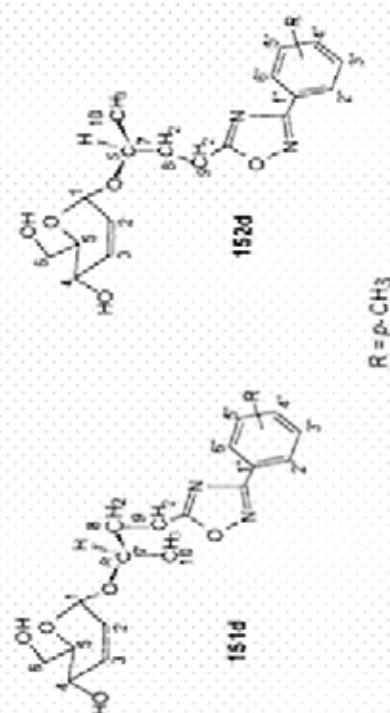


Tabela IX: Dados de RMN ^1H a 300MHz para os compostos **151d** e **152d**^a



COMPOSTOS	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6 + 6'	H-10	H-9 e 9'	H-8 e 8'	H-7	Ar-CH ₃	Ar
151d	5,07 (s)	5,92(ddd) $J_{2,3}$ 10,2Hz	5,72(d) $J_{1,2}$ 10,2Hz	5,22(d) $J_{1,2}$ 7,5Hz	3,71(m)	4,86(m)	1,32 (d, 3H) (J=6,0Hz)	3,00-3,03 (m, 2H)	2,02-2,09 (m, 2H)	3,71-3,77 (m, 2H)	2,41 (s, 3H)	7,93-7,96(d, 2H, J=8,1 Hz, H-2" e H-6") 7,20-7,29(d, 2H, J=8,7Hz, H-3" e H-5")
152d	5,05 (d)	5,80(m) $J_{2,3}$ 10,2Hz	5,90(ddd) $J_{1,2}$ 10,2Hz	5,24(d) $J_{1,2}$ 9,3Hz	3,73-3,83(m)	3,88-3,92(m)	1,22 (d, 3H) (J=6,3Hz)	3,00-3,30 (m, 1H)	2,04-2,12 (m, 2H)	3,73-3,83 (m, 2H)	2,41 (s, 3H)	7,92-7,95(d, 2H, J=8,4 Hz, H-2" e H-6") 7,27-7,29(ddd, 2H, J=7,8Hz, H-3" e H-5")

^a Determinado em CDCl_3

4.3.5. Determinação da Estrutura de 151d através de Cristalografia de raios-X

Como foi possível cristalizar em cada caso um diastereoisômero, o composto 151d, foi submetido a estudo de cristalografia de raios-X para determinação da configuração absoluta do centro quiral da aglicona. Como representado na figura 22, a geometria molecular de 151d mostra claramente o oxigênio do anel piranosídico na conformação de meia cadeira, onde os quatros átomos de carbono do anel piranosídico são quase planares e o oxigênio do anel está acima do plano.

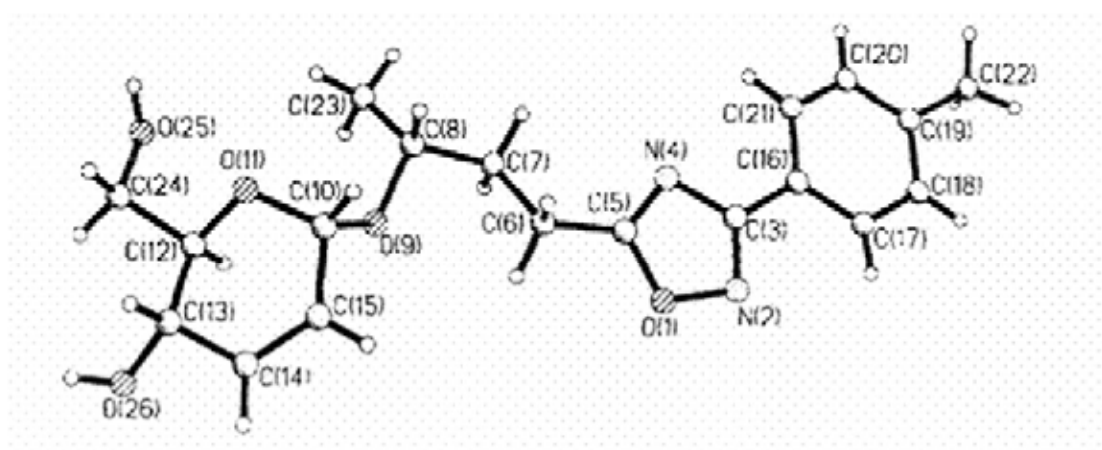


Figura 22: Diagrama de ORTEP (1*R*)-1-Metil-3-[3-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -entro-hex-2-enopiranosídeo 151d.

Um cristal único do composto 151d foi investigado usando difração de raio-X. Os dados cristalográficos, são registrados na tabela X.

Tabela X: Dados do Cristal 151d.

Fórmula Molecular	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₅
Peso Molecular	360,40
Temperatura	298(2) K
Comprimento	0,71073 Å
Sistema do Cristal	Ortorrômbico
Grupo do Cristal	P2(1)2(1)2(1)
Dimensões da Célula Unitária	a= 6,1813(6) Å α = 90,000(2)° b= 7,0908(8) Å β = 90,000(2)° c= 43,507(4) Å γ =90,000(2)°
Volume	1906,9(4) Å ³
Z	4
Densidade (calculada)	1,255 Mg/m ³
Coeficiente de Absorção	0,091 mm ⁻¹
F(000)	768
Tamanho do Cristal	0,36 x 0,31 x 0,21 mm ³
Extensão theta de coleção de dados	3,02 para 26,38°
Índice de extensão	-6<=h<=7, -8<=k<=8, -35<=l<=54
Reflexões coletadas	11721
Reflexões Independentes	3852 [R(int)=0,0396]
Integralidade de theta +26,38°	98,4%
Correção Absorção	Empírico (SADABS)
Transmissão máxima e mínima	0,9811 e 0,9679
Método de Refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Dados/Restrições/Parâmetros	3852/0/239
Goodness-of-fit on F ²	1,169
Final R índices [I> 2 sigma (I)]	R1 = 0,0962, wR2 = 0,2133
R índices (todos dados)	R1 = 0,1069, wR2 = 0,2183
Parâmetro da estrutura absoluta	-1 (3)
Grande diferencial de pico e função	0,284 e - 0,246 e.Å ⁻³

A tabela XI contém as coordenadas atômicas refinadas para o composto 151d.

Tabela XI: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) de 151d.

	x	y	z	U(eq)*
O(1)	6055(7)	7210(6)	4208(1)	76(1)
N(2)	5800(9)	8921(7)	4371(1)	69(2)
C(3)	3835(8)	9441(7)	4304(1)	39(1)
N(4)	2803(7)	8218(6)	4110(1)	45(1)
C(5)	4245(9)	6922(7)	4058(1)	46(1)
C(6)	4026(11)	5166(8)	3874(1)	59(2)
C(7)	2503(11)	5352(8)	3608(1)	56(2)
C(8)	2061(10)	3481(8)	3449(1)	53(1)
O(9)	4100(6)	2606(5)	3389(1)	50(1)
C(10)	4143(9)	638(7)	3417(1)	43(1)
O(11)	3242(5)	-300(4)	3163(1)	40(1)
C(12)	4665(7)	-340(7)	2907(1)	39(1)
C(13)	6569(8)	-1577(7)	2985(1)	52(1)
C(14)	7530(9)	-983(9)	3279(2)	62(2)
C(15)	6419(10)	56(8)	3473(1)	59(2)
C(16)	2864(8)	11141(7)	4427(1)	41(1)
C(17)	3970(9)	12309(7)	4630(1)	46(1)
C(18)	3051(10)	13976(8)	4753(1)	53(1)
C(19)	990(9)	14510(8)	4646(1)	51(1)
C(20)	-103(9)	13299(9)	4448(1)	57(1)
C(21)	764(9)	11663(8)	4339(1)	52(1)
C(22)	11(11)	16302(8)	4765(2)	66(2)
C(23)	738(14)	3738(10)	3158(2)	83(2)
C(24)	3395(9)	-1069(8)	2634(1)	49(1)
C(25)	1735(7)	169(6)	2544(1)	57(1)
C(26)	8135(7)	-1495(7)	2744(1)	80(2)

*U (eq) é definida como um terço do traço da ortogonalidade do tensor U^{ij}

Todos os comprimentos de ligação e ângulos de ligação para o composto 151d estão registrados na tabela XII. O ângulo de ligação C(10)-O(9)-C(8) deste composto é de 115,7 graus. Como o esperado C(3)-C(16) tem comprimento de ligação de 1,448 que é intermediário entre a ligação simples C-C e ligação dupla C=C. O comprimento de ligação de 1,302 para C(3)-N(2) mostra claramente o caráter da dupla ligação C=N.

Tabela XII: Comprimento de ligação [Å] e ângulos de ligação [°] de 151d.

O(1)-C(5)	1,312(7)	N(4)-C(3)-C(16)	124,2(5)
O(1)-N(2)	1,413(6)	C(5)-N(4)-C(3)	103,7(4)
N(2)-C(3)	1,302(7)	N(4)-C(5)-O(1)	112,8(4)
C(3)-N(4)	1,367(6)	N(4)-C(5)-C(6)	128,6(5)
C(3)-C(16)	1,448(7)	O(1)-C(5)-C(6)	118,5(5)
N(4)-C(5)	1,301(7)	C(5)-C(6)-C(7)	113,5(5)
C(5)-C(6)	1,487(7)	C(6)-C(7)-C(8)	112,8(4)
C(6)-C(7)	1,498(8)	O(9)-C(8)-C(23)	111,9(5)
C(7)-C(8)	1,520(8)	O(9)-C(8)-C(7)	107,7(5)
C(8)-O(9)	1,430(7)	C(23)-C(8)-C(7)	111,8(5)
C(8)-C(23)	1,517(8)	C(10)-O(9)-C(8)	115,7(4)
O(9)-C(10)	1,401(6)	O(9)-C(10)-O(11)	113,3(4)
C(10)-O(11)	1,403(6)	O(9)-C(10)-C(15)	108,0(5)
C(10)-C(15)	1,486(8)	O(11)-C(10)-C(15)	111,9(4)
O(11)-C(12)	1,420(5)	C(10)-O(11)-C(12)	112,4(4)
C(12)-C(13)	1,506(7)	O(11)-C(12)-C(13)	108,6(4)
C(12)-C(24)	1,513(7)	O(11)-C(12)-C(24)	107,5(4)
C(13)-O(23)	1,427(7)	C(13)-C(12)-C(24)	112,6(4)
C(13)-C(14)	1,469(9)	O(26)-C(13)-C(14)	110,6(5)
C(14)-C(15)	1,314(8)	O(26)-C(13)-C(12)	109,9(5)
C(16)-C(17)	1,392(7)	C(14)-C(13)-C(12)	110,2(4)
C(16)-C(21)	1,403(7)	C(15)-C(14)-C(13)	120,5(5)
C(17)-C(18)	1,388(8)	C(14)-C(15)-C(10)	123,0(5)
C(18)-C(19)	1,384(8)	C(17)-C(16)-C(21)	118,0(5)
C(19)-C(20)	1,390(8)	C(17)-C(16)-C(3)	121,8(5)
C(19)-C(22)	1,500(8)	C(21)-C(16)-C(3)	120,2(5)
C(20)-C(21)	1,363(8)	C(18)-C(17)-C(16)	121,0(5)
C(24)-O(25)	1,418(7)	C(19)-C(18)-C(17)	121,2(5)
C(5)-O(1)-N(2)	106,7(4)	C(18)-C(19)-C(20)	116,8(5)
C(3)-N(2)-O(1)	103,6(4)	C(18)-C(19)-C(22)	120,4(6)
N(2)-C(3)-N(4)	113,1(5)	C(20)-C(19)-C(22)	122,8(6)
N(2)-C(3)-C(16)	122,7(5)	C(21)-C(20)-C(19)	123,3(5)
		C(20)-C(21)-C(16)	119,6(5)
		O(25)-C(24)-C(12)	112,1(4)

A tabela XIII registra o ângulo torsional para anel piranosídio e função aglicona do composto 151d. De acordo com os dados contidos na tabela observa-se que o diedral dihedral C(10)-O(11)-C(12)-C(13) de $67,7^{\circ}$, como esperado, comprova uma conformação meia cadeira 0H_5 para o referido composto.

Tabela XIII: Ângulos de rotação [$^{\circ}$] de 151d

C(5)-O(1)-N(2)-C(3)	1,4(6)	O(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-52,1(6)
O(1)-N(2)-C(3)-N(4)	-0,4(6)	C(24)-C(12)-C(13)-C(14)	-170,9(5)
O(1)-N(2)-C(3)-C(16)	179,1(4)	O(26)-C(13)-C(14)-C(15)	140,7(6)
N(2)-C(3)-N(4)-C(5)	-0,7(6)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	19,0(8)
C(16)-C(3)-N(4)-C(5)	179,8(4)	C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	2,1(9)
C(3)-N(4)-C(5)-O(1)	1,7(6)	O(9)-C(10)-C(15)-C(14)	-115,6(6)
C(3)-N(4)-C(5)-C(6)	177,0(5)	O(11)-C(10)-C(15)-C(14)	9,8(8)
N(2)-O(1)-C(5)-N(4)	-2,0(7)	N(2)-C(3)-C(16)-C(17)	-1,3(8)
N(2)-O(1)-C(5)-C(6)	-177,8(5)	N(2)-C(3)-C(16)-C(17)	178,1(5)
N(4)-C(5)-C(6)-C(7)	32,1(8)	N(4)-C(3)-C(16)-C(21)	178,0(5)
O(1)-C(5)-C(6)-C(7)	-152,8(6)	N(4)-C(3)-C(16)-C(21)	-2,5(7)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-172,1(5)	C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	-2,3(8)
C(6)-C(7)-C(8)-O(9)	-49,7(6)	C(3)-C(16)-C(17)-C(18)	117,1(5)
C(6)-C(7)-C(8)-C(23)	-173,1(6)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	1,5(8)
C(23)-C(8)-C(9)-C(10)	-92,8(6)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0,1(8)
C(7)-C(8)-O(9)-C(10)	144,0(4)	C(17)-C(18)-C(19)-C(22)	179,0(5)
C(8)-C(9)-C(10)-O(11)	78,1(5)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-0,7(9)
C(8)-O(9)-C(10)-C(15)	-157,4(4)	C(22)-C(19)-C(20)-C(21)	-179,6(6)
O(9)-C(10)-O(11)-C(12)	77,3(5)	C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	-0,1(9)
C(15)-C(10)-O(11)-C(12)	-45,1(5)	C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	1,6(8)
C(10)-O(11)-C(12)-C(13)	67,7(5)	C(3)-C(16)-C(21)-C(20)	-177,7(5)
C(10)-O(11)-C(12)-C(24)	-173,3(4)	O(11)-C(12)-C(24)-O(25)	66,2(5)
O(11)-C(12)-C(13)-O(26)	-174,2(4)	C(13)-C(12)-C(24)-O(25)	-174,3(4)
C(24)-C(12)-C(13)-O(26)	67,0(5)		

De acordo com a análise dos dados obtidos pela cristalografia de raios-X, conclui-se que a estrutura provável de 151d tem configuração R no carbono 8 e é designado de (*R*)-1-Metil-3-[3-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo. Designamos para todos os outros diastereoisômeros 151a-e, a mesma configuração, tendo em vista características físicas idênticas como, por exemplo, o deslocamento químico no espectro de RMN ^1H .

4.3.6.-Cálculos Semi-empíricos dos Orbitais Moleculares (AM1) de 151a-e e 152a-e

Os cálculos semi-empíricos dos orbitais moleculares (AM1) do composto 151d forneceram um valor de $-43,20^0$ para o ângulo torção H(15)-C(15)-C(10)-H(10). Este ângulo de torção mostra que o hidrogênio anomérico está orientado na posição equatorial. A figura 23 mostra a geometria molecular de 151d, onde o oxigênio do anel piranosídeo está ligeiramente acima do plano formado pelos carbonos C(10), C(15), C(14), C(13) e o C(12) está abaixo (O comprimento de ligação C(13)-C(12) é 1,54 Å e C(13)-O(11) é 1,43 Å). O calor de formação de 151d segundo os cálculos de AM1 é igual a $-112,04$ Kcal/mol.

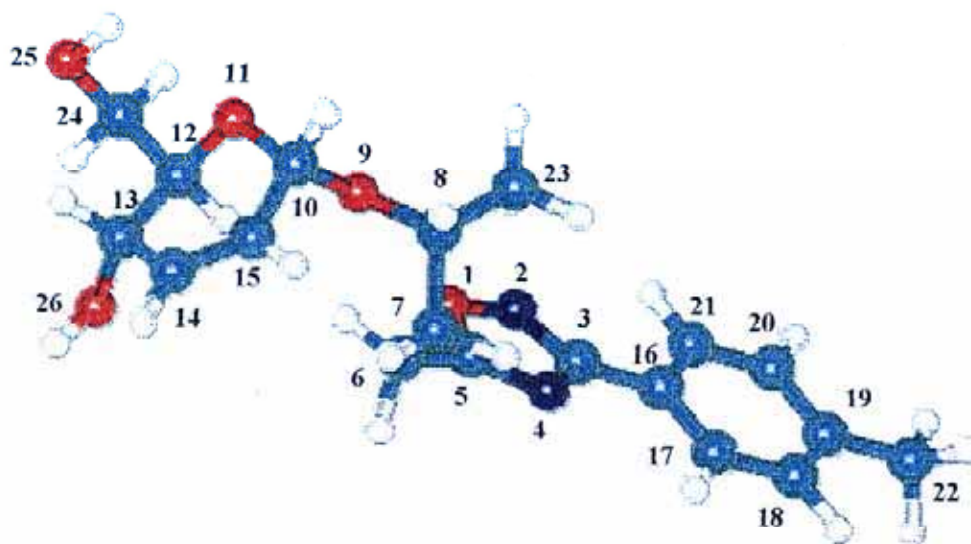


Figura 23: Estrutura do composto 151d obtido por cálculos AM1

Os cálculos de AM1 forneceram para o composto 152d um valor de $-46,20^0$ para o ângulo de torção H(15)-C(15)-C(10)-H(10) e calor de formação de $-115,65$ Keal/mol. A figura 24 mostra a geometria molecular para o composto 152d.

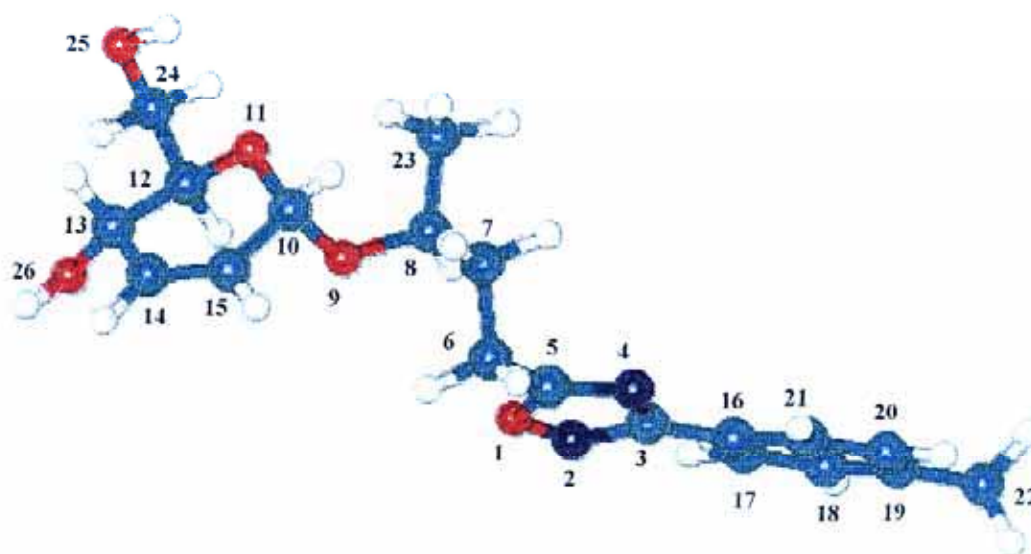


Figura 24: Estrutura e a conformação mais estável do composto 152d obtido pelo método cálculos AM1.

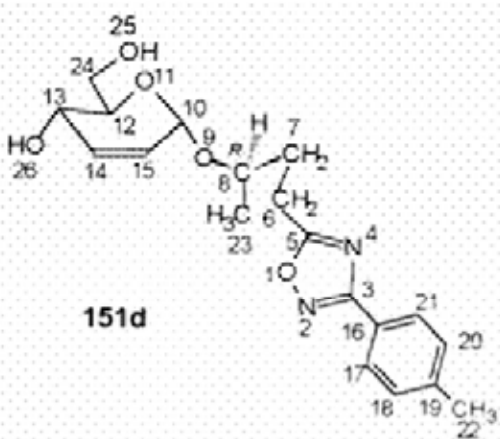
A tabela XIV foi montada de acordo com as figuras 23 e 24. Nela são mostrados os comprimentos de ligação e ângulos de ligação de alguns átomos dos compostos 151d e 152d, com a função 1,2,4-oxadiazol orientado quase-axialmente no C-1, obtidos pelos cálculos semi-empíricos dos orbitais moleculares (AM1).

Tabela XIV: Dados obtidos por cálculos semi-empíricos usando o método AM1 para os compostos 151d e 152d.

Átomos	AM1	
	Configuração no C(8) (R)	Configuração no C(8) (S)
Comprimento de Ligação (Å)		
C(10)-O(9)	1,423	1,416
C(10)-O(11)	1,411	1,419
C(10)-C(15)	1,500	1,500
C(14)-C(15)	1,334	1,333
O(9)-C(8)	1,430	1,428
C(5)-C(6)	1,478	1,479
C(5)-N(4)	1,329	1,329
C(5)-O(1)	1,429	1,428
N(2)-C(3)	1,363	1,362
O(1)-C(2)	1,310	1,310
C(3)-C(16)	1,459	1,459
Ângulo de Ligação (°)		
H(15)-C(15)-C(10)	115,8	115,3
C(10)-O(11)-C(12)	113,7	114,4
H(10)-C(10)-O(11)	105,4	104,7
O(9)-C(10)-H(10)	111,1	113,4
C(10)-O(9)-C(8)	115,6	117,0
O(9)-C(8)-C(23)	106,8	113,5
C(23)-C(8)-C(7)	112,3	111,2
C(6)-C(5)-N(4)	134,1	133,6
C(6)-C(5)-O(1)	116,4	116,9
Ângulo de Torção (°)		
O(9)-C(10)-O(11)-C(12)	71,6	71,2
C(10)-O(11)-C(12)-C(13)	62,1	60,6
C(10)-O(9)-C(8)-C(23)	-131,8	-44,5
C(23)-C(8)-C(7)-C(6)	-75,3	-165,9
H(10)-C(10)-C(15)-H(15)	-43,2	-46,2
C(10)-O(9)-C(8)-C(7)	106,4	81,3

Comparando os comprimentos de ligação e ângulos do composto 151d obtidos pela cristalografia de raios-X com os obtidos por cálculos semi-empíricos AM1, observa-se uma certa concordância nos resultados. Todavia, existem, às vezes, variações nos ângulos de torção, conforme tabela XV, mas isso é esperado.

Tabela XV: Comparação entre os ângulos de torção obtidos pela difração de raios-X e pelo método AM1 do composto 151d.

Ângulo de torção [°]  151d		
Anel Piranosídeo	Raios-X	AM1
C(10)-O(11)-C(12)-C(13)	67,70	62,07
C(10)-C(15)-C(14)-C(13)	2,10	1,48
C(15)-C(14)-C(13)-C(12)	19,0	10,25
C(14)-C(13)-C(12)-O(11)	-52,1	-40,16
C(10)-O(11)-C(12)-C(24)	-170,3	-177,67
O(26)-C(13)-C(14)-C(15)	140,7	128,64
Ligação Glicosídica		
O(9)-C(10)-O(11)-C(12)	77,3	71,62
O(9)-C(10)-C(15)-C(14)	-115,6	-97,12
Parte heterocíclica		
N(2)-C(3)-C(16)-C(17)	-1,3	10,61
N(4)-C(3)-C(16)-C(17)	178,1	-169,7
N(2)-C(3)-C(16)-C(21)	178,0	-169,1
C(6)-C(5)-N(14)-C(3)	177,0	177,76
N(2)-O(1)-C(5)-C(6)	-177,8	-178,12

Os cálculos semi-empíricos dos orbitais moleculares (AM1) também foram realizados para os demais compostos da série (151a-e e 152a-e). A tabela XVI registra o calor de formação destes produtos. De acordo com os valores da tabela XVI observa-se que os compostos 152a-e, de um modo geral, são mais estáveis. Concordando com os resultados experimentais, onde obtivemos maior quantidade de isômero (S).

Tabela XVI: Calor de formação dos compostos 151a-e e 152a-e.

COMPOSTOS	H _F (Kcal/mol)	H _F (Kcal/mol)
	Configuração no C(8) de 151 (R)	Configuração no C(8) de 152 (S)
a	-104,27	-107,86
b	-109,83	-113,51
c	-111,85	-115,43
d	-112,05	-115,65
e	-111,27	-114,80

Com o objetivo de estudar mais detalhadamente outras conformações para os compostos da tabela XVI, os compostos 151a e 152a foram selecionados arbitrariamente, para determinar a barreira de rotação em torno dos átomos C(8) e O(9) através dos cálculos semi-empíricos (AM1) a fim de sabermos as conformações mais estáveis destes compostos.

Através dos cálculos (AM1), fixou-se inicialmente o ângulo de torção entre C-7 (parte a) e C-10 (parte b) a 0° do composto 151a (veja a projeção de Newman, figura 25) e fez-se os giros de 90,120,240 e 3000 graus do átomo do c-7 da parte a em (I) e obtivemos as seguintes energias: -107,94, -107,53 , -105,46, -108,24 kcal/mol. Com isso, fica claro que a conformação mais estável é (V).

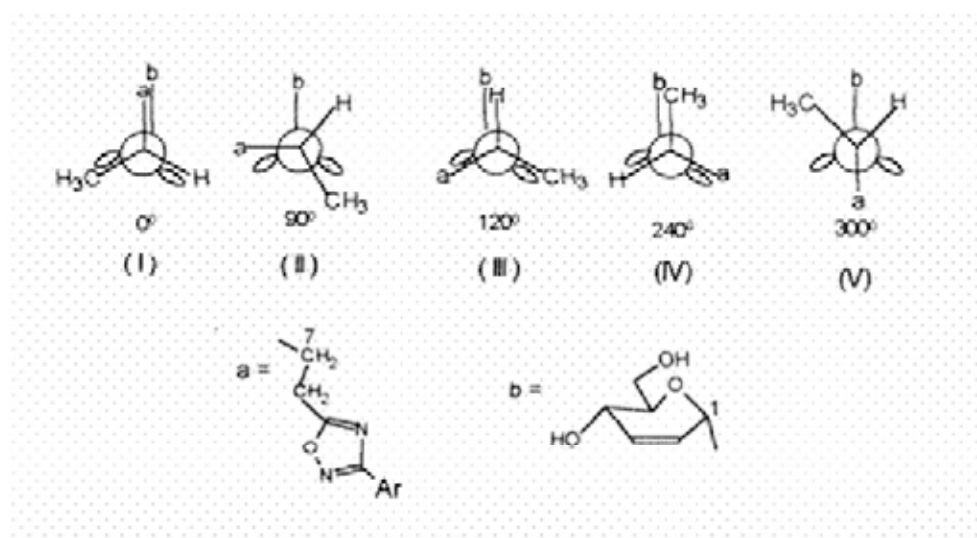


Figura 25: Projeções de Newman para o composto (1*R*)-1-metil-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi-á-eritro-hex-2-enopiranosídeo (151a).

Da mesma maneira, os cálculos para o composto 152a também foram realizados (veja abaixo as projeções de Newman, figura 26). Para o composto 152a a conformação mais estável é a (IV).

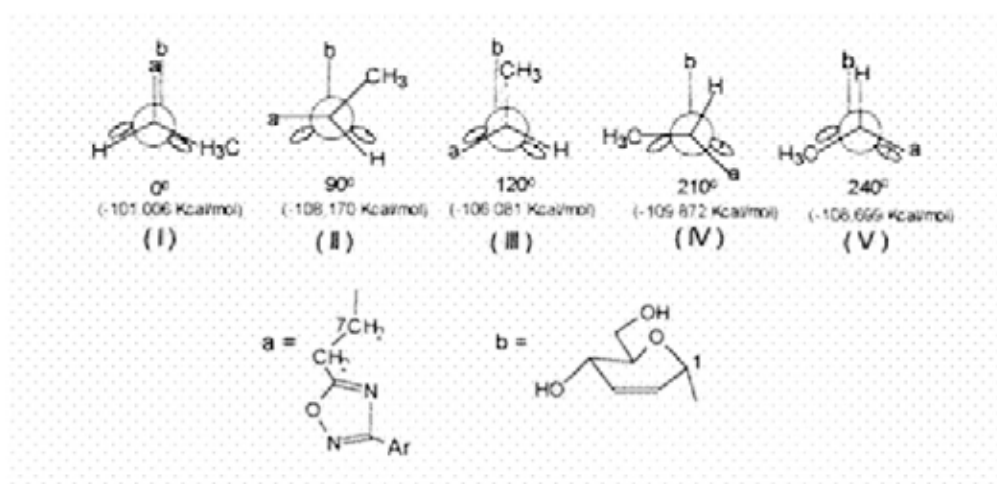


Figura 26: Projeções de Newman para o composto (1*S*)-1-metil-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi-á-eritro-hex-2-enopiranosídeo (152a).

Ao analisar a rotação em torno da ligação O(9)-C(8) dos compostos 151a e 152a, podemos fazer os seguintes comentários: quando o ângulo é de 0° entre C-7 da parte a e o C-10 da parte b, a energia será máxima (-103,577 kcal/mol 151a e -101,006 kcal para 152a). Com um ângulo de 90°, 180°, 210° e 300° existe um arranjo alternado que corresponde a menor energia. Outros arranjos eclipsados ocorrerão a 120° e 240° tanto para o composto 151a como também para o 152a. O ângulo 300° corresponde à conformação mais estável do composto (1*R*)-1-metil-[3-(fenil)- 1,2,4-oxadiazol-5- il] propil 2,3 - didesoxi- α -eritro-hex-2-enopiranosídeo (151a), figura27.

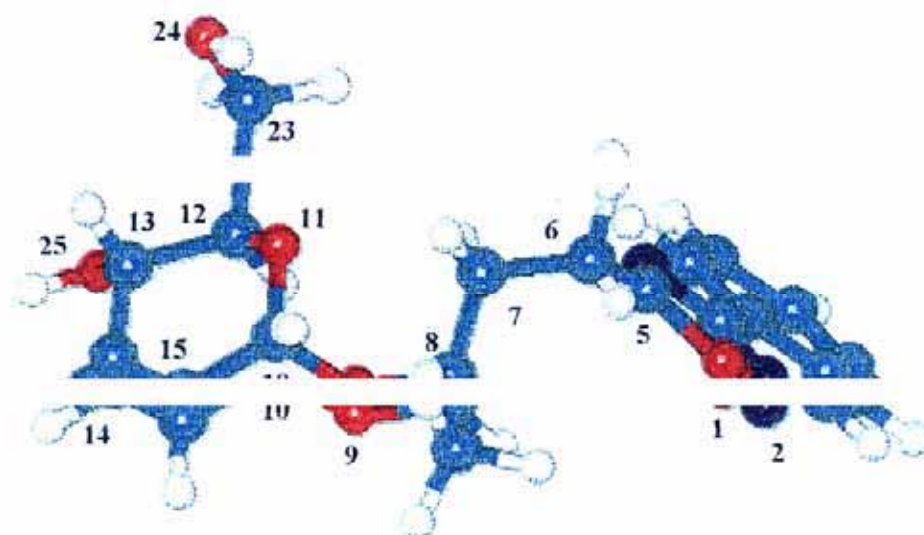


Figura 27: Estrutura do o (1*R*)-1-metil-[3-(fenil)- 1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3 - dideoxi- α -eritro-hex-2-enopiranosídeo (151a), obtida por cálculo de AM1.

Contudo, o ângulo de 210° corresponde à conformação mais estável do composto (1*S*)-1-metil-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-dideoxi- α -eritro-hex-2-enopiranosídeo (151a), figura 28.

