



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental

Dissertação de Mestrado

Estudos visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos Análogos da *Mediasia macrophylla*

WAGNER CEZAR CAVALCANTI DOS SANTOS

Orientador: Prof^o. Dr. Paulo Henrique Menezes (DQF – UFPE)
Co-orientadores: Prof^o. Dr. Leandro H. Andrade (IQ – USP)
Juliano C. R. de Freitas (DQF – UFPE)

Recife, Julho de 2012



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental

Dissertação de Mestrado

Estudos visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos Análogos da *Mediasia macrophylla*

Wagner Cezar Cavalcanti dos Santos*

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Química
da UFPE como requisito para obtenção do
título de mestre em Química.

*Bolsista CAPES

Recife, Julho de 2012

Catálogo na fonte
Bibliotecário Jefferson Luiz Alves Nazareno, CRB 4-1758

Santos, Wagner Cezar Cavalcanti dos.

Estudos visando síntese de glicosídeos acetilênicos
análogos da mediasia macrophylla / Wagner Cezar
Cavalcanti dos Santos– Recife: O Autor, 2012.

ix, 78 p.: fig.; tab.

Orientador: Paulo Henrique Menezes da Silva
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Pernambuco. CCEN. Química, 2012.

Inclui bibliografia e apêndice

1. Carboidratos. 2. Macrophylla. 3. Síntese orgânica.
I. Silva, Paulo Henrique Menezes da. (orientador). II.
Título.

543

(22. ed.)

FQ 2012-040

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Química.

Aprovada:

Prof. Paulo Henrique Menezes da Silva
(Orientador)
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Celso de Amorim Câmara
Departamento de Ciências Moleculares
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Marcelo Navarro
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

**“Estudos Visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos
Análogos da *Mediasia macrophylla*”**

Por

Wagner Cezar Cavalcanti dos Santos

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
02 de Outubro de 2012

*Aos meus amigos e familiares, por toda
a contribuição que deram ao meu ser.*

Agradecimentos

Mesmo que, com frequência, meus esforços para com terceiros não sejam reconhecidos, isso não diminui a gratidão que tenho, bem como a vontade que possuo para expressá-la para muitos que, por ventura, me ajudaram nessa trajetória. Assim sendo, sinto-me impelido a agradecer a todas as pessoas que compartilharam as alegrias, preocupações e esforços deste trabalho justamente pelo reconhecimento que tenho a elas por terem me acompanhado nesta trajetória.

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais. À minha mãe, pelo incentivo e participação que teve na formação do meu caráter e por ter semeado em mim perseverança e esperança. Ao meu pai por ter me ensinado, mesmo que a duras penas, a ser resoluto, sensato e diligente. Meus pais são o principal alicerce que me mantem de pé e o desejo de dar continuidade à minha família é o que me empurra, por vezes contra minha vontade, nesse caminho longo, sinuoso e repleto de espinhos.

Gostaria de agradecer ao Prof. Dr. Paulo H. Menezes, pela paciência que teve com um jovem inexperiente nesta área de pesquisa. Graças aos seus conselhos, ideias, sugestões e acompanhamento, fui capaz de chegar até aqui.

Ao Prof. Dr. Leandro H. de Andrade e aos amigos que fiz no Laboratório de Química Fina e Biocatálise da USP, pelo aprendizado, apoio e pelas ideias que incrementaram este trabalho.

À Prof^a. Dr^a Gardenia C. G. Militão, pela contribuição que deu ao trabalho e pela supervisão dada ao mesmo durante os ensaios biológicos feitos para os produtos obtidos.

Outra pessoa ao quem sou extremamente grato é um amigo que espero levar até o fim dos meus dias. Juliano, muito obrigado pela força, incentivo, pelos conselhos e por me incentivar a trabalhar sempre que necessário. Boa parte da experiência adquirida nesta área de pesquisa se deve a você. Meu muito obrigado.

Há outras pessoas que me auxiliaram e que sem a participação delas este trabalho não teria chegado onde chegou. Ao sr. Lúcio, à Eliete, à Abene, a Elias, e a todos que compõem a Central Analítica, muito obrigado pelo trabalho árduo de vocês.

Não sei se há reciprocidade dentre as pessoas que considero como amigos, mas gostaria de dizer que sem eles eu seria muito menos do que sou hoje. Agradeço a eles, alguns muito perto, outros muito distantes, alguns, colegas de trabalho, e outros não. Gostaria de lembrar-lhes que toda a contribuição que me deram, por menor que tenha parecido da parte de vocês, foi de essencial importância. A Dayvson, Etelino, Filipe, Marcelo, Túlio, Antônio, Fernanda, Danilo, Denilson, Arthur, Suzy, Fábio, Carol, Dyego, Mayte, Myrtson, Juliana e Estér. Muito obrigado por tudo.

À CAPES, pelo apoio financeiro concedido durante estes dois anos de trabalho.

“Laa shay'a waqi'un moutlaq bale kouloun moumkine.”

Rashid ad-Din Sinan

“Men that are trapped by the chains of "Maybe"...

Can never reach their dreams!”

Godot

Sumário

| | |
|---|----|
| Introdução..... | 01 |
| 1.1 - Glicosídeos..... | 03 |
| 1.2 - Rearranjo de Ferrier e efeito anomérico | 08 |
| 1.3 - Poliinos e Glicosídeos poliacetilênicos | 09 |
| 1.4 - Lipases e seu uso em catálise..... | 13 |
| 1.4.1 - Álcoois Propargílicos e Resolução Cinética Enzimática | 15 |
| Objetivos | 18 |
| 2.1 - Objetivo Geral..... | 19 |
| 2.2 - Objetivos Específicos | 19 |
| Resultados e Discussão | 20 |
| 3.1 - Análise Retrossintética para os análogos do Deca-9-em-4,6-diino-1,8-diol 1- <i>O</i> - α -D-glicopiranosídeo | 21 |
| 3.2 - Síntese do Fragmento C..... | 22 |
| 3.2.1. - Síntese empregando a D-Glicose | 22 |
| 3.2.2. - Síntese do tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal 1 | 23 |
| 3.2.3 - Estudo da reação de <i>O</i> -glicosidação: Síntese dos compostos 3a-d | 24 |
| 3.3 - Síntese do Fragmento B..... | 31 |
| 3.4 - Reações de acoplamento dos compostos 3a-c | 38 |
| 3.4.1 - Estudo de Atividade Farmacológica dos compostos 8a-c | 43 |
| Conclusões..... | 46 |
| Perspectivas | 48 |
| Seção Experimental | 50 |
| Referências Bibliográficas | 61 |
| Apêndices | 68 |

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
Estudos visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos Análogos da
Mediasia macrophylla
Por Wagner Cezar Cavalcanti dos Santos

Resumo

Este trabalho descreve os esforços para síntese de um de glicosídeos poliacetilênicos isolados da *Mediasia macrophylla*.

A análise retrossintética levou a dois fragmentos principais: um glicosídeo contendo uma tripla ligação (Fragmento A) e um álcool contendo uma tripla e uma dupla ligação, ambas terminais (Fragmento B). O Fragmento C, precursor direto do Fragmento A foi preparado a partir de uma reação de *O*-glicosidação, utilizando-se uma quantidade catalítica de tetracloreto de telúrio. Para isso foi realizado um estudo para obter-se as melhores condições reacionais para promover a reação. Desse modo, o Fragmento C foi obtido em um rendimento de 90% e em uma proporção anomérica de 89:11 (α : β). Para a síntese do Fragmento B, o análogo protegido com o grupo TBDMS foi obtido com rendimento de 97%.

Análogos estruturais do produto natural foram sintetizados através de duas metodologias distintas e diferentes estereosseletividades foram observadas para os produtos obtidos. Um estudo de resolução cinética do Fragmento B foi conduzido, para investigar as melhores condições para a acetilação de um dos enantiômeros do composto, em detrimento do outro.

Finalmente, foi calculado o percentual de inibição do crescimento celular (IC%) a partir dos compostos sintetizados na dose única de 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$. O potencial citotóxico foi classificado como de substâncias com pouca atividade.

Palavras-chave: Carboidratos, acoplamento, *M. macrophylla*.

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
Estudos visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos Análogos da
Mediasia macrophylla
Por Wagner Cezar Cavalcanti dos Santos

Abstract

This work describes efforts to the synthesis of polyacetylenic glycosides isolated from *Mediasia macrophylla*.

The retrosynthetic analysis gave two main fragments: a glycoside containing a triple bond (Fragment A) and an alcohol containing both a triple and a double bond, both terminal (Fragment B). The Fragment C, direct precursor of Fragment A, was prepared from an *O*-glycosidation reaction promoted by a catalytic amount of tellurium (IV) tetrachloride. To do that, the best conditions to promote the reaction were studied. The Fragment C was obtained in 90% yield and in a 89:11 anomeric ratio (α : β). For the synthesis of fragment B, the TBDMS protected analog was obtained in 97% yield.

Structural analogues of the natural product were synthesized from two distinct methodologies and different stereoselectivities were observed for the obtained products. A kinetic resolution study for Fragment B was conducted in order to investigate the best conditions for the acetylation of one of the enantiomers of the compound.

Finally, the IC₅₀ for all synthesized compounds was calculated using a single dose of 50 μ g/mL. The substances were classified with lower activity.

Keywords: Carbohydrate, coupling, *M. macrophylla*.

Símbolos e Abreviaturas

IGF – Interconversão de Grupo Funcional

Fe(OTf)₃ – Triflato de Ferro (III)

TBDMS – *t*-butil-dimetil-silano

TMEDA - Tetrametil etilenodiamina

DMAP – Dimetilaminopiridina

THF – Tetraidrofurano

TLC – Thin Layer Chromatography (cromatografia em camada delgada)

HRMS – High Resolution Mass Spectrometry (Espectrometria de Massa de Alta Resolução)

IV – Infravermelho

RMN ¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

δ – Deslocamento químico

s – Simpleto

d – Duplete

t – Tripleto

m – Multiplete

J – Constante de acoplamento

Estudos visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos
Análogos da *Mediasia macrophylla*

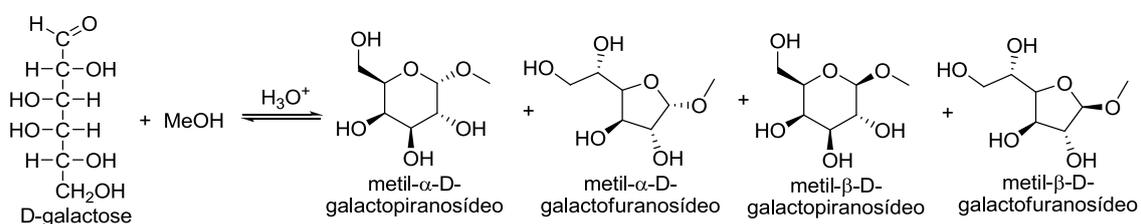
Introdução

1. INTRODUÇÃO

Carboidratos, principais responsáveis por várias funções celulares e metabólicas,¹ podem ser encontrados em diversas formas, como por exemplo: associadas a proteínas intra ou extracelulares, a lipídeos, na forma de polissacarídeos livres na superfície da célula ou no espaço intercelular. A glicose, também conhecida como D-glicose, é um carboidrato muito importante no campo biológico e químico. A sua fórmula molecular deste é C₆H₁₂O₆, e ela é usada pelas células como fonte primária de energia.

Quando em solução, é comum que um carboidrato com mais de cinco carbonos assumam sua forma cíclica devido a uma reação intramolecular. Desta maneira, existe um equilíbrio químico entre os carboidratos e seus hemiacetais equivalentes de cinco ou seis membros (Esquema 1).²

Esquema 1

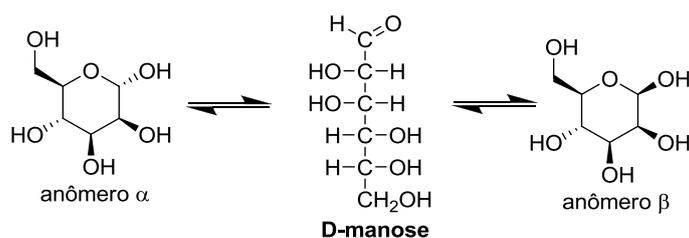


Com a reação de ciclização, o carbono contendo o grupamento carbonila transforma-se em um centro quiral. Este carbono é denominado carbono anomérico e, de acordo com o esquema acima, a reação gera dois diastereoisômeros, também denominados anômeros. Tais anômeros, por convenção, recebem as denominações α e β (Esquema 2).

¹(a) Roseman, S. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 41527. (b) Horlacher, T.; Seerberger, P. H. *OMICS* **2006**, 10, 490.

²Ma, B.; Schaefer, H. F.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3411.

Esquema 2



1.1 – Glicosídeos

Um glicosídeo é uma molécula composta por uma unidade de açúcar, onde seu carbono anomérico se liga a outro fragmento molecular. Esta ligação pode ser feita por um *O*-glicosídeo, tioglicosídeo, glicosamina, ou *C*-glicosídeo (Figura 1).³

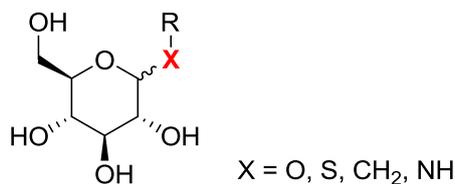


Figura 1. Tipos de glicosídeos.

Os glicosídeos são uma classe de carboidratos que possuem grande interesse na comunidade científica visto que podem ser utilizados na síntese de produtos naturais,⁴ derivados de carboidratos,⁵ oligossacarídeos⁶ glicopeptídeos,⁷ e nucleosídeos.⁸ Adicionalmente, os *O*-glicosídeos são unidades presentes em vários produtos naturais

³Demchenko, A. V. *Synlett* **2003**, 1225.

⁴(a) Lopez, J. C.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1803; (b) Sasaki, M.; Fuwa, H. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 401; (c) Oguri, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 1870; (d) Carreño, M. C.; Urbano, A. *Synlett* **2005**, 1; (e) Lee, D. Y. W.; He, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 1333; (f) Paterson, I.; Keown, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5727; (g) Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1380; (h) Horita, K.; Sakurai, Y.; Nagasawa, M.; Hachiya, S.; Yonemitsu, O. *Synlett* **1994**, 43; (i) Tolstikov, A. G.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Rev.* **1993**, 62, 579; (j) Fraser-Reid, B. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 347; (k) Ferrier, R. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1969**, 24, 199.

⁵(a) Kumar, B.; Aga, M. A.; Rouf, A.; Shah, B. A.; Taneja, S. C. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3506; (b) Schmidt, R. R.; Angerbauer, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 783.

⁶(a) Kayastha, A.K.; Hotha, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5269; (b) Bussolo, V. D.; Kim, Y. J.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13515; (c) Seeberger, P. H.; Bilodeau, M. T.; Danishefsky, S. J. *Aldrichim. Acta* **1997**, 30, 75.

⁷(a) Chambers, D. J.; Evans, G. R.; Fairbanks, A. J. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, 16, 45; (b) Dorgan, B. J.; Jackson, R. F. W. *Synlett* **1996**, 859.

⁸(a) Borrachero-Moya, P.; Cabrera-Escribano, F.; Gómez-Guillén, M.; Peredes-León, M. R. *Carbohydr. Res.* **1998**, 308, 181; (b) Schmidt, R. R.; Angerbauer, R. *Carbohydr. Res.* **1979**, 72, 272.

com atividades biológicas como, por exemplo, a o 3'-deoxibidensineosídeo⁹ e macrolactina O¹⁰ (Figura 2).

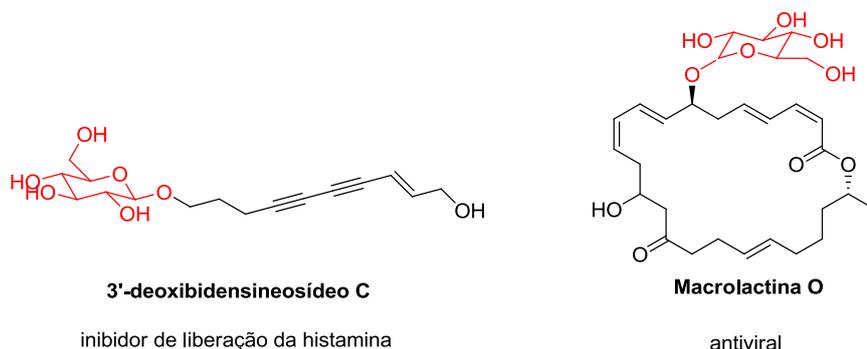


Figura 2. Produtos naturais do tipo *O*-glicosídeo.

Outro tipo importante de carboidrato é àquele que possui dupla ligação, pois podem ser utilizados na síntese de glicosídeos. Dentre estes, compostos que possuem uma dupla ligação entre C-1 e C-2 podem ser utilizados na formação da ligação glicosídica. Nesse contexto, há dois tipos de vinil éteres piranóides e furanóides, sendo eles os *endo*-glicais quando apresentam ligação dupla endocíclica, ou *exo*-glicais quando a dupla ligação é exocíclica (Figura 3a).¹¹

Outro aspecto importante dos glicais acetilados é a possibilidade de substituição entre os grupamentos acila, por grupamentos alquila, por meio de uma reação *one-pot*. Muitos destes glicais protegidos são comercialmente disponíveis, dentre eles, por exemplo, o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (**1**) e o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal (**1'**) (Figura 3b).

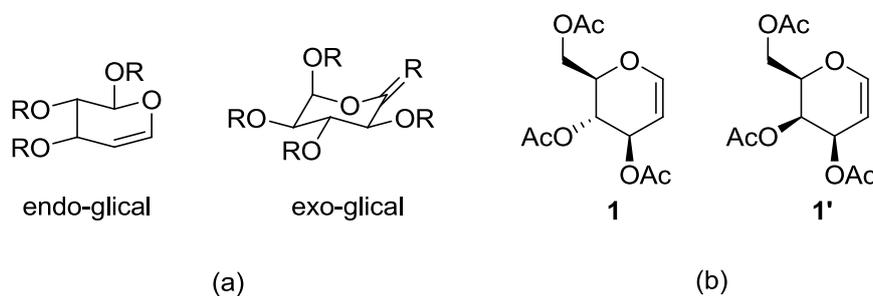


Figura 3. (a) Estruturas de *endo*- e *exo*-glicais. (b) Estruturas do tri-*O*-acetil-D-glucal (**1**) e do tri-*O*-acetil-D-galactal (**1'**).

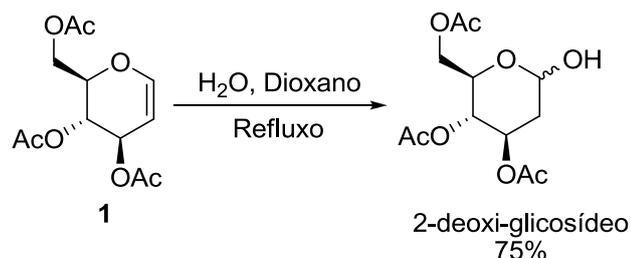
⁹Gung, B. W.; Fox, R. M., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9405.

¹⁰Zheng, C-J.; Lee, S.; Lee, C-H.; Kim, W-G.J. *Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1632.

¹¹ Demchenko, A. V. *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*; Wiley-VCH.; **2008**.

É sabido que glicais podem reagir com nucleófilos, em meio prótico, originando os 2-deoxiglicosídeos correspondentes. Abaixo é mostrado um exemplo, com a água atuando como nucleófilo (Esquema 3).¹²

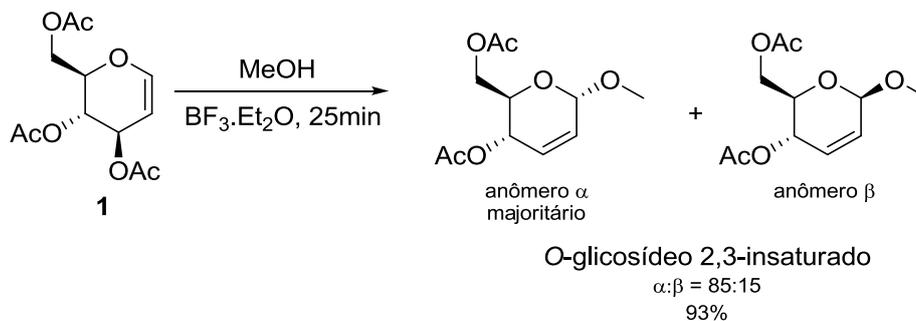
Esquema 3



Todavia, as reações promovidas por ácidos de Lewis geralmente causam a substituição S_N^1 do substituinte alílico, gerando *O*-glicosídeos 2,3-insaturados. Partindo desta premissa, em 1969, Ferrier e colaboradores¹² desenvolveram uma metodologia capaz de realizar a reação de *O*-glicosidação partindo dos glicais. Essa metodologia consistia na reação do tri-*O*-acetil-D-glucal com vários tipos de álcool.

Ao utilizar o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalisador, a reação produziu uma reestruturação molecular no glicai, denominada rearranjo de Ferrier. O rearranjo de Ferrier é caracterizado pela migração da dupla ligação, do C-1 para o C-2, seguida da saída do grupamento acetila localizado no C-3. Esta reação produz um *O*-glicosídeo 2,3-insaturado, tendo o anômero α como produto majoritário (Esquema 4).

Esquema 4

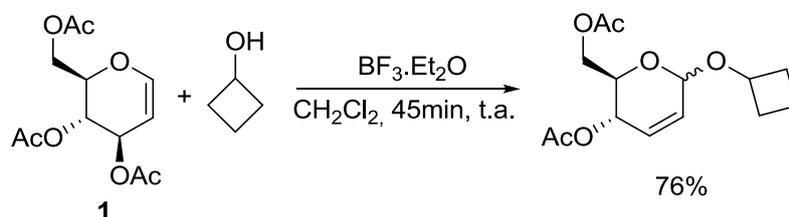


¹²Ferrier, R. J.; Prasad, N. J. *Chem. Soc. (c)* **1969**, 570.

Outra metodologia, também fazendo uso do dietil eterato de trifluoreto de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) como catalisador neste tipo de reação, foi proposta por Srivastava e colaboradores¹³ em 2001. No trabalho, descreve-se uma metodologia que não faz uso de aquecimento apesar do aumento no tempo reacional.

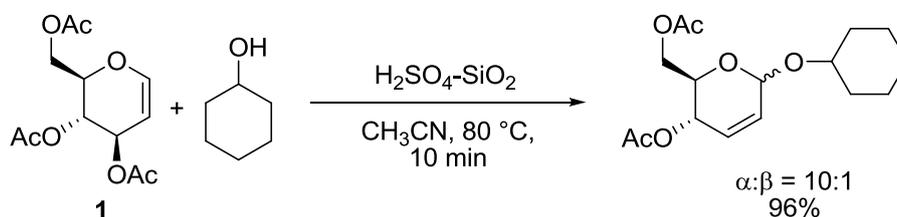
Estes autores também utilizaram diversos álcoois neste estudo. No esquema 5 há um exemplo com o uso de ciclobutanol como nucleófilo. Esta reação, em particular, gerou a mistura racêmica do glicosídeo correspondente com 76% de rendimento (Esquema 5).

Esquema 5



Outros catalisadores também podem ser empregados para promover o rearranjo alílico. Como exemplo, em 2010, Zhou e colaboradores¹⁴ relataram uma outra metodologia para a preparação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados. Esta reação faz uso de H_2SO_4 aprisionado em SiO_2 como catalisador, fornecendo bons rendimentos e seletividades (Esquema 6).

Esquema 6

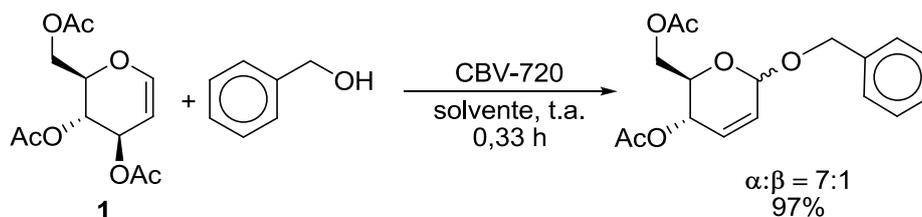


¹³Srivastava, M. R.; Filho, J. R. F.; Soro, Y.; Cottier, L.; Descotes, G. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 561.

¹⁴Zhou, J. F.; Chen, X.; Wang, Q. B.; Zhang, B.; Zhang, L. Y.; Yusulf, A.; Wang, Z. F.; Zhang, J. B. Tang, J. *Chinese Chem. Lett.* **2010**, *21*, 922.

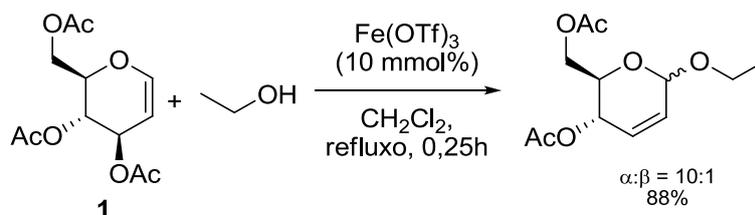
Em outro estudo, Levecque e colaboradores,¹⁵ relataram o uso da zeólita CBV-720 na síntese de glicosídeos fazendo uso de vários nucleófilos. Um ponto interessante da metodologia é que a reação ocorre sob temperatura ambiente. A metodologia forneceu bons rendimentos e seletividades, tendo o anomero α como produto majoritário (Esquema 7).

Esquema 7



Recentemente, Chen e colaboradores¹⁶ desenvolveram uma metodologia para a glicosidação utilizando o $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ como catalisador. (Esquema 8). Os resultados obtidos revelaram a eficácia do uso de $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ como catalisador da reação, visto que a metodologia gerou produtos em bons rendimentos e seletividade. Novamente, o anomero α foi o produto majoritário da reação.

Esquema 8



Uma combinação de fatores pode influenciar na orientação da ligação glicosídica. Contudo, o efeito anomérico cinético¹⁷ é fator mais importante. O próximo tópico discutirá mais sobre este fator.

¹⁵Levecque, P.; Gammon, D. W.; Jacobs, P.; Vos, D. D.; Sels, B. *Green Chemistry* **2010**, *12*, 828.

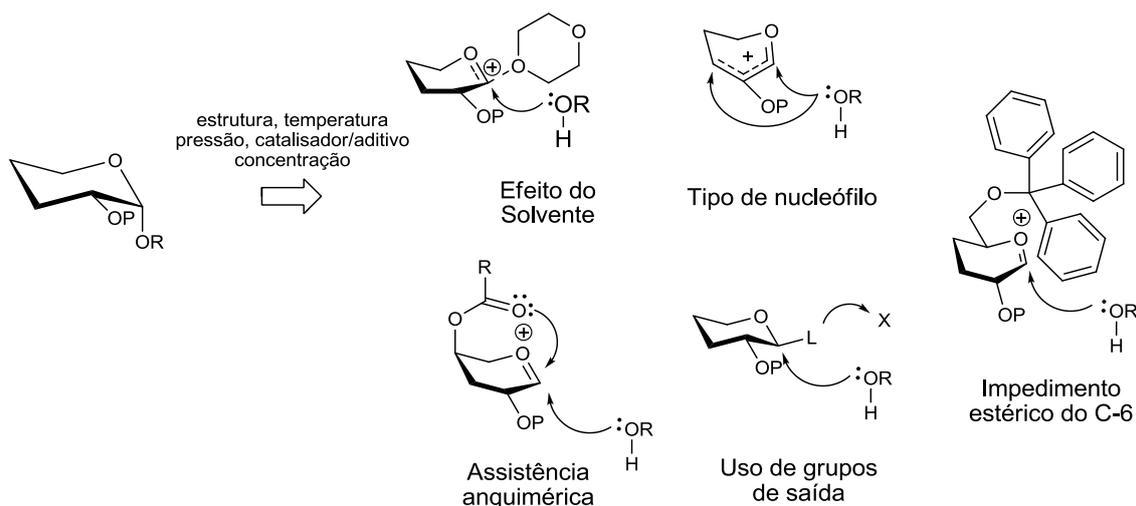
¹⁶Chen, P.; Wang, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5356.

¹⁷(a) Takahashi, O.; Yamasaki, K.; Kohno, Y.; Ohtaki, R.; Ueda, K.; Suezawa, H.; Umezawa, Y.; Nishio, M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1202; (b) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019; (c) Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Luízar, C.; Ferreira, M. M. C.; Rittner, R. *J. Mol. Struct.* **2002**, *618*, 219; (d) Lemiex, R. U. In *“Explorations with Sugar: How Sweet It Was.”* American Chemical Society, Washington, DC, **1990**; (e) Box, V. G. S. *J. Mol. Struct.* **2000**, *522*, 145; (f) De Oliveira, R. N. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco, **2006**, 18.

