, Edgar, Suzana, Ana Rúbia, Tanaka, Eunice, Alexandre, Jorge, Mariza, Miro, João, Joseane e Luis.

Aos demais amigos que por esquecimento, não foram citados nominalmente.

A Claudia, que deu um novo sentido a minha vida. Sempre presente, incentivando e compreendendo nos momentos difíceis e ao mesmo tempo suportando minha ausência em momentos importantes. E, em extensão, ao Juraci, Wanice, Juranice, Ceron, Juraciara, João Vitor e Fabian pelos bons momentos vividos e pela ajuda em muitos outros.

Aos meus pais, Nelson e Noeli, por todo o incentivo, apoio e compreensão sempre dispensados. E, pelo exemplo de honestidade, trabalho e perseverança. E, em extensão, ao meu irmão Luiz.

Essa tese é dedicada à minha mãe
Noeli (*in memoriam*).

CURRICULUM VITAE

FORMAÇÃO ACADÊMICA – TITULAÇÃO

- Mestrado em Química

Instituição: Universidade Federal de Santa Maria, UFSM/RS.

Ano de obtenção: 1997.

Título da dissertação: Utilização de Aminoácidos na Síntese de Enaminocompostos *N*-Funcionalizados.

Orientador: Profa. Dra. Mara Elisa Fortes Braibante.

- Graduação em Química Industrial

Instituição: Universidade Federal de Santa Maria, UFSM/RS.

Ano de obtenção: 1995.

OCUPAÇÃO ATUAL

- Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – Embrapa

Lotação: Centro Nacional de Pesquisa do Trigo – CNPT – Passo Fundo/RS

Departamento: Fisiologia Vegetal.

Ingresso: Agosto/2004.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA

- Artigos publicados em periódicos

1. Costenaro, E. R.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S. **The Use of Curtius Rearrangement in the Synthesis of 4-Aminothiazolidines.** *Synthesis* **1999**, 6, 943.

2. Costenaro, E. R.; Mazzini, L. A.; Oliveira, D.; Correia, C. R. D.; **Stereoselective Synthesis of Azanucleosides Aza-stavudine (aza-d4T), Aza-2',3'-didehydro-3'-deoxy-uridine (aza-d4U) and its Hydrogenated Analogues from an Endocyclic Enecarbamate.** *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 1599.

3. Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. **Probing the Stereoselectivity of the Heck Arylation of Endocyclic Enecarbamates with Diazonium Salts. Concise Synthesis of the (2*S*,5*R*)-Phenyl Proline Methyl Ester and Schramm's C-Azanucleoside.** *Organic Letters* **2003**, 3, 305.

4. Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Teijido, M. V.; García, A. L. L.; Costenaro, E. R.; Correia, C. R. D. **Molecular Structure of Two C-aryl-iminocyclitols Studied by X-ray and ab initio Calculations.** *Z. Kristallogr.* **2005**, 220, 1.

- Trabalhos apresentados em eventos

1. Costenaro, E. R.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S. **Utilização de DPPA na Funcionalização de Tiazolidinas 2,4-disubstituídas**. 18^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **1995**, Caxambu/MG.
2. Costenaro, E. R.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S. **Utilização de Tiazolidinas 2,4-disubstituídas na Síntese de Enamino Compostos**. 3^{as} Jornadas de Investigación para Investigadores Jovenes y/o en Formación, **1995**, Salto/Uruguai e Concordia/Argentina.
3. Costenaro, E. R.; Rossi, R. C.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S. **Obtenção da (S)-isoserina via Rearranjo de Curtius**. 19^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **1996**, Poços de Caldas/MG.
4. Costenaro, E. R.; Rodrigues, A.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S. **Obtenção de Enamino Cetonas sob Suporte Sólido Utilizando Energia de Microondas**. 19^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **1996**, Poços de Caldas/MG.
5. Costenaro, E. R.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S. **Protection and Curtius Reaction in One Step**. VII Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **1996**, Rio de Janeiro/RJ.
6. Costenaro, E. R.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. **An Expeditious Synthesis of the Tripanocidal Schramm's C-azanucleoside via Heck Arylation of Chiral Endocyclic Enecarbamates with Diazonium Salts**. 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2001**, Curitiba/Pr.
7. Costenaro, E. R.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. **Efeito do Substituinte na Esterosseletividade da Reação de Heck de Enecarbamatos Endocíclicos Quirais e Sais de Diazônio**. 24^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2001**, Poços de Caldas/MG.
8. Costenaro, E. R.; Severino, E. A.; Garcia, A. L. L.; Patto, D.; Correia, C. R. D. **Heck Arylation of Endocyclic Enecarbamates with Diazonium Salts. Scope and Synthetic Applications**. 11th Iupac Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, **2001**, Taipei/Taiwan.
9. Costenaro, E. R.; Severino, E. A.; Carpes, M. J. S.; Patto, D.; Correia, C. R. D. **Heck Arylation of Endocyclic Enecarbamates with Diazonium Salts. Scope and Synthetic Applications**. OMCOS XI Symposium - Thirty Years of the Cross-Coupling Reactions, **2001**, Kyoto/Japan.
10. Costenaro, E. R.; Correia, C. R. D. **Síntese Estereosseletiva de Azanucleosídeos a partir de Enecarbamatos Endocíclicos**. 24^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2001**, Poços de Caldas/MG.

RESUMO

Nos últimos anos existe um grande interesse na obtenção de nucleosídeos e derivados estruturalmente relacionados em virtude do amplo espectro de atividades biológicas apresentadas por essa classe de compostos. Diversos tipos de análogos apresentando as mais diversas alterações estruturais têm sido relatados, entre os quais os azanucleosídeos, onde o átomo de oxigênio da porção glicosídica é substituído por um átomo de nitrogênio.

Na primeira parte deste trabalho vários enecarbamatos endocíclicos quirais de cinco membros, enantiomericamente puros (CG-quiral), foram obtidos em uma seqüência de sete etapas a partir do ácido *L*-glutâmico e utilizados na síntese de azanucleosídeos.

Na segunda parte deste trabalho utilizou-se a adição eletrofílica de brometo de fenilselenenila à enecarbamatos endocíclicos como etapa chave na obtenção de uma série de *N*-azanucleosídeos inéditos (estruturalmente relacionados às drogas atualmente utilizadas no coquetel anti-HIV).

Na última parte deste trabalho, durante um estudo que avaliou os fatores que determinam a diastereosseletividade facial na arilação de Heck de enecarbamatos endocíclicos com sais de diazônio, foi desenvolvida a síntese total e estereosseletiva do *C*-azanucleosídeo de Schramm (uma pirrolidina sintética com potente atividade tripanocida).

Este estudo ilustra a versatilidade de enecarbamatos endocíclicos como intermediários sintéticos na construção de moléculas mais complexas.

ABSTRACT

There was a great interest in the preparation of nucleosides and derivatives in the last years due to the large spectrum of biological activities of these substances. Several analogues with structural modifications have been reported in the literature, such as azanucleosides, where the oxygen atom of the glycosidic portion is replaced by a nitrogen.

In the first part of this work, several five membered ring endocyclic enecarbamates, that are enantiomerically pure (chiral-GC), were obtained in seven steps sequence from *L*-glutamic acid and used in the synthesis of azanucleosides.

In the second part of this work, the eletrophilic addition of phenylselenenyl bromide to endocyclic enecarbamates was used as the key step in synthesis of a unpublished series of *N*-azanucleosides (structurally related to the drugs presents in the anti-HIV cocktail).

In the last step of this work, during a study to determinate the factors that command the facial diastereoselectivity on the Heck arylation of endocyclic enecarbamates with diazonium salts, a total and stereoselective synthesis of Schramm *C*-azanucleoside (a synthetic pyrrolidine with potent tripanocidal activity) was performed.

These studies have show the versatility of endocyclic enecarbamates as synthetic intermediates to the building of more complex molecules.

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AE	análise elementar
AIBN	aza- <i>bis</i> -isobutironitrila
AZT	3'-desoxi-3'- α -azidotimidina
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
<i>c</i>	concentração
Cbz	carbobenzilóxi
CCD	cromatografia em camada delgada
CC	cromatografia de adsorção em coluna
CG	cromatografia gasosa
COSY	"correlation spectroscopy"
CSA	ácido canforsulfônico
dba	dibenzilidenoacetona
DBU	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DCM	diclorometano
DIBAL-H	hidreto de diisobutilalumínio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
ddC	2',3'-didesoxicitidina
ddT	2',3'-didesoxitimidina
ddU	2',3'-didesoxiuridina
DIPEA	diisopropiletilamina
d4C	2'-3'-didesidro-2',3'-didesoxicitidina
d4T	2'-3'-didesidro-2',3'-didesoxitimidina
d4U	2'-3'-didesidro-2',3'-didesoxiuridina
EE	enecarbamato endocíclico
EM	espectrometria de massas
EMAR	espectrometria de massas de alta resolução
ESI	"eletron-spray ionization"
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano

HMPA	hexametilfosforamida
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
HSQC	“heteronuclear single quantun coherence”
IV	espectroscopia no infravermelho
IQ	ionização química
<i>J</i>	constante de acoplamento
LDA	diisopropilamideto de lítio
LHMDS	hexametildisilazida de lítio
LiTMP	2,2,6,6-tetrametilpiperideto de lítio
MCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
nOe	efeito nuclear Overhauser
Py	piridina
P.F.	ponto de fusão
P.E.	ponto de ebulição
QCS	canforsulfonato de quinolínio
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoreto de tetrabutylamônio
TBDMSCl	cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsilila
TBDPSCI	cloreto de <i>tert</i> -butildifenilsilila
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anidrido trifluoroacético
THF	tetraidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TMSOTf	triflato de trimetilsilano
Tr	tritol (trifenilmetil)
t _R	tempo de retenção

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 –	Nucleosídeos Inibidores de Transcriptase Reversa (NITR).	01
Figura 2 –	Representação esquemática do mecanismo pelo qual 2',3'-didesoxinucleosídeos inibem a síntese de DNA.	02
Figura 3 –	(a) Mecanismo de ação de enzimas reparadoras de DNA; (b) oligonucleotídeo inibidor da DNA glicosilase MutY. A inserção de um metileno entre C1' e a base estabiliza o ácido azanucleico <u>34</u> .	14
Figura 4 –	C-azanucleosídeos preparados para estudar a relação estrutura- atividade na inibição de <i>N</i> -glicoidrolases.	15
Figura 5 –	Emprego de enecarbamatos endocíclicos em sínteses.	18
Figura 6 –	Cromatogramas de CG-quiral: a) racemato ($\pm$)- <u>70</u> ; b) (+)- <u>70</u> ; c) <u>70</u> (a partir de <u>59e</u>); d) <u>70</u> (a partir de <u>59b,c</u>).	34
Figura 7 –	Mistura de diastereoisômeros do idonucleosídeo <u>76</u> .	37
Figura 8 –	Exemplos de $J_{H1'-H2'}$ para nucleosídeos e análogos.	41
Figura 9 –	Expansão entre 7,1 e 4,5 ppm do espectro de RMN de 1H a 60 °C de <u>1</u> .	43
Figura 10 –	nOe's selecionados do espectro de NOESY 1D de <u>2</u> .	46
Figura 11 –	nOe's selecionados do espectro de NOESY 1D do α,β - <u>2</u> .	48
Figura 12 –	Expansão da região entre 7,1 e 4,4 ppm, mostrando a integração dos sinais referentes aos isômeros majoritários e minoritários do aza-d4T <u>1</u> . (a) a partir de <u>59a</u> ; (b) a partir de <u>61</u> ; (c) a partir de <u>59c</u> .	50
Figura 13 –	Aspectos mecanísticos da adição de bases pirimidínicas a enecarbamatos, mediado por PhSeBr.	53
Figura 14 –	nOe's observados no experimento de NOESY 1D de <u>92</u> .	57
Figura 15 –	Azanucleosídeos selecionados para os testes farmacológicos	64

Figura 16 –	Curva concentração-resposta do seleneto 90 sobre as linhagens celulares, relacionando a porcentagem de crescimento da célula e a concentração da droga utilizada (teste <i>in vitro</i>).	65
Figura 17 –	Curva concentração-resposta do seleneto 82 sobre as linhagens celulares, relacionando a porcentagem de crescimento da célula e a concentração da droga utilizada (teste <i>in vitro</i>).	66
Figura 18 –	Curva concentração-resposta da azaestavudina 1 sobre as linhagens celulares, relacionando a porcentagem de crescimento da célula e a concentração da droga utilizada (teste <i>in vitro</i>).	67
Figura 19 –	Curva concentração-resposta da doxorubicina sobre as linhagens celulares, relacionando a porcentagem de crescimento da célula e a concentração da droga utilizada (teste <i>in vitro</i>).	68
Figura 20 –	Análise retrossintética para a síntese do C-azanucleosídeo 3 .	76
Figura 21 –	Racionalização do stereocontrole na arilação de EE's.	82
Figura 22 –	nOe's selecionados do espectro de NOESY 1D de α,β - 112 e α,β - 113 .	85
Figura 23 –	Estrutura cristalográfica de 114 determinada por difração de raio-X (determinação da configuração absoluta).	87
Figura 24 –	nOe's observados no espectro de NOESY 1D de 3 . (a) irradiação dos hidrogênios aromáticos na posição orto; (b) irradiação dos hidrogênios hidroximetílicos; (c) irradiação de H4'.	90

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 –	Obtenção dos enecarbamatos pirrolidínicos.	27
Tabela 2 –	Dados de RMN em CDCl ₃ do aza-d4T <u>1</u> .	44
Tabela 3 –	Razões diastereoisoméricas obtidas na adição eletrofílica sobre enecarbamatos endocíclicos.	49
Tabela 4 –	Tentativas de remoção do grupo fenil selenenila de <u>95</u> ou <u>96</u> .	59
Tabela 5 –	Arilação de Heck de EE's com <i>p</i> -NO ₂ PhN ₂ BF ₄ <u>105</u> .	77
Tabela 6 –	Diastereoseletividades para a arilação de Heck de enecarbamatos com <i>p</i> -NHCO ₂ MePhN ₂ BF ₄ <u>107</u> .	81

ÍNDICE

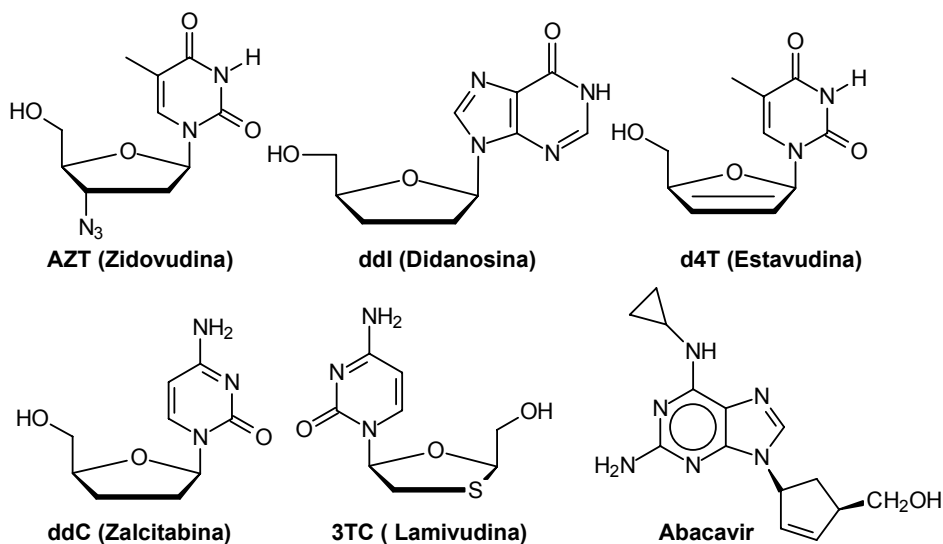
1. Introdução	01
1.1. Nucleosídeos	01
1.2. Azanucleosídeos	09
2. Objetivos	18
3. Resultados e Discussão	21
3.1. Preparação de EE's Quirais de Cinco Membros	22
3.1.1. Avaliação da pureza ótica dos EE's quirais de cinco membros	30
3.2. Utilização de EE's na Obtenção de <i>N</i> -azanucleosídeos	35
3.2.1. Adição de bases pirimidínicas a EE's mediada por NIS	35
3.2.2. Adição de bases pirimidínicas a EE's mediada por PhSeBr	37
3.2.3. Uso de outras bases nitrogenadas na adição a EE's	54
3.2.3.1. Uracila	54
3.2.3.2. Citosina	57
3.2.4. Avaliação da atividade biológica de <i>N</i> -azanucleosídeos	63
3.3. Utilização de EE's na Obtenção de <i>C</i> -azanucleosídeos	69
3.3.1. A reação de Heck: aspectos gerais	69
3.3.2. Utilização de sais de diazônio em reações de Heck	71
3.3.3. Arilação de EE's: precedentes	74
3.3.4. Síntese do <i>C</i> -azanucleosídeo de Schramm	75
4. Conclusões	91
5. Parte Experimental	93
5.1. Materiais e métodos	93
5.2. Experimentos Relativos ao Item 3.1	96
5.3. Experimentos Relativos ao Item 3.2	117
5.4. Experimentos Relativos ao Item 3.3	134
6. Referências Bibliográficas	149
7. Anexos	159
7.1. Espectros selecionados	159

1. INTRODUÇÃO

1.1. Nucleosídeos

Nucleosídeos são subunidades de RNA e DNA e são constituídos de uma base nitrogenada (timina, citosina, adenina etc.) e uma porção glicosídica como a *D*-ribose ou a *D*-desoxiribose. Existe um crescente interesse na síntese de novos tipos de nucleosídeos, desde a descoberta que alguns análogos de nucleosídeos possuem atividade antiviral, particularmente anti-HIV.¹ Atualmente existem 6 nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration) para o uso no tratamento da AIDS. Suas estruturas são mostradas na figura 1. Todos são desoxinucleosídeos ou análogos, que se caracterizam pela ausência de um grupamento hidroxila no C3'. Esta classe de drogas inclui os pioneiros AZT (zidovudina) e ddl (didanosina), seguido pela d4T (estavudina), ddC (zalcitabina) e o abacavir, recentemente aprovado para o tratamento de infecções por HIV.²

Figura 1 – Nucleosídeos Inibidores de Transcriptase Reversa (NITR).



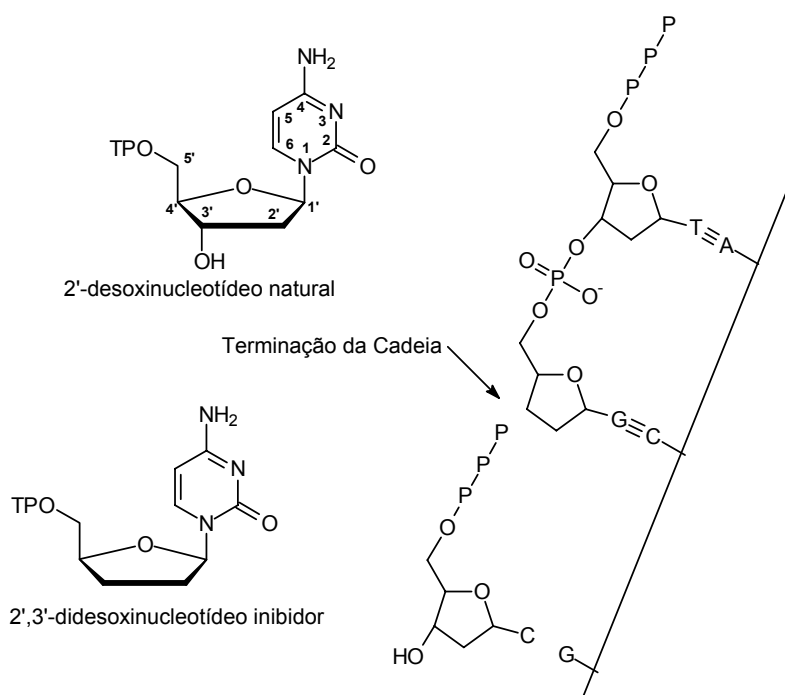
¹ Yokoyama, M.; Momotake, A. *Synthesis* **1999**, 9, 1541.

² Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10^a ed., The McGraw-Hill Companies, Inc., USA, **2001**.

Estas drogas, inicialmente ministradas individualmente, hoje são muito mais efetivas quando usadas em conjunto, na forma de um coquetel que contém combinações de três ou quatro drogas.²

A atividade anti-HIV destes compostos deve-se ao bloqueio da replicação viral no interior da célula hospedeira através da inibição da transcriptase reversa ou HIV protease, enzimas que participam da síntese de ácidos nucleicos.³ Por ser um retrovírus, o HIV armazena sua informação genética na forma de RNA e uma vez na célula hospedeira, a transcriptase reversa promove a síntese do DNA viral complementar ao RNA viral.⁴ No interior da célula os didesoxinucleosídeos são fosforilados pela ação de várias cinases (C5'-trifosfato) e devido a sua semelhança estrutural, competem com os nucleotídeos naturais pela transcriptase reversa e, uma vez incorporados à cadeia de DNA em formação causam a sua terminação (figura 2).

Figura 2 – Representação esquemática do mecanismo pelo qual 2',3'-didesoxinucleosídeos inibem a síntese de DNA.



³ Nelson, L. D.; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 3 ed., Worth, NY, **2000**.

⁴ Volker, E. J. *J. Chem. Ed.* **1993**, 70, 3.

A terminação da cadeia é causada pela ausência do grupo hidroxila no C3' no anel da pentose, que é necessário para formar a ligação fosfodiéster C3'-C5' com o próximo nucleosídeo da cadeia de DNA em formação.⁵

Em sua maioria, os métodos sintéticos usados na obtenção de desoxinucleosídeos podem ser classificados em duas categorias: (a) aquele que consiste em modificar nucleosídeos, normalmente provenientes de fontes naturais alterando a porção glicosídica, a base ou ambos e (b) aquele que consiste na incorporação da base (ou seu precursor sintético) à derivados glicosídicos modificados (reações de glicosilação).

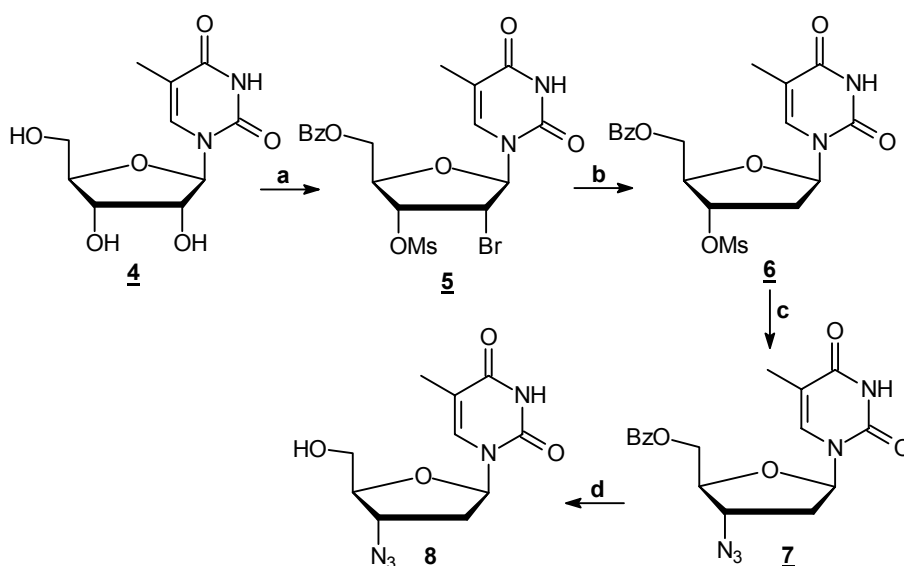
A primeira estratégia é limitada pela disponibilidade de materiais de partida adequados, que na maioria das vezes são caros. Além disso, normalmente várias etapas sintéticas são necessárias, compreendendo proteções, desproteções, desoxigenações e interconversões de grupos funcionais.

Um exemplo característico desta abordagem foi a obtenção do AZT a partir da 5-metiluridina **4**, relatada por Chen⁶ (esquema 1). O intermediário **5** foi preparado em três etapas a partir da 5-metiluridina⁷ **4**. A eliminação redutiva do halogênio usando hidreto de tributilestanho e quantidade catalítica de AIBN forneceu **6** em bom rendimento que foi eficientemente convertido em **7** pela reação com azida de sódio na presença de carbonato de lítio. A remoção do protetor da hidroxila permitiu a obtenção do AZT **8**.

⁵ Rando, R. J.; Nguyen-Ba, N. *Drug Discovery Today* **2000**, 5, 465.

⁶ Chen, B.-C.; Quinlan, S.; Reid, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7961.

⁷ 5-metiluridina **4** foi obtida por métodos enzimáticos. Veja: Hennen, E. J.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4692.

Esquema 1 – Síntese do AZT descrita por Chen.

(a) 1. MsCl, NMM, acetona; 2. PhCO₂Na, acetamida; 3. AcBr, MeOH, AcOEt (86%); (b) *n*-Bu₃SnH, AIBN, (87%); (c) NaN₃, Li₂CO₃, DMF, (82%); (d) 1. MeONa, MeOH; 2. Dowex[®] 5x200-8, (71%).

No caso da segunda estratégia, desoxinucleosídeos são normalmente preparados através do método de Vorbrüggen,⁸ onde uma base heterocíclica ativada é condensada com açúcares modificados na presença de um ácido de Lewis. Desde que normalmente somente o isômero β exibe atividade biológica, o fator mais importante nesta estratégia envolve o controle estereoquímico na reação de glicosilação na ausência de substituintes no C2 do glicial. Uma vez que a maioria destes métodos envolve a formação de um carbocátion intermediário (oxônio), normalmente baixas estereosseletividades são observadas, com misturas aproximadamente equimolares dos isômeros α e β de nucleosídeos sendo obtidas.

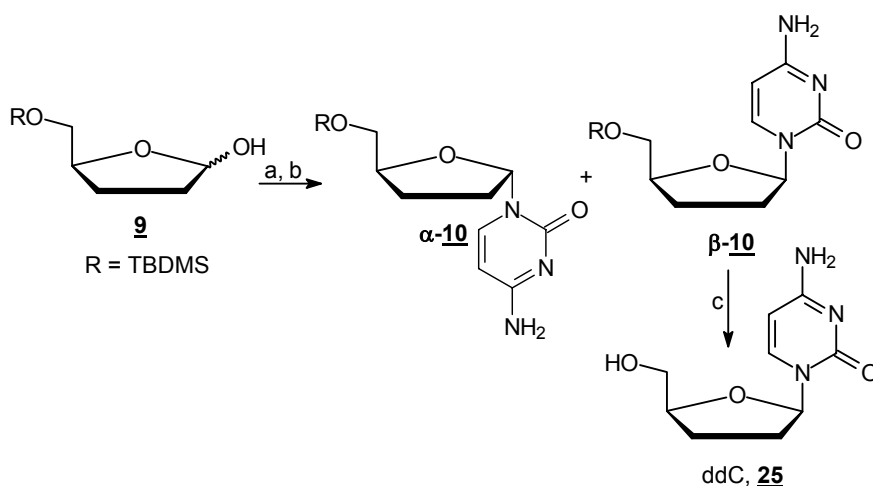
Okabe⁹ e col. empregaram o método de Vorbrüggen na síntese da zalcitabina **25** (esquema 2). O lactol **9**, obtido a partir do ác. *L*-glutâmico foi

⁸ Vorbrüggen, H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 509.

⁹ Okabe, M.; Sun, R.-C.; Tam, S. Y.-K.; Todaro, L. J.; Coffen, D. L. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4780.

acetilado e condensado com a base pirimidínica previamente ativada e na presença de um ácido de Lewis. Uma mistura dos anômeros α -**10** e β -**10** na proporção de 2:3 respectivamente,¹⁰ foi obtida em 71% de rendimento. Após a separação cromatográfica, o anômero β -**10** foi utilizado na obtenção da zalcitabina **25**, pela remoção do protetor da hidroxila do C5'.

Esquema 2 - Síntese do ddC **25**, descrita por Okabe.



(a) Ac_2O , TEA, (69%); (b) $(\text{TMS})_2$ -citosina, DCM, EtAlCl_2 , (71%); c) 1. TsOH, MeOH(aq.); 2. Bio-Rex 9 (95%).

Em virtude disso, alguns trabalhos descrevem o uso de grupos facilmente removíveis como fenilselenila ou fenil sulfenila no C2 do anel da furanose para controlar a estereoquímica do processo de glicosilação. Embora a glicosilação ocorra com boa estereosseletividade, a validade do método é limitada pela baixa estereosseletividade na etapa de introdução do selênio ou enxofre. Isso pode ser claramente observado na síntese do d4T descrita por Liotta¹¹ (esquema 3).

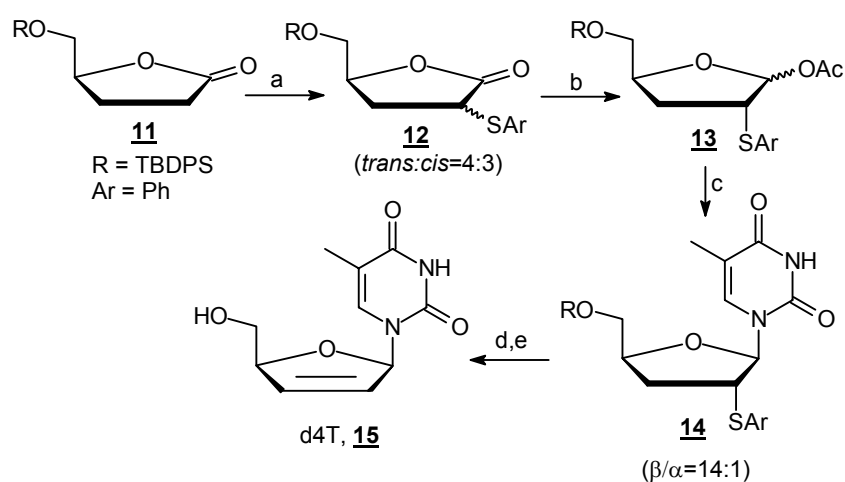
Embora a reação de glicosilação de **13** tenha ocorrido com boa seletividade em favor do isômero desejado β -**14** (β -**14**/ α -**14**=14/1), a sulfenilação de **11** com

¹⁰ Para nucleosídeos da série *D* considera-se como anômero α aquele em que a base nitrogenada em C1' estiver *trans* em relação ao grupo hidroximetílico em C4' ou abaixo do plano molecular e como anômero β , se a relação entre estes grupos for *cis*, ou acima do plano molecular.

¹¹ Wilson, L. J.; Liotta, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1815.

difenildissulfeto forneceu **12** como uma mistura 4:3 (*trans*:*cis*), o que limita o valor sintético da metodologia. Na sequência, o isômero *trans*-**12** foi reduzido com DIBAL-H e o lactol formado acetilado para fornecer o acetato **13**. A glicosilação de **13** com timina sililada na presença de um ácido de Lewis, forneceu **14** em 51% de rendimento a partir da lactama **12**. A eliminação oxidativa do grupo fenilsulfenila, seguida da desproteção da hidroxila com TBAF forneceu a estavudina **15**.

Esquema 3 – Síntese do d4T **15**, descrita por Liotta.



(a) LDA, THF, PhSSPh, HMPA, $-78 \rightarrow 25$ °C, (85%); (b) 1. DIBAL-H, -78 °C, Tolueno; 2. Ac₂O, Py, THF, 25 °C; (c) (TMS)₂-timina, SnCl₄, DCM, $-78 \rightarrow 0$ °C $\rightarrow 25$ °C, 5 h, 65% (a partir de **12**); (d) 1. NaIO₄, THF/H₂O (5:1), 25 °C; 2. Tolueno, Py, refluxo, (80%); (e) TBAF, THF, 25 °C, (90%).

Estereosseletividades melhores são obtidas através da adição de eletrófilos a glicais (2,3-diidrofuranos). Nesse contexto, NIS,¹² I₂¹³ e PhSeCl¹⁴ entre outros têm sido empregados.

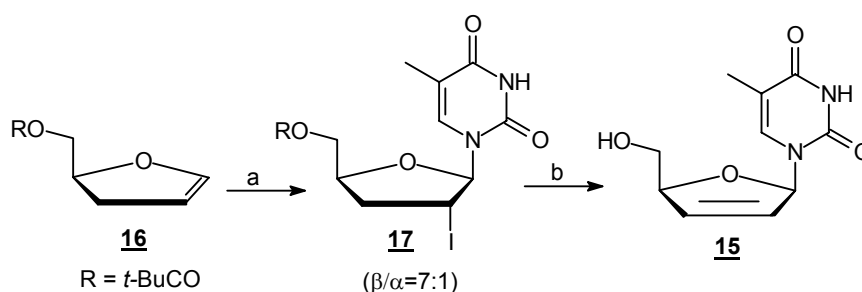
¹² (a) Robles, R.; Rodríguez, C.; Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Mota, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2959; (b) Kim, C. U.; Misco, P. F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *32*, 145.

¹³ McDonald, F. E.; Gleason, M. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 350.

¹⁴ (a) Kassou, M.; Castillón, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3696; (b) Kim, C. U.; Luh, B. Y.; Martin, J. C. *ibid.*, **1991**, *56*, 2642.

Na síntese da estavudina, descrita por McDonald,¹³ a introdução da timina ao glicial **16** foi mediada por iodo (esquema 4). Uma mistura dos produtos de adição *anti* (β -**17**/ α -**17**=7/1) foi obtida em 94% de rendimento. O iodonucleosídeo **17** é instável em sílica gel e o produto bruto foi tratado com um grande excesso de metóxido de sódio para promover a eliminação de HI e a metanólise da pivaloíla em C5' levando à obtenção da estavudina **15**.

Esquema 4 – Síntese do d4T **15**, descrita por McDonald. Somente os isômeros majoritários estão representados.



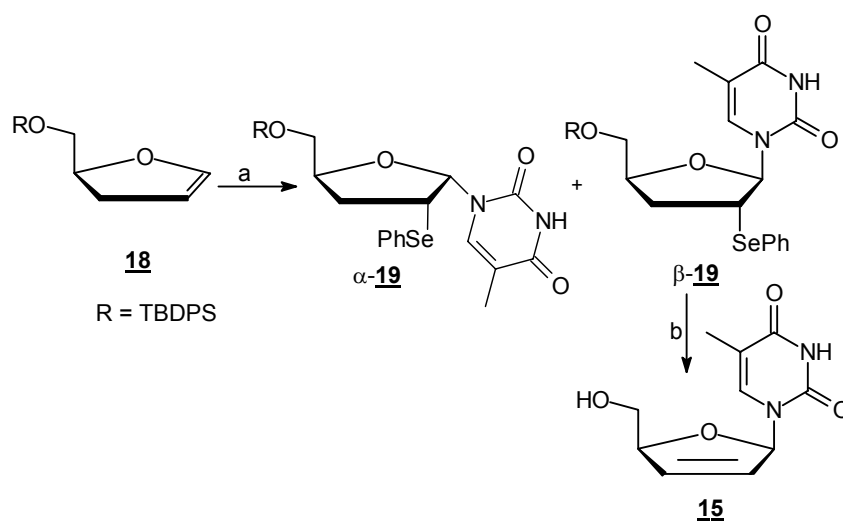
(a) I₂, (TMS)₂-timina. DCM, (94%; $\beta/\alpha=7:1$); (b) NaOMe (60 equiv.), MeOH (80%).

Castillón,¹⁵ relatou a síntese do d4T **15** através de uma glicosilação mediada por selênio (esquema 5). O glicial **18** foi obtido em 5 etapas a partir da 2-desoxiribose. A adição de cloreto de fenilselenenila ao glicial **18** na presença da base sililada e de um ácido de Lewis levou a formação do seleneto **19** com uma proporção diastereoisomérica de 91:9 em favor do anômero β . Interessante neste caso é a observação de que o grupo fenilselenenila é sempre α -orientado, o que foi atribuído a uma possível isomerização do cátion selenônio em direção do isômero termodinamicamente mais estável.¹⁶ A eliminação oxidativa do grupo fenilselenenila de β -**19**, seguido da remoção do protetor da hidroxila levou a obtenção do d4T **15** em 85% de rendimento.

¹⁵ Díaz, Y.; El-Laghdach, A.; Matheu, M. I.; Castillón, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1501.

¹⁶ Para alguns exemplos veja: a) Beau, J.-M.; Perez, M.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 75; b) El-Laghdach, A.; Matheu, M. I.; Castillón, S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12219; c) El-Laghdach, A.; Díaz, Y.; Castillón, S. *ibid.* **1997**, 53, 10921; d) El-Laghdach, A.; Díaz, Y.; Castillón, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2821.

Esquema 5 – Síntese do d4T **15**, descrita por Castillón.



(a) PhSeCl, (TMS)₂-timina, AgOTf, Et₂O, (95%) (b) 1. *t*-BuOOH, Ti(*i*-PrO)₄, DIPEA, DCM, (85%); 2. TBAF, THF.

Além dos relatos onde a estrutura da porção glicosídica tem sido alterada, com a remoção ou adição de grupos e alterações estereoquímicas, conforme visto anteriormente, vários outros análogos de nucleosídeos tem sido preparados pela substituição do átomo de oxigênio da porção glicosídica por carbono (nucleosídeos carbocíclicos),¹⁷ enxofre (tionucleosídeos)¹⁸ e nitrogênio (azanucleosídeos).¹⁹ Além da troca do heteroátomo, mudanças estruturais nas bases nitrogenadas também têm sido relatadas.²⁰ No âmbito deste trabalho os azanucleosídeos serão examinados com maior interesse.

¹⁷ Para alguns exemplos recentes veja: (a) Comin, M. J.; Leitofuter, J.; Rodríguez, J. B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3129; (b) Gurjar, M. K.; Maheshwar, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7552; (c) Ko, O. H.; Hong, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6399.

¹⁸ (a) Haraguchi, K.; Takahashi, H.; Tanaka, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5657; (b) Miller, J. A.; Pugh, A. W.; Ullah, G. M.; Gutteridge, C. *ibid.* **2000**, 41, 10099; (c) Young, R. J.; Shaw-Ponter, S.; Thomson, J. B.; Miller, J. A.; Cumming, J. G.; Pugh, A. W.; Rider, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2599; (d) Wang, Y.; Inguaggiato, G.; Jasamai, M.; Shah, M.; Hughes, D.; Slater, M.; Simons, C. *Bioorg. & Med. Chem.* **1999**, 7, 481.

¹⁹ Para uma revisão sobre azanucleosídeos veja a ref. 1

²⁰ (a) Wallis, M. P.; Mahmood, N.; Fraser, W. *Il Farmaco* **1999**, 54, 83; (b) Chen, L. S.; Bahr, M. H.; Sheppard, T. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1509.

1.2. Azanucleosídeos

A química de nucleosídeos é uma área muito fértil. No entanto, dentre os inúmeros trabalhos relatados na área somente alguns investigam azanucleosídeos, o que a torna muito promissora. É notório que pequenas mudanças estruturais podem alterar significativamente as propriedades de uma molécula, inclusive maximizar efeitos de importância biológica. Esta é sem dúvida a principal motivação dos estudos relacionados à química dos azanucleosídeos.

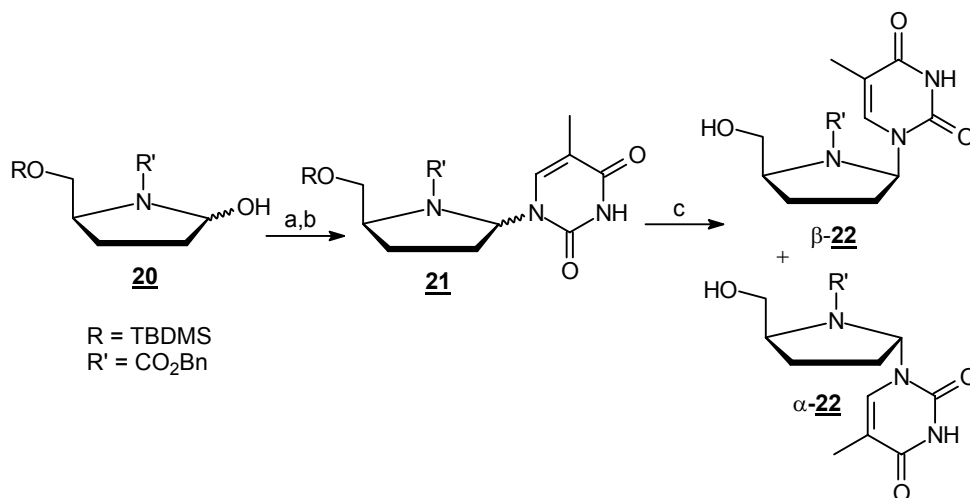
Os azanucleosídeos podem ser classificados em *N*-azanucleosídeos e *C*-azanucleosídeos. No primeiro caso, o nitrogênio da base nitrogenada está ligado diretamente ao C1' do azaçúcar. No segundo caso, a ligação é do tipo C-C.

No que se refere a *N*-azanucleosídeos, eles têm sido sintetizados exclusivamente pelo uso do protocolo de Vorbrüggen sobre azaçúcares, uma extensão da metodologia usada para nucleosídeos. Os rendimentos são geralmente modestos e a estereosseletividade baixa, normalmente favorecendo o isômero α de pouco interesse biológico, principalmente na ausência de substituintes no anel do azaçúcar que possam controlar o processo de glicosilação.

Altmann²¹ utilizou a geração “in situ” de íons *N*-acil-imínios catalisados por ácidos de Lewis e posterior reação com timina sililada como estratégia para construir didesoxi-azanucleosídeos (esquema 6). A acetilação do hemiaminal **20** e posterior reação com timina sililada na presença de SnCl₄ forneceu uma mistura diastereoisomérica inseparável de **21** em 64% de rendimento. O protetor da hidroxila foi removido com TBAF permitindo a separação dos diastereoisômeros β -**22** e α -**22** que foram obtidos em 47% e 41% de rendimento isolado. A mudança do protetor do grupo amino para acetila aumentou a proporção em favor do isômero α . Tentativas de remoção do protetor do nitrogênio levaram a decomposição do produto.

²¹ Altmann, K.-H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7721.

Esquema 6 - Síntese da 2',3'-didesoxi-4'-azatimidina **22**, descrita por Altmann.



(a) Ac_2O , DMAP, DCM, Py; (b) $(\text{TMS})_2$ -timina, SnCl_4 , 3 h, MeCN, $-15\text{ }^\circ\text{C}$, 64% (2 etapas); (c) TBAF, THF, (β -**22**: 47%, α -**22**: 41%).

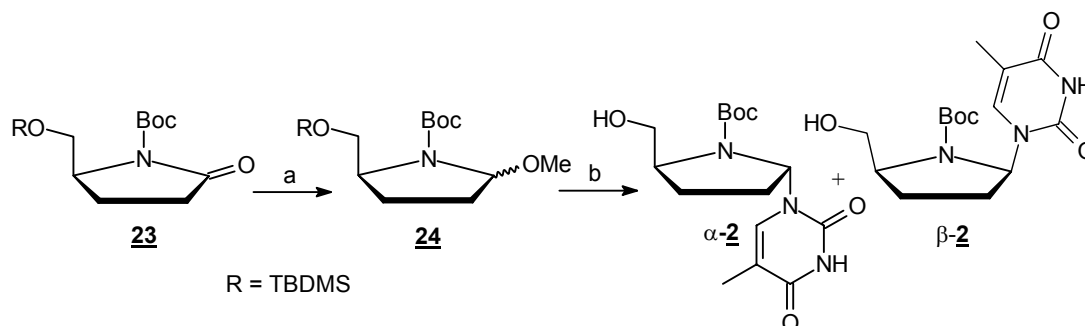
De maneira análoga, Casiraghi²² empregou o protocolo de Vorbrüggen na obtenção da 2',3'-didesoxi-4'-azatimidina **2** (esquema 7). A etapa chave da síntese consistiu na reação entre o hemiaminal metoxilado **24** com a base pirimidínica ativada na presença de SnCl_4 . A desililação "in situ" forneceu a 2',3'-didesoxi-4'-azatimidina **2** em 80% de rendimento e numa proporção diastereoisomérica de 9:1, com o isômero α -**2** sendo o majoritário. No entanto, em um trabalho posterior, o isômero β -**2** foi obtido estereosseletivamente (β : $\alpha \cong 95$:5) quando um sistema catalítico misto foi utilizado ($\text{SnCl}_4/\text{TMSOTf}$ 1:1).²³ Estes resultados são surpreendentes, desde que misturas aproximadamente equimolares dos epímeros α e β têm sido obtidas em sínteses similares de azanucleosídeos.²⁴

²² Rassu, G.; Pinna, L.; Spanu, P.; Ulgheri, F.; Casiraghi, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4019.

²³ Rassu, G.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Gaetani, E.; Casiraghi, G. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 168.

²⁴ Para alguns exemplos veja: (a) Pickering, L.; Malhi, B. S.; Coe, P. L.; Walker, R. T. *Nucleosides Nucleotides* **1994**, 13, 1493; (b) Pickering, L.; Malhi, B. S.; Coe, P. L.; Walker, R. T. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2719; (c) Reist, E. J.; Gueffroy, D. E.; Blackford R. W.; Goodman, L. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4025. Veja também as refs. 21, 25, 26 e 27.

Esquema 7 – Síntese da 2',3'-didesoxi-4'-azatimidina **2**, descrita por Casiraghi.



(a) 1. LiEt_3BH , THF, $-80\text{ }^\circ\text{C}$; 2. $\text{CH}(\text{OMe})_3$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, peneira molecular 4 Å, (80%); (b) 1. $(\text{TMS})_2$ -timina, SnCl_4 , $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$; 2. TBAF, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, (80%, $\alpha/\beta=9:1$).

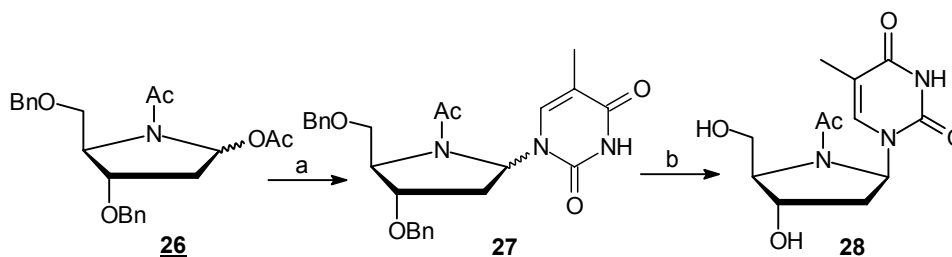
Tentativas de obtenção de *N*-azanucleosídeos contendo o grupo amino pirrolidínico livre não foram frutíferas devido a decomposição dos produtos imediatamente após a desproteção do grupo amino, presumivelmente devido à rápida eliminação da base nitrogenada.^{1, 20, 21, 24, 25}

A 2'-desoxi-4'-azatimidina **28** foi obtida por Hui²⁶ via acoplamento do acetato **26** com timina sililada usando trimetilsililtriflato como catalisador (esquema 8). O éter dibenzílico **27** foi obtido em 72% de rendimento e numa proporção isomérica de 1:2 (α/β). O isômero β -**27** foi separado da mistura diastereoisomérica por CCD preparativa e utilizado na sequência da síntese. Os grupos protetores das hidroxilas de β -**27** foram removidos com tribrometo de boro em diclorometano, para fornecer a 2'-desoxi-4'-azatimidina **28**.

²⁵ Reist, E. J.; Fisher, L. V.; Goodman, L. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2541.

²⁶ Huang, B.; Chen, B.; Hui, Y. *Synthesis* **1993**, 769.

Esquema 8 – Síntese da 2'-desoxi-4'-azatimidina **28**, descrita por Hui.



(a) 1. $(\text{TMS})_2\text{-timina}$, TMSOTf, MeCN, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h; 2. $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min. (72%);
 (b) BBr_3 , DCM, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h (85%).

Um ponto de fundamental importância em relação a *N*-azanucleosídeos diz respeito à sua estabilidade química. Sabe-se que *N*-azanucleosídeos rapidamente se decompõem quando se remove o grupo protetor do nitrogênio e assim precisam ser incorporados a oligonucleotídeos com o grupo amino protegido.

Altmann²⁷ verificou as propriedades de oligonucleotídeos modificados que incorporam a 2'-desoxi-4'-azatimidina **28** (esquema 8). Embora a incorporação de **28** cause uma pequena desestabilização devido às distorções na estrutura duplex causada pelo grupo acetila no nitrogênio e também devido à presença de rotâmeros que podem afetar a ligação, nenhum efeito adverso na especificidade da hibridização com o RNA complementar, foi observado. Oligonucleotídeos que incorporam **28** possuem uma maior resistência à ação de 3-exonucleases em relação a nucleosídeos não modificados.

Recentemente, Ramasamy²⁸ relatou a síntese de um azanucleosídeo análogo ao d4T (esquema 9). A metodologia empregada usa as condições de glicosilação de Vorbrüggen. Assim, o composto peracetilado **29**²⁹ foi tratado com timina siliada na presença de SnCl_4 para fornecer o nucleosídeo β -**30** em 87% de rendimento juntamente com o isômero α -**30** (5% - omitido no esquema 9). O composto β -**30** foi tratado com amônia em metanol fornecendo **31**, que após

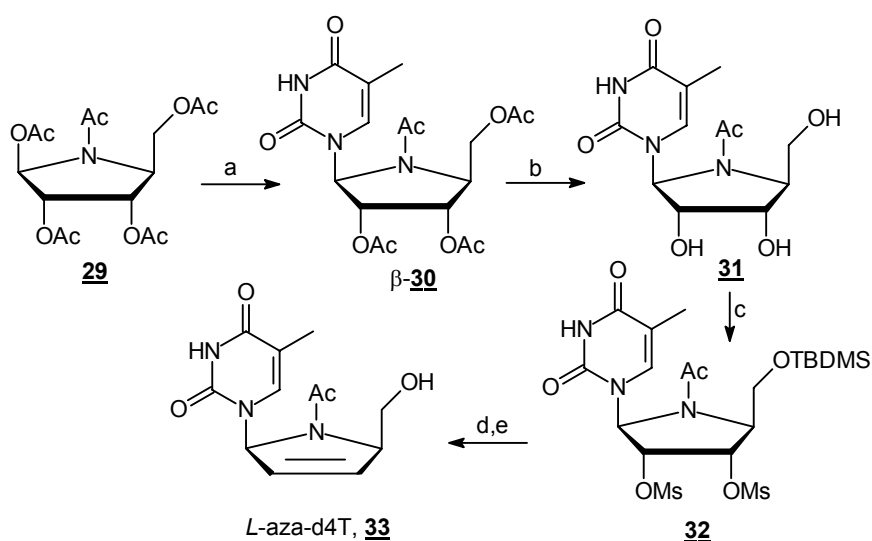
²⁷ Altmann, K-H.; Freier, S.; Piles, U.; Winkler, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1654.

²⁸ Varaprasad, C. V.; Averett, D.; Ramasamy, K. S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13345.

²⁹ **29** foi obtido em 8 etapas a partir da *D*-Lixose.

proteção seletiva da hidroxila primária e mesilação das secundárias levou a obtenção de **32**. A eliminação promovida por telureto de lítio seguida da remoção do protetor da hidroxila no C5' levou a obtenção do *L*-aza-d4T **33**, um aza-análogo da estavudina (antípoda).

Esquema 9 – Síntese da *L*-aza-d4T **33**, descrita por Ramasamy.



(a) 1. Timina, HMDS, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; 2. SnCl_4 , $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, (92%) (b) MeOH, NH_3 , (79%); (c) 1. TBDMSCl, Py; 2. MsCl, (46%); (d) Li_2Te , THF, (60%); (e) $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$, DCM, (87%).

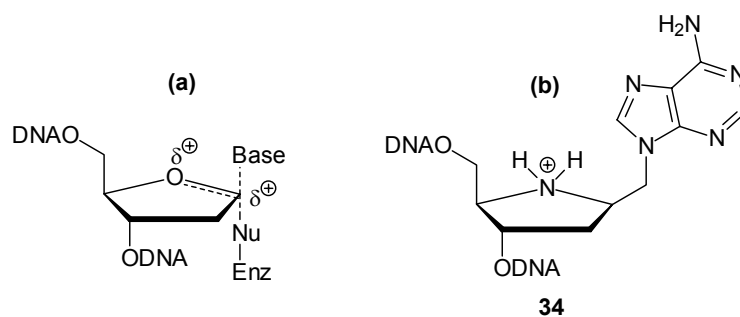
Alguns esforços têm sido feitos na síntese de C-azanucleosídeos. Os estudos nesta área são bem promissores em virtude da estabilidade adicional da ligação glicosídica (C-C) em relação a N-azanucleosídeos (C-N). Oligonucleotídeos que incorporam C-azanucleosídeos são reconhecidos por certas classes de enzimas, inibindo-as.

Uma classe destas enzimas, as N-glicoidrolases, possui a função de catalisar a hidrólise de uma ligação glicosídica do tipo C-N. Esta classe inclui as nucleosídeo-hidrolases, DNA glicosilases e RNA glicosilases entre outras. Estas enzimas estão envolvidas na retirada de bases purínicas e pirimidínicas,

reparação do DNA (enzimas BER) e na ação de toxinas de plantas como a ricina, respectivamente.³⁰ Elas se diferenciam na especificidade pelo seu substrato.

As enzimas BER (“base-excision DNA repair”), são responsáveis pela manutenção da integridade da informação gênica hereditária. Elas reconhecem e removem do DNA bases estranhas provenientes de mutações ou erros na replicação. Verdine³¹ estudou o mecanismo de ação destas enzimas e preparou o oligonucleotídeo **34** que apresentou uma grande afinidade e especificidade ($K_d < 1 \mu\text{M}$) pela enzima DNA glicosilase MutY (reconhece adenina), sendo portanto um potente inibidor.

Figura 3 – (a) Mecanismo de ação de enzimas reparadoras de DNA; (b) oligonucleotídeo inibidor da DNA glicosilase MutY. A inserção de um metileno entre C1' e a base estabiliza o ácido azanucleico **34**.



Infecções causadas por protozoários causam mais de 2 milhões de mortes por ano devido à malária, tripanosomiasis e outras infecções. Para a síntese de seu RNA e DNA, o parasita precisa retirar do hospedeiro bases purínicas e pirimidínicas, o que causa a inativação de ribossomas e interrompe a síntese de proteínas.³² Para retirar as bases, o parasita usa uma família de enzimas nucleosídeo-hidrolases, que não existem em células de mamíferos. Desta forma, tais enzimas são alvos potenciais para o desenvolvimento de antibióticos. A natureza do estado de transição deste processo metabólico é similar ao das

³⁰ Horeinstein, B. A.; Zabinski, R. F.; Schramm, V. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7213.

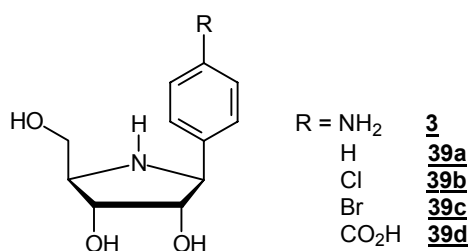
³¹ Deng, L.; Schärer, O.; Verdine, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7865.

³² Chen, X.-Y.; Link, T. M.; Schramm, V. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3067.

enzimas BER (figura 3a) e envolve a hidrólise de uma ligação ribosídica. As enzimas nucleosídeo-hidrolases estabilizam o íon oxocarbênio bem como causam a protonação da base purínica ou pirimidínica, facilitando a clivagem.

Schramm³³ preparou uma série de azanucleosídeos onde a ligação ribosídica C-N foi substituída por uma ligação C-C, muito estável, tornando-a inerte à ação hidrolítica destas enzimas. Da série de inibidores preparados o mais potente foi quando $R=NH_2$, que inibe a enzima com K_i (constante de inibição) da ordem de 30 nM ³⁴ (figura 4).

Figura 4 – C-azanucleosídeos preparados para estudar a relação estrutura-atividade na inibição de *N*-glicoidrolases.

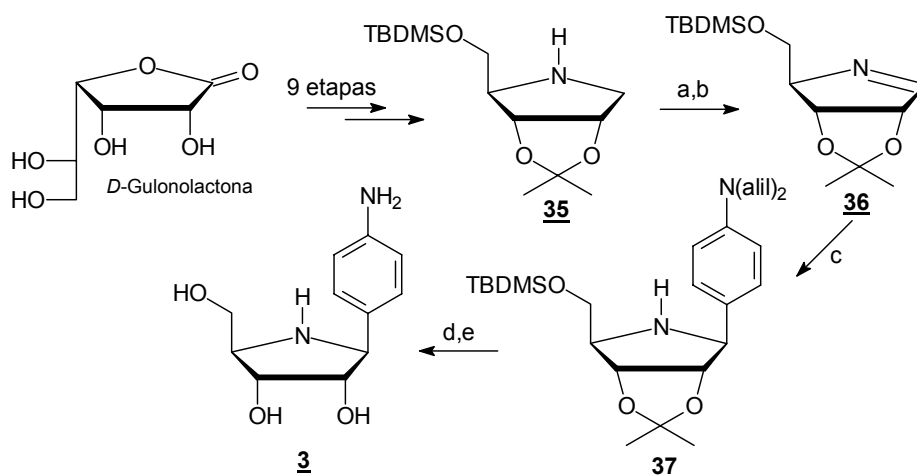


A metodologia empregada na síntese do C-azanucleosídeo **3** está ilustrada no esquema 10. Ele foi preparado a partir da adição de um organolítio à imina **36**, um derivado de 1,4-didesoxi-1,4-imino-*D*-ribitol **35**. Este por sua vez foi obtido em uma seqüência de 9 etapas a partir da *D*-gulonolactona. A remoção dos grupos protetores das hidroxilas e do grupo amino de **37** levou a obtenção de **3**.

³³ Furneaux, R. H.; Limberg, G.; Tyler, P. C.; Schramm, V. L. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2915.

³⁴ Parkin, D. W.; Furneaux, R. H.; Limberg, G.; Tyler, P. C.; Chen, X.-Y.; Schramm, V. L. *Biochemistry* **1997**, 36, 3528.

Esquema 10 – Síntese do C-azanucleosídeo **3**, descrita por Schramm.



(a) NCS, pentano; (b) LiTMP, THF, -78 °C; (c) 4-NH(allyl)₂PhLi, Et₂O, -78 °C → t.a., (60%); (d) (PPh₃)₃RhCl, H₂O/MeCN, refluxo, (67%); (e) 1. TFA(aq.); t.a., 30 min.; 2. Amberlyst A-26, (84%).

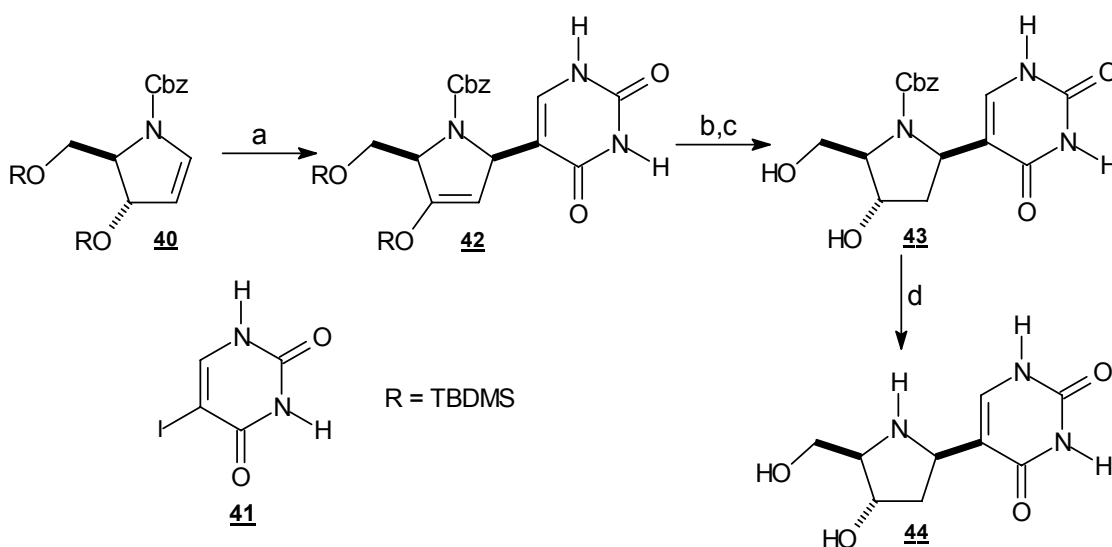
Por outro lado, o C-azanucleosídeo **39a** (R=H), preparado pela mesma metodologia descrita no esquema 10 é um potente inibidor de ricina, uma proteína citotóxica isolada do grão do feijão castor (*Ricinus communis*). A ricina é uma das substâncias mais tóxicas conhecidas. A natureza tóxica é devida a sua subunidade catalítica, ricina toxina A (RTA), que inativa ribossomas e inibe a síntese de proteínas. A inativação resulta da hidrólise de uma ligação N-ribosídica em um ponto específico do rRNA (cliva adenosina).³² O C-azanucleosídeo **39a** inibe a ação hidrolítica desta proteína quando incorporado no RNA, no sítio de depurinação da RTA.

Outras classes de C-azanucleosídeos são descritos na literatura. Particularmente interessante foi a síntese da 2-desoxi-pseudoazauridina **44** descrita por Leumann³⁵ a partir do enecarbamato endocíclico **40**. A etapa chave nesta síntese foi uma reação de Heck entre o enecarbamato **40** e a 5-iodo uracila **41**. Após alguns experimentos com uma variedade de ligantes, aditivos e

³⁵ Häberli, A.; Leumann, C. J. *Organic Lett.* **2001**, 3, 489.

solventes, o aduto de Heck **42** foi obtido em 58% de rendimento, empregando as condições descritas no esquema 11. Os grupos protetores das hidroxilas foram removidos com TBAF e a cetona obtida foi reduzida estereosseletivamente com NaB(OAc)₃H para fornecer o diol **43** juntamente com um estereoisômero minoritário (< 5%). O grupo Cbz de **43** foi removido por hidrogenação catalítica completando a síntese de **44**.

Esquema 11 - Síntese da 2-desoxi-pseudoazauridina **44**, descrita por Leumann.



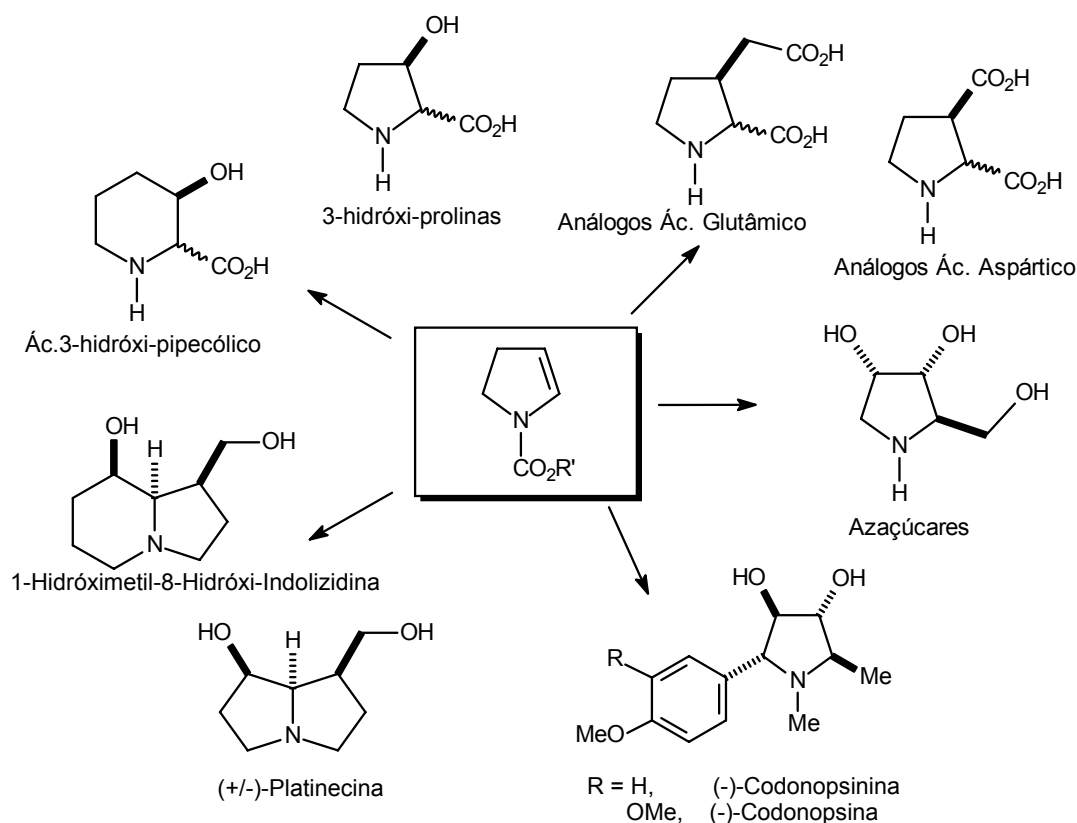
(a) 5-iodo-uracila (**41**), Pd(OAc)₂, NBu₃, AsPh₃, DMF, 65 °C (58%); (b) AcOH, TBAF, THF, -15 °C → t.a., 37 h; (c) NaB(OAc)₃H, AcOH, CH₃CN, -15 °C → t.a., 20 min., (87%); (d) H₂, Pd/C, MeOH, t.a., 1 bar, 4 h (quant.).

Por fim, dos exemplos ilustrados acima, fica claro o grande interesse na síntese e propriedades de diversos análogos de nucleosídeos e nucleotídeos em vista de suas potenciais atividades biológicas. Neste contexto, *N*-azanucleosídeos e principalmente *C*-azanucleosídeos têm sido muito promissores.

2. OBJETIVOS

Enecarbamatos endocíclicos são compostos heterocíclicos nitrogenados que possuem como característica estrutural, a presença de uma enamina endocíclica, e cuja reatividade tem sido explorada pelo grupo na construção de vários tipos de heterocíclicos nitrogenados de importância biológica, de origem natural ou sintética, como: pirrolidinas e piperidinas poli-hidroxiladas (azaçúcares),³⁶ aminoácidos,³⁷ alcalóides pirrolizidínicos e indolizidínicos³⁸ e pirrolidinas α -ariladas.³⁹

Figura 5 – Emprego de enecarbamatos endocíclicos em sínteses.



³⁶ Pohlitz, A.; Correia, C. R. D. *Heterocycles* **1997**, 45, 2321.

³⁷ (a) Carpes, M.; Miranda, P.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1869; (b) Sugisaki, C.; Carrol, P.; Correia, C. R. D. *ibid* **1998**, 39, 3413;

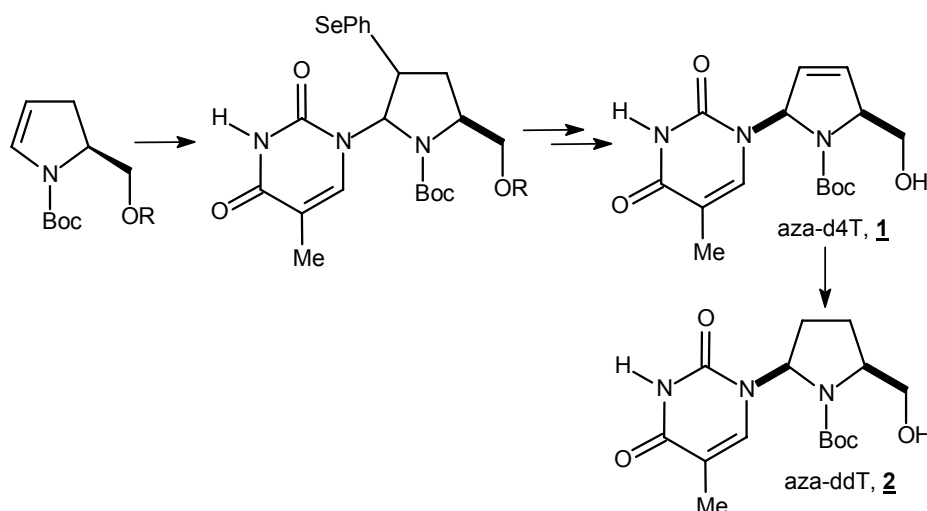
³⁸ Correia, C. R. D.; Faria, A. R.; Carvalho, E. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5109.

³⁹ Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2083.

Esta versatilidade dos enecarbamatos endocíclicos possibilita visualizar outras aplicações potenciais em síntese orgânica. Dentro deste contexto, este trabalho tem como objetivo a obtenção de azanucleosídeos a partir de enecarbamatos endocíclicos quirais de cinco membros.

O objetivo inicial será a síntese da azaestavudina **1** (aza-d4T) e de seu derivado hidrogenado 2',3'-didesoxi-azatimidina (aza-ddT), **2**. Uma extensão dessa metodologia será o emprego de outras bases nitrogenadas como uracila e citosina na obtenção de azanucleosídeos estruturalmente relacionados. O interesse na construção de azanucleosídeos, além de expandir as possibilidades de uso de enecarbamatos em síntese, será identificar novos agentes terapêuticos, o que pode acontecer em decorrência da similaridade estrutural de azaribonucleosídeos em relação a ribonucleosídeos.

Esquema 12 – Estratégia para a síntese de *N*-azanucleosídeos.



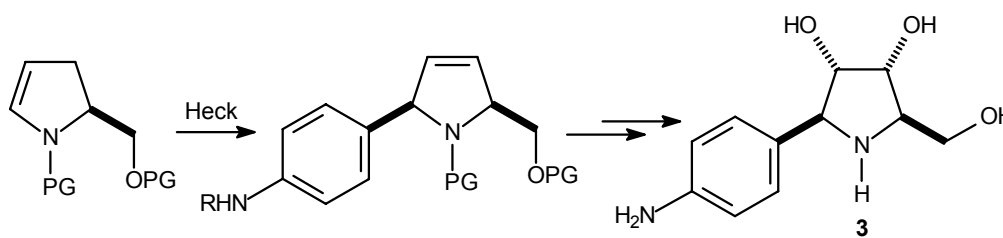
A estratégia sintética que será adotada está representada no esquema 12. A etapa chave neste caso envolverá a adição eletrofílica de brometo de fenil selenenila a um enecarbamato endocíclico quiral como precursor do esqueleto básico dos azanucleosídeos. A remoção oxidativa do grupo fenilselenenila fornecerá diretamente o *N*-azanucleosídeo de interesse **1** (azaestavudina). A

hidrogenação da dupla ligação em **1**, levará a obtenção da 2',3'-didesoxi-azatimidina **2**.

Em outro estágio, enecarbamatos endocíclicos serão empregados na síntese da pirrolidina α -arilada **3**, um C-azanucleosídeo sintético, estudado por Schramm e que apresenta uma potente atividade inibitória de enzimas nucleosídeo-hidrolases de tripanossomas. A ação destas enzimas em mamíferos está relacionada à infecções causadas por protozoários, dentre as quais a malária e a tripanossomiasis, responsáveis por mais de um milhão de mortes/ano no mundo.

A etapa chave nesta síntese envolverá a arilação de Heck de um enecarbamato endocíclico quiral de cinco membros (esquema 13). Será necessário neste caso, um rígido controle estereoquímico a fim de maximizar a obtenção do aduto de Heck *cis*, que será empregado na obtenção do C-azanucleosídeo **3**.

Esquema 13 – Estratégia para a síntese do C-azanucleosídeo de Schramm **3**.



A seguir serão discutidos os resultados obtidos na preparação de azanucleosídeos a partir de enecarbamatos endocíclicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste ponto será apresentada a metodologia, e discutidos os resultados obtidos no emprego de enecarbamatos endocíclicos na síntese de azanucleosídeos. Para fins didáticos e com o intuito de tornar a leitura da tese mais dinâmica, o trabalho foi dividido em três partes.

Inicialmente será apresentada a metodologia usada na obtenção dos enecarbamatos endocíclicos. Essa parte do trabalho será discutida brevemente uma vez que, na maioria dos casos, se tratam de procedimentos padrões que já vem sendo empregados durante algum tempo no grupo de pesquisa do prof. Correia. Frequentemente, algumas otimizações ou adaptações foram feitas e serão discutidas durante a apresentação.

Na segunda parte, serão discutidos os resultados obtidos na síntese de *N*-azanucleosídeos. O objetivo maior neste caso foi a síntese da azaestavudina – assim denominada por ser um aza-análogo da estavudina, uma droga antiviral usada no tratamento da AIDS - mas que acabou sendo estendida à síntese de outros *N*-azanucleosídeos.

Na última parte, serão discutidos os resultados obtidos na síntese total de um *C*-azanucleosídeo sintético, potente inibidor de enzimas nucleosídeo-hidrolases de tripanossomas. Neste caso, serão apresentados os resultados do uso da reação de Heck entre sais de diazônio e enecarbamatos endocíclicos na α -arilação de pirrolidinas.

3.1. Preparação dos Enecarbamatos Endocíclicos Quirais de Cinco Membros.

Existem hoje alguns métodos disponíveis na literatura para a preparação de enecarbamatos endocíclicos. Contudo, poucos são aplicáveis na construção de enecarbamatos de maior complexidade estrutural, como por exemplo, enecarbamatos endocíclicos quirais. O método de Shono,⁴⁰ que emprega a oxidação eletrolítica de carbamatos para obter α -metóxi-carbamatos (metoxilação anódica) tem sido muito utilizado. Estes, quando aquecidos sob vácuo na presença de sais ácidos de amônio, eliminam MeOH, formando o enecarbamato correspondente. No entanto, Correia⁴¹ e col. demonstraram que este método promove uma epimerização parcial do substrato (ee=80%) e não é compatível com certos grupos funcionais presentes na molécula.

Da mesma forma que α -metóxi-carbamatos podem eliminar MeOH para formar enecarbamatos, α -hidróxi-carbamatos - ou hemiaminais - podem eliminar H₂O. Cossy⁴² e col. relataram um método para obter enecarbamatos a partir de α -hidróxi-carbamatos. Estes, quando tratados com quantidade catalítica de canforsulfonato de quinolínio (QCS) em tolueno a 80 °C forneceram o enecarbamato correspondente em rendimentos apenas moderados, devido provavelmente à instabilidade de certos enecarbamatos nas condições de reação empregadas (ácidas). Alternativamente, hemiaminais também são desidratados pelo aquecimento a 160-190 °C durante 2-4 h em HMPA.⁴³ O método é eficiente, mas as condições reacionais são drásticas e HMPA é tóxico e caro. Porém, em ambos os casos, somente *terc*-butóxicarbonil (Boc) foi utilizado como protetor do grupo amino, o que permite um questionamento sobre a generalidade do método.

⁴⁰ (a) Shono, T.; Matsuhara, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.-I.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697; (b) Matsumura, Y.; Terauchi, J.; Yamamoto, T.; Konno, T.; Shono, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8503; (c) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1172.

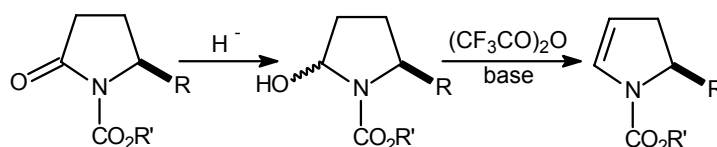
⁴¹ Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646.

⁴² Cossy, J.; Cases, M.; Gomes Pardo, D. *Synthetic commun.* **1997**, *27*, 2769.

⁴³ Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180.

Em virtude disso, o grupo de pesquisa do prof. Correia desenvolveu nos últimos anos uma metodologia para a obtenção de enecarbamatos endocíclicos quirais que consiste na redução de *N*-acil-lactamas à α -hidróxi-carbamatos empregando DIBAL-H, LiEt_3BH ou NaBH_4 , seguida de uma desidratação com anidrido trifluoroacético na presença de uma base impedida, usualmente 2,6-lutidina⁴¹ (esquema 14). Embora outras bases como TEA e DIPEA possam ser usadas para promover a desidratação, freqüentemente levam a obtenção de subprodutos. O método é suave e tem sido utilizado na preparação de uma grande variedade de enecarbamatos em ótimos rendimentos. No caso de substratos quirais, foi demonstrado que a pureza ótica dos substratos é preservada.⁴¹

Esquema 14 – Metodologia usada na obtenção de enecarbamatos.



N-acil-lactamas por sua vez podem ser convenientemente preparadas a partir do ácido glutâmico, piroglutâmico ou da prolina. Neste trabalho, quase que exclusivamente foi utilizado como material de partida o ácido *L*-glutâmico, por ser mais barato em relação aos demais. Somente em um caso específico foi utilizada a *L*-prolina e este ponto será discutido posteriormente.

Inicialmente, o ácido *L*-glutâmico **53**, foi esterificado em $\text{EtOH}/\text{SOCl}_2$, obtendo-se um diéster etílico que foi utilizado sem purificação na próxima etapa (esquema 15). O diéster bruto foi aquecido a 140-150 °C sob pressão reduzida durante 3 h, para promover a ciclização, fornecendo **54** com rendimento de 85% após destilação (2 etapas).⁴⁴

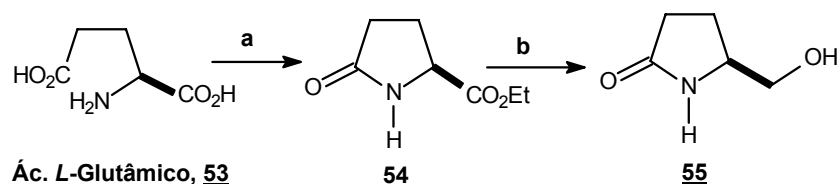
Esta é uma etapa crítica da rota sintética, pois requer um cuidado extremo no “work-up” da reação, quando o excesso de cloreto de tionila é neutralizado com

⁴⁴ (a) Silverman, R. B.; Levy, M. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 815; (b) Adkins, H.; Billica, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3121.

NaHCO₃. Se a pirólise não for conduzida em condições neutras, ocorre epimerização parcial do substrato. Estudos de RMN de ¹H dos respectivos ésteres de Mosher derivados do álcool **55** mostraram que a epimerização ocorre durante a pirólise⁴⁵ sempre que traços de uma base inorgânica remanescente da neutralização do excesso de cloreto de tionila estiverem presentes.

A seguir **54** foi reduzido com NaBH₄ em EtOH para fornecer o piroglutamol **55**, com rendimento bruto de 80-87%⁴⁶ (esquema 15). A pureza ótica do éster **54** e do álcool **55** foi assegurada por comparação dos valores de rotação ótica com os descritos na literatura (veja parte experimental; páginas 96 e 97).

Esquema 15 – Obtenção do piroglutamol **55**.



a) 1. EtOH, SOCl₂, t.a. → refluxo; 2. Pirólise, 140-150 °C, (85%); b) EtOH, NaBH₄, t.a., 15 h, (80 a 87%).

A hidroxila do piroglutamol **55** foi protegida na forma de um éter de tritila. O grupo tritila (trifenilmetila) foi introduzido de acordo com procedimento padrão⁴⁷ em diclorometano seco, trietilamina e cloreto de tritila na presença de quantidade catalítica de DMAP, fornecendo o álcool tritilado **56a** em 90% de rendimento na forma de um sólido branco (esquema 16). Por outro lado, o grupo silano foi introduzido utilizando cloreto de *tert*-butildimetilsilano ou *tert*-butildifenilsilano em DMF seco e imidazol,⁴⁸ fornecendo os éteres de silício **56b** e **56c** em 98 e 95% de rendimento, respectivamente.

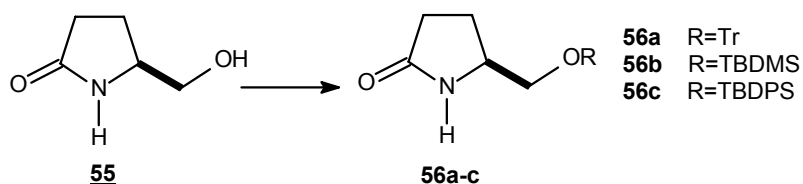
⁴⁵ Huang, S.-B.; Nelson, J. S.; Weller, D. D. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 3485.

⁴⁶ Saijo, S.; Wada, M.; Himizu, J.; Ishida, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1449.

⁴⁷ (a) Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 95; (b) Tomioka, K.; Suenaga, T.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 369.

⁴⁸ (a) Ackerman, J.; Matthes, M.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 122; (b) Ikota, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1925.

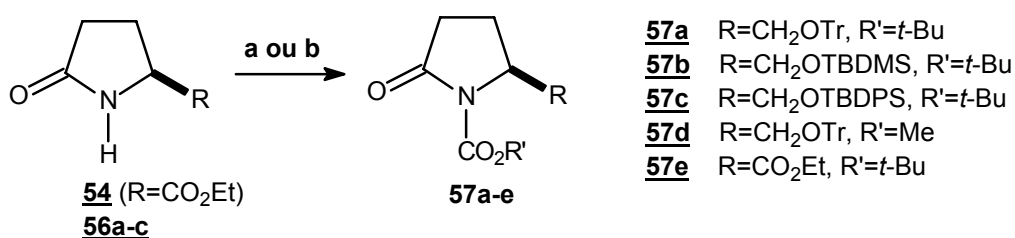
Esquema 16 – Obtenção das pirrolidinonas 56a-c.



56a) TrCl, DCM, TEA, DMAP, t.a., 15 h, 90%; **56b)** TBDMSCl, DMF, imidazol, t.a., 24 h, 98%; **56c)** TBDPSCI, DMF, imidazol, t.a., 24 h, 95%.

As lactamas **56a-c** e **54** foram convertidas nos carbamatos **57a-c,e** pela utilização de di-*tert*-butildicarbonato na presença de DMAP catalítico em acetonitrila,⁴⁹ fornecendo os carbamatos correspondentes em rendimentos de 92-95%. O grupo carbometóxi foi introduzido por desprotonação da lactama **56a** com LHMDs que foi gerado “in situ” pela adição de uma solução de BuLi sobre HMDS e subsequente reação com cloroformiato de metila, fornecendo o carbamato **57d** em 99% de rendimento⁵⁰ (esquema 17).

Esquema 17 – Obtenção das lactamas 57a-e.



(a) (Boc)₂O, DMAP, MeCN, t.a., 2 h (**57a**=92%; **57b**=93%; **57c**=98%, **57e**=98%); (b) 1.LHMDs, THF, -78 °C, 15 min.; 2. ClCO₂Me, t.a., 2 h (**57d**=99%).

⁴⁹ Coudert, E.; Acher, F.; Azerad, R. *Synthesis* **1997**, 863.

⁵⁰ Fisher, M. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1447.

A seguir as lactamas **57a-e** foram convertidas aos enecarbamatos **59a-e** correspondentes, através de um processo em duas etapas. Inicialmente as lactamas foram reduzidas aos hemiaminais **58a-e** empregando-se DiBAL-H⁵¹ (Método A) ou NaBH₄⁵² (Método B). Os dois métodos forneceram os hemiaminais em rendimentos comparáveis (tabela 1).⁵³ Contudo, boroidreto de sódio foi preferido para experimentos em escalas maiores (5-10 mmol) por ser relativamente barato em relação ao DIBAL-H, aliado à facilidade de isolamento. Cabe salientar que o uso de boroidreto de sódio requer a adição periódica de HCl ao meio reacional para evitar a formação de subprodutos (super-redução) e fornecer os hemiaminais em bons rendimentos. Os produtos **58a-e** foram obtidos como uma mistura de epímeros em C2, e utilizados sem purificação na próxima etapa (tabela 1).

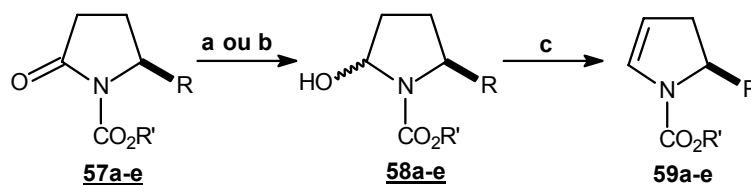
Finalmente, os enecarbamatos **59a-e** foram obtidos através da utilização de uma metodologia previamente desenvolvida pelo grupo do prof. Correia, que consiste na desidratação dos lactamóis com anidrido trifluoroacético/2,6-lutidina.⁴¹

Algumas alterações foram feitas: enquanto o procedimento original utiliza 2,6-lutidina (20 equiv.) e longos períodos de reação (18 h), neste estudo foi utilizada a 2,4-lutidina. Isso permitiu uma sensível diminuição na quantidade de base usada (3-5 equiv.) e nos tempos de reação (1-2 h). Além disso, como a 2,4-lutidina fica mais adsorvida (mais polar) que a 2,6-lutidina em cromatografia em coluna, facilita a purificação dos enecarbamatos evitando que os mesmos sejam obtidos com traços de base, um problema freqüente quando do uso da 2,6-lutidina.

⁵¹ Veja a ref. 43.

⁵² Hubert, J.; Wumberg, J.; Speackamp, W. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1437.

⁵³ Em um trabalho anterior Casiraghi relatou que DIBAL-H não reduziu o enantiômero da lactama **57b**, enquanto NaBH₄ levou a abertura do anel. Veja a ref. 22.

Tabela 1 - Obtenção dos enecarbamatos pirrolidínicos.

(a) DIBAL-H, THF, -78 °C, 2 h; (b) NaBH₄, EtOH, HCl 4N, -23 °C, 1 h;

(c) 1. TFAA, 2,4-lutidina, 0 °C → t.a., 1 h; 2. refluxo, 30 min.

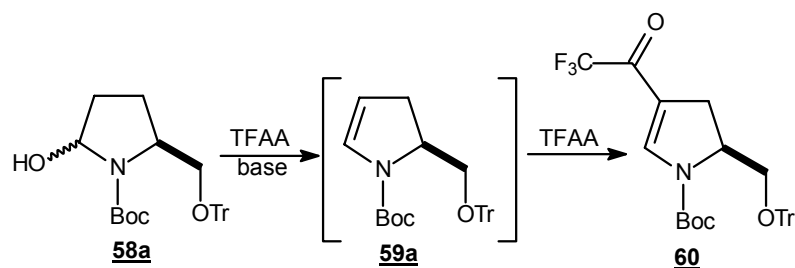
R	R'	Hemiaminal	Rend.(%)* Mét. A / Mét. B	Enec.	Rend.(%)*
CH ₂ OTr	<i>t</i> -Bu	58a	90 / 93	59a	98
CH ₂ OTBDMS	<i>t</i> -Bu	58b	90 / 94	59b	97
CH ₂ OTBDPS	<i>t</i> -Bu	58c	89 / 95	59c	96 (92 ^{**})
CH ₂ OTr	Me	58d	91 / 96	59d	99
CO ₂ Et	<i>t</i> -Bu	58e	91 / 92	59e	91

* Rendimento isolado; ** Duas etapas combinadas.

Um outro ponto a ser mencionado, diz respeito à temperatura de adição e à quantidade de anidrido trifluoroacético usado na desidratação dos hemiaminais. Ambos os fatores são decisivos e determinam a quantidade de enecarbamato acilado obtido, um subproduto freqüente resultante da desidratação inicial seguida de uma acilação⁵⁴ (esquema 18). A fim de minimizar (praticamente eliminar) a sua formação é necessário que o anidrido trifluoroacético seja adicionado à baixa temperatura, usualmente -23 °C, como é o caso do enecarbamato **59a**, que mostrou ser o mais suscetível de todos, com o enecarbamato trifluoroacetilado **60** sendo obtido em 20% de rendimento quando a temperatura de adição não foi controlada. Nos outros casos a adição pode ser feita entre 0 e 5 °C sem maiores problemas.

⁵⁴ Dieter e col. relataram a formação quase quantitativa do produto de acilação de Friedel-Crafts quando TFAA foi usado para promover a desidratação (veja a ref. 43).

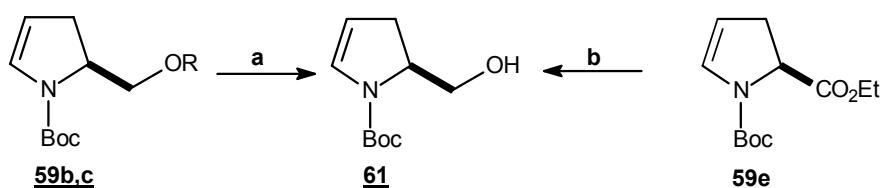
Esquema 18 – Trifluoroacetilação do enecarbamato 59a.



O anidrido trifluoacético sempre foi usado em quantidade equimolar em relação ao hemiaminal.⁵⁵ Frequentemente, menos de 1 equiv. foi utilizado (normalmente 0,95 equiv.), uma vez que os hemiaminais foram usados sem prévia purificação e a massa pesada pode não corresponder exatamente à quantidade de material presente. Com esses cuidados, todos os enecarbamatos foram obtidos em excelentes rendimentos (tabela 1).

O enecarbamato hidroxilado 61 foi obtido a partir do tratamento dos enecarbamatos 59b ou 59c com TBAF (90-93% de rendimento),⁵⁶ ou alternativamente, a partir do enecarbamato 59e, via redução do éster etílico com boridreto de sódio⁵⁷ (esquema 19). No entanto, será demonstrado posteriormente que o último método promove uma epimerização parcial do substrato.

Esquema 19 – Obtenção do enecarbamato 61.



(a) TBAF 1M, THF, 0 °C, 2 h, 90% (a partir de 59b), 93% (a partir de 59c); (b) NaBH₄, CaCl₂, THF, EtOH, t.a., 88%.

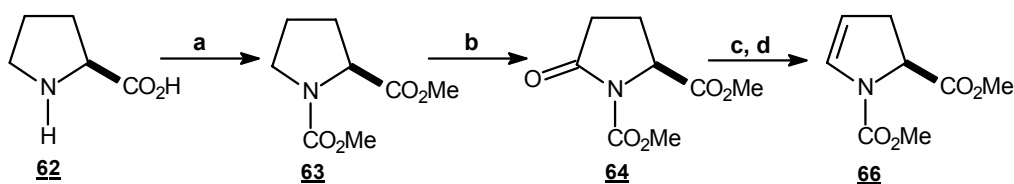
⁵⁵ O TFAA frequentemente foi utilizado na forma de uma solução de concentração conhecida em tolueno seco. Esta solução foi preparada com TFAA previamente destilado e pode ser estocada em refrigerador por vários dias. Isso minimiza os erros de manipulação, que se tornam críticos principalmente para experimentos em pequena escala.

⁵⁶ Procedimento adaptado: Veja a ref. 23.

⁵⁷ Lewis, N.; McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 561.

O enecarbamato **66**, contendo um grupo carbometóxi no centro estereogênico, foi preparado utilizando a *L*-prolina **62** como material de partida, ao contrário dos demais onde foi utilizado o ácido *L*-glutâmico. Assim, a lactama protegida com o grupo carbometóxi foi obtida a partir da *L*-prolina **62** por proteção/esterificação “one pot”⁵⁸ fornecendo a pirrolidina **63** em 99% de rendimento. A oxidação da pirrolidina **63**, segundo método descrito na literatura,⁵⁹ forneceu a lactama **64** em 93% de rendimento. O enecarbamato **66** foi obtido após redução da lactama **64** e desidratação do lactamol formado com anidrido trifluoroacético na presença de 2,4-lutidina, conforme descrito anteriormente para os demais enecarbamatos (esquema 20).

Esquema 20 – Obtenção do enecarbamato **66**.



a) ClCO_2Me , K_2CO_3 , MeOH (99%); b) RuCl_3 , NaIO_4 , EtOAc/ H_2O (93%); c) NaBH_4 , EtOH, HCl 4N, - 23 °C, 1 h (65%); d) 1. TFAA, 2,4-lutidina, tolueno, 0 °C $\rightarrow$ t.a., 1 h; 2. Refluxo, 30 min. (90%).

A pureza ótica do enecarbamato **66**, obtido por esta metodologia já foi assegurada em trabalhos realizados anteriormente pelo grupo do prof. Correia.⁴¹ O emprego da *L*-prolina em substituição ao ácido *L*-glutâmico como material de partida é estratégica, uma vez que um certo grau de epimerização foi observado na proteção do grupo amino do éster metílico do ácido piroglutâmico com cloroformiato de metila, onde uma base forte como LDA ou LHMDs precisa ser utilizada para promover a desprotonação da lactama correspondente.

⁵⁸ Baskar, J. V.; Periasamy, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 5127.

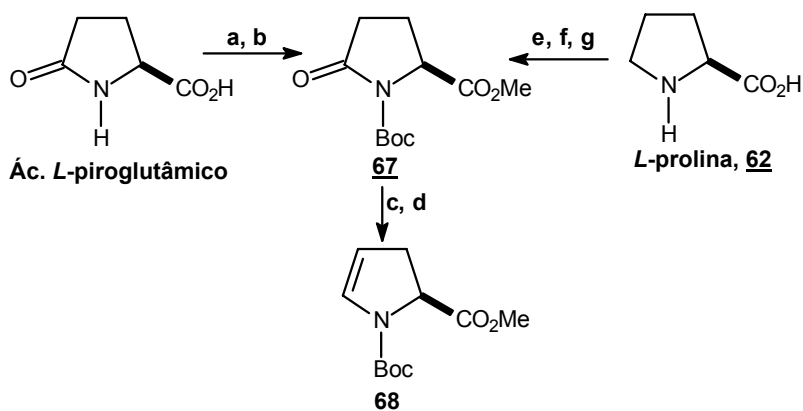
⁵⁹ Tanaka, K.; Yoshifuji, S.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 3879.

3.1.1. Avaliação da pureza ótica dos enecarbamatos endocíclicos de cinco membros.

Em um estudo publicado recentemente, Correia e col. verificaram por estudos de HPLC quiral e por comparação direta dos valores de rotação ótica, que a desidratação de hemiaminais com TFAA/2,6-lutidina não causa epimerização.⁴¹ De maneira geral, os enecarbamatos contendo um grupo hidroximetil no C2 são enantiomericamente puros, uma vez que a redução do grupo éster é feita no início da rota sintética e a acidez do H α diminui muito. Uma atenção maior deve ser dada a enecarbamatos contendo um derivado carboxílico no C2. Como o H α é ácido, o método usado para obtê-los deve ser convenientemente escolhido para que contemple condições reacionais que preservem a sua identidade ótica.

O esquema 21 mostra uma compilação dos estudos realizados por Correia⁴¹ e col. onde foi observado que o enecarbamato **68** era obtido em apenas 60% e quando proveniente do ácido piroglutâmico. Contudo, quando o enecarbamato **68** foi preparado a partir da *L*-prolina, o valor de rotação ótica foi idêntico ao descrito na literatura. A epimerização parcial foi então atribuída à etapa de proteção do grupo amino com di-*tert*-butildicarbonato (Boc), onde o uso de uma base (TEA) promoveu a epimerização.⁴¹

Esquema 21 – Obtenção do enecarbamato **68**, descrito por Correia.



a) SOCl₂, MeOH (85%); b) Boc₂O, TEA, DMAP, DCM (89%); c) DIBAL-H, -78 °C, tolueno, (84%); d) 1. TFAA, tolueno, 2,6-lutidina; 2. refluxo (78%); e) SOCl₂, MeOH (86%); f) Boc₂O, TEA, THF (82%); g) RuCl₃ (cat.), NaIO₄, AcOEt (78%).

Torna-se evidente, portanto, a razão pela qual a *L*-prolina **62** foi usada como material de partida na obtenção do enecarbamato **66** (esquema 20; página 29). Se TEA foi suficientemente básica para promover a epimerização parcial da lactama **67** (esquema 21), LHMDs ou LDA, que são as bases normalmente usadas para promover a desprotonação de lactamas visando à proteção do grupo amino com cloretos de ácidos, também seriam.⁶⁰

No entanto, na obtenção de **68** a partir do ác. piroglutâmico (esquema 21), uma pequena mudança das condições reacionais evitaria a epimerização. Conforme descrito no esquema 17 (página 25), a acilação da lactama **54** com di-*tert*-butildicarbonato foi feita na ausência de base (MeCN/DMAP) e o enecarbamato **57e** foi obtido na sua forma enantiopura. Este método poderia ser aplicado também na obtenção de **68** a partir do ác. piroglutâmico (esquema 21), o que além de evitar a epimerização, facilitaria o isolamento e diminuiria o tempo de reação.

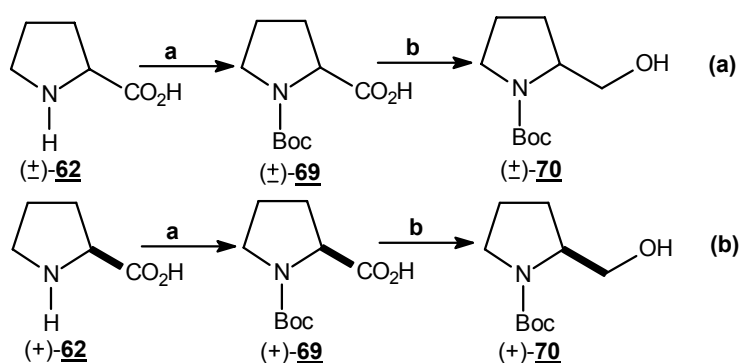
⁶⁰ Nágera, C.; Yus, M. *Tetrahedron:Asymmetry* **1999**, 10, 2245.

Como a metodologia empregada neste trabalho difere ligeiramente da utilizada por Correia, realizou-se um estudo de CG-quiral para comprovar que os enecarbamatos endocíclicos obtidos são enantiomericamente puros.

Neste estudo foi utilizado o enecarbamato **61**, que além de ser uma substância inédita, terá posteriormente um papel fundamental na obtenção dos *N*-azanucleosídeos.

O padrão racêmico foi preparado como descrito no esquema 22. A (*D,L*)-prolina ($\pm$)-**62** foi acilada com di-*tert*-butildicarbonato⁶¹ obtendo-se a *N*-(Boc)-(*D,L*)-prolina ($\pm$)-**69**, que a seguir teve o ácido carboxílico reduzido com $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ ⁶² para fornecer o álcool correspondente ($\pm$)-**70** (esquema 22a). O amido-álcool racêmico ($\pm$)-**70** foi então derivatizado com anidrido trifluoroacético e o trifluoroacetato obtido foi imediatamente injetado em uma coluna de CG-quiral. O perfil cromatográfico obtido após a otimização das condições de análise mostra dois picos de igual intensidade e com tempos de retenção de 12,4 e 13,3 minutos, que correspondem aos enantiômeros (*R*) e (*S*) do padrão racêmico, ($\pm$)-**70** (figura 6a; página 34).

Esquema 22 – Obtenção de ($\pm$)-70** e (+)-**70**.**



(a) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Na_2CO_3 , H_2O , 1,4-dioxano; (b) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, THF.

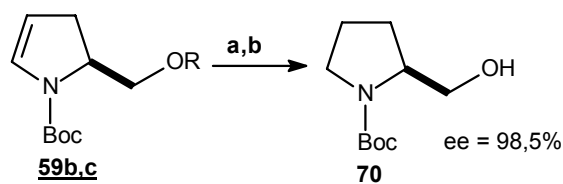
⁶¹ Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costenaro, E. R. *Synthesis* **1999**, 943.

⁶² Riatto, V. B. *Tese de Doutorado*, IQ/UNICAMP, **2001**.

A mesma metodologia foi utilizada para a obtenção do *N*-(Boc)-(*L*)-prolinol (+)-**70** a partir da *L*-prolina (+)-**62** (esquema 22b). Neste caso, foi observado somente o pico em 13,3 minutos, que corresponde ao enantiômero (*S*) (figura 6b; página 34).

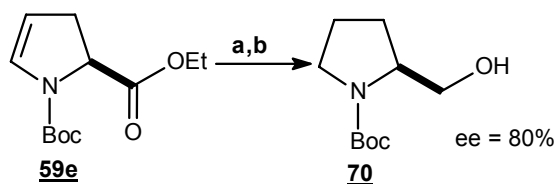
Com os tempos de retenção correspondentes aos enantiômeros (*R*) e (*S*), foram preparados os compostos provenientes do enecarbamato **61**. Porém, o enecarbamato **61** foi obtido por duas vias distintas. Conforme visto anteriormente, ele pode ser obtido pela redução do éster do enecarbamato **59e** ou pela remoção do protetor do grupo hidroximetila dos enecarbamatos **59b,c**. As duas rotas foram avaliadas quanto à preservação da pureza ótica do enecarbamato correspondente.

O amido-álcool **70** foi obtido a partir dos enecarbamatos **59b,c** via remoção do protetor TBDMS ou TBDPS e hidrogenação²³ da dupla ligação (esquema 23). O perfil cromatográfico de seu derivado trifluoroacetilado mostra que a pureza ótica foi preservada ao longo da rota sintética (figura 6d; página 34). A integração relativa dos sinais referentes aos dois isômeros mostrou um excesso enantiomérico (ee) de 98,5%, que reflete a pureza enantiomérica do material de partida utilizado (ác. *L*-glutâmico).

Esquema 23 – Obtenção de **70** a partir de **59b,c**.

(a) TBAF, THF, (90-93%); (b) H₂, Pd/C, AcOEt, (93%).

O amido-álcool **70** também foi obtido a partir da redução do éster etílico do enecarbamato **59e** e hidrogenação da dupla ligação (esquema 24). O perfil cromatográfico de seu derivado trifluoroacetilado (figura 6c) indicou a ocorrência de uma epimerização parcial em algum ponto da rota sintética (80% ee). Acredita-se que a epimerização tenha ocorrido na etapa de redução do éster de **59e**, uma vez que o valor de rotação ótica encontrada para este enecarbamato está de acordo com os publicados na literatura. Encontrado: $[\alpha]_D = -102,4$ (c 1,22, EtOH); Lit.: $[\alpha]_D = -101,1$ (c 1,22, EtOH).⁴²

Esquema 24 – Obtenção de **70** a partir de **59e**.

(a) NaBH₄, EtOH, CaCl₂, (88%); (b) H₂, Pd/C, AcOEt, (93%).



Figura 6 – Cromatogramas de CG-quiral: a) racemato (±)-**70**; b) (+)-**70**; c) **70** (a partir de **59e**); d) **70** (a partir de **59b,c**).

3.2. Utilização de Enecarbamatos Endocíclicos na Obtenção de *N*-azanucleosídeos.

3.2.1. Adição de bases pirimidínicas a enecarbamatos endocíclicos mediada por NIS.^{63, 64}

Durante os últimos anos, alguns estudos foram feitos no grupo do prof. Correia visando o emprego de enecarbamatos endocíclicos na obtenção de *N*-azanucleosídeos. Estudos preliminares feitos por Oliveira⁶³ indicaram que a adição eletrofílica de bases pirimidínicas a enecarbamatos endocíclicos mediada por NIS era um método conveniente para a obtenção de *N*-azanucleosídeos. Posteriormente, Mazzini⁶⁴ retomou este estudo visando a síntese da azaestavudina.

O esquema 25 mostra uma compilação dos resultados obtidos por Oliveira e Mazzini. A incorporação da base nitrogenada ao anel pirrolidínico foi mediada por NIS. Somente um produto foi visualizado por CCD e caracterizado como o iodonucleosídeo **76**. Este, embora estável, não foi purificado. Nenhum dado conclusivo a respeito da diastereosseletividade do processo de adição eletrofílica foi obtido neste estágio, embora a análise do RMN de ¹H a 50 °C do produto bruto **76** sugira que uma mistura dos quatro diastereoisômeros possíveis tenha sido obtida, o que foi determinado pela medida das constantes de acoplamento dos hidrogênios vicinais H1' e H2'. Isso só pode ser explicado considerando que um mecanismo de adição via cátion *N*-acil-imínio esteja competindo com o intermediário iodônio proposto por Kim e Misco.^{12b}

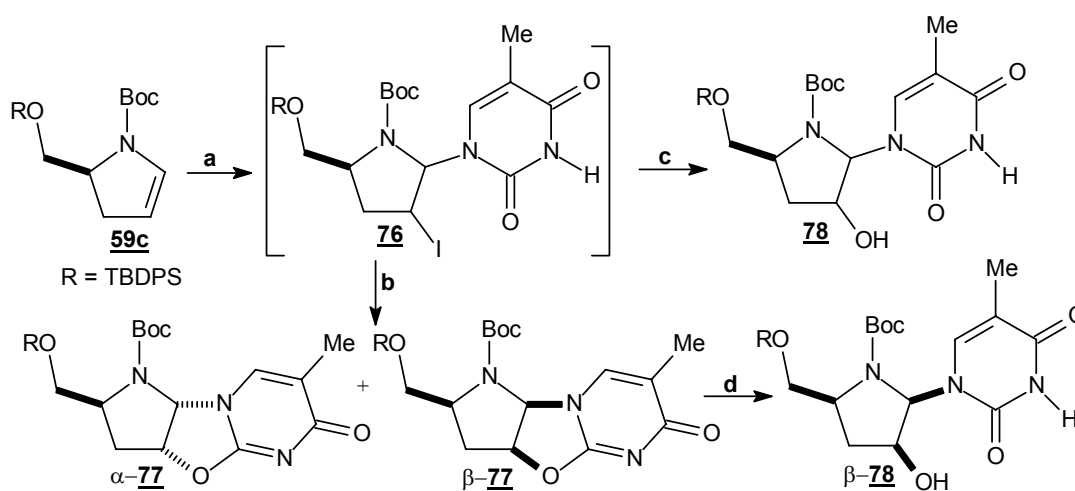
As tentativas de desidroalogenação do iodonucleosídeo **76** visando a obtenção da azaestavudina foram infrutíferas. Quando o produto bruto **76** foi tratado com DBU, uma mistura diastereoisomérica dos nucleosídeos azatricíclicos α -**77** e β -**77** foi obtida em 75% de rendimento e com estereosseletividade

⁶³ Oliveira, D. F. *Tese de Doutorado*, IQ/UNICAMP, 1998.

⁶⁴ Mazzini, L. *Tese de Doutorado*, IQ/UNICAMP, 2001.

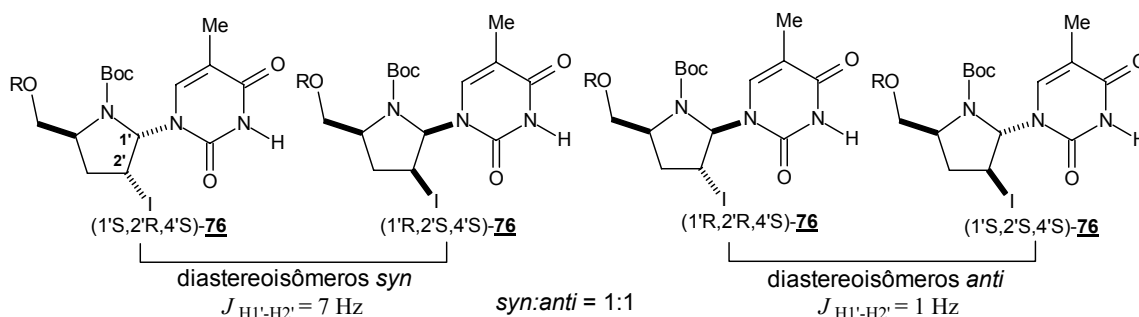
moderada ($\beta/\alpha=3:1$). Os diastereoisômeros foram separados por cromatografia em coluna e analisados espectroscopicamente (RMN de ^1H , ^{13}C e COSY), confirmando o anômero β -**77** como produto majoritário.

Esquema 25 – Obtenção de azanucleosídeos a partir de enecarbamatos endocíclicos mediada por NIS.



a) NIS, DCM, 0 °C, $(\text{TMS})_2$ -timina, 2 h; b) DBU, DCM, 0 °C, 2 h, 75% (a partir de **59c**); c) NaOH 1M, THF, t.a., 30 min., 87% (a partir de **59c**); d) NaOH 1M, THF, t.a., 30 min., 73% (a partir de β -**77**).

Outra tentativa de desidroalogenação consistiu na hidrólise alcalina do iodonucleosídeo **76**. Assim, a mistura bruta de diastereoisômeros de **76** foi tratada com NaOH aquoso em THF, obtendo-se a 3-desoxi-azatimidina **78** em 87% de rendimento. Embora a análise de CCD indicasse a presença de somente um produto, a análise de RMN de ^1H de **78** confirmou que uma mistura de isômeros foi obtida (esquema 25). Nas mesmas condições β -**77** levou a obtenção da β -**78** em 73% ao invés do produto de eliminação esperado.

Figura 7 – Mistura de diastereoisômeros do idonucleosídeo **76**.

Outras bases foram testadas para promover a eliminação de HI a partir de **76**. O uso de MeONa forneceu o tríciclo **77** juntamente com seu produto de hidrólise **78** e *tert*-BuOK também forneceu o produto de hidrólise **78**.

Devido a baixa estereosseletividade observada na adição da base pirimidínica ao enecarbamato endocíclico e das dificuldades encontradas na desidroalogenação de **76**, neste trabalho o projeto foi retomado sobre uma nova perspectiva: a utilização de brometo de fenil selenenila como eletrófilo em substituição ao NIS. Como a eliminação oxidativa de selênio é bem documentada para uma ampla variedade de substratos,⁶⁵ ocorrendo na maioria das vezes em condições suaves, acreditava-se que o uso de selênio pudesse evitar as dificuldades encontradas no emprego de NIS.

3.2.2. Adição de bases pirimidínicas a enecarbamatos endocíclicos mediada por PhSeBr.⁶⁶

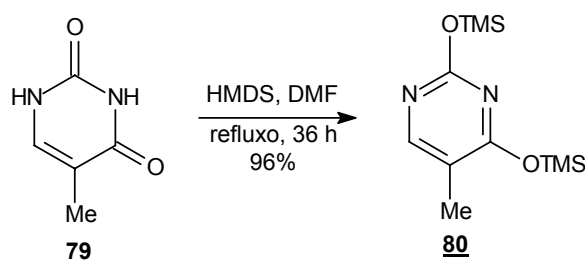
Bases purínicas e pirimidínicas são pouco nucleofílicas e consequentemente, na construção de nucleosídeos são usadas na sua forma ativada (persililada) o que a torna mais nucleofílica além de aumentar sua solubilidade em solventes orgânicos.⁸ A silição da timina **79** foi conduzida em

⁶⁵ Para uma revisão veja: Wessjohann, L. A.; Sinks, U. *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 189.

⁶⁶ Costenaro, E. R.; Mazzini, L. A.; Oliveira, D.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1599.

HMDS na presença de DMF a refluxo obtendo-se, após 36 h, a timina persililada **80** em 96% de rendimento após destilação (esquema 26).⁶⁷

Esquema 26 – Obtenção da timina persililada **80**.

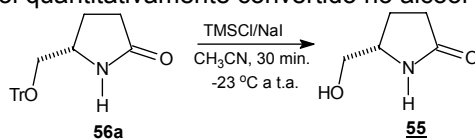


A adição de timina persililada **80** ao enecarbamato endocíclico **59a** foi mediada por brometo de fenil selenenila. A reação foi conduzida a -23 °C em acetonitrila seca.^{14b} A análise de CCD revelou que o enecarbamato foi rapidamente consumido e que dois produtos foram formados.

Nas condições descritas no esquema 27, o produto majoritário foi caracterizado como sendo o seleneto **81** e o minoritário como o álcool livre **82** resultante da remoção do grupo tritila, mediada provavelmente pelo TMSBr formado na decomposição da base nitrogenada e do eletrófilo.⁶⁸

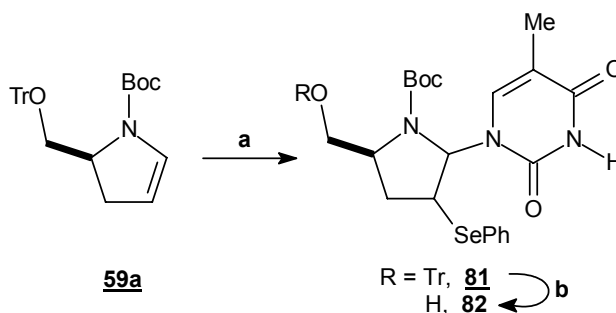
⁶⁷ Gudmundsson, K. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **1988**, 63, 984.

⁶⁸ (a) Em um experimento piloto, o álcool tritilado **56a** foi adicionado sobre uma mistura de TMSCl e NaI em CH₃CN. O éter **56a** foi quantitativamente convertido no álcool **55** após 30 min. de reação.



(b) A desalquilação de éteres alquílicos pelo tratamento com TMSI já foi relatada anteriormente. Veja: Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3761.

Esquema 27 – Obtenção dos selenetos 81 e 82.



a) 80, PhSeBr, MeCN, -23 °C, 1 h; b) ZnBr₂, MeOH, DCM, 1 h, 85% (a partir de 59a).

A percentagem de destitilação pode variar dependendo das condições empregadas. Alguns experimentos foram realizados visando a conversão quantitativa de 59a em 82. Foi observado que períodos prolongados de reação (6 h) e reações diluídas tendem a aumentar a quantidade de 82 formada de modo a torná-lo o produto majoritário. No entanto, independente das condições usadas, uma certa quantidade de 81 sempre foi obtida.

Desde que a destitilação era uma etapa planejada da síntese, decidiu-se remover o grupo tritila imediatamente após a adição da timina, sem purificação.

A mistura bruta de 81 e 82 foi tratada com ZnBr₂ (10 equiv.) em uma mistura de DCM e MeOH à temperatura ambiente.⁶⁹ De acordo com a análise de CCD, após 1 h de reação todo o álcool tritilado 81 foi convertido ao seleneto 82. O produto foi obtido em 85% de rendimento a partir do enecarbamato endocíclico 59a (esquema 27).

A análise do espectro de RMN de ¹H a temperatura ambiente é complicada devido à presença de rotâmeros (espectro 54; página 213). No entanto, experimentos a alta temperatura (espectro 55; página 214) simplificaram o espectro e tornaram possível medir a constante de acoplamento dos hidrogênios vicinais H1' e H2' para o isômero majoritário ($J_{H1'-H2'} = 5,9$ Hz).

⁶⁹ (a) Kohli, V.; Blöcker, H.; Köster, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2683; (b) Matteucci, M. D.; Caruthers, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3243.

No espectro de RMN de ^1H havia evidências de que um isômero minoritário estivesse presente. Contudo, não se pode afirmar inequivocamente que os sinais atribuídos a ele não sejam de rotâmeros ou impurezas. Embora a análise de CCD indicasse a presença de somente um produto, várias tentativas de separação dos isômeros por CC ou de visualização da razão estereoisomérica por CG⁷⁰ e HPLC foram feitas. No entanto, nenhum dado conclusivo foi obtido.

Em anéis de cinco membros é arriscado inferir configurações baseando-se na magnitude das constantes de acoplamento entre hidrogênios vicinais. A constante de acoplamento é uma característica de cada estrutura em particular, visto que o ângulo diedro formado entre os hidrogênios depende da conformação do sistema, e esta varia em função dos grupos presentes no anel.

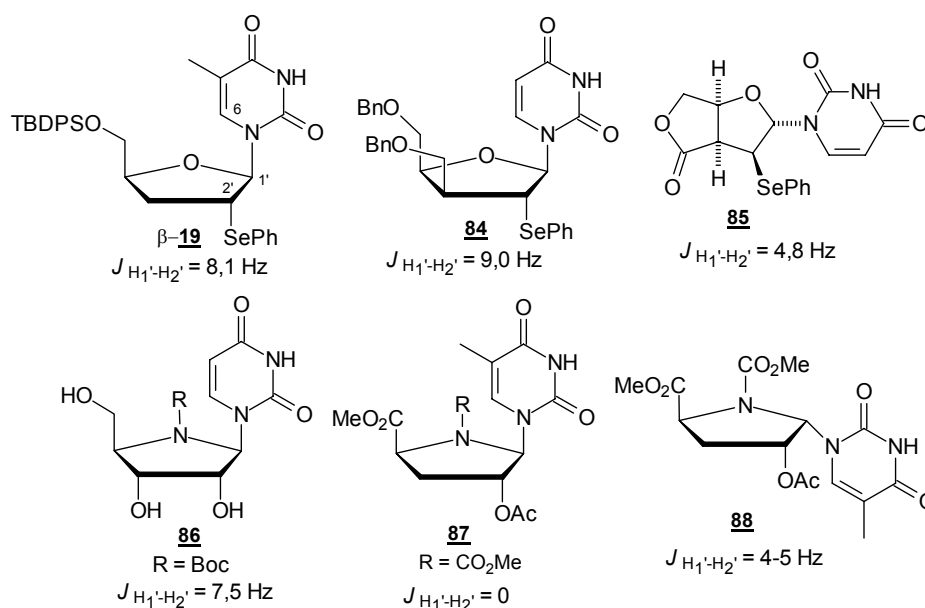
Alguns dados publicados demonstram claramente esse comportamento. Na figura 8 alguns exemplos foram selecionados de maneira a ilustrar essa constatação. Os selenetos **19**, **84** e **85** foram obtidos por Castellón^{14a,15} através da adição eletrofílica de PhSeCl a glicais substituídos. A constante de acoplamento entre os hidrogênios vicinais H1' e H2' é de 9,0 Hz e 8,1 Hz para os compostos **84** e β -**19**, respectivamente, em que os núcleos estão *anti*-periplanares. Já no nucleosídeo bicíclico **85**, que também possui uma relação estereoquímica *anti* entre H1'e H2', a constante de acoplamento é de 4,8 Hz.

Casiraghi²² encontrou uma constante de acoplamento da ordem de 7,5 Hz para o composto **86** onde a relação estereoquímica entre os núcleos é *anti*.

Em outro extremo, Walker^{24b} encontrou valores próximos a zero para 2'-acetóxi-3'-desoxi-azanucleosídeos **87** onde H1' e H2' estão *anti*-periplanares e de 4-5 Hz para núcleos *syn*-periplanares **88**, o que está de acordo com os resultados obtidos por Mazzini para o iodoazanucleosídeo **76** (figura 7; página 37).

⁷⁰ O produto se decompõe durante a análise de CG.

Figura 8 – Exemplos de $J_{H1'-H2'}$ para nucleosídeos e análogos.

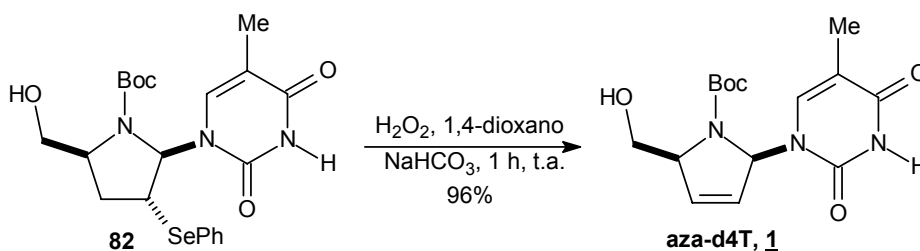


Uma evidência experimental importante é que em β -azanucleosídeos, H6 é desblindado cerca de 1 ppm em relação a H6 em α -azanucleosídeos. Esta observação foi feita por Walker para os compostos **87** e **88** e atribuída ao efeito de desblindagem de H6 em **87** causado pela carbonila do éster em C4', o que obviamente não é possível no isômero **88**. A explicação contudo é equivocada, pois o efeito continua sendo observado mesmo após a redução do éster em C4'. Contudo, a análise dos dados espectroscópicos de alguns azanucleosídeos descritos na literatura mostra que esse comportamento é seguido em outros casos.²¹

Em consequência dessas dificuldades não foi possível inferir a estereoquímica do epímero majoritário do seleneto **82** por RMN de ^1H e a próxima etapa do planejamento sintético foi feita com a suposta mistura de isômeros.

A eliminação oxidativa do grupo fenil selenenila do azanucleosídeo **82**, foi feita em 1,4-dioxano usando H_2O_2 como agente oxidante.^{14b} A análise de CCD mostrou que após 1 h de reação a temperatura ambiente todo o material de partida foi consumido, havendo a formação de um único produto. Este foi isolado e caracterizado como a azaestavudina **1**, que foi obtida em 96% de rendimento.

Esquema 28 – Obtenção do aza-d4T 1.