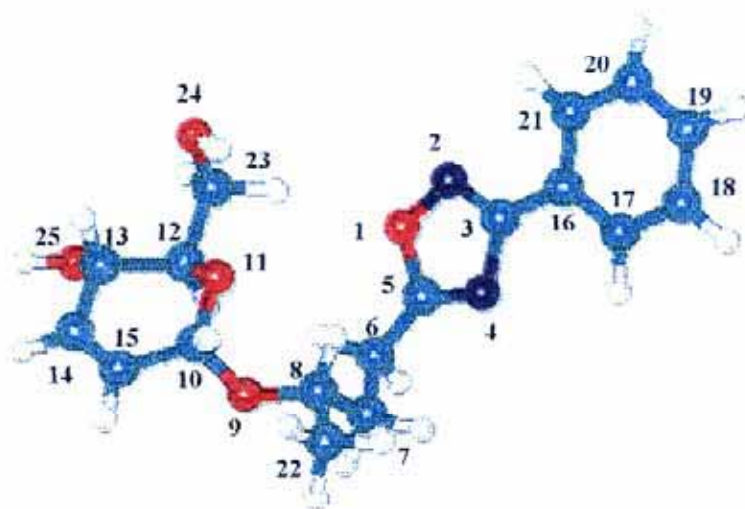


Figura 28: Estrutura do o (1 *S*)-1-metil-[3-(fênil)- 1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi-á-eritro-hex-2-enopiranosídeo (152a), obtida por cálculo de AML.

As curvas completas mostrando as energias dos compostos 151a e 151a como função do ângulo de torção, são mostradas nas figuras 29 e 30 abaixo.

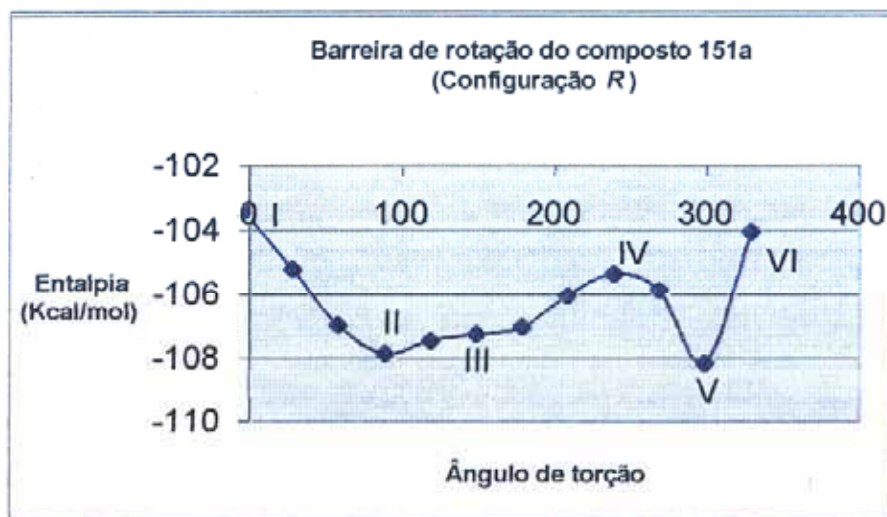


Figura 29: Gráfico da barreira de rotação em torno de C(8) e O(9) do composto (1 *R*)-1-metil-[3-(fênil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi-á-eritro-hex-2-enopiranosídeo (151a).

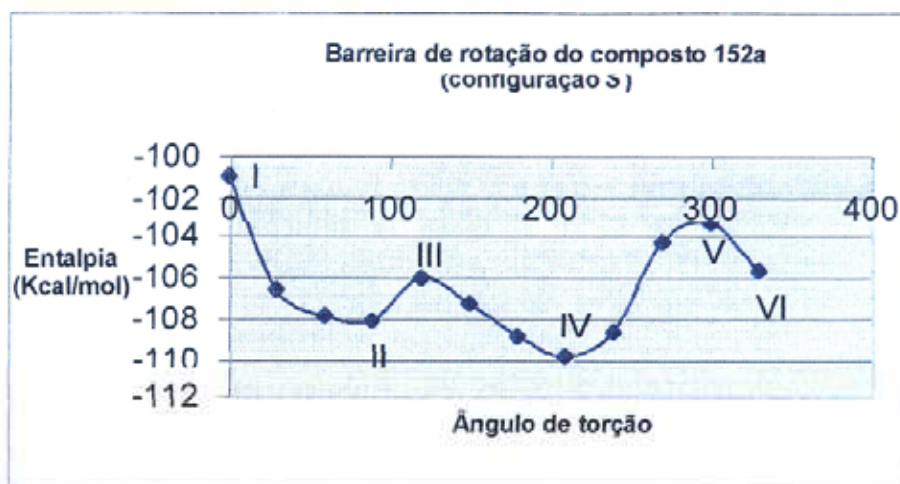
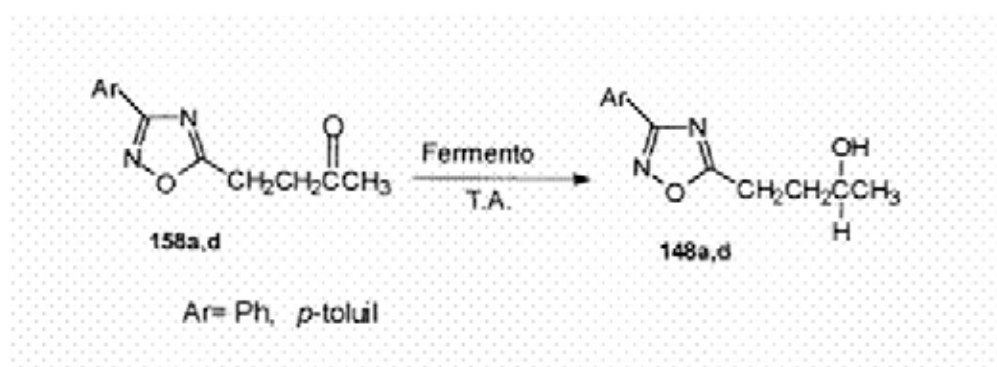


Figura 30: Gráfico da barreira de rotação em torno de C(8) e O(9) do composto (1S)-1-metil-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -eritro-hex-2-enopiranosídeo (152a).

De acordo com as descrições dadas acima para os compostos 151a e 152a, acredita-se que os mesmos, sejam similares para os demais compostos da série, nos levando a acreditar, que a rotação em torno da ligação O(9)-C(8) do composto 151d possa apresentar, também, num ângulo diédrico de 300 graus, a conformação mais estável.

4.3.7. Redução do Grupo Carbonila dos compostos 158a,d aos compostos 148a,d.

Uma outra variante realiza na tentativa de redução de 158a,d foi a utilização do fermento biológico pelo método descrito por Jacobs e colaboradores [124] fornecendo o álcool 148a com 57% de rendimento e o 148d com 45% (esquema 58).



ESQUEMA 58

Presume-se que este álcool tenha configuração “S” no carbono quiral e excesso enantiomérico superior a 95%, pois as cetonas 158a,d são semelhantes aos alquil levulinato usado por Jacobs e colaboradores [124] em reação de redução com Baker’s yeast para fornecer (S)-álcool. Um outro motivo que levou-nos a acreditar nesta hipótese foi fato do produto da reação deste álcool com o composto 20 fornecer um composto onde o espectro de RMN ^1H mostrou um duplete do grupo metila (ver parágrafo seguinte), tendo o mesmo deslocamento químico como foi observado para o composto (S)-1-metil-3-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil 2,3-didesoxi-á-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo 150a.

A reação do álcool 148a, obtido da reação de redução com o fermento biológico (Baker's yeast), com o tri-*O*-acetil-D-glicol 20 foi realizada segundo método já descrito na página 86 fornecendo um glicosídeo cuja espectro de RMN ^1H a 300 MHz (figura 31), mostra na região a 1,26 ppm um duplete com constante de acoplamento de $J=6,3$ Hz correspondente ao grupo metila da parte aglicônica. Acreditamos que a configuração no C-8 de novo glicosídeo 2,3-insaturado seja *S*, haja vista, o deslocamento do grupo metila, ser semelhante ao composto isolado da reação de hidrólise e acetilado, que será descrito nos parágrafos seguinte.

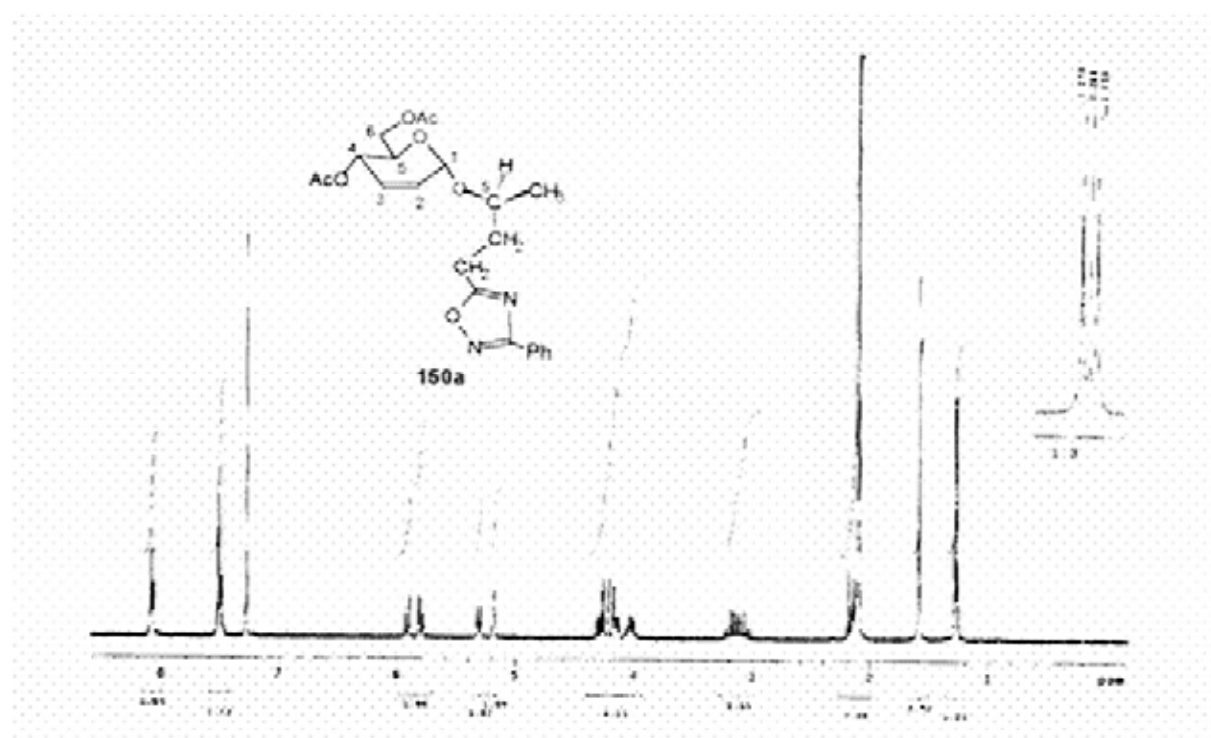
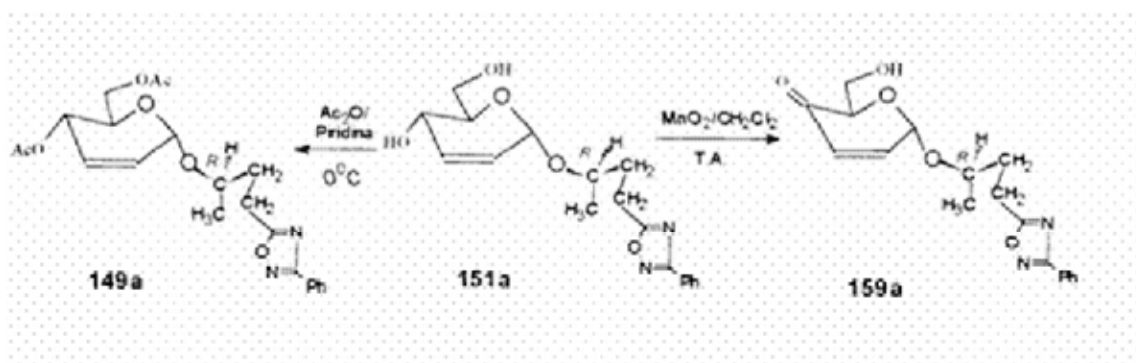


Figura 31: Espectro de RMN ^1H (300 Mz) em CDCl_3 do composto 150a.

4.3.8. Reações dos enantiômeros 151d e 152d

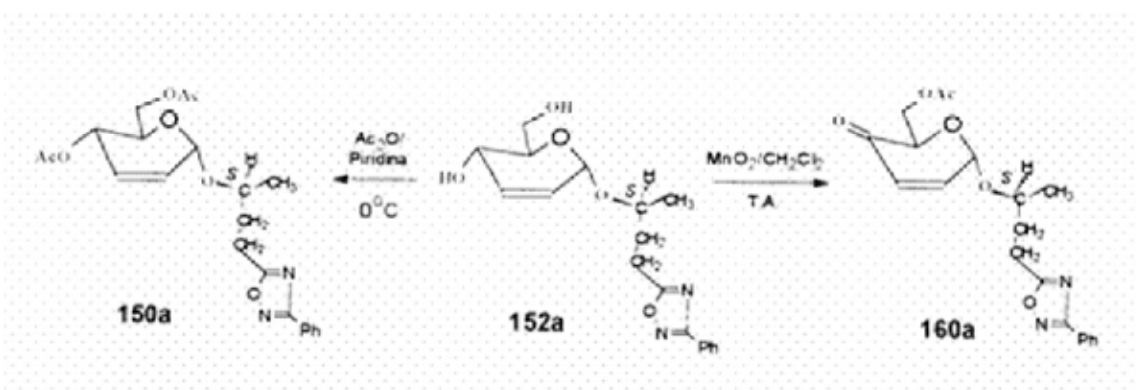
Para saber o deslocamento do grupo metil da aglicona, a etapa seguinte consistiu na reação de acetilação das hidroxilas livres do composto 151a (esquema 59), obtendo-se o composto acetilado 149a em 96% de rendimento. Outro passo importante de nosso trabalho

constituiu-se na reação de oxidação alílica de 151a com dióxido de manganês ativado, obtendo a enona 159a em 60% de rendimento. A técnica utilizada já foi descrita anteriormente [33,72].



ESQUEMA 59

O passo seguinte constituiu-se na reação de acetilação de 152a para obtenção do composto 150a em 90% de rendimento e posterior oxidação de 152a fornecendo a enona 160a em 43% de rendimento (esquema 60). Os procedimentos usados para obtenção de 150a e 160a foram idênticos aos utilizados para os compostos 149a e 159a.



ESQUEMA 60

Comparando os dados de espectro de RMN ^1H (figura 32), do composto acetilado 150a acima, com configuração S , esquema 60, conclui-se que o deslocamento do grupo metila da

aglicona é similar ao composto acetilado resultante da reação do tri-*O*-acetil-D-glicol com o álcool obtido pela redução com fermento biológico, o que leva a acreditar que a configuração do composto reduzido com o fermento seja *S*.

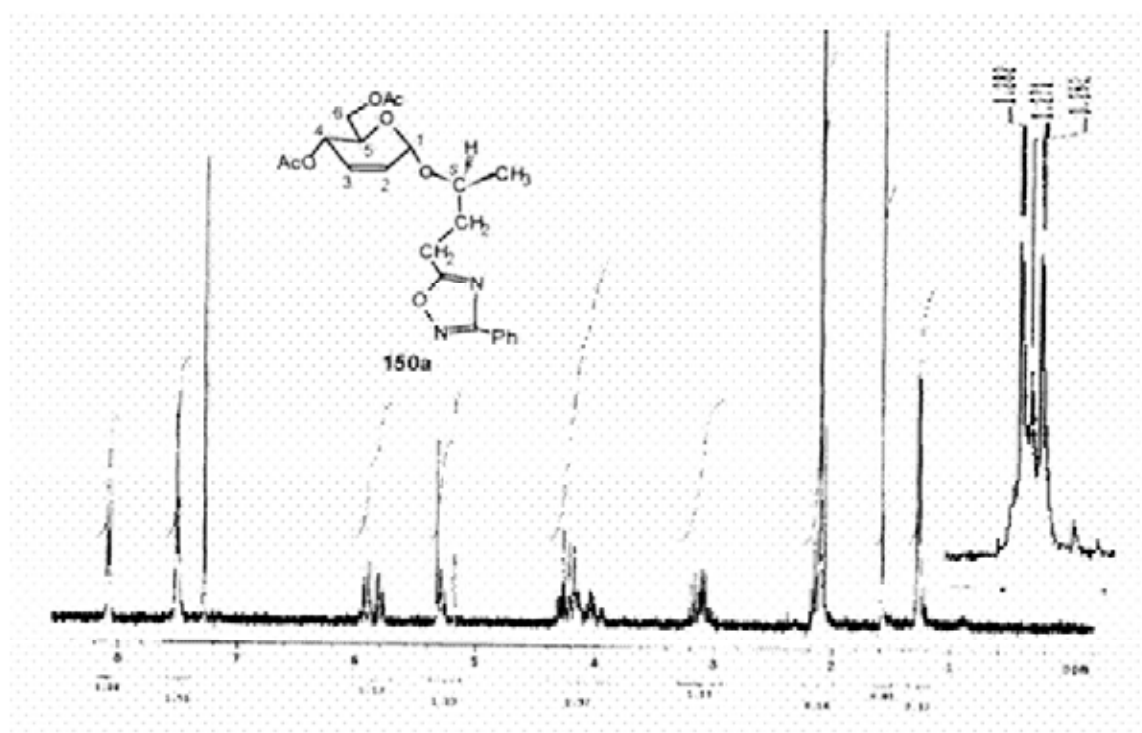


Figura 32: Espectro de RMN ^1H (300 Mz) em CDCl_3 do composto 150a.

Quanto a oxidação alílica de 151a e 152a, a mesma foi realizada para ser utilizada como precursor de aminoaçúcares. A mistura 151d e 152d foi também oxidada pelo método já descrito [33, 72] obtendo-se os compostos 159d e 160d. No entanto, conseguimos apenas separar o composto 159d, por cromatografia em coluna. Acreditamos que o composto 160d tenha sido degradado na coluna.

4.4- CONCLUSÃO

Os compostos 149a-e e 150a-e, contendo na cadeia lateral a função 1,2,4-oxadiazol da parte aglicônica foram preparados inicialmente pelo rearranjo alílico do composto 20, com os álcoois 148a-e fornecendo uma mistura de diastereoisômeros de difícil separação por cromatografia em coluna. Em seguida a mistura foi hidrolizada fornecendo os compostos 151a-e e 152a-e que foram separados pela cromatografia em coluna. Esta separação foi atingida pela primeira vez. A configuração do composto 151d foi determinada por difração de raios-X e a configuração do carbono-8 da aglicona é *R*.

CAPÍTULO 5

SÍNTESE E ATIVIDADE HIPOLIPIDÊMICA DE N- FTALIMIDOMETIL TETRA-O-ACIL- α -D- MANOPIRANOSÍDEO E DERIVADOS

SÍNTESE E ATIVIDADE HIPOLIPIDÊMICA DE N- FTALIMIDOMETIL TETRA-O-ACIL- α -D- MANOPIRANOSÍDEO E DERIVADOS

5.1. INTRODUÇÃO

O campo da química dos carboidratos é um dos domínios mais interessantes da Química Orgânica, e os monossacarídeos são as mais simples classes de carboidratos. Porém, não podemos construir moléculas complexas de carboidratos, tais como são necessitadas na regulação celular ou outras funções biológicas, sem começar com os mais simples monossacarídeos e facilmente disponíveis. Na verdade, os açúcares são ligados a todas as classes de moléculas, com proteínas, esteróides e triterpenóides. Os acetais dos carboidratos são denominados, em geral, de glicosídeos. Os glicosídeos são grupos de compostos orgânicos de abundante ocorrência em plantas, que podem sofrer hidrólise em soluções ácidas, e fornecendo açúcares e outras substâncias orgânicas que são conhecidas como agliconas.

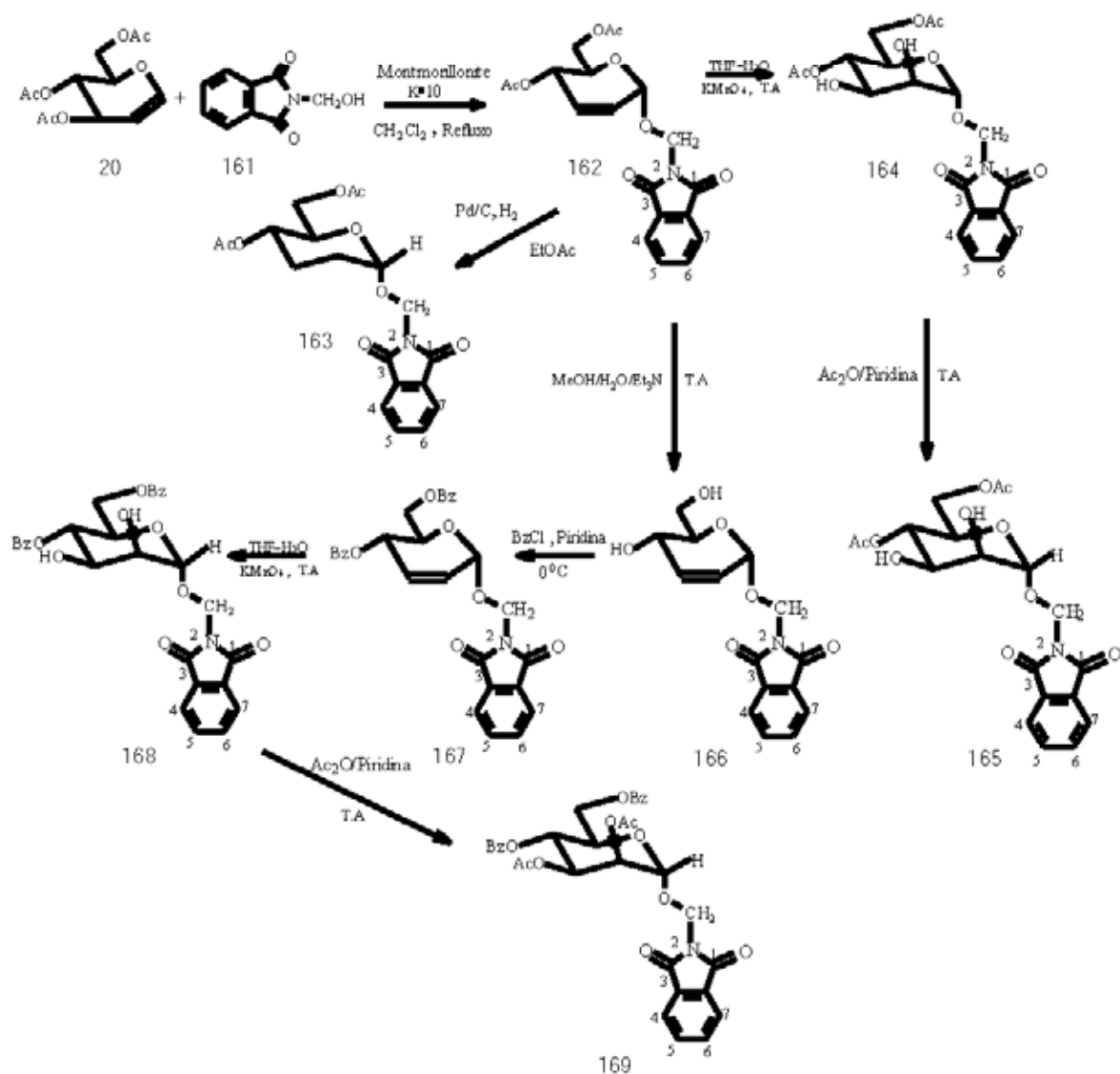
Por causa de grande importância dos monossacarídeos, decidiu-se sintetizar compostos glicoheterocíclicos tendo uma unidade de açúcar e um grupo ftalimidoalquil como aglicona. A razão de combinar tal grupo heterocíclico com um monossacarídeo é que ftalimidas *N*-

substituídas possuem uma variedade de interessantes atividades biológicas. Por exemplo, exibem atividades antitumoral [127], anticonvulsivante [128], hipolipidêmica [129, 130] e analgésica [131]. Porém, estes derivados *N*-ftalimídicos não contêm unidade de carboidrato. A literatura registra a incorporação da porção ftalimida em três diferentes posições, por exemplo, na posição C-6 [132], C-2 [133] e também na posição C-3 [134] de carboidratos. Em 1999, Coxon descreveu a síntese do metil 2,6-anidro-3-desoxi-3-ftalimido- α -D-manopiranosídeo e seu análogo ^{15}N -marcado, onde foram realizados estudos espectroscópicos e estereoquímicas [134]. Mais recentemente, Coxon e colaborador adicionaram ftalimida a metil 2,6-anidro-4,6-O-benzilideno- α -D-manopiranosídeo para obtenção do metil 2,6-anidro-4,6-O-benzilideno-3-desoxi-3-ftalimido- α -D-altopiranosídeo [135]. Todavia, nenhum destes derivados *N*-ftalimídicos teve suas atividades biológicas testadas.

Neste capítulo, descreve-se a primeira preparação simples e eficiente de *N*-ftalimidometil D-manopiranosídeo e seus derivados e seus testes farmacológicos. De fato, estes glicosídeos provam ser bons agentes hipolipidêmicos. Nos parágrafos seguintes, descreve-se a síntese, elucidação estrutural e testes de atividades hipolipidêmica de *N*-ftalimidometil D-manopiranosídeo.

5.2. ESTRATÉGICA SINTÉTICA

Os materiais de partida utilizados para síntese do *N*-ftalimidometil D-manopiranosídeo e derivados foram o tri-*O*-acetil-D-glicol 20 e o álcool *N*-(hidroximetil) ftalimida 161, segundo o método de Toshima [61] conforme esquema 61.



ESQUEMA 61

5.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O composto *N*-ftalimidometil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -*D*-eritro-hex-2-enopiranosídeo **162** foi obtido com rendimento de 76,3% pela reação do tri-*O*-acetil-D-glicál **20** e o álcool *N*-(hidroximetil) ftalimida **161** usando montmorillonita K-10 como catalisador

(esquema 61). O produto foi caracterizado por espectro de RMN ^1H (300Mz) em CDCl_3 . Os prótons vinílico de 162 aparecem na faixa a 5,80-5,90 ppm. O próton H-2 apresenta-se na região de a 5,80 ppm como um duplete de duplete de dubpeto ($J = 10,20 \text{ Hz}$, $J = 2,70 \text{ Hz}$ $J = 1,5 \text{ Hz}$). O sinal de duplete em a 5,90 ppm com a constante de acoplamento de 10,20 Hz foi designado para H-3.

Para estabelecer a configuração anomérica de 162, realizou-se uma hidrogenação catalítica com Pd/C em acetato de etila fornecendo o composto 163. O próton anomérico de 163 surgiu em a 4,84 ppm como um simpleto ($W/2 = 4,08 \text{ Hz}$) indicando a configuração axial do grupo ftalimidometiloxi. Com isso conclui-se que a configuração do composto 162 é exclusivamente um α -anômero.

Como a configuração de 162 foi estabelecida, tratamos o composto com permanganato de potássio, que forneceu o diol 164. No entanto, houve dificuldade em estabelecer a configuração dos grupos hidroxilas em C-2 e C-3 pela análise de ressonância magnética de próton. Tendo em vista esta dificuldade, acetilamos as hidroxilas livres de 164 e obtemos o derivado tetra-O-acetil 165. O espectro de RMN ^1H do último composto mostrou quatro sinais entre a 2,07 e 2,13 ppm devidos aos grupos acetis. Contudo, o espectro de RMN ^1H mostrou na faixa de a 5,20-5,40 ppm os prótons H-2, H-3, H-4 e $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{O}-$ o que dificultou a determinação das configurações em C-2 e C-3.

Diante desta dificuldade, voltamos nossa atenção para preparar o derivado 4,6-di-O-benzoil 167 e transformá-lo em 168 na esperança de separar os prótons H-2, H-3, H-4 a fim de determinar a configuração correta.

Inicialmente realizamos a reação de hidrólise do composto 162 usando uma mistura de metanol, água e trietilamina na proporção de 9:6:1 para fornecer o composto 166. Em seguida, foi realizada uma reação de benzoilação do composto 166 para produzir o composto cristalino 167 em bom rendimento (67%).

A estrutura do composto 167 foi estabelecida por espectro de RMN ^1H . Na região de δ 5,38 ppm observa-se um largo sinal de H-1 com uma estreita rachadura em cima do pico, o que dificultou determinar a configuração anomérica com certeza. Todavia, o espectro bidimensional (COSY) mostra claramente correlação de H-1 com H-2 na região de δ 5,88 ppm e H-4 na região de δ 5,72 ppm. A interação espacial entre H-1 e H-4 só é possível se acontecer de H-1 e H-4 estiverem do mesmo lado, ou seja, o próton anomérico em C-1 estiver orientado na posição equatorial e H-4 na posição axial.

As etapas seguintes de síntese consistiram na cis-hidroxilação de 167 para fornecer o composto 168 que em seguida foi acetilado para produzir o composto 169.

A estrutura do composto 169 foi deduzida com base no espectro de RMN ^1H 300MHz em CDCl_3 . O próton anomérico apareceu como duplete ($J=2,1\text{Hz}$) na região de δ 5,21 ppm. Na região de δ 5,28 ppm observa-se um duplete de duplete ($J=1,8\text{Hz}$ e $J=3,3\text{Hz}$) que é designado para H-2. O próton H-4 apareceu na região de δ 5,73 ppm como tripleto ($J=10,1\text{Hz}$) e o próton H-3 aparece em δ 5,56 ppm com duplete de duplete ($J=10,2\text{Hz}$ e $J=3,3\text{Hz}$) proveniente de um acoplamento com H-2 e H-4.

Com estas informações, conclui-se que o composto 166 é manopiranosídeo com a função aglicona orientado axialmente em C-1.

5.4. ATIVIDADES BIOLÓGICAS

5.4.1- ATIVIDADES HIPOLIPIDÊMICAS

As lipoproteínas funcionam no plasma como vesículas transportadoras de lipídeos plasmáticos. Elas formam micelas globulares que consistem de um núcleo não polar formado de triglicerídeos e ésteres de colesterol recobertos por uma camada anfílica de proteínas, fosfolipídeos e colesterol livre [136, 137].

As lipoproteínas são classificadas em ordem crescente de acordo com as suas densidades, que dependem do seu conteúdo protéico: quilomírons (QM), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína (a) [Lp(a)] e lipoproteína de alta densidade (HDL) [137].

A VLDL produzida pelo fígado, com a função de transportar os triglicerídeos de origem endógena, também sofre ação de lipase lipoprotéica [138]. Esse processo resulta na formação da IDL a qual transforma-se em LDL após ação adicional da lipase lipoprotéica [139]. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são tidas como fração responsável pelo depósito de colesterol nas células [140] enquanto as de alta densidade (HDL) participam no transporte reverso do colesterol, nas células para o fígado, para ser metabolizado [141]. Os quilomírons são responsáveis pelo transporte dos lipídeos na dieta.

O aumento na concentração dos níveis lipídicos plasmáticos acarreta em hiperlipidemias primárias ou secundárias. Pacientes com hiperlipidemias são bastante susceptíveis a doenças cardiovasculares e desenvolvimento da arterosclerose. Fatores relacionados com o estilo de vida de indivíduos, tais como, obesidade, fumo, vida sedentária e alcoolismo, podem agravar significativamente os níveis de triglicerídeos e colesterol plasmáticos [142].

Há anos, a terapêutica das dislipidemias tem sido baseada na dieta e quimioterapia. As drogas distribuídas comercialmente para o tratamento de estados hiperlipidêmicos têm sido reduzidas devido a ocorrência de toxicidade hepática, alterações cardiovasculares e distúrbios gastrointestinais, ou devido ao fato que os agentes não reduzem efetivamente o colesterol e triglicerídeos do soro humano [141].

Dentre as drogas hipolipedêmicas, a literatura [141, 143] cita o clofibrato, a colestiramina, o genfibrozil, dentre outras. O genfibrozil reduz o colesterol total 11%, o colesterol da ldl EM 10% e os triglicerídeos em 43 % e aumenta os níveis de colesterol da

HDL em 10%, em doses de 1,2 µg/dia. Além disso, os infartos do miocárdio fatais e não fatais têm as suas incidências reduzidas em 34%.

Novos agentes químicos, com ação hipolipidêmica, estão sob investigação experimental em animais de laboratório. A sacarina e seus derivados têm demonstrado redução de 35-53% e 37-44% nos níveis de triglicerídeos e colesterol plasmáticos, respectivamente [141].

Um outro agente capaz de promover efeitos hipolipidêmicos significativos é a ftalimida. Tem sido demonstrado que essa droga é capaz de reduzir em 56% os níveis triglicerídeos e 43% os níveis de colesterol plasmático em camundongos [144].

Devido ao restrito número de compostos hipolipidêmicos disponíveis, far-se-ão necessárias contínuas investigações por novos agentes, com a finalidade de obtenção de fármacos cada vez mais eficazes e que apresentam menores efeitos colaterais.

Baseado no exposto, realizou-se o teste de atividade hipolipidêmica dos compostos 162, 165, 167, 168 e 169.

O composto ftalimidometil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (162) reduziu os níveis de colesterol e triglicerídeos do plasma de 21 a 25% em camundongos Suíços, machos, brancos, normolipidêmicos, conforme tabela XVII, após 16 dias de tratamento, usando 20mg/kg/dia.