1.2 – Rearranjo de Ferrier e efeito anomérico

Vários são os principais fatores que influenciam na régio- e estereosseletividade do rearranjo de Ferrier, dentre os quais, alguns exemplos são apresentados abaixo (Esquema 9).

Esquema 9



Também se sabe que a conformação mais estável em anéis de seis membros é aquela em que o ciclo toma a forma de uma cadeira. Além disso, caso eventuais substituintes alquílicos sejam adicionados ao anel, este se orienta na posição mais estável, a posição equatorial.¹⁸ Isto é consequência da existência de forças repulsivas entre o substituinte, quando localizado em uma posição axial, com os átomos ligados a C-1 e C-3, sendo este efeito conhecido como interação 1,3-diaxial. Este efeito possui seu módulo intensificado quando há um aumento no tamanho do substituinte.

Há outros fatores que podem influenciar na preferência pela posição equatorial. Por exemplo, em anéis piranosídicos que possuem uma hidroxila como substituinte, a estabilização eletrônica atenua essa preferência via a ligação de hidrogênio intramolecular da hidroxila com a nuvem eletrônica do oxigênio do anel.

No caso de monossacarídeos que possuem ligações heterogêneas no carbono anomérico, não é possível estabelecer a ligação de hidrogênio intramolecular. Esse efeito faz com que haja a possibilidade de o substituinte ocupar a posição axial. Isto é

¹⁸Freitas, J. C. R.; de Freitas, J. R.; Menezes, P. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2169.

conhecido como efeito anomérico, tendo sido determinado por Lemieux,^{17d} podendo ser dividido em efeito *endo*-anomérico e *exo*-anomérico (Figura 4a).

O efeito *exo*-anomérico provém da sobreposição do orbital não ligante do OCH₃ com o orbital antiligante do C-1, enquanto o efeito *endo*-anomérico acontece devido a sobreposição do orbital não ligante do oxigênio do anel com o orbital antiligante da ligação entre o C-1 e o OCH₃ (Figura 4b).^{17f}

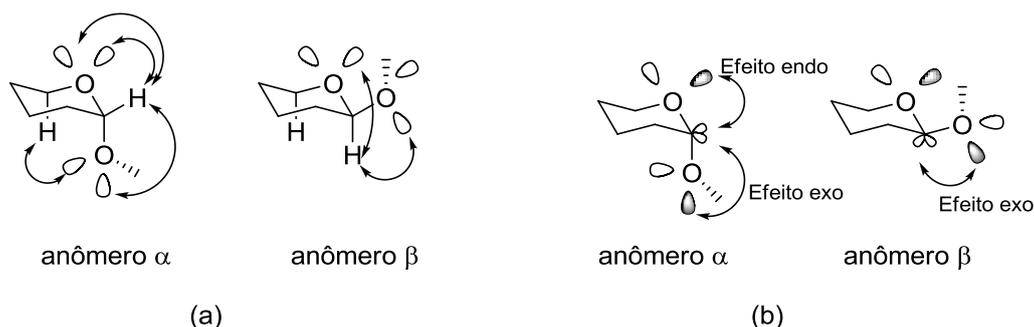


Figura 4. (a) Interações dos orbitais (b) Contribuições *endo* e *exo* para o efeito anomérico.

Conclui-se que o efeito anomérico favorece o anômero α , visto que este estereoisômero apresenta um maior número de interações entre as nuvens eletrônicas dos átomos de oxigênio e carbono. Adicionalmente, ele também apresenta interação de ligação de hidrogênio intramolecular e contribuições simultâneas do efeito *endo* e *exo* quando comparado com o isômero β , que só possui contribuição do efeito *exo*.

1.3 – Polinos e Glicosídeos poliacetilênicos

Dentro do grupo dos glicosídeos, existem alguns derivados com interessantes atividades farmacológicas, sendo estes compostos extraídos de uma planta usada como agente terapêutico no Uzbequistão, a *Mediasia macrophylla* (Figura 5). O trabalho de isolamento e estudo destes compostos envolveu vários pesquisadores.¹⁹ Em 2002,

¹⁹(a) Su, B.N.; Takaishi, Y.; Tori, M.; Takaoka, S.; Honda, G.; Itoh, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O.K.; Ashurmetov, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1475; (b) Su, B.N.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Itoh, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O.K.; Ashurmetov, O. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 520; (c) Su, B.N., Takaishi, Y., Tori, M., Takaoka, S., Honda, G., Itoh, M., Takeda, Y., Kodzhimatov, O. K., Ashurmetov, O. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 493; (d) Su, B.N.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Itoh, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O.K.; Ashurmetov, O. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 436; (e) Su, B.N.; Takaishi, Y.; Yabuuchi, T.; Kusumi, T.; Tori, M.; Takaoka, S.; Honda, G.; Itoh, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O.K.; Ashurmetov, O. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 466; (f)

Chernenko e colaboradores²⁰ realizaram um estudo com compostos extraídos das folhas da *Mediasia macrophylla*, usada como perfume tradicional, conservante natural, no tratamento de reumatismo, nefrite, eczema, herpes e ferimentos. A planta também é usada, combinada com outros quatro medicamentos da cultura popular do Uzbequistão para melhorar a função hepática.



Figura 5. *M. macrophylla*.

Lípidios e óleos essenciais são os constituintes majoritários da *M. macrophylla*²¹, bem como outros flavonóides, como o apresentado por Kamilov e colaboradores.²² Em 2010, Kurimoto e colaboradores²³ isolaram alguns glicosídeos poliacetilênicos advindos da *M. macrophylla*, sendo eles representados abaixo (Esquema 10).

Chen, B.; Kawazoe, K.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Itoh, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 362; (g) Zhou, P.; Takaishi, Y.; Duan, Hongquan, Chen, Bei, Itoh, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Lee, K.H. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 689; (h) Fu, B.; Su, B.N.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O.K.; Ashurmetov, O. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 1121; (i) Tamemoto, K.; Takaishi, Y.; Chen, B.; Kawazoe, K.; Shibata, H.; Higuti, T.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 763; (j) Tamemoto, K.; Takaishi, Y.; Kawazoe, K.; Honda, G.; Ito, M.; Kiuchi, F.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O.; Shimizu, K.; Nagasawa, H.; Uto, Y.; Hori, H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1323; (k) Tada, Y.; Shikishima, Y.; Takaishi, Y.; Shibata, H.; Higuti, T.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O.; Ohmoto, Y. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 649; (l) Tanaka, N.; Takaishi, Y.; Shikishima, Y.; Nakanishi, Y.; Bastow, K.; Lee, K. H.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1870; (m) Okasaka, M.; Takaishi, Y.; Kogure, K.; Fukuzawa, K.; Shibata, H.; Higuti, T.; Honda, G.; Ito, M.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1044; (n) Okasaka, M.; Takaishi, Y.; Kashiwada, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O.; Lin, A.J.; Consentino, L.M.; Lee, K. H. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 2635; (o) Okasaka, M.; Kashiwada, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O.; Takaishi, Y. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1767; (p) Park, J.Y.; Min, B. S.; Jung, H.J.; Kim, Y.H.; Lee, H. K.; Bae, K. H. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 685; (q) Suzuki, K.; Okasaka, M.; Kashiwada, Y.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O.; Sekiya, M., Ikeshiro, Y. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1915.

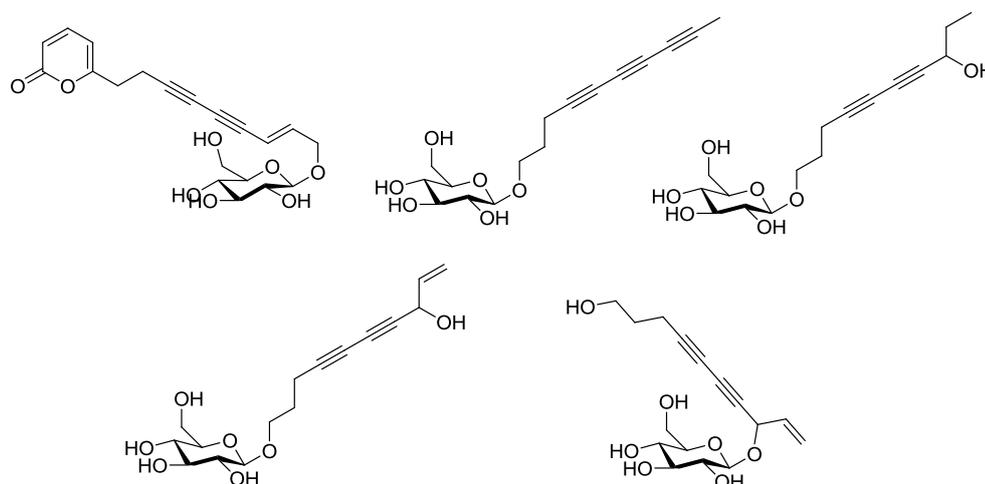
²⁰Chernenko, T.V.; Glushenkova, A.I. *Chem Nat. Comp.* **2003**, *39*, 158.

²¹(a) Chernenko, T.V.; Glushenkova, A.I.; Nigmatullaev, A.M. *Chem. of Nat. Comp.* **2002**, *38*, 307. (b) Baser, K.H.C.; Ozek, T.; Nuriddinov, K.R.; Nigmatullaev, A.M.; Khadzimatov, K.K.; Aripov, K.N. *J. Ess. Oil Res.* **1997**, *9*, 249.

²²Kamilov, K.M.; Nikonov, G.K.; *Prir. Soedin*, **1971**, *5*, 663.

²³Kurimoto, S.; Okasaka, M.; Kashiwada, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Takaishi, Y. *Phytochemistry*. **2010**, *71*, 688.

Esquema 10



Os compostos anteriormente citados são poliacetilenos, havendo uma grande variedade de compostos desta natureza, como o listado no trabalho de Shi Shun e colaboradores,²⁴ sendo mais de mil compostos naturais isolados de fungos,²⁵ plantas,²⁶ bactérias, esponjas marinhas e corais,²⁷ contendo uma ou mais triplas ligações. Na figura 6, são apresentados alguns exemplos de poliinos isolados de fontes naturais.

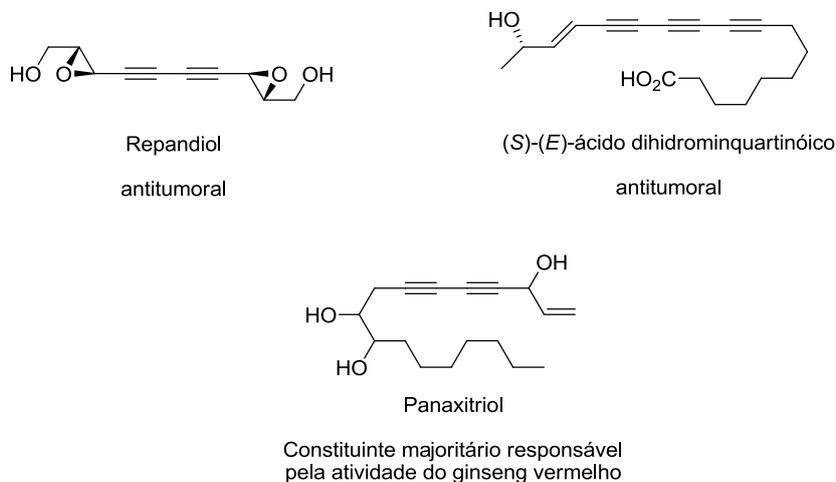


Figura 6. Alguns exemplos de poliinos extraídos de fontes naturais.

²⁴ Shi Shun, A. L. K.; Tykwinski, R. R. *Nat. Prod. Synth.* **2006**, *45*, 1034.

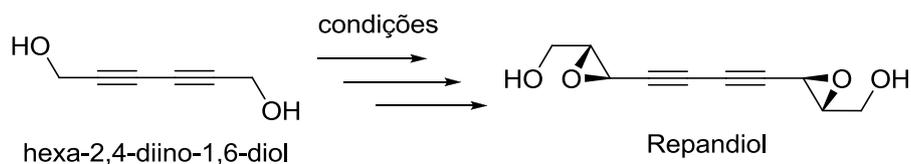
²⁵(a) Jones, E. R. H., V. Thaller in *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond, Part 2* (Ed.: S. Patai), Wiley, New York, **1978**, c. 14, p. 621; (b) Jones, E. R. H.; V. Thaller, *Handbook of Microbiology, Vol. 3* (Eds.: A. I. Laskin, H. A. Lechevalier), CRC, Cleveland, **1973**, p. 63; (c) Jones, E. R. H. *Proc. Chem. Soc. Lond.* **1960**, *199*, 210.

²⁶(a) Bohlmann, F.; Burkhardt, H.; Zdero, C. *Naturally Occurring Acetylenes*, Academic Press, New York, **1973**; (b) Bohlmann, F.; Bornowski, H.; Arndt, C. *Fortschr. Chem. Forsch.* **1962**, *4*, 138; (c) Bohlmann, F.; *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1966**, *6*, 65; (d) Bohlmann, F. *Chemistry of Acetylenes* (Ed.: H. G. Viehe), Dekker, New York, **1969**, c. 14, p. 977; (e) Bohlmann, F. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 389. (f) Bu'Lock, J. D. *Prog. Org. Chem.* **1964**, *6*, 86; (h) Sørensen, N. A. *Proc. Chem. Soc. Lond.*, **1961**, 98.

²⁷(a) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 1; (b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1; (c) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 1; (d) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 7.

O repandiol, por exemplo, é um composto extraído do cogumelo porco-espinho (*Hydnum repandum*) e, de acordo com a literatura,²⁸ apresenta atividade citotóxica em diversos tipos de células tumorais. Sua estrutura foi confirmada com uma comparação com uma amostra sintetizada por Nozoe e colaboradores,²⁸ como o mostrado abaixo (Esquema 11).

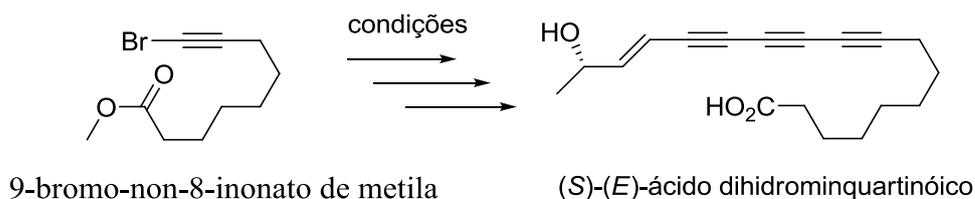
Esquema 11



O repandiol gerado no esquema acima foi formado através da oxidação de Swern, de uma reação de Wittig, seguida de uma redução e finalmente uma epoxidação assimétrica. Vale salientar que a reação gerou o repandiol e seu enantiômero.

O ácido dihidrominquartinóico, um triino, assim como vários outros triinos, foi isolado de ramos da *Ochanostachys amentacea*, árvore nativa da Indonésia e da Malásia, que apresenta atividade antitumoral. Há alguns anos, Kim e colaboradores²⁹ relataram uma rota sintética para a síntese deste triino, como o mostrado abaixo (Esquema 12).

Esquema 12



Enquanto muitos compostos naturais já possuem sua estrutura definida quanto aos seus centros quirais, existem muitas outras onde estudos³⁰ ainda são conduzidos na

²⁸Takahashi, A.; Endo, T.; Nozoe, S., *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3181.

²⁹Kim, S.; Kim, S.; Lee, T.; Ko, H.; Kim, D., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3601.

³⁰(a) Kobayashi, M.; Mahmud, T.; Umezome, T.; Kitagawa, I., *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1595; (b) Satoh, M.; Takeuchi, N.; Fujimoto, Y., *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1114; (c) Kobayashi, M.; Mahmud, T.; Umezome, T.; Wang, W.; Murakami, N.; Kitagawa, I., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 15691; (d) Lu, W.; Zheng, G.; Gao, D.; Cai, J., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 7157; (e) Gurjar, M. K.; Kumar, V. S.; Rao, B. V., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12563; (e) Mayer, S. F.; Steinreiber, A.; Orru, R. V. A.; Faber, K., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 9115.

intenção de elucidar este problema, como é o caso do panaxitriol, mostrado no esquema 10. Uma das técnicas comumente utilizadas é a resolução enzimática cinética, que será abordada no próximo tópico.

1.4 – Lipases e seu uso em catálise

Sabe-se que, devido às possíveis diferenças de atividade farmacológica entre enantiômeros, dois são os principais fatores que influenciam a produção de compostos enantiomericamente puros. Estes dois fatores são a problemática em se utilizar compostos racêmicos em medicamentos, justamente pela possibilidade de que enantiômeros atuem de formas diferentes³¹ e a alta rentabilidade comercial de drogas quirais.

A utilização de enzimas como catalisadores seletivos e eficazes é um dos principais métodos empregados na preparação de compostos opticamente ativos. Adicionalmente, vantagens como quimio-, régio- e estereosseletividade colaboram para o atual destaque no uso de enzimas. Além disso, sua utilização é menos danosa ao meio ambiente, visto que enzimas são biodegradáveis. Há alguns anos, o uso de enzimas na síntese de compostos biologicamente ativos tornou-se bem estabelecido.³² Processos que fazem uso de lipases como biocatalisadores despertaram grande interesse em relação à síntese de drogas quirais.³³

O uso de lipases na obtenção de compostos quirais deve ser destacado visto que estas de enzimas exibem ótimos resultados em reações que utilizam solventes orgânicos. Adicionalmente, várias são as vantagens no uso de lipases em meio não-aquoso, sendo eles: a redução de reações que geram sub-produtos, a possibilidade de recuperação do substrato, reações que geram rendimentos elevados e um aumento na estabilidade termodinâmica das enzimas empregadas.³⁴

Em síntese assimétrica, o uso de lipases é diversificado, englobando desde a dessimetriação enzimática enantiosseletiva de compostos pró-quirais e *meso*³⁵ até a resolução cinética de álcoois, ácidos, ésteres e aminas.³⁶ Para o caso da resolução

³¹García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313.

³²Margolin, A. L. *Enzyme Microb. Technol.* **1993**, *15*, 266.

³³Gotor, V. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 420.

³⁴Carrea, G.; Riva, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 226.

³⁵García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313.

³⁶Ghanem, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 3331.

cinética de álcoois, as lipases mostram uma maior enantiosseletividade em reações que envolvem álcoois secundários, quando se compara com reações que envolvem álcoois terciários.

Para reações que envolvem álcoois secundários, a regra de Kazlauskas é capaz de prever qual enantiômero será cineticamente favorecido em uma reação de acetilação. Esta previsão é possível quando consideramos o tamanho dos grupos substituintes nos enantiômeros e sua acomodação do substrato na enzima.³⁷ Considerando a regra de Prelog, na qual o grupamento volumoso (R'') tem maior prioridade que outro grupamento (R'), é possível prever que o isômero R terá preferência cinética na reação, como afirma o modelo de Kazlauskas (Figura 7).

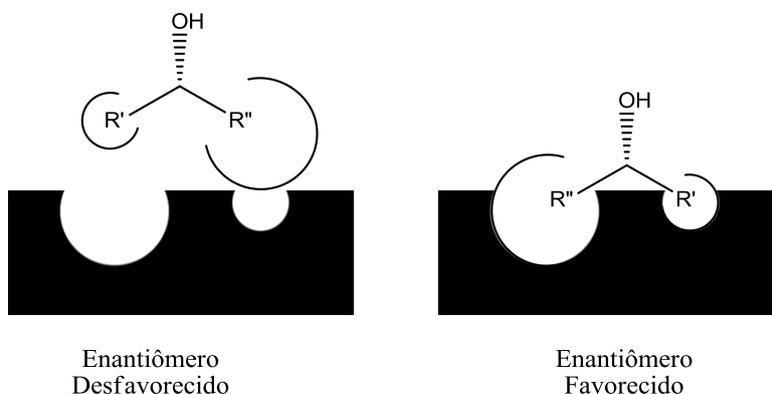


Figura 7. Prioridade de álcoois secundários em catálise enzimática, de acordo com a Regra de Kazlauskas.

O uso de lipases na resolução cinética gera dois caminhos, ambos estereosseletivos, quando empregados na preparação de álcoois secundários, sendo eles: a acilação de álcoois e a hidrólise de ésteres.³⁸ A Figura 9 mostra os produtos destas duas rotas catalisadas por uma lipase genérica.

³⁷Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656.

³⁸Gotor-Fernández, V.; Brieva, R.; Gotor, V. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* **2006**, *40*, 111.

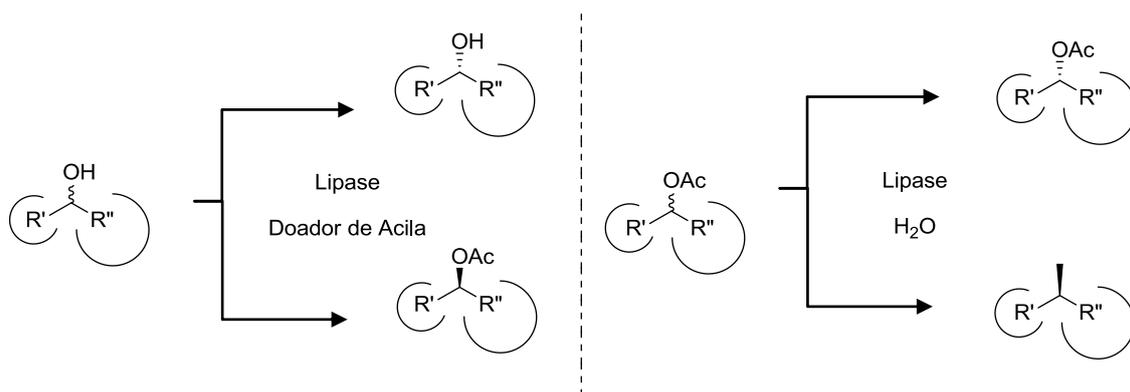


Figura 9. Na esquerda, a acilação de álcoois catalisada por lipase. Na direita, a hidrólise de ésteres catalisada por lipase.

1.4.1 – Álcoois Propargílicos e Resolução Cinética Enzimática

Sabe-se que enantiômeros puros de álcoois propargílicos secundários são precursores importantes na síntese de produtos naturais biologicamente ativos.³⁹ A preparação destes álcoois em sua forma enantiomericamente enriquecida pode ser feita através de várias abordagens, e em algumas das quais destaca-se a adição enantiosseletiva de acetiletos de lítio a aldeídos alifáticos, na presença de um ligante quiral⁴⁰ e a redução enzimática da cetona correspondente ao álcool,⁴¹ por exemplo.

Embora acessíveis, muitas metodologias usadas na preparação destes álcoois não são completamente satisfatórias, visto o alto custo dos indutores quirais, o baixo ou moderado rendimento da reação ou o baixo excesso enantiomérico, a impossibilidade da obtenção dos dois enantiômeros, além de outras restrições. Já a resolução cinética enzimática destes álcoois, através da acetilação seletiva, se apresenta como uma técnica confiável na obtenção de um enantiômero acetilado em função do outro, por gerar bons rendimentos e altos excessos enantioméricos.

Em 1997, Allevi e colaboradores⁴² estudaram a resolução cinética enzimática para um conjunto de 1-trimetilsilil-1-alquin-3-óis, variando as enzimas utilizadas para a catálise das reações e as condições reacionais da mesma. No trabalho, esses autores

³⁹(a) Faber, K., *Biotransformations in Organic Chemistry*, Ed.; Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, **1992**, p. 62; (b) Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, L. Zechmeister Ed.; Springer Verlag, New York, **1989**, Vol. 55, p. 1.

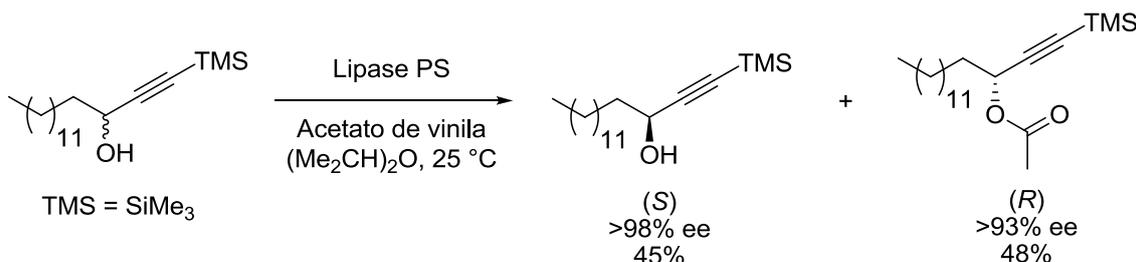
⁴⁰Mukaiyama, T.; Suzuki, K.; Soei, K.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1979**, 447.

⁴¹Bradshaw, C. W.; Hummel, W.; Wong, C.-H., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1532.

⁴²Allevi, P.; Ciuffreda, P.; Anastasia, M. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8, 93.

afirmam que a lipase PS imobilizada, derivada da *Pseudomonas cepacia*, foi a mais ativa dentre as enzimas estudadas na catálise da transesterificação dos alquinóis. Além disso, afirmam que as melhores condições para o uso desta enzima foram: o uso do éter diisopropílico e de acetato de vinila como solvente e reagente doador do grupamento acila, respectivamente (Esquema 11).

Esquema 11

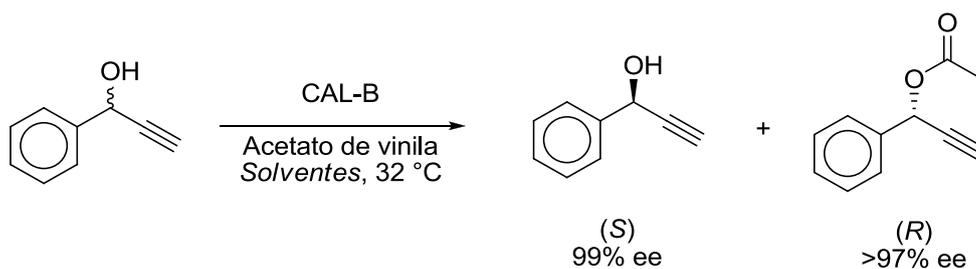


No estudo, também foi avaliada a influência de alguns grupos substituintes ligados aos alquinóis usados na reação catalisada pela lipase PS. Nas melhores condições obtidas, descobriu-se que quando o substituinte tem a natureza de uma cadeia alifática, são obtidos altos valores de enantiosselevidades para a reação. Contudo, quando o grupo substituinte era aromático, o uso da lipase PS resultou em uma diminuição considerável na enantiosseletividade da reação.

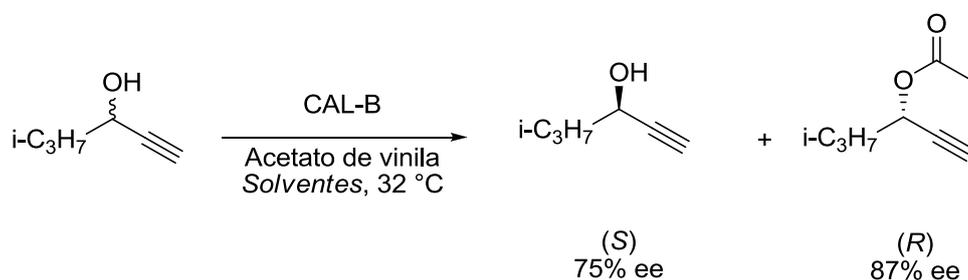
Outro estudo sobre resolução cinética de álcoois propargílicos foi realizado por Raminelli e colaboradores⁴³. Tomando como base um trabalho prévio,⁴⁴ onde se constatou a eficácia da *Candida antarctica lipase B*, também conhecida como CAL-B, na resolução de álcoois propargílicos arílicos, esses autores decidiram otimizar as condições reacionais e estenderam o estudo do trabalho prévio para álcoois propargílicos, agora substituídos por variadas cadeias alquílicas. No trabalho, também estudaram o efeito de solventes com polaridades diferentes na resolução cinética do álcool fenilpropargílico (Esquema 12).

⁴³Raminelli, C.; Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 3117.

⁴⁴Xu Daiwang; Li, Z.; Ma, S. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *44*, 6343.

Esquema 12

As melhores condições foram encontradas utilizando solventes apolares, como hexano e benzeno, visto que por meio destas, foram obtidos elevados rendimentos e excessos enantioméricos, alguns superiores a 99%. Adicionalmente, a razão enantiomérica (E) foi superior a 200 para a resolução do álcool estudado. O estudo prosseguiu utilizando as melhores condições reacionais, e hexano como solvente, na realização da resolução cinética de outros álcoois propargílicos. Nesta etapa, variou-se o tempo reacional (Esquema 13).