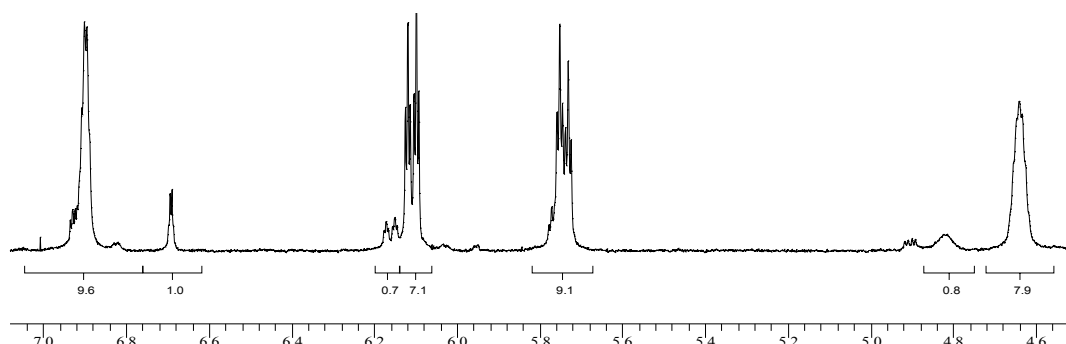


O espectro de RMN de ^1H do produto bruto à temperatura ambiente (espectro 65; página 224) não foi conclusivo a respeito da razão diastereoisomérica devido a presença de rotâmeros. No entanto, o RMN de ^1H a 60 °C (espectro 66; página 225), simplificou os sinais permitindo a atribuição da razão 10:1 referente aos isômeros β : α respectivamente

Em pelo menos 3 regiões do espectro esta razão pode ser obtida (figura 9): (a) pela integração relativa dos sinais referentes ao hidrogênio olefínico H3' em 6,10 ppm (dt, $J=6,2$ e 1,8 Hz; isômero majoritário) e 6,15 ppm (dt, $J=6,2$ e 1,5 Hz; isômero minoritário); (b) pela integração dos sinais referentes a H1' em 6,90 ppm (d, $J=1,8$ Hz; isômero majoritário) e 6,68 ppm (d, $J=1,5$ Hz; isômero minoritário); (c) pela integração dos sinais referentes a H4' em 4,65 ppm (isômero majoritário) e 4,83 ppm (isômero minoritário).

Assim, a azaestavudina **1** foi obtida com boa estereosseletividade e em 82% de rendimento global a partir do enecarbamato endocíclico **59a**.

Figura 9 – Expansão entre 7,1 e 4,5 ppm do espectro de RMN de ^1H a 60 °C de **1**.

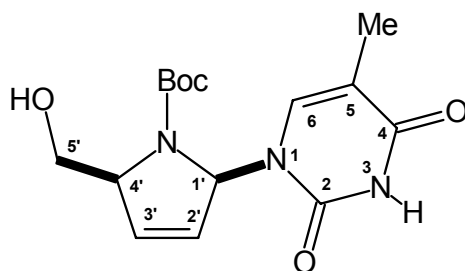


O espectro de NOESY 2D (espectro 70; página 229) não forneceu nenhuma informação adicional quanto à estereoquímica do produto. Nenhuma interação espacial foi visualizada entre os núcleos H6 e H5' ou H1' e H4', o que indicaria tratar-se do anômero β . Da mesma forma, não são observadas interações entre H6 e H4' ou H1' e H5' que poderiam ser associadas ao anômero α . No entanto, o NOESY 2D foi particularmente útil na atribuição dos sinais relativos aos núcleos H2' e H3' devido a proximidade espacial com os hidrogênios H1' e H4' respectivamente e que resultam em correlações no espectro de NOESY 2D.

No espectro de COSY (espectro 68; página 227), observaram-se todas as correlações escalares esperadas. Um ponto interessante a ser notado foi a existência de uma correlação entre os hidrogênios H1' e H4' resultante de um acoplamento a longa distância entre estes núcleos. Isso pode ser atribuído a uma *conformação W* das quatro ligações σ entre H1' e H4'. A existência deste tipo de acoplamento só pode ser explicada admitindo-se que H1' e H4' estejam no mesmo lado do anel pirrolidínico. Esta foi a primeira evidência de que o isômero majoritário possui a estereoquímica do produto desejado, embora não fosse ainda conclusivo.

Na tabela 2 estão listados os principais dados de RMN obtidos para o composto **1**.⁷¹

⁷¹ Para orientar o leitor a interpretar a tabela tome-se, por exemplo, a absorção em 6,89 ppm (RMN ^1H) e que foi atribuída ao H1'. Assim, H1' se correlaciona escalarmente com os hidrogênios H2', H3' e H4' em 5,73, 6,10 e 4,63 ppm respectivamente (COSY) e espacialmente com H2' em 5,73 ppm (NOESY 2D). E, no HSQC, H1' se correlaciona com a absorção em 73,7 ppm (C1').

Tabela 2 – Dados de RMN^a em CDCl₃ do aza-d4T **1**.

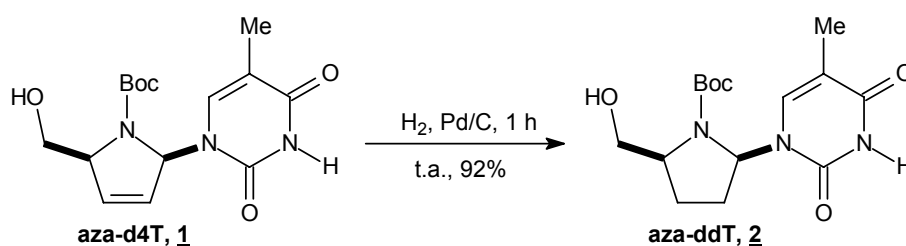
RMN ¹ H δ (60°C)	HSQC	COSY	NOESY 2D	Atribuição
8,97(sl, 1H)				NH
7,55(sl, 1H)	136,0	1,87	1,87	6
6,89(sl, 1H)	73,7	5,73; 6,10; 4,63	5,73	1'
6,10(dt, 1H, J=6,2 e 1,8 Hz)	132,5	5,73; 6,89; 4,63	5,73; 4,63	3'
5,73(dt, 1H, J=6,2 e 1,8 Hz)	126,7	6,89; 6,10; 4,63	6,89	2'
4,63(sl, 1H)	66,9	6,10; 6,89; 5,73; 4,12; 3,86	6,10; 4,12; 3,86	4'
4,12(dd, 1H, J=11,4 e 2,9 Hz) 3,86(dd, 1H, J=11,4 e 4,2 Hz)	63,9	4,63; 3,18	3,18; 4,63	5'
3,18 (sl, 1H)		4,12; 3,86	4,12; 3,86	OH
1,87(s, 3H)	12,5	7,55	7,55	Me
1,42(s, 9H)	28,2			t-Bu

^a RMN de ¹H (300 MHz, 60 °C), COSY (500 MHz), NOESY 2D e HSQC (126,7 MHz).

Casiraghi²² obteve a 2',3'-didesoxi-4'-azatimidina **2** via protocolo de Vorbrüggen (esquema 7; página 11) em uma proporção isomérica α/β=9:1. A estereoquímica do carbono anomérico do epímero majoritário, α-**2** foi determinada usando experimento de NOESY 2D. No espectro, o sinal correspondente à absorção de H1', que é β-orientado, se correlaciona com H5' mas não com H4' que é α-orientado.

Neste contexto, o aza-d4T **1** foi hidrogenado (H_2 , Pd/C)⁷² fornecendo o produto esperado, 2'-3'-didesoxi-4'-azatimidina (aza-ddT) **2**. O produto foi obtido em 92% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna (esquema 29).⁷³ Isso atende a dois propósitos: (1) o aza-ddT **2** era um dos alvos sintéticos deste trabalho e (2) permitir a comparação direta com os dados de α -**2** publicados por Casiraghi.

Esquema 29 – Obtenção do aza-ddT **2**.



Os dados de RMN de 1H (espectro 79; página 238) confirmaram a obtenção de **2**. As absorções referentes aos hidrogênios H3' e H2', originalmente em 6,10 e 5,73 ppm em **1** deslocaram-se para 2,27 e 2,06 ppm no espectro de RMN de 1H de **2**.

Na parte experimental estão listados os dados de RMN e rotação ótica obtidos para **2** bem como os publicados por Casiraghi²² para o anômero α -**2** (página 125). Como pode ser observado, existe uma grande semelhança entre eles. As diferenças são muito sutis para que se possa inferir a estereoquímica anomérica de **2**.

Contudo, o experimento de NOESY 2D de **2** foi bastante elucidativo quanto à estereoquímica do epímero majoritário. Nenhuma interação espacial entre os hidrogênios H1' e H4' ou H1' e H5' foi observada. No entanto, observou-se uma correlação entre os hidrogênios H5' e H6. Isso só seria possível no anômero β

⁷² Miranda, P. C. M. L. *Tese de Doutorado*, IQ/UNICAMP, **1999**.

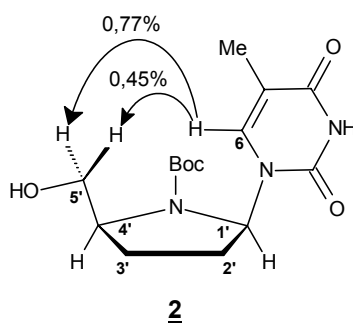
⁷³ O material de partida **1** e o seu derivado saturado **2** apresentaram o mesmo R_f em CCD. Mas somente **1** revelou em *p*-anisaldeído.

onde o grupo hidroximetila em C4' e a base pirimidínica em C1' estão do mesmo lado do anel pirrolidínico.

De maneira mais seletiva, no experimento de NOESY 1D (espectro 81; página 240), observou-se que a irradiação do sinal referente a H6 (8,17 ppm) promoveu um incremento no sinal correspondente aos hidrogênios H5' (4,19 e 3,66 ppm).

A literatura relata que nOe's similares são observados no caso de nucleosídeos^{14b} e C-azanucleosídeos⁶⁹ com configuração β .

Figura 10 – nOe's selecionados do espectro de NOESY 1D de **2**.



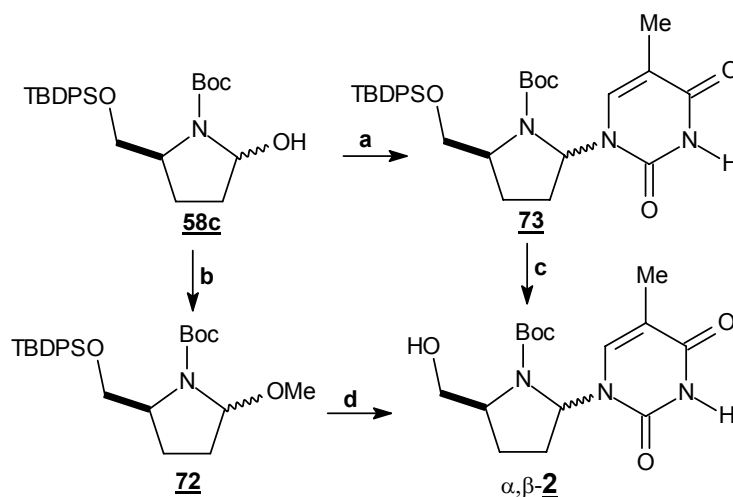
Assim, a presença dos nOe's ilustrados na figura 10 é um forte indício de que a adição de bases nitrogenadas à enecarbamatos endocíclicos mediada por brometo de fenil selenenila forma preferencialmente β -azanucleosídeos.

Para a comprovação inequívoca seria necessário realizar o mesmo experimento com o anômero α . Como não foi possível separá-lo ou mesmo enriquecê-lo da mistura diastereoisomérica com seu epímero majoritário, ele foi obtido de acordo com o procedimento clássico descrito na literatura, fazendo uso da adição nucleofílica da base nitrogenada sobre um íon *N*-acil-imínio, o que deveria favorecer a formação do anômero α .

O íon *N*-acil-iminium foi gerado “in situ” a partir da adição de trifluoroeterato de boro (2 equiv.) à uma solução do hemiaminal **58c** em diclorometano. Este, na presença de timina sililada **80**, levou a formação do azanucleosídeo **73** em 35% de rendimento. O tratamento de **73** com TBAF em THF removeu o protetor do grupo hidroximetila em C4', levando a obtenção do α,β -**2** em 80% de rendimento.

Alternativamente, o hemiaminal **58c** foi convertido no derivado α -metoxilado **72** através do tratamento com dimetóxi-propano na presença de ác. canforsulfônico em quantidade catalítica (esquema 30). O derivado α -metoxilado **72** foi utilizado para gerar o íon *N*-acil-imínio na presença de trifluoroeterato de boro e promover a adição da base nitrogenada. O produto bruto foi tratado com TBAF, para remover o protetor do grupo hidroximetila, fornecendo o azanucleosídeo α,β -**2** em 40% de rendimento (2 etapas), como uma única mancha em CCD.

Esquema 30 – Obtenção do α,β -**2** via *N*-acil-imínio.



a) **80**, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM, $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ (35%); b) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, CSA, DCM, 0°C , 30 min., (94%); c) TBAF, THF, 1 h, t.a., (80%); d) 1. **80**, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM, $-78 \rightarrow -23^\circ\text{C}$; 2. TBAF, THF, 1 h, t.a. (40%).

Como esperado, os dados de RMN de ^1H do α,β -**2**, proveniente do *N*-acil-imínio (espectro 83; página 242) e β -**2**, proveniente do enecarbamato endocíclico (espectro 79; página 238), mostram uma grande similaridade. Valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento são praticamente idênticos. As duas espécies também apresentam o mesmo R_f em CCD.

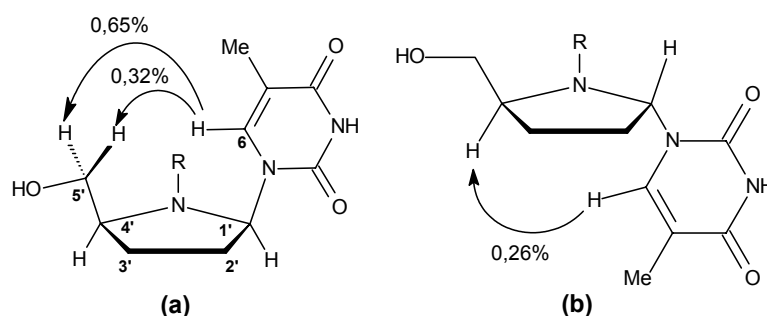
No entanto, no experimento de NOESY 1D de α,β -**2** (espectro 85; página 244), a irradiação do sinal referente à absorção do hidrogênio olefínico H6 causou

um incremento nos sinais referentes aos hidrogênios H5' (0,65 e 0,32%) e H4' (0,26%). A existência de nOe entre os núcleos H6 e H4' (**b**) caracteriza a presença do anômero α ,⁷⁴ enquanto o nOe entre H6 e H5' (**a**) conforme visto anteriormente, é uma característica do anômero β .

Isso evidencia que o *N*-acil-imínio levou a formação de uma mistura dos isômeros α e β (figura 11). A proporção dos isômeros formados neste caso não foi determinada.

Da mesma forma, a ausência do nOe entre H4' e H6 no caso do aza-ddT proveniente no enecarbamato endocíclico, β -**2** conforme visto anteriormente, mostra que o anômero α , se presente, é o minoritário.

Figura 11 – nOe's selecionados do espectro de NOESY 1D do α,β -**2**.



Uma vez desenvolvida a metodologia para a obtenção estereosseletiva de β -azanucleosídeos, foram feitos alguns testes visando estudar a influência dos grupos protetores do enecarbamato endocíclico na diastereosseletividade da reação de adição eletrofílica. Inicialmente variou-se o protetor do grupo hidroximetila em C4' pela utilização dos enecarbamatos **59a**, **59c** e **61** (tabela 3).

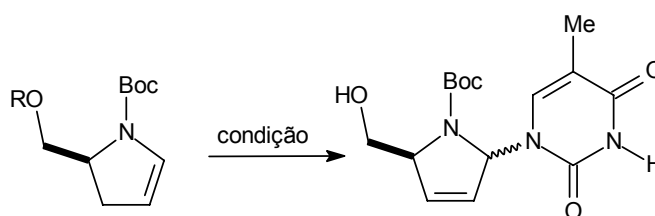
A proporção dos isômeros foi determinada pela integração relativa dos sinais referentes aos hidrogênios H1', H3' ou H4' no espectro de RMN de ¹H de **1** a alta temperatura, conforme descrito anteriormente. Assim, os três enecarbamatos foram conduzidos para a obtenção da azaestavudina. As reações

⁷⁴ Correlações de nOe entre H6 e H4' são observadas em α -nucleosídeos estruturalmente relacionados a α -**2**. Veja: Marcotte, S.; Gérard, B.; Pannecoucke, X.; Feasson, C.; Quirion, J.-C. *Synthesis* **2001**, 929.

em cada caso foram feitas em sequência utilizando sempre o produto bruto imediatamente anterior, após filtração em uma coluna curta de sílica para remoção dos insolúveis e subprodutos apolares.

No experimento 1, empregou-se o enecarbamato **59a** e a metodologia usada já foi discutida anteriormente. A proporção dos isômeros foi estimada em 10/1 (β/α).

Tabela 3 – Razões diastereoisoméricas obtidas na adição eletrofílica sobre enecarbamatos endocíclicos.



Experimento	Enecarbamato	R	Condição	β/α
1	59a	Tr	a	10/1
2	59c	TBDPS	b	8/1
3	61	H	c	12/1

a) 1. **80**, PhSeBr, MeCN, -23 °C, 1 h; 2. ZnBr₂, MeOH, DCM, 1 h; 3. H₂O₂, 1,4-dioxano, NaHCO₃, 1 h, t.a., (81%).

b) 1. **80**, PhSeBr, MeCN, -23 °C, 1 h; 2. TBAF, THF, 1h; 3) H₂O₂, 1,4-dioxano, NaHCO₃, 1 h, t.a., (51%).

c) 1. **80**, PhSeBr, MeCN, -23 °C, 1 h; 2. H₂O₂, 1,4-dioxano, NaHCO₃, 1 h, t.a., (85%).

No experimento 2, empregou-se o enecarbamato **59c**, onde o grupo protetor da hidroxila é o TBDPS. O objetivo neste caso não foi avaliar a influência do volume do protetor uma vez que deve ser equivalente ao grupo tritila (Tr), mas sim usar um protetor que fosse resistente às condições de reação e verificar a influência na estereosseletividade da reação. Após a adição da base (condição b- etapa 1), o produto bruto foi tratado com TBAF em THF para a remoção do grupo TBDPS (etapa 2). O grupo fenilselenenila foi então removido oxidativamente com

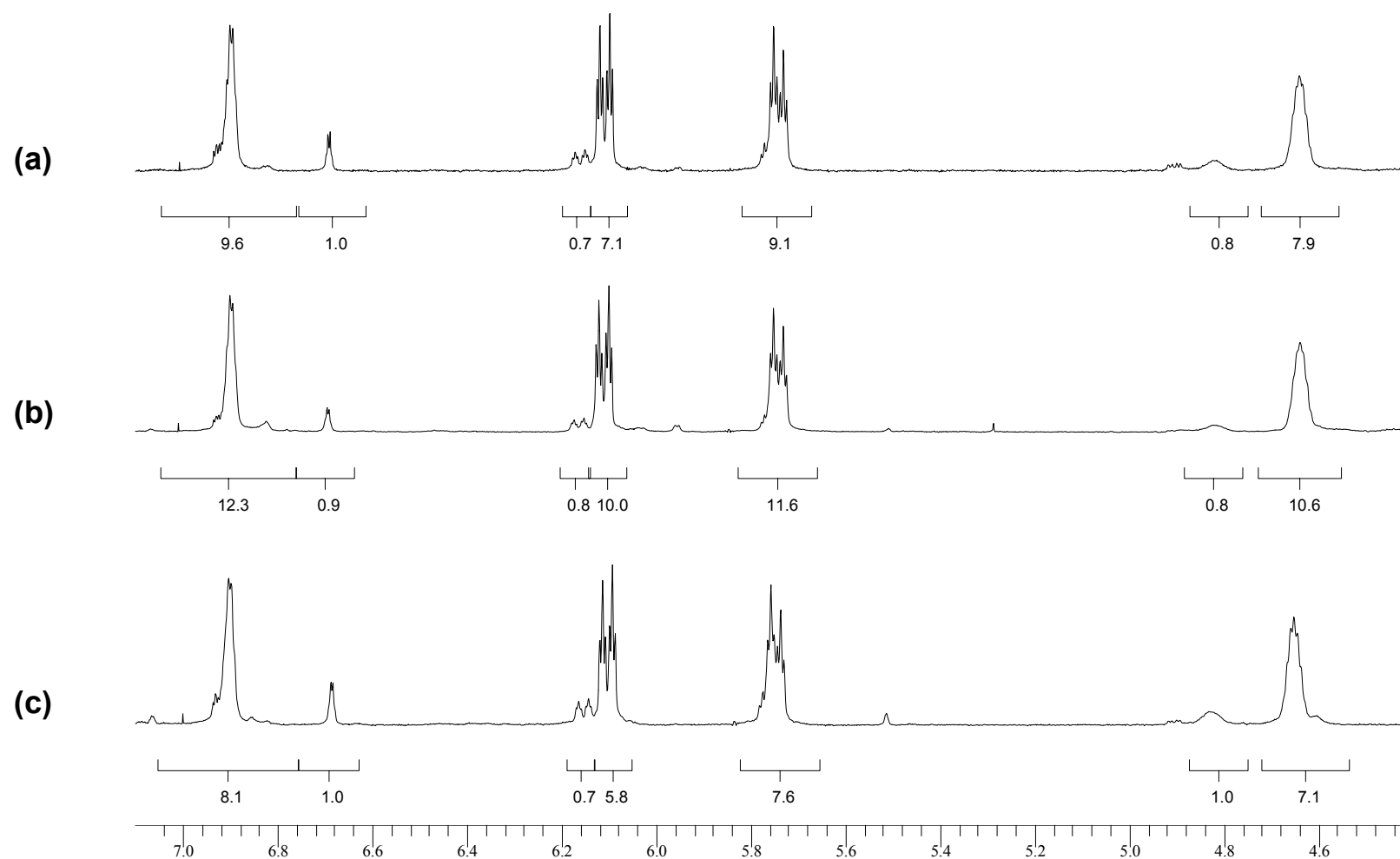


Figura 12 – Expansão da região entre 7,1 e 4,4 ppm, mostrando a integração dos sinais referentes aos isômeros majoritários e minoritários do aza-d4T **1**. (a) a partir de **59a**; (b) a partir de **61**; (c) a partir de **59c**.

com peróxido de hidrogênio (etapa 3). A proporção dos isômeros neste caso foi estimada em 8/1 (β/α) (figura 12c).

No caso do enecarbamato **61** (experimento 3), seria coerente esperar uma diminuição da estereosseletividade como consequência da sensível redução do volume do grupo estereodirigente em C5. No entanto, a proporção dos isômeros foi estimada em 12/1 (β/α). Ou seja, a redução do volume estéreo do grupo em C5 aumentou a estereosseletividade da reação (figura 12b).

É bem conhecido que reações de O-glicosilação mediadas por NIS,⁷⁵ PhSCI⁷⁶ e PhSeCl⁷⁷ sigam um mecanismo em duas etapas, consistindo de uma adição eletrofílica à dupla ligação do glicial formando um cátion cíclico (iodônio, sulfônio ou selenônio), seguido por uma ataque regio e estereosseletivo da base nitrogenada no C1', fornecendo produtos de adição *trans*. Assim, a diastereosseletividade reflete em cada caso, a razão dos cátions cíclicos formados pela face mais ou menos impedida do glicial.

No entanto, os resultados obtidos não podem ser explicados admitindo-se apenas a formação de um cátion selenônio como intermediário da reação. Neste caso, a diastereosseletividade deveria refletir a proporção entre os cátions selenônios formados pela aproximação do eletrófilo pela face α ou β do olefina, que dependeria por sua vez do volume do grupo no C5 do enecarbamato. Assim, grupos mais volumosos deveriam fornecer diastereosseletividades mais elevadas, desde que a abertura do intermediário cíclico pela base nitrogenada é estereoespecífica. Este mecanismo não racionaliza o aumento na diastereosseletividade observada no caso do enecarbamato **61**. É provável que fatores adicionais estejam afetando o curso estereoquímico da reação.

Liotta⁷⁸ e col. sugeriram baseados em estudos teóricos, que um mecanismo envolvendo a participação de um íon oxônio na glicosilação de 2-tioalquil piranosídeos deveria também ser considerado, uma vez que a barreira de

⁷⁵ Horton, D.; Priebe, W.; Sznajdman, M. *Carbohydr. Res.* **1990**, 205, 71.

⁷⁶ Grewal, G.; Kaila, N.; Franck, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2084.

⁷⁷ Veja a ref. 16b.

⁷⁸ Jones, D. K.; Liotta, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7209.

interconversão entre os íons oxônio e sulfônio é muito pequena. Adicionalmente, os íons oxônio são 7,0 Kcal/mol mais estáveis que os íons sulfônio.

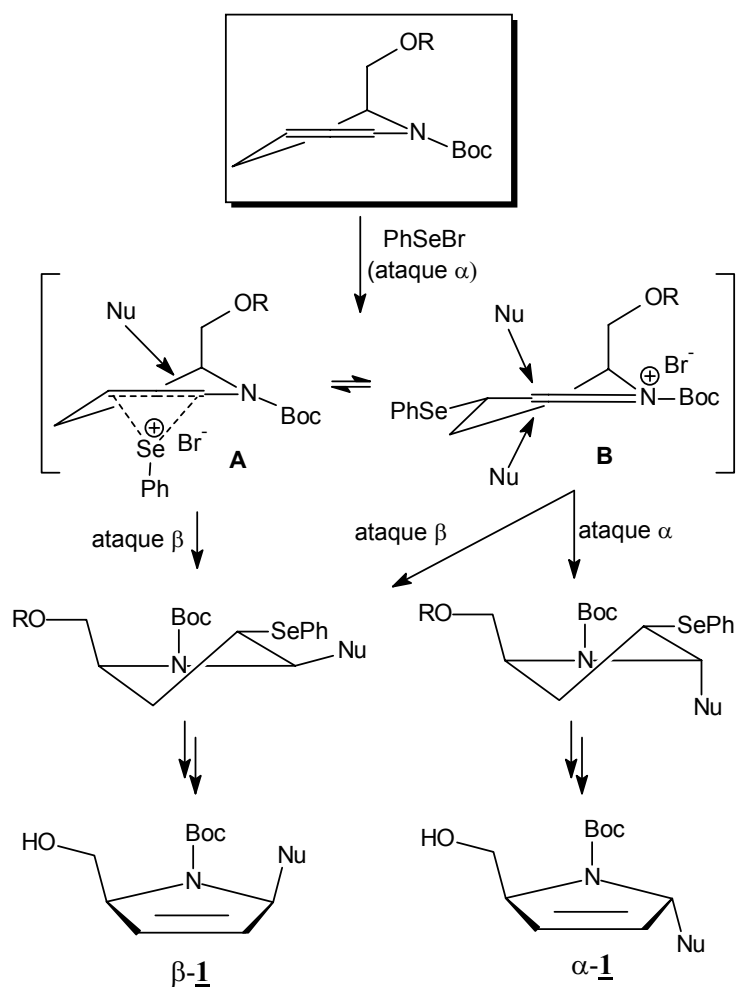
A presença de íons oxônio e selenônios em equilíbrio também foi utilizada por Castellón para explicar a formação de nucleosídeos onde a base nitrogenada no C1' está *cis* em relação ao grupo fenilselenenila no C2' (esquema 5; página 8).

Adicionalmente, a distribuição dos produtos obtidos na síntese de azanucleosídeos a partir de enecarbamatos endocíclicos mediada por NIS, conforme visto anteriormente (esquema 25; página 36), só poderia ser explicada admitindo-se a intermediação de um íon *N*-acil-imínio.

Assim, é provável que o cátion selenônio não seja o único responsável pela estereosseletividade no ataque nucleofílico da base. Um mecanismo envolvendo a participação de um íon *N*-acil-imínio poderia estar influenciando o curso estereoquímico da reação. Se este for o caso, a figura 13 ilustra uma possível racionalização, que talvez represente o perfil mecanístico do processo.

Independente da natureza do enecarbamato, os intermediários **A** e **B** devem ser formados majoritariamente como consequência da estereoindução do grupo hidroximetila em C5 (R=H, TBDPS ou Tr), que deve induzir a aproximação preferencial do eletrófilo pela face α . Em **A**, o ataque da base é estereoespecífico e independe do volume do grupo hidroximetila, levando a formação de β -**1**. Já o intermediário **B** tem um papel determinante no curso da reação desde que o ataque da base pirimidínica ao íon *N*-acil-imínio depende do volume relativo do grupo hidroximetila e do grupo fenilselenenila (1,3 *versus* 1,2-estereoindução). Grupos volumosos em C4' (R=TBDPS, Tr) tendem a favorecer o ataque da base pela face α levando a obtenção de α -**1** e diminuindo a estereosseletividade do processo. Grupos menos volumosos em C4' tendem a favorecer o ataque da base pirimidínica pela mesma face (face β), como consequência da indução do grupo fenilselenenila e assim levar a formação preferencial de β -**1**, contribuindo para o aumento da estereosseletividade observada no caso do enecarbamato **61** (R=H).

Figura 13 – Aspectos mecanísticos da adição de bases pirimidínicas a enecarbamatos, mediado por PhSeBr.



No entanto, qualquer racionalização é meramente especulativa, desde que os isômeros formados não foram caracterizados. Em adição, como a diastereosseletividade é determinada pela conversão dos selenetos respectivos à azaestavudina **1**, e em cada caso a natureza e o número de operações envolvidas são distintas, pouco se pode inferir a respeito da diastereosseletividade da etapa de adição eletrofílica.

De qualquer maneira, os objetivos inicialmente propostos para este trabalho foram atingidos, com a obtenção do aza-d4T **1** e do aza-ddT **2** de maneira estereosseletiva ($\beta/\alpha=12:1$), com rendimentos globais de 85 e 78% respectivamente, considerando-se o enecarbamato endocíclico **61** como material de partida.

3.2.3. Uso de outras bases nitrogenadas na adição a EE's.

A metodologia desenvolvida para a obtenção dos azanucleosídeos **1** e **2**, foi empregada na obtenção de *N*-azanucleosídeos estruturalmente relacionados pelo emprego de outras bases nitrogenadas.

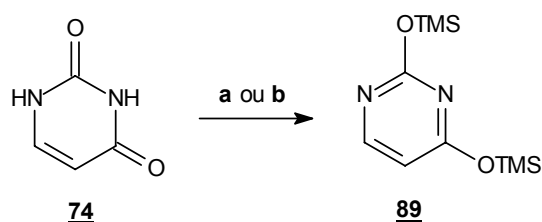
3.2.3.1. Uracila

Inicialmente, a uracila **74** foi ativada na forma de seu *bis*-trimetilsilil derivado. A reação foi conduzida em 1,4-dioxano seco na presença de cloreto de trimetilsilano e trietilamina.⁷⁹ Após 10 h de reação o cloridrato de trietilamina formado foi removido através de uma filtração em atmosfera inerte. O solvente foi removido por destilação à pressão atmosférica e o resíduo destilado sob pressão reduzida fornecendo o produto **89** em 79% de rendimento na forma de um óleo incolor que cristaliza sob refrigeração.

Alternativamente, a reação pode ser feita em HMDS na presença de DMF conforme descrito anteriormente na sililação da timina. No caso da uracila, a reação completa-se após um período de 2 h sob refluxo, fornecendo o produto em 90% de rendimento após destilação.⁸⁰

⁷⁹ Nishimura, T.; Iwai, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, 12, 352.

⁸⁰ Nos primeiros experimentos, a exemplo da timina, longos períodos de refluxo foram utilizados para promover a sililação da uracila, o que levou a uma extensiva decomposição do produto. Posteriormente, verificou-se que a reação se completa assim que a uracila se dissolve no meio (~ 2 h) e deve ser interrompida para permitir a obtenção do produto em bons rendimentos.

Esquema 31 – Obtenção da uracila persililada 89.

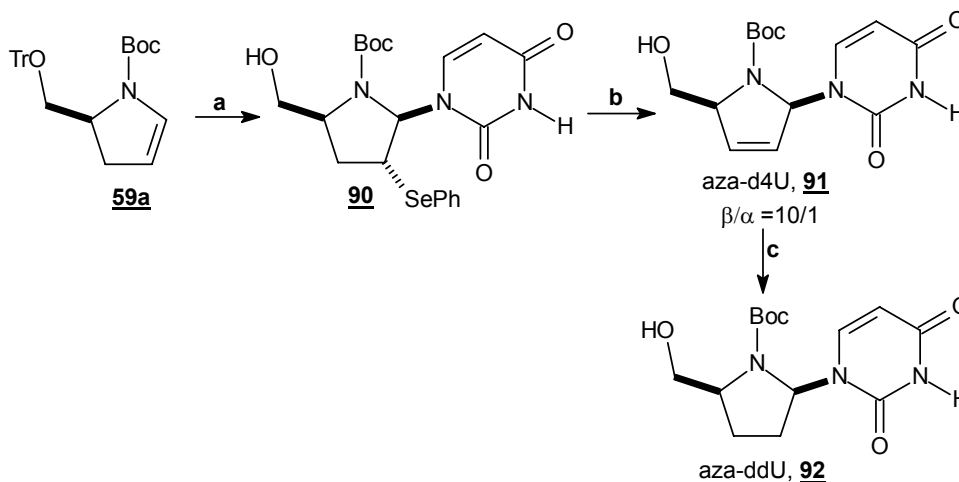
a) TMSCl, TEA, 1,4-dioxano, 10 h, (79%); b) HMDS, DMF, refluxo, 2 h, (90%).

A metodologia desenvolvida foi então empregada para promover a adição eletrofílica de brometo de fenil selenenila ao enecarbamato endocíclico 59a na presença da uracila sililada 89. O acompanhamento da reação por CCD mostrou o mesmo padrão observado no caso da timina, com dois produtos sendo formados, o que foi associado a uma perda parcial do protetor do grupo hidroximetila. Assim, após o “work-up” usual, o resíduo obtido foi dissolvido em uma mistura de DCM e MeOH seco e brometo de zinco (10 equiv.) foi adicionado para remover completamente o grupo tritila. O seleneto 90 foi obtido em 73% de rendimento a partir do enecarbamato endocíclico 59a após uma filtração em coluna de sílica para remover os subprodutos (esquema 32).

Novamente, não foi possível separar os isômeros formados por cromatografia em coluna uma vez que possuem o mesmo R_f em CCD. Da mesma forma, a atribuição da razão diastereoisomérica por RMN foi dificultada pela presença de rotâmeros (espectro 60; página 219).

O seleneto 90 foi submetido à eliminação oxidativa de selênio em H_2O_2 30%, 1,4-dioxano e NaHCO_3 à temperatura ambiente. Após 1 h de reação a análise de CCD revelou o consumo total do material de partida, havendo a formação de um único produto. Este foi isolado, filtrado em uma coluna de sílica gel e caracterizado como sendo o produto esperado, aza-d4U 91, que foi obtido em 87% de rendimento como um mistura diastereoisomérica dos anômeros α e β ($\beta/\alpha=10:1$).

Esquema 32 – Obtenção do aza-d4U 91 e aza-ddU 92.



a) 1. 89, PhSeBr, MeCN, -23 °C, 1 h; 2. ZnBr₂, MeOH, DCM, 1 h (73%); b) H₂O₂, dioxano, NaHCO₃, t.a., 1 h (87%); c) H₂, Pd/C, AcOEt (86%).

A proporção dos isômeros foi determinada pelo RMN de ¹H a alta temperatura de 91 (espectro 75; página 234) através da integração relativa dos sinais referentes ao hidrogênio olefínico H3' em 6,16 ppm (isômero minoritário) e 6,10 ppm (isômero majoritário) e foi estimada em 10:1 (β/α). Ou, alternativamente, pela integração dos sinais referentes ao hidrogênio H4' em 4,80 ppm (isômero minoritário) e 4,64 ppm (isômero majoritário), que revelam a mesma razão isomérica (β/α=10/1).

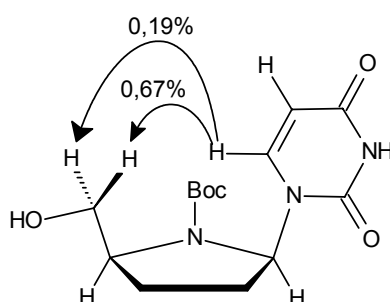
A atribuição do isômero β como sendo o majoritário foi feita por analogia ao observado no caso da azaestavudina. A confirmação foi feita através de experimento de NOESY 1D, após hidrogenação da dupla ligação C-C do anel pirrolidínico de 91 (aza-d4U).

Assim, 91 foi hidrogenado com H₂, Pd/C em acetato de etila fornecendo após 1 h de reação a temperatura ambiente, o produto saturado 92 (aza-ddU), em 86% de rendimento.

No experimento de NOESY 1D de 92 (espectro 89; página 248), a irradiação do sinal referente à absorção do hidrogênio olefínico H6 causou uma

interação de nOe com os hidrogênios H5' (0,67 e 0,19%). A presença deste nOe confirma a estereoquímica do epímero majoritário, uma vez que somente no isômero β os hidrogênios H6 e H5' estão próximos no espaço (figura 14). Outras interações são observadas: Com H1' (0,53%), H5 (2,69%) e H2'/H3' (1,58%).

Figura 14 – nOe's observados no experimento de NOESY 1D de **92**.



3.2.3.2. Citosina

Alguns experimentos foram feitos empregando citosina na obtenção de azanucleosídeos a partir de enecarbamatos endocíclicos. O objetivo neste caso era obter um aza-análogo da zalcitabina (ddC), um antiviral usado no coquetel anti-HIV (figura 1; página 1).

A citosina **93** foi sililada em HMDS na presença de DMF. Após um período de refluxo de 24 h, a mistura de solventes foi removida e a citosina persililada **94** utilizada sem purificação na etapa seguinte (esquema 33).

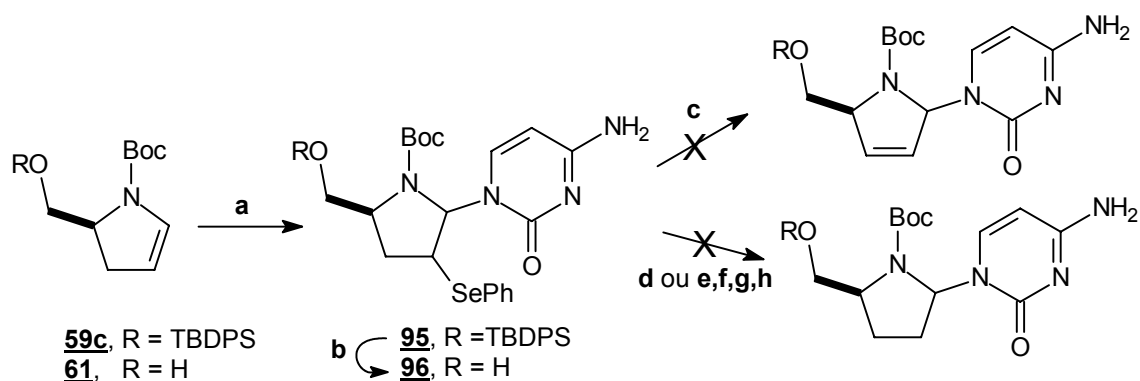
Esquema 33 – Obtenção da citosina persililada **94**.



O enecarbamato **59c** foi utilizado como material de partida neste estudo. Assim, uma solução de brometo de fenil selenenila foi adicionada lentamente sobre uma solução do enecarbamato endocíclico **59c** e **94** em acetonitrila seca a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$, de acordo com a metodologia empregada anteriormente. A análise de CCD indica que o enecarbamato é rapidamente consumido havendo a formação de um único produto. Após 1 h a reação foi isolada e o produto caracterizado como o seleneto **95**, que foi obtido em 80% de rendimento (esquema 34).

As tentativas de eliminação oxidativa ou redutiva do grupo fenil selenenila do azanucleosídeo **95** empregando as condições descritas no esquema 34 não levaram ao resultado esperado. Na maioria dos casos, somente o material de partida foi observado por CCD. A tabela 4 resume os experimentos realizados e os resultados obtidos.

Esquema 34 – Obtenção dos selenetos **95** e **96** e tentativas para sua remoção redutiva ou oxidativa.



a) **94**, (2 equiv.), MeCN, PhSeBr, 1 h, $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$, (80% (a partir de **59c**); 70% (a partir de **61**);
 b) TBAF, THF, 1 h, t.a., (90%); c) H₂O₂, dioxano, NaHCO₃, 3 h, t.a.; d) Ph₃SnH, PhMe, t.a.
 (2 h) - $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ (4 h); e) *n*-Bu₃SnH (2 equiv.), PhH, AIBN (0,2 equiv.), t.a. (12 h)-refluxo (20 h);
 f) *n*-Bu₃SnH (1,5 equiv.), PhH, Et₃B (1,1 equiv.), t.a., 72 h; g) PhSeSePh (cat.), EtOH, NaBH₄, 5 h;
 h) NiCl₂·6H₂O, NaBH₄, THF/MeOH, 20 h.

No primeiro experimento, a tentativa de eliminação oxidativa de selênio do composto **95** pela metodologia empregada anteriormente no caso da timina e uracila, não levou ao produto esperado, tendo sido recuperado o material de partida, mesmo após um aumento do tempo de reação e a adição de excesso do agente oxidante.

Os experimentos 2 a 6 descrevem as tentativas de eliminação redutiva do grupo fenilselenenila do azanucleosídeo **95**. No experimento 2, o composto **95** foi dissolvido em tolueno e Ph_3SnH foi adicionado lentamente.⁸¹ A reação foi mantida à temperatura ambiente por 2 h e como não se observou o consumo do material de partida por CCD neste período, foi então aquecida a 85 °C durante 4 h adicionais. Mesmo assim, somente o material de partida foi detectado por CCD.

Tabela 4 -Tentativas de remoção do grupo fenil selenenila de **95** ou **96**.

Experimento	Substrato	Condição*	Resultado
1	95	c	Não reage
2	95	d	Não reage
3	95	e	Não reage
4	95	f	Não reage
5	95	g	Não reage
6	95	h	Não reage
7	96	c	Decomposição

*Para descrição das condições de reação utilizadas veja o esquema 34.

Nos experimentos 3 e 4 foi utilizado o $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ ⁸² na presença dos iniciadores de radicais AIBN ou Et_3B respectivamente. No primeiro caso, a reação foi mantida à temperatura ambiente por um período de 12 h e a refluxo durante 20 h. No segundo caso, a reação foi mantida a temperatura ambiente por 72 h. Nos

⁸¹ (a) Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; Wong, C. K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1978**, 41; (b) Clive, D. L. J.; Chittattu, G. J.; Farina, V.; Kiel, W. A.; Menchen, S. M.; Russell, C. G.; Singh, A.; Wong, C. K.; Curtis, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4438.

⁸² (a) Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Barnette, W. E.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3704; (b) Corey, E. J.; Pearce, H. L.; Szekly, I.; Ishiguro, M.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1023.

dois experimentos somente o material de partida foi observado por CCD e recuperado após cromatografia em coluna.

Outras tentativas para a remoção redutiva de selênio do composto **95** estão descritas nos experimentos 5 e 6. No experimento 5 foi utilizado difenil-diseleneto⁸³ em quantidade catalítica na presença de NaBH₄. O experimento 6 usa boreto de níquel (Ni₂B),⁸⁴ que foi gerado a partir da adição de NaBH₄ à uma solução de NiCl₂. Nos dois casos somente o material de partida foi observado por CCD.

Devido às dificuldades encontradas na remoção do grupo fenil selenenila no azanucleosídeo **95** optou-se por dar seqüência ao planejamento sintético e tentar removê-lo posteriormente.

O protetor do grupo hidroximetila em C4' (TBDPS) foi removido empregando uma solução de TBAF em THF de acordo com as condições descritas no esquema 34 (página 58). A análise de CCD mostrou que o material de partida **95** foi rapidamente consumido, formando um único produto que foi caracterizado como o azanucleosídeo **96**.

Alternativamente, o enecarbamato **61** foi utilizado como material de partida para a incorporação da citosina nas mesmas condições descritas anteriormente (esquema 34; página 58), para fornecer diretamente o azanucleosídeo **96** em 70% de rendimento.

O experimento 7 (tabela 4) descreve a tentativa de remoção oxidativa do grupo fenilselenenila de **96** com H₂O₂. Neste caso, ocorreu a decomposição do material de partida.

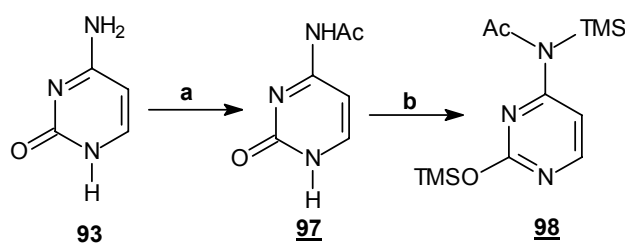
Em virtude dos resultados obtidos nos experimentos acima, acreditava-se que o grupo amino livre da citosina poderia estar desempenhando um papel importante na reatividade desta classe de azanucleosídeos. Assim, outros experimentos foram realizados, utilizando-se a citosina com o grupo amino protegido.

⁸³ Silveira, C. C.; Lenardão, E. J.; Comasseto, J. V. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 575

⁸⁴ Back, T. G.; Birss, V. I.; Edwards, M.; Krishna, M. V. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3815.

A citosina **93** foi acetilada de acordo com o protocolo de Wheeler e Johnson,⁸⁵ obtendo-se o produto acetilado **97** na forma de pequenos cristais incolores. A sililação foi feita em HMDS na presença de DMF a refluxo por um período de 24 h. A mistura de solventes foi removida por destilação e o resíduo, *N*-acetilcitosina persililada **98**, foi seco em bomba de alto vácuo e usado sem purificação na etapa seguinte.

Esquema 35 – Obtenção da *N*-acetilcitosina persililada **98**.



(a) Ac₂O, refluxo, 4 h; (b) HMDS, DMF, refluxo, 24 h.

A seguir, uma solução de brometo de fenil selenenila em acetonitrila seca foi lentamente adicionada para uma mistura do enecarbamato **59b** e **98** em acetonitrila seca via cânula. A análise de CCD mostrou que o enecarbamato é consumido rapidamente, ocorrendo a formação de um produto de maior polaridade. Ao término de 1 h a reação foi isolada e o produto filtrado em uma coluna curta de sílica. O produto **99** é instável e se decompõe após alguns dias sob refrigeração.

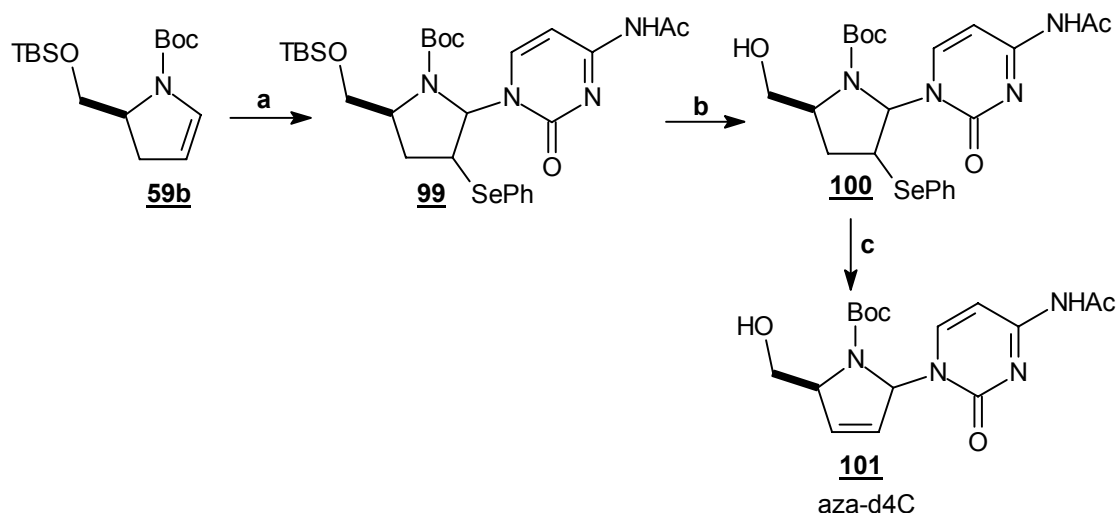
O protetor de silício do grupo hidroximetila em C4' de **99** foi removido pela adição de uma solução 1M de TBAF em THF. Após 1,5 h todo material de partida foi consumido e a reação foi isolada, obtendo-se **100** (esquema 36).

O composto **100** é instável e se decompõe facilmente durante armazenamento ou quando em contato com solventes que contenham traços ácidos.⁸⁶

⁸⁵ Wheeler, H. L.; Johnson, T. B. *American Chemical Journal*, 500.

⁸⁶ Uma amostra de **100** se decompôs em minutos quando dissolvida em CDCl₃ para as análises de RMN. CD₃CN mostrou ser mais conveniente neste caso.

Esquema 36 – Obtenção do aza-d4C 101.



(a) 98, PhSeBr, MeCN, -23 °C, 1 h, (81%); (b) TBAF, THF, 0 °C → t.a., 1,5 h, (87%); (c) H₂O₂, 1,4-dioxano, NaHCO₃, t.a., 1 h, (77%).

Uma purificação parcial foi feita através de cromatografia em uma coluna curta de sílica gel (70-230 mesh), contendo no ponto de aplicação uma camada de NaHCO₃. As análises de RMN de ¹H e ¹³C (espectros 98 a 100; páginas 257 a 259) são coerentes com a estrutura do composto 100.

A seguir, o grupo fenil selenenila do composto 100 foi removido oxidativamente usando H₂O₂, de acordo com o protocolo utilizado nos casos anteriores. Após 30 min. a análise de CCD indicou o consumo total do material de partida e a formação de um produto, que foi isolado após 1 h de reação e caracterizado como sendo o aza-d4C 101 (esquema 36).

O composto 101 é muito instável, decompondo-se rapidamente nas tentativas de purificação em sílica. No entanto, uma purificação razoável foi feita através de uma coluna cromatográfica em alumina neutra contendo no ponto de aplicação uma camada de NaHCO₃. O eluente também foi previamente tratado com NaHCO₃ sólido.

As análises de RMN de ^1H e ^{13}C de **101** estão consistentes com a estrutura proposta (espectros 103 e 104; páginas 262 e 263). Infelizmente neste caso, não foi possível determinar com segurança a proporção dos isômeros formados, uma vez que o experimento de RMN de ^1H a alta temperatura (60 °C) levou a uma considerável decomposição do material.

3.2.4. Avaliação da atividade biológica dos *N*-azanucleosídeos.

Foi avaliada a atividade antiproliferativa de alguns dos compostos obtidos sobre algumas linhagens de células cancerígenas crescidas *in vitro*. Uma vez que diferentes linhagens celulares mostram sensibilidades diferentes a um composto citotóxico, se considera que o uso de mais de uma linhagem celular é necessária para a identificação de compostos citotóxicos. Com isso em mente, linhagens celulares de diferentes origens histológicas foram usadas neste estudo.

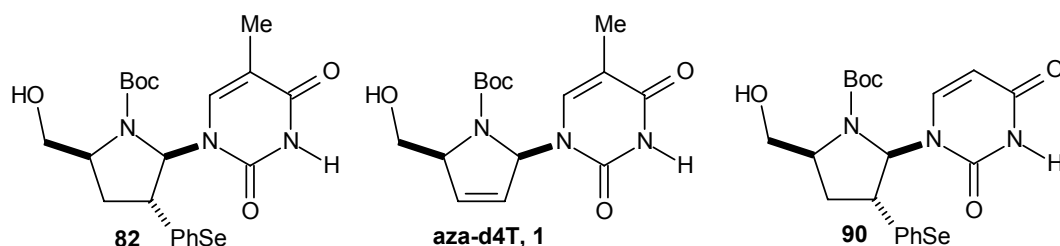
As seguintes linhagens foram utilizadas: *melanoma* (UACC.62), *mama* (MCF.7), *pulmão* (NCI.460), *ovário* (OVCAR), *próstata* (PCO.3), *cólon* (HT.29), *mama resistente* (NCI.ADR) e *leucemia* (K.562).

As linhagens celulares utilizadas neste trabalho são originárias de neoplasias humanas e foram cedidas pelo National Cancer Institute (NCI) dos EUA. Estas linhagens foram enviadas congeladas para o laboratório do CPQBA (Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas) da UNICAMP e utilizadas na avaliação da atividade biológica dos azanucleosídeos.

A droga utilizada como controle positivo nos testes realizados foi a doxorrubicina, um agente quimioterápico largamente utilizado no tratamento de leucemias, linfomas e tumores sólidos.

Para estas avaliações foram utilizados os selenetos **82** e **90** e a azaestavudina **1** (figura 15). A escolha destes compostos para os testes farmacológicos foi meramente casual, baseando-se somente na disponibilidade de material na época da análise.

Figura 15 - Azanucleosídeos selecionados para os testes farmacológicos



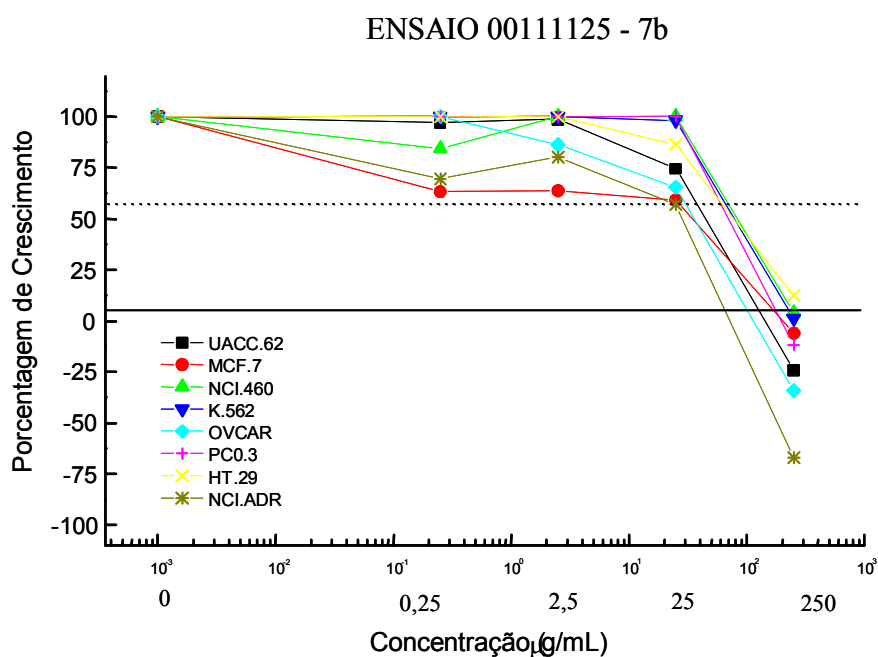
Os resultados das análises estão dispostos nos gráficos abaixo. O gráfico concentração-resposta é uma das formas onde melhor se visualiza a atividade antiproliferativa das amostras testadas. A análise deste tipo de gráfico permite verificar se a substância testada possui *efeito citostático* (inibição do crescimento; acima da linha zero e abaixo da linha 50%), *efeito citocida* (inibição do crescimento e morte celular; abaixo da linha zero) e/ou perfil concentração-dependente.

São consideradas ativas:

- As substâncias que produzem inibição de crescimento acima de 50%;
- As substâncias que possuem atividade concentração-dependente;
- As substâncias que apresentam uma seletividade maior para uma linhagem específica;

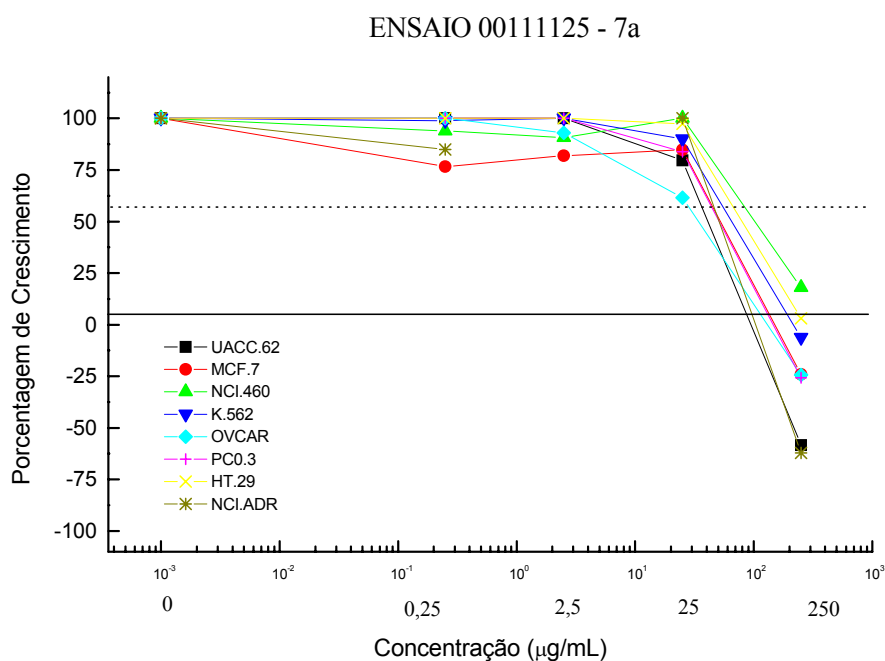
A figura 16 ilustra a curva concentração-resposta do seleneto **90** sobre as linhagens celulares, relacionando a porcentagem de crescimento da célula e a concentração da composto utilizado. A análise desta curva mostra que a composto apresentou atividade somente na maior concentração utilizada (250 $\mu\text{g/mL}$), possuindo atividade citostática (inibição do crescimento) para a linhagem HT.29 (cólon) e NCI.460 (pulmão) e citocida (morte celular) para as demais linhagens.

Figura 16 – Curva concentração-resposta do seleneto **90** sobre as linhagens celulares, relacionando a porcentagem de crescimento da célula e a concentração da droga utilizada (teste *in vitro*)



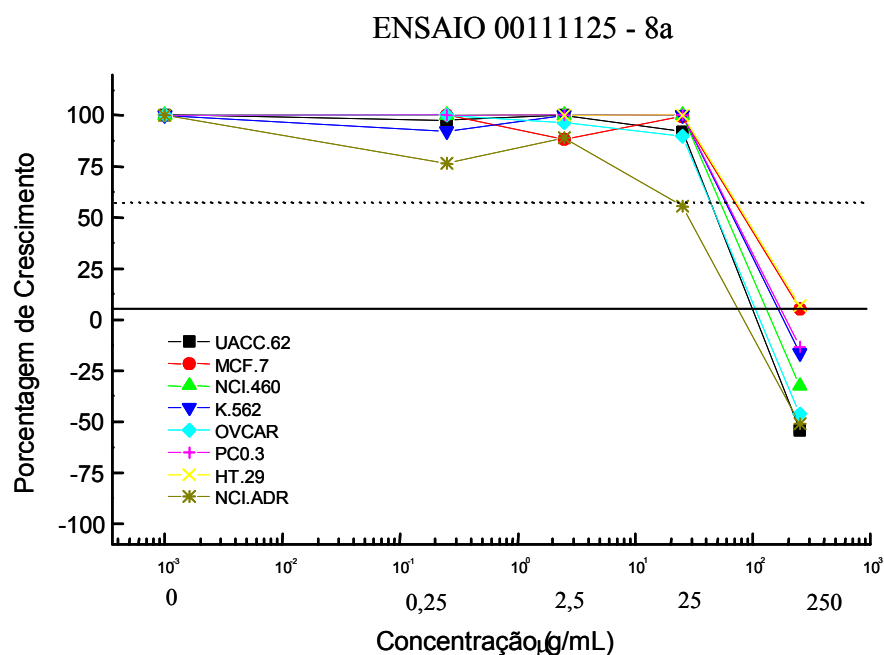
A figura 17 ilustra a curva concentração-resposta do seleneto **82** sobre as linhagens celulares. A análise desta curva revela que o composto apresenta atividade somente na maior concentração utilizada, tendo atividade citostática para a linhagem de NCI.460 (pulmão) e HT.29 (cólon) e citocida para as demais linhagens na concentração de 250 $\mu\text{g/mL}$.

Figura 17 – Curva concentração-resposta do seleneto **82** sobre as linhagens celulares, relacionando a porcentagem de crescimento da célula e a concentração da droga utilizada (teste *in vitro*)



A figura 18 ilustra a curva concentração-resposta da azaestavudina **1** sobre as linhagens celulares. A análise da curva mostra que esta substância apresentou atividade citostática para as linhagens celulares de MCF.7 (mama) e HT.29 (cólon) na concentração de 250 µg/mL e citocida para as demais linhagens na concentração de 250 µg/mL.

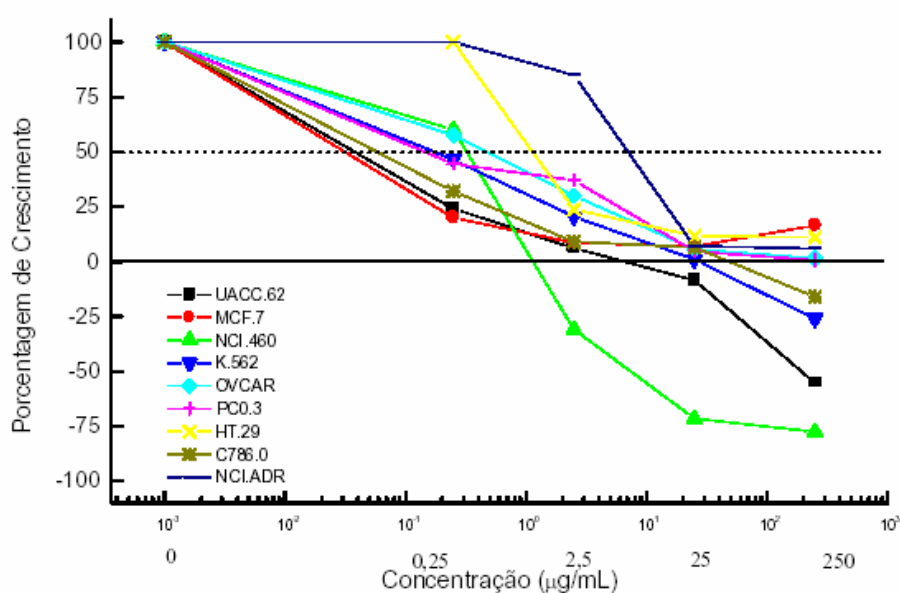
Figura 18 – Curva concentração-resposta da azaestavudina **1** sobre as linhagens celulares, relacionando a porcentagem de crescimento da célula e a concentração da droga utilizada (teste *in vitro*)



Assim, os produtos avaliados possuem perfis de atividades semelhantes e de uma forma geral apresentam atividade somente na maior concentração testada, caracterizando-se ainda pela ausência de seletividade, o que não é muito animador. Embora, aparentemente, as linhagens de mama-resistente (NCI.ADR) e melanoma (UACC.62) tenham uma sensibilidade maior às substâncias testadas.

Para fins comparativos, a figura 19 representa a curva concentração-resposta da doxorubicina,⁸⁷ droga utilizada como controle positivo, sobre as linhagens celulares, que apresentou atividade citostática para todas as linhagens celulares na concentração de 2,5 µg/ml com exceção da linhagem de mama resistente (NCI.ADR). Na concentração de 25 µg/ml foi citocida para melanoma (UACC.62) e pulmão (NCI.460) e na concentração maior, para melanoma (UACC.62), pulmão (NCI. 460), leucemia (K.562) e rim (786.0).

Figura 19 – Curva concentração-resposta da doxorubicina sobre as linhagens celulares, relacionando a porcentagem de crescimento da célula e a concentração da droga utilizada (teste *in vitro*)



⁸⁷ Retirado de: Madjarof, C. *Dissertação de Mestrado*, IB/UNICAMP, 2004.

3.3. Utilização de Enecarbamatos Endocíclicos na Obtenção de C-azanucleosídeos.

3.3.1. A reação de Heck: aspectos gerais.

Passados mais de trinta anos desde sua descoberta no final dos anos 60,⁸⁸ a arilação ou alquenação de olefinas catalisadas por paládio, conhecida como reação de Heck, vem sendo progressivamente utilizada em síntese orgânica, principalmente na sua mais freqüente variação: a arilação de Heck. Ao longo dos anos, após muita experimentação com vários ligantes, catalisadores, solventes e aditivos, várias das limitações originais foram solucionadas e hoje a reação de Heck é um dos métodos de formação de ligação C-C catalisados por metal de transição mais utilizado em síntese orgânica.⁸⁹

Do ponto de vista mecanístico, a reação de Heck está relacionada à habilidade de complexos de Pd de baixa valência em se adicionar oxidativamente a ligações R-X e na subsequente adição do intermediário R-Pd-X formado à ligações duplas C-C.^{89c} Várias hipóteses mecanísticas surgiram na última década e têm sido sujeitas a muita especulação.^{89b-e,90} Principalmente porque as diversas variantes da reação de Heck não podem ser adequadamente descritas através de um esquema único. Para cada caso, a natureza e a reatividade dos intermediários de reação estão intimamente associadas com a natureza do catalisador, substratos, aditivos e as condições de reação.

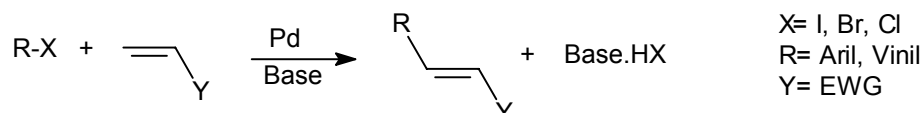
⁸⁸ (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518; (b) Heck, R. F. *ibid*, **1968**, *90*, 5526; (c) Heck, R. F. *ibid*, **1968**, *90*, 5531; (d) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.

⁸⁹ Várias revisões abordando diferentes aspectos da reação de Heck foram publicadas. Para alguns exemplos veja: (a) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2; (b) Crisp, G. T.; *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427; (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; (d) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314; (e) Whitcombe, N. J.; Hii, M.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449.

⁹⁰ Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 2514.

A reação clássica envolve a formação de uma ligação entre dois átomos de carbono sp^2 pela substituição de uma ligação C-H da olefina pelo grupo R do eletrófilo R-X (onde R=aril ou vinil; X= I, Br, Cl e Y= EWG).^{89e}

Esquema 37 – A reação de Heck: equação geral.



Uma das grandes limitações da reação de Heck é que, com exceção dos iodetos, os demais haletos são pouco reativos frente à adição oxidativa com Pd devido a forte ligação Ar-X.⁹¹ Isso é agravado pela presença de grupos doadores de elétrons na arila. A reação só ocorre a temperaturas muito mais altas que os iodetos, sendo necessário o uso de ligantes que estabilizem a espécie de Pd no ciclo catalítico e previnam a desativação prematura do catalisador. O uso de ligantes triarilfosfinas é amplamente difundido e alguns complexos de Pd-Fosfina são estáveis a temperaturas superiores à 250 °C.^{89b} No entanto, no caso de substratos menos reativos, freqüentemente ocorre uma degradação competitiva do complexo de paládio pela clivagem de uma ligação P-C de um dos ligantes de fosfina coordenados levando a formação de subprodutos e desativação do catalisador.⁹² Além disso, fosfinas são caras, tóxicas, irrecuperáveis e requerem o uso de condições livres de oxigênio.

Atualmente existe um grande interesse no desenvolvimento de metodologias que permitam o acoplamento em temperaturas inferiores a 60 °C. Como o primeiro requerimento é uma rápida adição oxidativa, vários esforços têm sido dedicados à utilização de eletrófilos que sejam capazes de se adicionar oxidativamente ao paládio em condições reacionais mais brandas.

⁹¹ A seguinte ordem de reatividade foi observada: I>>OTf>Br>>Cl. Veja: Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, 14, 1810.

⁹² Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Ôfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T. H.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1844.

Atualmente, várias outras espécies R-X (triflatos, tosilatos, sulfinatos, sais de iodônio e sais de diazônio) podem ser utilizadas em reações de acoplamento com olefinas de diversas naturezas eletrônicas. Do ponto de vista prático, o importante é identificar qual a classe da reação de Heck em termos da natureza do alceno (se deficiente ou rico em elétrons) e do eletrófilo (se um haleto, triflato ou N₂ é o “leaving group”) e selecionar as condições mais apropriadas para cada caso.

3.3.2. Utilização de sais de diazônio em reações de Heck.

O uso de sais de diazônio para na reação de Heck foi uma das primeiras alternativas testadas. Matsuda⁹³ e col., realizaram um estudo sistemático desta versão da reação de arilação e o método representa uma alternativa à utilização de haletos e triflatos.

A metodologia tem despertado grande interesse pela praticidade e simplicidade experimental.^{93,94} Algumas características importantes associadas ao uso de sais de diazônio são: (a) sais de diazônios são excelentes eletrófilos sendo mais reativos que os iodetos correspondentes.^{93b,94a,e} Isto faz com que a adição oxidativa não dependa da natureza eletrônica do eletrófilo. Na verdade, sais de diazônio contendo grupos doadores de elétrons apresentam melhores resultados

⁹³ (a) Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159; (b) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Tetrahedron* **1981**, 37, 31; (c) Yamashita, R.; Kikukawa, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 201, 463;

⁹⁴ Para alguns exemplos do uso de sais de diazônio em reações de Heck veja: (a) Selvakumar, K.; Zapf, A.; Spannenberg, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3901; (b) Dai, M.; Liang, B.; Wang, C.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 221; (c) Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2079; (d) Mehta, G.; Sengupta, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8625; (e) Brunner, H.; Le Costurier de Courcy, N.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4815; (f) Sengupta, S.; Sadhukhan, S. K.; Bhattacharyya, S. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2213; (g) Beller, M.; Kuhlein, K. *Synlett* **1995**, 441; (h) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 231; (i) Desmazeau, P.; Legros, J.-Y.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6707; (j) Colas, C.; Goeldner, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1357; (k) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2035; (l) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1943; (m) Veja a ref. 39; (n) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 305; (o) Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3039; (p) Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1553; (q) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 741; (r) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, 1037; (s) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; Oca, A. C. B. M.; Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1050; (t) Oca, A. C. B. M.; Correia, C. R. D. *Arkivoc* **2003**, 390.

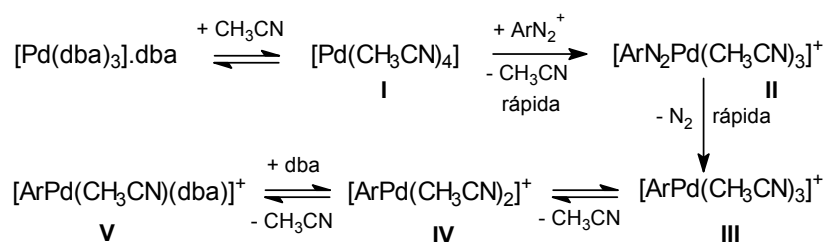
que aqueles possuindo grupos retiradores de elétrons,^{93a} contrariamente ao que se observa quando se usa haletos ou triflatos; (b) sais de diazônio podem ser facilmente sintetizados a partir da anilina correspondente em altos rendimentos,^{94a} enquanto certos haletos e triflatos são difíceis de sintetizar e são mais caros que as anilinas; (c) as reações usualmente podem ser feitas a temperaturas entre 20 e 50 °C^{94a,c,e,h,i} sem a adição de base e sais de prata ou tálio;^{89a,b} (d) não requer o uso de fosfinas, que em geral causam uma baixa atividade catalítica e decomposição do sal de diazônio.^{94c,e,h,i}

No entanto, menor atenção tem sido dada aos aspectos mecanísticos da reação envolvendo sais de diazônio.

Recentemene, uma proposta mecanística representando a seqüência de reações que compõem o ciclo catalítico para a reação de Heck com sais de diazônio em acetonitrila foi descrita por Correia⁹⁰ e col. com base em resultados de EM (ESI). Esses resultados evidenciam as interações complexas que ocorrem na esfera de coordenação do paládio durante a reação de Heck. O esquema 38b descreve o ciclo catalítico proposto.

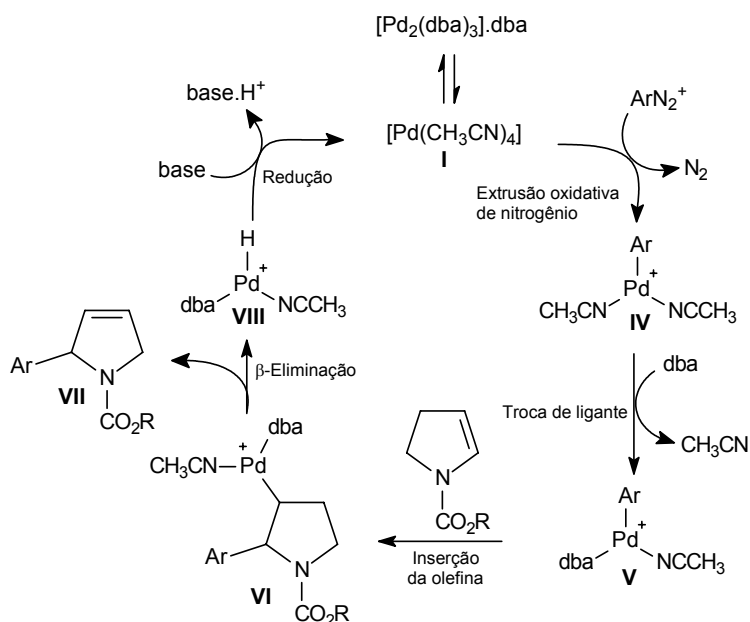
Um processo dinâmico envolvendo mudanças de ligantes através de uma série de reações de equilíbrio foi detectado. Inicialmente, moléculas do solvente rapidamente substituem o **dba** da esfera de coordenação do Pd para formar $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4]$ (I). Este complexo de Pd(0) sofre uma adição oxidativa com o sal de arenodiazônio para formar um intermediário muito instável (II) que rapidamente forma o intermediário III por extrusão oxidativa de N_2 . Este, na presença de **dba** é lentamente convertido em V, que parece ser a espécie de Pd catiônico mais estável e reativa (esquema 38a).

Esquema 38a – Ciclo catalítico proposto por Correia.



Provavelmente, **V** seja o intermediário chave da etapa de inserção da olefina deste processo catalítico. O produto de inserção **VI** apresenta o átomo de Pd ligado na posição β da olefina e o grupo aril transferido para a posição α da olefina (esquema 38b). Esse intermediário sofre então uma eliminação redutiva formando o aduto de Heck **VII** e o hidreto de paládio **VIII**, sugerindo que o hidreto foi transferido da olefina para o Pd. A presença de uma base permite a redução de Pd(II) a Pd(0) pela abstração de hidrogênio do complexo de paládio restabelecendo o ciclo catalítico.

Esquema 38b – Ciclo catalítico proposto por Correia.



Em linhas gerais estes resultados são consistentes com a proposição mecanística descrita por Matsuda.^{93a,b} Adicionalmente, elucidam a natureza dos intermediários de reação permitindo a racionalização dos resultados experimentais obtidos.

3.3.3. Arilação de enecarbamatos endocíclicos: precedentes.

Há alguns anos, o grupo de pesquisa do prof. Correia vem desenvolvendo e otimizando metodologias para a arilação de Heck de enecarbamatos endocíclicos. O interesse na arilação de Heck destas olefinas ricas em elétrons, provém do fato que vários compostos naturais e não-naturais com atividade farmacológica comprovada possuem o fragmento α -aril-heterocíclico em sua estrutura.⁹⁵

Nos estudos iniciais,^{94m} foram empregadas as condições de arilação de Heck tradicionais utilizando iodetos, brometos ou triflatos de arila, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e ligantes de fosfina ($\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2$, PPh_3), na presença de uma base (DIPEA, Ag_2CO_3 , Bu_4NCl). A maioria dos protocolos não forneceu o produto de Heck e este quando detectado era formado em baixos rendimentos (10-20%).

Em vista destes resultados, uma alternativa viável foi o emprego de sais de diazônio em substituição aos haletos e triflatos de arila.

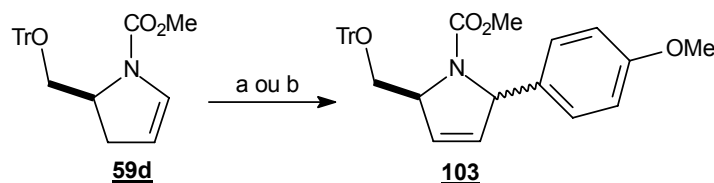
Após muita experimentação, o produto de Heck **103**, foi obtido em rendimento razoável (55%) e em alta regio e estereosseletividade quando a reação foi feita na presença de um excesso de base (2,6-di-*tert*-butilpiridina ou 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina). O rendimento foi elevado para 79% quando um excesso da olefina (1,5 a 2 equiv.) foi utilizado (esquema 39; condição a).

Posteriormente, rendimentos da ordem de 90% foram obtidos usando somente 1 mol% do catalisador $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ em MeCN a temperatura ambiente e na presença de AcONa (esquema 39). Este procedimento é mais simples, suave e barato que o anterior e não requer o uso de excesso da olefina ou do sal de diazônio (esquema 39; condição b).^{94o}

Esta metodologia sintética foi usada com sucesso na síntese total e enantiosseletiva dos alcalóides pirrolidínicos (-)-codonopsinina e (-)-codonopsina,^{94m,o} na preparação de aril-pirrolizidinas^{94t} e na preparação de aminoácidos cíclicos e iminociclitois.^{94p}

⁹⁵ Para alguns exemplos veja: (a) Iida, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5393; (b) Zaveri, N. T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 843; (c) Manfré, F.; Pulicani, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 235; (d) Miles, R. W.; Tyler, P. C.; Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Parkin, D. W.; Schramm, V. L. *Biochemistry* **1999**, 38, 13147.

Esquema 39 – Arilação de Heck de enecarbamatos endocíclicos.



a) (*p*-OMe) $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, EtOH, 55 °C, (79%, *anti:syn* = 88:12); b) (*p*-OMe) $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{dba}$ (1 mol%), MeCN, NaOAc, t.a., 5-30 min. (90%, *anti:syn* = 87:13).

Em um estudo posterior, para determinar os fatores que determinam a diastereosseletividade na arilação de Heck de enecarbamatos endocíclicos quirais de cinco membros, foram observadas variações na razão diastereoisomérica em função da natureza do grupo funcional em C5 e das condições de reação. Embora na maioria dos casos o produto *anti* foi obtido majoritariamente, existiam evidências de que o produto *syn* poderia ser favorecido em alguns casos, permitindo a obtenção de *cis*-2,5-aril-prolinóis e prolinas, possibilitando uma nova rota para a obtenção de intermediários importantes e de difícil preparação.⁹⁴ⁿ

Estas evidências nos levaram a propor a síntese do C-azanucleosídeo de Schramm **3**, a partir da arilação de Heck de enecarbamatos endocíclicos quirais de 5 membros com sais de arenodiazônio (figura 20).

3.3.4. Síntese do C-azanucleosídeo de Schramm.⁹⁴ⁿ

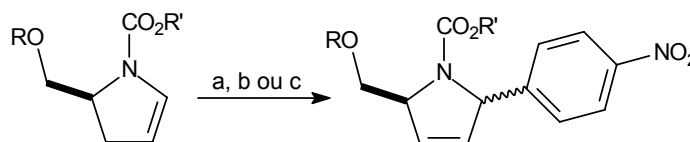
A síntese do C-azanucleosídeo **3** foi visualizada tendo como etapa chave a arilação de Heck de um enecarbamato endocíclico quiral. A introdução do anel aromático ocorre α ao nitrogênio e o aduto de Heck obtido possui uma dupla ligação em C3-C4 estrategicamente posicionada para uma posterior funcionalização (figura 20).

Alguns enecarbamatos endocíclicos foram utilizados para testar a arilação de Heck na presença do sal de diazônio **105**. Os resultados estão descritos na tabela 5.

Inicialmente foram testados os enecarbamatos **59a**, **59b**, **59d** e **61** nas condições desenvolvidas pelo grupo para a arilação de enecarbamatos endocíclicos utilizando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ em MeCN (condição a). Em todos os casos não foi detectada a formação de produtos, ocorrendo a decomposição dos materiais de partida.

Alternativamente, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (condição b) ou Pd/CaCO_3 (condição c) foram utilizados como fonte de paládio na arilação dos enecarbamatos **61** e **59d**, respectivamente. Da mesma forma, o produto de acoplamento não foi observado, fornecendo indícios que a reação de Heck envolvendo enecarbamatos endocíclicos e sais de diazônio contendo grupos fortemente retiradores de elétrons ligados ao anel aromático pode ser problemática.

Tabela 5 – Arilação de Heck de EE's com $p\text{-NO}_2\text{PhN}_2\text{BF}_4$ **105**.



Enecarbamato	R	R'	Condição
59a	Tr	<i>t</i> -Bu	a
59b	TBDMS	<i>t</i> -Bu	a
59d	Tr	Me	a, c
61	H	<i>t</i> -Bu	a, b

a) $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{dba}$ (1 mol%), AcONa, MeCN, t.a.; b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), 2,6-di-*tert*-butil-4-metil piridina, EtOH 95%, 55 °C; c) Pd/CaCO_3 , EtOH.

Este resultado encontra precedentes em vários outros estudos descritos na literatura e também em resultados paralelos obtidos no grupo do prof. Correia.

Em um estudo metodológico paralelo, Patto⁹⁷ observou uma relação direta entre a natureza eletrônica do sal de diazônio com os rendimentos da reação de Heck de enecarbamatos endocíclicos. Sais de diazônio contendo grupos doadores de elétrons forneceram o aduto de Heck em altos rendimentos (*p*-OMe). A medida que a densidade eletrônica do anel aromático foi diminuída (*p*-Cl, *p*-F), o aduto de Heck foi obtido em rendimentos moderados a baixos. A reação não ocorreu com sais de diazônio contendo grupos fortemente retiradores de elétrons (*p*-NO₂ e *p*-CO₂Me).

Matsuda^{93b} obteve bons rendimentos utilizando sais de arildiazônio possuindo grupos doadores de elétrons. Arilas possuindo grupos retiradores de elétrons (Br, Cl), forneceram rendimentos moderados enquanto que nitroderivados formaram preferencialmente nitrobenzeno.

Resultados análogos foram obtidos por Goeldner,^{94j} para reações de Heck com sais de arenodiazônio substituídos e por Sengupta,^{94i,98} tanto para a reação de Heck quanto para a reação de Suzuki, onde sais de diazônio nitro-substituídos não forneceram o produto de inserção desejado.

Desta forma, parece que o sucesso da reação de Heck pode estar relacionado com a estabilidade do sal de diazônio empregado, seja por sua própria natureza ou pelas condições de reação.

Estudos da estabilidade de sais de diazônio têm mostrado que dois caminhos de dediazotação podem operar dependendo dos substratos (natureza dos substituintes no anel aromático) e das condições de reação (temperatura, presença de oxigênio). Em particular, sais de nitrofenildiazônios possuem uma grande tendência em se decompor via reação de dediazotação homolítica formando nitro-benzeno enquanto na maioria dos casos ocorre uma competição entre os caminhos homolíticos e heterolíticos.⁹⁹

⁹⁷ Patto, D. S. *Tese de Doutorado*, IQ/UNICAMP, **2003**.

⁹⁸ Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3405.

⁹⁹ (a) Milanesi, S.; Fagnoni, M.; Albini, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 603; (b) Veja também as refs. 94j e 94k.

Desta forma, é provável que a decomposição do sal de diazônio seja uma reação que esteja competindo com o acoplamento de Heck e se as condições forem favoráveis, pode se tornar o caminho principal.

No entanto, tem se verificado em trabalhos realizados no grupo do prof. Correia, que a arilação de Heck de 3-pirrolinas independe da natureza eletrônica do sal de diazônio utilizado. Em todos os casos, o produto de inserção foi obtido em bons rendimentos, mesmo em se tratando de sais de diazônio nitrosubstituídos.

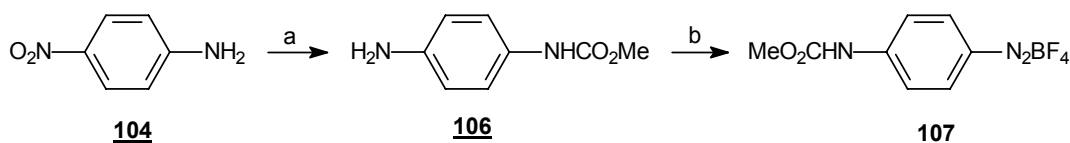
Estes resultados sugerem que a natureza eletrônica da olefina é determinante para o sucesso da reação de Heck com sais de diazônio possuindo grupos fortemente retiradores de elétrons. Desde que enecarbamatos endocíclicos são olefinas mais ricas em elétrons que 3-pirrolinas, é possível que um mecanismo envolvendo transferência de elétrons do enecarbamato endocíclico para o sal de diazônio possa estar operando, levando a formação de produtos de decomposição.

Adicionalmente, como a inserção do aromático à olefina depende em algum grau de sua disponibilidade eletrônica, a inserção de um aromático deficiente de elétrons em uma olefina rica em elétrons, como é o caso de enecarbamatos, é particularmente dificultada.

Em função destas evidências optou-se por utilizar a segunda estratégia, reduzindo o grupo nitro antes do acoplamento de Heck. Assim, o grupo amino da 4-nitro-anilina **104**, foi protegido com cloroformiato de metila em acetona sob refluxo¹⁰⁰ obtendo-se o carbamato correspondente que foi usado sem purificação na próxima etapa (esquema 41).

¹⁰⁰ Corey, E. J.; Bock, M. G.; Kozikowski, A. P.; Rao, V. R.; Floyd, D.; Lipshutz, B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 12, 1051.

Esquema 41 – Obtenção do sal de diazônio 107.



(a) 1. ClCO₂Me, acetona, K₂CO₃, refluxo, 5 h; 2. NaBH₄, EtOH, Pd/C 10%, 1 h, t.a., (93%); (b) 1. NaNO₂, HCl; 2. NaBF₄, H₂O (62%).

O grupo nitro foi reduzido usando geração química de hidrogênio com borohidreto de sódio em EtOH na presença de Pd/C,¹⁰¹ fornecendo a anilina **106** em 93% de rendimento após purificação por cromatografia em uma coluna de sílica.

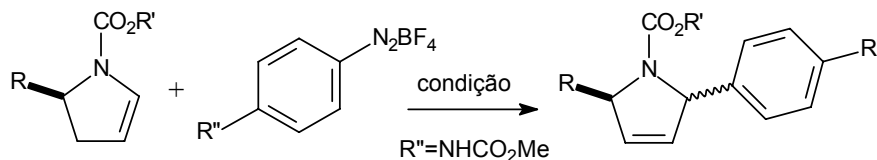
A anilina **106** foi utilizada na obtenção do sal de diazônio **107**, utilizando as condições usuais de diazotação com nitrito de sódio.¹⁰²

O sal de diazônio **107** foi então empregado na arilação de Heck de enecarbamatos endocíclicos. Foram utilizados neste estudo os enecarbamatos **59a**, **59c**, **59d**, **61** e **66** utilizando as condições descritas na tabela 6. Em todos os casos, os adutos de Heck foram obtidos em bons rendimentos.

¹⁰¹ Satoh, T.; Mitsuo, N.; Nishiki, M.; Inoue, Y.; Ooi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1443.

¹⁰² Nos primeiros testes o grupo amino da 4-nitro-anilina foi protegido com cloreto de acetila. No entanto, o sal de diazônio correspondente é obtido em rendimentos excessivamente baixos.

Tabela 6 – Diastereoseletividades para a arilação de Heck de enecarbamatos com *p*-NHCO₂MePhN₂BF₄ **107**.



Exp.	EE	R	R'	Cond.	Produto	<i>trans</i> : <i>cis</i> ^c	Rend.(%)
01	59c	CH ₂ OTBDPS	<i>t</i> -Bu	a	108	89:11	94
02	59a	CH ₂ OTr	<i>t</i> -Bu	a	109	84:16	95
03	59d	CH ₂ OTr	Me	a	110	81:19	93
04	61	CH ₂ OH	<i>t</i> -Bu	a	112	40:60	80
05	61	CH ₂ OH	<i>t</i> -Bu	b	112	45:55	67
06	66	CO ₂ Me	Me	a	111	64:36	83

(a) **107**, Pd₂(dba)₃.dba (1 mol%), AcONa, MeCN, t.a., 15-30 min; (b) **107**, Pd(OAc)₂ (10 mol%), 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, EtOH 95%, 55 °C, 15 min.; c) Determinada por CG do produto de desproteção da hidroxila ou redução do éster.

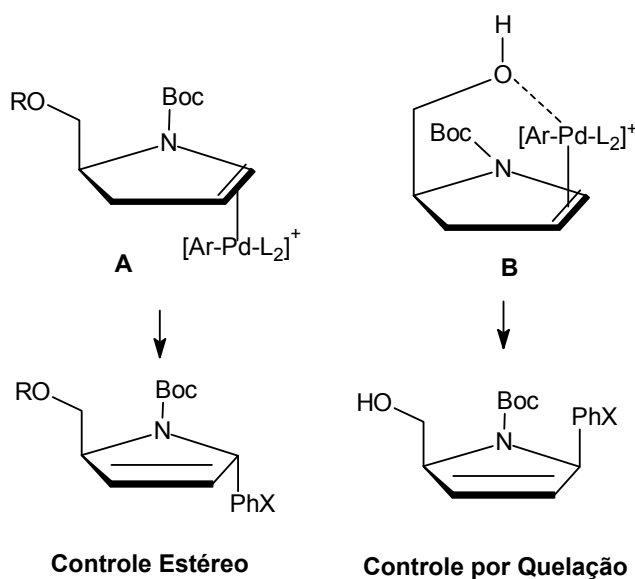
Embora destes resultados preliminares não seja possível estabelecer o mecanismo preciso a respeito do curso estereoquímico da arilação, possivelmente os resultados obtidos reflipam a atuação de dois mecanismos: Um *controle estéreo* e um *controle por quelação*.

No primeiro caso, após a adição oxidativa (ou extrusão oxidativa de N₂), a coordenação do enecarbamato endocíclico à espécie de paládio catiônica deve ocorrer preferencialmente pela face menos impedida da olefina, ou seja, pela face oposta ao grupo em C5 do enecarbamato, para fornecer o complexo **A** (figura 21). A posterior inserção do grupo arila na olefina seguido da β-eliminação leva a obtenção preferencial do isômero 1',4'-*trans*. Este caminho é seguido no caso de enecarbamatos contendo grupos volumosos em C5. Assim, a diastereosseletividade observada em cada caso deve ser um reflexo do volume estéreo do grupo em C5, com grupos mais volumosos fornecendo diastereoseletividades mais altas.

Como observado na tabela 6, a melhor razão *trans* foi obtida com o grupo TBDPS (exp. 01), seguida do grupo Tr (exp. 02). Grupos menos volumosos em C5 (exp. 04 e 06) levaram a uma diminuição da diastereosseletividade *trans*. Embora seja um caso pontual, pode-se supor que o grupo protetor do nitrogênio possui um leve efeito na diastereosseletividade, com o grupo Boc fornecendo seletividades mais altas do que o grupo carbometóxi (exp. 02 *versus* exp. 03).

No entanto, a baixa estereosseletividade observada no caso do enecarbamato **61**, que levou a obtenção do isômero *cis* majoritariamente, indica que fatores adicionais estão afetando o curso stereoquímico do processo de inserção. Embora seja coerente esperar uma diminuição da diastereosseletividade em função do pequeno volume do grupo hidroximetila, parece razoável que algum grau de coordenação entre o intermediário de paládio catiônico e a hidroxila do grupo em C5, potencialmente coordenante, esteja operando (figura 21).

Figura 21 – Racionalização do stereocontrole na arilação de EE's.



Assim, pode-se supor que uma coordenação do grupo hidroximetila em C5 com a espécie de paládio catiônica leva a formação do complexo **B** (figura 21) que deve direcionar a inserção intramolecular do grupo arila pelo mesmo lado do grupo hidroximetila para fornecer o isômero 1',4'-*cis*. A proporção dos isômeros

formados neste caso deve ser resultado da atuação conjunta dos dois mecanismos ilustrados na figura 21.

Existem vários precedentes de arilações de Heck estereosseletivas de olefinas, promovidas por grupos vizinhos.¹⁰³ Novos auxiliares quirais para a reação de Heck assimétrica têm sido desenvolvidos onde uma coordenação do tipo Pd-N direciona a inserção intramolecular do grupo arila determinando um alto grau de indução assimétrica.^{103g}

Da mesma forma, altas regioseletividades têm sido observadas na arilação de álcoois alílicos^{103c} e alil aminas^{103a,b} e atribuídas a uma coordenação entre o Pd-O e Pd-N respectivamente, que determina o regiocontrole observado. Grupos coordenantes têm sido incorporados à estrutura de enol-éteres para controlar a regioquímica da arilação.^{103d,e,f}

Embora as observações do estudo da diastereosseletividade da arilação de Heck de enecarbamatos endocíclicos com o sal de diazônio **107** se baseiem em um número limitado de experimentos, elas estão em linha com o observado em outros estudos realizados no grupo do prof. Correia.¹⁰⁴

Os adutos de Heck **108-111**, provenientes dos enecarbamatos **59a**, **59c**, **59d** e **66** foram obtidos como uma mistura inseparável de diastereoisômeros. Em todos os casos, somente um “spot” foi observado em CCD. Análises de CG levaram invariavelmente à decomposição dos produtos.

Por outro lado, a arilação do enecarbamato **61** forneceu diretamente uma mistura das 3-pirrolinas diastereoisoméricas α -**112** (isômero *trans*) e β -**112** (isômero *cis*) que puderam ser separadas por cromatografia em coluna. A razão diastereoisomérica α -**112**/ β -**112** foi determinada através da análise de CG de uma

¹⁰³ (a) Olofsson, K.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7235; (b) Olofsson, K.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 544; (c) Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Jang, S.-B.; Kim, T.-H.; Pyun, S.-J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2604; (d) Nilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8217; (e) Vallin, K. S. A.; Larhed, M.; Hallberg, A.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4340; (f) Larhed, M.; Anderson, C.-M.; Hallberg, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 285; (g) Buezo, N. D.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129; (h) Itami, K.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Koike, T.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12013; (i) Kang, S.-K.; Jung, K.-Y.; Park, C.-H.; Jang, S.-B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8047; (j) Kang, S.-K.; Jung, K.-Y.; Park, C.-H.; Namkoong, E.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6287.

¹⁰⁴ Severino, E. A. *Tese de doutorado*, IQ/UNICAMP, em andamento. Veja também a ref. 94n.

amostra bruta previamente derivatizada com anidrido trifluoroacético¹⁰⁵ e foi estimada em 40:60 (α/β).

Este método foi utilizado na determinação da diastereosseletividade de todos os experimentos descritos na tabela 6, visto que os adutos primários de Heck foram convertidos aos derivados 4'-hidroximetílicos correspondentes pela remoção dos protetores do grupo hidroximetila em C4' ou pela redução do éster metílico de **111**.

Assim, o grupo tritila de **109** foi removido usando ZnBr_2 em uma mistura de DCM e MeOH e o grupo TBDPS de **108** foi removido após tratamento com TBAF em THF, fornecendo uma mistura dos álcoois α -**112** e β -**112** que foram analisadas por CG de acordo com o método citado anteriormente. A proporção dos isômeros foi estimada em 84:16 e 89:11 (α -**112**/ β -**112**) respectivamente.

De maneira análoga, quando o éster metílico **111** foi convertido ao álcool correspondente pelo tratamento com LiBH_4 ou $\text{NaBH}_4/\text{CaCl}_2$, uma mistura das 3-pirrolinas diastereoisoméricas α -**113** (isômero *trans*) e β -**113** (isômero *cis*) foi obtida. Os seus derivados trifluoroacetilados foram analisados por CG permitindo atribuir a razão 64:36 (α -**113**/ β -**113**) respectivamente.

Por fim, o grupo tritila de **110** foi removido obtendo-se uma mistura dos álcoois α -**113**/ β -**113** estimada em 81:19.

Cabe salientar que em todos os casos a diastereosseletividade foi determinada utilizando os produtos brutos provenientes da arilação de Heck e da subsequente conversão aos álcoois correspondentes.¹⁰⁶

Os álcoois diastereoisoméricos α -**112**/ β -**112** e α -**113**/ β -**113** foram separados por cromatografia em coluna e sua estereoquímica absoluta foi inequivocamente elucidada utilizando experimentos de NOESY 1D.

No experimento de NOESY 1D observou-se que a irradiação dos sinais referentes às absorções dos hidrogênios aromáticos dos isômeros β -**112** (espectro

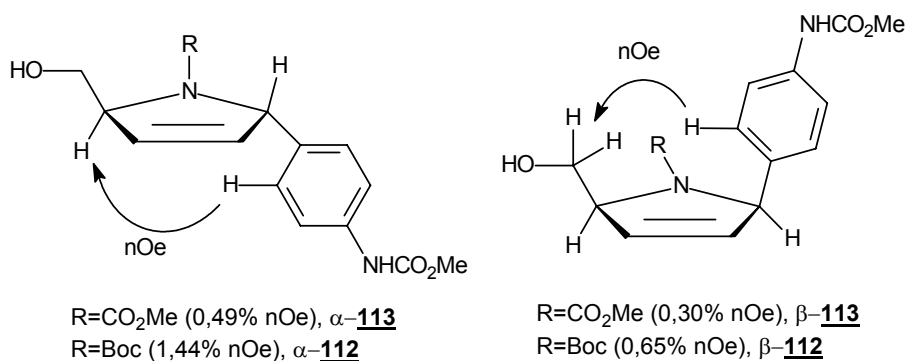
¹⁰⁵ A injeção direta de α -**112** e β -**112** levou a decomposição do produto não sendo possível determinar a razão diastereoisomérica.

¹⁰⁶ Os adutos de Heck **108-111** não foram caracterizados. Somente os álcoois α,β -**112** e α,β -**113** foram purificados e caracterizados.

114; página 273) e β -**113** (espectro 126; página 285) em 7,30 ppm, causou um incremento de 0,65% e 0,30% respectivamente, nos sinais correspondentes aos hidrogênios do grupo hidroximetila na região entre 3,5 e 3,9 ppm. Neste caso, todos os hidrogênios aromáticos (*orto* e *meta*) foram irradiados uma vez que a separação em Hertz entre as duas absorções era muito pequena e não permitiu a irradiação seletiva dos H_{orto} .¹⁰⁷

No caso dos isômeros α -**112** e α -**113** (isômeros *trans*), foi possível irradiar seletivamente os H_{orto} devido a boa separação entre as duas absorções (espectros 108 e 120; páginas 267 e 279). A irradiação dos sinais em 7,10 ppm (α -**112**) e 7,02 ppm (α -**113**) causaram um incremento de 1,44% e 0,49% respectivamente, nos sinais correspondentes às absorções do hidrogênio H4' na região entre 4,7-4,9 ppm relevando sua orientação *cis* em relação ao grupo aromático.

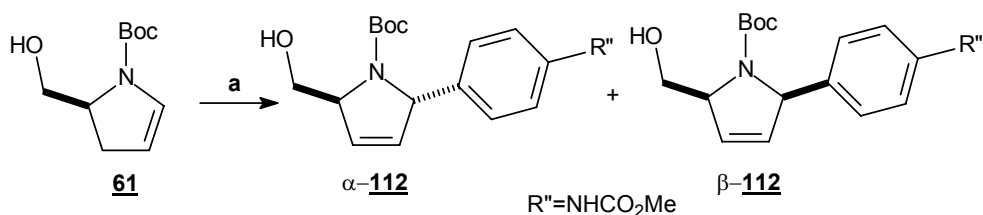
Figura 22 – nOe's selecionados do espectro de NOESY 1D de α,β -**112** e α,β -**113**.



No caso específico da arilação de Heck do enecarbamato endocíclico **61**, usando o sal de diazônio **107** e $Pd_2(dba)_3 \cdot dba$ (esquema 43), ocorreu a formação dos adutos de Heck α -**112** e β -**112** em 80% de rendimento e numa proporção isomérica de 40:60 a favor do isômero *cis*, que foi utilizado na seqüência da síntese.

¹⁰⁷ No caso do isômero β -**113**, o nOe de 0,30% pode ser a soma das contribuições de H5' e da metoxila do protetor do nitrogênio, que absorvem na mesma região. Este nOe, embora pequeno é conclusivo, uma vez que não foi observado no isômero *trans*.

Esquema 43 – Arilação de Heck do enecarbamato 61.

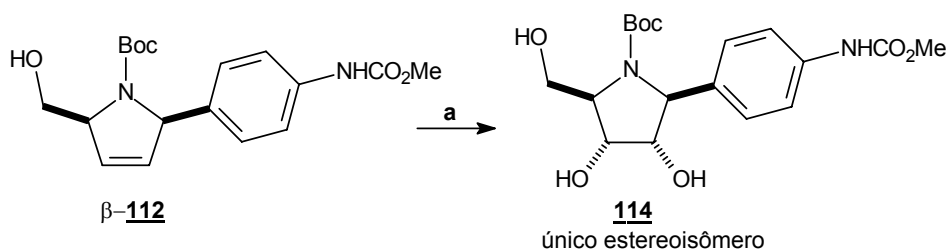


a) 1. $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{dba}$ (1 mol%), MeCN, AcONa, 30 min., t.a., (80%); 2. Separação dos diastereoisômeros por CC.

A etapa seguinte do planejamento sintético consistiu na diidroxilação de β -112. A diidroxilação foi feita usando osmato de potássio em quantidade catalítica na presença de NMO, em uma mistura de acetona, H_2O e t -BuOH.¹⁰⁸

Após 1 h de reação, todo o material de partida foi consumido e a análise de CCD indicou a formação de um único produto, que foi obtido em 89% de rendimento e caracterizado como o triol 114.

Esquema 44 – Diidroxilação do aduto de Heck β -112.



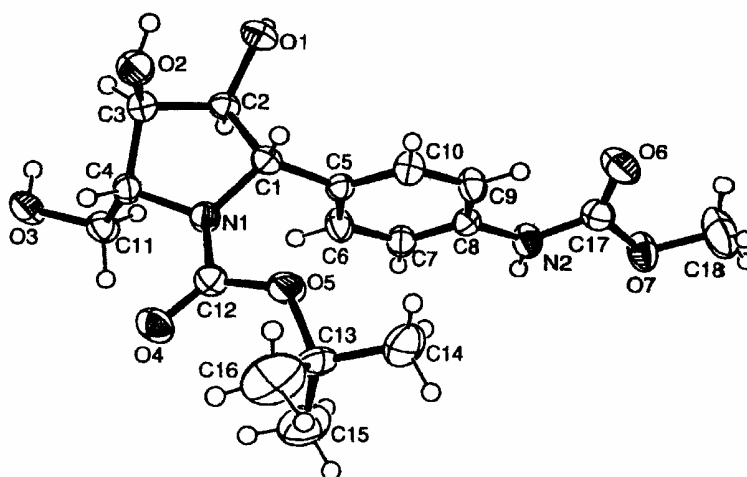
a) $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NMO, acetona: H_2O : t -BuOH 0,5:1,2:0,2, t.a., 1 h, (89%).

Os dados de IV, RMN e EMAR (espectros 129 a 132; páginas 288 a 291) estão coerentes com a estrutura proposta. Como esperado, o triol 114 foi obtido em alta estereosseletividade com somente um estereoisômero sendo formado, proveniente da diidroxilação da olefina pela face oposta aos grupos estereodirigentes em C1' e C4'.

¹⁰⁸ Lin, C.-C.; Shimazaki, M.; Heck, M.-P.; Aoki, S.; Wang, R.; Kimura, T.; Ritzèn, H.; Takayama, S.; Wu, S.-H.; Weitz-Schmidt, G.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6826.

A estrutura molecular do triol **114** foi confirmada por difração de raio-X.¹⁰⁹ Considerando que **114** possui um centro estereogênico conhecido, proveniente do enecarbamato de partida, foi possível determinar a estereoquímica absoluta dos três novos centros gerados. Na figura 23 está representada a projeção de **114** onde pode ser visualizada a configuração absoluta dos quatro centros estereogênicos da molécula (1'S, 2'S, 3'R, 4'R). O grupo arila em C1' possui uma relação *cis* com o grupo hidroximetila em C4' e uma orientação *trans* em relação às hidroxilas em C2' e C3'.

Figura 23 – Estrutura cristalográfica de **114** determinada por difração de raio-X. (determinação da configuração absoluta).

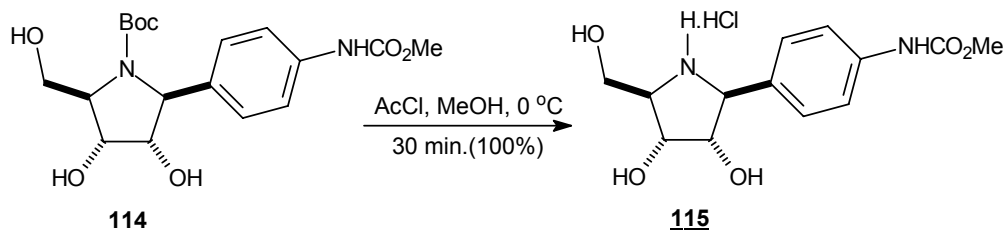


O grupo Boc de **114** foi removido usando uma solução de HCl(g) em MeOH. A solução foi preparada pela adição de cloreto de acetila sobre metanol seco¹¹⁰ e adicionada via cânula para um balão contendo o triol **114**, resfriado a 0 °C. A análise de CCD do meio reacional indicou que o material de partida foi consumido após 30 minutos de reação e o produto caracterizado como o C-azanucleosídeo **115**, que foi obtido em rendimento quantitativo a partir do triol **114** (esquema 45).

¹⁰⁹ Para uma descrição dos dados cristalográficos, detalhes do refinamento da estrutura e ângulos de ligação, veja: Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Tejjido, M. V.; García, A. L. L.; Costenaro, E. R.; Correia, C. R. D. Z. *Kristallogr.* **2005**, 220, 1.

¹¹⁰ Huwe, C. M.; Blechert, S. *Synthesis* **1997**, 61.

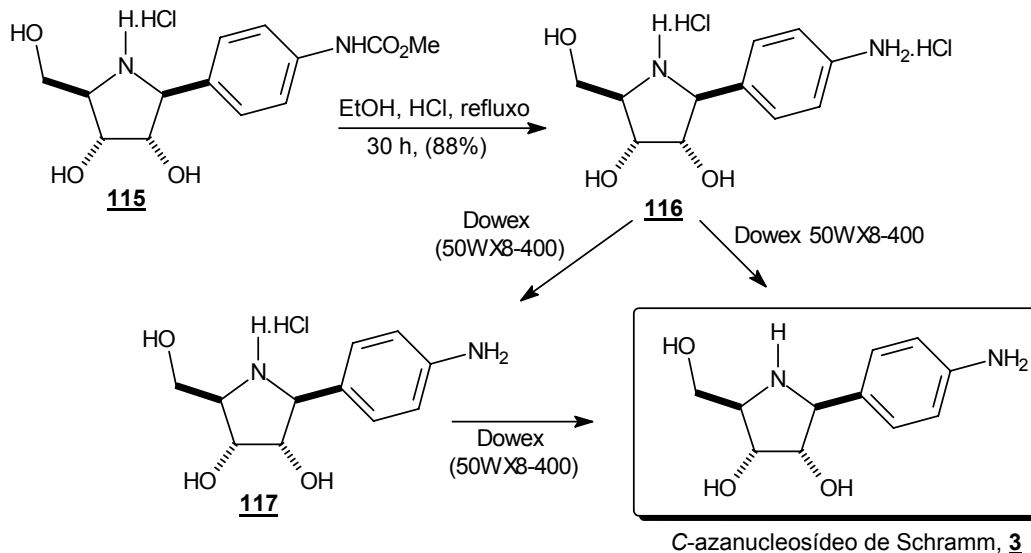
Esquema 45 – Obtenção do C-azanucleosídeo 115.



O grupo carbometóxi de **115** foi removido sob refluxo em meio ácido (EtOH/HCl) durante um período de 30 h. O cloridrato **116** foi obtido em 88% de rendimento a partir de **115** (esquema 46).

Finalmente, a síntese do C-azanucleosídeo de Schramm **3** foi completada pela passagem do cloridrato **116** através de uma coluna de Dowex[®] 50WX8-400, para fornecer a amina livre **3** (esquema 46) e permitir a comparação espectral.

Esquema 46 – Obtenção do C-azanucleosídeo de Schramm 3.



Cabe mencionar que as primeiras tentativas de filtração em Dowex[®] não foram efetivas e o cloridrato **117**, resultante de uma neutralização parcial de **116** foi isolado, o que foi atribuído à qualidade da resina Dowex[®] utilizada. Nos experimentos posteriores foi utilizada uma resina recentemente adquirida e neste caso, somente o C-azanucleosídeo **3** foi isolado.

Os dados de RMN de ¹H e ¹³C de **3** (espectros 148 e 149; páginas 307 e 308) estão em boa concordância com os publicados na literatura,¹¹¹ embora pequenas variações de deslocamento químico tenham sido notadas no espectro de RMN de ¹H. No entanto, é descrito na literatura,¹¹² que os deslocamentos químicos desta classe de compostos mostram uma significativa dependência da concentração, pH e temperatura, que poderiam explicar a variação observada neste caso.

Contudo, para fins de comprovação da estereoquímica foram feitos alguns experimentos de NOESY 1D (espectros 150 a 152; páginas 309 a 311) e os incrementos observados estão ilustrados na figura 24. No primeiro experimento (**a**), foram irradiados seletivamente os hidrogênios aromáticos na posição *orto* (7,27 ppm), sendo observados incrementos com H1' (4,00 ppm), H2' (4,14-4,08 ppm) e com os hidrogênios na posição *meta* (6,88 ppm). Não foi observado incremento com os hidrogênios do grupo hidroximetila em C4' (3,78 ppm), o que confirmaria a relação 1',4'-*cis*.

No segundo experimento (**b**) foram irradiados os hidrogênios do grupo hidroximetílicos em C4' (3,78 ppm), sendo observados incrementos com H4' e H3'. Não foram observados incrementos nos sinais dos hidrogênios aromáticos.

O terceiro experimento (**c**) foi bastante elucidativo quanto a estereoquímica em C4' e C1'. Com a irradiação de H4' foram observados incrementos nos sinais referentes aos hidrogênios do grupo hidroximetila (1,34%), H3' (0,51%) e com H1' (1,02%). Este último confirma a estereoquímica 1',4'-*cis* entre estes grupos.

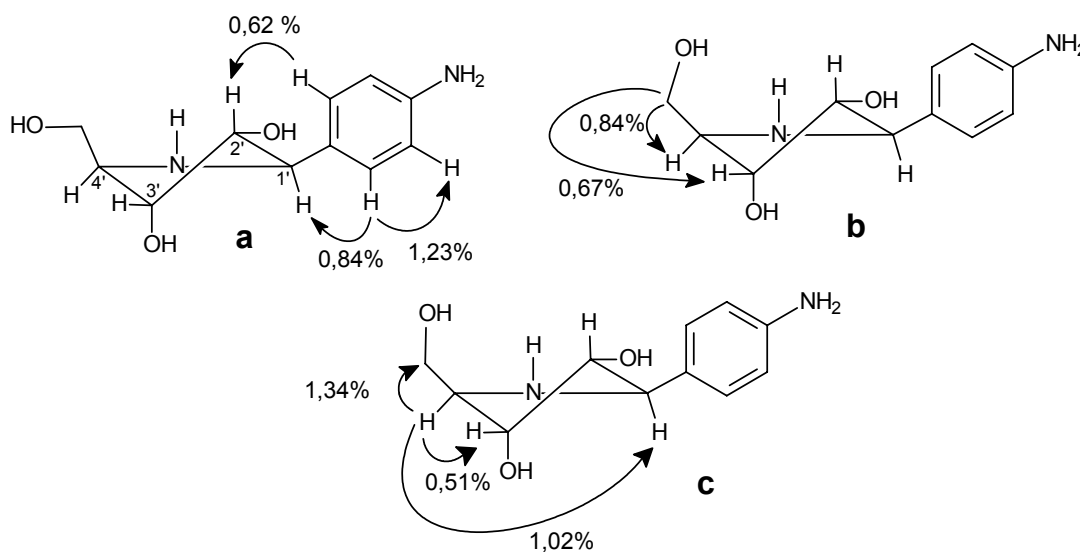
Adicionalmente, no espectro de COSY de **3** (espectros 153 e 154; páginas 312 e 313), visualizou-se um acoplamento do tipo W entre H1' e H4', indicando

¹¹¹ Para uma comparação veja a página 147 da parte experimental; veja também a ref. 33.

¹¹² Hulme, A. N.; Montgomery, C. H.; Henderson, D. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1837.

que estes núcleos estão do mesmo lado do anel pirrolidínico, fornecendo forte evidência da estereoquímica em C1' e C4'.

Figura 24 – nOe's observados no espectro de NOESY 1D de **3**. (a) Irradiação dos hidrogênios aromáticos na posição orto; (b) irradiação dos hidrogênios hidroximetílicos; (c) irradiação de H4'.



No espectro de RMN de ^{13}C (espectro 149; página 308), pode ser observado que a maioria dos sinais estão entre 2 e 3 ppm mais blindados em relação aos originalmente publicados por Schramm. Como os sinais estão deslocados na mesma magnitude, provavelmente isto seja uma questão de calibração em função da referência interna utilizada para a atribuição dos sinais de ^{13}C , desde que não existe uma referência de consenso para a atribuição dos deslocamentos químicos de carbono em soluções de D_2O (neste caso foi utilizado um capilar contendo CCl_4 como referência interna).

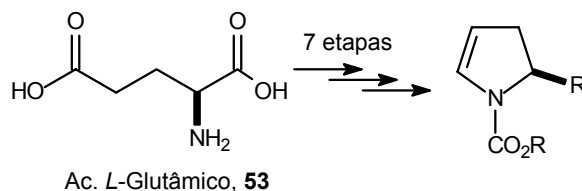
Desta forma, a metodologia desenvolvida permitiu a síntese do C-azanucleosídeo **3** em apenas 4 etapas a partir do enecarbamato endocíclico **61**, com um rendimento global de 42%. Essa metodologia é mais simples, direta e eficiente que o processo original descrito por Schramm, que envolve 14 etapas a partir da *D*-Gulonolactona (veja esquema 10; página 16).

4. CONCLUSÕES

Neste trabalho, a metodologia desenvolvida pelo grupo para a obtenção de enecarbamatos endocíclicos quirais a partir da desidratação de hemiaminais foi otimizada. O método desenvolvido mostrou ser superior ao protocolo original, pois requer períodos menores de reação (1-2 h *versus* 18 h) e permite uma sensível diminuição na quantidade de base empregada (3-5 equiv. *versus* 20 equiv.). Vários enecarbamatos foram obtidos por este método, alguns inéditos (**59a**, **61**), em uma seqüência de sete etapas a partir do ácido *L*-glutâmico e em escalas de poucos miligramas até multigramas, com rendimento médio superior a 90% em cada etapa.

Foi demonstrado através de um estudo de CG quiral, que a identidade ótica dos enecarbamatos obtidos foi preservada.

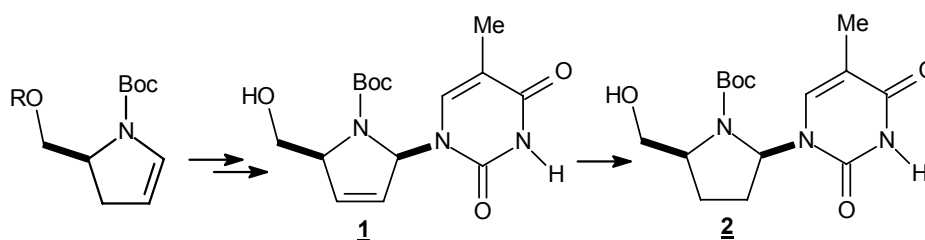
Esquema 47 – Obtenção de enecarbamatos endocíclicos.



Neste trabalho, foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de *N*-azanucleosídeos empregando-se a adição eletrofílica de brometo de fenil selenenila a enecarbamatos endocíclicos como etapa chave. Vários *N*-azanucleosídeos inéditos foram obtidos em altos rendimentos e estereosseletividades. Particularmente, a azaestavudina **1**, e seu derivado hidrogenado **2** foram obtidos em 85 e 78% de rendimento global respectivamente, a partir de enecarbamato endocíclico **61**. Essa metodologia permitiu também a síntese de outros *N*-azanucleosídeos estruturalmente relacionados dependendo da base pirimidínica empregada.

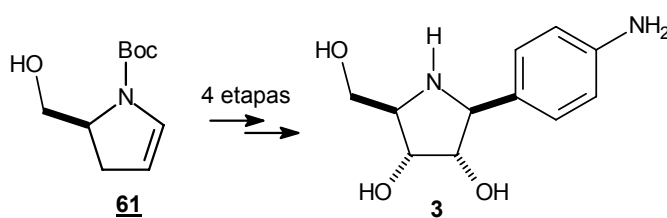
A avaliação da atividade anticancerígena *in vitro* dos *N*-azanucleosídeos obtidos mostrou que, em geral, estes foram ativos somente em altas concentrações e assim, pouco promissores do ponto de vista farmacológico.

Esquema 48 – Obtenção de *N*-azanucleosídeos.



Neste trabalho, empregou-se eficientemente a arilação de Heck de enecarbamatos endocíclicos com sais de diazônio na síntese total e estereosseletiva do *C*-azanucleosídeo de Schramm **3**, que foi obtido em 42% de rendimento global a partir do enecarbamato endocíclico **61** (4 etapas).

Esquema 49 – Obtenção do *C*-azanucleosídeo de Schramm **3**.



Desta forma, os resultados descritos acima mostram que todos os objetivos inicialmente propostos foram atingidos e corroboram para ilustrar a versatilidade de enecarbamatos endocíclicos como intermediários importantes em síntese orgânica.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Materiais e métodos

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

Tetraidrofurano, tolueno e éter etílico foram tratados com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Diclorometano, acetonitrila, trietilamina e 2,4-lutidina foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Anidrido trifluoracético foi destilado e utilizado como uma solução de concentração conhecida em tolueno seco. Metanol foi destilado a partir de uma mistura de magnésio metálico e iodo e armazenado sob peneira molecular 4 Å. Os demais reagentes foram utilizados como obtidos de fornecedores, sem purificação prévia.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos seguintes aparelhos: *Varian Gemini 2000* ou *Bruker AC 300/P* (300 MHz para ^1H e 75,5 MHz para ^{13}C) e *Varian Inova 500* (500 MHz para ^1H e 125,7 MHz para ^{13}C). Salvo indicação contrária, os experimentos foram conduzidos a 25 °C. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm, tendo tetrametilsilano ($\delta=0$) ou clorofórmio ($\delta=7,26$ e $77,0$ para ^1H e ^{13}C , respectivamente) como referência quando o solvente foi o CDCl_3 . Quando o solvente foi o D_2O , o sinal de HDO foi utilizado como referência para o ^1H ($\delta=4,79$) e para as análises de ^{13}C foi utilizado um capilar contendo CCl_4 ($\delta=96,1$). Quando o solvente foi CD_3OD , foi utilizado o sinal de CD_3OD como referência para o ^1H ($\delta=3,30$) e ^{13}C ($\delta=49,05$). Quando o solvente foi DMSO-d_6 , foi utilizado o sinal residual do solvente ($\delta=2,50$, para ^1H e $\delta=39,5$ para o ^{13}C). Quando o solvente foi C_6D_6 , utilizou-se o sinal residual do solvente como referência ($\delta=7,15$ para ^1H e $\delta=128,0$ para o ^{13}C). Quando o solvente foi CCl_4 , utilizou-se TMS como referência para ^1H ($\delta=0$) e CCl_4 ($\delta=96,1$) como referência para ^{13}C . Quando o solvente foi CD_3CN utilizou-se o pico residual

do solvente ($\delta=1,94$ para o ^1H e $\delta=1,24$ para o ^{13}C) como referência. Os espectros de ^1H são tabulados na ordem: *multiplicidade* (s, singlete; d, dubleto; t, tripleto; dd, duplo dubleto; dt, duplo tripleto; q, quarteto; quint., quinteto; sl, sinal largo), *número de hidrogênios* e *constante de acoplamento* (Hz). As absorções de ^1H e ^{13}C são tabuladas em ordem decrescente de deslocamento químico.