Tabela XVII: Efeito dos compostos 162, 165, 167, 168 e 169 nos níveis de colesterol e triglicerídeos em plasma de camundongo^a.

Compostos	Colesterol (nmol/l)		Triglicerídeos (nmol/l)	
	Antes	Depois	Antes	Depois
162 ^b	3,43 ± 0,29	2,71 ± 0,37 ^e	1,94 ± 0,23	1,44 ± 0,24 ^d
165 ^b	2,98 ± 0,26	2,42 ± 0,22 ^f	1,65 ± 0,08	1,35 ± 0,08 ^e
167 ^c	3,07 ± 0,34	2,54 ± 0,26 ^f	1,63 ± 0,15	1,28 ± 0,12 ^f
168 ^c	3,40 ± 0,46	2,91 ± 0,51 ^e	1,92 ± 0,18	1,48 ± 0,13 ^d
169 ^c	3,43 ± 0,26	2,93 ± 0,28 ^d	1,83 ± 0,25	1,33 ± 0,20 ^e
1% CMC	2,68 ± 0,16	2,66 ± 0,17	1,09 ± 0,04	1,09 ± 0,04

^a Número de ratos por cada grupo = 6. Resultados são mostrados como média ± SD.

^b Resultados para o tratamento com 20 mg/kg/dia.

^c Resultados para o tratamento com 10 mg/kg/dia.

^d p < 0,01; ^e p < 0,001; ^f p < 0,0001.

Observa-se uma pequena redução quando os animais são tratados com ftalimidometil 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (165), onde os níveis de colesterol e triglicerídeos são reduzidos em 17-18%.

Uma melhor atividade hipotrigliceridêmica *in vivo*, mas não uma atividade hipocolesterolêmica é observada quando se realizou o tratamento com os compostos 167, 168 e 169, respectivamente. De acordo com a tabela XVII, observa-se que os animais tratados com 10 mg/kg/dia de ftalimidometil 4,6-di-*O*-benzonil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (167), ftalimidometil 4,6-di-*O*-benzoil- α -D-manopiranosídeo (168) e ftalimidometil 2,3-di-*O*-acetil-4,6-di-*O*-benzoil- α -D-menopiranosídeo (169), exibe uma significativa redução na concentração de triglicerídeo (21%, 23% e 27%, respectivamente).

Os animais que foram tratados com carboximetilcelulose 1%, apresentam alterações mínimas e não significativas ($p > 0,05$) nos níveis de triglicerídeos plasmáticos ($1,09 \pm 0,04$ em controles e $1,09 \pm 0,04$ mmol/l em tratados) e, colesterol plasmático ($2,68 \pm 0,16$ em controles e $2,66 \pm 0,17$ mmol em tratados). Esses lipídeos variaram em torno de 2%, em relação aos níveis obtidos antes do tratamento. Os resultados sugerem que a carboximetilcelulose não interfere com os lipídios plasmáticos e, portanto, pode ser usado como veículo de solubilização dos compostos 162, 165, 167, 168 e 169.

5.4.2. HDL-Colesterol

Diferentes manifestações extra-hepáticas de doenças do fígado são agravadas pelas lipoproteínas anormais plasmáticas com a composição lipídica e apolipoproteínas alteradas [145].

As HDL são sintetizadas no fígado bem como no intestino e têm como principal função captar o colesterol liberado das membranas dos tecidos periféricos para ser transportada para o fígado. Este transporte é chamado transporte reverso do colesterol. Neste processo, o colesterol é esterificado nas HDL, por ação do colesterol aciltransferase (LCAT), através da transferência de resíduos de ácidos graxos da fosfatidilcolina produzida, produzindo lisofosfatidilcolina e colesterol esterificado (CE) [139]. A LCAT é uma glicoproteína sintetizada nos hepatócitos [146] e secretada no plasma, onde circula na forma livre ou complexa com as lipoproteínas de alta densidade [147].

Estudos realizados em ratos transgênicos por Schultz e colaboradores [148] mostraram o importante papel protetor das HDL ricas em apolipoproteína A-I e apolipoproteína A-II (ambas têm como principal lipoproteína, a HDL).

A figura 33 abaixo, mostra o HDL-C do plasma para todos os compostos testados com o aumento significativo ($p < 0,05$).

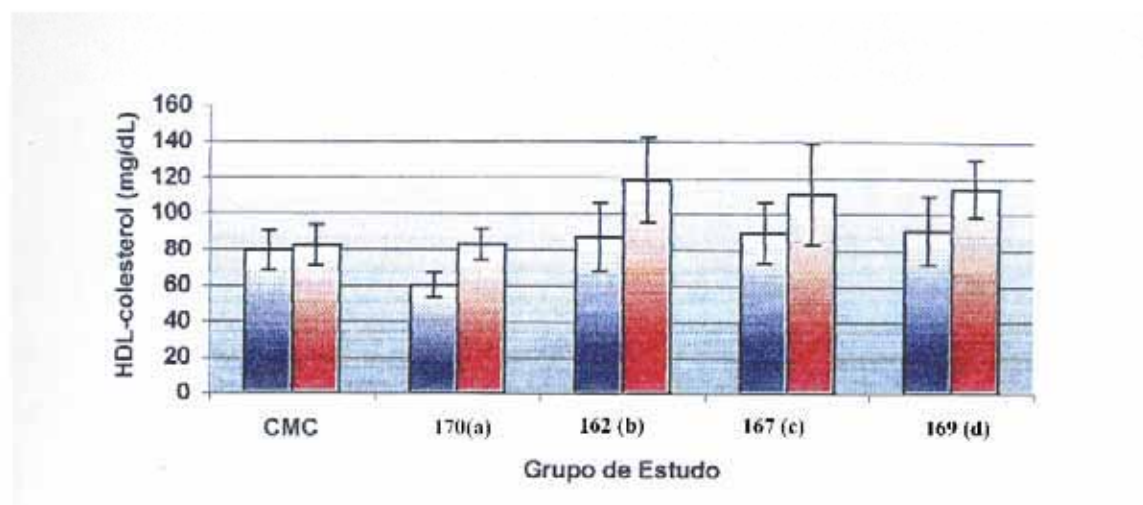
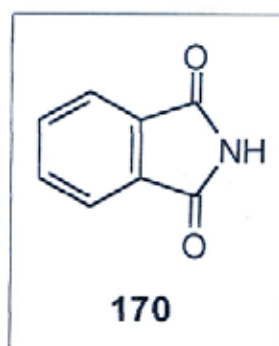


Figura 33: Efeito dos compostos CMC, 170 (a), 162 (b), 167 (c) e 169 (d) sobre o nível de colesterol da HDL em plasma de camundongo. Animais: (■) antes e (■) após 16 dias de tratamento.

O grupo de camundongo tratado com ftalimida 170 (a) 20mg/kg/dia (Figura 33) aumento em 38% o nível de colesterol da HDL.



Quando os animais foram tratados com ftalimidometil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 162 (b), nas mesmas condições de 170 (a), foi encontrado um efeito similar, o colesterol da HDL foi aumentado em 39%. Por outro lado, ftalimidometil 2,3-di-*O*-acetil-4,6-di-*O*-benzoil- α -D-manopiranosídeo 169 (d), com dose similar (20mg/kg/dia) aumentou o colesterol da HDL plasmático só em 27%. Surpreendentemente, podemos observar que o colesterol da HDL foi aumentado 23% quando os animais foram tratados com metade da dose (10mg/kg/dia) de ftalimidometil 4,6-di-*O*-benzoil - α -D-manopiranosídeo 167(c). Finalmente, os animais tratados com carboximetilcelulose 1% apresentaram alterações

mínimas e significativas ($p < 0,05$). O colesterol da HDL variou em torno de 3%. Estudos demonstram que os níveis de colesterol da HDL têm efeito protetor contra doenças coronarianas, sendo inversamente proporcional à prevalência destas doenças [149].

5.4.3. Administração das drogas

Os compostos foram solubilizados em solução de carboximetilcelulose a 1% e administrado oralmente (figura 34) pela manhã [150] com 10 ou 20mg/kg/dia por período de duas semanas em camundongos Suíços, machos, brancos normolipidêmicos (idade em torno de 3 meses, peso do corpo 30-32 g). O peso do corpo do animal foi obtido periodicamente durante o experimento e expressado como porcentagem do peso do animal no dia 0.

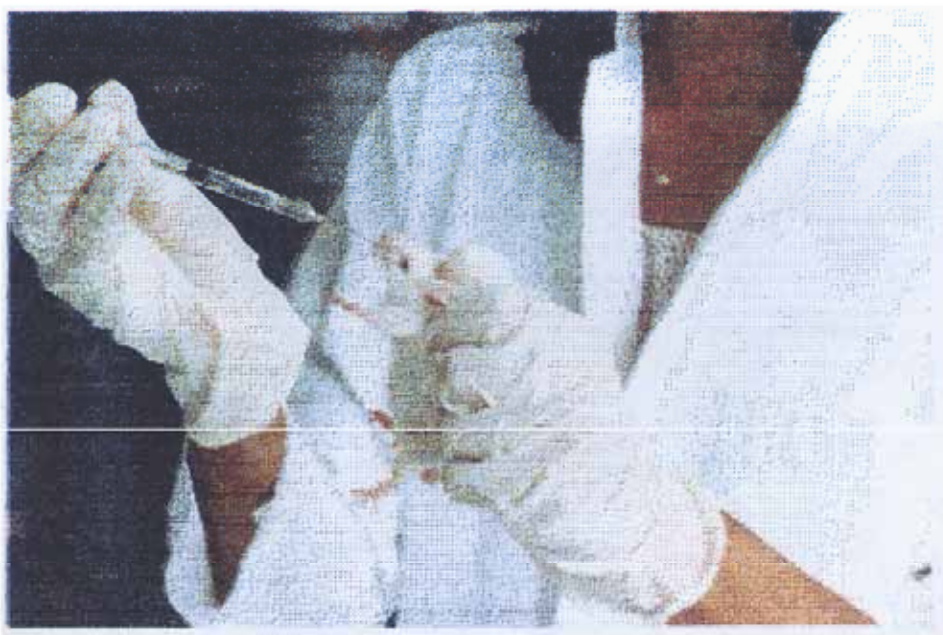


Figura 34: Administração dos compostos por gavagem

5.4.4. Análise de Lipídeos

5.4.4.1. Determinação de colesterol e triglicerídeos

O sangue do animal foi coletado através de punção do plexo coróide em tubo contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA)- (1 mg/ml, sal dissódico), no dia 0 e 16. Em seguida o plasma foi obtido por centrifugação a $2,500 \times g$ por 10 min a 4°C . O colesterol plasmático foi determinado pelo método enzimático (Método CHOD-PAP), uma análise enzimática para determinação fotométrica [151], usando a enzima colesterol esterase, colesterol oxidase e peroxidase contida no teste Merck 1.14830.0001 reagentes Ecoline 25 (Diagnostica-Merck-KgaA, Darmstadt, Germany) de acordo com as instruções de fabricação. Triglicerídeo plasmático (Merk test 1.19706.0001 System Multi-Test) também foi determinado por método enzimático (Método GPO-PAP) [152] por uma combinação da reação catalizada pela lipase, glicerol quinase, glicerofosfato oxidase e peroxidase.

5.4.4.2. Determinação de colesterol da HDL

Para a determinação dos níveis HDL-C foi inicialmente realizada a precipitação seletiva das lipoproteínas LDL e VLDL do plasma, utilizando-se como agentes precipitantes o fosfotungstato de sódio ($10\mu\text{L}$ a 4% : p/v) e cloreto de magnésio ($2,5\mu\text{L}$ a 2M). Após a precipitação, as LDL e VLDL foram removidas por centrifugação a $3.000 \times g$ durante 15 min. O HDL-C foi determinado no sobrenadante.

5.4.5. Análise Estatísticas dos Resultados

Todos os grupos contêm 10 animais e cada determinação é processada antes e após o tratamento com as drogas. Os resultados são expressos como média $\pm$ SD e usado o teste *t* de Student. Em todos os casos, $p < 0,05$ é usado como critério de significância estatística.

5.5.CONCLUSÃO

Os resultados mostram que os compostos 162, 165, 167, 168 e 169, são capazes de reduzir significativamente os níveis de triglicerídeos e colesterol plasmáticos, quando administrados a camundongos em doses de 20mg/kg/dia e 10mg/kg/dia, durante 16 dias. O colesterol da HDL foi aumentado significativamente quando os camundongos foram tratados com os compostos 162(b), 167(c), e 169(d). Finalizando, os referidos compostos, também, oferecem futuro promissor como novos agentes hipolipidêmicos.

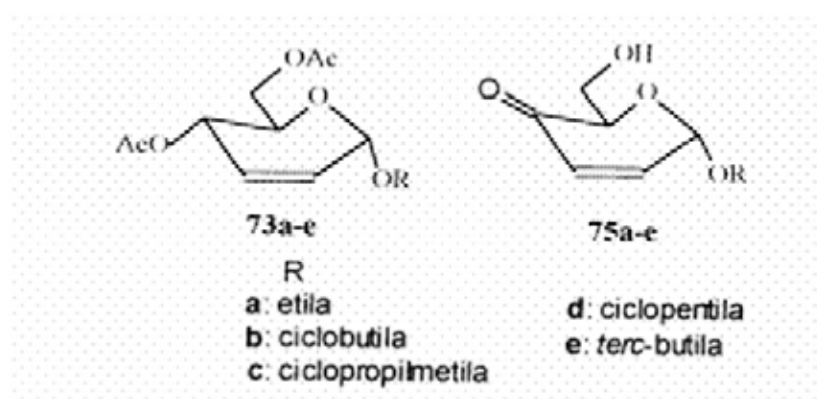
CAPÍTULO 6

CONCLUSÃO GERAL E PERSPECTIVAS

CONCLUSÃO GERAL E PERSPECTIVAS

6.1. CONCLUSÕES

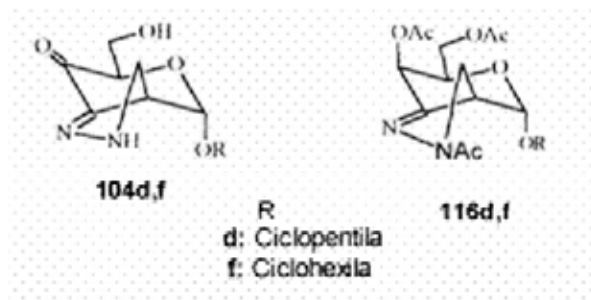
Neste trabalho foram sintetizados os glicosídeos 2,3-insaturados 73a-e, obtidos pelo rearranjo de Ferrier ao tri-*O*-acetil-D-glicol (20) em presença de cinco álcoois diferentes (Etanol, ciclobutanol, ciclopropilmetanol, ciclopentanol e *tert*-butanol). A desacetilização dos compostos 73a-e em um sistema metanol/água/tritilamina e uma posterior oxidação alílica em C-4 de 74a-e utilizando óxido de manganês ativado forneceu as 75a-e que são importantes precursores de aminoaçúcares e outros açúcares.



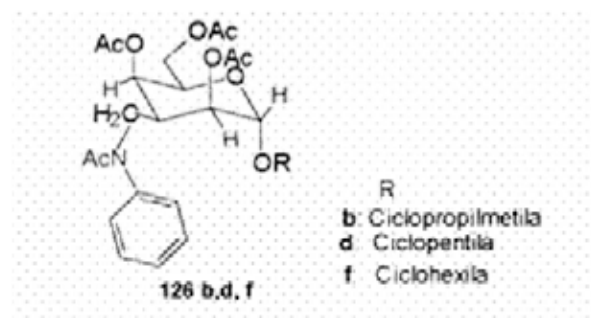
Outros glicosídeos 2,3-insaturados foram sintetizados e discutidos neste trabalho. Os glicosídeos 73b-d, 74b-e, 75b-e, 76d, 77a,d, 78a,d, 96d e 99d, são novos.

Um dos passos importantes da nossa pesquisa foi adição 1,3-dipolar de diazometano a enona 75d para obtenção de um sistema pirano-pirazolino, o qual foi submetido a uma hidrogenação catalítica. No entanto não obtivemos o diaminoaçúcar desejado, mas sim os compostos 116d e 117d, cujas estruturas foram determinadas por RMN ^1H . Com relação a

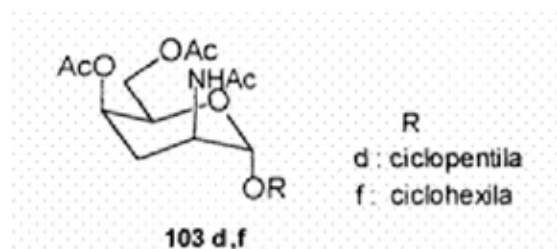
hidrogenação catalítica de 104d, para obtenção de 116d, não obtivemos a quebra da ligação N-N do anel pirazolínico. Isto pode ser atribuído aos hidrogênios equatoriais, H-2 e H-4, que estão a dificultar a atuação do catalisador (Pt) na dupla ligação de 104d, por baixo. Também a molécula do lado oposto não pode se ajustar na superfície do catalisador por causa do OH e o H-7 que são quase-axiais dificultando a aproximação do catalisador.



A reação de cicloadição 1,3-dipolar de nitrona a enona 75c,d,f foi realizada com sucesso e conseguimos três novos aminoaçúcares de cadeia ramificada 122b,d,f que foram comprovados pela análise do espectro RMN ^1H , infravermelho e análise elementar.

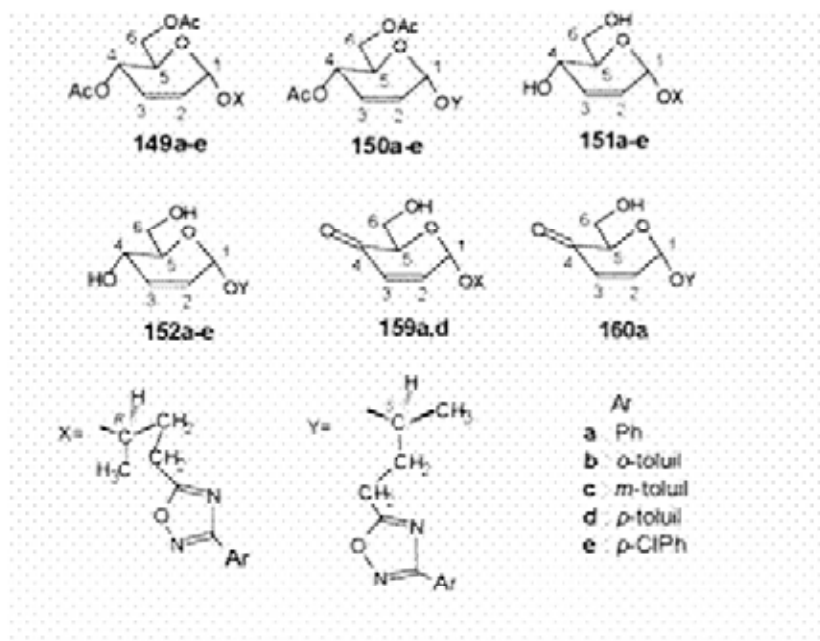


A reação das enonas 75d,f, com azida de sódio forneceu após a sequência de redução, hidrogenação e acetilação, os aminoaçúcares 126d,f e 127d,f em bons rendimentos.



Os compostos 149a-e e 150a-e contendo na cadeia lateral a função 1,2,4-oxadiazol da parte aglicônica foram preparados inicialmente pelo arranjo alílico do composto 20,

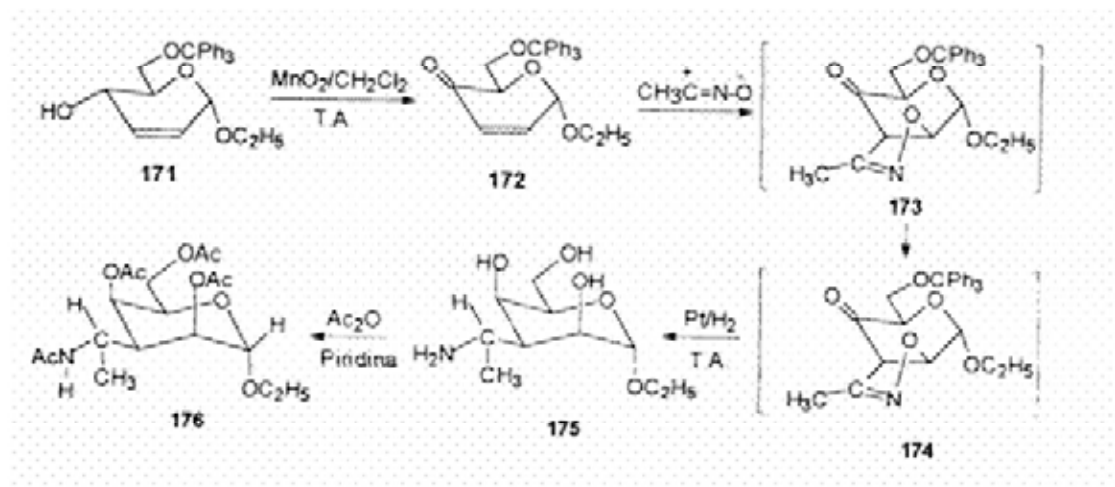
forneendo uma mistura de diastereoisômeros de difícil separação por cromatografia em coluna. Em seguida hidrolisamos os mesmos, que foram separados em cromatografia em coluna para fornecer os compostos 151a-e e 152a-e. Esta separação foi atingida pela primeira vez. A configuração do composto 151d foi determinado por cristalografia de raios-X.



Por último, os testes de atividade hipolipidêmica mostraram que as drogas *N*-ftalimidometil tetra-*O*-acil- α -D-manopiranosídeo e seus derivados são capazes de reduzir os níveis de lipídeos no plasma em camundongos e elas oferecem um futuro promissor como novos agentes hipolipidêmicos.

6.2. PERSPECTIVAS

Adição 1,3-dipolar de diazometano a uma enona sob condições brandas, leva à formação de pirazolina que pode ser transformada num diaminoaçúcar de cadeia ramificada. Estamos interessados em repetir esta reação com o composto enônico 172 (esquema 62), usando diversos reagentes e condições, reexaminar o(s) produto(s) formado(s). Depois então convertamos este(s) produto(s) em diaminoaçúcar(es).



ESQUEMA 62

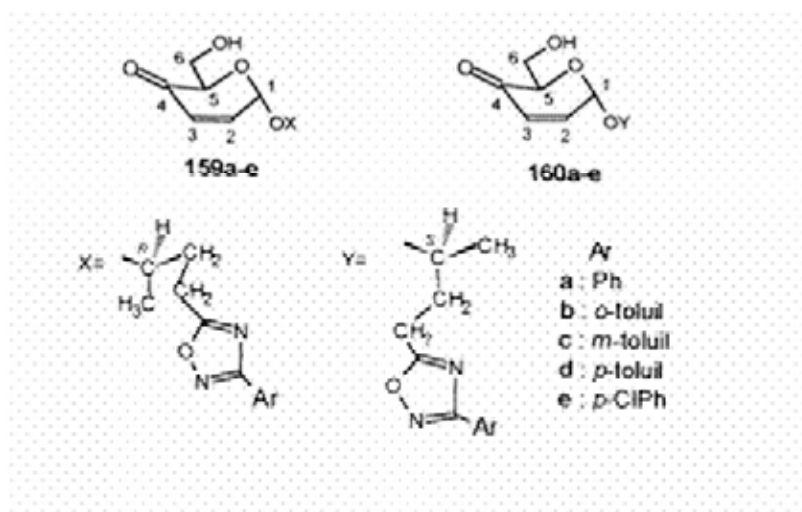
Numa etapa seguinte pretendemos investigar a adição de nitrometano à enona 172 sob condições básicas brandas. O nitroaçúcar assim obtido poderá ser facilmente convertido a aminoaçúcar.

Tentativas para preparar o aminoaçúcar ciclopentil-3-desoxi-3-amino- α -D-altropiranosídeo 136d, a partir de 135d é uma proposta futura, uma vez que a reação de epoxidação não apresentou bom rendimento e será necessário um estudo mais detalhado para aperfeiçoamento deste método.

Como não foi possível quebrar a ligação N-N do anel pirazolínico dos compostos 104d,f por método já descrito, propomos através de uma hidrogenação mais eficaz promover possivelmente a quebra da ligação N-N do anel pirazolínico, o qual fornecerá os diaminoaçúcares esperados.

A adição de óxido de acetonitrila ou do óxido de benzonitrila às enonas 75a-e já iniciada com o sucesso e a posterior hidrogenação catalítica, é uma proposta futura para obtenção de aminoaçúcares.

A enonas 159a-e e 160a-e também poderão ser usadas como “synthon” para síntese de aminoaçúcares, logo futuramente pretende-se obter a séries de enonas.



Diante dos resultados animadores obtidos para álcoois 148a,d tentaremos a redução das cetonas 158b-e com fermento biológico para obtenção dos álcoois 147b-e. Depois cada enantiômero 148b-e será submetido a reação com tri-*O*-acetil-D-glicol 20 para obter os glicosídeos inéditos. Após a purificação de cada enantiômero, a configuração absoluta será verificada.

Pretende-se, posteriormente, transformar os produtos resultantes da adição 1,4 de nitrometano a enonas 75d,f em aminoaçúcares e também transformar o produto resultante da adição 1,3-dipolar de fenil azida a enona 75f.

Finalmente pretendemos realizar outros testes de atividades farmacológicas dos compostos sintetizados. Existem carboidratos e precursores de carboidratos que apresentam atividades antifúngicas, cardiotônica e outras. Daí o nosso interesse em verificar se algumas de nossas substâncias apresentam alguma atividade antibiótica. Também, pretendemos realizar teste em microorganismos utilizando bactérias Gram-positivas e bactérias Gram-negativas.

CAPÍTULO 7

SECÇÃO EXPERIMENTAL

SECÇÃO EXPERIMENTAL

7.1. PROCEDIMENTOS GERAIS

Em geral utilizou-se reagentes e solventes na sua forma comercial, p.a, sem nenhuma purificação adicional (a menos que seja mencionado) dos fornecedores: MERCK, VETEC, CINÉTICA. O hexano comercial foi destilado, antes do uso, sobre cloreto de cálcio, ciclopentanol e *tert*-butanol sobre hidreto de cálcio.

O acompanhamento das reações foi feito através de cromatografia em camada delgada (TCC), onde empregamos placas prontas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F₂₅₄ da Macherey/Nagel (Düren, Alemanha). O solvente usado para correr a placa CH₂Cl₂/AcOEt (9:1) se não for mencionado. Para visualização dos compostos usou-se lâmpada de ultravioleta e / ou cuba contendo vapores de iodo. Para cromatografia em coluna utilizamos sílica-gel 60 (Merck, 70 – 230 mesh)

Os espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) foram obtidos em espectrofotômetro VARIAN modelo Unity Plus, usando CDCl_3 como solvente e tetrametilsilano como padrão interno. Espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro de IV com Transformada de Fourier no instrumento BRUKER Modelo IFS 66.

A estrutura de refinamento e coleção de dados foi executada em difratômetro Siemens P4, no Departamento de Química da Brown University, Providence, RI 02912, USA

Rotação Óptica foi medida no aparelho JASCO Modelo DIP-370 polarímetro, Universidade de São Carlos, S.P. (Brasil) e no polarímetro Perkin-Elmer, modelo 241, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne (França).

7.2. REAÇÕES DESENVOLVIDAS

7.2.1- Procedimentos Gerais para Preparação dos Açúcares Insaturados 73a-e

Método A: Dissolveu-se em balão de fundo redondo de 100 mL, (4,00g; 14,70mmol) de tri-*O*-acetil-D-glicol 20, em 50mL de diclorometano seco. Em seguida, adicionou-se (33,05mmol) o álcool apropriado 72a-e e (1,2g) de montmorillonite K-10 a 0 °C. Posteriormente, mantivemos a mistura reacional sob agitação à temperatura de 45 °C por aproximadamente 1,5 hora. O término da reação foi comprovado pelo desaparecimento do composto de partida verificado por cromatografia em camada delgada, utilizando sistema de acetato de etila: clorofórmio (2:8). Após a reação filtrou-se a mistura reacional e o solvente foi evaporado, resultante num óleo levemente amarelado, o qual foi submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel, obtendo-se o produto principal puro em sistema de hexano: acetato de etila (8:2).

Método B: Dissolveu-se em balão de 100mL (0,50g, 1,83mmol) de tri-*O*-acetil-D-glucal 20 em 30mL de diclorometano seco. Em seguida, adicionou-se (2,00mmol) o álcool apropriado 72a-e e (0,1 mL) de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$. Deixou-se o balão contendo a mistura reagente sob agitação à

temperatura ambiente por 45 minutos. O término da reação foi comprovado por TLC num sistema de acetato de etila: clorofórmio (2:8). Após a reação foi neutralizada com NaHCO_3 . Filtrou-se o sólido e secou-se o filtrado com sulfato de sódio anidro. O produto coletado foi evaporado a pressão reduzida, resultando num xarope de cor escura, ao qual foi realizada cromatografia em coluna de sílica gel num sistema de hexano-acetato de etila (8:2), fornecendo os produtos 73a-e. Os rendimentos de cada método e outros detalhes são dados abaixo.

Etil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (73a) – Foi obtido na forma de um óleo incolor, cujo valor de R_f 0,67 ($\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$, 8:2) e rendimentos (87% pelo método A e 72% pelo método B).

IV $\nu_{\text{ma}}(\text{KBr})$: 1744, 1650, 1223, 1045 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,83 (d, 1H, $J=9,9\text{Hz}$, H-3), 5,70 (dd, 1H, $J=9,9\text{Hz}$ e $J=1,8\text{Hz}$, H-2), 5,12 (dd, 1H, $J=8,4\text{Hz}$ e $J=2,1\text{Hz}$, H-4), 4,95 (sl, 1H, H-1), 4,28-4,06 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 3,40 (m, 2H, CH_2) 2,07 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 1,22 (t, 3H, CH_3).

Rotação específica literatura [58]: $[\alpha]_D^{25} +107^\circ$ (c 1,00, Bezeno)

Ciclobutil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (73b). – O produto da reação mostra valor de R_f 0,68 ($\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$, 8:2) e foi obtida na forma de um óleo incolor com rendimento de 82% pelo método A e 71% pelo método B após purificação em coluna.

IV $\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$: 1745, 1371, 1239, 1028 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,90 (dd, 1H, $J_{2,3}=11,1\text{Hz}$ e $J_{3,4}=1,8\text{Hz}$, H-3), 5,82 (ddd, 1H, $J_{2,3}=11,1\text{Hz}$, $J_{2,4}=1,5\text{Hz}$ e $J_{2,1}=1,8\text{Hz}$, H-2), 5,31 (dddd, 1H, $J_{4,5}=9,6$, $J_{4,3}=1,8\text{Hz}$, $J_{4,2}=1,5\text{Hz}$ e $J_{4,1}=1,0\text{Hz}$, H-4), 5,04 (sl, 1H, H-1), 4,24 (m, 1H, CHO-), 4,18 (dd, 1H, $J_{6,6'}=12,2\text{Hz}$ e $J_{5,6'}=2,4\text{Hz}$, H-6 ou H-6'), 4,13 (dd, 1H, $J_{6,6'}=12,2\text{Hz}$ e $J_{6,5}=5,4\text{Hz}$, H-6 ou H-6'), 4,12 (ddd, 1H, $J_{4,5}=9,6\text{Hz}$, $J_{5,6}=5,4\text{Hz}$ e $J_{5,6'}=2,4\text{Hz}$, H-5), 2,10 (s, 3H, OAc), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,20-2,30 (m, 2H, CH_2), 2,04-1,48 (m, 4H, 2CH_2).

Rotação específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +97^\circ$ (c 1, 11, CHCl_3)

Análise elementar para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (284,308)

Calculado: C, 59,15; H, 7,09

Encontrado: C, 58,97; H, 6,96.

Ciclopropilmetil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (73c). – O método usado foi similar para obtenção de 73a. O rendimento foi de 86% (0,90g). Para o método A e 76% para o método B. O R_f da reação foi 0,69 ($\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$, 8:2).

IV $\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$: 1744, 1372, 1233, 1040 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,92 (d, 1H, $J_{3,2}=10,8\text{Hz}$, H-3), 5,86 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,8\text{Hz}$ e $J_{2,1}=1,5\text{Hz}$, H-2), 5,32 (dd, 1H, $J_{4,5}=9,6\text{Hz}$, $J_{4,3}=2,4\text{Hz}$, H-4), 5,08 (sl, 1H, H-1), 4,24 (dd, 1H, $J_{6,6'}=11,8\text{Hz}$ e $J_{6,5}=2,4\text{Hz}$, H-6 ou H-6'), 4,20 (dd, 1H, $J_{6,6'}=11,8\text{Hz}$ e $J_{6,5}=5,4\text{Hz}$, H-6 ou H-6'), 4,14 (ddd, 1H, $J_{4,5}=9,6\text{Hz}$, $J_{5,6}=5,4\text{Hz}$ e $J_{6,5}=2,4\text{Hz}$, H-5), 3,45 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 2,09 (s, 3H, OAc), 2,08 (s, 3H, OAc), 1,12 (m, 1H, CH), 0,56 (m, 2H, CH_2), 0,22 (m, 2H, CH_2).