Esquema 13

Os rendimentos e excessos enantioméricos foram os melhores quando o tempo reacional foi superior a 160 minutos. Outro resultado obtido foi sobre a influência do grupamento substituinte na posição 3. Revelou-se que os melhores resultados para excesso enantiomérico são obtidos quando os reagentes de partida que apresentam grupamentos substituintes mais volumosos.

Vale ressaltar que os resultados dos trabalhos citados estão em concordância com a previsão dada pela regra de Kazlauskas.

Estudos visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos
Análogos da *Mediasia macrophylla*

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 - Objetivo Geral

Este trabalho possui como objetivo geral a síntese de análogos de produtos naturais extraídos da *M. macrophylla*, recentemente isolados.

2.2 - Objetivos Específicos

- A aplicação de metodologias envolvendo reagentes de telúrio para a síntese de um dos intermediários;
- Utilizar metodologias baseadas em técnicas de resolução enzimática para a preparação de maneira assimétrica de outro fragmento, a partir da síntese racêmica do mesmo.
- Realizar testes de atividade biológica nos compostos obtidos.

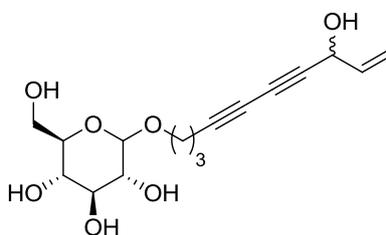
Estudos visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos
Análogos da *Mediasia macrophylla*

Resultados e Discussão

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Análise Retrossintética para os análogos do Deca-9-en-4,6-diino-1,8-diol 1-*O*- α -D-glicopiranosídeo

Recentemente, nosso grupo descreveu metodologias baseadas na utilização de tetrahaletos de telúrio para *O*-glicosidação de glicais. Tais metodologias têm se mostrado muito úteis na síntese de *O*-glicosídeos, e podem ser utilizadas na síntese de produtos naturais que contém uma ligação *O*-glicosídica em sua estrutura, tal como um análogo **1** de um composto natural, extraído da *Mediasia macrophylla* (Figura 10).

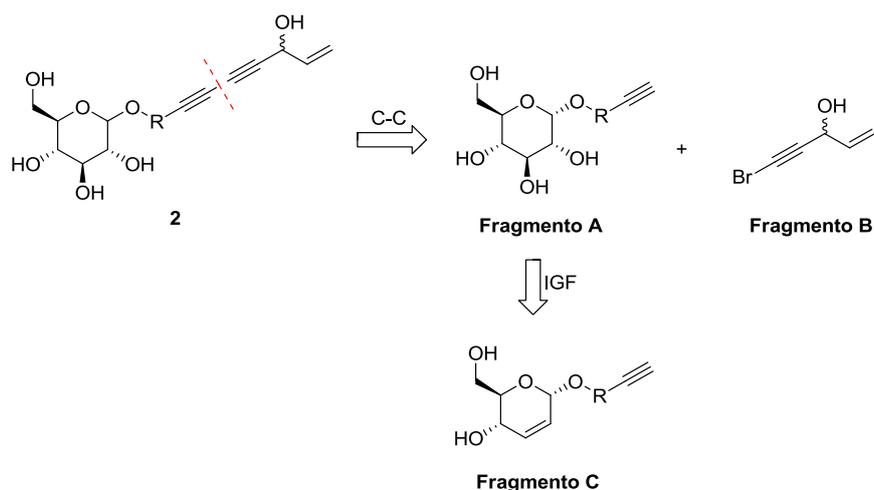


2

Figura 10. Estrutura do Deca-9-en-4,6-diino-1,8-diol 1-*O*- β -D-glicopiranosídeo.

Levando em conta a atividade biológica do extrato da *M. macrophylla* e do fato de não haver, até o momento, nenhuma metodologia descrita na literatura para a síntese total deste composto **2**, optou-se pela síntese total, inicialmente, de análogos deste produto natural, devido à disponibilidade de reagentes em laboratório e dificuldades na obtenção do reagente necessário para a síntese total do composto **2**. As diferenças estruturais estão presentes em uma das unidades acetilênicas presentes na molécula-alvo (Esquema 14).

Esquema 14



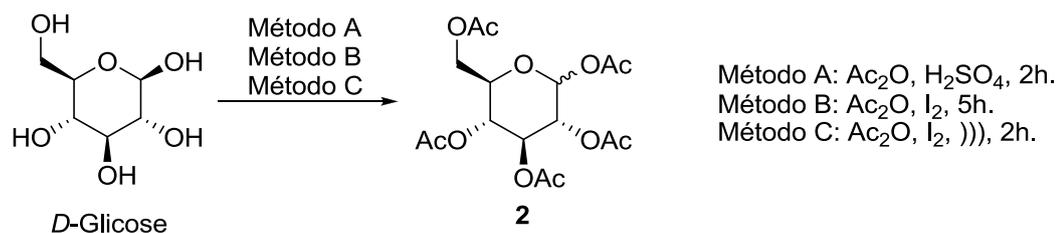
A molécula-alvo foi dividida em dois fragmentos principais: **A** e **B**. O Fragmento **A** seria obtido a partir de uma reação de di-hidroxilação do Fragmento **C**, seu precursor direto. O Fragmento **C** por sua vez seria obtido a partir de uma reação de *O*-glicosidação. O Fragmento **B** poderia ser preparado a partir do brometo de etinilmagnésio e acroleína. A junção dos fragmentos **A** e **B** poderia ser realizada através de um acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz.⁴⁵

3.2.1 Síntese empregando D-Glicose

Inicialmente, a estratégia para síntese do composto **1** iniciou-se com a preparação do acetil-D-glicose **2**, um derivado da D-glucopirranose. Neste trabalho, optou-se por três metodologias de teste, sendo duas delas citadas por Bieber⁴⁶ e uma terceira, fazendo uso de ultrassom, como o mostrado abaixo (Esquema 15).

⁴⁵(a) Cadiot, P.; Chodkiewicz, W., *Chemistry of Acetylenes*. Viehe, H. G., Ed.; Marcel Dekker: New York, **1969**, 597; (b) Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. (Paris)* **1957**, 2, 819.

⁴⁶Bieber, L. W., *Química Nova*, **1999**, 22, 605.

Esquema 15

Embora simples, as rotas sintéticas levaram ao composto desejado em baixos rendimentos. Contudo, a rota onde ultrassom foi utilizado foi a que gerou um maior rendimento, sendo este de 91%. Contudo, esta rota sintética não gerou apenas um régioisômero. Através de análise através de cromatografia em fase gasosa, foi possível verificar a formação de uma mistura de isômeros α e β . O produto β é um interferente nas etapas sintéticas seguintes, e tentativas de separação da mistura mostraram-se muito trabalhosas e levaram a baixos rendimentos.

3.2.2 Síntese do tri-*O*-acetil-D-glucal **1**

A estratégia para a síntese do Fragmento **C** foi baseada inicialmente na *O*-glicosidação do tri-*O*-acetil-D-glucal **1** (Figura 11).

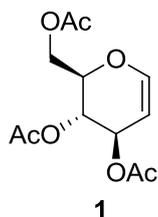
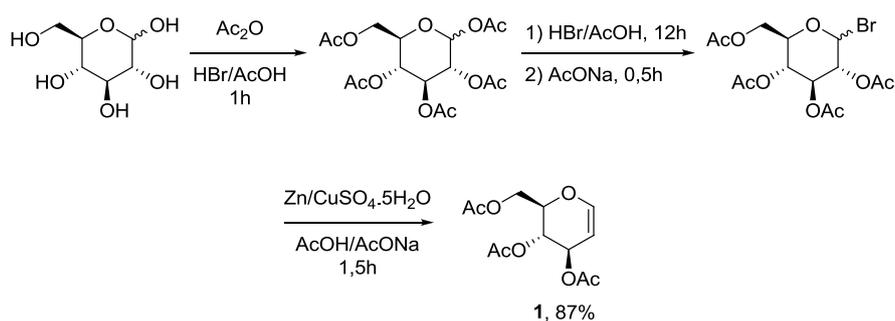


Figura 11. Estrutura do tri-*O*-acetil-D-glucal **1**.

Este derivado da D-glucose, embora comercialmente disponível, possui um custo elevado. Neste sentido, a sequência sintética empregada para a preparação do composto **1**, seguiu o procedimento desenvolvido por Shull e colaboradores,⁴⁷ no qual a D-glucose foi submetida a sucessivas modificações estruturais, utilizando uma estratégia sintética *one-pot* para levar ao composto **1** em um rendimento de 87% (Esquema 16).

⁴⁷Shull, B.; Wu, Z.; Koreeda, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 955.

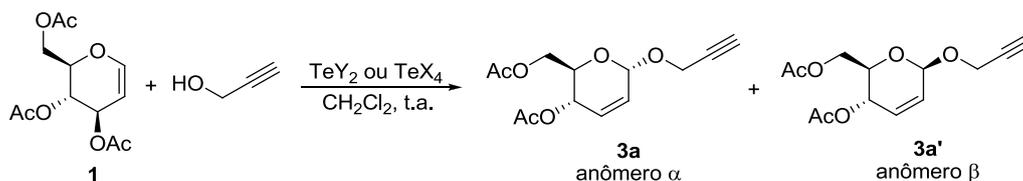
Esquema 16

O composto **1** foi obtido na forma de um sólido branco de aspecto amorfo, apresentando um ponto de fusão entre 54-55°C (lit.⁴⁸ 52-53°C). Sua estrutura foi caracterizada por diferentes métodos espectroscópicos (vide Apêndices).

3.2.3 Estudo da reação de *O*-glicosidação: Síntese dos compostos 3a-d

Com a obtenção de **1**, iniciou-se o estudo da otimização das condições reacionais da reação de *O*-glicosidação promovida por espécies inorgânicas de telúrio. Neste estudo, foi utilizado como padrão o álcool propargílico, devido sua disponibilidade. Assim, em diclorometano seco (5 mL) foram dissolvidos o composto **1** (0,5 mmol) e o álcool propargílico (0,6 mmol), a temperatura ambiente, e a mistura foi tratada com diferentes espécies inorgânicas de telúrio (TeY_2 e TeX_4). O progresso das reações foi acompanhado por cromatografia de camada delgada (TLC), onde os resultados estão sumarizados na Tabela 1.

⁴⁸Franz, A. H.; Wei, Y.; Samoshin, V. V.; Gross, P. H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7662.

Tabela 1. Influência de diferentes espécies inorgânicas de telúrio na síntese do composto **3a** e **3a'**.

| Experimento | TeY ₂ ou TeX ₄ | (equiv.) | Proporção 3a:3a' ^a | Rendimento (%) ^b |
|----------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 1 | - | - | - | - |
| 2 | TeO ₂ | 0.5 | - | - |
| 3 | TeO ₂ | 1.0 | - | - |
| 4 | TeO ₂ | 2.0 | - | - |
| 5 ^c | TeO ₂ | 2.0 | - | - |
| 6 | TeBr ₄ | 0.5 | 92:8 | 90 |
| 7 | TeBr ₄ | 0.05 | 87:13 | 92 |
| 8 | TeBr ₄ | 0.02 | 62:38 | 68 |
| 9 | TeCl ₄ | 0.5 | 86:14 | 91 |
| 10 | TeCl ₄ | 0.05 | 89:11 | 92 |
| 11 | TeCl₄ | 0.02 | 88:12 | 92 |

^a A proporção anomérica foi obtida por cromatografia gasosa e confirmada por RMN

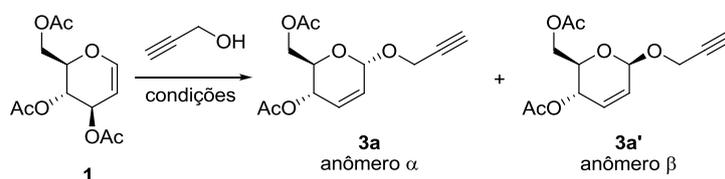
¹H; ^b Rendimento do produto isolado; ^c Reação sobre refluxo.

De acordo com a tabela 1, foi possível observar que a reação não ocorreu na ausência dos tetrahaletos de telúrio (Tabela 1, experimento 1). Quando dióxido de telúrio foi utilizado em diferentes quantidades, não foi observada a formação dos compostos **3a** e **3a'** (Tabela 1, experimentos 2-5) mesmo sob refluxo (Tabela 1, experimento 5). Para estabelecer uma comparação entre as espécies de telúrio empregadas na reação, com o rendimento e seletividade da *O*-glicosidação, o tempo de cada teste foi padronizado em 5 minutos (Tabela 1, experimentos 6-11), com exceção dos experimentos 1-5, nos quais o tempo foi superior a 360 minutos. Os experimentos mostraram que a redução drástica na quantidade de TeBr₄ utilizado resultou em uma

diminuição no rendimento e em uma total perda de seletividade em favor do anômero α (Tabela 1, experimento 8), no qual este fato não foi observado quando o TeCl_4 foi utilizado (Tabela 1, experimento 11). Adicionalmente, em um trabalho anteriormente descrito em nosso grupo de pesquisa as vantagens econômicas e a reatividade do TeCl_4 , em comparação as outras espécies inorgânicas de telúrio, já haviam sido evidenciadas.⁴⁹

Desse modo, foi padronizado o uso deste ácido de Lewis na reação de *O*-glicosidação. Este estudo com espécies inorgânicas de telúrio complementa os métodos descritos na literatura^{18, 50} para a síntese do *O*-glicosídeo acetilênico **3a**, onde comparando as espécies envolvidas na catálise foi possível verificar algumas vantagens na utilização do reagente TeCl_4 (Esquema 17).

Esquema 17



TeCl_4 (0,02 eq.),
3min, t.a.,
92%, 88:12 (α : β)

InCl_3 ^{48a} (0,2 eq.),
10min, t.a.,
90%, 90:10 (α : β)

AuCl_3 ^{48b} (0,02 eq.),
390min, t.a.,
85%, 87:13 (α : β)

$\text{ZnCl}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ ^{48c} (1,0 eq.),
10min, t.a.,
88%

$\text{Er}(\text{OTf})_3$ ^{48d} (0,05 eq.),
20min, t.a.,
80%, 68:32 (α : β)

$\text{Bi}(\text{OTf})_3\text{-SiO}_2$ ^{48e} (0,02 eq.),
150min, t.a.,
76%, 91:9 (α : β)

FeCl_3 ^{48f} (0,06 eq.),
69min, t.a.,
78%, 60:40 (α : β)

$\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ^{48g} (1,2 eq.),
480min, refluxo,
78%, 70:30 (α : β)

Embora o *O*-glicosídeo 2,3-insaturado **3a** tenha sido obtido em bons rendimentos e seletividades utilizando outros ácidos de Lewis (Tabela 2), em todos os casos expostos o uso do TeCl_4 forneceu resultados semelhantes ou melhores, utilizando tempo reacional mais curto.

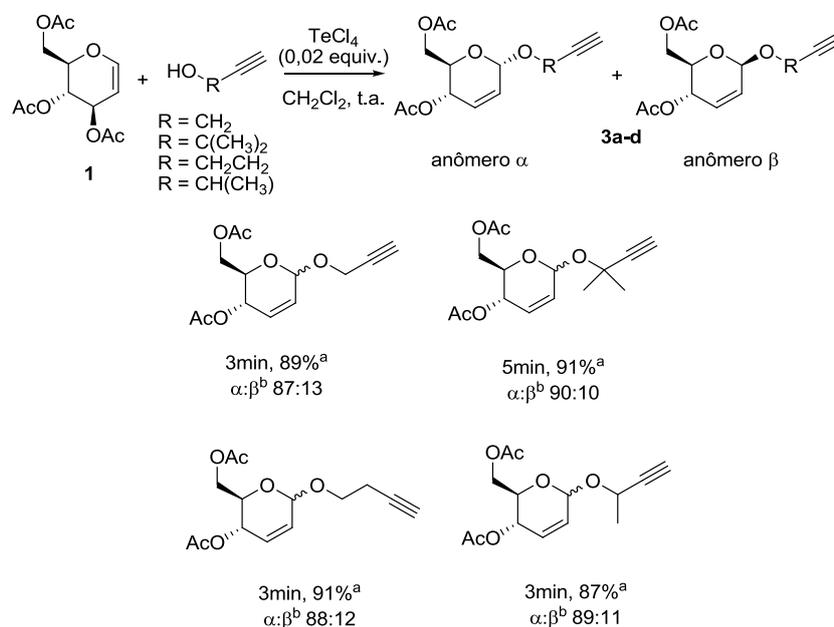
De posse desses resultados acerca da melhor espécie inorgânica de telúrio, otimização do tempo reacional, quantidade empregada do TeCl_4 , rendimento e

⁴⁹Couto, T. R. L. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco, **2011**.

⁵⁰(a) Babu, B. S.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1271; (b) Balamurugan, R.; Koppolu, S. R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8139; (c) Gorityala, B. K.; Lorpitthaya, R.; Bai, Y.; Xue-Wei, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5844; (d) Procopio, A.; Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Oliverio, M.; Russo, B. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2125; (e) Babu, J. L.; Khare A.; Vankar, Y. D. *Molecules* **2005**, *10*, 884; (g) Tilve, R. D.; Alexander, M. V.; Khandekar, A. C.; Samant, S. D.; Kanetkar, V. R. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *223*, 237; (h) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Pandey, S. K. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 538.

seletividade da reação de *O*-glicosidação do composto **3a**, a metodologia foi ampliada para os outros alcoóis acetilênicos (Esquema 18) para gerar assim os compostos **3b-d**.

Esquema 18



^aRendimento isolado; ^bA proporção anomérica foi obtida por cromatografia gasosa para todas as reações.

Todos os compostos **3a-d** foram obtidos em seletividade diastereoisomérica moderada, sendo eles caracterizados pelos métodos espectroscópicos de IV, RMN ^1H e ^{13}C . Neste sentido, analisando o composto **3b**, foi possível observar que no o espectro de infravermelho, a deformação axial do grupamento carbonila, na região de 1740 cm^{-1} , além das deformações axiais da unidade acetilênica típicas de alquinos monossustituído, sendo elas à deformação axial da ligação C-H em 3279 cm^{-1} e da deformação axial da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ na região de 2129 cm^{-1} (Figura 16).

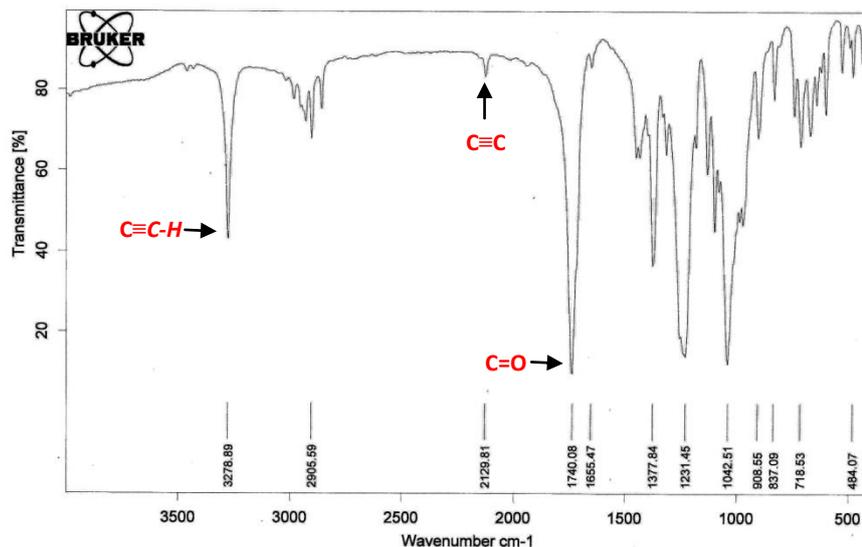


Figura 16. Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **3b**.

De acordo com o espectro de RMN ^1H do composto **3b** foi possível assinalar e calcular a constante de acoplamento de todos os sinais presentes (Figura 17).

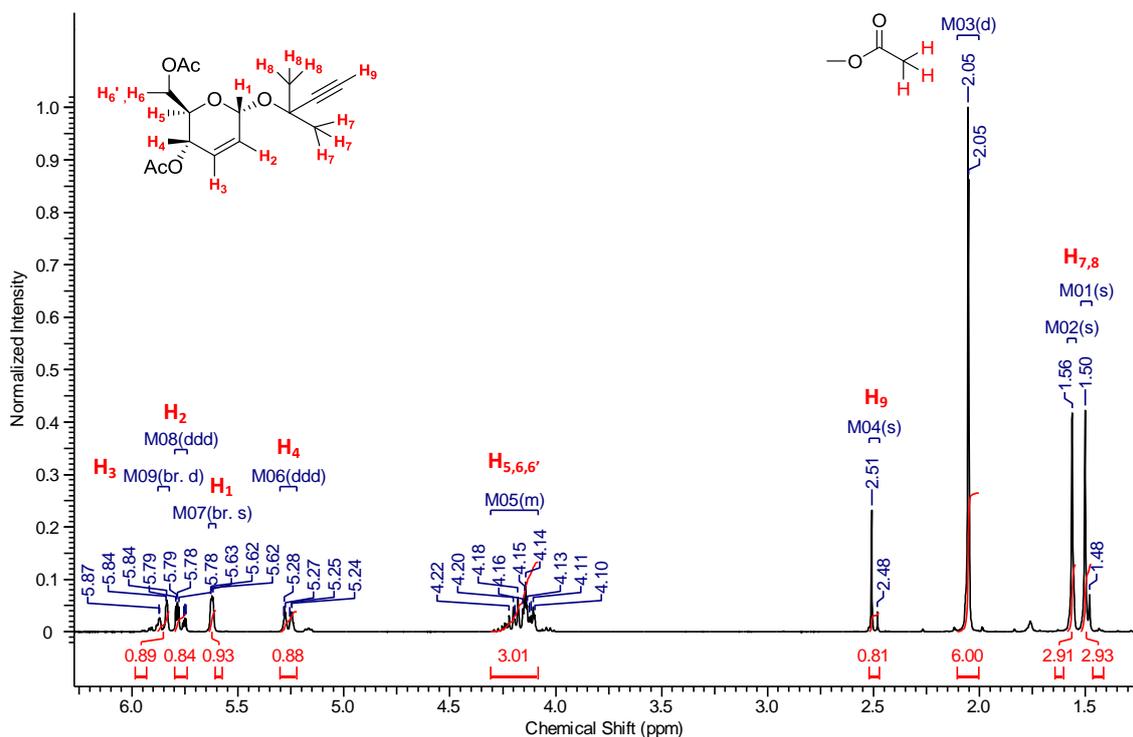


Figura 17. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **3b**.

Analisando o espectro de RMN ^1H na região entre 1,00-3,00 ppm, observam-se: os sinais referentes a H_7 e H_8 como simpletos em 1,50 e 1,56 ppm, os sinais das metilas dos grupamentos acetila como simpletos em 2,05; e o sinal referente a H_9 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$)

como simpleto em 2,50 ppm. Na região entre 4,08 a 4,31 ppm é observado o sinal de H₅, H₆ e H_{6'}, como um multipletto com 3 hidrogênios (Figura 18).

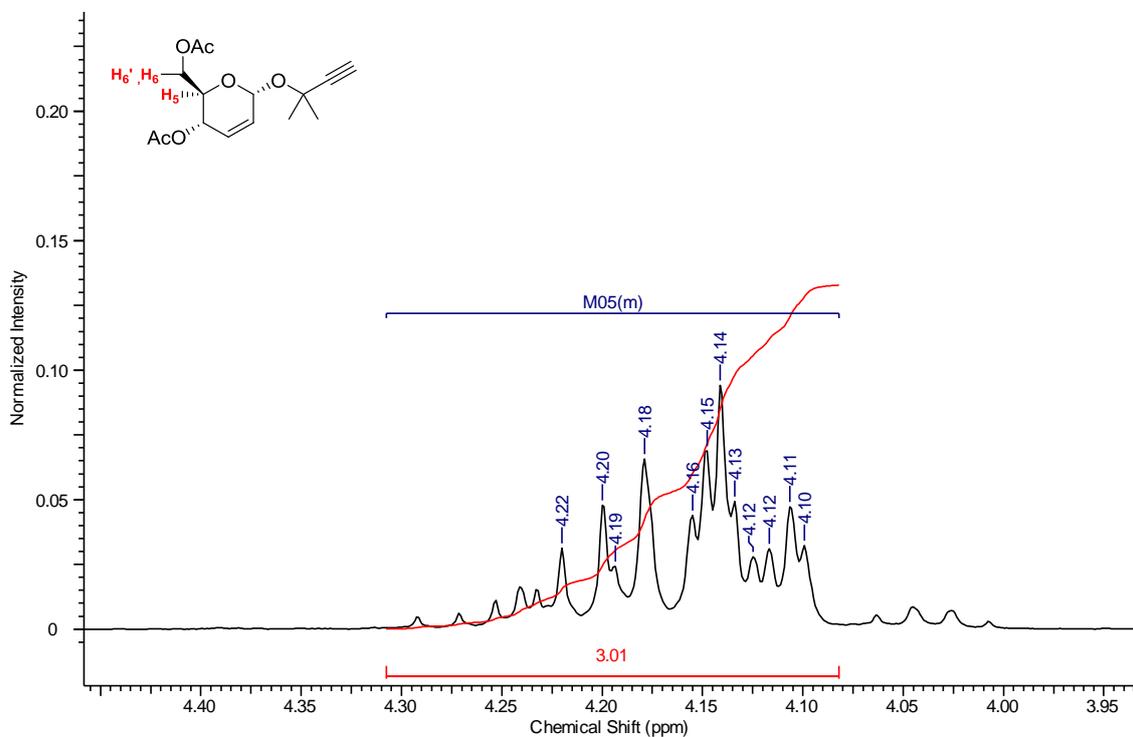


Figura 18. Ampliação do espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **3b**.

Em 5,26 ppm, foi possível verificar um sinal referente ao H₄, com uma multiplicidade *ddd* com constantes de acoplamento iguais a 9,3, 2,7 e 1,5 Hz. Vale ressaltar que a constante igual a 9,3 Hz, de H₅, indica a relação *trans*-diaxial da configuração *eritro* entre H₄ e H₅ (Figura 19).

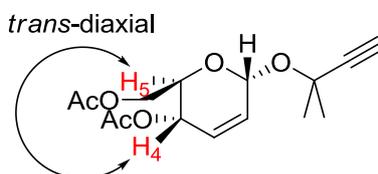


Figura 19. Relação *trans*-diáxial entre H₄ e H₅ para o composto **3b**.

Em relação ao hidrogênio anomérico (H₁), seu sinal é observado como um simpleto largo, em 5,62 ppm. O sinal na região de 5,77 ppm corresponde a H₂, com uma multiplicidade *ddd* com constantes de acoplamento iguais 10,2, 2,7, 1,8 Hz, enquanto o

H₃ encontra-se na região de 5,85 ppm, como um duplete largo com constante de acoplamento de 10,2 Hz (Figura 20).

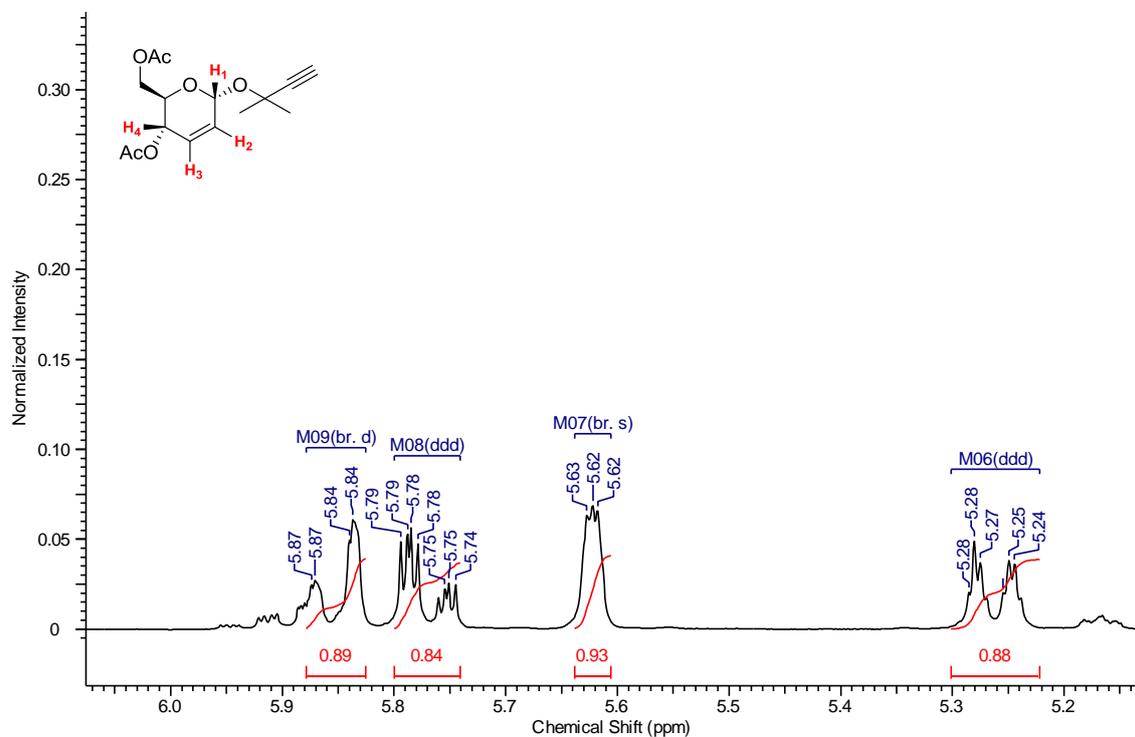


Figura 20. Ampliação do espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **3b**.