As análises de cromatografia gasosa (CG) foram realizadas em aparelho *HP 6890 A*, possuindo detector de ionização de chama (FID) e registradas por um integrador *HP 3395*. Foi utilizada uma coluna capilar *HP-5* (5% PhMe silicone) com 30 m de comprimento, diâmetro interno de 1,3 μm e 0,53 mm de diâmetro externo, usando hidrogênio como gás de arraste, nas seguintes condições: temperatura inicial do forno: 200 $^{\circ}\text{C}$; tempo inicial a 100 $^{\circ}\text{C}$: 1 min.; taxa de elevação da temperatura: 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min.}$; temperatura final: 280 $^{\circ}\text{C}$; tempo final: 1 min.; pressão da coluna: 15 psi; temperatura injetor: 250 $^{\circ}\text{C}$; temperatura detector: 275 $^{\circ}\text{C}$. Para as análises de CG-quiral, foi utilizada uma coluna capilar *CHIRACEL OD* (ciclodextrina) sob as seguintes condições: temperatura inicial do forno: 80 $^{\circ}\text{C}$; tempo inicial a 80 $^{\circ}\text{C}$: 1 min.; taxa de elevação da temperatura: 2 $^{\circ}\text{C}/\text{min.}$; temperatura final: 100 $^{\circ}\text{C}$; tempo final: 5 min.

Na cromatografia de adsorção em coluna (CC) foi utilizada sílica gel Aldrich (70-230 ou 230-400 mesh). O acompanhamento reacional foi realizado através de cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando-se cromatofolhas com sílica gel 60 F_{254} suportada em placa de alumínio, com revelador de UV e espessura de 0,2 mm, da Merck. Para a visualização do analito foram utilizados os seguintes reveladores: vapor de iodo adsorvido em sílica; solução de ácido fosfomolíbico a 5% em etanol (seguido de aquecimento); solução aquosa de permanganato de potássio (seguido de aquecimento); solução de ninidrina em EtOH (seguido de aquecimento); solução de *p*-anisaldeído em etanol (seguido de aquecimento) ou lâmpada de UV.

Os espectros de infravermelho foram adquiridos em um aparelho *Nicolet Impact 410* ou *Perkin-Elmer 1600 FTIR* com uma resolução de 4 cm^{-1} utilizando-se pastilhas de KBr anidro ou aplicadas como um filme em uma janela de NaCl. As absorções são expressas em cm^{-1} .

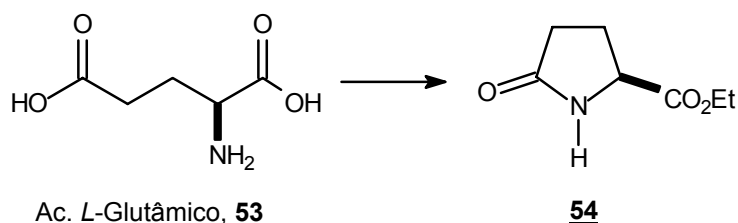
As medidas de rotação ótica foram feitas a 20 °C em um polarímetro *Carl Zeiss LEP A2* e lidos diretamente a partir da raia D do sódio (589 nm). As concentrações (*c*) sendo expressas em g/100 mL.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho *Electrothermal 9100* ou em aparelho *Unimelt-Capilar* da Thomas Hoover e não são corrigidos.

As análises de espectrometria de massas de alta e baixa resolução foram realizadas em um espectrômetro de massas *VG Autospec-Micromass* através de injeção direta usando impacto de elétrons (70 eV) ou ionização química (IQ) para promover a ionização. Em alguns casos foi utilizada a técnica de “electron-spray ionization” (ESI) realizada em aparelho *AP QTrap-LC/MS/MS System*.

5.2. Experimentos Relativos ao Item 3.1

5.2.1. Obtenção do (2S)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de etila (54).



Para uma suspensão do ácido *L*-glutâmico 53 (30,0 g; 0,205 mol) em etanol absoluto (300 mL) resfriado em banho de gelo foi adicionado lentamente cloreto de tionila (30 mL; 0,41 mol). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h e em seguida aquecida a refluxo por 30 min. O solvente foi removido por destilação, o resíduo foi dissolvido em clorofórmio (300 mL) e neutralizado com NaHCO₃ aquoso. A fase orgânica foi lavada com água até pH neutro e a seguir com solução saturada de NaCl (1 x 80 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada à securo em evaporador rotatório. O resíduo foi aquecido à baixa pressão (~20 mmHg) em um banho de óleo mantido a uma temperatura entre 140-150 °C por 2,5 h para promover a pirólise. O resíduo resultante foi destilado em bomba de alto vácuo fornecendo um óleo que solidifica espontaneamente.

Rendimento: 85%.

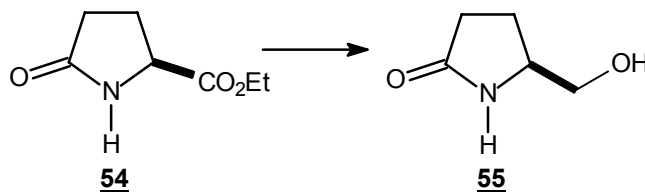
P.F.: 47-50 °C.

P.E.: 152-53 °C (3 mmHg).

$[\alpha]_D^{20} = + 3,4$ (c 10, EtOH 95%).¹¹³

¹¹³ Dados da literatura: (a) $[\alpha]_D^{20} = + 3,3$ (c 10, EtOH); P.F.: 47-51 °C (Aldrich); (b) $[\alpha]_D^{20} = + 3,5$ (c 10, EtOH); P.F.: 54-56 °C (Fluka); (c) $[\alpha]_D^{20} = + 2,4$ (c 10, EtOH); P.F.: 48-50 °C (veja a ref. 44a); (d) P.F.: 49-50 °C (veja a ref. 45).

5.2.2. Obtenção da (5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (55).



Para uma solução do éster 54 (8,8 g; 56 mmol) em etanol (45 mL) resfriada em banho de gelo foi adicionado NaBH_4 (2,30 g; 60 mmol). Após a adição, o banho foi removido e a mistura agitada a temperatura ambiente durante 15 h. Em seguida, a mistura foi acidificada com HCl diluído até pH=3 e neutralizada com NaHCO_3 sólido. A mistura foi então agitada por 1 h a temperatura ambiente e em seguida filtrada em funil de vidro sinterizado. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica para fornecer um produto oleoso que cristaliza sob refrigeração.¹¹⁴

Rendimento: 87%.

CCD: Rf= 0,34 (EtOAc:EtOH 1:2); revelador: iodo.

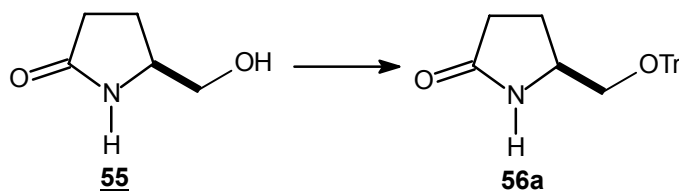
P.F.: 86-87 °C.

$[\alpha]_D^{20} = + 33$ (c 1,72, EtOH).¹¹⁵

¹¹⁴ O produto é de difícil cristalização devido a grande quantidade de sais de boro remanescente mesmo após a cromatografia em coluna. Assim, normalmente mais de uma coluna é necessária. O produto é higroscópico e freqüentemente só é obtido na sua forma sólida após extensivas destilações azeotrópicas com diclorometano em evaporador rotatório.

¹¹⁵ Dados da Literatura: (a) $[\alpha]_D^{20} = + 30$ (c 2, EtOH); P.F.: 79-80 °C (Aldrich); (b) $[\alpha]_D^{20} = + 31$ (c 5, EtOH); P.F.: 79-83 °C (Fluka); (c) $[\alpha]_D^{20} = + 34,5$ (c 1,04, EtOH); P.F.: 86-87 °C (Otsuka, M.; Masuda, T.; Haupt, A.; Shiraki, T.; Sugiura, Y.; Maeda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 838); (d) P.F.: 73-74 °C (veja a ref. 46); (e) P.F.: 85,5-87,5 °C (veja a ref. 48a).

5.2.3. Obtenção da (5S)-5-[(tritoloxi)metil]pirrolidin-2-ona (**56a**).



Reação em condições anidras. Para uma solução do álcool **55** (4,1 g; 35,6 mmol), cloreto de tritila (10 g; 36 mmol) e DMAP (0,43 g; 3,6 mmol) em diclorometano (70 mL), resfriada em banho de gelo e sob atmosfera inerte, foi adicionada lentamente trietilamina (6,1 mL; 43 mmol). O banho foi removido e a mistura agitada a temperatura ambiente durante 15 h, quando foram adicionados 40 mL de água e 30 mL de diclorometano. A fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de NH_4Cl (3 x 20 mL), seca com Na_2SO_4 e concentrada à secua em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, ou alternativamente, recristalizado em $\text{CHCl}_3\text{:Et}_2\text{O}$.

Rendimento: 90%.

CCD: $R_f = 0,24$ (Hex:EtOAc 1:2); revelador: iodo.

P.F.: 161-162 °C.

IV (KBr) ν 3196, 3058, 2912, 1694, 1448, 1082, 705 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,22 (m, 15H); 6,20 (sl, 1H), 3,84(m, 1H); 3,18(dd, 1H, $J=9,3$ e 3,9 Hz); 3,00(dd, 1H, $J=9,3$ e 7,8 Hz); 2,29 (m, 2H), 2,10(m, 1H); 1,65(m, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 178,3; 147,3; 143,9; 128,8; 128,2; 127,5; 87,1; 67,4; 54,3; 29,9; 23,6.

EM (ESI) m/z (%): 358 [$\text{M}^+ + 1$], 243, 200, 142, 105, 101, 83(100).

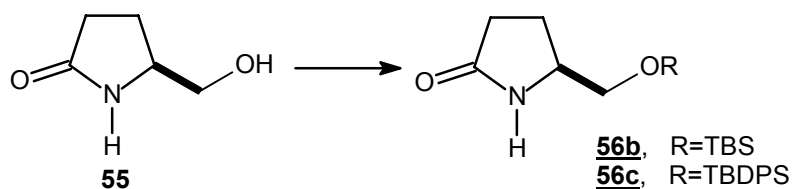
AE: Calculado: C=80,64; H=6,49; N=3,92

Encontrado: C=80,70; H=6,43; N=4,16

$[\alpha]_D^{20} = +15,9$ (c 1, CHCl_3).¹¹⁶

¹¹⁶ Dados da literatura: $[\alpha]_D^{20} = +15,0$ (c 1, CHCl_3); P.F.: 164-166 °C (Aldrich); (b) $[\alpha]_D^{20} = +13,7$ (c 3, CHCl_3); P.F.: 165,5-166 °C (Ikota, N.; Hanaki, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1087).

5.2.4. Obtenção da (5S)-5-[(*terc*-butildimetilsililoxi)metil] pirrolidin-2-ona (56b**) e (5S)-5-[(*terc*-butildifenilsililoxi)metil]pirrolidin-2-ona (**56c**).**



Reação em condições anidras. Em um balão de 100 mL sob atmosfera de argônio contendo o piroglutamol **55** (2,61 g, 22,7 mmol) foi adicionado DMF seco (40 mL) e imidazol (3,90 g, 2,5 eq.). Resfriou-se a solução à 0 °C, e adicionou-se o cloreto de silano correspondente (29,5 mmol; 1,3 eq.). Terminada a adição, o banho de gelo/água foi removido e a solução resultante agitada a temperatura ambiente durante 24 h. A seguir, adicionou-se água até turvar a solução e extraíu-se com AcOEt (3 x 60 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia “flash” em coluna de sílica gel.

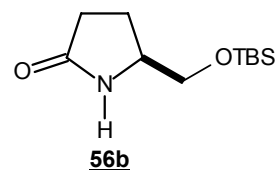
(5S)-5-[(*terc*-butildimetilsililoxi)metil]pirrolidin-2-ona (56b**)**

Rendimento: 98%.

CCD: $R_f=0,30$ (AcOEt:Hexano 2:1); revelador: ác. fosfomolibdico.

IV (filme, NaCl) ν 2954, 2943, 2865, 1699, 1471, 1255, 1117, 840, 777 cm⁻¹.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,30 (sl, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,59(dd, 1H, $J=10,0$ e 4,0 Hz); 3,44(dd, 1H, $J=10,0$ e 7,0 Hz); 2,31(m, 2H); 2,15(m, 1H); 1,74(m, 1H); 0,86(s, 9H); 0,03(s, 6H).



RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 178,2; 66,7; 55,8; 29,8; 25,7; 22,7; 18,1; -3,64; -5,52.

EM (IE, 70 ev), m/z (%): 229 (M^+), 214 (3), 172 (100), 155 (9), 128 (14), 116 (17), 73 (18).

EMAR: Calculado: 229,14980; Encontrado: 229,14978.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13,8$ (c 3,25, MeOH).¹¹⁷

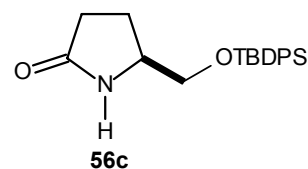
(5S)-5-[(*tert*-butildifenilsililoxi)metil]pirrolidin-2-ona (**56c**)

Rendimento: 95%.

CCD: $R_f=0,45$ (hexano:AcOEt 1:2); revelador: iodo.

P.F. = 98-99 °C.

IV (KBr) ν 3211, 3070, 2929, 2858, 1699, 1427, 1113, 702 cm^{-1} .



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,64-7,40(m, 10H); 6,12(sl, 1H); 3,80(1H, m); 3,62(dd, 1H, $J=10,2$ e $4,0$ Hz); 3,52(dd, 1H, $J=10,2$ e $7,0$ Hz); 2,40-2,01(m, 3H); 1,74(m, 1H); 1,05(s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 178,8, 136,0; 133,4; 130,4; 128,3; 67,6; 55,9; 29,9; 26,9; 22,8; 19,2.

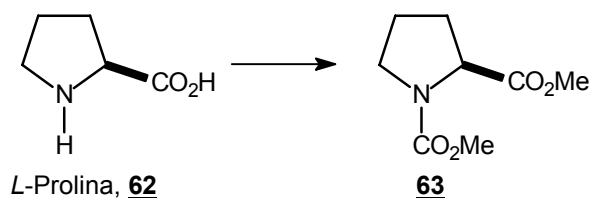
EM (IE, 70 ev) m/z (%): 354 (M^+), 213(100), 183(30), 135(15), 105(15).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13$ (c 2,59, EtOH).¹¹⁸

¹¹⁷ Dados da literatura: Isômero (S): $[\alpha]_{\text{D}} = -4,3$ (c 2,12, EtOH). Veja a ref. 48a.

¹¹⁸ Dados da literatura: (a) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15,3$ (c 1,66, CHCl_3); P.F.: 81-83 °C (Hashimoto, M.; Matsumoto, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3019); (b) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15,4$ (c 0,825, CHCl_3); P.F.: 77,5-78 °C (Arndt, H.-D.; Welz, R.; Muller, S.; Ziemer, B.; Koert, U. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3945).

5.2.5. Obtenção da (2S)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de dimetila (**63**).



Reação em condições anidras. Para uma suspensão de *L*-prolina, **62** (544 mg; 4,70 mmol) e K_2CO_3 anidro (681 mg; 4,90 mmol) em 10 mL de metanol seco resfriada em banho de gelo, foi adicionado cloroformiato de metila (0,95 mL; 12 mmol). Terminada a adição, a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 h. Ao final deste período, o metanol foi removido em evaporador rotatório sem aquecimento. O resíduo foi extraído com diclorometano (30 mL), a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e os voláteis removidos em evaporador rotatório. O produto bruto foi utilizado na etapa seguinte sem tratamento adicional.

Rendimento: 96%.

CCD: $R_f = 0,30$ (Hexano:AcOEt 30%); revelador: iodo.

P.E: 80-85 °C / 3 mmHg.

IV (filme, NaCl): ν 2956, 2881, 1747, 1705, 1452, 1389, 1282, 1201, 1173, 1124, 1092, 1003, 773 cm^{-1} .

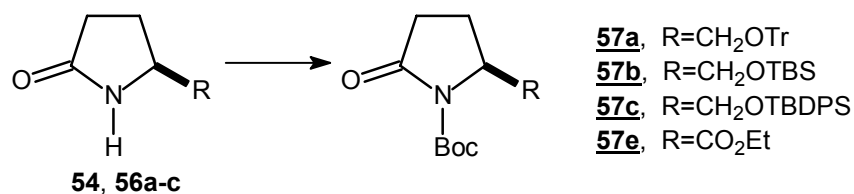
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, rotâmeros) δ 4,31 e 4,25(dd, 1H, $J=3,5$ e 8,6 Hz); [3,68;3,67;3,65 e 3,61(s, 6H)]; 3,58-3,46(m, 1H); 3,44-3,33(m, 1H); 2,20-2,08(m, 1H); 2,01-1,80(m, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, rotâmeros) δ 173,1; 173,0; 155,3; 154,8; 59,0; 58,8; 52,4; 54,1; 46,7; 46,2; 30,8; 29,8; 24,2; 23,3.

EM (IE, 70 ev) m/z (%): 187(M^+), 128(100), 82(13); 59(8).

$[\alpha]_D^{20} = -69,0$ (c 1,3, MeOH).

5.2.6. Acilação das lactamas: procedimento geral.



Reação em condições anidras. Para uma solução da lactama (20 mmol; **54** = 3,14 g; **56a** = 7,15 g; **56b** = 4,58 g; **56c** = 7,07 g) e DMAP (0,12 g; 1 mmol) em acetonitrila seca (60 mL) foi adicionado di-*tert*-butil-dicarbonato (5,20 g; 24 mmol). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 2 h. O solvente foi removido em evaporador rotatório, o resíduo dissolvido em éter etílico (80 mL), extraído com solução aquosa de ácido cítrico 10% (3 x 30 mL) e com solução saturada de NaCl (1 x 30 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto foi utilizado bruto na próxima etapa. Uma amostra analítica foi obtida por cromatografia “flash” em coluna de sílica.¹¹⁹

(5S)-2-[(tritoloxi)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (**57a**)

Rendimento: 92%.

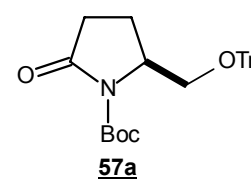
CCD: R_f = 0,57 (Hexano:AcOEt 2:1); revelador: iodo

P.F: 114-16 °C.

IV (KBr) ν 3438, 2933, 1783, 1367, 1289, 1168, 708 cm⁻¹.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,21(m, 15H); 4,27 (m, 1H); 3,48(dd, 1H, J=9,5 e 4,8 Hz); 3,11(dd, 1H, J=9,5 e 2,2 Hz); 2,81(ddd, 1H, J=17,6; 11,0 e 9,5 Hz); 2,42(ddd, 1H, J=17,6; 9,5 e 2,0 Hz); 2,10(m, 1H); 1,94(m, 1H); 1,44(s, 9H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 175,0; 149,7; 143,5; 128,5; 127,9; 127,1; 86,9; 82,7; 64,2; 57,6; 32,2; 28,0; 21,4.



¹¹⁹ O produto pode ser recristalizado em éter etílico:hexano.

EM (IE, 70 ev) m/z (%): 233 (100), 165 (18), 114 (4), 84 (18).

AE: Calculada: C=76,12; H=6,83; N=3,06

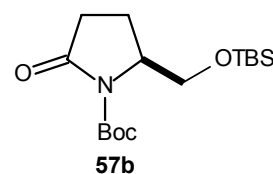
Encontrada: C=76,01; H=6,69; N=3,28

$[\alpha]_D^{20} = -34,0$ (c 1, CHCl₃).¹²⁰

(2S)-2-[(*tert*-butildimetilsililoxi)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (57b**)**

Rendimento: 93%.

CCD: Rf: 0,35 (Hexano:AcOEt 5:1); revelador: ác. fosfomolibdico.



IV (filme, NaCl) ν 2952, 2930, 2859, 1795, 1757, 1713, 1474, 1366, 1312, 1257, 1111, 1035, 785 cm⁻¹.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,14 (m, 1H); 3,89 (dd, 1H, *J*=10,4 e 4,0 Hz); 3,66 (dd, 1H, *J*=10,4 e 2,1 Hz); 2,68(ddd, 1H, *J*=17,4; 11,0 e 9,8 Hz); 2,35(ddd, 1H, *J*=17,4; 9,8 e 2,0 Hz); 2,12-1,97(m, 2H); 1,51(s, 9H); 0,85(s, 9H); 0,02 (s, 3H); 0,01(s, 3H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 174,9; 150,0; 82,6; 64,2; 58,8; 32,3; 28,0; 25,8; 21,1; 18,1; - 5,6.

EM (ESI) m/z (%): 330,5(M⁺+1), 274,4, 230,4(100).

EM (IE, 70 ev) m/z (%): 230 (24), 172 (100), 156 (72); 73 (38).

$[\alpha]_D^{20} = -52$ (c 2,31, MeOH).¹²¹

¹²⁰ Dados da Literatura: (a) $[\alpha]_D^{23} = -32,3$ (c 1,05, MeOH); P.F.: 113-115 °C (Konas, D.W.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8831; (b) $[\alpha]_D^{25} = -34,5$ (c 0,7, MeOH); P.F.: 118-119 °C (Shin, C.; Nakamura, Y.; Yamada, Y.; Yonezawa, Y.; Umemura, K.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3151).

¹²¹ Dados da Literatura: (a) $[\alpha]_D^{20} = -68,5$ (c 0,7, CHCl₃), veja a ref. 48b; (b) $[\alpha]_D^{25} = -61$ (c 1,1, CHCl₃). Veja: Ohfuné, Y.; Tomita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3511.

(2S)-2-[(*tert*-butildifenilsililoxy)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (57c**)**

Rendimento: 98%.

CCD: $R_f = 0,3$ (Hexano:AcOEt 4:1); revelador: ác. fosfomolibdico.

P.F.: 106-08 °C.

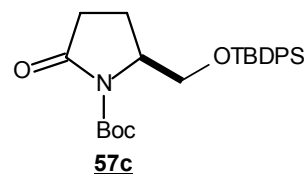
IV (KBr) ν 3070, 2960, 2858, 1790, 1755, 1712, 1471, 1111, 1032, 702 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,65-7,59 (m, 4H); 7,46-7,36(m, 6H); 4,22-4,19 (m, 1H); 3,89(dd, 1H, $J=10,4$ e 4,0 Hz); 3,70(dd, 1H, $J=10,4$ e 2,4 Hz); 2,79(dt, 1H, $J=17,7$ e 10,4 Hz); 2,43(ddd, 1H, $J=17,7$; 9,1 e 2,7 Hz); 2,19-2,07 (m, 2H); 1,43(s, 9H); 1,04(s, 9H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 175,0; 149,7; 135,5; 133,0; 132,6; 129,8; 127,8; 82,6; 64,9; 58,7; 32,3; 27,9; 26,7; 21,0; 19,1.

EM (IE, 70 ev) m/z (%): 380 (5), 340 (31), 296 (18), 218 (100), 135 (6), 57 (11).

$[\alpha]_D^{20} = -30$ (c 1,34, MeOH)¹²²



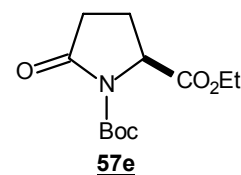
(2S)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila-2-carboxilato de etila (57e**)**

Rendimento: 98%.

CCD: $R_f = 0,50$ (Hex;AcOEt 1:1); revelador: iodo

IV (filme, NaCl) ν 2981, 2935, 1792, 1755, 1716, 1462, 1369, 1315, 1153, 1022, 845 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 4,57(dd, 1H, $J=9,5$ e 3,0 Hz); 4,21(q, 2H, $J=7,0$ Hz); 2,60(dt, 1H, $J=17,4$ e 9,8 Hz); 2,47(ddd, 1H, $J=17,4$; 9,5 e 3,5 Hz); 2,30(dq, 1H, $J=13,4$ e 9,8 Hz); 2,04-1,98(m, 1H); 1,47 (s, 9H); 1,27 (t, 3H, $J=7,0$ Hz).



¹²² (a) $[\alpha]_D = -34$ (c 1,0, Et_2O); veja a ref. 97; (b) $[\alpha]_D = -38$ (c 5,17, AcOEt); veja a ref. 64; (c) $[\alpha]_D^{20} = -38,4$ (c 1,30, CHCl_3); P.F.: 110 °C (veja a ref. 111b); (d) $[\alpha]_D^{25} = -33,8$ (c 0,62, MeOH); P.F.: 111-113 °C (veja a ref. 118b).

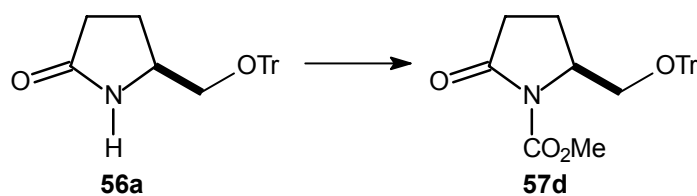
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 173,3; 171,3; 149,2; 83,5; 61,6; 58,8; 31,1; 27,8; 21,5; 14,1.

EM (IE, 70 ev) m/z (%): 257 (M^+), 240 (36), 223 (15), 158 (8), 130 (9), 111(14), 84(100), 57(69).

EMAR: Calculado: 257,12632; Encontrado: 257,11988

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42$ (c 2,27, MeOH).

5.2.7. Obtenção da (2S)-2-[(tritoloxi)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de metila (**57d**).



Reação em condições anidras. Em um balão imerso em banho de gelo, sob atmosfera inerte, foi adicionado THF (10 mL), HMDS (2,3 mL; 11 mmol) e lentamente, uma solução de *n*-BuLi 1,53 M em hexano (7,2 mL; 11 mmol). Após 15 min. resfriou-se o balão em banho de gelo seco e etanol e então, adicionou-se uma solução da lactama **56a** (3,57 g; 10 mmol) em THF (20 mL) lentamente, via cânula. Após 2 h de agitação adicionou-se lentamente o cloroformiato de metila (1,0 mL; 12 mmol). A mistura foi agitada durante 3 h e uma solução saturada de NH_4Cl (15 mL) foi adicionada. O produto foi extraído com EtOAc (3x20 mL) e a fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl (15 mL). A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia “flash” em coluna de sílica.

Rendimento: 99%.

CCD: $R_f = 0,33$ (Hex:EtOAc=1:1); revelador: iodo

P.F.= 121-123 °C.

IV (KBr) ν 3448, 3058, 1780, 1718, 1448, 1362, 1286, 1059, 709 cm^{-1}

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,21(m, 15H); 4,33-4,26(m, 1H); 3,78(s, 3H); 3,53((dd, 1H, $J=9,5$ e $4,4$ Hz); 3,20(dd, 1H, $J=9,5$ e $2,9$ Hz); 2,87(ddd, 1H, $J=17,6$; 11,0 e $9,5$ Hz); 2,45(ddd, 1H, $J=17,6$; $9,5$ e $2,2$ Hz); 2,20-1,94(m, 2H).

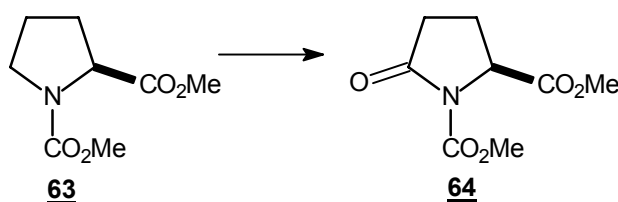
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 174,6; 152,0; 143,6; 128,6; 127,9; 127,2; 87,1; 64,0; 57,5; 53,2; 32,1; 21,2.

EM (IE, 70 ev) m/z (%): 415(M^+), 243(100), 165(22), 105(4).

EMAR: Calculado: 415,17836; Encontrado: 415,17874.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67$ (c 0,7, DCM).

5.2.8. Obtenção da (2S)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de dimetila **(64)**.¹²³



Em uma solução de **63** (483 mg; 2,58 mmol) em AcOEt (10 mL), resfriado em um banho de gelo e água e sobre agitação, foi adicionada uma solução de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (79,0 mg 0,381 mmol, 15 mol%) e NaIO_4 (26 mL; 12,2 mmol, 470 mol%), dissolvidos em 23 mL de água. Após 30 min., o banho refrigerante foi retirado e a mistura bifásica agitada a temperatura ambiente por 15 h. No final deste período, as fases foram separadas e a aquosa extraída com AcOEt (2x30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução aquosa saturada de sulfito de sódio (2x15 mL) e secas sobre Na_2SO_4 anidro. Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório, e o resíduo purificado por cromatografia “flash” em coluna de sílica gel com acetato de etila 30% em hexano para fornecer o produto puro na forma de um líquido incolor.

¹²³ Dados de RMN, IV e $[\alpha]_{\text{D}}$ compilados da ref. 72.

Rendimento: 93%.

CCD: $R_f = 0,37$ (Hexano:AcOEt 30%); revelador: ác. fosfomolibdico ou iodo.

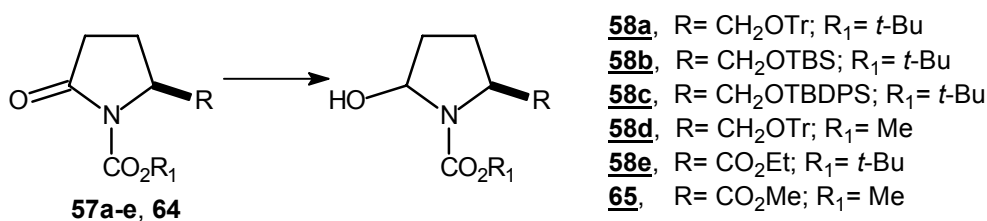
IV (filme, NaCl) ν 2958, 1797, 1747, 1724, 1441, 1377, 1313, 1215, 1051, 777 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,70 (dd, 1H, $J=2,8$ e $9,3$ Hz), 3,87 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,73-2,47 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 173,0; 171,8; 152,2; 58,6; 53,8; 52,7; 30,9; 21,6.

$[\alpha]_D^{25} = -43,8$ (c 0,9, DCM).¹²⁴

5.2.9. Redução das lactamas: procedimento geral.



Método A: Para uma solução da lactama correspondente (5,0 mmol) em etanol 95% (30 mL) resfriada a -23°C (banho de CO_2/CCl_4) foi adicionado NaBH_4 (0,95 g; 25 mmol). Após 10 min. iniciou-se a adição de HCl 4N (3,5 mL; este volume deve ser igualmente dividido e rigorosamente adicionado à mistura reacional de 5 em 5 min., durante um período de 1,5 h (este é um ponto crucial para evitar a super-redução do substrato). Em seguida, a mistura foi adicionada sobre gelo e o produto foi extraído com DCM (3 x 40 mL). A fase orgânica foi lavada com água (1 x 20 mL), solução saturada de NaCl (1 x 20 mL), secada com Na_2SO_4 anidro e concentrada à secura em evaporador rotatório. O resíduo foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

¹²⁴ Dados da literatura: $[\alpha]_D^{25} = -44,1$ (c 1, DCM). Veja: Kikugawa, Y.; Li, H; Sakamoto, T.; Kato, M. *Synth. Comm.* **1995**, 25, 4045.

Método B: *Reação em condições anidras.* Em uma solução da lactama correspondente (5,0 mmol) em THF (15 mL), resfriada a -72 °C (CO₂/EtOH) e sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução 1,5M de DIBAL em tolueno (para as lactamas **57a-d**: 1,4 eq.; 7,0 mmol; 4,7 mL; para a lactama **57e**: 1,1 eq.; 5,5 mmol; 3,7 mL). A mistura foi agitada a -72 °C durante 2 h e uma solução saturada de NaOAc (12 mL) foi adicionada. O banho foi removido e após a mistura atingir a temperatura ambiente, foram adicionadas uma solução saturada de NH₄Cl (25 mL) e éter etílico (40 mL). A mistura foi agitada durante 20 min. e filtrada em celite. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (2 x 15 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e os voláteis removidos em evaporador rotatório. Os produtos não foram plenamente caracterizados e normalmente foram usados na próxima etapa sem prévia purificação.

(2S)-2-[(tritoloxi)metil]-5-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (58a**)**

Rendimento: Método A: 93%

Método B: 90%

CCD: R_f = 0,42 (Hexano:AcOEt 4:1); revelador: KMnO₄ ou UV.

(2S)-2-[(*terc*-butildimetilsililoxi)metil]-5-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (58b**)**

Rendimento: Método A: 94%

Método B: 90%

CCD: R_f = 0,57 (Hexano:AcOEt 4:1); revelador: ác. fosfomolíbdico.

(2S)-2-[(*terc*-butildifenilsililo)ximetil]-5-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (58c**)**

Rendimento: Método A: 95%.

Método B: 89%.

CCD: R_f = 0,44 (Hexano:AcOEt 4:1); revelador: ác. fosfomolíbdico ou UV.

(2S)-2-[(tritoloxi)metil]-5-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de metila (58d)

Rendimento: Método A: 96%.

Método B: 91%.

CCD: $R_f = 0,39$ e $0,46$ (Hex:EtOAc = 1:2); revelador: iodo.

(2S)-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila-2-carboxilato de etila (58e)

Rendimento: Método A: 92%.

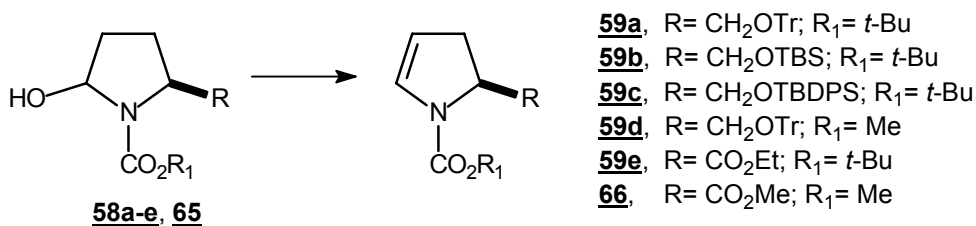
Método B: 91%.

CCD: $R_f = 0,50$ (Hex:AcOEt 1:1); revelador: iodo.

(2S)-5-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de dimetila (65)

Rendimento: Método A: 65%.

CCD: $R_f = 0,30$ (Hexano:AcOEt 30%); revelador: iodo.

5.2.10. Obtenção dos enecarbamatos endocíclicos: procedimento geral.

Reação em condições anidras. Para uma solução do hemiaminal correspondente (3,40 mmol) e 2,4-lutidina (2,0 mL; 17,0 mmol) em tolueno (25 mL) e resfriada a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ (banho de CCl₄/CO₂) foi adicionada uma solução de TFAA 1,0 M em tolueno (3,40 mL; 3,40 mmol). O banho foi retirado e após 1 h de agitação a temperatura ambiente, um condensador de refluxo foi adaptado e o balão reacional mergulhado em um banho de óleo aquecido a $140\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mistura foi

aquecida a esta temperatura durante um período de 20 min. Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia “flash” em coluna de sílica gel.

(2S)-2-[(tritoloxi)metil]-2,3-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (59a)

Rendimento: 98%.

CCD: $R_f = 0,50$ (Hex:EtOAc 9:1); revelador: iodo.

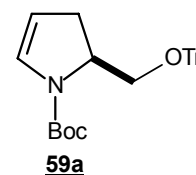
P.F.: 122-24 °C.

IV (KBr) ν 2984, 2930, 1694, 1621, 1411, 1333, 1128, 707 cm^{-1}

RMN de ^1H (300 Mhz, CCl_4 , 70 °C) δ 7,38-7,10 (m, 15H); 6,44(sl, 1H); 4,84(sl, 1H); 4,22(m, 1H); 3,22(sl, 2H); 2,76(dd, 1H, $J=15,7$ e 10,6 Hz); 2,58(d, 1H, $J=15,7$ Hz); 1,38(s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CCl_4) δ 150,7; 144,2; 130,2; 126,6; 127,4; 126,6; 105,4; 86,3; 79,0; 64,1; 56,6; 33,6; 28,3.

$[\alpha]_D^{20} = -76,5$ (c 2, CHCl_3).



(2S)-2-[(*terc*-butildimetilsililoxi)metil]-2,3-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (59b)

Rendimento: 97%.

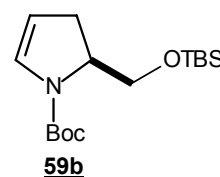
CCD: $R_f=0,50$ (Hexano:AcOEt 15:1); revelador: iodo.

IV (filme, NaCl) ν 2954, 2943, 2858, 1703, 1624, 1402, 1255, 1130, 837 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, C_6D_6 , rotâmeros) δ 6,78 e 6,45(sl, 1H); 4,65(sl, 1H); 4,24 e 4,02(sl, 1H); 3,84, 3,70 e 3,50(m, 2H); 2,61-2,40(m, 2H); 1,40(s, 9H); 0,93(s, 9H); 0,04(s, 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, C_6D_6 , rotâmeros) δ 151,8(151,6); 130,4(130,1); 106,4; 79,6; 63,6(63,2); 58,5; 33,6(32,4); 28,4; 26,1; 18,4; -5,2.

$[\alpha]_D^{20} = -119$ (c 2,1, EtOH).



(2S)-2-[(*tert*-butildifenilsililoxi)metil]-2,3-diidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butila (59c**)**¹²⁵

Rendimento: 96%.

CCD: $R_f = 0,43$ (Hexano:AcOEt 5%); revelador: iodo.

IV (filme, NaCl) ν 3070, 3049, 2966, 2936, 2853, 1957, 1770, 1699, 1622, 1579, 1336, 1257, 1126, 1061, 1007, 980, 702 cm^{-1} .

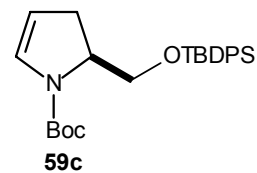
RMN de ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ 7,74(sl, 4H); 7,34-7,19(m, 6H); 6,80 e 6,49(sl, 1H); 4,68(sl, 1H); 4,30(sl, 0,6H); 4,09(sl, 1H); 3,80(m, 1,4H); 2,84-2,36(m, 2H); 1,39 e 1,28(s, 9H); 1,15(s, 9H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) δ 151,6; 135,9; 134,1; 130,5; 130,4; 129,9; 106,3; 79,6; 64,3; 58,4; 33,8; 32,7; 28,4; 27,1; 19,6.

EM (IE, 70eV) m/z (%): 437(M^+), 364(5), 324(79), 280(37), 213(46), 105(12), 80(6).

EMAR: Calculado: 437,23862; Encontrado: 437,23878.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72$ (c 5,15, AcOEt).



(2S)-2-[(tritoloxi)metil]-2,3-diidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de metila (59d**)**

Rendimento: 99%.

CCD: $R_f = 0,27$ (Hexano:EtOAc 5:1); revelador: iodo

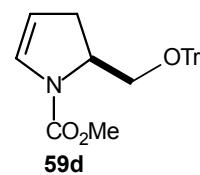
IV (filme, NaCl) ν 3055, 3025, 2960, 2865, 1706, 1622, 1599, 1450, 1397, 1147 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , rotâmeros) δ 7,44-7,20(m, 15H); 6,61 e 6,50(sl, 1H); 5,04(sl, 1H); 4,32 e 4,24(sl, 1H); 3,70 e 3,59(sl, 3H); 3,23(m, 2H); 2,92-2,60(m, 2H).

EM (IE, 70 eV) m/z (%): 399 (M^+), 260, 243(100), 215, 183, 165, 156, 126, 105, 77.

EMAR: Calculado: 399,18344. Encontrado: 399,18356.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78,4$ (c 9,8, DCM).



¹²⁵ Dados compilados da ref. 64.

(2S)-2,3-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila-2-carboxilato de etila (59e)

Rendimento: 91%.

CCD: R_f = 0,37 (Hex:AcOEt 5:1); revelador: iodo ou UV.

IV (filme, NaCl) ν 3116, 2978, 2931, 2871, 1747, 1711, 1621, 1402, 1195, 1136, 1032, 931, 862 cm⁻¹.

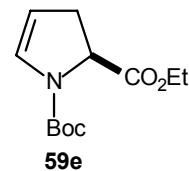
RMN de ¹H (500 MHz, C₆D₆, rotâmeros) δ 6,80 e 6,50(m, 1H); 4,65 e 4,38(dd, 1H, J=11,9 e 5,2 Hz); 4,46(m, 1H); 4,01-3,86(m, 2H); 2,60-2,47(m, 1H); 2,41-2,32(m, 1H); 1,41 e 1,38 (s, 9H); 0,93-0,88(m, 3H).

RMN de ¹³C (125 MHz, C₆D₆, rotâmeros) δ 171,6(171,3); 151,4; 130,7(130,4); 104,7(104,5); 80,3(80,2); 60,9(60,8); 58,7(58,4); 35,6; 34,3; 28,3; 14,2(14,1).

EM (IE, 70 ev) m/z(%): 241(M⁺), 141(10), 102(13), 84(10), 68(57), 57(100).

EMAR: Calculado: 241,13140; Encontrado: 241,13149.

$[\alpha]_D^{20}$ = - 102,4 (c 1,22, EtOH).¹²⁶



(2S)-2,3-diidro-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de dimetila (66)¹²⁷

Rendimento: 90%.

CCD: R_f = 0,35 (Hexano:AcOEt 30%); revelador: iodo.

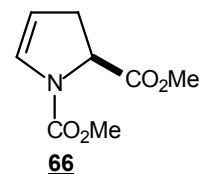
IV (filme, NaCl) ν 3114; 2999, 2956, 2868, 1755, 1712, 1624, 1454, 881, 762 cm⁻¹.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, rotâmeros) δ 6,69 e 6,56(sl, 1H); 5,02 e 4,99(sl, 1H); 4,70 e 4,69(t, 1H, J=12,5 Hz); 3,77 e 3,72(s, 6H); 3,20-3,02(m, 1H), 2,69(tl, 1H, J=12,5 Hz).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, rotâmeros) δ 172,3; 153,0; 130,2(129,4); 106,3(106,0); 57,9(57,8); 52,7(52,3); 35,4; 34,0.

EM (IE, 70 ev) m/z(%): 185(M⁺); 126(100); 67(38) e 59(37).

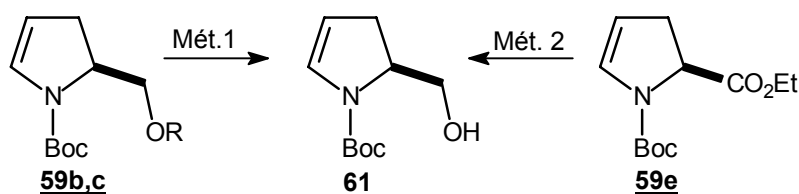
$[\alpha]_D$ = - 180,6 (c 1,0, acetona).



¹²⁶ $[\alpha]_D^{20}$ = - 101,1 (c 1,22, EtOH); veja a ref. 42.

¹²⁷ Dados compilados da ref. 72; veja também a ref. 41.

5.2.11. Obtenção do (2S)-2-(hidroximetil)-2,3-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de etila (**61**).



Método 1 - A partir dos enecarbamatos **59b** ou **59c**.

Reação em condições anidras. Para uma solução do enecarbamato **59b** ou **59c** (3,5 mmol; **59b** = 1,10 g; **59c** = 1,53 g) em THF (18 mL) e resfriada a 0 °C, foi adicionada uma solução de TBAF 1M em tolueno (1,5 eq.; 5,25 mmol; 5,25 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em AcOEt (30 mL), lavado com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e os voláteis removidos em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia “flash” em coluna de sílica gel 70-230 mesh, fornecendo o produto na forma de um óleo viscoso incolor.

Método 2 - A partir do enecarbamato **59e**.

Para uma solução do enecarbamato **59e** (2,0 mmol; 0,48 g) em THF (3,2 mL) e EtOH (6,4 mL) sobre atmosfera de argônio, foi adicionado CaCl₂ anidro (0,65g). Após a dissolução do CaCl₂, foi adicionado NaBH₄ (12 mmol; 0,45 mg). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 3 h e uma solução de K₂CO₃ 2M (16,8 mL) foi adicionada à mistura de reação. A seguir, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO₃ (16,8 mL) e extraiu-se com AcOEt (3 x 15 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, secos sobre Na₂SO₄ anidro, filtrados e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em cromatografia “flash” em coluna de sílica gel 70-230 mesh.

Rendimento: 90% (a partir **59b**); 93% (a partir de **59c**); 88% (a partir de **59e**).

CCD: $R_f = 0,57$ (Hexano:AcOEt 1:1); revelador: iodo.

IV (filme, NaCl) ν 3440, 2978, 2935, 2873, 1697, 1624, 1400, 1369, 1138, 1045, 891 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6 , 55 $^\circ\text{C}$) δ 6,38 (sl, 1H), 4,58 (sl, 1H), 4,13 (sl, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,36(m, 1H), 1,96 (sl, 1H), 1,35 (s, 9H).

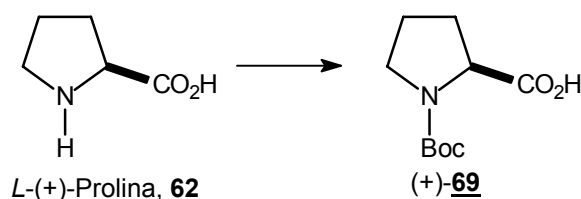
RMN de ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ 153,8; 129,5; 106,9; 80,8; 66,7; 60,2; 33,0; 28,2.

EM (IE, 70 ev) m/z (%): 200($\text{M}^+ + 1$), 199(M^+), 158(13), 144(15), 116(22), 100(49), 68(27), 57(100).

EMAR: Calculada:199,12084; Encontrada:199,12354.

$[\alpha]_D = -143,8$ (c 0,834, AcOEt).¹²⁸

5.2.12. Obtenção do ácido (2S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-pirrolidínico, (+)-**69**.^{129, 130}



Em balão de fundo redondo, provido de agitação magnética, colocou-se uma mistura de 4 mL de dioxano, 2 mL de água, 2 mL de Na_2CO_3 1N e adicionou-se *L*-Prolina **62** (2 mmol; 0,23 g). A solução foi resfriada em banho de gelo e di-*tert*-butildicarbonato (0,48 g; 2,2 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 h. O volume da solução foi reduzido a 2-3 mL em evaporador rotatório e a mistura foi resfriada em banho de água/gelo. Foi adicionado AcOEt (6 mL) e a mistura acidificada com solução diluída de ácido cítrico. A fase aquosa foi então extraída com AcOEt (2 x 8 mL) e os extratos

¹²⁸ Valor de rotação ótica de **61** que foi obtido via método 1; método 2, fornece **61** com 80% ee.

¹²⁹ ($\pm$)-**69** foi preparado pelo mesmo método, a partir da (*D,L*)-Prolina, ($\pm$)-**62** (Rend.: 83%; P.F.: 95-97 $^\circ\text{C}$).

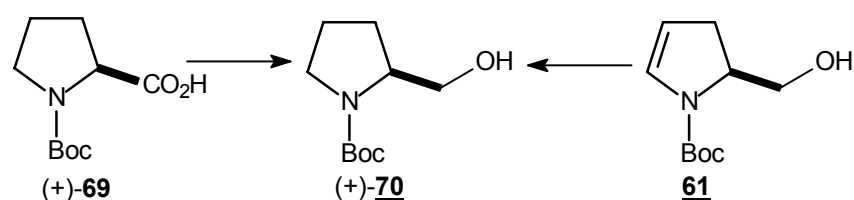
¹³⁰ (a) Bodanszky, M.; Bodanszky, A. "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, USA, 1984; (b) Veja também a ref. 61.

orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 8mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente removido em evaporador rotatório para fornecer um produto sólido que foi recristalizado em AcOEt/Hexano.

Rendimento: 85%.

P.F.: 132-34 °C.

5.2.13. Obtenção da (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila, (+)-70.¹³¹



Método 1 - A partir de (+)-69.⁶²

Reação em condições anidras. Para uma solução (+)-69 (0,5 mmol; 107 mg) em THF seco (1 mL) sob atmosfera inerte foram adicionados gota a gota 57 µL de uma solução 10M de BH₃.SMe₂ em tolueno. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 h e 1 mL de MeOH foi adicionado lentamente. A mistura de solventes foi removida em evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica gel 230-400 mesh, usando como eluente AcOEt/Hexano 1:1.

Rendimento: 90%

R_f = 0,40 (AcOEt/Hexano 1:1); revelador: ác. fosfomolibdico.

¹³¹ (±)-70 foi preparado a partir de (±)-69, pelo mesmo método descrito para a obtenção de (+)-70 a partir de (+)-69.

Método 2 - *A partir do enecarbamato 61.*⁷²

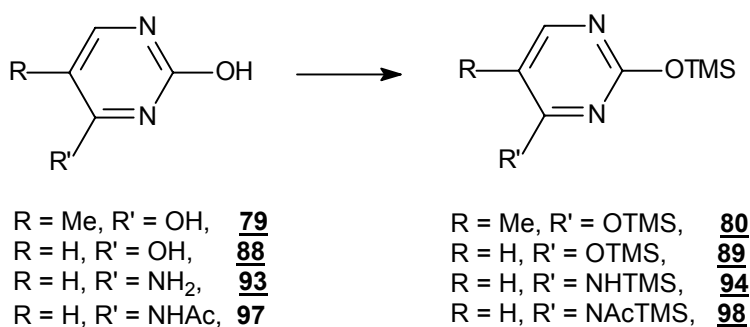
Em um balão de 10 mL foram adicionados o enecarbamato 61 (0,20 mmol) e AcOEt (3 mL) e Pd/C 10% (45 mg). O frasco foi selado e purgado 3 vezes com H₂. Em seguida, o meio reacional foi agitado a temperatura ambiente durante 1 h sob a pressão exercida por uma bexiga contendo H₂. A mistura reacional foi filtrada em celite e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente AcOEt/Hexano 1:1.

Rendimento: 93%

R_f = 0,40 (AcOEt/Hexano 1:1); revelador: ác. fosfomolíbico.

5.3. Experimentos Relativos ao Item 3.2

5.3.1. Obtenção de bases pirimidínicas persililadas: procedimento geral.



Reação em condições anidras. Em um balão contendo 10 mmol da base pirimidínica, previamente secada em bomba de alto vácuo por 2 h, foram adicionados HMDS (6,25 mL; 30 mmol) e DMF destilado (0,5 mL; 6,5 mmol). A suspensão foi aquecida a refluxo pelos seguintes períodos: 79 e 93 (36 h), 88 (2 h)¹³² e 97 (24 h). A seguir, o condensador de refluxo foi substituído por um microdestilador e o solvente removido à pressão atmosférica. O resíduo remanescente foi destilado à pressão reduzida para obter 80 (96%) e 89 (90%). No caso de 94 e 98, o resíduo não foi purificado por destilação, mas seco em bomba de alto vácuo durante 2 h e utilizado bruto na etapa seguinte.

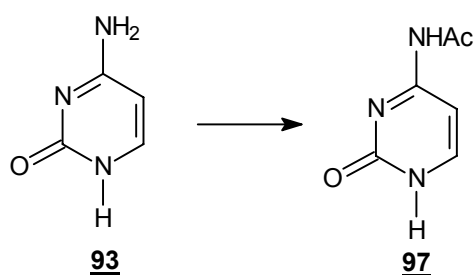
Alternativamente, 89 foi obtido pelo seguinte método:⁷⁹

Reação em condições anidras. Para uma suspensão de uracila 88 (10 mmol; 1,12 g) e TMSCl destilado (2,08 g; 2,41 mL) em dioxano seco (10 mL) foi adicionada uma solução de TEA seca (1,94 g; 2,67 mL) em dioxano (2,5 mL). A

¹³² O produto se decompõe com aquecimento prolongado. Tão logo haja a solubilização da uracila a reação foi interrompida.

mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 10 h e então filtrada sob atmosfera inerte para remoção dos precipitados, que foram lavados com 1,4-dioxano seco (3 x 2,0 mL). Os filtrados foram reunidos e o solvente removido por destilação a pressão atmosférica. O óleo viscoso remanescente foi destilado sob pressão reduzida fornecendo um óleo incolor que cristaliza sob refrigeração. Rendimento: 79%.

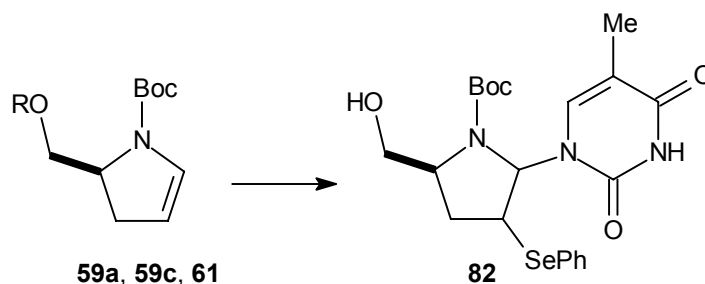
5.3.2. Obtenção da *N*-(2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidin-4-il) acetamida **(97)**.⁸⁵



Uma suspensão contendo citosina **93** (0,5 g) e anidrido acético (20 mL) foi aquecida a refluxo por um período de 4 h. Após este período, o excesso de anidrido acético foi removido por decantação e o resíduo sólido remanescente lavado com MeOH (3 x 10 mL). O produto foi recristalizado em água quente, obtendo-se o produto na forma de pequenos cristais incolores.

P.F.: > 300 °C.

5.3.3. Obtenção da (2S)-2-(hidroximetil)-4-(fenilselenil)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (82**).**



Método 1. *A partir do enecarbamato **61**. Reação em condições anidras.*

Em um balão de 50 mL contendo o enecarbamato endocíclico **61** (1 mmol; 199 mg) em CH₃CN seca (10 mL) e resfriado a –23 °C foi adicionada 1,5 mmol da base nitrogenada **80** (274 mg). Após solubilização quase total, PhSeBr (1,2 mmol; 281 mg) dissolvido em MeCN (5 mL) foi adicionado lentamente via cânula. A mistura foi agitada à –23 °C durante 1 h. O banho foi removido e deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente. O solvente foi removido em evaporador rotatório, o resíduo dissolvido em DCM (15 mL), lavado com H₂O (2 x 5 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 5 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel 230-400 mesh.

Método 2. *A partir do enecarbamato **59a**. Reação em condições anidras.*

O seleneto **82** foi preparado a partir do enecarbamato **59a** (1 mmol; 443 mg) de acordo com o procedimento descrito no método 1 para o enecarbamato **61**. O resíduo obtido foi dissolvido em DCM seco (10 mL) e ZnBr₂ (10 mmol, 2,23 g) seguido de MeOH seco (3 mL) foram adicionados. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. A seguir, uma solução saturada de NH₄Cl (7 mL) foi adicionada e o produto extraído com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com H₂O (2 x 8 mL), solução saturada de

NaCl (1 x 8 mL), secos sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel 230-400 mesh.

Método 3. *A partir do enecarbamato 59c. Reação em condições anidras.*

O seleneto 82 foi preparado a partir do enecarbamato 59c (1 mmol; 437 mg) de acordo com o procedimento descrito no método 1 para o enecarbamato 61. O resíduo obtido foi dissolvido em THF seco (10 mL) e resfriado em banho de água/gelo. Uma solução de TBAF 1M em THF (2 equiv.; 2 mmol; 2 mL) foi adicionada e a mistura agitada a temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi removido em evaporador rotatório, o resíduo dissolvido em DCM (30 mL) e lavado com soluções saturadas de NaHCO₃ (2 x 7 mL) e NaCl (1 x 7 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel 230-400 mesh.

Rendimento: 85%

CCD: R_f = 0,45 (CHCl₃:MeOH 5%); revelador: iodo ou UV.

P.F.: 74-77 °C

IV (KBr) ν 3453, 3192, 3055, 3013, 2984, 2930, 1694, 1682, 1373, 1260, 1165, 1064 cm⁻¹.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 8,28 e 8,15(sl, 1H); 7,63-7,49 (m, 2H); 7,34-7,21(m, 4H); 5,80(dl, 1H, J=5,9 Hz); 4,09(dd, 1H, J=11,2 e 2,9 Hz); 4,30-4,00(m, 2H); 3,70(dd, 1H, J=11,2 e 3,8 Hz); 2,51-2,30(m, 1H); 2,11 (dt, 1H, J=13,3 e 8,8 Hz); 1,92-1,87 (sl, 1H); 1,83 e 1,82 (s, 3H); 1,38 e 1,36 (s, 9H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, rotâmeros) δ 163,3; 154,6; 150,2; 143,4; 135,6; 134,5; 129,4; 129,3; 128,6; 128,4; 127,9; 127,3; 126,8; 110,3; 82,0; 77,2; 64,6; 60,2; 43,5; 32,8; 28,2; 12,3.

EM (IE, 70 ev) m/z (%): 356(6), 256(18), 157(16), 126(19), 98(6), 68(39), 67(15), 57 (100).

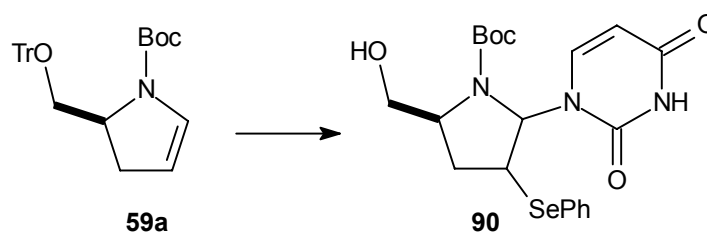
EM (CI) m/z (%): 356(18), 300(20), 256(54), 175(18), 113(100), 99(23), 68(38), 57(60).

$[\alpha]_D^{20} = -54,9$ (c 2,82, AcOEt).

AE: Calculado: C=52,50; H=5,66; N=8,75

Encontrado: C=52,18; H=5,46; N=8,35

5.3.4. Obtenção do (5S)-2-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-3-(fenilselenil)-5-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (**90**).



O seleneto **90** foi preparado a partir do enecarbamato endocíclico **59a** (1 mmol; 443 mg) e uracila persililada **89** (1,5 mmol; 258 mg) pelo mesmo protocolo usado para a obtenção do seleneto **82** via método 2 do item 5.3.3 (página 119).

Rendimento: 73%.

CCD: $R_f = 0,55$ (CHCl_3 :MeOH 10%); revelador: iodo ou UV.

P.F.: 60-64 °C.

IV (KBr) ν 3447; 3192; 3061; 2984; 2936; 1694; 1468; 1373; 1266; 1171 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 60 °C) δ 8,43 (sl, 1H), 7,67-7,24 (m, 6H), 5,93 (dl, 1H, $J=5,1$ Hz), 5,68 e 5,60 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 4,28-3,75 (m, 2H), 4,11 (dd, 1H, $J=11,2$ e 2,9 Hz), 3,70 (dd, 1H, $J=11,2$ e 3,7 Hz), 2,55-2,30 (m, 2H), 2,13 (dt, 1H, $J=13,4$ e 8,6 Hz), 1,42 e 1,40 (s, 9 H).

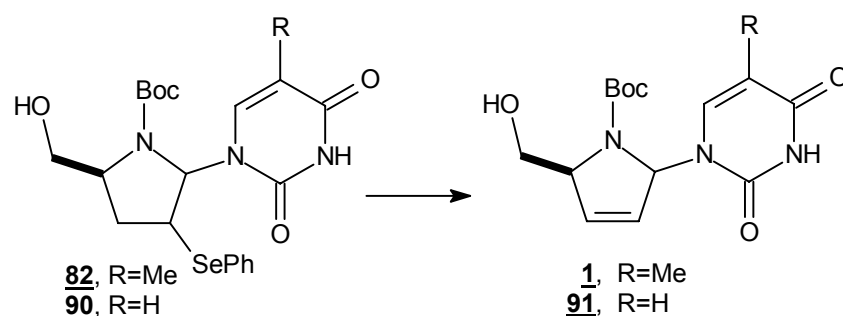
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , rotâmeros) δ 163,4; 154,3; 150,4; 140,7; 139,2; 135,9; 134,3; 129,3; 128,7; 128,3; 126,1; 102,1; 101,7; 102,5; 82,1; 76,0; 70,3; 64,3; 59,7; 42,9; 43,5; 43,9; 32,7; 28,1.

EM (IE, 70 ev) m/z (%): 356(8), 256(49), 157(15), 126(22), 99(25), 98(11), 68(46), 67(11), 57(100).

EM (CI) m/z (%): 356(15), 300(17), 256(45), 175(17), 113(100), 99(23), 68(34), 57(54).

$[\alpha]_D^{20} = -44,7$ (c 1,34, AcOEt).

5.3.5. Obtenção do (2S)-2-(hidroximetil)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (1**) e do (5S)-2-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-5-(hidroximetil)-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (**91**).**



Procedimento geral. Em um balão de 15 mL contendo 0,5 mmol do seleneto **82** (243 mg) ou **90** (235 mg) dissolvido em 1,4-dioxano (5 mL) foi adicionado NaHCO_3 (201 mg) e a mistura resfriada a 5 °C. Peróxido de hidrogênio 30% (201 μL) foi adicionado lentamente durante um período de 5 min. Terminada a adição, o banho foi removido e a mistura agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório, o resíduo dissolvido em DCM (10 mL), lavado com H_2O (1 x 3 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 3 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica 230-400 mesh.

(2S,5R)-2-(hidroximetil)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (1)

Rendimento: 96%

CCD: $R_f = 0,30$ (CHCl_3 :MeOH 5%); revelador: UV.

P.F.: 62-63 °C.

IV (KBr) ν 3459, 3211, 2985, 1694, 1476, 1369, 1258, 1221, 1169, 979 cm^{-1} .

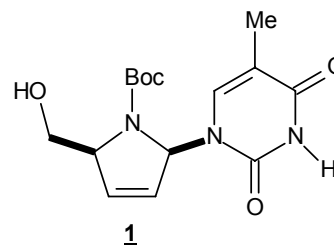
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 60 °C) δ 8,97(sl, 1H), 7,55(sl, 1H), 6,89(sl, 1H), 6,10(dt, 1H, $J=6,2$ e 1,8 Hz), 5,73(dt, 1H, $J=6,2$ e 1,8 Hz), 4,63(sl, 1H), 4,12(dd, 1H, $J=11,4$ e 2,9 Hz), 3,86(dd, 1H, $J=11,4$ e 4,2 Hz), 3,18(sl, 1H), 1,87(s, 3H), 1,42(s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163,9; 154,7; 150,5; 136,0; 132,5; 126,7; 82,4; 73,7; 66,9; 63,9; 28,2; 12,5.

EM (IE, 70 ev) m/z (%): 198(7), 142(11), 126(68), 111(23), 98(22), 67(57), 57(100).

EM (CI) m/z (%): 324 (M^++1), 127(100).

$[\alpha]_D^{20} = -17,0$ (c 1,0, CHCl_3).



(2R,5S)-2-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-5-(hidroximetil)-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (91)

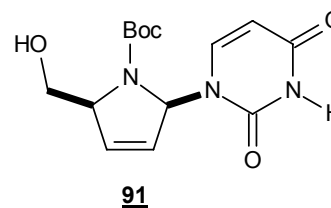
Rendimento: 87%.

CCD: $R_f = 0,5$ (CHCl_3 :MeOH 10%); revelador: UV

P.F.: 144-47 °C (dec.).

IV (filme, NaCl) ν 3441, 3198, 2984, 2936, 1694, 1474, 1379, 1254, 1177 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 55 °C) δ 8,92 (sl, 1H); 7,80(d, 1H, $J=8,1$ Hz); 6,91(m, 1H); 6,10(dt, 1H, $J=6,2$ e 1,6 Hz); 5,76(dt, 1H, $J=6,2$ e 2,0 Hz); 5,67(d, 1H, $J=8,1$ Hz); 4,64(sl, 1H); 4,14(dd, 1H, $J=11,4$ e 1,8 Hz); 3,83(dd, 1H, $J=11,4$ e 3,8 Hz); 3,02 e 1,76(sl, 1H); 1,44(s, 9H).



RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 163,7; 154,3; 150,5; 140,6; 132,8; 126,4; 102,4; 82,4; 73,8; 66,7; 63,3; 28,1.

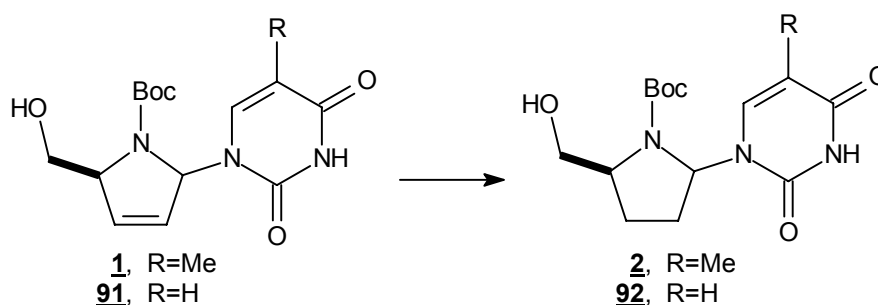
EM (CI) m/z (%): 310(M^++1), 198(9), 180(18), 113 (100), 98(11), 57(12).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54,3$ (c 2,3, AcOEt).

AE: Calculada: C=54,36; H=6,19; N=13,58

Encontrada: C=54,80; H=5,80; N=13,18

5.3.6. Obtenção do (2S)-2-(hidroximetil)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-diidro pirimidin-1(2H)-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (2**) e do (5S)-2-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-5-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (**92**).**



Procedimento geral: Em um balão de 10 mL foram colocados 0,1 mmol da olefina **1** (32,3 mg) ou **91** (31,0 mg), AcOEt (2 mL) e Pd/C 10% (22 mg). O frasco foi selado e purgado com H_2 . Em seguida, o meio reacional foi submetido a pressão exercida por uma bexiga contendo H_2 e agitado a temperatura ambiente durante 1 h. A solução foi diluída com AcOEt e filtrada em celite. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo purificado em cromatografia em coluna de sílica gel 230-400 mesh.

(2S,5R)-2-(hidroximetil)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (2)

Rendimento: 92%.

CCD: R_f = 0,30 (CHCl₃:MeOH 5%); revelador: UV.

P.F.: 78-82 °C

IV (filme, NaCl) ν 3447; 3186; 3061; 2978; 2930; 1694;

1474; 1373; 1171 cm⁻¹.

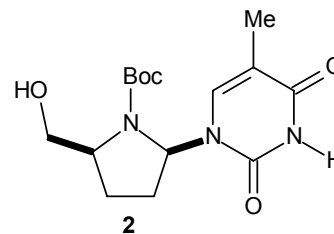
RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,17(s, 1H); 6,09(sl, 1H); 4,12(dd, 1H, J=11,3 e 3,7 Hz); 3,89(sl, 1H); 3,67(dd, 1H, J=11,3 e 2,4 Hz); 2,28(m, 1H); 2,06(m, 3H); 1,86(s, 3H); 1,38(sl, 9H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 163,6; 155,1; 150,5; 136,3; 110,3; 82,0; 71,6; 64,9; 60,9; 31,3; 28,2; 25,7; 12,5.

RMN de ¹³C (125 MHz, CD₃OD, rotâmeros) δ 166,6; 156,1 (155,9); 152,6; 138,8 (138,6); 111,0 (110,7); 106,2; 82,4; 71,8 (71,6); 63,5 (63,3 e 63,6); 61,8; 32,1; 28,5 (28,4; 28,2); 26,1; 12,6(12,4).

EM (ESI) m/z (%): 326,3(M⁺+1), 270,3; 200,2; 144,1; 126,7; 100,1.

[α]_D²⁰ = - 44 (c 2,5, CHCl₃)¹³³



(2R,5S)-2-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-5-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato da *terc*-butila (92)

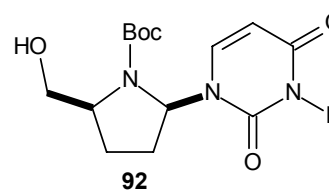
Rendimento: 86%.

CCD: R_f = 0,35 (CHCl₃:MeOH 8%); revelador: UV.

P.F.: 184-86 °C.

IV (filme, NaCl) ν 3447, 3192, 3049, 2984, 2877, 1694,

1474, 1379, 1278, 1171 cm⁻¹.



¹³³ Dados publicados para o isômero α -2: [α]_D = - 36 (c 2,78, CHCl₃); RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (d, J=1,2 Hz, 1H), 6,09(dd, J=7,4 e 5,1 Hz, 1H), 4,11(dd, J=11,1 e 4,6 Hz, 1H), 3,92(m, 1H), 3,69(dd, J=11,1 e 2,7 Hz, 1H), 2,29(m, 1H), 2,07(m, 3H), 1,87(s, 3H), 1,39(s, 9H); RMN de ¹³C (75,2 MHz, CDCl₃) δ 163,9; 154,9; 150,6; 136,4; 110,2; 81,8; 71,5; 64,5; 60,7; 31,2; 28,1; 25,5; 12,3 (veja a ref. 22).

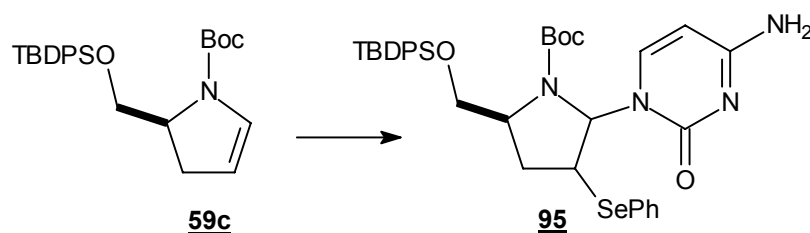
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,38(sl, 1H); 7,85(d, 1H, $J=8,1$ Hz); 6,12(sl, 1H); 5,73(d, 1H, $J=8,1$ Hz); 4,12(dt, 1H, $J=11,0$ e 3,0 Hz); 4,04(sl, 1H); 3,72(dt, 1H, $J=11,0$ e 4,2 Hz); 3,38(sl, 1H); 2,37(m, 1H); 2,12-1,89(m, 3H); 1,40(s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163,6; 154,8; 150,6; 140,3; 101,8; 82,1; 71,1; 64,5; 60,6; 31,5; 28,1; 25,5.

EM (ESI) m/z (%): 312,1(M^++1); 256,4; 200,1; 161,3; 144,0; 100,1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50$ (c 1,2, AcOEt).

5.3.7. Obtenção do (5S)-2-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-3-fenilselenil-5-[(*terc*-butildifenilsililoxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (95**).**



O seleneto **95** foi obtido a partir do enecarbamato **59c** e citosina persililada **94** de acordo com o procedimento usado para a obtenção do seleneto **82** a partir do enecarbamato **61**, descrito no método 1 do item 5.3.3 (página 119). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel 70-230 mesh, usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5% como eluente.

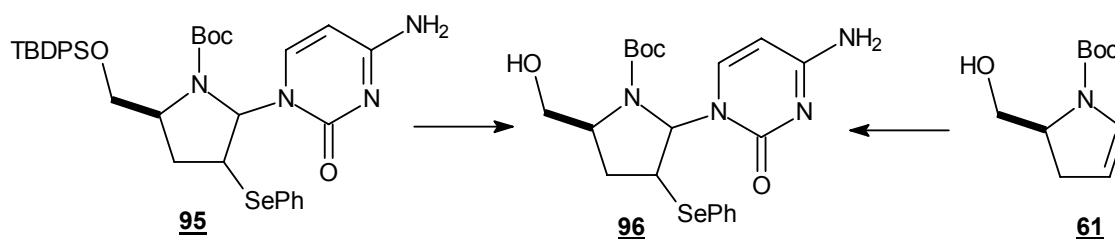
Rendimento: 80%.

CCD: $R_f = 0,55$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 5%); revelador: UV ou iodo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 60 °C) δ 7,79 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 7,63-7,46(m, 6H); 7,37-7,11(m, 9H); 6,08(d, 1H, $J=4,4$ Hz); 5,21(d, 1H, $J=7,4$ Hz); 4,30(dd, 1H, $J=10,6$ e 3,3 Hz); 3,94(m, 1H); 3,79(dd, 1H, $J=10,2$ e 5,8 Hz); 3,69 (dd, 1H, $J=10,6$ e 2,5 Hz); 2,40(m, 1H); 1,98(m, 1H), 1,28(s, 9H), 1,00(s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , rotâmeros) δ 164,7; 155,5; 153,9; 141,2; 135,7; 135,4; 135,3; 134,7; 134,5; 133,0; 132,6; 129,9; 129,7; 129,1; 128,3; 127,9; 127,7; 127,6; 127,3; 94,1; 81,4; 81,1; 64,2; 63,3; 59,5; 44,3; 32,5; 28,0; 27,0; 26,8; 26,7; 19,3.

5.3.8. Obtenção do (5S)-2-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-3-fenilselenil-5-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (96**).**



Método 1: *A partir do seleneto **95**. Reação em condições anidras.*

Em um balão de 10 mL contendo uma solução do seleneto **95** (0,15 mmol) em THF seco (1,5 mL) e resfriada em banho de água/gelo foi adicionado uma solução de TBAF 1M em THF (2 equiv.; 0,30 mmol; 0,30 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi removido em evaporador rotatório, o resíduo dissolvido em DCM (10 mL) e lavado com soluções saturadas de NaHCO_3 (2 x 3 mL) e NaCl (1 x 3 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em uma coluna curta de sílica 70-230 mesh usando CHCl_3 :MeOH 8% como eluente.

Método 2: *A partir do enecarbamato **61**.*

O seleneto **96** foi obtido a partir do enecarbamato endocíclico **61** e citosina persililada **94** (2,0 equiv.), de acordo com o procedimento utilizado para a obtenção do seleneto **82** a partir do enecarbamato **61**, descrito no método 1 do item 5.3.3; (página 119). O produto bruto foi purificado em uma coluna curta de sílica 70-230 mesh usando CHCl_3 /MeOH 8% como eluente.

Rendimento: 90% (método 1); 70% (método 2).

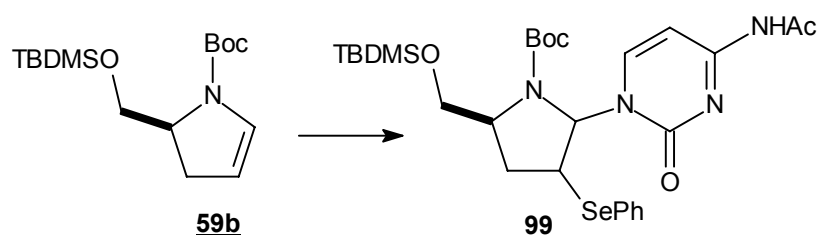
CCD: $R_f = 0,54$ (CHCl_3 :MeOH 8%); revelador: UV ou iodo.

IV (filme, NaCl) ν 3346, 3198, 2978, 2936, 2877, 1700, 1646, 1522, 1492, 1373, 1260, 1177 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 55 °C, rotâmeros) δ 7,69 e 7,53(sl, 2H); 7,57(d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,29-7,17(m, 3H); 6,72(sl, 1H); 5,83(d, 1H, $J = 7,3$ Hz); 5,93 e 5,76(sl, 1H); 4,26-3,96(m, 3H); 3,74-3,51(m, 1H); 3,45-3,29(m, 1H); 2,49(sl, 1H); 2,03(m, 1H); 1,67(m, 1H); 1,38(sl, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165,6; 155,9; 154,7; 142,9; 135,3; 134,6; 129,3; 129,1; 128,3; 127,1; 94,8; 81,6; 60,6; 58,8; 42,8; 32,4; 29,5; 28,1.

5.3.9. Obtenção do (5S)-2-[4-(acetilamino)-2-oxopirimidin-1(2H)-il]-3-fenilselenil-5-[(*terc*-butil dimetilsililoxi)metil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (99**).**

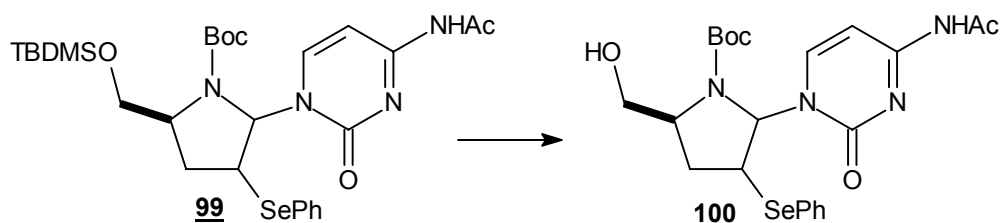


O seleneto foi obtido a partir do enecarbamato endocíclico **59b** e *N*-Acetil-citosina persililada **98** (2,0 equiv.), de acordo com o procedimento descrito no método 1 do item 5.3.3 (página 119). O produto bruto foi purificado em uma coluna curta de sílica 70-230 mesh, para remoção dos insolúveis e produtos apolares, usando inicialmente CHCl_3 e após CHCl_3 /MeOH 5% como eluente.

Rendimento: 81%.

CCD: $R_f = 0,32$ (CHCl_3 :MeOH 5%); revelador: UV, iodo.

5.3.10. Obtenção do (5S)-2-[4-(acetilamino)-2-oxopirimidin-1(2H)-il]-3-fenilselenil-5-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (100**).**



O álcool **100** foi obtido a partir do seleneto **99** usando as condições descritas no método 1 do item 5.3.8 (página 127). O produto bruto foi parcialmente purificado em uma coluna curta de sílica 70-230 mesh contendo no ponto de aplicação uma camada de NaHCO_3 , usando como eluente CHCl_3 :MeOH 5%.

Rendimento: 87%.

CCD: $R_f = 0,36$ (CHCl_3 :MeOH 5%); revelador: UV ou iodo.

IV (KBr) ν 3421, 2980, 2928, 1707, 1650, 1558, 1367, 1311, 1161 cm^{-1}

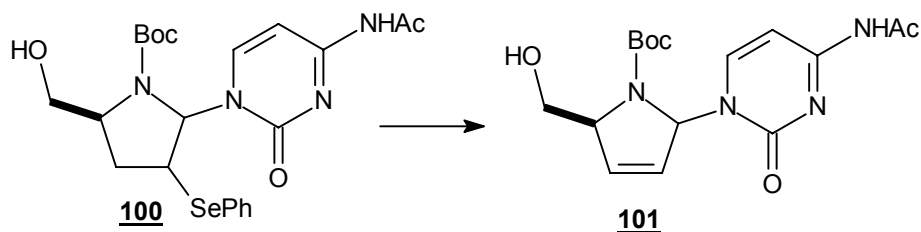
RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ 8,92 (sl, 1H), 8,35(sl, 1H), 7,62-7,60(m, 2H), 7,35-7,25(m, 3H), 7,18(dl, 1H, $J=7,0$ Hz), 6,02(sl, 1H), 4,08-3,88(m, 3H), 3,58(sl, 2H), 2,35(sl, 1H), 2,16(s, 3H), 1,30(sl, 9H).

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN , 60 °C) δ 8,75 (sl, 1H), 8,29 (d, 1H, $J=7,3$ Hz), 7,67-7,50 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,15 (d, 1H, $J=7,3$ Hz), 6,04(d, 1H, $J=4,4$ Hz), 4,15-3,90 (m, 3H), 3,62(ddd, 1H, $J=11,0$, 4,4 e 2,9 Hz), 3,45(t, 1H, $J=5,1$ Hz), 2,39 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,36 e 1,37 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3CN) δ 171,5; 163,2; 156,2; 146,7; 136,0; 134,6; 130,1; 130,0; 129,1; 128,6; 128,3; 96,1; 81,4; 78,8; 62,8; 61,1; 44,4; 32,2; 28,3; 24,9.

EM (IE, 70 ev) m/z (%): 175(11), 111(15), 98(11), 68(26), 57(100).

5.3.11. Obtenção do (5S)-2-[4-(acetilamino)-2-oxopirimidin-1(2H)-il]-5-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (101**).**



O aza-d4C **101** foi obtido a partir do seleneto **100** usando as condições descritas para a obtenção do aza-d4T **1** (ítem 5.3.5; página 122). O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de alumina neutra (Al_2O_3) contendo no ponto de aplicação uma camada de NaHCO_3 usando como eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5% previamente tratado com NaHCO_3 sólido.

Rendimento: 77%.

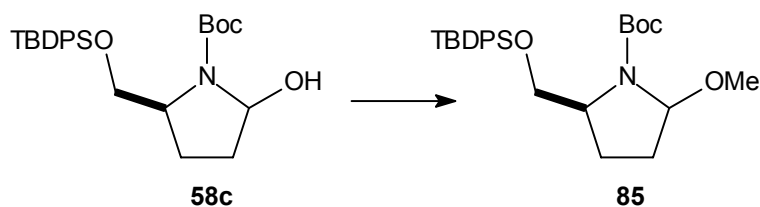
CCD: $R_f = 0,28$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5%); revelador: UV ou iodo.

IV (KBr) ν 3434, 2979, 2926, 1718, 1660, 1567, 1503, 1409, 1304, 1234, 978, 855 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3CN) δ 8,97(sl, 1H), 8,40(sl, 1H), 7,21(sl, 1H), 6,88(sl, 1H), 6,10(d, 1H, $J=6,0$ Hz), 5,81(sl, 1H), 4,53(sl, 1H), 3,98(d, 1H, $J=11,3$ Hz), 3,79(d, 1H, $J=11,3$ Hz), 3,40(sl, 1H), 2,19(s, 6H), 1,41 e 1,32(sl, 9H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3CN) δ 171,6; 163,1; 156,3; 154,3; 146,6; 133,7; 127,4; 96,3; 81,7; 76,7; 67,9; 62,3; 28,4; 24,9.

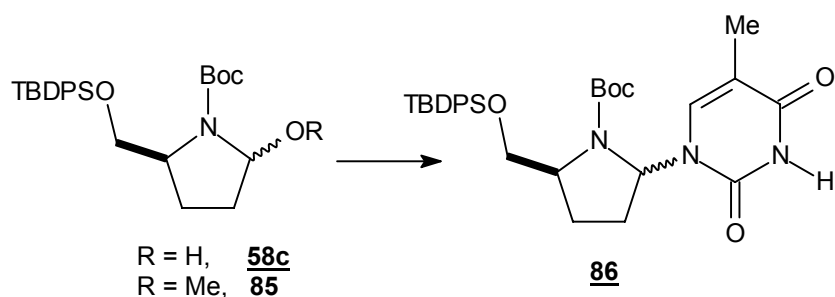
5.3.12. Obtenção do (2S)-2-[(*tert*-butildifenilsililo)metil]-5-metoxi pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (85).¹³⁴



Para uma solução do lactamol **58c** (0,96 mmol, 437 mg) em diclorometano (10 mL) a 0 °C foi adicionado 2,2-dimetóxi-propano (6,3 equiv.; 6,0 mmol; 0,73 mL) e CSA (0,074 mmol, 18,5 mg). A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min. A seguir, uma solução saturada de NaHCO₃ foi adicionada (8 mL) e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 15 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄ anidro e posteriormente filtrados em celite. O solvente foi removido em evaporador rotatório obtendo-se um resíduo oleoso, puro por CCD e que foi seco em bomba de alto vácuo durante 2 h e utilizado sem purificação na etapa seguinte. Rendimento bruto: 94%

CCD: R_f = 0,70 e 0,80 (Hexano:AcOEt 4:1); revelador: ác. fosfomolibdico.

5.3.13. Obtenção do (2S)-2-[(*tert*-butildifenilsililoxi)metil]-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2*H*)-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (86).



¹³⁴ Bach, T.; Brummerhop, H. *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 312.

Método 1. *Reação em condições anidras.* Para uma solução do composto α -metoxilado **85** (0,576 mmol, 260 mg) em DCM (5 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado lentamente $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (2 equiv.; 1,15 mmol; 123 μL). A mistura foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. e então timina persililada **80** foi adicionada em uma só porção (1,5 equiv., 0,864 mmol, 233 mg). A mistura foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h e a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 h. A seguir, H_2O (1 mL) foi adicionada lentamente e o banho foi removido para deixar a mistura atingir a temperatura ambiente. Adicionou-se DCM (15 mL) e a fase orgânica foi extraída com H_2O (1 x 7 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 7 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente removido em evaporador rotatório, obtendo-se um resíduo que foi seco em bomba de alto vácuo durante 2 h e utilizado bruto na etapa seguinte (veja item 5.3.14; página 133).

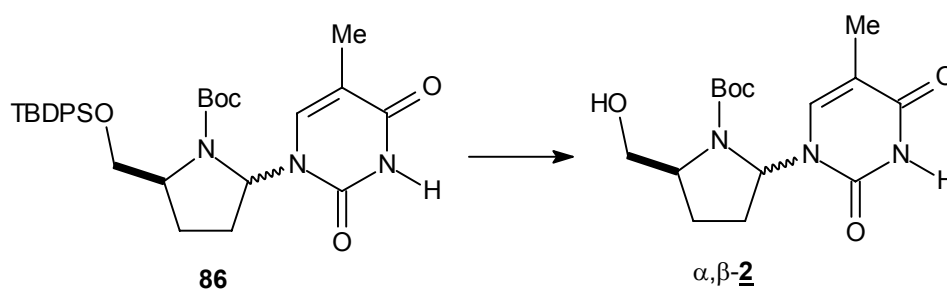
Método 2. *Reação em condições anidras.* Para uma solução do hemiaminal **58c** (0,25 mmol, 115 mg) e **80** (2 equiv., 0,5 mmol, 135 mg) em diclorometano seco (2,5 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (4 equiv., 1 mmol, 114 μL) e a mistura agitada a esta temperatura durante 20 min. O banho de CO_2 /acetona foi substituído por outro de gelo/água e a mistura foi agitada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2,5 h. A mistura foi então diluída com DCM (10 mL) e a fase orgânica extraída com H_2O (2 x 4 mL) e sol. saturada de NaCl (1 x 4 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório.

Rendimento: 35%

CCD: $R_f = 0,45$ (CHCl_3 :MeOH 5%); revelador: UV ou iodo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (sl, 1H), 7,71-7,55(m, 4H), 7,50-7,34(m, 7H), 6,13(dd, 1H, $J=7,3$ e 6,6 Hz), 4,12(q, 1H, $J=7,3$ Hz), 4,01(sl, 1H), 3,83(dd, 1H, $J=11,0$ e 2,9 Hz), 3,72 (q, 1H, $J=7,3$ Hz); 2,36(m, 1H), 2,17-2,00(m, 3H), 1,47(s, 3H), 1,38(s, 9H), 1,10(s, 9H).

5.3.14. Obtenção do (2S)-2-(hidroximetil)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila, α,β -2 (via *N*-acil-imínio).



Reação em condições anidras. Em um balão de 10 mL contendo uma solução do nucleosídeo **86** (0,035 mmol, 20 mg) em THF seco (1 mL) resfriada em banho de água/gelo foi adicionado uma solução de TBAF 1M em THF (2 equiv.; 0,07 mmol; 70 μ L). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1,5 h. O solvente foi removido em evaporador rotatório, o resíduo dissolvido em DCM (6 mL) e extraído com soluções saturadas de NaHCO₃ (2 x 2 mL) e NaCl (1 x 2 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel 230-400 mesh.

Rendimento: 80% (a partir de **86**); 40% (a partir de **85**; 2 etapas).

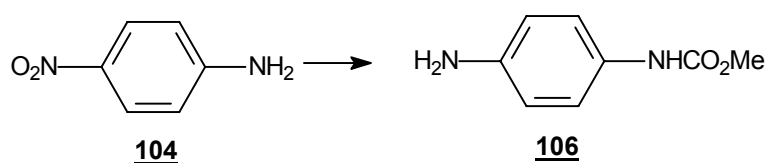
CCD: R_f = 0,30 (CHCl₃:MeOH 5%).

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (s, 1H), 6,08(sl, 1H), 4,10(dd, 1H, *J*=11,3 e 3,7 Hz), 3,87(sl, 1H), 3,65(dd, 1H, *J*=11,3 e 2,2 Hz), 2,26(m, 1H), 2,04(m, 3H), 1,84(s, 3H), 1,35(s, 9H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 166,6; 156,0; 152,6; 138,7; 111,0; 82,3; 71,6; 63,4; 61,7; 32,3; 28,5 (28,3); 26,1; 12,5.

5.4. Experimentos Relativos ao Item 3.3

5.4.1. Obtenção do (4-aminofenil)carbamato de metila (106).

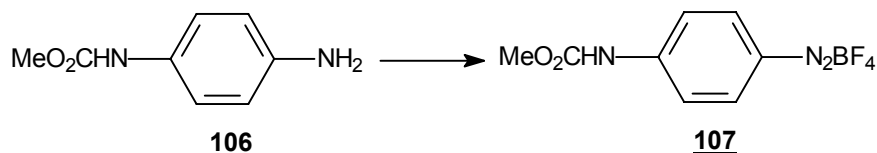


Em uma solução de 4-nitroanilina, 104 (4,15 g; 30 mmol) em acetona (60 mL) foi adicionado K₂CO₃ (21,0 g; 150 mmol) e a seguir, cloroformiato de metila (8,0 mL; 100 mmol). A mistura foi aquecida a refluxo até o consumo completo do material de partida (~ 5 h). Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório, o resíduo suspenso em AcOEt e filtrado em celite. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo dissolvido em etanol (250 mL). Adicionou-se Pd/C 10% (200 mg) e a seguir NaBH₄ (4,0 g) foi adicionado em pequenas porções. Após 1 h de agitação, momento em que cessa a evolução de H₂, a mistura foi concentrada a securo, o resíduo dissolvido em AcOEt e a suspensão formada filtrada em celite. O solvente foi removido e o resíduo, que contém ainda bastante sais de boro, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente AcOEt;EtOH 4:1.

Rendimento: 93%

P.F.: 87-89 °C.

5.4.2. Obtenção do 4-[(metoxicarbonil)amino]-benzenodiazônio tetrafluorborato (107).

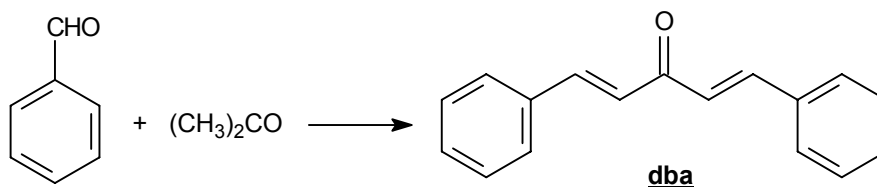


Em um erlenmeyer foram adicionados a amina 106 (1,90 g), H₂O (3,5 mL) e HCl conc. (3,5 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 20 min, período no qual ocorre solubilização quase total do material. O frasco foi então mergulhado em um banho de salmoura/CO₂ (-10 °C) e uma solução de NaNO₂ (1,13 g / 2,3 mL de H₂O) foi adicionada lentamente, mantendo-se a temperatura do banho abaixo de 5 °C. Após 15 min., foi adicionada uma solução de NaBF₄ (1,90g; 3,8 mL H₂O) previamente resfriada. A mistura foi agitada durante 15 min. até homogeneização total e filtrada em funil de bückner. O resíduo foi lavado com éter etílico (3x10 mL), o sólido recolhido e seco no vácuo (trompa d'água) durante 3 h. O sólido foi dissolvido em acetona (100 mL) e filtrado, eliminado-se a porção insolúvel. Ao filtrado foi adicionado éter etílico (60 mL) e o frasco foi resfriado em banho de gelo, ocorrendo a precipitação do produto. Este foi separado por decantação e recristalizado em acetona:éter etílico. O sólido foi então seco em bomba de alto vácuo por 3 h.

Rendimento: 62%.

P.F.: 141-43 °C.

5.4.3. Obtenção do (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona (dba).



Para uma solução de NaOH (25 g; 625 mmol) em EtOH (200 mL) e água (250 mL) aquecida a 20-25 °C foi adicionada metade de uma solução de benzaldeído (26,5 g; 0,25 mmol) em acetona (7,30 g; 0,125 mmol) sob forte agitação. Após 15 min., o restante da solução foi adicionada e a agitação mantida por 30 min. adicionais, ocorrendo a formação de um precipitado amarelo. A mistura foi filtrada em funil de vidro sinterizado, lavando-se o precipitado várias vezes com bastante água. O sólido foi seco em dessecador à pressão reduzida (35 mmHg) sobre pastilhas de NaOH até peso constante e recristalizado em EtOAc.

Rendimento: 88%.

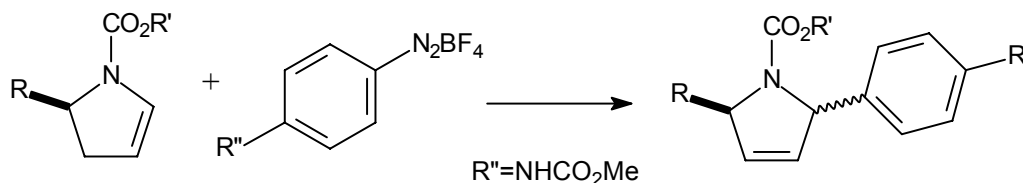
P.F.: 111-112 °C; lit.: 112 °C.

5.4.4. Obtenção do catalisador [Pd(dba)₃].dba.

Em uma solução de dba (1,95 g; 8,30 mmol; 3,3 equiv.) e AcONa anidro (1,65 g; 20,1; 8 equiv.) em MeOH (65 mL) aquecida em banho a 50 °C foi adicionado Pd(OAc)₂ (0,561 g; 2,5 mmol). A mistura foi agitada em banho de óleo a 40 °C por 4 h. O precipitado formado foi filtrado em funil de büchner, lavado com água, acetona e seco em alto vácuo.

P.F.: 155-156 °C (dec.); lit.: 152-155 °C (dec.).

5.4.5. Procedimento geral para a arilação de enecarbamatos endocíclicos com o sal de diazônio (**107**).



EE	R	R'	Produto	Rend.(%)
59c	CH ₂ OTBDPS	<i>t</i> -Bu	108	94
59a	CH ₂ OTr	<i>t</i> -Bu	109	95
59d	CH ₂ OTr	Me	110	93
61	CH ₂ OH	<i>t</i> -Bu	112	80
66	CO ₂ Me	Me	111	83

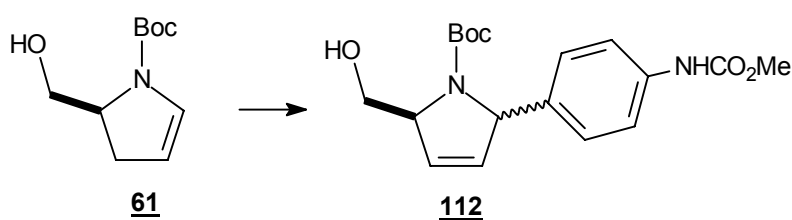
Reação em condições anidras. Para uma solução do enecarbamato (1 mmol; **59a** = 441 mg; **59c** = 437 mg; **59d** = 399 mg; **61** = 199 mg; **66** = 185 mg) em acetonitrila seca (10 mL) e sob atmosfera inerte foi adicionada uma mistura do sal de diazônio **107** (1 mmol, 265 mg), Pd₂(dba)₃.dba (12 mg; 0,01 mmol, 1 mol%) e AcONa anidro (3 mmol, 3 equiv., 250 mg). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos e, em seguida, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em AcOEt e filtrado em uma coluna curta de sílica para remover os insolúveis. As frações foram reunidas e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel 230-400 mesh para fornecer o produto como uma mistura diastereoisomérica inseparável dos isômeros *cis:trans* (com excessão de **112**, que fornece uma mistura separável) com os rendimentos indicados na tabela acima.

CCD: **108** (*R_f* = 0,66; Hex:AcOEt 2:1); **109** (*R_f* = 0,43; Hex:AcOEt 3:1); **110** (*R_f* = 0,31; Hex:AcOEt 2:1); **111** (*R_f* = 0,15; Hex:AcOEt 1:1); **112** (*R_f* = 0,54 e 0,65; Hex:AcOEt 1:1); revelador: UV ou ác. fosfomolibdico.

Para determinação da distereosseletividade, os compostos **108-111** não foram purificados. Assim, os produtos brutos **108** e **109** foram convertidos em **112** de acordo com o método 3 e 2 respectivamente. E, os compostos brutos **110** e **111** foram convertidos em **113** de acordo com os métodos 5 e 4, respectivamente, descritos abaixo.

5.4.6. Obtenção do (2S)-2-(hidroximetil)-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (**112**).

Método 1 – A partir do enecarbamato **61**.

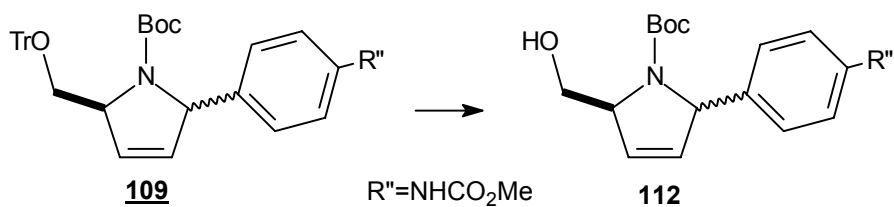


A reação foi conduzida da forma indicada no procedimento geral da arilação de Heck. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica 230-400 mesh e Hex:AcOEt 1:1 como eluente, fornecendo diretamente as pirrolidinas diastereoisoméricas α -**112** (*trans*) e β -**112** (*cis*).

Diastereosseletividade: α -**112**/ β -**112** = 40:60.¹³⁵

¹³⁵ A diastereosseletividade foi determinada por CG do bruto reacional seguindo o seguinte protocolo: Uma solução 0,54 M de anidrido trifluoroacético em tolueno foi adicionada a uma alíquota de **112** ou **113** (bruto reacional). Após 5 min., os voláteis foram removidos pela passagem de um fluxo de argônio e a solução remanescente foi usada para a análise de CG.

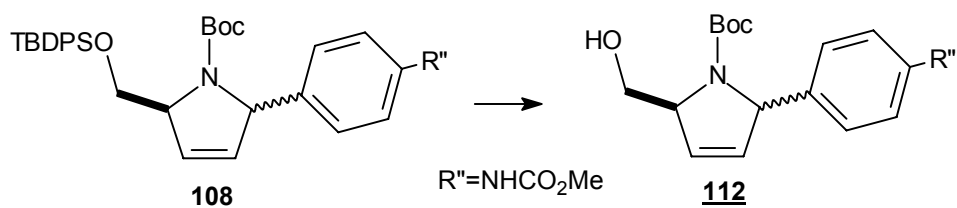
Método 2 – A partir do aduto de Heck 109.



Reação em condições anidras. Para uma solução de 109 (~1,0 mmol) em DCM seco (10 mL) foi adicionado ZnBr_2 (10 equiv.; 10 mmol, 2,23 g) seguido de MeOH seco (3 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h. A seguir, uma solução saturada de NH_4Cl (7 mL) foi adicionada e o produto extraído com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com H_2O (2 x 8 mL), solução saturada de NaCl (1 x 8 mL), secos sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica 230-400 mesh.

Diastereosseletividade: α -112/ β -112 = 84:16.¹³⁵

Método 3 – A partir do aduto de Heck 108.

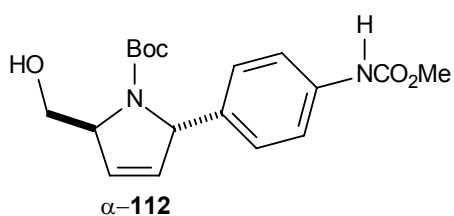


Reação em condições anidras. Uma solução de 108 (~1,0 mmol) em THF (5 mL) foi resfriada a 0 °C e uma solução de TBAF 1M em tolueno (2,0 equiv.; 2,0 mmol; 2,0 mL) foi adicionada. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 4 h e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo foi

dissolvido em AcOEt (15 mL), lavado com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 5 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 5 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e os voláteis removidos em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica 230-400 mesh.

Diastereosseletividade: α -**112**/ β -**112** = 89:11.¹³⁵

(2S,5S)-2-(hidroximetil)-5-{4-[(metoxycarbonil)amino]fenil}-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (α -112**)**



CCD: R_f = 0,54 (Hex:EtOAc=1:1); revelador: ác. fosfomolibdico ou UV.

IV (filme, NaCl) ν 3309, 2978, 1678, 1603, 1540, 1403, 1315, 1231, 1171, 1072, 736 cm⁻¹.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD, rotâmeros) δ 7,38 e 7,35(d, 2H, J=8,4 Hz); 7,11 e 7,08(d, 2H, J=8,4 Hz); 5,85(dt, 1H, J=6,3 e 2,0 Hz); 5,74(dt, 1H, J=6,3 e 2,0 Hz); 5,39 e 5,33(dt, 1H, J=5,0 e 2,0 Hz); 4,79 e 4,69(m, 1H); 3,85(dd, 1H, J=11,0 e 4,60 Hz); 3,80(dd, 1H, J=11,0 e 3,4 Hz); 3,71 e 3,70(s, 3H); 1,40 e 1,11(s, 9H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD, rotâmeros) δ 156,3; 155,7; 139,3; 138,2; 133,1(133,0); 128,1(127,8); 127,7(127,2); 119,5; 81,2(81,0); 70,4(70,2); 68,3(67,9); 63,4(63,0); 52,5; 28,8(28,4).

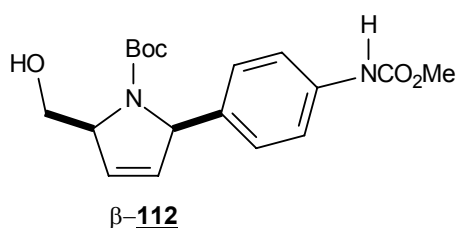
EM (IE, 70 ev) m/z(%): 348 (M⁺), 317(41), 261 (37), 217 (100), 185 (46), 157 (23), 130 (11), 57 (70), 41(29).

EMAR: Calculada: 348,16852; Encontrada: 348,16794

$[\alpha]_D^{20}$ = - 196,7 (c 2,26, CHCl₃).

CG: t_R = 9,97 min.

(2S,5R)-2-(hidroximetil)-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (β -112)



CCD: R_f = 0,65 (Hex:EtOAc 1:1); Revelador: ác. fosfomolibdico ou UV.

P.F.: 141-44 °C.

IV (KBr) ν 3249, 3190, 2856, 1736, 1657, 1604, 1545, 1402, 1225, 834 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD , rotâmeros) δ 7,38–7,25(m, 4H); 5,96 e 5,92 (d, 1H, $J=6,1$ Hz); 5,81 e 5,75 (d, 1H, $J=6,1$ Hz); 5,45 e 5,40 (sl, 1H); 4,60 e 4,54 (sl, 1H); 3,95 e 3,91(dd, 1H, $J=11,0$ e 4,6 Hz); 3,73 e 3,60(dd, 1H, $J=11,0$ e 5,8 Hz); 3,71(s, 3H); 1,45 e 1,28(s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , rotâmeros) δ 156,8; 156,4; 139,3; 137,4; 132,2(131,8); 128,8; 127,6; 119,3; 81,6; 70,3(69,7); 68,5(68,3); 65,7(65,5); 52,5; 28,7.

EM (IE, 70 ev) m/z (%): 348 (M^+), 317(31), 261 (31), 217 (100), 185 (46), 157 (26), 130 (13), 57 (48).

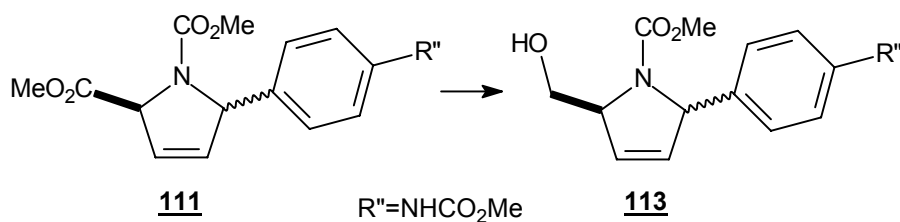
EMAR: Calculada: 348,16852; Encontrada: 348,16879

$[\alpha]_D^{20} = +131,9$ (c 2,31, CHCl_3).

CG: $t_R = 10,62$ min.

5.4.7. Obtenção do (2S)-2-(hidroximetil)-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de metila (113).

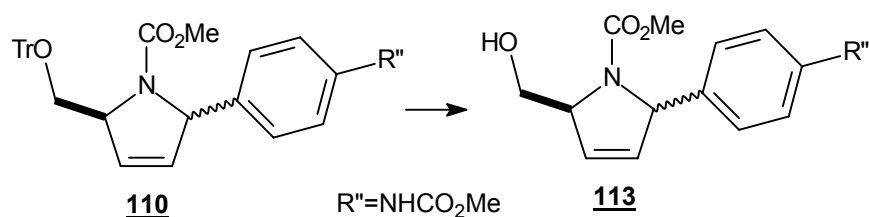
Método 4 – A partir do aduto de Heck 111.



Para uma solução de **111** em EtOH (4,40 mL) e THF(2,0 mL) foi adicionado CaCl_2 (4,54 mmol; 0,496 g) e NaBH_4 (9,20 mmol; 0,356 g). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h e então uma solução 1M de ácido cítrico (10 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi extraída com AcOEt (2 x 20 mL), os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução saturada de NaCl (1 x 15 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, o solvente removido em evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica 230-400 mesh. Rendimento: 78% (a partir de **66** - 2 etapas).

Diastereosseletividade: α -**113**/ β -**113** = 64:36.¹³⁵

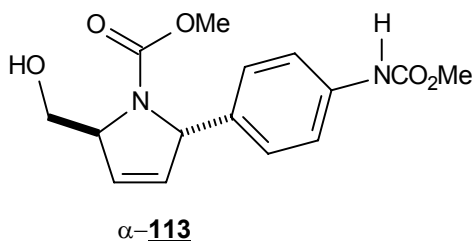
Método 5 – A partir do aduto de Heck **110**.



Reação em condições anidras. Para uma solução de **110** (~1,0 mmol) em DCM seco (10 mL) foi adicionado ZnBr_2 (10 equiv.; 10 mmol, 2,23 g) seguido de MeOH seco (3 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h. A seguir, uma solução saturada de NH_4Cl (7 mL) foi adicionada e o produto extraído com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com H_2O (2 x 8 mL), solução saturada de NaCl (1 x 8 mL), secos sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia “flash” em coluna de sílica gel 230-400 mesh.

Diastereosseletividade: α -**113**/ β -**113** = 81:19.¹³⁵

(2S,5S)-2-(hidroximetil)-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de metila (α -113)



CCD: R_f = 0,37 (AcOEt:Hexano 3:1); revelador: ác. fosfomolibdico ou UV.

P.F.: 124-26 °C.

IV (KBr) ν 3438, 3309, 3129, 2955, 2887, 1684, 1604, 1542, 1456, 1387, 1316, 1233, 1132, 1072 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 55 °C) δ 7,24(d, 2H, $J=8,5$ Hz); 7,02(d, 2H, $J=8,5$ Hz); 6,70(sl, 1H); 5,65(sl, 2H); 5,36(d, 1H, $J=4,4$ Hz); 4,87(sl, 1H); 3,85(dd, 1H, $J=11,8$ e 2,6 Hz); 3,73-3,61(m, 1H); 3,68(s, 3H); 3,41(s, 3H); 2,89 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , rotâmeros) δ 156,7; 154,0; 137,3; 135,7; 131,9(132,6); 127,1(127,6); 125,6(126,4); 118,6; 68,8; 68,7; 66,3(66,5); 52,5; 52,2.

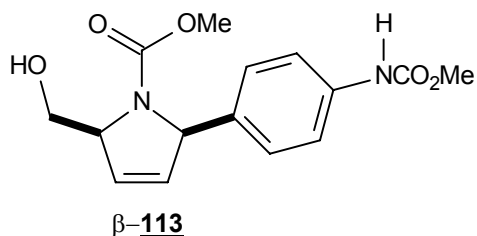
EM (IE, 70 ev) m/z (%): 306 (M^+), 275 (100), 243(21), 216 (22), 199 (13), 184 (26), 157 (14), 130 (12), 77 (7), 59 (21).

EMAR: Calculado: 306,12157; Encontrado:306,12112

$[\alpha]_D^{20}$ = - 282,6 (c 1,75, CHCl_3).

CG: t_R = 9,39 min.

(2S,5R)-2-(hidroximetil)-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de metila (β -113)



CCD: R_f = 0,50 (AcOEt:Hexano 3:1); revelador: ác. fosfomolibdico ou UV.

P.F.: óleo sólido.

IV (KBr) ν 3428, 3320, 2954, 2887, 1685, 1604, 1542, 1454, 1384, 1316, 1232, 1117, 825, 772 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz; CD_3OD , rotâmeros) δ 7,37-7,26(m, 4H); 5,96(sl, 1H); 5,83 e 5,79(sl, 1H); 5,50 e 5,47(sl, 1H); 4,65 e 4,60(sl, 1H); 3,90(sl, 1H); 3,71, 3,68 e 3,58 (sl, 7H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 157,8; 154,0; 137,4; 135,4; 131,2; 127,8; 125,7; 118,7; 68,5; 67,4; 52,9; 52,2.

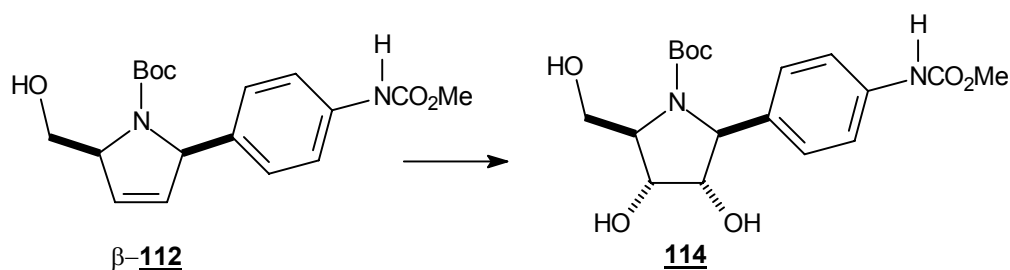
EM (IE, 70 ev) m/z (%): 306 (M^+), 275 (100), 243 (18), 216 (25), 199 (16), 184 (34), 157 (22), 130 (19), 77 (15), 59 (63).

EMAR: Calculado: 306,12157; Encontrado: 306,12159

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +195,6$ (c 1,0, CHCl_3).

CG: $t_{\text{R}} = 10,19$ min.

5.4.8. Obtenção do (2S,3S,4R,5R)-2-[4-(metoxicarbonil)aminofenil]-3,4-diidroxi-5-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (**114**).



Em balão provido de agitação magnética e contendo o composto β -**112** (225 mg; 0.64 mmol) foram adicionados *tert*-butanol (0,202 mL), H_2O (1,21 mL) e acetona (0,505 mL). A seguir NMO (3 equiv.; 1,92 mmol, 214 mg) e $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (18 mg) foram adicionados e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida sulfito de sódio (1,5 g) foi adicionado e a suspensão agitada por 30 minutos adicionais. O solvente foi removido em evaporador rotatório, o resíduo aplicado em uma coluna curta de sílica e lavado diversas vezes com AcOEt (volume total = 100 mL) e MeOH (volume total = 70 mL). Os filtrados foram reunidos e removidos em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel 70-230 mesh usando como eluente AcOEt/MeOH 3% para fornecer o produto dihidroxilado **114** como um sólido branco na sua forma pura.

Rendimento: 89%.

CCD: $R_f = 0,60$ (AcOEt:MeOH 3%); revelador: UV.

P.F.(dec.): 202-204 °C.

IV (KBr) ν 3542, 3396, 3300, 2980, 1740, 1655, 1605, 1547, 1315, 1241, 1151, 1069 cm^{-1} .

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (d, 2H, $J=7,4$ Hz), 7,23 (d, 2H, $J=7,4$ Hz), 4,49 e 4,42 (sl, 1H), 4,05 (sl, 1H), 3,99(sl, 1H), 3,79 (sl, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,41 e 1,11(sl, 9H).

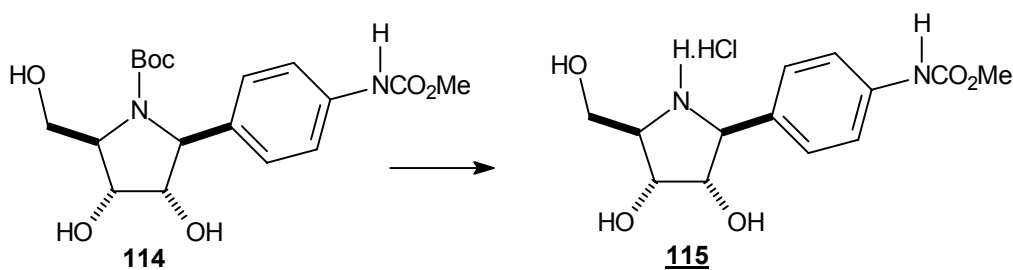
RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) δ 154,6; 153,9; 137,4; 126,5; 117,6; 78,2; 71,2; 66,2; 65,3; 60,7; 51,4; 48,5; 27,6.

EM (IE, 70 ev) $m/z(\%)$: 382 (M^+), 308(34), 281 (64), 264 (41), 251 (70), 222 (45), 205 (35), 164 (51), 57(100), 41(42).

EMAR: Calculada: 382,17400; Encontrada: 382,17545

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25,3$ (c 1,38, MeOH).

5.4.9. Obtenção do cloridrato de (2R,3R,4S,5S)-3,4-diidroxi-2-(hidroximetil)-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}pirrolidínio (**115**).



Reação em condições anidras. Em um balão resfriado em banho de gelo e contendo MeOH anidro (9,15 mL) foi adicionado AcCl (2,56 mL). Esta solução foi adicionada através de uma cânula de teflon para um outro balão contendo o C-azanucleosídeo **114** (140 mg; 0,366 mmol) resfriado em banho de gelo/água. A mistura foi agitada durante 30 minutos em banho de gelo/água. Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia “flash”

em coluna de sílica 230-400 mesh, usando como eluente DCM:MeOH:NH₄OH 7:1,5:0,2.

Rendimento: 100%

CCD: R_f = 0,37 (DCM:MeOH:NH₄OH 7:1,5:0,2); revelador: UV ou ninidrina.

P.F.: 162-165 °C.

IV (KBr) ν 3381, 3273, 2953, 1727, 1709, 1612, 1403, 1242, 1069 cm⁻¹.

RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) δ 7,50-7,45(m, 4H), 4,65(dd, 1H, *J*=9,5 e 4,8 Hz), 4,61(d, 1H, *J*=9,5 Hz), 4,37(dd, 1H, *J*=4,8 e 3,2 Hz), 3,93(d, 2H, *J*=4,8 Hz), 3,83(dt, *J*=3,2 e 4,8), 3,73(s, 3H).

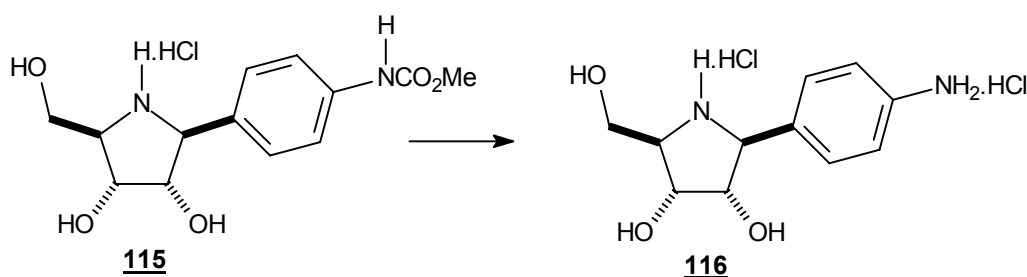
RMN de ¹³C (75 MHz, D₂O) δ 156,2; 139,1; 129,0; 126,1; 119,9; 73,1; 70,1; 65,4; 63,4; 58,5; 52,4.

EM (IE, 70 ev) *m/z*(%): 282 (M⁺), 265 (30), 251 (49), 222 (100), 205 (73), 177 (32), 164 (39), 132 (24), 77 (21), 59 (27), 44 (27).

EMAR: Calculada: 282,12157; Encontrada: 282,12123.

$[\alpha]_D^{20} = + 9,5$ (c 1,05, H₂O).

5.4.10. Obtenção do cloridrato de (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(4-amôniofenil)-3,4-diidroxi-5-(hidroximetil)pirrolidínio (**116**).



Em um balão de 10 mL contendo o nucleosídeo **115** (0,22 mmol) foram adicionados EtOH (1,85 mL) e HCl(c) (1,20 mL). A mistura foi aquecida a 120 °C (temperatura externa) por um período de 30 h. Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica 70-230 mesh usando como eluente DCM:MeOH:NH₄OH 7:1,5:0,2. O produto

purificado foi tratado com HCl 10% e a maior parte da água remanescente removida em evaporador rotatório. O resíduo foi liofilizado para remoção de traços de água.

Rendimento: 88%

CCD: $R_f = 0,20$ (DCM:MeOH:NH₄OH 7:1,5:0,2); revelador: UV ou ninidrina).

IV (KBr) ν 3405, 2926, 1614, 1514, 1404, 1129, 1077 cm^{-1} .

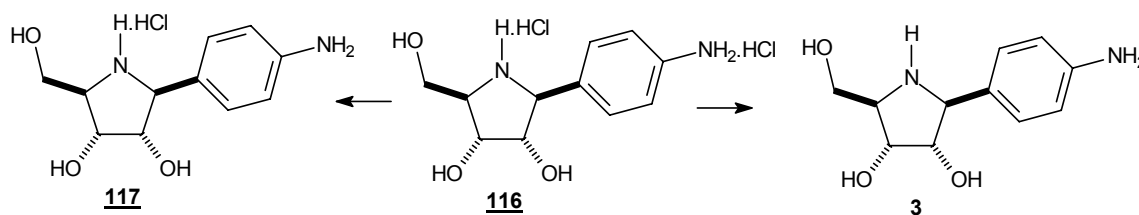
RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) δ 7,70(d, 2H, $J=8,7$ Hz); 7,52(d, 2H, $J=8,7$ Hz); 4,69(dd, 1H, $J=11,3$ e 9,5 Hz); 4,68(d, 1H, $J=9,5$ Hz); 4,39(dd, 1H, $J=4,0$ e 3,0 Hz); 3,95(d, 2H, $J=4,6$ Hz); 3,88(dt, 1H, $J=3,0$ e 4,6 Hz).

RMN de ¹³C (75 MHz, D₂O) δ 132,0; 131,6; 130,0; 123,6; 73,3; 70,5; 65,8; 64,0; 62,9; 58,4.

EM (IE, 70 ev) $m/z(\%)$: 224 (M^+), 164(100), 147(73), 133(13), 120(29), 106 (38), 77(9).

EMAR: Calculada: 224,11609; Encontrada: 224,11678.

5.4.11. Obtenção do (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(4-aminofenil)-3,4-diidroxi-5-(hidroximetil)pirrolidina **3**, (C-azanucleosídeo de Schramm).¹³⁶



Uma pequena amostra do cloridrato **116** foi dissolvida em uma mistura de HCl 1N e filtrada em uma coluna de Dowex[®] 50WX8-400, previamente ativado com HCl 10%. A resina foi lavada diversas vezes com água e a seguir com NH₄OH 10% para liberar a amina. As frações contendo o produto foram reunidas e

¹³⁶ Dados publicados para **3**: Sólido branco, P.F. = 166 °C, $[\alpha]_D^{20} = -44$ (c 0,55, H₂O), RMN de ¹H δ 7,21 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,19(dd, 1H, $J=8,5$ e 5,5 Hz), 4,08(m, 2H), 3,75(AB, 2H), 3,33(q, 1H); RMN de ¹³C δ 149,6; 131,6; 129,5; 119,3; 77,9; 74,1; 67,7; 67,4; 63,5 (veja a ref. 33).

o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em H₂O destilada e filtrado sobre carvão ativado. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo liofilizado para remoção da água remanescente e fornecer o produto na forma de um sólido branco.

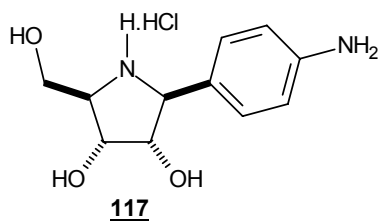
C-azanucleosídeo de Schramm (3)

RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) δ 7,27(d, 2H, *J*=8,1 Hz), 6,88(d, 2H, *J*=8,1 Hz), 4,14-4,08(m, 2H), 4,00(d, 1H, *J*=8,0 Hz), 3,78(d, 2H, *J*=4,7 Hz), 3,25(q, 1H, *J*=4,2 Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O) δ 146,0; 128,7; 128,3; 116,4; 75,8; 71,7; 64,7; 64,6; 61,4.

EM (ESI) *m/z* (%): 225,2 (*M*⁺+1); 190,1; 166,3; 146,0; 60,0.

Cloridrato de (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(4-aminofenil)-3,4-diidroxi-5-(hidroximetil)pirrolidínio (117)



IV (KBr) ν 3387, 2932, 1607, 1514, 1111, 843 cm⁻¹.

P.F.: 149-152 °C.

RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ 7,33(d, 2H), 6,89(d, 2H); 4,57(dd, 1H, *J*=9,5 e 5,1 Hz); 4,49(d, 1H, *J*=9,5 Hz); 4,33(dd, 1H, *J*=5,1 e 3,8 Hz); 3,91(d, 2H, *J*=4,4

Hz); 3,74(dt, 1H, *J*=3,8 e 4,4 Hz).

RMN de ¹³C (75 MHz, D₂O) δ 146,3; 128,5; 127,4; 116,3; 75,3; 71,6; 64,7; 64,5; 60,9.

[α]_D²⁰ = - 39 (*c* 0,36, H₂O).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yokoyama, M.; Momotake, A. *Synthesis* **1999**, 9, 1541.
2. Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10^a ed., The McGraw-Hill Companies, Inc., USA, **2001**.
3. Nelson, L. D.; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 3 ed., Worth, NY, **2000**.
4. Volker, E. J. *J. Chem. Ed.* **1993**, 70, 3.
5. Rando, R. J.; Nguyen-Ba, N. *Drug Discovery Today* **2000**, 5, 465.
6. Chen, B.-C.; Quinlan, S.; Reid, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7961.
7. 5-metiluridina **4** foi obtida por métodos enzimáticos. Veja: Hennen, E. J.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4692.
8. Vorbrüggen, H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 509.
9. Okabe, M.; Sun, R.-C.; Tam, S. Y.-K.; Todaro, L. J.; Coffen, D. L. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4780.
10. Para nucleosídeos da série *D* considera-se como anômero α aquele em que a base nitrogenada em C1' estiver *trans* em relação ao grupo hidroximetílico em C4' ou abaixo do plano molecular e como anômero β , se a relação entre estes grupos for *cis*, ou acima do plano molecular.
11. Wilson, L. J.; Liotta, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1815.
12. (a) Robles, R.; Rodríguez, C.; Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Mota, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2959; (b) Kim, C. U.; Misco, P. F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 32, 145.
13. McDonald, F. E.; Gleason, M. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 350.
14. (a) Kassou, M.; Castillón, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3696; (b) Kim, C. U.; Luh, B. Y.; Martin, J. C. *ibid*, **1991**, 56, 2642.
15. Díaz, Y.; El-Laghdach, A.; Matheu, M. I.; Castillón, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1501.

16. Para alguns exemplos veja: a) Beau, J.-M.; Perez, M.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 75; b) El-Laghdach, A.; Matheu, M. I.; Castellón, S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12219; c) El-Laghdach, A.; Díaz, Y.; Castellón, S. *ibid*, **1997**, 53, 10921; d) El-Laghdach, A.; Díaz, Y.; Castellón, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2821.

17. Para alguns exemplos recentes veja: (a) Comin, M. J.; Leitofuter, J.; Rodríguez, J. B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3129; (b) Gurjar, M. K.; Maheshwar, K. J. *Org. Chem.* **2001**, 66, 7552; (c) Ko, O. H.; Hong, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6399.

18. (a) Haraguchi, K.; Takahashi, H.; Tanaka, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5657; (b) Miller, J. A.; Pugh, A. W.; Ullah, G. M.; Gutteridge, C. *ibid*, **2000**, 41, 10099; (c) Young, R. J.; Shaw-Ponter, S.; Thomson, J. B.; Miller, J. A.; Cumming, J. G.; Pugh, A. W.; Rider, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2599; (d) Wang, Y.; Inguaggiato, G.; Jasamai, M.; Shah, M.; Hughes, D.; Slater, M.; Simons, C. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 481.

19. Para uma revisão sobre azanucleosídeos veja a ref. 1.

20. (a) Wallis, M. P.; Mahmood, N.; Fraser, W. *Il Farmaco* **1999**, 54, 83; (b) Chen, L. S.; Bahr, M. H.; Sheppard, T. L. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1509.

21. Altmann, K.-H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7721.

22. Rassu, G.; Pinna, L.; Spanu, P.; Ulgheri, F.; Casiraghi, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4019.

23. Rassu, G.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Gaetani, E.; Casiraghi, G. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 168.

24. Para alguns exemplos veja: (a) Pickering, L.; Malhi, B. S.; Coe, P. L.; Walker, R. T. *Nucleosides Nucleotides* **1994**, 13, 1493; (b) Pickering, L.; Malhi, B. S.; Coe, P. L.; Walker, R. T. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2719; (c) Reist, E. J.; Gueffroy, D. E.; Blackford R. W.; Goodman, L. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4025. Veja também as refs. 21, 25, 26 e 27.

25. Reist, E. J.; Fisher, L. V.; Goodman, L. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2541.

26. Huang, B.; Chen, B.; Hui, Y. *Synthesis* **1993**, 769.

27. Altmann, K.-H.; Freier, S.; Pieleles, U.; Winkler, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1654.

28. Varaprasad, C. V.; Averett, D.; Ramasamy, K. S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13345.

29. **29** foi obtido em 8 etapas a partir da D-Lixose.

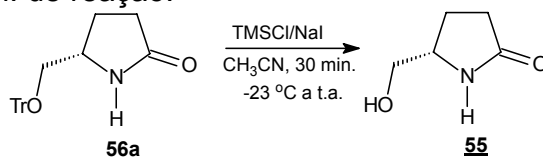
30. Horeinstein, B. A.; Zabinski, R. F.; Schramm, V. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7213.
31. Deng, L.; Schärer, O.; Verdine, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7865.
32. Chen, X.-Y.; Link, T. M.; Schramm, V. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3067.
33. Furneaux, R. H.; Limberg, G.; Tyler, P. C.; Schramm, V. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2915.
34. Parkin, D. W.; Furneaux, R. H.; Limberg, G.; Tyler, P. C.; Chen, X.-Y.; Schramm, V. L. *Biochemistry* **1997**, *36*, 3528.
35. Häberli, A.; Leumann, C. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 489.
36. Pohlit, A.; Correia, C. R. D. *Heterocycles* **1997**, *45*, 2321.
37. (a) Carpes, M.; Miranda, P.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1869; (b) Sugisaki, C.; Carrol, P.; Correia, C. R. D. *ibid* **1998**, *39*, 3413.
38. Correia, C. R. D.; Faria, A. R.; Carvalho, E. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5109.
39. Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083.
40. (a) Shono, T.; Matsuhara, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.-I.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697; (b) Matsumura, Y.; Terauchi, J.; Yamamoto, T.; Konno, T.; Shono, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8503; (c) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1172.
41. Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646.
42. Cossy, J.; Cases, M.; Gomes Pardo, D. *Synthetic commun.* **1997**, *27*, 2769.
43. Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180.
44. (a) Silverman, R. B.; Levy, M. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 815; (b) Adkins, H.; Billica, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3121.
45. Huang, S.-B.; Nelson, J. S.; Weller, D. D. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3485.
46. Saijo, S.; Wada, M.; Himizu, J.; Ishida, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1449.
47. (a) Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 95; (b) Tomioka, K.; Suenaga, T.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 369.

48. (a) Ackerman, J.; Matthes, M.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 122; (b) Ikota, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1925.
49. Coudert, E.; Acher, F.; Azerad, R. *Synthesis* **1997**, 863.
50. Fisher, M. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1447.
51. Veja a ref. 43.
52. Hubert, J.; Wumberg, J.; Speackamp, W. *Tetrahedron* **1975**, 31, 1437.
53. Em um trabalho anterior Casiraghi relatou que DIBAL-H não reduziu o enantiômero da lactama **57b**, enquanto NaBH₄ levou a abertura do anel. Veja a ref. 22.
54. Dieter e col. relataram a formação quase quantitativa do produto de acilação de Friedel-Crafts quando TFAA foi usado para promover a desidratação (veja a ref. 43).
55. O TFAA freqüentemente foi utilizado na forma de uma solução de concentração conhecida em tolueno seco. Esta solução foi preparada com TFAA previamente destilado e pode ser estocada em refrigerador por vários dias. Isso minimiza os erros de manipulação, que se tornam críticos principalmente para experimentos em pequena escala.
56. Procedimento adaptado: Veja a ref. 23.
57. Lewis, N.; McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 561.
58. Baskar, J. V.; Periasamy, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 5127.
59. Tanaka, K.; Yoshifuji, S.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 3879.
60. Nágera, C.; Yus, M. *Tetrahedron:Asymmetry* **1999**, 10, 2245.
61. Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costenaro, E. R. *Synthesis* **1999**, 943.
62. Riatto, V. B. *Tese de Doutorado*, IQ/UNICAMP, **2001**.
63. Oliveira, D. F. *Tese de Doutorado*, IQ/UNICAMP, **1998**.
64. Mazzini, L. *Tese de Doutorado*, IQ/UNICAMP, **2001**.
65. Para uma revisão veja: Wessjohann, L. A.; Sinks, U. *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 189.

66. Costenaro, E. R.; Mazzini, L. A.; Oliveira, D.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1599.

67. Gudmundsson, K. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **1988**, 63, 984.

68. (a) Em um experimento piloto, o álcool tritilado **56a** foi adicionado sobre uma mistura de TMSCl e NaI em MeCN. O éter **56a** foi quantitativamente convertido no álcool **55** após 30 min. de reação.



(b) A desalquilação de éteres alquílicos pelo tratamento com TMSI já foi relatada anteriormente. Veja: Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3761.

69. (a) Kohli, V.; Blöcker, H.; Köster, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2683; (b) Matteucci, M. D.; Caruthers, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3243.

70. O produto se decompõe durante a análise de CG.

71. Para orientar o leitor a interpretar a tabela tome-se, por exemplo, a absorção em 6,89 ppm (RMN de ^1H) e que foi atribuída ao H1'. Assim, H1' se correlaciona escalarmente com os hidrogênios H2', H-3' e H4' em 5,73, 6,10 e 4,63 ppm respectivamente (COSY) e espacialmente com H2' em 5,73 ppm (NOESY 2D). E, no HSQC, H1' se correlaciona com a absorção em 73,7 ppm (C1').

72. Miranda, P. C. M. L. *Tese de Doutorado*, IQ/UNICAMP, **1999**.

73. O material de partida **1** e o seu derivado saturado **2** apresentaram o mesmo Rf em CCD. Mas somente **1** revelou em *p*-anisaldeído.

74. Correlações de nOe entre H6 e H4' são observadas em α -nucleosídeos estruturalmente relacionados a α -**2**. Veja: Marcotte, S.; Gérard, B.; Pannecoucke, X.; Feasson, C.; Quirion, J.-C. *Synthesis* **2001**, 929.

75. Horton, D.; Priebe, W.; Sznajdman, M. *Carbohydr. Res.* **1990**, 205, 71.

76. Grewal, G.; Kaila, N.; Franck, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2084.

77. Veja a ref. 16b.

78. Jones, D. K.; Liotta, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7209.

79. Nishimura, T.; Iwai, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, 12, 352.

80. Nos primeiros experimentos, a exemplo da timina, longos períodos de refluxo foram utilizados para promover a sililação da uracila, o que levou a uma extensiva decomposição do produto. Posteriormente, verificou-se que a reação é essencialmente completa assim que a uracila se dissolve no meio (~2 h) e deve ser interrompida para permitir a obtenção do produto em bons rendimentos.

81. (a) Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; Wong, C. K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1978**, 41; (b) Clive, D. L. J.; Chittattu, G. J.; Farina, V.; Kiel, W. A.; Menchen, S. M.; Russell, C. G.; Singh, A.; Wong, C. K.; Curtis, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4438.

82. (a) Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Barnette, W. E.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3704; (b) Corey, E. J.; Pearce, H. L.; Szekly, I.; Ishiguro, M.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1023.

83. Silveira, C. C.; Lenardão, E. J.; Comasseto, J. V. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 575.

84. Back, T. G.; Birss, V. I.; Edwards, M.; Krishna, M. V. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3815.

85. Wheeler, H. L.; Johnson, T. B. *American Chemical Journal*, 500.

86. Uma amostra de **100** se decompõe em minutos quando dissolvida em CDCl_3 para as análises de RMN. CD_3CN mostrou ser mais conveniente neste caso.

87. Retirado de: Madjarof, C. *Dissertação de Mestrado*, IB/UNICAMP, **2004**.

88. (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518; (b) Heck, R. F. *ibid*, **1968**, 90, 5526; (c) Heck, R. F. *ibid*, **1968**, 90, 5531; (d) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.

89. Várias revisões abordando diferentes aspectos da reação de Heck foram publicadas. Para alguns exemplos veja: (a) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2; (b) Crisp, G. T.; *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 427; (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009; (d) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314; (e) Whitcombe, N. J.; Hii, M.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449.

90. Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 2514.

91. A seguinte ordem de reatividade foi observada: $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} > \text{Cl}$. Veja: Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, 14, 1810.

92. Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Ôfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T. H.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1844.

93. (a) Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159; (b) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Tetrahedron* **1981**, 37, 31; (c) Yamashita, R.; Kikukawa, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 201, 463.

94. Para alguns exemplos do uso de sais de diazônio em reações de Heck veja: (a) Selvakumar, K.; Zapf, A.; Spannenberg, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3901; (b) Dai, M.; Liang, B.; Wang, C.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 221; (c) Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2079; (d) Mehta, G.; Sengupta, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8625; (e) Brunner, H.; Le Costurier de Courcy, N.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4815; (f) Sengupta, S.; Sadhukhan, S. K.; Bhattacharyya, S. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2213; (g) Beller, M.; Kuhlein, K. *Synlett* **1995**, 441; (h) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 231; (i) Desmazeau, P.; Legros, J.-Y.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6707; (j) Colas, C.; Goeldner, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1357; (k) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2035; (l) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1943; (m) Veja a ref. 39; (n) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 305; (o) Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3039; (p) Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1553; (q) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 741; (r) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, 1037; (s) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; Oca, A. C. B. M.; Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1050; (t) Oca, A. C. B. M.; Correia, C. R. D. *Arkivoc* **2003**, 390.

95. Para alguns exemplos veja: (a) Iida, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5393; (b) Zaveri, N. T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 843; (c) Manfré, F.; Pulicani, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 235; (d) Miles, R. W.; Tyler, P. C.; Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Parkin, D. W.; Schramm, V. L. *Biochemistry* **1999**, 38, 13147.

96. Roe, A. *Organic Reactions* **1949**, 5, 105.

97. Patto, D. S. *Tese de Doutorado*, IQ/UNICAMP, **2003**.

98. Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3405.

99. (a) Milanesi, S.; Fagnoni, M.; Albini, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 603; (b) Veja também as refs. 94j e 94k.

100. Corey, E. J.; Bock, M. G.; Kozikowski, A. P.; Rao, V. R.; Floyd, D.; Lipshutz, B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 12, 1051.

101. Satoh, T.; Mitsuo, N.; Nishiki, M.; Inoue, Y.; Ooi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1443.

102. Nos primeiros testes o grupo amino da 4-nitro-anilina foi protegido com cloreto de acetila. No entanto, o sal de diazônio correspondente é obtido em rendimentos excessivamente baixos.

103. (a) Olofsson, K.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7235; (b) Olofsson, K.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 544; (c) Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Jang, S.-B.; Kim, T.-H.; Pyun, S.-J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2604; (d) Nilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8217; (e) Vallin, K. S. A.; Larhed, M.; Hallberg, A.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4340; (f) Larhed, M.; Anderson, C.-M.; Hallberg, A. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 285; (g) Buezo, N. D.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129; (h) Itami, K.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Koike, T.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12013; (i) Kang, S.-K.; Jung, K.-Y.; Park, C.-H.; Jang, S.-B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8047; (j) Kang, S.-K.; Jung, K.-Y.; Park, C.-H.; Namkoong, E.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6287.

104. Severino, E. A. *Tese de doutorado*, IQ/UNICAMP, em andamento. Veja também a ref. 94n.

105. A injeção direta de α -**112** e β -**112** levou a decomposição do produto não sendo possível determinar a razão diastereoisomérica.

106. Os adutos de Heck **108-111** não foram caracterizados. Somente os álcoois α , β -**112** e α , β -**113** foram purificados e caracterizados.

107. No caso do isômero β -**113**, o nOe de 0,30% pode ser a soma das contribuições de H6 e da metoxila do protetor do nitrogênio, que absorvem na mesma região. Este nOe, embora pequeno é conclusivo, uma vez que não foi observado no isômero *trans*.

108. Lin, C.-C.; Shimazaki, M.; Heck, M.-P.; Aoki, S.; Wang, R.; Kimura, T.; Ritzén, H.; Takayama, S.; Wu, S.-H.; Weitz-Schmidt, G.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6826.

109. Para uma descrição dos dados cristalográficos, detalhes do refinamento da estrutura e ângulos de ligação, veja: Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Teijido, M. V.; García, A. L. L.; Costenaro, E. R.; Correia, C. R. D. *Z. Kristallogr.* **2005**, *220*, 1.

110. Huwe, C. M.; Blechert, S. *Synthesis* **1997**, 61.

111. Para uma comparação veja a pág. 147 da parte experimental; Veja também a ref. 33.

112. Hulme, A. N.; Montgomery, C. H.; Henderson, D. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1837.

113. Dados da literatura: (a) $[\alpha]_D^{20} = + 3,3$ (c 10, EtOH); P.F.: 47-51 °C (Aldrich); (b) $[\alpha]_D^{20} = + 3,5$ (c 10, EtOH); P.F.: 54-56 °C (Fluka); (c) $[\alpha]_D^{20} = + 2,4$ (c 10, EtOH); P.F.: 48-50 °C (veja a ref. 44a); (d) P.F.: 49-50 °C (veja a ref. 45).

114. O produto é de difícil cristalização devido a grande quantidade de sais de boro remanescente mesmo após a cromatografia em coluna. Assim, normalmente mais de uma coluna é necessária. O produto é higroscópico e freqüentemente só é obtido na sua forma sólida após extensivas destilações azeotrópicas com diclorometano em evaporador rotatório.

115. Dados da Literatura: (a) $[\alpha]_D^{20} = + 30$ (c 2, EtOH); P.F.: 79-80 °C (Aldrich); (b) $[\alpha]_D^{20} = + 31$ (c 5, EtOH); P.F.: 79-83 °C (Fluka); (c) $[\alpha]_D^{20} = + 34,5$ (c 1,04, EtOH); P.F.: 86-87 °C (Otsuka, M.; Masuda, T.; Haupt, A.; Shiraki, T.; Sugiura, Y.; Maeda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 838); (d) P.F.: 73-74 °C (veja a ref. 46); (e) P.F.: 85,5-87,5 °C (veja a ref. 48a).

116. Dados da literatura: $[\alpha]_D^{20} = + 15,0$ (c 1, CHCl₃); P.F.: 164-166 °C (Aldrich); (b) $[\alpha]_D^{20} = + 13,7$ (c 3, CHCl₃); P.F.: 165,5-166 °C (Ikota, N.; Hanaki, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1087).

117. Dados da literatura: Isômero (S): $[\alpha]_D = - 4,3$ (c 2,12, EtOH). Veja a ref. 48a.

118. Dados da literatura: (a) $[\alpha]_D^{20} = + 15,3$ (c 1,66, CHCl₃); P.F.: 81-83 °C (Hashimoto, M.; Matsumoto, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3019); (b) $[\alpha]_D^{20} = + 15,4$ (c 0,825, CHCl₃); P.F.: 77,5-78 °C (Arndt, H.-D.; Welz, R.; Muller, S.; Ziemer, B.; Koert, U. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3945).

119. O produto pode ser recristalizado em éter etílico:hexano.

120. Dados da Literatura: (a) $[\alpha]_D^{23} = - 32,3$ (c 1,05, MeOH); P.F.: 113-115 °C (Konas, D.W.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8831); (b) $[\alpha]_D^{25} = - 34,5$ (c 0,7, MeOH); P.F.: 118-119 °C (Shin, C.; Nakamura, Y.; Yamada, Y.; Yonezawa, Y.; Umemura, K.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 3151).

121. Dados da Literatura: (a) $[\alpha]_D^{20} = - 68,5$ (c 0,7, CHCl₃). Veja a ref. 48b; (b) $[\alpha]_D^{25} = - 61$ (c 1,1, CHCl₃). Veja: Ohfune, Y.; Tomita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3511.

122. (a) $[\alpha]_D = - 34$ (c 1,0, Et₂O); veja a ref. 97; (b) $[\alpha]_D = - 38$ (c 5,17; AcOEt); veja a ref. 64; (c) $[\alpha]_D^{20} = - 38,4$ (c 1,30, CHCl₃); P.F.: 110 °C; veja a ref. 111b; (d) $[\alpha]_D^{25} = - 33,8$ (c 0,62, MeOH); P.F.: 111-113 °C; veja a ref. 118b.

123. Dados de RMN, IV e $[\alpha]_D$ compilados da ref. 72.

124. Dados da literatura: $[\alpha]_D^{25} = - 44,1$ (c 1, DCM). Veja: Kikugawa, Y.; Li, H.; Sakamoto, T.; Kato, M. *Synth. Comm.* **1995**, 25, 4045.

125. Dados compilados da ref. 64.

126. $[\alpha]_D^{20} = -101,1$ (c 1,22, EtOH); veja a ref. 42.

127. Dados compilados da ref. 72; veja também a ref. 41.

128. Valor de rotação ótica de **61** que foi obtido via método 1; método 2, fornece **61** com 80% ee.

129. ($\pm$)-**69** foi preparado pelo mesmo método, a partir da (*D,L*)-Prolina, ($\pm$)-**62** (Rend.: 83%; P.F: 95-97 °C).

130. (a) Bodanszky, M.; Bodanszky, A. *"The Practice of Peptide Synthesis"*, Springer-Verlag, USA, **1984**; (b) Veja também a ref. 61.

131. ($\pm$)-**70** foi preparado a partir de ($\pm$)-**69**, pelo mesmo método descrito para a obtenção de (+)-**70** a partir de (+)-**69**.

132. O produto se decompõe com aquecimento prolongado. Tão logo haja a solubilização da uracila a reação foi interrompida.

133. Dados publicados para o isômero α -**2**: $[\alpha]_D = -36$ (c 2,78, CHCl₃); RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 6,09(dd, *J*=7,4 e 5,1 Hz, 1H), 4,11(dd, *J*=11,1 e 4,6 Hz, 1H), 3,92(m, 1H), 3,69(dd, *J*=11,1 e 2,7 Hz, 1H), 2,29(m, 1H), 2,07(m, 3H), 1,87(s, 3H), 1,39(s, 9H); RMN de ¹³C (75,2 MHz, CDCl₃) δ 163,9; 154,9; 150,6; 136,4; 110,2; 81,8; 71,5; 64,5; 60,7; 31,2; 28,1; 25,5; 12,3 (veja a ref. 22).

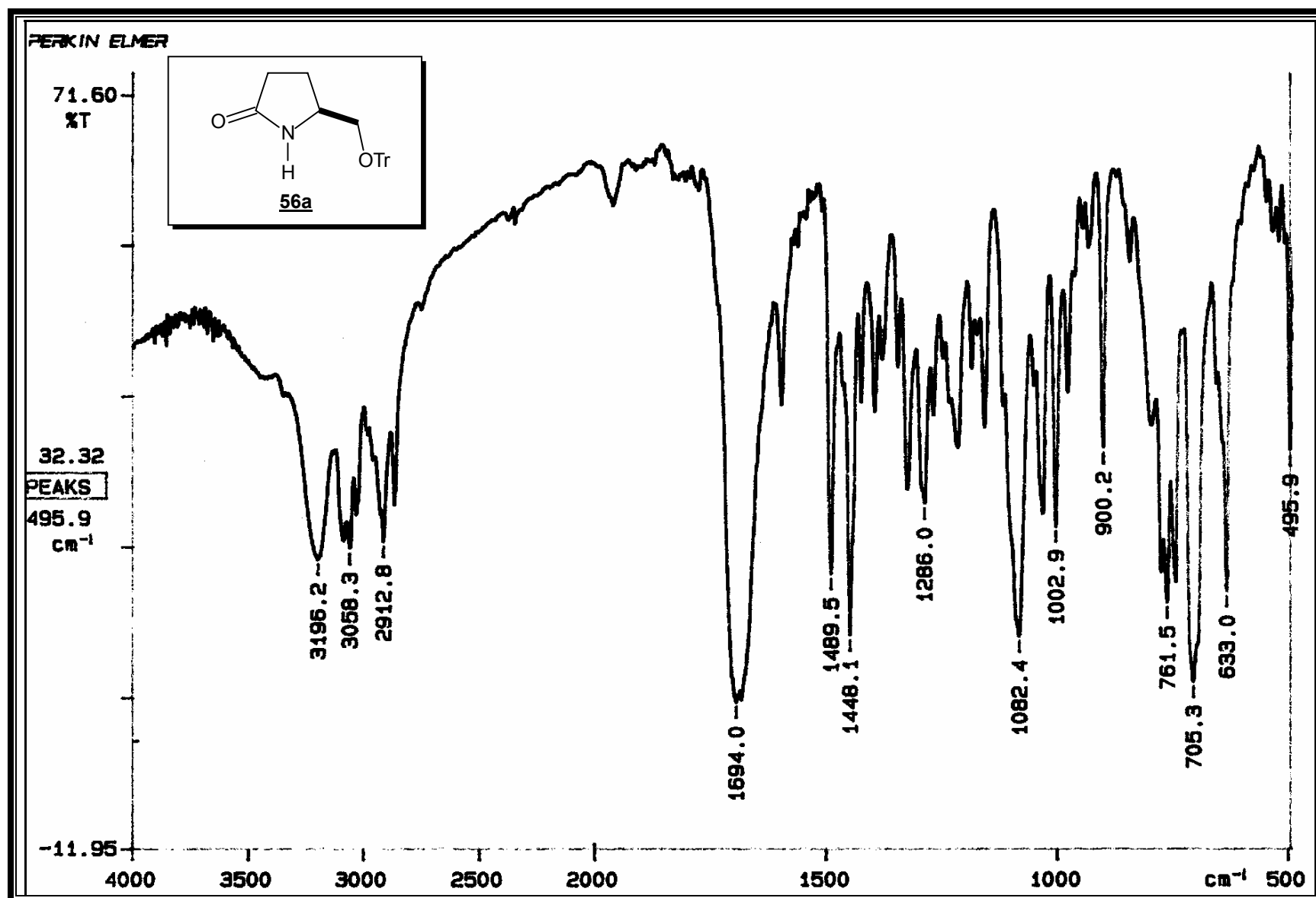
134. Bach, T.; Brummerhop, H. *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 312.

135. A diastereosseletividade foi determinada por CG do bruto reacional seguindo o seguinte protocolo: Uma solução 0,54 M de anidrido trifluoroacético em tolueno foi adicionada a uma alíquota de **112** ou **113** (bruto reacional). Após 5 min., os voláteis foram removidos pela passagem de um fluxo de argônio e a solução remanescente foi usada para a análise de CG.

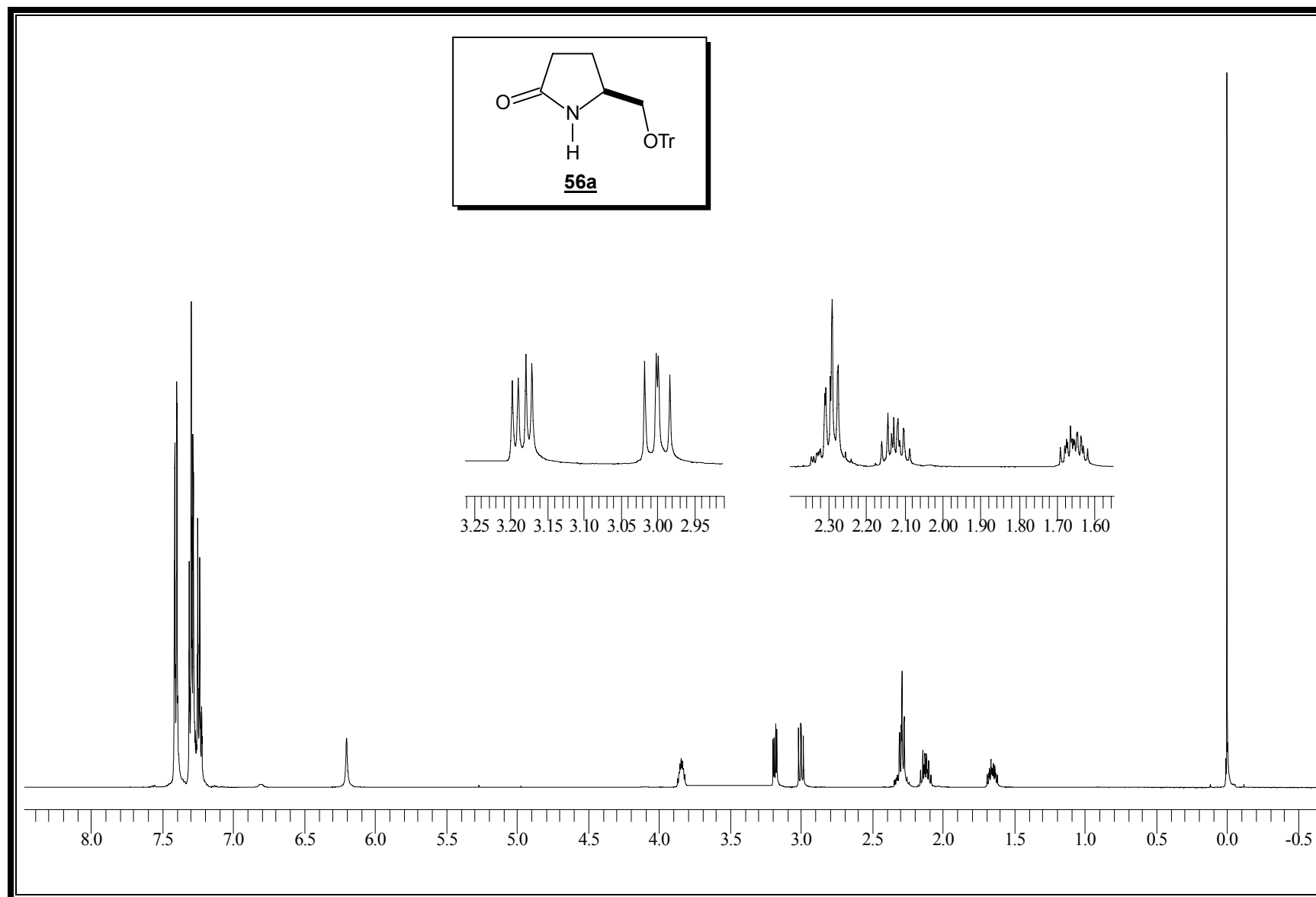
136. Dados publicados para **3**: Sólido branco, P.F.: 166 °C, $[\alpha]_D^{20} = -44$ (c 0,55, H₂O), RMN de ¹H δ 7,21 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,19(dd, 1H, *J*=8,5 e 5,5 Hz), 4,08(m, 2H), 3,75(AB, 2H), 3,33(q, 1H); RMN de ¹³C δ 149,6; 131,6; 129,5; 119,3; 77,9; 74,1; 67,7; 67,4; 63,5 (veja a ref. 33).

7. ANEXOS

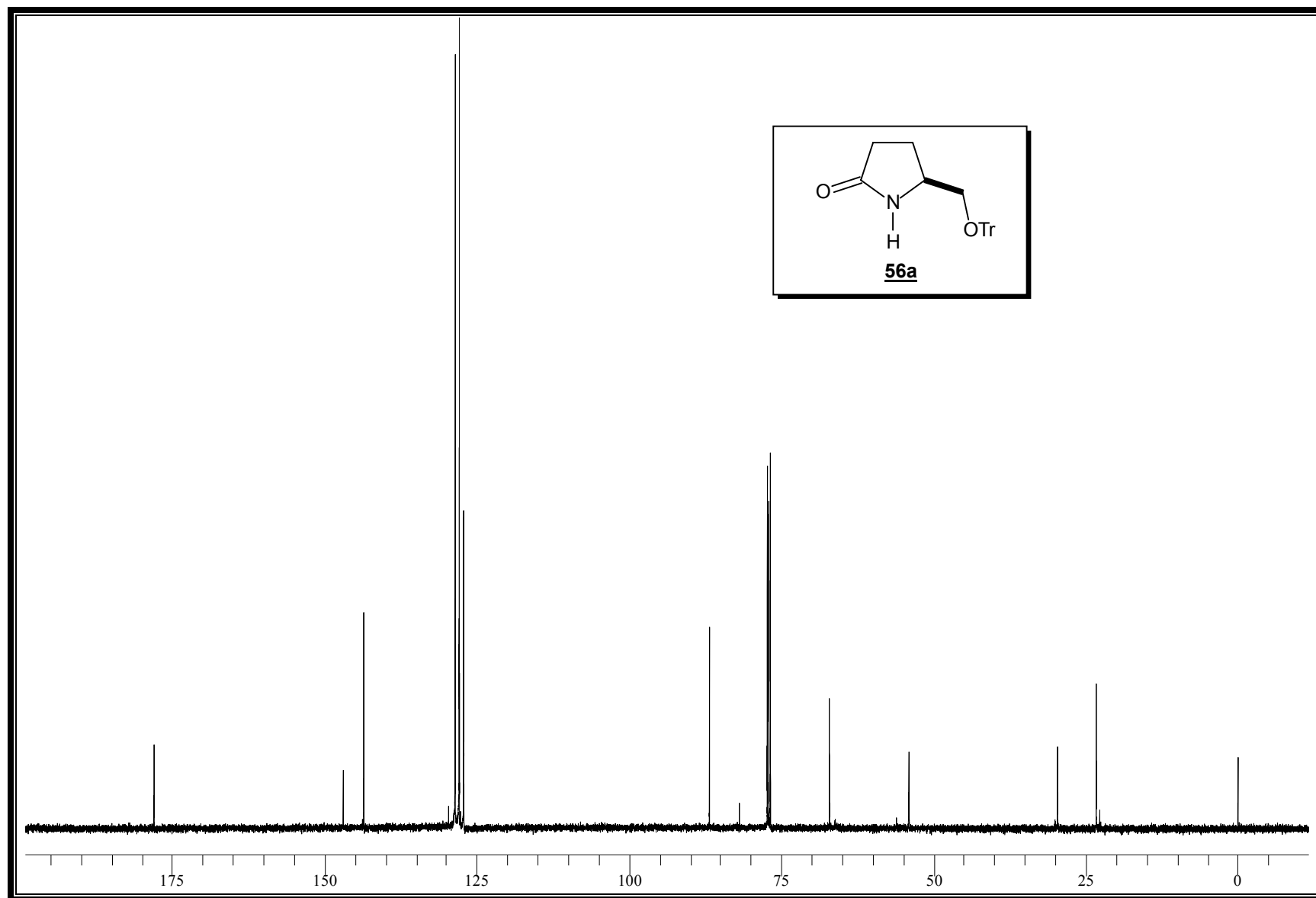
7.1. ESPECTROS SELECCIONADOS



Espectro 1 - Espectro de IV da pirrolidinona **56a**.



Espectro 2 - Espectro de RMN de ^1H da pirrolidinona **56a** em CDCl_3 (Varian Inova 500).

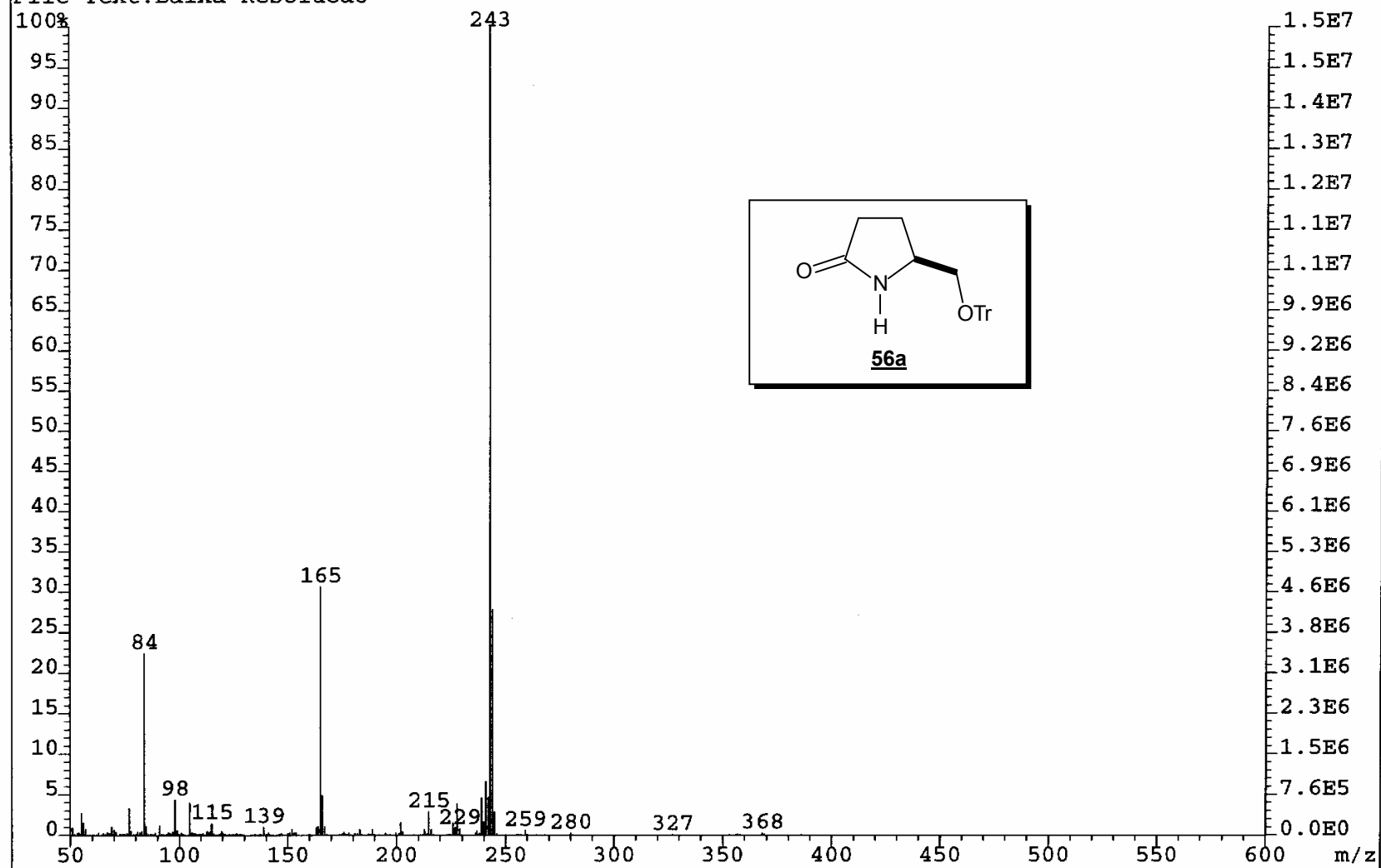


Espectro 3 - Espectro de RMN de ^{13}C da pirrolidinona **56a** em CDCl_3 (Varian Inova 500).

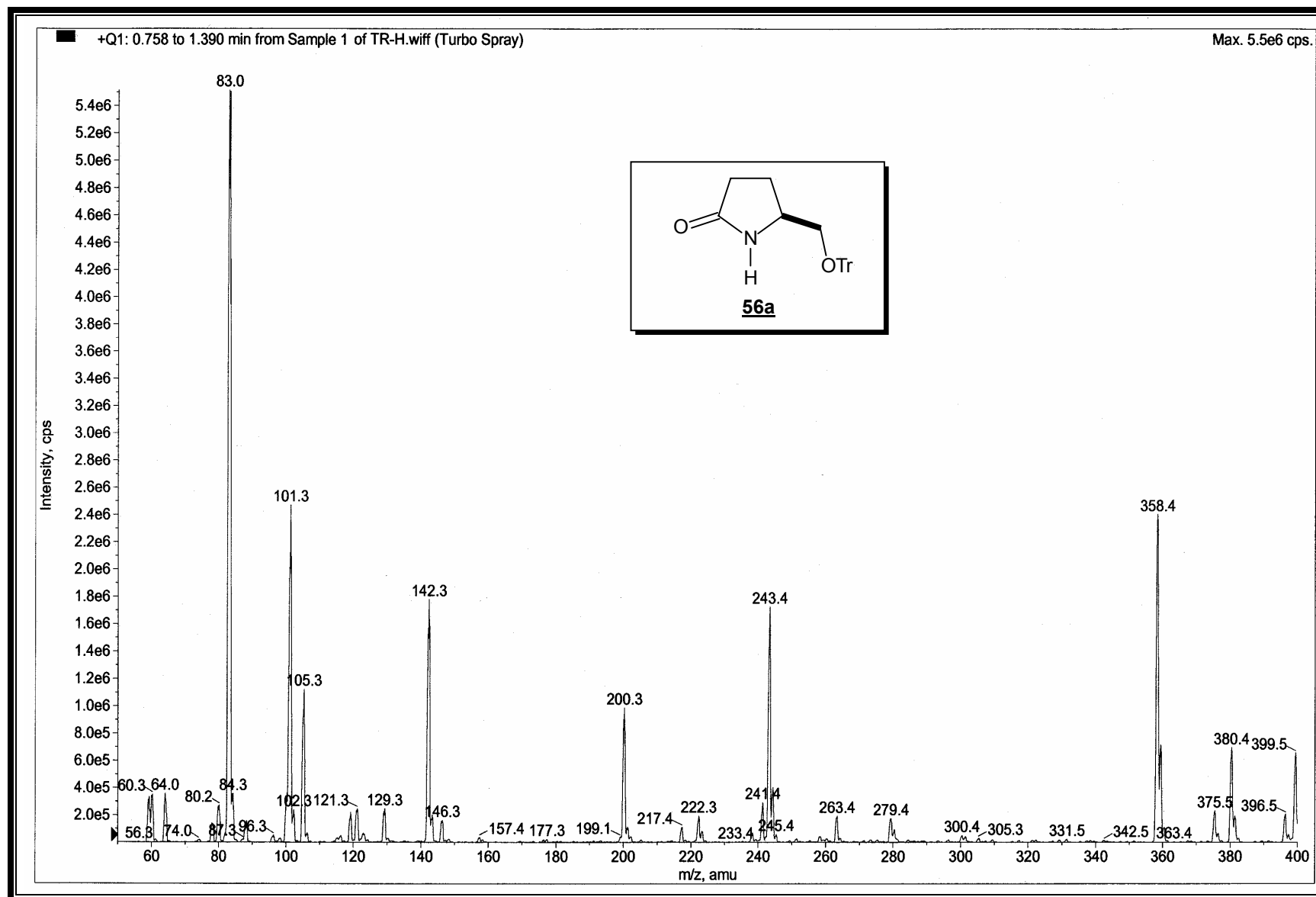
File:FEV1700 Ident:317 Acq:17-FEB-2000 13:55:57 +33:12 Cal:FEV1700

AutoSpec EI+ Magnet BpI:15278551 TIC:42423004 Flags:HALL

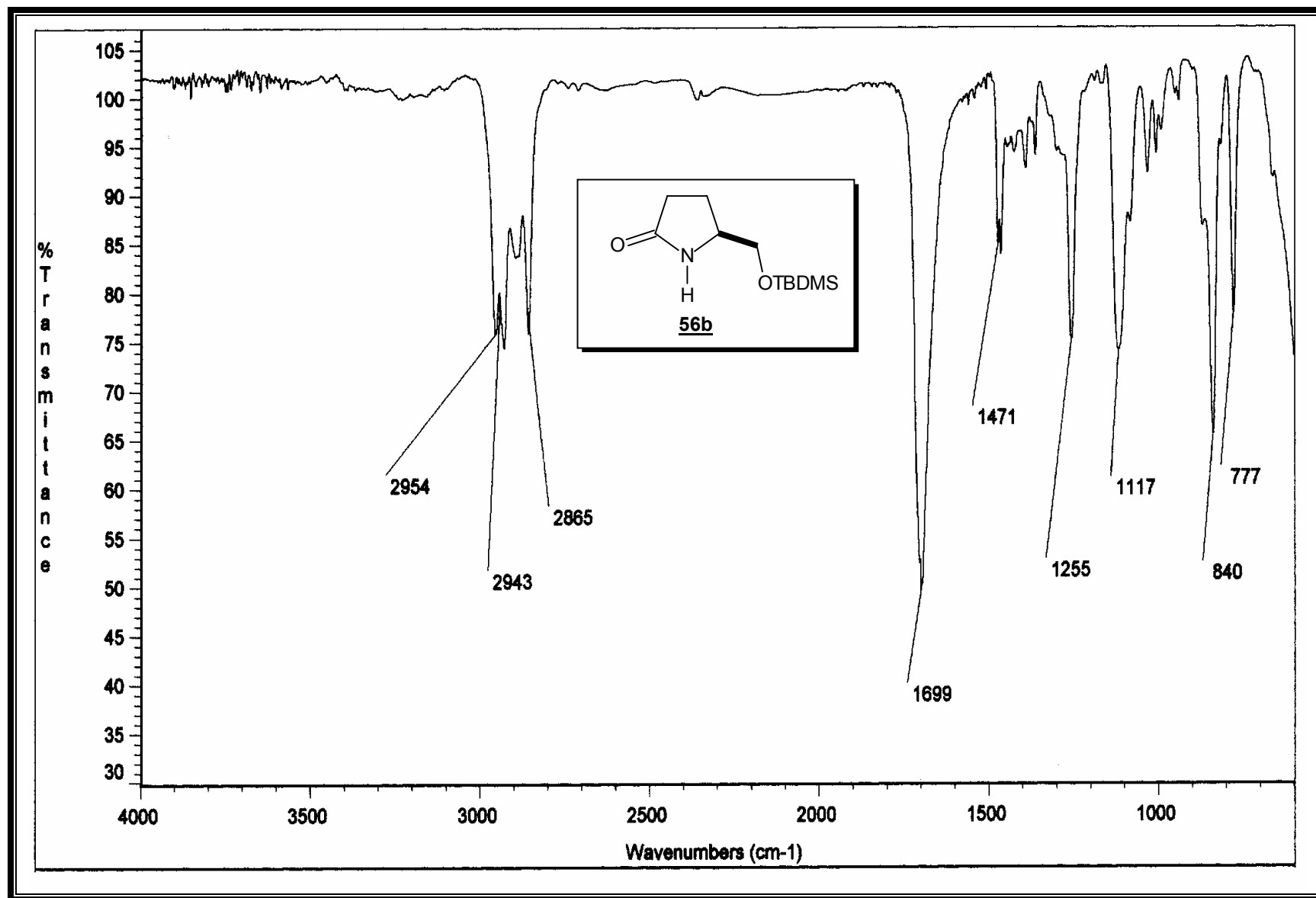
File Text:Baixa Resolucao



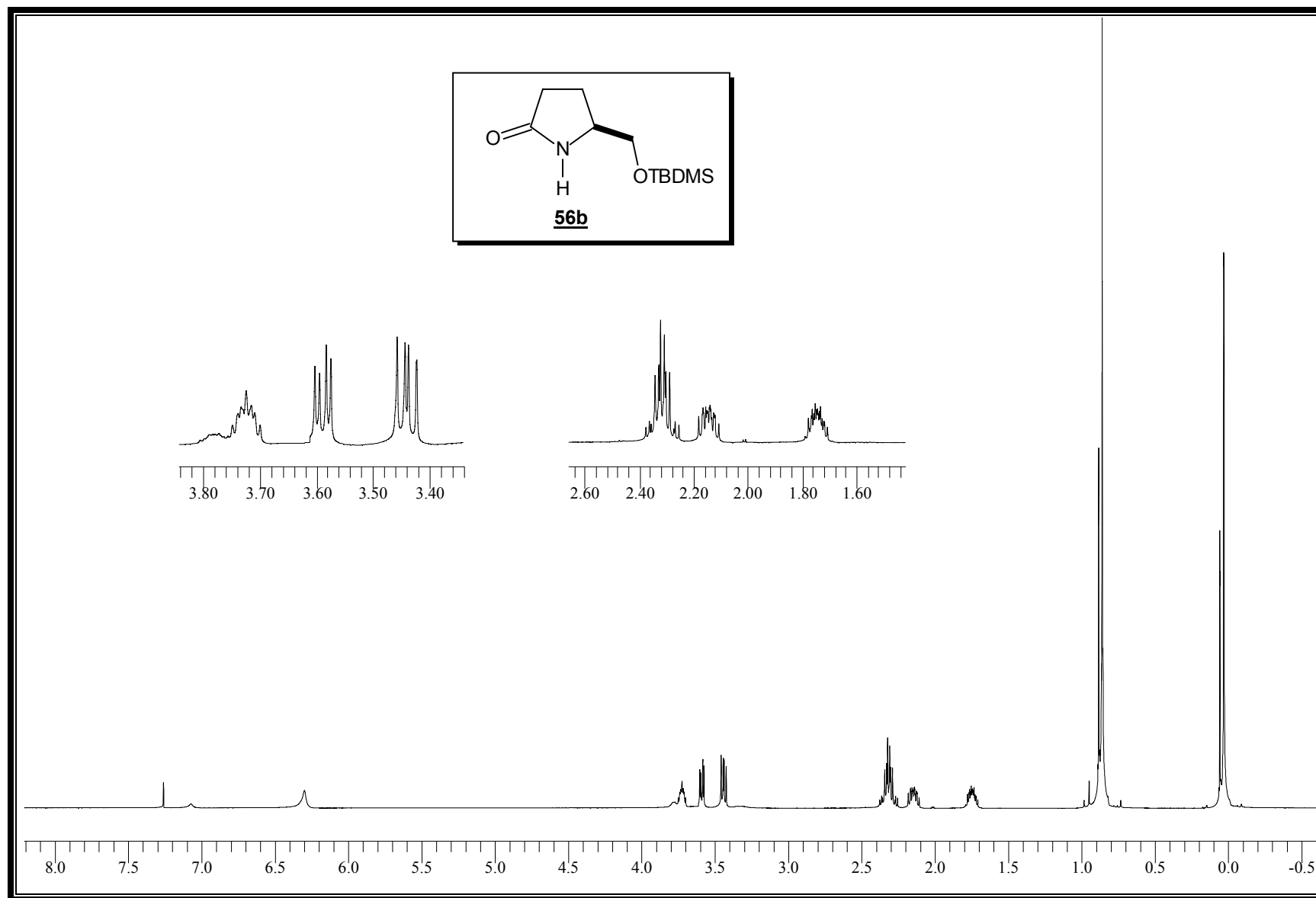
Espectro 4 - Espectro de massas da pirrolidinona **56a**.



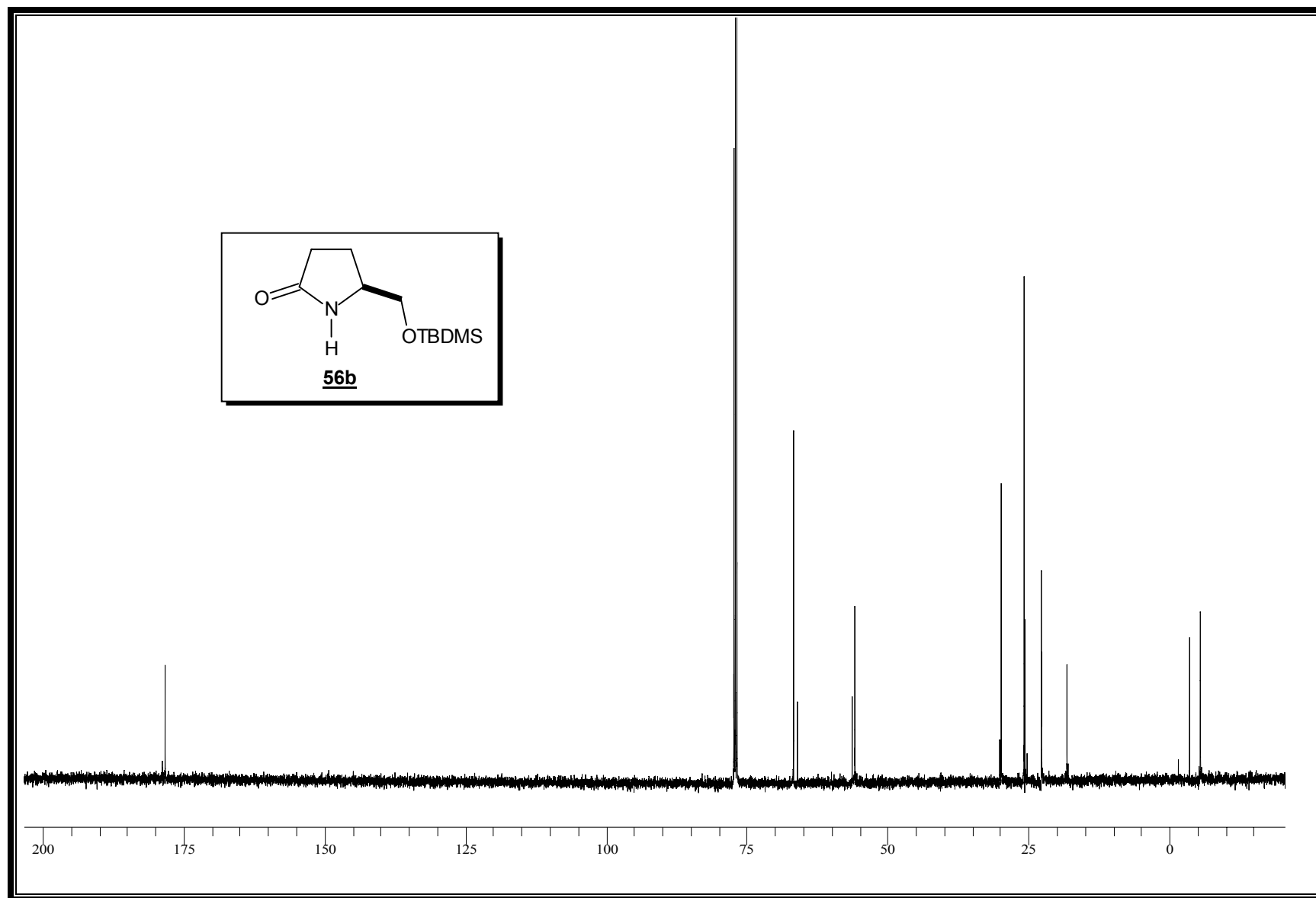
Espectro 5 - Espectro de massas (ESI) da pirrolidinona **56a**.



Espectro 6 - Espectro de IV da pirrolidinona **56b**.

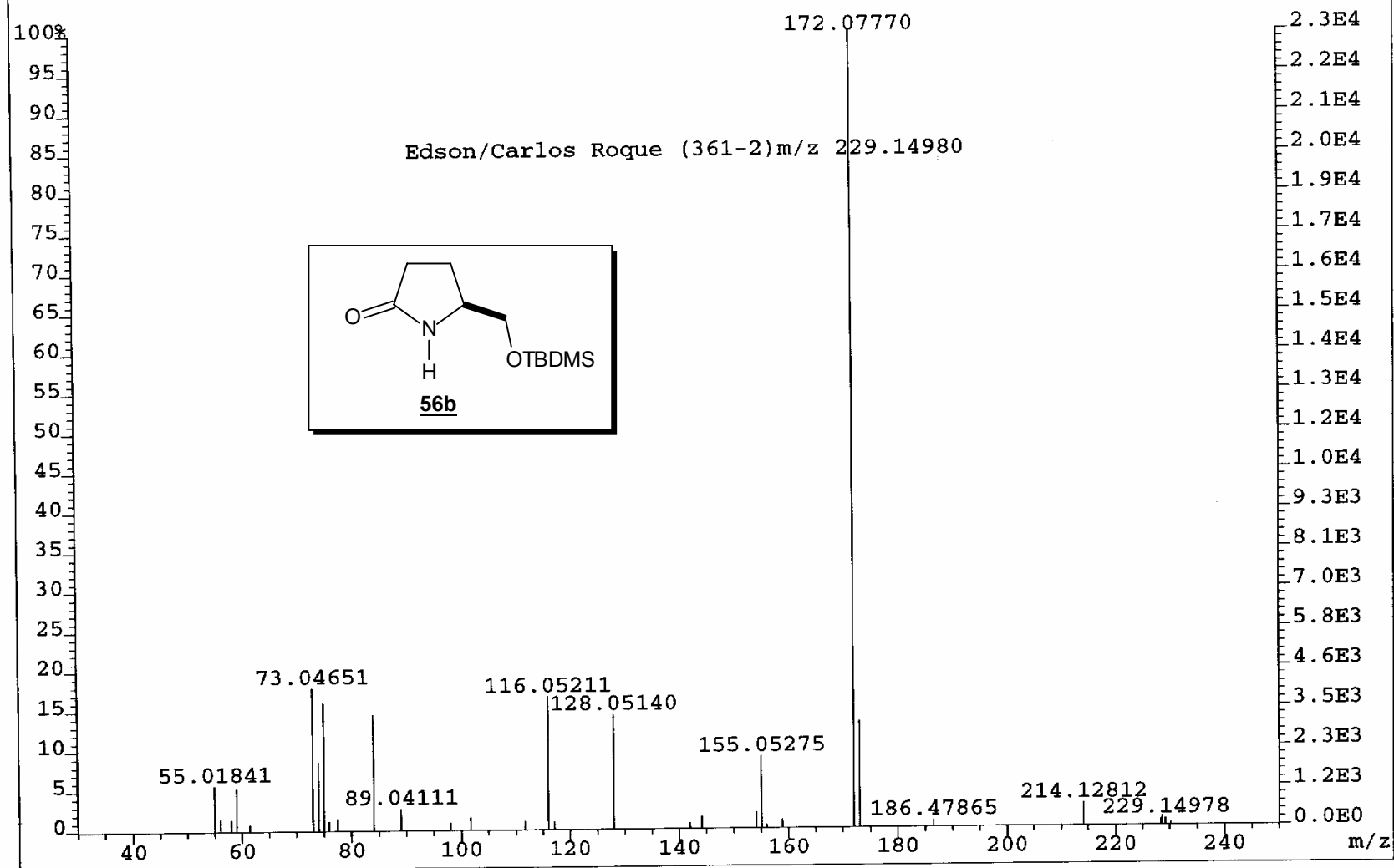


Espectro 7 - Espectro de RMN de ^1H da pirrolidinona **56b** em CDCl_3 (Varian Inova 500).

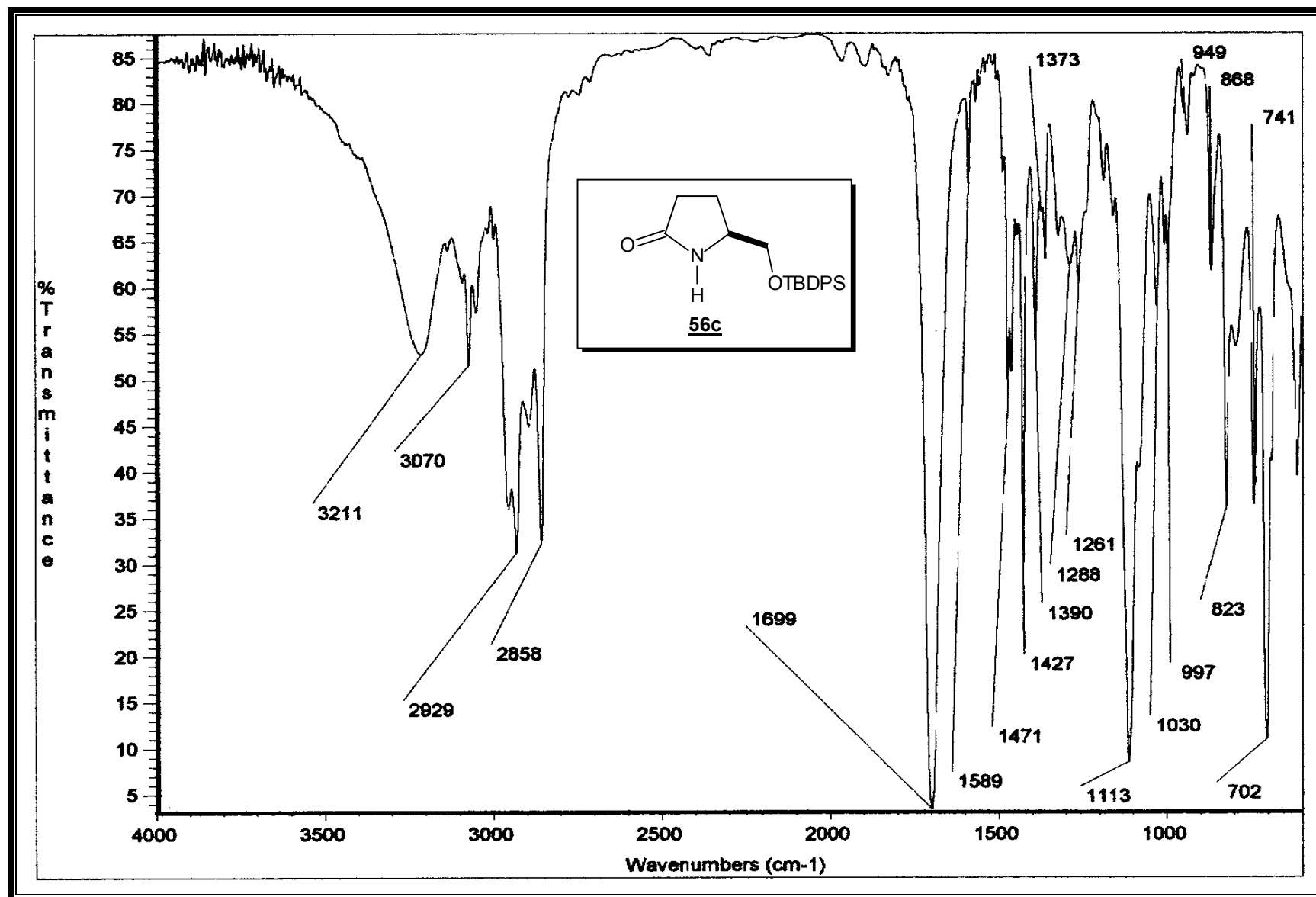


Espectro 8 - Espectro de RMN de ^{13}C da pirrolidinona **56b** em CDCl_3 (Varian Inova 500).

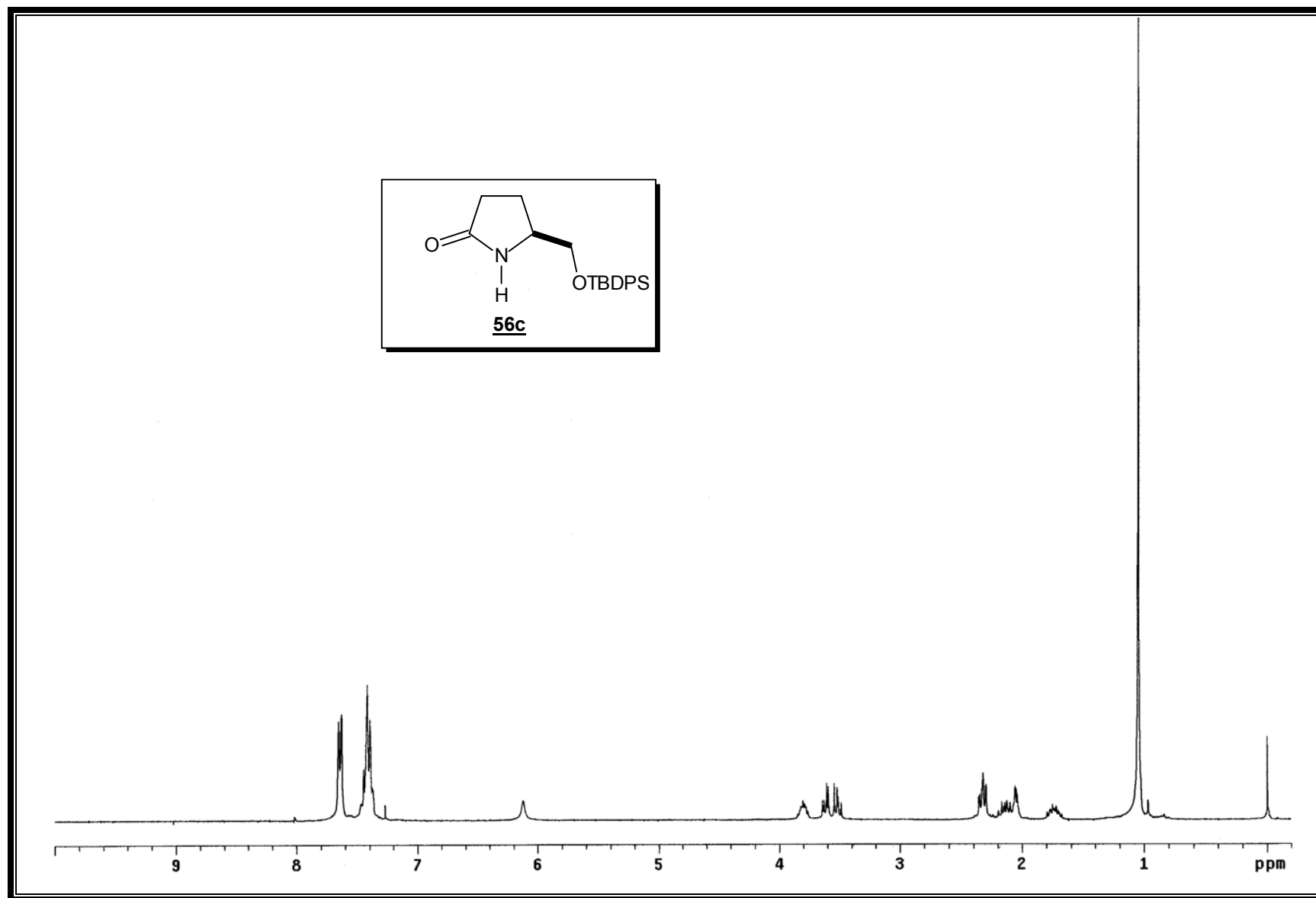
File:JUL1701A Ident:150 Acq:17-JUL-2001 14:35:43 +20:14 Cal:JUL1701A
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:172 BpI:23176 TIC:59464 Flags:NORM



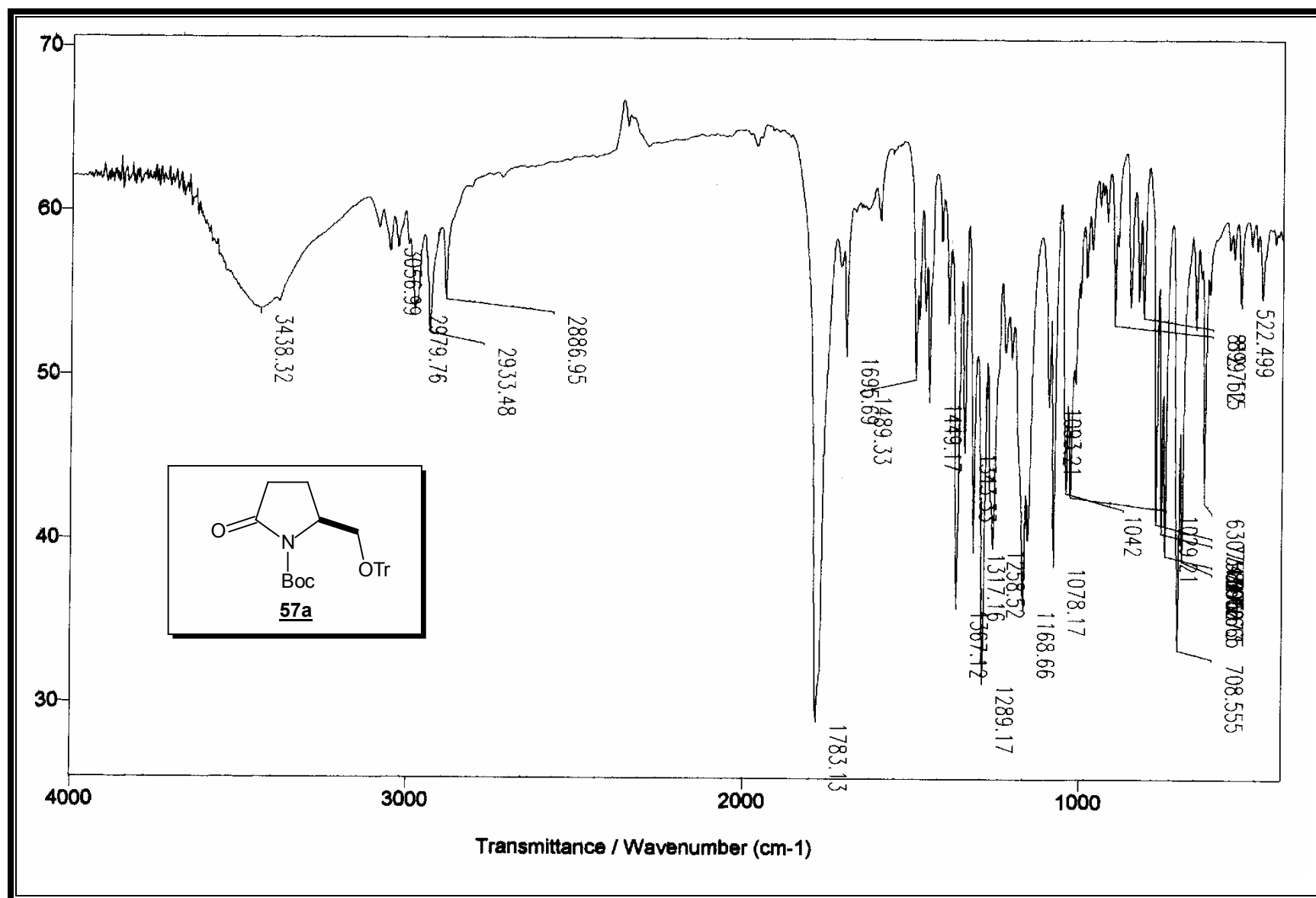
Espectro 9 - Espectro de EMAR da pirrolidinona **56b**.



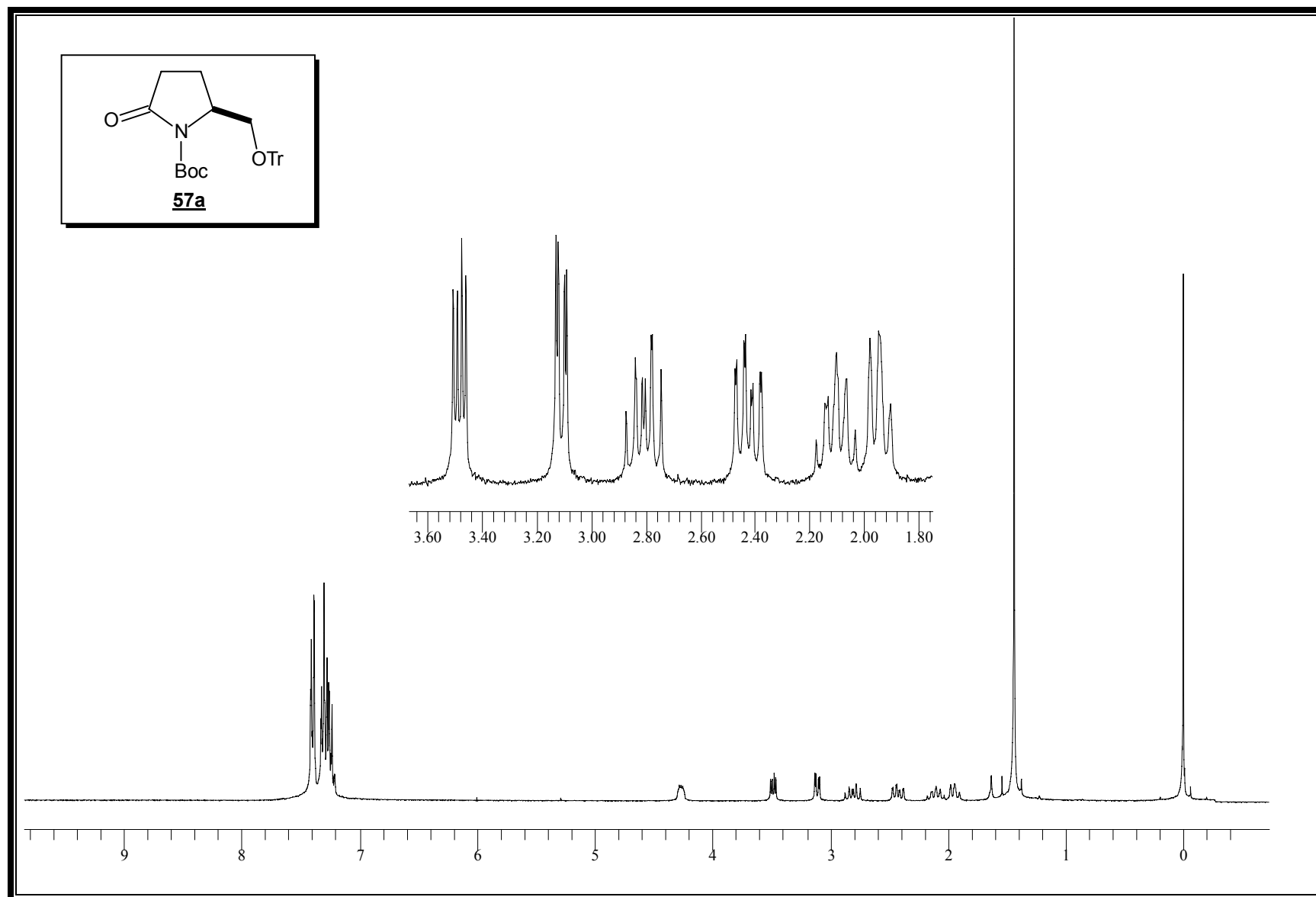
Espectro 10 - Espectro de IV da pirrolidinona **56c**.



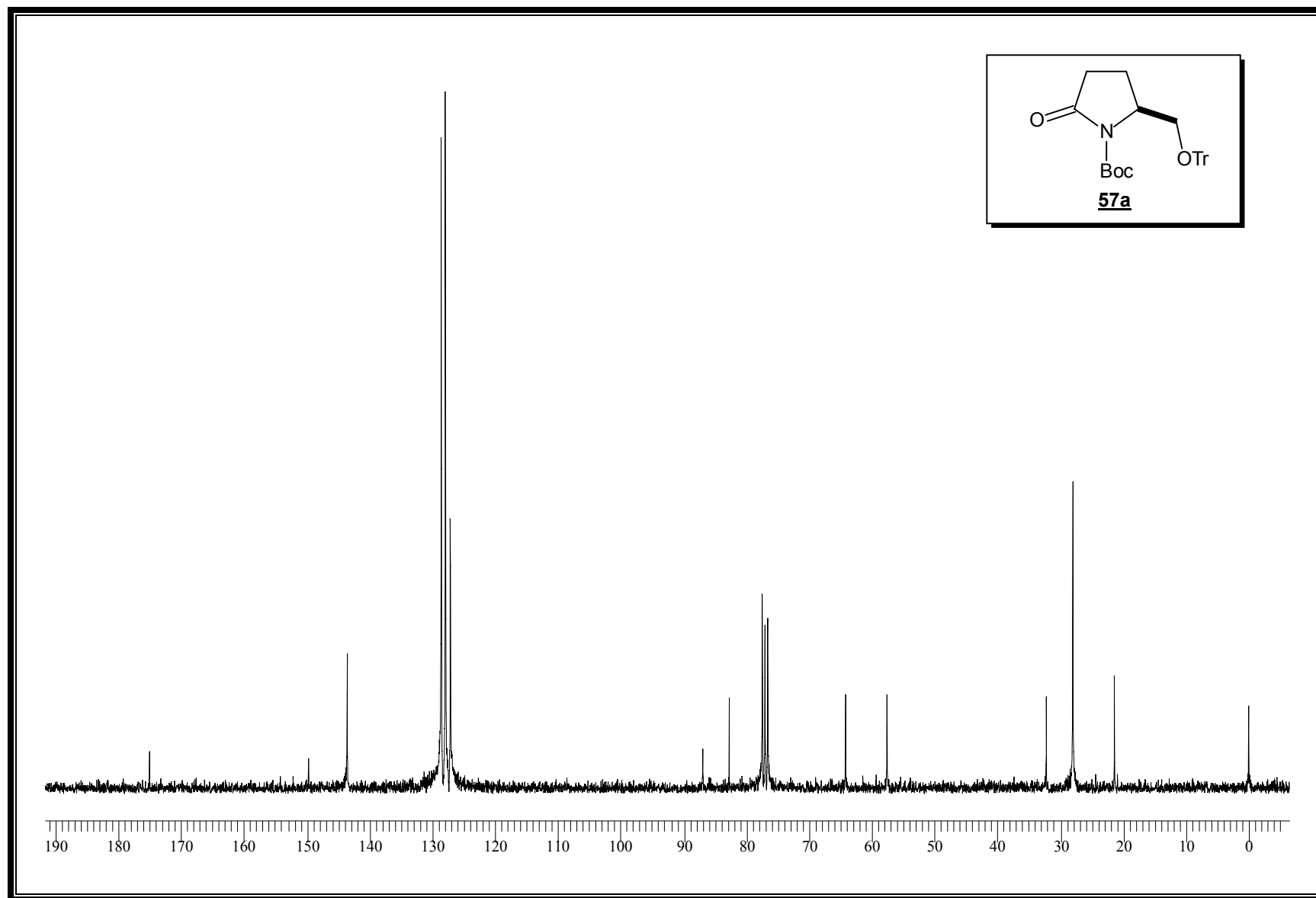
Espectro 11 - Espectro de RMN de ^1H da pirrolidinona **56c** em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).



Espectro 13 - Espectro de IV da lactama **57a**.

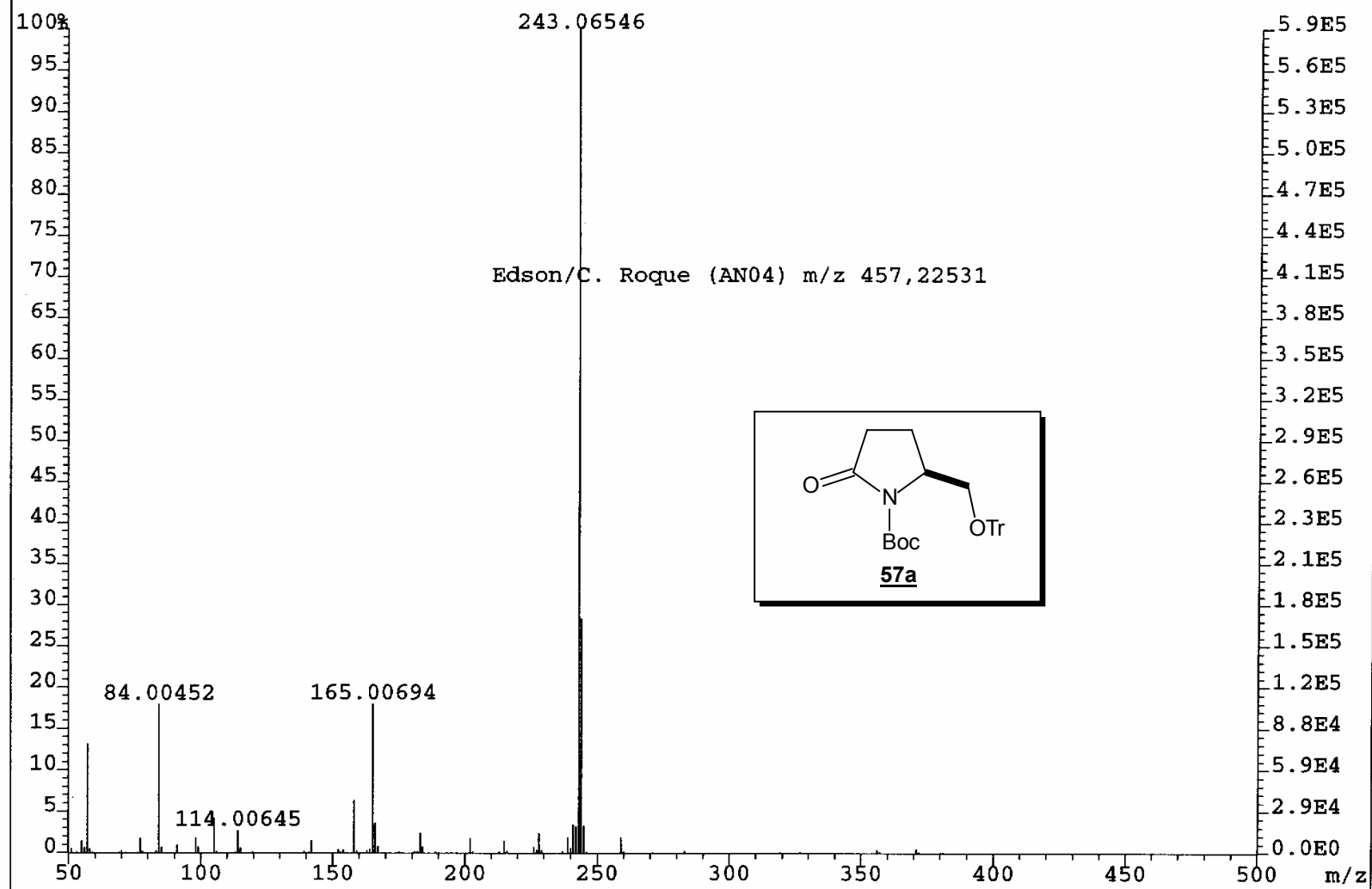


Espectro 14 - Espectro de RMN de ^1H da lactama **57a** em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).

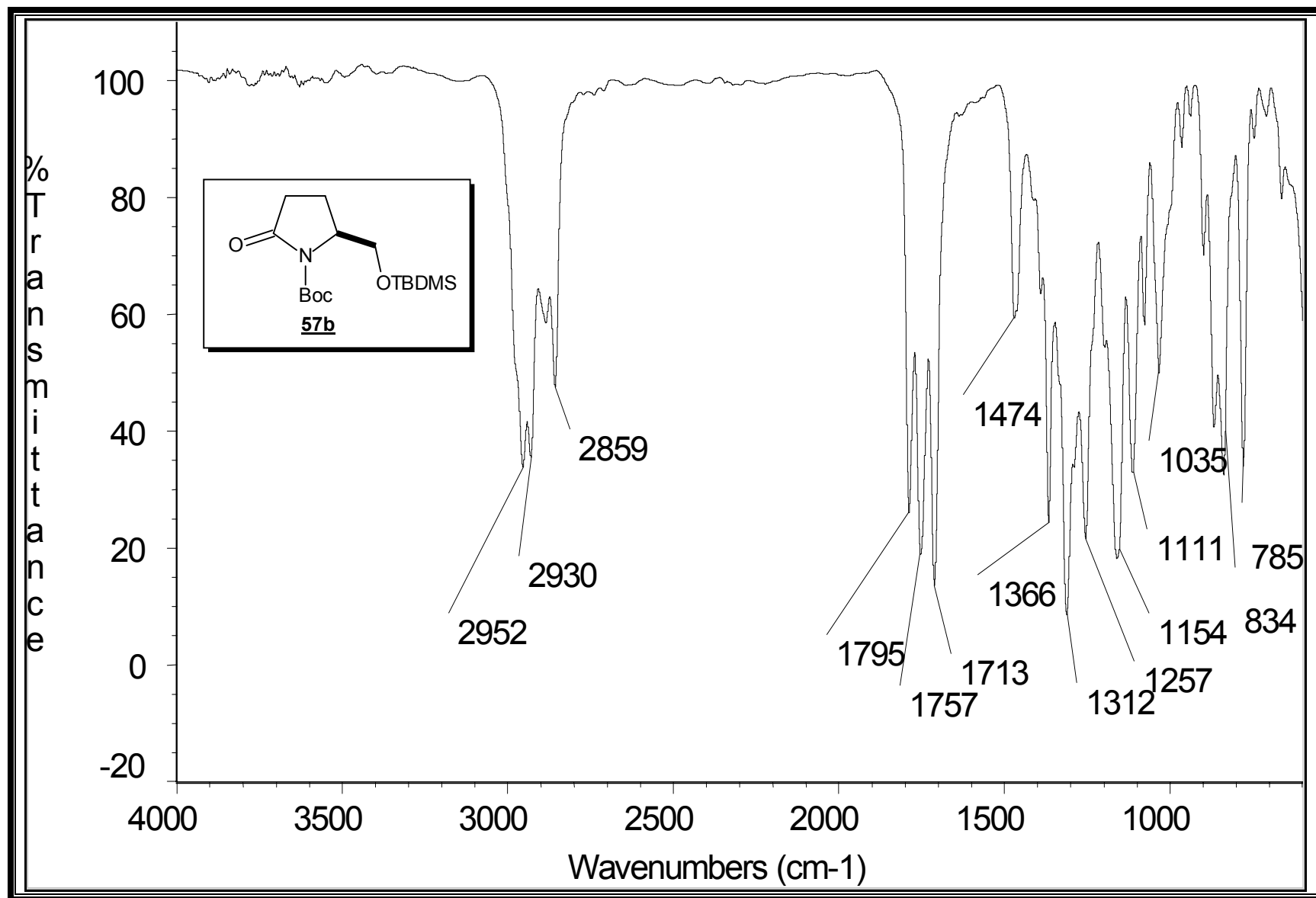


Espectro 15 - Espectro de RMN de ^{13}C da lactama **57a** em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).

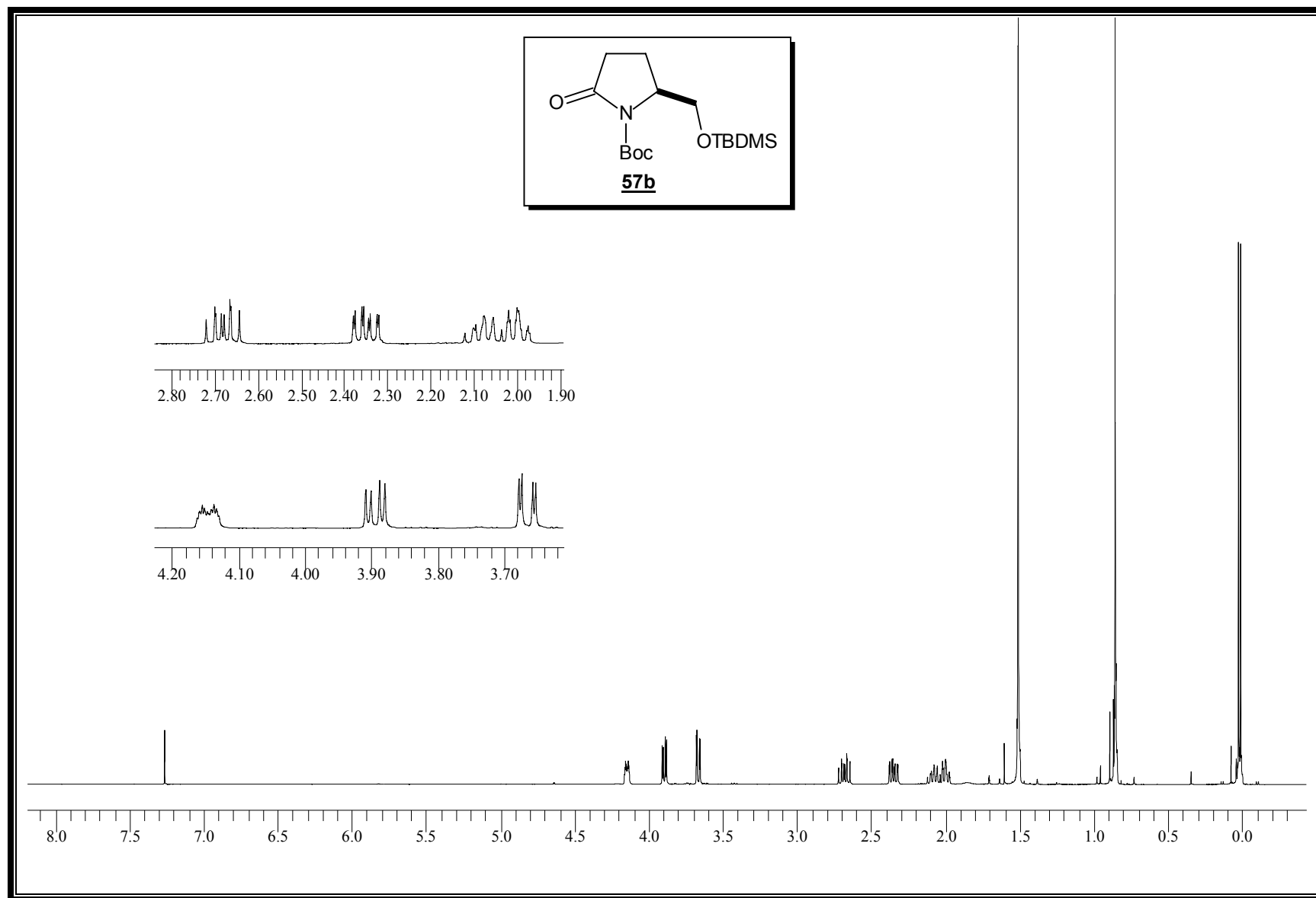
File:ABR0500 Ident:190 Acq: 5-APR-2000 13:31:19 +27:13 Cal:ABR0500
AutoSpec EI+ Magnet BpI:587138 TIC:2371750 Flags:HALL



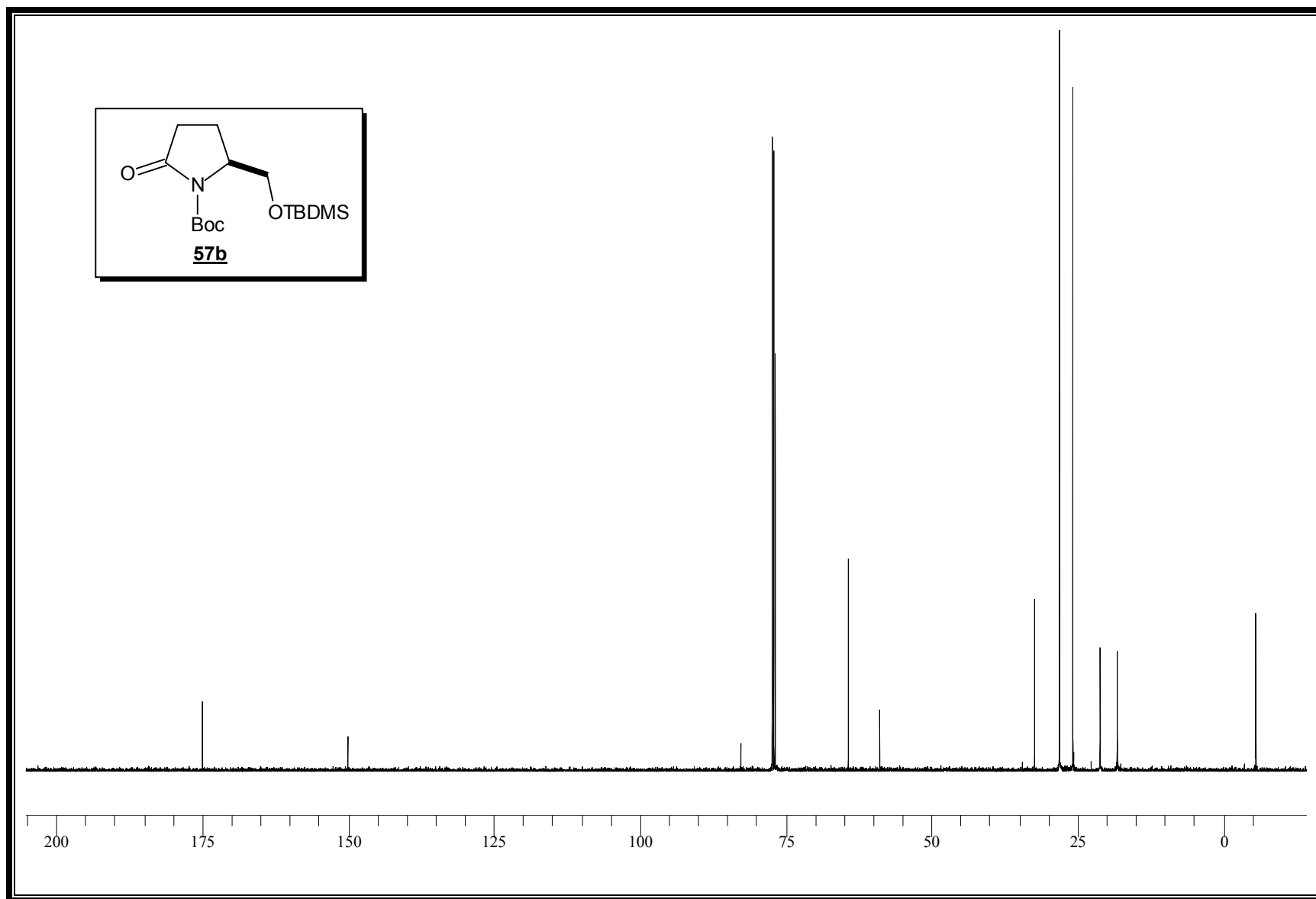
Espectro 16 - Espectro de EMAR da lactama **57a**.



Espectro 17 - Espectro de IV da lactama **57b**.

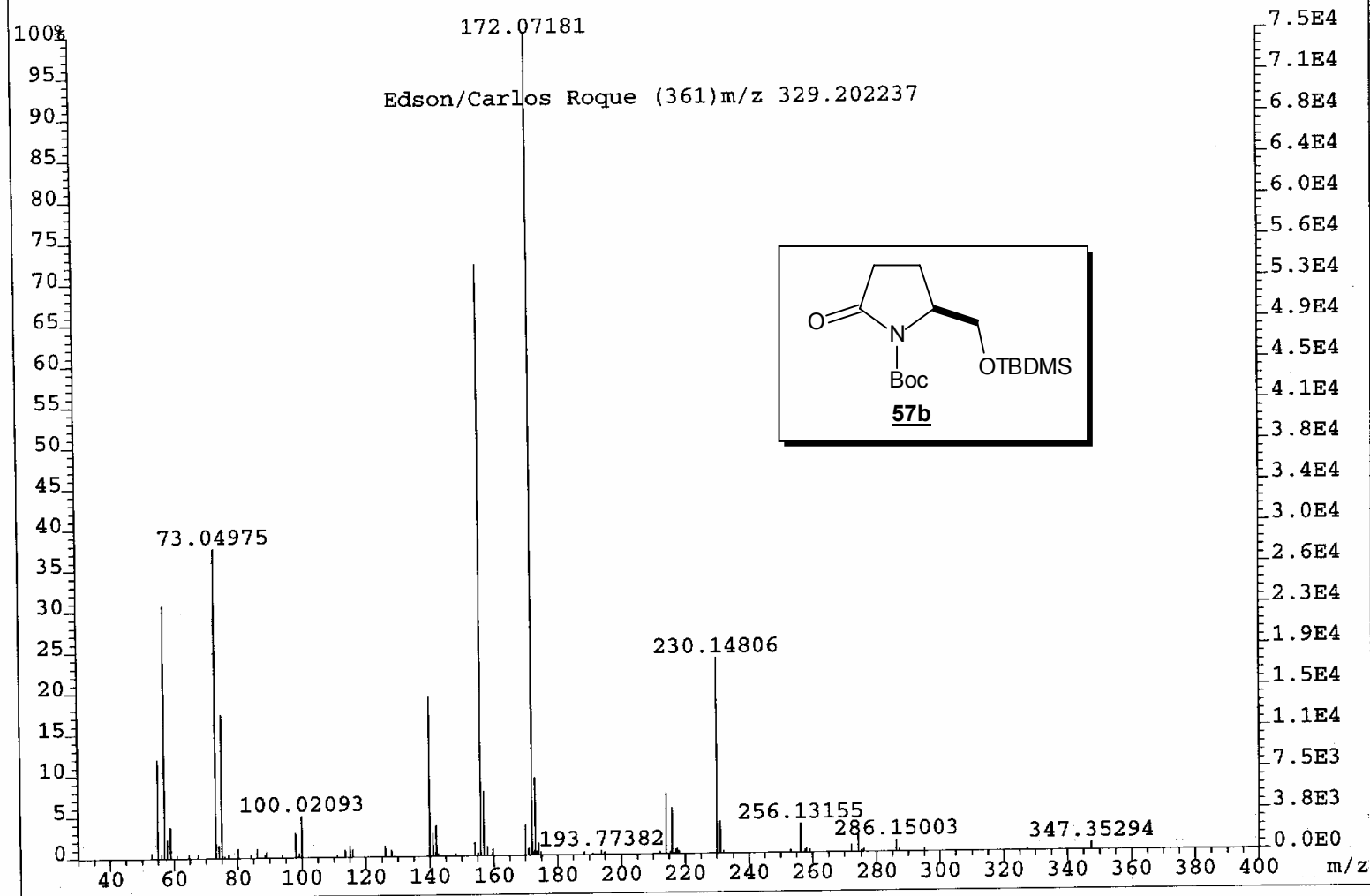


Espectro 18 – Espectro de RMN de ^1H da lactama **57b** em CDCl_3 (Varian Inova 500).

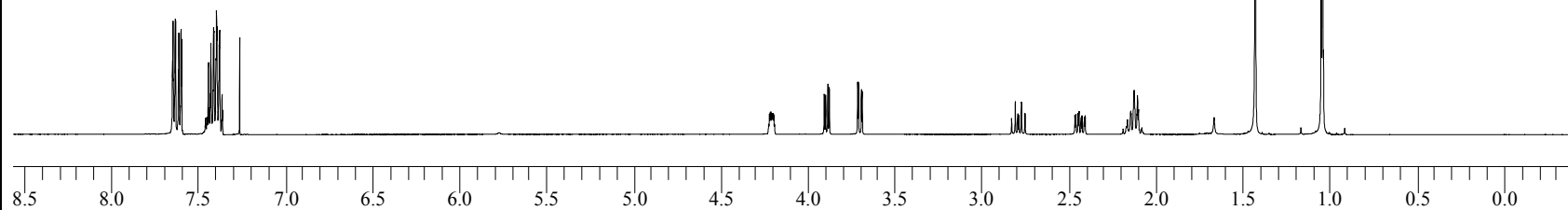


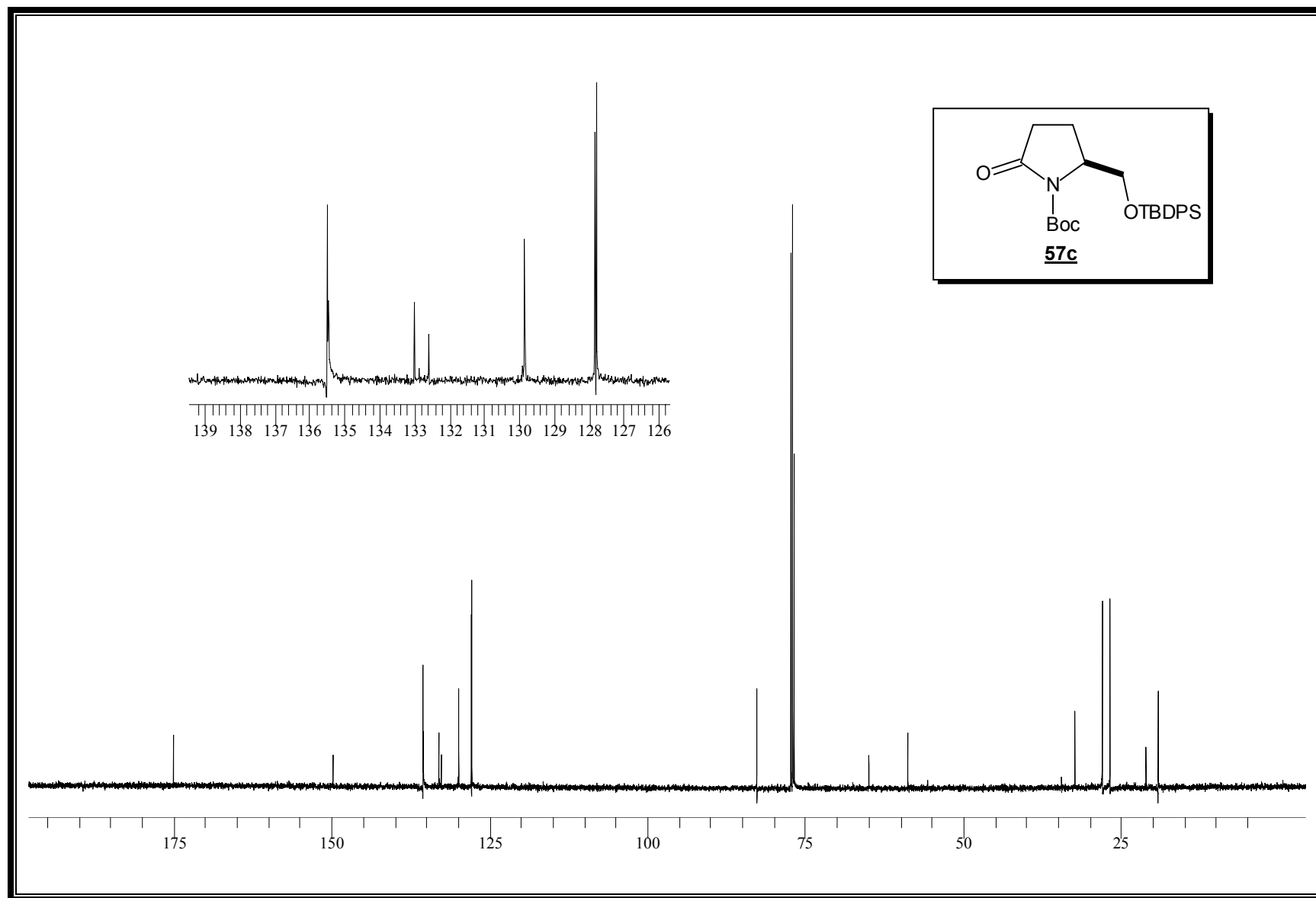
Espectro 19 – Espectro de RMN de ^{13}C da lactama **57b** em CDCl_3 (Varian Inova 500).

File:JUL1701A Ident:42 Acq:17-JUL-2001 14:35:43 +5:43 Cal:JUL1701A
AutoSpecE EI+ Magnet BpI:75079 TIC:325357 Flags:HALL



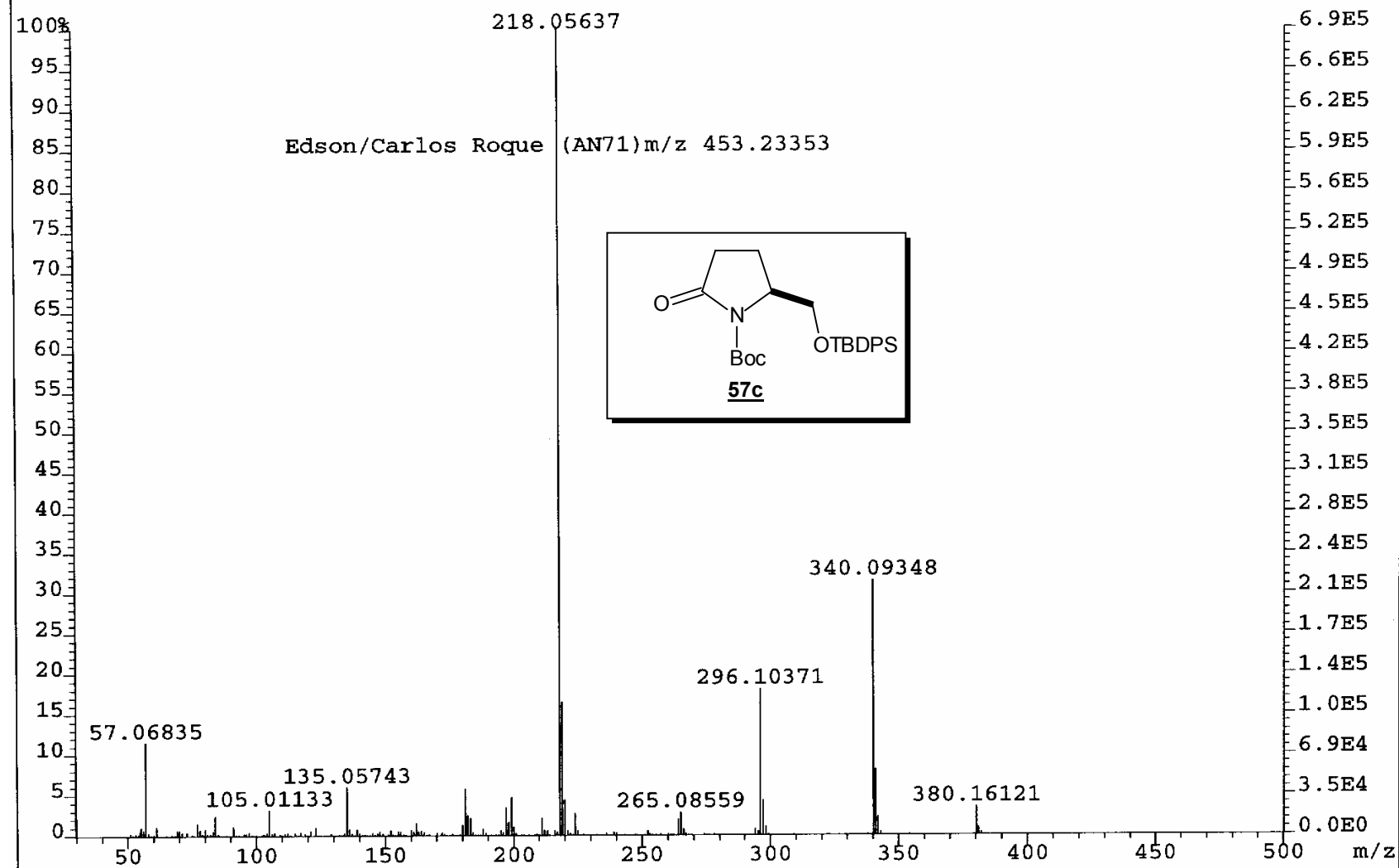
Espectro 20 - Espectro de EMAR da lactama **57b**.



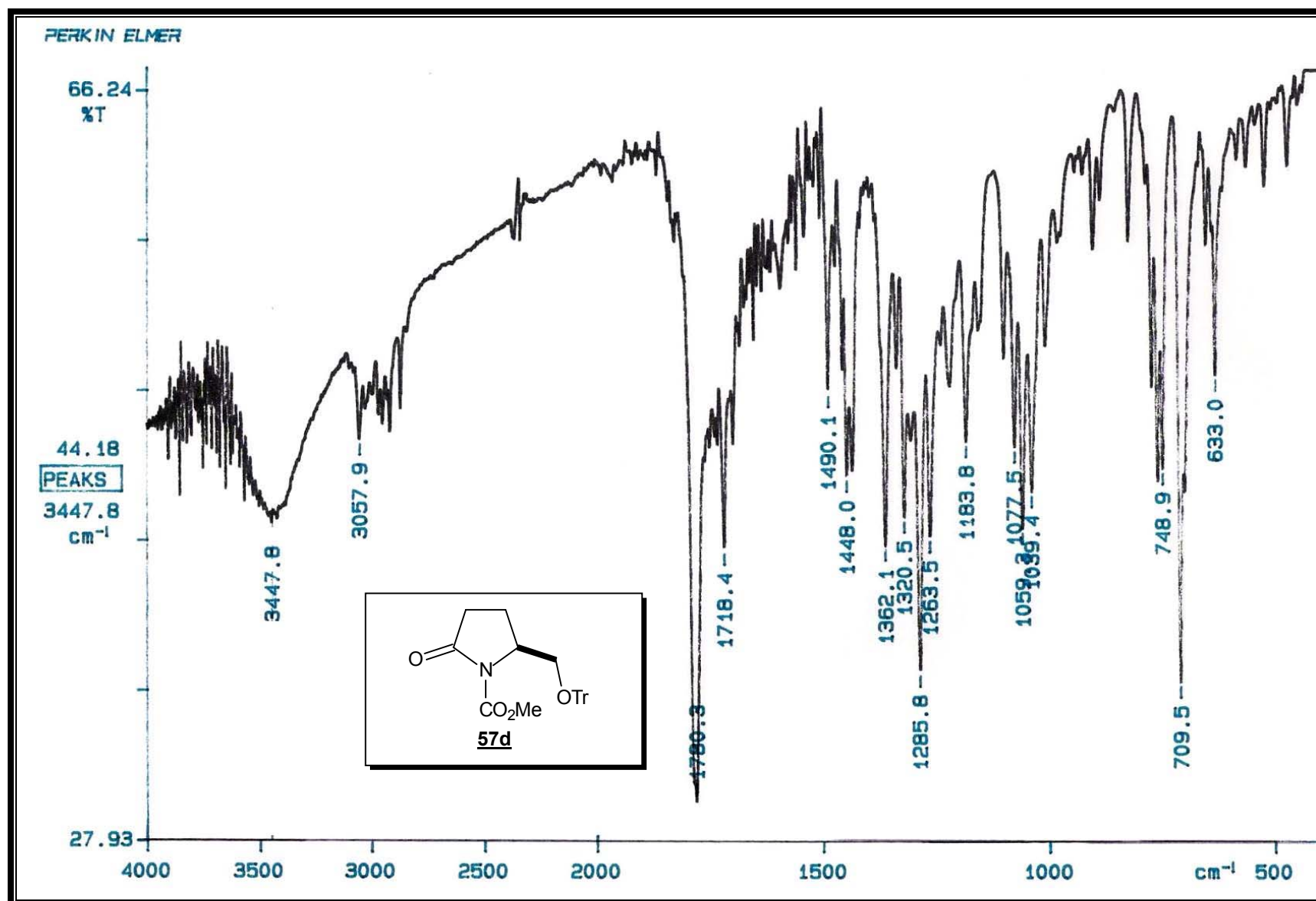


Espectro 24 – Espectro de RMN de ^{13}C da lactama **57c** em CDCl_3 (Varian Inova 500).

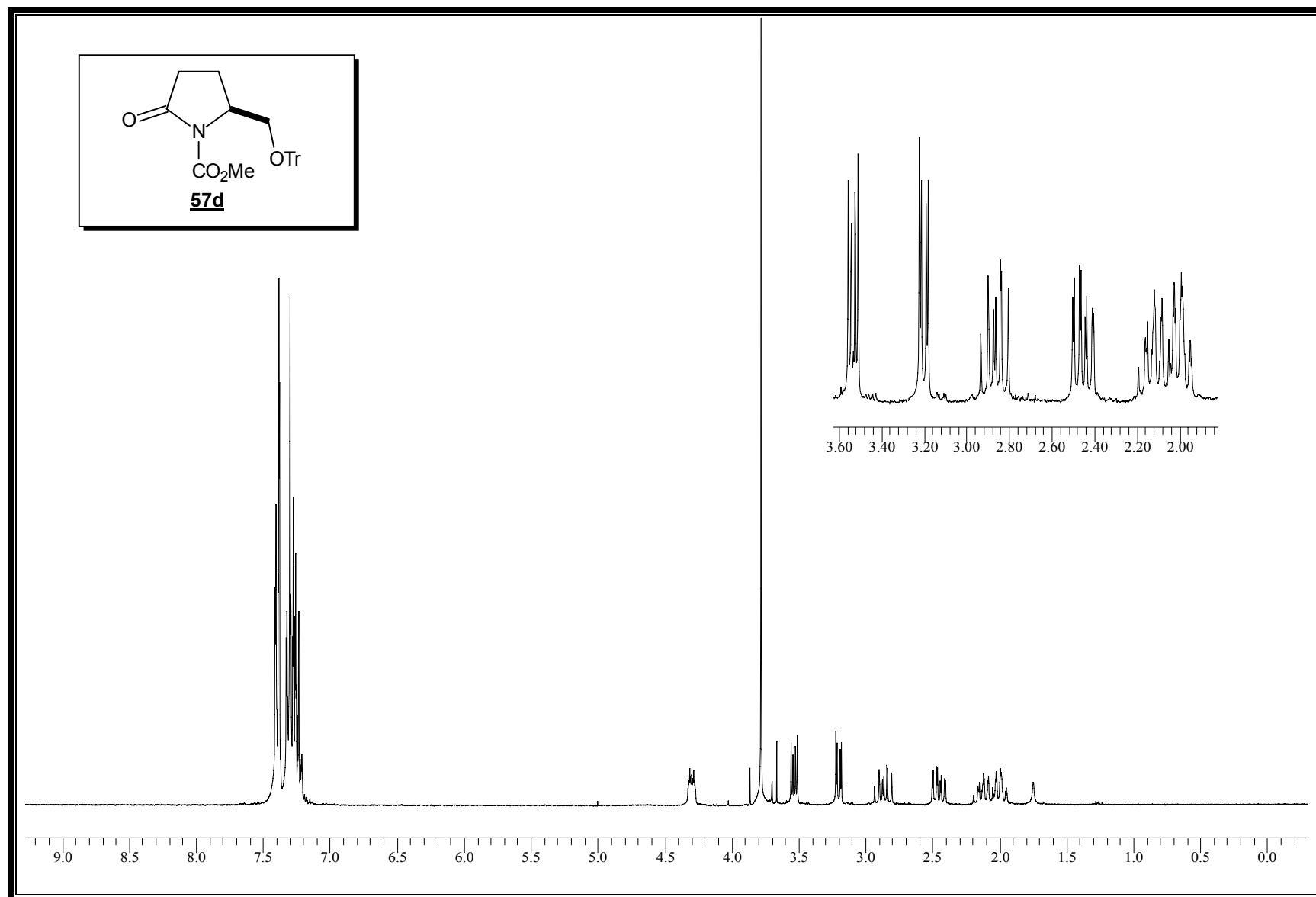
File:JUL1701A Ident:129 Acq:17-JUL-2001 14:35:43 +17:25 Cal:JUL1701A
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:218 BpI:694272 TIC:2078887 Flags:NORM



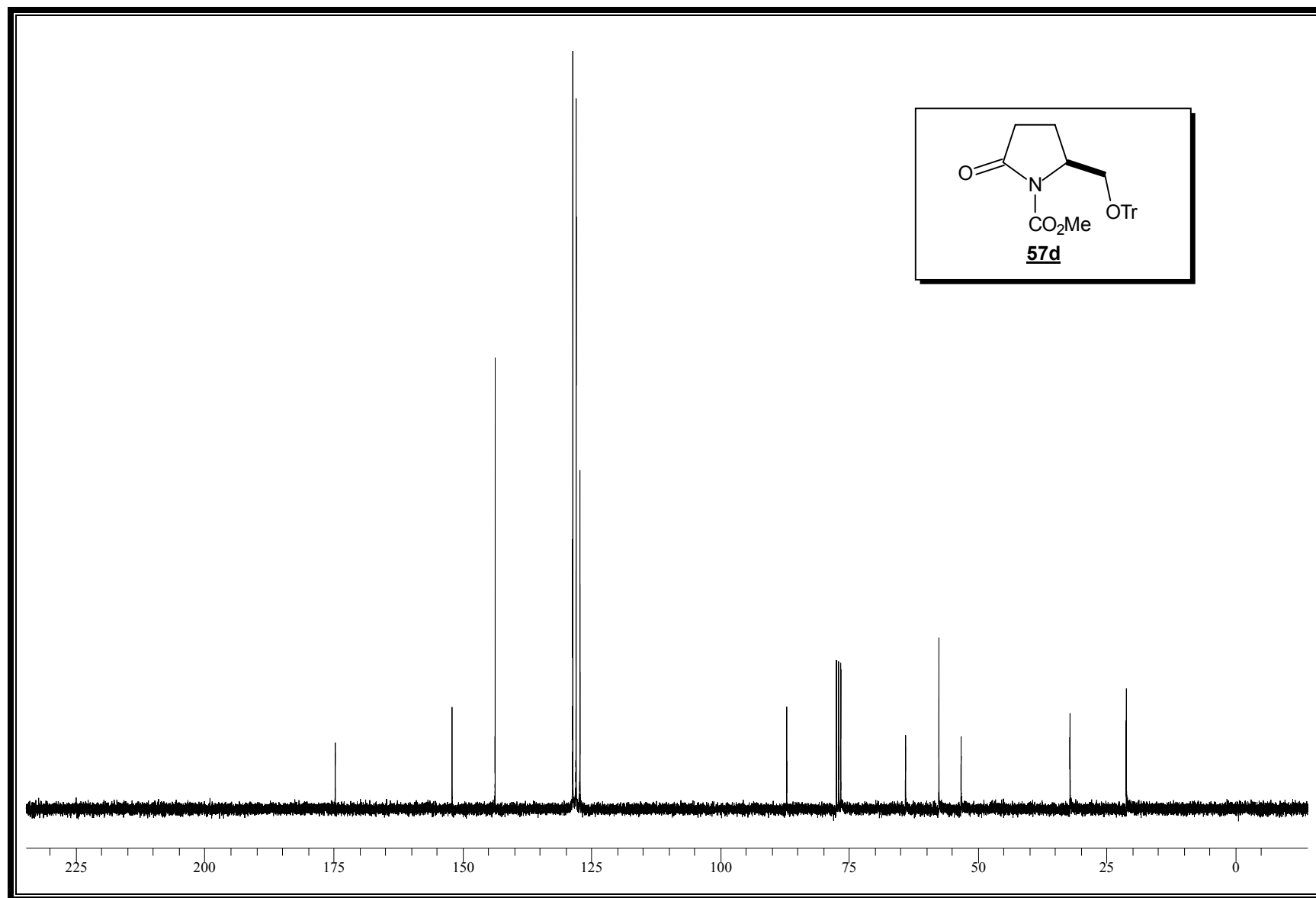
Espectro 25 - Espectro de EMAR da lactama **57c**.



Espectro 26 – Espectro de IV da lactama **57d**.

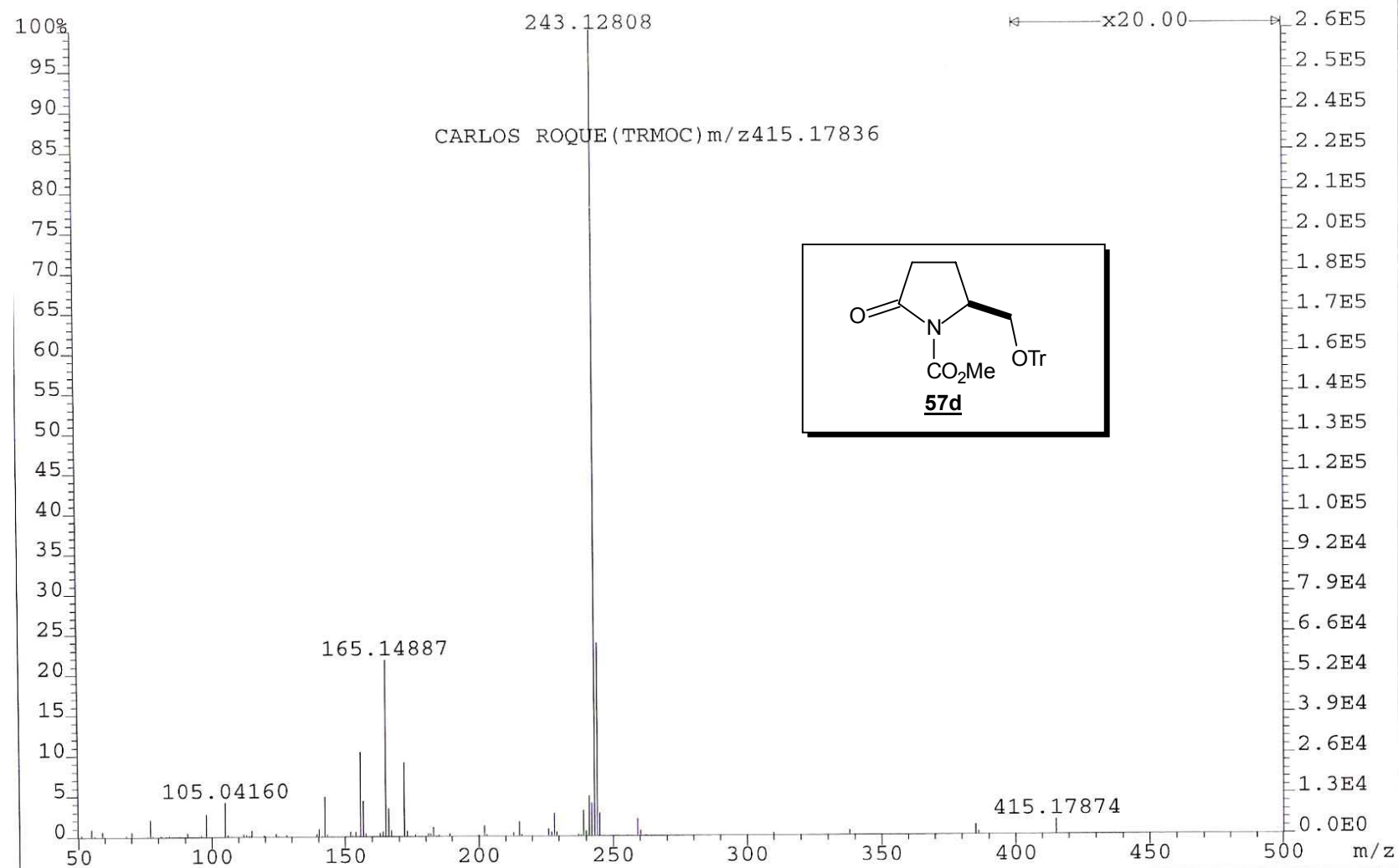


Espectro 27 – Espectro de RMN de ^1H da lactama **57d** em CDCl_3 (Varian Inova 500).

