



UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado

Síntese de Aminoaçúcares e
Compostos Glicoheterocíclicos

João Rufino de Freitas Filho

Recife-PE Brasil

Outubro/ 2001



*UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA*

Síntese de Aminoaçúcares e Compostos Glicoheterocíclicos

João Rufino de Freitas Filho*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFPE como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Rajendra Mohan Srivastava

*Bolsista CNPq

Recife-PE Brasil

Outubro / 2001

Tese 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 Doutor em Ciências.

Aprovada:

Prof. Rajendra Mohan Srivastava
Departamento de Química Fundamental da UFPE
(Orientador)

Prof. Vitor Francisco Ferreira
Instituto de Química da UFF

Prof. Narendra Narain
Departamento de Tecnologia Química e Alimentos da UFPB

Prof. Lothar Wilhelm Bieber
Departamento de Química Fundamental da UFPE

Prof. Antonio Carlos Pavão
Departamento de Química Fundamental da UFPE

Síntese de Aminoaçúcares e Compostos Glicoheterocíclicos

por

João Rufino de Freitas Filho

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE - Brasil
12 de Outubro de 2001

Este trabalho é dedicado a minha esposa Veronice, por tudo o que ela representa para mim e aos meus filhos: Juliano, Júlio César, Jucleiton, Joãozinho, Jucarlos e Victória.

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Rajendra Mohan Srivastava, pela orientação ao longo destes anos, pelo exemplo de dignidade e competência profissional e pelas oportunidades que me ofereceu.

À profa. Vera Lucia de Menezes Lima, pela colaboração, pelo apoio e conhecimentos do metabolismo de lipídeos e lipoproteínas, fundamental para realização deste trabalho.

Ao prof. Bogdan, pela grande contribuição e conhecimento do assunto, o que foi fundamental na realização deste trabalho.

À profa. Ivani Malvestiti e profa. Rosa Maria Souto Maior pela boa vontade e grandes sugestões apresentadas para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao prof. Lothar Bieber pela contribuição científica e alguns reagentes cedidos.

Ao prof. Paulo Henrique Menezes, pela colaboração e paciência na leitura e correção deste trabalho.

Aos técnicos da Central Analítica, Eliete, Érida e Ricardo pelos espectros de RMN, IV e pelas análises elementares.

À aluna de Mestrado Shalon, pela colaboração na realização dos testes de atividades biológicas dos compostos, pelo seu apoio e conhecimentos na área.

A todos os alunos de iniciação científica do laboratório de síntese que participaram deste trabalho: Suzana Pereira, Waldemberg Pedro, Maria José (Mary) e Sérgio Manoel.

Aos amigos de laboratório pela colaboração prestada durante este trabalho: Vera Sena, Osnir e Cleiton, especialmente a Conceição Pereira (Ceça) e Ladjane Pereira, pela dedicação, boa vontade e capacidade profissional, e também a Ronaldo Oliveira e Maria Joselice, pela paciência na leitura e correção deste trabalho.

A todos os alunos do laboratório de organometálicos e polímeros em especial a Juliana pela amizade, companheirismo e estímulo constante.

A minha esposa Veronice e meus filhos Juliano, Júlio César, Jucleiton, Joãozinho, Jucarlos e Victória, pela amizade, confiança e palavras de incentivo, dedicadas a mim.

Aos meus pais João e Júlia pelo apoio e pela constante motivação.

Aos meus irmãos Gilvan, Gildo, Gerson, Sônia, Marlene e Lúcia, que sempre apoiaram e incentivaram meu trabalho.

À Direção da AEMASUL, Direção da FAMASUL e também a Secretaria de Educação do Estado de Pernambuco por ter acreditado na minha capacidade, liberando para realização deste trabalho.

Aos técnicos da Universidade de São Carlos e Université Claude-Bernard, Lyon 1, França, pela determinação da rotação específica dos compostos.

Ao Prof. Gene B. Carpenter do Departamento de Química da Brown University, pela determinação da difração de raios X de alguns compostos obtidos.

A todos os colegas de mestrado e doutorado, pela amizade e colaboração.

Ao DQF por ter acreditado na minha capacidade e pelo apoio dado na realização deste trabalho.

A todos às pessoas deste departamento: Professores, alunos e funcionários que de forma direta ou indireta contribuíram para o andamento desta tese, especialmente a Sra. Maria José (Zezé), pela dedicação, boa vontade e companheirismo.

Ao CNPq e FACEPE, pelos recursos liberados para realização deste trabalho.

SUMÁRIO

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	iii
RESUMO	v
ABSTRACT	vii
 CAPÍTULO 1 : INTRODUÇÃO GERAL E OBJETIVOS	 01
1.1 AMINOAÇÚCARES	02
1.1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	02
1.1.2 SÍNTESE DEAMINOAÇÚCARES	05
1.1.3 APLICAÇÕES DE AMINOAÇÚCARES	10
1.2 COMPOSTOS GLICÓHETEROCÍCLICOS	11
1.3 OBJETIVOS	15
 CAPÍTULO 2: SÍNTESE DE GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS	 17
2.1 INTRODUÇÃO	18
2.2 ESTRATÉGIA SINTÉTICA	20
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
2.4 CONCLUSÃO	42
 CAPÍTULO 3: SÍNTESE DE AMINOAÇÚCARES	 43
3.1 INTRODUÇÃO	44
3.2 ESTRATÉGIA SINTÉTICA	45
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
3.4 CONCLUSÃO	79
 CAPÍTULO 4: SÍNTESE DE COMPOSTOS GLICÓHETEROCÍCLICOS	 80
4.1 INTRODUÇÃO	81
4.2 ESTRATÉGIA SINTÉTICA	83
4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	86
4.4 CONCLUSÃO	111

CAPÍTULO 5: SÍNTESE E ATIVIDADES HIPOLIPIDÊMICAS *N*-FTALIMIDOMETIL
TETRA-*O*-ACIL- α -D-MANOPIRANOSÍDEO E DERIVADOS

112

5.1 INTRODUÇÃO	113
5.2 ESTRATÉGIA SINTÉTICA	114
5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	115
5.4 ATIVIDADES HIPOLIPIDÊMICAS	117
5.5 CONCLUSÃO	125

CAPÍTULO 6 : CONCLUSÃO GERAL E PERSPECTIVAS	126
---	-----

6.1 CONCLUSÕES	127
6.2 PERSPECTIVAS	130

CAPÍTULO 7: SECÇÃO EXPERIMENTAL	132
---------------------------------	-----

7.1 PROCEDIMENTOS GERAIS	133
7.2 REAÇÕES DESENVOLVIDAS	134

APÊNDICE I	203
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	204

APÊNDICE II	212
ARTIGOS PUBLICADOS	213

APÊNDICE III	229
ESPECTROS SELECIONADOS	230

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

$\tilde{\alpha}$	Deslocamento químico
J	Constante de acoplamento
[α]	Rotação específica
$\tilde{\nu}$	Frequência
t	Tripleto
d	Dupleto
s	Singleto
m	Multipleto
AM1	Austin model I
Ac	Acetila
Ar	Arila
Ac ₂ O	Anidrido acético
Bn	Benzila
Bz	Benzoila
CE	Colesterol esterificado
COSY	Espectroscopia de Correlação Homonuclear
DME	Éter dimetiletenoglicol
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et ₃ N	Trietilamina
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de etila
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HDL-C	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
IV	Infravermelho
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LCAT	Lecitina: colesterol aciltransferase

<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzóico
MeOH	Metanol
MHz	Mega-Hertz
p.e.	Ponto de ebulição
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenila
Py	Piridina
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Prótons
R _f	Referência frontal
Tr	Tritila
TG	Triglicerídeos
TLC	Cromatografia em camada fina
THF	Tetrahidrofurano
T.A.	Temperatura ambiente.
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

No presente trabalho foi discutido a síntese de novos glicosídeos 2,3-insaturados, aminoaçúcares e aminoaçúcares de cadeia ramificada.

A reação do tri-*O*-acetil-D-glicol (20) com cinco álcoois 72a-e, utilizando o método de Ferrier produziu os glicosídeos 2,3-insaturados 73a-e. A desacetilação dos 73a-e seguida pela oxidação alílica forneceu às enonas 75a-e, que são importantes precursores de aminoaçúcares e outros açúcares.

A reação de adição de diazometano a dupla ligação C(2)-C(3) de 75a-e forneceu os compostos 104d,f. A redução posterior do composto com borohidreto de sódio ou a hidrogenação com óxido de platina 104d,f seguida da reação de acetilação produziu os compostos 116d,f e 117d,f. No entanto não foi possível quebrar a ligação N-N do anel pirazolinico nos produtos 104d,f. As estruturas destes compostos são elucidadas através de espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de próton.

A reação de adição de *N*-óxido de metilidenoalina 105 a dupla ligação C(2)-C(3) de 75b,d,f ocorre em face oposta a aglicona dando uma isoxazolidina 106b,d,f. A hidrogenação destes compostos individualmente, usando PtO₂ como catalisador, causa a redução da função ceto no C(4), e também a quebra da ligação N-O do anel isoxazolidina fornecendo os compostos 121b,d,f que após reação de acetilação produz três novos aminoaçúcares de cadeia ramificada 122b,d,f em excelentes rendimentos.

A adição de azida de sódio a enonas 75d,f produziu os compostos 112d,f, que após redução com borohidreto de sódio, hidrogenação catalítica e acetilação forneceu os aminoaçúcares 127d,f.

A série de compostos (*R* e *S*)-1-Metil-3-[3-(*aril*)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeos 149a-e e 150a-e foram sintetizados a partir 3-*aril*-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] 148a-e. A desacetilação destes compostos forneceu 151 e 152 que foram separados por cromatografia fornecendo os produtos puros. A estrutura correta de um dos diastereoisômeros, o 151d, foi comprovada por cristalografia de raios-X.

Foram realizados os cálculos semi-empíricos dos orbitais moleculares usando o método de AM1 dos compostos 116d,f, 106b,d,f, 151a-e e 152a-e que deram uma idéia sobre a conformação estável dos compostos, e também apoiaram a existência dos efeitos anoméricos.

Finalmente, os glicosídeos 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168 e 169, com grupo ftalimidometil como aglicona foram sintetizadas a partir do tri-*O*-acetyl-D-glicol (20) e *N*-hidroximetilftalimida 161. Os compostos 162, 165, 167, 168 e 169 tiveram suas atividades hipolipêmicas testadas em camundongo. Todos os compostos mostraram significativa redução dos níveis de colesterol e triglicerídeos plasmáticos.

ABSTRACT

In the present work, the synthesis of new 2,3-unsaturated glycosides, amino and branched-chain amino sugars is reported.

Reaction of tri-*O*-acetyl-D-glucal (20) with five alcohols 72a-e using Ferrier's method provided 2,3-unsaturated glycosides 73a-e. Deacetylation of compounds 73a-e followed by allylic oxidation furnished enones 75a-e, which are important precursors for amino and other sugars. Addition of diazomethane to C(2)-C(3) double bond of 75d,f provided compounds 104d,f. Reduction of the latter compounds with sodium borohydride or hydrogenation with platinum (IV) oxide followed by acetylation yielded compounds 116d,f and 117d,f. It was not possible to break the N-N bond of the pyrazoline ring in 104d,f. The structures of these compounds were elucidated with the help of infrared and proton magnetic resonance spectroscopy. Addition of methyldeneaniline *N*-oxide to the C(2)-C(3) double bond in 75b,d,f occurred from the opposite site of the aglycone to give isoxazolidines 106b,d,f. Hydrogenation using platinum (IV) oxide as catalyst of these compounds individually caused the reduction of the keto function at carbon C(4) as well as the cleavage of N-O bond of the isoxazolidine ring and provided compounds 121b,d,f, which in turn were acetylated to give three new branched-chain amino sugars 122b,d,f in excellent yields. Addition of azide ion to enones 75d,f provided compound 112d,f which upon reduction with sodium borohydride, catalytic hydrogenation and acetylation furnished amino sugars 127d,f. Another series of compounds (*R* and *S*)-1-Methyl-3-[3-(aryl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl] propyl 2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside 149a-e and 150a-e have been synthesized from 4-[3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-butanols 148a-e and tri-*O*-acetyl-D-glucal (20) again as a mixture of diastereomers. Deacetylation of these compounds yielded 151 and 152 which were separated by column chromatography to give pure products. The structure of one of the diastereoisomers 151d was determined by X-ray crystallography. Semi-empirical

molecular orbital calculations (AM1) were also carried out for compounds 116d,f, 106b,d,f, 151a-e and 152a-e in order to get an idea about their stable conformations. Finally, glycosides 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168 e 169, with phthalimidodimethyl group as an aglycone, have been synthesized from tri-*O*-acetyl-D-glucal (20) and *N*-hydroxymethylphthalimide (161). Some of these compounds, for example, 162, 165, 167, 168 and 169 have been tested for their hypolipidemic activity in mice, where significant reduction of plasma cholesterol and triglyceride levels have been observed.

CAPÍTULO 1

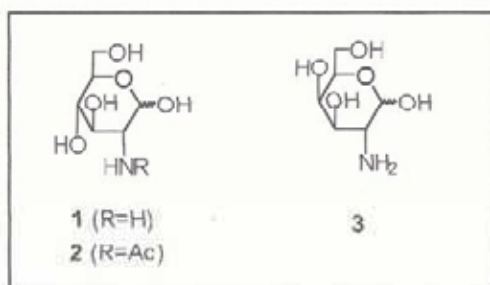
INTRODUÇÃO GERAL E OBJETIVOS

INTRODUÇÃO GERAL

1.1 AMINOAÇÚCARES

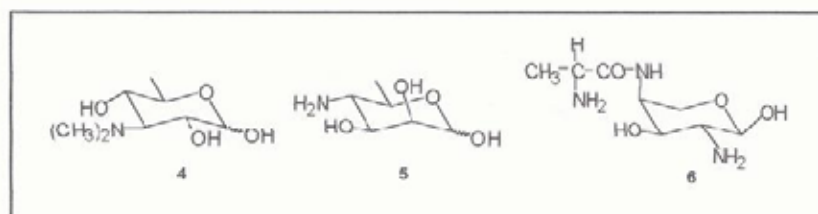
1.1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Aminoaçúcares são aldoses ou cetoses que têm seu grupo hidroxílico substituído por um grupo amino em qualquer posição, exceto no carbono anomérico [1]. Por exemplo, a 2-amino-2-desoxi-D-glicose (D-glicosamina ou quitosamina 1), é muito abundante na natureza, apresentando particularmente no plissacarídeo quitina, onde pode ser encontrado principalmente como o *N*-acetil derivado 2 [2].

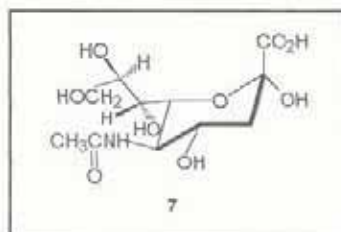


O composto 2-amino-2-desoxi-D-galactose 3 (D-galactosamina) é bastante comum e é um monossacarídeo constituinte da dermatana e do sulfato de condroitina, polissacarídeos encontrados nos tecidos e cartilagem de mamíferos. Estas substâncias são nomeadas segundo o açúcar do qual é derivado pelo uso do prefixo “aminodesoxi”. Além de grupo amino na posição 2 do carboidrato, encontra-se também a ocorrência de grupos amino nas posições 3,4,5 ou 6. Açúcares do tipo 3-amino-3-desoxi são encontrados freqüentemente na natureza

como constituintes de gentamicina [3] e do antibiótico antraciclina [4]. A micaminose, constituinte de antibióticos como a leucomicina, magnamicina, e outros membros do grupo esperomicina [5], é identificada como 3,6-didesoxi-3-dimetilamino-D-glicose 4. Os açúcares 4-amino-4,6-didesoxihexoses e seus derivados são constituintes de um grande número de antibióticos [6]. O componente aminoaçúcar (perosamina) do antibiótico heptaenico perimicina é reconhecido através de evidência química como 4-amino-4,6-didesoxi-D-manose 5 [6]. O composto prumicina, 4-(D-alanilamino)-2-amino-2,4-didesoxi-L-arabinose 6, além da atividade antibiótica, tem atividade antitumoral [7] e foi sintetizado a partir de glicina e L-serina [8].



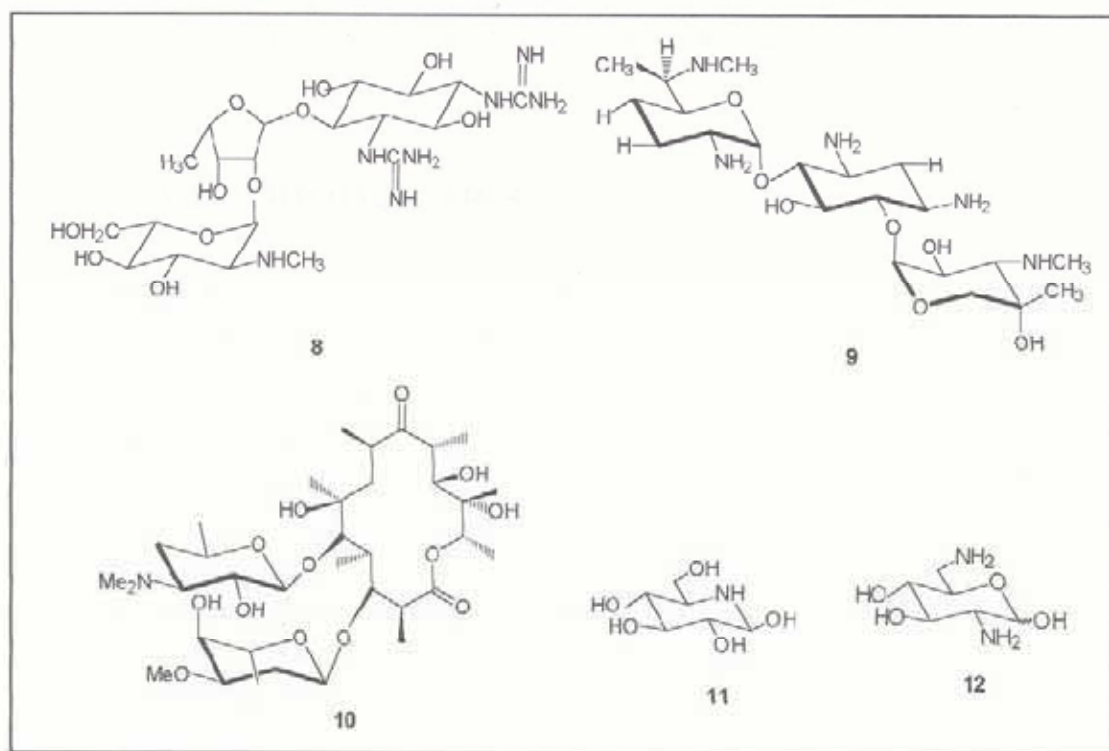
Os ácidos nomulosamínicos (ácidos neuramínicos), por exemplo, são derivados de 5-amino-5-desoxinonose encontrado usualmente na forma combinada no mucolípideos ou mucopolissacarídeos em animais. Um exemplo é o ácido 5-acetamido-3,5-dideoxi-D-glicero-D-galacto-2-nonoloso (ácido *N*-acetilneuramínico) 7, conhecido como ácido siálico e encontrado em polissacarídeos de muitos animais e bactérias [9].



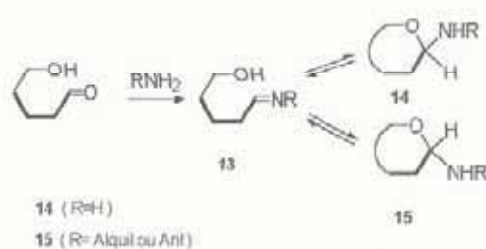
Este composto é usualmente obtido de fontes naturais porque não existe uma síntese química em larga escala [10]. Diversos antibióticos clinicamente importantes, como a estreptomicina 8, gentamicina 9 e eritromicina 10, têm aminoaçúcares como seus constituintes. O isolamento do antibiótico estreptomicina 8 em 1944 [11] e a presença de 2-desoxi-2-metilamino-L-glucosamina [12] como um dos seus componentes deu um impulso no

estudo da síntese de aminoaçúcares. O aminoaçúcar nojirimicina 11, onde o nitrogênio faz parte do anel de seis membros, também mostrou atividade antibiótica [13].

Aminoaçúcares tendo nitrogênio no anel, isto é, 5-amino-5-desoxi-D-glicopirranose são inibidores de glicosidase [14,15]. Outros aminoaçúcares derivados têm mostrado interessantes propriedades farmacológicas, como por exemplo, o composto 2,6-diamino-2,6-didesoxi-L-idose 12 (neosamina B) que é um constituinte do antibiótico paromomicina e neomicina B [16] e é um exemplo de aminoaçúcar com um grupo amino na posição 6.



Quando o grupo amínico está ligado no C-1 do anel do carboidrato, então os açúcares são chamados glicosilaminas ou *N*-glicosídeos, e podem ocorrer na forma de um anel de cinco ou seis membro e na configuração anomérica α - e β - (compostos 14 e 15). O esquema 1 abaixo mostra a síntese geral destes produtos a partir de amônia e aminas primárias [17].



ESQUEMA 1

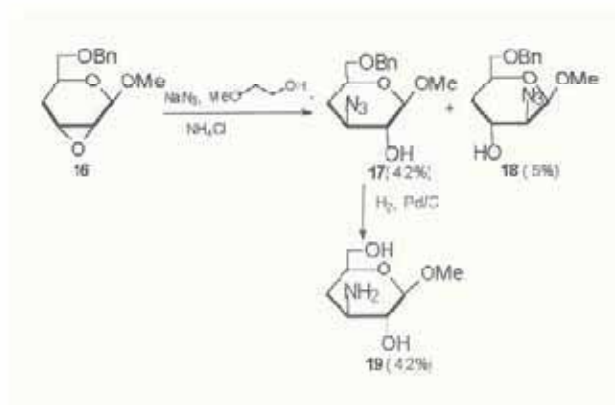
Como resultado do crescente interesse na obtenção destes compostos, nos parágrafos seguintes será feito um estudo sobre algumas reações importantes para obtenção de aminoaçúcares, suas aplicações e síntese de outros monossacarídeos.

1.1.2. SÍNTESE DE AMINOAÇÚCARES

Os métodos mais comuns de síntese de aminoaçúcares envolvem as reações de aminas com derivados de epóxi-açúcares, tosílatos e cetoaçúcares, embora outros métodos diferentes sejam também descritos [18]. Um bom número de aminoaçúcares e seus derivados têm sido preparados via oximas [19].

1.1.2.1-Obtenção de aminoaçúcares a partir de epóxido

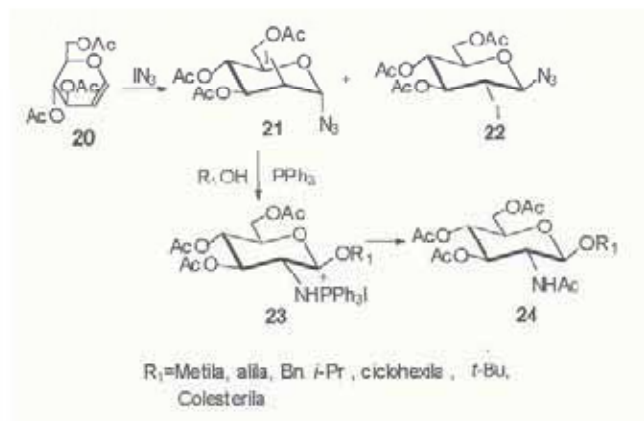
Em 1993, Roger e colaboradores [20], descrevem a síntese do metil 3-amino-3,4-dideoxi- α -D-xilo-hexopiranosídeo 19 (esquema 2) pela reação do metil 2,3-anidro-6-O-benzil- α -D-xilo-hexopiranosídeo com azida sódica. Nesta reação a obtenção dos intermediários 17 e 18 é realizada em uma proporção de 3:2. Esta síntese a partir do epóxido 16 foi também mencionada por Ferrier [21].



ESQUEMA 2

1.1.2.2. Obtenção de aminoaçúcares através da adição de iodoazida ao tri-*O*-acetil-D-glicol (20)

A síntese de aminoaçúcares a partir do tri-*O*-acetil-D-glicol 20 foi realizada por Descotes e colaboradores [22, 23] através da adição de iodoazida IN_3 ao composto 20 fornecendo a mistura de 21 e 22 no qual o α -anômero 21 predomina (configuração *D-mano*). Os compostos 21 e 22 quando tratados separadamente com trifenilfosfina na presença de álcool produzem sais de 2-amino fósônio de 1,2-*trans*-glicosídeos em bom rendimento. A remoção do grupo protetor fósônio, sem isolamento do intermediário 23, seguido pela acetilação do grupo amino produziu o aminoaçúcar 24 (esquema 3).



ESQUEMA 3

Recentemente, Lafont et al. [24] demonstraram que os derivados de 6-amino-1,6-anidro-6-desoxiaçúcar (série *D-glico*, *D-galacto* e *D-mano*), podem ser preparados pelo

tratamento de 1,2-trans-2-desoxi-2-iodo- α -D-glicopiranosil azida 22, com trifetilfosfina. O ataque nucleofílico do nitrogênio em C-2 produz um aziridina intermediária instável, que é aberta pelo álcool na posição anomérica.

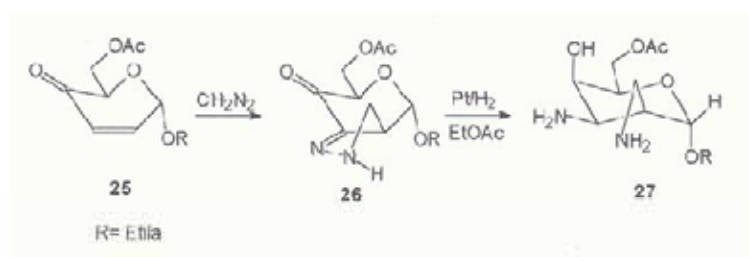
1.1.2.3. Obtenção de aminoaçúcares e diaminoaçúcares de cadeia ramificada a partir de enonas

Açúcares de cadeia ramificada [25] e contendo nitrogênio ocorrem frequentemente como componentes de substâncias farmacologicamente ativas, muitos antibióticos pertencem a ambas as classes [26].

Os cetoaçúcares α,β -insaturados, são excelentes materiais de partida para síntese de aminoaçúcares [19]. Em 1982 Holder [27] fez uma revisão desdas hexenopiranosiduloses.

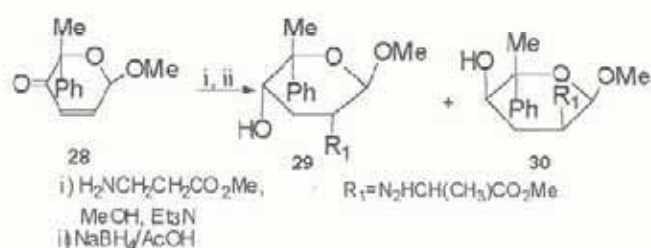
O primeiro exemplo de funcionalização de aquil piranosídeo com o cromóforo ceto α,β - foi realizado por Fraser-Reid e colaboradores [28,29] na síntese de alquil 2,3-didesoxi-hex-2-enopiranosídeos-4-ulose. A síntese de alguns desses derivados 2,3-didesoxi-4-ulose produz compostos estáveis e cristalinos. Em 1973, a síntese de alguns alquil 3,4-didesoxi-hex-2-enopiranosídulose foi relatada [30,31].

Algumas reações de cicloadição e cetoaçúcares foram propostas por Fraser-Reid e colaboradores [32]. Fazendo utilização de uma reação 1,3 dipolar de diazometano ao etil 6-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosídeo-4-ulose 25 para formar o composto 26 (esquema 4). A hidrogenação de 26 forneceu o diaminoaçúcar ramificado 27, cuja configuração foi estabelecida pelo espectro de RMN ^1H [33].



ESQUEMA 4

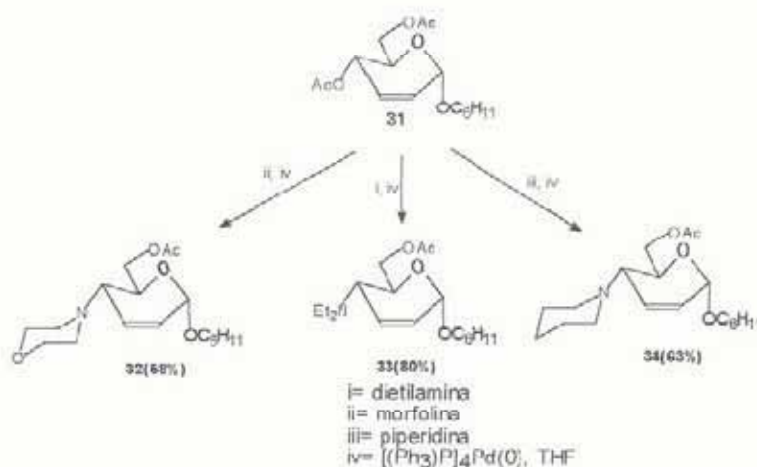
Uma outra metodologia de síntese de aminoaçúcar a partir de enonas foi realizada por Apostolopoulos e colaboradores [34], pela adição de aminoácidos ao 5-C-substituído 2,3-didesoxi-hex-2-enopiranosid-4-ulose 28, seguido de redução fornecendo os compostos 29 (68%) e 30 (9%) com boa estereoseletividade (esquema 5).



