

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

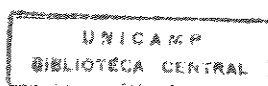
***INIBIDORES DE RENINA: EXPLORAÇÃO DE ROTAS
SINTÉTICAS ESTEREOCONTROLADAS PARA
RESÍDUOS HIDROXIETILÊNICOS A PARTIR DE
CARBOIDRATOS***

ALANA NETO ZOCH

TESE DE DOUTORADO

ORIENTADORA: Profa. Dra. LUCIA HELENA BRITO
BAPTISTELLA

Outubro 1998



UNIDADE BC
 N.º CHAMADA: 229/99
 V. 37598 Ex. 229/99
 TOMPO BC/ 37598
 PROC. 229/99
 C ☐ D ☒
 PREÇO R\$ 11,00
 DATA 05/05/99
 N.º CPD

CM-00123732-0

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

Zoch, Alana Neto
 Z74 i Inibidores de renina : exploração de rotas sintéticas estereocontroladas para
 resíduos hidroxietilênicos a partir de carboidratos. / Alana Neto Zoch. - - Cam-
 pinas, [SP : s. n.], 1998.

Orientadora: Lucia Helena Brito Baptistella.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Quími-
 ca.

1. Síntese. 2. Anti-hipertensivos. 3. Açúcares. I. Baptistella, Lúcia
 Helena Brito. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.
 III. Título.

Ao meu querido pai, pela dedicação e apoio.

AGRADECIMENTOS

As poucas palavras que eu aqui vou deixar escritas como agradecimento, com certeza, não vão expressar o verdadeiro apreço que eu sinto por todas as pessoas que compartilharam comigo este longo período de aprendizado, tanto profissional como pessoal.

Aos amigos:

- Ivani, que começou esta etapa comigo, pela amizade e paciência;
- Adriana, pela nossa grande amizade e sua alegria contagiante;
- Cáritas, pelas nossas divagações filosóficas;
- Sandrinha e Edgar, meu segundo lar aqui em Campinas;
- Sílvio, Marcelo e Bira, pelo carinho e amizade;
- Dennis, Martoca, Carlos Souto, Adriano, Clécio, Paula pelos momentos de descontração;
- Ilzinha, mais do que a nossa técnica, uma colaboradora ímpar, sempre solícita, competente e além de tudo, amiga.

À todo o grupo do Lab.: Nelsinho, Helena, Leo, Cristiane, Andrea, Arlete, Giselle, Eduardo, Sabrina, Danieli, Sílvia, Jorge e Daniel, pela convivência harmoniosa que pudemos desfrutar.

Aos colegas: Amauri, Ivan, Paulinho, Olyr, José, Marisa, Ricardo, Alice, Cristina, Fabíola... pelos momentos agradáveis.

À CAPES pela concessão da bolsa de doutoramento;

À FAEP pela bolsa de auxílio-ponte;

À FAPESP pela bolsa concedida para o término da tese.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Profa. Dra. Lucia H.B. Baptistella, pelo exemplo de competência como orientadora, sempre presente, conduzindo os trabalhos com muita solicitude, paciência e entusiasmo.

Aos meus irmãos: Alvanir, Sonja, Adriana, Lisiane e Rosela; aos cunhados e amados sobrinhos pelo carinho e torcida.

RESUMO

No intuito de obter fragmentos que são importantes em fármacos com atividade inibidora da renina, traçamos como meta estudar rotas estereocontroladas, a partir de carboidratos, para a obtenção de mímicos de dipeptídeos $(-\text{NHCH}(\text{R}^1)\psi\text{CH}(\text{R})\text{CO}-)$ contendo o resíduo isótero hidroxietilênico $\psi[\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2]$. O carboidrato selecionado foi a D-glucose, utilizada nas formas piranosídicas e furanosídicas.

Rotas utilizando derivados piranosídicos não nos conduziram a resultados promissores em relação aos nossos propósitos. Pudemos, nesses estudos, desenvolver uma excelente metodologia para a preparação de carboidratos 2,3-insaturados a partir de dióis vicinais, utilizando energia de microondas, no entanto esta rota não teve continuidade (rota 1). Tentativas de se alquilar a posição C2 dos carboidratos por abertura de epóxidos com reagentes organometálicos (rota 2) não nos levaram a resultados satisfatórios.

Por outro lado, rotas utilizando derivados furanosídicos nos permitiram a obtenção do fragmento $\text{H}_2\text{NCH}(\text{R})\psi\text{CH}-$ (rotas 3a e 3b). A sequência que nos possibilitou a construção desta unidade de uma maneira mais prática foi a que empregou uma reação de adição 1,2 de alquilítios sobre derivados hidrazona.

Em continuidade, visando a introdução de um segundo fragmento alquil nas moléculas (em posição C2 dos carboidratos), desenvolvemos estudos e sintetizamos intermediários devidamente funcionalizados para exploração de metodologias como a alquilação de vinil sulfóxidos β -litiados ou o uso de enóis obtidos da abertura de 1,2-acetais com bases fortes.

ABSTRACT

Envisaging the preparation of precursors for renin inhibitors possessing hydroxyethylene dipeptide isostere residues $[-NHCH(R^1)\psi CH(R)CO-]$, where $\psi = -CH(OH)CH_2$, synthetic studies were developed starting from carbohydrates. The sugar selected to start these stereocontrolled routes was D-glucose, on its pyranoid and furanoid cyclic forms.

The synthetic sequences using pyranose derivatives did not provide good results. The essays for the opening of epoxides at C-2 with organometallic reagents were not successful (route 2), but, on the other hand, our studies on route 1 permitted the development of an excellent methodology for the preparation of 2,3-unsaturated carbohydrates from vicinal diols using microwave energy.

The synthetic routes using furanose derivatives allowed the preparation of the fragment $[-HNCH(R^1)\psi CH-]$ (routes 3a and 3b). In this case, better results were obtained via nucleophilic 1,2-addition of alkyllithiums on hydrazone intermediates.

Finally, envisaging the introduction of a second alkyl fragment on this residues (on the carbohydrate C-2 position), properly functionalized intermediates were prepared. Some methodologies for these alkylations were explored, as the use of β -lithium vinyl sulfoxides and the trapping of enol intermediates produced by the opening of 1,2-acetals with strong bases.

ABREVIATURAS

MeCN - acetonitrila
AIBN - azabisisobutilnitrila
BINAP – 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
9-BBN - 9-borabicyclo[3.3.1]nonano
Boc - *t*-butoxicarbonil
n-Bu₂BOTf - trifluorometanossulfonato de di-*n*-butilboro
Cat. - catalisador
COSY ¹H-¹H - Correlação Homonuclear HxH
DBU - 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ - 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DCC - 1,3-dicicloexilcarbodiimida
DEAD - dietil azodicarboxilato
δ - deslocamento químico
DEPT – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAL - hidreto de diisobutilalumínio
DMAP - dimetilaminopiridina
DMF - dimetilformamida
DPPA - difenilfosforilazida
EDC - 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida
HBT (HOBT)- 1-hidroxibenzotriazol
HETCOR ¹H-¹³C - Correlação Heteronuclear CxH
HMPT - hexametilfosforotriamida
J - constante de acoplamento
LDA - diisopropilamideto de lítio
mCPBA - ácido meta-cloroperbenzóico
Ms - mesil
PCC - clorocromato de piridínio
PDC - dicromato de piridínio
Pi - piridina
p.m.- peneira molecular
ppm – partes por milhão
Refl. – refluxo
RMN¹H - Ressonância Nuclear Magnética de Hidrogênio
RMN¹³C - Ressonância Nuclear Magnética de Carbono-13
Sol. - solução
TBDMSCl - cloreto de *tert*-butildimetil silil
TEBA – cloreto trietilbenzilamônio
THF - tetraidrofurano
Ts - tosil
WSC – carbodiimida solúvel em água

ÍNDICE

Introdução

1- Proteínas e peptídeos	01
2- Desenho de análogos	02
3- Sistema Renina-Angiotensina (SRA)	03
4- Renina	05
5- Etapas no desenvolvimento de inibidores para o SRA	08
6- Objetivos Gerais	14
7- Síntese de resíduos hidroxietilênicos	16

Resultados e Discussão

1- Rotas derivadas de anéis piranosídicos	28
1.1- Rota 1	28
1.1.1- Efeitos estéricos e eletrônicos associados à reação de S _N 2 em carboidratos	31
1.1.2- Reações de eliminação em carboidratos sulfonilados	34
1.1.3- Irradiação em microondas	36
1.1.4- Resultados das reações de eliminação de derivados sulfonilados de carboidratos utilizando irradiação em microondas	38
1.2- Rota 2	43
1.2.1- Síntese do precursor 52	43
1.2.2- Reação de abertura nucleofílica do anel piranosídico	45
1.2.3- Tentativa de introdução do grupo alquil <i>via</i> reação catalisada por Zn/Cu ⁺	54
2- Rotas derivadas de anéis furanosídicos	58
2.1- Rota 3a	58
2.1.1- Preparação do epóxido 69	60
2.1.2- Reação de abertura do epóxido 69 com organometálicos	65
2.2- Rota 3b	70
2.2.1- Obtenção do aldeído 74	71

2.2.2- Reação de adição 1,2 de organometálicos à iminas ou hidrazonas na síntese de inibidores de renina	72
2.2.3- Determinação da estereoquímica dos derivados metil mandelatos da amina 79 utilizando a metodologia de Trost e análise por difração de Raio-X	86
2.2.4- Sequências para a manipulação das posições C1 e C2	94
2.2.5- Tentativa de introdução do grupo alquil em C2 via reação de acetais com <i>n</i> -BuLi	113
Conclusão	120
Parte Experimental	122
Referências Bibliográficas	170
Apêndice	

INTRODUÇÃO

1- Proteínas e peptídeos

Peptídeos e proteínas estão envolvidos na maioria dos processos fisiológicos que ocorrem nos sistemas biológicos. Devido a esta larga atividade eles têm sido um dos alvos para a pesquisa no campo farmacológico¹.

A aplicação terapêutica dos mesmos na forma nativa, entretanto, apresenta muitas limitações, quando comparados a outros compostos utilizados com o mesmo fim. Nos sistemas biológicos os peptídeos são liberados no sítio de ação ou são transportados a este por mecanismos especializados. Depois de realizar o efeito biológico desejado, eles são então degradados por peptidases (enzimas que clivam os peptídeos e proteínas em resíduos de aminoácidos), o que certamente evita efeitos colaterais².

Na situação de utilizá-los como drogas dois fatores principais são emergentes: a administração/absorção e a biodisponibilidade. Em geral peptídeos de altos pesos moleculares têm dificuldade para serem administrados em pacientes. Devido ao seu caráter peptídico, podem sofrer degradação total ou parcial até atingir o alvo dentro do organismo, o que afeta a sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, sua potência².

Para contornar estes problemas, a solução viável tem sido o desenvolvimento de análogos menores e com menor caráter peptídico, mas que sejam mais estáveis, mais potentes e seletivos. Para isto é necessário uma racionalização na construção destes análogos. Neste contexto, os progressos realizados na descoberta de peptídeos e proteínas (sequenciamento de aminoácidos, modo de atuação no sistema biológico, etc...), bem como o conhecimento dos processos químicos envolvidos no surgimento de algumas doenças, têm sido o impulso determinante para que esta área de pesquisa se amplie e se traduza na produção de novos fármacos.

Uma classe de proteínas que desperta atenção especial neste campo são as enzimas³. E a propriedade característica que as distingue das demais proteínas é a sua especificidade na atuação como catalisadora dos processos biológicos. A enzima se liga ao seu substrato em uma região

específica denominada sítio ativo, o qual contém todos os resíduos que diretamente participam na formação e quebra de ligações (grupos catalíticos) que ocorrem no processo por ela mediado. O reconhecimento molecular é crucial para a formação do complexo enzima-substrato (E-S), que sempre precede o processo catalítico. Esta grande seletividade das enzimas é uma vantagem que justifica a pesquisa básica e a sua aplicação no campo terapêutico.

As tentativas de intervenção terapêutica em um determinado processo catalisado por uma enzima têm sido feitas em duas direções: promovendo modificações na própria enzima ("mímicos de enzima")⁴ ou construindo análogos ao seu substrato. Esta última tem trazido maiores contribuições em termos medicinais³.

2- Desenho de análogos

O caminho da racionalização na modelagem de análogos, em geral, é precedido por uma etapa de testes com substâncias naturais ou coleções sintéticas que apresentam atividade biológica em sistemas correlatos ao então selecionado para estudo. Uma das etapas mais importantes nesta fase inicial é a descoberta do menor fragmento ou subestrutura molecular que ainda apresenta a atividade biológica da molécula nativa². No caso de análogos para o substrato de uma enzima propostos por esta *via*, seria a menor sequência proveniente da molécula total e que ainda é capaz de interagir com a enzima.

Por outro lado, já se sabe que outras substâncias, que não o substrato nativo, podem apresentar interações específicas com os sítios ativos de uma enzima. Isto sugere que as enzimas exibem uma certa flexibilidade no reconhecimento do substrato, o que as torna passíveis de serem "controladas" (ativadas ou inibidas) por outras substâncias que não o seu substrato³.

Estas substâncias, tanto as que correspondem a fragmentos de um substrato natural quanto aquelas com estruturas diferentes, podem ser classificadas em dois tipos principais, dependendo da interação que apresentam com o sítio ativo da enzima (Tabela 1): o grupo das que interagem no sítio ligante e o grupo das que interagem com o sítio catalítico, além do sítio

ligante. A última categoria é considerada bastante promissora no que se refere ao desenho de novas drogas, por apresentar a propriedade adicional de interagir também com o sítio catalítico. Isto deve significar uma maior afinidade ao sítio ativo da enzima como um todo, e, portanto, maior potência.

Tabela 1: Classificação de compostos específicos

Sítio de interação na enzima	Composto sintético específico
Sítio ativo Sítio ligante Sítio ligante e sítio catalítico	Inibidor competitivo Reagente de foto-afinidade padrão Quasi-substrato Análogos do Estado de Transição (E.T.) Inibidor baseado no mecanismo Reagente de afinidade padrão

O conceito de análogos do estado de transição⁵ que ocorre em um processo catalítico tem sido destacado como um importante princípio no desenvolvimento de novos fármacos⁶ e os compostos específicos que se encaixam nesta categoria estão dentre os mais importantes como inibidores de enzimas.

O estado de transição (E.T.) é o arranjo molecular de mais alta energia livre no caminho da reação. Acredita-se que a aceleração das reações promovida pelas enzimas seja o resultado da sua forte ligação e estabilização com as espécies no estado de transição (E.T.). Desta maneira espera-se que moléculas que se assemelhem ao estado de transição de um determinado processo catalítico se liguem mais fortemente à enzima do que o próprio substrato. Esta é a idéia central para o desenvolvimento de substâncias com potencial atividade biológica baseadas no estado de transição⁵.

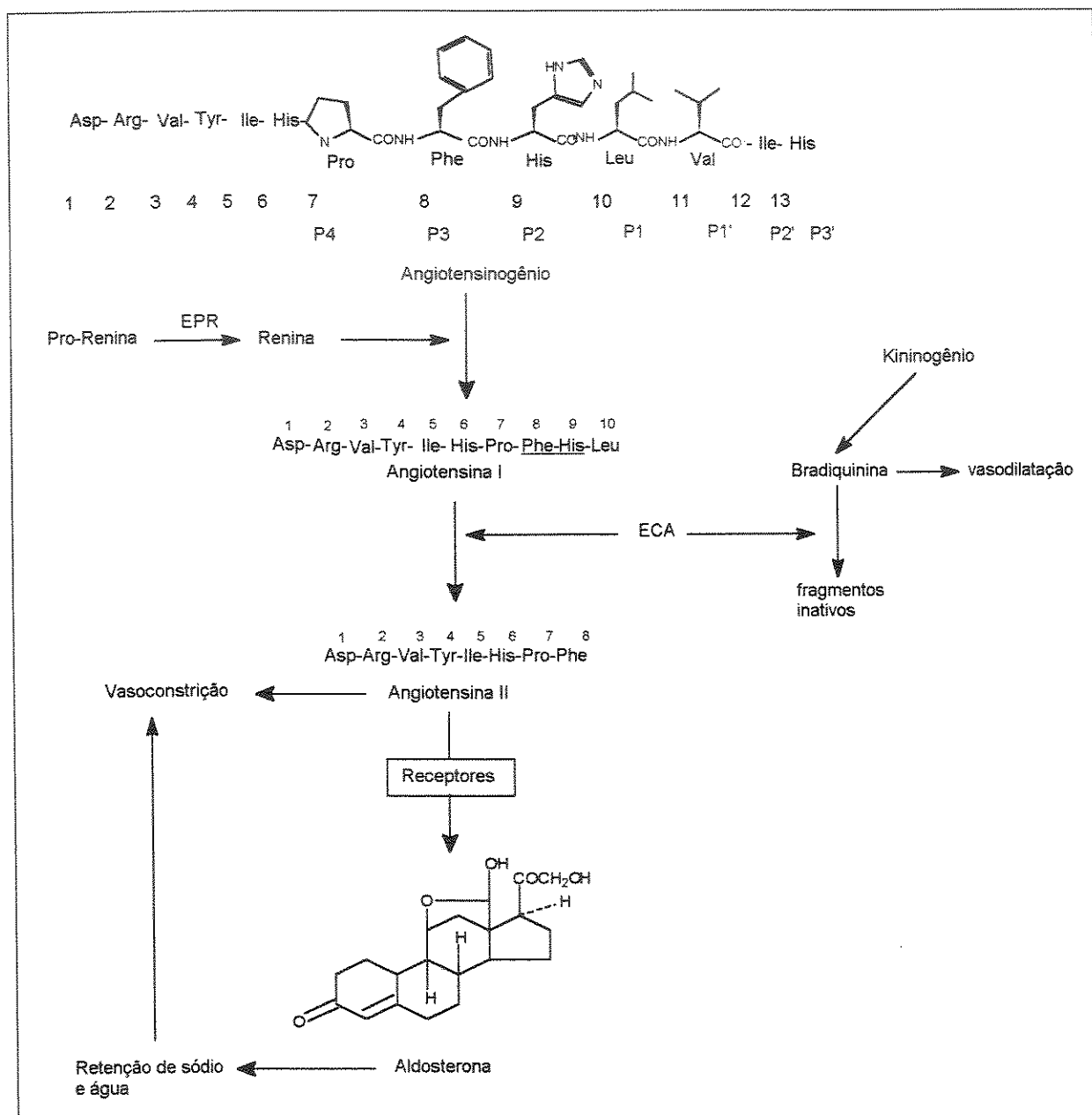
3 - Sistema Renina- Angiotensina⁷ (SRA)

O processo enzimático que é objeto deste trabalho é o sistema renina-angiotensina.

O sistema renina-angiotensina (SRA) está envolvido na regularização da pressão cardiovascular e manutenção de sal e volume

homeostático no corpo. Os componentes deste sistema estão delineados no Esquema 1⁸.

Esquema 1- Sistema Renina-Angiotensina⁸



A renina é a primeira enzima e o fator limitante do SRA^{7a} (Esquema 1). A mesma atua clivando a ligação lábil Leu¹⁰-Val¹¹ de seu único substrato, o angiotensinogênio, produzindo o decapeptídeo angiotensina I (AI), que não apresenta atividade biológica. Nesta etapa atua a segunda enzima do processo, a enzima convertidora de angiotensina (ECA ou ACE). A ECA cliva AI na ligação amídica Phe⁸-His⁹, liberando o dipeptídeo His⁹-Leu¹⁰ e o octapeptídeo angiotensina II (AII). Este último além de ser um potente vasoconstritor interage com seus receptores estimulando a liberação de aldosterona. Esta, por sua vez, induz a retenção de sódio e água que em conjunto com a vasoconstrição, acaba por levar a um aumento na pressão sanguínea. A liberação de aldosterona também estimula a eliminação de potássio pelos rins.

As duas principais enzimas do processo, a renina e a enzima convertidora de angiotensina (ECA ou ACE) são enzimas proteolíticas (proteínases), ou seja, são responsáveis pela ruptura das ligações peptídicas entre os aminoácidos.

As proteínases são classificadas de acordo com o resíduo crítico do sítio ativo (resíduo mais importante no mecanismo da interação enzima-substrato): ácido aspártico, cisteína, serina ou metalo resíduos⁹. Segundo esta classificação a renina é uma aspartil proteinase enquanto que a ECA é uma metalo proteinase (dependente de zinco)¹⁰. O mecanismo sugerido para a atuação da renina será visto mais adiante.

A ECA não é uma enzima específica, pois atua também na degradação da bradiquinina, uma substância que tem função vasodilatadora. Ou seja, a ECA media o sistema vasopressor e o sistema vasodilatador¹⁰.

4- Renina

A renina é sintetizada principalmente nos rins na forma de pró-renina (um precursor inativo)¹¹. Este precursor é convertido em renina ativa pela clivagem da ligação Arg-Leu pela enzima processadora de renina (EPR). Cerca de 90% de renina liberada pelos rins na circulação sanguínea está na forma inativa. Sua concentração dependerá de diversos fatores fisiológicos,

incluindo níveis de sal na dieta. A secreção da renina pelos rins é uma resposta à diminuição da perfusão renal.

Através de estudos de cristalografia de raio-X de complexos enzima-inibidor pode-se obter informações preliminares dos resíduos existentes no sítio ativo bem como da possível conformação requerida para a interação da enzima com seu substrato. Também se obtém informações mecanísticas sobre o processo catalítico. Estes estudos^{12a,b,c} foram efetuados para outras aspartil proteinases (pepsina, cathepsina D - origem animal; penillopepsina, endotriplepsina, *Rhizopus* pepsina - fungos), a qual levaram a uma compreensão do *modus operandi* das aspartil proteinases bem como dos resíduos e conformação requeridos no processo catalisado pelas mesmas (clivagem das ligações peptídicas).

Baseados nestes estudos, os pesquisadores delinearam a estrutura provável da renina relacionando-a com as outras aspartil proteinases. A renina apresenta em seu sítio ativo dois ácidos aspárticos (Asp), centrados em uma longa "fenda". Neste arranjo, os resíduos mais próximos a cada ácido aspártico (Asp) formam ligações de hidrogênio que mantêm estes grupos próximos entre si e aproximadamente coplanares. A renina também é constituída por uma região denominada de "flap" que é flexível podendo abrir e fechar para a interação com o substrato (ou inibidor). Após esta interação, postula-se a hidratação da ligação amídica Leu¹⁰-Val¹¹, catalisada pela enzima, que leva a um intermediário tetraédrico altamente estabilizado por pontes de hidrogênio com os resíduos ácido aspártico, um deles protonado e o outro na forma de um ânion^{11,13} (Figura 1).

Posteriormente¹⁴, foi obtido um complexo da renina humana com um inibidor contendo um isótero do tipo norestatina (Figura 2). Foi observado que os cinco átomos de oxigênio do sítio catalítico (grupos aspartil mais o da hidroxila do inibidor) foram essencialmente superpostos quando comparados com outras enzimas desta classe. Isto enfatizou a similaridade existente entre as aspartil proteinases tanto estruturalmente como frente ao processo catalítico que operam.

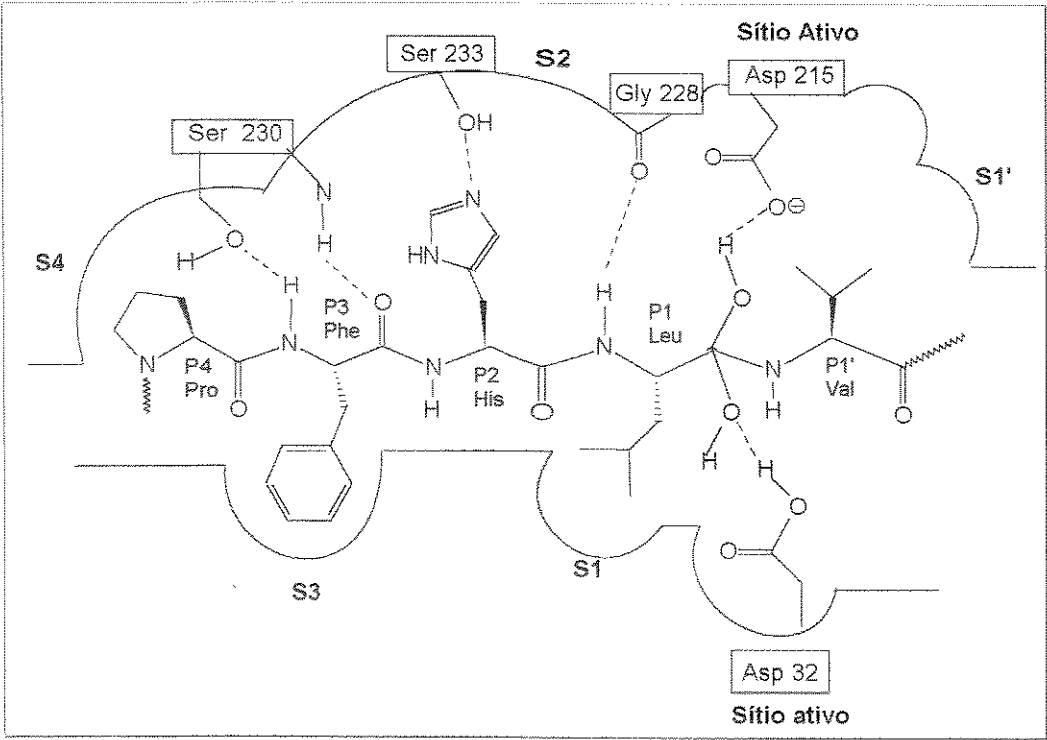


Figura 1. Intermediário tetraédrico proposto na hidrólise da ligação Leu-Val. Os aminoácidos da cadeia lateral dos inibidores são designados pela notação P2, P1, P1', P2', ..., que indica a sua relação com a ligação lábil. Para a enzima a notação adotada é S2, S1, S1', S2', ... (segundo Schechter e Berger ¹⁵.)

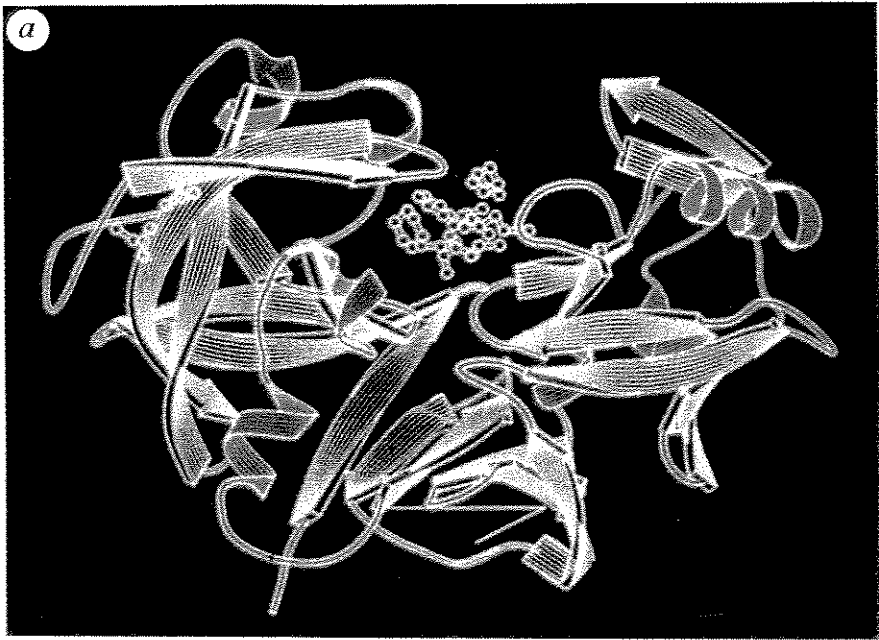


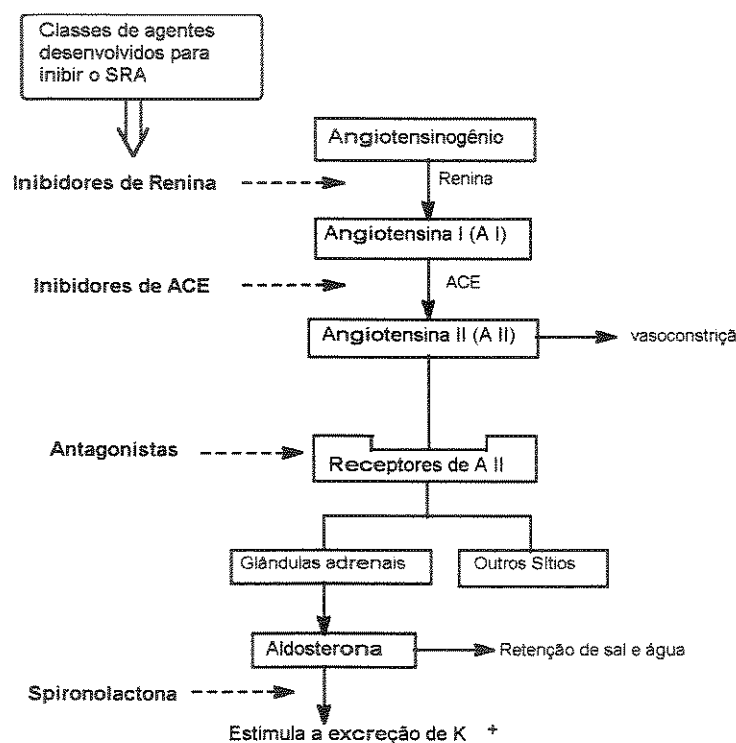
Figura 2. Complexo renina-inibidor (tridimensional)

5- Etapas no desenvolvimento de inibidores para o SRA¹¹

Como citado anteriormente, a partir do conhecimento das etapas envolvidas em um processo biológico é que se pode racionalizar a intervenção no mesmo de maneira a se obter a resposta desejada. No caso do sistema renina-angiotensina a interferência poderia advir na inibição das enzimas do processo (renina e ACE) ou através de antagonistas para a A II. Estes sítios de intervenção estão delineados no Esquema 2.

Um novo alvo para bloqueio já mencionado na literatura, porém não explorado ainda, é a inibição da enzima processadora de renina (EPR)¹¹.

Esquema 2. Sítios de intervenção no SRA¹⁶



Segundo Cody¹⁶, o desenvolvimento na pesquisa do SRA pode ser dividido em três épocas. A primeira foi a identificação do sistema renina-angiotensina como um importante sistema envolvido em desordens patofisiológicas tais como a hipertensão e problemas que levam a ataques

cardíacos. A segunda época foram as tentativas preliminares de inibir o sistema, levando ao surgimento dos antagonistas da A II, dos inibidores da ECA e inibidores de renina. A terceira época foi a ampliação e aplicação dos inibidores da ECA. O uso dessa classe de agentes por vários anos têm permitido valiosas informações fisiológicas e entendimentos clínicos não só do sistema renina mas também das anormalidades fundamentais associadas às doenças cardiovasculares.

Cody cita uma quarta época¹⁷ que vem em função da aplicação clínica durante longos anos dos inibidores da ECA. Sem dúvida estes agentes revolucionaram o tratamento da hipertensão e de certos problemas cardíacos, mas já se conhece a atuação da ECA em outros sistemas no corpo humano. E é esta não especificidade que levou à quarta época, que é aquela onde as pesquisas se direcionam para o desenvolvimento de inibidores de renina, por ser esta uma enzima específica, e também aos antagonistas da A II, por serem substâncias com alta afinidade aos receptores da mesma (A II).

O conhecimento da sequência do substrato angiotensinogênio humano, aliado as hipóteses mecanísticas baseadas em cristalografia de raio-X das várias aspartil proteases, contribuíram bastante para o desenvolvimento de inibidores de renina.

Kokubu e col.¹⁸ deram um passo importante para a racionalização na construção destes inibidores quando demonstraram que a sequência mínima (ou subestrutura molecular) capaz de ainda inibir a renina é o tetrapeptídeo Leu-Leu-Val-Tyr. Este faz parte do octapeptídeo (1- Tabela 2) derivado do angiotensinogênio do cavalo, o qual foi um dos primeiros a ser testado e constatada sua relativa inibição frente à renina humana (IC_{50} 200.000nM). Vários inibidores foram sintetizados a partir deste conhecimento, entre eles o RIP (2 - peptídeo inibidor de renina) já com modificações na estrutura básica: substituição da ligação lábil Leu-Leu por Phe-Phe, que evita a clivagem pela enzima, e introdução da lisina para aumentar a solubilidade.

Entretanto, o maior número de inibidores para a renina que vêm sendo obtidos são os que se baseiam no conceito de análogos do estado de transição¹⁹. Como citado anteriormente, esta aproximação postula a possibilidade de se fazer modificações estruturais que levem à uma

semelhança ao E.T. catalisado pela enzima. No caso da renina seriam modificações no sítio de clivagem da ligação lábil, a ligação peptídica Leu-Val, que mimetizam o intermediário tetraédrico (Figura 1- pg.7) que se forma no estado de transição durante o processo de hidrólise catalisado pela enzima renina, mas que não permitam a hidrólise.

Szelke²⁰, introduzindo este conceito ao fragmento mínimo por ele descoberto, construiu um inibidor (3- Tabela 2) substituindo a ligação peptídica lábil [-CONH-] por um isóster reduzido Ψ[-CH₂NH-] (indicado com a letra R superescrita sobre a ligação lábil). Foi o primeiro inibidor a demonstrar potência, embora baixa, *in vivo*. Incorporando este isóster nas sequências propostas anteriormente, o resultado foi uma melhora na atividade inibidora, como por exemplo o inibidor H-110 (4- Tabela 2).

Tabela 2: Inibidores de renina

	Inibidor	Sequência (ligação alvo sublinhada)	IC ₅₀ nM
1	Mini-substrato	His-Pro-Phe-His- <u>Leu-Leu</u> -Val-Tyr	200.000
2	RIP	Pro-His-Pro-Phe-His- <u>Phe-Phe</u> -Val-Tyr-Lys	2.000
3	Inibidor de Szelke	<u>Leu^R</u> <u>Leu</u> -Val-Phe-OCH ₃	400.000
4	H-110	His-Pro-Phe-His- <u>Phe^R</u> <u>Phe</u> -Val-Tyr	820
5	H-142	Pro-His-Pro-Phe-His- <u>Leu^R</u> <u>Val</u> -Ile-His-Lys	10
6	Pepstatina A	Iva-Val-Val- <u>Estatina</u> -Ala-Est	22.000
7	SCRIP	Iva-His-Pro-Phe-His- <u>Estatina</u> -Leu-Phe-NH ₂	4
8	ACRIP	Iva-His-Pro-Phe-His- <u>ACHPA</u> -Leu-Phe-NH ₂	0.9
9	SR 43845	R-(CH ₂) ₂ CO-Phe-His- <u>ACHPA</u> -Ile-NHC(CH ₂ OH) ₂ CH ₃	0.01

Valores de IC₅₀ medidos em pH 7,0-7,4 e no PRA (plasma renina activity).

R = 3-piridinil; Est= estatina; Iva= isovalina; ^R= ligação amídica reduzida

Logo após a sequência do substrato humano ser conhecida (Esquema 1), os novos inibidores passaram a incorporar seu sítio de clivagem (Leu-Val) ao invés de Leu-Leu, que é o sítio para outros angiotensinogênios de mamíferos, bem como o isóstero de Szelke, obtendo-se uma melhora substancial na potência inibidora com o H-142 (5- Tabela 2).

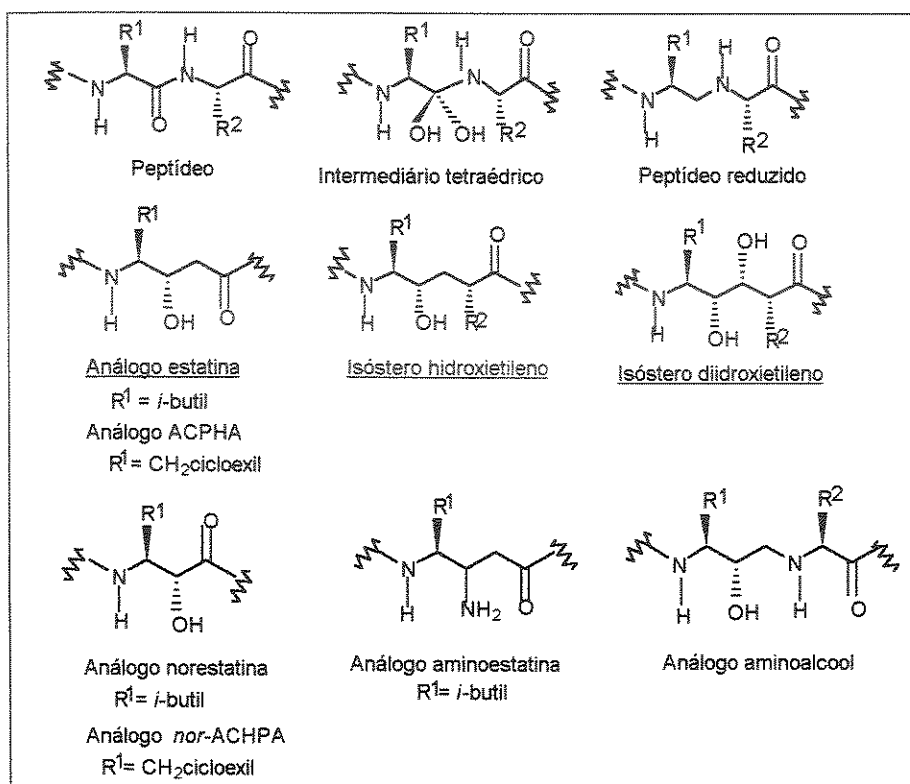


Figura 3. Tipos de isósteros da ligação Leu-Val.

Inibidores mais eficientes desenvolvidos segundo esta aproximação foram obtidos com base em conhecimentos da pepstatina A, um inibidor natural das aspartil proteases e que apresenta moderada inibição da renina²¹ (IC₅₀ 22.000 nM - 6 - Tabela 2). Foi proposto que o elemento estatina (ácido 4(S)-amino-3(S)-hidroxi-6-metil heptanóico- Est - Figura 3) contido na sequência da pepstatina estaria atuando como mímico do estado de transição¹¹. Com base nestas idéias foi desenvolvido o SCRIP²² que apresentou uma potência bastante diferenciada em relação aos anteriores (7-Tabela 2).

Segundo observações de raio-X, o subsítio hidrofóbico da renina S1 se mostrava bastante expandido (Figura 1, pg.7). Borger²³ sugeriu então,

que inibidores contendo análogos à estatina com grupos grandes em P1 se encaixariam melhor na enzima, o que poderia resultar em uma melhora na atividade. Desta maneira o grupo isobutil da estatina foi substituído por vários outros, sendo que o cicloexilmetil, o qual deu origem ao resíduo ACHPA (ácido 4(S)-amino-5-cicloexil-3(S)-hidróxi-pentanóico- Figura 3) quando incorporado aos inibidores, aumentou de maneira significativa a potência. O ACRIP, o SR 43845²⁴ e o CGP 38560²⁵ pertencem a esta fase (8 e 9 - Tabela 2).

Esta sequência de informações levou ao desenvolvimento de vários tipos de isósteros da ligação [-CONH-](Figura 3) e dentre os mais notáveis se destacam os isósteros hidroxietileno e diidroxietileno¹⁹.

Nestes a molécula apresenta além do grupo hidroxila no lugar da carbonila da leucina [-CONH-] (Figura 3), ao qual atribui-se mimetizar melhor a carbonila hidratada no estado de transição, aumentando a potência do inibidor (como foi observado no caso da estatina), um carbono a mais que a estatina, o que permitiria um encaixe melhor nos grupos laterais S1 e S1' da enzima (Figura 1).

Muitos inibidores de renina deste tipo têm mostrado grande eficiência no abaixamento da pressão sanguínea *in vitro* e em alguns animais-modelo (Figuras 4 e 5)²⁶. No entanto, existe ainda muita discussão acerca da eficácia desses inibidores *in vivo* devido à baixa absorção oral e pequena biodisponibilidade. Atualmente as pesquisas têm se voltado para a obtenção de moléculas de baixo peso molecular, com caráter não-peptídico e também conformacionalmente restritas no intuito de contornar estes problemas, e os resíduos hidróxi- e diidroxietileno acima citados parecem ser bastante eficientes mesmo com estas modificações.

O A-72517^{26c} (Figura 4), o Ro 42-5892^{26a} e o A-74273^{26b} (Figura 5) trouxeram novas perspectivas na construção de inibidores de renina devido à biodisponibilidade oral que apresentaram *in vivo*. O A-72517^{26c} foi modelado a partir do inibidor enalkiren (Figura 4) por ser este último efetivo na administração intravenosa e testado em humanos²⁷. O resultado foi que o A-72517 apresentou a melhor biodisponibilidade oral já obtida. Já o A-74273^{26b} é um inibidor classificado como não-peptídico de baixo peso molecular, que além da biodisponibilidade oral é clivado em dois metabólitos que retêm 50% da

atividade de seu precursor.

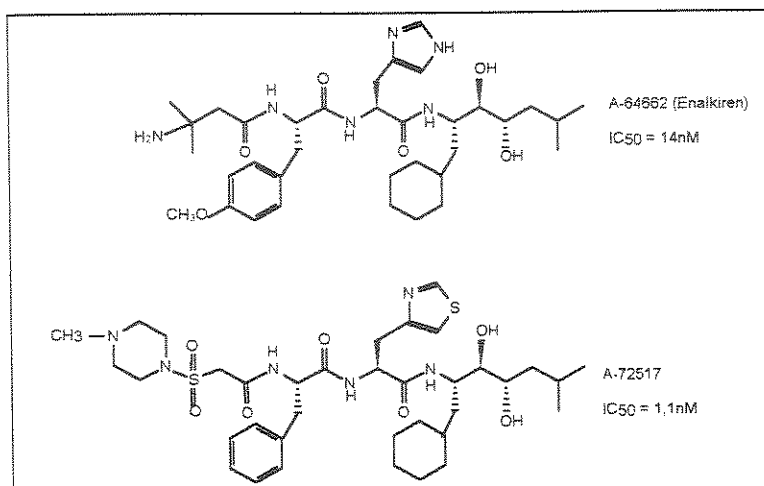


Figura 4: Enalkiren e A-72517

O remikiren^{26a} (Figura 5) é um exemplo de inibidor conformacionalmente restrito, e embora tenha apresentado nos primeiros estudos em humanos uma atividade oral baixa em relação aos anteriores, foi utilizado posteriormente como base estrutural para a construção de um novo inibidor mais potente nesta classe - o ciprokiren²⁸.

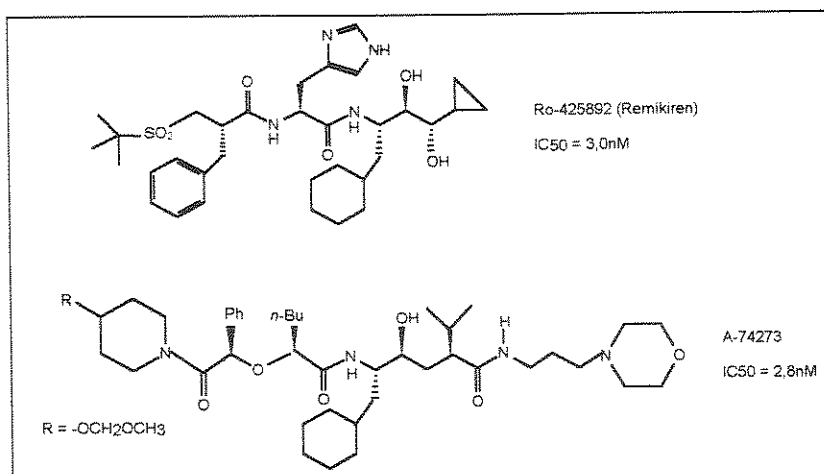


Figura 5: Remikiren e A-74273

O desenvolvimento de inibidores de renina como drogas tem contribuído decisivamente para os estudos acerca de inibidores para a aspartil proteinase responsável pela replicação do HIV²⁹, onde os resíduos hidroxietileno e diidroxietileno também se mostram ativos. Este é o caso do Indinavir³⁰ (droga desenvolvida pela Merck), além de outros³¹. Mais recentemente^{31b} o resíduo hidroxietilamino, que seria a estatina α -substituída se apresentou como bastante ativo neste caso.

6- Objetivos Gerais

O objetivo geral de pesquisa de nosso grupo é o estudo de rotas estereocontroladas para o desenvolvimento de substâncias com potencial atividade biológica, utilizando para isto materiais de partida quirais, facilmente disponíveis, versáteis e baratos.

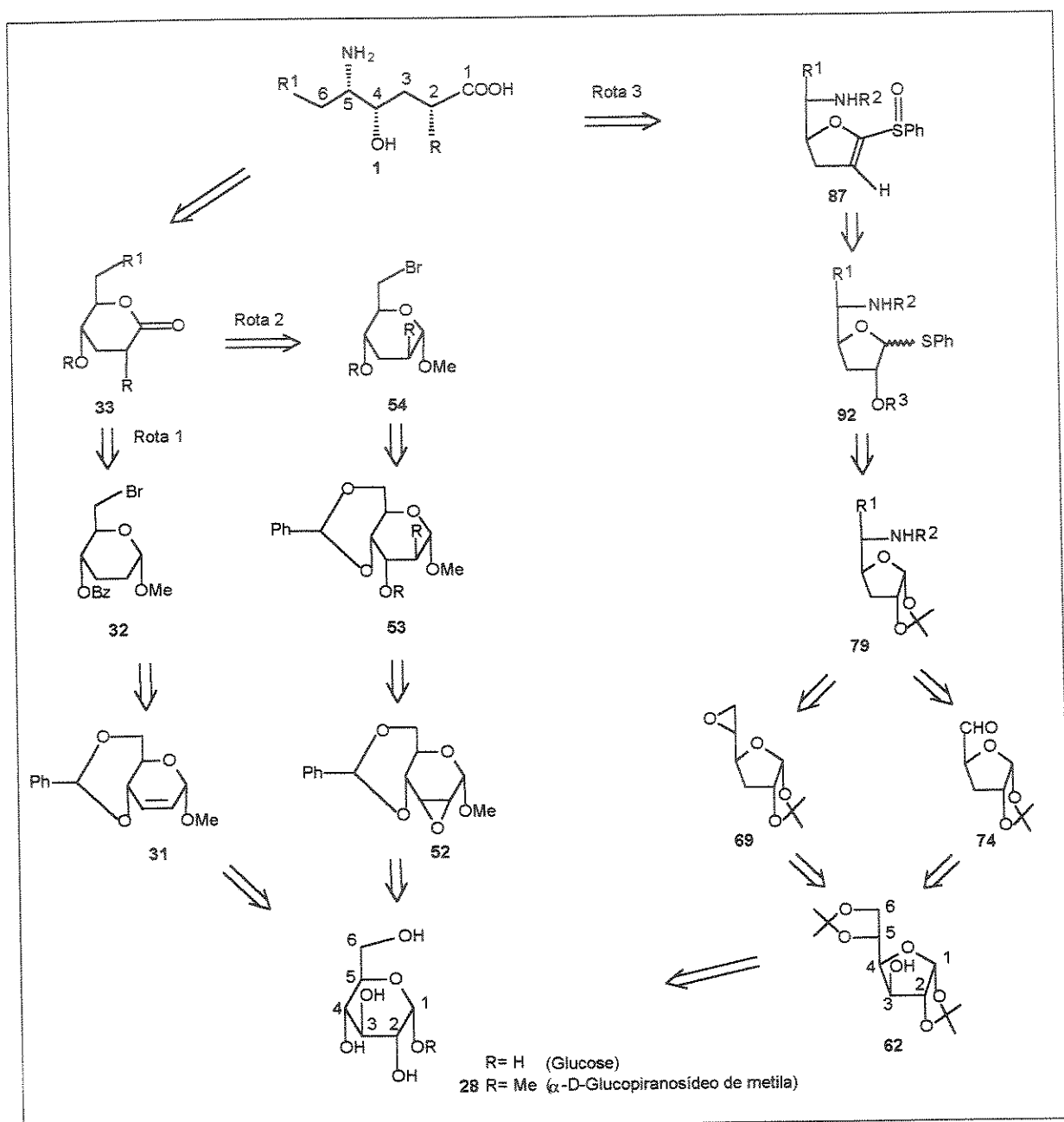
Neste trabalho o foco de atenção são as substâncias que têm atividade inibidora da enzima renina, que atua no sistema de regularização da pressão sanguínea (RAS), como demonstrado nos itens anteriores.

Mais especificamente estamos interessados na exploração de rotas sintéticas para a obtenção de resíduos como 1 (Esquema 3), mímicos de um dipeptídeo contendo o isótero hidroxietileno. Propusemos utilizar como material de partida a D-glucose. Este é um açúcar bastante disponível e contém todo o esqueleto carbônico básico da molécula alvo, além de centros assimétricos que permitem rotas estereocontroladas e versáteis, com possibilidades de introdução de vários grupos R nas posições C-2 e C-6, em especial os grupos isobutil e cicloexil em C6 e isopropil em C2. As rotas sintéticas propostas para este fim se encontram delineadas no esquema 3.

Como se pode observar o grupo hidroxila da molécula alvo 1 em C4 já se encontra na estereoquímica correta no material de partida e estará protegido durante a síntese na forma de um benzilideno acetal (rotas 1 e 2) ou na formação de um anel furanosídico (rota 3). A posição em C3 deverá ser desoxigenada. Posteriormente proceder-se-á às ramificações da cadeia com a introdução dos grupos alquil em C2 e C6 utilizando-se, na maioria dos casos, de reagentes organometálicos, exceto na posição 2 das rotas 1 e 3 onde preve-

se introdução do grupo em C2 *via* carbono eletrofílico. A posição C5 em todos derivados está com estereoquímica exigida para a substituição por um grupo nitrogenado. E finalmente a carboxila na posição 1 será formada a partir dos derivados lactônicos obtidos segundo a rota específica.

Esquema 3



Todas as proposições feitas e estudadas para este resíduo serão comentadas mais detalhadamente na parte da discussão, antes porém apresentaremos algumas sínteses já publicadas. Nos restringiremos àquelas envolvendo especificamente o isóster hidroxietileno.

7- Síntese de resíduos hidroxietilênicos

A unidade do isóster hidroxietileno é o ácido 2,5-C-dissubstituído-5-amino-4-hidróxi pentanóico (Figura 6). As estereoquímicas S em C4 e C5 são as que fornecem uma melhor atividade inibidora para o resíduo¹¹, enquanto que em C2 dependerá do grupo a ser introduzido. De qualquer modo, a relação *syn* ao grupo hidroxila em C4 é a mais comumente visada por levar ao mesmo arranjo espacial do peptídeo natural (contendo um L-aminoácido), embora as sínteses de ambos diastereoisômeros 2R e 2S tenham sido realizadas para estudar as relações estrutura-atividade e na preparação de inibidores do HIV-1¹⁹. Diversas sínteses deste isóster foram publicadas e algumas delas serão mostradas neste trabalho.

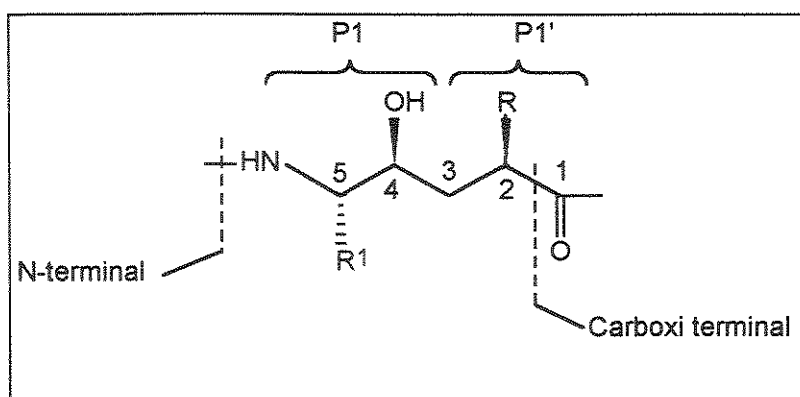


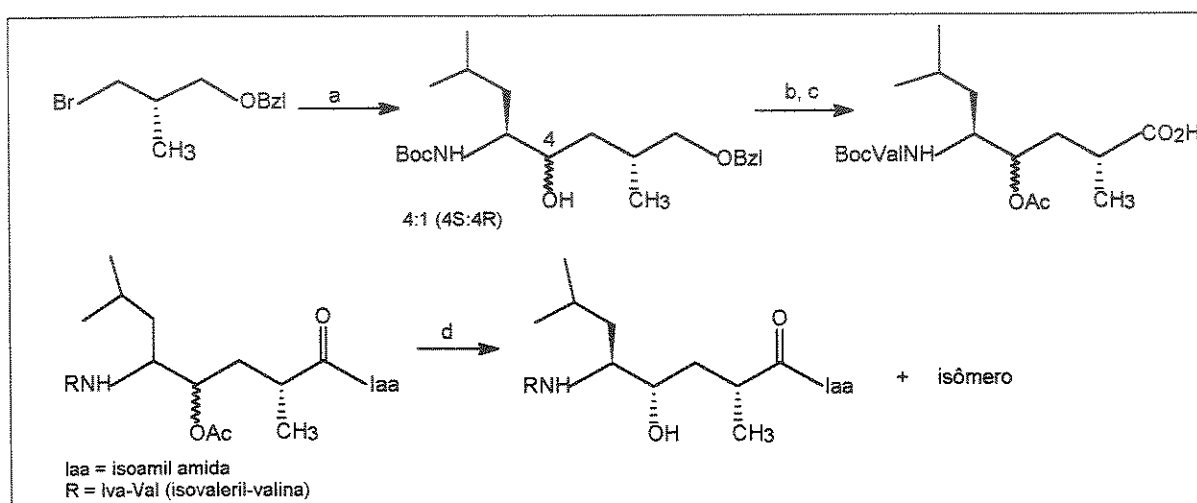
Figura 6: Isóster hidroxietileno

As primeiras sínteses de isósteros para a inibição da renina utilizaram como material de partida os aminoácidos, onde a função amino em C5 já estava definida. Os centros em C4 e C2 eram então introduzidos ou modificados *via* uma série de estratégias.

Leucina (Leu), fenilalanina (Phe) e cicloexilalanina (Cal)³² foram os precursores mais comumente utilizados, na forma do próprio aminoácido (-COOH terminal) ou derivatizados às funções aldeído, cetona, éster e álcool.

Uma das primeiras sínteses deste isômero foi descrita por Rich³³. A etapa importante foi a formação do centro em C4 por uma reação de Grignard entre substratos quirais. A reação (Esquema 4) levou à mistura dos epímeros em C-4, sendo que o isômero desejado foi majoritário (4S/4R: 4:1). Os isômeros foram separados apenas depois de seu acoplamento com os peptídeos indicados (nas funções carboxi e N-terminal).

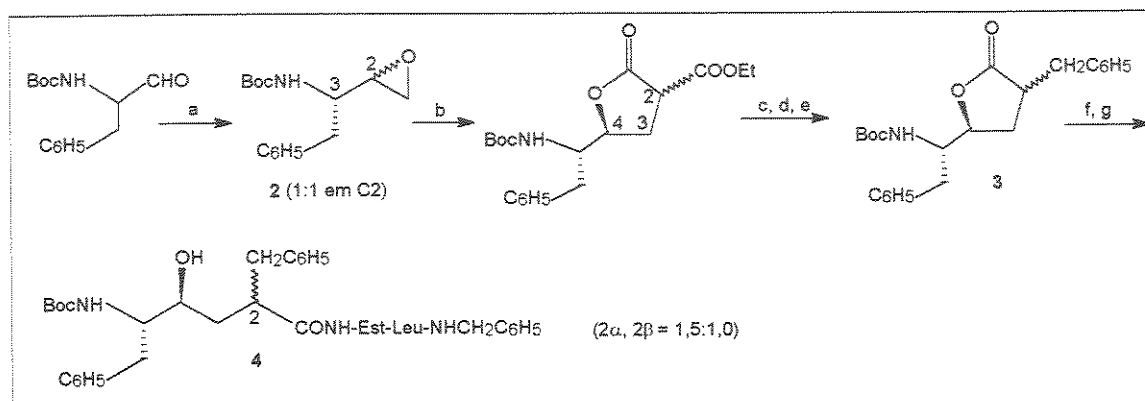
Esquema 4



a) Mg, THF, 22°C, Boc-leucinal, 61%; b) i. HCl-dioxano; ii. (BocVal)₂O, 89%; c) i. Ac₂O, DMAP; ii. HCO₂NH₄, Pd/C; iii. PDC, DMF, 80%; d) i. Cromatografia; ii. K₂CO₃, MeOH (70-90%).

Dois importantes intermediários em síntese foram descritos por Evans³⁴ em uma rota para a obtenção de um hidroxietileno (Esquema 5): epóxidos aminoalquil quirais como 2 e γ-(aminoalquil) γ-lactonas como 3. A quiralidade em C5 e o grupo R¹ do hidroxietileno foram definidos pelo aminoácido de partida, enquanto os isômeros formados em C2 e C4 foram separados no decorrer da rota. Como pode ser verificado pelo esquema, as seletividades foram baixas.

Esquema 5

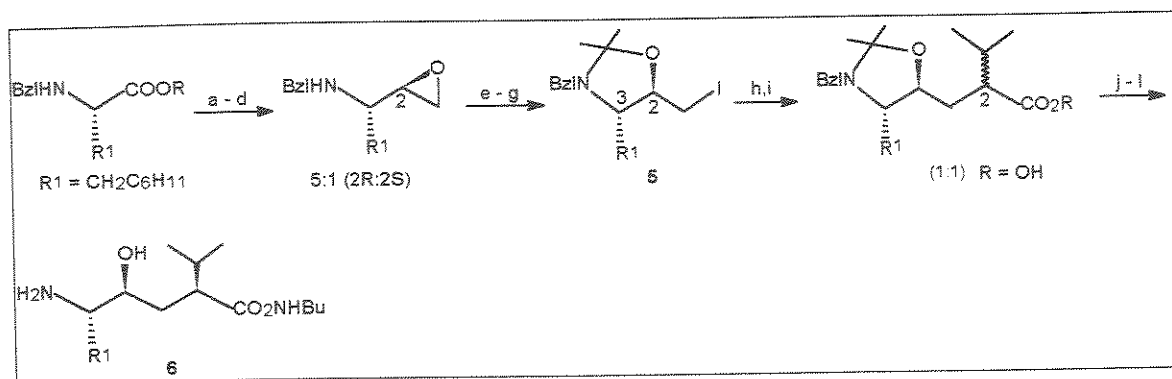


a) $^-\text{CH}_2^+\text{S}(\text{CH}_3)_2$, THF, -5°C , 46% a partir do Boc-L-Phe (1:1, C2); b) $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$, NaOEt, EtOH, 0°C -t.a., 24hs, 40% (4S) e 32% (4R); c) NaOEt, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$, 50°C ; d) i. dioxano/ H_2O , NaOH, 3hs; ii. HCl 1N; e) 120°C , 30min., 78%; f) i. dioxano, NaOH, 30min. ác. cítrico 10%; ii. TBDMSCl, imidazol, DMF, t.a., 18hs; iii. THF, ác. acético, H_2O , 1,5hs, t.a., 0°C (à noite), 70%; g) $\text{H}_2\text{N-Est-Leu-NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, EDC/HBT, DMF, t.a., 3hs; ii. $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$, THF, t.a., 3 dias.

Uma série de inibidores de renina, entre eles o CGP 38560A 6 (IC_{50} 2nM), foram sintetizados por Stanton e col.³⁵. A construção do isómero hidroxietileno (Esquema 6) usou como precursor o epóxido de Evans (derivado do cicloexilalanina) na formação de um dos fragmentos da síntese convergente, o composto 5. A condensação do acetonídeo 5 com isovalerato de metila levou a uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 1:1. Esta foi separada após a hidrólise dos ésteres resultando no isómero desejado.

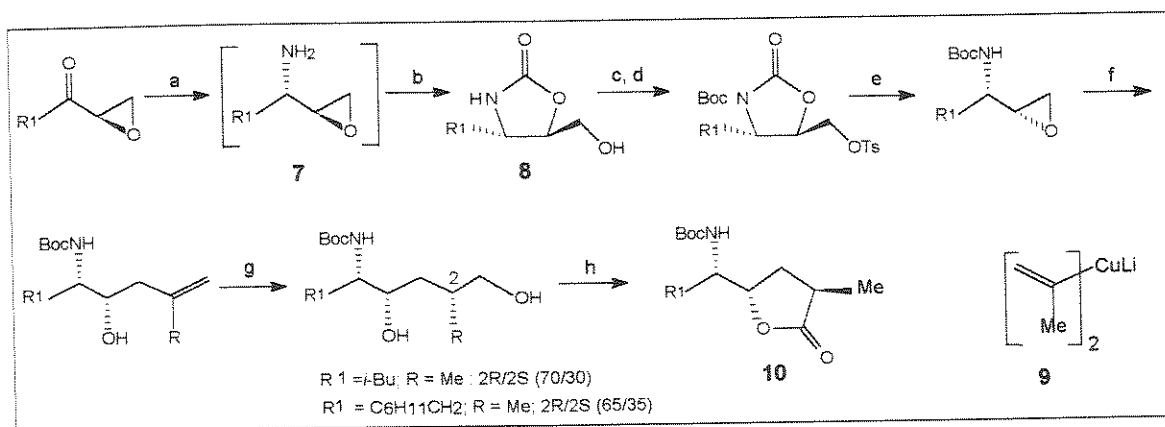
Em uma aproximação³⁶ diferente, α -amino epóxidos 7 foram obtidos na reação de amina redutiva de epóxi cetonas opticamente ativas (Esquema 7). Este protocolo fornece *anti* epóxi-aminas. Para se ter acesso a configuração *syn* entre os grupos amino e hidróxi, requerida pelo hidroxietileno, introduziu-se um passo para inversão da configuração do epóxido. Esta foi realizada através da formação da oxazolidinona 8. A introdução do resto da cadeia foi feita via vinil cupratos, seguida por hidroboração. A seletividade nesta etapa foi melhor utilizando como agente de hidroboração o 9-BBN.

Esquema 6



a) DIBAL, tolueno, 65°C; b) $\text{H}_2\text{NNHCONH}_2$, 76%; c) HCHO , HCl ; d) $\text{Me}_2\text{SOCH}_2\text{Na}$, -70°C, 2hs (0°C), 38%; e) NaI , Me_3SiCl , MeCN , 0°C, 40min.; f) KF , MeOH , ác. acético, 4hs, t.a. (78%: 2R,3S; 16%: 2S,3S); g) $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$, TsOH , CH_2Cl_2 , 3hs, t.a., 95%; h) $\text{Me}_2\text{CHCHLiCO}_2\text{Me}$, -70°C, HMPT, 2.5hs, t.a., 78%; i) K-f-OBu , Et_2O , 18hs, t.a.; j) cromatografia, 42% (2S); k) DCC , HOBT , DMF , 0°C, 3 dias, $\text{H}_2\text{N}-n\text{-Bu}$, 2hs, 0°C e 24hs a t.a., 96%; l) $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ (95:5), H_2 , Pd-C (10%), 4hs, 99%.

Esquema 7



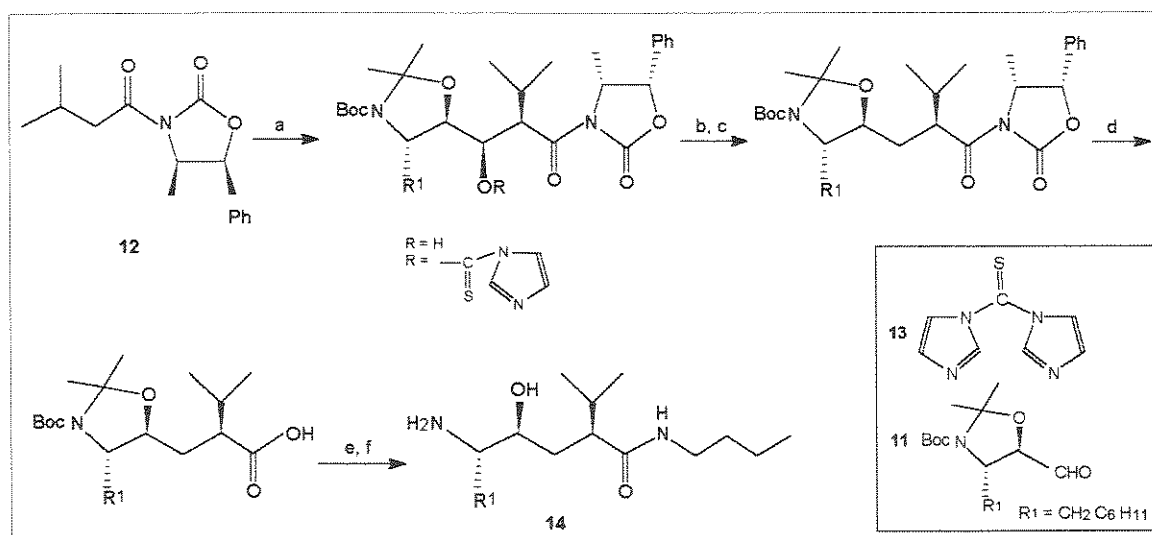
a) AcNH_4 , NaBH_3CN ; b) Amberlyst A 26- Na_2CO_3 ($\text{R}^1 = i\text{-Bu}$ 47%; $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2$ 46%); c) TosCl , pi ; d) Boc_2O , DMAP , CH_2Cl_2 ; e) Cs_2CO_3 , MeOH ($\text{R}^1 = i\text{-Bu}$ 55%; $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2$ 48% a partir do tosil); f) 9, 30°C (80-90%); g) 9-BBN, NaOH ; h) Óxido de N-morfolina cat. $n\text{-PrO}_4\text{RuO}_4$ (3%), p.m. 4A, CH_2Cl_2 , 46-60%.

Recentemente³⁷, uma metodologia nova foi aplicada para a obtenção de epóxidos do tipo 2. Esta utiliza como precursor uma 5-clorometil-

oxazolidin-2-ona derivada do ácido málico, que após quatro etapas leva ao epóxido enantiomericamente puro.

Através de uma condensação aldólica, anteriormente utilizada por Thaisrivongs³⁸ na obtenção de um isómero dihidroxietileno, Boyd³⁹ obteve um hidroxietileno introduzindo uma etapa de desoxigenação dos adutos aldólicos já com os centros estereogênicos definidos (Esquema 8). O aldeído **11** apresenta a porção P1 do isómero e foi obtido em sete etapas a partir do leucinol. O fragmento P1' faz parte da aciloxazolidinona **12**. A condensação do enolato de boro derivado de **12** com o aldeído **11** levou à obtenção somente do aduto *syn*. Para a desoxigenação utilizou-se o procedimento clássico de Barton-McCombie⁴⁰ via tionocarbamato **13**. O auxiliar quiral foi removido eficientemente através da reação com hidroperóxido de lítio.

Esquema 8

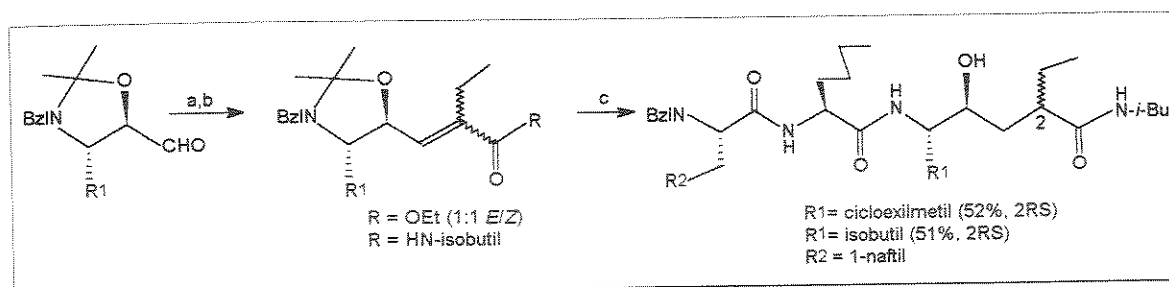


a) i. $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, CH_2Cl_2 , -78°C ; ii. $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, -78°C a 0°C ; iii. **11**, -78°C a 25°C ; iv. H_2O_2 , MeOH , pH 7, 63%; b) **13**, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, refluxo, 84%; c) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, tolueno, refluxo, 91%; d) i. LiOH , H_2O_2 , THF , H_2O ; ii. Na_2SO_3 ; iii. NaHSO_4 , 94%; e) i. EDC , HOBt , 4-Me-morfolina , DMF , -10°C a 0°C , 48hs; ii. $n\text{-BuNH}_2$, 0°C a 25°C , 89%; f) i. AcCl , MeOH , 0°C a 25°C ; ii. NaHCO_3 , 79%.

Uma outra aproximação usando um aldeído-acetonídeo como a parte contendo o sítio P1 pode ser visualizada no Esquema 9⁴¹. Nesta o

fragmento contendo o grupo alquil em C2 (sítio P1') está incorporado em um fosfonato, que por uma condensação Horner-Wadsworth-Emmons levou à formação de uma mistura 1:1 dos isômeros *Z* e *E*. Após a hidrólise, o hidroxi-etileno foi obtido por hidrogenação da dupla seguida de acoplamento com a fração peptídica *Z*-3-(1-naftil)-*L*-alanil-*L*-norleucina como uma mistura de diastereoisômeros.

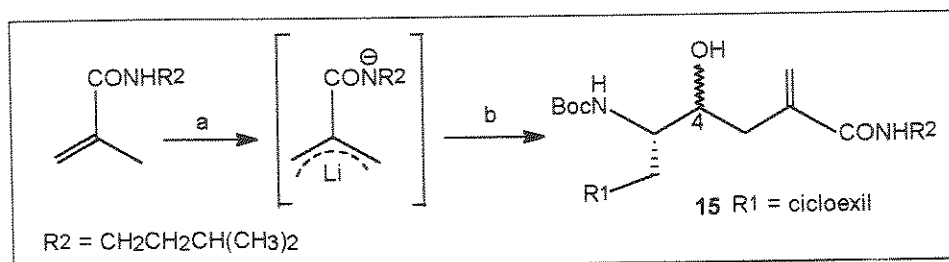
Esquema 9



a) LiCl, THF, $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{Et})\text{CO}_2\text{Et}$, DBU, t.a., 12hs, 86%; b) i. 2M KOH (EtOH:H₂O=9:1); t.a., 12hs; ii. DMF, DPPA, NEt₃, H₂N-*i*-Bu, -10°C, 2hs e 12hs, t.a., 89% (*Z* 42% e *E* 44%); c) i. H₂/Pd, EtOH, 12hs; ii. DMF, *Z*-Nal-Nle-OH, DPPA, NEt₃, -10°C, 2hs e 12hs, t.a.

Kemp⁴² propôs o uso de um novo fragmento contendo o sítio P1' proveniente de uma *N*-alquilmetacrilamida (Esquema 10). O tratamento do respectivo ânion com cloreto de tri-isopropóxido de titânio e um aldeído convenientemente selecionado permitiu a obtenção de mistura diastereoisomérica de hidróxi-amidas (15). Embora esta sequência não tenha

Esquema 10

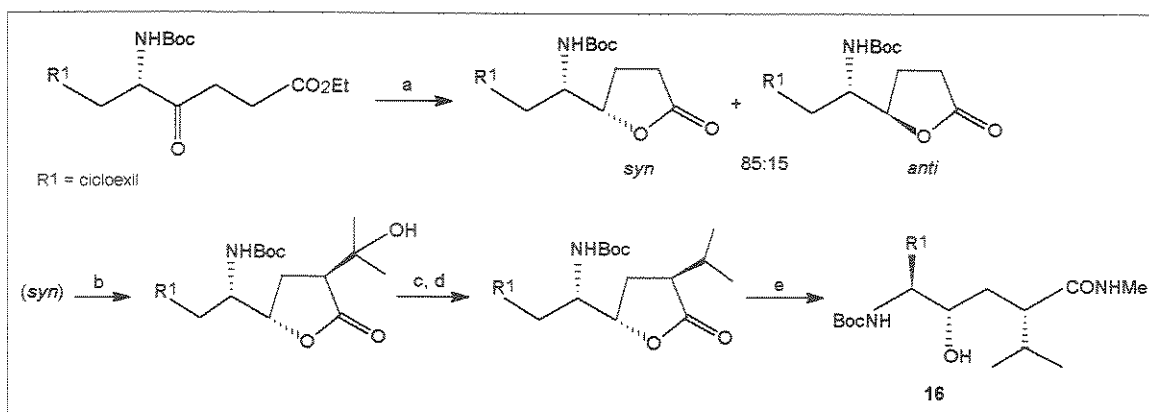


a) *n*-BuLi, THF, -78°C, depois 0°C, 20min.; b) -78°C, ClTi(O-*i*-Pr)₃, Boc-cicloexilalaninal, 58% (26% 4S:31% 4R).

sido seletiva na formação do centro C4, os distereoisômeros puderam ser isolados na maioria dos casos, o que levou Kempf a aplicá-la na síntese de diversos inibidores de renina⁴³.

Nishi usou uma metodologia de hidrogenação assimétrica de γ -ceto ésteres⁴⁴ por BINAP-Ru (II), na síntese de resíduos hidroxietileno (Esquema 11).

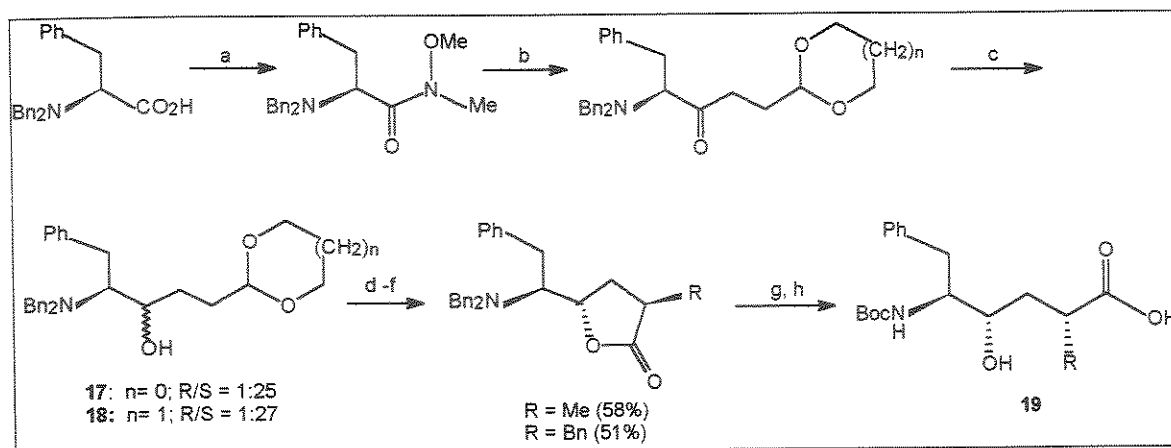
Esquema 11



a) i. H_2 , $RuBr_2[(R)-BINAP]$, EtOH, $100^\circ C$, 3 dias; ii. tolueno, cat. HOAc, 98%; b) LDA, acetona, THF, $-78^\circ C$, 86% (2S) e 7% (2R); c) $MeOCOCOCI$, NEt_3 , cat. DMAP, THF, $0^\circ C$, 99%; d) $n-BuSnH$, AIBN, tolueno, refluxo, 75%; e) $MeNH_2$, MeOH, 91%.

Outras sínteses envolvendo a redução de cetonas de modo mais seletivo foram descritas para a obtenção do isómero hidroxietileno. Em duas delas a seletividade na reação foi obtida pela proteção dupla do grupo amino (N,N-dibenzil) em C5^{45,46}. A redução da carbonila do composto γ -ceto acetnídeo⁴⁵ (obtido em uma sequência menor do que o γ -cetoéster de Nishi) foi realizada com $NaBH_4$ e a seletividade obtida para os compostos 17 e 18, foi explicada através de uma reação não quelada, onde os grupo N,N-dibenzil seriam os responsáveis pela indução do ataque pela face menos impedida. O terceiro centro (correspondente a C2) foi obtido pelo procedimento já usual, ou seja, a alquilação de lactonas. Apenas um isômero foi obtido nesta etapa, devido novamente a indução do grupo N,N-dibenzil (Esquema 12).

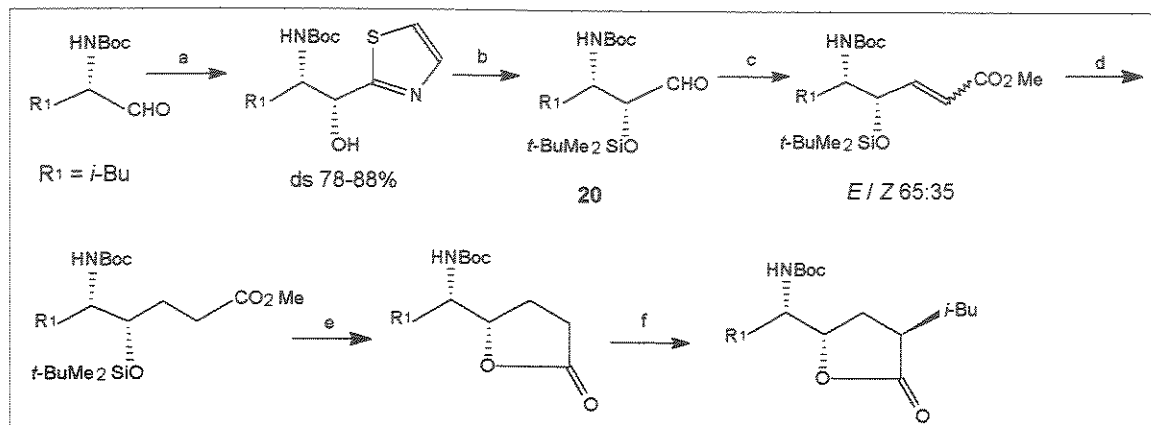
Esquema 12



a) WSC, HBOT, MeONHMe, DMAP, DMF, base de Huning, t.a., 95%; b) Grignard, THF, 0°C, 93%; c) NaBH₄, MeOH, 0°C, 95%; d) 3N HCl, THF (1:1), 92%; e) CrO₃.H₂SO₄, acetona, 0°C, 95%; f) LDA, RX; g) i. HCO₂H, MeOH, Pd; ii. (Boc)₂O, DMF, NEt₃; h) 1N NaOH, THF, ác. cítrico, quantitativa.

A formação da unidade β-amino-α-hidróxi dos fragmentos contendo o sítio P1 apresentava como problema a formação do estereocentro em C4, desde que normalmente o grupo em C5 já se encontrava definido no aminoácido de partida, como citado anteriormente. Tanto o epóxido de Evans (2) quanto o acetonídeo (11) mostraram uma baixa seletividade na construção do centro C4. Mais recentemente⁴⁷ uma síntese de hidroxietileno foi descrita tendo como objetivo principal a formação estereosseletiva de C4, utilizando como protocolo a síntese de aldeído baseado em tiazol⁴⁸ na produção do β-amino-α-hidróxi aldeído 20 (Esquema 13). O rendimento total na síntese do isómero foi comparável a outras sínteses similares (19-23%) e a seletividade foi aumentada.

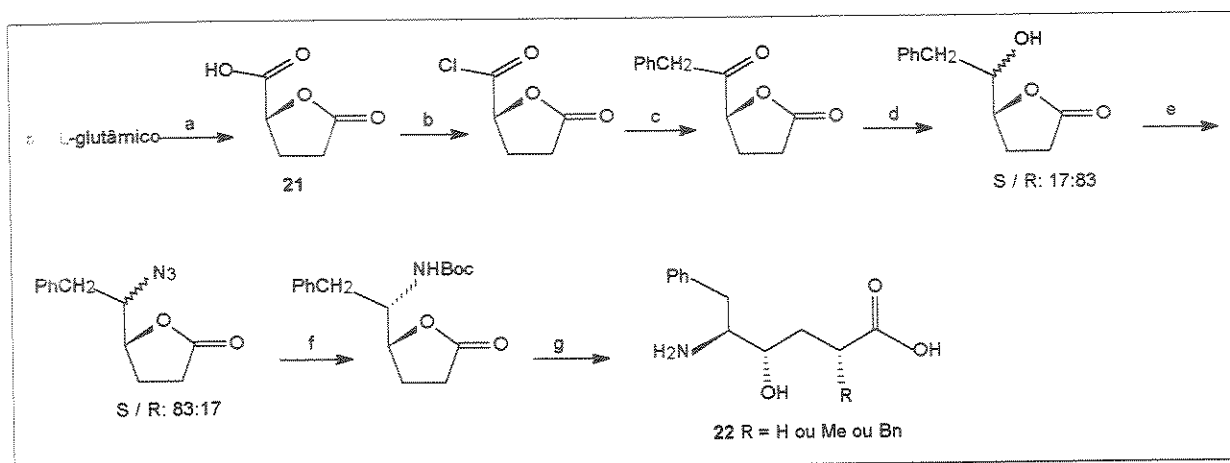
Esquema 13



a) i. 2-trimethylsilyltiazol; ii. Bu_4NF (75%); b) i. $t\text{-BuMe}_2SiCl$, DMAP, imidazol, DMF (82%); ii. $MeOTf$; iii. $NaBH_4$; iv. $CuO/CuCl_2/H_2O$ (75%); c) $Ph_3P=CHCO_2Me$ (82%); d) $NiCl_2 \cdot 6H_2O-NaBH_4$ (97%); e) Bu_4NF (87%); f) ref 49

Uma rota diferente⁵⁰ na utilização de aminoácidos foi descrita por Peyrat. Nesta o grupo amino do aminoácido foi utilizado para gerar o centro em C4 (e não C5) seletivamente através da reação de desaminação e subsequente lactonização do ácido L-glutâmico (Esquema 14). O isômero **21**, obtido exclusivamente, foi funcionalizado para a introdução do grupo alquil (R^1 do sítio P1) via reação tipo Grignard. Os álcoois foram gerados em uma mistura diastereoisomérica, onde a estereoquímica desejada (R) foi prioritária. A partir daí, a mistura foi submetida a etapas usuais para a introdução do grupo amino em C5 e do grupo alquil em C2.

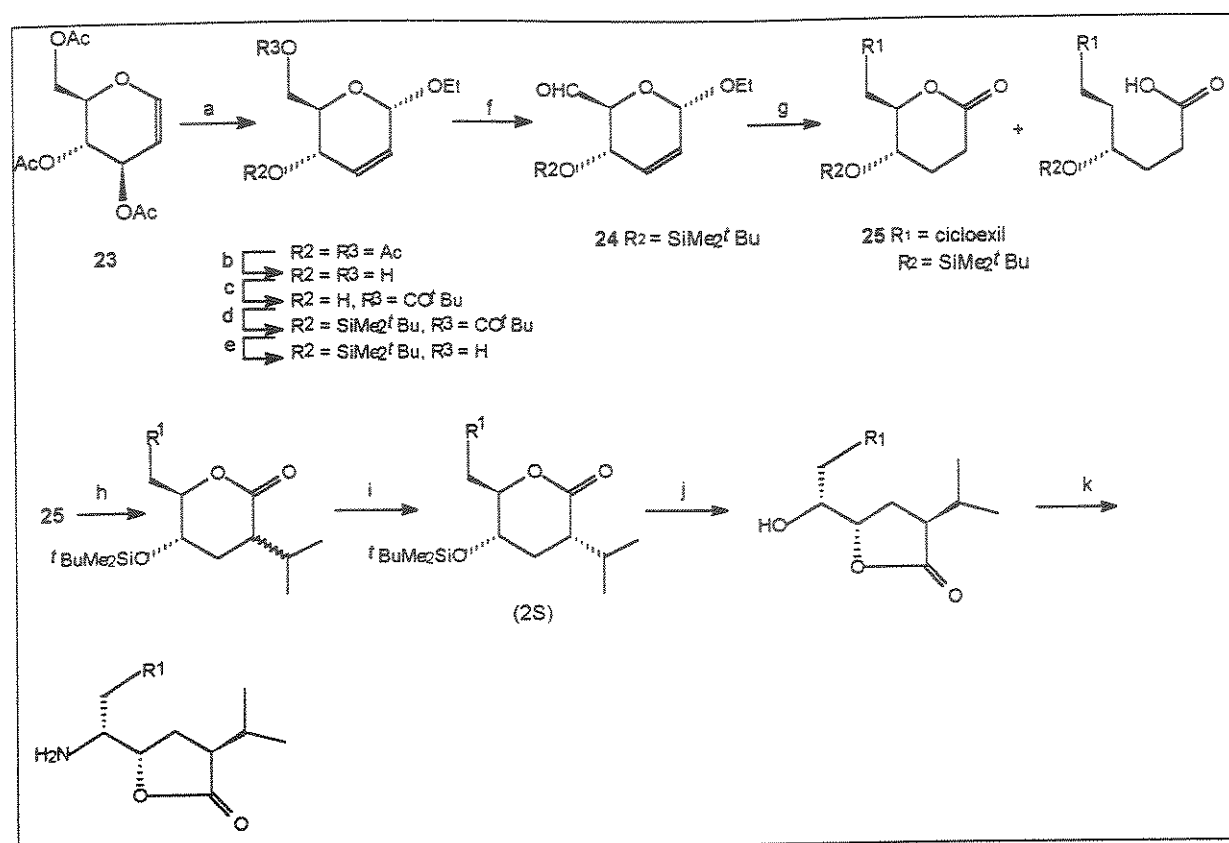
Esquema 14



Uma alternativa proposta para a síntese do hidroxietileno foi o emprego de carboidratos como material de partida quiral⁵¹ (Esquema 15). Assim, o aldeído **24** foi obtido a partir do carboidrato 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **23** em seis etapas. O grupo R^1 foi introduzido por uma reação de Wittig, enquanto tentativas de se realizar uma alquilação direta em C2, via ativação pela carbonila anomérica de **25**, não foi possível. Este grupo foi introduzido em quatro etapas, sendo que os isômeros 2S/2R foram obtidos em proporção de 1:1. O isômero desejado (2S) foi obtido por recristalização fracionada.

Recentemente, já no decorrer ou ao final do desenvolvimento de nosso trabalho, outras sínteses de resíduos hidroxietileno a partir de carboidratos foram publicadas⁵². Assim, podemos citar a síntese de Chakraborty⁵² (Esquema 16), onde ele empregou a D-glucose como material de partida, utilizando para incorporação do grupo em C6 (sítio P1) a abertura regioseletiva de uma aziridina como **27**, com reagente de Grignard sob catálise por sal de cobre (Esquema 16).

Esquema 15



a) EtOH, BF_3OEt_2 , refluxo, 2hs, 58%; b) cat. KOH/EtOH, t.a., 16hs, quantitativa; c) cloreto de pivaloila, pi., DMAP, t.a., 16hs, THF, 85%; d) $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$, DMAP, CH_2Cl_2 , refluxo, 3hs, 98%; e) LiAlH_4 , THF, 5°C , 15min., 84%; f) PCC, p.m. 3A, CH_2Cl_2 , t.a., 2hs, 56%; g) i. $\text{Ph}_3\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{Br}$, $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, THF, refluxo, 45min., 67%; ii. Reagente de Jones, acetona, $0-5^\circ\text{C}$, 10mn., 57%; iii. H_2 , EtOAc, 5% Pd/C, t.a., 86%; h) i. MeCHO, $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, THF, -78°C , 15min.; ii. MeSO_2Cl , pi., t.a., 1h; iii. DBN, THF, t.a., 10min., E=78% e Z=4%; iv. Me_2CuLi , Et_2O , $0-5^\circ\text{C}$, 98% (2R, 2S: 1:1); i) recristalização fracionada; j) MeOH:HCl dil. (6:1), refluxo, 20min. 2S= 100% e 2R=94%; k) i. DEAD, PPh_3 , $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, THF, 24°C , 1h; ii. H_2 , 10% Pd/C, EtOAc, t.a., 2S= 87% e 2R=95%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta parte do trabalho foi dividida de acordo com as rotas desenvolvidas e que foram delineadas de um maneira geral no esquema 3. Duas destas envolveram a utilização de carboidratos piranosídicos (rotas 1 e 2). Na rota 3, que foi posteriormente subdividida em duas, propusemos o emprego do carboidrato na sua forma furanosídica.

1- Rotas derivadas de anéis piranosídicos

Nas sequências visualizadas a partir de anéis piranosídicos (Esquema 17) a proposta foi a utilização de um precursor derivado da glucose, o α -D-*glucopiranosídeo* de metila (28), que em duas etapas levaria aos intermediários comuns 29 ou 30, a partir dos quais as duas rotas se dividiriam.

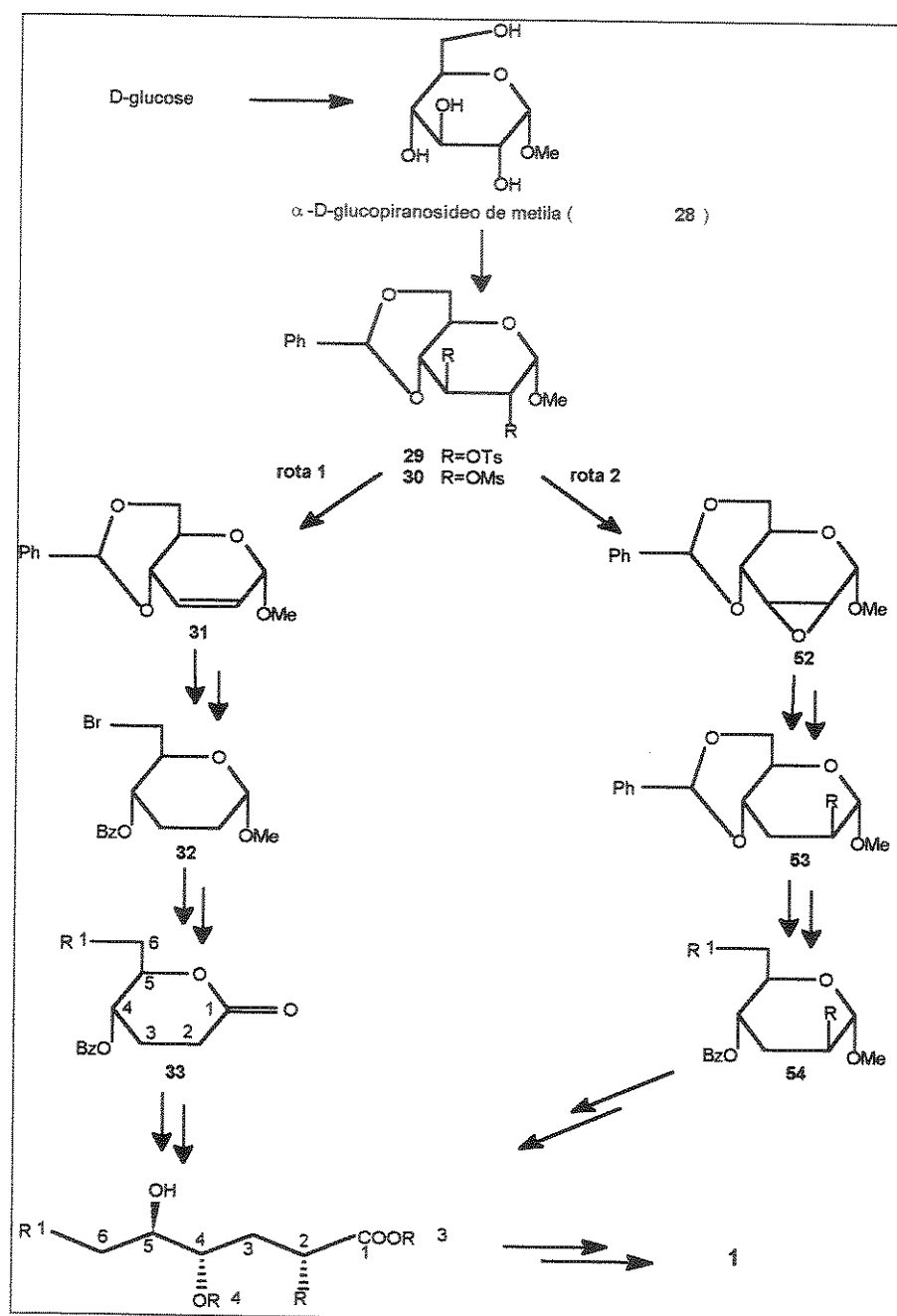
Considerando as principais etapas-chave como a formação das ligações C-C em C2 e C6, as rotas 1 e 2 foram propostas de maneira a incorporarem tais ligações na molécula em ordem inversa. Isto nos daria alternativas no caso do surgimento de dificuldades. Assim, na rota 1 a introdução do grupo alquil em C6 seria explorada inicialmente, ficando a manipulação de C2 para o final (Esquema 17). Já na rota 2 o grupo R em C2, responsável pelo sítio P1', seria incorporado inicialmente na molécula, e, no final, o grupo do sítio P1 (R1 em C6).

1.1- Rota 1

Nesta rota propusemos para a definição do grupo metileno em C3 uma dupla desoxigenação em C2-C3, que levaria a uma insaturação entre esses carbonos, e sua posterior hidrogenação (Esquema 17). A obtenção desses produtos insaturados em C2-C3 (31), apesar de ser bastante explorada na literatura, poderia ser considerada como merecedora de especial atenção, já que os rendimentos são oscilantes. Posteriormente, proceder-se-ia à etapa para abertura do grupo benzilideno acetal em C4-C6 e ativação da posição C6. O grupo cicloexil ou outro seria introduzido em C6

através de uma reação S_N2 entre um intermediário bromado como 32 e um organolítio ou organocuprato adequado. A posição 2 seria ativada para C-alquilação *via* um intermediário lactônico de seis membros. Por último, o grupo amino em C5 seria introduzido em substituição à hidroxila proveniente do anel piranosídico.

Esquema 17



Os resultados que serão apresentados a seguir fazem parte da etapa inicial, que teve como objetivo o desenvolvimento de uma nova metodologia para a obtenção do composto 31, que seria o precursor desta rota, além de outros carboidratos insaturados.

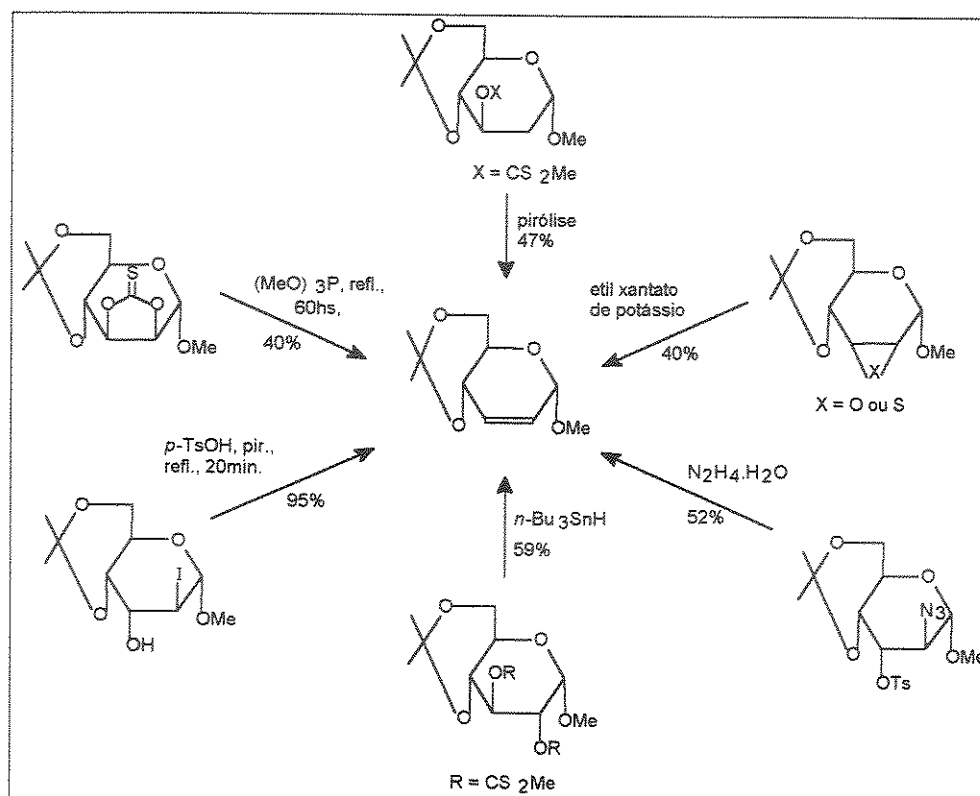
O interesse no desenvolvimento de metodologias para a obtenção de carboidratos insaturados em geral, e nas posições 2,3- em particular, está ligado à descoberta de compostos de ocorrência natural que contêm estas estruturas em sua molécula, como o ácido ascórbico, o antibiótico blasticidina e outros⁵⁵, e os seus envolvimento em processos biológicos. Assim, por exemplo, sabe-se que a conversão de ribonucleosídeos à desoxiribonucleosídeos provavelmente ocorre *via* intermediário 2',3'-insaturado⁵⁵. Além disso, estes substratos são importantes na síntese de açúcares raros e modificados⁵⁵.

Os procedimentos comumente utilizados para a obtenção de hex-2-enopiranosídeos têm sido a migração da dupla ligação em derivados glicais (1,2-insaturados) ou a formação direta da dupla ligação (2,3-) através de uma reação de eliminação. Quanto ao último caso, a reação de eliminação, diversos intermediários foram empregados para a introdução da insaturação nesta posição em açúcares cíclicos. Entre estes podemos citar: 2,3-epóxidos⁵⁶, 2,3-epissulfidas⁵⁷, 2,3-epiminas⁵⁸, azidotosilatos⁵⁹, iodoidrinas⁶⁰, xantatos⁶¹ e outros⁶². Alguns destes exemplos podem ser visualizados no esquema geral 18.

Entretanto, em muitas destas metodologias existem citações de problemas como baixos rendimentos, decomposição do produto, rearranjos, etc.

Outros precursores bastante utilizados em sínteses desta natureza, e que compõe um dos métodos clássicos para a reação de eliminação levando à insaturação, são os derivados sulfonilados de carboidratos. Este método foi introduzido por Tipson e Cohen⁶³ em 1965 e suscitou outras publicações⁶⁴ com uma série de variantes, que tiveram o intuito de implementar a metodologia, uma vez que a mesma apresentava também alguns problemas como os citados anteriormente.

Esquema 18



Neste trabalho de tese adotamos os açúcares sulfonilados para a obtenção de nosso intermediário 2,3-insaturado, portanto as metodologias correlatas ao método clássico de Tipson-Cohen serão mostradas em maior detalhe. Antes disto, faremos uma breve revisão do trabalho de Richardson⁶⁵ sobre reações de substituição nucleofílica em carboidratos sulfonilados, porque, como veremos mais tarde, esta é a etapa inicial no mecanismo sugerido para a reação de eliminação.

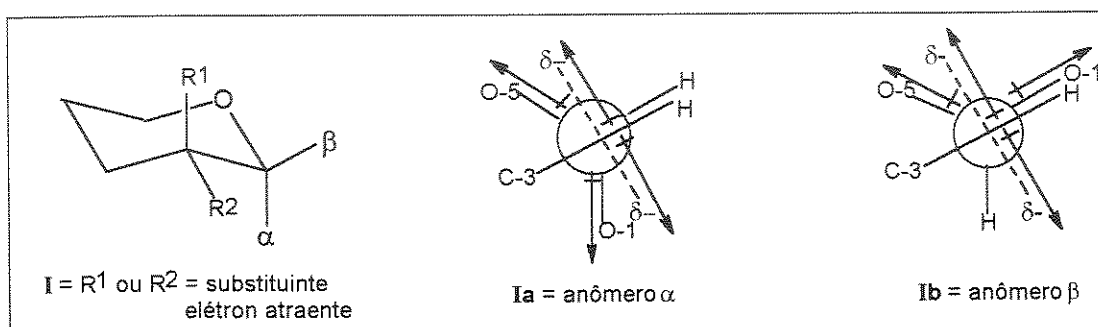
1.1.1- Efeitos estéricos e eletrônicos associados à reação de S_N2 em carboidratos

A eliminação de ésteres sulfônicos em carboidratos normalmente procede via mecanismo S_N2 , logo a formação de um estado de transição altamente polar estará sujeita a fatores que emanam de outros substituintes polares da molécula. Considerando estes fatores, eletrônicos e estéricos,

Richardson pode explicar a reatividade maior ou menor observada nestes derivados. De um modo geral, este estudo permitiu uma melhor compreensão dos resultados observados experimentalmente em reações de S_N2 aplicadas a carboidratos.

Em seu trabalho original⁶⁵ ele explicou inicialmente porque um grupo sulfonilóxi posicionado no carbono-2 de anéis piranosídicos tem maior dificuldade de ser eliminado do que em outras posições no anel. No esquema 19 temos as projeções visualizadas para os anômeros α -D e β -D de um piranosídeo contendo um grupo polar (elétron-atraente: R^1 ou R^2) em C2 (I) sendo substituído por outro grupo da mesma natureza.

Esquema 19



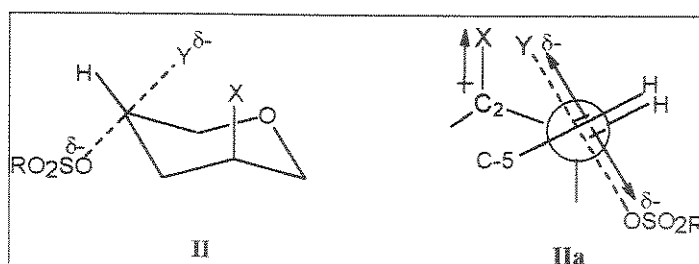
Como se pode observar no anômero α as ligações polares desenvolvidas no estado de transição estão em um ângulo de aproximadamente 30° em relação aos dois dipolos permanentes do anel ($C1-O1$ e $C1-O5$), o que faz com que este estado seja altamente energético. Já no anômero β , a ligação polar $C1-O1$ está a 90° da ligação polar do estado de transição e, portanto, apresenta menor interação eletrônica do que no caso anterior, mas ainda existe a interação desfavorável entre $C1-O5$ e a ligação polar que está se formando ou clivando. Estas considerações têm servido para explicar os fatos observados experimentalmente, que a introdução ou eliminação de grupos polares na posição dois de piranoses é bastante difícil.

Os derivados piranosídicos 3- e 4-sulfonilados não são tão influenciados pelos dipolos associados ao grupo anomérico. Os efeitos estéricos e polares que afetam estes derivados são provenientes de outros

grupos existentes no anel e foram denominados como: β -trans axial e axial vicinal.

A) Efeito β -trans axial: As implicações deste fator na substituição de um grupo sulfonilóxi ligado ao anel piranosídico podem ser visualizadas utilizando um derivado 4-sulfonilado II genérico como no esquema 20.

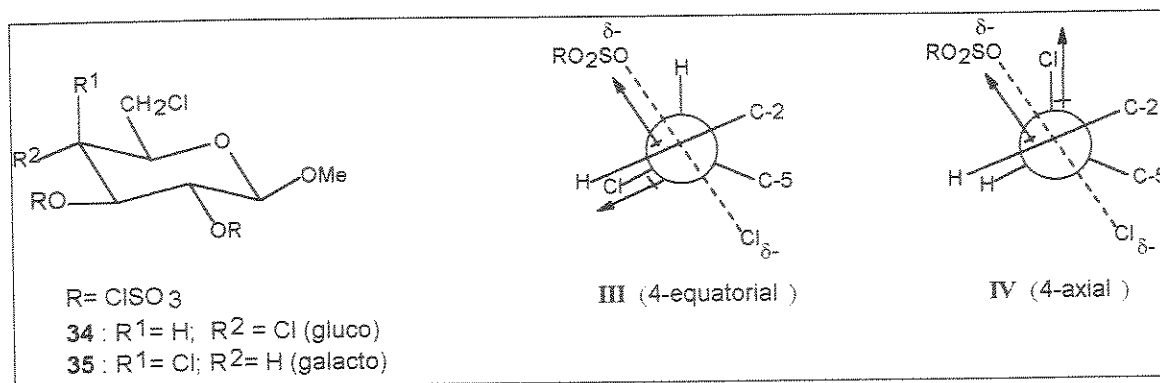
Esquema 20



O derivado II apresenta nas posições C-4 e C-2 do anel um grupo sulfonilóxi em equatorial e um grupo polar qualquer em axial, respectivamente, caracterizando a relação β -trans axial. O estado de transição, observado ao longo da ligação C-4-C-3 (IIa), demonstra considerável interação estérica desfavorável entre o nucleófilo Y que se aproxima para formar a nova ligação em C-4 e o substituinte X em C-2. Richardson também sugere uma possível interação eletrônica repulsiva entre o dipolo permanente em C-2-X e a ligação que começa a se formar no E.T. (Y---C-4).

B) Efeito axial vicinal: O composto 4,6-dicloro-2,3-diclorossulfonato-4,6-didesoxi- β -D-glucopiranosídeo de metila (**34**) reage facilmente substituindo o grupo éster da posição-3 por um íon cloreto, enquanto que seu correspondente da série galacto, **35**, é resistente a esta reação⁶⁶ (Esquema 21). Este exemplo foi utilizado por Richardson para ilustrar o efeito de um substituinte em axial, vicinal ao grupo de saída. O E.T. (IV, visto ao longo da ligação C-3-C-4) para a reação com o composto **35** demonstra que deve ocorrer uma interação eletrônica repulsiva entre o grupo sulfônico de saída e o substituinte cloro em C-4, posicionado em axial. Esta não existe no caso de **34** (III), por isto a reação é mais fácil.

Esquema 21

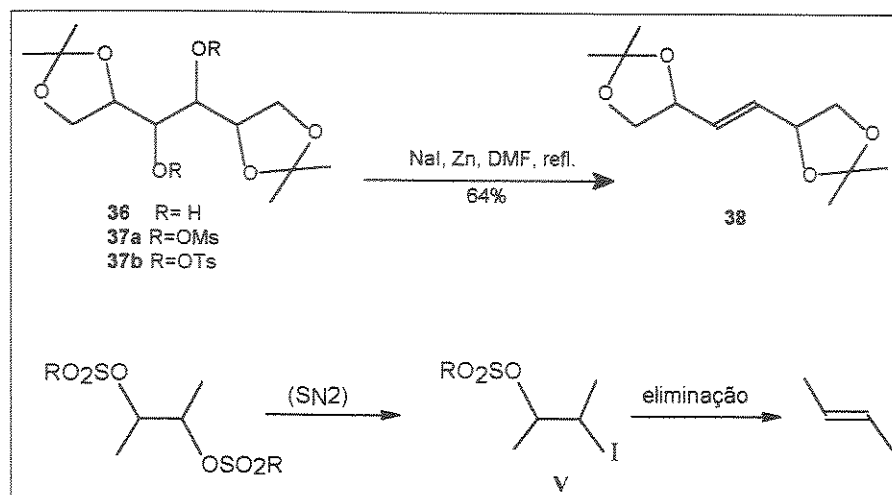


1.1.2- Reações de eliminação em carboidratos sulfonilados

Como mencionado anteriormente, o método clássico⁶³ para estas reações de formação de insaturações a partir de ésteres sulfônicos é o de Tipson-Cohen. Em primeira publicação⁶³, eles descreveram a reação de eliminação de grupos sulfonilóxi vicinais nos derivados 3,4-dimetanossulfonato **37a** e 3,4-di-*p*-toluenossulfonato **37b** do 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno-*D*-manitol (**36**), empregando excesso de zinco e iodeto de sódio em refluxo com DMF (Esquema 22). O mecanismo da reação sugere a passagem por um intermediário iodotosilado como **V**, formado *via* mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$, e posterior eliminação (Esquema 22). Segundo eles, o zinco se combinaria com o intermediário iodado formado no processo reacional, o que promoveria a reação de eliminação. Com isto, o composto insaturado **38** foi obtido em bom rendimento.

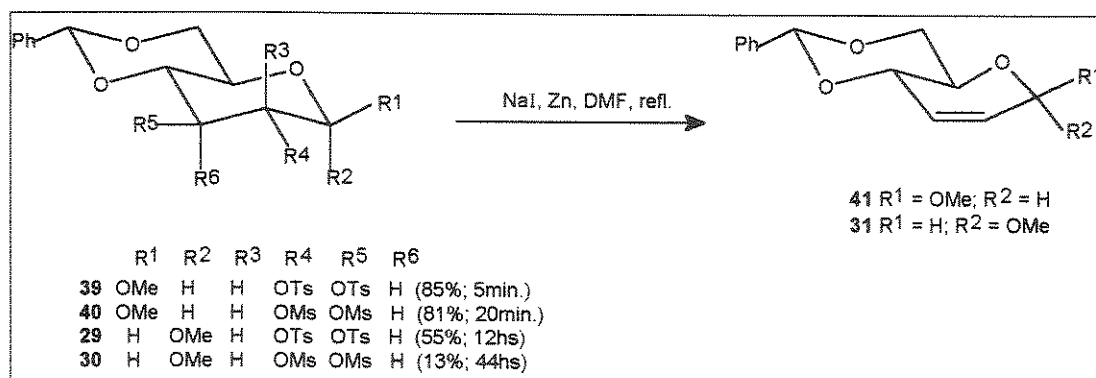
Horton^{64c} aplicou posteriormente este procedimento para carboidratos cíclicos, obtendo rendimentos de 45-55% do composto eliminado **31**. Seus resultados demonstraram que o método de Tipson-Cohen não era limitado à precursores que apresentavam livre rotação na ligação C-C alvo.

Esquema 22



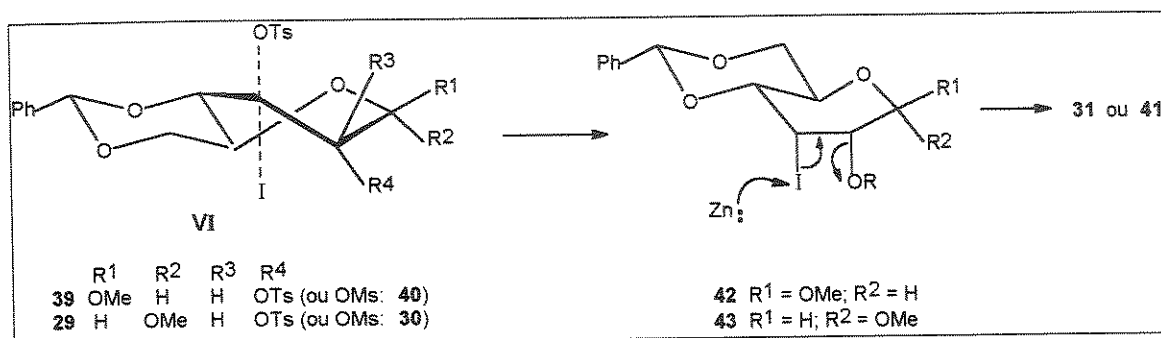
Anos depois, em estudos mais aprofundados desta reação e de seu mecanismo, Yamazaki e col.^{64b} publicaram resultados comparativos de reatividade entre derivados β -piranosídicos e α -piranosídicos e constataram uma limitação para a formação dos enopiranosídeos relacionada à configuração do carbono anomérico. Utilizando o trabalho de Richardson⁶⁵, visto anteriormente, eles puderam explicar os seguintes dados: o derivado β -2-enopiranosídeo **41** era obtido em altos rendimentos e baixos tempos reacionais, a partir dos compostos **39** ou **40**, utilizando o procedimento de Tipson-Cohen, enquanto o derivado α -2-enopiranosídeo era sempre formado depois de um longo período reacional em baixos rendimentos (Esquema 23).

Esquema 23



Assim, tendo em mente os efeitos β -trans axial e vicinal axial citados, é fácil verificar que eles não atuam nos derivados β -piranosídicos (**39** e **40**) durante a primeira etapa da reação, que é a de formação do carboidrato iodotosilado **42** (Esquema 24), no entanto o efeito β -trans axial se faz presente nas reações com os compostos α -piranosídicos **29** e **30**. A interação entre o nucleófilo iodato e o grupo OMe axial do C-anomérico deve dificultar em muito esta reação (E.T. visualizados no Esquema 24). A segunda etapa, ou seja, a eliminação dos grupos em C2 e C3 para a formação da ligação dupla, ocorreria via eliminação *syn*, que seria facilitada pela presença do zinco (Esquema 24), ou então via uma segunda reação de substituição, que levaria a um diiodeto *anti*⁶⁷, mais favorável à eliminação.

Esquema 24



Como consequência desta dificuldade com os α -piranosídeos, eles acabam por reagir muito mais lentamente, fazendo com que o composto insaturado **31** que vai se formando fique por longo tempo em refluxo, em contato com os reagentes. Estes, e mais o ZnI_2 que também se forma como produto lateral^{64a}, decompõe **31**, fazendo com que o rendimento fique cada vez menor.

1.1.3- Irradiação em microondas

Pelo nosso interesse na obtenção do composto insaturado **31** e pelas características da reação de Tipson-Cohen, ou seja, utilização de refluxo

em solvente aprótico bastante polar e problema de decomposição do composto no meio reacional devido ao tempo prolongado de reação, achamos conveniente testá-la sob irradiação em microondas.

O uso de forno de microondas comercial em sínteses orgânicas, especificamente, teve como início o trabalho de Gedye em 1986⁶⁸, e o de Giguere⁶⁹, no mesmo ano. Eles apontaram a drástica redução do tempo reacional (com rendimentos comparáveis) para reações de esterificação, amonólise e outras do tipo ene, Diels-Alder e Claisen utilizando irradiação de microondas. De um modo geral as microondas são geradas em um magnetron e conduzidas à cavidade do forno, onde são refletidas pelas paredes do mesmo e absorvidas por compostos adequados situados em seu interior, levando a um aumento muito rápido da temperatura⁷⁰. Por compostos adequados entendem-se aqueles que apresentam dipolos. Estas substâncias quando submetidas ao campo eletromagnético oscilante gerado no interior do microondas, tendem a alinhar e realinhar seus dipolos com este campo, absorvendo as microondas e liberando-a na forma de calor.

Um estudo sistemático realizado por Gedye e outros^{71,70} trouxe uma melhor definição da influência de determinados parâmetros envolvidos nesta metodologia, os quais nos serviram de base para aplicá-la à reação de Tipson-Cohen. Assim, por exemplo, a seleção de um solvente adequado para reações em microondas pode ser feita através de sua constante dielétrica (capacidade que tem um material de se polarizar em contato com um campo eletromagnético externo). Considerando dois extremos temos que a N,N-dimetilformamida (p.e. 153°C), que apresenta um valor de ϵ de 32,7, atinge uma temperatura de 131°C após um minuto de aquecimento em microondas (560W). Já o 1,4-dioxano (p.e. 102°C e $\epsilon = 2,2$) atinge a temperatura de 53°C nas mesmas condições do teste. Logo, o primeiro seria mais adequado porque apresenta maior habilidade em transformar essa energia do microondas em calor, o que poderia estar diretamente relacionado ao aumento na velocidade de reações⁶⁹ que fossem conduzidas nesses solventes.

Outro fator importante é o volume de amostra a ser introduzido no recipiente selecionado para a reação. Utilizando uma bomba de Teflon rosqueada (sistema fechado) é conveniente que o volume de material seja de

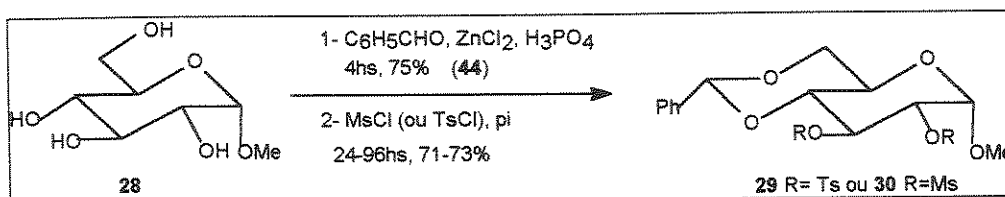
10% do volume total. Isto não só por questões de segurança (desenvolvimento de pressão) como também em termos de eficiência reacional⁶⁹. Um aumento na velocidade de reações em microondas também pode ser obtido variando-se outro parâmetro, a potência utilizada no aparelho. Um nível maior de potência acelera as reações, desde que haja uma combinação de fatores favoráveis, já citados.

Em resumo, estes trabalhos e inúmeros outros que apareceram posteriormente demonstraram que, com a união correta dos fatores, as reações, que se tornavam muito rápidas, poderiam se tornar muito mais limpas pela redução drástica dos subprodutos, e portanto levar a melhores rendimentos.

1.1.4- Resultados das reações de eliminação de derivados sulfonilados de carboidratos utilizando irradiação de microondas

Iniciamos os testes para a reação de eliminação *via* microondas utilizando os derivados sulfonilados **29** (R= Ts) e **30** (R= Ms) do composto 4,6-O-benzilideno- α -D-glucopiranosídeo de metila (**44**), obtidos a partir de **28** segundo o Esquema 25⁷². Os valores de ponto de fusão obtidos para estes compostos foram de 148-149°C para **29** e 186-189°C, para **30**, ambos condizentes com os valores da literatura⁷² (148-149°C e 187-188°C, respectivamente). Os espectros de RMN¹H e RMN¹³C (E-4 $\rightarrow$ **29** e E-7; E-8 $\rightarrow$ **30**) concordam com a sulfonilação nas posições C2 e C3.

Esquema 25

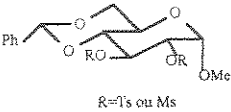
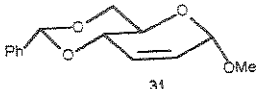
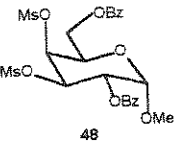
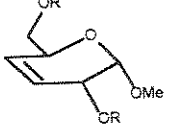
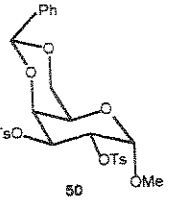
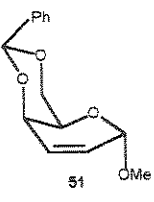


As reações de eliminação foram conduzidas em forno de microondas convencional (2450 MHz), em potência alta (700W), utilizando bomba de Teflon com tampa rosqueada e sempre intercalando períodos de

aquecimento (2-5min.) com períodos de repouso (30s -2min.) do meio reacional.

A Tabela 3 apresenta uma comparação dos resultados por nós obtidos com aqueles descritos na literatura^{64c,73} para o método de Tipson-Cohen convencional.

Tabela 3. Resultados comparativos da reação de Tipson-Cohen utilizando o método de aquecimento clássico e o de microondas.

Composto	Metodologia	T	Rend. (%) ^a	Produto
R = Ts (29)  R = Ts ou Ms R = Ms (30)	Convencional ^b	2h	53	 31
		4h	45	
	Microondas ^b	14min	88	
	Convencional ^b	2h	42	
		4h	35	
	Microondas ^b	8min	89	
 48	Convencional ^c	1h30min	93	 49 R=Bz
	Microondas ^c	2min	90	
	Microondas ^d	4min	81	
	Microondas ^e	12min	79	
 50	microondas ^b	---	---	 51

^a Rendimento do produto isolado;

Razão molar entre o substrato:NaI:Zn= ^b1:50:54; ^c1:18:17; ^d1:9:8,5;

^e 1:4,5:4.

Os primeiros experimentos foram realizados com os derivados di-*p*-toluenossulfonato 29 e dimetanossulfonato 30, utilizando as mesmas condições reacionais do método convencional^{64c} em termos de relação

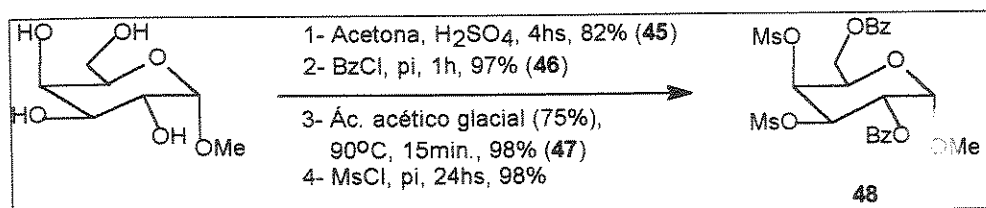
molar entre os reagentes. Observamos que o método com aquecimento em microondas ofereceu uma considerável diminuição no tempo reacional comparativamente ao procedimento convencional, da ordem de 8,6-17 vezes para o composto 29 e 15-30 vezes para 30. Estas reações também levaram a rendimentos muito melhores (os rendimentos para o método convencional relacionados na tabela 3 são uma média obtida pelo autor nos tempos referidos. Estes resultados foram reproduzidos pelo grupo nas tentativas com o método convencional).

O composto isolado nestes experimentos foi identificado pelos seus dados espectroscópicos de RMN¹H (E-20) e RMN¹³C (E-21). No RMN¹H os prótons H2 e H3 da dupla apresentaram os deslocamentos químicos de 5,66ppm e 6,06ppm, respectivamente, com J_{2,3} de 10,3Hz. Os sinais dos carbonos olefinicos foram de 130,8ppm e 126,6ppm.

Com estes bons resultados obtidos na preparação do açúcar 2,3- insaturado da série *gluco*, nós decidimos estender esta metodologia para a preparação dos carboidratos 2,3- e 3,4-insaturados da série *galacto*, na intenção de generalizá-la e avaliá-la mecanisticamente.

Para o composto 48, da série *galacto* (obtido segundo o Esquema 26), empregando a mesma relação estequiométrica (substrato:NaI:Zn) do método convencional⁷³, a reação no microondas levou à uma redução drástica no tempo reacional (45x), com rendimento similar ao método de aquecimento usual. A diminuição da quantidade dos reagentes em relação ao substrato 48 fez com que as reações ficassem um pouco mais lentas e com rendimentos inferiores, no entanto, os resultados foram ainda muito bons (Tabela 3).

Esquema 26



prótons olefínicos H3 e H4, em 6,01ppm e 5,91ppm, respectivamente, com uma constante de acoplamento de aproximadamente 11Hz. No espectro de RMN¹³C (E-18) identificamos os carbonos da dupla ligação em 128,4ppm e 124,6ppm.

O composto 50 por sua vez (preparado sob condições iguais àsquelas descritas no esquema 25), não levou à obtenção do produto 2,3-insaturado desejado sob nenhuma condição testada (Tabela 3), ocorrendo total decomposição.

Com estes dados concluímos que as reações de Tipson-Cohen induzidas por microondas e sob aquecimento convencional, apesar de diferirem drasticamente em tempos reacionais exigidos, parecem se assemelhar no aspecto mecanístico⁷⁴.

Como vimos anteriormente, os efeitos estereoeletrônicos axial vicinal e β -*trans*-axial entre os substituintes e a posição inicial de ataque do íon iodeto afetam o estado de transição neste tipo de reação, e, em consequência, o sucesso ou não da reação.

Assim, como esperado, para o composto 3,4-O-mesil da série *galacto* (48- figura 7), que sofre o ataque inicial do íon iodeto no C4, e portanto em posição livre de qualquer efeito desfavorável, os resultados foram os melhores. Para os compostos da série *gluco* (29 e 30- figura 7), que apresentam um efeito β -*trans* axial desfavorável entre o íon iodeto atacante em C3 e o OMe anomérico, os resultados foram um pouco piores em termos de tempo reacional, e consequentemente de rendimento. Finalmente, para o composto 2,3-O-tosil da série *galacto* (50- figura 7), a somatória dos efeitos β -*trans* axial e vicinal axial, ambos altamente desfavoráveis, foi suficiente para impedir o sucesso da reação.

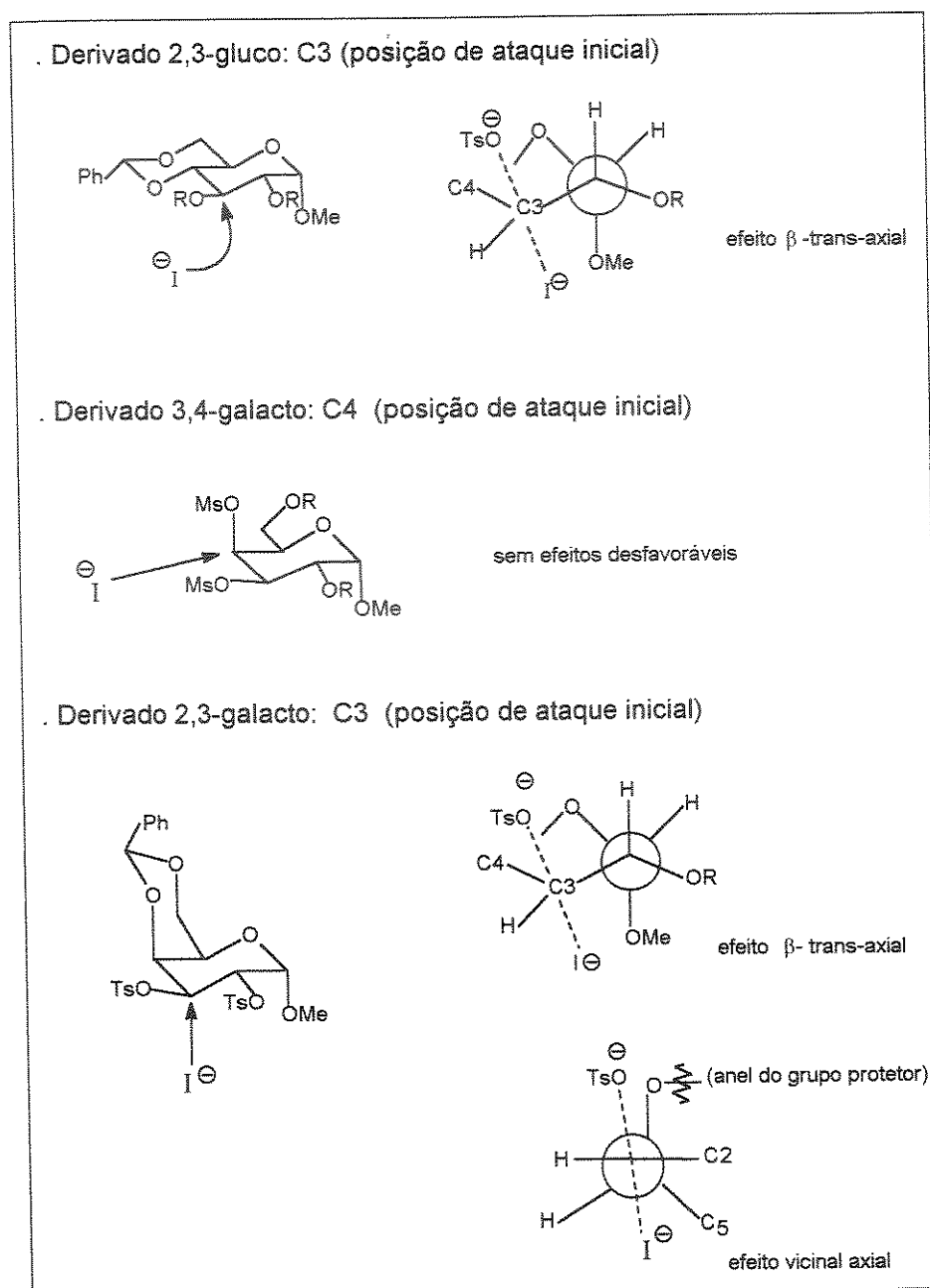


Figura 7: Possíveis efeitos associados à substituição nucleofílica inicial nos derivados 29, 30, 48 e 50.

A aplicação de irradiação de microondas nas reações de Tipson-Cohen melhoraram significativamente os resultados e permitiram

que um dos desafios desta rota 1, que se referia a baixos rendimentos em etapas iniciais (obtenção de **31**), pudessem ser resolvidos⁷⁴.

No entanto, nesse meio tempo tivemos conhecimento de um trabalho mais completo de Shiozaki⁷⁵ sobre a preparação de resíduos hidroxietilênicos, no qual ele comenta grande dificuldade na etapa de introdução de um grupo alquil em C-2 em intermediários lactônicos de seis membros. Como a nossa proposição para a rota 1 (rever esquema 17) se baseava em uma etapa similar para a introdução do grupo hidrofóbico em C-2, decidimos interromper esta rota após termos obtido os resultados citados anteriormente, e darmos início à rota 2, que sugeria uma outra estratégia para a entrada do grupo alquil em C2. Passaremos então à discussão da rota 2.

1.2- Rota 2

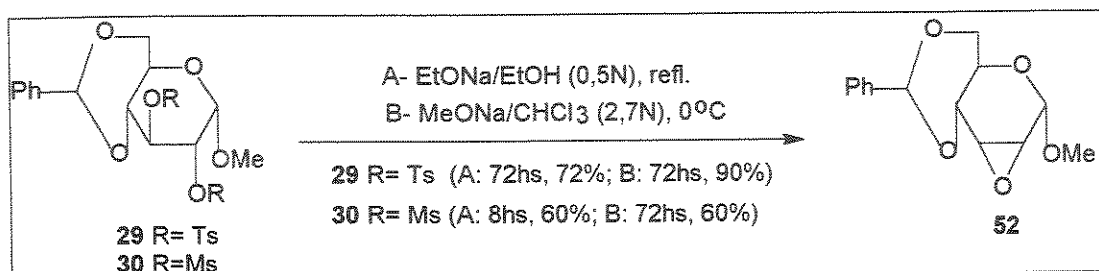
Nesta alternativa de síntese (Esquema 17) o precursor selecionado foi o *α*-oepóxido **52**, que permitiria a introdução de um grupo alquil em C2 através de uma reação de abertura regiosseletiva com organometálicos. Isto levaria ao epímero em C2 da molécula alvo, mas este poderia sofrer posterior equilibração para o isômero correto. A seguir, a posição C3 seria desoxigenada *via* reação radicalar e as próximas etapas (introdução do grupo alquil em C6 *via* ativação desta posição por abertura do 4,6-O-benzilideno acetal (**53**) e substituição do grupo oxigenado em C5 por um grupo nitrogenado seguiriam os mesmos procedimentos sugeridos na rota 1.

1.2.1- Síntese do precursor **52**

O *α*-oepóxido **52** foi preparado a partir dos ésteres dissulfônicos **29** ou **30**, obtidos como na rota anterior, pelos métodos A^{72c} e B⁷⁶ (Esquema 27). O método B e o derivado *p*-toluenossulfonilado **29** levaram a um melhor rendimento de **52**. O uso de metóxido de sódio a baixa temperatura implicou

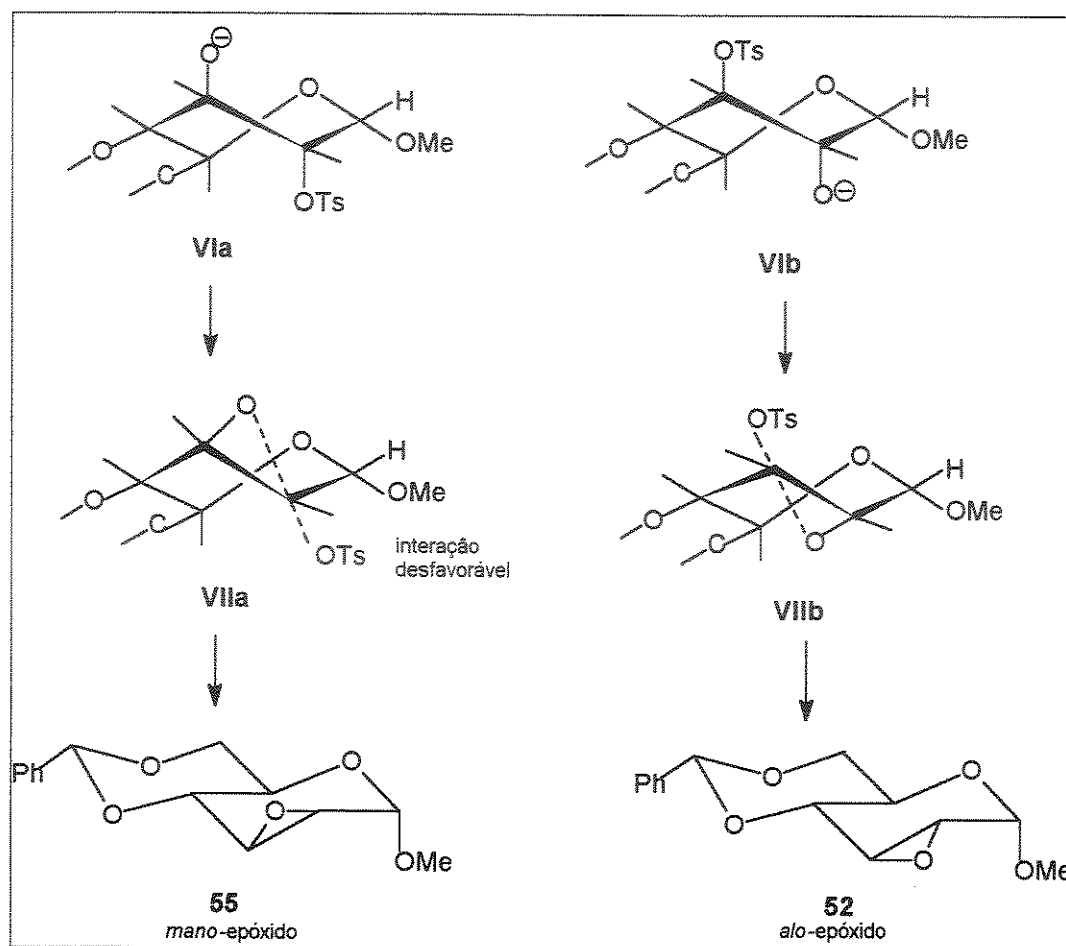
também em uma maior facilidade no acompanhamento da reação por CCD e na posterior purificação do produto.