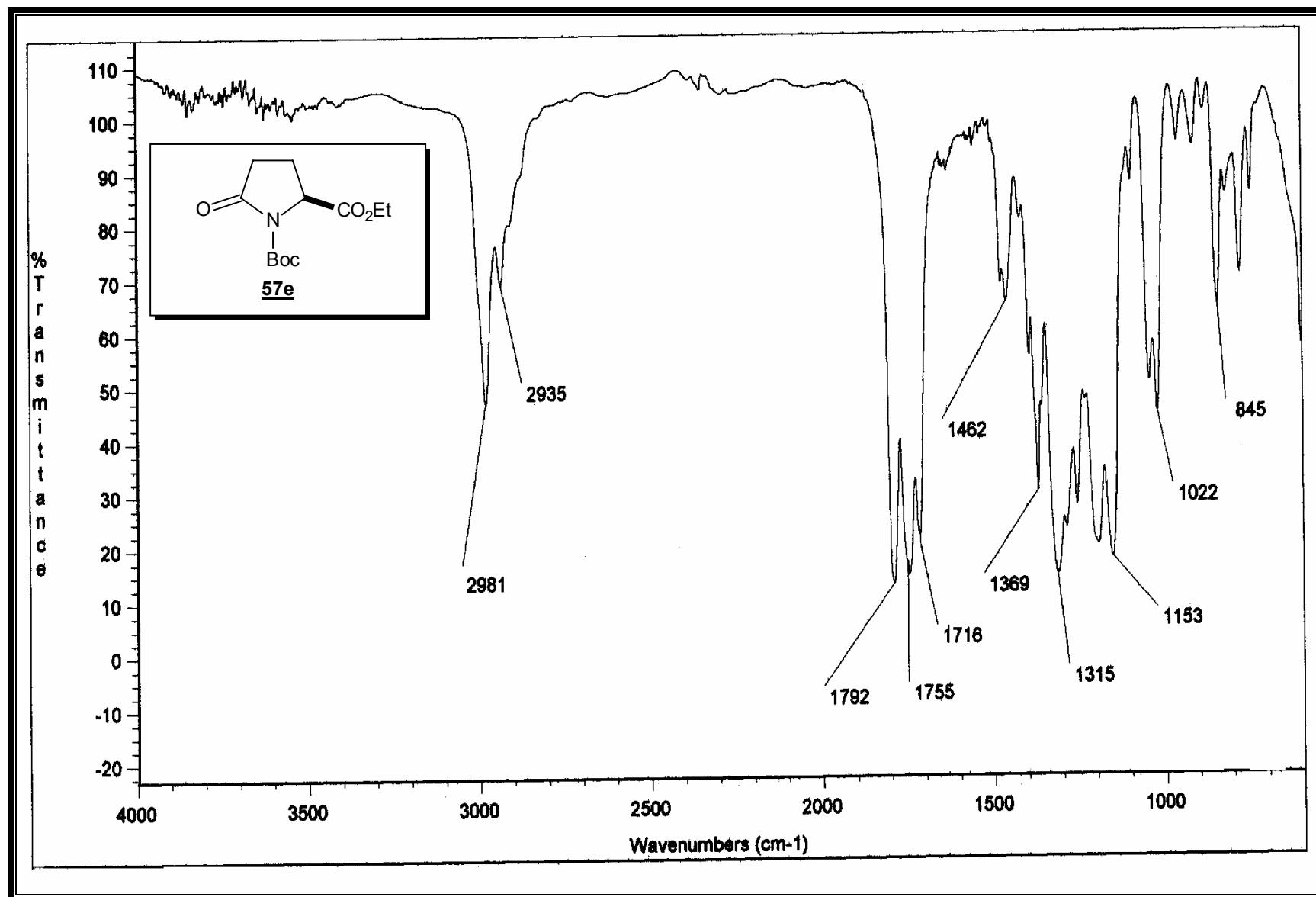


Espectro 28 – Espectro de RMN de ^{13}C da lactama **57d** em CDCl_3 (Varian Inova 500).

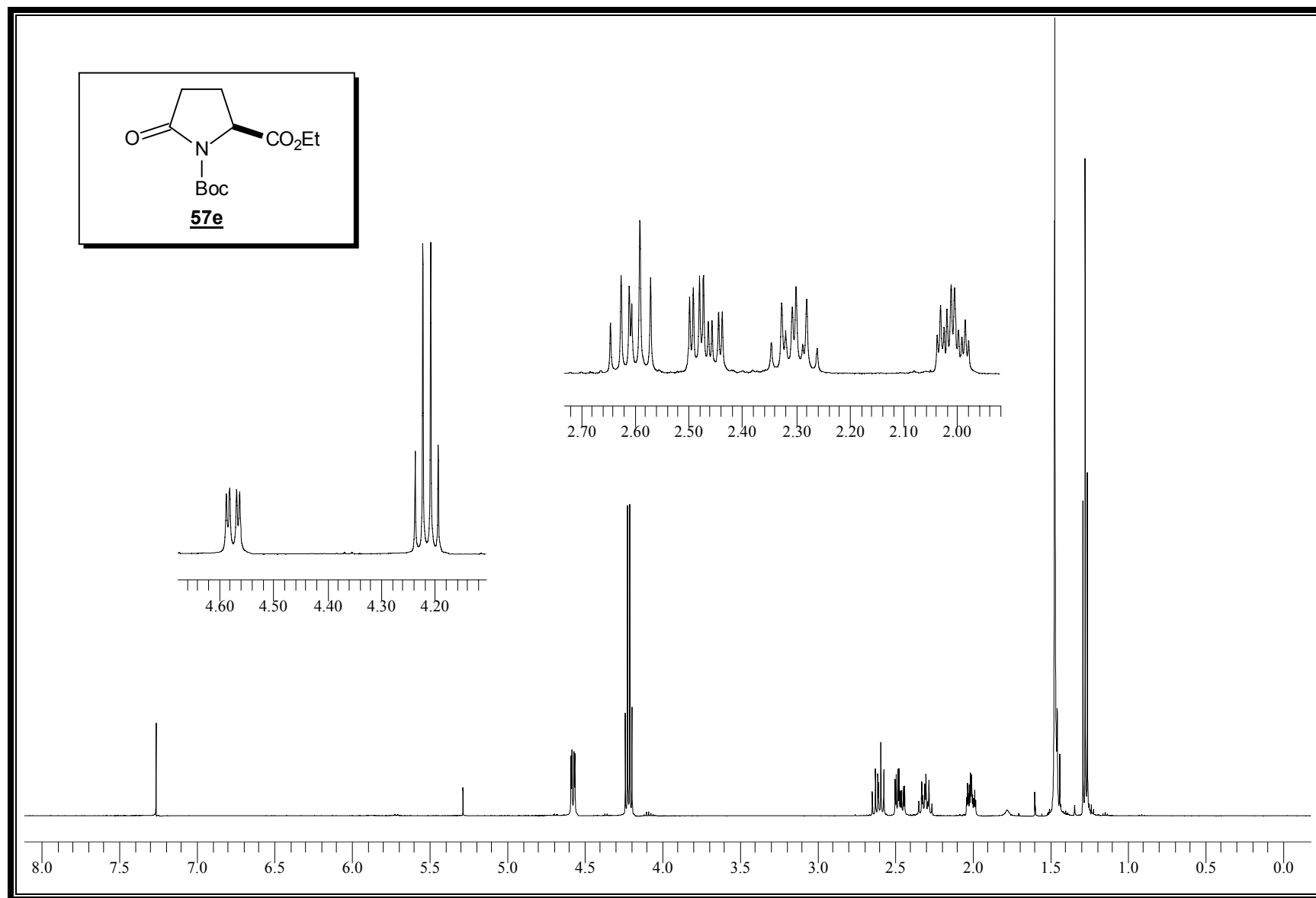
File:NOV1201A Ident:42 Acq:12-NOV-2001 10:49:21 +5:56 Cal:NOV1201
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:243 BpI:262080 TIC:607432 Flags:NORM



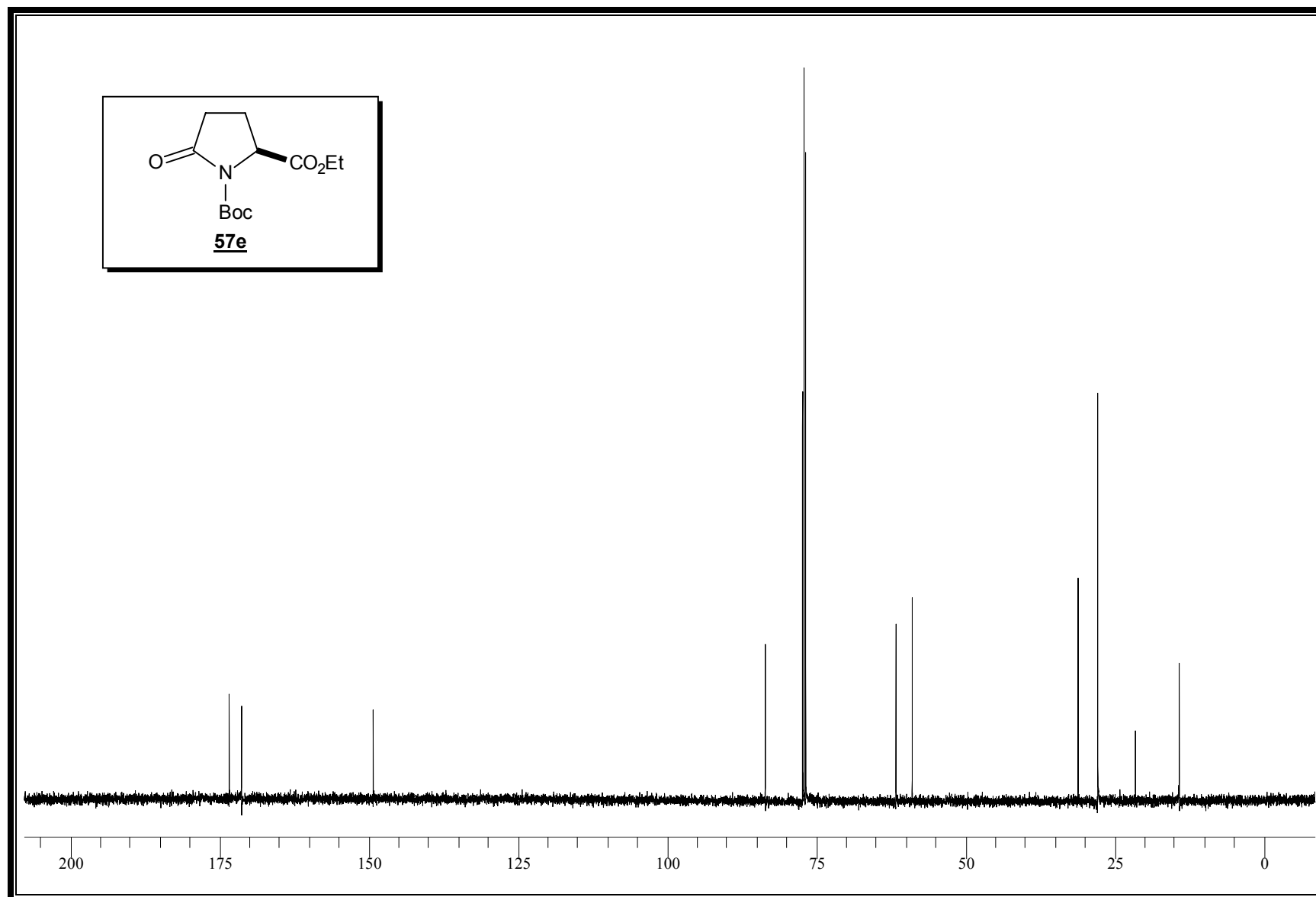
Espectro 29 - Espectro de EMAR da lactama **57d**.



Espectro 30 - Espectro de IV da lactama **57e**.

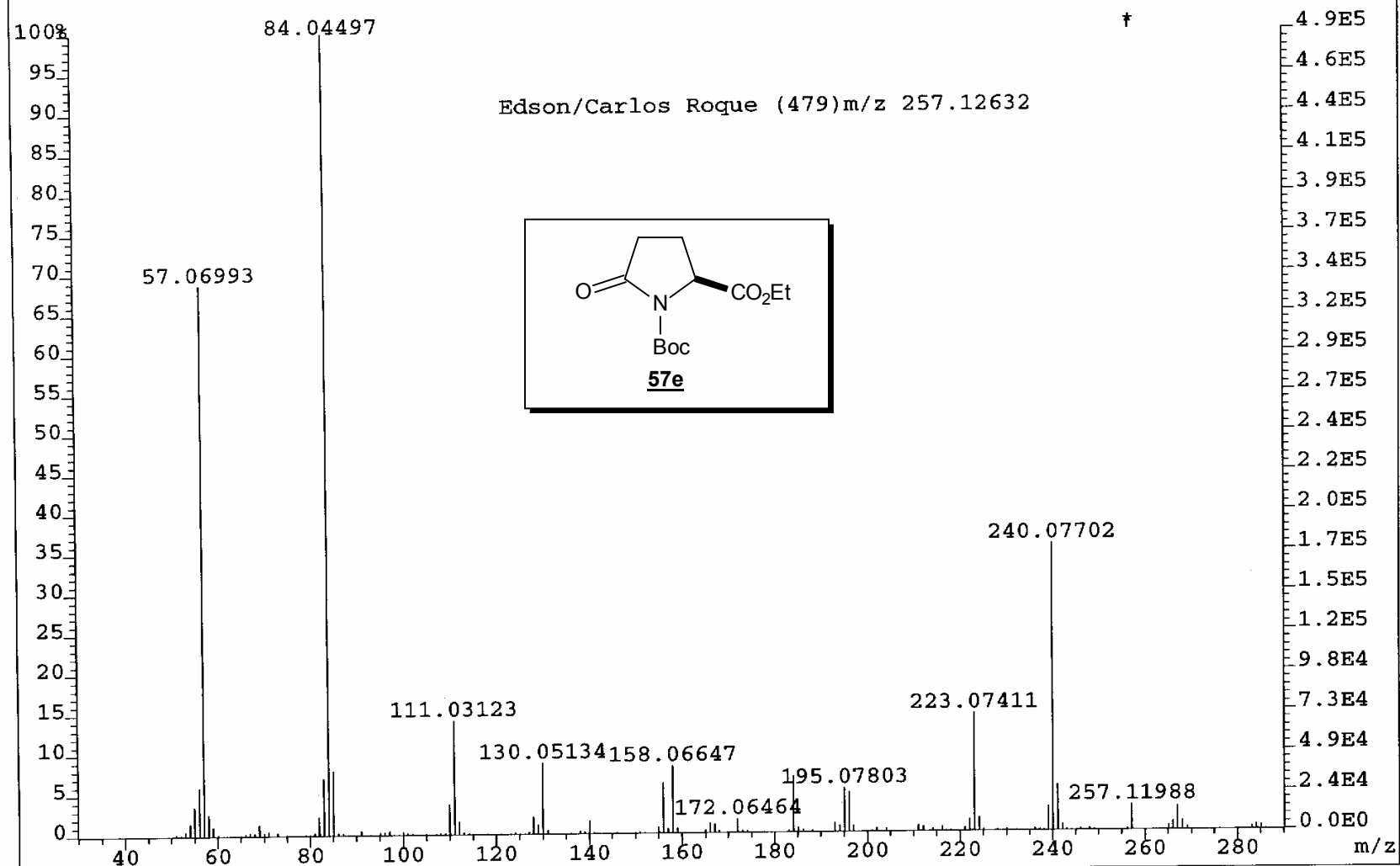


Espectro 31 – Espectro de RMN de ^1H da lactama **57e** em CDCl_3 (Varian Inova 500).

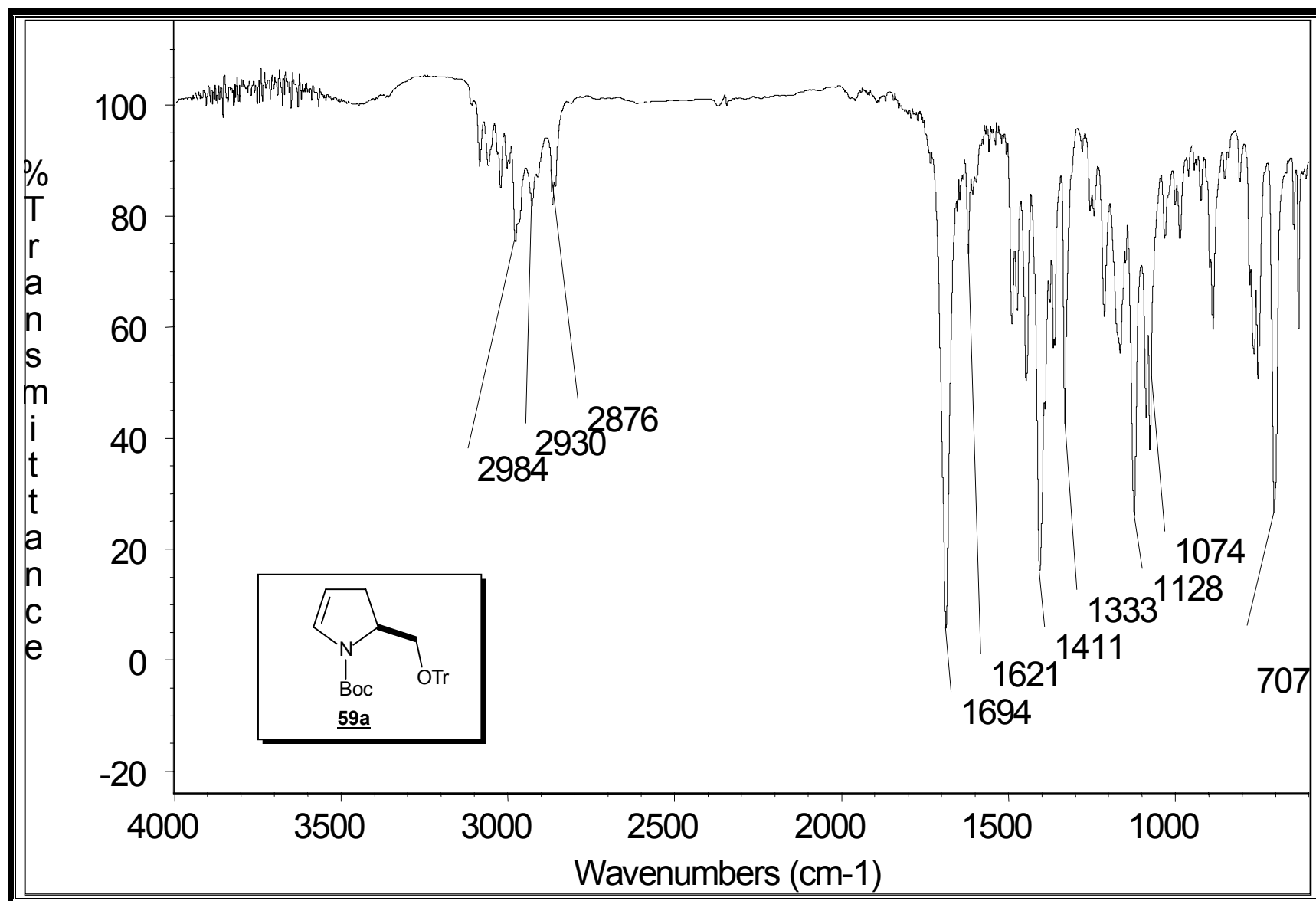


Espectro 32 – Espectro de RMN de ^{13}C da lactama **57e** em CDCl_3 (Varian Inova 500).

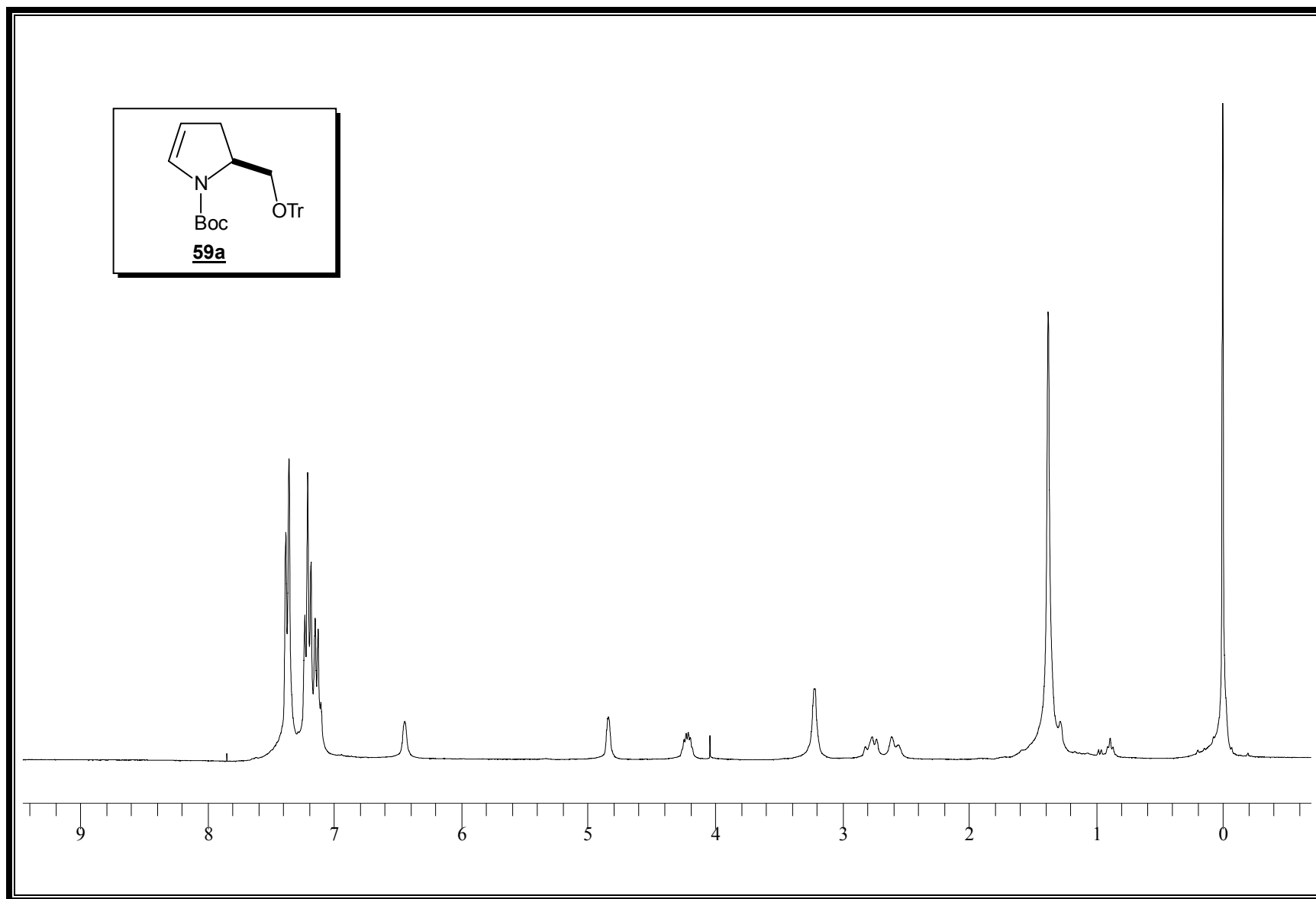
File:JUL1701A Ident:82+79 Win 1000PPM Acq:17-JUL-2001 14:35:43 +10:54 Cal:JUL1701A
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:84 BpI:487742 TIC:1939819 Flags:NORM



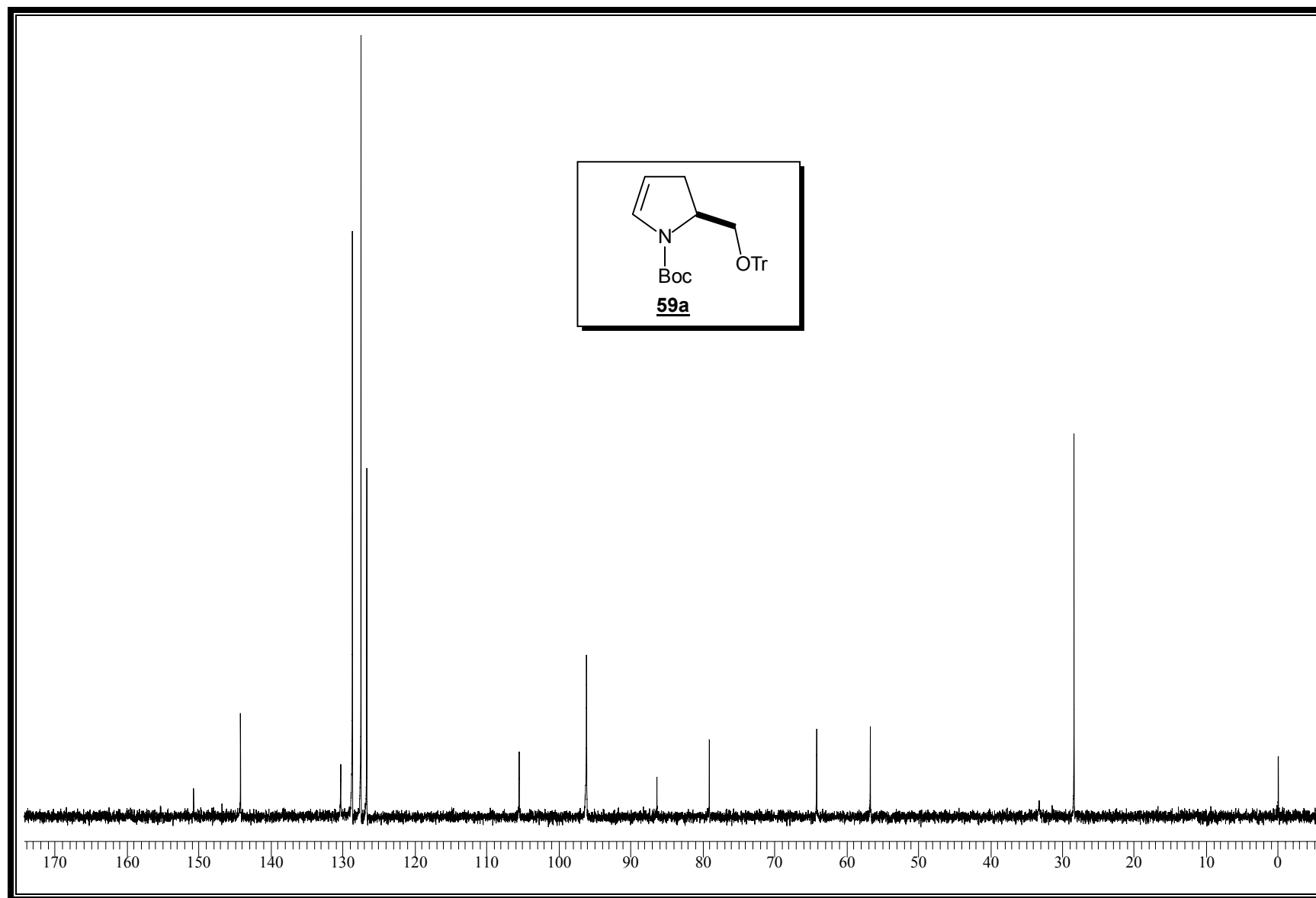
Espectro 33 - Espectro de EMAR da lactama **57e**.



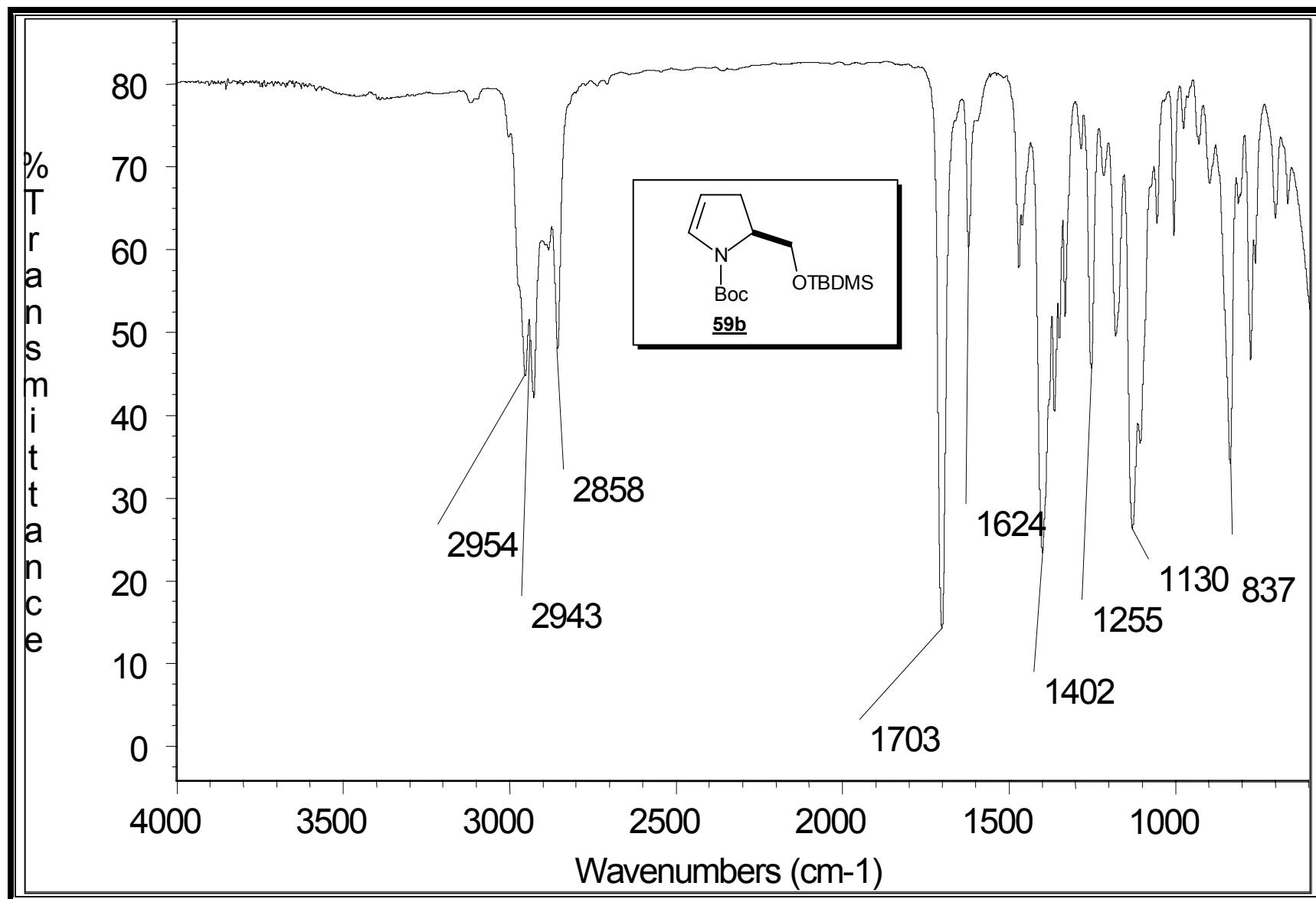
Espectro 34 - Espectro de IV do enecarbamato **59a**.



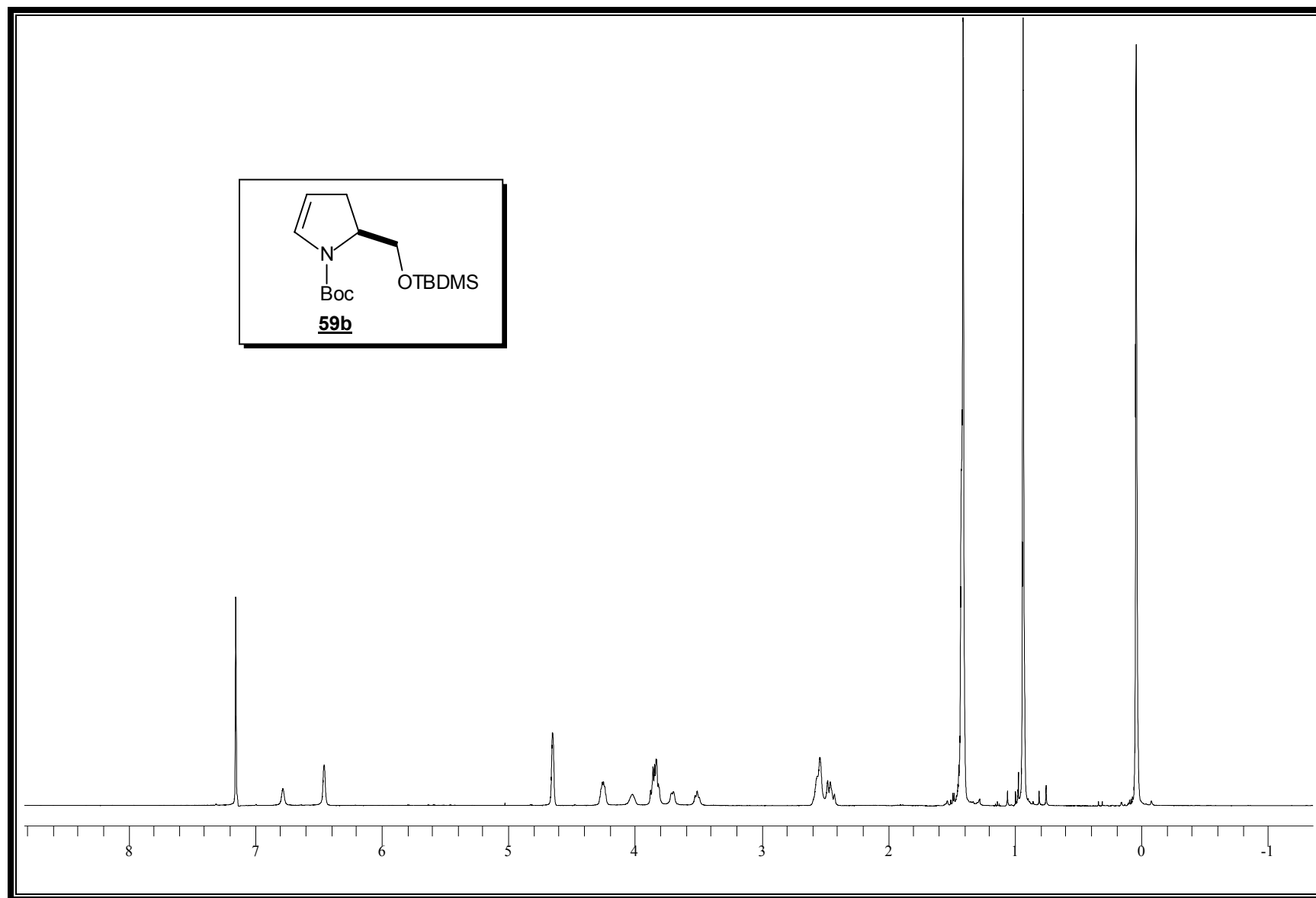
Espectro 35 – Espectro de RMN de ^1H do enecarbamato **59a** em CCl_4 a $70\text{ }^\circ\text{C}$ (Bruker AC 300/P).



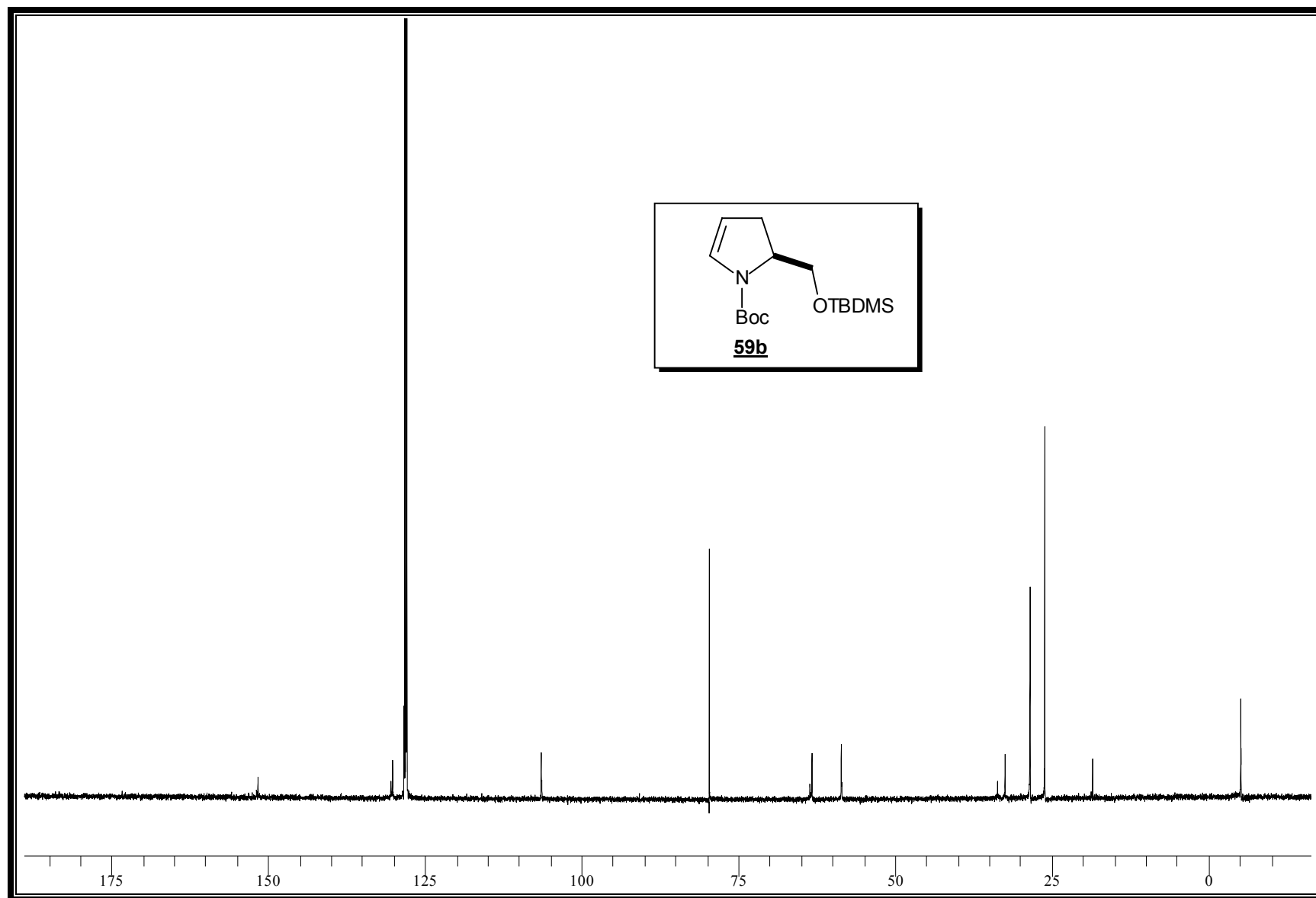
Espectro 36 – Espectro de RMN de ^{13}C do enecarbamato **59a** em CCl_4 (Bruker AC 300/P).



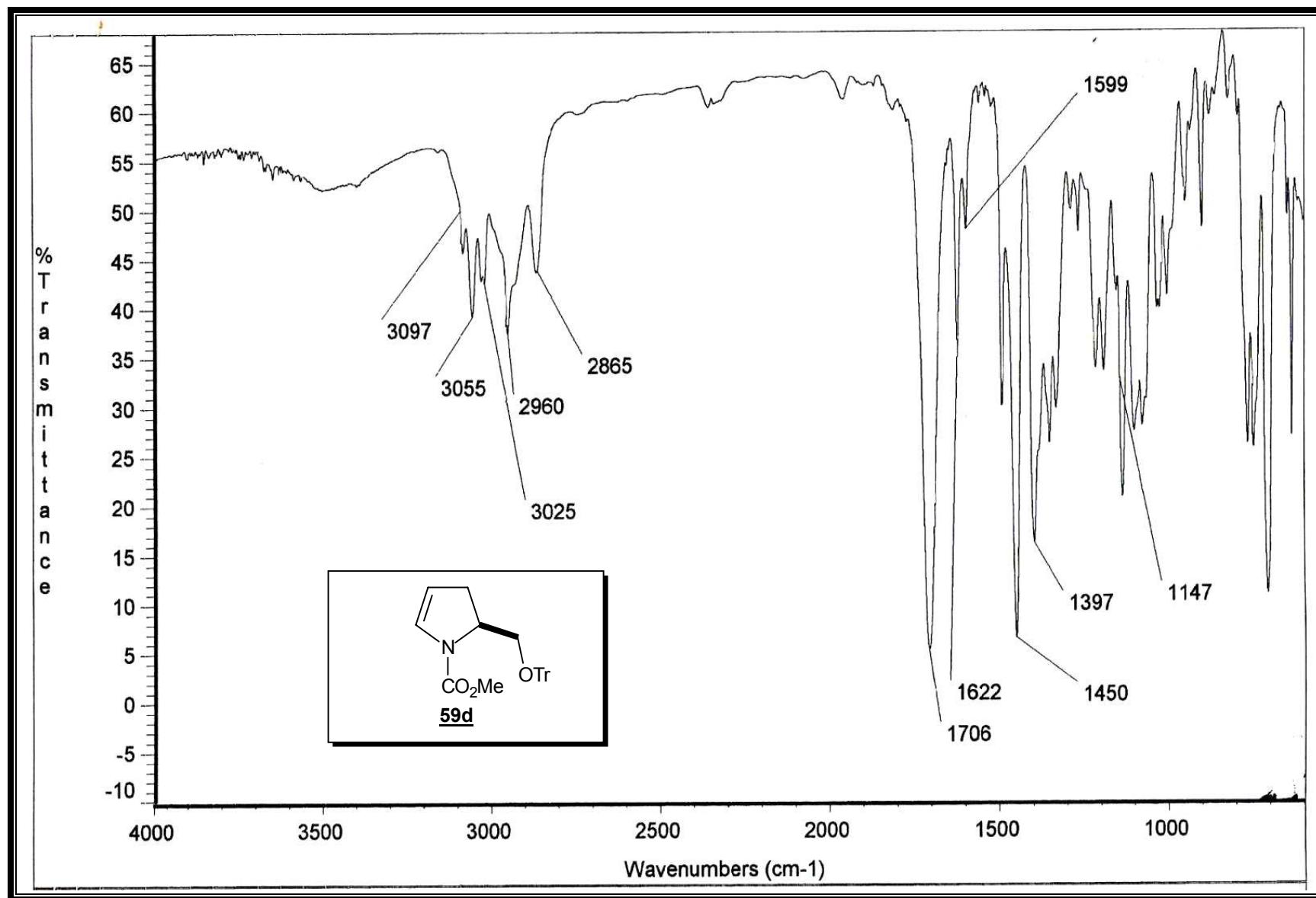
Espectro 37 - Espectro de IV do enecarbamato **59b**.



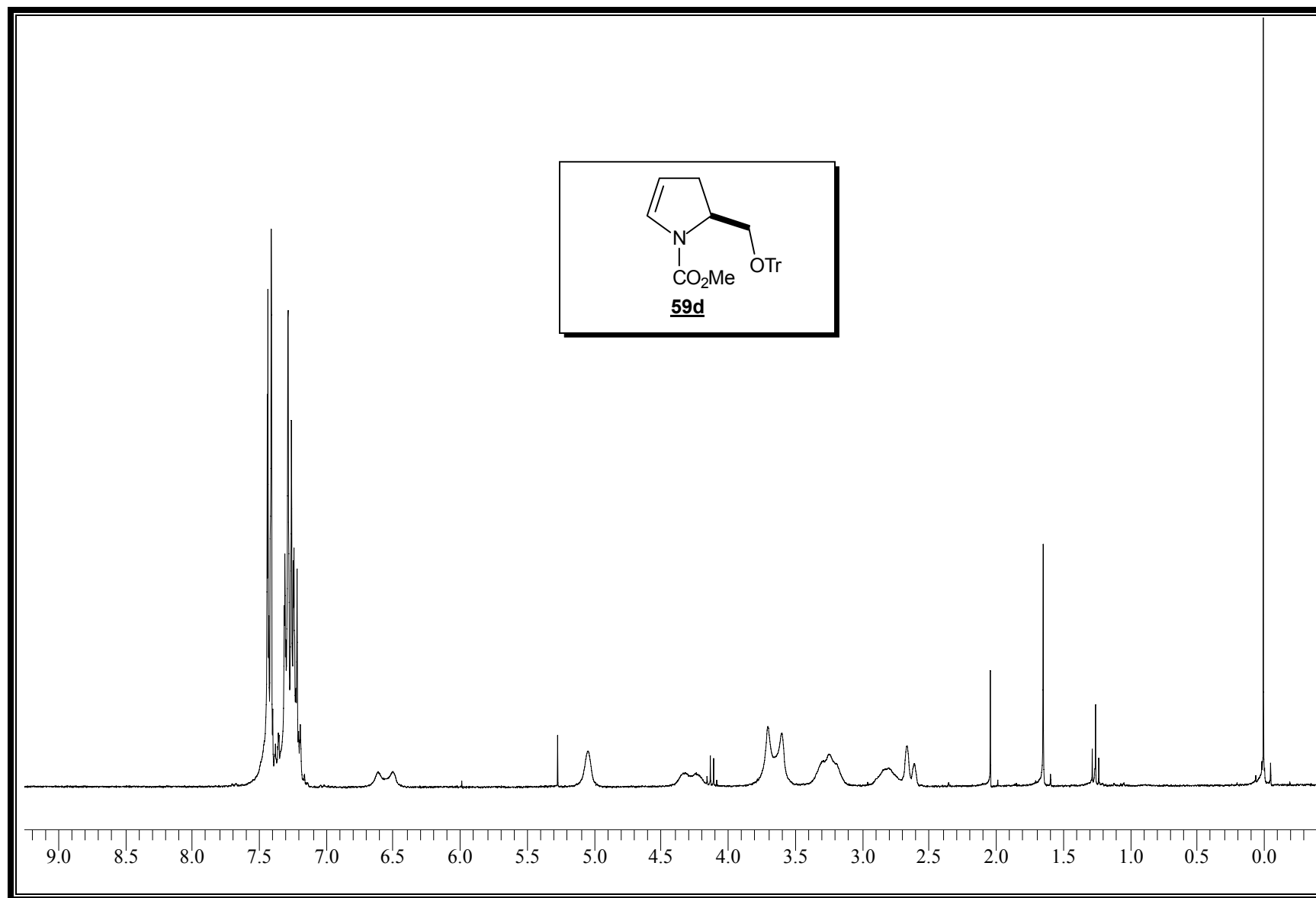
Espectro 38 – Espectro de RMN de ^1H do enecarbamato **59b** em C_6D_6 (Varian Inova 500).



Espectro 39 – Espectro de RMN de ^{13}C do enecarbamato **59b** em C_6D_6 (Varian Inova 500).

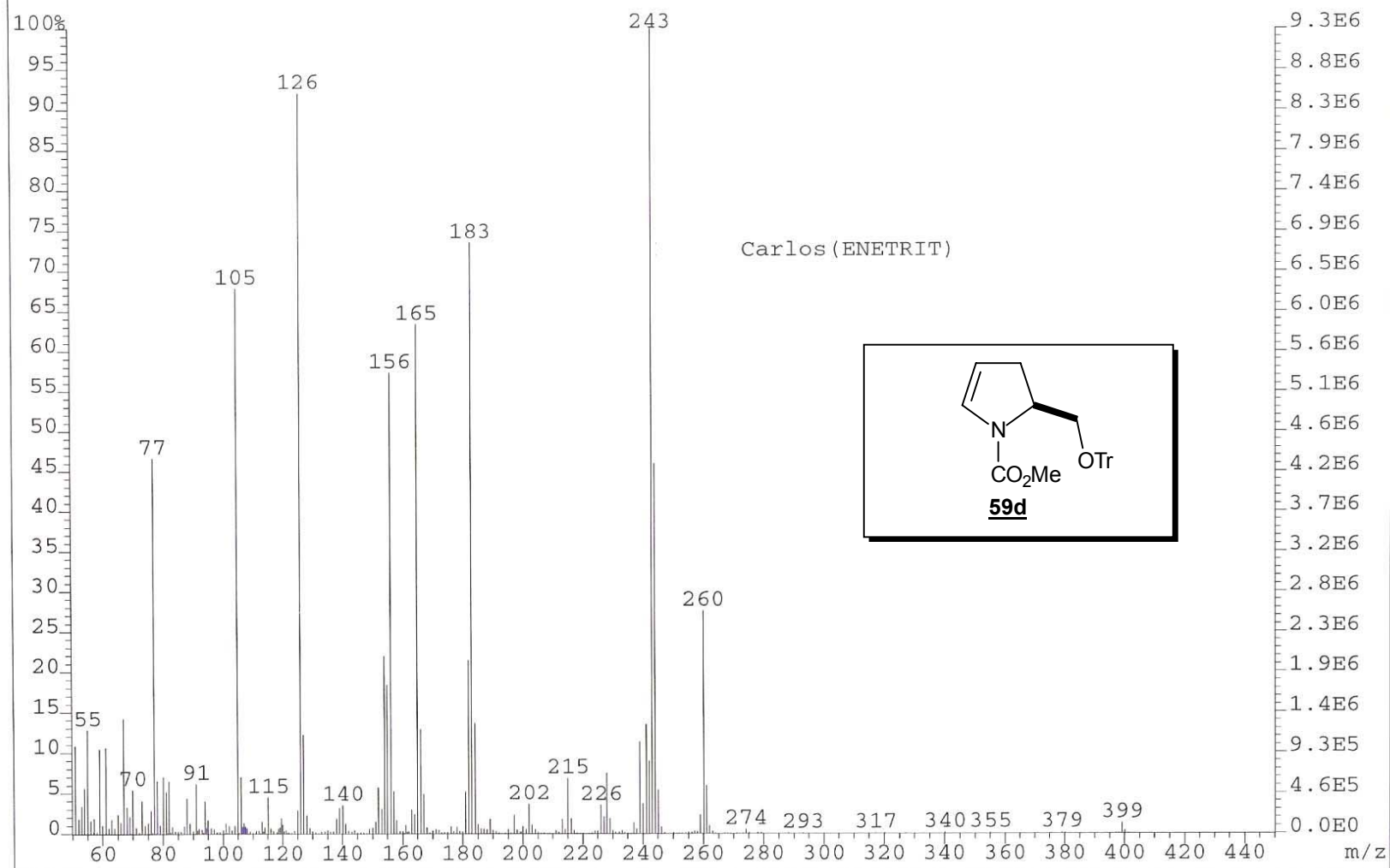


Espectro 40 – Espectro de IV do enecarbamato **59d**.

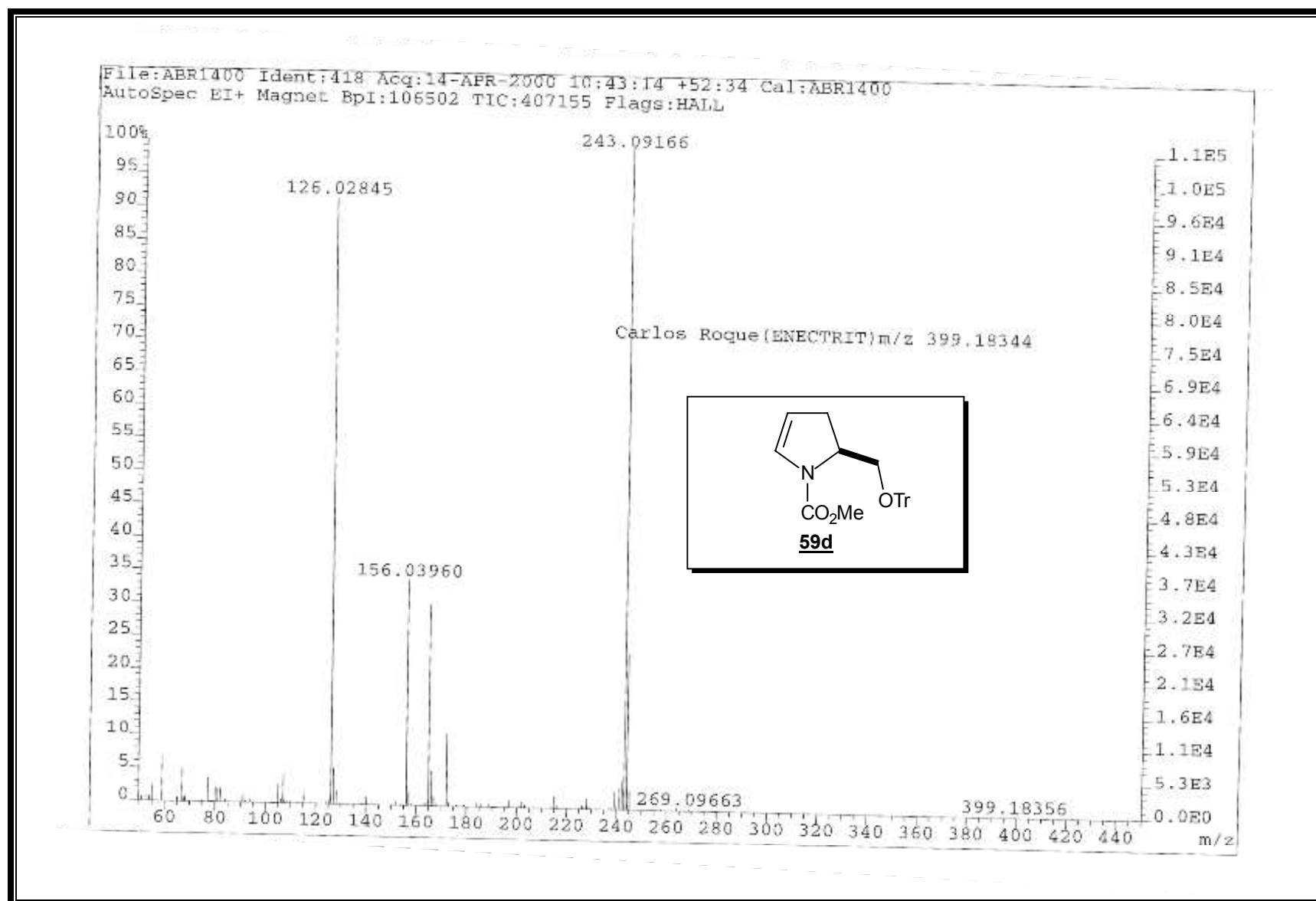


Espectro 41 – Espectro de RMN de ^1H do enecarbamato **59d** em CDCl_3 (Varian Gemini 2000). Picos em 1,25; 2,04 e 4,11 ppm são de AcOEt; pico em 1,65 ppm é de H_2O .

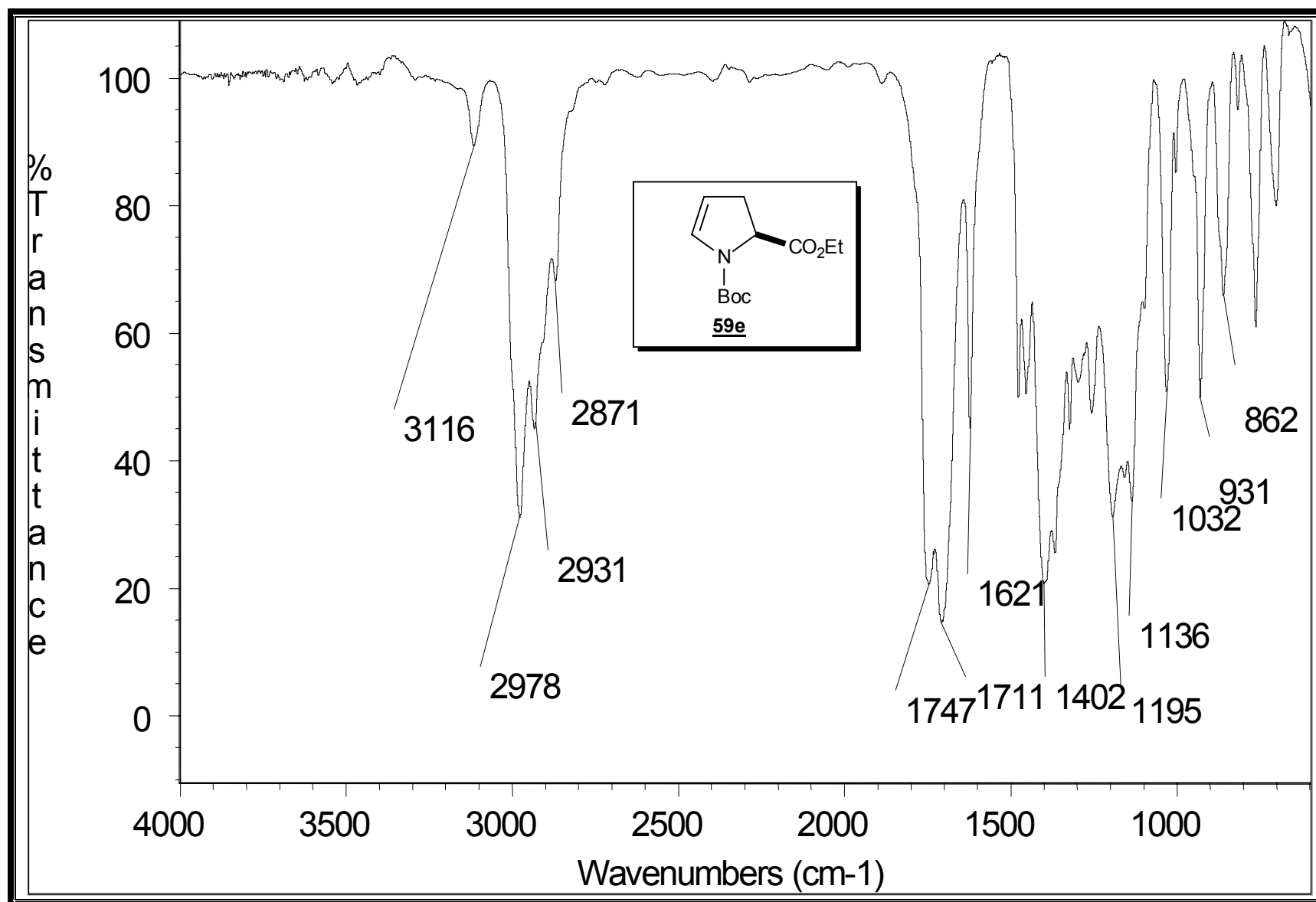
File:JUL0006 Ident:205-199 Win 1000PPM Acq: 6-JUL-2000 10:48:07 Cal:JUL0006
AutoSpec EI+ Magnet BpM:243 BpI:9252864 TIC:94925480 Flags:HALL



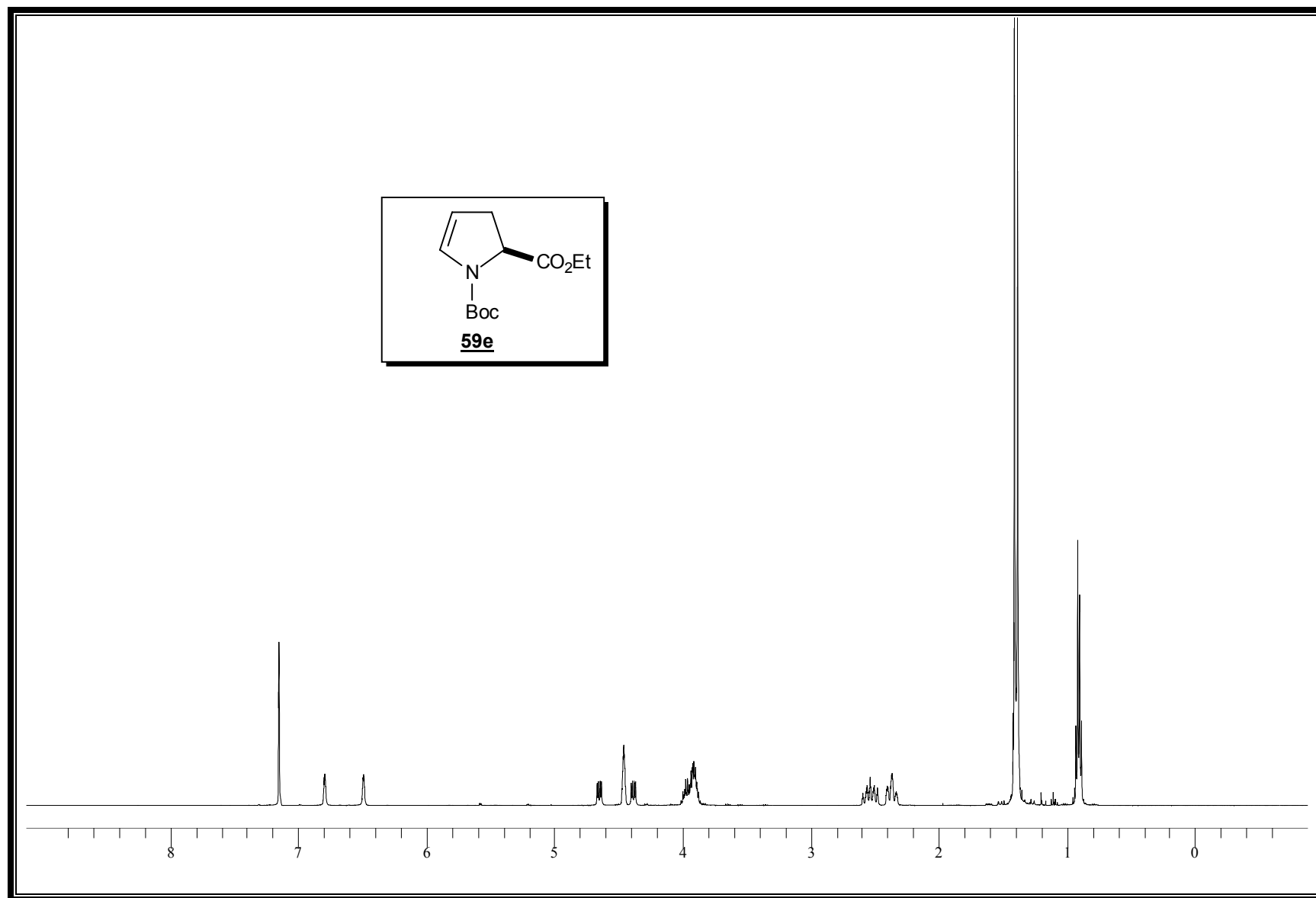
Espectro 42 – Espectro de massas do enecarbamato **59d**.



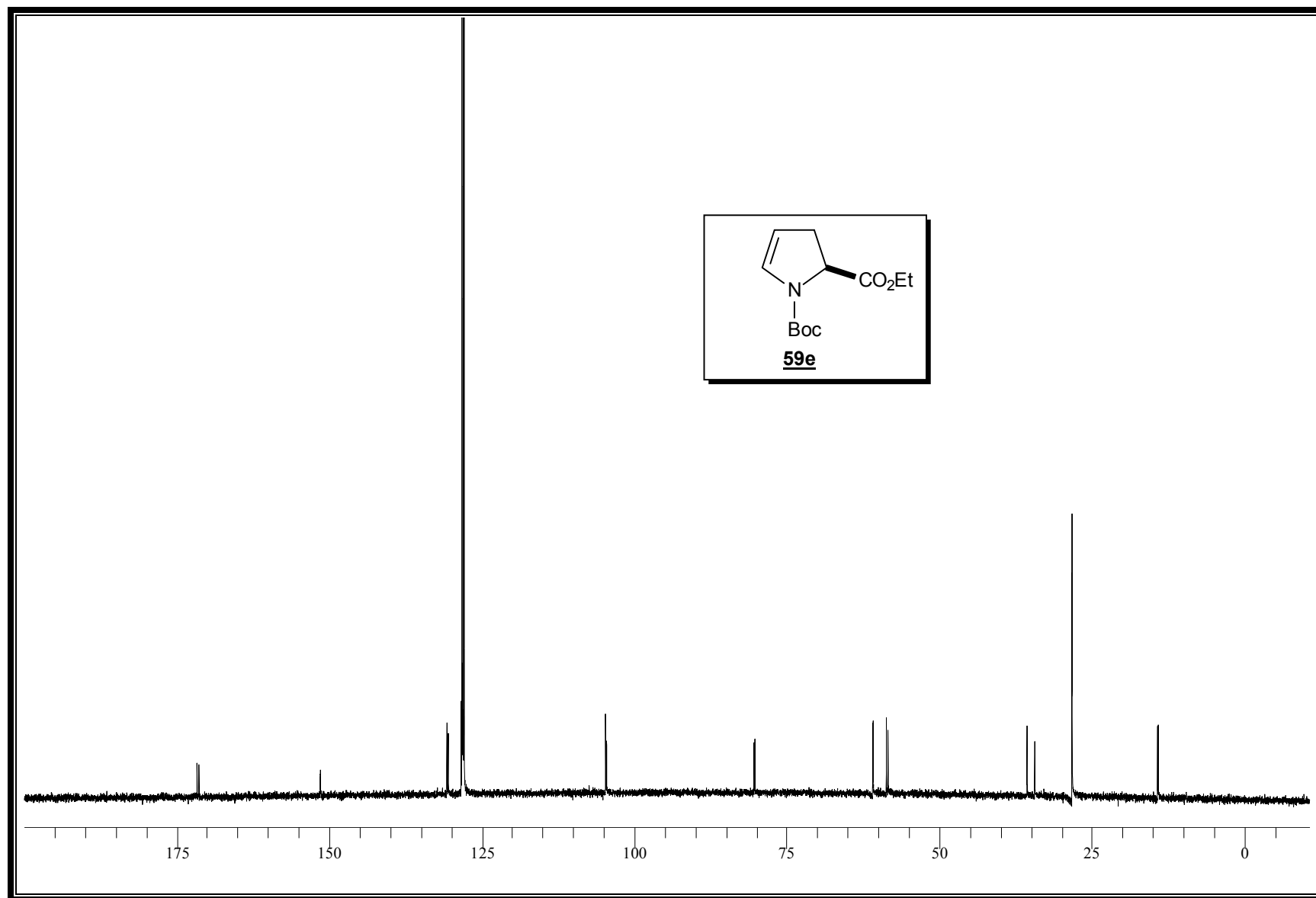
Espectro 43 - Espectro de EMAR do enecarbamato **59d**.



Espectro 44 - Espectro de IV do enecarbamato **59e**.

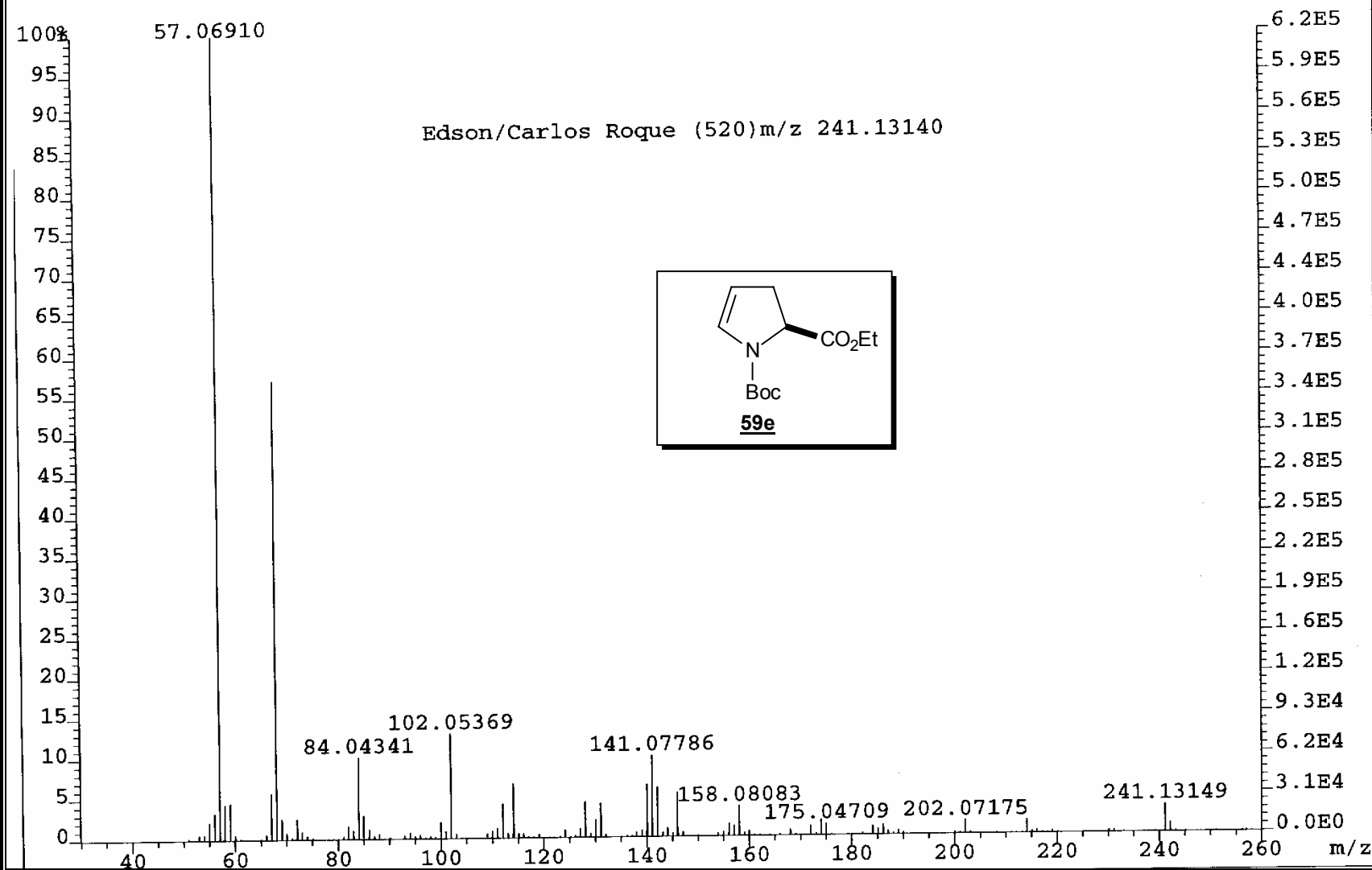


Espectro 45 – Espectro de RMN de ^1H do enecarbamato **59e** em C_6D_6 (Varian Inova 500).

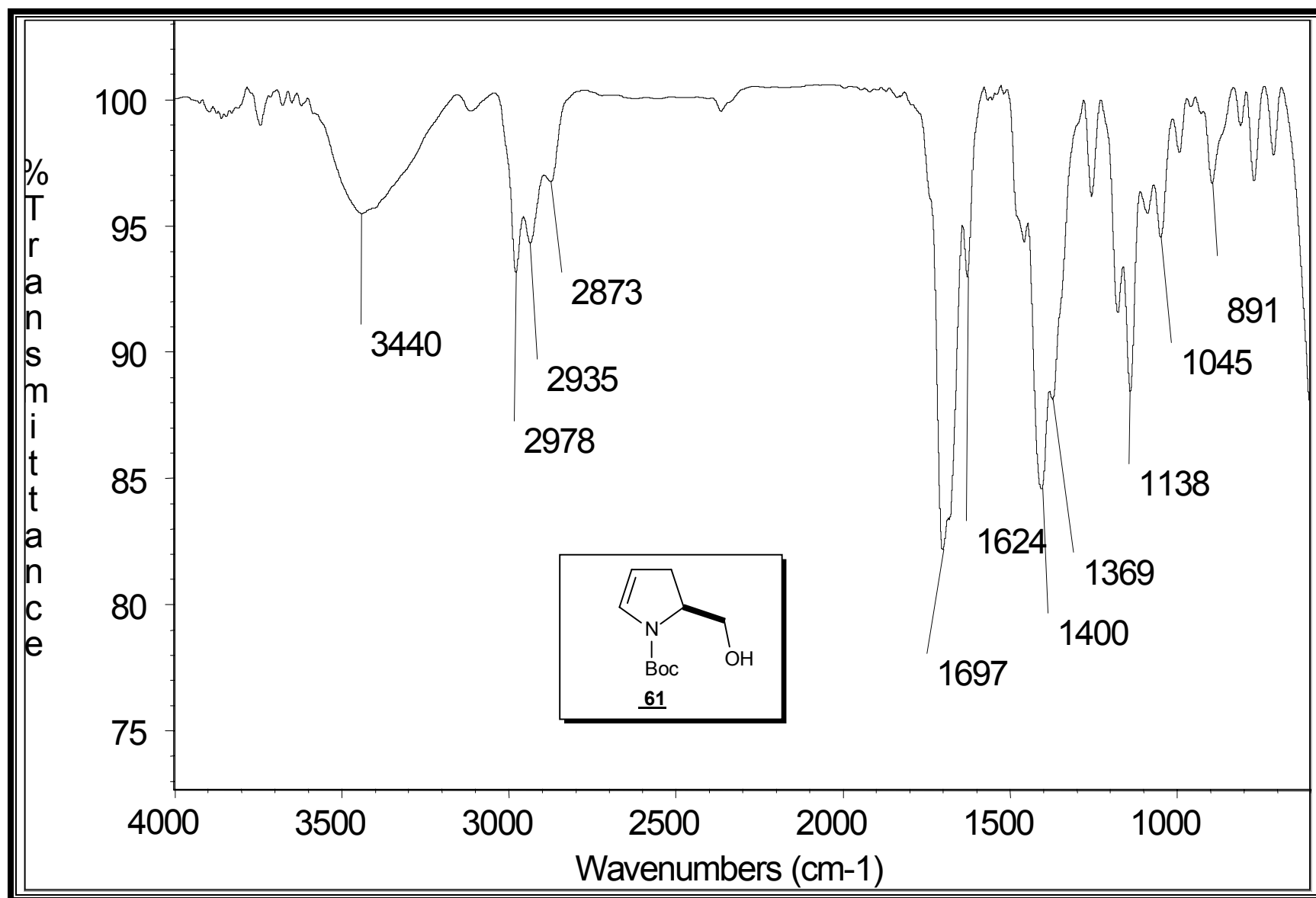


Espectro 46 – Espectro de RMN de ^{13}C do enecarbamato **59e** em C_6D_6 (Varian Inova 500).

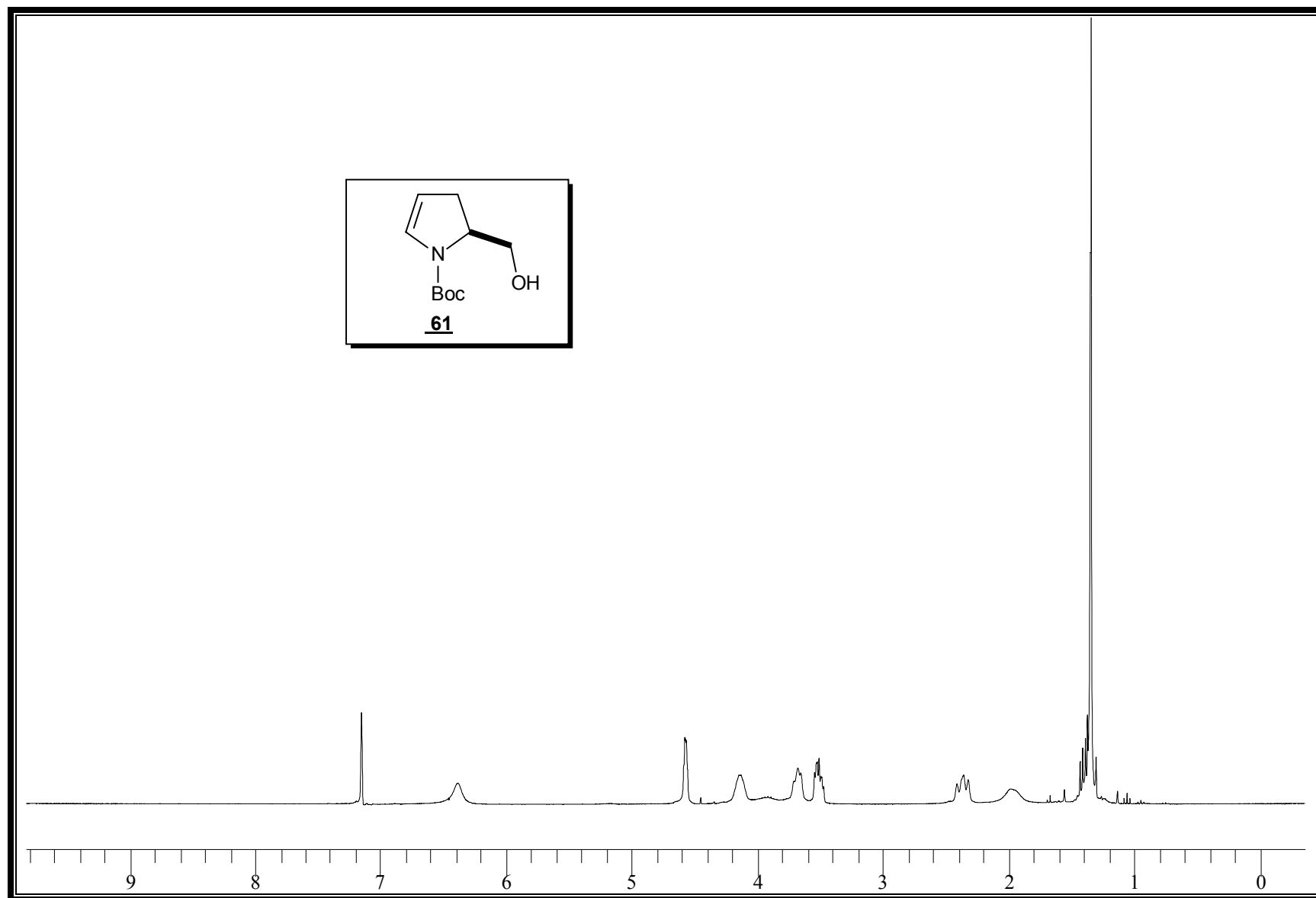
File: JUL1701A Ident: 101 Acq: 17-JUL-2001 14:35:43 +13:39 Cal: JUL1701A
AutoSpecE EI+ Magnet BpM: 57 BpI: 622080 TIC: 2124904 Flags: NORM



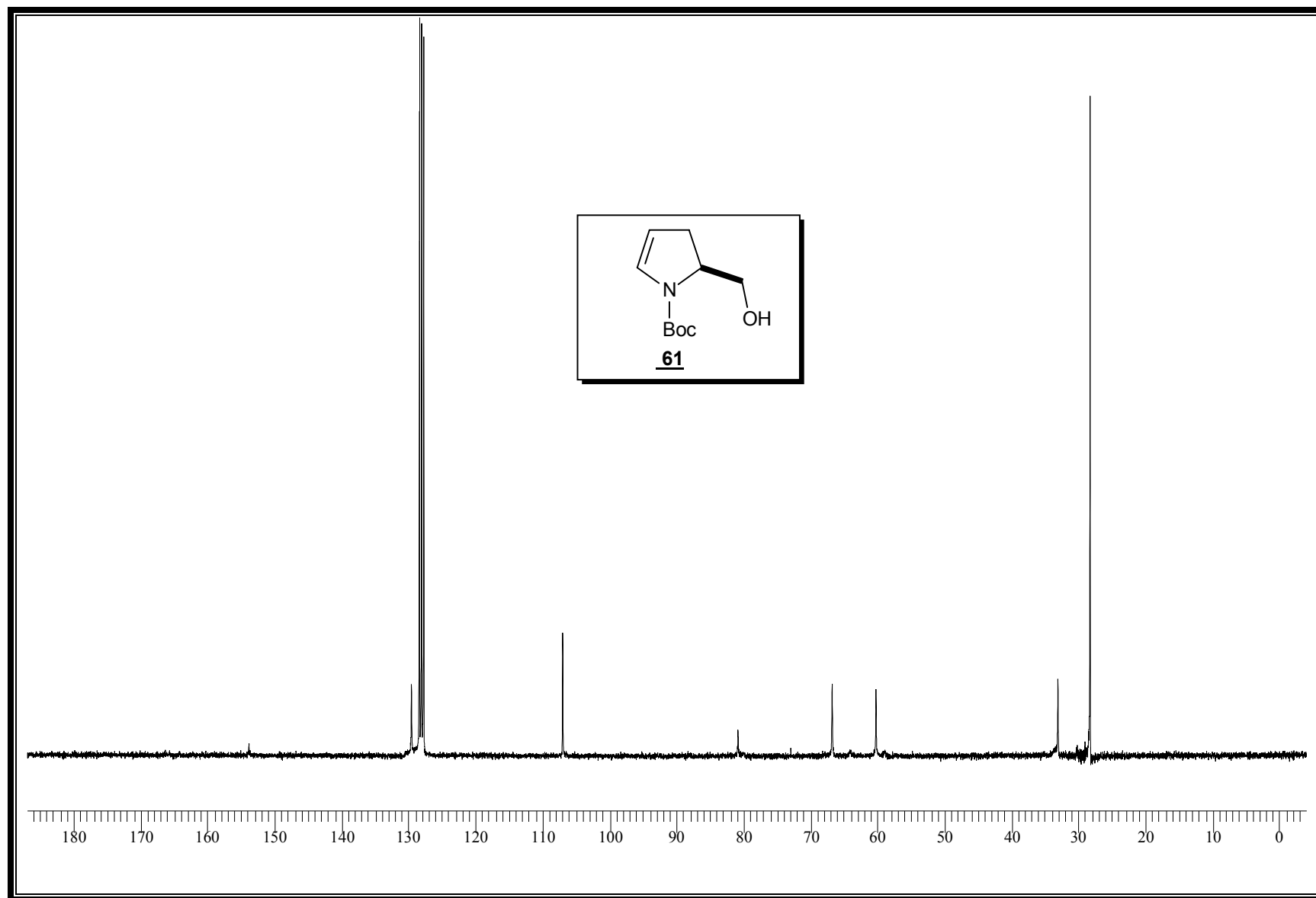
Espectro 47- Espectro de EMAR do enecarbamato **59e**.



Espectro 48 – Espectro de IV do enecarbamato **61**.



Espectro 49 - Espectro de RMN de ^1H do enecarbamato **61** em C_6D_6 a 55°C (Bruker AC 300/P).

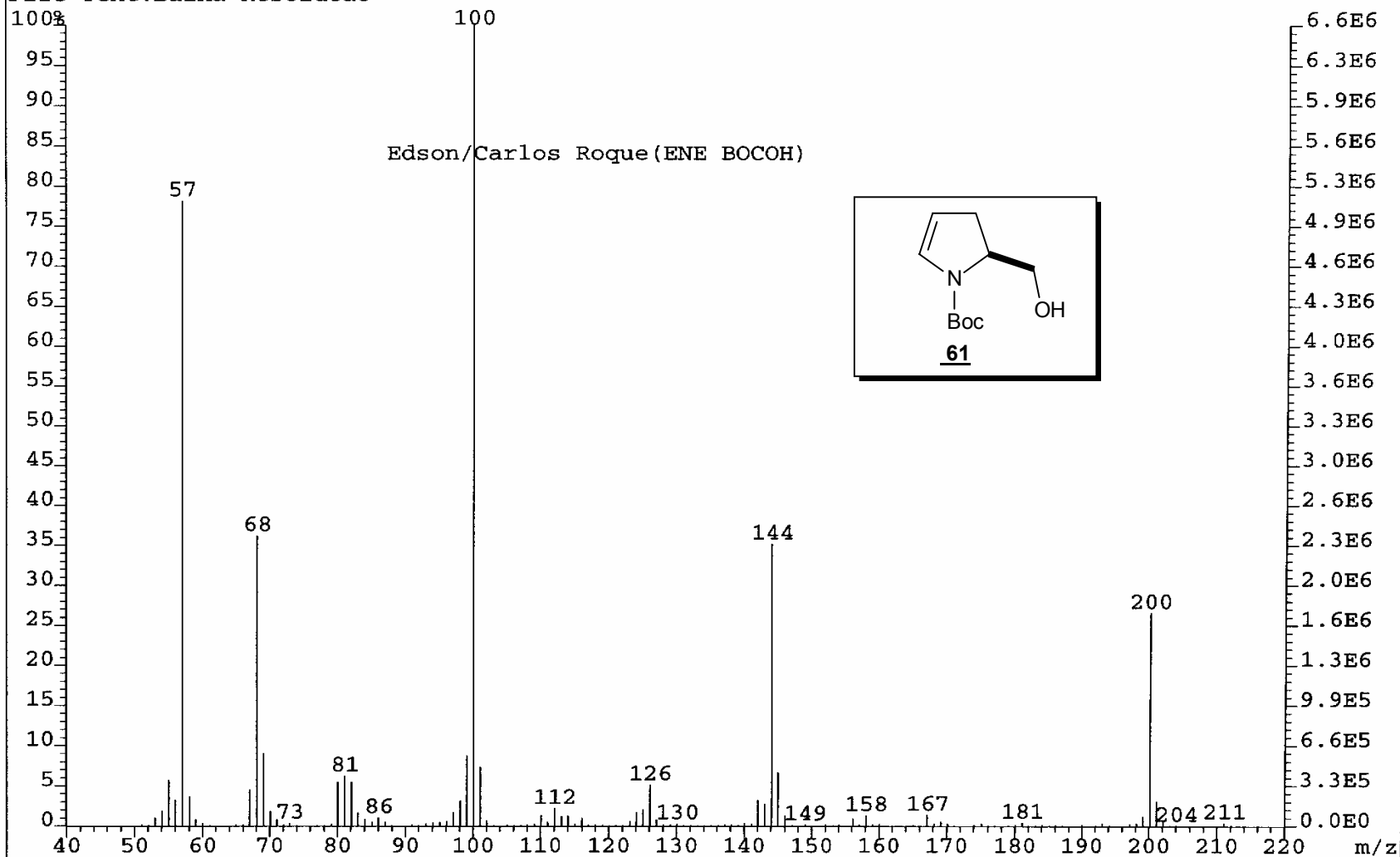


Espectro 50 – Espectro de RMN de ^{13}C do enecarbamato **61** em C_6D_6 (Bruker AC300/P).

File:JUN2101 Ident:46 Acq:21-JUN-2001 14:48:37 +5:02 Cal:JUN2101

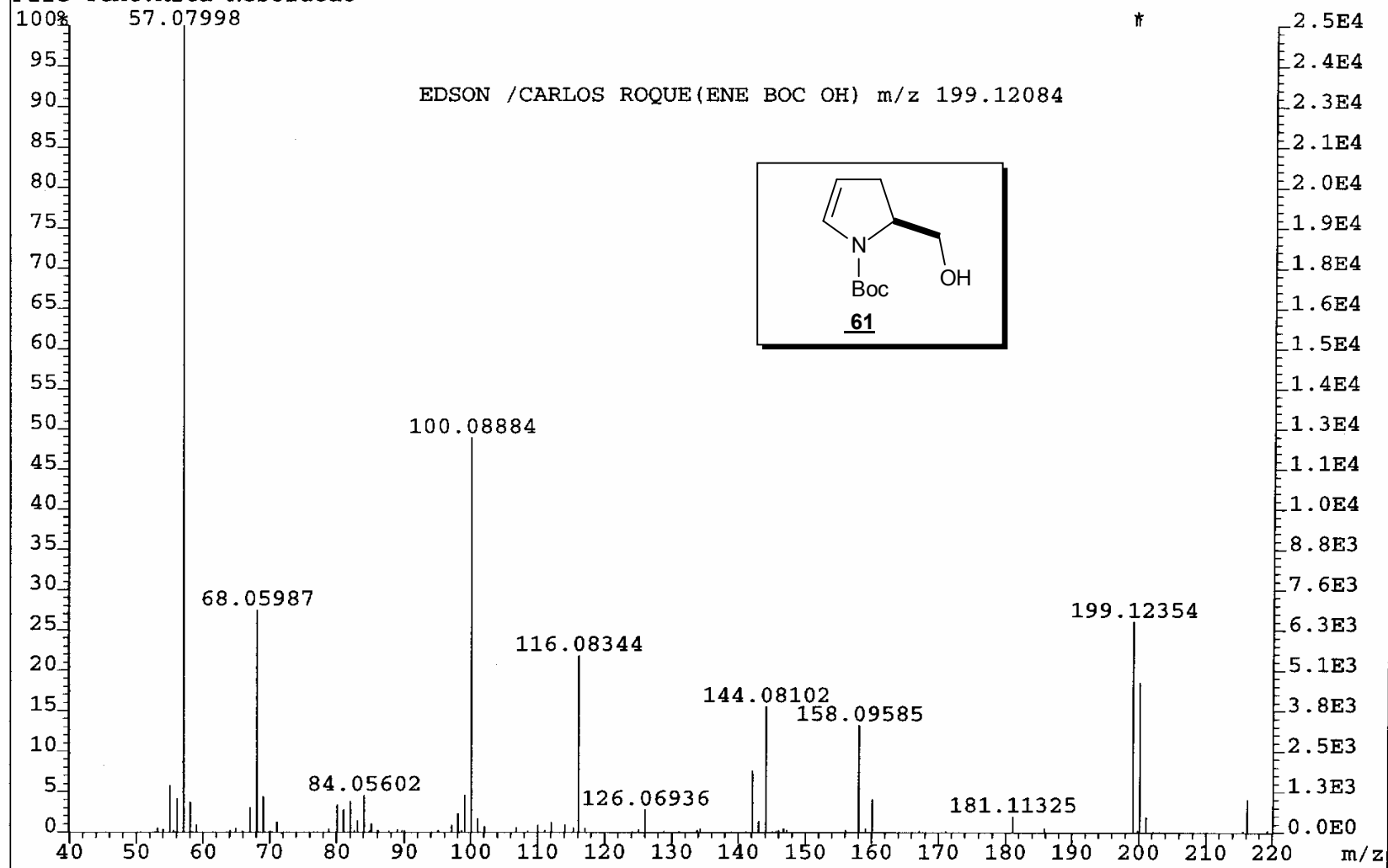
AutoSpecE EI+ Magnet BpI:6598860 TIC:27411174 Flags:HALL

File Text:Baixa Resolucao

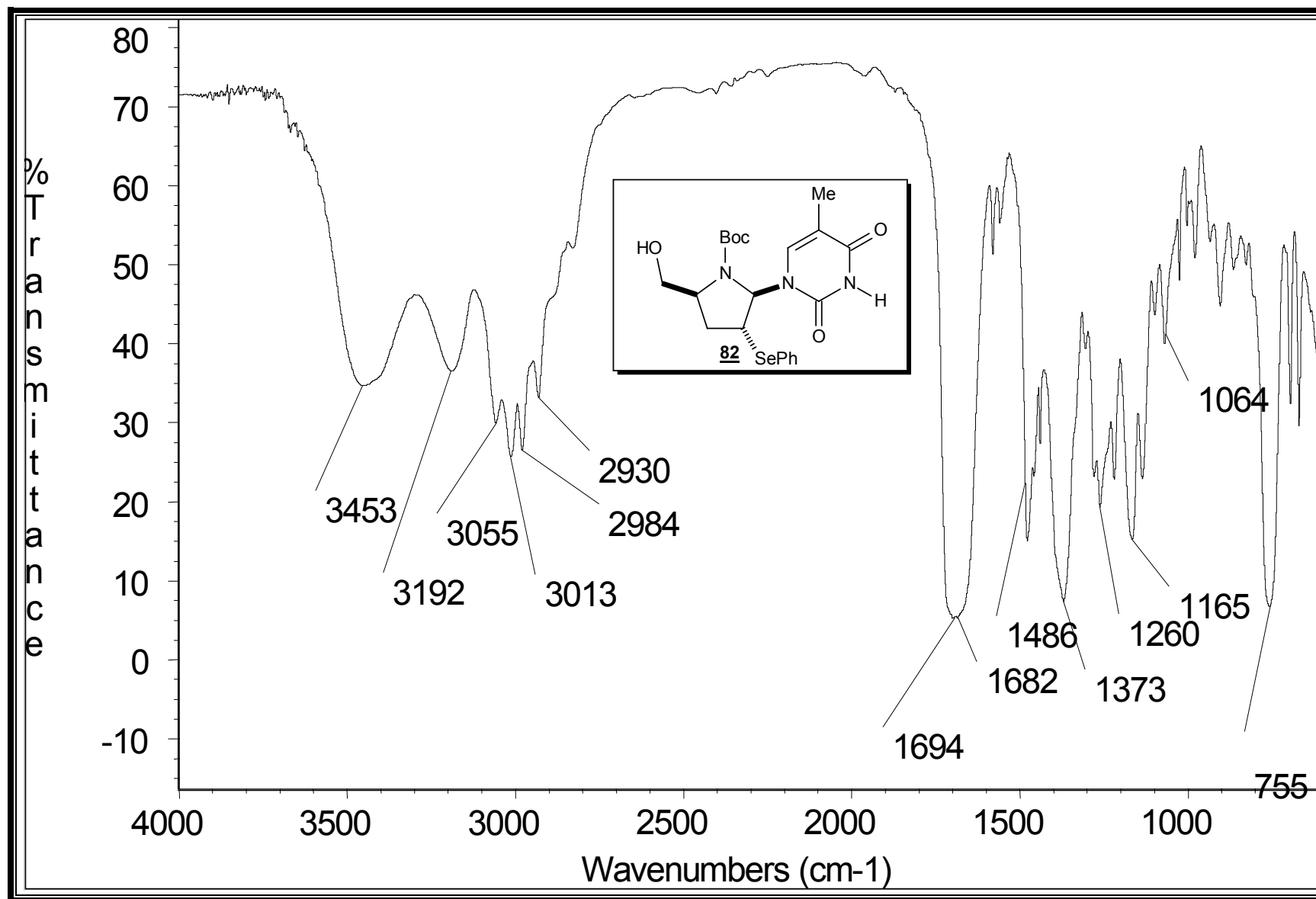


Espectro 51 - Espectro de massas do enecarbamato 61.

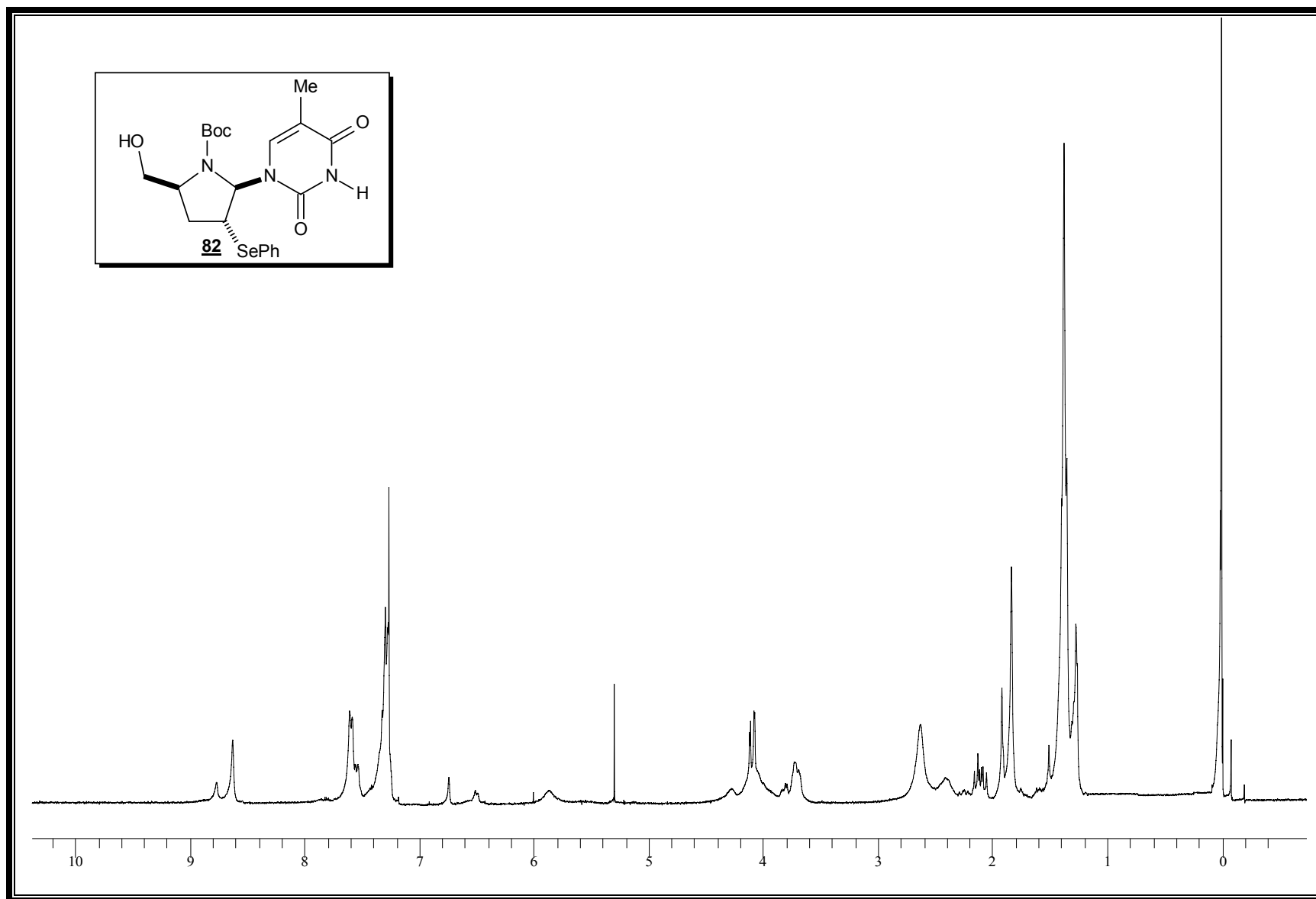
File:JUN2301 Ident:27_31 Win 1000PPM Acq:22-JUN-2001 09:53:10 +4:22 Cal:JUN2301
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:57 BpI:25266 TIC:88301 Flags:HALL
File Text:Alta Resolucao



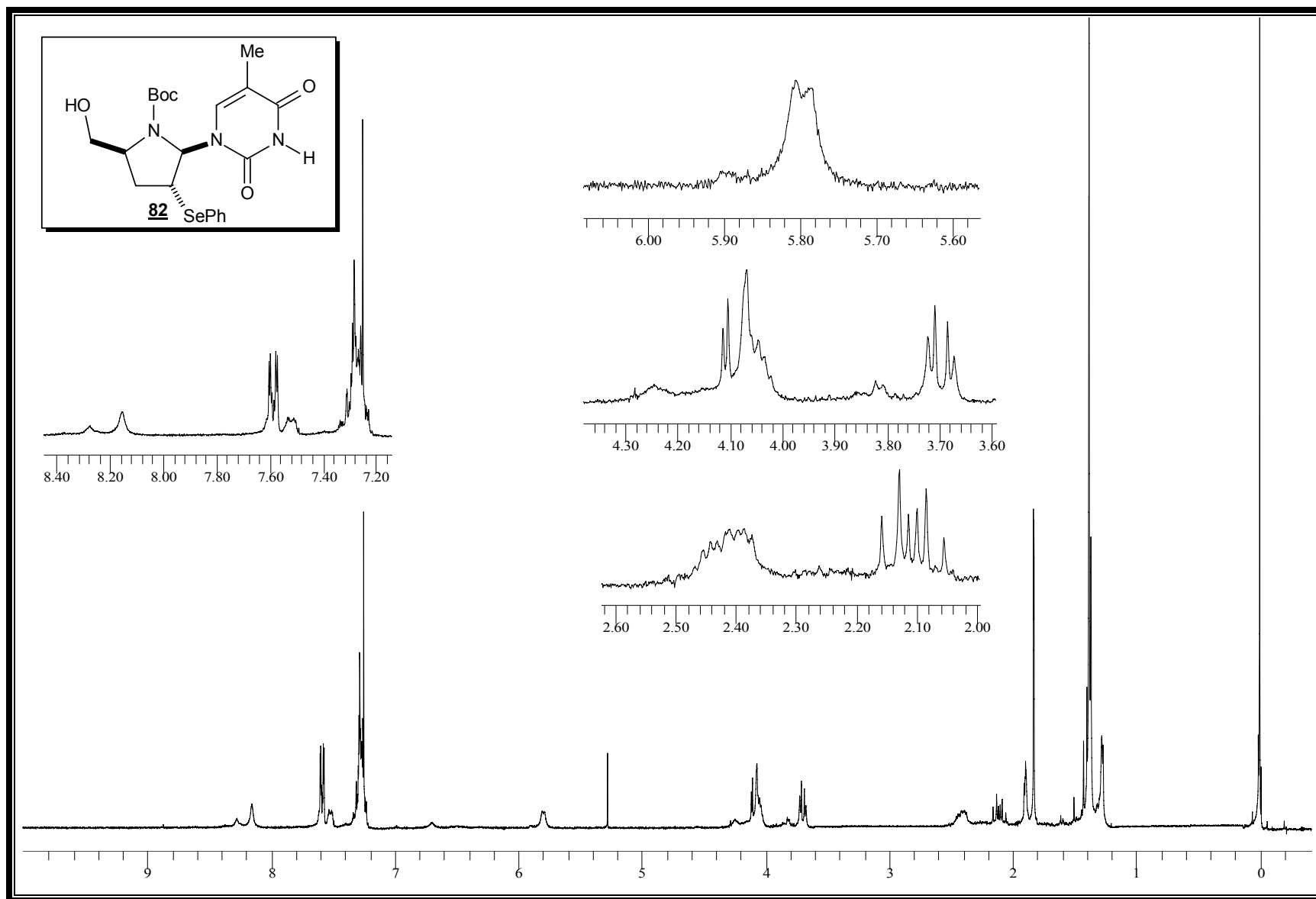
Espectro 52 - Espectro de EMAR do enecarbamato **61**.



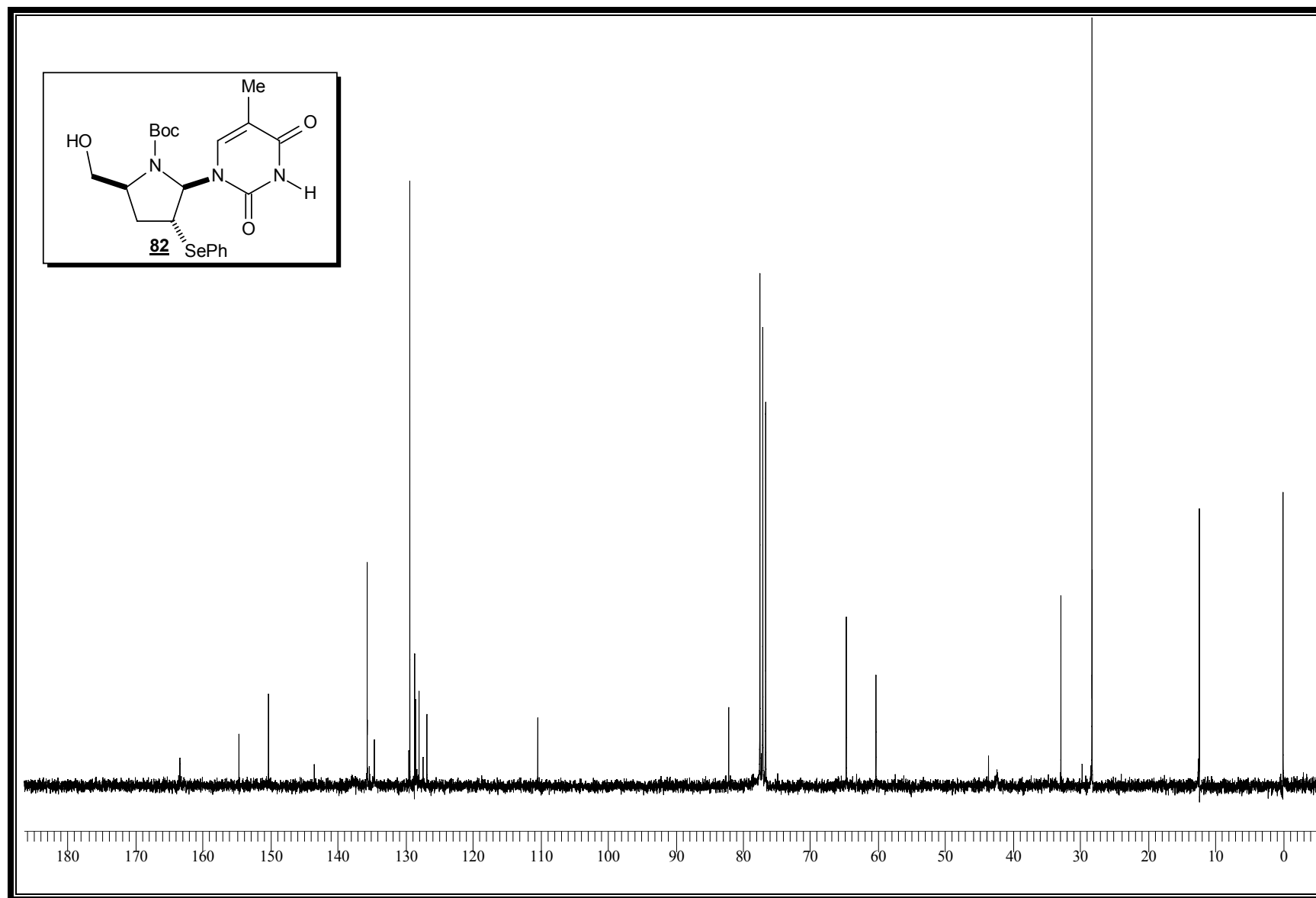
Espectro 53 - Espectro de IV do seleneto **82**.



Espectro 54 - Espectro de RMN de ¹H do seleneto **82** em CDCl₃ (Varian Inova 500).

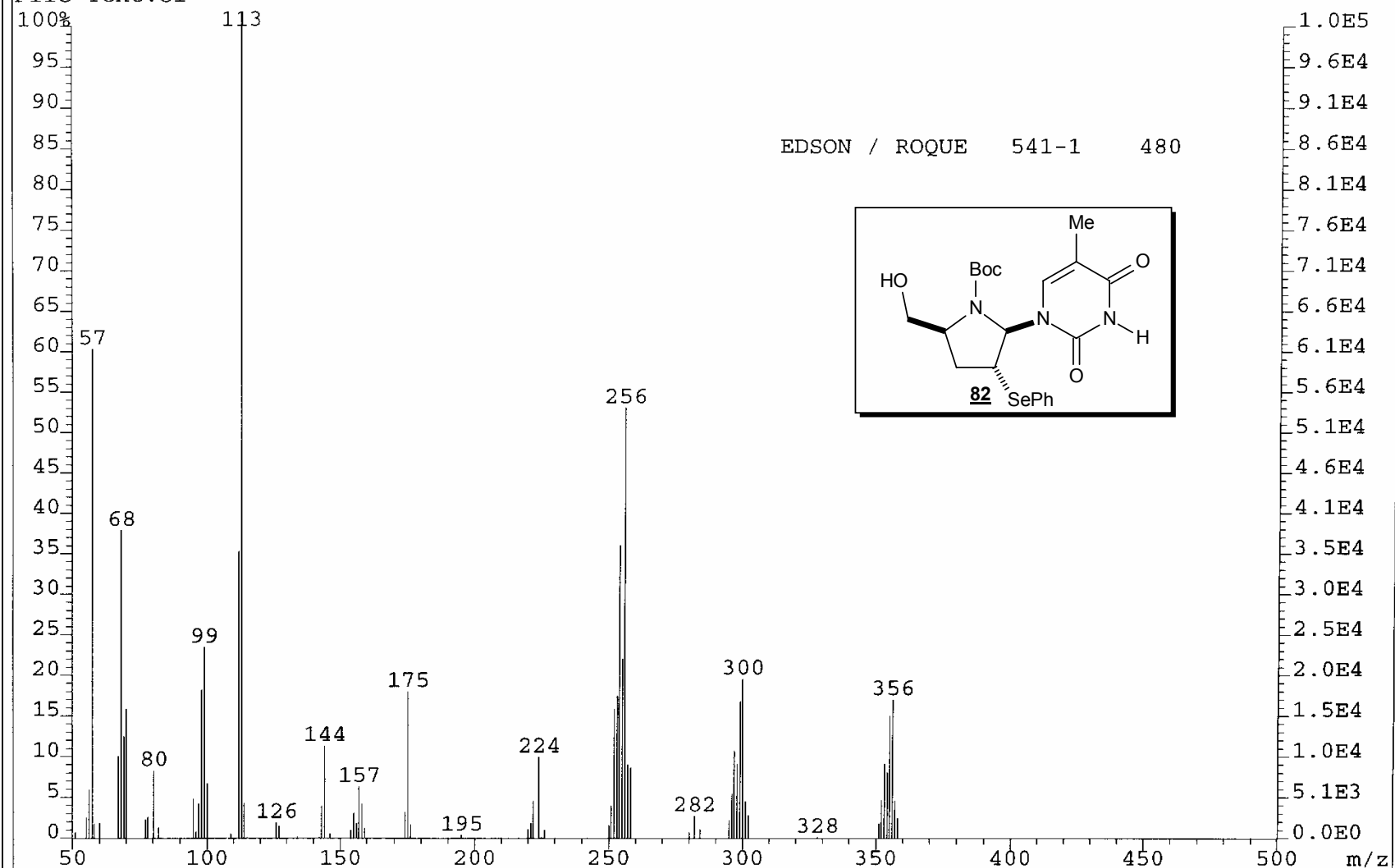


Espectro 55 – Espectro RMN de ^1H do seleneto **82** em CDCl_3 a 60°C (Varian Gemini 2000).



Espectro 56 - Espectro de RMN de ^{13}C do seleneto **82** em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).

File:OUT11-01A Ident:125_133 Win 1000PPM Acq:11-OCT-2001 10:56:01 +14:37 Cal:OUT11-01
 AutoSpecE CI+ Magnet BpM:113 BpI:101280 TIC:756489 Flags:HALL
 File Text:CI

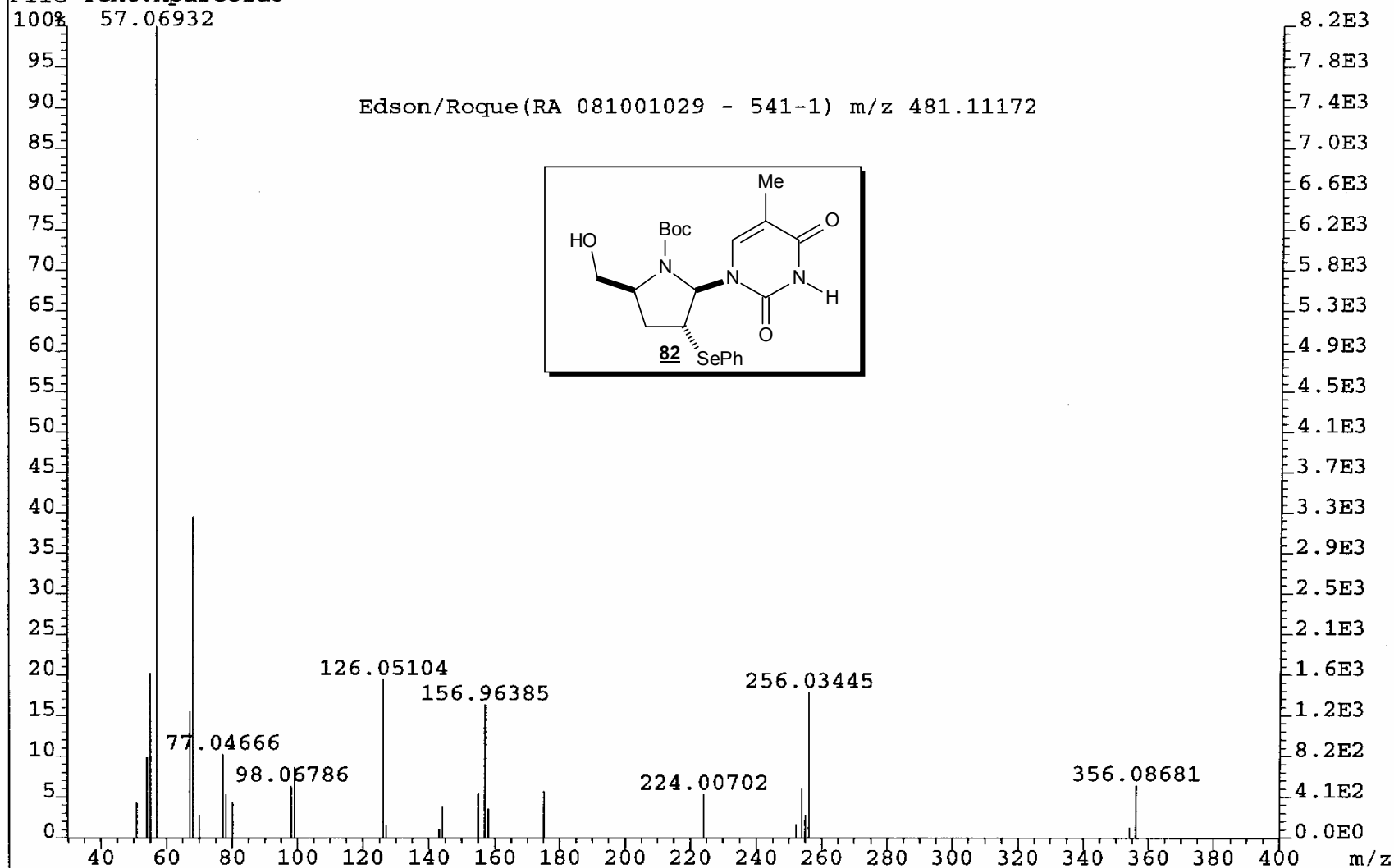
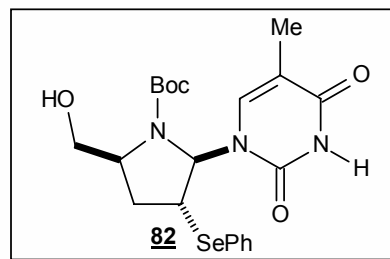


Espectro 57 - Espectro de massas (IQ) do seleneto **82**.

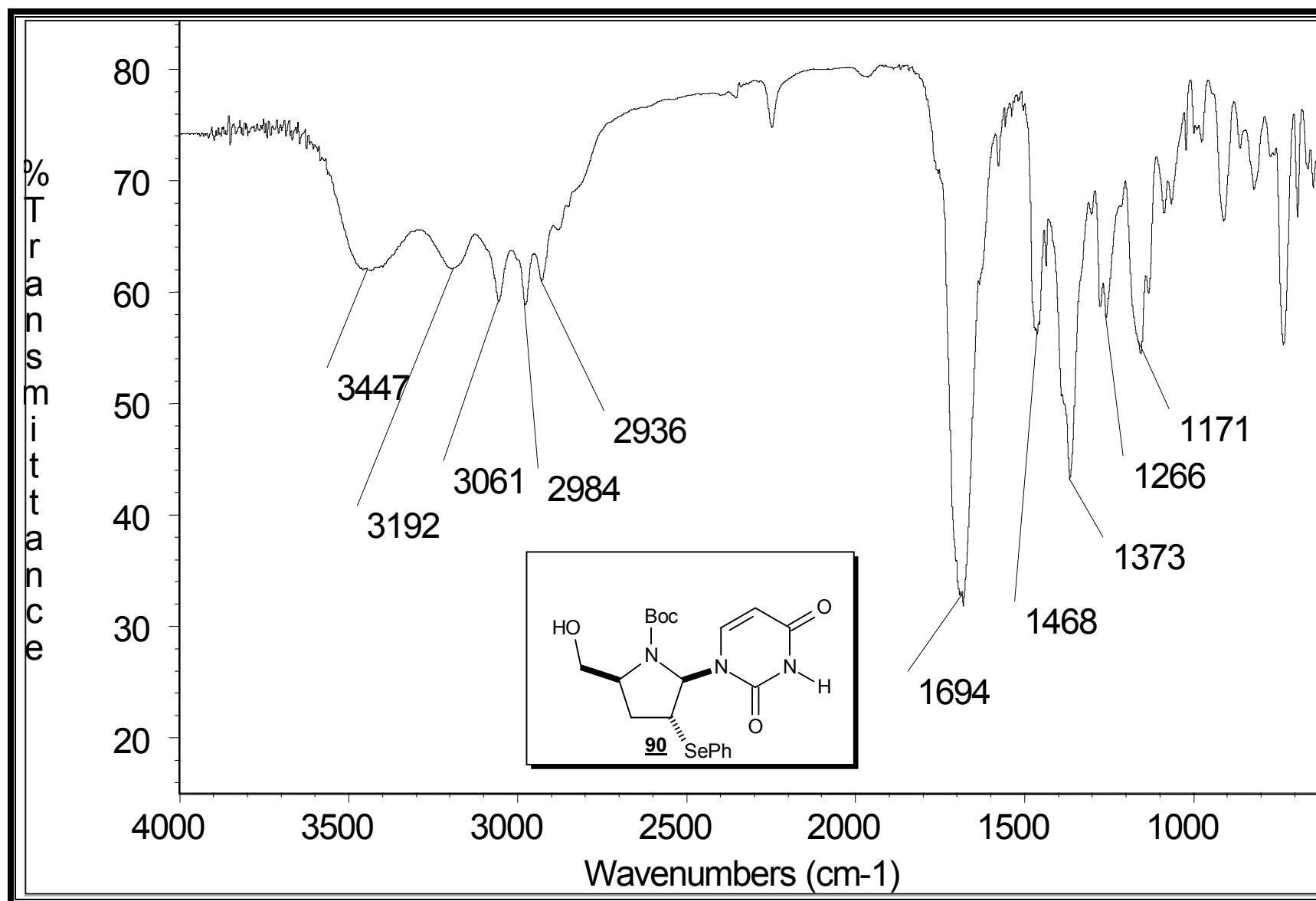
File:OUT1001 Ident:524 Acq:10-OCT-2001 10:32:55 +1:17:27 Cal:OUT1001
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:57 BpI:8228 TIC:26744 Flags:NORM
File Text:Aparecido

100% 57.06932

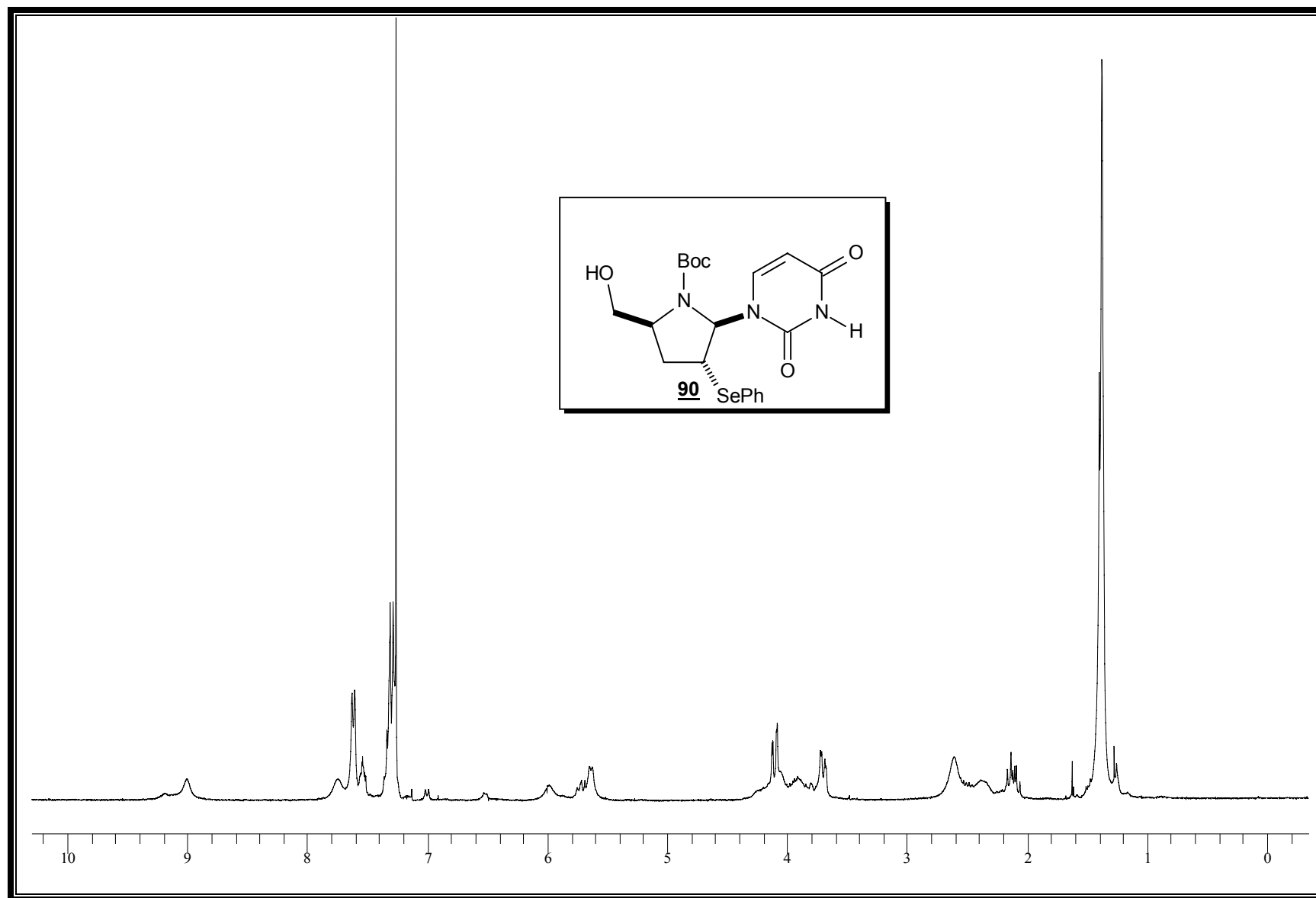
Edson/Roque(RA 081001029 - 541-1) m/z 481.11172



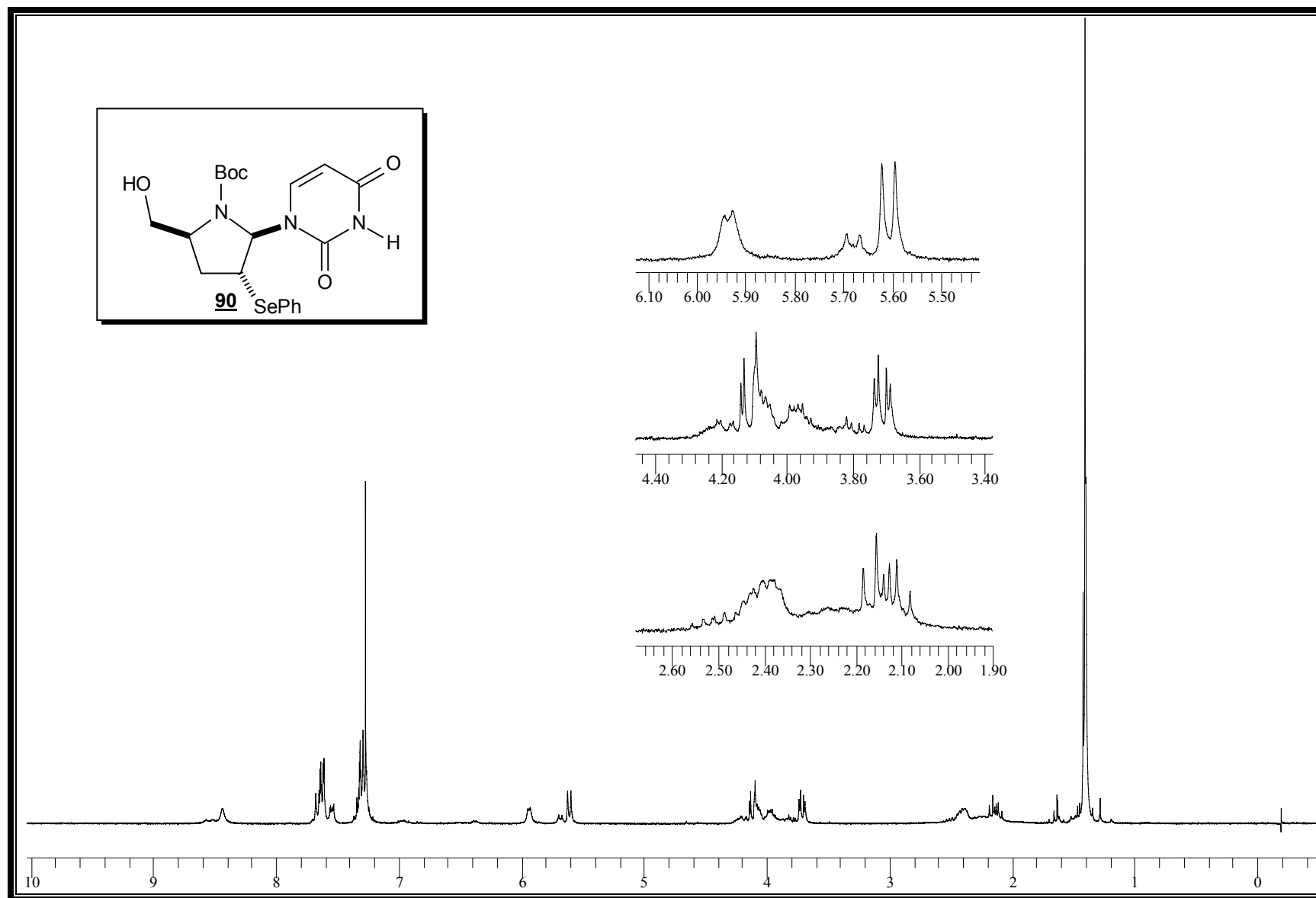
Espectro 58 - Espectro de EMAR do seleneto **82**.



