

Universidade Estadual de Campinas



Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica

Obtenção de um anel azepínico a partir do D-glucitol

Dissertação de Mestrado

Marcelo Siqueira Valle

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Raquel Marques Braga

Campinas-São Paulo

Março 2000

IDADE BC
 CHAMADA: UNICAMP
V222o
 Ex. 43346
 IMBO BC/ 27B/2000
 ROC. 27B/2000
 C ☐ D ☒
 REC# R\$ 11,00
 ATA 03/03/2001
 .º CPD

UNICAMP

BIBLIOTECA CENTRAL
 SECÃO CIRCULANTE

CM-00153374-4

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
 BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA

V242o

Valle, Marcelo Siqueira

Obtenção de um anel azepínico a partir do
 D-glucitol / Marcelo Siqueira Valle. -- Campinas,
 SP: [s.n], 2000.

Orientadora: Raquel Marques Braga.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual
 de Campinas, Instituto de Química.

1. Iminoaçúcares. 2. Glicosidases.
3. Azepanos. I. Braga, Raquel Marques.
- II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Agradecimentos

Agradeço...

*...à minha orientadora Raquel, pela paciência, profissionalismo e discernimento nos momentos difíceis.
Levo comigo a certeza de um ensinamento maior. Obrigado.*

...aos Profs. Paulo Moran e Sergio Pinheiro, por aceitarem julgar este trabalho.

*...às companheiras Lucilia e Valéria, pela convivência no laboratório, pelas risadas e pelas “dicas” e
“toques” que fazem a diferença de verdadeiras amigas.*

*...à Rita, técnica “fashion” e “básica”, pela alegria e pela satisfação de trabalharmos juntos. Pelo café
também!*

...aos amigo(a)s Cáritas, Mário, Paiva, Sandro e Prof. Barata, pela ótima convivência e trocas de idéias.

*...aos “vizinho(a)s” Celina, Matheus, Mateus, Silvana e Rinaldo, pelas coleguismo, compartilhamento de
experiências e companhia nos almoços no bandeião.*

*...aos companheiros Paulinho, Jose, Moacir e Ezequias, pela amizade e contribuição dada nas situações
em que precisei.*

...ao conterrâneo Marlon, pela acolhida e amizade.

...(a)o Sônia, Paula, Soninha e Fred, pelos espectros e ajuda imprescindível na realização deste trabalho.

...aos Profs. Herrera, Rittner e Luís Carlos, pela importante e excelente formação acadêmica dada a mim.

*...à Prof^a. Anita Jocelyne Marsaioli, pela contribuição significativa dispensada na interpretação
espectroscópica do anel azepínico.*

...to my English teacher Vera, for her assistance and caress all the time.

...à Bel e ao André da CPG, por prestarem seus serviços sempre com eficiência e tranqüilidade.

...aos funcionários do Instituto de Química, pelo trabalho indispensável em nosso dia-a-dia.

...ao CNPq e Fapesp, pelo auxílio financeiro.

...aos amigos Mauro e Mireille, pelo continuado apoio, científico e pessoal.

*...aos meus pais José e Henriqueta e ()a(o)s irmã(o)s Alexandre, Ana Cristina, Andrea e André, pelo amor
e carinho.*

*...aos Amigos não-citados, mas nem por isto menos importantes, pela ajuda direta ou indireta nesta minha
caminhada.*

...ao País, pela oportunidade de vencer.

...à Deus, por todos os momentos.

i. RESUMO

OBTENÇÃO DE UM ANEL AZEPÍNICO A PARTIR DO D-GLUCITOL

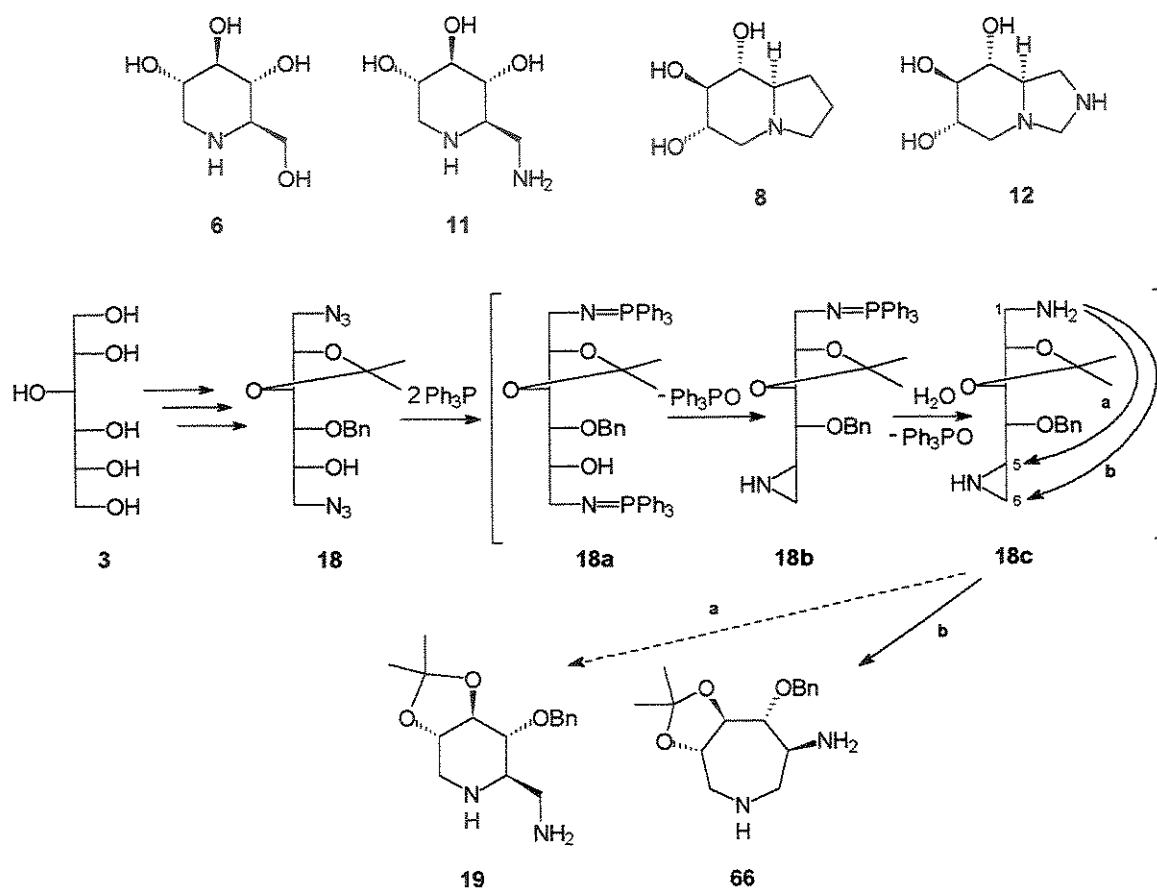
Marcelo Siqueira Valle e Raquel Marques Braga.

Instituto de Química, UNICAMP, CEP 13.081-970, Caixa Postal 6154,
Campinas -São Paulo - Brasil.

Palavras-chave: *D-glucitol, iminoaçúcares, glicosidases.*

Nos últimos anos têm sido crescente o interesse de se investigar novas rotas sintéticas para a obtenção de várias classes de alcalóides com atividade biológica pronunciada. Como exemplo, muitas piperidinas e pirrolidinas poliidroxiladas inibidoras de glicosidases (também conhecidas como iminoaçúcares), são usadas no tratamento de diabetes e outras desordens metabólicas; aplicadas no bloqueamento de infecções microbiais, metástases e como agentes anti-virais, em particular contra o vírus da imuno-deficiência humana (HIV). Devido a grande potencialidade terapêutica deste compostos, propomos a obtenção de uma amino-piperidina (**11**) e de um biciclo (**12**), análogas à 1-desoxinojirimicina (**6**) e à castanospermina (**8**), substâncias inibidoras de enzimas glicoprocessantes (Esquema i). Iniciamos a nossa seqüência sintética a partir do D-glucitol (**3**). Este alditol é um material de partida atraente pois é comercialmente acessível e possui os centros assimétricos definidos para as nossas finalidades sintéticas. Através de reações de proteção, desproteção seletiva e substituição nucleofílica acessamos a diazida (**18**), intermediário-chave para a obtenção do composto-alvo (**19**). A etapa crucial, que consiste na reação da diazida (**18**) com trifetilfosfina, envolve a formação de vários intermediários: redução do grupo azido ao iminofosforano (**18a**); formação de aziridina (**18b**) e ciclização intramolecular (**18c**). Na ciclização, a amina formada em C-1 pode atacar os carbonos C-5 ou C-6, levando a estruturas cíclicas de seis membros, composto (**19**), e/ou sete membros, composto (**66**). Ao final desta reação, isolou-se uma substância (29%), que foi

submetida a análises espectroscópicas (IV, RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT, gCOSY, HSQC e NOE diferencial) e espectrométrica (EM por inserção direta). Após a análise dos dados obtidos, pôde-se elucidar inequivocamente sua estrutura, onde se verificou tratar-se de um anel azepínico (66). Com este produto obtido, verificou-se que o ataque nucleofílico, indicado em (18c), realizou-se ao C-6, não obtendo desta forma a piperidina desejada. Azepanos poliidroxiados, contudo, têm demonstrado atividade biológica atuando como inibidores de glicosidades.



ii. ABSTRACT

OBTENTION OF A AZEPINIC RING FROM THE D-GLUCITOL

Marcelo Siqueira Valle e Raquel Marques Braga.

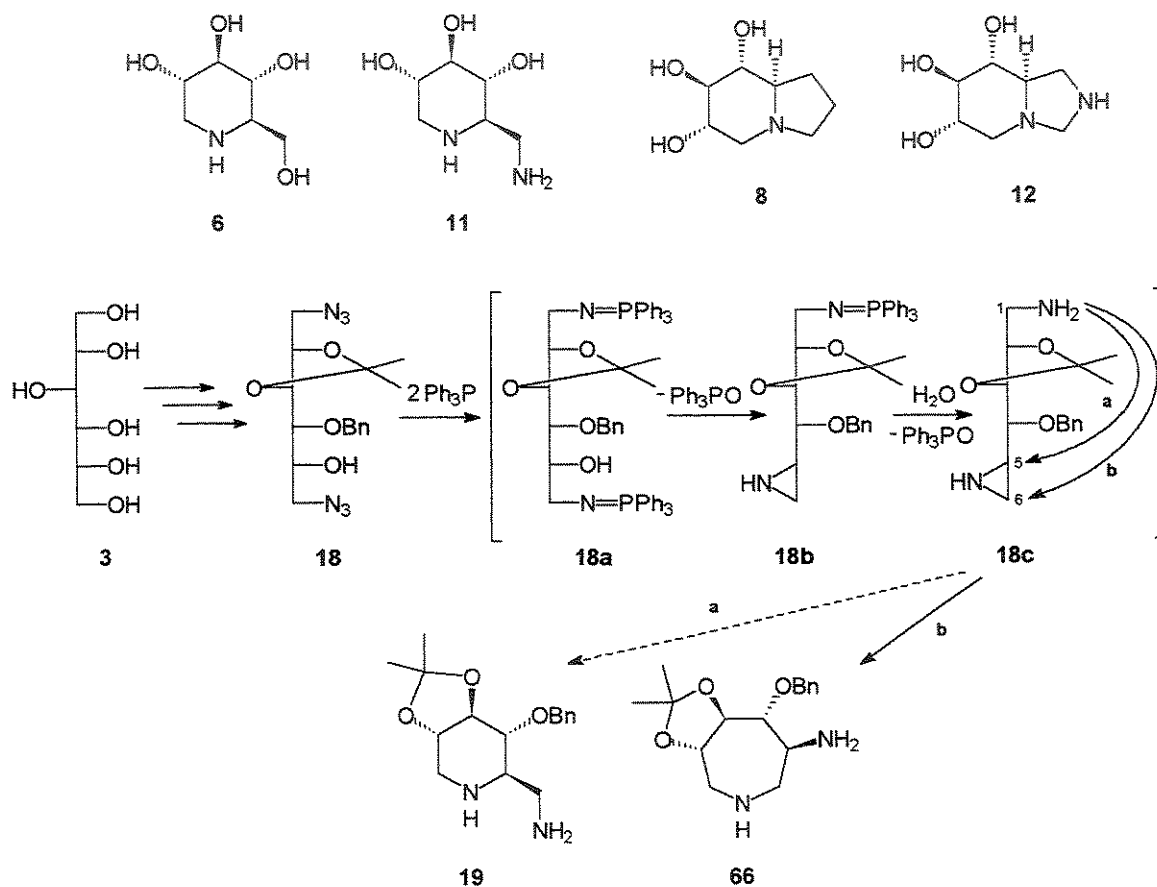
Instituto de Química, UNICAMP, CEP 13.081-970, PO Box 6154,
Campinas -São Paulo - Brasil.

Palavras-chave: *D-glucitol, iminosugars, glycosidases.*

In the last years the interest in investigating other synthetic pathways to obtain a lot of classes of alkaloids with pronounced biologic activity has been growing. For example, there are many polyhydroxylated piperidines and pyrrolidines inhibitors of glycosidases (also know as iminosugars). They are used in treatment of diabetes and other metabolic diseases, they are applied in obstruct microbial infection, metastasis and antiviral agents, in particular against the humam-imunodeficient virus (HIV). Due to the large therapeutic potential of these compounds, we propose to obtain amine-piperidine (11) and bicyclic (12), analogues of the 1-deoxynojirimycine (6) and the castanospermine (8), that are substances inhibitors of enzymes glycoprocessing (Scheme i). We started our synthetic sequence from the D-glucitol (3). This alditol is an interesting starting material because it is accessible commercially and has the assymmetric centers defined to our synthetic objectives. Through reactions of protection, selective desproctetion and nucleofilic substitution we accessed the diazida (18), key-intermediate to obtain the target-compound (19). The crucial step, that consists in the reaction of diazide (18) with triphenilphosphine, involves the formation of three intermediaries: reduction of azide group to iminophosphorane (18a), formation of aziridine (18b) and intramolecular cyclization (18c). In the cyclization the amine formed in the carbon C-1 can attack the C-5 or C-6 carbons, taking to structures cyclics of six members, compound (19) and/or seven members, compound (66). At the end of this reaction, the substance that was isolated (29%)

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

was submitted to spectroscopies (IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, DEPT, gCOSY, HSQC and NOE diferencial) and spectrometric analysis (EM for direct insertion). With the data that were obtained it was possible to elucidate unequivocally its structure, where it was verified the presence of an azepinic ring (**66**). With this product, it was verified that the nucleophilic attack, indicated in (**18c**), took place in C-6, by this way the desired piperidine was not obtained. Polyhydroxylated azepanes, however, has been demonstrated biologic activity acting as inhibitors of glycosidases.



Scheme i

iii. CURRICULUM VITAE

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

IDENTIFICAÇÃO:

Nome Completo: MARCELO SIQUEIRA VALLE.

Endereço Residencial: Rua Engenheiro José Carlos Moraes Sarmento,
425-B. Bairro Santa Catarina. Juiz de Fora - MG. CEP: 36036-100.

Filiação: Pai: José Cândido Procópio da Silva Valle.

Mãe: Henriqueta Guimarães Siqueira Valle.

Nascimento: 28/02/1974.

Identidade (RG): M-5.769.849. **Órgão Expedidor:** SSP/MG.

Título Eleitoral: 1067952602/13.

Certificado de Dispensa de Incorporação: 12050252882/7.

Cadastro de Pessoas Físicas (CPF): 029891386-09.

ESCOLARIDADE:

Primeiro Grau: Escola Estadual Sebastião Patrus de Souza - Juiz de Fora -
MG. Período: 1981-1988.

Segundo Grau: Instituto Granbery da Igreja Metodista - Juiz de Fora -
MG. Período: 1989-1991.

Terceiro Grau: Universidade Federal de Juiz de Fora. Período: 1992-1996.

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL:

Monitoria:

- Período: 2º semestre de 1993. Carga Horária: 12 horas / semana
Disciplina: Química Orgânica II.
- Período: 1º semestre de 1995. Carga Horária: 12 horas / semana
Disciplina: Química Orgânica II.

Iniciação Científica:

Bolsista do PIBIC/CNPq. Período: 05/07/1995 a 05/07/1997.

Projeto: Síntese de derivados do furfural e do 5-nitrofurfural, potenciais agentes antibacterianos e/ou tripanossomicidas.

Orientadores: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida e Prof^a. Dr^a. Mireille Le Hyaric.

Ensino:

- Cargo: Professor Auxiliar Substituto. Local: Universidade Federal de Juiz de Fora. Período: 10/04/1997 a 10/07/1997. Carga Horária: 40 horas/semana.
- Cargo: Professor Substituto. Local: Escola Estadual Batista de Oliveira - Juiz de Fora - MG. Período: 02/09 a 19/11/1994. Carga Horária: 3 horas/semana.

PARTICIPAÇÃO E APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

- Sessão de painéis no 10º Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química (SBQ) - Livro de Resumos - p.130 - *Síntese de derivados do furfural e do 5-nitrofurfural condensados com carboidratos, potenciais agentes antibacterianos e/ou tripanossomicidas*. Período; 06 a 08/11/1996 - Viçosa - MG.
- Sessão de painéis na 20ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ) - Livro de Resumos - QO-150 - *Síntese de aminociclitolis, potenciais ligantes para a preparação de novos complexos de platina* - Período: 24 a 27/05/1997 - Poços de Caldas - MG.
- Premiado com 1º lugar no IV Prêmio Quiral de Iniciação Científica com o trabalho *Síntese de derivados do furfural e do 5-nitrofurfural condensados com carboidratos, potenciais agentes antibacterianos e/ou tripanossomicidas*, no ano de 1997 na área de Ciências Exatas e da Terra, sob a orientação do Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida.
- Inscrito na sessão de painéis na 23ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ) – *Obtenção de um anel azepínico a partir do D-glucitol* - Período: 24 a 26/05/2000 - Poços de Caldas - MG.

i.v. ABREVIATURAS, FÓRMULAS E SÍMBOLOS

Ac₂O : Anidrido acético.	NaBH₃CN : Cianoboroidreto de sódio.
AlCl₃ : Cloreto de alumínio.	NaCl : Cloreto de sódio.
APTS : Ácido p-toluenossulfônico.	NaN₃ : Azida de sódio.
BnCl : Cloreto de benzila.	NaOH : Hidróxido de sódio.
Bu₄NI : Iodeto de tetrabutílamônio.	NOE : Nuclear overhauser enhancement
CCDS : Cromatografia de camada delgada em sílica.	P.A. : Para análise.
CCPS : Cromatografia de camada preparativa em sílica.	Pd-C : Paládio sob carvão.
CDCl₃ : Clorofórmio deuterado.	PPh₃ : Trifenilfosfina.
CG-EM : Cromatografia em fase gasosa acoplado à espectrometria de massas.	OPPh₃ : Óxido de trifenilfosfina.
CH₂Cl₂ : Diclorometano.	ppm : Partes por milhão.
CH₃CN : Acetonitrila.	R_f : Fator de retenção.
CHCl₃ : Clorofórmio.	RMN-¹³C : Ressonância magnética nuclear de carbono 13.
COSY : Correlation spectroscopy.	RMN-¹H : Ressonância magnética nuclear de hidrogênio.
DEPT : Distortionless enhancement by polarization transfer.	t.a. : Temperatura ambiente.
DMF : N,N-Dimetilformamida.	TBDMSCl : Cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsilila.
DMP : 2,2-Dimetoxipropano.	THF : Tetraidrofurano.
EM : Espectrometria de massas.	TMS : Tetrametilsilano.
Et₃N : Trietilamina.	TsCl : Cloreto de tosilato.
gCOSY : Gradiente correlation spectroscopy.	UV : Ultravioleta
H₂SO₄ : Ácido sulfúrico.	
HCl : Ácido clorídrico.	
HETCOR : Heteronuclear shift correlation spectroscopy.	
HMQC : Heteronuclear multiple quantum correlation	
HSQC : Heteronuclear single quantum correlation.	
IV : Infravermelho.	
K₂CO₃ : Carbonato de potássio.	
KBr : Brometo de potássio.	
LiAlH₄ : Hidreto de lítio e alumínio.	
MeOH : Metanol.	
MM : Massa Molecular.	
MsCl : Cloreto de mesila.	

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Carboidratos.....	1
1.2. Alditóis.....	3
1.3. Iminoaçúcares.....	5
1.4. Importância e Atividade Biológica.....	6
2. OBJETIVOS E ESTRATÉGIA.....	10
3. OBTENÇÃO DE ALGUNS IMINOAÇÚCARES E INDOLIZIDINAS POLIHIDROXILADAS.....	14
3.1. Síntese de 2-azido-6-amino e 2-fluor-6-amino piperidinas análogas à 1-desoxinojirimicina (6) e à 1-desoximanojirimicina (21).....	14
3.2. Síntese total da 1-desoxinojirimicina (6) e da castanospermina (8).....	16
3.3. Uma simples rota sintética simples para a obtenção de pirrolidinas e piperidinas polihidroxiladas.....	17
3.4. Síntese formal da 1-desoxinojirimicina (6).....	20
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
5. CONCLUSÕES.....	70
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	74
6.1 Materiais e Métodos.....	74
6.2. Preparação dos compostos propostos.....	76
6.2.1. Preparação do 2,3,5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno-D-glucitol (13).....	76
6.2.2. Preparação do 2,3,5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno-1- <i>O</i> -tosil-D-glucitol (14).....	78
6.2.3. Preparação do 4- <i>O</i> -benzil-2,3,5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno-1- <i>O</i> -tosil-D-glucitol (15).....	80
6.2.4. Preparação do 4- <i>O</i> -benzil-2,3- <i>O</i> -isopropilideno-1- <i>O</i> -tosil-D-glucitol (16).....	82
6.2.5. Preparação do 4- <i>O</i> -benzil-2,3- <i>O</i> -isopropilideno-1,6-di- <i>O</i> -tosil-D-glucitol (17).....	84
6.2.6. Preparação do 1,6-diazido-4- <i>O</i> -benzil-1,6-didesoxi-2,3- <i>O</i> -isopropilideno-D-glucitol (18).....	86
6.2.7. Preparação do 1-azido-4- <i>O</i> -benzil-1-desoxi-2,3- <i>O</i> -isopropilideno-D-glucitol (63).....	88
6.2.8. Preparação do 1-azido-4- <i>O</i> -benzil-1-desoxi-2,3- <i>O</i> -isopropilideno-D-glucitol (64).....	90
6.2.9. Preparação do 1-azido-4- <i>O</i> -benzil-1-desoxi-2,3- <i>O</i> -isopropilideno-6- <i>O</i> -tosil-D-glucitol (65).....	92
6.2.10. Preparação do 1,6-diazido-4- <i>O</i> -benzil-1,6-didesoxi-2,3- <i>O</i> -isopropilideno-D-glucitol (18).....	94
6.2.11. Preparação do 5-amino-4- <i>O</i> -benzil-1,5,6-tridesoxi-2,3- <i>O</i> -isopropilideno-1,6-imino-D-glucitol (66).....	96
7. BIBLIOGRAFIA.....	99
8. APÊNDICE.....	103
8.1. Espectros.....	103

1. INTRODUÇÃO

Oligossacarídeos consistem em poucas unidades monossacarídicas (2 a 10 unidades) unidas covalentemente. Eles se apresentam frequentemente ligados a proteínas (glicoproteínas) e lipídeos (glicolipídeos) onde estes desenvolvem funções regulatórias e estruturais. A maltose e a sacarose são exemplos de oligossacarídeos (classificados como dissacarídeos). Quando hidrolisados, 1 mol de maltose fornece 2 mols de D-glicose e 1 mol de sacarose fornece 1 mol de D-glicose e 1 mol de D-frutose (Figura 2).

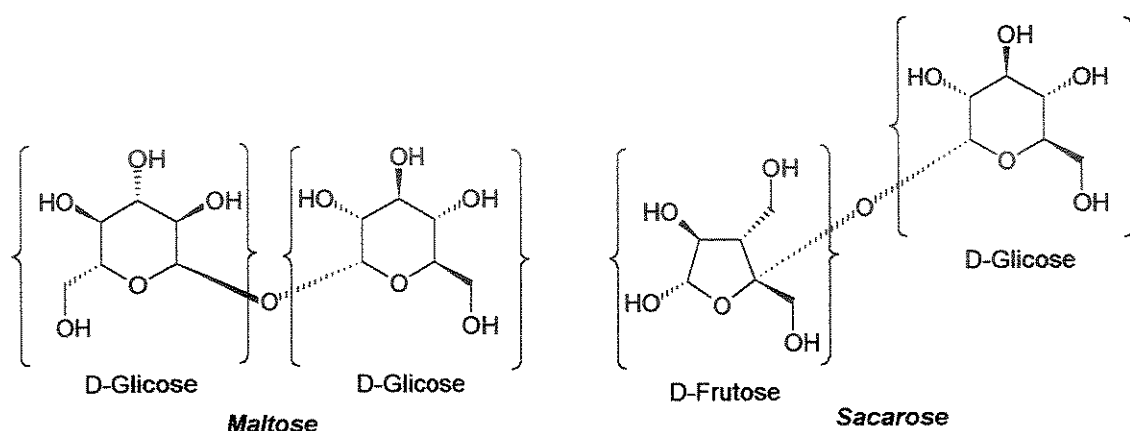


Figura 2: Dissacarídeos maltose e sacarose.

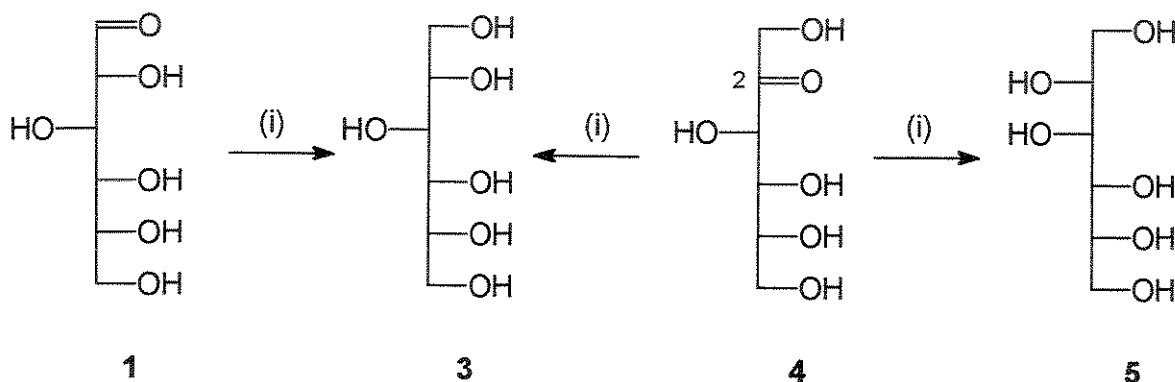
Polissacarídeos consistem em muitas unidades monossacarídicas unidas covalentemente e possuem massas moleculares em diferentes ordens, próximos a milhões de Daltons. Muitos destes compostos são sintetizados a partir de substâncias simples em um processo chamado gliconeogênese. Outras são produtos de fotossíntese, realizadas com energia luminosa e combinação de CO_2 e H_2O , através de plantas e certas bactérias.

Polissacarídeos, tal como amido em plantas e glicogênio em animais, servem como importantes reservas nutricionais, sendo em realidade, verdadeiras fontes de energia.¹⁻⁴

1.2. Alditóis

Aldoses e cetoses podem ser reduzidos à alditóis com a formação de um novo grupo alcoólico a partir da função carbonila.⁵ Recebem em sua nomenclatura o sufixo “itol” pela troca do sufixo “ose” da aldose ou cetose de origem (exemplo: a redução da D-glicose (1) fornece o D-glucitol (3), chamado usualmente de D-sorbitol) (Esquema 1).

As aldoses fornecem um único produto na redução direta e cetoses fornecem dois. Por exemplo: a D-frutose (4), produz por redução o D-manitol (5) e o D-glucitol (3), pois a cetose gera dois novos centros assimétricos em C-2 (Esquema 1).



(i) NaBH_4 ou NaHg , EtOH

Esquema 1: Obtenção do D-glucitol (3).

Os alditóis acíclicos, às vezes referidos como glicitóis ou polióis, possuem menos estereoisômeros do que as correspondentes aldoses, isto porque a conversão da carbonila para o grupo hidroximetila aumenta a simetria dos compostos.

Existem assim 10 hexitóis possíveis observando-se que a D-glicose e a L-gulose fornecem o mesmo produto de redução.

Polióis ocorrem extensivamente na natureza. D-Glicerol (1,2,3-triidroxipropano) é vastamente distribuído como componente alcoólico de ésteres de gorduras de cadeia longa de plantas e óleos animais; D-manitol é encontrado

como componente dos polissacarídeos em castanhas e o ribitol como um constituinte do ácido teicóico. D-glucitol é encontrado em várias frutas tal como maçãs e ameixas; não é tóxico e pouco higroscópio com um leve sabor adocicado; é usado como umectante e condicionante em produtos farmacêuticos. São também utilizados em cosméticos, confecções e produtos de papel. Xilitol têm sido usado como um agente adoçante, tendo como principal característica o fato de não ser consumido pelas bactérias da flora bucal.

1.3. Iminoaçúcares

Iminoaçúcares, anteriormente chamados de “aza-açúcares”, fazem parte de uma grande classe de inibidores de glicosidases.⁶⁻¹⁵ São compostos onde o seu átomo de nitrogênio vem da substituição do átomo de oxigênio endocíclico do seu correspondente carboidrato. Como exemplo, o iminoaçúcar 1-desoxinojirimicina (6), possui os mesmos centros assimétricos da 1-desoxiglicose (7) (Figura 3).

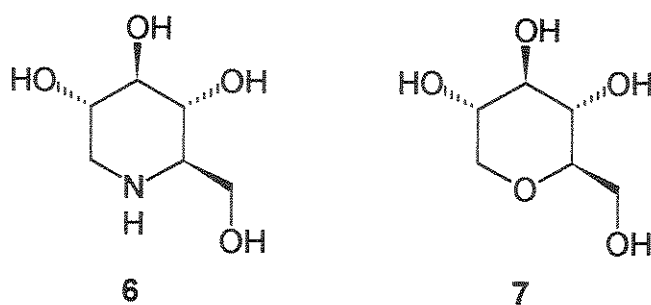


Figura 3: Iminoaçúcares 1-desoxinojirimicina (6) e 1-desoxiglicose (7).

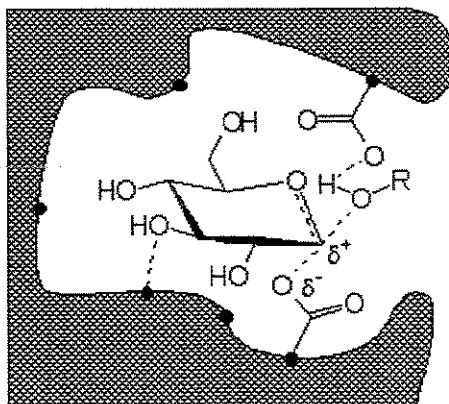
1.4. Importância e Atividade Biológica

A inibição de enzimas glico-processantes (glicosidases e glicotransferases) por piperidinas poliidroxiladas (iminoaçúcares) e outros alcalóides estruturalmente relacionados têm surgido como uma grande área de interesse acadêmico e industrial, como tem sido demonstrado através de centenas de publicações e patentes nos últimos anos.¹⁴

Inibidores de glicosidades têm sido eficientes no tratamento de infecções virais^{15,16} e microbianas,¹⁷ câncer,¹⁸ e de desordens metabólicas,¹⁹ por exemplo, a diabetes.

Glicosidades e glicotransferases são responsáveis por muitos fenômenos biológicos como a digestão, biossíntese de glicoproteínas, bem como no arranjo de oligossacarídeos na superfície celular, no qual desempenham um importante papel no reconhecimento celular, o que conduz a um grande número de implicações biológicas.²⁰⁻²²

Estas enzimas atuam nas ligações glicosídicas de oligossacarídeos e glicopeptídeos, gerando um intermediário chamado íon oxônio e este facilita a quebra e modificação do centro anomérico²⁰ (Figura 4).



Estado de Transição Enzima-Substrato [E-S][‡]
R = Aglicon

Figura 4: O intermediário íon oxônio gerado durante o processo de hidrólise de uma enzima glicoprocessante.

Acredita-se que o mecanismo para a interação das enzimas glicosídicas com iminoaçúcares consiste no resultado da protonação do nitrogênio do anel piperidínico no pH biológico, gerando um mimico eletrônico, íon oxônio, no estado de transição, durante a atuação da enzima glicoprocessante (Figura 5).^{20,21}

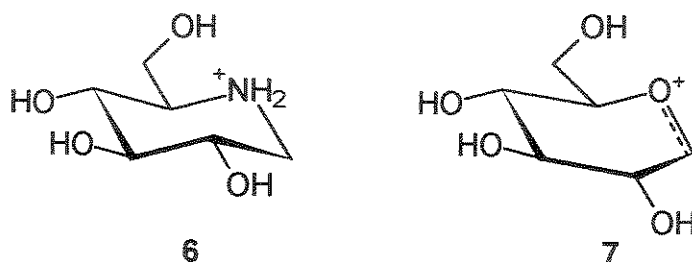


Figura 5: 1-desoxinojirimicina (6) e 1-desoxiglicose (7) protonados em pH fisiológico.

Os açúcares protonados em pH fisiológico sofrem uma forte interação iônica quando processados por estas enzimas através dos seus íons carboxilatos carregados negativamente presente no seu sítio ativo, estabilizando a carga positiva do íon oxônio. Este processo ocorre durante a hidrólise normal. Quando um iminoaçúcar está na forma protonada, esta interação é possível, ao passo que, quando se apresenta como base livre, não é capaz mais do que uma interação de ligação hidrogênio. Por isto a dependência e importância do pH para a inibição de glicosidases e glicotransferases. Este modelo tem sido o mais aceito baseando-se na otimização da interação entre o substrato carregado positivamente e o sítio ativo da enzima.²⁰⁻²⁵

Muitos dos membros desta classe de compostos de interesse biológico são análogos à 1-desoxinojirimicina (6), ou a seus diastereoisômeros e/ou a compostos estereoquimicamente equivalentes da D-glicose (1). A presença de substituintes na posição C-1 dos iminoaçúcares conduz a mudanças drásticas no efeito da seletividade e potencialidade de inibição.¹¹

Alcalóides indolizidínicos, como a castanospermina (8) e swainsonina (9) (Figura 6), são dois potentes inibidores de numerosas enzimas glicoprocessantes.^{10,26,27}

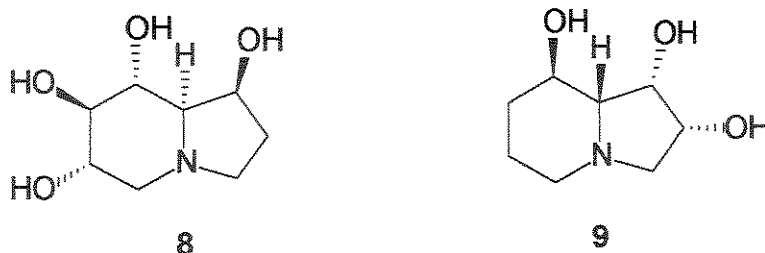


Figura 6: Castanospermina (8) e swainsonina (9).

Castanospermina (8) ocorre nas folhas, sementes e na casca de *Castanospermum australe* e tem mostrado inibição de α - e β -glicosidades em extratos de fibroblastos em xilosidases, tão bem como no processamento de porções de hemaglutinina viral *influeza*. Swainsonina (9) inibe lisossomas e α -mannosidades de feijões e atua no processamento de glicoproteínas contendo asparagina ligada a oligossacarídeos.

Arabinoimidazol (10) (Figura 7), análogo à castanospermina (8), foi sintetizado a partir da D-glicose (1), apresentando uma discreta ação para inibição de glicosidases.²⁸

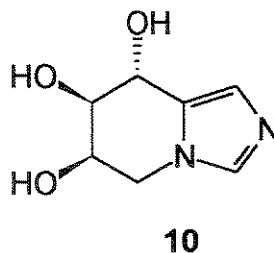


Figura 7: Arabinoimidazol (10).

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

2. OBJETIVOS E ESTRATÉGIA

2. OBJETIVOS E ESTRATÉGIA

Nosso plano de trabalho tem como objetivo a síntese da amino-piperidina (11) e do 3,4,5-triidroxi-1,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano (12), análogas à 1-desoxinojirimicina (6) e à castanospermina (8), respectivamente (Figura 8).

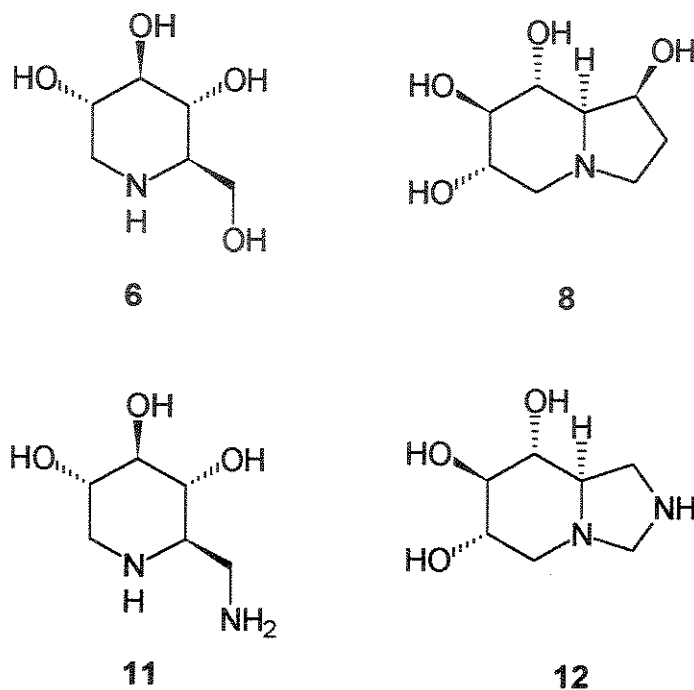
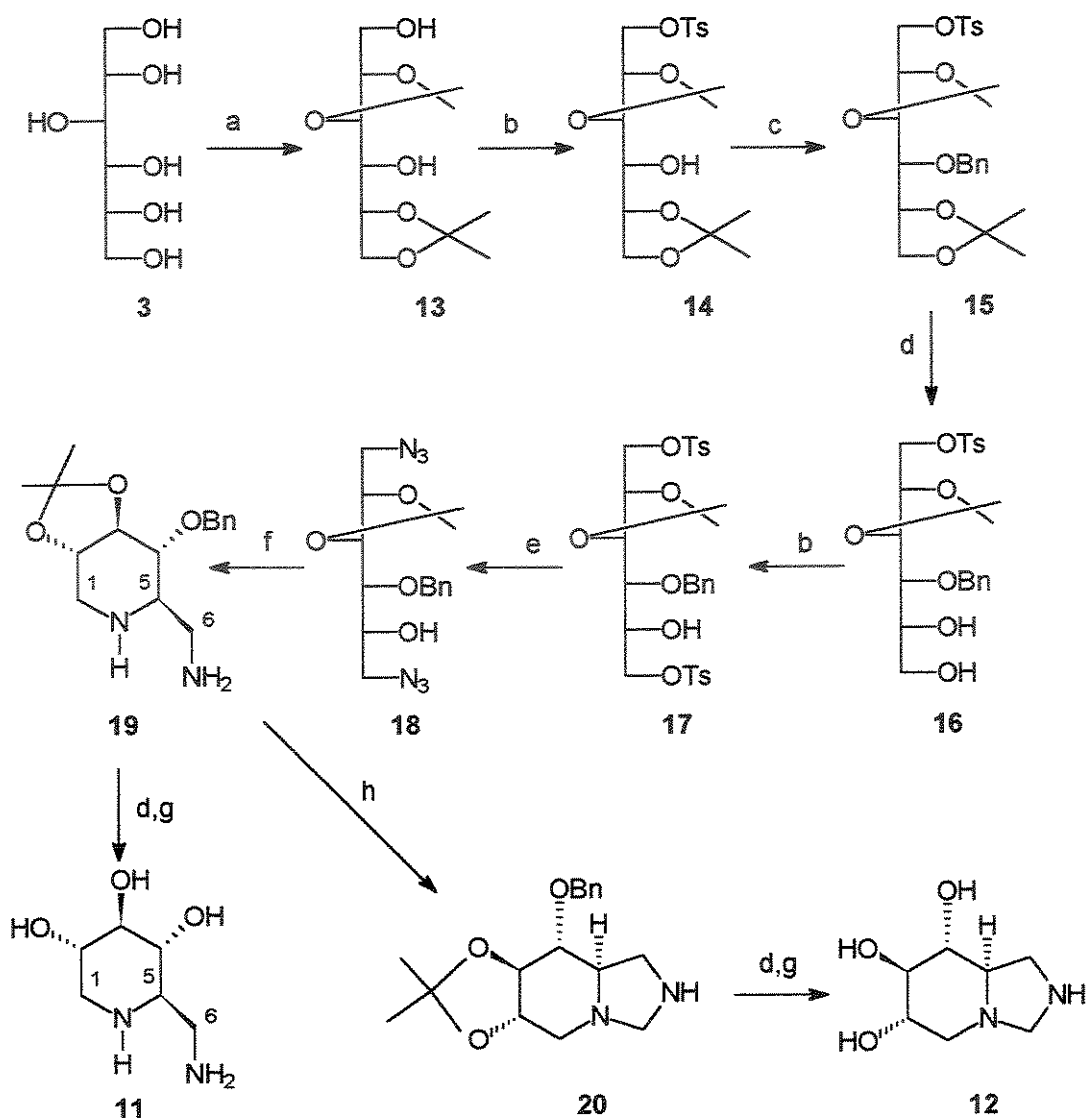


Figura 8: Estruturas-alvo propostas (11) e (12), análogas às estruturas (6) e (8), respectivamente.

A síntese do composto (11) torna-se interessante por estar relacionada estruturalmente com inibidores glicoprocessantes que possuem uma notável potencialidade terapêutica. São usados no tratamento de algumas desordens metabólicas, como a diabetes,¹⁹ no bloqueamento de infecções microbianas¹⁷ e metástases¹⁸ e funcionando também como agente viral (HIV).¹⁵

A síntese de (12) se justifica pelo fato de se tratar de uma substância que possui o seu esqueleto semelhante àqueles dos compostos (8), (9) e (10), os quais apresentam uma potente ação inibitória em relação às glicosidases.

Para a síntese destes dois compostos, (11) e (12), pretendemos utilizar como intermediário-chave a amino-piperidina (19) (Esquema 2).

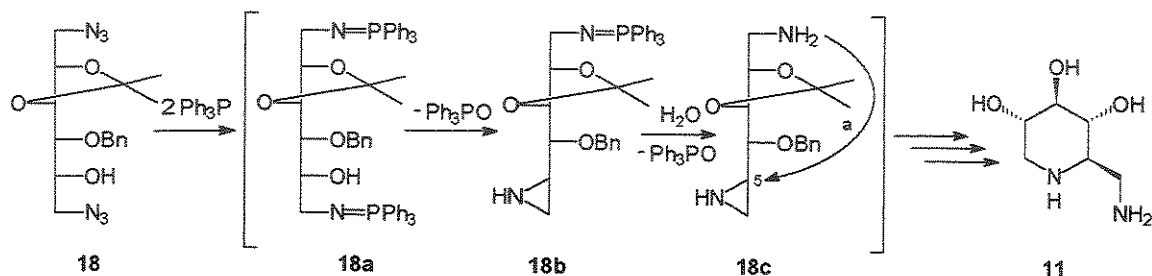


(a) DMP, APTS, DMF (b) TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂ (c) BnCl, NaH, Bu₄NI, THF (d) I₂, MeOH, 40 °C
 (e) NaN₃, gotas de H₂O, DMF, 70 °C (f) 1-Ph₃P, 2-H₂O, THF (g) H₂, Pd-C, MeOH
 (h) formaldeído.

Esquema 2: Rota sintética proposta.

A amino-piperidina (**19**), por sua vez, deve ser obtida a partir do D-glucitol (**3**) (Esquema 2). Após etapas envolvendo proteções e substituições nucleofílicas, pode-se obter a diazida (**18**), a qual mediante tratamento com trifenilfosfina deverá originar o intermediário-chave desejado. Tal conversão envolve primeiramente a formação do iminofosforano (**18a**),²⁹ o qual posteriormente sofre ciclização

intramolecular para originar a aziridina (**18b**),³⁰ que é finalmente atacada pelo grupo amino de (**18c**),³¹ proveniente da hidrólise da função iminofosforano (Esquema 3).



Esquema 3: Conversão de (**18**) com trifetilfosfina.

A conversão de (**19**) em (**11**) envolve apenas desproteção de todos os grupos hidroxilas, enquanto que, para a obtenção de (**12**), uma ciclicização com formaldeído envolvendo dois grupos aminos deve ser feita antes da mesma desproteção (Esquema 2).

3. OBTENÇÃO DE ALGUNS

IMINOAÇÚCARES E INDOLIZIDINAS

POLIIDROXILADAS

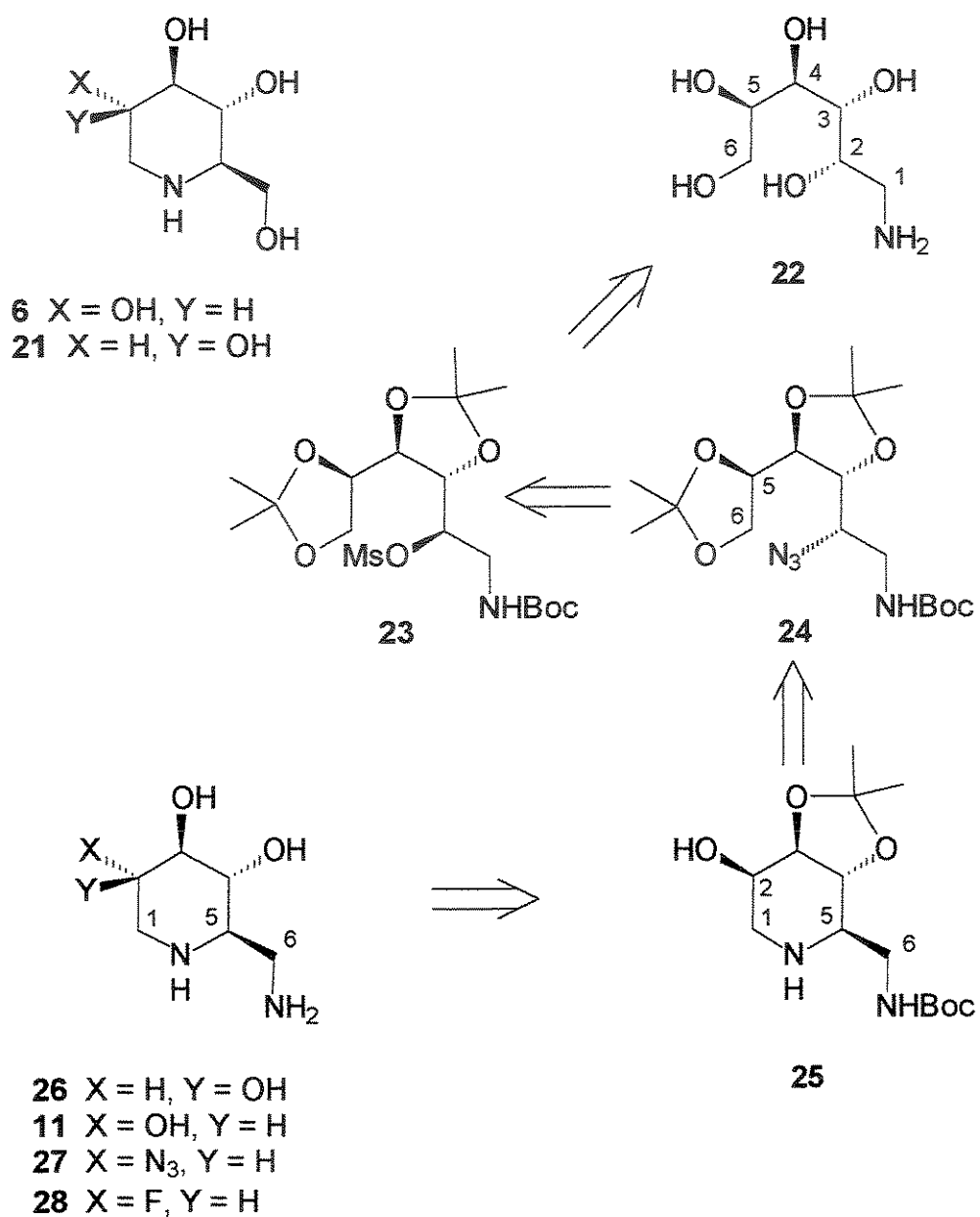
3. SÍNTESES DE ALGUNS IMINOAÇÚCARES E INDOLIZIDINAS POLIIDROXILADAS

Vários exemplos na literatura nos mostram os esforços realizados para a obtenção de compostos correlatos a 1-desoxinojirimicina (6) e à castanospermina (8), conforme alguns exemplos descritos a seguir.

3.1. Síntese de 2-azido-6-amino e 2-fluor-6-amino piperidinas análogas à 1-desoxinojirimicina (6) e à 1-desoximanojirimicina (21)

No trabalho realizado por Kilonda e colaboradores¹⁵ foi utilizada uma estratégia retrosintética (Esquema 4) para a obtenção de vários iminoaçúcares análogos a mano e glicopirranose.

A partir do 1-aminoglucitol (22), foi realizado inicialmente a proteção do seu grupo amino, sendo que ao final das reações, este grupo foi utilizado como substituinte dos anéis em C-6 dos produtos finais. Os heteroátomos destes produtos são derivados do grupo azido em C-2 de (24), introduzido a partir do intermediário (23). Este mesilado (23) é obtido a partir de (22) através de uma sequência de reações de proteções (grupo amino em C-1 e das hidroxilas em C-3, C-4, C-5 e C-6) e mesilação do grupo OH em C-2. Com posse de (24), foram efetuadas reações de desproteção das hidroxilas em C-5 e C-6, e redução do grupo azido e mesilação do grupo OH em C-6, ocorrendo desta forma uma ciclização intramolecular levando ao iminoaçúcar-chave (25). Este pode ser desprotegido diretamente para gerar o composto (26) ou seguido da inversão do C-2, levando aos iminoaçúcares (11), (27) e (28) (Esquema 4).

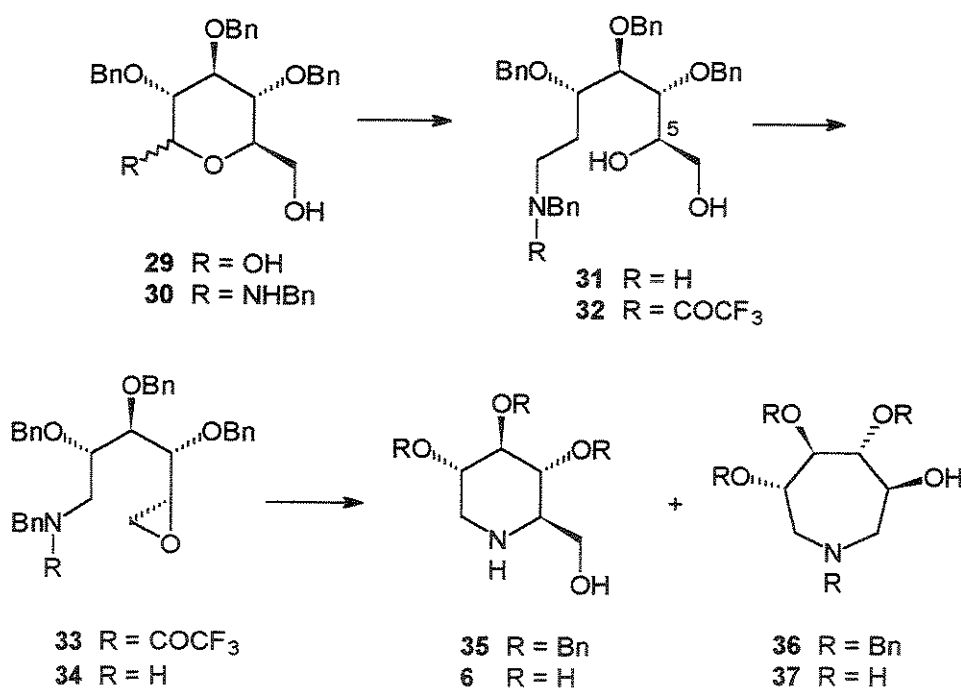


Esquema 4: Síntese de 2-azido-6-amino e 2-fluor-6-amino piperidinas análogas à 1-desoxinojirimicina (**6**) e à 1-desoximanojirimicina (**21**).

3.2. Síntese total da 1-desoxinojirimicina (6) e da castanospermina (8).

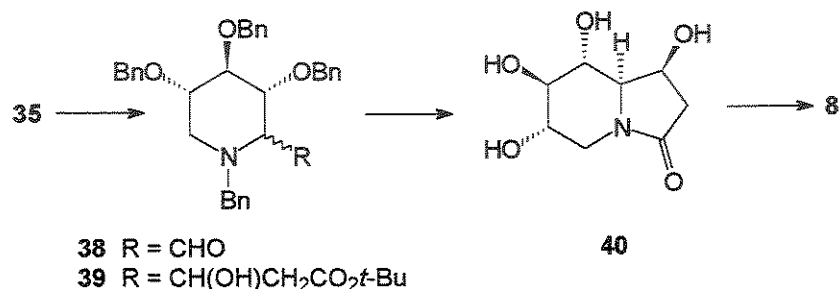
A condensação de 2,3,4-tri-*O*-benzil-D-glicopirranose (29) com benzilamina forneceu a glicosamina (30) como uma mistura anomérica (77% de rendimento após recristalização) (Esquema 5).²⁶ A redução da mistura com LiAlH_4 em THF sob refluxo por 5 horas, conduziu à amina bruta (31) com abertura de anel, que foi em seguida trifluoroacetilada para fornecer a amida (32) (78%). Para formar o intermediário epóxido com inversão de configuração em C-5, o diol (32) foi protegido seletivamente (*t*-BuMe₂SiCl-imidazol), mesilado, desprotegido e ciclizado (Bu_4NF -THF, CH_3ONa - CH_3OH) produzindo (33) com 75% de rendimento global.

A remoção do grupo trifluoroacetila em (33) foi eficiente por redução com NaBH_4 em etanol a 40 °C. Sob estas condições, aminoepóxido (34) ciclizou espontaneamente e em rendimento quantitativo, produzindo uma mistura da piperidina (35) (45%) e do azepano (36) (55%), os quais foram separados por cromatografia. As hidrogenólises de (35) e (36) forneceram a 1-desoxinojirimicina (6) e o azepano poliidroxilado (37), respectivamente.



Esquema 5: Sínteses totais da 1-desoxinojirimicina (6) e da castanospermina (8)-seqüência 1.

A oxidação de (35) pelo método de Swern (cloreto de oxalila-DMSO) forneceu um aldeído instável (38) com 90% de rendimento. Esta substância foi imediatamente condensada com *t*-butilacetato de lítio e forneceu (39) como uma mistura de 1:1 de diastereoisômeros separáveis por cromatografia. O diastereoisômero menos polar foi transformado na lactama (40), quando tratado com TFA-H₂O à 60 °C por 3 horas. Sua redução com hidreto de diisobutilalumínio conduziu à castanospermina (8). A mesma sequência de reações transformou o material mais polar a partir de (39) na 1-epicastanospermina.



Esquema 6: Sínteses totais da 1-desoxinojirimicina (6) e da castanospermina (8)-sequência 2.

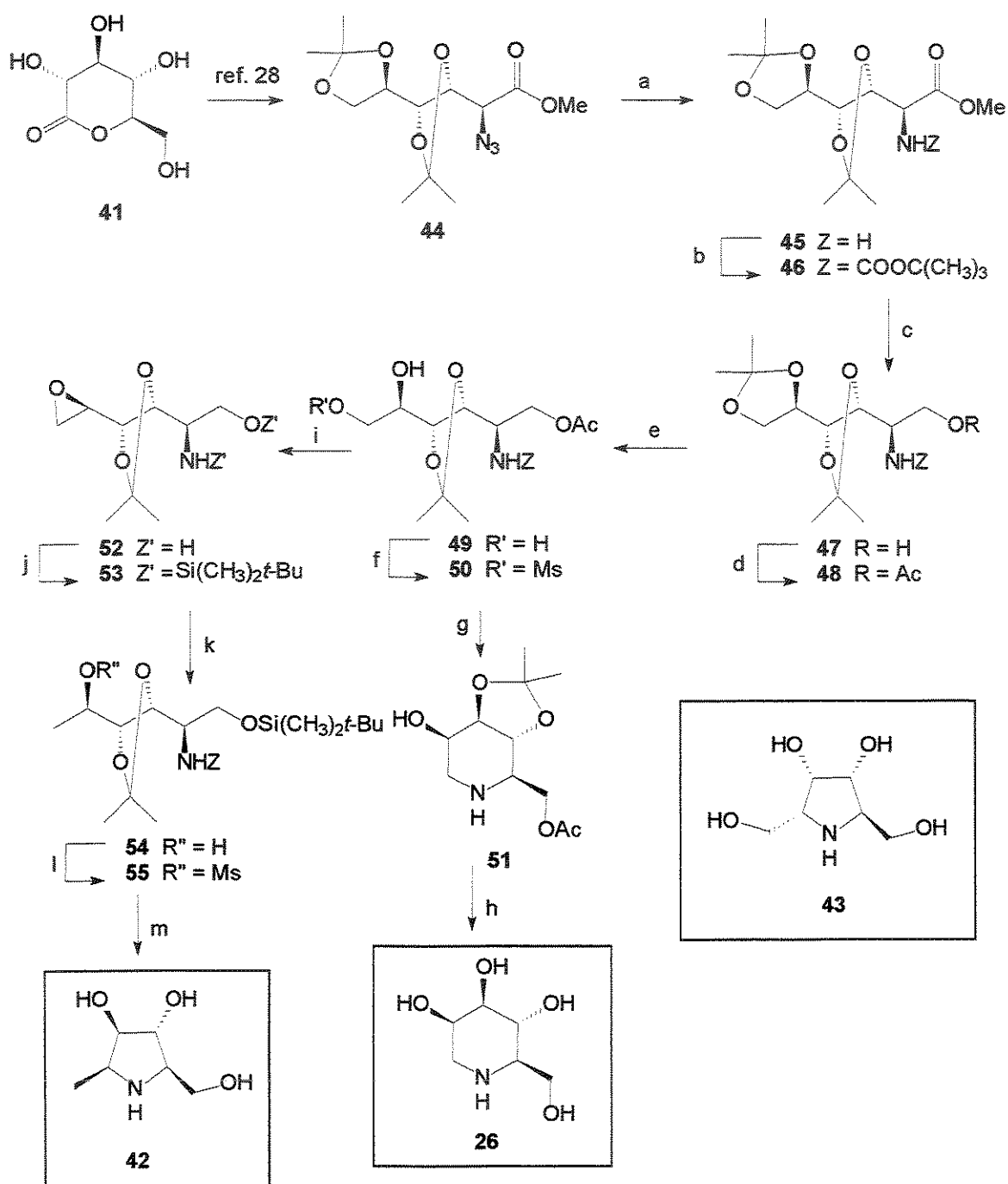
3.3. Uma simples rota sintética simples para a obtenção de pirrolidinas e piperidinas poli-hidroxiladas

Neste trabalho, o material de partida D-glicona- δ -lactona (41) foi transformado, através de uma sequência de etapas, para gerar a piperidina desoximanojirimicina (26) e a pirrolidina (42) análoga à pirrolidina natural 2,5-desoxi-2,5-imino-D-glucitol (43)³² (Esquema 7).