Esquema 27



O mecanismo sugerido⁷⁷ para esta reação tem como etapa inicial a alcóolise de um dos grupos sulfônicos resultando na formação do ânion alcóxido, seguida pela substituição do segundo éster sulfônico pelo ataque deste ânion, em um processo S_N2 (Esquema 28). Isto requer uma orientação anti-periplanar entre os grupos envolvidos no estado de transição, que para o carboidrato resultará na adoção de uma conformação barco torcida (VIa e VIb). Neste caso a formação do epóxido *alo* 52 (via VIIb) será favorecida em relação ao epóxido *mano* 55, e a explicação para este fato se baseia também no trabalho de Richardson⁶⁵ sobre os efeitos estéricos e polares, citados anteriormente. Para a formação do *mano*epóxido, ocorrerá uma interação axial-vicinal desfavorável entre o grupo que sai (sulfonilóxi) e o grupo metóxi do carbono anomérico (VIIa). Como esta não existe no caso da formação do *alo* derivado 52 (VIIb), ele é formado preferencialmente.

Esquema 28



A obtenção do *alo*epóxido **52** foi confirmada através da análise do espectro de RMN ^1H (E-23) onde podemos observar que o próton anomérico (pseudo-equatorial) em 4,89ppm, na forma de um dubleto, apresenta um acoplamento com o próton H2 (pseudo-axial) de 2,7Hz, consistente com a literatura⁷⁸. No caso de um *mano*epóxido como **55** esta constante de acoplamento deve ser próxima de zero, com um singlete largo como sinal para o próton anomérico⁷⁸.

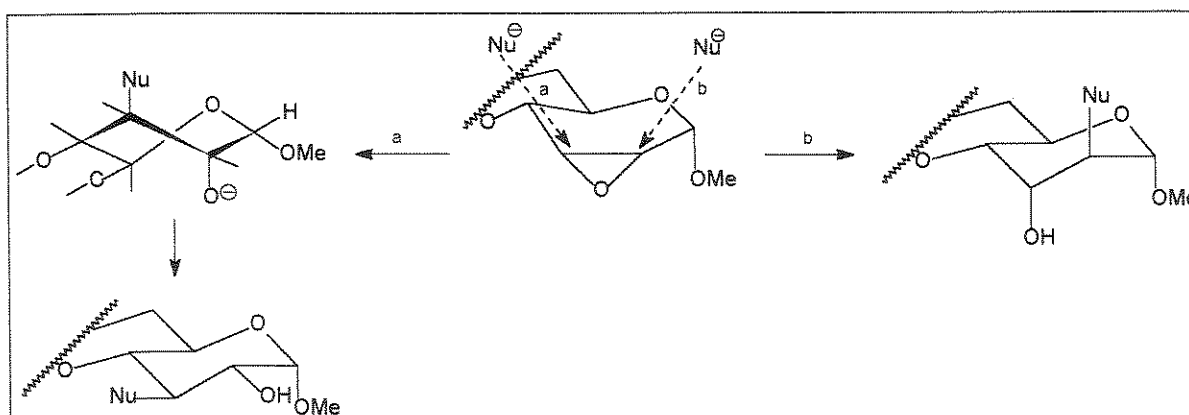
1.2.2- Reação de abertura nucleofílica do anel oxirano

Carboidratos C-alkilados têm sido obtidos pela abertura nucleofílica de epóxidos, conduzida em geral, por reagentes organometálicos⁷⁹.

A regiosseletividade na clivagem está submetida à efeitos estereoeletrônicos, representada pela regra de Fürst-Plattner⁸⁰, especialmente no caso de glicopiranosídeos conformacionalmente rígidos como é o caso dos derivados 4,6-O-benzilidênicos. Segundo esta regra o modo normal de abertura do epóxido leva ao produto com os substituintes em posição diaxial, resultante de um estado de transição menos energético, envolvendo a abertura do epóxido na conformação semi-cadeira do anel de seis membros.

No caso do *α*-epóxido **52** a entrada do nucleófilo, segundo a regra de Fürst-Plattner, deve ocorrer no C2 do anel piranosídico. Entretanto, já foi constatada a formação do produto de abertura anormal (substituintes em equatorial)⁸¹. Isto porque este derivado apresenta dois efeitos atuando em direções opostas, enquanto o efeito eletrostático com o oxigênio do anel favorece o ataque do nucleófilo em C3, o efeito estereoeletrônico favorece em C-2 (Esquema 29).

Esquema 29

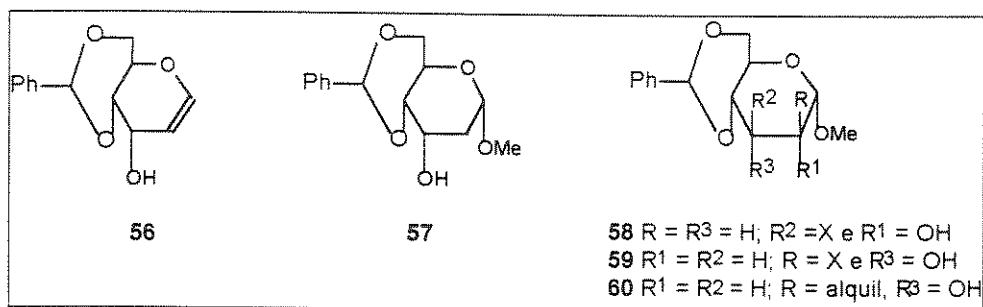


Uma das maiores dificuldades encontrada nestas reações tem sido a formação de produtos laterais, majoritariamente, em detrimento do composto C-alkilado⁷⁹, como veremos a seguir.

Inch^{79a} investigou a reação dos derivados 2,3-anidro-4,6-O-benzilideno- α -D-*α*-opiranosídeo de metila **52** e do correspondente α -D-*man*opiranosídeo **55** com reagentes de Grignard. Para tanto, ele utilizou estes reagentes preparados a partir de diferentes haletos (brometos, iodetos e cloretos) e diferentes grupos alquilas (R= etil ou metil). Para o *man*epóxido

55, tanto os iodetos como os cloretos de alquil magnésio levaram ao produto de 3-C-alkilação (Fürst-Plattner), sendo que os rendimentos foram maiores (54%, R=etil; 62%, R=metil) com os cloretos do que com os iodetos (13%, R=etil). Já as reações de brometos e iodetos de alquil magnésio com o *aloepóxido* levaram à formação majoritária dos compostos (Esquema 30): 4,6-O-benzilideno-1,2-didesoxi- α -D-*ribo*-hex-1-enopiranosídeo 56 (39-45%, R=Et; 44-46%, R=Me) e 4,6-O-benzilideno-2-desoxi- α -D-*ribopiranosídeo* de metila 57 (35-37%, R=Et; 20%, R=Me), além de uma percentagem (2-5%, R=Et) da 3-haloidrina 58 (produto de abertura anormal do anel oxirano), sem a obtenção do produto de 2-C-alkilação. Apenas quando foi utilizado cloreto de alquil magnésio o produto de 2-C-alkilação 60 (R=Me) foi obtido em baixo rendimento (31%), juntamente com o composto 56 (46%) e o material de partida 52 recuperado (11%).

Esquema 30



Baseando-nos neste trabalho selecionamos para os nossos testes iniciais, com relação à introdução do grupo isopropil em C-2, o cloreto de isopropil magnésio (Tabela 4; pg.51; Reação 1) e éter etílico como solvente. Neste caso, não detectamos a formação de nenhum produto, provavelmente devido a baixa solubilidade do *aloepóxido* 52 em éter etílico, apesar do autor^{79a} ter obtido as transformações citadas empregando este solvente. Mudando o solvente para THF detectamos por CCD a formação de dois produtos mais polares que 52, que foram isolados e identificados por seus dados físicos e espectroscópicos como sendo o produto de eliminação 4,6-O-benzilideno-1,2-dideoxi- α -D-*ribo*-hex-1-enopiranosídeo 56 (E-26; E-27), e o produto de redução 4,6-O-benzilideno-2-desoxi- α -D-*ribo*-hexopiranosídeo de metila 57 (E-

29; E-30) (Reação 2). O composto **56** apresentou um p.f. de 80-83°C (lit.^{79a} 82°C), e no espectro de IV (E-25) observamos a banda de 1632cm⁻¹ referente ao estiramento C=C. O espectro de RMN¹H (E-26) apresentou os deslocamentos químicos para os prótons olefínicos em 6,47ppm para H1 ($J_{1,2}$ 5,5Hz) e 5,04ppm para H2 ($J_{2,1}$ 5,9Hz)⁸². No RMN¹³C (E-27) os carbonos da dupla forneceram os sinais em 146,5ppm (C1) e 101,1ppm (C2). O composto **57** apresentou os seguintes dados: p.f. 127-128°C (lit.^{81b} 130-131°C); deslocamento químico no RMN¹H (E-29) para os prótons metilênicos H2a e H2e em 2,04-2,18ppm ($J_{2eq,2ax}$ 15,0Hz) e no espectro de RMN¹³C (E-30) o carbono metilênico na região de 35,3ppm.

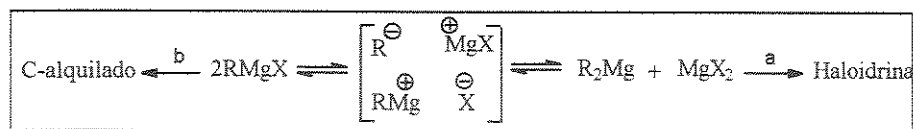
Entretanto, a formação do derivado 2-isopropil do metil 4,6-O-benzilideno- α -D-*alt*piranosídeo **60** (R=*i*-C₃H₇) não foi observada.

A obtenção dos derivados 1,2-ene **56** (produto de eliminação) e 2-desoxi **57** (produto de redução) tem sido atribuída à basicidade do reagente de Grignard. Este reagiria com o derivado 2-halo **59** (produto Fürst-Plattner), formado intermediariamente pelo ataque do haleto (X⁻) ao epóxido.

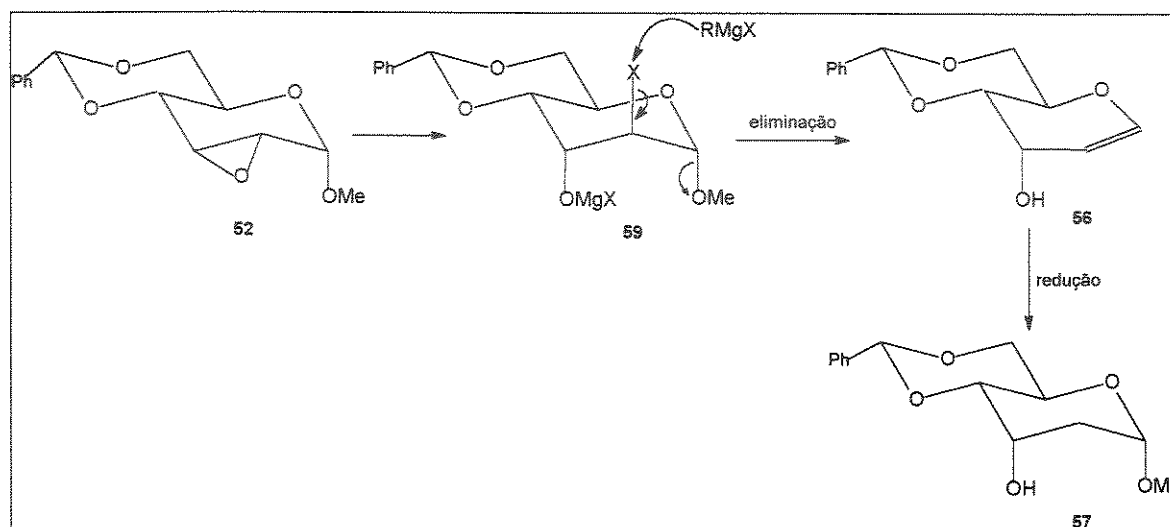
O equilíbrio de Schlenk (Esquema 31) foi utilizado para explicar estas reações de epóxidos com reagentes de Grignard^{79a}. O ataque do haleto (X⁻) ao epóxido leva à formação de haloidrinas (rota a), e o ataque do nucleófilo R⁻ (rota b), leva à formação do derivado C-alkil. A preferência por uma ou outra rota depende de vários fatores como a natureza do reagente de Grignard, as condições reacionais, etc. A utilização de cloretos diminui a formação da haloidrina porque o cloreto é menos nucleófilo do que os outros haletos, embora esta tenha sido ainda a reação principal em alguns casos, como observou Inch.

Em nosso caso provavelmente, o volume do grupo alkil empregado deve ter dificultado a reação de substituição com o R⁻, principalmente considerando os efeitos associados à entrada de um nucleófilo na posição C-2 deste derivado α -piranosídico, e a formação de uma haloidrina como **59** acabou sendo favorecida. Este reagente de Grignard, proveniente de um carbono secundário, também é mais básico⁸³ dos que os empregados por Inch, o que certamente facilitou a formação de **56** e **57** a partir da haloidrina **59**.

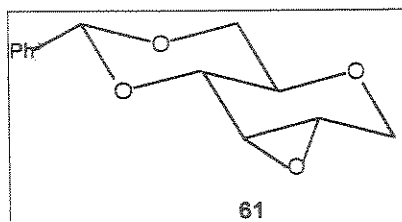
Esquema 31



Os mecanismos sugeridos para a formação⁸² dos produtos de eliminação **56** e redução **57** neste tipo de reação estão delinados no Esquema 32.

Esquema 32⁸²

Como a metodologia de Inch não funcionou em nenhuma de nossas tentativas, passamos a uma segunda alternativa para a utilização de reagentes de Grignard, que seria o emprego de sais de cobre (I) como catalisadores. Já foram citados na literatura⁸⁴ bons resultados obtidos na introdução de grupos alquilas em epóxidos derivados dos açúcares 1,6-anidro utilizando reações catalisadas por sais de cobre(I). Também Brockway^{84c}, com esta metodologia, obteve a introdução de grupos um pouco mais volumosos do que o metil, como os alílicos e vinílicos, no derivado 4,6-O-benzilideno-1,5:2,3-dianidro-D-alitol (**61**).



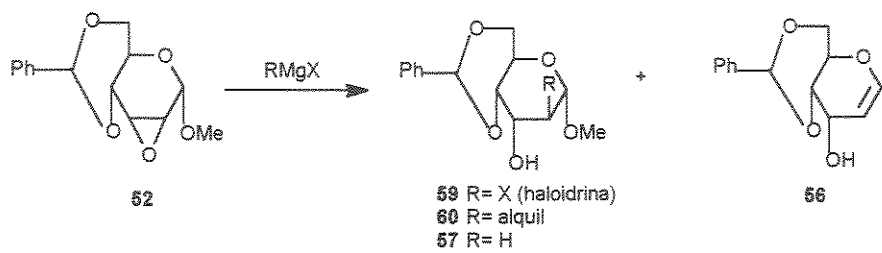
O procedimento usual para esta metodologia é a adição inversa (o reagente de Grignard sobre o substrato). Nossos testes utilizando esta metodologia forneceram, na maior parte das vezes, as haloidrinas **59** (Tabela 4, Reações 3-8). Com o cloreto de isopropil magnésio a conversão do material de partida **52** foi baixa tanto à baixas temperaturas quanto pelo emprego de um tempo de refluxo. Este último só serviu para favorecer o produto de eliminação **56** (Reações 3-4).

Com o iodeto de alquilmagnésio reações 5-7, ($R=i\text{-C}_3\text{H}_7$ e $R=\text{Me}$), estas condições reacionais levaram somente à formação de haloidrinas, sem detecção dos compostos **56** e **57**. Mesmo assim, acreditamos que a observação de Inch em relação à utilização dos iodetos de alquilmagnésio nas reações sem catálise^{79a}, cabe também aqui sob condições de catálise.

Ainda para tentar viabilizar a reação com reagente de Grignard optamos pela utilização de um composto vinílico adequado, que após, por uma redução, levaria ao grupo isopropil desejado. Desta vez utilizamos um brometo na formação do reagente de Grignard, entretanto, os resultados foram similares aos das reações anteriores (Reações 8 e 9), utilizando a reação de Grignard catalisada ou não. A formação da iodoidrina nas reações 3 e 8 foi proveniente do sal de cobre utilizado para a geração da espécie ativa "organocobre".

Finalmente, nas tentativas indicadas em 10 e 11 (Tabela 4) conduzimos a reação em diclorometano, um solvente que estava apresentando bons resultados⁸⁵. Tanto o substrato foi diluído neste solvente como também o reagente de Grignard. Este foi gerado normalmente mas, depois de obtido, o solvente foi evaporado e diclorometano anidro foi adicionado. Novamente, as haloidrinas **59** foram isoladas em bom rendimento.

Tabela 4- Resultados da reação de adição de reagentes de Grignard (com e sem catalisador) em 52.



	Reagentes (nº de eq.)	Condições	Resultados(%) ^a
1	<i>i</i> -C ₃ H ₇ MgCl (2.0)	Et ₂ O, 0°C→ refl.,24hs	M.P.
2	<i>i</i> -C ₃ H ₇ MgCl (4.0)	THF, 0°C→ refl., 24hs	52 (5)+ 56 (65)+ 57 (20)
3	<i>i</i> -C ₃ H ₇ MgCl/CuI (1.5/0.1) ^b	THF, -30°C→ t.a., 3d	52 (60)+ 59 (5) X= Cl e I
4	<i>i</i> -C ₃ H ₇ MgCl/CuI (1.5/0.1) ^b	THF, -30°C→ t.a., 38hs; refluxo 2hs	52 (60)+ 56 (14)
5	<i>i</i> -C ₃ H ₇ MgI/CuI (1.5/0.1) ^b	THF, -30°C→ t.a., 24hs	59 (74) X= I
6	<i>i</i> -C ₃ H ₇ MgI/CuI (1.5/0.1) ^c	THF, -30°C→ t.a., 24hs ^b	59 (74) X= I
7	CH ₃ MgI/CuI (1.5/0.1) ^b	THF, -30°C→ t.a., 24hs	59 (76) X= I
8	CH ₂ =CCH ₃ MgBr/CuI ^b (1.9/0.5)	THF, -25°C→ 15°C, 4hs	59 (80) X= Br e I
9	CH ₂ =CCH ₃ MgBr (2.0)	THF, -25°C→ t.a., 24hs	59 (48) X=Br
10	<i>i</i> -C ₃ H ₇ MgI (10.0)	CH ₂ Cl ₂ , -35°C, 30min.	59 (68) X= I
11	<i>i</i> -C ₃ H ₇ MgI (10.0)	CH ₂ Cl ₂ , -78°C, 15min.	59 (90) X= I ^d

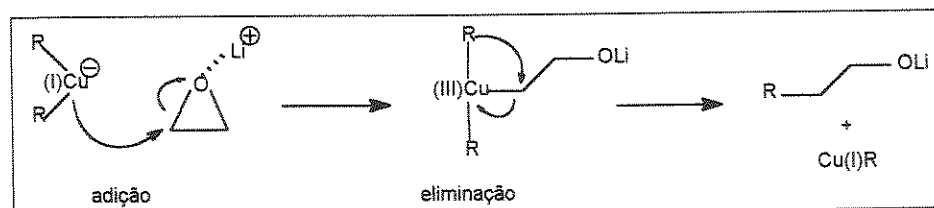
^a- Produtos isolados; ^b- Adição inversa ; ^c- Adição normal; M.P= Material de partida;^d- Produto bruto

Em todos os casos onde indicamos formação das haloaldrinas **59**, elas foram identificadas por análise de seus espectros de RMN¹H e RMN¹³C. A entrada do halogeneto em **59** (X=I) na posição C2 do açúcar foi confirmada através RMN ¹H (E-35). O hidrogênio do carbono anomérico se encontra na forma de um singleto, o que concorda com uma relação *trans*-diequatorial com o hidrogênio em C2 (J < 1Hz). Se tivéssemos o derivado 3-halo os hidrogênios H1 e H2 teriam uma relação *cis* que apresenta um acoplamento de 3,5-4,0Hz,

segundo a literatura^{79a}. A mesma interpretação serve para o derivado 59 bromado (E-32). Nos espectros de RMN ^{13}C destes compostos observamos a similaridade de deslocamento entre os sinais da maioria dos carbonos, apenas diferenciando-se, como era de se esperar, no C2. Para o composto 59 ($\text{X} = \text{I}$) este sinal está bem blindado (24,5 ppm) e para o 2-bromo C2 se encontra em 47,0ppm (E-36 e E-33, respectivamente).

Tendo em vista estes problemas utilizando reagentes de Grignard, passamos para a utilização de organocupratos. Vários tipos destes reagentes tem sido extensiva e eficientemente utilizados em reações de substituição com diversos substratos⁸⁶. Um dos mais comumente empregados, lítio dialquilocuprato (R_2CuLi), tem fornecido ótimos resultados na abertura de epóxidos. Estes tem sido atribuídos tanto à sua menor basicidade em relação aos seus correspondentes, organolítio e organomagnésio, o que previne reações laterais, como também ao mecanismo sugerido para sua atuação. Segundo, este ocorreria uma etapa de adição em que o cobre (I) ataca o centro eletrofílico do substrato, com inversão de configuração, passando para Cu (III), nesta situação ele atuaria como um template para a formação da ligação C-C que ocorre na etapa de eliminação (Esquema 33).

Esquema 33



O reagente dialquil cuprato de lítio é obtido através da seguinte reação : $2\text{RLi} + \text{Cu(I)X} \rightarrow \text{R}_2\text{CuLi} + \text{LiX}$. Em geral haletos de cobre (I) foram utilizados tanto na forma pura como em complexos (p. ex.: cobre dimetil sulfeto - $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$), sendo que estes últimos teriam vantagens sobre os primeiros por serem mais difíceis de apresentar impurezas, principalmente Cu (II), que afetam a formação do reagente⁸⁷.

No caso de carboidratos, Fraser-Reid e Hicks^{79b} obtiveram a metilação na posição C2 do substrato **52** juntamente com o produto de eliminação **56** (8,5:1, respectivamente) utilizando dimetilcuprato de lítio Me_2CuLi . Já a introdução de um grupo maior como o decil ($\text{R} = n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$) em **52** não foi possível pelo método anterior, segundo Brandänge e col.^{79d}. Esta foi obtida em rendimento razoável (46%) apenas com organocupratos mistos de alta ordem ($\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$), ainda tendo como produto majoritário o composto **56** (52%).

Baseando-nos nestes precedentes passamos para os testes com diisopropilcuprato de lítio (o organolítio foi preparado no laboratório a partir do cloreto de isopropila e lítio, sendo titulado antes do uso). Utilizamos as mesmas condições reacionais da literatura^{79b}, as quais levaram apenas à recuperação do material de partida (Tabela 5). Como o grupo isopropil leva à formação de um organocuprato de menor estabilidade térmica⁸³ que o grupo metil utilizado em geral, repetimos os testes, mas desta vez em temperatura mais baixa, sem detecção novamente de alguma transformação (Tabela 5-Reação 2)

Outro problema que também poderia estar dificultando a reação poderia ser a contaminação do sal de cobre utilizado na formação do organocuprato, apesar do mesmo ter sido purificado segundo métodos normais da literatura⁸⁸. Uma alternativa para resolver este problema, como vimos anteriormente, é o emprego do complexo brometo de cobre-dimetil sulfeto ($\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$)⁸⁷, que em contato com o organolítio forma soluções coloridas quando está contaminado. Novamente não tivemos sucesso.

Com organocupratos de alta ordem os mesmos resultados se repetiram, embora tenhamos observado alguma transformação, mas em mistura complexa que dificultou uma identificação clara dos componentes (Tabela 5, reações .4 e 5).

Tabela 5- Adição de organocupratos no *α*/oepóxido 52.

	Reagente (nº de eq.)	Condições	Resul. (%)
1	<i>i</i> -C ₃ H ₇ Li/CuI (4.0/2.0)	Et ₂ O/THF, 0°C→ t.a, 24hs	M.P.
2	<i>i</i> -C ₃ H ₇ Li/CuI (4.0/2.0)	Et ₂ O/THF, -75°C, 7hs	M.P.
3	<i>i</i> -C ₃ H ₇ Li/CuBr.SMe ₂ (1.14/1.14)	THF, -45°C, 5hs	M.P.
4	<i>i</i> -C ₄ H ₉ Li/CuCN (2.0/1.0)	THF, -78°C→35°C→t.a, 5hs	M.P. ^a
5	<i>i</i> -C ₄ H ₉ Li/CuCN (2.0/1.0)	THF, -78°C→t.a, 8hs	M.P. ^a

^a Foi isolada uma pequena fração que se apresentou (em RMN¹H) como uma mistura complexa de subprodutos

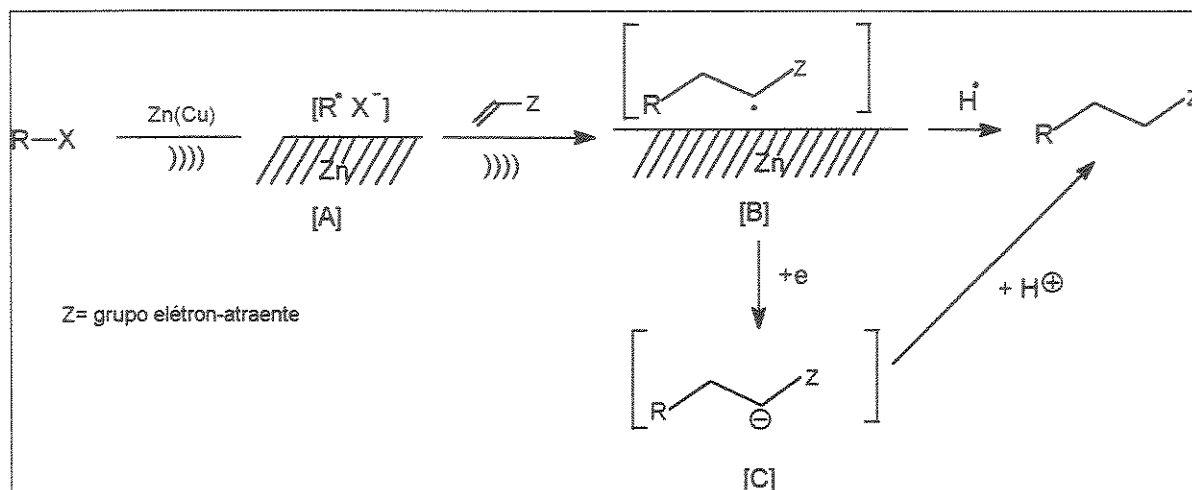
Estes resultados negativos em relação à formação da ligação C-C desejada no *α*/oepóxido 52 nos levaram a testar uma metodologia visualizada a partir dos resultados obtidos nesta sequência. Nesta utilizaríamos as haloidrinas 59, que foram nossos produtos majoritários.

1.2.3- Tentativa de introdução do grupo alquil via reação catalisada por Zn/Cu+.

Luche e col⁸⁹ desenvolveram uma reação do tipo organometálica de adição de haletos de alquila à olefinas conjugadas com grupos elétron-atraentes mediante ativação pela liga Zn/Cu+. A eficiência da reação foi aumentada utilizando-se ultrasom em meio a uma mistura de água e um cossolvente orgânico.

O mecanismo proposto para esta reação é radicalar⁸⁹ (Esquema 34). Inicialmente ocorre a transferência de um elétron da superfície do metal para o halogênio, gerando um radical A. Posteriormente, uma adição deste radical à uma dupla conjugada deve levar a um radical como B, α a um grupo elétron-atraente e portanto estabilizado por ele. A partir daí pode ocorrer a abstração de um radical H• ou nova transferência de elétron (C).

Esquema 34

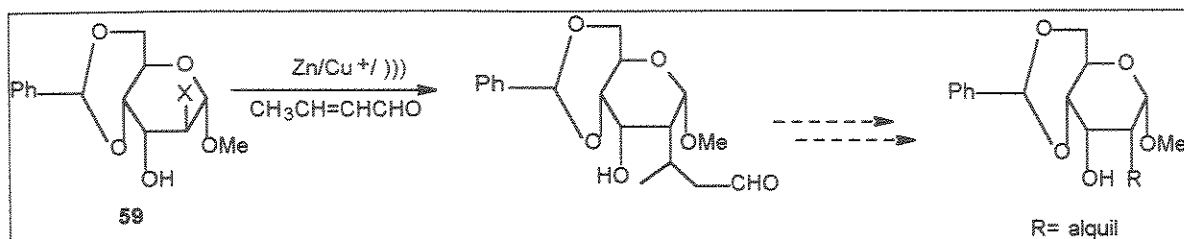


Em uma extensão desta metodologia Fourrey e col.⁹⁰ obtiveram bons resultados em termos de C-alkilação em carboidratos halogenados primários e secundários. Em seus derivados secundários 3-desoxi-3-iodo-1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-furanosídicos, ele observou a formação dos dois epímeros em C3. Entretanto, para ambos os iodetos de partida (*gluco* ou *alo*) os produtos majoritários foram sempre da série *gluco* (75/25 a 68/32, para diferentes reagentes com duplas elétron-deficientes). Segundo o autor esta preferência se deve ao efeito estérico promovido pelo grupo isopropilideno acetal^{90b}.

Propusemos este procedimento então, para o aproveitamento de 59 (X= I), selecionando o crotonaldeído como o reagente a sofrer a adição conjugada (Esquema 35). Este nos daria a oportunidade de chegarmos ao grupo alquil desejado através de algumas transformações.

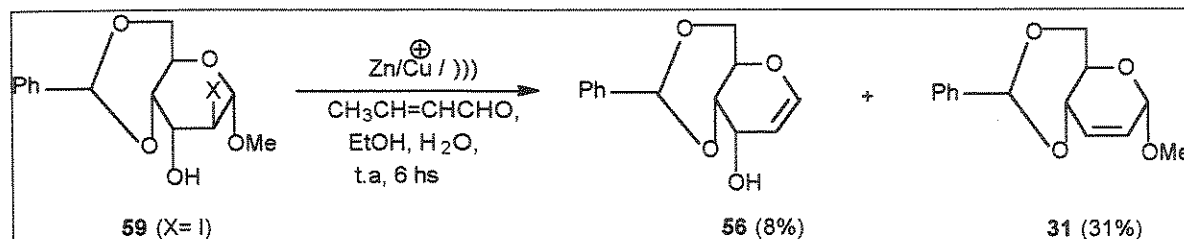
No caso de anéis piranosídicos, considerando o mecanismo radicalar proposto para esta metodologia, poderíamos também ter a formação de epímeros no C2⁹¹. A estereosseletividade destas reações depende dos substituintes no alceno a sofrer a adição, mas a entrada na posição equatorial em anéis de seis membros tem sido mais observada⁹¹.

Esquema 35



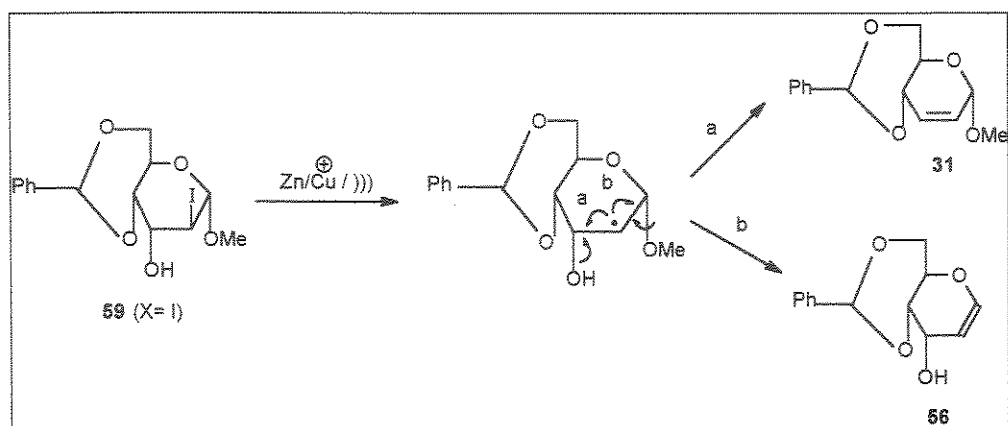
A reação, conduzida no laboratório segundo as condições delineadas no esquema 36, levou à formação de dois produtos, que foram identificados através de seus dados espectroscópicos de RMN^1H e RMN^{13}C como sendo os carboidratos insaturados 1,2-ene 56 e 2,3-ene 31, já obtidos anteriormente neste trabalho por outras rotas. Nenhum produto de C-alkilação foi detectado.

Esquema 36



A reação lateral de eliminação observada em nosso caso, foi provavelmente facilitada pelos substituintes oxigenados em α ao carbono halogenado. Segundo a literatura, substituintes hidroxila livres ou haletos menos reativos como o cloreto, no substrato iodado, não interfeririam na reação⁸⁹. Baseando-nos no mecanismo sugerido⁸⁹ para a entrada do grupo R em C2, propusemos a formação de 56 e 31 como indicado no Esquema 37.

Esquema 37



Como não estávamos conseguindo ter sucesso na introdução do grupo alquil em C2 por esta rota, *via* a abertura de um epóxido em um anel piranosídico, achamos conveniente passarmos para a exploração da rota 3, que envolve a utilização de anéis furanosídicos e de uma outra metodologia para esta transformação. De qualquer modo, os estudos com esta última rota já haviam sido iniciados, e estavam se mostrando mais promissores.

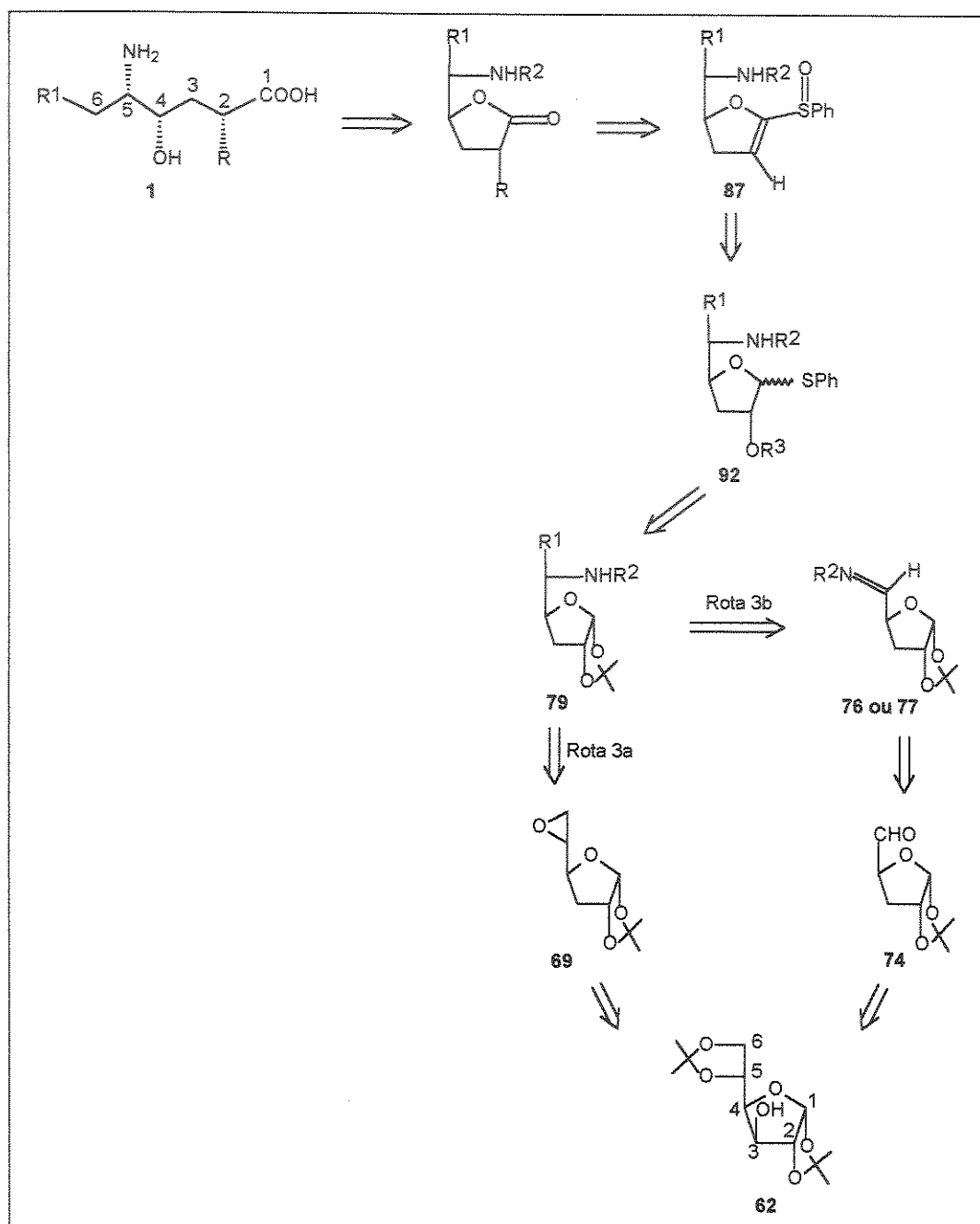
2- Rotas derivadas do anel furanosídico

Nesta aproximação foi utilizado o mesmo carboidrato, a D-glucose, mas na sua forma furanosídica (Esquema 38). Neste caso, o grupo hidroxila em C4, que seria mantido no isótero hidroxietileno, ficaria protegido durante toda a síntese na forma do anel furanosídico. A rota 3a (Esquema 38) foi proposta e conduzida no laboratório inicialmente e, só mais tarde, passamos para a rota 3b.

2.1- Rota 3a

Nesta proposta, as primeiras etapas foram feitas para a desoxigenação da posição C3 *via* reação radicalar. Para a introdução do grupo alquil em C6 decidimos empregar uma reação de abertura nucleofílica de um epóxido terminal do tipo 69 com um reagente organometálico. Na última etapa-chave, que seria a introdução do grupo alquil em C2, pretendíamos utilizar uma reação de alquilação de um intermediário vinil sulfóxido litiado como 87.

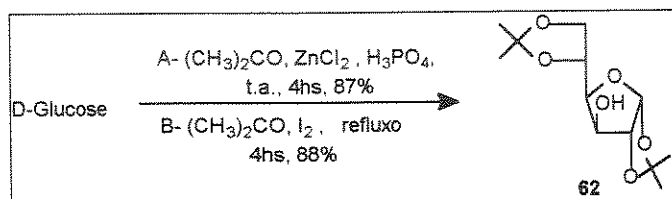
Esquema 38



2.1.1- Preparação do epóxido 69

O método usual^{92a} para a preparação do composto 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranosídeo (**62**) a partir da D-glucose utiliza a reação desta com acetona, catalisada por cloreto de zinco/ácido fosfórico (A). Empregando este procedimento obtivemos **62** em rendimentos similares aos da literatura- 90% (Esquema 39), porém, outro método^{92b} (B) mais atual, que propõe o emprego de iodo como catalisador, foi utilizado por nós e se mostrou bastante superior no que diz respeito à manipulação do catalisador e posterior tratamento da reação. O diacetoneídeo **62** (E-37 a E-39) obtido nestas reações apresentou um ponto de fusão de 105-106°C, consistente com o da literatura (109-110°C)⁹².

Esquema 39

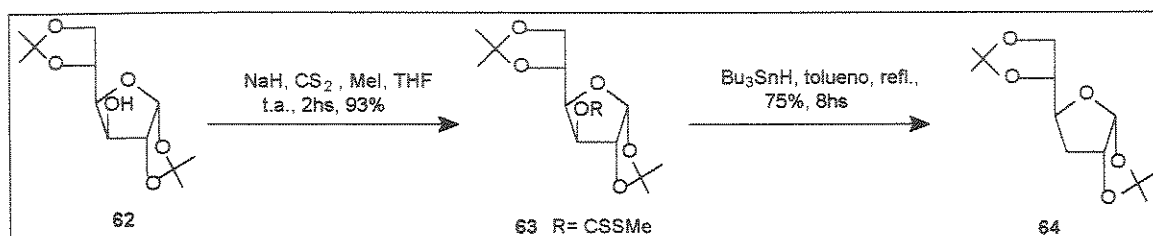


Partindo de **62** teríamos como próxima etapa a definição do primeiro centro, o grupo metileno em C3. Para tanto, selecionamos o procedimento clássico de Barton⁴⁰ para desoxigenação de álcoois secundários. Este método envolve uma reação radicalar (Esquema 40 e 41) entre o redutor hidreto de tributil estanho e um derivado do álcool. Para o caso específico do diacetoneídeo **62**, um derivado do tipo S-metil ditiocarbonato como **63** forneceu bons resultados em termos de rendimento (85-75%), segundo a literatura⁴⁰.

Assim, preparamos o derivado **63** através da reação de hidreto de sódio, dissulfeto de carbono e iodeto de metila com o composto **62** (Esquema 40). Esta levou à formação de um produto pouco polar e visível no UV e que, após o isolamento, foi identificado como sendo o xantato **63**⁹³. Este foi caracterizado pelos seus espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV. No primeiro espectro (E-41) pudemos observar a desblindagem do próton H3 (5,90ppm) em relação ao diacetoneídeo (4,33ppm), como era esperado. O sinal

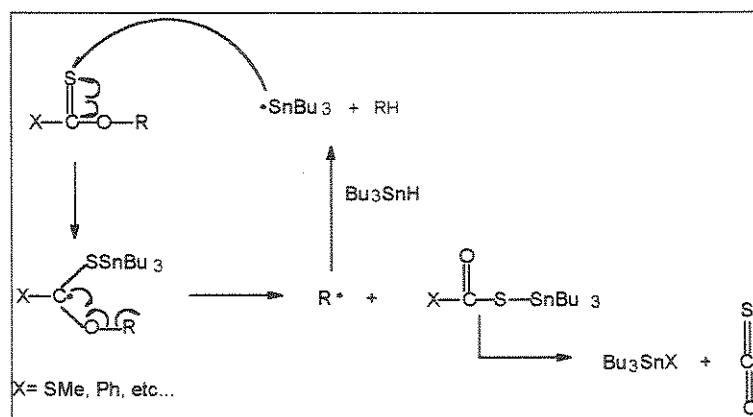
do grupo metila ligado ao átomo de enxofre apresentou o deslocamento químico em 2,59ppm (s) consistente com a literatura⁹³. No espectro de ^{13}C (E-42) identificamos o sinal em 215,0ppm como sendo referente ao grupo $\text{C}=\text{S}$. Este apresentou um estiramento no espectro de IV (E-40) em 1212cm^{-1} .

Esquema 40



A reação do xantato 63 com hidreto de tributil estanho em refluxo de tolueno forneceu o composto 3-desoxi 64 desejado em 61% de rendimento total a partir da glucose (Esquema 40). Este apresentou um $[\alpha]_D$ de -7,5 (Lit.: -7,5)⁴⁰ e no espectro de RMN^1H (E-43) pudemos identificar os sinais referentes aos prótons H_3 e H_3' do grupo metileno formado em C_3 . Estes apresentaram-se na forma de um duplo-dublete e duplo-duplo-dublete nas regiões de 2,18 e 1,75ppm, respectivamente (J geminal de 13,6Hz)⁹³. O sinal em 35,4ppm no espectro de RMN^{13}C (E-44) se refere ao grupo metileno gerado⁹⁴, confirmado pelo experimento de DEPT. Ambos os espectros estão consistentes com dados da literatura.

Esquema 41

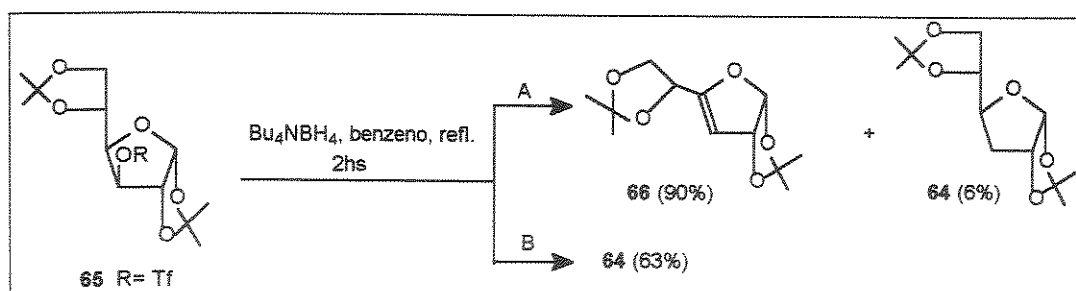


Apesar de termos obtido resultados favoráveis nestas etapas, testamos ainda uma outra possibilidade para a desoxigenação de álcoois, apenas como uma alternativa para evitar a utilização de reagentes de estanho, muito tóxicos, caros e que levam a uma dificuldade na remoção dos produtos laterais. Segundo Sato^{95a}, utilizando o reagente boro-hidreto de tetrabutylamônio, facilmente obtido por reação de boroidreto de sódio e sulfato de tetrabutylamônio, pode-se ter sucesso em uma reação de substituição redutiva de um derivado trifluorometanossulfonato como **65** (vide esquema 42), obtendo-se ótimos rendimentos de compostos como **64** (85%). A reação de desoxigenação de álcoois em C3 de derivados 1,2-isopropilidenos furanosídicos *via* substituição redutiva utilizando hidreto de lítio alumínio ou boroidreto de sódio, apresentava uso limitado na química desses carboidratos devido à formação de produtos laterais (principalmente resultantes da hidrólise do derivado éster sulfônico ou eliminação)^{95b}. Isto porque, no caso de substituintes em C3 da série *gluco*, que se encontram em posição *exo* ao anel 1,2-isopropilidênico, a aproximação de um nucleófilo (no caso o hidreto) será feita pelo lado mais impedido da molécula (*endo* a este anel), o que dificulta a reação⁹⁶. Este novo reagente, por ser mais brando, evita estes problemas^{95a}.

Assim, preparamos o composto **65** (E-45; E-46) em 93% de rendimento a partir de **62** e o submetemos à reação com tetrabutylamônio boronato, preparado e purificado segundo método da literatura⁹⁷, em refluxo de benzeno (Esquema 42). Obtivemos a formação majoritária de um composto, o qual foi identificado por seus dados espectroscópicos como sendo **66** (reação A). No espectro de IV (E-47) pudemos localizar a banda em 1664cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=C. Este é um produto lateral geralmente formado em reações deste tipo (substituição redutiva), como citamos anteriormente, com outros agentes redutores como boroidreto de sódio ou hidreto de lítio alumínio, devido ao caráter básico dos hidretos. Uma pequena modificação na utilização do reagente, o qual foi submetido sem purificação à reação com **65** levou a obtenção do composto 3-desoxi **64** (reação B) em rendimentos razoáveis, sem detecção de **66** (Esquema 42). Apesar de termos obtido um menor rendimento de **64** por este segundo método, ele nos parece mais adequado uma vez que a utilização destes compostos de estanho tem sido uma preocupação até mesmo

de Barton. Em recente publicação⁹⁸, Barton demonstra a aplicabilidade de agentes redutores de silício nestas reações de desoxigenação, como uma alternativa para evitar os problemas relativos aos compostos de estanho (segundo o autor a reação de 63 com este método levou a um rendimento de 64 em torno de 90%).

Esquema 42

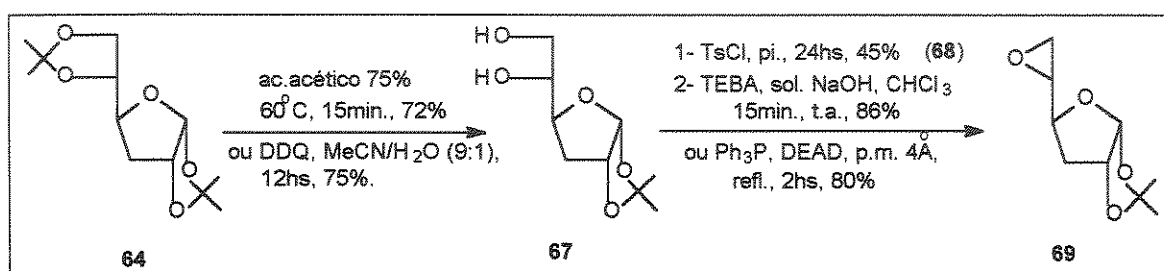


Com o composto 64 iniciamos as etapas para transformar o diol terminal em C5-C6 em um epóxido. Para isto, pelos métodos clássicos deveríamos proceder a três etapas: hidrólise seletiva⁹⁹ do acetonídeo nas posições 5 e 6, monotosilação⁹⁹ em C6 e epoxidação¹⁰⁰.

A reação de 64 com uma solução aquosa de ácido acético 75%, a 60°C por 15min. (Esquema 43), levou à formação de um produto mais polar que apresentou um $[\alpha]_D$ de -10,6. Por análise dos espectros de RMN^1H e ^{13}C (E-51 e E-52) pudemos observar o desaparecimento dos sinais referentes às duas metilas atribuídas a um dos grupos O-isopropilideno, além da blindagem dos sinais referentes aos prótons e carbonos das posições 5 e 6 do anel. Estes dados conferem com a obtenção do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose 67⁹⁴. Este composto também foi obtido através da reação de 64 com DDQ em acetonitrila/ H_2O ¹⁰¹, sendo que este método apresentou vantagens sobre o primeiro em relação ao isolamento do produto. Submetendo 67 à reação com cloreto de *p*-toluenossulfonila em piridina (Esquema 43), levando a formação do derivado monotosilado 68 em baixos rendimentos (45%). O composto 68 foi identificado pelo espectro de RMN^1H (E-53), onde observamos, principalmente, o aparecimento dos sinais referentes à metila do grupo *p*-toluenossulfonila em 2,46ppm (s) e dos respectivos prótons aromáticos (7,80 e 7,36 - 2d, $J=8,3\text{Hz}$), além da desproteção dos prótons H-6 e H6' (~0,5ppm).

Para a formação do composto 5,6-anidro-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (**69**) a partir de **68**, Szábo¹⁰⁰, utilizando a reação usual com solução de metóxido de sódio em metanol, obteve 62% de rendimento. Resolvemos primeiramente testar uma reação de transferência de fase, reportada por Szeja¹⁰² na obtenção de epóxidos a partir de carboidratos tosilados, em anéis de seis e cinco membros. Assim, aplicamos este método ao nosso substrato **68** (Esquema 43) e observamos por CCD (éter de petróleo: AcOEt 35%) a rápida conversão do material de partida a um produto menos polar, o qual após ser isolado apresentou um $[\alpha]_D$ de $-19,9$ (CHCl_3) consistente com o da literatura¹⁰⁰ ($[\alpha]_D = -21,4$, EtOH), 86% de rendimento de **69**.

Esquema 43

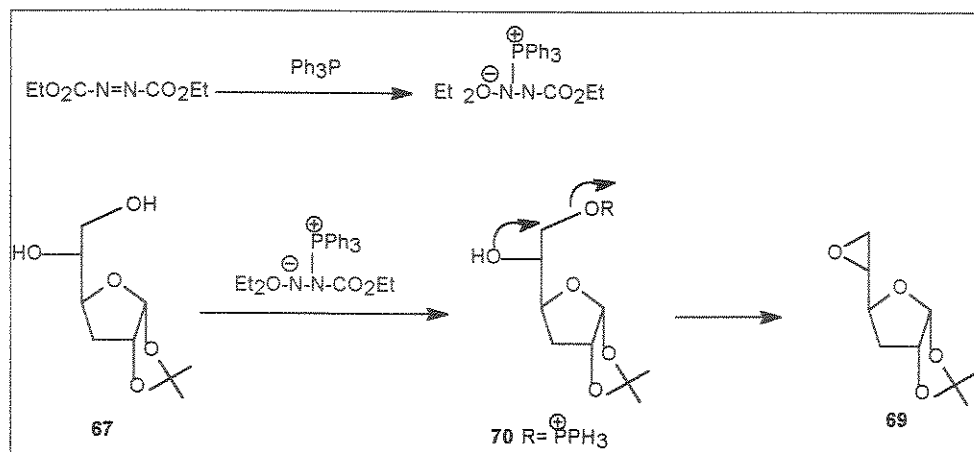


No espectro de RMN¹H (E-55) pudemos observar a definição dos sinais de H5, H6 e H6' do anel oxirano, em relação aos derivados anteriores. Estes últimos apresentaram-se na forma de duplos-dubletos com $J_{6,6'}$ 4,9Hz e $J_{6,5}$ e $J_{6',5}$ de 4,1 e 2,7Hz, respectivamente. Os sinais dos carbonos C5 (51,5ppm) e C6 (45ppm) no espectro de RMN¹³C (E-56), sofreram uma blindagem em relação ao diol **67** de 20,7 e 18,5ppm, respectivamente. Estes dados estão de acordo com o esperado para oxiranos terminais¹⁰³.

Apesar de termos obtido com este método um bom resultado em termos de rendimento para **69**, o rendimento global dessas duas últimas etapas foi baixo (39%), devido a monotosilação ter se apresentado ineficiente. Uma alternativa encontrada para contornar este problema veio no emprego de uma reação utilizando as condições de Mitsunobu¹⁰⁴ sobre o diol vicinal **67**. Desta maneira, conseguimos a subtração de uma etapa, a mais problemática, e a formação do epóxido **69** em bom rendimento (Esquema 43).

O mecanismo sugerido⁹⁶ para esta reação se encontra delineado no esquema 44. Segundo este, temos a formação *in situ* de um intermediário 6-alcóitrifenilfosfonium **70** no carbono primário o qual ativa a posição C6 para o ataque da hidroxila vizinha, levando ao epóxido desejado.

Esquema 44

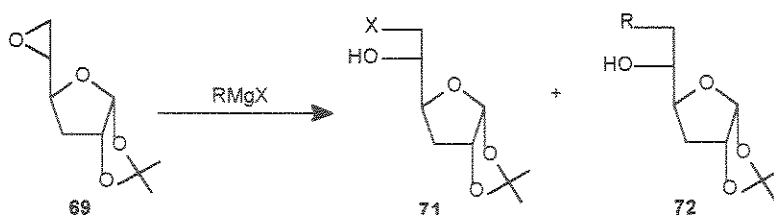


2.1.2- Reações de abertura do epóxido **69** com organometálicos

A introdução de um grupo alquil na posição C6 do *α*-epóxido **69** apresentou bons resultados para Yanagizawa¹⁰⁵ através de uma reação com reagente de Grignard em presença de sal de cobre (I). A reação se processou *via* adição normal, isto é, solução do epóxido sobre RMgX/CuI (onde R= Me, Et, *i*-Pr, Ph, etc), em THF a -30°C¹⁰⁵. Desta maneira repetimos este procedimento no laboratório utilizando brometo de cicloexilmagnésio (Tabela 6, reação 1), e observamos ao final de 4hs o desaparecimento do material de partida e a formação de um novo produto mais polar (CH₂Cl₂:MeOH 1%) como seria de se esperar. Este foi isolado e analisado através dos dados de RMN¹H e ¹³C, os quais demonstraram não ter ocorrido a entrada do grupo cicloexil, e sim a entrada do brometo, resultando no composto 6-bromo-3,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose **71**, em 71% de rendimento. No espectro de RMN¹H (E-58) os sinais dos prótons H6 e H6' foram para campo mais baixo 3,56 e 3,45ppm (ambos dd com J geminal de 10,5Hz). O próton H5 também

apresentou uma desblindagem δ (0,75ppm) em relação a **69**, devido a presença da hidroxila livre. O espectro de RMN¹³C (**E-59**) também confirmou a desblindagem do C5 (de 20,6ppm), enquanto que o C6 apresentou um sinal a 35,7ppm, dentro da faixa esperada para carbono primário monobromado¹⁰³. Quando a reação foi conduzida com um reagente de Grignard pré-formado sob refluxo (Tabela 6, reação 2), apenas diminuiu-se o rendimento da haloidrina, mas ela continuou sendo o único produto detectado.

Tabela 6- Resultados da reação de adição de RMgX em **69**.



	Reagente (nº de eq.)	Condições	Resultado (%)
1	C ₆ H ₁₁ MgBr/CuI (1.0/0.5)	THF, -30° → 10°C, 4hs	71 (71) (X= Br)
2	C ₆ H ₁₁ MgBr/CuI (1.0/0.5) ^a	THF, -30° → 10°C, 24hs	71 (55) (X= Br/I)
3	C ₆ H ₁₁ MgBr (4.5)	THF, -30°C → t.a., 24hs	72 (10) (R= C ₆ H ₁₁)
4	<i>i</i> -C ₃ H ₇ MgI/CuI (1.3/0.5)	THF, -30°C → t.a., 3hs	71 (51) (X= I)
5	CH ₃ MgI/CuI (1.3/0.5)	THF, -30°C → t.a., 3hs	71 (40) (X= I)
6	C ₆ H ₁₁ MgBr/P(OEt) ₃ / CuBr.S(CH ₃) ₂ (6.0/4.0/10%)	THF, -30°C → t.a., 2hs	71

^a- Formação do Grignard por refluxo à 50°C, 1h e 70°C, 3hs^{105b}.

Outras tentativas com diferentes grupos alquilas e haletos também não foram bem sucedidas, sendo que novamente as haloidrinas **71**(X=I) foram isoladas como único produto (Tabela 6, Reações 4 e 5). A formação do produto α -alquilado **72** (R= cicloexil) foi observada uma única vez, em uma reação sem catálise por CuI, no entanto em rendimentos muito baixos (Tabela 6, Reação 3).

No espectro de RMN¹H identificamos o aparecimento de sinais a campo alto (abaixo de 1,0ppm) consistentes com a entrada de um grupo cicloexil.

Como comentado na rota 2 (item 1.2.2, p.48), a formação de haloidrinas nestas reações de abertura de epóxidos com reagentes de Grignard se constitui em um de seus maiores problemas, devido ao equilíbrio de Schlenk e à competição do haleto como nucleófilo.

Tentamos aproveitar as haloidrinas que estavam se formando preferencialmente nas reações de abertura do epóxido 69 através do emprego de um método publicado por Normant¹⁰⁶. Segundo este, podemos ter a condensação de reagentes de Grignard com haloidrinas contendo um carbono vicinal ligado a heteroátomos (OH, OAc, OTs, etc.), utilizando uma reação catalisada por halogeneto de Cu(I) e trietilfosfito. Este método se mostrou eficaz na reação de bromoidrinas, em especial, com organometálicos primários, secundários e terciários.

Em nosso caso temos um grupo hidroxila livre em C5, vicinal ao carbono monobromado. Aplicamos este procedimento, mas os resultados obtidos (Reação 6, Tabela 6) foram a recuperação do material de partida 71 (quando se utilizou a bromoidrina 71) ou a formação das mesmas (quando se utilizou o epóxido 69).

Com os resultados insatisfatórios em relação à introdução do grupo alquil em C6 *via* reação de Grignard, a opção seguinte foi utilizar organocupratos. Desta vez passamos diretamente para os organocupratos de alta ordem, que estavam se mostrando mais eficientes em reações de substituição nucleofílica em oxiranos^{86b} substituídos. Selecionamos o grupo *n*-butil para introduzirmos na posição C6 do açúcar, devido à inicial disponibilidade do reagente de lítio. As reações foram realizadas segundo o procedimento típico introduzido por Lipshutz⁸⁶ e já comentado anteriormente na rota 2 (item 1.2.2, p.52), e neste caso tivemos sucesso na adição do grupo alquil em C6 (Reação 1, Tabela 7). O produto 72, com R=*n*-Bu, pode ser obtido em 87% de rendimento.

Testamos também esta reação empregando catálise por ácido de Lewis, que possibilita um aumento na reatividade de um organocuprato¹⁰⁷. Utilizamos como ácido de Lewis BF₃.Et₂O¹⁰⁷, e este procedimento foi testado de

duas maneiras: (1) o ácido de Lewis foi adicionado logo após o epóxido (Reação 2), o que levou à uma mistura complexa; (2) o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ foi introduzido antes do epóxido (Reação 3- procedimento normal quando o epóxido é muito reativo), que resultou na formação do composto desejado **72** em excelente rendimento.

Tabela 7- Resultados da reação de $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ com **69**.

	Reagentes (rel. mol.)	Condições	Resultados (%)
1	$(n\text{-Bu})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$	THF, -75°C , 1h30'	72 (87) (R= <i>n</i> -Bu)
2	$(n\text{-Bu})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2/$ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.0/1.1)	THF, -75°C , 3hs	--
3	$(n\text{-Bu})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2/$ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.0/1.1) ^a	THF, -75°C , 1h	72 (99) (R= <i>n</i> -Bu)
4	$(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$	THF, $-75^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 24hs	--

^a $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ adicionado antes do epóxido

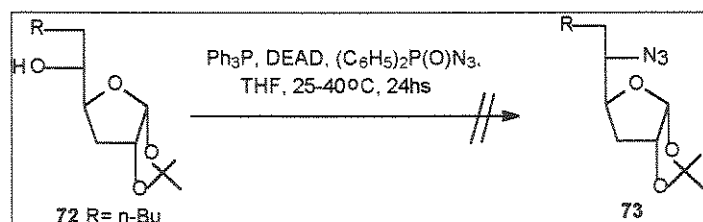
A identificação do composto foi feita por RMN^1H e ^{13}C . No primeiro espectro (E-62) identificamos o sinal referente ao próton anomérico em 5,80ppm como um dubleto de 3,7Hz, como nos demais compostos da série. A entrada do grupo *n*-butil pode ser melhor identificada pelo sinal atribuído à metila, na região de 0,87ppm (t, $J=6,6\text{Hz}$). O próton H5 sofreu uma desblindagem ($\sim 0,75\text{ppm}$) em relação ao epóxido, como esperado. No espectro de RMN^{13}C (E-63) os sinais dos grupos metilenos foram atribuídos em 31,6, 25,3 e 22,4ppm e a metila em 13,9ppm. O carbono C5 sofreu uma desblindagem de 18,7ppm em relação à **69**. A rotação ótica observada para este produto foi de -22,3. Devemos ressaltar aqui que uma referência¹⁰⁸ na literatura cita a obtenção deste produto com um $[\alpha]_D$ de +54,8. Inicialmente, procuramos investigar se nosso dado (-22,3) estaria coincidindo com o de um composto do mesmo tipo mas epímero em C5 (série lixo). Isto não foi encontrado. A formação do outro isômero em C5 (série lixo) só seria possível se tivéssemos invertido a configuração deste centro na obtenção do epóxido **69**

(possível se a OH em C5 se complexar com trifetilfosfônio). No entanto, nossos dados obtidos para **69** foram consistentes com a literatura, e esta proposta mecanística seria muito pouco provável. Adiante pela continuação desta e de outra rota, voltaremos a citar essa questão de estereoquímica neste centro. No entanto, apenas em adiantamento à discussão que virá à frente, consideramos que nossos dados para **72** estão corretos.

Finalmente tendo conseguido resultados satisfatórios nesta etapa, procedemos à tentativa de introduzir o grupo cicloexil desejado, a partir da reação de **69** com cicloexillítio sintetizado no laboratório¹⁰⁹. Infelizmente, nas tentativas realizadas não se obteve resultados satisfatórios (Reação 4), observando-se formação de mistura complexa de produtos sem detecção de produto de alquilação. Provavelmente neste caso o grande problema se referiu à obtenção correta do alquil lítio secundário.

Para dar continuidade a esta rota utilizamos o composto **72** (R= *n*-Bu) testando a próxima etapa que seria a funcionalização da posição C5 com um grupo azida, que levaria posteriormente ao grupo amino. Uma possibilidade de conduzir esta transformação em apenas um passo (Esquema 45), diretamente a partir do álcool ao invés de um derivado éster sulfônico, seria utilizar as condições de Mitsunobu (Ph_3P , DEAD, THF) com o reagente difenilfosforilazida ($(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$)¹¹⁰, o qual, além de subtrair uma etapa para a introdução do grupo nitrogenado (em relação ao método usual), diminui os problemas de reações laterais (eliminação)¹¹⁰. Nas tentativas realizadas obtivemos apenas uma baixa conversão do produto de partida **72** (~30%) sendo que os produtos detectados em CCD e isolados não indicaram a incorporação da azida desejada. Os mesmos não puderam ser claramente identificados.

Esquema 45



Neste ponto temos que salientar que quando estávamos na etapa de abertura do epóxido **69**, e diante das dificuldades encontradas naquele passo, demos início à estudos em uma rota alternativa (rota 3b - Esquema 38), que nos pareceu mais interessante. Diante dos resultados satisfatórios na mesma, resolvemos nos dedicar à ela e deixarmos a rota 3a neste ponto onde novamente estávamos encontrando dificuldades. Entretanto, esta rota ainda será retomada brevemente (item 2.2.3), para a avaliação da estereoquímica em C5 para o álcool **72**.

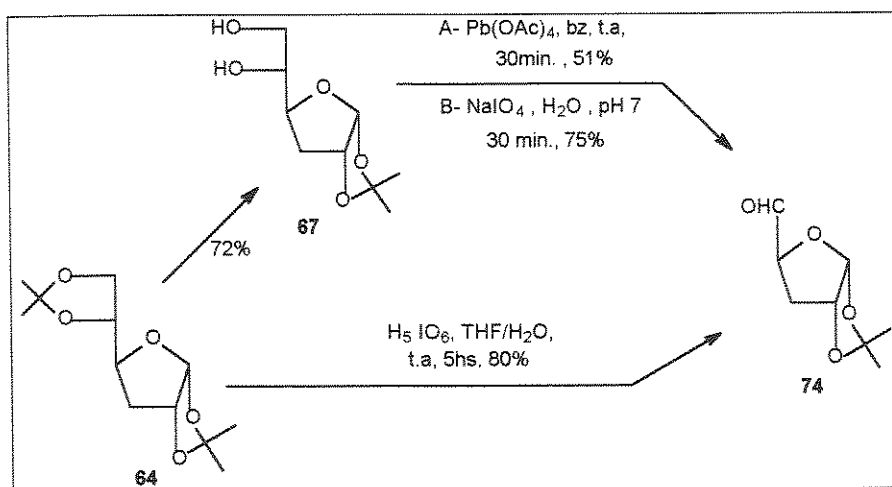
2.2- Rota 3b

A alternativa proposta na rota 3b foi em relação à introdução do grupo em C6, a qual não seria mais realizada por uma reação de substituição nucleofílica sobre um epóxido, mas sim por uma reação de adição de organometálicos em derivados do tipo imina ou hidrazona na posição C5. Um carbono do esqueleto básico do carboidrato seria perdido na obtenção de um aldeído intermediário como **74**, entretanto, a vantagem que teríamos seria introduzi-lo utilizando organometálicos primários, mais fáceis de serem preparados. Isto poderia tornar esta etapa mais versátil, e teríamos também a posição em C5 já nitrogenada (a partir dos derivados **76** e **77**) o que levaria ao grupo amino desejado diretamente, no caso da imina **76** ou por uma reação de hidrogenólise, no caso da hidrazona **77** (vide Esquema 38). Além disto, esta seria uma aproximação diferente para a introdução do grupo P1 na construção de resíduos hidroxietilênicos a partir da D-glucose, o que nos permitiria avaliá-la em relação a sequência anterior.

2.2.1- Obtenção do aldeído 74

O composto que pode ser considerado o precursor desta rota, o 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-pentodialdo-1,4-*eritro*furanose (**74**), foi obtido pela clivagem oxidativa do diol **67** utilizando dois métodos usuais (A e B - Esquema 46)^{111a,b}. Mais tarde, substituímos por um procedimento novo^{111c} que além de ser mais prático, nos possibilitou subtraírmos uma etapa desta rota e melhorarmos sensivelmente o rendimento global. Neste, utilizando soluções bifásicas (éter/H₂O) de ácido periódico hidratado temos em um único pote a reação de desproteção seletiva do isopropilideno terminal de **64** e posterior clivagem oxidativa do diol formado^{111c} (Esquema 46). Com o método descrito na literatura¹¹¹ os resultados não haviam sido favoráveis, entretanto, com as modificações indicadas, principalmente a utilização de tetraidrofurano como solvente, ao invés de éter etílico e a presença de água, obtivemos uma melhora considerável no rendimento e pureza do aldeído.

Esquema 46

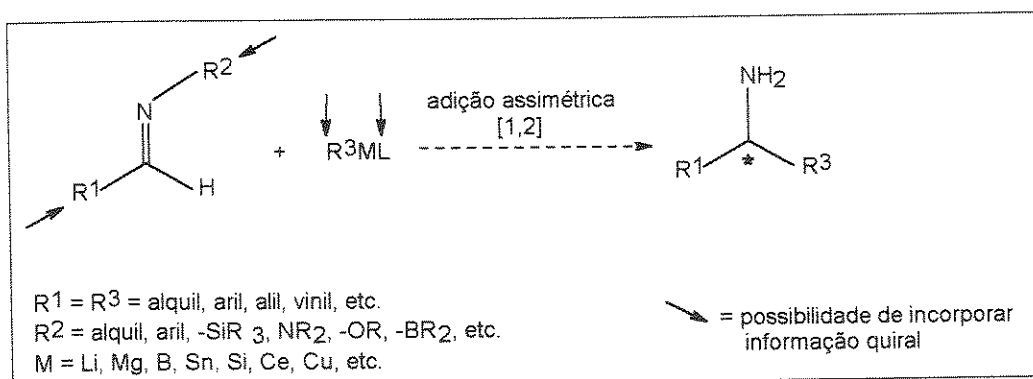


2.2.2- Reação de adição 1,2 de organometálicos à iminas ou hidrazonas na síntese de inibidores de renina

A partir desta pentose, nossa proposição seria de gerar um derivado com C=N susceptível à reação de adição. Antes de discutirmos nossos resultados, faremos uma breve revisão da literatura a qual nos baseamos sobre estas adições, especificamente para casos relacionados à inibidores de renina.

A reação de adição 1,2 de nucleófilos ao grupo imino C=N se constitui em um importante método para a geração de aminas. Esta metodologia tem sido explorada no sentido de solucionar alguns problemas que a limitavam, como por exemplo: (1) baixa eletrofilicidade destes compostos, que tem sido contornada com o emprego de derivados mais ativos (sais de iminium; íons aciliminium, nitronas, etc...); (2) facilidade de enolização em substratos contendo H α , sendo que neste caso as alternativas têm sido utilizar reagentes menos básicos (alilboranos, alquilcupratos, etc...) e (3) baixo controle estereoquímico, que tem sido solucionado por modificações quirais no substrato ou no reagente nucleofílico (Esquema 47)¹¹².

Esquema 47

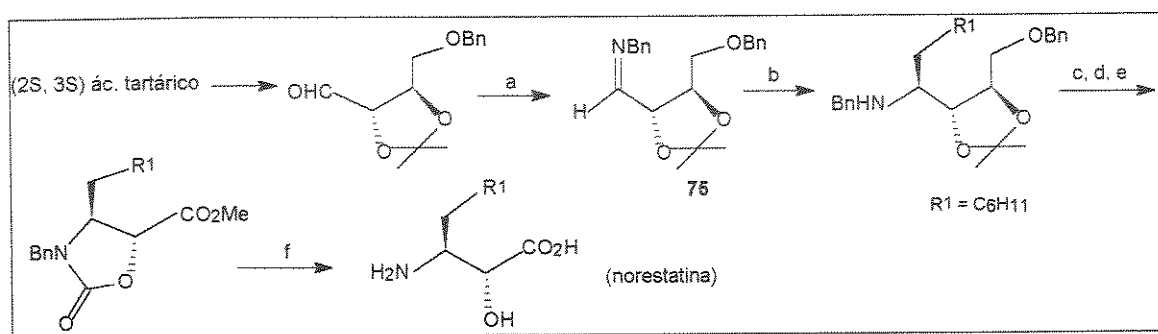


Em relação a síntese de inibidores de renina, iminas ($R^2 =$ aril) foram utilizadas para a preparação de resíduos do tipo *norestatina*¹¹³ em reações de adição de organometálicos contendo o sítio P1 do isótero, bem como em reações de cicloadição $[2+2]$ ¹¹⁴. Também uma hidrazona ($R^2 = -NR_2$), proveniente do ácido D-isoascórbico, foi empregada em uma reação de adição 1,2 com organolítio na síntese de um dihidroxietileno¹¹⁵.

Para os nossos propósitos os trabalhos de Terashima¹¹³ e Baker¹¹⁵ foram selecionados como modelos.

Terashima e col.¹¹³ sintetizaram o resíduo cicloexilnorestatina em seis etapas (Esquema 48), partindo do composto 4-O-benzil-2,3-O-isopropilideno-D-treose, utilizando a adição de um reagente de Grignard tratado com cloreto de cério (III) sobre um derivado imina **75**. Esta estratégia foi empregada posteriormente para a síntese de outros inibidores de renina¹¹⁶.

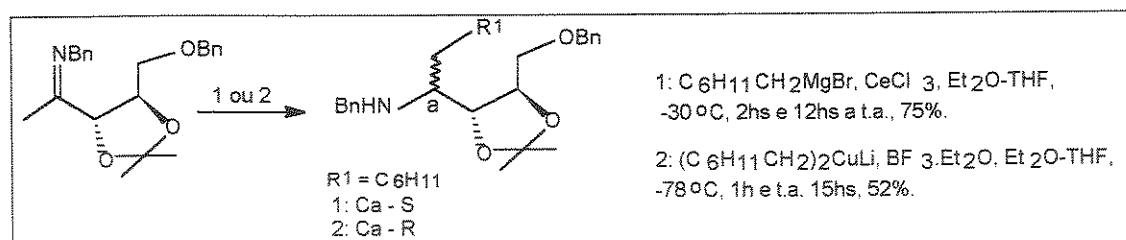
Esquema 48



- a) BnNH_2 , MgSO_4 , tolueno, 0°C , 1,5hs, 100%; b) $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2\text{MgBr}$, CeCl_3 , $\text{Et}_2\text{O-THF}$, -30°C , 2hs, t.a., 12hs, 75%; c) i. ClCO_2Me , K_2CO_3 , THF, 0°C , 7hs; ii. 80% AcOH aq., 80°C , 5hs; iii. 10% KOH em MeOH , t.a., 3,5hs, 90%; d) H_2 , 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH , t.a., 12hs, 100%; e) i. $\text{RuCl}_3\cdot\text{H}_2\text{O-NaIO}_4$, $\text{CCl}_4\text{-MeCN-H}_2\text{O}$, t.a., 2hs; ii. TMSCHN_2 , tolueno- MeOH , t.a., 1h, 72%; f) i. NaOH , $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 90°C , 12hs; ii. HCl aq.; iii. H_2 , 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH , t.a., 12hs; iv. Dowex AG50WX2, forma H^+ ; v. HCl aq., 76%.

Neste caso foi possível a formação estereosseletiva do isômero **S** desejado (75%). Esses autores também indicaram que o emprego de organocupratos em presença de trifluoreto de boro eterado (Esquema 49), levava à obtenção de um único isômero, mas desta vez de configuração inversa (**R**, 52%).

Esquema 49



A seletividade obtida para estas reações foi explicada utilizando o modelo quelado (A) na reação com “organocério”, enquanto que para a reação com o reagente de Gilman, tanto o modelo dipolar (B) quanto o modelo de Felkin-Ahn (C) foram mencionados (Figura 8).

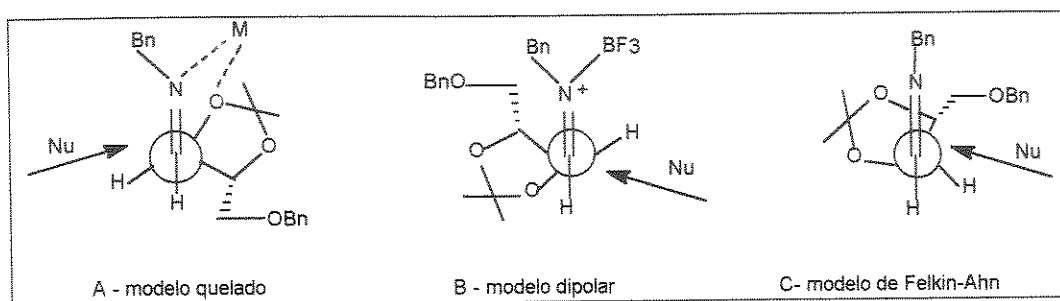


Figura 8: Modelos propostos para adição 1,2 de organometálicos à imina **75**

Considerando este precedente, esperaríamos uma tendência similar em termos de modelo operante na adição de um “organocério” ao derivado benzilimina do nosso precursor, o aldeído **74**, (Figura 9) uma vez que nosso substrato também conteria um átomo de oxigênio β ao centro eletrofílico. Desta maneira, selecionamos esta metodologia para testarmos em nosso substrato.

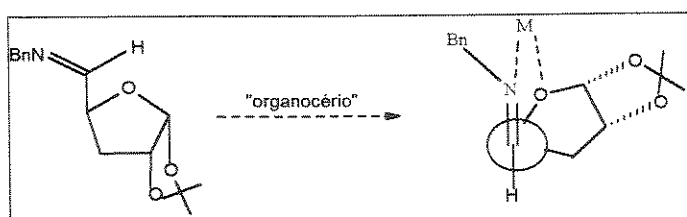
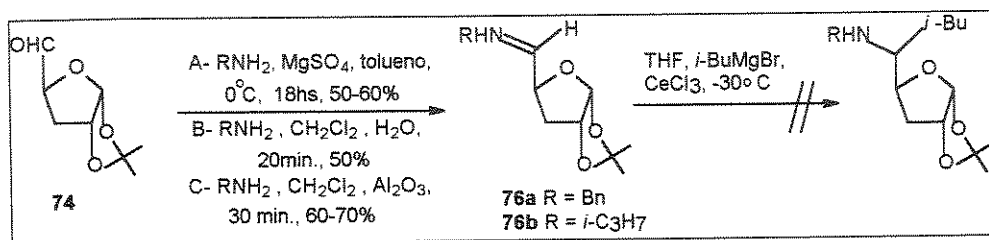


Figura 9: Provável intermediário de cinco membros para a reação do substrato **76** com RMgX/CeCl_3 .

O primeiro problema no desenvolvimento desta metodologia foi a obtenção da benzilimina de uma maneira bastante pura para ser utilizada de forma bruta. Este produto já era proveniente de um composto relativamente instável, o aldeído **74**, e que também foi utilizado sem purificação para a

formação da imina **76**. Por isto era necessário um método que fornecesse uma reação mais limpa. Dos métodos empregados para este fim^{116,117} (Esquema 50), o que se mostrou mais viável em relação à pureza foi o método C^{117b}. O reagente benzilamina, mesmo sendo usado em menor proporção do que o substrato **74** (1:1.2), continuava presente ao final do tempo reacional, e tentativas de extraí-lo do meio reacional não foram bem sucedidas, sendo suficientes apenas para reduzir sua contaminação. O composto **76a** foi identificado por RMN ¹H (E-71), onde se pode observar o sinal referente ao próton do grupo imino em 7,74ppm na forma de um dubleto (4,7Hz) e os prótons metilênicos ligados ao átomo de nitrogênio, na região de 4,63ppm (singlete). Os prótons metilênicos da benzilamina remanescente, em 3,88ppm, serviram para observarmos a proporção entre esta e a benzilimina **76** (~1:2).

Esquema 50



Mesmo com esta impureza em nosso substrato, resolvemos fazer alguns testes preliminares para avaliarmos a metodologia principalmente porque o reagente organometálico seria, de qualquer modo, utilizado em grande excesso. O grupo isobutil foi selecionado como nucleófilo de partida. Estes testes iniciais, como podemos observar na Tabela 8, não forneceram nenhum resultado satisfatório. Em geral, houve a formação de vários subprodutos, impossibilitando uma melhor identificação. Apenas em um caso (Reação 3) se detectou a possível formação do produto (através de sinais abaixo de 1,00ppm referentes ao grupo isobutil), mas em grande mistura com outros compostos.

Como nos demais casos onde geramos o reagente organometálico, fizemos um teste paralelo com um aldeído comum como o benzaldeído, para nos certificarmos da formação do reagente de Grignard. O álcool

correspondente foi gerado em 22% de rendimento. Este rendimento baixo sugere que o reagente talvez não estivesse sendo formado com efetividade, o que nos levou a aumentarmos suas proporções RMgX/CeCl_3 . Em nenhum caso houve mudança significativa nos resultados.

Tabela 8- Adição de $i\text{-BuMgBr/CeCl}_3$ à imina **76a** (R=Bn).

	R	Rel. molar ($i\text{-butilMgX/CeCl}_3$)	Resultado
1	PhCH_2	5.0/3.5	M.P.+ subprodutos ^a
2	PhCH_2	5.0/5.0	M.P.+ subprodutos ^a
3	PhCH_2	6.9/8.0	vários subprodutos ^b
4	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	5.0/5.0	vários subprodutos ^b

^a- sem indicação de introdução do grupo $i\text{-Bu}$

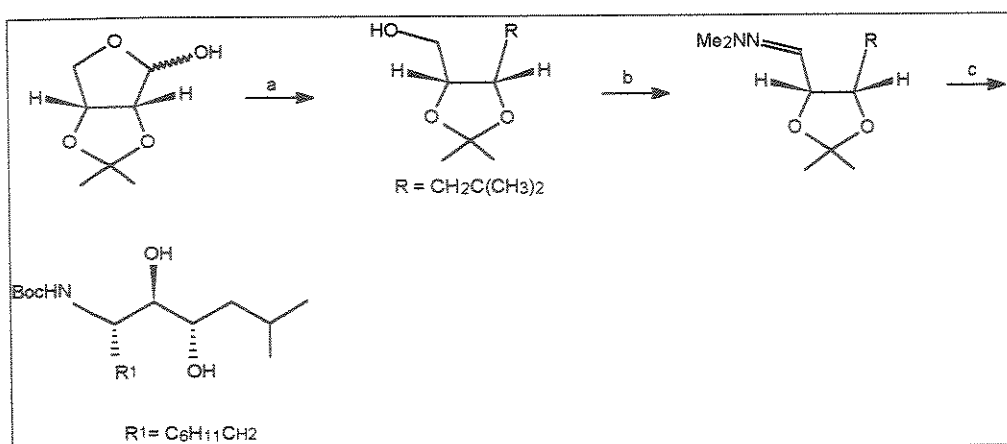
^b- possível formação do produto

Fizemos ainda um teste com a isopropilimina **76b** (E-72; E-73) para termos uma comparação de resultados em relação à esta reação. Esta imina pode ser obtida de uma maneira mais pura (livre de contaminação pela amina de partida) do que **76a**. Porém, na reação de adição obtivemos resultados similares aos anteriores.

Com a dificuldade que estávamos encontrando na aplicação desta metodologia, achamos conveniente testarmos a alternativa seguinte, que seria a adição 1,2 de um nucleófilo sobre um derivado hidrazona.

Como citado anteriormente, para estes testes nos basearíamos no trabalho de Baker¹¹⁵, onde um derivado hidrazona foi utilizado na preparação de um resíduo diidroxietileno. A síntese descrita por Baker¹¹⁵ (Esquema 51) envolveu oito etapas em um rendimento total de 7,6%. Neste caso, somente um isômero foi obtido na adição de um organolítio à N,N-dimetilhidrazona.

Esquema 51



a) i. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, THF, 40°C, 18hs, 53%; ii. H_2 , Pd/C, 96%; b) i. reação de Swern; ii. Me_2NNH_2 , MgSO_4 , t.a., 1h, 62%; c) i. cicloexilmetilítio, -10°C, 1,5hs (98:2); ii. H_2 , Ni-Raney, 4atm, 48hs; iii. 6N HCl, MeOH, t.a. 4hs; iv. $(\text{Boc})_2\text{O}$, N-metilmorfolina, 24%.

Para a reação de organólítio com hidrazonas contendo um átomo de oxigênio no carbono α à ligação $\text{C}=\text{N}$ se propõe¹¹⁹ um intermediário quelado de seis membros, envolvendo o íon Li^+ e o átomo de nitrogênio do grupo NMe_2 (Figura 10b).

Esta quelação em um anel de seis membros é possível com o isômero Z da hidrazona. De fato, este foi o intermediário proposto por Claremon¹¹⁹ em seu trabalho com α -alcóxi hidrazonas. Segundo este, o isômero Z estaria em equilíbrio com o isômero E no meio reacional, o que possibilitaria esta quelação. Outra possibilidade seria um intermediário quelado para a hidrazona E envolvendo um ciclo de cinco membros, com o Li^+ interagindo com o oxigênio do anel furanosídico e com o átomo de nitrogênio da ligação $\text{C}=\text{N}$ (Figura 10a). Entretanto, esta quelação com o lítio é muito fraca¹¹⁹.

Na reação de adição 1,2 à hidrazonas descrita por Baker, o autor considerou que a seletividade obtida, já prevista, foi ainda aumentada devido ao substituinte em β ao carbono imínico. O derivado hidrazona visualizado em nosso caso não conteria um substituinte na posição β ao carbono imínico, que seria o carbono C3 do anel furanosídico, o que poderia influenciar na seletividade da reação de adição. No entanto, de qualquer modo, um ou outro

intermediário deveria levar a um ataque preferencial na face *si*, segundo delineado na figura 10.

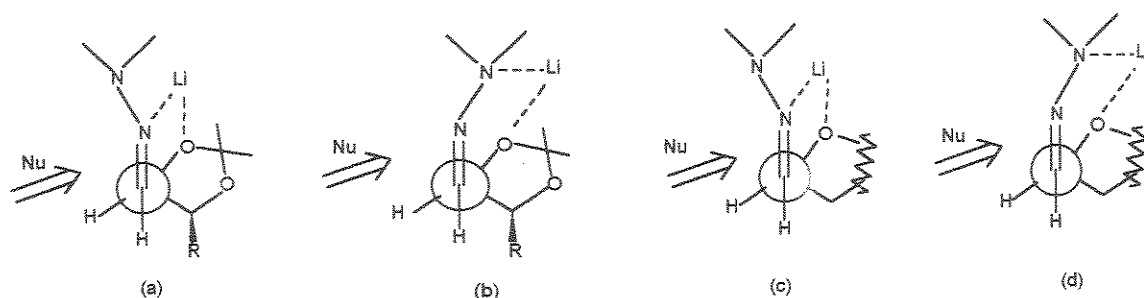
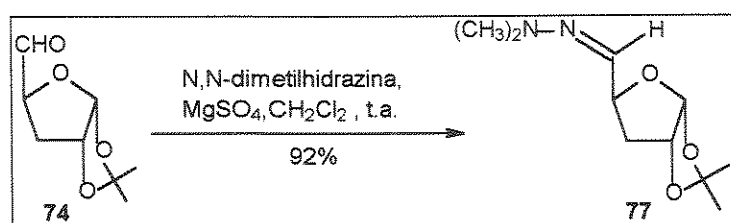


Figura 10: (a) e (b) Intermediários propostos por Baker para o estado de transição na reação de adição de organolítio à α -alcóxi hidrazona: (a) Isômero *E*, anel de cinco membros; (b) Isômero *Z*, anel de seis membros; (c) e (d) intermediários propostos para o nosso substrato.

Iniciamos esta metodologia sintetizando a hidrazona **77** segundo um método descrito na literatura¹¹⁵ (Esquema 52). Este derivado se mostrou muito mais vantajoso do que a imina **76**, por ser bastante estável, podendo ser obtido em maior escala e ser reservado. Além disto apresenta um bom grau de pureza na forma bruta, mas utilizamos a purificação por coluna cromatográfica de sílica para evitarmos resíduos provenientes da reação anterior (formação do aldeído).

Esquema 52



O composto **77** foi identificado por RMN¹H e ¹³C (E-74;E-75). O sinal a 6,38ppm na forma de um duplete de 5,9Hz foi atribuído ao próton imínico. As metilas do grupo NMe₂ apareceram na forma de um singlete em 2,79ppm. No espectro de RMN¹³C pudemos identificar o sinal atribuído ao carbono imínico em 132,2ppm.

Para avaliarmos qual dos isômeros, *E* ou *Z*, era representado pelo espectro de RMN¹H, baseamos-nos no trabalho de Karabatsos¹²⁰. Segundo este, existe um acoplamento entre o próton imínico e os prótons das metilas ligadas ao nitrogênio com valores de *J* de 0,7-0,8Hz para o isômero de configuração *E*, e menor que 0,4Hz para o isômero *Z*.

Os dados obtidos para a nossa hidrazona não demonstravam o acoplamento esperado para a configuração *E*. O próton imínico apresentou apenas o acoplamento de 5,9Hz com o próton H4 do anel furanosídico e as metilas do grupo NMe₂ apareceram na forma de singletos finos, o que poderia indicar que a hidrazona **77** existia na forma *Z*. Entretanto, como não é comum a existência do isômero *Z* em hidrazonas de aldeídos, embora este já tenha sido detectado em equilíbrio com o isômero *E*¹²¹, submetemos o composto **77** a um experimento de NOE diferencial. Os dados obtidos se encontram na Tabela 9.

Tabela 9: Incrementos observados no experimento de NOE diferencial sobre a hidrazona **77**.

Sistema irradiado→ NOE observado↓	Ha	H1	H3β	H3α	Me ₂ N
H imínico	–	0,2	4,0	–	3,8
H1	–	–	1,2	–	0,1
H2/H4	2,4	5,9	10,8	8,6	0,2
H3α	2,6	0,6	23,4	–	–
H3β	–	–	–	22,1	–
Me ₂ N	16,7	0,3	–	–	–

Como se pode observar ocorreu um grande incremento (16,7) no sinal das metilas do grupo NMe_2 quando se irradiou o próton imínico Ha. Isto nos indica que a estrutura da hidrazona que melhor representa este dado é a que tem a configuração *E* (Figura 11), por apresentar uma maior proximidade entre estes dois grupos em qualquer confômero.

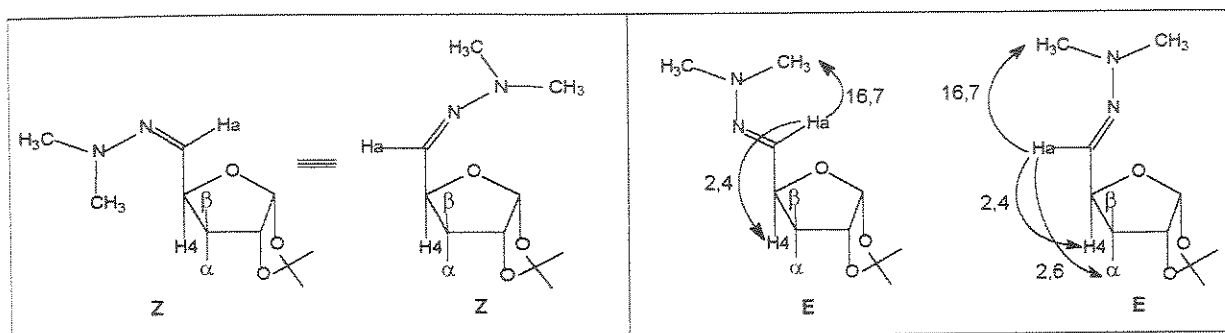
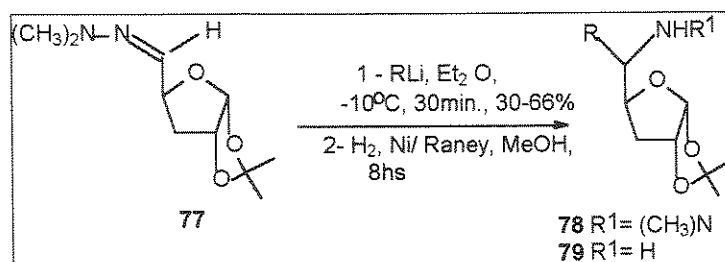


Figura 11: Possíveis isômeros para a hidrazona 77

Após obtermos o composto 77, partimos para a reação de adição selecionando um organolítio comercial, o *n*-BuLi, como nucleófilo a ser empregado inicialmente nesta metodologia. A adição do *n*-BuLi sobre a hidrazona 77 (Esquema 53) foi feita à -10°C e aproximadamente 30min. após foi observado, por CCD, o desaparecimento do material de partida e o aparecimento de uma nova mancha mais polar. Este material foi isolado e submetido à análise por RMN^1H .

Esquema 53



O espectro indicou a formação da hidrazina 78 pelo desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio do grupo imino em 6,4ppm e

pelo aparecimento de novos sinais detectados entre 0,8 e 1,5ppm, atribuídos à metila e metilenos do grupo *n*-butil. Pudemos observar que os dois isômeros possíveis na formação do novo centro estereogênico em C-5 foram gerados. A proporção pode ser estimada pela integração dos sinais (singletos) correspondentes às metilas da hidrazina (NMe₂) em 2,35ppm e 2,38 ppm, sendo de aproximadamente 1:4 (Figura 12).

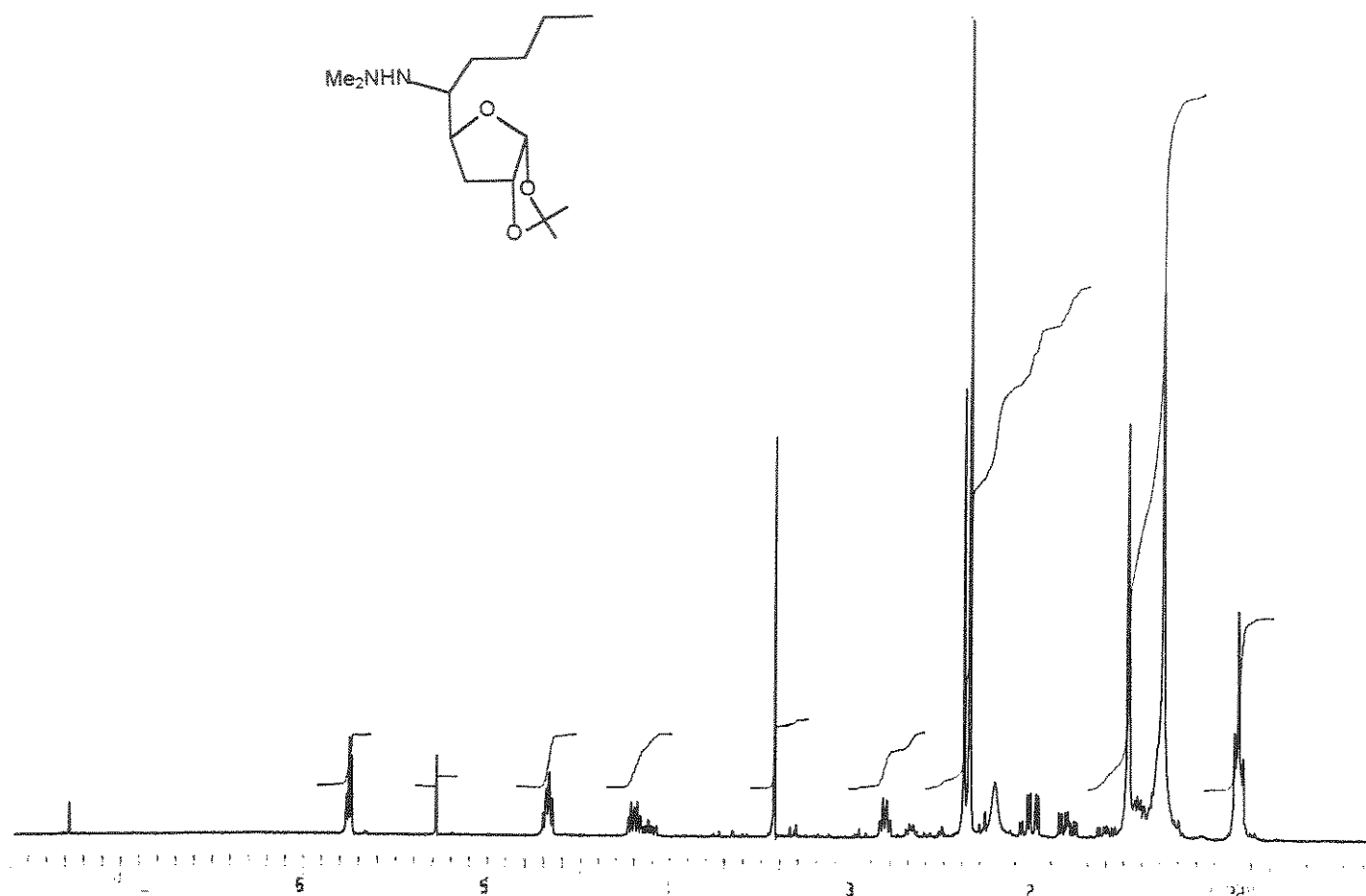


Figura 12: Espectro da amostra bruta da hidrazina 78.

O composto 78 foi submetido à reação de hidrogenólise com Ni/Raney (Esquema 53), detectando-se a formação de um produto mais polar. O espectro de RMN¹H da amostra bruta não foi elucidativo no que se refere à estrutura e proporção de isômeros, porque os sinais se apresentaram alargados (sem definição). Submetemos a amostra à uma filtração em coluna cromatográfica de sílica (CH₂Cl₂:MeOH 3%), e a mistura diastereoisomérica das aminas pode ser então caracterizada pelos espectros de RMN¹H (E-71) e ¹³C

(E-77). O sinal de H1 foi atribuído em 5,80ppm, e se mostrou como um dublete com $J_{1,2}$ de 3,8Hz, como nos demais compostos desta série. O próton H2 apresentou um deslocamento químico de 4,73ppm, sendo um tripleto com constante de acoplamento de 4,2Hz. Este sinal é resultante do acoplamento com o próton H1 e com os prótons H3 β e H3 α , sendo que com este último foi muito pequeno. Pudemos observar em experimentos de desacoplamento (Tabela 10) que a irradiação do sinal referente a H3 β (1,80ppm) causa uma interferência em H2 que se traduziu na simplificação deste sinal, ficando na forma de um dublete ($J=3,7$ Hz). Já a irradiação de H3 α (1,93ppm) não mostrou uma mudança significativa em H2 (Tabela 10).

Tabela 10: Sinais irradiados (coluna vertical) para a amina 79a.

Interferência ^a → Irradiação↓	H2(t)	H3 α (dd)	H3 β (ddd)	H4(dt)
1,80ppm (H3 β)	d (3,7Hz)	— ^b	Irradiado	dd (4,3 e 1,7Hz)
1,93ppm (H3 α)	—	Irradiado	— ^b	dd (4,4 e 6,2Hz)
3,10ppm (H5)	—	—	—	dd (4,4 e 10,3Hz)
4,14ppm (H4)	—	d (13,3Hz)	dd (4,8 e 13,8Hz)	irradiado

^a Tipo de sinal e acoplamento resultantes, após a irradiação.

^b Não puderam ser identificados devido a proximidade de frequência com o sinal irradiado.

— sem alteração

O sinal de H4 sofreu uma blindagem em relação à hidrazona 77 (onde ele se encontrava na mesma região de H2 - 4,71-4,79ppm) ficando em 4,14ppm, ainda na forma de um duplo tripleto com $J_{4,3\beta}$ de 10,7Hz e os $J_{4,3\alpha}$ e $J_{4,5}$ de valores praticamente iguais (4,6Hz). A irradiação deste sinal simplifica os sinais de H3 α e H3 β , que passam a ser um dublete ($J_{3\alpha,3\beta}$ 13,3Hz) e um duplo dublete ($J_{3\beta,3\alpha}$ 13,3Hz e $J_{3\beta,2}$ 4,8Hz). Também o sinal em 3,10ppm sofreu a influência da irradiação em H4, mas ainda se apresentando como um sinal complexo (duplo dublete largo). Este foi atribuído a H5, que é o único próton ligado ao carbono nitrogenado (C5). Próximo aos sinais de H4, H5 e H3

pudemos observar os sinais relativos ao outro isômero (minoritário). A proporção dos isômeros foi obtida desta vez, pela integração para estes prótons da molécula, H3 α e H4, sendo de 1:4,5. Posteriormente, repetimos toda a sequência da formação da hidrazina até a proteção da amina, sem purificação e pudemos observar que a proporção de 1:4 se manteve. Por dados de RMN¹H seria muito difícil se propor qual epímero em C5 foi formado como majoritário, no entanto, pelos estudos de Baker¹¹⁵ aparentemente tínhamos o isômero C5-S em maior proporção.

Também considerando o mecanismo controlado por quelação proposto por Baker¹¹⁵ (Figura 10b) sugerimos que o isômero S desejado tenha sido obtido preferencialmente. A seletividade em nosso caso não foi boa e um dos motivos que pode ter concorrido para isto foi a baixa indução quiral fornecida pelo nosso substrato. Na verdade esta mesma seletividade já foi obtida em reações de organolítios com α -alcóxi hidrazonas derivadas do acetônio (R)-gliceraldeído¹¹⁹.

Tendo obtido a formação da ligação C-C desejada através desta metodologia, apesar da baixa seletividade, passamos para os testes de introdução do grupo cicloexilmetil. O cicloexilmetil lítio pode ser gerado *in situ* através de um processo de troca lítio-halogênio¹²² partindo do iodeto de cicloexilmetil e *t*-butil lítio. Utilizamos inicialmente o brometo de cicloexilmetil, que foi primeiramente sintetizado por nós em duas etapas (1: reação de Grignard entre cloreto de cicloexilmagnésio e formaldeído¹²³; 2: substituição da hidroxila por bromo *via* reação com bromo/trifenilfosfina em acetonitrila¹²⁴).

Na tabela 11, reações 2 e 3, podemos ver os resultados relativos a estes testes. Nas condições da literatura descritas para a obtenção *in situ* deste organolítio não observamos nenhuma transformação, recuperando a hidrazona de partida (reação 2). Aumentando a relação estequiométrica para a formação do organolítio (reação 3) pudemos observar por CCD o desaparecimento do material de partida e a formação de um produto mais polar. Este foi identificado pelo espectro de RMN¹H como sendo a hidrazina 78, onde temos os sinais relativos às metilas do grupo NMe₂ para ambos os isômeros em 2,36 e 2,39ppm. Entretanto, o grupo alquil introduzido foi o *t*-butil e não o cicloexilmetil. O espectro de RMN¹H (Figura 13) mostra o

aparecimento de dois singletos na região de 0,9-1,0ppm referentes aos dois isômeros, com integração compatível às metilas de um grupo *t*-butil para cada singlete. A relação dos isômeros foi cerca de 1:2, obtida pela integração dos sinais do grupo NMe₂, do grupo *t*-butil e também do próton H1 (bem diferenciados neste caso).

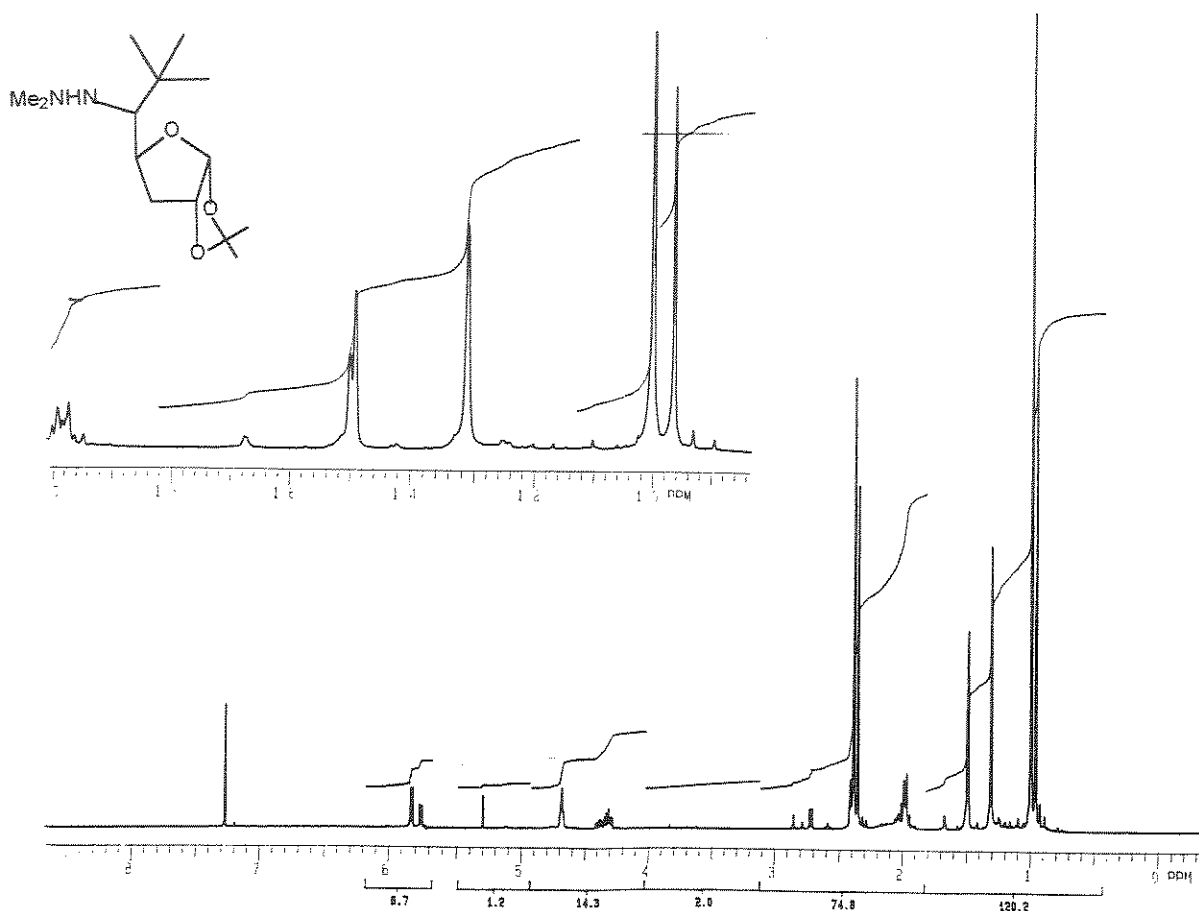


Figura 13: Espectro de RMN¹H do produto formado na reação 3 da tabela 11.

Nos testes utilizando o iodeto de cicloexilmetil (sintetizado a partir do álcool cicloexilmetílico com trifenilfosfina/I₂/imidazol, em benzeno)¹²⁵ apenas o material de partida foi recuperado (reação 4).

Certamente os insucessos nestas últimas reações foram devidos à ineficiência na troca halogênio-lítio. Para se ter certeza de que era este o problema voltamos a utilizar a reação com organolítio pré-formado testando desta vez o grupo isobutil, que também é útil no sítio P1 do isósterio

hidroxietileno. Assim sintetizamos o isobutil lítio segundo um método da literatura¹²⁶ (vide parte experimental). A reação desta vez forneceu o produto de C-alkilação esperado, em baixa seletividade (1:2) (reação 5). No espectro de RMN¹H pode-se observar o surgimento dos sinais referentes às metilas do grupo isobutil na região de 0,81-0,93ppm (2d). Novamente a proporção dos isômeros foi obtida pela integração dos sinais correspondentes às metilas (NMe₂) da hidrazina, que apresentaram os deslocamentos químicos de 2,40ppm e 2,42ppm.

Tabela 11- Adição de organolítio à hidrazona **77**.

	Reagentes (Rei. molar)	Condições	R. (%) de 79 ^a	Prop. entre os epím. em C5 de 79
1	<i>n</i> -BuLi (4.5)	Et ₂ O, -10°C → t.a., 30'	85	1:4
2	C ₆ H ₁₁ CH ₂ Br/ <i>t</i> - BuLi (1.9/2.9)	Et ₂ O, -78°C, 10', -10°C → t.a, 4hs	—	—
3	C ₆ H ₁₁ CH ₂ Br/ <i>t</i> - BuLi (9.5/14.0)	Et ₂ O, -78°C, 10', -10°C → t.a, 1h	64	1:2
4	C ₆ H ₁₁ CH ₂ I/ <i>t</i> -BuLi (3.0/6.0)	Et ₂ O, -78°C, 30', -10°C → t.a., 24hs	—	—
5	<i>i</i> -C ₄ H ₉ Li	Et ₂ O, -10°C → t.a., 1h	57	1:2

a- Rendimento total: a partir da hidrazona **77**.

Submetemos esta hidrazina à reação de hidrogenólise, o que levou à obtenção da mistura diastereoisomérica das aminas correspondentes. Estas foram filtradas em coluna de sílica (CH₂Cl₂:MeOH 5%) e caracterizadas por RMN¹H (**E-80**) e RMN¹³C (**E-81**). O espectro de RMN¹H também apresentou os sinais dos prótons H4 e H5, de ambos os isômeros, bem separados, como no caso da amina onde R= *n*-butil. Entretanto, um fato interessante foi que, comparativamente aos valores de deslocamentos químicos e ao perfil e valores dos acoplamentos estes sinais indicavam que neste caso os produtos estavam em proporções inversas àsquelas obtidas pela adição do *n*-butillítio (Figura 17-

pág.91). Isto poderia indicar que houve uma diferenciação na seletividade da face da hidrazona a ser atacada pelo nucleófilo quando variou-se o tamanho do mesmo. Estes resultados, relativos à determinação da estereoquímica das aminas **79** (R=*n*-butil e R=isobutil), serão vistos no próximo tópico.

Ainda tentamos sintetizar o cicloexilmetil lítio empregando o mesmo procedimento usado na obtenção do isobutil lítio, ou seja, a reação do haleto de alquila correspondente com lítio metálico, mas esta se mostrou ineficiente, levando a baixo rendimento do organolítio.

Iniciaremos a seguir uma discussão sobre a determinação mais precisa da estereoquímica das aminas formadas, no entanto desejaríamos salientar que após termos obtido a amina derivada da adição do *n*-butil lítio à hidrazona **77**, demos continuidade à rota sintética para a obtenção do resíduo hidroxietilênico, mesmo sem termos absoluta certeza da estereoquímica correta em C5 dos produtos majoritários.

2.2.3- Determinação da estereoquímica dos derivados metil mandelatos da amina **79 utilizando a metodologia de Trost¹²⁶ e análise por difração de Raio-X**

Um dos métodos largamente utilizados para a determinação da configuração absoluta de centros estereogênicos em moléculas orgânicas se baseia em estudos de deslocamentos químicos em RMN para os diastereoisômeros preparados a partir de agentes derivatizantes quirais¹²⁶. Este método se baseia especialmente em efeitos de anisotropia causados por anéis aromáticos contidos nestes agentes quirais. Vários destes reagentes já foram empregados na determinação da configuração de álcoois¹²⁷ e, mais recentemente, de aminas¹²⁸. Dentre estes podemos destacar o ácido α -metóxi- α -fenil acético (MPA) utilizado por Trost para a determinação da configuração de aminas primárias α -quirais. Esta metodologia envolveu a reação da mistura dos isômeros de diversas aminas primárias α -quirais com o ácido S-(O)-metil mandélico, a qual levou às amidas correspondentes. A determinação da configuração absoluta desses centros nitrogenados foi feita através do uso de RMN¹H, onde se observou uma diferença nos deslocamentos químicos das O-

metilmandelamidas diastereoisoméricas, segundo o modelo conformacional adotado (Figura 14).

Segundo Trost¹²⁶, para este derivado a conformação mais adequada é aquela onde o grupo O-metóxi se encontra antiperiplanar ao grupo carbonila (Figura 14). Esta difere da conformação proposta anteriormente para amidas obtidas com outros agentes quirais (eclipsada)¹²⁸. Esta conformação se deve a uma suposta ligação de hidrogênio intramolecular entre o átomo de hidrogênio da amida e o grupo metóxi, segundo o autor (Figura 14)¹²⁶.

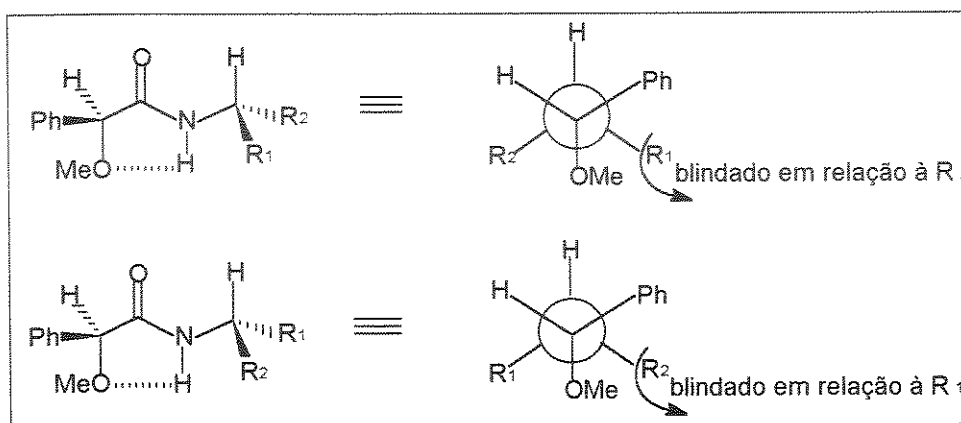


Figura 14: Modelo conformacional proposto por Trost para as mandelamidas

Considerando o isômero (S)-MPA da figura 14 teríamos então, uma conformação alternada para a projeção de Newman estendida (onde a ligação amídica foi omitida). Nesta situação o grupo substituinte que se encontrar do mesmo lado que o grupo fenila terá seus sinais mais blindados do que o outro isômero.

Em nosso caso para um derivado proveniente da reação de nossas aminas **79** com ácido S-(O)-metil mandélico, segundo este modelo conformacional, teríamos a situação delineada na figura 15.

Assim, esperaríamos para a configuração S em C5 uma blindagem nos sinais dos grupos metilênicos e metila do *n*-butil, e/ou uma desblindagem dos hidrogênios do anel (H4/H3 α e β) em relação aos sinais dos mesmos grupos no outro diastereoisômero.

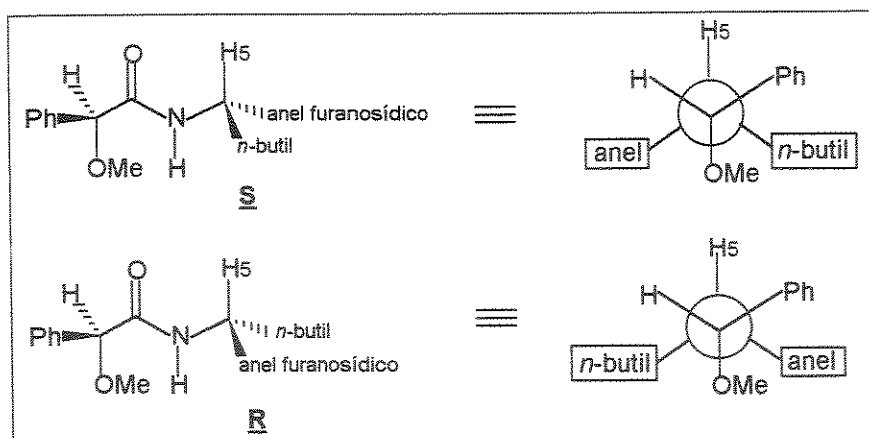
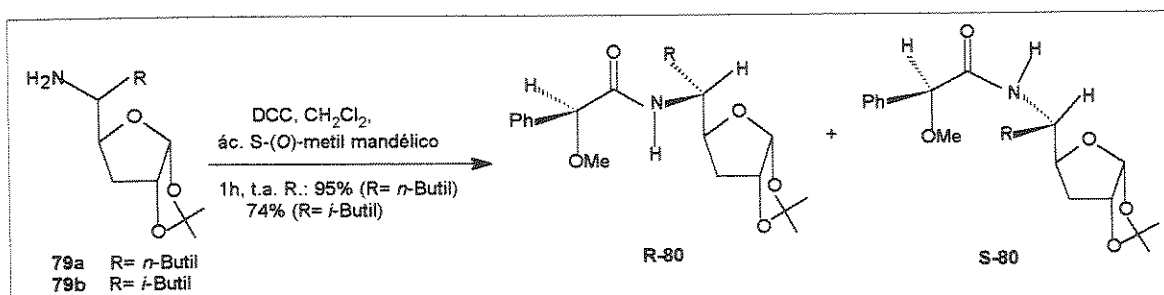


Figura 15: Modelo conformacional para as mandelamidas **80** (S e R)

Partindo destas considerações, realizamos a reação da amina **79a** com o derivado do ácido S-(O)-metil mandélico, segundo o esquema 54. Observamos por CCD (éter de petróleo : acetato de etila 25%) o aparecimento de duas manchas menos polares com uma nítida separação entre elas. Estas foram separadas em coluna cromatográfica e analisadas por RMN ^1H (E-83 e E-86) e RMN ^{13}C (E-84 e E-87).

Esquema 54



A formação das O-metilmandelamidas foi comprovada pelo aparecimento dos sinais relativos ao grupo fenila na região de 7,29-7,38ppm, ao próton Ha em 4,62/4,63ppm na forma de um singleto e ao sinal em 3,35ppm relativo ao grupo metóxi. Também pudemos observar o sinal relativo ao grupo -NH em 6,61/6,73ppm na forma de um dubleto com um acoplamento de 9,9-9,5Hz com o próton H5 (confirmado no espectro de correlação homonuclear ^1H - ^1H). Os espectros de ambas as mandelamidas diferem essencialmente nos

sinais dos prótons H4 e H5. O isômero majoritário (E-83) quando R=*n*-Bu apresentou estes prótons em um mesmo sinal e como um multiplete na região de 4,08-3,92ppm. Já o outro isômero (minoritário) (E-86) apresentou um desblindagem para o próton H4 (0,2ppm) resultando na separação destes. Assim, o próton H5 deste produto se mostrou como um multiplete na região de 4,04-3,95ppm, e o próton H-4, como um ddd centrado em 4,28ppm ($J=2,0$; 4,3 e 10,8Hz). Os dados de RMN¹H para os prótons mais importantes nesta derivatização estão contidos na tabela 12, onde podemos confrontá-los com os dados referentes à mistura das aminas de origem.

Tabela 12: Dados de deslocamento químico dos isômeros da amina 79 (R=*n*-Bu) e seus derivados O-metil mandelatos.

	Isômeros da amina 79 (maior:menor proporção) (E-76)	Isômero majoritário da mandelamida (E-83)	Isômero minoritário da mandelamida (E-86)
H4	4.14/4,00 ppm	4,08-3,93 ppm	4.29 ppm
H3 α	1.93/2,02 ppm	1.88 ppm	2.05 ppm
H3 β	1.80/1.60 ppm	1.57 ppm	1,64-1,54ppm
Me do grupo <i>n</i> -butil	0.90 ppm	0.88 ppm	0.77 ppm

Para o isômero S esperávamos uma blindagem nos sinais referentes ao grupo *n*-butil, como visto na figura 15. Pelos dados da tabela acima pudemos observar que o grupo metila para o isômero de menor proporção foi o que sofreu uma grande blindagem em relação ao outro isômero. Isto nos indicou que, adotando o modelo de Trost, obtivemos o isômero S desejado em menor proporção do que o R. Os demais dados, em relação aos prótons do anel H4, H3 α e β , confirmam esta conclusão uma vez que estes deveriam estar blindados no isômero R, segundo o modelo conformacional adotado (Figura 15) e este comportamento foi encontrado no isômero obtido majoritariamente (Tabela 12).

Esta estereoquímica também pode ser comprovada, através de análise por difração de Raio-X (Figura 16) do derivado N-carbamato **81** (preparação descrita adiante). Estes dados confirmaram que o isômero **R** foi obtido majoritariamente neste caso.

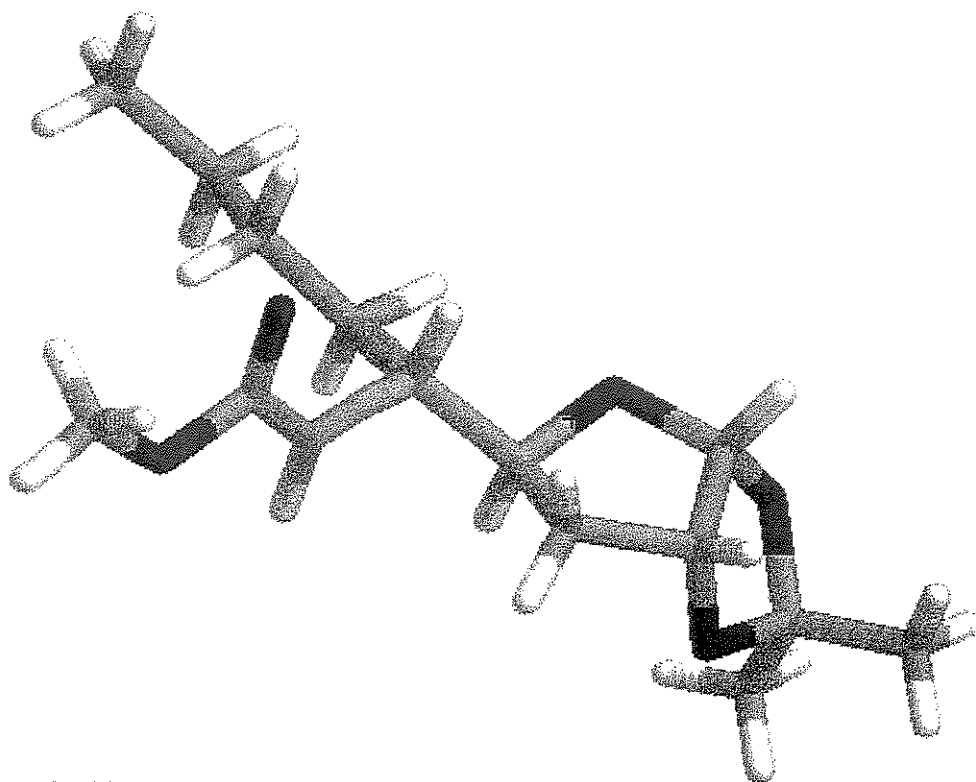


Figura 16: Raio-X do derivado N-carbamato da amina **79a**.

Como já havíamos comentado anteriormente, parecia que os produtos majoritários de adição à hidrazona **77** eram de configurações diferentes quando $R=n\text{-Bu}$ ou $R=i\text{-Bu}$ (vide figura 17 e tabela 13, com a comparação entre os valores de J para as aminas **79a** e **79b**), decidimos preparar as mandelâmidas derivadas das aminas **79b** (com $R=i\text{-Bu}$), e comprovar essa inversão na seletividade.

Tabela 13: Constantes de acoplamento do H4 das aminas **79**

Amina 79	$J(\text{Hz})$ Isômero majoritário	$J(\text{Hz})$ Isômero minoritário
a. $R = n\text{-Bu}$	10,7/4,6 (dt)	10,8/4,4/6,5 (ddd)
b. $R = i\text{-Bu}$	10,8/4,4/6,4 (ddd)	10,8/4,4 (dt)

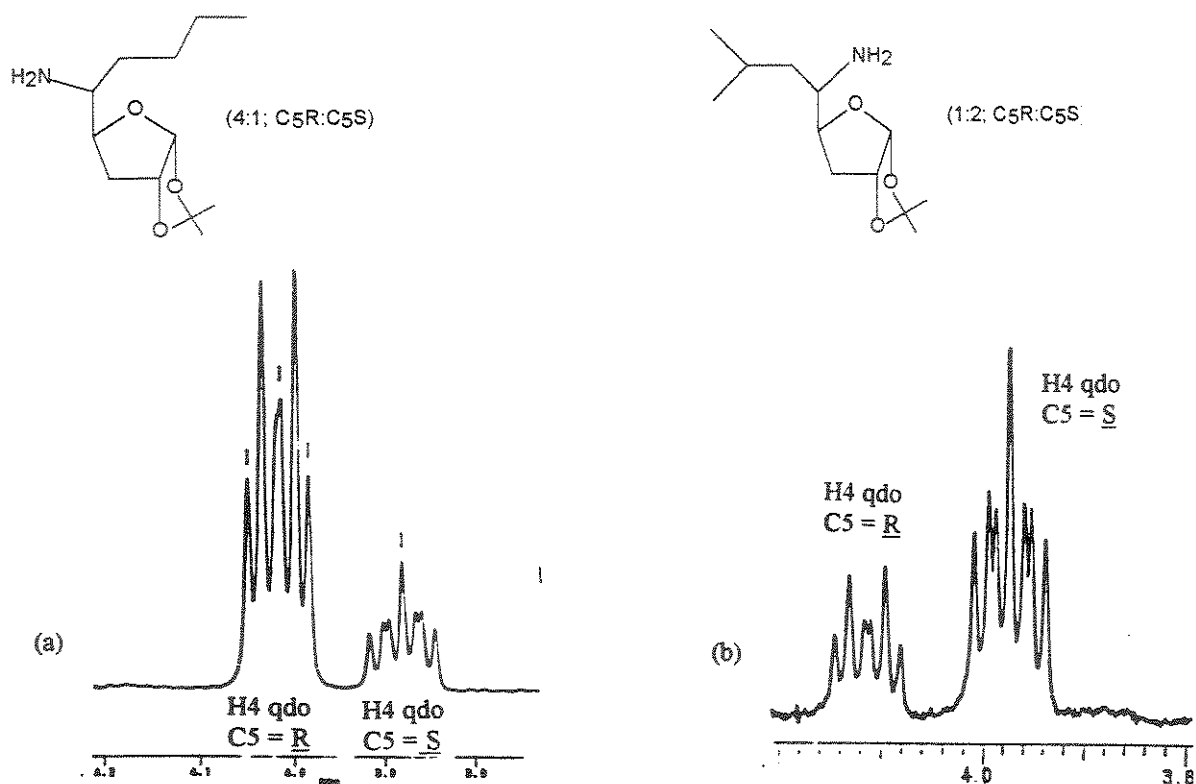


Figura 17: Expansão da região de 3.8-4.2ppm dos espectros de RMN ^1H das aminas **79a**, $R=n\text{-Bu}$ (a) e **79b**, $R=i\text{-Bu}$ (b).

Estas foram sintetizadas segundo mostrado no esquema 53 (74% de rendimento), e separadas por cromatografia em coluna (solvente éter de petróleo:acetato de etila 25%: 49% majoritário: 25% minoritário).

Por análise dos espectros de RMN ^1H (E-88 e E-90) dessas amidas isoladas (Tabela 14), constatamos que os sinais referentes às metilas do grupo *i*-butil da mandelamida majoritária (0,84 e 0,77ppm, 2d) (E-90) apareceram blindados em relação aos do isômero minoritário (0,95 e 0,93ppm, 2d) (E-88). Ou seja, como sugerido pelo arranjo conformacional mais estável (Figura 14), no composto majoritário o grupo isobutil deve se posicionar do mesmo lado do fenil, resultando em uma blindagem em seus deslocamentos químicos. Como isto é esperado para o isômero *S*, conclui-se que neste caso o isômero *S* foi o majoritário. Os demais dados (Tabela 14) também confirmam esta conclusão.

Tabela 14: Dados de deslocamento químico dos isômeros da amina **79b** (R=*i*-Bu) e seus derivados O-metil mandelatos **80b**.

	Isômeros da amina 79b (maior:menor proporção) (E- 80)	Isômero majoritário da mandelamida (E- 90)	Isômero minoritário da mandelamida (E- 88)
H4 e H5	3,97/4,11 ppm	4.25 ppm	3,89-4.18 ppm
H3 α	2.04/1.90ppm	2.06 ppm	1.88 ppm
H3 β	1.63 ppm	1.68 ppm	1.55 ppm
2Me do grupo <i>i</i>-butil	0.87-0.93 ppm	0.77 e 0.84 ppm	0.93 e 0.95 ppm

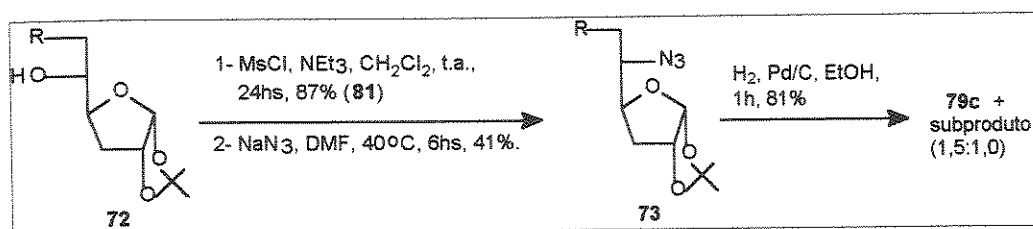
Então, como pudemos constatar, obtivemos, através desta metodologia, um resultado positivo em relação à uma das etapas-chaves desta rota. Entretanto, a seletividade observada foi baixa e favorável apenas para o caso da introdução do grupo isobutil (formação do isômero **S**). Considerando os possíveis mecanismos operantes nestas reações de adição, podemos sugerir que no caso da introdução do grupo isobutil tivemos um mecanismo quelado, como esperávamos (Figura 10d-pg.78). Já no caso do grupo *n*-butil, os modelos acíclicos (Felkin-Ahn e modelo dipolar) podem explicar o resultado obtido. No entanto, não podemos descartar a hipótese de um mecanismo quelado (Figura 10d) para ambos os casos, já que nosso substrato (carboidrato 3-desoxi) não deve ter proporcionado impedimentos estéricos tão importantes para o ataque na face *Re* da hidrazona. Por outro lado, as condições reacionais podem ter tido uma influência no resultado¹²⁹. No caso da reação com o isobutillítio uma grande quantidade de sal de lítio, proveniente da reação de formação do reagente organolítio estava presente no meio reacional, o que pode ter facilitado a quelação. Utilizando a solução comercial de *n*-butillítio em hexano isto foi evitado. Além disto, o sistema de solvente na reação com isobutillítio foi THF/Et₂O (o organolítio foi gerado em THF) e no caso da reação com *n*-butillítio, hexano/Et₂O.

Com estes dados obtidos em relação à estereoquímica do centro C5 resolvemos insistir um pouco mais na obtenção de uma amina como **79**, com

estereoquímica S em C5, via substituição de uma hidroxila do próprio carboidrato de partida, isto é, voltar à rota anterior (rota 3a). Desta maneira poderíamos comparar os dados de RMN¹H obtidos para **79** em ambas as rotas (rota 3 R=*n*-pentil e rota 3b R=*n*-butil) e assim avaliarmos melhor o nosso dado de rotação ótica obtido para **72**, que, como já tínhamos comentado, se mostrou diferente de um valor encontrado na literatura. Assim, realizamos as etapas para a obtenção da amina **79** segundo o esquema 55.

O composto **72** foi submetido à reação com cloreto de metanossulfonila em trietilamina e após 24hs (Esquema 55) foi isolado o produto **74**, o qual apresentou um $[\alpha]_D$ de -18,5. Este foi identificado pelos seus espectros de RMN¹H e ¹³C (E-64 e E-65, respectivamente) onde atribuímos principalmente o sinal referente à metila do grupo metanossulfonila em 3,03ppm (s, E-64) e 38,3ppm (E-65), respectivamente. Este composto foi colocado para reagir com azida de sódio em DMF (Esquema 55) e após o consumo do material de partida isolamos um produto que apresentou um $[\alpha]_D$ de -43,9 e em seu espectro de IV (E-66) uma banda em 2107cm⁻¹, característica de estiramento N₃. Também pelos espectros de RMN¹H e ¹³C (E-67 e E-68, respectivamente) pudemos constatar a obtenção de **73**. No espectro RMN¹ o sinal de H5 foi atribuído na região de 3,15ppm, apresentando uma blindagem de 1,7ppm em relação ao derivado sulfonilado. O carbono C5 (E-68) também sofreu um deslocamento a campo alto aparecendo na região de 64,4ppm.