ESQUEMA 5

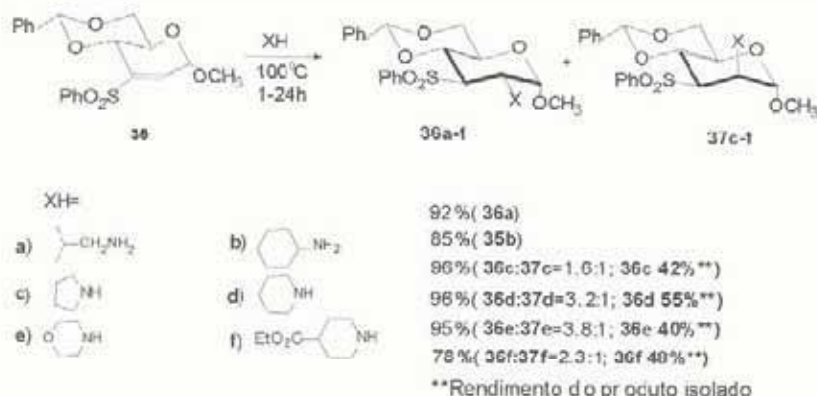
1.1.2.4. Obtenção de Aminoaçúcares a partir de açúcares 2,3-insaturados

Em 1980 Baer e Hanna [35] propuseram um método de síntese que consiste na saída alílica do grupo acilíxi no C-4 proveniente da complexação da dupla ligação com o tetraaquistrifenilfosfina paládio (0) e posterior aminólise para formação do aminoaçúcar 2,3-insaturado. Este tipo de substituição alílica catalizada por tetraaquistrifenilfosfina paládio (0) foi citada em um artigo de revisão por Baer em 1989 [36]. Mais recentemente, Brito e colaboradores [37] utilizando o método de Baer e Hanna desenvolveram a síntese de três novos 4-aminoaçúcares 2,3-insaturados 32-34 com rendimentos de 58-80% (esquema 6) partindo 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi-á-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo 31 e um catalisador de paládio zero.

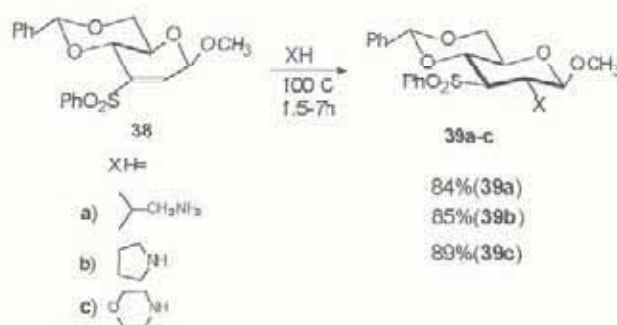


ESQUEMA 6

Recentemente, Ravindran e colaboradores [38] relataram a síntese de uma nova classe de desoxiaminoaçúcares através da adição diastereoseletiva de aminas ao carboidrato modificado vinil sulfona. Esta metodologia de síntese consiste em submeter o metil 2,3-didesoxi-4,6-O-(fenilmetileno)-3-C-fenilsulfonil- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo **35** metil 2,3-didesoxi-4,6-O-(fenilmetileno)-3-C-fenilsulfonil- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo **38** a uma reação de adição de Michael com várias aminas, esquemas 7 e 8 respectivamente. A presente rota de síntese de vários aminoaçúcares com configuração glico a partir de **35** e **38** constitui um novo método para introdução de aminas N-monoalquiladas e N,N-dialquiladas com carbono C-2 da piranose em configuração equatorial.



ESQUEMA 7

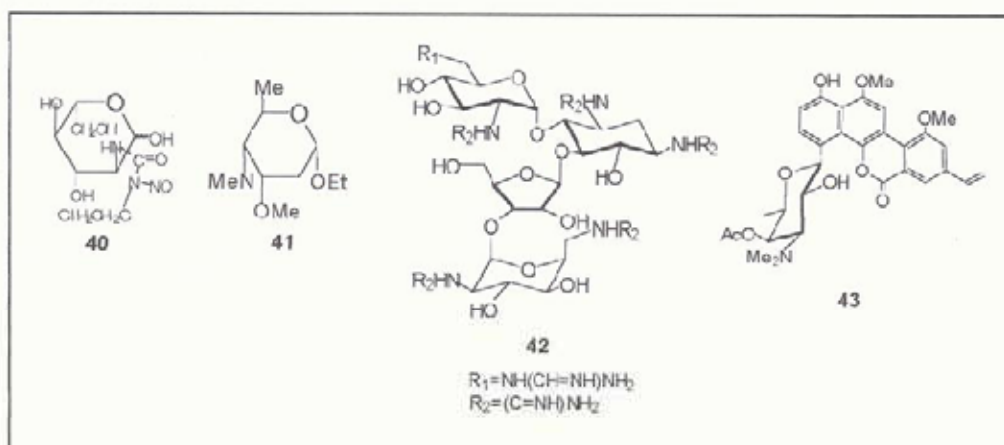


ESQUEMA 8

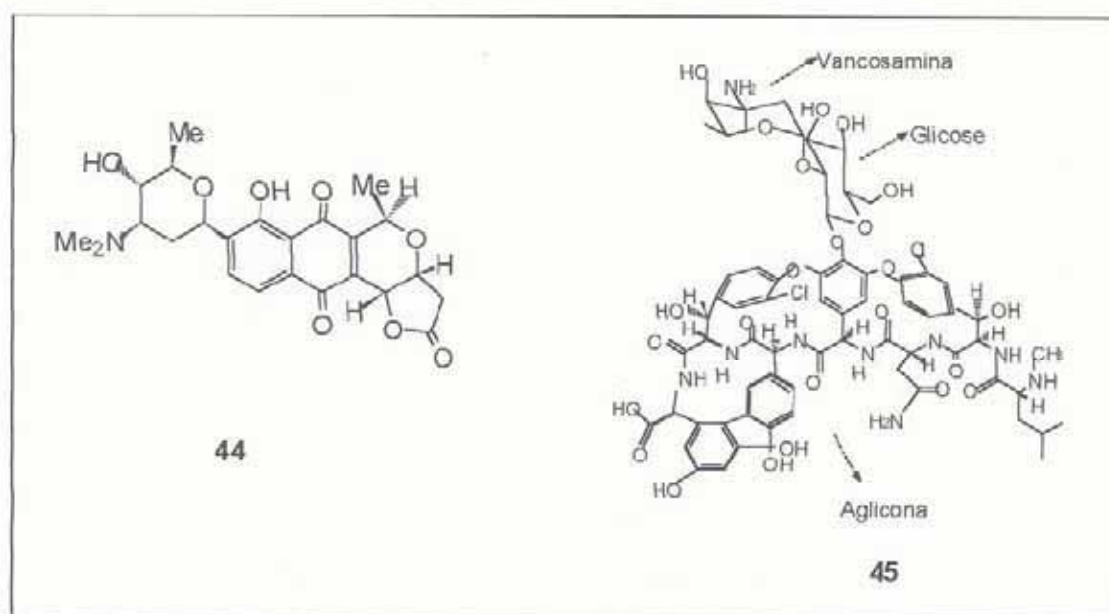
1.1.3. APLICAÇÕES DE AMINOAÇÚCARES

Os aminoaçúcares são uma das mais importantes classes de carboidratos modificados [18]. Assim com os açúcares de acedia ramificada e cetoaçúcares, os aminoaçúcares têm aplicações farmacológicas, pois alguns possuem atividade antitumoral [39]; como a clorozotocina 40; atividade antifúngica [40] e atividade cardiotônica [41], presente na holocosamina 41.

A ameaça apresentada pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) tem conduzido para uma intensiva pesquisa efetiva de intervenção quimioterapêutica em seu controle [42]. A guanidinoneomicina 42 possui atividade anti-HIV [43]. Recentemente, Futagami e colaboradores [44] demonstraram em seu trabalho a síntese total da ravidomicina 43, aminoaçúcar antibiótico com atividade antitumoral.



Outras aplicações dos aminoaçúcares são: a síntese de biomoléculas, inibição da agregação plaquetária pelo antibiótico medermicina 44 [45] e no tratamento de infecções de bactérias gram-positivas resistentes a metilina, como é o caso da vancomicina 45 [46-48], um antibiótico glicopeptídeo que contém o açúcar L-vancosamina como unidade de aminoaçúcar. Os aminoaçúcares são ainda utilizados também na síntese de oligossacarídeos [49].

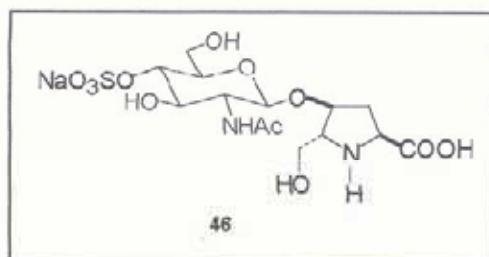


Os exemplos de aminoaçúcares descrito nos parágrafos anteriores, com potentes atividades farmacológicas, são relativamente poucos em comparação com os existentes e que mereciam ser citados neste trabalho.

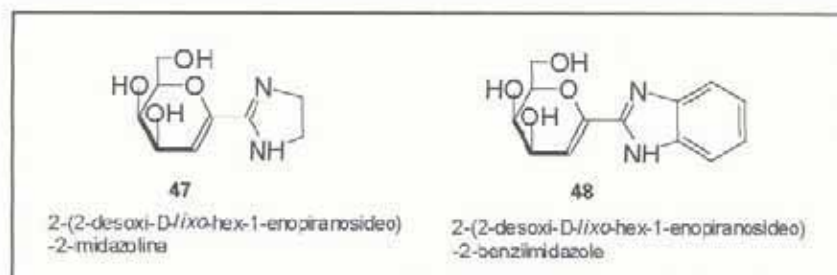
1.2. COMPOSTOS GLICÓHETEROCÍCLICOS

Os compostos glicoheterocíclicos atualmente vem despertando o interesse de muitos pesquisadores para estudo químico e biológico. Segundo a literatura existem poucos exemplos onde uma molécula de carboidrato está ligada a um anel heterocíclico (sem ser carboidrato). A

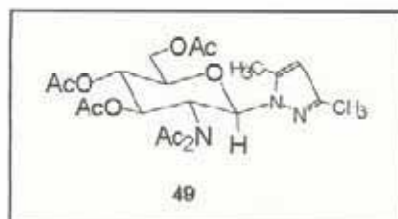
primeira síntese total em 18 etapas do heterocíclico Bulgecina C 46 foi realizada por Barret e Pilipauskas [50] a partir de (2*S*, 4*S*, 5*R*)-hidroxi-5-hidroxiimetil prolina. Este composto é um aminoglicoheterocíclico e sua investigação sintética é interessante por causa de seu efeito biológico e estrutural.



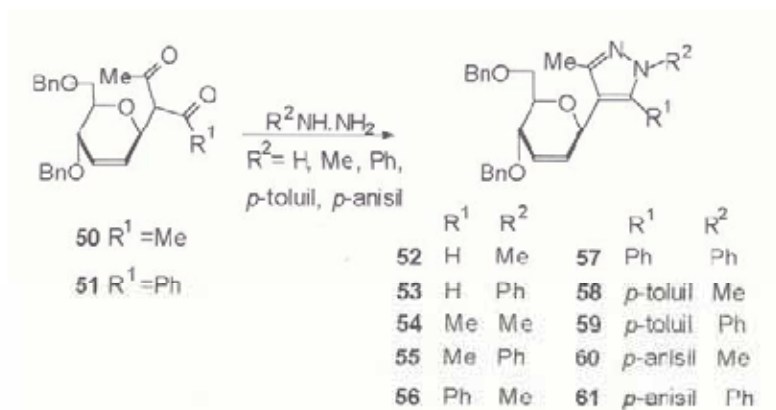
Em 1996, Somsik [51] descreveu a transformação do grupo ciano de diferentes cianoglicais nas amidinas 47 e 48. Estes heterocíclicos foram sintetizados para serem testados como inibidores da glicosidase.



Kett e colaboradores [52] relataram o estudo da formação e propriedades de monossacarídeo hidrazona e sua conversão em derivados heterocíclicos, o 1-glicosil-3,5-dimetil-1*H*-pirazóis. Na síntese do 1-glicosil-3,5-dimetil-1*H*-pirazóis a partir de hidrazonas quantidade significativa do derivado *N,N*-bisacetil 49 foi obtida.

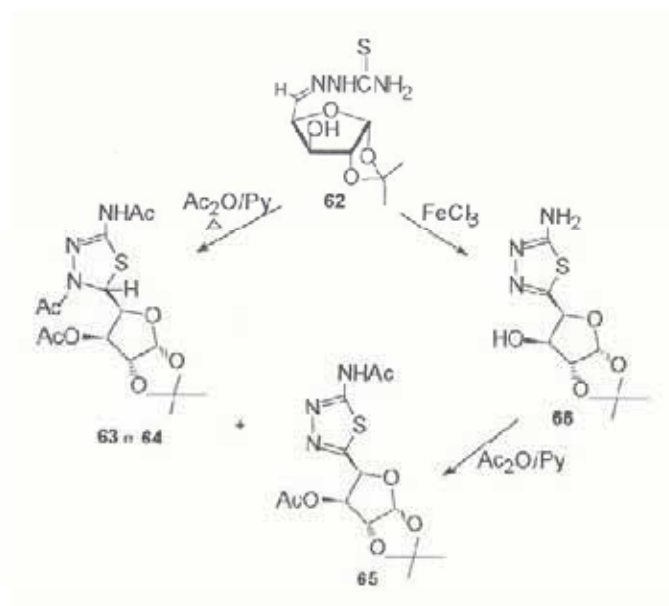


A preparação de uma série de 4-(2-enoglicosil) pirazóis pela reação de 2-(2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosil)-1,3-dicetonas 50, 51 com hidrazinas substituídas para obtenção de C-nucleosídeos 2,3-insaturado 52-54 (esquema 9) foi realizada por Moya et al. [53].



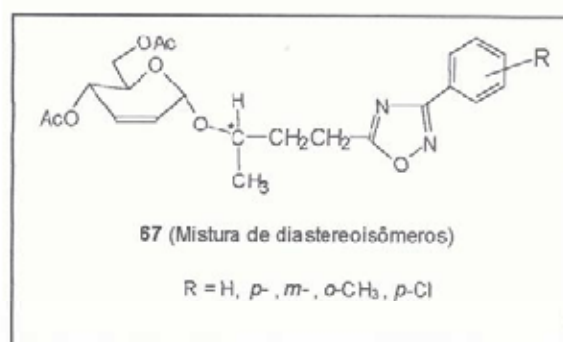
ESQUEMA 9

Recentemente, Alho e D'Accorso [54] descrevem a síntese de dois novos compostos heterocíclicos: a 2,3-dihidro-1,2,4-tiofiazole (63 e 64) e 1,3,4-tiofiazole (65 e 66) a partir de 1,2-O-isopropilideno- α -D- *xilo*-1,5-pentadialdo-1,4-furanose tiosemicarbazona 62 (esquema 10).



ESQUEMA 10

A literatura relata a existência de três trabalhos [55-57] descrevendo compostos que contém o anel 1,2,4-oxadiazol ligado ao carboidrato (*ribo*, *glico*, *alofuranose* e 1',3'-dioxolano). No entanto, nenhum glicosídeo tendo o anel 1,2,4-oxadiazol como aglicona foi citado na leitura. Em 1995, Brito [58] descreveu em seu trabalho de tese a síntese do composto glicoheterocíclicos 67, onde a aglicona tem grupo alquila ligado ao 1,2,4-oxadiazol. Este produto foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros de difícil separação. No capítulo 4 serão discutidos mais detalhadamente estes compostos.



A literatura cita poucos trabalhos onde álcoois secundários são adicionados, com exceção de carboidratos, a dupla ligação do tri-*O*-acetil-D-glicol, especialmente aqueles realizados por rearranjo. Como exemplos, podemos citar o isopropil 4,6-di-*O*-acetil- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo [59-61] e o ciclohexil 4,6-di-*O*-acetil- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo [37, 60-62]. A função *terc*-butila foi utilizada como aglicona pelo fato de existir poucas informações sobre a obtenção deste tipo de glicosídeo descrita na literatura através de rearranjo de Ferrier. A função ciclopropilmetila foi utilizada com o objetivo de estudar o comportamento desta aglicona nas reações de adição a dupla ligação 2,3 do açúcar (tri-*O*-acetil-D-glicol).

OBJETIVOS

Como os aminoglicosídeos têm potentes atividades biológicas, já citadas anteriormente, a necessidade de descoberta de novos agentes antimicrobianos, seja frente a bactérias, fungos ou vírus, motivou nosso interesse pela preparação de glicosídeos 2,3-insaturados, aminoaçúcares, diaminaaçúcares de cadeia ramificada.

Os glicosídeos 2,3-insaturados tendo como aglicona função oxadiazol despertaram interesse na sua síntese, pois a literatura cita poucos glicosídeos deste tipo e os 1,2,4-oxadiazóis são compostos importantes do ponto de vista farmacológico. Como as atividades biológicas destes compostos não foram testadas, este tipo de síntese se mostrou inovador e interessante.

Diante das considerações feitas a respeito dos açúcares 2,3-insaturados, aminoaçúcares e glicosídeos que contém a função oxadiazol como parte da aglicona, este trabalho têm os seguintes objetivos:

1. Sintetizar glicosídeos 2,3-insaturados pela reação do tri-*O*-acetil-D-glicol com etanol, ciclopropanometanol, ciclobutanol e *terc*-butanol, e em seguida transformá-la em amino e diaminoaçúcares ou aminoaçúcares de cadeia ramificadas.

2. Estudar as estruturas, configurações e conformações dos novos compostos sintetizados.
3. Preparar glicosídeos insaturados tendo a cadeia lateral de 1,2,4-oxadiazol ligada ao C-1 do carboidrato partindo de D-glicose para obtenção dos diastereoisômeros e posteriormente separá-los.
4. Realizar os cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos de alguns compostos para avaliar as conformações das moléculas por este método.
5. Preparar outros açúcares tendo o grupo ftalimidoalquil como aglicona.
6. Realizar os testes de atividade biológica dos produtos sintetizados.

CAPÍTULO 2

SÍNTESE DE GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS

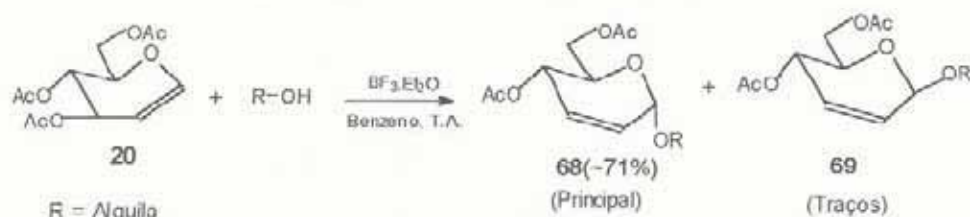
SÍNTESE DE GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS

2.1. INTRODUÇÃO

Os glicais são compostos chaves na síntese de grupos de produtos naturais [63-65], açúcares 2,3-insaturados [65, 66] e também foi usado em reação de adição eletrofílica [67]. Os glicosídeos 2,3-insaturados são intermediários sintéticos usados em transformações para outros açúcares [64]. Os 2,3-didesoxi açúcares derivados de glicosídeos 2,3-insaturados são unidades estruturais importantes em muitos produtos naturais bioativos como antibióticos [68].

O rearranjo de glicais catalisado por ácido de Lewis na presença de álcoois, conhecido como reação de Ferrier [59] é um método empregado para obtenção de açúcares 2,3-insaturados [69,70]. Diferentes ácidos de Lewis têm sido empregados para causar rearranjo de Ferrier [59-62].

Ferrier e Prasad [59] observaram que o tri-*O*-acetil-D-glicol 20 em solventes inertes em presença de álcoois e tratado com quantidades catalíticas de ácido de Lewis, mas especificamente o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ é completamente rearranjado pela saída alílica do grupamento acloxi do C-3 com formação de glicosídeo 2,3-insaturados 68 e 69 (esquema 11) sendo o composto 68 o produto principal por causa do efeito anomérico.



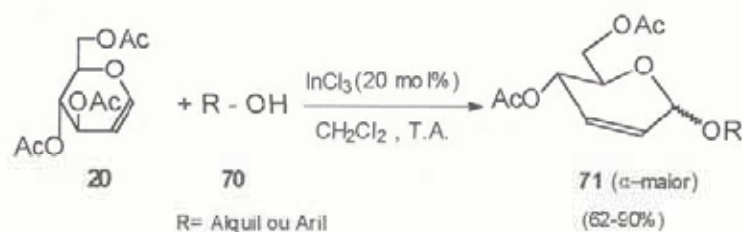
ESQUEMA 11

Em 1981 Card [71] preparou os diacetatos 68 e 69 a partir do tri-*O*-acetil-D-glicial 20 de acordo o método de Ferrier [59], e o composto 68 foi isolado diretamente como á-anômero, e 69 foi obtido como uma mistura de á/â (9/1).

Uma outra metodologia de síntese dos açúcares 2,3-insaturados utilizando um ácido de Lewis como catalisador foi proposta por Toshima et al. [61]. Neste trabalho os autores realizaram a *O*-glicosidação do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicial 20 com diferentes álcoois, usando como catalisador montmorillonite K-10, fornecendo com bom rendimento os glicosídeos 2,3-insaturados.

Outros reagentes tais como, 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ) em MeCN sob condição neutra [60], *N*-iodosuccinimida [70] são também usados como catalisadores para causar rearranjo de Ferrier.

Recentemente Babu e Bablasubramanian [62] demonstraram a síntese de alquil e aril glicopiranosídeos 2,3-insaturados a partir do composto 20 com vários álcoois e fenóis em presença de $\text{InCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ na temperatura ambiente fornecendo os produtos com excelente rendimento, pouco tempo de reação e boa seletividade anomérica (esquema 12).



ESQUEMA 12

A eficácia dos catalisadores, LiClO_4 , LiBF_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e SnCl_4 , foi também examinada pelos autores acima citados.

As reações de hidrólise básica de açúcares 2,3-insaturados e 2-dedoxi-glicosídeos são estratégias utilizadas na química dos carboidratos. Ferrier e Prasad [59] citaram em seu trabalho a desacetilação do metil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo com excelente rendimento e também a desacetilação do produto hidrogenado. Em 1970, Fraser-Reid [29] mostrou a desacetilação do etil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo com rendimento quantitativo em um sistema de metanol: água: trietilamina (5:4:1). Collins e Ferrier [1] também relataram a desacetilação de éster com outros tipos de reagentes.

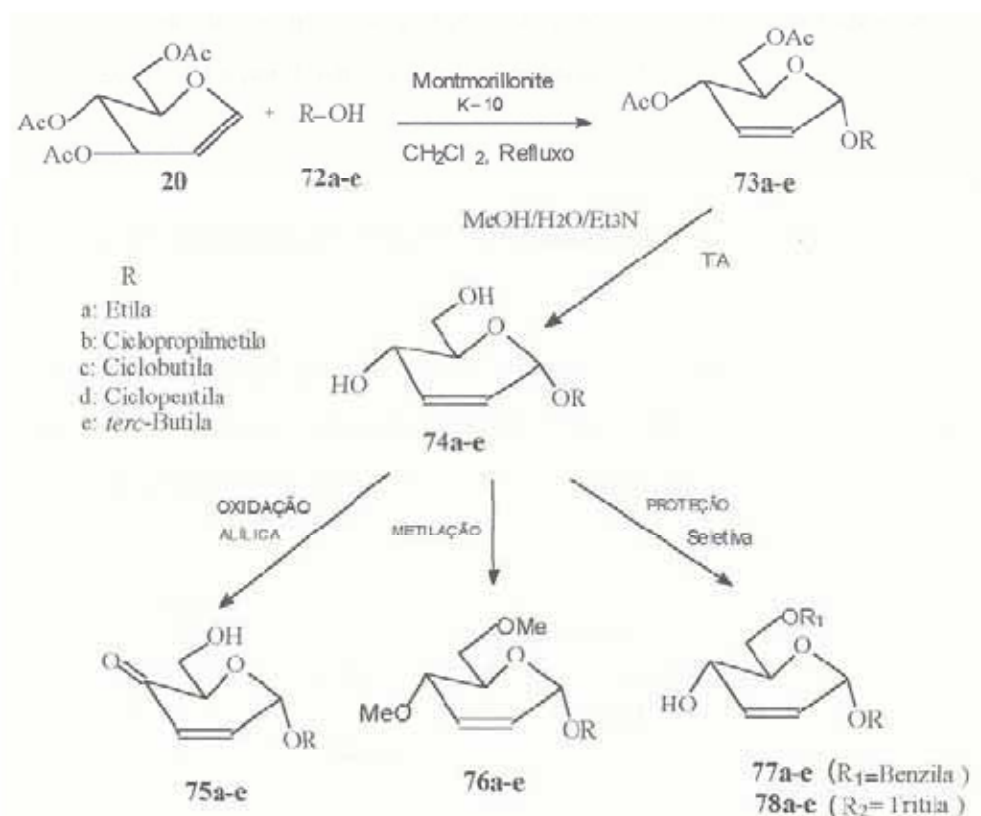
Algumas metodologias de síntese de alquil 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose usadas nos dias atuais foram propostas por Fraser-Reid et al. [29], utilizando dióxido de manganês [72] e também por Holder e Fraser-Reid em 1973 para síntese de alquil hex-3-enopiranosiduloses [31]. A síntese de açúcares 2,3-insaturados é importante, pois sabemos, que as hexenopiranoloses podem ser utilizadas como excelentes intermediários na síntese de aminoaçúcares e outros açúcares que discutiremos no capítulo 3.

Recentemente, Hayashi e colaboradores [73] demonstraram um método catalítico e prático para preparação de 1,5-anidro hex-1-eno-3-uloses baseado na transferência de hidrogênio do D-glicol com quantidade catalítica de complexo de paládio.

2.2. ESTRATÉGIA SINTÉTICA

Neste trabalho examinamos a reação de glicosidação do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicol 20 com cinco álcoois diferentes (etanol, ciclopropilnetanol, ciclobutanol, ciclopentanol e *tert*-butanol). A nossa preferência por glicosídeos 2,3-insaturados contendo estes tipos de agliconas (esquema 13) foi devido ao fato destes serem convertidos em outros carboidratos

interessantes tais como aminoaçúcares e também proporcionar um estudo do efeito anomérico após hidrogenação da dupla ligação do alquil 4,6-di-*O*-acetil- α -D-*eritro*-hexopiranosídeo, comparando estes resultados com alquil glicosídeos já relatados na literatura. Este tipo de comparação não constará neste trabalho.



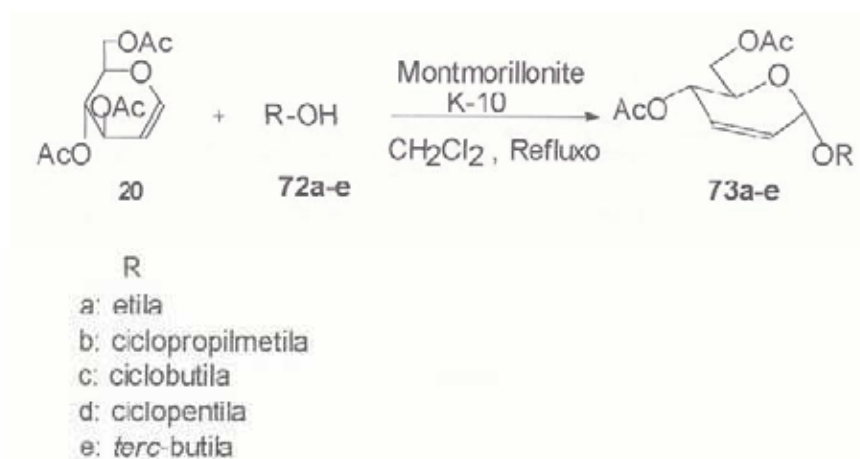
ESQUEMA 13

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura não relata nada que mostre a glicosidação do tri-*O*-acetil-D-glicial 20 com a função ciclopentila, ciclobutila, ciclopropilmetila e pouco com a função *terc*-butila. O glicosídeo insaturado tendo como aglicona o radical etila é conhecida. Para a síntese de glicosídeos 2,3-insaturados realizou-se a *O*-glicosidação utilizando os métodos desenvolvidos por Ferrier e Prasad [59] e por Toshima e colaboradores [61].

2.3.1. Obtenção dos alquil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 73a-e.

O rearranjo de Ferrier ocorrido em 20 utilizando como nucleófilos, os álcoois 72a-e, foi realizado em presença dos catalisadores $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ [59] e montmorillonite K-10 [61] separadamente para fornecer os compostos 73a-e (esquema 14).



ESQUEMA 14

Os rendimentos obtidos para cada açúcar 2,3-insaturado (73a-e), são mostrados na tabela I.

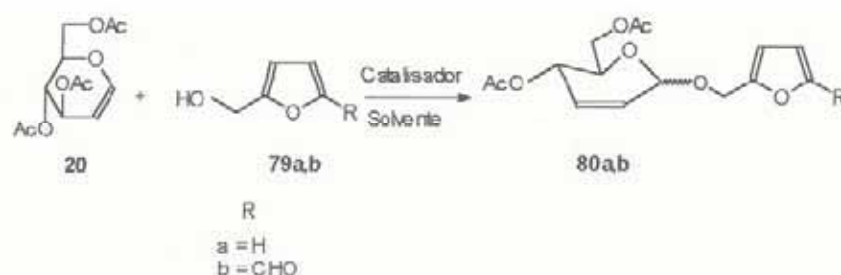
Tabela I: *O*-glicosidação de tri-*O*-acetil-D-glicial (20) com álcoois 72a-e

Glicial	Álcool	Composto	Método A* (%)	Método B * (%)
1	72a	73a	87	72
1	72b	73b	82	71
1	72c	73c	86	76
1	72d	73d	75	68
1	72e	73e	77	60

*Montmorillonite K-10

**BF₃.Et₂O

A reação entre o tri-*O*-acetil-D-glicial 20 com álcoois furânicos 79a,b, com diferentes catalisadores em diferentes solventes para fornecer os compostos 80a,b (esquema 15) foi realizada por Descotes e colaboradores [74]. Os diferentes ácidos de Lewis e diferentes solventes utilizados, assim como rendimentos e proporção (â/ã) são mostrados na tabela II. A pesquisa foi desenvolvida em sistema de colaboração com os pesquisadores da área de carboidratos do DQF.



ESQUEMA 15

O composto 80a foi obtido com um rendimento (54%) usando o catalisador FeCl₃. O composto 80b foi obtido com 86% de rendimento usando o catalisador BF₃.Et₂O em diclorometano. Foi possível aumentar o rendimento de 80b para 93% usando uma mistura de tetrafluorobato de lítio e cloreto de estanho II em acetonitrila (tabela II).