Analisando o espectro de RMN ¹³C do glicosídeo **3b**, é possível observar a presença de 15 carbonos com deslocamentos químicos diferentes. No espectro, assinala-se os sinais dos carbonos com hibridização *sp* em 85,6 e 73,8 ppm e do carbono anomérico C₁ em 91,3 ppm. Em relação aos sinais dos carbonos olefínicos, observou-se seus sinais em 128,2 e 129,2 ppm, enquanto que em campo mais alto, na região de 170,7 e 171,2 ppm observaram-se os dois sinais dos carbonos carbonílicos (Figura 21).

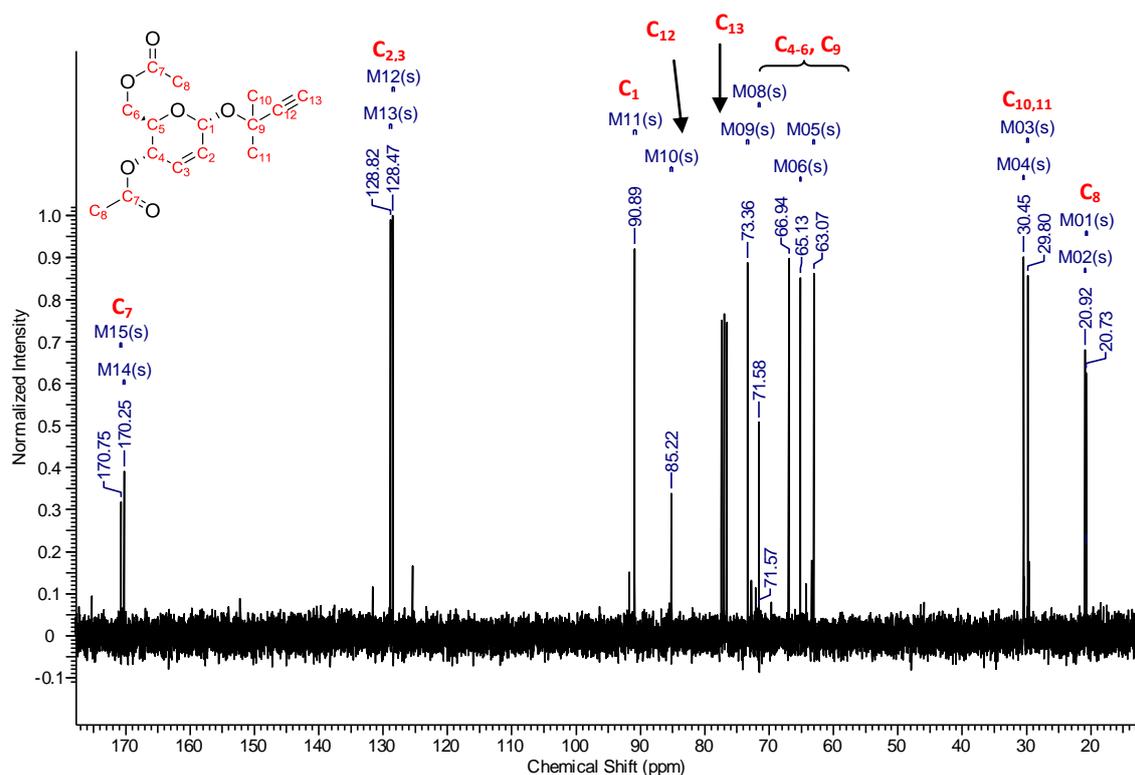
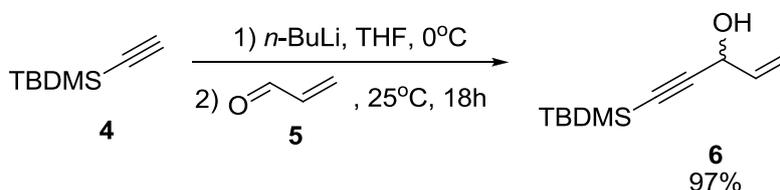


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **3b**.

3.3 Síntese do Fragmento B

Paralelamente a obtenção do fragmento **C**, foram dedicados esforços para a síntese do fragmento **B** (Esquema 14). Para isso, foi empregada uma metodologia descrita por Morimoto e colaboradores,⁵¹ baseada na utilização do alquino **4** e acroleína **5** (Esquema 19).

Esquema 19



O composto **6** foi obtido na forma de um óleo amarelado, tendo sua estrutura caracterizada e elucidada por espectroscopia de ^1H e ^{13}C . Na região do espectro de RMN ^1H situada entre 4,86-4,98 ppm pode ser observado multipletto não definido correspondente ao hidrogênio quiral (H_3). O H_7 apresentou seu sinal na região de 1,99

⁵¹Doe, M.; Shibue, T.; Haraguchi, H.; Morimoto, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1765.

ppm, como um simpleto largo, característico de hidroxila (Figura 22). Também é possível observar simpletos em 0,17 e 0,98 ppm correspondentes ao grupamento alifáticos ligados ao átomo de silício presente na molécula. Os hidrogênios vinílicos (H_4 , H_5 e H_6) foram observados nas regiões de 5,87-6,13 ppm, com $J = 17,10$, $10,10$ e $5,00$ Hz, em 5,53 ppm, com $J = 17,50$ e $1,50$ Hz e em 5,27 ppm, com $J = 10,10$ e $1,30$ Hz, respectivamente. Através dos valores de constante de acoplamento, é possível ver que há acoplamentos entre H_5 e H_6 , e destes com H_4 .

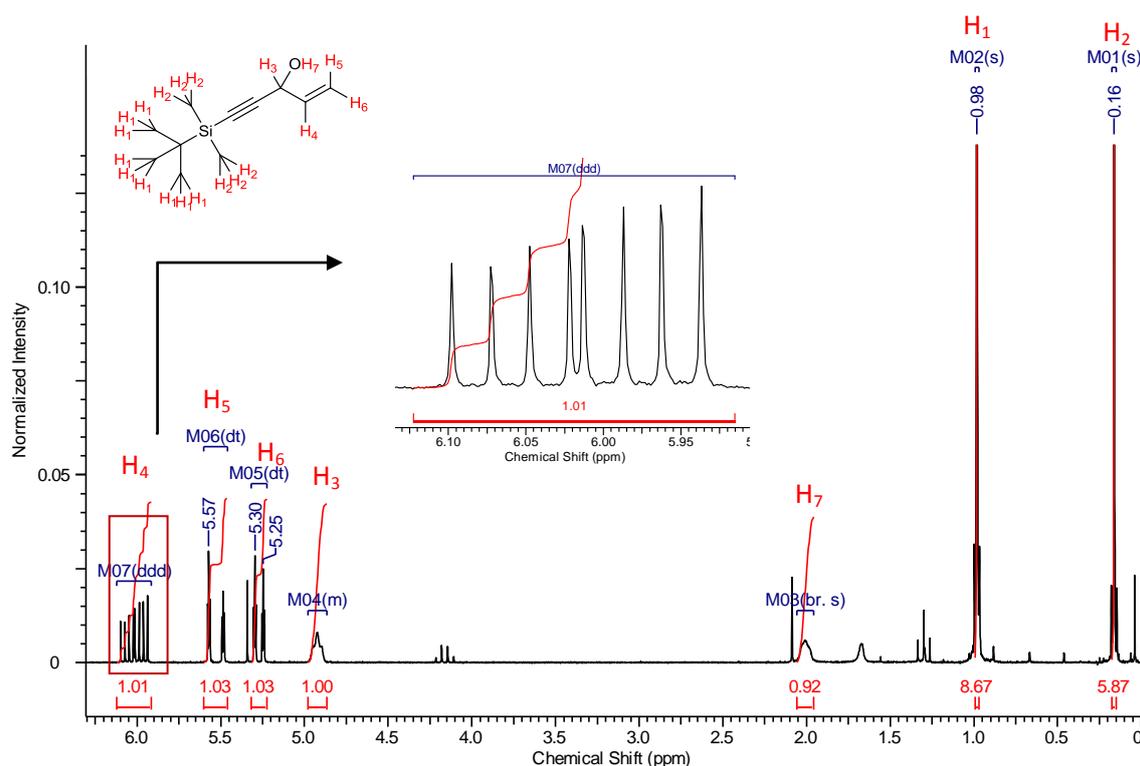


Figura 22. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 6.

No espectro de RMN ^{13}C do composto 6, foram observados 8 carbonos com deslocamentos químicos diferentes. Na região situada entre 26,1 e -4,68 ppm, foram observados três sinais referentes aos carbonos do grupamento alifáticos ligados ao átomo de silício presente na molécula (C_1 e C_3). Em 136 e 116 ppm, foram observados os sinais correspondentes aos carbonos olefínicos (C_7 e C_8). Os carbonos acetilênicos foram observados em 89,5 e 104,7 ppm (C_4 e C_5) e finalmente em 63,6 ppm foi observado um sinal referente ao carbono carbinólico (C_6) (Figura 23).

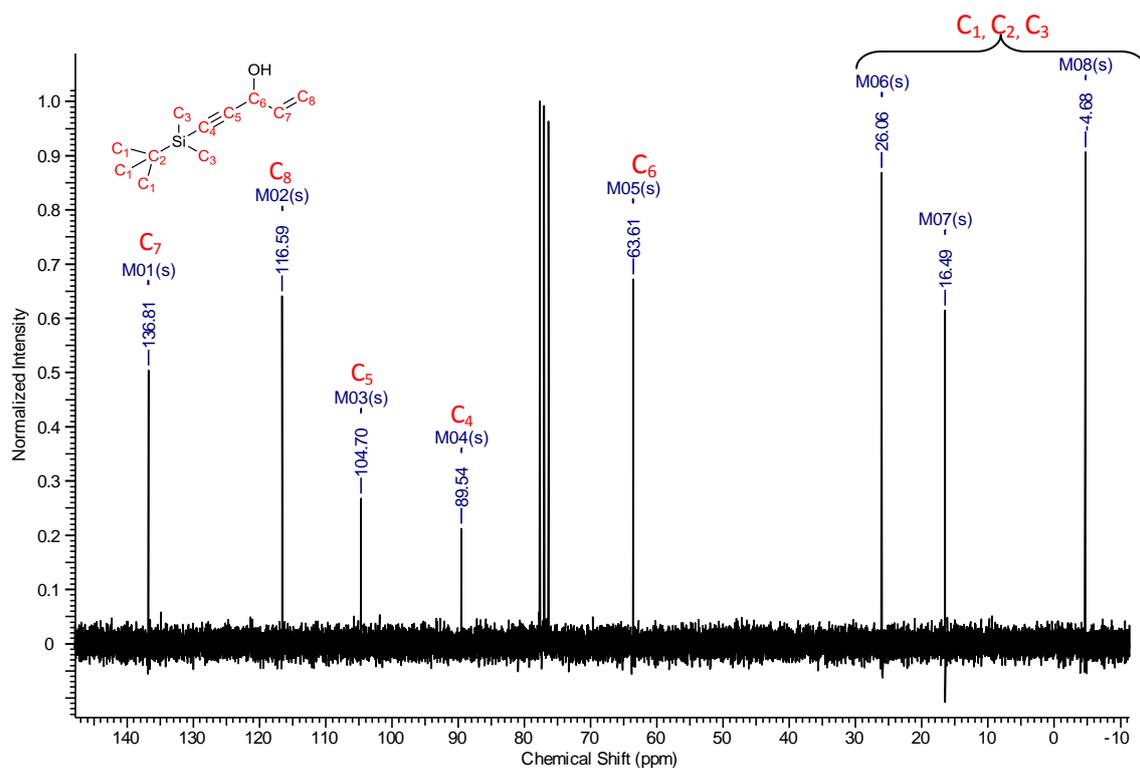
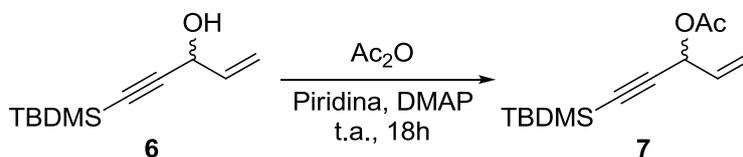


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **6**.

Em uma nova etapa do trabalho, foi realizado um estudo da resolução cinética de **6**, para a sua preparação de maneira assimétrica e determinação da sua configuração absoluta. A estrutura do álcool **6** deve respeitar a regra de Kazlauskas, uma vez que os grupos presentes no mesmo apresentam tamanhos diferentes. Para iniciar o estudo, **6** foi convertido ao seu derivado acetilado correspondente **7** de acordo com o procedimento descrito por Andrade e colaboradores⁵² (Esquema 20).

Esquema 20



Na região do espectro de RMN ^1H (Figura 24) situada em 2,09 ppm pode ser observado um simpleto correspondente aos hidrogênios do grupamento acetila (H_7), inexistentes no espectro do composto **6**. Os sinais referentes às metilas do grupo protetor TBDMS permaneceram em 0,93 e 0,12 ppm (H_1 e H_2). Os sinais referentes aos

⁵²Demasi, M.; Felício, A. L.; Pacheco, A. O.; Leite, H. G.; Lima, C.; Andrade, L. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 299.

hidrogênios olefínicos (H_5 e H_6) foram observados como multipletos nas regiões de 5,3 e 5,5 ppm, respectivamente e os sinais de H_3 e H_4 , misturados no multipletto na região de 5,9 ppm. Não foi possível calcular constante de acoplamento dos multipletos previamente citados.

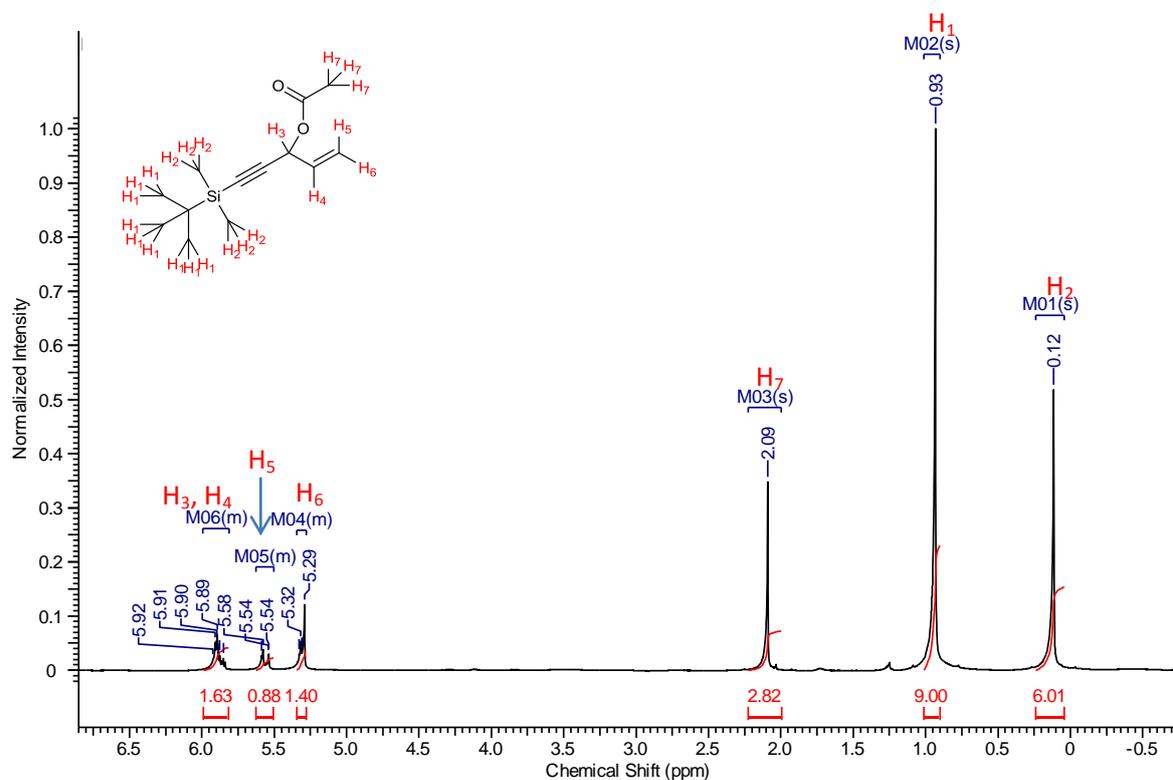


Figura 24. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7**.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 25) do composto **6**, foram observados 10 sinais com deslocamentos químicos diferentes. Com esta informação, realizou-se a atribuição dos sinais a cada carbono correspondente. Na região situada entre 26,0 e -4,8 ppm, foram observados os dois sinais referentes aos carbonos do grupamento silila e da metila da carbonila ($\text{C}_{1-3, 10}$), sendo o sinal em 26,0 ppm referente às metilas do grupamento *t*-butila (C_1). Em 169,5 ppm, observou-se o sinal da carbonila (C_9), inexistente no espectro do composto **6**.

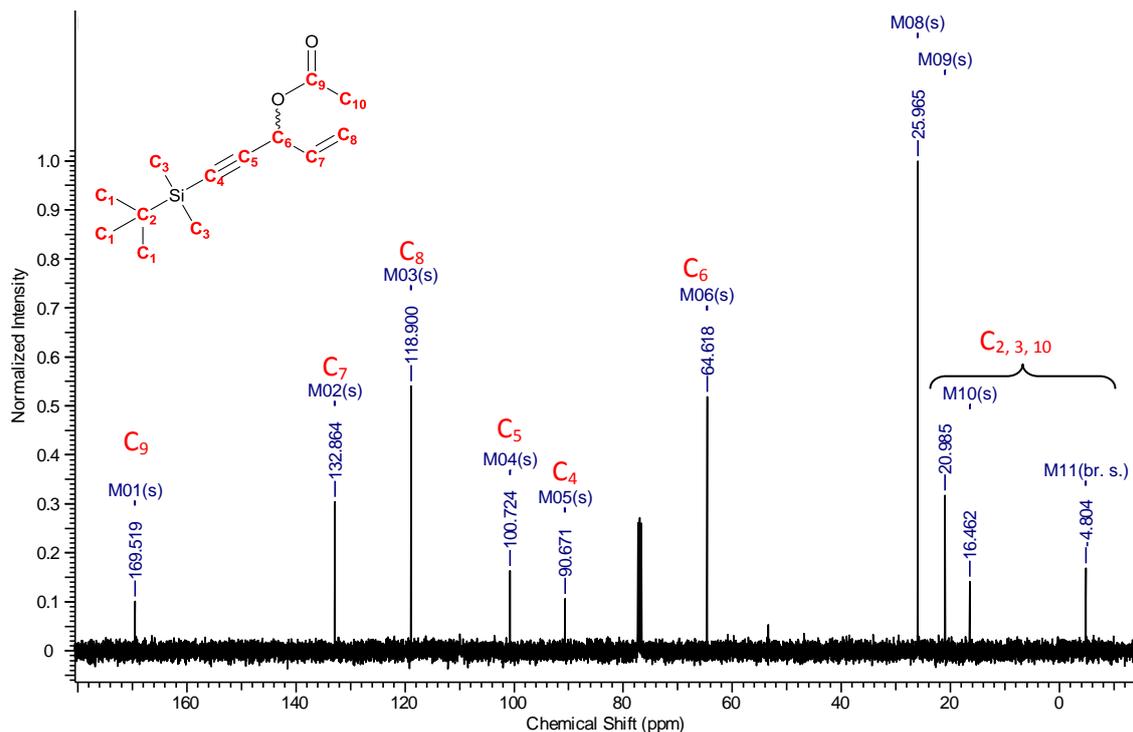


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7**.

Como todas as análises das resoluções cinéticas seriam realizadas através de cromatografia gasosa utilizando-se uma coluna quiral β -ciclodextrina, foram obtidos inicialmente os cromatogramas das misturas racêmicas do álcool **6** e seu derivado acetilado **7** (Figura 26).

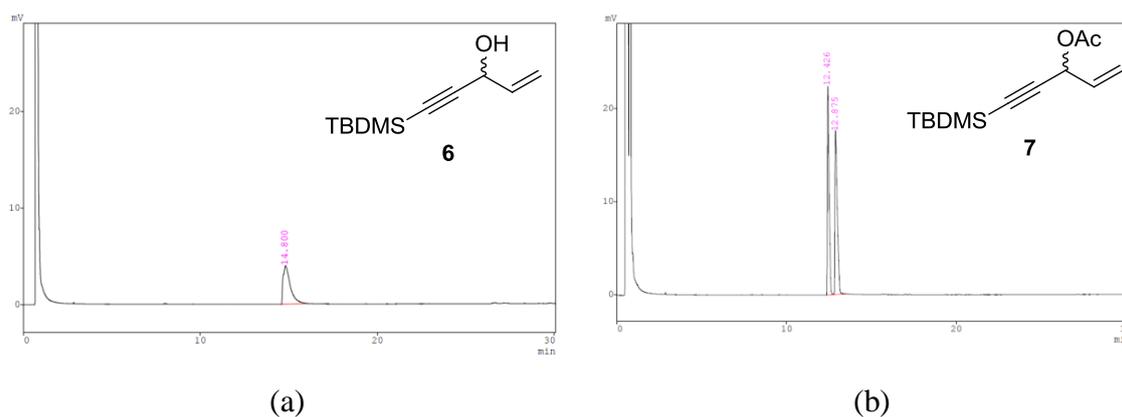


Figura 26. Cromatogramas obtidos com coluna quiral para as misturas racêmicas dos compostos (a) **6** e (b) **7**.

Como pode ser observado na Figura 26, a separação dos picos para o composto **6** não foi possível. Contudo, para o composto **7**, a proporção encontrada foi de 50:50 a partir da integração dos sinais relativos aos mesmos.

Após a obtenção destes dois padrões cromatográficos, partiu-se para o estudo de resolução enzimática. O estudo teve início reunindo diferentes condições e catalisadores para a reação de acetilação seletiva do composto **7**, variando-se o tempo de reação e a temperatura. Os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 2. Alíquotas das reações foram retiradas e analisadas através de cromatografia gasosa quiral, sem tratamento prévio.

Tabela 2. Influência das condições reacionais na resolução cinética do álcool **6**.

| | Solvente | Catalisador | Tempo (h) | Temp. (°C) | Proporção 6:7 |
|----|-----------------|------------------------------|------------------|-------------------|----------------------|
| 1 | Hexano | CAL-B (10mg) | 6 | 32 | 93,8:6,2 |
| 2 | Hexano | PS-DI (10mg) | 6 | 32 | 83,8:16,2 |
| 3 | MTBE | CAL-B (10mg) | 6 | 32 | 97,7:2,3 |
| 4 | MTBE | PS-DI (10mg) | 6 | 32 | 92,2:7,8 |
| 5 | Hexano | CAL-B(2mg) | 6 | 32 | 100:0 |
| 6 | Hexano | PS-DI(2mg) | 6 | 32 | 99,5:0,5 |
| 7 | MTBE | CAL-B(2mg) | 6 | 32 | 100:0 |
| 8 | MTBE | PS-DI(2mg) | 6 | 32 | 99,6:0,4 |
| 9 | Hexano | CAL-B(2mg) | 0,25 | 0 | 100:0 |
| 10 | Hexano | CAL-B(2mg) | 0,5 | 0 | 100:0 |
| 11 | Hexano | CAL-B(2mg) | 0,75 | 0 | 100:0 |
| 12 | Hexano | CAL-B(2mg) | 1 | 0 | 99,94:0,06 |
| 13 | Hexano | CAL-B(2mg) | 3 | 0 | 99,9:0,01 |
| 14 | Hexano | PS-DI(2mg) | 0,25 | 0 | 98,7:1,3 |
| 15 | Hexano | PS-DI(2mg) | 0,5 | 0 | 100:0 |
| 16 | Hexano | PS-DI(2mg) | 0,75 | 0 | 99,9:0,01 |
| 17 | Hexano | PS-DI(2mg) | 1 | 0 | 98,2:1,8 |
| 18 | Hexano | PS-DI(2mg) | 3 | 0 | 100:0 |
| 19 | Hexano | <i>C. rugosa</i> (10mg) | 6 | 32 | 99,4:0,6 |
| 20 | Hexano | <i>C. cylindracea</i> (10mg) | 6 | 32 | 99,3:0,7 |
| 21 | Hexano | <i>R. miehei</i> (10mg) | 6 | 32 | 100:0 |
| 22 | Hexano | <i>P. p. lipase</i> (10mg) | 6 | 32 | 100:0 |
| 23 | Hexano | <i>A. niger</i> (10mg) | 6 | 32 | 100:0 |
| 24 | Hexano | <i>P. fluorescens</i> (10mg) | 6 | 32 | 97,5:2,5 |
| 25 | Hexano | <i>P. camemberti</i> (10mg) | 6 | 32 | 98,9:1,1 |
| 26 | Hexano | <i>M. javanicus</i> (10mg) | 6 | 32 | 99,6:0,4 |

Como não foi possível identificar qual enantiômero sofria a reação de acetilação no processo, não foi possível calcular excesso enantiomérico nesta etapa visto que mesmo fazendo uso de uma coluna quiral, não houve separação entre os picos dos enantiômeros do composto **6** (Figura 26). Neste caso, seria necessário realizar uma

desacetilação seletiva para que obter tais valores, mas não foi possível realizar este experimento em tempo hábil.

Contudo, pode-se observar que os melhores resultados de conversão foram obtidos com hexano, como solvente, PS-DI, como enzima e 32 °C como temperatura da reação. Todavia, o tempo da reação ainda não fora otimizado. Chegou-se a esta conclusão ao se realizar o seguinte experimento (Tabela 4, experimento 2).

Recolheu-se alíquotas dos compostos racêmicos **6** e **7**, e preparou-se uma mistura equimolar com os mesmos. Ao injetar esta mistura no GC, obteve-se uma proporção entre os picos (Figura 27), que acredita-se ser mantida uma vez que a conversão de um dos enantiômeros do composto **6** no composto **7** equivalente seja total. Reunindo o conjunto de dados abaixo (Tabela 3), com valores de proporção **6:7** obtidos em coluna aquiral, foi possível interpretar essa conclusão com mais clareza.

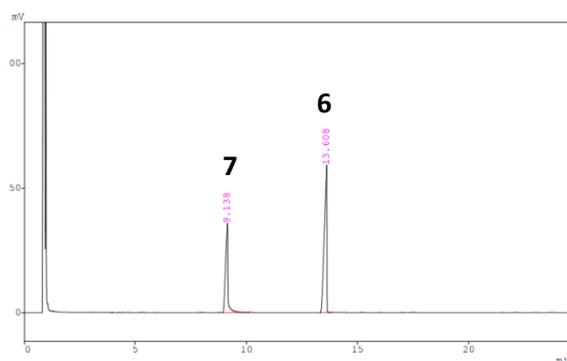


Figura 27. Cromatograma obtidos com coluna aquiral para a mistura equimolar de **6** e **7**

Tabela 3. Resumo de dados obtidos para as melhores condições encontradas.

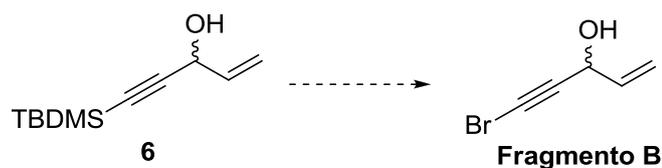
| | Solvente | Catalisador | Tempo (h) | Temp. (°C) | Proporção 6:7 |
|-------------------|----------|--------------|-----------|------------|---------------|
| 2 | Hexano | PS-DI (10mg) | 6 | 32 | 81,3:18,7 |
| 28 | Hexano | PS-DI (10mg) | 12 | 32 | 72,0:28,0 |
| 29 | Hexano | PS-DI (10mg) | 24 | 32 | 56,9:43,1 |
| 30 | Hexano | PS-DI (10mg) | 36 | 32 | 55,2:44,8 |
| 31 | Hexano | PS-DI (10mg) | 48 | 32 | 53,8:46,2 |
| Mistura Equimolar | Hexano | - | - | - | 35,9:64,1 |

Com isto, pode-se concluir que mesmo com um tempo de 48h, a reação não havia sido totalmente concluída, restando uma parcela de um dos dois enantiômeros do

composto **6** no meio reacional. Frente a isto, não foi possível calcular excesso enantiomérico, entretanto somente um enantiômeros do composto **7** foi gerado durante a reação.