Rotação Específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +116^\circ$ (c 1, 11, CHCl_3)

Análise Elementar para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (284,308).

Calculado: C, 58,15; H, 7,09.

Encontrado: C, 5,07; H, 7,12.

Ciclopentil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (73d). – O composto 73d, com R_f 0,74 ($\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$, 8:2), foi obtido na forma de óleo levemente amarelado com rendimento de 87% pelo método A e 72% pelo método B após purificação cromatográfica.

IV $\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$: 1746, 1664, 1234, 1038 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,78 (dd, 1H, $J_{3,2}=10,5\text{Hz}$ e $J_{3,4}=1,5\text{Hz}$, H-3), 5,72 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,5\text{Hz}$, $J_{2,4}=1,5\text{Hz}$, $J_{2,1}=1,8\text{Hz}$, H-2), 5,24 (dddd, 1H, $J_{4,5}=9,6\text{Hz}$, $J_{3,4}=1,5\text{Hz}$, $J_{4,2}=1,8\text{Hz}$ e $J_{4,1}=1,2\text{Hz}$, H-4), 5,02 (sl, 1H, H-1), 4,17 (m, 1H, CHO-), 4,16 (dd, 1H, $J_{6,6'}=12\text{Hz}$ e $J_{5,6'}=2,4\text{Hz}$, H-6 ou H-6'), 4,12 (dd, 1H, $J_{6,6'}=12\text{Hz}$ e $J_{5,6}=5,25\text{Hz}$, H-6 ou H-6'), 4,04 (ddd, 1H, $J_{4,5}=9,6\text{Hz}$, $J_{5,6}=5,25\text{Hz}$, $J_{5,6'}=2,4\text{Hz}$, H-5), 2,02 (s, 3H, OAc), 2,00 (s, 3H, OAc), 1,45-1,75 (m, 8H, 4 CH_2).

Rotação Específica: $[\alpha]_D^{25} +99^0$ (c 0,98, CHCl_3)

Análise Elementar para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (298,33)

Calculada: C, 60,39; H, 7,43

Encontrado: C, 60,25; H, 7,30.

Terc-Butil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (73e). – A reação foi realizada conforme descrito para 74a. O produto foi obtido na forma de um óleo com rendimento de 75% (1,55g) (método A) e 68% (método B). R_f 0,69($\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$, 8:2).

IV $\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$: 1746, 1632, 1227, 1034 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,76 (dd, 1H, $J_{3,2}=10,2$ e $J_{3,4}=3,0\text{Hz}$, H-3), 5,66 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,2\text{Hz}$, $J_{3,4}=1,8\text{Hz}$ e $J_{1,2}=2,4\text{Hz}$, H-2), 5,18 (dddd, 1H, $J_{4,5}=9,6\text{ Hz}$, $J_{3,4}=3,0\text{Hz}$, $J_{2,4}=1,8\text{Hz}$ e $J_{1,4}=1,5\text{Hz}$, H-4), 5,24 (d, 1H, $J_{1,2}=2,4\text{Hz}$, H-1), 4,20 (m, 2H, H-6,6'), 4,12 (dd, 1H, $J_{4,5}=9,6\text{Hz}$, $J_{5,6}=5,7\text{Hz}$, $J_{5,6'}:1,5\text{Hz}$, H-5), 2,00 (s, 3H, OAc), 1,99 (s, 3H, OAc), 1,21 (s, 9H, 3CH₂).

Rotação Específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +100^0$ (c 1,00, CHCl_3)

Análise Elementar para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (286,324)

Calculada: C, 58,73; H, 7,74

Encontrado: C, 58,56; H, 7,77.

7.2.2. Reação de Hidrogenação dos Alquil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (73a-e).

Método: Dissolveu-se em balão de 10 mL (0,1g, 1,83mmol) do alquil acetato 73a-e em 5mL de acetato de etila e em seguida adicionou-se (0,020g, 0,17mmol) de Pd/C 5%. A mistura foi hidrogenada à pressão de 1 atm por um período de 8h. Decorrido este tempo, foi comprovado por cromatografia em camada delgada o término de reação. O catalisador foi removido pela filtração e o filtrado evaporado sob pressão reduzida sendo posteriormente purificado por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com hexano depois passando para um sistema hexano: acetato de etila (9:1), obtendo-se o produto puro.

Etil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-hexopiranosídeo (93a). – O composto hidrogenado foi obtido na forma de um óleo com um rendimento de 83% após purificação cromatográfica.

IV $\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$: 1743, 1442, 1061 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,83 (s, W/2 = 4,65 Hz, 1H, H-1), 4,77-4,63 (m, 1H, H-4), 4,53 (dd, 1H, $J_{6',6}=8,4\text{Hz}$ e $J_{6',5}=2,1\text{Hz}$, H-6' ou H-6), 3,88-4,28 (m, 2H, H-5, H-6 ou H-6'), 3,50 (m, 2H, CH_2), 2,07 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 2,23 (m, 1H, CH_2), 1,51 (m, 3H, CH_2), 1,22 (t, 3H, CH_3).

Rotação Específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +28,83^0$ (c 2,3, CHCl_3)

Ciclobutil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-hexopiranosídeo (94b) – O composto 93b foi obtido na forma de um óleo com 86% de rendimento conforme método descrito acima.

IV ν_{max} (KBr): 1743, 1440, 1040 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,82 (sl, W/2 = 5,58 Hz, 1H, H-1), 4,70 (m, 1H, H-4), 4,19 (dd, $J_{6,6'}=12\text{Hz}$, $J_{6,5}=5,1\text{Hz}$, 1H, H-6), 4,09 (dd, $J_{6',6}=12\text{Hz}$, $J_{6',5}=1,1\text{Hz}$, 1H, H-6'), 3,96 (ddd, $J_{5,4}=12,6\text{Hz}$, $J_{5,6}=5,1\text{Hz}$, $J_{5,6'}=2,1\text{Hz}$, 1H, H-5), 3,46 (m, 1H, CHO-), 3,91-4,25 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 2,05 (s, 3H, OAc), 2,01 (s, 3H, OAc), 2,16-2,24 (m, 4H, 2 CH_2), 1,48-1,92 (m, 6H, 2 CH_2).

Rotação Específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +221^0$ (c 0,9, CHCl_3).

Análise Elementar para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$ (290,828)

Calculada: C, 58,27; H, 7,77

Encontrado: C, 58,39; H, 8,13.

Ciclopropilmetil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-hexopiranosídeo – (93c) – O composto 93c foi obtido na forma de um óleo com 83% rendimento.

IV ν_{max} (KBr): 1742, 1440, 1040 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,86 (sl, W/2 $J_{6,5}=5,15\text{Hz}$, 1H, H-1), 4,71 (m, 1H, H-4), 4,24 (dd, $J_{6,6'}=12\text{Hz}$, $J_{6,5}=5,4\text{Hz}$, 1H, H-6), 4,08(dd, $J_{6',6}=12\text{Hz}$, $J_{6',5}=2,1\text{Hz}$, 1H, H-6'), 3,93 (ddd, $J_{5,4}=10,2\text{Hz}$, $J_{5,6}=5,4\text{Hz}$, $J_{5,6'}=2,1\text{Hz}$, 1H, H-5), 3,35 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 2,06 (s, 3H, OAc), 2,03 (s, 3H, OAc), 1,78-2,00 (m, 4H, 2CH_2), 1,07 (m, 1H, CH), 0,53 (m, 2H, CH_2), 0,21 (m, 2H, CH_2).

Análise Elementar para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$ (290,828)

Calculada: C, 58,27; H, 7,77

Encontrado: C, 58,03; H, 8,01.

Ciclopentil 4,6-di-*O*-acetil-2,3—diedsoxi- α - D-Hexopiranosídeo (93d). – O composto 93d, com R_f 0,74 ($\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$, 8:2), foi obtido na forma de um óleo com rendimento de 94% após purificação cromatográfica.

IV ν_{max} (KBr): 1744, 1438, 1041 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,84 (sl, W/2 $J_{6,5}=5,2\text{Hz}$, 1H, H-1), 4,66 (m, 1H, H-4), 4,21 (dd, $J_{6,6'}=12\text{Hz}$, $J_{6,5}=5,4\text{Hz}$, 1H, H-6), 4,05(dd, $J_{6',6}=12\text{Hz}$, $J_{6',5}=2,1\text{Hz}$, 1H, H-6'), 3,90 (ddd, $J_{5,4}=10,2\text{Hz}$, $J_{5,6}=5,4\text{Hz}$, $J_{6',5}=2,1\text{Hz}$, 1H, H-5), 4,17 (m, 1H, CHO-), 4,16 (dd, 1H, $J_{6,6'}=12\text{Hz}$ e $J_{6',5}=2,4\text{Hz}$, H-6 ou H-6'), 4,12 (dd, 1H, $J_{6,6'}=12\text{Hz}$ e $J_{6',5}=2,25\text{Hz}$, H-6 ou H-6'), 4,04 (ddd, 1H, $J_{4,5}=9,6\text{Hz}$, $J_{5,6}=5,25\text{Hz}$, H-5) 2,02 (s, 3H, OAc), 2,00 (s, 3H, OAc), 1,46-1,91 (m, 12H, 6CH_2).

Rotação Específica: $[\alpha]_D^{28} +221^0$ (c 4,7, CHCl_3).

Análise Elementar para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (300,350)

Calculada: C, 59,98; H, 8,05

Encontrado: C, 60,40; H, 8,23.

Terc-Butil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-hexopiranosídeo (93e). – A reação foi realizada conforme descrito para 93a e o produto foi obtido na forma de óleo com rendimento 90%.

IV ν_{max} (KBr): 1743, 1440, 1239, 1041 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,12 (sl, W/2 5,8Hz, 1H, H-1), 4,68 (m, 1H, H-4), 4,53 (dd, $J_{6,6'}=11,7\text{Hz}$ $J_{6,5}=5,1\text{Hz}$, 1H, H-6) 4,12 (ddd, 1H, $J_{4,5}=9,6\text{Hz}$, $J_{5,6'}=1,5\text{Hz}$, H-5) 3,99 (dd, $J_{6',6}=11,7\text{Hz}$ e $J_{6',5}=2,1\text{Hz}$, 1H, H-6'), 2,04 (s, 3H, OAc), 2,03 (s, 3H, OAc), 1,66-1,94 (m, 4H, 2CH₂), 1,21 (s, 9H, 3CH₃).

Rotação Específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +77^0$ (c 10, CHCl_3).

Análise Elementar para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (290,33 8)

Calculada: C, 57,91; H, 8,33

Encontrado: C, 57,43; H, 7,97.

7.2.3. Procedimento geral para Preparação dos Alquil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 74a-e.

Em balão de 125mL (1,25g, 5,3 mmol) dos compostos 73a-e, foi dissolvido em sistema de metanol: água: trietilamina (9:6:1) e deixado sob agitação por um tempo de 4 horas, sendo o término da reação comprovado por cromatografia em camada delgada em um sistema de acetato de etila: diclorometano (2 : 8). O solvente do produto obtido foi evaporado a pressão reduzida e submetido a uma purificação pela cromatografia em coluna de sílica gel em um sistema de acetato de etila: hexano (6:4), obtendo assim o produto com rendimento quantitativo. Os detalhes de cada composto são dados abaixo.

Etil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (74a) – O produto foi obtido na forma de um óleo segundo metodologia descrita acima (rendimento de 86%). O valor do R_f para reação foi 0,09.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3453 (OH), 1648, 1043 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,90 (m, 1H, H-3), 5,70 (m, 1H, H-2), 5,10 (d, 1H, $J=3,3$ Hz, H-4), 4,95 (sl, 1H, H-1), 3,40-4,20 (m, 5H, H-5, H-6, H-6') e CH_2), 3,24 (redondo, 2H, OH), 1,22(t, 3H, CH_3).

Rotação específica literatura [58]: $[\alpha]_D^{+98} (c\ 1,00, \text{EtOH})$.

Ciclobutil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (74b) – O composto foi obtido como óleo segundo método descrito para 74a. O rendimento da reação foi de 84%.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3378 (OH), 1444, 1054 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,97 (ed, 1H, $J_{3,2}=10,5\text{Hz}$, H-3), 5,73 (dt, 1H, $J_{2,3}=10,5\text{Hz}$ e $J_{1,2}=2,4\text{Hz}$, H-2), 4,98 (sl 1H, H-1), 4,21 (sl, 1H, H-4), 3,83 (d, $J_{6,5}=J_{6',5}=3,9\text{Hz}$, 2H, H-6 e H-6'), 3,67 (dt, $J_{5,4}=9,0\text{Hz}$ e $J_{5,6}=3,9\text{Hz}$, 1H, H-5), 3,64 (m, 1H, CH-O), 2,65 (redondo, 1H, 1OH), 2,24 (redondo, 1H, 1OH), 1,42-2,06 (m, 6H, 3 CH_2).

Rotação específica $[\alpha]_D^{25} = -52^{\circ} (c\ 0,52, \text{CHCl}_3)$

Análise Elementar para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (200,234)

Calculado: %C 59,98 %H 8,05

Encontrado: %C 59,47 %H 7,88

Ciclopropilmetil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (74c). – Composto obtido em forma de cristais (Rendimento da reação de 95%). R_f 0,17.

Ponto de fusão: 98,5-99,9 °C.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3396 (OH), 1437, 1035 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,95 (d, 1H, $J_{3,2}$ = 9,9Hz, H-3), 5,79 (dd, 1H, $J_{3,2}$ = 9,9Hz e $J_{1,2}$ = 2,1Hz, H-2), 5,05 (sl, 1H, H-1), 4,23 (sl, 1H, H-4), 3,87 (sl, 2H, H-6 e H-6'), 3,75 (dt, $J_{5,4}$ = 9,0Hz e $J_{5,6}$ = 4,2Hz, 1H, H-5), 3,40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 1,90 (redondo, 1H, 1OH) e 1,75 (redondo, 1H, 1OH), 1,09 (m, 1H, CH), 0,23-0,57 (m, 4H, CH_2).

Rotação Específica: $[\alpha]_D^{25} +63^\circ$ (c 0,97, CHCl_3).

Análise Elementar para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (200,234)

Calculado: C, 59,98; H, 8,05

Encontrado: C, 59,70, H, 7,90.

Ciclopentil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (74d). – O produto foi obtido com 93% na forma de um óleo, conforme método descrito acima. R_f 0,16.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3404 (OH), 1642, 1040 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,95 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 10,2Hz, H-3), 5,70 (dt, 1H, $J_{2,3}$ = 10,2Hz e $J_{1,2}$ = 2,4Hz, H-2), 5,04 (sl, 1H, H-1), 4,23 (m, 1H, CH-O), 4,21 (dl, $J_{4,5}$ = 9,3Hz, 1H, H-4), 3,87 (sl, 2H, H-6 e H-6'), 3,70 (dd, $J_{4,5}$ = 9,3Hz e $J_{5,6}$ = 3,9Hz, 1H, H-5), 2,33 (redondo, 1H, 1OH), 2,22 (redondo, 1H, 1OH), 1,83-1,51 (m, 10H, 4 CH_2).

Rotação Específica: $[\alpha]_D^{25} +54^\circ$ (c 1,05, CHCl_3).

Análise Elementar para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (214.12)

Calculado: C, 61,70; H, 8,47

Encontrado: C, 61,28; H, 8,37.

Terc-Butil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 74e – O composto 74e foi obtido como óleo segundo descrito para 74a. Rendimento: 89%.

IV ν_{max} (KBr): 3405 (OH), 1391, 1042 cm^{-1} .

RMN ^1H (D_2O): δ 5,91 (d, 1H, $J_{3,2} = 9,9\text{Hz}$, H-3), 5,60 (dt, 1H, $J_{2,3} = 9,9\text{Hz}$ e $J_{1,2} = 2,4\text{Hz}$, H-2), 5,28 (d, $J = 1,2\text{Hz}$, H, H-1), 4,15 (dl, $J_{4,5} = 9,3\text{Hz}$, 1H, H-4), 4,81 (d, $J_{5,6} = 4,2\text{Hz}$, 2H, H-6 e H-6'), 3,76 (dd, $J_{4,5} = 9,3\text{Hz}$, $J_{5,6} = 4,2\text{Hz}$, 1H, H-5), 2,37 (redondo, 2H, 2OH), 1,28 (s, 9H, 3 CH_3).

Rotação Específica: $[\alpha]_D^{25} +64^\circ$ (c 0,96, CHCl_3).

Análise Elementar para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ (214.12)

Calculado: C, 58,09; H, 9,01

Encontrado: C, 57,73; H, 9,00.

7.2.4. Preparação do ciclopentil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosídeo (94d).

Método: Dissolven-se em balão de 10mL (0,1g, 1,83mmol) do diol 74d em 5mL de acetato de etila e em seguida adicionou-se (0,020g, 0,17mmol) de Pd/C 5%. A mistura foi hidrogenada à pressão de 1,5atm por um período de 4h. Decorrido este tempo, o término da reação foi comprovado por cromatografia em camada delgada. Encerrada a reação o catalisador foi removido pela filtração e o filtrado evaporado sob pressão reduzida sendo posteriormente purificado por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com hexano depois passando

para um sistema hexano: acetato de etila (9:1), quando 0,09g do produto saiu puro (rendimento de 95%). R_f 0,16.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3405, 1645, 1456, 1055 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,84 (m dd, $J_{1,2}=1,5\text{Hz}$, $J_{1,2'}=2,7\text{Hz}$, 1H, H-1), 4,15 (dl, 1H, $J_{4,5}=9,0\text{Hz}$, 1H, H-4), 3,72-3,85 (dddd, $J_{6,6'}=11,7\text{Hz}$, $J_{6,5}=3,6\text{Hz}$ e $J_{6',5}=3,3\text{Hz}$, 2H, H-6 e H-6'), 3,59 (dt, 1H, $J_{5,4}=9,0\text{Hz}$ e $J_{5,6}=3,3\text{Hz}$, 1H, H-5), 3,54 (m, 1H, CH-O), 3,40 (redondo, 2H, 2OH), 1,86-1,51 (m, 12H, 6 CH_2).

Rotação Específica: $[\alpha]_D^{28} +138^\circ$ (c 1,4, CHCl_3)

7.2.5. Procedimento Geral para Preparação de Alquil 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulosos 75a-e

Em um balão de fundo redondo de 250mL, (1,00; 4,67mmol) do diol 74a-e foi dissolvido em 150mL de diclorometano seco e adicionou-se (9,0g, 53mmol) de MnO_2 ativado. A reação foi submetida a agitação por um período de 5 horas a temperatura ambiente. O término da reação foi comprovado por TLC. Em seguida fez-se uma filtração a vácuo utilizando celite, logo após o solvente foi retirado em aparelho rotaevaporador. O espectro de RMN ^1H confirmou a presença dos compostos desejados.

Etil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose 75a – O composto 75a foi obtido na forma de cristais com 65% de rendimento segundo metodologia acima. O valor de R_f para o composto foi de 0,36 ($\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$, 8:2). Solvente de cristalização hexano-éter.

Ponto de fusão: 87,4-88,6 $^\circ\text{C}$ (Lit. [29] : 85-86 $^\circ\text{C}$)

IV $\nu_{\max}$ (KBr) : 3450 (OH), 1689 (C=O), 1054 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 6,89 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,5$ Hz and $J_{2,1}=3,6$ Hz, H-2), 6,10 (d, 1H, $J_{3,2}=10,5$ Hz, H-3), 5,28 (d, 1H, $J=3,6$ Hz, H-1), 4,50 (t, 1H, $J_{3,6}=4,5$ Hz, H-5), 3,68 (m, 1H, O-CH), 3,86-4,00 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 3,11 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 2,22 (redondo, 1H, OH), 1,25 (t, 3H, $J=6,9$ Hz, CH_3).

Rotação específica literatura [29]: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -14,5 \pm 2^\circ$ (c 2,06, CHCl_3).

Análise Elementar: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ (172,18)

Calculado: C, 55,81; H, 7,02.

Encontrado: C, 55,52; H, 6,86.

Ciclobutil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose 75b – O composto 75b foi obtido na forma semi-sólido segundo método descrito acima. R_f 0,35. Após purificação em coluna obteve-se o composto 75b com 70% rendimento.

IV ν_{max} (KBr): 3267 (OH), 1691 (C=O), 1328, 1049 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 6,86 (dd, 1H, $J_{2,3}= 10,2$ Hz and $J_{2,1}3,6$ hz, H-2), 6,11 (d, 1H, $J_{3,2}= 10,2$ Hz, H-3), 5,27 (d, 1H, $J_{1,2}= 3,6$ Hz, H-1), 4,52 (t, 1H, $J_{5,6}= 4,5$ Hz, H-5), 4,24-4,34 (m, 1H, CH-O), 4,02 (dd, $J_{6,6'}= 11,7$ Hz, $J_{6',5}= 4,5$ Hz, 1H, H-6 ou H-6'), 3,90 (dd, $J_{6',6}= 11,7$ Hz, $J_{6',5}= 4,5$ Hz, 1H, H-6 ou H-6'), 2,56 (redondo, 1H, OH), 1,45-2,34 (m, 6H, 3CH_2).

Análise Elementar: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ (202,72)

Calculado: C, 59,25; H, 7,20.

Encontrado: C, 59,21; H, 7,01.

Ciclopropilmetil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose (75c). – Composto obtido como cristais com 68% de rendimento, R_f 0,32. Cristalização e Recristalização em hexano-éter.

Ponto de fusão: 96,4-96,9 °C.

IV ν_{max} (KBr): 3456 (OH), 1692 (C=O) cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 6,92 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,5Hz$ and $J_{2,1}=3,6Hz$, H-2), 6,13 (d, 1H, $J_{3,2}=10,5Hz$, H-3), 5,33 (d, 1H, $J_{1,2}=3,6Hz$, H-1), 4,52 (t, 1H, $J_{5,6}=4,2Hz$, H-5), 4,03 (dd, $J_{6,6'}=11,7Hz$, $J_{6,5}=4,2Hz$, 1H, H-6), 3,93 (dd, $J_{6',6}=11,7Hz$, $J_{6',5}=4,2Hz$, 1H, H-6'), 3,52 (m, 2H, O-CH₂), 1,95 (redondo, 1H, OH), 1,18 (m, 1H, CH), 0,20-0,60 (m, 4H, 2CH₂).

Rotação específica: $[\alpha]_D^{28} +18,6^\circ$ (c 1,2, $CHCl_3$).

Análise Elementar para $C_{10}H_{14}O_4 \cdot 1/4H_2O$ (202,72)

Calculado: C, 59,25; H, 7,20.

Encontrado: C, 59,34; H, 7,18.

Ciclopentil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose (75d). – O composto 75d foi obtido na forma de cristal segundo método descrito acima. R_f 0,39. Rendimento: 76,3%. Solvente de cristalização hexano-éter.

Ponto de fusão: 76,4-77,0 °C.

IV ν_{max} (KBr): 3457 (OH), 1692 (C=O) cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 6,85 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,2Hz$ and $J_{2,1}=3,6Hz$, H-2), 6,09 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2Hz$, H-3), 5,32 (d, 1H, $J_{1,2}=3,6Hz$, H-1), 4,49 (t, 1H, $J_{5,6}=4,5Hz$, H-5), 4,34 (m, 1H, O-CH), 4,01 (dd, $J_{6,6'}=11,7Hz$, $J_{5,6}=4,5Hz$, H-6), 3,91 (dd, $J_{6',6}=11,7Hz$, $J_{6',5}=4,6Hz$, H-6), 2,22 (pico largo, 1H, OH), 1,55-1,87 (m, 8H, 4CH₂).

Rotação específica: $[\alpha]_D^{25} -30^\circ$ (c 0,92, CHCl_3).

Análise Elementar para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (212,24)

Calculado: C, 62,25; H, 7,59.

Encontrado: C, 62,15; H, 7,39.

Terc-butil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose 75e – O composto foi obtido como óleo segundo método já descrito. $R_f=0,38$. Rendimento 58%.

IV ν_{max} (KBr): 3409 (OH), 1722, 1049 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 6,81 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,2\text{Hz}$ e $J_{2,1}=3,9\text{Hz}$, H-2), 6,10 (d, 1H, $J_{2,3}=10,2\text{Hz}$, H-3), 5,55 (d, 1H, $J=3,9\text{Hz}$, H-1), 4,58 (t, 1H, $J=4,5\text{Hz}$, H-5), 3,98 (dd, $J_{6,6}=12,3\text{Hz}$, $J_{6,5}=4,5\text{Hz}$, H-6), 3,89 (dd, $J_{6,6}=12,3\text{Hz}$, $J_{6,5}=4,5\text{Hz}$, H-6'), 2,20 (redondo, 1H, OH), 1,30 (s, 9,0H, 3 CH_3).

Rotação específica: $[\alpha]_D^{25} -7^\circ \pm 2^\circ$ (c 1,7, CH_2Cl_2).

Análise Elementar: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (209,240)

Calculado: C, 57,40; H, 8,18.

Encontrado: C, 57,31; H, 8,13.

7.2.6. Preparação do ciclopentil 6-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enipiranosid-4-ulose 96d

Em (0,50g, 2,4mmol) de produto oxidado 75d, foi adicionado (4mL) de piridina seca e (1,69mL) de anidrido acético sob agitação e a 0°C por 30 minutos. A reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por um período de 18h até formação do produto acetilado

96d, confirmado por TLC em sistema de acetato de etila: diclorometano (1:9) apresentando $R_f=0,57$ (R_f do produto inicial 0,39). Após evaporação do solvente a mistura reacional foi submetido a cromatografia em coluna de sílica gel fornecendo 0,38g do produto desejado foi submetido a cromatografia em coluna de sílica gel fornecendo 0,38g de produto desejado na forma de óleo cuja estrutura foi confirmada por RMN ^1H . Rendimento de 63,3%.

IV ν_{max} (KBr): 1742, 1699, 1223, 1030 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 6,85 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,2\text{Hz}$ e $J_{2,1}=3,6\text{Hz}$, H-2), 6,07 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2\text{Hz}$, H-3), 5,30 (d, 1H, $J_{1,2}=3,6\text{Hz}$, H-1), 4,65 (t, $J_{5,6}=3,3\text{Hz}$, 1H, H-5), 4,46 (d, $J_{6,5}=3,3\text{Hz}$, 2H, H-6 e H-3), 4,31 (m, 1H, CH-O-), 2,03 (s, 3H, OAc), 1,54-1,80 (m, 8H, 4CH₂).

Rotação específica: $[\alpha]_D^{25} +51^\circ$ (c 1,4, CH₂Cl₂).

Análise Elementar para C₁₃H₁₈O₅.1/2H₂O (263,28)

Calculado: C, 59,30; H, 7,27.

Encontrado: C, 59,15; H, 7,28.

7.2.7. Preparação do ciclopentil 2,3-didesoxi-4,6-di-*O*-metil- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 76d

Em um balão de 50mL contendo 0,43g (17,9 mmol) de hidreto de sódio lavado com hexano seco foi adicionado 1,36 mL de iodeto de metila gota-a-gota. Em seguida, 108g (5,04mmol) do diol 74d, dissolvido em DME seco, é adicionado aos poucos na mistura contida no balão, observa-se uma relação enérgica. A reação é deixada à temperatura ambiente por 3 horas sob agitação. O término da reação foi comprovado por TLC em sistema de acetato de etila: diclorometano (1 : 9) apresentando $R_f=0,58$. Em seguida evaporou-se todo o solvente sob pressão reduzida. Após purificação em cromatografia em coluna obteve-se 0,80g do produto esperado na forma de um xarope d com 65,7% de rendimento.

IV ν_{max} (KBr): 1454, 1097, 1032 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 6,02 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2\text{Hz}$, H-3), 5,70 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,2\text{Hz}$, $J_{1,2}=2,7\text{Hz}$ e $J_{2,4}=1,5\text{Hz}$, H-2), 5,04 (d, 1H, $J=2,7\text{Hz}$, H-1), 4,28 (m, 1H, CH-O), 3,83-3,93 (m, 2H, H-4 e H-5), 3,63 (dd, $J=3,6\text{Hz}$ e $J=10,4\text{Hz}$, 2H, H-6 e H-6'), 3,38 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3,42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-$), 1,50-1,80 (m, 8H, 4 CH_2).

Rotação específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +90^\circ$ (c 0,39, CHCl_3).

Análise Elementar para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (242,32)

Calculado: C, 64,43 %H, 9,15.

Encontrado: C, 64,59 %H, 9,22.

7.2.8. Preparação do Ciclopentil 2,3-anidro- α -D-alopiranosídeo 136d

A uma solução (0,400g, 186mmol) do diol 74d em 15mL de diclorometano seco, adicionamos a 0°C e sob agitação (0,214g, 1,24mmol) do ácido meta-cloroperoxibenzóico (MCPBA). Mantivemos a reação a 0°C por 3 horas. O final da reação foi monitorado pela cromatografia em camada delgada em sistema de acetato de etila: diclorometano (1 : 9) apresentando $R_f=0,10$. Em seguida filtramos e lavamos o resíduo no filtro com porções de diclorometano. Lavamos a fase orgânica com bicarbonato de sódio (1X 20mL). Secamos os extratos com Na_2SO_4 anidro. Após evaporação do solvente o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com hexano e depois passou para um sistema de 40% de acetato de etila e 60% de hexano, quando o produto saiu puro na forma de um xarope. Análise por RMN ^1H de várias frações reunidas revelou a presença do composto desejado, o qual foi obtido 0,14g (rendimento de 36%). O produto foi cristalizado e recristalizado em hexano-éter.

Ponto de fusão: 111,9-113,1 °C

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3400 (OH), 1642, 1051 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,06 (d, 1H, $J=3,0\text{Hz}$, H-1), 4,22 (m, 1H, CH-O), 3,99 (t, 1H, $J_{4,5}=9,6\text{Hz}$, H-4), 3,82 (dl, 2H, $J_{6,5}=3,6\text{Hz}$, H-6 e H-6'), 3,67 (dd, 1H, $J_{5,4}=9,0\text{Hz}$ e $J_{5,6}=3,9\text{Hz}$, H-5), 3,54 (dd, 1H, $J_{2,1}=3,0\text{Hz}$ e $J_{2,3}=3,9\text{Hz}$, H-2), 3,48 (dd, $J_{3,4}=2,1\text{Hz}$ e $J_{3,2}=3,9\text{Hz}$, H-3), 2,03 (s, 1H, OH), 1,50-1,80 (m, 8H, 4 CH_2).

Rotação específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} 95^\circ$ (c 1,3, CH_2Cl_2)

Análise elementar para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (230,26)

Calculado: C, 57,38; H, 7,88

Encontrado: C, 57,51; H, 8,02.

7.2.9. Preparação dos compostos alquil 2,3-didesoxi-6-*O*-tritol- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 77 a,d e alquil 2,3-didesoxi-6-*O*-benzil- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 78 a,d

Método A: Em um balão de fundo redondo de 50mL, colocou-se (1,15g, 5,4mmol) do diol 74a,d em 6mL de piridina seca sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida adicionou-se (1,53g, 5,5mmol) de trifenilclorometano, deixou-se a mistura agitando por 48h a temperatura ambiente. O término da reação foi comprovado por TLC. Em seguida diluímos com 40mL de gelo picado. Extraímos a fase orgânica com acetato de etila (3x20mL), neutralizando a mistura com uma solução saturada de NaHCO_3 , lavamos com água e secamos os extratos reunidos com Na_2SO_4 anidro. Após evaporação do solvente a mistura foi submetida a uma purificação por cromatografia em coluna. Os rendimentos das reações são mostrados abaixo.

Etil 2,3-didesoxi-6-*O*-tritol- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 78a – Composto obtido como um xarope com rendimento de 75,05%. Apresetando $R_f=0,62$.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3419 (OH), 1597, 1491, 1382, 1053, 761 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,20-7,50 (m, 15H, Ph-H), 5,89 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2\text{Hz}$, H-3), 5,75 (d, 1H, $J_{2,3}=10,2\text{Hz}$, $J_{2,1}=2,7\text{Hz}$, $J_{2,4}=2,4\text{Hz}$, H-2), 5,00 (sl, 1H, H-1), 4,30 (dl, 1H, $J=8,7\text{Hz}$, H-4), 3,85 (m, 1H, H-5), 3,56-3,80 (m, 2H, CH_2), 3,51 (dd, $J_{6,6'}=9,6\text{Hz}$, H-6), 3,36 (dd, $J_{6',6}=9,6\text{Hz}$, $J_{6',5}=5,7\text{Hz}$, H-6'), 2,20 (redondo, s, 1H, OH), 1,25 (t, $J=6,9\text{Hz}$, 3H, CH_3).

Rotação específica: $[\alpha]_D^{25} 12^\circ \pm 2^\circ$ (c 1,3, CH_2Cl_2)

Análise Elementar para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (416,52).