Tabela II: *O*-glicosidação de tri-*O*-acetil-D-gliceral (20) com álcool furânico 79a,b*

Reação	Catalisador (equiv/l) (solvente, t °C, tempo/h)	80a %(α/β)	80b %(α/β)
1	montmorillonite K-10 (30%w/w) (CH ₂ Cl ₂ , 40, 1)	degradação	degradação
2	FeCl ₃ (2 mmol/g; 0.15 eq.) (CH ₂ Cl ₂ ou C ₆ H ₅ Cl, 25, 8)	38(80/20)	45(80/20)
3	FeCl ₃ (1 equiv) C ₆ H ₅ Cl, 25, 24)	54(75/25)	82(88/12)
4	BF ₃ .Et ₂ O (0.1 equiv) (C ₆ H ₅ Cl, 25, 8)		51(75/25)
5	BF ₃ .Et ₂ O (0.1 equiv) (C ₆ H ₅ Cl, 25, 24)	27(81/19)	86(87/13)
6	SnCl ₂ (0.2 equiv) (CH ₃ CN, 25, 8)	40(80/20)	
7	LiBF ₄ (1 equiv) (CH ₃ CN, 25, 8)	14(82/18)	20(80/20)
8	LiBF ₄ (1 equiv), SnCl ₂ (0.1 equiv) (CH ₃ CN, 25, 8)	20(85/15)	93(85/15)

* Quatro equivalentes de 79 com concentração molar de 0,4M são usados para um equivalente de 20.

2.3.2. Elicidação das estruturas dos alquil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeos 73a-e

Os produtos 73a-e foram caracterizados por espectros de IV, RMN ^1H (300Mhz), análise elementar e rotação específica. O composto 73d foi selecionado para estabelecer a configuração pela técnica de dupla ressonância. O próton anomérico de 73d aparece em δ 5,02 ppm como um singleto largo (Figura 01). Um próton olefinico aparece em δ 5,72 ppm como um duplete de duplete de duplete (ddd, $J = 10,5, 2,4$ e $1,5\text{Hz}$) e o outro em δ 5,78 ppm ($J = 10,5$ e $1,2\text{Hz}$). Irradiação do próton anomérico simplificou o sinal em δ 5,72 ppm dando um duplete de duplete (dd, $J = 10,5$ e $2,4\text{Hz}$), então confirma a identificação deste sinal como H-2, e portanto, o outro sinal em δ 5,78 ppm é devido a H-3. É interessante observar que H-1 acopla com H-2, H-3 e H-4 respectivamente. Os deslocamentos químicos dos outros prótons são mostrados na parte experimental.

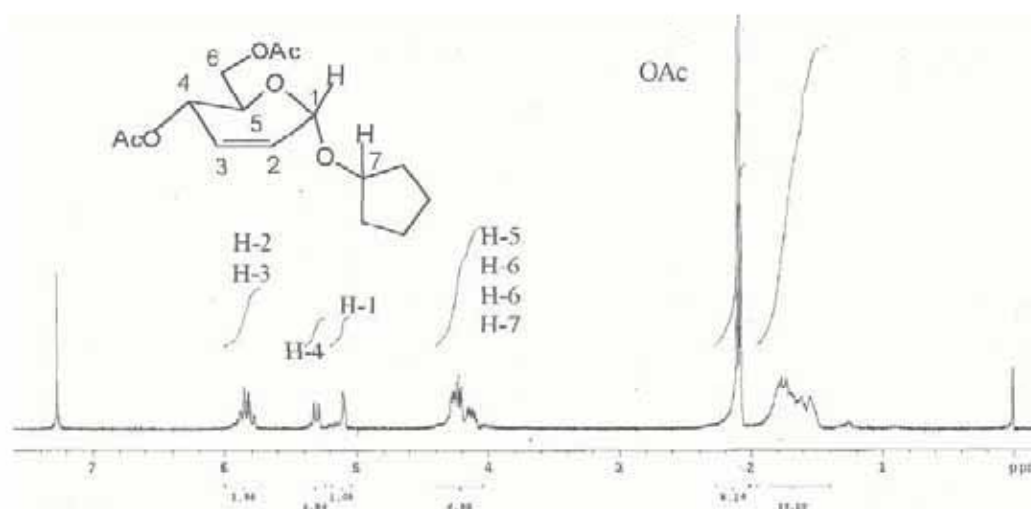
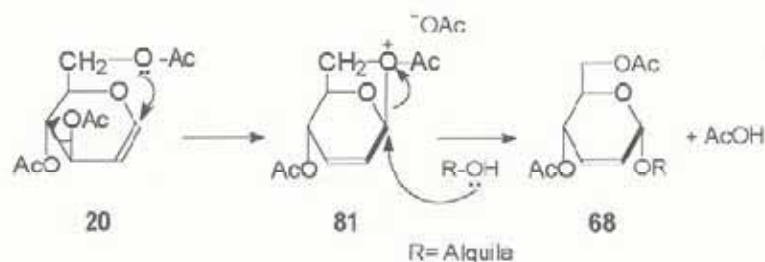


Figura 01: Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do ciclopentil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 73d.

2.3.4. Mecanismo da Formação de *O*-Glicosídeos 2,3-Insaturados pelo Rearranjo de Ferrier

A literatura cita que os carboidratos insaturados foram preparados inicialmente por reações de eliminação direta de adequados derivados saturados [75, 76]. O desenvolvimento de método geral simples e estereoseletivo para preparação de glicosídeos 2,3-insaturados foi proposto por Ferrier e Prasad [59]. Neste método, o α -anômero ocorre com uma seletividade em torno de 80% ou mais.

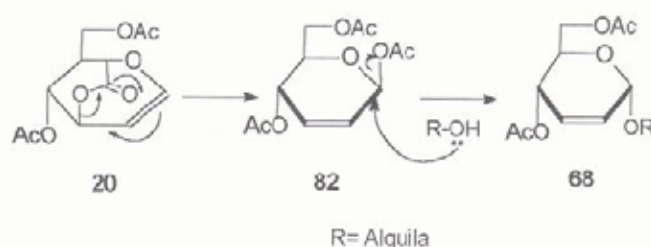
Esta seletividade em torno do α -anômero foi explicada por Shostakovskii e colaboradores em 1967 [77], quando examinaram as reações do tri-*O*-acetil-D-gliceral (20) com álcoois em presença de catalisador ácido e propuseram que o mecanismo desse tipo de reação envolve o ataque do oxigênio do C-6 ao C-1 de 20, causando o deslocamento do grupo acetoxi do C-3 dando o intermediário 81, seguido pelo ataque do álcool em C-1 na face inferior, com a abertura do anel de cinco membros (1,6-anidro) fornecendo o composto 68 (esquema 16).



ESQUEMA 16

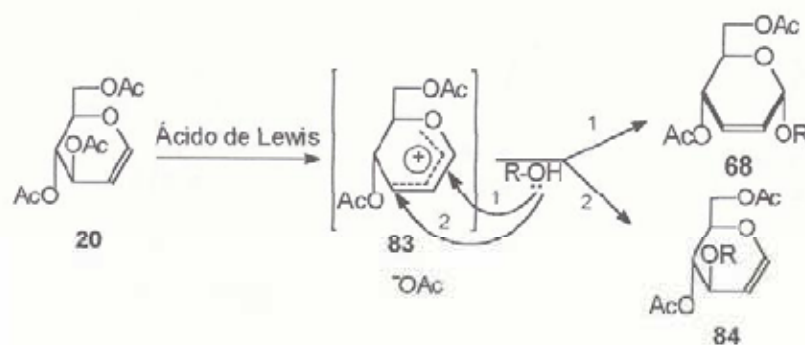
Como os derivados de D-galactal reagem mais lentamente e que o tri-*O*-acetil-D-gliceral e seus derivados 2-acetoxi, isomerizam facilmente em presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Ferrier e Prasad [59] propuseram um mecanismo que envolve uma isomerização por rearranjo inicial 1,2- para 2,3- da dupla ligação (provalvemente por assistência anquimérica do grupamento acetoxi em C-

4) para fornecer o intermediário 82, seguido pelo ataque do nucleófilo em C-1, para produzir o composto 68 (esquema 17).



ESQUEMA 17

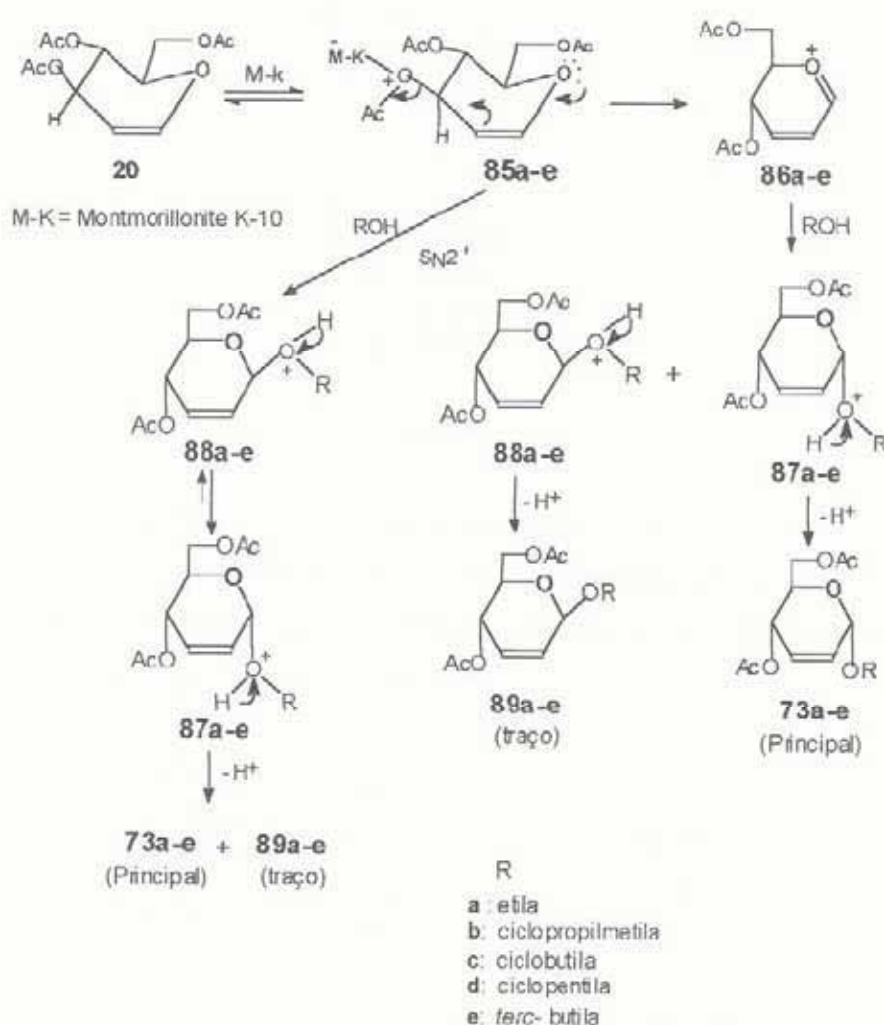
Contudo, a possibilidade de um mecanismo S_N1' e S_N2' não foi descartado. Acredita-se que no mecanismo S_N1' o agente nucleófilo pode atacar o composto 20 tanto no carbono C-1 como também no carbono C-3, devido ao oxigênio do grupo acetoxi em C-3 estar localizado de modo a facilitar este rearranjo. No entanto, ainda não foi comprovada a formação de 84 (esquema 18).



ESQUEMA 18

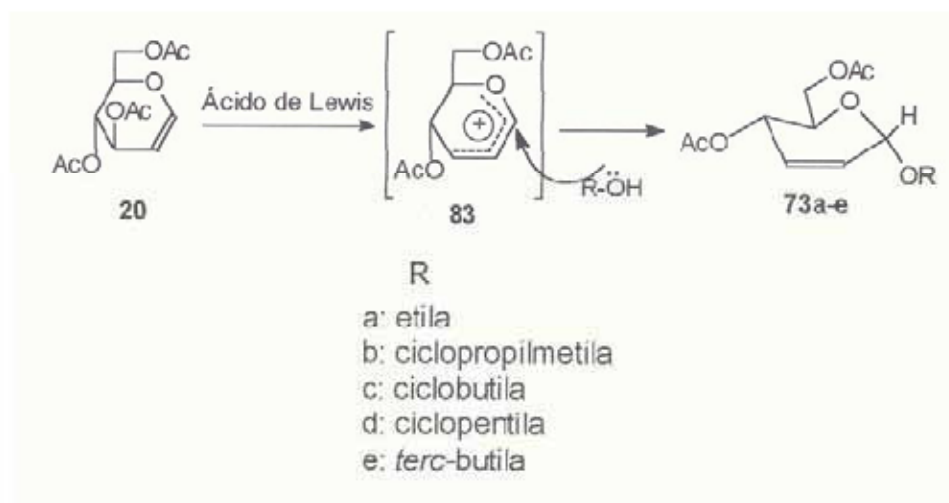
No mecanismo S_N2' o agente nucleófilo ataca o carbono C-1 de 20 do mesmo lado do grupo de saída, o que levaria a formação do β -anômero como produto principal, o que não foi observado. Acredita-se que durante a reação ocorre uma anomerização de β para α , isto porque o α -anômero é estabilizado pelo efeito anomérico.

Baseado no que foi descrito, sugere-se o seguinte mecanismo (esquema 19): Primeiro, o ácido de Lewis, complexa com o átomo de oxigênio do grupo acetoxi ligado ao C-3. Através de rearranjo alílico, tem-se a saída do substituinte em C-3, ficando a carga positiva localizada no oxigênio do anel, seguido pelo ataque nucleofílico do álcool levando a formação do α -anômero. Outra possibilidade é o ataque S_N2' do oxigênio do álcool com C-1 com eliminação do grupo acetoxi complexado.



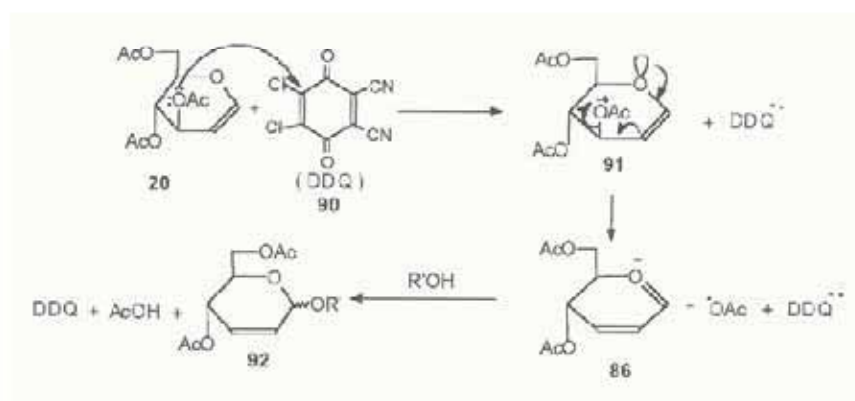
ESQUEMA 19

A obtenção de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados, conhecido como rearranjo de Ferrier [59], implica inicialmente na formação de um complexo entre o agrupamento acetoxi no C-3 do anel piranosídeo e o ácido de Lewis utilizado (esquema 20). A saída do grupo acetoxi fornece o íon carbonium alílico 83 com o ataque do nucleófilo ao C-1 preferencialmente de baixo para fornecer o anômero α .



ESQUEMA 20

Um outro mecanismo de glicosidação para reação de Ferrier via rearranjo alílico foi proposto por Thosima e colaboradores [60]. O mecanismo procede via transferência de um elétron ao DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona) com a formação do cátion 91 e do intermediário íon oxonium alílico 86 (esquema 21).

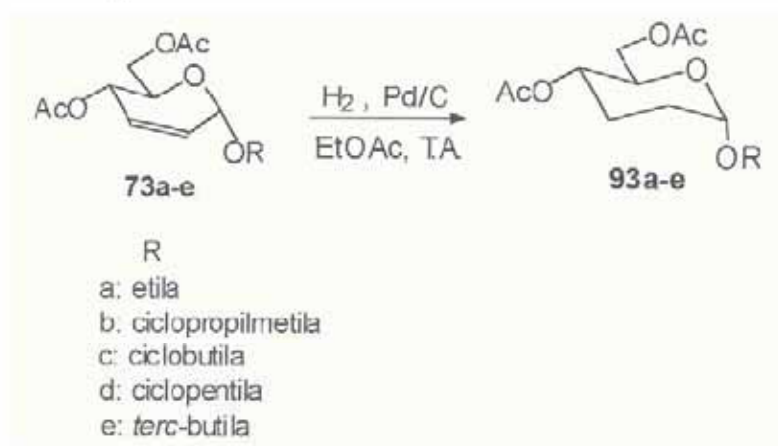


ESQUEMA 21

Este mecanismo de glicosidação por transferência monoelétrica foi novamente proposto por Yadav e colaboradores [78] usando o nitrato de amônio e cério. Neste mecanismo, a formação do íon oxonium alílico 86 é parecido com o catalisado por ácido descrito no esquema 19.

2.3.5. Determinação da Configuração Anomérica α em Glicosídeos 2,3-Insaturados 73a-e

Com a finalidade de comprovar a configuração anomérica dos compostos insaturados, fizemos então a hidrogenação catalítica de 73a-e em acetato de etila utilizando Pd/C sob pressão de 1,5 atm, obtendo quantitativamente os compostos 93a-e (esquema 22). Comparando os espectros do produto 2,3-insaturado 73d com do produto hidrogenado 93d, observa-se o total desaparecimento dos prótons olefinicos. O próton anomérico apareceu em δ 4,84 ppm tendo a largura de 5,2 Hz na metade da altura, com isso, nós concluímos que a configuração anomérica para 73d é α .

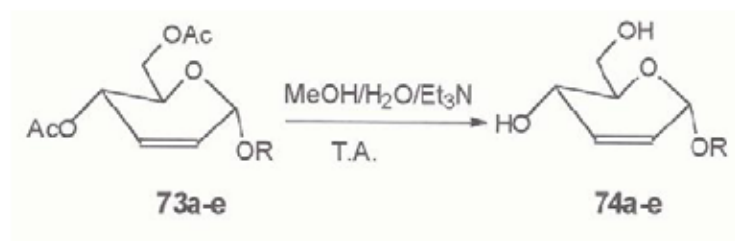


ESQUEMA 22

2.3.6. Desacetilação de 73a-e

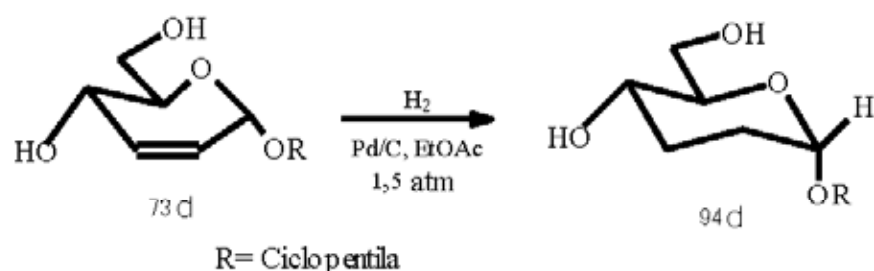
A hidrólise básica dos compostos 73a-e em um sistema de metanol: água: trietilamina na proporção de 9:6:1 forneceu os compostos 74a-e. Esta reação de hidrólise foi realizada

mediante método de Fraser-Reid e colaboradores [29] e levou aos produtos de hidrólise correspondentes em bons rendimentos (esquema 23).



ESQUEMA 23

A hidrogenação catalítica de 74d em acetato de etila utilizando Pd/C sob pressão de 1,5 atm, produziu quantitativamente o açúcar 94d (esquema 24).



ESQUEMA 24

A figura 02 mostra o espectro de RMN ^1H do produto hidrogenado 94d. De acordo com espectro, o próton anomérico a parece em δ 4,84 ppm na forma de um sinal com multipeto bem apertado no topo do pico, porém apresentou pequeno acoplamento. O próton H-4 foi classificado como um dupeto de dupeto, atribuído em δ 4,15 ppm ($J = 9,0$ Hz e $J = 3,6$ Hz). O duplo dupeto apresentado em δ 3,78 ppm com constante de acoplamento de 3,3Hz e 11,7Hz foi atribuído para os prótons H-6 e H-6'. O multipeto na faixa de δ 3,57 ppm é devido ao H-5 e ao hidrogênio da parte da aglicona (CH-O). Os demais prótons encontram-se na parte experimental.

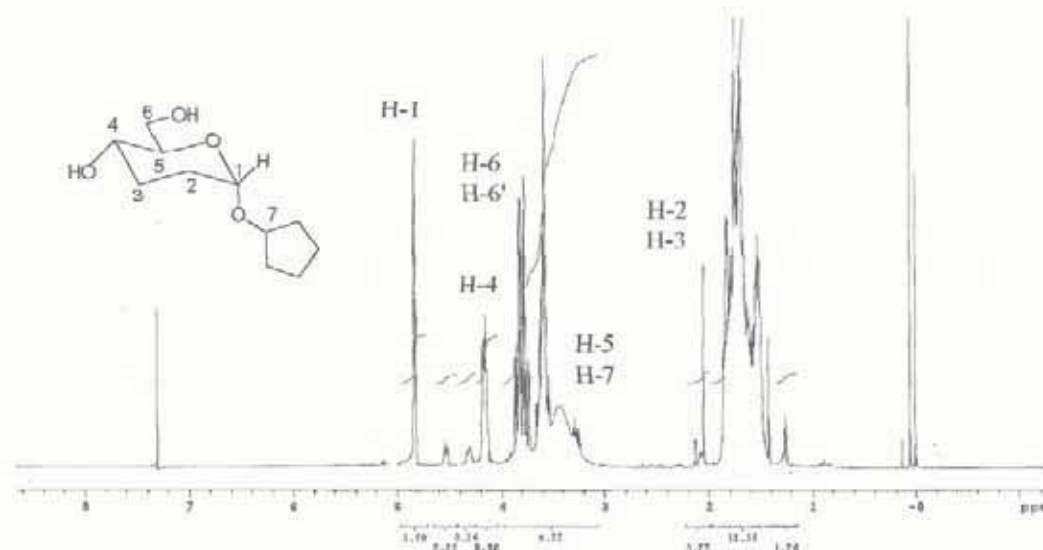


Figura 02: Espectro de RMN ^1H de 300 MHz em CDCl_3 do ciclopentil 2,3-didesioxi- α -D-*eritro*-hexopiranosídeo 94d.

A elucidação da estrutura 94d foi verificada, também por RMN em duas dimensões. A RMN bidimensional é uma técnica que permite correlacionar hidrogênios e/ou carbonos que possuam alguma relação escalar ($J_{\text{H,H}}$, $J_{\text{C,H}}$, $J_{\text{C,C}}$) ou espacial (H,H- ou H,C-NOE) entre si. A técnica de COSY permite estabelecer as correlações entre hidrogênios que estão acoplados por $^2\text{-}^3J_{\text{H,H}}$ (acoplamentos geminais e vicinais, mensuráveis no espectro de 1D) e assim discernir a multiplicidade dos sinais observados no espectro de RMN ^1H [79]. Eventualmente, sinais devidos $^4\text{-}^6J_{\text{H,H}}$ são também visíveis (acoplamentos a longa distância, raramente mensuráveis no espectro 1D). A figura 03 mostra o espectro de COSY do composto ciclopentil 2,3-didesioxi- α -D-*eritro*-hexopiranosídeo 94d.

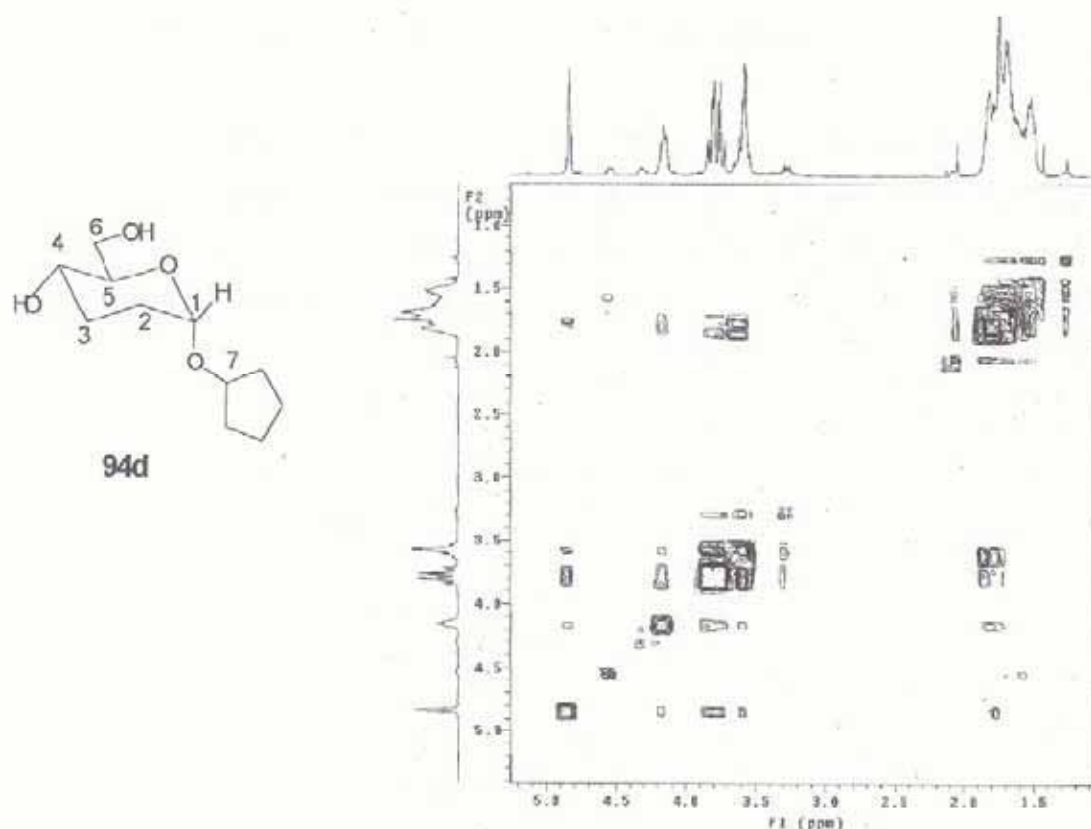


Figura 03: Espectro de COSY do ciclopentil 2,3-didesoxi-4-D-*eritro*-hexopiranosídeo 94d.

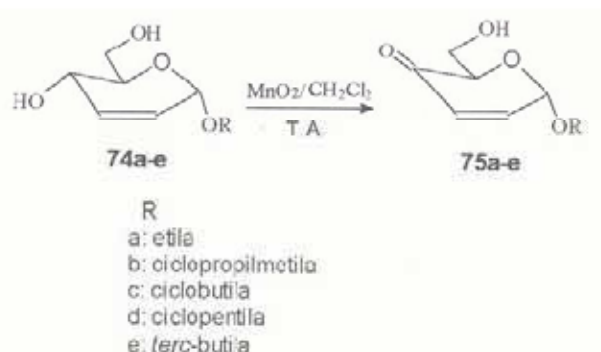
2.3.7. Síntese de alquil 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-uloses (75a-e).

As hexenuloses têm uma importante função na síntese de carboidratos [33], pois são precursores utilizados na síntese de aminoaçúcares e outros açúcares. Um método geral para incorporação de conjugação á,â-insaturada em álcool alílico é a reação de oxidação. Atualmente, vários oxidantes tais como crômio, manganês e sais de paládio têm sido usados com este propósito [80,81].

As reações de oxidação alílica utilizando dióxido de manganês já são bastante conhecidas [82]. Sabe-se que a quantidade do dióxido usado (devido a presença de água),

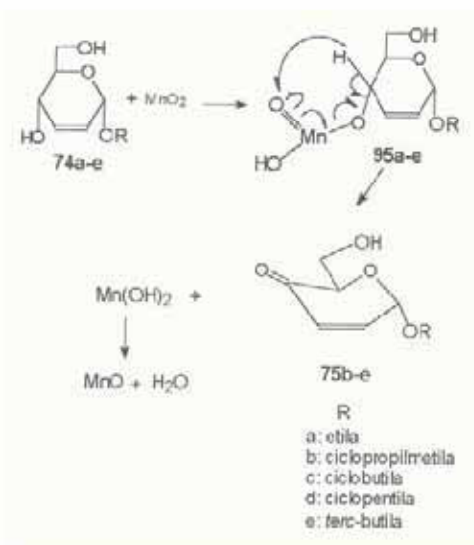
temperatura, tempo de reação e solvente usado são de fundamental importância para que estas reações ocorram com sucesso.

Com base no descrito acima, os compostos 74a-e foram submetidos a uma oxidação alílica utilizando-se dióxido de manganês [29,72], resultando nas enonas correspondentes 75a-e com bons rendimentos (esquema 25). Os glicosídeos 74a, 74e, 75a e 75e encontram-se descritos na literatura [29,59].



ESQUEMA 25

O mecanismo da reação de oxidação alílica foi esclarecido por Goldman em 1969 [82]. Inicialmente houve a formação de um complexo e mudança de estado de oxidação do manganês, seguido pela quebra do complexo dando à enona. No esquema 26 é mostrado o mecanismo de oxidação alílica.



ESQUEMA 26

Inicialmente haverá a absorção do dióxido de manganês pelo álcool. Em seguida ocorre a ligação do par de elétrons do oxigênio do álcool com os orbitais d vazios do manganês; havendo um rearranjo onde o hidrogênio se ligará ao oxigênio do dióxido. Logo após, ocorre a transferência do hidrogênio ligado ao carbono C-4 para o oxigênio do dióxido, via radicalar com a formação da carbonila e a liberação do $Mn(OH)_2$ que se transforma em MnO e libera água.

A análise do espectro de infravermelho dos compostos 75a-e apresentou absorções de (C=C), (C=O) e (OH) em torno de 1642 (fraco), 1700 (forte) e 3400 (redondo) cm^{-1} respectivamente.

Para determinar as estruturas dos compostos 75a-e, utilizou-se RMN 1H em 300MHz (figura 04). Inicialmente, foi elucidada a estrutura do composto 75d. Na região de δ 6,00-7,00ppm, observa-se a presença dos sinais para os prótons olefinicos, um deles em δ 6,86 ppm (dd, $J=10,10$ Hz $J=3,50$ Hz, 1H) e outro em δ 6,07ppm (d, $J=10,10$ Hz, 1H). O primeiro sinal foi atribuído ao próton H-2 e o segundo para o próton H-3. O próton anomérico apresenta-se como um duplete em δ 5,30ppm com uma constante de acoplamento de 3,50 Hz. O multiplete apresentado em 4,35ppm é devido ao hidrogênio da parte da aglicona ($CH-O$). Os prótons metilênicos do grupamento ciclopentila encontram-se na faixa de δ 1,50-1,80ppm apresentando-se como um multiplete. Para os demais compostos os sinais dos prótons anoméricos apresentaram deslocamento na região esperada (faixa de δ 5,30-5,35ppm). Os deslocamentos dos prótons da unidade da aglicona apresentam-se como um multiplete na região de δ 4,15-4,35ppm, os demais prótons são descrito no procedimento experimental.