Esquema 55



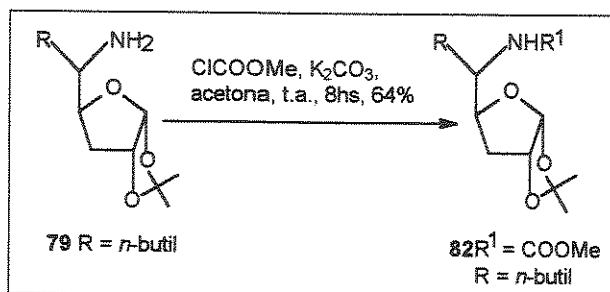
A redução da azida **73** (Esquema 55) levou à obtenção da amina homóloga **79c** mais um subproduto (1,5:1,0). Os dados de RMN¹H (E-69) obtidos para esta amina foram similares, tanto quanto a forma do sinal e

constante de acoplamento, aos do isômero minoritário da mistura diastereoisomérica das aminas **79a** (E-76) formadas via rota 3b, como esperávamos. Desta maneira pudemos observar que o composto **72** por nós obtido pertence realmente a série *ribo*.

2.2.4- Sequências para a manipulação das posições C1 e C2

Após termos conseguido a funcionalização e a extensão da cadeia em C5 poderíamos então, proceder às etapas de manipulação das posições em C1 e C2 para a continuação da rota sintética. Optamos para isto, prosseguir com a mistura diastereoisomérica **79a**, pela disponibilidade de material. A próxima etapa seria então, a proteção do grupo amino consideramos que uma proteção adequada diante das condições reacionais subsequentes seria como um N-carbamato¹³⁰. Desta maneira, a amina **79a** foi submetida à uma reação clássica com cloroformiato de metila e carbonato de potássio em acetona^{130b} (Esquema 56), sendo que o controle por CCD indicou o aparecimento de dois compostos menos polares (eluentes: A-éter de petróleo:AcOEt 25% e B-CH₂Cl₂:MeOH 3%). Inicialmente pensamos que os diastereoisômeros haviam se separado nesta etapa, entretanto, após isolarmos os mesmos, observamos, por RMN¹H e RMN¹³C, que se tratavam de estruturas diferentes.

Esquema 56



O composto mais polar foi identificado como sendo a mistura diastereoisomérica do derivado N-carbamato **82** (64%). No espectro de RMN¹H (E-93) pudemos identificar o sinal do grupo metóxi, referente à entrada do grupo carboximetil (MeO-CO), em 3,60ppm, como um singlete superposto a um

multiplete referente ao próton H5. Um sinal largo na região de 4,51ppm foi atribuído ao próton do grupo -NH. Os sinais referentes ao outro isômero se encontram praticamente superpostos aos do isômero majoritário, o que dificultou a estimativa da proporção. Entretanto, considerando a expansão dos sinais em 4,03 e 4,19ppm, referentes ao próton H4 dos isômeros majoritário e minoritário, respectivamente, verificamos ainda uma proporção de aproximadamente de 1:3,5.

No espectro de RMN¹³C (E-94) os sinais em 156,9 e 53,7ppm, relativos à carbonila e ao O-metóxi, respectivamente, caracterizam o grupo protetor.

Como comentado anteriormente um raio-X do composto 82a pode ser feito para o diastereoisômero majoritário (Figura 16- pg 90), indicando também a estereoquímica obtida por dados espectroscópicos. O composto majoritário foi obtido por recristalização bastante lenta em hexano:acetona (2:1) e à temperatura baixa. Os cristais foram separados e submetidos à análise de Raio-X.

O composto menos polar isolado (14%) da reação de proteção de 79, foi identificado pelos seus espectros de RMN ¹H e ¹³C (E-96; E-97) como sendo um derivado N,N-dissubstituído (grupo carboximetil e isopropenil), para o qual sugerimos a estrutura delineada na figura 17 (83).

No espectro de RMN¹H (E-96) dois singletos em 5,04 e 4,81ppm, referentes a um próton cada, puderam ser atribuídos aos prótons terminais de uma dupla ligação. Um singlete em 1,93ppm, que comporta por integração três prótons, foi atribuído à uma metila sobre a dupla. No espectro de RMN¹³C (E-97) também pudemos identificar os carbonos que se enquadram nesta estrutura. Assim, um sinal em 142,8ppm foi atribuído ao carbono da dupla ligação que contém o grupo metila (confere com o DEPT como sendo um Co), e um outro em 113,9ppm, um carbono metilênico segundo o experimento de DEPT, foi atribuído ao carbono terminal da dupla (Figura 18). Também no espectro de infravermelho (E-95) observamos uma banda relativa ao estiramento da ligação dupla em 1650cm⁻¹.

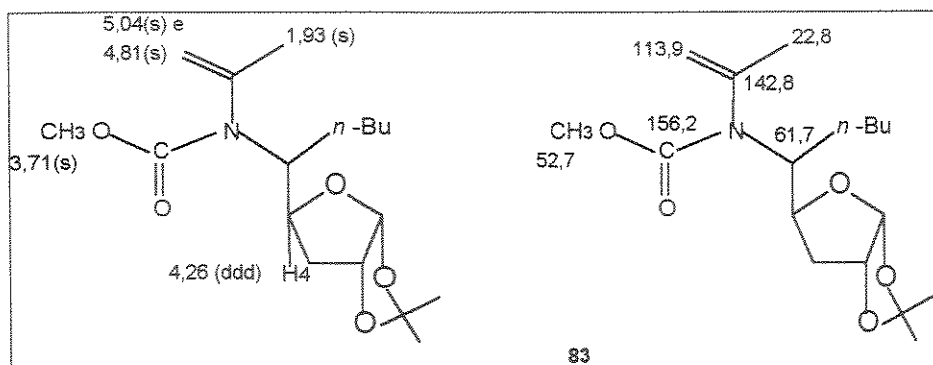
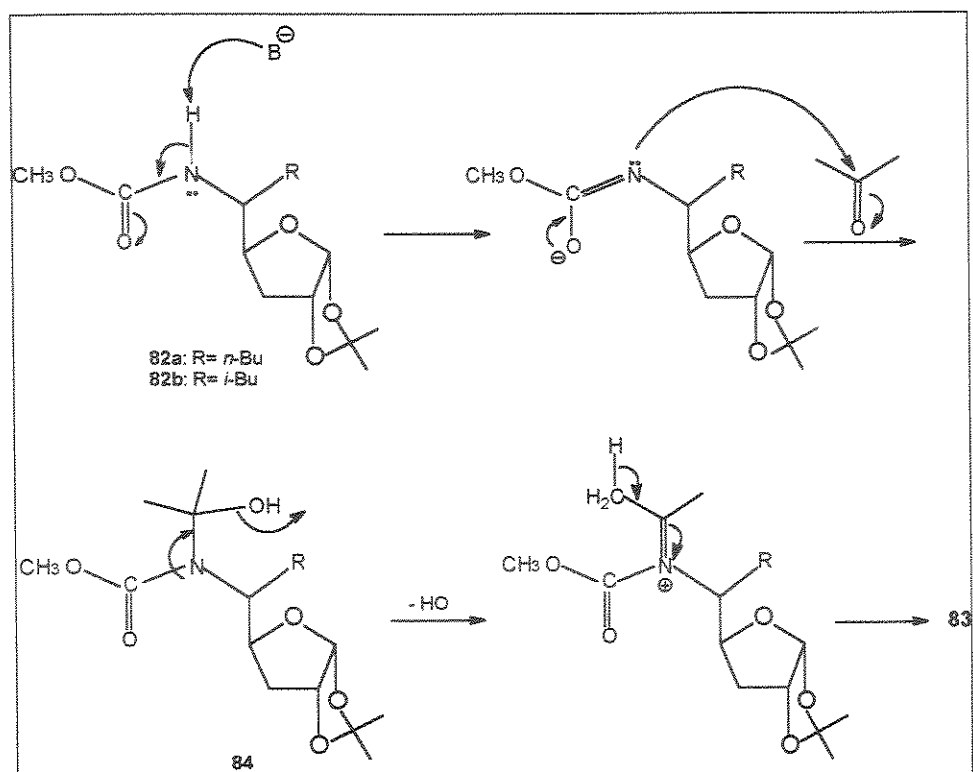


Figura 18: Estrutura do composto lateral formado na reação de proteção da amina **79a**

A amina **79b** (com o substituinte isobutil), submetida às mesmas condições reacionais de proteção, levou a um resultado similar. Entretanto, desta vez tivemos a formação dos dois isômeros do derivado N,N-dissubstituído **83b** (31%), os quais foram isolados e identificados através dos espectros de RMN¹H **E-102** e **E-105** e RMN¹³C **E-103** e **E-106**. Os espectros foram muito similares mas, a diferença entre eles pode ser melhor observada pelo sinal de H4 em cada isômero. Também para este caso tivemos a formação do composto **82b** (**E-99** e **E-100**), desejado em 12% de rendimento, porém a proporção entre os isômeros caiu para 1:1. Em termos de deslocamentos químicos em RMN e absorção no IV, ambos os produtos obtidos nesta reação foram similares aos citados anteriormente para a amina **79a**, por isto não serão discutidos novamente.

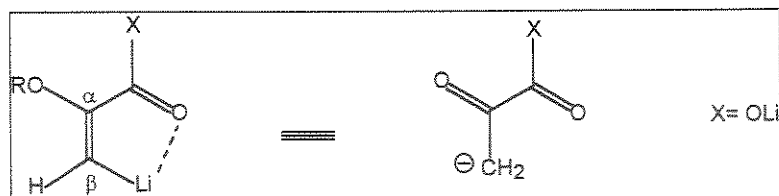
Para a formação do composto N,N-dissubstituído **83** na reação de proteção das aminas sugerimos o mecanismo delineado no esquema 57. No meio básico poderia ocorrer a abstração do próton ligado ao átomo de nitrogênio do derivado N-carbamato **82** já formado. Nesta situação, o ânion resultante poderia atacar a acetona, usada como solvente, levando à formação de um intermediário como **84**. O grupo hidroxila no carbono quaternário poderia ser eliminado, levando à formação de **83**.

Esquema 57



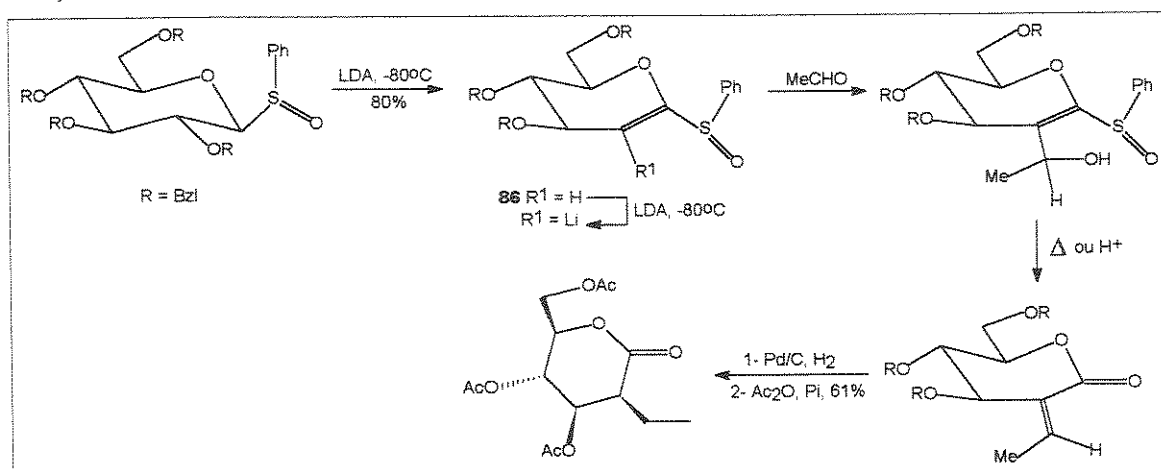
Para as etapas posteriores, como citado anteriormente, utilizamos o derivado N-carbamato **82a** (R=*n*-butil). Nestas etapas, necessitaríamos preparar um tioglicosídeo (vide esquema 38- pg.59), que seria utilizado em sequência para a ativação da posição C2. Esta sequência sintética teve como base um trabalho desenvolvido por Schmidt¹³¹ acerca da formação de vinil carbânions substituídos com grupos elétron-aceptores. Schmidt aplicou esta metodologia em compostos heterocíclicos e à sistemas acíclicos do tipo de **85** (Esquema 58), com bons resultados. Posteriormente, a versatilidade deste protocolo foi demonstrada através da síntese de produtos com atividade biológica como o KDO^{132a} e também na obtenção de α -metilideno- γ -lactonas que apresentam atividade antitumoral e antibiótica^{132b}, além de ser um intermediário importante na síntese de produtos naturais.

Esquema 58



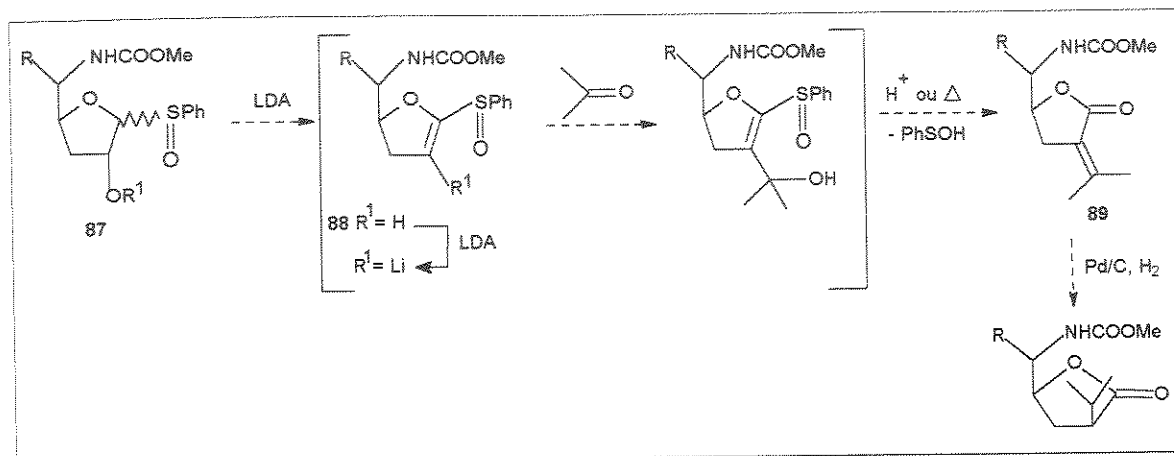
Deste modo Schmidt demonstrou a aplicabilidade desta metodologia na química de carboidratos quando obteve a alquilação na posição C2 de hexopiranosídeos^{132b} (Esquema 59). Neste caso ele adotou uma modificação no substrato que foi a substituição da carbonila, responsável pela estabilização da espécie β -litiada, por um grupo fenilsulfóxi. Isto traria uma maior versatilidade na metodologia devido a este grupo ser mais facilmente substituído. Desta maneira ele obteve diversos produtos de C-alquilação do composto 1-fenilsulfóxido glicál 86 (obtido na forma de isômeros que diferem na quiralidade do átomo de enxofre), em rendimentos entre 43-68%. A formação da 2-alkilideno lactona foi realizada através de uma migração térmica do grupo hidroxila para o carbono anomérico com subsequente eliminação do ácido fenilsulfênico. A dupla ligação foi então hidrogenada estereosseletivamente no lado menos impedido da molécula, levando a um derivado lactônico α -alkil substituído (Esquema 59).

Esquema 59



Com este precedente visualizamos uma sequência semelhante, mas utilizando o nosso carboidrato na forma furanosídica (Esquema 60).

Esquema 60



Assim, a partir de um derivado 1-fenilsulfóxido como **87**, esperaríamos que a reação com lítio diisopropilamina nos levasse a formação de um intermediário vinilsulfóxido **88** pela abstração do próton anomérico com subsequente eliminação do substituinte adequado em C2. O eletrófilo que reagiria com o intermediário vinillitiado (obtido por tratamento de **88** com mais um equivalente de LDA) seria a acetona, que nos forneceria o grupo isopropil do sítio P1'. Caso fosse observada a mesma estereosseletividade na reação de hidrogenação de **89**, deveríamos ao final introduzir uma etapa de equilíbrio, uma vez que nesta sequência seria obtido o isômero de estereoquímica inversa à desejada em C2.

Segundo nossas pretensões delineadas no esquema anterior, teríamos que proceder à tioglicosilação do composto **82** (N-carbamato).

Diversos métodos de 1-tioglicosilação tem sido descritos na literatura devido a grande importância destes derivados em reações de glicosilação¹³³. A tendência no desenvolvimento destes métodos tem sido demonstrar a aplicabilidade de determinados reagentes tioalcoxilantes no que concerne ao problema que em geral ocorre nestas reações: a total tioacetalação, isto é, a abertura do anel do carboidrato com proteção da função aldeído como um ditioacetal. Assim diversas combinações de reagentes

tem sido utilizadas^{133a-d}, como por exemplo, $\text{PhSSiMe}_3/\text{ZnI}_2/\text{Bu}_2\text{NI}^a$, $\text{Bu}_3\text{SnSMe}/\text{SnCl}_4^b$, $\text{Bu}_3\text{Sn}(\text{SR})_2/\text{BuSn}(\text{OTf})_2^c$ e outros^d, com substratos que em geral, são carboidratos com um bom grupo abandonador na posição anomérica (por exemplo, halogênio).

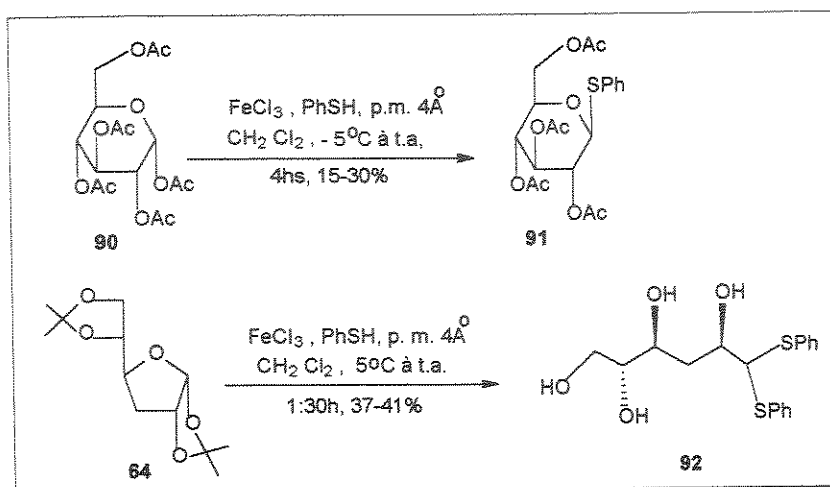
Vale salientar que, de nosso conhecimento, as reações de tioglicosilação descritas na literatura (inclusive as que descreveremos a seguir) nunca envolvem diretamente 1,2-O-isopropilideno acetais.

A reação de tióis catalisada por ácidos de Lewis é um método clássico na química de carboidratos que produz, em geral, ditioacetais¹³⁴. Entretanto, já foi demonstrada a obtenção de 1-tioglicosídeos utilizando estas condições¹³⁵. Em um destes procedimentos carboidratos piranosídicos, contendo uma relação *trans* entre os substituintes nas posições 1,2 do anel (normalmente grupos OAc), foram 1-tioglicosilados utilizando tiofenol e cloreto férrico.

Devido a maior disponibilidade destes reagentes no laboratório, selecionamos este método para testarmos em nossa rota. Como o mesmo era descrito na literatura apenas para carboidratos com configuração 1,2-*trans*^{135b} testamos primeiramente em alguns carboidratos-modelos com configuração 1,2-*cis* em anéis de cinco e seis membros (Esquema 61) já que em nosso substrato a relação seria 1,2-*cis*.

Em nossos testes com o composto pentaacetato de α -D-glucose (90), realizados em temperaturas de -5°C à temperatura ambiente, obtivemos o composto desejado, porém em baixos rendimentos (15-30%). Pela análise do espectro de RMN¹H (E-108) pudemos constatar que os dados estavam mais condizentes com a formação do composto β -tioglicosídeo 91, o qual apresenta um valor de deslocamento químico menor do que o α (no caso 4,64ppm, sendo que na literatura tem-se 5,92ppm para H1 do composto α e 4,70ppm para H1 do composto β ¹³⁶) e uma constante de acoplamento de 10Hz, coerente com os prótons H1 e H2 em axial.

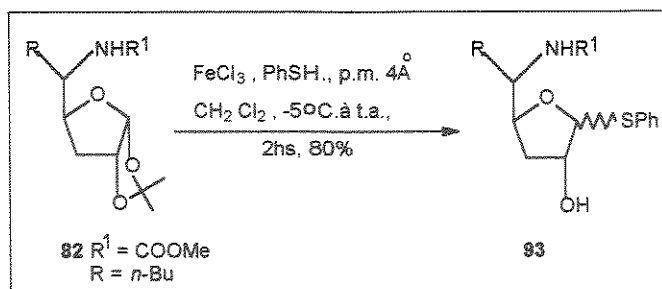
Esquema 61



O derivado furanosídico 3-desoxi-1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (64) por sua vez, levou à abertura do anel com formação do ditioacetal correspondente (92) em rendimentos de 37-41%. O espectro de RMN¹H (E-110) deste composto apresentou uma integração correspondente a 10H na região de 7,23-7,40ppm, o que indicou a entrada de dois grupos -SPh. Os sinais dos prótons metilênicos em C3 foram atribuídos na região de 1,96-2,10ppm. Os demais sinais apresentaram os deslocamentos químicos entre 3,50ppm à 4,50ppm, incluindo o próton H1, como esperado. O carbono um (C1) forneceu o sinal em 66,4ppm (E-111). Pudemos comprovar melhor esta estrutura através dos espectros de RMN¹H (E-112) e ¹³C (E-113) de um derivado per-O-acetilado obtido de 92.

Mesmo com este resultado em relação ao anel furanosídico, resolvemos fazer um teste com nosso substrato e pudemos detectar uma possível formação do produto. Isto nos levou à otimização das condições reacionais, especialmente no que concerne à condições anidras, o que resultou em um bom rendimento para esta reação (Esquema 62). O composto formado foi isolado e a determinação da estrutura cíclica se baseou nos dados espectroscópicos de RMN¹H, RMN¹³C e experimentos de DEPT, COSY e HETCOR.

Esquema 62



O espectro de RMN¹H (E-115) mostrou os sinais alargados e duplicados. Inicialmente atribuímos esta duplicação à formação dos isômeros α e β no carbono anomérico no entanto, mais tarde, pudemos verificar que um outro fator poderia estar atuando, que seria a existência de rotâmeros na ligação N-C=O. Neste ponto não foi possível comprovarmos isto (espectros de RMN¹H a altas temperaturas não foram ilustrativos). Maiores explicações serão fornecidas no decorrer da discussão. Para derivados piranosídicos a diferença entre os isômeros α e β é facilmente observada pela constante de acoplamento entre os prótons H1 e H2¹³⁶. No caso dos anéis de 5 membros esta não é tão evidente.

O sinal atribuído ao próton anomérico H1 (E-115) apresentou um deslocamento químico de 5,67ppm para um isômero e 5,61ppm para o outro, ambos singletos largos. Estes deslocamentos estão na faixa característica para 1-tioglicosídeos¹³⁴, e diferem bastante do ditioacetal acíclico obtido com o modelo **64**, que caiu na faixa de 3,50-4,50ppm. O sinal de H2 foi atribuído em 4,02 e 3,92ppm com base no COSY (Figura 18). Este sofreu uma blindagem de aproximadamente 0,6ppm em relação ao composto **82a**. Estes sinais apresentam uma interação com os sinais da região de 2,32-2,20ppm, 1,98-1,91ppm que então foram atribuídos aos prótons H3, os quais também acoplam entre si, como esperado. Um acoplamento adicional dos sinais de H3 com os singletos largos em 4,05 e 3,85ppm permitiram atribuí-los aos prótons H4 de ambos os isômeros. Finalmente os tripletos em 4,30 e 4,19ppm foram atribuídos ao próton H5, que não apresentaram interação com H4, mas se relacionaram com os sinais em campo alto referentes aos metilenos do grupo *n*-butil.

O espectro de RMN¹³C (E-116) também apresentou os sinais duplicados. A atribuição para os mesmos se baseou no espectro de HETCOR. Os carbonos anoméricos apresentaram deslocamentos químicos em 67,1 e 66,8ppm, bastante blindados para compostos cíclicos.

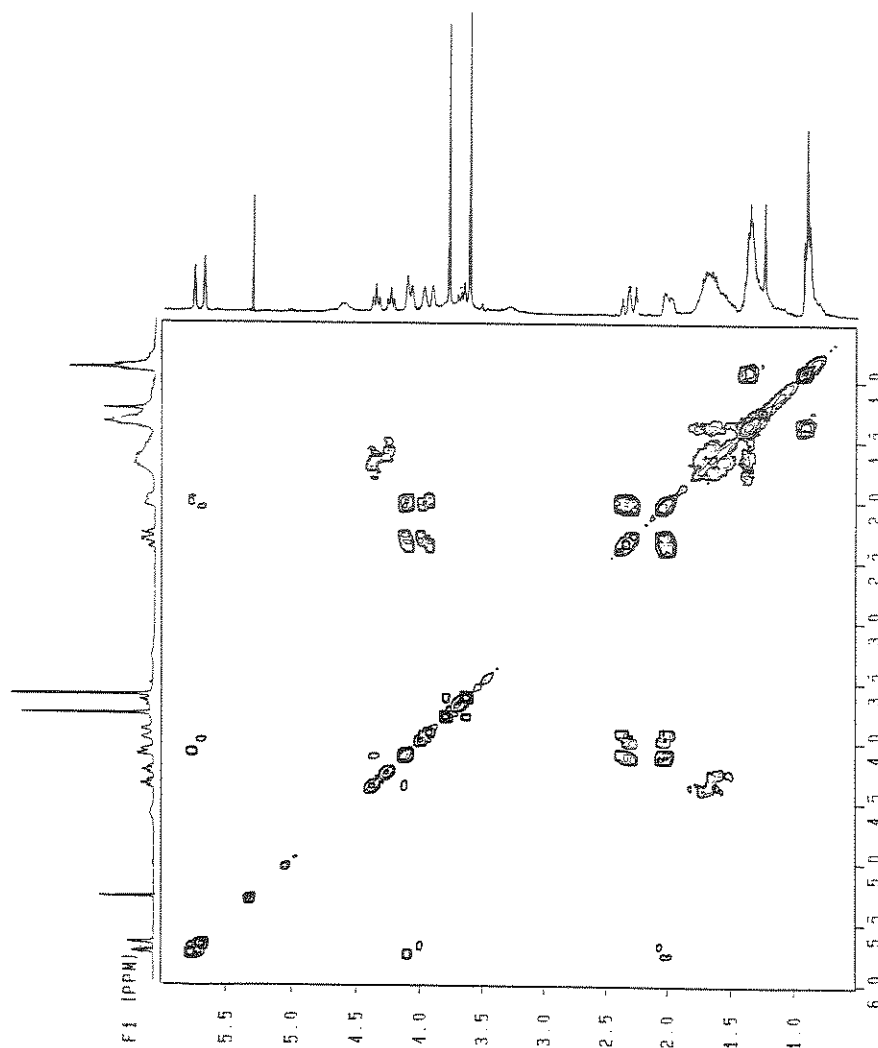
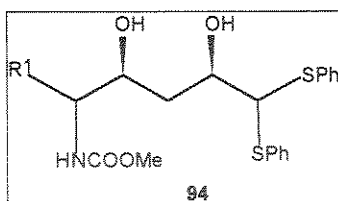


Figura 18: Espectro de COSY para o composto 93

O espectro de massas (E-117) revelou um pico molecular (M^+ 339) de baixa intensidade (0,5%) e picos relativos a perdas de H_2O (m/z 321, 2,5%) e de $-SPh$ (m/z 230), sendo o último o pico base do espectro.

Nos testes posteriores, para a otimização da reação de tioglicosilação, verificamos por CCD ($CH_2Cl_2:MeOH$ 3%) a formação de um segundo produto (menos polar) que pode ser isolado e identificado por RMN de

^1H e ^{13}C (E-118 ; E-119). Através destes dados atribuímos a estrutura acíclica **94**. O sinal de H1 apresentou um deslocamento químico de 4,45ppm (d, $J=4,3\text{Hz}$) que é compatível com o deslocamento químico para ditioacetais de compostos modelo da literatura¹³⁴. Este sinal apresentou no experimento de COSY um acoplamento com os sinais da região de 4,10-4,03ppm os quais se referem ao próton H2 (confirmado pela correlação com os sinais em 1,95-1,80ppm referentes aos prótons metilênicos H3). A integração do grupo fenila é consistente com a entrada de dois destes grupos na molécula.

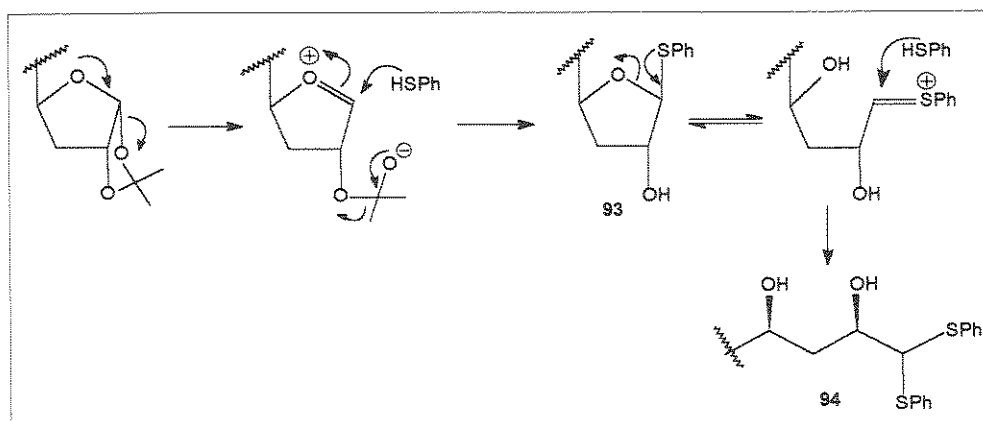


Com os estes dados e um experimento de HETCOR, pudemos atribuir os carbonos deste composto. Segundo este, o carbono anomérico apresentou um sinal em 66,0ppm, portanto de acordo ao já encontrado para a composto modelo **92**.

A análise elementar para o composto **94** foi consistente com a fórmula esperada (vide parte experimental).

Um possível mecanismo para a formação de **93** e **94** pode ser visualizado no esquema 63.

Esquema 63

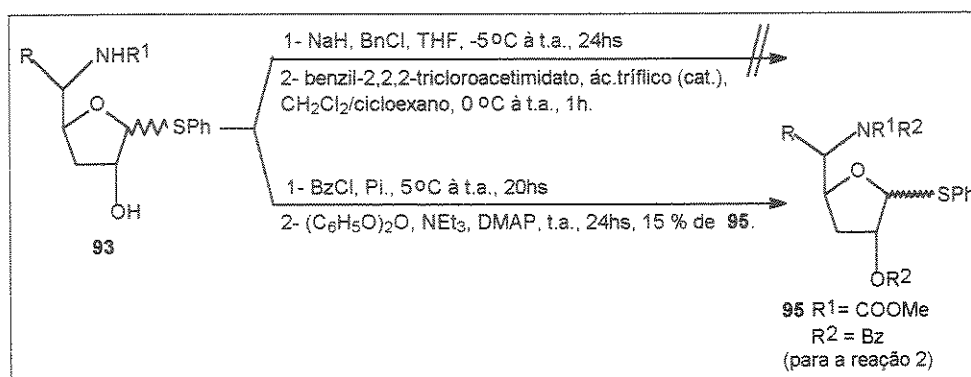


Voltando à rota sintética, após termos passado da etapa de obtenção do composto tioglicosilado desejado **93**, teríamos que proceder a ativação do grupo hidroxila remanescente na posição C2, como próximo passo, antes da oxidação de **93** ao sulfóxido. A realização desta etapa se mostrou bastante difícil levando ou a recuperação do material de partida ou formação de vários subprodutos. As tentativas para a ativação com um grupo benzil, utilizado no método original, foram realizadas por dois métodos (Esquema 64). No primeiro, utilizando hidreto de sódio e cloreto de benzila (THF, -5°C a t.a, 24hs), não observamos nenhuma transformação. Já com um outro método, que emprega benzil-2,2,2-tricloroacetimidato, ác. trifílico (cat.), CH₂Cl₂/cicloexano, 0°C à t.a¹³⁷, observamos por CCD (CH₂Cl₂:MeOH 2%) a formação de vários subprodutos, os quais não puderam ter suas estruturas elucidadas, mas que não indicaram a introdução de um grupo benzil. Este método já havia sido empregado com sucesso em furanoses com grupos sensíveis a meio ácido-1,2-O-isopropilideno *xilofuranose* – vide parte experimental E-148 e E-149).

Como as tentativas de benzilação estavam sendo difíceis selecionamos um outro grupo, o benzoil, para a ativação da posição C2. Este é um grupo abandonador melhor do que o primeiro e as condições reacionais poderiam ser mais favoráveis para o nosso substrato. Assim, o composto **93** foi submetido às seguintes condições: 1-BzCl, pi., 20hs e 2- (C₆H₅CO)₂O, NEt₃, DMAP, t.a, 24hs, 15% (Esquema 64). Ambas levaram a formação de vários subprodutos, além da recuperação do material de partida. Apenas através do segundo método pudemos isolar um produto que demonstrou, pelos dados de RMN¹H (E-128) e ¹³C (E-129), a entrada do grupo benzoil nas duas posições passíveis de sofrerem tal reação: a hidroxila em C2 e o nitrogênio em C5. Os sinais se apresentaram duplicados e muito similares em relação ao composto de partida, salvo por um deslocamento a campo mais baixo. Segundo o RMN¹H (E-128) temos na região de aromáticos (7,90-7,10ppm) uma integração equivalente a entrada de dois grupos benzoílas. Os sinais de H2 e H4 sofreram uma desblindagem, passando da região de 4,05-3,85ppm para 5,35-5,28ppm. No espectro de RMN¹³C (E-129) observamos o aparecimento do sinal referente à carbonila do éster na região de 166,2 (2C) e 166,1ppm. Na região dos carbonos aromáticos pudemos observar os sinais do grupo benzoil por

eliminação dos sinais atribuídos ao grupo -SPh (por similaridade de deslocamentos químicos ao composto de partida).

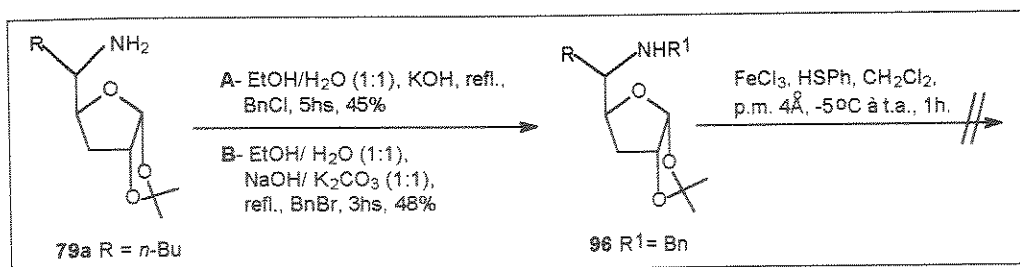
Esquema 64



Apesar de termos obtido o produto desejado, o rendimento não estava sendo satisfatório para o prosseguimento da rota. Uma avaliação desta etapa nos levou à supor que o motivo para os problemas encontrados neste passo poderia advir da proteção parcial da amina. Logo, resolvemos protegê-la totalmente antes de iniciarmos as reações para tioglicosilação. O grupo benzil foi escolhido por ser usual na proteção dupla de aminas. Deve-se ressaltar que este grupo não foi escolhido inicialmente porque, apesar de oferecer a vantagem de poder ser removido na última etapa da síntese, juntamente com a redução da dupla α -carbonila (Esquema 60), reagiria na etapa de oxidação com mCPBA^{130a}. Entretanto aqui, caso detectássemos variação no comportamento da reação de ativação pela variação do grupo protetor, introduziríamos outras etapas na sequência (desproteção e proteção) ou selecionaríamos outro grupo.

Nas tentativas realizadas para a dibenzilação de **79a** obtivemos apenas a formação do produto monobenzilado **96** (Esquema 65). Mesmo isolando-o e submetendo-o novamente as condições de benzilação, o produto dibenzilado nunca foi detectado. A identificação do composto foi feita através dos espectros de RMN¹H (E-122) e RMN¹³C (E-123). No primeiro pudemos verificar, através da integração dos sinais referentes ao grupo aromático, a entrada de apenas um grupo benzil. Isto foi confirmado pela presença de apenas um OCH₂ (3,80ppm).

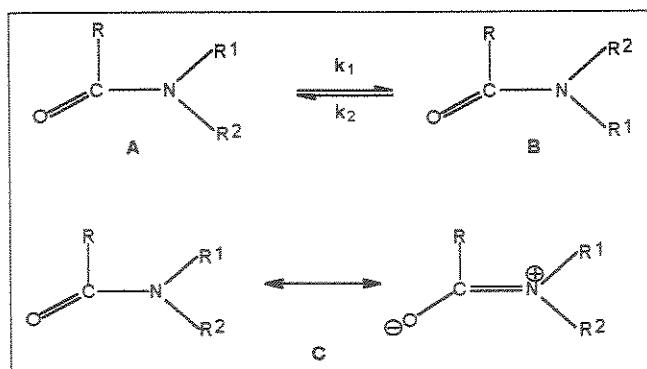
Esquema 65



Diante da dificuldade de dibenzilar a amina em C5 (a partir de **79a** ou de **96**) resolvemos aplicar as condições de tioglicosilação em **96**, mas em nenhuma das tentativas pudemos detectar transformações, recuperando sempre o material de partida.

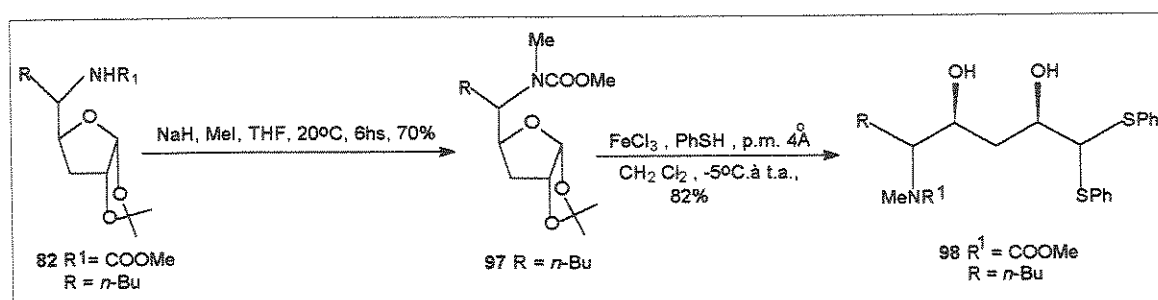
Passamos então, para a alternativa de fazer uma segunda proteção no próprio carbamato **82** através de uma reação de metilação (THF, NaI, MeI, 20°C, 6hs, 70%)¹³⁸. Esta nos levou à obtenção do N-metil-N-carbamato **97**, segundo dados de RMN¹H e ¹³C (E-124, E-125). A entrada do grupo metil no nitrogênio pode ser observada pelos sinais em 2,80 e 2,77ppm (E-124) e em 28,7 e 28,5ppm (E-125) os carbonos do mesmo. Neste composto novamente observamos que os sinais estavam todos duplicados. Neste caso, pudemos atribuir com mais segurança à existência de rotâmeros da ligação C-N (A e B- Esquema 66), os quais são comumente observados em sistemas N,N-dissubstituídos do tipo (R-CO-NR¹R²)¹³⁹. A distinção em deslocamentos químicos está associada ao caráter de dupla da ligação C-N (C) o que leva à uma menor liberdade rotacional da mesma e por conseguinte, à uma diferença no ambiente magnético para os grupos R¹ e R².

Esquema 66



Submetemos este substrato **97** à reação de tioglicosilação (Esquema 67), onde pudemos observar por CCD o desaparecimento do material de partida e o aparecimento de uma mancha mais polar. Este produto foi isolado em coluna cromatográfica (eluente éter de petróleo:AcOEt 30%) e identificado por análise dos espectros de RMN¹H (E-126) e ¹³C (E-127) como sendo o ditioacetal **98** proveniente da abertura do anel furanosídico. No espectro de RMN¹H (E-126) a região dos prótons aromáticos mostrou uma integração referente a dez prótons e também o próton anomérico foi a campo alto, passando para a região de 4,45ppm, mais coerente com os derivados ditioacetais.

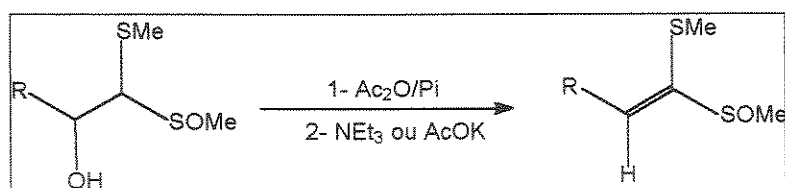
Esquema 67



Neste ponto, como a idéia de se proteger a amina em C5 antes da tioglicosilação não levou a bons resultados, julgamos que seria mais conveniente voltarmos ao tioglicosilado **93**, e tentarmos novamente a ativação da hidroxila em C2 com outros grupos. Encontramos na literatura uma

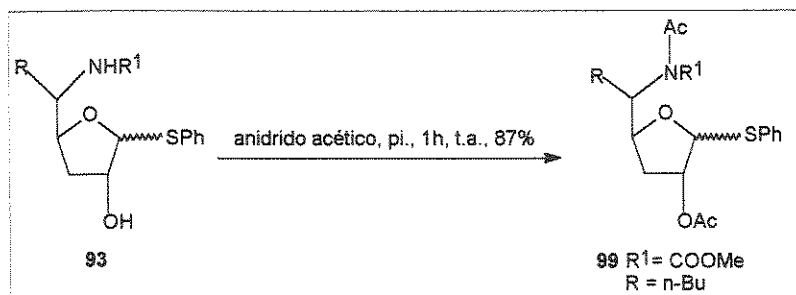
metodologia que descrevia a eliminação de grupos acetoxi em posição α a um sulfóxido¹⁴⁰. A reação de eliminação empregava condições mais brandas e os substratos eram monosulfóxidos derivados de ditioacetais (Esquema 68). Logo, resolvemos testar esta metodologia em nossa rota, promovendo a ativação do composto tioglicosilado **93** com um grupo acetila, esperando que o grupo nitrogenado em C5 fosse também acetilado.

Esquema 68



O composto **93**, por reação com anidrido acético e piridina à t.a. (Esquema 69) levou à formação de um produto que após ser isolado foi identificado por RMN¹H e ¹³C (E-131; E-132) como sendo **99**. O espectro de RMN¹H se apresentou muito similar ao composto obtido anteriormente pela reação de benzoilação de **93**. Os sinais continuaram duplicados, como no material de partida. Agora, com um espectro a alta temperatura, foi possível observarmos a coalescência dos sinais (Figura 19) o que nos levou a comprovarmos que todas essas duplicações eram devidas realmente à existência de rotâmeros. Este composto, ao ser injetado no CG/Ms, forneceu apenas um pico e segundo o espectro de massas, condizente com o íon molecular esperado.

Esquema 69



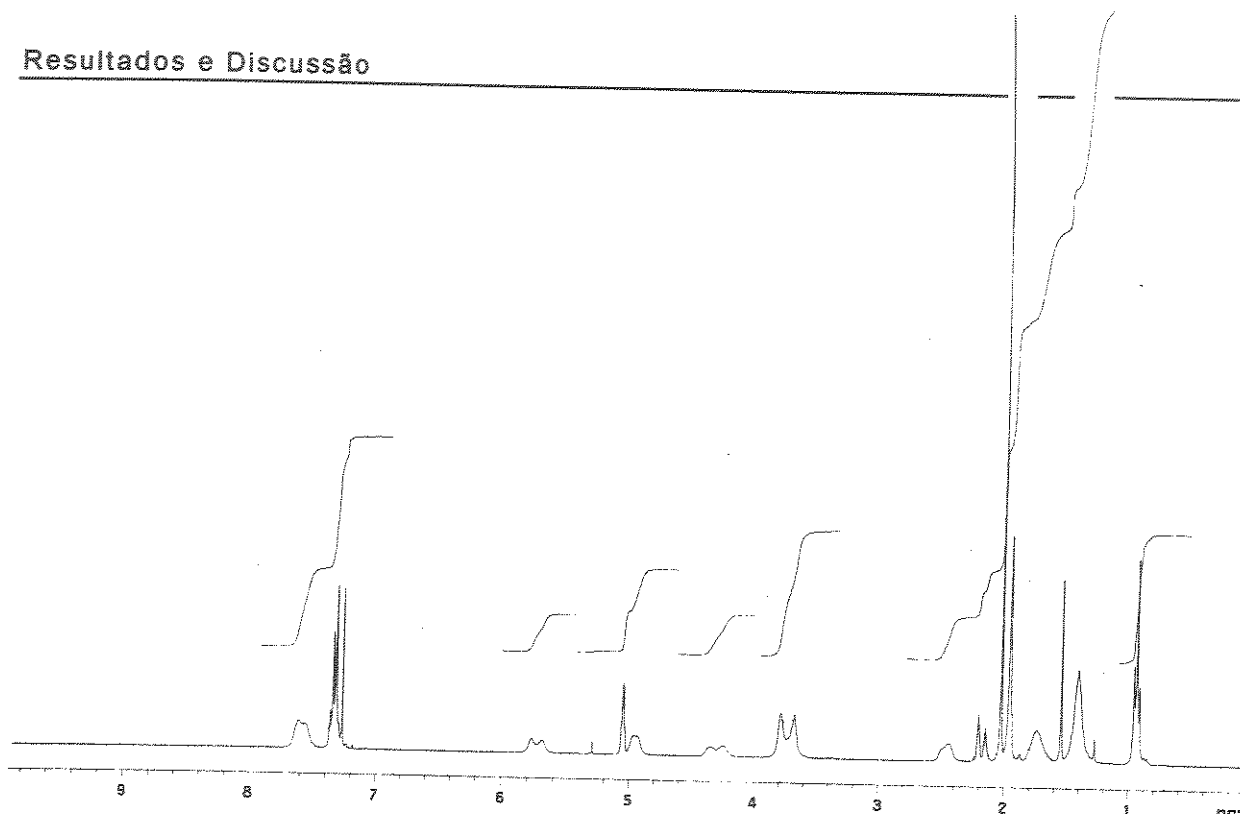
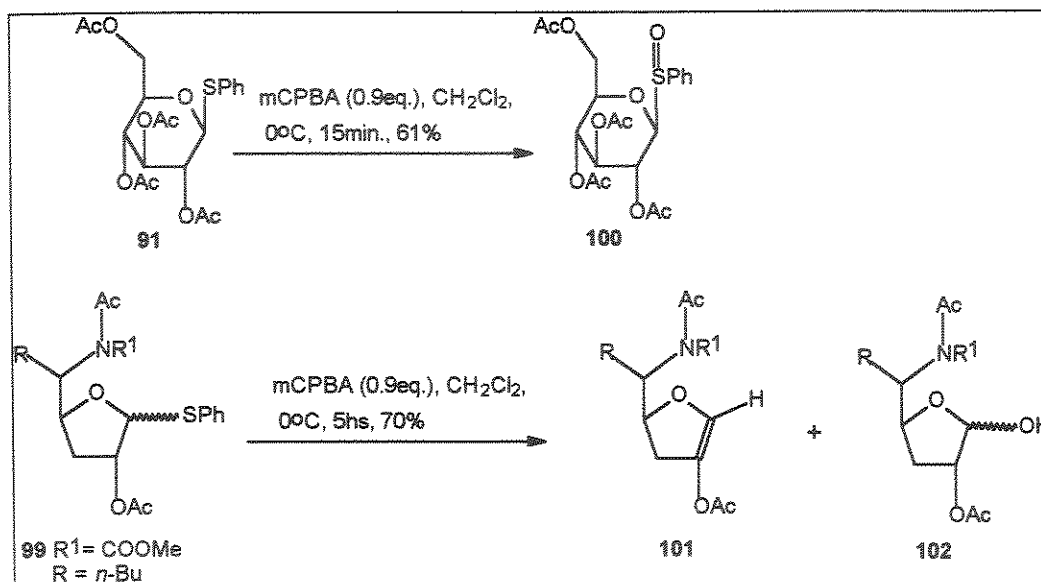


Figura 19: Espectro de RMN¹H de 99 à temperatura de 60°C.

Com este composto em mãos a próxima etapa da rota sintética seria a oxidação do fenil sulfeto 99 à sulfóxido. O oxidante normalmente usado para este fim é o ácido metacloroperbenzóico, e decidimos primeiramente testá-lo sobre o tioglicopiranosídeo 91, obtido nos testes da reação de tioglicosilação (Esquema 70). Observamos por CCD (CH₂Cl₂:MeOH 1%) o aparecimento de uma mancha mais polar após 15min de reação. Ao final desta isolamos este produto por coluna cromatográfica (mesmo eluente utilizado para CCD) e identificamos como sendo o sulfóxido esperado (61%), principalmente pelo aparecimento no espectro de IV (E-134) de uma banda em 1051cm⁻¹, característica S=O em sulfóxidos. O espectro de RMN¹H foi bastante complexo devido aos isômeros possíveis para o sulfóxido, mas condizente com a literatura^{132b}.

Passamos então para a oxidação do nosso substrato 99, empregando as mesmas condições anteriores. Observamos por CCD (CH₂Cl₂:MeOH 1,5%) a formação de duas manchas mais polares e após 5hs, a reação foi isolada e estes produtos purificados por placa preparativa. Recuperamos 14% do material de partida e isolamos os dois compostos formados, aos quais atribuímos as estruturas delineadas no esquema 70.

Esquema 70



Os espectros de RMN^1H para estes compostos (E-137 e E-139) indicaram, principalmente, que o grupo fenila havia sido removido. O composto majoritário **101** apresentou no espectro de RMN^1H (E-137) os sinais duplicados, assim como o composto precedente **99**. Os dois sinais relativos aos prótons anoméricos foram à campo mais baixo, 6,78 e 6,91ppm. O sinal de H_2 não foi identificado o que nos levou a sugerir a formação de uma dupla ligação entre os carbonos C_1 e C_2 devido a perda do grupo $-\text{SPh}$. Isto levaria a desblindagem do próton anomérico à faixa de prótons olefínicos. Os singletos relativos aos grupos acetilas ainda estavam presentes (2,25 e 2,18ppm).

No espectro de RMN^{13}C (E-138) observamos principalmente o aparecimento dos sinais em 115,9 e 115,7ppm atribuído ao carbono anomérico que foi à campo baixo devido à dupla ligação. Os demais sinais foram atribuídos por similaridade aos outros compostos. Não foi possível detectarmos no espectro os carbonos quaternários não apareceram no espectro.

Um possível problema associado a esta reação seria a superoxidação da sulfida **99** levando à uma sulfona, apesar de estarmos utilizando uma relação molar menor do oxidante em relação ao substrato. Tanto sulfóxidos quanto sulfonas, em posição anomérica, podem atuar como bons

grupos para reações com nucleófilos¹⁴¹, e isto pode justificar a formação de um composto como **102**.

Repetimos a reação em temperaturas mais baixas (-30°C a -25°C) para evitar reações laterais mas, nestas condições não observávamos transformação.

Estes resultados implicavam em fazermos outras modificações inclusive utilizar outros agentes oxidantes, uma vez que estes compostos sem o grupo -SPh não tinham utilidade para a sequência visualizada. Existe um grande número de publicações referentes à oxidação seletiva de sulfetos a sulfóxidos¹⁴². Entretanto, selecionamos apenas um método por questões de ordem prática, que foi o emprego de água oxigenada com o catalisador SeO_2 ^{142b}. Este emprega condições mais brandas e seletivas para a reação de oxidação. Aplicando este procedimento ao nosso, detectamos por CCD que apenas pequena parte do material de partida foi consumida mesmo após 8hs de reação. Por tratamento do meio reacional, recuperando 70% do material de e um outro composto cujo espectro de RMN¹H foi muito similar àquele do material ao qual tínhamos atribuído a estrutura **102**, ou seja, também não apresentou os sinais do grupo -SPh.

Como comentamos acima existem diversos métodos para a obtenção de sulfóxidos a partir de sulfetos com estruturas, em geral, mais simples. No caso de carboidratos, o agente oxidante amplamente empregado para a preparação de tais sulfóxidos anoméricos é o ácido metacloroperbenzóico mas, para o nosso substrato, este não foi conveniente. No ponto em que estávamos neste trabalho de tese, decidimos não continuar com um estudo mais aprofundado desta etapa específica, no entanto isto deverá ser retomado em trabalhos posteriores. Paralelamente já tínhamos iniciado alguns testes para uma outra rota alternativa visando a introdução do grupo alquil em C2 e sua discussão será apresentada à seguir.

Esta última foi justamente colocada em prática por ser uma sequência menor em relação à do sulfóxido. Assim, encerramos a sequência para a obtenção do dipeptídeo contendo o resíduo hidroxietileno **1**, a partir de anéis furanosídicos, no substrato **99**. Este já contém na sua estrutura uma fração do peptídeo e o resíduo hidroxietileno, além das posições C1 e C2

funcionalizadas de acordo com os nossos propósitos e portanto, adequado para trabalhos posteriores.

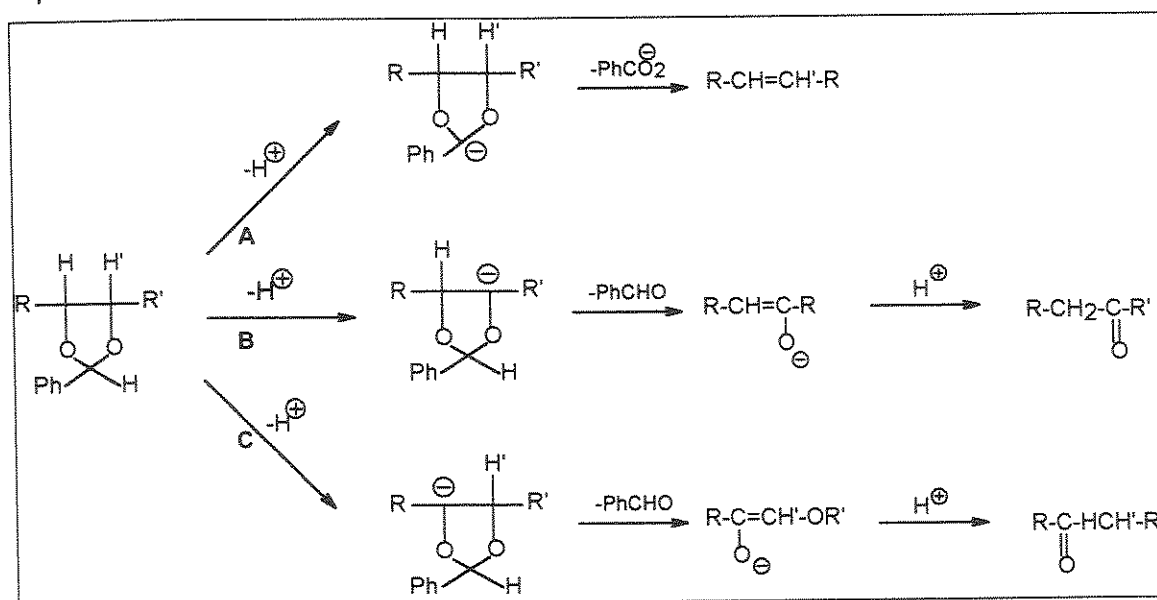
A seguir descreveremos os resultados obtidos em relação à alternativa visualizada para a incorporação do sítio P1', citada acima.

2.2.6- Tentativa de introdução do grupo alquil em C2 via reação de acetais com *n*-BuLi

Esta metodologia envolve a reação de acetais cíclicos com *n*-BuLi, e nos pareceu bastante interessante e oportuna, pela possibilidade de realizarmos a última etapa-chave da rota sintética (introdução do grupo alquil em C2) em apenas um pote a partir do carbamato 82.

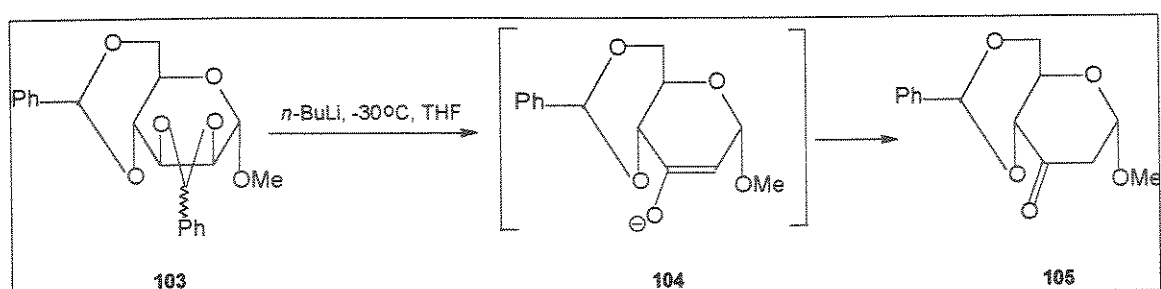
Wharton¹⁴³ observou que a reação de dioxolanos, derivados do benzaldeído, com bases fortes levou à formação de olefinas e liberação do ânion benzoato. O processo se inicia por abstração de um próton do anel, e neste caso específico foi proposto que o próton abstraído seria o benzilidênico (via A- Esquema 71).

Esquema 71



Posteriormente, Klemer e Rodemeyer¹⁴⁴ aplicaram esta metodologia em carboidratos, e obtiveram, na reação do composto 2,3:4,6-di-O-benzilideno- α -D-manopiranosídeo de metila **103**, o produto **105**, regioespecificamente (Esquema 72). Segundo os autores ocorreria a formação intermediária de um enolato como **104**, pela abstração do próton no dioxolano (via B ou C- Esquema 71) que se encontraria em posição mais axial no carboidrato, levando à uma desoxi-cetona.

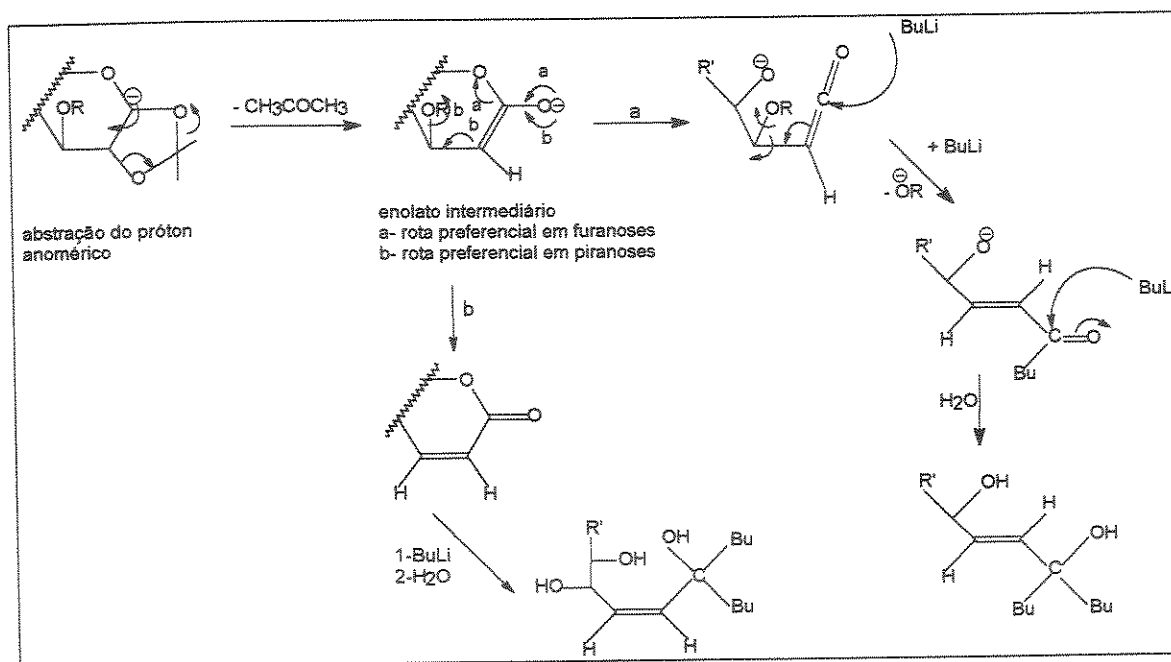
Esquema 72



Estes estudos avançaram para outros carboidratos com diferentes padrões de substituição¹⁴⁵ e demonstraram que a abstração de outros prótons mais ácidos poderia ocorrer por exemplo quando a molécula apresenta grupo hidroxila livre, levando à formação de diversos produtos. Além destas, outra possibilidade bastante observada foi a abstração de prótons α ao anel do dioxolano, a qual leva à formação de álcoois alílicos. No entanto, em vários desses casos os produtos majoritários continuavam sendo as desoxi-cetonas isoméricas.

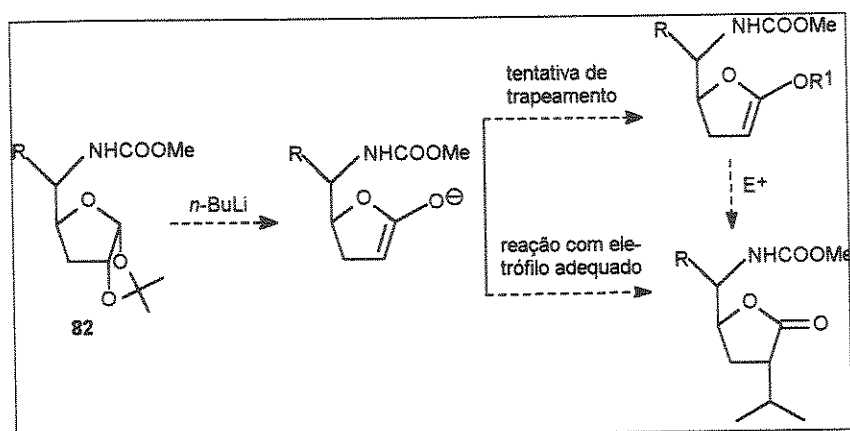
No caso de derivados 1,2-isopropilidênicos em anéis de cinco e seis membros, Klemer¹⁴⁴ observou a formação de produtos insaturados acíclicos. O autor sugeriu que também nestes casos ocorreu a formação de um enolato, agora com a abstração do próton anomérico preferencialmente. A partir deste enolato, diferentes passos mecanísticos foram propostos, segundo o tipo de açúcar, como pode ser observado no esquema 73.

Esquema 73



Com estes precedentes, visualizamos a entrada do grupo alquil em C2 segundo o esquema 74. Se as condições fossem favoráveis para o nosso substrato 82, teríamos a abstração do próton anomérico preferencialmente, como vimos acima e formação de um enolato. Este poderia reagir diretamente com o eletrófilo adequado ou ainda ser trapeado.

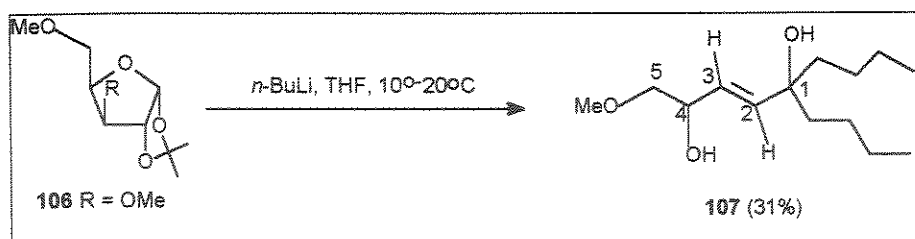
Esquema 74



Quanto a esta última hipótese, nos baseávamos em literatura recente¹⁴⁶ que demonstrou a utilização da metodologia de Klemer para a formação de enoltriflatos em açúcares. Segundo os autores, reação do benzilideno acetal **103** com *n*-BuLi e logo após com trifluorometanossulfonamida (PhNTf₂) permitiu o isolamento do enoltriflato correspondente (vide enolato intermediário no esquema 72) em bom rendimento (85%), o qual se mostrou um ótimo regente para reações de acoplamento com vinilestananas.

Iniciamos esta metodologia repetindo a reação da literatura com o composto modelo **106** (E-144, E-145) o qual, segundo descrita deveria levar ao composto **107**. A estrutura deste composto, como citado anteriormente para derivados 1,2-isopropilidênicos, levava a supor que esta reação também passaria por um intermediário do tipo enolato, no entanto, uma reação posterior (a eliminação de um grupo OMe) induziria à abertura do anel do carboidrato (Esquema 73). Assim, empregamos as condições da literatura (*n*-BuLi à -30°C em THF) no substrato **106**, no entanto nunca conseguimos verificar formação de produto, tendo sempre a recuperação do material de partida. Efetuamos algumas modificações nas condições reacionais (nº de equivalentes de base e temperatura-Tabela 15), e pudemos isolar um produto o qual foi identificado por seus dados de RMN¹H e ¹³C como sendo o composto **106** (Esquema 75). No espectro de RMN¹H (E-146) identificamos os sinais referentes aos prótons da dupla H2 e H3 em 5,78 e 5,65ppm, respectivamente. A constante de acoplamento entre os mesmos foi de 15,7Hz, indicando a relação *trans* entre esses prótons. Os sinais na região de 1,51-0,89ppm indicaram entrada de dois grupos *n*-butil na molécula. No espectro de RMN¹³C (E-147) os sinais dos carbonos da dupla apresentaram deslocamentos químicos de 138,4 e 126,0ppm. O fato de termos isolado apenas um produto olefínico em *trans*, em concordância ao descrito por Klemer, confirmou que devemos ter a formação de um sistema enólico antes da abertura do ciclo e eliminação do grupo em C3.

Esquema 75

Tabela 15: Reações de 106 com *n*-BuLi.

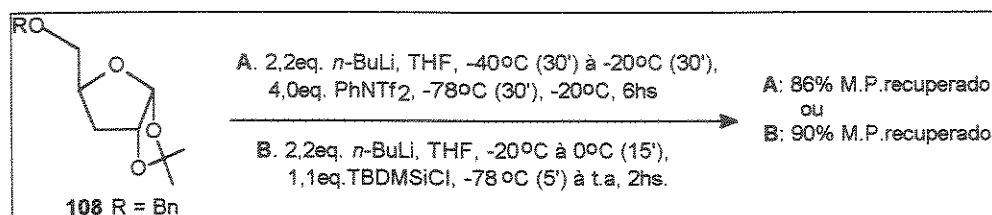
	Condições	Rend.%(composto)
1	THF, 2.0eq. <i>n</i> -BuLi, -40°C → -30°C, 6hs	84 (106)
2	THF, 4.0eq. <i>n</i> -BuLi, -40°C(3hs) → t.a., 5hs	19 (107)
3	THF, 4.0 eq. <i>n</i> -BuLi, -40°C(1h) → 0°C(1h) → t.a., 6hs	28 (106) e 23 (107)
4	THF, 4.0 eq. <i>n</i> -BuLi, -40°C → 0°C(30') → 10°C(30') → 20°C (2h:30')	3 (106) e 31 (107)

Com estes dados, selecionamos ainda um outro composto-modelo mais adequado para o nosso caso, 108 (E-142 e E-143), onde a posição α ao isopropilideno (C3) se encontrava desoxigenada, como em nosso substrato 82 (carbamato). Porém, em todas as tentativas, mesmo à temperaturas mais altas, obtivemos apenas como resultado a recuperação parcial do material de partida (60-65%). Repetimos estes testes diretamente com nosso substrato, o carbamato 82, o que também levou aos mesmos resultados.

Utilizamos ainda outras bases como LDA ou *t*-BuLi com o substrato 108, mas também não observamos formação de nenhum produto que pudesse indicar reação. Como a recuperação do material de partida não estava sendo total achamos viável testar ainda a alternativa de trapeamento. Caso o enolato estivesse se formando em uma baixa proporção, e não estivéssemos detectando o produto desta transformação, o trapeamento poderia resolver este problema. Testamos assim o trapeamento com o reagente empregado por Voelter¹⁴⁶ (PhNTf₂) e ainda o cloreto de *tert*-butildimetilsilil (TBDMSiCl)¹⁴⁷ esperando que os respectivos derivados enólicos pudessem ser isolados se

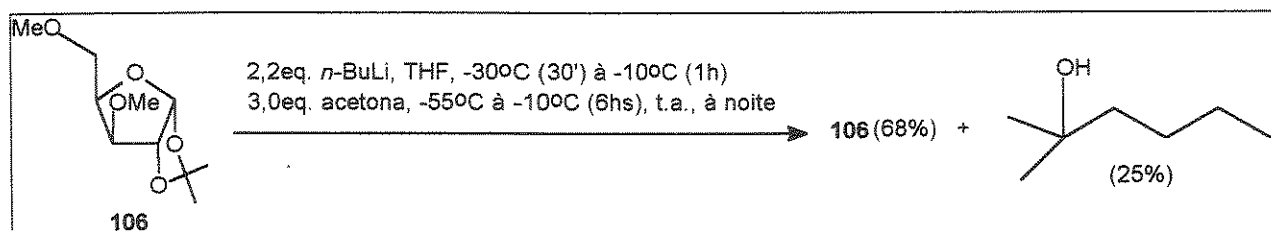
formados no meio reacional. Submetemos o composto **108** nas condições indicadas (Esquema 76) e em ambos os casos apenas recuperamos o material de partida.

Esquema 76



Resolvemos voltar ao composto modelo **106**, uma vez que as reações do mesmo com *n*-BuLi tinham indicado a possível formação do enolato. Desta vez tentamos trapear o enolato com um eletrófilo, de maneira a evitarmos que ocorresse a abertura do anel. Efetuou-se a reação utilizando como eletrófilo a acetona que seria o reagente adequado ao nosso propósito (introdução do grupo isopropil em C2). Neste caso não pudemos observar nenhum tipo de reação com o substrato **106** que indicasse a formação de um enolato, sendo recuperado o material de partida e subprodutos, como a adição de *n*-BuLi à acetona (Esquema 77).

Esquema 77



Os resultados obtidos nestes testes, tanto nas reações apenas com *n*-BuLi quanto nos testes de trapeamento, nos levaram a supor que a presença do grupo oxigenado na posição 3 do anel furanosídico deve servir como força motriz para a evolução da reação, levando ao enolato intermediário. Sem um grupo passível de ser eliminado nessa posição (por exemplo, quando C3 estava como CH₂), parece não haver progresso na reação. Tentativa de trapear o

enolato com menos tempo reacional e temperaturas mais brandas também não lograram sucesso. Embora não tenhamos obtido resultados satisfatórios em relação ao nosso objetivo ao utilizarmos esta metodologia, uma conclusão precisa sobre a influência causada pela ausência de um grupo oxigenado em C3, como no composto **108** e em nosso substrato, não pode ser feita. Existem poucas referências destas reações em anéis furanosídicos, e portanto decidimos realizar um estudo mais amplo em nosso laboratório. No entanto, em virtude do tempo necessário para o mesmo, não puderam ser inseridos nesta tese.

CONCLUSÃO

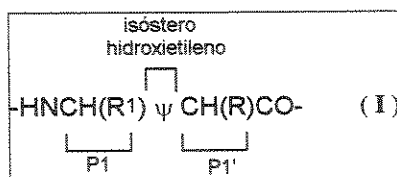
Visando estruturas de interesse como inibidores de renina, nosso objetivo principal neste trabalho foi o estudo de rotas estereocontroladas para a obtenção de mímicos de dipeptídeos contendo o isótero hidroxietileno, a partir de carboidratos. Para tanto, exploramos quatro rotas tendo como base a D-glucose. Este açúcar foi escolhido por apresentar o esqueleto básico da molécula alvo, além de ser um produto barato e bastante disponível.

Iniciamos nossos estudos utilizando derivados piranosídicos da D-glucose pela possibilidade de termos maior controle estereoquímico nas reações visualizadas. Os precursores 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (31 – rota 1) e 2,3-anidro- α -D-*alopiranosídeo* de metila (52 – rota 2) já continham em suas estruturas o centro C4 definido. As etapas-chaves seriam a formação das ligações C-C, ou seja, a introdução dos grupos alquilas P1 e P1'.

Na rota 1, nos dedicamos primeiramente a preparar o composto 31 em rendimento adequado e reprodutível para tornar a síntese viável. Tivemos resultados positivos utilizando a irradiação em microondas para a obtenção do produto 2,3-insaturado a partir de 2,3-dióis. O método foi rápido e com bons rendimentos em relação aos usualmente aplicados. Entretanto, a literatura nos forneceu dados de que as últimas etapas consideradas em nossa estratégia poderiam apresentar muitas dificuldades, e decidimos não continuar com esta rota.

Na rota 2 a primeira fase exploratória seria a formação do estereocentro em C2 via reação de substituição nucleofílica no 2,3-epóxido 52, utilizando reagentes organometálicos. Pelos resultados negativos obtidos, as implicações estereoelétrônicas envolvidas nestas reações sobre o composto 52 se mostraram evidentes. Isto nos impossibilitou de avançarmos nesta rota segundo nossas proposições iniciais.

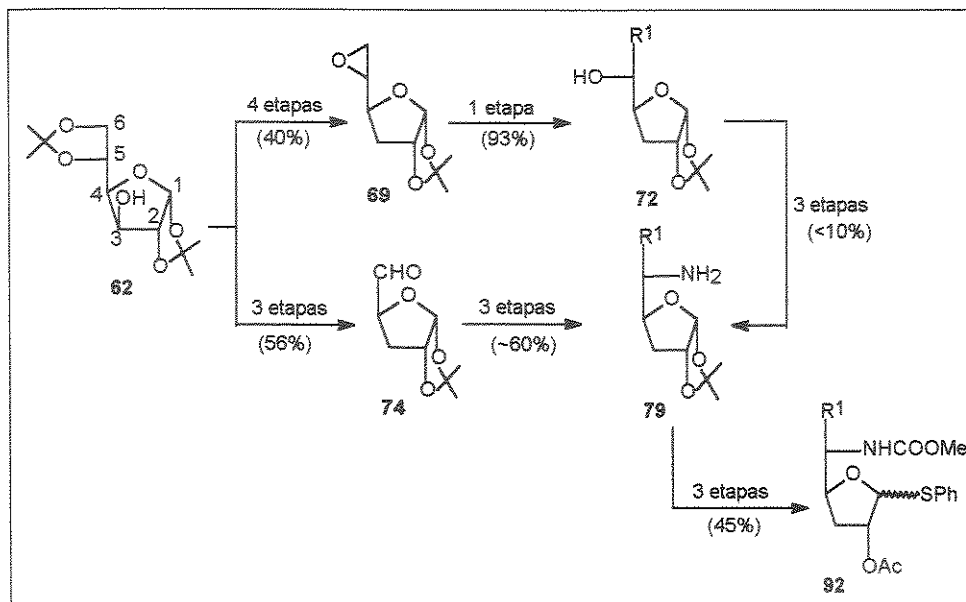
A utilização da D-glucose em sua forma furanosídica (rotas 3a e 3b), na qual teríamos o grupo em C4 protegido, nos levou a resultados positivos quanto aos nossos objetivos. Assim, pudemos obter um fragmento da molécula alvo contendo o isótero hidroxietilênico, o sítio P1 e o grupo amino (I).



Destas duas rotas concentramos nossos esforços na **rota 3b**, por ser uma aproximação diferente para a introdução do sítio P1 via D-glucose e também por apresentar um menor número de etapas para a obtenção do composto **79** (fragmento $\text{H}_2\text{NCH(R}^1\text{)}\psi\text{CH-}$) do que a **rota 3a** (**rota 3a**: **62**→**79**, oito etapas, ~7,1%; **rota 3b**: **62**→**79**, seis etapas, 30-44% - Esquema 78). Entretanto, a seletividade obtida para a formação do centro crítico C5(S) via a metodologia empregada (adição de organolítio sobre uma N,N-dimetilhidrazona como **77**) foi baixa e dependente do grupo alquil utilizado. Para o grupo isobutil, existente no aminoácido original (Leu), a estereoquímica do centro C5 para o produto majoritário foi a desejada.

Esta última rota nos possibilitou prosseguirmos com as proposições relativas à manipulação das posições C1 e C2 do açúcar, visando a introdução do último grupo alquil na molécula. As metodologias selecionadas para esta fase foram as reações de acetais com *n*-butillítio e a alquilação de vinilsulfóxidos. No primeiro caso, onde poderíamos cumprir com o objetivo em apenas uma etapa não tivemos nenhum resultado favorável com nossos derivados 3-desoxi-1,2-O-isopropilidenos acetais (**82** e **108**). Entretanto, estes levaram à estudos mais abrangentes sobre esta estratégia, os quais estão sendo efetuados pelo grupo. No segundo caso, conseguimos avançar nas etapas requeridas para a aplicação da metodologia selecionada, chegando até o intermediário 1-tioglicosilado **93**, contendo a posição em C2 ativada. Neste caso, várias informações acumuladas forneceram subsídios para estudos posteriores.

Esquema 78



Parte Experimental

1- Aparelhos utilizados

Os pontos de fusão foram obtidos em placas de aquecimento do tipo Kofler acopladas a um microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische AG) e não sofreram correção.

Os valores de rotação ótica ($[\alpha]_D$) foram medidos em um aparelho Carl Zeiss Jena Polamat A com lâmpada de mercúrio (546-578nm) e posteriormente corrigidos para o sódio segundo a relação: $[\alpha]_{Na} = [\alpha]_{Hg} / 1,175$. Os valores encontrados foram corrigidos para a temperatura de 20°C segundo a relação: $\alpha_{20} = \alpha T / [1 + 0,000143(T - 20)]$. Os comprimentos de cela utilizados foram de 0,2 ou 0,1dm.

Os espectros de absorção na região do IV foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1600 (FTIR) em pastilhas de KBr ou em filmes sobre celas de NaCl. As frequências de absorção são expressas em cm^{-1} .

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e aqueles com técnicas especiais: DEPT, COSY, HETCOR e NOE foram obtidos nos espectrômetros Bruker AC-300/P e Varian 300MHz para ^1H e 75,5MHz para ^{13}C . O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado (CDCl_3) tendo como referência interna o tetrametilsilano ($(\text{CH}_3)_4\text{Si}$). Os deslocamentos químicos (δ) são indicados em ppm, e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

Os espectros de CG/Ms foram efetuados em um aparelho CGMS-QP5000 CG-17A Shimatzu com coluna do tipo DB-5 (5%-fenil)metilpolisiloxano, 0,25 μm de diâmetro e 30m de comprimento. As condições empregadas foram: $t_i = 120^\circ\text{C}$ (1min)- $10^\circ\text{C}/1\text{min}$ - 230°C (10min)- $20^\circ\text{C}/\text{min}$ - 300°C (3min); intervalos de aquecimento. Os espectros de massa por impacto eletrônico, 70eV foram realizados em um aparelho VGAUTOSPEC – alta resolução e na Alemanha.

As análises elementares foram obtidas em um aparelho Perkin Elmer 2400 CHN Elemental Analyser e dos compostos com enxofre foram realizadas no laboratório de microanálise do IQ-USP/SP.

As cromatografias em camada delgada (CCD) foram feitas em sílica Gel G e GF 254 da Merck na proporção de 1:1 sobre suporte de vidro (espessura

0,25mm). Para a detecção das substâncias utilizou-se irradiação com lâmpada de UV (254nm) e pulverização com solução de ácido sulfúrico:metanol (1:1), seguida de carbonização.

As cromatografias em camada preparativa (CCP) foram feitas em sílica Gel G e GF 254 da Merck na proporção de 1:1 sobre suporte de vidro (espessura 1,0mm) e os componentes foram detectados por irradiação com lâmpada de UV (254nm).

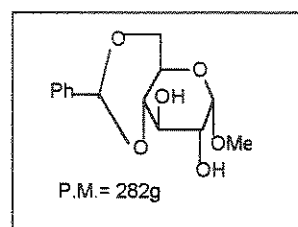
As cromatografias em coluna foram realizadas em sílica Gel 60 (35-70 mesh) da Merck utilizando-se aproximadamente uma quantidade de sílica 30x o peso da amostra bruta à purificar.

Os reagentes e solventes foram purificados, quando necessário, segundo as técnicas descritas por Perrin e colaboradores¹⁴⁸.

2- Preparação dos compostos

4,6-O-benzilideno- α -D-*glucopiranosídeo* de metila (28)

Em um balão de 2 bocas (100ml) foram adicionados 17,2ml (169mmol) de benzaldeído anidro e 5,0g (36,6mmol) de ZnCl_2 recém fundido e triturado sob atmosfera de argônio. Depois de 20min., quando a mistura estava como uma pasta gelatinosa, 5,0g (26,0mmol) de α -D-*glucopiranosídeo* de metila foram adicionados rapidamente. Após 4hs de reação (o eluente utilizado para CCD foi CH_2Cl_2 :MeOH 4%) a massa resultante foi vertida sobre água e gelo e agitada vigorosamente, ocorrendo a precipitação de um sólido que foi filtrado e lavado com H_2O gelada e éter de petróleo. O sólido foi recristalizado com 2-propanol e H_2O . Rendimento: 57% (4,2g).



Dados:

P.F.: 164-166°C

Lit.⁷²: 166-167°C (2-propanol/ H_2O)

$[\alpha]_D^{20}$: +111,9 (c 0.58 CHCl_3)

Lit.⁷²: +108 (c 2.0, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

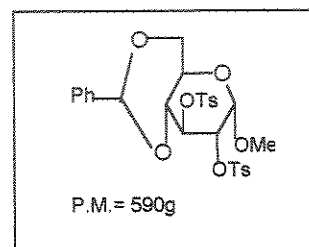
δ 7,51/7,33 (5H, arom.); 5,49 (HCPH, s); 4,68 (H1, d, $J=3,7\text{Hz}$); 4,25 (H3, dd, $J=4,0$ e $9,2\text{Hz}$); 3,21-3,91 (H2, H4, H5, H6, H6', 2OH, m); 3,38 (OMe, s). (E-1)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 137,3;129,3;128,4;126,5 (arom.); 101,9 (CHPh); 99,9 (C1); 80,9 (C4); 72,6 (C2); 71,1 (C3); 68,8 (C6); 62,2 (C5); 55,3 (OMe). (E-2)

4,6-O-benzilideno-2,3-di-O-*p*-toluenossulfonil- α -D-glucopiranosídeo de metila (29)

1,0g (3,5mmol) de 28 foi dissolvido em 4,4mL de piridina anidra. A mistura reacional foi colocada em banho de gelo e 2,5g (13,1mmol) de cloreto de *p*-toluenossulfonila foi adicionado sob agitação. A reação foi mantida durante cinco dias à temperatura



ambiente e ao abrigo da luz. Depois deste período, foi gotejada sobre água gelada (30mL) e gelo. O precipitado foi filtrado e lavado com solução aquosa de HCl 1%, água pura e finalmente éter de petróleo (fração 1). A água-mãe foi extraída com CH_2Cl_2 (3x). As frações orgânicas foram unidas, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e o solvente evaporado. O resíduo foi recristalizado com acetona e juntado à fração 1. Para CCD foi utilizado como sistema de solvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 0,2%. Rendimento: 73% (1,5g).

Dados:

P.F.: 148-149°C

Lit.^{72b}: 148-149°C (acetona)

$[\alpha]_D^{20}$: +14,9 (c 0.54, CHCl_3)

Lit.⁷⁶: +11,8 (CHCl_3)

I.V. (KBr):

1363cm^{-1} ($\nu_{\text{as}} \text{SO}_2$); 1191cm^{-1} ($\nu_{\text{s}} \text{SO}_2$); $1049\text{-}1097\text{cm}^{-1}$ ($\nu \text{S=O}$ e $\nu \text{C-O}$). (E-3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

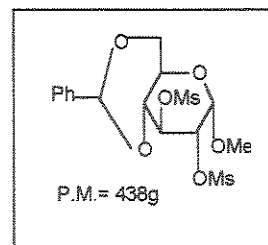
δ 7,81-6,88 (13H, arom.); 5,26 (HCPH, s); 5,09 (H3, t, $J=9,3\text{Hz}$); 4,99 (H1, d, $J=3,6\text{Hz}$); 4,41 (H2, dd, $J=3,6$ e $9,3\text{Hz}$); 4,21 (H6e, dd, $J=4,5$ e $10,5\text{Hz}$); 3,81 (H5, td, $J=4,5$ e $9,8\text{Hz}$); 3,64 (H6a, t, $J=10,5\text{Hz}$); 3,48 (H4, t, $J=9,6\text{Hz}$); 3,35 (OMe, s); 2,40 e 2,22 (2x MeSO_2 , s). (E-4)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 145,6;144,5;136,6;134,1;132,6 (Co, arom.); 130,0;129,4;129,3;128,7; 128,3;128,2;126,5 (arom.); 102,0 (CHPh); 98,5 (C1); 79,0 (C4); 76,6 (C3); 76,3 (C2); 68,6 (C6); 62,3 (C5); 55,9 (OMe); 21,5;21,4 (2xMe). (E-5)

4,6-O-benzilideno-2,3-di-O-metanossulfonil- α -D-glucopiranosídeo de metila (30)

Em um balão de 25ml foi adicionado 1,0g (3,5mmol) de **28** e 2,5ml de piridina anidra. À solução resfriada e sob agitação foi introduzido 1,0ml (1,3mmol) de cloreto de metanossulfonila. A mistura reacional foi mantida ao abrigo da luz e sob



agitação por 17hs. Ao término da reação a mistura foi vertida em um béquer com H₂O e gelo. O sólido precipitado foi filtrado e lavado com água gelada (fração 1). A água-mãe foi extraída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O sólido resultante foi juntado à fração 1 e recristalizado com CHCl₃ e éter de petróleo. Rendimento: 71% (1,1g).

Dados:

P.F.: 186-189°C

Lit.^{72c}: 188-189°C (CHCl₃)

[α]_D²⁰: + 47,9 (c 0.5, CHCl₃)

Lit.^{72c}: + 49 (c 1.4, CHCl₃)

I.V. (KBr):

1360cm⁻¹ (ν_{as} SO₂); 1170cm⁻¹ (ν_s SO₂); 830cm⁻¹ (ν C-S). (E-6)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz):

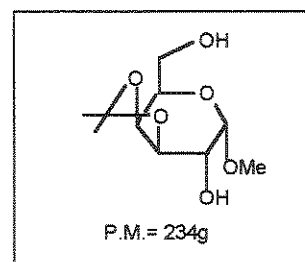
δ 7,47-7,38 (5H, arom.); 5,56 (HCPH, s); 5,09 (H3, t, J=9,6Hz); 5,03 (H1, d, J=3,7Hz); 4,64 (H2, dd, J=3,7 e 9,6Hz); 4,33 (H6e, dd, J=4,6 e 10,2Hz); 3,92 (H5, td, J=4,6 e 9,9Hz); 3,79 (H6a, t, J=10,2Hz); 3,73 (H4, t, J=9,6Hz); 3,49 (OMe, s); 3,16 e 2,97 (2x MeSO₂, s). (E-7)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 136,5;129,8;128,7;126,2 (arom.); 102,2 (HCPH); 99,0 (C1); 79,1 (C4); 77,1 (C3); 75,8 (C2); 68,7 (C6); 62,2 (C5); 56,1 (OMe); 38,8;38,7 (2x SO₂Me). (E-8)

3,4-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila (45)

α -D-galactopiranosídeo de metila anidro (1,5g; 7,7mmol) em acetona anidra (160mL) contendo H₂SO₄ (0,67mL) foi agitado por 4hs à 20°C. Ao final da reação foi adicionada uma solução saturada de hidrogenocarbonato de potássio até neutralização, a



mistura reacional foi evaporada até a secura e o composto foi extraído com acetato de etila à quente. O solvente foi evaporado e o óleo resultante foi cristalizado com acetona e hexano (1:2). O sólido obtido foi filtrado, levando a um rendimento de 82% (1,49g).

Dados:

P.F. : 92-94°C (acetona:hexano) Lit⁷³: 103-105°C (acetona:hexano)

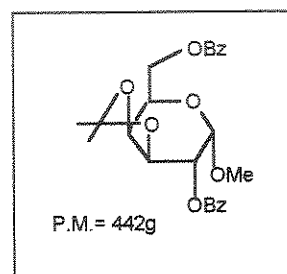
$[\alpha]_D^{20}$: +163 (H₂O) Lit⁷³: +163 (c 1,8, H₂O)

I.V. (filme):

3416cm⁻¹ (ν OH); 1220 e 1074cm⁻¹ (ν C-O). (E-9)

2,6-Di-O-benzoil-3,4-O-isopropilideno-α-D-galactopiranosídeo de metila (46)

À uma solução do composto **45** (0,72g; 3,1mmol) em piridina anidra (14mL), sob agitação magnética e à 0°C, foi adicionado cloreto de benzoíla (1,0mL; 8,6mmol) e a solução foi deixada em repouso por 30min. Ao final da reação (CCD: eluente hexano:AcOEt 1:1) a mistura reacional foi vertida sobre solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e agitada



por 10min., sendo depois extraída com tolueno. A fase orgânica foi lavada novamente com solução saturada de NaHCO₃, depois com água destilada e após com solução aquosa 5% de CuSO₄ (3x). Esta fase foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A massa resultante foi purificada em coluna de sílica utilizando como eluente CH₂Cl₂. Rendimento: 97% (1,33g).

Dados:

$[\alpha]_D^{20}$: +67,4 (c 0.95 CHCl₃) Lit⁷³: +134 (c 2,3, H₂O)

I.V. (filme):

1723cm⁻¹ (ν C=O). (E-10)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz):

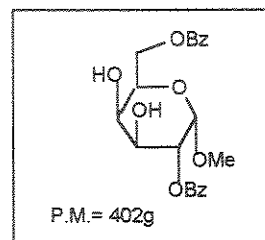
δ 8,12-7,45 (10H, arom.); 5,19 (H₂, dd, J=3,5 e 8,1Hz); 5,03 (H₁, d, J=3,5Hz); 4,72-4,61 (H₆, H_{6'}, m); 4,56 (H₃, dd, J=5,3 e 8,1Hz); 4,44-4,36 (H₄, H₅, m); 3,39 (OMe, s); 1,58/1,38 (2x Me). (E-11)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 166,7;166,4 (2x C=O); 133,4;133,3;130,1;129,8;128,6;128,51 (arom.); 110,3 (Co-isopropilideno); 97,3 (C1); 73,6 (C3 e C4); 72,3 (C2); 65,6 (C5); 64,0 (C6); 55,4 (OMe); 27,7;26,2 (2x Me). (E-12)

2,6-di-O-benzoil- α -D-galactopiranosídeo de metila (47)

Em um balão de 25mL foi adicionado 1,3g (2,9mmol) do composto **46** e 10,9mL de ácido acético (75%). A mistura foi agitada e aquecida a 90°C por 15'. Ao final da reação (CCD eluente hexano:AcOEt 1:1) a solução foi evaporada e coevaporada com tolueno. A massa resultante foi dissolvida em acetato de etila,



lavada com solução saturada de NaHCO_3 (2x) e água destilada (2x), seca sobre Na_2SO_4 e filtrada. O solvente foi evaporado e a goma resultante cristalizou. A recristalização foi feita com metil etil cetona e éter de petróleo. Rendimento: 98% (1,15g).

Dados:

P.F. : 127-128°C

Lit⁷³: 125-127°C (metil etil cetona e éter de petróleo)

I.V. (filme):

3536 e 3500 cm^{-1} (v OH); 1703 cm^{-1} (v C=O). (E-13)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 8,06-7,45 (10H, arom.); 5,30 (H2, dd, J=3,7 e 10,1Hz); 5,06 (H1, d, J=3,7Hz); 4,70 (H6, dd, J=5,9 e 11,4Hz); 4,53 (H6', dd, J=7,0 e 11,4Hz); 4,28-4,10 (H3, H4, H5, m); 3,41 (OMe, s); 3,20 e 2,00 (OH, s largo). (E-14)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 167,3; 167,0 (2x C=O); 133,6;133,5;130,1;129,9;129,8;129,7;128,6;128,6 (arom.); 97,6 (C1); 72,1 (C2); 69,5 (C4^{*}); 68,2 (C3^{*}); 67,7 (C5); 63,5 (C6); 55,3 (OMe).(E-15) * possibilidade de troca

Procedimento geral para a reação de eliminação no microondas

Em um frasco de Teflon foram adicionados 50mg (0,09mmol, no caso de **29**) do composto dissulfonilado, 242mg (18eq.) de zinco em pó, 97,0mg

(16,6eq.mmol) de NaI e 1,5mL de DMF. O frasco foi fechado e colocado em aquecimento no forno de microondas em potência alta (700W). O tempo de aquecimento variou de 2min. a 5min. (direto), sempre intercalando 2min. de intervalo entre os períodos de aquecimento. Este procedimento foi repetido até que a reação fosse completada (CCD eluente CH_2Cl_2 :Hexano 1:1). Ao final da reação a mistura foi vertida em água contendo gelo. Após o gelo ter derretido, a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3x). A fase aquosa foi filtrada em celite e extraída também com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com água destilada (5x), secas sobre Na_2SO_4 e filtradas. O solvente foi evaporado e o produto purificado em coluna cromatográfica para o derivado *galacto* (eluente CH_2Cl_2 :MeOH 0,1%) ou placa preparativa para o derivado *gluco* (eluente hexano: CH_2Cl_2 1:1). Rendimento: 80-90%.

Compostos obtidos:

2,6-di-O-benzoil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hex-3-enopiranosídeo de metila (49)

Dados:

I.V. (filme):

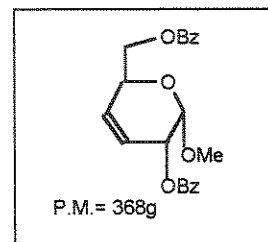
1719cm^{-1} (ν C=O); 1601cm^{-1} (ν C=C). (E-16)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 8,07-7,46 (10H, arom.); 6,01 ($\text{H}3^*$, dt, $J=2,0$ e $10,7\text{Hz}$); 5,91 ($\text{H}4^*$, dtl, $J=3,5$ e $11,3\text{Hz}$); 5,62-5,59 ($\text{H}2$, m); 5,28 ($\text{H}1$, d, $J=4,4\text{Hz}$); 4,60-4,58 ($\text{H}5$, m); 4,48 ($\text{H}6$, $\text{H}6'$, 2d, $J=3,8$ e $5,1\text{Hz}$); 3,53 (OMe, s). (E-17)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 166,70;166,41 (2x C=O); 133,5;133,4;130,1;130,0;129,9;129,8;128,6; 128,6 (arom.); 128,4 (C=C; C4); 124,6 (C=C; C3); 96,2 (C1); 66,9 (C2); 66,8 (C5); 65,7 (C6); 56,1 (OMe). (E-18)

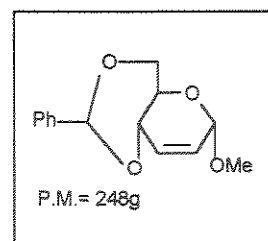


4,6-O-benzilideno-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo de metila (31)**Dados:****IV (Filme):**1080cm⁻¹ (ν C-O). (E-19)**RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz):**

δ 7,43-7,31 (5H, arom.); 6,06 (H3, dl, J=10,3Hz); 5,66 (H2, dt, J=2,5 e 10,3Hz); 5,50 (CHPh, s); 4,84-4,83 (H1, m); 4,25 (H6, dl, J=3,5 e 9,0Hz); 4,11-4,07 (H4, m); 3,84-3,71 (H5, H6', m); 3,39 (OMe, s). (E-20)

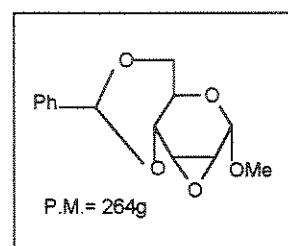
RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 130,8 (C2); 129,2;128,4 (arom.); 126,6 (C3); 126,3 (arom.); 102,22 (CHPh); 96,1 (C1); 75,3 (C4); 69,5 (C6); 63,9 (C5); 56,0 (OMe). (E-21)

**2,3-anidro-4,6-O-benzilideno- α -D-a/opiranosídeo de metila (52)**

• **Método A:** Em um balão de 25ml, 0,2g (0,33mmol)

do composto dissulfonilado **29** foi adicionado e resfriado em banho de gelo. Sobre este foi adicionado 2,0ml de uma solução de etóxido de sódio (0,5M) e 5,0ml de etanol anidro. A mistura foi colocada sob refluxo durante um dia. À noite foi



mantida sob agitação à t.a. Este procedimento foi repetido por três vezes. Ao término da reação, o sólido precipitado foi filtrado e lavado com água destilada e posteriormente com éter de petróleo. A recristalização foi feita com CHCl₃. Rendimento: 72% (62mg) de **52**.

• **Método B:** Em um balão de 25ml foram adicionados 0,2g (0,33mmol) de **29** e 2,5ml de CHCl₃ anidro. Sob agitação magnética a mistura reacional foi resfriada com banho de gelo e foram adicionados 0,63ml de uma solução de metóxido de sódio/metanol (2,7M). A reação foi mantida durante três dias na geladeira, com agitação ocasional, e um dia à temperatura ambiente. Ao término da reação (CCD- CH₂Cl₂:MeOH 0,5%) foi adicionada água à mistura reacional e o composto foi extraído com CHCl₃ (3x). A fase orgânica foi seca

sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente evaporado. O sólido resultante foi recristalizado com CHCl_3 . Rendimento: 90% (86mg)

Dados:

P.F.: 198-200°C

Lit.⁷⁶: 200°C (CHCl_3)

$[\alpha]_D^{20}$: +151,7 (c 0.67 CHCl_3)

Lit.⁷⁶: +140 (CHCl_3)

I.V. (KBr):

1253 cm^{-1} (ν_{as} oxirano); 1073 cm^{-1} (ν C-O); 899 cm^{-1} (ν_s oxirano). (E-22)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 7,52-7,35 (5H, arom.); 5,57 (HCPH); 4,89 (H1, d, $J=2,7\text{Hz}$); 4,24 (H6, dd, $J=5,1$ e $10,3\text{Hz}$); 4,08 (H5, ddd, $J=5,1$ e $9,0$ e $9,9\text{Hz}$); 3,95 (H4, dd, $J=1,1$ e $9,0\text{Hz}$); 3,68 (H6', t, $J=10,3\text{Hz}$); 3,50-3,45 (H2, H3, m); 3,50 (OMe, s). (E-23)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 137,2; 129,3; 128,3; 126,3 (arom.); 102,8 (CHPh); 95,3 (C1); 77,9 (C4); 68,9 (C6); 60,1 (C5); 55,9 (OMe); 53,1 (C3); 50,7 (C2). (E-24)

Procedimento geral para a preparação de organolítios

Método A: Em um balão contendo uma suspensão de lítio (0,35g-0,05atg) em 20mL de *n*-pentano anidro, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 1,96g (25mmol) de cloreto de isopropila diluído em 10mL de *n*-pentano a t.a. Ao final da adição do cloreto de isopropila a mistura reacional ficou sob refluxo durante 8hs e sob t.a durante a noite. Após foi transferido por cânula para um outro recipiente, para posterior usos. A titulação efetuada logo a seguir forneceu uma concentração de 0,16N para esta solução.

Método B: Em um balão contendo 2,4eq. de pedaços de fio de lítio (contendo 0,01% de sódio) em 5,0mL de THF foi adicionado 8,0mmols de brometo de isobutila (previamente destilado) à 0°C. A mistura reacional foi colocada em ultra-som, ficando a temperatura de 0-10°C até a maior parte do lítio ser consumida (a solução vai se tornando azulada). Titulação: Molaridade prevista- 1,56M; Molaridade obtida- 0,97M.

Procedimento geral para a reação do *aloepóxido* 52 com organometálicos**• Método 1: Reação com reagentes de Grignard, sem catálise**

Em um balão de 25ml de duas bocas, sob atmosfera de argônio e com agitação magnética, foram adicionados 2,0mL de Et₂O anidro, 36,0mg (1,5 atg) de Mg e uma pedrinha de iodo. O haleto orgânico foi adicionado gota à gota sobre esta mistura, à temperatura ambiente. Após a formação do reagente de Grignard, esta foi resfriada a 0°C e o *aloepóxido* 52, diluído em 1,0ml de THF foi adicionado. A mistura reacional foi colocada sob refluxo durante 6hs e depois permaneceu à temperatura ambiente durante uma noite. Após 24hs, água destilada foi adicionada à mistura reacional e a fase etérea foi separada. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3x) e as fases orgânicas foram reunidas e secas sobre Na₂SO₄ e filtradas. O óleo obtido após evaporação do solvente foi purificado por cromatografia em coluna (eluente CH₂Cl₂:Et₂O 2%), fornecendo, em ordem de eluição da coluna, os compostos: *aloepóxido* 52 (5%, 9,5mg); 4,6-O-benzilideno-1,2-didesoxi-D-*ribo*-hex-1-enopiranosídeo 56 (65%, 115mg) e 4,6-O-benzilideno-2-desoxi- α -D-*ribopiranosídeo* de metila 57 (20%, 40mg).

• Método 2: Reação de Grignard catalisada por CuI (I)

Em um balão de 25ml, equipado com agitação magnética e atmosfera de argônio, foram adicionados 14mg (0,08mmol) de iodeto de cobre (I), 2,0ml de THF anidro e 200mg (0,8mmol) do *aloepóxido* 52. A mistura foi resfriada à -30°C e 1,5eq. do reagente de Grignard (preparado como no método anterior) foi adicionado por meio de uma cânula. A reação foi mantida a esta temperatura por 1h e depois esta foi elevada gradualmente até a temperatura ambiente. O monitoramento da reação foi feito por CCD utilizando como eluente CH₂Cl₂:Et₂O 2%. O tratamento do meio reacional foi feito por adição de uma solução aquosa de cloreto de amônio, extração com THF (2x) e depois com CH₂Cl₂ (3x). As fases orgânicas reunidas foram secas sobre Na₂SO₄ e filtradas. A massa resultante da evaporação do solvente foi purificada por cromatografia em camada delgada preparativa (eluente CH₂Cl₂:Et₂O 2%) e eluição contínua (eluente tolueno:AcOEt 5%) isolando-se o composto 4,6-O-benzilideno-2-desoxi-2-iodo- α -D-*altropiranosídeo* de metila (<5%, 8mg) no caso do cloreto de isopropil magnésio; por cromatografia em coluna (eluente CH₂Cl₂)

isolando-se a mesma haloidrina (74%, 110mg) no caso da utilização de iodeto de alquilmagnésio e o composto 4,6-O-benzilideno-2-desoxi-2-bromo- α -D-*altropiranosídeo* de metila (80%, 60mg) no caso da utilização de brometo de 1-metil vinil magnésio para a formação do reagente de Grignard.

• Método 3: Reação com reagente de Grignard em CH_2Cl_2

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foi introduzido 70mg (2,9atg) de Mg e iodo. Logo após, foi adicionado 1,0mL de éter etílico anidro. A solução foi resfriada a 0°C , foram adicionados 0,3mL (2,7mmol) de iodeto de isopropila, e a temperatura foi elevada até t.a., ficando sob agitação até a reação se completar. Após grande parte do magnésio ser consumido a mistura foi evaporada resultando em uma massa esbranquiçada. O balão foi novamente conectado ao sistema de argônio e a massa foi diluída com CH_2Cl_2 anidro. Esta solução foi resfriada a -78°C e o *al*oepóxido (78,6mg; 0,3mmol) foi introduzido. Após 20min. o material de partida foi completamente consumido (CCD eluente: CH_2Cl_2 :MeOH 1%). A reação foi isolada com adição de uma solução de NH_4Cl . A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3x). As fases orgânicas foram reunidas e secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas. O óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (eluente CH_2Cl_2 :MeOH 0,5%) resultando no composto 4,6-O-benzilideno-2-desoxi-2-iodo- α -D-*altropiranosídeo* de metila (79,9mg; 68%).

• Método 4: Reação do *al*oepóxido **52** com organolítio/CuI (I)

Em um balão de 50ml sob atmosfera de argônio, foram adicionados 14mg (0,8mmol) de CuI (I) e 3,0ml de Et_2O anidro. A solução reacional, sob agitação magnética, foi resfriada à 0°C e o reagente organolítio foi adicionado lentamente. Ao final da adição esta foi deixada em agitação à 0°C durante 30min. e então o epóxido **52** foi adicionado. A fase etérea foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (3x), solução de bicarbonato de sódio (2x) e água destilada (2x). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e após evaporação do solvente o sólido resultante foi purificado em coluna de sílica (eluente Hexano:AcOEt 60%). Em todos os casos isolou-se apenas o material de partida.

• Método 5: Reação do *al*oepóxido **52** com organocuprato de alta ordem.

Em um balão de duas bocas, conectado com uma torneira de 3 vias, foram colocados 24mg (0,23mmol) de CuCN. Durante 30min. foi introduzido um fluxo de argônio, após este tempo o fluxo foi cessado e por 30min. foi feito vácuo neste sistema. Este procedimento foi repetido 3 vezes e ao final, sob atmosfera de argônio, foi introduzido THF (1mL/mmol de CuCN). A mistura reacional foi resfriada à -78°C e à esta suspensão foi adicionado 1,0mL (0,5mmol) de isobutil lítio recém preparado. Após a solução tornar-se límpida (20min. à temperatura de -35°C), a solução foi resfriada à -78°C e uma solução do epóxido **52** (62mg; 0,2mmol) em THF foi adicionada. A reação foi acompanhada por CCD (eluente CH₂Cl₂:MeOH 1%) e após aproximadamente 2hs à esta temperatura, sem indicação de nenhuma transformação por CCD, a temperatura foi elevada gradativamente até -20°C. A reação foi deixada a esta temperatura por mais 2hs e foi isolada com a adição de uma solução 10% NH₄OH/solução saturada de NH₄Cl, ficando sob. agitação por 15min. A fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre MgSO₄ e filtrada. A massa bruta resultante da evaporação do solvente foi purificada em coluna de sílica (mesmo eluente da CCD) levando à recuperação do material de partida.

Compostos obtidos:

4,6-O-benzilideno-1,2-didesoxi-D-ribo-hex-1-enopiranosídeo (**56**)

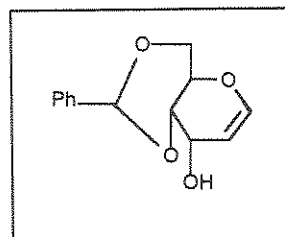
P.F.: 80-83°C

Lit.^{79a}: 82°C

$[\alpha]_D^{20}$: + 207,8 (c 0.45 CHCl₃)

I.V. (filme):

3170cm⁻¹ (ν OH); 3055cm⁻¹ (ν C-H_{olef.}); 1632cm⁻¹ (ν C=C) (**E-25**)



RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,54-7,38 (5H, arom.); 6,47 (H1, d, J=5,6Hz); 5,69 (HCPH, s); 5,04 (H2, t, 5,6Hz); 4,48 (H6, dd, J= 5,1 e 10,5Hz); 4,30-4,16 (H3, H5, m), 3,86 (H6', t, J=10,5Hz); 3,90 (H4, dd, J=3,7 e 10,2Hz); 2,49 (OH, s). (**E-26**)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 146,5 (C1); 137,3;129,6;128,6;126,4 (arom.); 101,9*(HCPH); 101,1*(C2); 78,1 (C4); 68,6 (C6); 63,9 (C3); 60,1 (C5). (**E-27**) *possibilidade de troca

4,6-O-benzilideno-2-desoxi- α -D-ribo-hexopiranosídeo de metila (57)

P.F.: 127-128°C

Lit.⁸¹: 127-128°C (etanol)

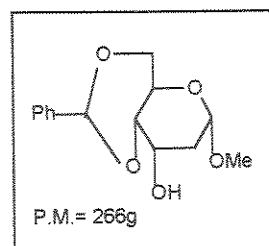
I.V. (filme):

3444cm⁻¹ (v OH); 1097cm⁻¹ (v C-OH). (E-28)RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,38-7,51 (5H, arom.); 5,64 (HCPH, s); 4,80 (H1,dl, J=3,7Hz); 4,37-4,18 (H3, H5, H6e, m); 3,77 (H6a, t, J=9,9Hz); 3,62 (H4, dd, J=2,6 e 9,5Hz); 3,42 (OMe, s); 3,04 (OH, d, J=7Hz); 2,18 (H2e, ddd, J=1,1 e 2,9 e 15,0Hz); 2,04 (H2a, dt, J= 3,7 e J=15,0Hz). (E-29)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 137,5;129,3;128,5;126,5 (arom.); 102,2 (HCPH); 98,7 (C1); 79,7 (C4); 69,3 (C6); 65,0 (C3); 58,1 (C5); 55,4 (OMe); 35,3 (C2). (E-30)

**4,6-O-benzilideno-2-bromo-2-desoxi- α -D-atripiranosídeo de metila (59)**

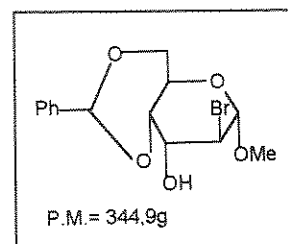
I.V. (filme):

3463cm⁻¹ (v OH). (E-31)RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,43-7,31 (5H, arom.); 5,61 (HCPH, s); 4,85 (H1, s); 4,31-4,19 (H2, H3, H4, H5, H6, m); 3,82 (H6', t, J= 9,5Hz); 3,38 (OMe, s); 2,94 (OH, d, J= 6,3Hz). (E-32)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

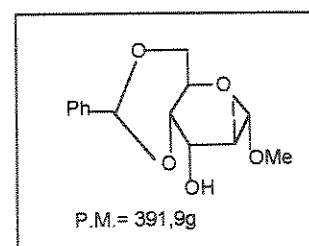
δ 137,1;129,4;128,4;126,3 (arom.); 102,3 (CHPh); 101,7 (C1); 74,9 (C4); 69,8 (C3); 69,0 (C6); 58,5 (C5); 56,0 (OMe); 47,0 (C2). (E-33)

**4,6-O-benzilideno-2-desoxi-2-iodo- α -D-atripiranosídeo de metila (59)**

I.V. (filme):

1278cm⁻¹ (v, C-O); 638cm⁻¹ (C-I). (E-34)RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,51-7,38 (5H, arom.); 5,69 (HCPH, s); 5,03 (H1, s); 4,45-4,21 (H2, H3, H4, H5, H6, m); 3,90 (H6', t, J=10,3Hz); 3,45 (OMe, s); 3,04 (OH, d, J=7,0Hz). (E-35)

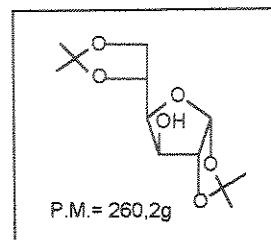


RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 137,1;129,3;128,4;126,3 (arom.); 103,3 (CHPh); 102,3 (C1); 74,9 (C4); 71,0 (C3); 69,0 (C6); 58,7 (C5); 55,8 (OMe); 24,5 (C2). (E-36)

1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose (62)

Em um balão de 1000mL foram adicionados 600mL de acetona tratada e 3,6g (14 mmol) de iodo. A mistura foi colocada sob agitação magnética vigorosa e 12g (66,6 mmol) de glucose seca (3 dias em dessecador sob P_2O_3). A reação foi colocada sob refluxo durante



5hs e depois foi deixada à t.a. por uma noite. Ao término da reação (CCD eluente: CH_2Cl_2 :MeOH 3%) foi adicionado tiosulfato de sódio até clarear a solução. A solução reacional foi evaporada e após, diluída com CHCl_3 e lavada com água destilada (2x). A fase orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada. O sólido resultante foi recristalizado com *n*-heptano. Rendimento: 15,2g (88%).

Dados:

$[\alpha]_D^{20}$: -18,9 (c 0.5 CHCl_3)

Lit^{92b} : -13,5 (CHCl_3)

P.F.: 105-106°C

Lit^{92b} : 109-110°C (*n*-heptano)

I.V. (filme):

3429cm^{-1} (v OH); 1070cm^{-1} e 1032cm^{-1} (v C-O). (E-37)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

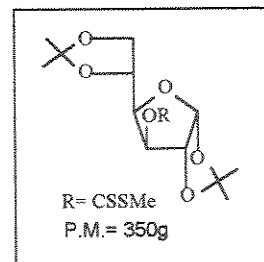
δ 5,94 (H1, d, $J=3,9\text{Hz}$); 4,53 (H2, d, $J=3,9\text{Hz}$); 4,33 (H3, H5, m); 4,16 (H6, dd, $J=6,0$ e $9,0\text{Hz}$); 4,06 (H4, dd); 3,98 (H6', dd, $J=5,4$ e $9,0\text{Hz}$); 2,72 (OH, d, $J=3,9\text{Hz}$); 1,50;1,44;1,36;1,32 (4x Me, s). (E-38)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 111,9;109,7 (Co isopropilideno); 105,3 (C1); 85,1 (C2); 81,2 (C4); 75,2 (C3); 73,4 (C5); 67,7 (C6); 26,8;26,7;26,1;25,1 (4x Me). (E-39)

1,2:5,6-di-O-isopropilideno-3-O-(S-metil- ditiocarbonato)- α -D-glucofuranose (63)

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio e equipado com agitação magnética, foram adicionados 0,8g (3,1mmol) do diacetoneídeo **62**, 3,1mg (0,046mmol) de imidazol e 15,0mL de THF anidro. Após 5min. foi adicionado 140mg (4,7mmol) de NaH (80%) em pequenas porções. Depois de 45min. sob agitação, foi adicionado 0,53mL (9,3mmol) de dissulfeto de carbono com o auxílio de uma seringa. Após 35min. foi adicionado 0,40mL (5,6mmol) de iodeto de metila. A reação foi completada após 15min. (CCD eluente CH_2Cl_2 :MeOH 0,8%). Então 0,16mL de ácido acético glacial foi adicionado e a mistura foi filtrada em papel de filtro e lavada com THF. A solução de THF foi concentrada e posteriormente o resíduo foi extraído com éter etílico tratado (até que o mesmo não fique mais amarelado). A fração etérea foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (2x) e depois água destilada (2x). Seca sobre Na_2SO_4 , e após filtração e evaporação do solvente o óleo amarelado residual foi purificado em coluna de sílica (eluente CH_2Cl_2). O produto **63** foi isolado em 93% de rendimento (1,01g).

**Dados:****I.V. (filme):**

1212cm^{-1} (ν C=S); 1078cm^{-1} (ν C-O); 738cm^{-1} (ν C-S). (E-40)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

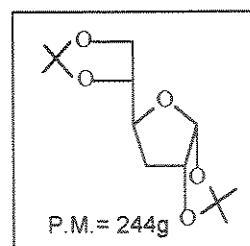
δ 5,92-5,90 (H1, H3, m); 4,68 (H2, d, $J=3,9\text{Hz}$); 4,35-4,28 (H6, H5, m); 4,08-4,05 (H4, H6', m); 2,59 (S-Me); 1,53;1,42;1,33;1,32 (4Me). (E-41)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 215,0 (C=S); 112,5; 109,4 (2x Co-isopropilideno); 105,1 (C1); 84,3 (C3); 82,8 (C2); 79,8 (C4); 72,4 (C5); 66,9 (C6); 26,7;26,6;26,2;25,2 (4x Me); 19,2 (S-Me). (E-42)

3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-ribo- hexofuranose (64)

Em um balão de três bocas equipado com condensador de refluxo e funil de adição e sob atmosfera de argônio, foi adicionado 30mL de tolueno recém destilado. O solvente foi colocado em refluxo e então, foi adicionado 0,16mL (0,6mmol) de hidreto de



tributilestanho, sob agitação. No funil de adição foi introduzido 0,14mg (0,4mmol) do S-metil ditiocarbonato 63 diluído em 40mL de tolueno. Esta solução foi adicionada no balão reacional durante 1h. Finda a adição a reação ficou em refluxo e sob agitação durante 6hs. Ao final (CCD eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 1%) a solução foi evaporada em rotaevaporador e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como eluente éter de petróleo inicialmente, para a diluição dos compostos de estanho, e depois uma proporção crescente de éter etílico (5% de incrementos). O produto foi isolado em 75% de rendimento (73,5mg).

Dados:

$[\alpha]_D^{20}$: -7,5 (CHCl_3)

Lit^{40} : -7,5 (c 10, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

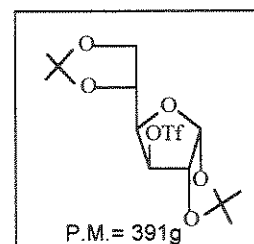
δ 5,80 (H1, d, $J=3,9\text{Hz}$); 4,74 (H2, dd, $J=3,9$ e $4,5\text{Hz}$); 4,17-4,06 (H5, H6, H6', m); 3,83-3,38 (H4, m); 2,18 (H3, dd, $J=3,6$ e $13,5\text{Hz}$); 1,75 (H3', ddd, $J=4,5$; 10,1 e $13,5\text{Hz}$); 1,50; 1,41; 1,34; 1,30 (4x Me). (E-43)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 111,4; 109,7 (2x Co-isopropilideno); 105,8 (C1); 80,5 (C2); 78,7 (C4); 77,0 (C5); 67,3 (C6); 35,4 (C3); 26,8; 26,5; 26,1; 25,2 (4x Me). (E-44)

1,2:5,6-di-O-isopropilideno-3-O-trifluorometanossulfonato- α -D-glucofuranose (65)

Em um balão de 25mL equipado com agitação magnética e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 0,1g (0,38mmol) de diacetoneído 62 e 1,0mL de piridina anidra. A solução foi resfriada a -40°C e 0,13mL (0,77mmol) de anidrido triflico foi introduzido. Atingida a temperatura de -20°C a reação foi deixada por 1h nesta condição. Com o término da reação



(CCD eluente éter de petróleo:AcOEt 20%) água destilada gelada foi adicionada sobre a mistura reacional e, a seguir, CH₂Cl₂ (5,0mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3x). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de CuSO₄ (5x) e depois com água destilada. Esta fase foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e o solvente evaporado, resultando em um sólido que foi utilizado para a reação posterior sem purificação por ser instável. Rendimento de 65 93% (138mg).

Dados:

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 6,00 (H1, d, J=3,7Hz); 5,26 (H3, d, J=1,9Hz); 4,76 (H2, d, J=3,7Hz); 4,22-4,13 (m, H4, H5 e H6); 3,99 (H6', dd, J=4,3 e 8,7Hz); 1,52;1,43;1,35;1,34 (4x Me). (E-45)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 118,4 (CF₃, q, J_{C,F}=319,5Hz); 113,1;109,8 (2x Co-isopropilideno); 105,0 (C1); 88,1 (C3); 83,2 (C2); 79,9 (C4); 71,7 (C5); 67,6 (C6); 26,8;26,5;26,2;24,8 (4x Me). (E-46)

Preparação do boroidreto de tetrabutil amônio (*n*-Bu)₄NBH₄⁹⁷

2,0g (5,9mmol) de (*n*-Bu)₄NHSO₄ foram dissolvidos em 1,2mL de água destilada e esta mistura foi resfriada em banho de gelo. 1,5mL de uma solução 5M de NaOH (mmol)foi adicionada e a temperatura foi elevada até à temperatura ambiente. Uma solução de NaBH₄ 0,23g (6,0mmol) em 0,5mL de água destilada foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (5mL- fase de cima). A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2,5mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas sobre K₂CO₃. Rendimento do boroidreto de tetrabutil amônio: 54% (1,4g).

Reação de redução com boroidreto de tetrabutil amônio

A) Utilizando o mesmo procedimento descrito na literatura (uso do boroidreto de tetrabutil amônio recristalizado com acetato de etila), partindo-se de 0,09g (0,23mmol) do triflato **65** chegou-se a 5,5% (9,1mg) do composto reduzido e 90%(56mg) do produto de eliminação 3-desoxi-1,2:5,6-O-isopropilideno-α-D-eritro-hex-3-enofuranose (**66**).

B) Em um balão de 25mL equipado com condensador de refluxo, foram adicionados 29mg (0,08mmol) do triflato **65** e 2,0mL de benzeno anidro. Foi adicionado 0,60mg (0,23mmol) de boroidreto de tetrabutyl amônio ($n\text{-Bu}_4\text{NBH}_4$) e a solução foi levada a refluxo. Depois de 2hs o material de partida foi consumido (CCD eluente CH_2Cl_2 1%), e procedeu-se à evaporação do solvente. A massa residual foi purificada em coluna cromatográfica com o mesmo eluente usado na CCD. Rendimento: 63% (12,2mg) do produto de redução.

Dados:

I.V. (filme):

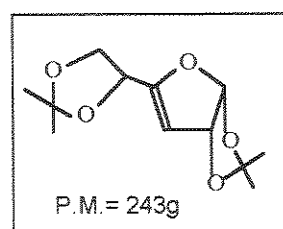
1670cm^{-1} (ν C=C); 1251cm^{-1} (ν_{as} C-O); 1047cm^{-1} (ν_{s} C-O). (**E-47**)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 6,01 (H1, d, $J=5,2\text{Hz}$); 5,22 (H2, ddd, $J=2,2$, 3,7 e $5,2\text{Hz}$); 5,18 (H3, dd, $J=1,1$ e $2,2\text{Hz}$); 4,52 (H5, ddl, $J=5,8$ e $6,9\text{Hz}$); 4,08 (H6, dd, $J=6,9$ e $8,4\text{Hz}$); 3,90 (H6', dd, $J=5,8$ e $8,4\text{Hz}$); 1,40; 1,38; 1,32 (Me). (**E-48**)

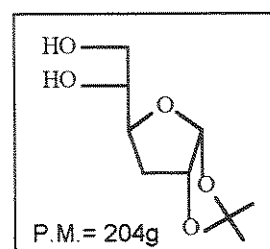
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 160,0 (C4); 112,3; 110,3 (Co-isopropilideno); 106,6 (C1); 98,9 (C3); 83,4 (C2); 71,3 (C5); 66,9 (C6); 28,2; 27,9; 26,2; 25,5 (4x Me). (**E-49**)



3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (**67**)

•**Método A:** Em um balão de 25mL contendo 128mg (0,52mmol) do composto **64** foi adicionada 0,87mL de uma solução aquosa de ácido acético glacial (75%). A mistura reacional foi aquecida durante 50min. à 60°C . Ao término da reação (CCD, eluente: CH_2Cl_2 :MeOH 1%)



o ácido acético foi evaporado e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (eluente CH_2Cl_2 :MeOH 5%). O produto **67** foi isolado em 72% de rendimento (77mg).

•**Método B:** 100mg (0,45mmol) do composto **64** foi diluído com 3,0mL de acetonitrila: H_2O (9:1). Sob agitação magnética e a temperatura ambiente foi adicionado 10mg (0,045mmol) de DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona). Após 12hs de reação, procedeu-se à evaporação do solvente e

o resíduo foi purificado em coluna de sílica (CH_2Cl_2 :MeOH 5%). O produto foi obtido em 75% de rendimento (64mg).

Dados:

$[\alpha]_D^{20}$: -10,6 (c 4, MeOH)

I.V. (filme):

3414 cm^{-1} (v OH). (E-50)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

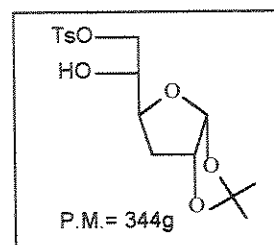
δ 5,76 (H1, d, $J=3,9\text{Hz}$); 4,72 (H2, dd, $J=3,9\text{Hz}$); 4,15 (H4, dt, $J=4,5$ e $10,7\text{Hz}$); 3,83-3,48 (H5, H6, H6', 2OH, m); 2,04 (H3, dd, $J=4,5$ e $13,4\text{Hz}$); 1,81 (H3', ddd, $J=4,9$; $10,7$ e $13,6\text{Hz}$); 1,47;1,28 (2x Me). (E-51)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 111,2 (Co isopropilideno); 105,1 (C1); 80,4 (C2); 78,4 (C4); 72,2 (C5); 63,5 (C6); 33,7 (C3); 26,6; 26,0 (2x Me). (E-52)

3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-6-O-*p*-toluenossulfonil- α -D-ribofuranose (68)

Em um balão de 25mL foram adicionados 840mg (4,1mmol) do composto 67 e 8,0mL de piridina anidra. A solução foi resfriada à 0°C e 864mg (4,5mmol) de cloreto de *p*-tolueno sulfonila foi adicionado lentamente. A mistura reacional ficou a temperatura ambiente e sob



agitação durante uma noite. Após, foi adicionada água destilada e CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de CuSO_4 (5x), água destilada (3x) e seca sobre Na_2SO_4 . Após a filtração e evaporação do solvente, o óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (eluente: éter de petróleo:AcOEt 25%). O produto 68 foi obtido em 45% de rendimento (660mg).

Dados:

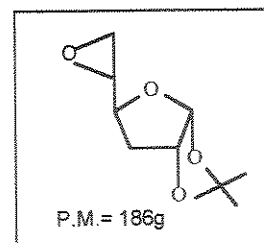
$[\alpha]_D^{20}$: -4,3 (c 8,3, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 7,80 (H arom., d, $J=8,1\text{Hz}$); 7,36 (H arom., d, $J=8,1\text{Hz}$); 5,77 (H1, d, $J=3,9\text{Hz}$); 4,73 (H2, tl, $J=3,9\text{Hz}$); 4,18-3,98 (H4, H5, H6, H6', m); 2,46 (CH_3 -Ph, s); 2,11 (H3, dd, $J=4,8$ e $13,5\text{Hz}$); 1,79 (H3', ddd, $J=4,5$, $10,6$ e $13,5\text{Hz}$); 1,49;1,31 (2x Me, s). (E-53)

5,6-anidro-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (69)

•**Método A:** Uma solução do composto **68** (124mg, 0,36mmol) e TEBA (cloreto de trietilbenzil amônio- 8,2mg, 0,036mmol) em clorofórmio (2,0mL) foi agitada com solução aquosa saturada de NaOH (0,4mL) por 15min. Foi adicionada então mais água destilada (1,0mL) e a fase orgânica foi separada e lavada com água destilada (2x). A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3x), e as fases orgânicas reunidas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas. O óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (eluente: éter de petróleo:AcOEt 30%), fornecendo **69** em 86% de rendimento (57,5mg).



•**Método B:** Em um balão contendo o 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose **67** (600mg; 2,9mmol) em suspensão em benzeno anidro (6,0mL) e tamis pulverizado (mg), foi adicionada 840mg (3,2mmol) de trifenilfosfina. A mistura reacional foi levada a refluxo e foi adicionado 0,5mL (3,2mmol) de DEAD (dietilazodicarboxilato). O refluxo foi mantido por 2,5hs, e depois a solução foi resfriada e guardada na geladeira por uma noite. O sólido precipitado foi filtrado e o filtrado evaporado. A massa resultante foi purificada em coluna cromatográfica (eluente éter de petróleo:AcOEt 35%), fornecendo **69** em 80% de rendimento (503mg).

Dados:

$[\alpha]_D^{20}$: -19,9 (c 2,0, CHCl_3) Lit.¹⁰⁰: -21,4 (c. 2,05, EtOH)

I.V. (filme):

1250; 890 e 844 cm^{-1} (ν epóxido); 1021 cm^{-1} (ν C-O). (E-54)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 5,85 (H1, d, J=3,6Hz); 4,75 (H2, dd, J=4,8 e 3,6Hz); 4,21 (H4, dt, J=4,5 e 10,7Hz); 3,15 (H5, td, J=2,7 e 4,2Hz); 2,82 (H6, dd, J=4,1 e 4,9Hz); 2,61 (H6', dd, J=2,7 e 4,9Hz); 2,06 (H3, dd, J= 4,5 e 13,3Hz); 1,72 (H3', ddd, J=4,8; 10,7 e 13,3Hz). (E-55)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 113,4 (Co isopropilideno); 105,6 (C1); 80,2 (C2); 77,9 (C4); 51,5 (C5); 45,0 (C6); 34,2 (C3); 26,6;26,0 (2x Me, s). (E-56)

Procedimento geral para a reação de abertura do epóxido 69:**•Com reagente de Grignard (exemplificado para o brometo de cicloexila)**

À uma solução do reagente de Grignard (1,6eq.) em THF à -15°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado 0,3eq. de CuI (19mg, 0,1mmol). A mistura foi agitada a esta temperatura por 15min.. Uma solução contendo 54mg (0,3mmol) do epóxido 69 em 2,0mL de THF foi adicionada à -20°C . Esta temperatura foi mantida por 1h, ficando depois mais 1h entre -10°C - 0°C e finalmente entre 0°C - 10°C por 2hs. Ao término do tempo reacional (CCD éter de petróleo: AcOEt 35%), acetato de etila foi adicionado à reação e, a seguir, uma solução aq. saturada de NH_4Cl . Depois de agitar por 10min., uma solução aq. saturada de KHSO_4 foi adicionada até acidificar o meio. A fase orgânica foi isolada e lavada com solução de NaCl, posteriormente foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada. A massa residual foi purificada em coluna cromatográfica (eluente Éter de petróleo:AcOEt 30%), levando à haloidrina correspondente.

Dados:**6-bromo-3,6-di-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranoranose (71)**

Rendimento: 71% (57,1mg)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: - 11,75 (CHCl_3)

I.V.(filme) :

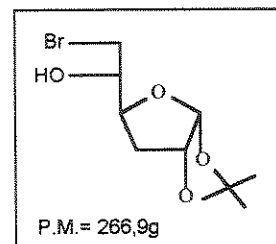
3454cm^{-1} (v, OH); 1217cm^{-1} (δ $\text{CH}_2\text{-Br}$). (E-57)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 5,82 (H1, d, $J=3,9\text{Hz}$); 4,77 (H2, dd, $J=3,9$ e $4,4\text{Hz}$); 4,26 (H4, ddd, $J=4,3$; 5,4 e $10,4\text{Hz}$); 3,98-3,88 (H5, m); 3,56 (H6,dd, $J=3,9$ e $10,5\text{Hz}$); 3,45 (H6', dd, $J=7,2$ e $10,5\text{Hz}$); 2,41 (OH, d, $J=4,3\text{Hz}$); 2,19 (H3, dd, $J=4,4$ e $13,5\text{Hz}$); 1,82 (H3', ddd, $J=4,8$; $10,5$ e $13,5\text{Hz}$); 1,52;1,33 (2x Me). (E-58)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 111,6 (Co isopropilideno); 105,5 (C1); 80,5 (C2); 78,8 (C4); 72,1 (C5); 35,7 (C6); 34,3 (C3); 26,7;26,1 (2x Me). (E-59)



6-Iodo-3,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (71)

Rendimento: 28,8mg (51%)

 $[\alpha]_D^{20}$: -12,19 (c 3,6, CHCl₃)

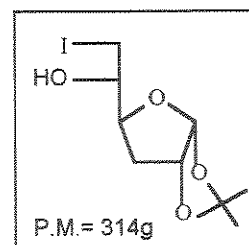
I.V.(filme) :

3452cm⁻¹ (v, OH)RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 5,82 (H1,d, J=3,9Hz); 4,76 (H2, dd, J=4,4 e 3,9Hz); 4,25 (H4, ddd, J=4,6; 5,5 e 10,5Hz); 3,78-3,74 (H5, m); 3,36 (H6, dd, J=4,0 e 10,4Hz); 3,23 (H6', dd, J=7,7 e 10,4Hz); 2,31 (OH, s largo); 2,17 (H3, dd, J=4,6 e 13,5Hz); 1,81 (H3', ddd, J=4,6; 10,5 e 13,5Hz). (E-60)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 111,6 (Co isopropilideno); 105,5 (C1); 80,4 (C2); 79,5 (C4); 72,0 (C5); 33,7 (C3); 26,6; 26,7 (2x Me); 9,2 (C6). (E-61)

**•Com organolítio:****Método A: Sem aditivo**

Em um balão de duas bocas, conectado com uma torneira de 3 vias, foram colocados 58mg (0,65mmol) de CuCN. Durante 30min. foi introduzido um fluxo de argônio, após este tempo o fluxo foi cessado e por 30min. foi feito vácuo neste sistema. Este procedimento foi repetido 3 vezes e ao final o sistema ficou sob atmosfera de argônio, sendo introduzido THF (1mL/mmol de CuCN). A mistura reacional foi resfriada à -78°C e à esta suspensão foi adicionado 0,5mL (1,3mmol) de *n*-butil lítio 2,5M. Após a solução tornar-se límpida (40min.; -40°C), uma solução do epóxido 69 (100mg; 0,54mmol) em THF (mL) foi adicionada à -78°C. A reação foi acompanhada por CCD (eluente CH₂Cl₂:MeOH 1%) e após 1h30min. Adicionou-se uma solução 10% NH₄OH/solução saturada de NH₄Cl. A mistura foi agitada por 15min., e a fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre MgSO₄ e filtrada. A massa bruta resultante da evaporação do solvente foi purificada em coluna de sílica (mesmo eluente da CCD), fornecendo o composto 79 em 87% de rendimento (115mg).