O passo seguinte seria utilizar o composto **6** em uma reação de desproteção, seguida da preparação do haloalquino correspondente, em uma reação *one-pot*⁵³ (Esquema 21).

Esquema 21



No entanto, este experimento não foi realizado, uma vez que seria necessário a determinação do excesso enantiomérico para o prosseguimento da sequência sintética.

3.4 Reações de acoplamento dos compostos 3a-c

Em paralelo à síntese do fragmento **B**, e visando otimizar as condições reacionais para reações futuras de acoplamento cruzado de alquinos, iniciou-se a síntese de moléculas contendo múltiplas porções de carboidratos. Por possuírem a capacidade de simular interações do tipo ligante-receptor, tais compostos são de grande interesse na interface química-biologia. Esse tipo de interação aumenta a afinidade entre uma dada molécula e seu receptor correspondente em processos biológicos variados.⁵⁴

A princípio, realizou-se a reação abaixo (Esquema 22) para a obtenção do produto de heteroacoplamento entre o composto **3a** e o álcool acetilênico 2-metil-but-3-in-2-ol, utilizado em excesso. Através do procedimento descrito por Yin⁵⁵ e colaboradores, a reação levou a alguns sub-produtos determinados através de TLC, sendo um deles majoritário. Contudo, após purificação, descobriu-se que o produto majoritário não era o produto de heteroacoplamento, e sim o de homoacoplamento do

⁵³Oliveira, J. M.; Zeni, G.; Malvestiti, I.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8183.

⁵⁴(a) Jayaraman, N. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3463; (b) Pieters, R. J. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2004**, *16*, 243; (c) Bergeron-Brlek, M.; Shiao, T. C.; Trono, M. C.; Roy, R. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1479.

⁵⁵Yin, W.; He, C.; Chen, M.; Zhang, H.; Lei, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 709.

álcool 2-metil-but-3-in-ol em um rendimento de 58 %, conforme mostra seu espectro (Figura 28).

Esquema 22

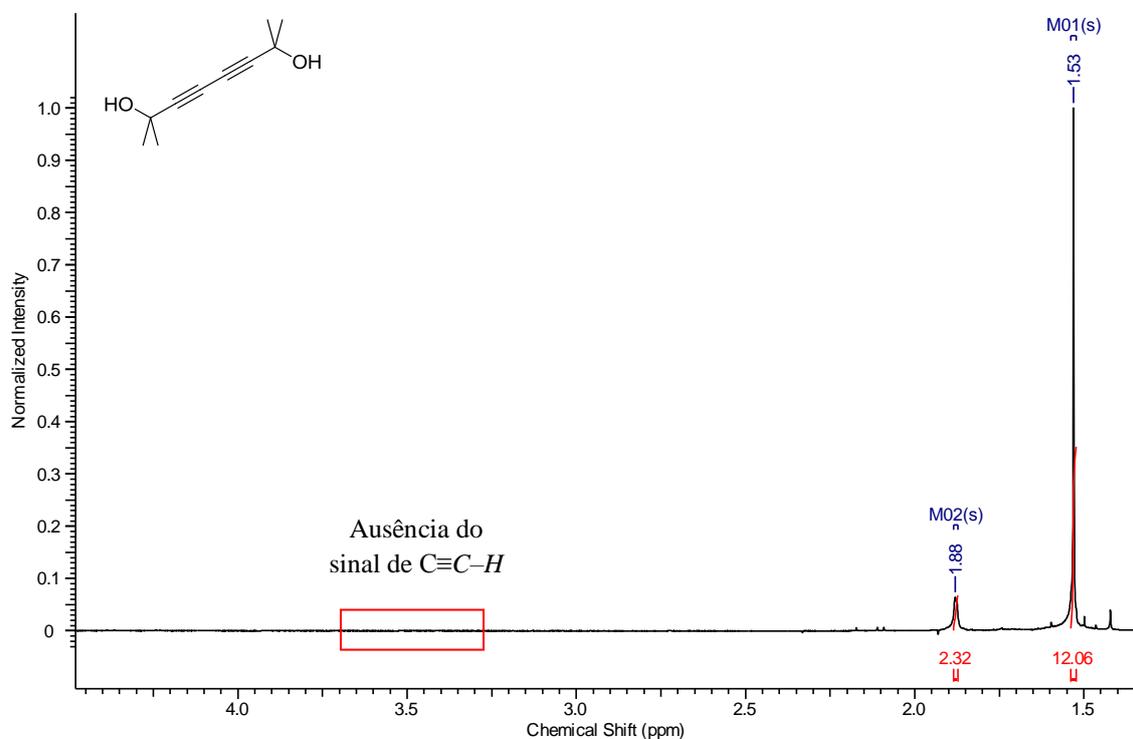
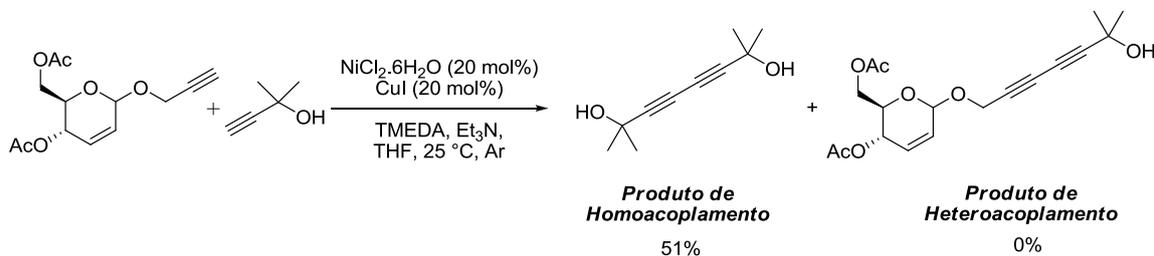
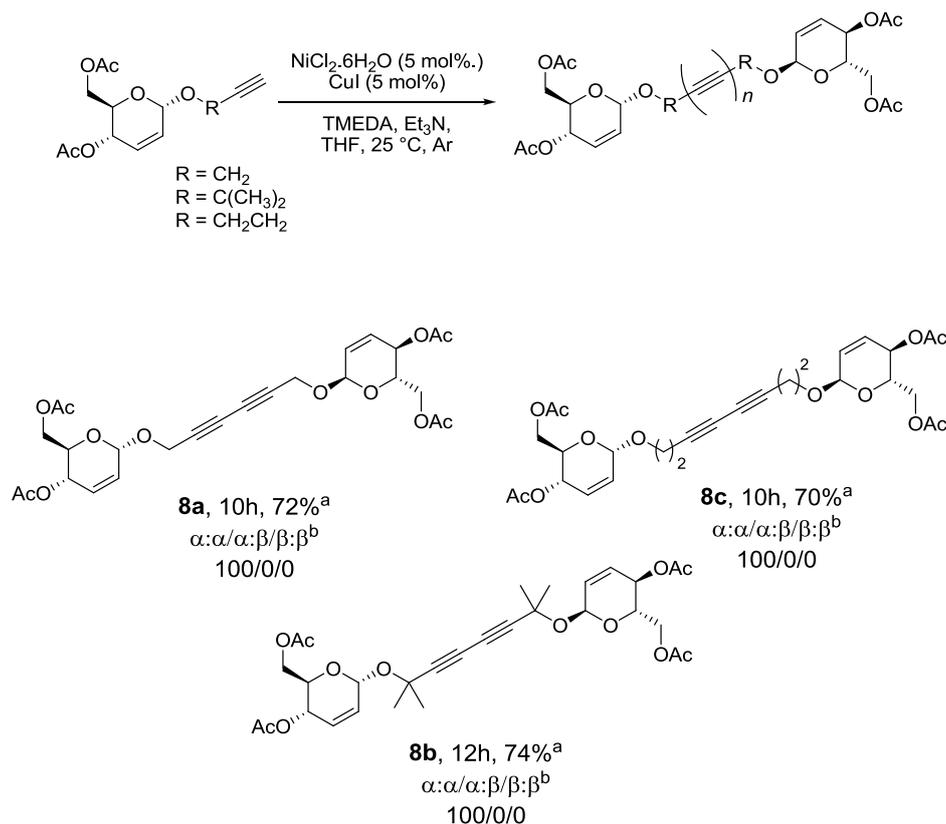


Figura 28: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Produto de Homoacoplamento.

Visto que diinos estão presentes em vários produtos naturais com atividade farmacofórica,²⁴⁻²⁷ decidiu-se investigar e isolar alguns exemplos de homoacoplamentos dos compostos **3a-c**. Para minimizar a quantidade de sub-produtos formados e em uma tentativa de melhorar o rendimento, testes foram realizados com a diminuição da quantidade de catalisador envolvido na síntese. Neste sentido, os compostos **3a-c** obtidos na forma anomérica pura, após separação através de coluna cromatográfica, foram submetidos à reação de acoplamento para levar aos compostos **8a-c**. Os resultados encontram-se descritos no Esquema 23.

Esquema 23



^aRendimento isolado; ^bForam utilizados α -glicosídeos puros como reagentes.

Observando o Esquema 23, os diinos α,α -conjugados correspondentes **8a-c** foram obtidos na forma de um único isômero em bons rendimentos e sob condições suaves, no qual foi possível observar um ligeiro aumento no rendimento quando um alquino mais impedido foi usado, contudo em um maior tempo reacional (**8b**).

Os diinos α,α -conjugados **8a-c** foram caracterizados pelos métodos espectroscópicos disponíveis (IV, RMN ^1H e ^{13}C) e para os inéditos o LC/MS foi realizado. Neste sentido, analisando o diino α,α -conjugado **8b**, foi possível observar no espectro de infravermelho as deformações referentes aos grupos presentes na estrutura do glicol, no qual foi perceptível a ausência da banda característica de alquinos monossustituídos, sendo ela referente a deformação axial da ligação $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, confirmando que o produto sofreu a reação de homoacoplamento (Figura 29).

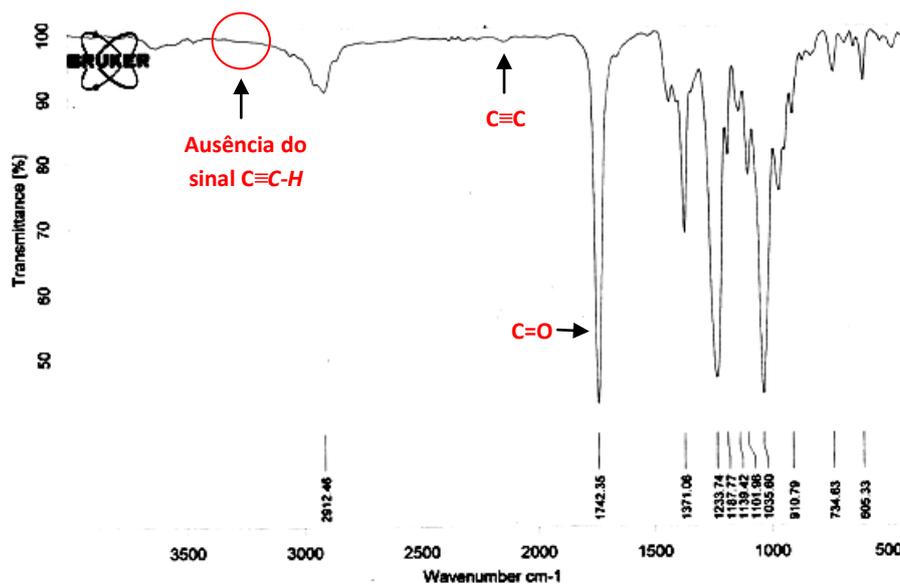


Figura 29. Espectro de IV (Pastilha de KBr) do composto **8b**.

De acordo com o espectro de RMN ^1H do composto **8b** foi possível assinalar e calcular a constante de acoplamento de todos os sinais dos hidrogênios presentes em sua estrutura (Figura 30).

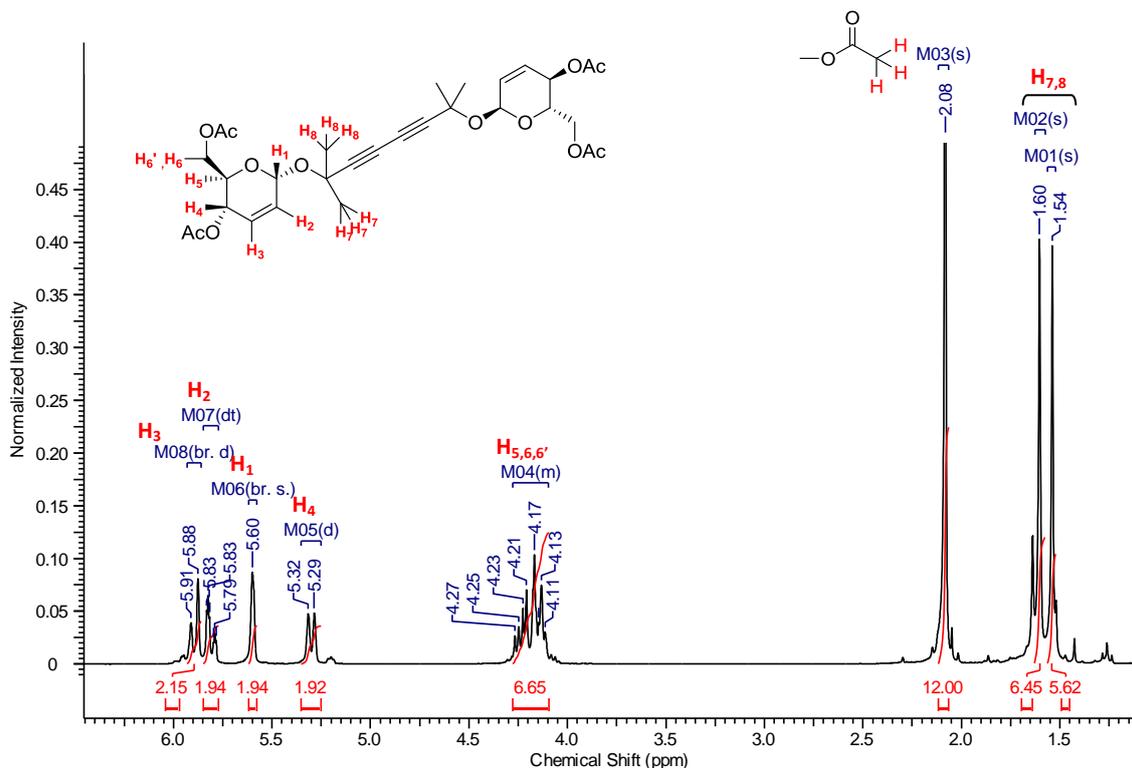


Figura 30: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8b**.

Analisando detalhadamente o espectro de RMN ^1H do composto **8b** foi possível inicialmente observar a ausência do sinal na região em 2,51 ppm referente ao hidrogênio acetilênico ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$), sugerindo que o acoplamento aconteceu.

Adicionalmente, no espectro de RMN ^1H foram observados os sinais referentes a H_7 e H_8 como simpletos na região entre 1,54 a 1,60 ppm, o sinal das metilas dos grupamentos acetila como simpleto na região de 2,08, e o sinal referente a H_5 , H_6 e H_6' como multiplete na região de 4,10 a 4,28 ppm (Figura 31).

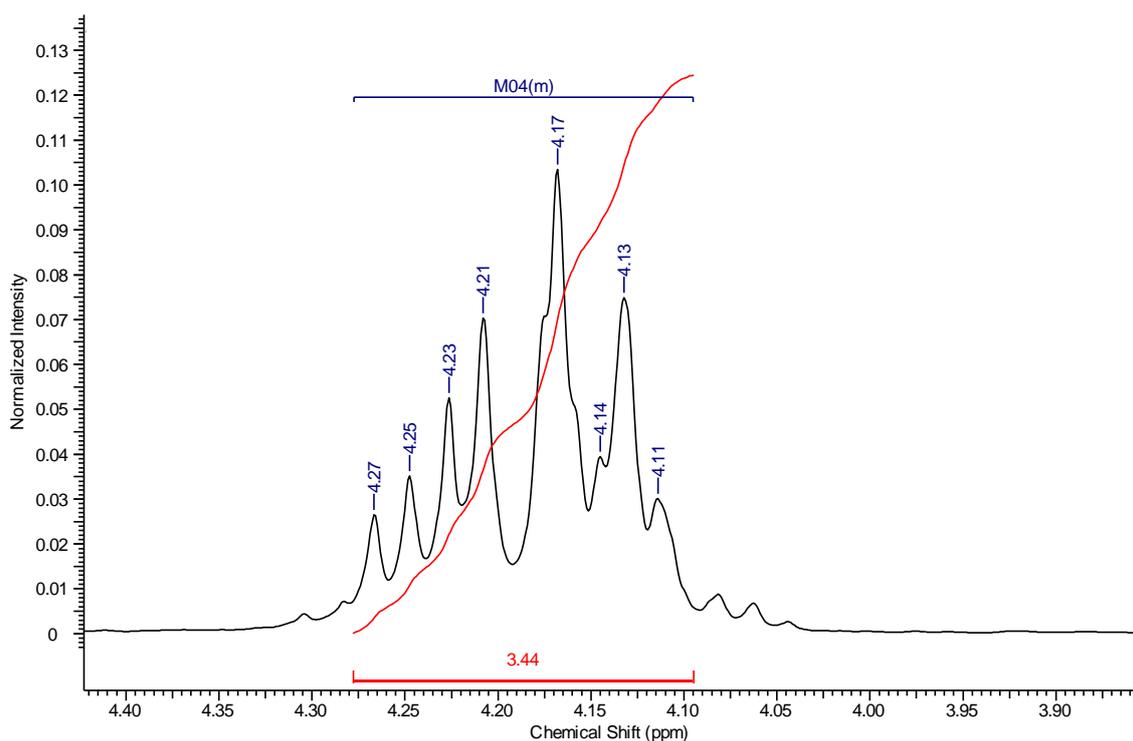
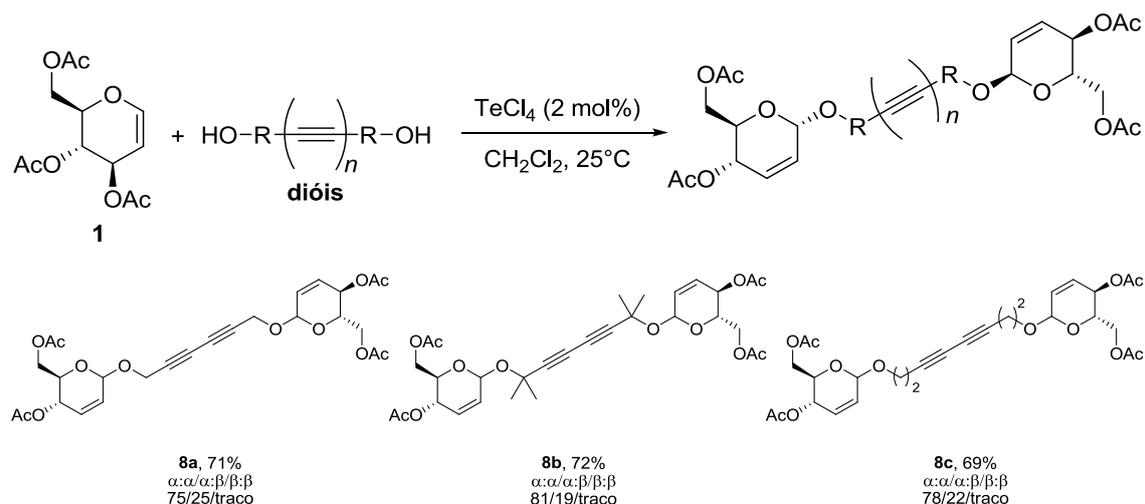


Figura 31. Ampliação do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8b**.

Vale ressaltar que devido ao fato deste composto ser inédito, um experimento de HRMS foi efetuado e seu resultado corroborou a conclusão de que o composto **8b** foi formado, com massa obtida 613,2257 com o aduto de sódio ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NaO}_{12}$). A massa calculada para a molécula, com o aduto de sódio, é de 613,2261.

Com o objetivo de simplificar a reação em analogia à condição reacional inicialmente descrita para a preparação dos *O*-glicosídeos **3a-c** (Esquema 18), as mesmas condições foram aplicadas para a reação de alquil-dióis com o composto **1**. Os produtos desejados **8a-c** foram obtidos em rendimentos similares aos da reação de dimerização, no entanto, essa metodologia mostrou-se menos estereosseletiva (Esquema 24).

Esquema 24



3.4.1 Estudo de Atividade Farmacológica dos compostos 8a-c

Uma vez caracterizados, os compostos **8a-c**, produtos da reação de homoacoplamento entre os fragmentos foram utilizados em um estudo de atividade farmacológica, uma vez que a literatura²⁴⁻²⁷ descreve que compostos com uma ou mais unidades acetilênicas possuem certa atividade. Um exemplo disto é o ácido (*S*)-(*E*)-dihidrominquartinóico (Figura 32)⁵⁶ o qual possui elevada atividade contra células de carcinoma humano de mama, de cólon e epidermóide oral ($\text{IC}_{50} = 3,5; 5,5; 3,7 \mu\text{g/mL}$; respectivamente).

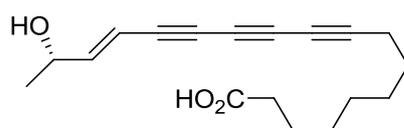


Figura 32. Estrutura do ácido (*S*)-(*E*)-dihidrominquartinóico.

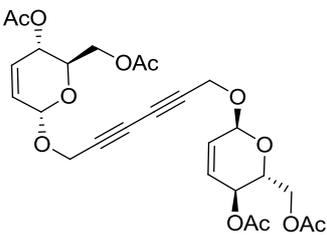
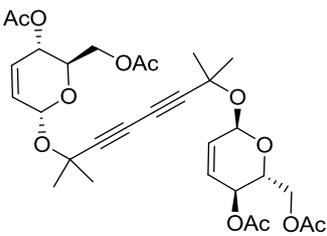
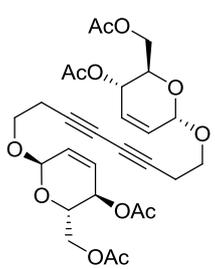
Os estudos foram realizados em colaboração com a Prof^a. Gardenia Carmen Gadelha Militão da Universidade Federal de Pernambuco - Departamento de Fisiologia e Farmacologia.

Inicialmente foi calculado o percentual de inibição do crescimento celular ($\text{IC}\%$) dos compostos testados na dose única de $50 \mu\text{g/mL}$. Conforme o $\text{IC}\%$ revelado por estes compostos seu potencial citotóxico foi classificado como substâncias sem atividade (1 a

⁵⁶Ito, A.; Cui, B.; Chávez, D.; Chai, H.; Shin, Y. G.; Kawanishi, K.; Kardono, L. B.S.; Riswan, S.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Pezzuto J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 246.

20% de IC%), com pouca atividade (20 a 50% de IC%), com atividade moderada (50 a 70% de IC%) e com muita atividade de inibição do crescimento celular (70 a 100% de IC%). Os resultados obtidos para os compostos **8a-c** encontram-se descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) das amostras em três linhagens tumorais testadas na dose única de 50 µg/mL.

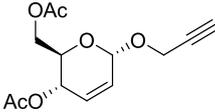
| | IC(%) ^a | | |
|--|------------------------|--------------------|-------------------|
| | NCI H292 % inibição | HT29 % inibição | HEP % inibição |
|  <p>8a</p> | 33,118 | 27,722 | 53,259 |
|  <p>8b</p> | 19,789 | 24,964 | 35,011 |
|  <p>8c</p> | 33,808 | 21,189 | 31,407 |
| D^b | >99 | >99 | >99 |

^aDados representados como valores de IC% com um intervalo de 95% de confiança para células de câncer humano de pulmão (NCI H292), colon (HT29) e epitelial (HEP). ^bDoxorubicina foi usada como controle positivo. Os experimentos foram realizados em duplicata.

Como pode ser observado na Tabela 5, os compostos **8a-c** exibiram baixa atividade frente as três linhagens de tumores. Entretanto, vale salientar que, comparativamente, a presença de um diino na molécula deve possuir algum efeito na atividade destes compostos e este grupo poderia ser considerado um grupo farmacofórico uma vez que quando testes foram realizados para o composto **3a**, os

valores de IC% mostraram-se bastante inferiores aos observados para os compostos **8a-c** (Tabela 6).

Tabela 6. Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) para **3a** em três linhagens tumorais testadas na dose única de 50 µg/mL.

| | IC(%) ^a | | |
|--|------------------------|--------------------|---------------------|
| | NCI H292 % inibição | HT29 % inibição | MCF-7 % inibição |
|  <p>3a</p> | 0 | 0 | 17,1 |
| D^b | >99 | >99 | >99 |

^aDados representados como valores de IC% com um intervalo de 95% de confiança para células de câncer humano de pulmão (NCI H292), colon (HT29) e mama (MCF-7). ^bDoxorubicina foi usada como controle positivo. Os experimentos foram realizados em duplicata.

Os dados coletados para IC% dos compostos **8a-c** aguçaram ainda mais o interesse para a síntese do composto **1**, análogo de um dos produtos naturais extraídos da *Mediasia macrophylla*. Entretanto, um estudo mais detalhado das variáveis da síntese se faz necessário e o mesmo não pode ser realizado em tempo hábil para a conclusão deste trabalho.

Estudos visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos
Análogos da *Mediasia macrophylla*

Conclusões

4. CONCLUSÕES

- Dos três fragmentos propostos na análise retrossintética para a preparação da molécula-alvo, dois foram sintetizados com sucesso em bons rendimentos.
- A aplicação do tetracloreto de telúrio na reação de glicosidação mostrou-se promissora uma vez que os compostos **3a** (Fragmento C) e **3b-d**, foram obtidos em bons rendimentos, elevada seletividade anomérica e em um tempo reacional de 3 minutos.
- O precursor direto do fragmento **B** foi obtido em bom rendimento (97%).
- A etapa de resolução enzimática do precursor do fragmento **B** – composto **6**, mostrou-se difícil uma vez que não foi possível separar os seus enantiômeros. Contudo, os enantiômeros do derivado acetilado **7** foram separados sendo a melhor condição para a resolução foi encontrada para hexano, como solvente, PS-DI (10 mg), como enzima, e 32 °C, como temperatura da reação. Não foi possível descobrir o tempo ideal da reação, visto que mesmo com um tempo de 48h, a reação não demonstrou consumo total de um dos enantiômeros do composto **6**.
- Duas estratégias foram utilizadas para a preparação de diinos a partir dos compostos obtidos. A primeira baseada na reação de homocoplamento levou aos compostos desejados em bons rendimentos e seletividade α,α . A segunda baseada na reação de glicosidação, levou aos compostos desejados também em bons rendimentos mas seletividades moderadas.
- Testes sobre o percentual de inibição do crescimento celular (IC%) dos compostos obtidos frente a três linhagens de tumores evidenciaram que os compostos apresentaram uma atividade antitumoral moderada uma vez que os valores de IC% ficaram entre 19 e 53%.

Estudos visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos
Análogos da *Mediasia macrophylla*

Perspectivas

5. PERSPECTIVAS

- Preparar o fragmento **B** a partir de estratégias mais eficientes e convergentes para a posterior resolução cinética.
- Realizar a reação de di-hidroxilação seletiva do fragmento **C** a partir de metodologias já conhecidas na literatura para finalizar a síntese do fragmento **A** seguido do acoplamento com o fragmento **B**.
- Realizar a síntese de análogos ao produto natural, a partir da utilização de diinos não-simétricos para o estudo posterior de sua atividade farmacológica.