A monoazida (44) foi preparada a partir da lactona (41) de acordo com o método descrito por Regeling.³³ Com a posse de (44), este foi convertido para a amina (45) por hidrogenação em presença de paládio sob carvão 10% seguida pela proteção do grupo amino com dicarbonato de *t*-butila, fornecendo (46). A redução do éster (46) foi realizada com êxito com hidreto de lítio e alumínio, levando ao correspondente álcool (47) que foi acetilado com anidrido acético para formar (48) com 93%. O álcool (49), obtido a partir da desproteção seletiva do acetal (48) com

a resina Dowex 50W H⁺ em metanol (9/1, V/V), foi convertido seletivamente no composto mesilado (**50**). A desproteção do grupo carbamato de *t*-butila com solução 3M de ácido clorídrico em acetato de etila a 25°C, forneceu uma amina livre que, espontaneamente, através de uma aminação nucleofílica, ciclizou intramolecularmente fornecendo a piperidina poliidroxilada (**51**) com 89% de rendimento. Em sequência, a remoção dos grupo protetores acetila e isopropilideno com 50% de amônia em metanol à temperatura ambiente levou à 1-desoximanojirimicina (**26**) (55%) em sua forma de base livre (Esquema 7).

A partir do composto mesilato (**50**) foi obtido o epóxido (**52**) com 87% de rendimento, reagindo-se hidróxido de sódio em metanol à temperatura ambiente. Reagiu-se (**52**) com cloreto de *tert*-butilsilila para fornecer o álcool protegido (**53**). Redução do epóxido em (**53**), com cianoboroidreto de sódio em tetraidrofurano sob refluxo, conduziu a um produto *anti*-Markovnikov (**54**) em 95% de rendimento. Sob estas condições nem o carbamato de *tert*-butila nem o grupo isopropilideno foram afetados. Esta redução regioespecífica do epóxido (**53**) pode ter sido causada pelo efeito da eletronegatividade dos oxigênios vizinhos. O álcool secundário (**54**) foi mesilado com cloreto de metanosulfonila em presença de trietilamina em diclorometano a 0 °C, obtendo-se (**55**) em 98% de rendimento. A remoção dos grupos protetores, isopropilideno e carbamato de *t*-butila, ocorreu com o aquecimento de (**55**) com a resina Dowex 50W-X8-H⁺ em metanol-água (9/1, V/V) fornecendo um intermediário amino-álcool. Este em seguida sofre um ataque nucleofílico intramolecular do seu grupo amino, em metanol com trietilamina sob refluxo, para produzir o 2*R*-metil-5*S*-hidroximetil-3*R*,4*R*-diidroxipirrolidina (**42**) em 74% de rendimento (Esquema 7).

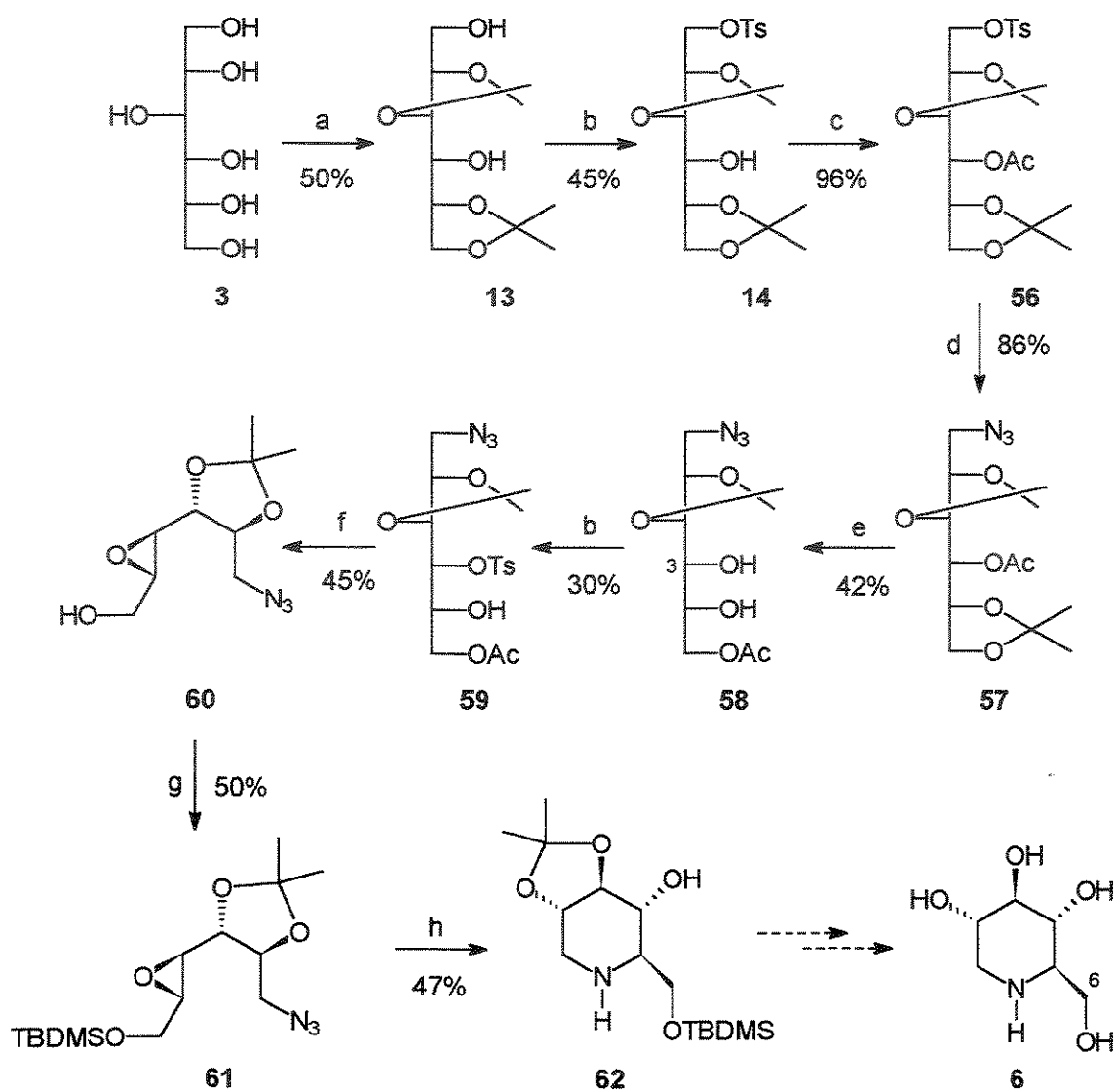


Reagentes e condições: a) $H_2/Pd-C$ (10%), $AcOEt$, t.a. b) carbonato de di-*tert*-butila, $MeOH$, Et_3N , t.a. c) $LiAlH_4$, THF , $0^\circ C$ d) Ac_2O , piridina, t.a. e) Dowex 50W-X8, 90% $MeOH$ f) $MsCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-10^\circ C$ g) 3M HCl , $AcOEt$, t.a. h) 50% NH_3-MeOH , t.a. i) $NaOH$, $MeOH$, t.a. j) cloreto de *tert*-butildimetilsilila, imidazol, DMF , t.a. k) $NaBH_3CN$, THF , refluxo l) cloreto de metanossulfonila, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ C$ m) (1) Dowex 50W-X8 H^+ , 90% $MeOH$ (2).

Esquema 7: Rota sintética para a obtenção da pirrolidina (42) e piperidina poli-hidroxilada (26).

3.4. Síntese formal da 1-desoxinojirimicina (6)

Num trabalho realizado, no nosso grupo de pesquisas, foi sintetizado um composto intermediário precursor da 1-desoxinojirimicina (6), a piperidina (62), de acordo com o esquema 8.^{34,35} O acetonídeo 2,3:5,6-di-*O*-isopropilideno (13) (50%) foi obtido a partir do D-glucitol (3) usando-se 2,2-dimetoxipropano, ácido *p*-toluenossulfônico em *N,N*-dimetilformamida. O composto diacetalado (13) então foi monotosilado para fornecer (14) que foi acetilado levando ao composto (56). A partir deste composto realizou-se uma substituição nucleofílica com azida de sódio em *N,N*-dimetilformamida, o que produziu a azida (57). Desprotegeu-se seletivamente o acetal terminal em meio ácido, onde neste processo ocorreu a migração do grupo acetila, levando ao diol (58) (42%). Em seguida (58) foi monotosilado na hidroxila do carbono 3, obtendo-se o produto regiosseletivo (59). O epóxido (60) foi gerado a partir do tosila-álcool (59) reagindo-se carbonato de potássio em metanol. Em seguida (60) protegido com cloreto de *t*-butildimetilsilila para fornecer o composto 4,5-anidro-1-azido-1-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno-6-*O*-*t*-butildimetilsilil-D-glucitol (61). A obtenção do intermediário heterocíclico 1,5-didesoxi-1,5-diamino-2,3-*O*-isopropilideno-6-*O*-*t*-butildimetilsilil-D-glucitol (62) (47%) consistiu na abertura de (61) pelo ataque intramolecular ao C-5 pela amina obtida na redução de seu grupo azido com hidreto de sódio em etanol sob refluxo.



(a) DMP, APTS, DMF (b) TsCl, Et₃N (c) Ac₂O, Et₃N, 4-DMAP (d) NaN₃, H₂O, DMF, refluxo
 (e) MeOH, APTS, 0 °C (f) K₂CO₃, MeOH (g) TBDMSCl, imidazol, DMF
 (h) NaBH₄, EtOH, refluxo.

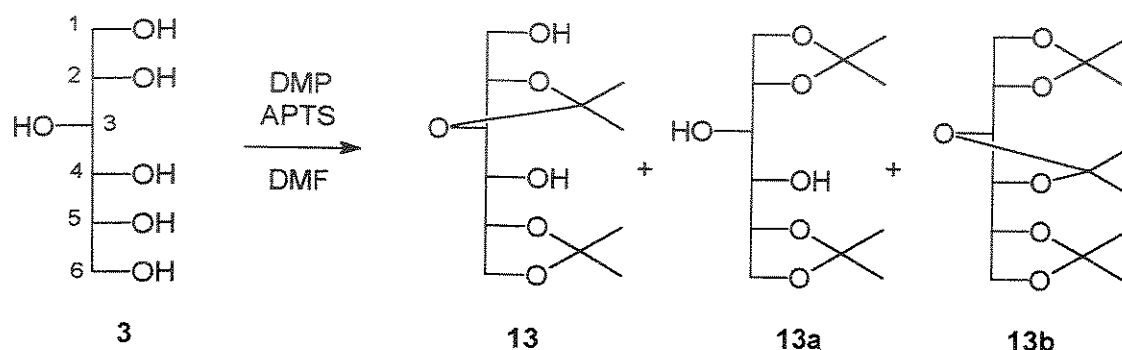
Esquema 8: Síntese formal da 1-desoxojirimicina (6).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. Resultados e Discussão

De acordo com o planejamento discutido no capítulo *objetivos* (p. 20), iniciamos a preparação dos compostos (11) e (12), a partir do D-glucitol, segundo ao esquema 2.

A nossa sequência sintética iniciou-se com a proteção das hidroxilas dos carbonos C-2, C-3, C-5 e C-6 do D-glucitol (3) para a obtenção do diacetal (13) (Esquema 9).^{36,37,38}



Esquema 9: Síntese do 2,3:5,6-di-*O*-isopropilideno-D-glucitol (13).

Kuszmán e Sohár,³⁷ visando a preparação deste composto em grande quantidade a partir do D-glucitol, utilizaram uma solução de cloreto de zinco em acetona como reagentes e obtiveram como produtos vários acetonídeos, onde foram identificados nove compostos, entre eles: 2,3:5,6-di-*O*-isopropilideno-D-glucitol (13) (31%), 1,2:3,4:5,6-tri-*O*-isopropilideno-D-glucitol (13b) (24%) e 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno-D-glucitol (13a) (8%).

Num trabalho realizado pelo nosso grupo de pesquisa,^{34,35} foram realizadas várias reações de acetalação do D-glucitol, onde foram diferenciando os reagentes, o tempo de reação e os solventes. Verificou-se um melhor rendimento para a produção de (13) (54%) quando se utilizou 2,2-dimetoxipropano e ácido p-toluenossulfônico em N,N-dimetilformamida por 12 h. Nesta condição reacional observou-se a formação de três produtos majoritários, sendo o acetonídeo (13) (52%) e os regioisômeros (13b) (9%) e (13a) (6%) em menor proporção. Neste

SEÇÃO CIRCULANTE

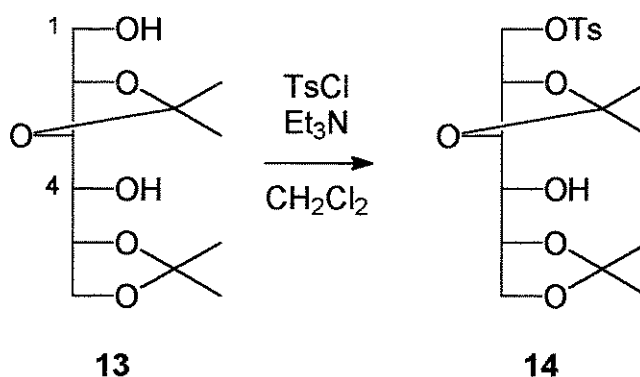
trabalho foi ainda realizado cálculos teóricos de otimização de geometria (software utilizado: Spartan 4.1) por acreditar que as hidroxilas dos carbonos secundários terminais C-1 e C-6 do D-glucitol estivessem mais disponíveis estericamente e conseqüentemente os produtos que possuem grupos acetais em posições terminais, (13a) e (13b), seriam produzidos com maior proporção. Com os resultados deste estudo teórico, confirmou-se que o acetal (13) é o de menor energia (-291,3 Kcal/mol). A diferença de energia em relação aos outros acetais é de 0,4 Kcal/mol para (13a) e 14,3 Kcal/mol para (13b), o que constata os resultados observados.

Portanto, realizamos a primeira etapa da rota sintética utilizando a condição reacional mais adequada para as nossas finalidades sintéticas: 2,2-dimetoxipropano, ácido p-toluenossulfônico e como solvente dimetilformamida.

O reagente 2,2-dimetoxipropano, que é um bom grupo protetor de dióis, produz acetais cíclicos que podem ser facilmente removidos por uma hidrólise em meio ácido aquoso. Além disso, é um grupo resistente em meio básico e nucleofílico.

A formação do acetal (13) deve ocorrer inicialmente com a protonação do 2,2-dimetoxipropano pelo ácido p-toluenossulfônico, favorecendo a eliminação de metanol e geração de um carbocátion (via S_N1) (Esquema 10 - a). Este então sofre um ataque nucleofílico de uma das hidroxilas do alditol (Esquema 10 - b). Nova protonação e eliminação de metanol do novo intermediário formado favorece outro ataque nucleofílico, desta vez de uma hidroxila vicinal ao éter formado, levando assim a formação de um acetal de cinco membros (Esquema 10 - c).²

hidroxila do carbono primário (C-1) em relação à hidroxila do carbono secundário (C-4), que é estericamente impedida, explica a regiosseletividade obtida (Esquema 13), pois não se observou a formação de um produto ditosilado.



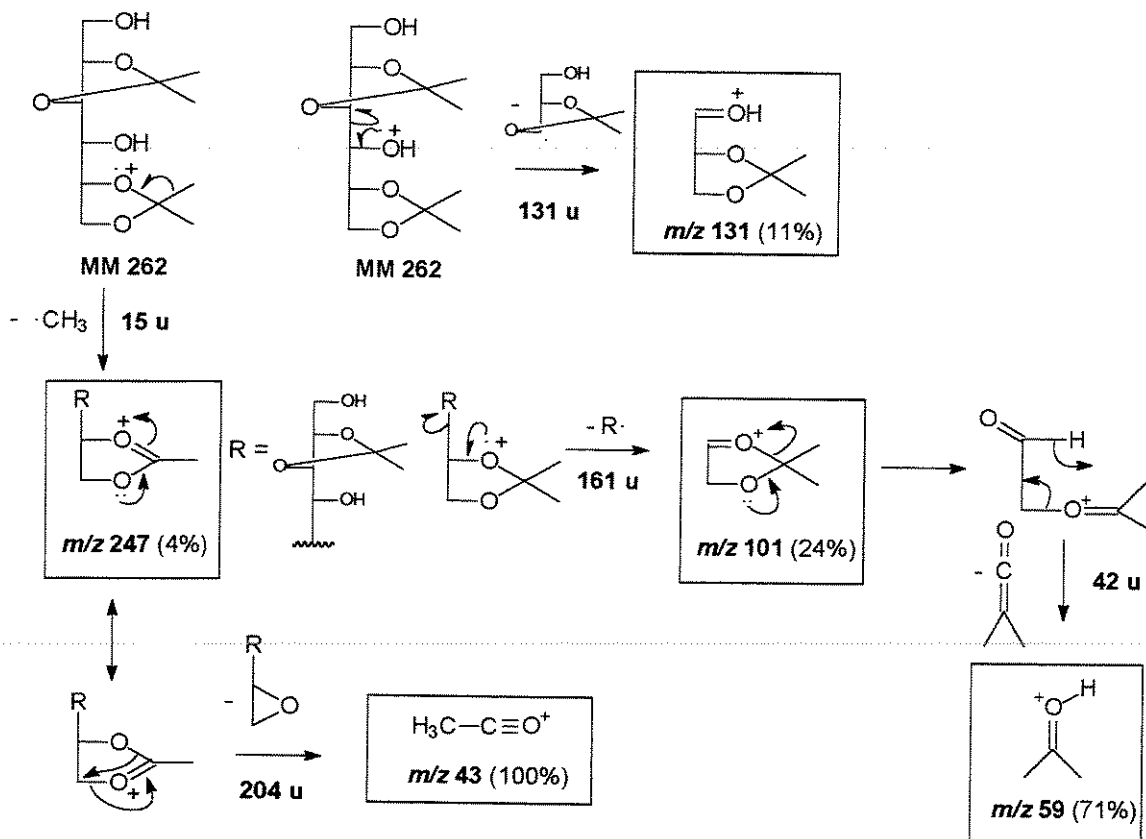
Esquema 12: Síntese do 2,3:5,6-di-*O*-isopropilideno-1-*O*-tosil-D-glucitol (14).

Uma alternativa para a preparação do monotosilato (14) é o uso de trietilamina, que funciona como base e solvente. Porém o rendimento observado nesta condição reacional é de 83%, enquanto que, utilizando-se diclorometano como solvente e quantidades equivalentes de trietilamina como base, o rendimento é sempre superior a 97%.³⁴

O resíduo obtido, após o tratamento da reação, apresentou-se como um material homogêneo por CCDS. As análises por RMN-¹H e CG-EM confirmaram a pureza desta substância, não necessitando assim de purificações para a reação seguinte. O tosilado (14) apresenta considerável instabilidade quando submetido à purificação por cromatografia de sílica-gel.

O uso de tosilados e mesilados, obtidos a partir de reações de álcoois com cloretos de sulfonilas, é largamente utilizado em sínteses orgânicas pois, além de serem grupos protetores resistentes em meio ácido, são bons grupos abandonadores (Esquema 13).

Esta rota segue padrões de fragmentações clássicas para acetais. A rota proposta inicia-se com a ionização do grupo acetal de (13) (MM 262) levando a perda de um grupo metila e fornecendo o cátion dioxolanílio de massa-carga 247 com 4% de intensidade. Este por sua vez se rearranja gerando um epóxido de massa 204 u e o íon acílio m/z 43, como pico base. A ionização deste acetal também pode levar ao fragmento m/z 101 (24%) e, através de um rearranjo intramolecular, fornecer um ceteno (42 u) e uma acetona protonada de massa-carga 59 com intensidade de 71%. A ionização da hidroxila de C-4 conduziu a clivagem entre C-3 e C-4, obtendo-se desta forma o fragmento m/z 131 (11%)⁴⁰⁻⁴² (Esquema 11).



Esquema 11: Rota de fragmentações do acetal (13).

A etapa seguinte consistiu na preparação do tosilado (14), que foi obtido reagindo-se o acetal (13) com cloreto de tosila e trietilamina em diclorometano. Obteve-se um rendimento quantitativo para esta reação. A maior reatividade da

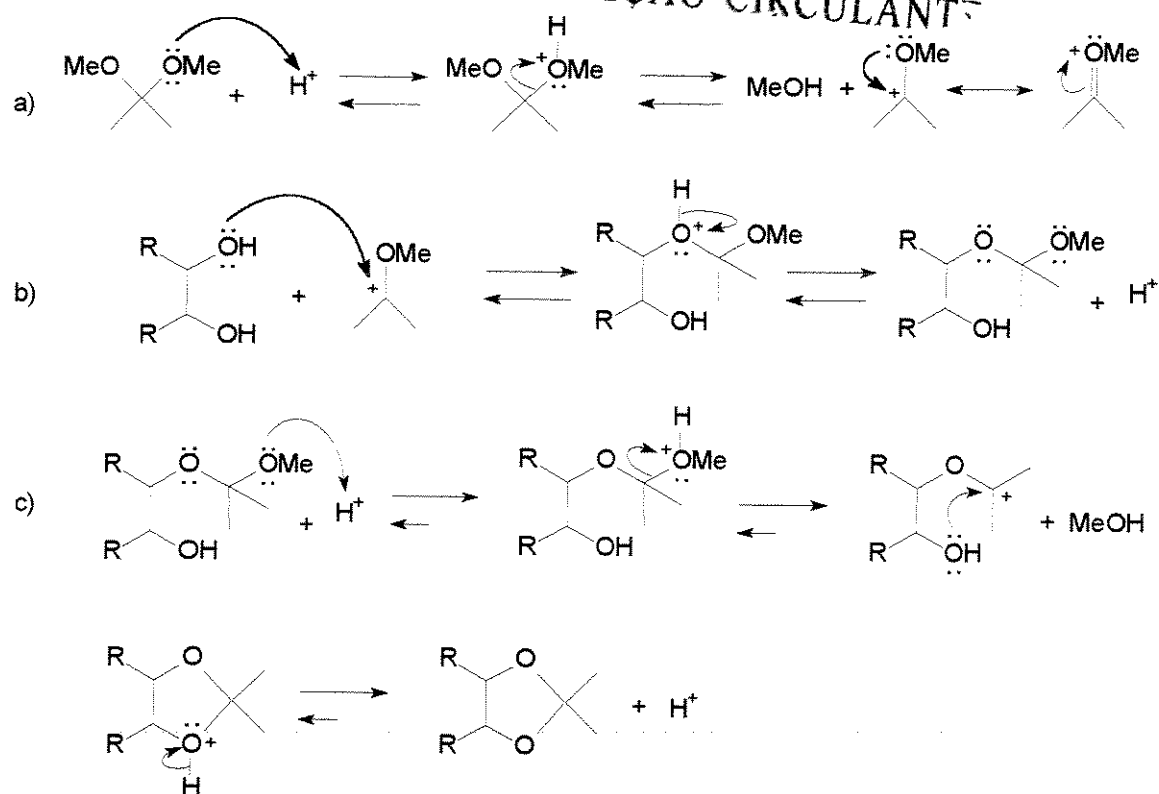
a 4,12 relativo aos hidrogênios da cadeia carbônica (Tabela 1). O falso sexteto em δ 3,49 pertence ao H-4 e os dois dupletos duplo-duplos largos em δ 3,49 e δ 3,81 aos hidrogênios H-1 e H-1'. Os quatro simpletos, que possuem deslocamentos químicos em δ 1,35, 1,41 e 1,43 e pertencem às quatro metilas relativas aos dois acetais presentes na estrutura, evidenciam a acetalação do D-glucitol.

Tabela 1: Dados de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (13).

Grupos	Nº de grupos	Tipo	δ ^1H (ppm)	m	J (Hz)
CH ₃	4	Acetal	1,35 1,41 1,43 1	m	-
CH (H-4)	1	Cadeia carbônica	3,50	m	-
CH ₂ (H-1)	1	Cadeia carbônica	3,71	ddl	-
CH ₂ (H-1')			3,81	ddl	-
CH, CH ₂ (H-2 a H-6,6')	7	Cadeia carbônica	4,00-4,12	m	-
OH (C-1)	1	Hidroxila	2,30	sl	-
OH (C-4)	1	Hidroxila	2,43	d	2,5

No seu espectro na região do infravermelho (*E-2*) observa-se uma banda intensa de OH em 3430 cm^{-1} . As bandas em ν 3055 e 2988 cm^{-1} mostraram absorções características dos grupos CH₃ e CH₂, respectivamente. A banda de éter, em ν 1265 cm^{-1} , e dos grupos metila, em ν 3055 cm^{-1} , também evidenciaram formação do acetal (13).

No espectro de massas (*E-3*) foram observados os picos de fragmentos típicos esperados para o composto (13). De acordo com o esquema 11, a rota de fragmentação proposta justifica vários íons e radicais encontrados e que surgem em quase todos os espectros de massa dos compostos intermediários.



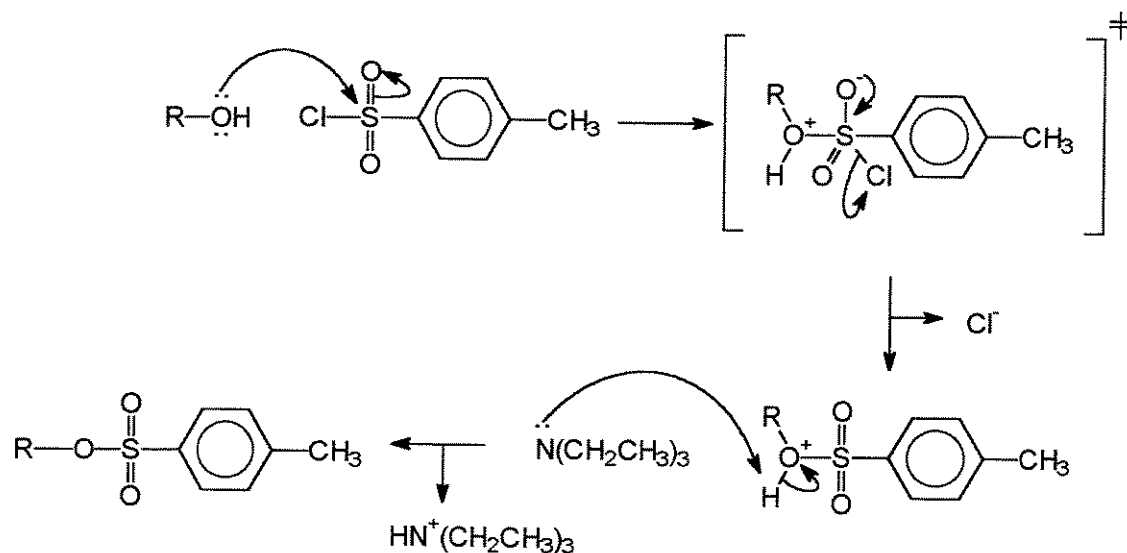
Esquema 10: Possível mecanismo de acetalação de um diol vicinal.

Após o término e tratamento da reação, a mistura obtida foi submetida à cromatografia “flash”.³⁹ Esta técnica cromatográfica possui uma moderada resolução ($\Delta R_f \geq 0,15$) e permite a separação de amostras com massas de 0,01 a 10,0 g em tempos reduzidos.

Os componentes da mistura em questão possuem valores de R_f próximos ($\Delta R_f \geq 0,2$) e foram isolados de maneira razoavelmente eficiente.

Após várias reações e purificações realizadas em grandes quantidades, o rendimento médio para a produção de (13) foi de 48% e para os acetais (13a) e (13b) foram, respectivamente, (7%) e (5%).

O espectro de RMN-¹H do composto (13) (*E-I*) é idêntico ao obtido em nosso grupo, onde já foram atribuídas as posições relativas destes acetais na cadeia carbônica por outras técnicas espectroscópicas, como COSY, HETCOR e NOE diferencial.^{34,35} Um sistema complexo de 2ª ordem é observado na faixa de δ 4,00



Esquema 13: Possível mecanismo de tosilção de um álcool.

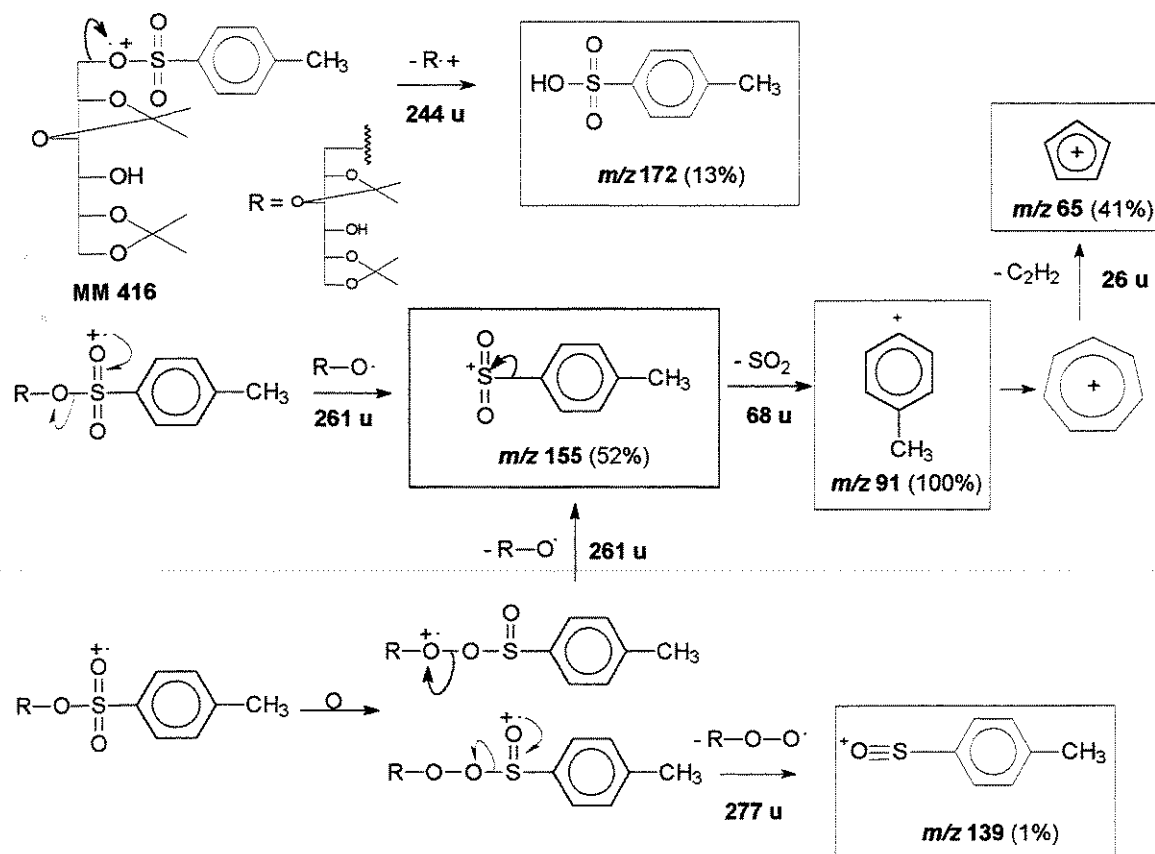
O seu espectro de RMN- ^1H (*E-4*) é idêntico ao obtido em nosso grupo.³⁴ Observa-se claramente em seu espectro de RMN- ^1H a existência de dois dupletos, em δ 7,36 e δ 7,80, pertencentes aos hidrogênios aromáticos do grupo toсила, evidenciando a incorporação deste ao acetal (13) (Tabela 2). Houve também uma maior sobreposição dos sinais da cadeia carbônica entre δ 3,90 e 4,32.

Tabela 2: Dados de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (14).

Grupos	Nº de grupos	tipo	δ H (ppm)	m	J (Hz)
CH ₃	4	Acetal	1,31 1,32 1,34 1,34	s	-
CH ₃	1	Tosila	2,48	s	-
OH (C-4)	1	Hidroxila	3,43	sl	-
CH, CH ₂ (H-1,1' a H-6,6')	8	Cadeia Carbônica	3,90-4,32	m	-
CH	4	Tosila	7,35 7,81	d d	8,4 8,4

O espectro obtido na região do infravermelho (*E-5*) mostra absorções características de OH (ν 3401 cm^{-1}), de CH_3 (ν 2988 cm^{-1}) e CH_2 (ν 2935 cm^{-1}). As bandas das deformações axiais simétricas e assimétricas em ν 1359 e 1177 cm^{-1} , respectivamente, são pertencentes à função sulfonato, evidenciando a presença do grupo tosila no composto (**14**).

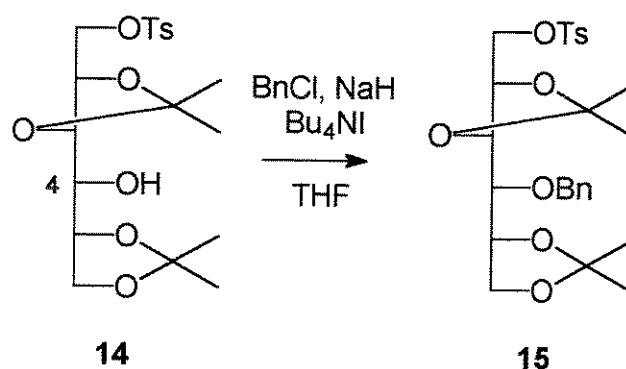
No espectro de massa do tosilado (**14**) (*E-6*) foram propostas as seguintes estruturas para os principais fragmentos. Nesta rota, foi possível propor vários fragmentos através da fragmentação do grupo tosílico, conforme descrito no esquema 14. Os fragmentos m/z 65 (41%), 91 (100%), 139 (1%), 155 (52%) e 172 (13%) são bem conhecidos e se apresentaram com relativa abundância no espectro de massa (Esquema 14).⁴⁰



Esquema 14: Rota de fragmentações do tosilado (**14**).

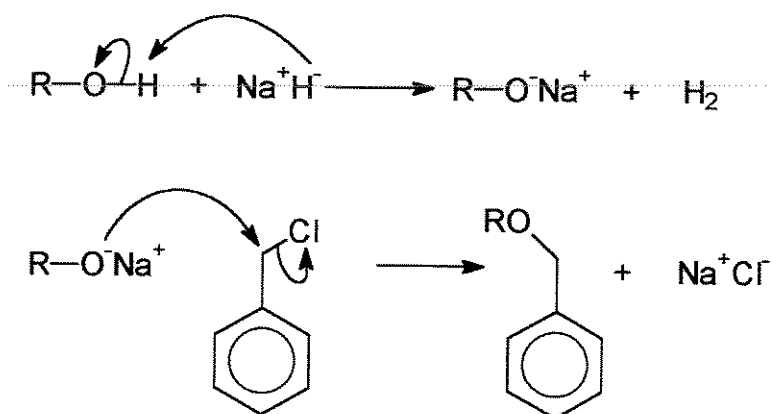
Seguindo a rota sintética proposta, a hidroxila do C-4 foi protegida com o grupo benzila a partir do tosilado (**14**), utilizando hidreto de sódio, iodeto de

tetrabutilamônio e excesso de cloreto de benzila em tetraidrofurano recém-destilado, o que conduziu ao benzilado (15). Nesta reação foi obtido 65% de rendimento (Esquema 15).



Esquema 15: Síntese do 4-*O*-benzil-2,3:5,6-di-*O*-isopropilideno-1-*O*-tosil-D-glucitol (15).

A introdução do grupo benzila realizou-se com a ativação do oxigênio do grupo alcólico com hidreto de sódio. Esta reação forneceu um nucleófilo alcóxido suficientemente forte para a reação de substituição nucleofílica com cloreto de benzila (Esquema 16). Iodeto de tetrabutilamônio foi usado como catalisador de transferência de fase, auxiliando o hidreto na desprotonação da hidroxila do tosilado (14). Observou-se na purificação por coluna cromatográfica uma sensível decomposição e/ou hidrólise do benzilado (15) obtido.



Esquema 16: Possível mecanismo de benzilação de um álcool.

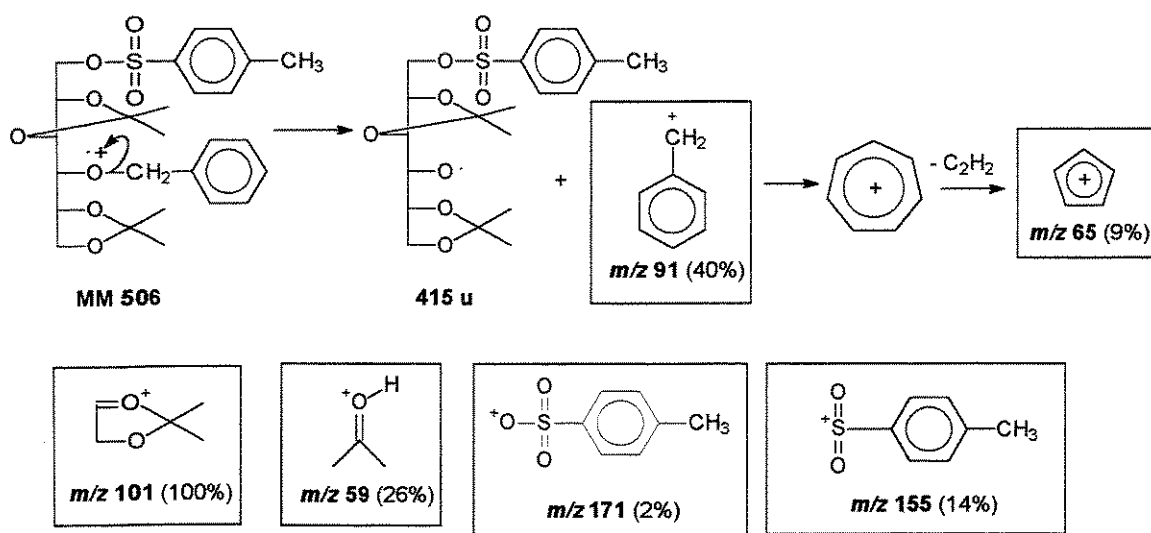
A confirmação de proteção do grupo hidroxila em C-4 pelo grupo benzila foi feita através da análise do seu espectro de RMN- ^1H (*E-7*). Observou-se todos os sinais típicos do grupo benzila: dois dupletos atribuídos aos hidrogênios metilênicos, em δ 4,67 (2J 11,4 Hz) e δ 4,81 (2J 11,4 Hz), e um multiplete, em δ 7,27 a δ 7,35, atribuídos aos hidrogênios aromáticos (Tabela 3). Os espectros de RMN- ^{13}C (*E-8*) (Tabela 3), DEPT (*E-9*), COSY (*E-10*) e HSQC (*E-11*) ajudaram a confirmar a sua estrutura química.

O espectro obtido na região do infravermelho (*E-12*) mostrou bandas de C-H, referente a metila do grupo isopropilideno, em ν 2986 e 2930 cm^{-1} ; da função sulfonato do grupo tosila, ν 1389 e 1178 cm^{-1} e de insaturação de anel aromático pertencente ao grupo benzila em ν 1599 cm^{-1} .

Tabela 3: Dados de RMN de ^1H (500 MHz) e de ^{13}C (125 MHz) do composto (15).

Grupos	Nº de grupos	Tipo	δ ^1H (ppm)	m	J (Hz)	δ ^{13}C (ppm)
CH ₃	4	Acetal	1,31 1,33 1,36 1,41	s	-	25,3 26,6 26,8 27,0
CH ₃	1	Tosila	2,44	s	-	21,7
CH ₂ (H-1,1' e H-6,6')	2	Cadeia carbônica	3,91-4,18	m	-	66,3 66,5
CH ₂ (H)	1	Benzila	4,67	d	11,4	75,2
CH ₂ (H')			4,81	d	11,4	
CH (H-2 a H-5)	4	Cadeia carbônica	3,91-4,18	m	-	74,5 77,2 77,6 79,3
CH	4	Tosila	7,80 7,32	dd	7,9	129,0 130,4
CH	5	Benzila	7,27-7,35	m	-	128,4 128,5 128,6
Cq	2	Tosila	-	-	-	138,5 145,6
Cq	1	Benzila	-	-	-	133,3
Cq	2	Acetal	-	-	-	109,3 110,3

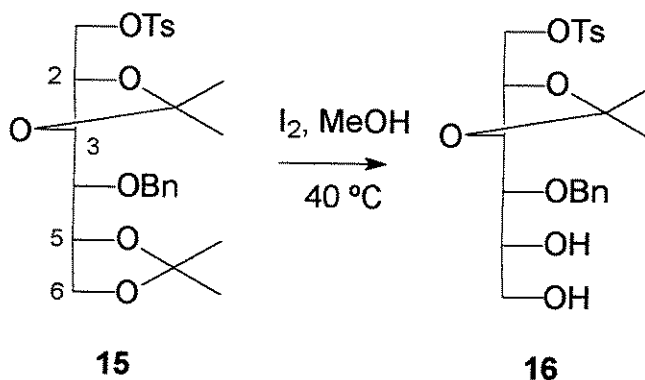
De modo comparativo aos dados obtidos no espectro de massas do composto (14), os principais fragmentos mostrados em seu espectro (*E-13*) foram atribuídos de maneira semelhante, conforme o esquema abaixo (Esquema 17). O pico base foi relacionado à perda de um grupo acetal da estrutura (m/z 101, 100%).



Esquema 17: Principais fragmentos do tosil-benzilado (15).

SEÇÃO CIRCULANTE

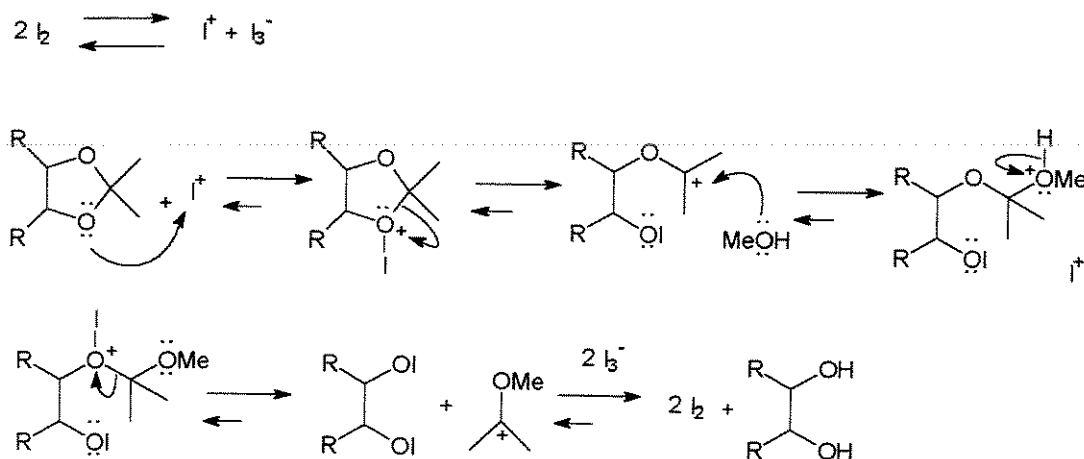
Com a obtenção do tosil-benzilado (**15**), prosseguimos a sequência sintética realizando uma desproteção seletiva para a preparação do diol (**16**). Esta reação realizou-se com iodo ressublimado e metanol a 40 °C,⁴³ conduzindo-nos a um rendimento de 45% de (**16**) e recuperação de 21% do material de partida (**15**) (Esquema 18).



Esquema 18: Síntese do 4-*O*-benzil-2,3-*O*-isopropilideno-1-*O*-tosil-D-glucitol (**16**).

Esta hidrólise é relativamente regioseletiva pois o acetal nos C-5 e C-6 é terminal, sendo menos impedido estericamente que o acetal dos C-2 e C-3.

O iodo funciona nesta reação como catalisador (I^+), atuando da mesma maneira que o ácido *p*-toluenossulfônico. Favorece a formação do carbocátion e conseqüente ataque deste pelo metanol (Esquema 19).



Esquema 19: Possível mecanismo de desproteção do benzilado (**15**) com iodo e metanol.

Um outro método para a desproteção de acetais foi a utilização do APTS e metanol. Porém esta hidrólise mostrou-se menos seletiva com menor rendimento de (16) (Tabela 4).

Tabela 4: Reações de desproteção de (15) realizadas com APTS/MeOH e Iodo/MeOH relacionando temperatura e tempo.

Reagente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) (Produto 16)	Rendimento (%) (Recuperação de 15)
APTS/MeOH	0	6	29	45
	0	7	-	-
	0	9	12	60
Iodo/MeOH	t.a.	24	-	-
	t.a.	20	27	33
	30	22	-	-
	40	4	45	21
	65	¼	19	13
	40	3	9	12
	35	3	43	12

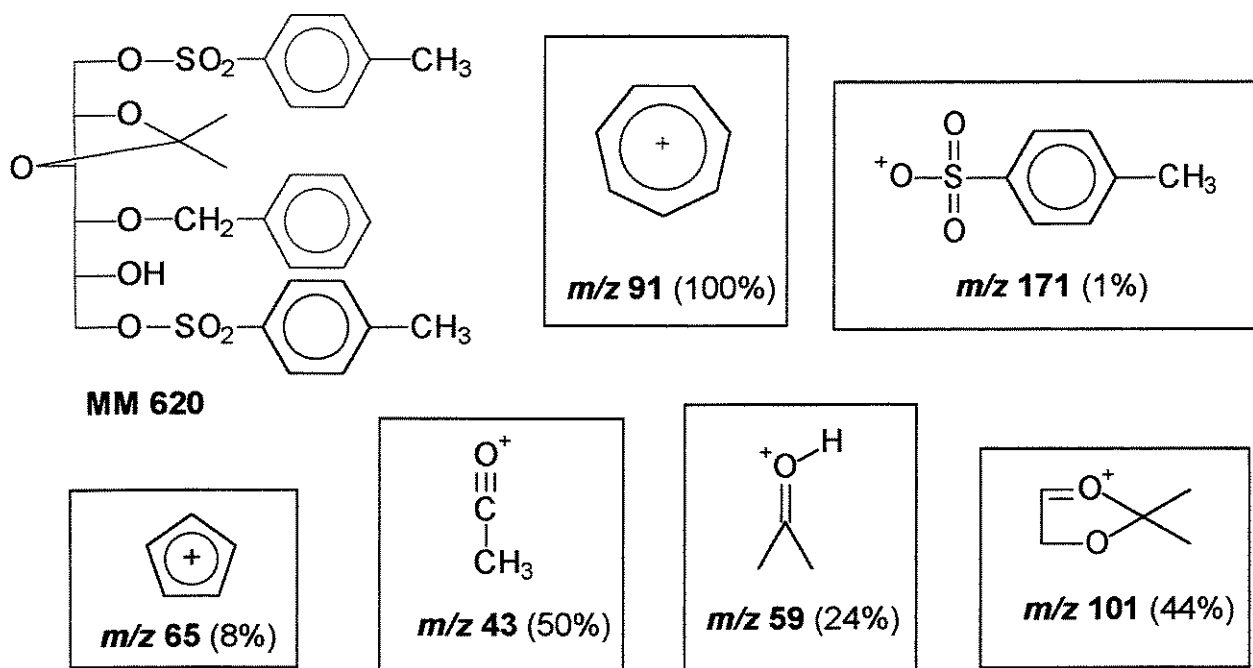
A desproteção do acetal nos C-5 e C-6 foi evidenciado em seu espectro de RMN-¹H pela presença de apenas dois simpletos associados às duas metilas remanescentes em δ 1,33 e δ 1,39 e pelo desaparecimento dos sinais dos hidrogênios das hidroxilas (Tabela 5). Os espectros de RMN-¹³C (*E-15*), DEPT (*E-16*), COSY (*E-17*) e HETCOR (*E-18*) confirmaram o sucesso da reação.

Tabela 5: Dados de RMN de ^1H (300 MHz) e de ^{13}C (75 MHz) do composto (16).

Grupos	Nº de grupos	Tipo	δ ^1H (ppm)	J	J (Hz)	δ ^{13}C (ppm)
CH ₃	2	Acetal	1,33 1,39	s	-	26,5 26,4
CH ₃	1	Tosila	2,44	s	-	21,4
CH ₂ (H-1)	1	Cadeia carbônica	4,01-4,13	m	-	69,0
CH ₂ (H-1')					-	
CH ₂ (H-6)	1	Cadeia carbônica	3,69 e 3,82	m	-	63,3
CH ₂ (H-6')					-	
CH ₂ (H)	1	Benzila	4,59	d	11,5	74,0
CH ₂ (H')			4,69	d	11,5	
CH	4	Tosila	7,76 7,34	dd	8,4	128,2 130,1
CH (H-2)	1	Cadeia carbônica	4,20	m	-	74,3
CH (H-3)	1	Cadeia carbônica	4,16	m	-	77,4
CH (H-4)	1	Cadeia carbônica	3,63	m	-	76,2
CH (H-5)	1	Cadeia carbônica	3,87	m	-	71,6
CH	5	Benzila	7,27-7,36	dd	-	128,3 128,4 128,7
Cq	2	Tosila	-	m	-	137,6 145,3
Cq	1	Benzila	-	-	-	133,8
Cq	2	Acetal	-	-	-	109,3 110,3

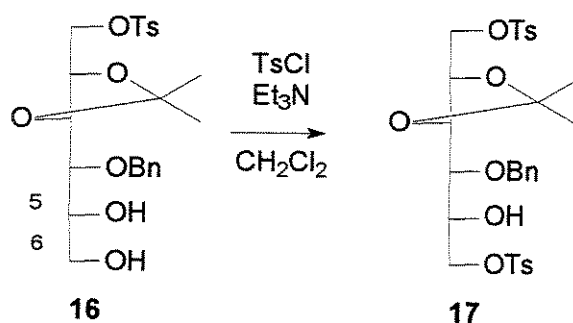
Seu espectro na região do infravermelho (*E-19*) apresentou bandas em ν 1177 e 1364 cm^{-1} , atribuídas às deformações das ligações do grupo SO_3 ; em ν 3436 cm^{-1} , relacionada a absorção do grupo OH e em ν 1455 cm^{-1} corresponde ao estiramento das ligações C=C dos anéis aromáticos dos grupos benzila e tosila. A absorção em 1096 cm^{-1} foi atribuído a deformação axial S-O-C.

O seu espectro de massas (*E-20*) mostrou alguns dos principais fragmentos esperados, tais como o íon acílio (m/z 43, 50%), acetona protonada (m/z 59, 24%), como pico base o íon tropílio (m/z 91, 100%), e TsO^+ (m/z 171, 1%) (Esquema 20).



Esquema 20: Principais fragmentos do diol (16).

Obtido o diol (16), demos continuidade à rota sintética proposta preparando o ditosilado (17) utilizando-se 1,1-mols-equivalente de cloreto de tosila e trietilamina em diclorometano. A reação realizou-se com alta seletividade com rendimento de 60%, recuperando 20% do material de partida (Esquema 21).



Esquema 21: Síntese do 4-*O*-benzil-2,3-*O*-isopropilideno-1,6-di-*O*-tosil-D-glucitol (17).

Não foi observado o produto tritosilado. Supõe-se que a hidroxila do C-5 esteja estericamente impedida pela presença do grupo benzila (Figura 9), o que favorece a entrada do grupo tosila em C-6, que é secundário. A entrada inicial do grupo tosila em C-6 dificulta mais ainda a ditosilação.

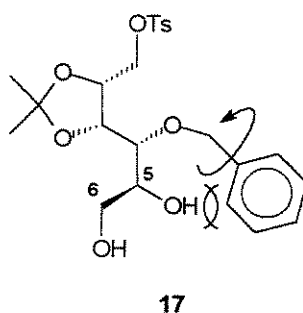


Figura 9: Impedimento estérico do grupo benzila à hidroxila do C-5.

A estrutura do ditosilado (17) foi confirmada por RMN-¹H (*E-21*), que mostrou um duplete relativo ao hidrogênio da hidroxila em C-5 em δ 2,80 (3J 6,2 Hz) (Tabela 6). A adição de D₂O na amostra levou ao desaparecimento de seu sinal (*E-22*). As metilas dos grupos tosila foram reconhecidas em δ 2,44. Na faixa de δ 3,50 a 4,27 temos um sistema complexo que integra para oito hidrogênios da cadeia carbônica. A complexidade desta região não nos permite as atribuições dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento para estes hidrogênios.

As análises dos espectros de RMN-¹³C (*E-23*) (Tabela 6), DEPT (*E-24*), COSY (*E-25*) e HMQC (*E-26*) contribuíram na confirmação de sua estrutura química.

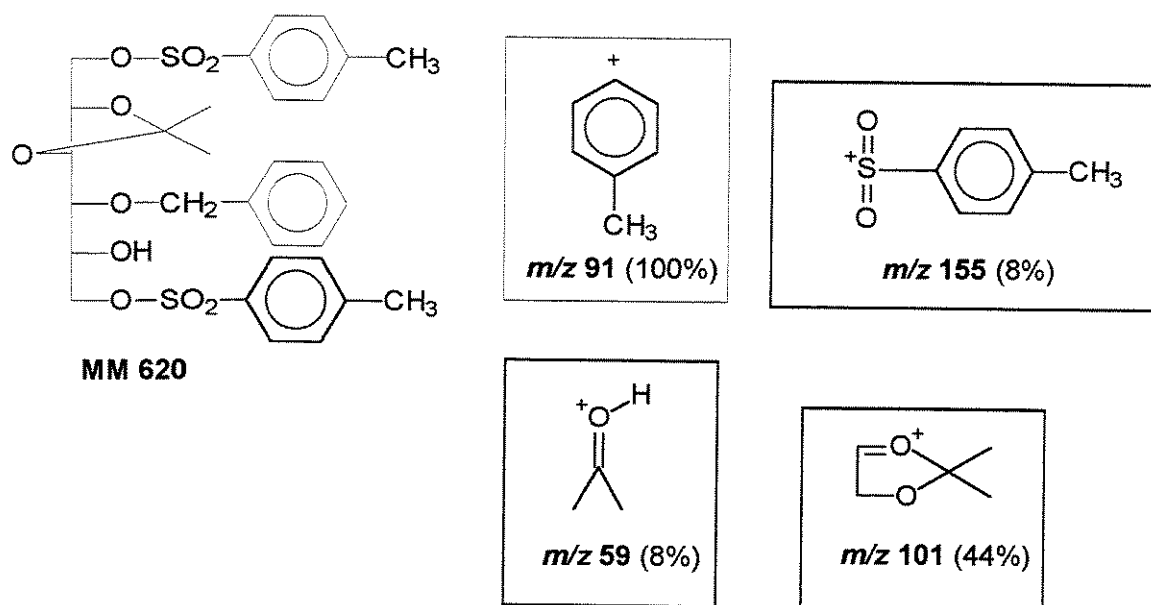
Tabela 6: Dados de RMN de ^1H (300 MHz) e de ^{13}C (75 MHz) do composto (17).

Grupos	Nº de grupos	tipo	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
CH ₃	2	Acetal	1,29 1,33	s	–	26,5 26,6
CH ₃	2	Tosila	2,44	s	–	21,5 21,5
CH ₂ (H-1,1 e H-6,6')	2	Cadeia carbônica	3,50-4,27	m	–	68,8 71,1
CH ₂ (H)	1	Benzila	4,53	d	11,1	74,0
CH ₂ (H')			4,55	d	11,1	
CH (H-2 a H-5)	4	Cadeia carbônica	3,50-4,27	m	–	70,1 74,0 75,8 77,5
CH	8	Tosila	7,21-7,81	dd	8,0	128,3 128,6 130,0 130,0
CH	5	Benzila	7,21-7,36	m	–	128,1 128,1 128,2
Cq	4	Tosila	–	–	–	132,7 137,2 145,2 145,2
Cq	1	Benzila	–	–	–	132,6
Cq	1	Acetal	–	–	–	110,1
OH (C-5)	1	Hidroxila	2,80	d	6,2	–

O seu espectro no infravermelho (*E-27*) apresentou uma banda larga em ν 3438 cm^{-1} , relativa à deformação do grupo OH. A banda em ν 2988 cm^{-1} mostra a presença do grupo CH₃ do acetal. A existência dos anéis aromáticos dos grupos benzila e tosila é evidenciada pela banda intensa em ν 1496 cm^{-1} correspondente à

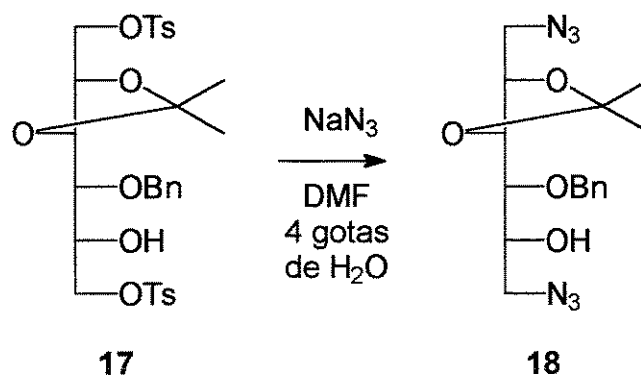
absorção do grupo C=C. As bandas em ν 1171 e 1366 cm^{-1} mostra a presença da função sulfonato (SO_3) do grupo toсила.

O seu espectro de massas (*E-28*) mostrou alguns dos principais fragmentos esperados, tais como acetona protonada (m/z 59, 8%), Ts^+ (m/z 155, 8%) e fragmento dioxolanílico (m/z 101, 44%). pico base o íon tropílio (m/z 91, 100%) (Esquema 22).



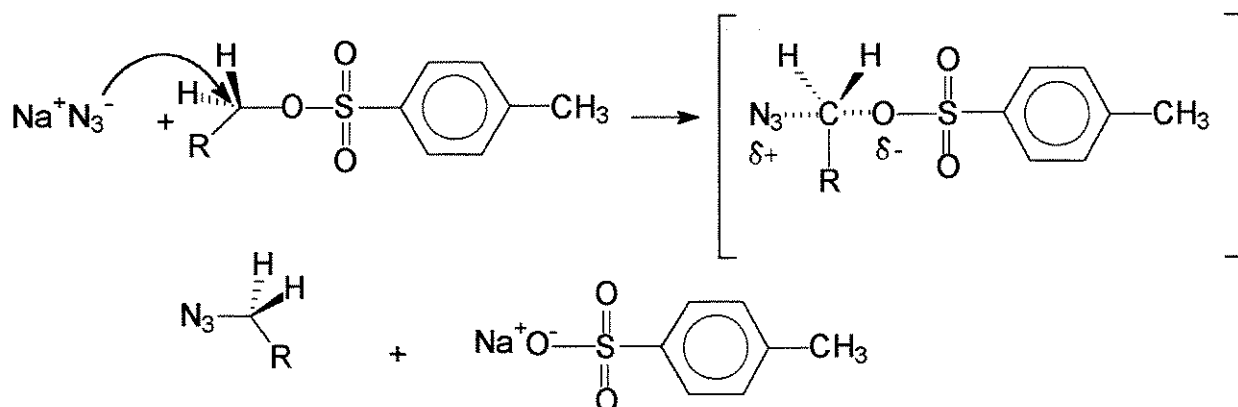
Esquema 22: Fragmentação do ditosilado (17).

Com posse do ditosilado (17), produzimos a diazida (18) com rendimento quantitativo reagindo-se 2 mols-equivalente de azida de sódio em N,N-dimetilformamida. Algumas gotas de água foram adicionadas para auxiliar a solubilidade da azida de sódio em dimetilformamida (Esquema 23).