Método B: Com aditivo

O mesmo procedimento citado anteriormente para a formação do organocuprato de alta ordem foi utilizado neste caso (quantidades: 25mg- 0,28mmol de CuCN e 0,3mL- 0,75mmol de *n*-BuLi. Após a solução tornar-se límpida (30min.), foi adicionado 42mg (0,3mmol) de BF₃.Et₂O em THF, ainda a -78°C. Logo após o epóxido **69** (50mg- 0,27mmol), diluído em THF, foi introduzido. Após 1h a reação foi isolada da mesma maneira que a anterior. O produto **72** foi obtido em 99% de rendimento (67mg).

Dados:**3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-5-C-*n*-pentil- α -D-ribofuranose (**72**)**

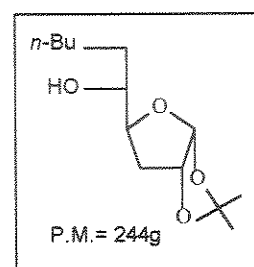
$[\alpha]_D^{20}$: -22,37 (c 1.34, CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz):

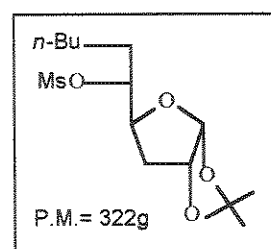
δ 5,80 (H1, d, J=3,7 Hz); 4,74 (H2, dd, J=2,9 e 3,7Hz); 4,20-4,14 (H4, m); 3,91-3,90 (H5, m); 1,92-1,82 (H3, H3', m); 1,50 (Me, s); 1,31 (Me, s); 1,41-1,20 (-CH₂-, m); 0,87 (Me, t, J=6,6Hz). (E-62)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 111,2 (Co isopropilideno); 105,3 (C1); 81,0 (C2); 80,6 (C4); 70,2 (C5); 32,3 (C3); 31,6; 25,3; 22,4 (4x-CH₂-); 26,7; 26,0 (2xMe); 13,9 (Me, *n*-butil). (E-63)

**3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-5-O-metanossulfonil-5-C-*n*-pentil- α -D-ribofuranose (**81**)**

Em um balão contendo 87mg (0,36mmol) de **72** diluído em 1,0mL de CH₂Cl₂, foi adicionado 127mg (1,3mmol) de NEt₃. A mistura reacional foi resfriada a 0°C e 52mg (0,45mmol) de MeSO₂Cl foi introduzido. A solução foi deixada reagir à t.a. e sob



agitação durante uma noite. Adicionou-se H₂O destilada, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3x 5mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (eluente éter de petróleo: EtOAc 25%), fornecendo **81** em 87% de rendimento (101mg).

Dados: $[\alpha]_D^{20}$: -18,5 (CHCl₃)**RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz):**

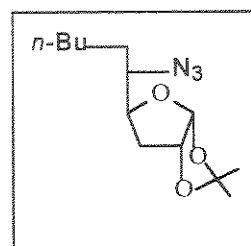
δ 5,77 (H1, d, J=4,0Hz); 4,89-4,83 (H5, m); 4,75 (H2, t, J=4,0); 4,30 (H4, ddd, J=2,9; 4,7 e 10,6Hz); 3,03 (MeO₂S, s); 2,07 (H3, dd, J=4,7 e 13,6Hz); 1,89 (H3', ddd, J=4,6; 10,6 e 13,6Hz); 1,50; 1,32 (2x Me); 0,88 (Me *n*-butil, t, J=6,6Hz). (E-64)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 111,7 (Co isopropilideno); 105,1 (C1); 82,2 (C2); 80,1 (C4); 78,6 (C5); 38,3 (MeO₂S); 32,2 (C3); 31,8; 31,2 (2x -CH₂-); 26,6; 25,8 (2x Me); 24,7; 22,1 (2x -CH₂-); 13,7 (Me, *n*-butil). (E-65)

5-azido-3,5-didesoxi-1,2-O-isopropilideno-5-C-*n*-pentil β -L-lixofuranose (73)

Em um balão de 10mL foram adicionados 25,7mg (0,08mmol) do composto mesilado 81 e 1,0ml de DMF anidro. Logo após, foi adicionado 23,3mg



(0,36mmol) de NaN₃. A mistura reacional foi aquecida a 40°C durante 6hs. Após o término da reação (CCD: éter de petróleo:AcOEt 25%) o solvente foi evaporado e a massa resultante foi purificada em coluna de sílica com o mesmo eluente utilizado na CCD. Rendimento de 73: 41% (9mg).

 $[\alpha]_D^{20}$: -43,9 (c 1.55, CHCl₃)**I.V. (filme):**2107 cm⁻¹ (ν N₃). (E-66)**RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz):**

δ 5,84 (H1, d, J=3,7Hz); 4,75 (H2, t, J=3,7 e 4,4Hz); 4,25 (H4, dt, J=4,4 e 11,0Hz); 3,15 (H5, dt, J= 4,4 e 9,2Hz); 2,06 (H3, dd, J=4,8 e 13,6Hz); 1,79 (H3', ddd, J=4,8; 11,0 e 13,6Hz); 1,51; 1,33 (2x Me); 0,90 (Me *n*-Bu, t, J=6,6Hz). (E-67)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 111,4 (Co); 105,4 (C1); 80,3 (C2^{*}); 80,2 (C4^{*}); 64,4 (C5); 35,6 (C3); 31,4; 30,8 (2x-CH₂-); 26,7; 26,1 (2x Me); 25,8; 22,3 (2x-CH₂-); 13,82 (Me *n*-butil). (E-68)

*possibilidade de troca

Reação de redução da azida 73:

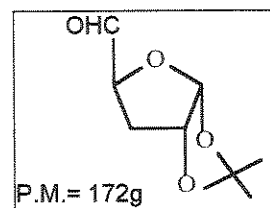
Em um balão de 50mL foram colocados 47mg (0,17mmols) do composto 73, 5mL de etanol tratado e uma pequena quantidade de Pd/C 5%. Neste foi introduzida uma atmosfera de hidrogênio e a reação foi deixada sob agitação magnética. Após 4hs de reação o material de partida foi consumido (CCD: CH₂Cl₂:MeOH 1,5%). A mistura reacional foi filtrada em celite e o solvente evaporado. Massa: 33mg de uma mistura da amina 79c (R=*n*-pentil) e um subproduto.

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 5,81 (H1, d, J=3,7Hz); 4,75 (H2, t, J=3,7Hz); 4,03 (H4, ddd, J= 4,4, 6,2 e 10,6Hz); 1,50/1,31 (2xMe); 0,89 (Me, t). (E-69)

3-desoxi-1,2-*O*-isopropilideno- α -D-eritro-pentodialdo-1,4-furanose (74)

•**Método A:** À uma suspensão de 347mg (0,78mmol) de tetraacetato de chumbo em 3,0mL de benzeno foi adicionado gradativamente uma solução contendo 100mg (0,49mmol) do diol 67 diluído em benzeno. A mistura foi agitada à t.a. e após 30min. (término da reação acompanhado por CCD, eluente: CH₂Cl₂:MeOH 2%) foi filtrada sobre celite. O filtrado foi evaporado redissolvido em etanol e filtrado novamente sobre celite. O solvente foi evaporado e o produto x foi obtido em 108mg (bruto).



•**Método B:** À uma solução do diol 67 (65mg; 0,32mmol) em 3,5mL de H₂O, sob forte agitação, foi adicionado periodato de sódio (68mg; 0,32mmol). O pH da solução foi ajustado a 7 e mantido neste valor pela adição de uma solução 0,1N de NaOH. Após 30min. a reação foi tratada pela extração com clorofórmio. A fase orgânica foi lavada com água destilada, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A massa bruta obtida foi de 41,5mg.

•**Método C:** Em um balão contendo uma solução do composto reduzido 64 (460mg; 1,9mmol) em THF anidro (2,0mL), foi adicionado 1,3g (5,6mmol) de ácido periódico e 10 gotas de H₂O. A reação foi deixada sob agitação vigorosa

e após 5hs a suspensão foi filtrada sobre celite. O filtrado foi diluído em acetato de etila (10mL) e lavado com uma solução de NaHCO_3 (2mL; 2X). A fase orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e evaporada. Massa bruta: 264mg.

I.V. (filme):

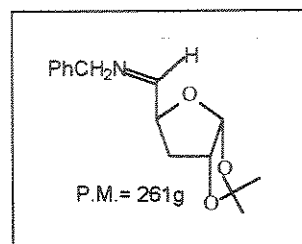
1735cm^{-1} (ν C=O) (E-70)

RMN¹H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 9,69 (H aldeídico, d, $J=2,1\text{Hz}$); 5,94 (H1, d, $J=3,9\text{Hz}$); 4,79 (H2, dd, $J=3,9$ e $4,3\text{Hz}$); 4,61-4,53 (H4, m); 2,35 (H3, dd, $J=5,4$ e $13,5\text{Hz}$); 1,82 (H3', ddd, $J=4,8$; 11,1 e $13,5\text{Hz}$); 1,52; 1,33 (2x Me).

3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-eritro-pentodialdo-1,4-furanose-N-benzil-imina (76a)

•Método A: Em um balão contendo uma solução do aldeído **74** (18,8mg; 0,11mmol) em 0,5mL de tolueno, resfriada em banho de gelo, foi adicionado 33mg (0,27mmol) de MgSO_4 e 0,01mL (0,09mmol) de benzilamina. A mistura ficou sob agitação em banho



de gelo durante 5hs sem se observar transformação em CCD (CH_2Cl_2 :MeOH 4%). Esta foi deixada na geladeira por uma noite (sob atmosfera de argônio). No outro dia foi filtrada e o solvente evaporado. No óleo resultante foi identificado (RMN¹H) o aldeído **74** em uma mistura com outros subprodutos.

•Método B: Em um balão contendo 39mg (0,23mmol) do composto **74** diluído em H_2O (0,5mL), resfriado à 10°C , foi adicionada uma solução de 0,02mL (0,18mmol) de benzilamina em 0,5mL de CH_2Cl_2 . Após 20min. de reação foi observado o consumo do material de partida (CH_2Cl_2 :MeOH 5%). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída 3x com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram unidas, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e o solvente evaporado. A massa resultante apresentou uma proporção 1:4,7, de **76a**:benzilamina.

•Método C: Em um balão contendo 14mg (0,08mmol) do aldeído **74** diluído em 2,0mL de CH_2Cl_2 foi adicionados 20mg de alumina e 0,01mL (0,09mmol) de benzilamina. Após 30min. de agitação o material foi consumido, a suspensão

foi filtrada e o solvente evaporado. A proporção observada neste caso foi de 2:1, **76a**:benzilamina.

Dados:

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,76 (H-C=N, d, J=4,7Hz); 7,36-7,23 (arom., m); 5,89 (H1, d, J=3,6Hz); 4,80-4,76 (H2, H4, m); 4,63 (CH₂-Ph, s); 2,32 (H3, dd, J=4,5 e 13,4Hz); 1,82 (H3', ddd, J=4,5; 11,0 e 13,4Hz); 1,51;1,33 (2xMe, s). (**E-71**)

3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-α-D-eritro-pentodialdo-1,4-furanose-N-isopropilimina (76b)

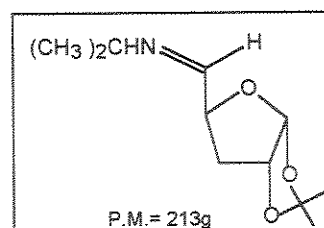
Este produto foi obtido pelo método C citado anteriormente.

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,62 (H-C=N, d, J=4,8Hz); 5,89 (H1, d, J=3,7Hz); 4,78 (H2, t, J=3,7Hz); 4,70 (H4, dt, J=4,8 e 11,0Hz); 3,35 (H-C-N, sept, J=5,9Hz); 2,29 (H3, dd, J=4,7 e 13,5Hz); 1,76 (H3', ddd, J=4,7; 11,0 e 13,5Hz); 1,51;1,33 (2xMe, s); 1,17;1,15 (2xMe, 2d, J=6,3Hz). (**E-72**)

RMN¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

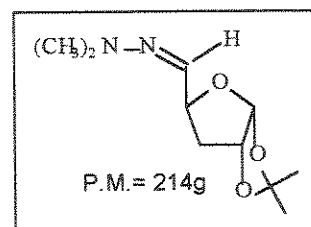
δ 160,0 (C=N); 111,8 (Co isopropilideno); 106,1 (C1); 80,2 (C2); 78,9 (C4); 61,2 (N-CH); 37,2 (C3); 26,8;26,3 (2xMe); 23,9;23,8 (Me₂CH,). (**E-73**)



3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-α-D-eritro-pentodialdo-1,4-furanose-N,N-dimetilhidrazona (77)

Em um balão contendo uma solução do aldeído **74** (339mg; 1,97mmol) em 4,0mL de CH₂Cl₂ anidro, foram adicionados, sob agitação magnética, 474mg (3,94mmol) de MgSO₄ e logo após, 474mg (7,90mmol) de N,N-dimetil hidrazina. Após 30min. de reação à t.a.,

o material de partida foi consumido (CCD, eluente: CH₂Cl₂:MeOH 2%). A reação foi filtrada sobre celite. O filtrado foi evaporado e o óleo residual foi submetido à coluna cromatográfica (eluente: CH₂Cl₂). Rendimento: 92% (389mg).



Dados:

$[\alpha]_D^{20}$: -2,5 (c 6.1, CHCl_3)

 RMN^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 6,38 (H-C=N, d, $J=5,9\text{Hz}$); 5,83 (H1, d, $J=3,7\text{Hz}$); 4,71-4,79 (H2/H4, m); 2,79 (Me_2N , s); 2,19 (H3, dd, $J=4,4$ e $13,6\text{Hz}$); 1,78 (H3', ddd, $J=4,8$; 11,0 e $13,6\text{Hz}$); 1,50; 1,30 (2x Me). (E-74)

 RMN^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 132,2 (C5); 111,2 (Co isopropilideno); 105,4 (C1); 80,4 (C2); 78,2 (C4); 42,3 (NMe_2); 37,7 (C3); 26,4; 25,9 (2x Me). (E-75)

Reação de adição de organolítio à hidrazona 77, exemplificado pela reação com *n*-butillítio

Em um balão equipado com agitação magnética e sob atmosfera de argônio, foi introduzido 1,0mL (2,5 mmol) de *n*-butil lítio (2,5M) em hexano à 10°C . A esta temperatura foi adicionado 120mg (0,56 mmol) da hidrazona 77 diluída em éter etílico anidro (1,0mL). A temperatura foi elevada gradativamente até atingir a temperatura ambiente. Ao final deste tempo (30min.) a CCD (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 2%) indicou o desaparecimento do material de partida. A reação foi resfriada a -20°C e foi adicionada água destilada gota à gota. A mistura foi agitada por 5min. e a fase etérea foi então separada. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3x, 10mL) e as fases orgânicas foram reunidas e secas sobre Na_2SO_4 . Após a filtração e evaporação do solvente a massa bruta (164mg) foi colocada a reagir diretamente na hidrogenólise.

Tentativa de se isolar a hidrazina em coluna cromatográfica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 2%) sofre decomposição, recuperando-se menos que 50% do produto.

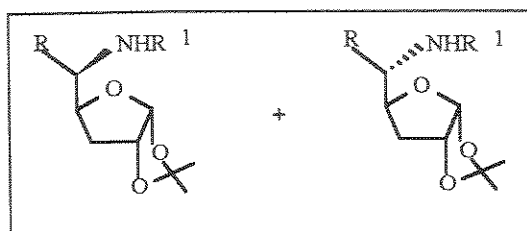
Reação de Hidrogenólise:

164mg da massa bruta da hidrazina foi diluída em MeOH anidro (3,0mL) e colocada no frasco hidrogenador. Ni/Raney foi adicionado e ela foi submetida à pressão de uma atmosfera de Hidrogênio (2,5 psi), sob agitação, durante o tempo necessário para completar a reação (8hs: *n*-Butil; 15hs: *i*-Butil, t-

butil:8hs). A reação foi acompanhada por CCD (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 3-5%). A mistura reacional foi filtrada sobre celite e o filtrado foi evaporado e submetido à cromatografia em coluna, levando à mistura diastereoisomérica das aminas. Rendimento: 86% ($R=n\text{-Bu}$); 62% ($R=i\text{-Bu}$); 64% ($t\text{-Bu}$).

Dados:

5-amino-5-C-*n*-butil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose e β -L-lixofuranose (79)



R=*n*-Butil

RMN¹H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 5,80 (H1, d, $J=3,9\text{Hz}$); 4,73 (H2, t, $J=3,9\text{Hz}$); 4,14 (H4, dt, $J=4,6$ e $10,6\text{Hz}$); 4,04-3,95 (H4, ddd, $J=4,8$; 6,1 e $10,2\text{Hz}$)*;

3,11-3,04 (H5, m); 2,69-2,62 (H5, m)*; 2,02 (H3, dd, $J=4,8$ e $13,4\text{Hz}$)*; 1,93 (H3, dd, $J=4,6$ e $13,3\text{Hz}$); 1,80 (H3', ddd, $J=4,6$; $10,6$ e $13,3\text{Hz}$); 1,60 (H3', ddd, $J=4,8$; $10,7$ e $13,4\text{Hz}$)*; 0,90ppm (s, Me). (E-76)

RMN ¹³C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 111,2 (Co, isopropilideno); 105,5 (C1); 82,8 (C2)*; 81,7 (C2); 80,9 (C4)*; 80,7 (C4); 54,8 (C5)*; 52,1 (C5); 36,0 (C3)*; 33,9 (CH_2)*; 33,6 (C3); 32,3 ($\text{CH}_2\text{C-N}$); 28,6 (CH_2); 28,2 (CH_2)*; 26,8; 26,2 (2xMe); 22,8 (CH_2); 14,0 (Me *n*-butil). (E-77)

*isômero minoritário

5-amino-5-C-*tert*-butil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose e β -L-lixofuranose (79)

R=*tert*-butil

RMN¹H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 5,80 (H1, d, $J=3,7\text{Hz}$); 4,70-4,66 (H2, m); 4,47-4,40 (H4, m); 2,35 (H5, d, $J=2,0\text{Hz}$); 2,02-1,96 (H3, H3', m); 1,51; 1,32 (2xMe); 0,97 (*t*-butil, s). (E-78)

RMN ¹³C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 110,9 (Co isopropilideno); 105,7 (C1); 80,2 (C2); 77,2 (C4); 61,2 (C5); 37,0 (C3); 34,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 26,9 (Me, *t*-butil); 26,8; 26,2 (2xMe). (E-79)

5-amino-3-desoxi-5-C-isobutil 1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose e β -L-lixofuranose (79)**R=isobutil****RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):**

δ 5,79 (H1, d, J=3,9Hz); 4,73 (H2, dd, J=3,9 e 4,3Hz); 4,11 (H4, dt, J=4,4; e 10,3Hz)*; 3,97 (H4, ddd, J=4,1; 6,3 e 10,8Hz); 3,24-3,15 (H5, m)*; 2,78-2,70 (H5, m); 2,04 (H3, dd, J=4,4 e 13,3Hz); 1,90 (H3, dd, J=4,0 e 13,3Hz)*; 1,63 (H3', ddd, J=4,4; 10,8 e 13,3Hz); 1,50;1,31 (2xMe, s); 0,93 e 0,89 (2xMe, 2d, J=6,6Hz)*; 0,92 e 0,87 (2xMe, 2d, J=6,7Hz). (E-80)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 111,2 (Co isopropilideno); 110,9 (Co)*; 105,2 (C1); 82,9 (C2); 81,6 (C2)*; 80,7 (C4); 80,5 (C4)*; 52,5 (C5); 49,4 (C5)*; 43,2 (CH₂C-N); 42,7 (CH₂C-N)*; 35,8 (C3); 31,9 (C3)*; 26,7;26,2;23,8;21,3 (4xMe);26,1;23,6;21,7 (3xMe)*; 24,6 (CH(CH₃)₂)*; 24,3(CH(CH₃)₂). (E-81)

*(sinais não sobrepostos do isômero de menor proporção)

Reação das aminas com ácido (S)-O-metil mandélico. Procedimento exemplificado para 79a (R=*n*-Bu).

Em um balão de 25mL a mistura diastereoisomérica da amina 79a (52mg; 0,23mmol) foi diluída em CH₂Cl₂ anidro. Foi adicionado a t.a., 50mg (0,29mmol) do ácido S-(O)-metil mandélico e, logo após, 67,5mg (0,32mmol) de dicitcloexilcarbodiimida. A mistura reacional ficou sob agitação à t.a, turvando após cerca de 5min.. A reação se mostrou completa em 1h (CCD: Éter de Petróleo:EtOAc25%), sendo então submetida à filtração sobre celite e evaporação do solvente. A massa bruta foi purificada em coluna cromatográfica com o mesmo eluente da CCD. Rendimento total: 95% (81mg); sendo 71% (60mg, produto menos polar) e 24% (21mg, produto mais polar)

Dados:**5-C-*n*-butil-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α -metóxi)mandelamida- α -D-ribofuranose (80)**

$[\alpha]_D^{20}$: +88° (c 3.5 CHCl₃)

I.V. (filme):

3301cm⁻¹ (v N-H); 1662cm⁻¹ (v C=O); 1522 e 1215cm⁻¹ (v C-N). (E-82)

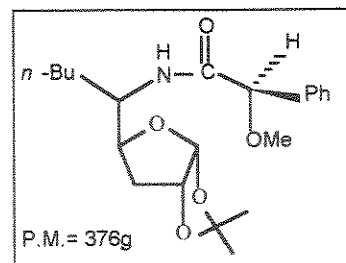
RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,29-7,38 (arom., 5H); 6,61 (NH, d, J=9,5Hz); 5,72 (H1, d, J= 3,9Hz); 4,62 (HCPHOMe, s); 4,60 (H2,dd, J=4,3 e 3,9Hz); 4,08-3,93 (H4, H5, m); 3,35 (OMe, s); 1,88 (H3, dd, J= 4,2 e 13,6Hz); 1,83-1,80 (CH₂, *n*-Bu, m); 1,57 (H3', ddd, J= 4,7; 10,3 e 13,6Hz); 1,47 (Me, s); 1,31-1,45 (CH₂, *n*-Bu, m); 1,28 (Me, s); 0,88 (Me, *n*-Bu, s). (E-83)

RMN¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 170,4 (C=O); 137,1 (Co, arom.); 128,5;128,4;126,8 (arom.); 111,1 (Co isopropilideno); 105,5 (C1); 83,7 (CHPh(OMe)); 80,5 (C2)^{*}; 80,2 (C4)^{*}; 57,1 (OMe); 51,4 (C5); 36,0 (C3); 31,0 (CH₂); 27,9 (CH₂); 22,4 (CH₂); 26,7;26,1 (2x Me); 13,9 (Me, *n*-Bu). (E-84)

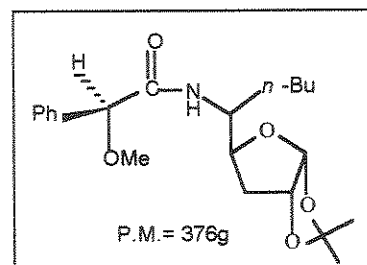
*possibilidade de troca

**5-C-*n*-butil-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α -metóxi)mandelamida- β -L-lixofuranose****I.V. (filme):**

3406cm⁻¹ (v N-H); 1676cm⁻¹ (v C=O); 1518 e 1265cm⁻¹ (v C-N). (E-85)

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,32-7,42 (arom., 5H); 6,73 (NH, d, J= 9,9Hz); 5,81 (H1, d, J= 3,9Hz); 4,72 (H2, t, J=3,9Hz); 4,63 (HCPHOMe, s); 4,28 (H4, ddd, J= 2,0; 4,4 e 10,8Hz); 4,20-3,94 (H5, m); 3,35 (OMe, s); 2,05 (H3, dd, J=4,4 e 13,6Hz); 1,52;1,32 (2x Me, s); 1,64-1,54 (H3', -CH₂-, m); 0,77 (Me, *n*-Bu, t, J=7,0Hz). (E-86)



RMN¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

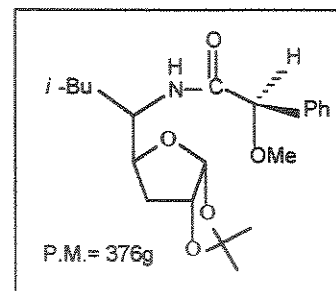
δ 170,7 (C=O); 137,2 (Co arom.); 128,5;128,4;126,9 (CH, arom.); 111,2 (Co isopropilideno); 105,3 (C1); 83,9 (CHPh(OMe)); 80,4 (C2)*; 79,5 (C4)*; 57,1 (OMe); 49,2 (C5); 35,4 (C3); 26,8;26,1 (2x Me); 13,9 (Me, *n*-Bu). (E-87)

5-C-*isobutil*-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α-metóxi)mandelamida-α-D-*ribofuranose*

Rendimento:25%

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,35 (arom., 5H); 6,59 (NH, d, J=9,5Hz); 5,73 (H1, d, J=3,9Hz); 4,62 (HCPHOMe, s); 4,60 (H2, dd, J= 3,9 e 4,4Hz); 4,18-3,89 (H4, H5, m); 1,88 (H3, dd, J= 4,4 e 13,6Hz); 1,47;1,29 (2x Me); 0,94 (Me, *isobutil*). (E-88)

**RMN¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):**

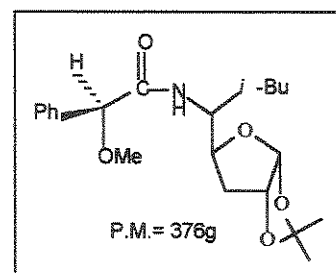
δ 170,8 (C=O); 138,5 (Co, arom.); 128,8;128,7;127,1 (CH, arom.); 111,3 (Co isopropilideno); 105,7 (C1); 83,8 (CHPh(OMe)); 81,0 (C2); 80,3 (C4); 57,1 (OMe); 49,5 (C5); 40,4 (CH₂-C5); 35,8 (C3); 26,6;26,0 (2xMe); 24,5 (CH(CH₃)₂); 23,6;21,3 (Me, *isobutil*). (E-89)

5-C-*isobutil*-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α-metóxi)mandelamida-β-D-*lixofuranose*

Rendimento: 49%

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,27-7,38 (arom., 5H); 6,65 (NH, d, J=9,5Hz); 5,79 (H1, d, J= 3,9Hz); 4,71 (H2, dd, J=3,9 e 4,4Hz); 4,63 (CHPh(OMe), s); 3,35 (OMe, s); 4,25 (H4, ddd, J= 1,8; 4,4 e 10,6Hz); 4,10 (H5, m); 2,06 (H3, dd, J= 4,4 e 13,9Hz); 1,52;1,33 (2x Me); 0,81 (Me, *isobutil*, 2d, J=6,2Hz). (E-90)

**RMN¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):**

δ 170,7 (C=O); 137,3 (Co arom.); 128,6;128,5;127,0 (arom.); 111,3 (Co isopropilideno); 105,4 (C1); 83,9 (CHPh(OMe)); 80,4 (C2*); 80,0 (C4*); 57,0

(OMe); 47,3 (C5); 42,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C5}$); 35,2 (C3); 24,7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 26,7; 26,1 (2x Me); 23,0; 21,7 (Me, isobutil). (E-91)

*possibilidade de troca

Proteção das aminas 79 como metilcarbamato

Em uma balão contendo a amina 79 (36mg; 0,16mmol) diluída em 4,0mL de acetona anidra foram adicionados, sob agitação, 130mg (0,94mmol) de carbonato de potássio anidro e 0,05mL (0,64mmol) de cloroformiato de metila recém destilado. A mistura reacional foi mantida sob refluxo durante 8hs. Após o término da reação (CCD: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH}$ 3%) a mistura foi resfriada, filtrada sobre celite e evaporada. Logo após, foi adicionada sobre o óleo residual uma solução metanólica 4% de NaOH (1,0mL) e esta mistura ficou sob agitação à t.a. por 2hs. Ao final o solvente foi evaporado e CH_2Cl_2 foi adicionado. A fase orgânica foi lavada com água destilada (3x), seca sobre Na_2SO_4 , evaporada e a massa resultante foi submetida a purificação por coluna cromatográfica em sílica (eluente: éter de petróleo:AcOEt 20%). Foram separados dois produtos, um menos polar, identificado como 83 (7,2mg, 14%) e outro mais polar identificado como 82 (29,5mg, 64%).

5-C-*n*-butil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- α -D-ribofuranose e β -L-lixofuranose (82a)

Dados:

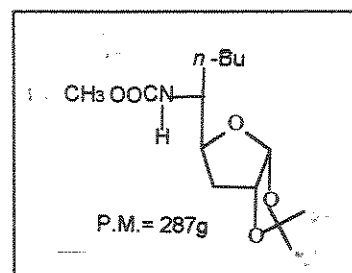
I.V. (filme):

3420cm^{-1} (NH); 1716 e 1692cm^{-1} (C=O); 1549 e 1252cm^{-1} (ν C-N). (E-92)

RMN¹H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 5,72 (H1, d, $J=3,9\text{Hz}$); 4,64 (H2, t, $J=3,9\text{Hz}$); 4,51 (N-H, s largo); 4,03 (H4, ddd, $J=4,5$; 6,2 e $10,7\text{Hz}$); 3,64-3,60 (H5, m); 3,60 (OMe, s); 2,03 (H3, dd, $J=4,4$ e $13,5\text{Hz}$); 1,43; 1,24 (2x Me, s); 0,83 (Me, t). (E-93)

*4,21-4,15 (H4, m) do outro isômero



RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5Hz):

δ 156,9 (C=O); 111,1 (Co isopropilideno); 105,5 (C1); 80,6 (C2); 80,2 (C4); 53,7 (C5); 52,2 (OMe); 35,9 (C3); 31,0 (CH_2); 27,9 (CH_2); 26,7;26,11 (2x Me); 22,5 (CH_2); 13,9 (Me). (E-94)

5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-isopropilideno-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- α -D-ribofuranose (83a)

Dados:

I.V. (filme):

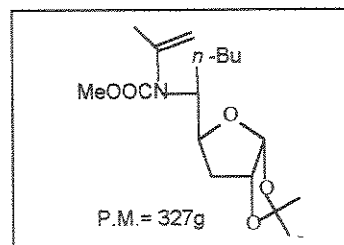
1704 cm^{-1} (C=O); 1650 cm^{-1} (C=C) (E-95)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 5,81 (H1, d, $J = 3,7\text{Hz}$); 5,04 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, sl); 4,81 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, s); 4,70 (H2, t, $J = 3,7\text{Hz}$); 4,26 (H4, ddd, $J = 4,2, 8,1$ e $10,7\text{Hz}$); 4,01-3,99 (H5, m); 3,71 (OMe, s); 2,16 (H3, dd, $J = 3,8$ e $13,6\text{Hz}$); 1,93 (Me, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$, s); 1,79-1,26 (H3', $-\text{CH}_2-$); 1,49;1,31 (2x Me, s). (E-96)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 156,2 (C=O); 142,8 (N-C=C); 113,9 ($\text{CH}_2=\text{C}$); 111,1 (Co isopropilideno); 105,6 (C1); 80,2 (C2); 79,9 (C4); 61,7 (C5); 52,7 (OMe); 37,2 (C3); 28,9 (CH_2); 28,8 (CH_2); 26,6;26,1 (2x Me); 22,8 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); 22,5 (CH_2); 13,9 (Me, *n*-Bu). (E-97)



3-desoxi-5-C-isobutil-1,2-O-isopropilideno-5N-metilcarbamato- α -D-ribofuranose e β -L-lixofuranose (82b)

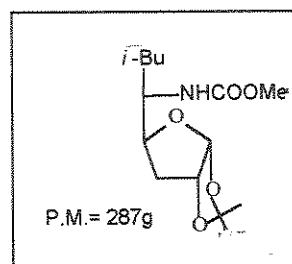
Rendimento: 12% (4,5mg)

I.V. (filme):

3339 cm^{-1} (ν N-H); 1714 cm^{-1} (ν C=O); 1537 e 1254 cm^{-1} (ν C-N) (E-98)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 5,79 (H1*, d, $J = 3,7\text{Hz}$); 5,76 (H1, d, $J = 3,7\text{Hz}$); 4,70 (H2, H2*); 4,58-4,48 (N-H, m); 4,21 (H4, ddd, $J = 1,6; 2,6$ e $10,8\text{Hz}$); 4,13-4,04 (H4*, m); 3,86-3,78 (H5, m); 3,72-3,66 (H5*, m); 3,67 (OMe, s); 2,03 (H3, dd, $J = 4,4$ e $13,2\text{Hz}$); 1,50;1,31 (2x Me, s); 0,96-0,84 (Me, isobutil, m). (E-99)



RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 157,1;155,6* ($\text{C}=\text{O}$); 111,2;111,1* (Co isopropilideno); 105,5*;105,3 (C1); 81,0;80,4* (C2); 80,2*;79,9 (C4); 52,1; (OMe); 51,8* (C5); 49,9 (C5); 43,2 (CH_2); 40,4* (CH_2); 35,8* (C3); 35,1 (C3); 26,8;26,7* (Me); 26,1 (Me); 24,7;24,5* ($\text{CH}_3\text{-CHCH}_3$); 23,2;23,7* (Me , isobutil); 21,9;21,5* (Me , isobutil). (**E-100**)

*referente ao outro isômero (minoritário)

3-desoxi-5-C-/isobutil-5-N-isopropileno-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- β -L-/xofuranose (83b)

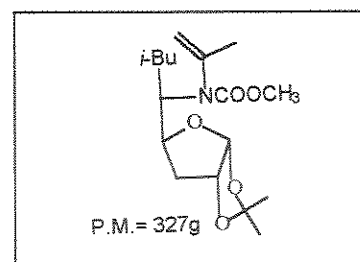
Rendimento: 23% (9,8mg)

I.V. (KBr):

1710cm^{-1} (ν $\text{C}=\text{O}$); 1646cm^{-1} (ν $\text{C}=\text{C}$) (**E-101**)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 5,82 (H1 , d, J = 3,9Hz); 5,08 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, sl); 4,95 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, s); 4,71 (H2 , t, J = 3,9Hz); 4,28-4,10 (H4 , H5 , m); 3,71 (OMe , s); 2,07 (H3 , dd, J = 4,0 e 13,1Hz); 1,95 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$, s); 1,70-1,50 ($-\text{CH}_2-$, m); 1,47; 1,30 (2x Me); 0,97 (Me, d, J = 6,4Hz); 0,91 (Me, d, J = 6,7Hz). (**E-102**)

**RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):**

δ 156,1 ($\text{C}=\text{O}$); 142,0 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); 114,8 ($\text{CH}_2=\text{C}$); 110,9 (Co isopropilideno); 105,1 (C1); 80,4 (C2); 77,5 (C4); 59,0 (C5); 52,7 (OMe); 38,7 ($\text{CH}_2\text{-C5}$); 37,6 (C3); 26,7 (Me); 26,3 (Me); 24,2 ($\text{CH}_3\text{-CHCH}_3$); 23,6 (Me, isobutil); 22,6 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); 21,8 (Me, isobutil). (**E-103**)

3-desoxi-5-C-/isobutil-5-N-isopropileno-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- α -D-/ribofuranose (83b)

Rendimento: 8% (3,4mg)

I.V. (filme):

1703cm^{-1} (ν $\text{C}=\text{O}$); 1650cm^{-1} (ν $\text{C}=\text{C}$) (**E-104**)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 5,81 (H1 , d, J = 3,9Hz); 5,06 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, d, 0,8Hz); 4,80 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, s); 4,70 (H2 , t, J =3,9Hz); 4,22-4,19 (H4 , H5 , m); 3,72 (OMe , s); 2,16 (H3 , dd, J = 3,8 e 13,4Hz);

1,92 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$, sl); 1,80-1,69 (H_3' , junto com H_2O); 1,49;1,31 (2x Me); 0,95 (Me, d, $J=6,4\text{Hz}$); 0,91 (Me, d, $J=6,5\text{Hz}$). (E-105)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 156,1 ($\text{C}=\text{O}$); 142,2 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); 114,3 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); 111,0 (Co isopropilideno); 105,6 (C1); 80,2 (C2); 80,0 (C4); 58,8 (C5); 52,8 (OMe); 38,1 ($\text{CH}_2\text{-C5}$); 37,1 (C3); 26,7;26,1 (2x Me); 24,6 (CH_3CHCH_3); 23,5 (Me, isobutil); 22,9 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); 21,0 (Me, isobutil). (E-106)

Procedimento Geral para a reação de tioglicosilação, exemplificado para o composto 82a.

Em um balão sob atmosfera de argônio adicionou-se 80mg de peneira molecular ativada e 79,4mg (0,28 mmols) do carbamato 82a diluído em 1,0mL de CH_2Cl_2 recém destilado. Deixou-se agitando à temperatura ambiente por 1h. Após este tempo a temperatura foi levada a -5°C com um banho de gelo e NaCl, e então 53,8mg (0,33 mmols) de FeCl_3 foram adicionados. Após a cor da mistura reacional tornar-se amarela, introduziu-se (a -5°C) 0,04mL (0,42 mmols) de tiofenol destilado. O banho de resfriamento foi retirado e mistura reacional ficou sob agitação à t.a. durante 2hs. Ao final (CCD: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH}$ 2%) a mistura foi filtrada em celite sobre uma solução de NaHCO_3 gelada, e foi agitada por 30min. A fase orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente evaporado. O óleo resultante foi purificado em placa preparativa (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:Et}_2\text{O}$ 20%). Rendimento: 55%-85% do produto 93 (mais polar) e de 0%-34% do produto 94 (menos polar).

Dados dos compostos obtidos:

→A partir de anel de seis membros

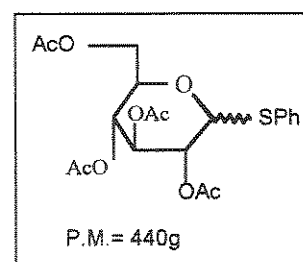
2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosídeo de tiofenila (91)

I.V. (filme):

1750cm^{-1} ($\nu \text{ C}=\text{O}$); $1255\text{-}1043\text{cm}^{-1}$ ($\nu \text{ C-O}$). (E-107)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 7,46-7,20 (5H, arom.); 5,16 (H_3 , t, $J=9,8\text{Hz}$); 4,97 (H_4 , t, $J=9,8\text{Hz}$); 4,90 (H_2 , dd, $J=10,2$ e $9,3\text{Hz}$); 4,64 (H_1 , d, $J=10,2\text{Hz}$); 4,15-4,12 (H_6 , H_6' , m); 3,67 (H_5 , ddd, $J=2,9$; 4,9 e $10,0\text{Hz}$); 2,02;2,01;1,95;1,92 (Me). (E-108)



RMN¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

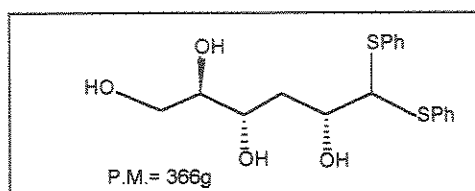
δ 170,6;170,2;169,4;169,2 (C=O); 133,1 (Co, arom.); 131,6;128,9;128,4 (CH, arom.); 85,7 (C1); 75,8 (C5^{*}); 74,0 (C3^{*}); 69,9 (C2); 68,2 (C4); 62,1 (C6); 20,7;20,6 (4x Me). (E-109)

→A partir de anéis de cinco membros

Fenil 3-desoxi ditioacetal-D-ribose (92)

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,39-7,23 (10H arom.); 4,50-3,50 (10H, H1, H2, H4, H5, H6, H6' e os OH); 2,10-1,96 (H3 e H3', m). (E-110)



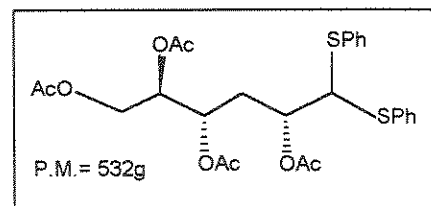
RMN¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 133,9 (Co, arom.); 132,9;132,7;129,2;129,2;128,1;128,0 (CH, arom.); 74,1 (C2); 72,9 (C4, C5); 66,4 (C1); 63,2 (C6); 35,7 (C3). (E-111)

Fenil-3-desoxi-2,4,5,6-tetra-O-acetil ditioacetal-D-ribose

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,46-7,19 (arom., 10H); 5,29-5,00 (H2, H4, H5, m); 4,56 (H1, d, J= 3,0Hz); 4,16 (H6, dd, J= 3,6 e 12,2Hz); 4,06 (H6', dd, J=6,2 e 12,2Hz); 2,36-2,17 (H3, H3', m); 1,99;1,96;1,89;1,80 (Me). (E-112)



RMN¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 170,5;170,3;169,9;169,8 (C=O); 133,7;133,6 (Co, arom.); 133,5; 132,1;129,2;129,1;128,3;128,0 (CH, arom.); 71,9 (C2); 71,2 (C4); 68,7 (C5); 61,8 (C1); 61,6 (C6); 30,9 (C3); 20,8;20,7;20,7;20,6 (Me). (E-113)

5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metilcarbamato- β -L-*ixofuranose* de tiofenila (93)

$[\alpha]_D^{20}$: -188,9 (c 0.45 CHCl₃)

I.V. (filme):

3420cm⁻¹ (N-H); 1684cm⁻¹ (ν C=O). (E-114)

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

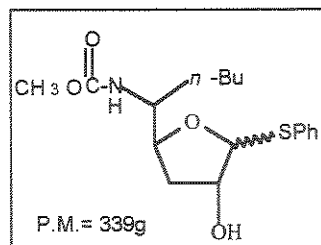
δ 7,54-7,22 (arom, 5H, m); 5,67 (H1, s); 5,61 (H1, s)*; 4,30 (H5, t, J= 7,6Hz); 4,19 (H5, t, J= 7,0Hz)*; 4,05 (H4, s); 4,02 (H2, s); 3,92 (H2, s); 3,85 (H4, s); 3,72 (OMe, s); 3,60 (OMe, s)*; 2,32-2,20 (H3, m); 1,98-1,91 (H3', m); 0,83 (Me, *n*-butil, t). (E-115)

RMN¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 157,7 (C=O); 157,6 (C=O)*; 134,6 (Co, arom.); 134,4 (Co, arom.)*; 133,4 (arom.); 133,2 (arom.)*; 129,3 (arom.); 129,2 (arom.)*; 128,1 (arom.); 128,0 (arom.)*; 69,2 (C2); 68,9 (C2); 68,2 (C4); 67,9 (C4); 67,1 (C1); 66,8 (C1)*; 59,0 (C5); 58,4 (C5)*; 53,2 (OMe); 32,6;29,0;22,5 (3xCH₂); 32,4;28,8;22,4 (3xCH₂)*; 25,7 (C3 e C3*); 13,83;13,79 (CH₃, CH₃*). (E-116)

*outro rotâmero provavelmente

E.M. (70eV): 339M+ (,1%); 321; 322 e 323 (M+ -H₂O, 4%); 230.(M+ -SPh, 100%); 109 (+SPh, 10%). (E-117)

**Fenil-5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metilcarbamato ditioacetal-D-*ixose* (94)**

$[\alpha]_D^{20}$: +53,8° (c 7.9 CHCl₃)

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

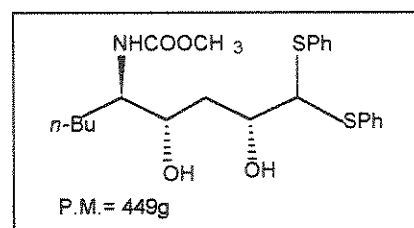
δ 7,59-7,18 (arom.); 4,92 (NH, dl, J=8,6Hz); 4,45 (H1, d, J=4,3Hz); 4,10-4,03 (H2, m); 3,89-3,82 (H4, m); 3,78 (OH, s); 3,67 (OMe); 3,65-3,55 (H5, m); 1,95-1,80 (H3, H3', m); 1,55-1,22 (H3', m); 0,90 (Me, t, J=6,4Hz). (E-118)

RMN¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 157,7 (C=O); 133,7;132,7;132,4;129,1;129,1;128,1;127,9 (arom.); 74,4 (C4); 73,2 (C2); 66,0 (C1); 55,9 (C5); 52,2 (OMe); 35,4 (C3); 28,9/28,3/22,5 (CH₂); 13,9 (Me). (E-119)

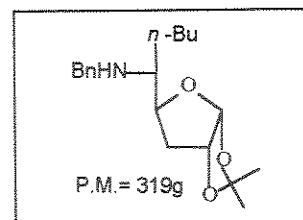
Análise Elementar: calculado para C₂₃H₃₁NO₄S₂

Calculado: C 61,44; H 6,95; N 3,11; S 14,26



5-N-benzil-5-C-*n*-butil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (96)

•**Método A:** A amina **79a** (53mg; 0,23mmol), foi dissolvida em 3,0mL de etanol/H₂O (1:1) e 44mg (0,79mmol) de KOH moído foram adicionados. A mistura foi aquecida até atingir o refluxo, então adicionou-se, com o auxílio de uma seringa, 0,06mL (0,51mmol) de cloreto de benzila recém destilado. Após 5hs sob refluxo (CCD, eluente: CH₂Cl₂:MeOH 2%), evaporou-se o solvente e o óleo residual foi diluído com CH₂Cl₂ e lavado com H₂O (3x). Purificou-se através de coluna cromatográfica (eluente éter de petróleo:AcOEt 40%).Rendimento de **96**: 45% (33mg)



•**Método B:** A amina **79a** (26mg; 0,11mmol)foi diluída em etanol/H₂O (1:1) e misturada à 0,39mmol de base (NaOH/K₂CO₃ -1:1). A solução foi levada a refluxo, e após 10min. adicionou-se 0,03mL (0,24mmol) de brometo de benzila recém destilado. Após 3hs a reação foi tratada utilizando o mesmo procedimento citado no método anterior. O óleo residual foi purificado por coluna cromatográfica (eluente éter de petróleo:AcOEt 40%), fornecendo **96** em 48% de rendimento (16,8mg).

Dados:**RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):**

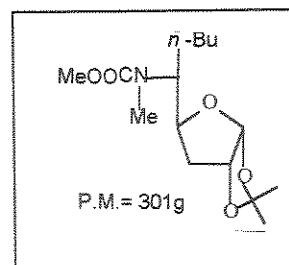
δ 7,33-7,26 (arom, 5H); 5,80 (H1, d, J=3,8Hz); 4,72 (H2, t, J=3,8Hz); 4,29 (H4, dt, J=5,5 e 10,4Hz); 3,80 (CH₂Ph, 2d, J=13,1Hz); 2,90-2,89 (H5, m); 2,10-1,98 (H3, H3, m); 1,57;1,32 (2x Me, s); 0,90 (Me *n*-butil, t, J=6,8Hz). (E- 122)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 140,5 (Co, arom.); 128,4;128,2;126,9 (CH, arom.); 110,9 (Co isopropilideno); 105,1 (C1); 80,4 (C2, C4); 57,8 (C5); 52,1 (CH₂Ph); 33,3 (C3); 31,0 (CH₂C5); 28,1 (CH₂); 26,7;26,1 (2x Me); 22,9 (CH₂); 14,0 (Me, *n*-Bu). (E-123)

5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metil-N-metilcarbamato-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (97)

Em um balão equipado com condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, introduziu-se 21mg (0,07mmol) de **82a**, dissolvido em THF e 0,04mL (0,59mmol) de iodeto de metila. Resfriou-se à -10°C e adicionou-se 7mg (0,22mol) de NaH (80%). A mistura reacional foi deixada à t.a., e após 3hs aquecida até refluxo (5hs). Após deixou-se reagindo durante à noite à t.a.. Éter etílico foi adicionado, e a seguir água destilada gelada. A fase orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4 , e após filtração e evaporação do solvente, o óleo residual foi purificado em coluna cromatográfica (eluente: éter de petróleo:AcOEt 20%). Rendimento: 39,5% (8,3mg) de **97**.



Dados:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +60,7 (c 0,82 CHCl_3)

RMN¹H (CDCl_3 , 300MHz):

δ 5,80 (H1, d, $J=3,9\text{Hz}$); 4,68 (H2, dd, $J=4,3$ e $3,9\text{Hz}$); 4,17-4,14 (H4, H5, m); 3,90-3,80 (H5*, m); 3,71 (OMe, s); 3,69 (OMe*, s); 2,80 (Me-N, sl); 2,77 (Me-N*, sl); 2,05 (H3, dd, $J=4,4$ e $13,6\text{Hz}$); 1,80-1,20 (H3', 3x $-\text{CH}_2-$, m); 1,51;1,31 (2xMe, s); 0,88 (Me, t, $J=7,0\text{Hz}$). (E-124)

RMN ¹³C (CDCl_3 , 75,5MHz):

δ 157,7;157,4* (C=O); 111,1*;110,9 (Co isopropilideno); 105,8;105,7* (C1); 80,0;79,9* (C2); 79,6*;79,4 (C4); 58,5 (C5); 52,7;52,6* (OMe); 36,8 (C3); 28,7*;28,5 (Me-N); 27,9*;27,8 (CH_2); 26,7;26,6;26,0 (Me); 22,5;22,4* (CH_2); 14,0 (Me, *n*-Bu). (E-125)

Reação de tioglicosilação sobre o composto 97:

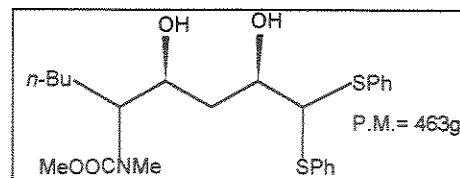
Mesmo procedimento citado anteriormente. Rendimento do produto **98**: 82%.

Fenil-5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metil-5-N-metilcarbamato ditioacetal-D-lixose (98)**Dados:****RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):**

δ 7,39-7,20 (10H arom.); 4,39/4,31 (H1, d, J=4,3Hz); 4,01-3,60 (H2/H3/H4, m); 3,64/3,61 (2xOMe, s); 2,74; 2,67 (2xMe, s); 1,92-1,00 (-CH₂-, m); 0,84 (Me *n*-Bu, m). (E-126)

RMN¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

D 158,9/158,3 (C=O); 134,5/133,6/133,5/133,4/133,2/129,9/129,8/129,0/128,9/128,7/128,6 (arom); 75,3/74,3/74,1/74,0 (C2/C4); 67,3/66,7 (C1); 62,9 (C5); 53,5/53,4 (OMe); 37,7/37,6 (C3); 29,3/28,8/27,5/26,7/23,3/23,1 (-CH₂-); 14,8/14,7 (Me, *n*-Bu). (E-127)

**Procedimento para a ativação da posição 2:****a) Cloreto de benzoíla**

Em um balão contendo 75,9mg (0,22mmol) do carbamato **82** adicionou-se 0,6mL de piridina tratada. esta solução foi resfriada a 5°C e sob agitação, introduziu-se 0,05mL (0,44mmol) de cloreto de benzoíla destilado. A reação ficou à t.a. e sob agitação durante 24hs. A mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂ e extraída com solução de CuSO₄ (4x) e água destilada (3x). A fase orgânica foi separada e seca sobre Na₂SO₄. O óleo residual foi cromatografado em coluna de sílica (eluente: CH₂Cl₂:MeOH 0,8%). O material de partida foi recuperado (~13%), juntamente com vários subprodutos.

b) Anidrido benzóico

Em um balão contendo 33mg (0,097mmol) do carbamato **82** adicionou-se 0,01mL (0,097mmol) de trietilamina tratada e uma ponta de espátula de N,N-dimetilaminopiridina. Sobre esta mistura, mantida sob agitação magnética, adicionou-se 22mg (0,097mmol) de anidrido benzóico. A reação foi tratada após 24hs, diluindo-se com CH₂Cl₂ e extraíndo-se com água destilada (3x). A fase orgânica foi separada e seca sobre Na₂SO₄. Após o solvente ter sido evaporado, o óleo residual foi cromatografado em coluna de sílica (eluente:

éter de petróleo:AcOEt 20%), isolando-se o produto **82** em 16% (6,8mg) e recuperando-se a maior parte do material de partida.

Dados:

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,90-7,10 (arom., 10H); 6,04;5,90 (H1, s); 5,35 (H2, dd, J=2,0 e 12,5Hz); 5,28 (H4, d, J=16,6Hz); 4,64 (H5, t, J=7,9Hz); 4,47 (H5, t, J=7,8Hz); 3,79 (MeO, s); 3,67 (Me, s); 2,73 (H3, tt, J=3,5 e 16,6Hz); 2,56 (H3', sl); 2,50 (H3', sl); 1,96-1,78 (CH₂, m). (E-128)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 166,2;166,1 (C=O, éster); 156,8 (C=O, carbamato); 133,5-128,1 (arom.); 70,0; 69,7 (C2); 68,8 (C4); 63,9 (C1); 55,6 (OMe); 33,1;33,0 (C3); 29,7;29,1;28,7; 23,5;23,1;22,7;22,5 (CH₂); 14,0 (2xMe). (E-129)

c) Cloreto de benzila

Em um balão contendo 29mg (0,085mmol) do carbamato **82** diluído em 1,5mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio, foi introduzido 2,5mg (0,083mmol) de NaH 80%. Logo a seguir, adicionou-se 0,01mL de cloreto de benzila (recém destilado) à 5°C. O banho de gelo foi retirado e a reação ficou à t.a. e sob agitação durante 24hs. Após filtração sobre celite e evaporação do solvente, apenas o material de partida foi recuperado (~100%).

d) Benzil-2,2,2-tricloroacetimidato

O composto carbamato **82** (26mg; 0,08mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (0,5mL) e cicloexano (1,0mL) tratados. Sobre esta solução, mantida sob atmosfera de argônio e agitação magnética, adicionou-se à -5°C 0,02mL (0,09mmols) de benzil tricloroacetimidato e logo após, uma gota de ácido trifluorometanossulfônico. Deixou-se a temperatura do banho se elevar até a t.a. e após 1h a reação foi tratada da seguinte maneira: a mistura reacional foi filtrada sobre uma pequena camada de celite, o filtrado foi lavado com solução de NaHCO₃ (1x) e H₂O destilada (1x), a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (eluente: éter de petróleo :AcOEt 20%), no entanto pela presença de vários subprodutos, nenhum pode ser devidamente identificado.

Este procedimento foi utilizado preliminarmente com a *xilofuranose* (300mg; 1,6mmol) e foram obtidos os seguintes compostos:

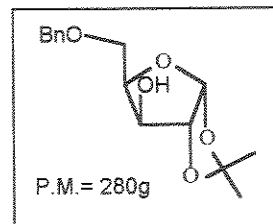
5-O-benzil-1,2-O-isopropilideno- α -D-*xilofuranose*

Dados:

Rendimento: 36% (162mg)

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,41-7,29 (arom.); 5,99 (H1, dd, J=3,7Hz); 4,63 (CH₂Ph); 4,53 (H2, d, J=3,7Hz); 4,31-4,25 (H4, H3, m); 3,96-3,94 (H5, H5', m); 3,65 (OH, s largo); 1,51;1,33 (2xMe, s). **(E-147)**



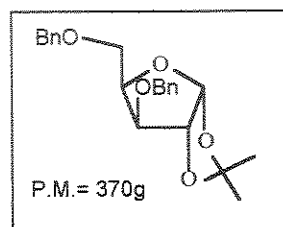
3,5-O-dibenzil-1,2-isopropilideno- α -D-*xilofuranose*

Dados:

Rendimento: 24% (144mg)

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,42-7,26 (arom.); 5,96 (H1, d, J=3,7Hz); 4,69-4,49 (H3, 2xCH₂Ph, m); 4,42 (H4, 2dd, J=3,3 e 6,0Hz); 3,99 (H2, d, J=3,7Hz); 3,79-3,76 (H5, H5', m). **(E-148)**



d) Anidrido acético

Em um balão de 10mL contendo o composto tioglicosilado **93** (29,4mg; 0,88mmol) em piridina tratada (0,2mL), sob agitação e resfriada em banho de gelo, 0,14mL de anidrido acético (1,48mmol) foram adicionados. Depois de 1h sob agitação à t.a., a reação foi diluída com CH₂Cl₂ e extraída com solução de CuSO₄ (4x) e depois com água destilada (3x). A fase orgânica foi separada e seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O óleo residual foi filtrado em coluna (eluente CH₂Cl₂:MeOH 1%), fornecendo **99** em 87% de rendimento.

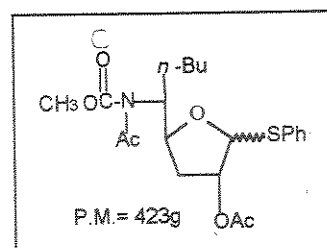
[α]_D²⁰ : -99,9 (c 0,5 CHCl₃)

I.V. (filme):

1739 e 1708cm⁻¹ (ν C=O). **(E-130)**

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,64-7,34 (arom., 5H); 5,73;5,64 (H1, s); 5,02 (H2, sl); 4,98;4,91 (H4, sl); 4,33;4,22 (H5, t, J= 7,7Hz); 3,80;3,69 (2xOMe); 2,47 (H3, tt, J= 3,3 e 16,4Hz); 2,19 (H3', s); 2,04;2,03;1,98;1,95 (O=C-Me); 1,32-1,74 (CH₂); 0,92 (Me, *n*-Bu, t, J=6,6Hz). (E-131)

**RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):**

δ 170,7;170,3;170,2 (COOCH₃); 156,9;156,6 (NCOO); 133,9;133,7 (Co, arom.); 129,9;129,4;128,7;128,5 (CH, arom.); 69,1 (C2); 68,1;67,8 (C4); 63,7 (C1); 55,2 (C5); 53,1 (OMe); 32,7 (C3); 29,5;28,7;22,4;22,7;22,2 (CH₂); 21,1;20,8 (Me); 13,7;13,6 (Me, *n*-Bu). (E-132)

Análise Elementar:

Calculado: C 59,56; H 6,9; N 3,31

Obtido: C 59,18; H 6,77; N 3,54

Procedimento para a oxidação de sulfetos:

Em um balão contendo 30mg (0,068mmols) do per-O-acetato diluído em CH₂Cl₂ (1,0mL) adicionou-se uma solução gelada de 19mg (0,061mmols) do *m*CPBA (50-60%) em 1,0mL de CH₂Cl₂. A adição foi feita a 0°C. A reação foi deixada durante à noite na geladeira. Após 22hs (CCD: CH₂Cl₂:MeOH 1%) isolou-se a reação lavando-se com solução de NaHCO₃ (2x) e depois com água destilada (1x). A fase orgânica foi separada, seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada. A massa resultante foi purificada em coluna cromatográfica isolando-se 12,4mg (41%) do produto de partida e 11,1mg (61%) do composto oxidado.

Dados:**I.V. (filme):**

1051cm⁻¹ (S=O); 1744cm⁻¹ (C=O) (E-134)

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 7,70-7,52 (5H arom.); 5,25-5,33 (H2/H3, m); 5,04-4,96 (H4, m); 4,45/4,30 (H1, d, J=9,8Hz); 4,16-4,00 (H6/H6', m); 3,74-3,58 (H5, m); 2,07;1,99;1,96;1,91 (4x OAc). (E-135)

Composto 101

I.V. (filme):

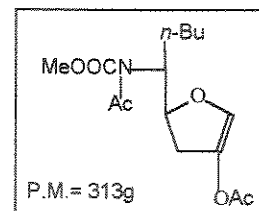
1740 cm^{-1} (ν C=O); 1654 cm^{-1} (ν C=C). (E-136)

RMN¹H (CDCl₃, 75,5MHz):

6,90/6,79 (H1, s); 5,15/5,09 (H4, m); 4,33/4,20 (H5, m); 3,79/3,78 (2x OMe); 2,76-2,65 (H3, m); 2,25/2,18 (H3'); 2,14/2,05 (2xMe, O=C-Me). (E-137)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz):

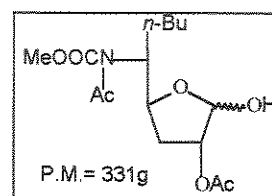
δ 115,9/115,7 (C1); 67,0/66,7 (C4); 53,7/53,5 (C5); 53,1 (O=C-OMe); 29,9/29,7 (C3); 27,5; 26,9; 26,8; 22,3; 22,1 (-CH₂-); 21,0/20,5 (O=C-Me); 13,6 (Me, *n*-Bu). (E-138)



Composto 102

RMN¹H (CDCl₃, 75,5MHz):

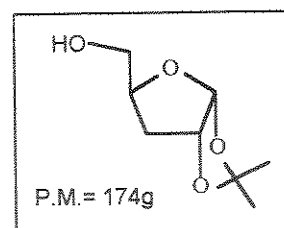
δ 5,72 (H1, sl); 4,94 (H2/H4, m); 4,18 (H5, m); 3,77 (OMe, s); 2,31 (H3, t); 2,25 (H3, t, J= 3.9Hz); 2,06 (O=C-Me, s); 0,87 (Me, *n*-Bu). (E-139)

•Método B: SeO₂

16mg (0,04mmol) do composto 99 foi diluída em 1,0mL de metanol. Esta solução foi resfriada a -10°C e adicionou-se uma solução contendo 4,3mg (0,04mmol) de SeO₂ (IV) e 1,3mg (0,04mmol) de H₂O₂ em 0,02mL de H₂O destilada. A reação foi deixada a esta temperatura por 1h, logo após deixou-se a temperatura subir lentamente até a t.a. (o acompanhamento por placa foi feito usando como eluente éter de petróleo:AcOEt 25% e benzeno:etanol 10%). A reação foi isolada após ficar uma noite à t.a., adicionando-se 5,0mL de H₂O destilada saturada com NaCl e extraíndo-se com clorofórmio (3x, 5mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O resíduo final foi identificado como sendo o material de partida. Rendimento. 69% (11mg).

3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-eritrofurano

O aldeído **74** (488mg; 2,8mmol) foi diluído com etanol tratado e sobre esta solução adicionou-se 107mg (2,8mmol) de NaBH_4 . Deixou-se sob agitação magnética à t.a. durante 4hs (CCD: CH_2Cl_2 :MeOH 2%). Ao final da reação a solução foi filtrada sobre celite, o filtrado foi evaporado e purificado em coluna cromatográfica (CH_2Cl_2 :MeOH 1%). O produto **x** foi isolado em 57% de rendimento (287mg).

**Dados:****RMN¹H (CDCl_3 , 300MHz):**

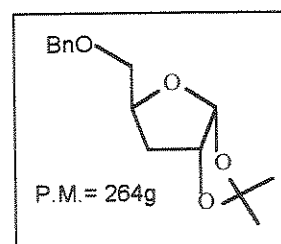
δ 5,82 (H1, d, $J = 3,9\text{Hz}$); 4,75 (H2, t, $J = 3,9\text{Hz}$); 4,34 (H4, m); 3,88 (H5, dd, $J = 2,7$ e $12,2\text{Hz}$); 3,55 (H5', dd, $J = 4,2$ e $12,2\text{Hz}$); 2,11 (OH, sl); 1,99 (H3, dd, $J = 4,5$ e $13,4\text{Hz}$); 1,83 (H3', ddd, $J = 4,7\text{Hz}$; 10,8 e $13,4\text{Hz}$); 1,51; 1,32 (2xMe, s).

(E-140)**RMN¹³C (CDCl_3 , 75,5MHz):**

δ 111,3 (Co isopropilideno); 105,5 (C1); 80,8 (C2); 78,5 (C4); 62,9 (C5); 33,8 (C3); 26,7; 26,1 (2xMe). **(E-141)**

5-O-benzil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-eritrofurano (**108**)

Em um balão de 25mL contendo 230mg (1,6mmol) do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-eritrofurano, foram adicionados THF anidro (1,0mL) e NaH 80% (59mg; 2,0mmol). Depois de 15min. resfriou-se a 0°C e adicionou-se cloreto de benzila (223mg; 1,8mmol). A reação foi deixada à t.a. e sob agitação magnética por xhs. Após seu término (CCD: CH_2Cl_2 :MeOH 0,5%) procedeu-se à filtração da mistura reacional sobre celite. O filtrado foi evaporado e purificado em coluna cromatográfica. (mesmo eluente da CCD) isolando-se **x** em 62% de rendimento (262mg).

**Dados:****RMN¹H (CDCl_3 , 300MHz):**

δ 7,25-7,34 (arom., 5H); 5,84 (H1, d, $J = 3,9\text{Hz}$); 4,73 (H2, t, $J = 3,9\text{Hz}$); 4,59 (CH_2Ph , s); 4,43-4,38 (H4, m); 3,65 (H5, dd, $J = 3,6$ e $10,5\text{Hz}$); 3,54 (H5', dd,

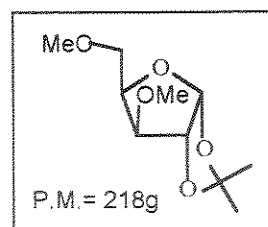
$J=5,1$ e $10,5\text{Hz}$); $2,05$ (H_3 , dd, $J=4,8$ e $13,2\text{Hz}$); $1,76$ (H_3' , ddd, $J=4,8$; $10,8$ e $13,2\text{Hz}$); $1,51$; $1,32$ ($2\times\text{Me}$, s). (E-142)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $75,5\text{MHz}$):

δ $138,2$ (Co, arom.); $128,4$; $127,7$; $127,7$ (CH , arom.); $111,1$ (Co, isopropilideno); $105,7$ (C_1); $80,5$ (C_2); $77,2$ (C_4); $73,5$ (CH_2Ph)*, $70,8$ (C_5); $35,3$ (C_3); $26,8$; $26,3$ ($2\times\text{Me}$). (E-143)

3,5-dimetóxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose (106)

Sobre $2,0\text{mL}$ de DMSO tratado, foram adicionados 448mg ($8,8\text{mmol}$) de KOH triturado. Depois de agitar por 5min. , 200mg ($1,1\text{mmol}$) do substrato 1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose diluído em $1,0\text{mL}$ de DMSO foi introduzido, seguido de 284mg ($4,0\text{mmol}$) de iodeto de metila. A mistura reacional foi deixada sob agitação intensa à t.a. durante 3hs. Ao final, foi vertida sobre 20mL de H_2O e extraída com CH_2Cl_2 ($4\times 5,0\text{mL}$). A fase orgânica foi lavada com H_2O ($5\times$, 10mL) e seca sobre Na_2SO_4 . Após filtração e evaporação do solvente, o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 1%), fornecendo **106** em 49% de rendimento (117mg).



Dados:

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz):

δ $5,88$ (H_1 , d, $J= 3,8\text{Hz}$); $4,55$ (H_2 , d, $J= 3,8\text{Hz}$); $4,35$ - $4,29$ (H_4 , m); $3,71$ (H_3 , d, $J=3,2\text{Hz}$); $3,62$ (H_5,H_5' , ddd, $J= 5,4$; $6,6$ e $10,1\text{Hz}$); $3,39$ ($2\times \text{OMe}$, s); $1,47$; $1,30$ ($2\times\text{Me}$, s). (E-144)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $75,5\text{MHz}$):

δ $111,6$ (Co isopropilideno); $105,0$ (C_1); $84,1$ (C_2); $81,6$ (C_4); $69,9$ (C_5); $59,2$ (OMe); $57,9$ (C_3); $26,7$; $26,23$ ($2\times\text{Me}$). (E-145)

Procedimento geral para a reação de acetais com $n\text{-BuLi}$:

Em um balão contendo 72mg ($0,33\text{mmol}$) do composto **106**, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, adicionou-se $3,5\text{mL}$ de THF anidro. A solução foi resfriada à -40°C e adicionou-se mL de $n\text{-BuLi}$ $2,5\text{M}$ ($1,32\text{mmol}$;

4eq). A temperatura do banho reacional foi gradualmente elevada até 10°C. Após 3hs30min. (CCD: CH₂Cl₂:MeOH 1%) o material de partida foi consumido. A reação foi tratada adicionando-se solução aq. De cloreto de amônio. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3x, 5,0mL). As fases orgânicas foram unidas e secas sobre Na₂SO₄. Após a evaporação do solvente, o óleo residual foi passado em coluna cromatográfica (eluente: CH₂Cl₂:MeOH 1% a 3%), fornecendo 107 em 31% de rendimento.

Dados:

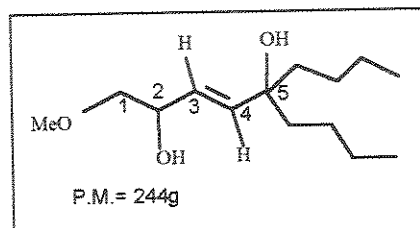
$[\alpha]_D^{20}$: +5,7 (c 0,25; CHCl₃)

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz):

δ 5,78 (H2, d, J=15,7Hz); 5,65 (H3, dd, 6,0 e 15,8Hz); 4,39-4,30 (H4, m)*; 3,29 (H5, dd, J= 6,1 e 9,4Hz); 3,46 (H5', dd, J= 6,6 e 6,7Hz); 3,40 (OMe, s); 2,04 (OH, sl); 1,51-1,22 (6x -CH₂-, m); 0,90 (2x Me, t, J= 6,4Hz). (E-146)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5MHz):

δ 138,4 (C2); 126,0 (C3); 76,8 (C5); 70,8 (C4); 74,9 (C1); 59,0 (OMe); 40,7 (CH₂); 40,6 (CH₂); 25,6 (CH₂); 23,1 (CH₂); 14,0 (Me). (E-147)

**Procedimento geral para a reação de acetais com LDA:**

Em um balão de 25mL conectado à atmosfera de argônio e com agitação magnética, adicionou-se 0,22 mmol de diisopropilamina recém destilada e 0,5mL de THF anidro. Esta solução foi resfriada a 0°C e 0,14mL de *n*-BuLi (1,6M) foi introduzido no balão. A mistura reacional ficou à esta temperatura durante 30min. e logo após foi resfriada à -78°C e adicionou-se o composto 108 diluído em THF (0,5mL). A reação ficou a -78°C durante 1h, depois a temperatura foi sendo elevada à medida que o acompanhamento por CCD (eluente: CH₂Cl₂:MeOH 1%) não indicava o desaparecimento do material de partida. A reação ficou durante à noite à t.a.. Não sendo detectada nenhuma variação na reação, esta foi isolada adicionando-se uma solução de NaHCO₃. Extraiu-se a fase orgânica com éter etílico (3x, 5,0mL) e secou-se sobre Na₂SO₄. Após a evaporação do solvente o óleo resultante foi identificado como o material de partida. Rendimento bruto: 96% m.p.

Referências Bibliográficas

1. Olson, G.L.; Bolin, D.R.; Bonner, M.P.; Bös, M.; Cook, C.M.; Fry, D.C.; Graves, B.J.; Hatada, M.; Hill, D.E.; Kahn, M.; Madison, V.S.; Rusiecki, V.K.; Sarabu, R.; Sepinwall, J.; Vincent, G.P. e Voss, M.E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3039.
2. Dutta, S. *Chem. Britain* **1989**, 159.
3. Tanizawa, K. e Kanaoka, Y. *Topics in Current Chem.* **1986**, *136*, 81.
4. Kirby, A.J. *Angew. Chem. Inter. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 551.
5. Wolfenden, R. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 10.
6. Islam, I.; Ng, K-Y.; Chong, K.T.; McQuade, T.J.; Hui, J.O.; Wilkinson, K.F.; Rush, B.D.; Ruwart, M.J.; Borchardt, R.T.; Fisher, J.F. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 293.
7. a) Thaisrivongs, S.; Pals, D.T.; Kroll, L.T.; Turner, S.R. e Han, F.-S. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 976. b) Johnston, C.I. *Drugs*, **1990**, *39* (Suppl. 1), 21.
8. Ondetti, M. e Cushman, D.W. *J. Med. Chem.*, **1981**, *24*, 355.
9. Volker, E.J. *J. Chem. Educ.* **1993**, *70*, 3.
10. Cushman, D.W.; Cheung, H.S.; Sabo, E.F. e Ondetti, M.A. *Biochemistry*, **1977**, *16*, 5484.
11. Greenlee, W.J., *Med. Res. Rev.*, **1990**, *10*, 173.
12. a) Blundell, T.; Sibanda, B.L. e Pearl, L. *Nature*, **1983**, *304*, 273; b) James, M.N.G. e Sielecki, A.R. *Biochemistry*, **1985**, *24*, 3701; c) Rich, D.H. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 263.
13. Iizuka, K.; Kamijo, T.; Harada, H.; Akahane, K.; Kubota, T.; Umeyama, H.; Ishida, T. e Kiso, Y. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2707.
14. Dhanaraj, V.; Dealwis, C.G.; Frazao, C.; Badasso, M.; Sibanda, B.L.; Tickle, I.J.; Cooper, J.B.; Driessen, H.P.C.; Newman, M.; Aguilar, C.; Wood, S.P.; Blundell, T.L.; Hobart, P.M.; Geoghegan, K.F.; Ammirat, M.J.; Danley, D.e.; O'Connor, B.A. e Hoover, D.J. *Nature*, **1992**, *357*, 466.
15. Schechter, I. e Berger, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1967**, *27*, 157.

16. Cody, R.J. *Circulation*, **1992**, *85*, 362.
17. Cody, R.J. *Drugs* **1994**, *47* (4), 586.
18. Kokubu, T.; Ueda, E.; Fujimoto, S.; Hiwada, K.; Kato, A.; Akutsu, H.; Yamamura, Y.; Saito, S. e Mizoguchi, T. *Nature (London)* **1968**, *217*, 456.
19. Tao, J. e Hoffman, R.V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6240.
20. Szelke, M.; Lechie, B.J.; Hallett, A.; Jones, D.M.; Sueiras, J.; Atrash, B. e Lever, A.F. *Nature (London)* **1982**, *299*, 555.
21. Cumin, F. Evin, G., Fehrentz, J.-A., Seyer, R., Castro, B., Menard, J. e Corvol, P. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 9154.
22. Borger, J., Lohr, N.S., Ulm, E.H., Poe, M., Blaine, E.H. Fanelli, G.M., Lin, T.-Y., Payne, L.S., Schorn, T.W., LaMont, B.I., Vassil, T.C., Stabilito, I.I., Veber, D.F., Rich, D.H. e Bopari, A.S. *Nature (London)* **1983**, *303*, 81.
23. Borger, J.; Payne, L.S.; Perlow, D.S.; Lohr, N.S.; Poe, M.; Blaine, E.H.; Ulm, E.H.; Schorn, T.W.; LaMont, B.I.; Lin, T.-Y.; Kawai, M.; Rich, D.H. e Veber, D.F. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1779.
24. Guegan, R., Diaz, J., Cazaubon, C., Beaumont, M. Carlet, C., Clement, J., Demarne, H., Mellet, M. Richaud, J.-P., Segondy, D., Vedel, M., Gagnol, J.-P., Roncucci, R., Castro, B., Corvol, P., Evin, G. e Roques, B.P. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1152.
25. Frishman, W.H.; Fozailoff, A.; Lin, C. e Dike, C. *J. Clin. Pharmacol.* **1994**, *34*, 873.
26. a) Kiowski, W.; Beermann, J.; Rickenbacher, P.; Hämmerli, R.; Thomas, M.; Meinertz, T. *Circulation*, **1993**, *88* (supl. I), 293; b) Boyd, S.A.; Fung, A.K.L.; Baker, W.R.; Mantel, R.A.; Stein, H.H.; Cohen, J.; Barlow, J.L.; Klinghofer, V.; Wessale, J.L.; Verburg, K.M.; Polakowski, J.S.; Adler, A.L.; Calzadilla, S.V.; Kovar, P.; Yao, Z.; Hutchins, C.W.; Denissen, J.F.; Grabowski, B.A.; Cepa, S.; Hoffman, D.J.; Garren, K.W. e Kleinert, H.D. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2991; c) Kleinert, H.D.; Rosenberg, S.H.; Baker, W.R.; Stein, H.H.; Klinghofer, V.; Barlow, J.; Spina, K.; Polakowski, J.; Kovar, P.; Cohen, J. e Denissen, J. *Science*, **1992**, *257*, 1940.
27. Neuberg, G.W.; Kukin, M.L.; Peenn, J.; Medina, N.; Yushak, M. e Packer, M. *Am. J. Cardiol.* **1991**, *67*, 63.

28. Fischli, W.; Clozel, J-P.; Breu, V.; Buchmann, S.; Mathews, S.; Stadler, H.; Vieira, E. e Wostl, W. *Hypertension*, **1994**, *24*, 163
29. Ghosh, A.K.; Mckee, S.P e Thompson, W.J. *J.Org.Chem.* **1991**, *56*, 6500.
30. Zurer, P. *C&N*, **1996**, Jan(1), 6.
31. a) Scholtz, D.; Billich, A.; Charpiot, B.; Ettmayer, P.; Lehr, P.; Rosenwirth, B.; Schreiner, E. e Gstach, H. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3079; b) Beaulieu, P.L.; Wernic, D.; Abraham, A.; Anderson, P.C.; Bogri, T.; Bousquet, Y.; Croteau, G.; Guse, I.; Lamarre, D.; Liard, F.; Paris, W.; Thibeault, D.; Pav, S. e Tong, L. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2164.
32. Iizuka, K., Kamijo, T., Harada, H., Akane, K., Kubota, T., Umeyama, H. e Kiso, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1678.
33. Rich, D.H. e Holladay, M.W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 440.
34. Evans, B.E.; Rittle, K.E.; Hornick, C.F.; Springer, J.P.; Hirshfield, J. e Veber, D.F. *J.Org.Chem.* **1985**, *50*, 4615.
35. Buhlmyer, P.; Caselli, A.; Fuher, W., Göschke, R.; Rasetti, V.; Rüerger, H.; Stanton, J.L.; Criscione, L. e Wood, J.M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1839.
36. Pégrier, L. e Larchevêque, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2753.
37. Danielmeier, K., Schierle, K. e Steckhan, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2247.
38. Thaisrivongs, S.; Pals, D.T.; Kroll, L.T.; Turner, S.R.; Han, F.-S. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 976.
39. Boyd, S.A.; Mantei, R.A.; Hsiac, C.-N. e Baker, W.R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 438.
40. a) Barton, D.H.R. e McCombie, S.W. *J. Chem. Soc. Prekin Trans 1* **1975**, 1574; b) Barton, D.H.R.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *42*, 2329.
41. Atsumi, S.; Nakano, M.; Koike, Y.; Tanaka, S.; Matsuyama, K.; Nakano, M. e Morishima, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 364.
42. Kempf, D.J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3921.
43. Kempf, D.J.; Lara, E.; Stein, H.H.; Cohen, J. e Plattner, J.J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1978.

44. Nishi, T.; Kataoka, M.; Morisawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 103.
45. Dietrich, A.M. e Ryckman, D.M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6169.
46. Lagu, B.R. e Liotta, D.C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 547.
47. Dondoni, A. Perrone, D. e Semola, M.T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7927.
48. Dondoni, A. e Perrone, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7259.
49. Fray, A.H.; Kaye, R.L. e Kleinman, E.F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4828.
50. Peyrat, J.-F.; Chaboche, C.; Figadère, B. e Cavé, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2757.
51. Shiozaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3669.
52. a) ChaKraborty, T.K.; Hussain, K.A. e Thippeswamy, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3873. b) ChaKraborty, T.K. e Gangakhedkar, K.K. *Synth. Comm.*, **1996**, *26*, 2045.
53. Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The "Chiron" Approach*; Pergamon Press; Oxford, **1983**; b) Smith, A.B.; Hale, K.J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1037 e refs.
54. a) Nakano, M.; Atsummi, S.; Koike, Y.; Tanaka, S.; Funabashi, H.; Hashimoto, J. e Morishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1569; b) Inokuchi, T.; Tanigawa, S.; Kanazaki, M. e Torii, S. *Synlett* **1991**, 707; c) Chan, M.F. e Hsiac, C.-N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3567.
55. a) Yonehara, H. e Otake, N. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3785; b) Verheyden, J.P.H. e Moffatt, J.G. *J. Amer. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1236; c) Radatus, B.K. e Clarke, I.S. *Synthesis*, **1980**, 47.
56. Horton, D. e Turner, W.N. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2531.
57. Christensen, J.E. e Goodman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3827.
58. Guthrie, R.D. e King, D. *Carbohydr. Res.* **1966**, *3*, 128.
59. Guthrie, R.D.; Well, R.D. e Williams, G.J. *Carbohydr. Res.* **1969**, *10*, 172.
60. Hanessian, S. e Plessas, N.R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2163.
61. Ferrier, R.J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 5443.
62. a) Lemieux, R.U.; Fraga, E. e Watanabe, K.A. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 61. b) Klemer, A. e Mersmann, G. *Carbohydr. Res.* **1970**, *12*, 219.
63. Tipson, R.S. e Cohen, A. *Carbohydr. Res.* **1965**, 338.

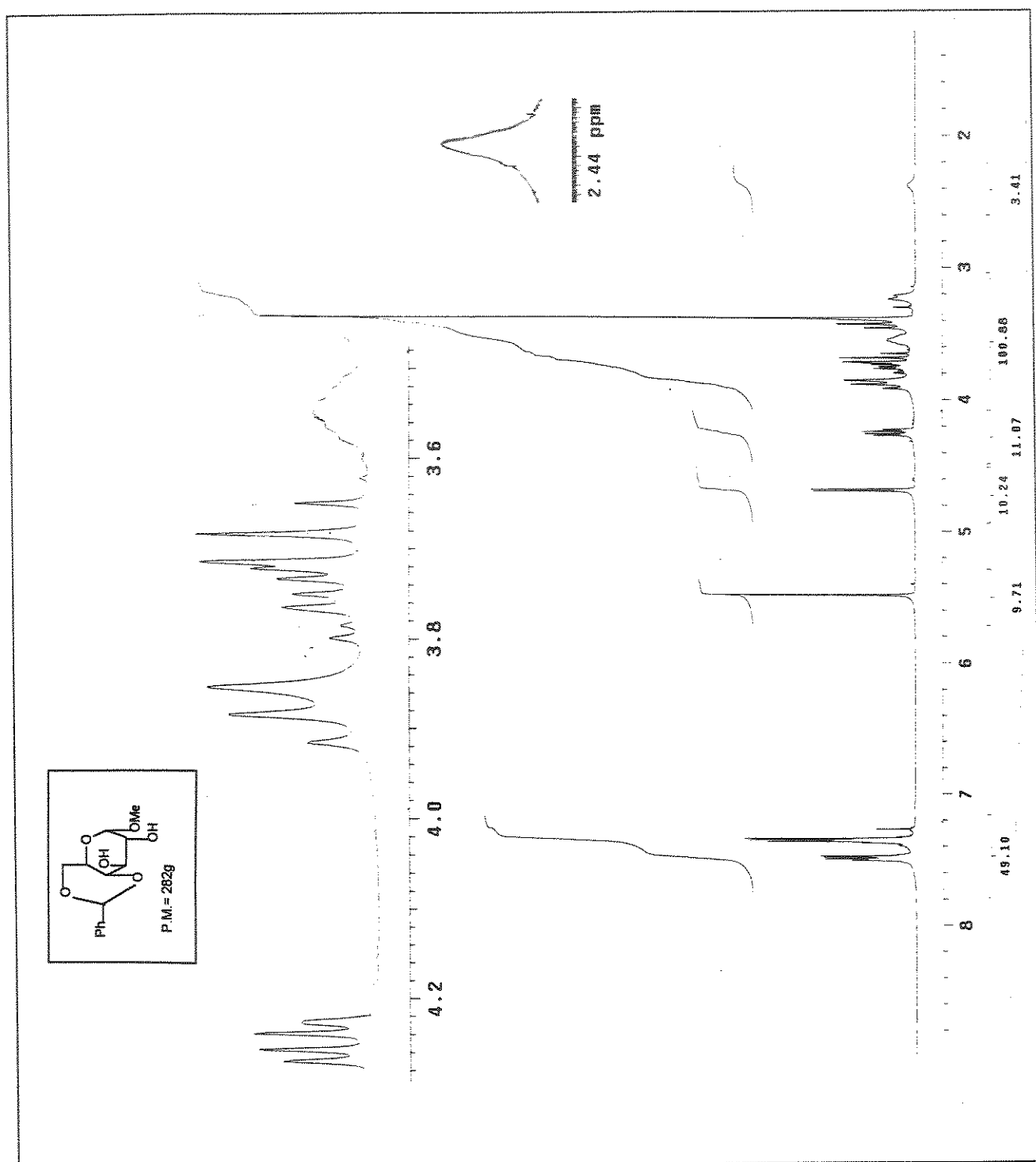
64. a) Fraser-Reid e B. Bockrath, B. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 393; b) Yamazaki, T.; Matsuda, K.; Sugiyama, H.; Seto, S. e Yamaoka, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1977**, 1981; c) Albano, E.; Horton, D. e Tsuchiya, T. *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 349.
65. Richardson, A.C. *Carbohydr. Res.* **1969**, *10*, 395.
66. Jennings, H.J. e Jones, J.K.N. *Can. J. Chem.* **1965**, 3018 e 2372.
67. Newth, F.H. *J. Chem. Soc.* **1956**, 471.
68. Geyde, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L. e Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.
69. Giguere, R.J.; Bray, T.L. e Duncan, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.
70. Abramovitch, R.A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 683.
71. Geyde, R.N.; Smith, F.E. e Westaway, K.C. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 17.
72. a) Hall, D.M. *Carbohydr. Res.* **1980**, *86*, 158; b) Danilov, S.N. e Lishanski, I.S. *J. Gen. Chem. U.S.S.R. (Engl. Transl.)* **1955**, *2*, 2063; c) Ali, Y. e Richardson, A.C. *Carbohydr. Res.* **1967**, *5*, 441.
73. Umezawa, S.; Okazaki, Y. e Tsuchiya, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 3619.
74. Baptistella, L.H.B.; Zoch, A.N.; Onaga, H. e Godoi, E.A.M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8407.
75. Shiozaki, M. e Kobayashi, Y. *Tetrahedron* **1991**, *32*, 2785.
76. Nelson, K. e Hudson, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1727.
77. Williams, N.R. *Advan. Carbohydr. Chem.* **1970**, *25*, 109.
78. a) Buss, D.H. e Hough, L.; Hall, D.L. e Manville, J.F. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 69; b) Sweet, F. e Brown, R.K. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 1481.
79. a) Inch, T.D. e Lewis, G.J. *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 1. b) Fraser-Reid, B. e Hicks, D.R. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2017. c) Bellostá, V. e Czernecki, S. *Carbohydr. Res.* **1993**, *244*, 275; d) Brandänge, S.; Dahlman, O.; Lindqvist, B.; Mählén, A. e Mörch, L. *Acta. Chem. Scand.* **1984**, *B 38*, 837.
80. Newth, F.H. e Homer, R.F. *J. Chem. Soc.* **1953**, 989.
81. a) Yoshimura, J.; Kawauchi, N.; Yasumori, T.; Sato, K.-I. e Hashimoto, H. *Carbohydr. Res.* **1984**, *133*, 255; b) Baer, H.H. e Hanna, H.R. *Carbohydr. Res.* **1982**, *110*, 19.

82. Sharma, M. e Brown, R.K. *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 2825.
83. Neigishi, E-I., "Organometallics in Organic Synthesis" , **1980**, *1*, John Wiley & Sons, U.S.A.
84. a) Kelly, A.G. e Roberts, J.S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 228; b) Wakamatsu, T.; Nishimi, Y.; Kikuri, H. e Nakamura, H. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1761; c) Brockway, C.; Kocienski, P. e Pant, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 875.
85. a) Evans, D. A.; Thomas, E.W.; Cherpeck, R.E. *J.Am.Chem.Soc.* **1982**, *104*, 3695; b) Holton, R.A. e col. *J.Am.Chem.Soc.* **1994**, *116*, 1599; c) Pilli, R.A.; Maldaner, A.O. 7th Brazilian Meeting on Organic Synthesis **1996**.
86. a) Posner, G.H. *Org.Reac.* **1975**, *22*, 253; b) Lipshutz, B.H.; Wilhelm, R.S.; Koslowski, J.A.; Parker, D. *J.Org.Chem.* **1984**, *49*, 3928.
87. House, H.O.; Chu, C.-Y.; Wilkins, J.M.; Umen, M.J. *J.Org.Chem.* **1975**, *40*, 1460.
88. *Inorg.Synth.*, **1963**, *6*, 3.
89. a) Luche, J.L.; Allavena, C.; Petrier, C. e Dupuy, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5373; b) Dupuy, C.; Petrier, C.; Sarandeses, L.A. a Luche, J.L. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 643.
90. a) Blanchard, P.; El Kortbi, M.S.; Fourrey, J.-L. e Robert-Gero, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3319. b) Blanchard, P.; Silva, A.D. da; Fourrey, J.-L.; Machado, A.S. e Robert-Gero, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8069.
91. Giese, B. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1989**, *28*, 969; b) Giese, B. e Gröninger, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2743.
92. a) Schmidt, O.T. *Meth.Carbohydr.Chem.* **1963**, *2*, 318; b) Kartha, K.P.R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3415.
93. Iacono, S. e Rasmussen, J.R. *Org.Synth.* **1986**, *64*, 57.
94. Szarek, W. A.; Zamojski, A.; Gibson, A.R.; Vyas, D.M. e Jones, J.K.N. *Can.J.Chem.* **1976**, *54*, 3783.
95. a) Sato, K-i. ; Hoshi, T. e Kajihara, Y. *Chem.Lett.* **1992**, 1469; b) Barrette, E-P. e Goodman, L. *J.Org.Chem.* **1984**, *49*, 176.

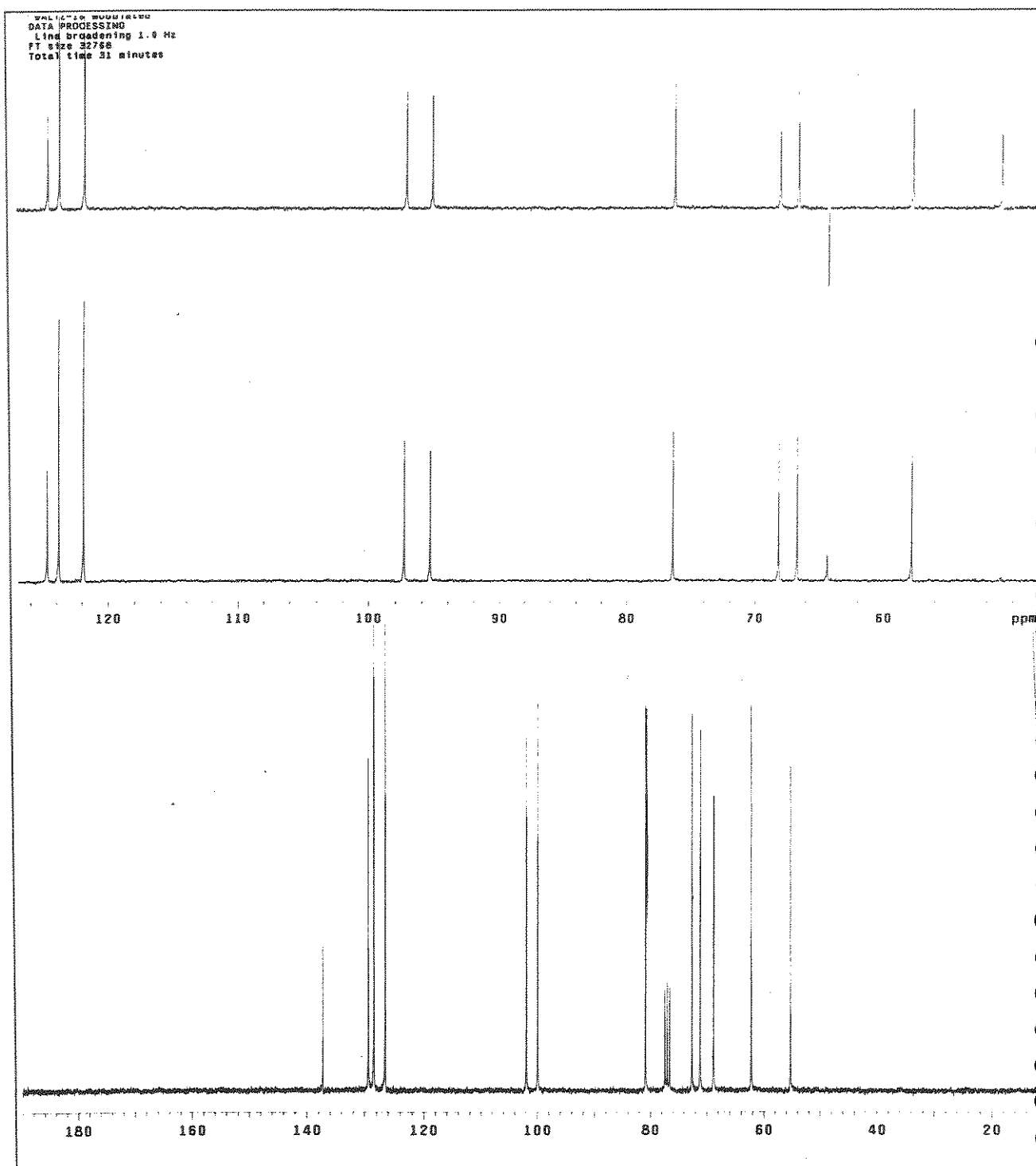
96. Collins, P.; Ferrier, R. *Monosaccharides*, John Willey & Sons, 1996, p.196 (a); p. 269 (b).
97. Brändström, A.; Junggren, U. e Lamm, B. *Tetrahedron Lett.* 1972, 3173.
98. Barton, D.H.R.; Jang, D.º; Jaszberenyi, J.C. *Tetrahedron* 1993, 49, 7193.
99. Kinoshita, M.; Mariyama, S. *Bull.Chem.Soc.Jpn.* 1975, 48, 2081.
100. Szábo, P. e Szábo, L. *J.Chem.Soc.* 1964, 5139.
101. Fernández, J.M.G.; Mellet, C.O.; Marín, A.M. e Fuentes, J. *Carbohydr.Res.* 1995, 274, 263.
102. Szeja, W. *Carbohydr.Res.* 1986, 158, 245.
103. Breitmaier, E. "Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, England, 1993, pp.22-46.
104. a) Mitsunobu, O. *Synthesis*, 1981, 1; b) Gurjar, M.K. e Mainkar, P.S. *Heterocycles*, 1990, 31, 407.
105. Yanagisawa, H.; Kanazaki, T. e Nishi, T. *Chem.Lett.* 1989, 687; b) Yanagisawa, H. Chemical Research Lab., Sankyo Co., Ltda. Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140 (correspondência).
106. Normant, J.F.; Villieras, J. e Scott, F. *Tetrahedron Lett.* 1977, 3263.
107. Alexakis, A.; Jachiet, D. e Normant, J.F. *Tetrahedron* 1986, 42, 5607; Blanchot-Courtois, V. e Hanna, I. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 8087.
108. Gurjar, M.K. e Mainkar, P.S. *Heterocycles*, 1990, 31, 407.
109. Applequist, O.E. e O'Brien, D.F. *J.Am.Chem.Soc.* 1963, 743.
110. Chan, M.F. e Hsiac, C.-N. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3567.
111. a) Wolfrom, M.L.; Hanessian, S.J. *J.Chem.Soc.* 1962, 27, 1800; b) Rosenthal, A.; Nguyen, L. *J.Org.Chem.* 1969, 34, 1029; c) Wu, W.-I.; Wu, Y.-L. *J.Org.Chem.* 1993, 58, 3586.
112. Enders, D. e Reinhold, U. *Tetrahedron Assymetry* 1997, 8, 1895.
113. a) Matsumoto, T.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y.; Ito, Y.; Kamijo, T.; Harada, H.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 4175; b) Kobayashi, Y.; Nakasi, K.; Ito, Y. Terashima, S. *Chem.Lett.* 1990, 1709.
114. a) Kobayashi, Y.; Takemoto, Y.; Ito, Y. Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 3031; b) Spero, M.D.; Kapadia, S. e Farina, V. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 4543.

115. a) Baker, W. e Condon S.L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1581; b) Baker, W.R. e Condon, S.L. *J.Org.Chem.* **1993**, 58, 3277.
116. Kobayashi, Y.; Matsumoto, T.; Takemoto, Y.; Nakani, K.; Ito, Y.; Kamijo, T.; Harada, H. e Terashima, S. *Chem.Pharm.Bull.* **1991**, 31, 2550.
117. a) Hubschwerlen, C. *Synthesis*, **1986**, 962; b) Texier-Boullet, F. *Synthesis* **1985**, 679.
118. a) Cohen, N.; Banner, B.L.; Lopresti, R.J.; Wong, F.; Rosenberger, M. ; Liu, Y.Y.; Thom, E.; Liebman, A.A. *J.Am.Chem.Soc.* **1983**, 105, 3661; b) Cohen, N.; Banner, B.L.; Laurenzano, A.J.; Carozza, L. *Org.Synth.* **1984**, 63, 127.
119. Claremon, D.A.; Lumma, P.K.; Phillips, B.T. *J.Am.Chem.Soc.* **1986**, 108, 8265.
120. a) Karabatsos, G.J.; Krumel, K.L. *Tetrahedron* **1967**, 23, 1097; Karabatsos, G.J. e Hsi, N. *Tetrahedron* **1967**, 23, 1079;.
121. Corey, E.J. e Enders, D. *Chem.Ber.* **1978**, 111, 1337.
122. Negishi, E.-I.; Swanson, R.D. e Rousset, C.J. *J.Org.Chem.* **1990**, 55, 5406.
123. Vogel, A.I. *A text-book of practical Org. Chem.* 5^a Ed., **1970**, p. 534.
124. Wiley, G.A.; Herhokowitz, R.L.; Rein, B.M.; Chung, B.C. *J.Am.Chem.Soc.* **1964**, 86, 964.
125. Wu, Y. e Ahlberg, P. *Synthesis* **1994**, 463.
126. Trost, B.M.; Bunt, R.C.; Pulley, S.H. *J.Org.Chem.* **1994**, 59, 4202.
127. Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J.Am.Chem.Soc.* **1973**, 95, 512.
128. Kusumi, T.; Fukushima, T.; Ohtani, I.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2939.
129. Alexaxis, A; Lensen, N.; Tranchier, J.-P.; Mangeney, P.; Feneau-Dupont, J.; Declercq, J.P. *Synthesis*, **1995**, 1038.
130. Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis" **1981**, John Wiley & Sons, U.S.A.
131. a) Schmidt, R.R. e Kast, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4007; b) Schmidt, R.R. *Bull.Soc.Chem.Belg.* **1983**, 92, 825.
132. a) Enhsen, A. e Schmidt, R.R. *Liebigs Ann.Chem.* **1989**, 69; b) Kast, J.; Hoch, M.; Schmidt, R.R. *Liebigs Ann.Chem.* **1991**, 481.

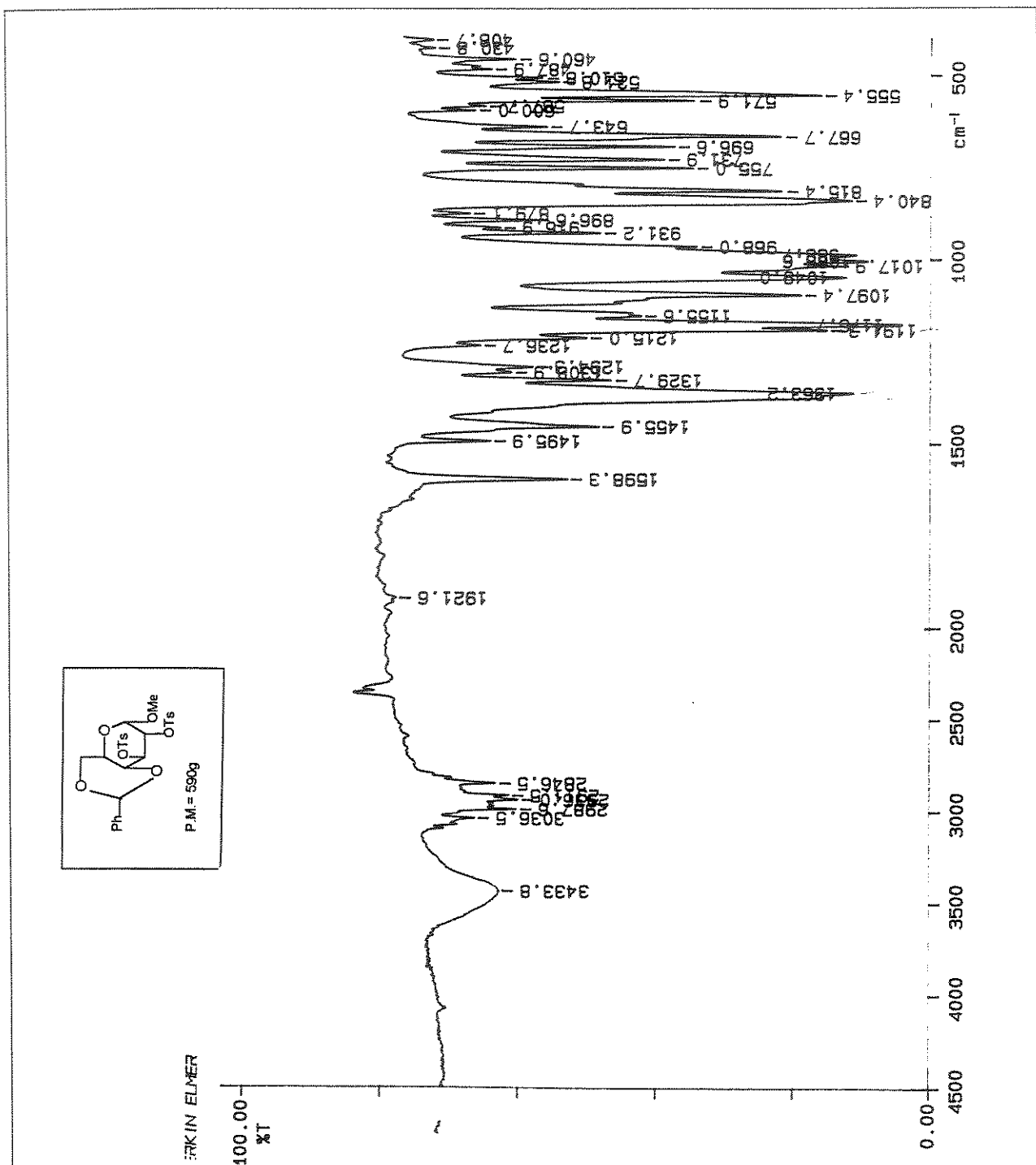
133. a) Hanessian, S. e Guindon, Y. *Carbohydr.Res.* **1980**, *86*, c3; b) Ogawa, T.; Nakabayashi, S.; Sasajima, K. *Carbohydr.Res.* **1981**, *95*, 308; c) Sato, T.; Fujita, Y.; Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 239; d) Nicolaou, K.C.; Seitz, S.P.; Papahatjis, D.P. *J.Am.Chem.Soc.* **1983**, *105*, 2430.
134. a) Kölln, O. e Redlich, H. *Synthesis*, **1995**, 1376; b) Kölln, O.; Redlich, H.; Frank, H. *Synthesis*, **1995**, 1383;
135. Dasgupta, F. e Garegg, P.J. *Acta Chem.Scand.* **1989**, *43*, 471.
136. Li, P.; Sun, L.; Landry, D.W.; Zhao, K. *Carbohydr.Res.* **1995**, *275*, 179.
137. Wessel, H.-P.; Iversen, T.; Bundle, D.R. *J.Chem.Soc.P.Trans 1* **1985**, 2247.
138. Cheung, S.T. e Benoiton, N.L. *Can.J.Chem.* **1977**, *55*, 906.
139. Aguirre, J.M.; Ibanez, A.F.; Alesso, E.N.; Tomabari, D.G.; Iglesias, G.Y.M. *Chem.Pharm.Bull.* **1988**, *36*, 2802.
140. Ogura, K. e Tauchihashi, G.-I. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2661.
141. Collins, P.; Ferrier, R. *Monosaccharides*, John Willey & Sons, 1996, p.
142. a) Ho, T.L.; Ho, H.C.; Wong, C.M. *Synthesis*, **1972**, 562 e ref; b) Drabowitz, J. e Mikolajczyk, M. *Synthesis*, **1978**, 758.
143. Wharton, P.S.; Hiegel, G.A.; Ramaswami, S. *J.Org.Chem.* **1964**, *21*, 2441.
144. Klemer, A. e Rodemeyer, G. *Chem.Ber.* **1974**, *107*, 2612.
145. a) Klemer, A. e Rodemeyer, G. *Chem.Ber.* **1976**, *109*, 1708; b) Klemer, A. e Rodemeyer, G. *Chem.Ber.* **1976**, *197*, 2849.
146. Al-Abed, Y.; Al-Tel, T.H.; Schröder, C.; Voelter, W. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1994**, *33*, 1499.
147. Ireland, R.E.; Wipf, P.; Armstrong, J.D. *J.Org.Chem.* **1991**, *56*, 650.
148. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. e Perrin, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Ed., Pergamon Press, **1980**.



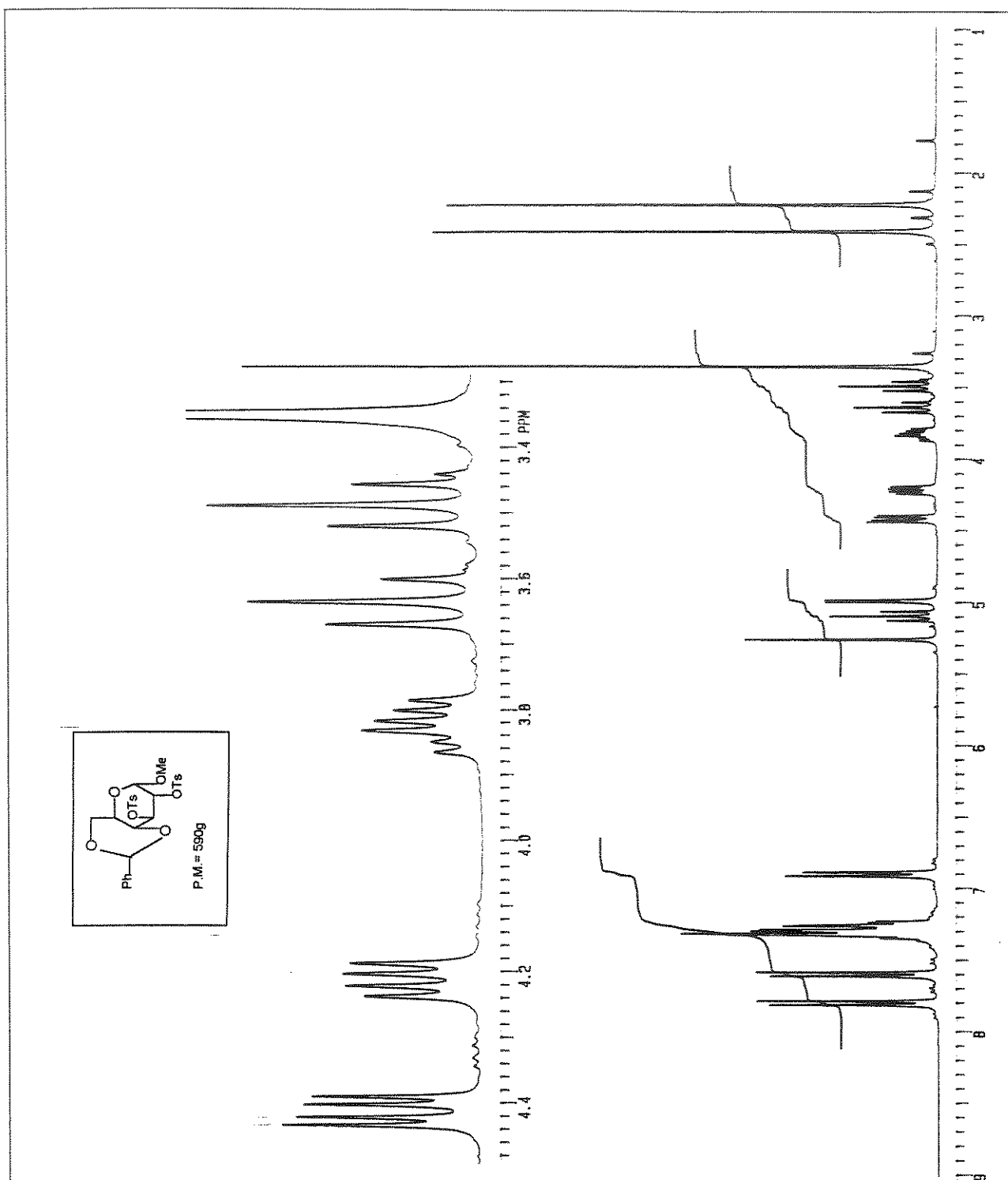
E-1- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-O-benzilideno- α -D-glucopiranosídeo de metila (28)



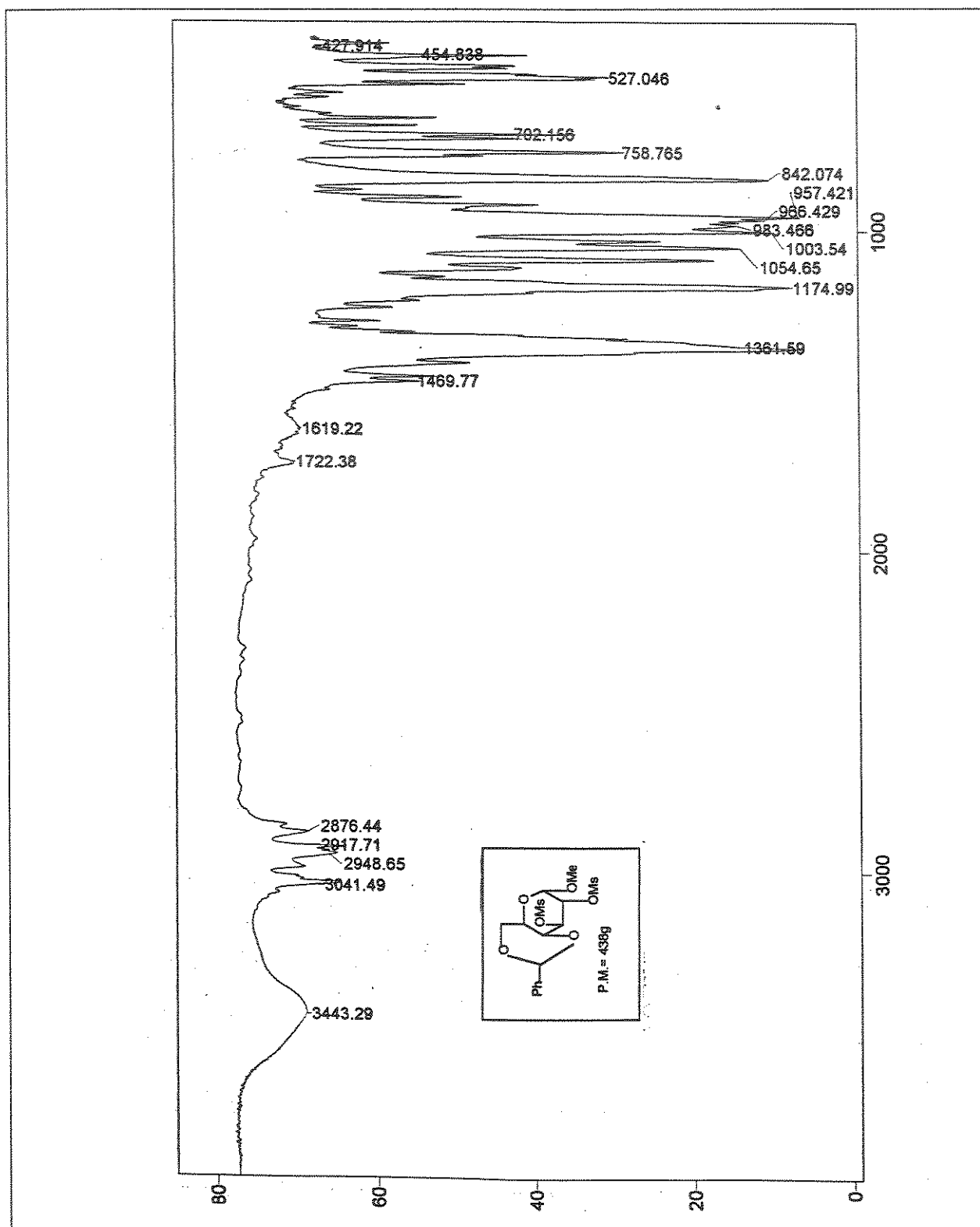
E-2- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-O-benzilideno- α -D-glucopiranosídeo de metila (28)



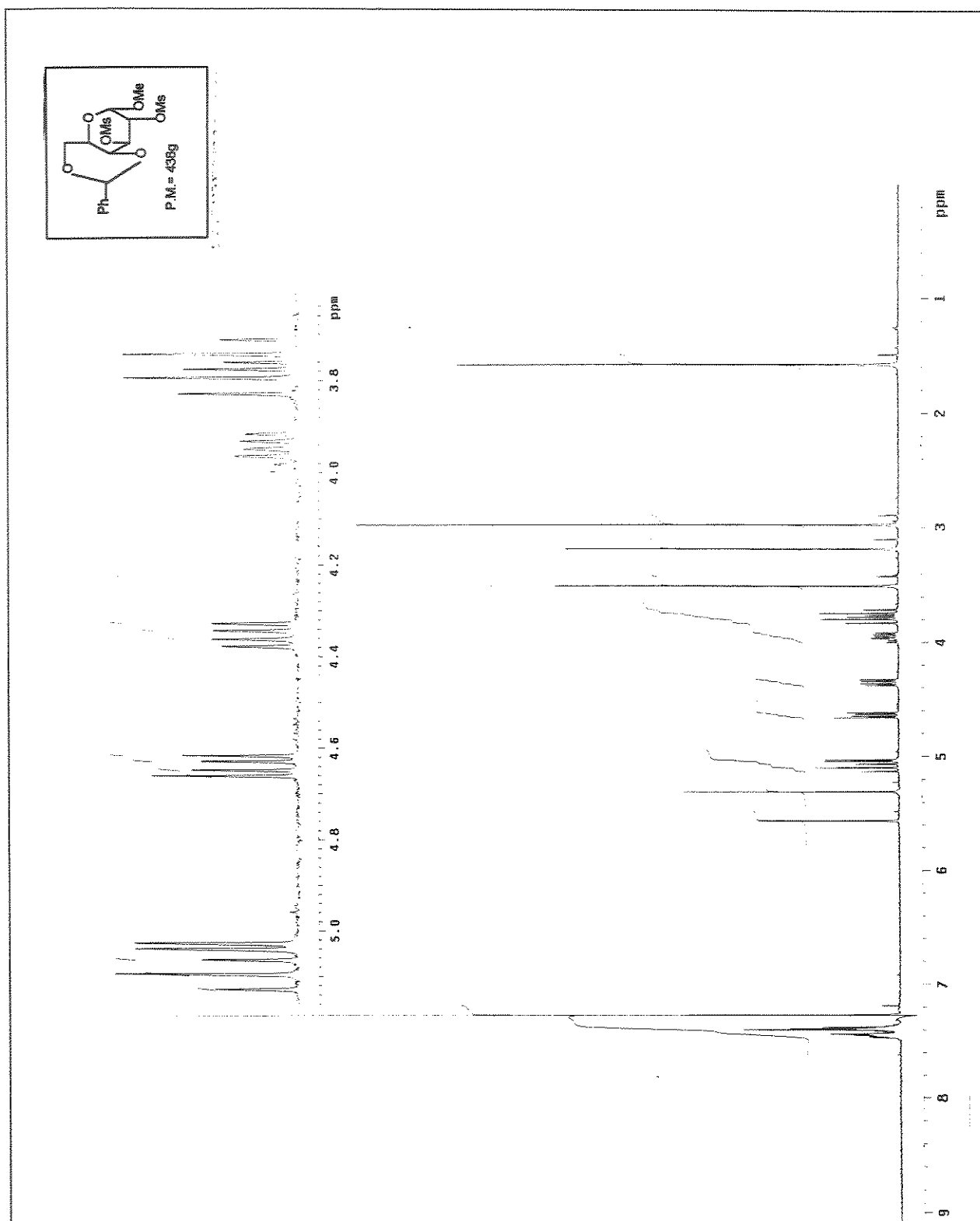
E-3- Espectro de IV, em pastilha de KBr, do composto 4,6-O-benzilideno-2,3-di-O-*p*-toluenosulfonil- α -D-glucopiranosídeo de metila (29)



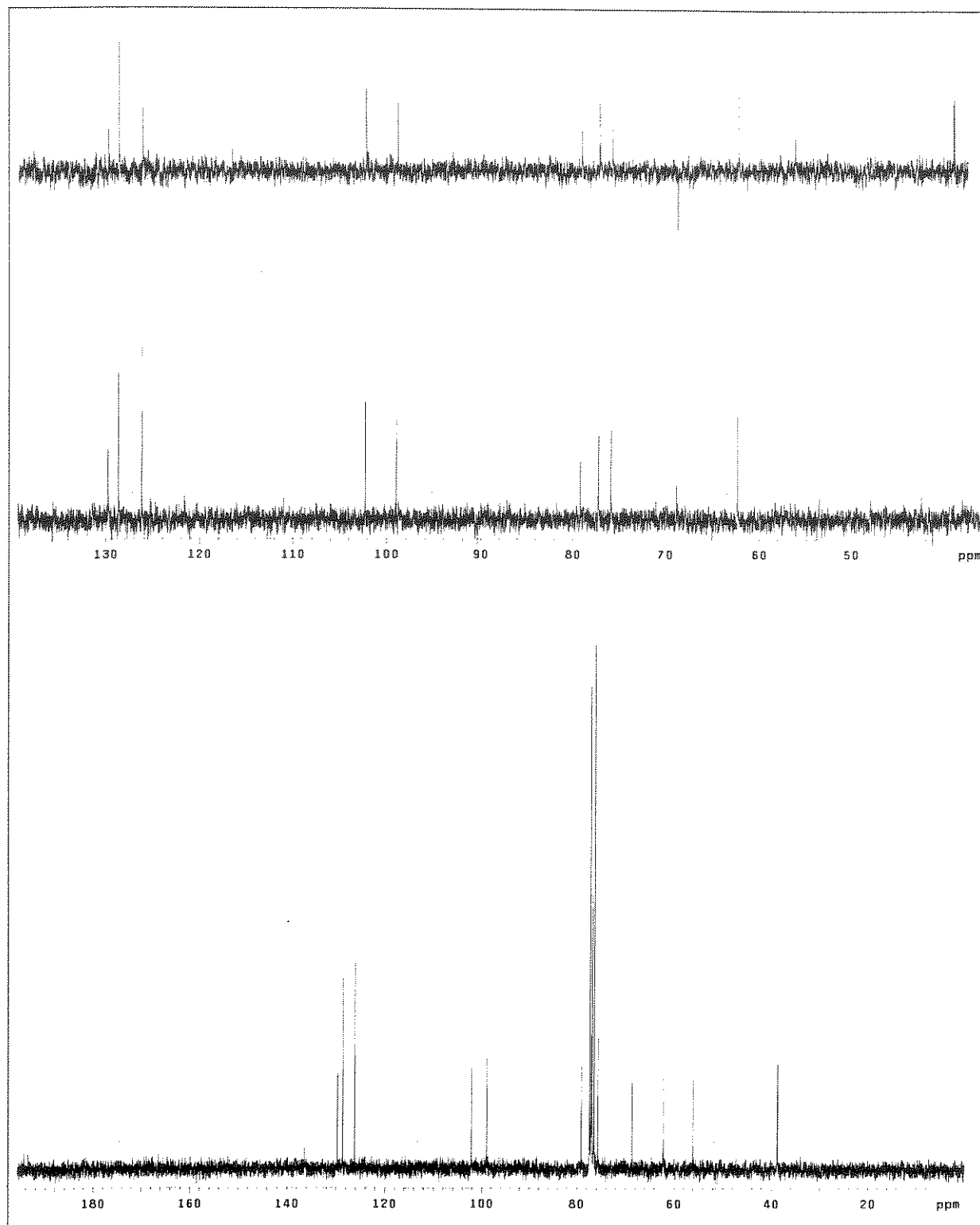
E-4- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-O-benzilideno-2,3-di-O-p-toluenosulfonil- α -D-glucopiranosídeo de metila



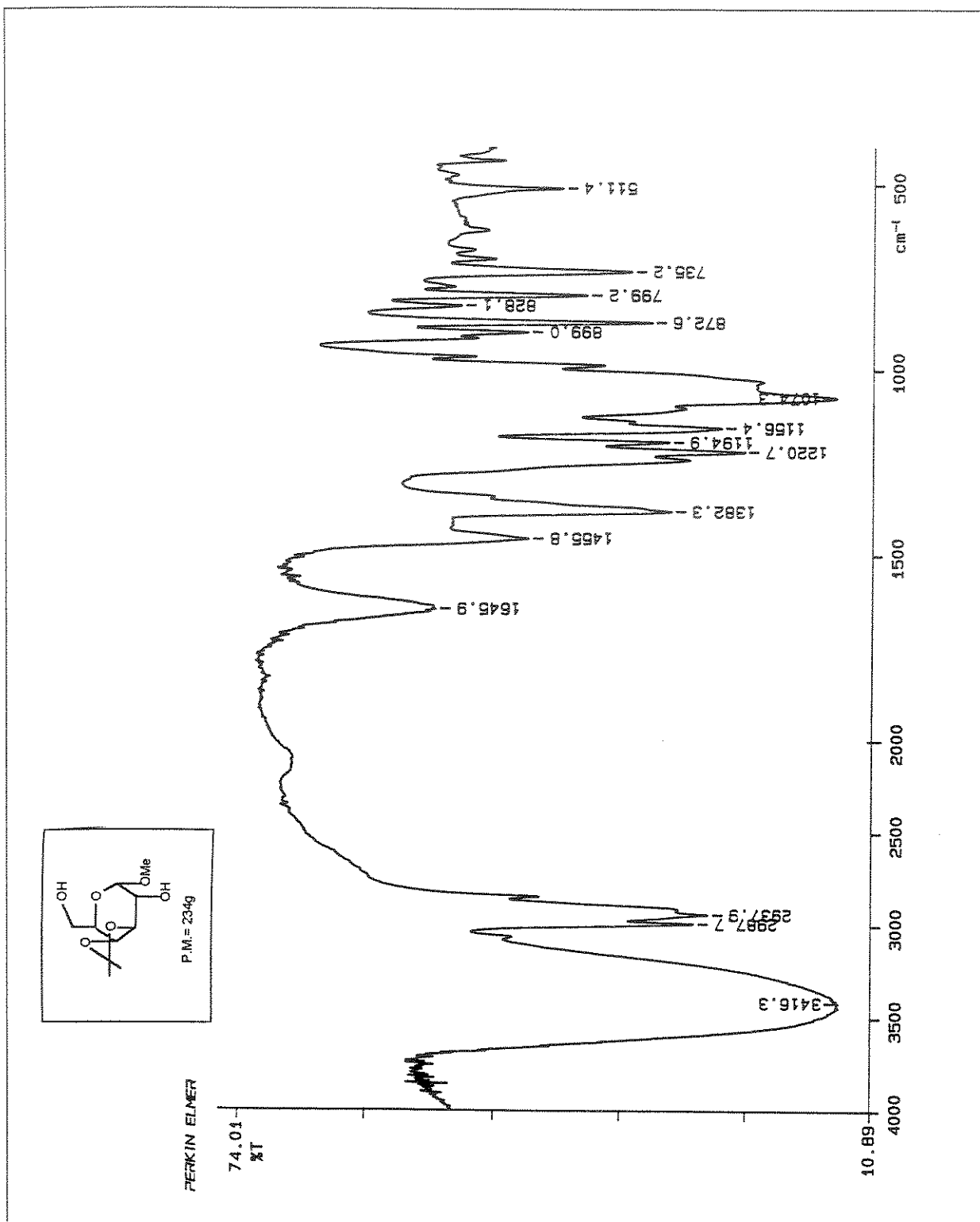
E-6- Espectro de IV, em pastilha de KBr, do composto 4,6-O-benzilideno-2,3-di-O-metanossulfonil- α -D-glucopiranosídeo de metila (30)



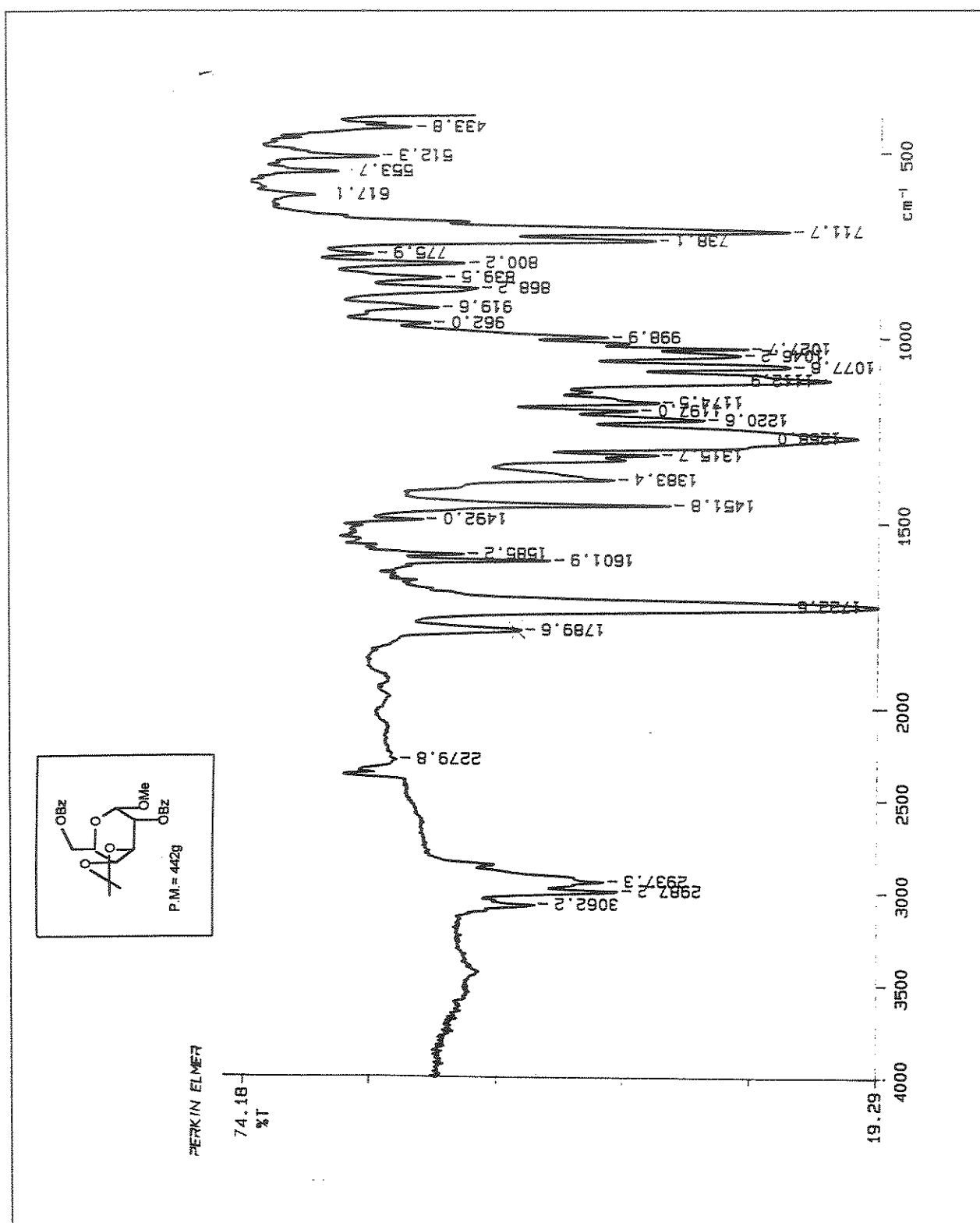
E-7- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-O-benzilideno-2,3-di-O-metanossulfonil- α -D-glucopiranosídeo de metila (30)



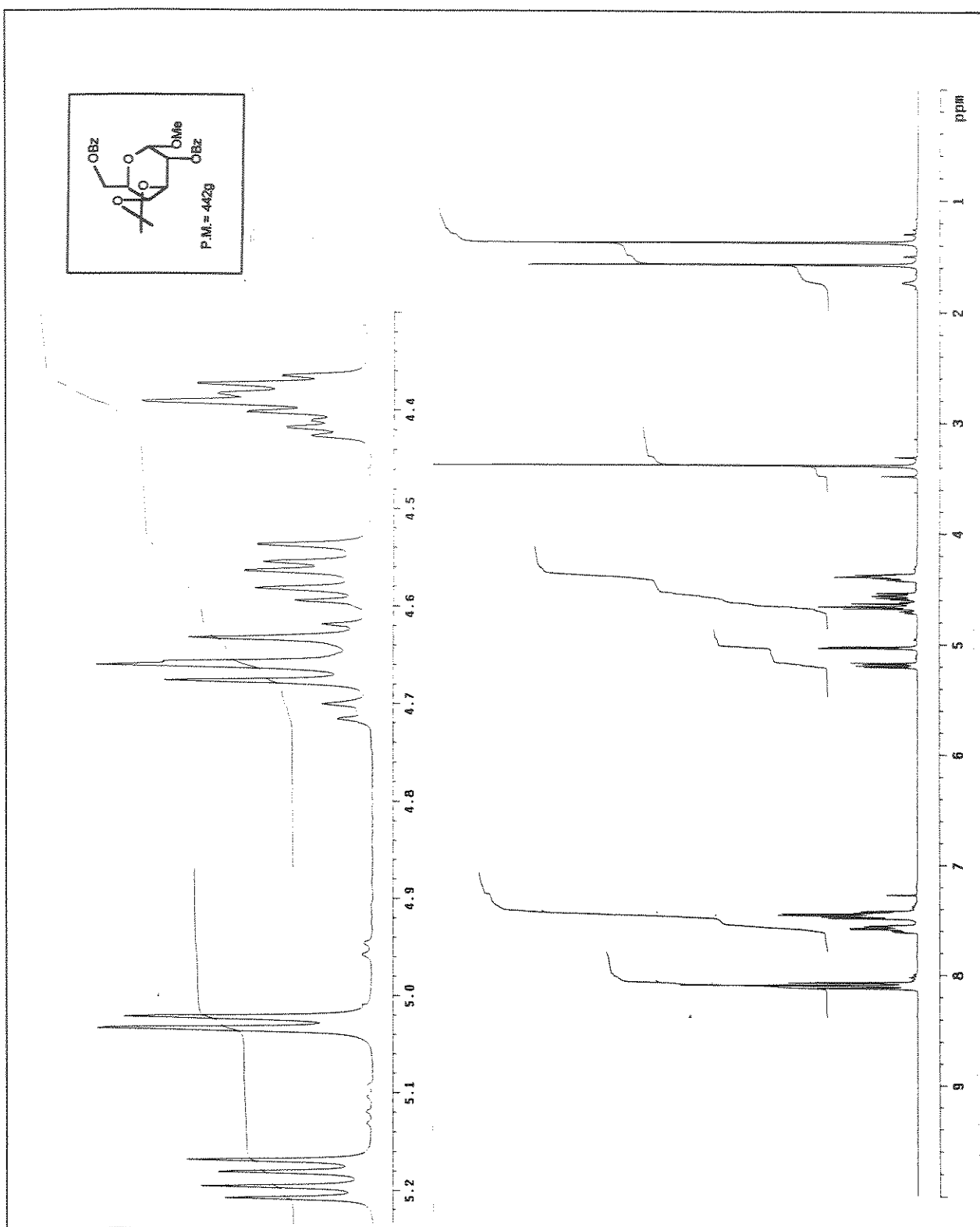
E-8- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-O-benzilideno-2,3-di-O-metanossulfonil- α -D-glucopiranosídeo de metila (30)