Calculado: C, 77,85; H, 6,78

Encontrado: C, 78,04; H, 7,02

Ciclopentil 2,3-didesoxi-6-*O*-tritol- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 78d – Composto obtido como xarope com rendimento de 90%. Apresentando $R_f=0,56$.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3471 (OH), 1596, 1328, 1053, 759 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,35-7,24 (m, 15H, Ph-H), 6,39 (dd, 1H, $J_{3,2}=12\text{Hz}$, $J_{3,1}=2,4\text{Hz}$, H-3), 6,26 (dd, 1H, $J_{2,3}=12\text{Hz}$, $J_{2,1}=3,6\text{Hz}$, H-2), 4,98 (s, 1H, H-1), 4,83 (m, 1H, H-4), 4,33 (sl, 1H, CH-O), 3,73-4,14 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 2,33 (redondo, 1H, OH), 1,85-1,25 (m, 8H, 4 CH_2).

Método B: A uma solução de 74a,d (0,500g, 2,78mmol) em tetrahydrofurano (2 mL) é adicionado uma suspensão (0,060g, 2,5mmol) de NaH em THF (2 mL) a 0°C sob agitação e atmosfera de argônio. Mantivemos a reação sob agitação a temperatura ambiente por 15

minutos. Em seguida, adicionamos a 0°C e sob agitação (0,68g, 3,97 mmol) de brometo de benzila e quantidade catalítica de iodeto de tetrabutilamônio. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por um período de 3 horas. O final da reação foi monitorada pela cromatografia em camada. Encerrada a reação a mistura foi lavada com solução saturada de NaCl e extraída com acetato de etila (3x20mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio e solvente evaporado sob pressão reduzida. Submeteu o composto bruto obtido a purificação pela cromatografia em coluna compactada com sílica gel. As frações contendo uma mancha foram combinadas, evaporadas e obteve-se o produto desejado, conforme descrito abaixo.

Etil 2,3-didesoxi-6-*O*-benzil- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **77a** – Conforme método acima o composto foi obtido na forma de xarope com rendimento de 67,3%. O valor do R_f do composto foi 0,53.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3433 (OH), 1414, 1350, 1053, 747 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,43-7,48 (m, 5H, Ph-H), 5,33 (d, 1H, $J_{2,3}=10,5\text{Hz}$, H-3), 5,69 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,5\text{Hz}$ e $J_{2,1}=2,4\text{Hz}$, H-2), 4,97 (sl, 1H, H-1), 4,02 (dl, $J=7,2$, 1H, H-4), 4,10 (d, 2H, $J=14,1\text{Hz}$, Ph- CH_2), 3,78 (m, 1H, H-5), 3,53-3,91 (m, 4H, H-5, H-6, H-6'), 3,29-3,46 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 2,29 (redondo, 1H, OH), 1,82 (t, $J=6,9\text{Hz}$, 3H, CH_3).

Ciclopentil 2,3-didesoxi-6-*O*-benzil- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **77d** – Conforme descrito para o composto **77a** foi obtido na forma de xarope com rendimento de 70%. O valor do R_f do composto foi 0,54.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3424 (OH), 1491, 1382, 1053 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,31-7,36 (m, 5H, Ph-H), 6,33 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2\text{Hz}$, H-3), 6,08 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,2\text{Hz}$ e $J_{1,2}=3,6\text{Hz}$, H-2), 5,04 (sl, 1H, H-1), 4,68 (d, 2H, $J=12,9\text{Hz}$, Ph- CH_2), 4,23 (sl, 1H, CH-O), 4,07 (d, $J_{4,5}=9,8\text{Hz}$, 1H, H-4), 3,74-3,37 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 2,68 (redondo, 1H, OH), 1,54-1,80 (m, 8H, 4 CH_2).

7.2.10. Ciclopentil 2,3-didesoxi-6-*O*-tritol- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose (99d)

Em um balão de fundo redondo de 250 mL, (0,395g; 0,87mmol) do diol ciclopentil 2,3- didesoxi-6-*O*-tritol- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosídeo (78d) foi dissolvido em 100mL de diclorometano seco e adicionou-se (2,0g, 11,8mmol) de MnO₂ ativado. A reação foi submetida a agitação por um período de 5 horas a temperatura ambiente. O término da reação foi comprovado por TLC. Em seguida fez-se uma filtração a vácuo utilizando celite, logo após o solvente foi retirado em aparelho rotaevaporador. O espectro de RMN ¹H confirmou a presença do composto desejado. O rendimento da reação foi de 73% (0,290g).

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3441 (OH), 1698 (C=O), 759 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,30-7,22 (m, 15H, Ph-H), 6,86 (dd, 1H, J_{2,3}=10,2Hz, J_{1,2}=3,6Hz, H-2), 6,07 (d, 1H, J_{3,2}=10,2Hz, H-3), 4,98 (d, 1H, J_{1,2}=3,6Hz, H-1), 4,70 (dd, J_{5,6}=7,2Hz e J_{5,6}=2,4Hz, 1H, H-5), 3,86 (m, 1H, CH-O), 3,63 (dd, 1H, J_{6,6}=10,2Hz e J_{6,5}=2,4Hz, H-6'), 3,44 (dd, 1H, J_{6,6}=10,2Hz e J_{6,5}=7,2Hz, H-6), 1,77-1,25 (m, 8H, 4CH₂).

7.2.11. Preparação do ciclohexil e ciclopentil 2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hexopiranosídeo-4-ulo(2,3:3',4') – 2-pirazolina 104d,f

Em um erlemmeyer de 100mL foi dissolvido separadamente (1,00mmol) de ciclohexil e ciclopentil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosídeo-4-ulose 75d,f em 5 mL de éter seco. Em seguida adicionamos diazometano gota-à-gota a solução, agitando constantemente, até que a coloração permaneça constante. O término da reação foi monitorado por TLC.

7.2.12. Redução do ciclohexil e ciclopentil 2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hexopiranosídeo-(2,3:3',4')-2-pirazolina.

Método A: Em um balão de 25mL dissolveu-se (0,40mmol) 104d,f em 10mL de metanol, separadamente, e em seguida adicionou-se (0,032g, 0,85mmol) de NaBH₄ a 0°C e sob agitação. Mantivemos a reação a 0°C e sob agitação por um período de 30 minutos. O término da reação foi comprovado por cromatografia em camada fina. Em seguida evaporamos o solvente e diluímos o resíduo com 10mL de solução saturada de NaCl. Extraímos a fase orgânica com EtOAc (3x10mL). Lavamos os extratos com solução saturada de NaCl e secamos com Na₂SO₄ anidro. Após evaporação do solvente obtivemos os produtos desejados (0,08g, 39% de 116d e 0,077g, 38,5% de 116f) em forma de um óleo.

Método B: Em um bécher de 100mL, dissolveu-se (0,40mmol) do produto 104d,f em 10mL de acetato de etila e em seguida adicionou-se (0,020g, 0,17mmol) de PtO₂. A mistura foi hidrogenada à pressão de 10 atm por um período de 18h. Decorrido este tempo, o término da reação foi comprovado por cromatografia em camada delgada. Encerrada a reação o catalisador foi removido por filtração e o filtrado evaporado sob pressão reduzida sendo posteriormente purificado por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com hexano e depois passando para um sistema hexano: acetato de etila (9:1).

Ciclopentil 2,3-didesoxi- α -D-*lixo*-hexopiranosídeo-(2,3:3',4')-2-pirazolina foi obtido na forma de xarope com um rendimento bruto de 80,45%. R_f=0,07.

Ciclohexil 2,3-didesoxi- α -D-*lixo*-hexopiranosídeo-(2,3:3',4')-2-pirazolina foi obtido também na forma de xarope com um rendimento bruto de 85%. R_f=0,07.

7.2.13. Preparação dos compostos ciclopentil e ciclohexil *N*-acetil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*l*-xó-hexopiranosídeo-(2,3:3',4')-2-pirazolina 116d,f e 117d,f

Método: Em (0,1g) do produto reduzido, foi adicionado (2mL) de piridina seca e (1,0mL) de anidrido acético a 0 °C e sob agitação. Mantivemos a reação a 0 °C e sob agitação por um período de 30 minutos e por 18 horas a temperatura ambiente. O término da reação foi comprovado por TLC. Logo após, evaporou-se toda piridina e anidrido acético contido na mistura. Em seguida realizou-se uma purificação por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com hexano, passando depois para uma mistura de hexano e EtOAc 30%. Análise por RMN ^1H revelou a presença dos compostos 116d,f.

Ciclopentil *N*-acetil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*l*-xó-hexopiranosídeo-(2,3:3',4')-2-pirazolina 116d – O composto 116d foi obtido como um semi-sólido com rendimento de 40,35%, apresentando $R_f = 0,30$.

IV ν_{max} (KBr): 1745 (OAc), 1660 (Nac), 1047 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,85 (dd, 1H, $J_{5,4} = 5,1\text{Hz}$, $J_{4,2} = 1,5\text{Hz}$, H-4), 4,78 (d, 1H, $J_{1,2} = 6,6\text{Hz}$, H-1), 4,56 (ddd, 1H, $J_{5,4} = J_{5,6} = 5,1\text{Hz}$, $J_{5,6} = 7,8\text{Hz}$, H-5), 4,35 (dd, 1H, $J_{6,5} = 7,8\text{Hz}$, $J_{6,6} = 12,3\text{Hz}$, H-6), 4,26-4,12 (m, 3H, H-6' e H-7'', OCH), 3,72 (dd, 1H, $J_{7,2} = 7,5\text{Hz}$, $J_{7,7'} = 12,6\text{Hz}$, H-7'), 3,27 (quinteto, 1H, $^3J = 6,3\text{Hz}$, H-2), 2,27 (s, 3H, OAc), 2,19 (s, 3H, OAc), 2,08 (s, 3H, NAc), 1,57-1,80 (m, 8H, 4CH₂).

Rotação específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -102^\circ$ (c 0,17, CH₂Cl₂)

Análise Elementar para C₁₈H₂₆O₇N₂ (382,412).

Calculado: C, 56,54; H, 6,85 N, 7,32

Encontrado: C, 57,05; H, 6,75; N, 7,27

Ciclopentil *N*-acetil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*arabino*-hexopiranosídeo-(2,3:3',4')-2-pirazolina 117d – O composto 117d foi obtido como semi-sólido com rendimento de 8%, apresentando $R_f=0,15$.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 1746 (OAc), 1660 (Nac), 1044 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,42 (dd, 1H, $J_{4,5}=10,2\text{Hz}$, $J_{4,2}=1,2\text{Hz}$, H-4), 5,08 (d, 1H, $J_{1,2}=4,5\text{Hz}$, H-1), 4,34 9dd, 1H, $J_{5,4}=4,8\text{Hz}$, $J_{5,6}=12\text{Hz}$, H-5), 3,94-4,35 (m, 4H, H-6, H-6' e H-7'', O-CH), 3,74 (dd, 1H, $J_{7,2}=7,8\text{Hz}$, $J_{7,7'}=11,4\text{Hz}$, H-7'), 3,47 (quinteto, 1H 3J 4,8Hz, H-2), 2,25 (s, 3H, OAc), 2,19 (s, 3H, OAc), 2,12 (s, 3H, NAc), 1,55-1,80 (m, 8H, 4CH₂).

Ciclohexil *N*-acetil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*lixo*-hexopiranosídeo-(2,3:3',4')-2-pirazolina 116f – O composto 116f foi cristalizado em hexano éter (45,7%), apresentando $R_f=0,28$.

Ponto de fusão 117,4-118,8 °C.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 1745 (OAc), 1661 (Nac), 1080 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,85 (d, 1H, $J_{4,5}=5,1\text{Hz}$, H-4), 4,85 (d, $J_{1,2}=6,3$ 1H, H-1), 4,57 (ddd, 1H $J_{5,4}=J_{5,6}=4,3\text{Hz}$, $J_{5,6}=8,4\text{Hz}$, H-5), 4,33 (dd, 1H, $J_{6,5}=7,8\text{Hz}$, $J_{6,6}=12,3\text{Hz}$, H-6), 4,25-4,10 (m, 3H, H-6' e H-7'', OCH), 3,73 (dd, $J_{7,2}=7,5\text{Hz}$, $J_{7,7'}=12\text{Hz}$, 1H, H-7'), 3,28 (quinteto, 1H, 3J 6,0Hz, H-2), 2,25 (s, 3H, OAc), 2,17 (s, 3H, OAc), 2,06 (s, 3H, NAc), 1,20-1,90 (m, 10H, 5CH₂).

Análise Elementar para C₁₉H₂₈O₇N₂ (396,439).

Calculado: C, 57,56; H, 7,12; N, 6,87

Encontrado: C, 57,16; H, 6,87; N, 7,06

Ciclohexil *N*-acetil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*arabino*-hexopiranosídeo-(2,3:3',4')-2-pirazolina 117f – O composto 117d foi obtido como semi-sólido com rendimento de 6,5%, apresentando $R_f=0,10$.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 1746 (OAc), 1660 (NAc), 1078 (C-O) cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,45 (dd, 1H, $J_{4,5}=9,9\text{Hz}$ $J_{4,2}=1,0\text{Hz}$, H-4), 5,16 (d, 1H $J_{1,2}=8$, H-1), 4,34 (dd, 1H $J_{5,4}=4,8\text{Hz}$, $J_{5,6'}=12,3\text{Hz}$, H-5), 3,95 (m, 4H, H-6, H-6' e H-7'', O-CH), 3,80 (dd, $J_{7,2}=7,5\text{Hz}$, $J_{7,7'}=11,7\text{Hz}$, H-7'), 3,49 (quinteto, 1H, 3J 4,5Hz, H-2), 2,26 (s, 3H, OAc), 2,19 (s, 3H, OAc), 2,10 (s, 3H, NAc), 1,29-1,83 (m, 10H, 5CH₂).

7.2.14. Procedimento geral para reação de cicloadição de *N*-óxido de formanilina aos compostos 75c,d,f.

Método: A uma mistura de α -fenilhidroxilamina (3,00mmol) e formaldeído 37% (5,00mmol) em etanol (5 mL) é aquecido a 40°C e em seguida adicionado (3,00mmol) das anonas 75c,d,f separadamente. A mistura é refluxada por 1,5 horas. A reação foi monitorada por TLC. Após encerrada a reação o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com hexano depois passando para um sistema hexano: acetato de etila (9:1), quando o produto saiu puro. As frações do produto foram coletadas, evaporadas e obteve-se os produtos desejados de acordo com espectros de RMN ^1H .

Ciclopentil 3-desoxi-*N*-fenil- α -D-*lixo*-hexonopiranosídeo-4-ulo-(2,3:4',5')-isoxazolidina (106d) – Foi obtido 0,240g do composto com 76% de rendimento, na forma de um xarope, $R_f=0,55$.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3,467 (OH), 1670 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,26-7,42 (m, 2H, H-2' e H-6', Ph-H), 7,15-7,00 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5', Ph-H), 5,18 (s, 1H, H-1), 4,35 (dd, 1H, $J_{2,3}=8,4\text{Hz}$ e $J_{2,1}=1,0\text{Hz}$, H-2), 4,33 (m, 1H, CH-O), 4,17 (t, $J=3,6\text{Hz}$, 1H, H-5), 3,89 (m, 2H, H-6 e H-6'), 3,79 (dd, $J_{7,3}=7,8\text{Hz}$ e $J_{7,7'}=12\text{Hz}$, 2H, H-7 e H-7'), 3,40 (q, $J_{2,3}=8,4\text{Hz}$, 1H, H-3), 2,54 (redondo, 1H, OH), 1,58-1,79 (m, 8H, 4CH₂).
RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 206.9 (C-4), 150.1 (C-1'), 129.3 (C-3', C-5'), 123.3 (C-4'), 116.0 (C-2', C-6'), 94.9 (C-1), 81.2 (C-5), 79.5 (C-2), 76.5 (OC), 60.7 (C-6), 55.2 (CH₂N), 51.1 (C-3), 33.5 and 23.8 (2 x CH₂)

Rotação específica: $[\alpha]_D^{25} +134,9^\circ$ (c , 0,38, CH₂Cl₂).

Análise Elementar para C₁₈H₂₃O₅N (333,17)

Calculado: C, 64,84; H, 6,95; N, 4,20.

Encontrado: C, 65,13; H, 6,97; N, 3,95.

Ciclohexil 3-desoxi-*N*-fenil- α -D-*l*-xó-hexopiranosídeo-4-ulo-(2,3:4',5')-isoxazolidina (106f) –
O composto foi obtido na forma de um xarope com rendimento de 62% (0,232). R_f0,63.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3312 (OH), 1693 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,31-7,28 (m, 2H, H-2' e H-6', Ph-H), 7,07-7,01 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5', Ph-H), 5,29 (s, 1H, H-1), 4,38 (dd, $J_{2,3}=8,7\text{Hz}$ e $J_{2,1}=1,2\text{Hz}$, 1H, H-2), 4,20 (t, $J=3,6\text{Hz}$, 1H, H-5), 3,90 (m, 2H, H-6 e H-6'), 3,79 (dd, 2H, $J_{7,3}=7,5\text{Hz}$ e $J_{7,7'}=12\text{Hz}$, H-7 e H-7'), 3,69 (m, 1H, CH-O), 3,38 (q, 1H, $J_{2,3}=8,7\text{Hz}$, 3H), 2,52 (redondo, 1H, OH), 1,54-1,95 (m, 10H, 5CH₂).
RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 207.1 (C-4), 150.0 (C-1'), 129.4 (C-3', C-5'), 123.4 (C-4'), 115,0 (C-2', C-6'), 94.0 (C-1), 78.2 (C-5), 76.3 (C-2), 75.9 (OC), 62.6 (C-6), 56.5 (CH₂N) 49.8 (C-3), 36.5, 25.8 and 24.3 (3 x CH₂).

Análise Elementar para C₁₉H₂₅O₅N (347,40)

Calculado: C, 65,68; H, 7,25; N, 4,03

Encontrado: C, 66,02; H, 7,32; N, 4,04.

Cielopropilmetil 3-desoxi-*N*-fenil- α -D-*l*-xco-hexopiranosídeo-4-ulô-(2,3:4',5')-isoxazolidina (106c): Foi obtido 0,170g do composto segundo método descrito acima. O rendimento do produto puro foi 52%. R_f 0,52.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3385 (OH), 1725 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,31-7,25 (m, 2H, H-2' e H-6', Ph-H), 7,08-7,01 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5', Ph-H), 5,21 (s, 1H, H-1), 4,46 (d, 1H, $J_{2,3}=8,4\text{Hz}$, H-2), 4,15 (t, 1H, $J=3,6\text{Hz}$, H-5), 3,89 (m, 2H, H-6 e H-6'), 3,63 (dd, 2H, $J_{7,3}=7,2\text{Hz}$ e $J_{7,7'}=9,9\text{Hz}$, H-7 e H-7'), 3,43 (m, 1H, CH-O), 3,12 (q, $J_{2,3}=8,4\text{Hz}$, 1H, H-3), 2,05 (redondo, 1H, OH), 0,90 (m, 1, CH), 0,60 (m, 2H, CH_2), 0,20 (m, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 205.9 (C-4), 150;3 (C-1'), 128.3 (C-3', C-5'), 124.3 (C-4'), 115.1 (C-2', C-6'), 94.3 (C-1), 79.5 (C-5), 75.5 (C-2), 67.0 (C-6), (CH_2 , aglicona), 63.3 (C-3), 57.4 (CH_2N), 11.2 (CH), 10.9 (CH_2).

Rotação Específica: $[\alpha]_D^{28} +53,3^\circ$ (c 0,4, CHCl_3).

Análise Elementar para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$ (319,355)

Calculado: C, 63,93; H, 6,63; N, 4,39.

Encontrado: C, 64,13; H, 6,97; N, 3,95.

7.2.15. Procedimento Geral para Síntese de alquil ou alicíclico 3-desoxi-3-*N*-fenilaminometil- α -D-talopiranosídeo 121b,d,f.

Método: Em um bécher de 100mL, dissolven-se, separadamente, (0,500mmol) dos produtos 106b,d,f em 10mL de acetato de etila e em seguida adicionou-se (0,020g, 0,17mmol) de Pd/C 5%. A mistura foi hidrogenada à pressão de 1,5 atm por um período de 4h. Decorrido este tempo, foi comprovado por cromatografia em camada delgada o término da reação. Encerrada a reação o catalisador foi removido pela filtração e o filtrado evaporado sob pressão reduzida

sendo posteriormente purificado por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com hexano depois passando para um sistema hexano: acetato de etila (1:1). Os detalhes de cada compostos são dados abaixo.

Ciclopentil 3-desoxi-3-*N*-fenilaminometil- α -D-talopiranosideo (121d)- Foi obtido 0,209g do composto na forma de xarope segundo método descrito acima com um rendimento de 86%. R_f 0,42 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{MeOH}$, 8,5:1,0:0,5).

IV ν_{max} (KBr): 3467 (OH), 1603 (N-H) cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,26-7,40 (m, 2H, H-2', e H-6', Ph-H), 7,15-7,00 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5', Ph-H), 4,95 (d, 2H, $J=1,3$ Hz, H-1), 4,22 (m, 1H, CH-O), 4,12 (sl, 1H, H-2), 3,96 (d, 2H, $J_{5,6}=3,3\text{Hz}$, H-6 e H-6'), 3,74 (t, 1H, $J_{5,6}=J_{5,6}=3,3\text{Hz}$, H-5), 3,65 (sl, 1H, H-4), 3,44 (dd, 1H, $J_{7,7}=13,5\text{Hz}$ e $J_{7,3}=6,3\text{Hz}$, H-7'), 3,42 (dd, 1H, $J_{7,7}=13,5\text{Hz}$ e $J_{7,3}=8,1\text{Hz}$, H-7), 2,13 (m, 1H, H-3), 2,13 (sl, 3H, OH), 1,52-1,77 (m, 8H, 4 CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 148.5 (C-1'), 129.7 (C-3', C-5'), 117.9 (C-4'), 113.4 (C-2', C-6'), 99.7 (C-1), 79.2 (C-5), 70.4 (OCH), 70.3 (C-2), 69.9 (C-4), 65.3 (C-6), 42.8 (CH_2N), 37.4 (C-3), 33.5 e 23.9 (CH_2 , aglicona).

Rotação específica: $[\alpha]_D^{25} +84^\circ$ (c, 0,32, CH_2Cl_2).

Análise Elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ (337,41)

Calculado: C, 64,07; H, 8,06; N, 4,15.

Encontrado: C, 63,83; H, 8,42; N, 3,86.

Ciclohexil 3-desoxi-3-*N*-fenilaminometil- α -D-talopiranosideo (121b) – O rendimento da reação foi de 78% (0,18g), produto obtido na forma de xarope. R_f 0,47 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{MeOH}$, 8,5:1,0:0,5).

IV ν_{max} (KBr): 3407 (OH), 1603 (N-H) cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,21-7,15 (m, 2H, H-2' e H-6', Ph-H), 6,73-6,66 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5', Ph-H), 5,03 (d, 1H, $J_{1,2}=1,5$ Hz, H-1), 4,11 (sl, 1H, H-2), 3,93 (d, 2H, $J_{5,6}=3,6$ Hz, H-6 e H-6'), 3,78 (t, 1H, $J_{5,6}=J_{6,5}=3,6$ Hz, H-5), 3,67 (sl, 1H, H-4), 3,60 (m, 1H, CH-O), 3,55 (dd, 1H, $J_{7,7'}=13,5$ Hz e $J_{7,3}=6,3$ Hz, H-7'), 3,42 (dd, 1H, $J_{7,7'}=13,5$ Hz e $J_{7,3}=8,1$ Hz, H-7), 2,29 (sl, 3H, OH), 2,16 (m, 1H, H-3), 1,20-1,88 (m, 10H, 5CH₂).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 152,7 (C-1'), 129,3 (C-3', C-5'), 122,1 (C-4'), 114,2 (C-2', C-6'), 98,8 (C-1), 75,5 (C-5), 70,4 (OCH), 69,8 (C-2), 69,6 (C-4), 64,8 (C-6), 42,6 (CH₂N), 37,3 (C-3), 31,9, 24,3 e 21,4 (CH₂, aglicona).

Rotação específica: $[\alpha]_D^{25} +82,1^\circ$ (c, 0,79, CH₂Cl₂).

Análise Elementar para C₁₉H₂₉O₅N (351,44)

Calculado: C, 64,93; H, 8,32; N, 3,98.

Encontrado: C, 64,84; H, 8,34; N, 3,64.

Ciclopropilmetil 3-desoxi-3-*N*-fenilaminometil- α -D-talopiranosídeo (121f) : O método de preparação foi similar ao composto 121d. O rendimento da reação foi de 75% (0,161g). R_f 0,44 (CH₂Cl₂/AcOEt/MeOH, 8,5:1,0:0,5).

IV ν_{max} (KBr): 3383 (OH), 1603 (N-H) cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,31-7,25 (m, 2H, H-2' e H-6', Ph-H), 7,08-7,01 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5', Ph-H), 4,95 (s, 1H, H-1), 4,14 (sl, 1H, H-2), 3,94 (d, 2H, $J_{5,6}=3,6$ Hz, H-6 e H-6'), 3,75 (bs, 1H, H-5), 3,73 (sl, 1H, H-4), 3,62 (dd, 1H, $J_{7,7'}=13,5$ Hz e $J_{7,3}=6,3$ Hz, H-7'), 3,48 (dd, 1H, $J_{7,7'}=13,5$ Hz e $J_{7,3}=8,1$ Hz, H-7), 3,36 (dd, 2H, $J=11,1$ Hz e $J=6,6$ Hz, CH-O), 2,23 (m, 1H, H-3), 2,23 (sl, 3H, OH), 1,05 (m, 1H, CH), 0,51 (m, 2H, CH₂), 0,20 (m, 2H, CH₂).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 149,3 (C-1'), 128,7 (C-3', C-5'), 117,3 (C-4'), 114,1 (C-2', C-6'), 98,7 (C-1), 79,5 (C-5), 75,5 (C-2), 67,4 (C-6), 64,5 (CH₂, aglicona), 62,8 (C-3), 46,2 (CH₂N), 12,1 (CH), 10,1 (CH₂).

Análise Elementar para $C_{17}H_{25}O_5N$ (323,38)

Calculado: C, 63,13; H, 7,79; N, 4,33.

Encontrado: C, 63,60; H, 7,97; N, 4,32.

7.2.16. Procedimento geral para preparação de alquil ou alicíclico 3-(*N*-acetil-*N*-fenilaminometil)-3-didesoxi-2,4,6-tri-*O*-acetil- α -D-talopiranosídeo 122b,d,f

Método: Em (0,29 mmol) dos produtos 121b,d,f, foi adicionado (2,0 mL) de piridina seca e (1,0 mL) de anidrido acético, a 0°C e sob pressão atmosfera de nitrogênio. Mantivemos a reação a 0°C por um período de 30 minutos e por 16 horas a temperatura ambiente. A reação foi monitorada por TLC. Decorrido este tempo evaporou-se toda piridina e anidrido acético contido na mistura e submeteu o resíduo a purificação em cromatografia em coluna compactada com sílica gel, utilizando como eluente hexano-acetato de etila (7:3).

Ciclopentil 2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi-3-*N*-acetil-*N*-fenilaminometil- α -D-talopiranosídeo (122d)- O produto foi obtido como um semi-sólido segundo método descrito acima. O rendimento do produto puro foi 82% (0,032g). R_f 0,37 ($CHCl_3$ /AcOEt, 8:2).

IV ν_{max} (KBr): 1742 (OAc), 1666 (N-Ac) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,26-7,42 (m, 2H, H-2' e H-6', Ph-H), 7,15-7,00 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5', Ph-H), 5,03 (sl, 1H, H-2), 4,88 (s, 1H, H-1), 4,70 (dl, 1H, $J=3,3Hz$, H4), 4,18-3,96 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e CH-O), 4,07 (dd, 1H, $J_{7,7'}=13,8Hz$ e $J_{7,3}=5,7Hz$, H-7'), 3,52 (dd, 1H, $J_{7,7'}=13,8Hz$ e $J_{7,3}=6,6Hz$, H-7), 2,35 (m, 1H, H-3), 2,13 (s, 3H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc), 2,02 (s, 3H, OAc), 1,78 (s, 3H, Nac), 1,53-1,68 (m, 8H, 4CH₂).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 171.3, 171.0, 170.6 (3 C, CO_2), 167.3 (NCO), 148.5 (C-1'), 129.3 (C-3', C-5'), 123.1 (C-4'), 115.4 (C-2', C-6'), 89.0 (C-1), 79.2 (C-5), 75.1 (OCH), 73.8 (C-2), 71.0 (C-4), 68.3 (C-6), 42.3 (CH_2N), 32.8 (C-3), 31.1 e 22.3 (CH_2 , aglicona), 20.1 (4 x CH_3).

Rotação específica: $[\alpha]_D^{25} +42,1^\circ$ (c, 0,38, CH_2Cl_2).

Análise Elementar para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_9\text{N}$ (505,563)

Calculado: C, 61,77; H, 6,98; N, 2,77.

Encontrado: C, 61,81; H, 7,16; N, 2,86.

Ciclohexil 2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi-3-*N*-acetil-*N*-fenilaminometil- α -D-talopiranosídeo (122f)- O composto foi obtido com rendimento de 85% (0,028g). R_f 0,32 ($\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$, 8:2).

IV ν_{max} (KBr): 1745 (Oac), 1664 (N-Ac) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,21-7,15 (m, 2H, H-2' e H-6', Ph-H), 6,73-6,66 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5'), 5,03 (sl, 1H, H-2), 4,96 (s, 1H, H-1), 4,72 (d, 1H, $J=2,4\text{Hz}$, H-4), 4,18-3,94 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e CH-O), 3,56 (dd, 2H, $J=13,5\text{Hz}$ e $J=5,7\text{Hz}$, H-7 e H-7'), 2,38 (m, 1H, H-3), 2,13 (s, 3H, OAc), 2,05 (s, 3H, OAc), 2,01 (s, 3H, OAc), 1,78 (s, 3H, Nac), 1,21-1,83 (m, 10H, 5 CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 170.4, 170.2, 169.7 (3 C, CO_2), 166.0 (Nac), 152.7 (C-1'), 129.1 (C-3'), 121.4 (C-4'), 114.3 (C-2'), 96.9 (C-1), 76 (C-2), 74.5 (C-5), 66.4 (OCH), 65.0 (C-6), 63.7 (C-4), 41.3 (CH_2N), 33.7 (C-3), 31.8, 26.0 e 24.6 (CH_2 , aglicona), 20.7 (4 x CH_3).

Rotação específica: $[\alpha]_D^{25} +36^\circ$ (c, 0,5, CH_2Cl_2).

Análise Elementar para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{O}_9\text{N}$ (519,589)

Calculado: C, 62,41; H, 7,17; N, 2,69.

Encontrado: C, 62,50; H, 7,36; N, 2,35.

Ciclopropilmetil 2,4,6-tri-*O*-acetil 3-desoxi-3-*N*-acetil-*N*-fenilaminometil- α -D-talopiranosídeo (122d) – Foi obtido 0,039g do composto com 83% rendimento e como xarope conforme o método descrito acima. R_f 0,34 ($\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$, 8:2).

IV ν_{max} (KBr): 1740 (OAc), 1644 (N-Ac) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,31-7,25 (m, 2H, H-2' e H-6', Ph-H), 7,08-7,01 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5', Ph-H), 5,08 (sl, 1H, H-2), 4,90 (s, 1H, H-1), 4,80 (d, 1H, $J=2,7\text{Hz}$, H-4), 4,17 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 3,71 (dd, 2H, $J=6,0\text{Hz}$ e $J=10,8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,44 (dd, 1H, $J_{7,7'}=10,8\text{Hz}$ e $J=7,2\text{Hz}$, H-7'), 3,52 (dd, 1H, $J_{7,7'}=10,8\text{Hz}$ e $J_{7,3}=8,4\text{Hz}$, H-7), 2,44 (m, 1H, H-3), 2,14 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 2,02 (s, 3H, OAc), 1,79 (s, 3H, NAc), 1,02 (m, 1H, CH), 0,52 (m, 2H, CH_2), 0,19 (m, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 170.3, 170.0, 169.6 (3 C, CO_2), 167.1 (NAc), 147.5 (C-1'), 131.3 (C-3', C-5'), 125.2 (C-4'), 113.4 (C-2', C-6'), 91.2 (C-1), 79.5 (C-5), 75.5 (C-2), 67.4 (C-6), 63.5 (CH_2 , aglicona), 61.8 (C-3), 41.3 (CH_2N), 16.5 (CH_3), 12.3 (CH), 10.3 (CH_2).

Análise elementar para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_9\text{N} \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$ (493,788)

Calculado: C, 60,08; H, 6,78; N, 2,84

Encontrado: C, 59,69; H, 6,71; N, 3,08.

7.2.17. Procedimento para preparação de ciclopentil e ciclohexil 2-azido-2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hexopiranosídeo-4-ulose

Em um balão de 50mL (0,885mmol) das enonas 75d,f foi dissolvida, separadamente, em 2mL de ácido acético glacial e adicionou-se a esta solução (0,308mmol) de azida de sódio diluída em 1mL de água. A reação foi submetida a agitação por um período de 5 horas a temperatura ambiente. O término da reação foi comprovado por TLC. Em seguida,

despejamos a mistura reacional em 50g de gelo picado: extraímos com acetato de etila (3x20mL). O combinado orgânico foi secado em sulfato de magnésio, filtrado e o solvente removido a pressão reduzida. Em seguida o produto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo inicialmente com ciclohexano e depois passamos para um sistema ciclohexano: acetato de etila (9:1), quando o produto saiu como uma mancha na camada delgada. As frações do produto foram coletadas, evaporadas e obteve-se os produtos desejados, conforme descrito abaixo.