Esquema 23: Síntese do 1,6-diazido-4-*O*-benzil-1,6-didesoxi-2,3-*O*-isopropilideno-D-glucitol (**18**).

O grupo azida (N_3^-), que é um bom nucleófilo, realizou as substituições dos grupo tosila via $\text{S}_{\text{N}}2$ conforme o esquema seguinte (Esquema 24):



Esquema 24: Mecanismo de substituição do grupo tosila pelo grupo azido.

A análise do espectro de RMN- ^1H (*E-29*) confirmou as substituições dos grupos tosila pelos grupos azido (Tabela 7), observadas pelo desaparecimento do sinal em δ 2,44, relativo às metilas do grupo tosila, bem como dos sinais na faixa de δ 7,72 a 7,81, relativo aos seus hidrogênios aromáticos (veja Tabela 6). Verificou-se também uma simplificação dos sinais da faixa de δ 7,21 a 7,36, exibindo agora apenas os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos do grupo benzila. Observou-se também uma melhor resolução dos dois dupletos, relativos

ao CH₂ do benzila, em δ 4,59 e 4,68.. Foi ainda possível fazer as atribuições dos hidrogênios referentes a H-1,1', em δ 3,18 e δ 3,50, e H-6,6', em δ 3,44 e 3,61, mesmo com a baixa resolução dos sinais do sistema. Com estas substituições notamos no espectro de RMN-¹³C de (18) uma proteção dos C-1 e C-6, com os deslocamentos químicos entre δ 68,8 e 71,1, respectivamente, para δ 51,6 e δ 53,6. A análise dos espectros de RMN-¹³C (*E-30*) (Tabela 7), DEPT (*E-31*), gCOSY (*E-32*) e HMQC (*E-33*) foram complementares na elucidação de (18).

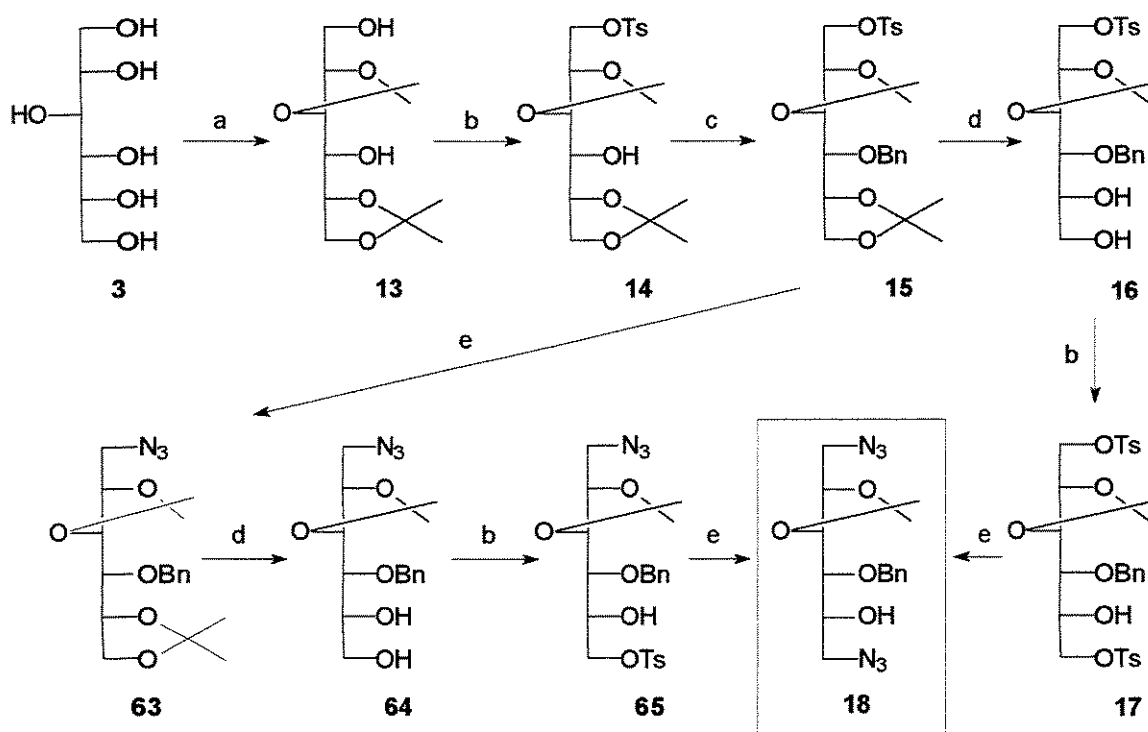
A banda intensa em ν 2102 cm⁻¹ referente ao grupo N₃ e a ausência de absorções de grupo sulfonatos, mostradas no seu espectro na região do infravermelho (*E-34*), comprovou a troca dos grupos tosila pelos grupos azido. A absorção do grupo OH originou uma banda larga, típica de álcoois. Deformações da função éter (C-O-C) foi observada com a presença de uma banda estreita em ν 1083 cm⁻¹.

O seu espectro de massas (*E-35*) forneceu os fragmentos semelhante aos dos compostos obtidos anteriormente. O pico base pertence ao íon tropílio (m/z 91, 100%). Principais fragmentos observados são: m/z 43 (46%), 65 (14%), 70 (11%), 91 (100%), 105 (6%), 112 (24%), 125 (5%), 140 (5%), 153 (2%), 170 (3%), 183 (5%), 198 (3%) e 208 (3%).

Tabela 7: Dados de RMN de ^1H (300 MHz) e de ^{13}C (75 MHz) do composto (18).

Grupos	N. de exemplos	Tipo	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
CH_2 (H-1)	1	Cadeia	3,18	dd	4,2 8,7	51,6
CH_2 (H-1')		carbônica	3,50	dd	3,4 8,7	
CH (H-2)	1	Cadeia carbônica	4,21	m	-	75,5
CH (H-3)	1	Cadeia carbônica	4,21	m	-	77,4
CH (H-4)	1	Cadeia carbônica	3,63	m	-	77,7
CH (H-5)	1	Cadeia carbônica	4,04	m	-	71,7
CH_2 (H-6)	1	Cadeia	3,44	dd	5,6 8,7	53,6
CH_2 (H-6')		carbônica	3,61	dd	3,4 8,7	
CH_2 (H)	1	Benzila	4,59	dd	11,2	73,9
CH_2 (H')			4,68	dd	11,2	
CH	5	Benzila	7,23-7,46	m	-	128,5 128,5 129,9
CH_3	2	Acetal	1,44 1,45	s	-	26,7 26,8
OH (C-5)	1	Hidroxila	3,08	sl	-	-
Cq	1	Benzila	-	-	-	137,0
Cq	1	Acetal	-	-	-	109,8

Com a diazida obtida foi realizada uma reação de redução/ciclização com 2 mols-equivalente de trifenilfosfina em dimetilformamida. Por CCDS verificou-se a formação de um grande número de compostos polares. Devido a este fato e pela mistura se apresentar em pequena quantidade, tornou-se difícil a sua manipulação. Portanto não foi possível isolar e/ou identificar algum produto para uma melhor avaliação desta reação. Com a pouca quantidade da diazida (18) para realizarmos novos testes de ciclização e continuarmos a realizar as demais etapas, decidimos realizar o ensaio de uma outra rota sintética, na qual o grupo azido (N_3) é incluído a partir do toсила-benzilado (15). Este ensaio é uma tentativa de superar os problemas com instabilidade dos tosilados, que tendem a se hidrolisarem ao serem purificados em coluna cromatográfica e/ou polimerizar, quando estocados. Com o desejo de tornar esta nova rota mais eficiente, melhorando os rendimentos já obtidos, iniciamos a outra série de reações, a partir do benzilado (15), para acessar a diazida (18) em maior quantidade, como mostrado no esquema seguinte (Esquema 25).

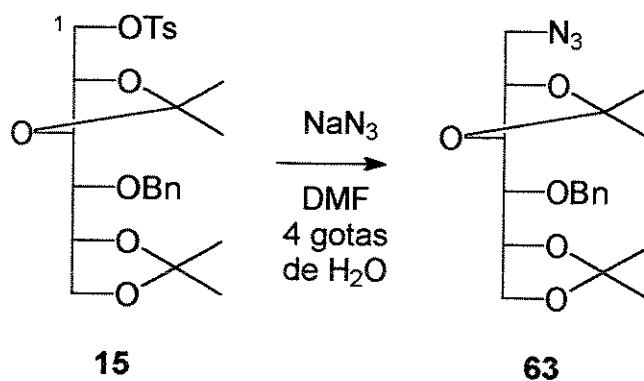


(a) DMP, APTS, DMF (b) TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂ (c) BnCl, NaH, Bu₄NI, THF (d) I₂, MeOH, 40 °C
 (e) NaN₃, gotas de H₂O, DMF, 70 °C (f) 1-Ph₃P, 2-H₂O, THF (g) H₂, Pd-C, MeOH
 (h) formaldeído.

Esquema 25: Reações realizadas para a obtenção do intermediário (18).

O intermediário benzilado (**15**) foi sintetizado novamente a partir do D-glucitol, pelas metodologias já descritas anteriormente.

Para a preparação do azida-benzilado, reagimos o benzilado (**15**) com azida de sódio, gotas de água em DMF sob aquecimento a 70 °C. A substituição nucleofílica do grupo tosila em C-1 pelo grupo azido levou a obtenção do composto desejado, em rendimento quantitativo (Esquema 26).



Esquema 26: Síntese do 1-azido-4-*O*-benzil-1-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno-D-glucitol (**63**).

A análise de seu espectro de RMN-¹H (*E-36*) permitiu-nos atribuir constantes de acoplamento e os deslocamentos químicos a todos os hidrogênios da cadeia carbônica (Tabela 8), o que não era possível para os compostos anteriormente obtidos.

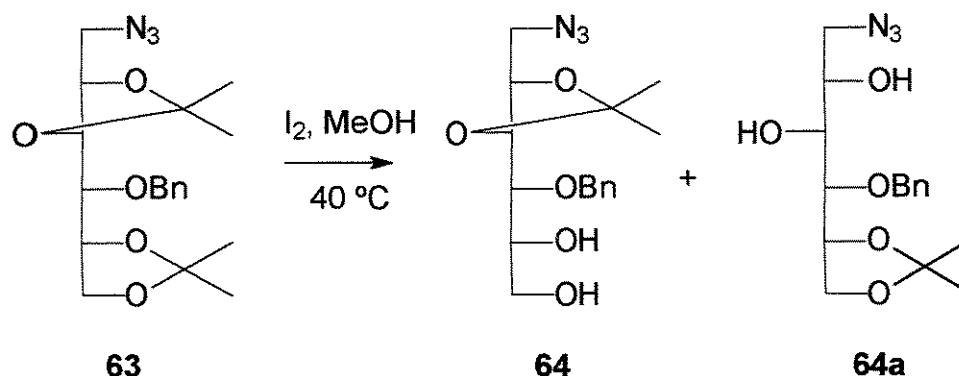
A substituição do grupo toсила pelo grupo azido fez com que houvesse uma melhor resolução do sistema complexo dos sinais entre δ 3,05 e 4,29. Além disso, os hidrogênios H-1, em δ 3,12 (dd, 2J 12,9 Hz, 3J 3,9 Hz), e H-1', em δ 3,42 (dd, 2J 12,9 Hz, 3J 3,9 Hz), sofreram forte proteção devido ao efeito de blindagem do grupo azido em C-1. Este efeito ainda nos permitiu atribuir o duplete duplo em δ 3,62 a H-4, ao se verificar que este hidrogênio possuía as mesmas constantes de H-3 e H-5. Os sinais relativos a H-2 e H-5, que se encontram num pequeno intervalo de δ 4,10 a 4,23, apresentam-se como um sistema complexo de 2^a ordem. Com a expansão desta faixa do espectro, pudemos encontrar as constantes de acoplamento destes hidrogênios. Com os espectros de RMN-¹³C (*E-37*), DEPT (*E-38*), COSY (*E-39*) e HETCOR (*E-40*) foi possível elucidar a estrutura de (**63**).

O espectro na região do infravermelho de (**63**) (*E-41*) apresentou bandas características de CH₂ (ν 2933 cm⁻¹), CH₃ (ν 2985 cm⁻¹) e C=C (ν 1454 cm⁻¹) de anel aromático pertencente ao grupo benzila. Evidenciou-nos também a presença do grupo azido na estrutura, com a presença de sua banda intensa em ν 2103 cm⁻¹, confirmando o sucesso da reação.

Os principais fragmentos para este composto, observados no seu espectro de massa (*E-42*), foram: m/z 43 (46%), 65 (14%), 70 (11%), 91 (100%), 105 (6%), 112 (24%), 125 (5%), 140 (5%), 153 (2%), 170 (3%), 183 (5%), 198 (3%), 208 (3%), 289 (1%).

A atribuição de todos os sinais permitiu-nos avaliar melhor, por comparação, a apresentação dos sinais dos compostos anteriormente obtidos e rever mais detalhadamente as atribuições já realizadas.

Em sequência, efetuou-se a partir do azida-benzilado assim obtido, uma desproteção regioselectiva, removendo-se um dos grupos acetais com iodo ressublimado e metanol a 40 °C. Os resultados foram semelhantes à conversão do benzilado (15) para o diol (16), tanto o rendimento, que foi de 48%, quanto na recuperação do material de partida (11%) (Esquema 27).



Esquema 27: Síntese do 1-azido-4-*O*-benzil-1-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno-D-glucitol (64).

Por CCDS evidenciou-se a presença de cinco compostos. Desta mistura foram isolados três compostos: O diol (64) (48%), o material de partida (63) (11%) e o composto (64a) (6%). Após análise espectroscópica verificou-se que este composto possui o grupo acetal nas posições dos C-5 e C-6 (Figura 10).

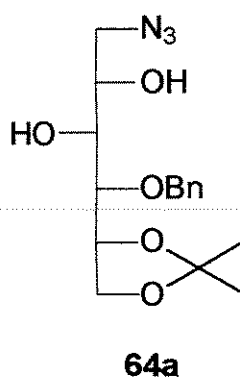


Figura 10: Acetal (64a).

Através da análise do espectro de RMN-¹H do diol (64) (*E-43*), observou-se que os sistemas de sinais, referentes aos hidrogênios da cadeia carbônica na faixa de δ 3,70 e 4,30, mostraram-se com baixa resolução porém com uma boa

separação entre eles (Tabela 9). Verificou-se a presença de apenas duas metilas em δ 1,45, o que evidencia a hidrólise de um grupo acetal. As análises dos espectros de RMN- ^{13}C (*E-44*), DEPT (*E-45*), gCOSY (*E-46*) e HSQC (*E-47*) confirmaram a estrutura proposta.

O seu espectro na região do infravermelho (*E-48*) mostra em ν 3412 cm^{-1} uma banda relativa aos grupos OH. Atribui-se a banda intensa em ν 2103 cm^{-1} ao grupo azido. As bandas em ν 2923, ν 2925 cm^{-1} e ν 1083 cm^{-1} foram relacionadas aos grupos CH_3 , CH_2 e à função éter (C-O-C), respectivamente.

No seu espectro de massa (*E-49*) foram encontrados os seguintes fragmentos: 43 (2%), 51 (43%), 63 (11%), 79 (100%), 91 (13%), 108 (52%), 126 (1%) e 137 (1%).

Tabela 9: Dados de RMN de ^1H (300 MHz) e de ^{13}C (75 MHz) do composto (64).

Grupos	N.º de grupos	Tipo	δ , ^1H (ppm)	ss	J (Hz)	δ , ^{13}C (ppm)
CH_2 (H-1)	1	Cadeia carbônica	3,16	dd	4,4	51,6
CH_2 (H-1')			3,48	dd	2,7	
					13,0	
CH (H-2)	1	Cadeia carbônica	4,20	m	-	73,9
CH (H-3)	1	Cadeia carbônica	3,92	m	-	75,6
CH (H-4)	1	Cadeia carbônica	3,66	dl	-	75,7
CH (H-5)	1	Cadeia carbônica	4,20	m	-	77,6
CH_2 (H-6)	1	Cadeia carbônica	3,80	m	-	63,3
CH_2 (H-6')			3,80	m	-	
CH_2 (H)	1	Benzila	4,61	d	10,5	71,7
CH_2 (H')			4,73	d	10,5	
CH_3	2	Acetal	1,45	s	-	26,7
						26,7
CH	5	Benzila	7,35	m	-	128,8
						128,3
						128,6
Cq	1	Benzila	-	-	-	137,3
Cq	1	Acetal	-	-	-	109,7
OH (C-5)	1	Hidroxila	3,23	sl	-	-
OH (C-6)	1	Hidroxila	2,42	sl	-	-

A análise do espectro de RMN- ^1H (*E-50*) do composto (**64a**) observamos uma melhor separação dos sistemas de sinais da cadeia carbônica. O espectro de COSY (*E-53*) mostrou uma correlação de H-2 (δ 3,84) com um hidrogênio de hidroxila (δ 2,98), produzindo um multiplete largo. Com adição de água deuterada, este multiplete juntamente com um outro sistema de sinais largos, em δ 3,64 (H-3), simplificaram-se na forma de um duplo duplete duplo e na forma de um triplete, respectivamente (*E-50*). Pela mesma razão que H-2 está acoplado com um hidrogênio de hidroxila produzindo um sinal largo, o outro sinal de hidrogênio de hidroxila em δ 2,84 foi atribuído a H-3. (Tabela 10). Os espectros de RMN- ^{13}C (*E-51*), DEPT (*E-52*) e HETCOR (*E-54*) complementaram a análise espectroscópica para a elucidação de (**64a**).

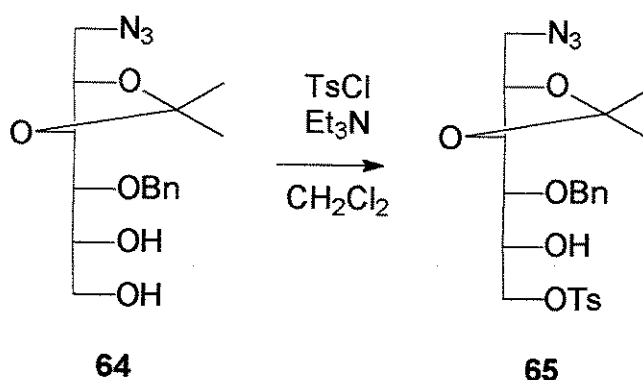
O espectro na região do infravermelho de (**64a**) (*E-55*) mostra bandas relativas aos grupos azido, em ν 2102 cm^{-1} , hidroxila, em ν 3440 cm^{-1} , metila, em ν 2986 cm^{-1} , metilênico, em ν 2925 cm^{-1} e C=C aromático, em ν 1497 cm^{-1} .

Os principais fragmentos para este composto, observados no seu espectro de massa (*E-56*), foram: m/z 43 (13%), 65 (14%), 69 (6%), 91 (100%), 105 (5%), 117 (2%), 133 (5%), 146 (2%), 157 (1%) e 174 (3%).

Tabela 10: Dados de RMN de ^1H (300 MHz) e de ^{13}C (75 MHz) do composto (64a).

Grupos	N.º de grupos	Tipo	δ ^1H (ppm)	m	J (Hz)	δ ^{13}C (ppm)
CH ₂ (H-1')	1	carbônica	3,36	dd	6,7 13,3	53,3
CH ₂ (H-1)		Cadeia	3,28	dd	5,6 13,3	
CH (H-2)	1	Cadeia carbônica	3,84	m	-	71,0
CH (H-3)	1	Cadeia carbônica	3,64	m	-	71,2
CH (H-4)	1	Cadeia carbônica	3,78	dd	4,4 3,9	79,4
CH (H-5)	1	Cadeia carbônica	4,29	ddd	4,4 6,7 7,2	75,6
CH ₂ (H-6)	1	Cadeia carbônica	3,96	dd	6,7 8,3	66,1
CH ₂ (H-6')			4,12	dd	6,1 8,3	
CH ₂ (H)	1	Benzila	4,64	d	11,1	74,3
CH ₂ (H')			4,82	d	11,1	
CH ₃	2	Acetal	1,36	s	-	24,9
			1,36			26,5
CH	5	Benzila	1,47	m	-	128,3
						128,4
						128,7
Cq	1	Benzila	-	-	-	137,2
Cq	1	Acetal	-	-	-	108,9
OH (C-5)	1	Hidroxila	2,84	sl	-	-
OH (C-6)	1	Hidroxila	2,98	sl	-	-

A partir do diol (**64**), reagindo-se com cloreto de tosila, trietilamina e diclorometano, obtivemos o composto azida-tosilado (**65**) (45%) e recuperamos parte do material de partida (41%) (Esquema 28). Fatores como a influência do grupo benzila, impedindo estericamente a entrada do grupo tosila na hidroxila de C-5, e a maior reatividade do grupo OH em carbono primário (C-6) em relação ao secundário (C-5), determinaram a regioselectividade da tosilação. Semelhante à obtenção do ditosilado (**16**) a partir do diol (**17**) (Esquema 21), a reação ocorreu com ótima seletividade e com recuperação de material de partida.



Esquema 28: Síntese do 1-azido-4-*O*-benzil-1-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno-6-*O*-tosil-D-glucitol (**65**).

Analizando o espectro de RMN-¹H do composto (**65**) (*E-57*) comprovou-se a entrada do grupo tosila na estrutura, pelo aparecimento dos sinais na faixa de δ 7,34 e 7,81 referentes aos dois dupletos do anel aromático (Tabela 11).

O hidrogênio da hidroxila do C-5 aparece na forma de um duplete com constante de acoplamento 3J 5,2 Hz.

No sistema de segunda ordem entre δ 4,02 e 4,30, foi possível apenas identificar os H-6 e H-6' em δ 4,21 e 4,27 dos hidrogênios da cadeia carbônica, estes como sendo dois dupletos duplo, observados com a expansão do espectro. Os dados obtidos com os espectros de RMN-¹³C (*E-58*), DEPT (*E-59*), COSY (*E-60*) e HETCOR (*E-61*) permitiram a confirmação de sua estrutura.

O seu espectro na região do infravermelho (*E-62*) ajudou-nos a evidenciar a formação de (**65**), pois apresenta as bandas correspondentes aos grupos azido (ν 2104 cm⁻¹), OH (ν 3484 cm⁻¹) e sulfonato (ν 1361 cm⁻¹).

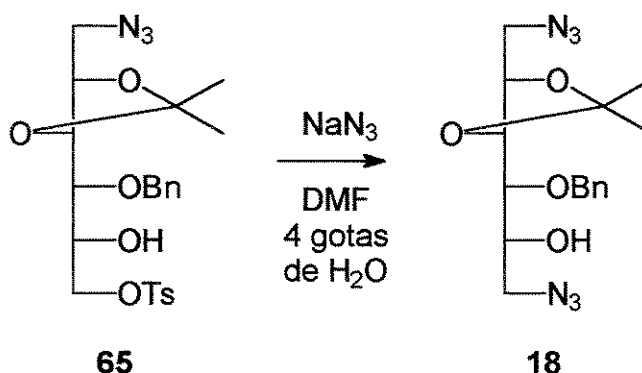
Os principais fragmentos para este composto, observados no seu espectro de massa (*E-63*), foram: m/z 43 (41%), 65 (8%), 73 (5%), 91 (100%), 101 (16%), 115 (16%), 115 (1%), 129 (1%), 143 (2%), 163 (1%), 175 (1%), 180 (5%), 207 (1%), 221 (2%) e 265 (1%).

Tabela 11: Dados de RMN de ^1H (300 MHz) e de ^{13}C (75 MHz) do composto (65).

Grupos	N.º de grupos	Tipo	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
CH_2 (H-1)	1	Cadeia carbônica	3,42	dd	3,2 5,8	51,8
CH_2 (H-1')			3,12	dd	4,4 5,8	
CH (H-2)	1	Cadeia carbônica	4,04-4,18	m	-	70,1 75,4 77,6
CH (H-3)	1	Cadeia carbônica		m	-	
CH (H-5)	1	Cadeia carbônica		m	-	
CH (H-4)	1	Cadeia carbônica	3,60	dd	3,5 6,3	75,3
CH_2 (H-6)	1	Cadeia carbônica	4,27	dd	10,2 3,8	71,0
CH_2 (H-6')			4,21	dd	10,2 5,1	
CH_2 (H)	1	Benzila	4,54	d	11,2	73,8
CH_2 (H')			4,64	d	11,2	
CH	5	Benzila	7,22-7,45	-	-	128,2 128,3 128,5
CH_3	2	Acetal	1,39	s	-	26,7
			1,41			26,7
CH_3	1	Tosila	2,44	s	-	21,6
CH	4	Tosila	7,34	d	8,2	128,0
			7,81	d		129,9
OH (C-5)	1	Hidroxila	2,94	d	5,2	-
Cq	2	Tosila	-	-	-	132,4
						145,1
Cq	1	Benzila	-	-	-	137,0
Cq	1	Acetal	-	-	-	109,8

SEÇÃO CLÍNICA

Prosseguindo com o plano de trabalho, realizou-se a substituição nucleofílica do grupo toсила no C-6 do azida-tosila (**65**), com azida de sódio em DMF a 70 °C, conduzindo a formação da diazida (**18**). A reação ocorreu de maneira eficiente com rendimento quantitativo (Esquema 29).



Esquema 29: Síntese do 1,6-diazido-4-*O*-benzil-1,6-didesoxi-2,3-*O*-isopropilideno-D-glucitol (**18**).

Foram comparados os Rf's do único produto formado nesta reação com o de (**18**), anteriormente obtido. Verificou-se que ambos apresentaram o mesmo Rf.

Foi possível, portanto, alcançar novamente o intermediário-chave (**18**) através da nova rota sintética. Houve um aumento não muito significativo de rendimento global comparando-se à sua obtenção anterior.

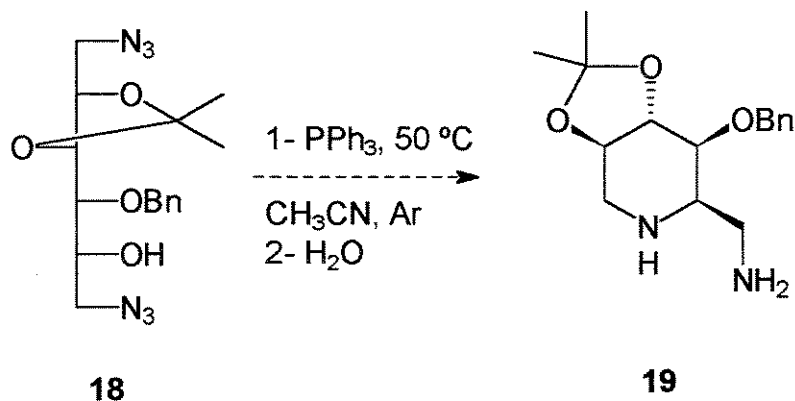
O seu espectro de RMN-¹H (*E-64*) é idêntico ao obtido anteriormente, mostrando uma melhor resolução dos sinais do sistema dos prótons da cadeia carbônica, δ 3,15 a 3,65 (Tabela 12).

O desaparecimento do simpleto em δ 2,44, relativo a metila do grupo toсила, bem como os sinais dos hidrogênios aromáticos entre δ 7,72 e δ 7,81 (veja Tabela 11), confirmaram a substituição feita pelo grupo azido. Houve também uma simplificação dos sinais na faixa de δ 7,22 a 7,45, mostrando apenas os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos do grupo benzila.

Tabela 12: Dados de RMN de ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) do composto (18).

Grupos	N.º de grupos	Tipo	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
CH_2 (H-1)	1	Cadeia carbônica	3,18	dd	4,2 8,7	51,6
CH_2 (H-1')			3,50	dd	3,4 8,7	
CH (H-2)	1	Cadeia carbônica	4,21	m	-	75,5
CH (H-3)	1	Cadeia carbônica	4,21	m	-	77,4
CH (H-4)	1	Cadeia carbônica	3,63	m	-	77,7
CH (H-5)	1	Cadeia carbônica	4,04	m	-	71,7
CH_2 (H-6)	1	Cadeia carbônica	3,44	dd	5,6 8,7	53,6
CH_2 (H-6')			3,61	dd	3,4 8,7	
CH_2 (H)	1	Benzila	4,59	dd	11,2	73,9
CH_2 (H')			4,68	dd	11,2	
CH	5	Benzila	7,23-7,46	m	-	128,5 128,5 129,9
CH_3	2	Acetal	1,44 1,45	s		26,7 26,8
OH (C-5)	1	Hidroxila	3,08	sl	-	-
Cq	1	Benzila	-	-		137,0
Cq	1	Acetal	-	-		109,8

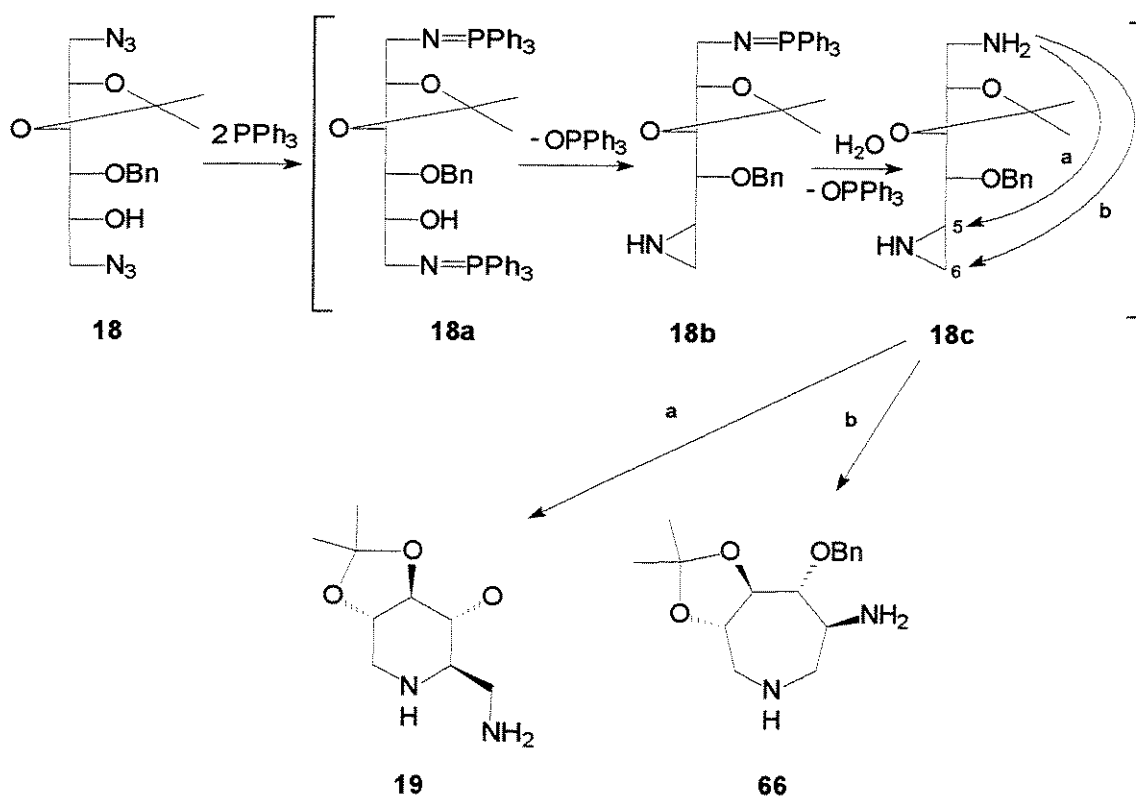
A reação de redução/ciclização para a obtenção do composto (19) foi novamente ensaiada a partir de maiores quantidades de (18). Utilizou-se nesta tentativa trifenilfosfina, acetonitrila anidra como solvente (é mais facilmente removível do que a *N,N*-dimetilformamida) a 70 °C, sob atmosfera inerte por 12 horas (Esquema 30).



Esquema 30: Síntese do 6-amino-4-*O*-benzil-1,5-imino-2,3-*O*-isopropilideno-1,5,6-trideoxi-D-glucitol (19).

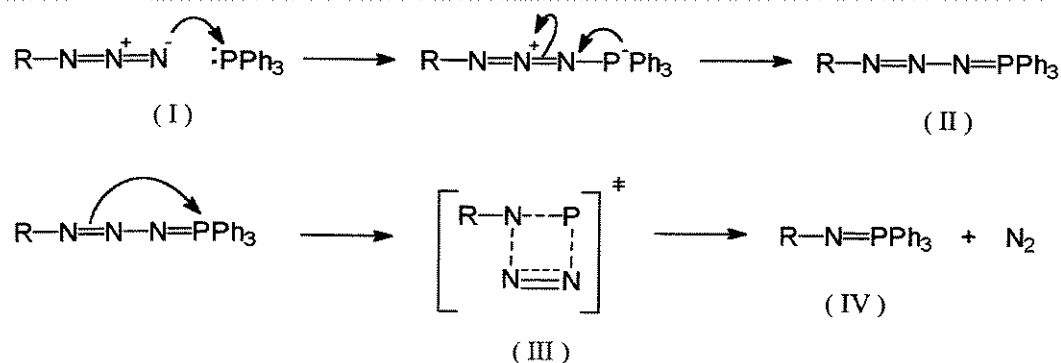
Ao final da reação, obteve-se vários produtos laterais polares, sendo apenas isolado por cromatografia em camada preparativa um único composto que estava em maior quantidade na mistura (rendimento de 29%). Em CCDS, este material se revelava facilmente em presença de ninhidrina em etanol (revelador de aminas), originando uma coloração rósea intensa.

Esta reação envolve a formação de vários intermediários, conforme o esquema geral descrito a seguir (Esquema 31).



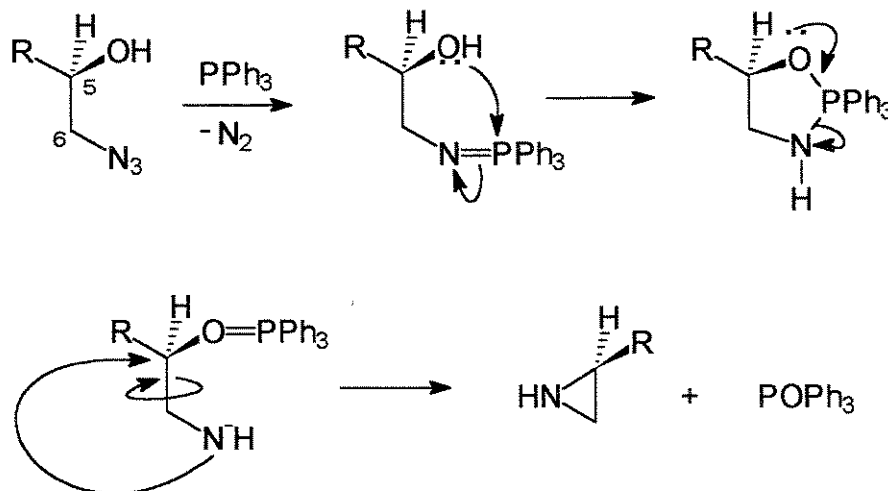
Esquema 31: Mecanismo geral de ciclização da diazida (18).

O intermediário iminofosforano (18a) ocorre através da reação de Staundiger,^{29,44} com o ataque eletrofílico do grupo azido no átomo de fósforo da triphenilfosfina (I) (Esquema 32). A fosfoazida (II) decompõe-se liberando nitrogênio através de um mecanismo intramolecular, passando por um anel de quatro membros no estado de transição (III), fornecendo assim o correspondente iminofosforano (IV).



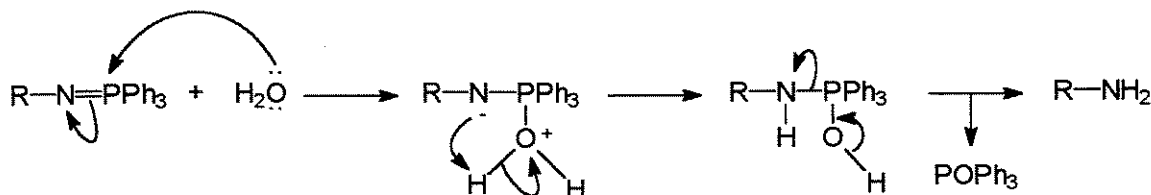
Esquema 32: Mecanismo de formação do intermediário iminofosforano (18a).

A aziridina é formada a partir do azido-álcool com inversão de configuração em C-5 (Esquema 33).³⁰



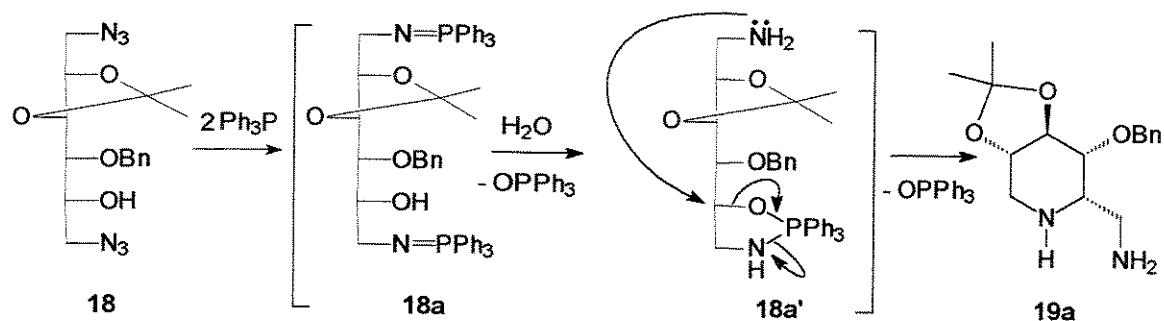
Esquema 33: Mecanismo de formação do intermediário aziridina (18b) a partir da diazida (18a).

A adição de quantidades equivalentes de água no meio reacional leva a hidrólise de (18b), gerando a amina primária em (18c)^{29,44} (Esquema 34).



Esquema 34: Hidrólise do iminofosforano (18b) para a formação do intermediário (18c).

Uma outra possibilidade para a ciclização seria através da hidrólise do iminofosforano durante a formação da aziridina, ocorrendo desta forma o ataque nucleofílico da amina gerada em C-1 ao ciclo de cinco membros (18a') (Esquema 35). O produto desta reação (19a) é um epímero do composto (19) pois apresenta o centro assimétrico em C-5 invertido.



Esquema 35: Mecanismo de formação do composto (19a).

A análise dos espectros do composto isolado foi realizada pelas técnicas de RMN- ^1H (*E-65*), RMN- ^1H com D_2O (*E-66*), RMN- ^{13}C (*E-67*), DEPT (*E-68*), HSQC (*E-69*), gCOSY (*E-70*), NOE diferencial (*E-71*), IV (*E-72*) e EM por inserção direta (*E-73*), permitindo-nos atribuir as constantes de acoplamento e os deslocamentos químicos a todos os hidrogênios (Tabela 13).

Tabela 13: Dados de RMN de ^1H (500 MHz) e de ^{13}C (125 MHz) deste composto.

Grupo	Nº de grupos	Tipo	δ ^1H (ppm)	m	δ ^{13}C (Hz)	δ ^{13}C (ppm)
CH_2 (H-1 α)	1	Cadeia carbônica	2,70	ft	10,5 12,9	49,8
CH_2 (H-1 β)			3,39	dd	4,9 12,9	
CH (H-2)	1	Cadeia carbônica	3,87	sext	4,9 9,0 10,5	75,9
CH (H-3)	1	Cadeia carbônica	4,01	ft	8,9 9,0	83,4
CH (H-4)	1	Cadeia carbônica	3,37	dd	4,4 8,9	85,8
CH (H-5)	1	Cadeia carbônica	3,00	m	1,8 4,4 6,9	55,9
CH_2 (H-6 α)	1	Cadeia carbônica	2,81	dd	6,8 14,5	49,2
CH_2 (H-6 β)			2,89	dd	1,9 14,5	
CH_2 (H)	1	Benzila	4,68	d	12,1	72,9
CH_2 (H')			4,93	d	12,1	
CH_3	2	Acetal	1,41	s	-	27,2
			1,42			27,0
NH, NH_2	1	Amina	2,33	sl	-	-

O seu espectro de RMN- ^1H (*E-65*) apresentou uma ótima separação dos sistemas de sinais, o que indica uma forte possibilidade deste composto se apresentar na estrutura cíclica desejada. Este fenômeno não se observou nos demais espectros dos compostos anteriormente obtidos, pois apresentam sua cadeia carbônica aberta (estrutura menos rígida).

Um sinal largo entre δ 2,13 e δ 2,16 indica a presença do grupo amino, que foi verificado posteriormente, através do espectro de RMN- ^1H com água deuterada (D_2O) (*E-66*), o desaparecimento deste sinal.

Os valores das constantes de acoplamento próximos a 3J 9 Hz dos hidrogênios da cadeia carbônica, com exceção de H-4, indicam a presença de um anel, já que estes valores são típicos de acoplamentos de hidrogênios em posições axial-axial.

Um exemplo bem claro são os hidrogênios H-1 α , em δ 2,70 (2J 10,2 Hz; 3J 4,9 Hz), e H-1 β , em δ 3,39 (2J 10,2 Hz; 3J 10,5 Hz), que se mostraram com deslocamentos químicos bem diferentes entre si e com constantes altas ($^3J \sim 10$ Hz).

A baixa constante de acoplamento 3J 4,4 Hz de H-4 sugere uma interação de H-4, em axial, com H-5, em equatorial. Este tipo de interação só ocorreria se não houvesse a inversão do centro assimétrico em C-5, o que contraria o mecanismo de formação da aziridina intermediária (**18b**) pelo esquema 33, contudo se satisfaz no mecanismo proposto no esquema 35.

Outras duas possibilidades surgiram para justificar os dados espectroscópicos observados. A primeira delas seria o fato do anel, supostamente piperidínico, não se encontrar perfeitamente na posição “cadeira”, fazendo com que H-5 estivesse pseudo-axial no anel.

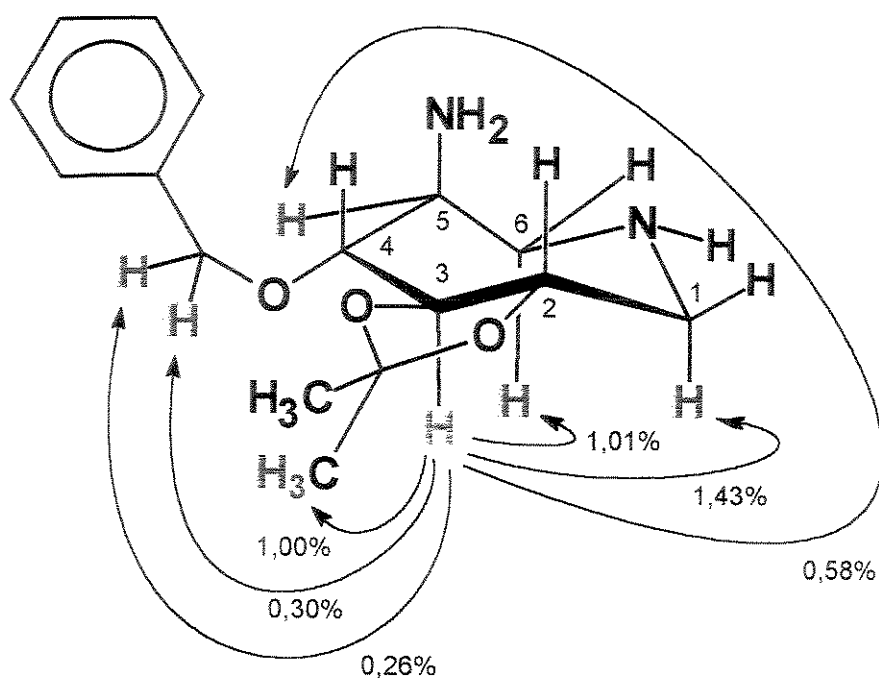
A segunda proposição sugere que, no processo de ciclização desta reação, foi realizado o caminho “b” descrito no esquema 31, o que conduziria a uma ciclização em C-6 levando a um produto cíclico de sete membros, o azepano (**66**).

A princípio, a ciclização intramolecular seria energeticamente mais favorável, segundo as regras de Baldwin, para o processo *6-exo-tet* (para anéis de seis membros) do que o processo *7-endo-tet* (para anéis de sete membros).⁴⁵

Inicialmente, não foi possível estabelecer se o produto formado era realmente de seis ou de sete membros pois os dados espectroscópicos, até então obtidos, não eram conclusivos.

Para a confirmação inequívoca da estrutura do composto obtido, sua amostra foi submetida ao experimento NOE diferencial, método espectroscópico que age na relaxação nuclear via interação dipolar através do espaço. Envolve a interação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ que não estão ligados diretamente, mas que estão espacialmente próximos.

O hidrogênio irradiado H-3 indicou-nos, através do espectro de NOE diferencial (*E-71*), seus hidrogênios vizinhos espacialmente próximos, com os respectivos aumentos de sinais. Verificou-se com dados obtidos neste experimento que a estrutura em questão só seria possível para um anel azepânico (Figura 11), pois nota-se claramente que houve interações em H-3 irradiado com aqueles hidrogênios com orientações adequadas (H-1, H-5 e H-6), conforme a figura 12 mostrada a seguir.



(66)

Figura 11: Correlações observadas no espectro de NOE diferencial.

As hipóteses para um anel distorcido e para a formação do composto (11a) levantadas anteriormente foram descartadas. Isto porque, no primeiro caso, observou-se uma interação entre H-3 e H-6 e, no segundo caso, entre H-3 e H-5. Estas interações não são possíveis existir, pois não possuem orientação adequada espacialmente para estes hidrogênios (Figura 12).

SEÇÃO CIRCULANTE

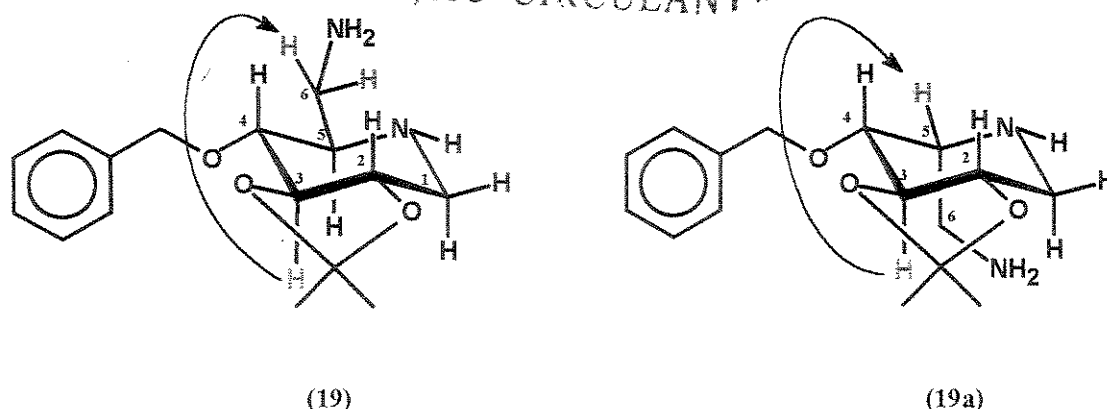


Figura 12: Interações espacialmente não favorecidas num experimento de NOE diferencial.

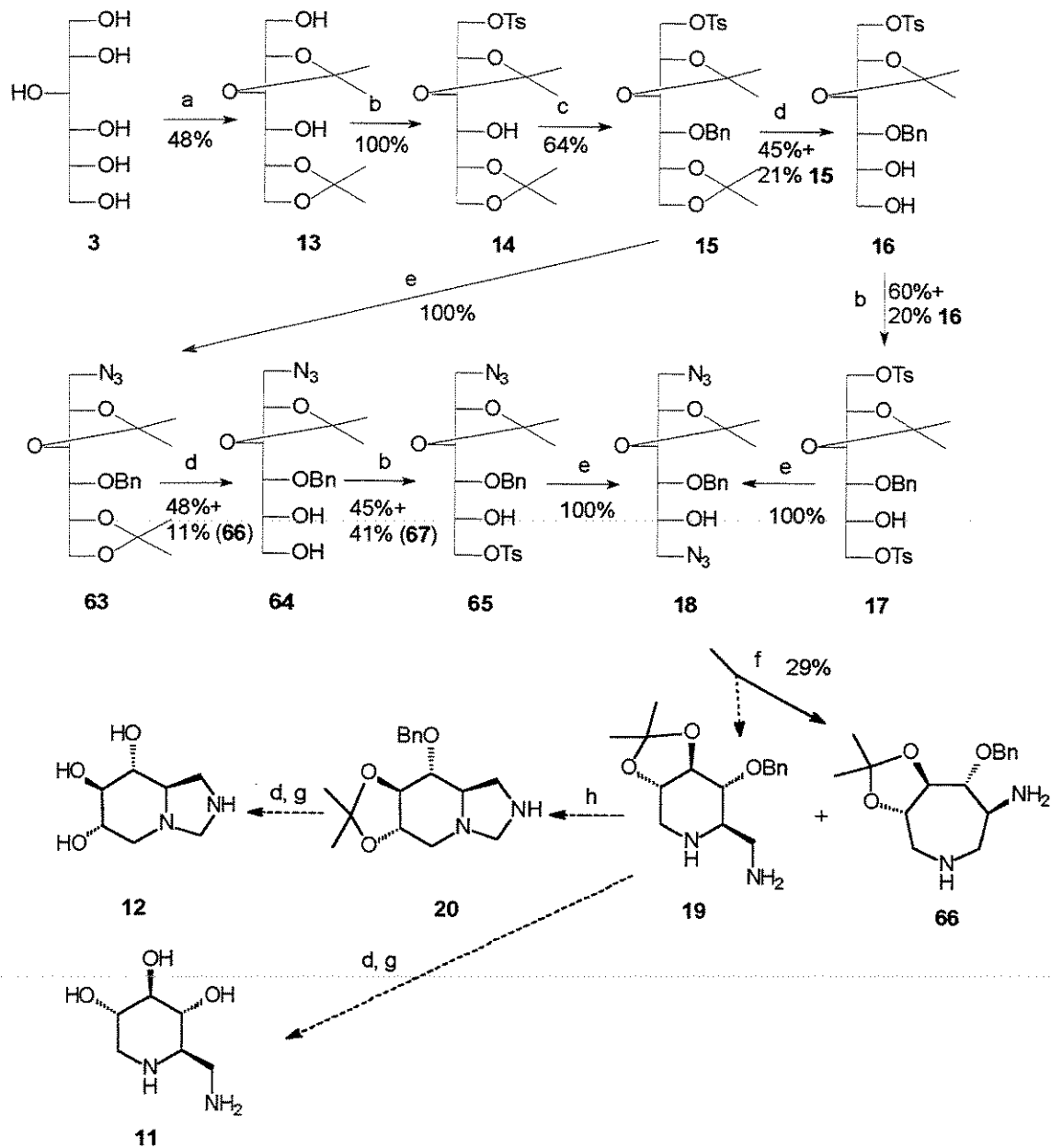
O seu espectro na região do infravermelho (*E-72*) evidenciou-nos a presença dos grupos amino na estrutura com bandas largas em ν 3360 e 3291 cm^{-1} , juntamente com a absorção em ν 1070 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C-N.

A análise do espectro de massas (*E-73*) mostrou-nos a presença do íon molecular M^+ 292, com perdas do íon metila do acetal m/z 15 (formando o íon m/z 277) e do íon tropílio m/z 91 (pico base) (formando o íon m/z 201, proveniente do grupo benzila).⁴⁰

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

Os compostos obtidos no presente trabalho estão apresentados no esquema geral abaixo com os seus respectivos rendimentos (Esquema 36).



(a) DMP, APTS, DMF (b) TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂ (c) BnCl, NaH, Bu₄NI, THF (d) I₂, MeOH, 40 °C

(e) NaN₃, gotas de H₂O, DMF, 70 °C (f) 1-Ph₃P, 2-H₂O, THF (g) H₂, Pd-C, MeOH (h) formaldeído

Esquema 36: Esquema geral das reações realizadas no presente trabalho.

Através de nossa rota sintética apresentada no esquema 36, foi possível obter o intermediário-chave (18), precursor da reação de ciclização para obtenção dos heterocíclicos propostos (11) e (12).

Durante a realização das etapas propostas, chegamos ao intermediário-chave (18) em pouca quantidade, tornando-se necessário preparar maior quantidade deste composto antes de darmos continuidade às demais reações. Percebeu-se também a decomposição e/ou hidrólise das substâncias (13), (14) e (15) em coluna cromatográfica e em sua estocagem.

Ao mesmo tempo, tendo em vista o intuito de desenvolver uma rota sintética mais eficiente para a obtenção de (18), foi realizado uma nova seqüência de etapas partir do tosilato-benzilado (15). Os resultados deste ensaio, em relação aos rendimentos, foram parecidos com as etapas realizadas anteriormente obtidos. Contudo percebeu-se uma melhor resolução dos sinais de seus espectros de RMN- ^1H , permitindo-nos atribuir todas as constantes de acoplamento e deslocamentos químicos dos hidrogênios destes compostos. Em geral, nos espectros de RMN- ^1H anteriormente adquiridos, observa-se que os sinais dos hidrogênios da cadeia carbônica apresentam-se em sistemas complexos e se deslocam bastante de acordo com as mudanças dos substituintes na estrutura, como por exemplo, os hidrogênios H-2, H-5, H-6 e H-6'. A entrada do grupo azido na estrutura contribuiu para a resolução destes sistemas.

Foi observado também uma sensível diminuição da hidrólise e decomposição destes novos compostos, o que nos assegura maior rendimento e confiabilidade ao purificá-los e estocá-los.

Uma grande dificuldade em sínteses lineares é a retomada de diversas etapas de reação, quando eventualmente obtém-se em pouca quantidade ou se perde um dos intermediários.

A reação de ciclização de (18), realizada com trifetilfosfina, resultou em vários produtos polares de difícil purificação, pois estes são fortemente adsorvidos

pela sílica. Foi isolado um único produto desta mistura, sendo submetida a análises espectroscópicas e espectrométricas.

A confirmação da estrutura do produto isolado veio após uma exaustiva investigação espectroscópica, onde identificou-se como sendo um anel azepânico poliidroxiado (**66**) (29%), contrariando a expectativa de obtenção da amino-piperidina poliidroxiada (**11**). Analisando mais minuciosamente a conformação do intermediário (**18c**), constatamos que o grupo acetal restringe bastante a mobilidade da cadeia carbônica para uma ciclização para um anel de seis membros, mas não impossibilitando a sua formação. O espectro de NOE diferencial foi decisivo para a elucidação inequívoca da estrutura do azepano (**66**), pois comparando-se a sua estrutura com a da piperidina (**11**), não é tão óbvio diferenciar os seus grupos metilênicos dos C-1 e C-6. Contudo, anéis azepânicos poliidroxiados são potentes inibidores de glicosidases e às vezes apresentam um potencial maior do que anéis de cinco e seis membros. Estes anéis de sete membros são mais flexíveis conformacionalmente do que seus análogos de cinco e seis membros e conseqüentemente podem adotar uma conformação mais achatada, na qual podem conduzir a uma interação mais favorável no sítio ativo da enzima.^{24,46}

Não foi possível avaliar de forma consistente se esta nova rota é mais eficiente em relação à rota inicial, pois a síntese das novas substâncias propostas (**63**), (**64**) e (**65**), ocorreu com rendimentos próximos aos dos seus análogos tosilados, (**15**), (**16**) e (**17**), respectivamente.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Materiais e Métodos

As purificações foram feitas utilizando-se coluna cromatográfica flash³⁹ (sílica-gel 60, 230-400 mesh, Merck) ou coluna cromatográfica clássica (sílica-gel 60, 70-230 Mesh, Merck), tendo como sistema eluente uma mistura de heptano e acetato de etila, cujas proporções variam de acordo com a polaridade de cada composto a ser purificado. Algumas purificações foram realizadas por CCPS em cromatoplasmas com dimensões 20 x 20 cm em sílica-gel (HF₂₅₄, GF₂₅₄, PF₂₅₄, G/UV -Merck) com 0,5 mm e/ou 1 mm de espessura.

O acompanhamento das reações foi realizado por CCDS em cromatoplasmas em sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck) com 0,25 mm de espessura, e placas manufaturadas em sílica gel 60 HF₂₅₄ e/ou GF₂₅₄, 0,5 mm (Merck). Alguns compostos foram visualizados em lâmpadas de UV nos comprimentos de onda λ 254 nm e λ 366 nm. As placas (CCDS) eram, em seguida, borrifadas com os seguintes reveladores: molibdato de amônio, H₂SO₄/MeOH 1/1 e/ou ninidrina em etanol 10 % p/V e queimadas em chapa de aquecimento ou elas eram eventualmente colocadas em cuba com iodo ressublimado.

Os solventes usados para purificações como metanol, acetato de etila, heptano e clorofórmio (Merck, Synth, Nuclear e Planta Piloto-IQ) foram utilizados P.A ou destilados.⁴⁷ Os solventes usados nas reações como tetraidrofurano, N,N-dimetilformamida, trietilamina, diclorometano, metanol e acetonitrila foram tratados de acordo com a literatura.⁴⁷

Usou-se como agente secante sulfato de sódio anidro e os solventes foram eliminados em evaporador rotativo à pressão reduzida.

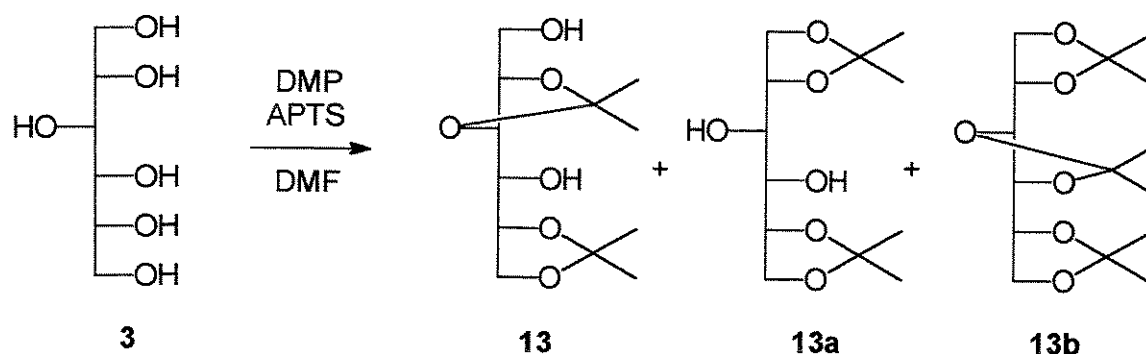
Foi usado nitrogênio nas reações quando estas necessitavam de atmosfera inerte.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos espectrômetros Gemini 300 MHz, Varian 300 MHz e/ou Inova 500 MHz (¹H, ¹³C,

DEPT, COSY, gCOSY, HETCOR, HSQC, NOE diferencial e HMQC,) e as amostras foram dissolvidas em CDCl_3 usando como padrão interno de 0,03% V/V de TMS e em alguns casos acrescidos de algumas gotas de água deuterada (D_2O). Os deslocamentos químicos, δ , são dados em ppm e as constantes de acoplamento, J , em Hertz.