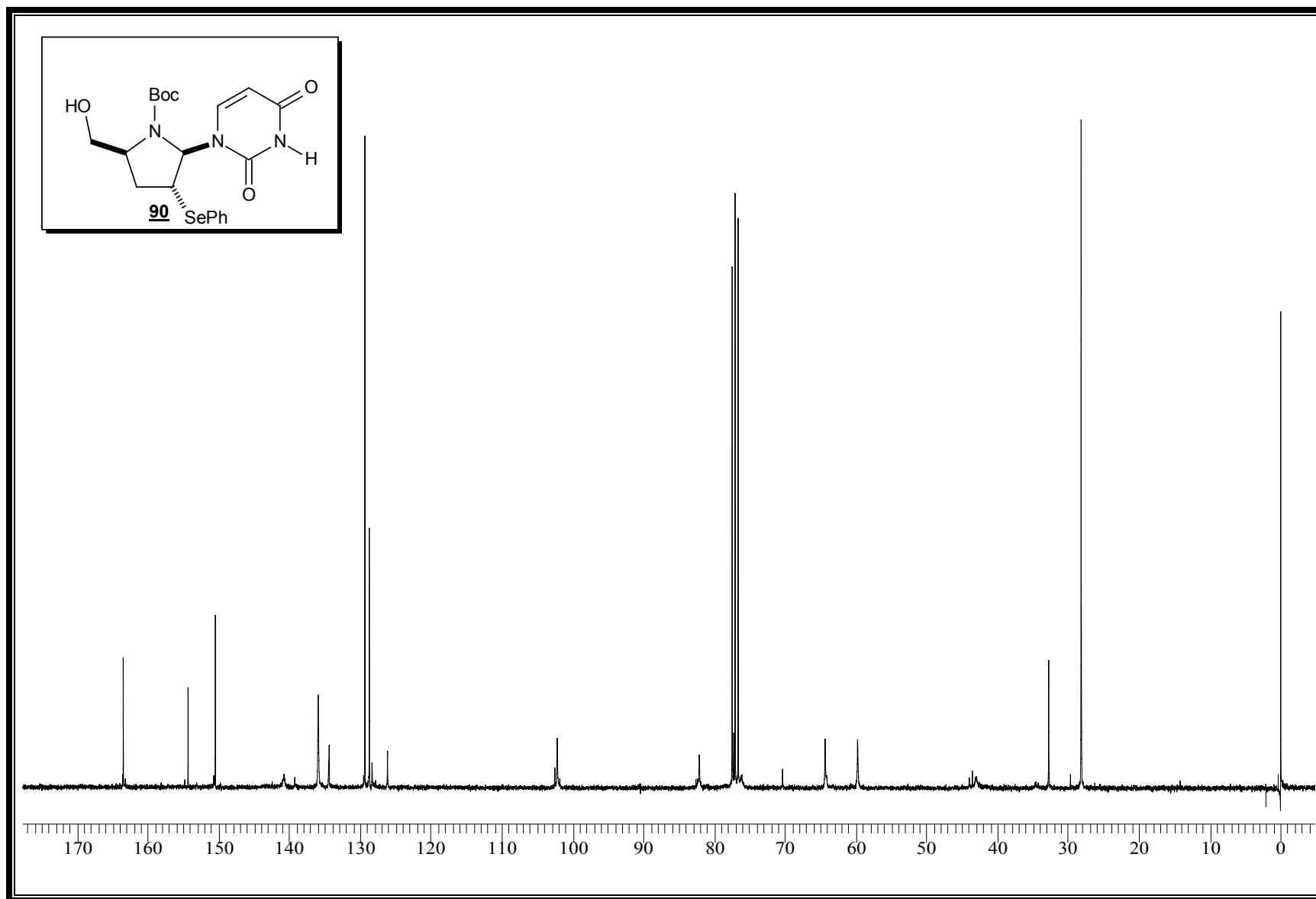
Espectro 59 - Espectro de IV do seleneto **90**.



Espectro 60 – Espectro de RMN de ^1H do seleneto **90** em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).

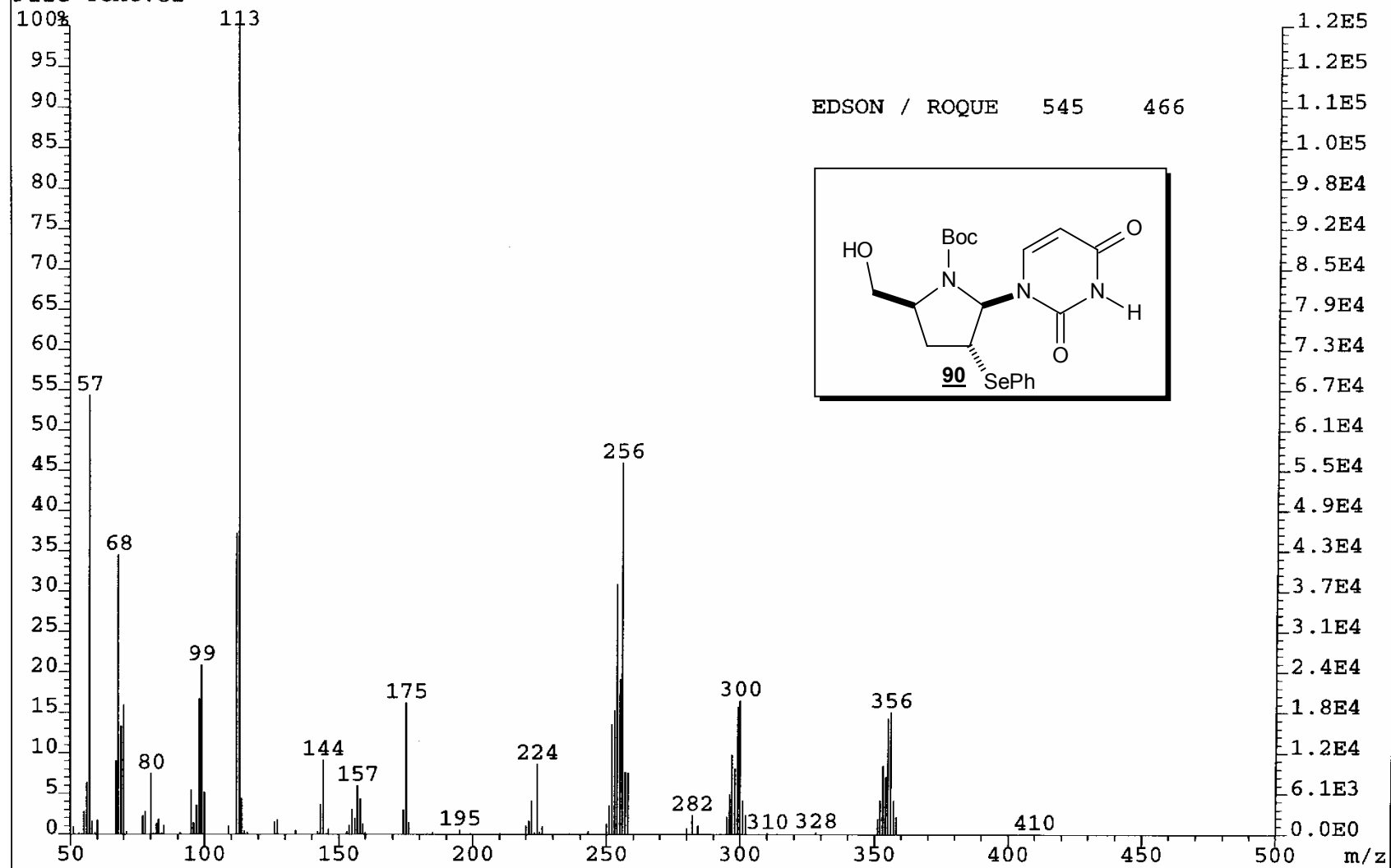


Espectro 61 – Espectro de RMN de ^1H do seleneto **90** em CDCl_3 a 60°C (Varian Gemini 2000).

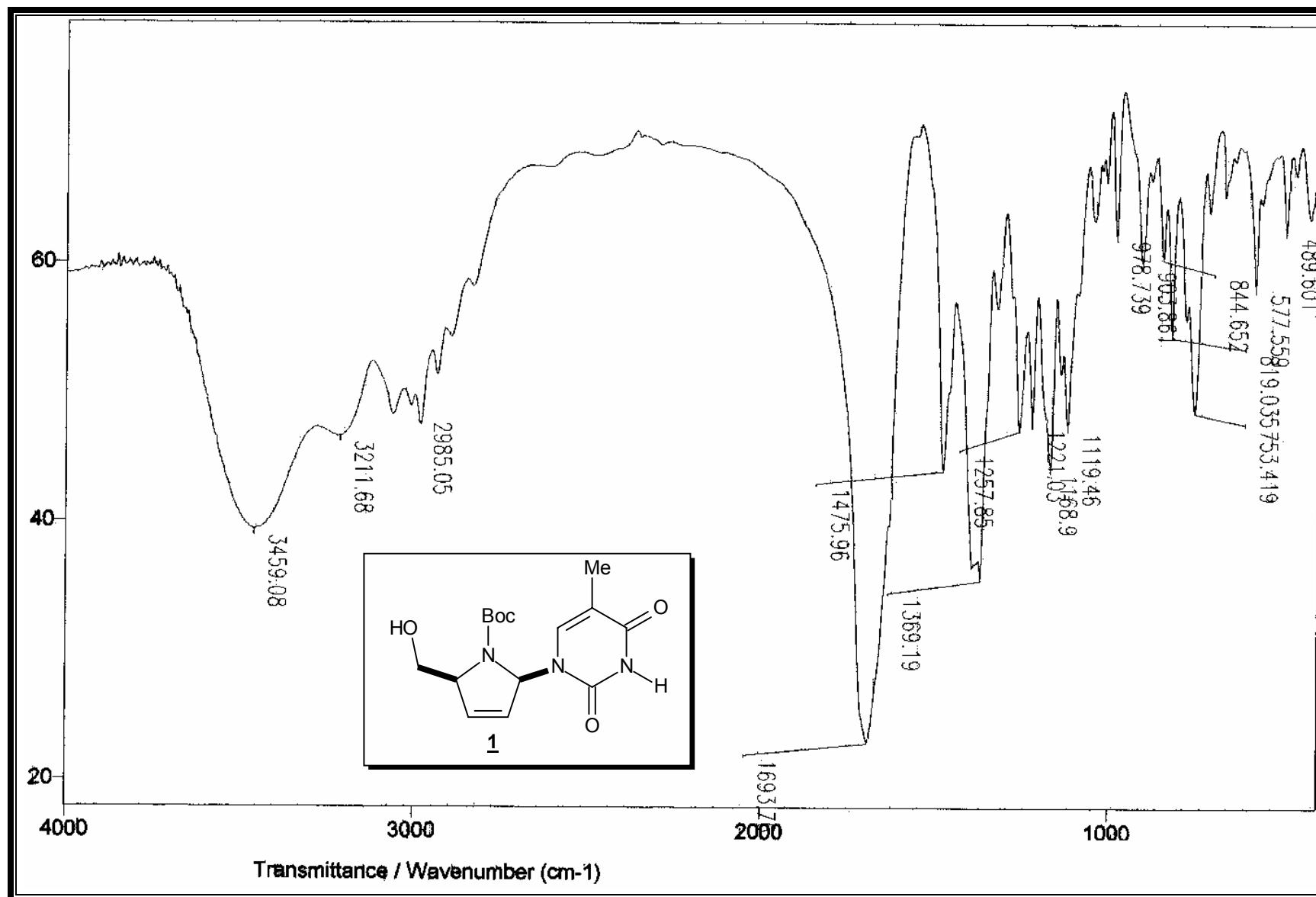


Espectro 62 – Espectro de RMN de ^{13}C do seleneto **90** em CDCl_3 (Bruker AC 300/P).

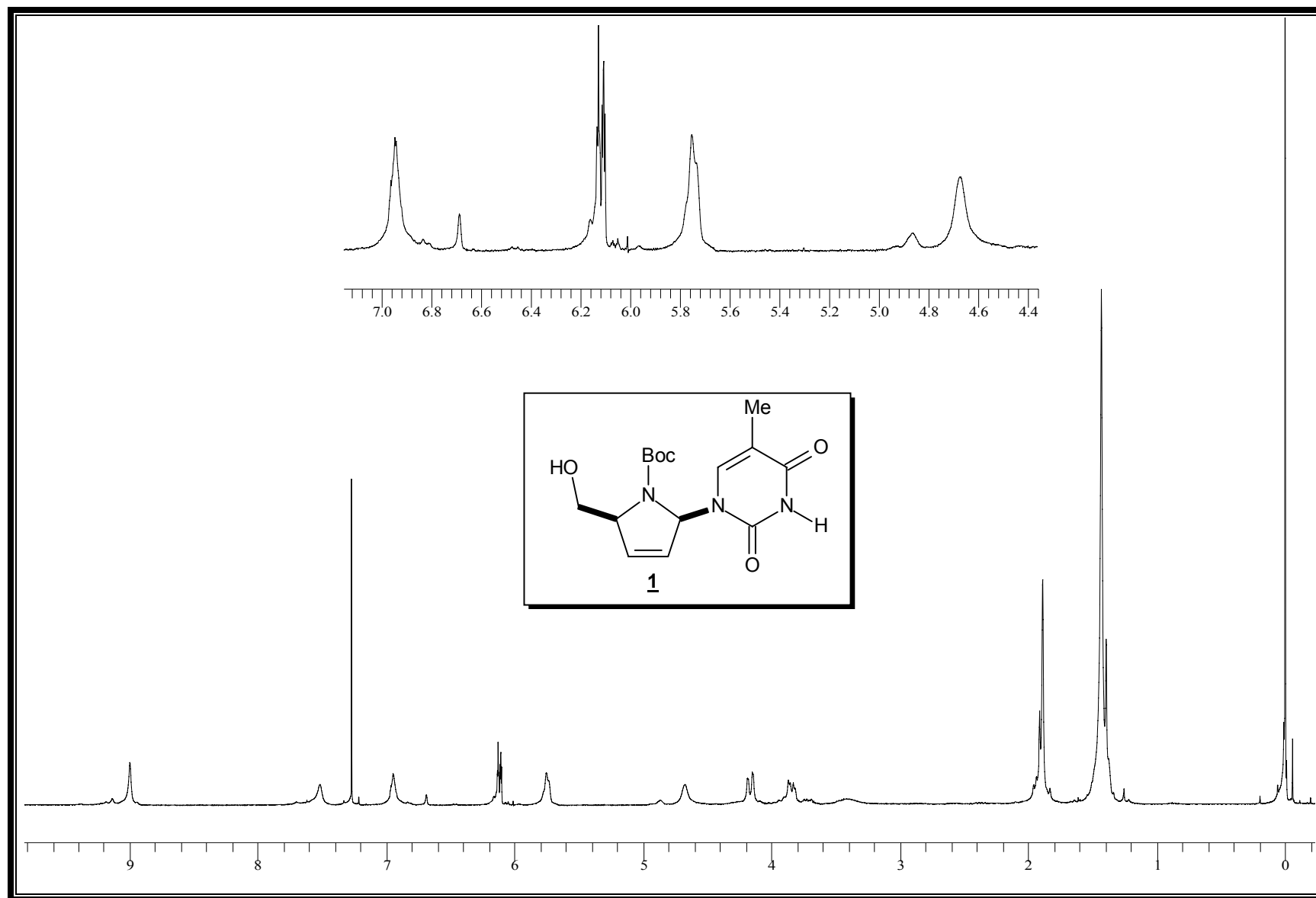
File:OUT11-01A Ident:110_138 Win 1000PPM Acq:11-OCT-2001 10:56:01 +14:03 Cal:OUT11-01
 AutoSpecE CI+ Magnet BpM:113 BpI:122095 TIC:854128 Flags:HALL
 File Text:CI



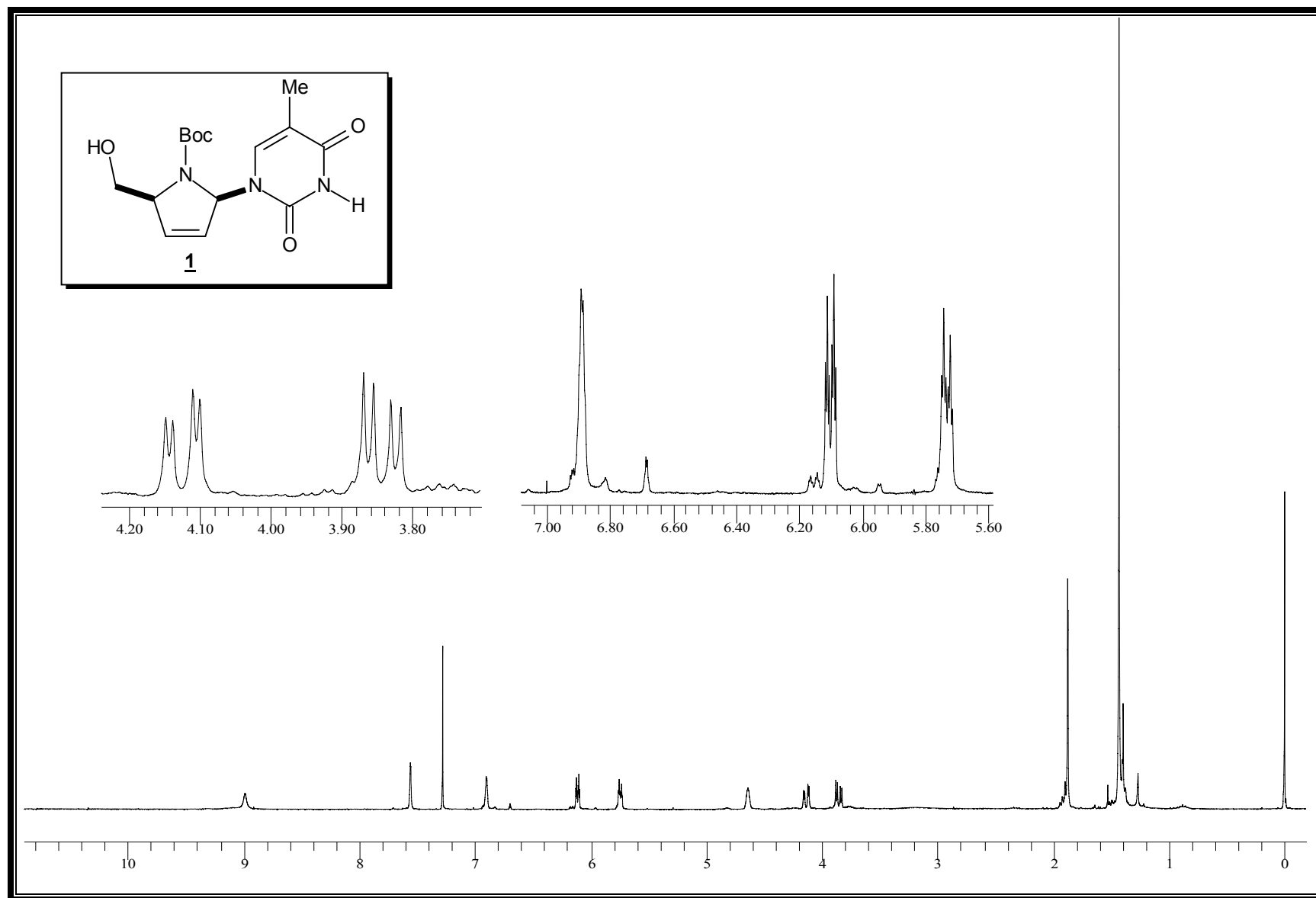
Espectro 63 - Espectro de massas (IQ) do seleneto 90.



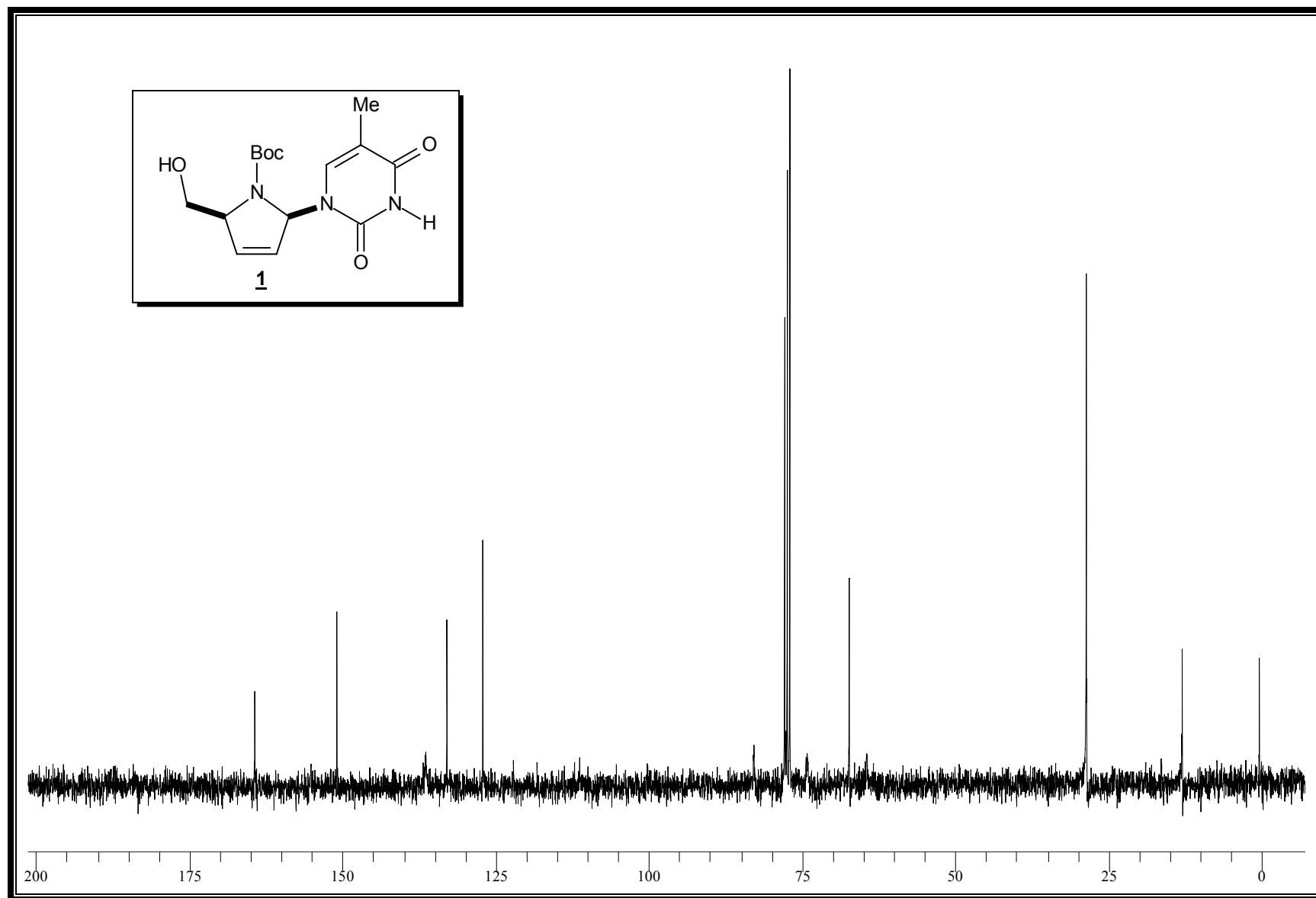
Espectro 64 - Espectro de IV do aza-d4T **1**.



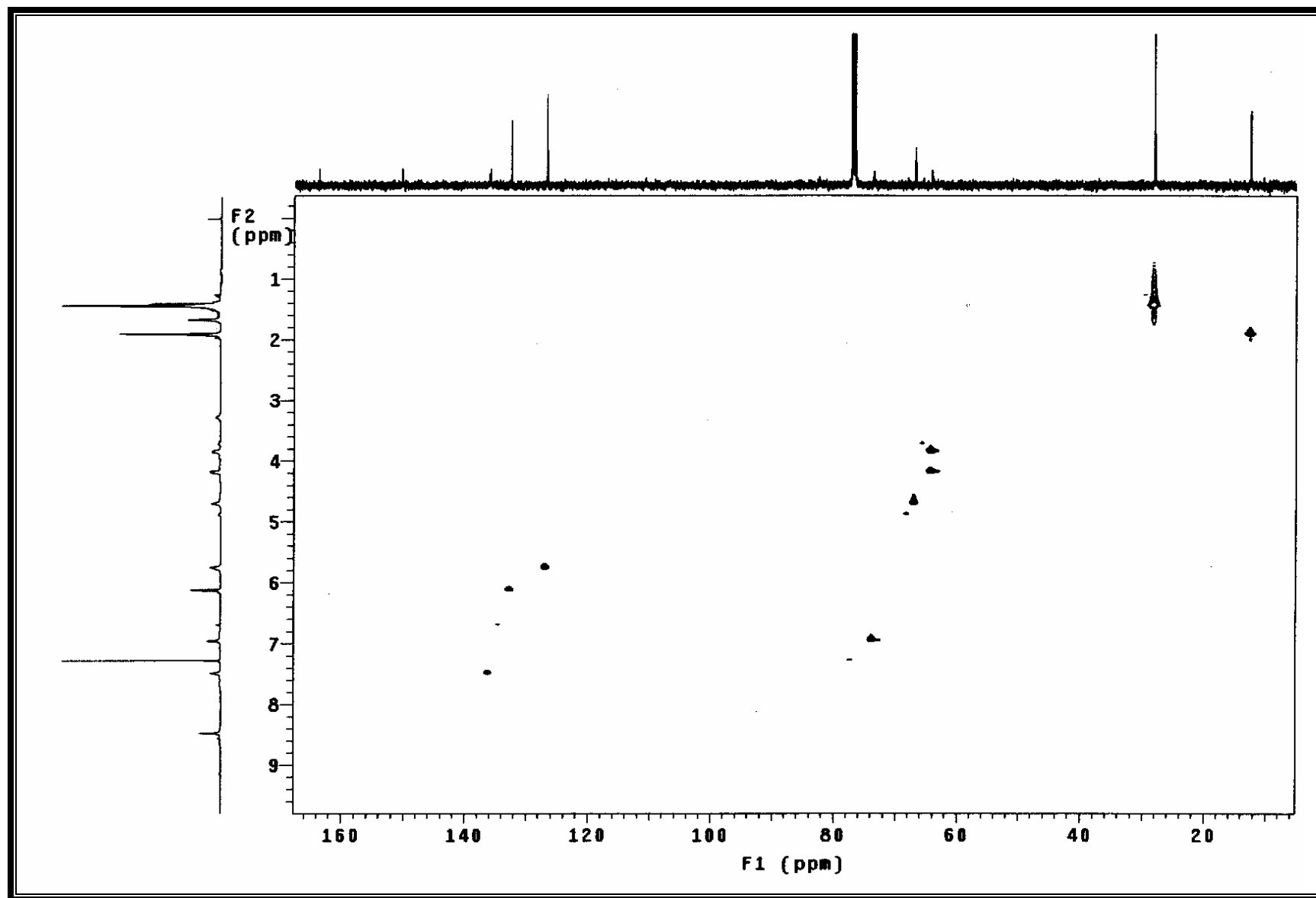
Espectro 65 - Espectro de RMN de ^1H do aza-d4T **1** em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).



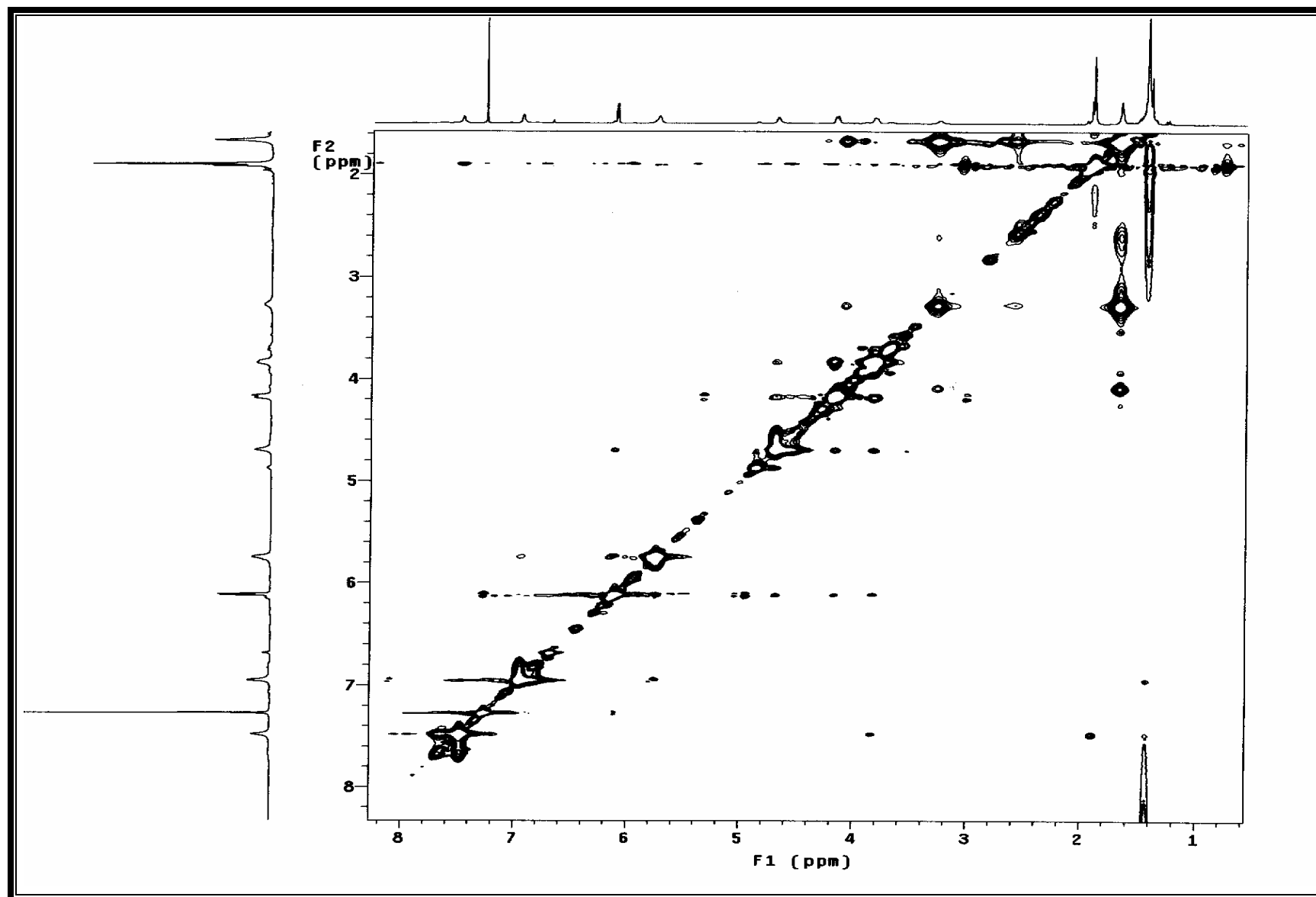
Espectro 66 - Espectro de RMN de ^1H do aza-d4T **1** em CDCl₃ a 60 °C (Bruker AC 300/P).



Espectro 67 – Espectro de RMN de ^{13}C do aza-d4T **1** em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).

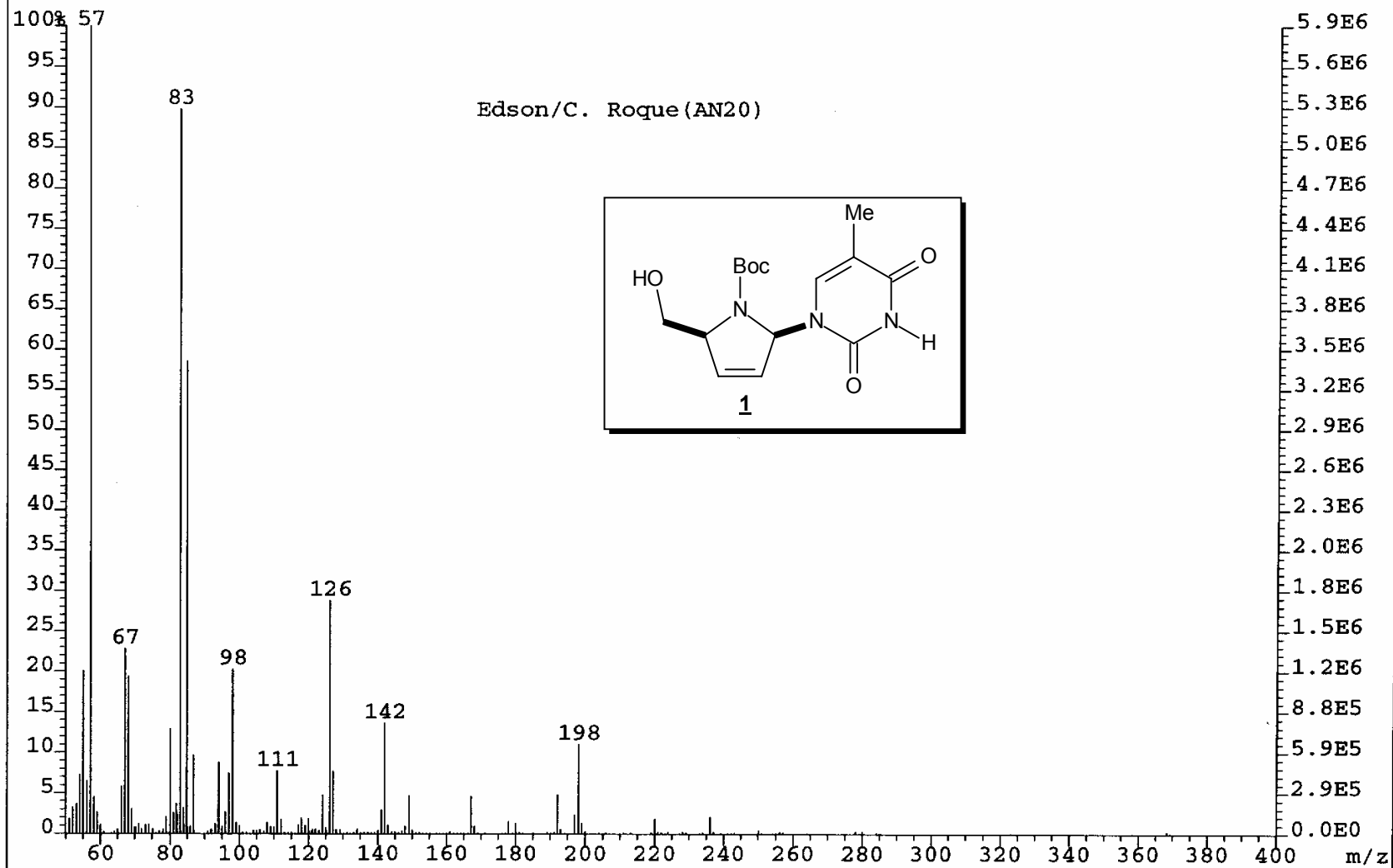


Espectro 69 - Espectro de HSQC do aza-d4T 1 em CDCl₃.



Espectro 70 - Espectro de NOESY 2D do aza-d4T 1 em CDCl_3 .

File:ABR1000A Ident:111 Acq:10-APR-2000 15:15:14 +11:40 Cal:ABR1000A
AutoSpec EI+ Magnet BpI:5855493 TIC:34332904 Flags:HALL



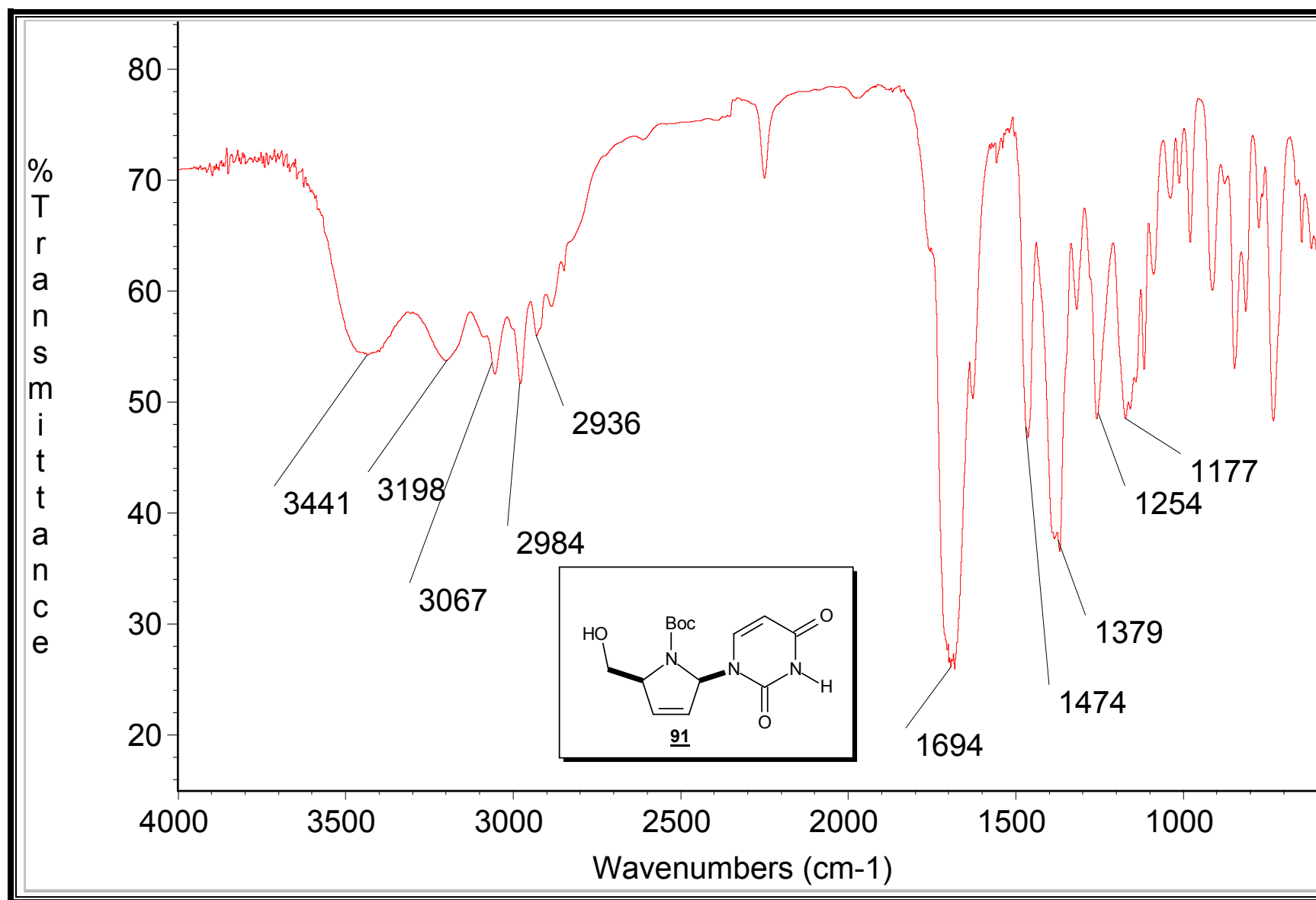
Espectro 71 - Espectro de massas (IE) do aza-d4T 1.

EDSON / ROQUE 542 323

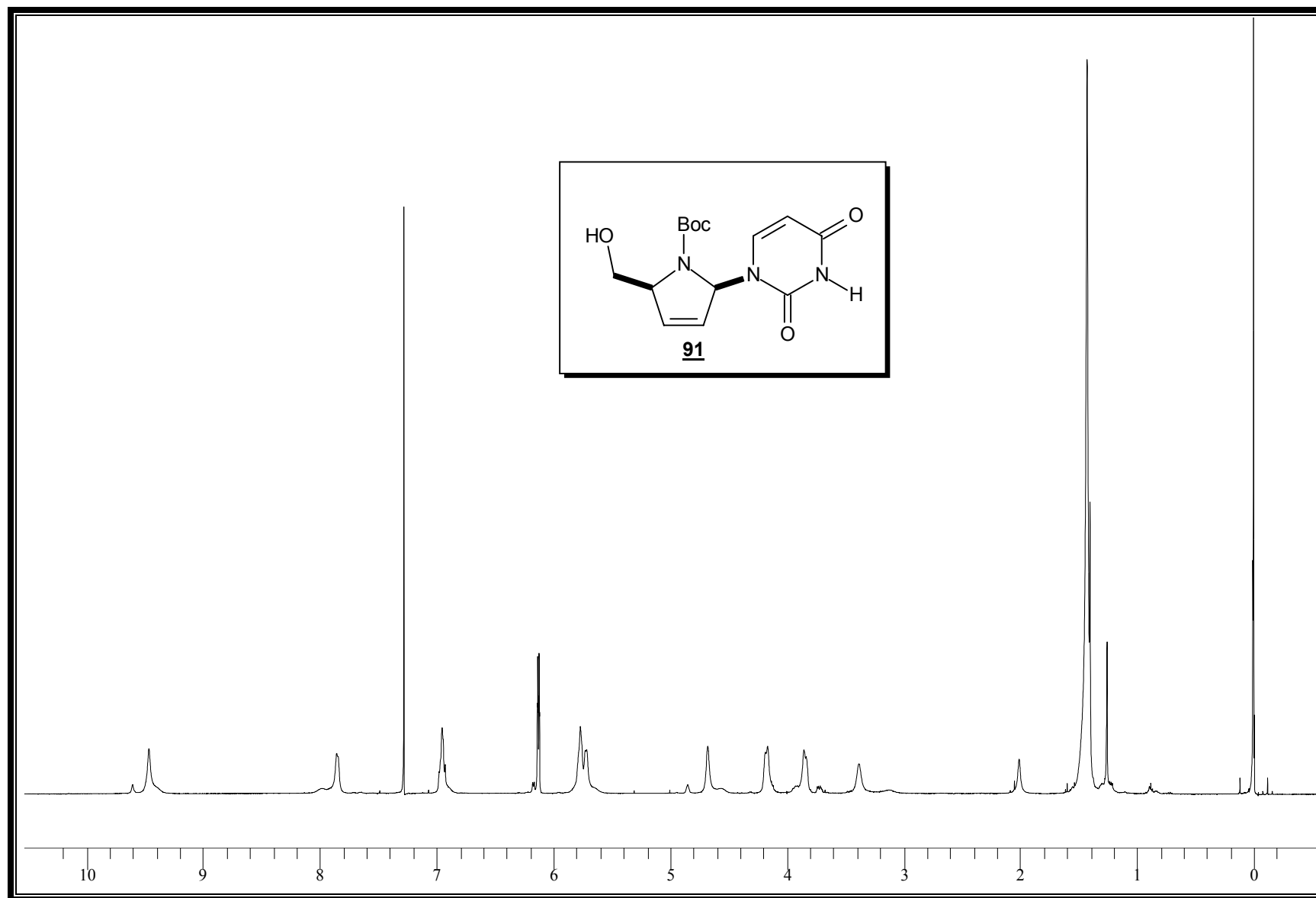
1

Mass spectrum showing relative intensity (%) on the left y-axis (0 to 100) and absolute intensity on the right y-axis (0.0E0 to 2.4E6) versus m/z on the x-axis (50 to 500). The base peak is at m/z 127. Other labeled peaks include 67, 80, 109, 141, 167, 180, 192, 224, 268, 303, 324, 359, and 402.

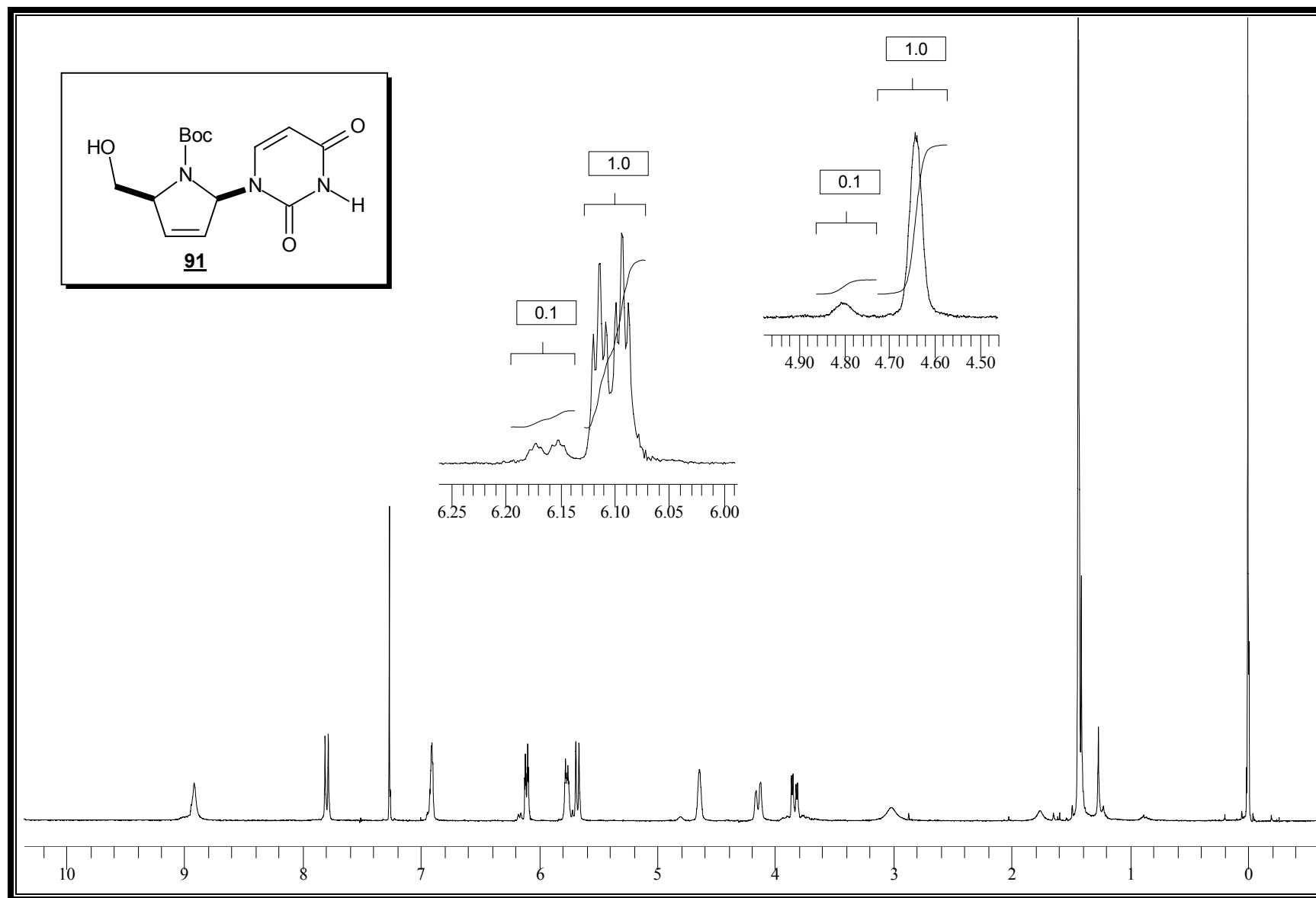
231



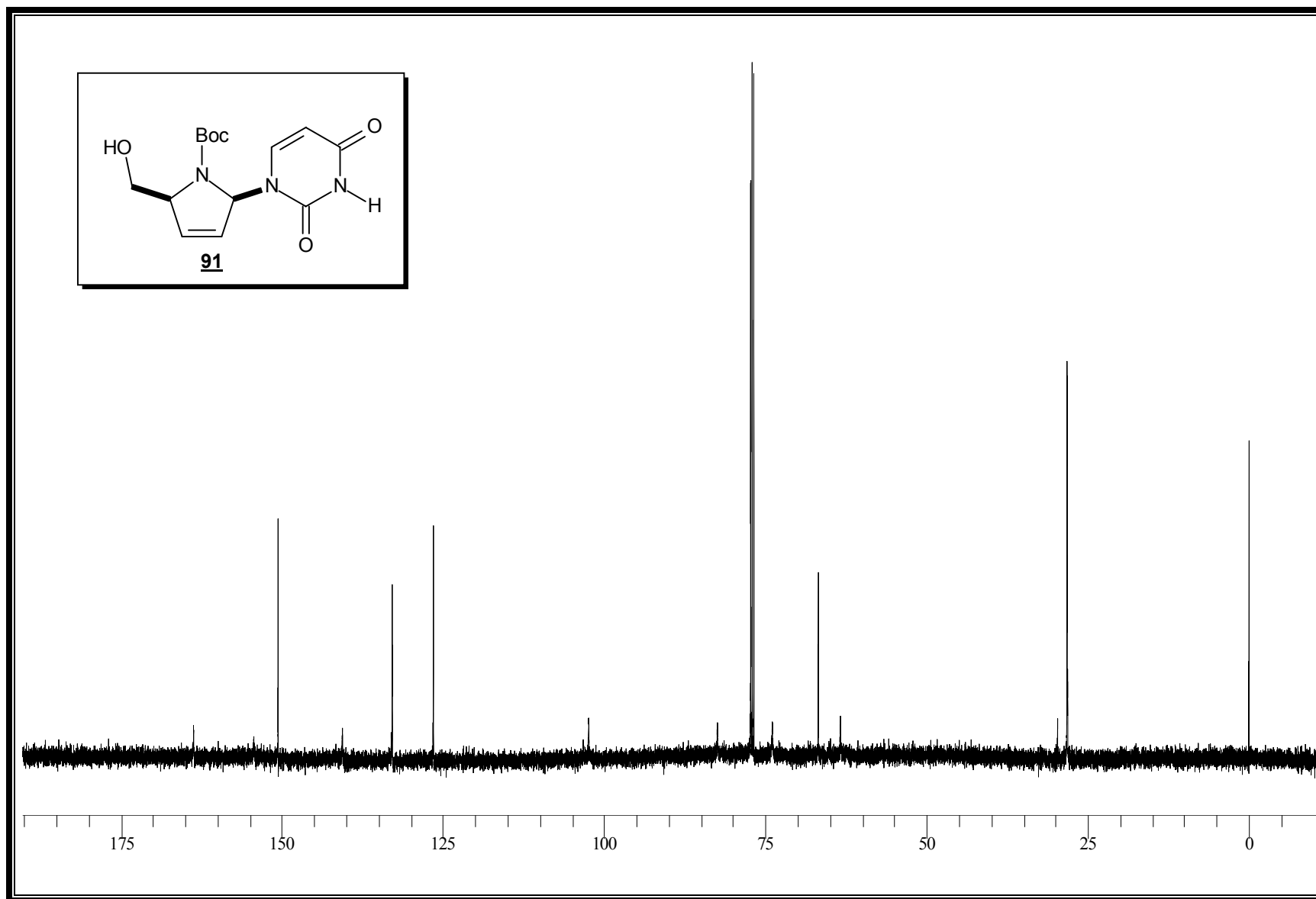
Espectro 73 - Espectro de IV do aza-d4U **91**.



Espectro 74 -Espectro de RMN de ^1H do aza-d4U **91** em CDCl_3 (Varian Inova 500).

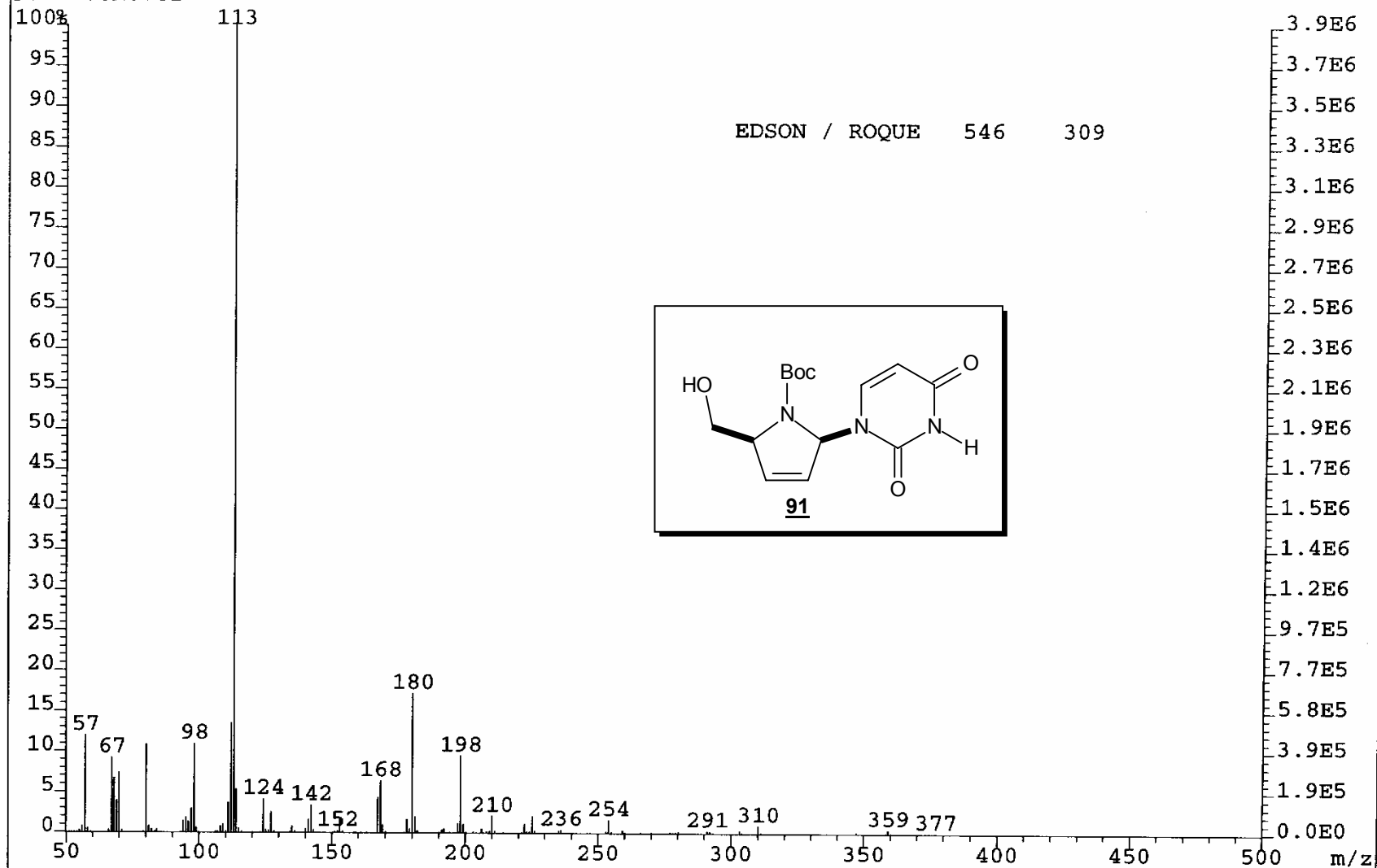


Espectro 75 -Espectro de RMN de ^1H do aza-d4U **91** em CDCl₃ a 55 °C (Bruker AC 300/P).

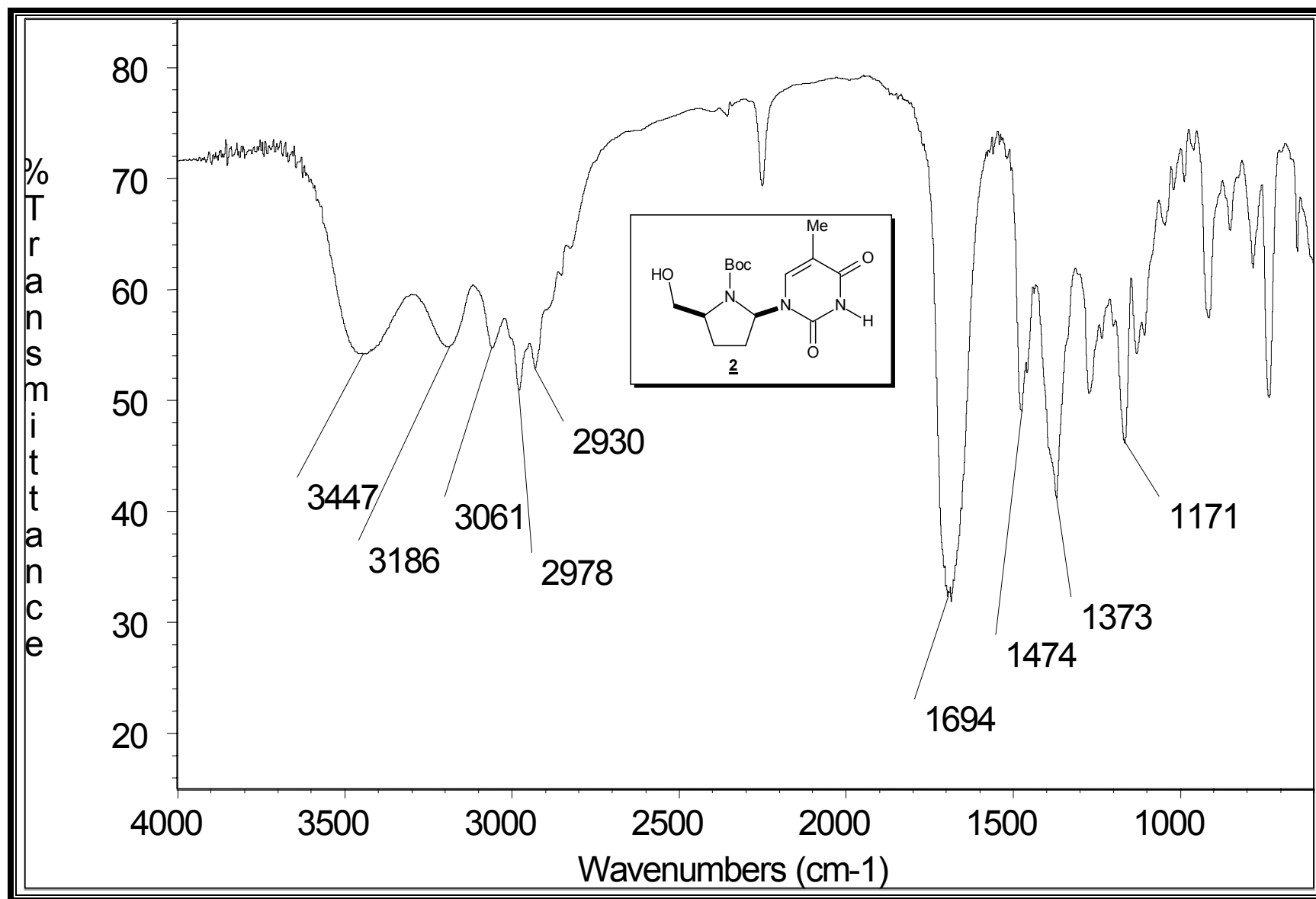


Espectro 76 - Espectro de RMN de ^{13}C do aza-d4U **91** em CDCl_3 (Varian Inova 500).

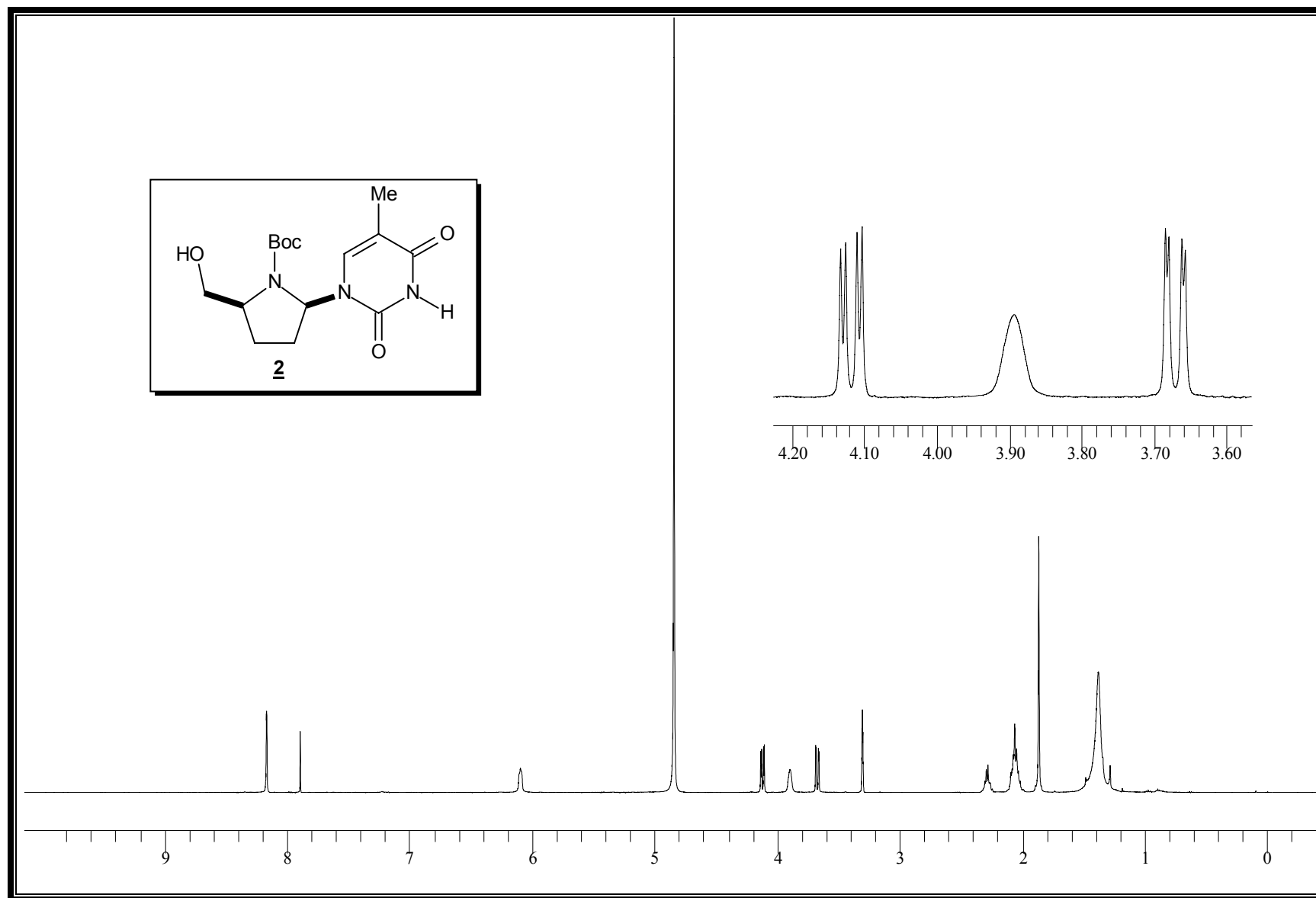
File:OUT11-01A Ident:371 Acq:11-OCT-2001 10:56:01 +41:58 Cal:OUT11-01
AutoSpecE CI+ Magnet BpI:3865490 TIC:10746865 Flags:HALL
File Text:CI



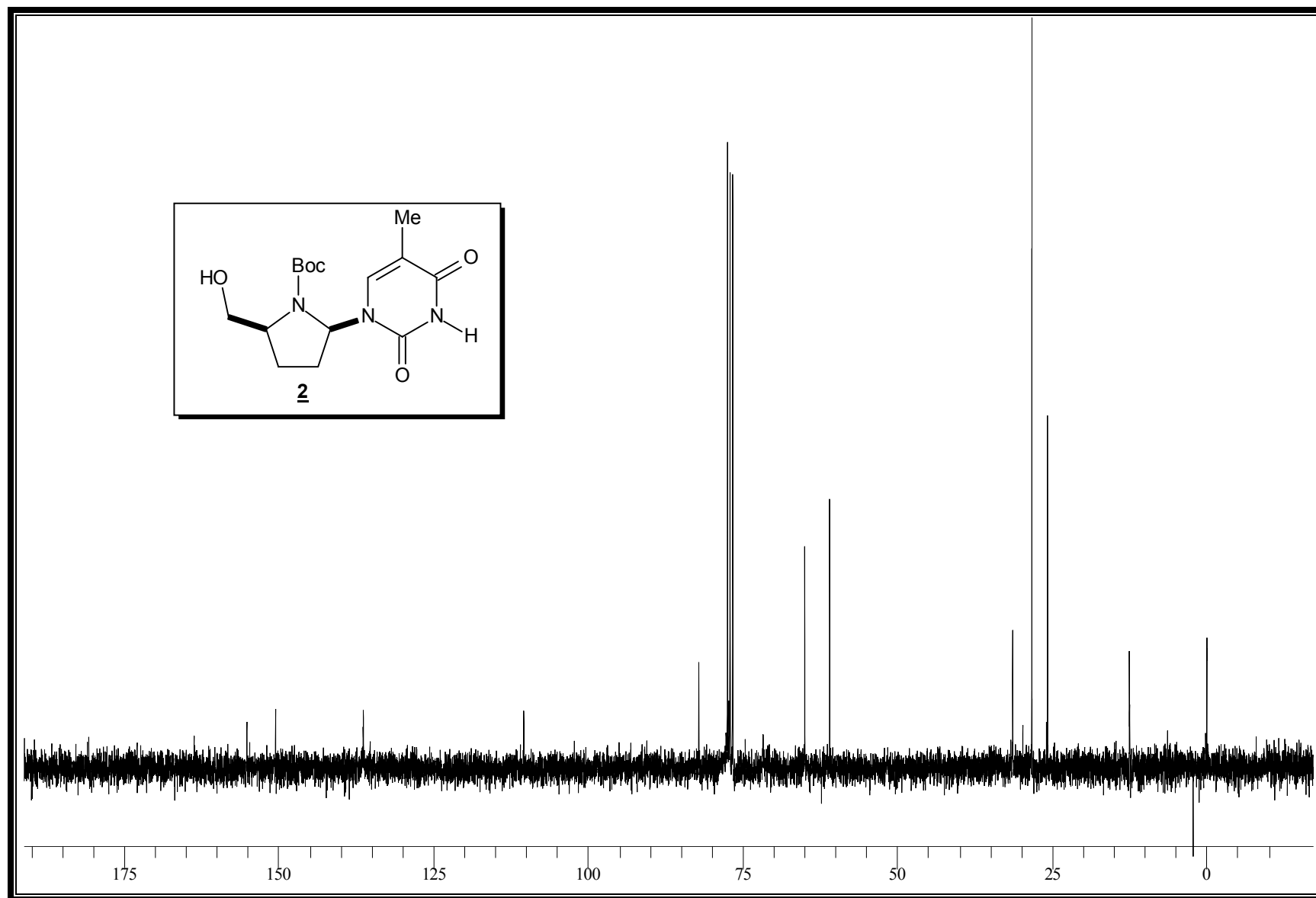
Espectro 77 - Espectro de massas (IQ) do aza-d4U 91.



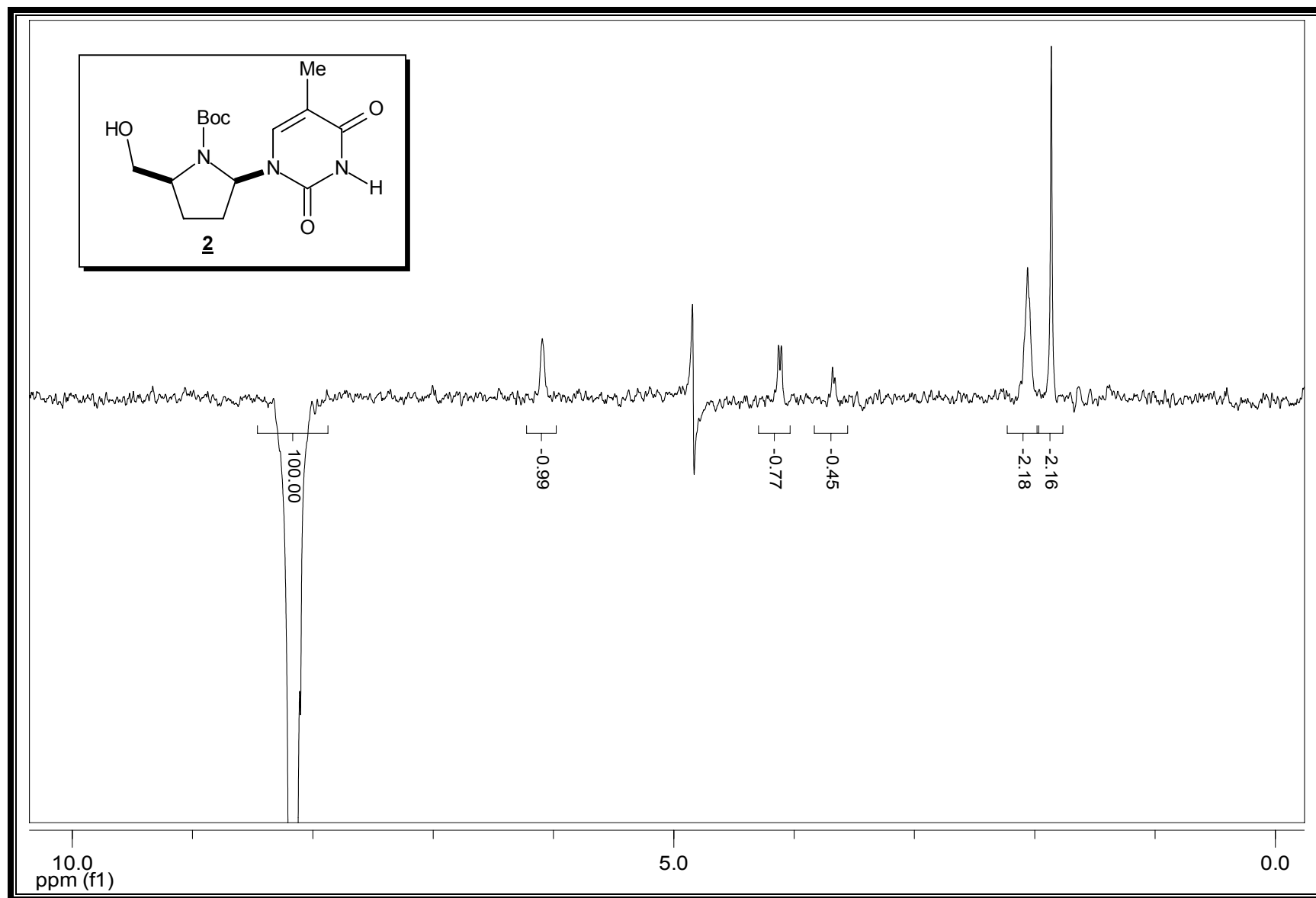
Espectro 78 - Espectro de IV do aza-ddT **2**.



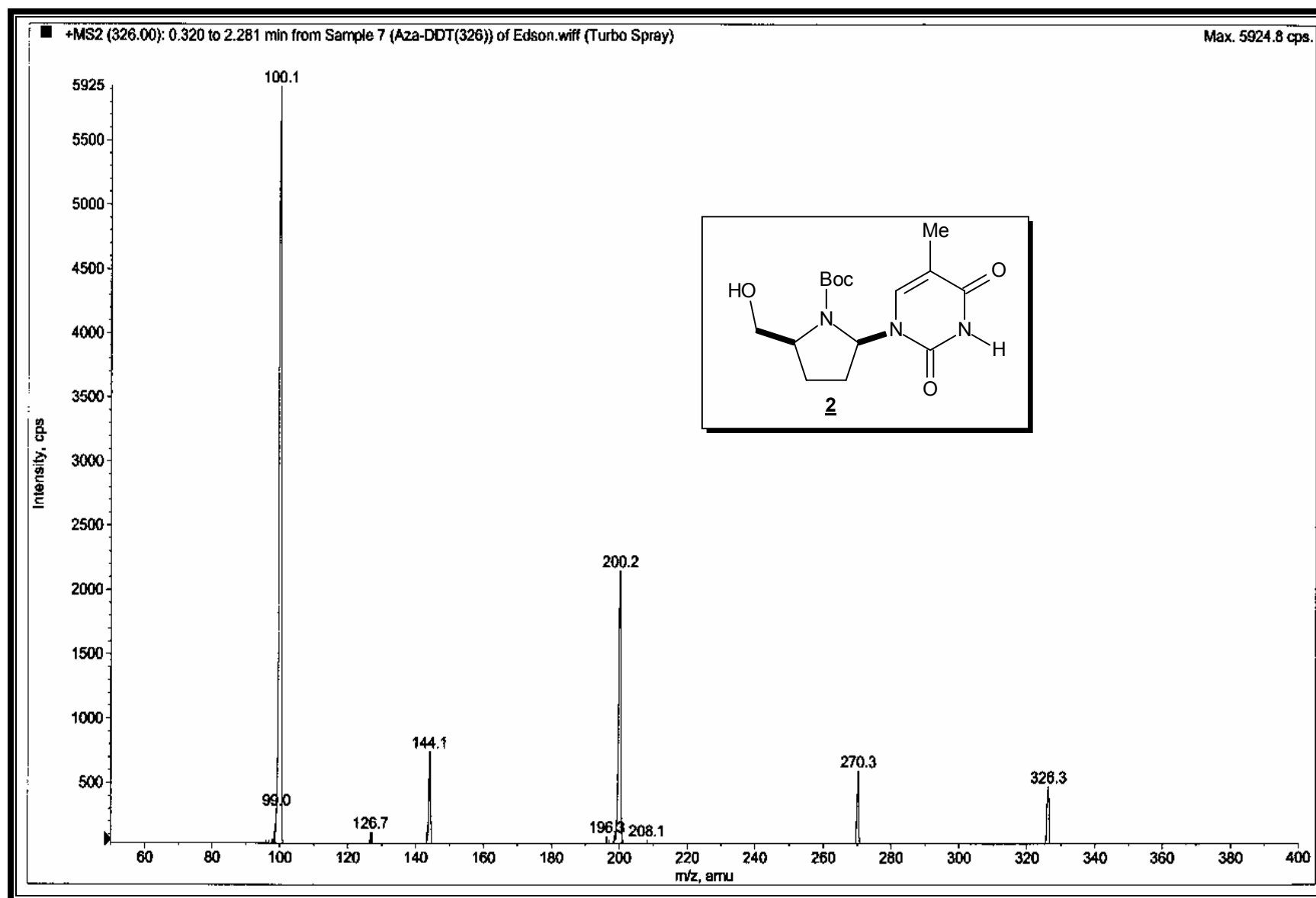
Espectro 79 - Espectro de RMN de ^1H do aza-ddT **2** em CD_3OD (Varian Inova 500).



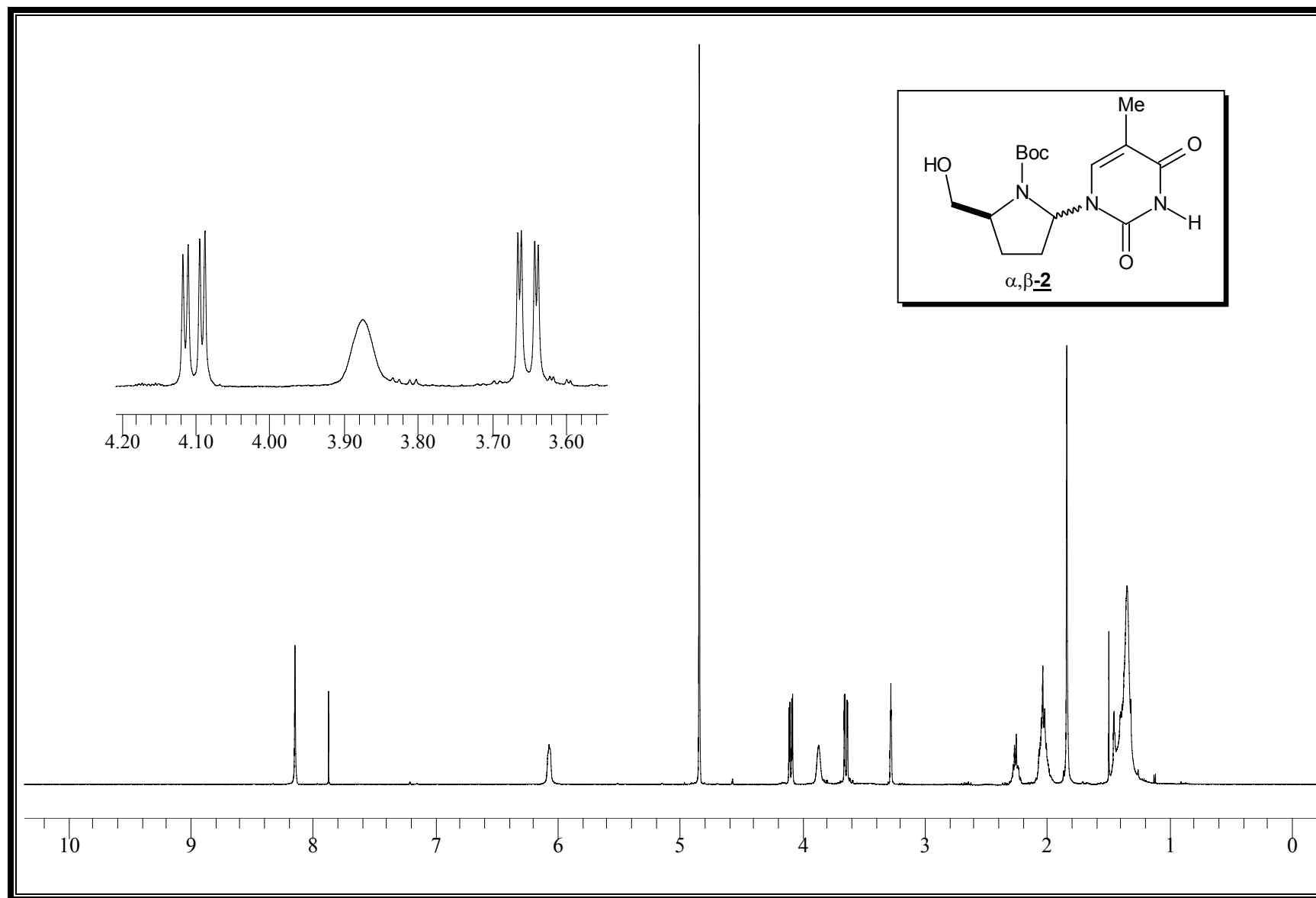
Espectro 80 – Espectro de RMN de ^{13}C do aza-ddT **2** em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).



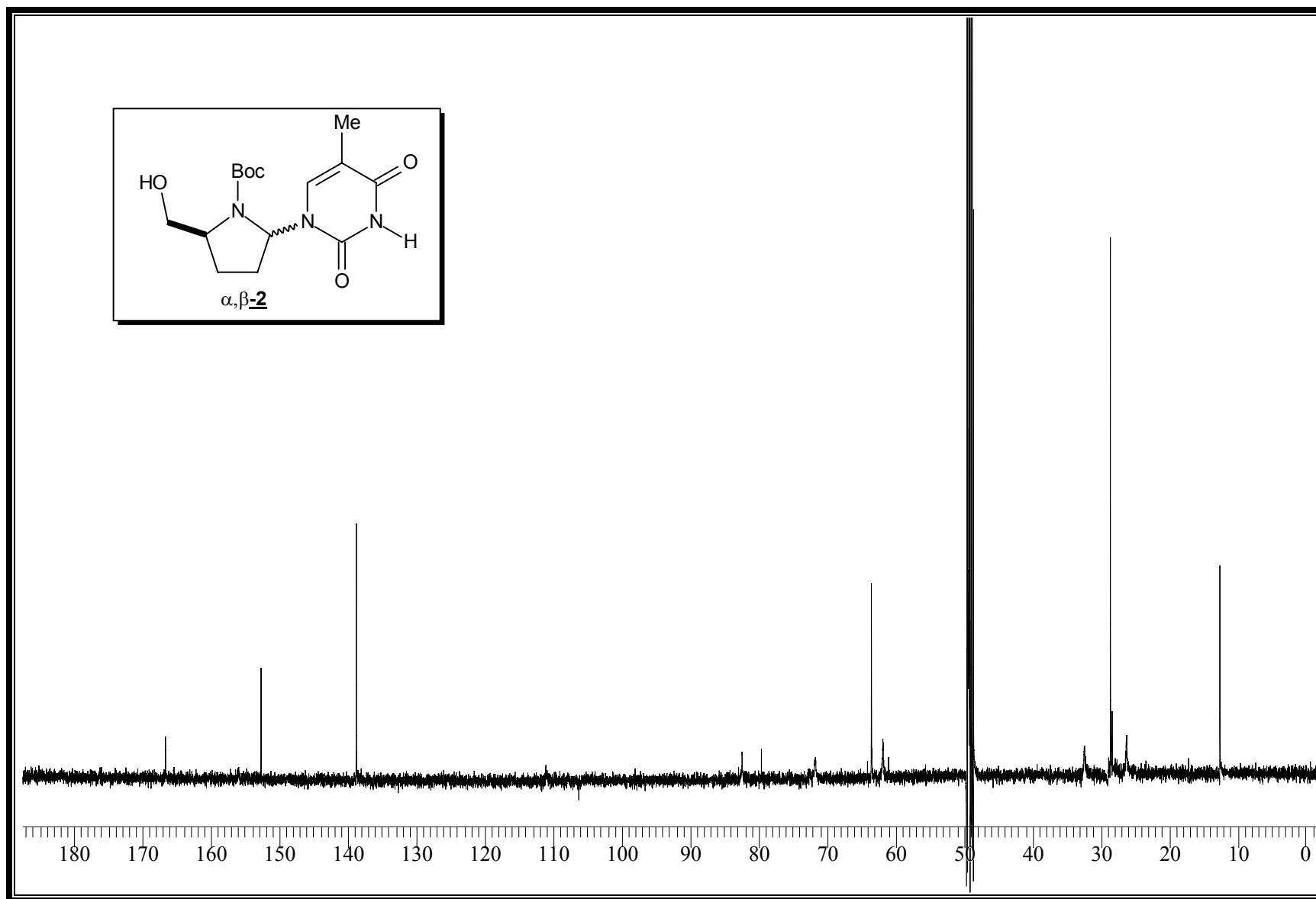
Espectro 81 - Espectro de NOESY 1D do aza-ddT **2** em CD₃OD.



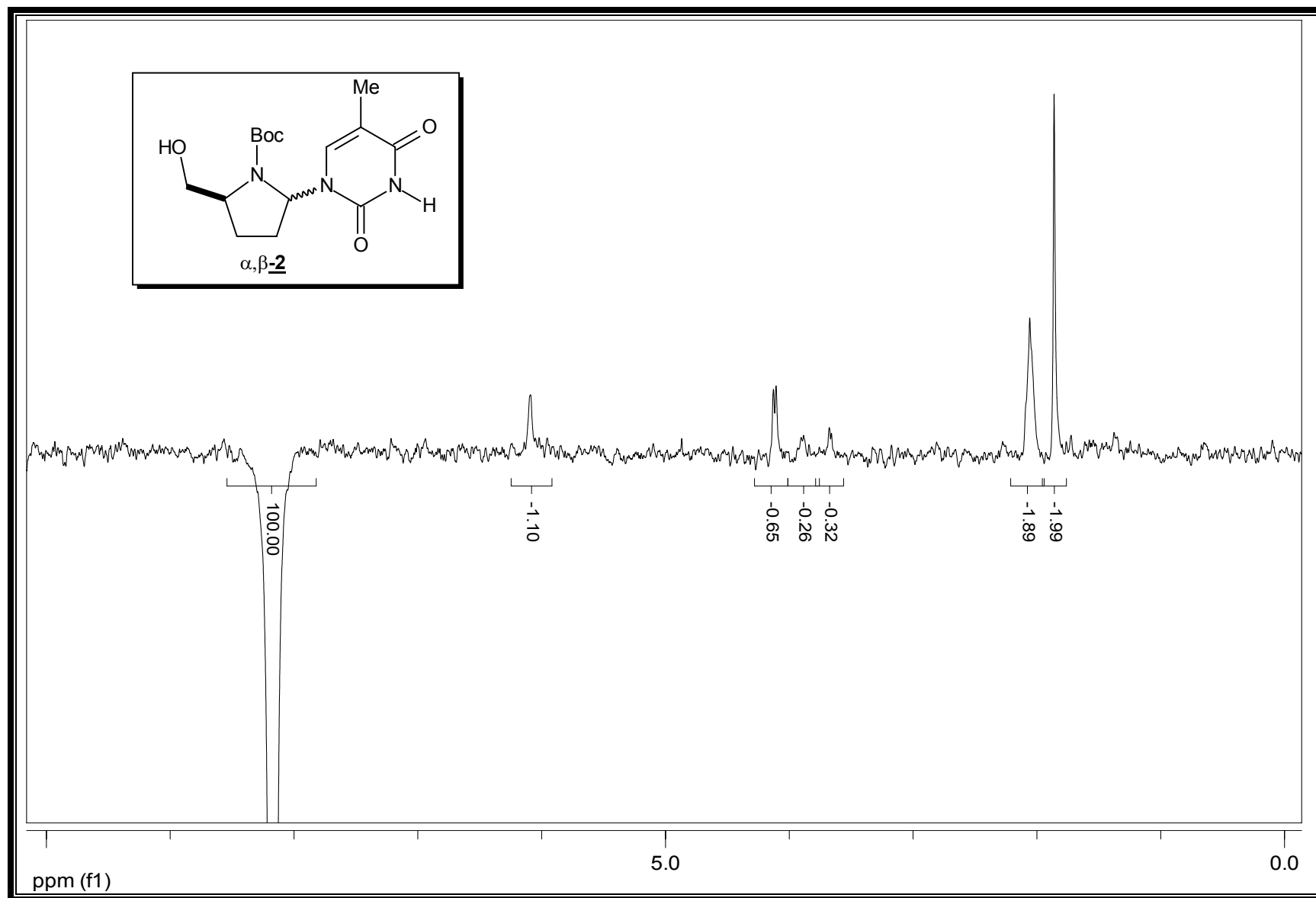
Espectro 82 - Espectro de massas (ESI) do aza-ddT 2.



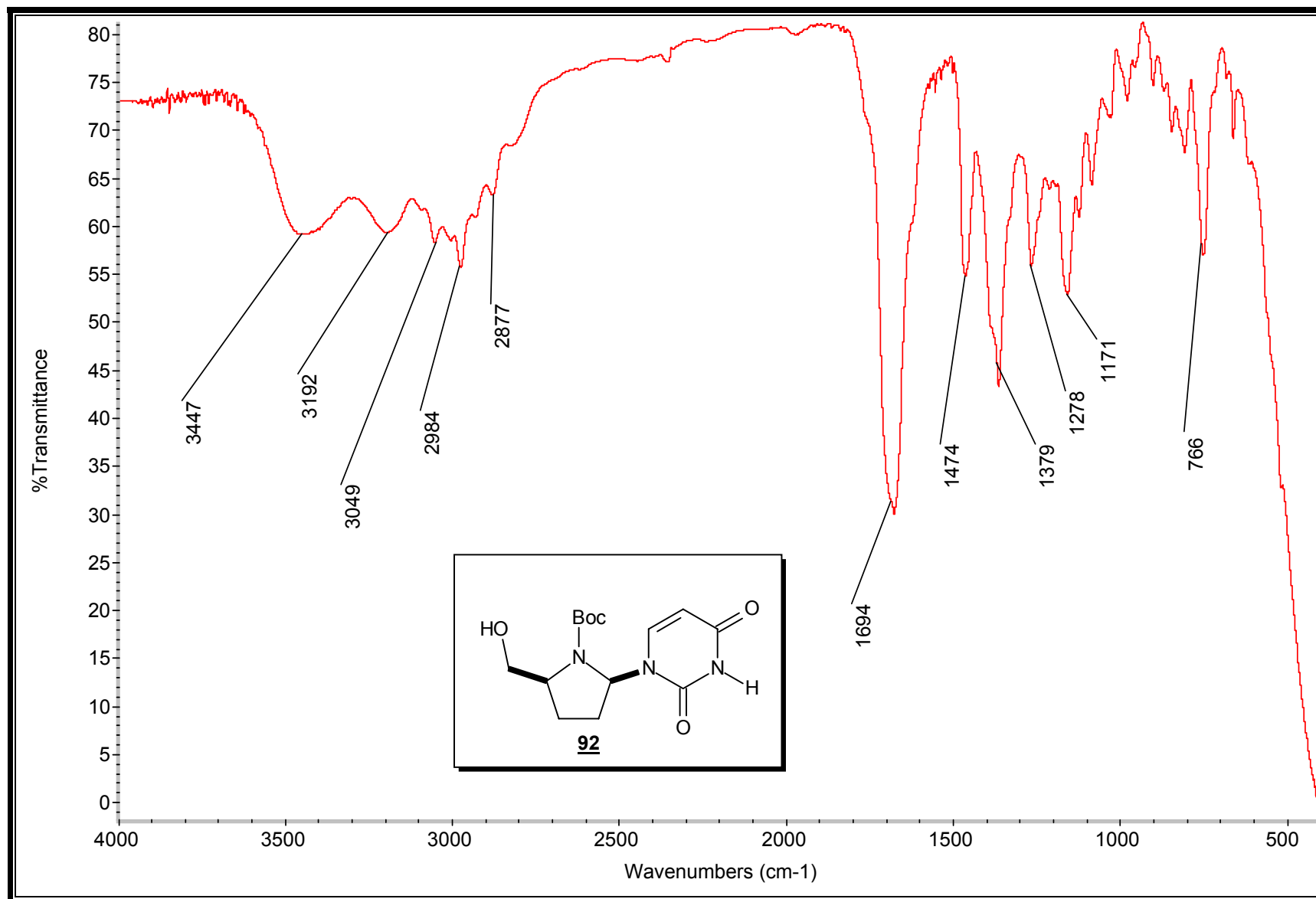
Espectro 83 - Espectro de RMN de ^1H do $\alpha,\beta\text{-2}$ (via *N*-acil-imínio) em CD_3OD (Varian Inova 500).



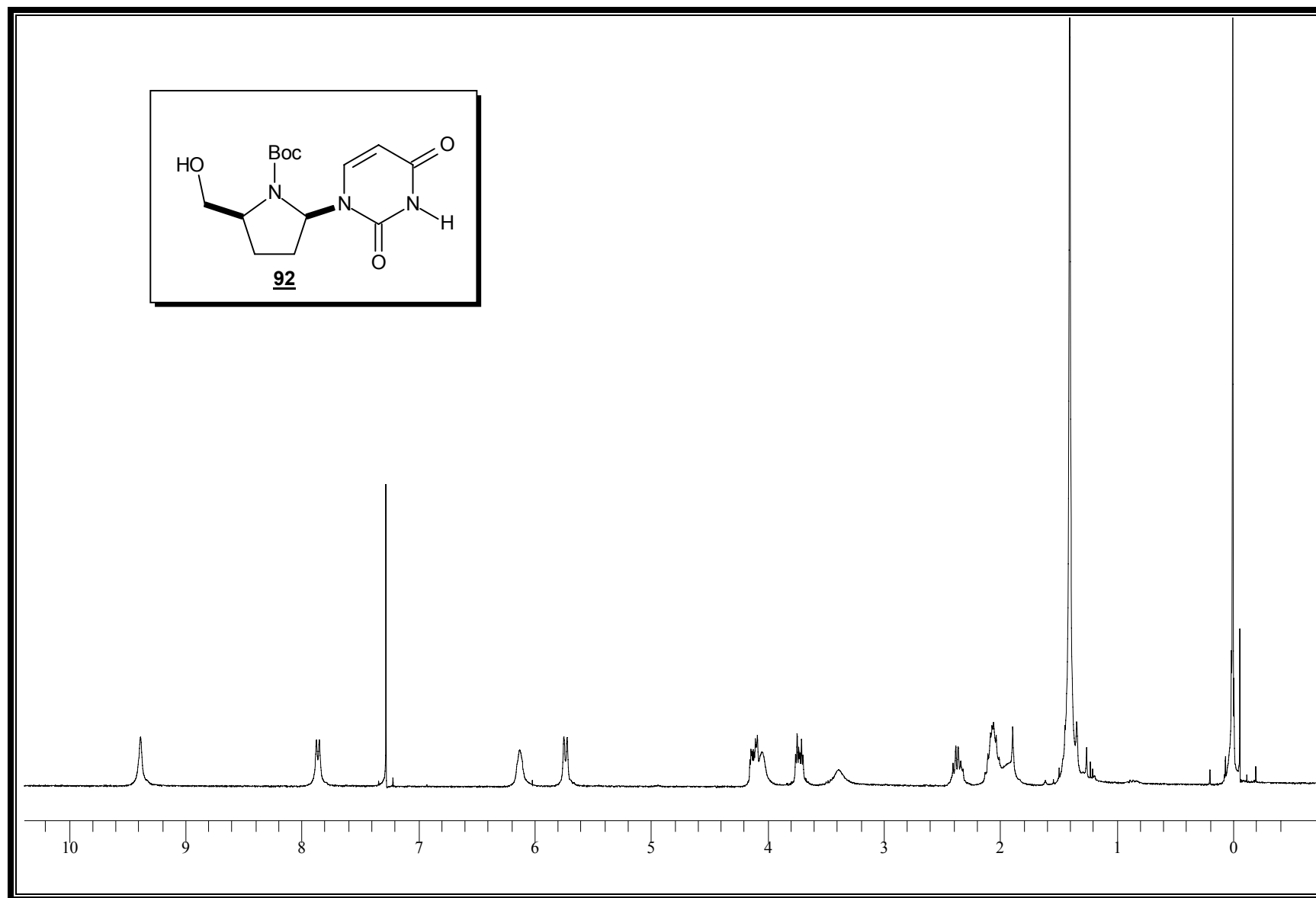
Espectro 84 – Espectro de RMN de ^{13}C do $\alpha,\beta\text{-2}$ (via *N*-acil-imínio) em CD_3OD (Varian Inova 500).



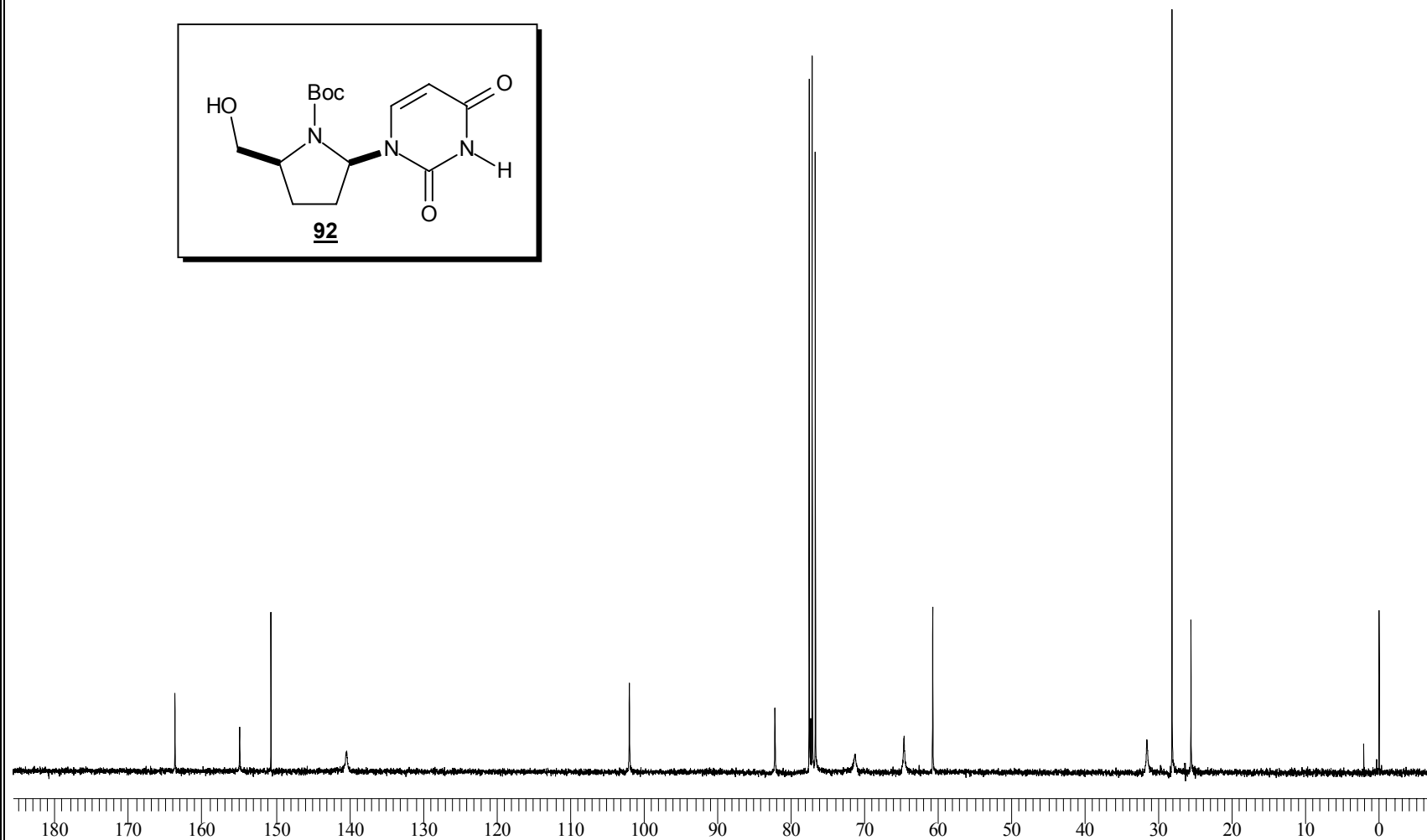
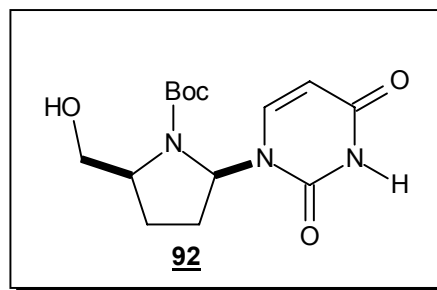
Espectro 85 - Espectro de NOESY 1D do $\alpha,\beta\text{-2}$ (via *N*-acil-imínio) em CD_3OD .



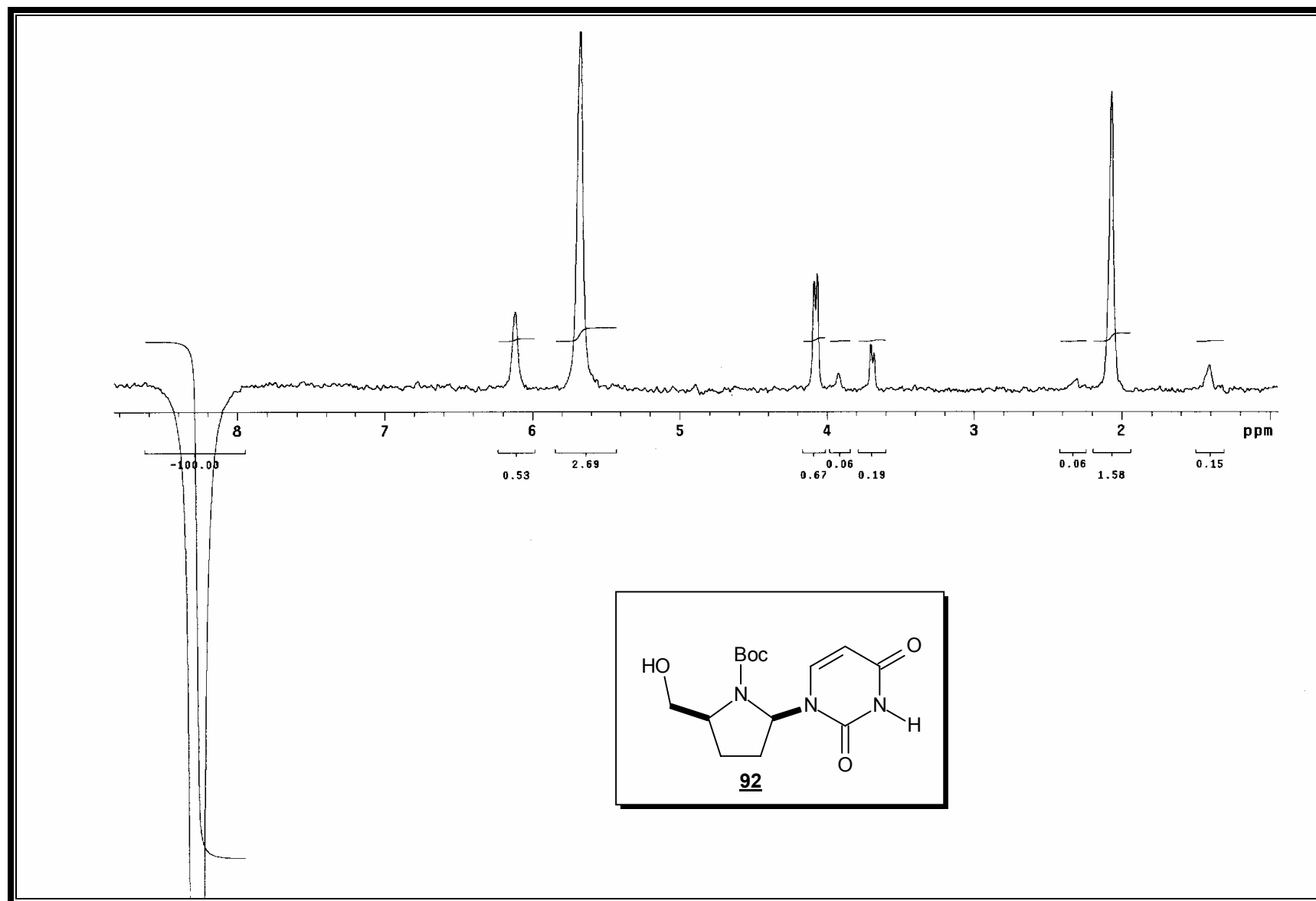
Espectro 86 - Espectro de IV do aza-ddU **92**.



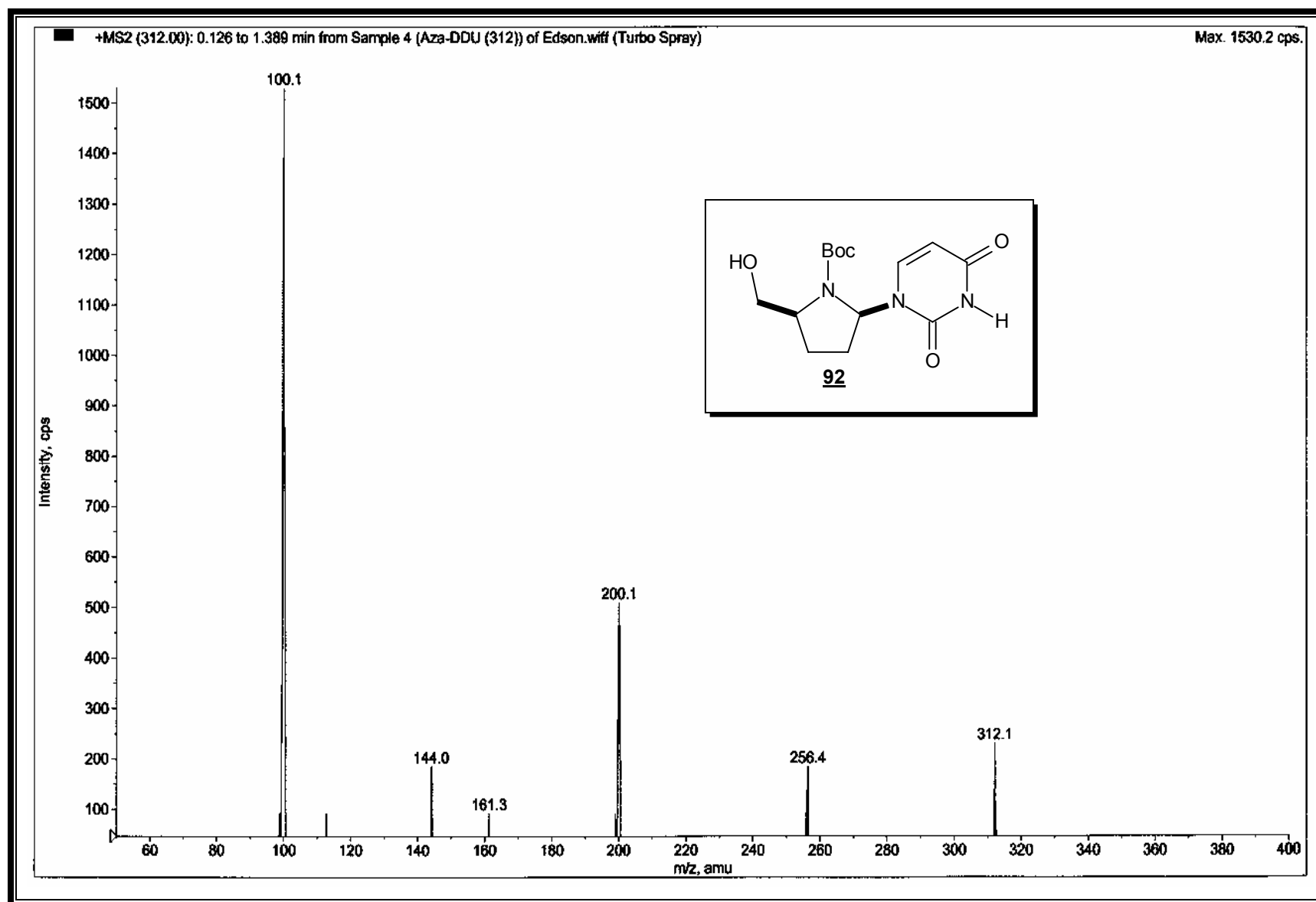
Espectro 87 - Espectro de RMN de ^1H do aza-ddU **92** em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).



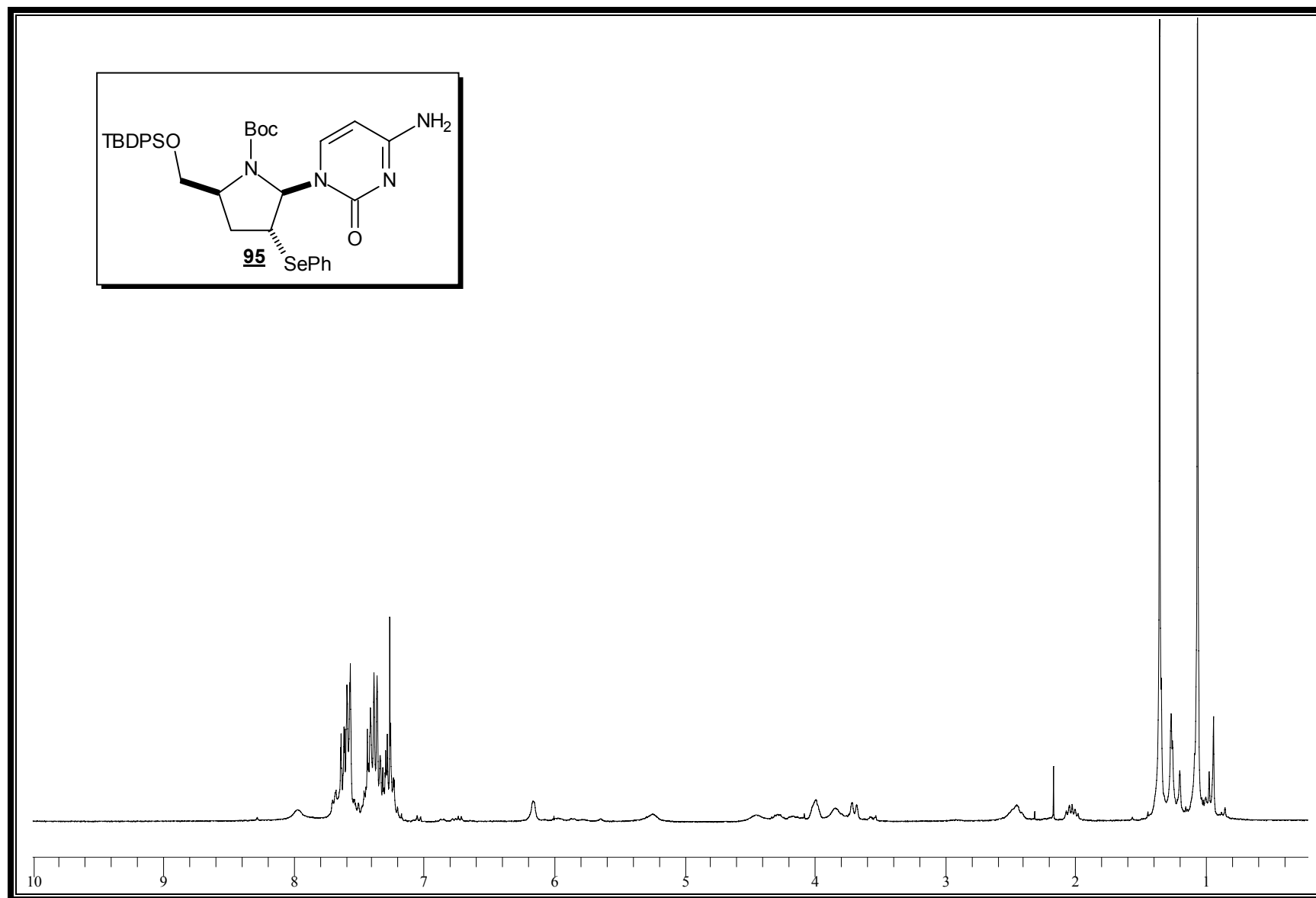
Espectro 88 -Espectro de RMN de ^{13}C do aza-ddU **92** em CDCl_3 (Bruker AC 300/P).



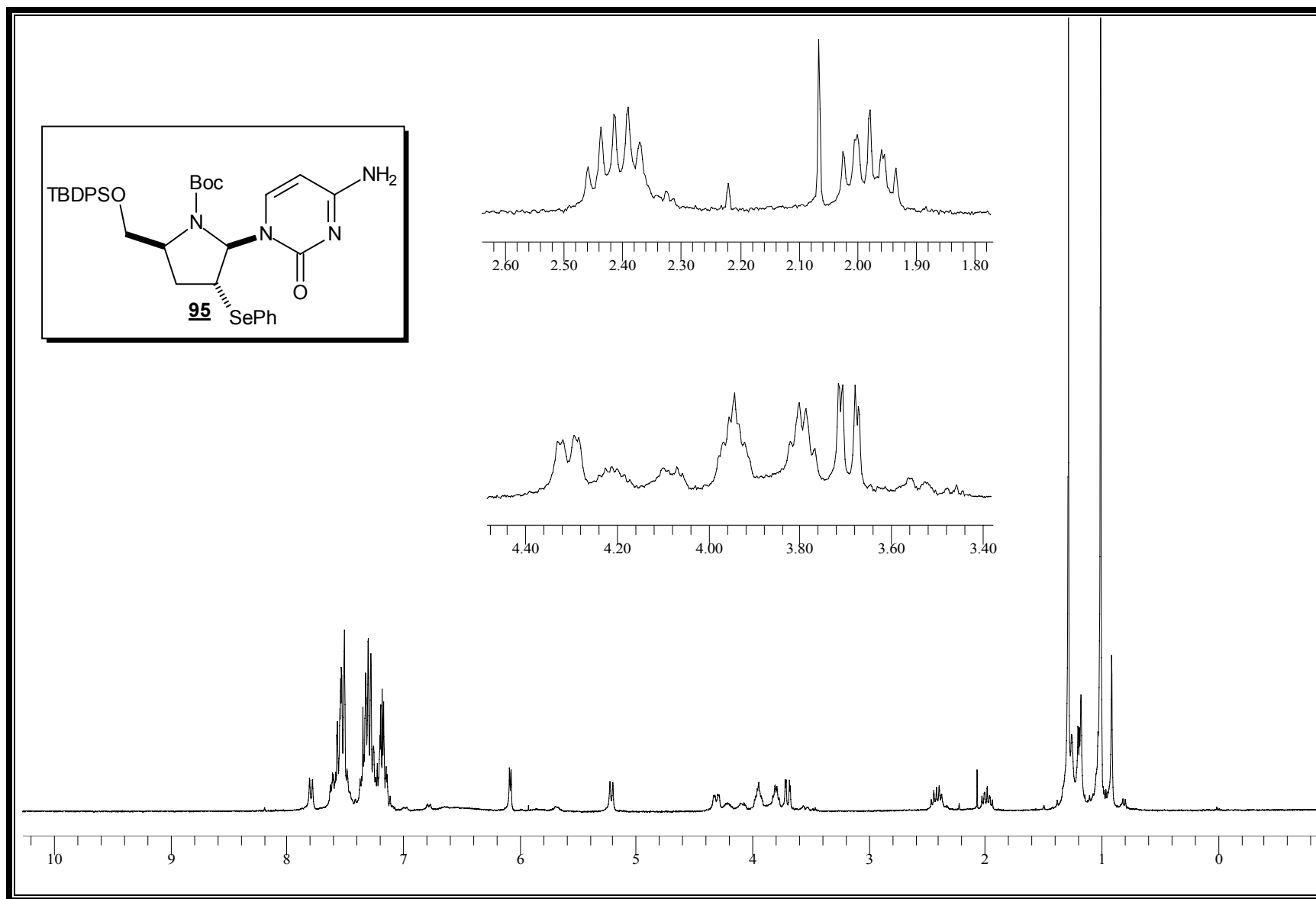
Espectro 89 - Espectro de NOESY 1D do aza-ddU **92** em CD₃OD.



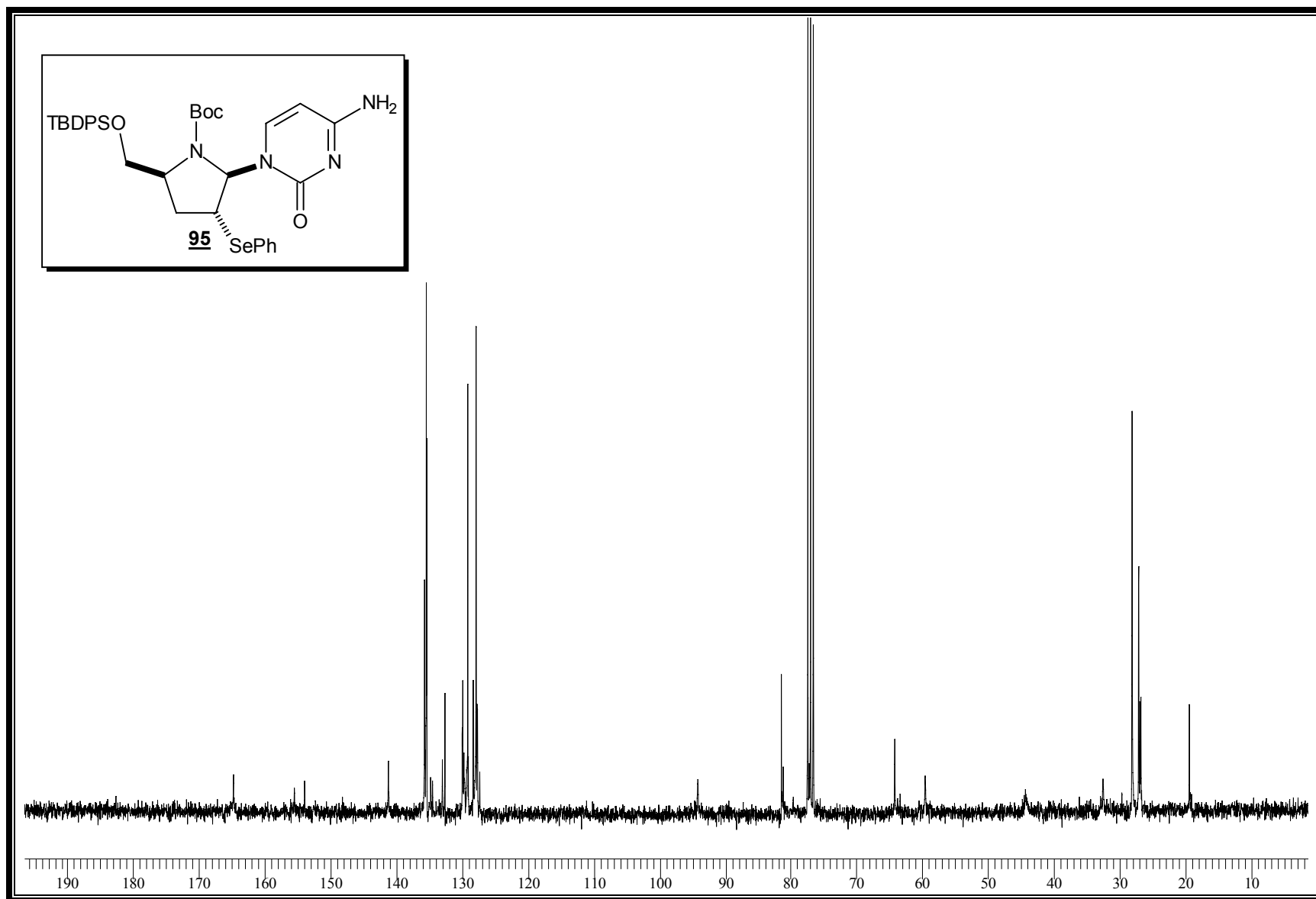
Espectro 90 - Espectro de massas (ESI) do aza-ddU **92**.