Os açúcares 74a e 74d antes da reação de oxidação foram submetidos a reação de proteção com brometo de benzila e trifenilclorometano, que será discutido mais adiante.

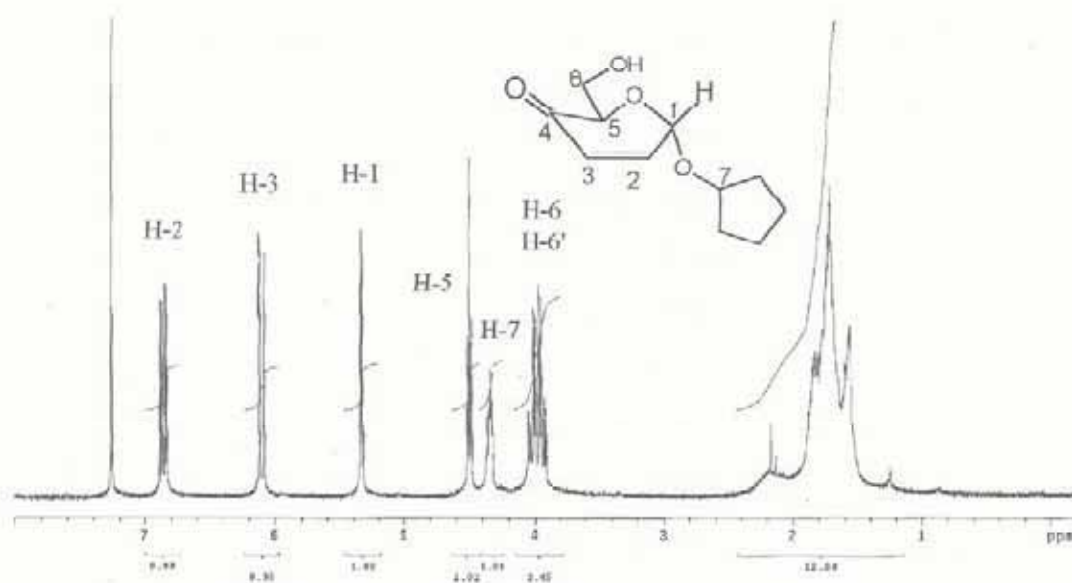
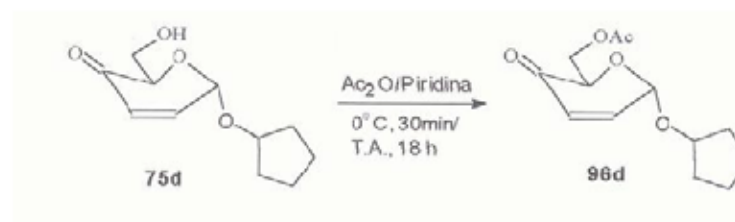


Figura 04: Espectro de RMN ^1H de 300MHz em CDCl_3 do ciclopentil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose 75d

2.3.8. Obtenção do ciclopentil 6-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose 96d

Com objetivo de preparar mais um precursor para síntese de aminoaçúcares decidimos aceticilar a hidroxila livre de 75d com anidrido acético sob condição básica e obtivemos o glicosídeo 2,3-insaturado, denominado ciclopentil 6-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosideo-4-ulose 96d [33], com rendimento de 63% (Esquema 27). É conhecido que a piridina não causa epimerização nesta temperatura [83].



ESQUEMA 27

A análise de infravermelho do ciclopentil 6-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosídeo-4-ulose 96d, apresentou absorções de (C=C), (C=O) e de (OAc) em 1631, 1699 e 1742 cm⁻¹ respectivamente, apoiando a estrutura proposta.

No espectro de RMN ¹H (300MHz) de 96d (figura 05) observa-se a presença do sinal para os prótons olefinicos na região de 6,00-7,00ppm, um deles encontra-se em δ 6,85ppm (dd, 1H, J= 10,20Hz e J=3,60Hz) e o outro em δ 6,07ppm (d, 1H, J=10,20Hz). O primeiro sinal é atribuído ao próton H-2. O sinal em δ 6,07ppm indica um duplete proveniente do acoplamento com H-2, atribui-se a este sinal o próton H-3. O próton anomérico aparece em δ 5,30ppm na forma de um duplete com constante de acoplamento de 3,90Hz. Os prótons do grupo acetila aparecem em δ 2,03ppm, na forma de um simpleto. Os demais prótons são descritos na secção experimental. O composto 96d será usado como precursor para obtenção de aminoaçúcares, conforme será descrito no capítulo 3.

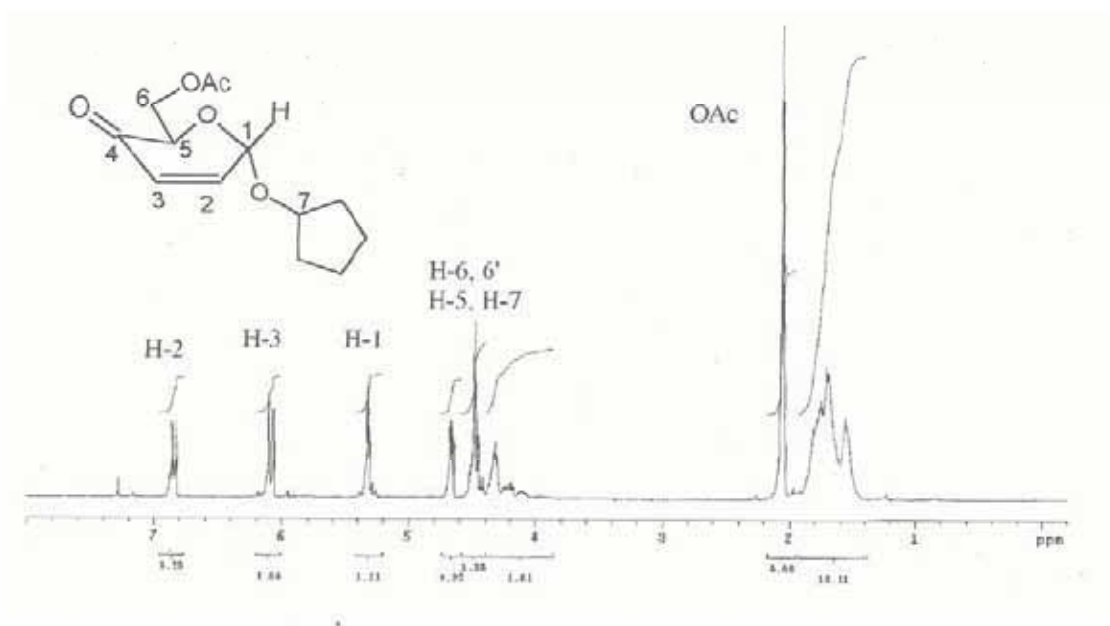


Figura 05: Espectro de RMN ¹H a 300MHz em CDCl₃ do ciclopentil 6-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose 96d.

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

Açúcares metilados, ocorrem em uma série de carboidratos e estão entre os mais estáveis dos açúcares derivados *O*-substituídos [84]. Antes do advento das técnicas espectroscópicas modernas, os métodos de metilação em especial de polissacarídeos foram de suma utilidade para determinar suas estruturas. Nas técnicas clássicas de metilação se emprega um agente metilante (Iodeto de metila, sulfato de dimetila etc.) e uma base que ativa o álcool (hidreto de sódio, hidróxido de sódio etc.).

Uma variedade de métodos de metilação tem sido desenvolvida. A tabela III abaixo, mostra-nos os métodos de metilação mais comuns.

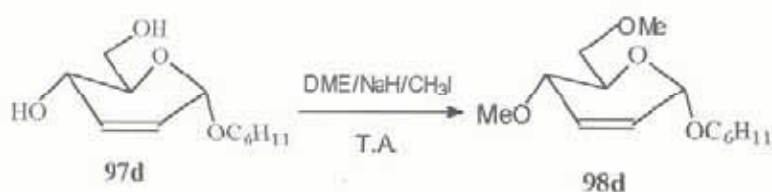
Tabela III: Métodos de metilação mais comuns.

Método	Agente Metilante	Base
Purdie (1903)	CH ₃ I	Ag ₂ O
Haworth (1915)	(CH ₃) ₂ SO ₄	NaOH _{aq}
Kuhn (1961)	CH ₃ I	Ba(OH) ₂ /DMF*
Hakomori (1964)	CH ₃ I	NaH/DMSO

* Outras bases como Sr(OH)₂, BaO ou SrO, também foram empregadas para efetuar a reação de metilação.

O método de Hakomori envolve o uso do ânion dimetilsulfinil como base, preparado pela dissolução de NaH em dimetilsulfóxido (DMSO). Ao carboidrato dissolvido no dimetilsulfóxido é adicionado o iodeto de metila dissolvida no mesmo solvente [1].

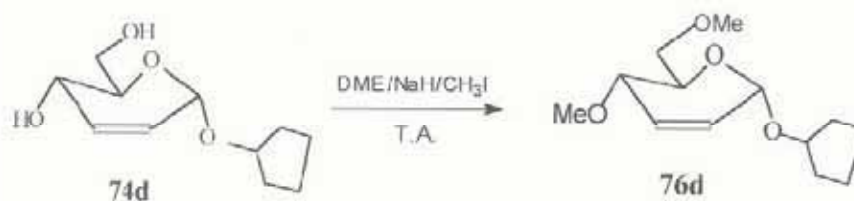
O método de Hakomori modificado permite obter éteres metílicos com excelentes rendimentos [85]. Srivastava e colaboradores [37] realizaram a metilação do ciclohexil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 97 (esquema 28), para fornecer em bom rendimento o composto 98.



ESQUEMA 28

Baseado no que foi descrito resolvemos converter os grupos hidroxila C-4 e C-6 de 74d em metil éter.

A metilação do diol 74d foi realizada utilizando iodeto de metila e hidreto de sódio em 1,2-dimetoxietano (DME), o qual forneceu o composto 76d com rendimento de 67% (esquema 29). O glicosídeo 2,3-insaturado 76d, será utilizado posteriormente na síntese aminoaçúcares.



ESQUEMA 29

A análise de infravermelho do ciclopentil 2,3-didesoxi-4,6-di-O-metil- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 76d, apresentou absorções fracas de (C=C) e de (O-C) em 1650 e 1097 cm⁻¹ respectivamente.

Para elucidar a estrutura do composto 76d, registrou-se o espectro de RMN ^1H (figura 06) em 300MHz em CDCl_3 . Na região de δ 6,02ppm, observa-se um duplete com constante de acoplamento $J = 10,2\text{Hz}$. Este duplete não apresenta nenhum desdobramento adicional, sendo designado para H-3. O outro sinal em δ 5,72ppm mostrou duplo dupletos ($J_{2,3} = 10,2\text{Hz}$, $J_{1,2} = 2,7\text{Hz}$ e $J_{1,4} = 1,8\text{Hz}$), provenientes de um acoplamento com H-1 e outro com H-4. Atribuímos a este sinal o próton H-2. O próton anomérico apareceu em δ 5,04ppm como duplete com $J = 2,7\text{Hz}$. Os prótons dos grupos metoxilas aparecem na região de δ 3,38ppm e δ 3,42ppm, respectivamente, como singletos. Os demais prótons estão na parte experimental.

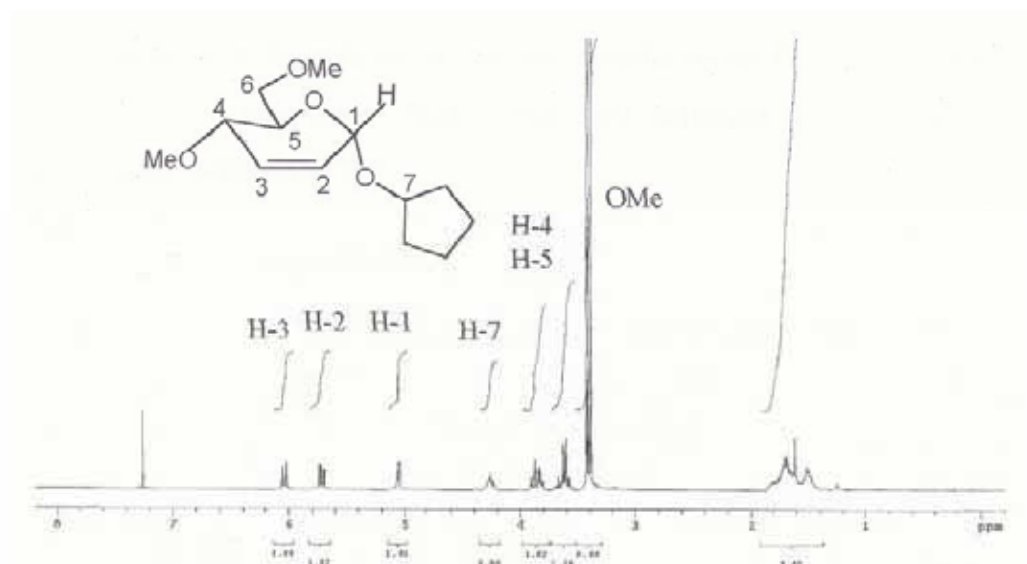


Figura 06: Espectro de RMN ^1H a 300MHz em CDCl_3 do ciclopentil 2,3-didesoxi-4,6-di-*O*-metil- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 76d

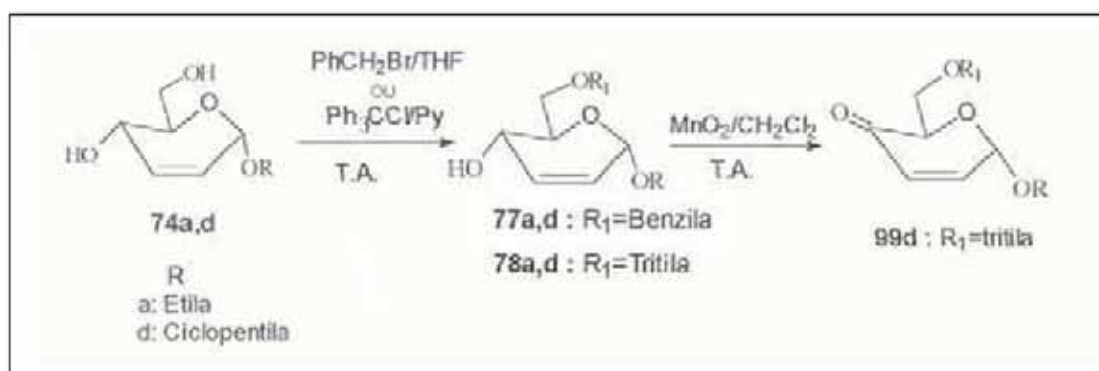
2.3.10. Reação de proteção do alquil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 74a,d

A utilização de grupos protetores tem grande importância na química dos carboidratos e outros produtos naturais [86]. Por exemplo, o grupo benzila [87] é largamente usado como grupo protetor para compostos hidroxílicos devido a sua grande estabilidade e facilidade de ser removido em condições suaves pela hidrogenólise usando paládio como catalisador. Já o

grupo tritila [88] é usado como grupo protetor devido a ser um bom grupo volumoso, sendo facilmente removido usando condição suave ácida e muitas vezes através de reações de hidrogenação com Pt. O grande uso do grupo tritila deve-se ao fato deste ter uma forte tendência de formar carbocátions estáveis, e possuir três grupos fenilas para estabilizar cargas positivas.

Devido as vantagens descritas acima decidimos proteger seletivamente o -OH do C-6.

A proteção da hidroxila no carbono C-6 dos açúcares 74a e 74d (esquema 30), foi realizada através de benzilação [89] e da tritilação [30], fornecendo os açúcares 77a,d e 78a,d com bons rendimento, conforme a tabela IV. A reação de oxidação alílica do composto protegido 78d foi realizada através do método já descrito anteriormente [29,72] e forneceu o composto 99d, a oxidação dos compostos 77a,d e 78a, será realizada posteriormente, empregando a mesma metodologia usada para 78d.



ESQUEMA 30

Tabela IV: Rendimentos dos compostos 77a,d, 78a,d e 99d.

COMPOSTO	RENDIMENTO (%)
77a	67
d	70
78a	75
d	90
99d	73

2.4. CONCLUSÃO

A preparação dos glicosídeos 2,3-insaturados 73a-e foi realizada a partir dos álcoois 72a-e e tri-*O*-acetil-D-glicol (20) catalisada pelo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou por montmorillonite K-10 com excelentes rendimentos. A configuração anomérica dos glicosídeos 2,3-insaturados 73a-e foi determinada após hidrogenação catalítica destes compostos seguida pela análise dos espectros de RMN ^1H que pela constante de acoplamento estabeleceu exclusivamente a configuração α . Outros glicosídeos 2,3-insaturados também foram preparados e serão utilizados posteriormente como precursores de aminoaçúcares e aminoaçúcares de cadeia ramificada. Os glicosídeos 73b-d, 74b-e, 75b-e, 76d, 77a,d, 78a,d, 96d e 99d são novos.

CAPÍTULO 3

SÍNTESE DE AMINOAÇÚCARES

SÍNTESE DE AMINOAÇÚCARES

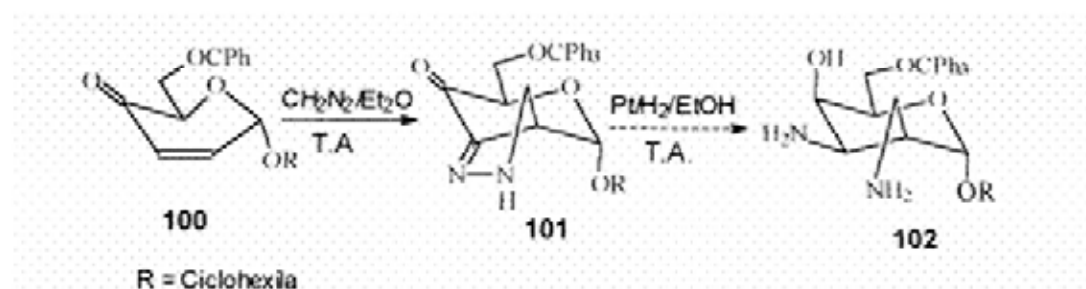
3.1. INTRODUÇÃO

Moléculas de carboidratos que possuem grupo cetônico e ou insaturação olefinica [29,30] são precursores preferidos para preparação de açúcares de cadeia ramificada, aminoaçúcares raros [19,25,90]. Os açúcares de cadeia ramificada e açúcares contendo nitrogênio [33] são duas classes de compostos de considerável interesse biológico devido a ocorrência em muitos antibióticos [91,92]. A neomicina, estreptomicina, kanamicina e outros já citados na introdução geral deste trabalho são exemplos e contém aminoaçúcares como seus componentes [16,93].

As hexenuloses têm sido empregadas em síntese de diferentes tipos de carboidratos [27], entre elas podemos citar as piranosuloses. No passado as piranosuloses eram empregadas na síntese de: a) açúcares raros [90], b) açúcares antibióticos [19] e c) açúcares de cadeia ramificada [25]. Tem-se tentado incorporar grupos funcionais de cetona conjugada e olefinas em moléculas de carboidratos, como nas hexenopiranosuloses.

Cicloadições dipolares são particularmente usadas na síntese de compostos orgânicos contendo nitrogênio. Na química dos carboidratos, reações de cicloadições dipolares têm sido muito usadas na síntese de amino açúcares tais como a daunosamina a partir de precursores

que não são carboidratos [94], porém, reações envolvendo carboidratos como 1,3-dipolos ou dipolarófilos também foram descritos [95]. Métodos alternativos para modificar o anel de algumas hexenuloses por reação de cicloadição, também foram sugeridos [32]. Exemplos deste tipo de reação foram propostos por Srivastava e colaboradores [33], conforme descrito na introdução geral (pag. 6). A reação de adição de diazometano a uma enona sob condições brandas, leva à formação de pirazolina [27,96], composto 101, que pode ser transformada num diaminoaçúcar de cadeia ramificada 102 (esquema 31).



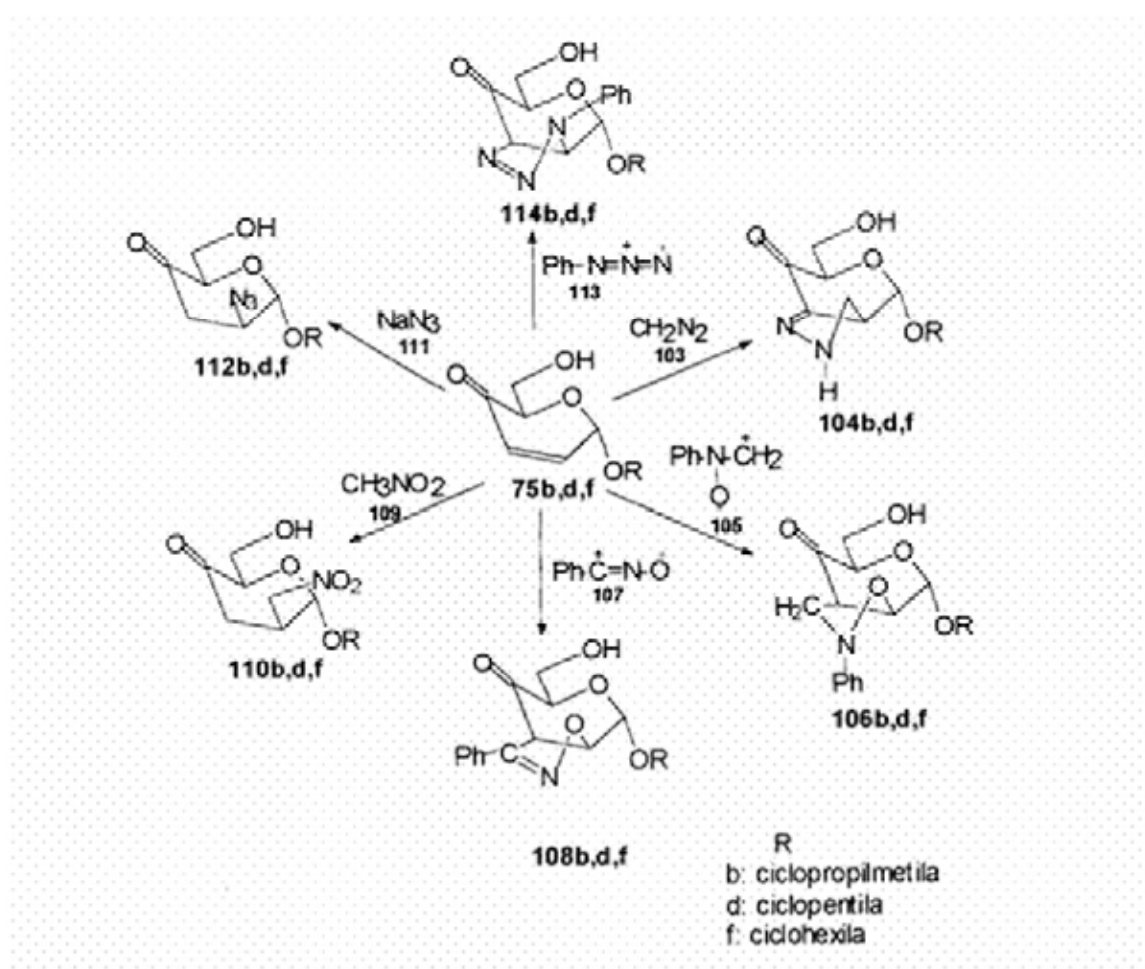
ESQUEMA 31

3.2. ESTRATÉGIAS SINTÉTICA

Alguns métodos de síntese de aminoaçúcares, diaminoaçúcares e açúcares de cadeia ramificada têm sido descritos na literatura, como já foi mencionado anteriormente. No nosso caso, para síntese de aminoaçúcares e açúcares de cadeia ramificada o material de partida utilizado foi a 2,3-didesoxi-hex-2-enopiranos-4-ulose e as metodologias utilizadas foram reações de cicloadição 1,3-dipolar e adição nucleofílica 1,4. Entretanto, outras tentativas de síntese foram propostas e realizadas.

No esquema 32 são demonstrados seis metodologias de síntese para obtenção de precursores de aminoaçúcares e diaminoaçúcares. A primeira consiste na adição de diazometano 103 a dupla ligação dos compostos 75b,d,f que resultará nos compostos 104b,d,f. A adição de óxido de metilidenoanilina 105 aos compostos 75b,d,f fornecendo os compostos 106b,d,f aparece como segunda metodologia. Outras metodologias utilizadas

foram: a) adição 1,4 de nitrometano 109 às enonas 75d,f, resultando nos compostos 110d,f; b) adição 1,4 de azida de sódio 111 às enonas 75d,f fornecendo os compostos 112d,f e por fim experimentamos a adição 1,3-dipolar de óxido de benzonitrila 107 e fenil azida 113 aos composto 75d,f para obtenção dos compostos 108d e 114d,f respectivamente. Além das metodologias citadas acima, como o objetivo inicial deste trabalho é a síntese de aminoaçúcares, realizou-se também algumas reações de epoxidação do diol 74d e do derivado 4,6-di-*O*-metil 76d para em seguida tentar-se a abertura dos epóxidos segundo método descrito na literatura [97,98]. No final deste capítulo, serão discutidas estas sínteses.



ESQUEMA 32

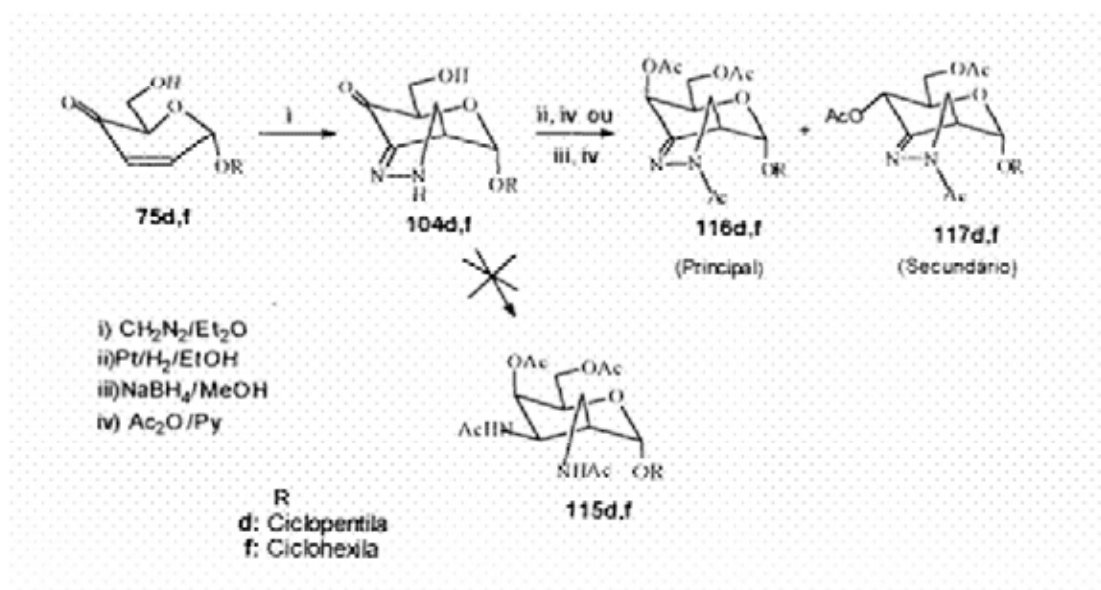
3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1. Reação de cicloadição 1,3-dipolar de diazometano as enonas 75d,f.

A reação de adição 1,3-dipolar em alqueno para síntese de anéis de cinco membros é uma reação clássica em química orgânica. A reação de cicloadição 1,3-dipolar foi primeiramente descrita por Buchner [99], quando estudou a reação do éster diazoacético com ésteres α,β -insaturados. Walborsky e colaboradores [100] foram provavelmente um dos primeiros a focalizar o intermediário pirazolina na reação de cicloadição 1,3-dipolar de diazolacano com alqueno quiral.

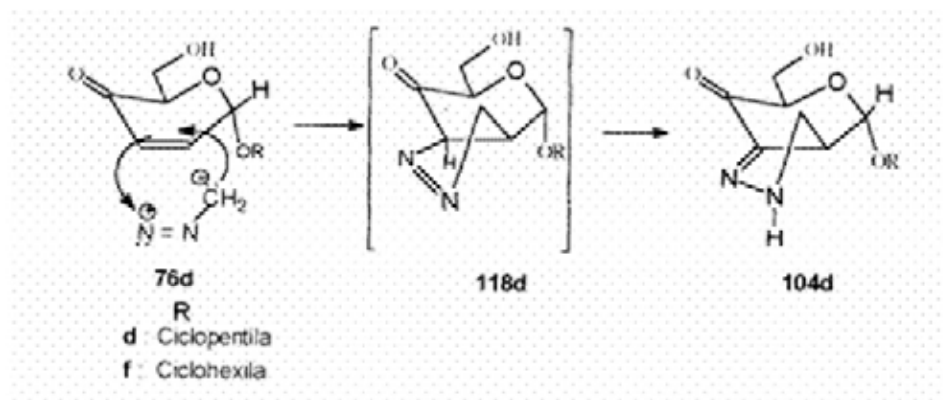
O diazometano e seus derivados reagem com cetonas e olefinas sob condições suaves para fornecer em bom rendimento uma variedade de compostos heterocíclicos de grande interesse. A adição de diazometano às cetonas α,β -insaturados ocorre na dupla ligação $H_2C=CH_2$ para formação de pirazolina.

Visto que os compostos 75d,f foram preparados em maior quantidade, decidiu-se realizar uma reação de adição 1,3-dipolar de diazometano seguida da transformação em diaminoaçúcares. Inicialmente, foi adicionado diazometano aos compostos 75d,f resultando nos compostos 104d [33]. A posterior hidrogenação catalítica de 104d e acetilação possivelmente levaria ao composto 115d. No entanto, foram isolados dois compostos, um sendo o principal e outro secundário que são designados como 116d e 117d. Os mesmos produtos foram isolados após tratamento de 104d com $NaBH_4$ seguido da acetilação (esquema 33).