Estudos visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos
Análogos da *Mediasia macrophylla*

Seção Experimental

6. SEÇÃO EXPERIMENTAL

Generalidades

A secagem da vidraria utilizada foi realizada em estufa à 100°C. Em reações com atmosfera inerte, todas as vidrarias foram purgadas com um fluxo de argônio seco, antes da realização do procedimento experimental. Os solventes foram purificados de acordo com os métodos usuais.⁵⁷ O THF foi destilado de sódio metálico/benzofenona sob atmosfera de argônio imediatamente antes do uso. Diclorometano foi destilado de CaH₂. Após a extração, os solventes foram evaporados à pressão reduzida e o solvente remanescente foi retirado utilizando bomba de alto vácuo. A concentração do *n*-butil lítio foi determinada através de titulação deste com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador.⁵⁸

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram registrados em um Varian Unity Plus 300 MHz. Os deslocamentos químicos são expressos em ppm em relação ao pico residual do CDCl₃ (7,25 ppm) para o espectro de próton e em relação ao pico central do CDCl₃ (77,0 ppm) no caso do espectro de carbono. Os parâmetros empregados na análise foram: tempo de aquisição igual a 0,64 segundos, pulso de 45°, janela espectral de 43,9 kHz; e largura de linha igual a 5,0 Hz.

Os espectros de massas de baixa resolução foram realizados em um aparelho Shimadzu QP-5050A, operando com energia de ionização de 70 eV, hélio 4.5 como gás de arraste e uma coluna DB-5 de 30m X 0,25µm de espessura do filme. Os espectros de massas de HRMS foram realizados em aparelho Shimadzu LC-MS-IT-TOF. Os cromatogramas foram obtidos em um aparelho Shimadzu modelo GC-17A equipado com injetor automático Shimadzu AOC-20i, operando com hidrogênio como gás de arraste. A coluna quiral foi uma Varian CP-Chirasil-DEX CB-ciclodextrina (25m x 0,25mm x 0,25 µm).

As purificações das amostras foram feitas através de cromatografia em coluna utilizando sílica-gel Kiesgel (230-400 mesh) segundo método descrito por Still e colaboradores. A cromatografia em camada delgada (CCD) foi feita utilizando-se placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente GF254 Merck. Para visualização das placas, utilizou-se luz ultravioleta, vapor de iodo e solução reveladora de vanilina.

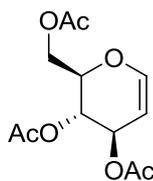
As enzimas e os microorganismos utilizadas na etapa de resolução enzimática

⁵⁷Perrin, D. L.; et al; *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford,1966.

⁵⁸Watson, S.C.; Eastham, J. F., *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 165.

cinética deste trabalho foram obtidas comercialmente através da Sigma-Aldrich LTDA.

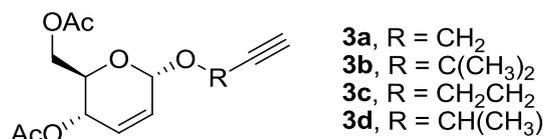
Síntese do Tri-*O*-acetil-D-glucal (**1**)

**1**

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, contendo uma suspensão de D-glicose (1,0 g, 5,55 mmol) em anidrido acético (3,60 g; 7,0 mol equiv), foi adicionada uma solução de HBr/AcOH [ácido bromídrico a 48% (0,5 mL) em anidrido acético (2,0 mL)], à 0 °C e sob agitação vigorosa durante 1h. Posteriormente, uma quantidade adicional de HBr/AcOH [ácido bromídrico a 48% (3,0 ml) em anidrido acético (12,0 mL)] foi adicionada a 0 °C. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante uma noite. Em seguida, acetato de sódio anidro (2,0 g, 24,4 mmol) foi adicionado e após 30 min foi adicionada uma suspensão de CuSO₄·5H₂O (0,315 g; 1,3 mmol) e de zinco em pó (12,6 g; 200 mmol) em água (10 mL) e ácido acético (15 ml), contendo acetato de sódio (9,45 g; 115 mmol). A reação foi mantida sob agitação vigorosa, a temperatura ambiente, durante 90 min. O resíduo sólido foi filtrado e lavado com de acetato de etila (100 mL) e água (100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (100 mL) e NaCl (50 mL) e posteriormente seca com a adição de MgSO₄. A fase orgânica foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Cromatografia em sílica gel utilizando hexano:acetato de etila (9:1) forneceu 1,16 g (87%) do composto **1** como um sólido branco.

(1) 3,4,6-Tri-*O*-acetil-D-glucal: Sólido branco; pf: 54-55 °C; $[\alpha]_D^{26}$ -10.4 (c 1.00, MeOH); IV (pastilha de KBr) ν_{\max} 2959, 1738, 1649, 1373, 1226, 1043 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,03 (s, 3H), 2,06 (s, 8H), 2,07 (s, 8H), 4,15 – 4,27 (m, 6H), 4,38 (dd, $J=12,1, 5,5$ Hz, 3H), 4.81 – 4.85 (m, 2H), 5,20 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 5,32 (sl, 3H), 6,45 (d, $J=5,9$ Hz, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 20,7, 20,7, 20,9, 61,3, 67,1, 67,4, 73,9, 98,9, 145,6, 169,5, 170,4, 170,5; HRMS (ESI) m/z [M+Na]⁺ calculado para C₁₂H₁₆O₇Na 295,0794, encontrado 295,0829.

Síntese de *O*-Glicopiranosídeos 2,3-Insaturados (3a-d)



Em um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo uma solução de Tri-*O*-acetil-D-glucal (272 mg, 1,0 mmol) e o álcool apropriado (1,2 mmol) em diclorometano, (10 mL) a 0°C foi adicionado TeCl₄ (5 mg, 2 mol%). Com a remoção do banho de gelo, a mistura foi agitada por 3 min (**3a**, **3b** e **3d**) e 5 min (**3c**). Uma solução saturada de NH₄Cl (5,0 ml) foi então adicionada e a mistura foi agitada até que houvesse mudança na coloração da reação. A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 10,0 ml) e posteriormente seca com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e realizou-se a purificação em coluna cromatográfica com hexano:acetato de etila (95:5) para se obter o α -glicopiranosídeo 2,3-insaturado (**3a-d**) correspondentes.

(3a) Prop-2-in-1-il 4,6-di-O-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo: Sólido branco; 0,24 g (89%); pf: 58-59°C; $[\alpha]_D^{20} +138,6$ (c 1,00, MeOH); IV (Pastilha de KBr) ν_{\max} 3281, 2935, 2893, 2129, 1742, 1375, 1239, 1030 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,07 (s, 3 H) 2,09 (s, 3H) 2,45 (t, $J=2,47$ Hz, 1H) 4,07 (ddd, $J=9,60, 5,20, 2,50$ Hz, 1H) 4,16 (dd, $J=12,40, 2,50$ Hz, 1H) 4,24 (dd, $J=12,40, 5,20$ Hz, 1H) 4,30 (d, $J=2,50$ Hz, 2 H) 5,23 (br. s, 1H) 5,32 (ddd, $J=9,60, 3,00, 1,60$ Hz, 1H) 5,82 (ddd, $J=10,40, 1,80, 1,60$ Hz, 1H) 5,91 (br. d, $J=10,60$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 20,8, 20,9, 55,0, 62,7, 65,0, 67,1, 74,8, 79,0, 92,7, 127,1, 129,7, 170,2, 107,7; HRMS (ESI) m/z [M+Na]⁺ calculado para C₁₃H₁₆O₆Na 291,0845, encontrado 291,0882.

(3b) 2-metilbut-3-in-2-il 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo: Isolado como um óleo incolor; 0,27 g; (91 %); $[\alpha]_D^{20} +91,3$ (c 1,00, MeOH); IV (Pastilha de KBr) ν_{\max} 3280, 2917, 1742, 1371, 1230, 1043, 974 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,05 (d, $J=1,10$ Hz, 6H), 2,50 (s, 1H), 4,08 – 4,31 (m, 3H), 5,26 (ddd, $J=9,30, 2,70, 1,50$ Hz, 1H), 5,62 (br. s, 1H), 5,77 (ddd, $J=10,20, 2,70, 1,80$ Hz, 1H), 5,85 (br. d, $J=10,20$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 20,7, 20,9, 29,8, 30,4, 63,1, 65,1, 66,9, 71,6, 73,4, 85,2, 90,9, 128,5, 128,8, 170,2,

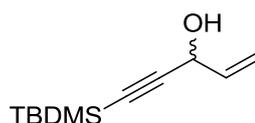
170,7; HRMS (ESI, MeOH:H₂O) calculado para C₁₅H₂₀O₆Na [M + Na]⁺, 319, 1158; encontrado 319,1138.

(3c) But-3-in-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo:

Isolado como um óleo incolor; 0,26 g (91%); $[\alpha]_D^{20}$ +81,1 (c 1,00, MeOH); IV (filme fino) ν_{\max} 3280, 2931, 2890, 2122, 1745, 1371, 1234, 1037 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,97 (t, $J=2,70$ Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,50 (td, $J=6,60, 2,70$ Hz, 2H), 3,67 (dt, $J=9,90, 6,60$ Hz, 1H), 3,84 (dt, $J=9,82, 6,76$ Hz, 1H), 4,12 (ddd, $J=9,60, 5,40, 3,00$ Hz, 1H), 4,16 – 4,25 (m, 2H), 5,05 (sl, 1H), 5,28 (ddd, $J=9,60, 2,70, 1,80$ Hz, 1H), 5,81 (ddd, $J=10,20, 2,70, 1,50$ Hz, 1H), 5,87 (dl, $J=10,20$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 20,0, 20,8, 20,9, 62,8, 65,1, 66,8, 67,0, 69,4, 81,0, 94,5, 127,4, 129,3, 170,2, 170,7; HRMS (ESI) m/z [M+Na]⁺ calculado para C₁₄H₁₈O₆Na 305,1001, encontrado 305,1037.

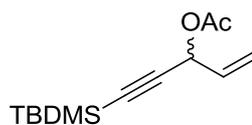
(3d) But-3-in-2-il 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo:

Isolado como um óleo incolor; 0,25 g (87%); $[\alpha]_D^{20}$ +81,1 (c 1,00, MeOH); IV (filme fino) ν_{\max} 3280, 2931, 2890, 2122, 1745, 1371, 1234, 1037 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (d, $J=6,60$ Hz, 3H), 2,01 – 2,01 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,42 (d, $J=1,92$ Hz, 1H), 3,99 (ddd, $J=9,60, 5,40, 2,70$ Hz, 1H), 4,10 – 4,15 (m, 2H), 4,49 (qd, $J=6,70, 2,10$ Hz, 1H), 5,24 (ddd, $J=9,60, 3,00, 1,50$ Hz, 1H), 5,31 (br. s, 1H), 5,77 (ddd, $J=10,20, 2,70, 1,50$ Hz, 1H), 5,84 (br. d, $J=10,20$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 20,6, 20,8, 21,8, 61, 8, 62,8, 65,0, 66,9, 73,5, 82,6, 91,4, 127,5, 129,2, 170,0, 170,5; HRMS (ESI) m/z [M+Na]⁺ calculado para C₁₄H₁₈O₆Na 305,1001, encontrado 305,1037.

Síntese do 5-(tert-butildimetilsilil)pent-1-en-4-in-3-ol (6)

Em um balão de 100 mL, sob atmosfera de argônio, contendo uma solução de (*t*-butildimetilsilil)-acetileno, **4**, (5,61 mL, 30 mmol) em THF (120 mL), a 0°C, adicionou-se gota-a-gota o *n*-BuLi (22,2 mL, 30 mmol de uma solução 1,35 M em hexano). Deixou-se reagir durante 30 minutos. Em seguida solubilizou-se a acroleína, **5**, (2,4 mL, 36 mmol) em THF (15 mL) a 0°C, e adicionou-se à mistura reacional anterior. Permitiu-se que a temperatura subisse até a temperatura ambiente e deixou-se reagir durante 2 horas. A reação foi tratada com NH₄Cl (60 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 60 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x 60mL), e posteriormente seca utilizando MgSO₄ e filtrada. O solvente removido sob pressão reduzida. A purificação foi feita por cromatografia em coluna com hexano/acetato de etila (9:1). Os dados espectroscópicos obtidos para RMN ¹H e RMN ¹³C conferem com os presentes na literatura.⁵¹

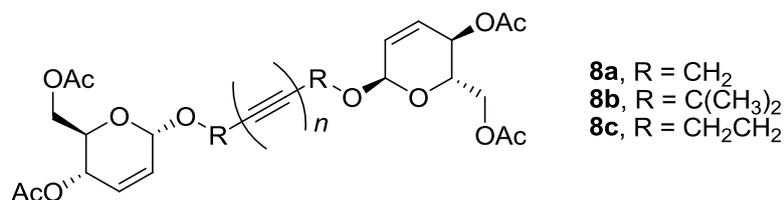
(6) 5-*t*-butil-5-dimetilsilanil-1-penten-4-in-3-ol: óleo amarelado; 4,1 g (97%); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0,16 (s, 6H) 0,98 (s, 9H) 1,99 (br. s, 1H), 4,87 – 4,98 (m, 1H), 5,27 (dt, *J*=10,10, 1,30 Hz, 1H) 5,53 (dt, *J*=17,50, 1,50 Hz, 1H), 5,87 – 6,13 (ddd, *J*=17,10, 10,10, 5,00 Hz, 1H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ -4,9, 16,5, 26,1, 63,6, 89,5 104,7, 116,6, 136,8.

Síntese do 5-(tert-butildimetilsilil)pent-1-en-4-in-3-acetil (7)

Em um balão de 25 mL adicionou-se o álcool **6** (98,1 mg, 0,5 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL), anidrido acético (0,05mL, 0,6mmol), piridina (0,32 mL, 4 mmol) e DMAP (12,2 mg, 0,1 mmol). O mistura resultante foi agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e adicionou-se acetato de etila (20 mL). A solução foi lavada com uma solução saturada de sulfato de cobre (CuSO₄; 2 x 10 mL). A fase orgânica foi posteriormente seca utilizando MgSO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna com hexano/acetato de etila (9:1) como eluentes. Os dados espectroscópicos obtidos para RMN ¹H e RMN ¹³C conferem com os presentes na literatura.⁵²

(7) 5-*t*-butil-5-dimetilsilanil-1-penten-4-in-3-acetil: óleo amarelado, 0,1 g (99%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.12 (s, 6H) 0.93 (s, 9H) 2.09 (s, 3H) 5.28 – 5.34 (m, 1H) 5.50 – 5.63 (m, 1H) 5.81 – 5.99 (m, 2H); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ - 4,80,16,5, 21,0, 26,0, 64,6, 90,7, 100,7, 118,9, 132,9, 169,5.

Procedimento geral para a síntese de *O*-Glicopiranosídeos 2,3-Insaturados (8a-c) a partir da reação de dimerização



Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo uma solução do glicosídeo equivalente (**3a-c**) (1 mmol) em THF (4 mL) a 0°C, foi adicionado TMEDA (20% mol), CuI (5 mol%), NiCl₂·6H₂O (5 mol%) e Et₃N (3 eq.). A mistura foi mantida sob agitação constante pelo tempo indicado na Tabela 6 e diluída usando EtOAc (20 mL). A mistura foi extraída usando EtOAc (5 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas, foram lavadas com solução saturada de NaCl e posteriormente secas utilizando MgSO₄. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida, seguida de purificação em cromatografia em coluna com hexano/acetato de etila (95:5) para levar aos produtos **8a-c** (Tabela 6).

(8a) Hexa-2,4-diino-1,6-diil Bis-4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo⁵⁹: Isolado como um óleo incolor; 0,19 g (72 %); $[\alpha]_D^{20} +123,8$ (c 1,00, MeOH); IV (pastilha de KBr) ν_{\max} 2912, 1742, 1233, 1035, 911 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,07 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 4,06 (ddd, $J=9,75, 4,94, 2,61$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J=12,30, 2,70$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J=12,30, 5,10$ Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 5,32 (br. d, $J=9,60$ Hz, 1H), 5,81 (dt, $J=10,20, 2,10$ Hz, 1H), 5,91 (br. d, $J=10,20$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 20,7, 20,9, 62,6, 65,0, 67,2, 70,4, 74,9, 92,9, 126,9, 129,9, 170,2, 170,7; HRMS (ESI, MeOH:H₂O).

(8b) 2,7-dimetilocta-3,5-diino-2,7-diil Bis-4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo: Isolado como um óleo incolor; 0,22 g (74 %); $[\alpha]_D^{20} +175,1$ (c 1,00, MeOH); IV (Pastilha de KBr) ν_{\max} 3055, 2987, 2917, 2848, 1742, 1369, 1229, 1025, 738 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 12 H), 1,60 (s, 12 H), 2,08 (s, 12 H) 4,10 – 4,28 (m, 12 H) 5,30 (d, $J=9,34$ Hz, 4 H), 5,60 (br. s, 4 H), 5,81 (dt, $J=10,30, 2,50$ Hz, 4 H), 5,89 (br. d, $J=10,40$ Hz, 4 H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 20,7, 20,9, 29,7,

⁵⁹ Masato, K.; Shull, B. K.; Yang, W. Water-soluble glycosylated derivatives of 1,2-dithiin compounds. US Patent 19,940,249,492, May 26, **1994**.

30,2, 63,0, 65,1, 67,0, 69,2, 72,0, 81,3, 91,2, 128,6, 170,3, 170,8; HRMS (ESI, MeOH:H₂O) calculado para C₃₀H₃₈O₁₂Na [M+Na]⁺, 613.2261; encontrado, 613.2257.

(8c) Octa-3,5-diino-1,8-diil Bis-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo: Isolado como um óleo incolor; 0,19 g (70 %); $[\alpha]_D^{20}$ +58,7 (c 1,00, MeOH); IV (Pastilha de KBr) ν_{\max} 2889, 1742, 1371, 1232, 1106, 1042 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,08 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,58 (t, $J=6,73$ Hz, 2H), 3,68 (dt, $J=9,82, 6,90$ Hz, 1H), 3,84 (dt, $J=9,75, 6,66$ Hz, 1H), 4,09 – 4,14 (m, 1H), 4,17 (dd, $J=12,00, 2,40$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J=12,00, 5,40$ Hz, 2H), 5,05 (br. s, 1H), 5,30 (br. d, $J=9,60$ Hz, 1H), 5,82 (dt, $J=10,50, 2,10$ Hz, 1H), 5,89 (br. d, $J=10,50$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 20,8, 20,9, 62,8, 65,1, 66,6, 67,0, 74,2, 94,6, 127,3, 129,4, 170,3, 170,8; HRMS (ESI, MeOH:H₂O) calculado para C₂₈H₃₄O₁₂Na [M+Na]⁺, 585,1948; encontrado, 585,1959.

Procedimento geral para a síntese de *O*-Glicopiranosídeos 2,3-Insaturados (8a-c) a partir da reação de dimerização mediada por TeCl₄

Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo uma solução de **1** (326 mg, 1,2 mmol) e o diol apropriado (0,5 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) a 0°C e atmosfera de Ar foi adicionado TeCl₄ (5 mg, 2 mol%). Feito isto, removeu-se o banho de gelo e a mistura permaneceu sob agitação constante por 10 min. Decorrido o tempo reacional, uma solução saturada de NH₄Cl (5,0 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada até ocorrer uma mudança na coloração da mesma. A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 10,0 ml) e as fases orgânicas combinadas, foram lavados com solução saturada de NaCl e posteriormente secas utilizando MgSO₄. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida, seguida de purificação em cromatografia em coluna com hexano/acetato de etila (95:5) para levar aos produtos **8a-c** (Esquema 20).

Procedimento da Resolução Enzimática do Álcool 6⁶⁰

A um tubo de ensaio com barra magnética, adicionou-se o acetato de vinila (27,6 µL, 0,3 mmol), o solvente (5 mL), o álcool 6 (0,1 mmol) e a enzima adequada, na quantidade indicada, de acordo com as entradas da Tabela 2. Em seguida deixou-se reagir durante o tempo indicado, mantendo-se constante a temperatura e a agitação (100 rpm) durante o processo.

Alíquotas do produto bruto foram tomadas e analisadas, em coluna quiral, sem purificação prévia. Os resultados para proporção entre os produtos 6 e 7 encontram-se descritos na p. 36.

Tabela 2. Condições reacionais na resolução cinética do álcool 6.

| Experimento | Solvente | Catalisador | Tempo (h) | Temp. (°C) |
|-------------|----------|------------------------------|-----------|------------|
| 1 | Hexano | CAL-B (10mg) | 6 | 32 |
| 2 | Hexano | PS-DI (10mg) | 6 | 32 |
| 3 | MTBE | CAL-B (10mg) | 6 | 32 |
| 4 | MTBE | PS-DI (10mg) | 6 | 32 |
| 5 | Hexano | CAL-B (2mg) | 6 | 32 |
| 6 | Hexano | PS-DI (2mg) | 6 | 32 |
| 7 | MTBE | CAL-B (2mg) | 6 | 32 |
| 8 | MTBE | PS-DI (2mg) | 6 | 32 |
| 9 | Hexano | CAL-B (2mg) | 0,25 | 0 |
| 10 | Hexano | CAL-B (2mg) | 0,5 | 0 |
| 11 | Hexano | CAL-B (2mg) | 0,75 | 0 |
| 12 | Hexano | CAL-B (2mg) | 1 | 0 |
| 13 | Hexano | CAL-B (2mg) | 3 | 0 |
| 14 | Hexano | PS-DI (2mg) | 0,25 | 0 |
| 15 | Hexano | PS-DI (2mg) | 0,5 | 0 |
| 16 | Hexano | PS-DI (2mg) | 0,75 | 0 |
| 17 | Hexano | PS-DI (2mg) | 1 | 0 |
| 18 | Hexano | PS-DI (2mg) | 3 | 0 |
| 19 | Hexano | <i>C. rugosa</i> (10mg) | 6 | 32 |
| 20 | Hexano | <i>C. cylindracea</i> (10mg) | 6 | 32 |
| 21 | Hexano | <i>R. miehei</i> (10mg) | 6 | 32 |
| 22 | Hexano | <i>P. p. lipase</i> (10mg) | 6 | 32 |
| 23 | Hexano | <i>A. niger</i> (10mg) | 6 | 32 |
| 24 | Hexano | <i>P. fluorescens</i> (10mg) | 6 | 32 |
| 25 | Hexano | <i>P. camemberti</i> (10mg) | 6 | 32 |
| 26 | Hexano | <i>M. javanicus</i> (10mg) | 6 | 32 |

⁶⁰Andrade, L. H.; Barcellos, T., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3052.

Estudos visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos
Análogos da *Mediasia macrophylla*

Referências Bibliográficas

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roseman, S. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 41527; (b) Horlacher, T.; Seerberger, P. H. *OMICS* **2006**, 10, 490.
2. Ma, B.; Schaefer, H. F.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3411.
3. Demchenko, A. V. *Synlett* **2003**, 1225.
4. (a) Lopez, J. C.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1803; (b) Sasaki, M.; Fuwa, H. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 401; (c) Oguri, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 1870; (d) Carreño, M. C.; Urbano, A. *Synlett* **2005**, 1; (e) Lee, D. Y. W.; He, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5, 1333; (f) Paterson, I.; Keown, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5727; (g) Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1380; (h) Horita, K.; Sakurai, Y.; Nagasawa, M.; Hachiya, S.; Yonemitsu, O. *Synlett* **1994**, 43; (i) Tolstikov, A. G.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Rev.* **1993**, 62, 579; (j) Fraser-Reid, B. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 347; (k) Ferrier, R. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1969**, 24, 199.
5. (a) Kumar, B.; Aga, M. A.; Rouf, A.; Shah, B. A.; Taneja, S. C. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3506; (b) Schmidt, R. R.; Angerbauer, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 783.
6. (a) Kayastha, A.K.; Hotha, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5269; (b) Bussolo, V. D.; Kim, Y. J.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13515; (c) Seeberger, P. H.; Bilodeau, M. T.; Danishefsky, S. J. *Aldrichim. Acta* **1997**, 30, 75.
7. (a) Chambers, D. J.; Evans, G. R.; Fairbanks, A. J. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, 16, 45; (b) Dorgan, B. J.; Jackson, R. F. W. *Synlett* **1996**, 859.
8. (a) Borrachero-Moya, P.; Cabrera-Escribano, F.; Gómez-Guillén, M.; Peredes-León, M. R. *Carbohydr. Res.* **1998**, 308, 181; (b) Schmidt, R. R.; Angerbauer, R. *Carbohydr. Res.* **1979**, 72, 272.
9. Gung, B. W.; Fox, R. M., *Tetrahedron* **2004**, 60, 9405.
10. Zheng, C-J.; Lee, S.; Lee, C-H.; Kim, W-G. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1632.
11. Demchenko, A. V. *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*; Wiley-VCH.; **2008**.
12. Ferrier, R. J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. (c)* **1969**, 570.
13. Srivastava, M. R.; Filho, J. R. F.; Soro, Y.; Cottier, L.; Descotes, G. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, 20, 561.

14. Zhou, J. F.; Chen, X.; Wang, Q. B.; Zhang, B.; Zhang, L. Y.; Yusulf, A.; Wang, Z. F.; Zhang, J. B. Tang, J. *Chinese Chem. Lett.* **2010**, *21*, 922.
15. Levecque, P.; Gammon, D. W.; Jacobs, P.; Vos, D. D.; Sels, B. *Green Chemistry* **2010**, *12*, 828.
16. Chen, P.; Wang, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5356.
17. (a) Takahashi, O.; Yamasaki, K.; Kohno, Y.; Ohtaki, R.; Ueda, K.; Suezawa, H.; Umezawa, Y.; Nishio, M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1202; (b) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019; (c) Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Luízar, C.; Ferreira, M. M. C.; Rittner, R. *J. Mol. Struct.* **2002**, *618*, 219; (d) Lemiex, R. U. In "Explorations with Sugar: How Sweet It Was." American Chemical Society, Washington, DC, **1990**. (e) Box, V. G. S. *J. Mol. Struct.* **2000**, *522*, 145; (f) De Oliveira, R. N. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco, **2006**, 18.
18. Freitas, J. C. R.; de Freitas, J. R.; Menezes, P. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2169.
19. (a) Su, B.N.; Takaishi, Y.; Tori, M., Takaoka, S.; Honda, G.; Itoh, M., Takeda, Y.; Kodzhimatov, O.K.; Ashurmetov, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1475; (b) Su, B.N.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Itoh, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O.K.; Ashurmetov, O. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 520; (c) Su, B.N., Takaishi, Y., Tori, M., Takaoka, S., Honda, G., Itoh, M., Takeda, Y., Kodzhimatov, O. K., Ashurmetov, O. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 493; (d) Su, B.N.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Itoh, M., Takeda, Y.; Kodzhimatov, O.K.; Ashurmetov, O. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 436; (e) Su, B.N.; Takaishi, Y.; Yabuuchi, T.; Kusumi, T.; Tori, M.; Takaoka, S.; Honda, G.; Itoh, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O.K.; Ashurmetov, O. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 466; (f) Chen, B.; Kawazoe, K.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Itoh, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 362; (g) Zhou, P.; Takaishi, Y.; Duan, Hongquan, Chen, Bei, Itoh, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Lee, K.H. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 689; (h) Fu, B.; Su, B.N.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O.K.; Ashurmetov, O. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 1121; (i) Tamemoto, K.; Takaishi, Y.; Chen, B.; Kawazoe, K.; Shibata, H.; Higuti, T.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 763; (j) Tamemoto, K.; Takaishi, Y.; Kawazoe, K.; Honda, G.; Ito, M.; Kiuchi, F.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O.; Shimizu, K.; Nagasawa, H.; Uto, Y.; Hori, H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1323; (k) Tada, Y.; Shikishima, Y.; Takaishi, Y.; Shibata, H.; Higuti, T.; Honda,

- G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O.; Ohmoto, Y. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 649; (l) Tanaka, N.; Takaishi, Y.; Shikishima, Y.; Nakanishi, Y.; Bastow, K.; Lee, K. H.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1870; (m) Okasaka, M.; Takaishi, Y.; Kogure, K.; Fukuzawa, K.; Shibata, H.; Higuti, T.; Honda, G.; Ito, M.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1044; (n) Okasaka, M.; Takaishi, Y.; Kashiwada, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O.; Lin, A.J.; Consentino, L.M.; Lee, K. H. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 2635; (o) Okasaka, M.; Kashiwada, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O.; Takaishi, Y. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1767; (p) Park, J.Y.; Min, B. S.; Jung, H.J.; Kim, Y.H.; Lee, H. K.; Bae, K. H. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 685; (q) Suzuki, K.; Okasaka, M.; Kashiwada, Y.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O.; Sekiya, M., Ikeshiro, Y. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1915.
20. Chernenko, T.V.; Glushenkova, A.I. *Chem. Nat. Comp.* **2003**, *39*, 158.
21. (a) Chernenko, T.V.; Glushenkova, A.I.; Nigmatullaev, A.M. *Chem. of Nat. Comp.* **2002**, *38*, 307. (b) Baser, K.H.C.; Ozek, T.; Nuriddinov, K.R.; Nigmatullaev, A.M.; Khadzimatov, K.K.; Aripov, K.N. *J. Ess. Oil Res.* **1997**, *9*, 249.
22. Kamilov, K.M.; Nikonov, G.K.; *Prir. Soedin*, **1971**, *5*, 663.
23. Kurimoto, S.; Okasaka, M.; Kashiwada, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Tahaishi, Y. *Phytochemistry* **2010**, *71*, 688.
24. Shi Shun, A. L. K.; Tykwinski, R. R. *Nat. Prod. Synth.* **2006**, *45*, 1034.
25. (a) Jones, E. R. H., V. *Thaller in The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond, Part 2* (Ed.: S. Patai), Wiley, New York, **1978**, c. 14, p. 621; (b) Jones, E. R. H.; V. *Thaller, Handbook of Microbiology, Vol. 3* (Eds.: A. I. Laskin, H. A. Lechevalier), CRC, Cleveland, **1973**, p. 63; (c) Jones, E. R. H. *Proc. Chem. Soc. Lond.* **1960**, *199*, 210.
26. (a) Bohlmann, F.; Burkhardt, H.; Zdero, C. *Naturally Occurring Acetylenes*, Academic Press, New York, **1973**; (b) Bohlmann, F.; Bornowski, H.; Arndt, C. *Fortschr. Chem. Forsch.* **1962**, *4*, 138; (c) Bohlmann, F.; *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1966**, *6*, 65; (d) Bohlmann, F. *Chemistry of Acetylenes* (Ed.: H. G. Viehe), Dekker, New York, **1969**, c. 14, p. 977; (e) Bohlmann, F. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 389. (f) Bu'Lock, J. D. *Prog. Org. Chem.* **1964**, *6*, 86; (h) Sörensen, N. A. *Proc. Chem. Soc. Lond.*, **1961**, 98.