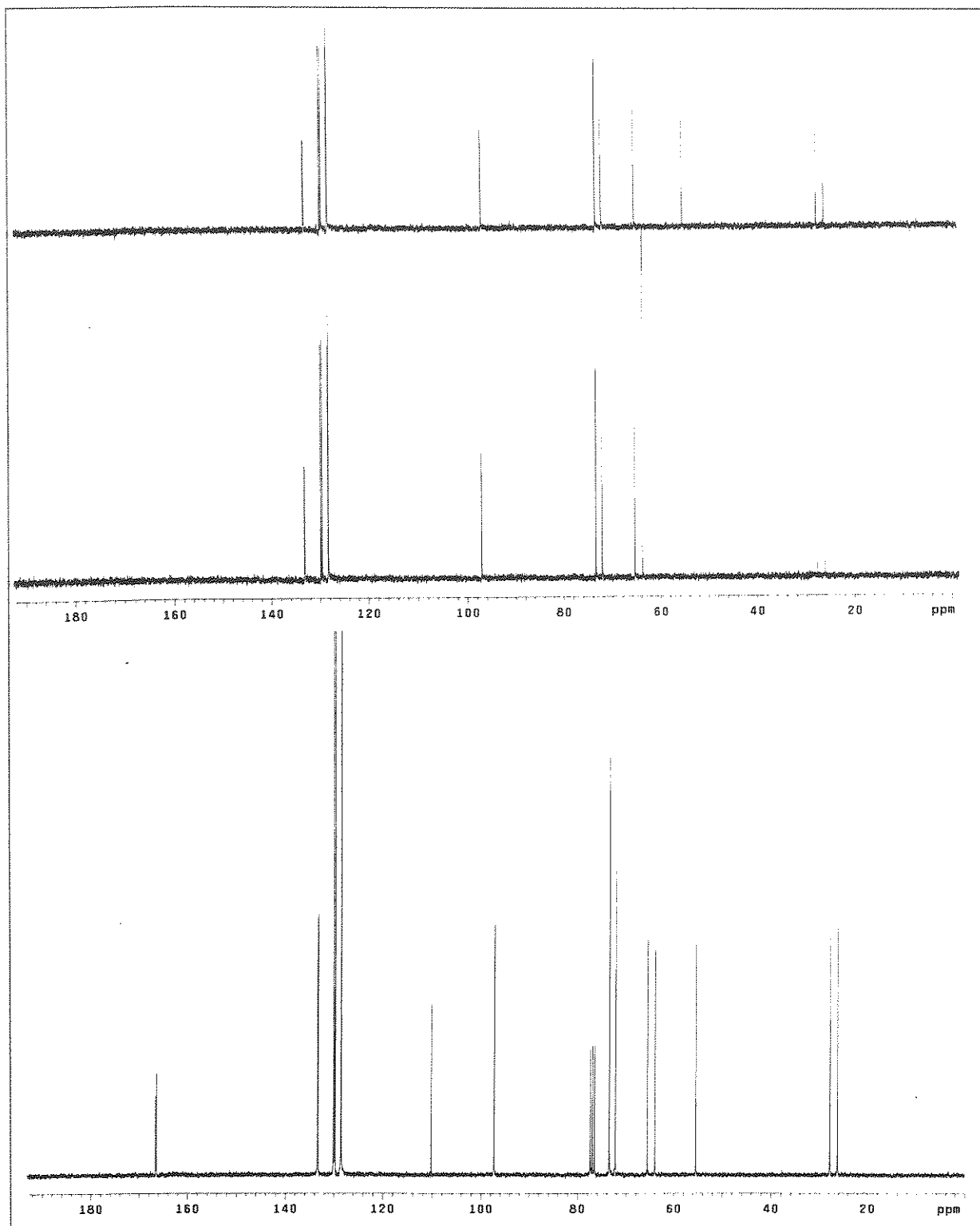
E-9- Espectro de IV (filme) do composto 3,4-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila (45)



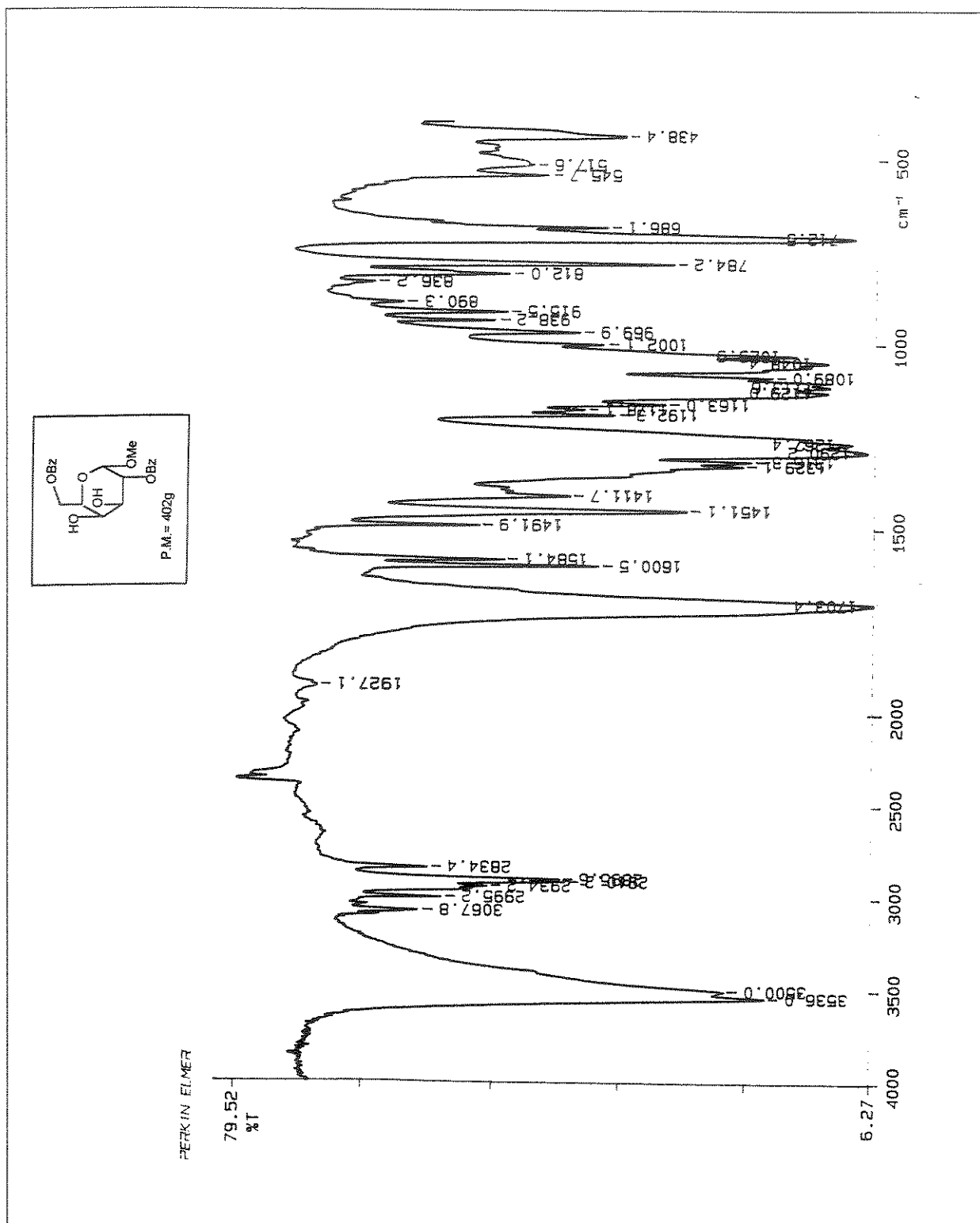
E-10- Espectro de IV, em pastilha de KBr, do composto 2,6-di-O-benzoil-3,4-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila (46)



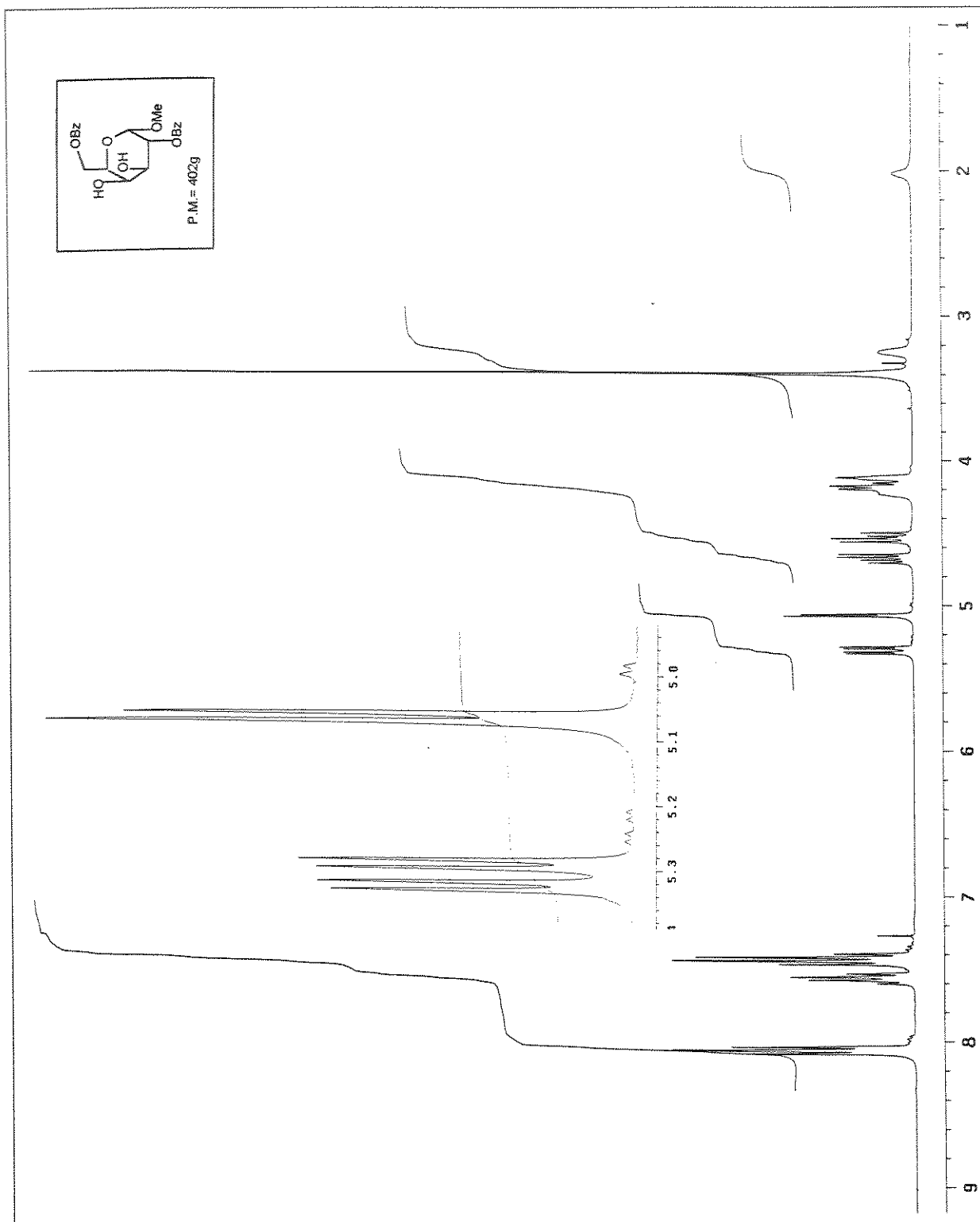
E-11- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 2,6-di-O-benzoil-3,4-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila (46)



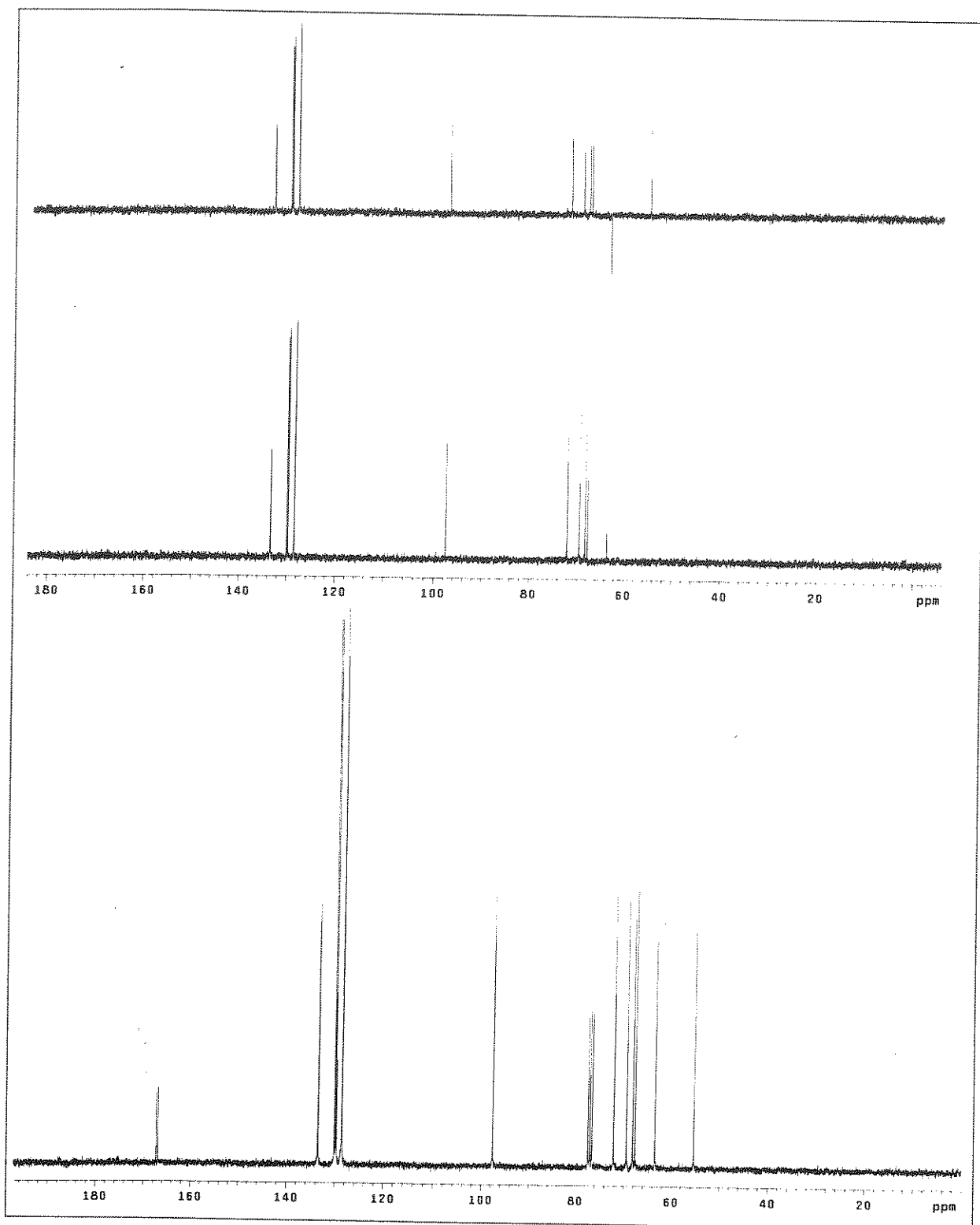
E-12- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 2,6-di-O-benzoil-3,4-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo de metila (46)



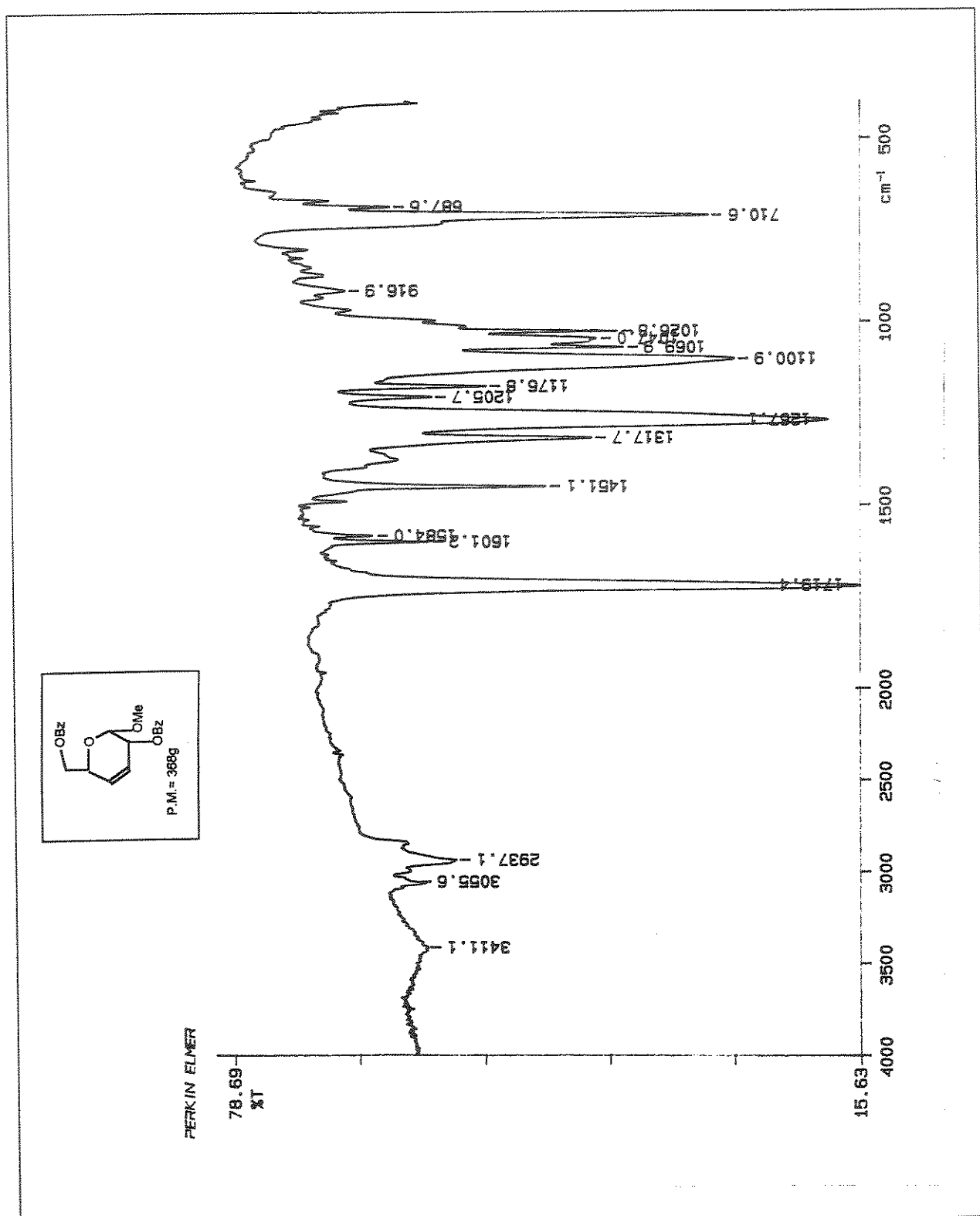
E-13- Espectro de IV, em pastilha de KBr, do composto 2,6-di-O-benzoyl- α -D-galactopiranosídeo de metila (47)



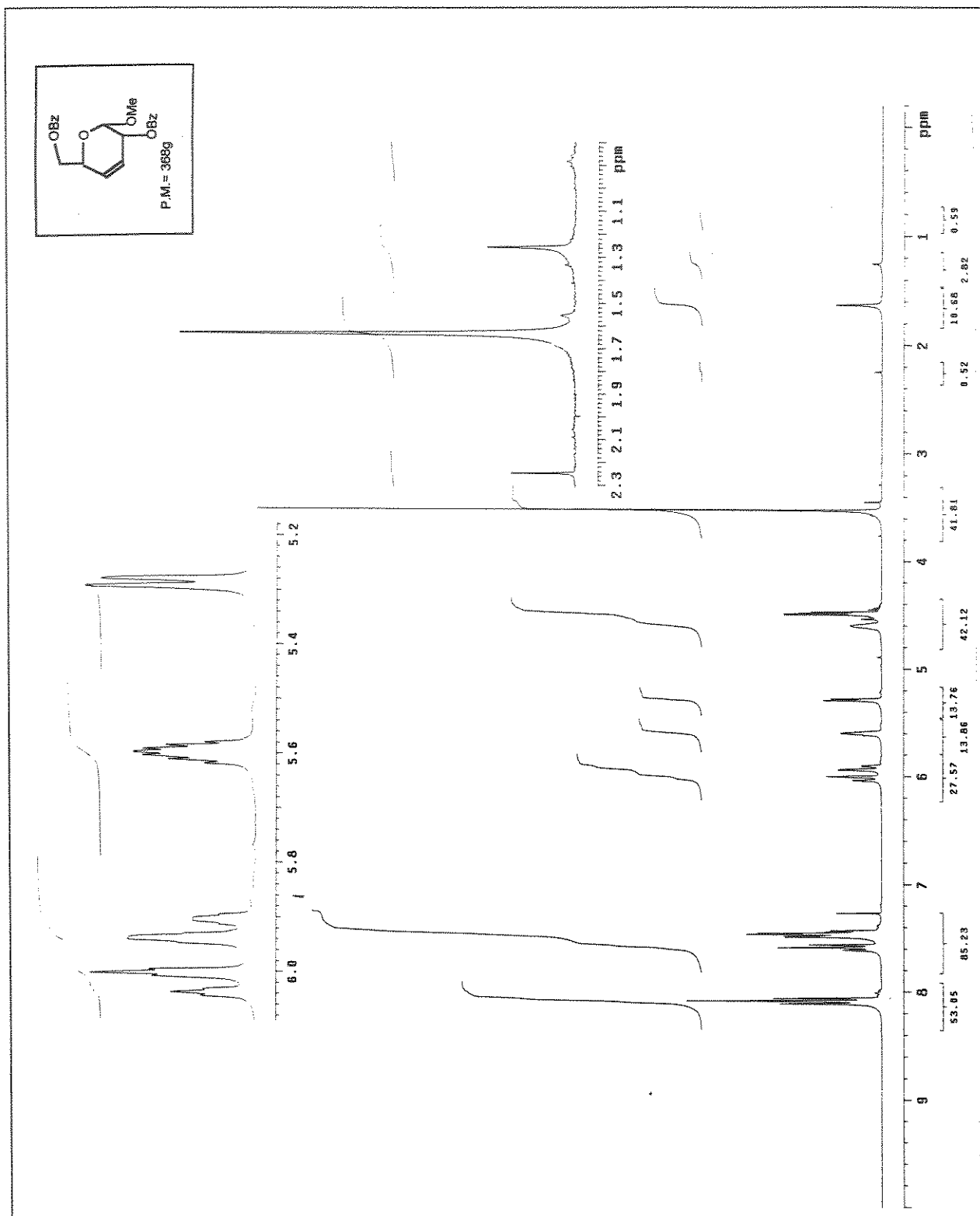
E-14- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 2,6-di-O-benzoil- α -D-galactopiranosídeo de metila (47)



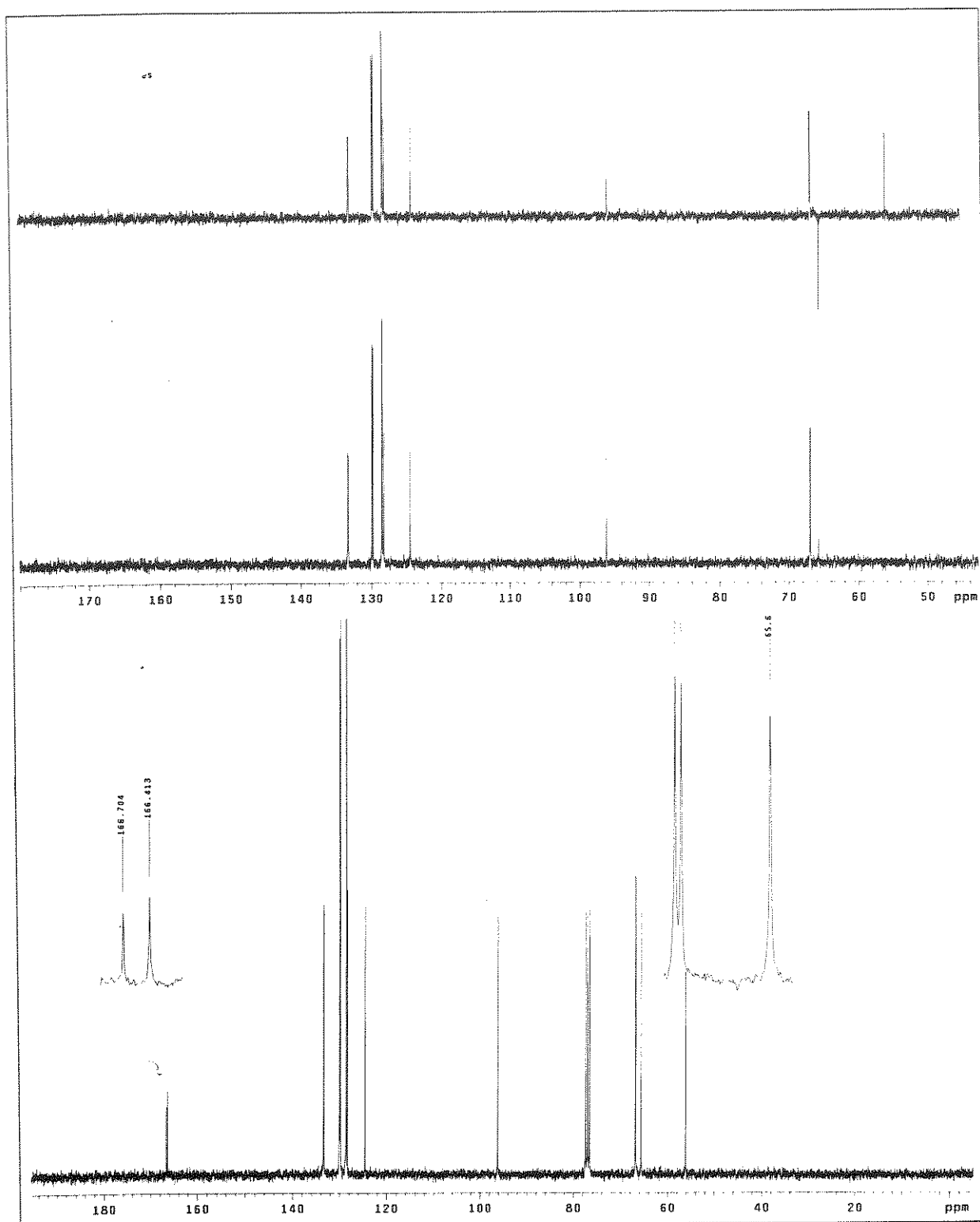
E-15- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 2,6-di-O-benzoil- α -D-galactopiranosídeo de metila (47)



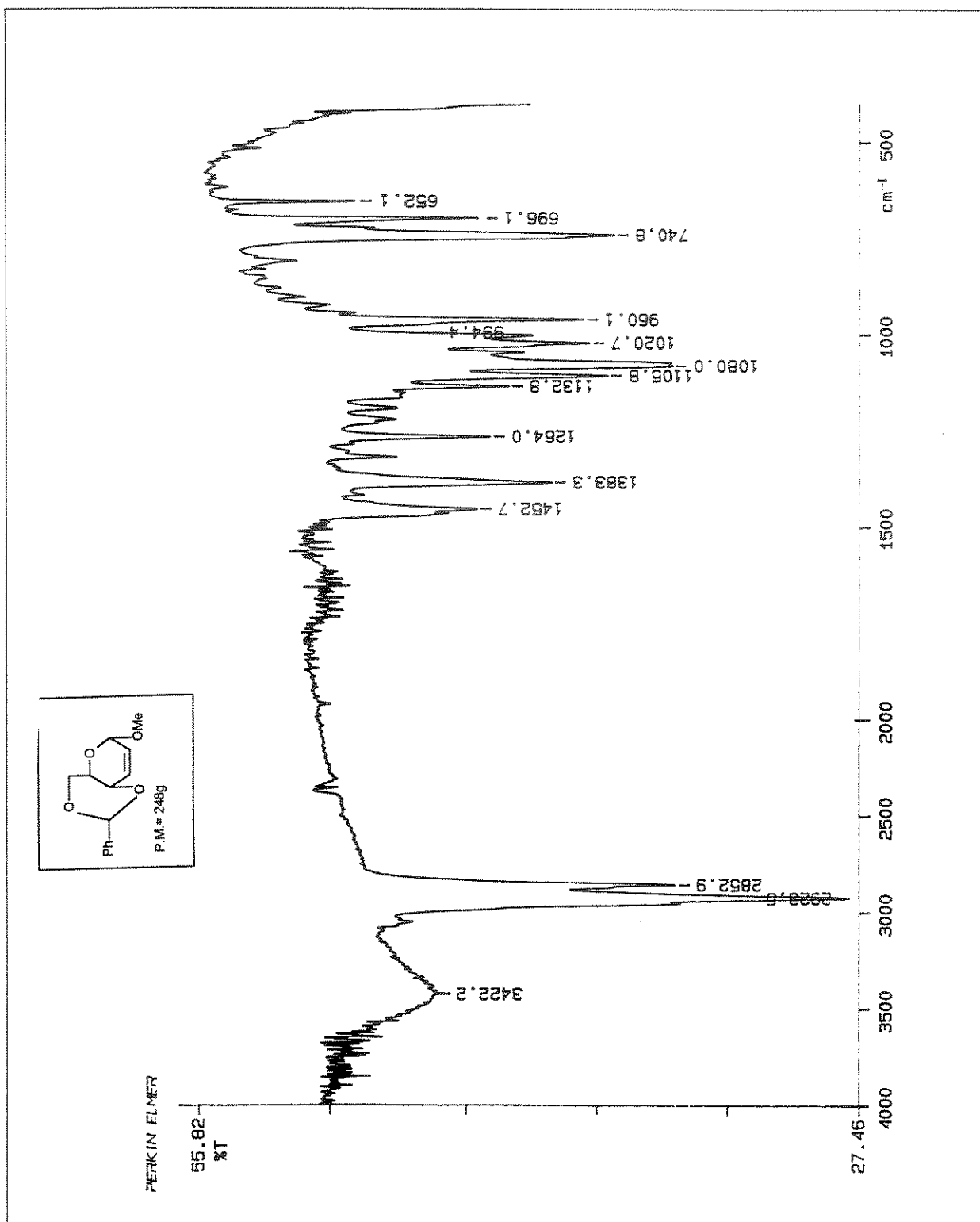
E-16- Espectro de IV (filme) do composto 2,6-di-O-benzoil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hex-3-enopiranosídeo de metila (49)



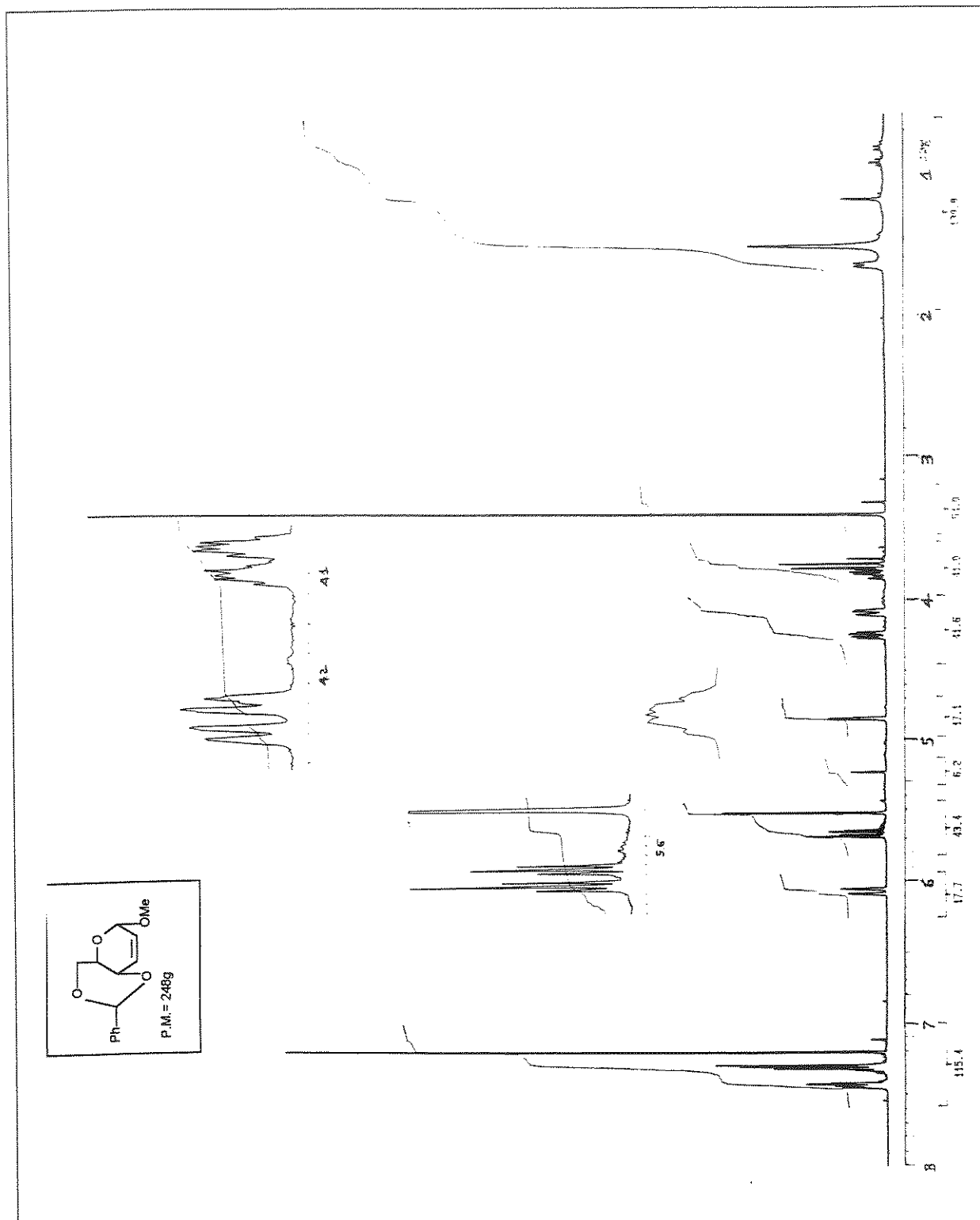
E-17- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 2,6-di-O-benzoil-3,4-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-3-enopiranosídeo de metila (**49**)



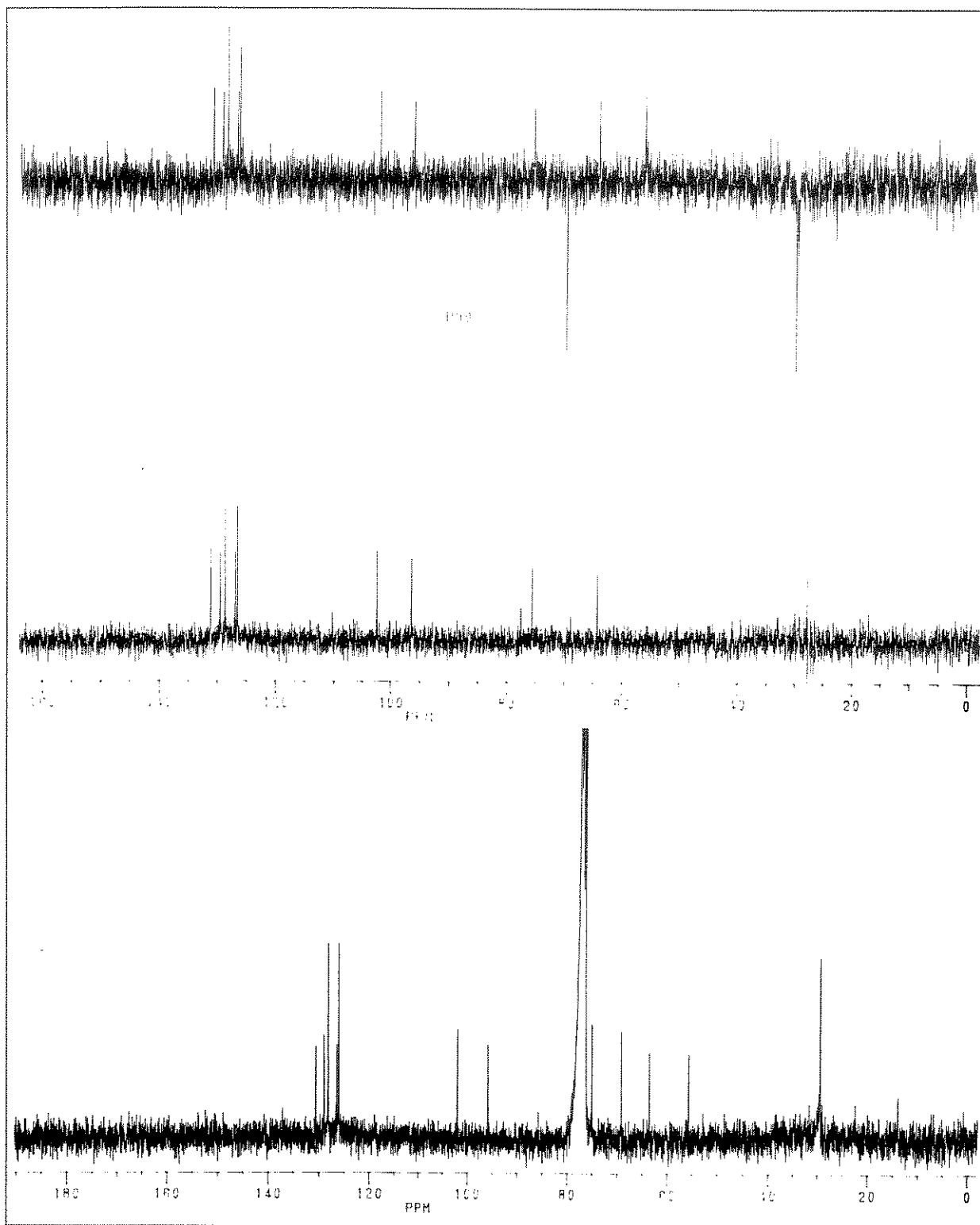
E-18- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 2,6-di-O-benzoil-3,4-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-3-enopirano-sídeo de metila (49)



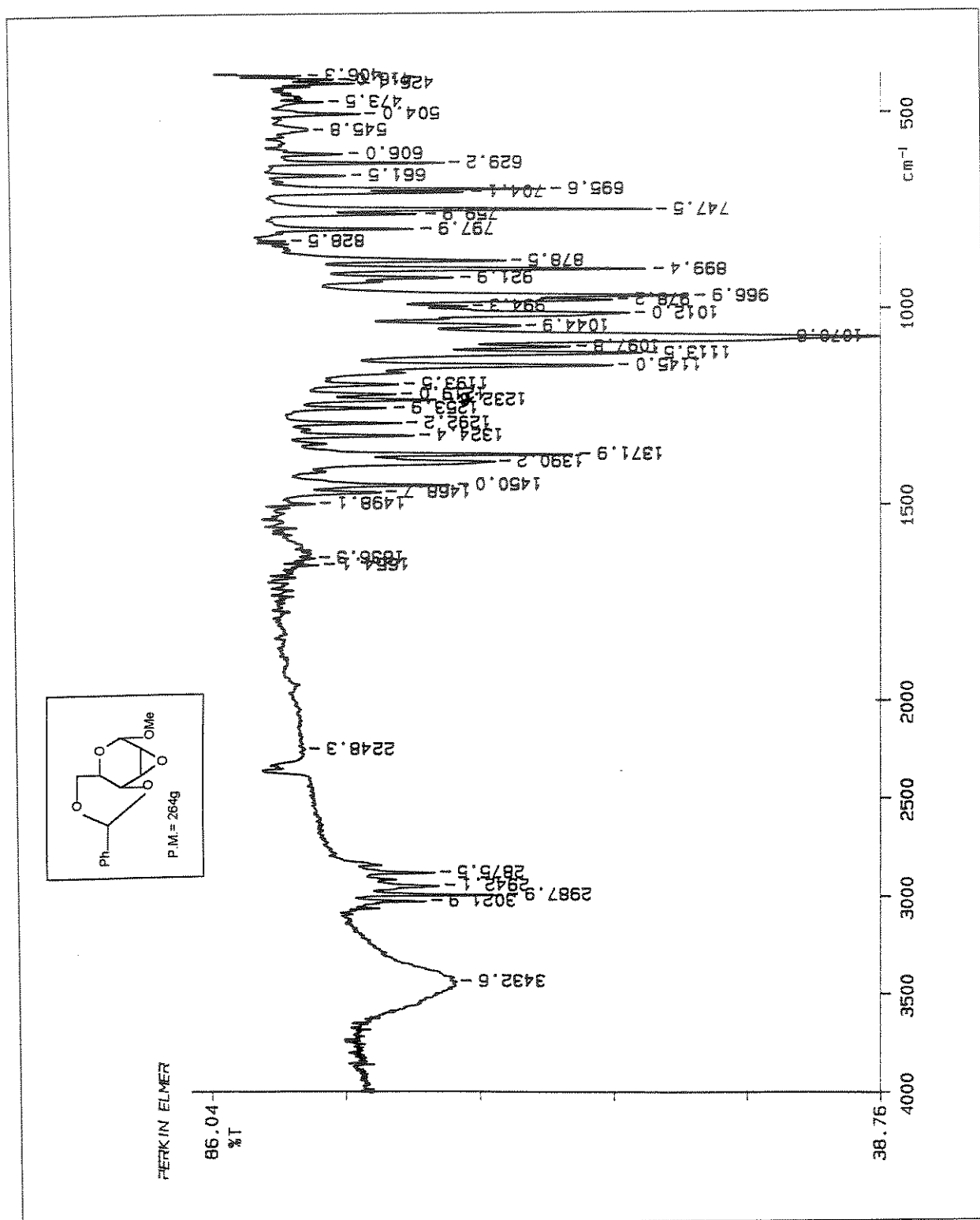
E-19- Espectro de IV (filme) do composto 4,6-di-O-benzilideno-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo de metila (31)



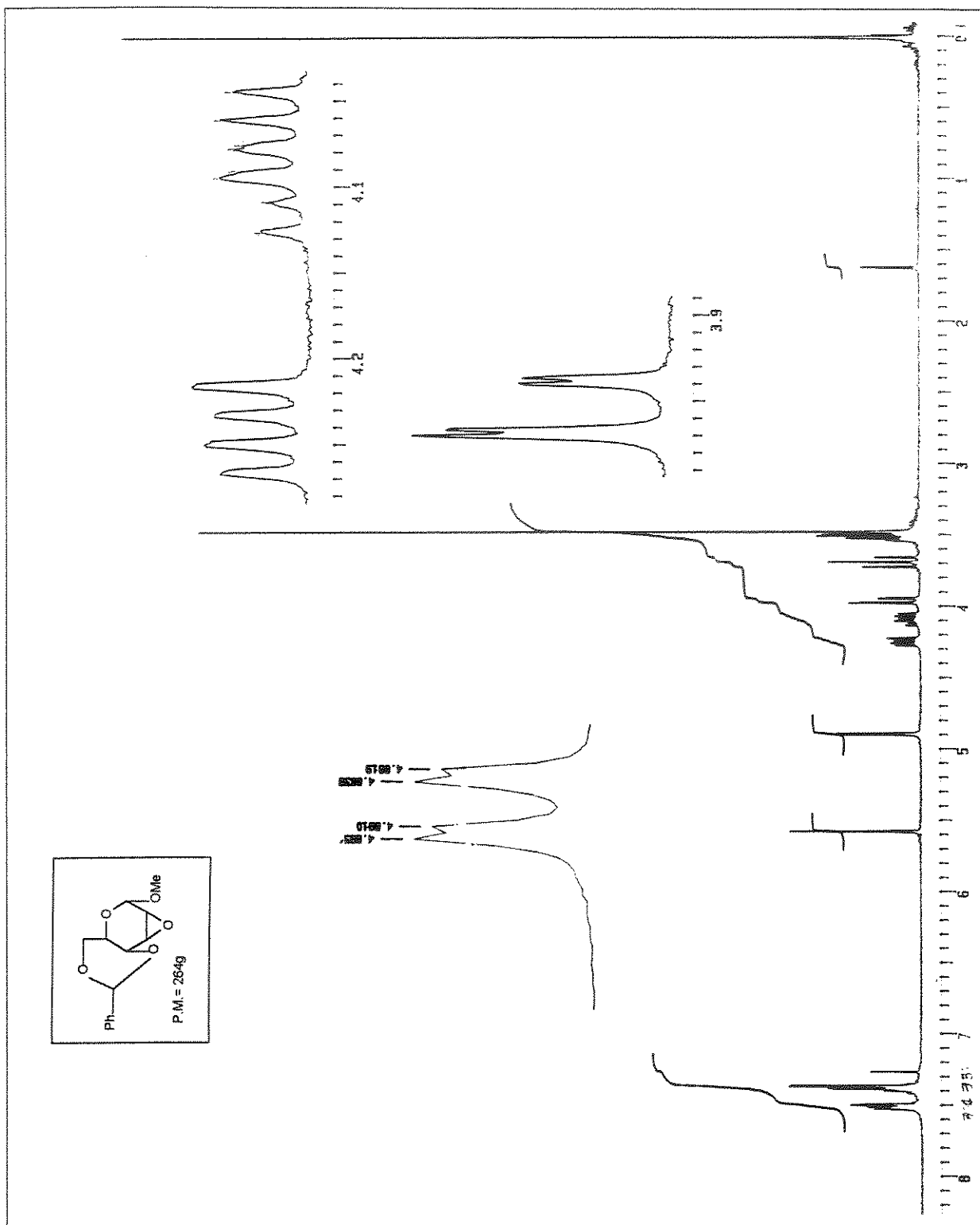
E-20- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-di-O-benzilideno-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo de metila (31)



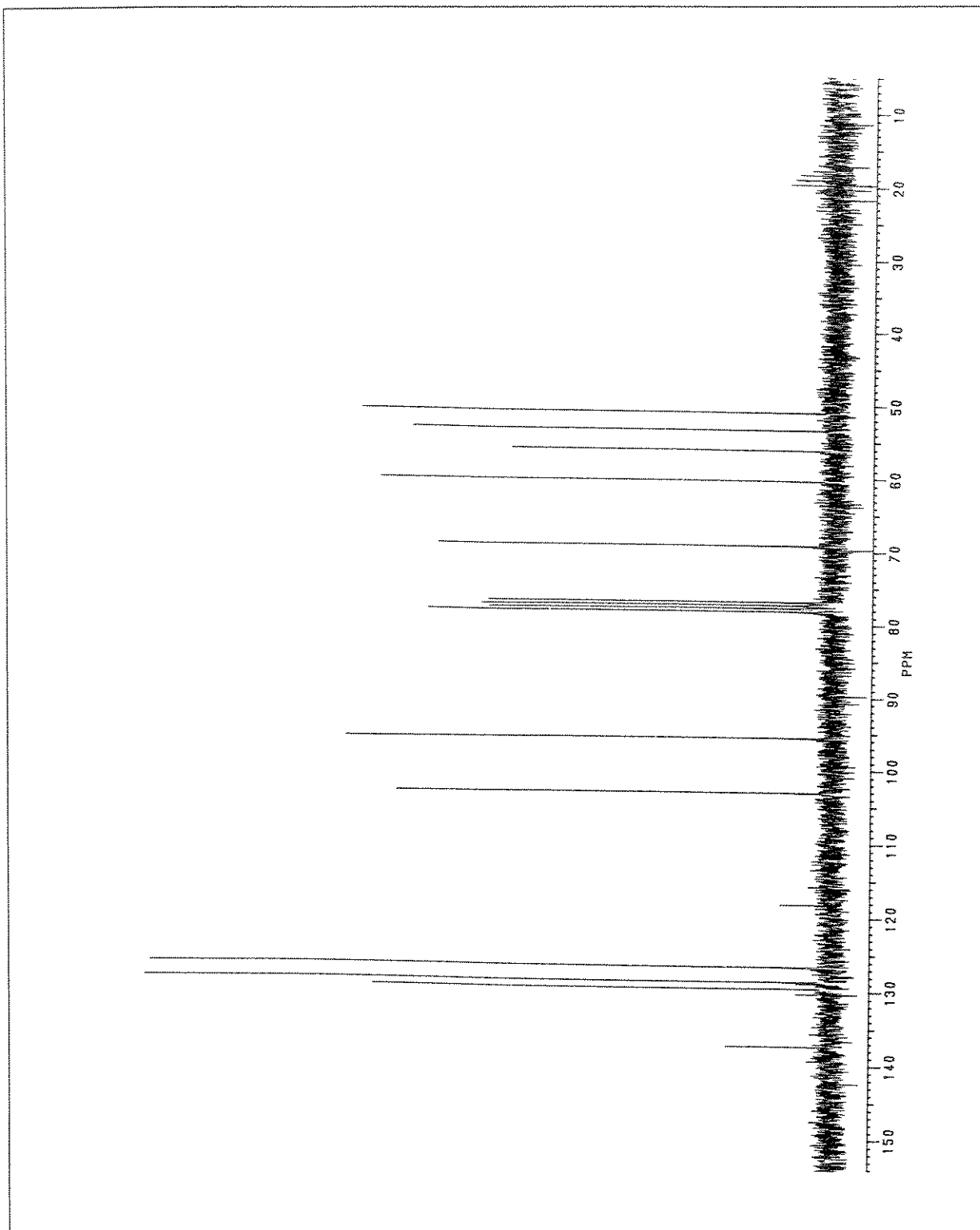
E-21- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-di-O-benzilideno-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo de metila (31)



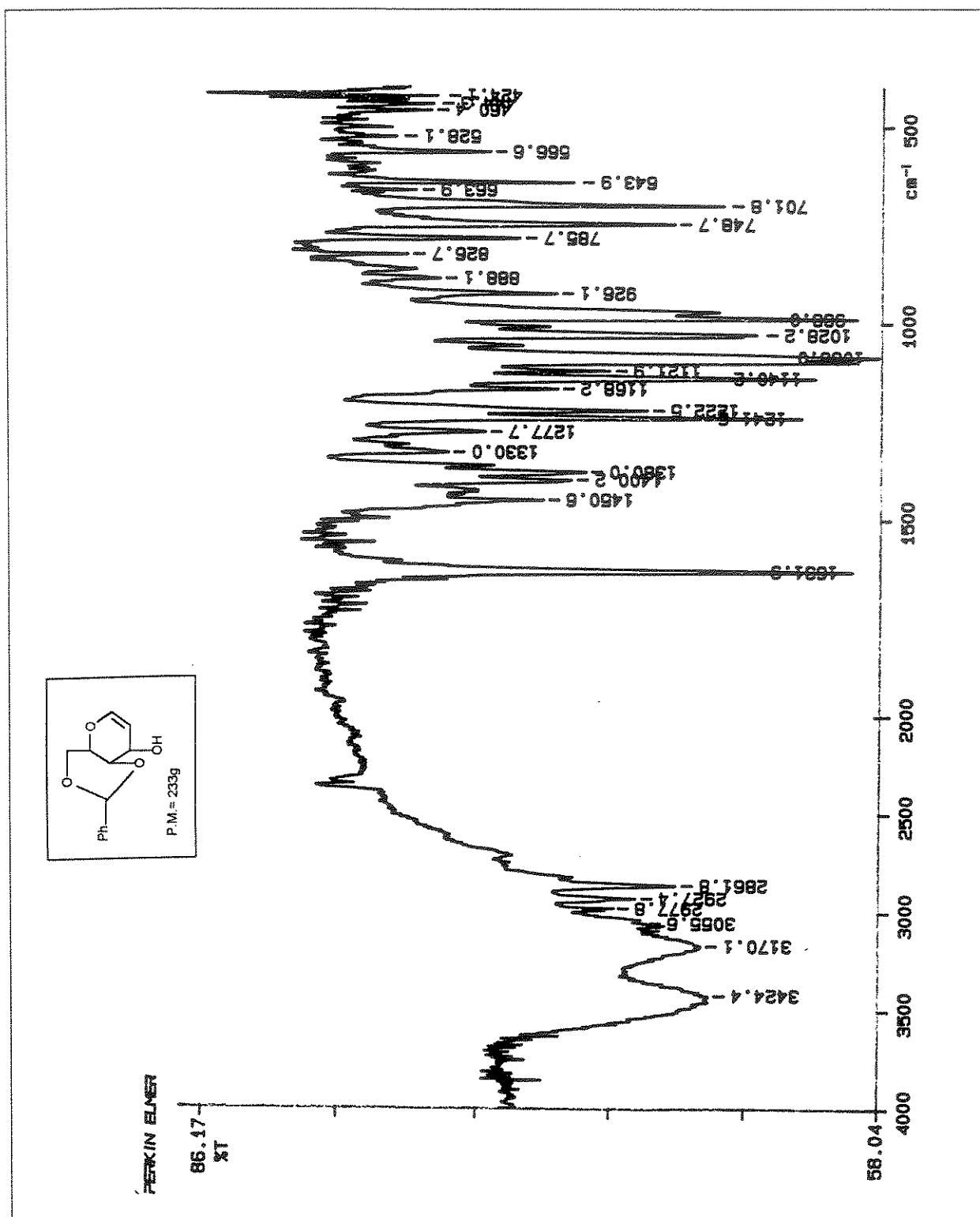
E-22- Espectro de IV, em pastilha de KBr, do composto 2,3-anidro-4,6-O-benzilideno- α -D-a/opiranosídeo de metila (52)



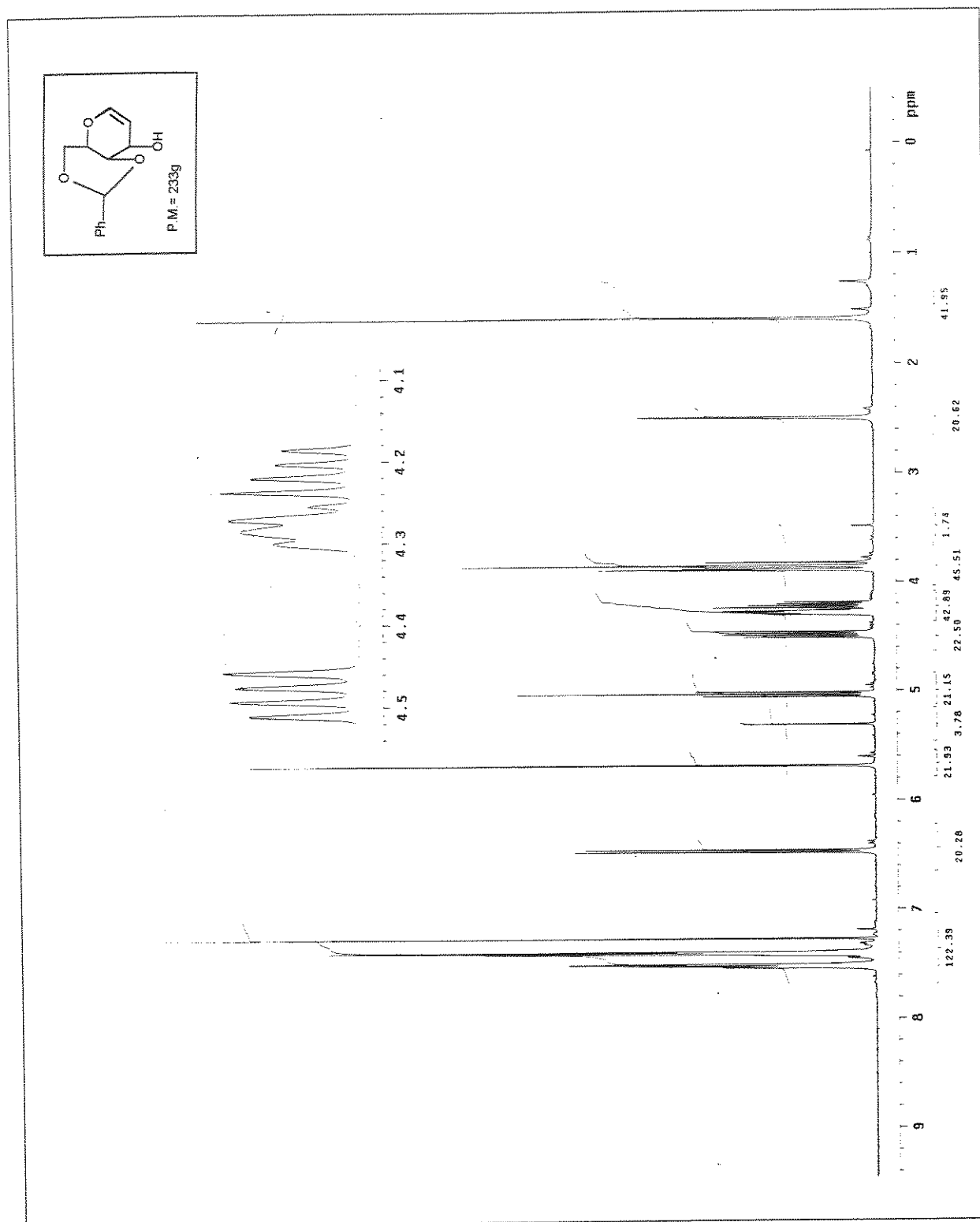
E-23- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 2,3-anidro-4,6-O-benzilideno- α -D-a/opiranosídeo de metila (**52**)



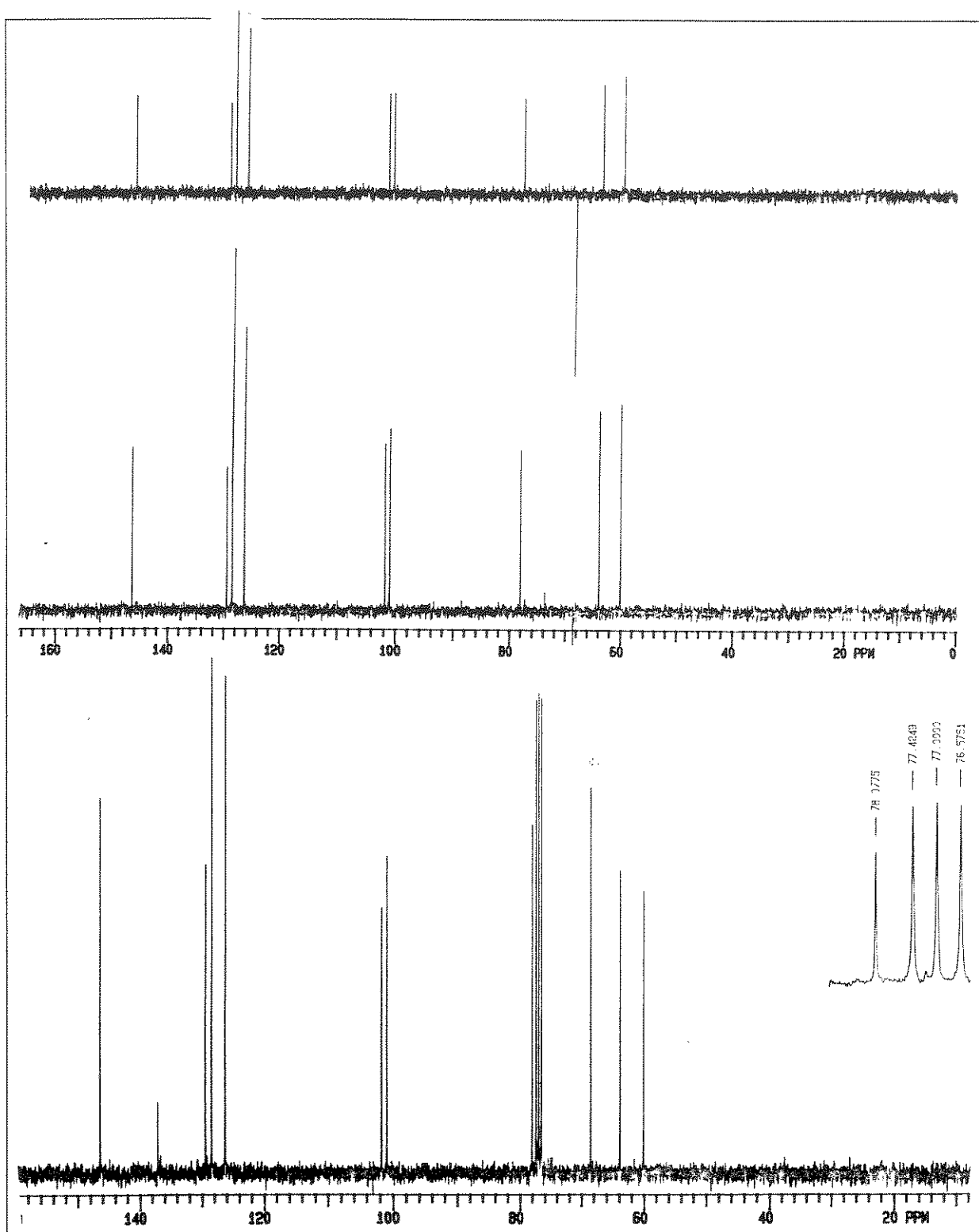
E-24- Espectro de RMN ^{13}C (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 2,3-anidro-4,6-O-benzilideno- α -D-a/piranósídeo de metila (52)



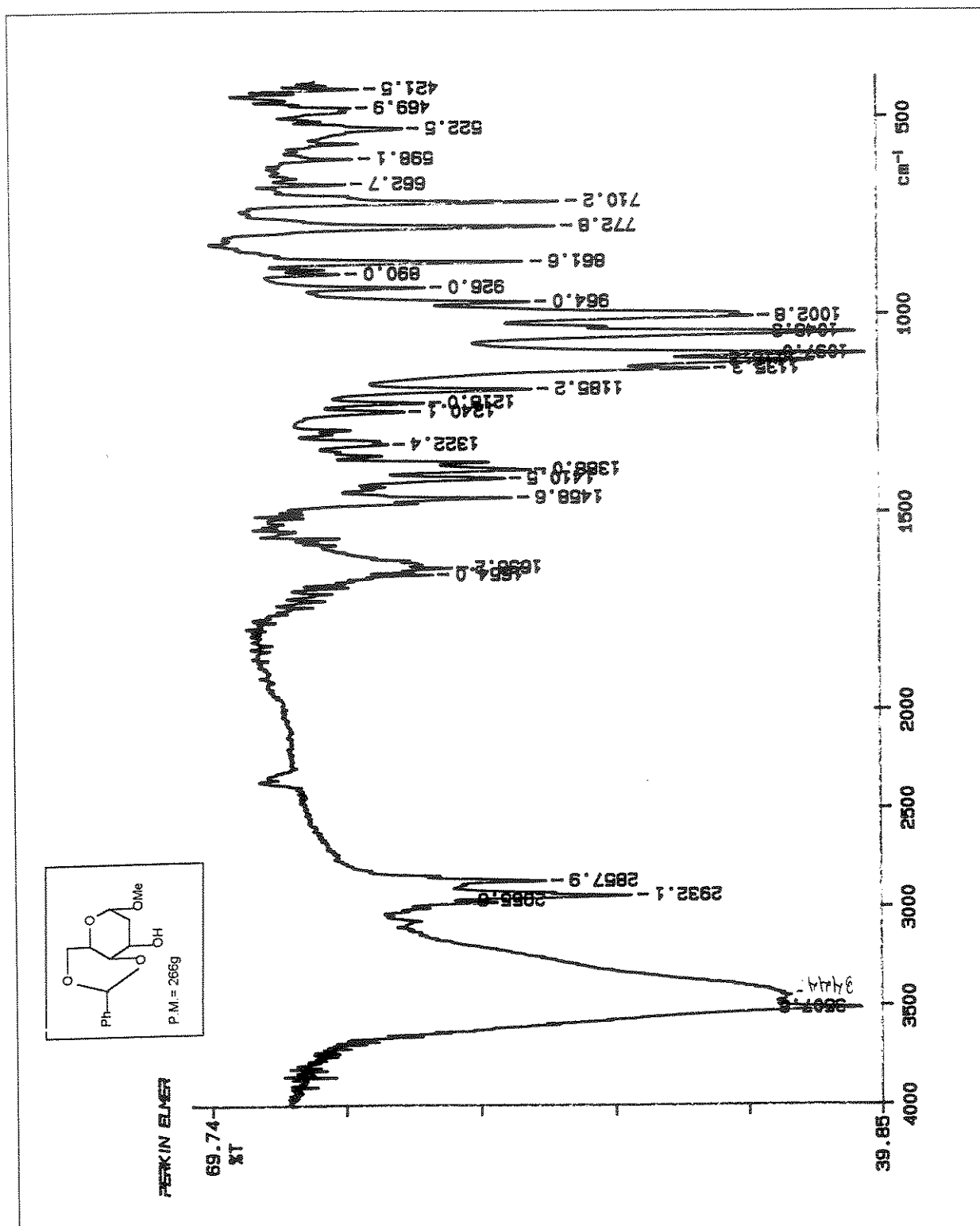
E-25- Espectro de IV (filme) do composto 4,6-O-benzilideno-1,2-dideoxi-D-ribo-hex-1-enopiranosídeo (56)



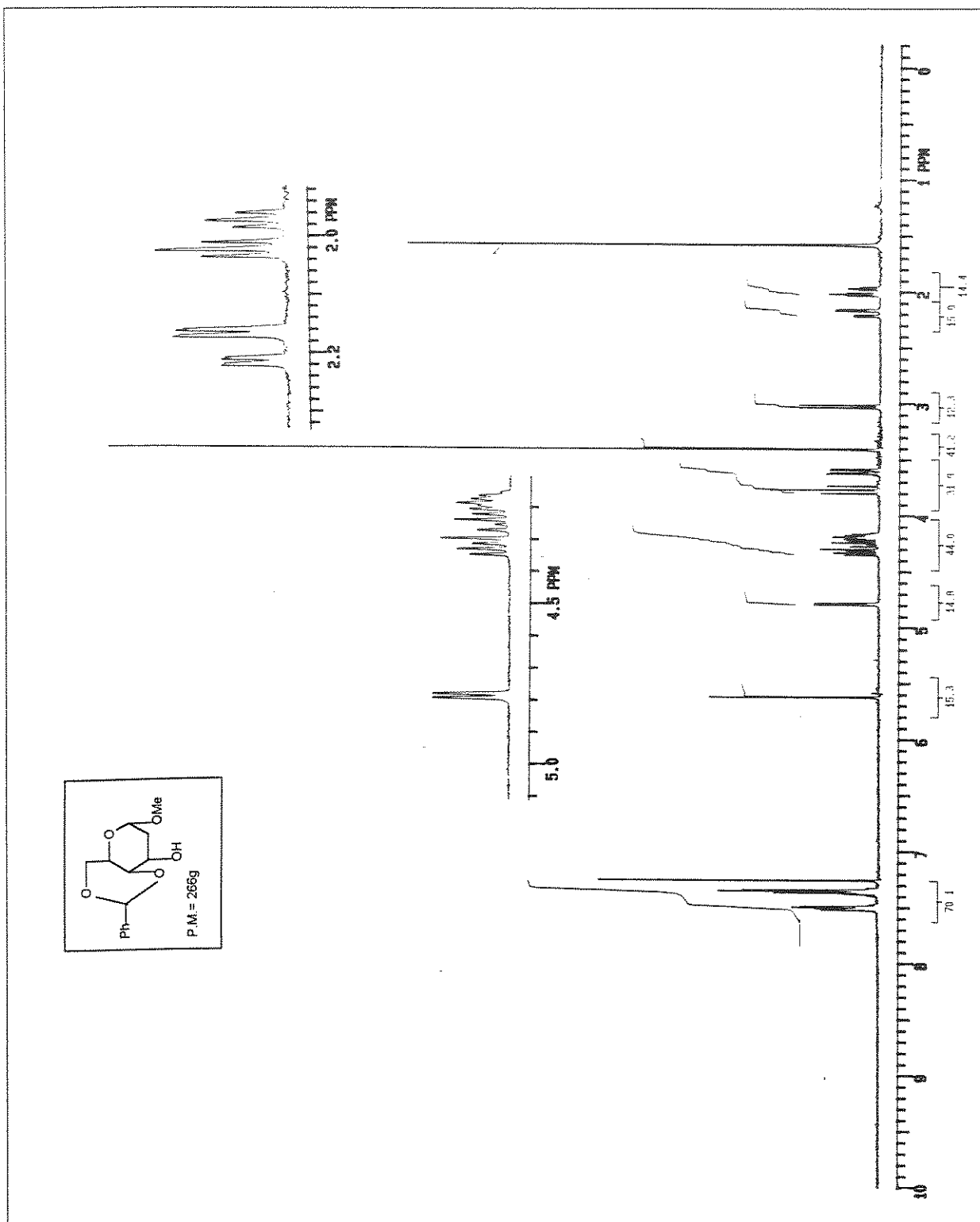
E-26- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-O-benzilideno-1,2-dideoxi-D-ribo-hex-1-enopiranosídeo (56)



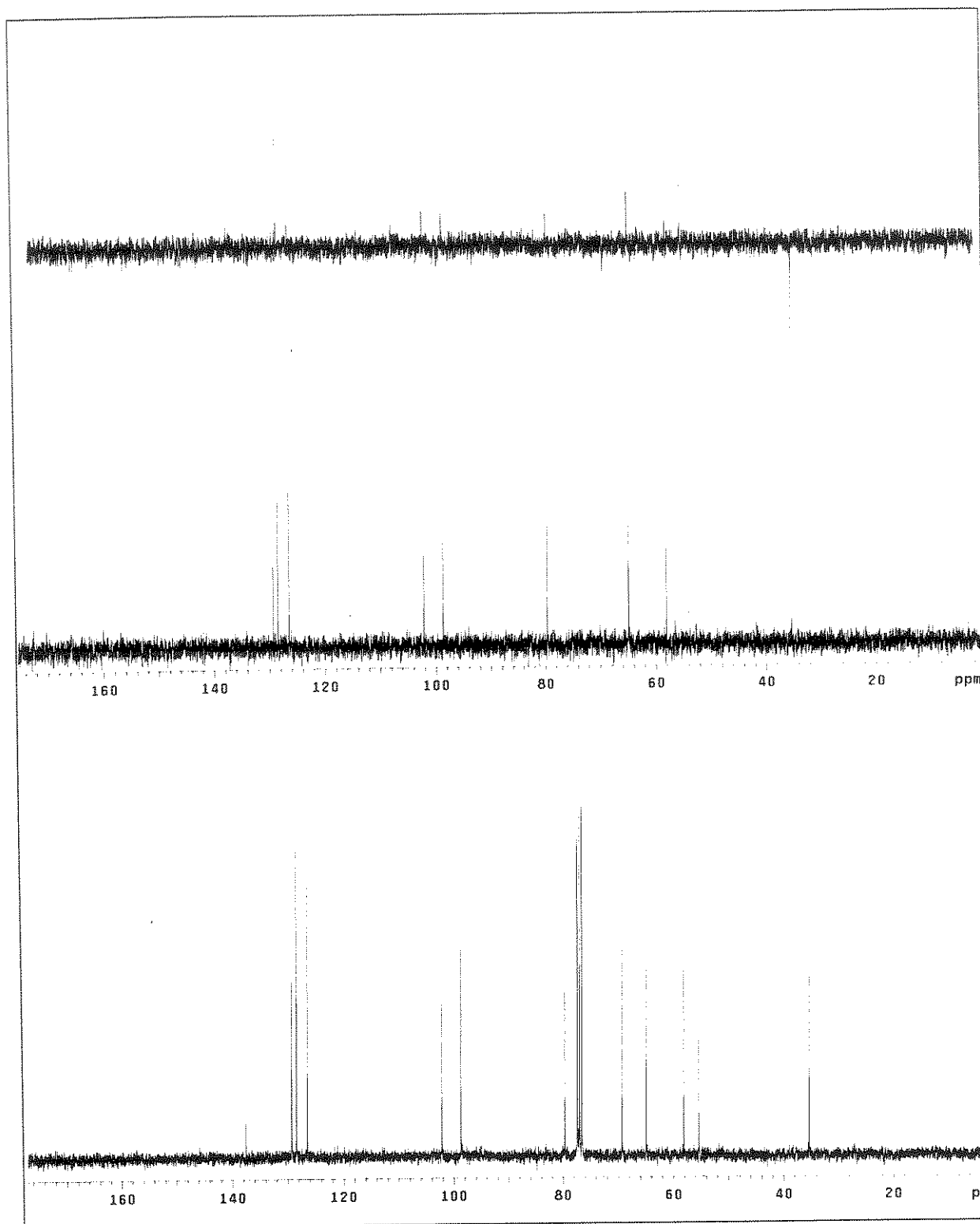
E-27- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-O-benzilideno-1,2-didesoxi-D-ribo-hex-1-enopiranosídeo (56)



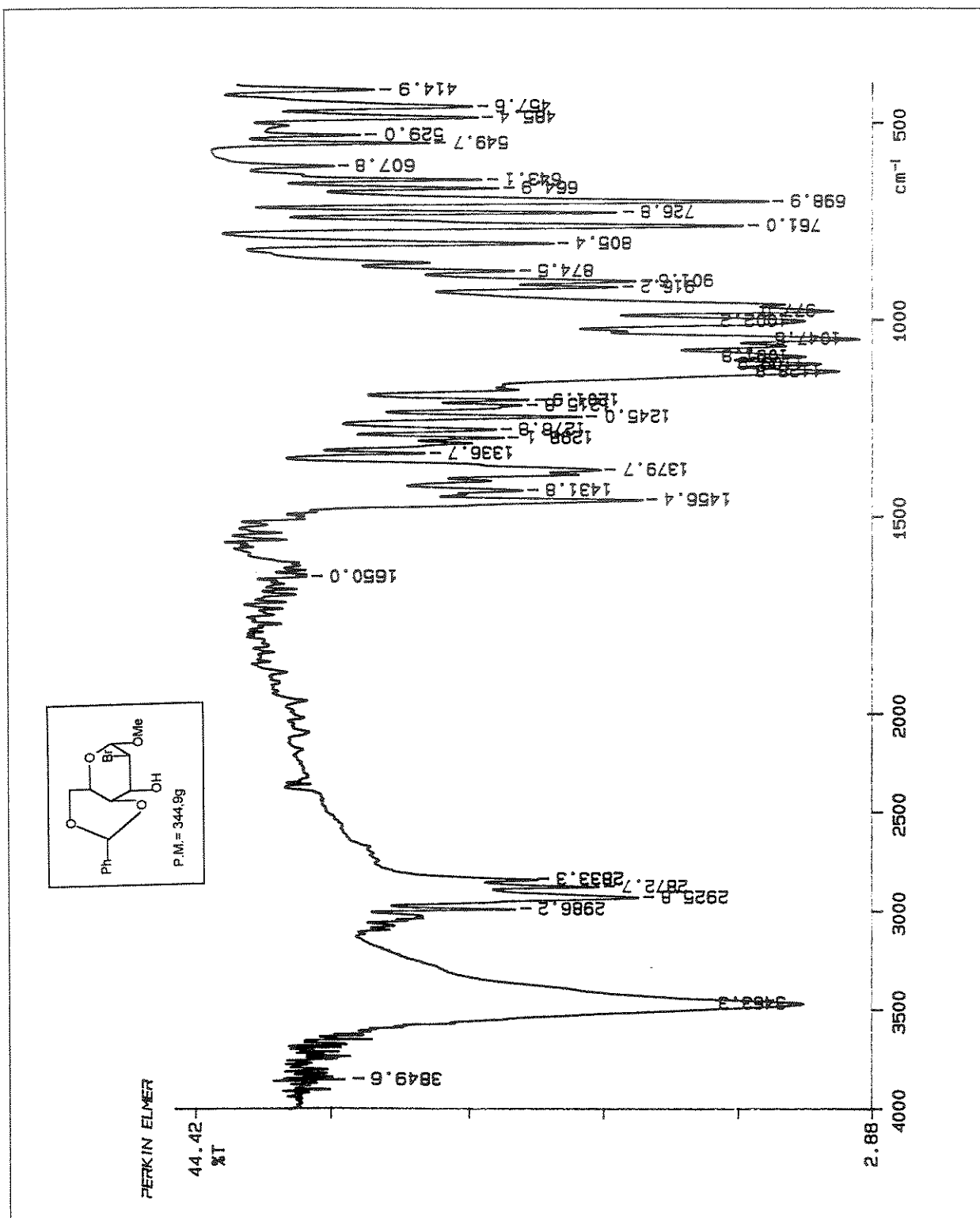
E-28- Espectro de IV (filme) do composto 4,6-O-benzilideno-2-desoxi-β-D-ribo-hexopiranosídeo de metila (57)



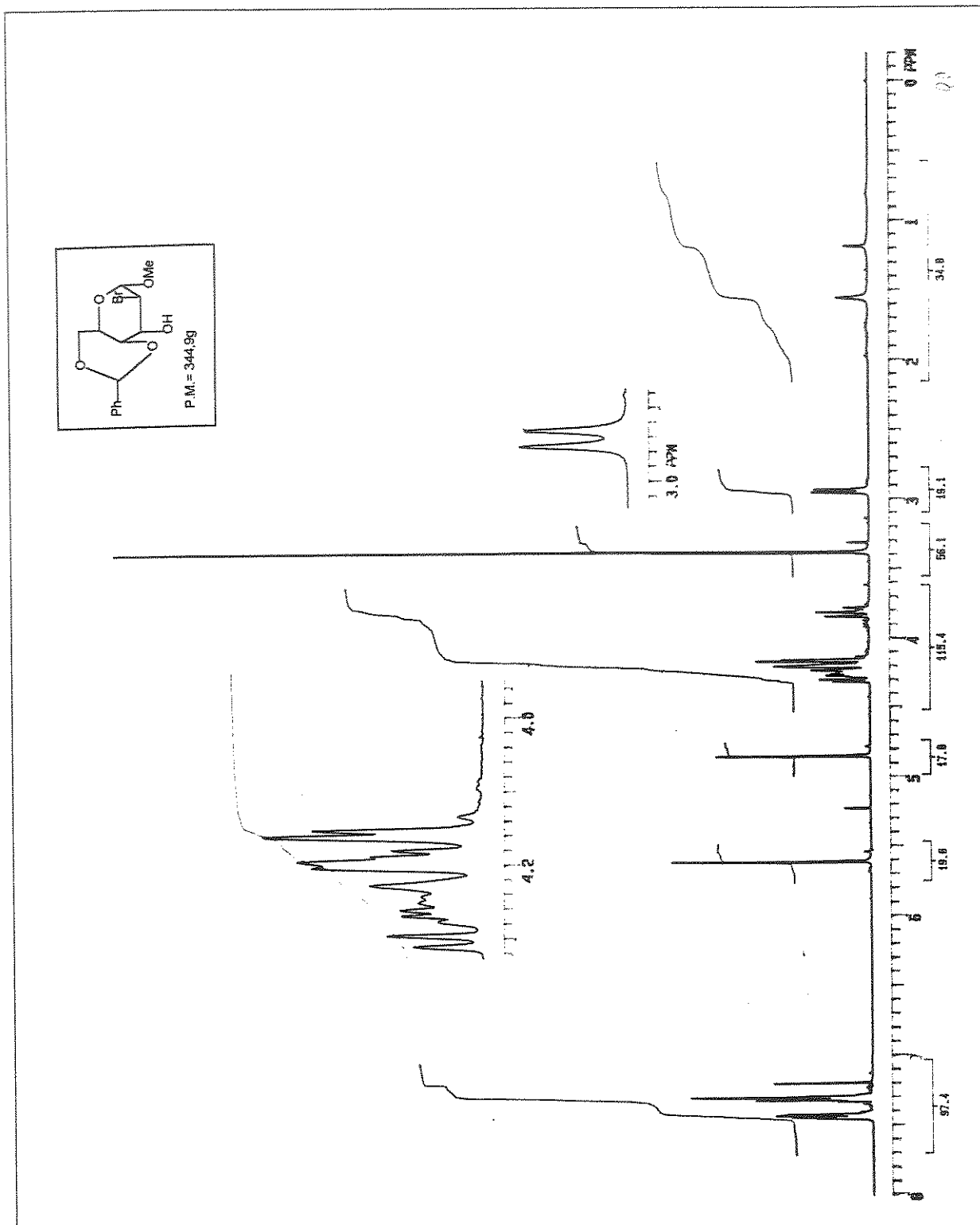
E-29- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-O-benzilideno-2-desoxi- α -D-ribo-hexopiranosídeo de metila (57)



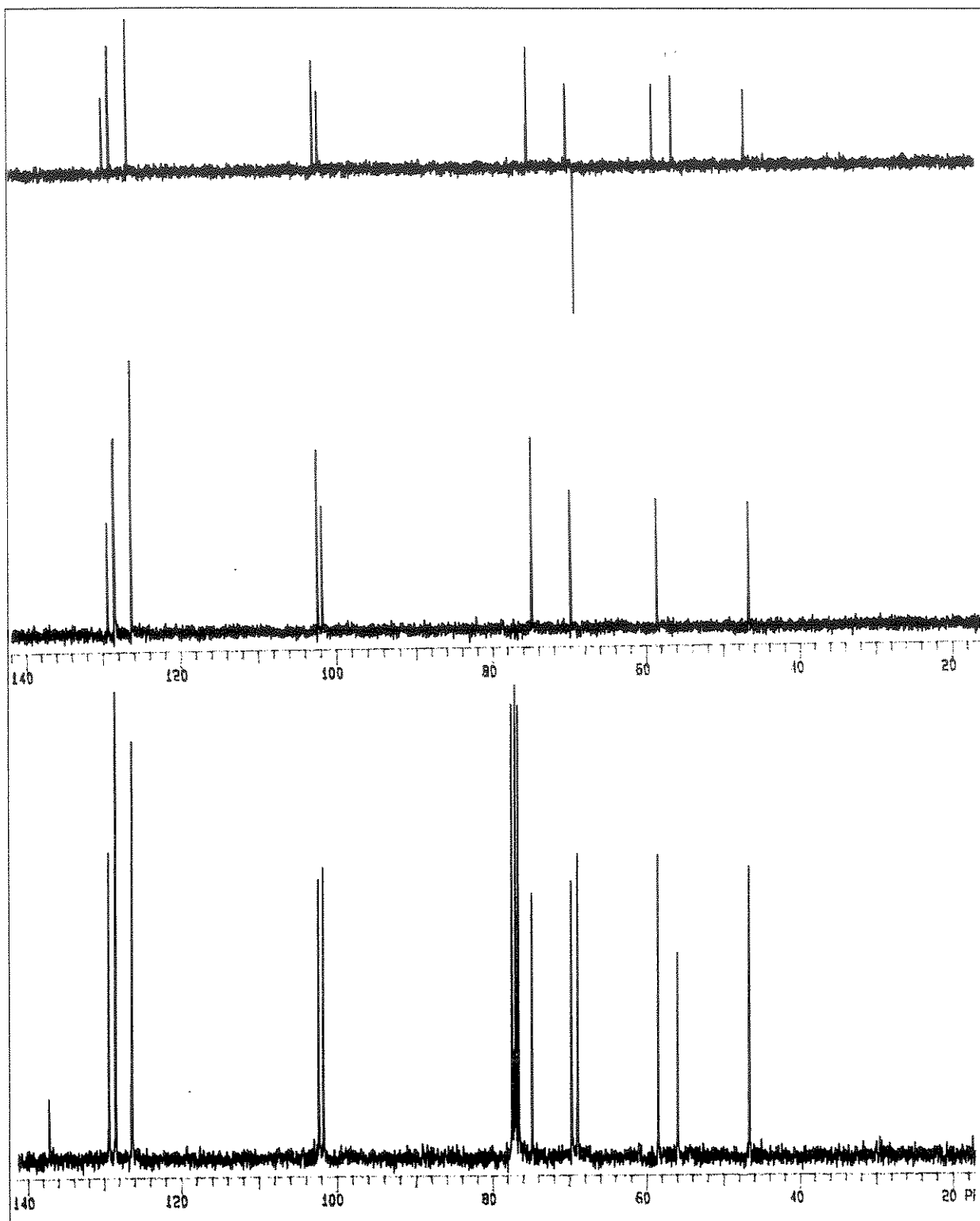
E-30- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-O-benzilideno-2-desoxi- α -D-ribo-hexopiranosídeo de metila (57)



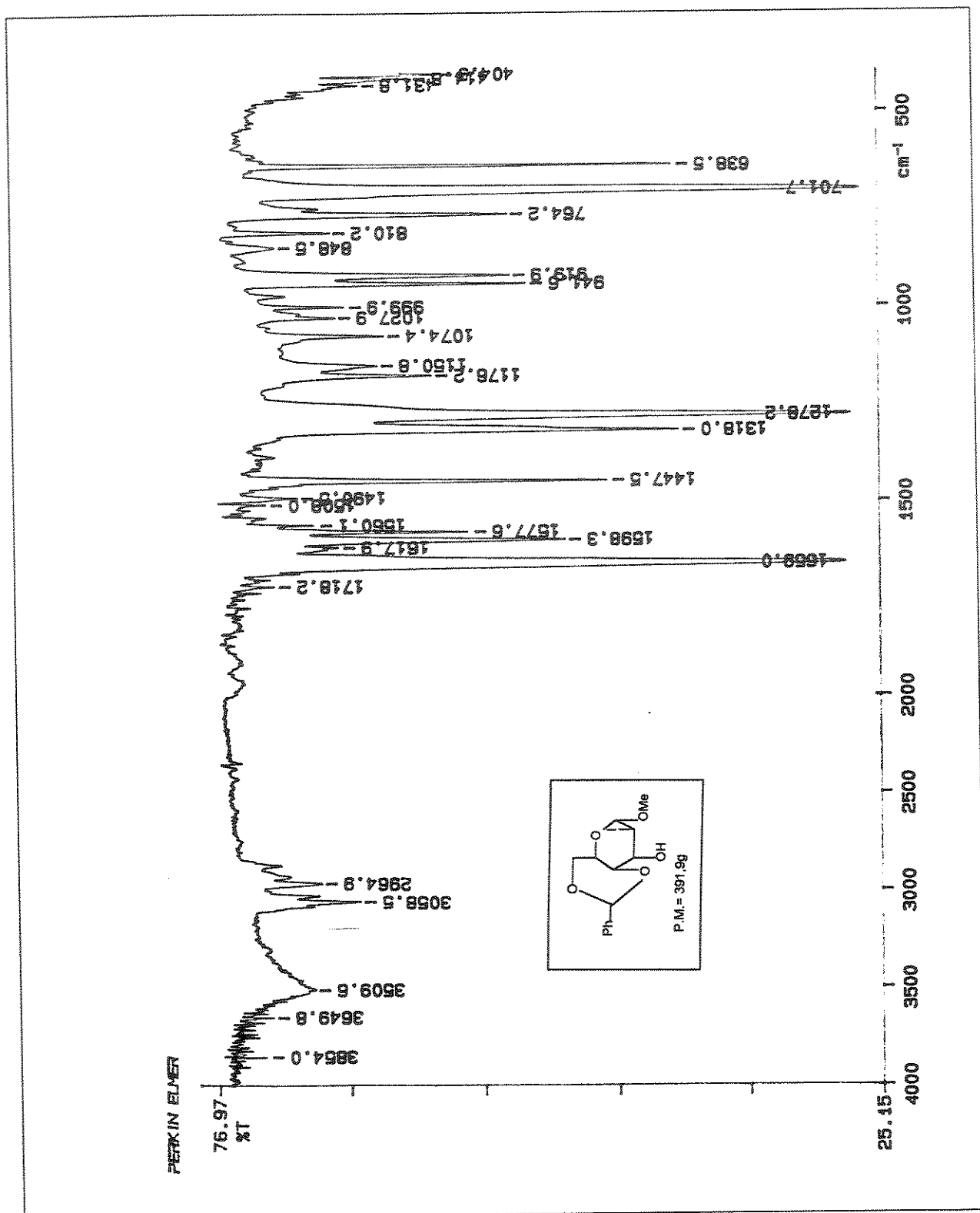
E-31- Espectro de IV (filme) do composto 4,6-O-benzilideno-2-bromo-2-desoxi- α -D-altropiranosídeo de metila (59)



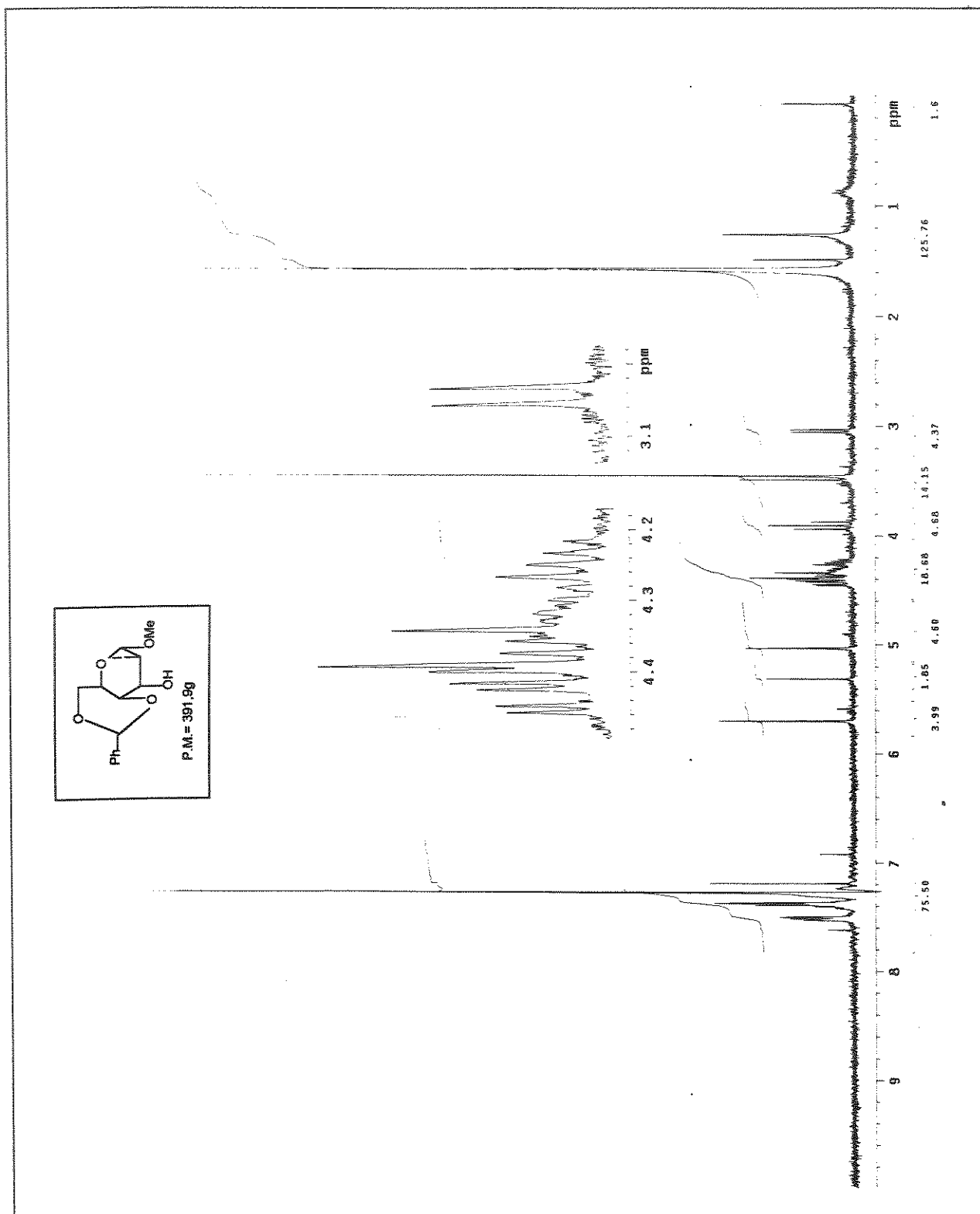
E-32- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-O-benzilideno-2-bromo-2-desoxi- α -D-altropiranosídeo de metila (59)



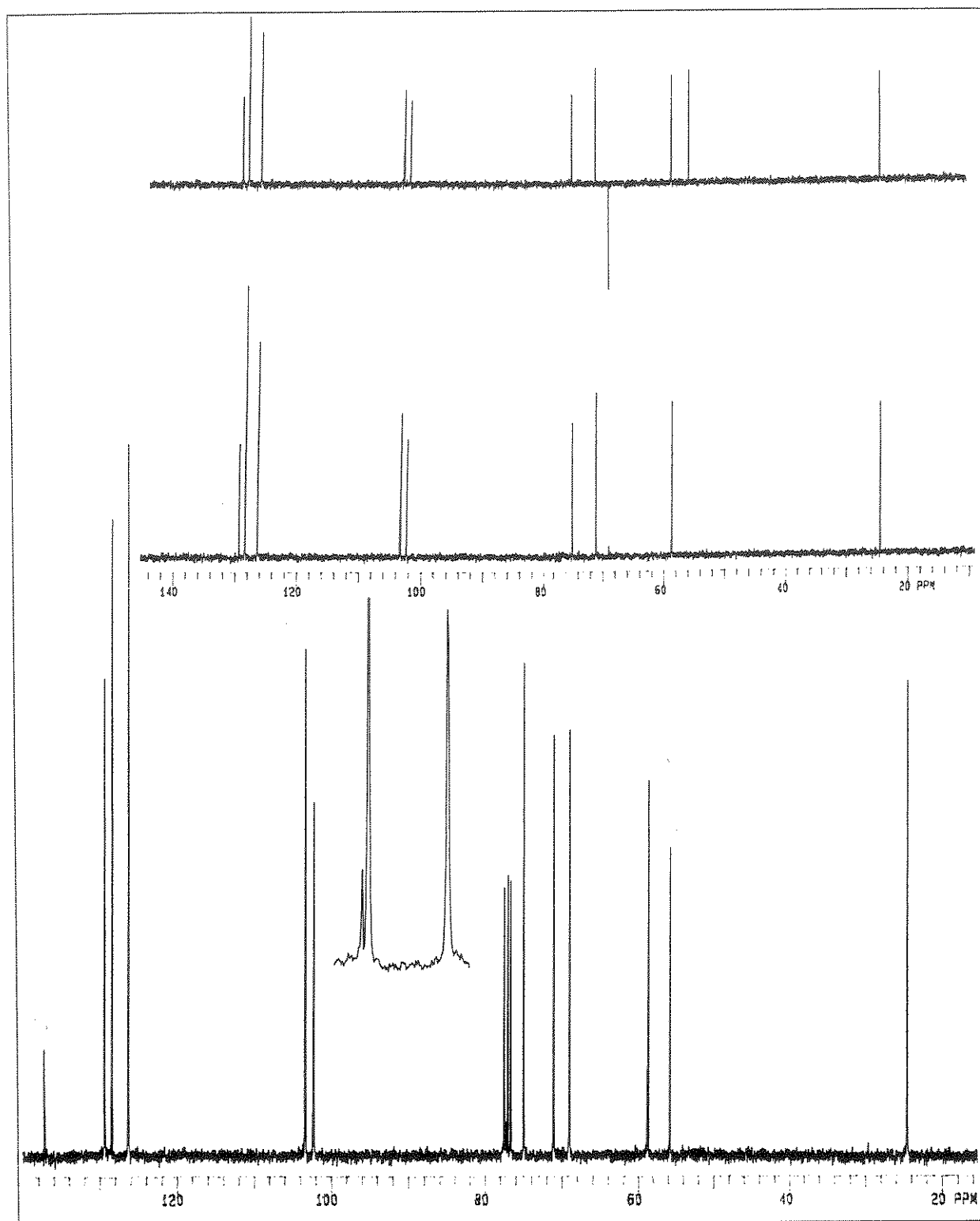
E-33- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-O-benzilideno-2-bromo-2-desoxi- α -D-*altropiranosídeo* de metila (59)



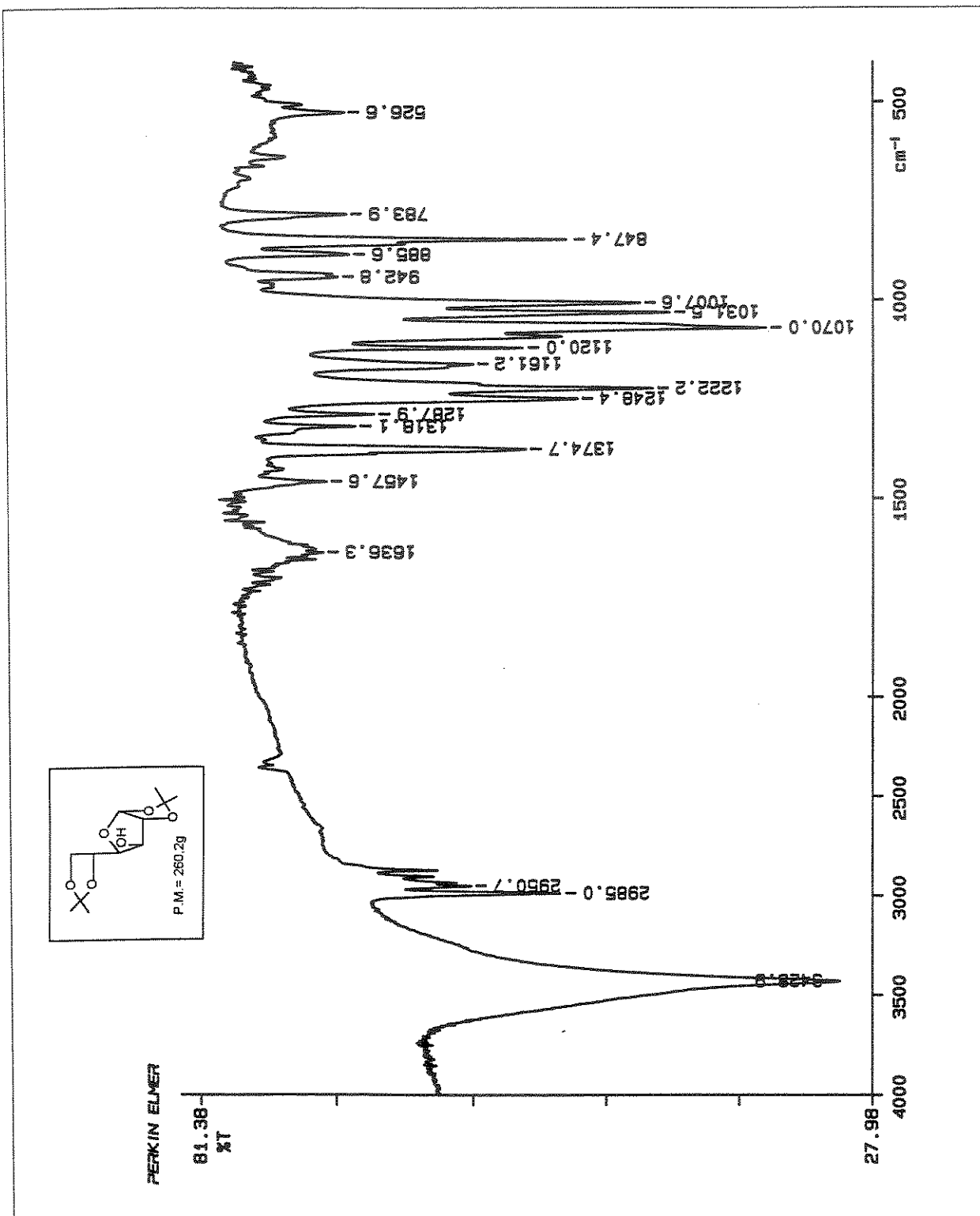
E-34- Espectro de IV (filme) do composto 4,6-O-benzilideno-2-desoxi-2-iodo- α -D-altropiranosídeo de metila (59)



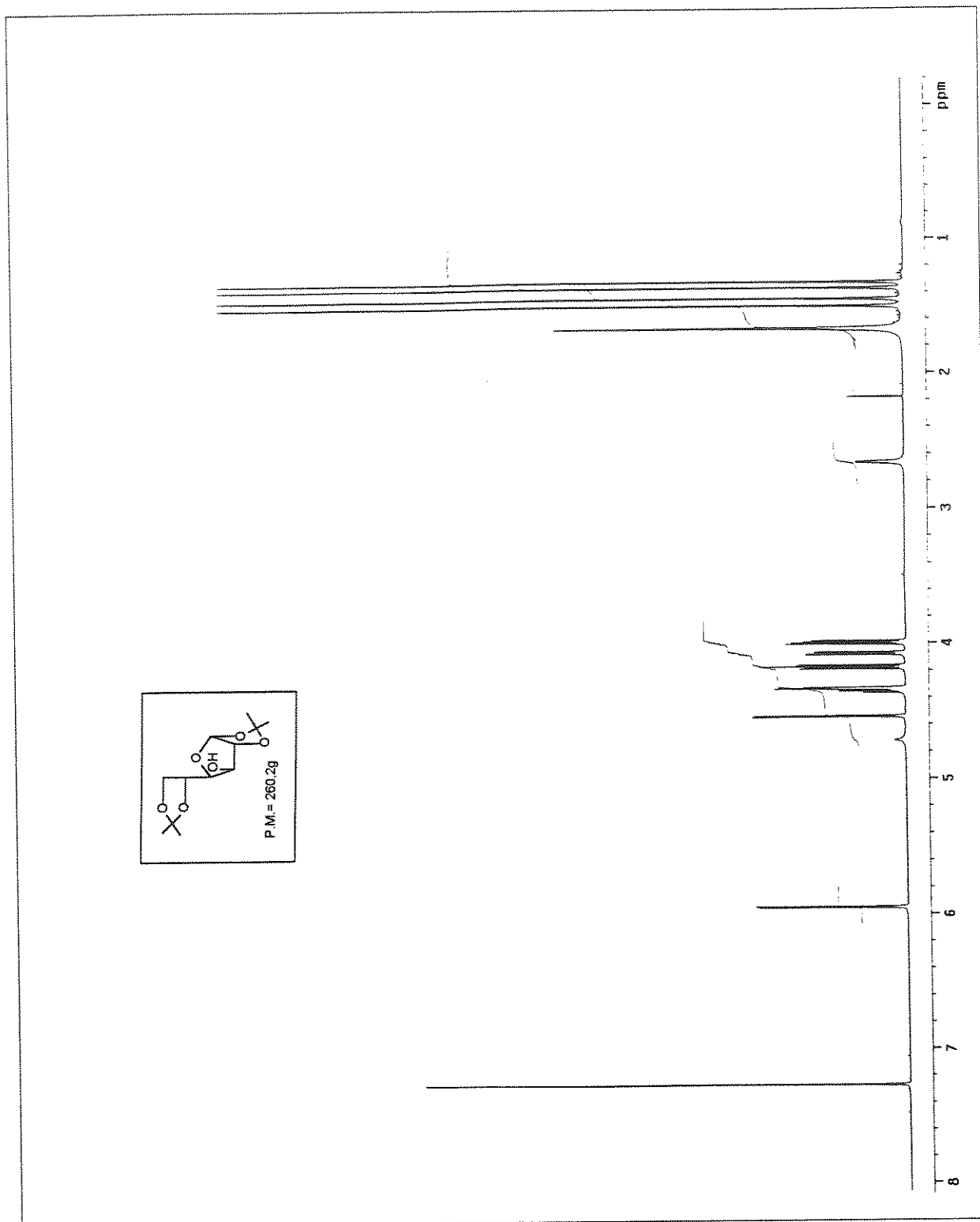
E-35- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-O-benzilideno-2-desoxi-2-iodo- α -D-altropiranosídeo de metila (59)



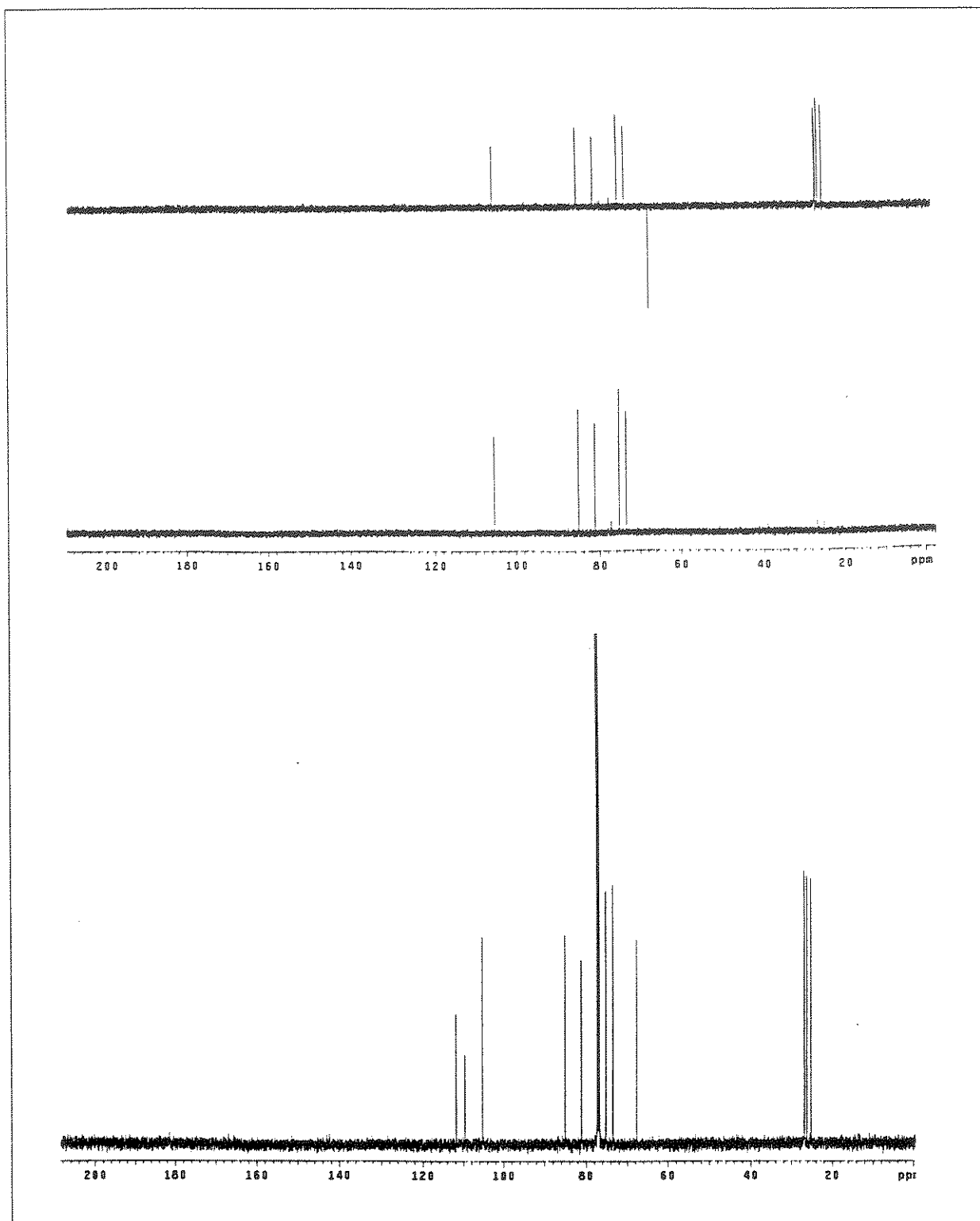
E-36- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 4,6-O-benzilideno-2-desoxi-2-iodo- α -D-*altropiranosídeo* de metila (59)



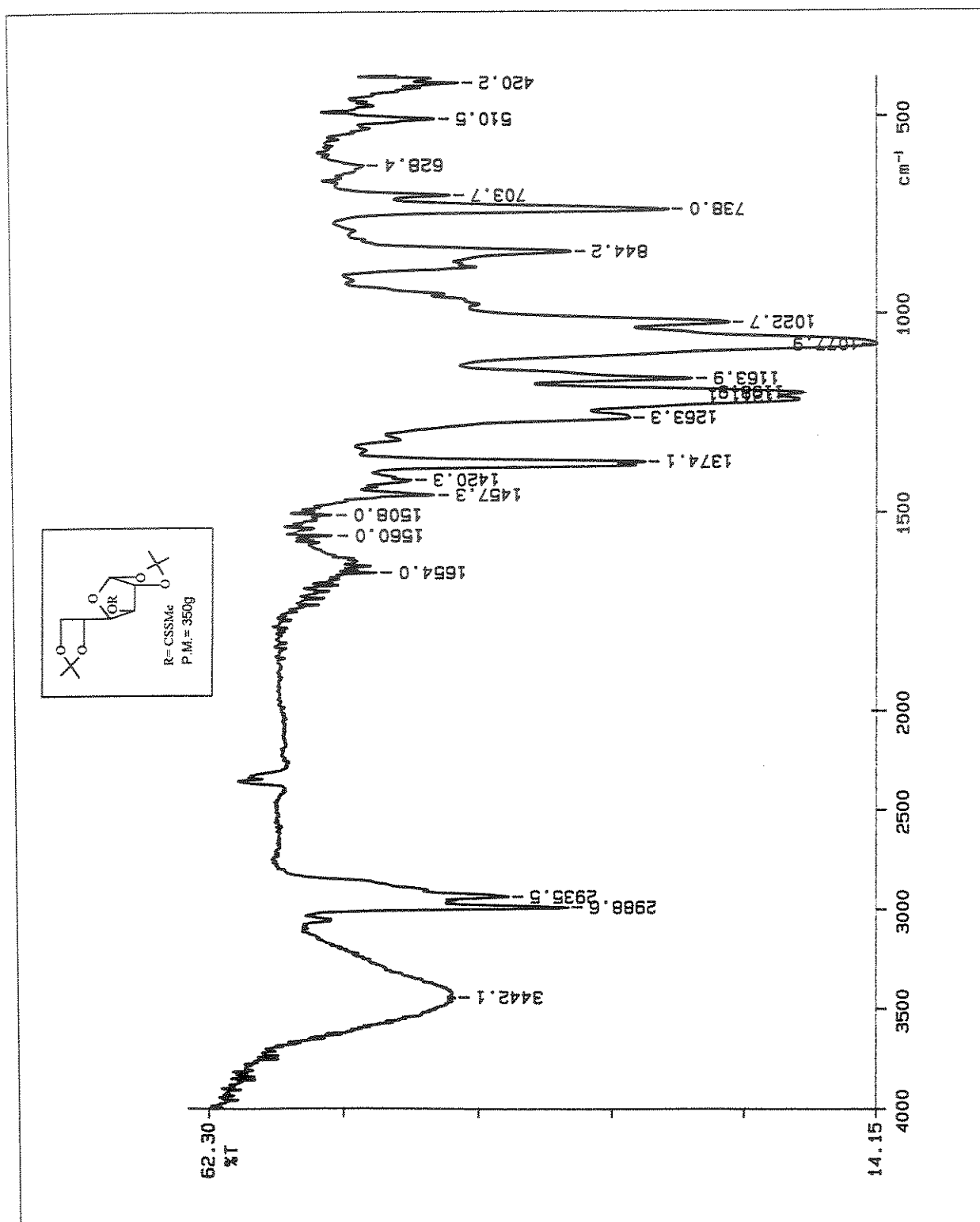
E-37- Espectro de IV (filme) do composto 1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose (62)



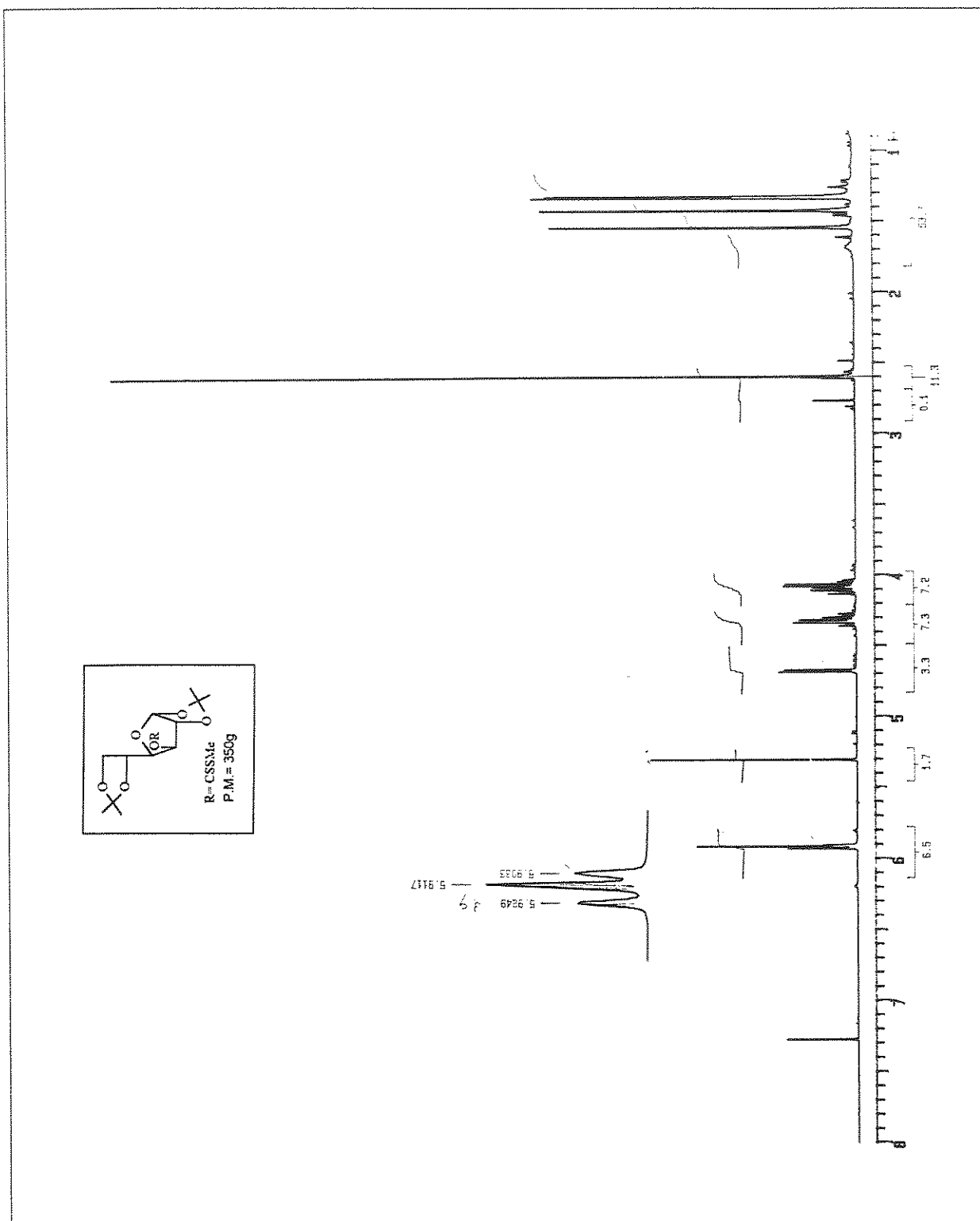
E-38- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , 1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose (62)



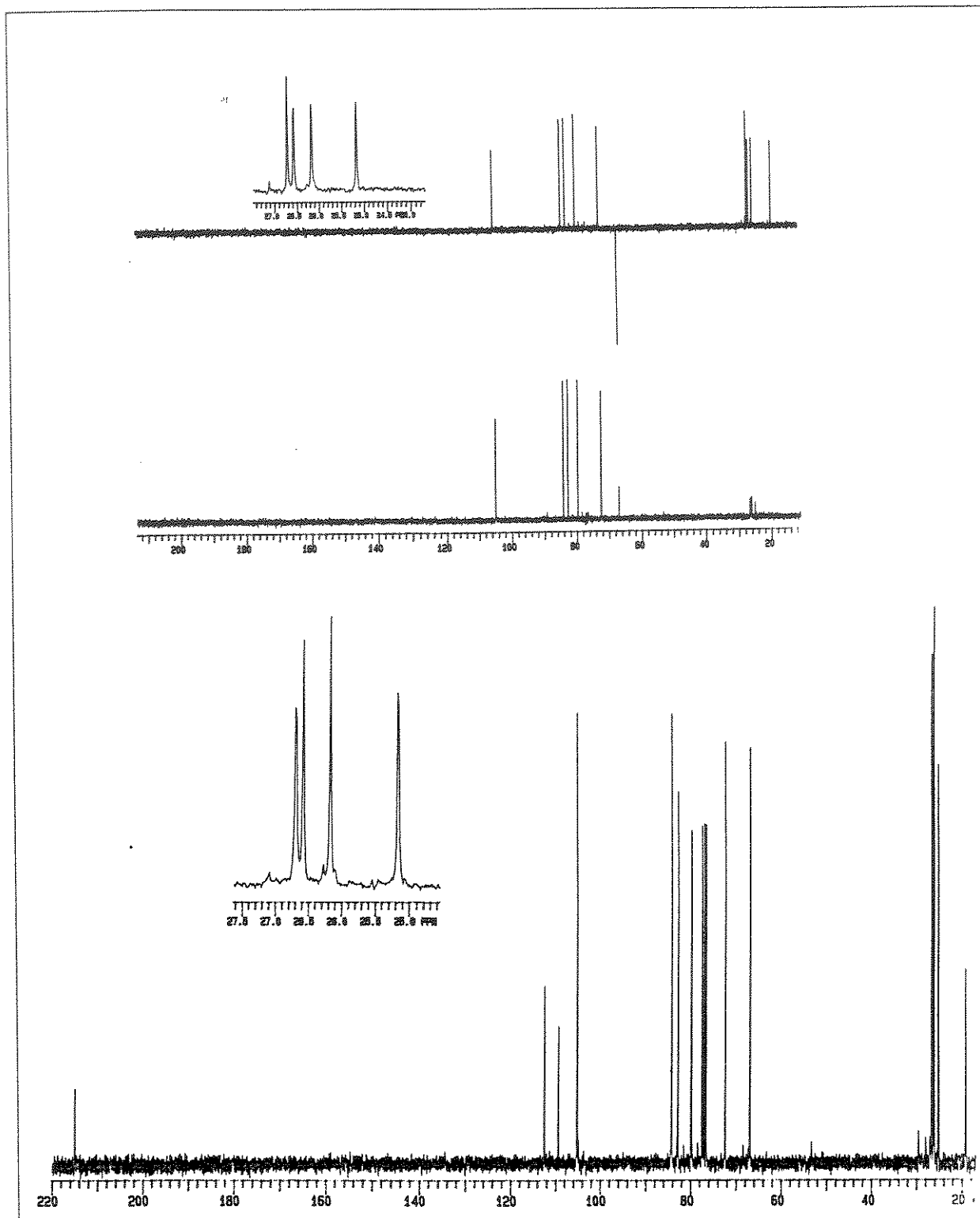
E-39- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 ,
1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose (62)



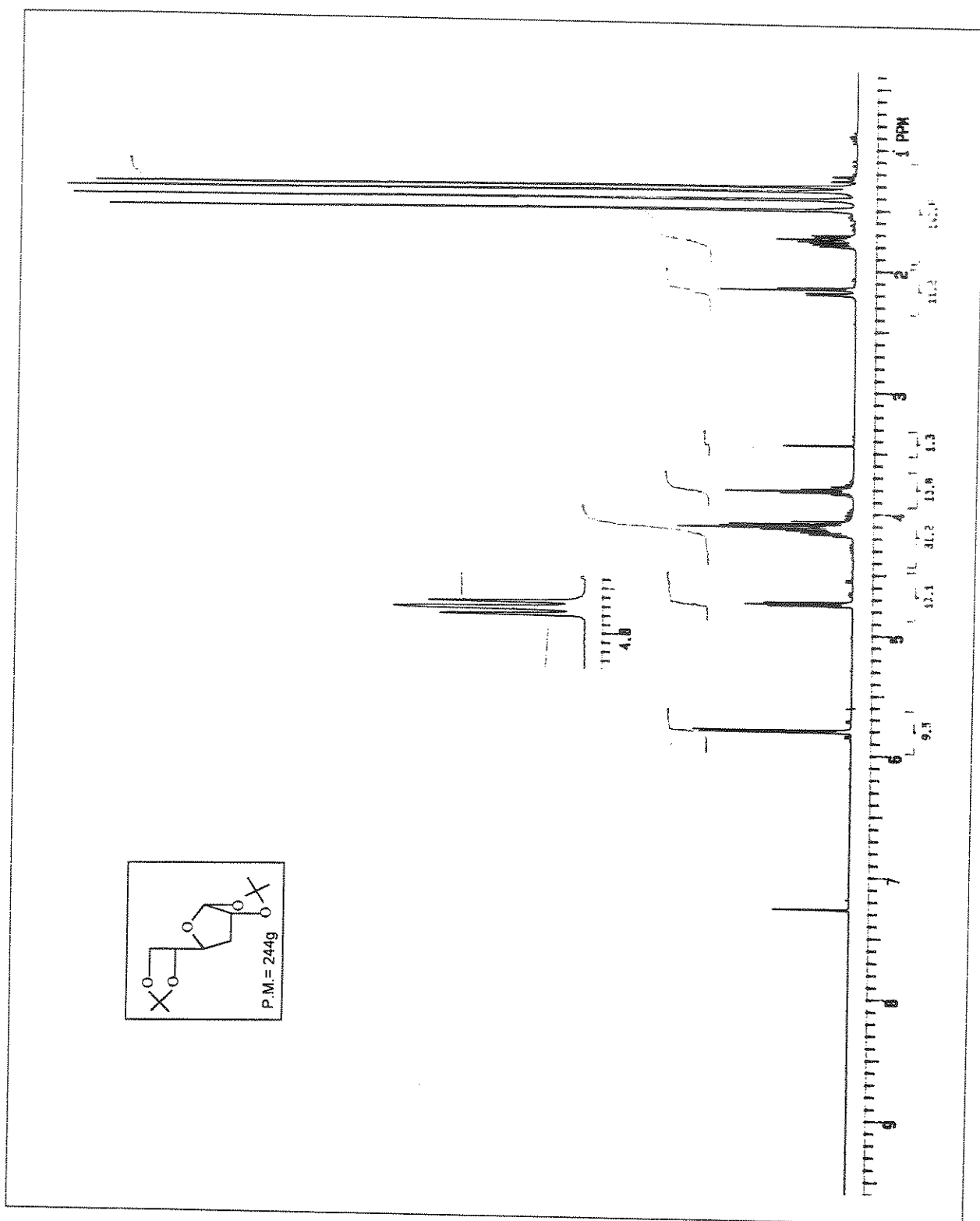
E-40- Espectro de IV (filme) do composto 1,2:5,6-O-isopropilideno-3-O-(S-ditiocarbonato)- α -D-glucofuranose (63)



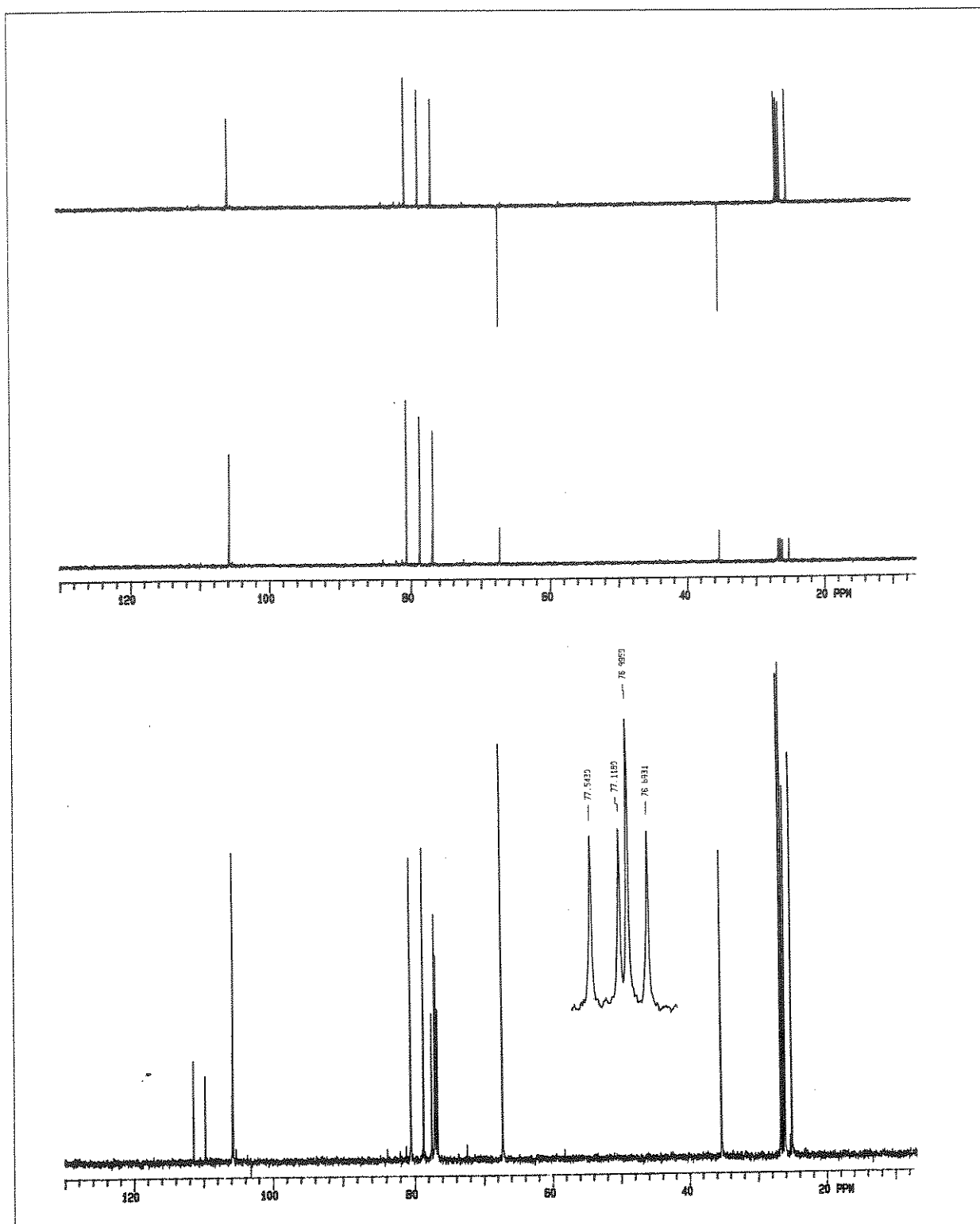
E-41- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 1,2:5,6-O-isopropilideno-3-O-(S-ditiocarbonato)- α -D-glucofuranose (63)



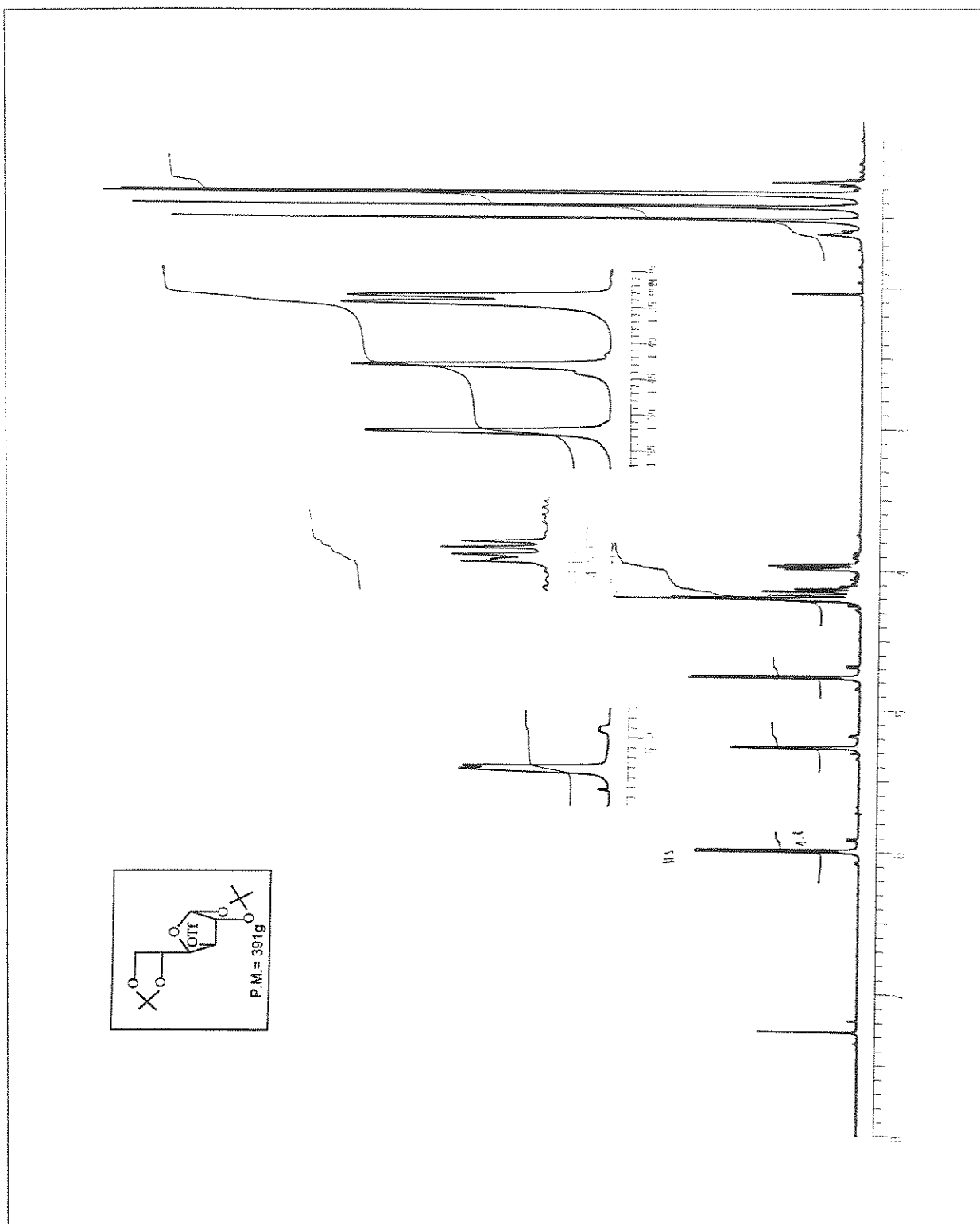
E-42- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 1,2:5,6-O-isopropilideno-3-O-(S-ditiocarbonato)- α -D-glucofuranose (63)