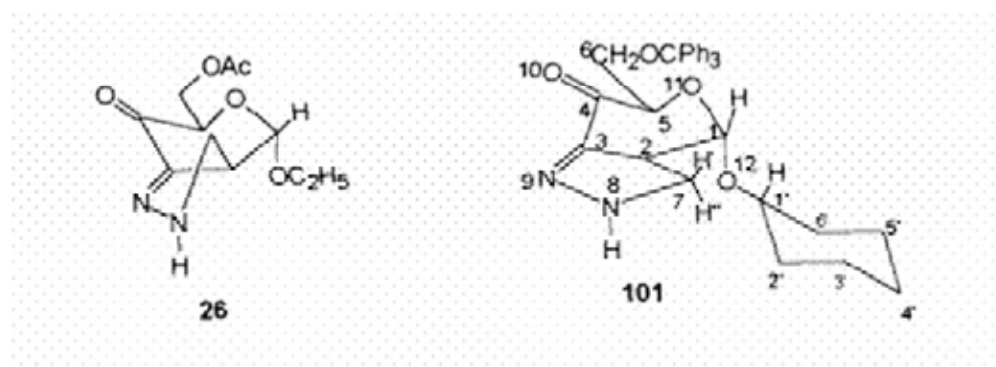
ESQUEMA 33

No esquema 34 é mostrado a formação do intermediário 118 que por tautomerização fornece o produto 104d. A adição ocorreu do lado oposto à aglicona, tendo como comparação trabalhos semelhantes [33,96].



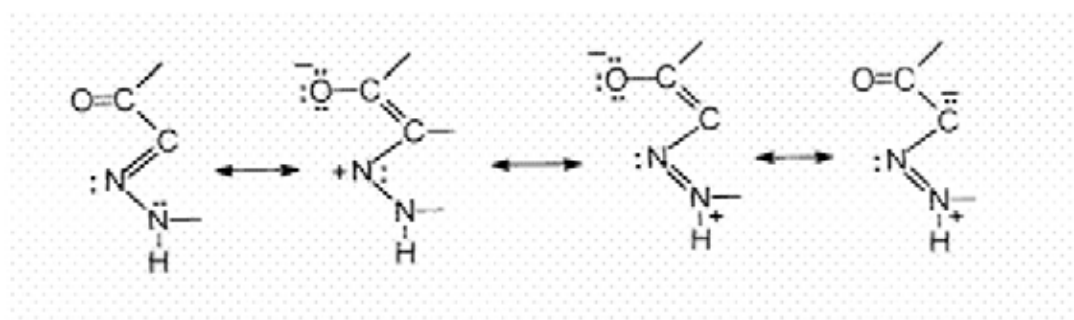
ESQUEMA 34

A literatura [33,96] cita a preparação de substâncias similares a 104d,f, como exemplos podemos citar os compostos etil 6-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hex-2-enopiranoside-4-ulo-(2,3,3',4')-2-pirazonila (26) e ciclohexil 6-*O*-tritol-2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hex-2-enopiranoside-4-ulo-(2,3,3',4')-2-pirazolina (101).



Com relação ao composto 101, o estudo para reavaliar a conformação e configuração foi feita novamente através dos dados de RMN (^1H e ^{13}C) e também através de cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares (AM1) [101]. O resultado mostra que o ângulo de torção $\text{H}(1)\text{-C}(1)\text{-C}(2)\text{-H}(2)$ é $-131,64^\circ$ e o hidrogênio anomérico está orientado equatorialmente.

Os cálculos semi-empíricos também mostram que a função $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ comporta-se de maneira semelhante a uma cetona á,â-insaturada. O átomo de carbono e hidrogênio da ligação $\text{C}=\text{N}$ tem carga atômica de $-0,2087$ e $0,0394$ e.u., respectivamente. Isto pode ser visto pela forma de ressonância abaixo.



Os cálculos também mostram o ângulo diedral $\text{H}(8)\text{-N}(8)\text{-C}(7)\text{-H}(7')$ como $16,86^\circ$ e $\text{H}(7'')\text{-C}(7)\text{-N}(8)\text{-H}(8)$ como $103,56^\circ$. Com isto, supõe-se que inversão do $\text{N}(8)$ é lenta. O ângulo de torção $\text{O}(12)\text{-C}(1)\text{-O}(11)\text{-C}(5)$ de $75,35^\circ$ também confirma a disposição pseudo-axial de $\text{O}(12)$.

3.3.2. Determinação da estrutura dos compostos 116d,f

O espectro de IV do composto 116d apresentou absorção de (N-Ac) em 1660, (OAc) em 1744 e (-C-O-) em 1048 cm^{-1} .

As estruturas dos compostos 116d e 117d foram determinadas através de espectro de RMN ^1H em 300MHz. O espectro de 116d (figura 07) mostrou o total desaparecimento dos prótons olefinicos. O próton anomérico apareceu em δ 4,78 ppm como um duplete com constante de acoplamento de 6,60Hz. Este acoplamento inicialmente dificultou a determinação da estrutura. Entretanto, o outro sinal em δ 5,85ppm apareceu como um duplo duplete tendo valores de $J= 5,1\text{Hz}$ e $1,5\text{Hz}$ respectivamente. Este deslocamento em campo mais abaixo que o esperado, é designado como H-4. Esta atribuição pode ser confirmada pelo acoplamento de 5,1Hz com H-5 que somente pode acontecer se H-4 for equatorial e a conformação torcida. Se H-4 fosse axial o acoplamento deveria ser maior. Uma informação adicional pode ser obtida pelo acoplamento de 1,5Hz que ocorre somente quando H-2 e H-4 ficam na posição equatorial porque este arranjo é o tipo W e é adequada para o acoplamento [102]. O sinal em δ 3,27ppm é atribuído ao próton H-2. Três sinais apareceram como simpletos, na região de 2,27-2,08ppm indicando os grupos *N*- e *O*-acetis. Os demais prótons são mostrados na secção experimental.

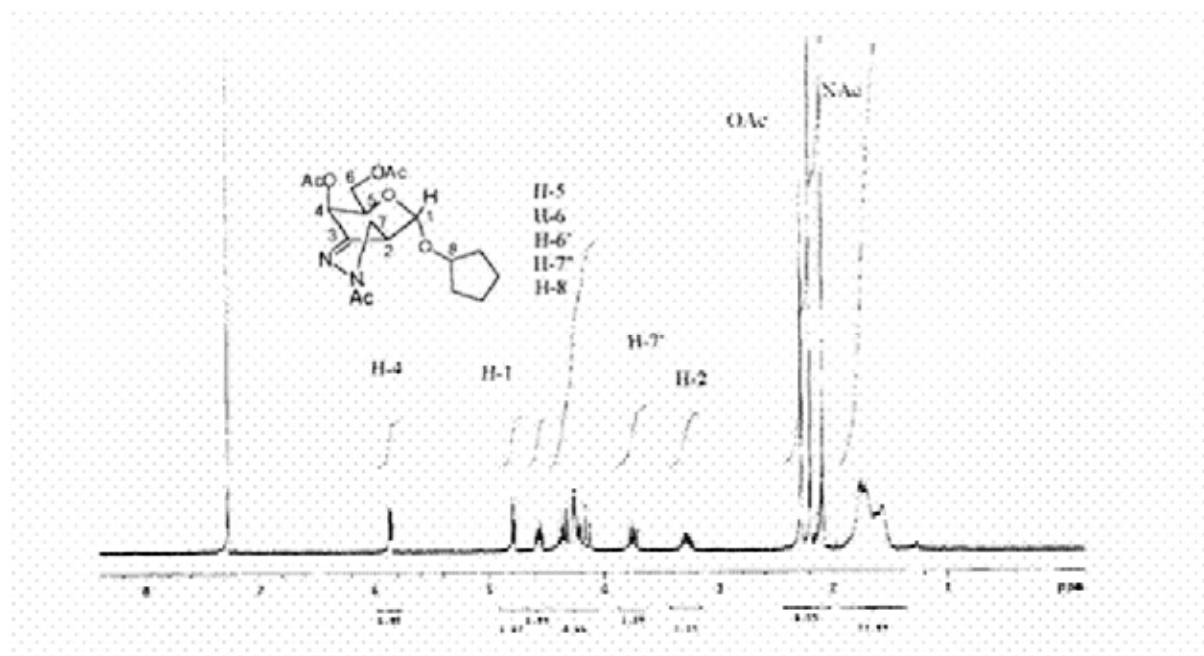


Figura 07: Espectro de RMN ^1H a 300MHz em CDCl_3 do composto 116d

3.3.3. Cálculos Semi-empíricos dos Orbitais Moleculares (AM1) do composto 116d.

A constante de acoplamento de 6,6Hz entre H-1 e H-2 sugere um ângulo de torção de 130° . Os cálculos semi-empíricos dos orbitais moleculares (AM1) do composto 116d forneceram um valor de $-140,71^\circ$ para o ângulo de torção $\text{H}(2)\text{-C}(2)\text{-C}(1)\text{-H}(1)$, o que deu uma idéia sobre a conformação do composto estável, e apoiou que a glicona é orientada pseudo-axialmente ou quasi-axial (Figura 08) ou o hidrogênio anomérico está orientado na posição quasi-equatorial.

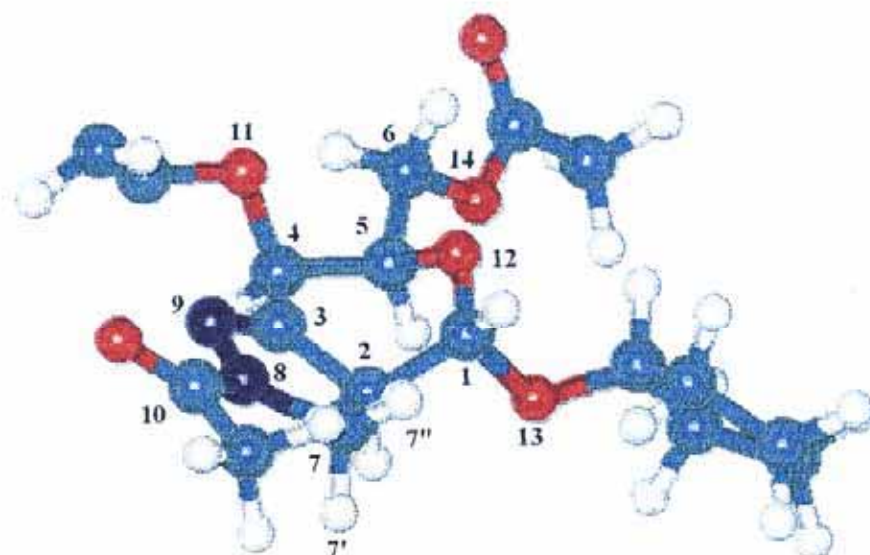


Figura 08: Estrutura do composto 116d obtido por cálculos AM1

Os cálculos semi-empíricos mostram também que o ângulo diedral O(13)-C(1)-O(12)-C(5) de $81,9^\circ$ confirma a orientação pseudo-axial do O(13). O modelo molecular indica que os cinco átomos de carbono C(1)-C(5) do anel piranosídico são quase planares e o oxigênio do anel está acima do plano. O grupo CH₂ do anel pirazolínico está disposto equatorialmente e o calor de formação do anel pirazolínico segundo os cálculos de AM1 é igual a -258,2 Kcal/mol.

A tabela V foi montada de acordo com a figura 08. Nela são mostrados cargas atômicas, comprimentos de ligação e ângulos de ligação de alguns átomos do composto 116d com o grupo ciclopentila orientado quasi-axialmente no C-1 obtido pelos cálculos semi-empíricos dos orbitais moleculares (AM1)

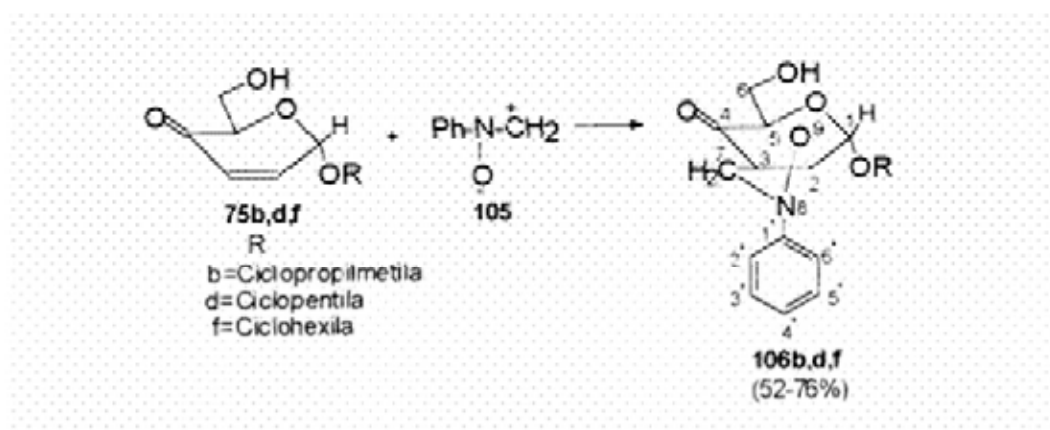
Tabela V: Cargas atômicas, comprimentos de ligação, ângulos de ligação e torção de ciclopentil *N*-Acetil-4,6-di-*O*-Acetil- α -D- *l*-xohexopiranosídeo- (2,3:3',4')-2-pirazolina 116d.

Átomos		AM1	
Cargas atômica (e.u.)			
C(1)	0,158	N(9)	0,070
C(2)	-0,129	N(8)	-0,306
C(3)	-0,169	C(7)	-0,043
C(4)	0,079	O(11)	-0,269
Comprimento de Ligação (Å)			
C(1)-O(13)	1,417	N(8)-N(9)	1,356
C(1)-O(12)	1,418	N(8)-C(10)	1,410
C(2)-C(3)	1,528	C(3)-C(4)	1,494
C(3)-N(9)	1,318	C(4)-O(11)	1,431
N(8)-C(7)	1,482		
Ângulo de Ligação (°)			
H(2)-C(2)-C(3)	110,7	C(2)-C(3)-N(9)	103,3
C(1)-C(2)-C(7)	115,2	H(1)-C(1)-O(13)	112,2
C(2)-C(3)-N(9)	113,6	C(1)-O(12)-C(5)	114,8
C(3)-N(9)-N(8)	109,3	O(12)-C(5)-C(6)	106,2
C(2)-C(4)-C(5)	108,4	O(12)-C(5)-H(5)	109,0
C(2)-C(3)-C(4)	117,9		
Ângulo de torção (°)			
O(13)-C(1)-C(2)-H(2)		-16,5	
H(2)-C(2)-C(1)-H(1)		-140,7	
O(13)-C(1)-O(12)-C(5)		81,9	
H(2)-C(2)-C(7)-H(7')		127,5	
H(2)-C(2)-C(7)-H(7'')		4,6	
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)		-21,1	
C(2)-C(7)-N(8)-N(9)		-4,5	
H(5)-C(5)-C(6)-H(6)		92,9	
H(5)-C(5)-C(6)-H(6')		-144,1	
C(3)-N(9)-N(8)-C(7)		3,1	
C(2)-C(3)-N(9)-N(8)		-0,1	
C(10)-N(8)-C(7)-H(7')		-53,8	
C(10)-N(8)-C(7)-H(7'')		66,9	

3.3.4. Reação de cicloadição 1,3-dipolar de nitrona a enonas 75b,d,f

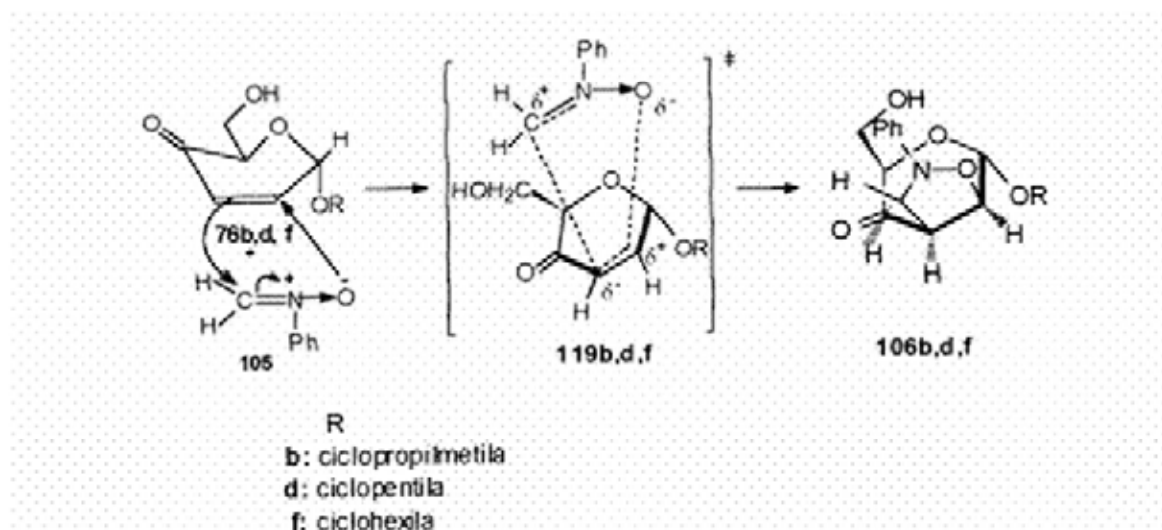
Reação de cicloadição 1,3-dipolar envolvendo nitronas tem sido usada como rota sintética para obtenção de importantes drogas, alcalóides e aminoaçúcares [94]. Cicloadição de nitrona e compostos carbonílicos á,â-insaturados derivados de açúcares abrem caminho para uma nova funcionalização de molécula de açúcar [95].

Considerando o objetivo inicial que é a síntese de aminoaçúcares. Realizou-se uma reação de cicloadição 1,3-dipolar e *N*-fenilnitrona 105 [95,103] aos compostos 75b,d,f (esquema 35), resultante na formação de 106b,d,f com bons rendimentos.



ESQUEMA 35

A adição de óxido de metilidenoanilina 105 à dupla ligação C2-C3 de 75b,d,f ocorre em face oposta aglicona dando uma isoxazolidina. Assumindo ataque anti, a nitrona derivada da formanilina reage exclusivamente via o estado de transição 119 mostrado no esquema 36 para produzir os compostos heterocíclicos 106b,d,f.



ESQUEMA 36

3.3.5. Determinação da Estrutura dos Compostos 106b,d,f

Quanto ao espectro de IV, o composto 106d apresentou absorção de (OH) em 3467, (C=O) em 1670 e (-C-O-) em 1053 cm^{-1}

A estrutura e configuração do anel piranosídico dos produtos 106b,d,f foram deduzidas com base no espectro de RMN ^1H . O espectro de ressonância magnética nuclear protônica (figura 09) em 300 MHz de 106d em CDCl_3 mostra o próton anomérico na região a 5,18ppm como um singlete largo. Irradiação do próton anomérico simplificou o sinal de duplete de duplete (dd, J 1,0Hz e J= 8,4Hz) em a 4,35ppm para duas linhas com perda de acoplamento de 1,0Hz indicando este sinal como H-2. O sinal a 3,40ppm indica um quarteto com uma das constantes de acoplamento igual a 8,4hz proveniente de um acoplamento com H-2, atribuímos a este sinal o próton H-3. Irradiação do próton H-3 em 3,40ppm simplificou os sinais: a) um duplete de duplete em a 3,78ppm (J= 1,2Hz e 7,5Hz) para um singlete indicando a presença dos prótons H-7' e H-7'', b) um duplete de duplete a 4,35ppm (J 1,0Hz e J=8,4Hz) para um singlete o que confirma a presença do H-2 nesta região, a constante de acoplamento geminal entre H-7' e H-7'' é de aproximadamente 12,0Hz. Os prótons H-6, H-6', H-5 aparecem entre

à 4,17-3,85 ppm. Os prótons aromáticos do grupo fenila foram atribuídos na faixa a 7,26-7,42 (m, 2H, H-2' e H-6'), 7,15-7,00 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5'). Os demais prótons são descritos na secção experimental.

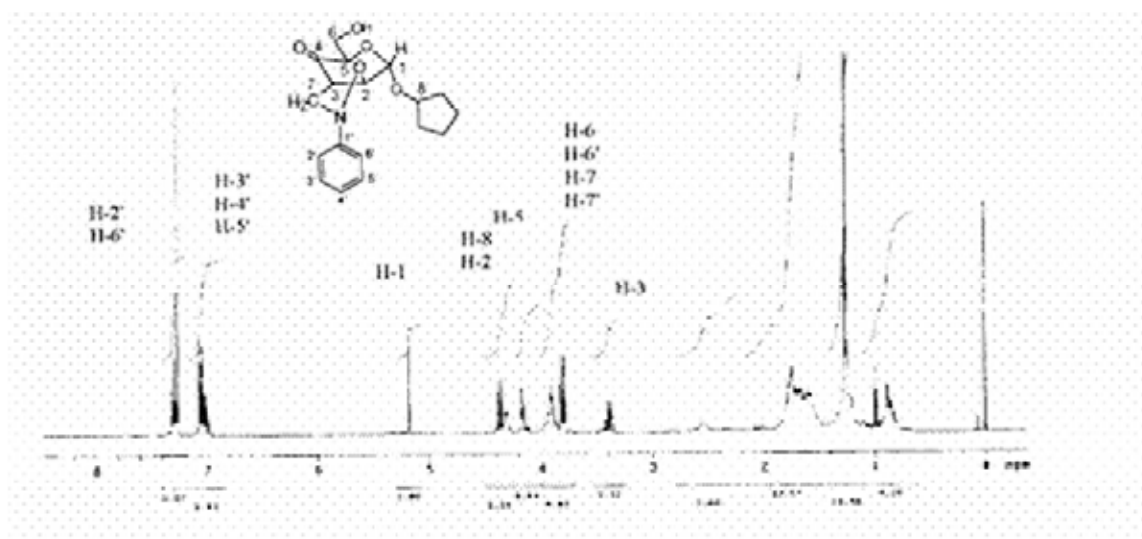


Figura 09: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 do composto 106d

3.3.6. Cálculos Semi-empíricos dos Orbitais Moleculares (AM1) do composto 106d

Para ter mais entendimento sobre a conformação e configuração do composto 106d, foi feito os cálculos semi-empíricos dos orbitais moleculares usando o método AM1.

O cálculo forneceu um valor de $-102,22^\circ$ para o ângulo de torção $\text{H}(2)\text{-C}(2)\text{-C}(1)\text{-H}(1)$, o que deu uma idéia sobre a conformação do composto estável, e também mostrou que o hidrogênio anomérico está orientado na posição equatorial (Figura 10). Comparando este deve ser em torno de 100° , Os cálculos também mostraram que o ângulo diedral $\text{O}(12)\text{-C}(1)\text{-O}(11)\text{-C}(5)$ de $70,10^\circ$ estabelece a orientação pseudo-axial do oxigênio do $\text{O}(12)$. A estrutura do composto 106d obtido pelo cálculo semi-empírico (AM1) é mostrado na figura 10.

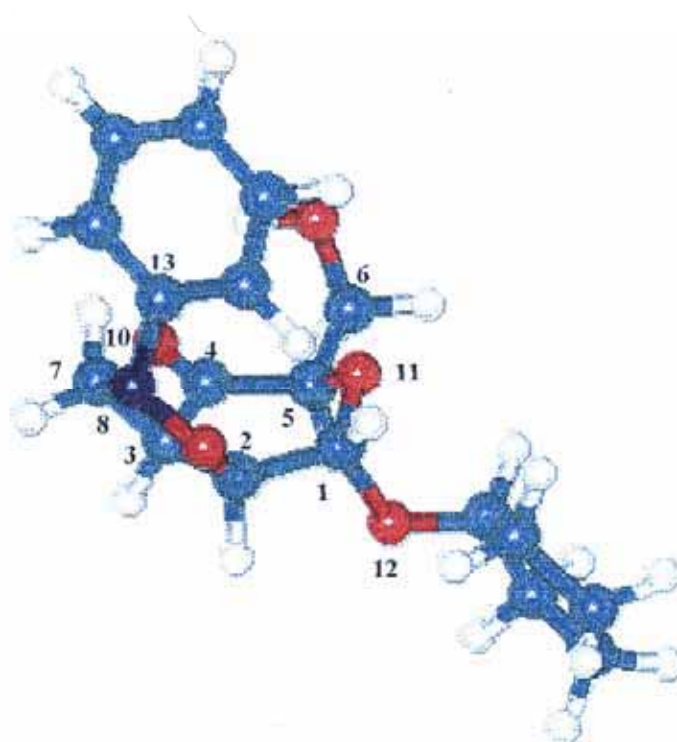


Figura 10: Estrutura do composto 106d obtido por cálculos AM1.

O modelo molecular indica que os cinco átomos de carbono do anel piranosídeo são quase planares e o oxigênio do anel está acima do plano. O oxigênio do anel isoxazolidínico está disposto equatorialmente e o calor de formação do anel isoxazolidínico segundo os cálculos de AM1 é de $-146,17$ kcal/mol.

A tabela VI foi montada de acordo com a figura 10. Nela são mostrados cargas atômicas, comprimentos de ligação e ângulos de ligação de alguns átomos do composto 106d com o grupo ciclopentila orientado quasi-axialmente no C-1 obtido pelos cálculos semi-empíricos dos orbitais moleculares (AM1).

Tabela IV: Cargas atômicas, comprimentos de ligação, ângulo de ligação e de torção de ciclopentil *α-D-lixo*-hexonopiranosídeo-4-ulo-(2,3:4',5')-isoxazolidina (106d).

Átomos		AM1	
Cargas atômica (e.u.)			
C(1)	0,123	N(8)	-0,020
C(2)	-0,014	O(9)	-0,192
C(3)	-0,183	C(7)	-0,109
C(4)	0,225	O(10)	-0,291
Comprimento de Ligação (Å)			
C(1)-O(12)	1,416	N(8)-O(9)	1,352
C(1)-O(11)	1,412	C(3)-C(4)	1,502
C(1)-C(2)	1,535	C(4)-O(10)	1,253
C(2)-C(3)	1,532	O(11)-C(5)	1,424
C(7)-N(8)	1,484	C(5)-C(4)	1,512
Ângulo de Ligação (°)			
H(2)-C(2)-C(1)	108,8	H(1)-C(1)-O(11)	102,6
H(7')-C(7)-N(8)	113,0	H(2)-C(2)-O(9)	104,4
O(9)-N(8)-C(7)	108,2	O(12)-C(1)-H(1)	112,8
H(7'')-C(7)-N(8)	106,1	O(9)-N(8)-C(1')	121,6
C(1)-O(11)-C(5)	114,3	O(11)-C(5)-H(5)	109,3
Ângulo de torção (°)			
O(12)-C(1)-O(11)-C(5)	+70,1		
H(2)-C(2)-C(1)-H(1)	-102,2		
H(2)-C(2)-C(3)-H(3)	+0,9		
H(2)-C(2)-C(3)-C(4)	-119,8		
H(3)-C(3)-C(2)-O(9)	-112,2		
N(8)-O(9)-C(2)-C(3)	-10,1		
C(2)-O(9)-N(8)-C(1')	-113,6		
H(2)-C(2)-O(9)-N(8)	-128,0		
O(11)-C(5)-C(4)-H(10)	137,4		
O(9)-N(8)-C(7)-C(3)	-8,7		
C(3)-C(7)-N(8)-N(1')	116,5		

A estabilidade relativa do composto 120d, foi também determinada por cálculos semi-empíricos (AM1). A geometria do *N*-óxido de metilidenoanilina 105 e composto foi totalmente otimizada. Subseqüente cálculos de AM1 mostram que o composto 120d apresenta calor de formação de $-143,83$ kcal/mol.

Comparando o calor de formação do composto 106d cujo valor é igual a $-146,17$ kcal/mol com o calor de formação do composto 120d de $-143,83$ Kcal/mol, figura 11, observa-se que o calor de formação de 120d é maior, o que leva a acreditar ser o composto 106d mais estável. O ataque da nitrona para produzir o composto 120d é possível a partir dos cálculos de AM1. O modelo molecular sugere que o ataque via estado de transição 119d é favorecido e pode explicar a formação seletiva do composto 106d. Para a conformação menos estáveis de 120d, acredita-se que interações estéricas são geradas entre o oxigênio da nitrona e o oxigênio O(12) ligado ao C(1).

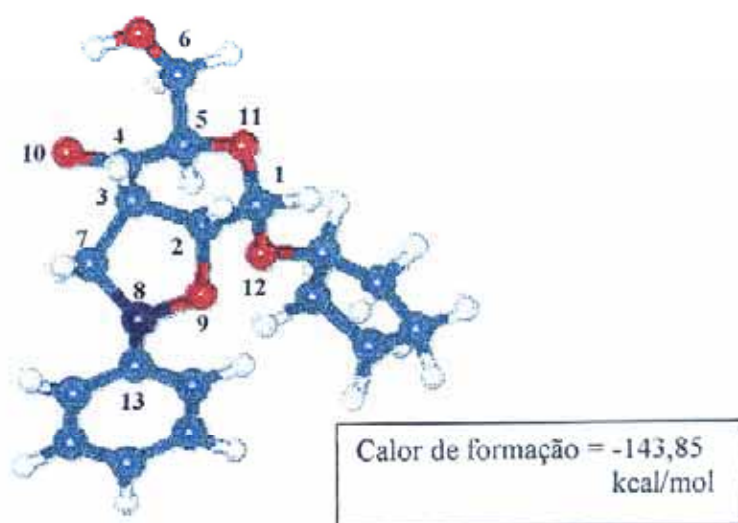
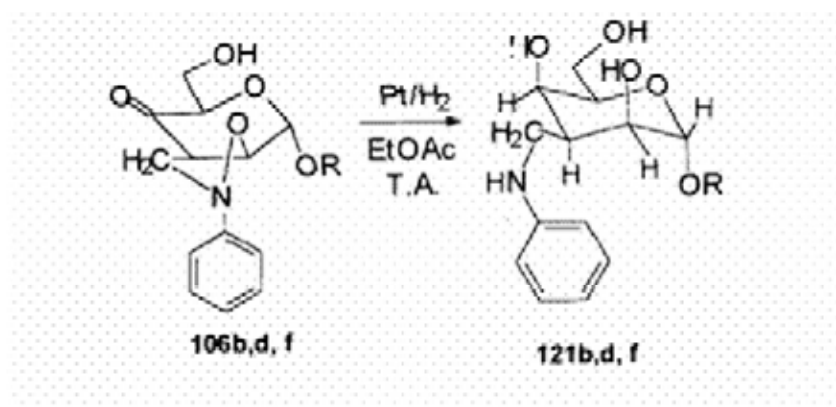


Figura 11: Conformação mais estável dos compostos 120d

3.3.7. Hidrogenação Catalítica dos Compostos 106b,d,f

A redução da função carbonílica no carbono C-4 e a abertura do anel isoxazolidina dos compostos 106b,d,f foi realizada pela hidrogenação catalítica com PtO_2 em acetato de etila

sob pressão de 1,5 atm por 4h fornecendo os compostos 12b,d,f com rendimentos quantitativos, após purificação cromatográfica (esquema 37).