27. (a) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 1; (b) Faulkner, D.J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1; (c) Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 1; (d) Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 7.
28. Takahashi, A.; Endo, T.; Nozoe, S., *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3181.
29. Kim, S.; Kim, S.; Lee, T., Ko, H.; Kim, D., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3601.
30. Kobayashi, M.; Mahmud, T.; Umezome, T.; Kitagawa, I., *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1595; (b) Satoh, M.; Takeuchi, N.; Fujimoto, Y., *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1114; (c) Kobayashi, M.; Mahmud, T.; Umezome, T.; Wang, W.; Murakami, N.; Kitagawa, I., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 15691; (d) Lu, W.; Zheng, G.; Gao, D.; Cai, J., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 7157; (e) Gurjar, M. K.; Kumar, V. S.; Rao, B. V., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12563; (e) Mayer, S. F.; Steinreiber, A.; Orru, R. V. A.; Faber, K., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 9115.
31. García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313.
32. Margolin, A. L. *Enzyme Microb. Technol.* **1993**, *15*, 266.
33. Gotor, V. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 420.
34. Carrea, G.; Riva, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 226.
35. García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313.
36. Ghanem, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 3331.
37. Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656.
38. Gotor-Fernández, V.; Brieva, R.; Gotor, V. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* **2006**, *40*, 111.
39. (a) Faber, K., *Biotransformations in Organic Chemistry*, Ed.; Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, **1992**, p. 62. (b) Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A., *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, L. Zechmeister Ed.; Springer Verlag, New York, **1989**, Vol. 55, p. 1.
40. Mukaiyama, T.; Suzuki, K.; Soei, K.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1979**, 447.
41. Bradshaw, C. W.; Hummel, W.; Wong, C.-H., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1532.
42. Allevi, P.; Ciuffreda, P.; Anastasia, M. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 93.
43. Raminelli, C.; Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 3117.
44. Xu Daiwang; Li, Z.; Ma, S. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *44*, 6343.

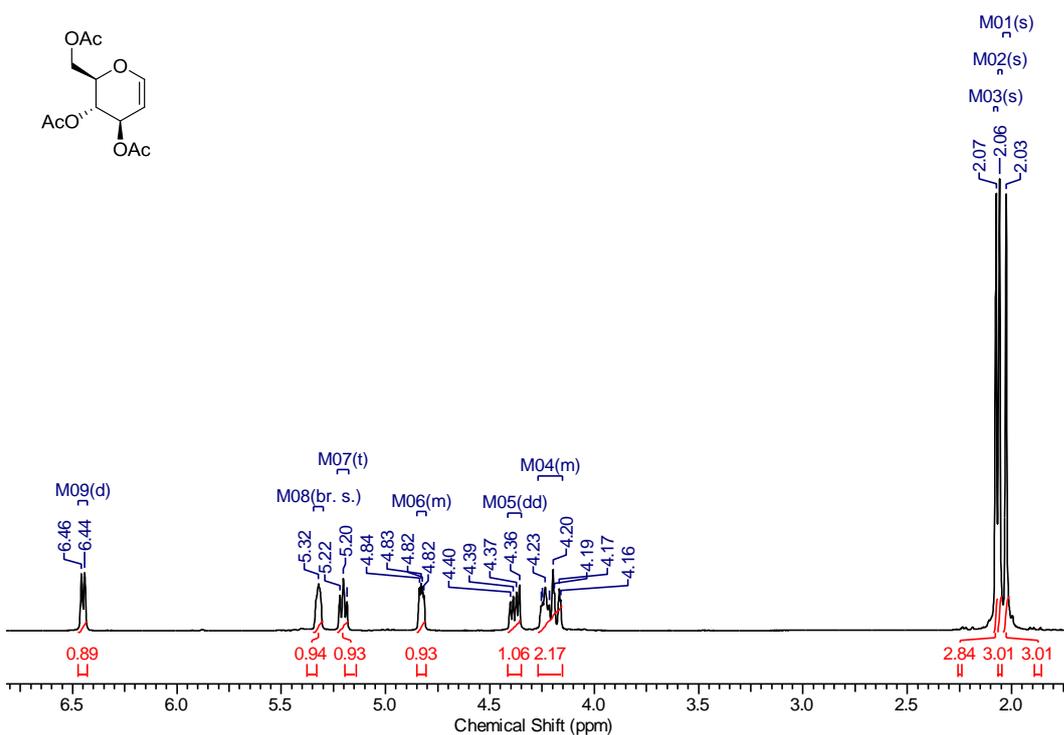
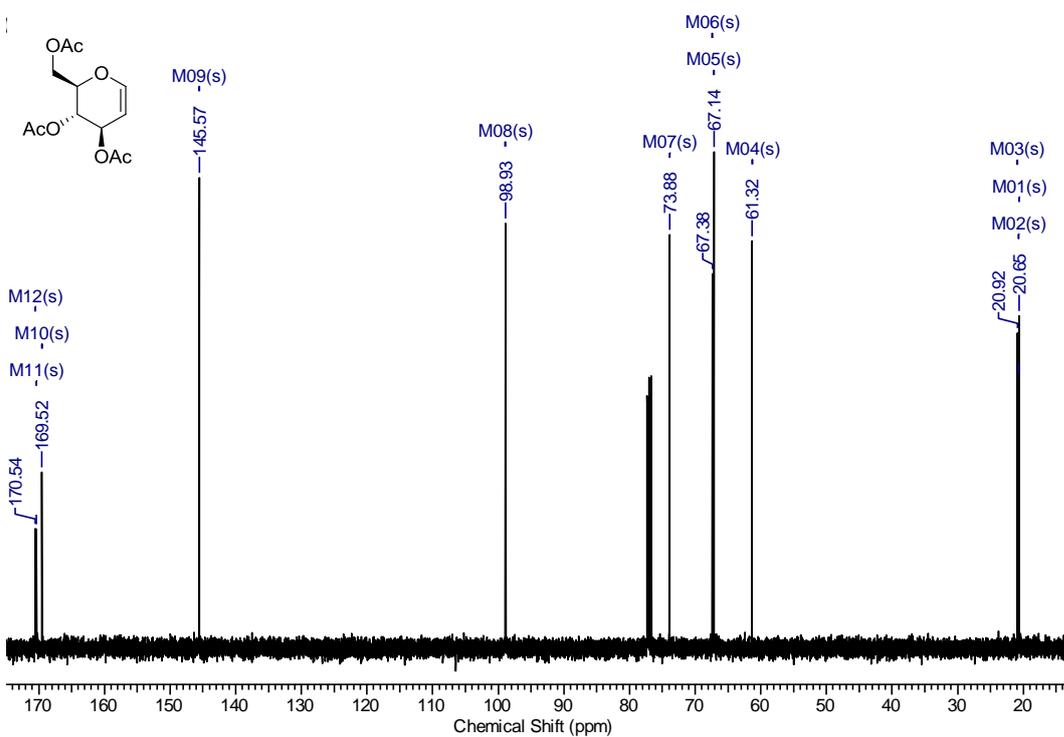
45. (a) Cadiot, P.; Chodkiewicz, W., *Chemistry of Acetylenes*. Viehe, H. G., Ed.; Marcel Dekker: New York, **1969**, 597; (b) Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. (Paris)* **1957**, 2, 819.
46. Bieber, L. W., *Química Nova*, **1999**, 22, 605.
47. Shull, B.; Wu, Z.; Koreeda, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 955.
48. Franz, A. H.; Wei, Y.; Samoshin, V. V.; Gross, P. H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7662.
49. Couto, T. R. L. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco, **2011**.
50. (a) Babu, B. S.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1271; (b) Balamurugan, R.; Koppolu, S. R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8139; (c) Gorityala, B. K.; Lorpitthaya, R.; Bai, Y.; Xue-Wei, L. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5844; (d) Procopio, A.; Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Oliverio, M.; Russo, B. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 2125; (e) Misra, A. K.; Tiwari, P.; Agnihotri, G. *Synthesis* **2005**, 260; (f) Babu, J. L.; Khare A.; Vankar, Y. D. *Molecules* **2005**, 10, 884; (g) Tilve, R. D.; Alexander, M. V.; Khandekar, A. C.; Samant, S. D.; Kanetkar, V. R. *J. Mol. Catal. A* **2004**, 223, 237; (h) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Pandey, S. K. *New J. Chem.* **2001**, 25, 538.
51. Doe, M.; Shibue, T.; Haraguchi, H.; Morimoto, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1765.
52. Demasi, M.; Felicio, A. L.; Pacheco, A. O.; Leite, H. G.; Lima, C.; Andrade, L. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 299.
53. Oliveira, J. M.; Zeni, G.; Malvestiti, I.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8183.
54. (a) Jayaraman, N. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3463; (b) Pieters, R. J. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2004**, 16, 243; (c) Bergeron-Brlek, M.; Shiao, T. C.; Trono, M. C.; Roy, R. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 1479.
55. Yin, W.; He, C.; Chen, M.; Zhang, H.; Lei, A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 709.
56. Ito, A.; Cui, B.; Chávez, D.; Chai, H.; Shin, Y. G.; Kawanishi, K.; Kardono, L. B.S.; Riswan, S.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Pezzuto J. M.; Kinghorn, A. *D.J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 246.
57. Perrin, D. L.; et al; *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1966**.
58. Watson, S.C.; Eastham, J. F., *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 165.
59. Masato, K.; Shull, B. K.; Yang, W. Water-soluble glycosylated derivatives of 1,2-dithiin compounds. US Patent 19,940,249,492, May 26, **1994**.

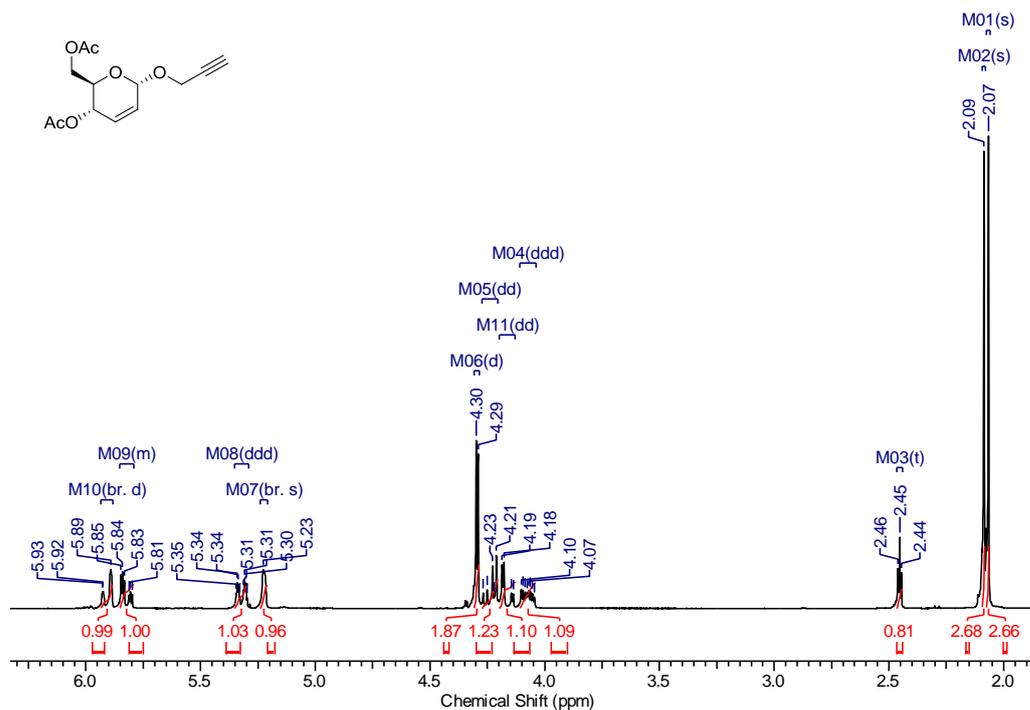
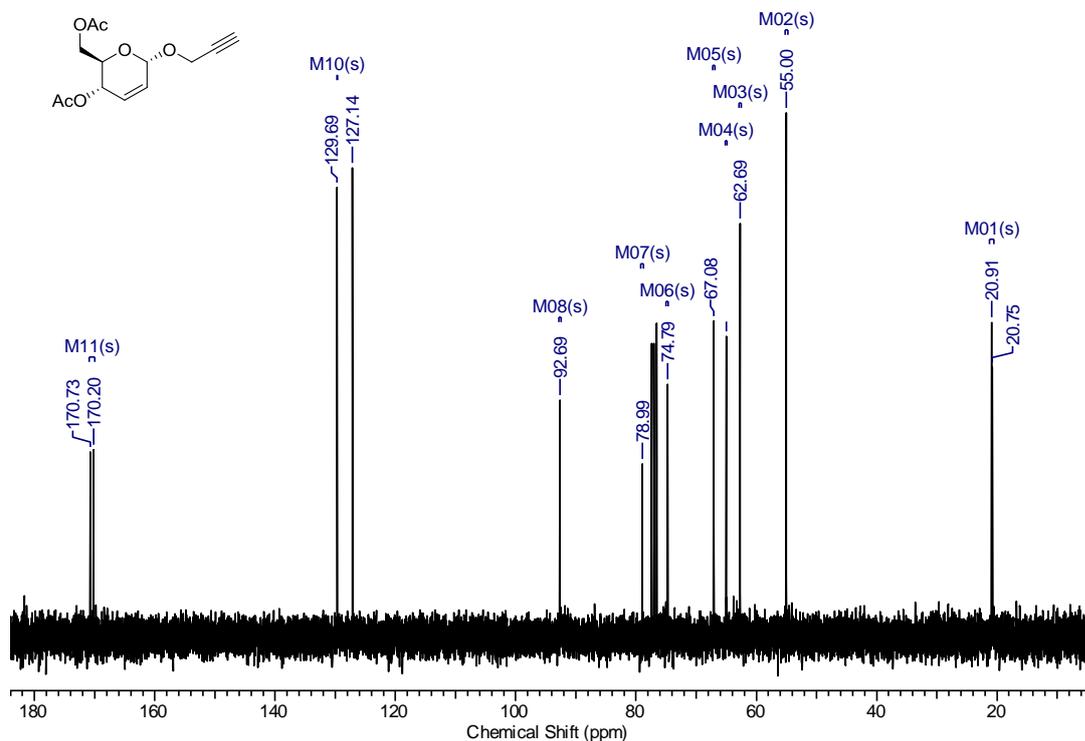
60. Andrade, L. H.; Barcellos, T., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3052.

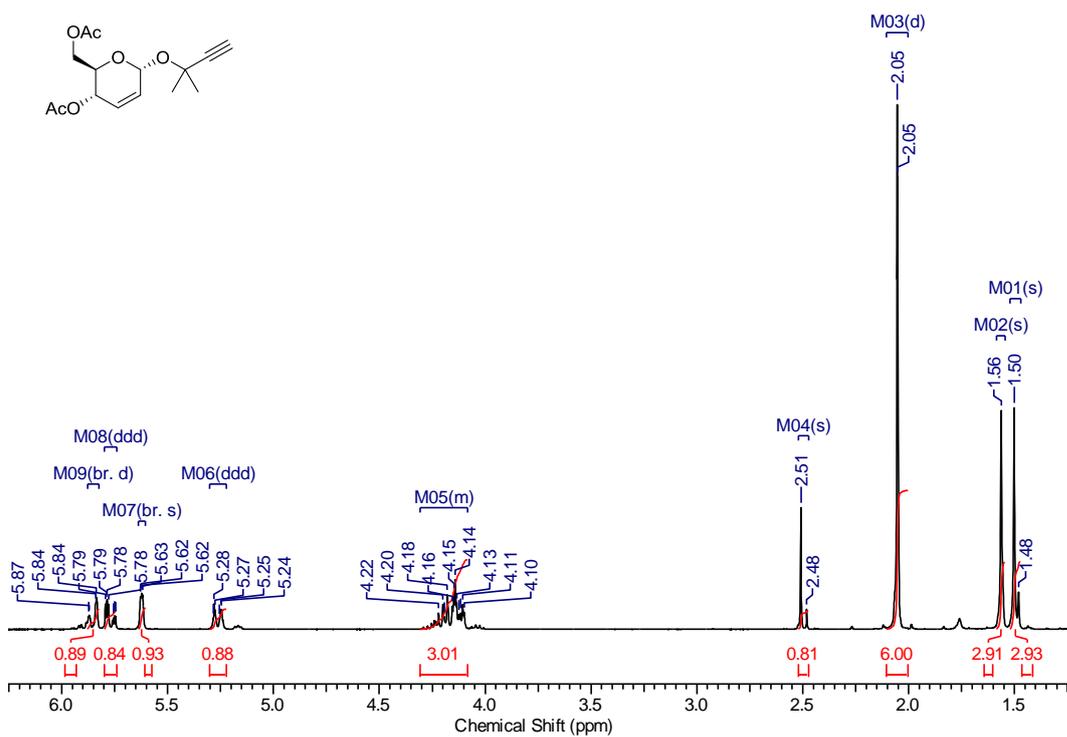
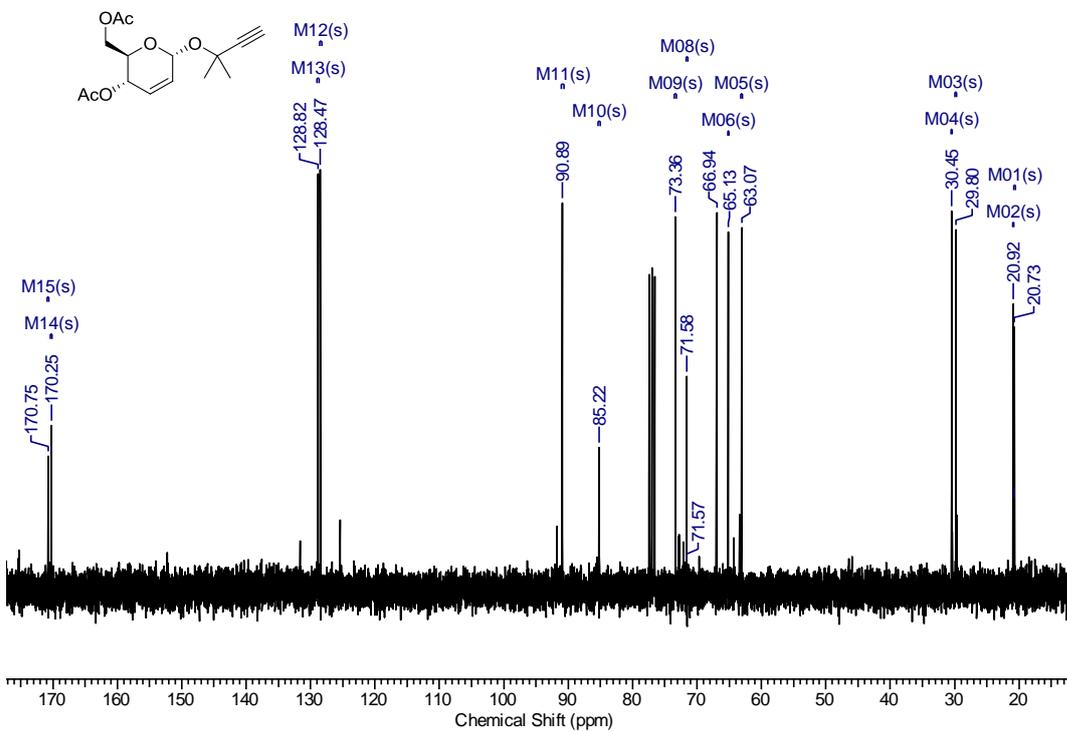
Estudos visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos
Análogos da *Mediasia macrophylla*

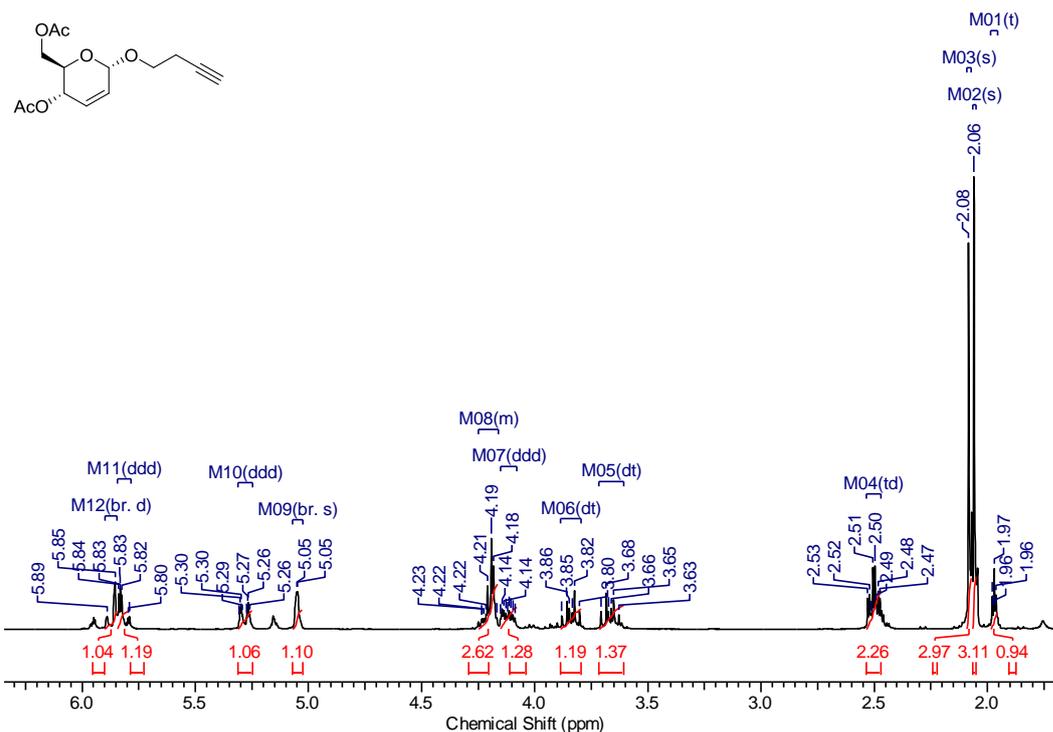
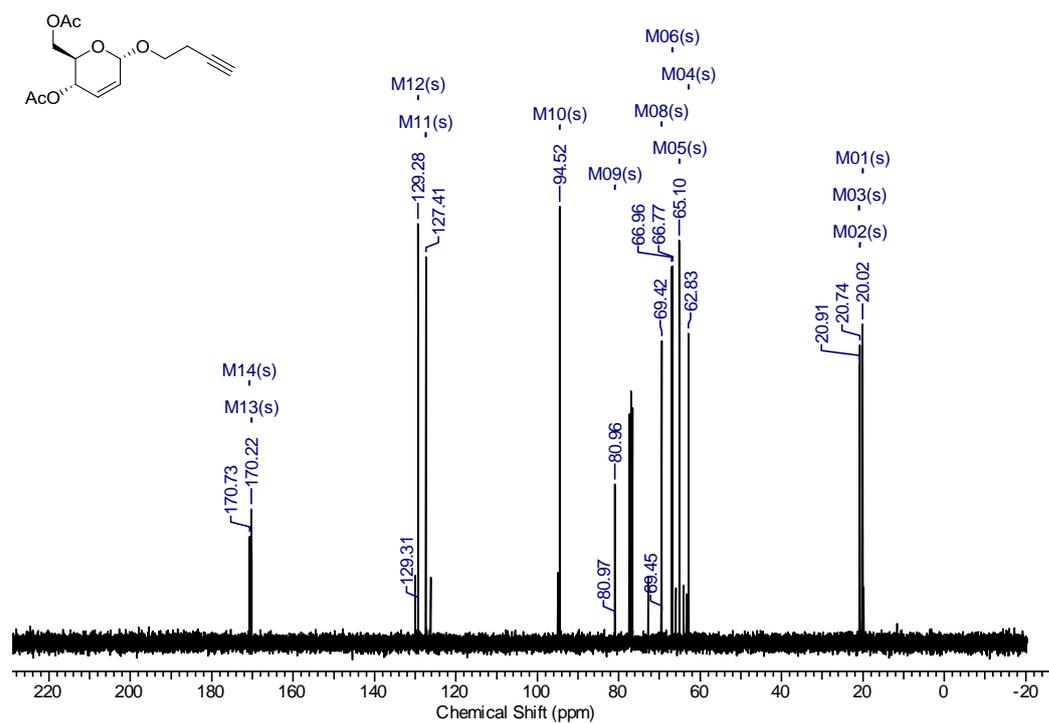
Apêndices

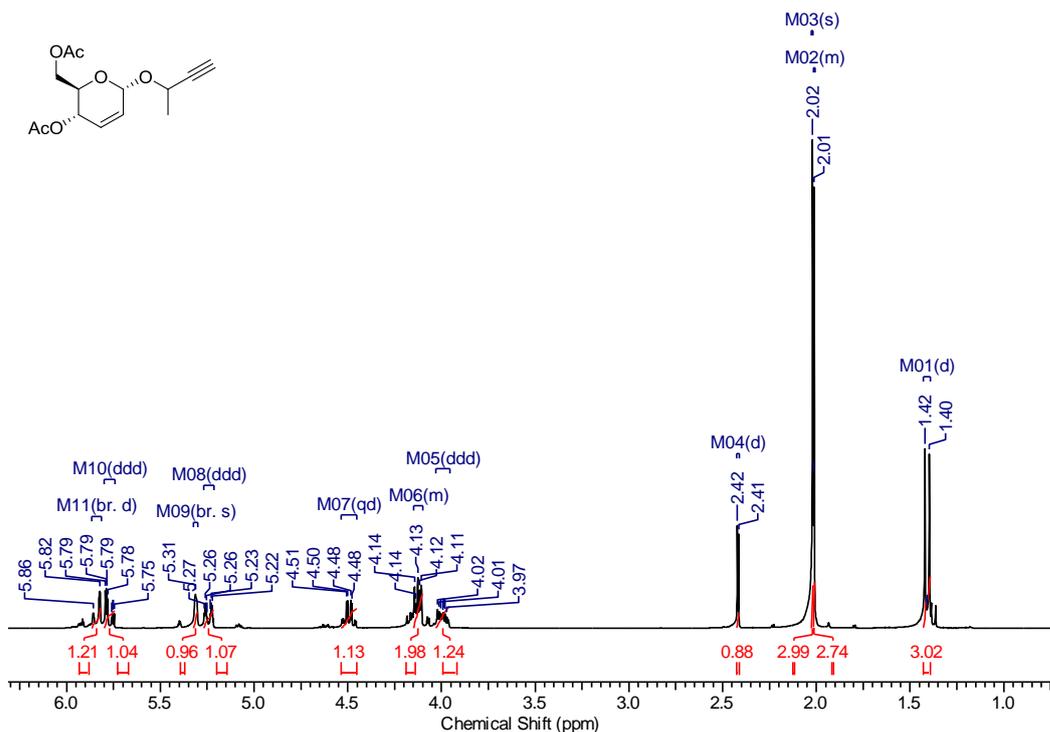
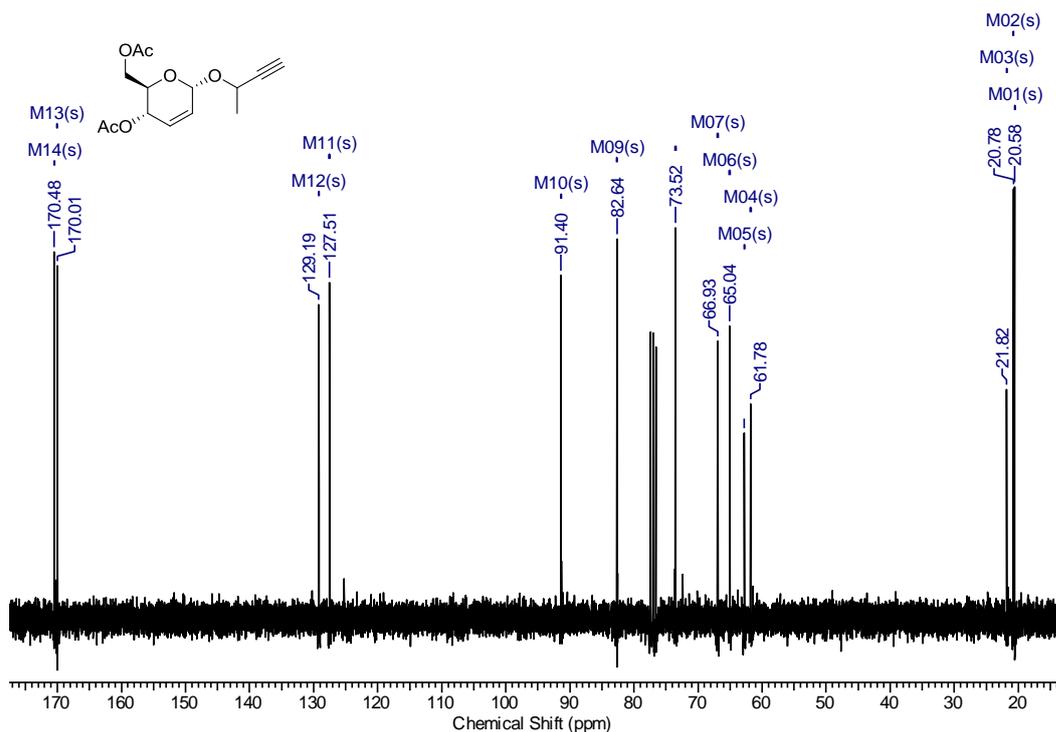
8. Apêndices