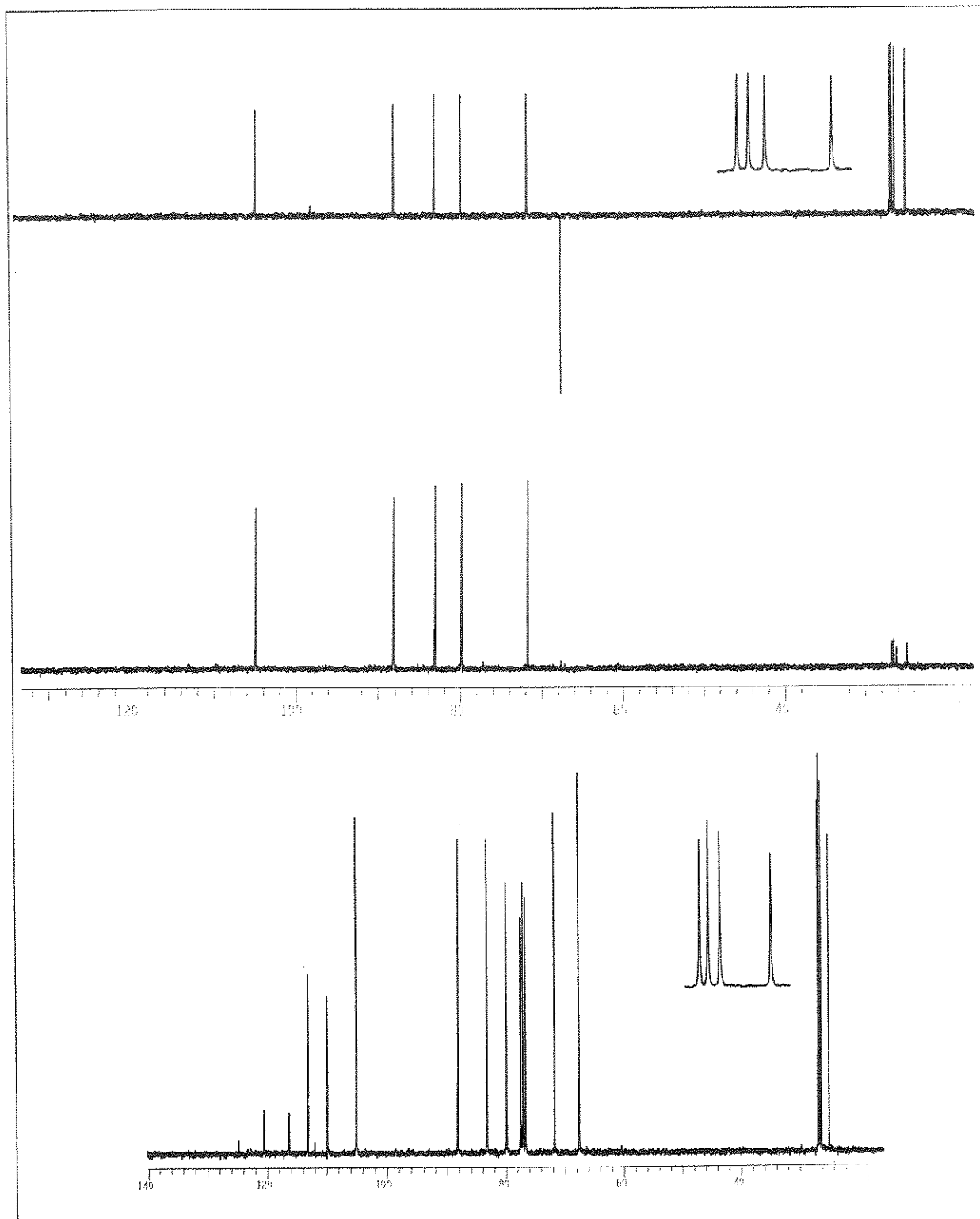
E-43- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (64)



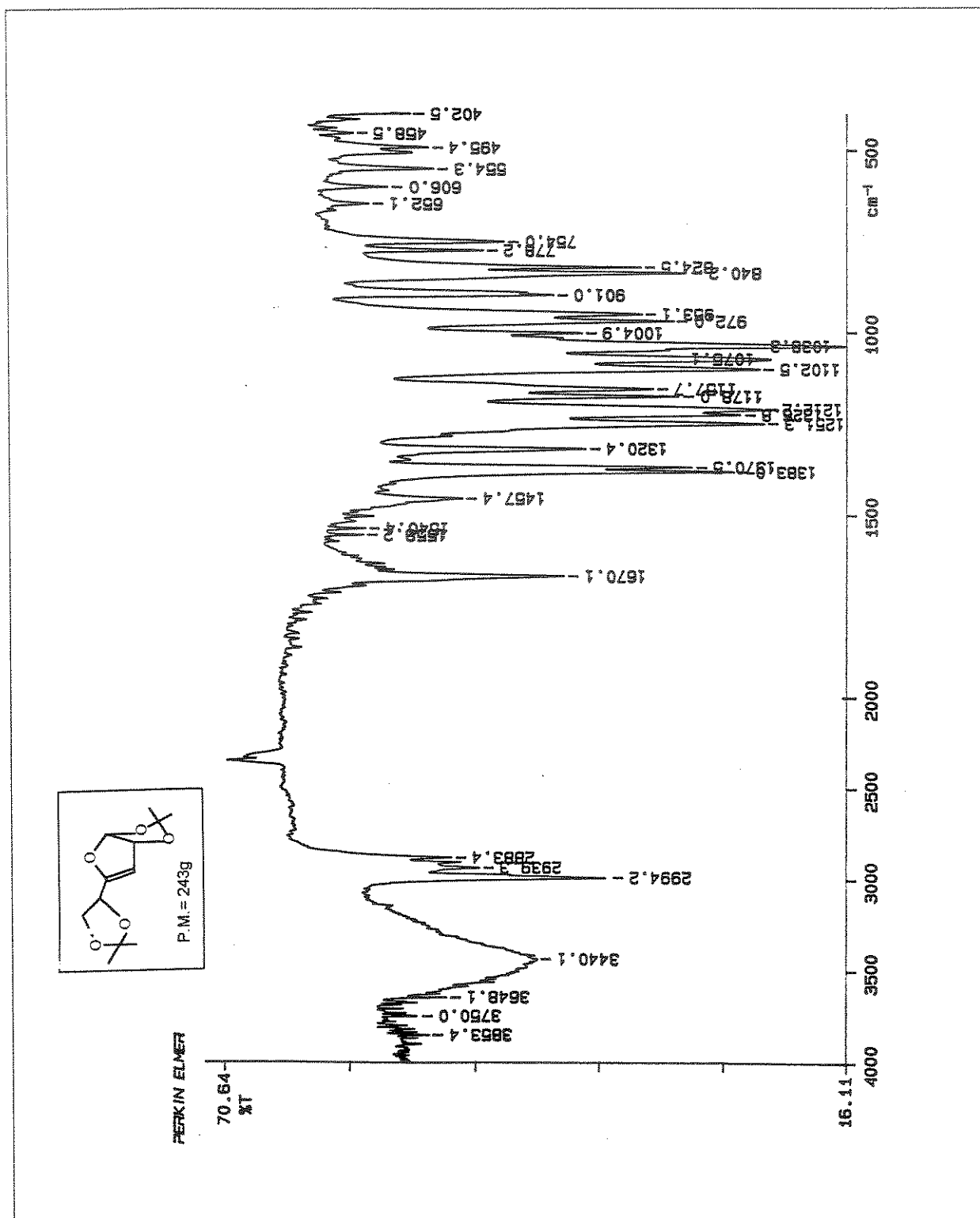
E-44- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (64)



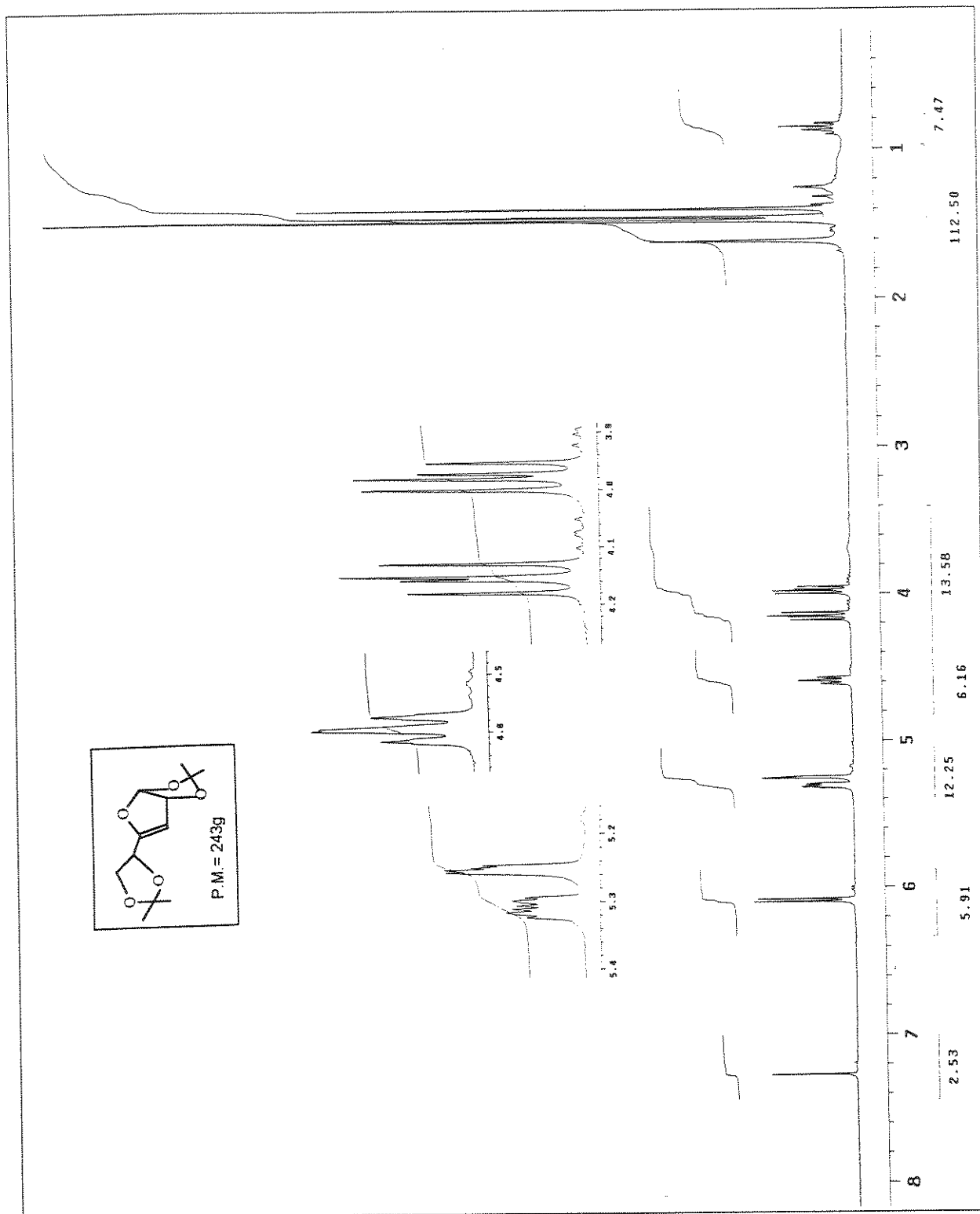
E-45- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 1,2:5,6-O-isopropilideno-3-O-trifluorometanossulfonato- α -D-*glucofuranose* (**65**)



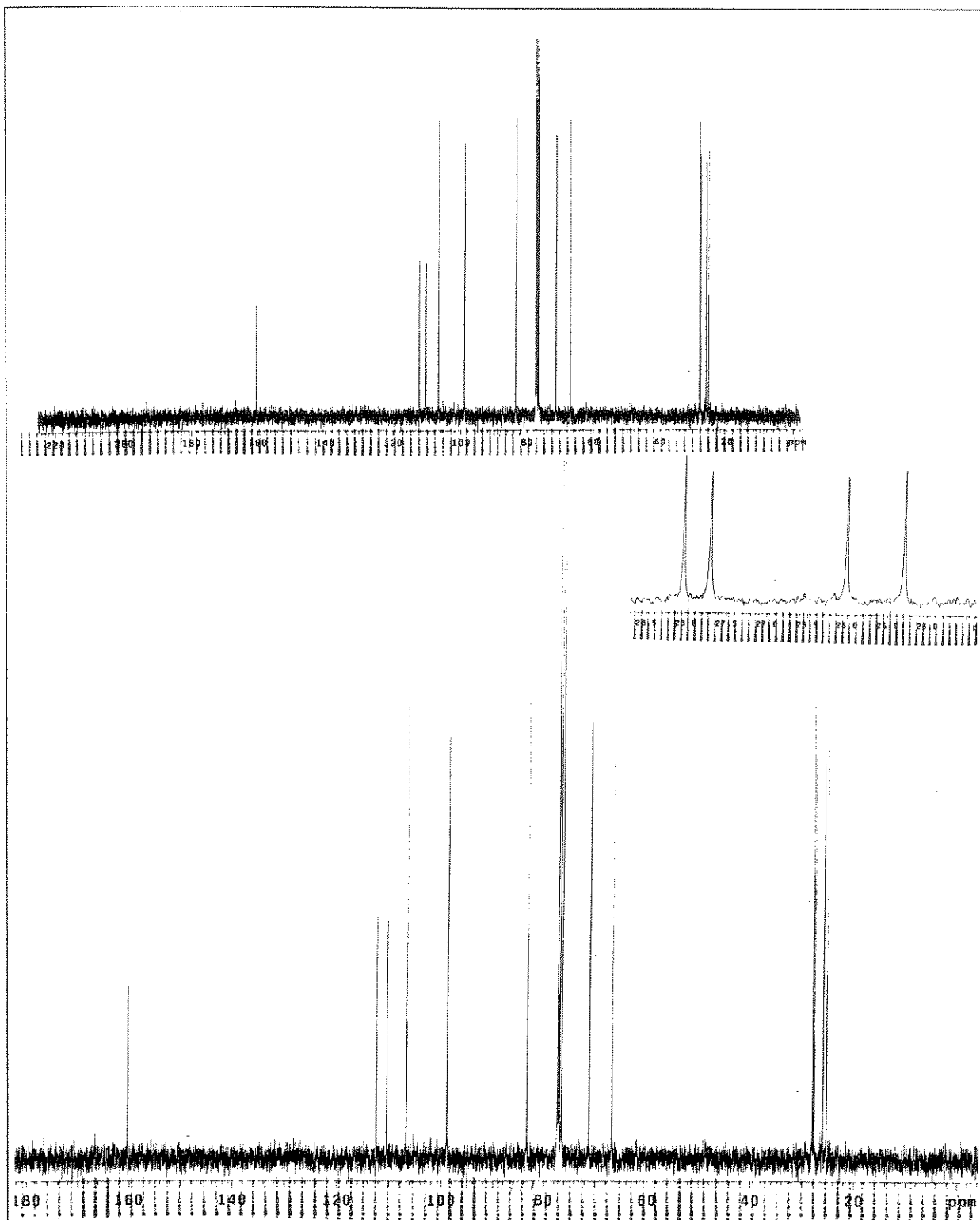
E-46- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 1,2:5,6-O-isopropilideno-3-O-trifluorometanossulfonato- α -D-glucose furanose (65)



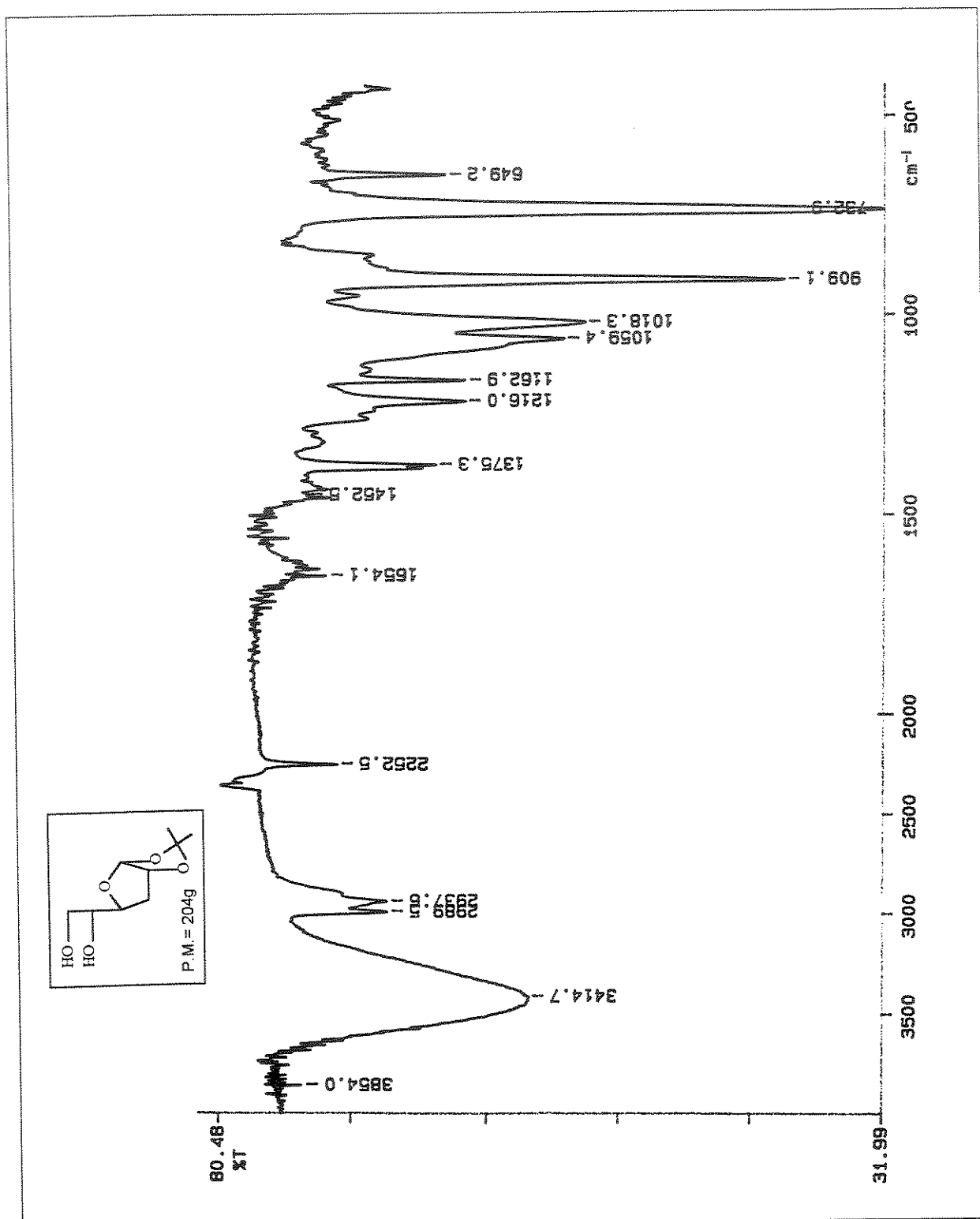
E-47- Espectro de IV (filme) do composto 1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-eritro-pent-3-enofuranose (66)



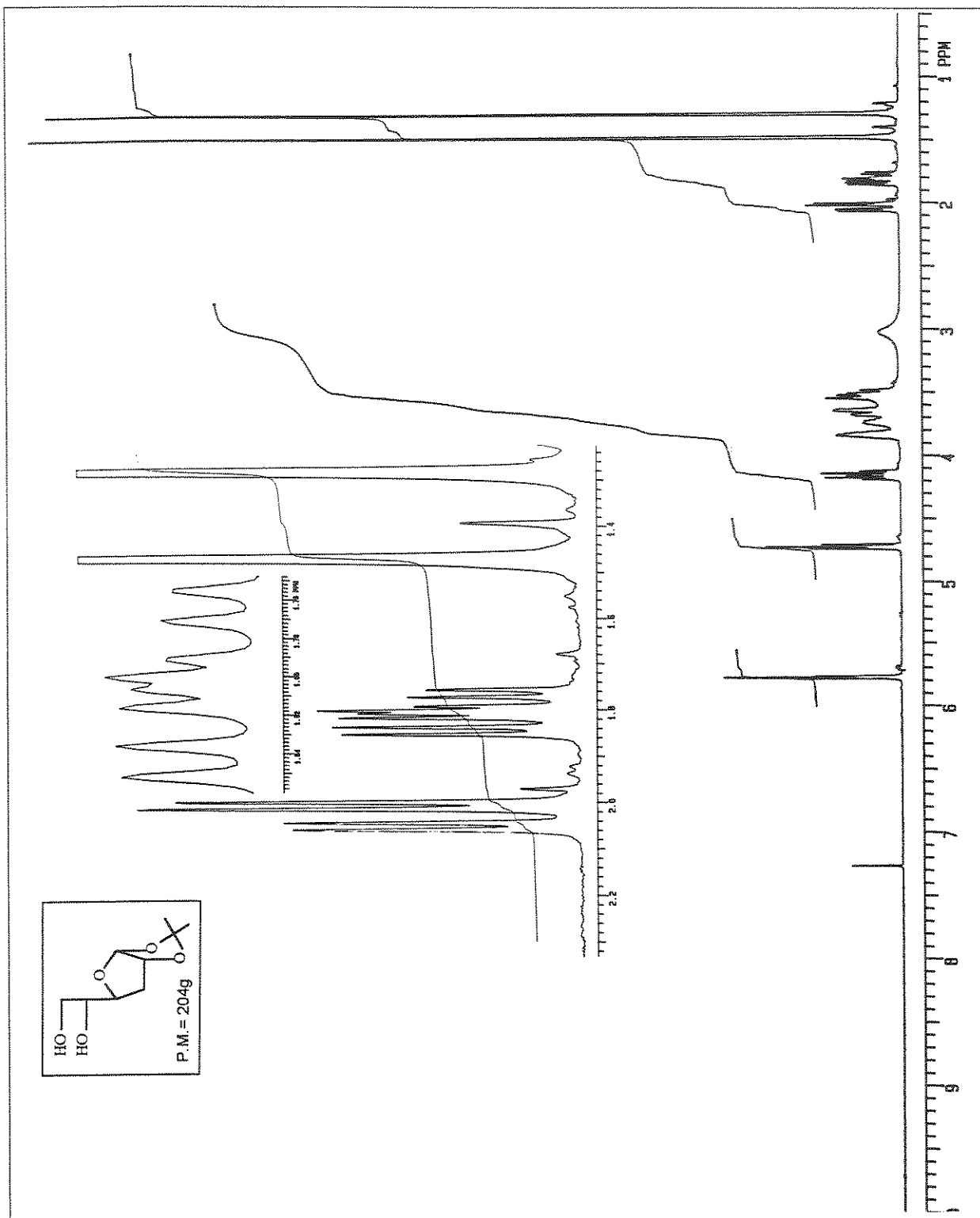
E-48- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-eritro-pent-3-enofuranose (66)



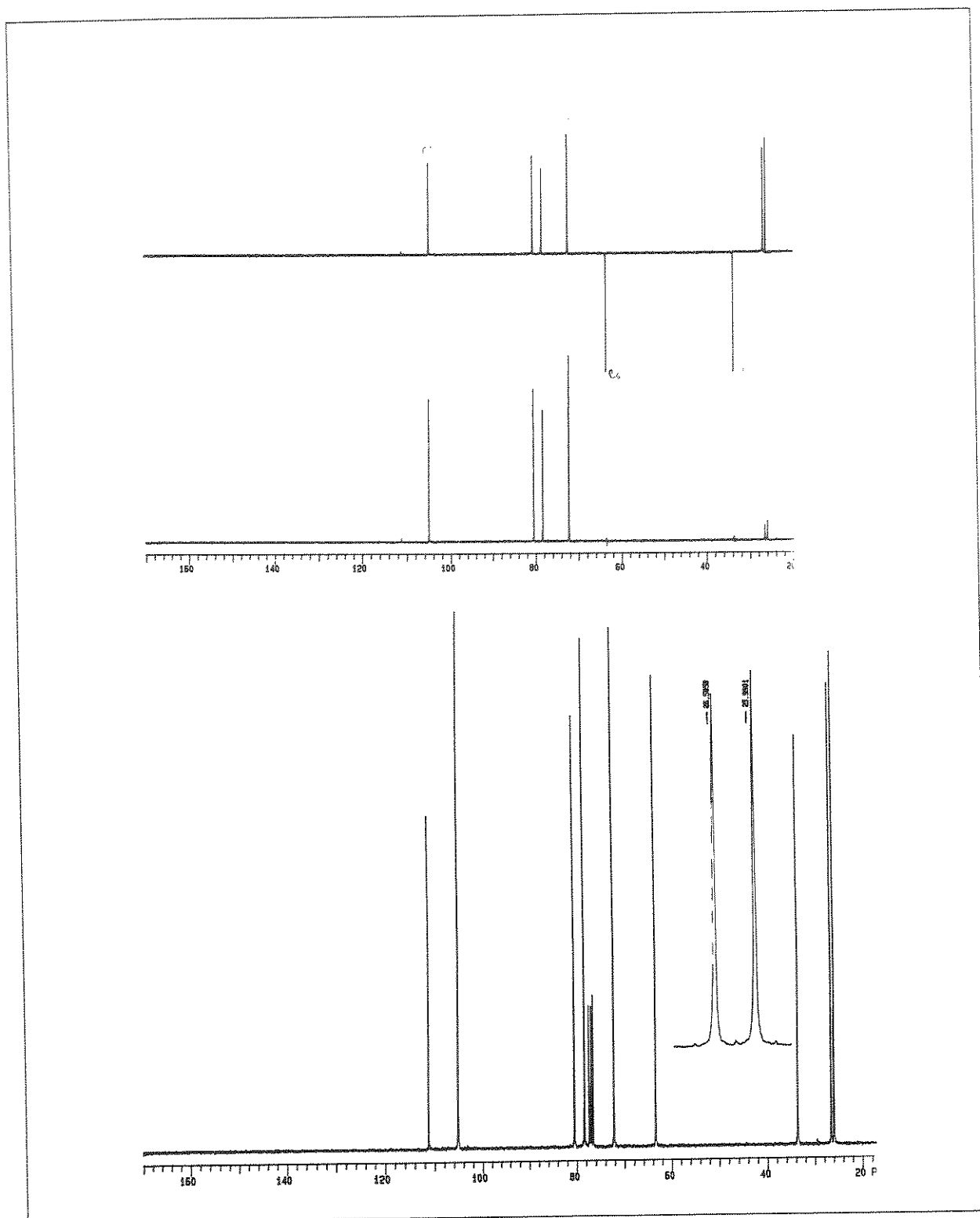
E-49- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-eritro-pent-3-enofuranose (66)



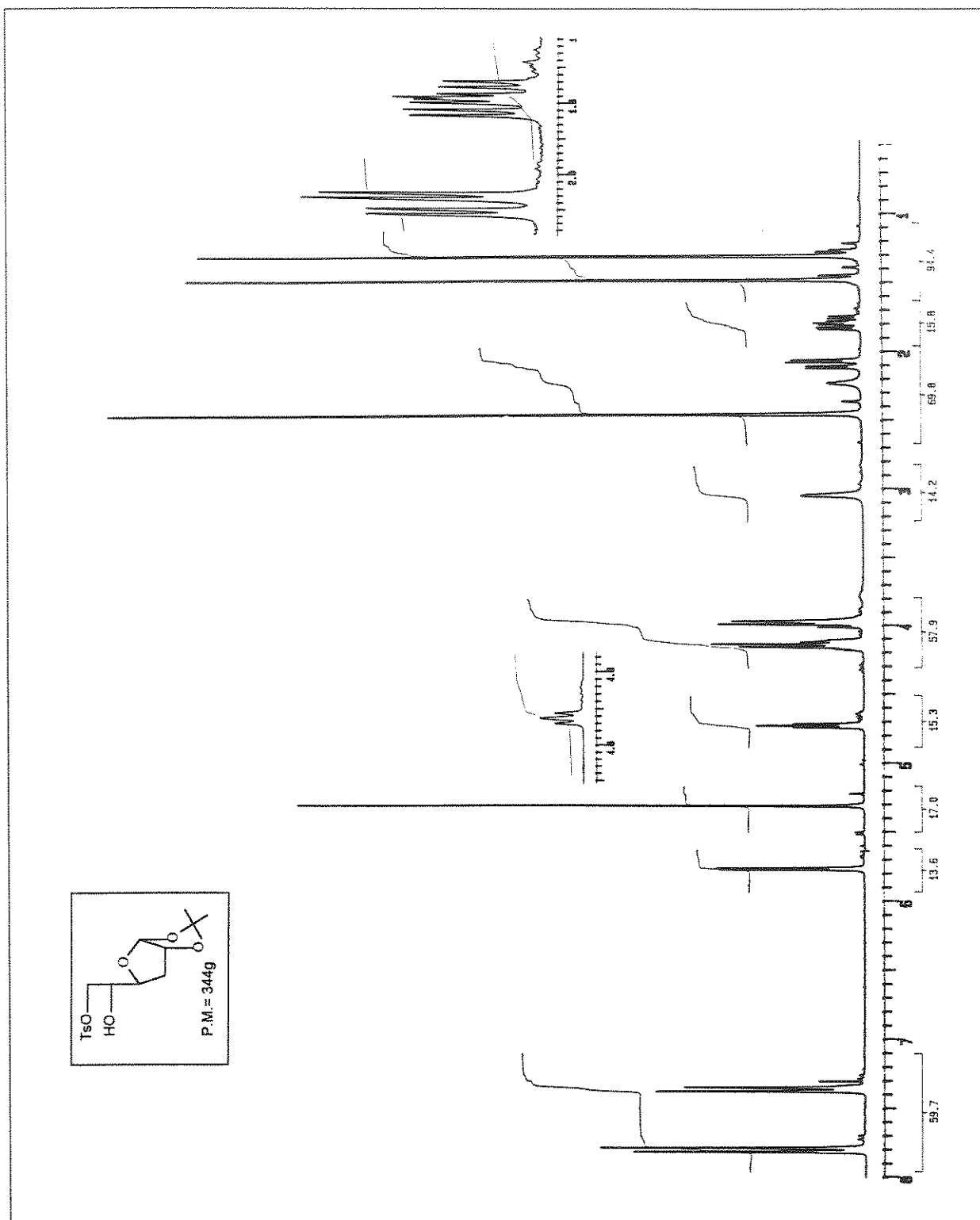
E-50- Espectro de IV (filme) do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (67)



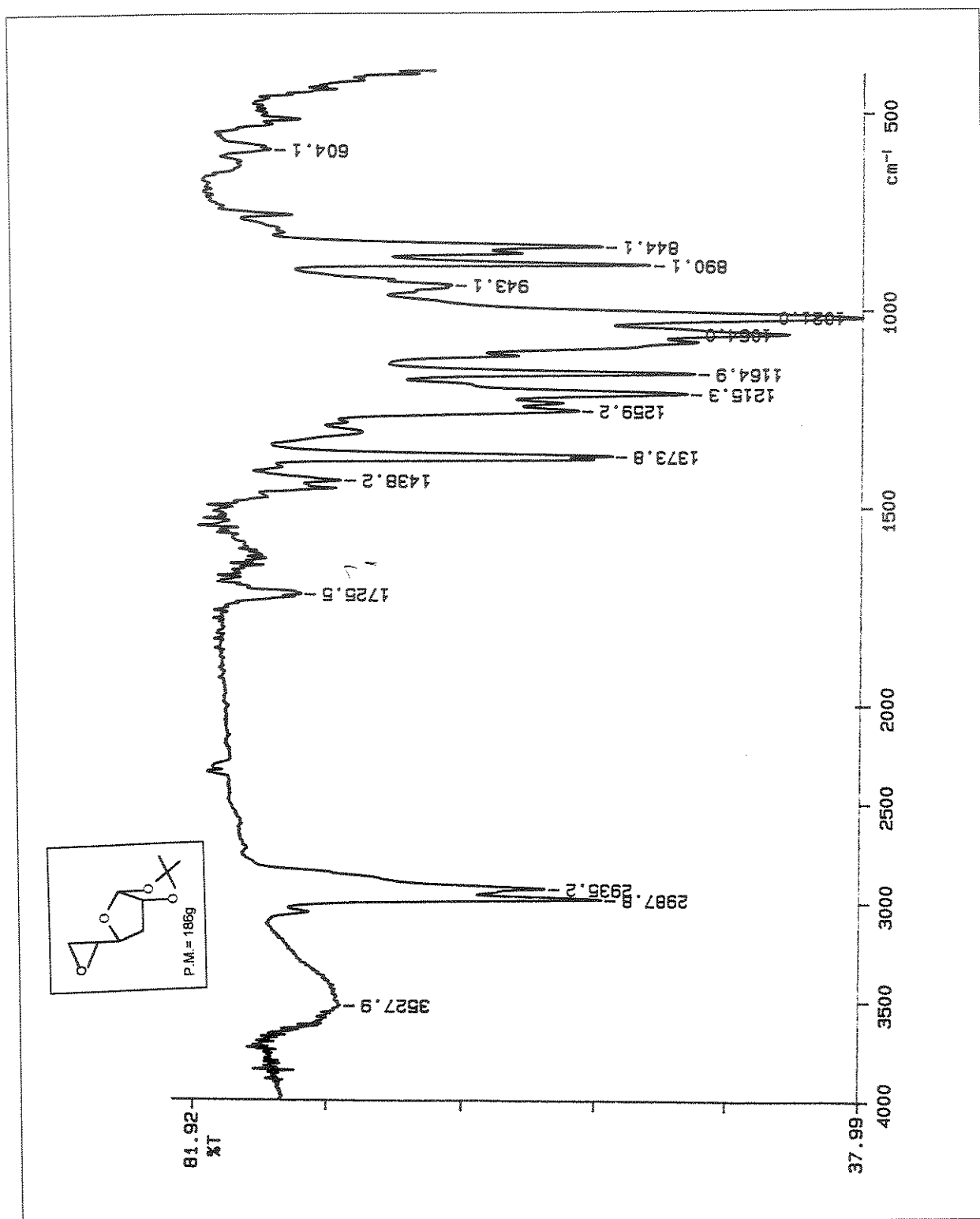
E-51- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (67)



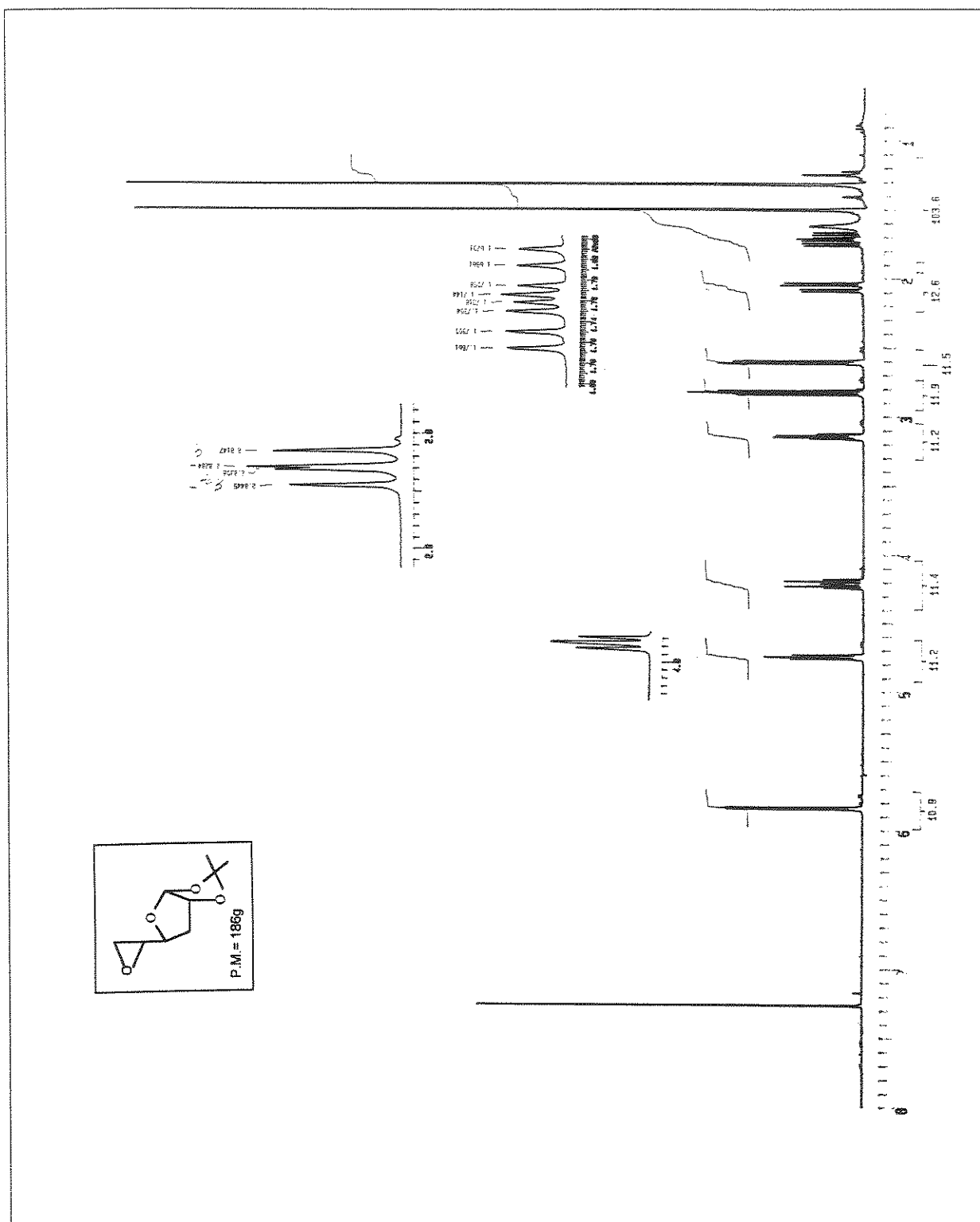
E-52- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (67)



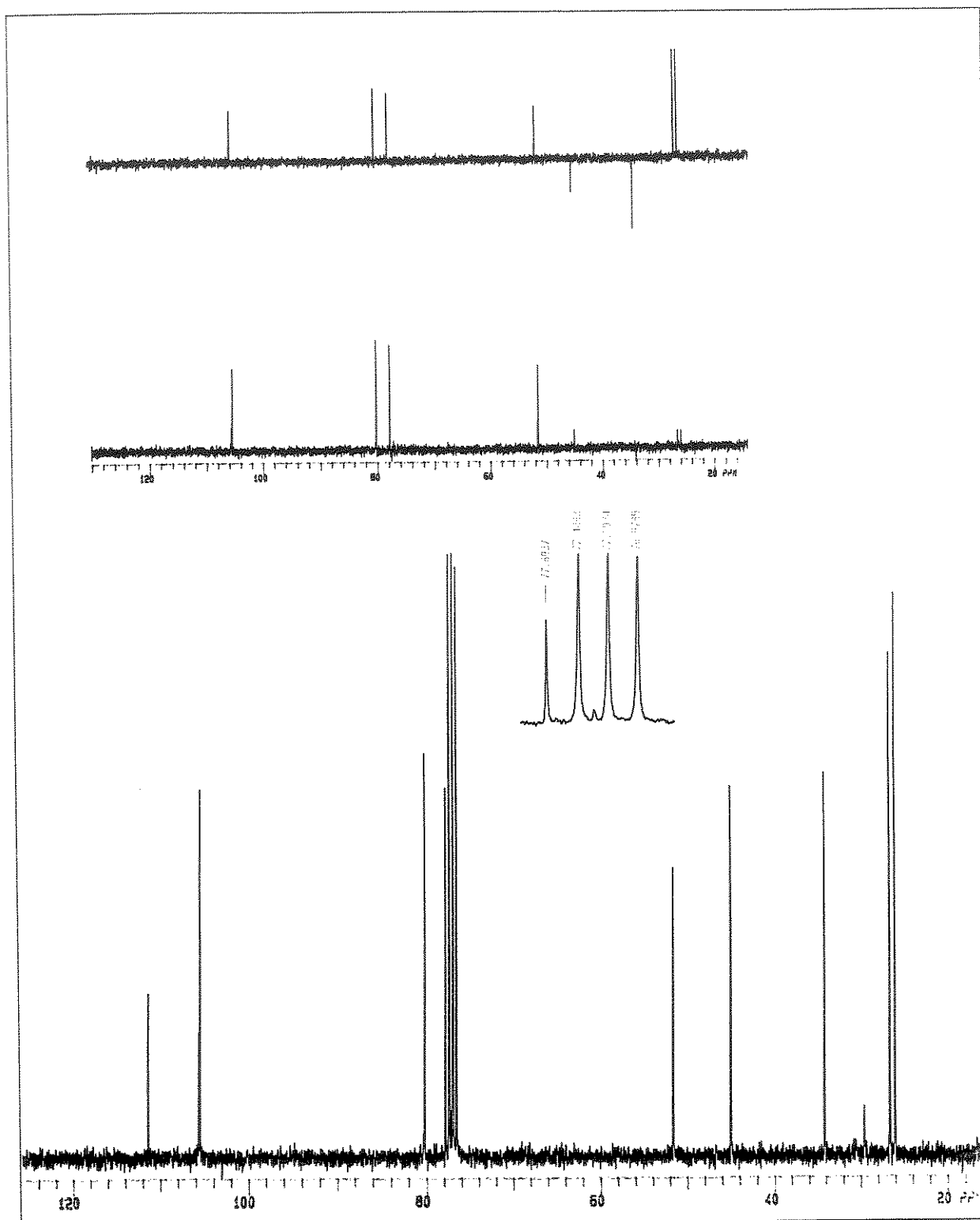
E-53- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-6-O-*p*-toluenossulfonil- α -D-ribofuranose (68)



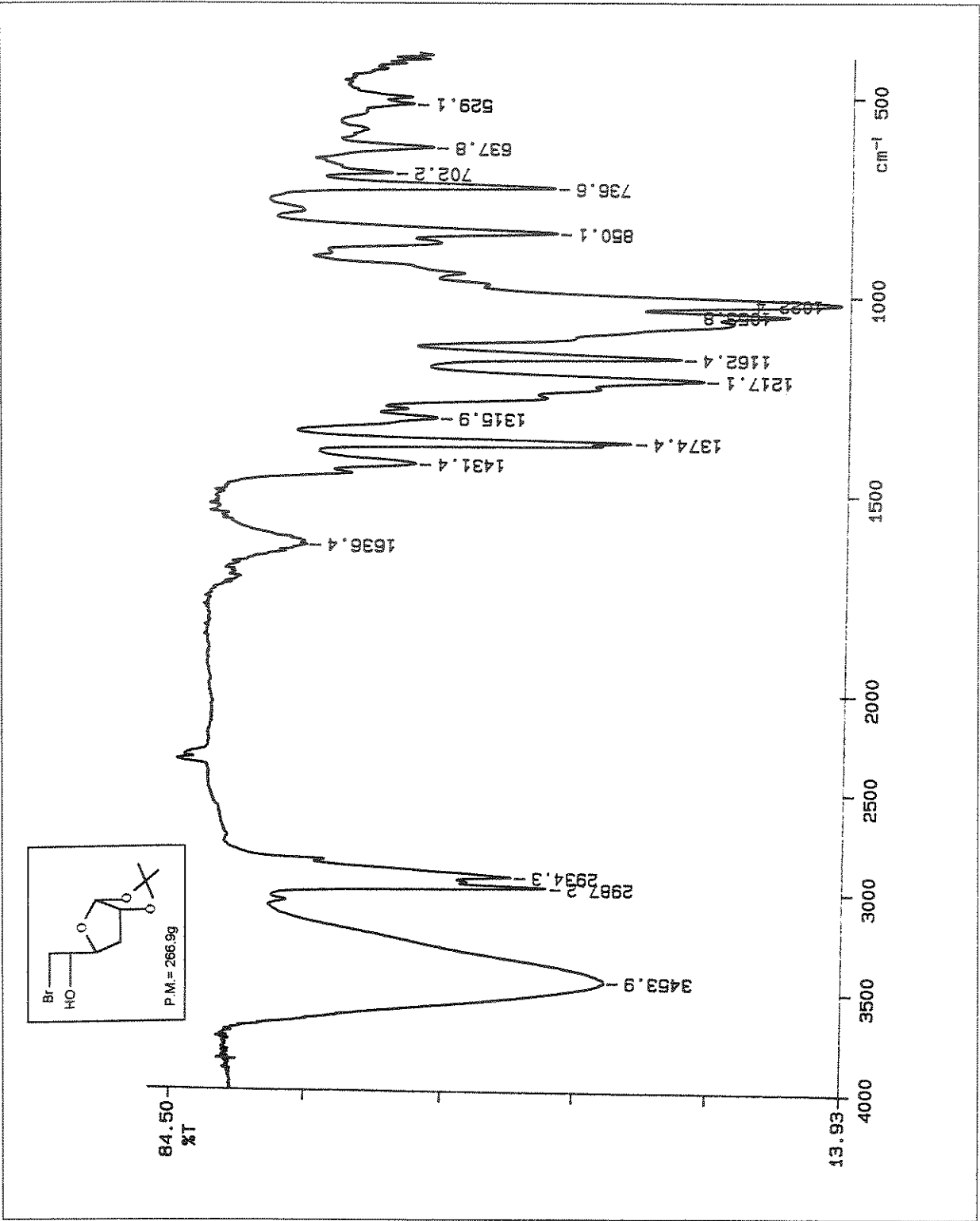
E-54- Espectro de IV (filme) do composto 5,6-anidro-3-desoxi-1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (69)



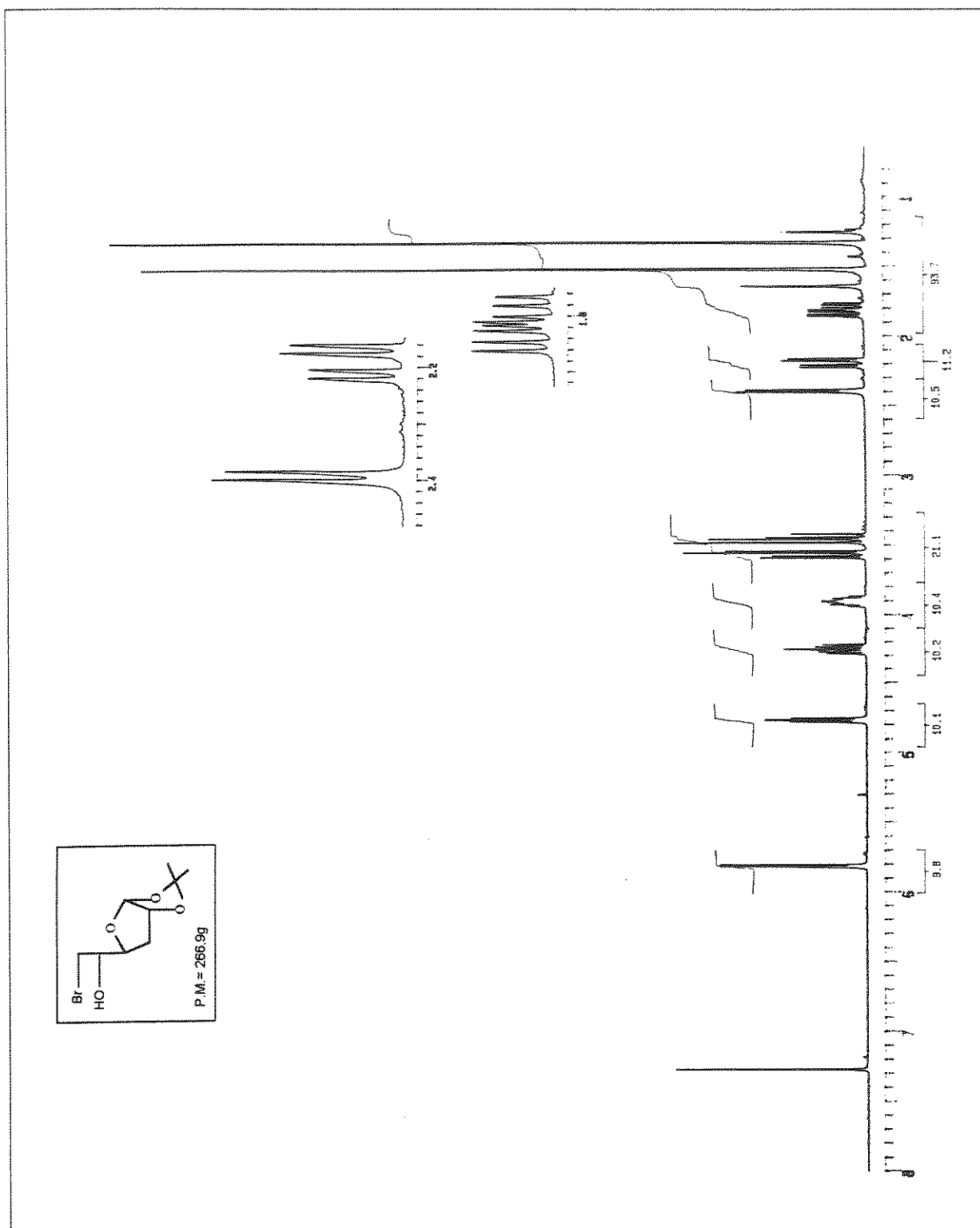
E-55- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 5,6-anidro-3-desoxi-1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (69)



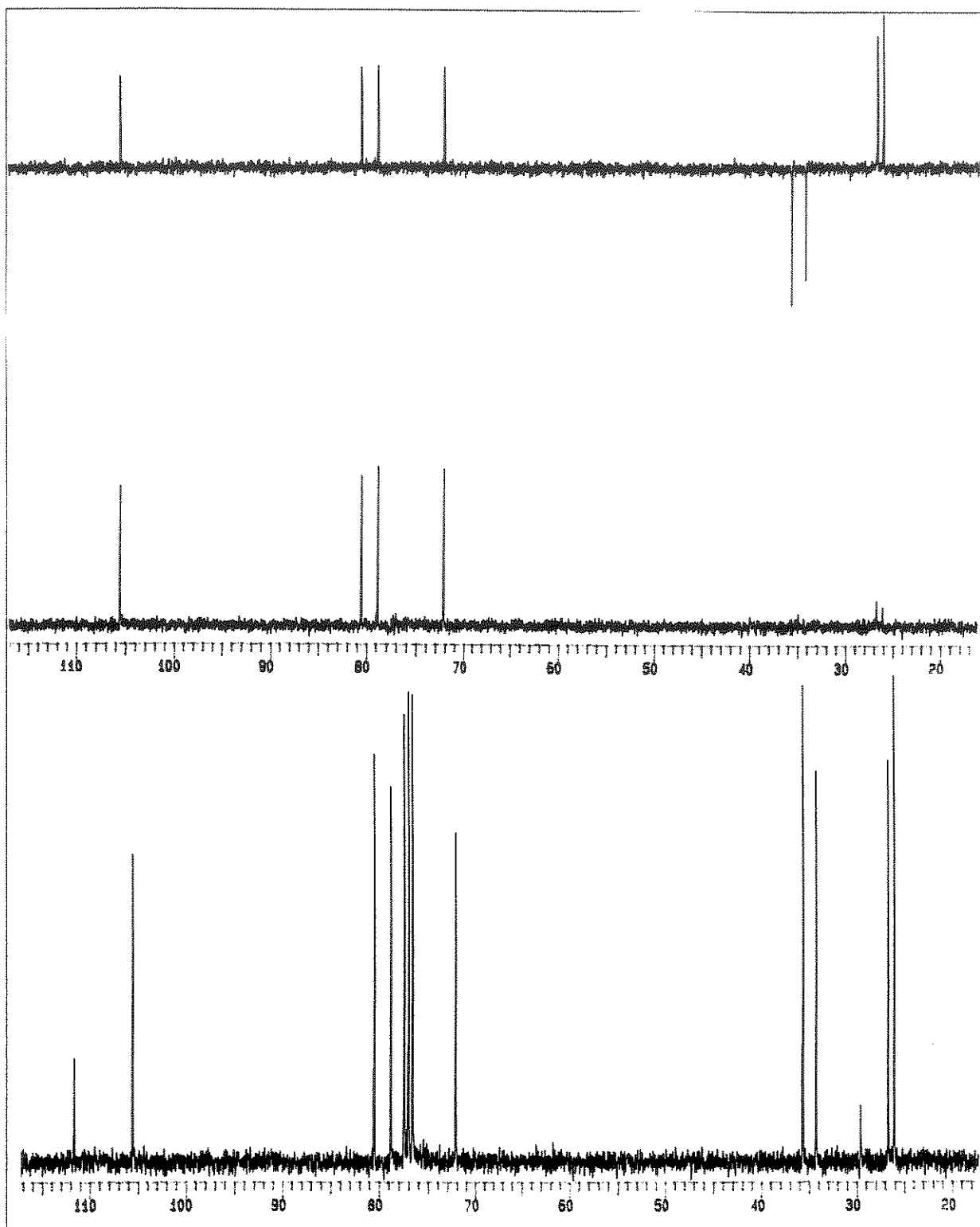
E-56- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 5,6-anidro-3-desoxi-1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (69)



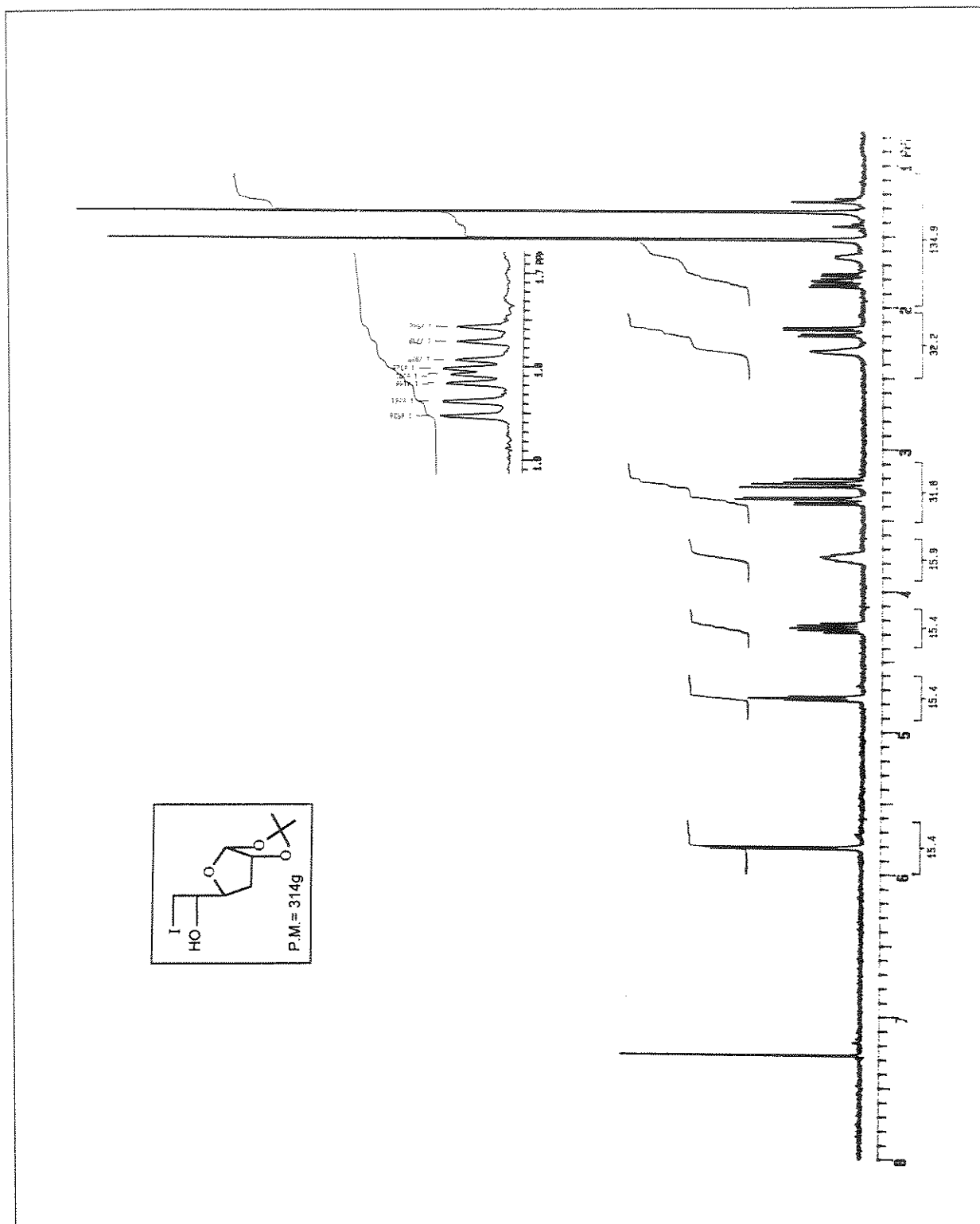
E-57- Espectro de IV (filme) do composto 6-bromo-3-desoxi-1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (71)



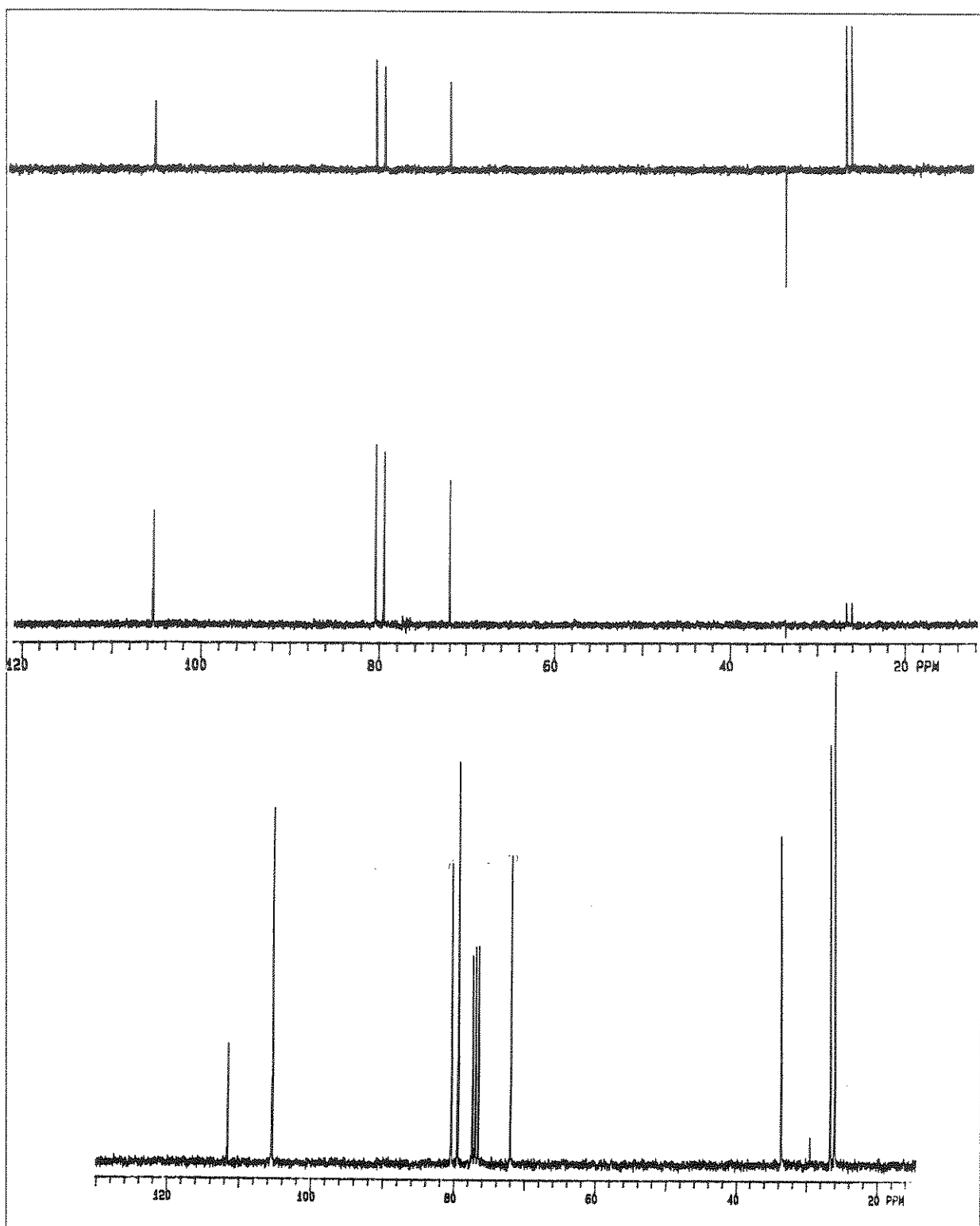
E-58- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 6-bromo-3-desoxi-1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (71)



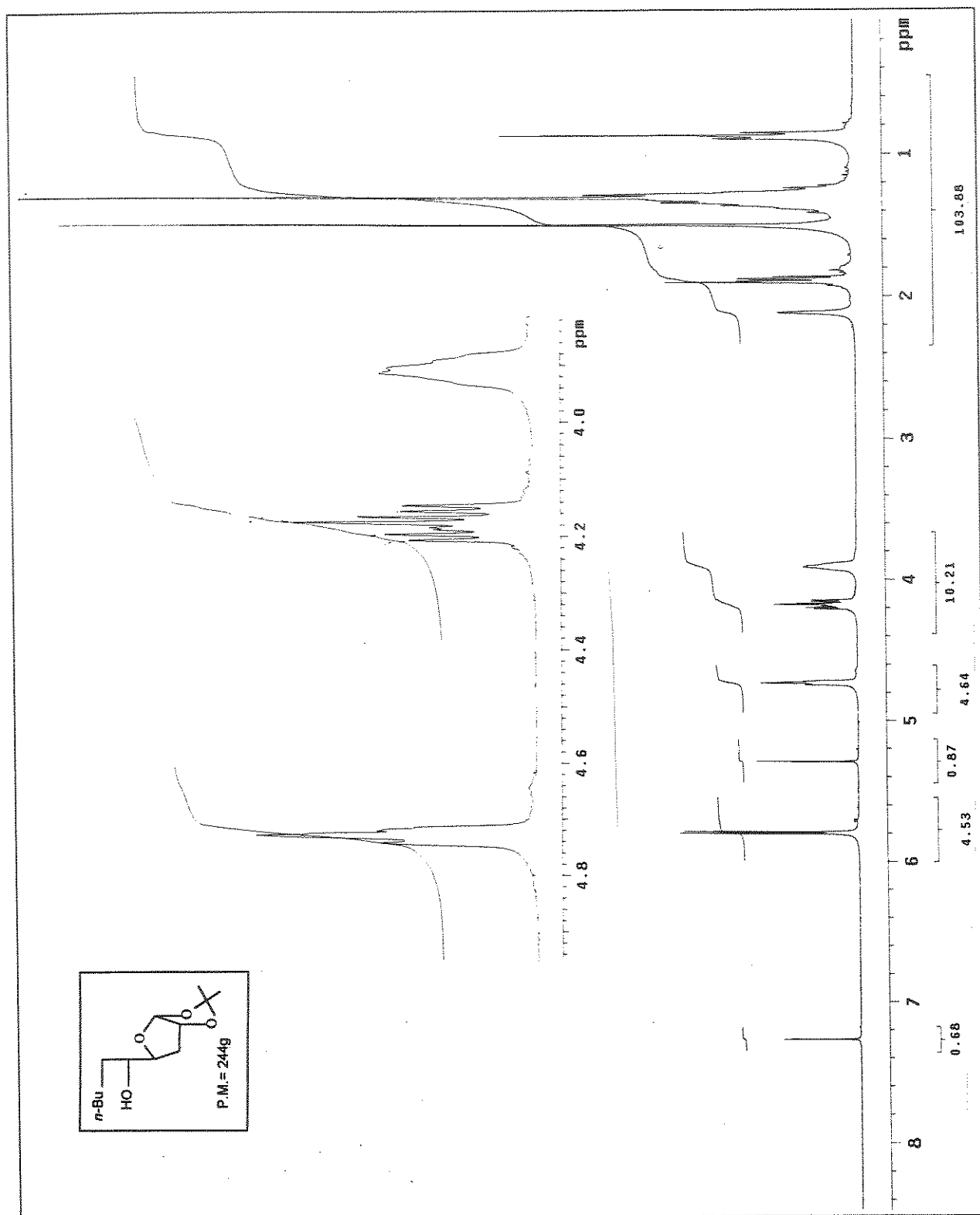
E-59- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 6-bromo-3-desoxi-1,2:5,6-*O*-isopropilideno- α -D-ribofuranose (71)



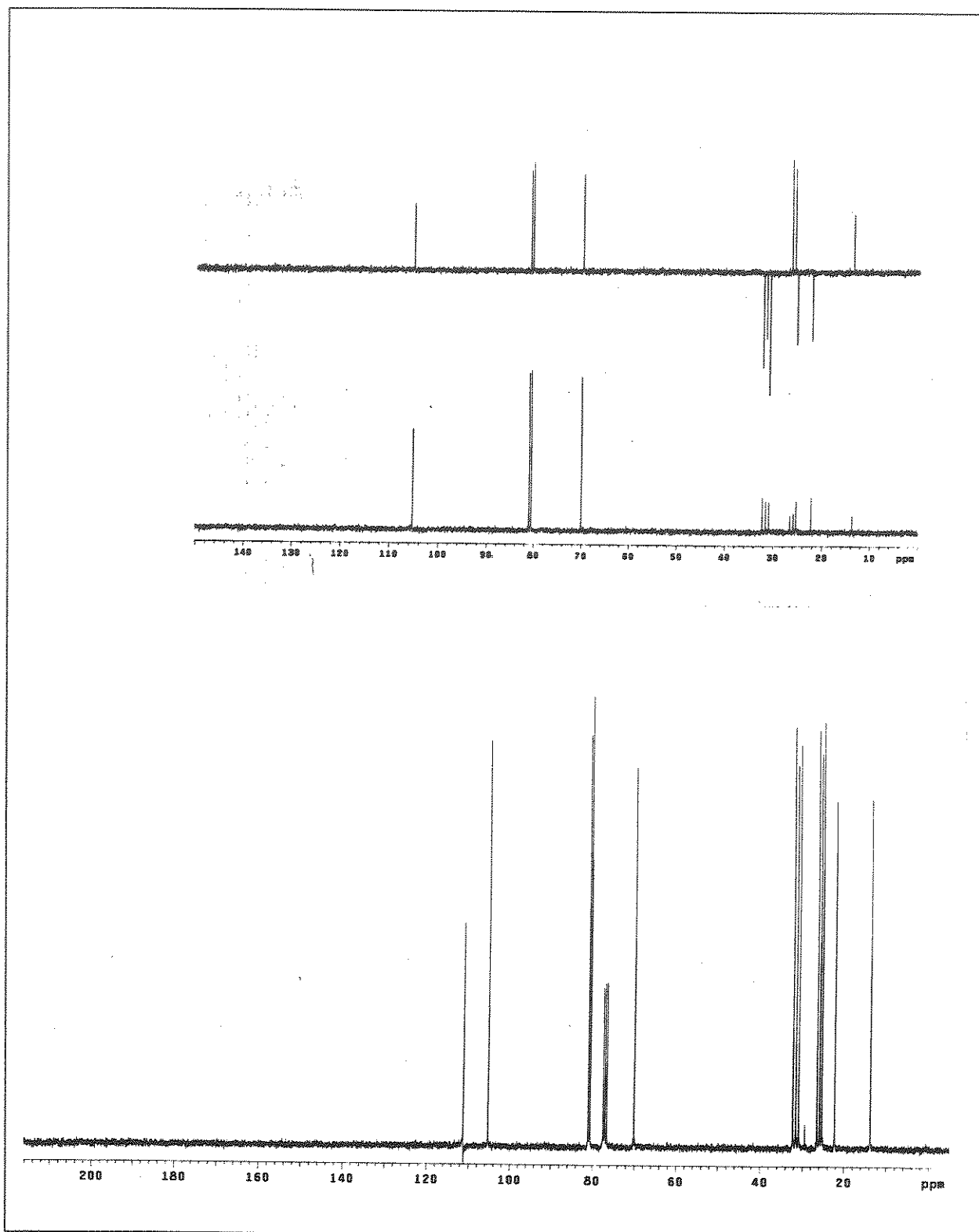
E-60- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-6-iodo-1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (71)



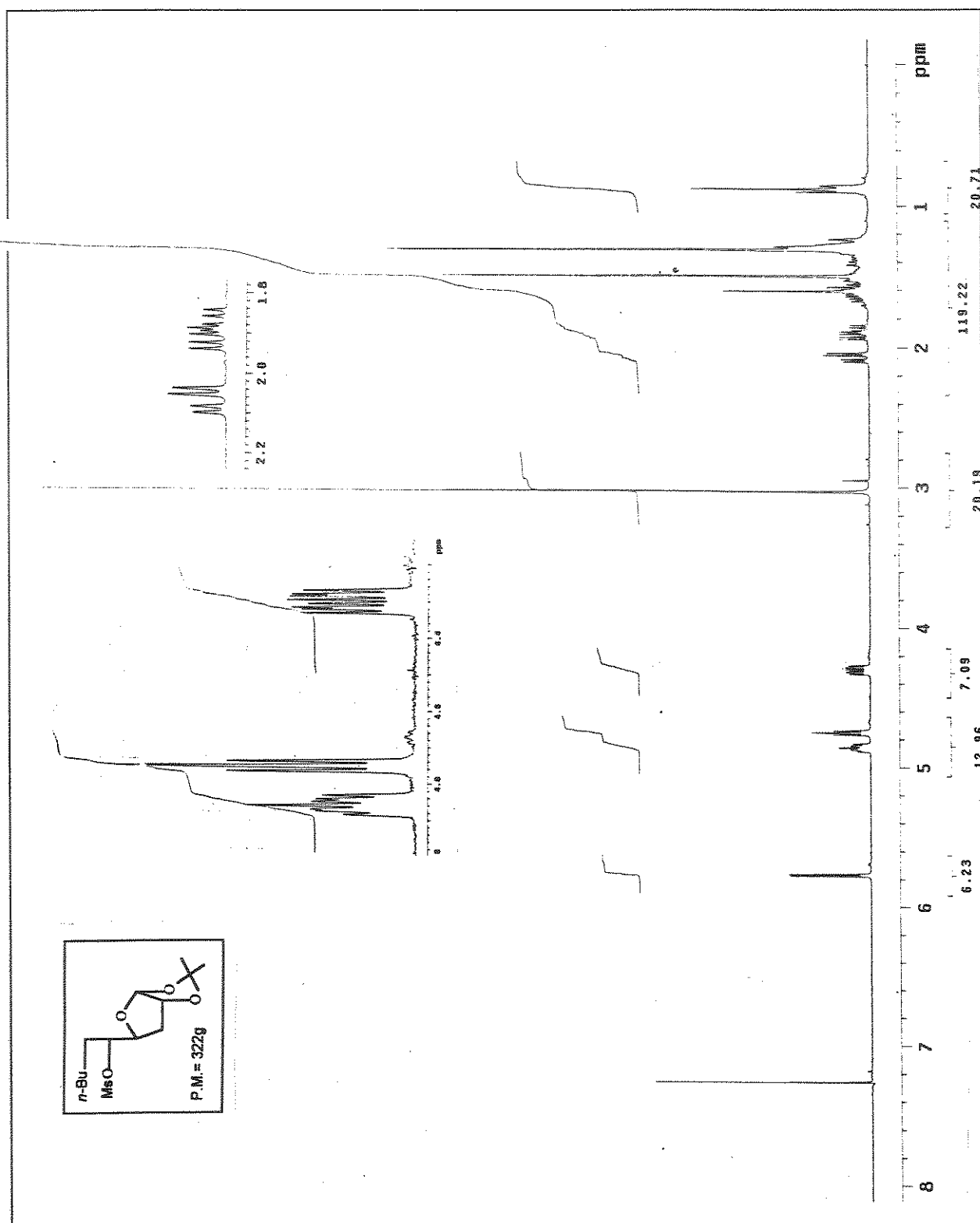
E-61- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-6-iodo-1,2:5,6-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (71)



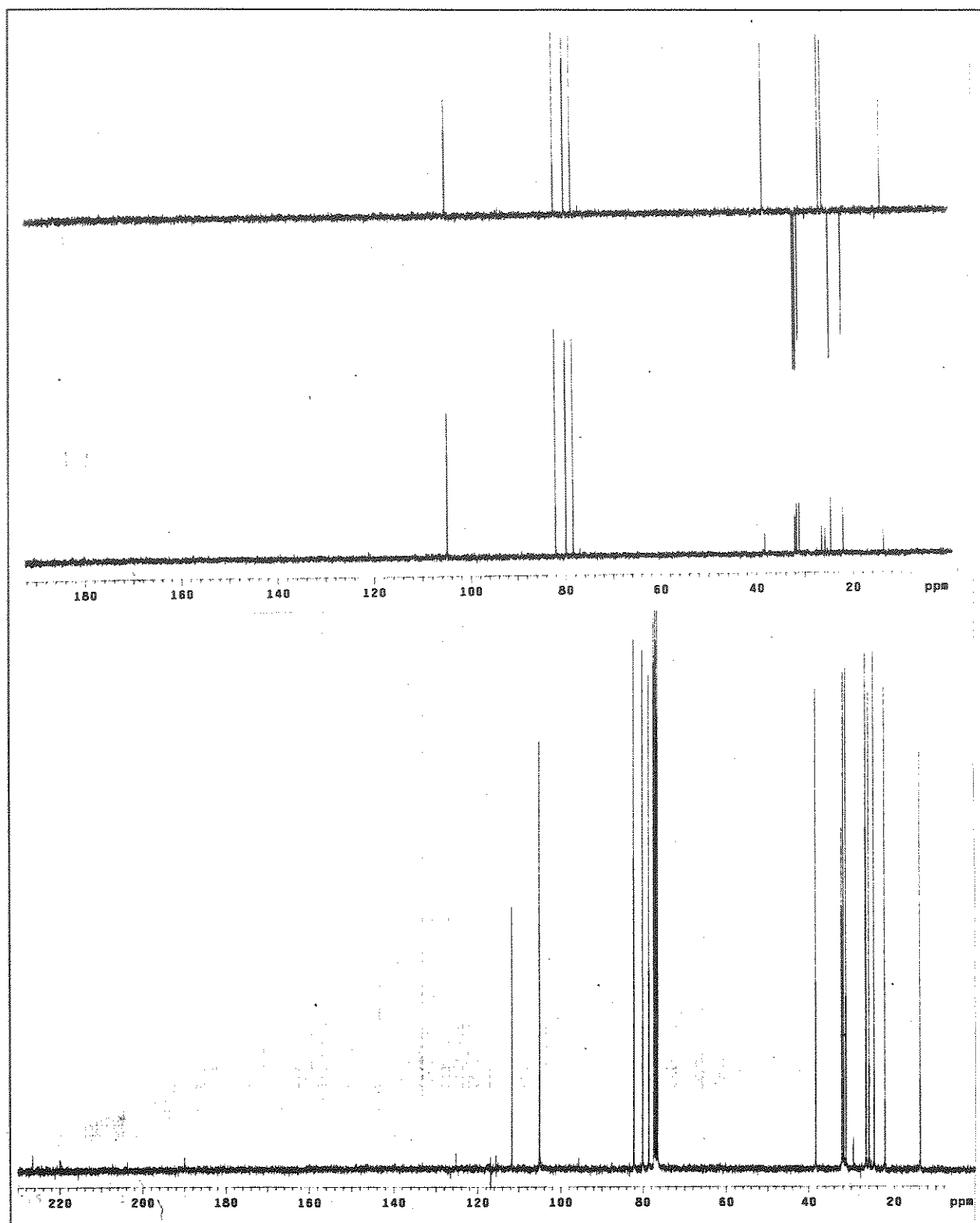
E-62- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-pentil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- β -D-lixofuranose (72)



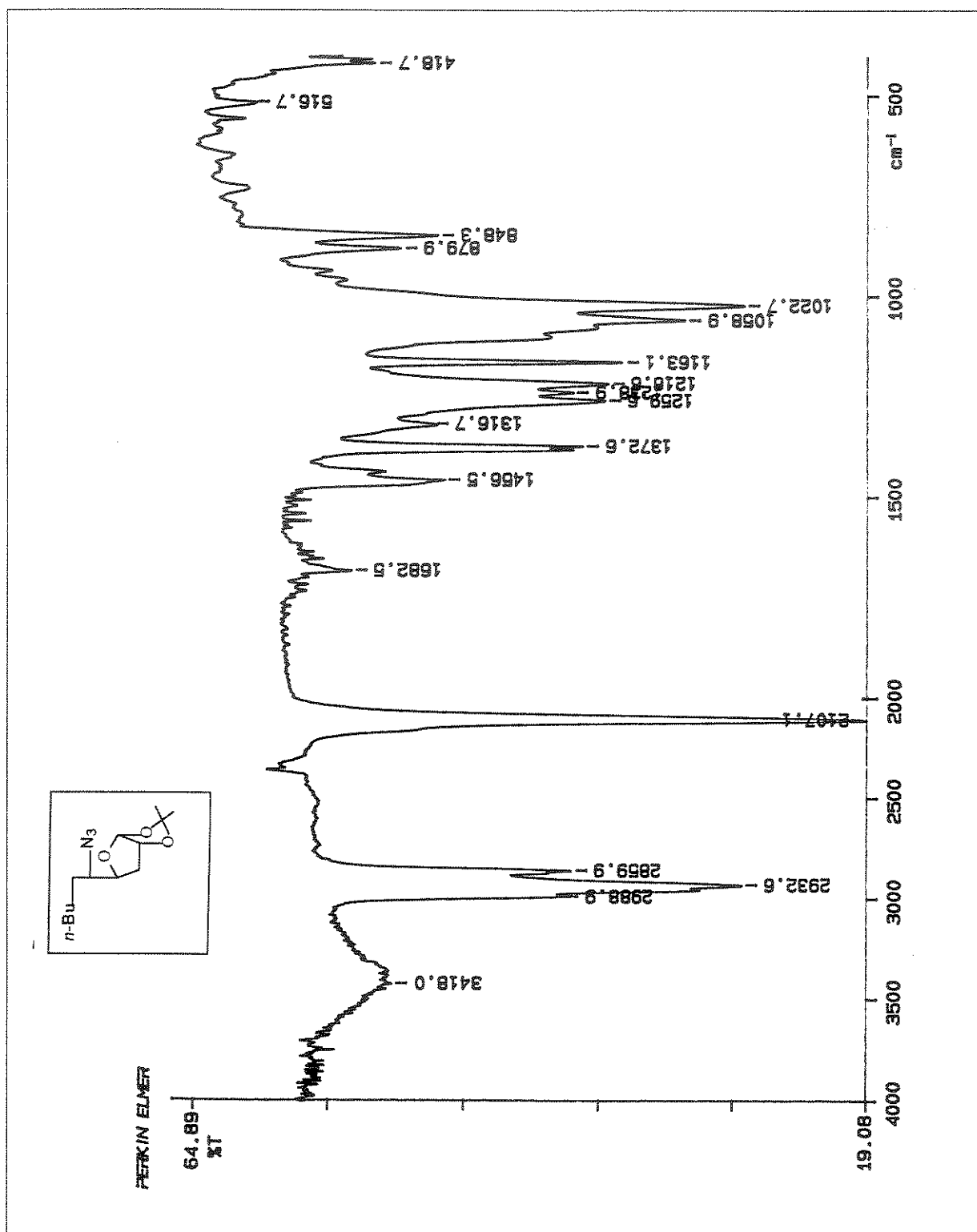
E-63- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-pentil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- β -D-*lixofuranose* (71)



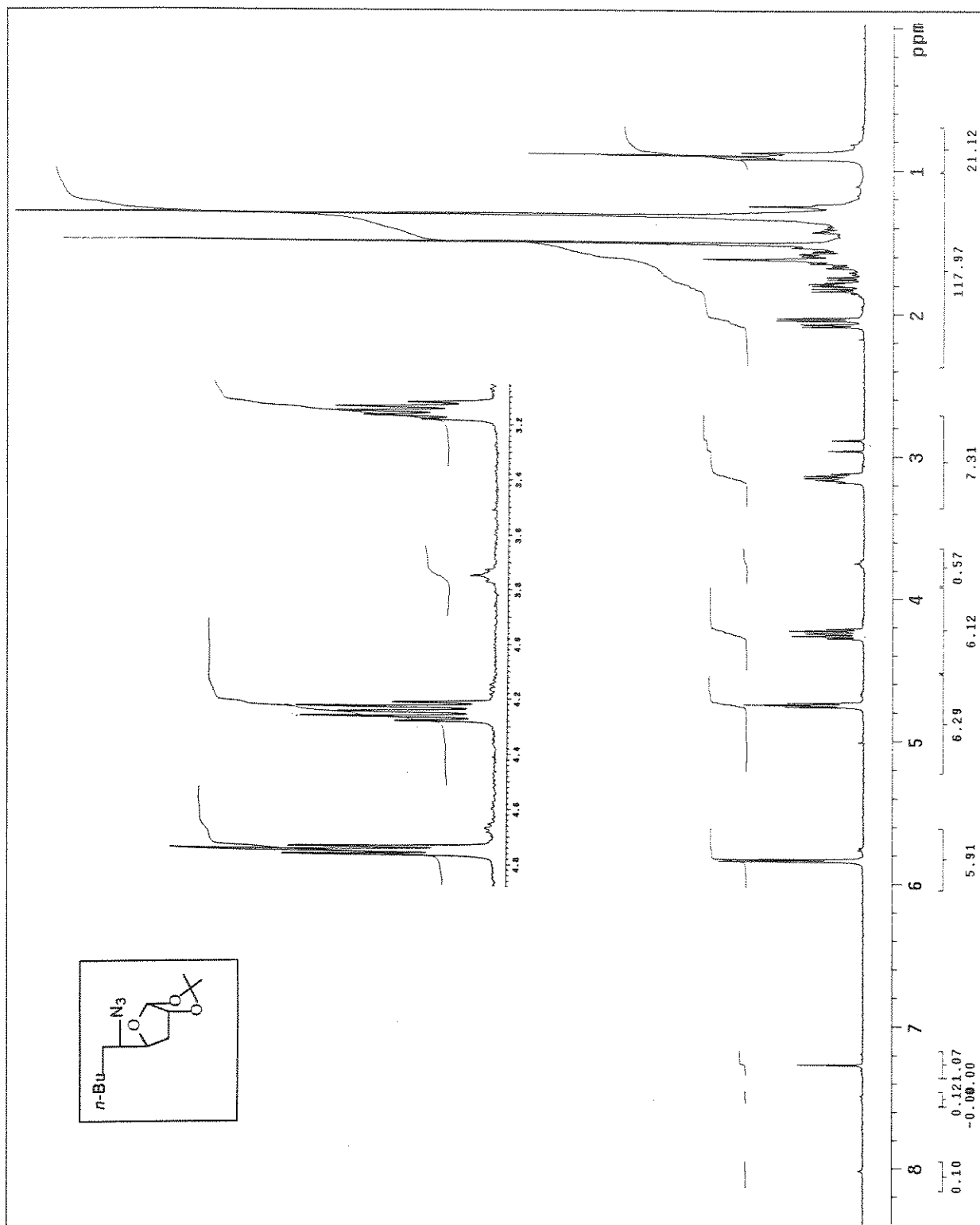
E-64- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-pentil-5-metanossulfonil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- β -D-lixofuranose (81)



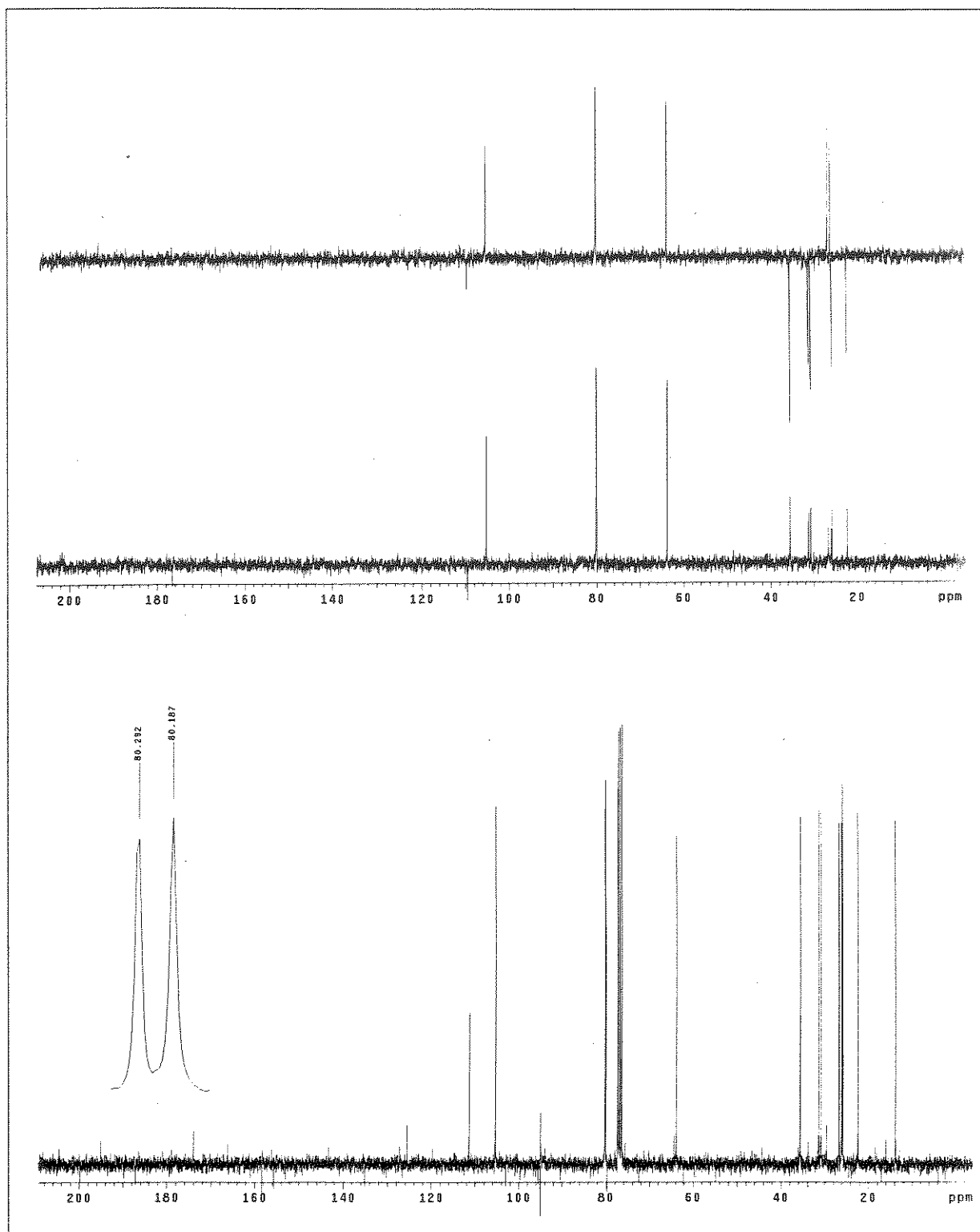
E-65- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-pentil-5-O-metanossulfonil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- β -D-*lixofuranose* (81)



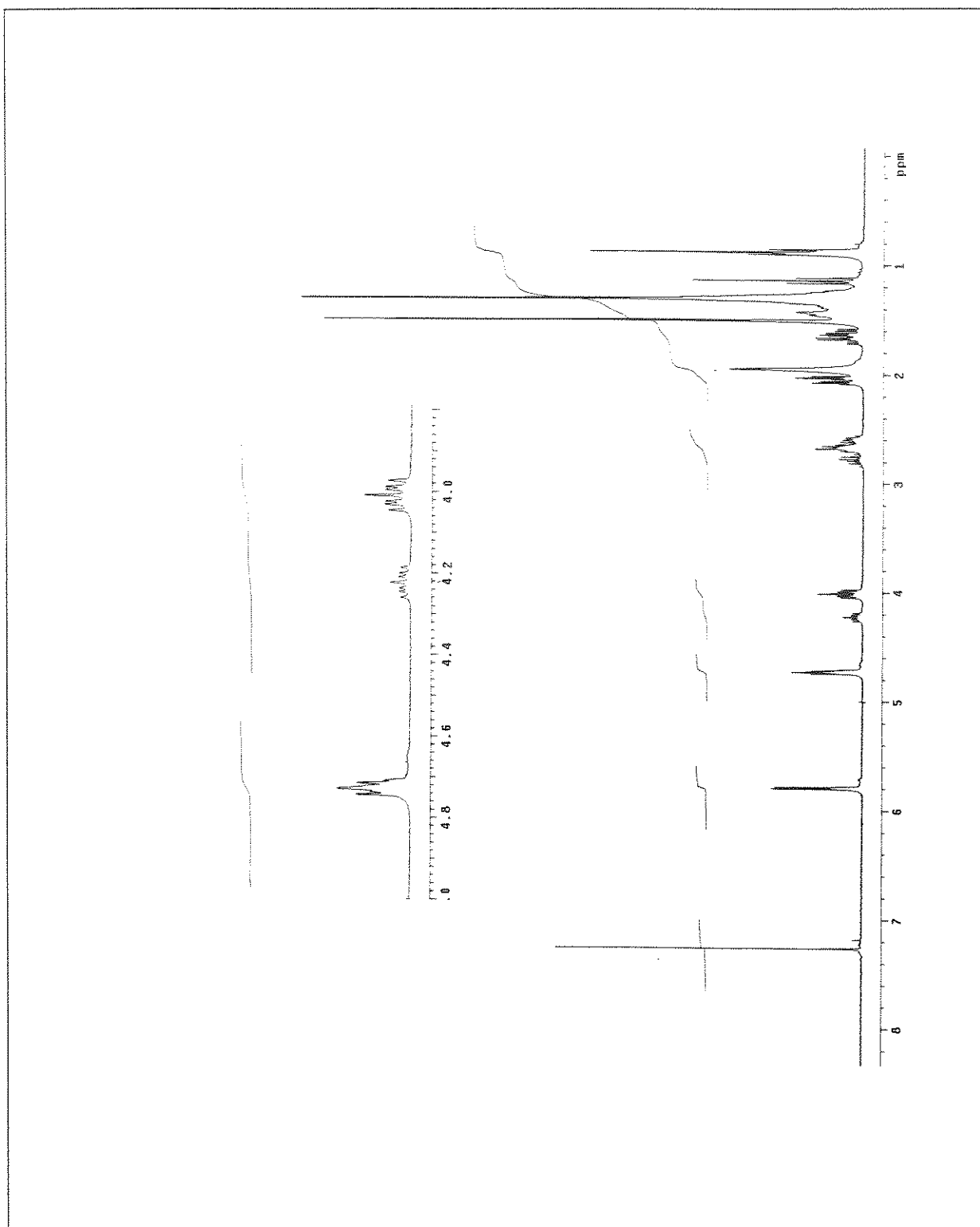
E-66- Espectro de IV (filme) do composto 5-*N*-azido-5-*C*-pentil-3-desoxi-1,2-*O*-isopropilideno- β -D-*l*ixofuranose (73)



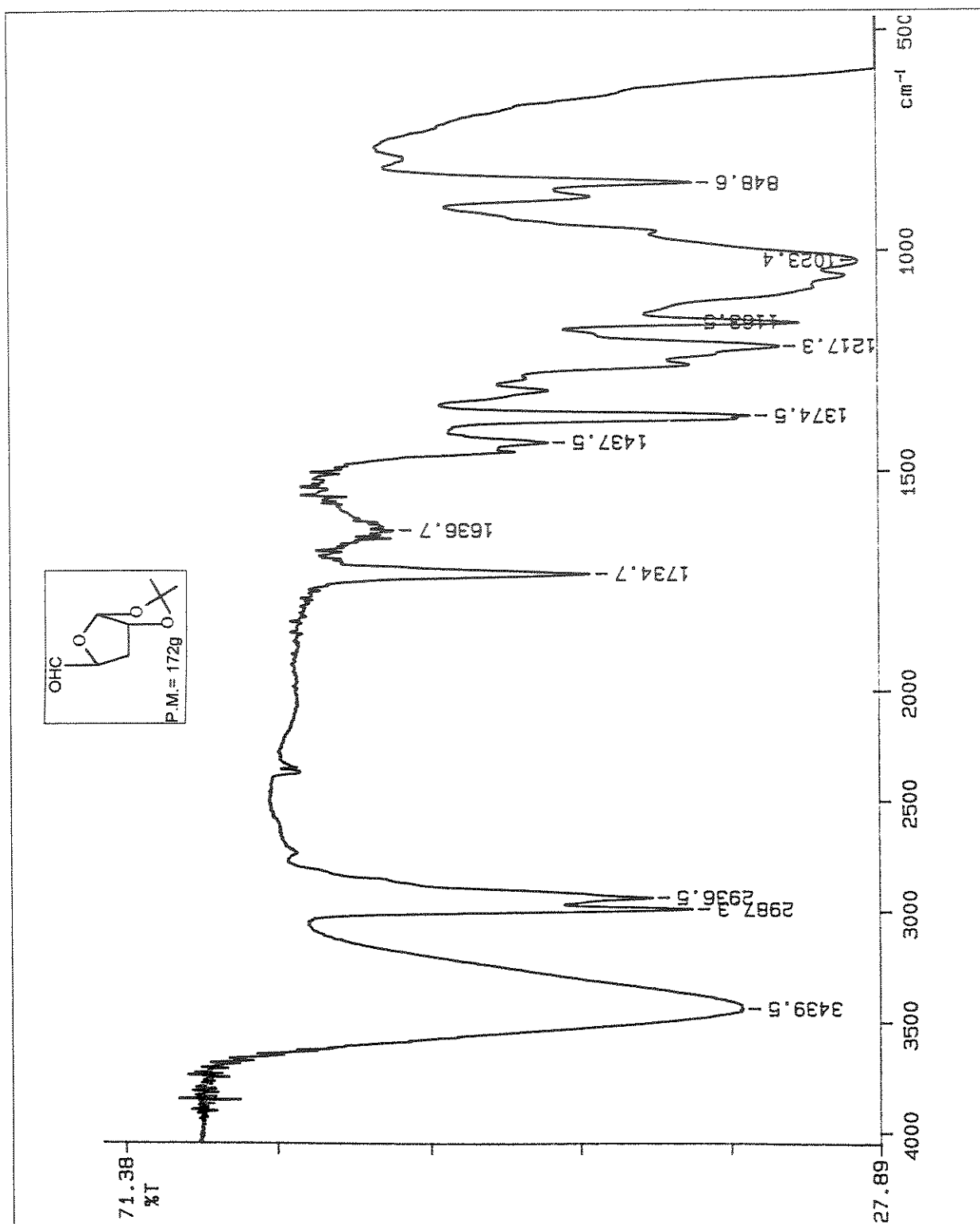
E-67- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 5-*N*-azido-5-*C*-pentil-3-desoxi-1,2-*O*-isopropilideno- β -*D*-lixofuranose (73)



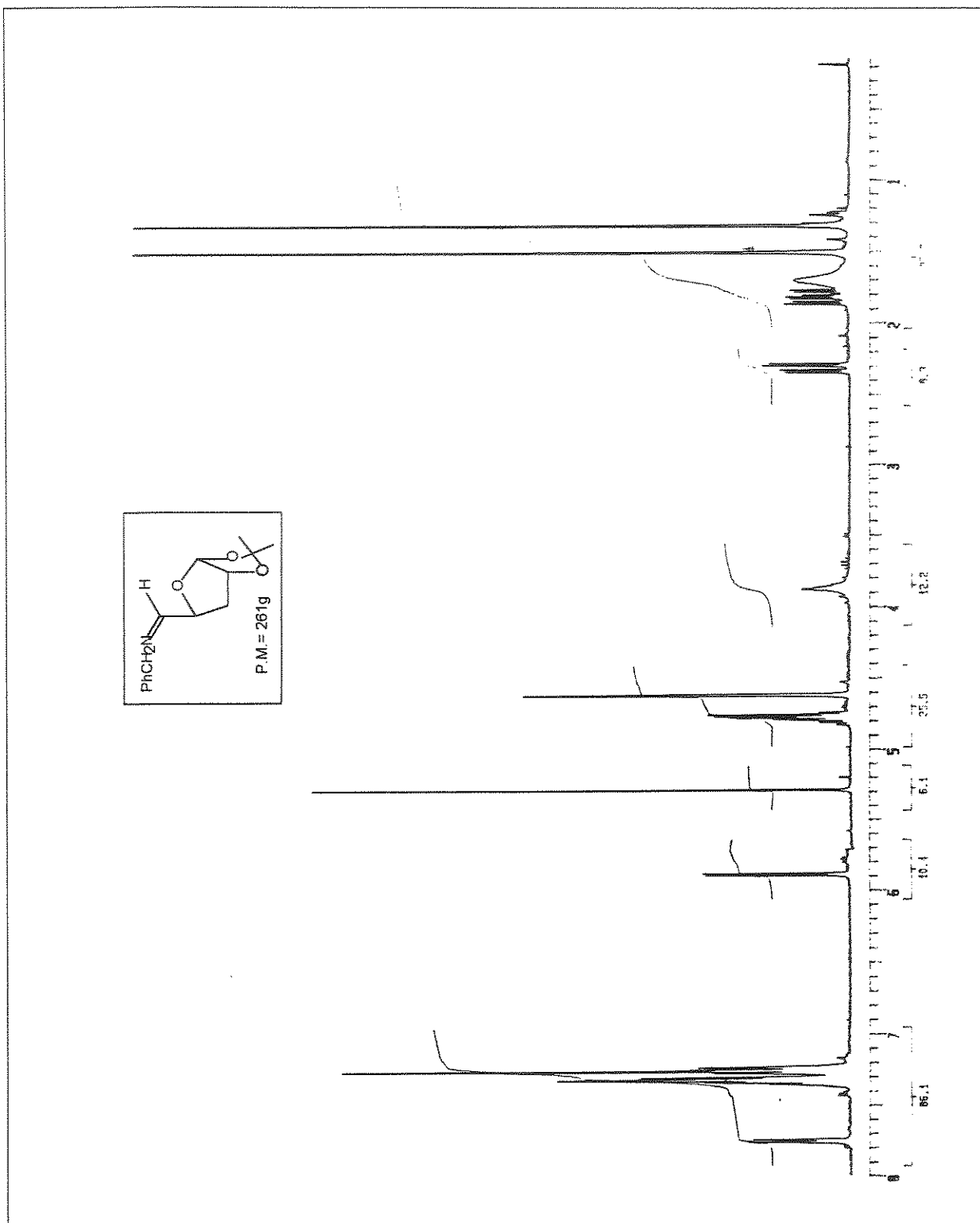
E-68- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 5-*N*-azido-5-*C*-pentil-3-desoxi-1,2-*O*-isopropilideno- β -*D*-lixofuranose (73)



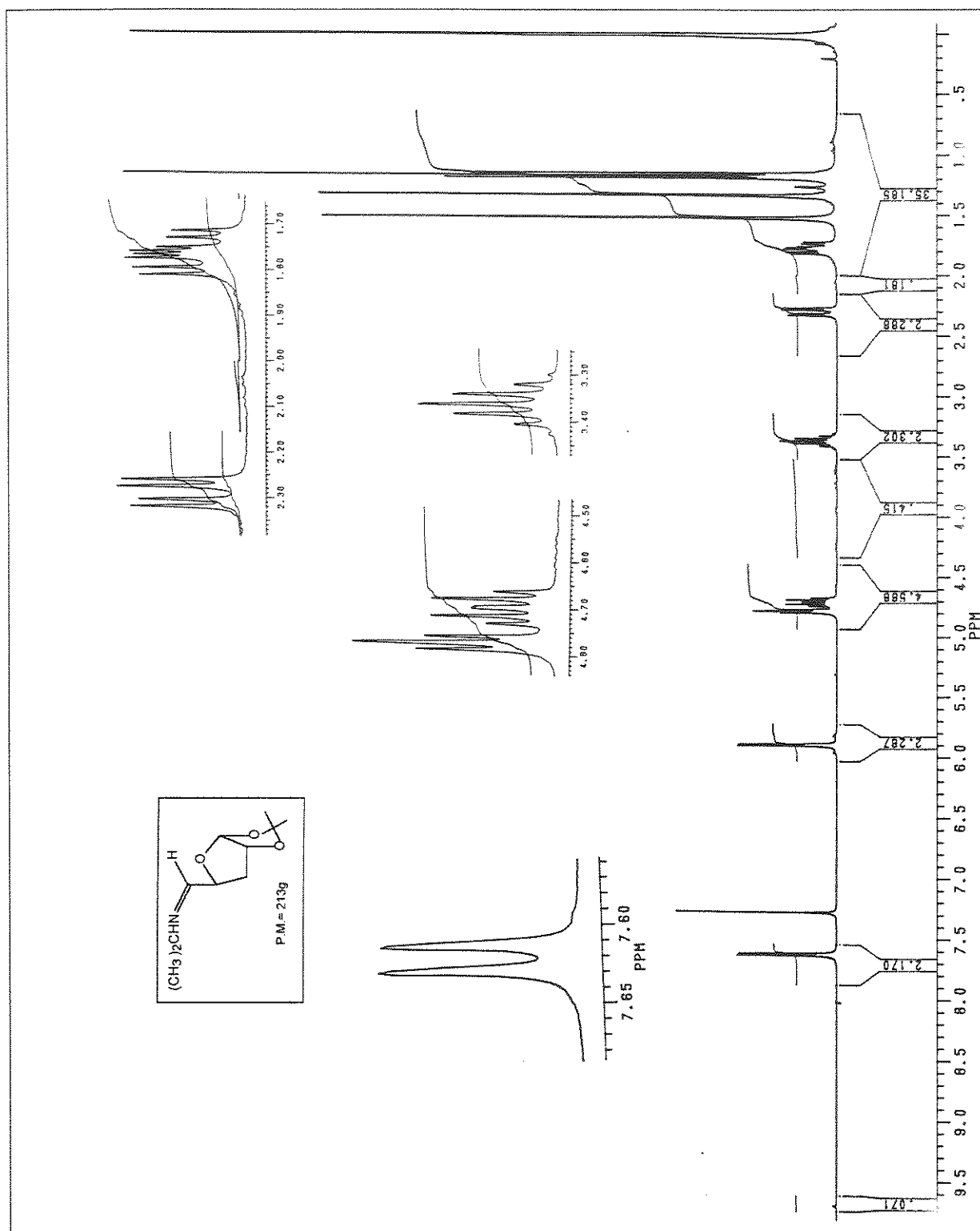
E-69-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do produto da reação de redução da azida 73.



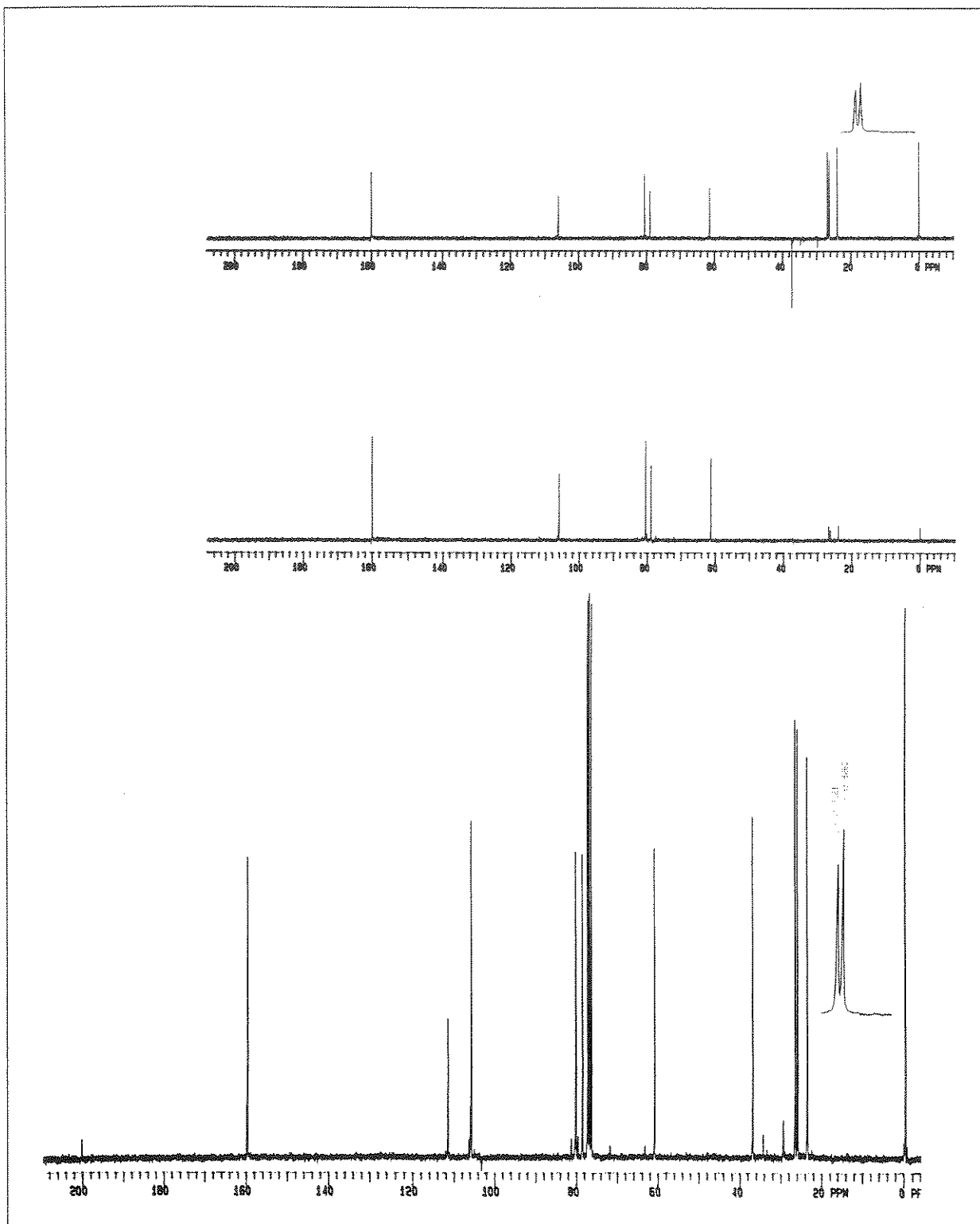
E-70- Espectro de IV (filme) do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-eritro-pentodialdo-1,4-furanose (74)



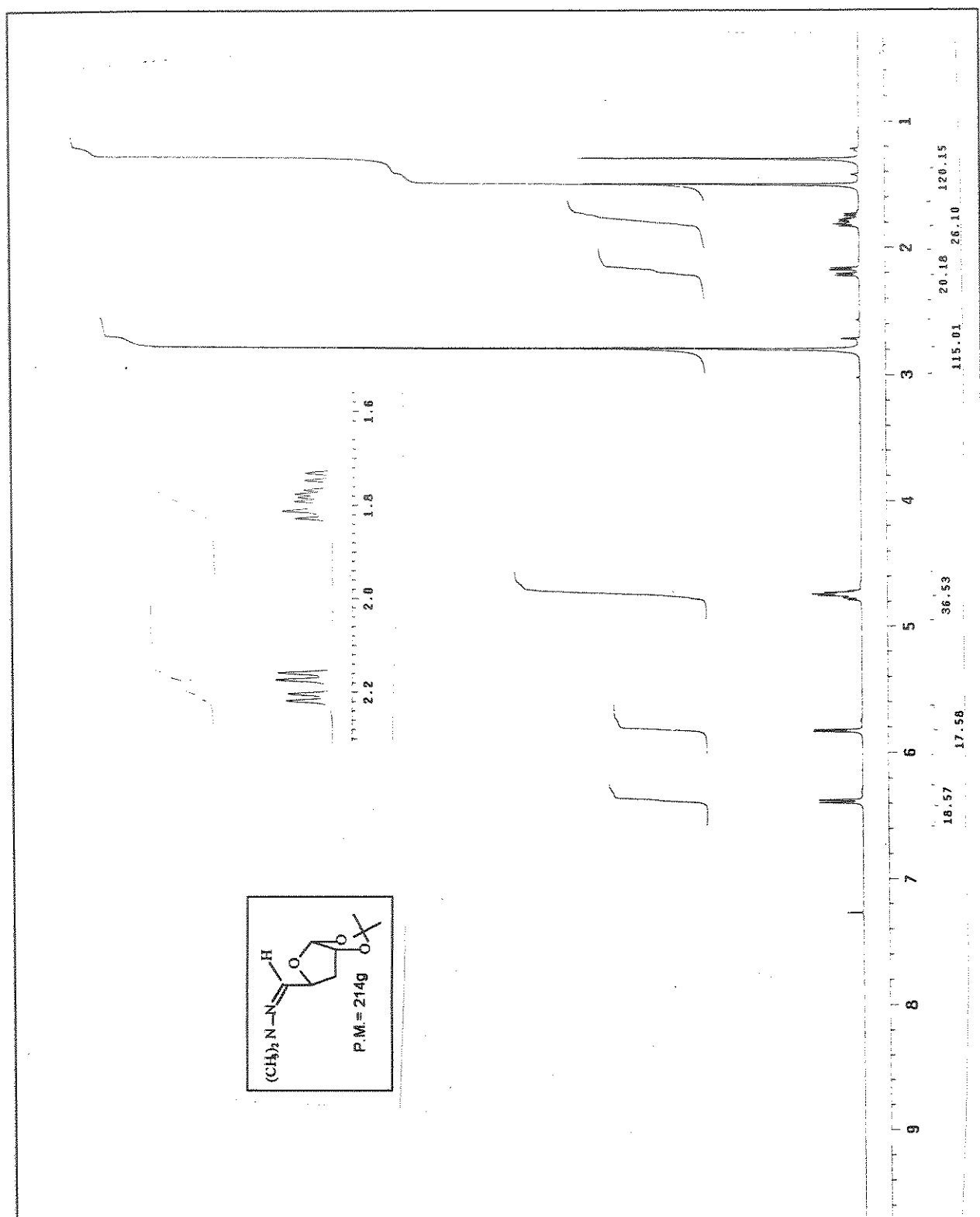
E-71- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-*eritro*-pentodialdo-1,4-furanose-N-benzilimina (76a)



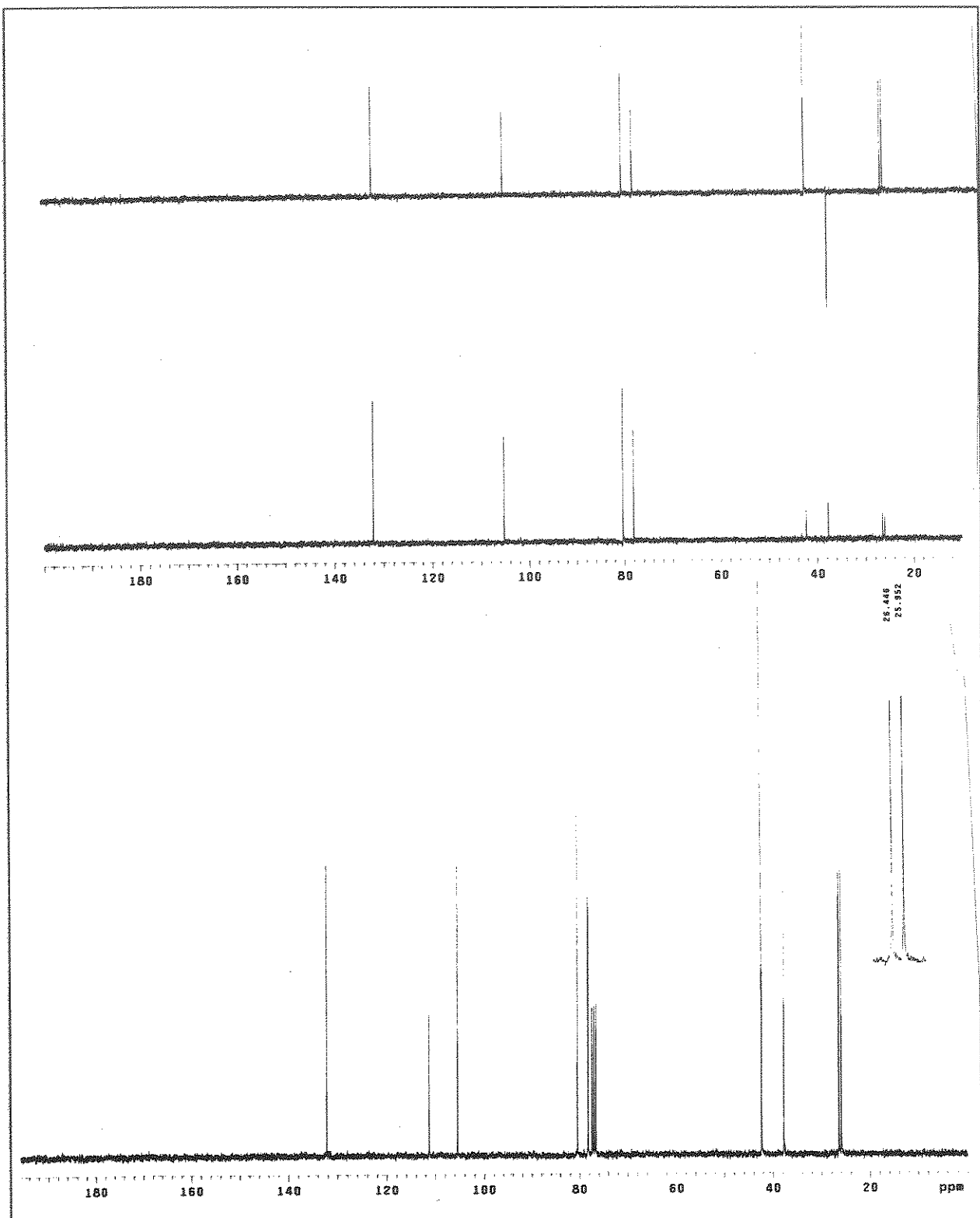
E-72- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-eritro-pentodialdo-1,4-furanose-N-isopropilimina (76b)



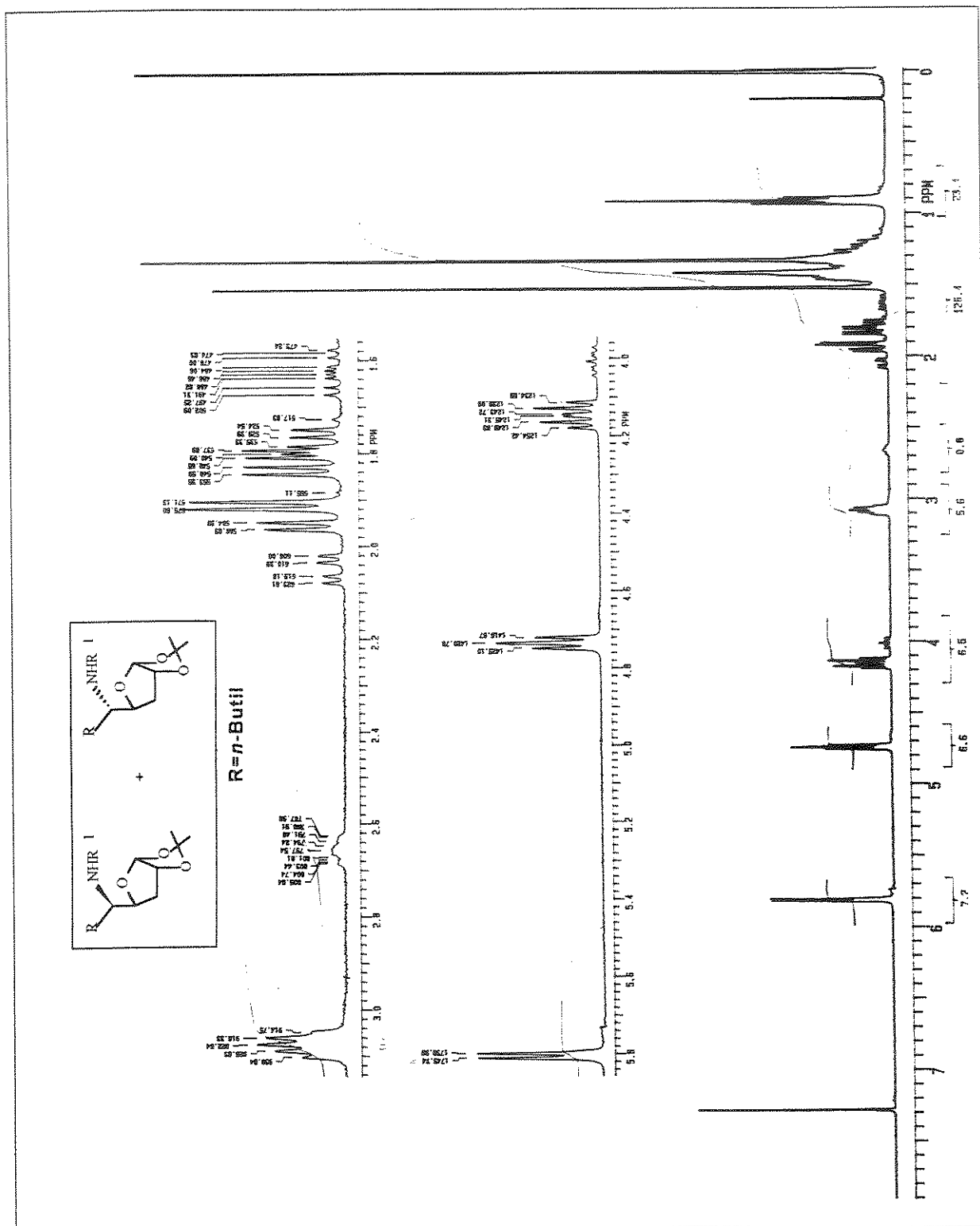
E-73- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-*eritro*-pentodialdo-1,4-furanose-N-isopropilimina (76a)



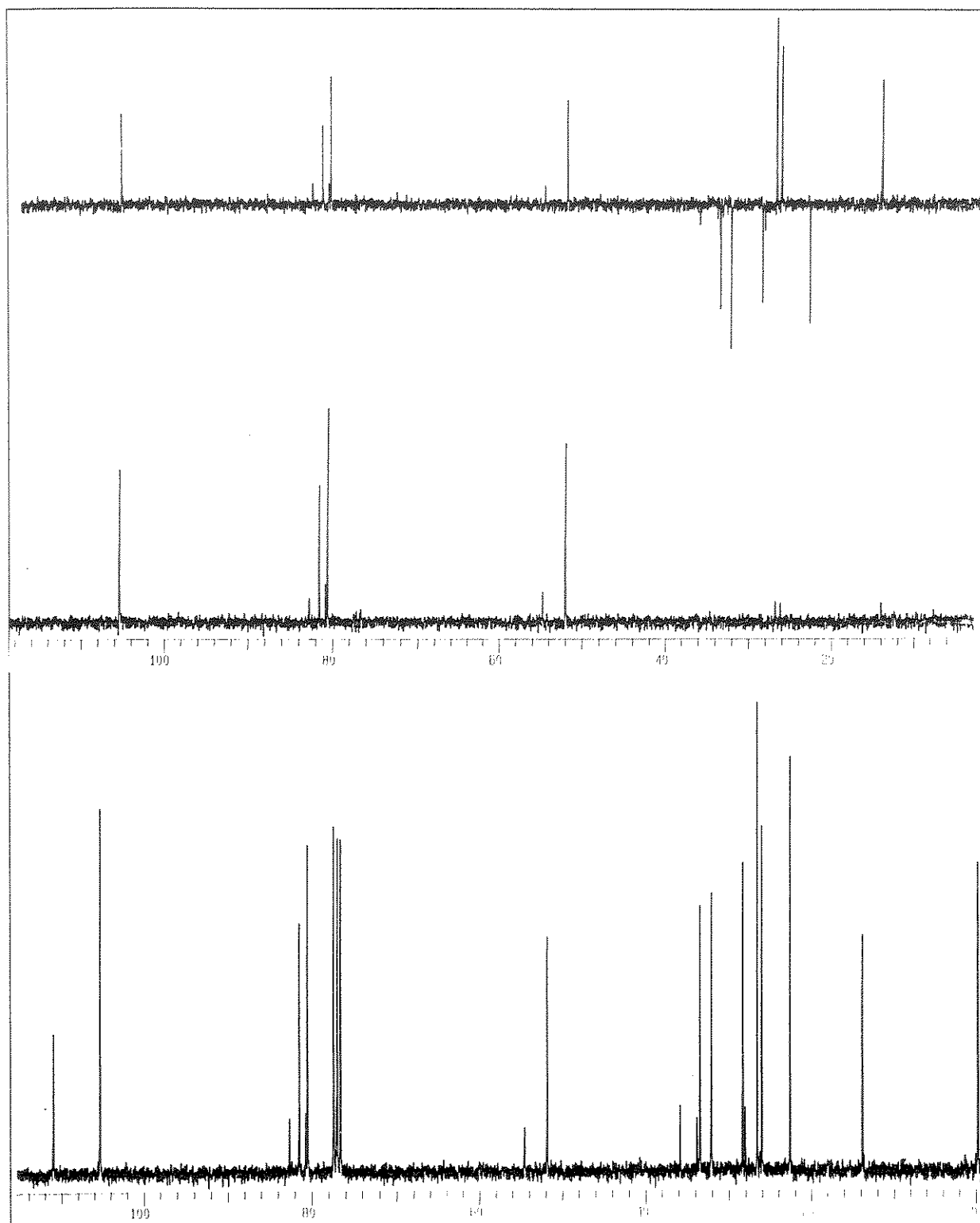
E-74- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-*eritro*-pentodialdo-1,4-furanose-N,N-dimetilhidrazona (77)



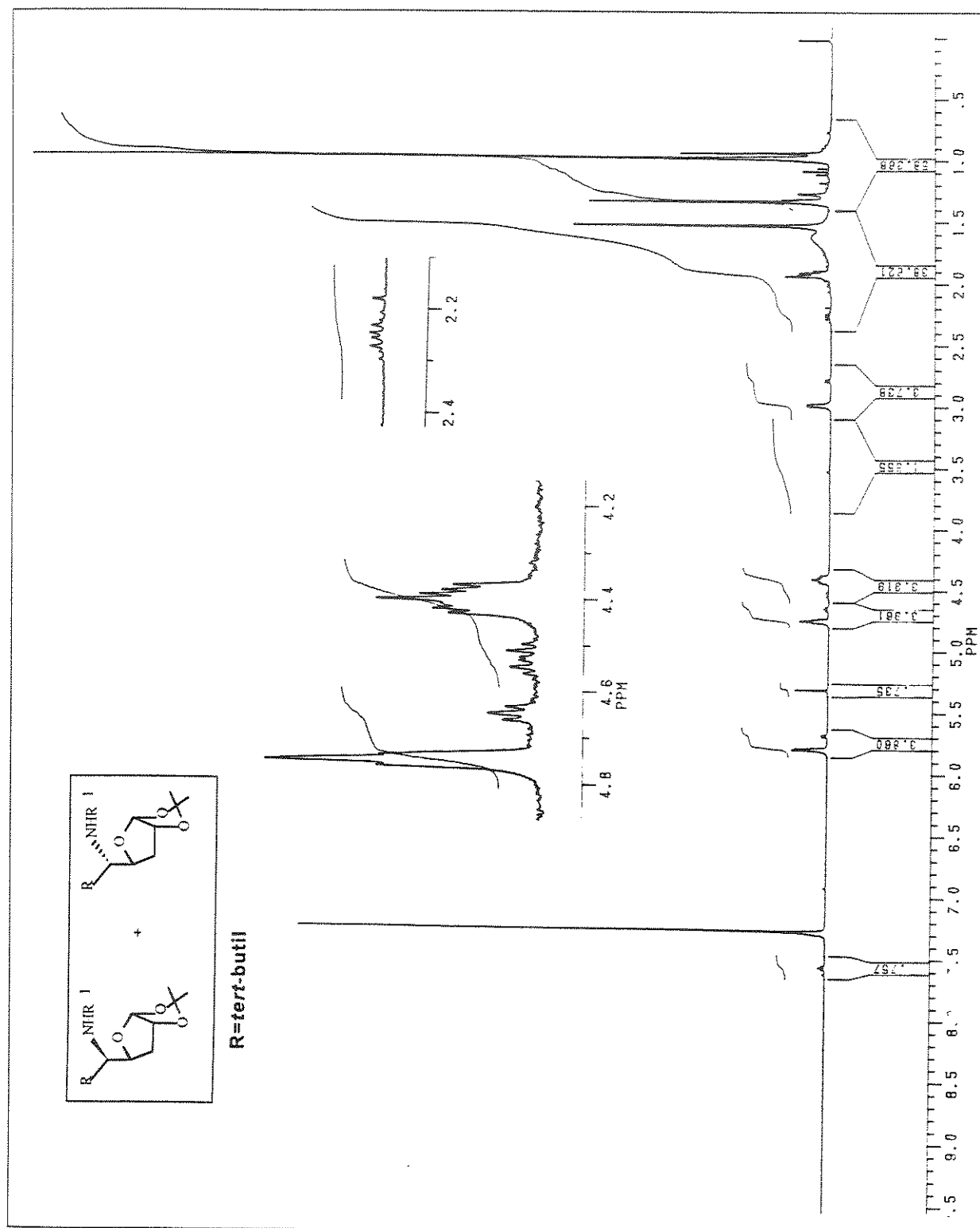
E-75- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-eritro-pentodialdo-1,4-furanose-N,N-dimetil hidrazona (77)



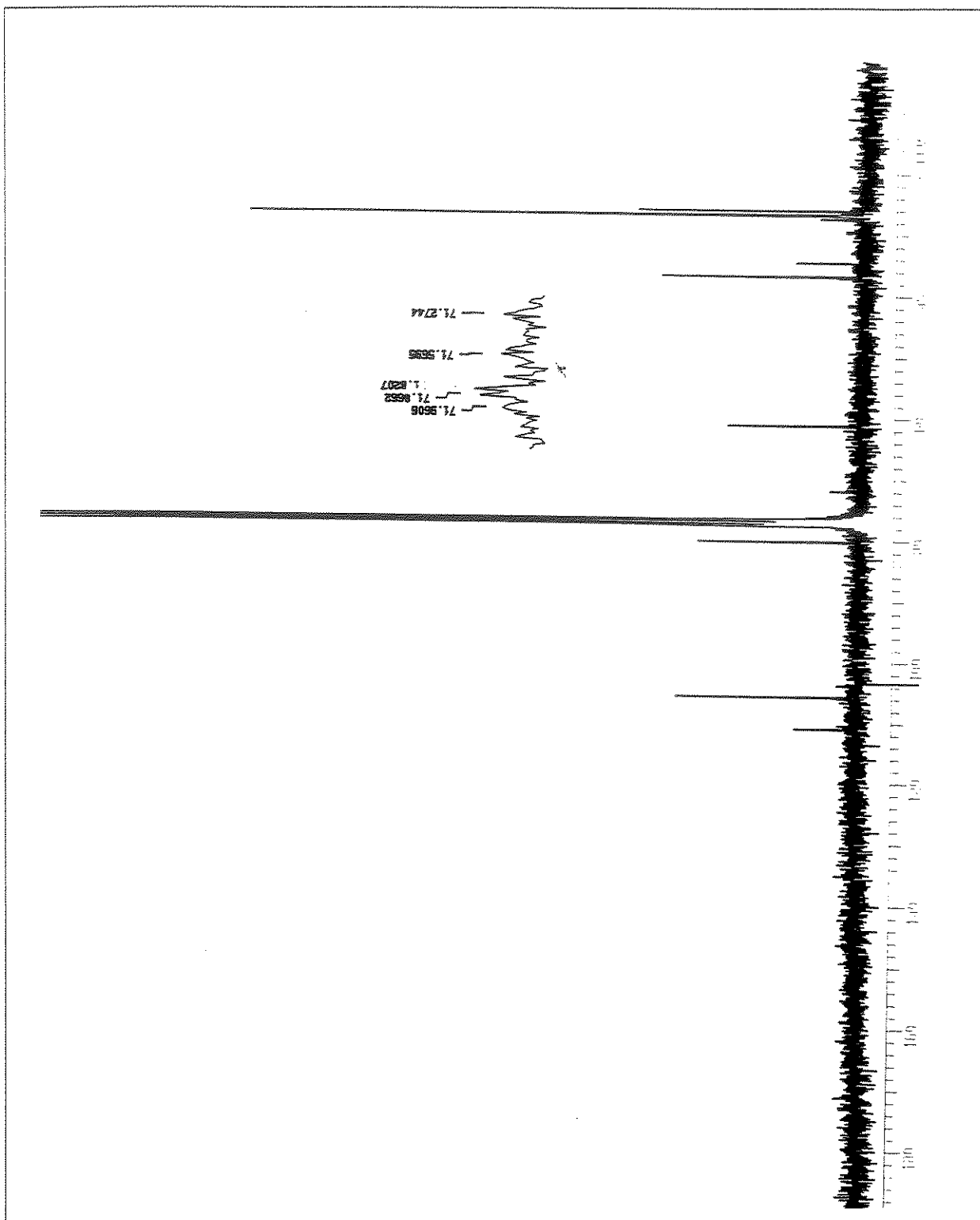
E-76- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 5-N-amino-5-C-n-butil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose e β -L-lixofuranose (79)



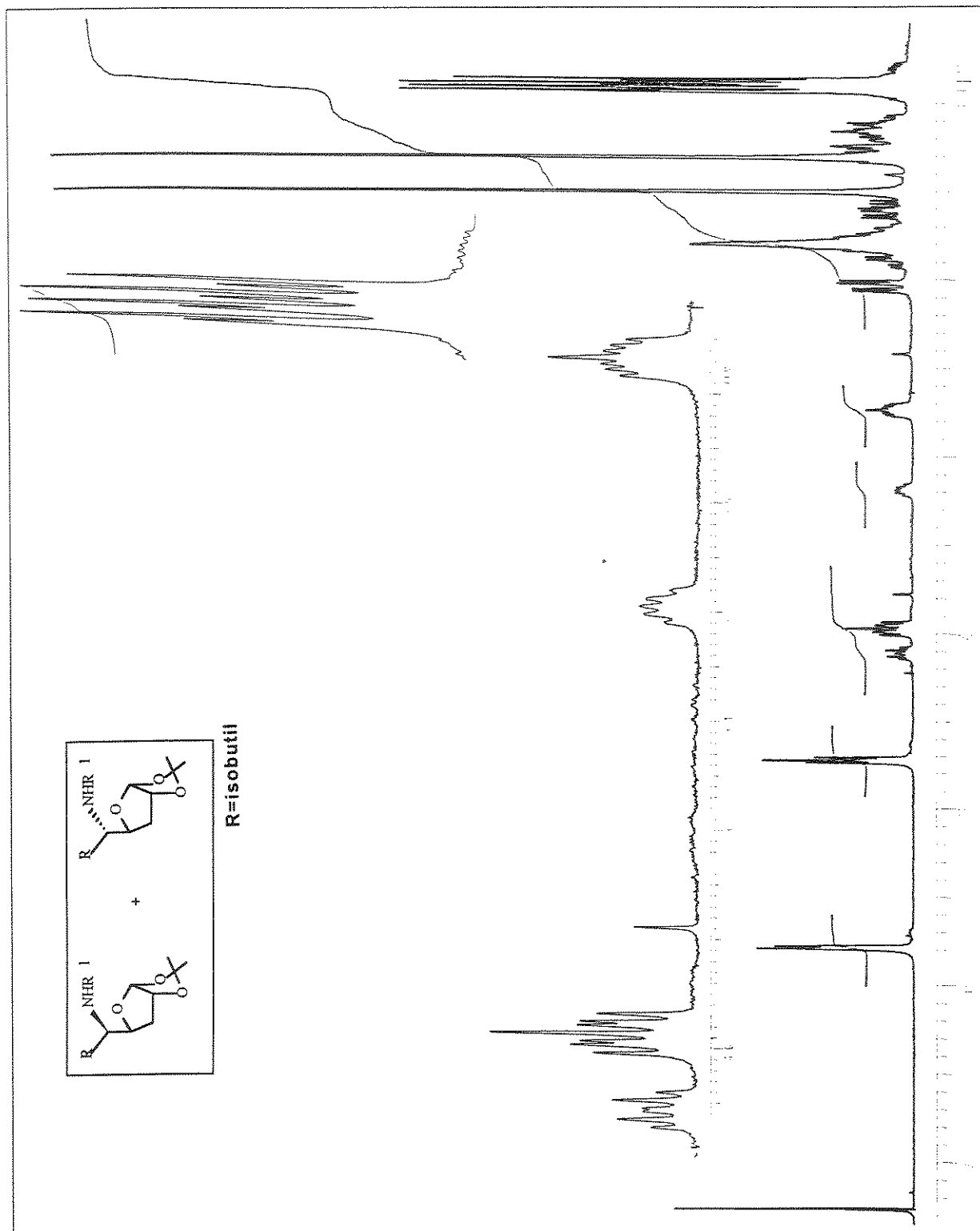
E-77- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 5-*N*-amino-5-*C-n*-butil-3-desoxi-1,2-*O*-isopropilideno- α -D-ribofuranose e β -L-lixofuranose (79)