ESQUEMA 37

As estruturas dos alquil 3-desoxi-3-fenilaminometil- α -D-talopiranosídeo 121b,d,f, foram deduzidas pelo espectro de RMN ^1H (figura 12). O deslocamento químico $\delta_{\text{H-1}}$ 4,95 ppm com constante de acoplamento $J_{1,2} = 1,3\text{Hz}$ sugere uma configuração α . O sinal em δ 3,65ppm, atribuído a H-4, apareceu como um pico largo com $W/2 = 6,4\text{Hz}$. Isso significa que os acoplamentos de H-3 e H-5 com H-4 são $\sim 3,0$. Por isso, H-4 deve ser equatorial, comprovando a conformação *talo*. O espectro bidimensional (COSY, figura 13) mostra claramente a correlação entre H-4 com H-5 e H-3. Um tripleto parecido com um duplete de tripleto, apareceu em 3,94ppm ($J = 3,3\text{Hz}$), este sinal é atribuído para H-5. O duplete em δ 3,97 ppm ($J = 3,3\text{Hz}$) é designado para H-6 e H-6' uma vez que irradiação do próton em δ 2,13 simplificou os sinais de duplete de duplete em δ 3,56ppm (dd, $J = 7,8\text{Hz}$ e $J = 13,5\text{Hz}$) e duplete de duplete em δ 3,45 ppm (dd, $J = 6,5\text{Hz}$ e $J = 13,8\text{Hz}$) ambos para um duplete. Estes sinais são atribuídos para os prótons H-7' e H-7'', respectivamente. Os demais sinais são mostrados na parte experimental.

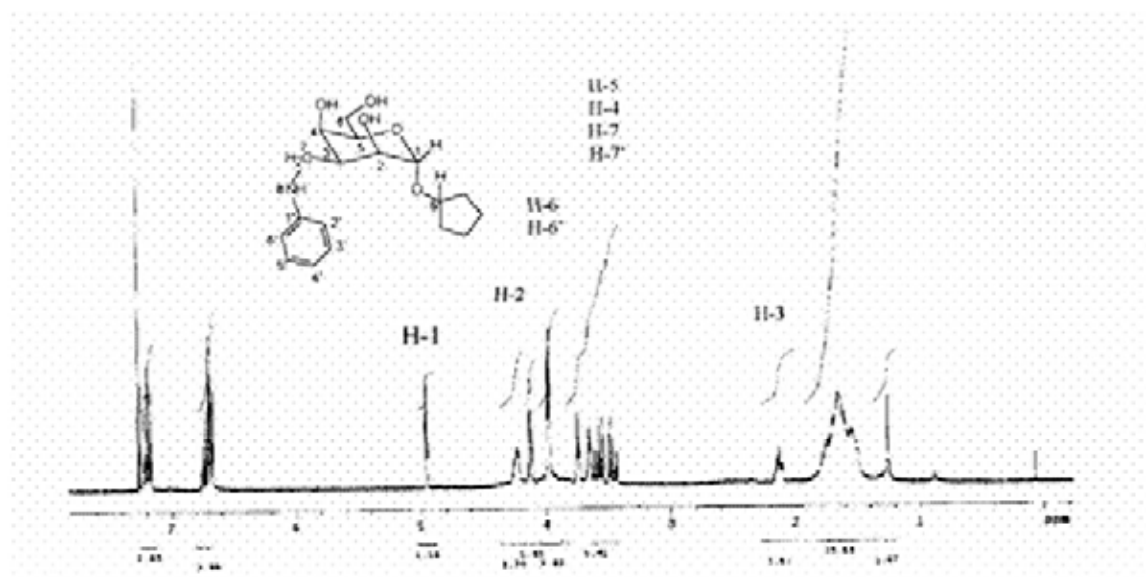


Figura 12: Espectro de RMN ^1H (300MHz) em CDCl_3 de ciclopentil 3-desoxi-3-*N*-fenilaminometil- α -*D*-talopiranosideo 121d.

A figura 13 mostra o espectro bidimensional do composto de *ciclopentil 3-desoxi-3-N-fenilaminometil- α -D-talopiranosideo* 121d.

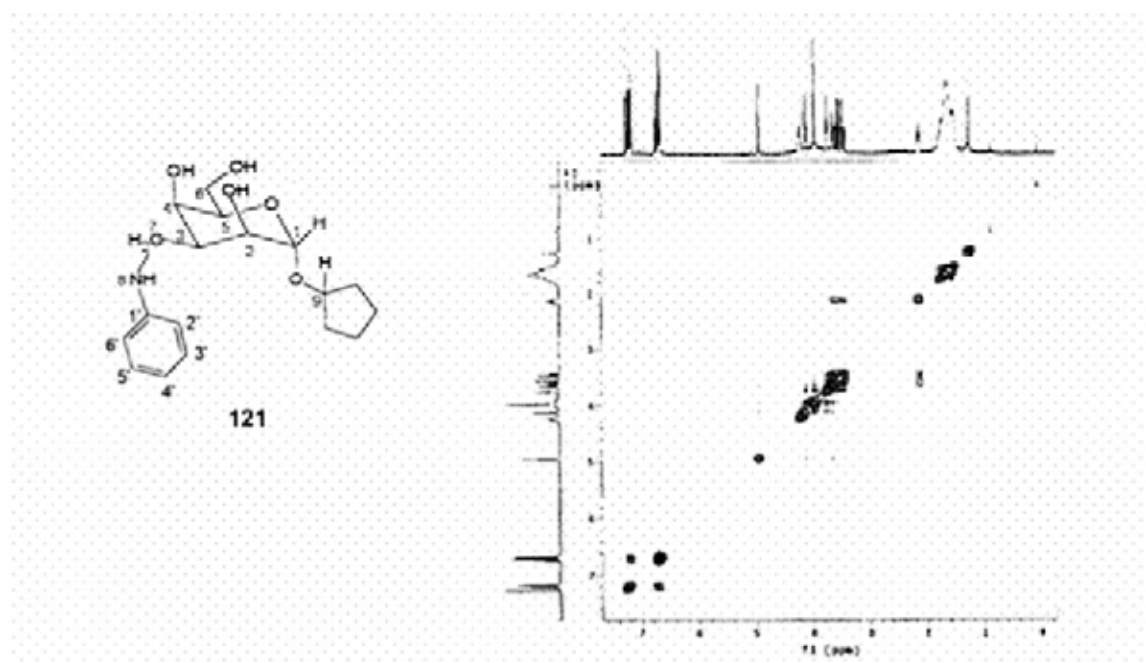
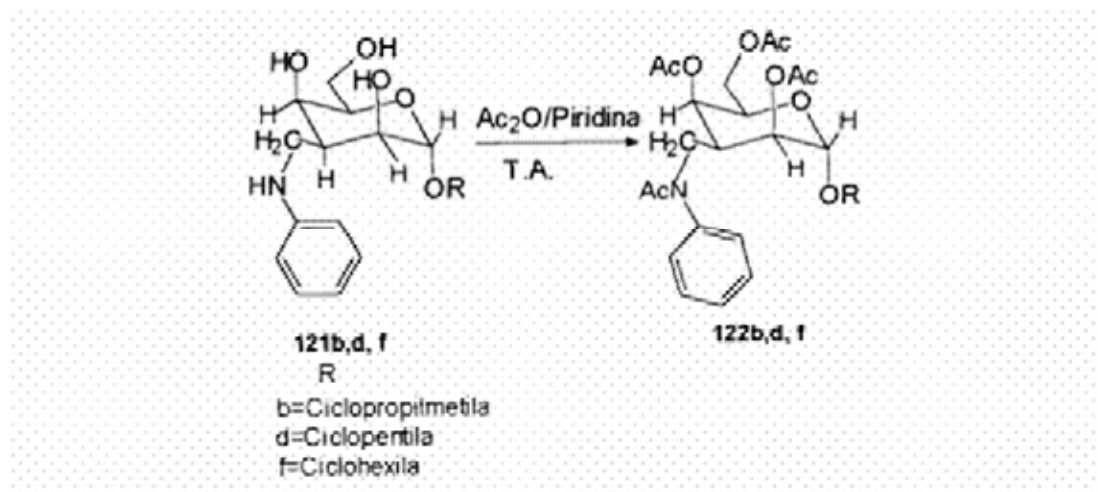


Figura 13: Espectro COSY de ciclopentil 3-desoxi-3-*N*-fenilaminometil- α -*D*-talopiranosideo 121d.

Para ter uma melhor idéia das estruturas dos compostos 12b,d,f nos espectros de RMN ^1H , a acetilação foi realizada (esquema 38). Tal acetilação ocorreu para render os derivados *N*- e *O*-acetis 122b,d,f.



ESQUEMA 38

Os espectros de infravermelho dos compostos 122b,d,f apresentaram absorções em 1745 (OAc), 1664 (N-Ac), 1595 (C-C do anel aromático e 1052 (C-O) cm^{-1} .

Os espectros de RMN ^1H dos compostos acetilados mostram quatro sinais entre δ 1,79 e 2,14 ppm, que são devido aos grupos *N*- e *O*-acetis. O sinal do grupo *N*-acetil aparece em δ 1,79 ppm como um singlete. Para confirmação da estrutura de 122b,d,f irradiação do próton H-3 em δ 2,36 ppm simplificou três sinais. Um sinal de duplete em δ 4,70 ppm (d, $J=2,4\text{Hz}$) para um singlete que foi atribuído para H-4, e os outros dois sinais, um δ 4,12 ppm (dd, $J=5,1\text{Hz}$ e $J=15,3\text{Hz}$) para um duplete e outro em δ 3,54 ppm (dd, $J=5,7\text{Hz}$ e $J=13,8\text{Hz}$) também para um duplete. Estes sinais são atribuídos para o próton H-7' e H-7'', respectivamente (figura 14).

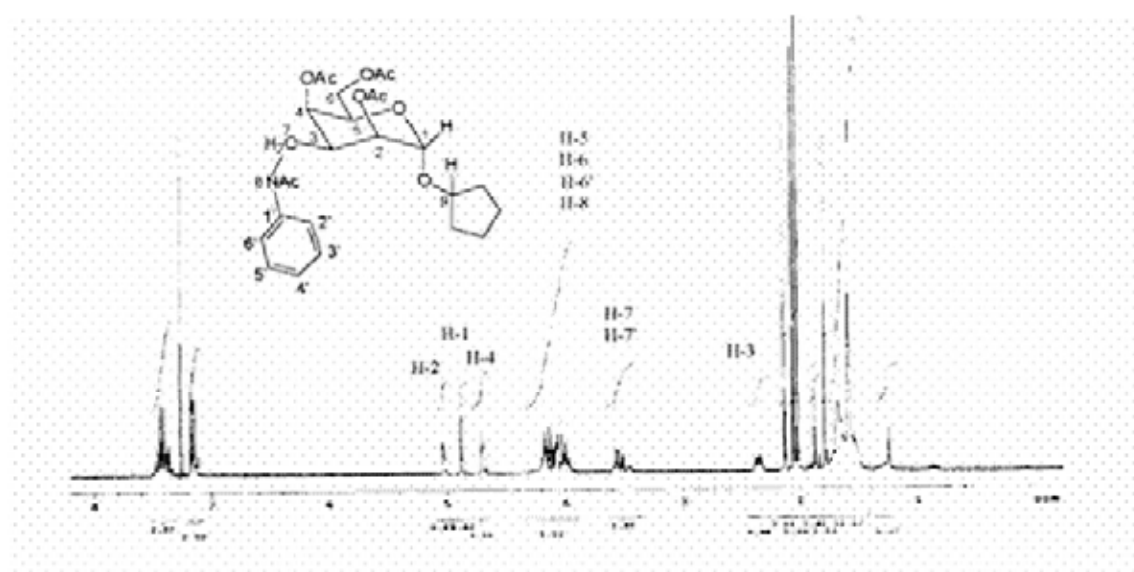


Figura 14: Espectro de RMN ¹H (300MHz) em CDCl₃ Ciclopentil 2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi-3-*N*-acetil-*N*-fenilaminometil-á-D-talopiranosideo (121d).

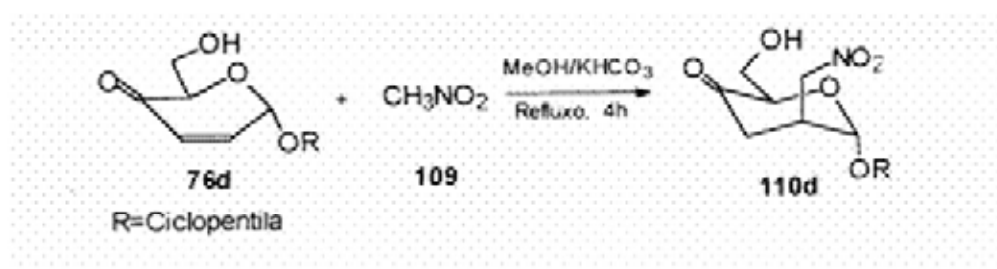
3.3.8. Síntese de aminoaçúcares através da adição nucleofílica 1,4

A adição nucleofílica 1,4 de um ion carbânion estabilizado à dupla ligação ativada de um composto carbonílico α,β-insaturado, denominada adição de Michael, tem uso apreciável na química dos carboidratos e constitui uma importante metodologia para funcionalização de monossacarídeos [38]. Exemplos diferentes de adição de Michael de nitrogênio nucleofílico incluindo aminas a hex-2-enose [104] e 3-nitro-hex-2-enopiranosídeo [105] têm sido descrito. O composto 2,3-didesoxi-hex-2-enopiranosídeo-4-ulose, por exemplo tem reagido com azida [106], aminonoácidos parcialmente protegidos e benzilamina [34] para produzir novas classes de aminoácidos.

Neste trabalho descreve-se um método de síntese de aminoaçúcares, pela adição nucleofílica 1,4 de carbânion a açúcares carbonílicos α,β-insaturados, mas especificamente as enonas ciclopentil 6-*O*-acetil 2,3-didesoxi-á-D-*glicero*-hex-2-enopiranosídeo-4-ulose, ciclopentil e ciclohexil 2,3-didesoxi-á-D-*glicero*-hex-2-enopiranosídeo-4-ulose.

a) Adição de nitrometano a ciclopentil e ciclohexil 2,3-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulose (75d).

Esta metodologia de síntese constitui na adição de nitrometano à enona 75d sob condições básicas. É evidente que adição de Michael às hexenopiranosuloses não pode ser empregada devido à sensibilidade e facilidade de decomposição das enonas em condições alcalinas [27]. No entanto, Gyrnhkiewicz e colaboradores [107] desenvolveram as condições apropriadas para tal reação. Como tentativa para obter-se outros aminoaçúcares de cadeia ramificada, realizou-se uma adição 1,4 de nitrometano às enonas 75d (esquema 39) para fornecer os compostos 110d, com rendimento significativo (53%).

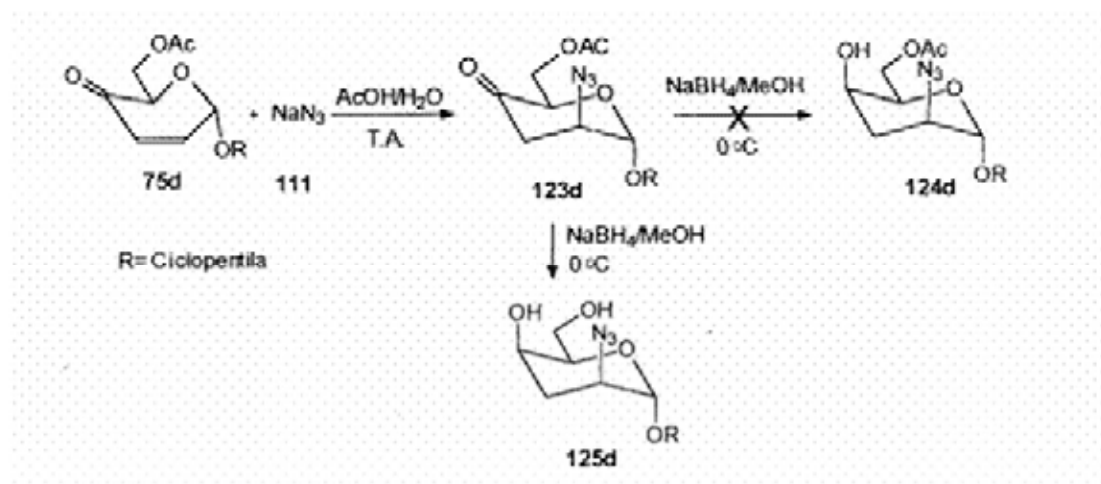


ESQUEMA 39

A adição ocorre com alto grau de estereoseletividade devido ao efeito direcional e estereoelétrico da aglicona. O nucleófilo aproxima-se do substrato na face oposta a aglicona. Para determinar a estrutura do composto 110d, registrou-se o espectro de RMN ^1H em 300MHz e observou-se o desaparecimento total dos prótons olefinicos. O próton anomérico aparece na região de δ 4,98 ppm na forma de um duplete com a constate de acoplamento de 3,9Hz. O multiplete na faixa de δ 4,39-4,60 ppm é devido o CH_2 ligado ao nitrogênio do grupo $-\text{NO}_2$. O sinal em δ 2,84 ppm indica um duplete de duplete de duplete, proveniente dos acoplamentos ($J_{1,2}=3,9\text{Hz}$, $J_{2,3}=6,9$ e $3,3\text{Hz}$) com H-1 e um outro com H-3. Atribuímos a este sinal o próton H-2. O próton H-3 aparece na faixa de δ 2,25-2,79 ppm. Os demais prótons são mostrados na parte experimental. Pretende-se numa etapa posterior transformar o nitroaçúcar em aminoaçúcares através de uma hidrogenação catalítica com Pd/C.

b) Adição de azida de sódio ao ciclopentil 6-*O*-acetil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-ex-2-henopiranosid-4-ulose.

Como tentativa para obter aminoaçúcares e baseando-se no método descrito por Gero e colaboradores [106] realizou-se inicialmente a adição de azida de sódio a enona ciclopentil 6-*O*-acetil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose (esquema 40), obtendo o composto 123d com rendimento de 35%. O composto obtido é um óleo instável que foi reduzido com borohidreto de sódio para fornecer o composto 124, no entanto obtivemos o composto 125 com baixo rendimento. A estrutura dos compostos foi elucidada pelo espectro de RMN ^1H e IV.

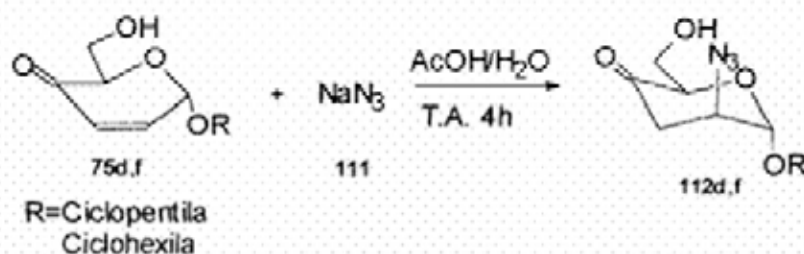


Geralmente o NaBH_4 não reduz os ésteres. Acredita-se que durante a reação houve absorção de água presente no solvente com a formação do hidróxido de sódio, que possivelmente provocou a hidrólise do grupo éster.

c) Adição de azida de sódio aos compostos ciclopentil e ciclohexil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose 75d,f.

Com o objetivo de reduzir o número de etapas na síntese de aminoaçúcares decidiu-se reagir as enonas 75d,f com azida de sódio em ácido acético a temperatura ambiente, segundo método descrito anteriormente, para obtenção dos compostos 112d,f (esquema 41). A

evolução da reação foi acompanhada pelo espectro de RMN ^1H com resultados satisfatórios. Após 4 horas, observamos a formação do derivado de configuração *treo* resultante da adição de íon azida.

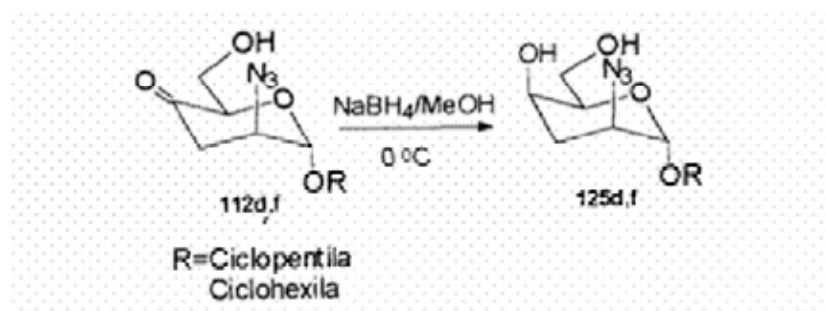


ESQUEMA 41

O espectro de IV do composto 111d apresentou absorção de (N_3) em 2100, (C=O) em 1744 e (-C-O-) em 1048 cm^{-1} , apoiando a estrutura proposta.

No espectro de RMN ^1H em 300MHz observou-se o desaparecimento total dos prótons olefinicos. O próton anomérico aparece em δ 5,07 ppm como um duplete com constante de acoplamento de 3,0Hz. O sinal em δ 3,48 ppm, atribuído a H-2, indica duplete de duplete de duplete parecido com dois tripleto proveniente de um acoplamento com H-1, com H-3eq e outro com H-3ax. O multiplete apresentado na faixa de δ 1,90-2,40 ppm foi designado para H-3. Os demais prótons foram atribuídos sem ambigüidades e são mostrados no espectro de RMN ^1H presente na parte experimental. A mistura reacional é um óleo instável e sofreu decomposição extensiva durante cromatografia em coluna.

Diante desta dificuldade, a mistura reacional sem purificação adicional, foi submetido a redução diretamente com borohidreto de sódio em metanol (esquema 42). Após separação cromatográfica, isolamos o produto 125d,f de configuração D-*lixo* com rendimento de 85 e 78% respectivamente.

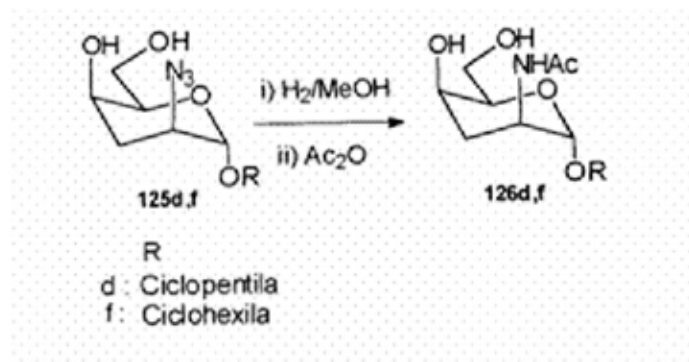


ESQUEMA 42

A análise de IV dos compostos 125d,f apresentou absorção de (OH) em aproximadamente 3403, (N_3) em 2108, e ($-\text{C}-\text{O}-$) em 1027 cm^{-1} .

Os dados do RMN ^1H para o composto 125d são mostrados a seguir. O sinal que aparece na região de δ 4,90 ppm como um singlete foi designamos ao próton anomérico H-1. o multiplete largo em δ 4,28 ppm ($J_{4,3\text{eq}} = 7,1\text{Hz}$, $J_{4,3\text{ax}} = J_{4,5} = 4,8\text{Hz}$) foi designado para o próton H-4. O próton H-2 foi atribuído ao singlete largo em δ 3,62 ppm. Os H-3ax e H-3eq teve deslocamento na faixa de δ 1,98-2,19 ppm, apresentando-se como uma multiplete. Os demais prótons são mostrados na parte experimental.

A etapa seguinte consistiu na hidrogenação catalítica de 125d,f em presença de anidrido acético e paládio (esquema 43) fornecendo os composto 126d,f em bom rendimento, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel.



ESQUEMA 43

O espectro de RMN ^1H em 300 MHz dos derivados *N*-acetilados 126d,f (figura 15), mostrou o próton anomérico na região de δ 4,72 ppm como um duplete com constante de acoplamento de 3,6 Hz. O sinal em δ 5,58 ppm indica um duplete largo com constante de acoplamento igual a 9,3 Hz, este próton é designado ao H-4. Com o valor de acoplamento, fica claro que H-4 está na posição equatorial, pois este alto valor de *J* implica nos acoplamentos entre H-4 e H-3_{eq} H-3_{ax} e H-5 (aproximadamente 3,1 Hz para cada acoplamento). Os prótons do grupo *N*-acetil estão presentes em δ 1,98 ppm, apresentando-se como um singlete. Os demais prótons são dados detalhes no procedimento experimental.

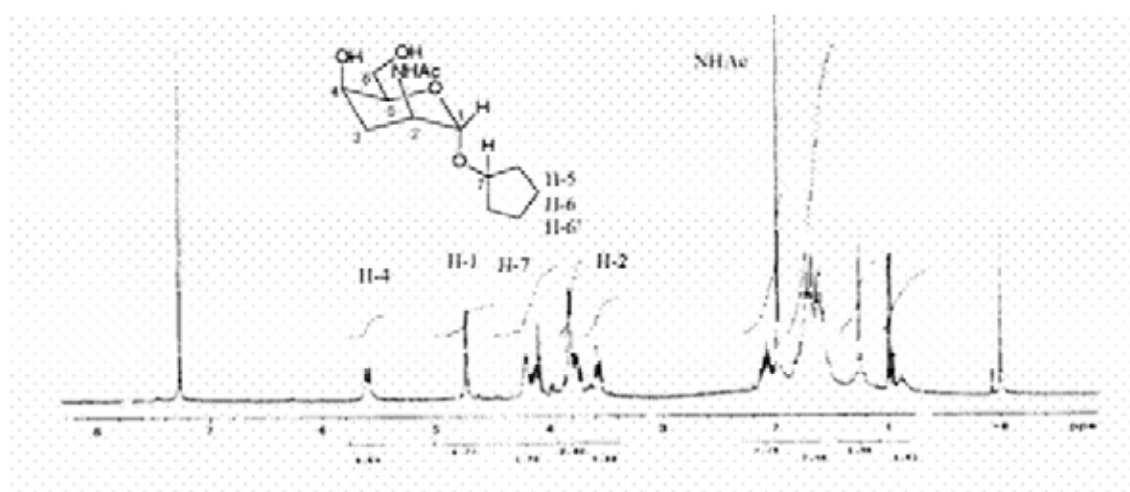
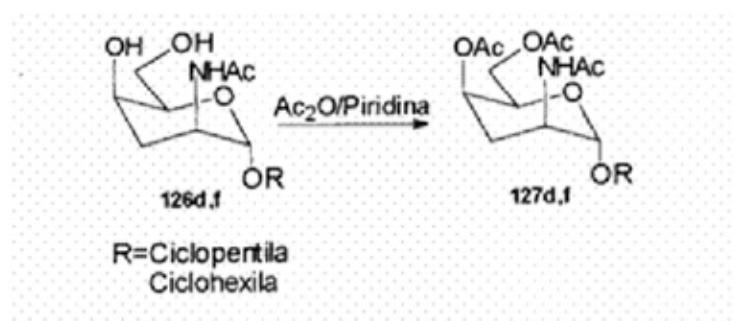


Figura 15: Espectro de RMN ^1H (300MHz) em CDCl_3 do ciclopentil 2-acetamido-2,3-dideoxi- α -D-*lixo*-hexopiranosídeo (126d).

Finalmente acetilamos a hidroxila livre de C-4 e C-6 de 126d,f com anidrido acético e piridina para fornecer os compostos 127d,f (esquema 44)



ESQUEMA 44

A estrutura do ciclopentil 2-acetoamido-4,6-di-*O*-acetil- α -D-*lixo*-hexopiranosídeo 127d foi deduzida pelo espectro de RMN ^1H de 300 MHz (figura 16). O próton anomérico aparece em δ 4,84 ppm como um duplete com constante de acoplamento de 2,1 Hz. Um outro duplete largo apareceu na região de δ 5,50 ppm ($J = 9,0$ Hz) e atribuímos a este sinal o próton H-4. Os prótons H-3ax, H-3eq foram atribuídos ao multipeto em δ 2,30 ppm. O próton H-2 foi atribuído ao duplete de duplete de duplete em δ 3,94 ppm ($J_{1,2} = 2,1$ Hz e $J_{2,3ax} = J_{2,3eq} = 5,1$ Hz). Os grupos acetatos são característicos e aparecem em δ 2,04 e δ 2,07 ppm, como um singleto. O grupo *N*-acetil aparece em δ 1,96 ppm como um singleto. Os demais prótons são mostrados na parte experimental. Com esta informação fica claro que o composto é *lixo*piranosídeo com a aglicona orientada axialmente em C-1.