Ciclopentil-2-azido-2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hexopiranosid-4-ulose (112d) – O composto foi obtido como um óleo pelo método descrito acima. O rendimento bruto foi de 81%. $R_f=0,55$.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3499(OH), 2102(N₃), 1790(C=O), 1031(C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): δ 5,07 (d, 1H, J_{1,2}=3,0Hz, H-1), 4,10 (m, 1H, CH-O), 4,03 (d, 1H, J=6,6Hz, H-5), 3,93 (dd, 1H, J=6,6Hz e J=12Hz, H-6'), 3,83 (dd, 1H, J=4,5Hz e J=12Hz, H-6), 3,47 (dd, 1H, J_{2,1}=3,0Hz e J_{2,3}=9,0Hz, H-2), 2,58 (redondo, 1H, OH), 1,97 (m, 2H, H-3), 1,74-1,49 (m, 8H, 4CH₂).

Ciclohexil-2-azido-2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hexopiranosid-4-ulose (112f) – O composto foi obtido como um óleo com rendimento bruto de 83%, apresentando $R_f=0,56$.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3472 (OH), 2102 (N₃), 1725 (C=O), 1039 (C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): δ 5,16 (d, 1H, J_{1,2}=3,3Hz, H-1), 4,15 (d, 1H, J=6,6Hz, H-5), 4,02 (dd, 1H, J=9,3Hz, H-6'), 3,84 (dd, 1H, J=6,6Hz e J=9,3Hz, H-6), 3,70 (m, 1H, CH-O), 3,47 (dd, 1H, J_{2,1}=3,3Hz e J_{2,3}=9,3Hz, H-2), 1,99 (redondo, 1H, OH), 1,88 (m, 2H, H-3), 1,71-1,30 (m, 8H, 4CH₂).

7.2.18. Preparação do ciclopentil 2-azido-2,3-didesoxi- α -D-*l*-xó-hexopiranosídeo

Em (0,212g, 0,8mmol) do composto 112d,f foi dissolvido em 10mL de metanol, em seguida adicionamos (0,010g, 0,26mmol), de borohidreto de sódio a 0°C. Mantivemos a reação sob agitação a temperatura de 0°C por 1 hora até completa redução de carbonila que foi comprovado por TLC. A seguir evaporamos o solvente e diluímos o resíduo com solução saturada de cloreto de sódio. Extraímos a fase orgânica com acetato de etila (3x20mL). Lavamos o extraído com solução saturada de cloreto de sódio e secamos com sulfato de sódio anidrido. Após evaporação do solvente o produto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo inicialmente com ciclohexano passando depois para uma mistura de ciclohexano com 50% de EtOAc, resultando num líquido oleoso identificado por RMN ^1H como sendo o composto 125d. $R_f=0,16$ (CHCl_3)/AcOEt, 8:2). Rendimento: 78%.

IV ν_{max} (KBr): 3342 (OH), 2100 (N_3), 1028 (C-O) cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,90 (s, 1H, H-1), 4,28 (dl, 1H, $J=7,1\text{Hz}$, H-4), 3,75-3,92 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e CH-O), 3,62 (sl, 1H, H-2), 2,46 (redondo, 2H, OH), 1,98-2,19 (m, 2H, H-3), 1,54-1,82 (m, 8H, 4 CH_2).

Rotação Específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +75,8^\circ$ (c 0,6, CHCl_3)

O composto ciclohexil-2-azido-2,3-didesoxi- α -D-*l*-xó-hexopiranosídeo (125f) foi obtido como um líquido oleoso pelo método descrito acima (usando 0,245g, 0,97mmol do produto de partida). O rendimento foi 85%. $R_f=0,15$ (CHCl_3)/AcOEt, 8 : 2).

IV ν_{max} (KBr): 3379 (OH), 2103 (N_3), 1032 (C-O) cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,95 (d, 1H, $J_{1,2}=3,6\text{Hz}$, H-1), 4,22 (dl, 1H, $J=9,0\text{Hz}$, H-4), 3,11-3,88 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e CH-O), 3,65 (sl, 1H, H-2), 2,47 (sl, 2H, OH), 2,02-2,24 (m, 2H, H-3), 1,34-1,82 (m, 8H, 4CH_2).

7.2.19. Ciclopentil 2-acetamino-2,3-didesoxi- α -D-*l*-xó-hexopiranosídeo 126d,f

A quantidade (0,174g, 0,65mmol) do composto 125d em (10 mL) de metanol, (1mL) de anidrido acético e (0,020g) de Pd/C 5% foi hidrogenado a pressão de 1,5atm. Após 6 h o término da reação foi confirmado por TLC e o catalisador foi removido pela filtração da mistura em uma camada de celite. O filtrado foi evaporado em aparelho de rotaevaporador sob pressão reduzida, em seguida o produto foi submetido a uma cromatografia em coluna utilizando sílica gel, obtendo-se 0,144g do produto em um sistema de acetato de etila ciclohexano (2:8). Rendimento da reação 83%. $R_f=0,08(\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$, 8:2).

IV ν_{max} (KBr): 3316 (OH), 1643 (NAc), 1038 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,58 (d, 1H, $J=9,3\text{Hz}$, H-4), 4,72 (d, 1H, $J_{1,2}=3,6\text{Hz}$, H-1), 4,21 (m, 1H, CH-O), 3,75-4,10 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 3,56 (dt, 1H, $J=9,0\text{Hz}$ e $J=3,6\text{Hz}$, H-2), 2,09 (redondo, 1H, OH), 1,99-2,12 (m, 2H, H-3), 1,57-1,82 (m, 8H, 4CH_2).

Rotação Específica: $[\alpha]_D^{28} +97,5^\circ$ (c 1,00, CHCl_3)

O composto ciclohexil-2-acetamido-2,3-didesoxi- α -D-*l*-xó-hexopiranosídeo 126f foi obtido pelo método descrito acima, (usando a mesmas quantidades de reagentes descritos acima). O peso do produto obtido foi 0,16g (92%). $R_f=0,05$ ($\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$, 8 : 2).

IV ν_{max} (KBr): 3306 (OH), 1641 (NAc), $1028\text{ (C-O)}\text{ cm}^{-1}$

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,68 (d, 1H $J=9,3\text{Hz}$, H-4), 4,80 (d, 1H, $J_{1,2}=3,6\text{Hz}$, H-1), 4,21 (m, 1H, CH-O), 3,70-4,09 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 3,39-3,64 (m, 2H, H-2 e CH-O), 2,22 (redondo, 2H, OH), 1,98-2,17 (m, 2H, H-3), 1,35-1,85 (m, 10H, 5CH_2).

7.2.20. Ciclopentil 2-acetamido-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*lipo*-hexopiranosídeo 127d,f

Em (0,160g, 0,42mmo) do produto foi adicionado (1,0mL) de piridina seca e (2,0mL) de anidrido acético sob agitação e a 0°C por 30 minutos. Mantivemos a reação temperatura ambiente por 18 horas até a formação do produto acetilado confirmado pela cromatografia em camada fina. O produto foi purificado através de uma cromatografia em coluna, eluindo inicialmente com ciclohexano passando depois para uma mistura de ciclohexano com 30% de EtOAc obtendo-se o produto desejado com rendimento de 37%. $R_f=0,69$ (CHCl₃/AcOEt, 8:2).

IV ν_{max} (KBr): 1743 (OAc), 1662 (N-Ac), 1029 (C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): δ 5,50 (d, 1H, J=9,0Hz, H-4), 4,84 (d, 1H, J_{1,2}=2,1Hz, H-1), 4,78 (dd, 1H, J=4,8Hz e J=11,1Hz, H-5), 4,14 (t, 2H, J=5,1Hz, H-6, H-6'), 3,94 (dd, 1H, J=10,2Hz e J=2,1Hz, H-2), 3,59 (m, 1H, CH-O), 2,20 (m, 2H, H-3), 2,07 (s, 3H, OAc), 2,04 (s, 3H, OAc), 1,96 (s, 3H, NHAc), 1,57-1,82 (m, 8H, 4CH₂).

Rotação Específica: [α]_D²⁵ +86° (c 0,5, CHCl₃).

O composto ciclohexil 2-acetamido-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*lipo*-hexopiranosídeo 127f foi obtido pelo método descrito acima. O rendimento foi de 48%. $R_f=0,67$ (CHCl₃/AcOEt, 8:2).

IV ν_{max} (KBr): 1739 (OAc), 1643 (N-Ac), 1041(C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): δ 5,52 (d, 1H, J=9,3Hz, H-4), 4,85 (d, 1H, J_{1,2}=3,3Hz, H-1), 4,79 (dd, 1H, J=4,8Hz e J=10,2Hz, H-5), 4,18 (t, J=4,8Hz, H-6, H-6'), 3,95 (dd, 1H, J=10,5Hz e J=3,3Hz, H-2), 3,60 (m, 1H, CH-O), 2,22 (m, 2H, H-3), 2,07 (s, 3H, OAc), 2,03 (s, 3H, OAc), 1,96 (s, 3H, NHAc), 1,27-1,86 (m, 10H, 5CH₂).

Rotação Específica: [α]_D²⁸ +10,8° (c 0,6, CHCl₃)

7.2.21. Ciclopentil 2-azido 2-*O*-acetil -2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hexopiranosid-4-ulose (123d)

Em um balão de 50mL (0,075g 0,332mmol) de 96d foi dissolvido em 1mL de ácido acético glacial e adicionou-se a esta solução (0,200g, 0,115mmol) de azida de sódio diluída em 0,5mL de água. A reação foi submetida a agitação por um período de 5 horas e temperatura ambiente. O término da reação foi comprovado por TLC. Em seguida, despejamos a mistura reacional em 50g de gelo picado: e extraímos com acetato de etila (3x10mL). O combinado orgânico em sulfato de magnésio, filtrado e o solvente removido a pressão reduzida. Em seguida o produto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo inicialmente com ciclohexano e depois passamos para um sistema ciclohexano: acetato de etila (9:1), quando então o produto saiu da coluna. As frações do produto foram coletadas, evaporadas e obteve-se 0,024g (31% de rendimento) do produto desejado. $R_f=0,62$.

IV ν_{max} (KBr): 2102 (N_3), 1742 (OAc), 1699 (C=O), 1039 (C-O) cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 5,14 (d, 1H, $J_{1,2}=3,3Hz$, H-1), 4,34 (m, 1H, CH-O), 4,09 (d, 2H, $J=6,6Hz$, H-6 e H-6'), 3,74 (t, 1H, $J=6,6Hz$, H-5), 3,55 (ddd, 1H, $J_{2,1}=3,3Hz$ e $J_{2,3}=9,8Hz$, H-2), 2,17-1,96 (m, 2H, H-3), 2,06 (s, 3H, OAc), 1,74-1,49 (m, 8H, 4CH₂).

7.2.22. Procedimento para Preparação de ciclopentil 2-nitrometil-2,3-didesoxi- α -D-*exo*-hexopiranosid-4-ulose (110d)

Em um balão de 25mL (0,20g, 0,88mmol) da enona 75d foi dissolvida, em 2mL metanol e adicionou-se a esta solução (0,20g, 0,31mmol) de bicarbonato de potássio e em seguida 1 mL de nitrometano. A reação foi submetida a agitação sob refluxo por um período de 5 horas. O término da reação foi comprovado por TLC, R_f 0,51 (R_f do composto inicial 0,48).

Em seguida, despejamos a mistura reacional em 50g de gelo picado: e extraímos com acetato de etila (3x20mL). O combinado orgânico foi secado em sulfato de magnésio, filtrado e o solvente removido a pressão reduzida. Em seguida o produto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo inicialmente com ciclohexano e depois passamos para um sistema ciclohexano: acetato de etila (9:1), quando o produto saiu da coluna. As frações do produto foram coletadas, evaporadas e obteve-se 0,13g (53%) do produto desejado na forma de óleo levemente amarelado.

IV ν_{max} (KBr): 3373(OH), 1723(C=O), 1554 (NO₂), 1043 (C-O) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 5,04 (d, 1H, $J_{1,2}$ =3,6Hz, H-1), 4,58 (d, 2H, J =12,9Hz e J =6,9Hz, CH₂-NO₂), 4,80-4,46 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e CH-O), 2,44 (m, 1H, H-2), 2,08-1,97 (m, 2H, H-3), 1,83-1,56 (m, 8H, 4CH₂).

7.2.23. Preparação de benzaldoxima

A benzaldoxima foi preparada segundo o método relatado anteriormente [109]. Em um balão de 100mL foi feita uma solução de NH₂OH.HCl (3,00g, 43,16mmol) em metanol (15mL) e separadamente foi feita outra de NaOH (2,00g, 50mmol) em H₂O (13mL). Essas duas soluções foram misturadas a 0°C e sob agitação por 5 min, quando então se adicionou o benzaldeído (25mmol). A solução resultante foi refluxada por 1,5h, em seguida o metanol foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo extraído com diclorometano (3x10mL). Os extratos reunidos foram lavados com Na₂CO₃ 5% (2x10mL) e H₂O (mL) e secos com Na₂SO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo oleoso foi submetido a uma destilação rápida resultando num óleo incolor, peso de 2,25g (75%). Ponto de ebulição: 131°-132° (literatura¹¹⁰ 118-119 °C/10 torr).

7.2.24. Preparação ciclopentil 3-desoxi- α -D-*lipo*-hexonopiranosideo-4-ulo- (2,3:4',5')- Δ^2 -isoxazolina (109d)

Em um balão de 25mL (0,05g, 0,24mmol) da enona 75d foi dissolvido em 10mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se a esta solução (0,01g, 0,0235mmol) da aldoxima e (0,01g, 0,024mmol) de cloramina-T. A mistura é refluxada por 5 horas. A reação foi monitorada por TLC apresentado $R_f=0,39$. Após encerrada a reação fez-se uma filtração e as fases orgânicas reunidas foram lavadas com uma solução 1N de hidróxido de sódio (2x15mL), solução NaCl (2x20mL) e secada com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado e os resíduos purificados por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com hexano depois passando para um sistema hexano: acetato de etila (9:1). As frações do produto foram coletadas, evaporadas e obteve-se 0,02g (40%) do produto desejado.

IV ν_{max} (KBr): 3436 (OH), 1728 (C=O), 1039 (C-O) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,52-7,55 (m, 2H, H-2' e H-6', Ph-H), 7,35-7,40 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5', Ph-H), 5,17 (d, $J_{1,2}=3,0\text{Hz}$, 1H, H-1), 4,63 (dd, 1H, $J_{2,1}=3,0\text{Hz}$ e $J_{2,3}=7,8\text{Hz}$, H-2), 4,45 (m, 1H, CH-O), 4,22 (t, $J=4,2\text{Hz}$, 1H, H-5), 4,08 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 1H, H-6), 3,84 (d, 1H, $J=4,2\text{Hz}$, H-6'), 2,34 (m, 1H, H-3), 2,12 (sl, 1H, OH), 1,58-1,86 (m, 8H, 4 CH_2).

7.2.25. Preparação da Fenilazida [108]

A uma solução de anilina (0,5g) foi adicionada a 0 °C uma outra solução contendo nitrito de sódio (0,3g) em ácido clorídrico (2 mL). Em seguida adicionou-se azida de sódio (0,5g) a 0°C. E a mistura foi deixada a temperatura ambiente por 30 min para ocorrer completa diazotação; depois despejado num bécker contendo uma solução de acetato de sódio (3,0g),

hidrato de hidrazina 85% (1mL), gelo picado (3,0g) e H₂O (6mL). O produto formado foi extraído com éter (3x20mL), lavado com água (2x20mL) e seco com Na₂SO₄ anidro. Ponto de ebulição lit[108], 66-68 °C/21mm.

7.2.26. Preparação do ciclohexil 2,3-didesoxi-*N*-fenil- α -D-*treo*-hexopiranosídeo-4-ulo-(2,3:4',5')- Δ^2 -triazolina (128d)

Em um erlemmeyer de 10mL foi dissolvido (0,2g, 1,00mmol) do ciclohexil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosídeo-4-ulose em 5 mL de éter seco. Em seguida adicionou-se fenilazida gota-à-gota a solução, agitando constantemente, até que a reação seja completa. O término da reação foi monitorado por TLC. R_f=0,62. Após o solvente foi evaporado e o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com ciclohexano depois passando para um sistema ciclohexano: acetato de etila (9:1), obtendo assim 0,13g do produto como semi-sólido com rendimento de 85%, cuja estrutura foi confirmada por RMN ¹H.

IV ν_{max} (KBr): 3391 (OH), 1721 (C=O), 1024(C-O) cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,14-7,20 (m, 2H, H-2' e H-6', Ph-H), 6,57-6,78 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5', Ph-H), 5,17 (d, J_{1,2}=3,0Hz, 1H, H-1), 4,42 (d, 1H, J_{3,2}=12,3Hz, H-3), 3,62-4,05 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e CH-O), 2,64 (dd, 1H, J_{1,2}=3,0Hz e J_{2,3}=12,3Hz, H-2), 2,20 (sl, 1H, OH), 1,33-1,92 (m, 10H, 5CH₂).

7.2.27. Ciclohexil 2,3-didesoxi-6-*O*-acetil- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 138

Em (0,135g, 0,205mmol) do produto ciclohexil 2,3-didesoxi-6-*O*-trítill- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, foi adicionado (2mL) de piridina seca e (2mL) de anidrido acético sob agitação e a 0°C por 30 minutos e temperatura ambiente por 18 horas até a formação do

produto acetilado, confirmado por TLC em sistema de cloroformio: acetato (8:2). O valor do R_f para o produto foi 0,64. Após evaporação do solvente a mistura reacional foi submetido a cromatografia em coluna de sílica gel fornecendo o produto cuja estrutura foi confirmada por RMN ^1H . Rendimento de 92% (0,135g).

IV ν_{max} (KBr): 3058(C-H, aromático), 1740(OAc), 1490 (C-C, aromático), 1076 (C-O) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,21-7,48 (m, 15H, Ph-H), 5,82 (s, 2H, H-2 e H-3), 5,23 (m, 2H, H-1 e H-4), 4,15 (ddd, 1H, $J=2,7\text{Hz}$, $J=5,4\text{Hz}$ e $J=9,6\text{Hz}$, H-6'), 3,79 (q, $J=5,1\text{Hz}$ e $J=9,6\text{Hz}$, 1H, H-6), 3,20 (m, 2H, H-5 e CH-O), 2,16 (s, 3H, OAc), 1,26-1,84 (m, 10H, 5CH₂).

7.2.28. 1-*O*-acetil 3-dexosi-*N*-fenil- α -D-lyxo-pentanopiranosideo-4-ulo-(2,3:4',5')-isoxazolidina (142)

Método: A uma mistura de α -fenilhidroxilamina (1,12 mmol) e formaldeído 37% (1,87 mmol) em etanol (3 mL) é aquecido a 40°C e em seguida adicionado (1,12mmol) da enona 1-*O*-acetil-2,3-didesoxi-D-pent-2-enopiranosid-4-ulose (141). A mistura é refluxada por 1,5 horas. A reação foi monitorada por TLC. Após encerrada a reação o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com hexano depois passando para um sistema hexano: acetato de etila (9:1), quando o produto saiu cromatograficamente puro produto desejado de acordo com espectro de RMN ^1H . Rendimento da reação foi de 56%. Os valores do R_f do produto isolado foi 0,45 e do produto inicial de 0,40 (sistema cloroformio: acetato de etila, 8:2).

IV ν_{max} (KBr): 1749(OAc), 1597, 1498 (C-C, aromático), 1048 (C-O) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,26-7,32 (m, 2H, H-2'' e H-6''), 7,06-7,06 (m, 3H, H-3'', H-4'' e H-5''), 6,19 (d, 1H, $J_{1,2}=2,7\text{Hz}$, H-1), 4,54 (dd, 1H, $J_{2,1}=2,7\text{Hz}$, $J_{2,3}=8,7\text{Hz}$, H-2), 4,25 (dd, 2H, $J_{5,1}=2,4\text{Hz}$ e $J_{5,5'}=17,1\text{Hz}$, H-5 e H-5'), 3,84 (dd, 2H, $J_{6,3}=8,4\text{Hz}$, $J_{6,6'}=10,8\text{Hz}$, H-6''), 3,74 (dd, 2H, $J_{6',3}=7,0\text{Hz}$, $J_{6,6'}=10,8\text{Hz}$, H-6'), 3,43 (q, 1H, $J_{3,2}=8,4\text{Hz}$, H-3), 2,15 (s, 3H, OAc).

7.2.29. Procedimento geral para preparação de 4-[3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanona (157a-e)

A síntese foi realizada pelo método anterior [115].

Preparação de 4-[3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanona 158a

Em uma mistura (3,7g, 27mmol) de benzamidoxima em 50mL de diclorometano seco e (3,25g, 28mmol), ácido levulínico sob agitação e a temperatura ambiente, adicionou-se (5,73g, 27mmol) de dicitlohexilcarbodiimida (DCC) sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC. Encerrada a reação fez-se uma filtração para retirada do excesso de dicitlohexiluréia (DCU). O intermediário obtido depois da evaporação do solvente foi submetido a uma ciclização em banho de óleo de 70°C por 18 horas, obtendo assim, o composto desejado, o qual foi submetido a uma purificação por cromatografia em coluna em um sistema de acetato de etila: hexano (3 : 7). O rendimento de 4-[3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanona 158a foi de 87% (3,22g).

A preparação de outros compostos da série de Aril-amidoximas foi realizada conforme procedimento descrito acima. As quantidades e rendimentos para cada Aril-amidoximas são mostrados a seguir:

4-[3-*o*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanona 158b: (2,0g, 14,7mmol) de *o*-toluilamidoxima, rendimento de 90,3%.

4-[3-*m*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanona 158c: (2,0g, 14,7mmol) de *m*-toluilamidoxima, rendimento de 89,3%.

4-[3-*p*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanona 158d: (3,0g, 19,98mmol) de *p*-toluilamidoxima, rendimento de 92,1%.

4-[3-*p*-cloro-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanona 158e: (1,0g, 5,8mmol) de *p*-toluilamidoxima, rendimento de 90,3%.

7.2.30. Procedimento geral para preparação de 3-aryl-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol 148a-e

Método A: (3,49g, 25,65mmol) da cetona 158a foi dissolvida em (57mL) de metanol em seguida adicionamos (0,29g, 7,66mmol) de boroidreto de sódio. Mantivemos a reação sob agitação a temperatura ambiente por 1 hora, até a formação total do álcool 148a que foi comprovado por TLC. O valor do R_f de 148a foi 0,23. A seguir evaporamos o solvente e diluímos o resíduos com 50mL de solução saturada de NaCl. Extraímos a fase orgânica com éter (3x30mL). Lavamos os extratos com solução saturada de NaCl e secamos com sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente o produto oleoso escurecido foi purificado por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com hexano passando depois para uma mistura de hexano com 10% de EtOAc, resultando num líquido oleoso amarelado identificado por RMN 1H como sendo o composto 3-fenil-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol. Rendimento: 3,40g, (95,5%).

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3414 (OH), 1590, 1365, 1026, 757 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,04-8,08 (m, 2H, H-2', H-6'), 7,44-7,50 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5'), 4,00 (m, 1H, H-8), 3,00-3,20 (m, 2H, H-6 e H-6'), 2,20 (s, 1H, OH), 1,90-2,10 (m, 2H, H-7 e H-7'), 1,20 (d, 3H, $J=6,3\text{Hz}$, CH_3).

Os outros álcoois 148b-e foram preparados seguindo o método descrito acima. As quantidades das Aril-amidoximas reduzidas (158a-e) e os respectivos rendimentos são mostrados abaixo:

3-*o*-toluil-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol (0,943g, 6,24mmol) de 4-[3-(*o*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanona, rendimento de 45,1%.

3-*m*-toluil-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol (1,345g, 8,89mmol) de 4-[3-(*m*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanona, com rendimento de 70,6%.

3-*p*-toluil-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol (2,085g, 13,80mmol) de 4-[3-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanona, com rendimento de 92,47%.

3-*p*-cloro-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol (0,401g, 1,59mmol) de 4-[3-(*p*-cloro)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanona, com rendimento de 76,3%.

Método B: A uma suspensão de Baker's Yeast (50g) e sacarose (12g) em 400 mL de água deionizada, sob agitação a temperatura ambiente foi adicionado 1,30g (6,01mmol) do 4-[3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanona. Mantivemos a reação sob agitação por um período de 120h. Decorrido este tempo o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 40mL). O combinado orgânico foi secado em sulfato de magnésio, filtrado e o solvente removido a pressão reduzida. Em seguida o produto foi purificado por cromatografia em coluna, fornecendo o produto cromatograficamente puro.

3-Fenil-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol 148a – O composto foi obtido na forma de um óleo com rendimento de 57% segundo método descrito acima apresentando $R_f=0,23$.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3414 (OH), 1590, 1365, 1026, 757 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,04-8,08 (m, 2H, H-2' e H-6'), 7,44-7,50 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5'), 3,94 (m, 1H, H-8), 3,00-3,12 (t, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, H-6 e H-6'), 2,20 (s, 1H, OH), 1,95-2,00 (m, 2H, H-7 e H-7'), 1,26 (d, 3H, $J=6,6\text{Hz}$, CH_3).

$[\alpha]_D^{25} +7^\circ +2^\circ$ (c 0,59, CHCl_3).

Análise elementar para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$ (220,504).

Calculado: C, 65,36; H, 6,46; N, 12,70

Encontrado: C, 65,12; H, 6,81; N, 12,38

3-*p*-Toluil-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadizaol 148d – O composto foi obtido na forma de um óleo com rendimento de 45% segundo método descrito acima. $R_f=0,29$.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3400 (OH), 1590, 767 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,96-7,96 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$, H-2' e H-6'), 7,29-7,26 (d, 2H, $J=7,5\text{Hz}$, H-3' e H-5'), 3,95 (m, 1H, H-8), 3,10 (t, 2H, $J=7,8\text{Hz}$, H-6 e H-6'), 2,41 (s, 3H, Ph- CH_3), 2,20 (s, 1H, OH), 1,93-2,08 (m, 2H, H-7 e H-7'), 1,29 (d, 3H, $J=6,3\text{Hz}$, CH_3).

7.2.31. Método de Preparação dos glicosídeos (*R* e *S*) – 1-Metil-3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (149a, 150a)

Dissolven em balão de fundo redondo de 100 mL, (1,82g, 6,64mmol) de tri-*O*-acetil-D-glucal 20, em 40 mL de diclorometano seco. Em seguida, sob agitação adicionou-se (1,62g, 7,4 mmol) de 3-fenil-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol, 148a e (0,55g) de montmorillonita K-10 a 0°C. Deixou-se o balão contendo a mistura reagente sob agitação a temperatura de 45°C por 1 hora. O término da reação foi comprovado por cromatografia em camada delgada. Após isto, foi feito uma filtração simples e o solvente evaporado a pressão reduzida, resultando em 2,88g de um xarope de cor amarelo claro, ao qual foi submetido a uma cromatografia em coluna, obtendo-se 1,95g dos produtos (149a-e, 150a-e) como uma mistura diastereoisomérica.

(*R* e *S*)-1-Metil-3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 149a, 150a – O composto foi obtido com rendimento 68% conforme método descrito acima, apresentado $R_f=0,58$.

IV ν_{max} (KBr): 1743(OAc), 1368, 1231, 1034, 722 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,08 (m, 2H, H-2'' e H-6''), 7,50 (m, 3H, H-3'', H-4'' e H-5''), 5,90 (ddd, 2H, H-2 e H-3), 5,24 (dd, 1H, $J_{4,5}=9,6\text{Hz}$ e $J_{4,3}=3,0\text{Hz}$, H-4), 5,22 (sl, 1H, H-1), 4,10-4,29 (m, 2H, H-6 e H-6'), 3,86-4,04 (m, 2H, H-5, H-7), 3,00-3,20 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,15-2,04 (m, 2H, H-8 e H-8'), 2,09 (s, 3H, OAc), 2,08 (s, 3H, OAc), 1,36 (d, 3H, $J=6,3\text{Hz}$, H-10), 1,24 (d, 3H, $J=6,0\text{Hz}$, H-10).

Análise elementar para $C_{22}H_{26}N_2O_7$ (430,45)

Calculado: C, 61,39; H, 6,09; N, 6,51;

Encontrado: C, 61,42; H, 6,18; N, 6,26.

As outras reações de glicosidação dos álcoois 148b-d com tri-*O*-acetil-D-glicol 20 foram realizadas utilizando a mesma metodologia descrita acima. Abaixo mostramos as quantidades de reagentes utilizadas, o rendimento e a caracterização dos produtos formados.

(*R* e *S*) -1-Metil-3-[3-(*o*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 149b e 150b.

α (0,45g, 1,64mmol) de tri-*O*-acetil-D-glicol 20 foi adicionado (0,43g, 1,95mmol) 3-*o*-toluil-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol, (0,16g) de montmorillonite K-10 em 30 mL de diclorometano. $R_f=0,67$. Após coluna cromatográfica foi obtido 0,44g do produto desejado na forma de xarope (Rendimento de 53%).

IV ν_{max} (KBr): 1743 (OAc), 1370, 1223, 1033, 741 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,94-7,97 (d, 1H, $J=7,1Hz$, H-6''), 7,26-7,47 (m, 3H, H-3'', H-4'' e H-5''), 5,86 (m, 2H, H-2 e H-3), 5,28 (dd, 1H, $J_{4,5}=9,6Hz$ e $J_{4,3}=2,7Hz$, H-4), 5,12 (s, 1H, H-1), 4,19-4,24 (m, 2H, H-6 e H-6''), 3,89-4,17 (m, 2H, H-5, H-7), 3,01-3,18 (m, 2H, H-9 e H-9''), 2,61 (s, 3H, Ar- CH_3), 2,09-2,04 (m, 2H, H-8 e H-8''), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,07 (s, 3H, OAc), 1,40 (m, 3H, $J=6,3Hz$, H-10), 1,20 (d, 3H, $J=6,0Hz$, H-10).

Análise elementar para $C_{23}H_{28}O_7N_2 \cdot 1/4H_2O$ (448,977)

Calculado: C, 61,53; H, 6,40; N, 6,23

Encontrado: C, 61,26; H, 6,44; N, 6,22.

(*R* e *S*) –1-Metil-3-[3-(*m*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 149c e 150c.

$\bar{A}$ (0,10g, 3,66mmol) de tri-*O*-acetil-D-glicial 20 foi adicionado (0,95g, 4,35mmol) de 3-*m*-toluil-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol, (0,35g) de montmorillonite K-10 em 30mL de diclorometano. O valor do R_f do produto foi de 0,70. Rendimento de 83% (1,30g).

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 1744(OAc), 1575, 1369, 1034, 738 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,88-7,85 (d, 2H, $J=9,3\text{Hz}$, H-2'' e H-6''), 7,39-7,32 (d, 2H, $J=8,1\text{Hz}$, H-4'' e H-5''), 5,91-5,80 (m, 2H, H-2 e H-3), 5,23 (d, 1H, $J=9,3\text{Hz}$, H-4), 5,12 (s, 1H, H-1), 4,23-4,15 (m, 2H, H-6 e H-6'), 4,13-3,88 (m, 2H, H-5 e H-7), 3,01-3,16 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,42 (s, 3H, Ar- CH_3), 2,10-2,05 (m, 2H, H-8 e H-8'), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,06 (s, 3H, OAc), 1,00 (d, 3H, $J=6,3\text{Hz}$ e $J=3,3\text{Hz}$, H-10), 0,80 (d, 3H, $J=6,0\text{Hz}$, H-10).

Análise elementar para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{N}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ (448,477)

Calculado: C, 61,53; H, 6,40; N, 6,23

Encontrado: C, 61,97; H, 6,51; N, 6,21

(*R* e *S*) –1-Metil-3-[3-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 149d e 150d.

$\bar{A}$ (1,56g, 5,73mmol) de tri-*O*-acetil-D-glicial 20 foi adicionado (1,49g, 6,81mmol) de 3-*p*-toluil-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol, (0,55g) de montmorillonite K-10 em 40mL de

diclorometano. $R_f=0,61$. Após purificação cromatográfica obteve-se 2,35g da mistura como xarope. Rendimento de 92%.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 1744(OAc), 1370, 1034, 756 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,96-7,93 (dd, 2H, $J=1,5\text{Hz}$ e $J=8,1\text{Hz}$, H-2'' e H-6''), 7,29-7,26 (dd, 2H, $J=1,5\text{Hz}$ e $J=8,7\text{Hz}$, H-3'' e H-5''), 5,87-5,85 (m, 2H, H-2 e H-3), 5,28 (d, 1H, $J=9,9\text{Hz}$, H-4), 5,16 (s, 1H, H-1), 4,28-4,10 (m, 2H, H-6 e H-6'), 4,03-3,90 (m, 2H, H-5, H-7), 3,00-3,20 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,41 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,14-2,04 (m, 2H, H-8 e H-8'), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,07 (s, 3H OAc), 1,35 (d, 3H, $J=6,3\text{Hz}$, H-10), 1,23 (d, 3H, $J=6,0\text{Hz}$, H-10).