6.2. Preparação dos compostos propostos

6.2.1. Preparação do 2,3:5,6-di-*O*-isopropilideno-*D*-glucitol (**13**)



À solução do alditol (**3**) (5,00 g, 19,1 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (9 mL) foram adicionados 2,2-dimetoxipropano (4,92 mL, 47,4 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico em quantidade catalítica, à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada sob atmosfera inerte por 18 h. Por CCDS (eluente: acetato de etila/heptano 1/1, revelador molibdato de amônio) verificou-se a conversão total do material de partida (R_f 0,0) em três principais produtos (R_f 0,3, R_f 0,4 e R_f 0,9). A reação foi neutralizada com 4 gotas de solução aquosa de hidróxido de amônio (10 % V/V). Em seguida uma solução saturada de cloreto de sódio (20 mL) e diclorometano (20 mL) foram acrescentados à mistura reacional. Após decantação e extração (4 x 20 mL) com diclorometano, as fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluente: acetato de etila/heptano 3/7) fornecendo 3,46 g (48%) de (**13**) (R_f 0,3) como um óleo amarelado, 0,50 g (7%) de (**13a**) (R_f 0,4) e 0,41 g (5%) de (**13b**) (R_f 0,9), sendo estes dois últimos compostos como sólidos brancos.

Dados Espectroscópicos e Espectrométricos de:

2,3:5,6-Di-*O*-isopropilideno-D-glucitol (13)

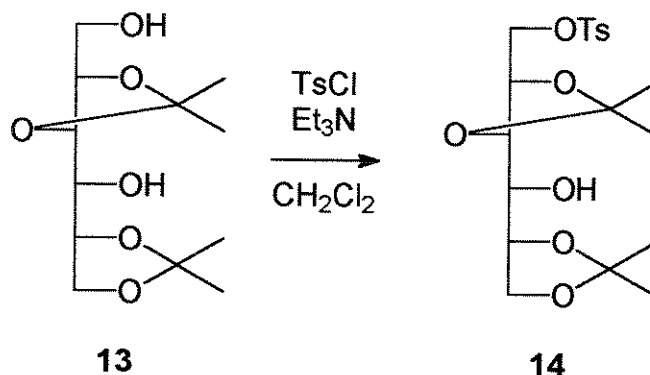
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,35, 1,41, 1,43, 1,43 (12H, 4s, C(CH₃)₂), 2,30, (1H, sl, OH), 2,43(1H, d, ³J 2,6, OH), 3,50 (1H, m, H-4), 3,71 (1H, ddl, H-1), 3,81 (1H, ddl, H-1'), 4,00-4,12 (5H, m, H-2 a H-6). (*E-1*)

IV (KBr, cm⁻¹): 3430 (OH), 3055 (CH₃), 2988 (CH₂), 1265 (C-O-C). (*E-2*)

EM (*m/z*, %): 43 (100%), 59 (71%), 73 (12%), 85 (9%), 101 (24%), 111 (7%), 131 (11%), 147 (1%), 161 (1%), 173 (5%), 189 (5%), 205 (1%), 214 (1%), 229 (2%), 247 (4%).(*E-3*)

Os compostos 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno-D-glucitol (**13a**) (Rf 0,4) e 1,2:3,4:5,6-tri-*O*-isopropilideno-D-glucitol (**13b**) (Rf 0,9) obtidos foram comparados por CCDS com seus padrões anteriormente obtidos em nosso grupo e por isso seus espectros não foram adquiridos.

6.2.2. Preparação do 2,3:5,6-di-*O*-isopropilideno-1-*O*-tosil-D-glucitol (14)



À solução do acetonídeo (**13**) (3,00 g, 11,5 mmol) em diclorometano (15 mL) e trietilamina (2,35 mL, 23,3 mmol) foi acrescentado, pouco a pouco, cloreto de tosilato (2,41 g, 12,6 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada sob atmosfera inerte por 12 h. Por CCDS (eluente: acetato de etila/heptano 1/1, revelador molibdato de amônio) verificou-se a conversão total do material de partida (R_f 0,3) para um único produto (R_f 0,5). Em seguida uma solução saturada de cloreto de sódio (15 mL) e diclorometano (15 mL) foram acrescentados à mistura reacional. Após decantação e extração (4 x 15 mL) com diclorometano, as fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. Deste modo obteve-se, sem purificações, 4,76 g (100 %) de (**14**) (R_f 0,5) como um óleo levemente amarelado.

Dados Expectroscópicos e Espectrométricos de:

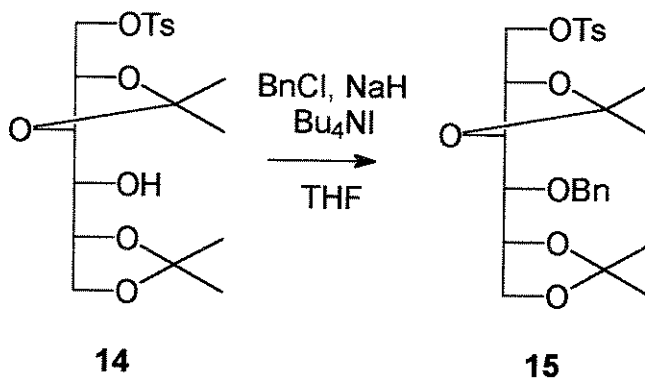
2,3:5,6-Di-*O*-isopropilideno-1-*O*-tosil-D-glucitol (14)

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,31, 1,32, 1,34, 1,34 (12H, 4s, C(CH₃)₂), 2,48 (3H, 1s, SO₃C₆H₅p-CH₃), 3,43 (1H, sl, OH), 3,90-4,32 (8H, m, H-1,1' a H-6,6'), 7,35, 7,81 (4H, 2d, SO₃C₆H₅p-CH₃). (*E-4*)

IV (KBr, cm⁻¹): 3401 (OH), 2988 (CH₃), 2935 (CH₂), 1359, 1177 (SO₃). (*E-5*)

EM (*m/z*, %): 51 (9%), 65 (41%), 77 (7%), 91 (100%), 107 (13%), 121 (1%), 139 (1%), 155 (52%), 172 (13%), 185 (1%), 200 (21%), 229 (1%).(*E-6*)

6.2.3. Preparação do 4-*O*-benzil-2,3:5,6-di-*O*-isopropilideno-1-*O*-tosil-D-glucitol (15)



À solução do tosilado (**14**) (4,60 g, 11,1 mmol) em tetraidrofurano (30 mL) foram adicionados hidreto de sódio (0,49 g, 20,3 mmol), iodeto de tetrabutilamônio (28,1 mg, 75,4 mmol) e cloreto de benzila (1,40 mL, 11,1 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada sob atmosfera inerte por 18 h. Por CCDS (eluente: acetato de etila/heptano 3/7, revelador molibdato de amônio) verificou-se a conversão total do material de partida (R_f 0,2) num produto majoritário (R_f 0,4). Em seguida uma solução saturada de cloreto de sódio (15 mL) e diclorometano (15 mL) foram acrescentados à mistura reacional. Após decantação e extração (4 x 15 mL) com diclorometano, as fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluente: acetato de etila/heptano 3/7) forneceu 3,62 g (65 %) de (**15**) (R_f 0,4) como um óleo amarelado.

Dados Exspectroscópicos e Espectrométricos de:

4-*O*-Benzil-2,3:5,6-di-*O*-isopropilideno-1-*O*-tosil-D-glucitol (15)

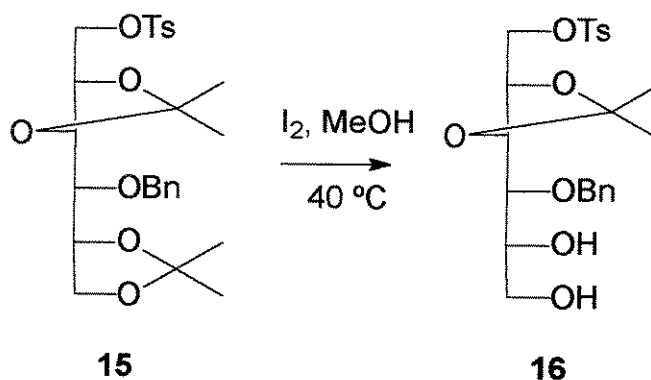
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,31, 1,33, 1,36, 1,41 (12H, 4s, 2C(CH₃)₂), 2,44 (3H, s, SO₃C₆H₄p-CH₃), 3,53 (1H, dd, ³*J* 3,2 Hz, H-4), 4,67, (1H, d, ²*J* 11,4 Hz, OCHH'C₆H₅), 4,81 (1H, d, ²*J* 11,4 Hz, OCHH'C₆H₅), 3,91-4,18 (6H, m, H-1,1', H-2, H-3, H-5 e H-6,6'), 7,32, 7,80 (4H, dd, ³*J* 7,9 Hz, SO₃C₄H₆p-CH₃), 7,27-7,35 (5H, m, OCHH'C₆H₅). (*E*-7)

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 25,3, 26,6, 26,8, 27,0 (2C(CH₃)₂), 21,7 (SO₃C₆H₄p-CH₃), 66,3, 66,5 (C-1, C-6), 75,16 (OCHH'C₆H₅), 74,5, 77,2, 77,6, 79,3 (C-2 a C-5), 129,0, 130,4 (SO₃C₆H₄p-CH₃), 128,4, 128,5, 128,6 (OCHH'C₆H₅), 138,5, 145,6 (SO₃C₆H₄p-CH₃), 133,3 (OCHH'C₆H₅), 109,3, 110,3 (2C(CH₃)₂). (*E*-8)

IV (KBr, cm⁻¹): 2986, 2930 (CH₃), 1389 e 1178 (SO₃), 1599 (C=C arom.). (*E*-12)

EM (*m/z*, %): 51 (2%), 59 (26%), 73 (20%), 83 (8%), 91 (40%), 101 (100%), 113 (29%), 121 (1%), 129 (3%), 139 (23%), 155 (14%), 171 (2%), 185 (1%), 193 (1%), 201 (1%), 213 (1%), 227 (5%), 265 (1%), 285 (1%). (*E*-13)

6.2.4. Preparação do 4-*O*-benzil-2,3-*O*-isopropilideno-1-*O*-tosil-D-glucitol (16)



À solução do toсила-benzilado (**15**) (0,10 g, 0,2 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado iodo ressublimado em quantidade catalítica à 40 °C. A mistura reacional foi agitada por 3:30 h, acompanhada em intervalos de 30 minutos por CCDS (eluente: acetato de etila/heptano 4/6, revelador molibdato de amônio), onde se verificou a conversão parcial do material de partida (R_f 0,9) em dois principais produtos (R_f 0,3, R_f 0,0). Tiosulfato de sódio (0,1 M) foi acrescentado à mistura reacional até o consumo total do iodo. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (5 mL) e lavado com uma solução saturada de cloreto de sódio gelada (5 mL). Após decantação e extração (4 x 5 mL) com diclorometano, as fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por CCPS (eluente: acetato de etila/heptano 7/3) fornecendo 45,7 mg (45%) de (**16**) (R_f 0,3) como um óleo amarelado e 20,0 mg (21 %) do material de partida (**15**) (R_f 0,9). O produto de R_f 0,0 não foi isolado.

SEÇÃO CIRCULANTE

Dados Espectroscópicos e Espectrométricos de:

4-*O*-Benzil-2,3-*O*-isopropilideno-1-*O*-tosil-D-glucitol (16)

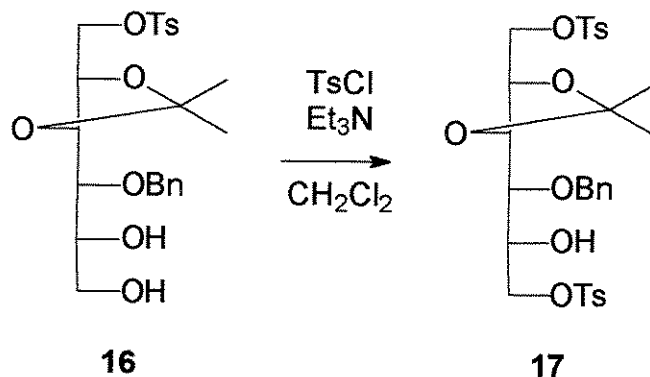
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,33, 1,39 (6H, 2s, C(CH₃)₂), 2,44 (3H, 1s, SO₃C₆H₄p-CH₃), 4,01-4,13 (2H, dd, ²*J* 10,43 Hz, ³*J* 4,17 Hz, H-1,1'), 4,59, (1H, 1d, ²*J* 11,5 Hz, OCHH'C₆H₅), 4,69 (1H, 1d, ²*J* 11,5 Hz, OCHH'C₆H₅), 7,34 (2H, d, ³*J* 8,4 Hz, SO₃C₆H₄p-CH₃), 7,76 (2H, d, ³*J* 8,4 Hz, SO₃C₆H₄p-CH₃), 4,20 (1H, m, H-2), 4,16 (1H, m, H-3), 3,63 (1H, m, H-4), 3,87 (1H, m, H-5), 3,69, 3,82 (2H, m, H-6, 6'), 7,27-7,36 (5H, m, OCHH'C₆H₅). (*E-14*)

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 26,4, 26,5 (C(CH₃)₂), 21,4 (SO₃C₆H₄p-CH₃), 69,0 (C-1), 63,3 (C-6), 74,0 (OCHH'C₆H₅), 128,2 (SO₃C₆H₄p-CH₃), 130,1 (SO₃C₆H₄p-CH₃), 74,3 (C-2), 77,4 (C-3), 76,2 (C-4), 71,6 (C-5), 128,3, 128,4, 128,7 (OCHH'C₆H₅), 137,6, 145,3 (SO₃C₆H₄p-CH₃), 133,8 (OCHH'C₆H₅), 110,3 (C(CH₃)₂). (*E-15*)

IV (KBr, cm⁻¹): 3436 (OH), 1455 (C=C arom.), 1346, 1177 (SO₃), 1096 (S-O-C). (*E-19*)

EM (*m/z*, %): 43 (50%), 59 (24%), 73 (9%), 91 (100%), 107 (5%), 115 (2%), 127 (4%), 150 (4%), 171 (1%), 188 (1%), 205 (1%), 219 (1%), 236 (1%), 279 (1%), 295 (1%). (*E-20*)

SEÇÃO CIRCULANTE

6.2.5. Preparação do 4-*O*-benzil-2,3-*O*-isopropilideno-1,6-di-*O*-tosil-D-glucitol (17)

À solução do diol (**16**) (0,10 mg, 2,2 mmol) em diclorometano (7 mL) e trietilamina (2 mL, 2,0 mmol) foi acrescentado, pouco a pouco, cloreto de tosilato (45,1 mg, 0,2 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada sob atmosfera inerte por 12 h. Por CCDS (eluente: acetato de etila/heptano 7/3, revelador molibdato de amônio) verificou-se a conversão parcial do material de partida (R_f 0,4) em um único produto (R_f 0,8). Em seguida uma solução saturada de cloreto de sódio (5 mL) e diclorometano (5 mL) foram adicionados à mistura reacional. Após decantação e extração (4 x 5 mL) com diclorometano, as fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por CCPS (eluente: acetato de etila/heptano 6/4) obtendo-se 44,2 mg (60 %) de (**17**) (R_f 0,8) como um óleo levemente amarelado e recuperação de 44,2 mg (20 %) do material de partida (**16**) (R_f 0,4).

Dados Espectroscópicos e Espectrométricos de:

4-*O*-Benzil-2,3-*O*-isopropilideno-1,6-di-*O*-tosil-D-glucitol (17)

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,29, 1,33 (6H, 2s, C(CH₃)₂), 2,44 (3H, s, SO₃C₆H₄p-CH₃), 3,57 (1H, dd, ³*J* 3,2 Hz, H-4), 4,53 (1H, d, ²*J* 11,1, OCHH'C₆H₅), 4,55 (1H, d, ²*J* 11,1, OCHH'C₆H₅), 3,50-4,27 (6H, m, H-1,1', H-2, H-3, H-5, H-6), 7,21-7,81 (4H, 2d, ³*J* 8,0, SO₃C₆H₄p-CH₃), 7,21-7,36 (5H, m, OCHH'C₆H₅), 2,80 (1H, d, ³*J* 6,23, OH). (*E*-21)

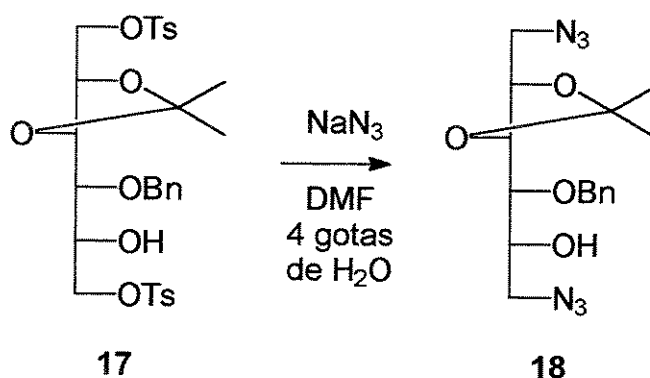
RMN-¹H (CDCl₃, D₂O, 300 MHz): δ 1,29, 1,33 (6H, 2s, C(CH₃)₂), 2,44 (3H, s, SO₃C₆H₄p-CH₃), 3,57 (1H, dd, ³*J* 6,6 Hz, H-4), 4,53, 4,55 (2H, 2d, ³*J* 11,1, OCHH'C₆H₅), 3,50-4,27 (6H, m, H-1,1', H-2, H-3, H-5, H-6), 7,21-7,81 (4H, 2d, ³*J* 8,0, SO₃C₆H₄p-CH₃), 7,21-7,36 (5H, m, OCHH'C₆H₅). (*E*-22)

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 26,5, 26,6 (C(CH₃)₂), 21,5 (SO₃C₆H₄p-CH₃), 68,8, 71,1 (C-1, C-6), 74,0 (OCHH'C₆H₅), 70,1, 74,0, 75,8, 77,5 (C-2 a C-5), 128,3, 128,6, 130,0, 130,0 (SO₃C₆H₄p-CH₃), 128,1, 128,1, 128,2 (OCHH'C₆H₅), 132,7, 137,2, 145,2, 145,2 (SO₃C₆H₄p-CH₃), 132,6 (OCHH'C₆H₅), 110,1 (C(CH₃)₂). (*E*-23)

IV (KBr, cm⁻¹): 3438 (OH), 2988 (CH₃), 1496 (C=C arom.), 1171 e 1366 (SO₃). (*E*-27)

EM (*m/z*, %): 59 (8%), 91 (100%), 101 (44%), 113 (14%), 121 (1%), 155 (8%), 163 (10%), 187 (1%), 201 (1%), 227 (8%), 233 (1%), 257 (1%), 285 (1%), 299 (1%), 315 (1%), 340 (1%), 358 (1%), 372 (1%), 390 (1%), 405 (1%), 433 (1%), 448 (1%), 491 (1%). (*E*-28)

6.2.6. Preparação do 1,6-diazido-4-*O*-benzil-1,6-didesoxi-2,3-*O*-isopropilideno-D-glucitol (18)



À solução do ditosila (17) (41,8 mg, 0,1 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foram acrescentados azida de sódio (25,3 mg, 2,2 mmol) e 4 gotas de água destilada à 70 °C. A mistura foi agitada sob atmosfera inerte por 12 h. Por CCDS (eluente: acetato de etila/heptano 7/3, revelador molibdato de amônio) verificou-se a conversão total do material de partida (R_f 0,4) em um único produto (R_f 0,6). Em seguida uma solução saturada de cloreto de sódio (5 mL) e diclorometano (5 mL) foram adicionados à mistura reacional. Após decantação e extração (4 x 5 mL) com diclorometano, as fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. Deste modo obteve-se, sem purificações, 24,4 g (100 %) de (18) (R_f 0,6) como um óleo incolor.

Dados Espectroscópicos e Espectrométricos de:

1,6-Diazido-4-*O*-benzil-1,6-didesoxi-2,3-*O*-isopropilideno-D-glucitol

(18)

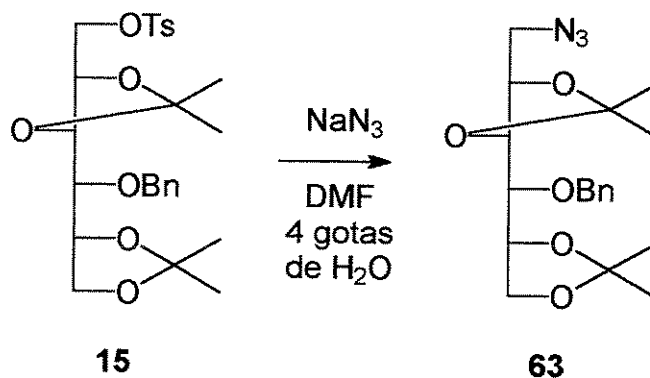
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,44, 1,45 (6H, 2s, C(CH₃)₂), 3,18, (1H, dd, ³*J* 4,2, ²*J* 8,7, H-1), 3,50 (1H, dd, ³*J* 3,4, ²*J* 8,7, H-1'), 4,21 (1H, m, H-2), 4,21 (1H, m, H-3), 3,63 (1H, m, H-4), 4,04 (1H, m, H-5), 3,44 (1H, dd, ²*J* 5,6, ³*J* 3,4, H-6), 3,61 (1H, dd, ²*J* 5,6, ³*J* 3,4, H-6'), 4,59, (1H, dd, ³*J* 11,2, OCHH'C₆H₅), 4,68 (1H, dd, ³*J* 11,2, OCHH'C₆H₅), 7,23-7,46 (5H, m, OCHH'C₆H₅). (*E*-29)

RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ 26,7, 26,8 (C(CH₃)₂), 51,6 (C-1), 75,5 (C-2), 77,4 (C-3), 77,7 (C-4), 71,7 (C-5), 53,6 (C-6), 73,9 (OCHH'C₆H₅), 128,6, 128,3, 128,3, 137,0, (OCHH'C₆H₅), 109,8 (C(CH₃)₂). (*E*-30)

IV (KBr, cm⁻¹): 3449 (OH), 2926 (CH₃), 2102 (N₃), 1665 (C=C arom.), 1083 (C-O-C). (*E*-34)

EM (*m/z*, %): 43 (46%), 65 (14%), 70 (11%), 91 (100%), 105 (6%), 112 (24%), 125 (5%), 140 (5%), 153 (2%), 170 (3%), 183 (5%), 198 (3%), 208 (3%), 289 (1%). (*E*-35)

6.2.7. Preparação do 1-azido-4-*O*-benzil-1-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno-D-glucitol (**63**)



À solução do toсила-benzilado (**15**) (1,03 g, 2,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (30 mL) foram acrescentados azida de sódio (0,13 g, 2,0 mmol) e 4 gotas de água destilada à 70 °C. A mistura foi agitada sob atmosfera inerte por 12 h. Por CCDS (eluente: acetato de etila/heptano 7/3, revelador molibdato de amônio) verificou-se a conversão total do material de partida (R_f 0,4) em um único produto (R_f 0,6). Em seguida uma solução saturada de cloreto de sódio (10 mL) e diclorometano (10 mL) foram adicionados à mistura reacional. Após decantação e extração (4 x 10 mL) com diclorometano, as fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. Deste modo obteve-se, sem purificações, 0,77 g (100 %) de (**63**) (R_f 0,6) como um óleo incolor.

Dados Espectroscópicos e Espectrométricos de:

1-Azido-4-*O*-benzil-1-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno-D-glucitol (63)

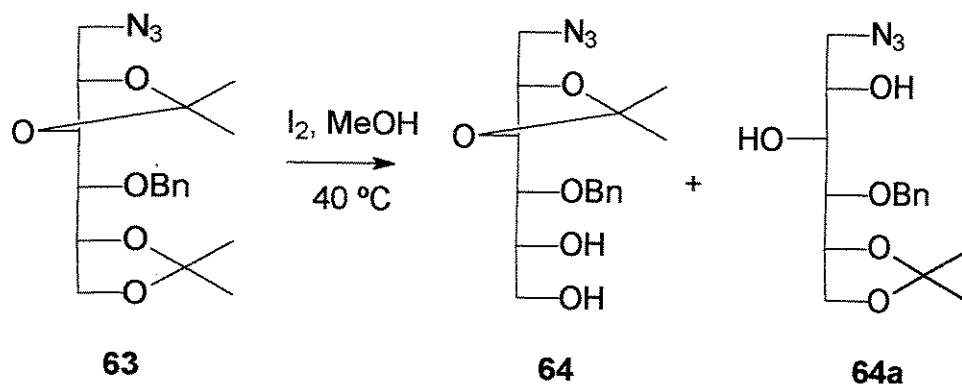
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,35, 1,41, 1,45, 1,46, (12H, 4s, C(CH₃)₂), 3,42 (1H, dd, ²*J* 12,9, ³*J* 3,9, ³*J* 5,5, H-1), 3,12 (1H, dd, ²*J* 12,9, ³*J* 3,9, ³*J* 5,5, H-1'), 4,13 (1H, ddd, ³*J* 3,9, ³*J* 5,5, ³*J* 7,8, H-2), 3,94 (1H, dd, ³*J* 3,8, ³*J* 7,8, H-3), 3,62 (1H, dd, ³*J* 3,8, ³*J* 5,4, H-4), 4,19 (1H, ddd, ³*J* 5,4, ³*J* 6,2, ³*J* 7,2, H-5), 4,07, 4,00 (2H, 2dd, ²*J* 8,8, ³*J* 6,2, ³*J* 7,2, H-6,6'), 4,70 (1H, d, ²*J* 11,5, OCHH'C₆H₅), 4,82 (1H, d, ²*J* 11,5, OCHH'C₆H₅), 7,28-7,39 (5H, m, OCHH'C₆H₅). (*E*-36)

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 51,7 (C-1), 75,5 (C-2), 79,4 (C-3), 76,9 (C-4), 77,0 (C-5), 66,1 (C-6), 74,7 OCHH'C₆H₅), 25,2, 26,4, 26,7, 29,9 (C(CH₃)₂), 127,9, 128,2, 128,4 (OCHH'C₆H₅), 137,8 (OCHH'C₆H₅), 108,8, 109,6 (C(CH₃)₂). (*E*-37)

IV (KBr, cm⁻¹): 2985 (CH₃), 2933 (CH₂), 2104 (N₃), 1454 (C=C arom.), 1176 (SO₃). (*E*-41)

EM (*m/z*, %): 43 (46%), 65 (14%), 70 (11%), 91 (100%), 105 (6%), 112 (24%), 125 (5%), 140 (5%), 153 (2%), 170 (3%), 183 (5%), 198 (3%), 208 (3%), 289 (1%). (*E*-42)

6.2.8. Preparação do 1-azido-4-*O*-benzil-1-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno-D-glucitol (**64**)



À solução do azida-benzilado (**63**) (0,69 g, 0,2 mmol) em metanol (15 mL) foi adicionado iodo ressublimado em quantidade catalítica à 40 °C. A mistura reacional foi agitada por 3:30 h, acompanhada em intervalos de 30 minutos por CCDS (eluente: acetato de etila/heptano 4/6), onde se verificou a conversão parcial do material de partida (Rf 0,9) em três principais produtos (Rf 0,0, Rf 0,2 e Rf 0,3). Tiosulfato de sódio (0,1 M) foi acrescentado à mistura reacional até o consumo total do iodo. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (5 mL) e lavado com uma solução saturada de cloreto de sódio gelada (5 mL). Após decantação e extração (4 x 5 mL) com diclorometano, as fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por CCPS (eluente: acetato de etila/heptano 6/4) fornecendo 0,23 g (48%) de (**64**) (Rf 0,3), 12,3 mg (6%) de (**64a**) (Rf 0,2), sendo estes como óleos amarelados e 0,18 mg (11%) do material de partida (**63**) (Rf 0,9). O produto de Rf 0,0 não foi isolado.

Dados Espectroscópicos e Espectrométricos de:

1-Azido-4-*O*-benzil-1-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno-D-glucitol (64)

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,45, 1,45 (6H, 2s, C(CH₃)₂), 3,16 (1H, dd, ²J 13,0, ³J 2,7, ³J 4,4, H-1), 3,48 (1H, dd, ²J 13,0, ³J 2,7, ³J 4,4, H-1'), 4,20 (1H, m, H-2), 3,92 (1H, m, H-3), 3,66 (1H, dl, H-4), 4,20 (1H, m, H-5), 3,80, 3,80 (2H, m, H-6,6'), 4,61 (1H, d, ²J 10,5, OCHH'C₆H₅), 4,73 (1H, d, ²J 10,5, OCHH'C₆H₅), 7,35 (5H, m, OCHH'C₆H₅), 3,23, 2,42 (2H, 2sl, OH). (*E-43*)

RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ 51,6 (C-1), 73,9 (C-2), 75,6 (C-3), 75,7 (C-4), 77,6 (C-5), 63,3 (C-6), 71,7 (OCHH'C₆H₅), 26,7, 26,7 (C(CH₃)₂), 128,8, 128,3, 128,6 (OCHH'C₆H₅), 137,3 (OCHH'C₆H₅), 109,7 (C(CH₃)₂). (*E-44*)

IV (KBr, cm⁻¹): 3412 (OH), 2923 (CH₃), 2925 (CH₂), 2104 (N₃), 1083 (C-O-C). (*E-48*)

EM (m/z, %): 43 (2%), 51 (43%), 63 (11%), 79 (100%), 91 (13%), 108 (52%), 126 (1%), 137 (1%). (*E-49*)

1-Azido-1-desoxi-4-*O*-benzil-3,5-*O*-isopropilideno-D-glucitol (64a)

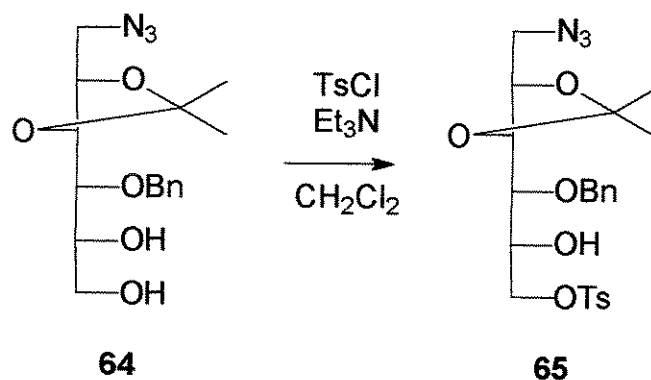
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,36, 1,36 (6H, 2s, (C(CH₃)₂), 3,96 (1H, dd, ²J 8,3, ³J 6,7, ³J 6,1, H-1), 4,12 (1H, dd, ²J 8,3, ³J 6,7, ³J 6,1, H-1'), 4,29 (1H, ddd, ³J 4,4, ³J 6,7, ³J 7,2, H-2), 3,78 (1H, dd, ³J 4,4, ³J 3,9, H-3), 3,64 (1H, m, H-4), 3,84 (1H, m, H-5), 3,28 (1H, dd, ²J 13,3, ³J 5,6, ³J 6,7, H-6), 3,36 (1H, dd, ²J 13,3, ³J 5,6, ³J 6,7, H-6'), 4,64 (1H, d, ²J 11,1, OCHH'C₆H₅), 4,82 (1H, d, ²J 11,1, OCHH'C₆H₅), 7,47, (5H, m, OCHH'C₆H₅), 2,84, 2,98 (2H, 2sl, OH). (*E-50*)

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 66,1 (C-1), 75,6 (C-2), 79,4 (C-3), 71,2 (C-4), 71,0 (C-5), 53,3 (C-6), 74,3 (OCHH'C₆H₅), 24,9, 26,5, (C(CH₃)₂), 128,3, 128,4, 128,7 (OCHH'C₆H₅), 137,2 (OCHH'C₆H₅), 108,9 (C(CH₃)₂). (*E-51*)

IV (KBr, cm⁻¹): 3440 (OH), 2986 (CH₃), 2925 (CH₂), 2103 (N₃), 1497 (C=C arom.). (*E-55*)

EM (m/z, %): 43 (13%), 65 (14%), 69 (6%), 91 (100%), 105 (5%), 117 (2%), 133 (5%), 146 (2%), 157 (1%) e 174 (3%). (*E-56*)

6.2.9. Preparação do 1-azido-4-*O*-benzil-1-desoxi-2,3-*O*-isopropilideno-6-*O*-tosil-D-glucitol (65)



À solução do azida-diol (**64**) (0,21 g, 0,63 mmol) em diclorometano (20 mL) e trietilamina (0,12 mL, 0,1 mmol) foi acrescentado, pouco a pouco, cloreto de tosilato (0,13 g, 0,7 mmol) durante 2 horas à temperatura ambiente. A mistura foi agitada sob atmosfera inerte por 12 h. Por CCDS (eluente: acetato de etila/heptano 1/1, revelador molibdato de amônio) verificou-se a conversão parcial do material de partida (R_f 0,3) em um único produto (R_f 0,5). Em seguida uma solução saturada de cloreto de sódio (5 mL) e diclorometano (5 mL) foram adicionados à mistura reacional. Após decantação e extração (4 x 5 mL) com diclorometano, as fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por CCPS (eluente: acetato de etila/heptano 6/4) obtendo-se 17,2 mg (54 %) de (**65**) (R_f 0,5) como um óleo levemente amarelado e recuperação de 9,0 mg (41 %) do material de partida (**64**) (R_f 0,3).

Dados Espectroscópicos e Espectrométricos de:

1-Azido-4-O-benzil-1-desoxi-2,3-O-isopropilideno-6-O-tosil-D-glucitol

(65)

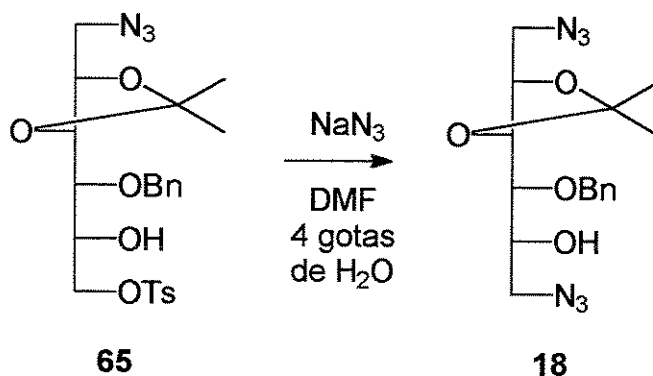
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,39, 1,41 (6H, 2s, (C(CH₃)₂), 3,42, (1H, dd, ²J 5,8, ³J 3,2, ³J 4,4, H-1), 3,12 (1H, dd, ²J 5,8, ³J 3,2, ³J 4,4, H-1'), 4,04-4,18 (3H, m, H-2, H-3, H-5), 3,60 (1H, dd, ³J 3,5, ³J 6,3, H-4), 4,27 (1H, dd, ²J 10,2, ³J 3,8, ³J 5,1, H-6), 4,21 (1H, dd, ²J 10,2, ³J 3,8, ³J 5,1, H-6'), 4,54, (1H, d, ²J 11,2, OCHH'C₆H₅), 4,64 (1H, d, ²J 11,2, OCHH'C₆H₅), 7,22-7,45 (5H, m, OCHH'C₆H₅), 2,44 (3H, s, SO₃C₆H₄p-CH₃), 7,34, 7,81 (4H, 2d, ³J 8,2, SO₃C₆H₄p-CH₃), 2,94 (1H, d, ³J 5,2, OH). (E-57)

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 51,8 (C-1), 70,1 75,4, 77,6, (C-2, C-3, C-5), 75,3 (C-4), 71,0 (C-6), 73,8 (OCHH'C₆H₅), 128,2, 128,3, 128,5 (OCHH'C₆H₅), 26,7, 26,7 (C(CH₃)₂), 21,6 (SO₃C₆H₄p-CH₃), 128,0, 129,9 (SO₃C₆H₄p-CH₃), 132,4, 145,1 (SO₃C₆H₄p-CH₃), 137,0 (OCHH'C₆H₅), 109,8 (C(CH₃)₂). (E-58)

IV (KBr, cm⁻¹): 3484 (OH), 2922 (CH₃), 2104 (N₃), 1454 (C=C arom.), 1176 e 1361 (SO₃). (E-62)

EM (m/z, %): 43 (41%), 65 (8%), 73 (5%), 91 (100%), 101 (16%), 115 (16%), 115 (1%), 129 (1%), 143 (2%), 163 (1%), 175 (1%), 180 (5%), 207 (1%), 221 (2%) e 265 (1%). (E-63)

6.2.10. Preparação do 1,6-diazido-4-*O*-benzil-1,6-didesoxi-2,3-*O*-isopropilideno-*D*-glucitol (**18**)



À solução do azida-tosila (**65**) (0,20 g, 0,4 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (20 mL) foram acrescentados azida de sódio (28,0 mg, 0,4 mmol) e 4 gotas de água destilada à 70 °C. A mistura foi agitada sob atmosfera inerte por 12 h. Por CCDS (eluente: acetato de etila/heptano 4/6, revelador molibdato de amônio) verificou-se a conversão total do material de partida (*R_f* 0,5) em um único produto (*R_f* 0,7). Em seguida uma solução saturada de cloreto de sódio (10 mL) e diclorometano (10 mL) foram adicionados à mistura reacional. Após decantação e extração (4 x 10 mL) com diclorometano, as fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. Deste modo obteve-se, sem purificações, 0,16 g (100 %) de (**18**) (*R_f* 0,7) como um óleo incolor.

Dados Espectroscópicos e Espectrométricos de:

1,6-Diazido-4-*O*-Benzil-1,6-didesoxi-2,3-*O*-isopropilideno-D-glucitol

(18)

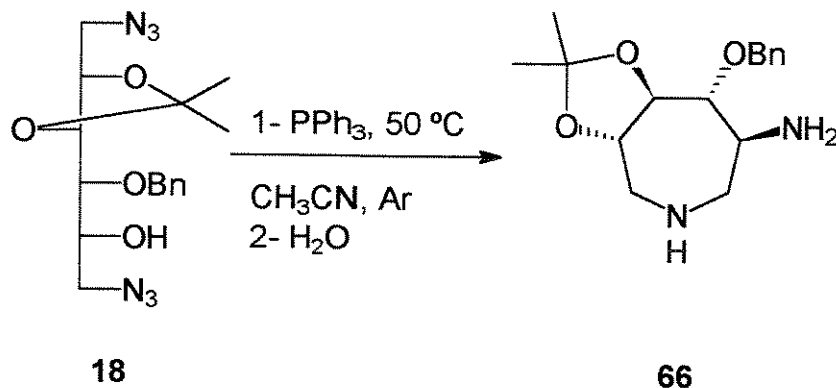
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,45, 1,45 (6H, 2s, C(CH₃)₂), 3,18, (1H, m, ³J 4,2, ³J 3,4, ²J 8,7, H-1), 3,65 (1H, m, ³J 4,2, ³J 3,4, ²J 8,7, H-1'), 4,21 (1H, m, H-2), 4,21 (1H, m, H-3), 3,66 (1H, dd, ³J 3,4 Hz, H-4), 4,04, 4,21 (1H, m, H-5), 3,44, (1H, dd, ²J 5,6, ³J 3,4, H-6), 3,61 (1H, dd, ²J 5,6, ³J 3,4, H-6'), 4,59 (1H, dd, ²J 11,2, OCHH'C₆H₅), 4,68 (1H, dd, ²J 11,2, OCHH'C₆H₅), 7,23-7,46 (5H, m, OCHH'C₆H₅). (*E-29*)

RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz): δ 26,7, 26,8 (C(CH₃)₂), 51,6 (C-1), 75,5 (C-2), 77,4 (C-3), 77,7 (C-4), 71,7 (C-5), 53,6 (C-6), 73,9 (OCHH'C₆H₅), 128,6, 128,3, 128,3, 137,0, (OCHH'C₆H₅), 109,8 (C(CH₃)₂). (*E-30*)

IV (KBr, cm⁻¹): 3449 (OH), 2926 (CH₃), 2102 (N₃), 1665 (C=C arom.), 1083 (C-O-C). (*E-34*)

EM (*m/z*, %): 43 (46%), 65 (14%), 70 (11%), 91 (100%), 105 (6%), 112 (24%), 125 (5%), 140 (5%), 153 (2%), 170 (3%), 183 (5%), 198 (3%), 208 (3%), 289 (1%). (*E-35*)

6.2.11. Preparação do 5-amino-4-*O*-benzil-1,5,6-tridesoxi-2,3-*O*-isopropilideno-1,6-imino-D-glucitol (66)



À solução da diazida (**18**) (50,0 mg, 0,1 mmol) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado trifetilfosfina (79,6 mg, 0,3 mmol) à 50°C . A mistura foi agitada sob atmosfera inerte por 4 h. Após este tempo acrescentou-se 5 gotas de água destilada à 0°C e deixou-se agitar por mais 12 horas. Por CCDS (eluente: clorofórmio/metanol 9/1 por duas vezes, revelador ninhidrina em etanol 10 % p/V) verificou-se a conversão total do material de partida (R_f 0,8) em vários produtos mais polares. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo fornecendo uma massa bruta de 0,13 mg. Este resíduo foi purificado por CCPS (eluente: clorofórmio/metanol 9/1 por 2 vezes), sendo isolado um único produto com 10,3 mg (28 %) de (**66**) (R_f 0,1-0,2) como um óleo incolor.

Dados Espectroscópicos e Espectrométricos de:

5-Amino-4-*O*-benzil-1,5,6-tridesoxi-2,3-*O*-isopropilideno-1,6-imino-D-glucitol (66)

RMN-¹H (CHCl₃, 500 MHz): δ 1,43, 1,44 (6H, 2s, C(CH₃)₂), 2,70 (1H-α, dd, ²J 10,2, ³J 4,9, ³J 10,5, H-1), 3,39 (1H-β, dd, ²J 10,2, ³J 4,9, ³J 10,5, H-1'), 3,87 (1H, ddd, ³J 4,9, ³J 9,0, ³J 10,5, H-2), 4,01 (1H, dd, ³J 8,9, ³J 9,0, H-3), 3,37 (1H, dd, ³J 4,4, ³J 8,9, H-4), 3,00 (1H, ddd, ²J 6,9, ³J 1,8, ³J 4,4, H-5), 2,81 (1H-α, dd, ²J 14,5, ³J 1,8, ³J 6,9, H-6), 2,89 (1H-β, dd, ²J 14,5, ³J 1,8, ³J 6,9, H-6'), 4,68 (1H, d, ²J 11,8, OCHH'C₆H₅), 4,93 (1H, d, ²J 11,8, OCHH'C₆H₅), 7,35 (5H, m, OCHH'C₆H₅), 2,13-2,18 (3H, sl, NH alifático e cíclico). (*E-65*)

RMN-¹H (CHCl₃ + D₂O, 500 MHz): δ 1,43, 1,44 (6H, 2s, C(CH₃)₂), 2,70 (1H-α, dd, ²J 10,2, ³J 4,9, ³J 10,5, H-1), 3,39 (1H-β, dd, ²J 10,2, ³J 4,9, ³J 10,5, H-1'), 3,87 (1H, ddd, ³J 4,9, ³J 9,0, ³J 10,5, H-2), 4,01 (1H, dd, ³J 8,9, ³J 9,0, H-3), 3,37 (1H, dd, ³J 4,4, ³J 8,9, H-4), 3,00 (1H, ddd, ²J 6,9, ³J 1,8, ³J 4,4, H-5), 2,81 (1H-α, dd, ²J 14,5, ³J 1,8, ³J 6,9, H-6), 2,89 (1H-β, dd, ²J 14,5, ³J 1,8, ³J 6,9, H-6'), 4,68 (1H, d, ²J 11,8, OCHH'C₆H₅), 4,93 (1H, d, ²J 11,8, OCHH'C₆H₅), 7,35 (5H, m, OCHH'C₆H₅). (*E-66*)

RMN-¹³C (CHCl₃, 125 MHz): δ 49,8 (C-1), 75,9 (C-2), 83,4 (C-3), 85,8 (C-4), 55,9 (C-5), 49,2 (C-6), 72,9 (OCHH'C₆H₅), 27,0, 27,2 (C(CH₃)₂), 127,7, 128,1, 128,3, 128,4, 128,4 (OCHH'C₆H₅), 109,2 (C(CH₃)₂), 138,6 (OCHH'C₆H₅). (*E-67*)

IV (KBr, cm⁻¹): 3360, 3291 (N-H), 2851 (C-H), 1070 (C-N). (*E-72*)

EM (*m/z*, %): 57 (16%), 71 (21%), 84 (26%), 91 (100%), 98 (49%), 110 (8%), 126 (34%), 141 (7%), 149 (10%), 167 (14%), 184 (27%), 201 (23%), 227 (3%), 277 (10%), 292 (2%).(*E-73*)

7. BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

1. Morrison, R. T.; Boyd, R.N.: *Organic Chemistry*, Allyn and Bacon, Inc., 1987, 5th ed., p 1280.
2. Solomons, T. W. G.: *Fundamentals of Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., 1994. 4th ed., p 891.
3. Collins, P.; Ferrier, R. *Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, John Wiley & Sons, Inc, 1995, 1st ed., pp 4-5.
4. Voet, D., Voet, J. G. *Biochemistry*, John Wiley & Sons, Inc., 1995, 2nd ed., pp 82-84.
5. Collins, P.; Ferrier, R. *Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, 1995, 1st ed., pp 124-126.
6. Veja as recomendações da IUPAC através dos artigos publicados por A. D. McNaught: *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 1919-2008; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, 52, 43-177; *Carbohydr. Res.* **1997**, 297, 1-90; *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, 16, 1191-1280 ou pelo seguinte sítio da internet: <http://www.chem.qmw.ac.uk/iupac/2carb/>
7. Fleet, G. W. J. e Smith, P. W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 971-978.
8. Fleet, G. W. J.; Fellows, L. E. e Smith, P. W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 979-990.
9. McCort, J.; Duréault, A. e Depezay, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7717-7720.
10. Lindström, U. M. e Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7173-7176.
11. Lay, L.; Nicota, F.; Paganini, A.; Pangrazio, C. e Panza, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4555-4558.
12. Wong, C.; Provencher, L.; Porco, J. A. e colaboradores *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1492-1501.
13. Blanco, M. e Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4748-4755.
14. Johnson, C. R. e Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6046-6050.
15. Kilonda, A.; Compennolle, F. e Hoornaert, G. J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5820-5824.

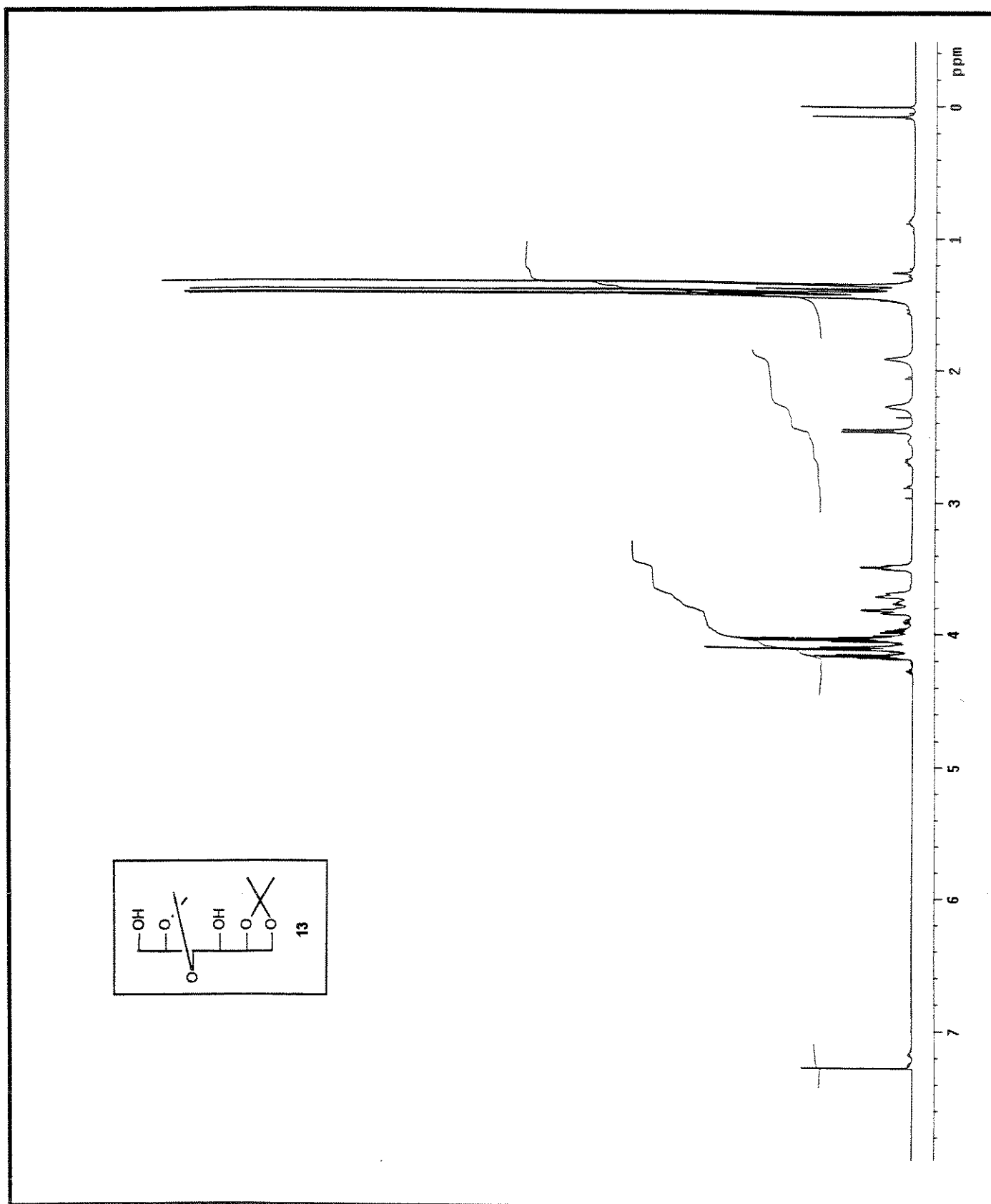
16. Winkler, D. A. e Holan, G. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2084-2089.
17. Ishida, N.; Kumagai, K. e Niida, T. *J. Antibiot., Ser. A.* **1967**, 20, 66.
18. Karpas, A.; Fleet, G. W. J.; Durek, R. A. e colaboradores *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1988**, 85, 9229-9233.
19. Azevedo, P. B.; Creemer, L. J.; Daniel, J. K. e colaboradores *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2539-2542.
20. Johnson, C. R. e Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6046-6050.
21. Takebayashi, M.; Hiranuma, S.; Kanie, Y. e colaboradores *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5280-5291.
22. Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 340-347.
23. Takayama, S.; Richard, M.; Wu, J. e colaboradores *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8146-8151.
24. Morís-Varas, F.; Quian, X. -H. e Wong, C. -H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7647-7652.
25. Ichikama, Y.; Igarashi, Y.; Ichikawa, M. e Suhara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3007-3018.
26. Bernotas, R. C. e Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 165-168.
27. Bartincka, E. e Zamojski, A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2061-2076.
28. Streith, J.; Boiron, A.; Frankowski, A. e colaboradores *Synthesys* **1995**, 994-946.
29. Gololobov, Y. G.; Zhjmurova, I. N. e Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1980**, 37, 437-472.
30. (a) Willeit, A.; Muller, E. P. e Peringer, P. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 8, 2467-2480. (b) Legters, J.; Thijs, L. e Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4881-4884.
31. Stamm, H. *J. Prakt. Chem.* **1999**, 4, 319-331.
32. Lee, S. G.; Park, K. H. e Yoon, Y. -J. *J. Heteroc. Chem.* **1998**, 35, 711-715.

- 33.(a) Regeling, H.; de Rouville, E. e Chittenden, G. J. F. *Recl. Trav. Chim., Pays-Bas* **1987**, *106*, 461. (b) Csuk, R.; Hugerner, M. e Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 608.
- 34.Kato, L. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Estadual de Campinas, 1996.
- 35.Kato, L. e Braga, R. M. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 447-449.
- 36.Bourne, McSweeney, Staeey e Wiggins: *The isoPropilideno* The University, Manchester, 1951, 5th ed., pp 1408-1414.
- 37.Kuszmán, J. e Sohár, P. *Carbohydrate Research* **1979**, *74*, 187-197.
- 38.Clode, D. M. *Chemical Reviews* **1979**, *79*, 491-513.
- 39.Still, W. C.; Kahn, M. e Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- 40.Mc Lafferty, F. W. e Turecek, F.: *Interpretation of Mass Spectra*, University Science Books , 1993, 4th ed.
- 41.Moraes, L. A. B.; Gozzo, F. C. e Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5096-5103.
- 42.Calinaud, P. e Gelas, J. *Organic Mass Spectrometry* **1976**, *11*, 1037-1046.
- 43.Szarek, W. A.; Zamojski, A.; Tiwari, K. N. e colaboradores *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3827-3830.
- 44.Vaultier, M.; Knouzi, N. e Carrié, R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 763-764.
- 45.Carey, F. A. e Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry - Part A - Structure and Mechanisms*, Plenum Press, New York, 1990, 3rd ed, p 165.
- 46.Fuentes, J.; Olano, D. e Pradera, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4063-4066.
- 47.Perrin, D. D. e Amarego, W. F. L.: *Purification of Organic of Laboratory Chemical*, Pergamon Press, Oxford, 1988, 3rd ed.

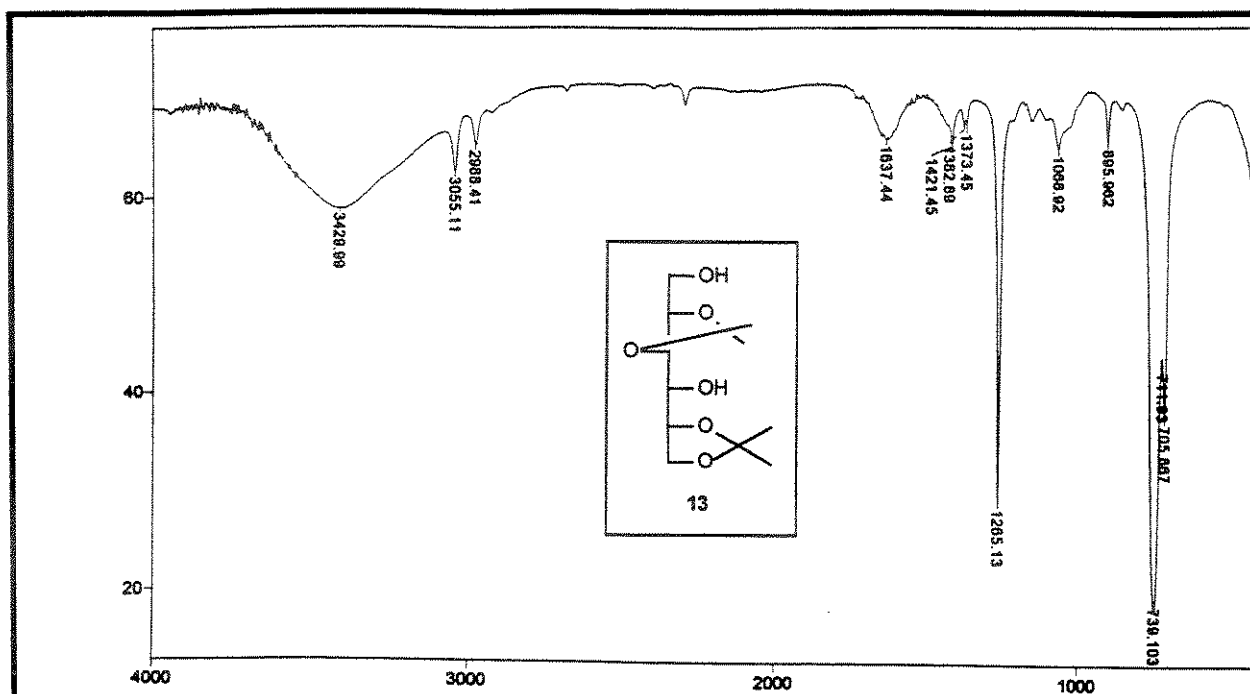
8. APÊNDICE

8. APÊNDICE

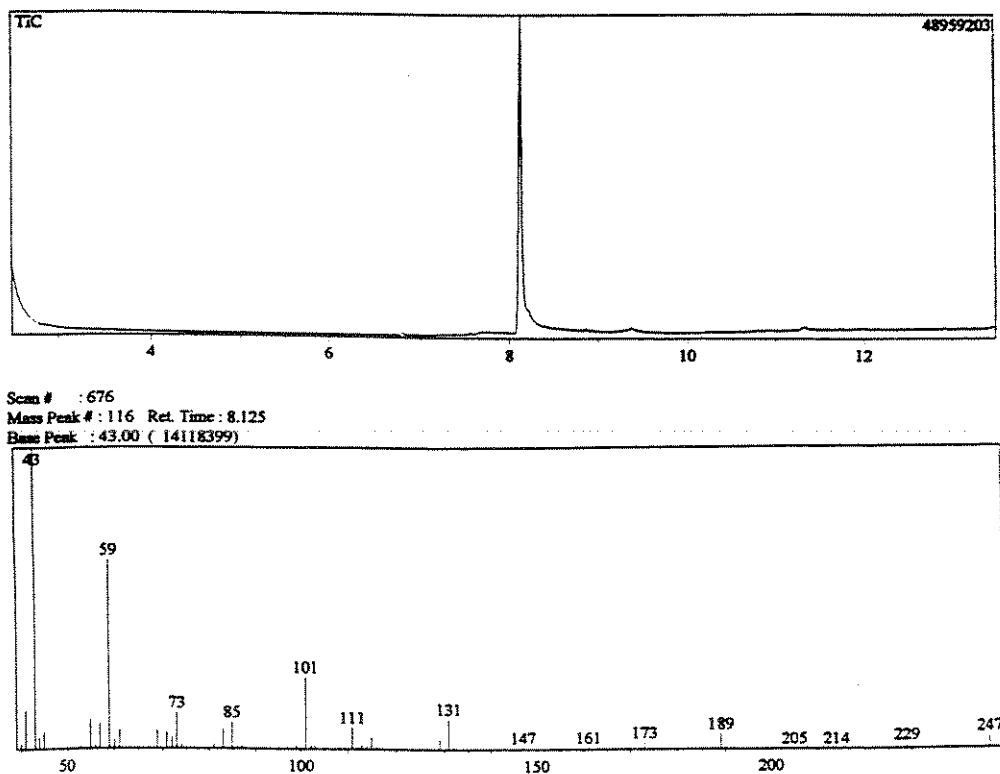
8.1. Espectros



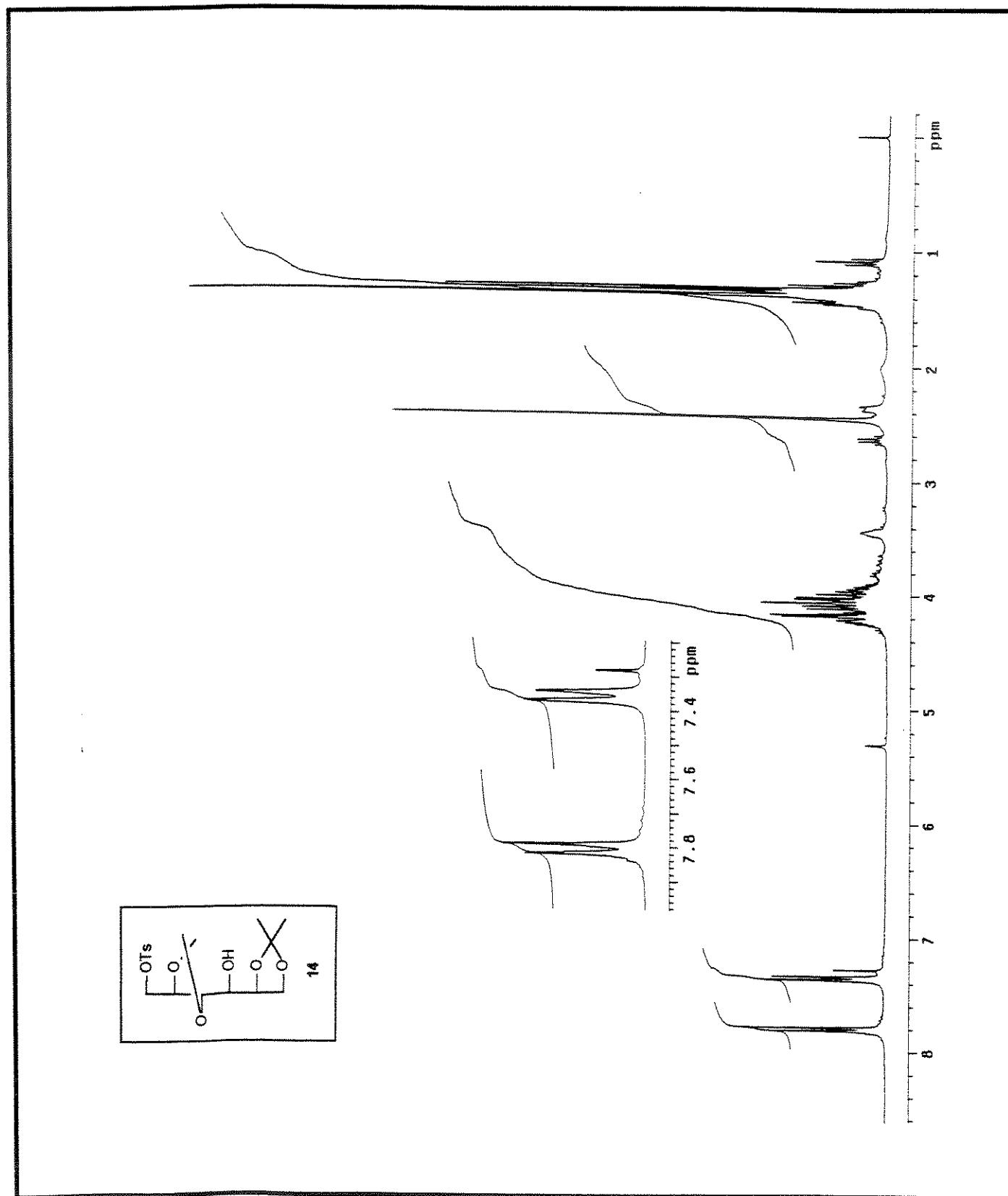
(E-1) Espectro 1: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz) do composto (13) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).