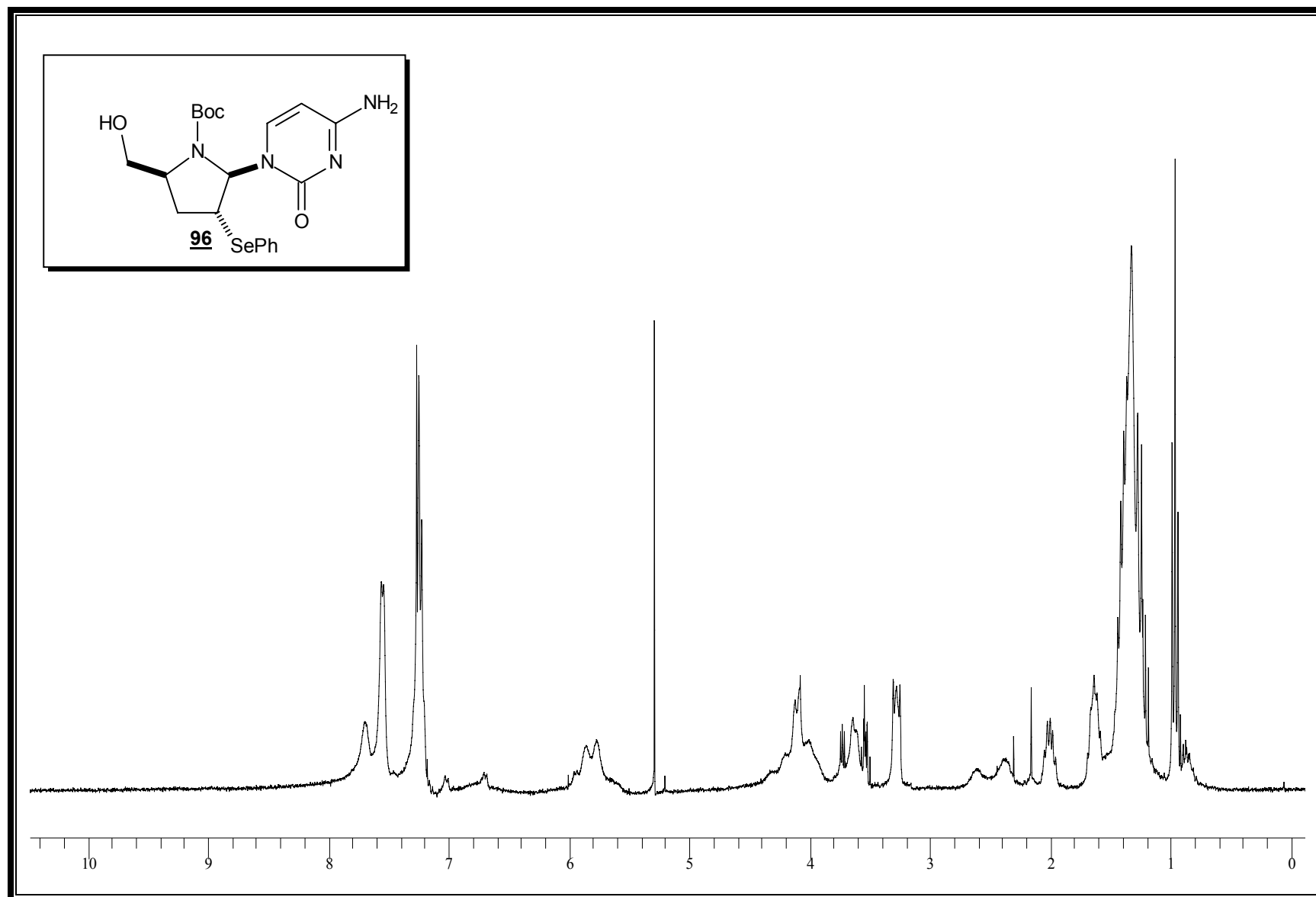
Espectro 91 - Espectro de RMN de ^1H do seleneto **95** em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).



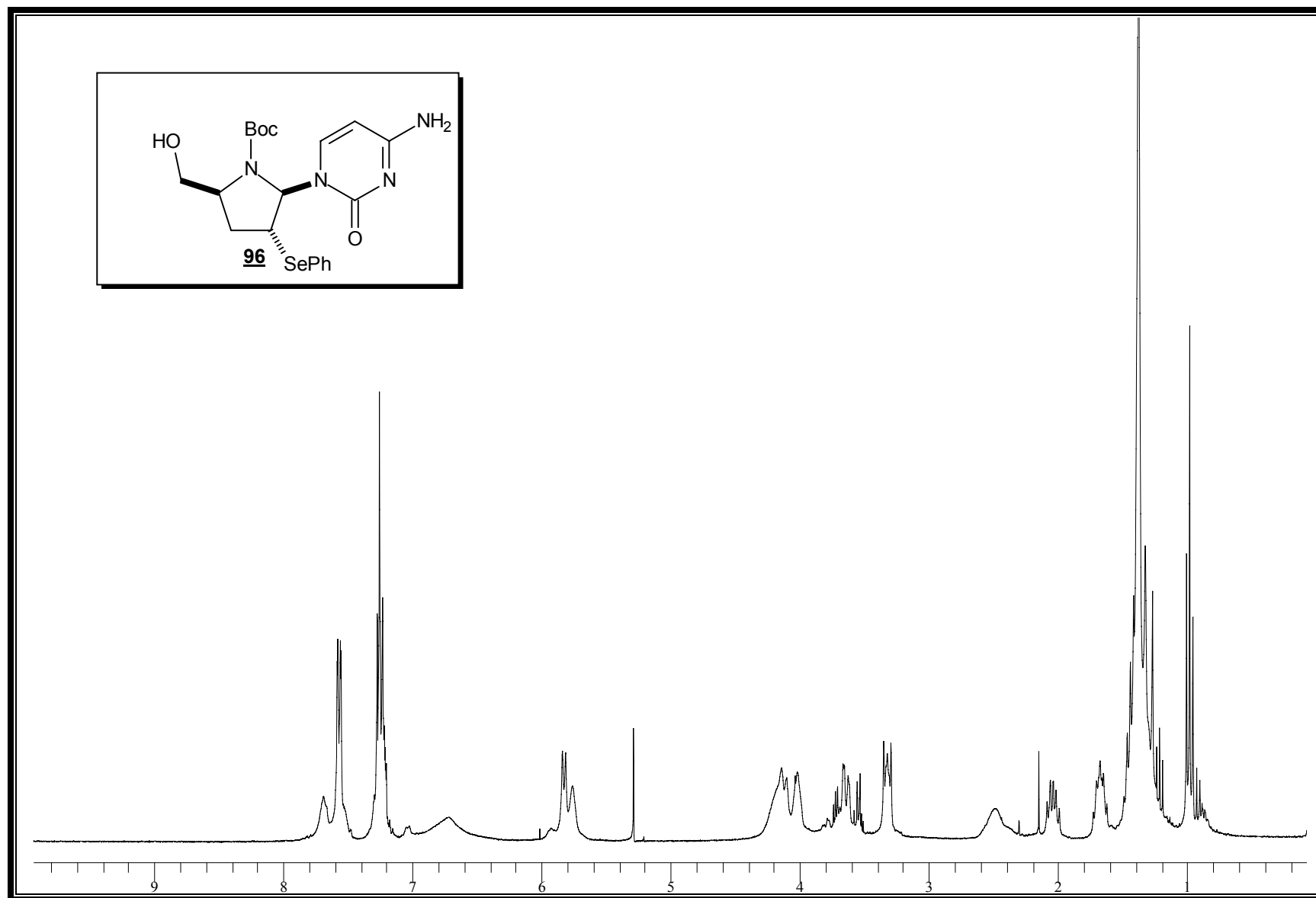
Espectro 92 - Espectro de RMN de ^1H do seleneto **95** a 60°C em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).



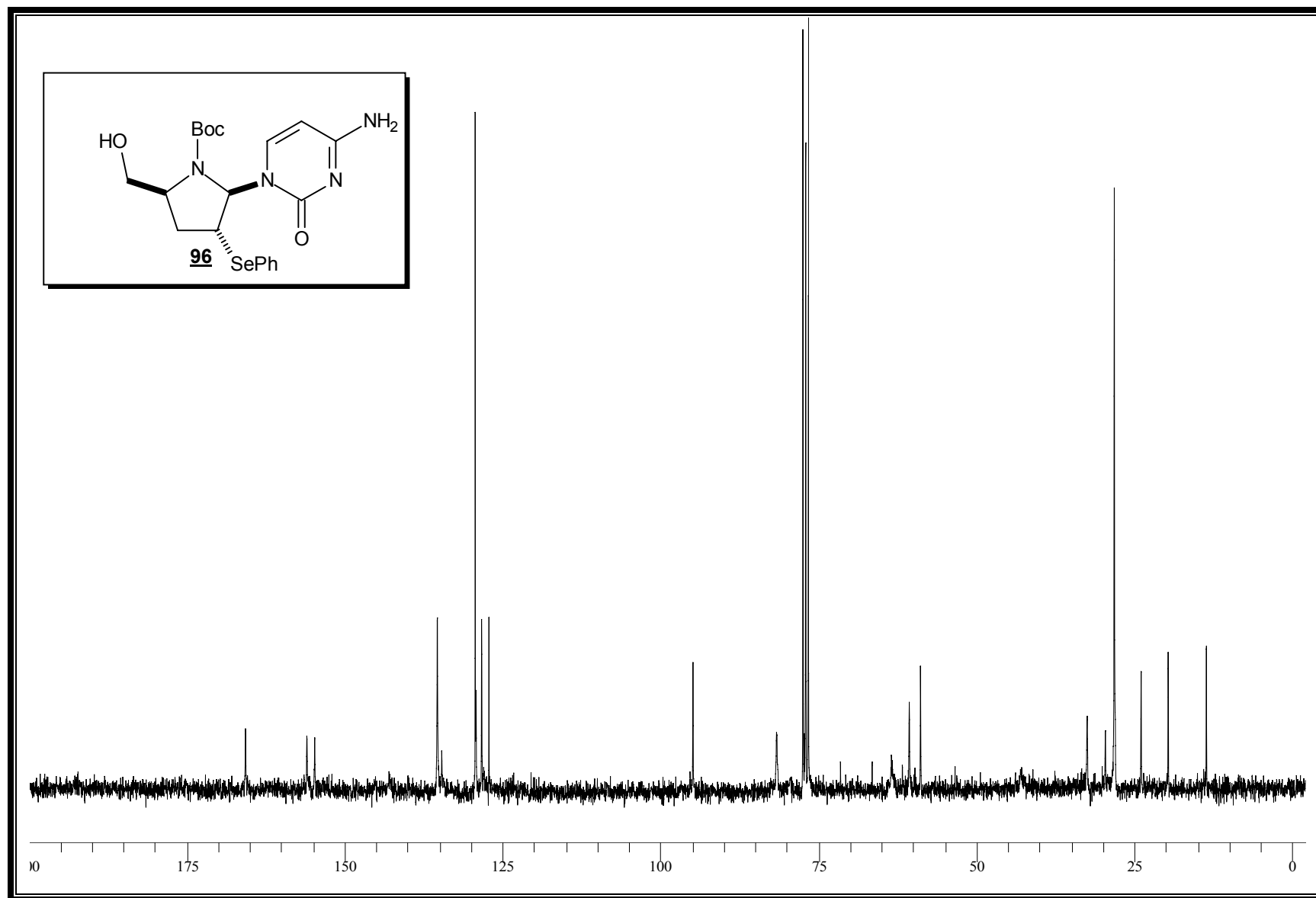
Espectro 93 - Espectro de RMN de ^{13}C do seleneto **95** em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).



Espectro 94 - Espectro de RMN de ^1H do seleneto **96** em CDCl₃ (Varian Gemini 2000).

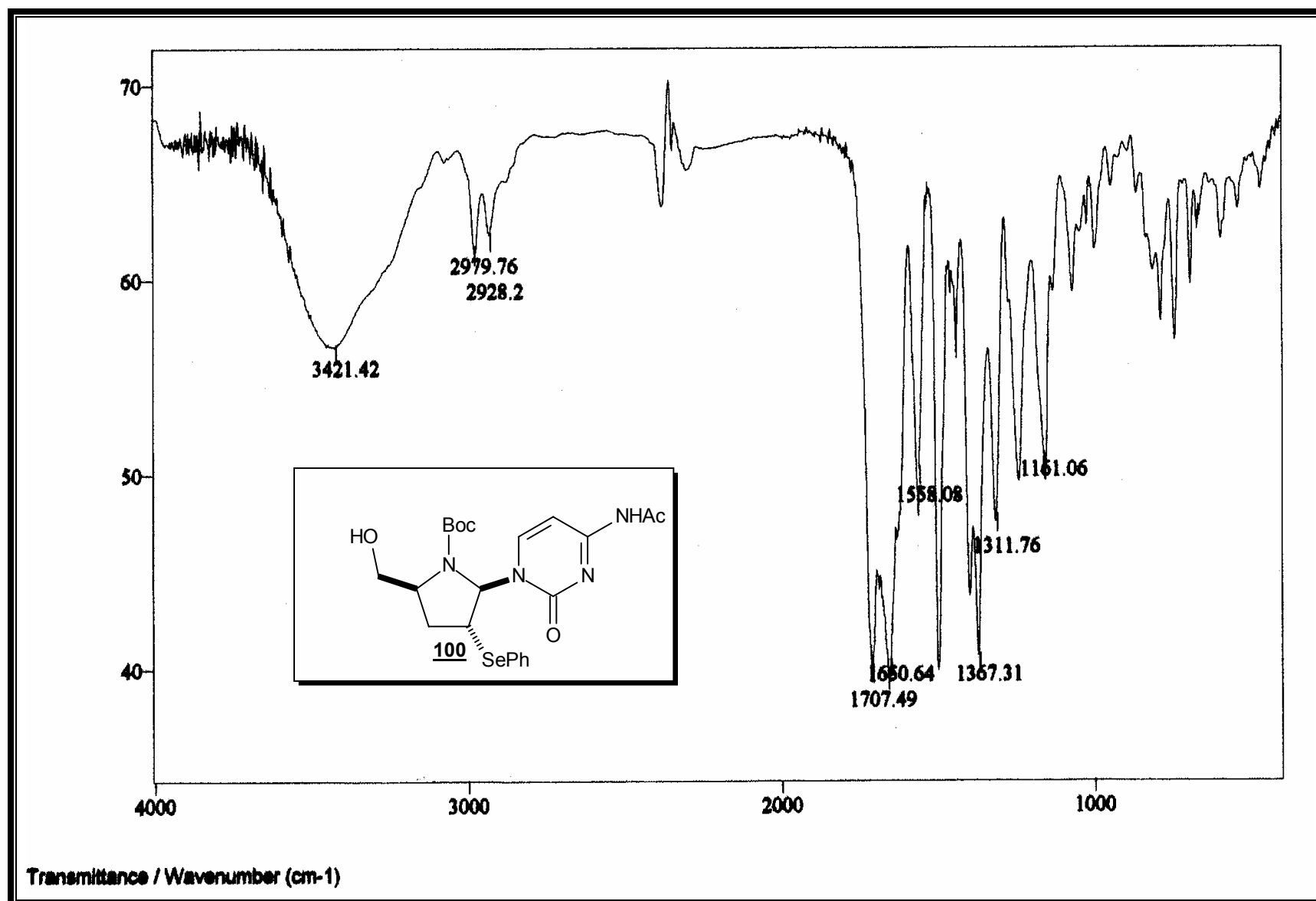


Espectro 95 - Espectro de RMN de ^1H do seleneto **96** a 60 °C em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).

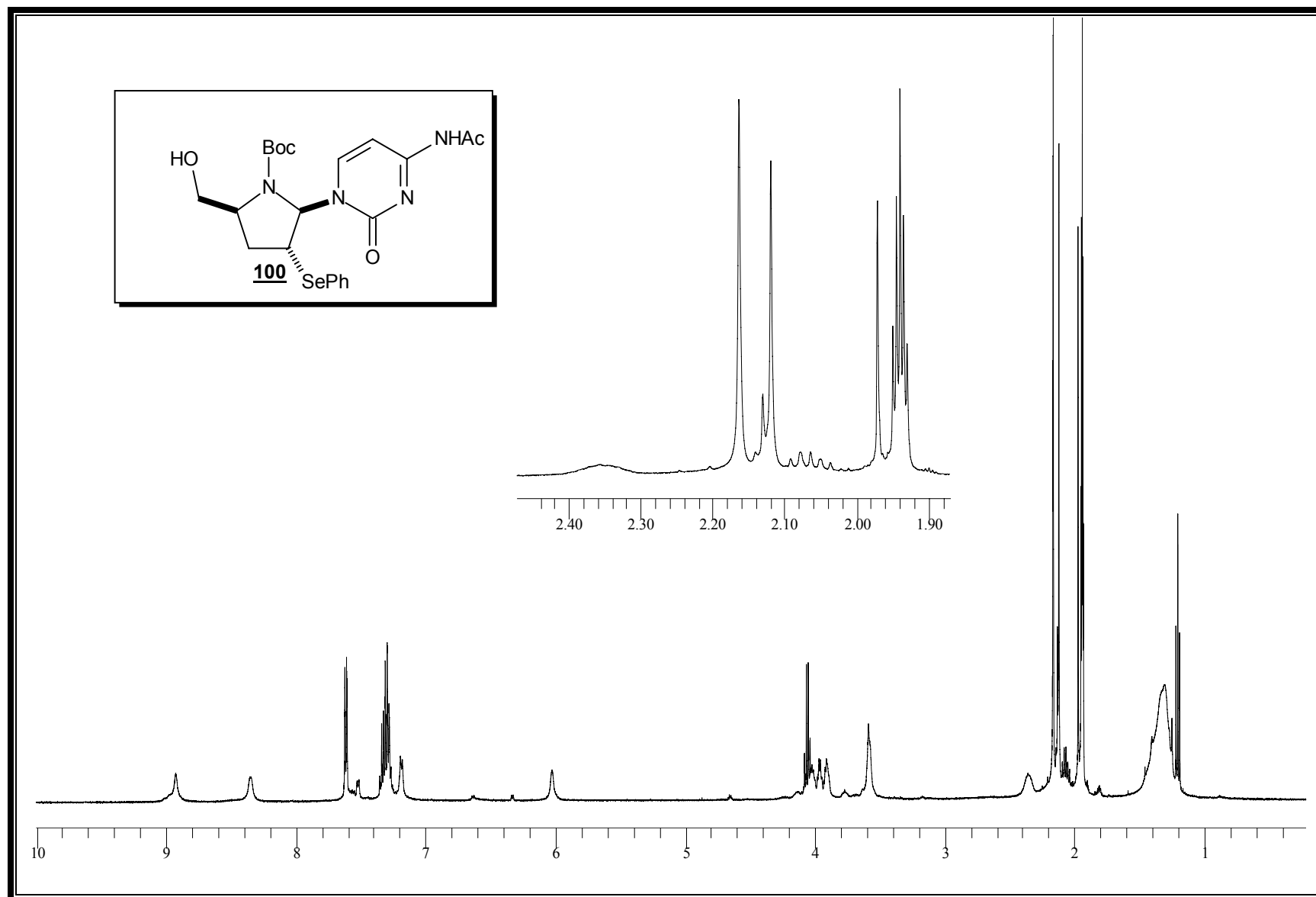


Espectro 96 - Espectro de RMN de ^{13}C do seleneto **96** em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).

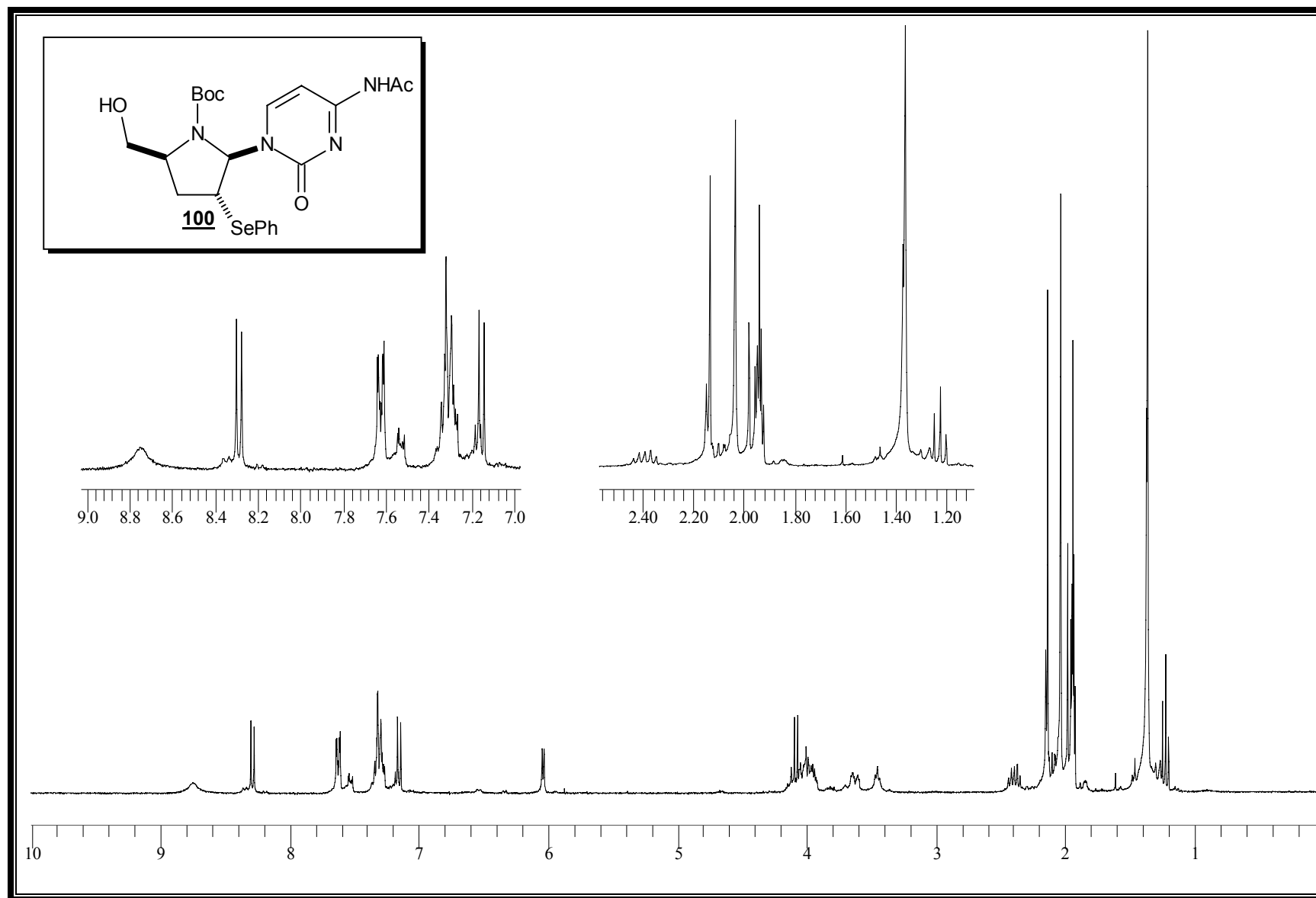
Picos em 71,5; 66,4; 23,9; 19,6 e 13,5 são impurezas.



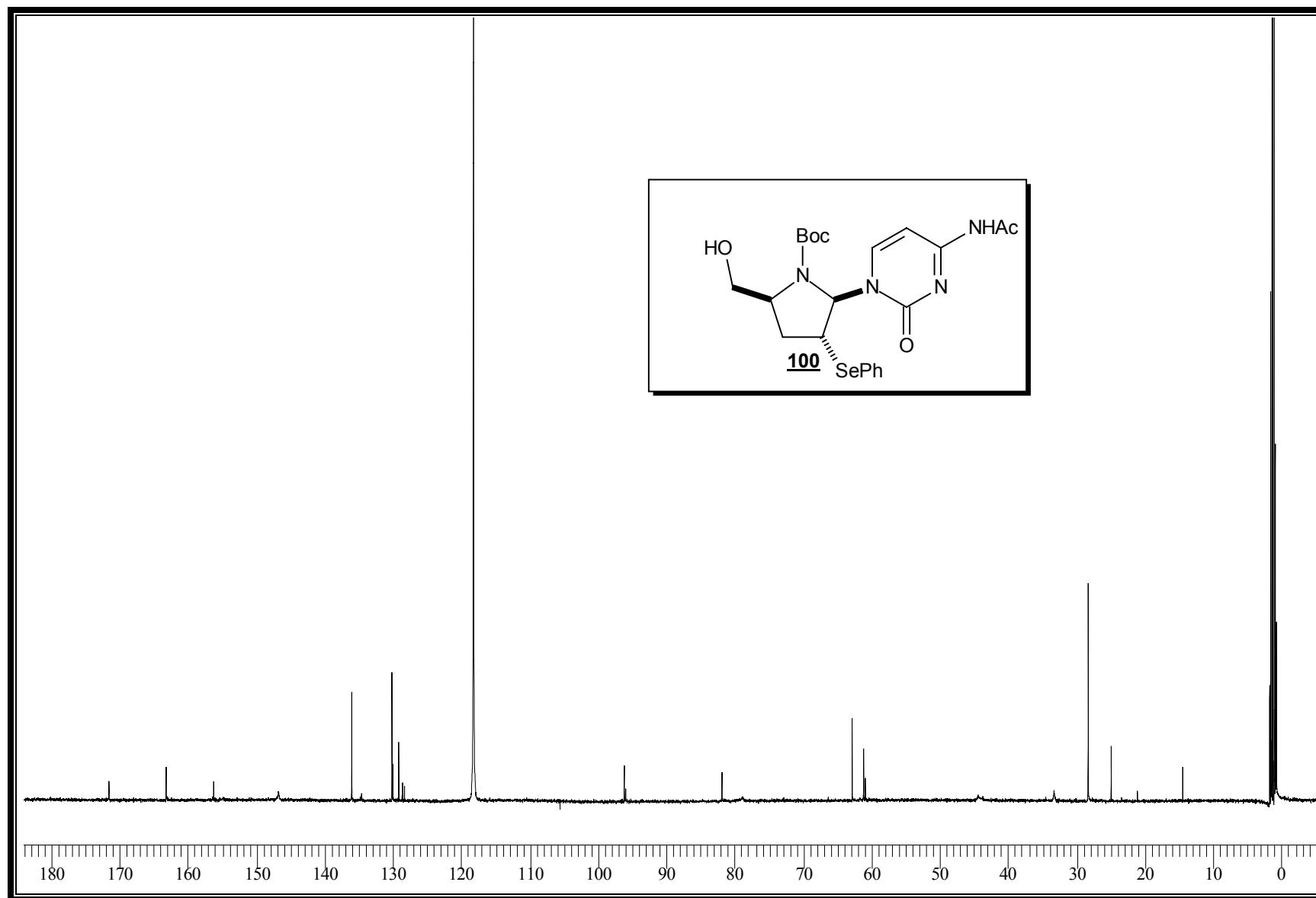
Espectro 97 - Espectro de IV do seleneto **100**.



Espectro 98 - Espectro de RMN de ^1H do seleneto **100** em CD_3CN (Varian Inova 500). Picos em 1,20; 1,97 e 4,06 são de AcOEt; pico em 2,12 é de H_2O .



Espectro 99 - Espectro de RMN de ^1H do seleneto **100** a 60°C em CD_3CN (Varian Gemini 2000).



Espectro 100 - Espectro de RMN de ^{13}C do seleneto **100** em CD_3CN (Varian Inova 500). Picos em 14,4; 21,1 e 60,9 são do AcOEt; picos em 118 e 1,24 são do solvente.

EDSON/ROQUE(554)m/z 508.1225

100%
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0

111.04479
175.10131
223.99862
253.02026
355.06887
397.08120
462.68887

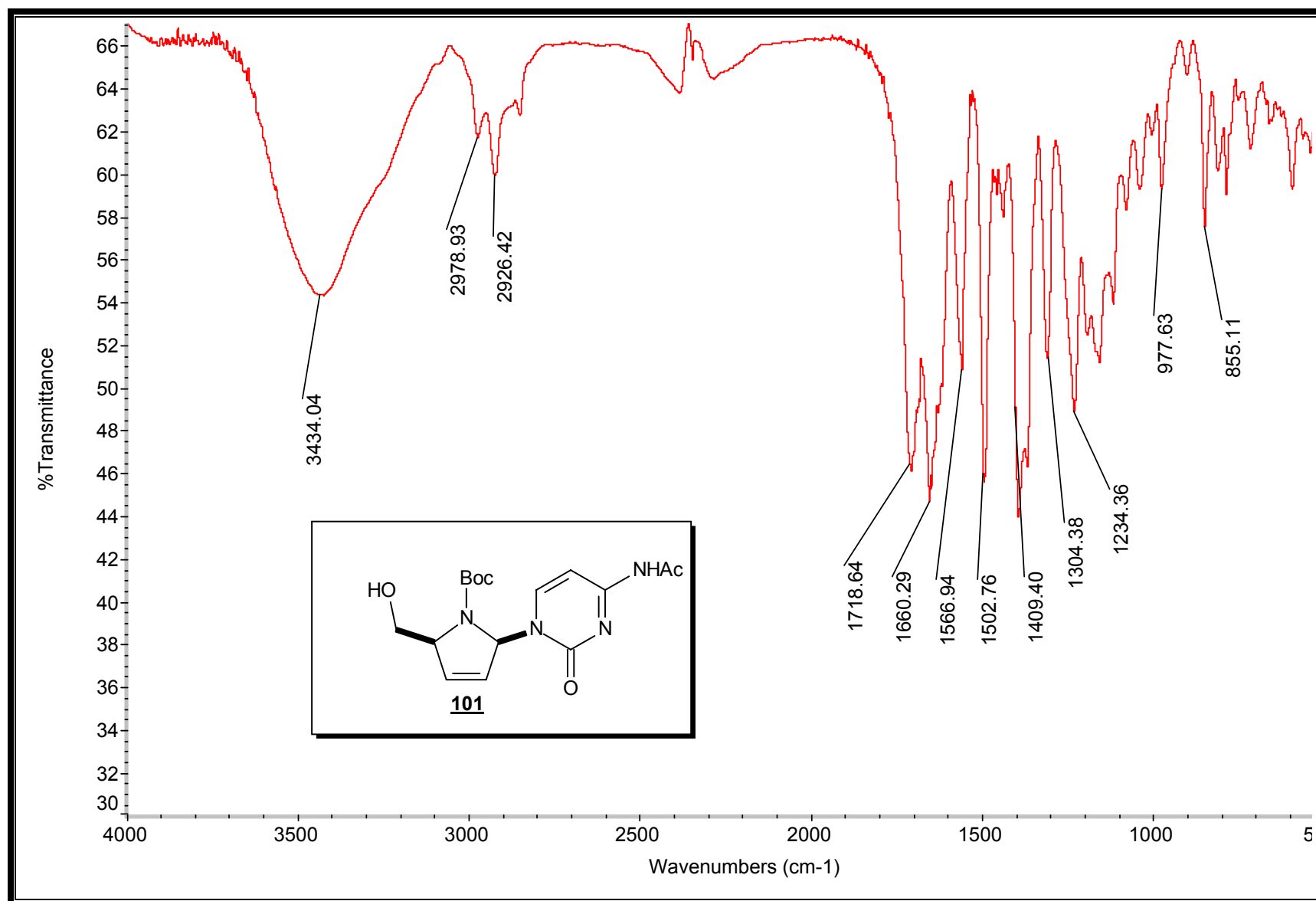
1.2E5
1.2E5
1.1E5
1.1E5
1.0E5
9.3E4
8.7E4
8.1E4
7.5E4
6.8E4
6.2E4
5.6E4
5.0E4
4.4E4
3.7E4
3.1E4
2.5E4
1.9E4
1.2E4
6.2E3
0.0E0

50 100 150 200 250 300 350 400 450 500 550 m/z

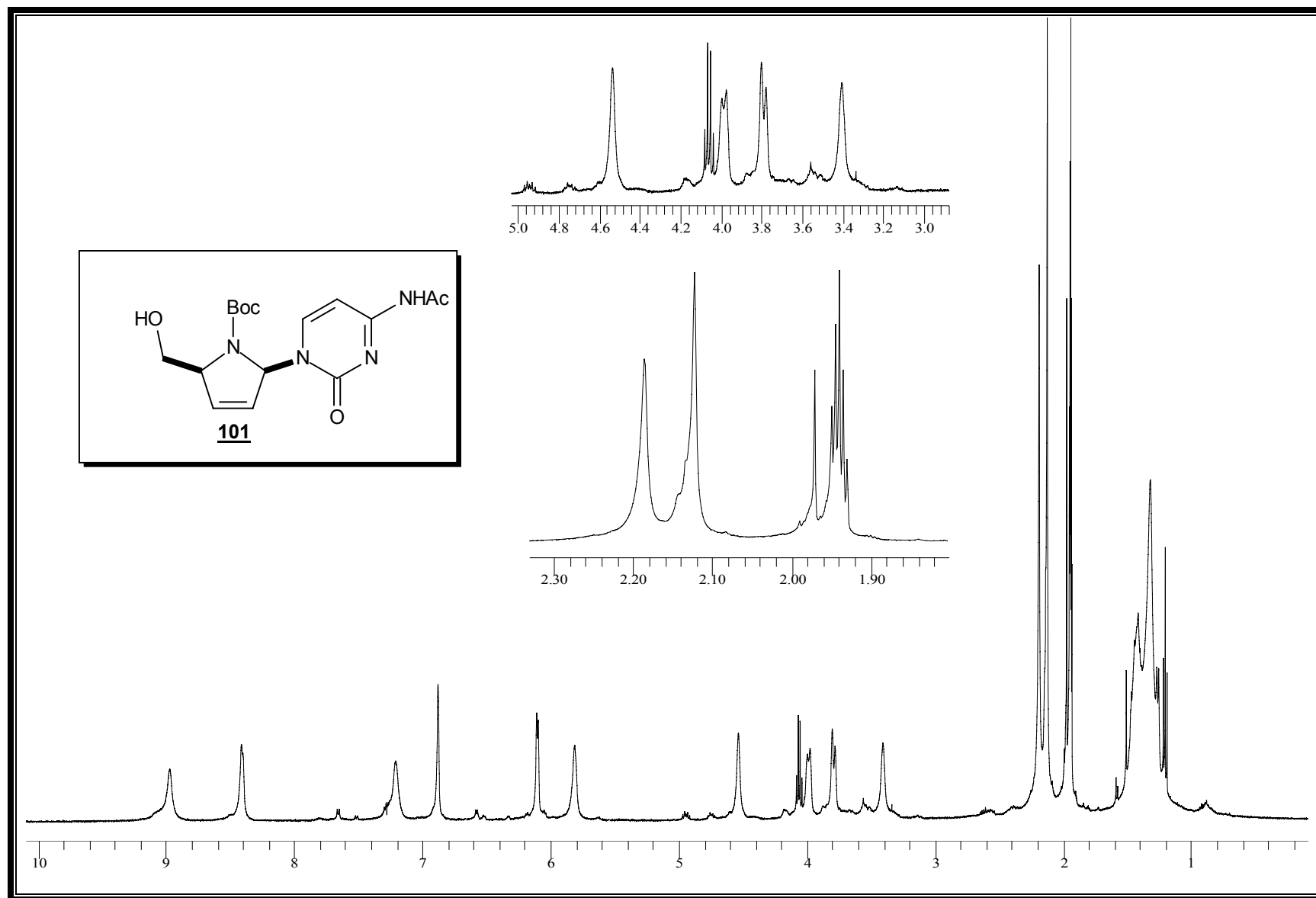
HO
Boc
NHAc
100
SePh

CC(=O)Nc1ccc(CN2[C@H](C[C@@H](C2)C[C@H](O)C2(C)C(C)C(C)C2)C3=CC=CC=C3)cc1=O

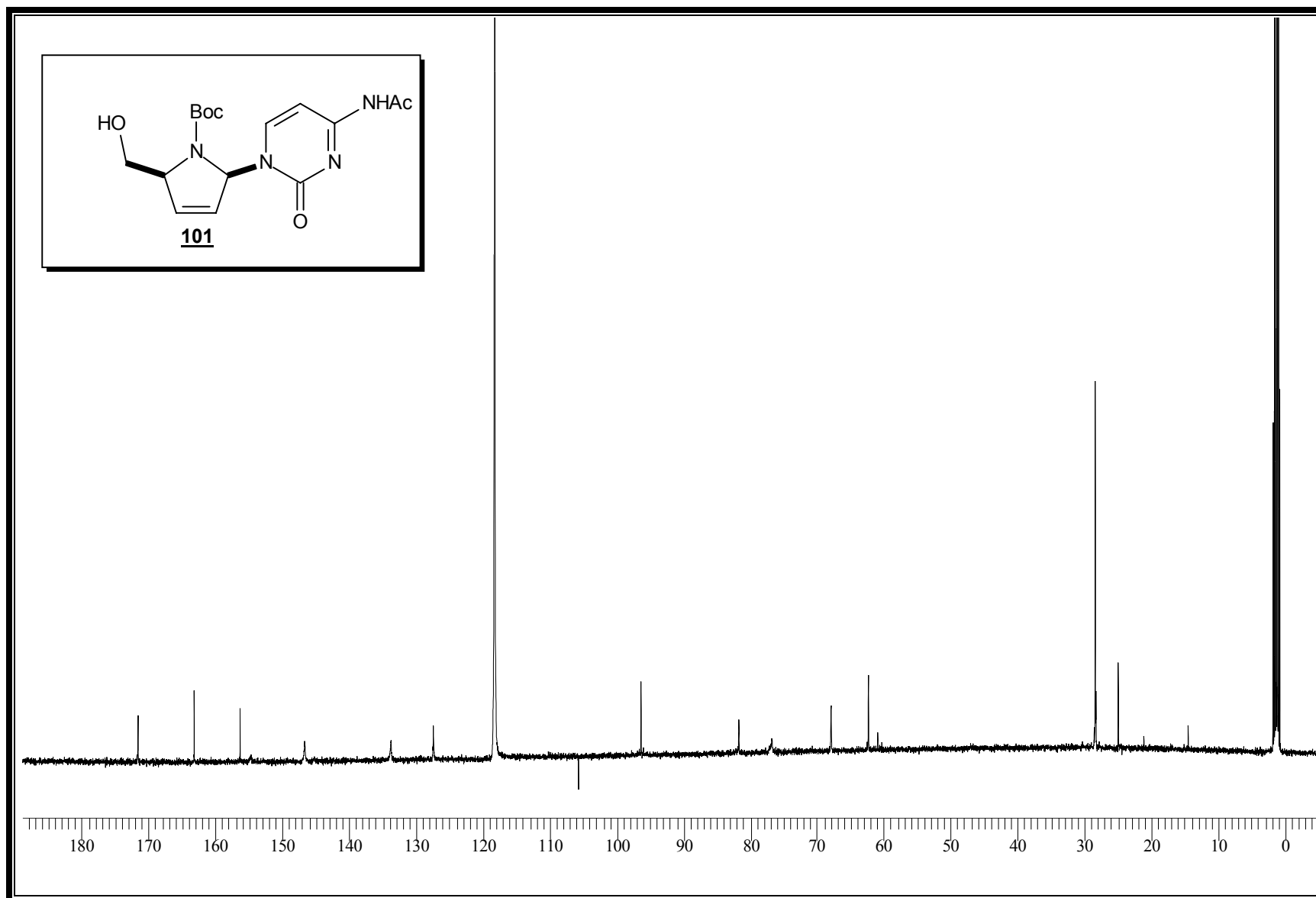
260



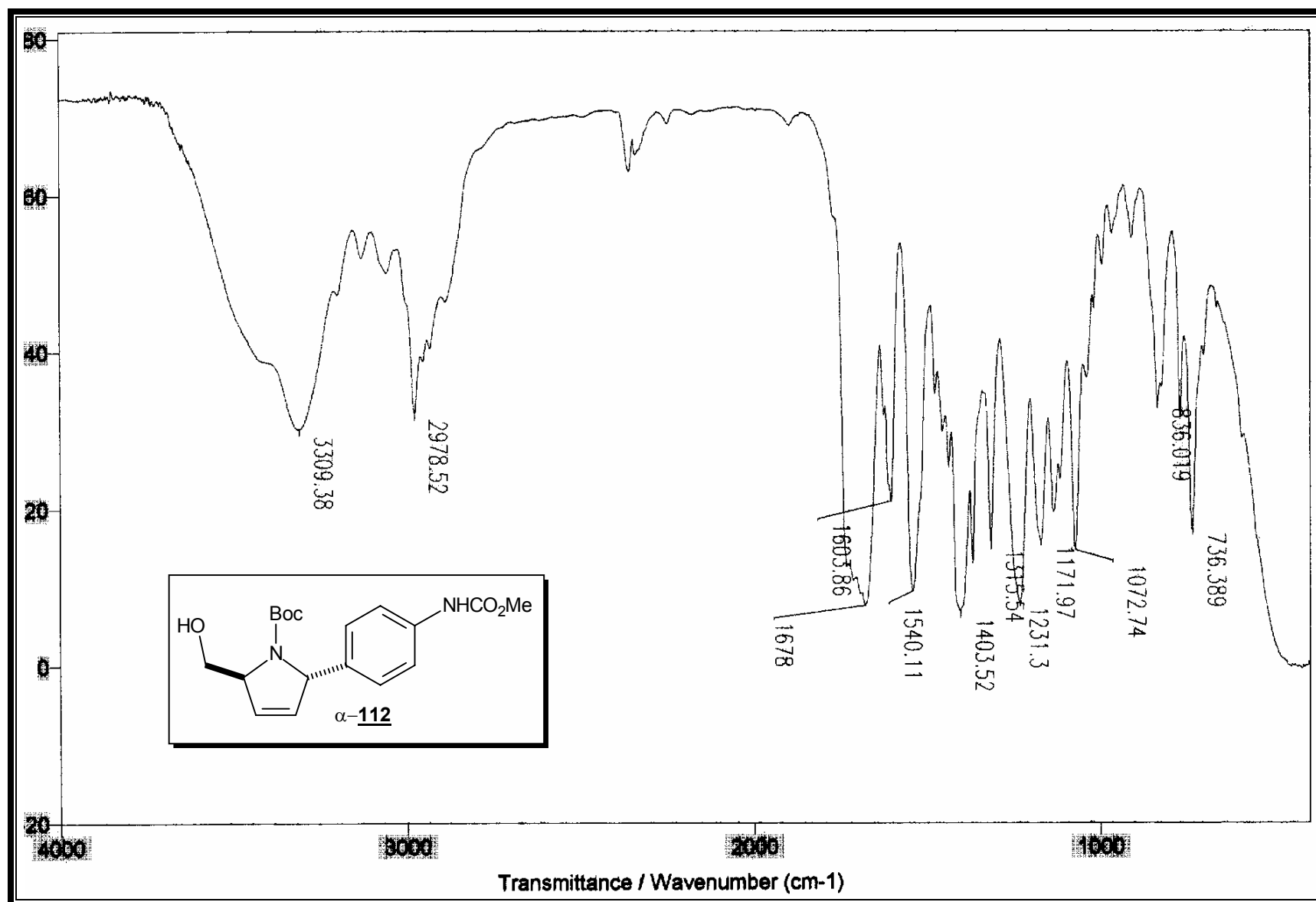
Espectro 102 - Espectro de IV do aza-d4C **101**.



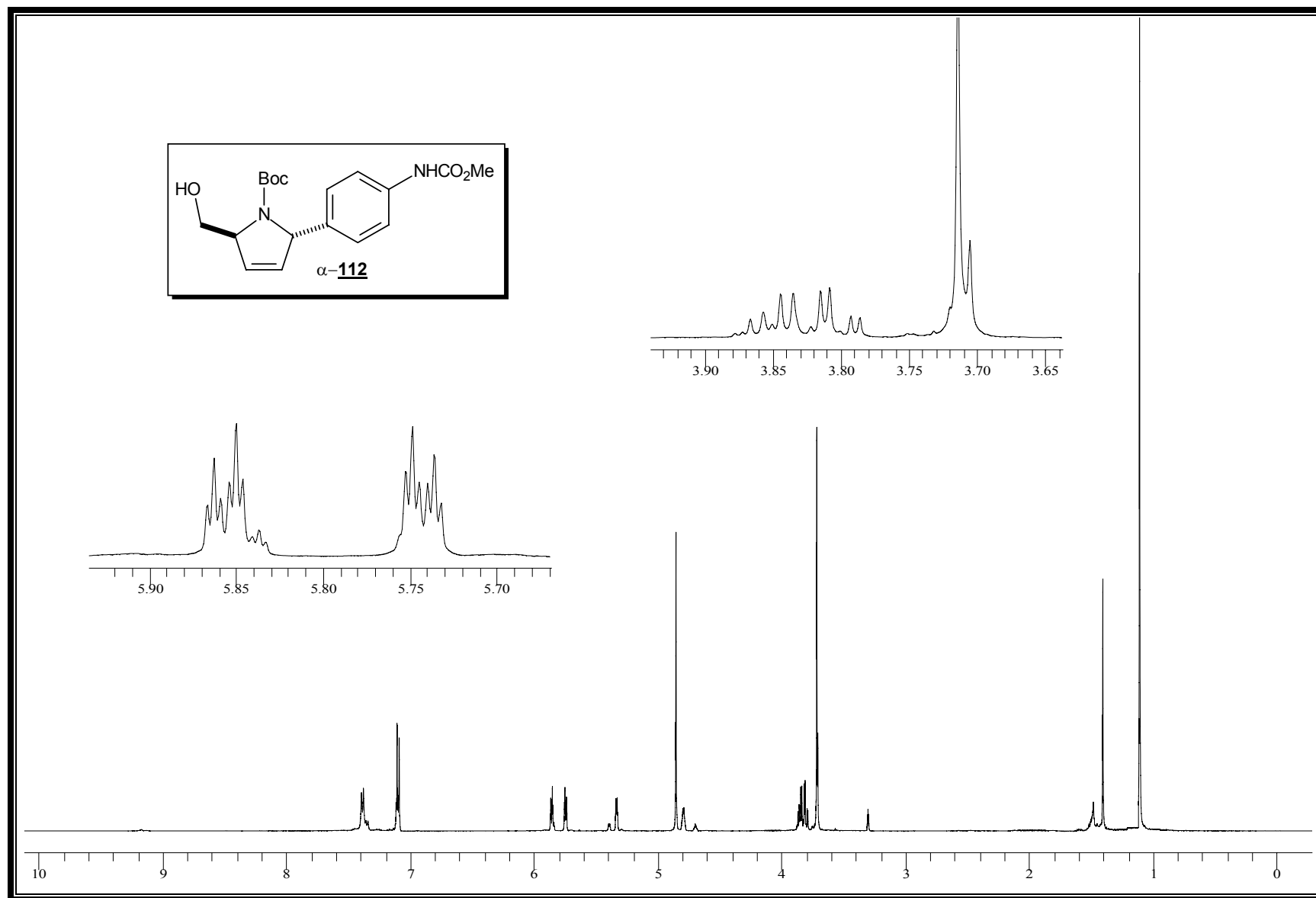
Espectro 103 - Espectro de RMN de ^1H do aza- d_4C **101** em CD_3CN (Varian Inova 500). Picos em 1,20; 1,97 e 4,06 são de AcOEt ; pico em 2,12 é de H_2O .



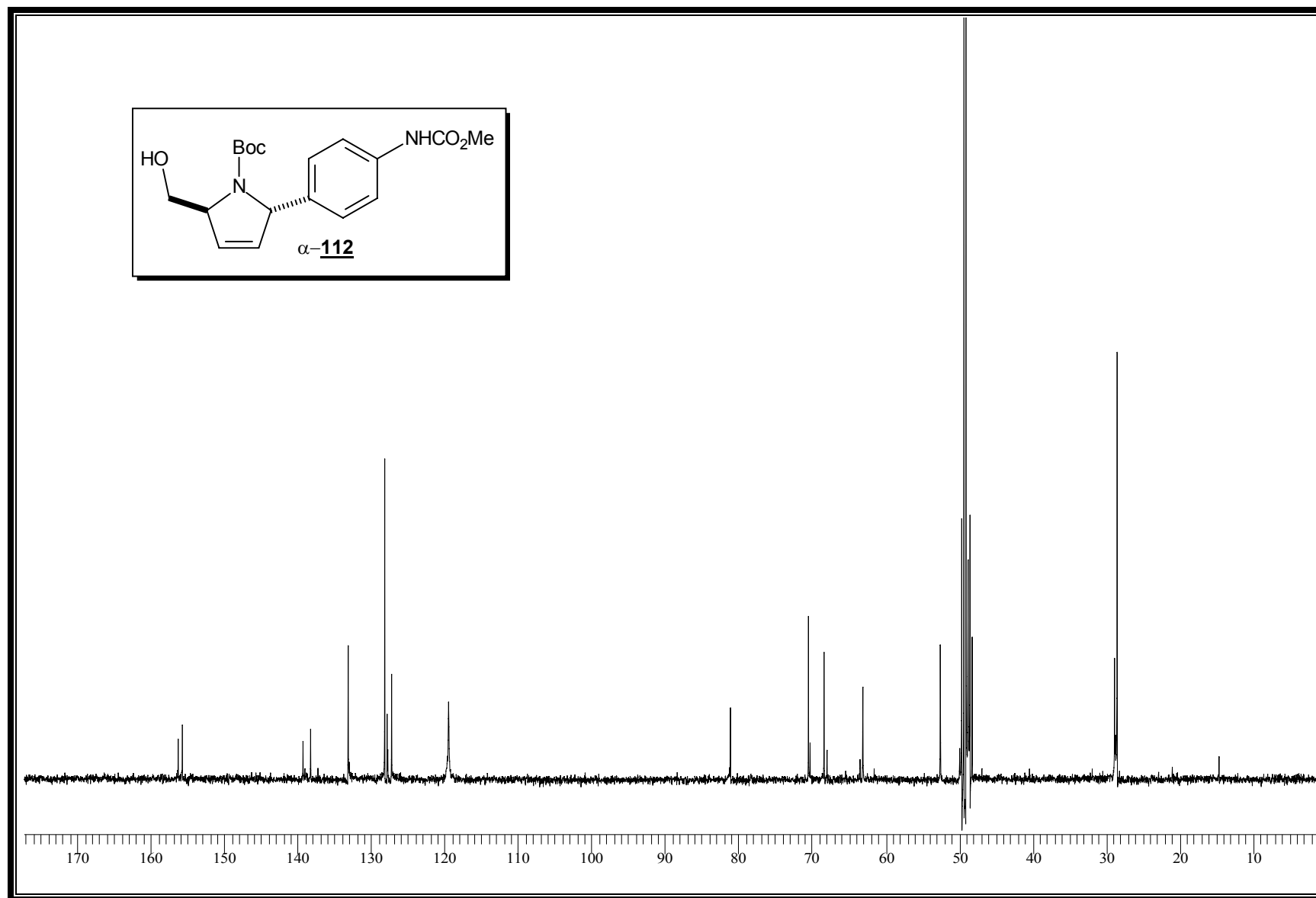
Espectro 104 - Espectro de RMN de ^{13}C do aza-d4C **101** em CD_3CN (Varian Inova 500). Picos em 14,5; 21,1 e 60,9 são de AcOEt; picos em 1,24 e 118 são do solvente.



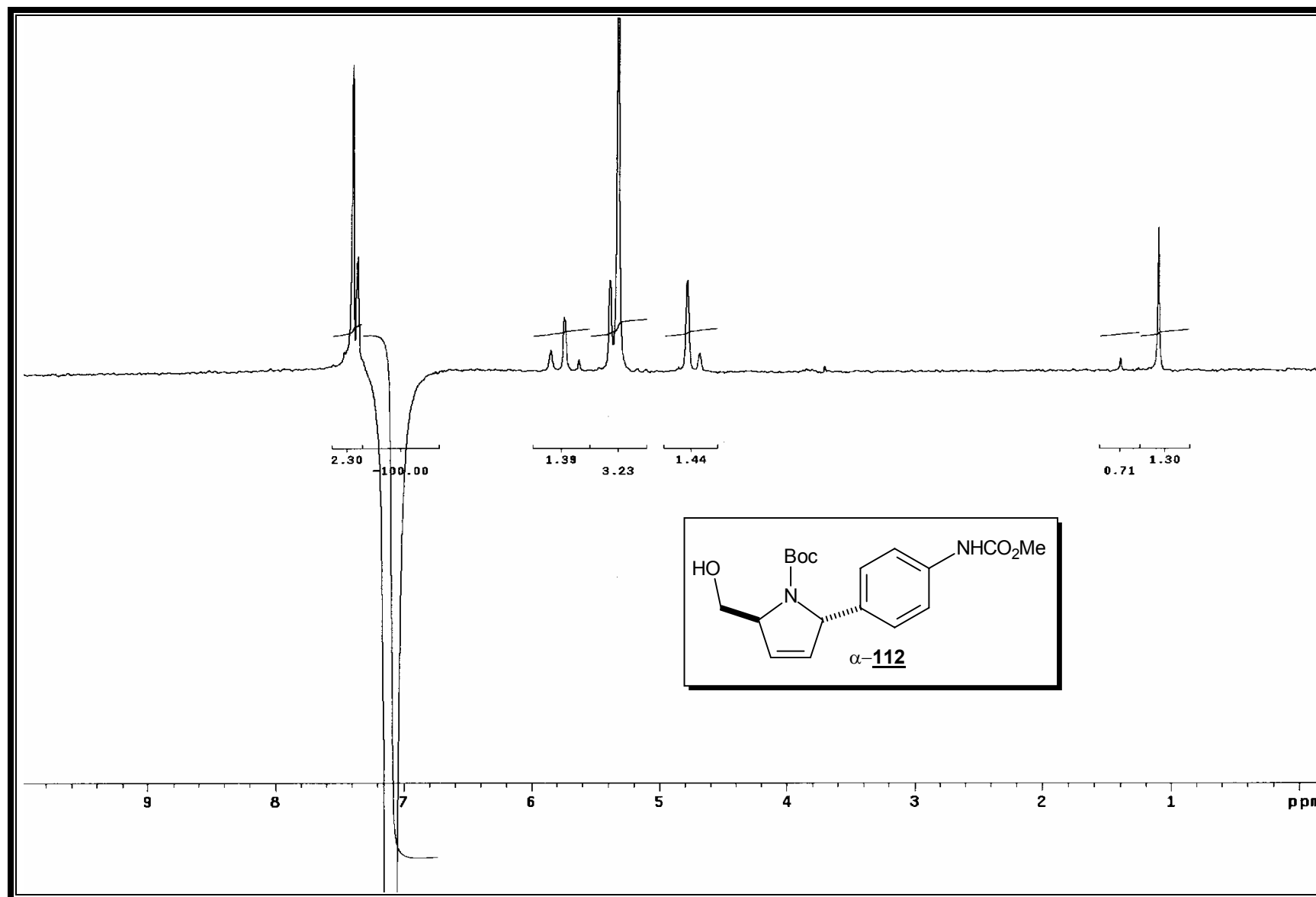
Espectro 105 - Espectro de IV do composto α -112.



Espectro 106 - Espectro de RMN de ^1H do composto α -**112** em CD_3OD (Varian Inova 500).

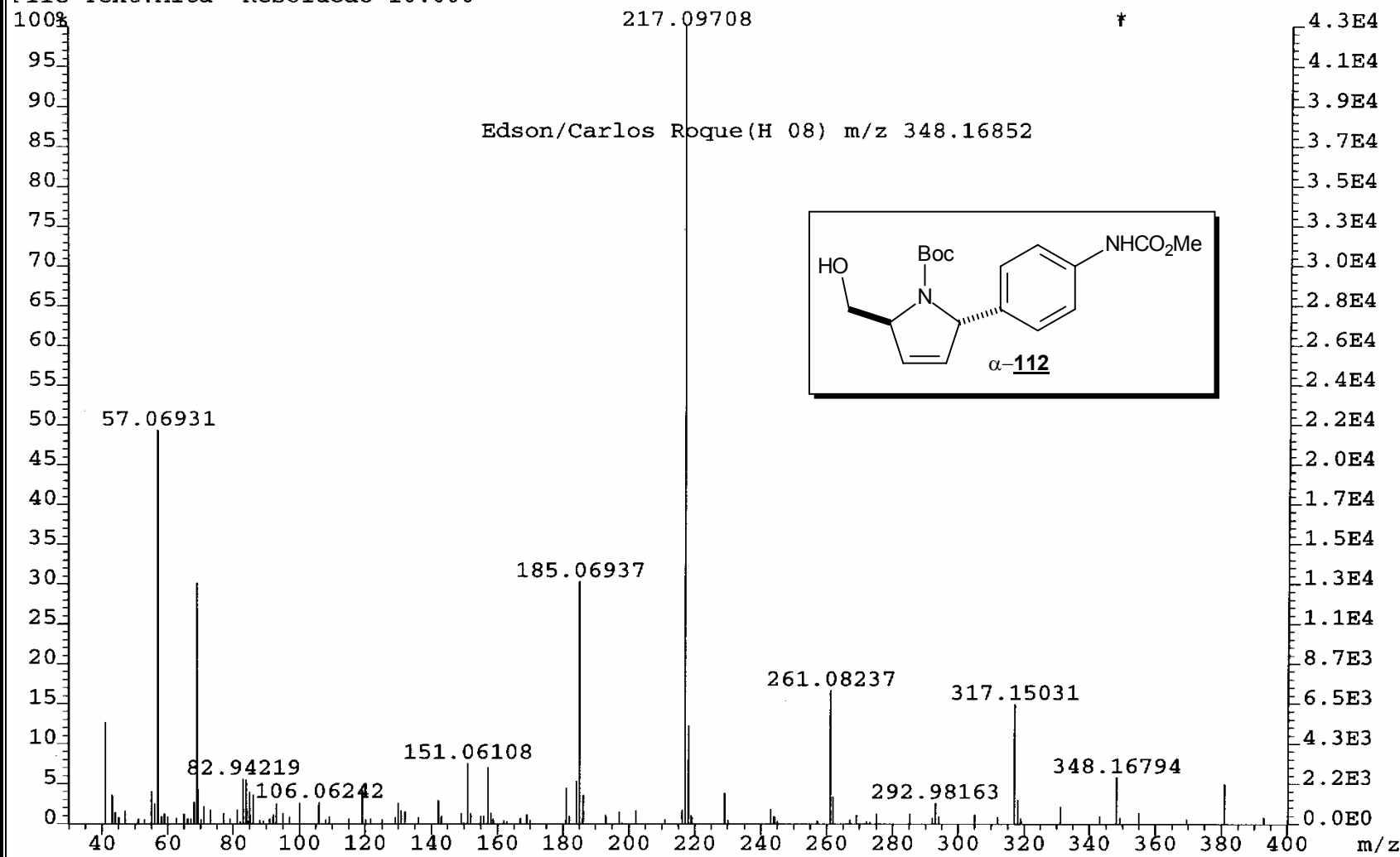


Espectro 107 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto α -**112** em CD_3OD (Varian Gemini 2000).



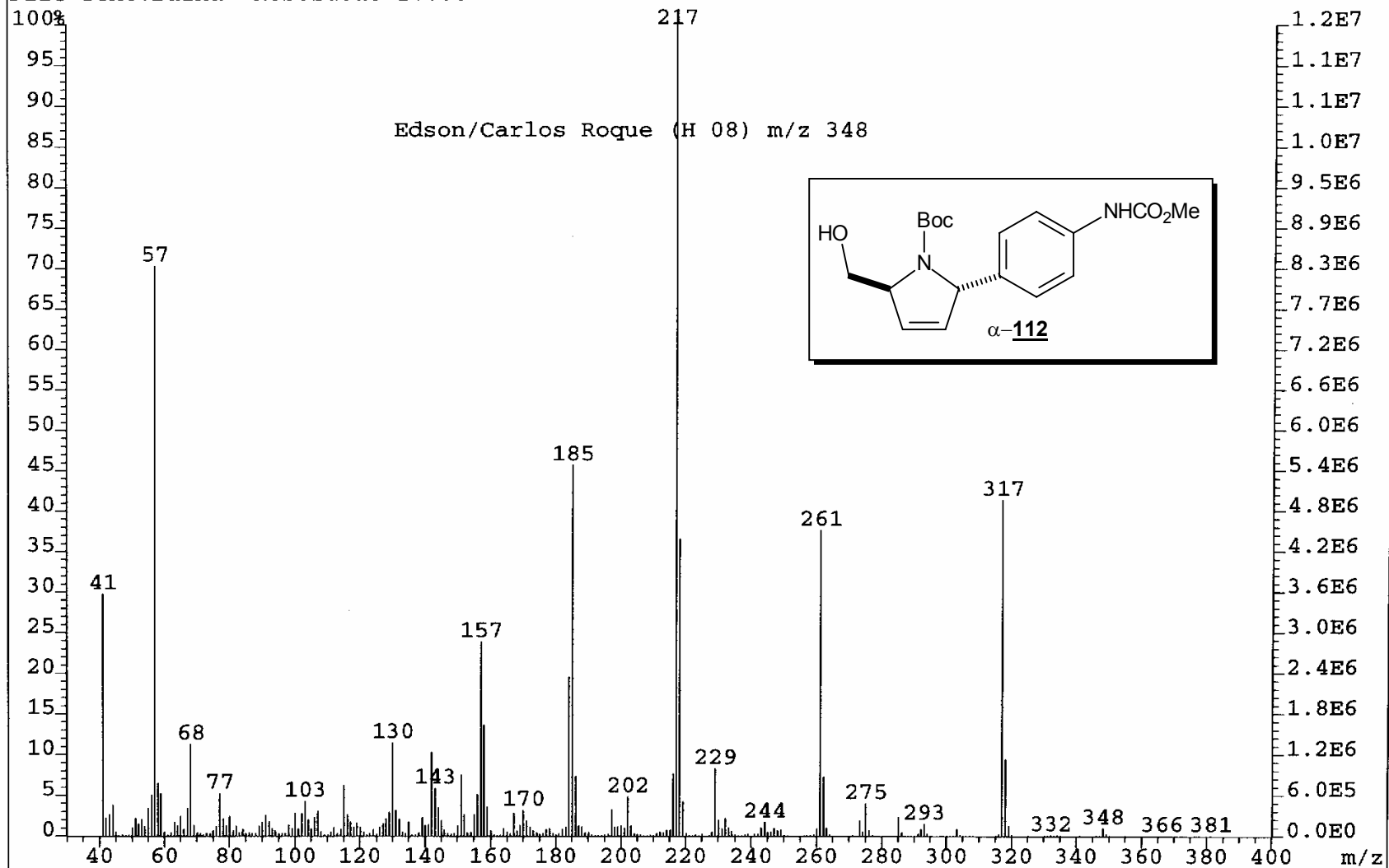
Espectro 108 - Espectro de NOESY 1D do composto α -112 em CD_3OD .

File: ABR2601 Ident: 216-209 Win 1000PPM Acq: 26-APR-2001 15:42:59 Cal: ABR2601
 AutoSpecE EI+ Magnet BpM: 217 BpI: 43440 TIC: 199249 Flags: NORM
 File Text: Alta Resolucao-10.000

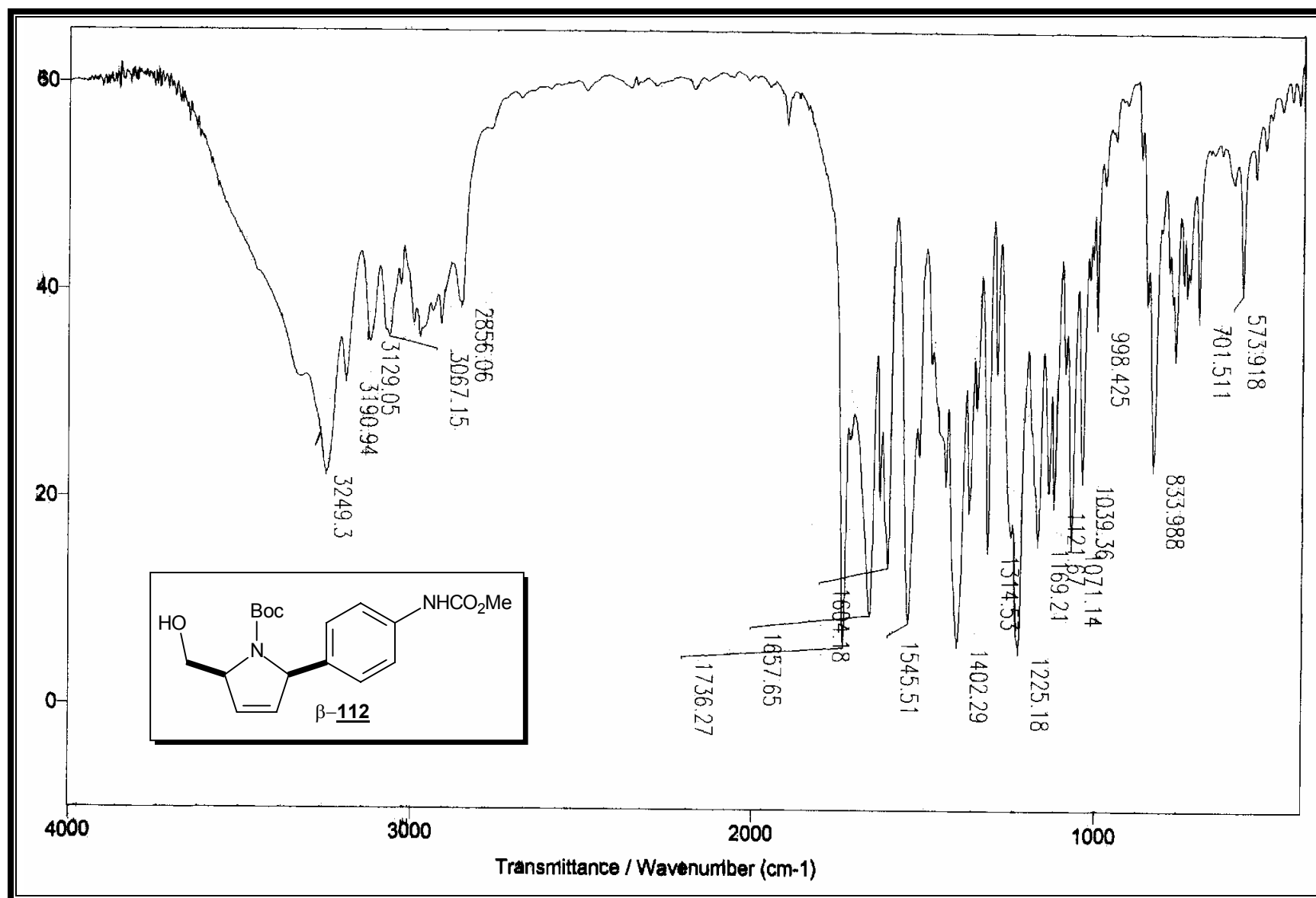


Espectro 109 - Espectro de EMAR do composto α -112.

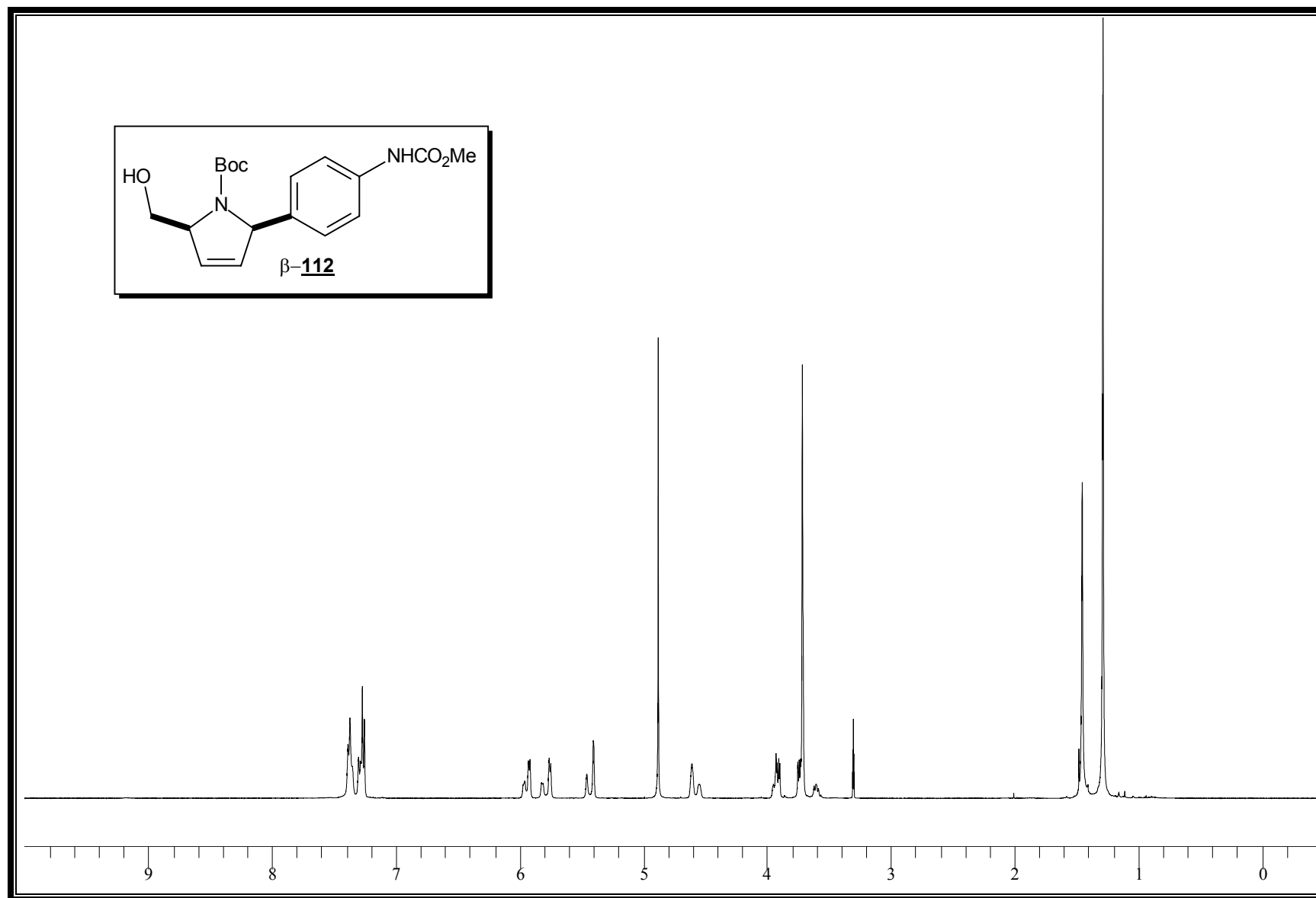
File: ABR2001 Ident: 384 Acq: 20-APR-2001 10:26:45 +41:40 Cal: ABR2001
AutoSpecE EI+ Magnet BpI: 11920209 TIC: 90667832 Flags: HALL
File Text: Baixa Resolucao-1.000



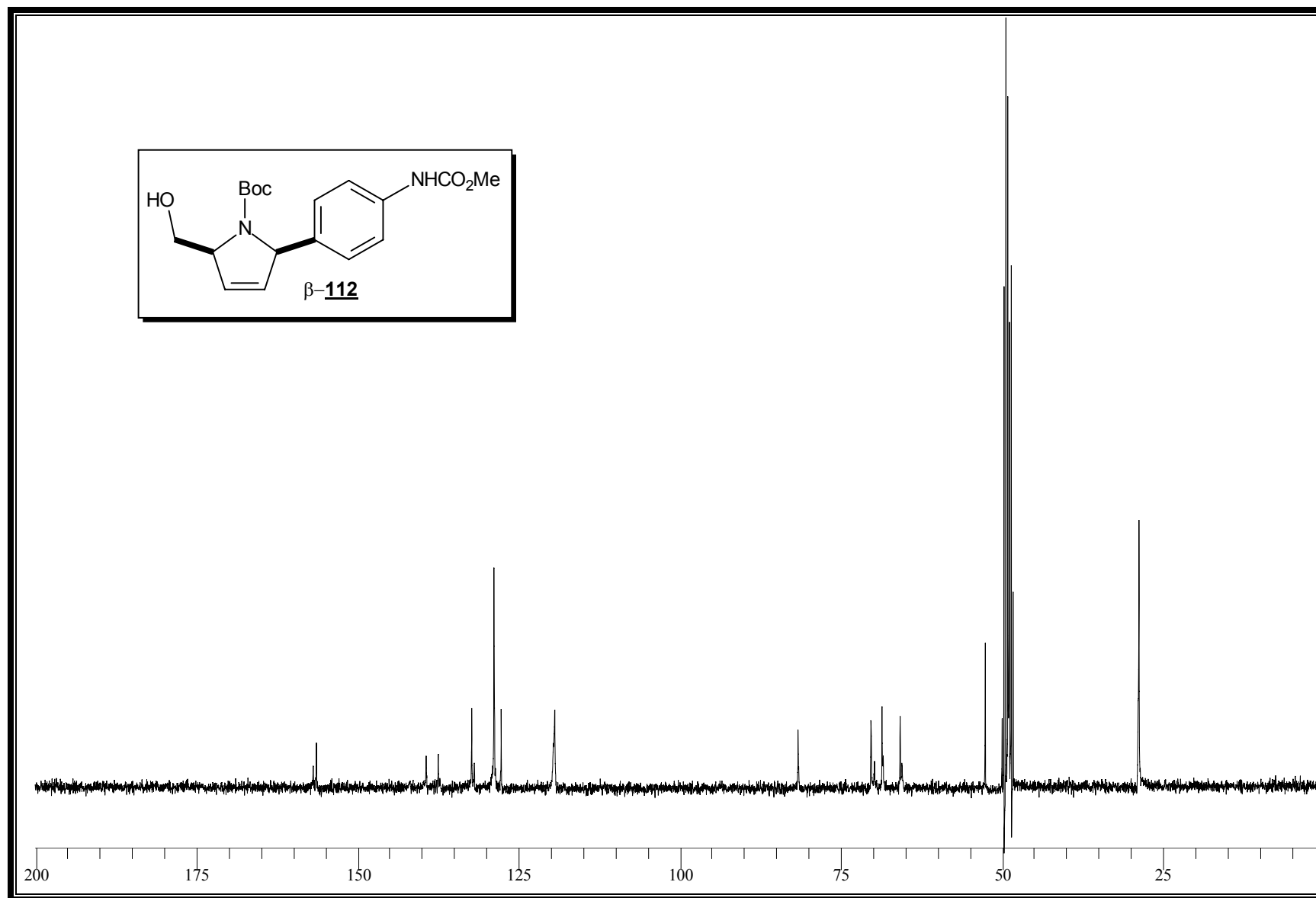
Espectro 110 - Espectro de massas do composto α -112.



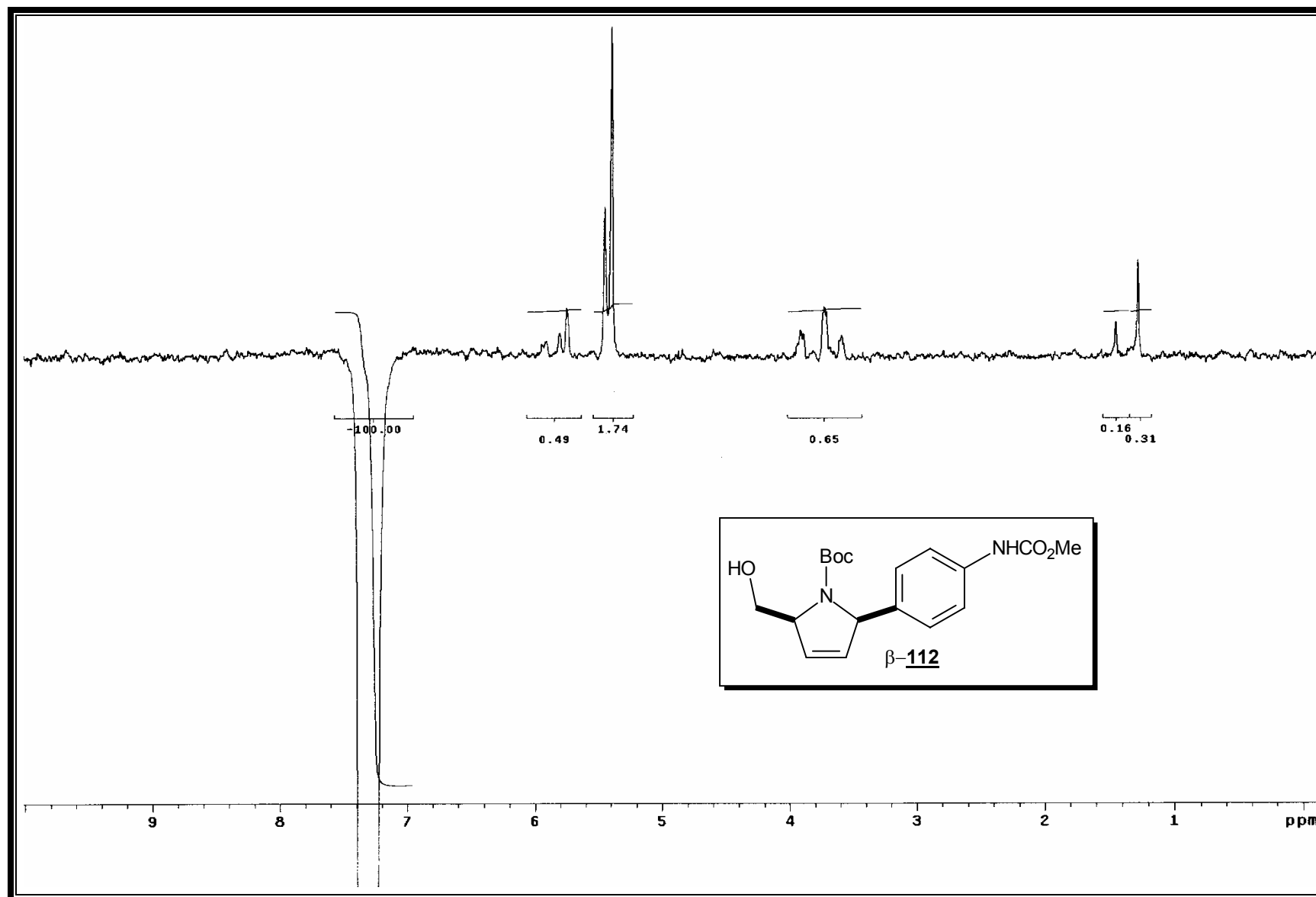
Espectro 111 - Espectro de IV do composto β -112.



Espectro 112 - Espectro de RMN de ^1H do composto β -112 em CD₃OD (Varian Inova 500).

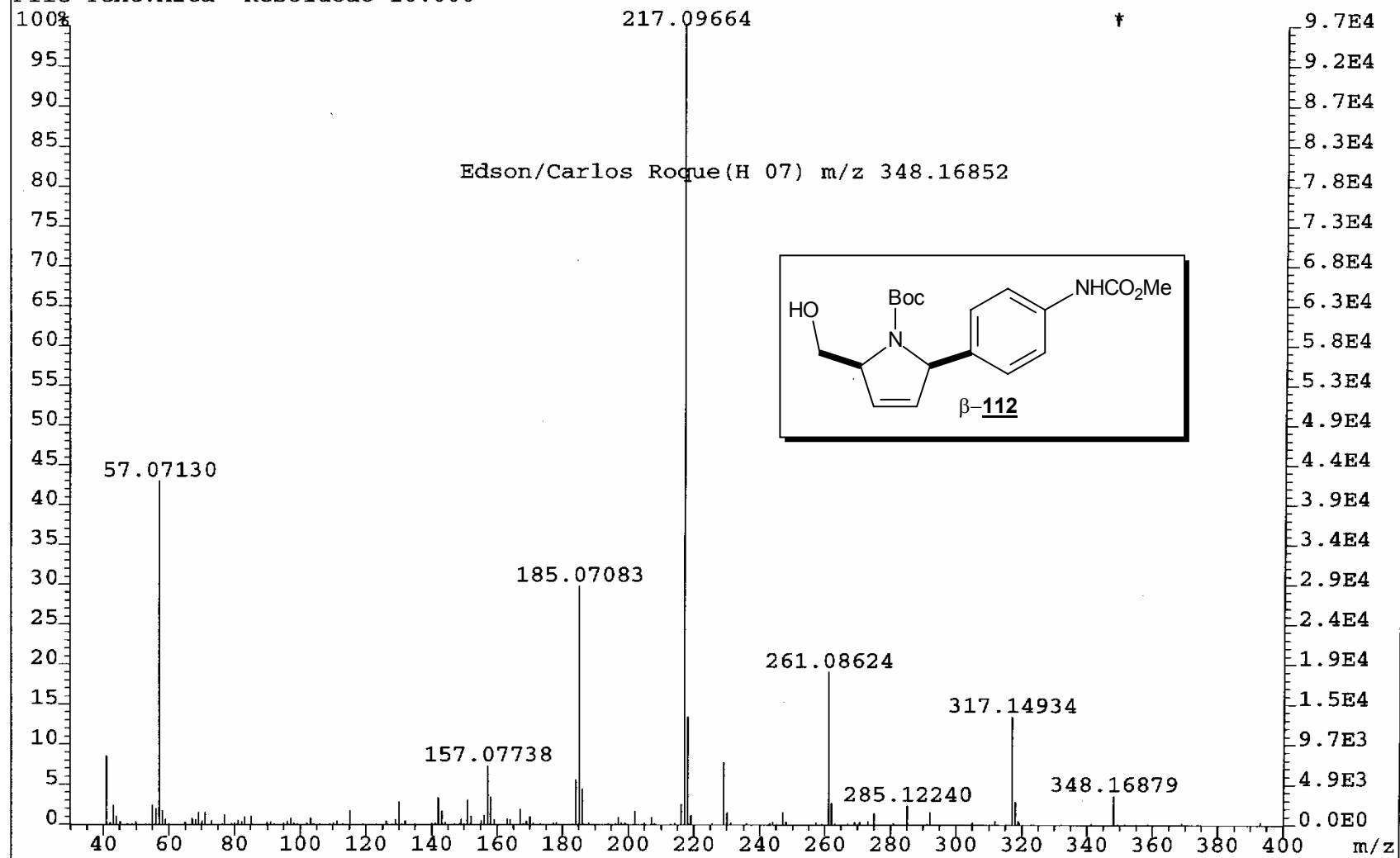


Espectro 113 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto β -112 em CD₃OD (Varian Gemini 2000).



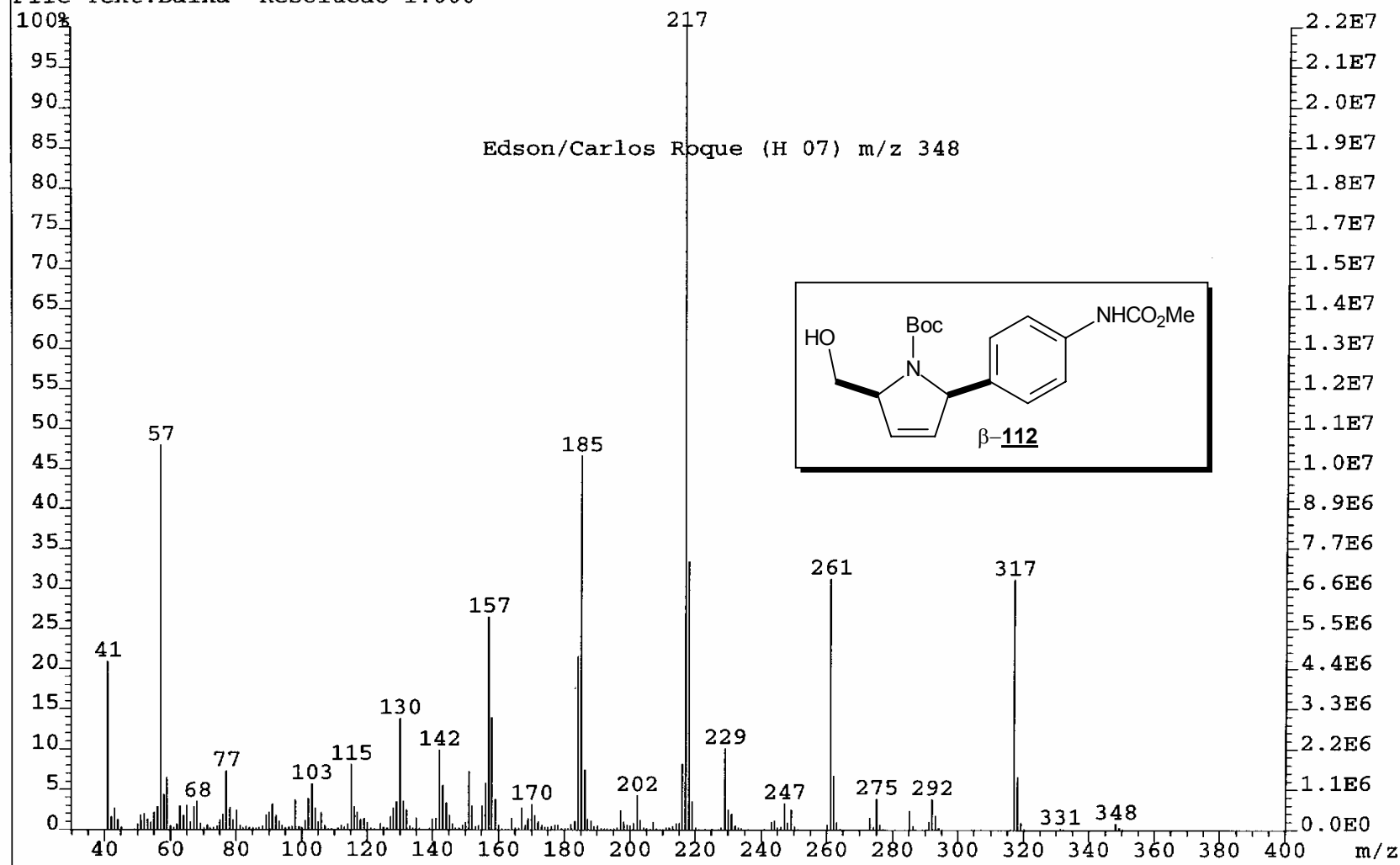
Espectro 114 - Espectro de NOESY 1D do composto β -**112** em CD₃OD.

File:ABR2601 Ident:188+198-177 Win 1000PPM Acq:26-APR-2001 15:42:59 +25:57 Cal:ABR2601
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:217 BpI:97066 TIC:328764 Flags:NORM
File Text:Alta Resolucao-10.000

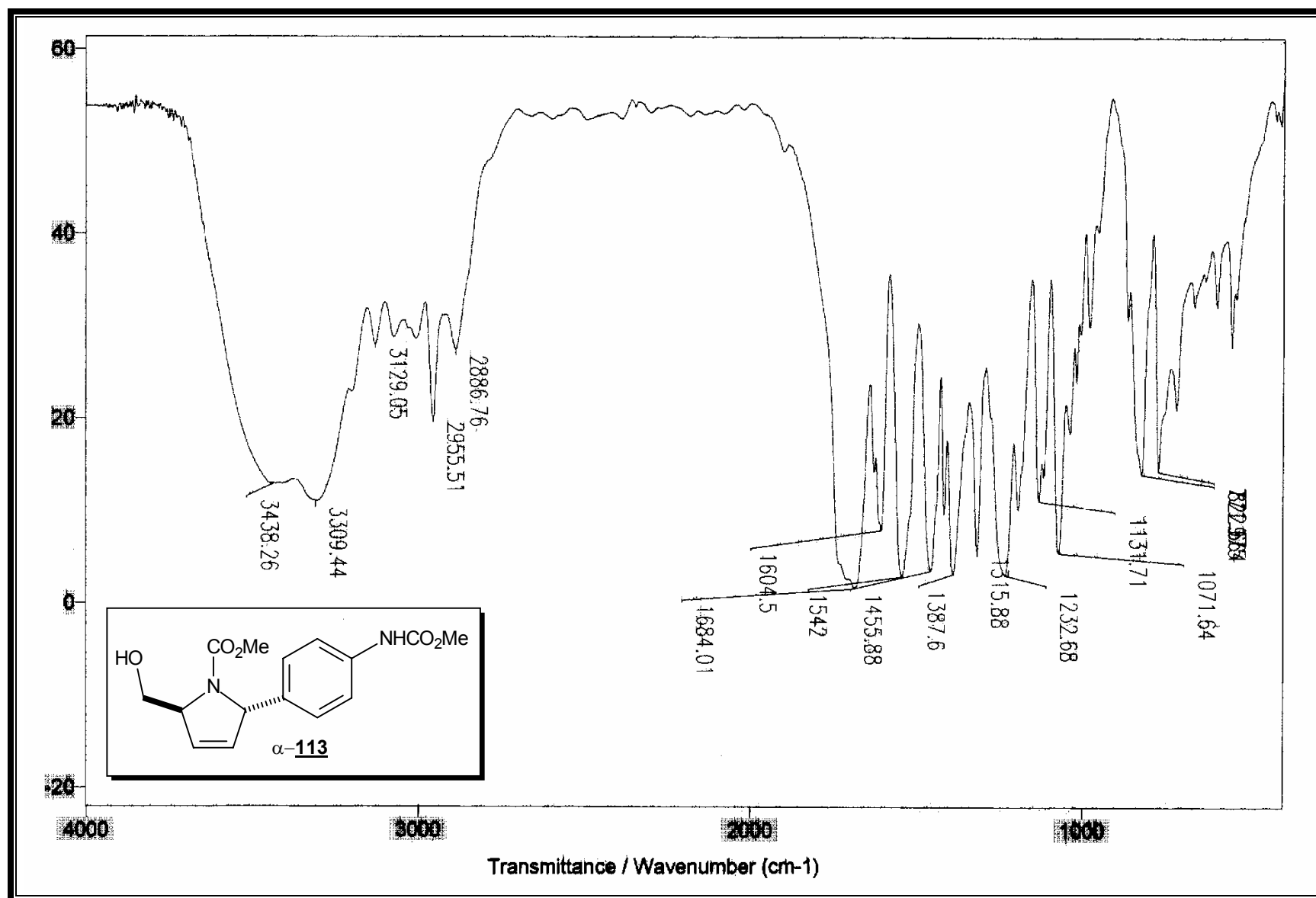


Espectro 115 - Espectro de EMAR do composto β -112.

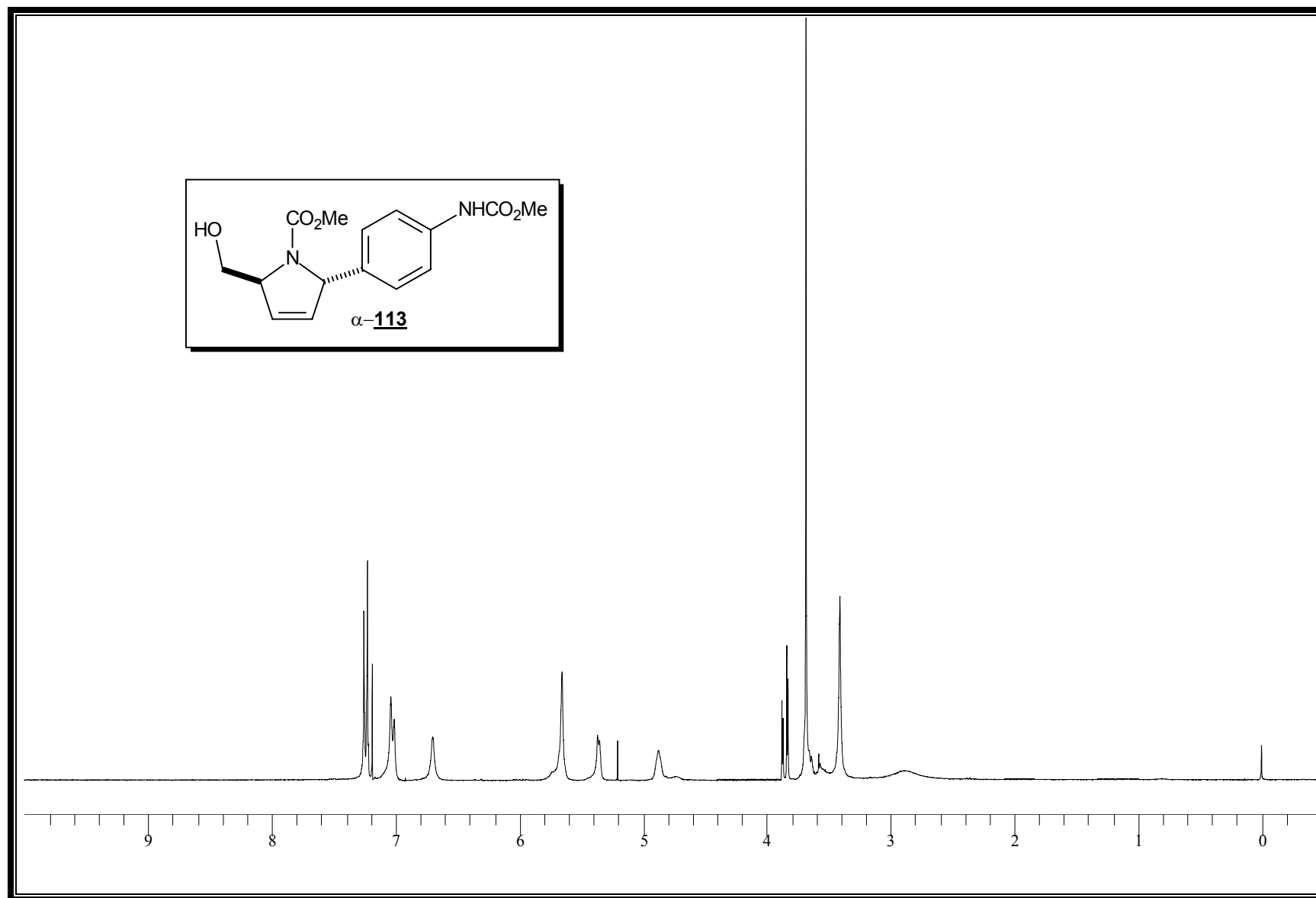
File:ABR2001 Ident:352 Acq:20-APR-2001 10:26:45 +38:12 Cal:ABR2001
AutoSpecE EI+ Magnet BpI:22141008 TIC:169434048 Flags:HALL
File Text:Baixa Resolucao-1.000



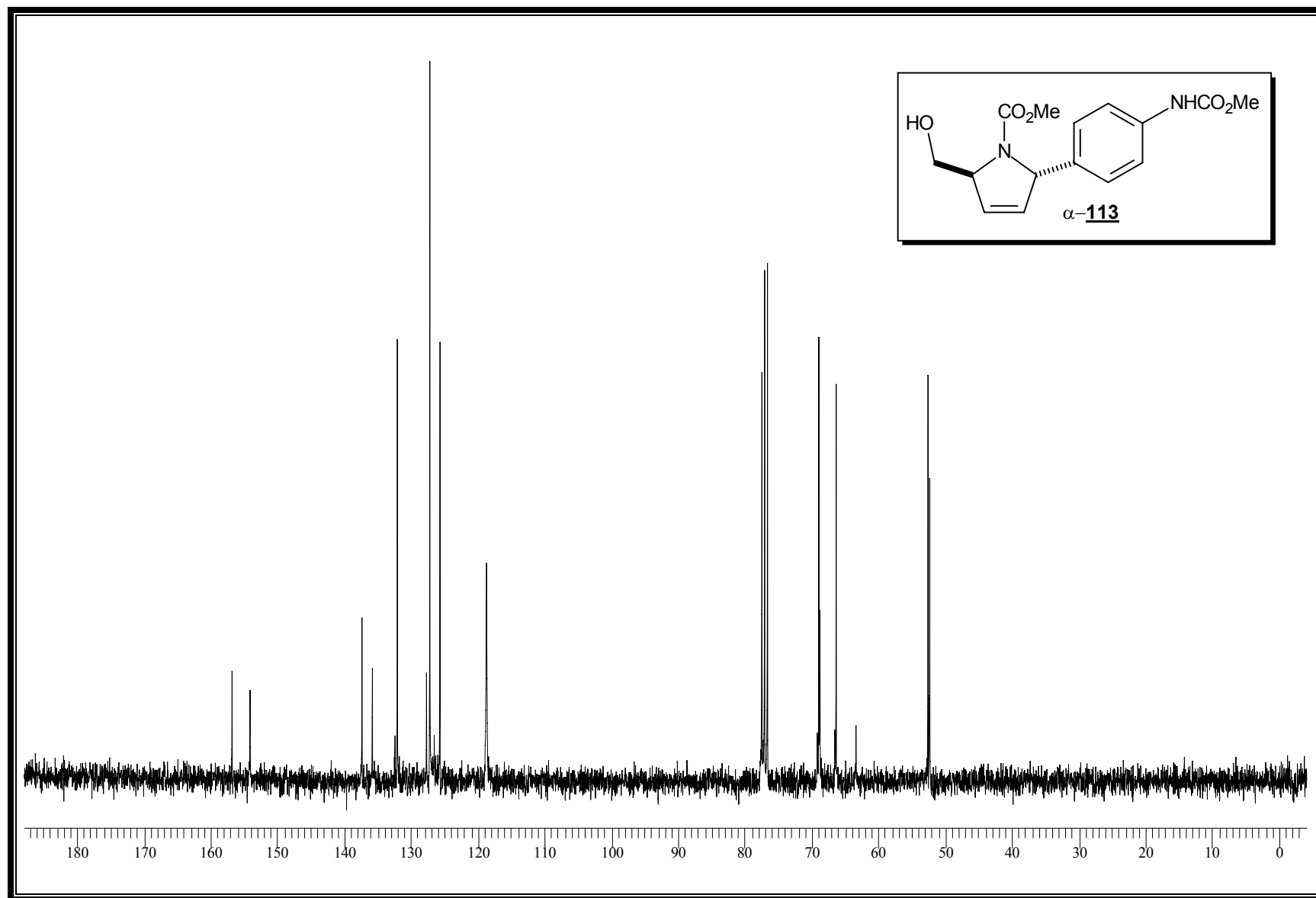
Espectro 116 - Espectro de massas do composto β -112.



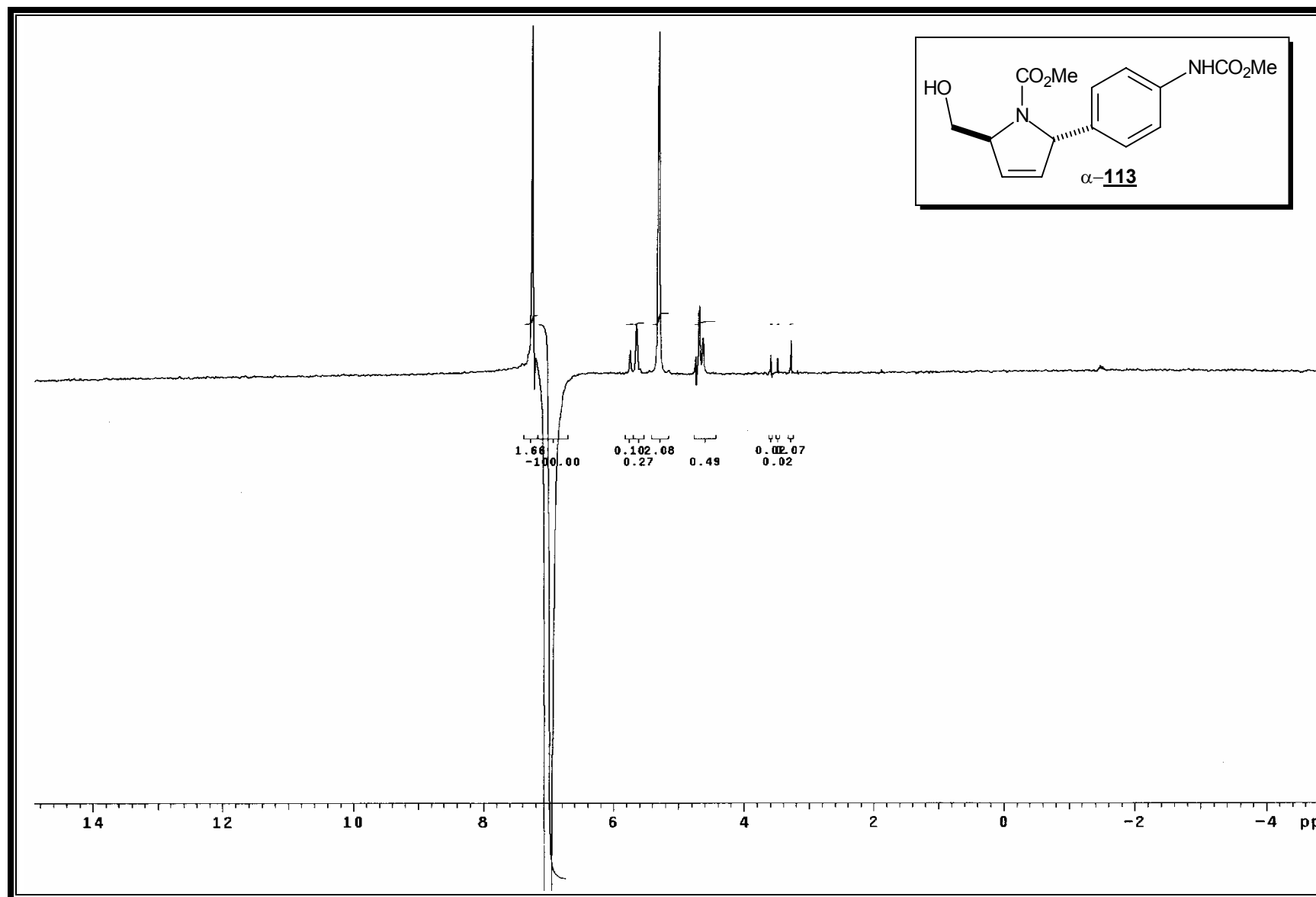
Espectro 117 - Espectro de IV do composto α -113.



Espectro 118 - Espectro de RMN de ^1H do composto α -**113** a 55 °C em CDCl_3 (Bruker AC 300/P).



Espectro 119 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto α -113 em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).

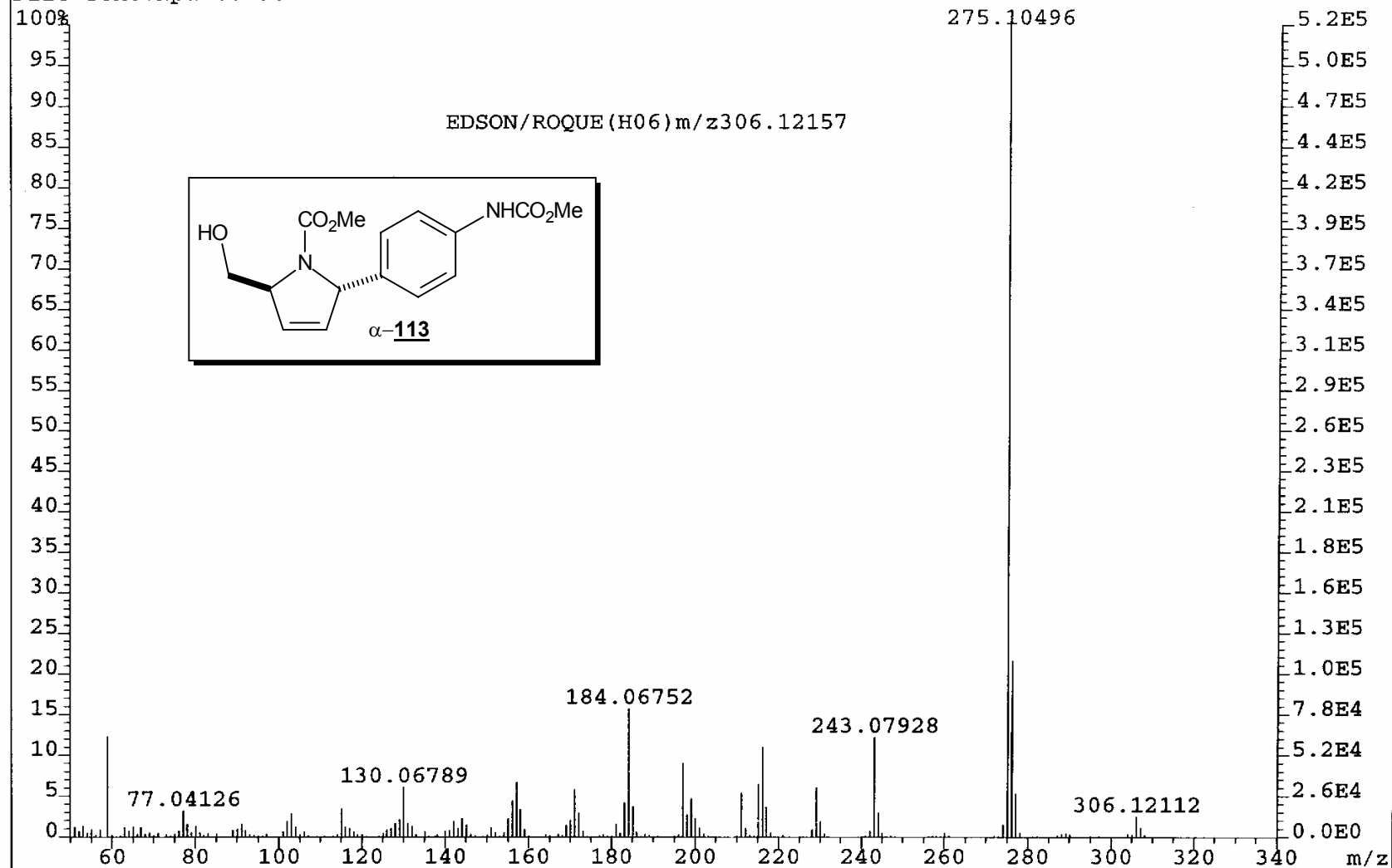


Espectro 120 - Espectro de NOESY 1D do composto α -**113** em CD₃OD.

File:JAN1102 Ident:364_367 Win 1000PPM Acq:11-JAN-2002 07:30:10 +50:49 Cal:JAN1102

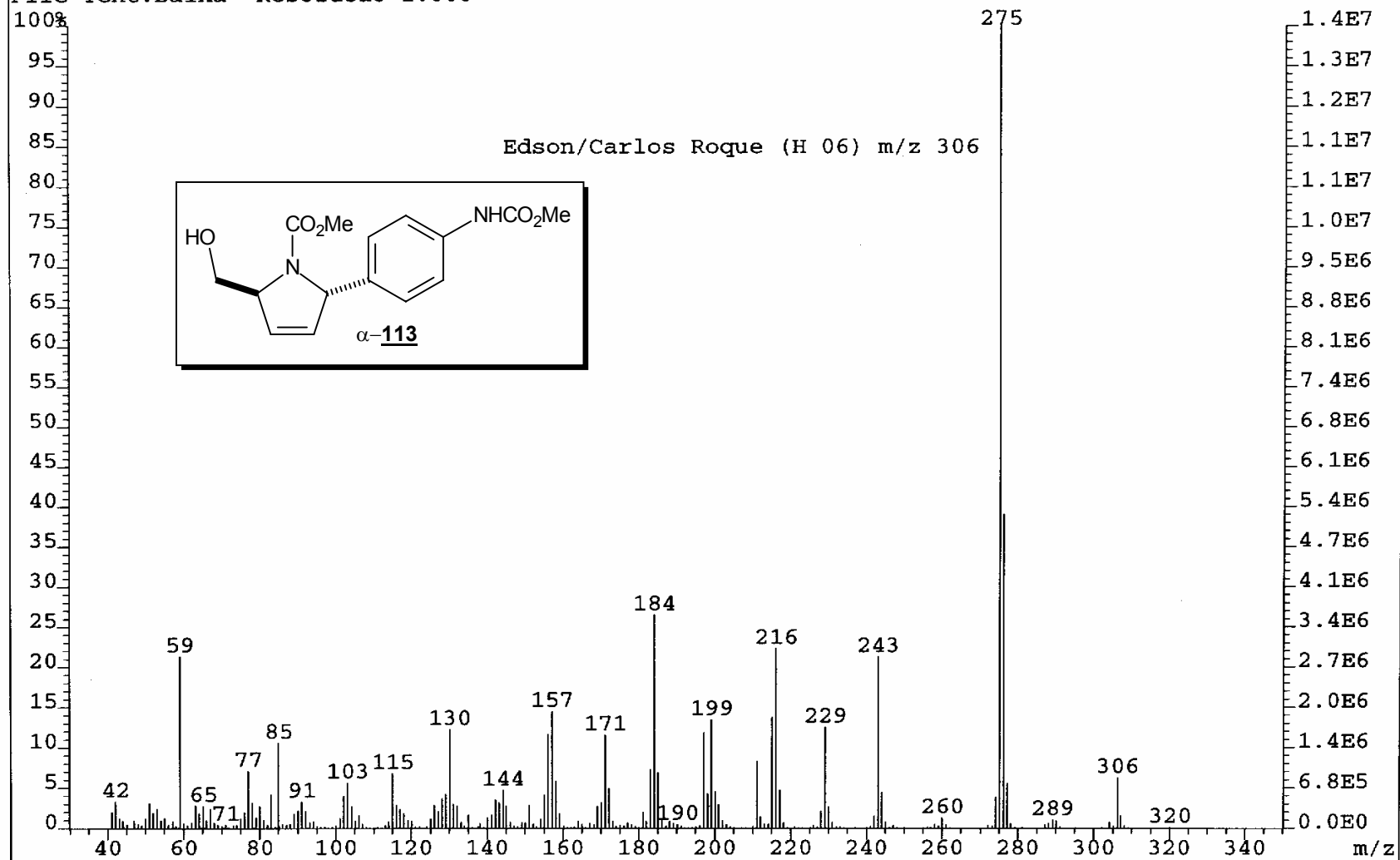
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:275 BpI:521680 TIC:1957002 Flags:NORM

File Text:Aparecido

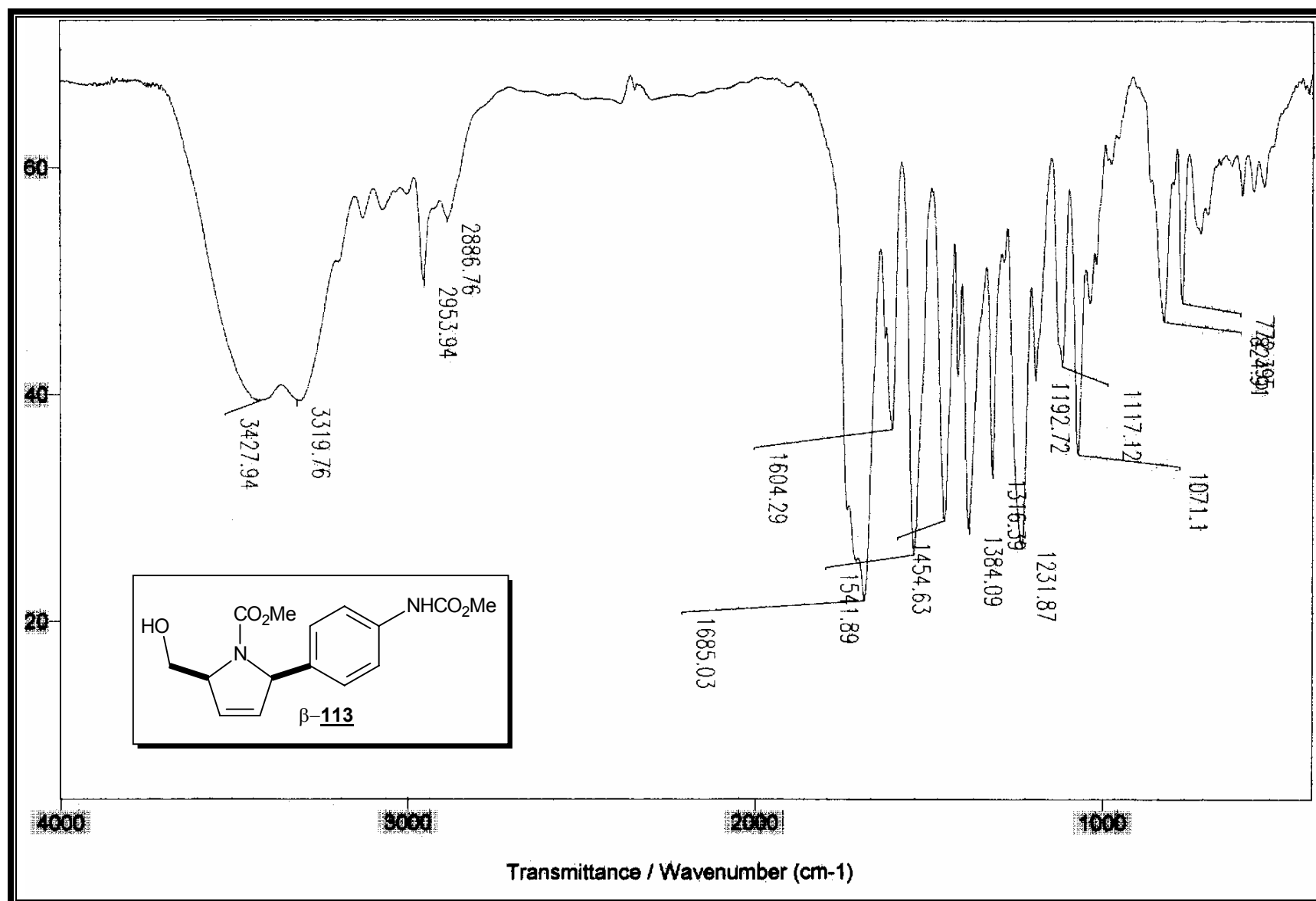


Espectro 121 - Espectro de EMAR do composto α -113.

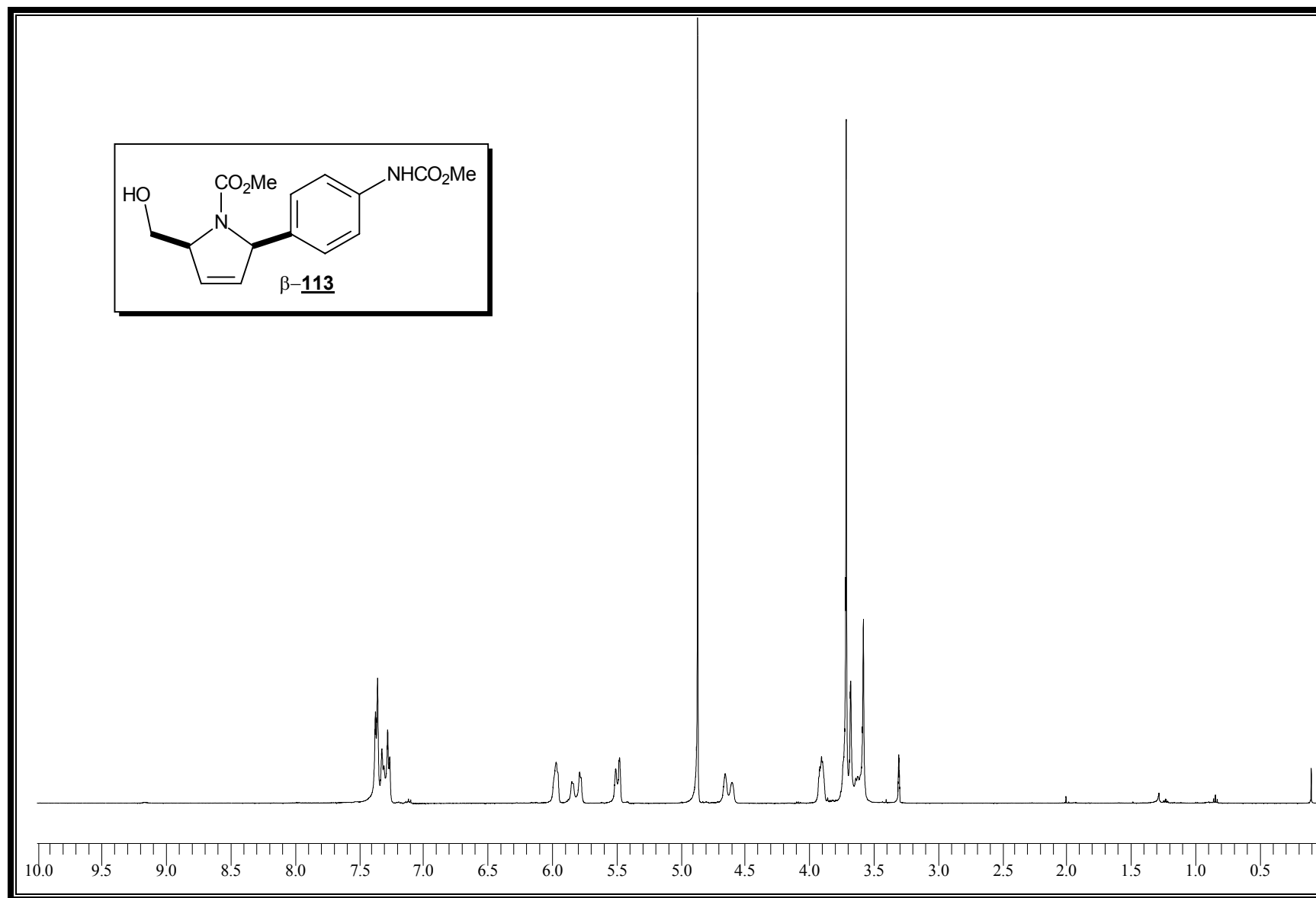
File:ABR2001 Ident:196 Acq:20-APR-2001 10:26:45 +21:18 Cal:ABR2001
 AutoSpecE EI+ Magnet BpI:13503634 TIC:84299936 Flags:HALL
 File Text:Baixa Resolucao-1.000



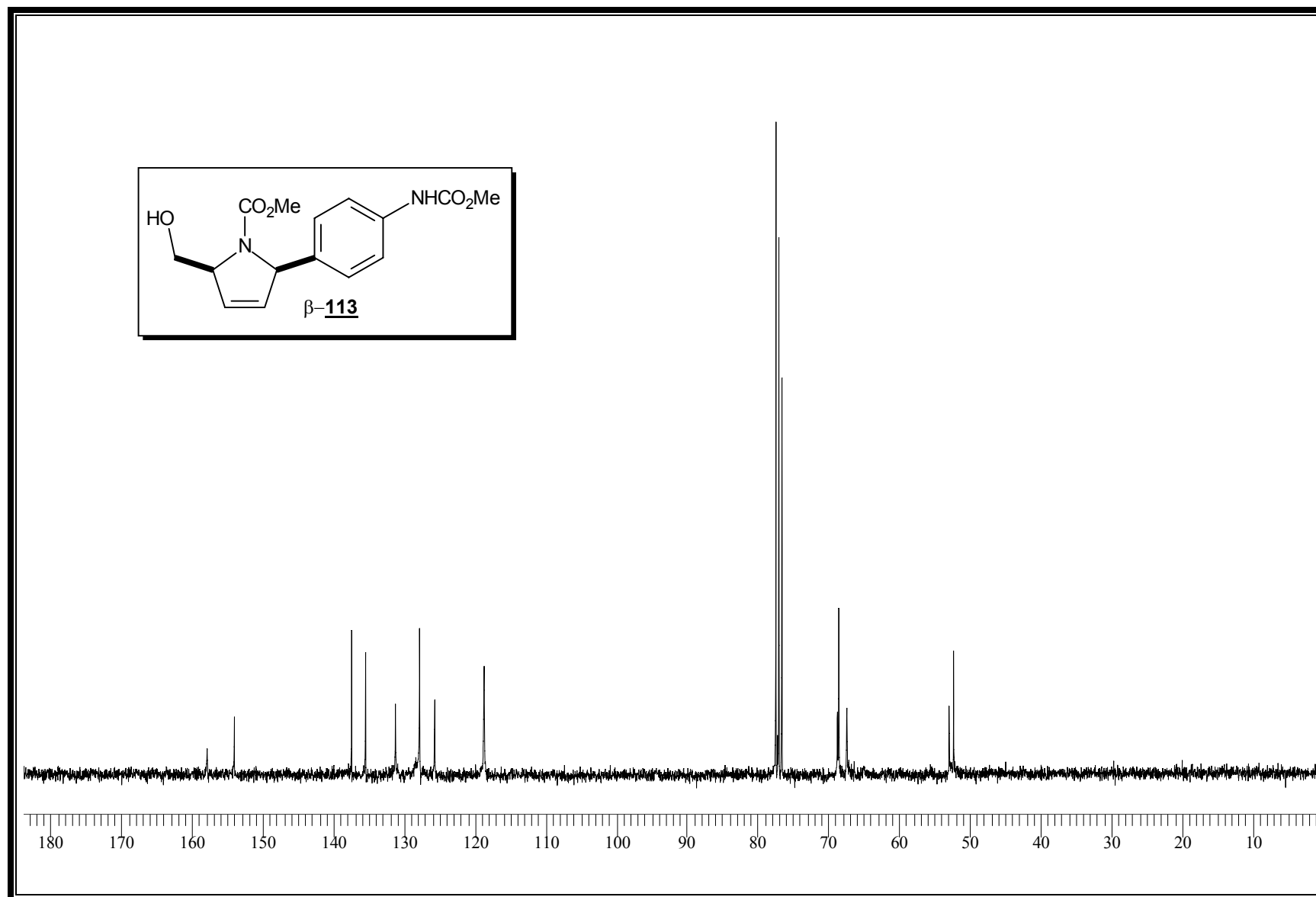
Espectro 122 - Espectro de massas do composto α -113.