Análise elementar para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{N}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ (448,977)

Calculado: C, 61,53; H, 6,40; N, 6,23

Encontrado: C, 61,26; h, 6,44; N, 6,22

(*R* e *S*) -1-Metil-3-[3-(*p*-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 149e e 150e.

A (0,29g, 1,07mmol) de tri-*O*-acetil-D-glicial 20 foi adicionado (0,31g, 1,21mmol) de 3-*p*-clorofenil-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol, (0,11g) de montmorillonite K-10 em 40mL de diclorometano. $R_f=0,66$ ($\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$, 8:2). Ao final da reação foi obtido 0,232g (rendimento de 58%) do produto desejado.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 1744 (OAc), 1475, 1035, 748 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,01-7,98 (dd, 2H, $J=1,8\text{Hz}$ e $J=8,7\text{Hz}$, H-2'' e H-6''), 7,46-7,42 (dd, 2H, $J=2,1\text{Hz}$ e $J=8,7\text{Hz}$, H-3'' e H-5''), 5,90-5,85 (m, 2H, H-2 e H-3), 5,24 (dd, 1H, $J_{4,3}=3,3\text{Hz}$, $J_{4,5}=9,6\text{Hz}$, H-4), 5,12 (sl, 1H, H-1), 4,28-5,19 (m, 2H, H-6 e H-6'), 4,15-3,85 (m, 2H, H-5 e

H-7), 3,20-2,97 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,09-2,04 (m, 2H, H-8 e H-8'), 2,08 (s, 3H, OAc), 2,07 (s, 3H, OAc), 1,35 (d, 3H, J=6,3Hz, H-10), 1,23 (d, 3H, J=6,0Hz, H-10).

Análise Elementar para $C_{22}H_{25}N_2O_7Cl$ (464,904)

Calculado: C, 56,84; H, 5,42; N, 6,02

Encontrado: C, 56,52; H, 5,52; N, 5,72

7.2.32. Método de preparação do (*R* e *S*)-1-Metil-3-[3-(*aril*)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (150a-e, 151a-e)

A hidrólise da mistura (149a-e e 150a-e) foi realizada segundo método de Fraser-Reid e colaboradores [78]. Em um balão de 125mL, a mistura (149a, 150a), (1,12g, 3,23mmol), foi dissolvido em (13mL) de um sistema de metanol: água: trietilamina (9:6:1) respectivamente e deixado sob agitação por um tempo de 4 horas, sendo o término da reação comprovado por cromatografia em camada delgada em sistema de acetato de etila : diclorometano (4:6). O produto obtido foi evaporado a pressão reduzida e submetido a uma purificação pela cromatografia em coluna, onde isolamos os produtos puros 151a e 152a conforme descrito a seguir.

(*R*)-1-Metil-3-[3-(*fenil*)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 151a. O composto foi obtido com rendimento 45% após isolamento por cromatografia em coluna, em um sistema de 5% de EtOAc em CH_2Cl_2 . $R_f=0,12$. O composto foi cristalizado e ressecado em hexano-éter. Ponto de fusão: 105,3 – 106,5°C

IV ν_{max} (KBr): 3407 (OH), 1594 (C=N), 1025 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,10-8,04 (ddd, 2H, $J=1,8\text{Hz}$, $J=5,4\text{Hz}$ e $J=10,2\text{Hz}$, H-2'' e H-6''), 7,51-7,46 (dd, 3H, $J=1,8\text{Hz}$ e $J=10,2\text{Hz}$, H-3'', H-4'' e H-5''), 5,94 (d, 1H, $J_{3,2}=10,5\text{Hz}$, H-3), 5,74 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,5\text{Hz}$, $J_{2,1}=2,4\text{Hz}$, $J=2,1\text{Hz}$, H-2), 5,08 (s, 1H, H-1), 4,22 (dd, 1H, $J_{4,3}=3,6\text{Hz}$, $J_{4,5}=7,5\text{Hz}$, H-4), 3,91-3,71 (m, 4H, H-5, H-6, H-6', H-7), 3,04 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,10-2,02 (m, 2H, H-8 e H-8'), 1,97 (redondo, 1H, OH), 1,90 (redondo, 1H, OH), 1,32 (d, 3H, $J=6,3\text{Hz}$, H-10).

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +10^\circ \pm 1^\circ$ (c 1,5, CH_2Cl_2).

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (355,389)

Calculado: C, 60,81; H, 6,51; N, 7,84

Encontrado: C, 60,32; H, 6,39; N, 7,46

(*S*)-1-Metil-3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 152a. O composto foi obtido como xarope com rendimento 53% após isolamento por cromatografia em coluna em um sistema de 5% de EtOAc em CH_2Cl_2 . $R_f=0,15$.

IV ν_{max} (KBr): 3353 (OH), 1594 (C=N), 1025 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,10-8,04 (ddd, 2H, $J=1,8\text{Hz}$, $J=5,1\text{Hz}$ e $J=10,2\text{Hz}$, H-2'' e H-6''), 7,46-7,51 (dd, 3H, $J=1,8\text{Hz}$, $J=10,2\text{Hz}$, H-3'', H-4'' e H-5''), 5,95 (dd, 1H, $J_{3,4}=1,5\text{Hz}$ e $J_{3,2}=10,2\text{Hz}$, H-3), 5,70 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,2\text{Hz}$, $J=2,1\text{Hz}$, $J=1,5\text{Hz}$, H-2), 5,04 (d, 1H, $J_{1,2}=1,5\text{Hz}$, H-1), 4,10 (d, 1H, $J_{4,5}=7,2\text{Hz}$, H-4), 3,94-3,74 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e H-7), 3,21-3,01 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,58 (redondo, 2H, OH), 2,12-2,04 (m, 2H, H-8 e H-8'), 1,90 (redondo, 1H, OH), 1,20 (d, 3H, $J=6,0\text{Hz}$, H-10).

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +57^\circ \pm 1^\circ$ (c 1,5, CH_2Cl_2)

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (355,389)

Calculado: C, 60,81; H, 6,51; N, 7,84

Encontrado: C, 60,32; H, 6,39; N, 7,46

(*R*)-1-Metil-3-[3-(*o*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (152b) – A metodologia usada para obtenção do compostos 151b foi similar a do composto 151a. O rendimento após purificação em coluna foi de 33%. $R_f=0,15$. O composto foi cristalizado em hexano-éter. Ponto de fusão: 124,3-125,0 °C.

IV ν_{max} (KBr): 3400 (OH), 1595, 1365, 1059, 738 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,96-7,93 (d, 1H, $J=7,5Hz$, H-6''), 7,41-7,27 (dd, 3H, $J=7,8Hz$, $J=1,8Hz$, H-3'', H-4'' e H-5''), 5,97 (dd, 1H, $J_{3,2}=10,5Hz$, $J_{3,4}=1,8Hz$, H-3), 5,68 (tt, 1H, $J_{2,3}=10,5Hz$ e $J_{1,2}=1,8Hz$, H-2), 5,25 (td, 1H, $J=1,8Hz$, H-4), 5,08 (sl, 1H, H-1), 4,22-3,72 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e H-7), 3,07 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,61 (s, 3H, Ar- CH_3), 2,12-2,04 (m, 2H, H-8 e H-8'), 1,98 (redondo, 2H, OH), 1,33 (d, 3H, $J=6,3Hz$, H-10).

Rotação específica: $[\alpha]_D^{28} +19,8^\circ$ (c 0,5, $CHCl_3$).

Análise Elementar para $C_{19}H_{24}O_5N_2$ (360,409)

Calculado: C, 63,31; H, 6,71; N, 7,77

Encontrado: C, 62,93; H, 6,71; N, 7,40

(*S*)-1-Metil-3-[3-(*o*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (152b) – O composto foi isolado na foram xarope, com rendimento após purificação em coluna de 36%, apresentando um. $R_f=0,15$.

IV ν_{max} (KBr): 3350 (OH), 1594, 1370, 1026, 738 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,96-7,63 (d, 2H, $J=7,2Hz$, H-6''), 7,41-7,30 (m, 3H, H-3'', H-4'' e H-5''), 5,96 (d, 1H, $J=10,2Hz$, H-3), 5,68 (tt, 1H, $J_{2,3}=10,2Hz$ e $J_{2,1}=1,5Hz$, H-2), 5,18 (dt, 1H, $J=3,0Hz$, H-4), 5,06 (s, 1H, H-1), 4,10-3,75 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e H-7), 3,07 (m, 2H, H-9 e

H-9'), 2,61 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,23 (redondo, 2H, OH), 2,10-1,96 (m, 2H, H-8 e H-8'), 1,23 (d, 3H, J=6,0Hz, H-10).

Rotação específica: $[\alpha]_D^{28} +18^\circ$ (c 0,4, CHCl₃)

Análise Elementar para C₁₉H₂₄O₅N₂ (360,409)

Calculado: C, 63,31; H, 6,71; N, 7,77

Encontrado: C, 62,95; H, 6,65; N, 7,43

(*R*)-1-Metil-3-[3-(*m*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (151c) – O produto foi obtido com um rendimento de 43%, após purificação em coluna usando um sistema de 15% de EtOAc e 85% CH₂Cl₂, onde isolamos o produto puro. R_f 0,09. O composto foi cristalizado em hexano-éter. Ponto de fusão de 127,3-128,9°C.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3352 (OH), 1574, 1351, 1027, 738cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,88-7,84 (dd, 2H, J=1,5Hz e J=9,6Hz, H-2'' e H-6''), 7,39-7,30 (d, 2H, J=7,8Hz, H-4'' e H-5''), 5,95 (d, 1H, J_{3,2}=9,9Hz, H-3), 5,75 (ddd, 1H, J_{2,3}=9,9Hz, J_{2,1}=3,0Hz e J=1,2Hz, H-2), 5,08 (s, 1H, H-1), 4,23 (sl, 1H, H-4), 4,01-3,77 (m, 4H, H-5, H-6, H-6'' e H-7), 3,01-3,10 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,62 (redondo, 2H, OH), 2,42 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,10-2,02 (m, 2H, H-8 e H-8'), 1,32 (d, 3H, J=6,0Hz, H-8).

Rotação específica: $[\alpha]_D^{28} =17,6^\circ$ (c 0,8, CHCl₃)

Análise Elementar para C₁₉H₂₄O₅N₂ (360,409)

Calculado: C, 63,31; H, 6,71; N, 7,77

Encontrado: C, 62,98; H, 6,77; N, 7,48

(*S*)-1-Metil-3-[3-(*m*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (152c) – O produto foi obtido com um rendimento de 48%, após purificação

em coluna usando um sistema de 15% de EtOAc em CH₂Cl₂, onde isolamos o produto puro na forma de xarope. R_f 0,14.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3406 (OH), 1596, 1366, 1059, 738 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,92-7,84 (dd, 2H, J=10,8Hz, J=4,5Hz, H-2'' e H-6''), 7,40-7,30 (d, 2H, J=7,8Hz, Ar), 5,95 (d, 1H, J_{3,2}=10,2Hz, H-3), 5,69 (dd, 1H, J_{2,3}=10,2Hz, J_{2,1}=2,7Hz, H-2), 5,05 (s, 1H, H-1), 4,11 (sl, 1H, H-4), 3,93-3,80 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e H-7), 3,00-3,16 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,85 (redondo, 1H, OH), 2,42 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,18-1,97 (m, 2H, H-8 e H-8'), 1,24 (d, 3H, J=6,0Hz, H-10).

Rotação específica: [α]_D²⁸ +18,5° (c 1,2, CHCl₃).

Análise Elementar para C₁₉H₂₄O₅N₂ (360,409)

Calculado: C, 63,31; H, 6,71; N, 7,77

Encontrado: C, 62,94; H, 6,88; N, 7,45.

(*R*)-1-Metil-3-[3-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (151d) – O composto foi obtido com um rendimento de 42%, após purificação em coluna usando um sistema de 15% de EtOAc em CH₂Cl₂, conforme descrito anteriormente. R_f 0,19. O composto foi cristalizado em hexano-éter.

Ponto de fusão de 128,9-129,5°C.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3335 (OH), 1588, 1365, 1026, 744cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,96-7,93 (d, 2H, J=8,1Hz, H-2'' e H-6''), 7,29-7,30 (dd, 2H, J=8,7Hz e J=2,1Hz, H-3'' e H-5''), 5,92 (d, 1H, J_{3,2}=10,2Hz, H-3), 5,72 (ddd, 1H, J_{2,3}=10,2Hz e J_{2,4}=2,7Hz e J_{2,1}=2,1Hz, H-2), 5,22 (d, 1H, J_{4,5}=7,5Hz, H-4), 5,07 (s, 1H, H-1), 3,86-3,71 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e H-7), 3,03 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,41 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,09-2,02 (m, 2H, H-8 e H-8'), 1,32 (d, 3H, J=6,3Hz, H-10).

$[\alpha]_D^{25} +14^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (*c* 0,7, CH₂Cl₂)

Análise Elementar para C₁₉H₂₄O₅N₂ (360,409)

Calculado: C, 63,31; H, 6,71; N, 7,77

Encontrado: C, 62,94; H, 6,88; N, 7,45.

(*S*)-1-Metil-3-[3-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (152d) – O composto foi obtido como xarope com rendimento de 52%, após purificação cromatográfica usando um sistema de 15% de EtOAc em CH₂Cl₂, conforme descrito anteriormente. R_f 0,22.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3414 (OH), 1590, 1365, 1026, 757 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,95-7,92 (d, 2H, J=8,4Hz, H-2'' e H-6''), 7,29-7,26 (dd, 2H, J=7,8Hz, H-3'' e H-5''), 5,95 (dd, 1H, J_{3,2}=10,2Hz, J_{3,4}=1,8Hz, H-3), 5,68 (dd, 1H, J_{2,3}=10,2Hz e J_{2,1}=2,7Hz), 5,05 (s, 1H, H-1), 4,10 (d, 1H, J_{4,5}=9,3Hz, H-4), 3,92-3,73 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e H-7), 3,20-3,00 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,96 (redondo, 2H, OH), 2,41 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,12-2,04 (m, 2H, H-8 e H-8'), 1,22 (d, 3H, J=6,0Hz, H-10).

Rotação específica: $[\alpha]_D^{27} +79^{\circ}$ (*c* 0,7, CH₂Cl₂)

Análise Elementar para C₁₉H₂₄O₅N₂ (360,409)

Calculado: C, 63,31; H, 6,71; N, 7,77

Encontrado: C, 63,89; H, 7,24; N, 7,26.

(*R*)-1-Metil-3-[3-(*p*-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (151e) – O composto foi obtido com rendimento de 30%, após purificação cromatográfica usando um sistema de 10% de EtOAc em CH₂Cl₂, conforme descrito anteriormente. R_f 0,27 (CHCl₃/AcOEt/MeOH, 8,5:1:0,5). O composto foi cristalizado em hexano-éter. Ponto de fusão de 132,7-133,8°C.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3404 (OH), 1589, 1564, 1474, 1449 (C=C) do aromático cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,02-7,99 (dd, 2H, J=3,0Hz, J=8,4Hz, H-2'' e H-6''), 7,47-7,44 (dd, 2H, J=1,2Hz, J=7,8Hz, H-3'' e H-5''), 5,90 (d, 1H, J_{3,2}=10,5Hz, H-3), 5,74 (ddd, 1H, J_{2,3}=10,5Hz, J_{2,4}=1,8Hz e J_{2,1}=1,5Hz, H-2), 5,07 (s, 1H, H-1), 4,22 (d, 1H, J_{4,5}=7,5Hz, H-4), 3,95-3,67 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e H-7), 3,01-3,09 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,09-2,02 (m, 2H, H-8 e H-8'), 1,70 (redondo, 2H, OH), 1,32 (d, 3H, J=6,3Hz, H-10).

[α]_D²⁸ +13,14° (c 0,7, CHCl₃).

Análise Elementar para C₁₈H₂₄O₅N₂Cl (380,827)

Calculado: C, 56,77; H, 5,56; N, 7,36

Encontrado: C, 56,88; H, 5,78; N, 7,14.

(*S*)-1-Metil-3-[3-(*p*-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (152e). O composto foi obtido como xarope com rendimento de 35%, após purificação cromatográfica usando um sistema de 10% de EtOAc em CH₂Cl₂, conforme descrito anteriormente. R_f 0,40. (CHCl₃/AcOEt/MeOH, 8,5:1:0,5).

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3404 (OH), 1589, 1564, 1474, 1449 (C=C) do aromático cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,02-7,98 (dd, 2H, $J=1,5\text{Hz}$, $J=8,1\text{Hz}$, H-2'' e H-6''), 7,47-7,38 (dd, 2H, $J=2,1\text{Hz}$, $J=8,4\text{Hz}$, H-3'' e H-5''), 6,34 (dd, 1H, $J_{3,2}=9,8\text{Hz}$, $J_{3,4}=1,8\text{Hz}$, H-3), 5,90 (dd, 1H, $J_{2,3}=9,8\text{Hz}$, $J_{2,1}=3,3\text{Hz}$, H-2), 5,06 (sl, 1H, H-1), 4,12 (d, 1H, $J_{4,5}=6,9\text{Hz}$, H-4), 3,98-3,65 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e H-7), 3,03-3,15 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,96 (redondo, 2H, OH), 2,10-1,92 (m, 2H, H-8 e H-8'), 2,10 (redondo, 2H, OH), 1,28 (d, 3H, $J=6,0\text{Hz}$, H-10).
[α] $_{\text{D}}^{28} +33,7^\circ$ (c 0,6, CHCl_3).

Análise Elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}$ (380,827)

Calculado: C, 56,77; H, 5,56; N, 7,36

Encontrado: C, 56,31 H, 5,70; N, 6,96.

7.2.33. (S)-1-Metil-3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (150a).

Em (0,07g, 0,21mmol) de produto 152a, foi adicionado (2 mL) de piridina seca e (1 mL) de anidrido acético sob agitação e a 0°C por 30 minutos. A reação foi deixada sob agitação por um período de 12 horas com a formação do produto acetilado, confirmado por TLC. O valor de R_f do produto foi de 0,65. Após evaporação do solvente a mistura reacional foi submetido a cromatografia em coluna de sílica gel fornecendo 0,085g do produto desejado cuja estrutura foi confirmada por RMN ^1H . Rendimento de 96,25%. O produto foi cristalizado em hexano-éter.

Ponto de fusão: $63,6-64,4^\circ\text{C}$

IV ν_{max} (KBr): 1744, 1571, 1369, 1232, 1034, 722 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,10-8,07 (m, 2H, H-2'' e H-4''), 7,52-7,49 (m, 3H, H-3, H-4'' e H-5''), 5,89 (d, 1H, $J_{3,2}=10,5\text{Hz}$, H-3), 5,81 (dd, 1H, $J_{2,1}=2,7\text{Hz}$ e $J_{2,3}=10,5\text{Hz}$, H-2), 5,28 (d, 1H, $J_{4,5}=9,6\text{Hz}$, H-4), 5,18 (sl, 1H, H-1), 4,27-4,00 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e H-7), 3,01-3,20 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,20-2,06 (m, 2H, H-8 e H-8'), 2,10 (s, 3H, OAc), 2,09 (s, 3H, OAc), 1,26 (d, 3H, $J=6,0\text{Hz}$, H-10).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +69^\circ$ (c 0,91, CHCl_3).

Análise Elementar para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}_2$ (430,456)

Calculado: C, 61,39; H, 6,09; N, 6,51

Encontrado: C, 61,58; H, 6,14; N, 6,26.

7.2.34. (*R*)-1-Metil-3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil-4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (149a).

O composto foi obtido como semi-sólido segundo método descrito para o composto 152a (utilizou-se 0,06g, 0,172mmol de produto 151a). Obteve-se após purificação cromatográfica 0,04g do produto desejado (Rendimento de 90,14%). R_f -0,61

IV ν_{max} (KBr): 1743, 1571, 1368, 1231, 1034, 722 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,09-8,06 (dd, 2H, $J=3,3\text{Hz}$, $J=9,6\text{Hz}$, H-2'' e H-6''), 7,53-7,49 (d, 3H, $J=7,8\text{Hz}$, H-3'', H-4'', H-5''), 5,85 (m, 2H, H-2 e H-3), 5,31 (d, 1H, $J=9,6\text{Hz}$, H-4), 5,14 (s, 1H, H-1), 4,30-3,90 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e H-7), 3,03-3,10 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,15-2,07 (m, 2H, H-8 e H-8'), 2,10 (s, 3H, OAc), 2,09 (s, 3H, OAc), 1,36 (d, 3H, $J=6,3\text{Hz}$, H-10).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +43^\circ$ (c 0,49, CHCl_3)

Análise Elementar para $C_{22}H_{26}O_7N_2$ (430,456)

Calculado: C, 61,39; H, 6,09; N, 6,51

Encontrado: C, 61,37; H, 6,07; N, 6,28.

7.2.35. (S)-1-Metil-3-[3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosídeo (160a).

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, (0,079g; 0,228mmol) do diol 152a foi dissolvido em 30 mL de diclorometano seco e adicionou-se (0,51g, 15,80mmol) de MnO_2 ativado. A reação foi submetida a agitação por um período de 5 horas a temperatura ambiente. O término da reação foi comprovado por TLC apresentando um R_f de 0,34. Em seguida fez-se uma filtração a vácuo utilizando celite, logo após, o solvente foi retirado em aparelho rotaevaporador. O espectro de RMN 1H confirma a presença do composto desejado. O composto pesou 0,048g (60,75%). O produto foi cristalizado em hexano-éter. Ponto de fusão: 64,5-65,9°C.

IV ν_{max} (KBr): 3421 (OH), 2970, 1694, 1363, 1027, 721 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,11-8,05 (m, 2H, H-2'' e H-6''), 7,52-5,49 (m, 3H, H-3'', H-4'' e H-5''), 6,85 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,5Hz$ e $J_{2,1}=3,3Hz$, H-2), 6,16 (d, 1H, $J=10,5Hz$, H-3), 4,40 (t, 1H, H-5), 5,40 (d, 1H, $J=3,3Hz$, H-1), 4,40-3,88 (m, 3H, H-6, H-6' e H-7'), 3,18-3,10 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,20 (s, 1H, OH), 2,20-2,08 (m, 2H, H-8 e H-8'), 1,25 (d, 3H, $J=6,0Hz$, H-10).

$[\alpha]_D^{27} +7 \pm 2^\circ$ (c 0,71, CH_2Cl_2).

Análise elementar $C_{18}H_{21}O_5N_2$ (345,37)

Calculado: C, 62,59; H, 6,12; N, 8,11

Encontrado: C, 62,20; H, 6,15; N, 7,88

7.2.36. (*R*)-1-Metil-3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose (159a)

O composto foi obtido segundo método descrito para o composto 152a (utilizou-se 0,154g, 0,44mmol de produto 151a e 1,10g, 34,13mmol de MnO_2 ativado). Após purificação obteve-se 0,066g do produto (Rendimento de 43%). R_f do composto obtido 0,26. Cristalização em hexano-éter. Ponto de fusão: 66,5-67,4°C.

IV ν_{max} (KBr): 3421 (OH), 2970, 1694, 1363, 1027, 721 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,08 (dd, 2H, $J=7,2Hz$, $J=1,8Hz$, H-2'' e H-6''), 7,50 (dd, 3H, $J=7,2Hz$, $J=1,2Hz$, H-3'', H-4'' e H-5''), 6,85 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,2$ e $J_{2,1}=3,6Hz$, H-2), 6,18 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2Hz$, H-3), 5,38 (d, 1H, $J_{1,2}=3,6Hz$, H-1), 4,52 (t, 1H, $J=9,3Hz$, H-5), 4,10-3,90 (m, 3H, H-6, H-6' e H-7), 3,00-3,12 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,17 (s, 1H, OH), 2,11-2,08 (m, 2H, H-8 e H-8'), 1,36 (d, 3H, $J=6,3Hz$, H-10).

$[\alpha]_D^{27} -25^\circ$ (c 0,52, CH_2Cl_2).

Análise elementar $C_{18}H_{21}O_5N_2$ (345,37)

Calculado: C, 62,59; H, 6,12; N, 8,11

Encontrado: C, 62,22; H, 6,17; N, 7,88

7.2.37. (*R*)-1-Metil-3-[3-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose (159d)

Em um balão de fundo redondo de 50mL, (0,050g, 0,14mmol) da a mistura (151d, 152d) foi dissolvido em 30mL de diclorometano seco e adicionou-se (0,32, 9,94mmol) de MnO₂ ativado. A reação foi submetida a agitação por um período de 5 horas a temperatura ambiente. O término da reação foi comprovado por TLC em sistema de acetato de etila: diclorometano (4 : 6) apresentando R_f de 0,37. O produto reacional obtido foi evaporado a pressão reduzida e submetido a uma purificação pela cromatografia em coluna, onde isolamos 0,013g do composto (*R*)-1-Metil-3-[3-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose (159d) com rendimento de 26% como um semi-sólido.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3421(OH), 2970, 1694, 1363, 1027, 721cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,96-7,92 (m, 2H, H-2'' e H-6''), 7,30-7,26 (m, 2H, H-3'' e H-5''), 6,98 (dd, 1H, J_{2,3}=10,5Hz e J_{1,2}=3,6Hz, H-2), 6,09 (d, 1H, J_{2,3}=10,5Hz, H-3), 5,28 (d, 1H, J_{1,2}=3,6Hz, H-1), 4,50 (t, 1H, J_{5,6}=4,2Hz, H-5), 4,12-3,94 (m, 3H, H-6, H-6' e H-7), 3,09 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,41 (s, 3H, Ph-CH₃), 2,11 (m, 1H, H-8 e H-8'), 2,04 (redondo, 1H, OH), 1,30 (d, 3H, J=6,3Hz, H-10).

7.2.38. (*S*)-1-Metil-3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 150a.

Dissolven em balão de fundo redondo de 50mL, (0,185g, 0,68mmol) de tri-*O*-acetil-D-glicol 20, em 10ml de diclorometano seco. Em seguida, adicionou-se (0,149, 0,68mmol) de 3-fenil-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol e (0,055g de montmorillonite K-10. Deixou-se o balão contendo a mistura reagente sob agitação a temperatura de 45°C por aproximadamente 1 hora. O término da reação foi comprovada por cromatografia em camada delgada

apresentando R_f de 0,65. Após, fez-se uma filtração simples e posteriormente o solvente foi evaporado, resultando num xarope de cor amarelo clara, ao qual foi submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel, obtendo-se 0,151g do produto 150a, com rendimento de 56%. O produto foi cristalizado em hexano-éter. Ponto de fusão: 65,4-66,3°C.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 1643, 1571, 1368, 1229, 1033, 722 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,10-8,06 (m, 2H, H-2'' e H-6''), 7,52-7,49 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 5,89 (d, 1H, $J_{3,2}=10,5\text{Hz}$, H-3), 5,80 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,5\text{Hz}$ e $J_{2,1}=2,7\text{Hz}$, H-2), 5,32 (dd, 1H, $J_{4,3}=1,5\text{Hz}$, $J_{4,5}=9,9\text{Hz}$, H-4), 5,17 (s, 1H, H-1), 4,27-4,00 (m, 4H, H-5, H-6, H-6' e H-7), 3,12 (m, 2H, H-9 e H-9'), 2,19-2,11 (m, 2H, H-8 e H-8'), 2,10 (s, 3H, OAc), 2,09 (s, 3H, OAc), 1,26 (d, 3H, $J=6,3\text{Hz}$, H-10).

$[\alpha]_D^{25} +61^\circ$ ($c=0,53\%$, CHCl_3).

Análise elementar $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}_2$ (430,456)

Calculado: C, 61,38; H, 6,08; N, 6,50

Encontrado: C, 61,58; H, 6,14; N, 6,36

7.2.39. Ftalimidometil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (162)

MÉTODO: Dissolveu-se em balão de fundo redondo de 100mL, (1,00g, 3,67mmol) de tri-*O*-acetil-D-glicol 20, em 50mL de diclorometano seco. Em seguida, adicionou-se (1,43, 8,08mmol) de *N*-(hidroximetil) ftalimida e (0,3g) de montmorillonite K-10 a 0°C. Posteriormente, mantivemos a mistura reacional sob agitação à temperatura de 45°C por aproximadamente 1,5 hora. O término da reação foi comprovado pelo desaparecimento do composto de partida verificada por cromatografia em camada delgada, apresentando $R_f=0,62$. Após a reação filtrou-se a mistura reacional e o solvente foi evaporado, resultante num sólido, o qual foi submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel, obtendo-se o produto

principal puro na forma de um sólido em sistema de hexano: acetato de etila (8 : 2), com rendimento 76,3%. O produto foi recristalizado em etanol fornecendo o como cristais, p.f.=120-120,8°C.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3051, 2938, 1760, 1726, 1609 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,92 (dd, 2H, $J=5,4\text{Hz}$ e $J=3,0\text{Hz}$, H-4' e H-7'), 7,78 (dd, 2H, $J=5,4\text{Hz}$ e $J=3,0\text{Hz}$, H-5' e H-6'), 5,90 (d, 1H, $J_{3,2}=10,2\text{Hz}$, H-3), 5,80 (ddd, 1H, $J_{3,2}=10,2\text{Hz}$, $J_{1,2}=2,7\text{Hz}$ e $J_{2,4}=1,5\text{Hz}$, H-2), 5,38 (m, 2H, H-1 e H-4), 5,27 e 5,35 (2d, 2H, $J=10,2\text{Hz}$, -N-CH₂-O-), 4,10-4,26 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 2,09 (s, 3H, OAc), 2,08 (s, 3H, OAc).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +46 \pm 2^\circ$ (c 0,9, CHCl_3).

Análise elementar $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_8$ (598,36)

Calculado: C, 58,61; H, 4,92; N, 3,60

Encontrado: C, 58,34; H, 4,68; N, 3,58

7.2.40. Ftalimidometil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (166)

Em um balão de 125mL (2,75g, 7,06mmol) do composto, foi dissolvido em sistema de metanol: água: trietilamina (9:6:1) e deixado sob agitação por um tempo de 4 horas, sendo o término da reação comprovado por cromatografia em camada delgada em um sistema de acetato de etila: diclorometano (2 : 8) apresentando R_f de 0,05. O solvente do produto obtido foi evaporado a pressão reduzida e submetido a uma purificação pela cromatografia em coluna de sílica gel em um sistema de acetato de etila: hexano (6 : 4), obtendo 1,84g do produto com rendimento 86%.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3311, 2944, 2914, 1779, 1734, 1610 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,92 (dd, 2H, $J=5,7\text{Hz}$ e $J=3,0\text{Hz}$, H-4' e H-7'), 7,78 (dd, 2H, $J=5,4\text{Hz}$ e $J=3,0\text{Hz}$, H-5' e H-6'), 5,98 (dt, 1H, $J_{3,2}=10,5\text{Hz}$, $J=1,2\text{Hz}$, H-3), 5,72 (ddd, 1H, $J_{3,2}=10,5\text{Hz}$, $J_{1,2}=2,7\text{Hz}$ e $J_{2,4}=2,1\text{Hz}$, H-2), 5,31 (s, 2H, $J=10,2\text{Hz}$, -N-CH₂-O-), 5,27 (m, 1H, $J=2,1\text{Hz}$, H-1), 4,20 (dd, 1H, $J=9,0\text{Hz}$ e $J=1,8\text{Hz}$, H-4), 3,81-3,70 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 1,40-2,40 (sl, 2H, OH).

Análise elementar $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ (305,28)

Calculado: C, 59,01; H, 4,95; N, 4,58

Encontrado: C, 59,48; H, 5,69; N, 4,26

7.2.41. Ftalimidometil 4,6-di-*O*-benzoil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo
(167)

Em balão de 125mL (2,15g, 7,04mmol) do composto dissolvido em 3,0mL de piridina seca a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado cloreto de benzoila (2,47g, 2,04mL, 17,6mmol). Mantivemos a reação sob agitação a temperatura de 0°C por um período de 3 horas, sendo o término da reação comprovado por TLC em um sistema de acetato de etila: diclorometano (2 : 8) com valor de R_f de 0,7. A seguir neutralizamos a mistura reacional com NaHCO_3 . Extraímos a fase orgânica com CH_2Cl_2 (3 x 20ml), lavamos os extratos com água e secamos sobre Na_2SO_4 anidro. Após evaporação do solvente o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com hexano passando depois para uma mistura de hexano: acetato de etila (4:1), resultando em 2,42g (67%) do produto puro. Cristalização e recristalização do produto obtido em etanol cristais com ponto de fusão de 125,7-126,4°C.