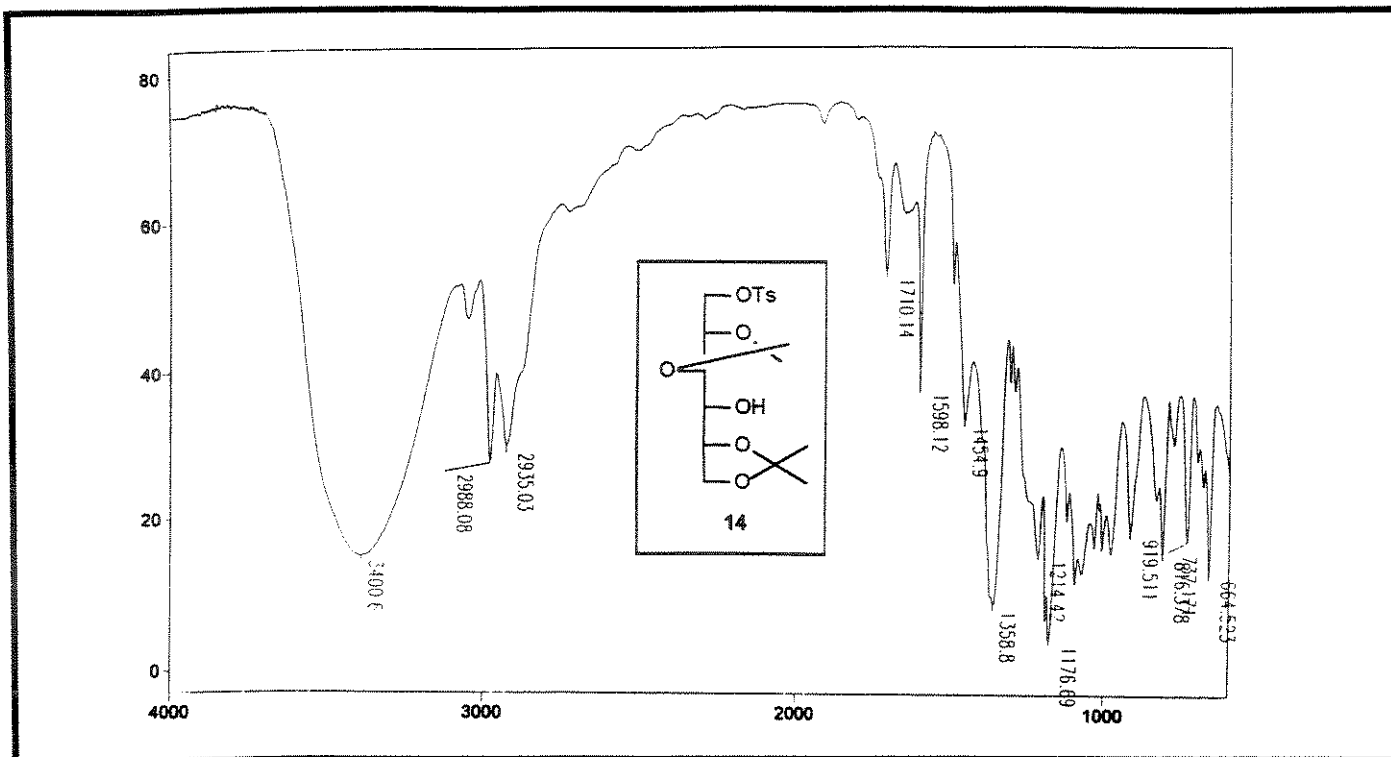
(E-2) Espectro 2: Espectro no infravermelho do composto (13).



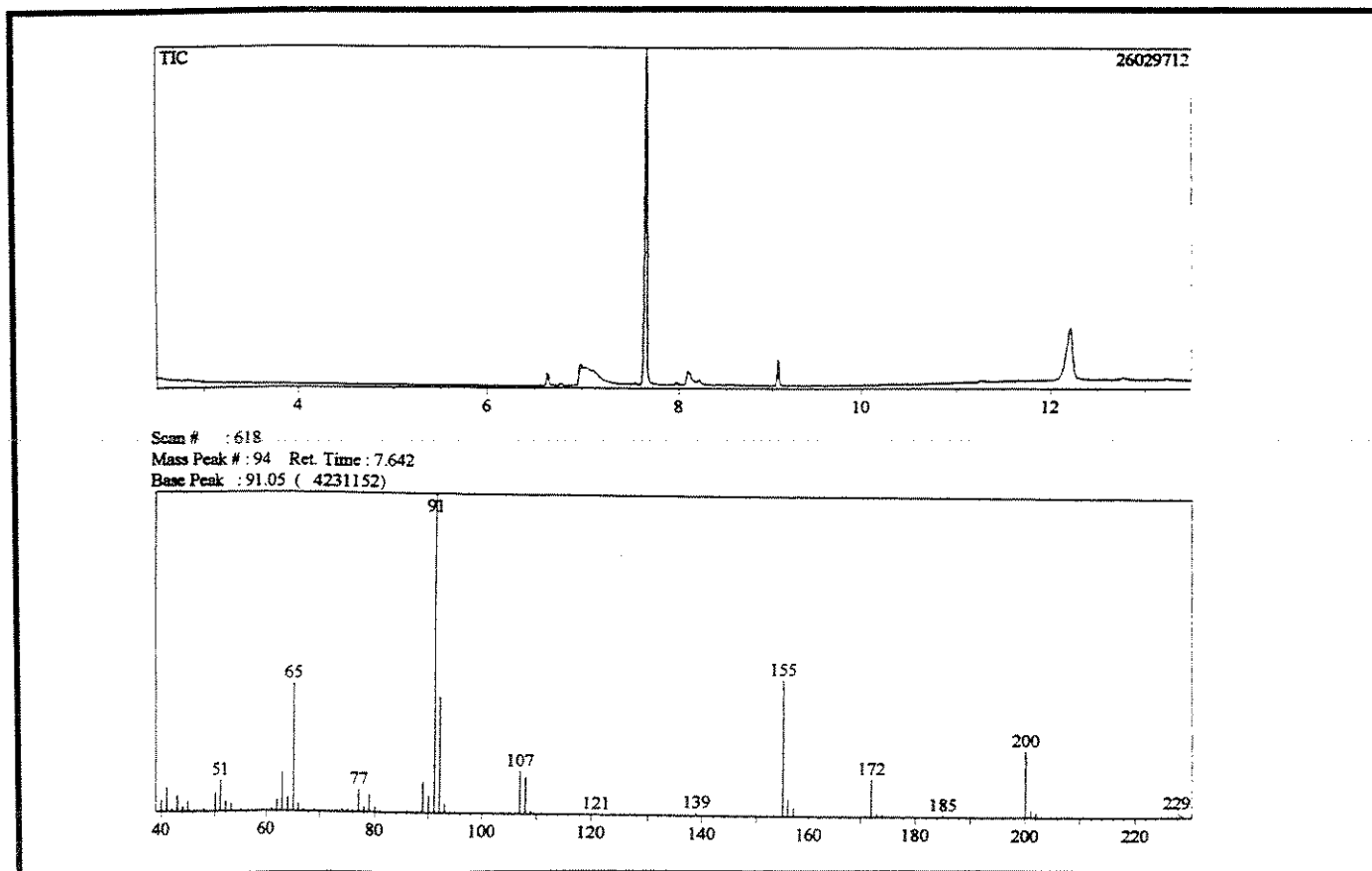
(E-3) Espectro 3: Espectro de CG-EM do composto (13).



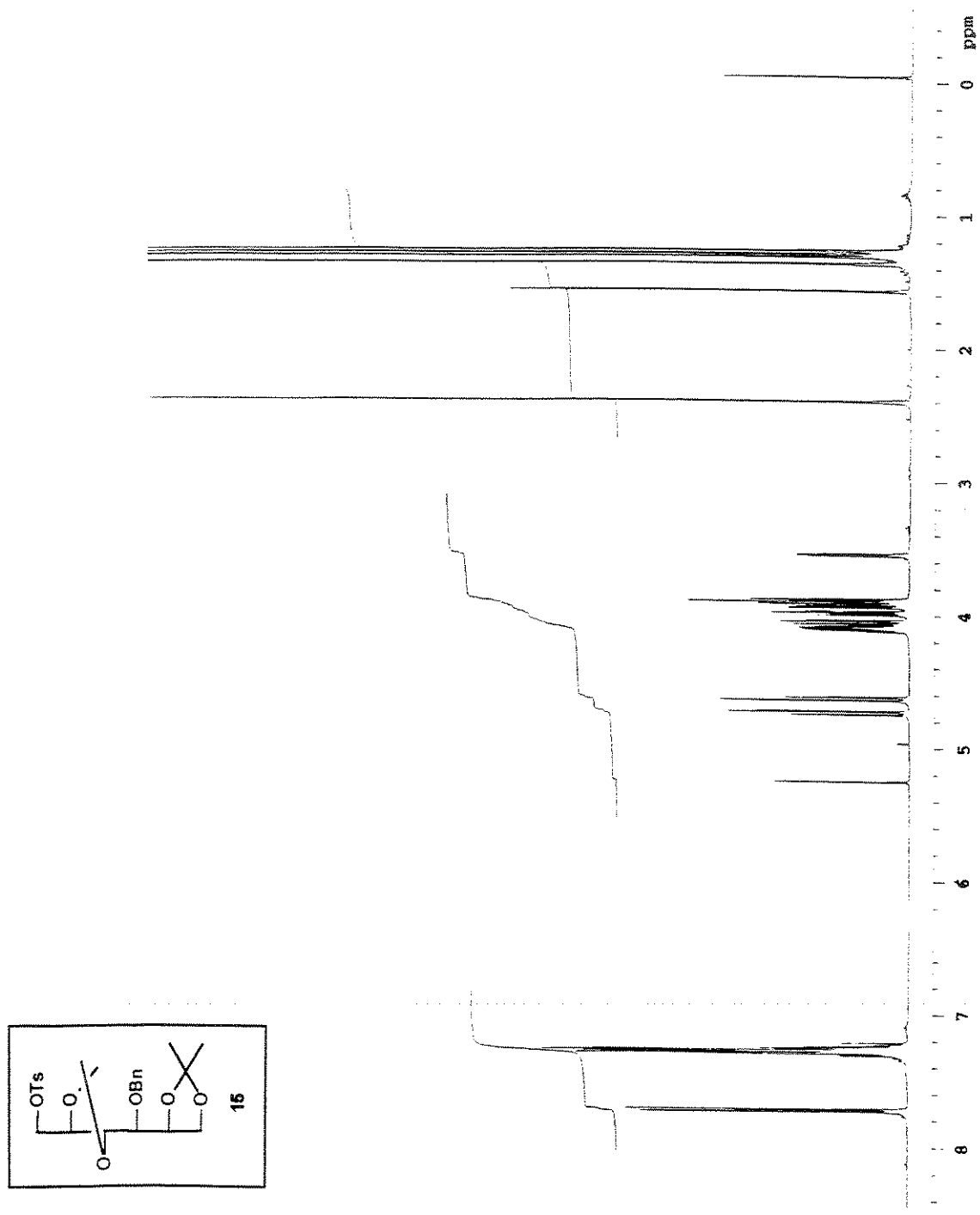
(E-4) Espectro 4: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (**14**) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).



(E-5) Espectro 5: Espectro no infravermelho do composto (14).

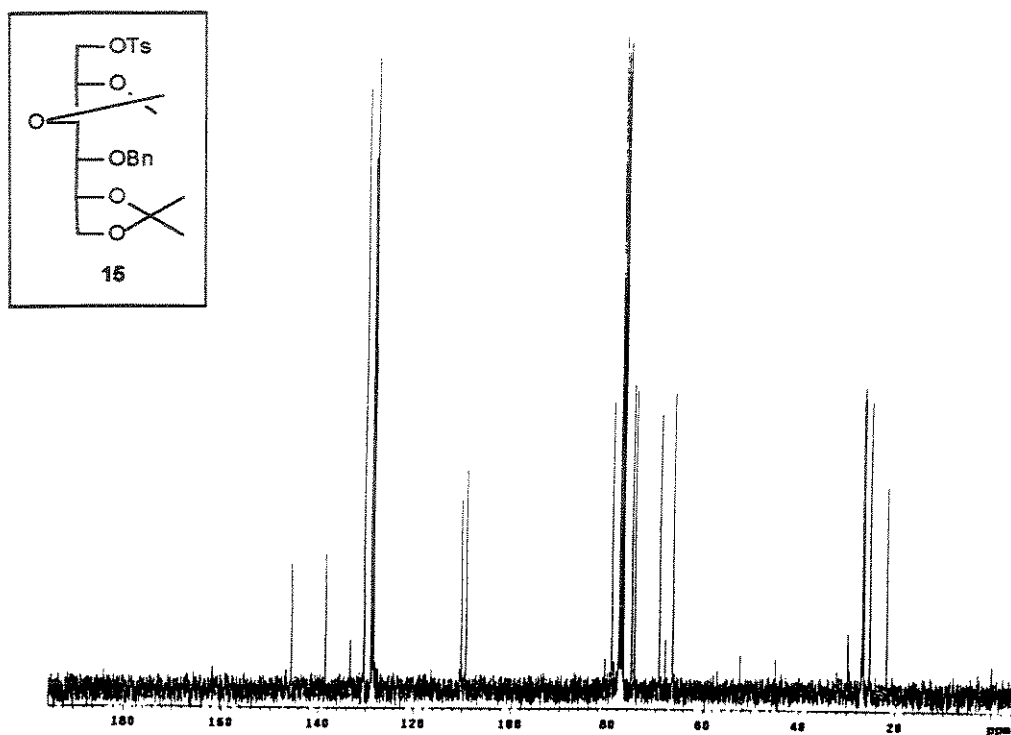


(E-6) Espectro 6: Espectro de CG-EM do composto (14).

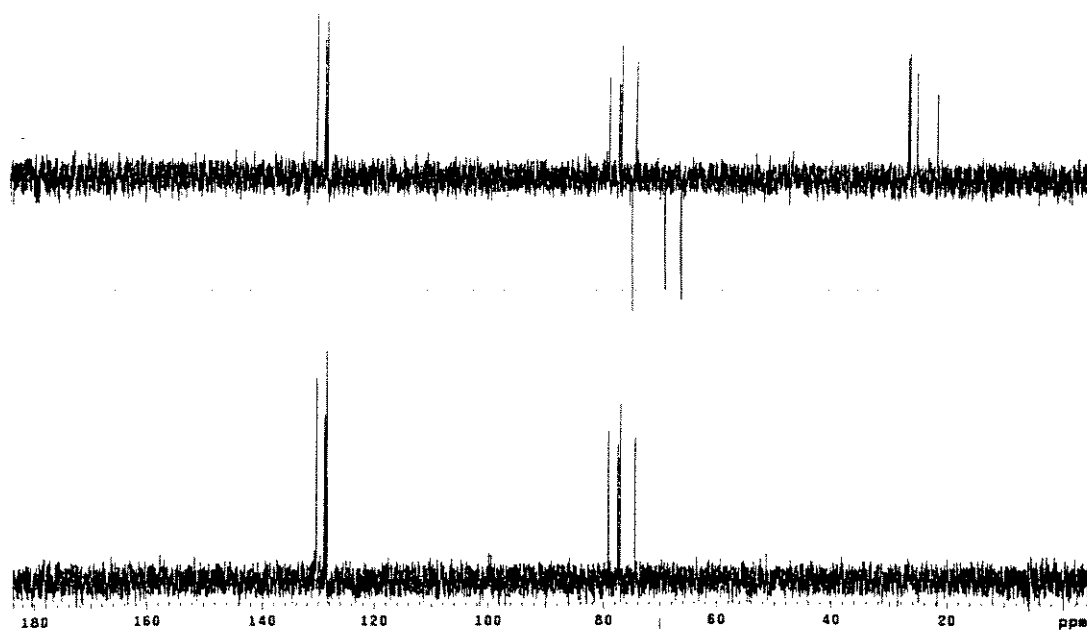


(E-7) Espectro 7: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz) do composto (**15**) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).

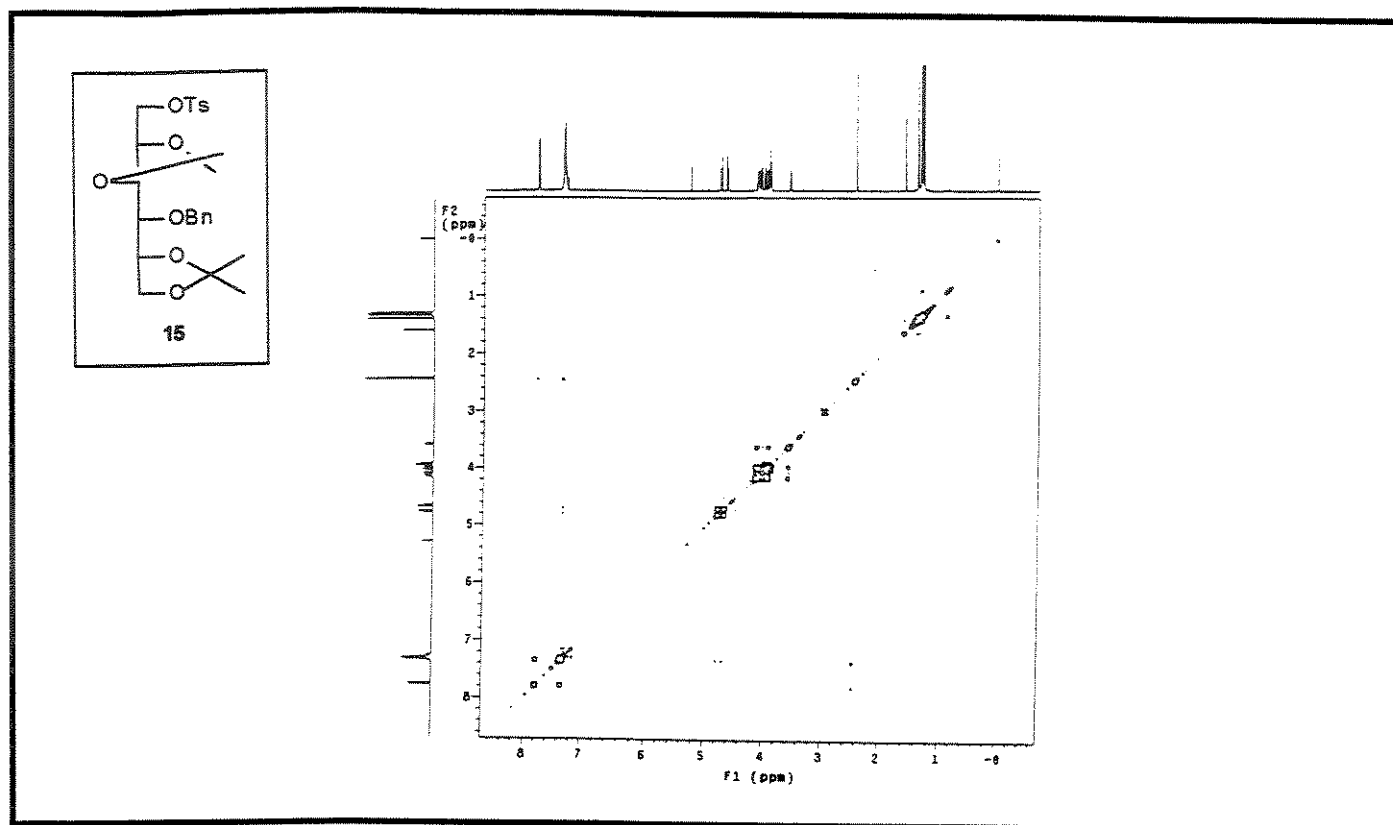
SEÇÃO CIRCULANTE



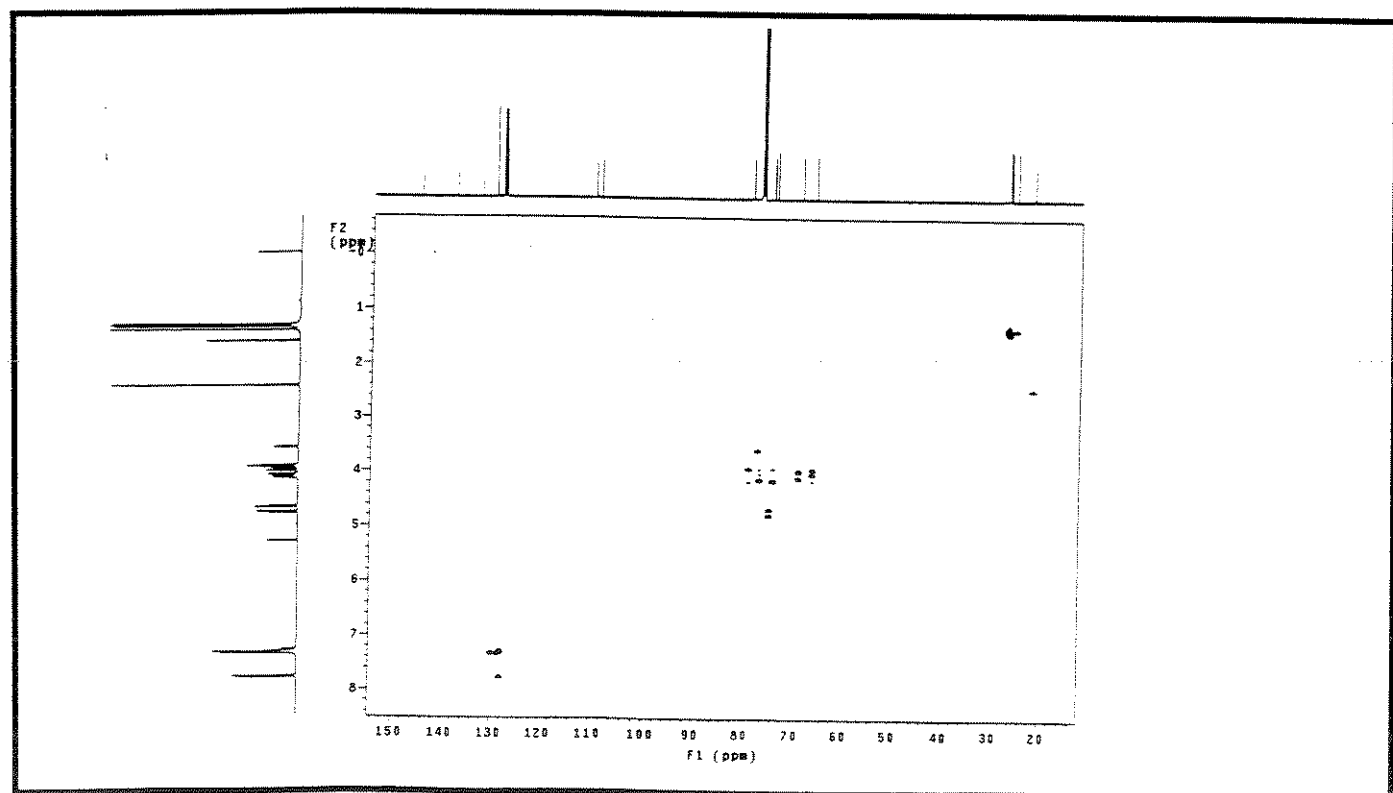
(E-8) Espectro 8: : Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) do composto (15) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).



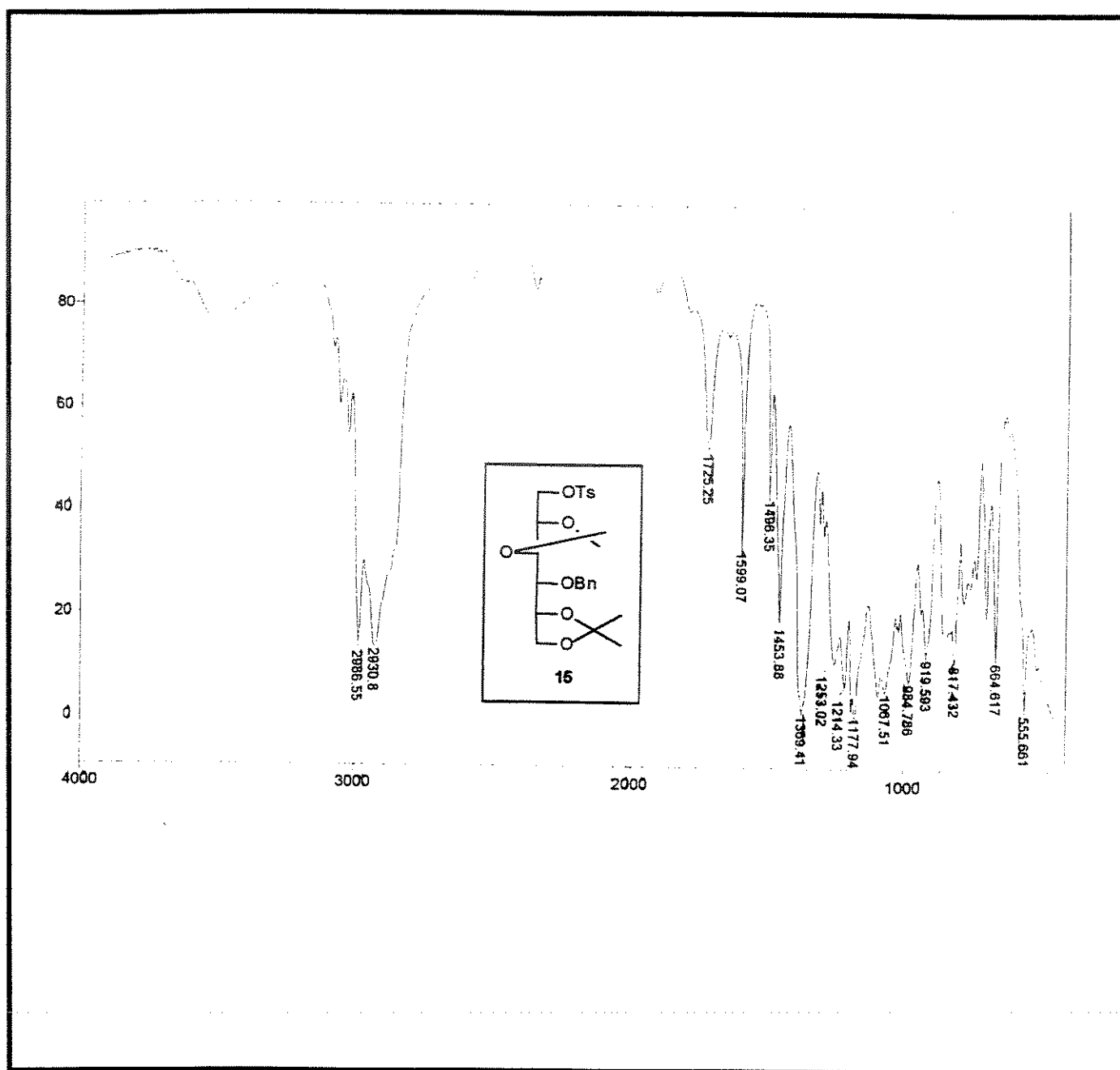
(E-9) Espectro 9: Espectro de DEPT do composto (15) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).



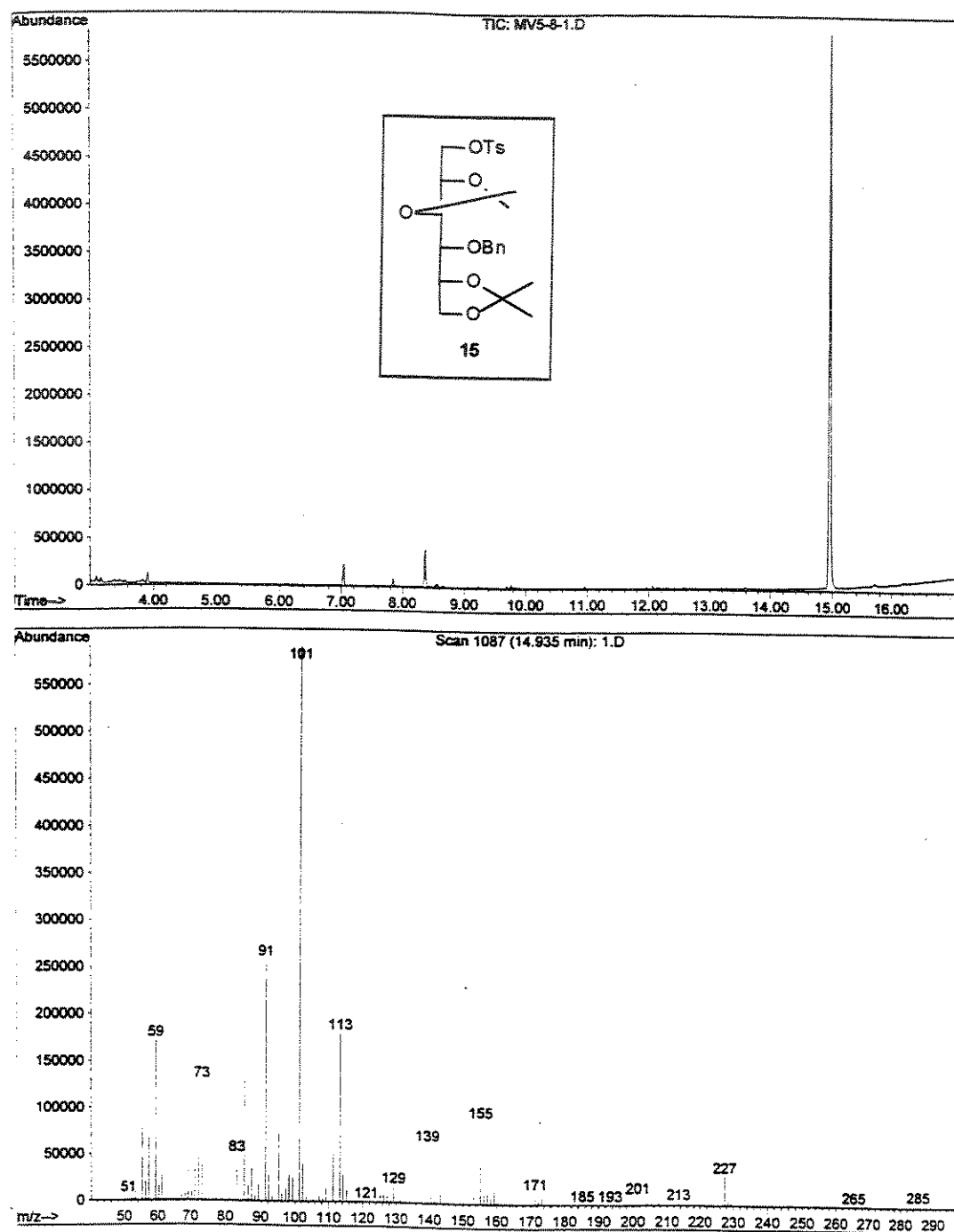
(E-10) Espectro 10: Espectro de COSY do composto (15) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).



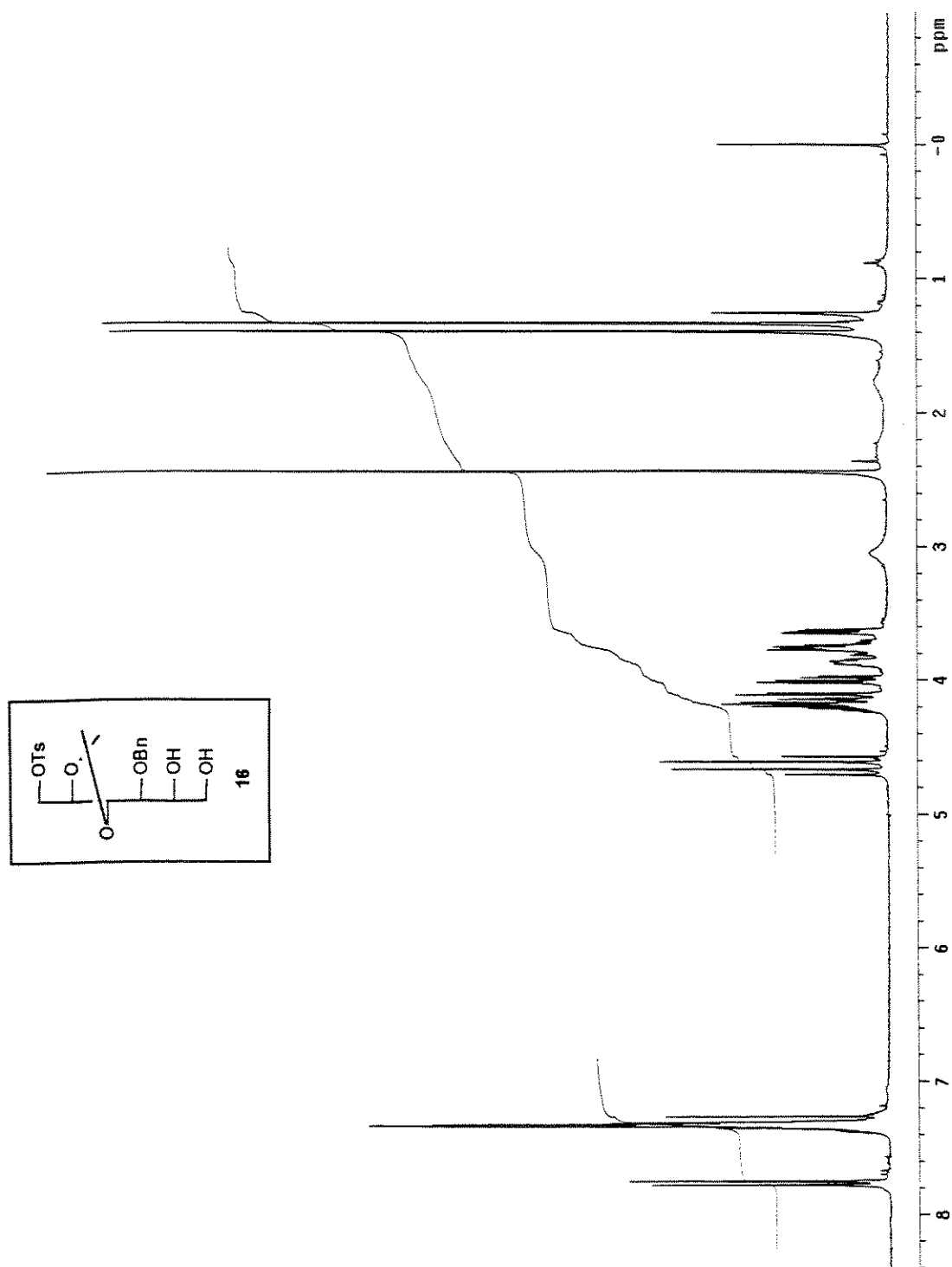
(E-11) Espectro 11: Espectro de HSQC do composto (15) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).



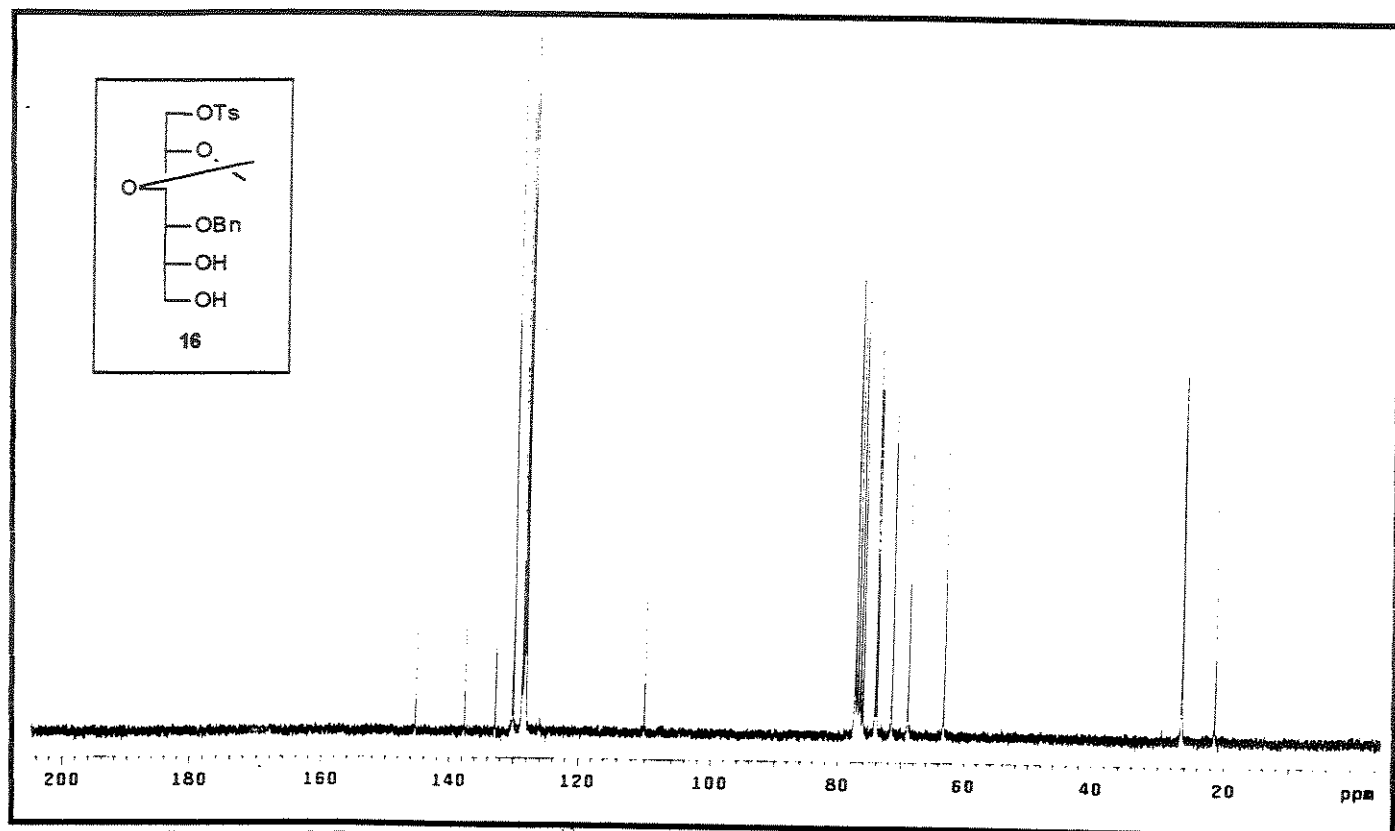
(E-12) Espectro 12: Espectro no infravermelho do composto (15).



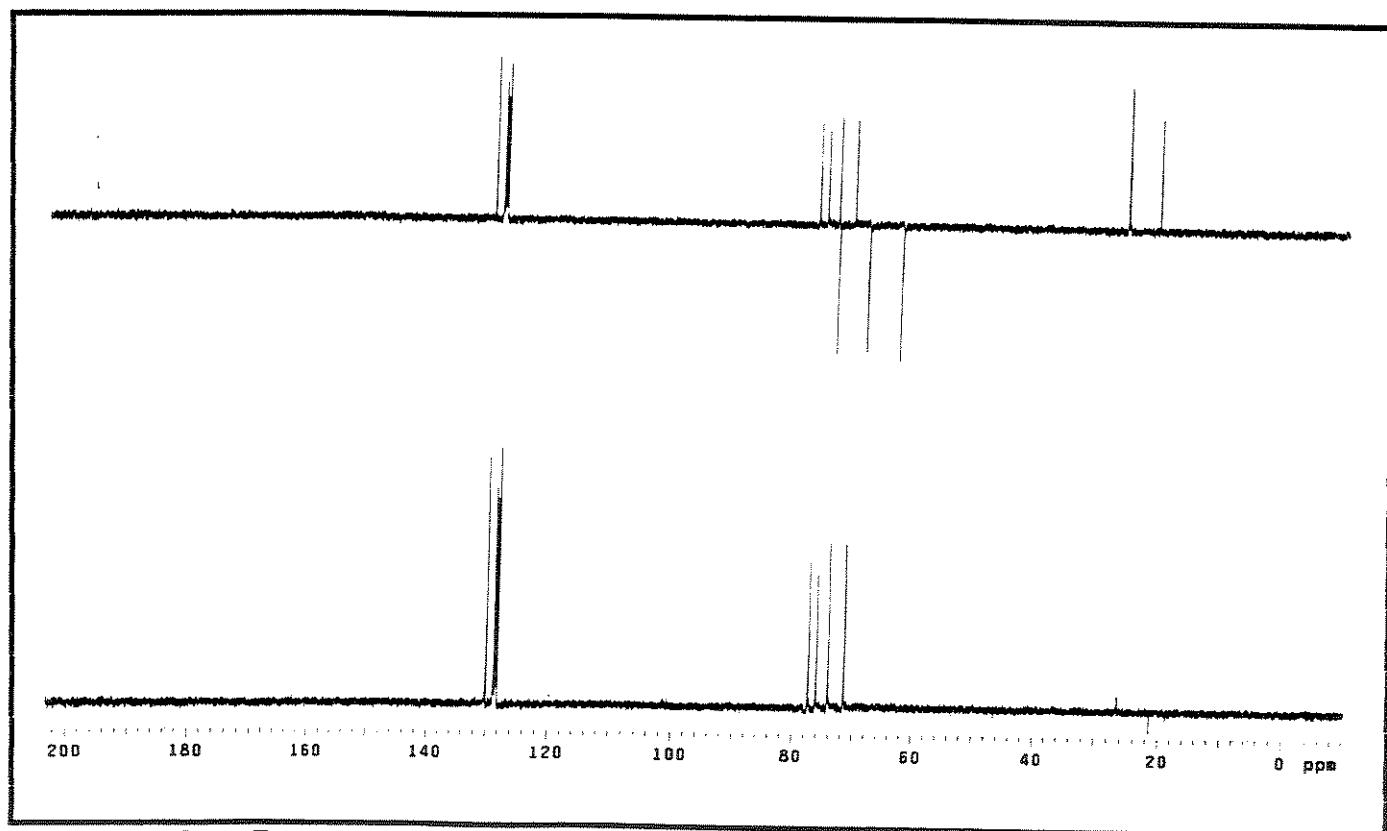
(E-13) Espectro 13: Espectro de CG-EM do composto (15).



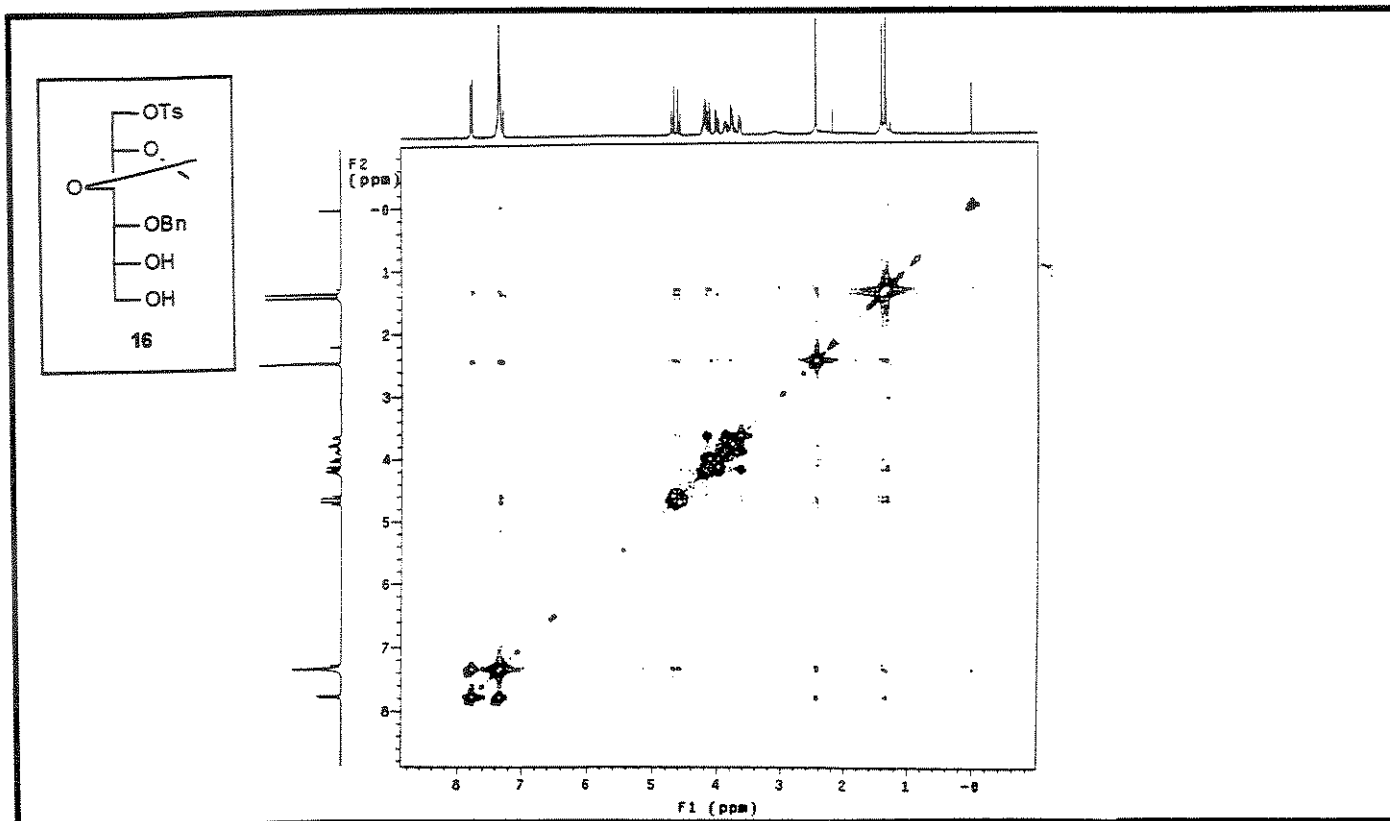
(E-14) Espectro 14: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (16) ($\text{CDCl}_3 + 0,03\% \text{ V/V}$ de TMS).



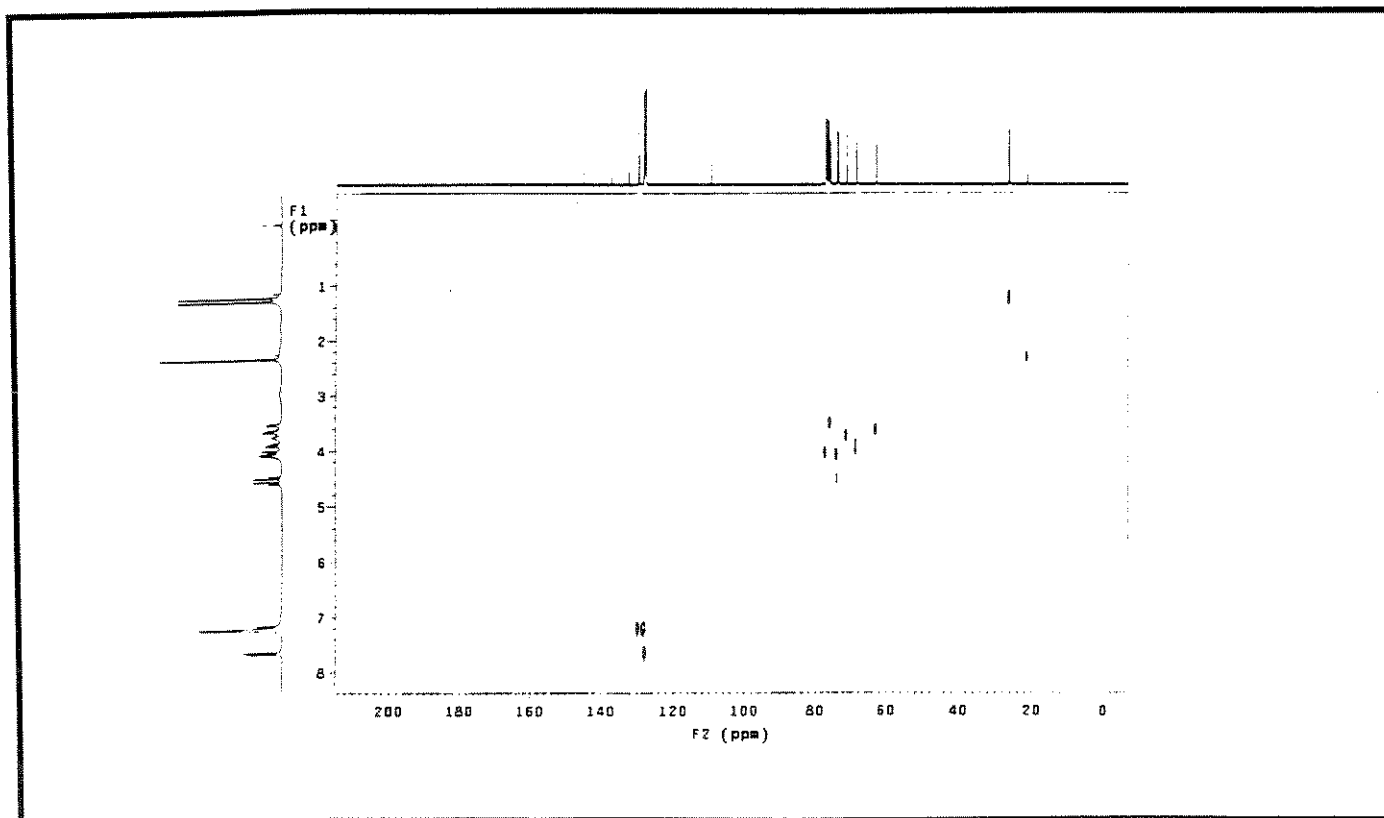
(E-15) Espectro 15: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) do composto (16) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).



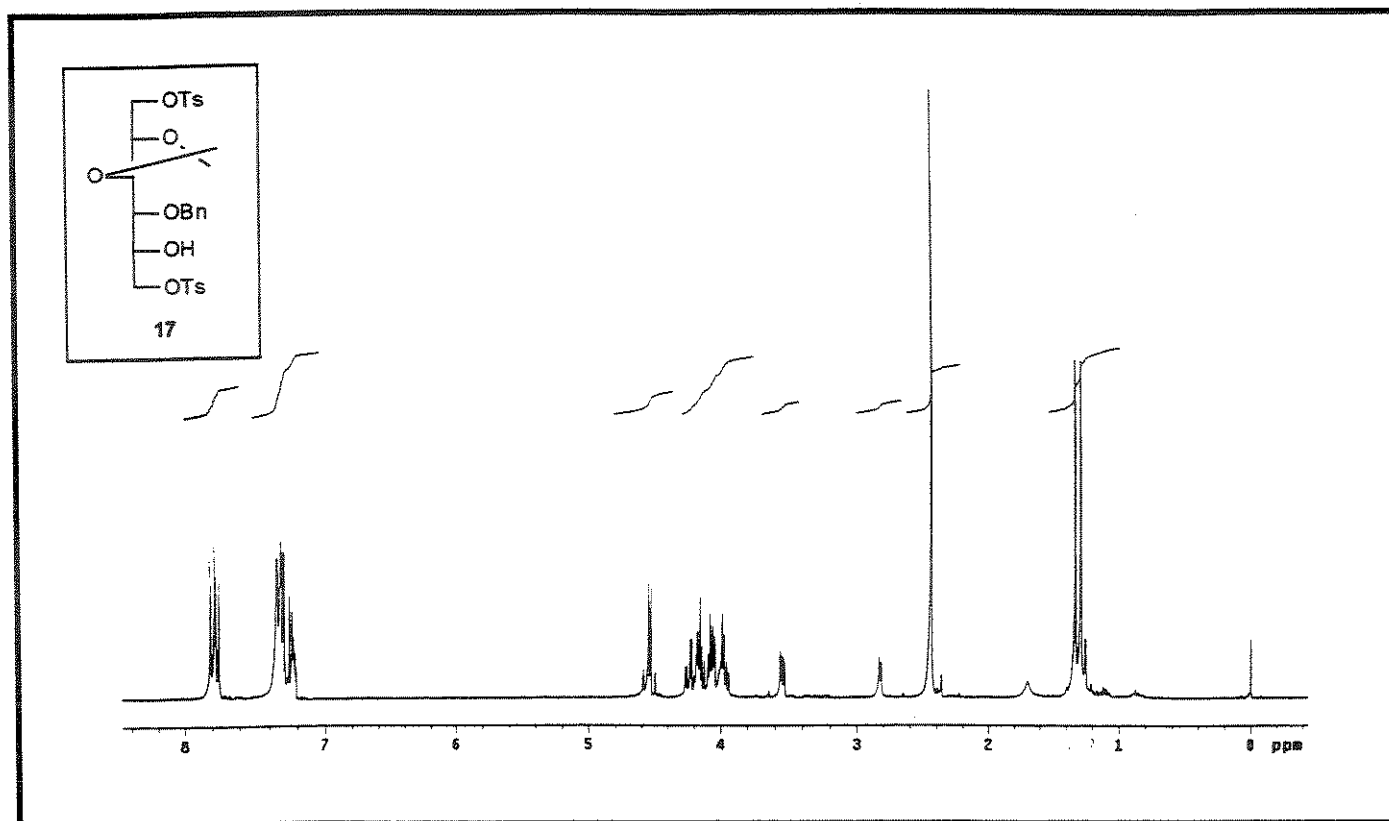
(E-16) Espectro 16: Espectro de DEPT do composto (16) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).



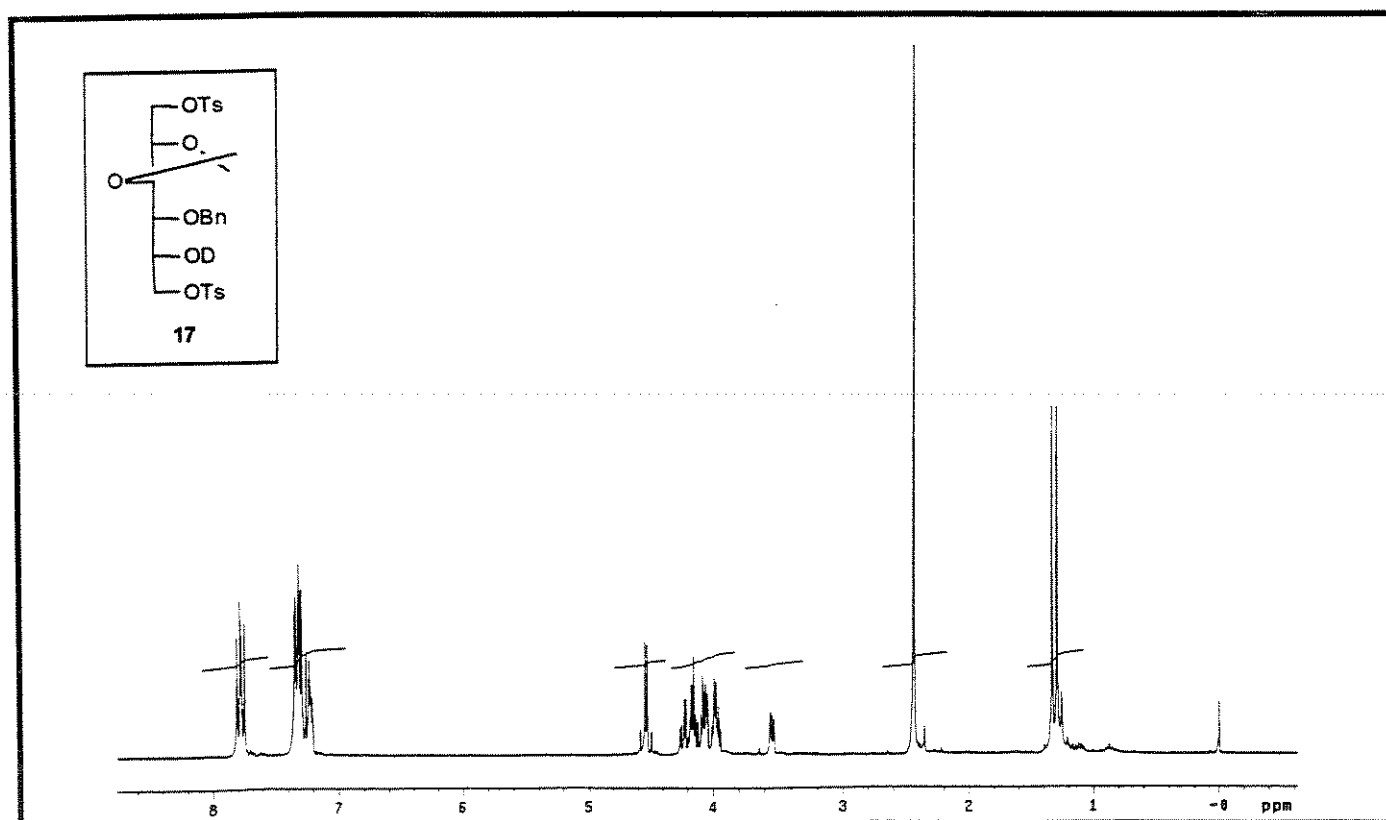
(E-17) Espectro 17: Espectro de COSY do composto (16) ($\text{CDCl}_3 + 0,03\% \text{ V/V}$ de TMS).