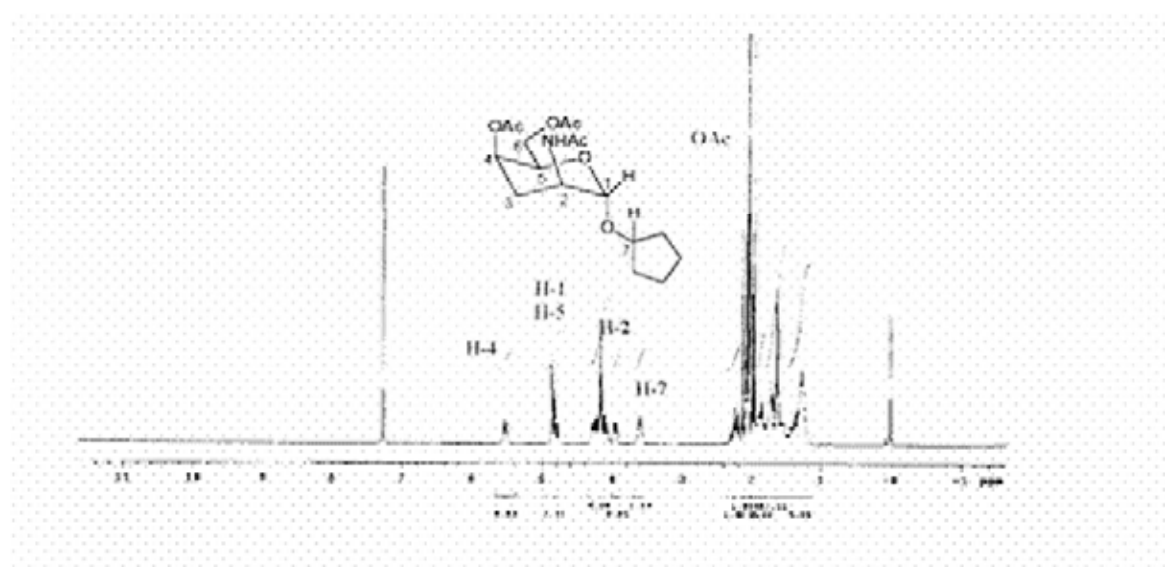
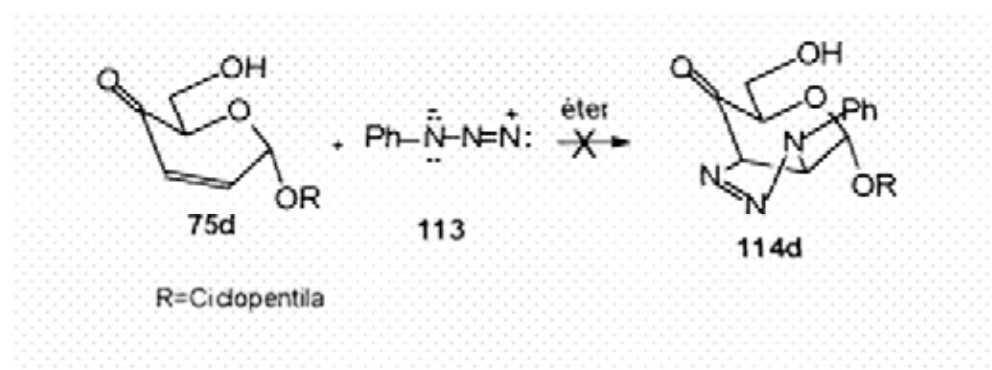


Figura 16: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CDCl_3 do ciclopentil 2-acetamido-4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-*lixo*-hexopiranosídeo (127d)

3.3.9. Reação de cicloadição 1,3-dipolar de fenilazida à ciclopentil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosídeo-4-ulose (75d)

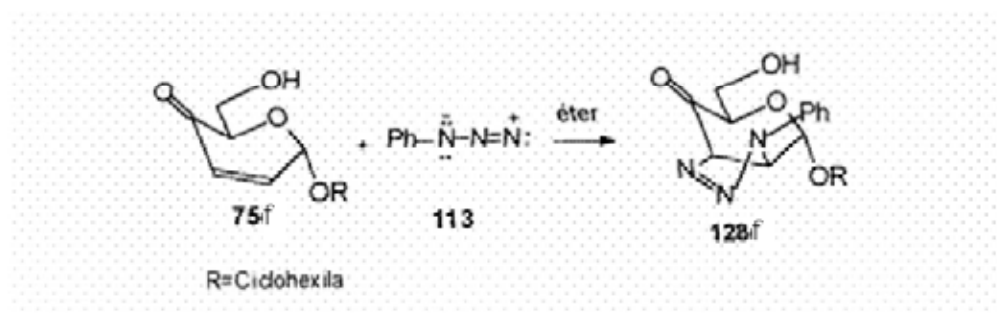
Como mencionado do capítulo I, os cetoaçúcares α,β -insaturados são excelentes materiais de partida para síntese de açúcares de cadeia ramificada [19].

Esta rota sintética consistiu, inicialmente, em adicionar fenilazida a enona ciclopentil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosídeo-4-ulose 75d (esquema 45) para fornecer o composto 114d, no entanto não obtivemos o composto desejado. Acredita-se ter obtido um outro produto cuja estrutura não foi identificada.



ESQUEMA 45

A primeira tentativa para obtenção do composto 114d foi realizada utilizando ácido acético na preparação da fenilazida [105], o qual levou-se a concluir que não obtivemos a fenilazida. Diante deste resultado, tentamos modificar o método de preparação da fenilazida, e em seguida, realizou-se a reação de adição de fenilazida [105] ao composto 75f (esquema 46). Esta reação consistiu em adicionar gota-à-gota uma solução de fenilazida em éter ao composto 75f dissolvido em éter e agitar a temperatura ambiente observando-se após alguns minutos a formação do produto 128f com rendimento de 85%.



ESQUEMA 46

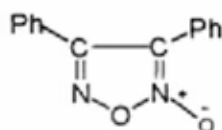
Os dados de RMN ^1H em 300 MHz para o composto 128f, são descrito em seguida.

O próton anomérico teve deslocamento à 5,17 ppm na forma de um duplete com valor de J igual a 3,0 Hz. O sinal em à 4,22 ppm na forma de duplete com $J = 12,3$ Hz foi designado para o próton H-3. Os prótons H-5, H-6 e H-6' foram atribuídos na faixa à 4,05-3,85 ppm. Foi possível localizar o H-6 em à 4,02 ppm na forma de um duplete de duplete ($J_{6,5} = 3,6\text{Hz}$ e $J_{6,6'} = 11,7\text{Hz}$) e o próton H-6' em 3,86 ppm também na forma de um duplete de duplete ($J_{6',5} = 4,2\text{Hz}$ e $J_{6',6} = 11,7\text{Hz}$). O duplete de duplete ($J_{2,3} = 3,0$ Hz e $J_{2,3} = 12,3$ Hz) em à 2,64 ppm foi atribuído a H-2.

3.3.10. Adição de óxido de benzonitrila a ciclopentil 2,3-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulose 75d

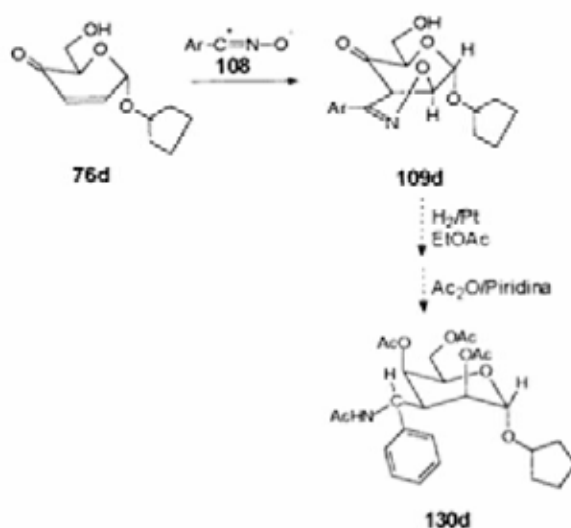
Sinteticamente, uma das reações de mais utilidades dos óxidos de nitrila é a cicloadição [3+2] a olefinas para formar 2-isoxazolininas, intermediários aproveitados em síntese orgânica para preparação de produtos naturais [108a,b]. Existem na literatura várias metodologias para preparação de óxidos de nitrila *in situ* a partir de reagentes comerciais ou facilmente preparados, no nosso caso, usamos a metodologia de oxidação de aldoximas [109]. O fato de utilizarmos esta metodologia é que o anel heterocíclico formado pode ser facilmente convertido em grupo amina.

Para a reação de cicloadição de óxidos de benzonitrila ao cetoaçúcar á,â-insaturado ciclopentil 2,3-didesoxi-â-D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose (75d), inicialmente foi utilizado o método descrito por Padmavathi e colaboradores [110] sem sucesso. Acredita-se que, como os óxidos de nitrila dimerizam com facilidades [111] gerando furoxanos poderá ter ocorrido este tipo de reação e degradação do produto de partida, dando difenilfuroxano 129.



129

Diante deste resultado desfavorável repetiu-se a reação utilizando o método modificado de Lee [109]. Neste método o óxido de benzonitrila foi gerado *in situ* pelo tratamento da aldoxima com cloramina-T e trietilamina em presença da enona 75d (Esquema 47), num sistema bifásico água/diclorometano sob agitação e refluxo por 4h e a temperatura ambiente por 17h para fornecer a isoxazolina 109d com rendimento de 32%. Pretende-se posteriormente converter o composto 109d em aminoaçúcares de cadeia ramificada através de uma reação de hidrogenação catalítica e subsequente acetilação para fornecer o derivado 130d.



ESQUEMA 47

Para determinar a estrutura do composto 109d, registrou-se o espectro de RMN ^1H em 300 Mz. Os sinais dos prótons fenílicos na faixa de 7,36-7,56 ppm, característicos desses hidrogênios aromáticos. O próton anomérico aparece em 5,17 ppm na forma de um duplete com o valor de J igual a 3,0 Hz, proveniente de um acoplamento com H-2. O sinal em 4,63 ppm indica um duplete de duplete parecido com um tripleto, proveniente de um acoplamento com H-1 ($J = 3,0$ Hz) e um outro com H-3 ($J = 7,8$ Hz), atribuímos a este sinal o próton H-2. O próton H-5 pode ser classificado como um tripleto atribuído em 4,22 ppm ($J_{5,6} = 4,2$ Hz). O multiplete apresentado na região de 2,34 ppm é devido ao próton H-3. Os prótons H-6 e H-6' aparecem na faixa de 3,84-4,09 ppm. Os demais prótons para 109d caíram na faixa esperada e encontram-se descritos no procedimento experimental.

3.3.11. Tentativa para preparar Aminoaçúcares a partir de epóxido

Açúcares derivados que possuem anel de três membros contendo oxigênio são descritos como epóxido e são nomeados de anidro açúcares. Epóxidos são frequentemente obtidos como compostos estáveis mais são importantes intermediários sintéticos pelo fato do anel de três membros ser aberto por vários nucleófilos para render uma variedade de açúcares modificados [112].

Epóxidos-açúcares são usualmente preparados por oxidação da dupla ligação C-2 e C-3 com perácidos, que é o método geral utilizado em química orgânica, mas que pode ser utilizado na química dos carboidratos.

A reação de epoxidação de alquil 2,3-didesoxi- α -D-hex-2-enopiranosídeo com peróxido de hidrogênio e benzonitrila para fornecer os quatro compostos abaixo (figura 17), foi examinada por Ferrier e Prasad [113].

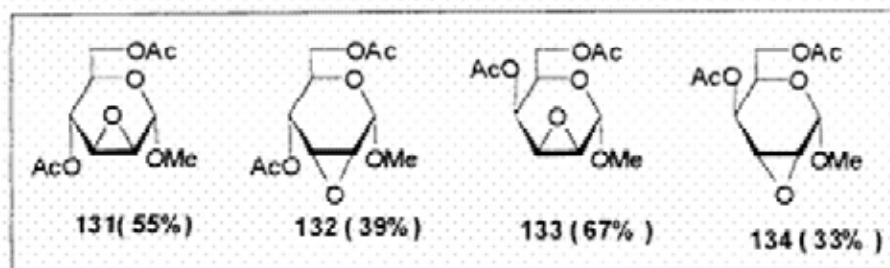
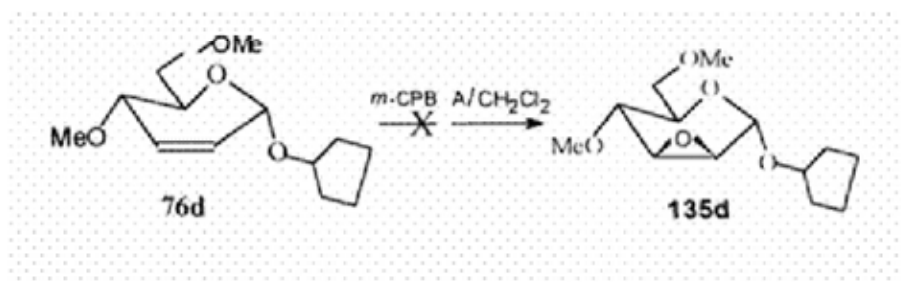


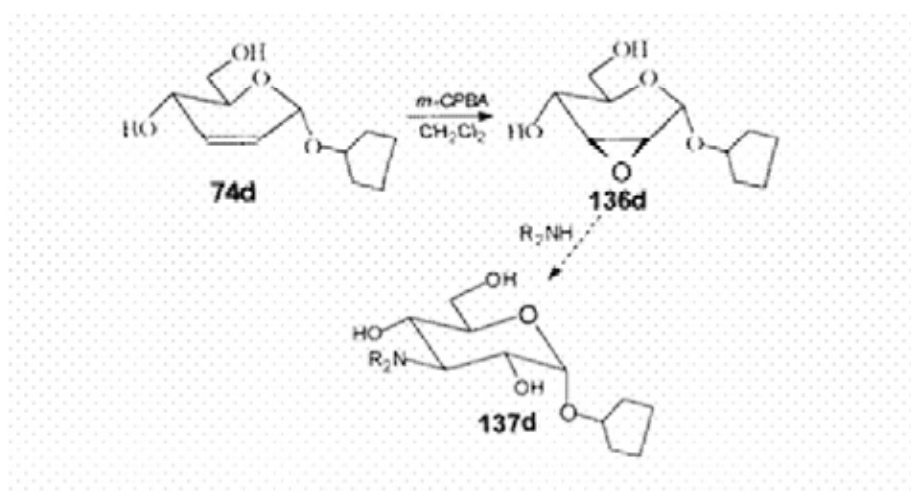
Figura 17: Metil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-anidro-α-D-hexopiranosídeos.

Mediante o exposto e de posse do composto metilado 76d, decidimos realizar a reação de epoxidação com ácido *m*-cloro-peroxibenzóico e não foi observada a formação de 135d (esquema 48). Como última tentativa, o composto 76d foi tratado com metanol, peróxido de hidrogênio e benzonitrila. Ao final de 4 horas não foi observada a formação do composto desejado. Acredita-se que os efeitos estereoeletrônicos são responsáveis pela não ocorrência da reação [1, 58, 102].



ESQUEMA 48

Por conta destes resultados desfavoráveis procurou-se investigar outras alternativas de epoxidação. O tratamento do ciclopentil 2,3-didesoxi-α-D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo 74d com ácido *m*-cloro-peroxibenzóico [95] a 0°C forneceram o produto 135d em 36% de rendimento. Como alternativa para obtenção de aminoaçúcares contendo agrupamento aminico em C-2 ou C-3 pretende-se futuramente realizar a abertura do epóxido 136d utilizando método citado na literatura [97,98]. A aminólise do epóxido 136d com LiClO₄ em acetonitrila [97] fornecerá o aminoaçúcar 137d (esquema 49).



ESQUEMA 49

De acordo com o mecanismo de substituição do nucleófilo, no caso uma amina, a abertura do epóxido dar-se-á preferencialmente na posição C-3, devido a fatores eletrônicos favorecer o ataque nesta posição mais propriamente que em C-2, o que deslocaria o grupamento OH para C-2, ocorrendo inversão de configuração na posição C-3, dando produto com *trans*-configurações como esperado para reação $\text{S}_{\text{N}}2$. Conforme esquema 49, observa-se a formação do ciclopentil 3-didesoxi-3-amino (ou aminosubstituído)- α -D-glicopiranosídeo **137d**.

A estrutura do ciclopentil 2,3-anidro- α -D-alopiranosídeo **136d** foi deduzida pelo espectro de RMN ^1H (figura 18). O deslocamento químico à 5,06 ppm com constante de acoplamento ($J_{1,2} = 3,0\text{Hz}$) foi atribuído ao próton anomérico. O sinal que aparece como um tripleto em à 3,99 ppm com valor de J igual a 9,6 Hz foi atribuído ao próton H-4. Com o valor de acoplamento, fica claro que o próton H-4 é axial, e mostra que a relação entre H-4 e H-5 é *trans* diaxial. O próton H-5 aparece em à 3,67 ppm como um duplete de duplete ($J_{5,4} = 9,0\text{ Hz}$ e $J_{5,6} = 3,9\text{ Hz}$). O duplete de duplete e à 3,54 ppm ($J_{12} = 3,0\text{ Hz}$ e $J_{23} = 3,9\text{ hz}$) é devido ao próton H-2. O próton H-3 aparece como um duplete de duplete em à 3,48 ppm ($J_{3,4} = 2,1\text{ Hz}$ e $J_{3,2} = 3,9\text{ Hz}$). Os outros prótons constam na parte experimental.

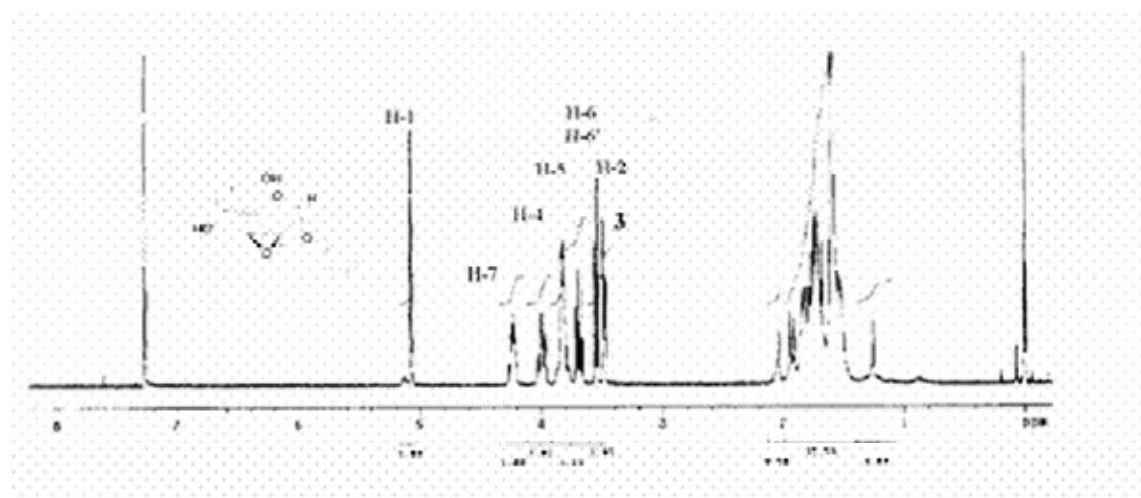
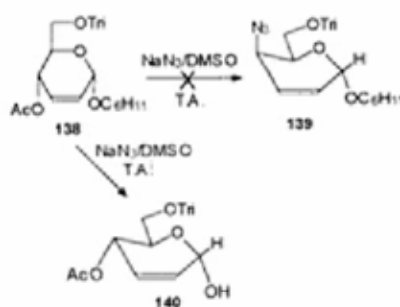


Figura 08: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CDCl_3 do ciclopentil 2,3-anidro- α -D-alopiranosídeo (136d)

3.3.12. Tentativa para preparar aminoaçúcares a partir de ciclohexil 2,3-didesoxi-6-*O*-tritolil-4-*O*-acetil- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (138)

Um outro caminho tentado para obtenção de aminoaçúcares com grupo amino na posição C-4, consistiu em reagir o composto 138 com azida de sódio em DMSO a temperatura ambiente para deslocar somente o grupo acetoxi em C-4 para produzir o composto 139 (esquema 50), no entanto após purificação cromatográfica isolamos 70% do composto de partida e 18% de 140.



ESQUEMA 50

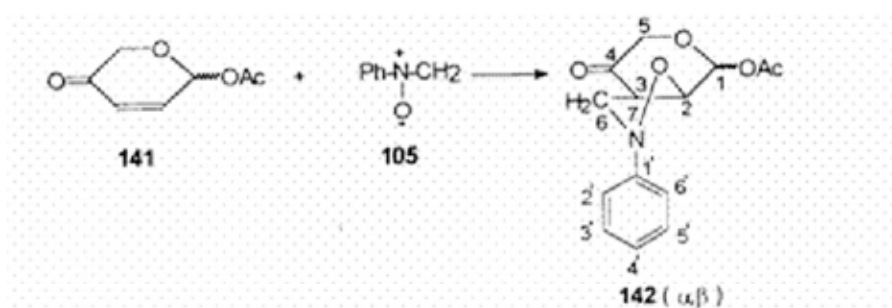
A estrutura do composto 140 foi determinada através de espectro de IV e RMN ^1H .

A análise do espectro de infravermelho apresentou absorções de (C=C), (C=O) e (OH) em torno de 1652 (fraco), 1739 (forte) e 3428 (redondo) cm^{-1} .

O espectro de RMN ^1H a 300 MHz apresentou os sinais dos prótons aromáticos em δ 7,22-7,46 ppm (15H). O sinal em δ 5,99 ppm na forma de um singleto foi atribuído para H-2 e o singleto largo em δ 5,89 ppm foi designado para H-3. O próton anomérico teve deslocamento de δ 5,49 ppm na forma de um singleto largo. O próton H-4 aparece em δ 5,34 ppm como um duplete ($J_{4,5} = 9,3\text{Hz}$). Os demais prótons constam na parte experimental deste trabalho.

3.3.13. Reação de cicloadição de nitrona ao açúcar 1-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α,α -D-pent-2-enopiranos-4-ulose (141)

Finalizando este capítulo, resolvemos realizar uma reação de cicloadição de *N*-óxido metilenoanilina (esquema 51) ao composto 1-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α,α -D-pent-2-enopiranos-4-ulose 141, para obtenção 1-*O*-acetil - α,α -D-lyxo-pentanopiranosideo-4-ulo-(2,3;4',5')-isoxazolidina 142. A metodologia de síntese para esta reação foi idêntica a utilizada para o composto 106, descrito na página 44. Após purificação em coluna conseguimos isolar apenas o composto 1-*O*-acetil - α -D-lyxo-pentanopiranosideo-4-ulo-(2,3;4',5')-isoxazolidina 142 puro com rendimento de 56%.



ESQUEMA 51

O espectro de ressonância magnética nuclear protônica de 300MHz para o composto 142 (á ou â), figura 19 mostrou um dubleto em δ 6,19 ppm com valor de J de 2,7 Hz, este sinal pode ser considerado para o próton anomérico.

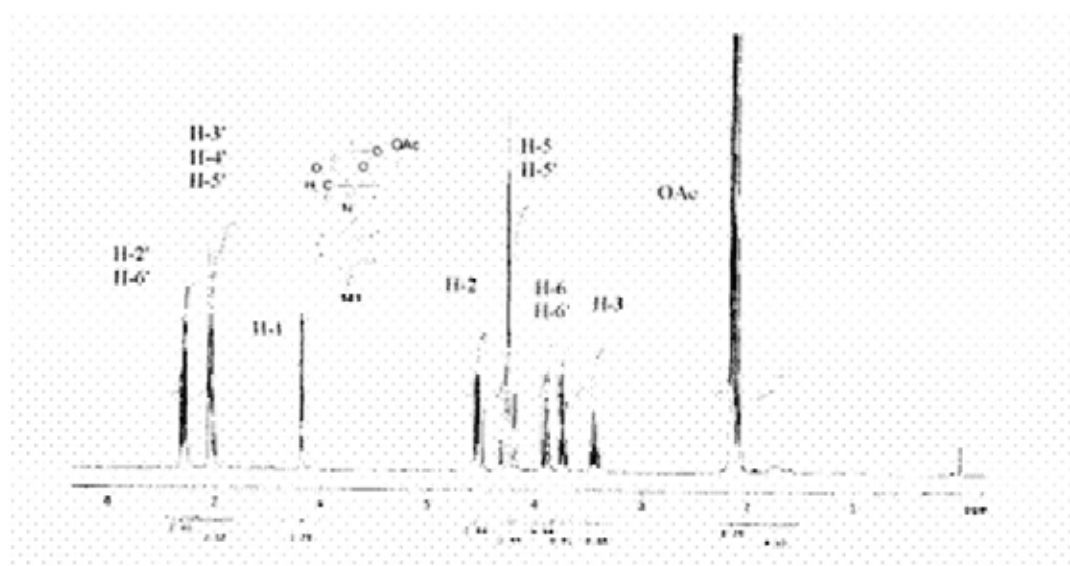
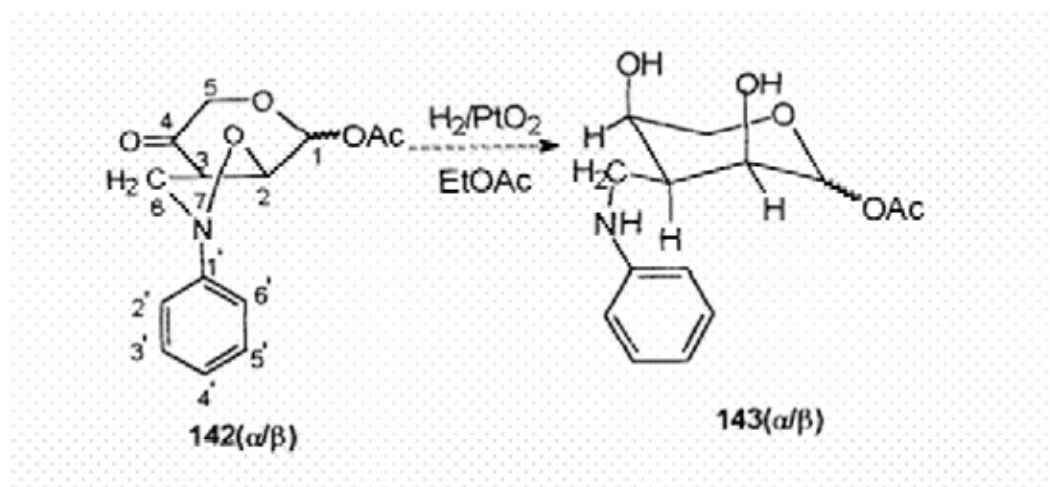


Figura 19: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CDCl_3 do composto 1-*O*-acetil - α/β -*D*-lyxo-pentanopiranosideo-4-ulô-(2,3:4',5')-isoxazolidina (142)

Os sinais em δ 4,54 ppm na forma de um dupleto de dupleto ($J = 2,7$ Hz e $J = 8,7$ Hz) foi designado para H-2. Os prótons H-5 e H-5' foram atribuídos ao dupleto de dupleto em δ 4,25 ppm ($J = 2,7$ Hz e $J_{5,5'} = 17,1$ Hz). Um sinal aparece em δ 3,43 ppm como um quarteto que apresentou o valor de J igual a 8,4 Hz e designamos este sinal ao próton H-3. Os prótons H-6 e H-6' do anel isoxazolidina aparecem na região de δ 3,84-3,74 ppm como dois dupleto de dupleto um em δ 3,84 ppm ($J = 8,4$ Hz e $J = 10,8$ Hz) e outro em δ 3,74 ppm ($J = 7,0$ Hz e $J = 10,8$ Hz). A configuração anomérica do H-1 não determinada. Todos os demais deslocamentos dos prótons encontram-se na parte experimental.

Posteriormente tentaremos a abertura do anel isoxazolidina 142, através de uma reação de hidrogenação, tendo como solvente o acetato de etila e como catalisador PtO_2 (esquema 52), que fornecerá o composto 143.



ESQUEMA 52

3.4. CONCLUSÃO

Em conclusão, foram sintetizados três novos aminoaçúcares de cadeia ramificada com bons rendimentos pela reação de cicloadição 1,3-dipolar de *N*-óxido de metilenoanilina às enonas 75b,d,f. A adição de diazometano às enonas 75d,f resultou após hidrogenação e acetilação nos compostos 116d,fe 117d,f. Os aminoaçúcares 127d,f também foram obtido pela reação das enonas 75d,f com a azida de sódio. Tentou-se preparar, sem sucesso, o epóxido ciclopentil 4,6-di-*O*-metil-2,3-anidro- α -D-alopiranosideo (135d), para posteriormente transformá-lo em aminoaçúcar. O epóxido ciclopentil 2,3-anidro- α -D-alopiranosideo (136) foi obtido com 36% de rendimento, para o qual propomos uma maneira de abertura do anel e transformá-lo no ciclopentil 4,6-di-*O*-metil-3-desoxi-3-amino- α -D-glicopiranosídeo (137d).

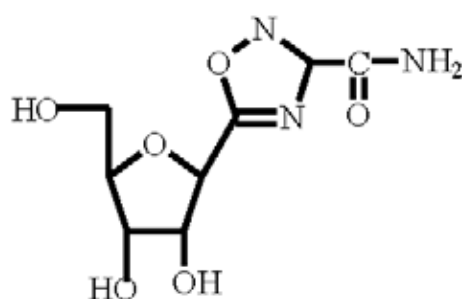
CAPÍTULO 4

SÍNTESE DE COMPOSTOS GLICOHETEROCÍCLICOS

COMPOSTOS GLICOHETEROCÍCLICOS

4.1. INTRODUÇÃO

A literatura cita três trabalhos [55-57] nos quais um anel de 1,2,4-oxadiazol está ligado ao carboidrato. No primeiro caso, a posição 5 do 1,2,4-oxadiazol é ligada ao C-1 da ribofuranose. Este composto 144 foi sintetizado por Hennen e Robins [55] em 1985.

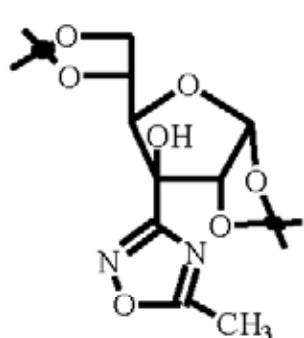


144

5-(α-D-Ribofuranosil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

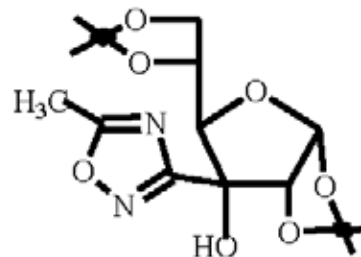
A substância 144 demonstrou interessante atividade biológica como a inibição da leucemia L 1210 e P 388 em cultura celular, como também atividade antiviral dando um “Virus Rating (V.R.)” de 0,33 e 0,51 contra a Vaccinia e HSV-2, respectivamente, com muito pouca toxicidade celular.

Um ano depois, tronchet e colaboradores [56] descreveram a preparação de 1,2;5,6-di-*O*-isopropilideno-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)- α -D-*glico*- e α -D-*alo*-furanose 145 e 146.