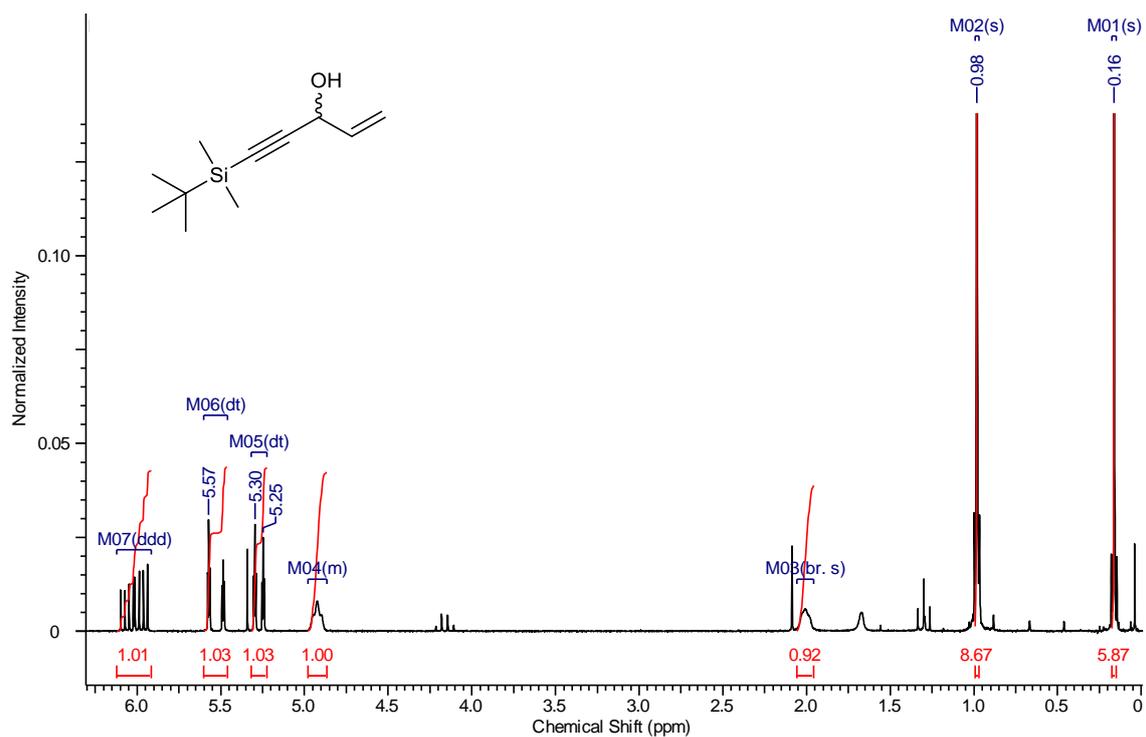
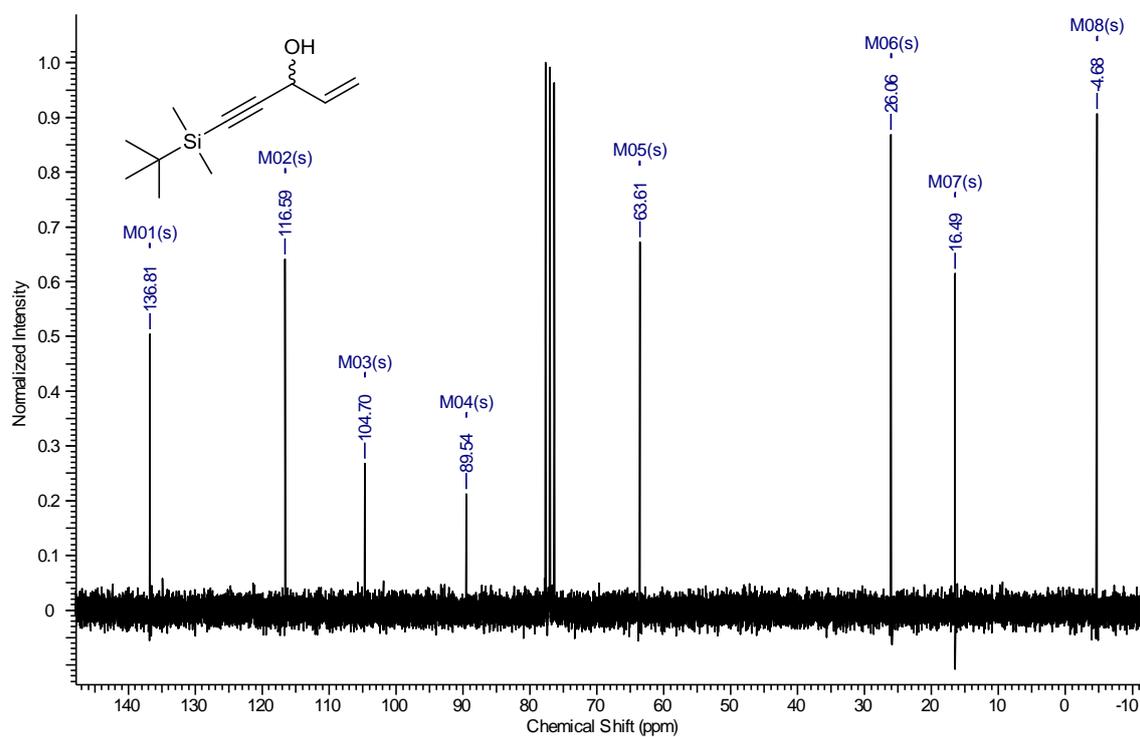
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1**.Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **1**.

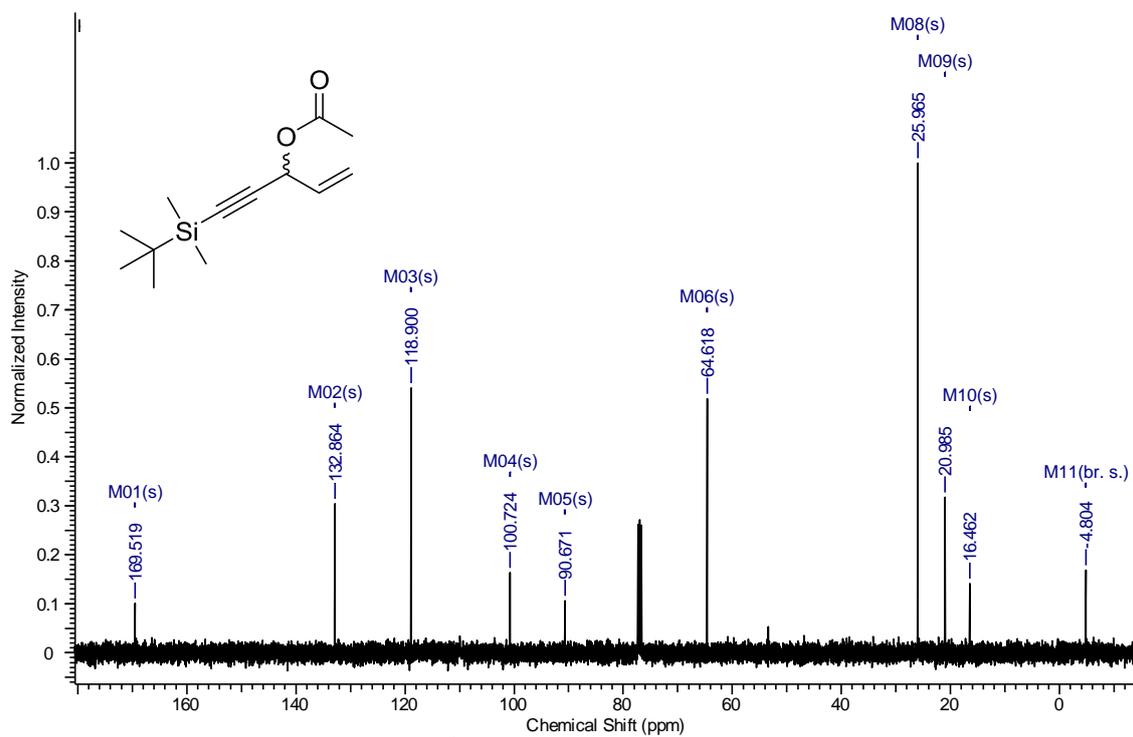
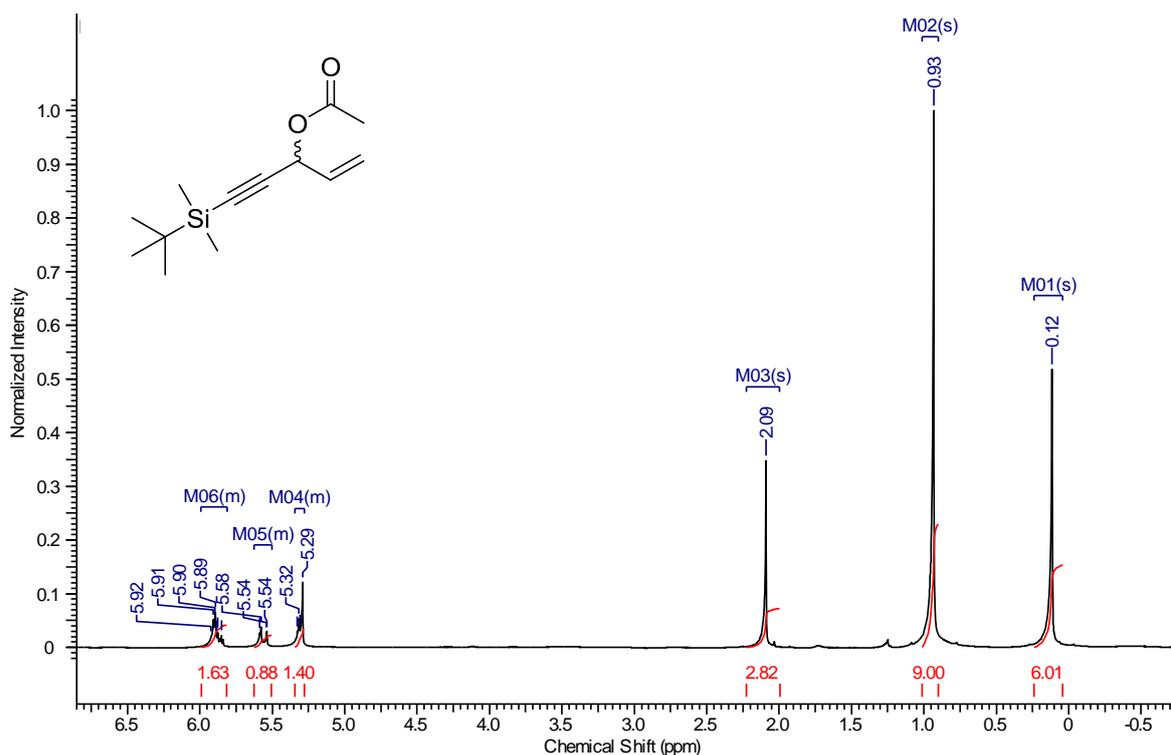
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

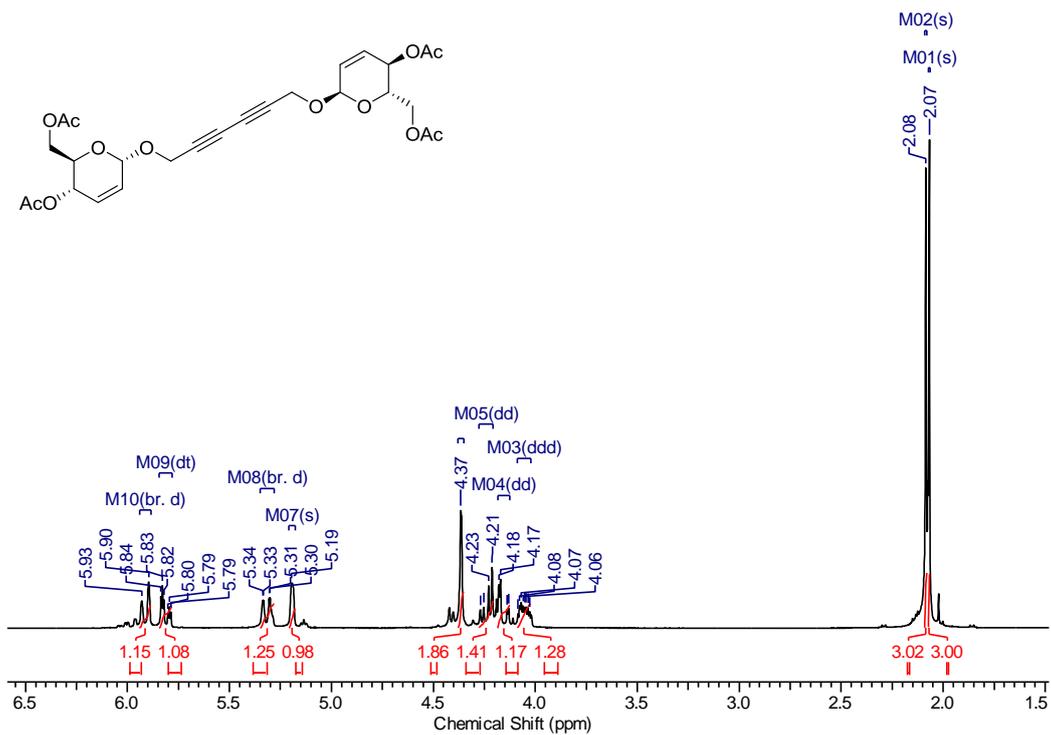
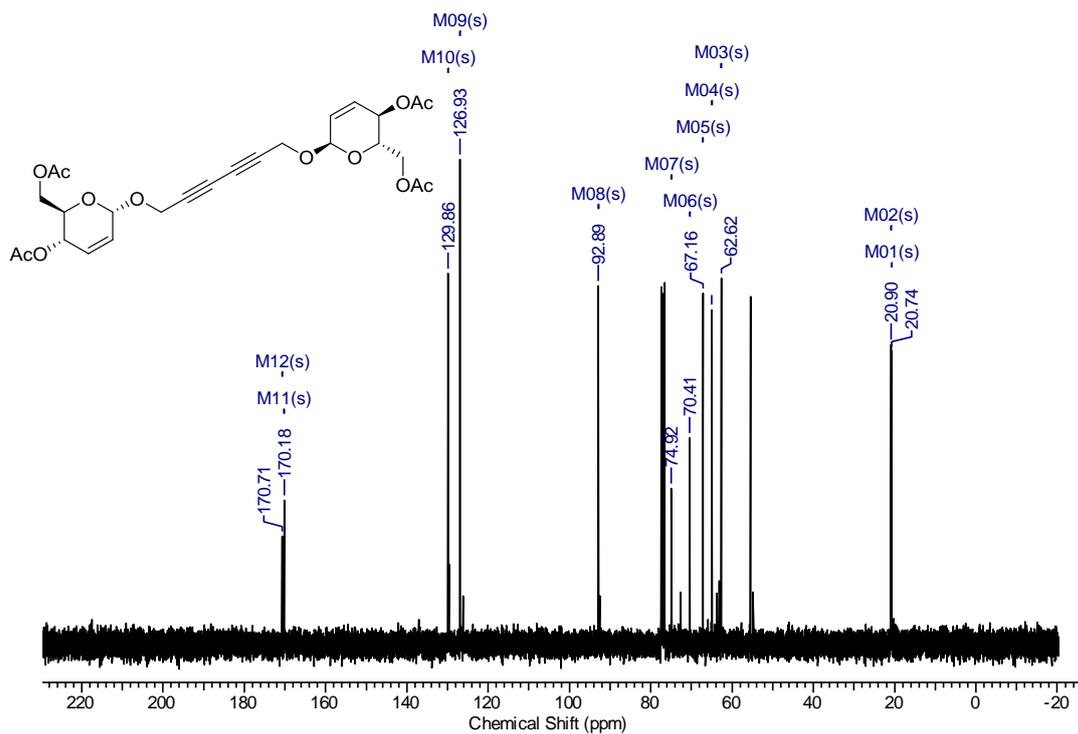
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

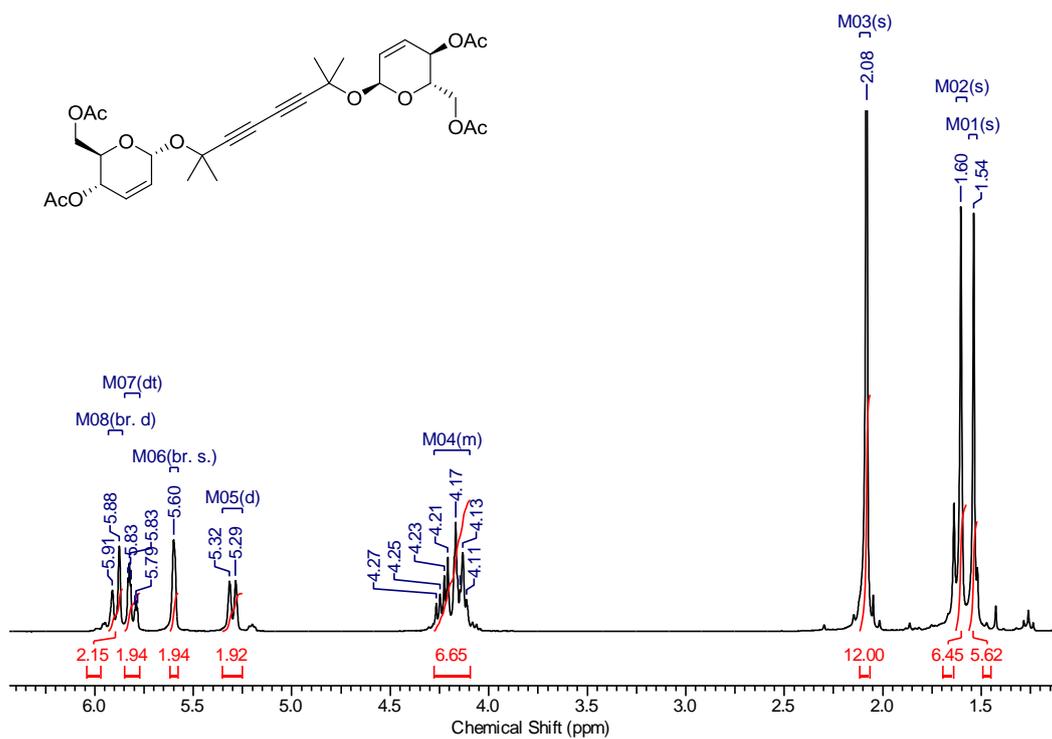
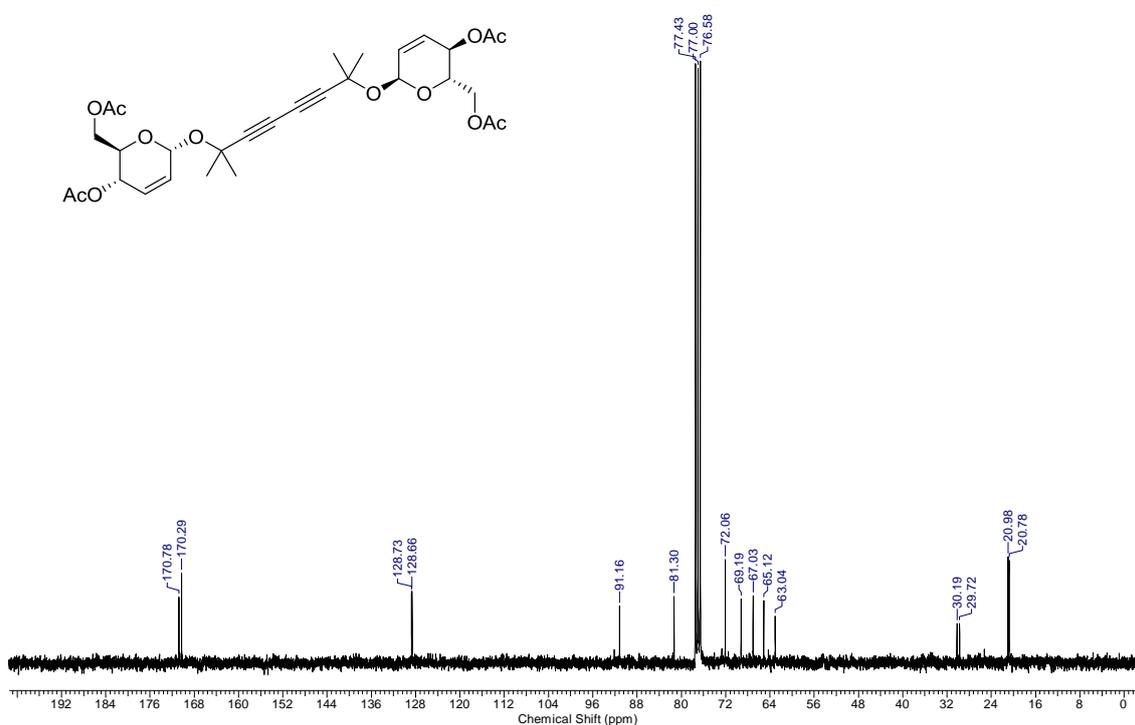
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.

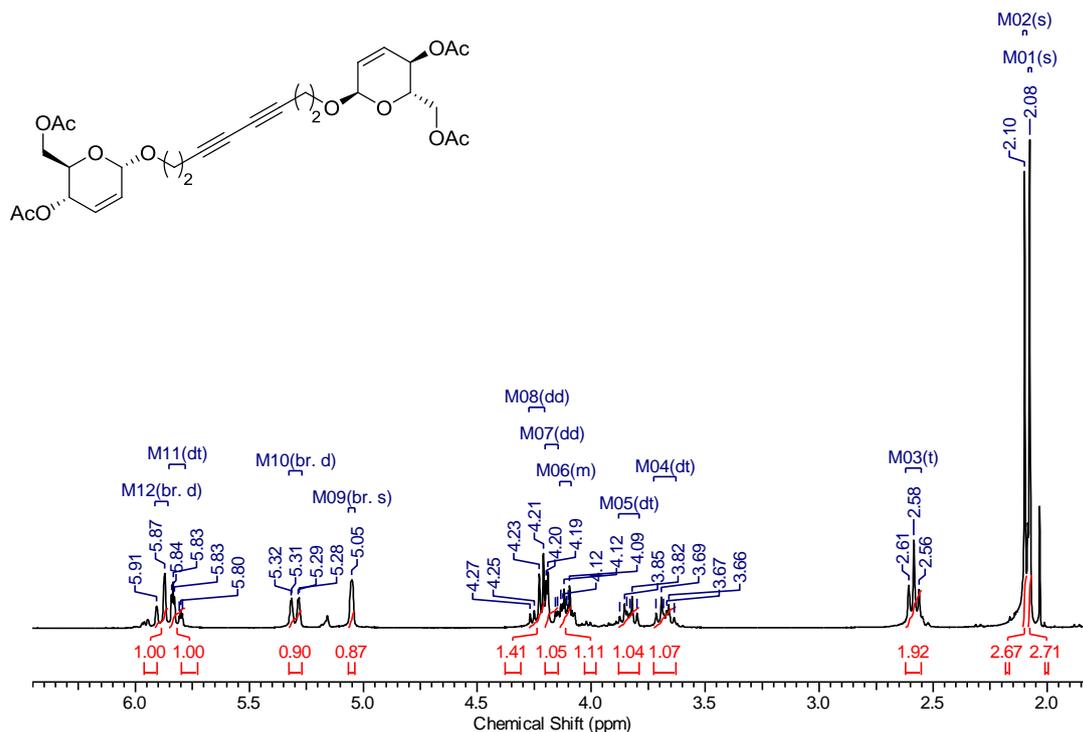
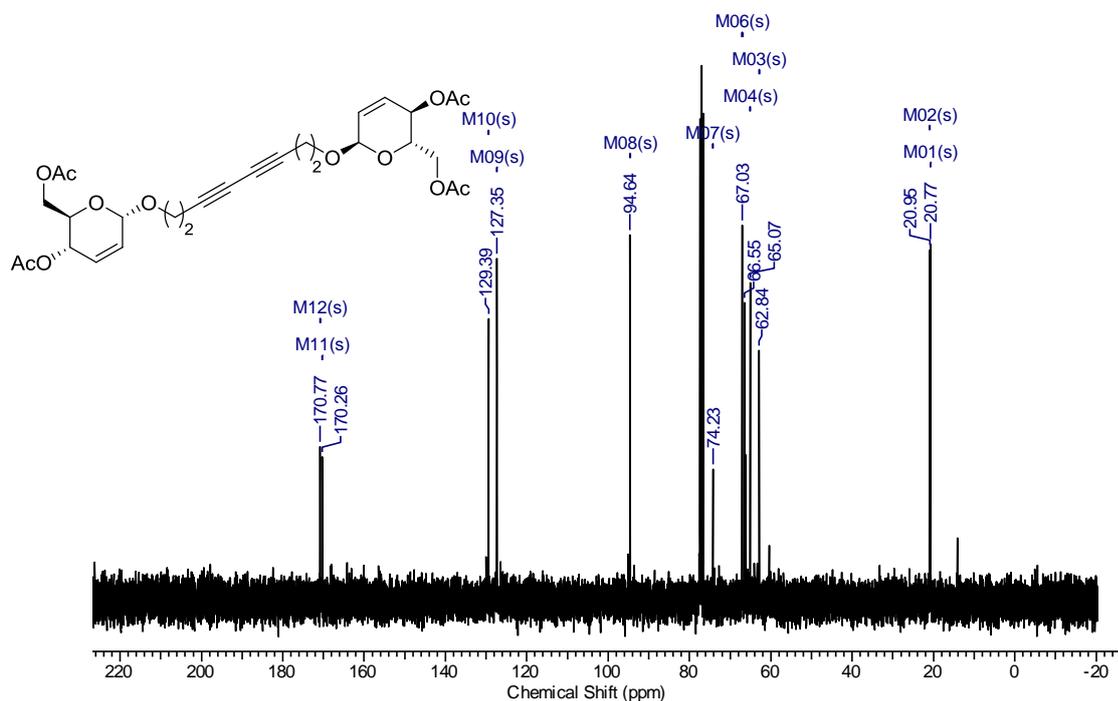
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **6**.Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **6**.



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8a**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8a**.

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8b**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8b**.

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8c**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8c**.