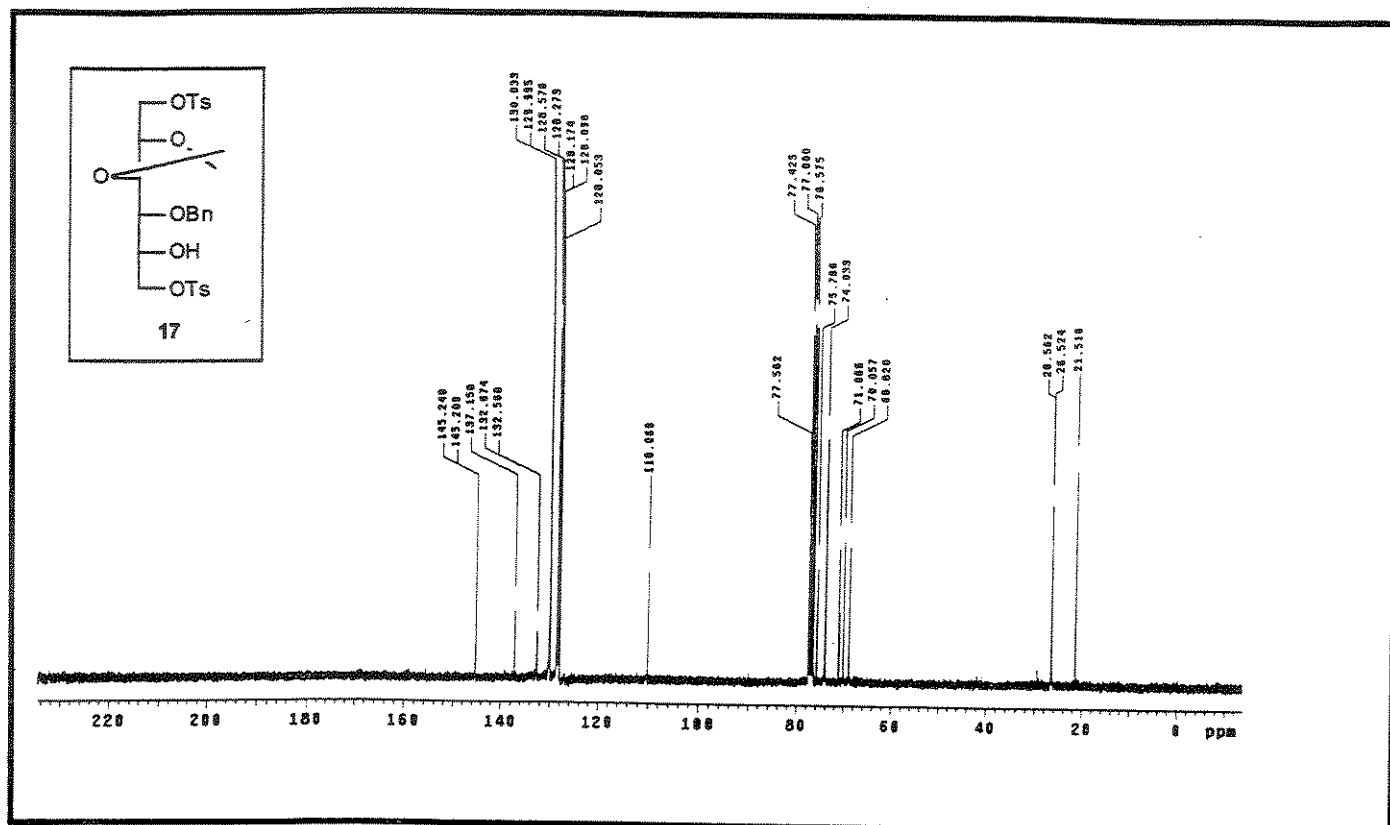
(E-18) Espectro 18: Espectro de HETCOR do composto (16) ($\text{CDCl}_3 + 0,03\% \text{ V/V}$ de TMS).



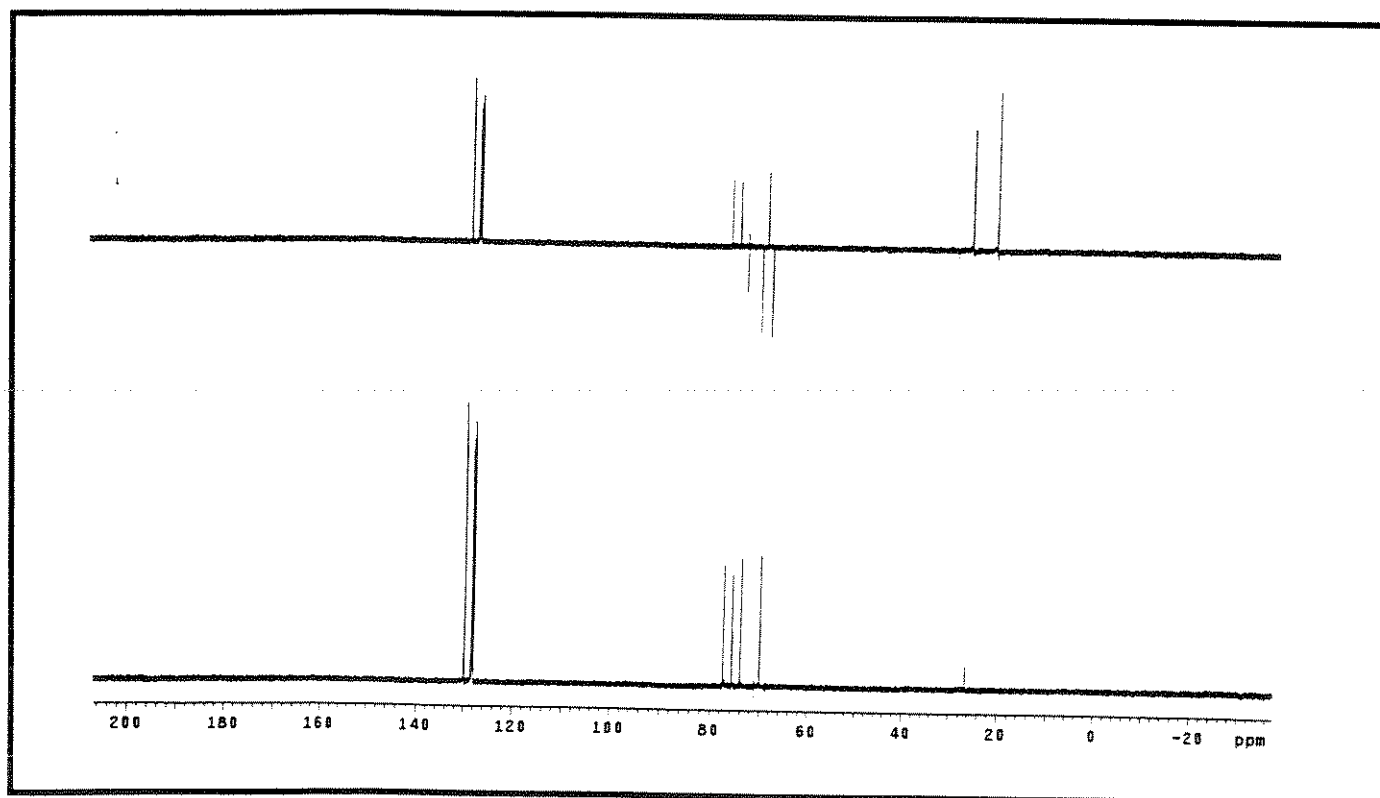
(E-21) Espectro 21: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (17) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).



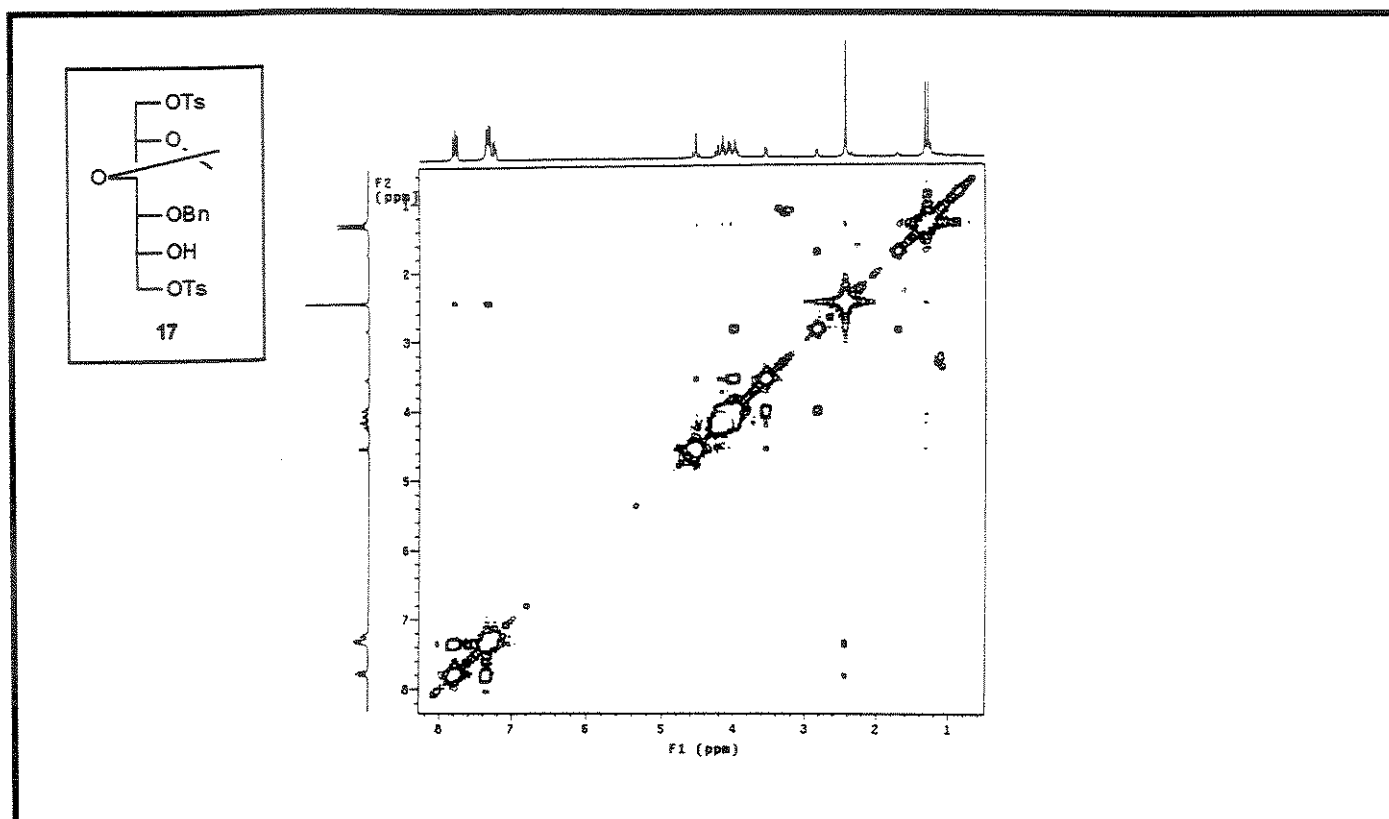
(E-22) Espectro 22: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (17) ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ + 0,03% V/V de TMS).



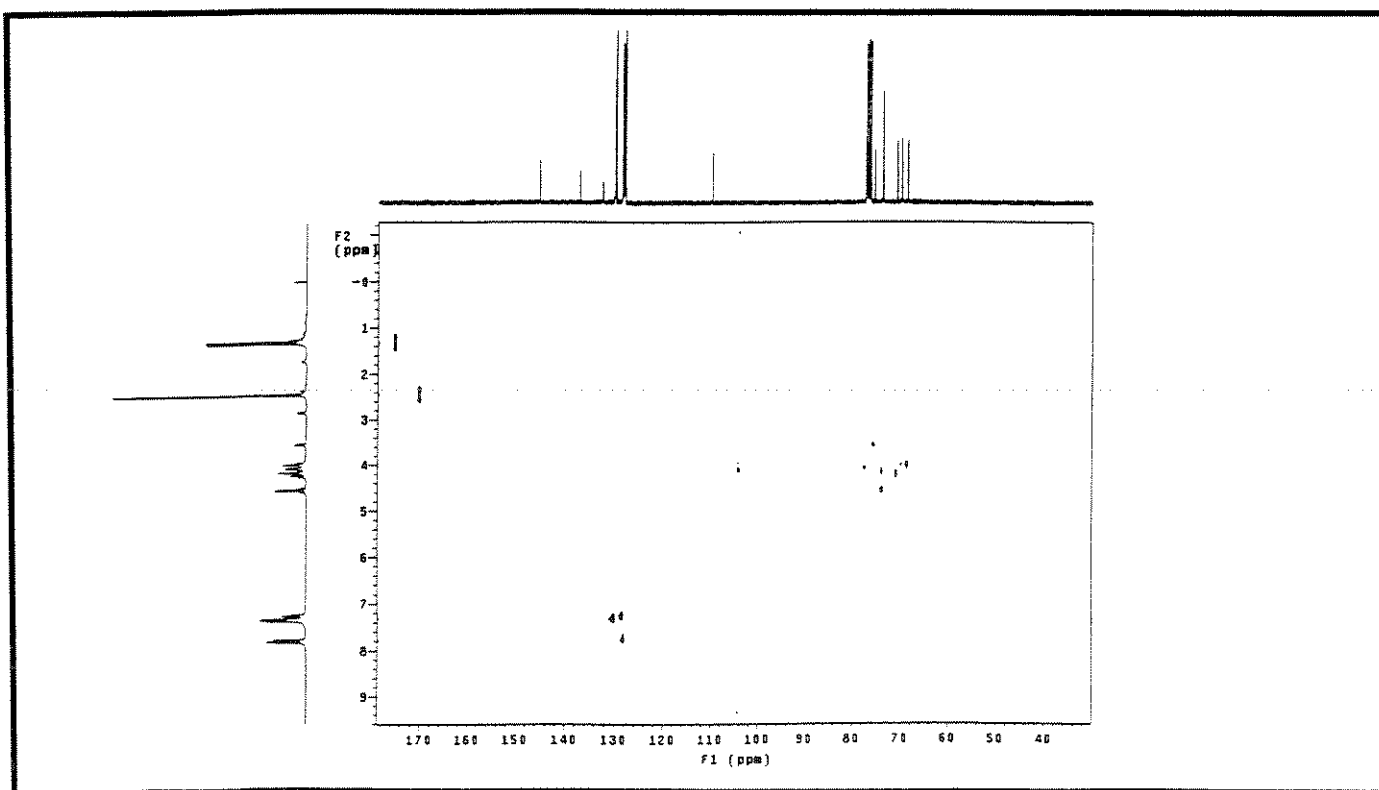
(E-23) Espectro 23: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz) do composto (17) (CDCl₃ + 0,03% V/V de TMS).



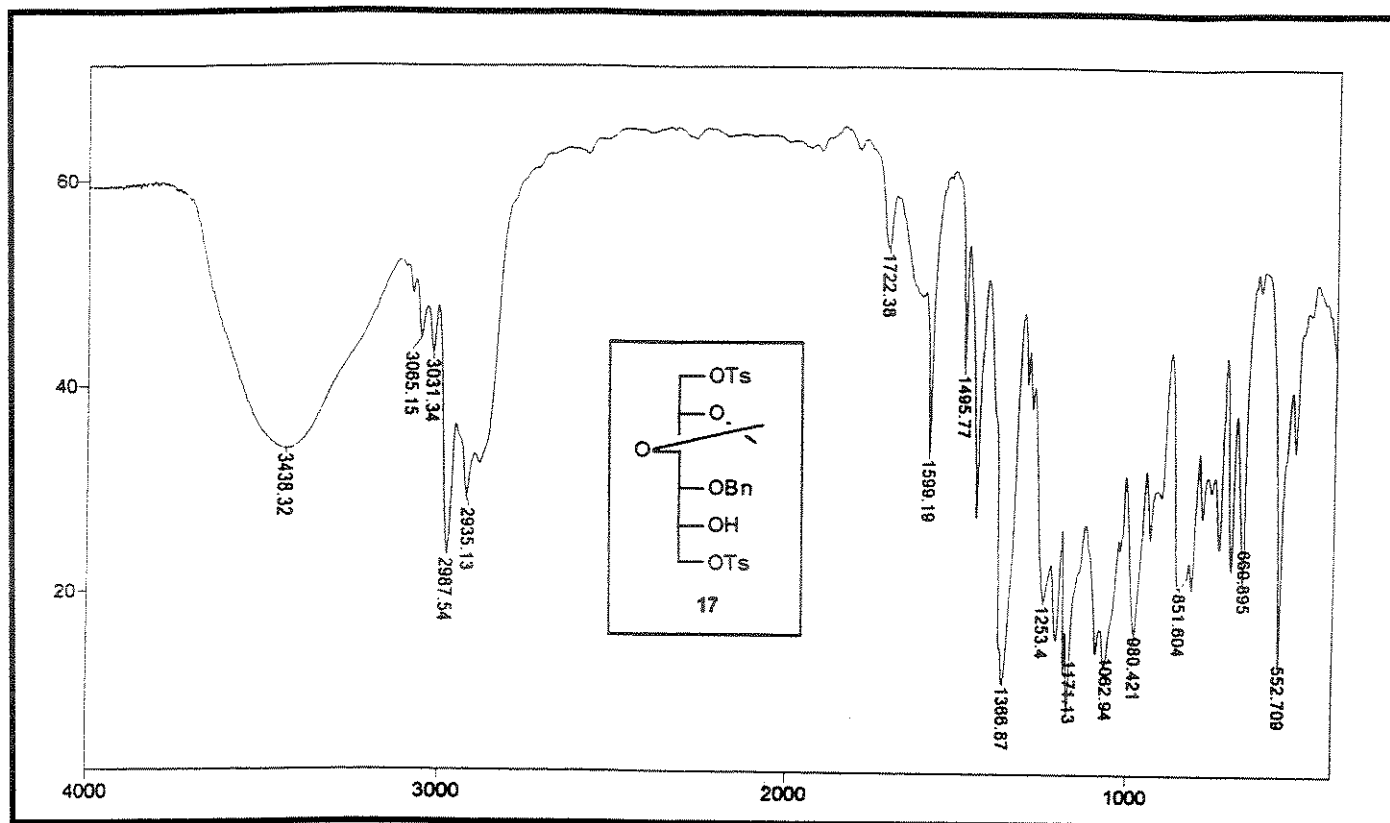
(E-24) Espectro 24: Espectro de DEPT do composto (17) (CDCl₃ + 0,03% V/V de TMS).



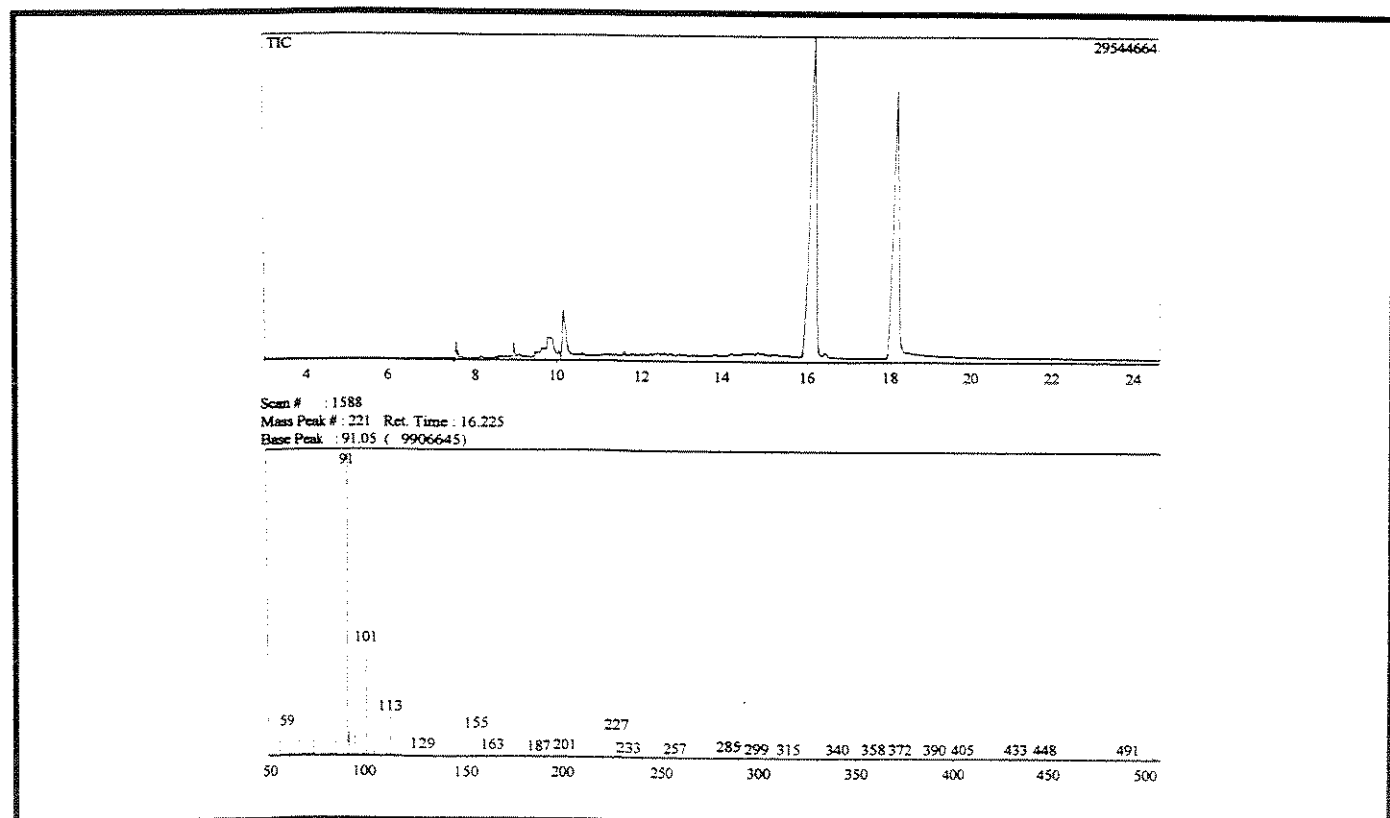
(E-25) Espectro 25: Espectro de COSY do composto (17) (CDCl₃ + 0,03% V/V de TMS).



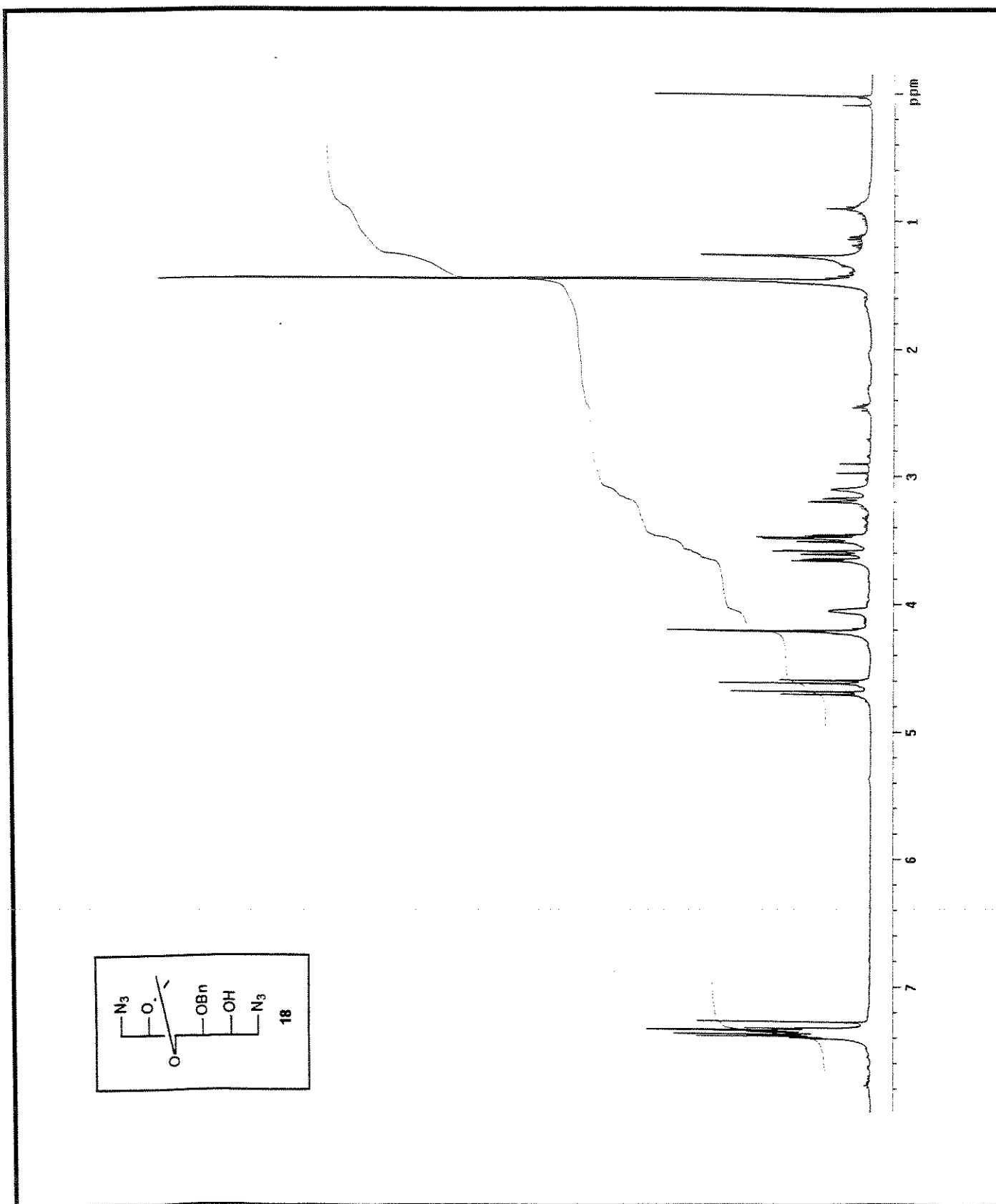
(E-26) Espectro 26: Espectro de HMQC do composto (17) (CDCl₃ + 0,03% V/V de TMS).



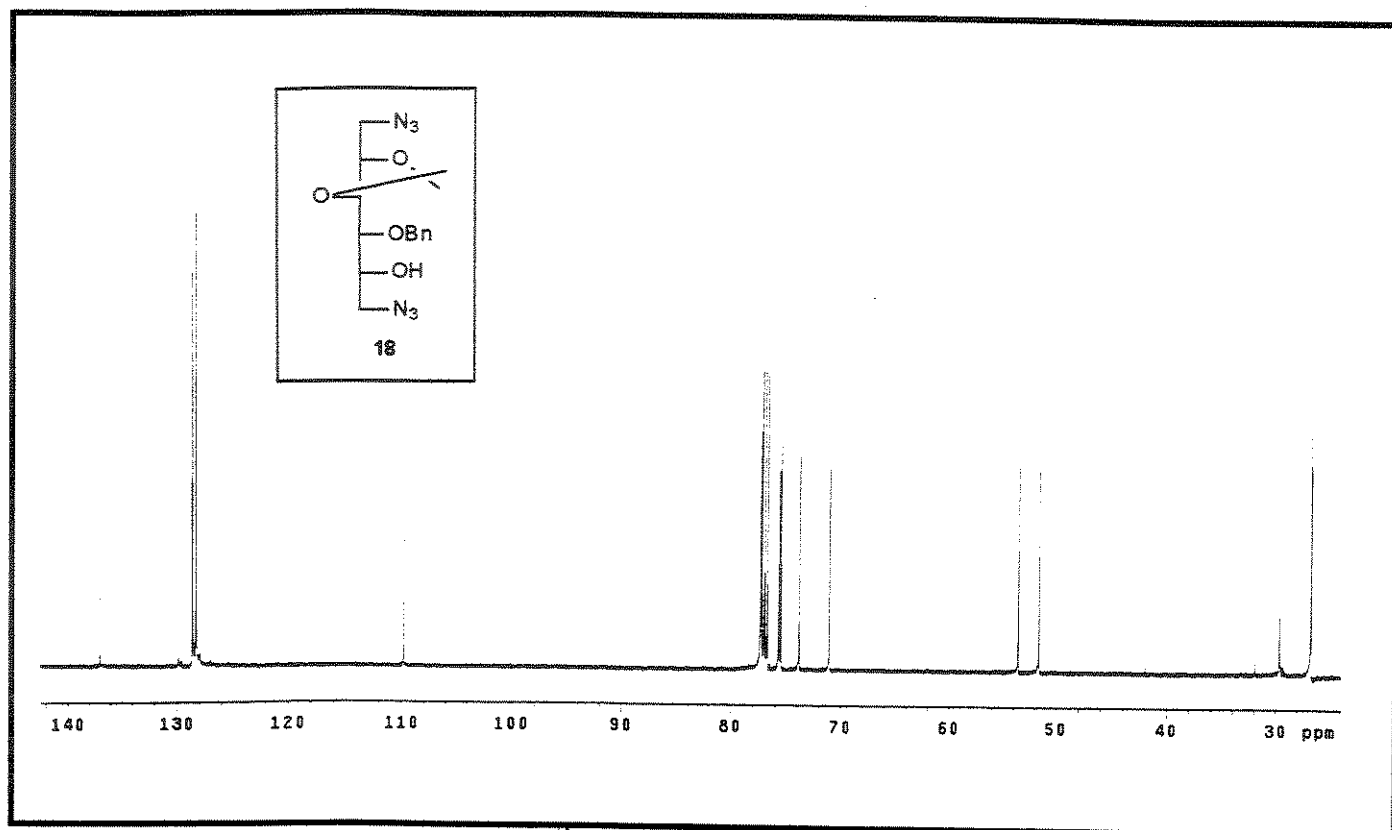
(E-27) Espectro 27: Espectro no infravermelho do composto (17).



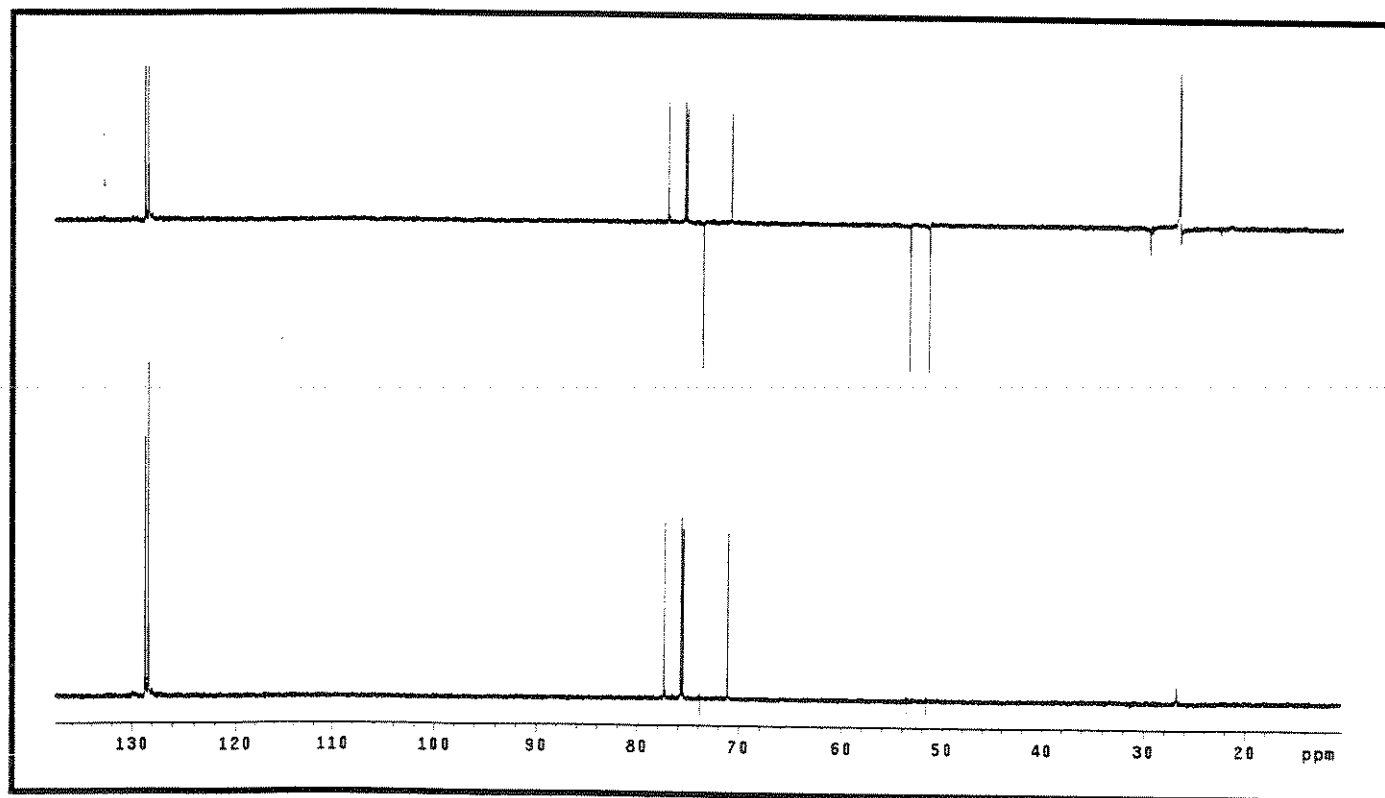
(E-28) Espectro 28: Espectro de CG-EM do composto (17).



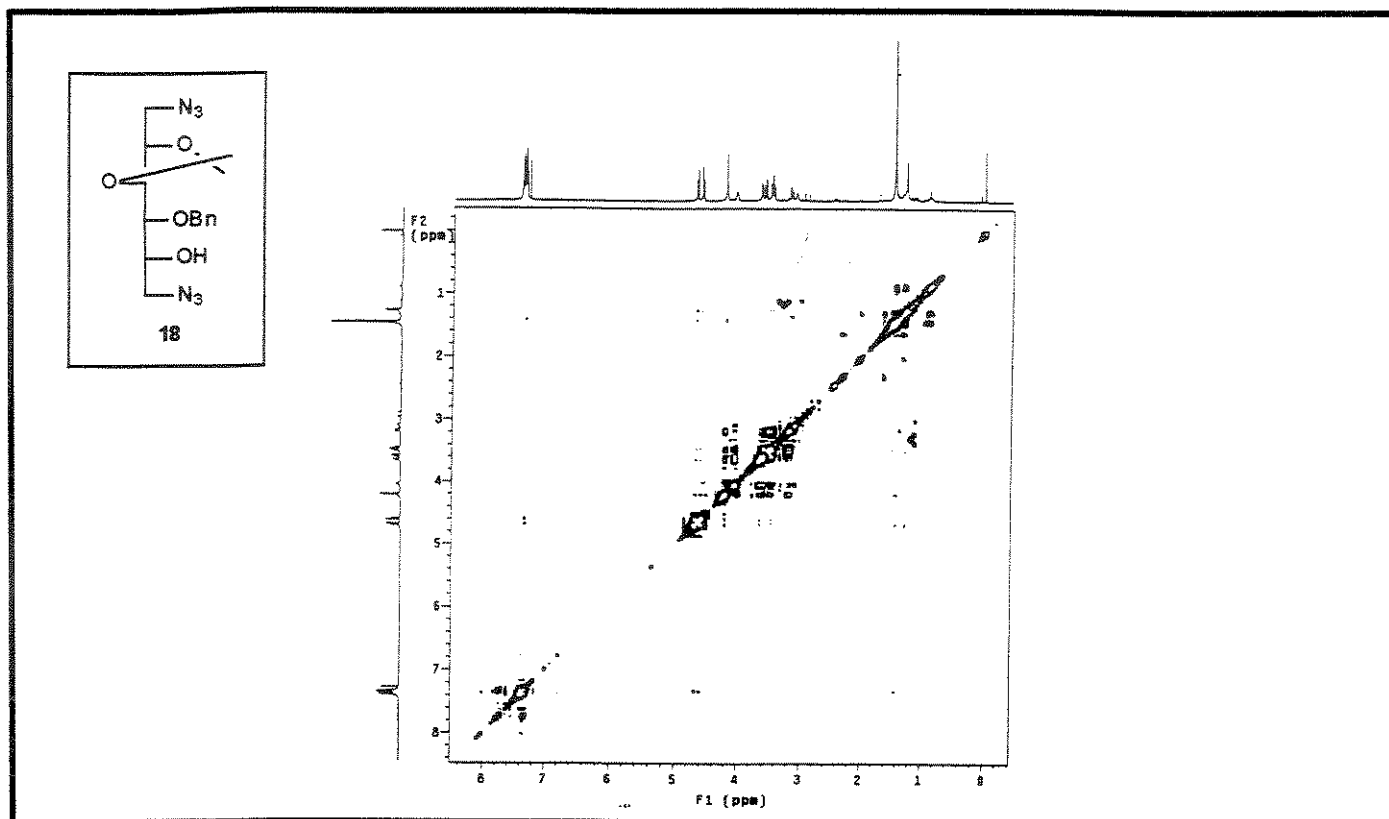
(E-29) Espectro 29: Espectro de RMN- 1H (500 MHz) do composto (**18**) ($CDCl_3$ + 0,03% V/V de TMS).



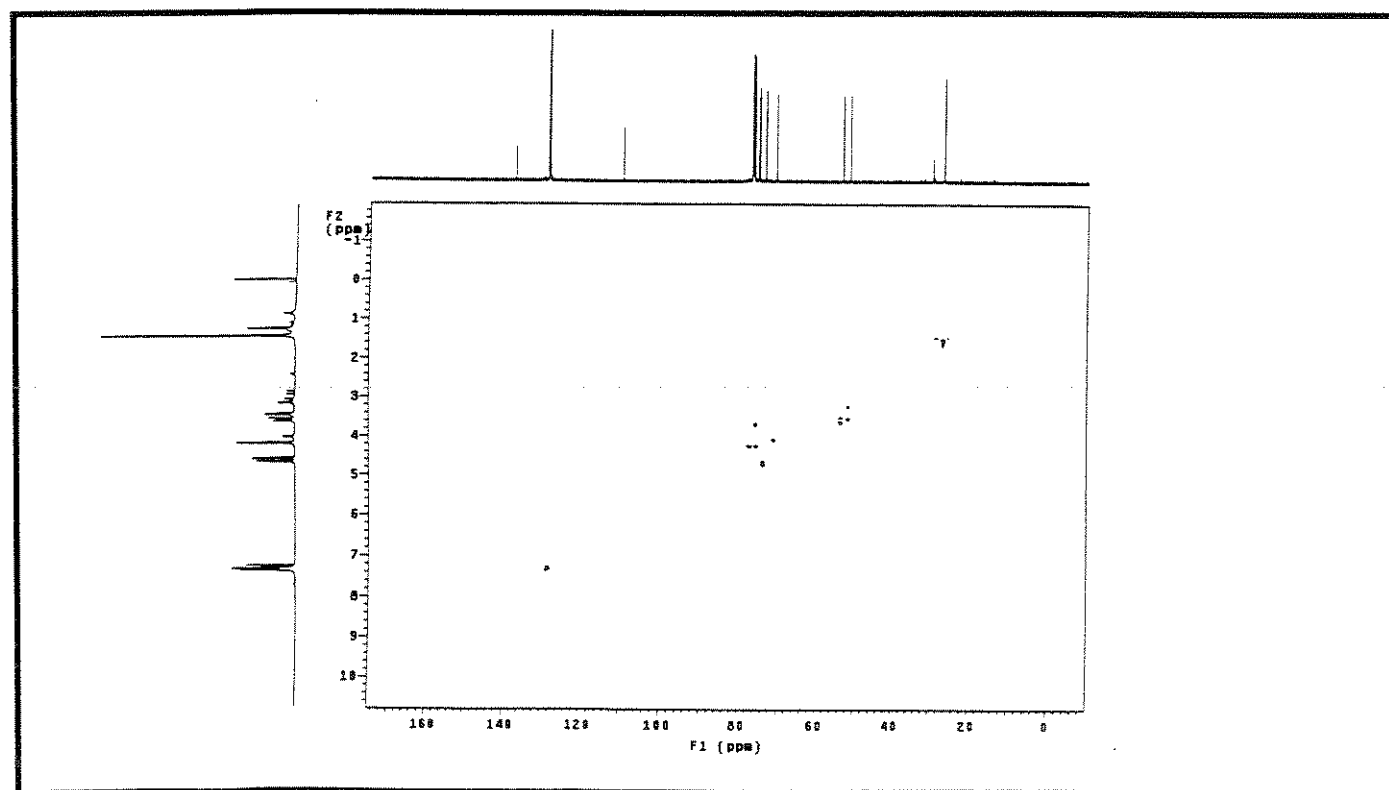
(E-30) Espectro 30: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz) do composto (18) (CDCl₃ + 0,03% V/V de TMS).



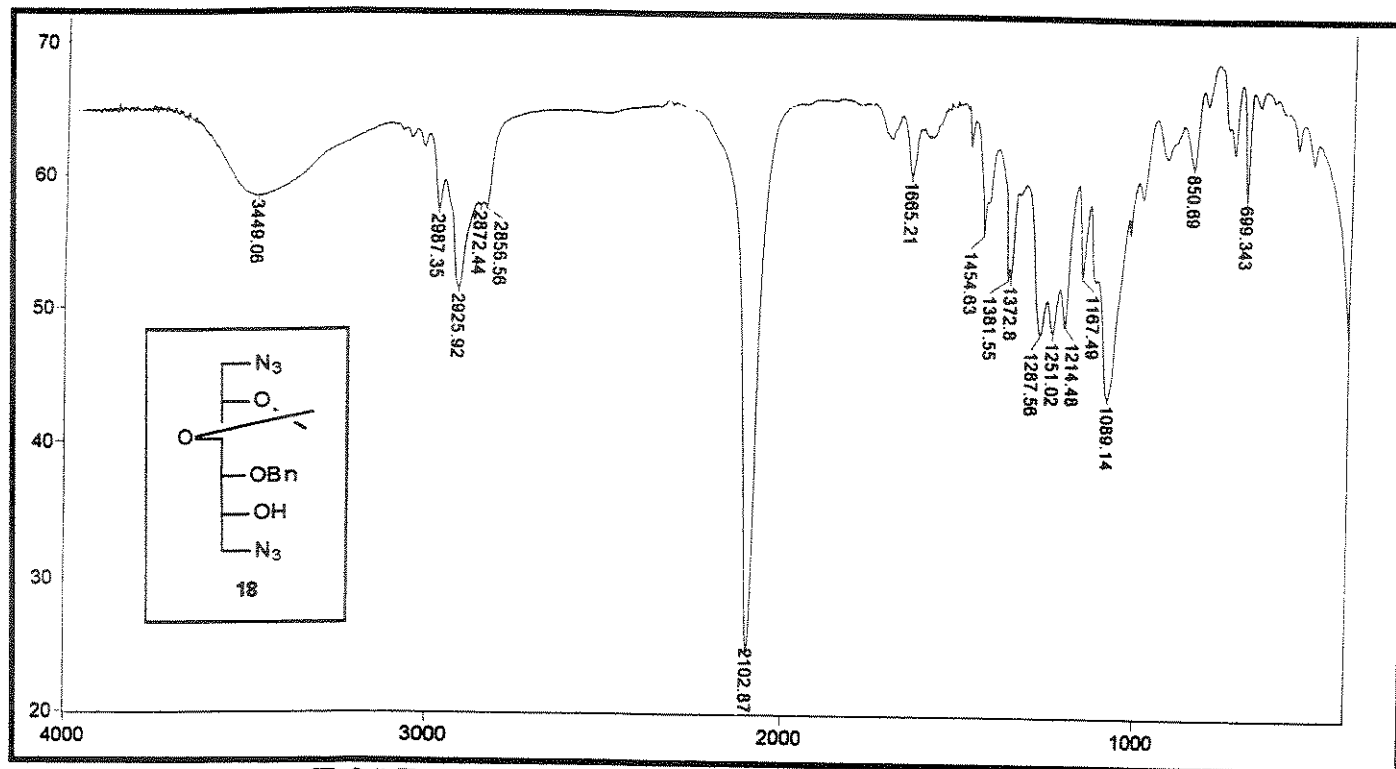
(E-31) Espectro 31: Espectro de DEPT do composto (18) (CDCl₃ + 0,03% V/V de TMS).



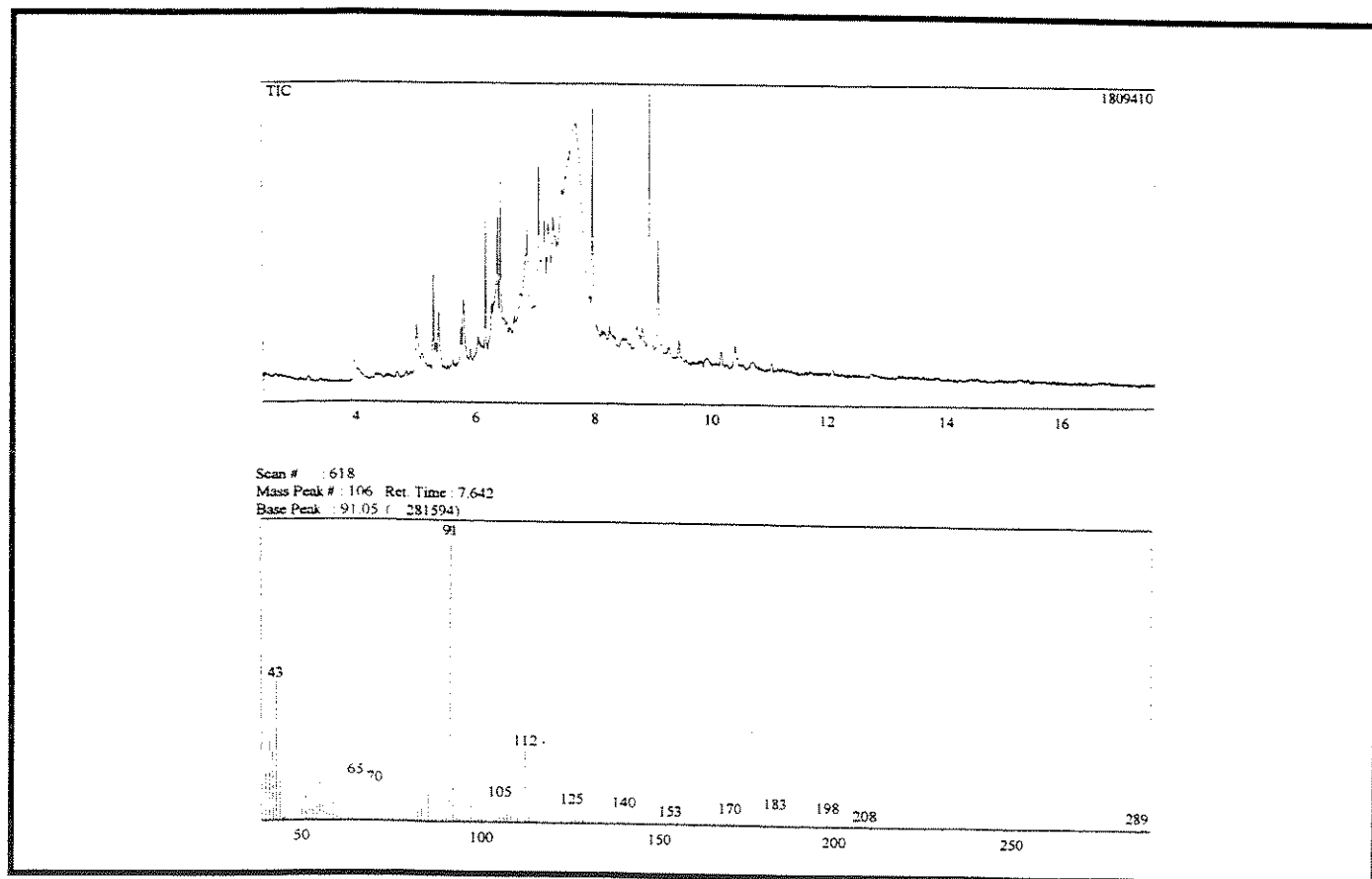
(E-32) Espectro 32: Espectro de gCOSY do composto (18) ($CDCl_3$ + 0,03% V/V de TMS).



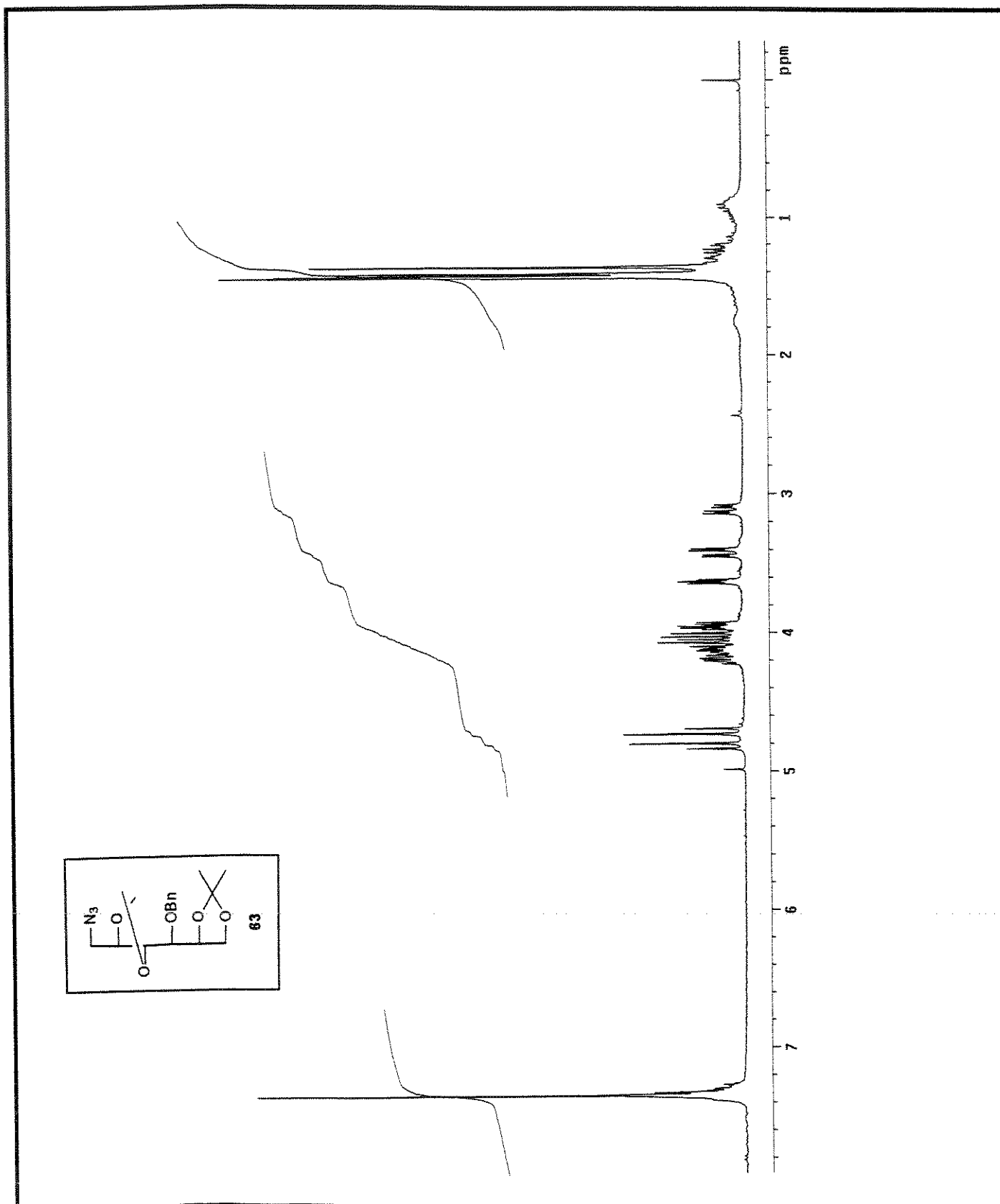
(E-33) Espectro 33: Espectro de HSQC do composto (18) ($CDCl_3$ + 0,03% V/V de TMS).



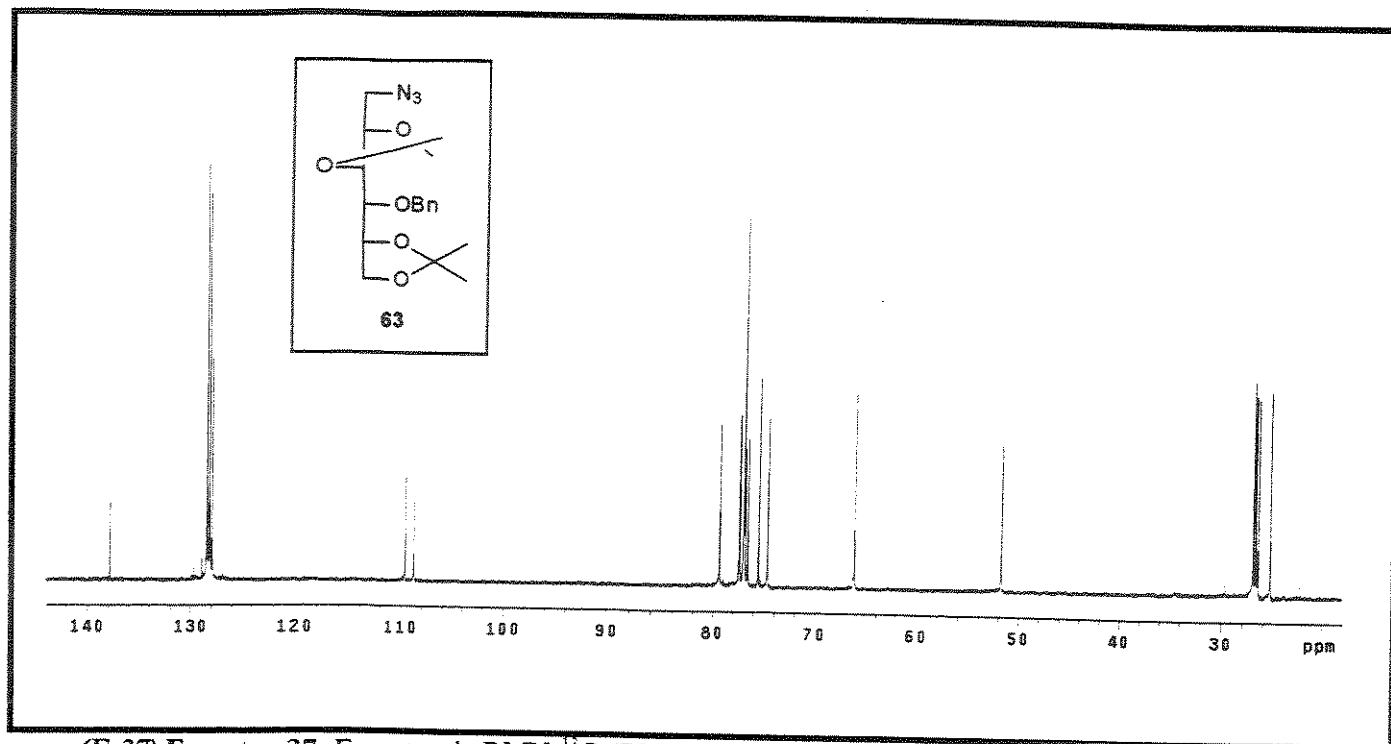
(E-34) Espectro 34: Espectro no infravermelho do composto (18).



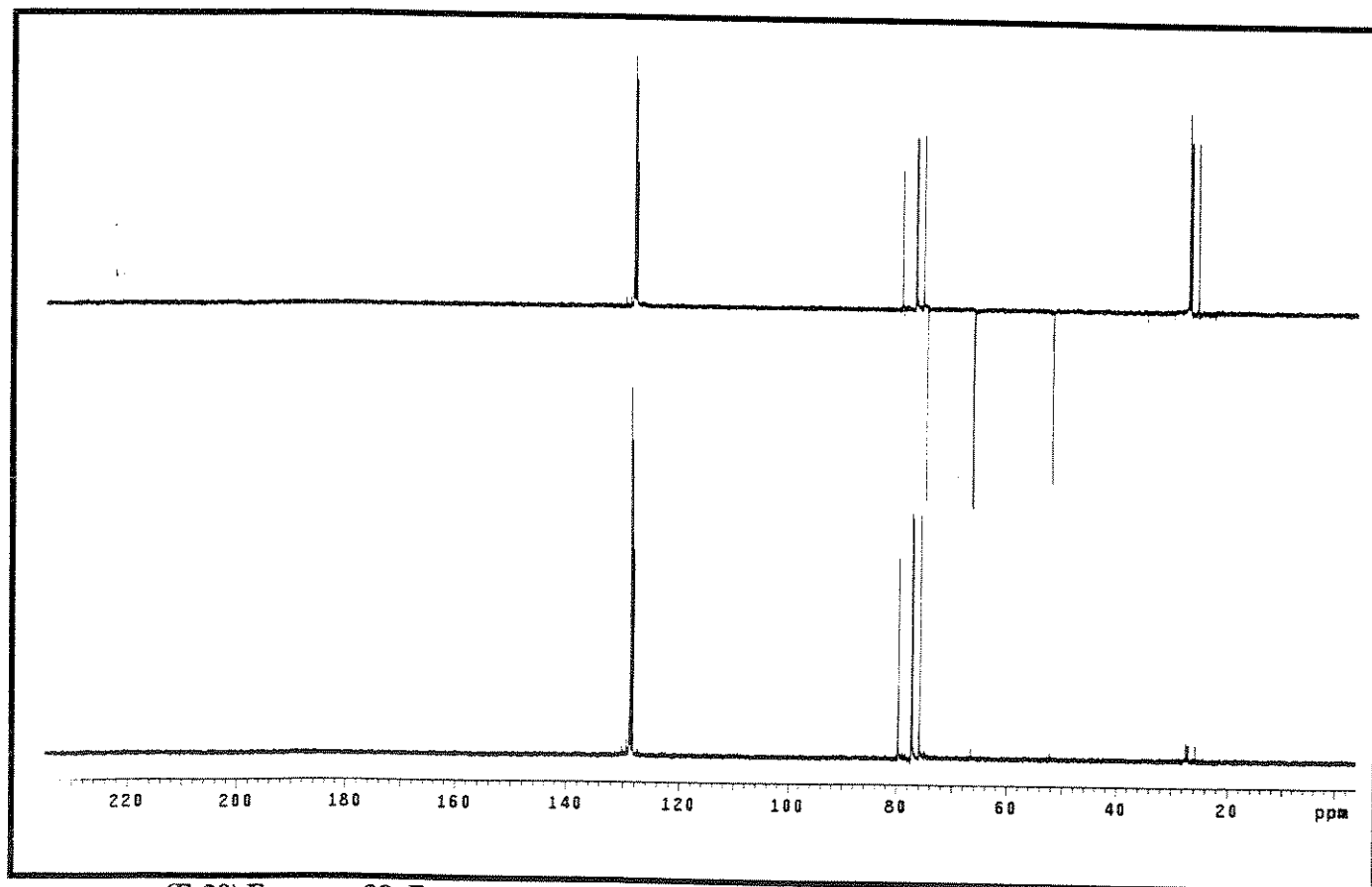
(E-35) Espectro 35: Espectro de CG-EM do composto (18).



(E-36) Espectro 36: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (**63**) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).