145

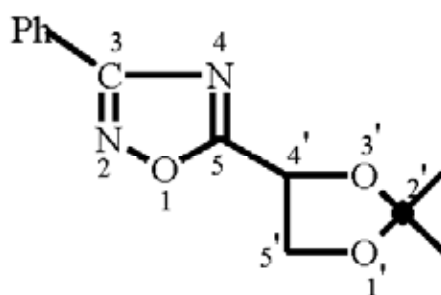
1,2;5,6-di-*O*-isopropilideno-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)- α -D-glicofuranose



146

1,2;5,6-di-*O*-isopropilideno-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)- α -D-alo-furanose

Em 1990, um outro trabalho foi relatado [57], onde a ligação se dá entre o carbono 5 do anel heterocíclico e o carbono 4' do 1',3'-dioxolano (veja o composto 147), sendo o centro quiral em C-4'. A porção de 1',3'-dioxolano de 147 pode ser considerada como carboidrato mais simples.



147

[4'R]-5-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol

Os exemplos citados acima têm uma unidade de carboidrato ligada na posição 5 ou na posição 3 no 1,2,4-oxadiazol. O composto 144 pode ser considerado como um C-glicosídeo, mas os outros não. Em conclusão, não existe nenhum exemplo de glicosídeo obtido tendo

1,2,4-oxadiazol como aglicona. Além do composto 144, as atividades biológicas dos outros não foram descritas. Os 1,2,4-oxadiazóis são compostos importantes e muitos deles possuem diversas atividades farmacológicas [114]. Por exemplo, alguns derivados são analgésicos e antiinflamatórios [115,116], antelmínticos [117], antivirais [118,119], pesticidas e insecticidas [120,121]. Alguns deles mostraram forte atividade no bloqueio dos receptores α -adrenérgicos [122].

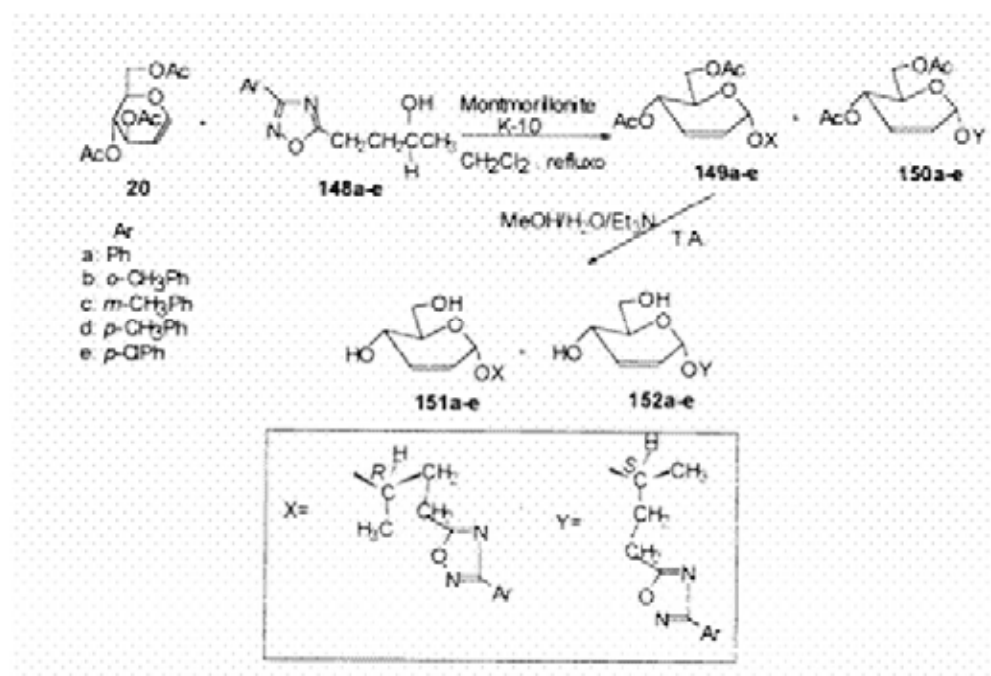
Por esta razão, seria interessante e importante sintetizar, estabelecer e estereoquímica e examinar as atividades biológicas dos 1,2,4-oxadiazóis contendo uma porção de carboidrato na sua cadeia lateral.

Em 1995, foi discutido [58] a *O*-glicosidação do tri-*O*-acetil-D-glicial 20 com os álcoois 3-*aryl*-5-(2-hidroxi-4-butil)-1,2,4-oxadiazóis (Ar =fenil, *p*-toluil, *m*-toluil, *o*-toluil, *p*-clorofenil) 148-e, a qual forneceu uma mistura de dois produtos. Tentativas foram realizadas para separar os dois compostos por cromatografia em coluna, porém sem sucesso. Sabe-se que a adição de um álcool (tanto primário quanto secundário) ao tri-*O*-acetil-D-glicial 20 fornece um α -anômero como produto principal em aproximadamente 90% [59]. Portanto, estes dois produtos podem ser explicados devido a mistura de diastereoisômeros. Na tentativa de separar os produtos numa etapa posterior, a mistura foi hidrolizada por método conhecido [29], fornecendo os compostos (*R* e *S*)-1-metil-3-[3-(*aryl*)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-enopiranosídeos 149a-e e 150a-e. A separação desta mistura por cromatografia em coluna, utilizando diferentes sistemas de solventes, não trouxe resultados satisfatórios e a separação da mistura foi abandonada.

4.2. ESTRATÉGIA SINTÉTICA

O trabalho descrito acima foi retomado dois anos atrás e os seguintes parágrafos vão mostrar as técnicas e esforços que levaram a separação e identificação dos cinco pares de diastereoisômeros 149a-e e 150a-e.

Para a síntese de glicosídeos 2,3-insaturados tendo como aglicona a função 1,2,4-oxadiazol, os produtos de partida foram o tri-*O*-acetil-D-gliceral e os álcoois secundários derivados do 1,2,4-oxadiazol, 148a-e, preparadas pela redução com NaBH₄ conforme método desenvolvido no nosso laboratório [123]. A reação de *O*-glicosidação do tri-*O*-acetil-D-gliceral 20 com os álcoois 148a-e, racêmicos, foi realizada usando a método Toshima e colaboradores [61] (esquema 53). Nesta etapa de síntese, encontrou-se os mesmos problemas descritos por Brito em 1995 [58]. No entanto a única diferença no presente método é que a utilização de montmorillonite k-10 como catalisador (antes usou o catalisador BF₃.Et₂O) tornou a reação mais eficiente e forneceu melhores rendimentos (~75%).



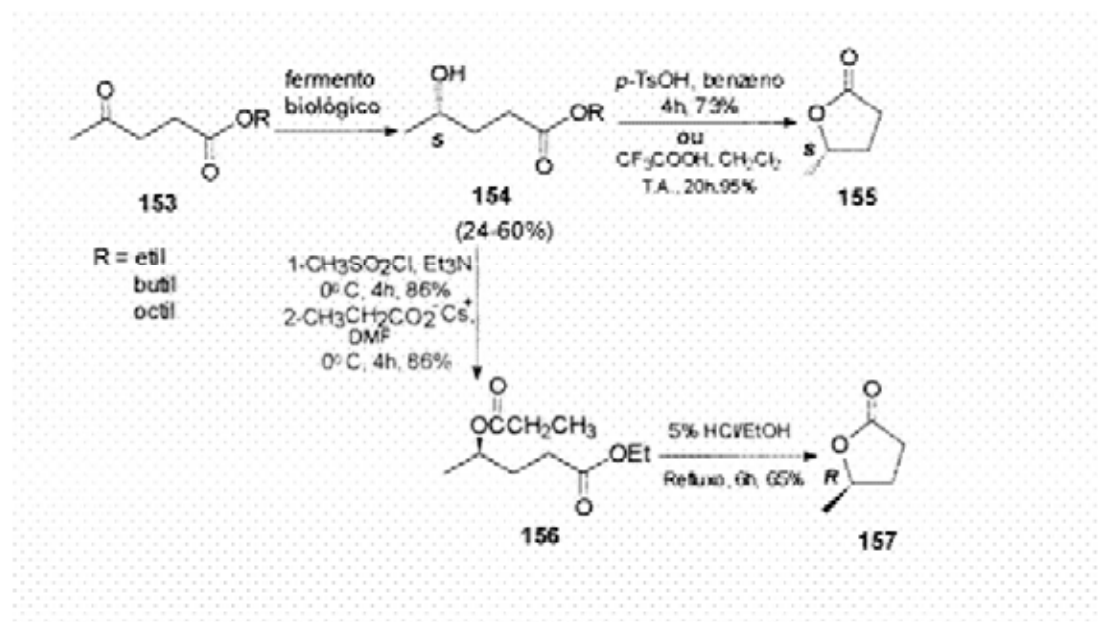
ESQUEMA 53

Uma estratégia alternativa para obtenção dos álcoois 148a-e com alta pureza enantiomérica pode ser a utilização de fermento biológico. Esta estratégia é baseada no trabalho relatado por Jacobs e colaboradores [124] e Utaka e colaboradores [125].

Os métodos citados acima são convenientes para preparação de uma variedade de álcoois secundários quirais. Uma variedade de substratos carbonílicos, como, cetonas

alifáticas, α -ceto-ésteres, α -cetoácidos, têm sido reduzidos com sucesso para carbóis de alta pureza enantiomérica usando fermento biológico [124].

Segundo Jacobs e colaboradores [124] a redução de alquil levulinato com fermento biológico ocorre em rendimento moderado dando o álcool com > 98% ee (esquema 54), o qual foi transformado na lactona 155 e no seu enantiômero. A lactona 155 foi comparada com a lactona conhecida tendo configuração (*S*) que deu a mesma rotação ótica confirmando a configuração (*S*) do álcool 154. Similarmente, a configuração do éster 156 foi determinada como (*R*).



ESQUEMA 54

Assim sendo, pretende-se utilizar a metodologia proposta por Jacobs e colaboradores [124] para obtenção dos compostos 148a-e e após purificação de cada enantiômero, verificar a configuração absoluta do produto usando o método de Mosher [126]. Caso haja dificuldade para atribuição da configuração absoluta de 148a-e por este método, tentaremos submeter pelo menos um dos compostos, a análise de difração de raios-X, para comprovar a sua configuração.

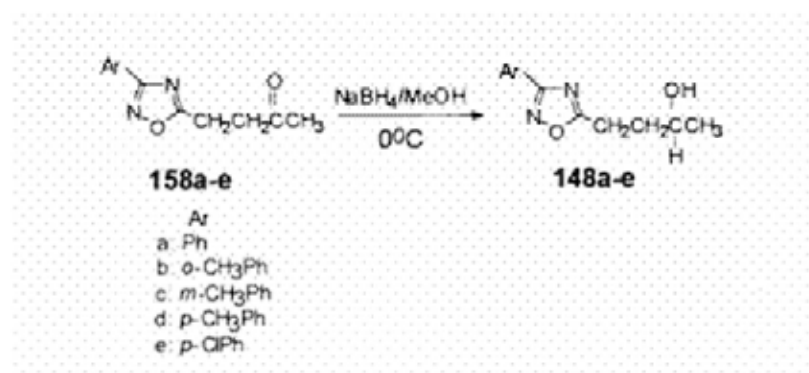
Uma vez obtido os álcoois e reagidos estes com o tri-*O*-acetil-D-glicil 20, a etapa seguinte consiste na reação de hidrólise [29] da mistura de diastereoisômeros para obtenção dos compostos 151a-e e 152a-e (esquema 53). Em seguida, tentou-se separar estes produtos através de cromatografia em coluna visando a obtenção dos produtos puros.

Os novos glicosídeos 151a-e e 152a-e poderão ser submetidos a outras reações de adição a dupla ligação para um estudo estereoeletrônico mais detalhado e determinação da configuração absoluta dos novos produtos.

4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.3.1. Síntese dos Glicosídeos 2,3-insaturados tendo como aglicona os álcoois derivados dos 1,2,4-oxadiazol

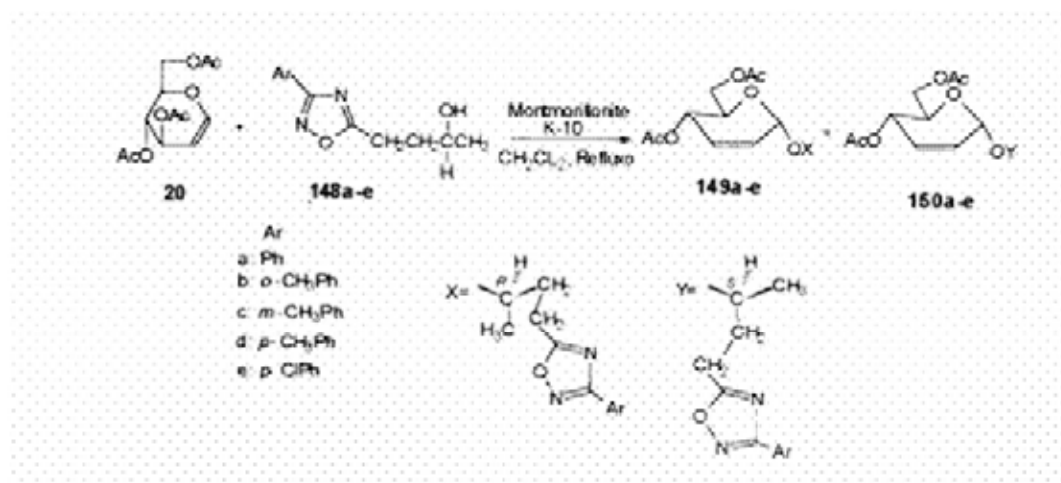
Inicialmente realizou-se a preparação dos álcoois 148a-e a partir da redução de 4-[3-(*Ar*)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanonas 158a-e [115]. Esta redução foi realizada com boroidreto de sódio fornecendo os álcoois 148a-e na forma de uma mistura racêmica (esquema 55).



ESQUEMA 55

A reação dos álcoois 148a-e com o tri-*O*-acetil-D-glicil 20 levou aos compostos 149a-e e 150a-e em bons rendimentos (tabela VII). A cromatografia em camada delgada mostrou duas manchas bem próximas. Várias tentativas para separar estes diastereoisômeros através de

cromatografia em coluna falharam. No esquema 56 é mostrada a sequência sintética empregada para obtenção de 149a-e e 150a-e.



ESQUEMA 56

Tabela VII: Glicosidação de 20 com os álcoois 148a-e usando montmorillonite K-10.

Compostos	Álcoois	Rendimento
149a e 150a	148a	68%
149b e 150b	148b	52%
149c e 150c	148c	83%
149d e 150d	148d	75%
149e e 150e	148e	65%

4.3.2. Elucidação da estrutura de 149a-e e 150a-e

Os produtos sintetizados foram identificados através de IV e RMN ¹H. O espectro de RMN ¹H a 300MHz para a mistura de dois produtos 148a e 150a (figura 20) mostrou dois sinais, um simpleto em δ 5,13 e um outro simpleto em δ 5,16 ppm, devido ao H-1. Estes sinais podem ser considerados como sendo do próton á-anomérico dos dois enantiômeros. Para os

demais compostos 149b-e e 150b-e os prótons anoméricos apresentam os deslocamentos na faixa esperada.

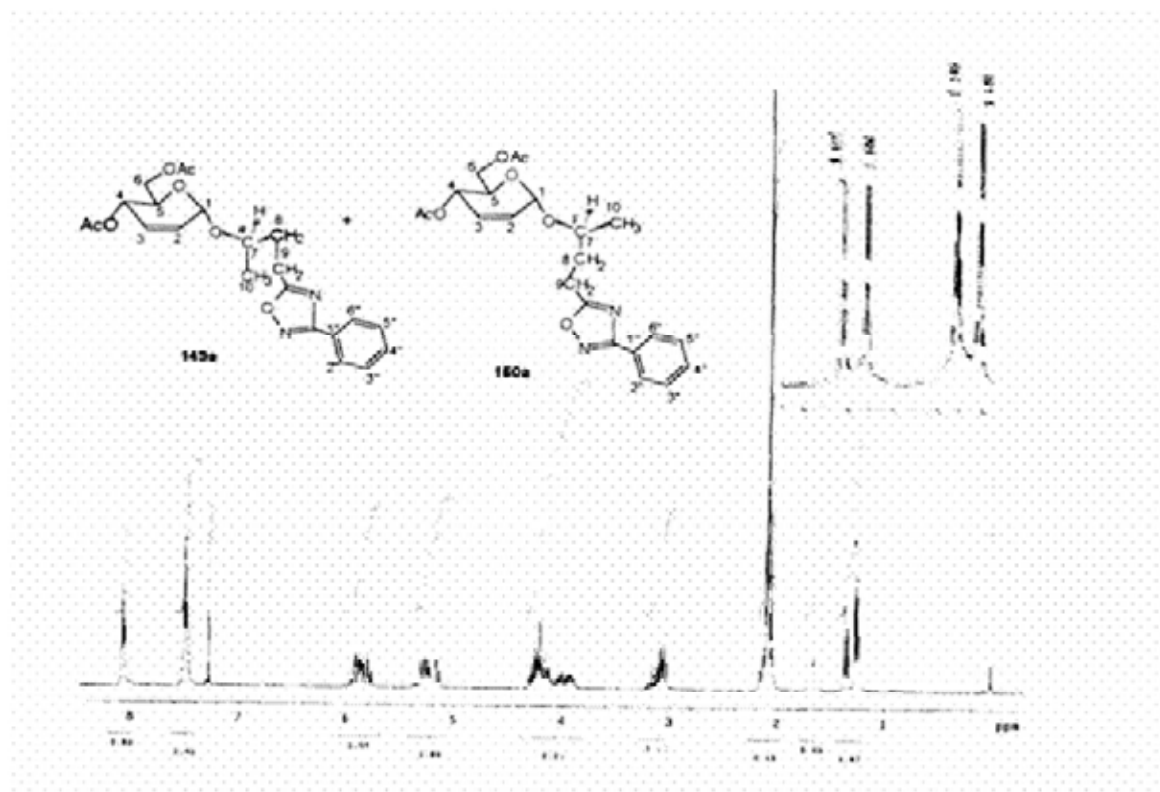


Figura 20: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz em CDCl_3 da mistura dos compostos 149a e 150a

Os outros prótons do anel piranosídico e da aglicona de 149b-e e 150b-e são mostrados na tabela VII de acordo com a numeração dos compostos 148 e 150 abaixo.

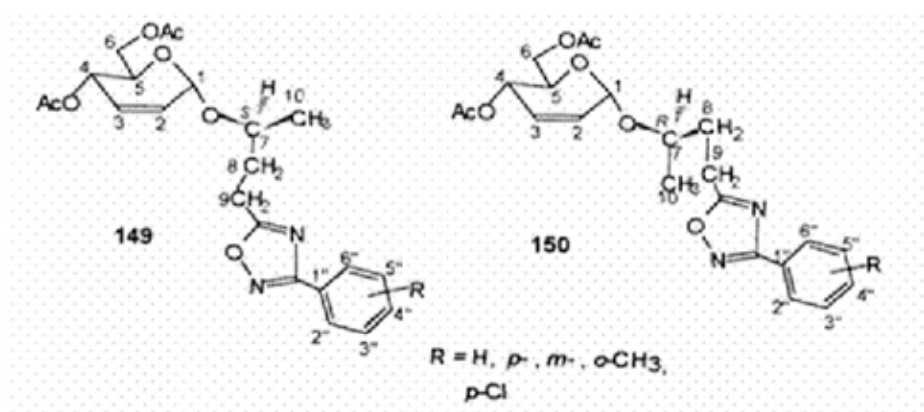


Tabela VIII. Dados de RMN ^1H em 300MHz para o anel piranosídico e aglicona dos compostos 149a-e e 150a-e^a.

COMPOSTOS	Anel piranosídico					Aglicona					Ar											
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6 + 6'	OAc	H-10	H-7	H-8 e H-8'		H-9 e H-9'	Ar-CH ₃									
149a e 150a	5,22 (sl)	5,90(ddd)	5,90(ddd)	5,24(ddd)	3,86(m)	4,10(m)	2,09(s)	1,24-1,36 (2d)	3,86-4,04 (m, 1H)	2,04-2,15 (m, 2H)	3,00-3,20 (m, 2H)	-	8,04-8,08(m, 2H, H-2'' e H-6'')	7,46-7,50(m, 3H, H-3'', H-4'', e H-5)	7,94-7,97(m, 1H, H-6'')	7,29-7,37(m, 3H, H-3'', H-4'', e H-5)	7,85-7,88(m, 2H, H-2'' e H-6'')	7,33-7,39(m, 2H, H-4'' e H-5'')	7,93-7,96(m, 2H, H-2'' e H-6'')	7,26-7,29(m, 2H, H-3'' e H-5'')	7,98-8,00(m, 2H, H-2'' e H-6'')	7,42-7,46(m, 2H, H-3'' e H-5'')
149b e 150b	5,12 (s)	5,86(ddd)	5,86(ddd)	5,28(ddd)	3,89(m)	4,19(m)	2,08(s)	1,20-1,40 (2d)	3,89-4,17 (m, 1H)	2,04-2,09 (m, 2H)	3,01-3,18 (m, 2H)	2,61 (s, 3H)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
149c e 150c	5,12 (s)	5,91(d)	5,91(d)	5,23(d)	3,86(m)	4,15(m)	2,08(s)	0,90-1,00 (2d)	3,88-4,13 (m, 1H)	2,05-2,10 (m, 2H)	3,01-3,16 (m, 2H)	2,42 (s, 3H)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
149d e 150d	5,16 (s)	5,87(ddd)	5,87(d)	5,28(d)	4,00(m)	4,10(m)	2,08(s)	1,23-1,35 (2d)	3,92-4,03 (m, 1H)	2,04-2,18 (m, 2H)	3,00-3,20 (m, 2H)	2,41 (s, 3H)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
149e e 150e	5,12 (sl)	5,90(ddd)	5,90(ddd)	5,24(ddd)	3,90(m)	4,19(m)	2,09(s)	1,23-1,35 (2d)	3,85-4,28 (m, 1H)	2,04-2,09 (m, 2H)	2,97-3,20 (m, 2H)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

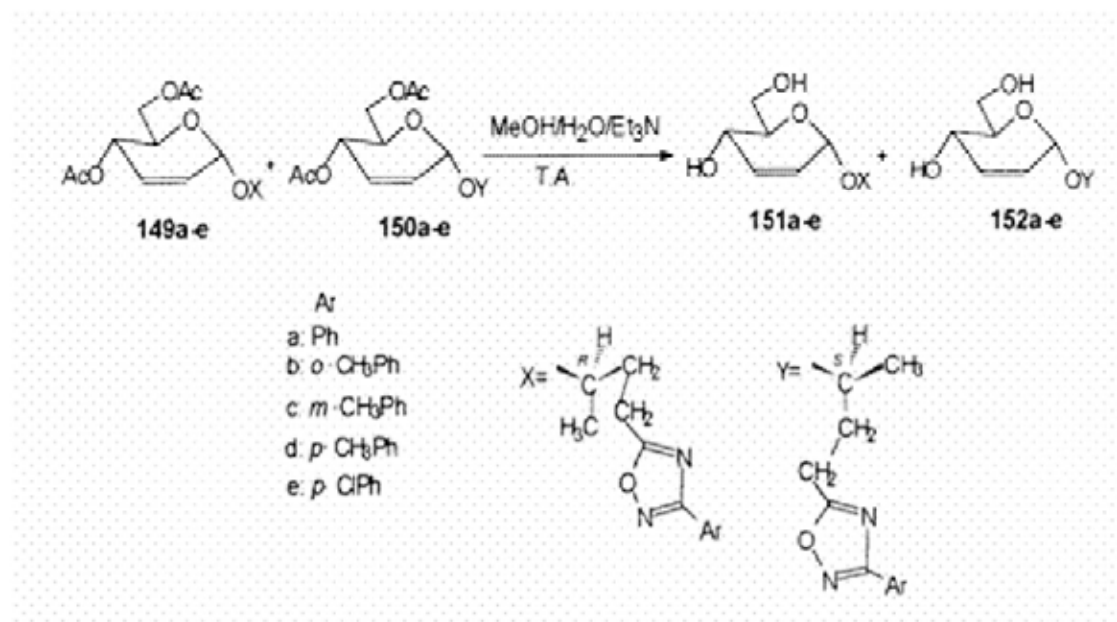
^a em CDCl₃

sl= simpleto largo d= duplete m= multiplete s= simpleto

De acordo com o espectro e dados da tabela VII, observa-se que na região de 1,21-1,40 ppm, o grupo metila da aglicona aparece na forma de dois dupletos, um em 1,22 ppm e outro em 1,38 ppm, na proporção de 4 : 6. Esta informação sugere que os compostos 149a-e e 150a-e são diastereoisômeros. Os deslocamentos dos prótons do grupo metileno (H-9 e H-9') ligados ao anel do 1,2,4-oxadiazol mostra um multipletto na região a 2,99-3,21 ppm. O sinal em a 3,86-4,06 ppm é referente H-7 ligado ao carbono quiral da aglicona. Os sinais das metilas ligadas ao anel aromático dos compostos 149b-d e 150b-d caíram na faixa de a 2,41-2,61 ppm, na forma de um simpleto. Os prótons aromáticos presentes em 149a e 150a foram atribuídos na faixa de a 7,46-7,50 e a 8,02-8,08 ppm respectivamente. Para os demais compostos, os prótons aromáticos foram atribuídos em faixa semelhante (Tabela VIII).

4.3.3. Desacetilação dos compostos 149a-e e 150a

Como não foi possível separar os compostos, a mistura de 149a-e e 150a-e foi hidrolizada utilizando o método relatado [29], o qual forneceu uma mistura de diastereoisômeros 150a-e e 151a-e (esquema 57), tendo os valores de R_f muito próximos. Uma tentativa cuidadosa separou os diastereoisômeros usando um coluna contendo sílica gel como absorvente. A proporção do diastereoisômero com R_f maior em relação ao menor foi de aproximadamente 4 : 6.



ESQUEMA 57

4.3.4. Determinação da Estrutura dos Compostos 151a-e e 152a-e

A elucidação da configuração absoluta no átomo de carbono quiral de função aglicona e a análise conformacional do anel piranosídico de 151a-e e 152a-e foram determinados através de técnicas espectroscópicas e o composto 151d foi selecionado para realizar cristalografia de raios-X.

A estrutura precisa dos compostos 151a-e e 152a-e foi determinada com base no espectro de RMN ^1H a 300 MHz. O espectro do composto 151d, figura 21, mostra um dupletos na faixa a 1,32 ppm referente ao CH_3 , com constante de acoplamento $J = 6,0$ Hz. Os prótons olefinicos caíram entre a 5,92-5,72 ppm como esperado. O duplete na faixa de a 5,92 ppm com constante de acoplamento $J = 10,2$ Hz é atribuído para o próton H-2. O próton H-3 apresenta-se como um duplete de duplete de duplete na faixa de a 5,72 ppm ($J = 2,1$ Hz, 2,7 Hz e 10,2 Hz). O H-1 é atribuído ao sinal em a 5,07 ppm que apresenta-se como um singlete. O duplete de duplete um pouco largo parecido com um duplete aparece em a 4,10 ppm ($J = 9,3$ Hz) e é designado ao H-4. Com o valor da constante de acoplamento fica claro que o H-4 é quase-axial, e mostra que o arranjo entre o H-4 e H-5 é trans diaxial. Os demais prótons dos compostos 151d e 152d estão na tabela IX.

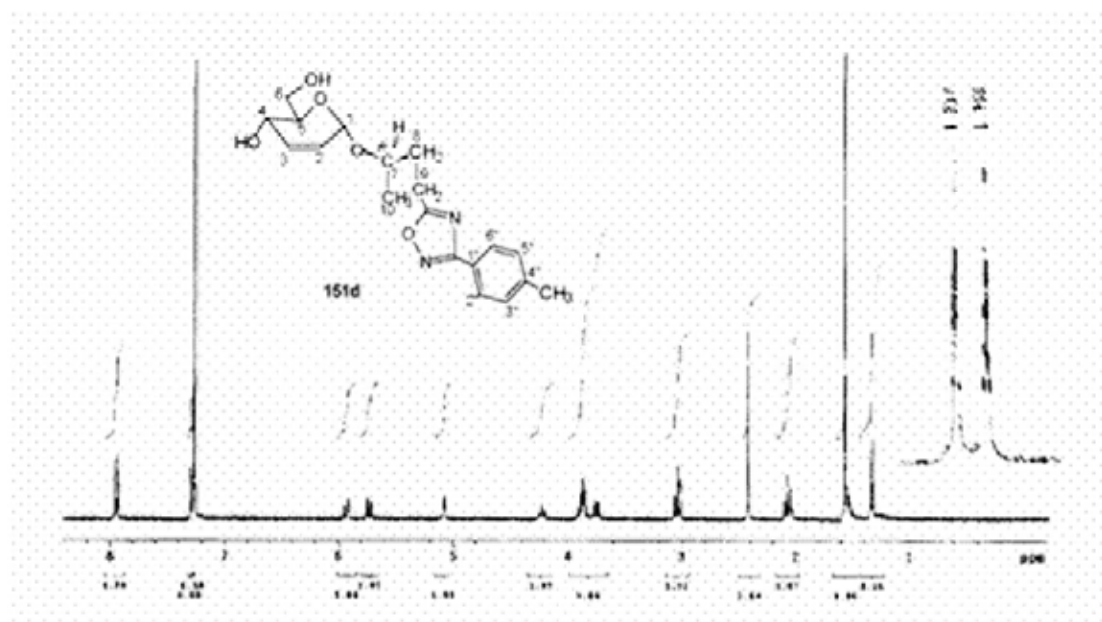
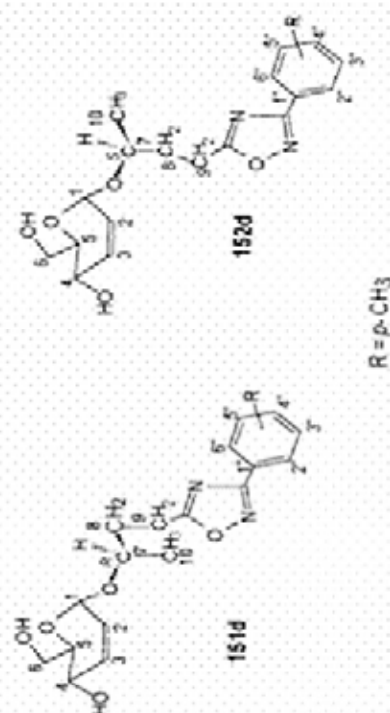


Figura 21: Espectro de RMN ^1H (300 Mhz) em CDCl_3 do composto 150d

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



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

^a Determinado em CDCl_3