IV ν_{max} (KBr): 3033, 3070, 1785, 1723, 1600 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,04 (dd, 2H, $J=8,4\text{Hz}$ e $J=1,2\text{Hz}$, prótons *orto* grupo Bz), 8,00 (dd, 2H, $J=8,4\text{Hz}$ e $J=1,65\text{Hz}$, prótons *orto* do grupo Bz), 7,90 (dd, 2H, $J=5,4\text{Hz}$ e $J=3,0\text{Hz}$, H-4' e H-7'), 7,76 (dd, 2H, $J=5,55\text{Hz}$ e $J=3,3\text{Hz}$, H-5' e H-6'), 7,60 (m, 2H, prótons do grupo Bz), 7,42 (t, 2H, $J=7,5\text{Hz}$ prótons *meta* do grupo Bz), 7,39 (t, 2H, $J=7,5\text{Hz}$ prótons *meta* do grupo Bz), 6,05 (d, 1H, $J_{3,2}=10,5\text{Hz}$, H-3), 5,87 (dt, 1H, $J_{3,2}=10,5\text{Hz}$, $J_{1,2}=2,7\text{Hz}$ e $J_{2,4}=2,1\text{Hz}$, H-2), 5,72 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$, H-4), 5,44 (m, 1H, H-1), 5,31 e 5,39 (2d, 2H, $J=10,2\text{Hz}$, -N-CH₂-O-), 3,80-4,58 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6').

$[\alpha]_D^{25} +91,65^\circ$ (c 2, CHCl_3).

Análise elementar $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{NO}_8$ (513,49)

Calculado: C, 67,83; H, 4,41; N, 2,73

Encontrado: C, 67,81; H, 4,54; N, 2,90

7.2.42. Ftalimidometil 4,6-di-*O*-benzoil-D-manopiranosídeo (168)

A uma solução de ftalidometil 4,6-di-*O*-benzoil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (0,20g, 0,039mmol) em 6mL de THF, adicionamos a temperatura ambiente e sob agitação solução de KMnO_4 (0,07g, 0,44mmol) gota-a-gota por um período de 5 min. Decorrido este tempo mantivemos a reação a temperatura ambiente por 5 horas. O término da reação foi comprovado por cromatografia em camada fina com formação de um novo produto com $R_f=0,17$ (sistema de clorofórmio: acetato de etila, 8:2). Em seguida a mistura foi filtrada para remoção de MnO_2 . Após evaporação do solvente, o material semi-sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com hexano passando posteriormente para um sistema de hexano: acetato de etila (1 : 1,5) quando foi obtido 0,13g (61%) do produto puro.

IV ν_{max} (KBr): 3943, 2953, 1779, 1723, 1602 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{23} +52 \pm 3^\circ$ (c 0,7, CHCl₃).

Análise elementar C₂₉H₂₅NO₁₀ (547,51)

Calculado: C, 63,62; H, 4,60; N, 2,56

Encontrado: C, 63,82; H, 4,77; N, 2,38

7.2.43. Ftalimidometil 2,3-di-*O*-acetil-4,6-di-*O*-benzoil-D-manopiranosídeo (169)

Em (0,095g, 0,17mmol) de ftalimidometil 4,6-di-*O*-benzoil-D-manopiranosídeo, foi adicionado (2 mL) de piridina seca e (2 mL) de anidrido acético sob agitação e a 0°C por 30 minutos. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por um período de 12 horas com a formação produto acetilado, confirmado por TLC ($R_f=0,65$, sistema acetato de etila: clorofórmio, 2:8). Após evaporação do solvente o produto acetilado foi submetido a cromatografia em coluna de sílica gel fornecendo 0,10g do produto desejado, com rendimento de 91%.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 1781,2, 1753,2, 1726,1, 1602,7 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,01 (m, 4H, prótons *orto* grupo Bz), 7,93 (dd, 2H, $J=5,4\text{Hz}$ e $J=3,0\text{Hz}$, H-4' e H-7'), 7,79 (dd, 2H, $J=5,4\text{Hz}$ e $J=3,0\text{Hz}$, H-5' e H-6'), 7,49-7,60 (m, 2H, prótons do grupo Bz), 7,34-7,46 (t, 4H, prótons *meta* do grupo Bz), 5,73 (t, 1H, $J_{3,2}=10,1\text{Hz}$, H-4), 5,56 (dd, 1H, $J_{3,2}=10,2\text{Hz}$, $J=3,3\text{Hz}$, H-3), 5,28 (dd, 1H, $J=3,3\text{Hz}$ e $J=1,8\text{Hz}$, H-2), 2,51 (m, 1H, H-1), 5,31 e 5,37 (2d, 2H, $J=10,2\text{Hz}$, -N-CH₂-O-), 5,21 (d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$, H-1), 4,32-4,52 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 2,15 (s, 3H, OAc), 1,87 (s, 3H, OAc).

$[\alpha]_D^{25} +35 \pm 2^\circ$ (c 1,0, CHCl₃).

Análise elementar $C_{33}H_{29}NO_{12}$ (631,58).

Calculado: C, 62,75; H, 4,63; N, 2,22

Encontrado: C, 62,71; H, 4,91; N, 2,23.

7.2.44. Ftalimidometil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosídeo (163)

Dissolveu-se em balão de 20mL (0,1g, 0,26mmol) do composto 162 em 5mL de acetato de etila e em seguida adicionou-se (0,015g, 0,13mmol) de Pd/C 5%. A mistura foi hidrogenada à pressão de 1,0 atm por um período de 4h. Decorrido este tempo, o término da reação foi comprovado por cromatografia em camada delgada. O valor do R_f para o produto obtido de 0,50 e o R_f do produto de partida foi 0,39. Encerrada a reação o catalisador foi removido pela filtração e o filtrado evaporado sob pressão reduzida fornecendo um produto sólido pesando (rendimento de 75%). O produto foi cristalizado e recristalizado em etanol fornecendo cristais com ponto de fusão de 97,2-97,7°C.

IV ν_{max} (KBr): 3052 (C-H-Ar), 2984 (ν_{CH_3}), 2925 ($\nu_{as}-CH_2-$), 2993 (ν_s-CH_2-), 1778 (ν_{as} CO da função ftalimida), 1733 (ν_s CO da ftalimida e grupos acetis), 1615 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$, Ar).

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,85 (dd, 2H, $J=5,7Hz$, $J=3,3Hz$, H-4 e H-7, Ar), 7,72 (dd, 2H, $J=5,7Hz$ e $J=3,3Hz$, H-5 e H-6, Ar), 5,12 & 5,22 (2d, 2H, $J=10,2Hz$, N- CH_2 -O), 5,07 (sl, 1H, H-1), 4,60 (m, 1H, H-4), 4,20 (ddd, 1H, H-5), 3,92-4,10 (m, 2H, H-6 e H-6'), 2,00 (s, 3H, OAc), 1,96 (s, 3H, OAc), 1,68-1,88 (m, 4H, 2 CH_2).

$[\alpha]_D^{25} +79,9 \pm 0,4^\circ$ (c 2,0 $CHCl_3$).

Análise elementar $C_{19}H_{21}NO_8$ (391,36)

Calculado: C, 58,31; H, 5,37; N, 3,58

Encontrado: C, 58,01; H, 5,25; N, 3,45

7.2.45. Ftalimidometil 4,6-di-*O*-acetil- α -D-manopiranosídeo (164)

A uma solução de ftalimidometil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (162) (0,30g, 0,77 mmol) em 18mL de THF, adicionamos a temperatura ambiente e sob agitação uma solução de KMnO_4 (0,14g, 0,89mmol em 10mL de água) gota-a-gota por um período de 5 min. Decorrido este tempo mantivemos a reação a temperatura ambiente por 5 horas. O término da reação foi comprovado por cromatografia em camada fina com a formação de um novo produto com $R_f=0,30$ (sistema de clorofórmio: acetato de etila, 8:2). Em seguida a mistura foi filtrada para remoção do MnO_2 . Após evaporação do solvente, o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna eluindo inicialmente com hexano passando posteriormente para um sistema de clorofórmio: acetato de etila (8 : 2) quando foi obtido 0,21g (64%) do produto puro. O produto foi cristalizado em etanol cujo ponto de fusão foi de 115,2-115,5°C.

IV ν_{max} (KBr): 3100-3661 (OH), 1781 ($\nu_{\text{as}}\text{-COO-}$), 1725 ($\nu_{\text{s}}\text{ CO d grupo ftalimida e } \nu\text{CO dos grupos acetis}$), 1611 cm^{-1} ($\nu\text{C=C-}$, Ar).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,94 (m, 2H, $J=5,4\text{Hz}$, $J=3,0\text{Hz}$, H-4 e H-7, do grupo ftalimida), 7,80 (m, 2H, $J=5,5\text{Hz}$ e $J=3,0\text{Hz}$, H-5 e H-6, do grupo ftalimida), 5,26 e 5,29 (2d, 2H, $J=10,2\text{Hz}$, N- $\text{CH}_2\text{-O}$), 5,20 (sl, 1H, H-1), 5,01-5,18 (dd, 1H, $J=10,2\text{Hz}$, $J=9,6\text{Hz}$, H-4), 4,20-4,36 (m, 1H, H-5), 3,80-4,10 (m, 4H, H-2, H-3, H-6 e H-6'), 2,90-3,50 (redondo, 2H, OH), 2,07-2,13 (2s, 6H, 2OAc).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 76^\circ \pm 2$ (c 0,7; CHCl_3).

7.2.46. Ftalimidometil 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranosídeo (165)

Em (0,14g, 0,33mmol) de ftalimidometil 4,6-di-*O*-acetil- α -D-manopiranosídeo (164), foi adicionado (2 mL) de piridina seca e (1,39g, 1,5mL, 13,6mmol) de anidrido acético sob agitação e a 0°C por 30 minutos. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por um período de 12 horas com a formação produto acetilado, confirmado por TLC ($R_f=0,5$, sistema acetato de etila; diclorometano, 1:9). Após evaporação do solvente o produto acetilado foi submetido a cromatografia em coluna de sílica gel fornecendo 0,135g (rendimento de 80%) do produto desejado.

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 2961 (ν C-H), 1778 (ν_{as} -CO do grupo ftalimida), 1725 (ν_s CO d grupo ftalimida), 1726 (ν CO dos grupos acetis), 1610 cm^{-1} (ν C=C-, Ar).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,94 (dd, 2H, $J=5,7\text{Hz}$ e $J=3,2\text{Hz}$, AA'BB', H-4 e H-7, ftalimida), 7,81 (dd, 2H, $J=5,7\text{Hz}$ e $J=3,3\text{Hz}$, AA'BB', H-5 e H-6 do grupo ftalimida), 5,22-5,40 (m, 5H, H-2, H-3, H-4 e -N-CH₂-O-), 5,15 (d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$, H-1), 5,27 (dd, 1H, $J=12,3\text{Hz}$, $J=4,5\text{Hz}$, H-6 ou H-6'), 4,12 (m, 1H, H-5), 4,00 (dd, 1H, $J=12,3\text{Hz}$, $J=4,5\text{Hz}$, H-6 ou H-6'), 2,16 (s, 3H, OAc), 2,06 (s, 3H, OAc), 2,03 (s, 3H, OAc), 1,97 (s, 3H, OAc).

$[\alpha]_D^{25} +31 \pm 1^\circ$ (c 1,2 CHCl_3).

Análise elementar $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_{12}$ (507,43)

Calculado: C, 54,43; H, 4,93; N, 2,76

Encontrado: C, 54,32; H, 5,16; N, 2,59

APÊNDICE I

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] P.M. Collins, R.J. Ferrier. *Monosaccharides, The Chemistry and Their Roles in Natural Products*; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., 1995; p. 217.
- [2] L. Hough e A. C. Richardson, *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol 5, Pergamon Press, Oxford, 1979, p. 729.
- [3] S. Umezawa, *Advances in Carbohydrates Chemistry and Biochemistry*, Vol. 30, Academic Press, New York, 1974, p.111.
- [4] T.H.Al-Tel, R. A. Al-Quawasmeh, C. Schröder e W. Voelter, *tetrahedron*, 51, 3141 (1995) e referências nelas citadas.
- [5] J. D. Dutcher, *Advances Carbohydrate Chemistry*, Vol. 18, Academic Press, New York, 1963, p. 259.
- [6] C. L. Stevens, P. Blumbergs, F. A. Daniher, D. H. Ottetbach, e K. G. Taylor, *J. Org. Chem.*, 31, 2817 (1996).
- [7] S. Okubo, N. Kakamura, K. Ito, H. Marumo, M. Tanaka e S. Omura, *J. Antibiotics*, 32, 347 (1979); S. Okubo, N. Kakamura, M. Morimoto, K. Mineura, H. Marumo e S. Omura, *J. Antibiotics*, 33, 221, 226, 231 (1980).
- [8] Y. Hamada e T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, 23, 1193 (1982).
- [9] R. Schauer, *Advances in Carbohydrates Chemistry and Biochemistry*, Academic Press, New York, Vol. 40, 1982, p. 131.
- [10] M. P. DeNinno, *Synthesis*, 583 (1991).
- [11] A. Schatz, S. Bugie, S. A. Waksman. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 57, 244 (1944).
- [12] F. A. Kuehl, E. H. Flynn, F. W. Holly, R. Mozingo e K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 536 (1946)

- [13] N. Ishida, K. Kumagai, T. Niida, T. Tsuruoka, H. Yumate, *J. Antibiot.*, **20**, 66 (1967).
- [14] A. Defoin, H. Sarazin e J. Streith, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4327 (1993), e referências nelas citadas.
- [15] M. Bols. *Acc. Chem. Res.*, **31**, 1 (1998).
- [16] A. K. Mallams, *Carbohydrate Chemistry* (ed. J. F. Kennedy), Oxford University Press, Oxford, 1998, p. 73-76.
- [17] W. Pigman e D. Horton, *The Carbohydrates*, Vol. I, Academic Press, New York, 1980, p. 881.
- [18] R. J. Ferrier, *Carbohydrate Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge: 1968-1996; vls 1-28.
- [19] J. S. Brimacombe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **8**, 401 (1969).
- [20] S. Rissé, P. Roger e C. Monneret, *J. Carbohyd. Chem.*, **12**, 1105 (1993).
- [21] R. J. Ferrier, *Carbohydrate Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge: 1995.
- [22] D. Lafont e G. Descotes, *Carbohydr. Res.*, **166**, 195 (1987).
- [23] D. Lafont e P. Guilloux e G. Descotes, *Carbohydr. Res.*, **193**, 61 (1989).
- [24] D. Lafont e A. Wollny e P. Boullanger, *Carbohydr. Res.*, **310**, 9 (1998).
- [25] H. Grisebach e R. Schmid, *Angew. Chem. Int. Edit.*, **11**, 159 (1972).
- [26] S. Hanessian e T. H. Haskell, *The Carbohydrates*, 2A, W. Pigman e D. Horton Ed. Academic Press, New York, 1970, p. 139.
- [27] N.L. Holder, *The Chemistry of Hexenopyranosuloses*, **82**, 287 (1982).
- [28] B. Fraser-Reid, A. Mclean e E. W. Usherwood, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5392 (1969).
- [29] B. Fraser-Reid, A. Mclean e E. W. Usherwood, M. Yunker, *Can. J. Chem. Soc.*, **48**, 2877 (1970).
- [30] N. L. Holder e B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.*, **51**, 3357 (1973) e referências nelas citadas.
- [31] B. Fraser-Reid, D. L. Walker, S. Y-K. Ten e N.L. Holder, *Can. J. Chem.*, **51**, 3950 (1973).
- [32] J. L. Primeau, R. C. Anderson, B. Fraser-Reid, *Chem. Commun.*, **6** (1980).
- [33] R. M. Srivastava, B. J. Carthy e B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, 2175 (1974).
- [34] C. D. Apostolopoulos, E. A. Couladouros e M. P. Georgiadis, *Liebigs Ann. Chem.* **781** (1994).

- [35] H. H. Baer e Z. S. Hanna, *Can. J. Chem.*, **59**, 889 (1981).
- [36] H. H. Baer, *Pure & Appl. Chem.*, **61**, 1217 (1989).
- [37] T.M.B. Brito, L. P. Silva, V. L. Siqueira e R. M. Srivastava, *J. Carbohydr. Chem.*, **18**, 609 (1999).
- [38] B. Ravindran, K. Sakthivel, C. G. Suresh e T. Pathak, *J. Org. Chem.*, **65**, 2637 (2000).
- [39] T. Suami, T. Machinami e H. Hitsamatsu, *J. Med. Chem.*, **22**, 247 (1979).
- [40] S. Omura, M. Katagiri, K. Atsumi e T. Hata, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1627 (1974)
- [41] M. Georges, D. Mackay e B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.*, **62**, 1539 (1984).
- [42] S. Thaisrivongs, *Ann. Rep. Med. Chem.*, **29**, 133 (1994).
- [43] T. J. Baker, N. W. Luedtke, Y. Tor e M. Goodman, *J. Org. Chem.*, **65**, 9054 (2000) e referências nelas citadas.
- [44] S. Futagami, Y. Ohashe, K. Imura, T. Hosoya, K. Ohmori, T. Matsumoto e K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1063 (2000).
- [45] M. A. Brimble e T. J. Brenstrum, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1107 (2000).
- [46] a) A. W. Johnson, R. M. Smith, R. D. Guthrie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 2153 (1972), b) W. D. Weringa, D. H. Willians, J. Feeney, J. P. Brown, R. W. King, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 443 (1972).
- [47] G. R. Smith e R. M. Giuliano, *Carbohydr. Res.* **323**, 208 (2000)
- [48] D. H. Willians, B. Bardsley, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **28**, 1172 (1999).
- [49] J. Banoub, P. Boullanger e D. Lafont, *Chem.Rev.*, **92**, 1167 (1992).
- [50] A. G. M. Barret e D. Pilipauskas, *J. Org. Chem.*, **55**, 5194 (1990).
- [51] L. Somsák, *Carbohydr. Res.*, **286**, 167 (1996).
- [52] W. C. Kett, M. Batley, J. W. Redmond, *Carbohydr. Res.*, **299**, 129 (1997).
- [53] P. B. Moya, F. C. Escribano, M. G. Guillén, M. R. P. León, *Carbohydr. Res.*, **308**, 181 (1998).
- [54] M. A. Martins Alho e N. B. D'Accorso, *J. Heterocyclic Chem.*, **37**, 811 (2000).
- [55] W. J. Hennen e R. K. Robins, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 1747 (1985).
- [56] J. M. J. Tronchet, G. Zosimo-Hondolfo, G. Bernardinelli, P. Arrizabalaga e M. Geoffroy, *J. Carbohydr. Chem.* **5**, 631 (1986).
- [57] L. Cottier, R. Faure, G. Descotes e R. M. Srivastava, *Hererocycles*, **31**, 230, (1990).

- [58] T.M.B. Brito – *Tese de Mestrado em Química Orgânica*, Universidade Federal de Pernambuco, Recife/PE, 1995.
- [59] R. J. Ferrier e N. Prasad, *J. Chem. Soc. (C)* 570 (1969).
- [60] K. Toshima, T. Ishizuka, G. Matsuo, M. Nakata e M. Kinoshita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 704 (1993).
- [61] K. Toshima, T. Ishizuka, G. Matsuo, M. Nakata, *Synlett*, 4, 306 (1995).
- [62] B. S. Babu, K. K. Balasumramanian, *Tetrahedron Lett.*, 41, 1271 (2000).
- [63] Tsang, R. & Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.*, 50, 4661 (1985).
- [64] (a) Fraser-Reid, B. *Acc. Chem. Res.*, 18, 347 (1985). (b) Ferrier, R. J. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. Academic Press, New York. 1969, vol. 24, p. 199.
- [65] (a) Bean, J. M. & Sinay, P. *Tetrahedron lett.*, 6185 (1985). (b) Fetizon, M.; Khac, D. D. & Tho, N. D. *Tetrahedron lett.*, 1777 (1986)
- [66] Ferrier, R. J.; Overend, W. G. & Hyan, A. E. *J. Chem. Soc.*, 1488 (1962)
- [67] (a) Ferrier, R. J. In *The Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Pigman, W.; Horton, D. Eds.; Academic Press: New York, 846 (1980). (b) Chmielewski, M.; Kaluza, Z. *J. Org. Chem.*, 51, 2395 (1986).
- [68] Willians, N. R.; Wander, J.D. *The Carbohydrates Chemistry and Biochemistry.*, Academic Press: New York, 761 (1980).
- [69] Fraser-Reid, B. *Acc. Chem. Res.*, 8, 192 (1975).
- [70] López, J. C.; Gómez, A. M.; Valverd, S. and Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.*, 60, 3851 (1995).
- [71] P. J. Card, *J. Org. Chem.*, 47, 2169 (1982).
- [72] A. J. Fatiadi, *Synthesis*, 65 (1976).
- [73] M. Hayashi, K. Yamada e O. Arikita, *Tetrahedron*, 55, 8331 (1999).
- [74] J. R. de Freitas Filho, R. M. Srivastava, Y. S.oro, L. Cottier, G. Descotes, *J. Carbohydr. Chem.*: no prelo.
- [75] R. J. Ferrier, *Advances Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wolfrom, L. L., Ed., Academic Press, Inc. : New York, 1965; Vol. 20, p.67-137.
- [76] R. U. Lemieux, E. Fraga e K. A. Watanabe, *Can. J. Chem.*, 46, 61 (1968).
- [77] M. F. Shostakovskii, V. M. Annenkova, E. A. Gaitseva, K. F. Lavrova e A. I. Polyakov, *Izvest. Sibirsk. Otdel. Akad. Nauk S. S. S. R., Ser. Khim Nauk*, 163 (1967).

- [78] Y. S. Yadav, B. V. S. Reddy, S. K. Pandey, *New J. Chem.*, **25**, 538 (2001).
- [79] R. M. Silverstein, G. C. Bassler e T. C. Morrill, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Wiley & Sons, New York, 1995.
- [80] S. Czrnecki, K. Vijayakumaran, G. Ville, *J. Org. Chem.* **51**, 5472 (1986).
- [81] V. Bellosta, R. Benhaddou, S. Czrnecki, *Synlett*, 861 (1994).
- [82] I. M. Goldman, *J. Org. Chem.*, **34**, 3289 (1969).
- [83] N. Baggett, *Carbohydrate Chemistry* (ed. J. F. Kennedy), Oxford University Press, Oxford, 1988, p.459.
- [84] R. J. Ferrier, *Carbohydrate Chemistry* (ed. J. F. Kennedy), Oxford University Press, Oxford, 1988, p.477.
- [85] I. Ciucanu e F. Kerek, *Carbohydr. Res.*, **131**, 209 (1984).
- [86] a) T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *In Protective groups in organic synthesis*, John Wiley e Sons, New York, 1991, p. 42; b) R. Gigg e C. D. Warren, *J. Chem. Soc.*, 2205 (1965); c) P. A. Gent, R. Gigg e A. A. E. Penglis, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I*, 1395 (1976).
- [87] C. M. McCloskey, *Adv. Carbohydr. Chem.*, Academic Press, New York, 1957, vol. 12, p. 137.
- [88] B. Helferich, *Adv. Carbohydr. Chem.*, Academic Press, New York, 1957, vol. 3, p. 79.
- [89] M. Gruttadauria, R. Noto e S. RIELA *J. Heterocycl. Chem.* **35**, 865 (1998).
- [90] J. S. Brimacombe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 236 (1971).
- [91] F. Shafizadeh, *Advan. Carbohydr. Chem.*, **11**, 263 (1956).
- [92] R. U. Lemieux and M. L. Wolfrom, *Advan. Carbohydr. Chem.*, **3**, 337 (1948).
- [93] H. Kawaguchi, T. Naito, S. Nakagawa and K. Fujisawa, *J. Antibiotics*, **25**, 695 (1972).
- [94] P. DeShong e J. M. Leginus, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1686 (1983).
- [95] I. Panfil and M. Chmielewski, *Tetrahedron*, **41**, 4713 (1985).
- [96] R. M. Srivastava, A. M. A. de Souza, L. P. da Silva, B. Doboszewski, J. R. F. Filho e F. Hallwass, *J. Bras. Chem.*, : no prelo.
- [97] M. Chini, P. Crotti e F. Macchia, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 32 (1990).
- [98] F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo e L. Vaccaro, *J. Org. Chem.*, **64**, 6094 (1999).
- [99] K. V. Gothelf e K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.*, **98**, 863 (1998) e referências nelas citadas.
- [100] F. J. Impastato, L. Barash, H. M. Walborsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1514 (1959).

- [101] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy e J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
- [102] P. Crews, J. Rodriguez e M. Jaspars, in *Organic Structure Analysis*, Oxford University Press, Oxford, 1998, p. 131.
- [103] I. Panfil, C. Belzecki, Z. Urbanczyk-Lipkowaska, M. Chmielewski, *Tetrahedron*, **47**, 10087 (1991).
- [104] E. Jegou, J. Cleophax, J. Leboul, S. D. Gero, *Carbohydr. Res.*, **45**, 323 (1975).
- [105] R. Sudoh, *Tetrahedron*, **40**, 1533 (1984).
- [106] J. Leboul, J. Cleophax, S. D. Gero, A. Rolland, *Tetrahedron*, **33**, 965 (1977).
- [107] G. Gyrnkiewicz, O. Achmatowicz, Jr., H. Barton, *Roczniki Chem.*, **51**, 1663 (1977).
- [108] L. F. Fieser e M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1967, V. 1, p. 829.
- [109] a) D. P. Curran, J. C. Chao, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3036 (1987).
b) S. Kanemasa, O. Tsuge, *Heterocyclics*, **30**, 719 (1990).
- [110] G. A. Lee, *Synthesis*, 508 (1982).
- [111] V. Padmavathi, R. P. Sumathi, A. V. Bhaskar Reddy, D. Bhaskar Reddy, *Heterocycl. Chem.*, **4**, 163, (1998).
- [112] S. Ranganathan, B. B. Singh, C. S. Panda, *Tetrahedron Lett.*, 1225 (1970)
- [113] R. J. Ferrier e N. Prasad, *J. Chem. Soc. (C)*, 575 (1969).
- [114] L. B. Clapp, em "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", A. R. Katritzky e C. W. Rees (Eds.), Pergamon Press, 1984, Vol. 6, p. 365, e as referências citadas nele.
- [115] P. Afiatpour, R. M. Srivastava, M. L. de Oliveira e E. J. Barreiro, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **27**, 1403 (1994).
- [116] a) G. Palazzo, M. Tavella, G. Strani e B. Silvestrini, *J. Med. e Pharm. Chem.*, **4**, 351 (1994). b) P. C. Unangst, G. P. Shrum, D. T. Comor, R. D. Dyer, e D. J. Schrier, *J. Med. Chem.*, **35**, 3691 (1992). c) S. E. Dahlgren e T. D., *Acta. Pharmacol. et toxicol.*, **31**, 193 (1972). d) J. Aron-Samuel, Fr. Demande 2, 148, 430 (apr. 1973) [CA 79, 78810 (1973)]. e) J. Perronet e P. Gitault, Fr. Demande 2, 154, 279 (June, 1973) [CA 79, 92232 (1973)]. f) J. Sterne, M. F. Pele, e C. Hisch, *Therapie*, **24**, 735 (1969). [CA 71, 79698 (1969)]. g) J. Sterne, *Therapie*, **24**, 745 (1969) [CA 71, 79699 (1969)].

- [117] R. D. Haugwitz, A. J. Martnez, J. Venslavsky, R. G. Angel, B. V. Maurer, G. A. Jacobs, V. L. Narayanan, L. R. Cruthers e Szanto, *J. Med. Chem.*, **28**, 1234 (1985).
- [118] G. D. Diana, T. J. Nitz, U.S. US 5, 464, 848 (C1. 514 364, CO7D413/12), 7 Nov 1995, U.S. Appl. 869, 287, 15 apr 1992, 34 pp. Cont.-in-part of U.S. 5, 349, 068 (Eng.); CA 1996, 124, 176 115h.
- [119] D. J. Aldous, T. R. Bailey, G. D. Diana, T. J. Nitz, G.-H Kuo, PCT Int. Appl. WO 95 31, 452 (C1. CO7D403/12), 23 Nov. 1995, US Appl. 242, 752, 13 May 1994, CA 1996, 124, 23332462j.
- [120] P. Jeschke, U. Wachendorff-Neumann, C. Erdelen, N. Mencke e A. Turberg, Ger. Offen. DE 4, 107 (C1. CO7 D271/06), 20 Jul 1995, Appl. 17 jan 1994; 35 pp. CA 1995, 123, 340135t.
- [121] P. Jeschke, U. Wachendorff-Neumann, C. Erdelen, N. Mencke e A. Turberg, Ger. Offen. DE 4, 401, 108 (C1. CO7 D271/06), 20 Jul 1995, Appl. 17 jan 1994; 35 pp. CA 1995, 123, 340136u.
- [122] S. D. Skolov, S. M. Vinogradov, O. G. Azarevich, M. V. Berg, M. D. Mashkonsku, S. D. Yuzhakov, O. S. Anisimova, K. F. Turchin, *Khim. Farm. Zh.* 1995, 29, 36-40. CA 1996, 124, 76195s.
- [123] R. M. Srivastava, G. Y. Kimura, M.L. Oliveira e N.M.M. Pereira. Trabalho não publicado.
- [124] H. Jacobs, K. Berryman, J. Jones e A. Gopalan, *Synth. Commun.*, **20**, 999 (1990).
- [125] H. Ishihara, T. SaKay, S. Tsuboi e M. Utaka, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4569 (1994).
- [126] I. Ohtani, T. Kusumi, M. O. Ishitsuka e H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3147 (1989).
- [127] C. L. Chan, E.J. Lien, Z.A. Tokes, *J. Med. Chem.*, **30**, 509-514 9 (1987).
- [128] V. Bailleux, L. Vallée, J.P. Nuyts, J. Vamecq, *Biomed. & Pharmacother.*, **48**, 95-101 (1994).
- [129] A.R.K. Murthy, O.T. Wong, D.J. Reynolds, I.H. Hall, *Pharm. Res.*, **4**, 21-27 (1987).
- [130] J.M. Chapman, S.D. Wyrick, P.J. Voorstad, J.H. Magnire, G.H. Cocolas, I.H. Hall, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1482-1484 (1984).
- [131] R. Antunes, H. Batista, R. M. Srivastava, G. Thomas, C. C. Araújo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 3071 (1998).

- [132] S. Tokutake, K. Katani, K. Saito, N. Yamaji, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2535 (1992).
- [133] K. G. I. Nilsoon, H. Pan e U. Larsson-Lorek, *J. Carbohydr. Chem.*, **16**, 459 (1997).
- [134] B. Coxon, *Carbohydr. Res.*, **322**, 120-127 (1999).
- [135] B. Coxon, R. C. Reynolds, *Carbohydr. Res.*, **331**, 461 (2001).
- [136] A. M. Gotto, H. L. Pownall, R. J. Havel, *Methods ins Enzymology*, New York, Academic Press, 1986, p. 3-41, v. 128.
- [137] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, New York: John Wiley & Sons Inc., 1995, p.304-313.
- [138] J. D. McGarry, In: *Text book of Biochemistry with Clinical Correlactions*, New York: Devlin
- [139] A. Gaw, R. A. Cowan, D. St. J. O'reilly, M. J. Stewart, J. Shepard, In: *An Illustrated Collour Textt in Clinical Biochemistry*, Hong Kong, 1995, p. 12-121.
- [140] H. Lodish, D. Baltimore, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira, J. E. Darnell (Ed), *Molecular Cell Biology*, New York: Scientific American Inc., 1997, p.669-738.
- [141] J. M. Chapman, G. H. Cocolas, I. H. Hall, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 1344 (1983).
- [142] A. Tailleux, J. C. Fruchart, *Cll. Ver. Clin. Lab. Sci.*, **33**, 163 (1992).
- [143] E. C. R. Quintão, *Colesterol e Aterosclerose*, Rio de Janeiro, Qualitymark Ed. 1992, p. 276.
- [144] V. L. M. Lima, V. I. M. Sena, B. Stewart, J. S. Owen, P. J. Dolphin, *Biochim. Biophys. Acta*, **1393**, 235 (1998).
- [145] J. A. Glomset, *J. Lipid Res.*, **11**, 1 (1973).
- [146] a) V. L. M. Lima, N. McIntyre, J. S. Owen, *Biochem. Soc. Trans.*, **16**, 155 (1988).
b) V. L. M. Lima, N. McIntyre, J. S. Owen, *J. Hepatol.*, **7**, 552 (1988).
- [147] M. C. Cheung, J. J. Alberes, *J. Biol. Chem.*, **259**, 12201 (1984).
- [148] R. M. Schultz, J. G. Verstuyft, E. A. Gong, A. V. Nichols, E. M. Rubin, *Nature*, **365**, 762 (1993).
- [149] C. C. Allain, L. S. Poon, C. S. Chan, W. Richmond, P. C. Fu, *Clin. Chem.*, **20**, 470 (1974).
- [150] M. W. McGrowan, J. D. Artiss, D. R. Standber, B. Zac. *Clin. Chem.*, **29**, 538 (1983).
- [151] B. Lemmer, *J. Pharm. Pharmacol.*, **51**, 887-890 (1999).
- [152] W. B. Kannel, R. B. D'Agostino, A. J. Belanger, *Am. Heart. J.*, **113**, 1006 (1987).