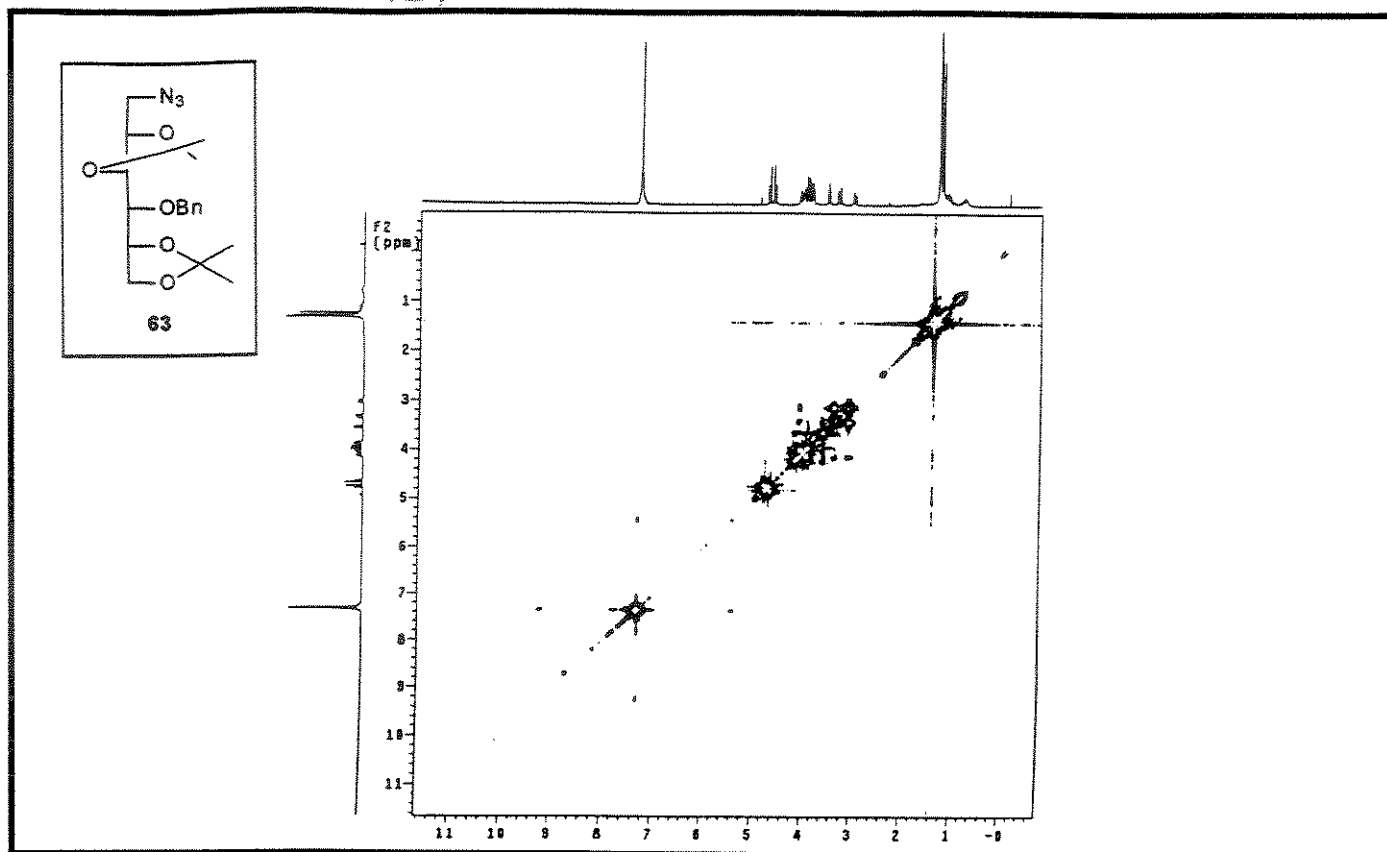


(E-37) Espectro 37: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz) do composto (63) (CDCl₃ + 0,03% V/V de TMS).

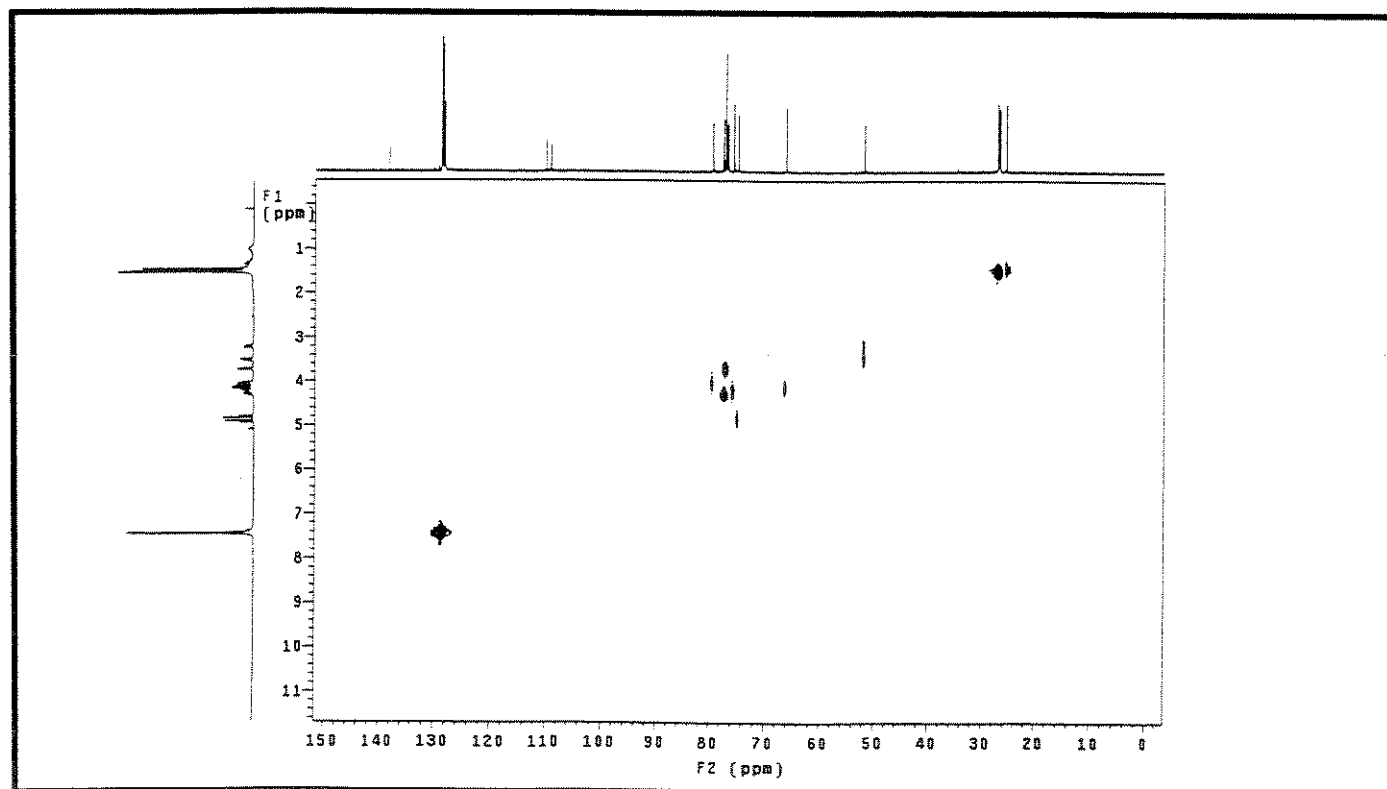


(E-38) Espectro 38: Espectro de DEPT do composto (63) (CDCl₃ + 0,03% V/V de TMS).

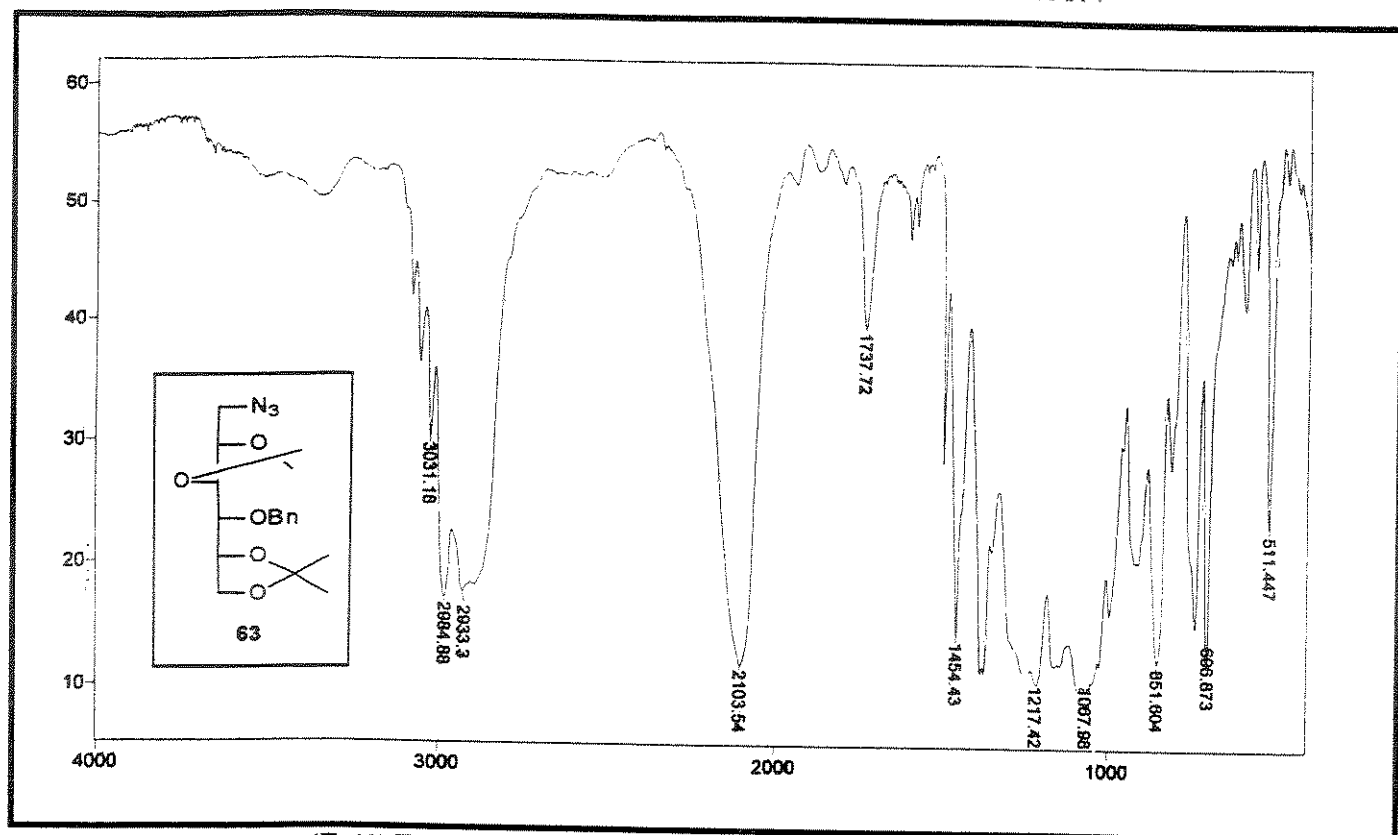
SEÇÃO CIRCULANTE



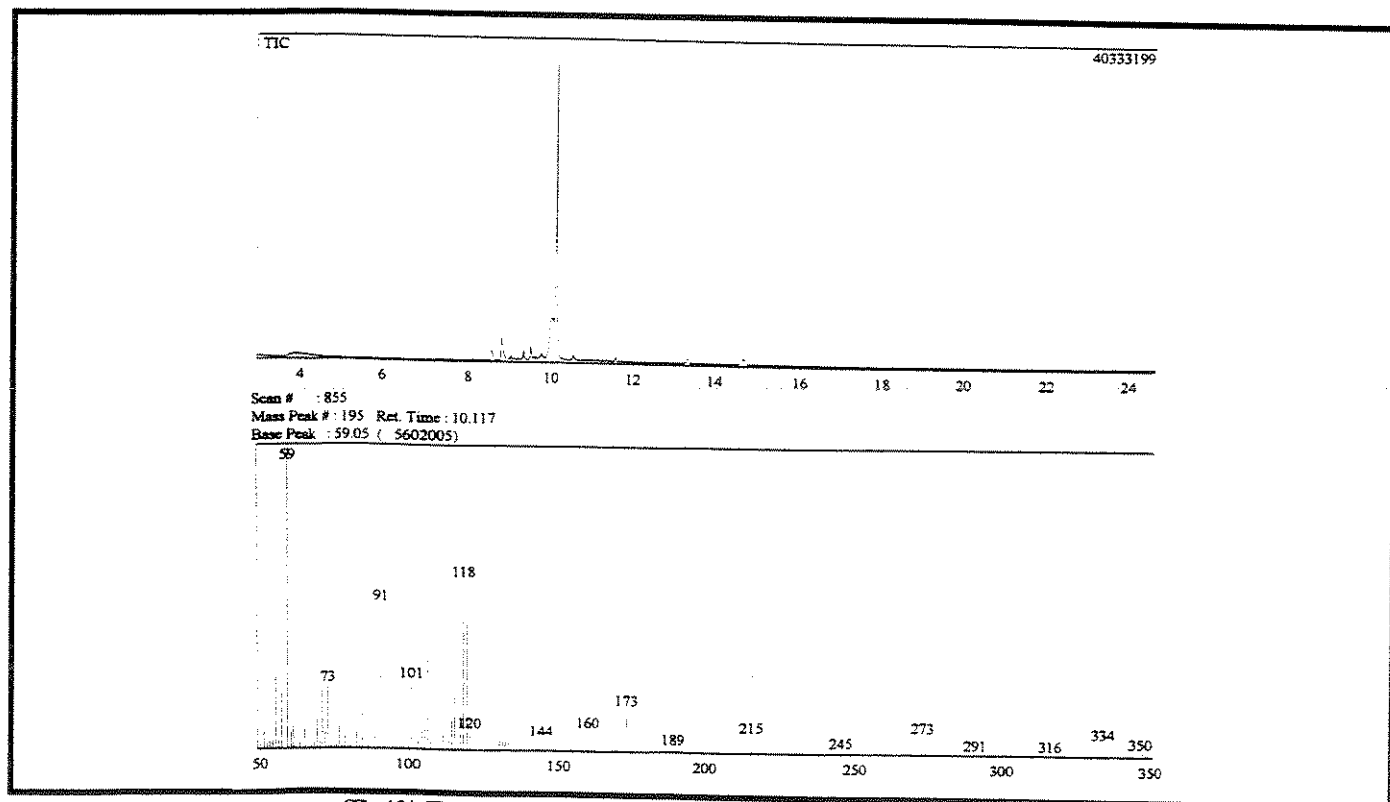
(E-39) Espectro 39: Espectro de COSY do composto (63) ($\text{CDCl}_3 + 0,03\% \text{ V/V}$ de TMS).



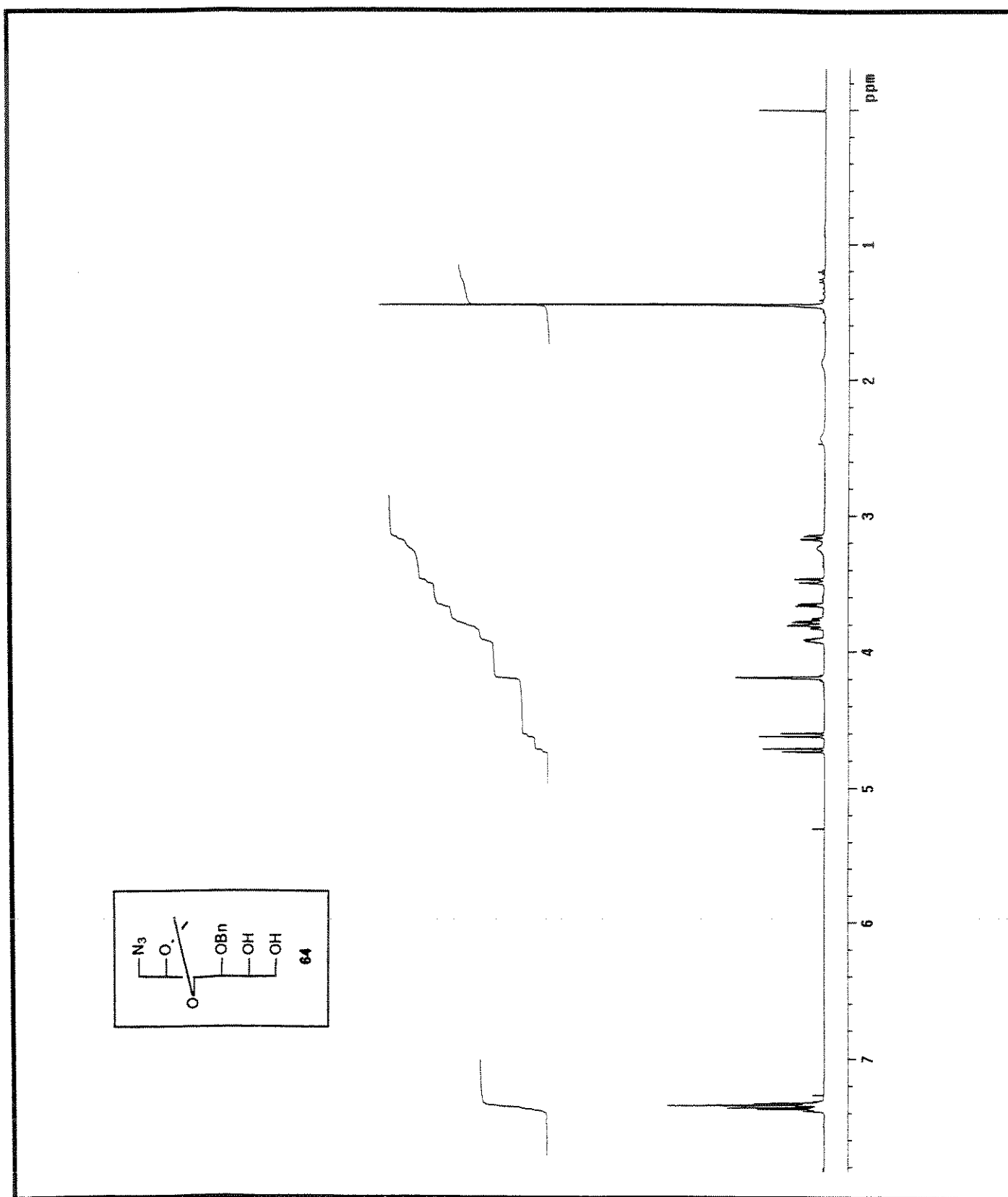
(E-40) Espectro 40: Espectro de HETCOR do composto (63) ($\text{CDCl}_3 + 0,03\% \text{ V/V}$ de TMS).



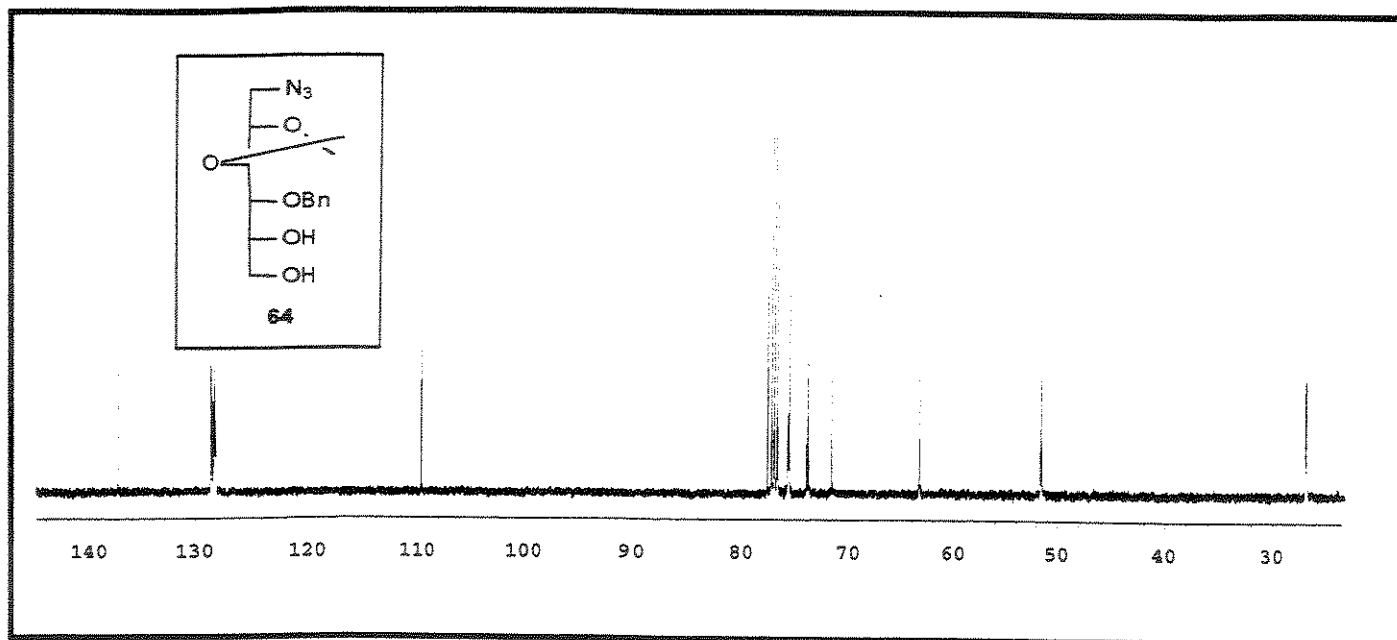
(E-41) Espectro 41: Espectro no infravermelho do composto (63).



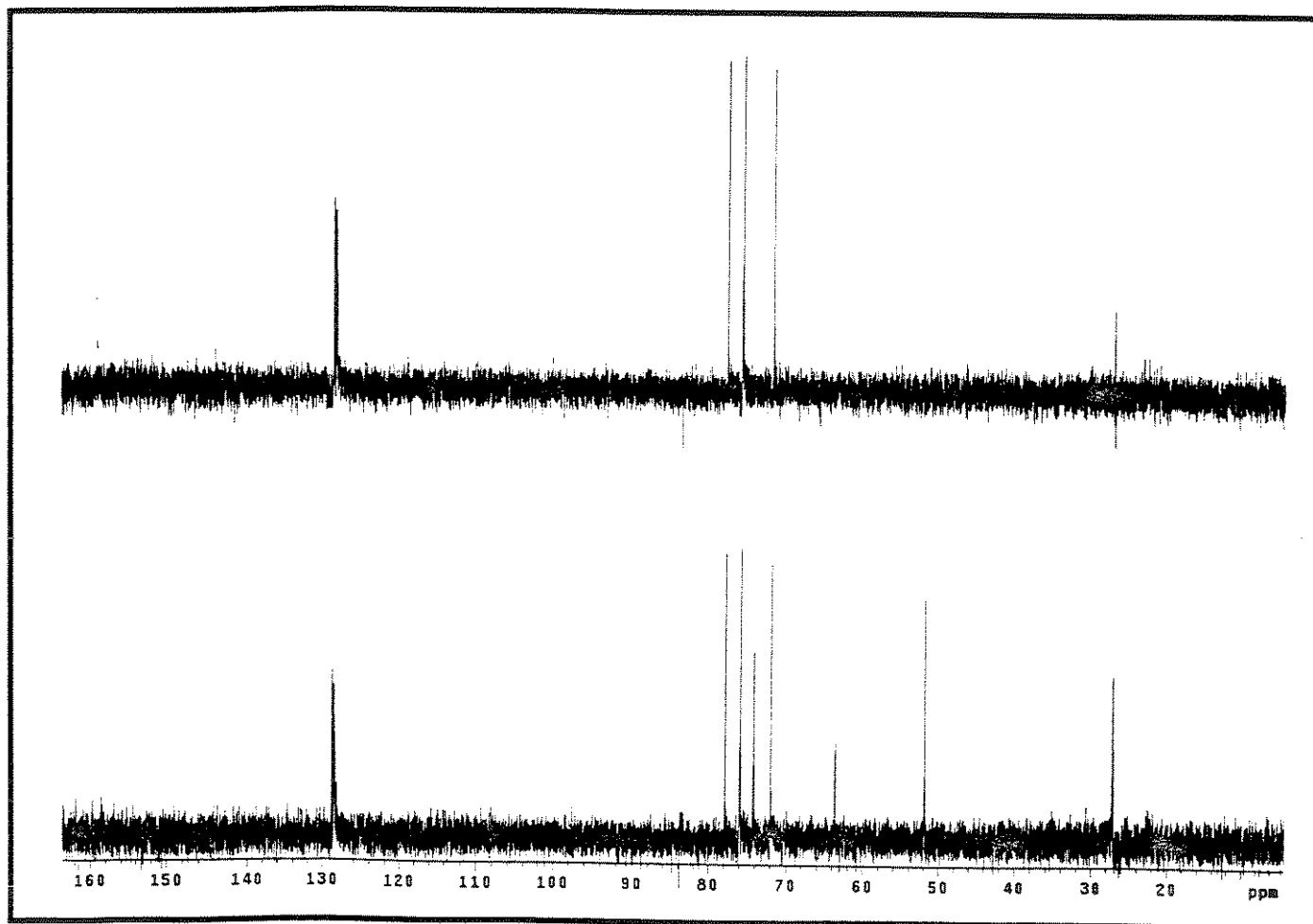
(E-42) Espectro 42: Espectro de CG-EM do composto (63).



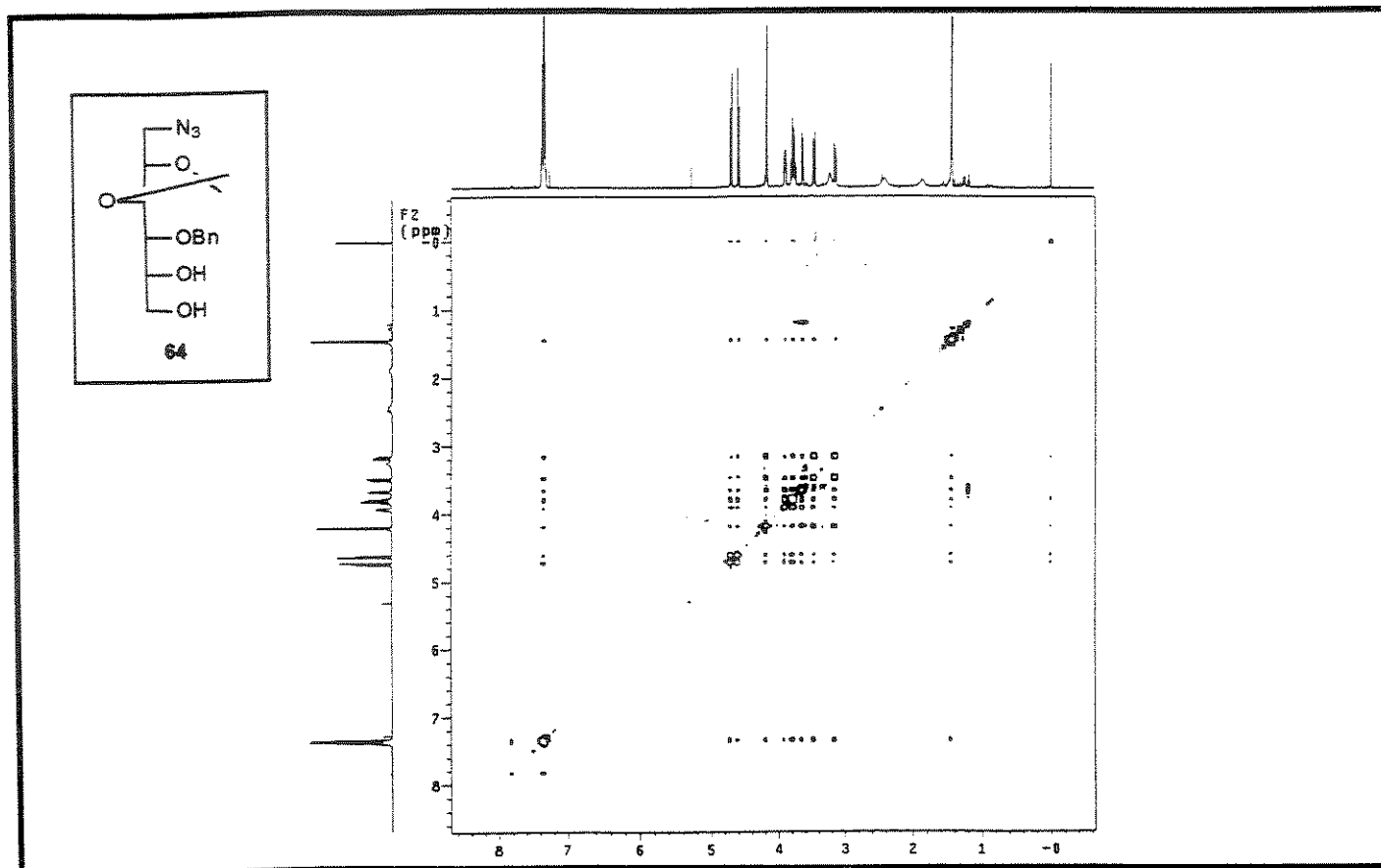
(E-43) Espectro 43: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz) do composto (64) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).



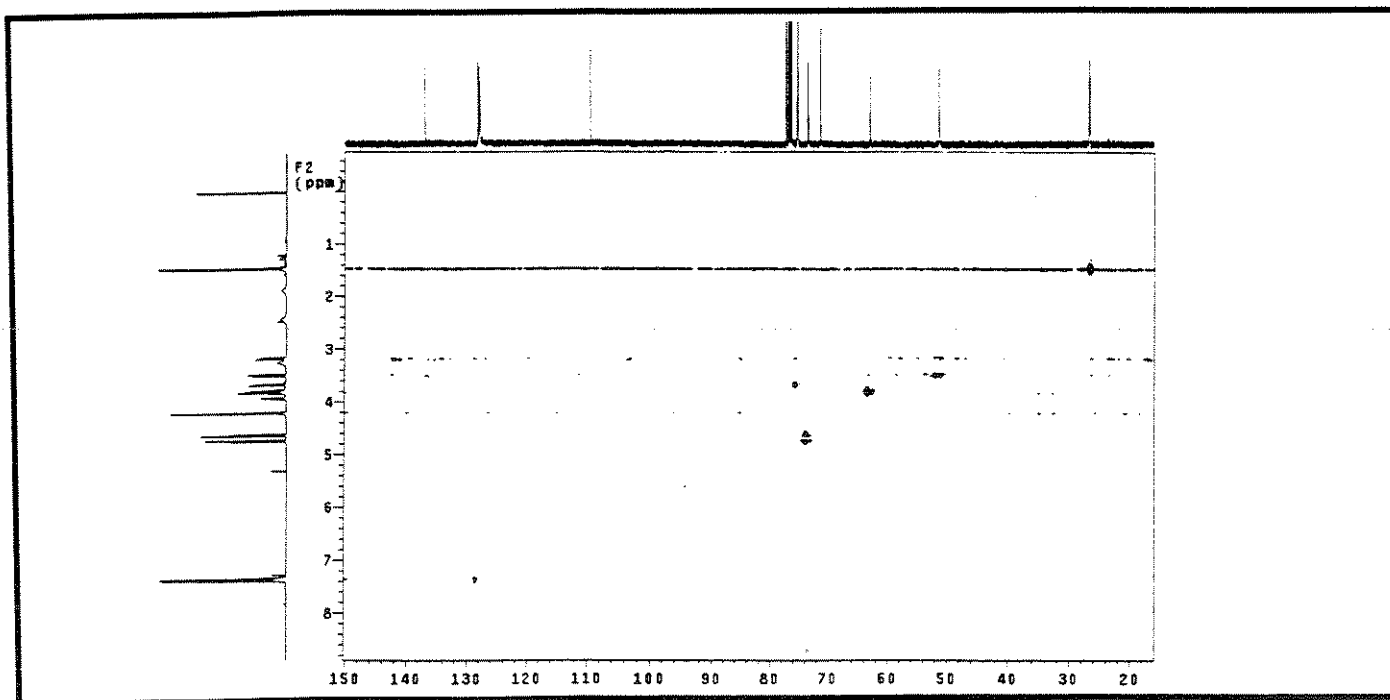
(E-44) Espectro 44: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz) do composto (64) (CDCl₃ + 0,03% V/V de TMS).



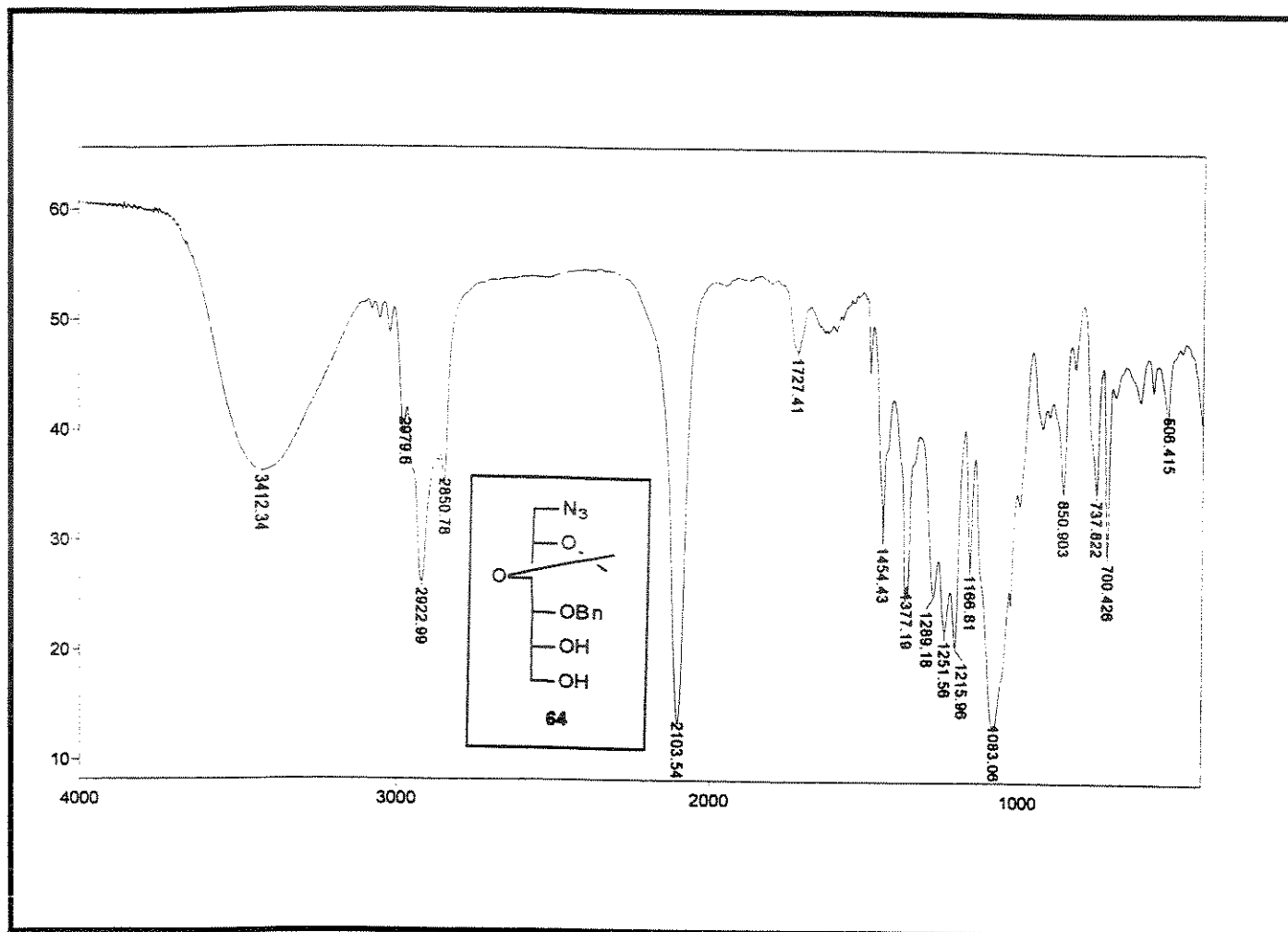
(E-45) Espectro 45: Espectro de DEPT do composto (64) (CDCl₃ + 0,03% V/V de TMS).



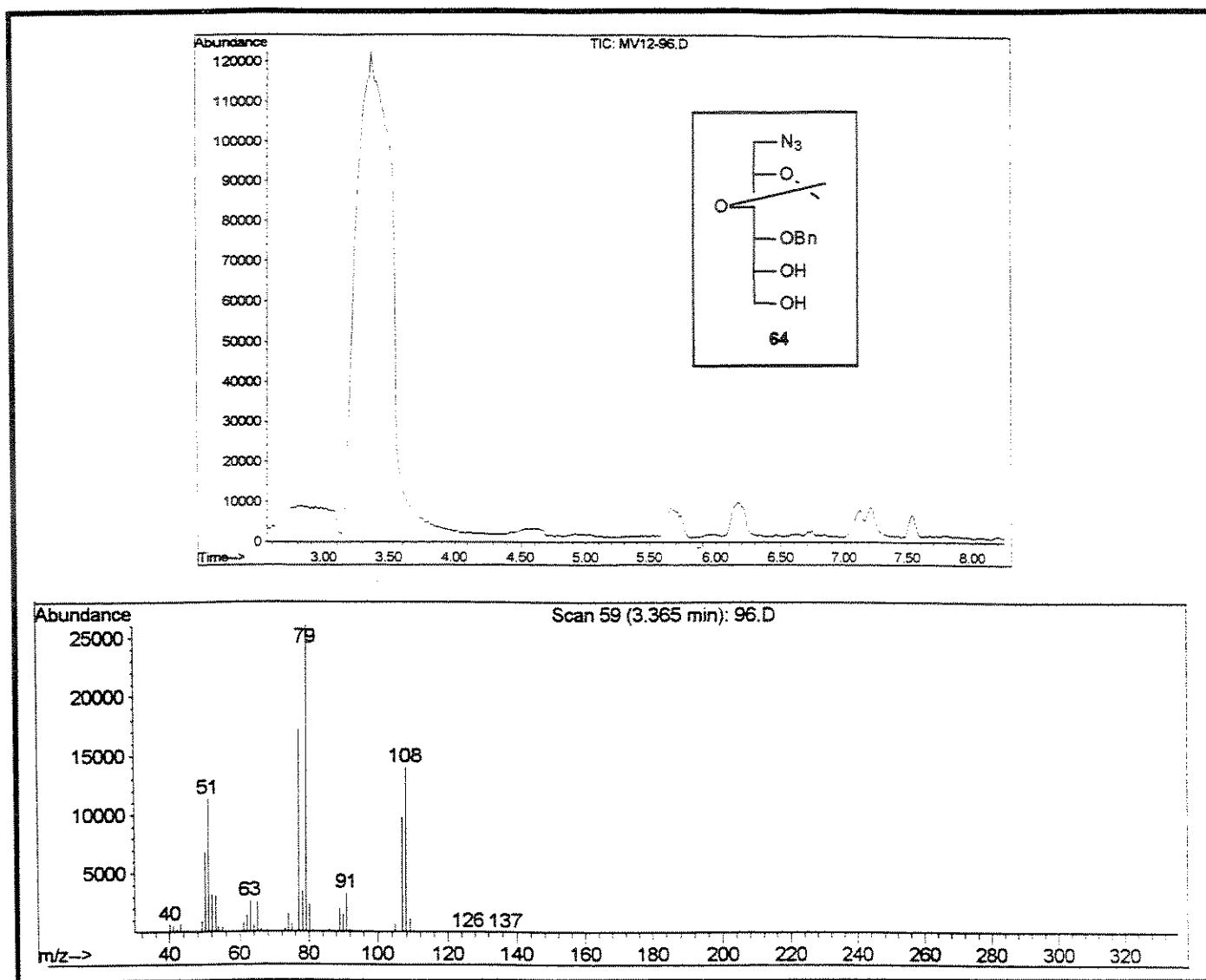
(E-46) Espectro 46: Espectro de gCOSY do composto (64) ($\text{CDCl}_3 + 0,03\% \text{ V/V}$ de TMS).



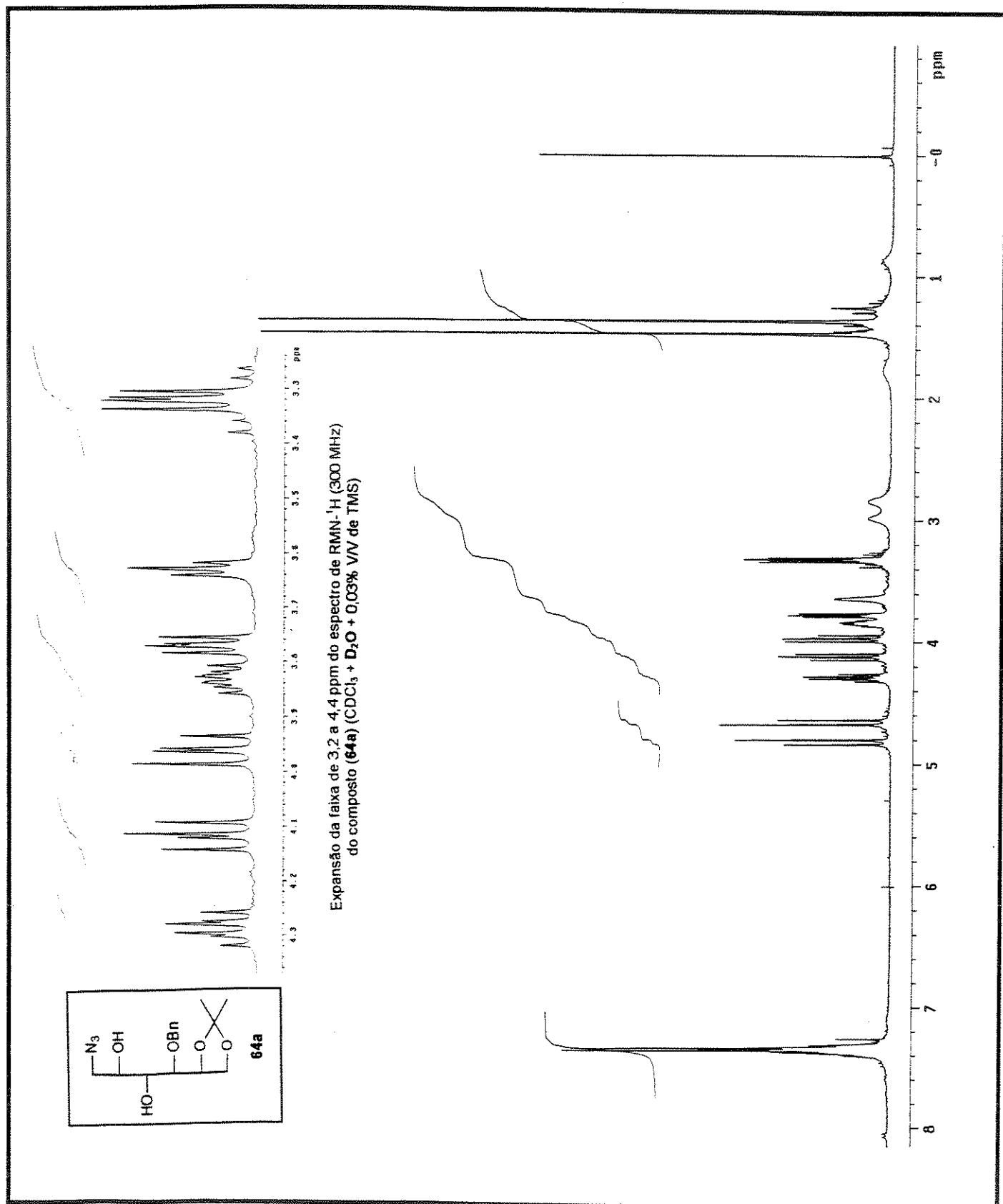
(E-47) Espectro 47: Espectro de HSQC do composto (64) ($\text{CDCl}_3 + 0,03\% \text{ V/V}$ de TMS).



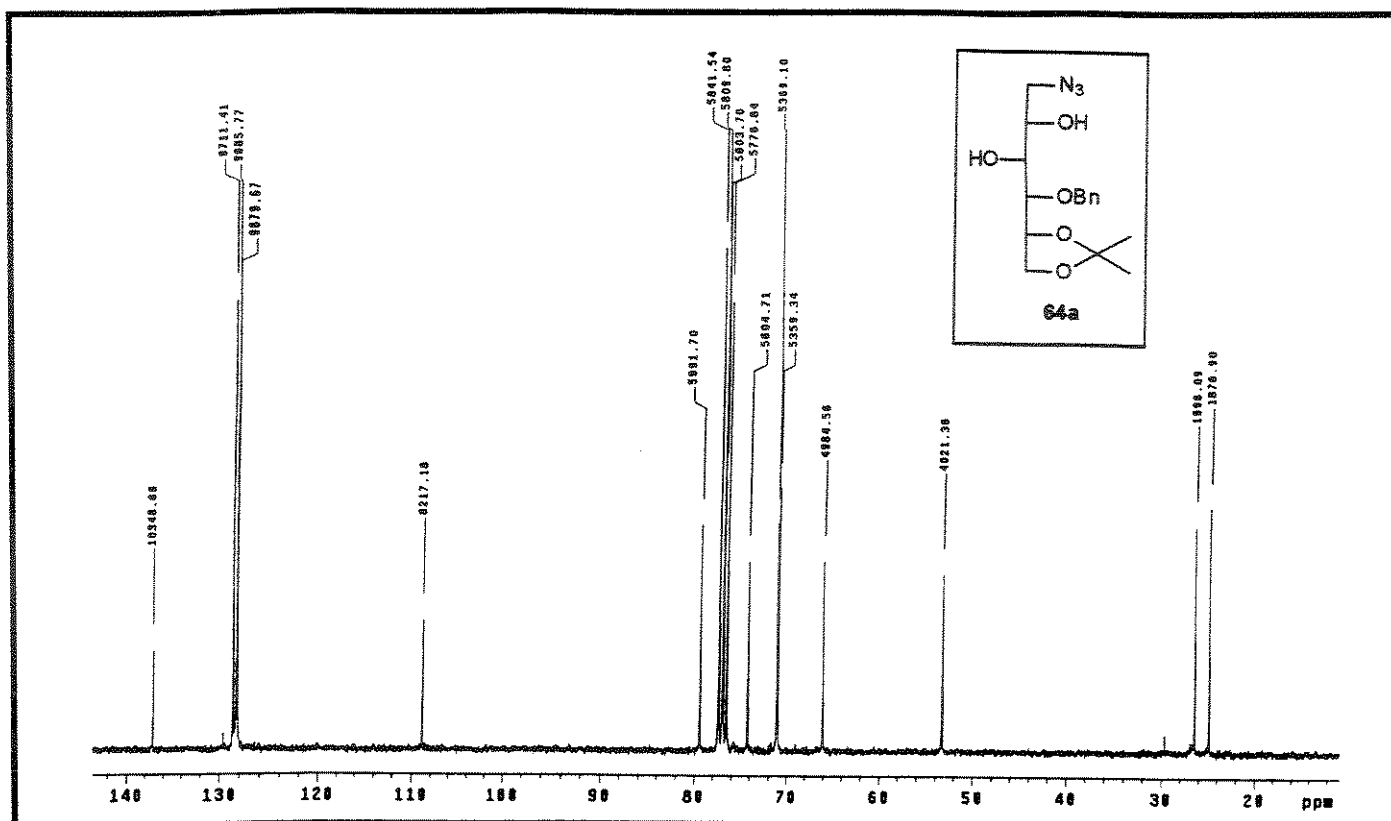
(E-48) Espectro 48: Espectro no infravermelho do composto (64).



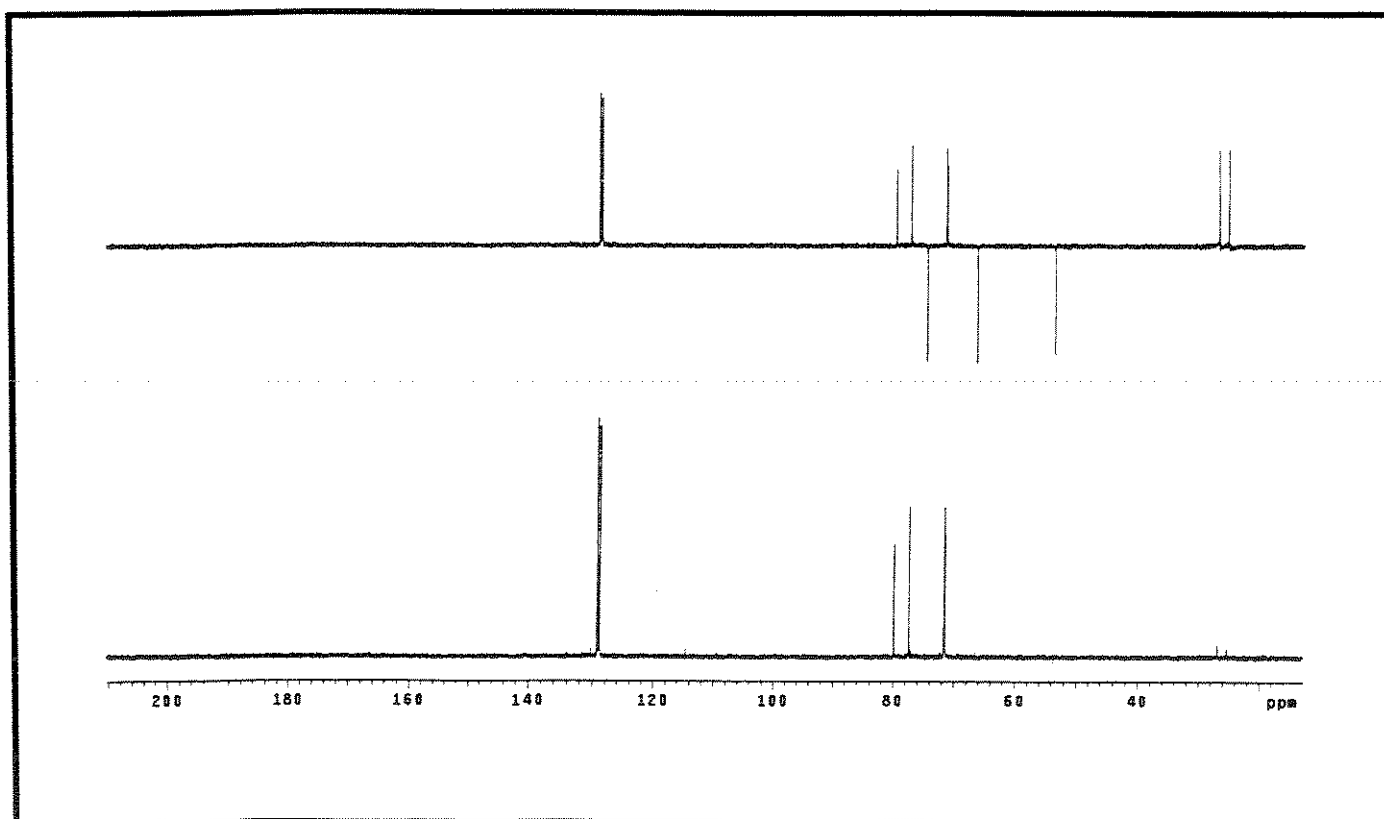
(E-49) Espectro 49: Espectro de CG-EM do composto (64).



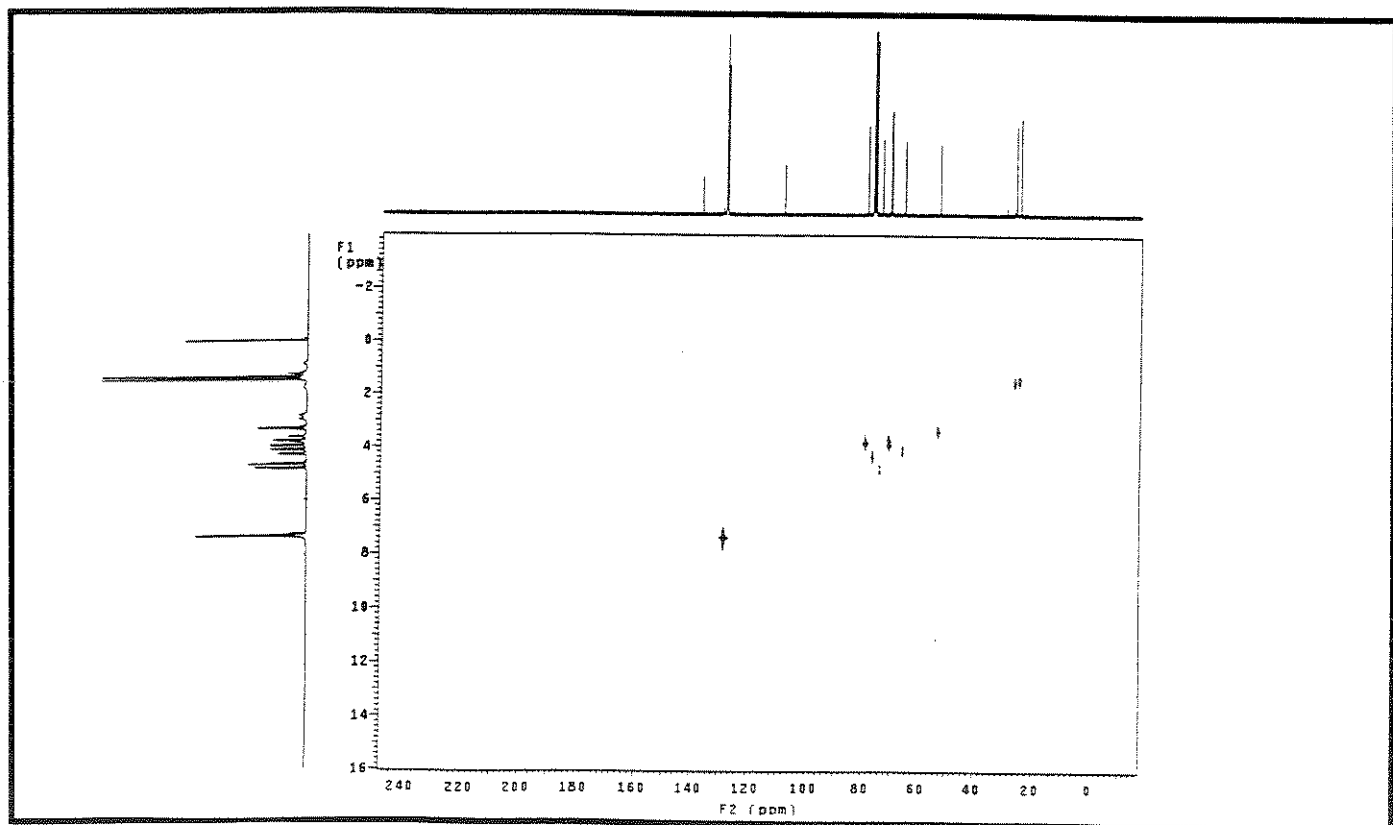
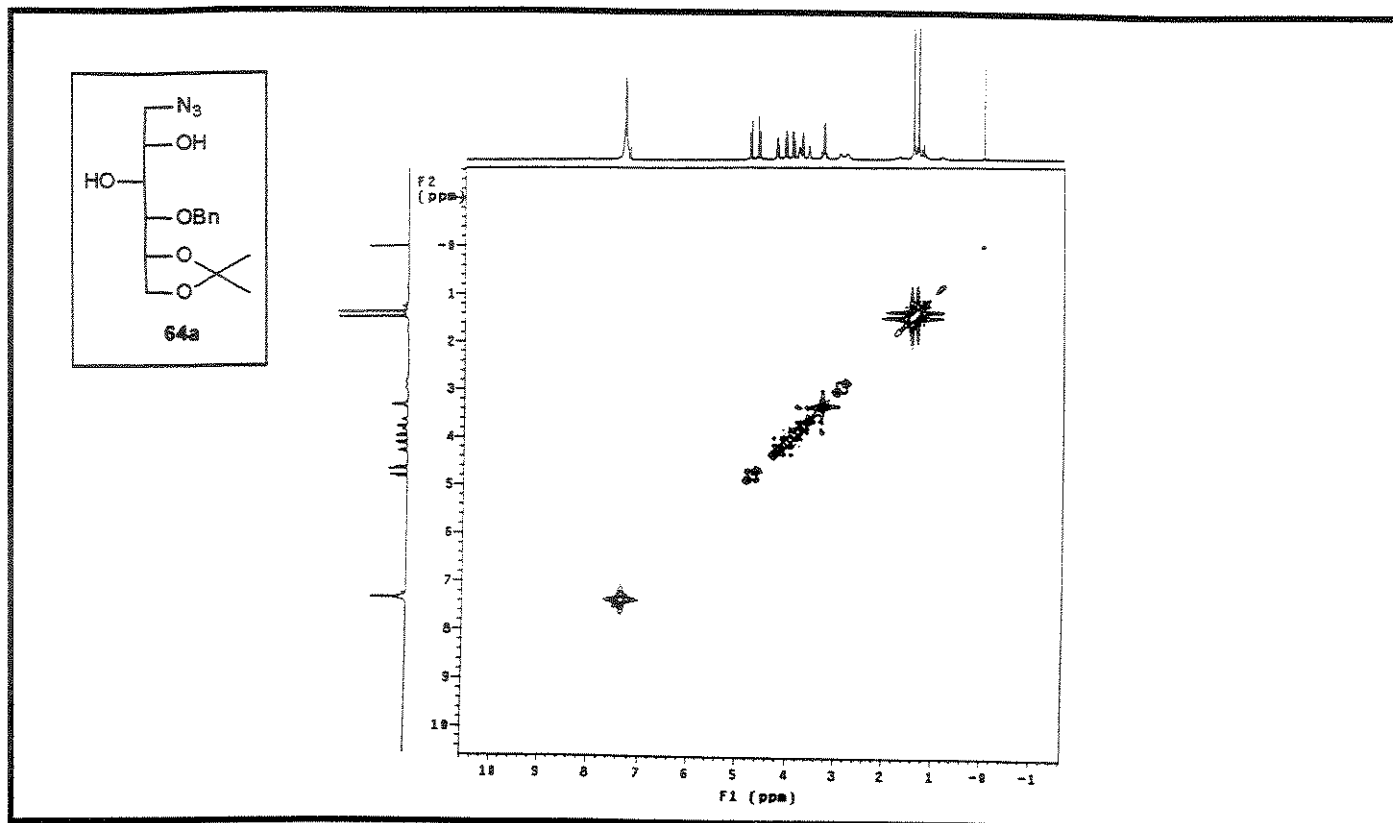
(E-50) Espectro 50: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (**64a**) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).