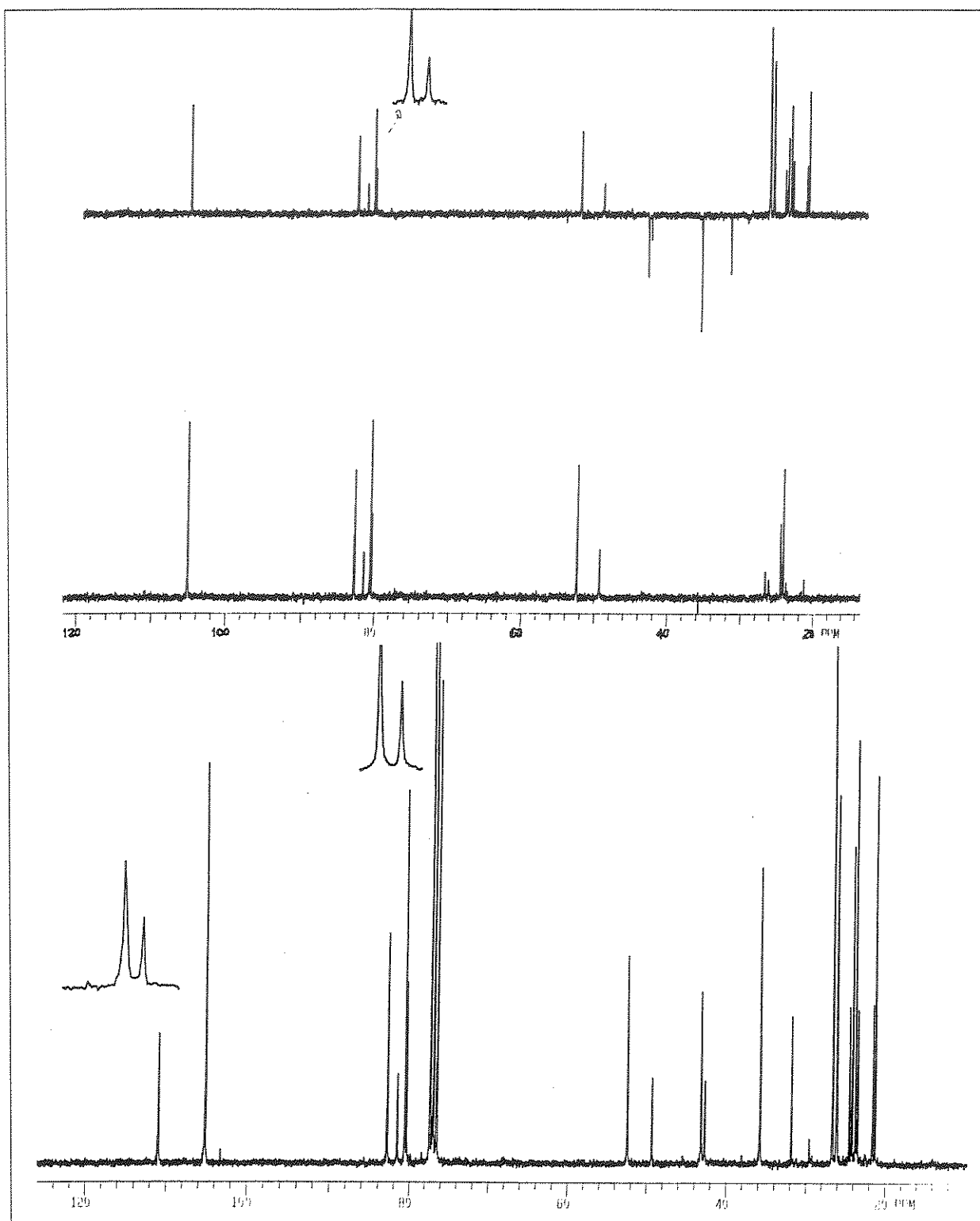
E-78- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 5-*N*-amino-3-desoxi-5-*C*-*tert*-butil-1,2-*O*-isopropilideno- α -D-*ribo*furanose e β -L-*lixo*furanose (79)



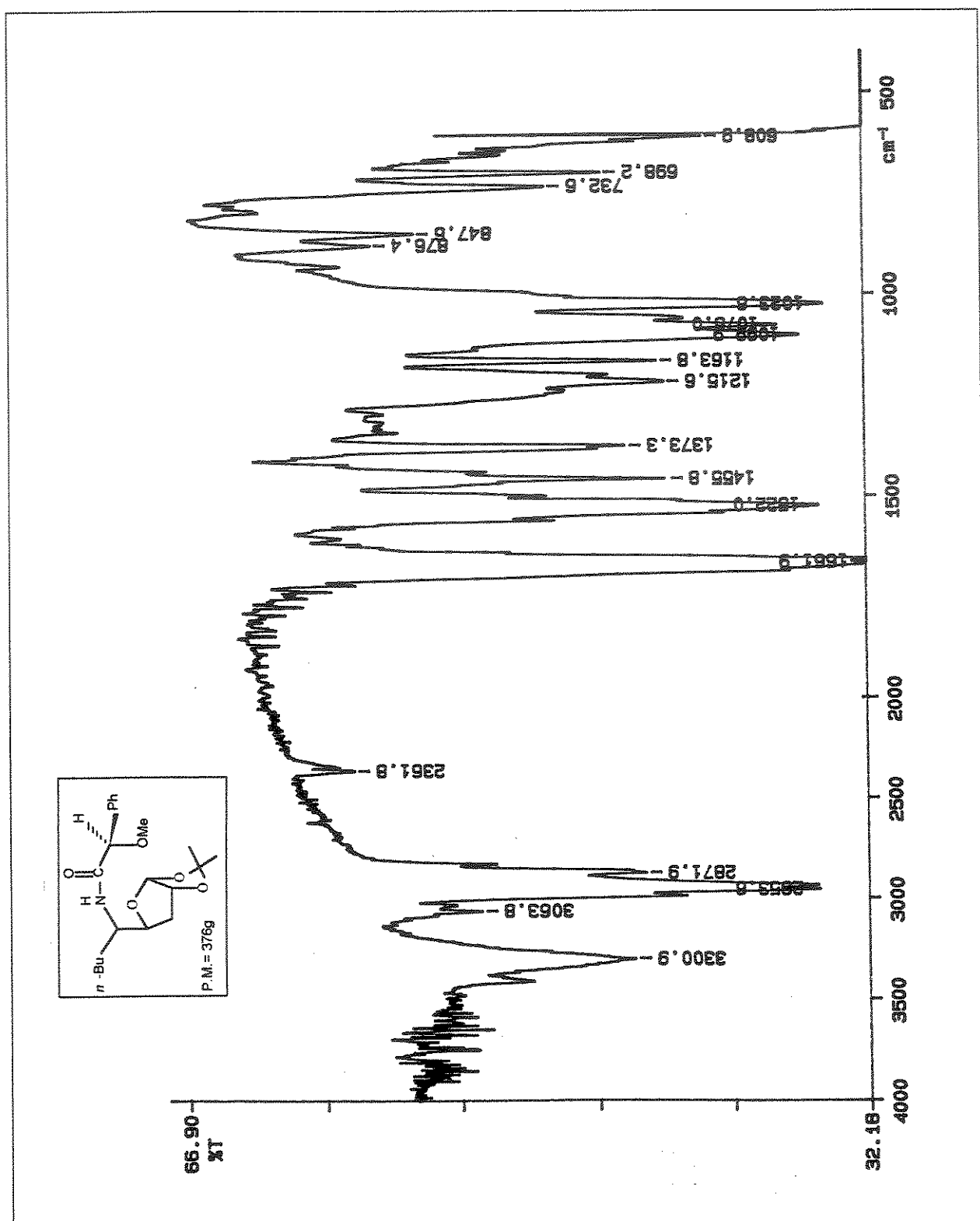
E-79-Espectro de RMN ^{13}C (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 5-*N*-amino-5-*C*-*t*-butil-3-desoxi-1,2-*O*-isopropilideno- α -D-*ribofuranose* e β -L-*lixofuranose* (79)



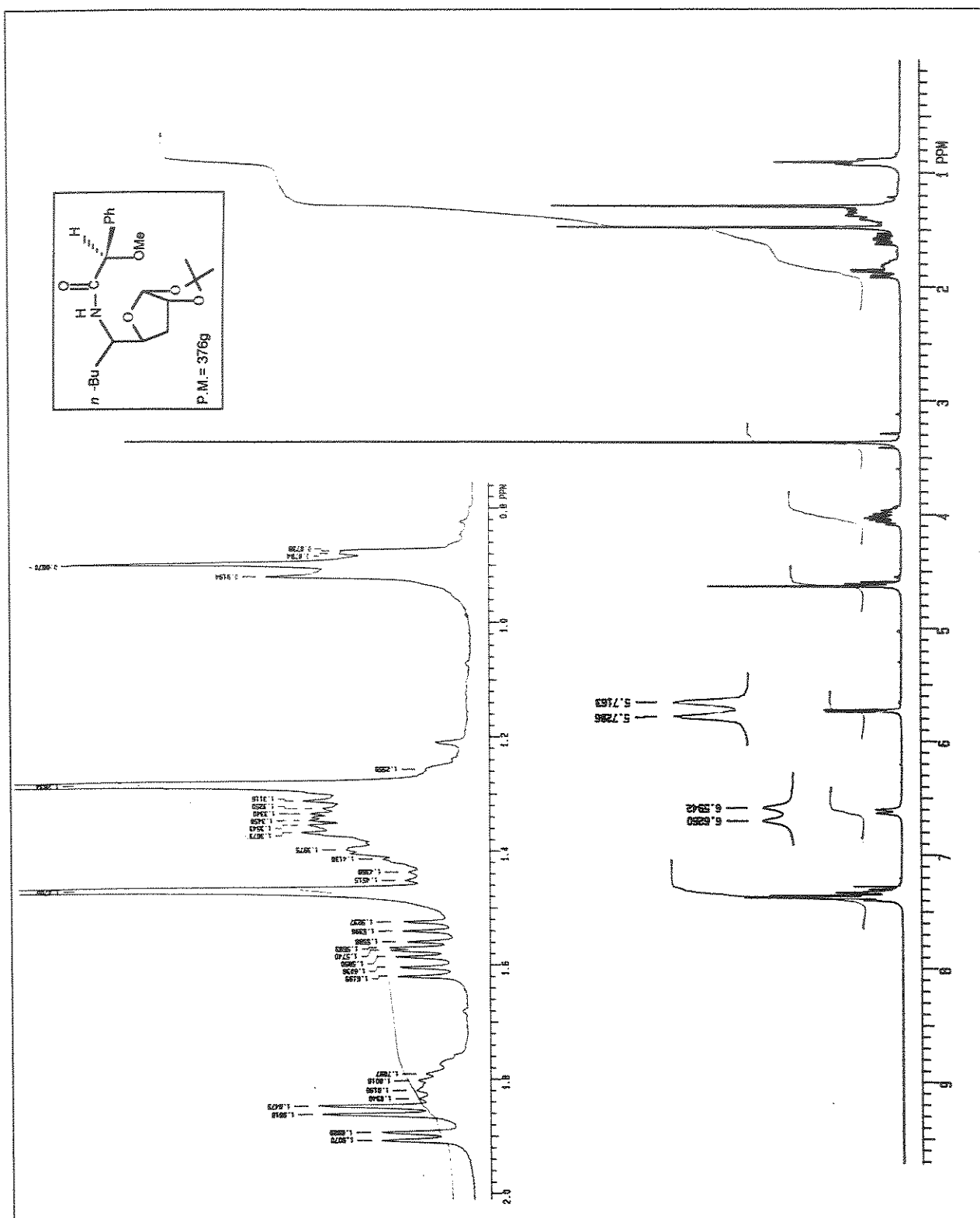
E-80- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , dos compostos 5-*N*-amino-3-deóxi-5-*C*-isobutil-1,2-*O*-isopropilideno- α -*D*-ribofuranose e β -*L*-lixpfuranose (79)



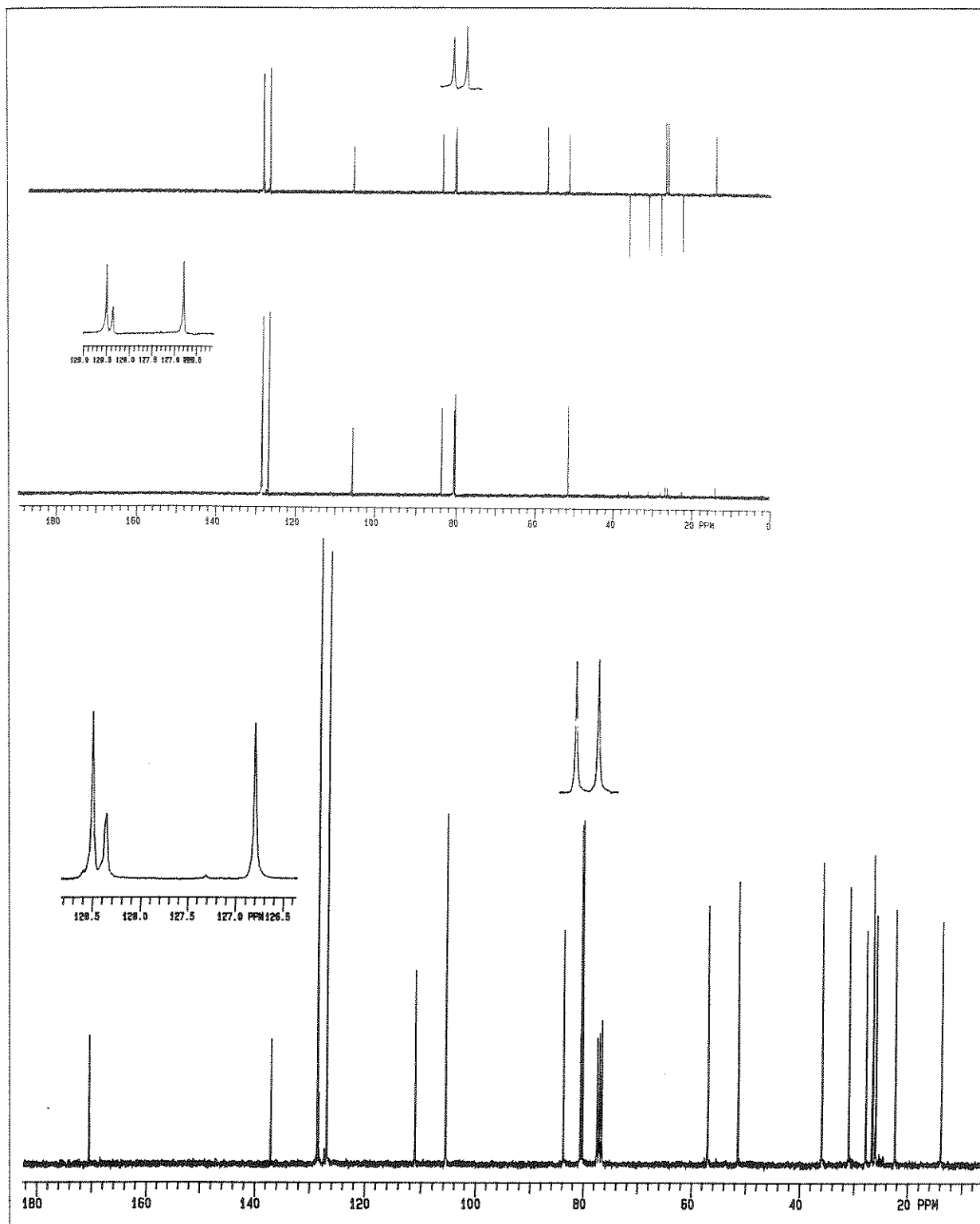
E-81- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 5-*N*-amino-3-desoxi-5-*C*-isobutil-1,2-*O*-isopropilideno- α -*D*-ribofuranose e β -*L*-lixofuranose (79)



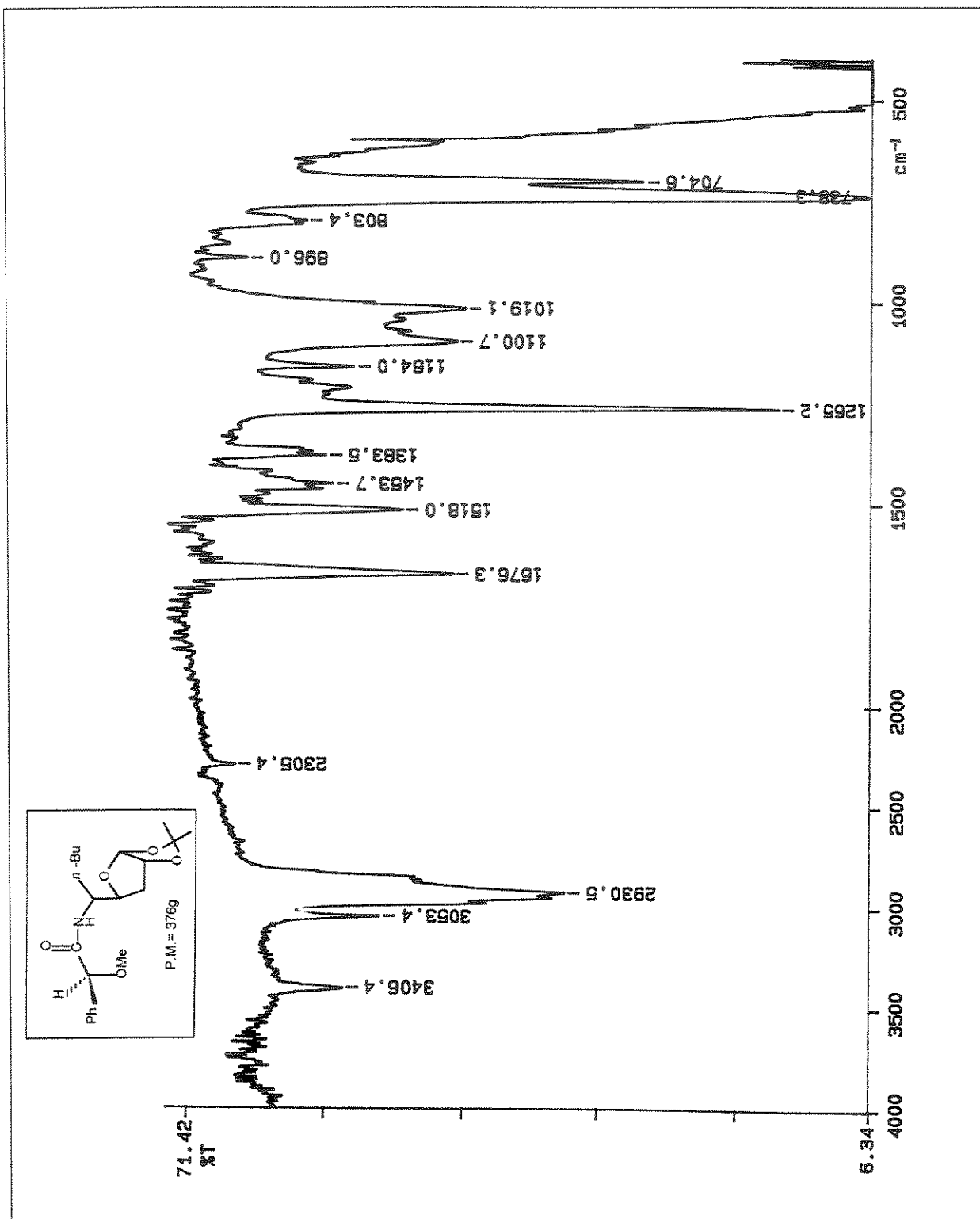
E-82-Espectro de IV (filme) do composto 5-C-*n*-butil-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α -metóxi)mandelamida- α -D-ribofuranose (80a)



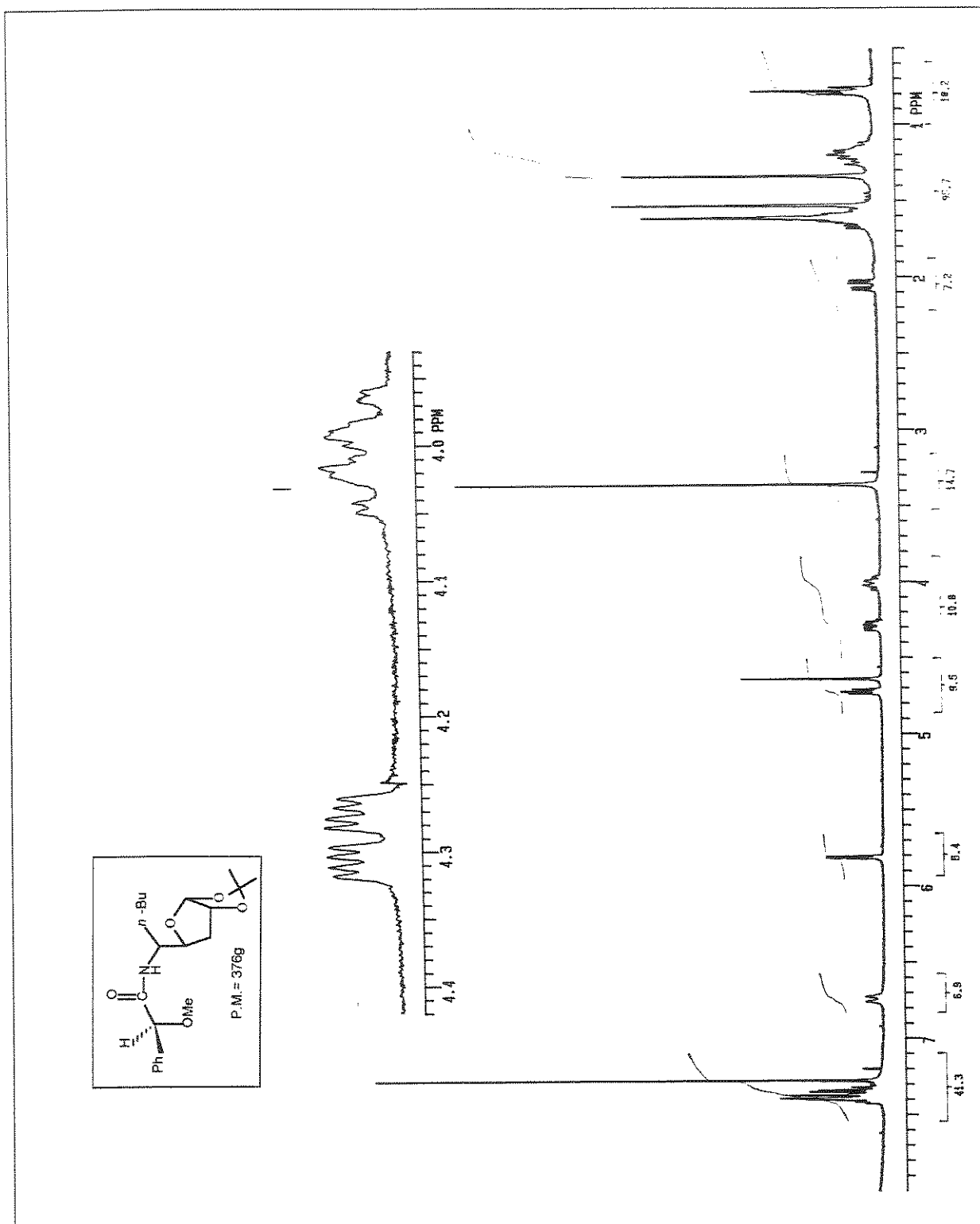
E-83- Espectro de RMN ¹H (300MHz), em CDCl₃, do composto 5-C-*n*-butil-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α -metóxi)mandelamida- α -D-ribofuranose (80a)



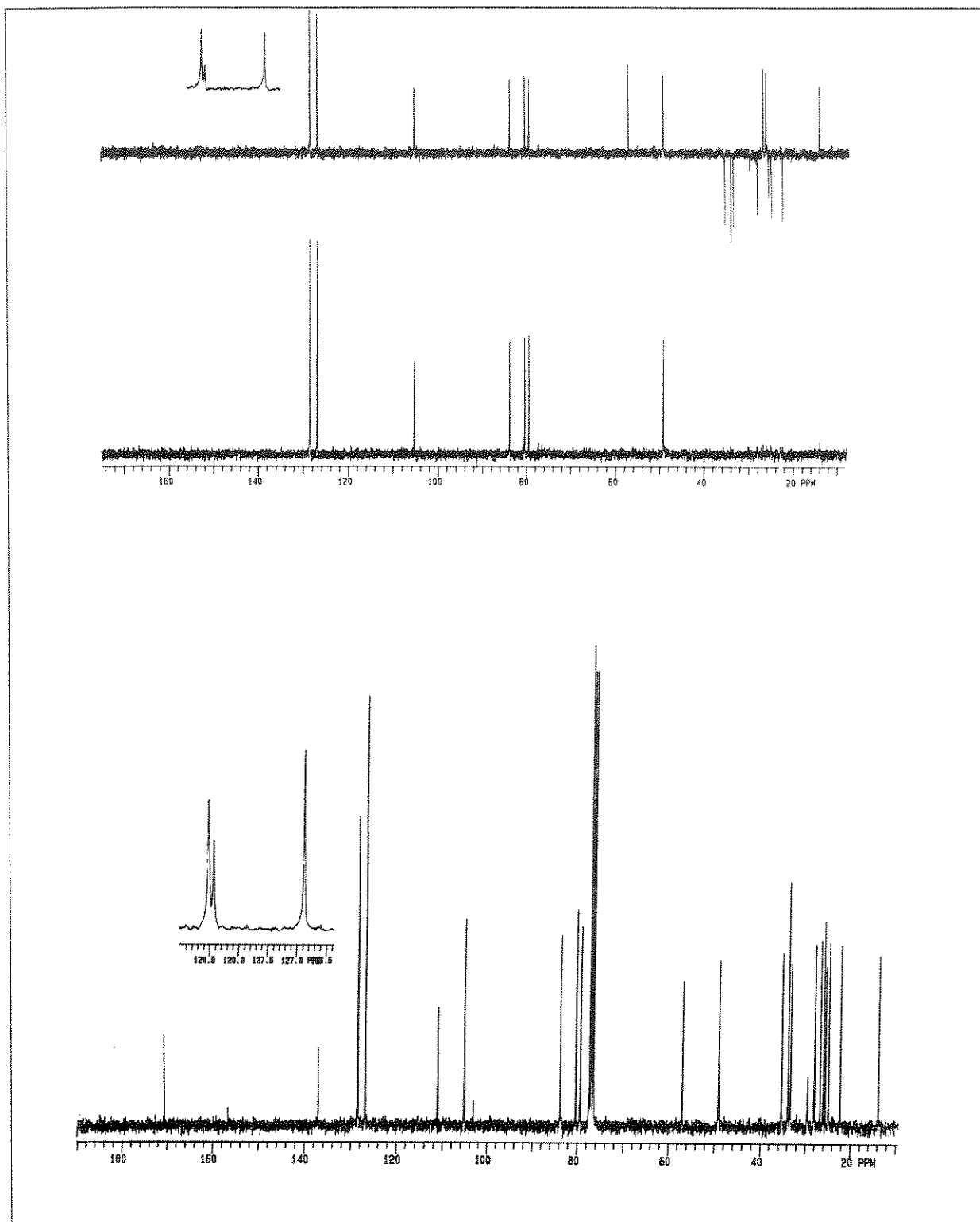
E-84- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-*n*-butil-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α -metóxi)mande-
lamida- α -D-ribofuranose (80a)



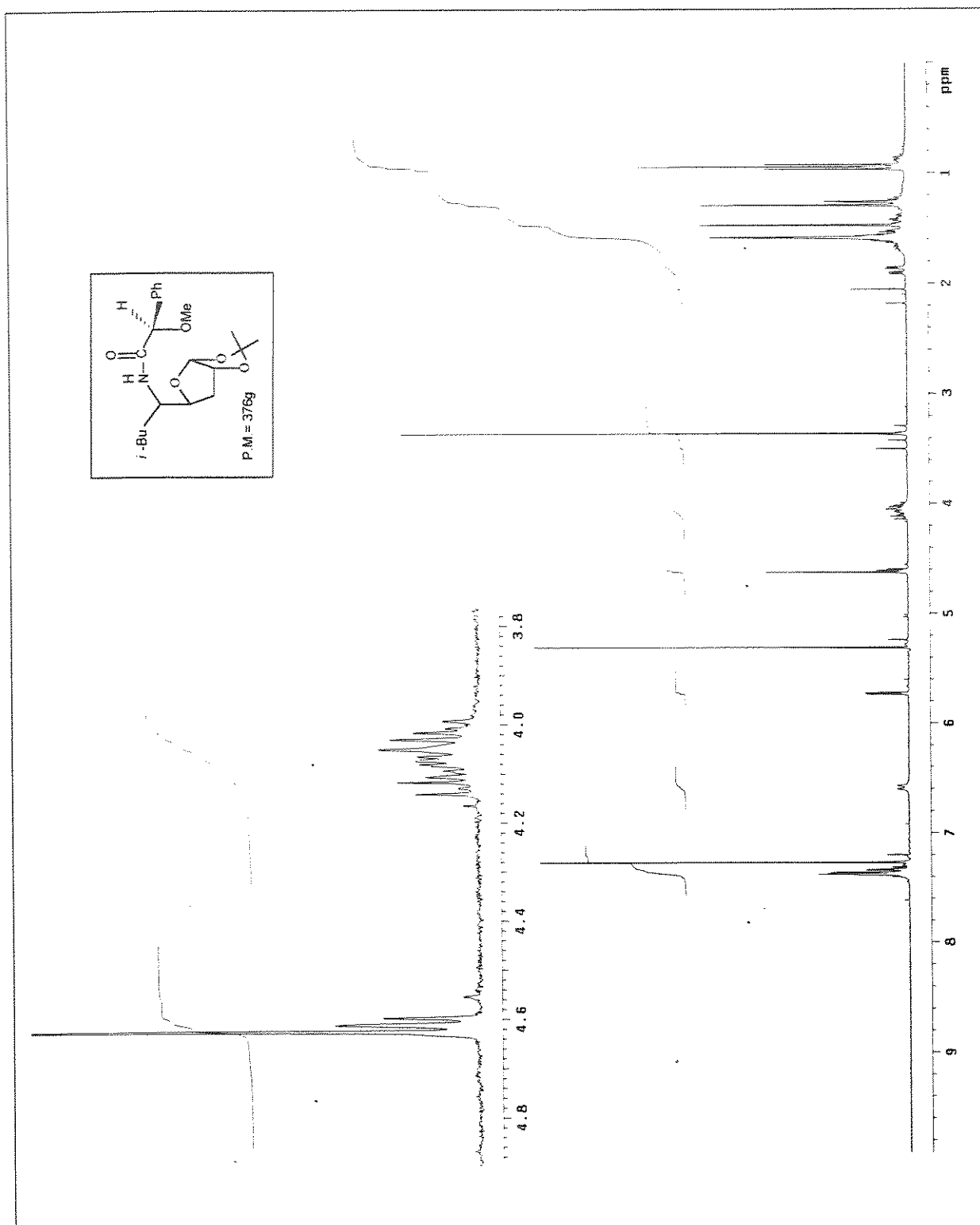
E-85- Espectro de IV (filme) do composto 5-C-*n*-butil-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α -metóxi)mandelamida- β -L-ixofuranose (80a)



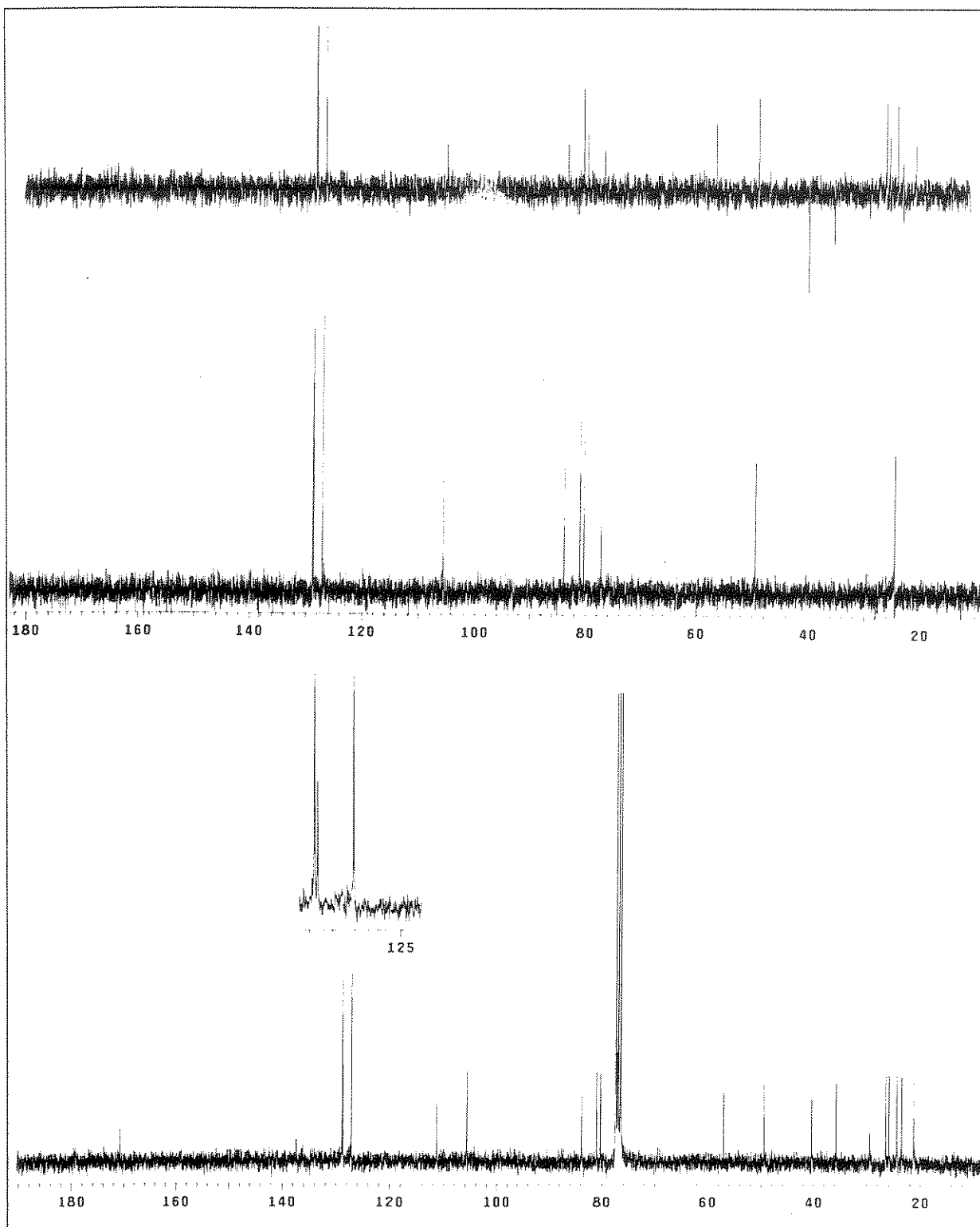
E-86- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-*n*-butil-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α -metóxi)mandelamida- β -L-lixofuranose (80a)



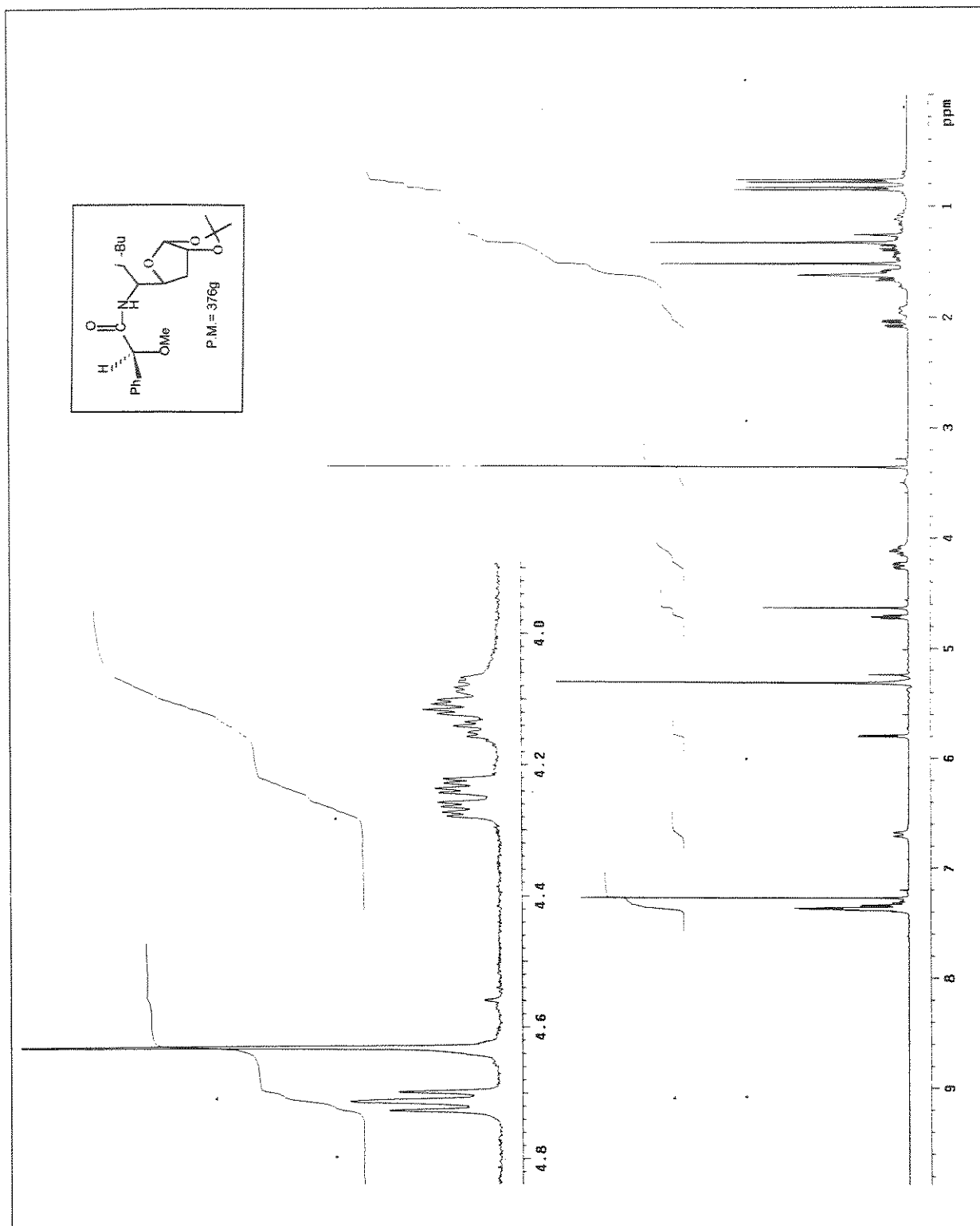
E-87- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-*n*-butil-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α -metóxi)mandelamida- β -L-lixofuranose (80a)



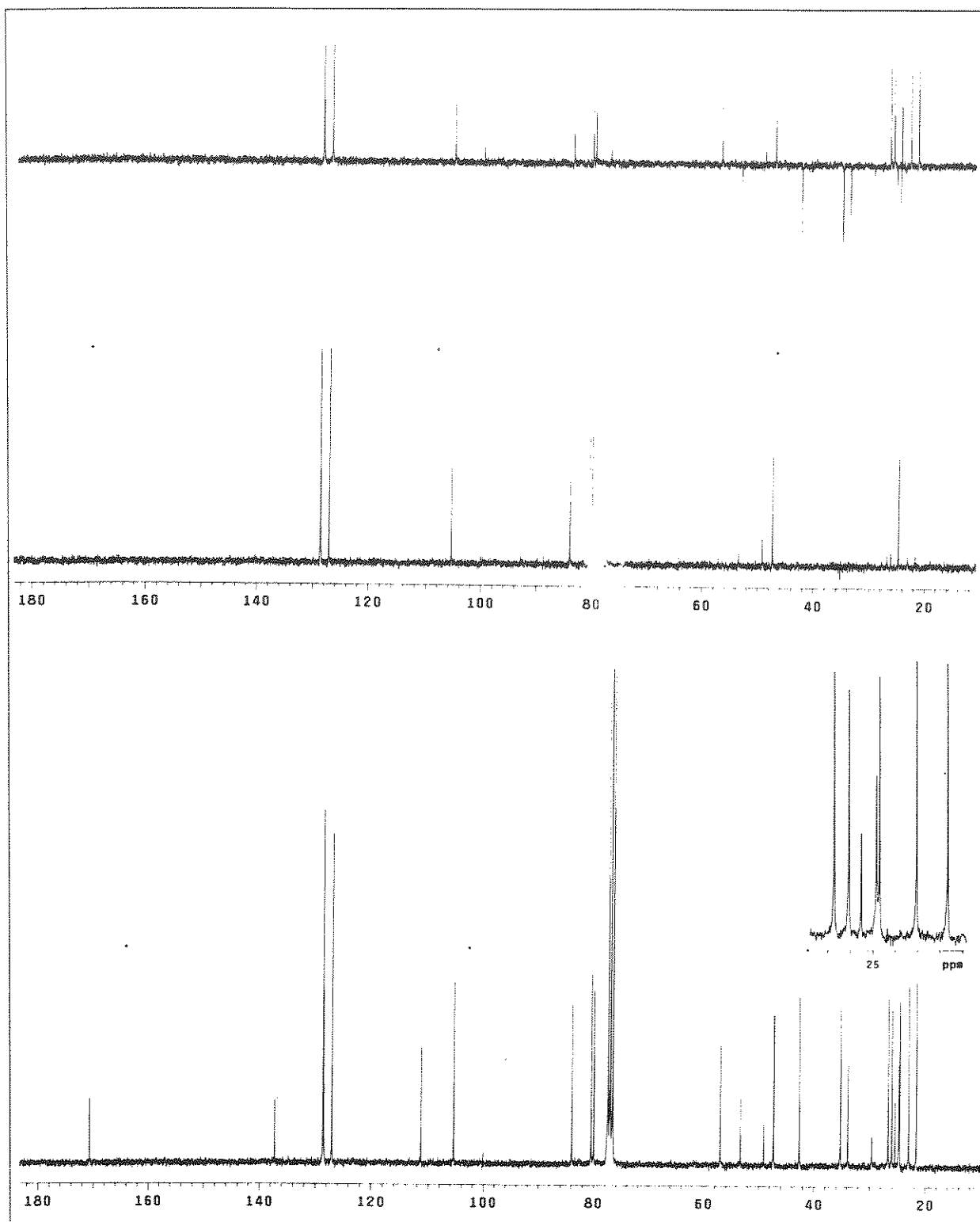
E-88- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-isobutil-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α -metóxi)mandelamida- α -D-ribofuranose (80b)



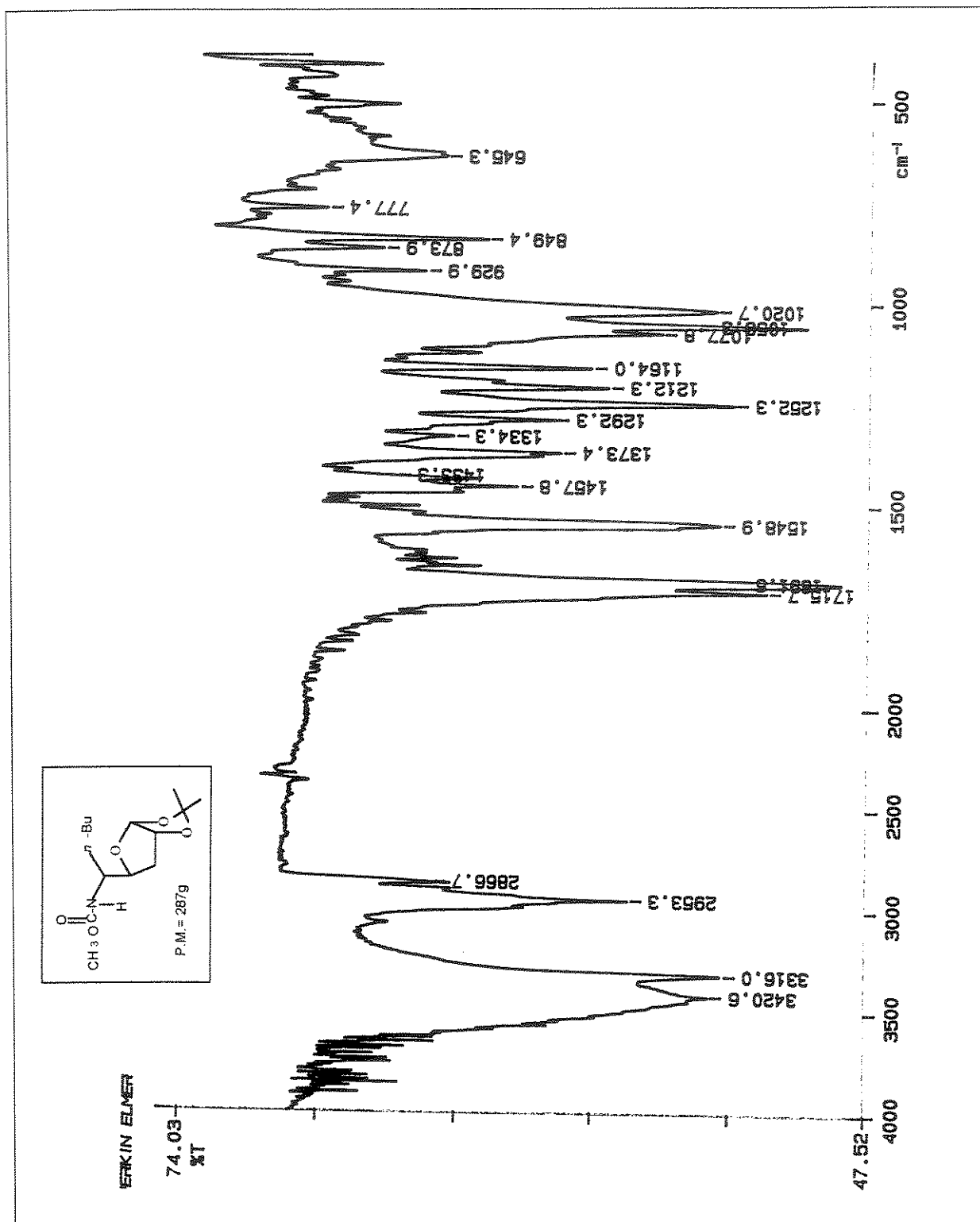
E-89- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-isobutil-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α -metóxi)mandelamida- α -D-ribofuranose (80b)



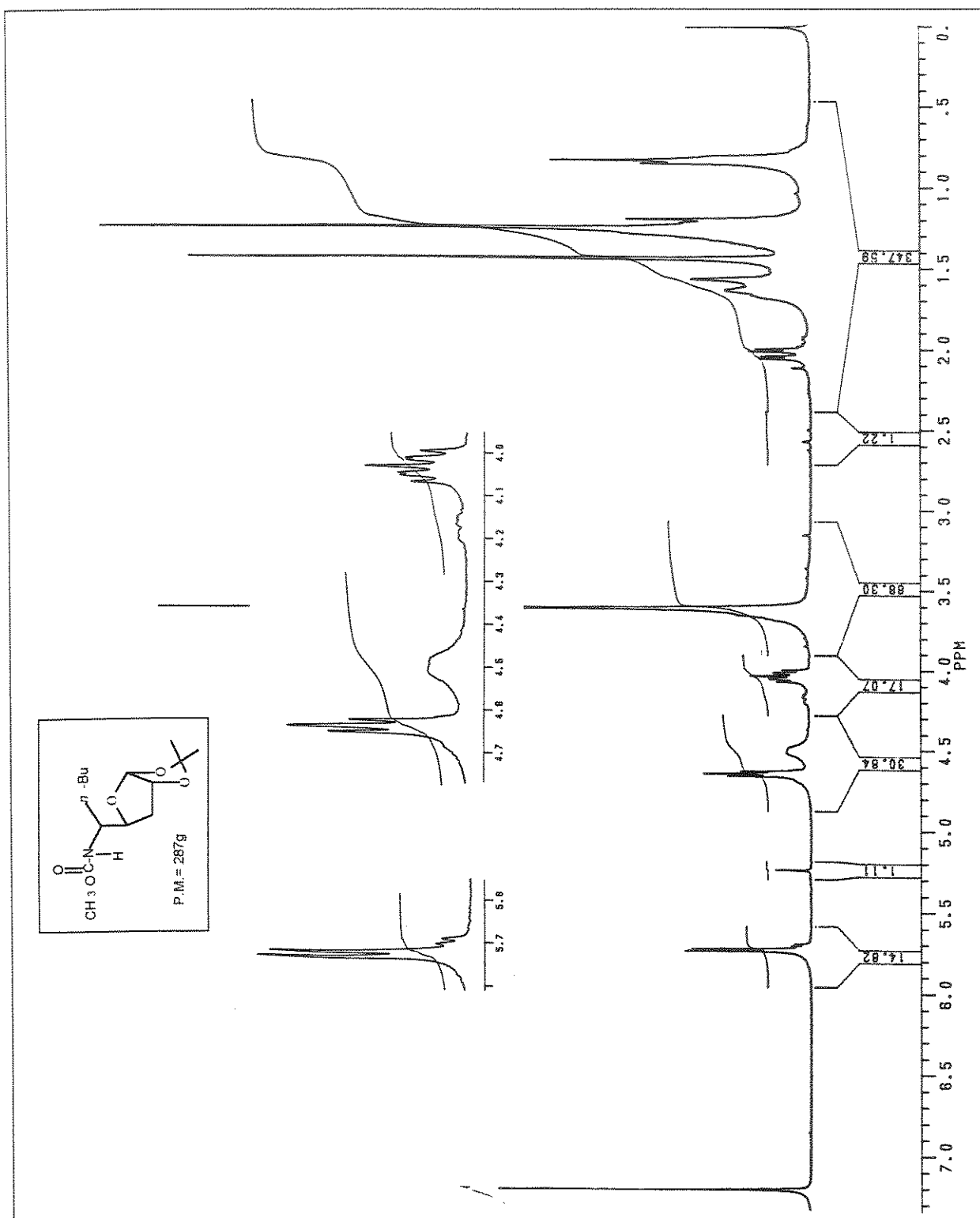
E-90- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-isobutil-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α -metóxi)mandelamida- β -L-ribofuranose (80b)



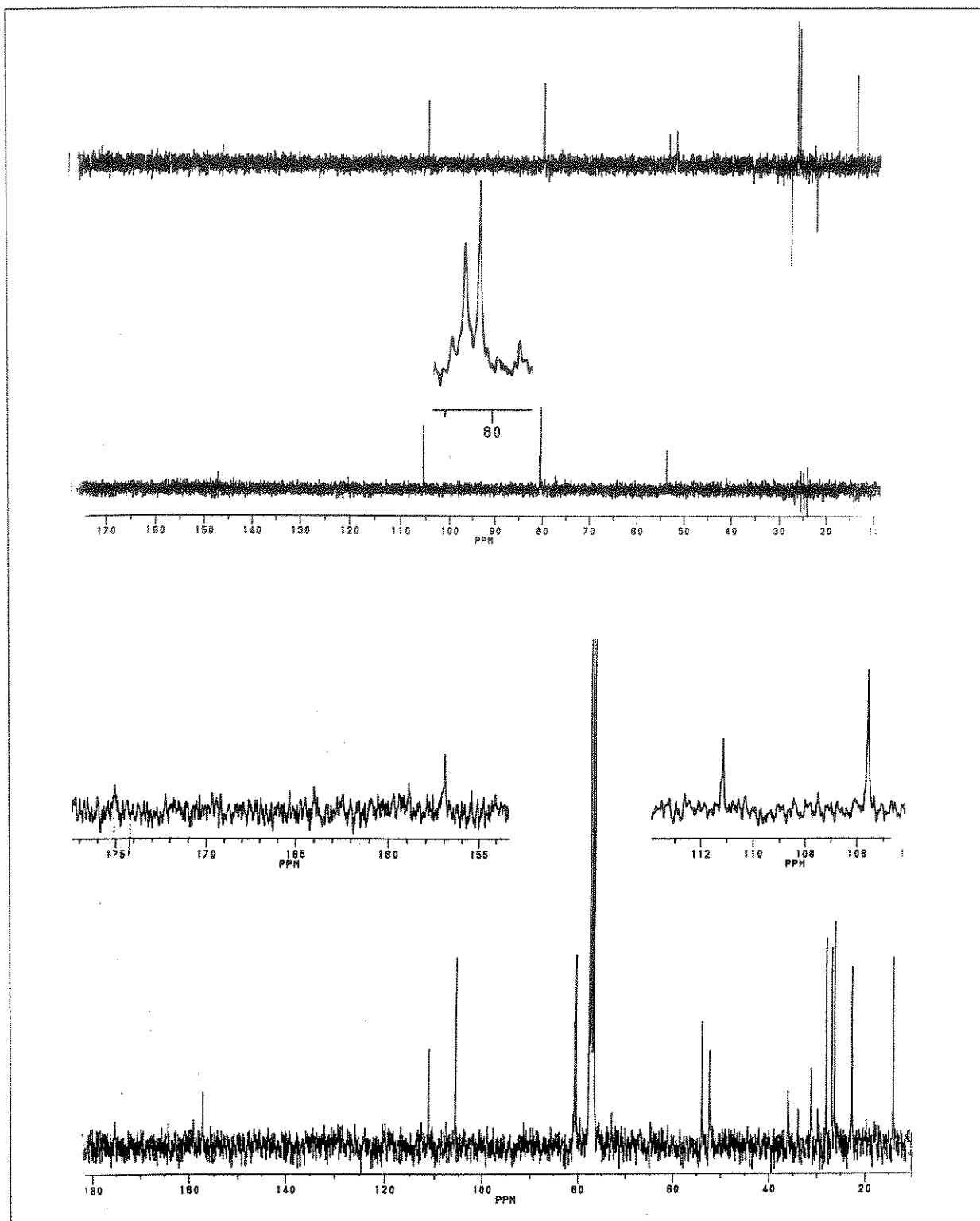
E-91- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-isobutil-1,2-O-isopropilideno-5-N-(α -metóxi)mandelamida- β -L-lixofuranose (80b)



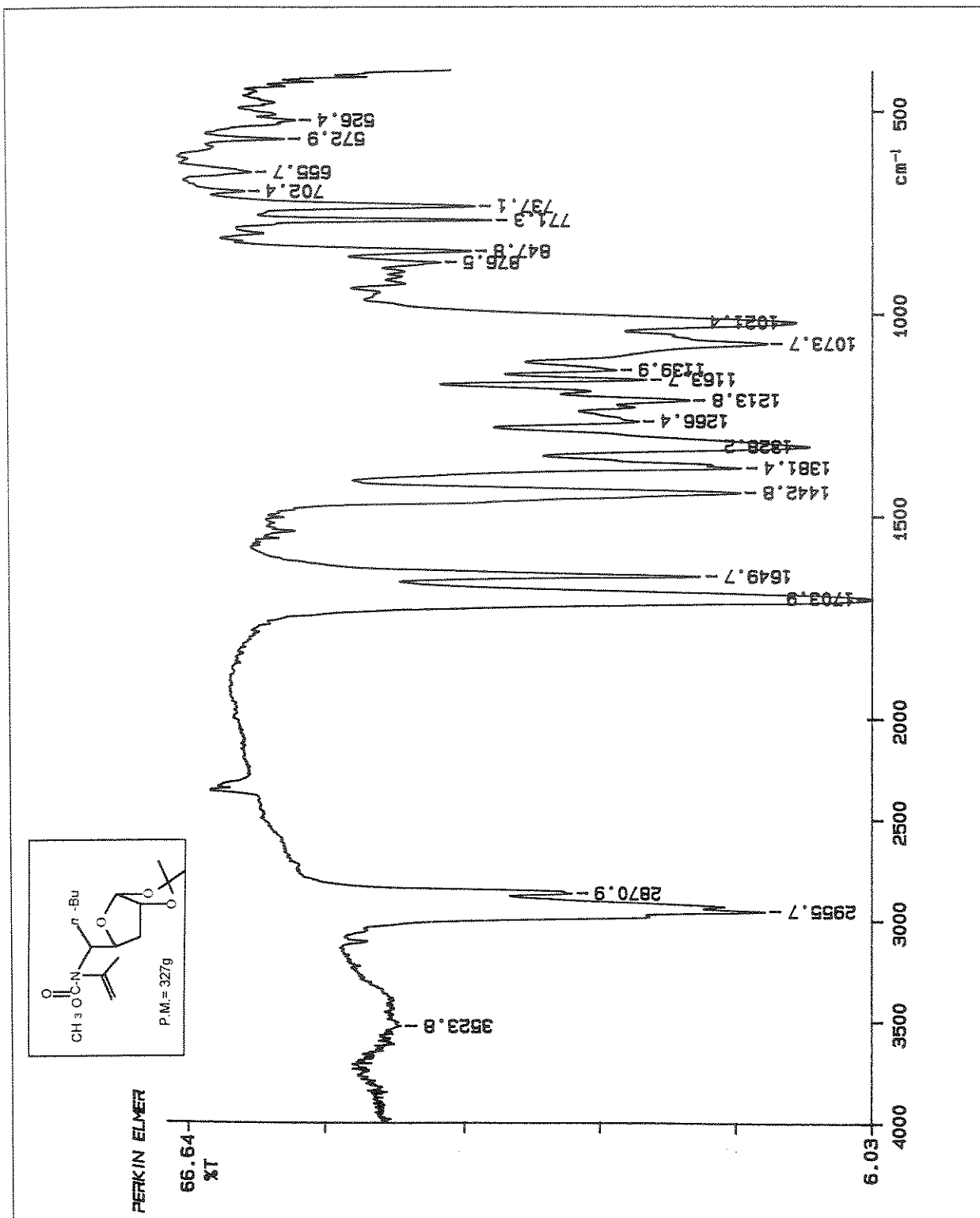
E-92- Espectro de IV (filme) do composto 5-C-*n*-butil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- α -D-ribofuranose e β -L-lixofuranose (82a)



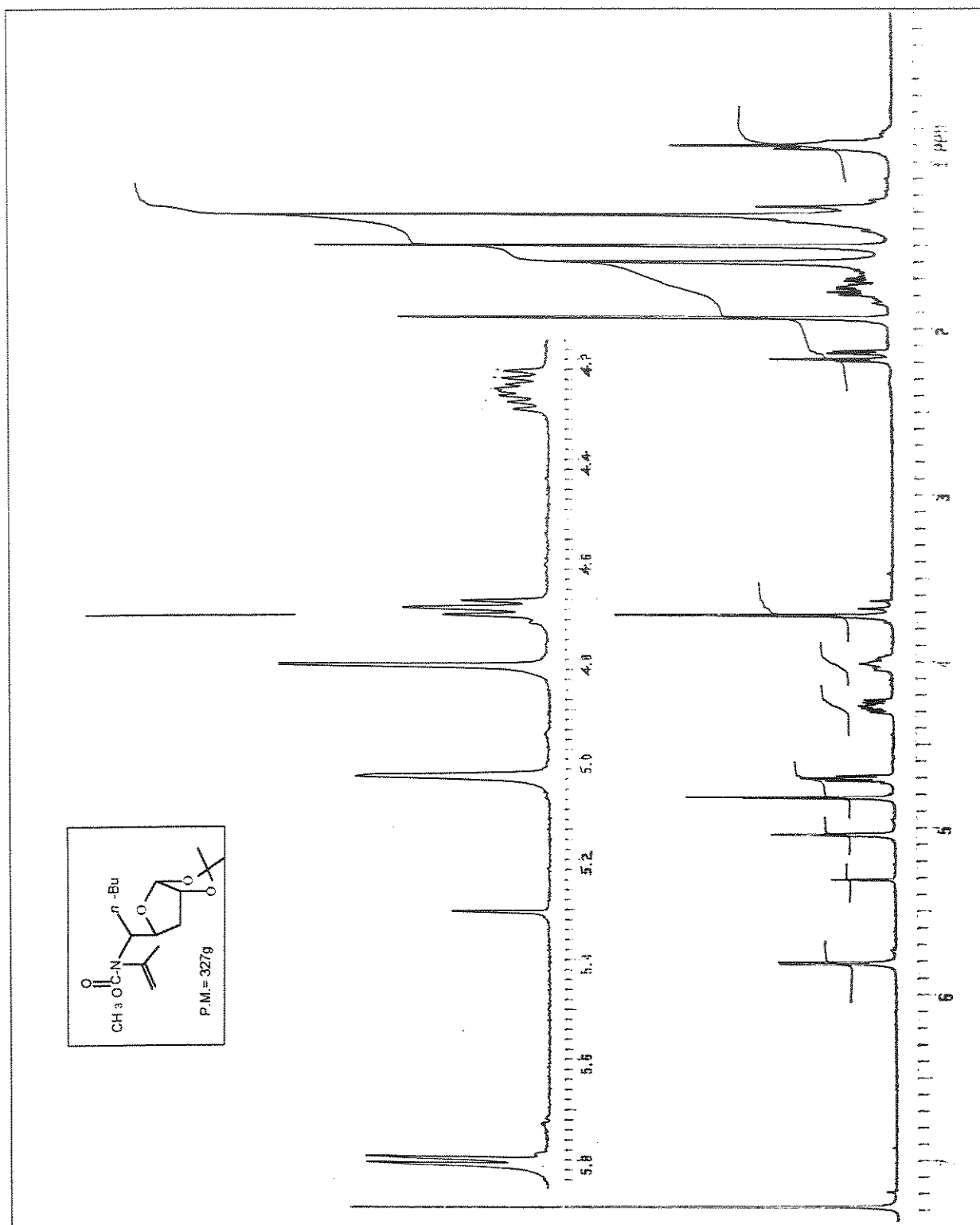
E-93- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-*n*-butil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- α -D-ribofuranose e β -L-lixofuranose (82a)



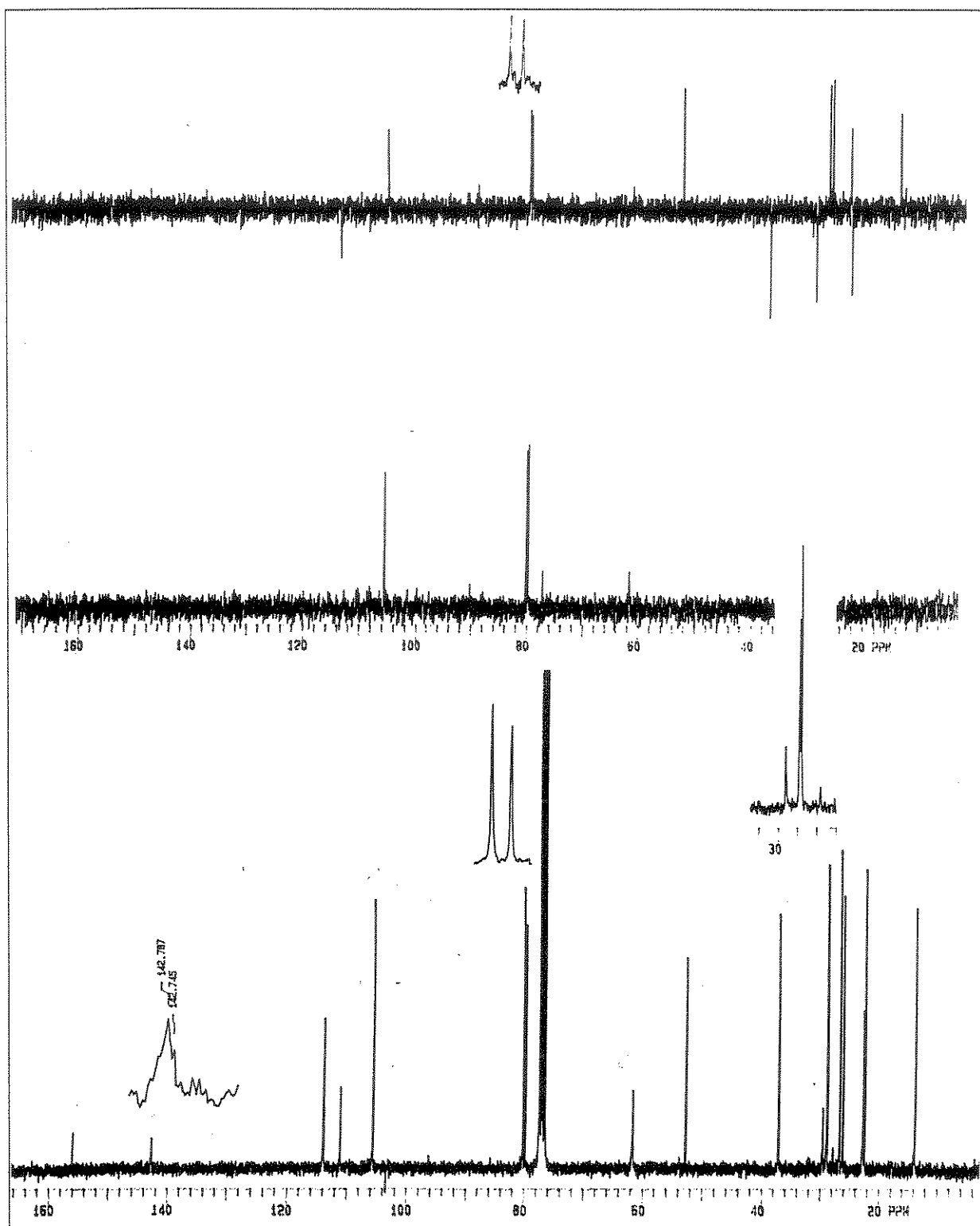
E-94- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , dos compostos 5-C-*n*-butil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbama-to- α -D-ribofuranose e β -L-lixofuranose (82a)



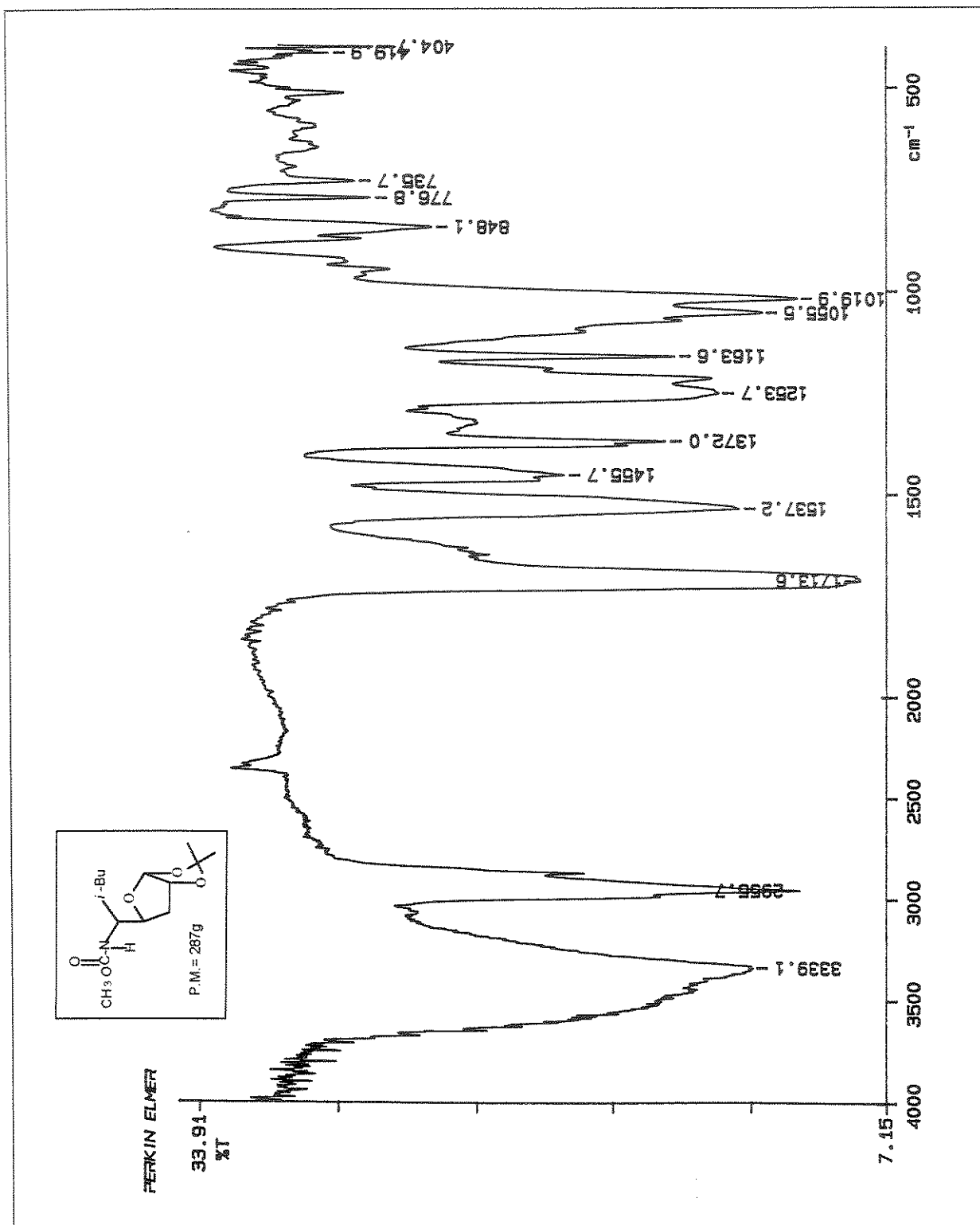
E-95- Espectro de IV (filme) do composto 5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-isopropileno-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- α -D-ribofuranose (**83a**)



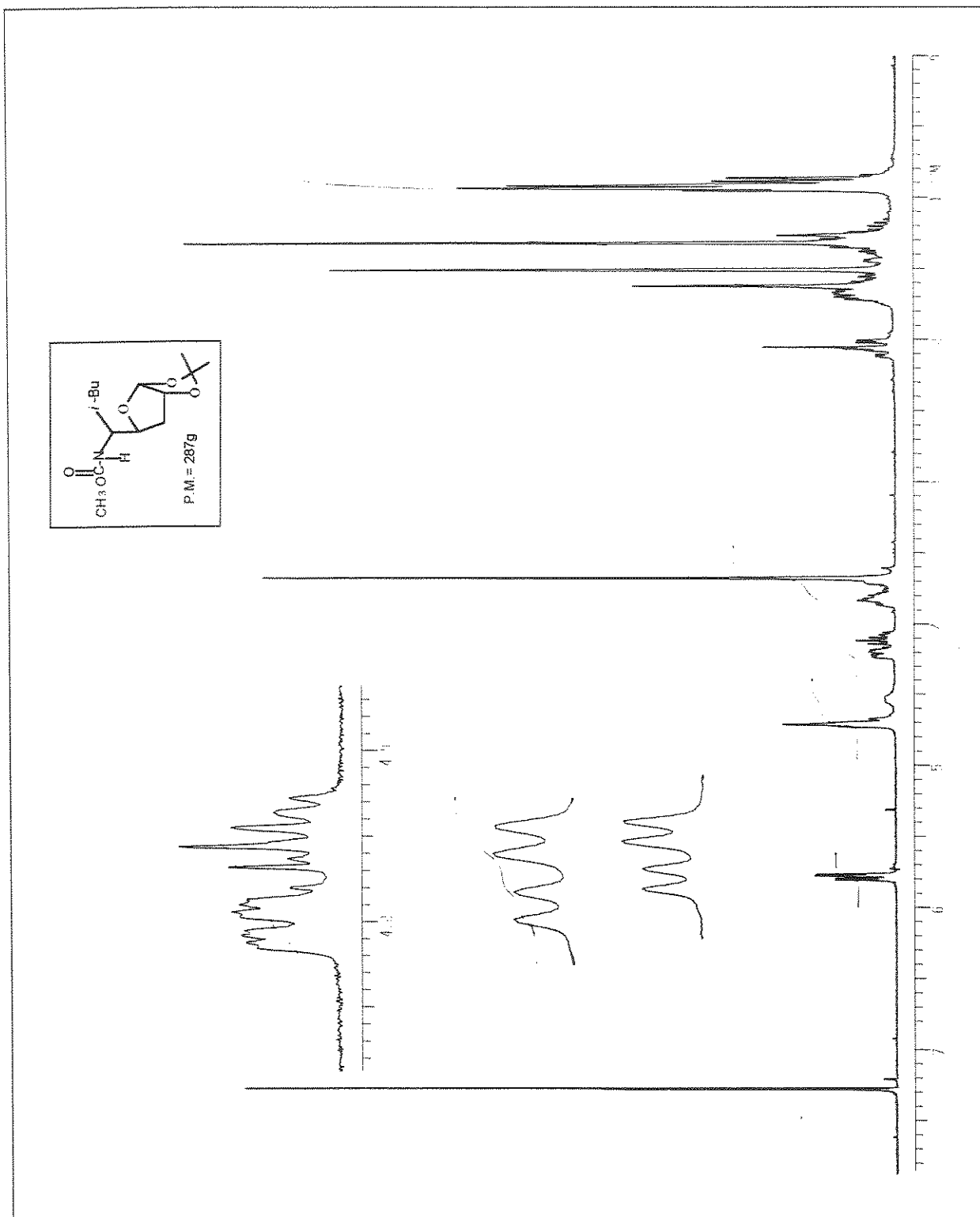
E-96- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto-5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-isopropileno-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- α -D-ribofuranose (83a)



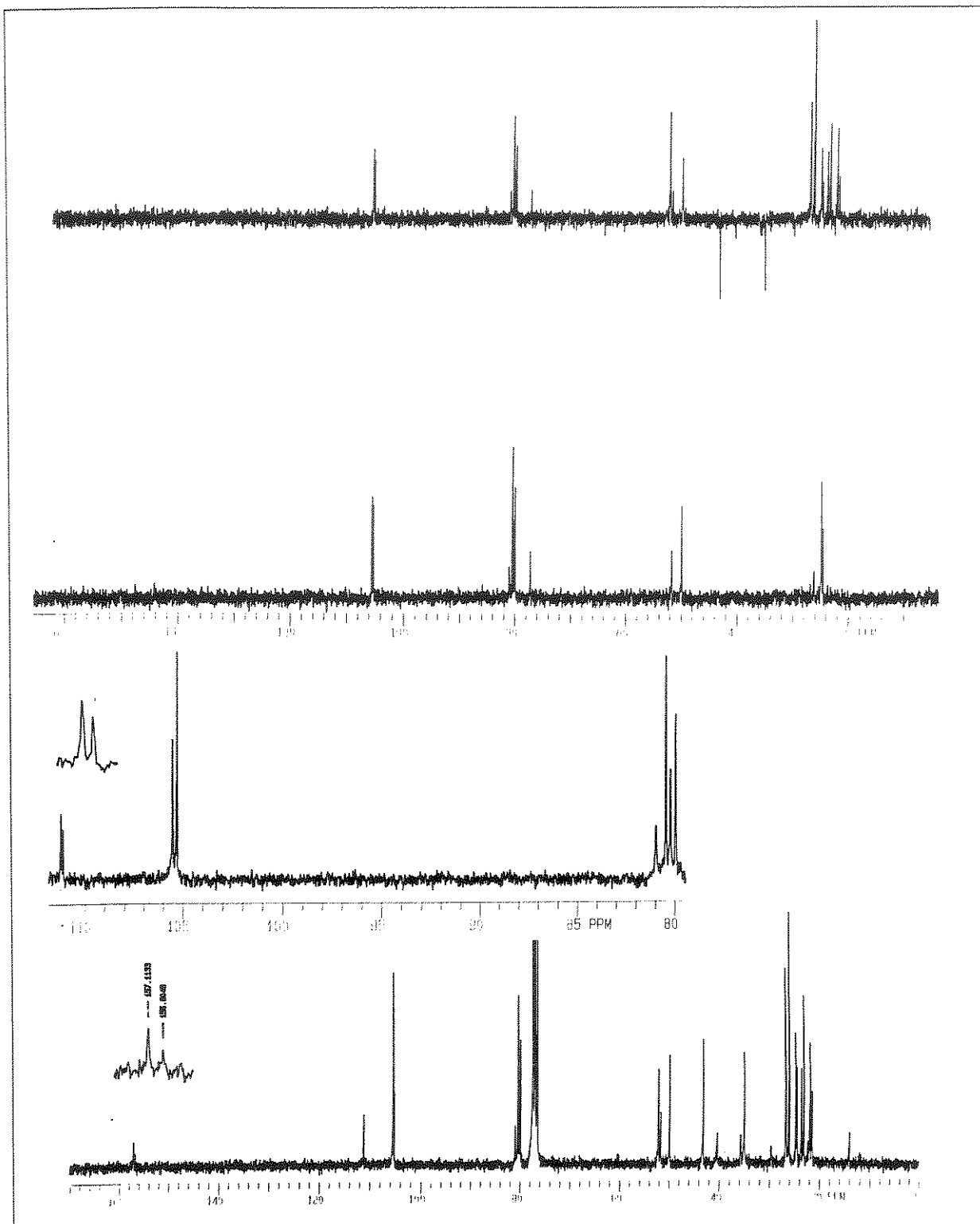
E-97- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto-5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-isopropileno-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- α -D-ribofuranose (83a)



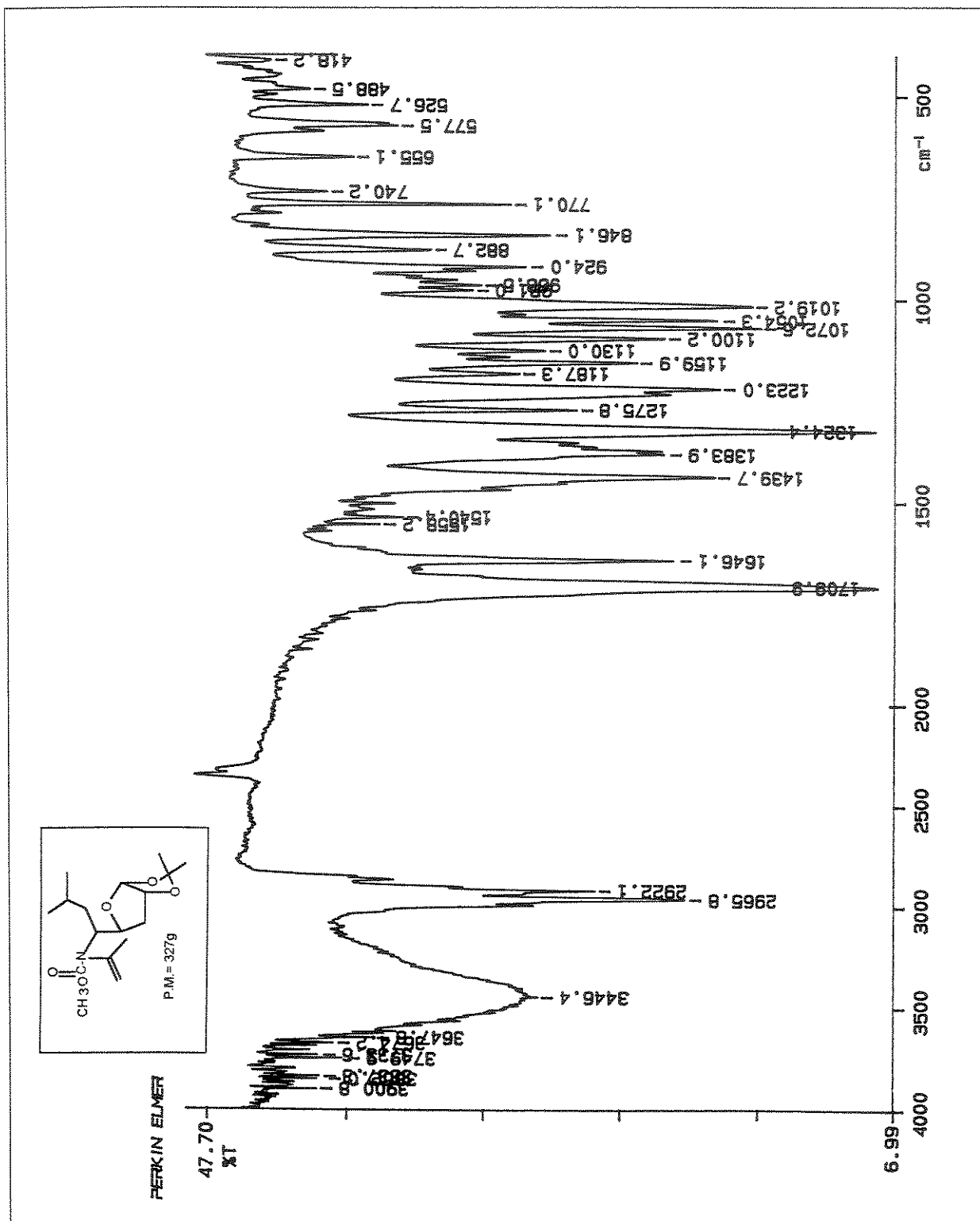
E-98- Espectro de IV (filme) dos compostos 3-desoxi-5-C-isobutil-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- α -D-ribofuranose e β -L-lixofuranose (82b)



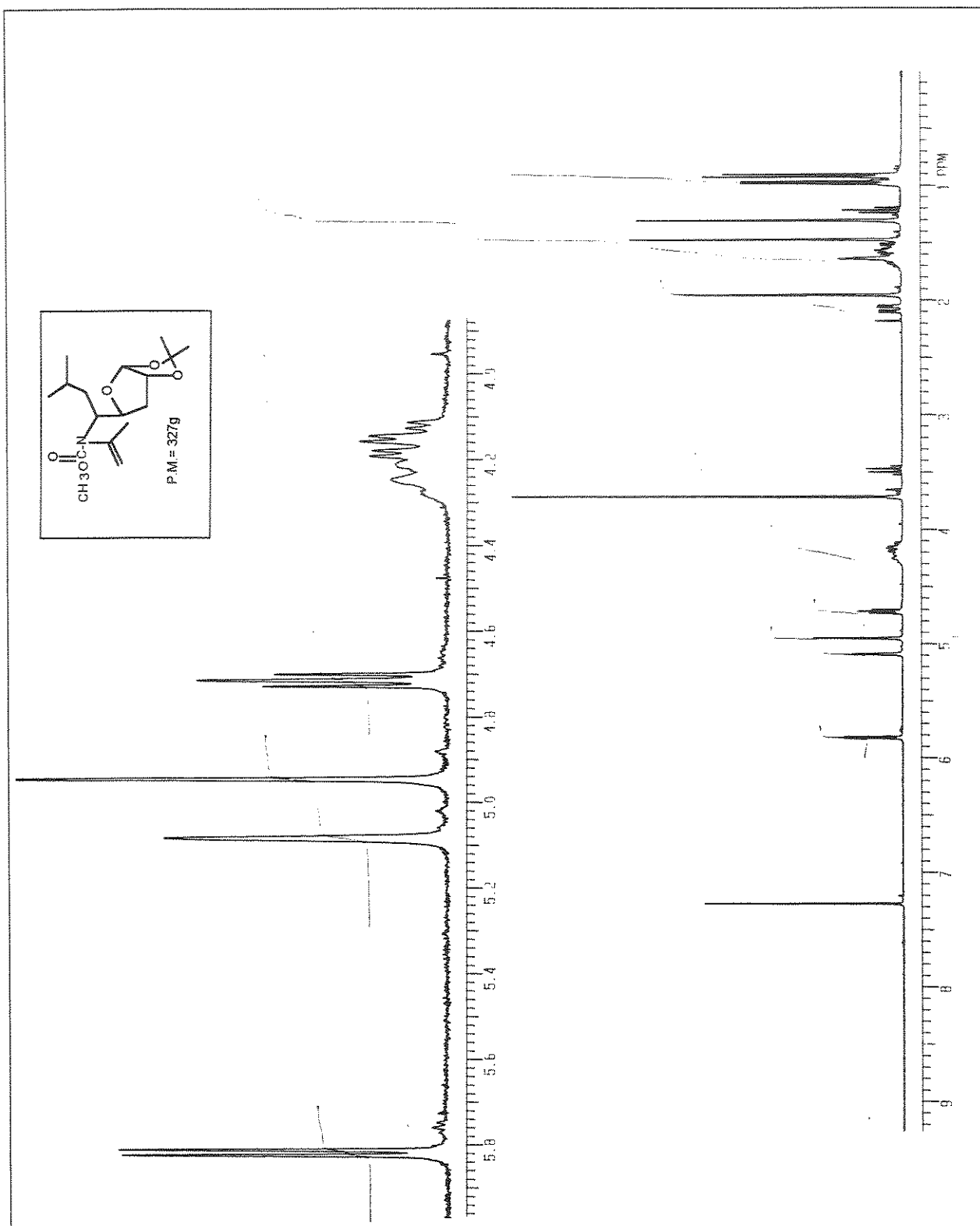
E-99- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , dos compostos 3-desoxi-5-C-isobutil-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- α -D-ribofuranose e β -L-lixofuranose (82b)



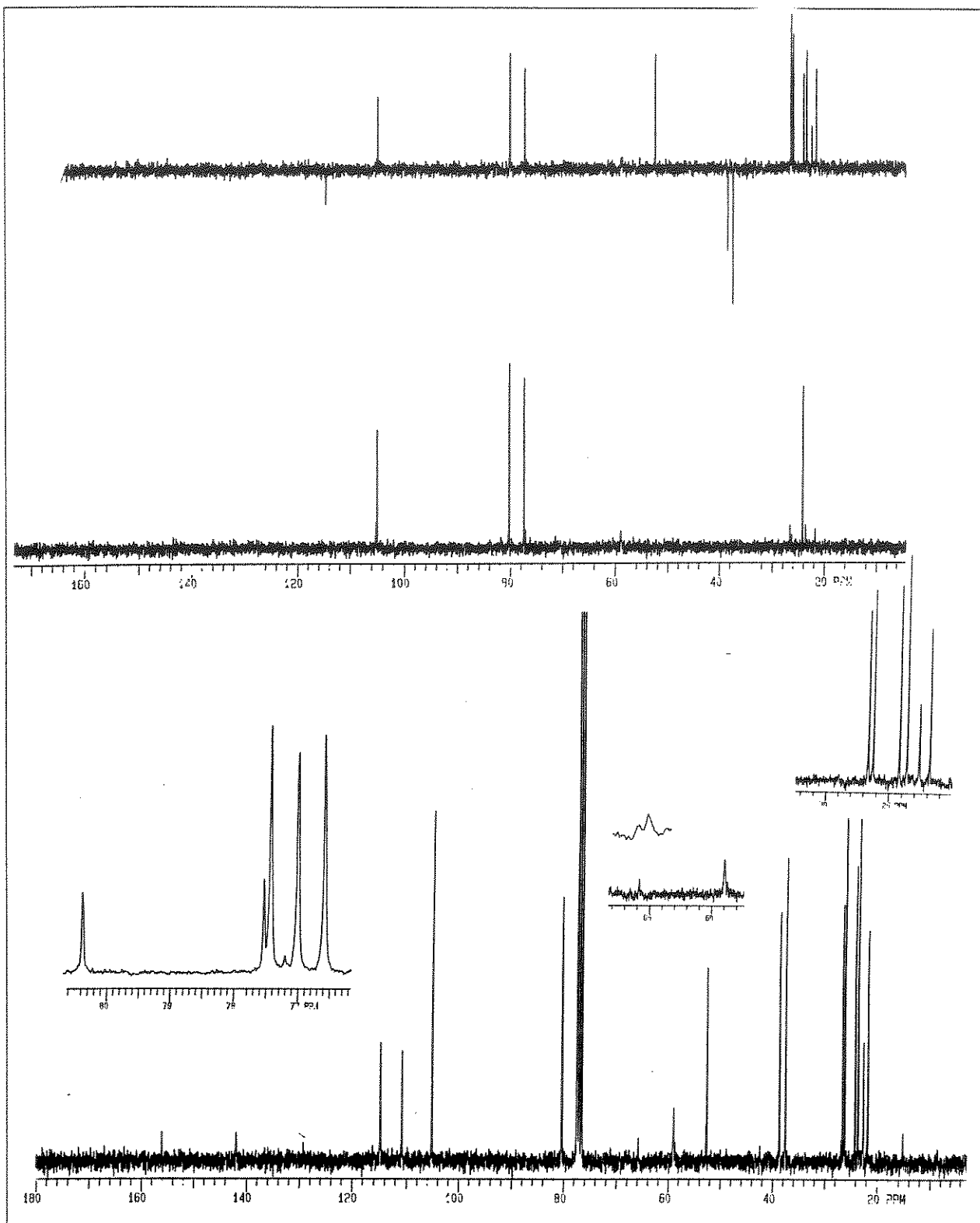
E-100-Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , dos compostos 3-desoxi-5-C-isobutil-1,2-O-isopropilideno-5N-metilcarbamato- α -D-ribofuranose e β -L-lixofuranose (82b)



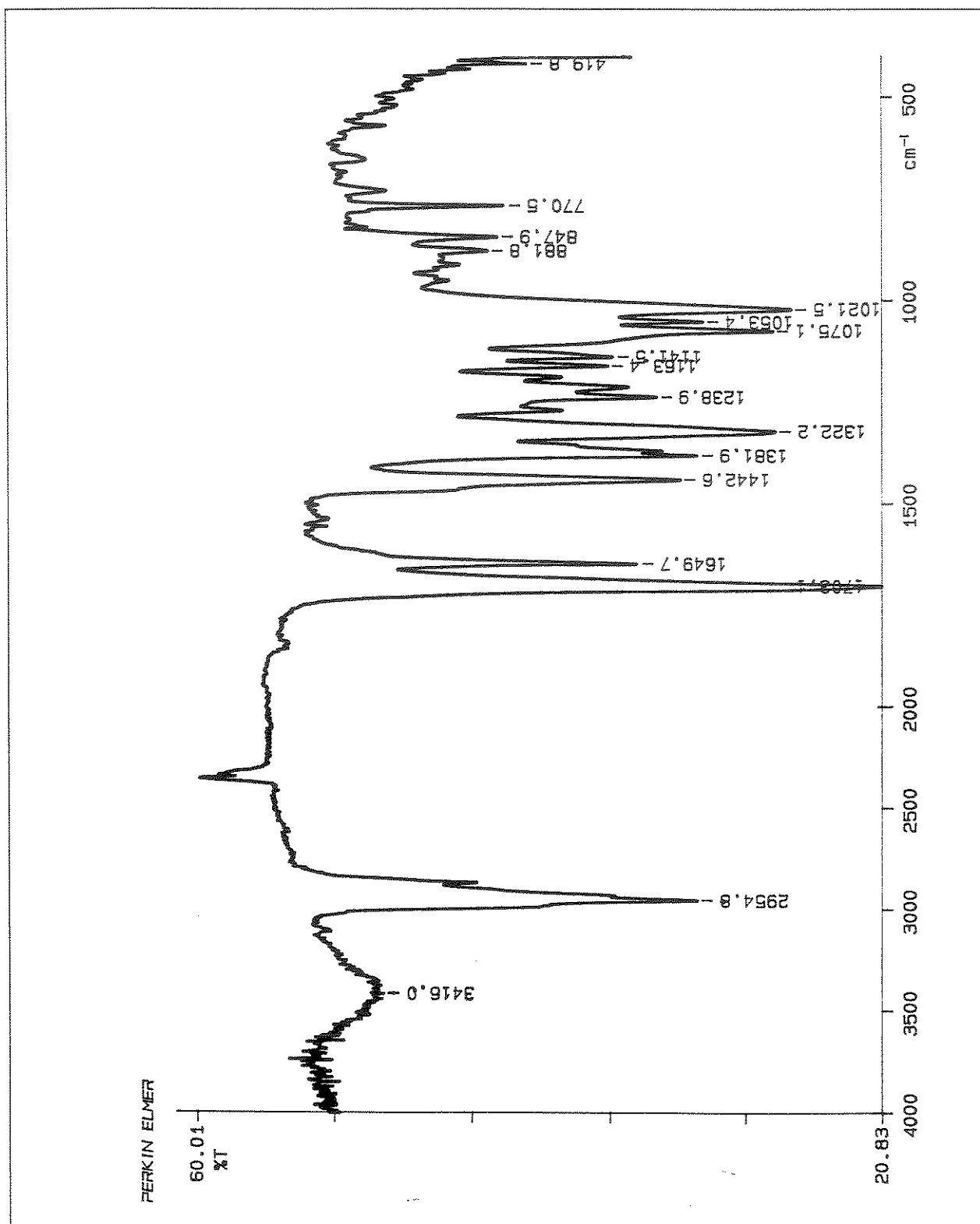
E-101-Espectro de IV (filme) do composto 3-desoxi-5-C-isobutil-5-N-isopropileno-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato-β-L-lixofuranose (83b)



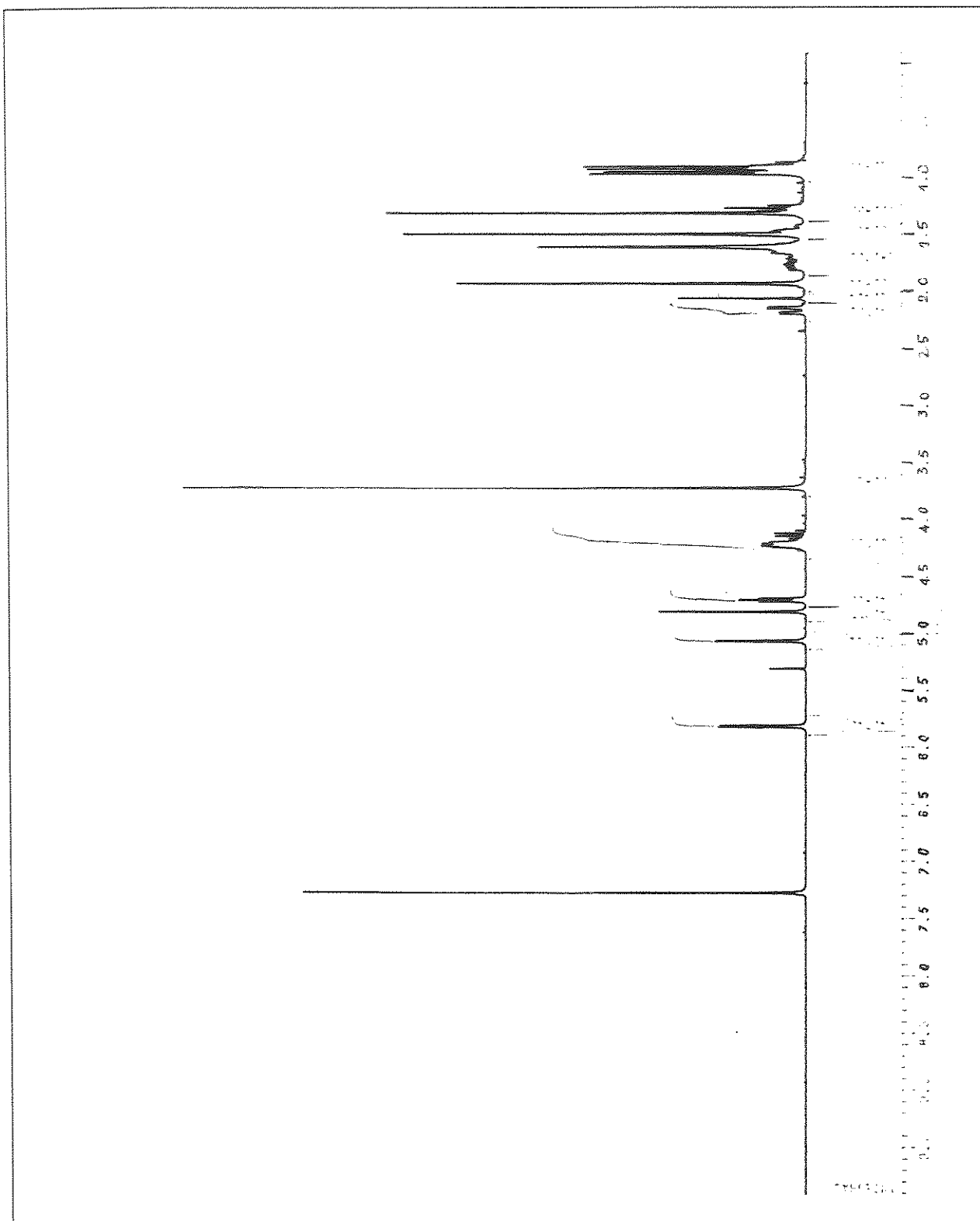
E-102-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-5-C-isobutil-5-N-isopropileno-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- β -L-lixofuranose (83b)



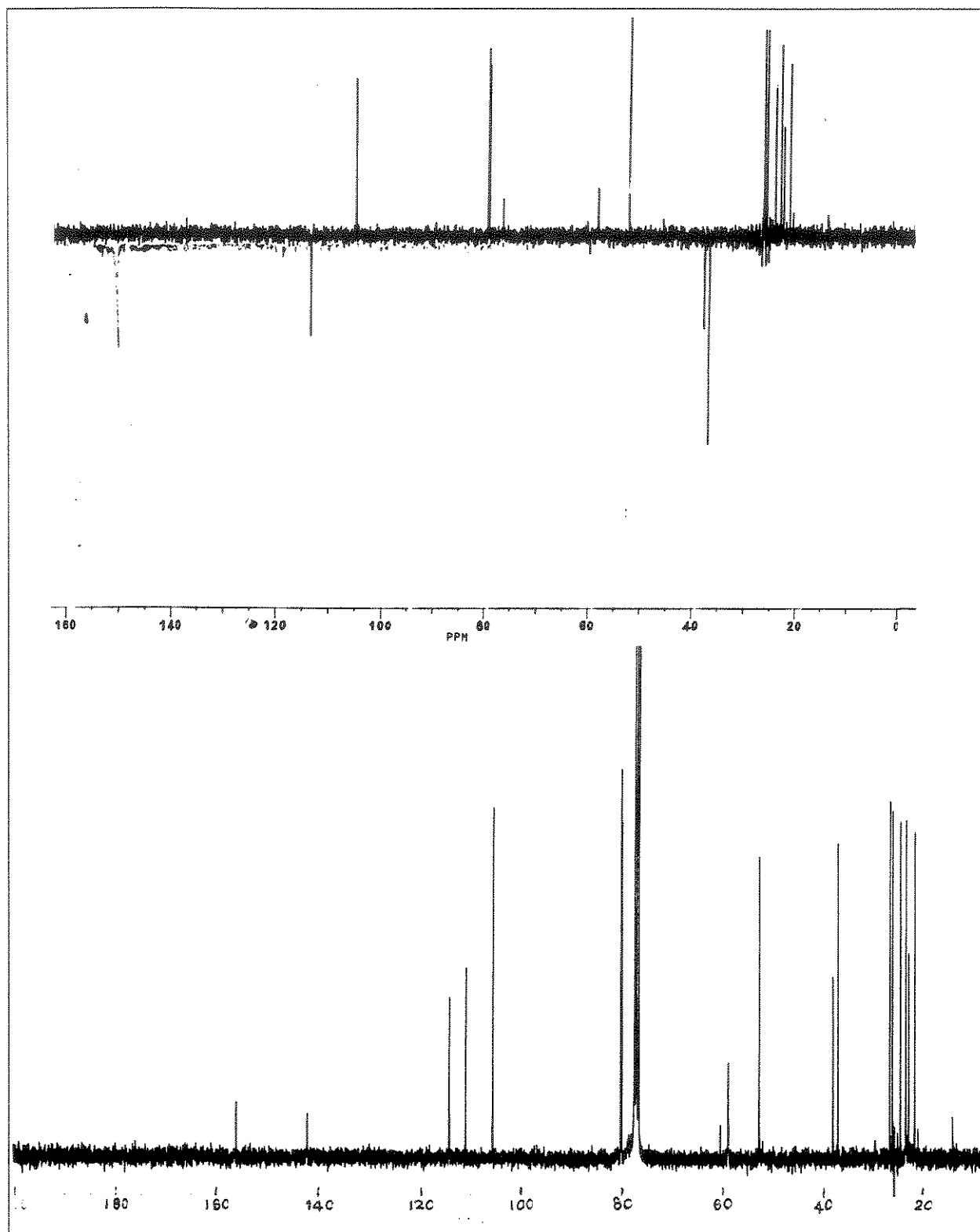
E-103-Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-5-C-*isobutil*-5-N-isopropileno-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- β -L-*ixofuranose* (83b)



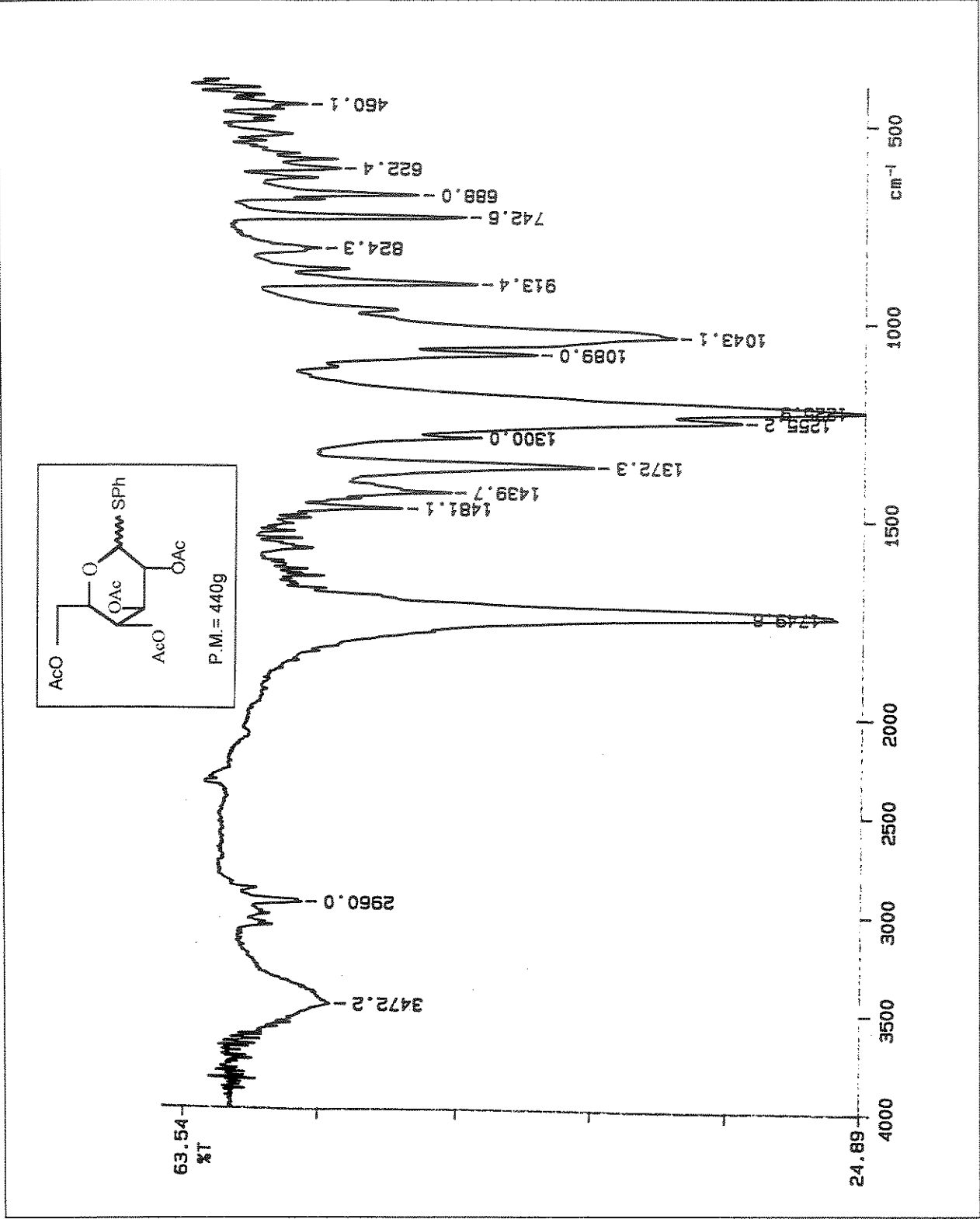
E-104-Espectro de IV (filme) do composto 3-desoxi-5-C-isobutil-5-N-isopropileno-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- α -D-ribofurano-se (83b)



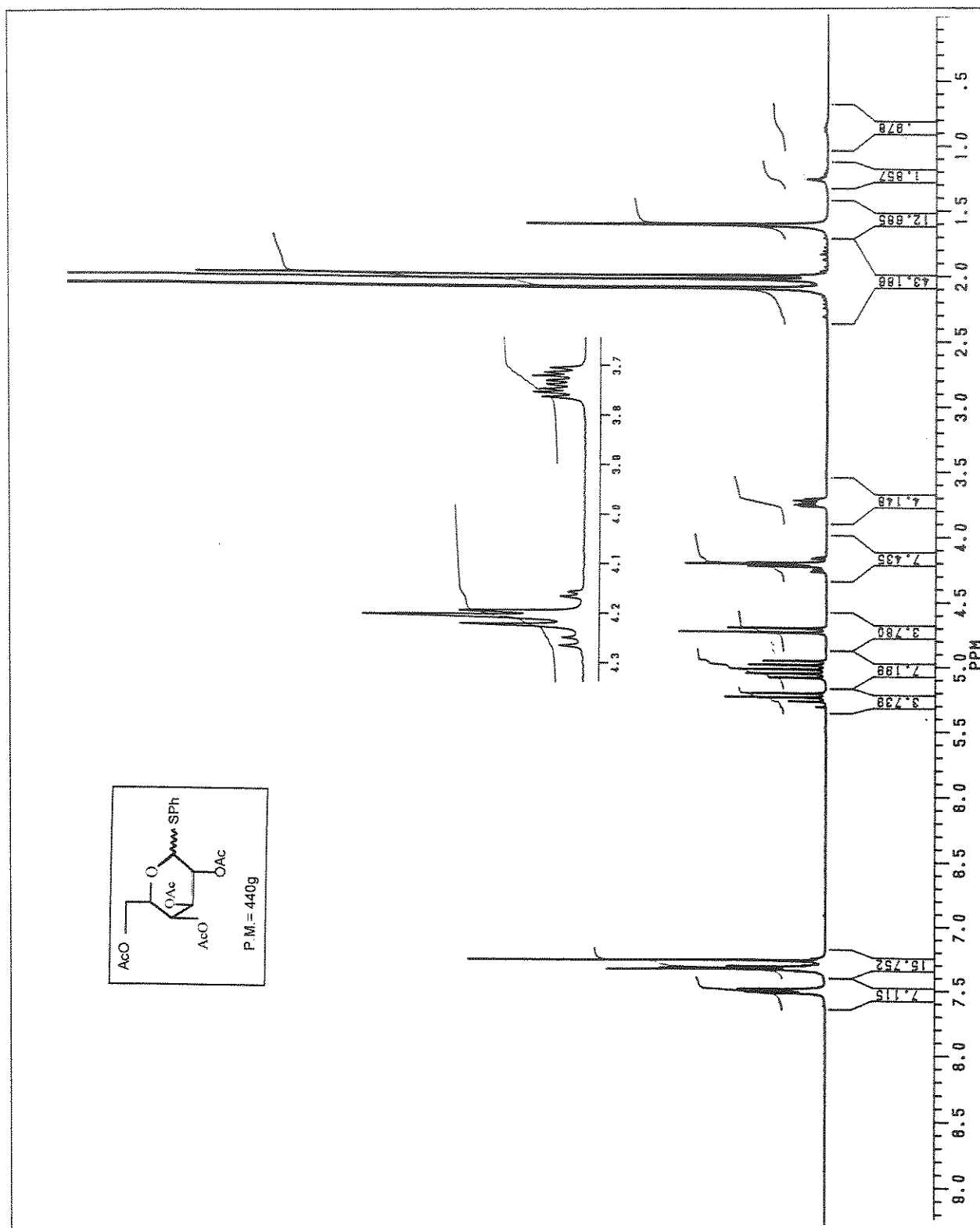
E-105-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-5-C-isobutil-5-N-isopropileno-1,2-O-isopropilideno-5-N-metilcarbamato- α -D-ribofuranose (**83b**)



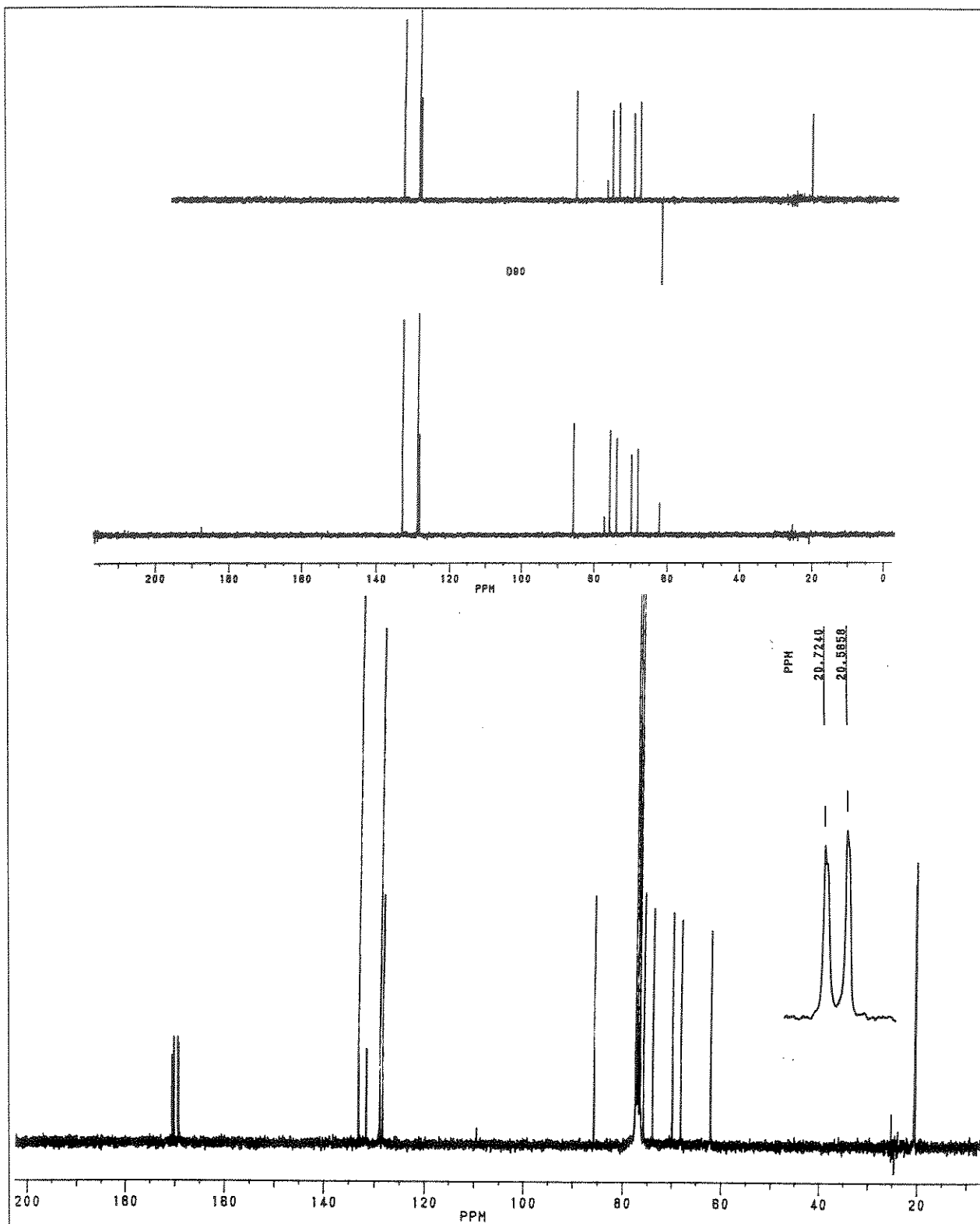
E-106-Espectro de RMN ^{13}C experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-5-C-*isobutil*-5-N-*isopropileno*-1,2-O-*isopropilideno*-5-N-metilcarbamato- α -D-*ribofuranose* (83b)



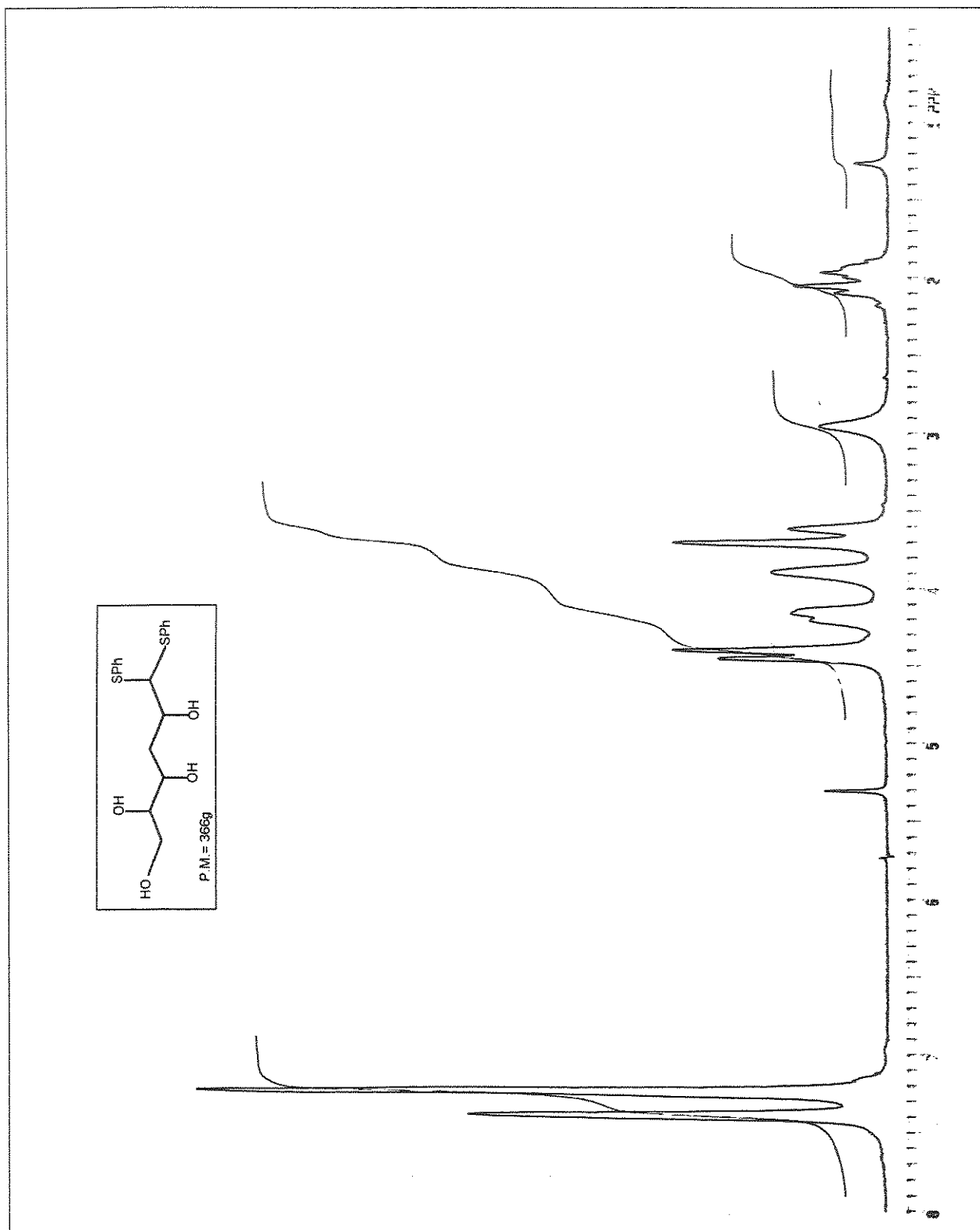
E-107-Espectro de IV (filme) do composto 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosídeo de tiofenila (91)



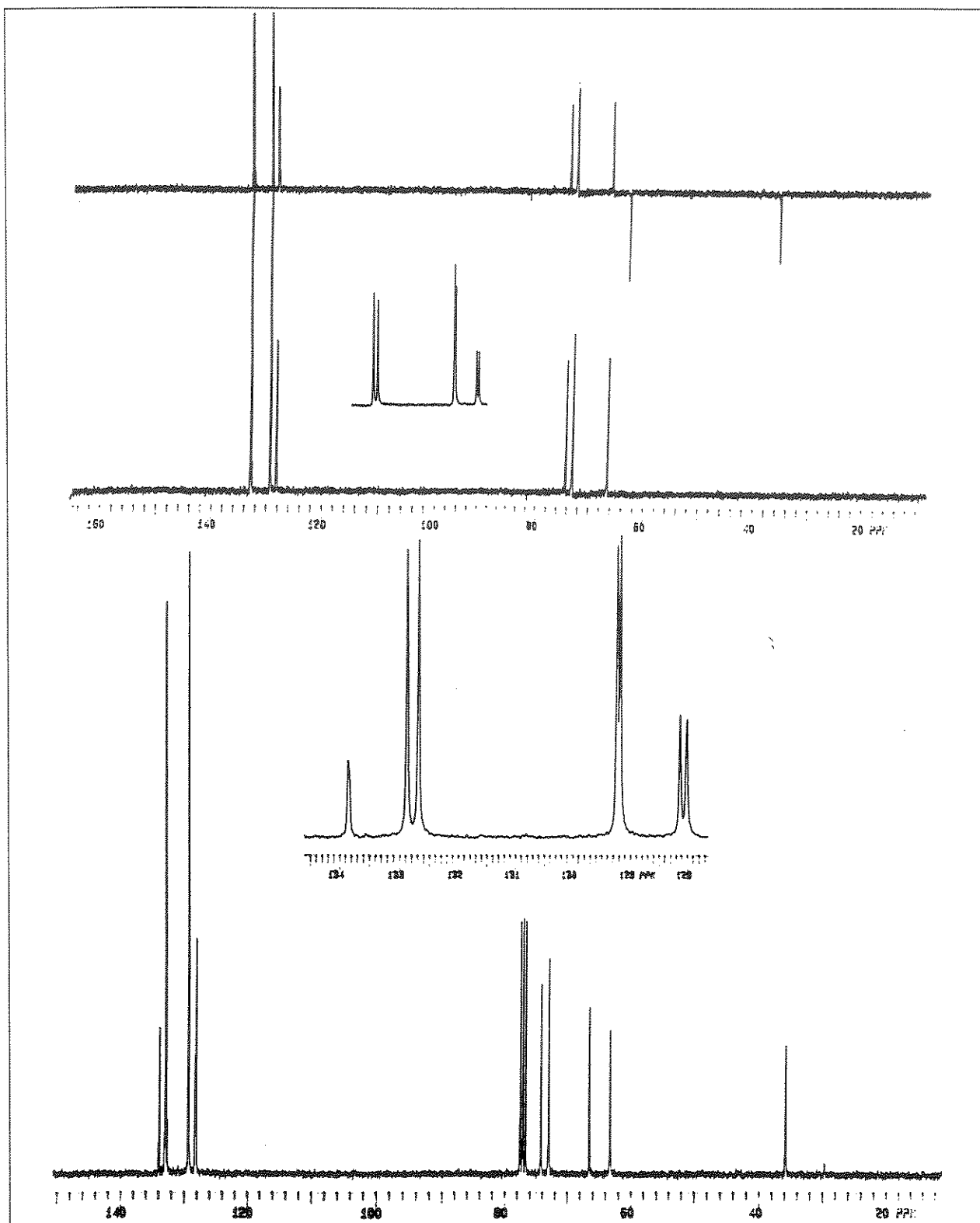
E-108-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosídeo de tiofenila (91)



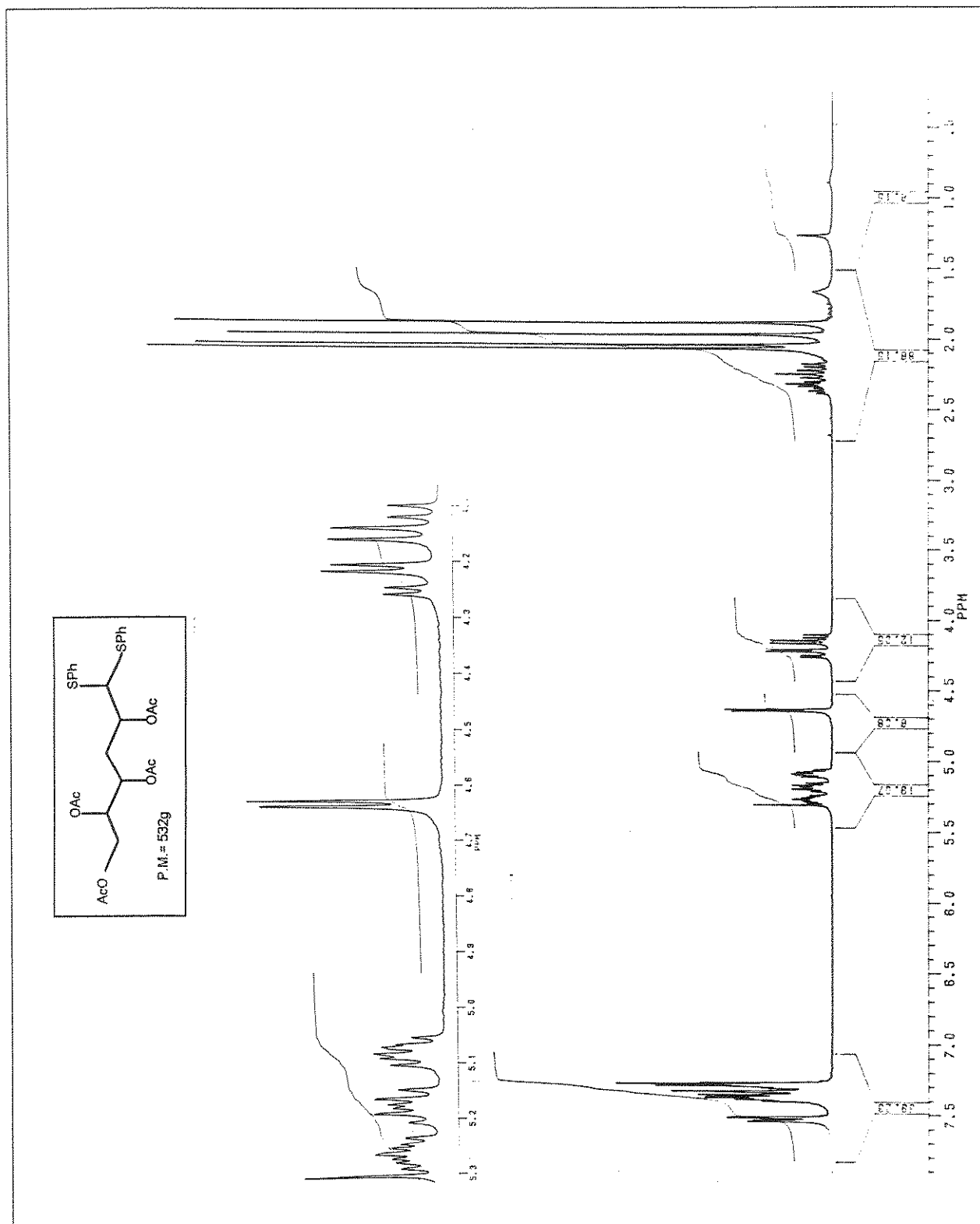
E-109-Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosídeo de tiofenila (91)



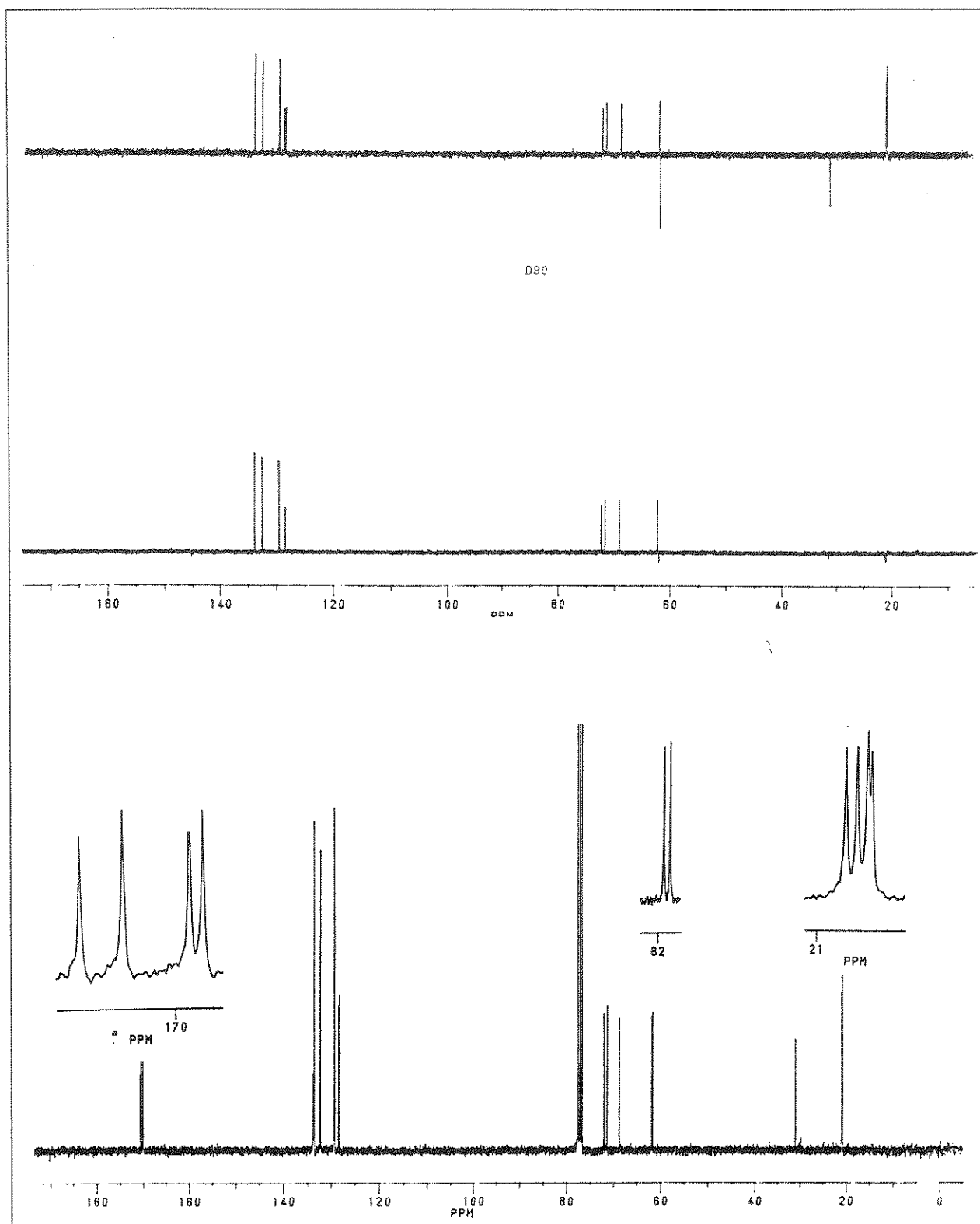
E-110-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto Fenil 3-desoxi ditioacetal-D-ribose (92)



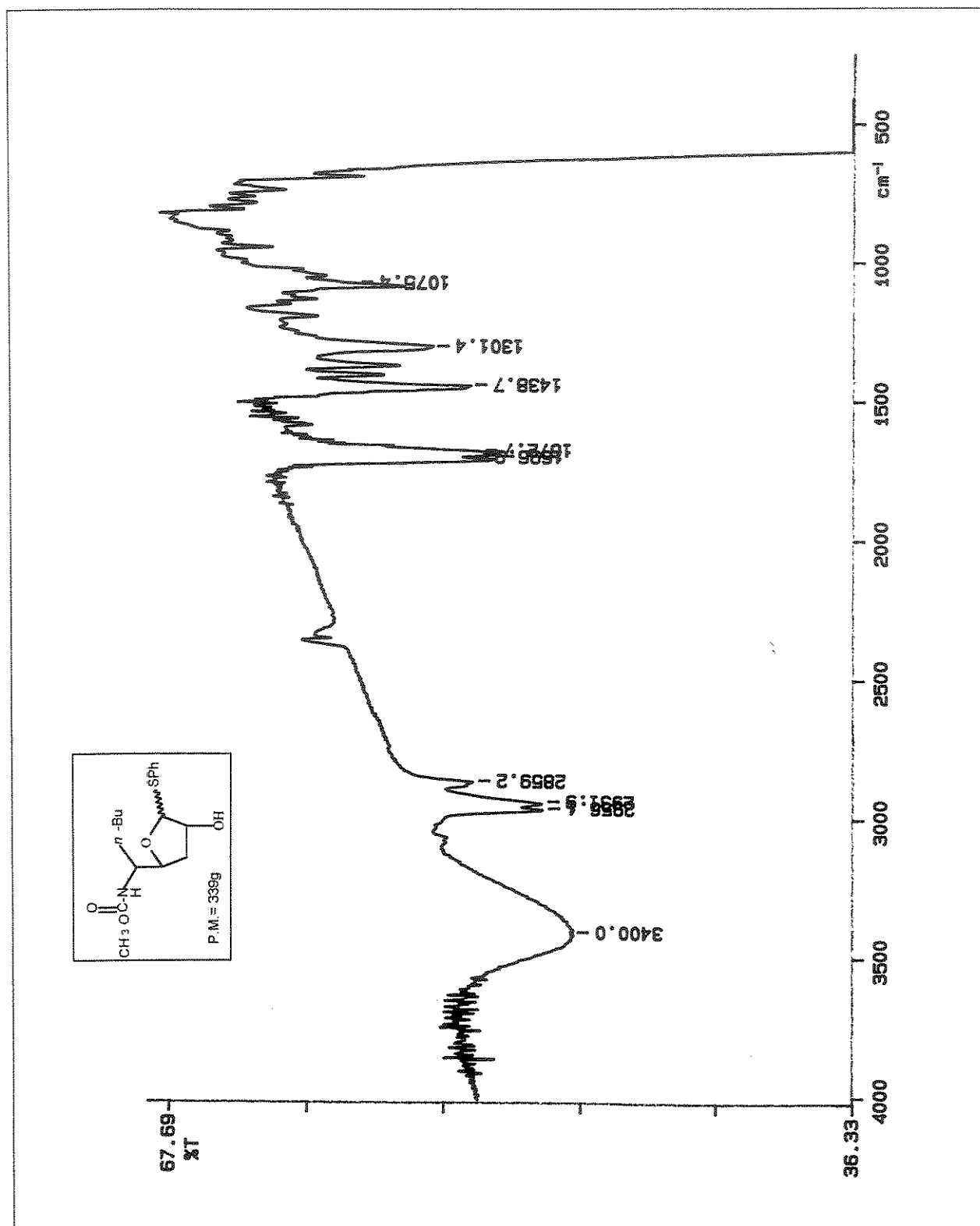
E-111-Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto Fenil 3-desoxi ditioacetal-D-ribose (92)