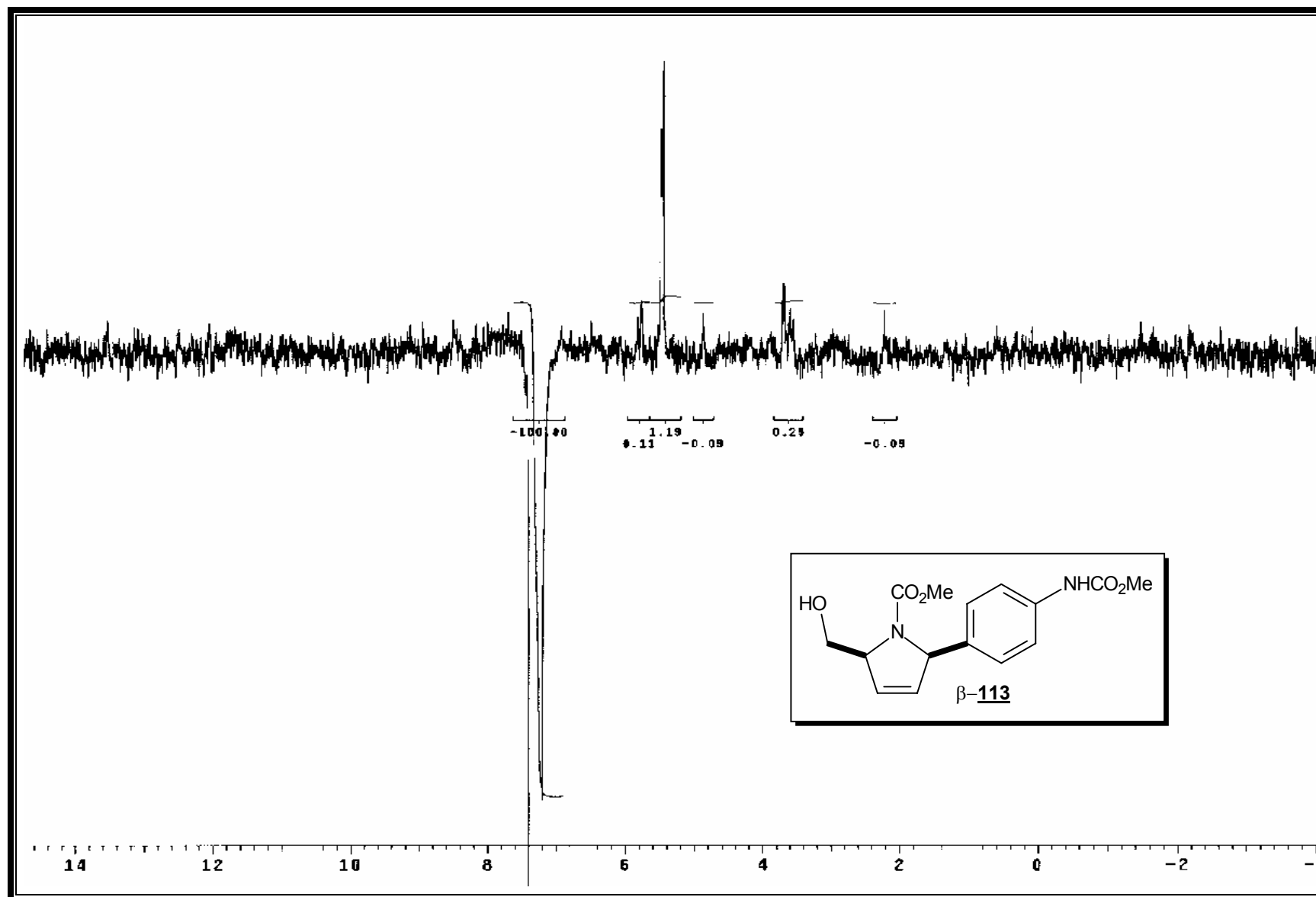
Espectro 123 - Espectro de IV do composto β -113.



Espectro 124 - Espectro de RMN de ^1H do composto β -**113** em CD_3OD (Varian Inova 500).

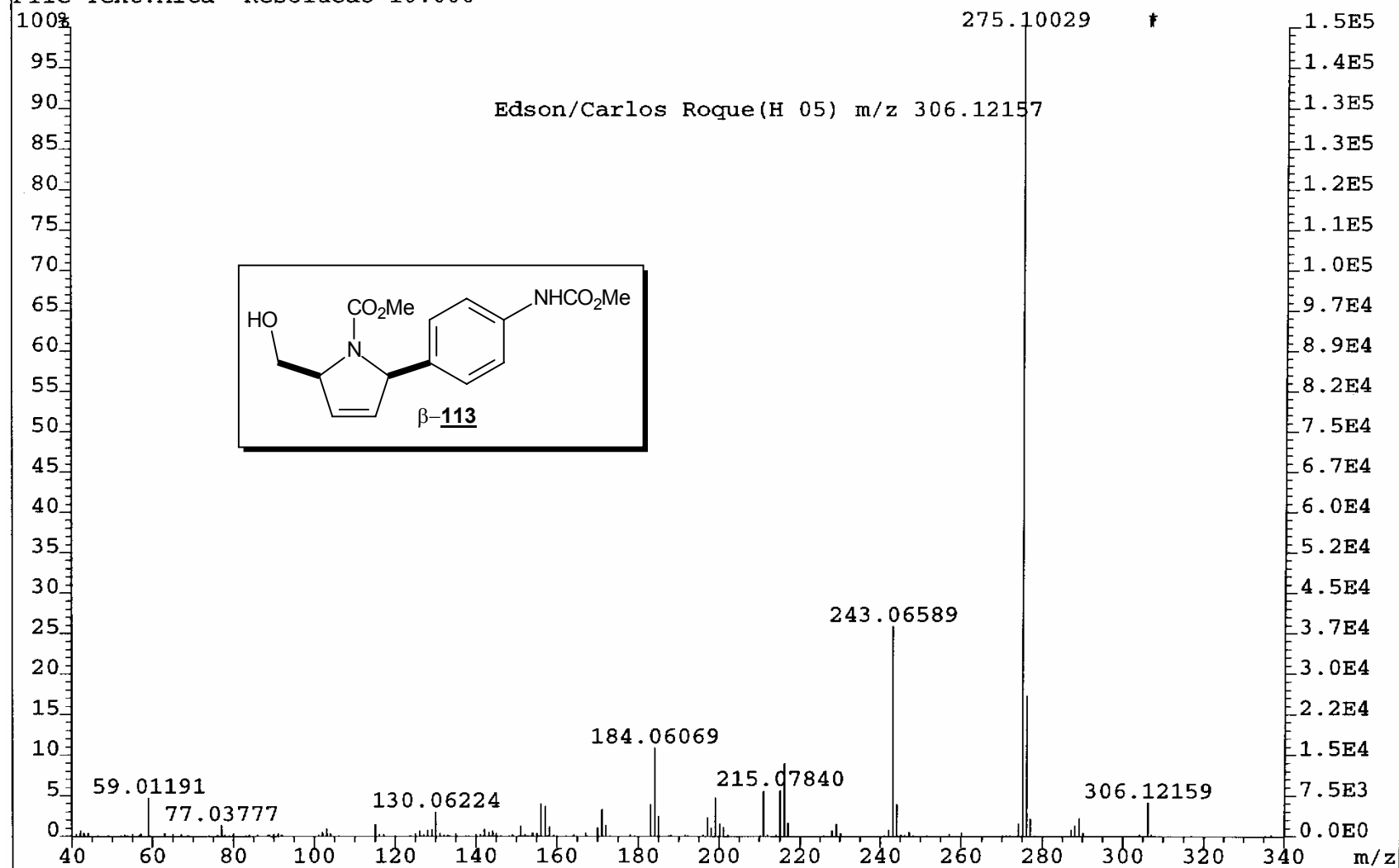


Espectro 125 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto β -113 em CDCl_3 (Varian Gemini 2000).



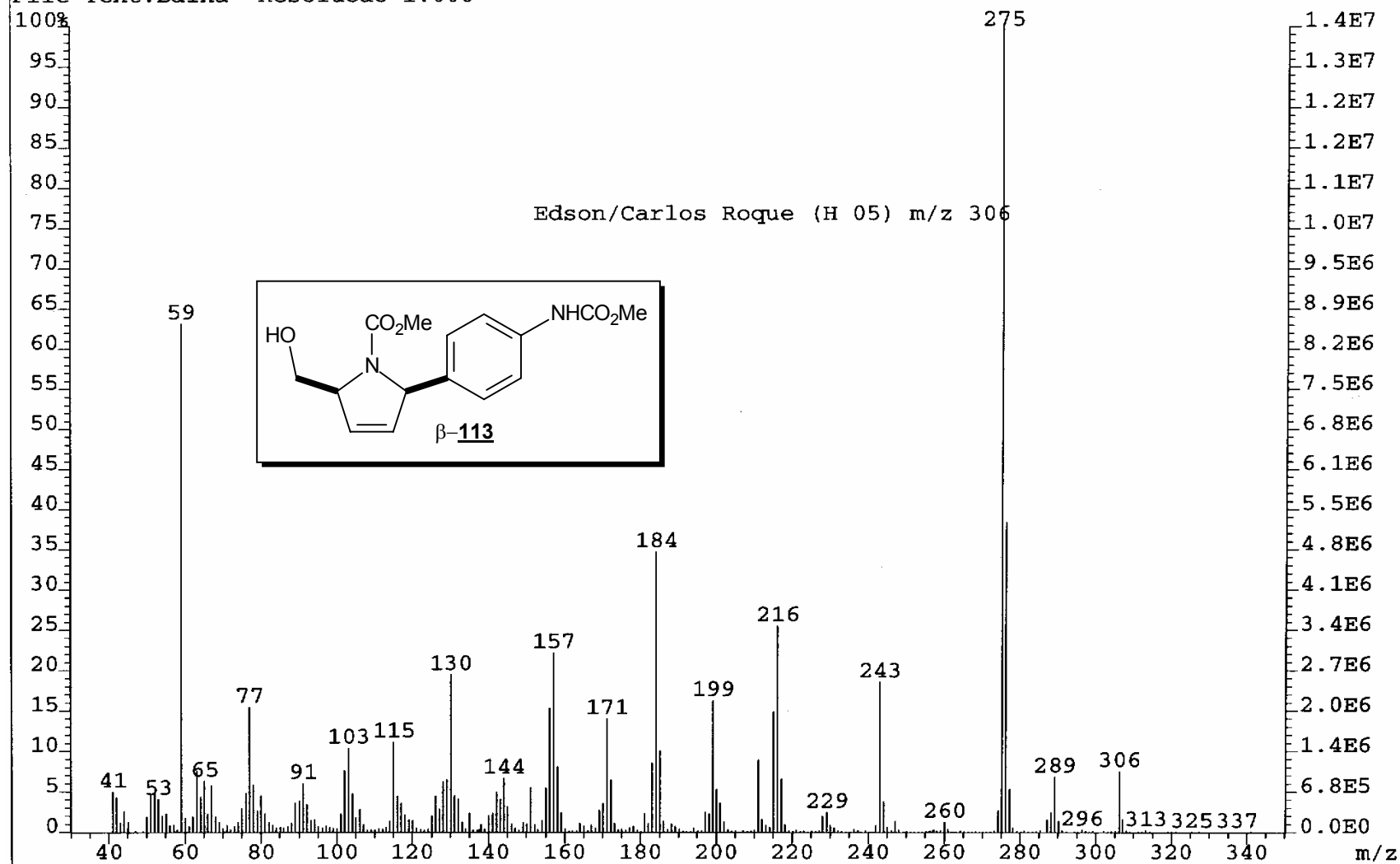
Espectro 126 - Espectro de NOESY 1D do composto β -**113** em CD_3OD .

File:ABR2601 Ident:49_52-10 Win 1000PPM Acq:26-APR-2001 15:42:59 +6:53 Cal:ABR2601
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:275 BpI:149014 TIC:384579 Flags:NORM
File Text:Alta Resolucao-10.000

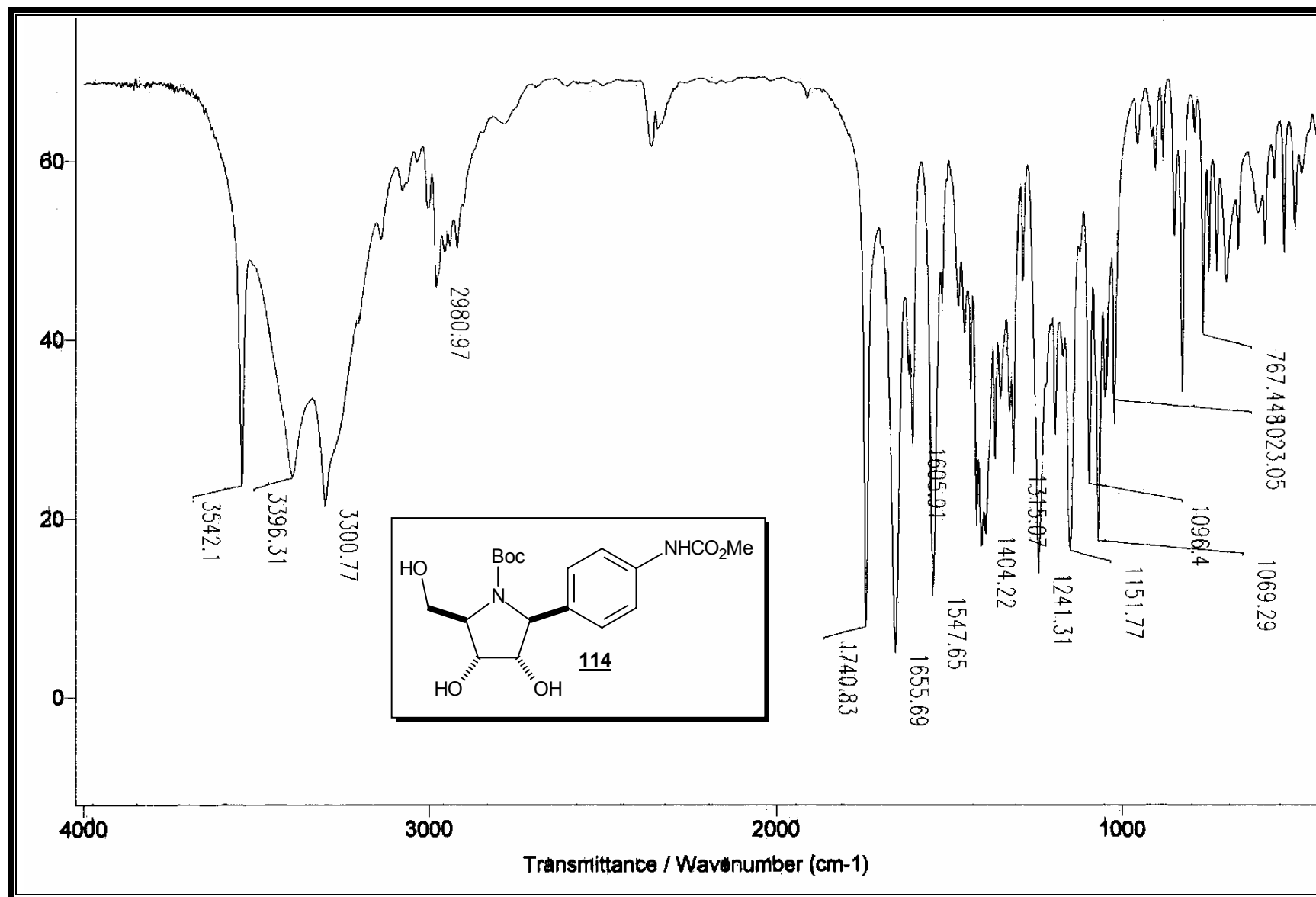


Espectro 127 - Espectro de EMAR do composto β -113.

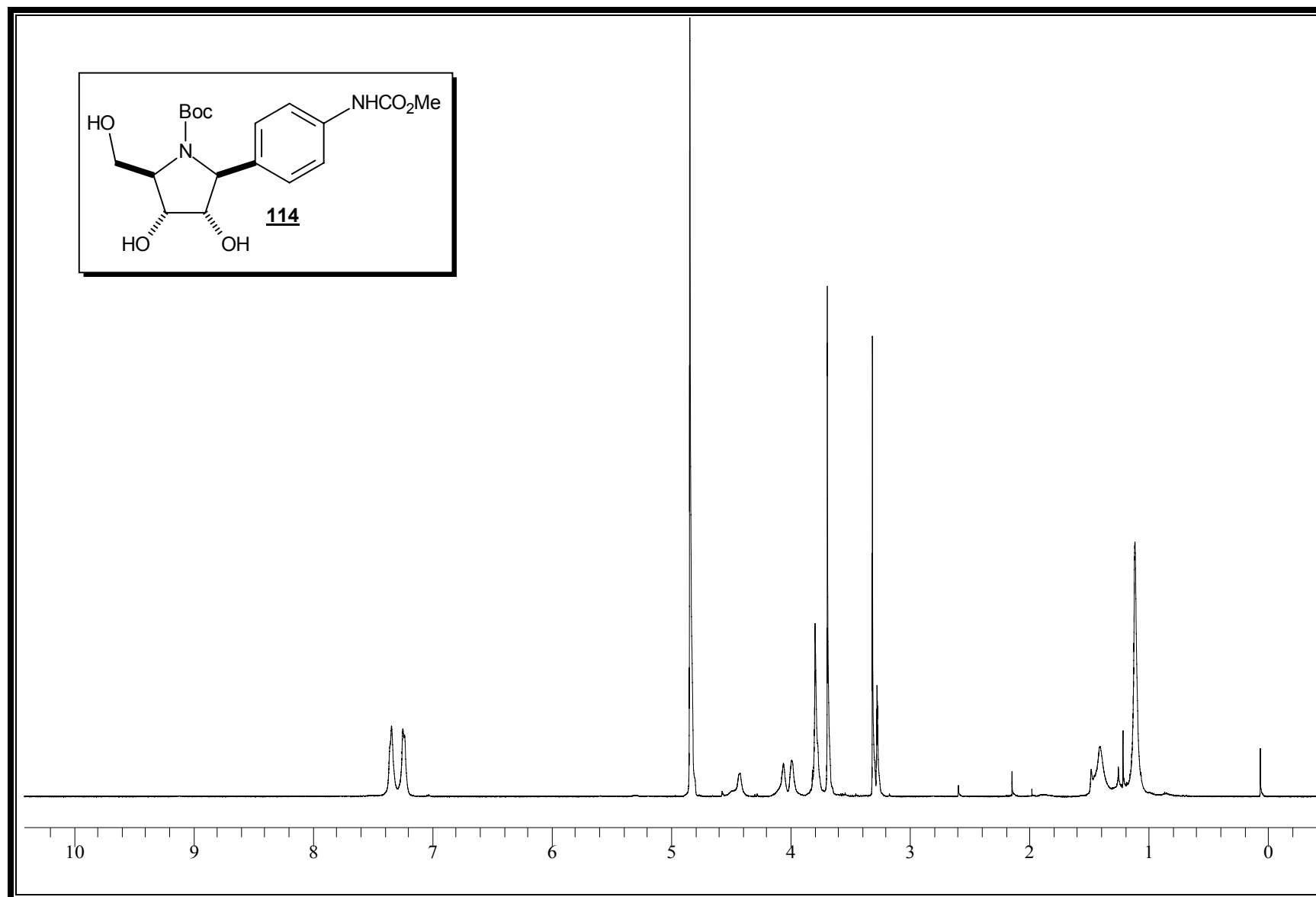
File:ABR2001 Ident:176 Acq:20-APR-2001 10:26:45 +19:07 Cal:ABR2001
 AutoSpecE EI+ Magnet BpI:13630077 TIC:112695864 Flags:HALL
 File Text:Baixa Resolucao-1.000



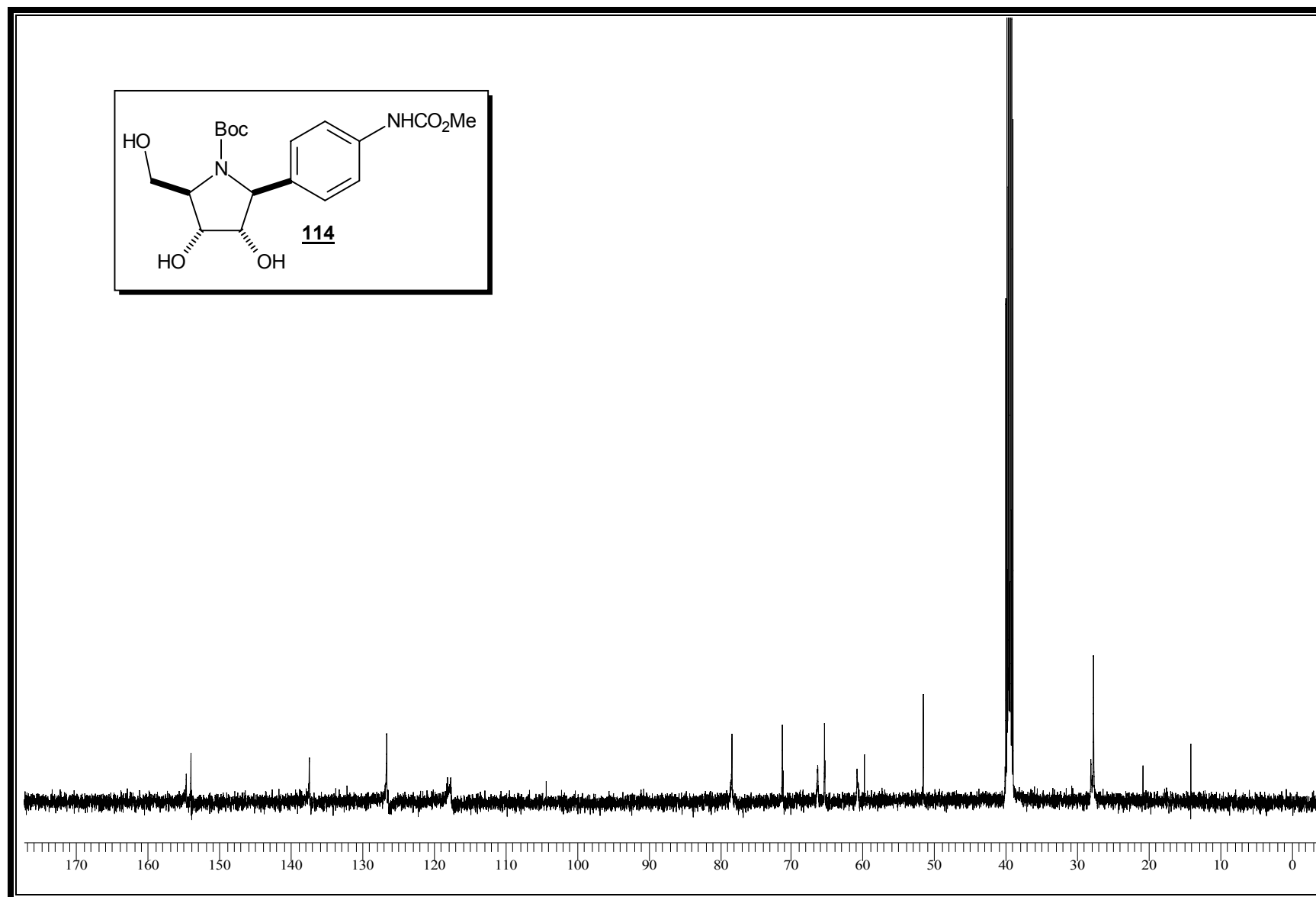
Espectro 128 - Espectro de massas do composto β -113.



Espectro 129 - Espectro de IV do composto **114**.

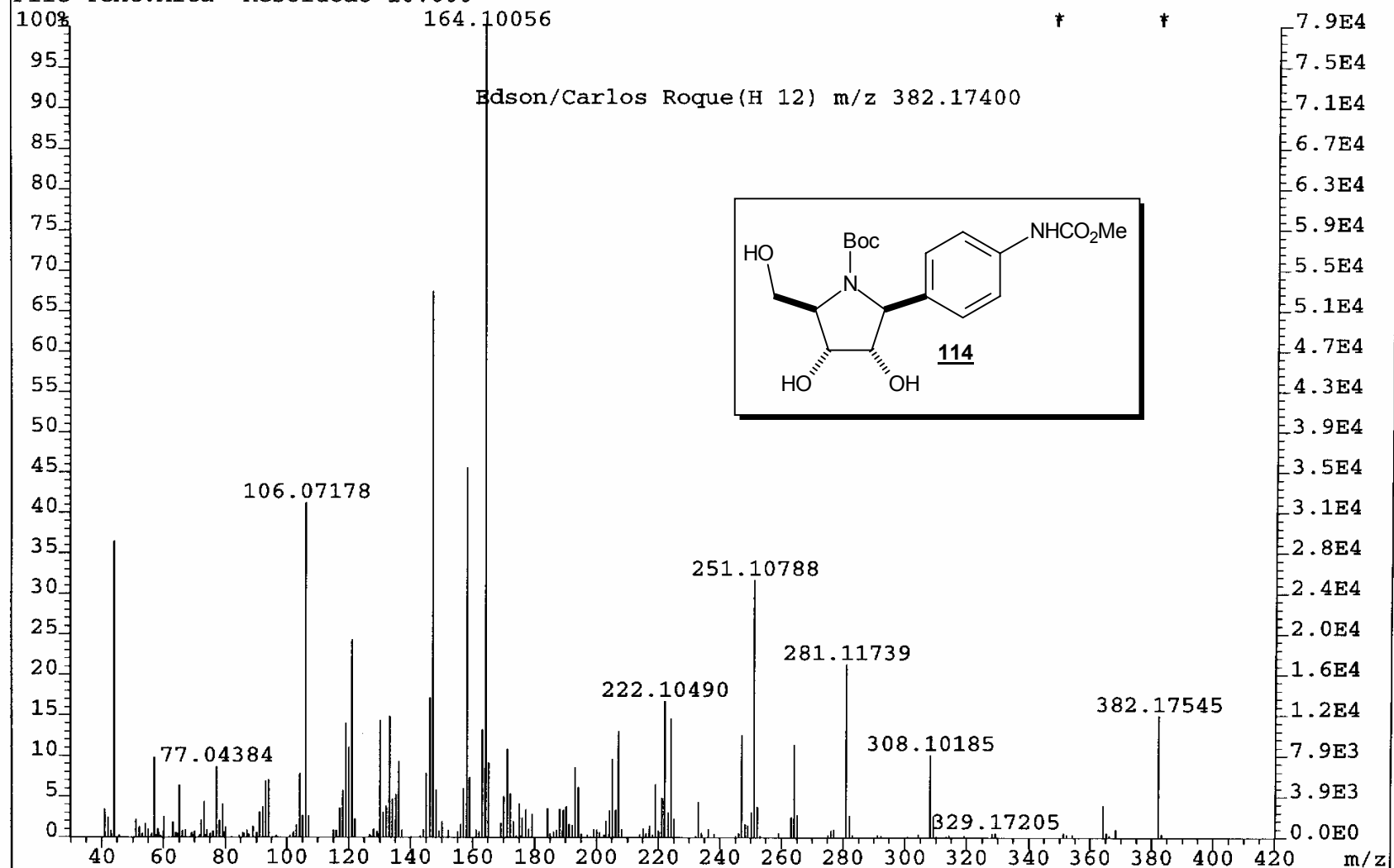


Espectro 130 - Espectro de RMN de ^1H do composto **114** em CD_3OD (Varian Inova 500). Picos em: 3,31(CD_3OD residual); 3,34(CH_3OH) e 4,62(CD_3OH).



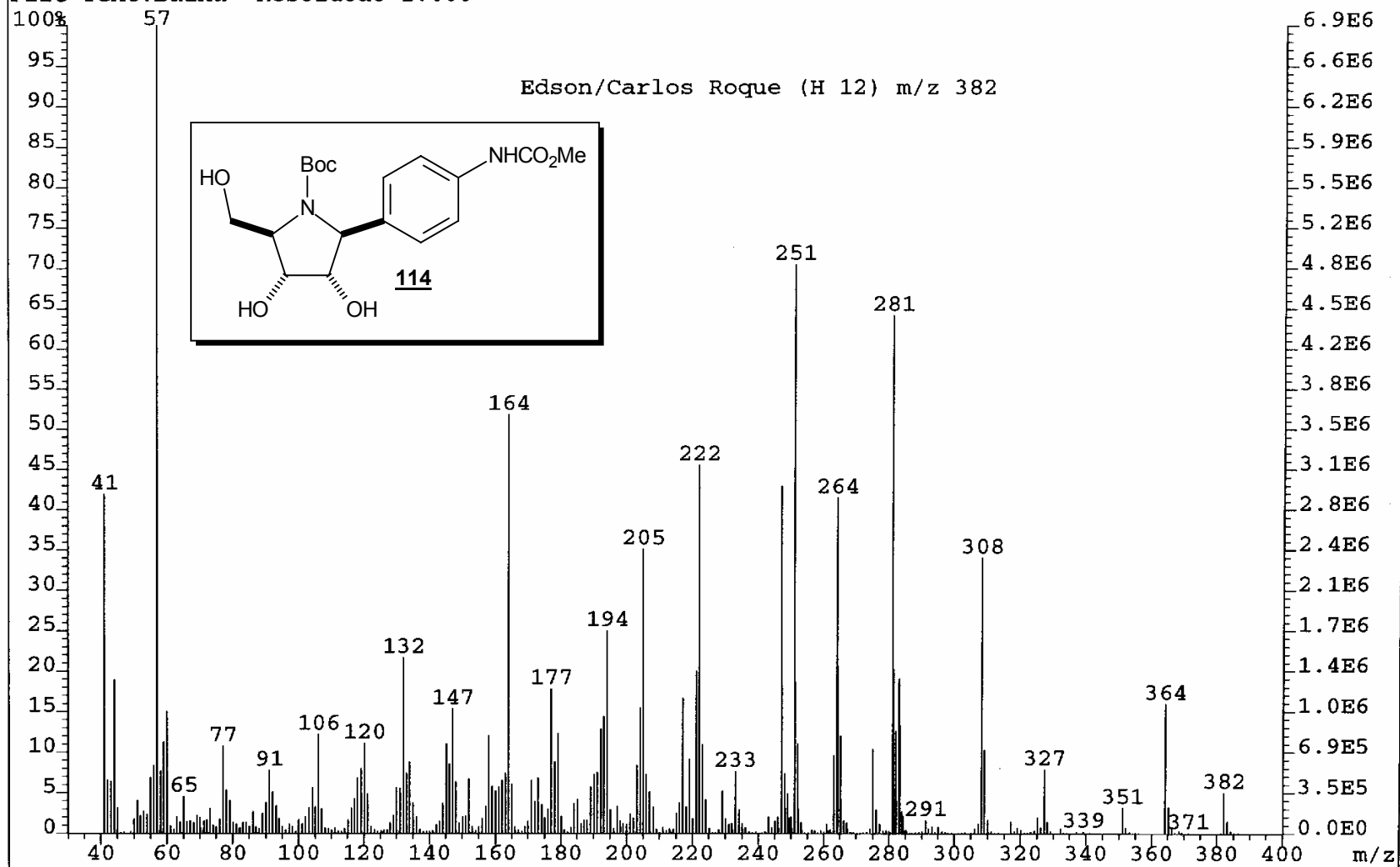
Espectro 131 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **114** em DMSO- d_6 (Varian Inova 500).
Picos em 14,0; 20,7 e 59,7 são de AcOEt.

File:ABR2601 Ident:115-84 Win 1000PPM Acq:26-APR-2001 15:42:59 Cal:ABR2601
 AutoSpecE EI+ Magnet BpM:164 BpI:78688 TIC:758285 Flags:NORM
 File Text:Alta Resolucao-10.000

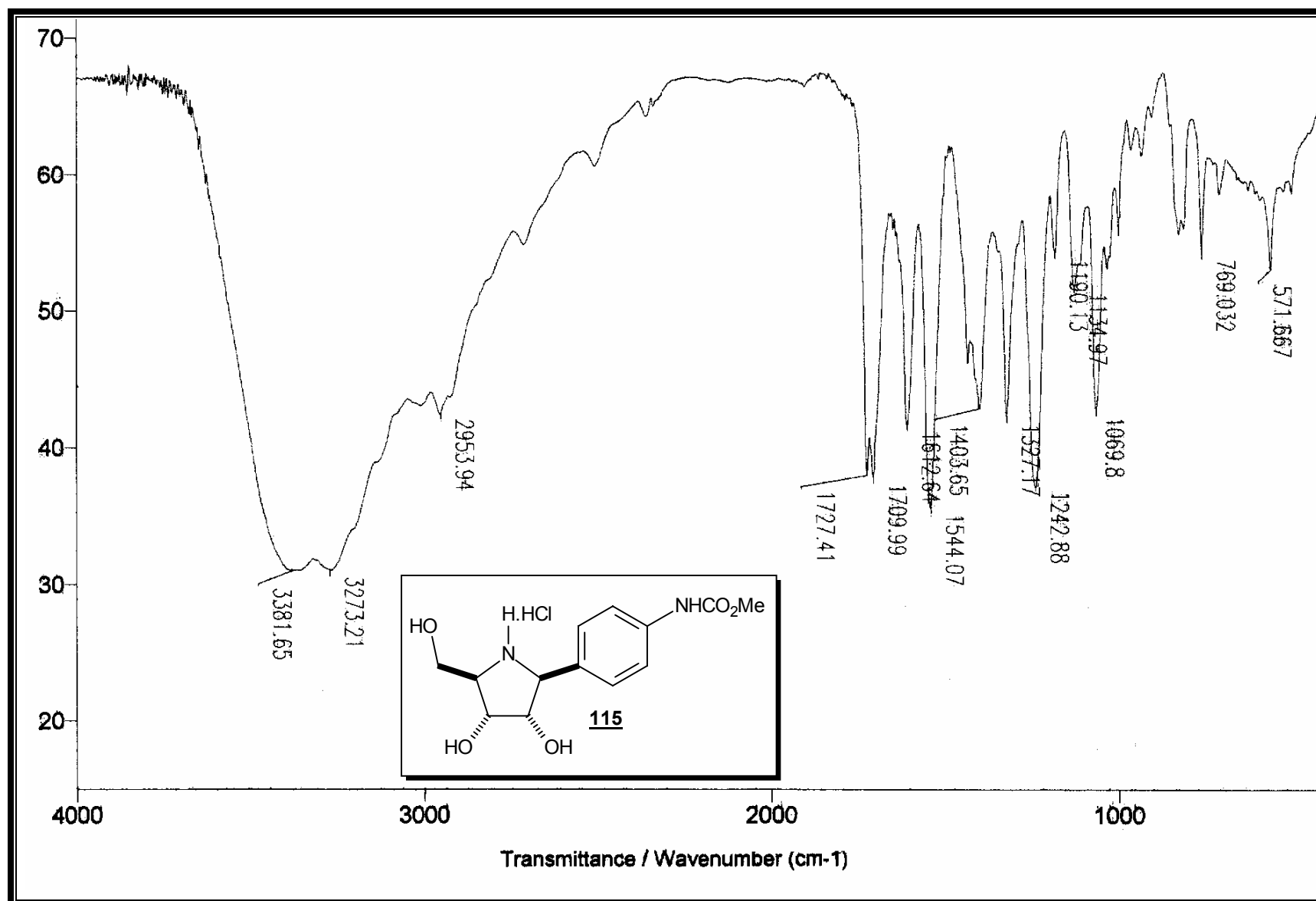


Espectro 132 - Espectro de EMAR do composto **114**.

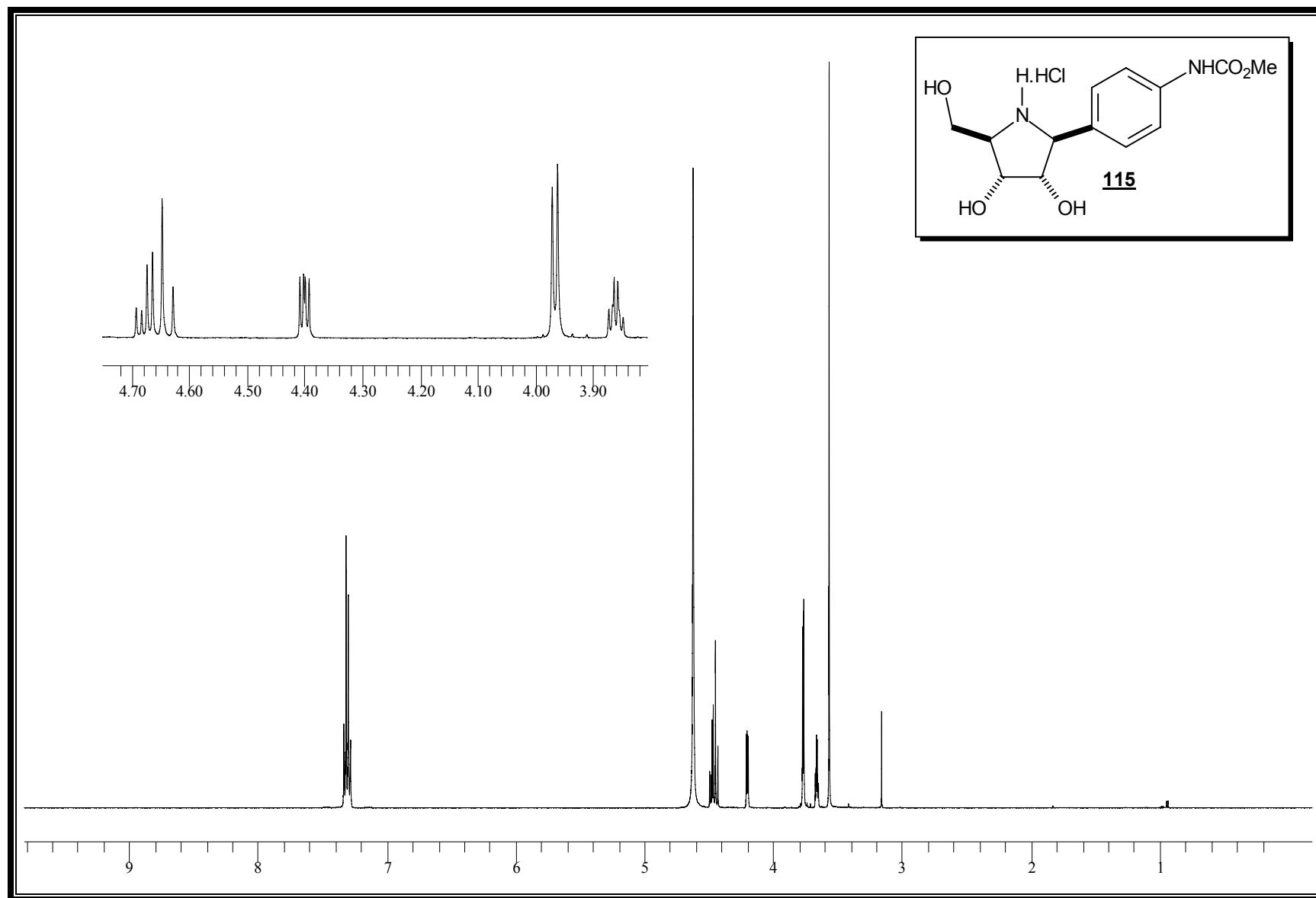
File:ABR2001 Ident:245_250 Win 1000PPM Acq:20-APR-2001 10:26:45 +26:52 Cal:ABR2001
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:57 BpI:6918486 TIC:111077944 Flags:HALL
File Text:Baixa Resolucao-1.000



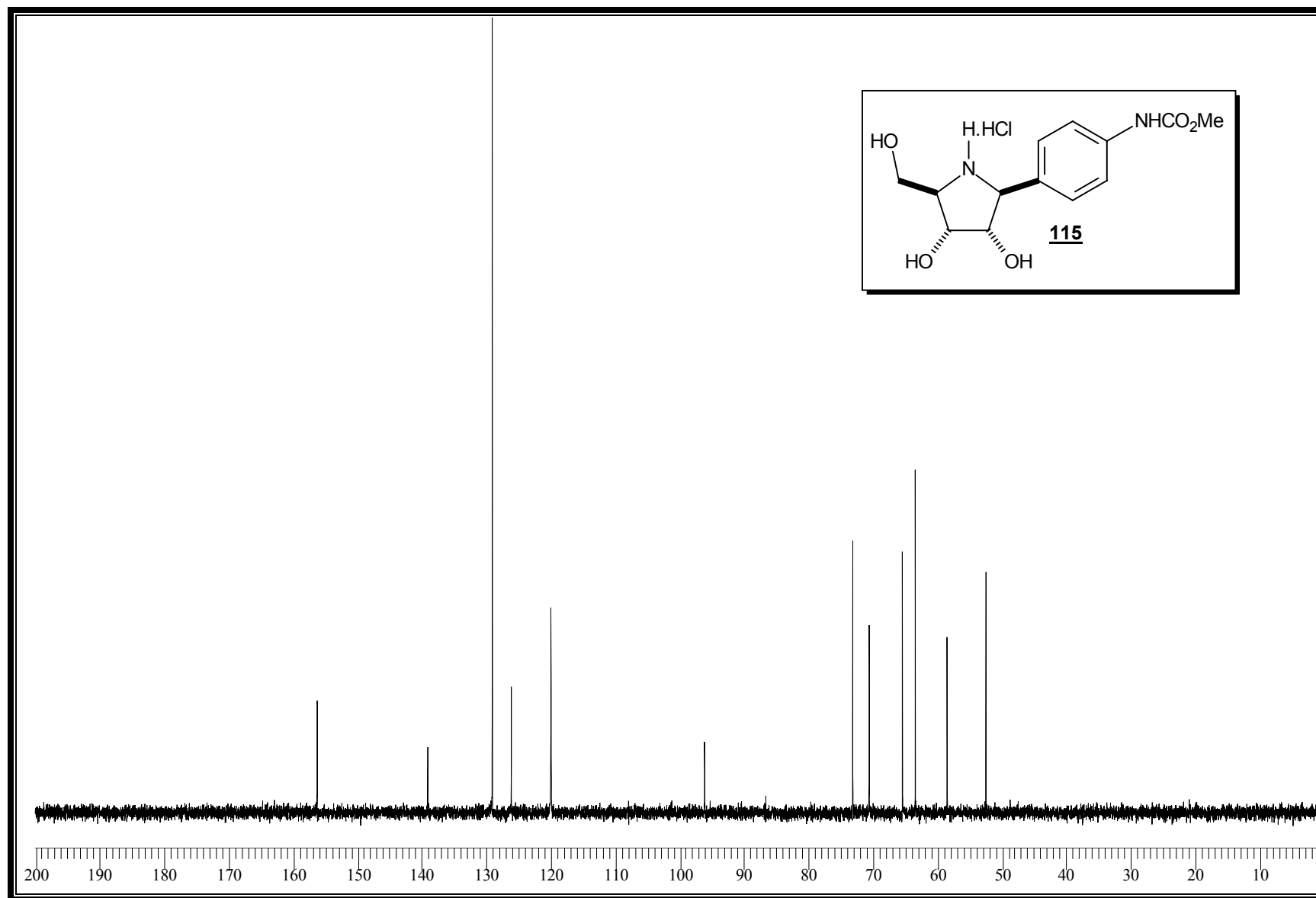
Espectro 133 - Espectro de massas do composto **114**.



Espectro 134 - Espectro de IV do cloridrato **115**.

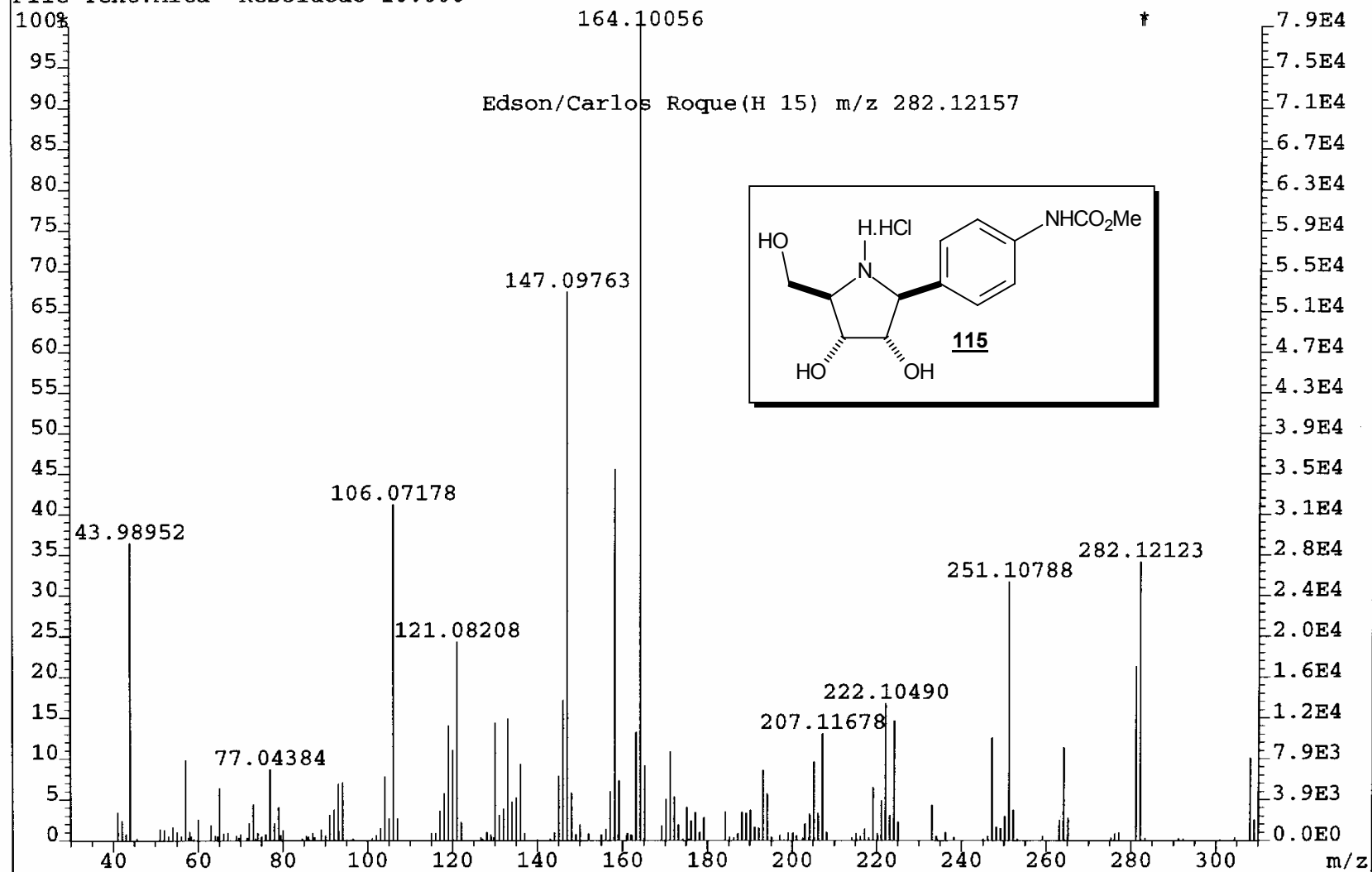


Espectro 135 - Espectro de RMN de ^1H do cloridrato **115** em D_2O (Varian Inova 500).



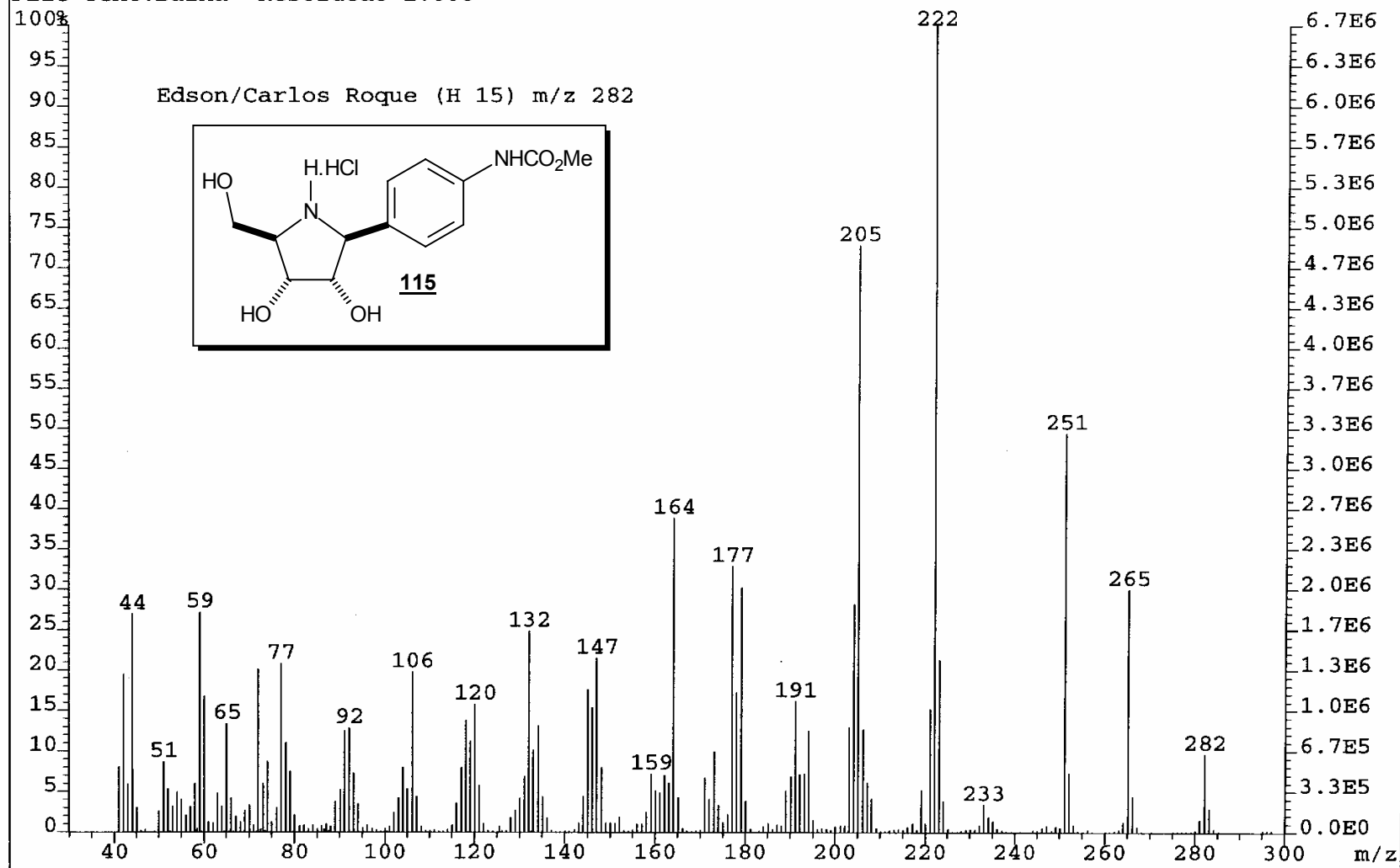
Espectro 136 - Espectro de RMN de ^{13}C do cloridrato **115** em D_2O (Bruker AC 300/P).

File:ABR2601 Ident:115-10 Win 1000PPM Acq:26-APR-2001 15:42:59 Cal:ABR2601
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:164 BpI:78688 TIC:756878 Flags:NORM
File Text:Alta Resolucao-10.000

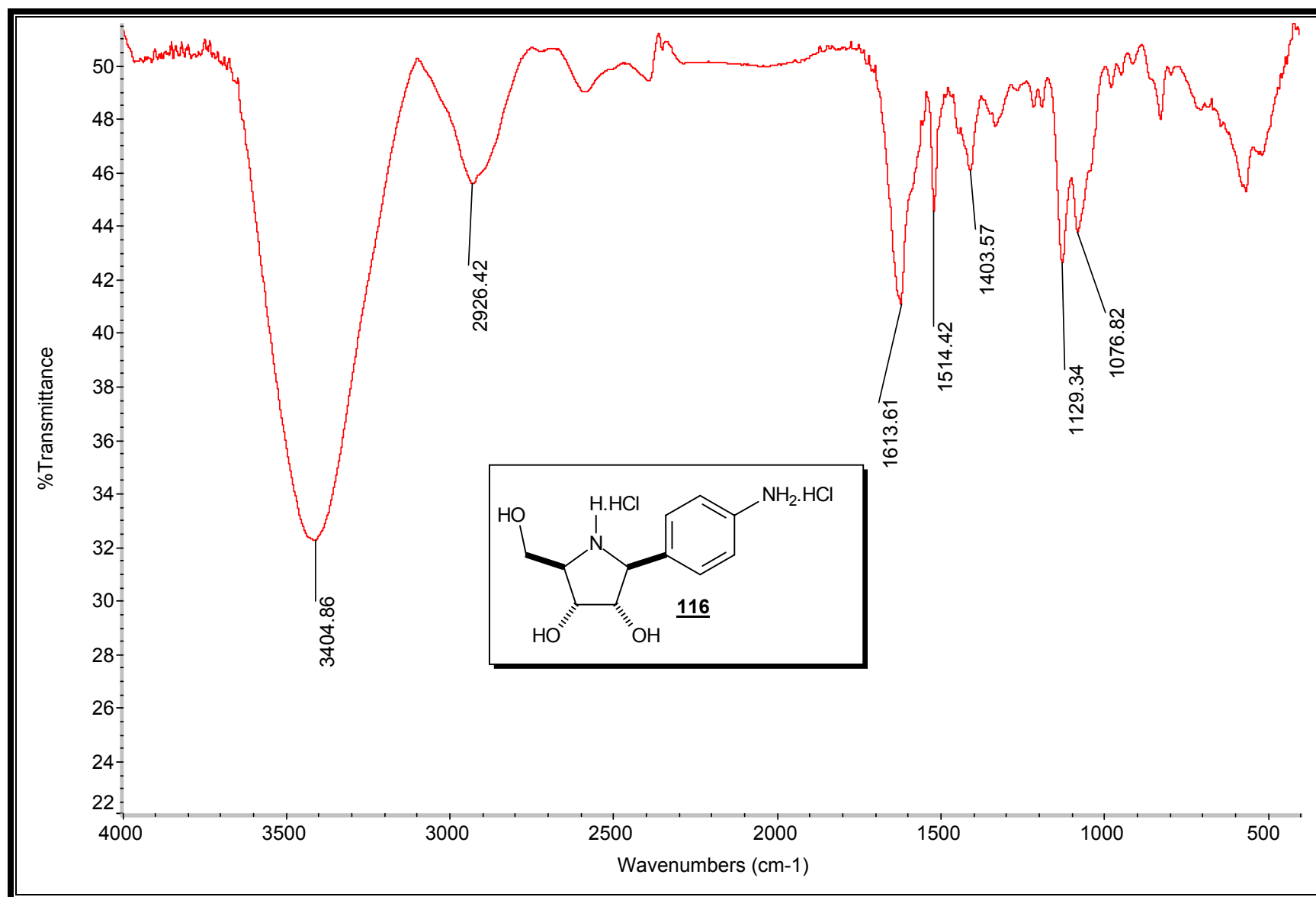


Espectro 137 - Espectro de EMAR do cloridrato 115.

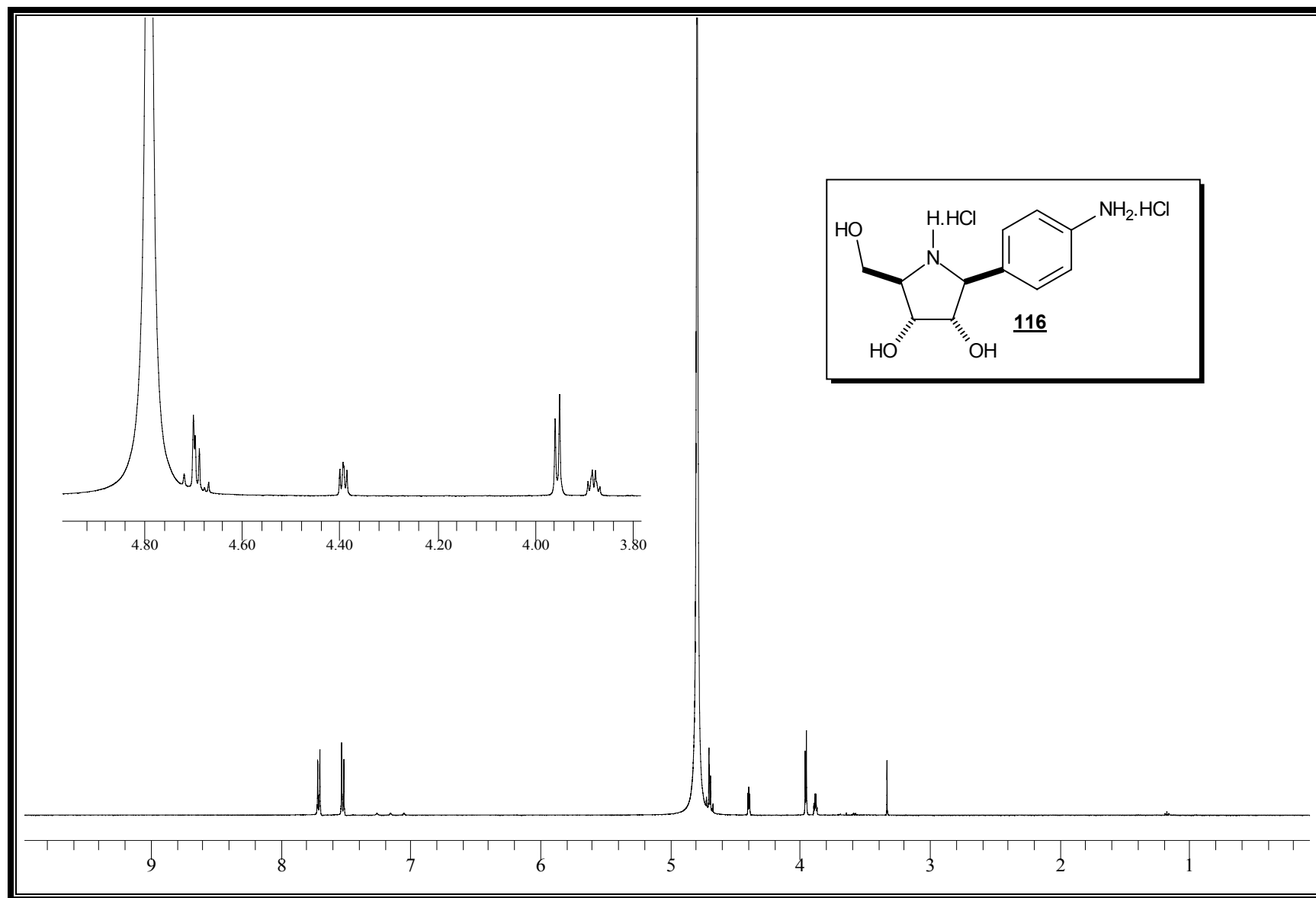
File:ABR2001 Ident:300 Acq:20-APR-2001 10:26:45 +32:34 Cal:ABR2001
AutoSpecE EI+ Magnet BpI:6654111 TIC:83711360 Flags:HALL
File Text:Baixa Resolucao-1.000



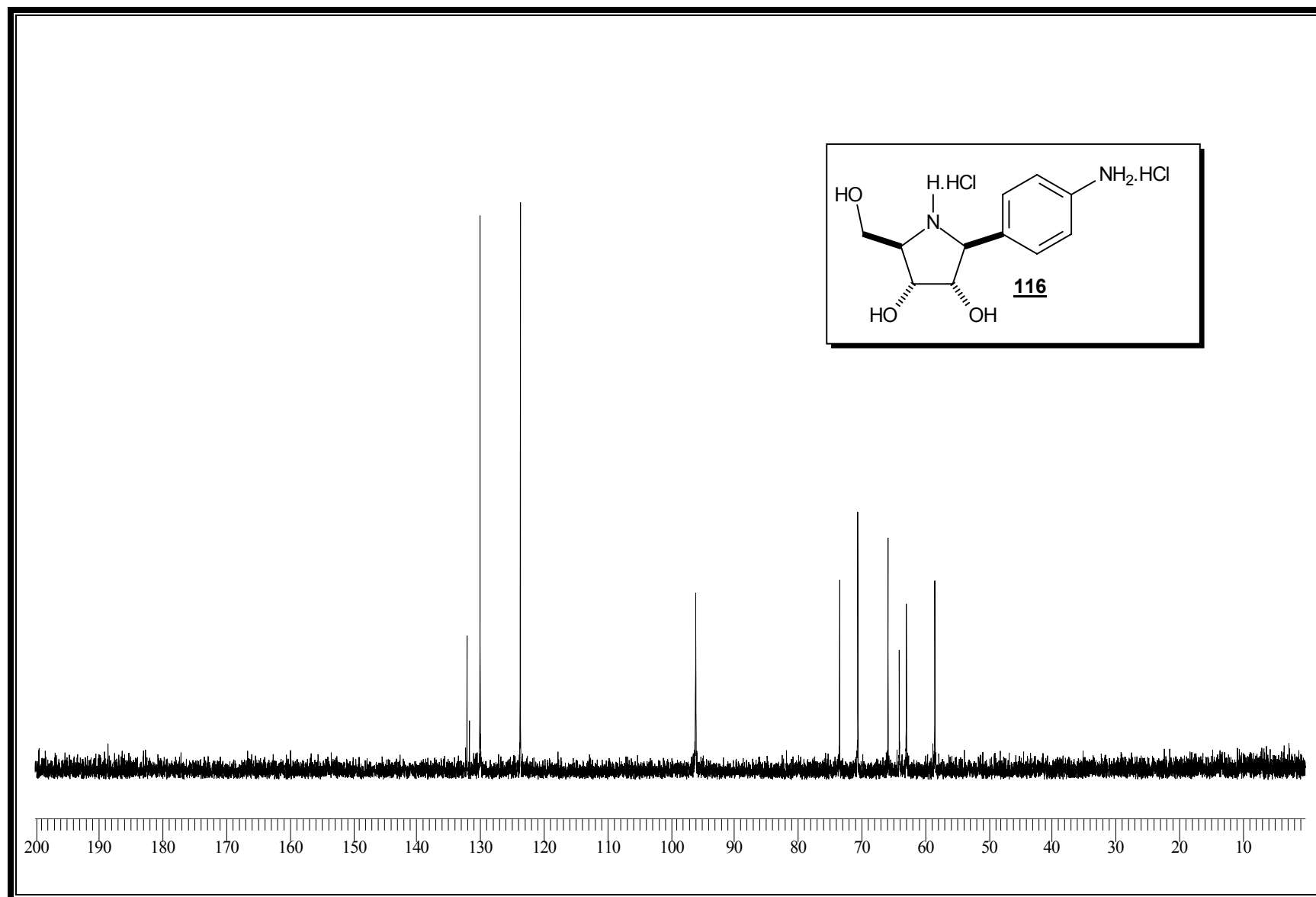
Espectro 138 - Espectro de massas do cloridrato **115**.



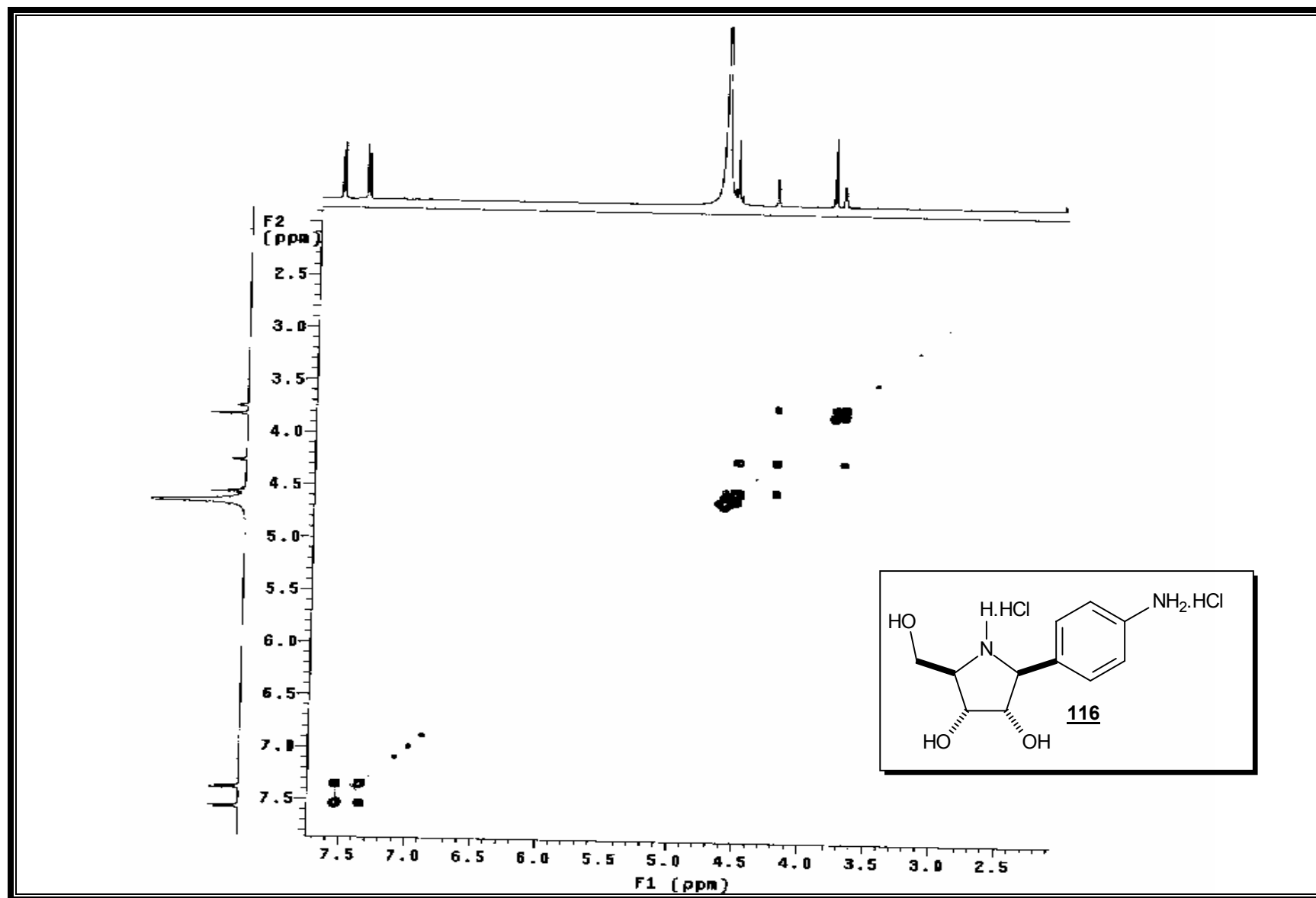
Espectro 139 - Espectro de IV do cloridrato **116**.



Espectro 140 - Espectro de RMN de ^1H do cloridrato **116** em D_2O (Varian Inova 500).

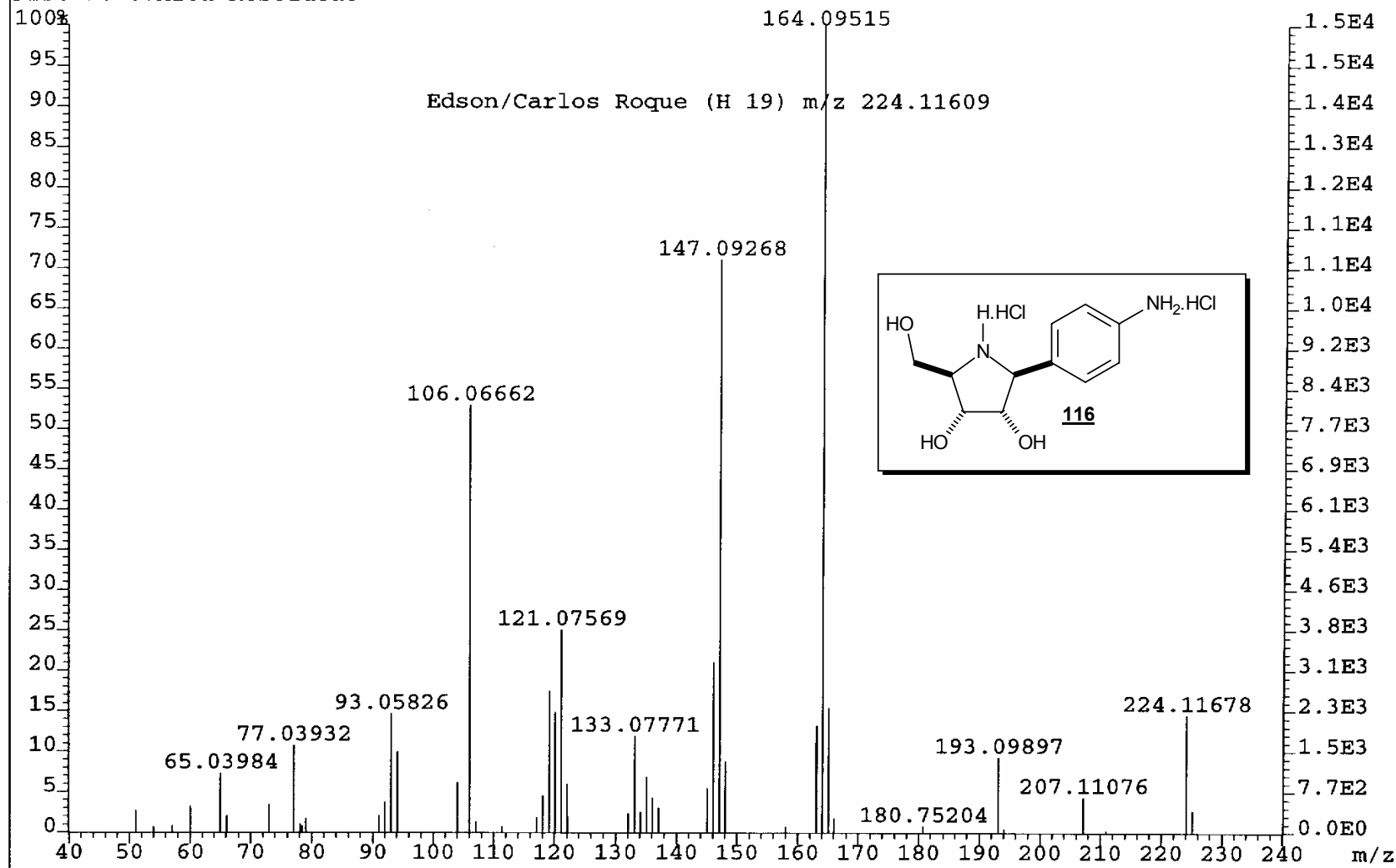


Espectro 141 - Espectro de RMN de ^{13}C do cloridrato **116** em D_2O (Varian Inova 500).



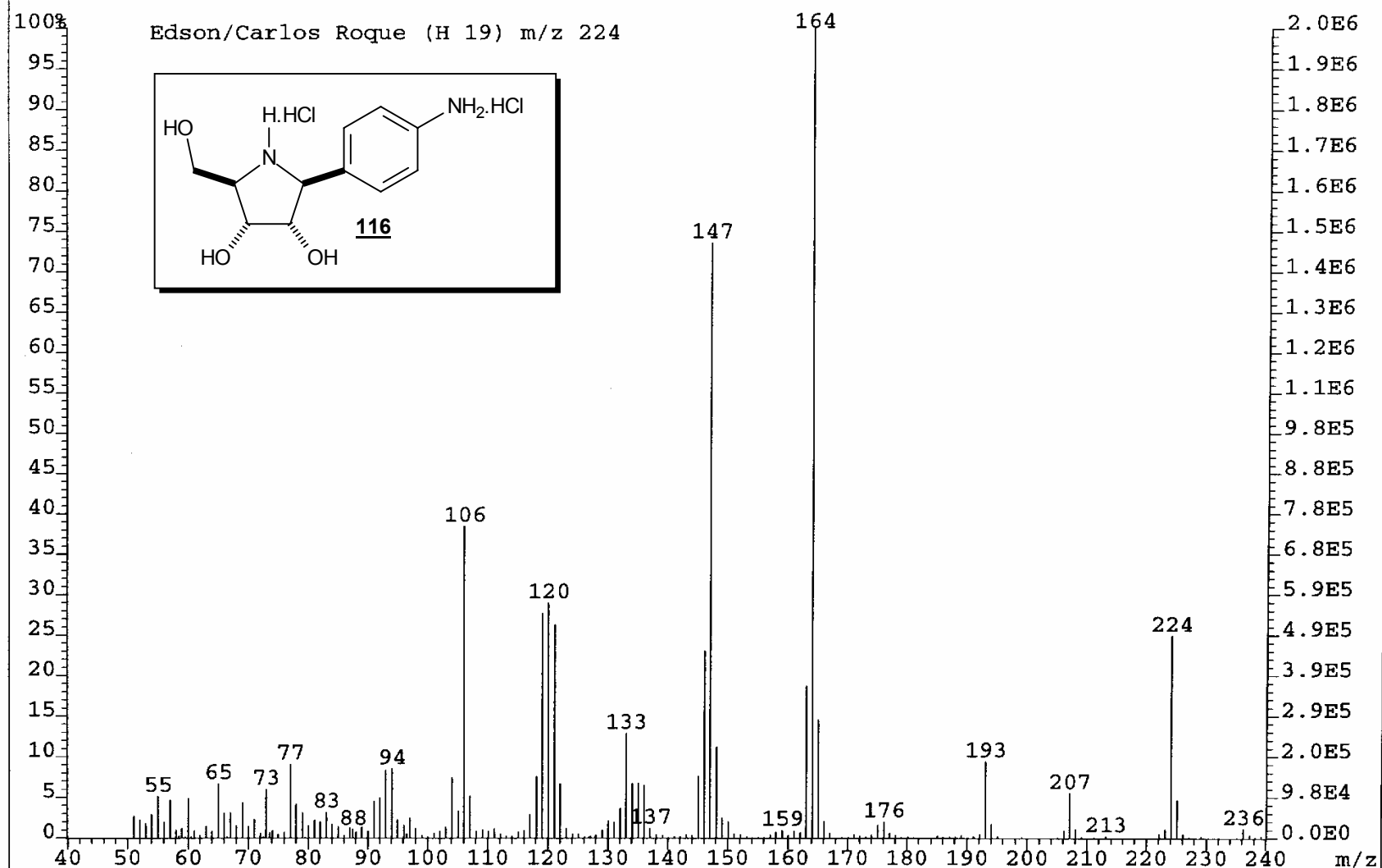
Espectro 142 - Espectro de gCOSY do cloridrato **116** em D₂O.

File:JUN1901A Ident:38 Acq:19-JUN-2001 14:58:38 +5:23 Cal:JUN1901A
AutoSpecE EI+ Magnet BpI:15335 TIC:84876 Flags:HALL
File Text:Alta Resolucao

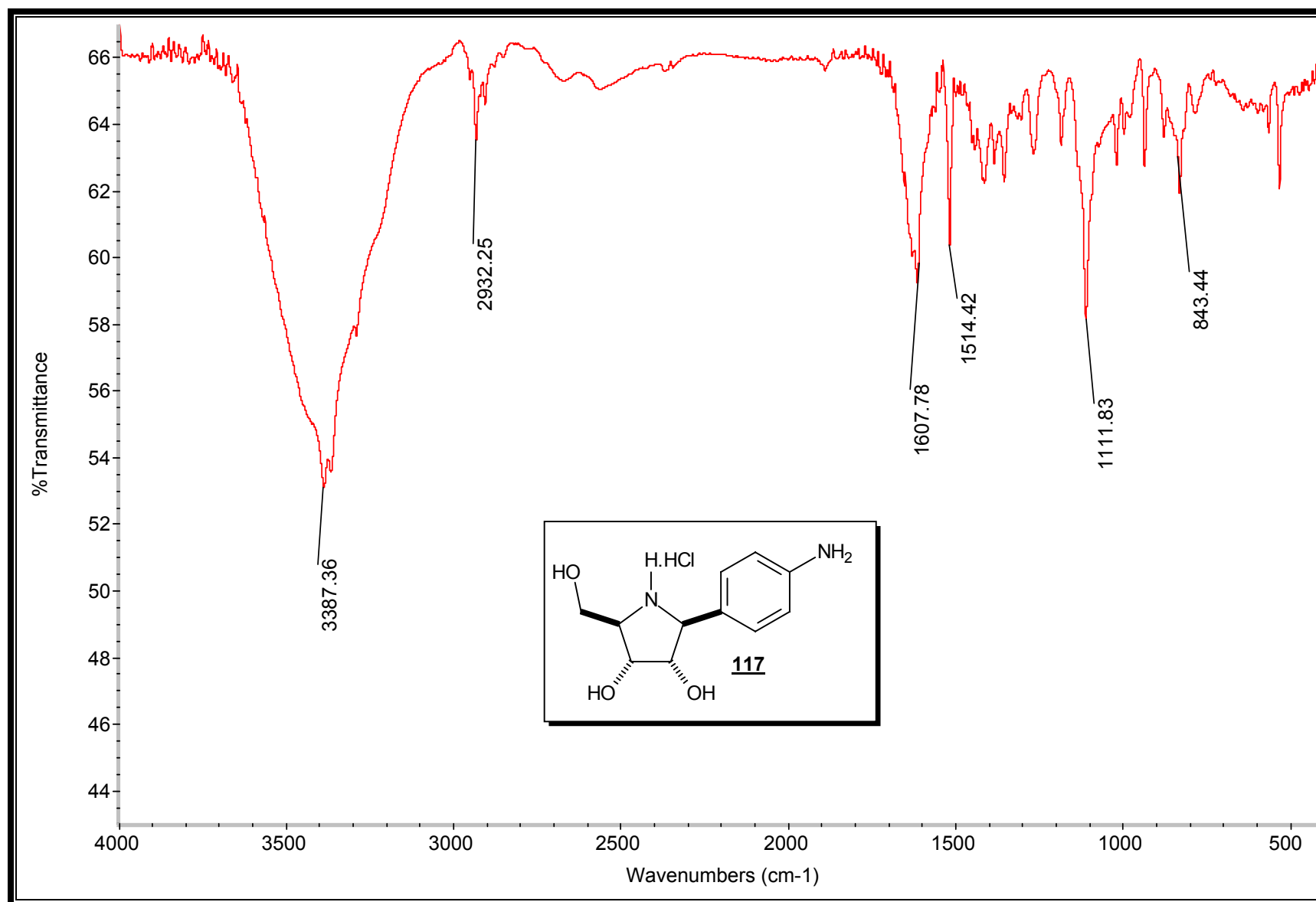


Espectro 143 - Espectro de EMAR do cloridrato **116**.

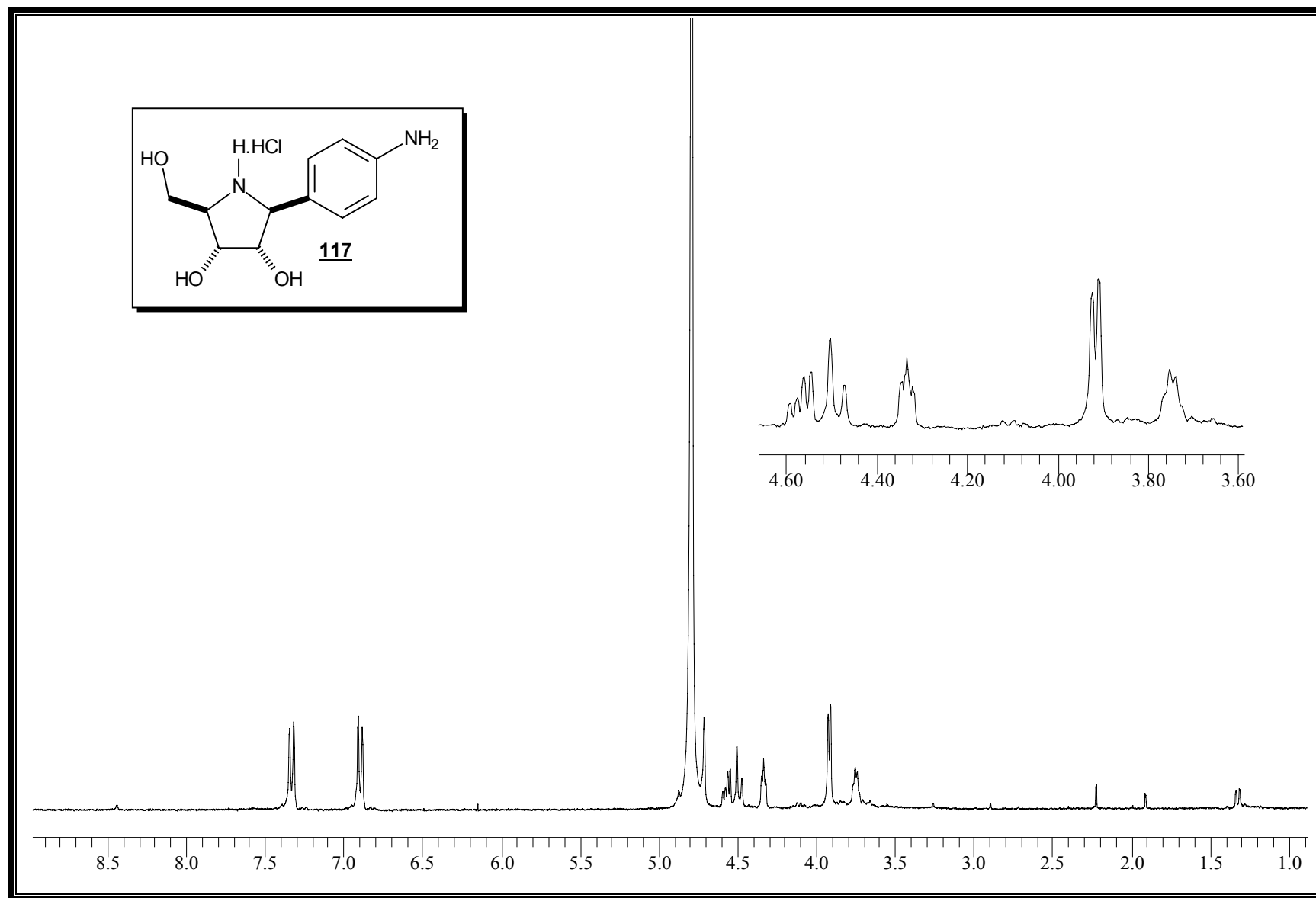
File:JUN1901 Ident:35 Acq:19-JUN-2001 14:01:52 +3:47 Cal:JUN1901
AutoSpecE EI+ Magnet BpI:1953675 TIC:13209961 Flags:HALL



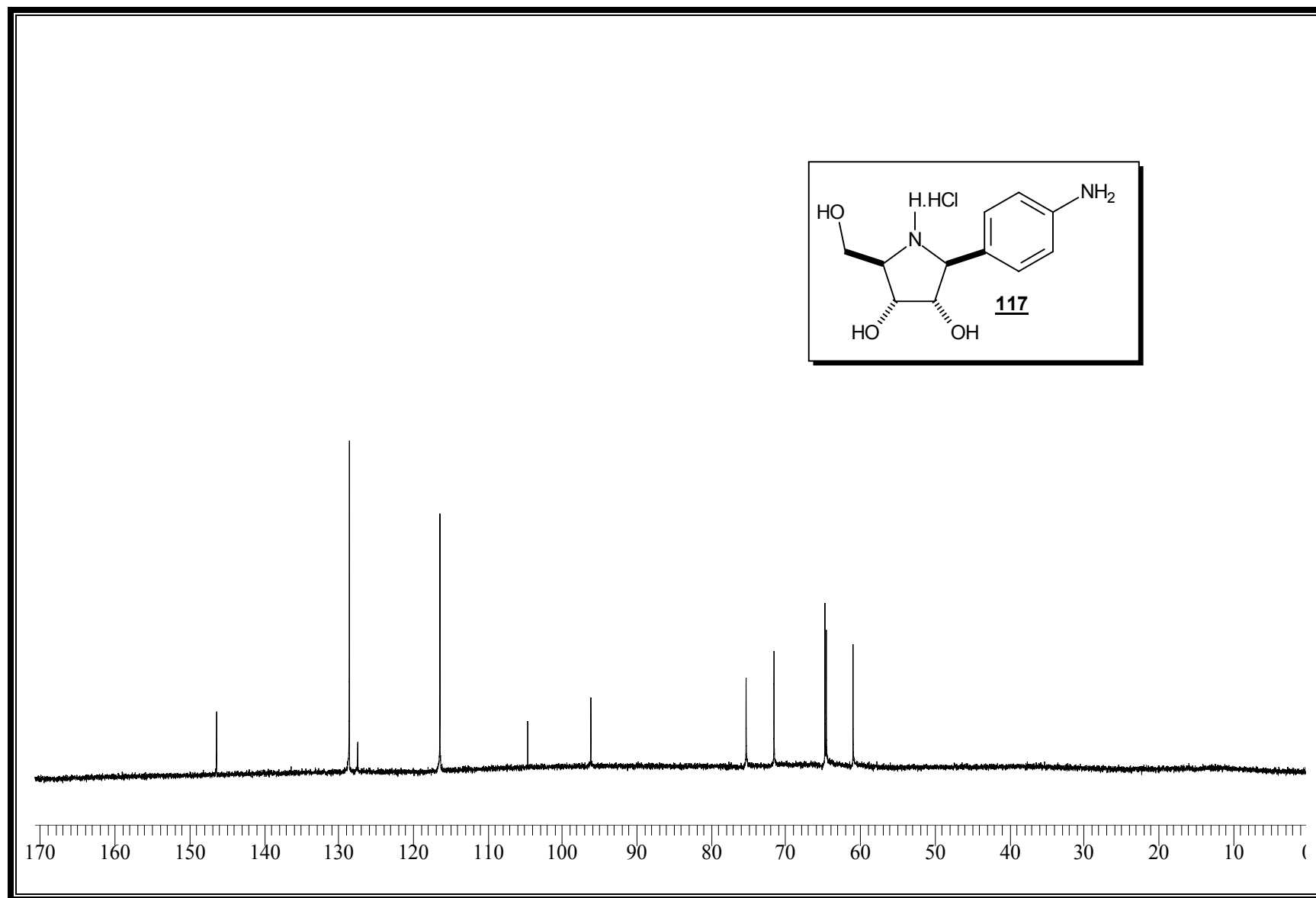
Espectro 144 - Espectro de massas do cloridrato **116**.



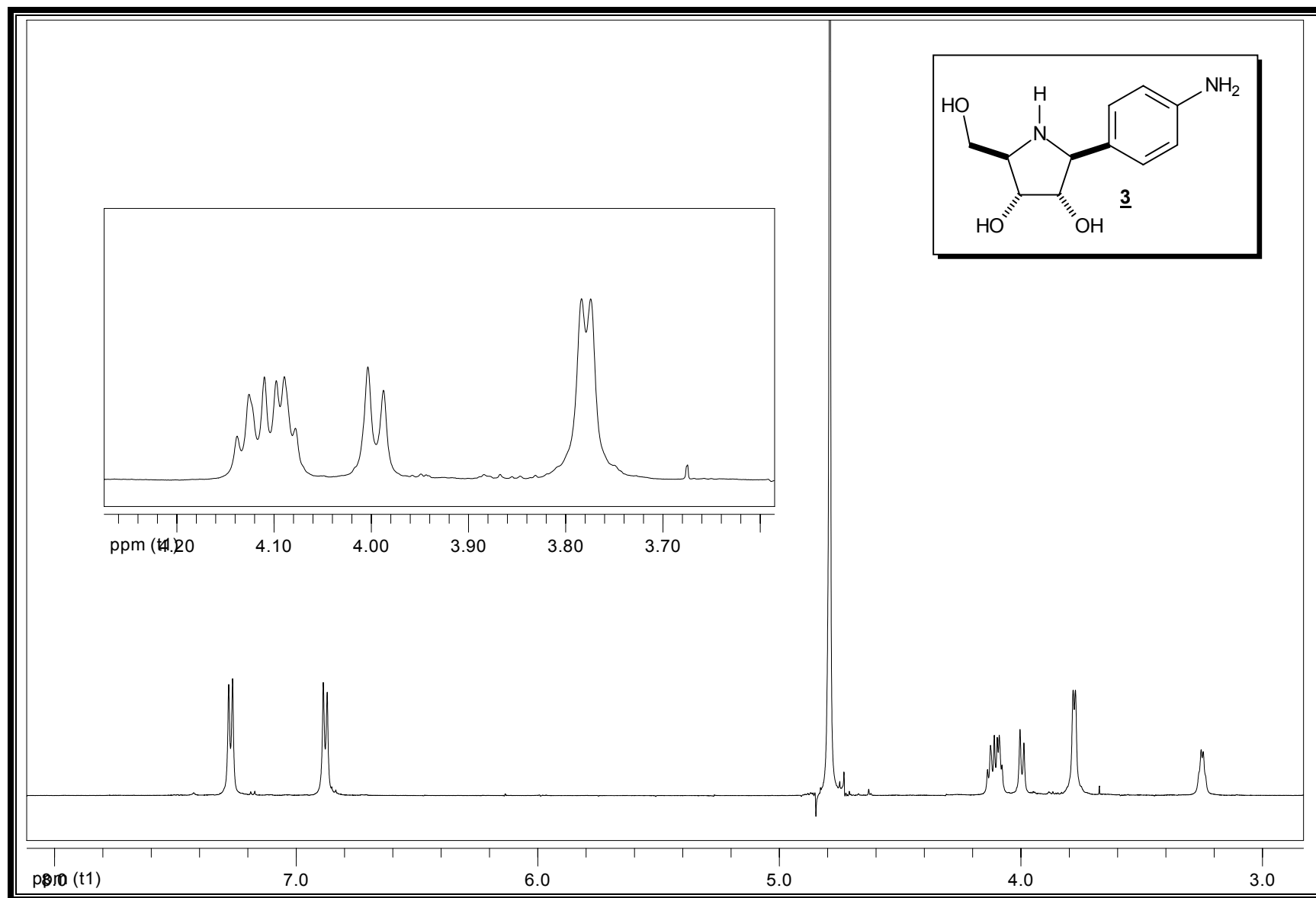
Espectro 145 - Espectro de IV do cloridrato **117**.



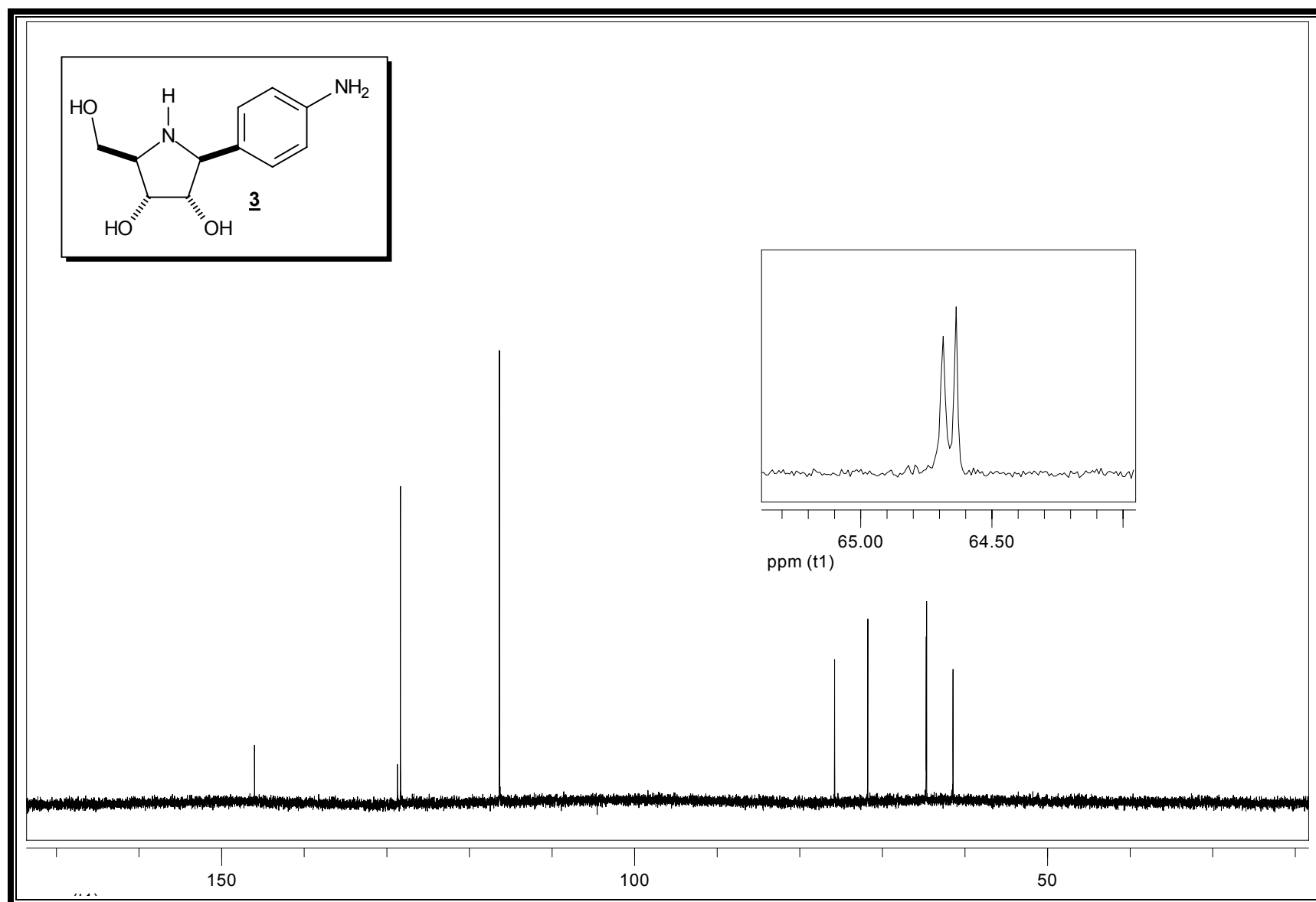
Espectro 146- Espectro de RMN de ^1H do cloridrato **117** em D_2O (Varian Gemini 2000).



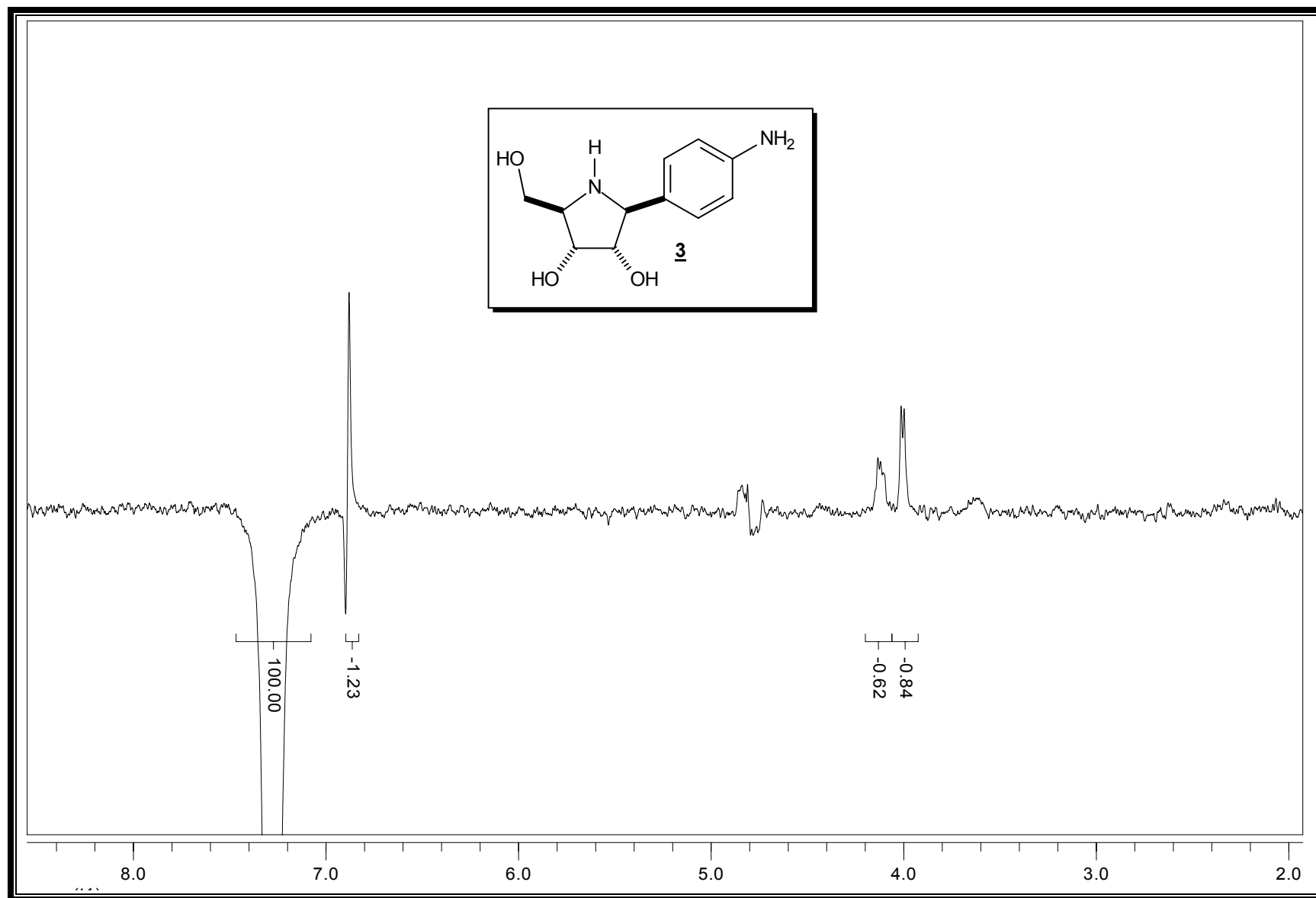
Espectro 147 - Espectro de RMN de ^{13}C do cloridrato **117**, em D_2O (Varian Inova 500).
Pico em 104,6 é artefato.



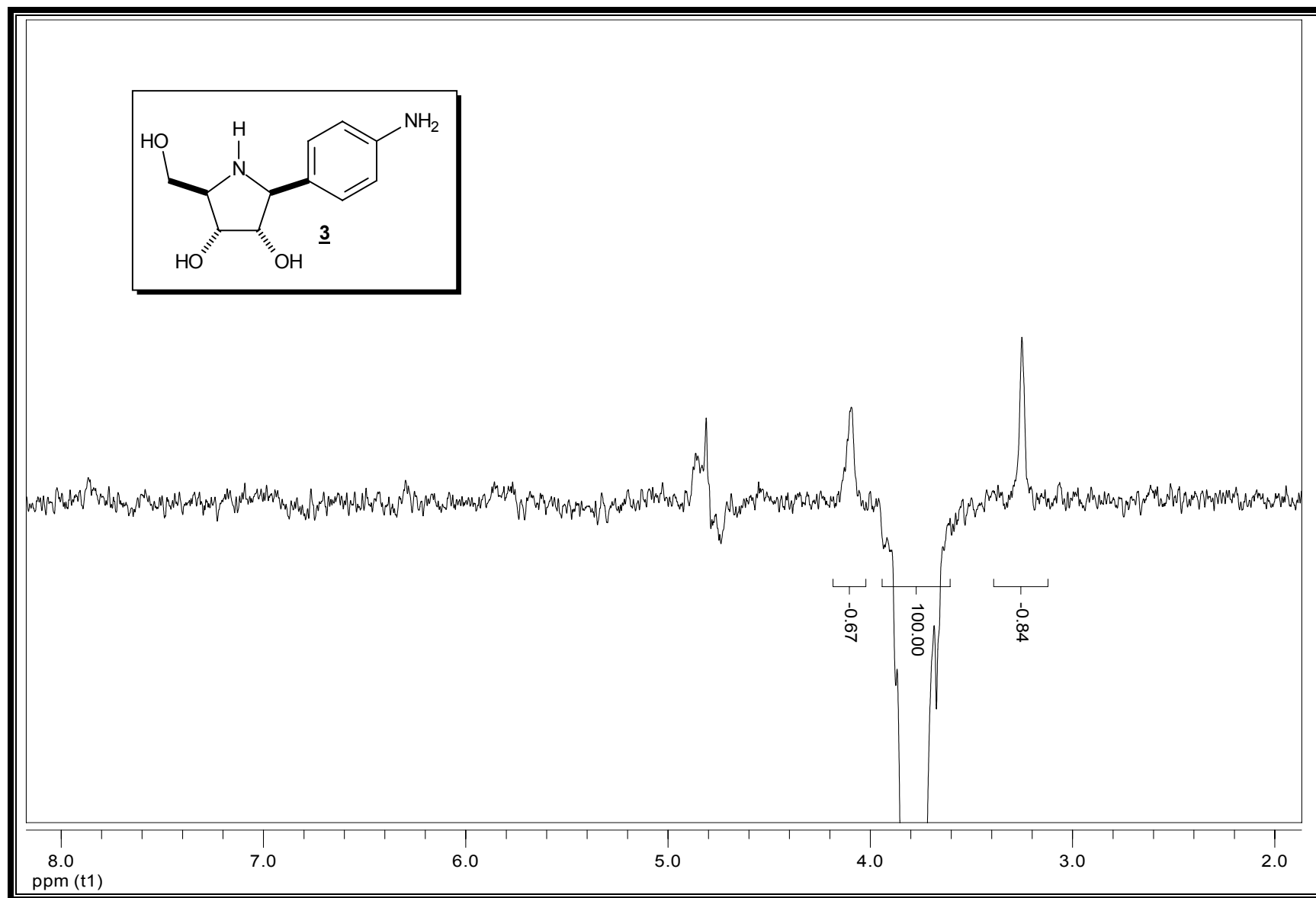
Espectro 148 - Espectro de RMN de ^1H do C-azanucleosídeo de Schramm **3** em D_2O (Varian Inova 500).



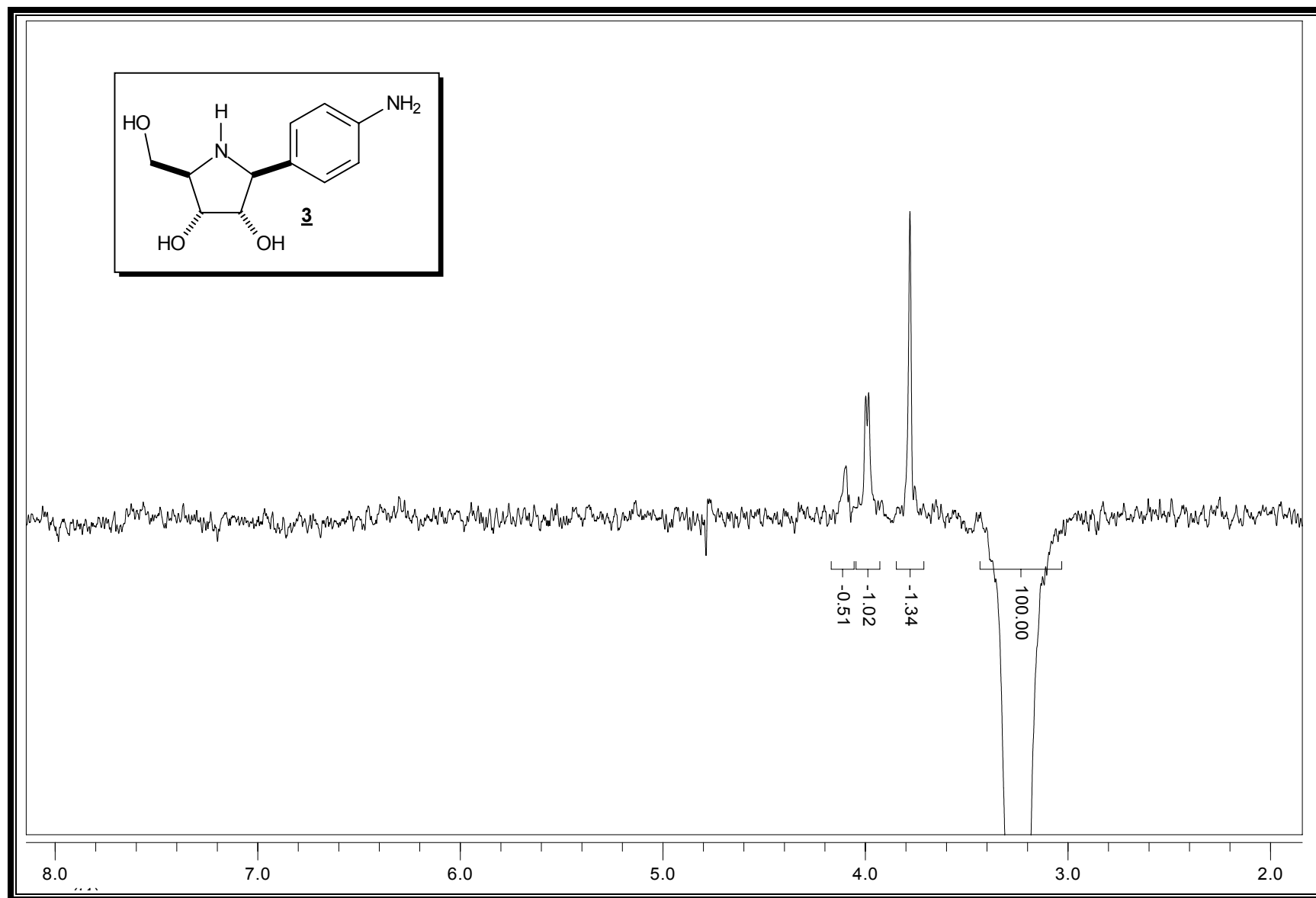
Espectro 149 - Espectro de RMN de ^{13}C do C-azanucleosídeo de Schramm **3** em D_2O (Varian Inova 500).



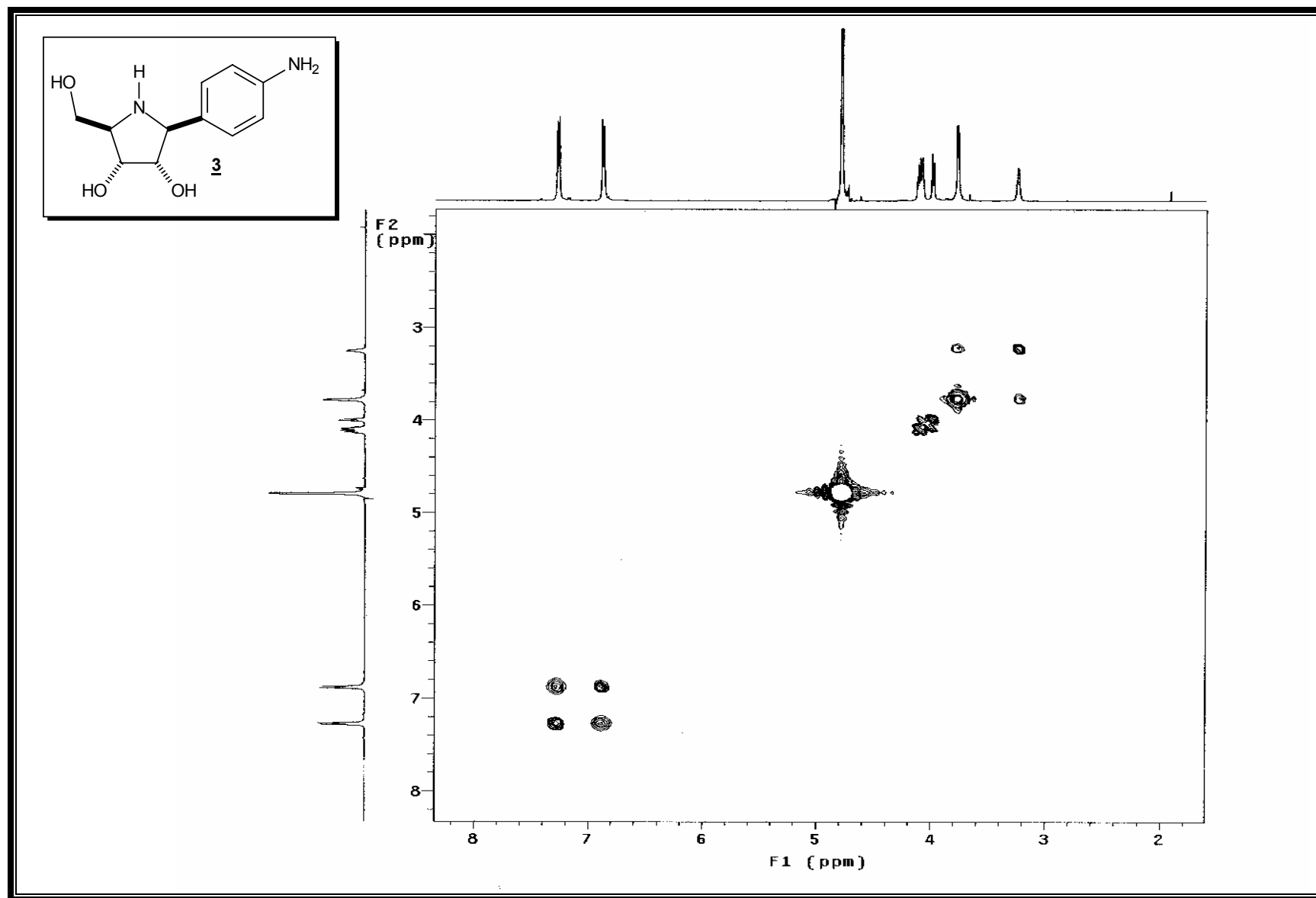
Espectro 150 - Espectro de NOESY 1D do C-azanucleosídeo de Schramm **3** em D₂O (Varian Inova 500).
Ponto de irradiação: 7,27 ppm



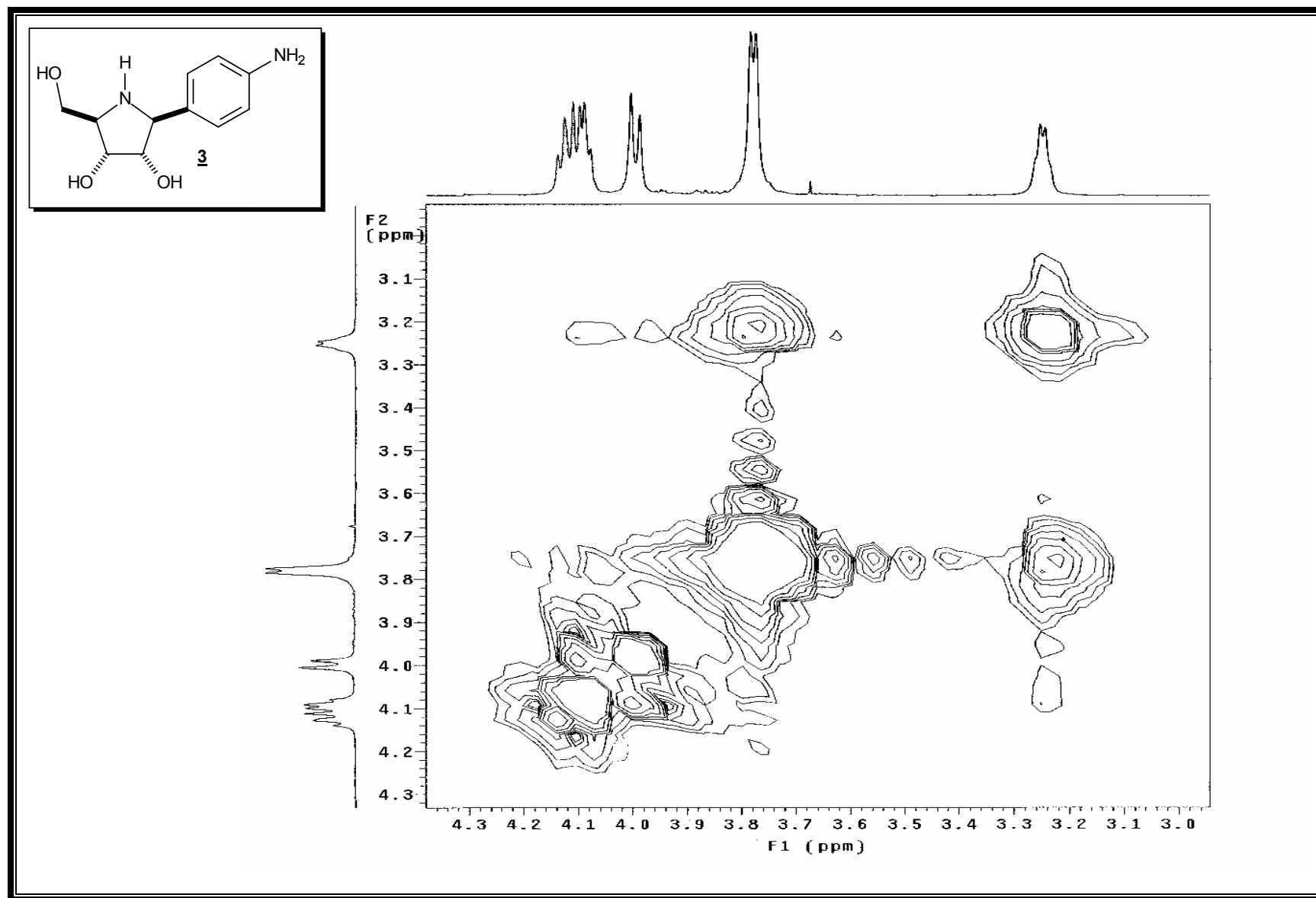
Espectro 151 - Espectro de NOESY 1D do C-azanucleosídeo de Schramm **3** em D₂O (Varian Inova 500).
Ponto de irradiação: 3,78 ppm



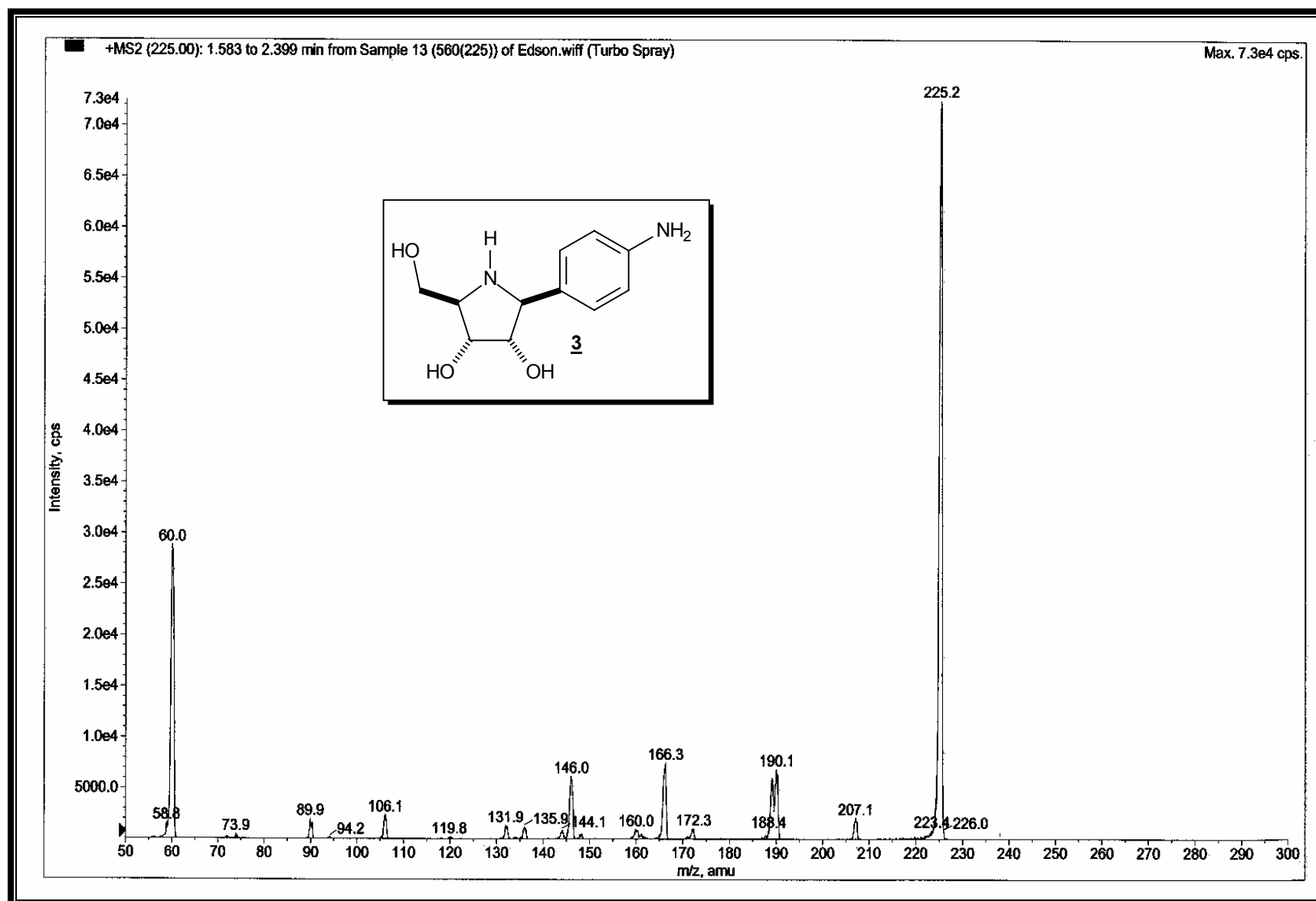
Espectro 152 - Espectro de NOESY 1D do C-azanucleosídeo de Schramm **3** em D₂O (Varian Inova 500).
Ponto de irradiação: 3,25 ppm



Espectro 153 - Espectro de gCOSY do C-azanucleosídeo de Schramm **3** em D₂O (Varian Inova 500).



Espectro 154 – Expansão do espectro de gCOSY do C-azanucleosídeo de Schramm **3** em D₂O (Varian Inova 500).



Espectro 155 – Espectro de massas (ESI) do C-azanucleosídeo de Schramm **3**.