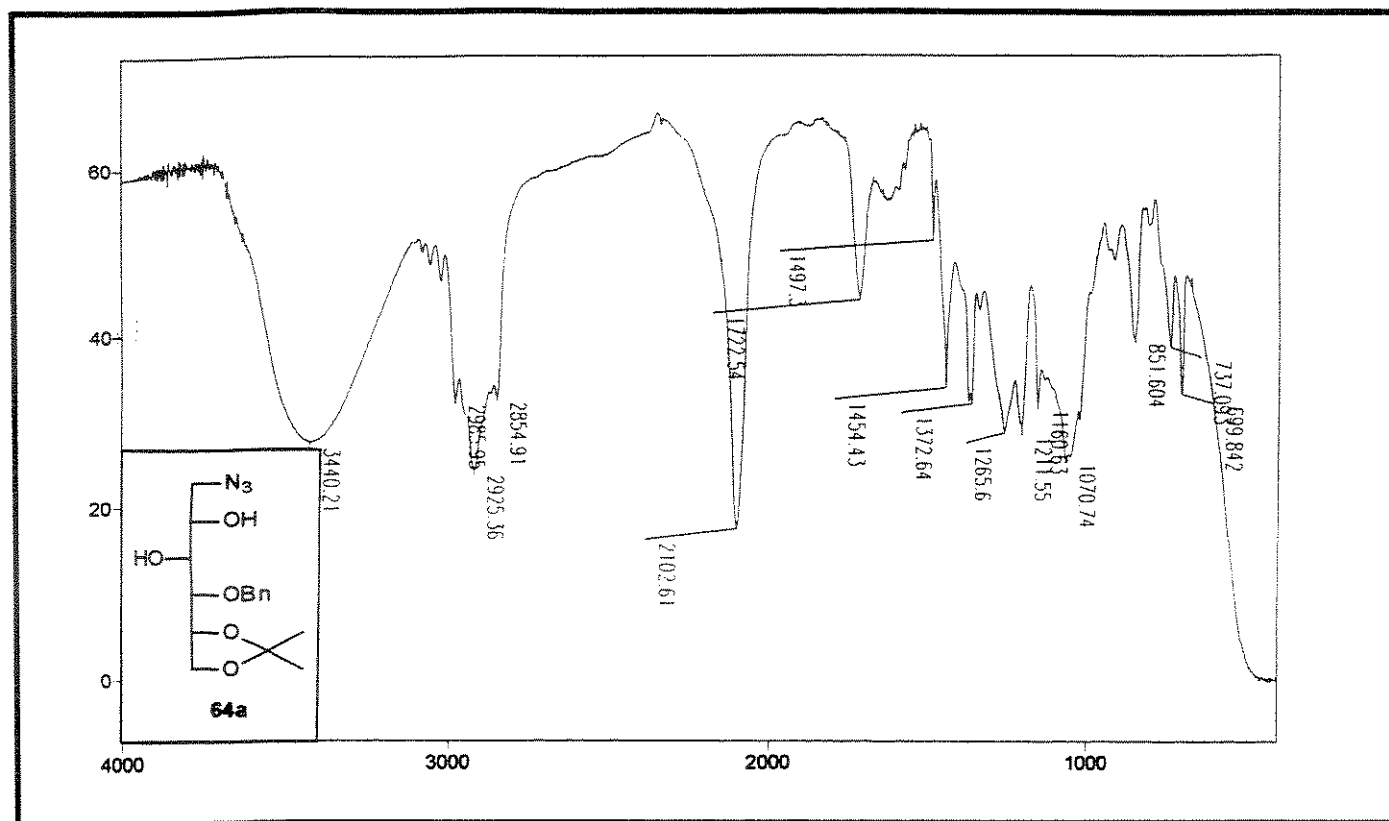


(E-51) Espectro 51: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz) do composto (64a) (CDCl₃ + 0,03% V/V de TMS).

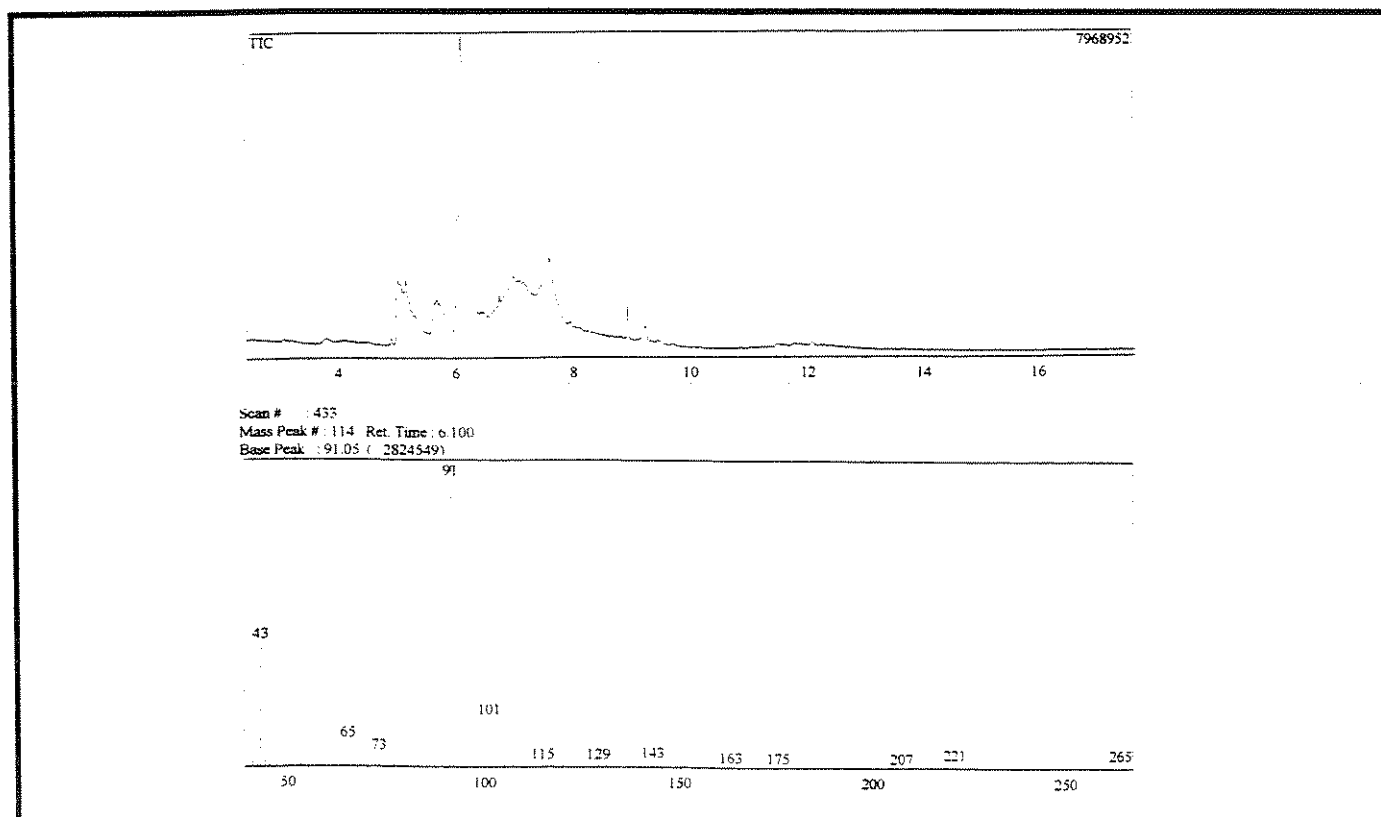


(E-52) Espectro 52: Espectro de DEPT do composto (64a) (CDCl₃ + 0,03% V/V de TMS).

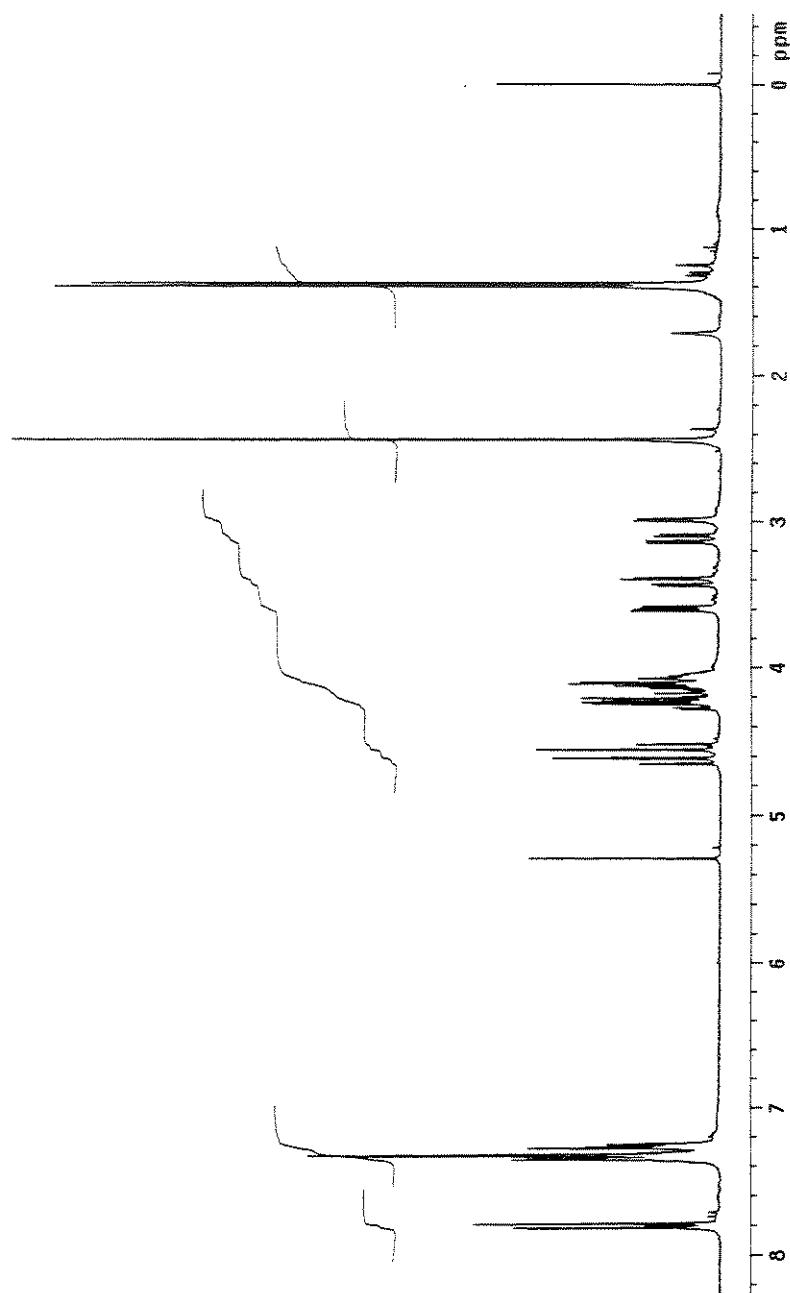
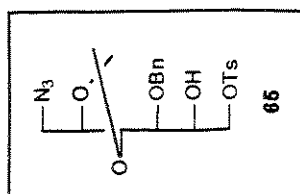




(E-55) Espectro 55: Espectro no infravermelho do composto (64a).

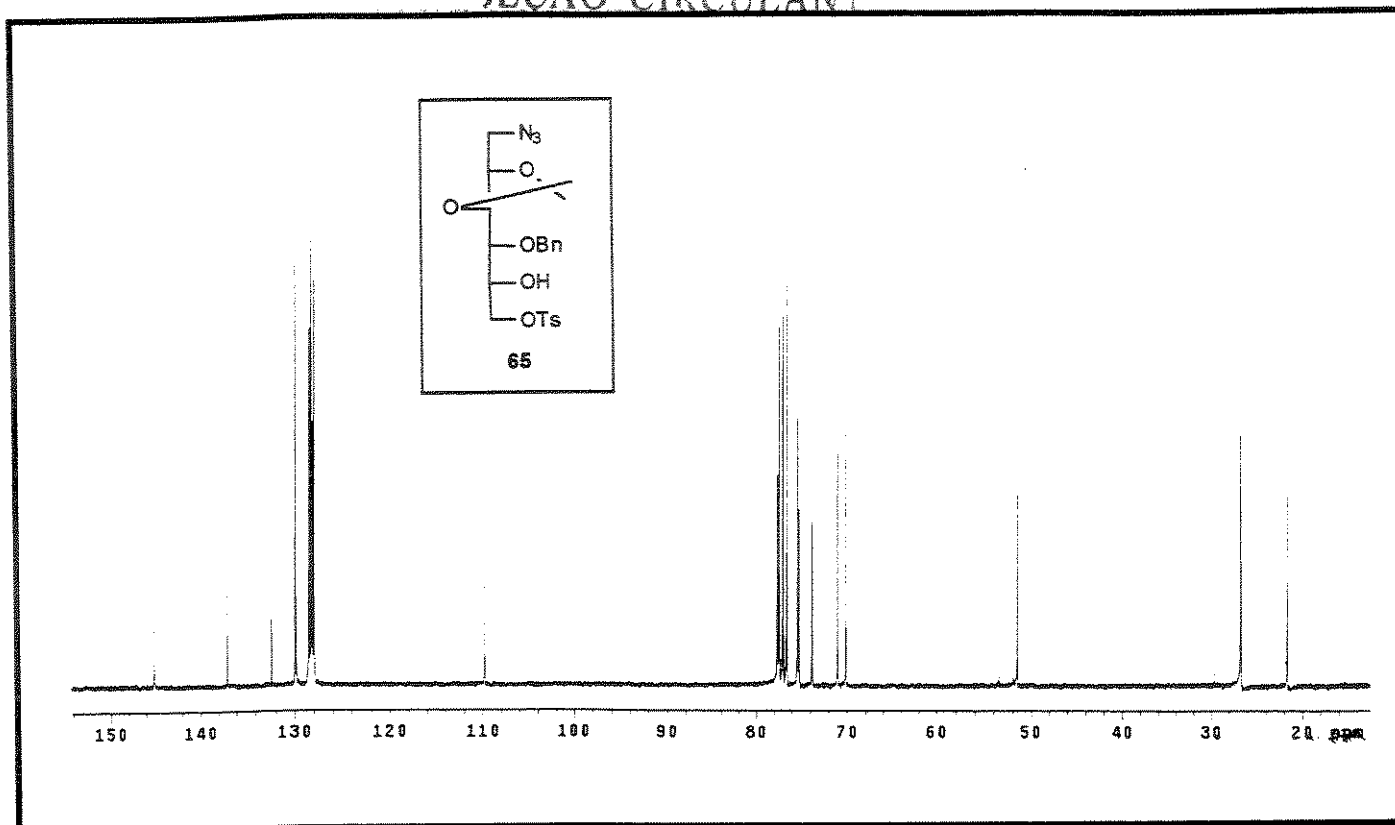


(E-56) Espectro 56: Espectro de CG-EM do composto (64a).

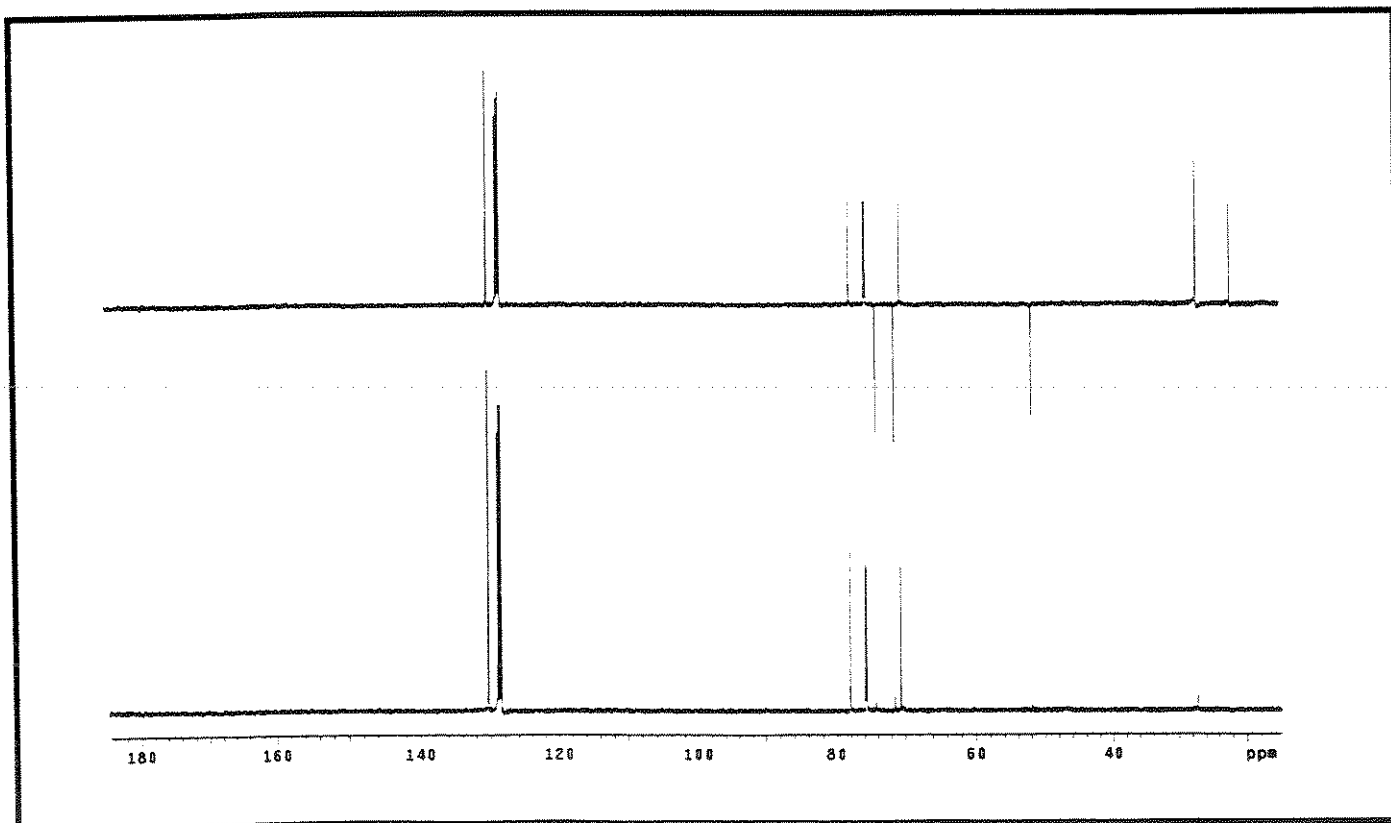


(E-57) Espectro 57: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz) do composto (65) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).

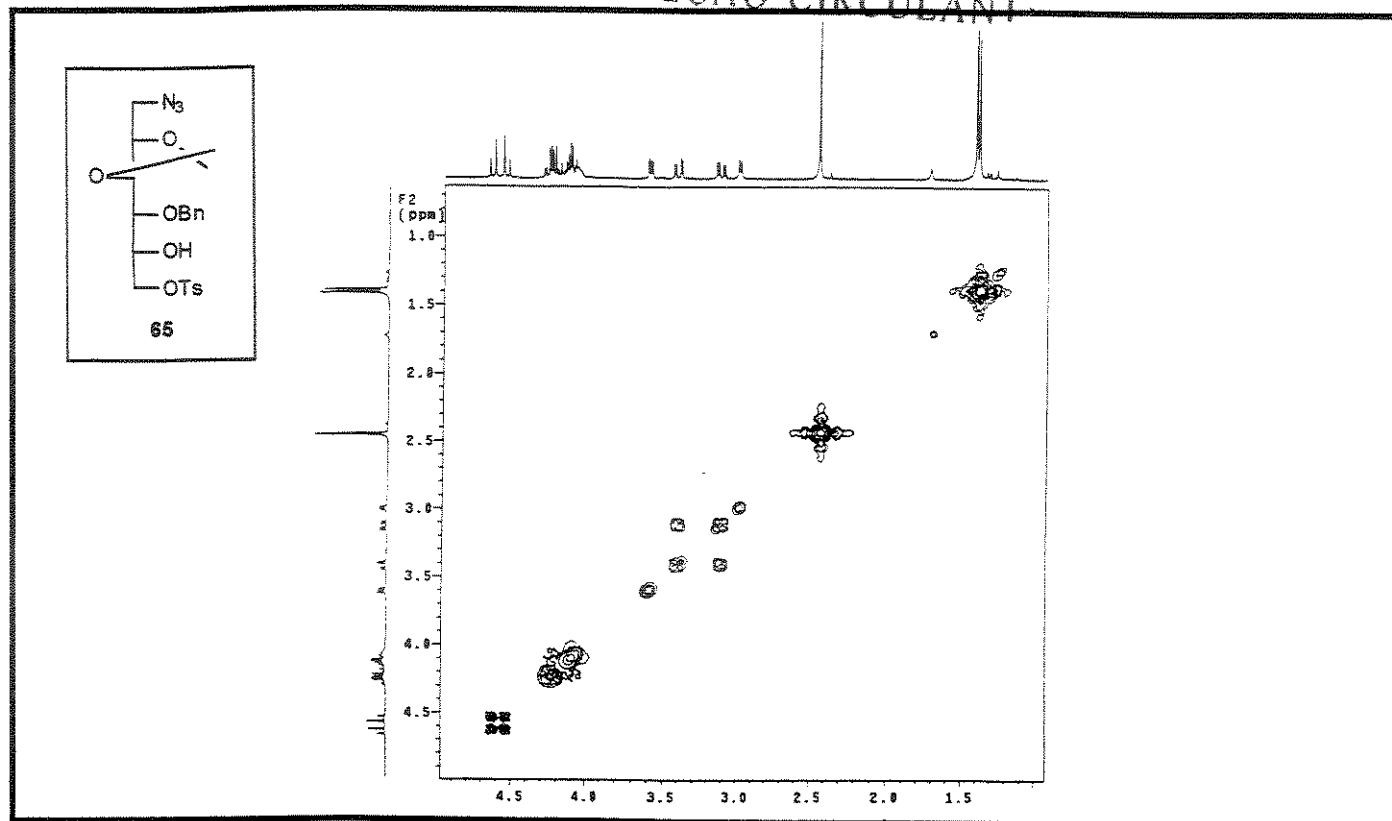
SEÇÃO CIRCULANTE



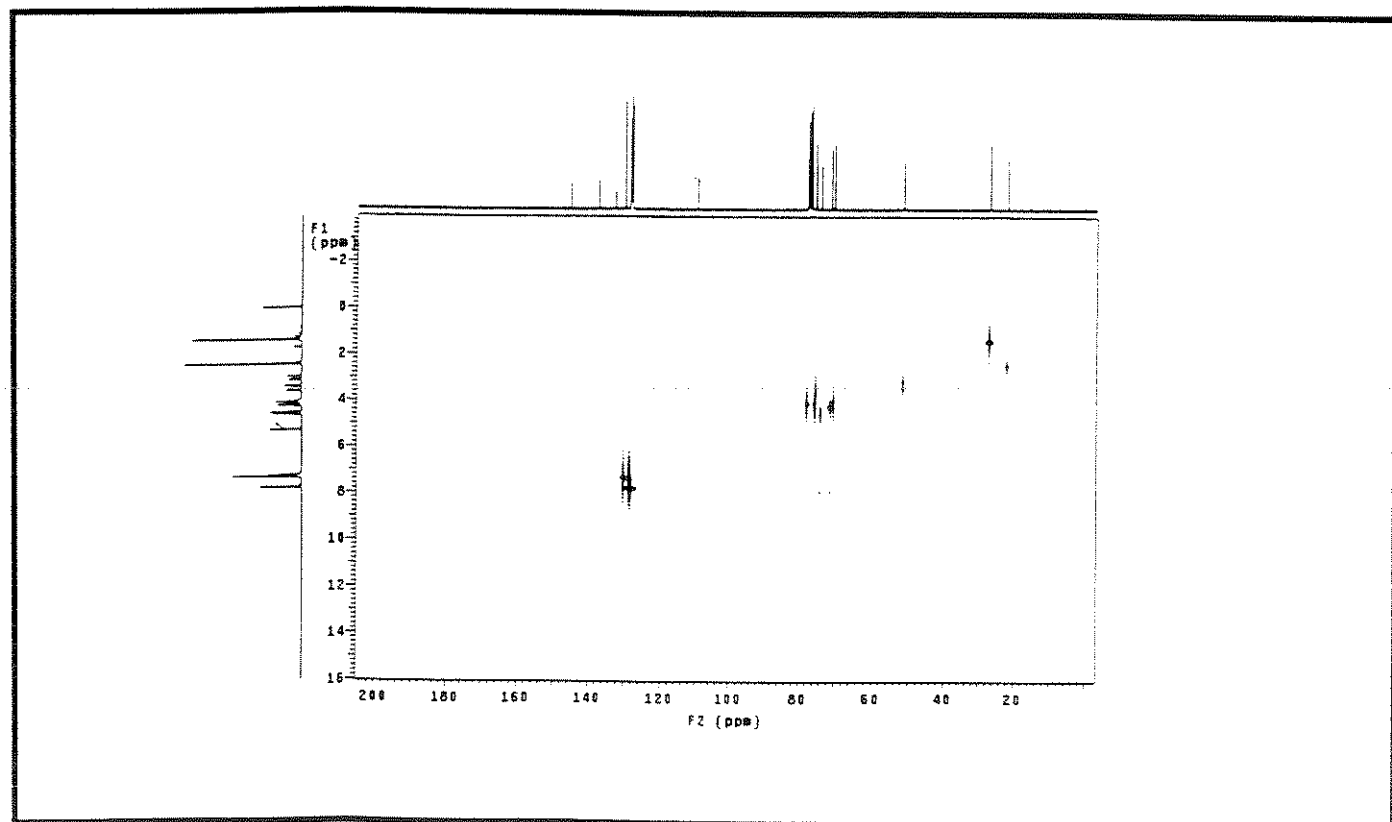
(E-58) Espectro 58: Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) do composto (65) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).



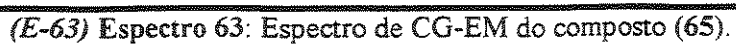
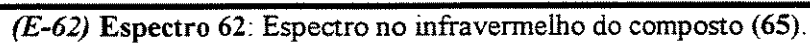
(E-59) Espectro 59: Espectro de DEPT do composto (65) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).

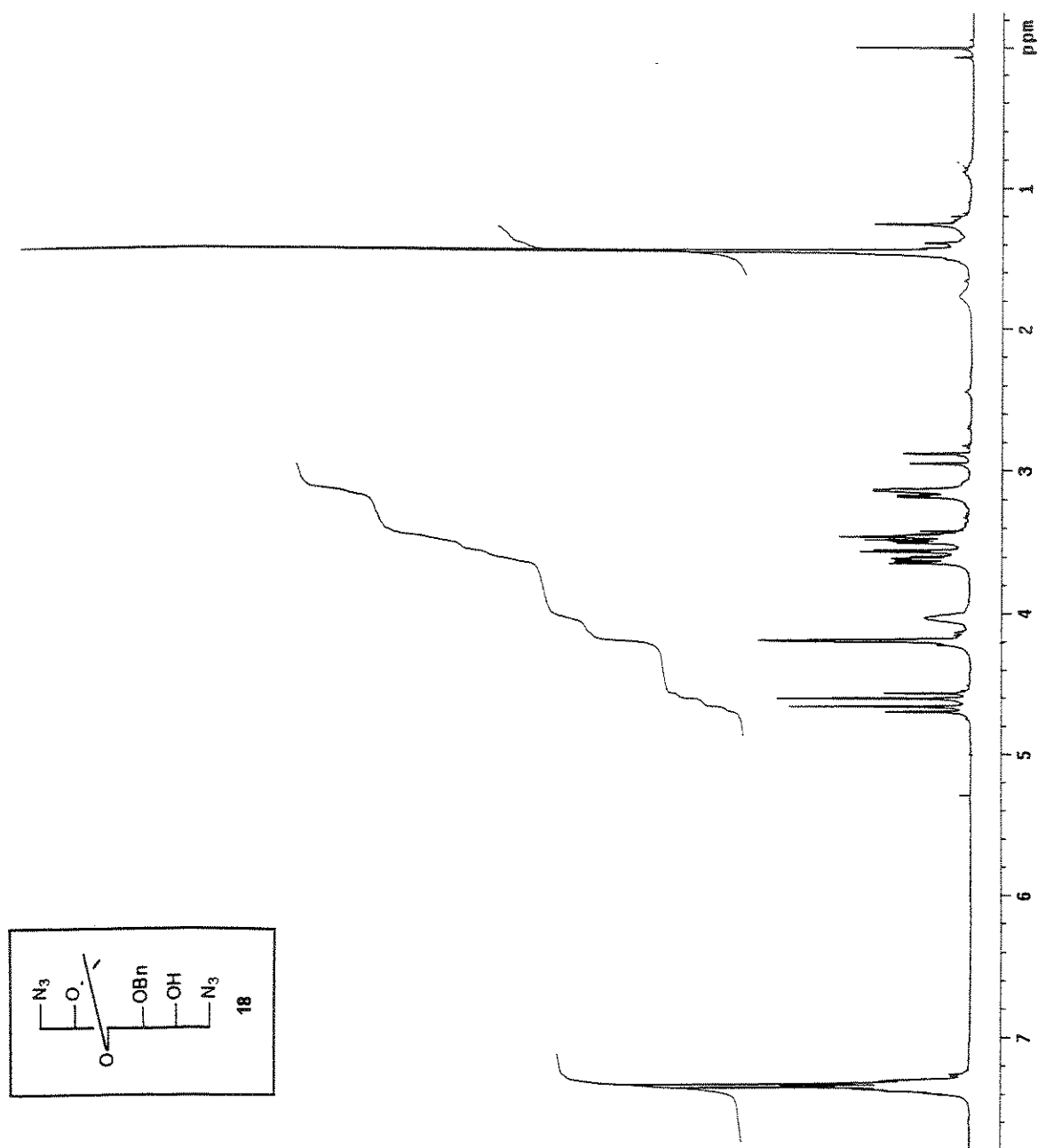


(E-60) Espectro 60: Espectro de COSY do composto (65) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).

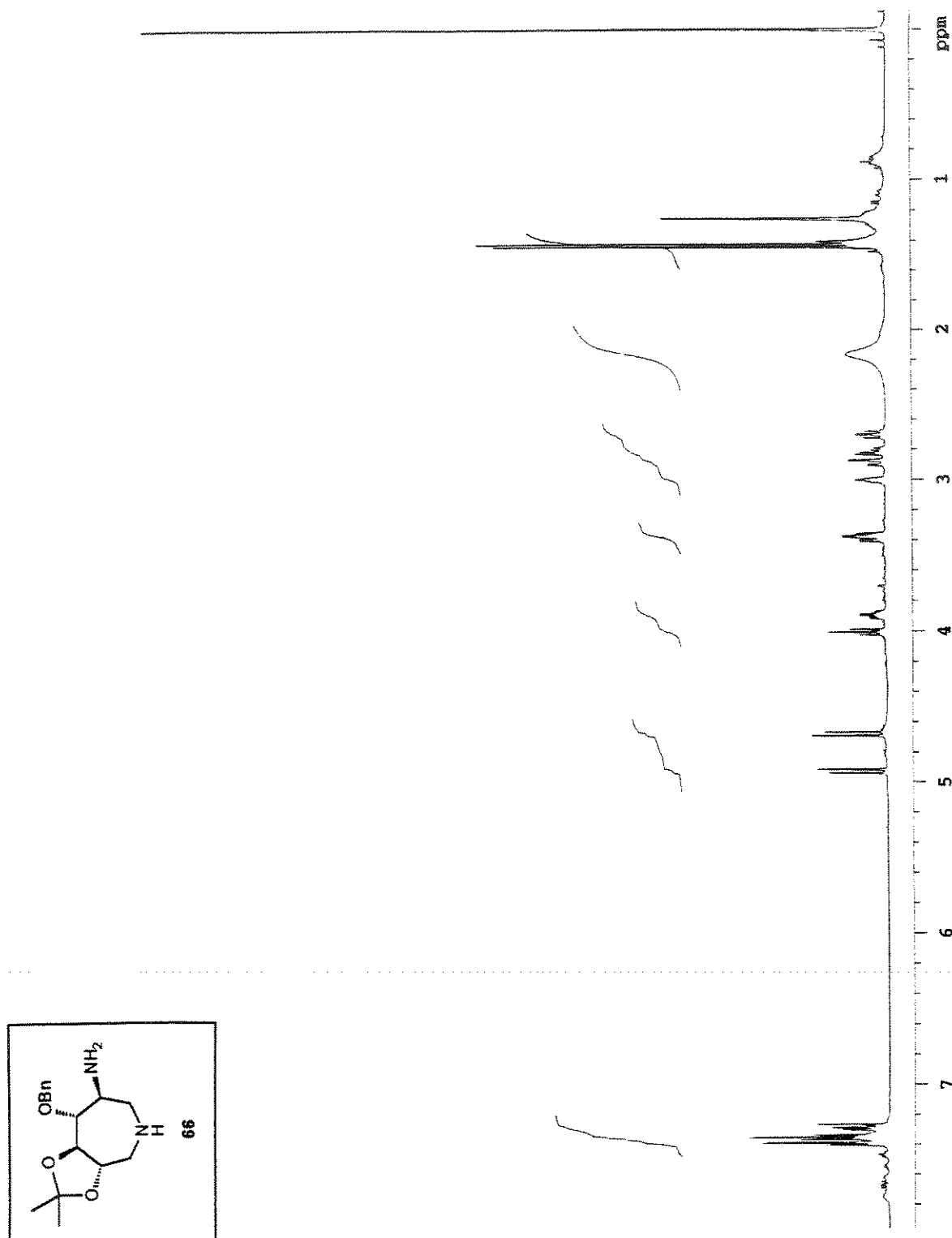


(E-61) Espectro 61: Espectro de HETCOR do composto (65) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).

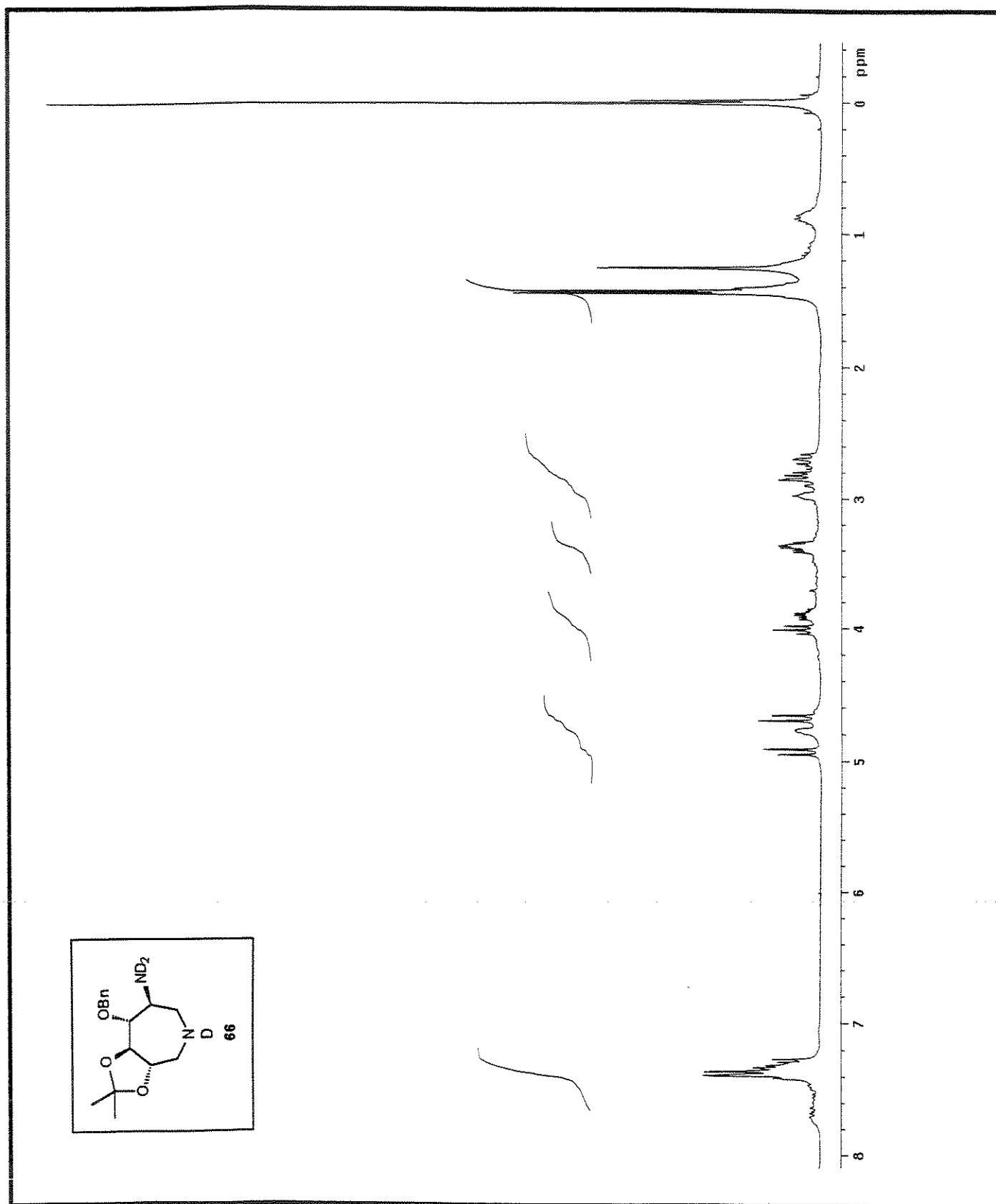




(E-64) Espectro 64: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz) do composto (18) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).

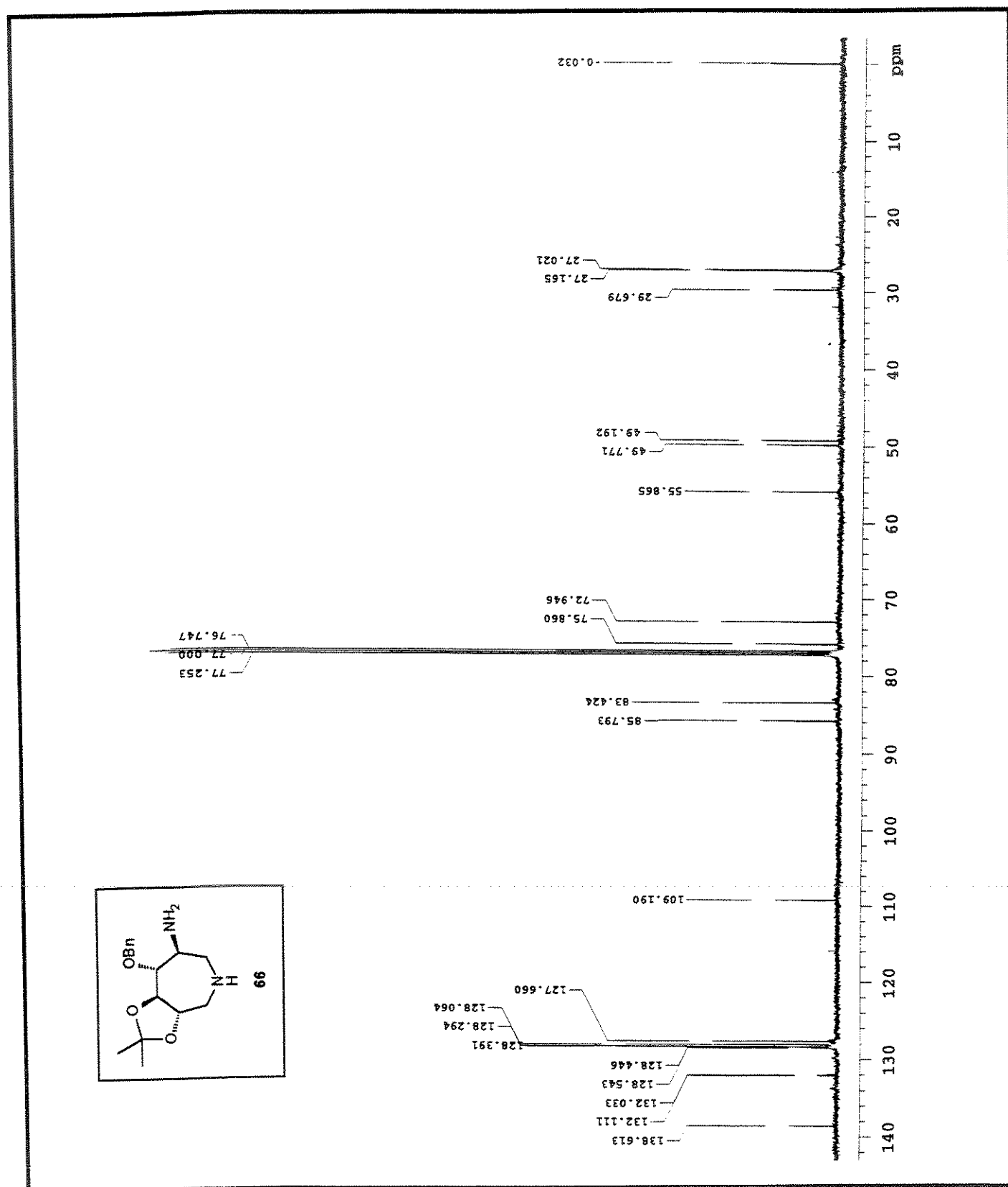


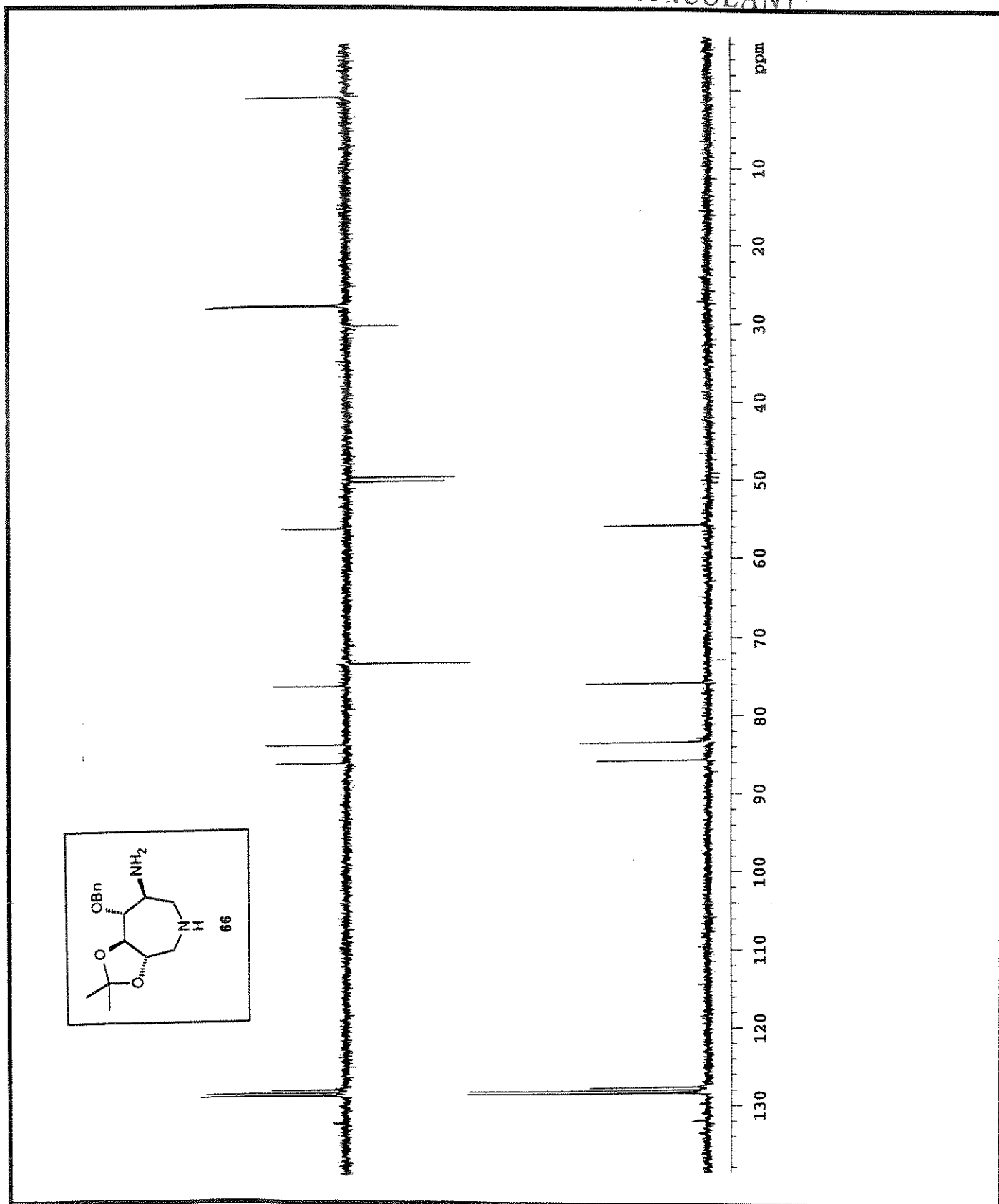
(E-65) Espectro 65: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz) do composto (66) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).



(E-66) Espectro 66: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz) do composto (66) ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O} + 0,03\% \text{ V/V}$ de TMS).

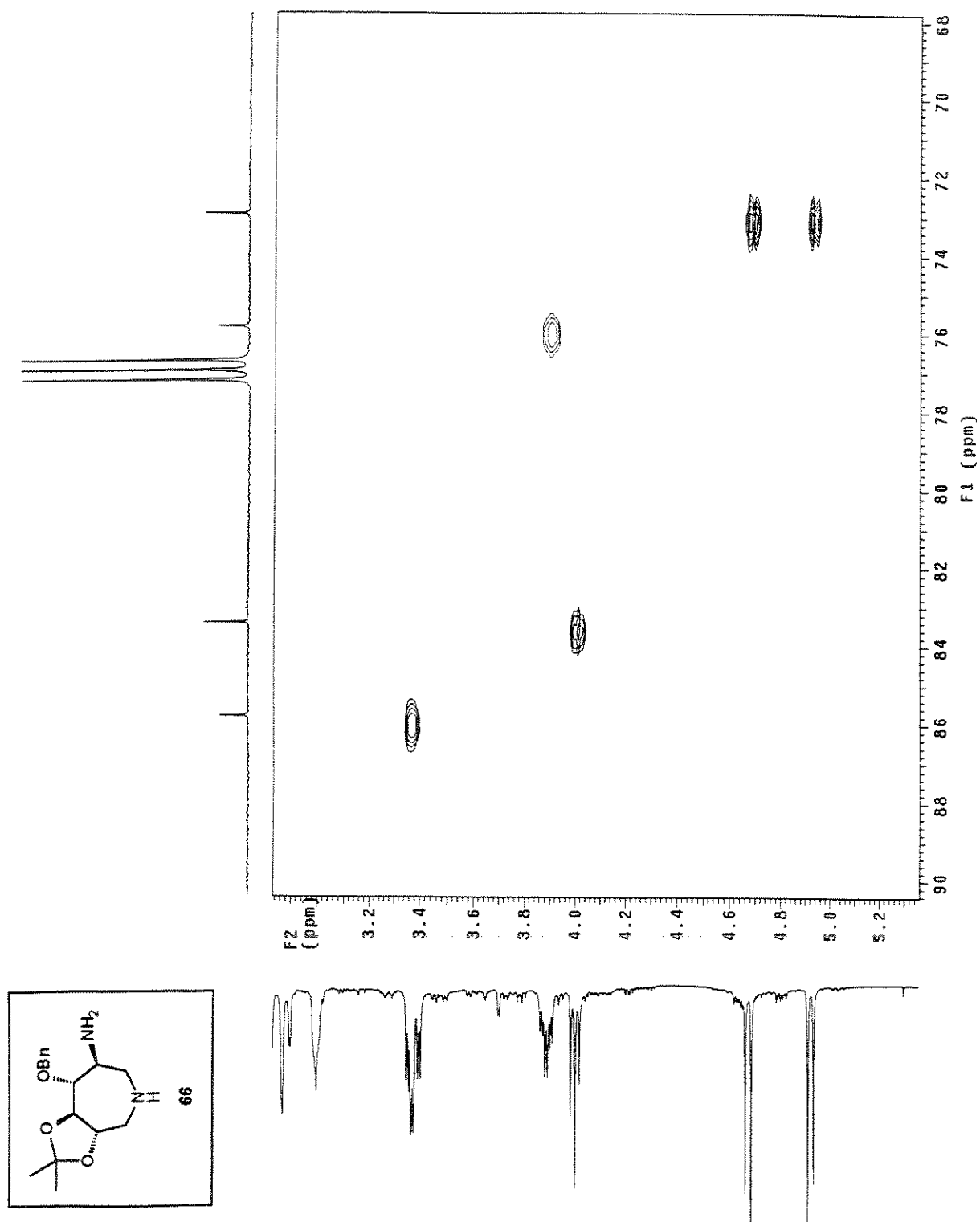
SEÇÃO CIRCULANTE

(E-67) Espectro 67: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz) do composto (66) (CDCl₃ + 0,03% V/V de TMS).

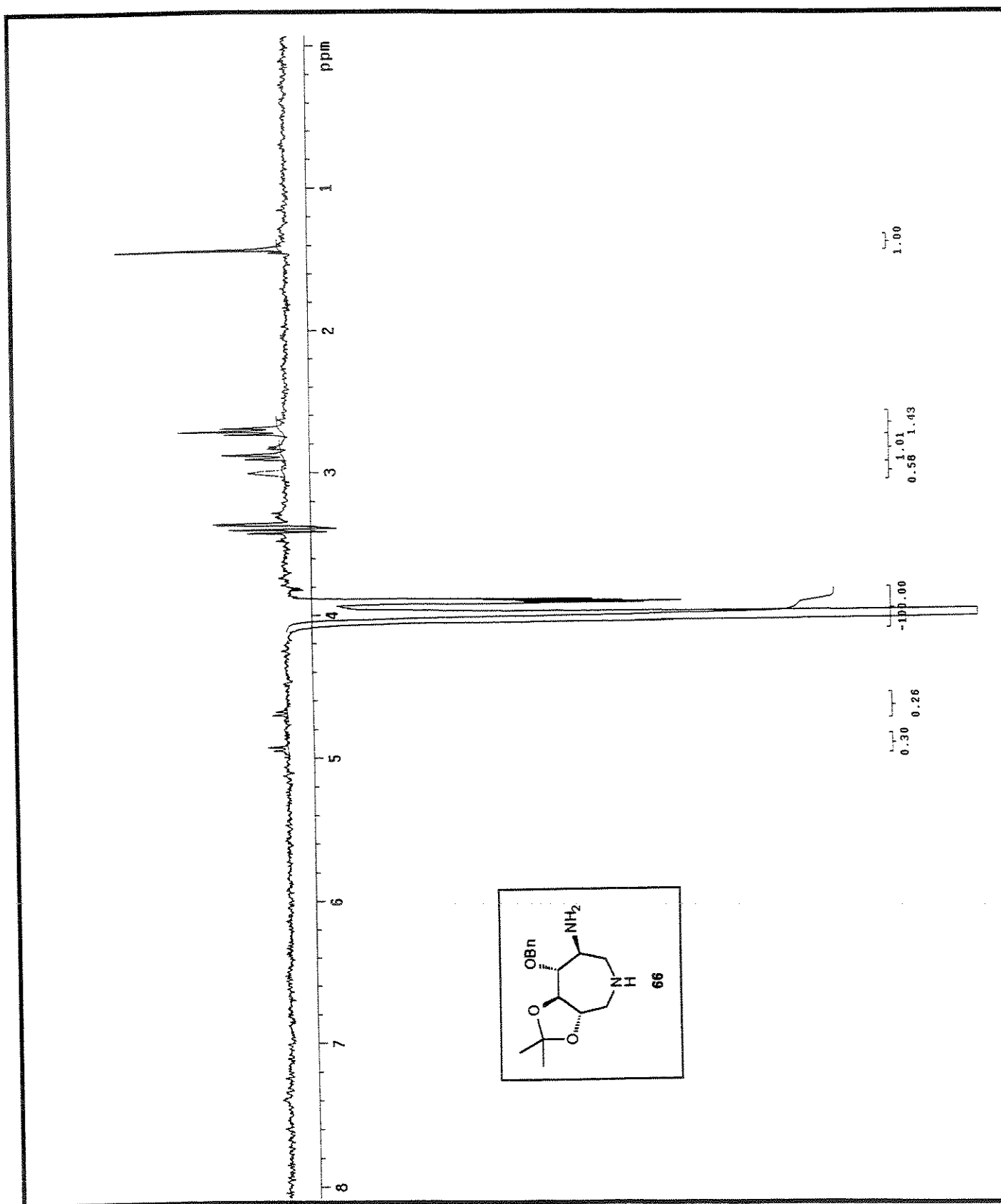


(E-68) Espectro 68: Espectro de DEPT do composto (66) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).

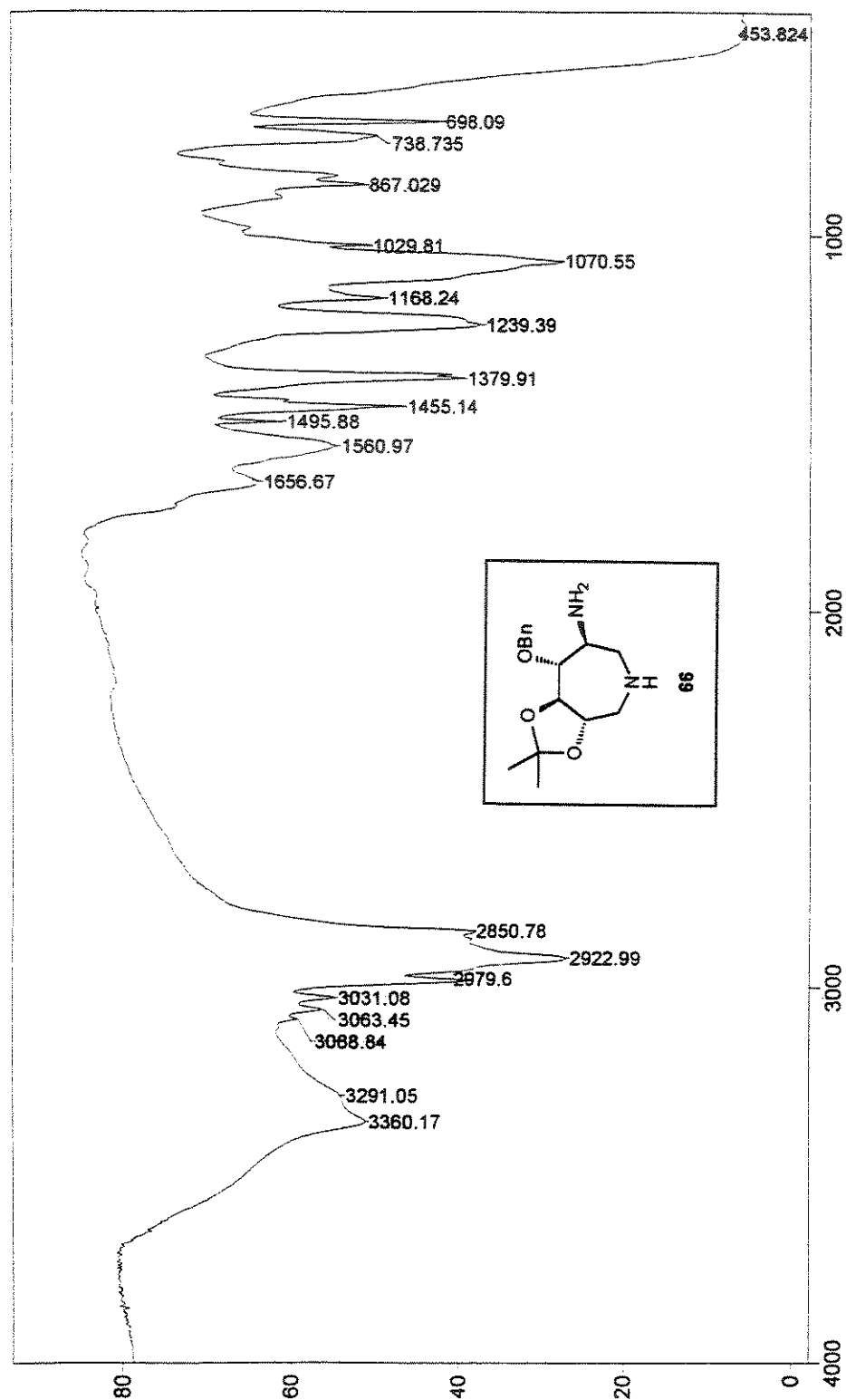




(E-70) Espectro 70: Espectro de HSQC do composto (66) (CDCl_3 + 0,03% V/V de TMS).

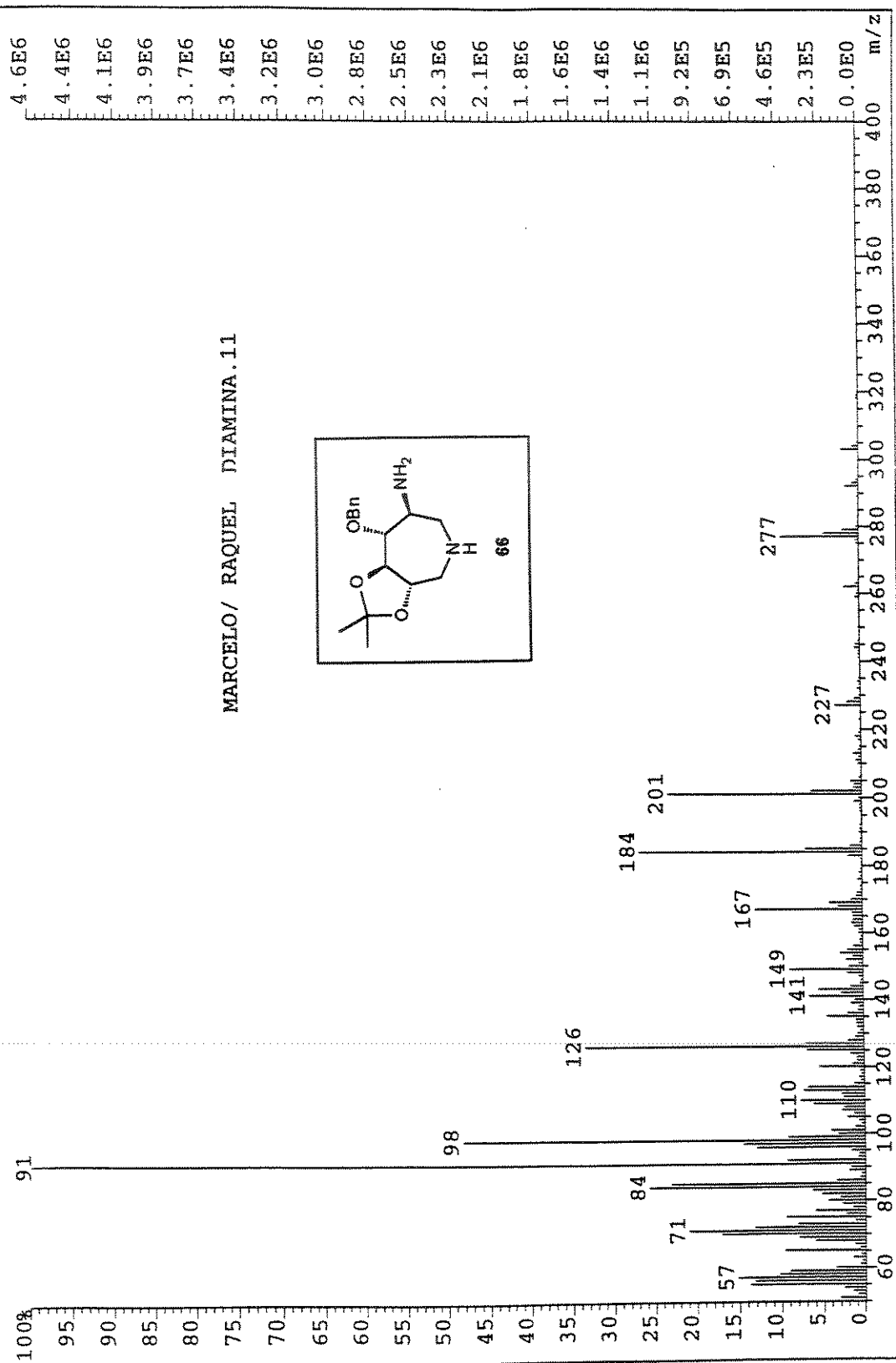


(E-71) Espectro 71: Espectro de NOE diferencial do composto (66).

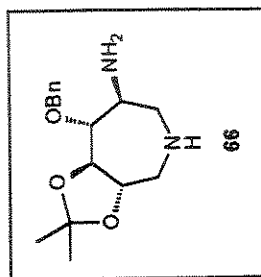


(E-72) Espectro 72: Espectro no infravermelho do composto (66).

File:AUG-09C Ident:153_180 Win 1000PPM Acq: 7-AUG-1999 18:09:37 +14:04 Cal:AUG-09C
AutoSpec EI+ Magnet BpM:91 BpI:4597029 TIC:35752240 Flags:HALL



MARCELO/ RAQUEL DIAMINA.11



(E-73) Espectro 73: Espectro de massas por inserção direta do composto (66).