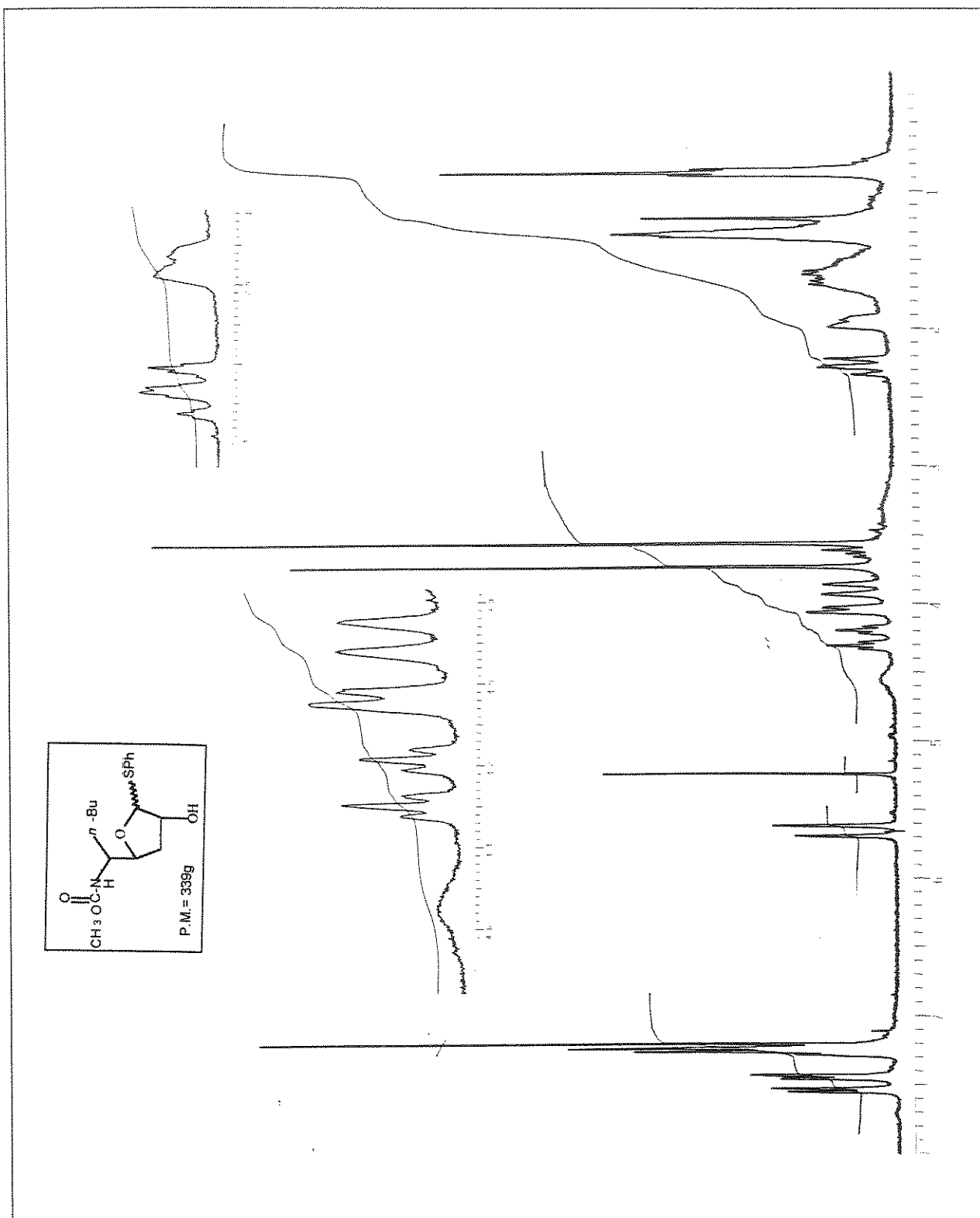
E-112-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto Fenil-3-desoxi-2,4,5,6-tetra-O-acetil ditioacetal-D-ribose



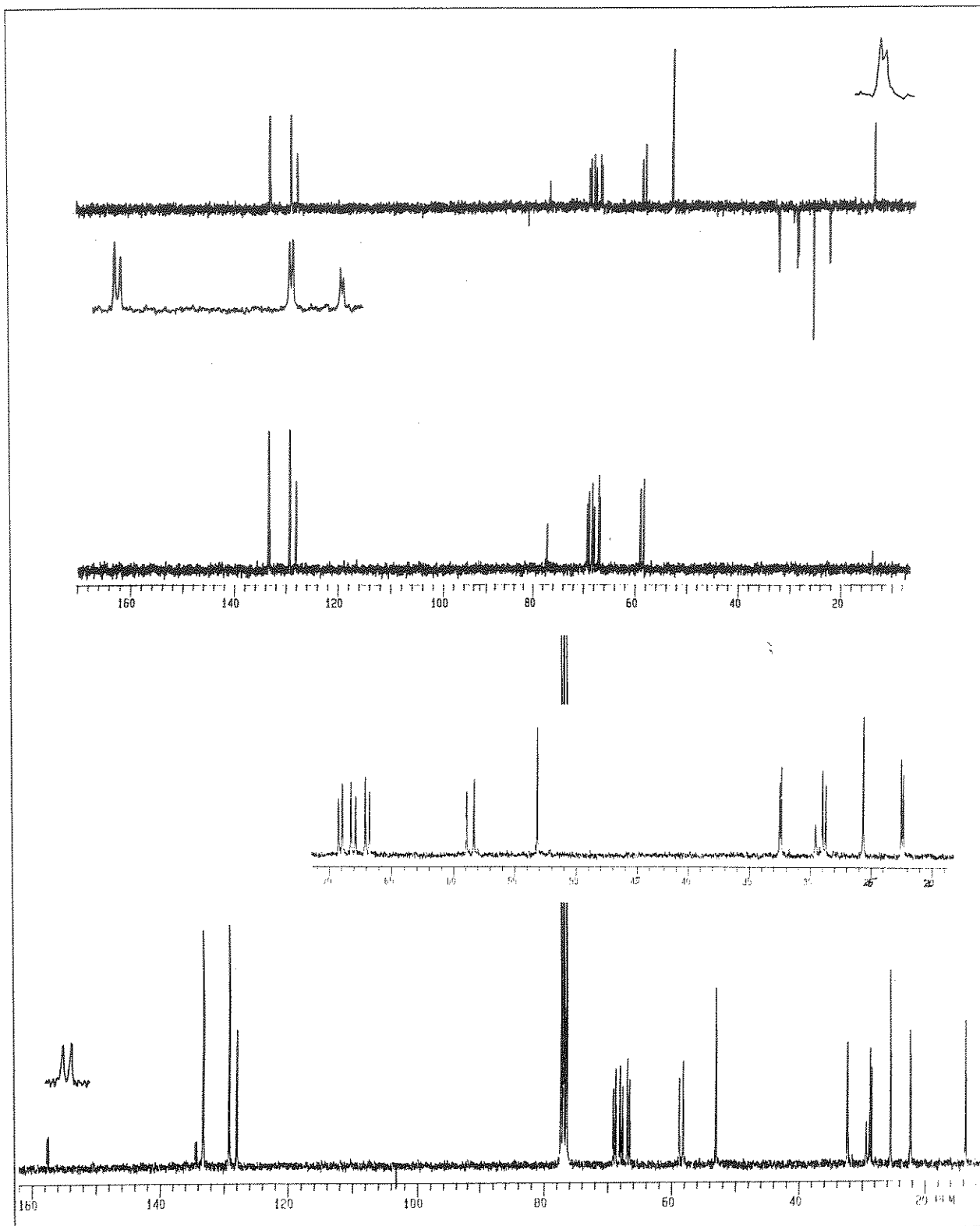
E-113-Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto Fenil-3-desoxi-2,4,5,6-tetra-O-acetil ditioacetal-D-ribose



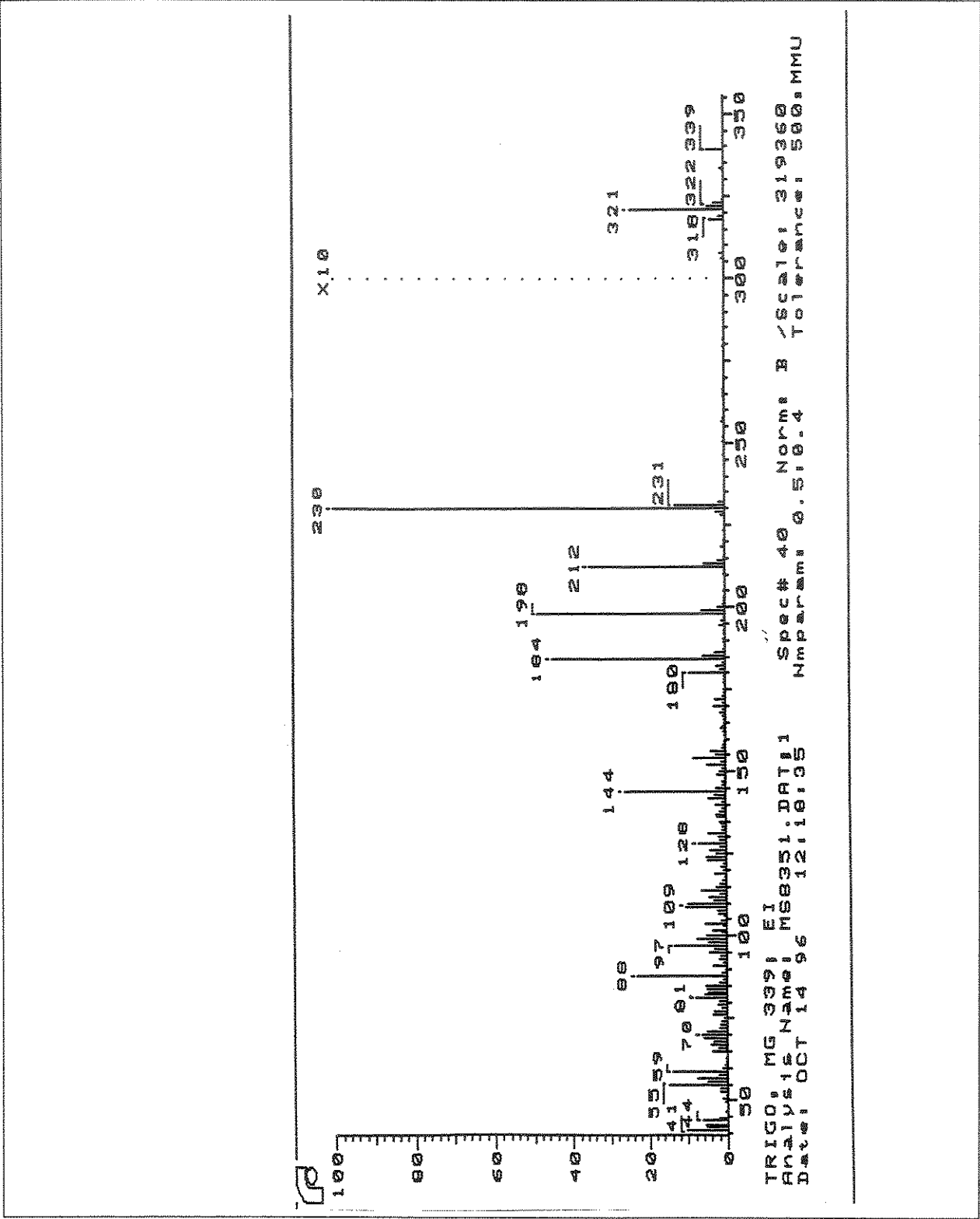
E-114-Espectro de IV (filme) do composto 5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metilcarbamato-β-L-lixofuranose de tiofenila (93)



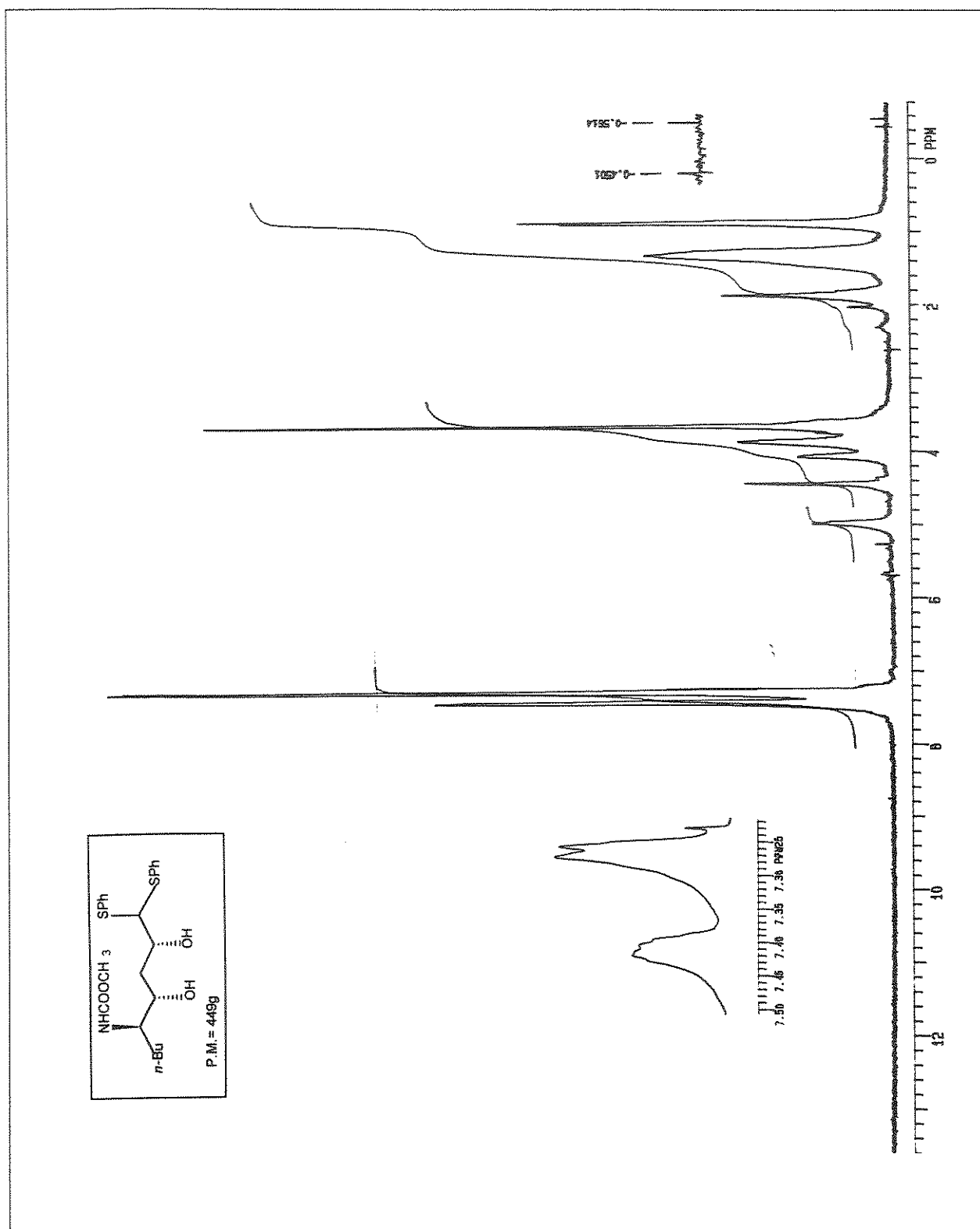
E-115-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metilcarbamato- β -L-ribofuranose de tiofenila (93)



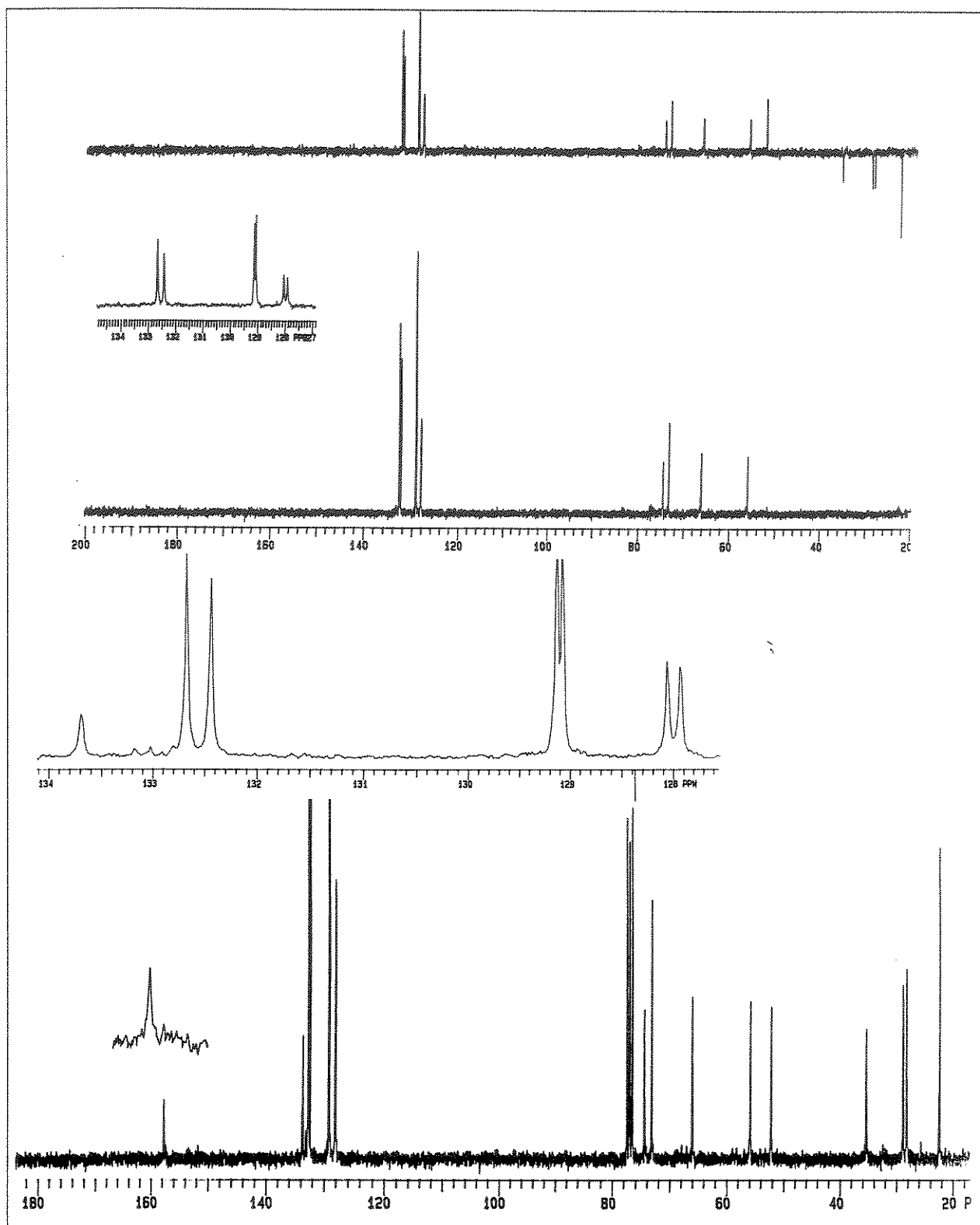
E-116-Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do 5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metilcarbamat- β -L-ixofuranose de tiofenila (93)



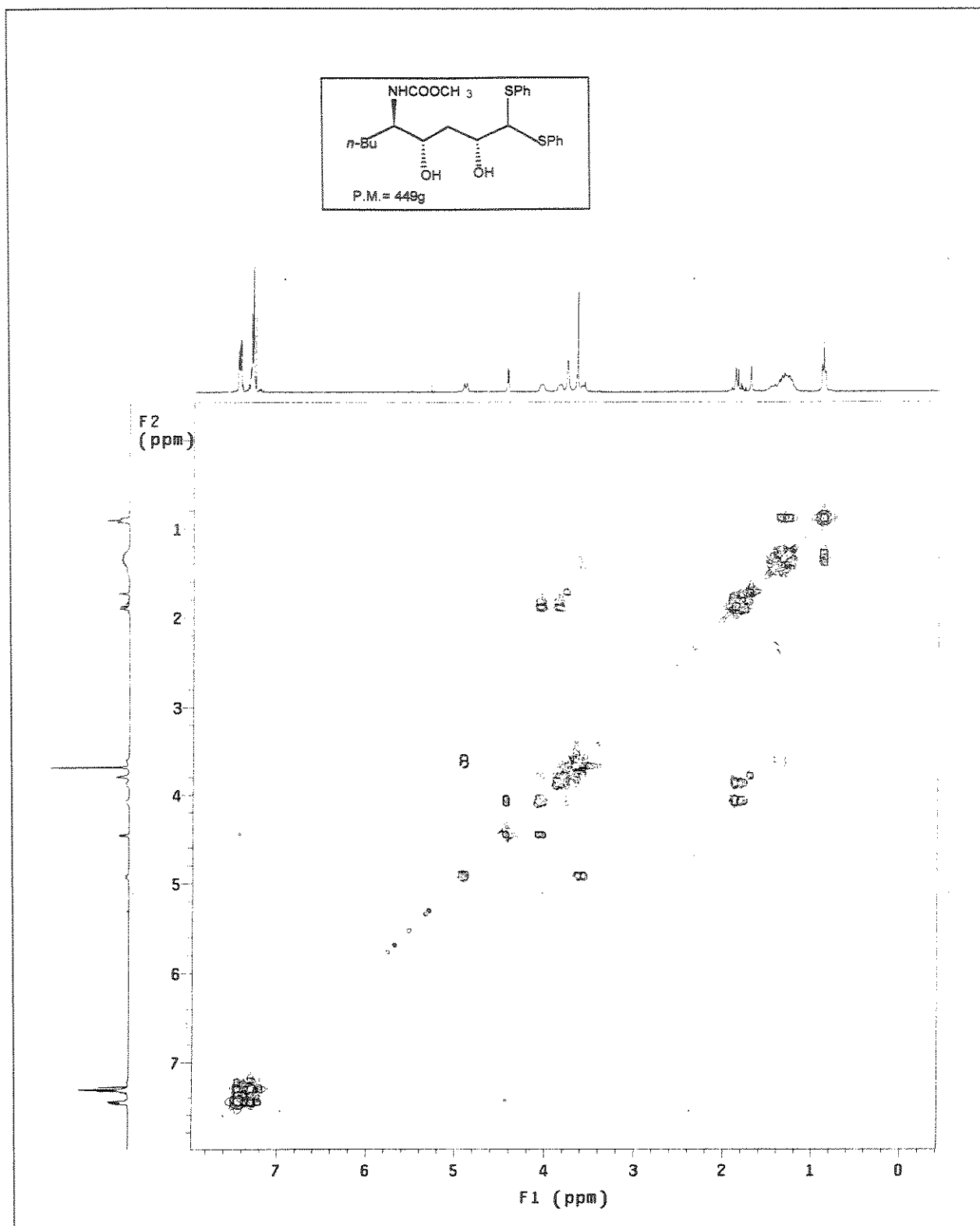
E-117-Espectro de massas (70ev) do composto 5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metilcarbamato- β -L-*l*-xofuranose de tiofenila (93)



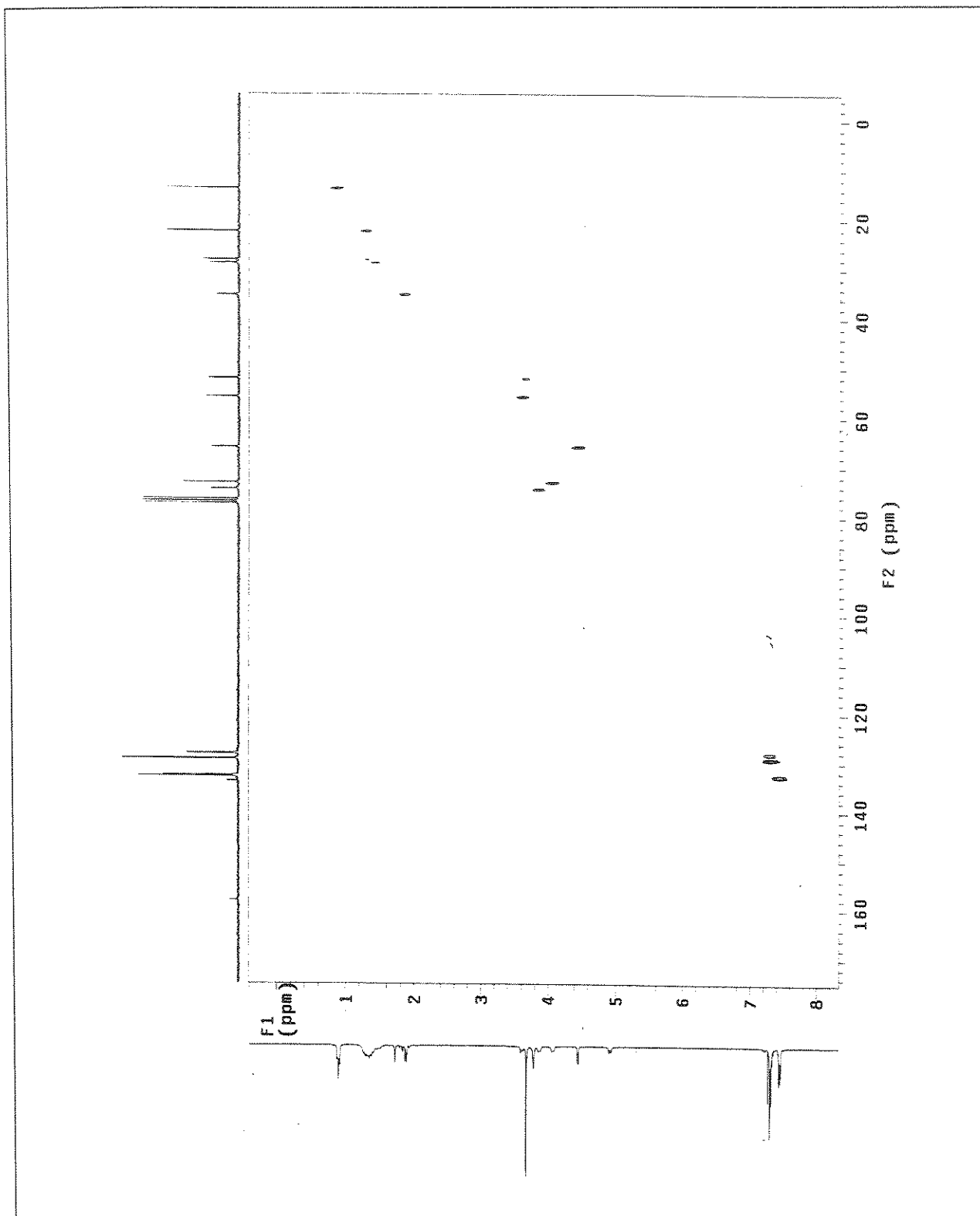
E-118-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto Fenil-5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metilcarbamato ditioacetal-D-lixose (94)



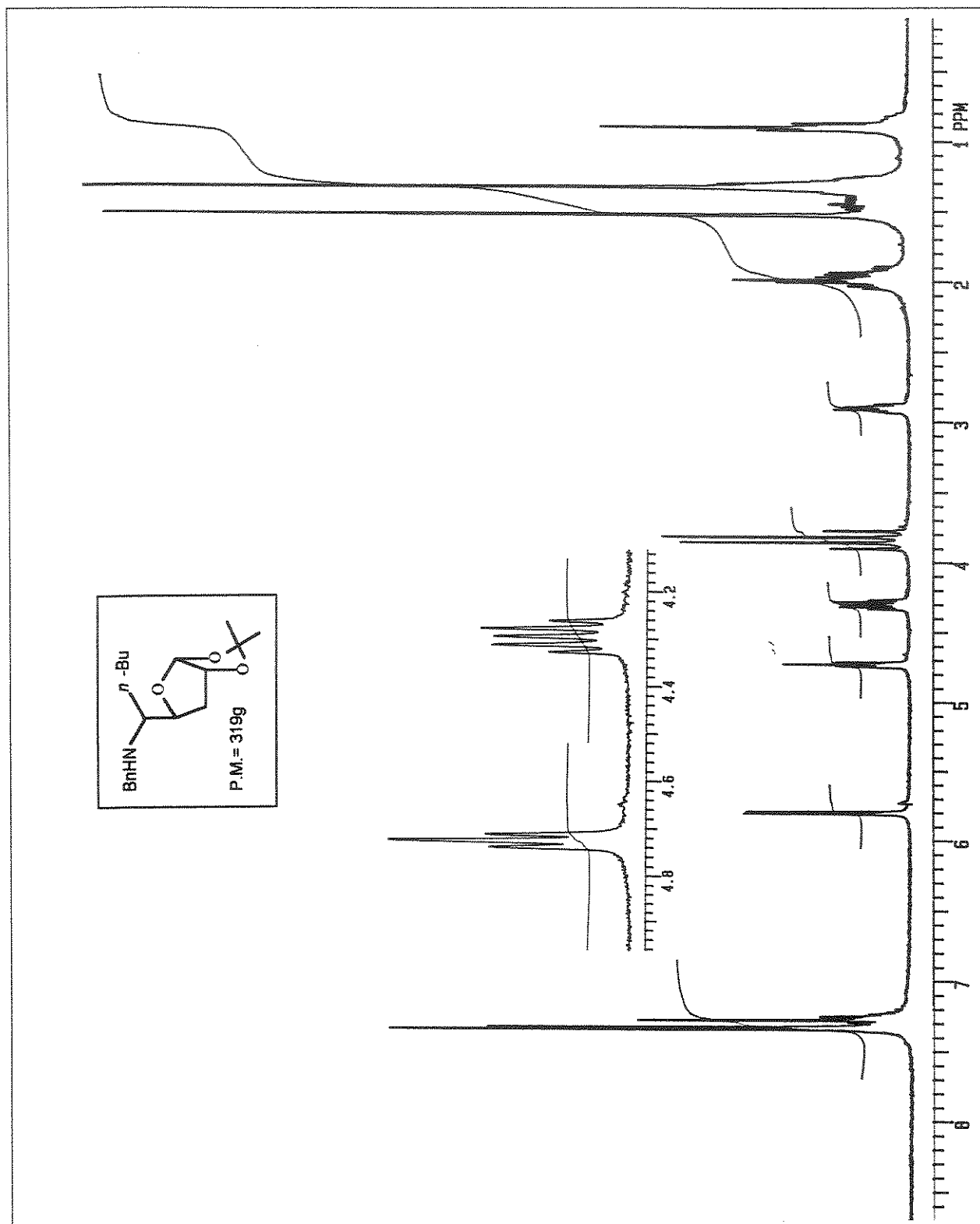
E-119-Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto Fenil-5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metilcarbamat ditionoacetal-D-lixose (94)



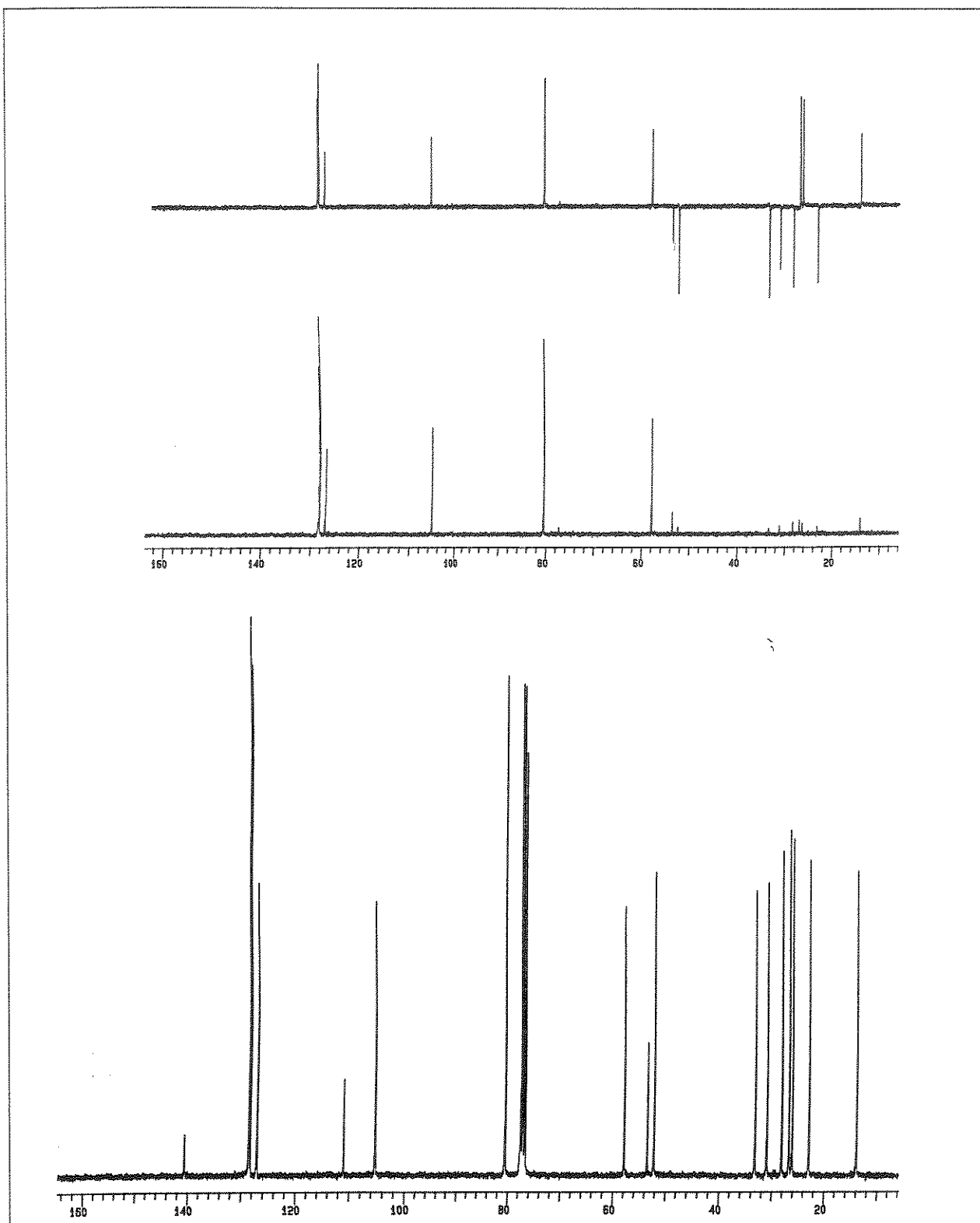
E-120-Espectro de Correlação Homonuclear ^1H - ^1H do composto Fenil 5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metilcarbamato ditioacetal-D-lixose (94)



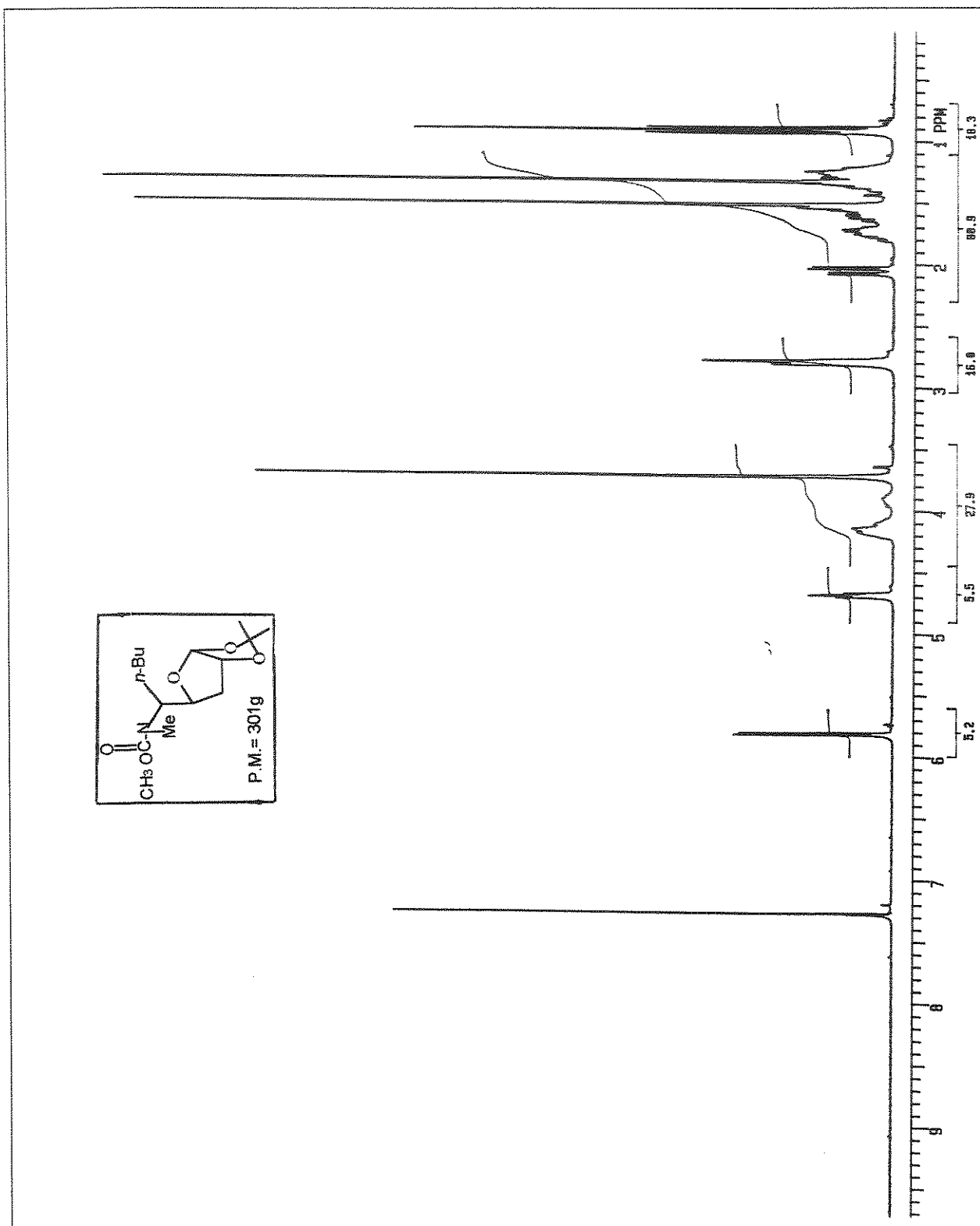
E-121-Espectro de Correlação Heteronuclear ^1H - ^{13}C do composto Fenil 5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metilcarbamato ditioacetal-D-lixose (94)



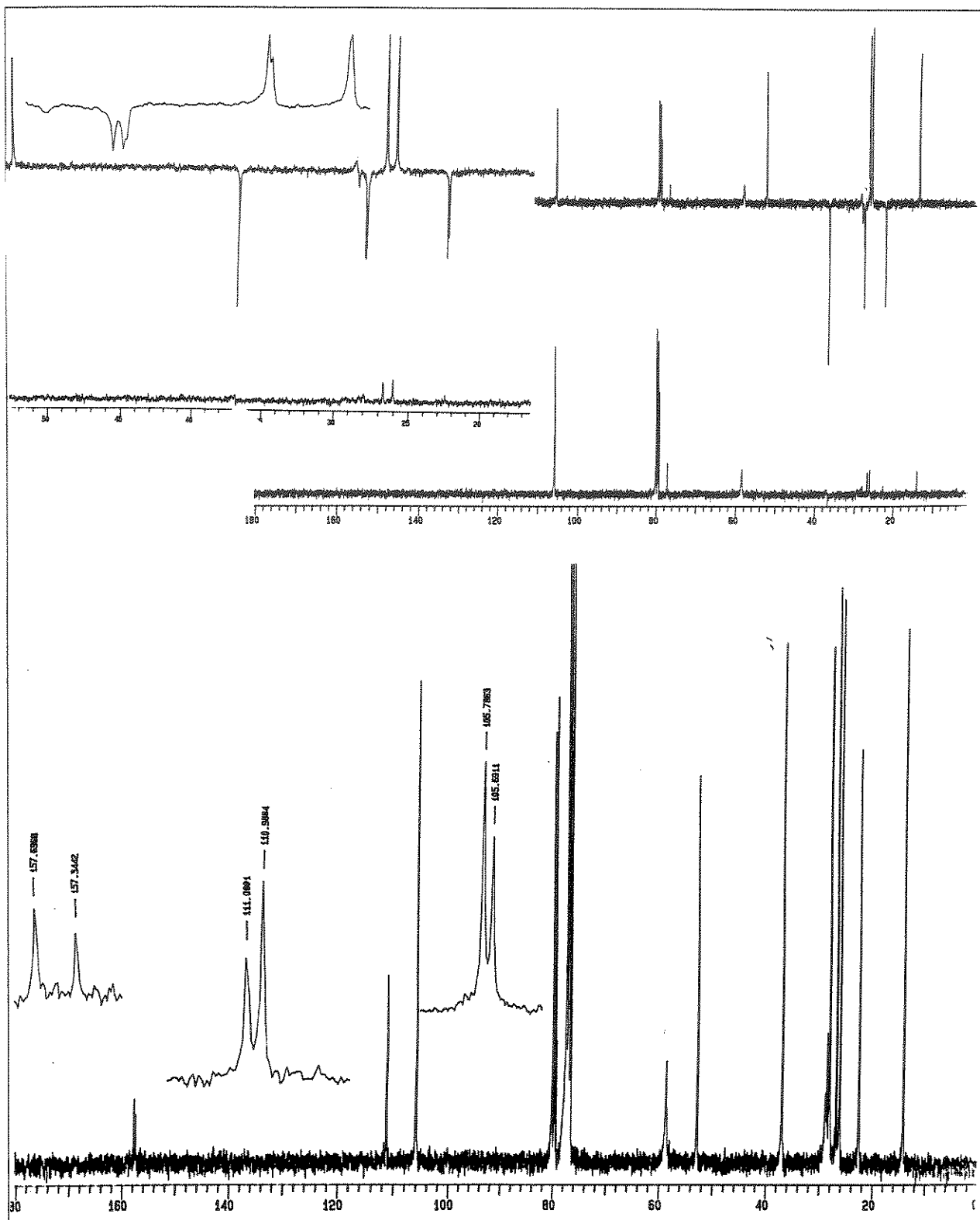
E-122-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 5-N-benzil-5-C-*n*-butil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (96)



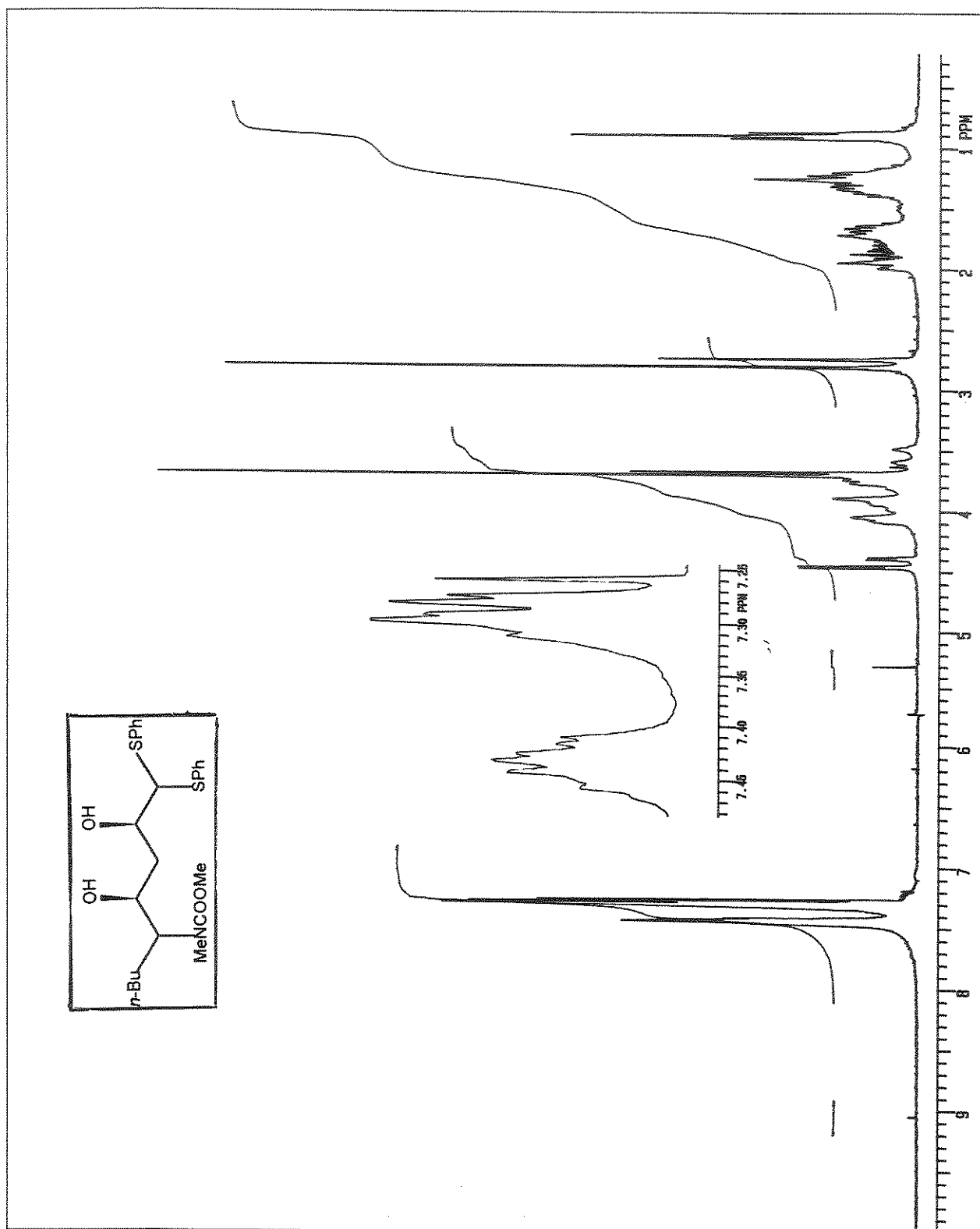
E-123-Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 5-N-benzil-5-C-*n*-butil-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (96)



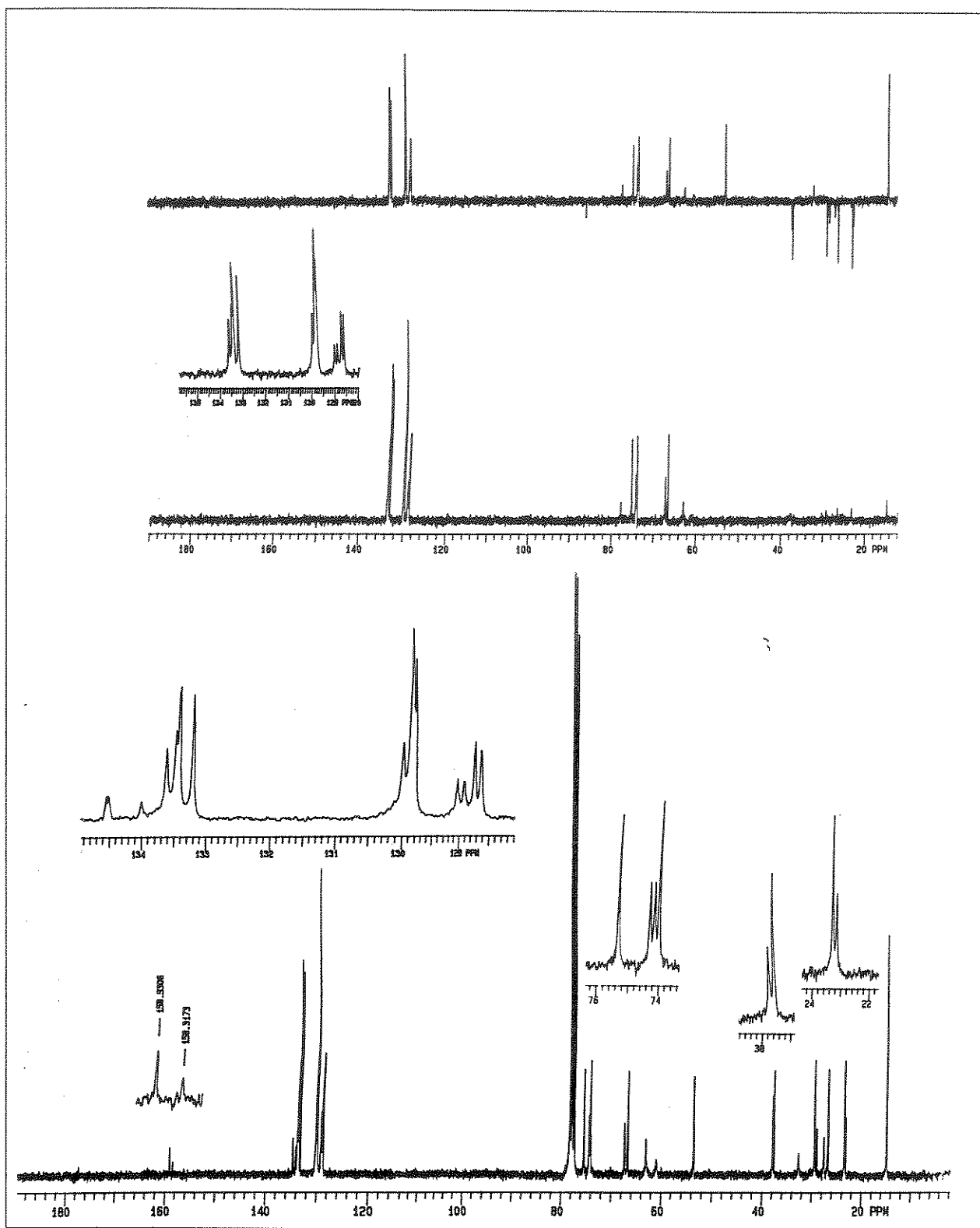
E-124-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metil-5-N-metilcarbamato-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (97)



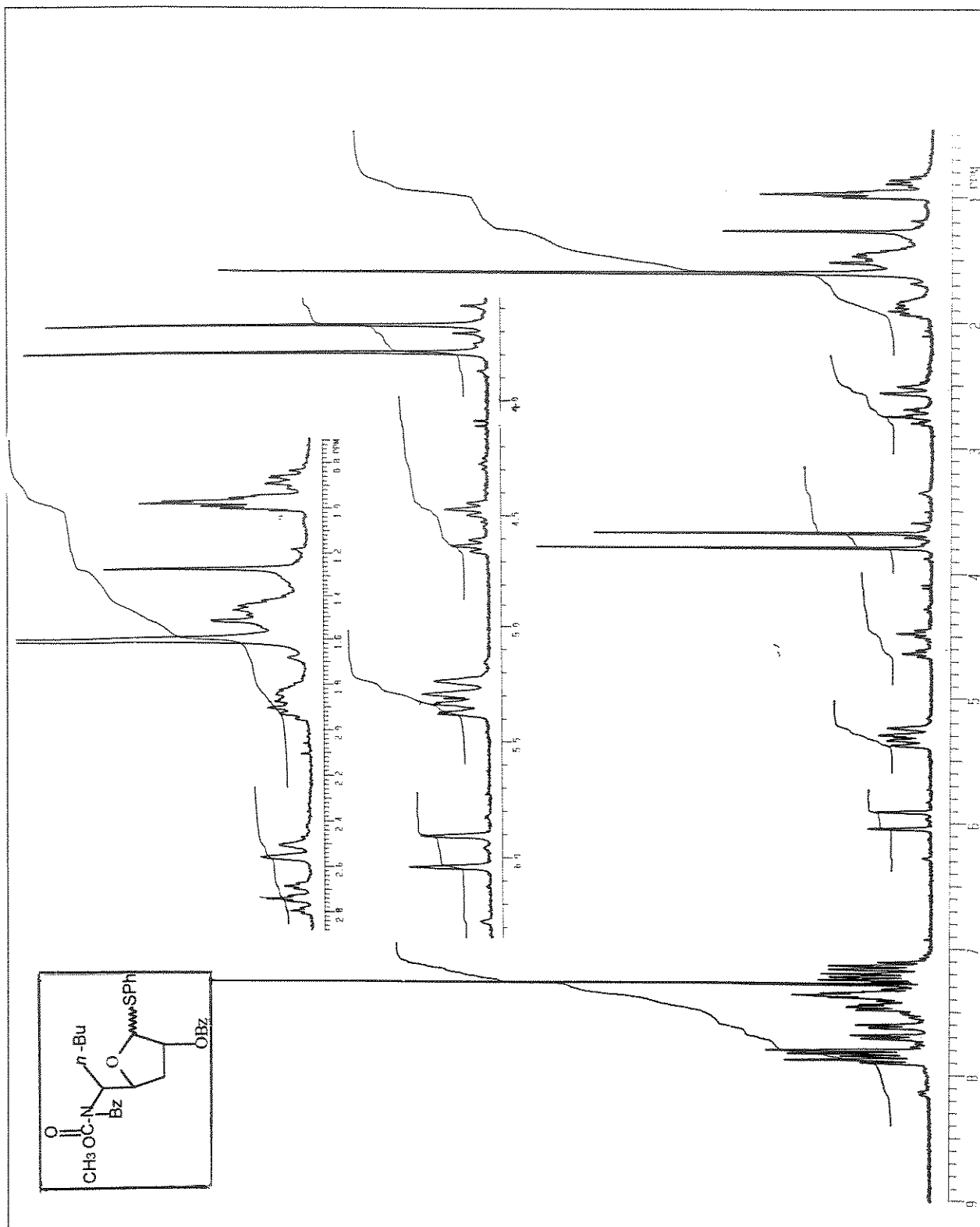
E-125-Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metil-5-N-metilcarbamato-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose (97)



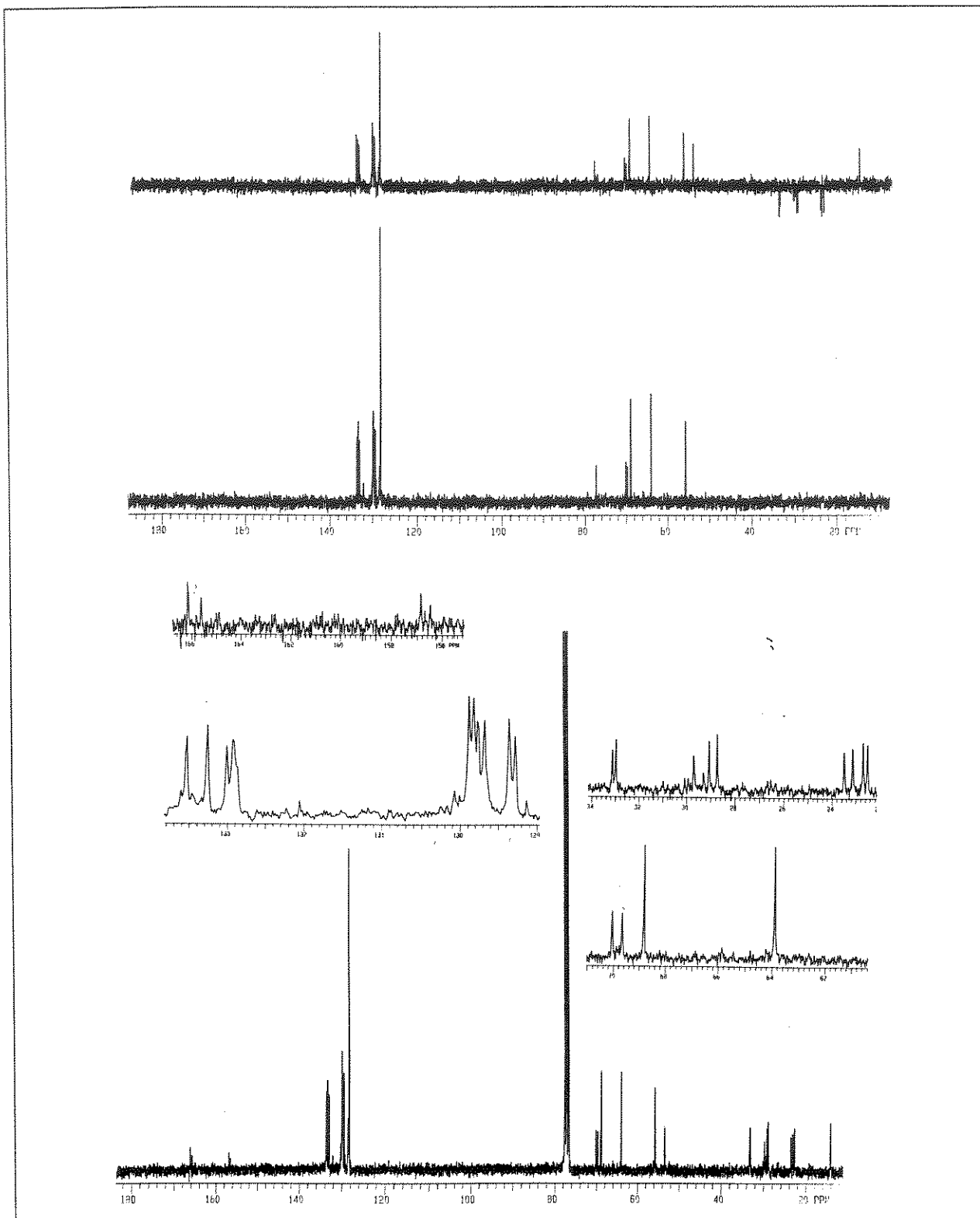
E-126-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto Fenil 5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metil-5-N-metilcarbamato ditioacetal-D-lixose (98)



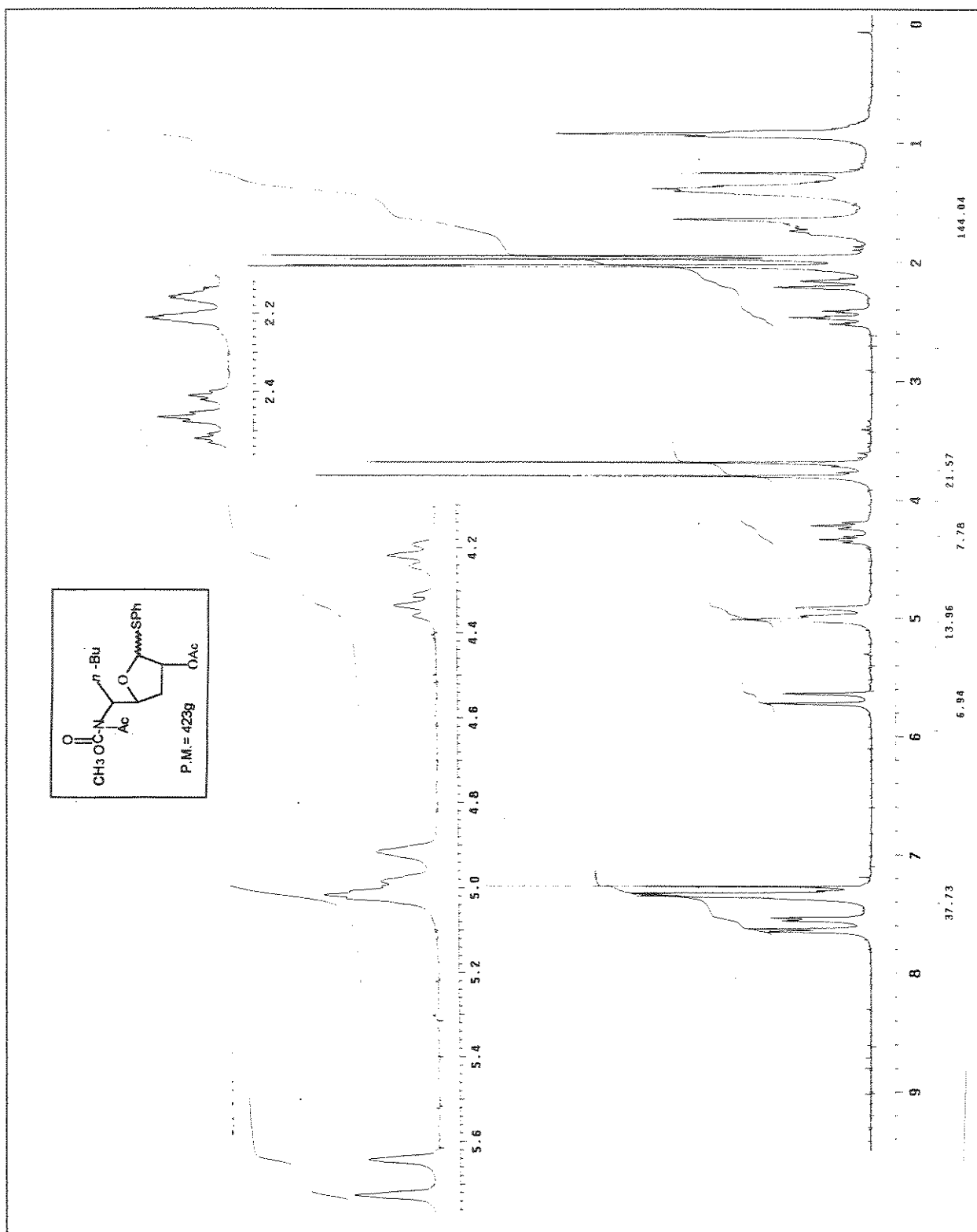
E-127-Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (300MHz), em CDCl_3 , do composto Fenil 5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-metil-5-N-metilcarbamatoditioacetal-D-lixose (98)



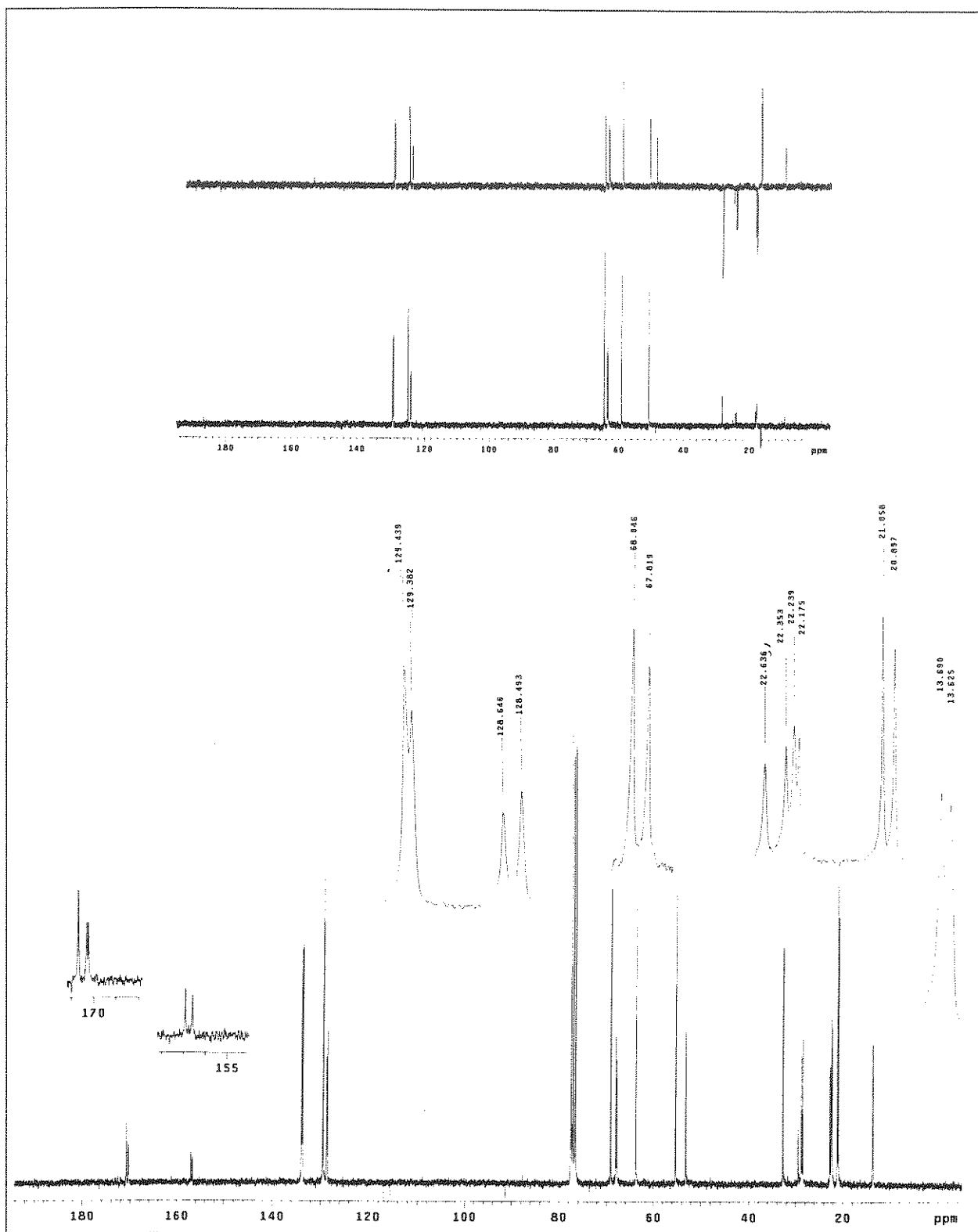
E-128-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 2-benzoil-5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-benzoil-5-N-metilcarbamato- β -L-ribofuranose de tiofenila



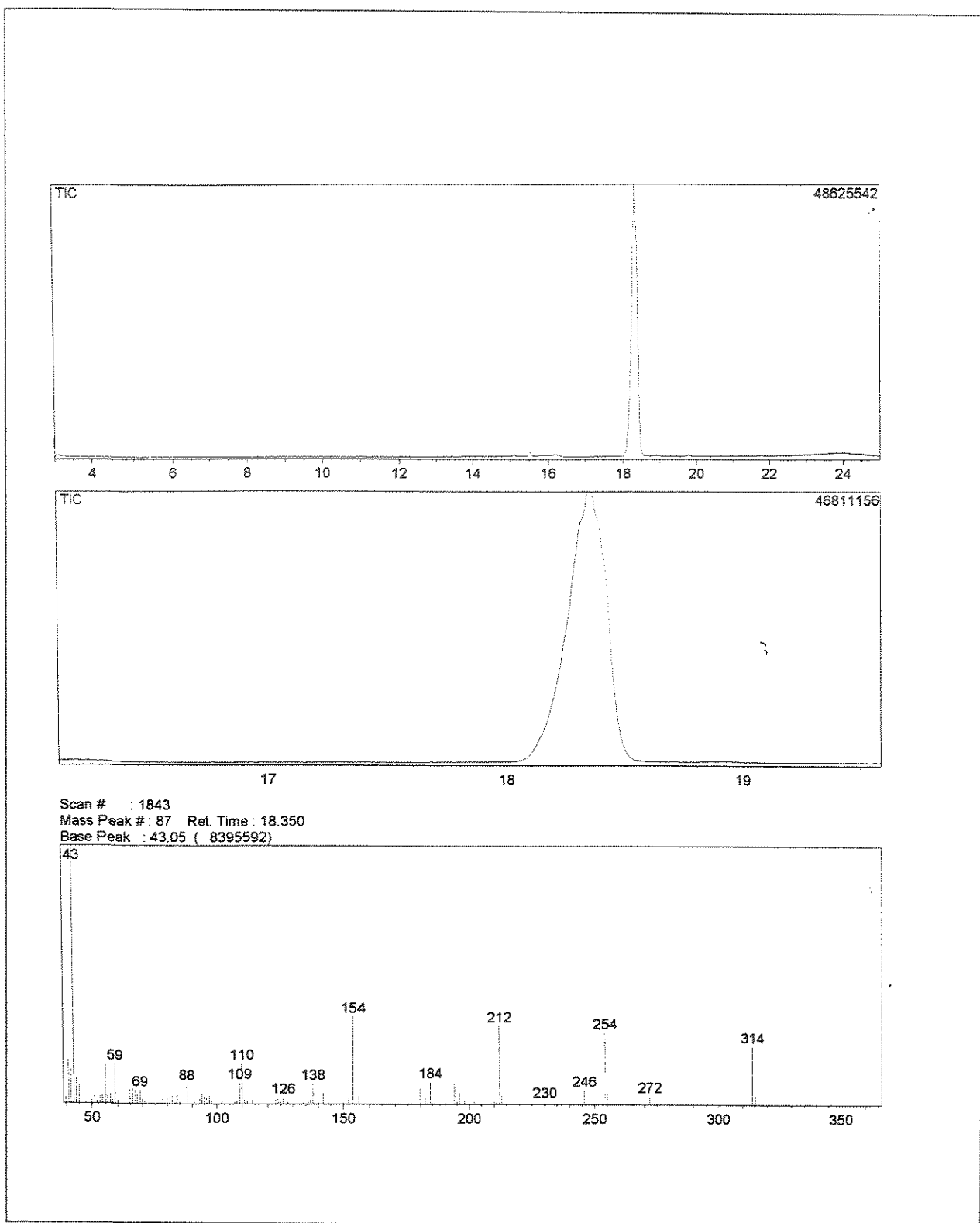
E-129-Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 2-benzoil-5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-benzoil-5-N-metilcarbamato- β -L-*lixofuranose* de tiofenila



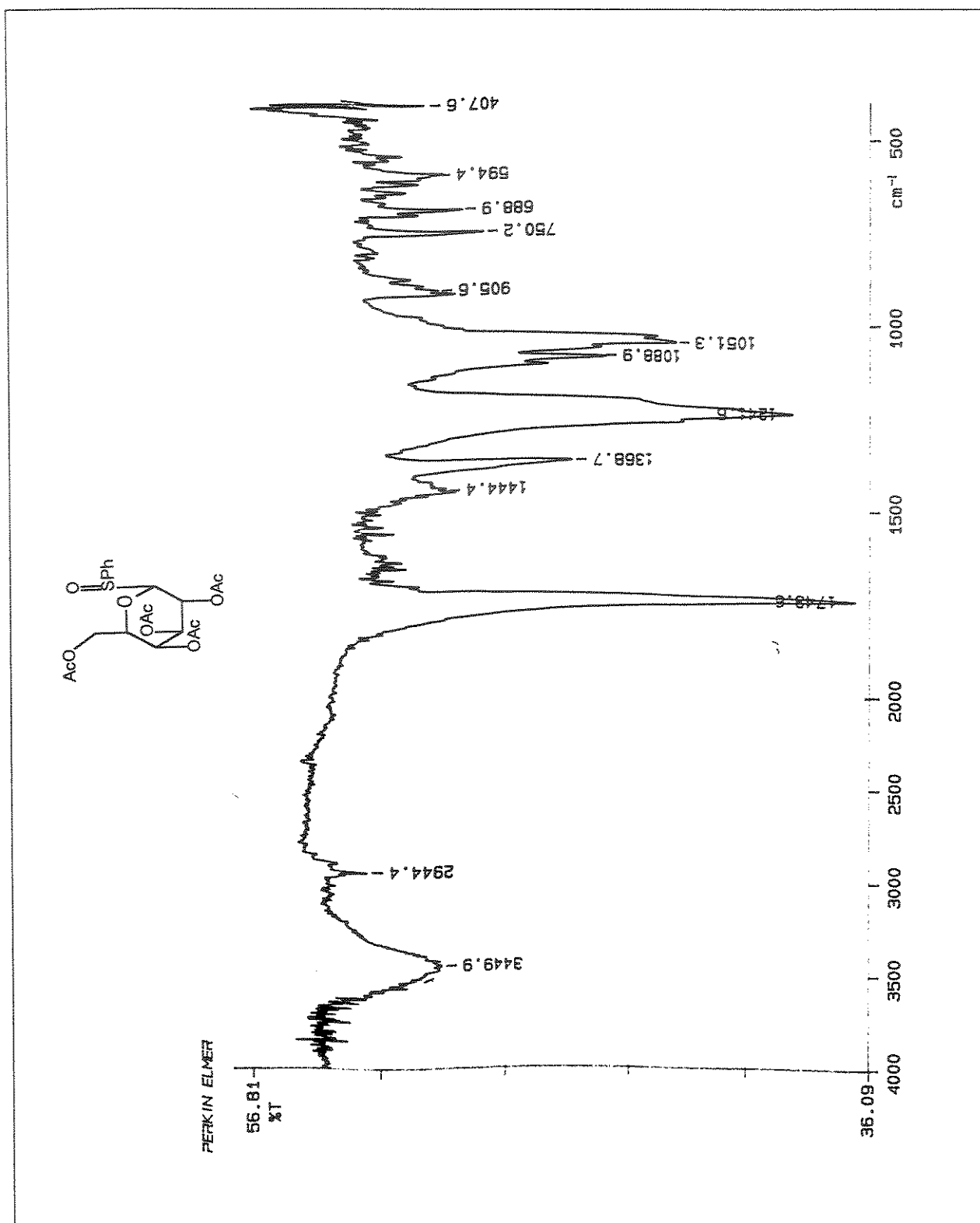
E-131-Espectro de RMN ¹H (300MHz), em CDCl₃, do composto 2-acetil-5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-acetil-5-N-metilcarbamato-β-L-*ribo*furanose de tiofenila (99)



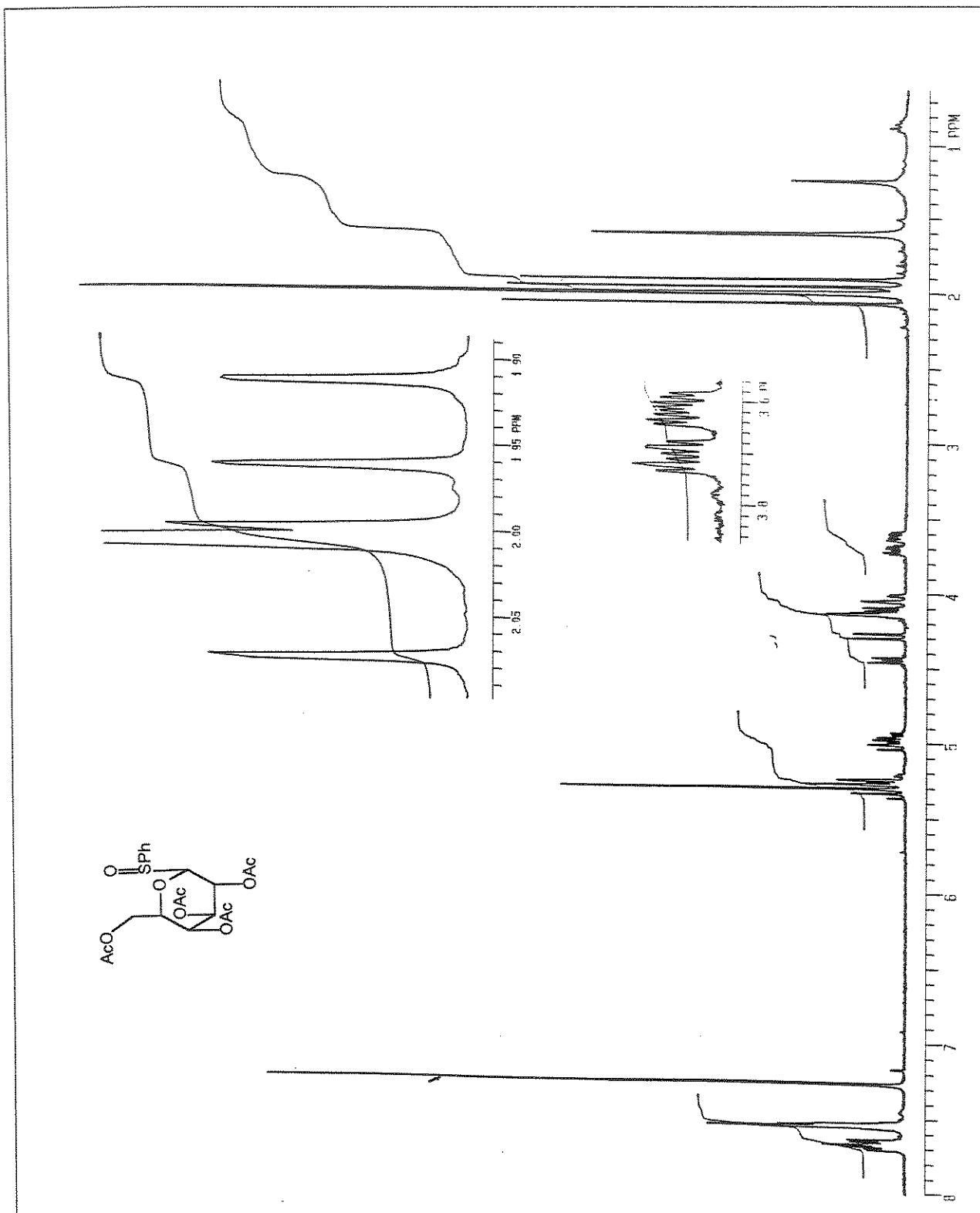
E-132- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 2-acetil-5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-acetil-5-N-metilcarbamato- β -L-lixofuranose de tiofenila (99)



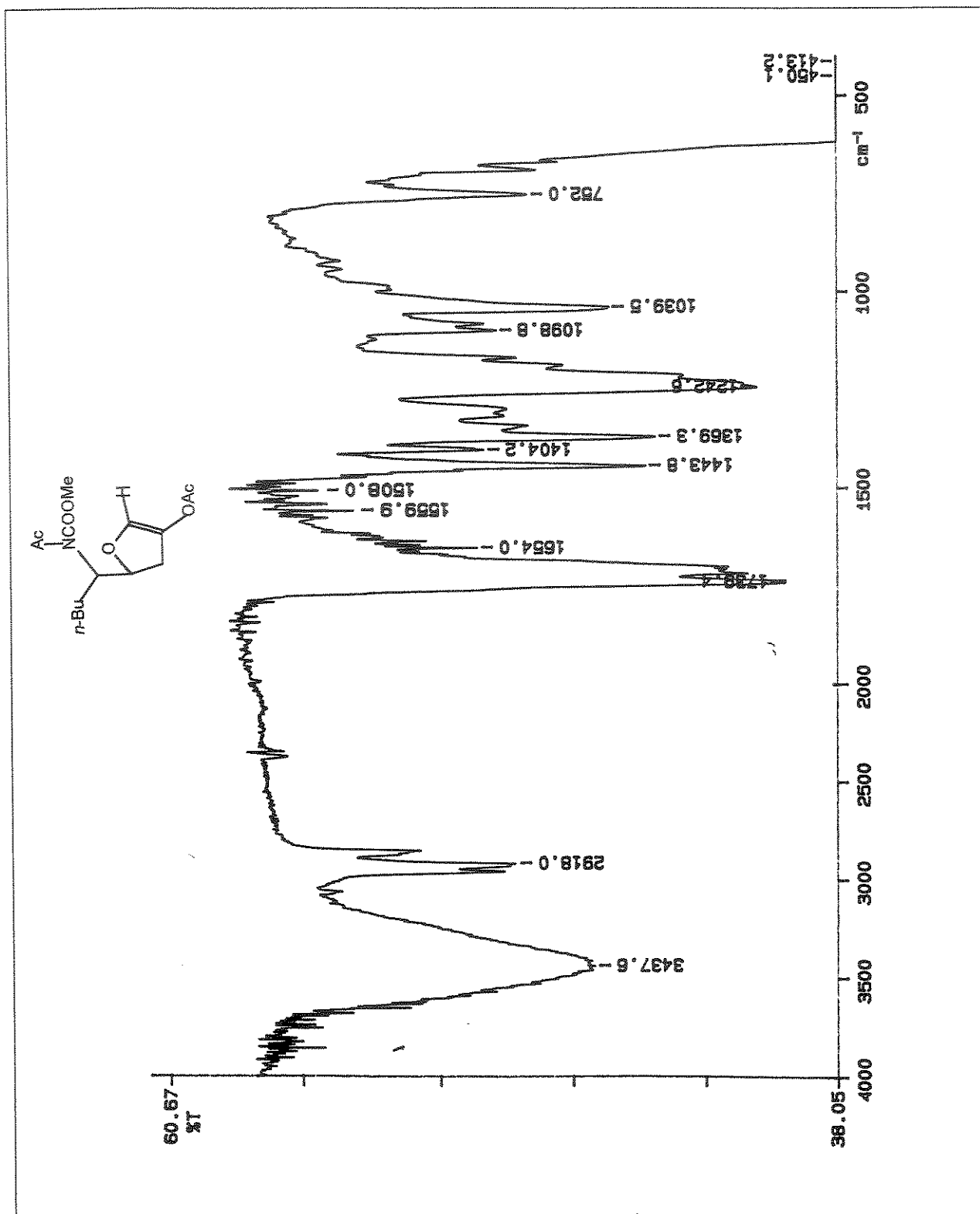
E-133-Cromatograma do composto 2-acetil-5-C-*n*-butil-3-desoxi-5-N-acetil-5-N-metilcarbamato- β -L-*ixofuranose* de tiofenila (99)



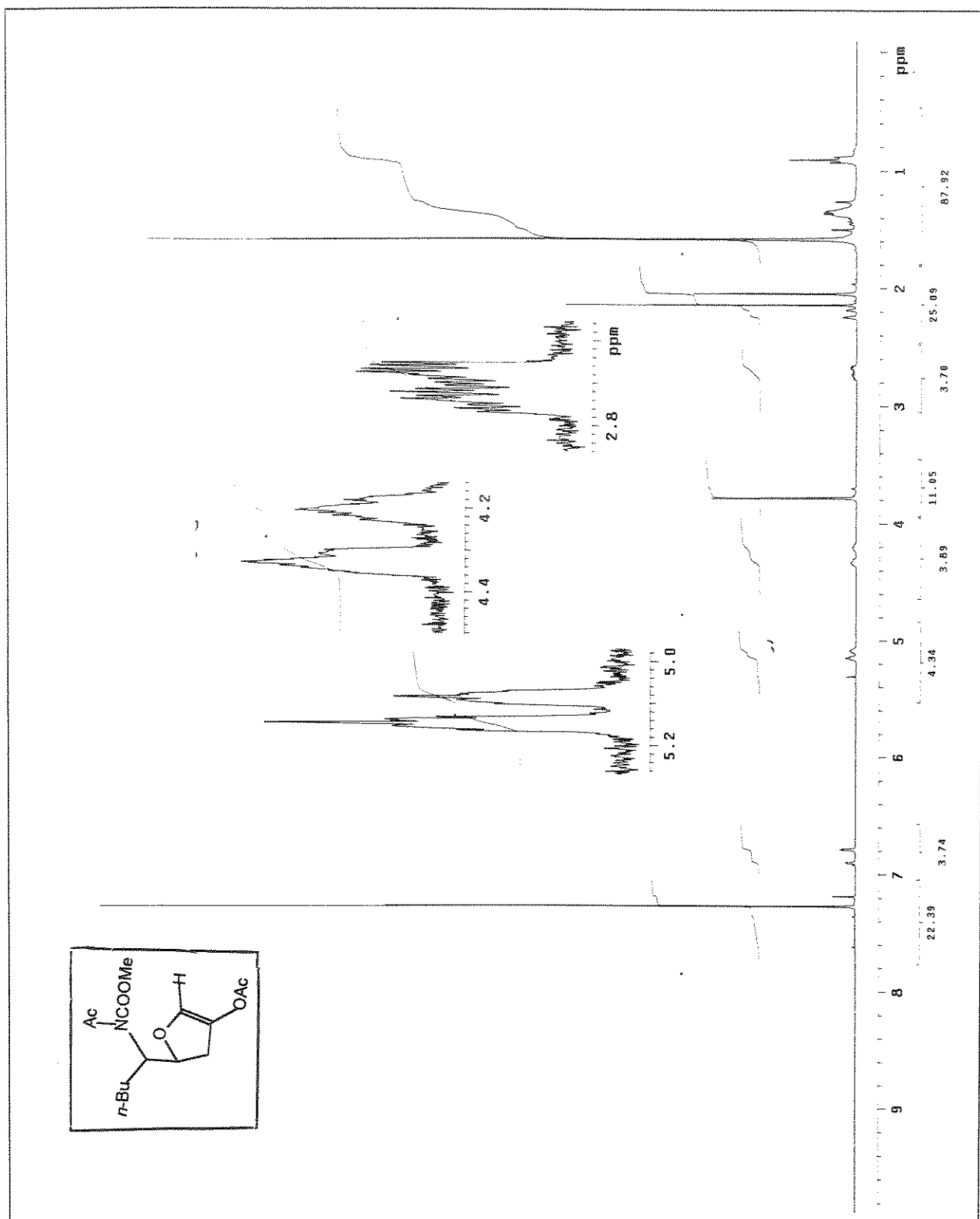
E-134-Espectro de IV (filme) do composto 100

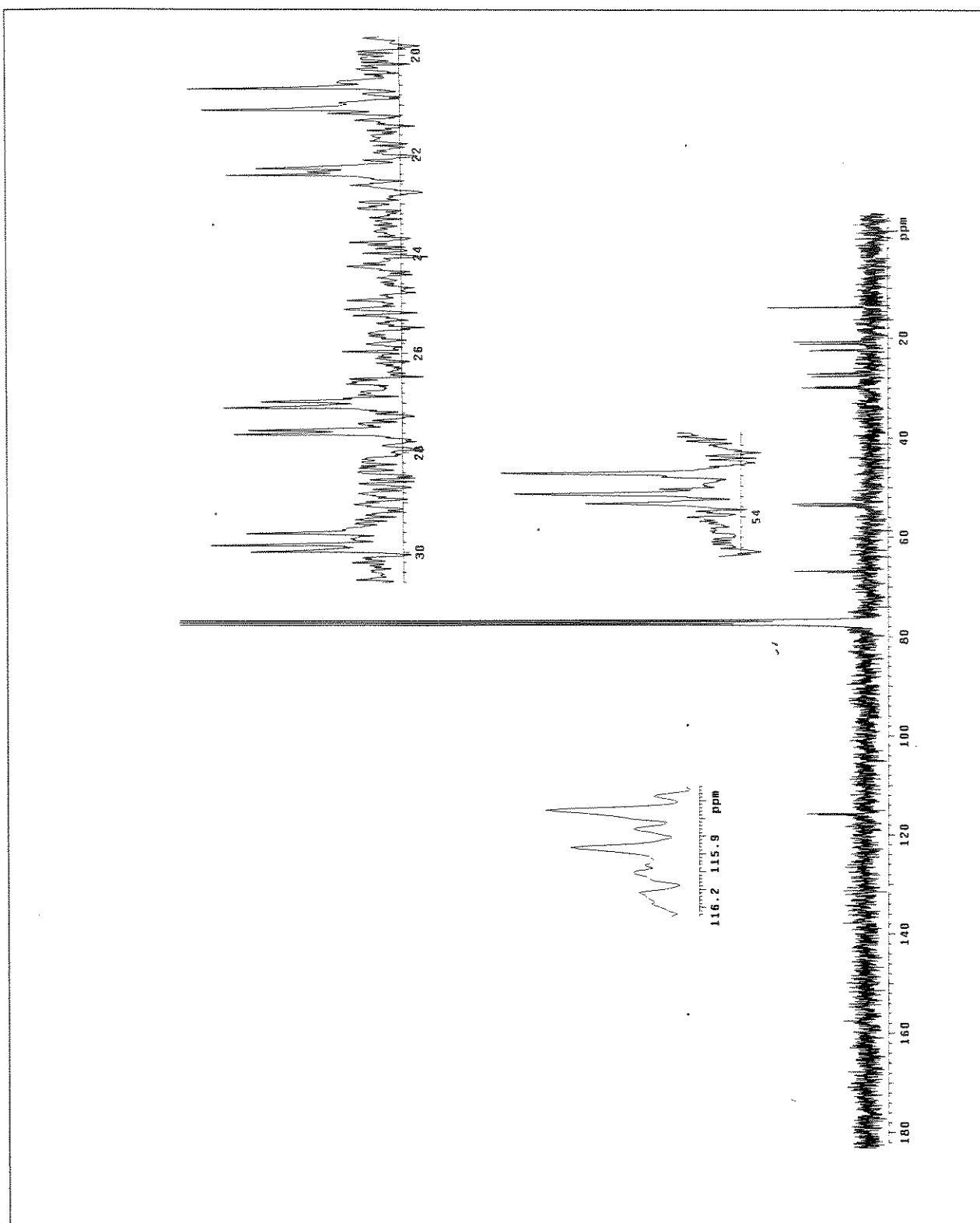


E-135- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 100

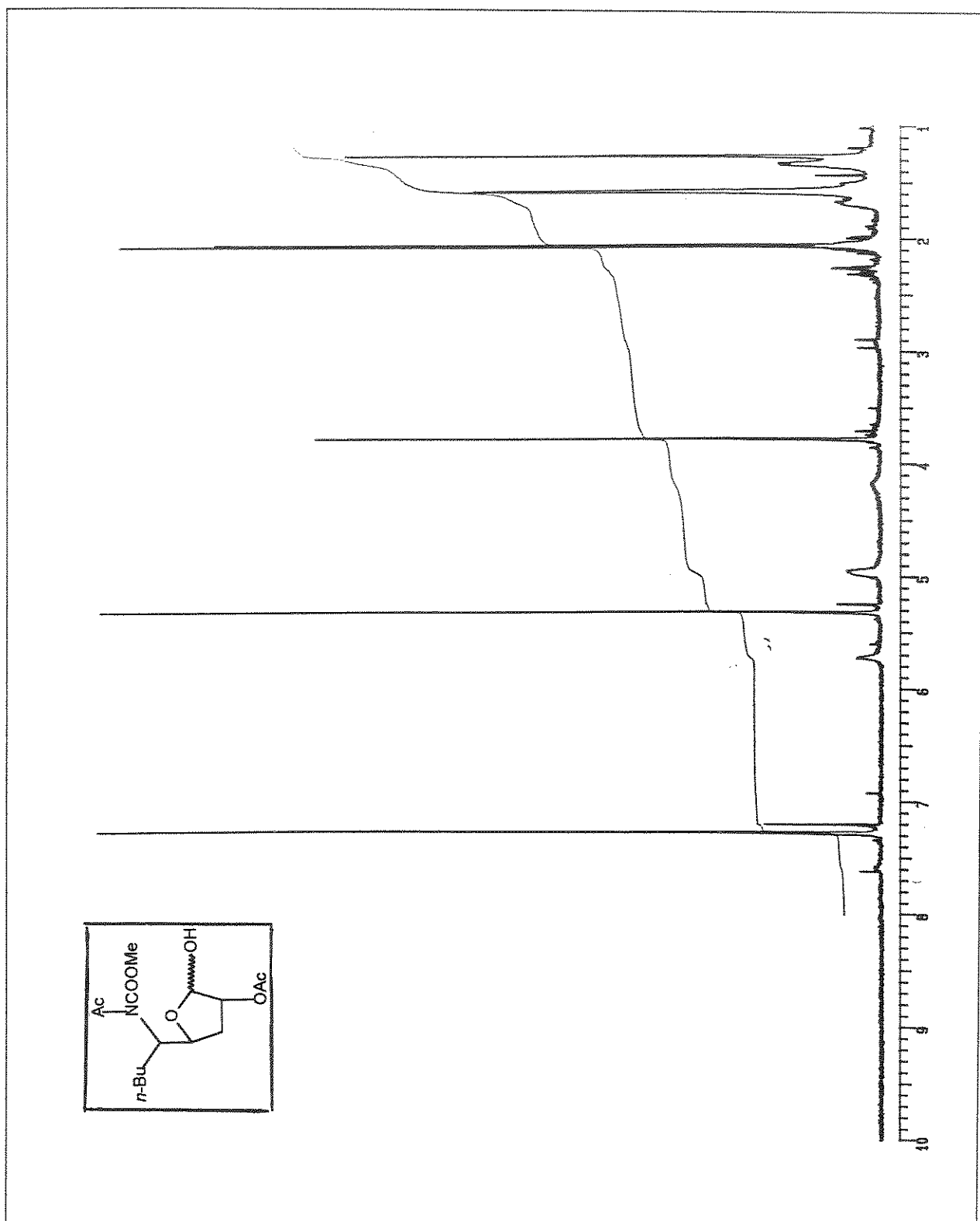


E-136- Espectro de IV (filme) do composto 101

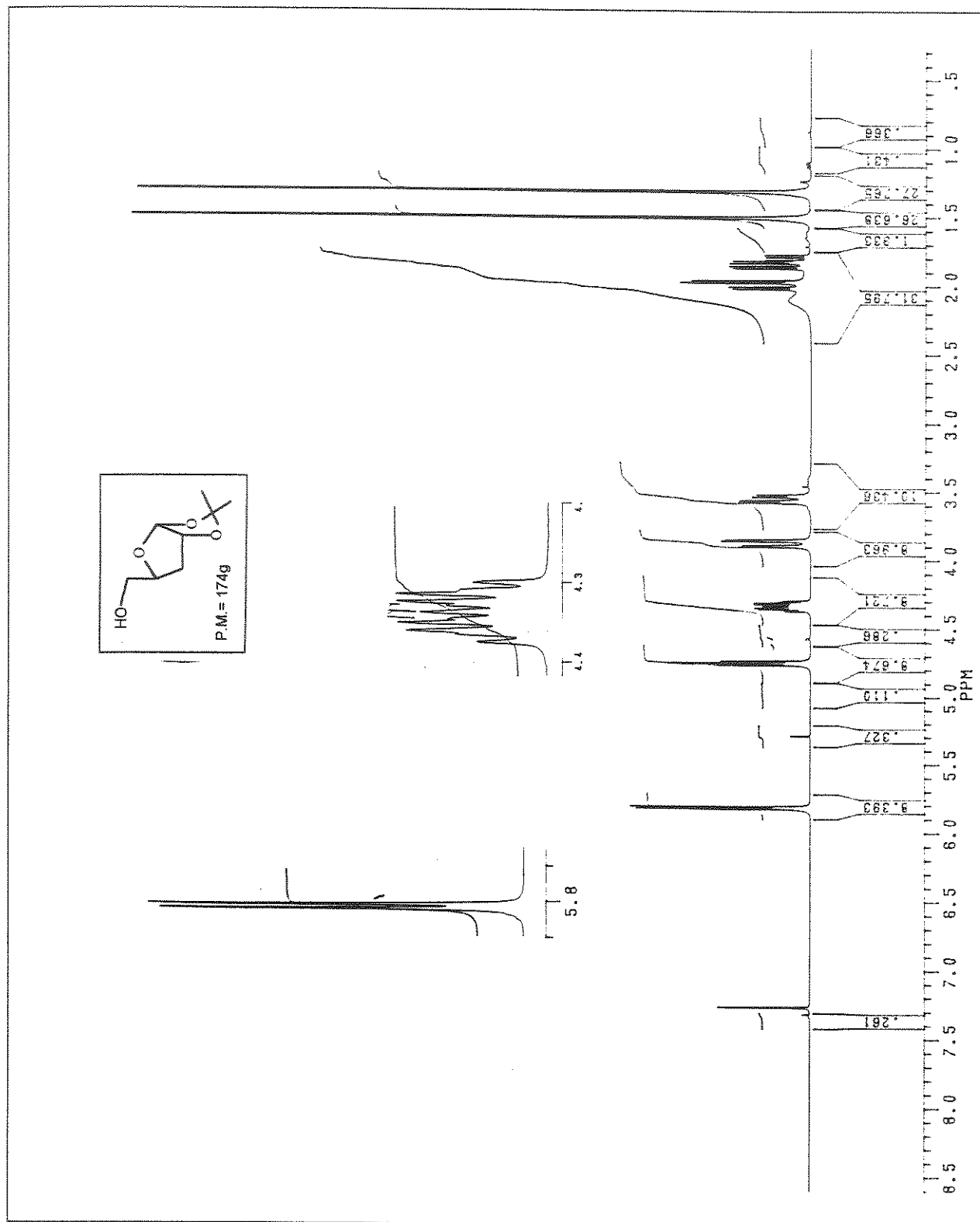
E-137- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 101



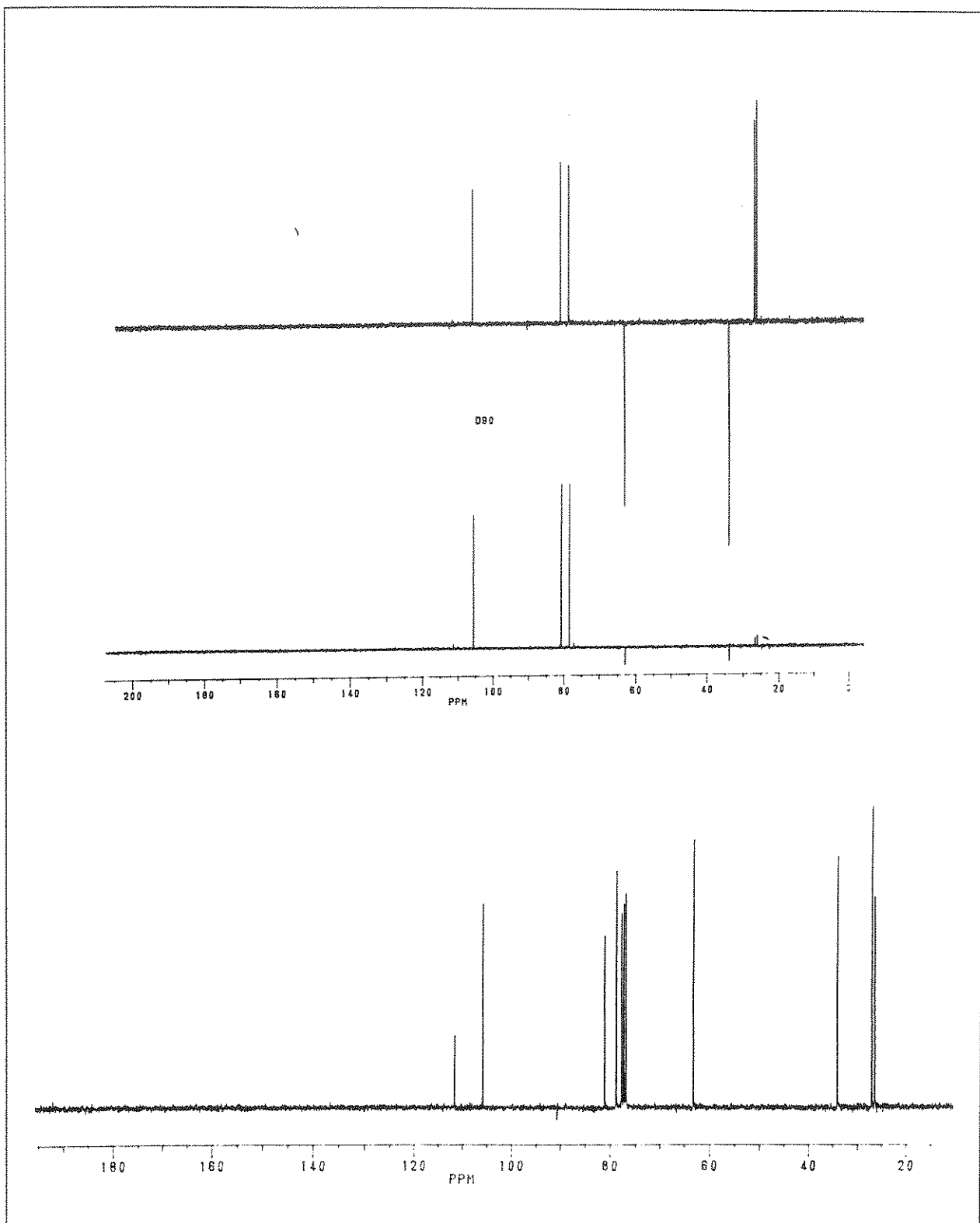
E-138- Espectro de RMN ^{13}C (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 101



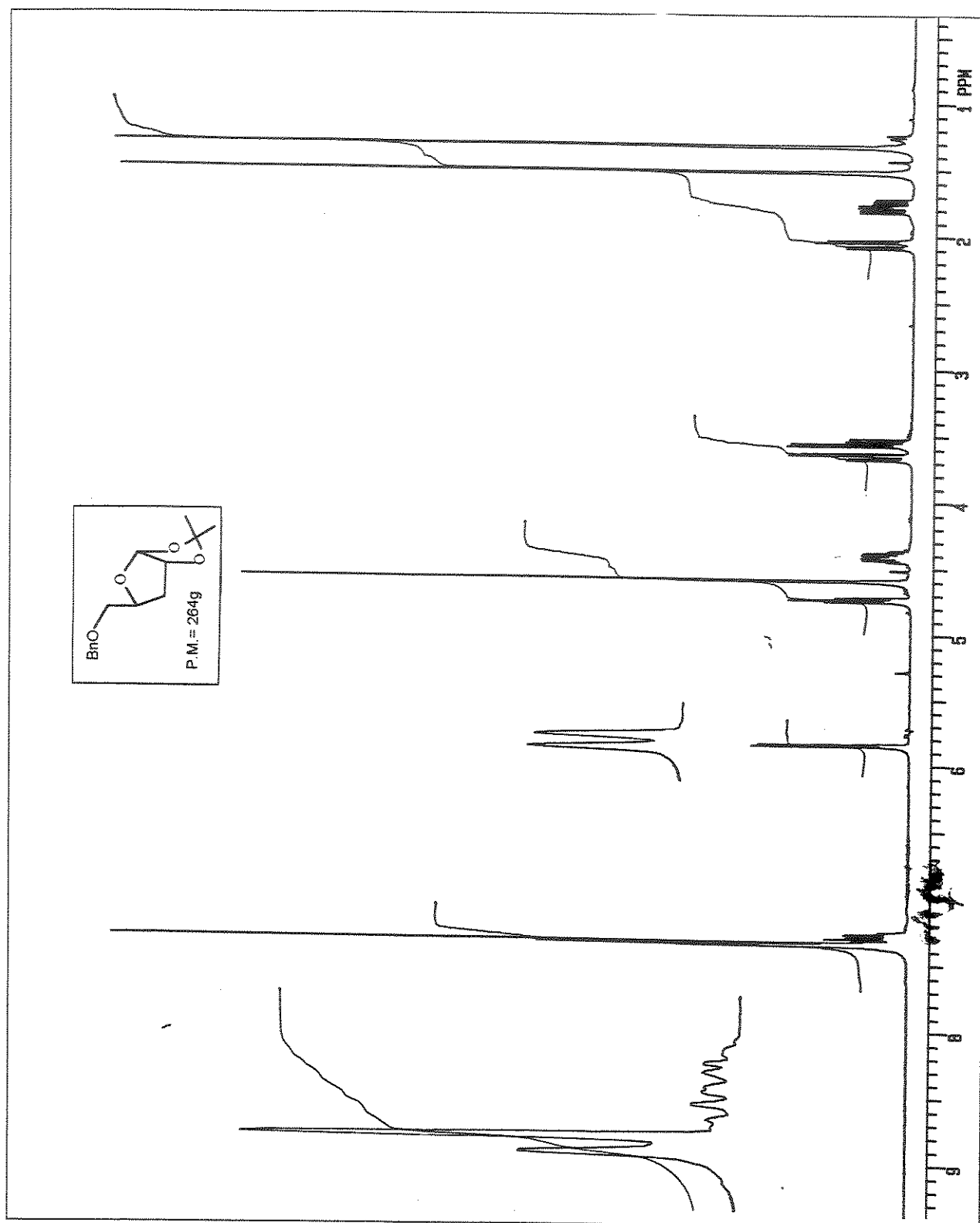
E-139- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 102



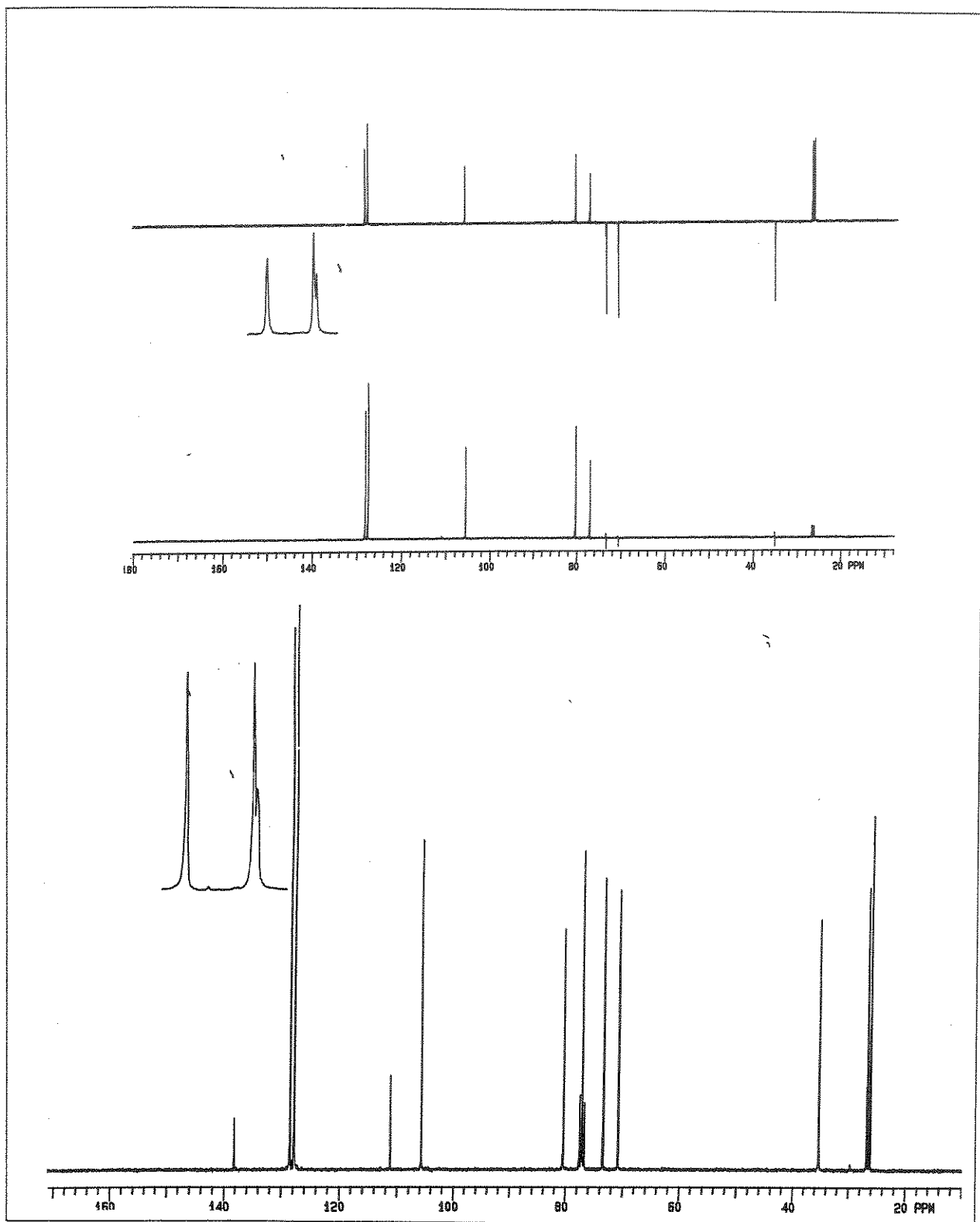
E-140- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-eritrofuranoose



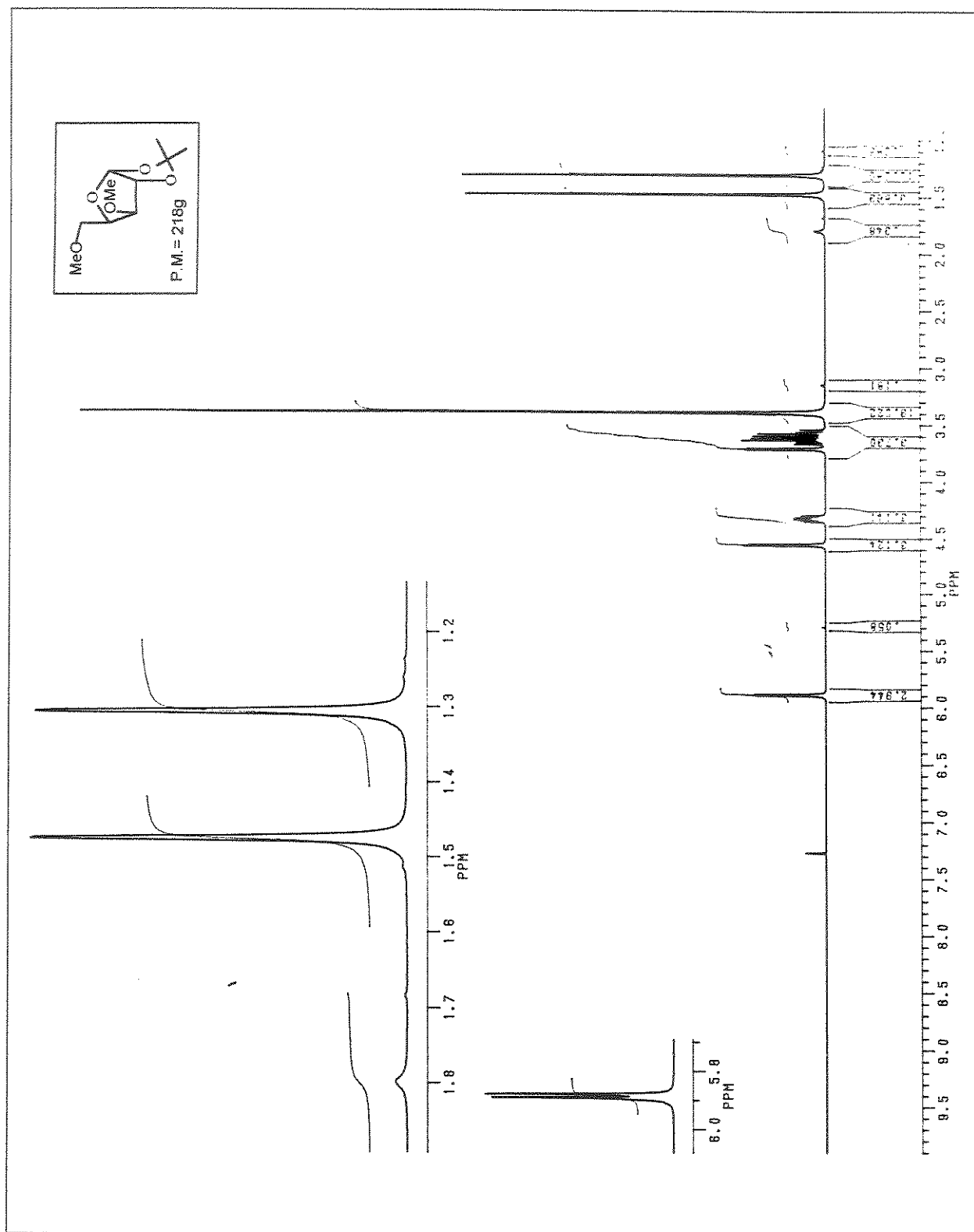
E-141- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 3-desoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-eritrofurranose



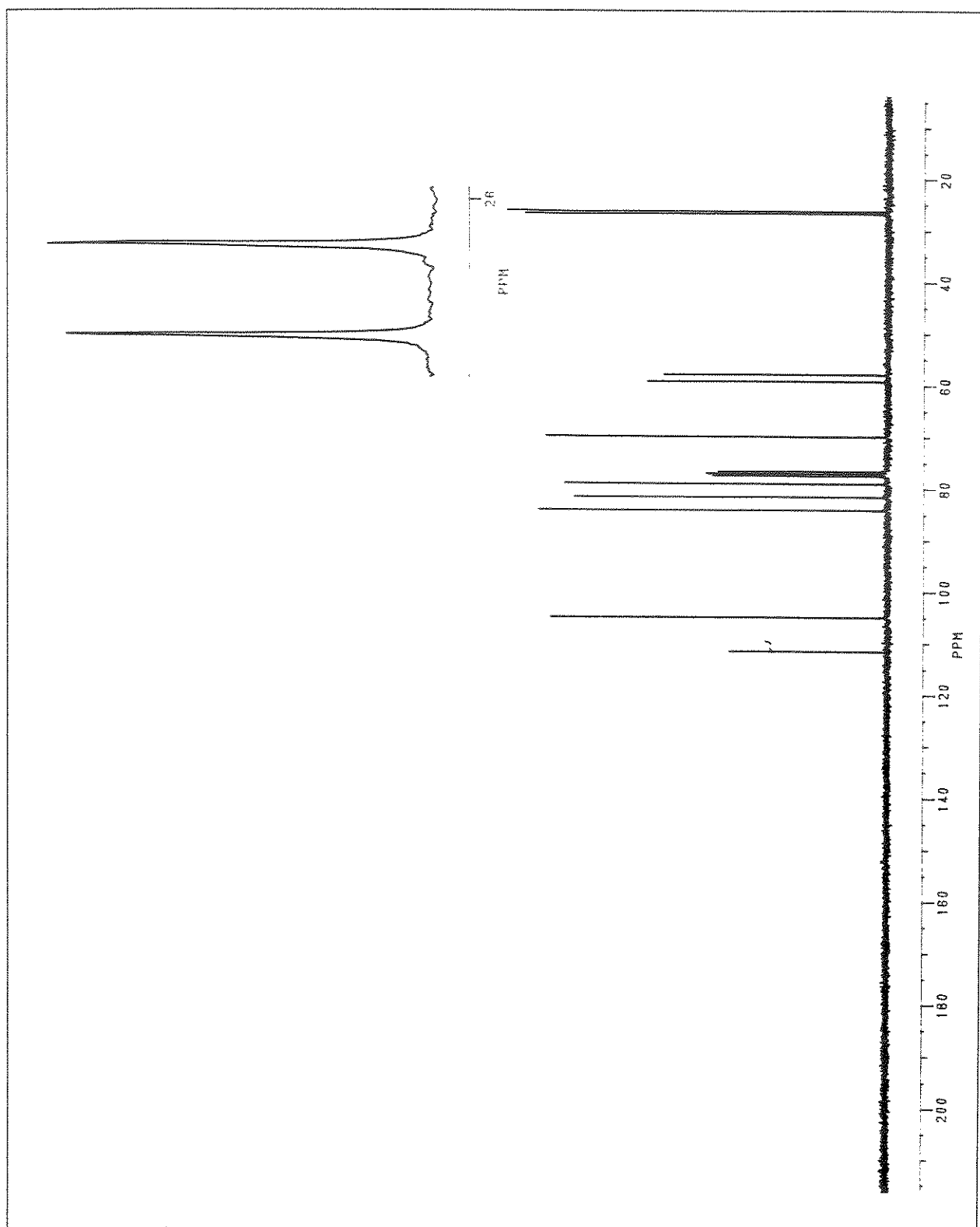
E-142- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 108



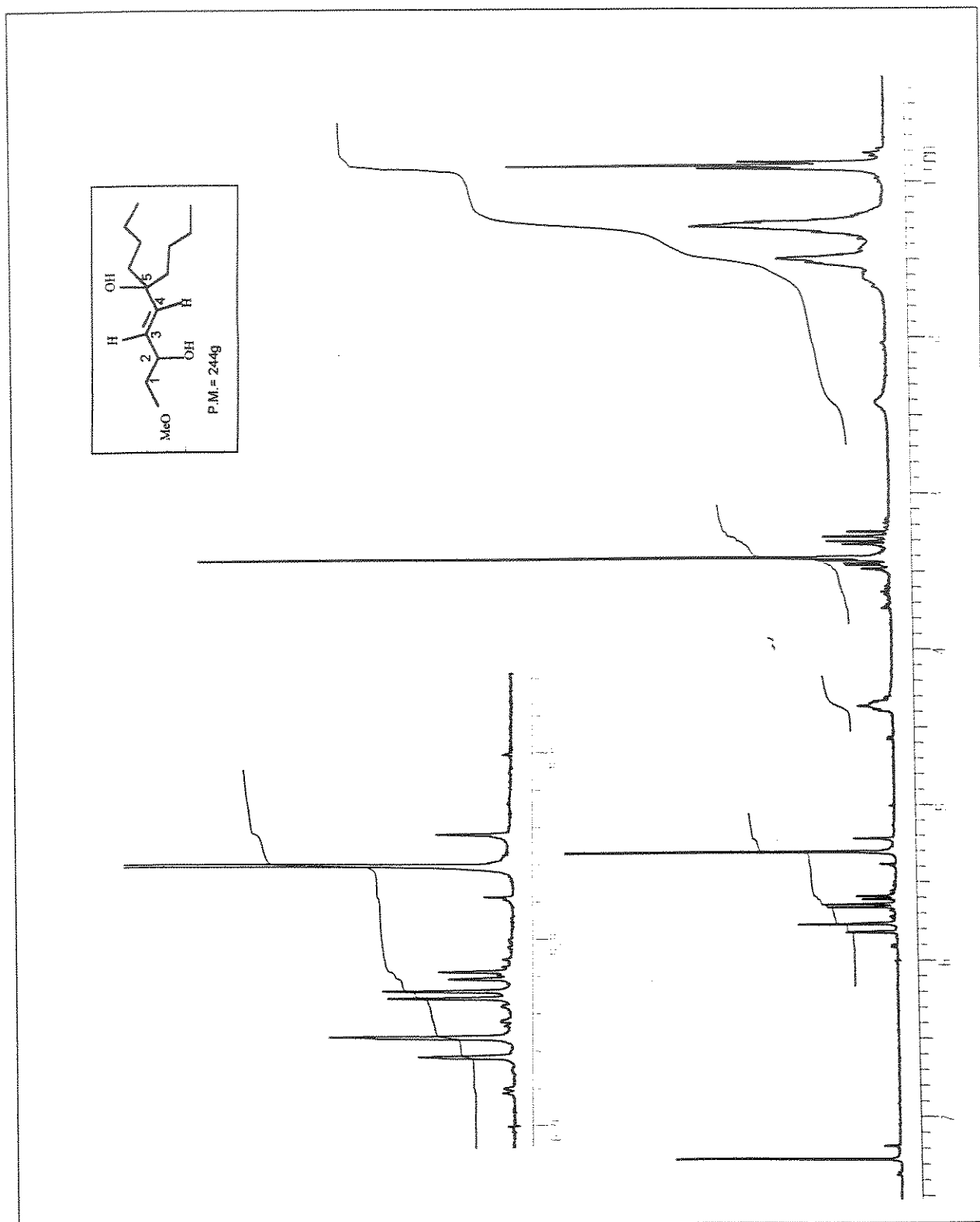
E-143- Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 108



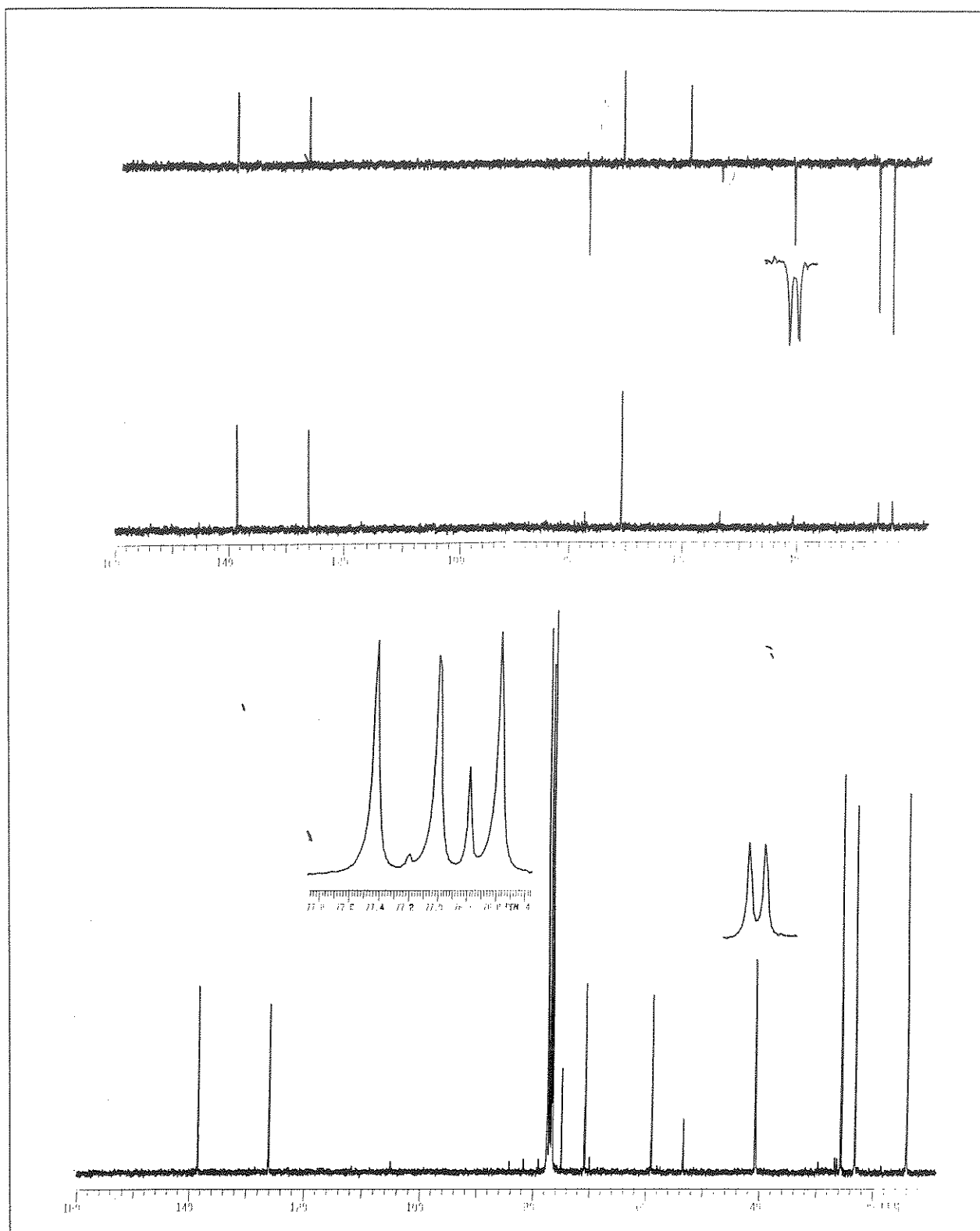
E-144- Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 106



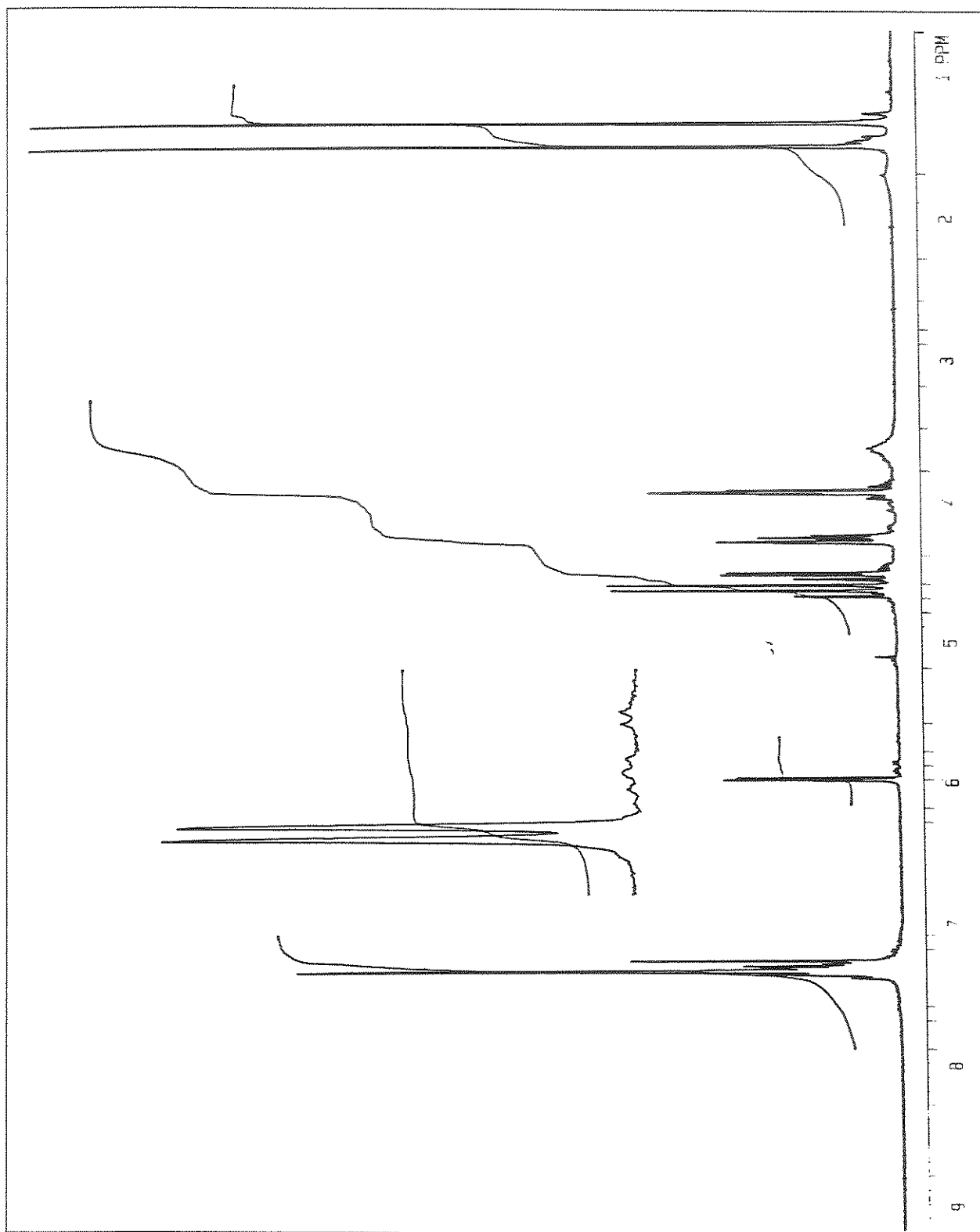
E-145-Espectro de RMN ^{13}C (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 106



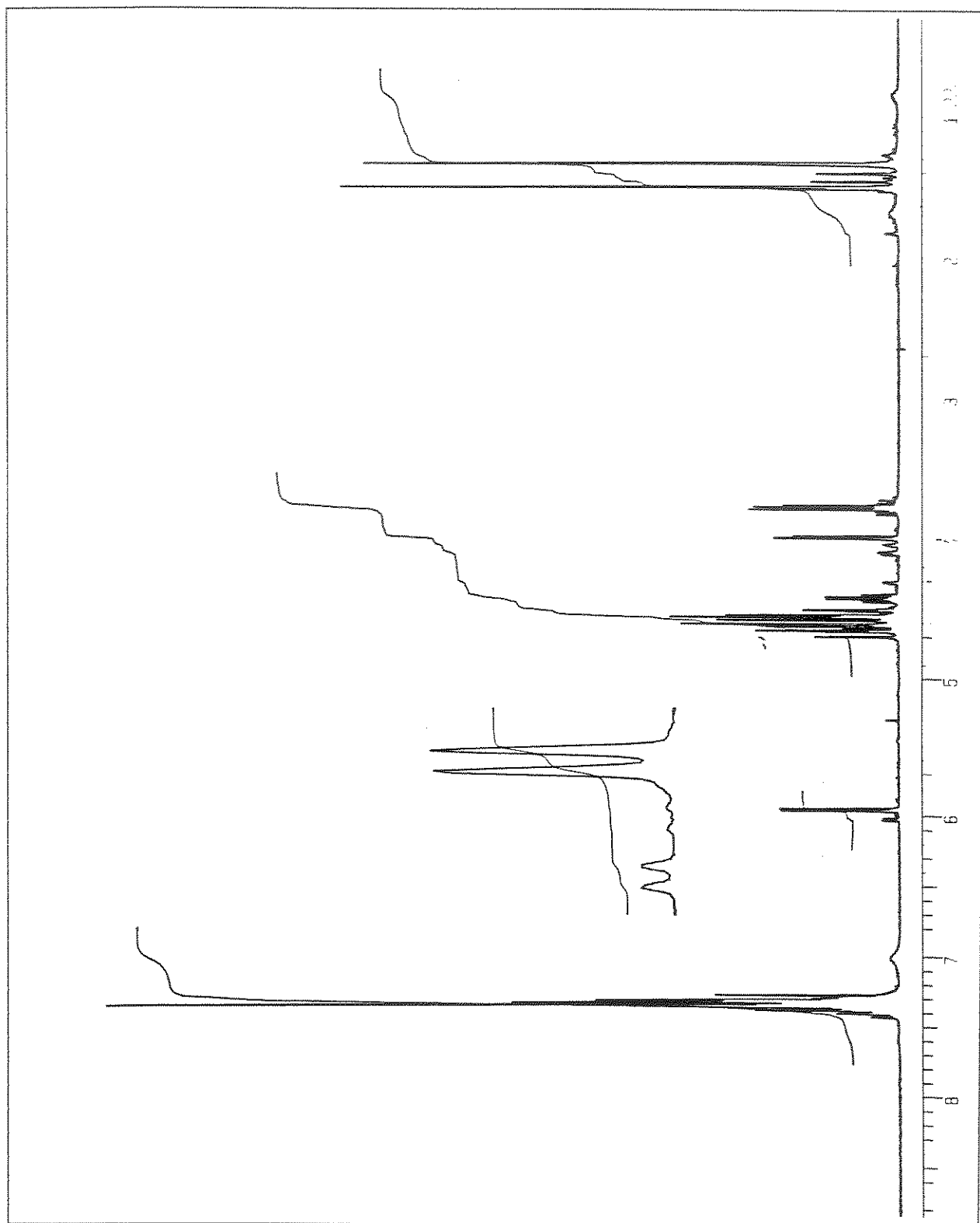
E-146-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 107



E-147-Espectro de RMN ^{13}C e experimento de DEPT (75,5MHz), em CDCl_3 , do composto 107

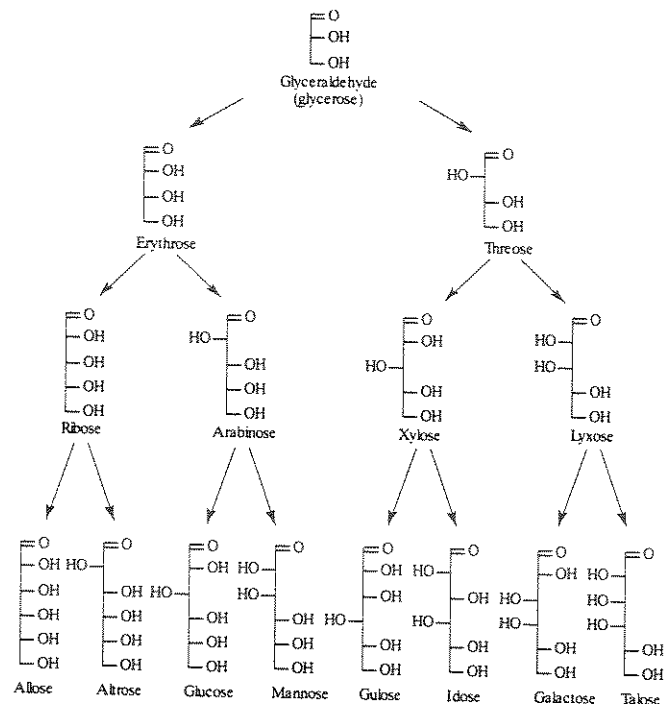


E-148-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do 5-O-benzil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose

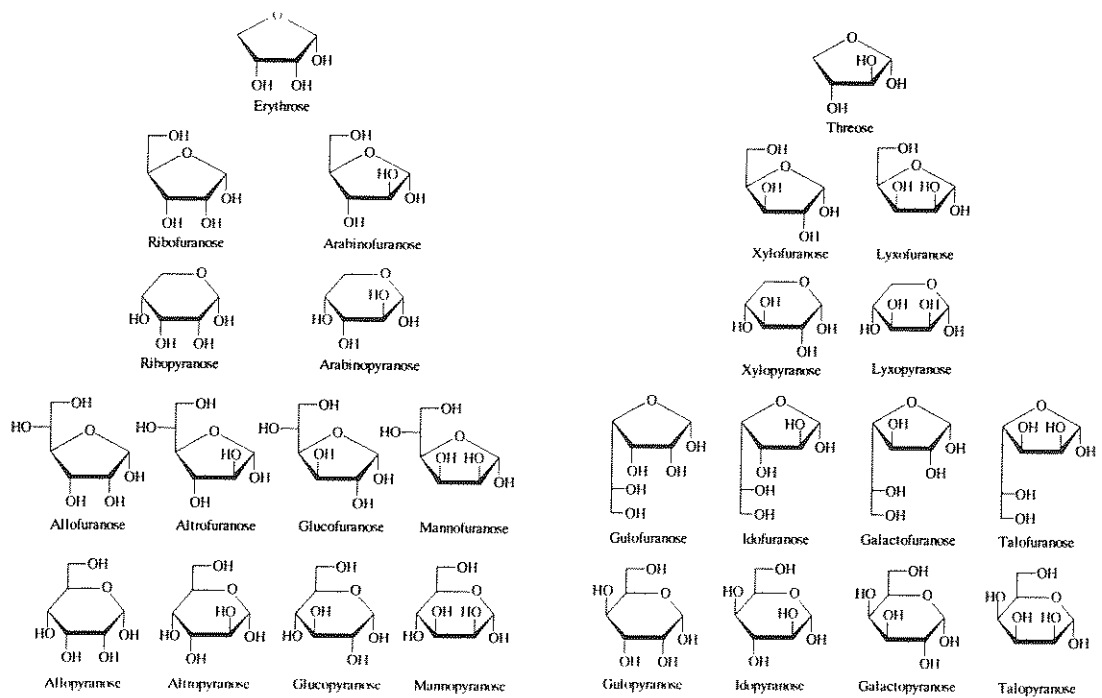


E-149-Espectro de RMN ^1H (300MHz), em CDCl_3 , do composto 3,5-O-dibenzil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose

APÊNDICE



Formas acíclicas da série-D das aldoses



Formas cíclicas das α -D-aldoses